

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA MATEMÁTICA E DA NATUREZA  
INSTITUTO DE QUÍMICA

**VITOR SIMÕES CARDOSO DE ANDRADE**

ESTUDO DAS REAÇÕES DE ALCOÓIS, DIÓIS E EPÓXIDOS  
UTILIZANDO O SISTEMA ÁCIDO TRI-HALOISOCIANÚRICO/  
TRIFENILFOSFINA COMO REAGENTE DE APPEL

RIO DE JANEIRO

2015

**VITOR SIMÕES CARDOSO DE ANDRADE**

**ESTUDO DAS REAÇÕES DE ALCOÓIS, DIÓIS E EPÓXIDOS UTILIZANDO O  
SISTEMA ÁCIDO TRI-HALOISOCIANÚRICO/ TRIFENILFOSFINA COMO REAGENTE  
DE APPEL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências (Química).

Orientador: Prof. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

Rio de Janeiro

2015

## CIP - Catalogação na Publicação

A553e Andrade, Vitor Simões Cardoso de  
Estudo das reações de alcoóis, dióis e epóxidos  
utilizando o sistema ácido tri-haloisocianúrico/  
trifenilfosfina como reagente de Appel / Vitor  
Simões Cardoso de Andrade. -- Rio de Janeiro,  
2015.  
225 f.

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de  
Mattos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal  
do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa  
de Pós-Graduação em Química, 2015.

1. Reação de Appel. 2. Halogenação. 3. Ácidos  
tri-haloisocianúricos. 4. Ácido  
tricloroisocianúrico. 5. Ácido  
tribromoisocianúrico. I. Mattos, Marcio Contrucci  
Saraiva de , orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

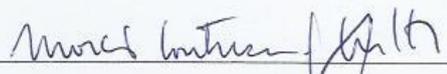
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

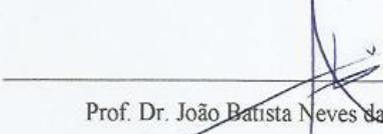
VITOR SIMÕES CARDOSO DE ANDRADE

ESTUDO DAS REAÇÕES DE ALCOÓIS, DIÓIS E EPÓXIDOS UTILIZANDO O  
SISTEMA ÁCIDO TRI-HALOISOCIANÚRICO/ TRIFENILFOSFINA COMO REAGENTE  
DE APPEL

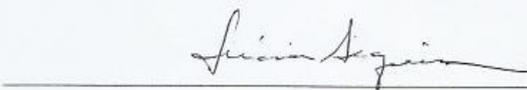
Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química, Instituto de Química,  
Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos  
necessários à obtenção do título de  
Mestre em Ciências (Química).

Aprovada em 15 de dezembro de 2015

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiwa de Mattos (Orientador) – IQ/ UFRJ

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. João Batista Neves da Costa - ICE/ UFRRJ

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jose Daniel Figueroa-Villar – IME

  
\_\_\_\_\_  
Profª. Dra. Lucia Cruz de Sequeira Aguiar – IQ/ UFRJ

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, razão de toda existência;

Aos meus pais, pelo apoio ao longo de toda a minha vida;

A toda minha família, em especial aos meus avós;

Ao meu orientador, Prof. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos, pela confiança, amizade e todos os ensinamentos;

A todos os amigos que contribuíram diretamente ou indiretamente para este trabalho;

A todos os professores do IQ-UFRJ, em especial a Prof<sup>a</sup>. Maria Lúcia Patitucci pela amizade e conselhos.

## RESUMO

DE ANDRADE, Vitor Simões Cardoso. Estudo das reações de alcoóis, dióis e epóxidos utilizando o sistema ácido tri-haloisocianúrico/ trifenilfosfina como reagente de Appel. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

O presente trabalho descreve o uso dos ácidos tri-haloisocianúricos como novas fontes de halogênio eletrofílico para geração do reagente de Appel, em substituição aos tetrahalometanos.

Foram estudadas as reações de alcoóis e dióis na presença do sistema ácido tribromoisocianúrico (TBCA)/ trifenilfosfina. A metodologia desenvolvida se mostrou extremamente eficiente para conversão de alcoóis e dióis em seus respectivos (di)brometos. As razões molares empregadas foram 1:0,7:2 (álcool/ TBCA/ trifenilfosfina) e 1:1:3 (diol/ TBCA/ trifenilfosfina). Alcoóis primários, secundários e dióis são quantitativamente convertidos em seus respectivos (di)brometos utilizando diclorometano como solvente à temperatura ambiente. No caso de alcoóis terciários, a reação ocorre na presença de acetonitrila em refluxo. O uso de (*R*)-2-octanol como substrato resultou na formação de (*S*)-2-bromo-octano enantiomericamente puro. Além disso, as reações ocorrem sob condições brandas (pH neutro e temperatura ambiente), fornecendo bons rendimentos (67 - 90 %).

Também foram estudadas reações de epóxidos na presença do sistema ácido tricloroisocianúrico ou tribromoisocianúrico/ trifenilfosfina. Ao utilizar uma mistura contendo 2% de H<sub>2</sub>O em acetone nitrila como solvente à temperatura ambiente, epóxidos foram convertidos de forma regioseletiva em cloro ou bromoidrinas vicinais. Excelentes rendimentos (84 - 95%) foram obtidos em um curto intervalo de tempo (5 – 10 minutos). O uso de (*R*)-(+)-óxido de estireno sob essas condições forneceu (*S*)-(+)-2-cloro-2-feniletanol em 43% *e.e.*. No entanto, utilizando acetonitrila sob refluxo os epóxidos são quantitativamente convertidos em seus respectivos di-haletos vicinais em 20 minutos de reação. O método se mostrou eficiente para conversão direta de epóxidos em di-haletos vicinais, apresentando bons rendimentos (75 - 87%).

**Palavras-chave:** halogenação, ácido tricloroisocianúrico, ácido tribromoisocianúrico, trifenilfosfina, Appel

## ABSTRACT

DE ANDRADE, Vitor Simões Cardoso. Estudo das reações de alcoóis, dióis e epóxidos utilizando o sistema ácido tri-haloisocianúrico/ trifenilfosfina como reagente de Appel. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

The present work describes the use of trihaloisocyanuric acids as new sources of electrophilic halogen to generate Appel's reagent in substitution of tetrahalomethanes.

Reactions of alcohols and diols were studied in the presence of tribromoisocyanuric acid/ triphenylphosphine. The methodology showed to be extremely efficient to convert alcohols and diols into their corresponding (di)bromides. The molar ratios employed were 1:0.7:2 (alcohol/ TBCA/ triphenylphosphine) and 1:1:3 (diol/ TBCA/ triphenylphosphine). Primary, secondary alcohols and diols were quantitatively converted into their corresponding (di)bromides when dichloromethane was the chosen solvent at room temperature. In the case of tertiary alcohols, the reaction occurred under refluxing acetonitrile. The use of de (*R*)-2-octanol as substrate under these conditions afforded enantiomerically pure (*S*)-2-bromo-octane. Furthermore, the reaction is performed under mild conditions (neutral pH and room temperature), affording good yields (67 - 90 %).

Reactions of epoxides in the presence of trichloro or tribromoisocyanuric acid/ triphenylphosphine system were also studied. When using a mixture of 2% H<sub>2</sub>O in acetonitrile as solvent at room temperature, epoxides were regioselective converted to vicinal chloro or bromohydrins. Excellent yields (84 - 95%) were obtained on a short period of time (5 – 10 minutes). The use of (*R*)-styrene oxide under these conditions afforded (*S*)-2-chloro-2-phenylethanol in 43% *e.e.*. However, under refluxing acetonitrile, epoxides were quantitatively converted into their corresponding vicinal dihalides in 20 minutes. The method showed to be efficient for the direct conversion of epoxides to dihalides in good yields (75 – 87%).

Keywords: halogenation, trichloroisocyanuric acid, tribromoisocyanuric acid, triphenylphosphine, Appel.

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 1</b> - Reações envolvendo haletos orgânicos   | 21 |
| <b>Esquema 2</b> - A reação de Appel  | 22 |
| <b>Esquema 3</b> - <i>N</i> -halo reagentes representativos   | 23 |
| <b>Esquema 4</b> - Regeneração dos ácidos tri-haloisocianúricos   | 25 |
| <b>Esquema 5</b> - Preparação do TCCA   | 25 |
| <b>Esquema 6</b> - Utilização do ácido tricloroisocianúrico em síntese orgânica   | 26 |
| <b>Esquema 7</b> - Síntese tradicional do ácido tribromoisocianúrico  | 26 |
| <b>Esquema 8</b> - Síntese do ácido tribromoisocianúrico utilizando KBr/ Oxone  | 27 |
| <b>Esquema 9</b> - Utilização do ácido tribromoisocianúrico em síntese orgânica   | 28 |
| <b>Esquema 10</b> - Síntese do ácido triiodoisocianúrico a partir do ácido dicloroisocianúrico  | 28 |
| <b>Esquema 11</b> - Síntese do ácido triiodoisocianúrico a partir do ácido tricloroisocianúrico   | 29 |
| <b>Esquema 12</b> - Reações de destaque na química de organofosforados  | 31 |
| <b>Esquema 13</b> - O potencial sintético da reação de Appel  | 32 |
| <b>Esquema 14</b> - Efeito das condições de Appel na presença de diferentes funcionalidades   | 33 |
| <b>Esquema 15</b> - O uso da reação de Appel na síntese total de (-)-epimirtina   | 34 |
| <b>Esquema 16</b> - O uso da reação de Appel na síntese total de Combrestatina D-2  | 34 |
| <b>Esquema 17</b> - A reação de Appel como ferramenta para heterociclicização   | 35 |
| <b>Esquema 18</b> - Esquema de intermediários da reação de Appel  | 37 |
| <b>Esquema 19</b> - Exemplos de modificações na reação de Appel   | 39 |
| <b>Esquema 20</b> - Eficiência da reação de Appel assimétrica na síntese de um óxido de bisfosfina  | 40 |
| <b>Esquema 21</b> - Síntese de brometos alênicos, brometos propargílicos ou dienos sob condições de Appel                                 | 41 |
| <b>Esquema 22</b> - Preparação de haletos de alquila utilizando o sistema NXS/ PPh <sub>3</sub>   | 44 |
| <b>Esquema 23</b> - Síntese verde de brometos benzílicos utilizando NBS/ PPh <sub>3</sub>   | 45 |
| <b>Esquema 24</b> - Alquilação de aminas primárias e secundárias sob condições de Appel   | 47 |
| <b>Esquema 25</b> - Síntese de haloidrinas e di-haletos vicinais a partir de epóxidos utilizando o sistema NXS ou NXSac/ PPh <sub>3</sub> | 49 |
| <b>Esquema 26</b> - Síntese de cloretos e brometos de alquila a partir de alcoóis utilizando  | 49 |

o sistema TXBDA/ PPh<sub>3</sub>

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 27</b> - Reações de ácidos carboxílicos com sistemas ternários do tipo Appel  | 51 |
| <b>Esquema 28</b> - Preparação do TBCA   | 53 |
| <b>Esquema 29</b> - Esquema de intermediários para síntese do TBCA   | 53 |
| <b>Esquema 30</b> - Proposta de intermediários mecanísticos para reação de alcoóis com o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub>  | 58 |
| <b>Esquema 31</b> - Reações competitivas entre alcoóis primários e secundários com o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub>  | 60 |
| <b>Esquema 32</b> - Proposta de intermediários mecanísticos para reação de alcoóis terciários com o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub> em acetonitrila             | 61 |
| <b>Esquema 33</b> - Estudo das condições reacionais de dióis em presença do sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub>   | 62 |
| <b>Esquema 34</b> - Proposta de intermediários mecanísticos para a ciclização de 1,4-dióis   | 64 |
| <b>Esquema 35</b> - Proposta de intermediários mecanísticos para síntese haloidrinas vicinais a partir de epóxidos utilizando o sistema TXCA/ PPh <sub>3</sub> | 67 |
| <b>Esquema 36</b> - Proposta de intermediários mecanísticos utilizando fenil-oxiranos como substratos na presença de TXCA/ PPh <sub>3</sub>                    | 69 |
| <b>Esquema 37</b> - Proposta de assistência anquimérica na formação de haloidrinas com estereoquímica <i>trans</i>   | 70 |
| <b>Esquema 38</b> - Proposta de intermediários mecanísticos para síntese de di-haletos vicinais a partir de epóxidos utilizando TXCA/ PPh <sub>3</sub>         | 72 |
| <b>Esquema 39</b> - Proposta de fragmentação do 1,2-dicloro-1-feniletano   | 74 |
| <b>Esquema 40</b> - Proposta de fragmentação do 1-bromo-3-cloro-2-propanol   | 79 |
| <b>Esquema 41</b> - Proposta de fragmentação do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol  | 83 |
| <b>Esquema 42</b> - Elucidação estereoquímica do 2-bromo-ciclo-hexanol   | 86 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> - Exemplos de haletos orgânicos de origem natural                                      | 19 |
| <b>Figura 2</b> - Exemplos de haletos orgânicos sintéticos   | 20 |
| <b>Figura 3</b> - Exemplos de compostos organofosforados   | 29 |
| <b>Figura 4</b> - Espectro de infravermelho do ácido tribromoisocianúrico                              | 54 |
| <b>Figura 5</b> - Perfil cromatográfico do 2-bromo-octano  | 59 |
| <b>Figura 6</b> - Regras de Baldwin  | 63 |
| <b>Figura 7</b> - Perfil cromatográfico do 2-cloro-2-feniletanol                                       | 68 |
| <b>Figura 8</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-1-feniletano                                | 73 |
| <b>Figura 9</b> - Espectro de massas do 1,2-dicloro-1-feniletano                                       | 74 |
| <b>Figura 10</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dicloro-1-feniletano                         | 75 |
| <b>Figura 11</b> - Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dicloro-1-feniletano            | 76 |
| <b>Figura 12</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dicloro-1-feniletano                      | 77 |
| <b>Figura 13</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                             | 78 |
| <b>Figura 14</b> - Espectro de massas do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                                    | 79 |
| <b>Figura 15</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                       | 80 |
| <b>Figura 16</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                    | 81 |
| <b>Figura 17</b> - Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol                    | 82 |
| <b>Figura 18</b> - Espectro de massas do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol                           | 83 |
| <b>Figura 19</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol              | 84 |
| <b>Figura 20</b> - Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol | 85 |
| <b>Figura 21</b> - Correlação de Karplus para acoplamentos vicinais                                    | 85 |
| <b>Figura 22</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol           | 86 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Comparativo de preços e economia atômica entre os <i>N</i> -halo reagentes  | 24 |
| <b>Tabela 2</b> - Classes representativas de compostos organofosforados   | 30 |
| <b>Tabela 3</b> - Reação de Appel assimétrica   | 40 |
| <b>Tabela 4</b> - Conversão de epóxidos em dicloretos vicinais sob condições de Appel   | 42 |
| <b>Tabela 5</b> - Halogenação de compostos <i>N</i> -heteroaromáticos hidroxilados com o sistema NXS/ PPh <sub>3</sub>  | 46 |
| <b>Tabela 6</b> - Utilização do sistema NXSac/ PPh <sub>3</sub> em reações do tipo Appel  | 48 |
| <b>Tabela 7</b> - Conversão de alcoóis em cloretos de alquila na presença de TCCA/ PPh <sub>3</sub>   | 50 |
| <b>Tabela 8</b> - Conversão de alcoóis em brometos de alquila utilizando o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub> em diclorometano  | 56 |
| <b>Tabela 9</b> - Conversão de alcoóis terciários em seus respectivos brometos de alquila utilizando o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub> em acetonitrila sob refluxo | 57 |
| <b>Tabela 10</b> - Reações de dióis com o sistema TBCA/ PPh <sub>3</sub>  | 62 |
| <b>Tabela 11</b> - Estudo das condições reacionais utilizando epicloroidrina como substrato em presença de TCCA/ PPh <sub>3</sub>                                 | 65 |
| <b>Tabela 12</b> - Conversão de epóxidos em halodrinhas vicinais utilizando o sistema TXCA/ PPh <sub>3</sub>  | 66 |
| <b>Tabela 13</b> - Resultados da análise cromatográfica do 2-cloro-2-feniletanol  | 69 |
| <b>Tabela 14</b> - Conversão de epóxidos em di-haletos vicinais utilizando o sistema TXCA/ PPh <sub>3</sub>   | 71 |
| <b>Tabela 15</b> - Reagentes e solventes utilizados   | 88 |
| <b>Tabela 16</b> - Condições e fases estacionárias utilizadas nas análises de CG quiral   | 90 |

## ÍNDICE DE ESPECTROS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Espectro 1</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-octano                  | 122 |
| <b>Espectro 2</b> - Espectro de massas do 1-bromo-octano                         | 122 |
| <b>Espectro 3</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-octano            | 123 |
| <b>Espectro 4</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-octano         | 124 |
| <b>Espectro 5</b> - Espectro de infravermelho do 2-bromo-octano                  | 125 |
| <b>Espectro 6</b> - Espectro de massas do 2-bromo-octano                         | 125 |
| <b>Espectro 7</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-bromo-octano            | 126 |
| <b>Espectro 8</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-bromo-octano         | 127 |
| <b>Espectro 9</b> - Espectro de infravermelho do brometo de benzila              | 128 |
| <b>Espectro 10</b> - Espectro de massas do brometo de benzila                    | 128 |
| <b>Espectro 11</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do brometo de benzila       | 129 |
| <b>Espectro 12</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do brometo de benzila    | 130 |
| <b>Espectro 13</b> - Espectro de massas do 1-bromo-ciclo-hexano                  | 131 |
| <b>Espectro 14</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-ciclo-heptano          | 132 |
| <b>Espectro 15</b> - Espectro de massas do 1-bromo-ciclo-heptano                 | 132 |
| <b>Espectro 16</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-ciclo-heptano    | 133 |
| <b>Espectro 17</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-ciclo-heptano | 134 |
| <b>Espectro 18</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-adamantano             | 135 |
| <b>Espectro 19</b> - Espectro de massas do 1-bromo-adamantano                    | 135 |
| <b>Espectro 20</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-adamantano       | 136 |
| <b>Espectro 21</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-adamantano    | 137 |
| <b>Espectro 22</b> - Espectro de infravermelho do brometo de cinamila            | 138 |
| <b>Espectro 23</b> - Espectro de massas do brometo de cinamila                   | 138 |
| <b>Espectro 24</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do brometo de cinamila      | 139 |
| <b>Espectro 25</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do brometo de cinamila   | 140 |
| <b>Espectro 26</b> - Espectro de massas do bromodifenilmetano                    | 141 |
| <b>Espectro 27</b> - Espectro de massas do 2-bromo-2-metilbutano                 | 142 |
| <b>Espectro 28</b> - Espectro de infravermelho do brometo de mirtanila           | 143 |
| <b>Espectro 29</b> - Espectro de massas do brometo de mirtanila                  | 143 |
| <b>Espectro 30</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do brometo de mirtanila     | 144 |
| <b>Espectro 31</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do brometo de mirtanila  | 145 |
| <b>Espectro 32</b> - Espectro de infravermelho do octa-hidroisobenzofurano       | 146 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Espectro 33</b> - Espectro de massas do octa-hidroisobenzofurano                            | 146 |
| <b>Espectro 34</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do octa-hidroisobenzofurano               | 147 |
| <b>Espectro 35</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do octa-hidroisobenzofurano            | 148 |
| <b>Espectro 36</b> - Espectro de massas do tetra-hidrofurano                                   | 149 |
| <b>Espectro 37</b> - Espectro de infravermelho do 1,5-dibromopentano                           | 150 |
| <b>Espectro 38</b> - Espectro de massas do 1,5-dibromopentano                                  | 150 |
| <b>Espectro 39</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,5-dibromopentano                     | 151 |
| <b>Espectro 40</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,5-dibromopentano                  | 152 |
| <b>Espectro 41</b> - Espectro de infravermelho do 1,6-dibromo-hexano                           | 153 |
| <b>Espectro 42</b> - Espectro de massas do 1,6-dibromo-hexano                                  | 153 |
| <b>Espectro 43</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,6-dibromo-hexano                     | 154 |
| <b>Espectro 44</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,6-dibromo-hexano                  | 155 |
| <b>Espectro 45</b> - Espectro de infravermelho do 1,3-dicloro-2-propanol                       | 156 |
| <b>Espectro 46</b> - Espectro de massas do 1,3-dicloro-2-propanol                              | 156 |
| <b>Espectro 47</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,3-dicloro-2-propanol                 | 157 |
| <b>Espectro 48</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,3-dicloro-2-propanol              | 158 |
| <b>Espectro 49</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                   | 159 |
| <b>Espectro 50</b> - Espectro de massas do 1-bromo-3-cloro-2-propanol                          | 159 |
| <b>Espectro 51</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-3-cloro-2-propanol             | 160 |
| <b>Espectro 52</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-3-cloro-2-propanol          | 161 |
| <b>Espectro 53</b> - Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-hexanol          | 162 |
| <b>Espectro 54</b> - Espectro de massas do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-hexanol                 | 162 |
| <b>Espectro 55</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-hexanol    | 163 |
| <b>Espectro 56</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-hexanol | 164 |
| <b>Espectro 57</b> - Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol          | 165 |
| <b>Espectro 58</b> - Espectro de massas do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol                 | 165 |
| <b>Espectro 59</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol    | 166 |
| <b>Espectro 60</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-hexanol | 167 |
| <b>Espectro 61</b> - Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-octanol          | 168 |
| <b>Espectro 62</b> - Espectro de massas do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-octanol                 | 168 |
| <b>Espectro 63</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-octanol    | 169 |
| <b>Espectro 64</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <i>trans</i> -2-cloro-ciclo-octanol | 170 |
| <b>Espectro 65</b> - Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-octanol          | 171 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Espectro 66</b> - Espectro de massas do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-octanol  | 171 |
| <b>Espectro 67</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-octanol   | 172 |
| <b>Espectro 68</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <i>trans</i> -2-bromo-ciclo-octanol  | 173 |
| <b>Espectro 69</b> - Espectro de massas do 1-cloro-2-octanol  | 174 |
| <b>Espectro 70</b> - Espectro de massas do 2-cloro-1-octanol  | 174 |
| <b>Espectro 71</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-cloro-2-octanol (majoritário) e 2-cloro-1-octanol                          | 175 |
| <b>Espectro 72</b> - Espectro de massas do 1-bromo-2-octanol  | 176 |
| <b>Espectro 73</b> - Espectro de massas do 2-bromo-1-octanol  | 176 |
| <b>Espectro 74</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-2-octanol (majoritário) e 2-bromo-1-octanol                          | 177 |
| <b>Espectro 75</b> - Espectro de infravermelho do 2-cloro-2-feniletanol   | 178 |
| <b>Espectro 76</b> - Espectro de massas do 2-cloro-2-feniletanol  | 178 |
| <b>Espectro 77</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-cloro-2-feniletanol   | 179 |
| <b>Espectro 78</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-cloro-2-feniletanol  | 180 |
| <b>Espectro 79</b> - Espectro de infravermelho do 2-bromo-2-feniletanol   | 181 |
| <b>Espectro 80</b> - Espectro de massas do 2-bromo-2-feniletanol  | 181 |
| <b>Espectro 81</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-bromo-2-feniletanol   | 182 |
| <b>Espectro 82</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-bromo-2-feniletanol  | 183 |
| <b>Espectro 83</b> - Espectro de massas do 1-cloro-1-fenil-2-propanol   | 184 |
| <b>Espectro 84</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-cloro-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 <i>anti/sin</i> )    | 185 |
| <b>Espectro 85</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-cloro-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 <i>anti/sin</i> ) | 186 |
| <b>Espectro 86</b> - Espectro de massas do 1-bromo-1-fenil-2-propanol   | 187 |
| <b>Espectro 87</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 <i>anti/sin</i> )    | 188 |
| <b>Espectro 88</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 <i>anti/sin</i> ) | 189 |
| <b>Espectro 89</b> - Espectro de infravermelho do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol   | 190 |
| <b>Espectro 90</b> - Espectro de massas do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol  | 190 |
| <b>Espectro 91</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol   | 191 |
| <b>Espectro 92</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol  | 192 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Espectro 93</b> - Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol  | 193 |
| <b>Espectro 94</b> - Espectro de massas do 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol   | 193 |
| <b>Espectro 95</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol  | 194 |
| <b>Espectro 96</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol   | 195 |
| <b>Espectro 97</b> - Espectro de massas do 2-cloro-1-metil-ciclo-hexanol   | 196 |
| <b>Espectro 98</b> - Espectro de massas do 2-cloro-2-metil-ciclo-hexanol   | 196 |
| <b>Espectro 99</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-cloro-1-metil-ciclo-hexanol e 2-cloro-2-metil-ciclo-hexanol (mistura regioisomérica 1:1)  | 197 |
| <b>Espectro 100</b> - Espectro de massas do 2-bromo-1-metil-ciclo-hexanol  | 198 |
| <b>Espectro 101</b> - Espectro de massas do 2-bromo-2-metil-ciclo-hexanol  | 198 |
| <b>Espectro 102</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-bromo-1-metil-ciclo-hexanol e 2-bromo-2-metil-ciclo-hexanol (mistura regioisomérica 2:1) | 199 |
| <b>Espectro 103</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-octano  | 200 |
| <b>Espectro 104</b> - Espectro de massas do 1,2-dicloro-octano   | 200 |
| <b>Espectro 105</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dicloro-octano  | 201 |
| <b>Espectro 106</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dicloro-octano   | 202 |
| <b>Espectro 107</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-octano  | 203 |
| <b>Espectro 108</b> - Espectro de massas do 1,2-dibromo-octano   | 203 |
| <b>Espectro 109</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dibromo-octano  | 204 |
| <b>Espectro 110</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dibromo-octano   | 205 |
| <b>Espectro 111</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano  | 206 |
| <b>Espectro 112</b> - Espectro de massas do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano   | 206 |
| <b>Espectro 113</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano  | 207 |
| <b>Espectro 114</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano   | 208 |
| <b>Espectro 115</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano  | 209 |
| <b>Espectro 116</b> - Espectro de massas do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano   | 209 |
| <b>Espectro 117</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano  | 210 |
| <b>Espectro 118</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano   | 211 |
| <b>Espectro 119</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-1-feniletano  | 212 |
| <b>Espectro 120</b> - Espectro de massas do 1,2-dicloro-1-feniletano   | 212 |
| <b>Espectro 121</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dicloro-1-feniletano  | 213 |
| <b>Espectro 122</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dicloro-1-feniletano   | 214 |
| <b>Espectro 123</b> - Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-1-feniletano  | 215 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Espectro 124</b> - Espectro de massas do 1,2-dibromo-1-feniletano                 | 215 |
| <b>Espectro 125</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,2-dibromo-1-feniletano    | 216 |
| <b>Espectro 126</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,2-dibromo-1-feniletano | 217 |
| <b>Espectro 127</b> - Espectro de massas do 1,2-dicloro-ciclo-hexano                 | 218 |
| <b>Espectro 128</b> - Espectro de massas do 3-cloro-ciclo-hexeno                     | 218 |
| <b>Espectro 129</b> - Espectro de massas do 1,2-dibromo-ciclo-hexano                 | 219 |
| <b>Espectro 130</b> - Espectro de massas do 3-bromo-ciclo-hexeno                     | 219 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

4 Å MS - peneira molecular de 4 Å

CG-EM - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

CX<sub>4</sub> - tetra-halometano

δ - deslocamento químico

Δ - refluxo

d - duplete

dd - duplete de duplete

ddd - duplete de duplete de duplete

DEAD - azodicarboxilato de dietila

*e.e.* - excesso enantiomérico

EM - espectro de massas

IV - espectroscopia de infravermelho

*J* - constante de acoplamento

LDA - di-isopropilamida de lítio

M<sup>+</sup> - íon molecular

m - multiplete

M.M. - massa molecular

*m/z* - razão massa/ carga

NBS - *N*-bromo succinimida

NBSac - *N*-bromo sacarina

NCS - *N*-cloro succinimida

NXS - *N*-halo succinimida

NXSac- *N*-halo sacarina

ppm - parte por milhão

q - quarteto

quint - quinteto

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

s - simpleto

sext - sexteto

sl - simpleto largo

S<sub>N</sub>2 - substituição nucleofílica de segunda ordem

t - tripleto

$t_{ap}$  - tripleto aparente

t.a. - temperatura ambiente

TBCA - ácido tribromoisocianúrico

TCCA - ácido tricloroisocianúrico

TICA - ácido triiodoisocianúrico

TMS - tetrametilsilano

$t_R$  - tempo de retenção

TXBDA - *N,N,N',N'*-tetra-halobezeno-1,3-dissulfonamida

TXCA - ácido tri-haloisocianúrico

X - halogênio

$X^+$  - íon halênio

## SUMÁRIO

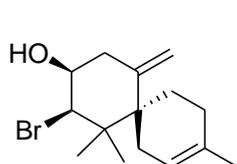
|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>  | 19 |
| 1.1 HALETOS ORGÂNICOS   | 19 |
| 1.2 PREPARAÇÃO TRADICIONAL DE HALETOS ORGÂNICOS A PARTIR DE ALCOÓIS                                     | 22 |
| 1.3 N-HALO REAGENTES  | 22 |
| 1.3.1 <b>Ácidos tri-haloisocianúricos</b>   | 24 |
| 1.4 QUÍMICA DOS ORGANOFOSFORADOS: UMA VISÃO GERAL   | 29 |
| 1.5 A REAÇÃO DE APPEL   | 31 |
| 1.6 N-HALO REAGENTES EM REAÇÕES DO TIPO APPEL   | 43 |
| <b>2. OBJETIVOS</b>   | 52 |
| <b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>  | 53 |
| 3.1 ESTUDO DA REAÇÃO DE ALCOÓIS E DIÓIS FRENTE AO SISTEMA TBCA/ PPH <sub>3</sub> COMO REAGENTE DE APPEL | 55 |
| 3.2 ESTUDO DA REAÇÃO DE EPÓXIDOS FRENTE AO SISTEMA TXCA/ PPH <sub>3</sub> COMO REAGENTE DE APPEL        | 65 |
| 3.3 ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS  | 73 |
| <b>4. CONCLUSÕES</b>  | 87 |
| <b>5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b>   | 88 |
| 5.1 REAGENTES E SOLVENTES   | 88 |
| 5.2 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS  | 89 |
| 5.2.1 <b>Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)</b>                           | 89 |
| 5.2.2 <b>Espectroscopia na região do infravermelho (IV)</b>   | 90 |
| 5.2.3 <b>Ressonância magnética nuclear (RMN)</b>  | 90 |
| 5.2.4 <b>Polarimetria</b>   | 91 |
| 5.2.5 <b>Ponto de fusão</b>   | 91 |
| 5.3 PREPARAÇÕES   | 91 |
| 5.3.1 <b>Preparação do ácido tribromoisocianúrico</b>   | 91 |
| 5.3.2 <b>Epoxidação de alquenos utilizando ácido <i>m</i>-cloroperbenzóico</b>                          | 92 |
| 5.4 REAÇÃO DE ALCOÓIS E DIÓIS UTILIZANDO O SISTEMA TBCA/ PPH <sub>3</sub> COMO REAGENTE DE APPEL        | 93 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>5.4.1 Procedimento geral para preparação de brometos de alquila a partir de alcoóis primários e secundários</b> | 93  |
| <b>5.4.2 Procedimento geral para preparação de brometos de alquila a partir de alcoóis terciários</b>              | 97  |
| <b>5.4.3 Procedimento geral para preparação de dibromo-compostos a partir de dióis</b>                             | 98  |
| <b>5.4.4 Procedimento geral para ciclodesidratação de 1,4 dióis</b>  | 99  |
| <b>5.5 REAÇÃO DE EPÓXIDOS UTILIZANDO O SISTEMA TCCA OU TBCA/ PPH<sub>3</sub> COMO REAGENTE DE APPEL</b>            | 100 |
| <b>5.5.1 Procedimento geral para preparação de haloidrinas vicinais</b>  | 100 |
| <b>5.5.2 Procedimento geral para preparação de di-haletos vicinais</b>   | 108 |
| <b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>   | 113 |
| <b>APÊNDICE</b>  | 121 |
| <b>ANEXOS</b>  | 220 |

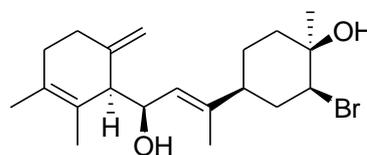
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Haletos orgânicos

Haletos orgânicos são compostos versáteis que exibem inúmeras aplicações em diversos ramos da ciência. Esses compostos podem ter origem natural ou sintética. No entanto, até meados da década de 70, apenas 200 haletos orgânicos de origem natural eram descritos na literatura (150 cloretos e 50 brometos orgânicos). Dessa forma, a comunidade científica considerava a origem natural desses compostos uma anormalidade, em especial pelo fato de muitos poluentes antropogênicos possuírem átomos de halogênio em suas estruturas. Com o crescente interesse pelos produtos naturais e seus derivados como fontes de potenciais fármacos, o número de haletos orgânicos de origem natural sofreu um aumento de aproximadamente 20 vezes (GRIBBLE, 2003; MANAHAN, 2013). Dessa forma, houve uma mudança no pensamento científico quanto à origem natural dessas moléculas, uma vez que são encontradas em diversas espécies presentes nos oceanos, plantas terrestres e, inclusive, em processos bioquímicos de humanos. A **Figura 1** apresenta alguns exemplos de haletos orgânicos de origem natural.

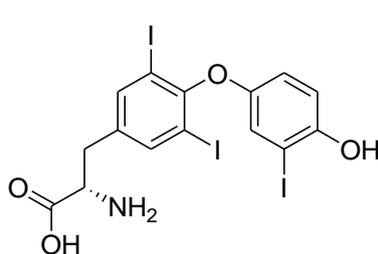


**Deschloroelatosol**

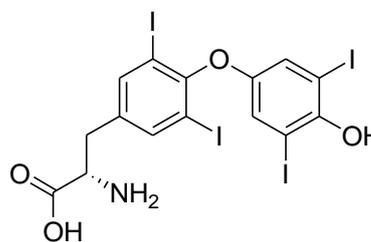


**Rogioldiol B**

Terpenos encontrados em algas vermelhas do gênero *Laurencia*.



**triiodotironina (T3)**

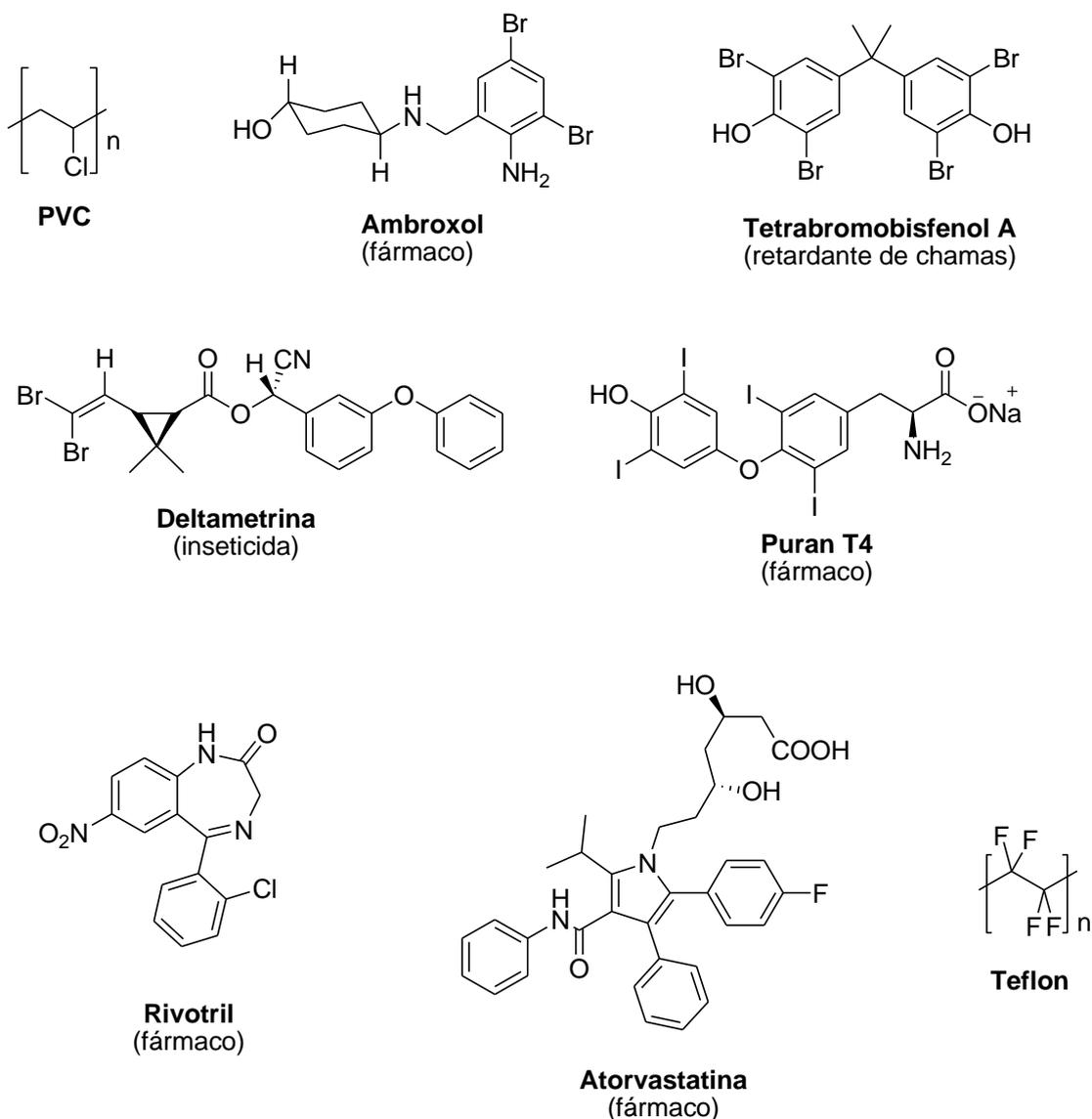


**tetraiodotironina (T4)**

Hormônios tireoidianos.

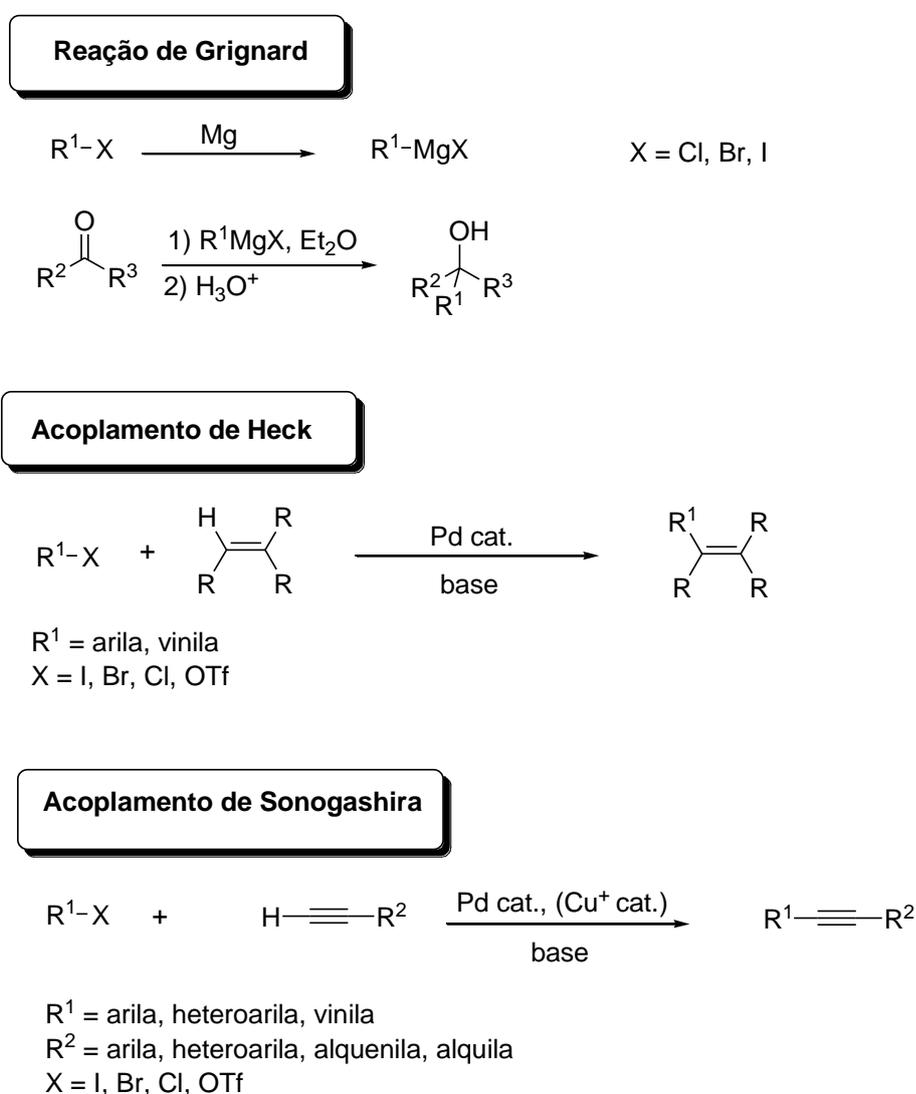
**Figura 1** – Exemplos de haletos orgânicos de origem natural.

No entanto, o maior interesse em se tratando de haletos orgânicos está voltado para os de origem sintética, uma vez que diversos produtos de interesse comercial e industrial possuem átomos de halogênio em suas estruturas, tais como pesticidas, herbicidas, plásticos, fármacos, materiais retardantes de chama, entre outros. A **Figura 2** apresenta alguns exemplos de haletos orgânicos sintéticos e dentre eles, destacam-se o puran T4, rivotril e atorvastatina, que estão entre os medicamentos mais vendidos no Brasil.



**Figura 2** – Exemplos de haletos orgânicos sintéticos.

Outra classe de compostos inserida no grupo dos haletos orgânicos são as halodrinhas vicinais (ou  $\beta$ -halo alcoóis). Exemplos dessa classe também estão representados na **Figura 1**. De forma geral, os haletos orgânicos são compostos estratégicos em Síntese Orgânica, sendo frequentemente utilizados como precursores sintéticos. Na literatura, diversas transformações ocorrem com a participação desses compostos como substratos, tais como reações de Grignard (LAROCC, 1999), acoplamento de Heck (DIECK & HECK, 1974) e Sonogashira (CHINCHILLA & NÁJERA, 2007), como ilustra o **Esquema 1**. Além disso, destaca-se a facilidade de conversão desses compostos em outras funcionalidades, permitindo, assim, a construção de moléculas mais complexas.



**Esquema 1** – Reações envolvendo haletos orgânicos.

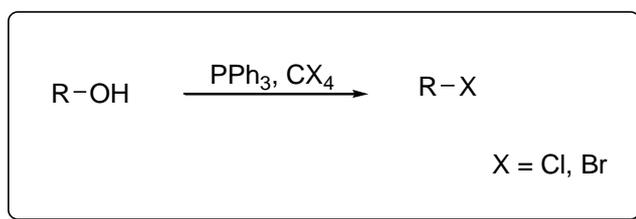
## 1.2 Preparação tradicional de haletos orgânicos a partir de alcoóis

Diversos métodos de preparação de haletos orgânicos alifáticos são relatados na literatura. Os precursores usualmente utilizados são alquenos e, principalmente, alcoóis, em função do baixo custo. No entanto, é possível encontrar precursores de outras funcionalidades, por exemplo, ácidos carboxílicos e aminas aromáticas (LAROOCK, 1999).

A conversão de alcoóis em haletos de alquila pode ser realizada por diferentes métodos. Para essas transformações, os reagentes tradicionalmente empregados são ácidos inorgânicos (HX) e haletos de ácidos inorgânicos (SOCl<sub>2</sub>, PCl<sub>5</sub>, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, PBr<sub>3</sub>, PBr<sub>5</sub>, SOBr<sub>2</sub>, etc; LAROOCK, 1999). No entanto, esses métodos oferecem desvantagens no que diz respeito à toxicidade e dificuldade de manipulação dos reagentes empregados. Além disso, a utilização desses métodos frente a substratos sensíveis a acidez não é apropriada, uma vez que a transformação ocorre em pH extremamente ácido. Dessa forma, as condições do meio podem levar a reações laterais ou até mesmo a degradação do substrato.

Em função da importância da incorporação de um átomo de halogênio em uma molécula orgânica, as reações de halogenação ocupam uma posição privilegiada em Síntese Orgânica. Assim, a busca por reações de halogenação que utilizem condições brandas de temperatura e pH neutro é de grande importância, do ponto de vista acadêmico e industrial.

Nesse contexto, a reação de Appel, que ocorre com a participação de uma fosfina terciária e uma fonte eletrofílica de halogênio, se apresenta como uma importante ferramenta sintética para a obtenção de haletos de alquila a partir de alcoóis em meio neutro e sob condições brandas (**Esquema 2**, APPEL, 1975).

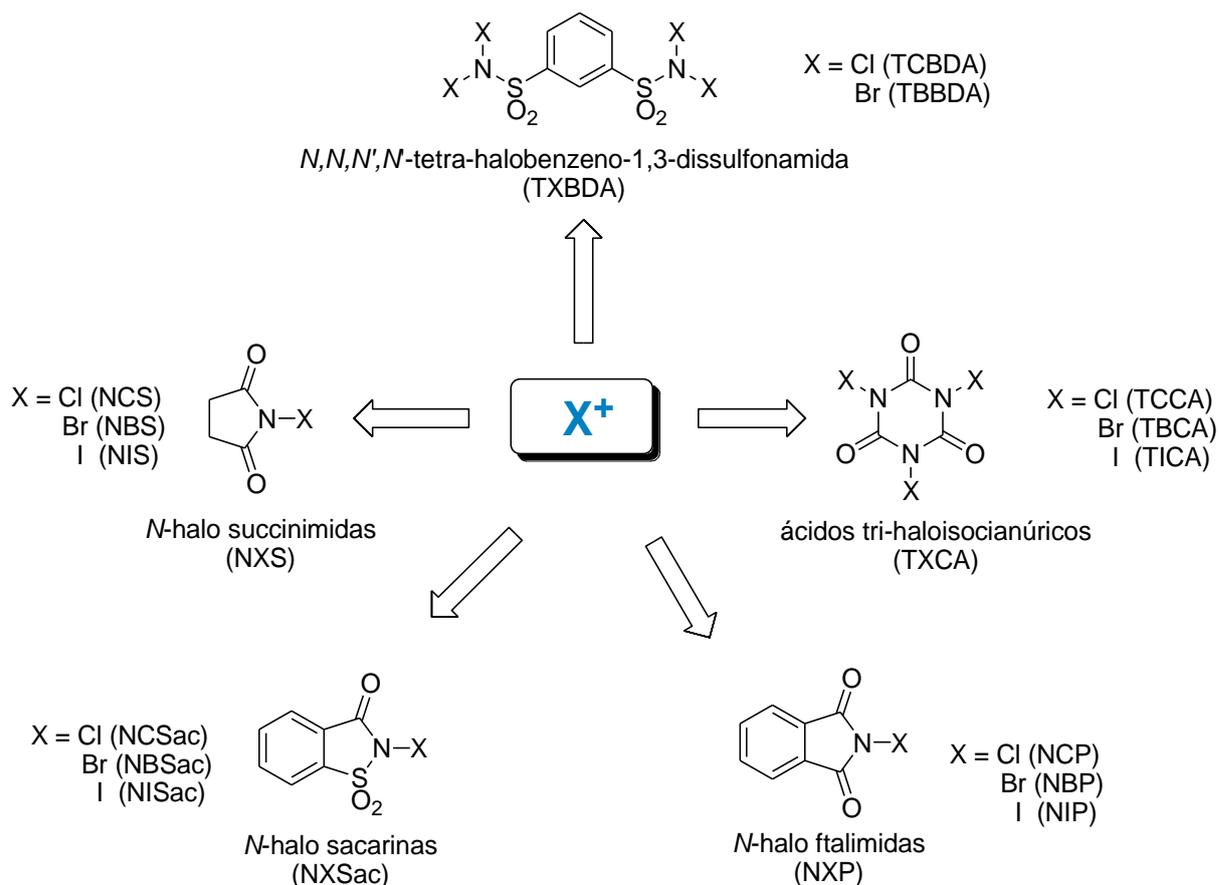


**Esquema 2** – A reação de Appel.

## 1.3 N-halo reagentes

O desenvolvimento de novas metodologias sintéticas impulsiona a busca por novos reagentes, visando uma melhor eficiência e seletividade desses processos. Nesse propósito, os N-halo reagentes constituem uma grande classe compostos que vem se destacando para a

introdução de átomos de halogênio em Síntese Orgânica. Pertencem a essa classe diversos *N*-halo derivados, por exemplo, *N*-halo-imidas, -amidas, -aminas, -ftalimidas, -sulfonamidas, etc. O caráter eletrofílico da ligação N-X e, conseqüentemente, sua labilidade permitem a geração de diversos intermediários reativos, tais como *N*-radicais, *N*-cátions e *N*-ânions (KOVAL, 2002; KOLVARI *et al.*, 2007). O **Esquema 3** apresenta os *N*-halo reagentes comumente empregados em reações orgânicas.



**Esquema 3** – *N*-halo reagentes representativos.

Dentro dessa grande família de compostos, as *N*-halo succinimidas (NXS) constituem a classe mais conhecida e empregada em síntese orgânica, em especial por serem comercialmente disponíveis (KOVAL, 2002). Do ponto de vista estrutural, as *N*-halo sacarinas (NXSac) apresentam maior caráter eletrofílico na ligação N-X em comparação com as *N*-halo succinimidas, em função da substituição da carbonila por um grupamento sulfonila. No entanto, os ácidos tri-haloisocianúricos vêm se consolidando como importantes reagentes, em função da crescente participação em inúmeras transformações em química orgânica. Além

disso, a alta economia atômica (parâmetro que define a porcentagem de massa dos reagentes incorporada ao produto, TROST, 1991; MERAT & SAN GIL, 2003) aliada ao baixo custo exibido por esses compostos são fatores de destaque no desenvolvimento de processos sustentáveis. A **Tabela 1** apresenta um quadro comparativo em relação ao custo e economia atômica dos principais *N*-halo reagentes.

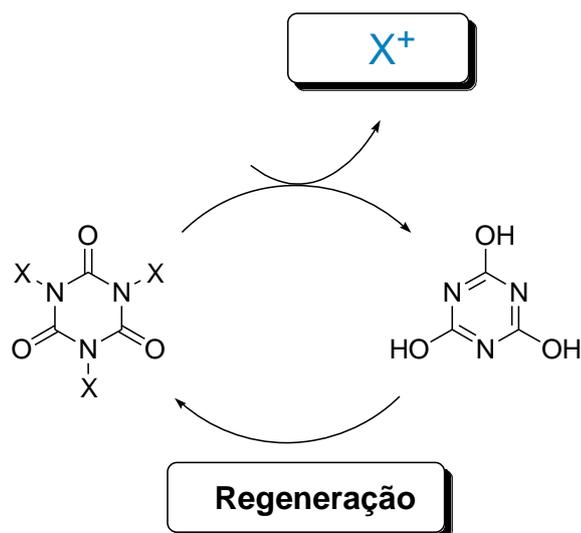
**Tabela 1** – Comparativo de preços e economia atômica entre os *N*-halo reagentes.

|       | <b>Economia atômica (%)<sup>a</sup></b> | <b>Preço Aldrich (R\$/ g)<sup>b</sup></b> |
|-------|---|---|
| NCS   | 26,2                                    | 596,00/ 500g                              |
| NBS   | 44,8                                    | 589,00/ 500g                              |
| NIS   | 56,4                                    | 3899,00/ 100g                             |
| NCSac | 16,2                                    | 1491,00/ 25g                              |
| NBSac | 30,5                                    | -----                                     |
| NISac | 41,0                                    | -----                                     |
| NCP   | 19,5                                    | 243,00/ 25g                               |
| NBP   | 35,3                                    | 715,00/ 25g                               |
| NIP   | 46,5                                    | -----                                     |
| TCCA  | 45,5                                    | 538,00/1000g                              |
| TBCA  | 65,5                                    | -----                                     |
| TICA  | 75,1                                    | -----                                     |

<sup>a</sup>Massa do reagente incorporada ao produto. <sup>b</sup>[www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com); acessado em setembro de 2015.

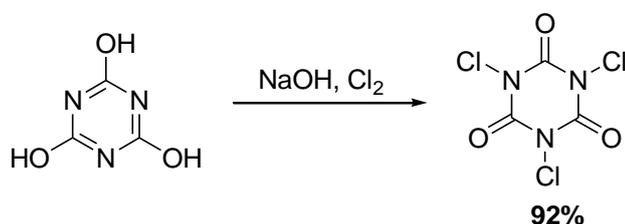
### 1.3.1 Ácidos tri-haloisocianúricos

De forma geral, os ácidos tri-haloisocianúricos (TXCA) são reagentes análogos as *N*-halo imidas. Esses compostos são capazes de transferir 3 átomos de halogênio para um substrato, o que corresponde a 45,5%, 65,5% e 75,1% de suas massas, no caso do TCCA, TBCA e TICA, respectivamente. Sendo assim, são considerados excelentes fontes de íons halênios ( $X^+$ ). Além disso, esses compostos se inserem no ponto de vista da Química Verde que busca a minimização ou reutilização dos rejeitos gerados (SANSEVERINO, 2000). Uma vez que o subproduto das reações é ácido cianúrico, esse pode ser reutilizado como substrato de partida para a síntese de novos ácidos tri-haloisocianúricos (**Esquema 4**, KOLVARI *et al.*, 2007).



**Esquema 4** – Regeneração dos ácidos tri-haloisocianúricos.

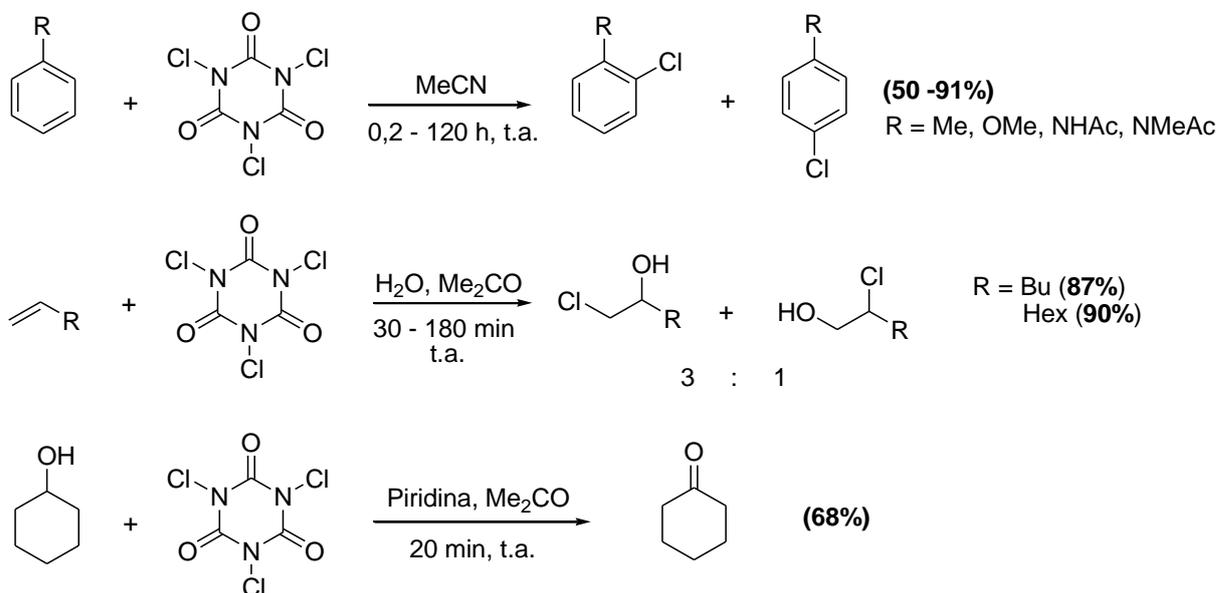
O ácido tricloroisocianúrico, 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (TCCA), foi reportado pela primeira vez em 1902 por Chattaway e Wadmore. Comercialmente, é conhecido como Simclosene, Cloreal ou ATL-85. Desde 1950, esse composto é produzido industrialmente com fins de limpeza e desinfecção de águas, sendo acessível em diversos mercados para uso doméstico (TILSTAM & WEINMANN, 2002). Sua propriedade bactericida se deve a formação de ácido hipocloroso via reação de hidrólise. Tradicionalmente, sua preparação envolve a reação do sal sódico do ácido cianúrico, gerado *in situ* através da reação ácido-base com hidróxido de sódio, com gás cloro (**Esquema 5**, CHATTAWAY & WADMORE, 1902; CUNHA *et al.*, 2006).



**Esquema 5** – Preparação do TCCA.

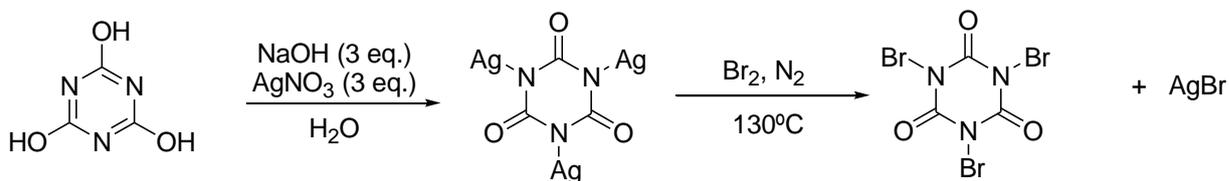
Além de sua utilização com fins de higienização, o ácido tricloroisocianúrico tem grande participação em diversos métodos sintéticos como agentes de cloração ou oxidação, em função da sua disponibilidade comercial e seu baixo custo. A participação dessa

substância em síntese orgânica pode ser destacada no **Esquema 6**, em que constam reações de cloração de arenos (MENDONÇA & DE MATTOS, 2008), co-halogenação de alquenos (MENDONÇA *et al.*, 2003) e oxidação de alcoóis (HIEGEL & NALBANDY, 1992).



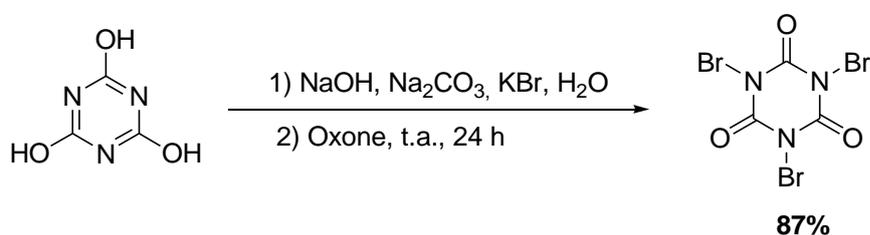
**Esquema 6** – Utilização do ácido tricloroisocianúrico em síntese orgânica.

O ácido tribromoisocianúrico (TBCA) foi sintetizado, inicialmente, em duas etapas por um método que consiste na reação do ácido cianúrico com nitrato de prata em meio alcalino formando isocianurato de prata e, posterior reação com bromo molecular sob atmosfera de  $\text{N}_2$  (**Esquema 7**, GOTTARDI, 1967). Nesse método, o ácido tribromoisocianúrico é obtido com quantidades significativas de brometo de prata, dificultando o processo de purificação, uma vez que ambos são insolúveis no meio reacional.



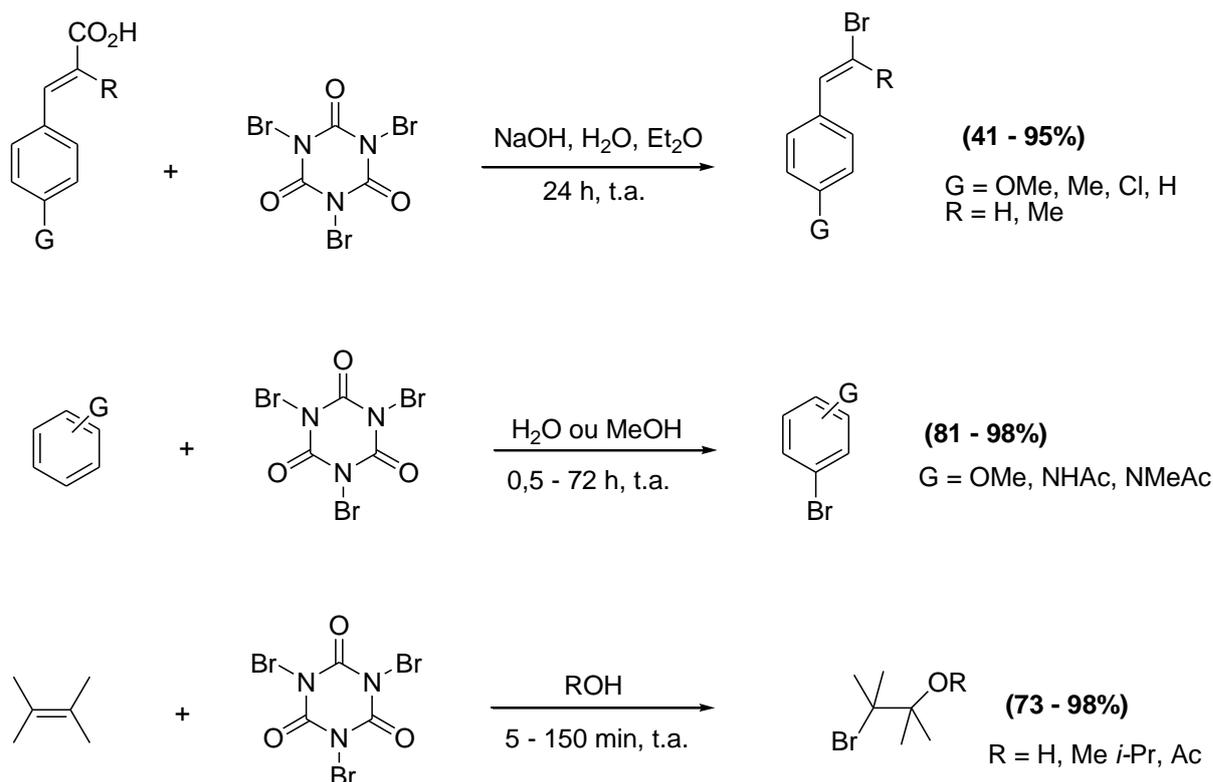
**Esquema 7** – Síntese tradicional do ácido tribromoisocianúrico.

Um método alternativo e de grande simplicidade foi desenvolvido por De Almeida e colaboradores utilizando o sistema KBr/ Oxone. A síntese ocorre por meio da reação de cianurato de sódio, que é gerado *in situ*, com soluções aquosas de KBr e Oxone (2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Nesse caso, a espécie oxidante, isto é, o sal peroximonopersulfato de potássio, está contida no reagente comercial Oxone. O ácido tribromoisocianúrico é obtido por filtração e sem a necessidade de purificação. Além disso, o método apresenta a vantagem de utilizar reagentes econômicos, seguros e de fácil manipulação (**Esquema 8**, DE ALMEIDA, *et al.*, 2006b).



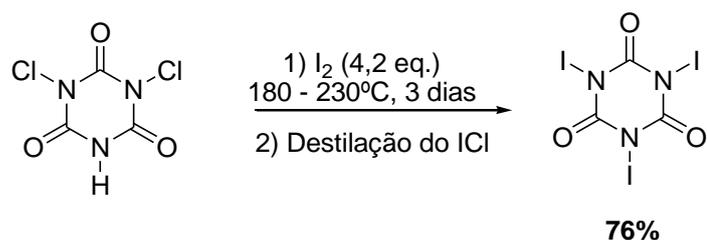
**Esquema 8** – Síntese do ácido tribromoisocianúrico utilizando KBr/ Oxone.

A utilização desse reagente em síntese orgânica tem sido amplamente estudada e sua participação pode ser destacada no **Esquema 9**, em que constam reações de Hunsdiecker (SODRÉ *et al.*, 2013), bromação de anéis aromáticos (DE ALMEIDA *et al.*, 2006a) e co-halogenação de alquenos (DE ALMEIDA *et al.*, 2006b).



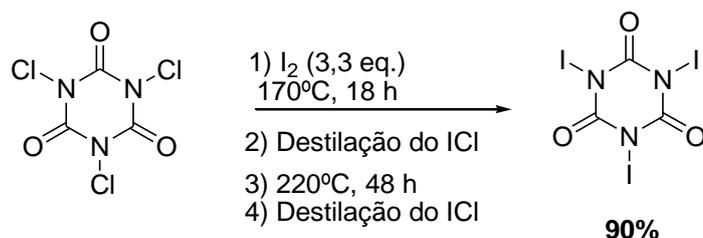
**Esquema 9** – Utilização do ácido tribromoisocianúrico em síntese orgânica.

O ácido triiodoisocianúrico, 1,3,5-triiodo-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (TICA), foi sintetizado, inicialmente, a partir da reação do ácido dicloroisocianúrico com I<sub>2</sub>, conforme o **Esquema 10** (GOTTARDI, 1970):



**Esquema 10** – Síntese do ácido triiodoisocianúrico a partir do ácido dicloroisocianúrico.

A síntese do ácido triiodoisocianúrico a partir do ácido tricloroisocianúrico foi descrita utilizando um método análogo ao inicial (RIBEIRO *et al.*, 2007). Nesse novo método, o produto foi obtido com rendimento superior ao descrito por Gottardi, conforme o **Esquema 11**:



**Esquema 11** – Síntese do ácido triiodoisocianúrico a partir do ácido tricloroisocianúrico.

O ácido triiodoisocianúrico ainda foi pouco estudado e suas aplicações ainda são bastante restritas. No entanto, até o momento, sua utilização se estende a iodação de arenos (RIBEIRO *et al.*, 2011), coiodação (RIBEIRO *et al.*, 2007) e iodofluoração de alquenos (CRESPO *et al.*, 2010).

#### 1.4 Química dos organofosforados: uma visão geral

O fósforo é um versátil elemento, polarizável e de baixa a média eletronegatividade, que pertence ao V grupo da tabela periódica. De forma geral, os compostos de fósforo são classificados como inorgânicos e orgânicos. O interesse pelos compostos organofosforados aumentou significativamente após a 2ª Guerra Mundial, em especial pela busca de agentes de guerra química (PETRONILHO & FIGUEROA-VILLAR, 2014). Comercialmente, esses compostos são usados como agroquímicos (pesticidas, herbicidas e fungicidas), retardantes de chamas, fármacos, plastificantes, inibidores de corrosão, etc. A **Figura 3** apresenta alguns exemplos de compostos organofosforados.



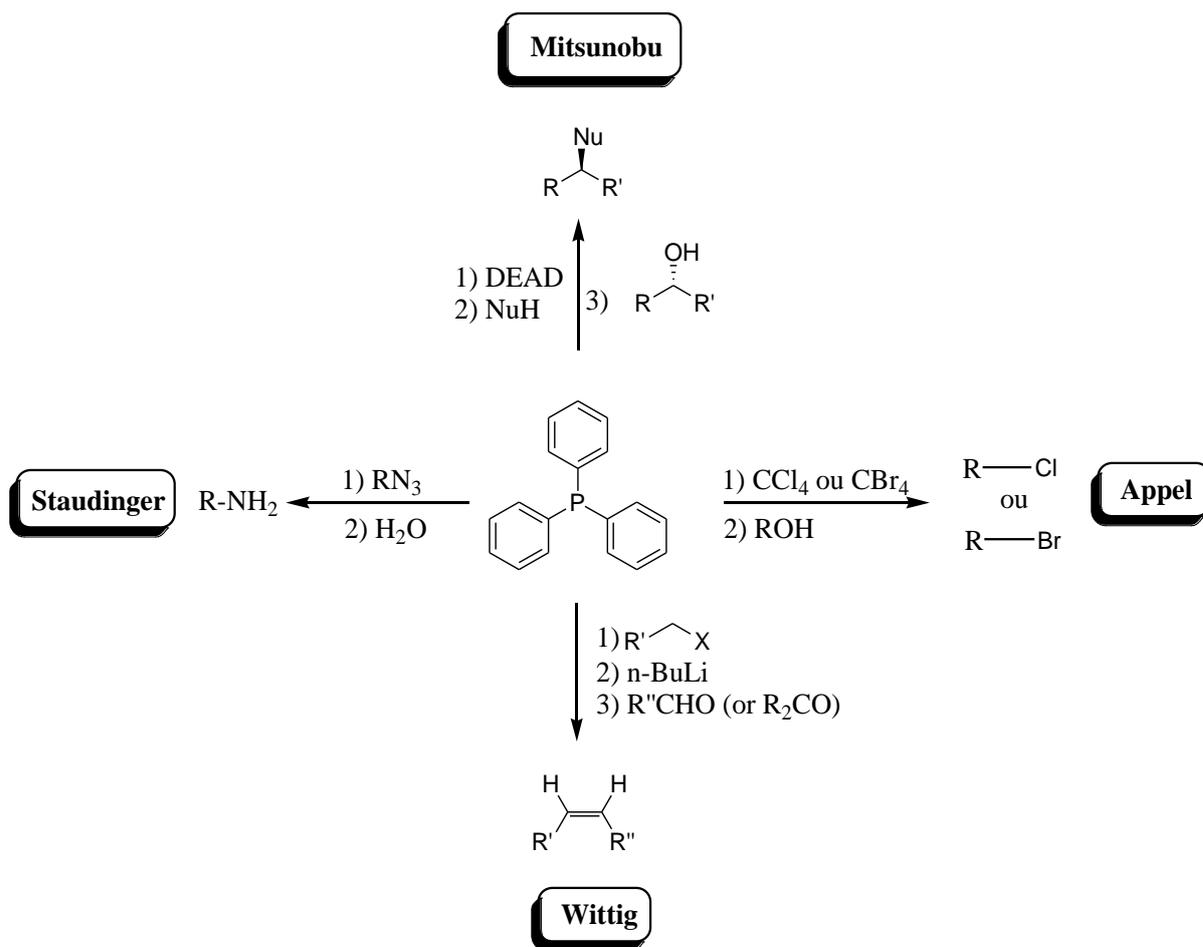
**Figura 3** – Exemplos de compostos organofosforados.

Do ponto de vista estrutural, a estabilidade térmica da ligação carbono-fósforo é alta e sua força de ligação é similar a de uma ligação carbono-carbono (DOS SANTOS *et al.*, 2007). A classificação dos organofosforados é extensa e complexa. O sistema usualmente adotado se baseia no número de coordenação da espécie ( $\gamma$ ), ou seja, o número de átomos (ou número de ligações  $\sigma$ ) ligados ao átomo de fósforo (QUIN, 2000). As classes mais representativas desses compostos são as que apresentam número de coordenação 3, 4 e 5 (**Tabela 2**).

**Tabela 2** – Classes representativas de compostos organofosforados.

| Número de coordenação | Exemplos | Nomenclatura      |
|-----------------------|----------|-------------------|
| $\gamma^3$            | $R_3P$   | Fosfinas          |
| $\gamma^4$            | $R_4P^+$ | Sais de fosfônio  |
|                       | $R_3P=O$ | Óxidos de fosfina |
| $\gamma^5$            | $R_5P$   | Fosforanas        |

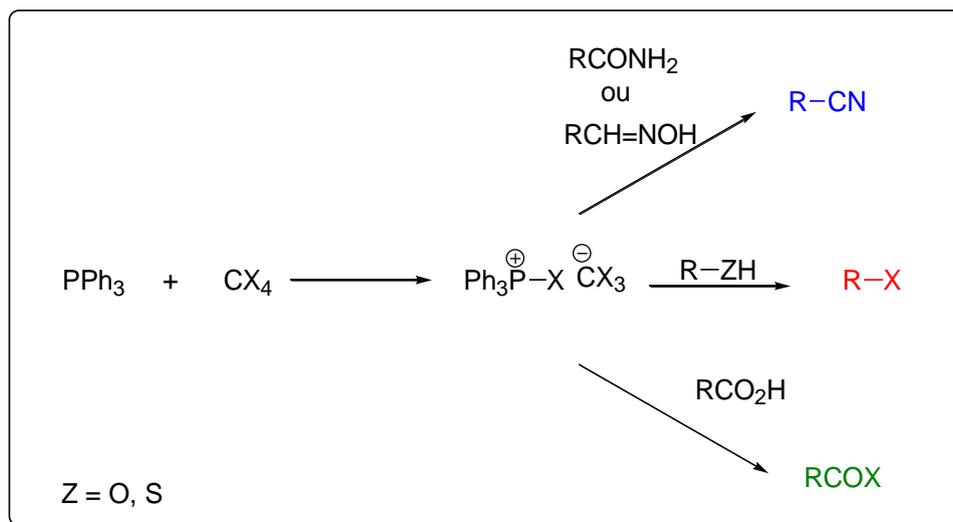
Nesse contexto, as classes de compostos apresentadas na **Tabela 2** possuem um papel central em Síntese Orgânica, uma vez que diversas transformações ocorrem na presença de compostos organofosforados como reagentes. Dentre elas, destacam-se a reação de Wittig (WITTIG & SCHÖLLKOPF, 1954), Mitsunobu (MITSUNOBU & YAMADA, 1967), Staudinger (STAUDINGER & MEYER, 1919) e Appel (APPEL, 1975), que são importantes metodologias para síntese de alquenos, aminas, ésteres e haletos de alquila, respectivamente (**Esquema 12**).



**Esquema 12** – Reações de destaque na química de organofosforados.

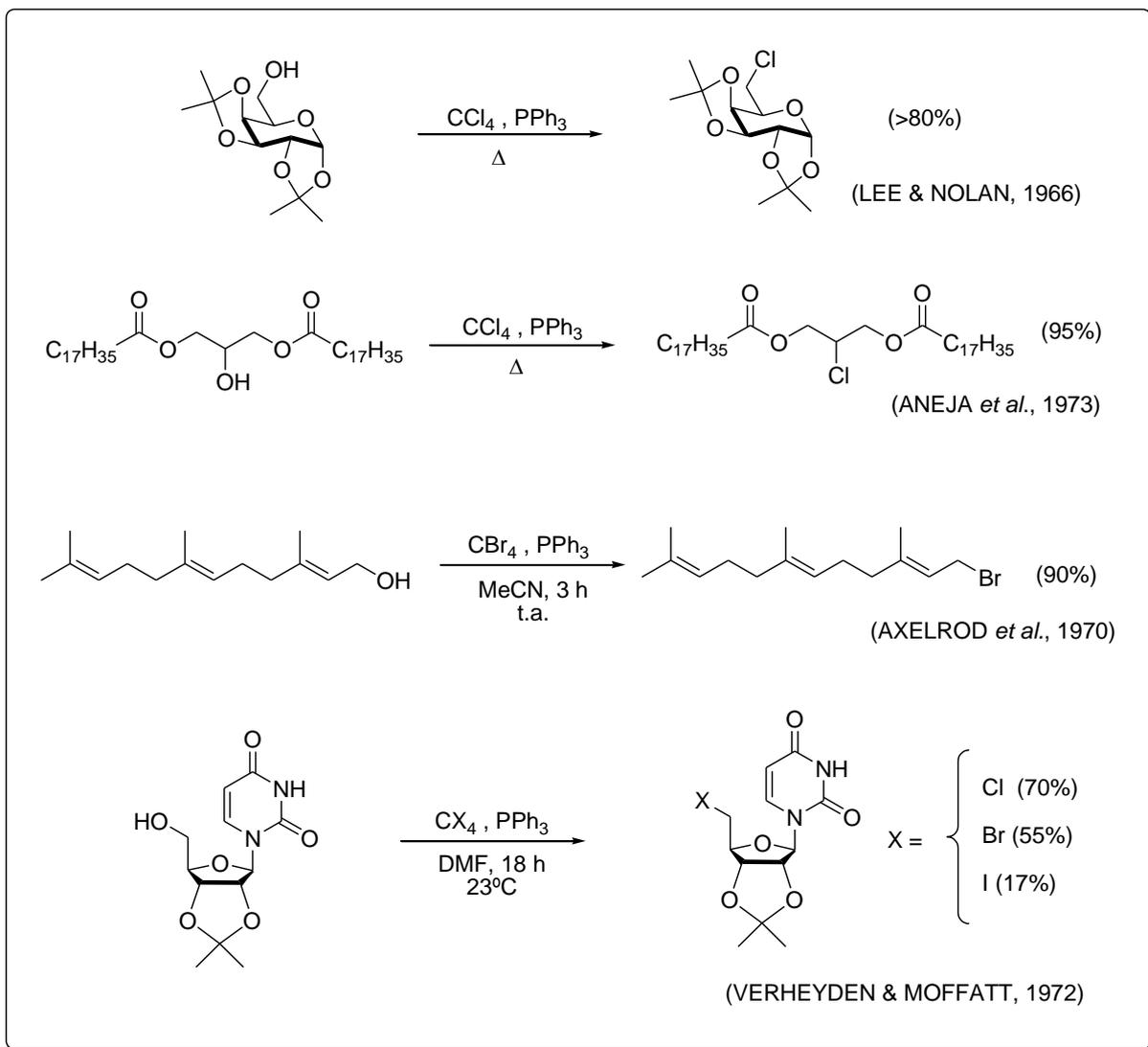
### 1.5 A Reação de Appel

A conversão de um álcool em seu respectivo haleto de alquila na presença de trifetilfosfina e tetra-halometano é, tradicionalmente, conhecida como reação de Appel (APPEL, 1975). Embora atribuída tardiamente ao Prof. Rolf Appel, a conversão de alcoóis em haletos de alquila utilizando  $\text{CX}_4/\text{PPh}_3$  já havia sido relatada por outros grupos (LEE & NOLAN, 1966; DONWIE *et al.*, 1966). Ainda assim, é comum encontrar na literatura termos como “reagente” ou “condições de Appel” para se referir a outras reações que utilizam sistema  $\text{CX}_4/\text{PPh}_3$ . De fato, a reação de Appel é uma reação multicomponente de um ácido de Bronsted com o sal halotrifetilfosfônio  $[\text{PPh}_3\text{-X}]^+$  que é a espécie reativa gerada pelo sistema  $\text{CX}_4/\text{PPh}_3$  (APPEL, 1975). O **Esquema 13** apresenta uma abordagem expandida da reação de Appel e seu potencial sintético.



**Esquema 13** – O potencial sintético da reação de Appel.

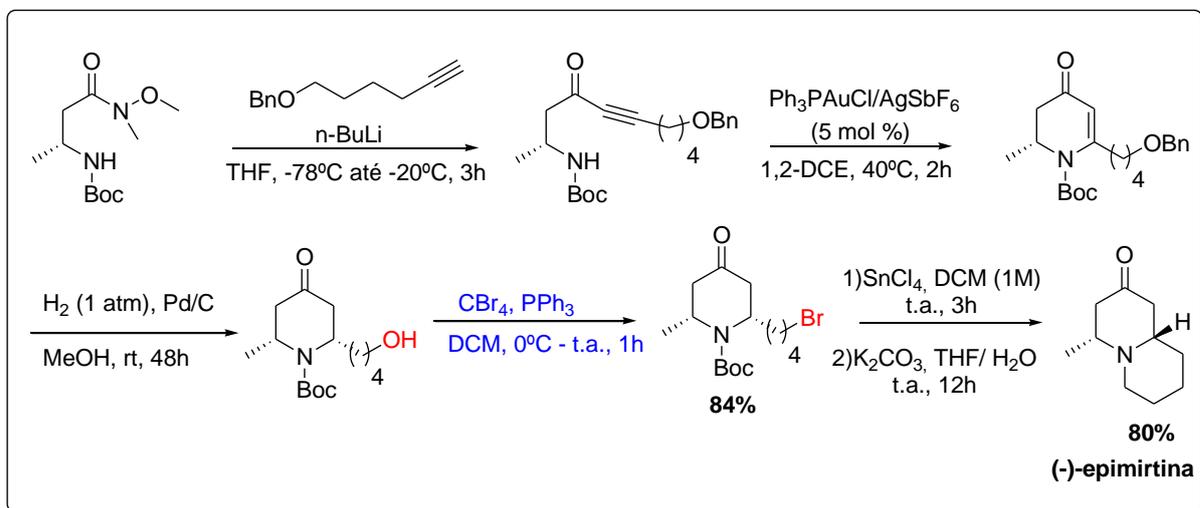
O grande potencial da reação de Appel é baseado nas condições brandas do meio reacional, permitindo a conversão do grupamento hidroxila de moléculas sensíveis a acidez e temperatura, por exemplo, nucleotídeos (VERHEYDEN & MOFFATT, 1972), glicerídeos (ANEJA *et al.*, 1973), carboidratos (LEE & NOLAN, 1966), entre outros produtos naturais, em seus respectivos haletos (**Esquema 14**). Além disso, as condições reacionais não afetam grupos protetores como cetais, ésteres e éteres.



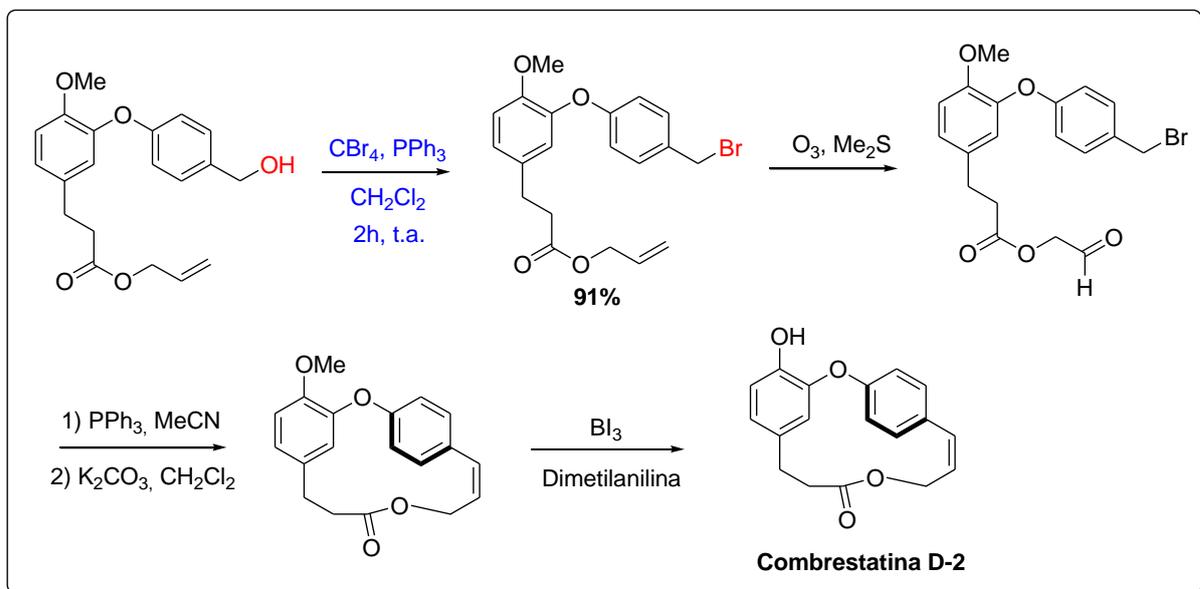
**Esquema 14** – Efeito das condições de Appel na presença de diferentes funcionalidades.

A síntese total de diversos produtos naturais continua sendo um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos, em especial devido à complexidade estrutural dessas moléculas. Nesse contexto, a reação de Appel se apresenta como uma importante ferramenta metodológica para a síntese de substâncias orgânicas complexas. Os **Esquemas 15** e **16** apresentam exemplos do uso das condições de Appel para a síntese total de produtos naturais com atividade biológica. A primeira rota (**Esquema 15**) descreve a síntese do alcalóide quinolizidínico (-)-epimirtina (TRINH *et al.*, 2013), enquanto a segunda rota (**Esquema 16**), a síntese de Combrestatina D-2 (COUSIN *et al.*, 2006). Ambos os compostos exibem

propriedades antineoplásicas. As reações de Appel ocorrem à temperatura ambiente e os brometos correspondentes são produzidos em elevados rendimentos, 84% e 91%, respectivamente. Analogamente, as condições empregadas não afetam as demais funcionalidades presentes nos substratos.

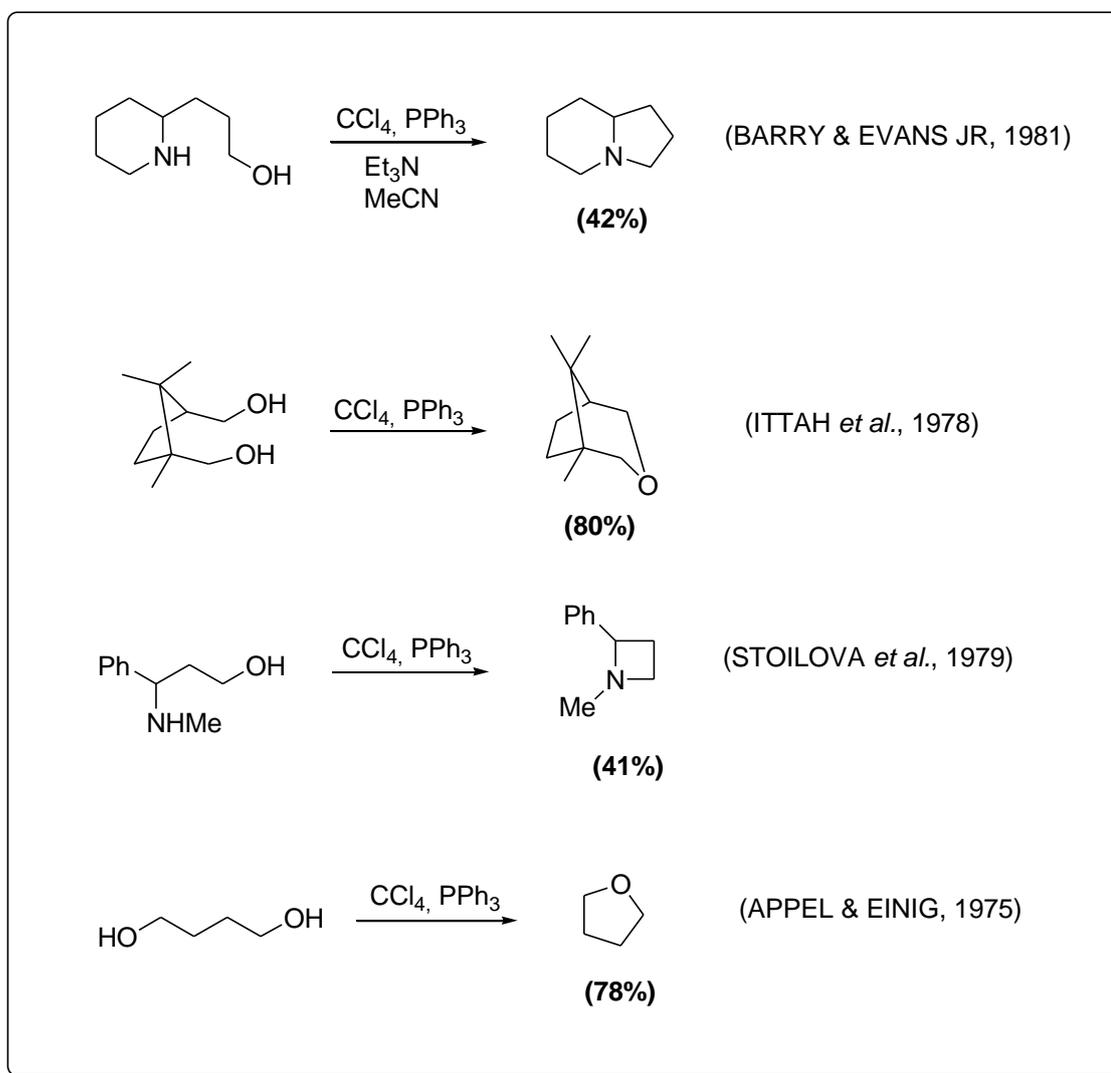


**Esquema 15** – O uso da reação de Appel na síntese total de (-)-epimirtina (TRINH *et al.*, 2013).



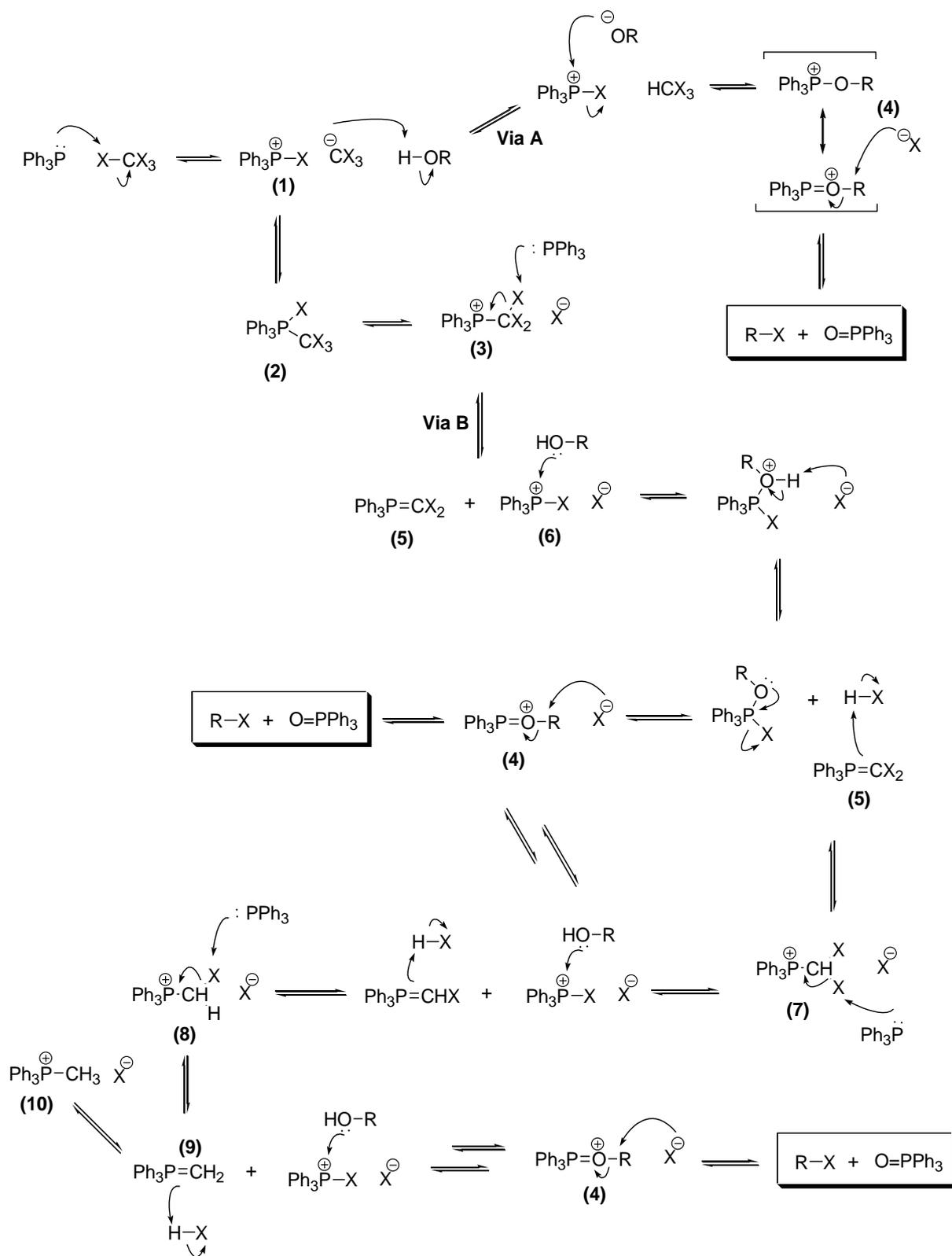
**Esquema 16** – O uso da reação de Appel na síntese total de Combrestatina D-2 (COUSIN *et al.*, 2006).

Outra abordagem da reação de Appel é baseada em sua capacidade de promover ciclodesidratações (BARRY & EVANS JR, 1981; ITTAH *et al.*, 1978; STOILOVA *et al.*, 1979; APPEL & EINIG, 1975). Dessa forma, a utilização de dióis ou amino alcoóis como substratos pode conduzir a formação de heterociclos. O **Esquema 17** apresenta a reação de Appel como ferramenta para formação de heterociclos nitrogenados e oxigenados.



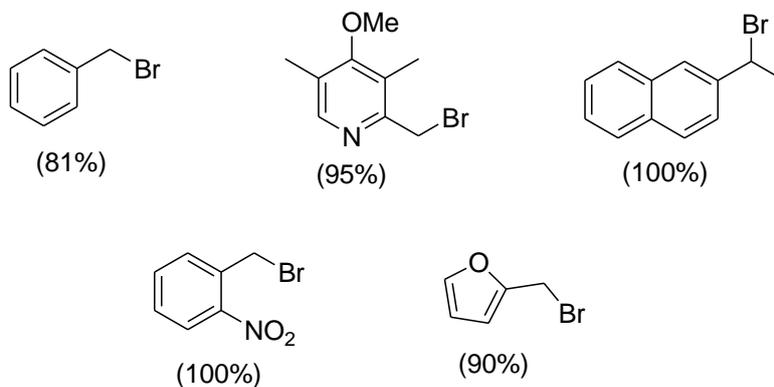
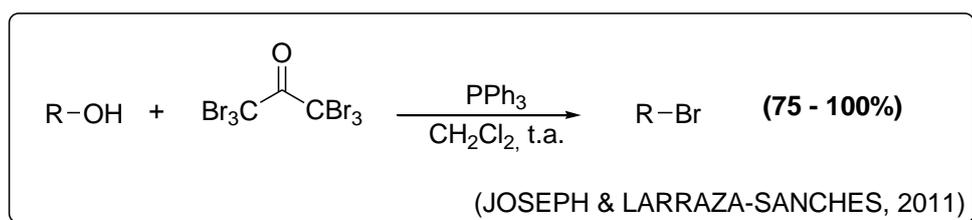
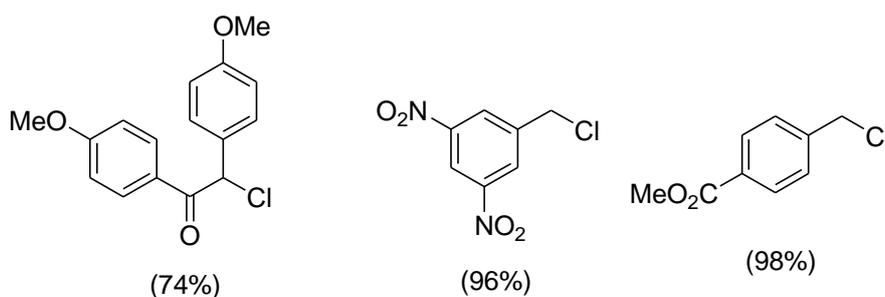
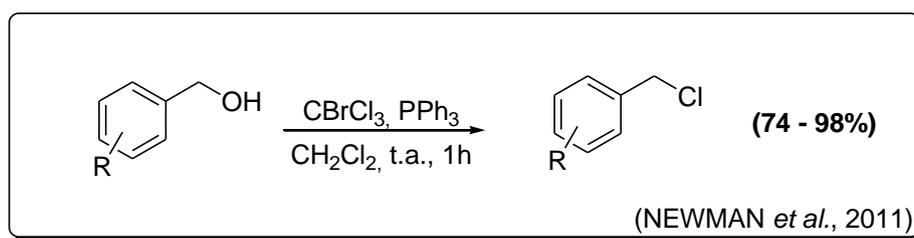
**Esquema 17** – A reação de Appel como ferramenta para heterociclização.

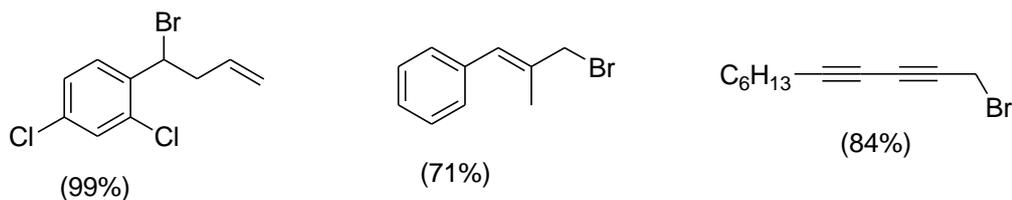
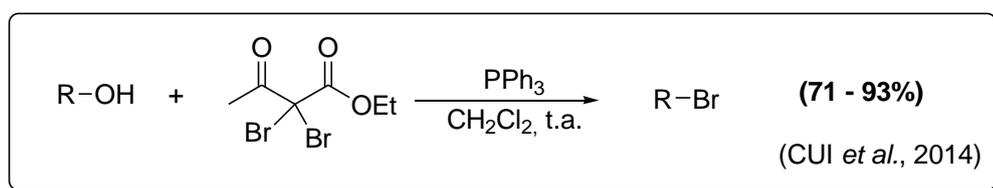
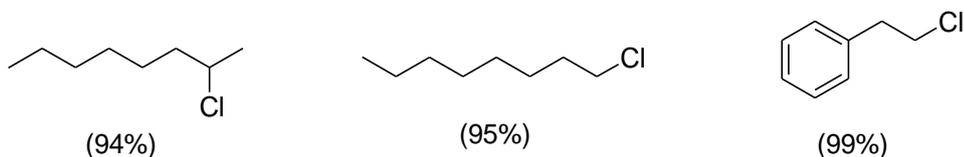
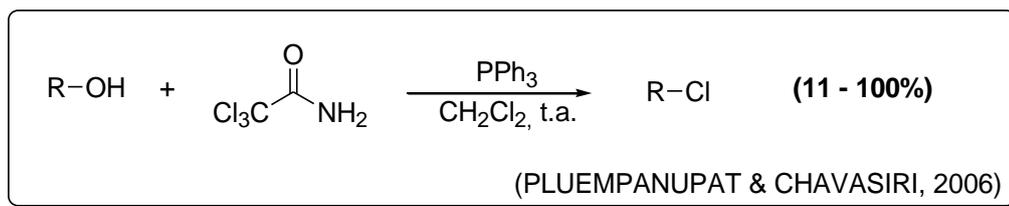
Em termos mecanísticos, a reação de Appel é bastante complexa. Na literatura, acredita-se que a reação se processa através de duas vias mecanísticas competitivas (A e B, **Esquema 18**; APPEL, 1975; DE ANDRADE & DE MATTOS, 2015). Inicialmente, ocorre a reação da trifetilfosfina com o tetra-halometano, levando a formação de um par iônico **(1)**, isto é, um sal de halofosfônio. Essa espécie está em equilíbrio com o par iônico inverso **(3)**, formado através de um rearranjo da fosforana correspondente **(2)**. Nesse ponto, ambos os intermediários reativos podem conduzir ao haleto de alquila. Na via mecanística A, ocorre a formação de um alcóxido através da reação ácido-base com a espécie  $\text{CX}_3^-$ , com a geração de halofórmio ( $\text{HCX}_3$ ). Em seguida, o sal de halofosfônio **(1)** reage com o alcóxido para formar um alcoxifosfônio **(4)**. O ataque do haleto ao fragmento alquila do alcoxifosfônio resulta na formação do haleto de alquila e óxido de trifetilfosfina. Na via mecanística B, o par iônico inverso **(3)** é a espécie reativa. Dessa forma, ocorre a reação de **(3)** com outro equivalente de trifetilfosfina para formar (di-halometileno)fosforano **(5)** e di-halofosforano **(6)**. Nesse caso, a reação de **(6)** com o álcool correspondente forma um alcoxifosfônio que, analogamente, resultará em um haleto de alquila e óxido de trifetilfosfina. O (di-halometileno)fosforano **(5)** atuará como um aceptor de HX, formando, assim, um novo equivalente de di-halofosforano **(6)**. Novamente, a reação de **(6)** com o álcool correspondente resultará no haleto de alquila e óxido de trifetilfosfina. Dessa forma, o processo é repetido por duas vezes passando pelos intermediários **(8)** e **(9)** até a formação do sal metilfosfônio **(10)**.



**Esquema 18** – Esquema de intermediários da reação de Appel.

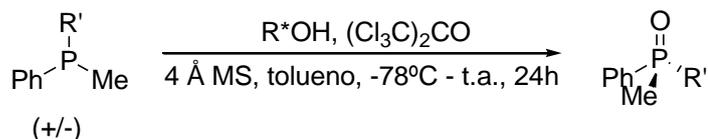
Desde então, diversas modificações têm sido propostas para a reação de Appel, como a utilização de diferentes fontes de fosfinas ou fosfitos como aceptores de alcóxidos (DOWNIE *et al.*, 1968; HOOZ & GILANI, 1968), além do uso de bromo-tricloro-metano (NEWMAN *et al.*, 2011), poli-haloetanos (BRINGMANN & SCHNEIDER, 1983) e poli-halocarbonilados como fontes de íons halênicos (JOSEPH & LARRAZA-SANCHES, 2011; PLUEMPANUPAT & CHAVASIRI, 2006; CUI *et al.*, 2014). O **Esquema 19** apresenta alguns exemplos dessas modificações relatadas na literatura.





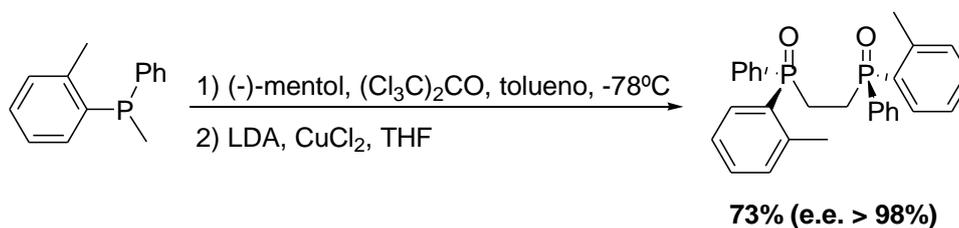
**Esquema 19** – Exemplos de modificações na reação de Appel.

Outra importante consequência dessas modificações é baseada no fato de que nem sempre o haleto de alquila é o produto alvo quando se utiliza as condições de Appel, mas sim a obtenção de óxidos de fosfina. Nesse contexto, Bergin e colaboradores relataram uma versão assimétrica da reação de Appel, em que óxidos de fosfina não racêmicos são obtidos com elevado excesso enantiomérico. Dessa forma, a reação envolve uma oxidação de fosfinas racêmicas na presença de um álcool quiral não racêmico, utilizando tetracloreto de carbono ou hexacloroacetona (**Tabela 3**). No entanto, os melhores resultados são obtidos quando a fonte de halogênio eletrofílico é a hexacloroacetona, em especial quando (-)-mentol é o substrato empregado (BERGIN *et al.*, 2007).

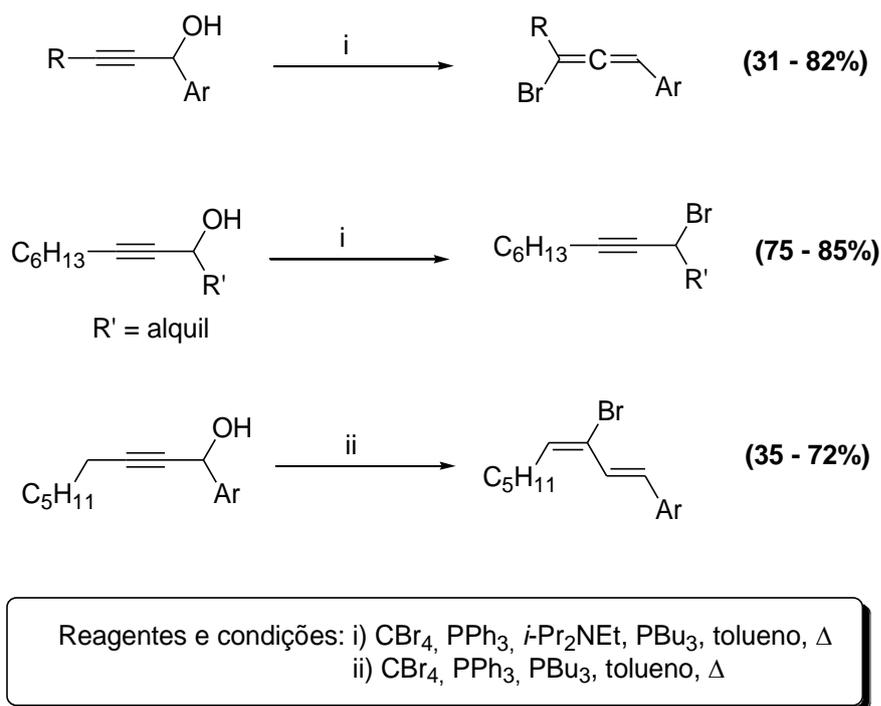
**Tabela 3** – Reação de Appel assimétrica (BERGIN *et al.*, 2007).

| R'                           | R*OH              | e.e. (%) | Configuração |
|------------------------------|-------------------|----------|--------------|
| <i>o</i> -anisil             | (-)-8-fenilmentol | 77       | ( <i>R</i> ) |
| <i>o</i> -toluil             | (-)-mentol        | 80       | ( <i>R</i> ) |
| <i>o</i> -toluil             | (+)-isomentol     | 71       | ( <i>S</i> ) |
| <i>o</i> - <sup>i</sup> PrPh | (-)-mentol        | 80       | ( <i>R</i> ) |

A eficiência desse método foi demonstrada em uma rota que utiliza as condições de Appel para a síntese de um óxido de bisfosfina opticamente puro a partir de uma monofosfina racêmica (**Esquema 20**, BERGIN *et al.*, 2007).

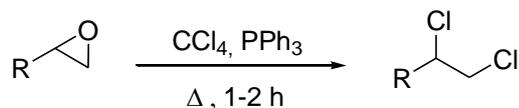
**Esquema 20** – Eficiência da reação de Appel assimétrica na síntese de um óxido de bisfosfina.

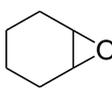
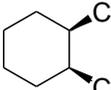
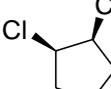
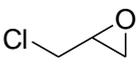
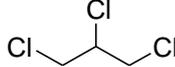
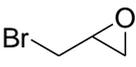
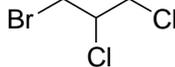
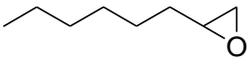
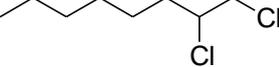
Uma simples modificação nas condições de Appel permite a síntese de brometos alênicos, brometos propargílicos ou dienos bromados a partir de alcoóis propargílicos. Na presença de CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt e PBU<sub>3</sub>, um álcool propargílico secundário pode conduzir a formação um brometo propargílico ou alênico, em função da natureza do substrato. Alcoóis propargílicos secundários com substituinte alquila adjacente a hidroxila produzem brometos propargílicos, enquanto com substituinte arila, brometos alênicos são produzidos sob essas condições. No entanto, na ausência de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, a reação resulta na formação estereoseletiva de dienos bromados (1*E*,3*E*), conforme ilustra o **Esquema 21** (SAKAI *et al.*, 2009).



**Esquema 21** – Síntese de brometos alênicos, brometos propargílicos ou dienos sob condições de Appel.

Isaacs e Kirkpatrick expandiram a aplicação das condições de Appel frente a epóxidos como substratos. Nesse trabalho, epóxidos foram convertidos em seus respectivos dicloretos vicinais com bons rendimentos (**Tabela 4**). Além disso, a reação se mostrou estereoespecífica na formação de *cis*-1,2-diclorociclo-hexano a partir de óxido de ciclo-hexeno (ISAACS & KIRKPATRICK, 1972).

**Tabela 4** – Conversão de epóxidos em dicloretos vicinais sob condições de Appel.

| Substrato   | Produto   | Rendimento (%) <sup>*</sup> |
|---|---|-----------------------------|
|    |    | 80                          |
|    |    | 80                          |
|    |    | 60                          |
|    |    | 50                          |
|  |  | 75                          |

\*Rendimento do produto isolado.

Um fato que impactou diretamente na utilização da reação de Appel foi a proibição da produção e comercialização de tetra-haletos de carbono pelo Protocolo de Montreal, inicialmente aos países desenvolvidos e, posteriormente, aos países em desenvolvimento. Dessa forma, o Brasil apresentou o Plano Nacional de Eliminação de CFCs em cumprimento ao Protocolo de Montreal. Esse documento ratifica que o Brasil não produz tetra-halometanos desde 2004, reafirmando a toxicidade e impacto ambiental desses reagentes<sup>1</sup>.

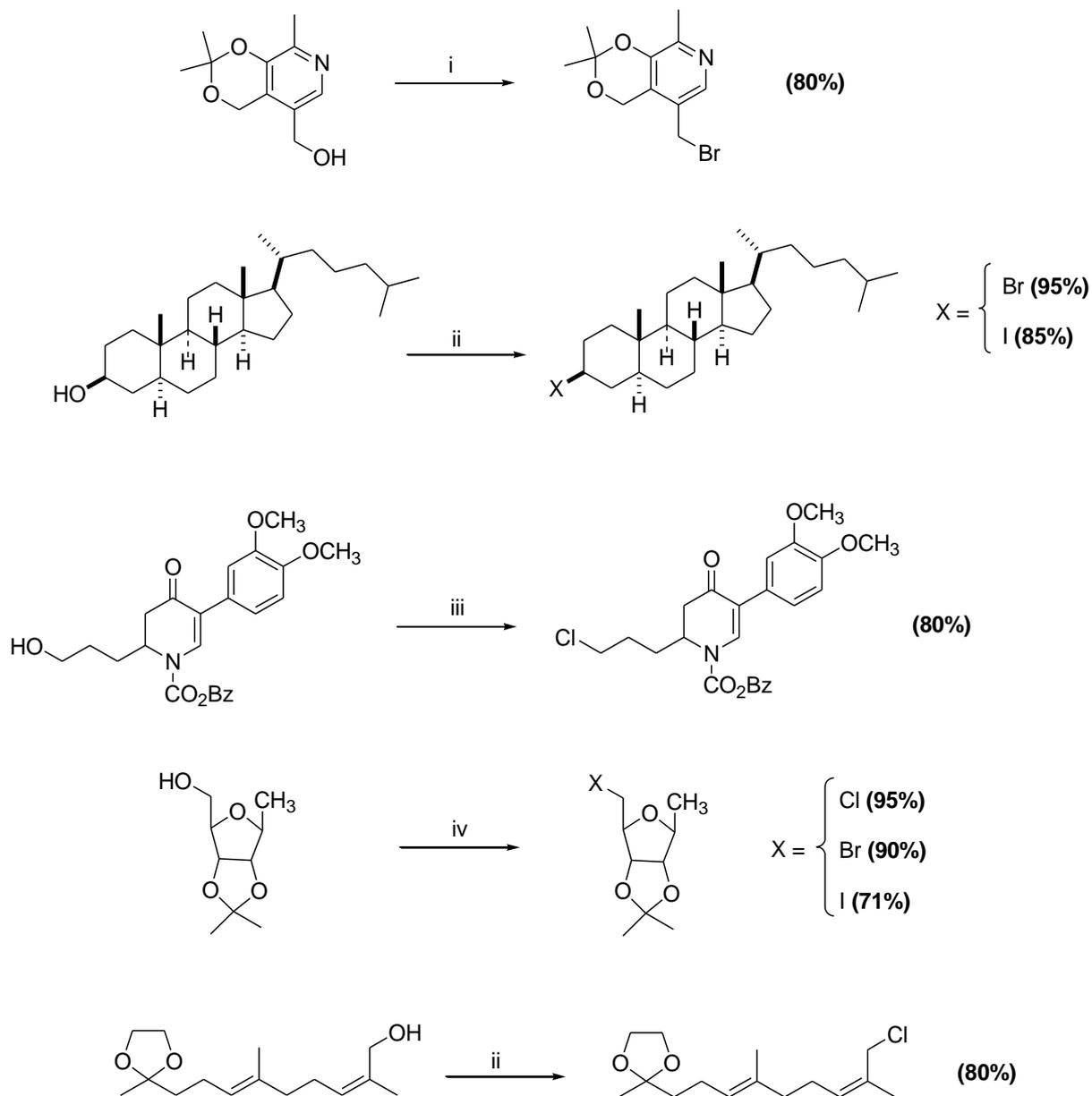
Nesse contexto, a modificação mais significativa na reação de Appel, por parte dos químicos orgânicos sintéticos, em virtude do desuso do CX<sub>4</sub>, foi a substituição por uma nova classe de compostos como fontes de íons halênios: os *N*-halo reagentes.

<sup>1</sup> <http://www.mma.gov.br/clima/protecao-da-camada-de-ozonio/historico-das-acoes-brasileiras/plano-nacional-de-eliminacao-de-cfcs-conversao-tecnologica>

## 1.6 *N*-halo reagentes em reações do tipo Appel

Em substituição aos tetra-halometanos, os *N*-halo reagentes tem sido constantemente empregados como geradores do reagente de Appel, isto é, a espécie  $[\text{Ph}_3\text{P-X}]^+$ , em inúmeras reações. Em geral, a facilidade de manipulação desses reagentes, por se apresentarem como sólidos em sua forma física, é uma grande vantagem dessa classe. Dessa forma, a literatura apresenta diversas rotas alternativas para síntese de haletos de alquilas a partir de alcoóis utilizando o sistema trifenilfosfina/ *N*-halo composto.

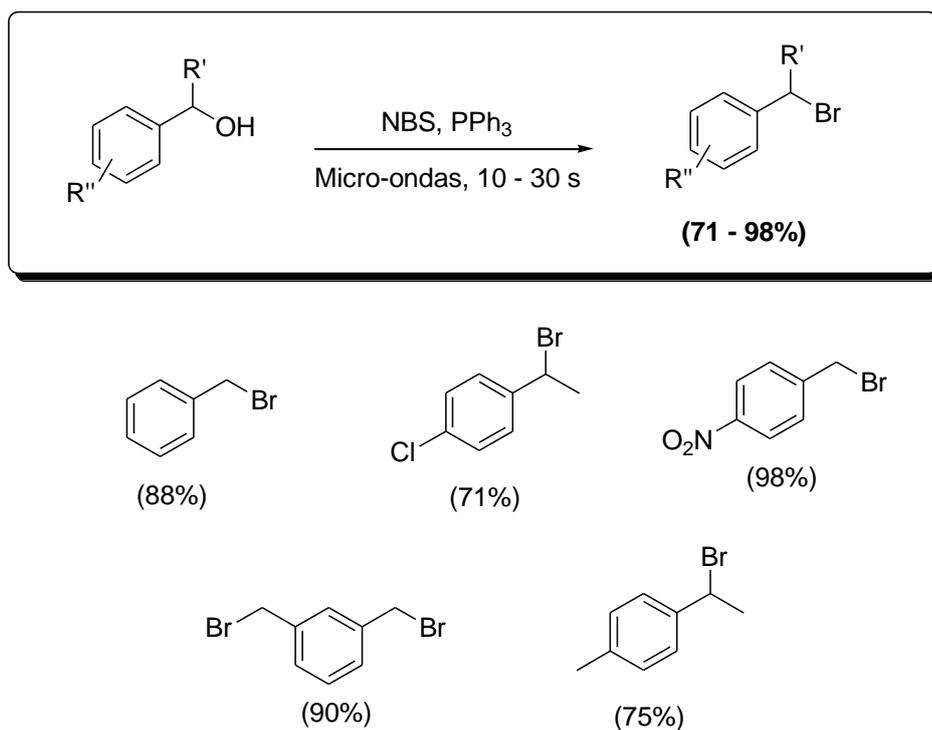
*N*-halo succinimida (NXS) em presença de trifenilfosfina foi inicialmente relatado como um eficiente sistema para a substituição de hidroxilas primárias de carboidratos por halogênios. Essa reação permite a funcionalização de açúcares, uma vez que os halo-desoxi-açúcares são intermediários para a síntese de anidro-açúcares, amino-desoxi, desoxi, entre outros derivados. Além disso, do ponto de vista da química medicinal, destaca-se a presença de halo-desoxi-açúcares na constituição de diversos antibióticos (PONPIPOM & HANESSIAN, 1971). O **Esquema 22** apresenta a preparação de diversos haletos de alquila via reação de Appel utilizando o sistema NXS/  $\text{PPh}_3$ .



Reagentes e condições : i) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.  
 ii) NXS, PPh<sub>3</sub>, THF  
 iii) NCS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.  
 iv) NXS, PPh<sub>3</sub>, DMF

**Esquema 22** – Preparação de haletos de alquila utilizando o sistema NXS/ PPh<sub>3</sub>.

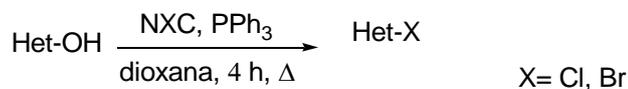
Analogamente, Lee e Hwang relataram um método, que atende os princípios da química verde, para preparação de brometos benzílicos utilizando o sistema NBS/ PPh<sub>3</sub>, sem a presença de solvente e sob irradiação de micro-ondas. As reações ocorrem em tempos curtos e altos rendimentos (71 – 98%) são obtidos (**Esquema 23**, LEE & HWANG, 2004).

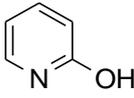
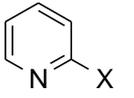
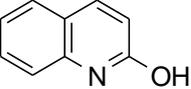
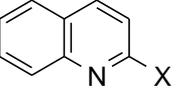
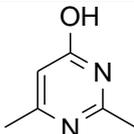
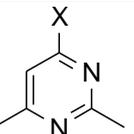
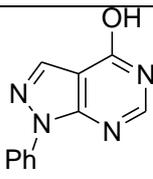
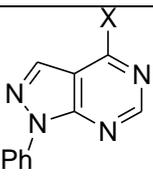
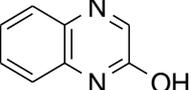
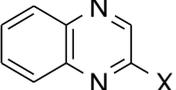


**Esquema 23** – Síntese verde de brometos benzílicos utilizando NBS/ PPh<sub>3</sub>.

A halogenação de compostos *N*-heteroaromáticos hidroxilados pode ser eficientemente alcançada utilizando o sistema NXS/ PPh<sub>3</sub>. Dessa forma, os produtos são obtidos em rendimentos que variam de 43% a 90%, conforme apresentado na **Tabela 5**. Os haletos *N*-heteroaromáticos são importantes intermediários sintéticos, que podem reagir com nucleófilos, carbânions, alcóxidos, tióis e aminas, para formação de produtos heteroaromáticos substituídos (SUGIMOTO *et al.*, 1999).

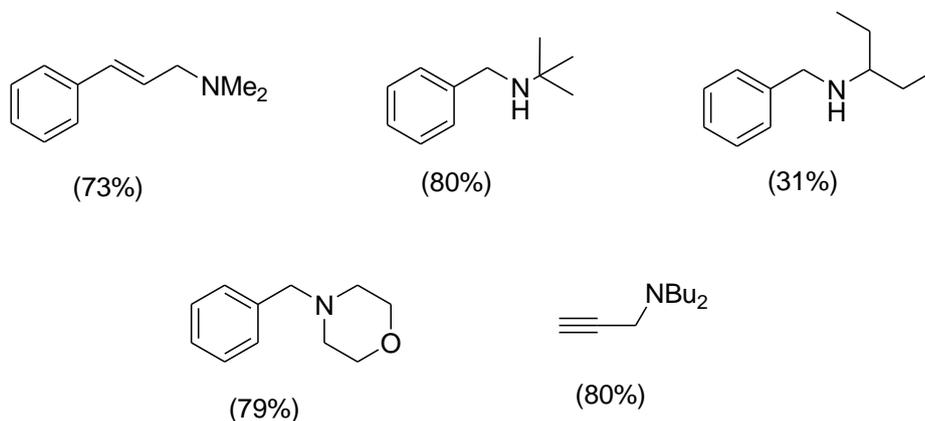
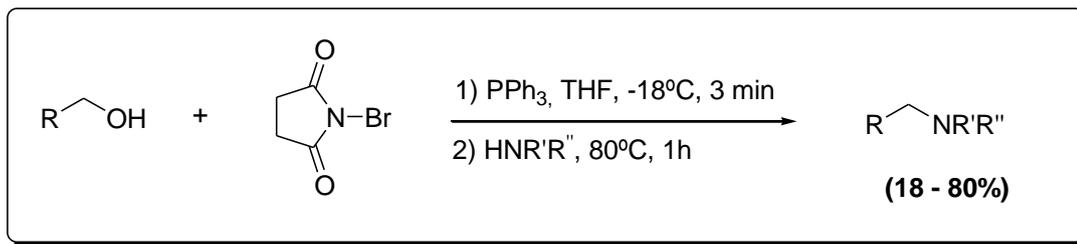
**Tabela 5** – Halogenação de compostos *N*-heteroaromáticos hidroxilados com o sistema NXS/  
PPh<sub>3</sub>.



| Substrato   | Produto   | Rendimento (%) <sup>*</sup> |        |
|---|---|-----------------------------|--------|
|   |   | X = Cl                      | X = Br |
|    |    | 43                          | 54     |
|    |    | 63                          | 90     |
|    |    | 74                          | 84     |
|   |   | 56                          | 50     |
|  |  | 71                          | 43     |

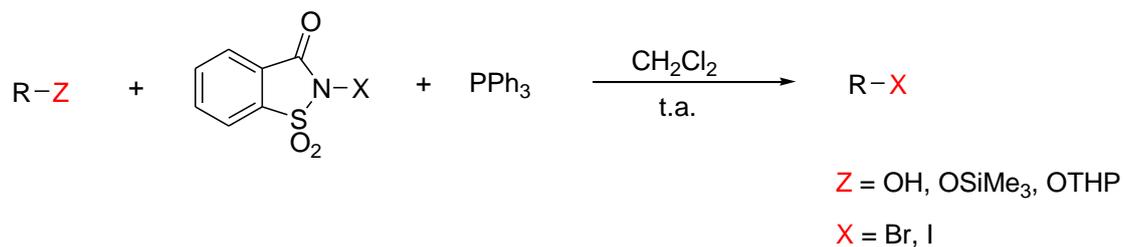
\*Rendimento do produto isolado.

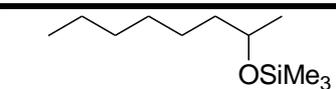
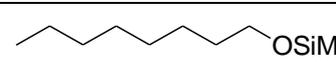
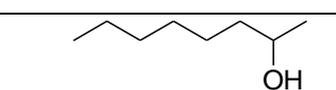
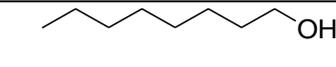
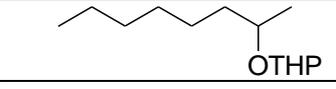
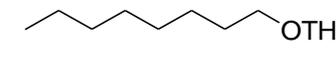
Na literatura, poucos métodos para conversão direta de alcoóis em amins são encontrados. Froyen relatou um importante método *one-pot* que utiliza NBS/ PPh<sub>3</sub> como reagente de Appel para a síntese de amins secundárias e terciárias a partir da alquilação de amins primárias e secundárias, respectivamente, utilizando alcoóis como substratos (**Esquema 24**). As amins obtidas são facilmente isoladas por extração ácido-base (FROYEN & JUVVIK, 1995).



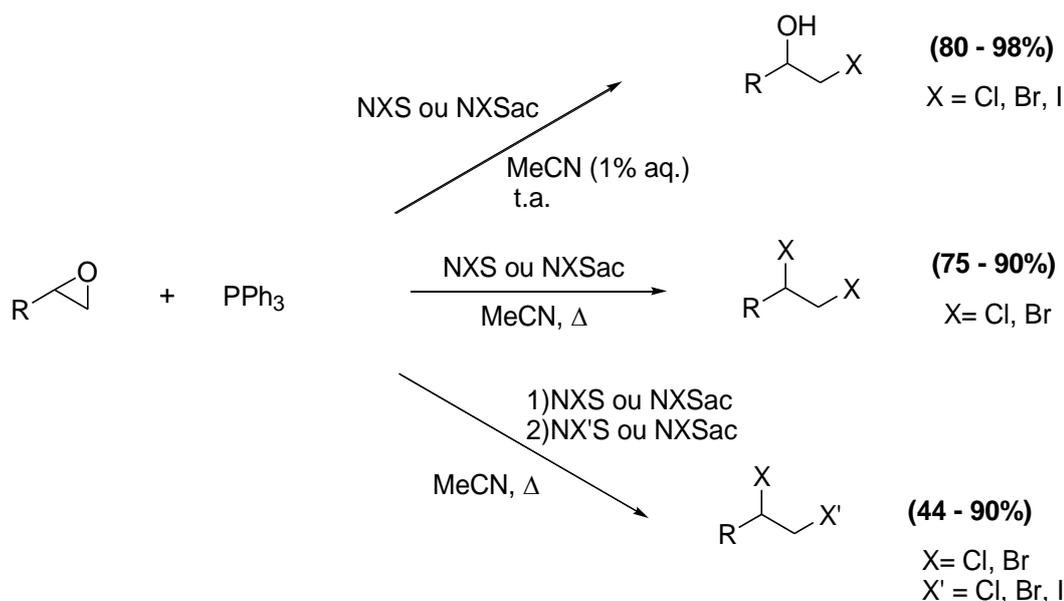
**Esquema 24** – Alquilação de aminas primárias e secundárias sob condições de Appel.

As *N*-halo sacarinas também são capazes de promover diversas reações do tipo Appel. Na literatura, esse sistema foi estudado por Firouzabadi e colaboradores para a transformação de alcoóis (FIROUZABADI *et al.*, 2006), trimetilsilil- e tetrahidropiranyl-éteres (FIROUZABADI *et al.*, 2008) em seus respectivos brometos e iodetos de alquila. A **Tabela 6** apresenta uma comparação de rendimentos dos produtos obtidos em relação ao grupo funcional Z do substrato. Observa-se que todos os substratos apresentam equivalência em termos de rendimento, no entanto o tempo de reação quando se emprega os trimetilsilil-éteres é relativamente menor.

**Tabela 6** - Utilização do sistema NXSac/ PPh<sub>3</sub> em reações do tipo Appel.

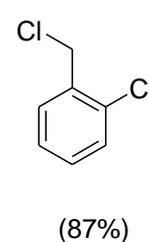
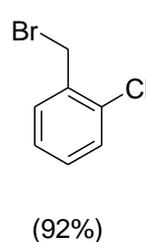
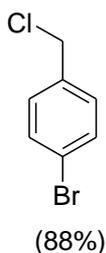
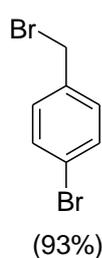
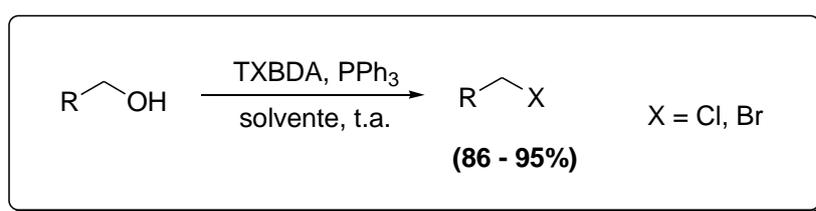
| R-Z   | R-Br | R-I |
|---|------|-----|
|    | 93%  | 90% |
|    | 92%  | 86% |
|    | 90%  | 90% |
|   | 92%  | 86% |
|  | 93%  | 90% |
|  | 85%  | 80% |

Outra importante aplicação dos sistemas NXS ou NXSac/ PPh<sub>3</sub>, descrita por Iranpoor e colaboradores, é baseada na conversão de epóxidos em halodrinas e di-haletos vicinais (**Esquema 25**). A conversão direta de epóxidos em di-haletos vicinais é raramente relatada na literatura. Nesse trabalho, quando se utiliza a mistura acetonitrila/ H<sub>2</sub>O (1%) como solvente a temperatura ambiente, epóxidos são convertidos de forma regioseletiva a halodrinas vicinais. No entanto, quando se utiliza apenas acetonitrila sob refluxo, epóxidos são convertidos a di-haletos vicinais. A versatilidade desse método permite a síntese de di-haletos vicinais mistos, isto é, composto por diferentes átomos de halogênio, através da utilização sucessiva dos sistemas NXS e NX'S/ PPh<sub>3</sub> (IRANPOOR *et al.*, 2006).



**Esquema 25** – Síntese de halodrinas e di-haletos vicinais a partir de epóxidos utilizando o sistema NXS ou NXSac/ PPh<sub>3</sub>.

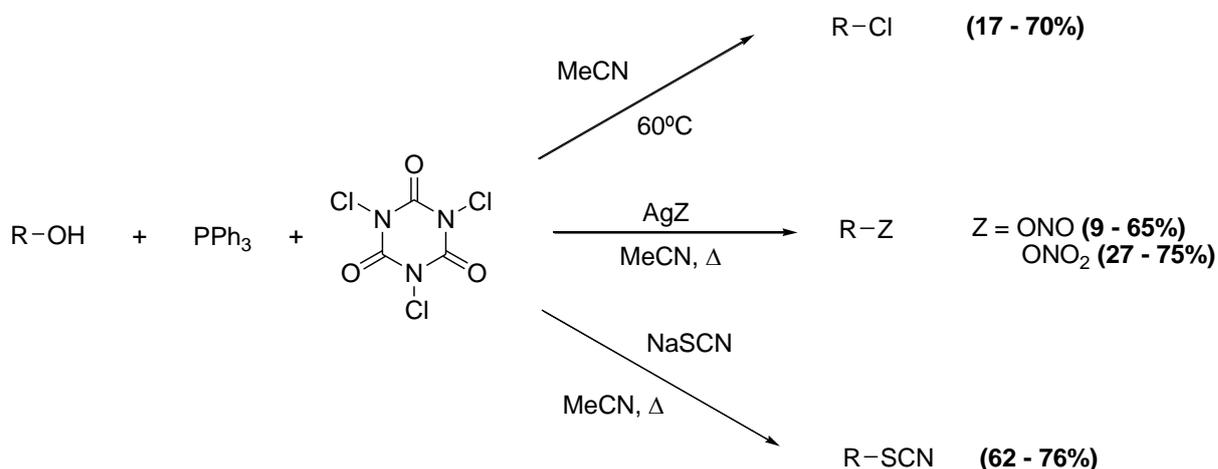
Outro grupo de pesquisadores iranianos relatou a utilização de *N*-halo-sulfonamidas em reações de Appel para conversão de alcoóis em cloretos e brometos de alquila. Para isso, empregou-se o sistema *N,N,N',N'*-tetra-halobenzeno-1,3-dissulfonamida (TXBDA)/ PPh<sub>3</sub> na presença de dois solventes distintos diclorometano e acetonitrila (**Esquema 26**). As melhores condições para bromação ocorreram quando se utilizou acetonitrila como solvente. Por outro lado, a cloração se mostrou mais eficiente quando a reação foi realizada em diclorometano (GHORBAI-VAGHEI *et al.*, 2013).



**Esquema 26** – Síntese de cloretos e brometos de alquila a partir de alcoóis utilizando o sistema TXBDA/ PPh<sub>3</sub>.

Hiegel foi pioneiro na utilização do ácido tricloroisocianúrico como fonte de íon clorênio para reação de Appel. Dessa forma, o sistema TCCA/ PPh<sub>3</sub> é capaz de converter alcoóis em cloretos de alquila quando se utiliza acetonitrila como solvente (HIEGEL & RUBINO, 2002). Em um estudo análogo realizado posteriormente, Hiegel descreve a utilização de sistemas ternários para conversão de alcoóis em seus respectivos nitratos, nitritos e tiocianatos. Dessa forma, nitratos e nitritos de alquila são obtidos quando se utiliza o sistema TCCA/ PPh<sub>3</sub> na presença de AgNO<sub>3</sub> ou AgNO<sub>2</sub>, respectivamente, enquanto tiocianatos de alquila, quando se utiliza NaSCN (Tabela 7, HIEGEL *et al.*, 2004).

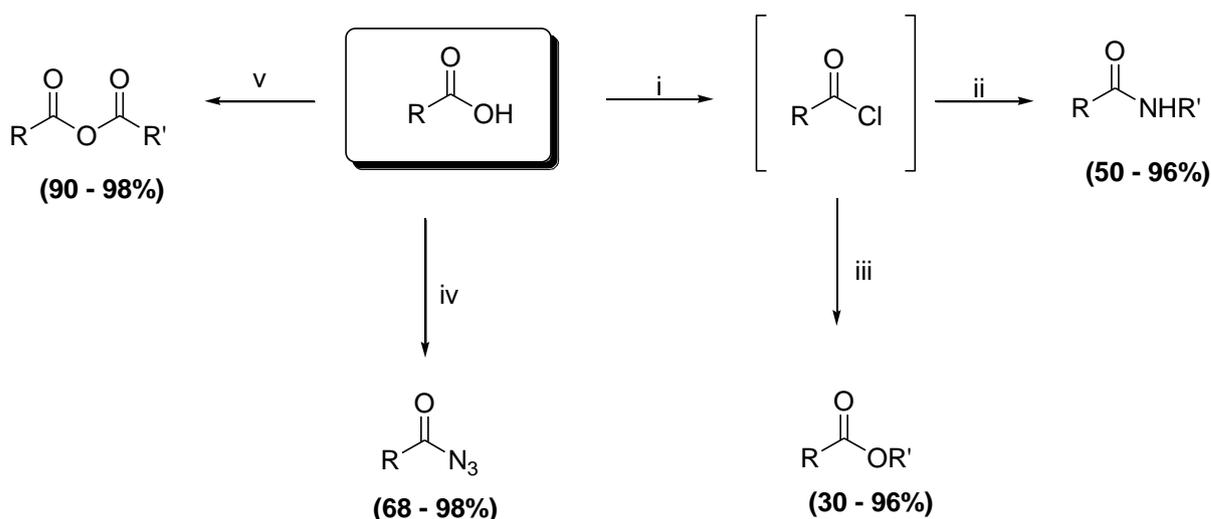
**Tabela 7** – Conversão de alcoóis em cloretos de alquila na presença de TCCA/ PPh<sub>3</sub>.



| R           | RCl            | RONO <sub>2</sub> | RONO | RSCN           |
|-------------|----------------|-------------------|------|----------------|
| 1-octil     | 65%            | 63%               | 60%  | 71%            |
| 2-octil     | 52%            | 72%               | 39%  | 66%            |
| ciclo-hexil | - <sup>a</sup> | 27%               | 9%   | - <sup>a</sup> |
| Benzil      | 55%            | 46%               | 23%  | 62%            |

<sup>a</sup>Eliminação para formar ciclohexeno.

Recentemente, a utilização do ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em sistemas ternários vem ganhando destaque na literatura, em especial para síntese de derivados de ácidos carboxílicos, tais como, ésteres, amidas, anidridos e acil azidas. Rodrigues e colaboradores verificaram que a simples mistura de um ácido carboxílico com o sistema TCCA/ PPh<sub>3</sub> em diclorometano a 0°C conduz a formação do seu respectivo cloreto de ácido. Dessa forma, os autores relataram um eficiente método *one-pot* para a síntese de amidas e ésteres, através da subsequente adição de aminas ou alcoóis ao meio reacional (RODRIGUES *et al.*, 2005). Outro grupo de pesquisadores relatou a síntese de acil azidas (AKHLAGHINIA & ROUHI-SAADABAD, 2013) e anidridos (ROUHI-SAADABAD & AKHLAGHINIA, 2015) a partir de ácidos carboxílicos utilizando o sistema TCCA/ PPh<sub>3</sub> combinado com NaN<sub>3</sub> ou RCOO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, respectivamente. O **Esquema 27** apresenta a síntese de derivados de ácidos carboxílicos utilizando ácido tricloroisocianúrico em sistemas ternários do tipo Appel.



Reagentes e condições : i) PPh<sub>3</sub>, TCCA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 45 min  
 ii) R'NH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, t.a., 1 - 2 h  
 iii) R'OH, Et<sub>3</sub>N, t.a., 1 - 2 h  
 iv) PPh<sub>3</sub>, TCCA, NaN<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - t.a.  
 v) PPh<sub>3</sub>, TCCA, RCOO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - t.a.

**Esquema 27** – Reações de ácidos carboxílicos com sistemas ternários do tipo Appel.

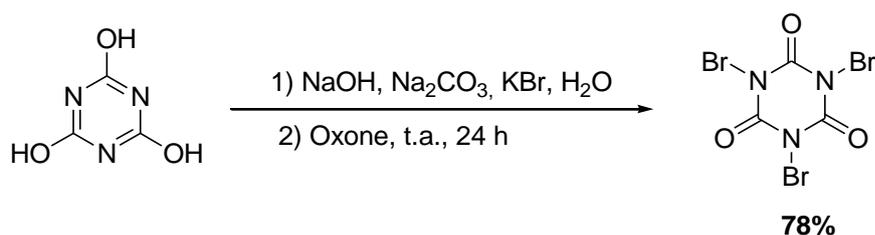
## 2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo explorar a utilização dos ácidos trihaloisocianúricos em combinação com a trifenilfosfina como reagente de Appel. Especificamente, visa:

- o desenvolvimento de um método de conversão de alcoóis e dióis em seus respectivos brometos de alquila utilizando o sistema TBCA/  $\text{PPh}_3$  em substituição ao  $\text{CBr}_4$  na reação de Appel;
- o desenvolvimento de um método de conversão de epóxidos em halodrinas e di-haletos vicinais utilizando os sistemas TCCA ou TBCA/  $\text{PPh}_3$ .

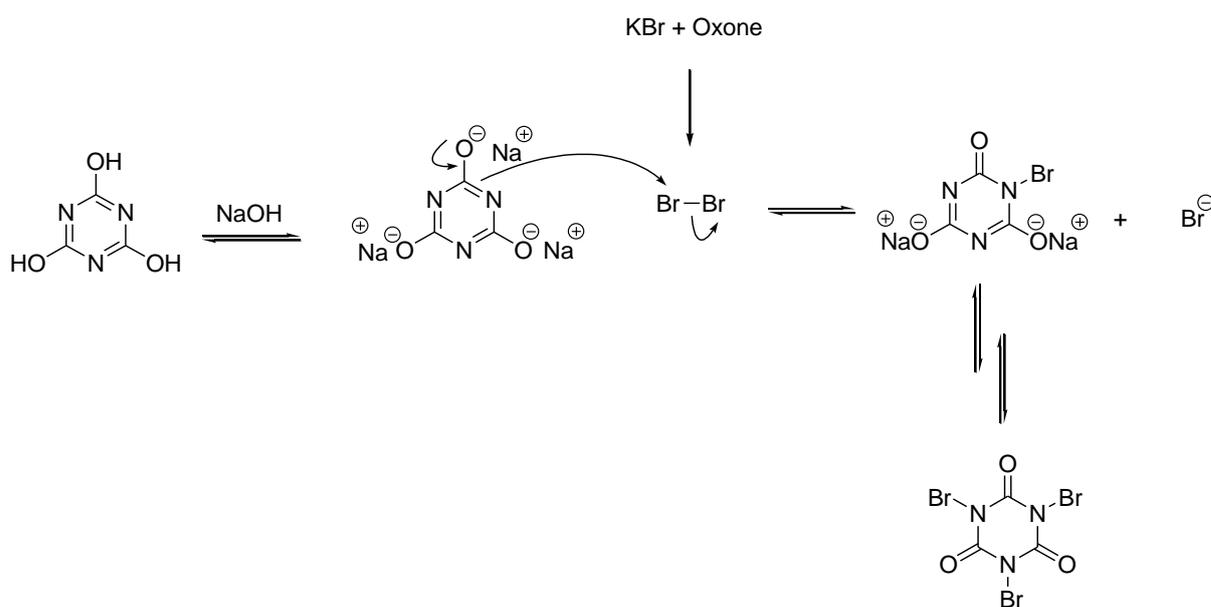
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o início dos estudos da conversão de alcoóis e dióis em seus respectivos brometos de alquila através do sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>, houve a necessidade de se preparar o reagente de bromação. Para síntese do ácido tribromoisocianúrico, empregou-se o método descrito por De Almeida *et al.*, a partir da reação do ácido cianúrico (50 mmol) com NaOH (150 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mmol), KBr (150 mmol) e Oxone (150 mmol) em água (**Esquema 28**, DE ALMEIDA *et al.*, 2006b).



**Esquema 28** – Preparação do TBCA.

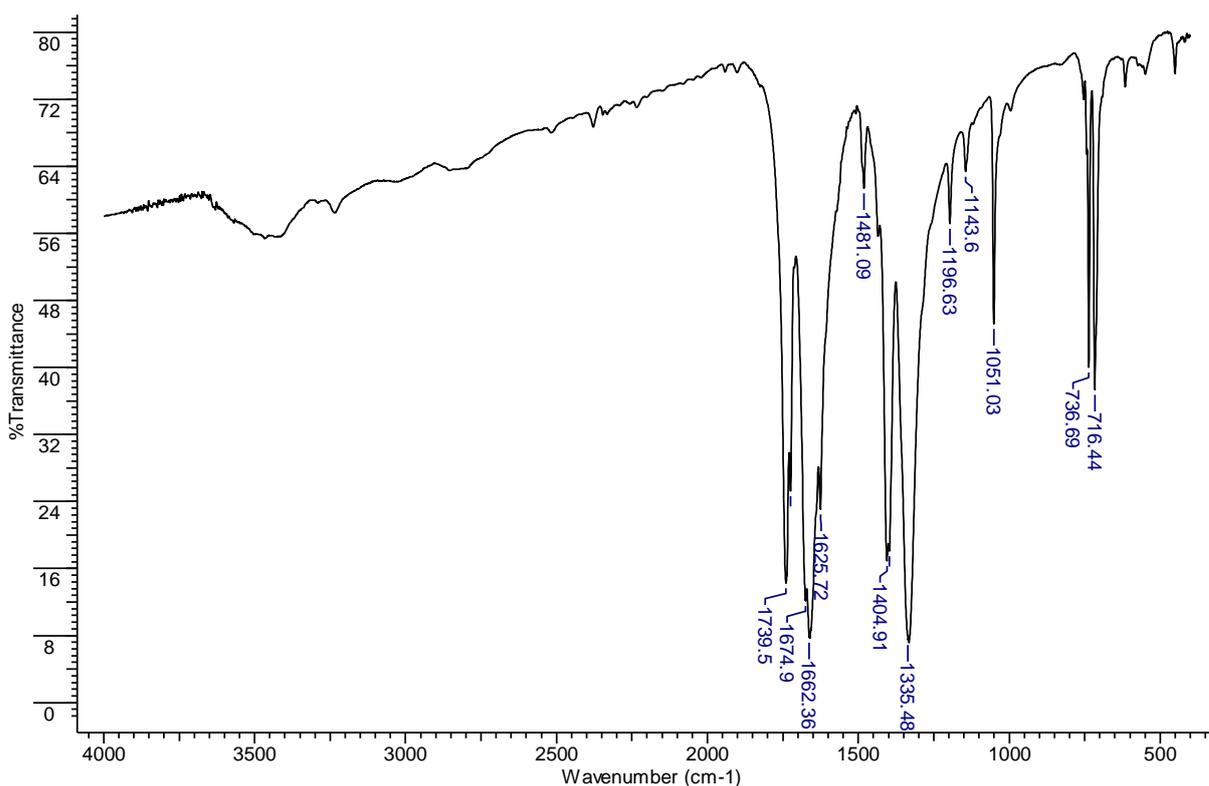
Observa-se, durante a adição da solução de Oxone, o aparecimento da coloração amarela que, rapidamente, descora. Esse fato ocorre em virtude da oxidação do íon brometo pelo Oxone, com a formação de Br<sub>2</sub> *in situ*. Baseado nessa evidência, uma proposta de intermediários mecanísticos para essa transformação é apresentada no **Esquema 29**. A reação procede com o ataque do cianurato de sódio ao Br<sub>2</sub> e o processo é repetido por mais duas vezes até a trissubstituição completa do ácido cianúrico.



**Esquema 29** – Esquema de intermediários para síntese do TBCA.

O produto final precipita na forma de um sólido branco, sendo facilmente isolado do meio reacional por filtração a vácuo, com rendimento de 78%. O ácido tribromoisocianúrico é um sólido insolúvel em diversos solventes. Além disso, apresenta degradação acima de 300°C. Dessa forma, a caracterização desse produto foi realizada apenas por espectroscopia na região do infravermelho.

Em relação ao espectro de infravermelho do ácido tribromoisocianúrico (**Figura 4**), a ausência da banda N-H evidencia que a trissubstituição foi completa. Além disso, estão presentes no espectro as bandas de vibração referentes às ligações C=O (1739, 1659 e 1625  $\text{cm}^{-1}$ ) e N-Br (1051, 736 e 716  $\text{cm}^{-1}$ ).



**Figura 4** – Espectro de infravermelho do ácido tribromoisocianúrico.

Por outro lado, para as reações que envolvem o TCCA, foi utilizado o reagente comercial (Aldrich).

### 3.1 Estudo da reação de alcoóis e dióis frente ao sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> como reagente de Appel

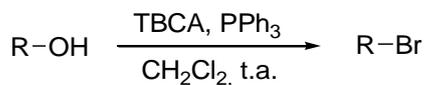
Em substituição ao tóxico CBr<sub>4</sub> usado na reação de Appel clássica, estudou-se a possibilidade de empregar o ácido tribromoisocianúrico, como fonte de bromo eletrofílico, para promover a conversão de alcoóis em seus respectivos brometos de alquila.

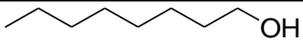
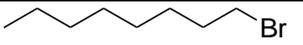
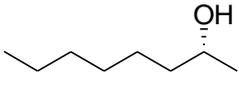
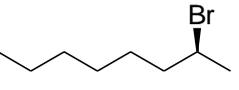
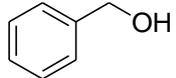
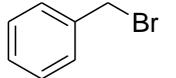
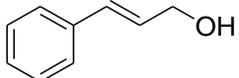
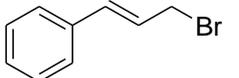
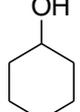
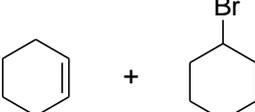
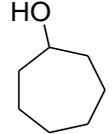
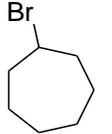
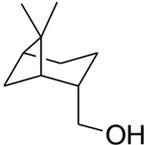
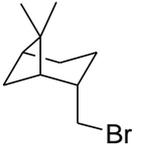
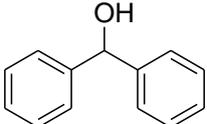
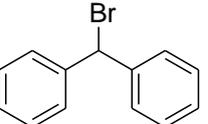
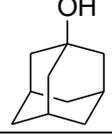
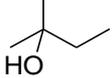
Inicialmente, utilizou-se o 2-octanol como substrato modelo para avaliar o desenvolvimento de uma metodologia sintética que utiliza o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> como reagente de Appel. De modo a otimizar as condições da reação, foram testadas diferentes razões molares entre o substrato e o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>. Verificou-se que utilizando uma razão molar de 1/0,7/2 (álcool/ ácido tribromoisocianúrico/ trifenilfosfina), a conversão do álcool no seu respectivo brometo de alquila era quantitativa quando diclorometano era o solvente da reação.

Uma vez escolhida as melhores condições, diversos alcoóis foram testados como substratos frente ao sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>, entre eles: 1-octanol, 2-octanol, 2-fenil-etanol, álcool benzílico, álcool terc-amílico, álcool cinamílico, 2-etil-hexanol, 4-metil-pentanol, 4-metil-2-pentanol, ciclo-hexanol, 1-adamantol, ciclo-heptanol, *cis*-mirtanol e difenilmetanol. No entanto, apenas alguns alcoóis representativos estão listados ao longo do texto desse trabalho. Os demais estão presentes em anexo no artigo, que apresenta os resultados iniciais desse estudo, publicado no periódico *Journal of the Brazilian Chemical Society* (DE ANDRADE & DE MATTOS, 2014).

Em geral, as reações foram realizadas a temperatura ambiente em uma escala de 2 mmol do substrato, 1,4 mmol de TBCA e 4 mmol de trifenilfosfina em 50 mL de diclorometano. Os resultados obtidos das reações dos alcoóis com TBCA em presença de trifenilfosfina estão listados na **Tabela 8**.

**Tabela 8** – Conversão de alcoóis em brometos de alquila utilizando o sistema TBCA/  
PPh<sub>3</sub> em diclorometano.



| Substrato   | Produto  | Rendimento (%) <sup>a</sup> |
|---|--|-----------------------------|
|    |    | 73                          |
|    |    | 82                          |
|    |     | 78                          |
|    |    | 75                          |
|   |   | 61 + 39 <sup>b</sup>        |
|  |   | 83                          |
|  |   | 86                          |
|  |  | 99,5 <sup>b</sup>           |
|  | Não reage  | -----                       |
|  | Não reage  | -----                       |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>Conversão (determinada por CG-EM).

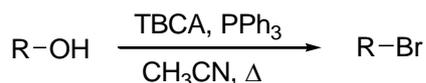
De forma geral, o sistema desenvolvido manteve as características brandas da reação de Appel e os brometos de alquila foram obtidos em bons rendimentos. As técnicas analíticas empregadas detectaram a formação dos brometos de alquila como únicos produtos das

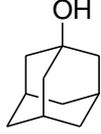
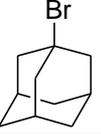
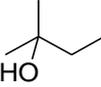
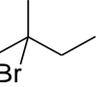
reações, exceto ao utilizar ciclo-hexanol como substrato. Nesse caso, o produto de eliminação, ciclo-hexeno, foi obtido de forma majoritária. A conformação desse sistema favorece a eliminação, uma vez que os átomos envolvidos se encontram na posição antiperiplanar. Já o uso de ciclo-heptanol como substrato conduz somente a formação do brometo correspondente, pois os átomos envolvidos não assumem uma conformação antiperiplanar.

O ácido tribromoisocianúrico é um importante reagente para bromação de arenos ou alquenos, no entanto em combinação com a trifenilfosfina não se observa ataque a esses sítios reativos (DE ALMEIDA *et al.*, 2006a; DE ALMEIDA *et al.*, 2006b). A reação do álcool cinamílico evidencia a seletividade do método, uma vez que a regioquímica da ligação dupla permanece a mesma. Além disso, não houve a formação de produto oriundo de reação do tipo  $S_N2'$  ou rearranjo alílico.

Em relação à reação do sistema TBCA/  $PPh_3$  com alcoóis terciários, não se observou a formação de produtos quando diclorometano foi utilizado como solvente a temperatura ambiente. No entanto, ao trocar o solvente para acetonitrila sob refluxo foi observada conversão quantitativa (CG-EM) no caso do 1-adamantol e do álcool terc-amílico, conforme a **Tabela 9**.

**Tabela 9** – Conversão de alcoóis terciários seus respectivos em brometos de alquila utilizando o sistema TBCA/  $PPh_3$  em acetonitrila sob refluxo.

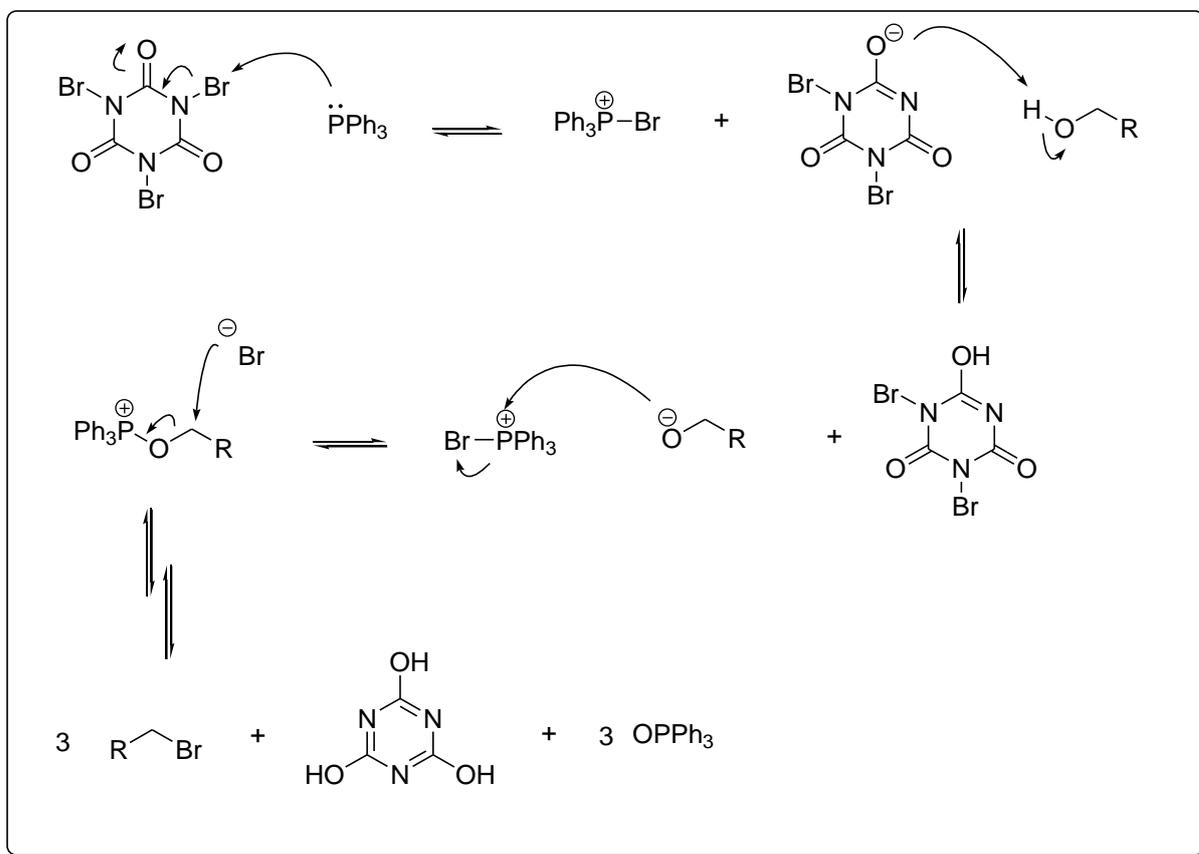


| Substrato   | Produto   | Rendimento (%) <sup>a</sup> |
|---|---|-----------------------------|
|  |  | 84                          |
|  |  | 99,6 <sup>b</sup>           |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>Conversão (determinada por CG-EM).

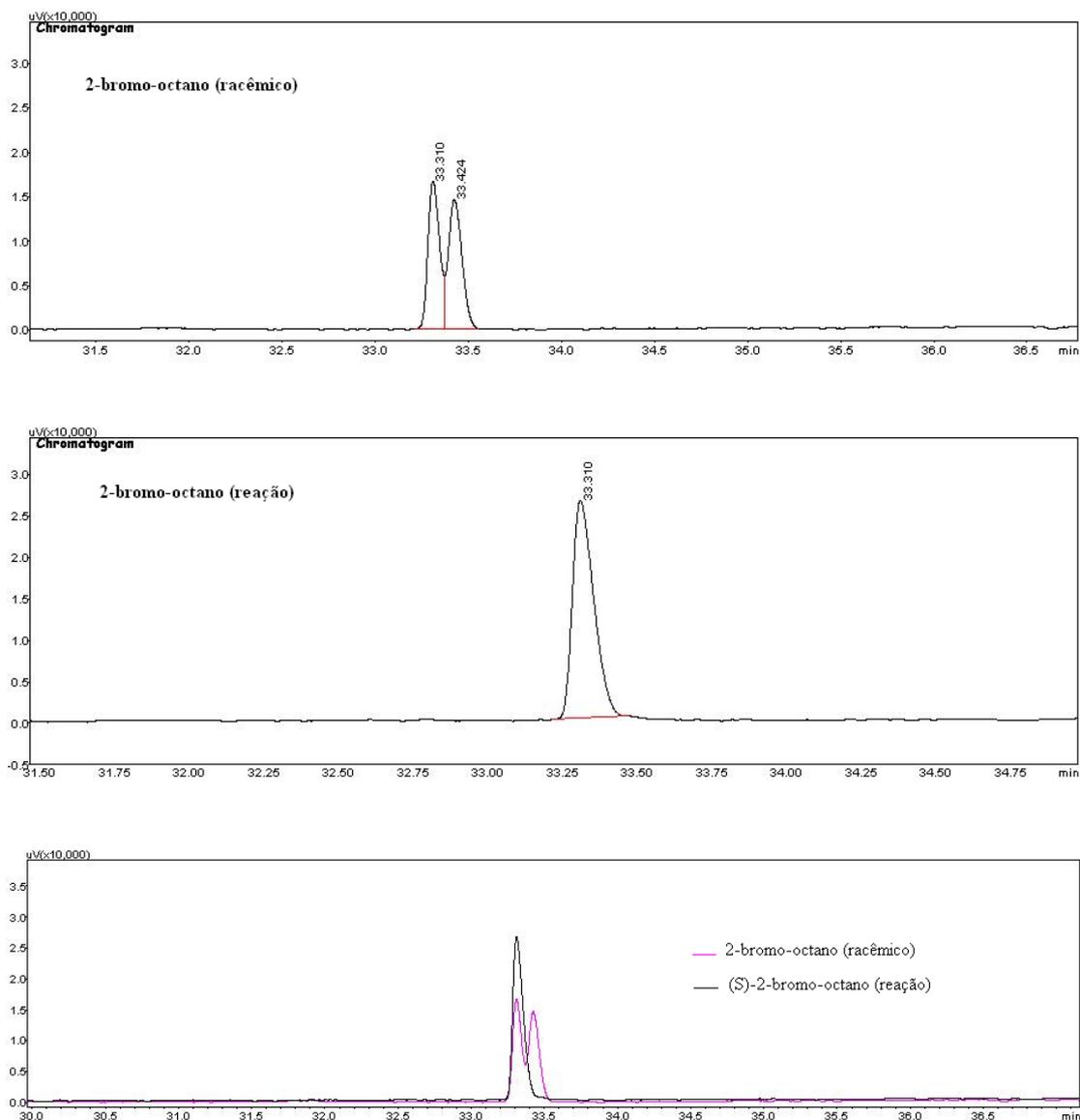
Baseado nesses resultados, uma hipótese mecanística para a reação de alcoóis com o sistema TBCA/  $PPh_3$  é que o processo ocorra via substituição nucleofílica de segunda ordem

(S<sub>N</sub>2). Claramente, a formação do óxido de trifenilfosfina é a força motriz da reação. O **Esquema 30** descreve a proposta de intermediários mecanísticos para as reações estudadas.



**Esquema 30** – Proposta de intermediários mecanísticos para reação de alcoóis com o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>.

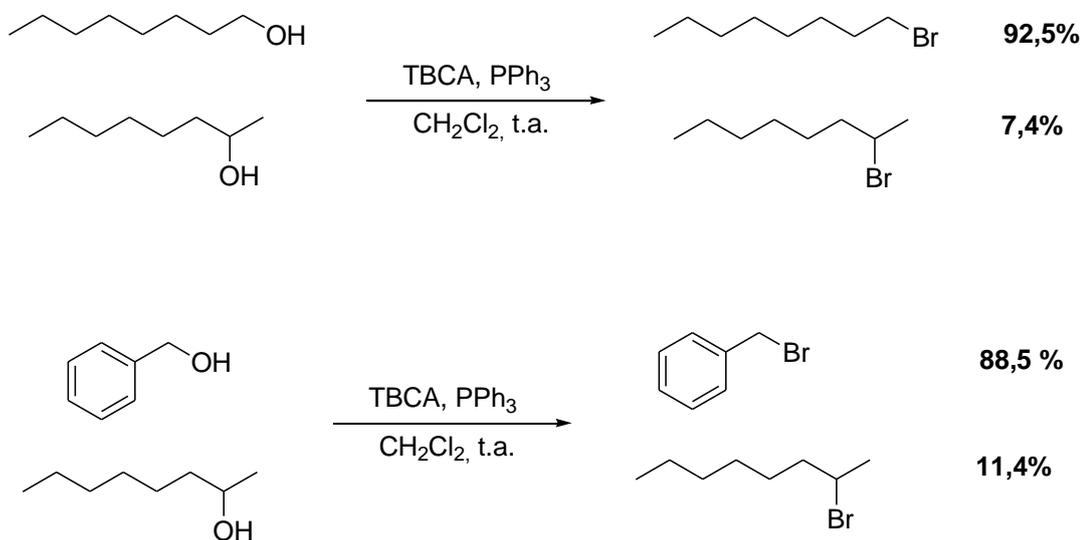
Nesse contexto, foram realizados experimentos complementares para suportar a hipótese apresentada. No primeiro experimento foi utilizado como substrato o (*R*)-(-)-2-octanol 99% *e.e.* a fim de verificar a racemização ou inversão do centro quiral do brometo formado. O 2-bromo-octano formado nessa reação foi analisado por polarimetria e por cromatografia gasosa utilizando fase estacionária quiral (Supelco β-Dex325). O valor da rotação óptica específica encontrado ( $[\alpha]_D^{20} = +44$  ;  $c = 0,044$ ; MeOH) foi comparado com relato da literatura ( $[\alpha]_D^{20} = +44,1$  ;  $c = 0,04$ ; MeOH) e, mostrou inversão total da configuração (HUDSON, 1969). Além disso, a análise cromatográfica em fase estacionária quiral confirmou a formação do (*S*)-2-bromo-octano enantiomericamente puro. A **Figura 5** mostra o perfil cromatográfico das análises realizadas.



**Figura 5** – Perfil cromatográfico do 2-bromo-octano: (a) reação com substrato racêmico; (b) reação com (*R*)-2-octanol; (c) Sobreposição dos cromatogramas das reações com substrato racêmico e com (*R*)-2-octanol.

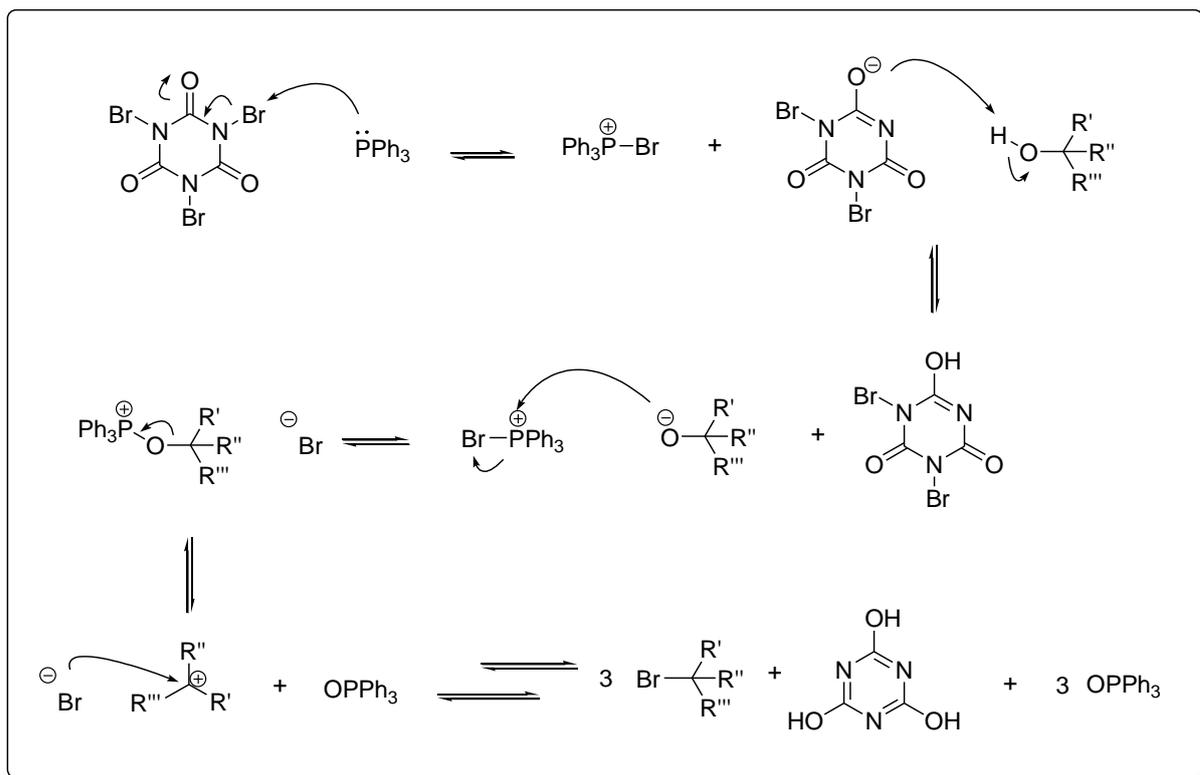
Outro fato que corrobora a hipótese mecanística apresentada é baseado em reações competitivas entre 2 tipos de substratos. A primeira reação competitiva foi realizada entre os substratos 1-octanol e 2-octanol, enquanto a segunda, entre o álcool benzílico e 2-octanol. Os resultados mostraram que a velocidade de reação é cerca de 12 vezes maior no caso dos alcoóis primários. Uma vez que o impedimento espacial é um fator limitante para uma reação do tipo  $S_N2$ , os valores encontrados estão de acordo com a hipótese apresentada. Uma reação

do tipo  $S_N2$  ocorre mais lentamente à medida que o estado de transição é desfavorecido pelo efeito de repulsão estérica (SMITH & MARCH, 2007).



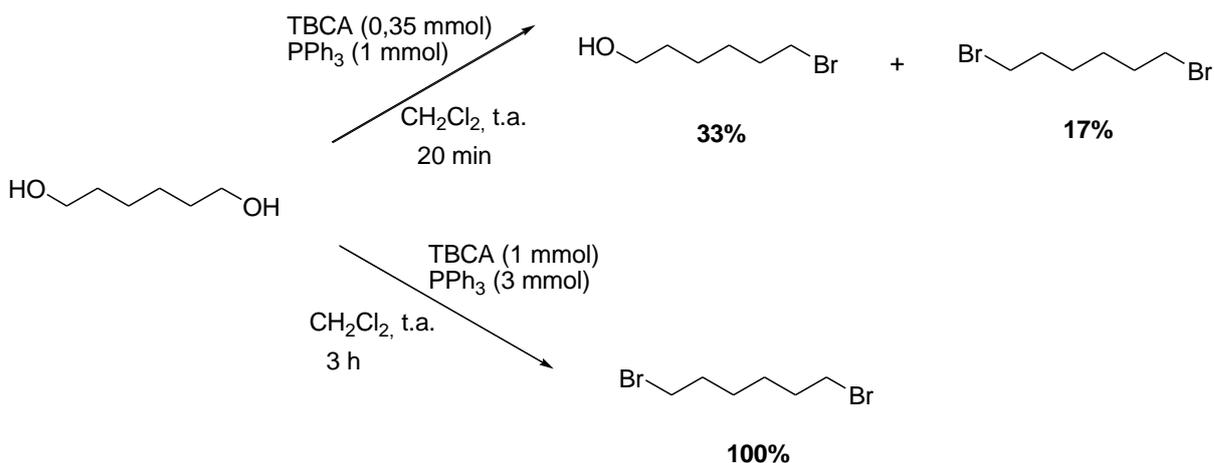
**Esquema 31** – Reações competitivas entre alcoóis primários e secundários com o sistema TBCA/  $PPh_3$ .

A mudança no solvente da reação de diclorometano para acetonitrila, que possui maior constante dielétrica, resultou no sucesso da reação para formação de brometos terciários. Esse fato sugere uma mudança no mecanismo da reação. Dessa forma, uma proposta de intermediários razoável se baseia na formação de um carbocátion terciário através da perda de óxido de trifenilfosfina, conforme o **Esquema 32**.



**Esquema 32** – Proposta de intermediários mecanísticos para reação de alcoóis terciários com o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> em acetonitrila.

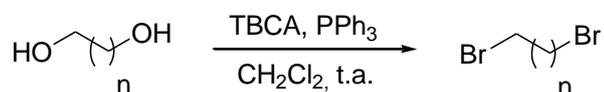
Uma vez que o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> foi estabelecido como uma alternativa para a síntese de brometos de alquila através reação de Appel, estudou-se também a reação de dióis sob essas condições. Dessa forma, escolheu-se o 1,6-hexanodiol como substrato modelo para determinar as condições ótimas de reação. Inicialmente, foi utilizada uma razão molar de 1/0,35/1 (diol/ TBCA/ PPh<sub>3</sub>) visando a obtenção da 1,6-bromidrina. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Interessantemente, após 20 minutos de reação, 50% do substrato foram consumidos resultando na formação da 1,6-bromidrina e do 1,6-dibrometo correspondente em uma conversão de 33% e 17%, respectivamente. Em outro experimento, utilizou-se uma razão molar de 1/1/3 (diol/ TBCA/ PPh<sub>3</sub>) e verificou-se o consumo total do substrato com formação dos mesmos produtos em tempos intermediários de reação. No entanto, após 3 horas de reação, foi observada a formação quantitativa do 1,6-dibromo-hexano. O **Esquema 33** apresenta os resultados do estudo da reação do 1,6-hexanodiol com o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>.



**Esquema 33** – Estudo das condições reacionais de dióis em presença do sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>.

Após estabelecer as condições ótimas para formação de dibrometos a partir de 1,6-hexanodiol, o método foi aplicado a outros substratos com diferentes tamanhos de cadeia. Os resultados desses experimentos estão descritos na **Tabela 10**.

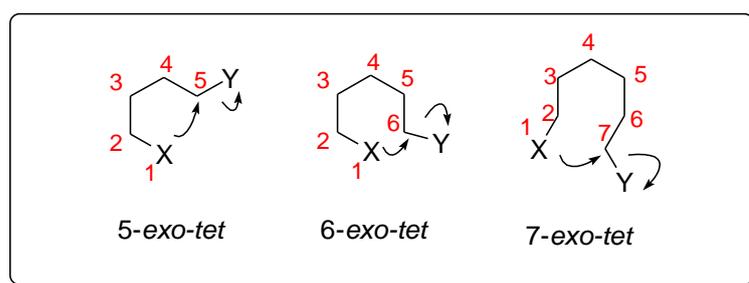
**Tabela 10** – Reações de dióis com o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub>.



| Substrato | Produto | Razão molar (diol/TBCA/PPh <sub>3</sub> ) | Tempo  | Rendimento (%) <sup>a</sup> |
|-----------|---------|---|--------|-----------------------------|
|           |         | 1 / 0,35 / 1                              | 20 min | 99,2 <sup>b,c</sup>         |
|           |         | 1 / 0,35 / 1                              | 20 min | 87                          |
|           |         | 1 / 1 / 3                                 | 3 h    | 85                          |
|           |         | 1 / 1 / 3                                 | 3 h    | 90                          |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>Conversão (determinada por CG-EM). <sup>c</sup>Reação realizada utilizando uma razão molar de 1/0,35/1 (diol/ TBCA/ PPh<sub>3</sub>).

Interessantemente, ao utilizar a razão molar de 1/0,35/1 (diol/ TBCA/ PPh<sub>3</sub>) na presença de 1,4-dióis, observa-se somente a formação do produto de ciclização. De acordo com as regras de Baldwin, esta ciclização seria favorável e do tipo *5-exo-tet*. Outras ciclizações que seriam favoráveis, segundo as regras de Baldwin, são as do tipo 6 e 7-*exo-tet*. A **Figura 6** apresenta o modelo de Baldwin para essas ciclizações (BALDWIN, 1976). No entanto, contrariamente as regras, não se observa ciclização na presença de 1,5-pentanodiol e 1,6-hexanodiol como substratos.

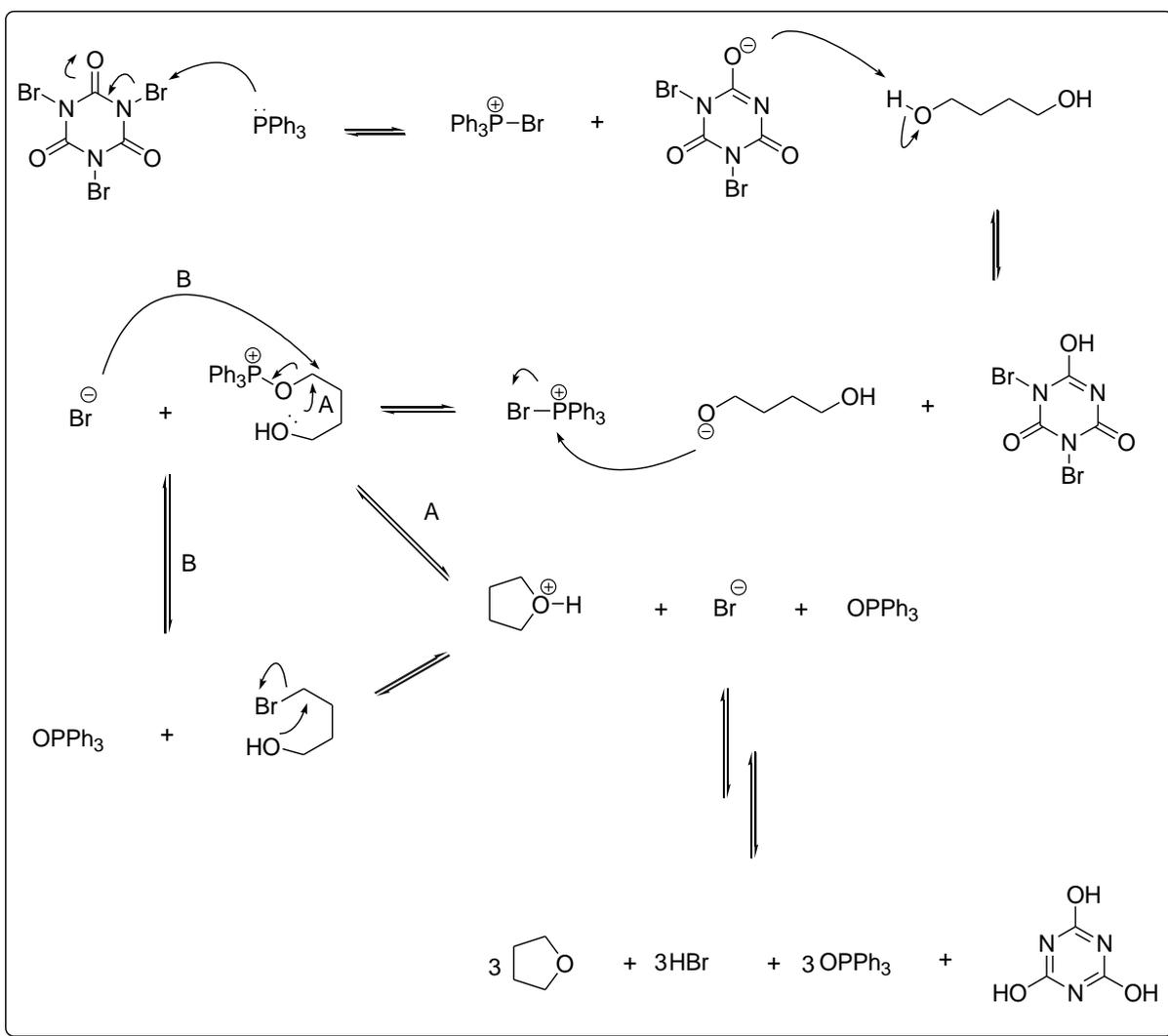


**Figura 6** – Regras de Baldwin.

Tendo em vista os resultados obtidos, foram realizados experimentos complementares variando a razão molar entre o sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> e o substrato *cis*-ciclo-hexanodimetanol, com o objetivo de obter o composto 1,4-dibromado. Ao empregar uma razão molar de 1/1/3 (diol/ TBCA/ PPh<sub>3</sub>), já otimizada anteriormente para obtenção de compostos dibromados a partir de dióis, verificou-se a formação do produto de ciclização (78%) e do composto 1,4-dibromado (22%), após 4 horas de reação. Dessa forma, o tempo de reação foi estendido para 24 horas. A análise posterior revelou alteração na composição dos produtos: composto 1,4-dibromado (45%) e produto de ciclização (55%).

A partir desses dados, importantes considerações mecanísticas podem ser admitidas. No caso da dibromação de dióis, verificou-se que a bromodrina é o produto intermediário da reação. Logo, esse intermediário é consumido para formação do dibrometo. Dessa forma, a proposta de intermediários plausível para essa transformação segue similar a que foi descrita anteriormente no **Esquema 30**.

Em relação à ciclização de 1,4-dióis, duas vias mecanísticas (A e B, **Esquema 34**) podem conduzir a formação do produto correspondente. No entanto, a via B é menos provável, visto que em nenhum momento a 1,4-bromoidrina foi detectada como intermediário. Além disso, o óxido de trifenilfosfina, por ser uma molécula neutra, é um melhor grupo de saída que o brometo. Logo, o ataque intramolecular da hidroxila ao fragmento alquila do alcoxifosfônio deve ocorrer mais rapidamente.

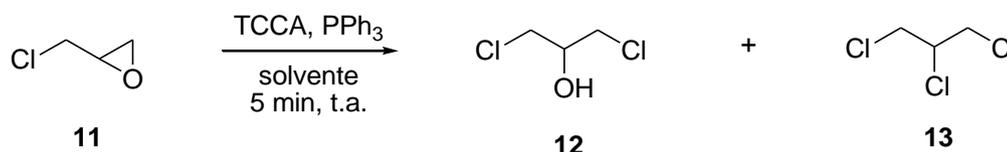


**Esquema 34** – Proposta de intermediários mecanísticos para a ciclização de 1,4-dióis.

### 3.2 Estudo da reação de epóxidos frente ao sistema TXCA/ PPh<sub>3</sub> como reagente de Appel

Em continuidade ao estudo dos sistemas TXCA/ PPh<sub>3</sub> como reagentes de Appel, decidiu-se explorar a utilização de epóxidos como substratos frente a essas condições. Dessa forma, escolheu-se a epícloroidrina como substrato modelo para o desenvolvimento e, posterior, otimização das condições de reação. Assim, a reação foi realizada na presença do sistema TCCA/ PPh<sub>3</sub> em uma razão molar de 1/0,5/1,5 (epóxido/ TCCA/ PPh<sub>3</sub>) com 3 solventes distintos a temperatura ambiente. Quando se utilizou acetonitrila e diclorometano como solventes, uma mistura de dois produtos foi obtida (cloroidrina e dicloreto). Interessantemente, quando a reação foi realizada em acetonitrila, houve a formação predominante do produto de dicloração do epóxido e, em menor proporção, a cloroidrina vicinal. No entanto, quando se utilizou uma mistura de solventes contendo 2% de água em acetonitrila, a conversão regioseletiva e quantitativa do epóxido em sua cloroidrina correspondente (1,3-dicloro-2-propanol) foi alcançada após 5 minutos de reação. A **Tabela 11** apresenta os resultados preliminares em função das condições reacionais empregadas.

**Tabela 11** – Estudo das condições reacionais utilizando epícloroidrina como substrato em presença de TCCA/ PPh<sub>3</sub>.

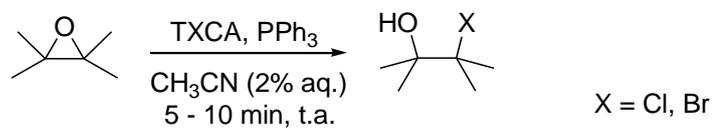


| Solvente                            | Produto (conversão) <sup>a</sup>    |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Diclorometano                       | <b>12</b> (83 %) + <b>13</b> (17 %) |
| Acetonitrila                        | <b>12</b> (26 %) + <b>13</b> (74 %) |
| Acetonitrila/ H <sub>2</sub> O (2%) | <b>12</b> (100 %)                   |

<sup>a</sup>Conversão determinada por CG-EM. <sup>b</sup>Todas as reações foram realizadas usando uma razão molar de 1/0,5/1,5 (epícloroidrina/ TCCA/ PPh<sub>3</sub>).

Após estabelecer as condições ótimas para conversão de epóxidos em haloidrinas vicinais na presença do sistema TXCA/ PPh<sub>3</sub>, o método foi aplicado a diferentes epóxidos como substratos. A **Tabela 12** apresenta os resultados das reações de epóxidos com o sistema TCCA ou TBCA/ PPh<sub>3</sub> para a síntese de cloro e bromoidrinas vicinais, respectivamente.

**Tabela 12** – Conversão de epóxidos em halodrinas vicinais utilizando o sistema TXCA/  
PPh<sub>3</sub>.

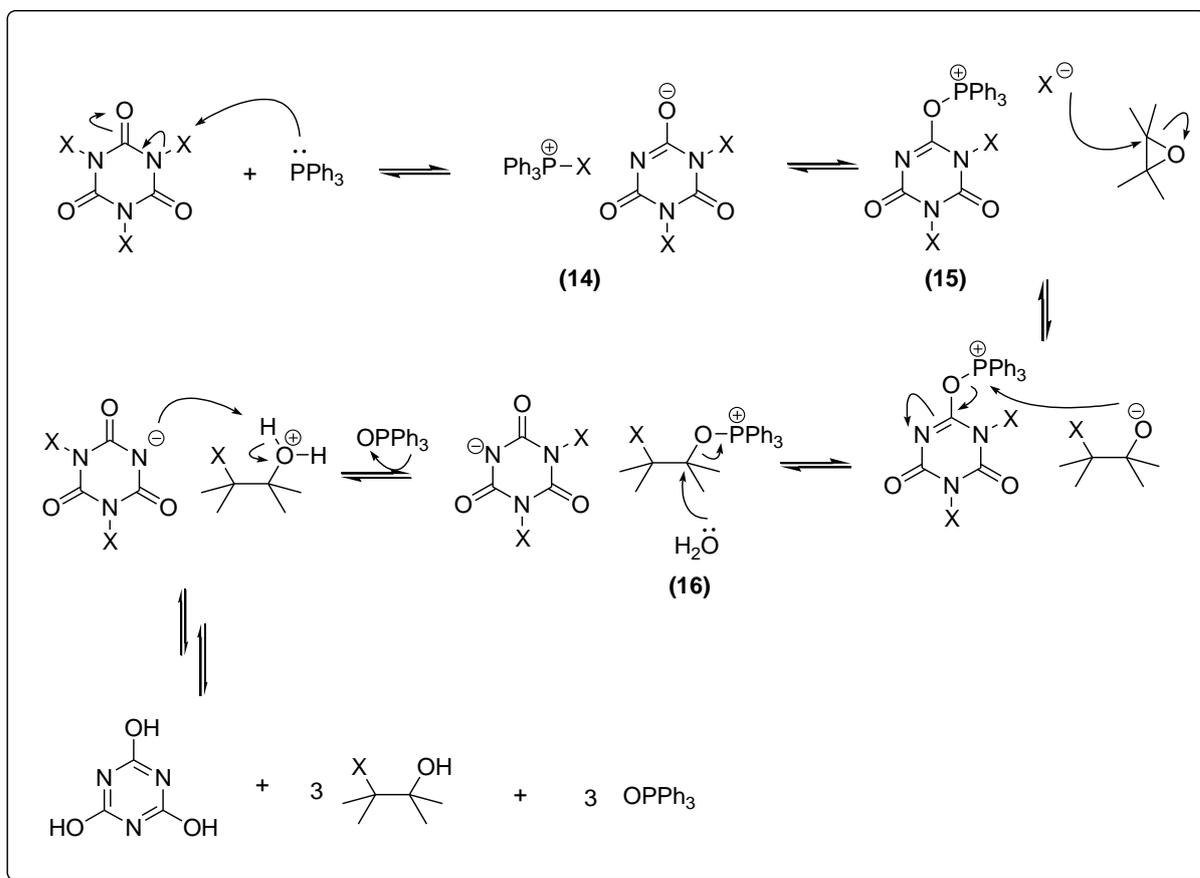


|   | Substrato | Produto  | Rendimento (%) <sup>a</sup> |        |
|---|-----------|--|-----------------------------|--------|
|   |           |  | X = Cl                      | X = Br |
| 1 |           |  | 89                          | 91     |
| 2 |           |  | 88                          | 93     |
| 3 |           |  | 88                          | 85     |
| 4 |           | <br>3:1 (X = Cl, Br) <sup>b</sup>                          | 87                          | 84     |
| 5 |           |  | 90                          | 92     |
| 6 |           |  | 93                          | 95     |
| 7 |           | <br>3:1 <i>anti/sin</i> <sup>b</sup>                       | 89                          | 93     |
| 8 |           | <br>1:1 (X = Cl) <sup>b</sup><br>2:1 (X = Br) <sup>b</sup> | 87                          | 90     |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>Razão regioisomérica/ diastereoisomérica determinada por CG-EM.

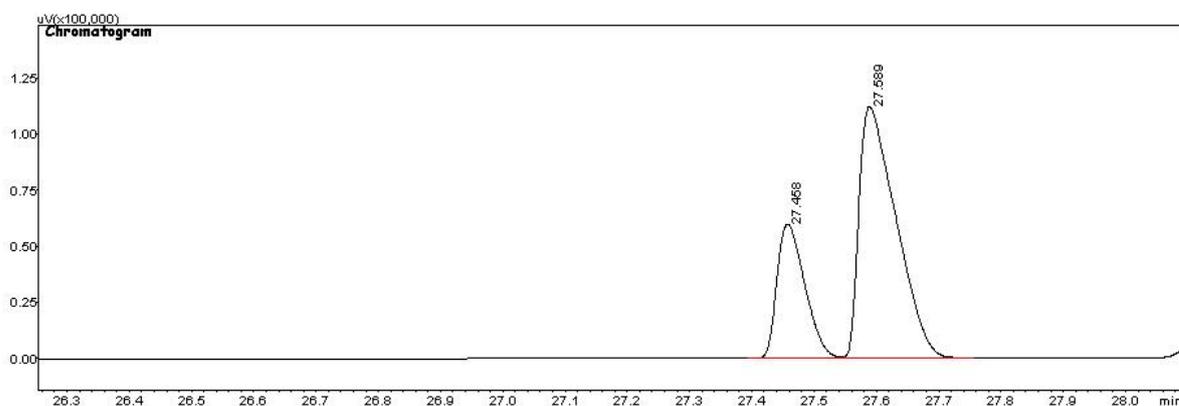
Da mesma forma, as reações estudadas mantiveram a característica branda comum nas condições de Appel. Além disso, o sistema mostrou alta regioseletividade e ótimos rendimentos foram obtidos em um curto intervalo de tempo.

Embora a literatura apresente diversos relatos sobre a química dos sais de halofosfônio como intermediários reativos, o mecanismo dessa reação ainda é controverso. A conjugação de efeitos estéricos e eletrônicos nos substratos são fatores-chave que controlam o mecanismo desse sistema. Baseado nos resultados da **Tabela 12**, a formação regioseletiva dos produtos de 1 a 5 sugerem que o íon haleto ataca, preferencialmente, a posição menos substituída do epóxido. Assim, uma proposta de intermediários razoável que explica a formação desses produtos é apresentada no **Esquema 35**. Inicialmente, ocorre a formação do sal de halofosfônio (**14**) que está em equilíbrio com a espécie inversa (**15**) (APPEL, 1975). A abertura do epóxido ocorre pelo ataque do haleto, seguida da formação do alcoxifosfônio (**16**). Dessa forma, a água reage com o alcoxifosfônio para formar a haloidrina correspondente e óxido de trifenilfosfina. Após duas repetições do processo, o ácido cianúrico é formado e precipita ao fim da reação.



**Esquema 35** – Proposta de intermediários mecanísticos para síntese haloidrinas vicinais a partir de epóxidos utilizando o sistema TXCA/ PPh<sub>3</sub>.

No entanto, a proposta apresentada não explica a formação dos produtos provenientes das reações de entradas 6 a 8 da **Tabela 12**, especialmente quando fenil-oxiranos são os substratos da reação. Nesse caso, a reação forma unicamente o produto em que o haleto ocupa a posição benzílica. Esse fato sugere que a formação de um carbocátion benzílico pode estar envolvida nessa transformação. Para suportar essa hipótese, utilizou-se como substrato (*R*)-(+)-óxido de estireno 97% *e.e.* a fim de estudar a configuração do centro quiral benzílico. A reação com TCCA forneceu o 2-cloro-2-feniletanol como produto, que foi analisado por polarimetria e por cromatografia gasosa utilizando fase estacionária quiral (Supelco  $\beta$ -Dex120). O valor do ângulo de rotação óptica específica encontrado foi  $[\alpha]_D^{20} = +52,7$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). O valor de referência encontrado na literatura  $[\alpha]_D^{20} = +116,1$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) corresponde ao (*S*)-(+)-2-cloro-2-feniletanol 98% *e.e.* (SARTILLO-PISCIL *et al.*, 2002), correspondendo a um excesso enantiomérico (*e.e.*) de 44%. Portanto, foi observada inversão parcial da configuração. A análise cromatográfica, que foi realizada numa coluna quiral, mostrou um excesso enantiomérico (*e.e.*) de 43%. Dessa forma, estão de acordo os valores de *e.e.* obtidos via polarimetria e cromatografia gasosa utilizando fase estacionária quiral. A **Figura 7** e **Tabela 13** mostram o perfil cromatográfico da análise realizada.

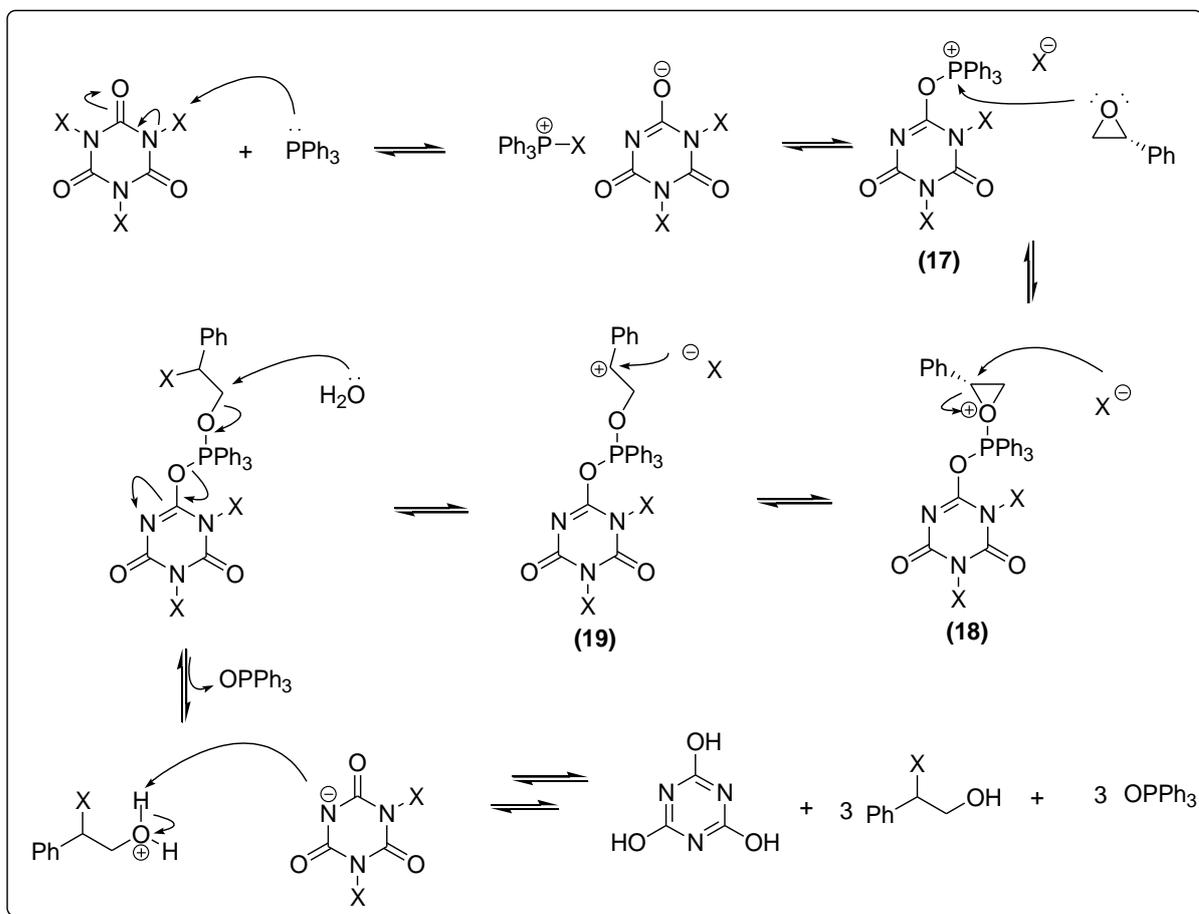


**Figura 7** - Perfil cromatográfico do 2-cloro-2-feniletanol.

**Tabela 13** - Resultados da análise cromatográfica do 2-cloro-2-feniletanol.

| Composto                           | Tempo de retenção (min) | Área   | % Área |
|------------------------------------|-------------------------|--------|--------|
| ( <i>R</i> )-2-cloro-2-feniletanol | 27,458                  | 186240 | 28,7   |
| ( <i>S</i> )-2-cloro-2-feniletanol | 27,589                  | 461381 | 71,2   |

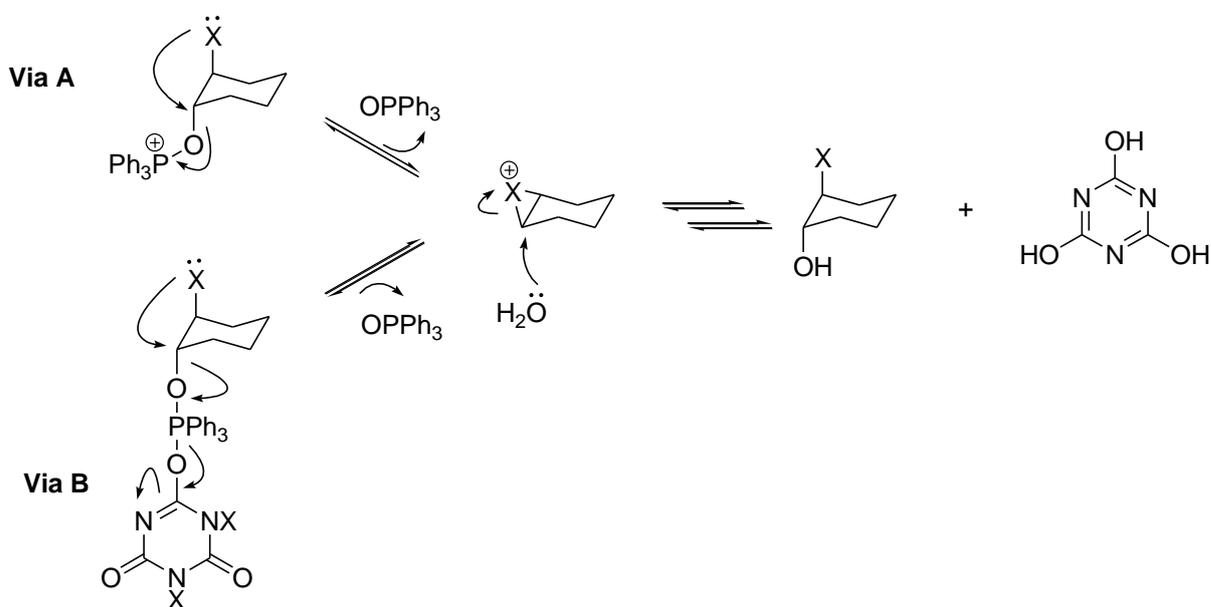
Dessa forma, um esquema de intermediários plausível para essa transformação é baseado no ataque do epóxido ao sal de fosfônio inverso (**17**), resultando na formação de um aduto (**18**) entre o epóxido e a fosforana. Os resultados sugerem que a abertura do epóxido ocorre, preferencialmente, pelo ataque do haleto ao aduto, em uma reação do tipo S<sub>N</sub>2. Paralelamente, a abertura do epóxido no aduto resulta em um carbocátion benzílico (**19**). O haleto pode atacar o carbocátion formado, explicando, assim, a racemização parcial do produto.



**Esquema 36** – Proposta de intermediários mecanísticos utilizando fenil-oxiranos como substratos na presença de TXCA/ PPh<sub>3</sub>.

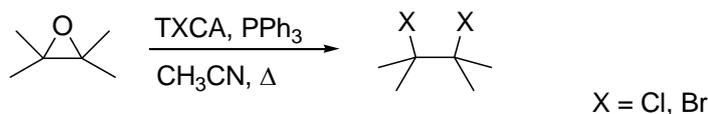
Portanto, duas vias mecanísticas competitivas (**A** e **B**, **Esquema 35** e **36**, respectivamente) são propostas para explicar essas transformações. A formação dos produtos provenientes das reações de entrada 8 na **Tabela 12** é, claramente, uma evidência que suporta as propostas apresentadas. Nesse caso, a formação dos regioisômeros é explicada pela competição entre as duas vias **A** e **B**.

Outro importante efeito eletrônico que pode ser observado, em especial no caso de epóxidos oriundos de alquenos cíclicos, é a assistência anquimérica. Nesses casos, ambas as vias mecanísticas **A** e **B** podem conduzir a formação do produto desejado. No entanto, a estereoquímica *trans* pode ser explicada pela participação do átomo de halogênio e, posterior, formação do íon halônio (**Esquema 37**).



**Esquema 37** – Proposta de assistência anquimérica na formação de haloidrinas com estereoquímica *trans*.

Interessantemente, ao realizar a reação utilizando uma razão molar de 1/0,85/2,5 (epóxido/ TXCA/ PPh<sub>3</sub>) em acetonitrila sob refluxo, obteve-se uma conversão quantitativa do epóxido em seu respectivo di-haleto. A **Tabela 14** apresenta os resultados obtidos utilizando diferentes epóxidos sob essas condições.

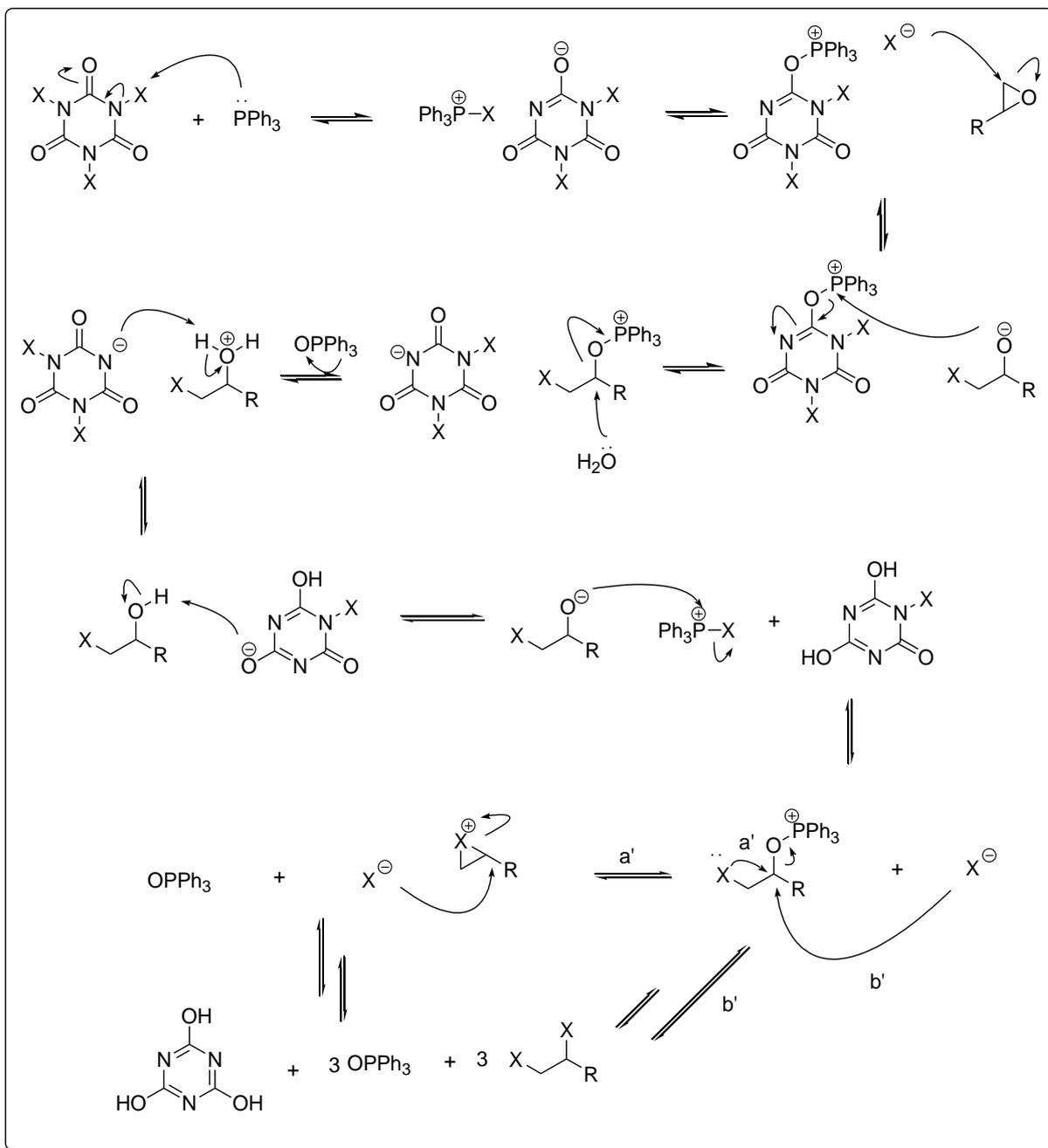
**Tabela 14** – Conversão de epóxidos em di-haletois vicinais utilizando o sistema TXCA/ PPh<sub>3</sub>.

| Substrato | Produto | Rendimento (%) <sup>a</sup> |                      |
|-----------|---------|-----------------------------|----------------------|
|           |         | X = Cl                      | X = Br               |
|           |         | 78                          | 75                   |
|           |         | 85                          | 80                   |
|           |         | 87                          | 80                   |
|           |         | 74 + 26 <sup>b</sup>        | 77 + 20 <sup>b</sup> |

3:1 (X = Cl, Br)<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup> Determinado por CG-EM.

Baseado nas propostas mecanísticas apresentadas anteriormente, a transformação de um epóxido no seu respectivo di-haleto pelo sistema TXCA/ PPh<sub>3</sub> pode ser explicada de forma análoga. No entanto, durante o progresso da reação foi detectada a presença da halodrina como produto intermediário. Uma vez formado, esse intermediário pode reagir por um processo do tipo S<sub>N</sub>2 ou ainda com a assistência anquimérica do haleto vicinal (via a' e b', **Esquema 38**).



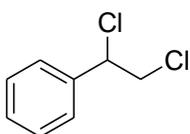
**Esquema 38** – Proposta de intermediários mecânicos para síntese de di-haletos vicinais a partir de epóxidos utilizando TXCA/ PPh<sub>3</sub>.

Capazes de fornecer até três átomos de halogênio, os ácidos tri-haloisocianúricos se mostraram eficientes substitutos dos tetra-halometanos (CX<sub>4</sub>) em reações do tipo Appel. Além de serem econômicos, do ponto vista financeiro e atômico, são reagentes seguros e de baixa toxicidade. Outra grande vantagem é a formação do ácido cianúrico como subproduto das reações, devido à possibilidade de regeneração do ácido tri-haloisocianúrico através de um processo verde.

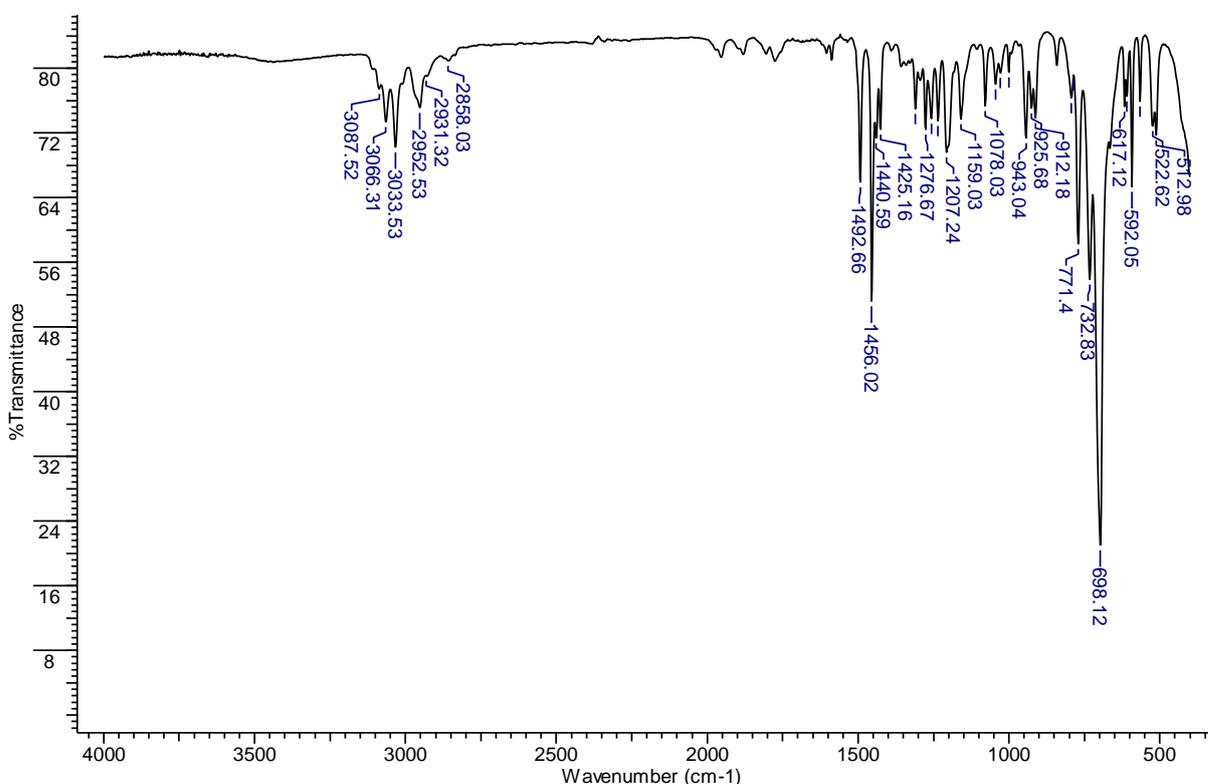
### 3.3 Elucidação estrutural dos produtos

Os produtos obtidos, através das metodologias sintéticas desenvolvidas, foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia na região do infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM). Além disso, os dados utilizados na caracterização foram comparados com valores de referência descritos na literatura. Os espectros adquiridos se encontram no Caderno de Espectros. A seguir, tem-se a interpretação espectral detalhada de alguns casos representativos:

#### 1,2-dicloro-1-feniletano

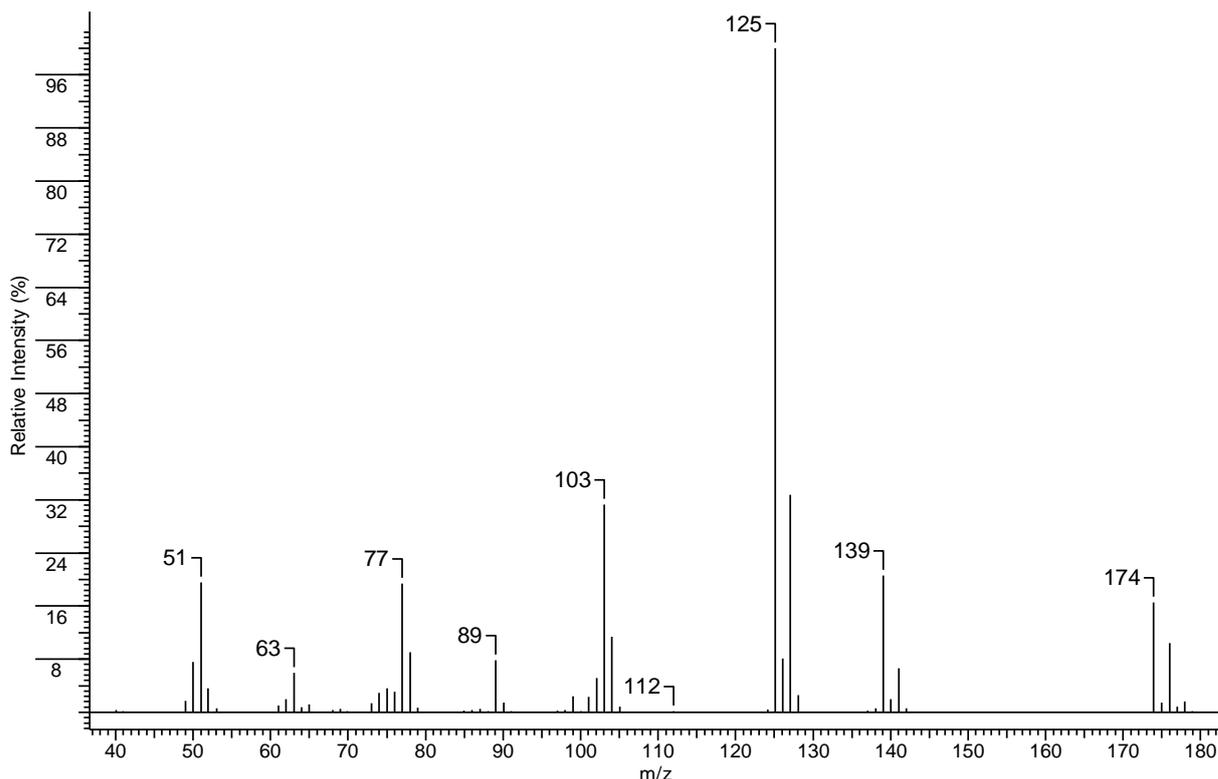


O espectro de infravermelho (**Figura 8**) apresenta bandas de deformação axial da ligação C-H aromático em 3087, 3066 e 3033  $\text{cm}^{-1}$ . Já as bandas em 2952, 2931 e 2858  $\text{cm}^{-1}$  correspondem às ligações C-H em alcanos. Também estão presentes as bandas de deformação axial das ligações C=C e C-Cl em 1492 e 698  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

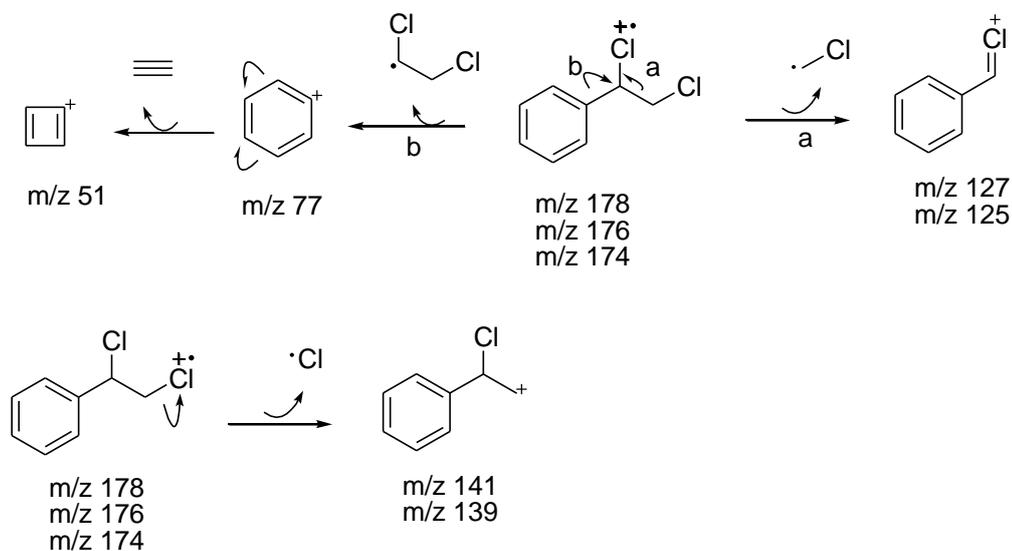


**Figura 8** - Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-1-feniletano.

O espectro de massas (**Figura 9**) apresenta os picos 178 ( $M^+ + 4$ ), 176 ( $M^+ + 2$ ), 174 ( $M^+$ ) como íons moleculares na proporção de 9:6:1 que corresponde ao padrão isotópico característico de dois átomos de cloro na estrutura. A perda de um radical cloro leva a formação do par de íons 141 e 139, enquanto a perda do radical ( $\cdot\text{CH}_2\text{-Cl}$ ) leva a formação do pico 127 e o seu par, o pico base, 125. Observa-se também a formação do cátion fenila ( $m/z$  77) que perde acetileno para formar o íon 51.

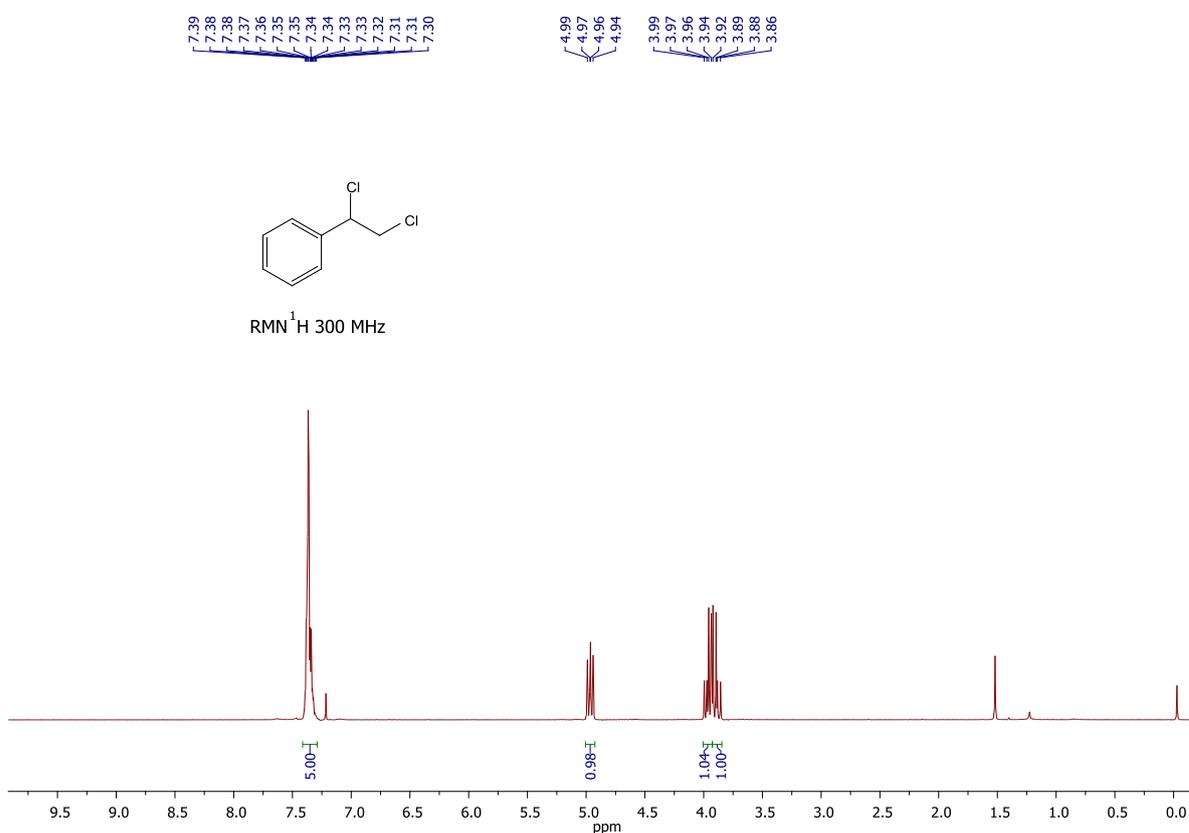


**Figura 9** - Espectro de massas do 1,2-dicloro-1-feniletano.

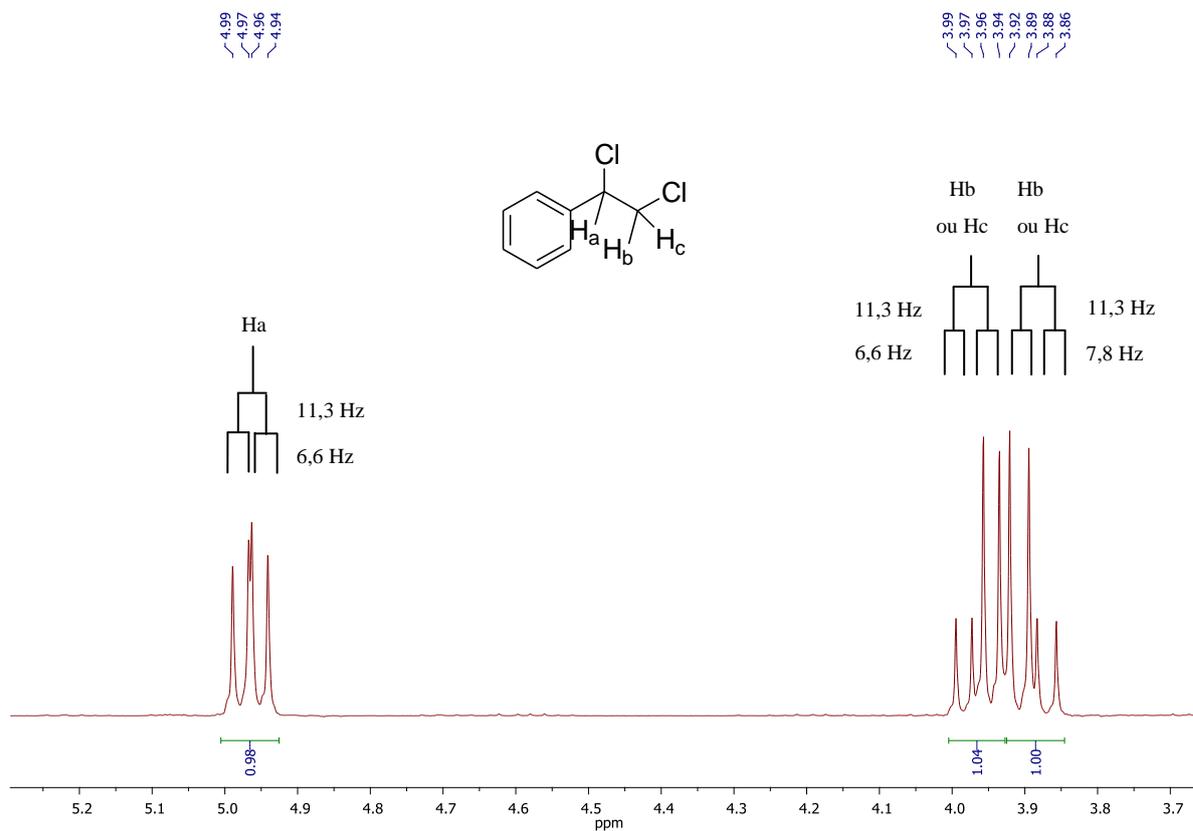


**Esquema 39** - Proposta de fragmentação do 1,2-dicloro-1-feniletano.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 10**) apresenta um multipletto em 7,39 – 7,30 ppm que corresponde aos 5 hidrogênios aromáticos. Além disso, apresenta um dupletto de dupletto em 4,97 ppm ( $J = 7,9$  e  $6,6$  Hz) que corresponde ao hidrogênio na posição benzílica. Na região espectral de menor deslocamento químico, observa-se a presença de dois dupletos de dupletos em 3,97 e 3,89 ppm que correspondem aos hidrogênios metilênicos. A **Figura 11** apresenta a expansão dessa região e seus respectivos assinalamentos.

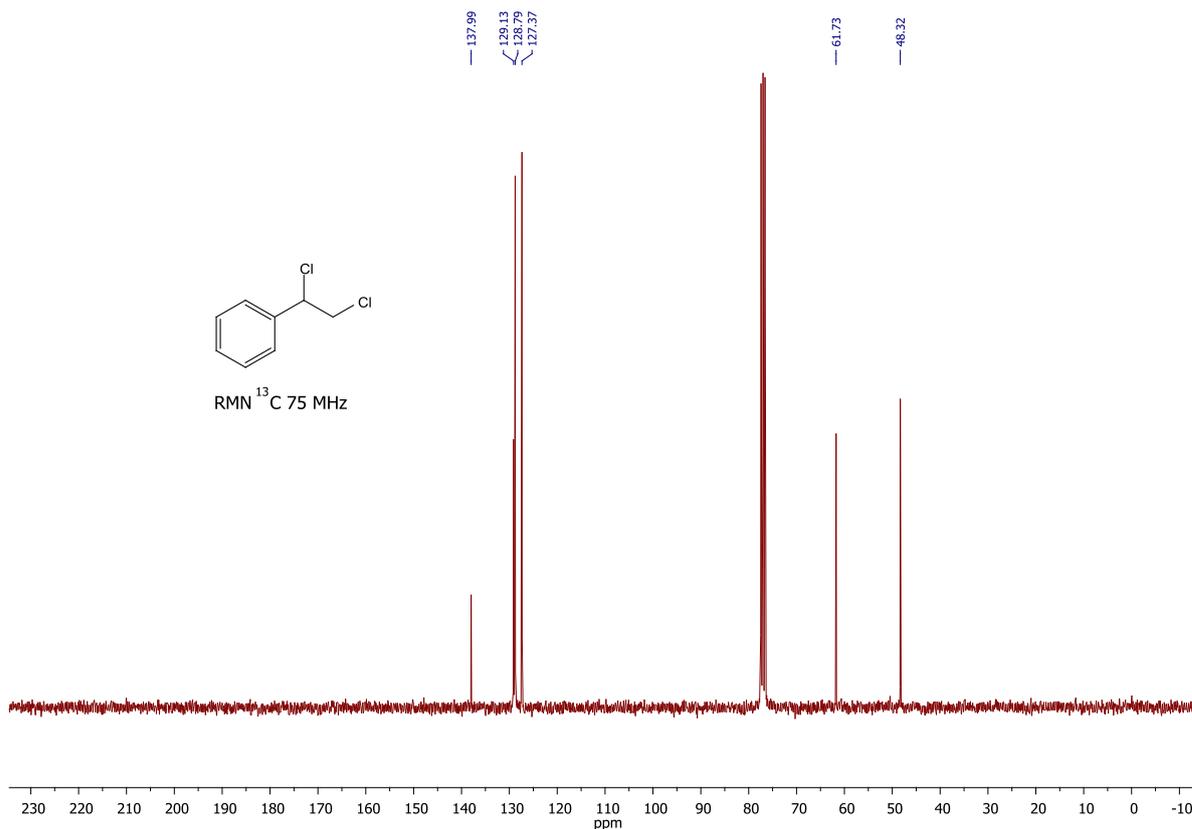


**Figura 10** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dicloro-1-feniletano em  $\text{CDCl}_3$ .



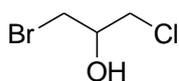
**Figura 11** – Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dicloro-1-feniletano.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 12**) apresenta dois sinais (61,7 e 48,3 ppm) na região de menor deslocamento químico que correspondem aos carbonos alifáticos. Os carbonos aromáticos encontram-se na região de maior deslocamento químico, representado pelos sinais em 137,9 (*ipso*); 129,1; 128,7 e 127,3 ppm.

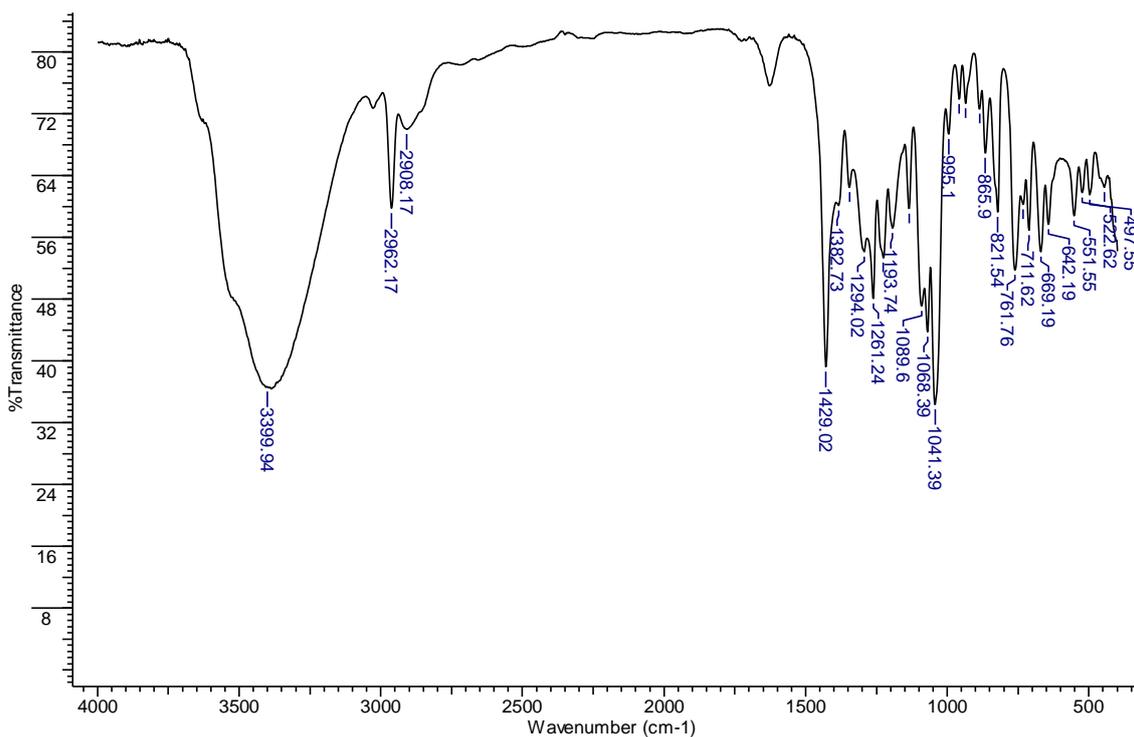


**Figura 12** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dicloro-1-feniletano em  $\text{CDCl}_3$ .

### 1-bromo-3-cloro-2-propanol

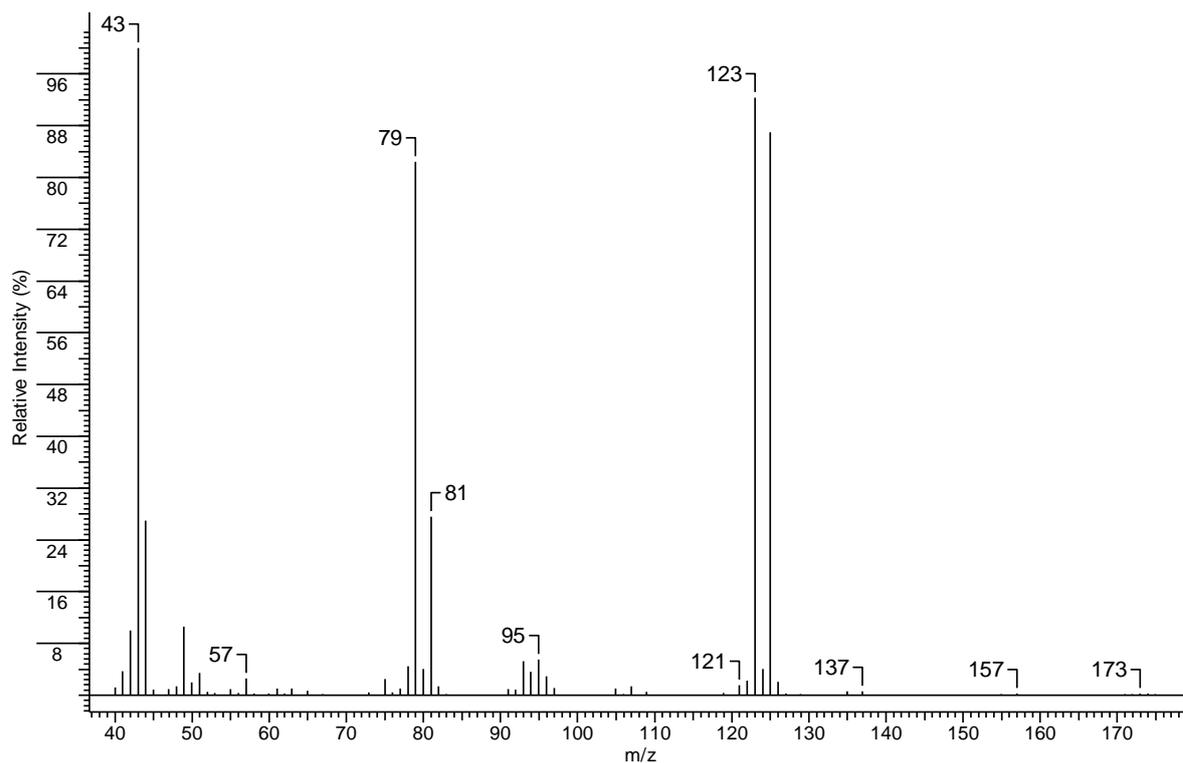


O espectro de infravermelho (**Figura 13**) apresenta a banda de absorção em  $3399\text{ cm}^{-1}$  que corresponde à deformação axial na ligação OH. Esse fato confirma a abertura do epóxido. Além disso, é possível observar as frequências que correspondem à deformação axial das ligações CH em  $2962$  e  $2908\text{ cm}^{-1}$ . A região de impressão digital do espectro apresenta diversas bandas com intensidades similares, dificultando o assinalamento das bandas que correspondem às ligações C-Cl e C-Br.

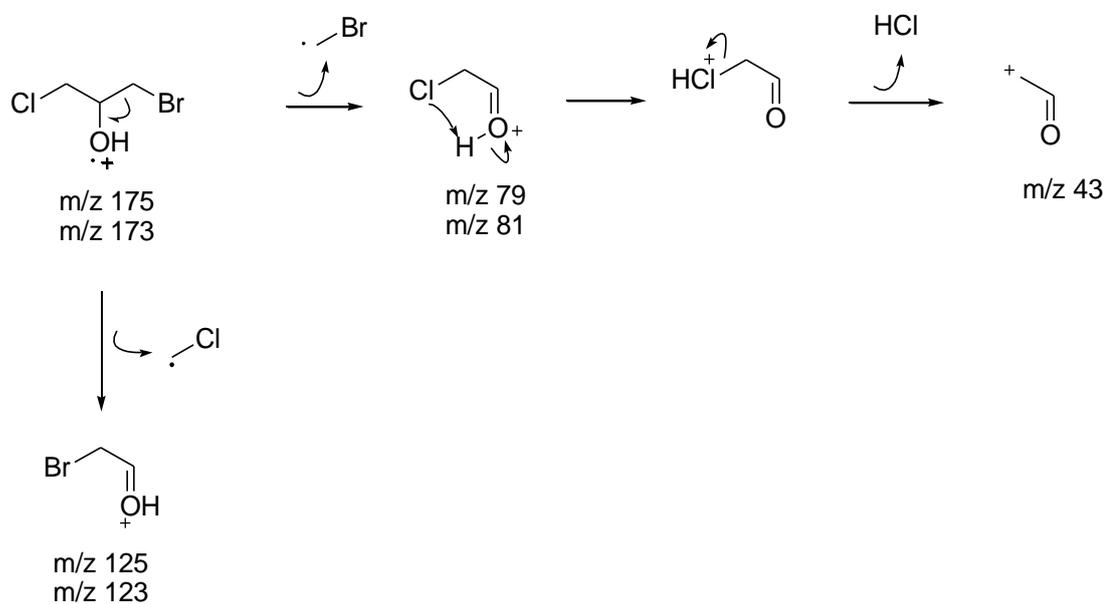


**Figura 13** - Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.

O espectro de massas (**Figura 14**) apresenta o padrão de íons moleculares 175 ( $M^+ + 4$ ) e 173 ( $M^+ + 2$ ) e 171 ( $M^+$ ) na proporção de 3:4:1 característico da presença de cloro e bromo na estrutura. A perda do radical  $\cdot\text{CH}_2\text{-Cl}$  gera o par de íons 125 e 123 na proporção de 1:1, evidenciando a incorporação de bromo na estrutura. A perda análoga do radical  $\cdot\text{CH}_2\text{-Br}$  resulta na formação do par de íons 79 e 81 na proporção de 3:1 demonstrando a presença do átomo de cloro na estrutura. Posterior perda de HCl do fragmento gerado, conduz a formação do pico base do espectro de razão massa/ carga igual a 43. O **Esquema 40** apresenta uma proposta de fragmentação para a estrutura.

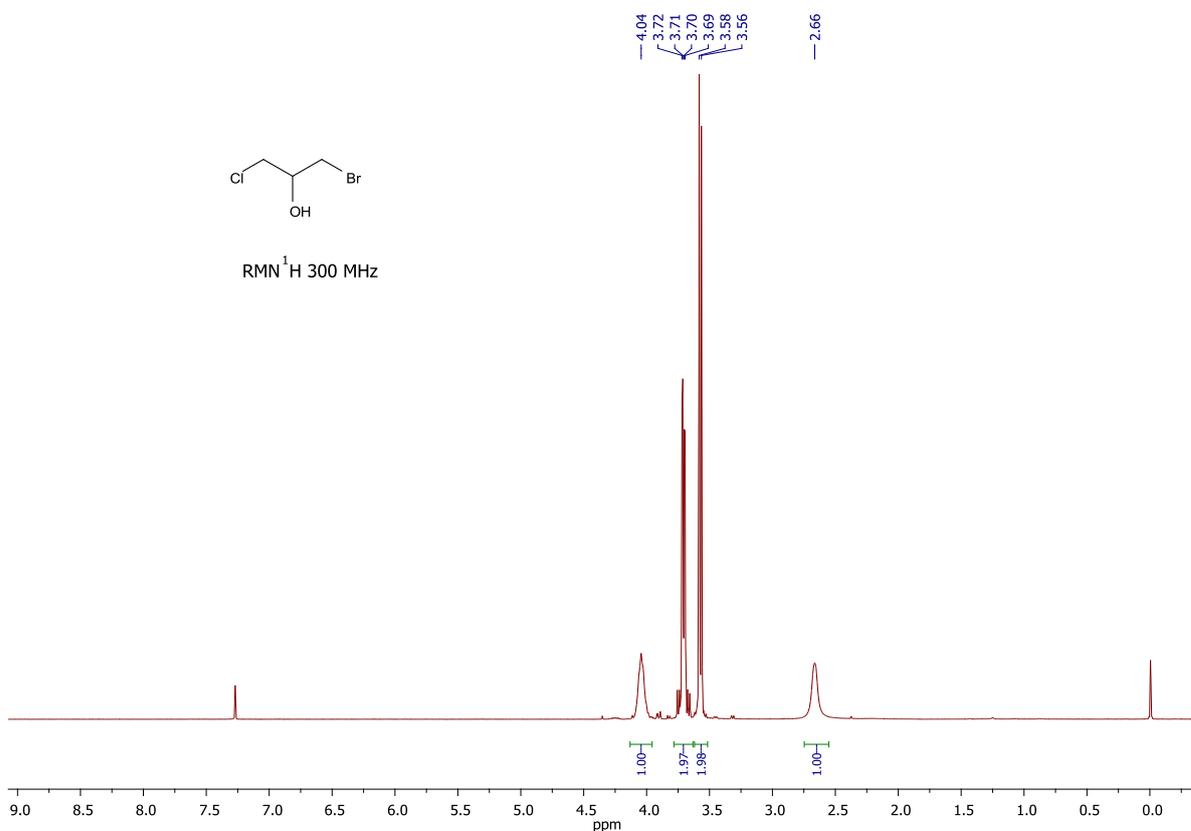


**Figura 14** - Espectro de massas do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.



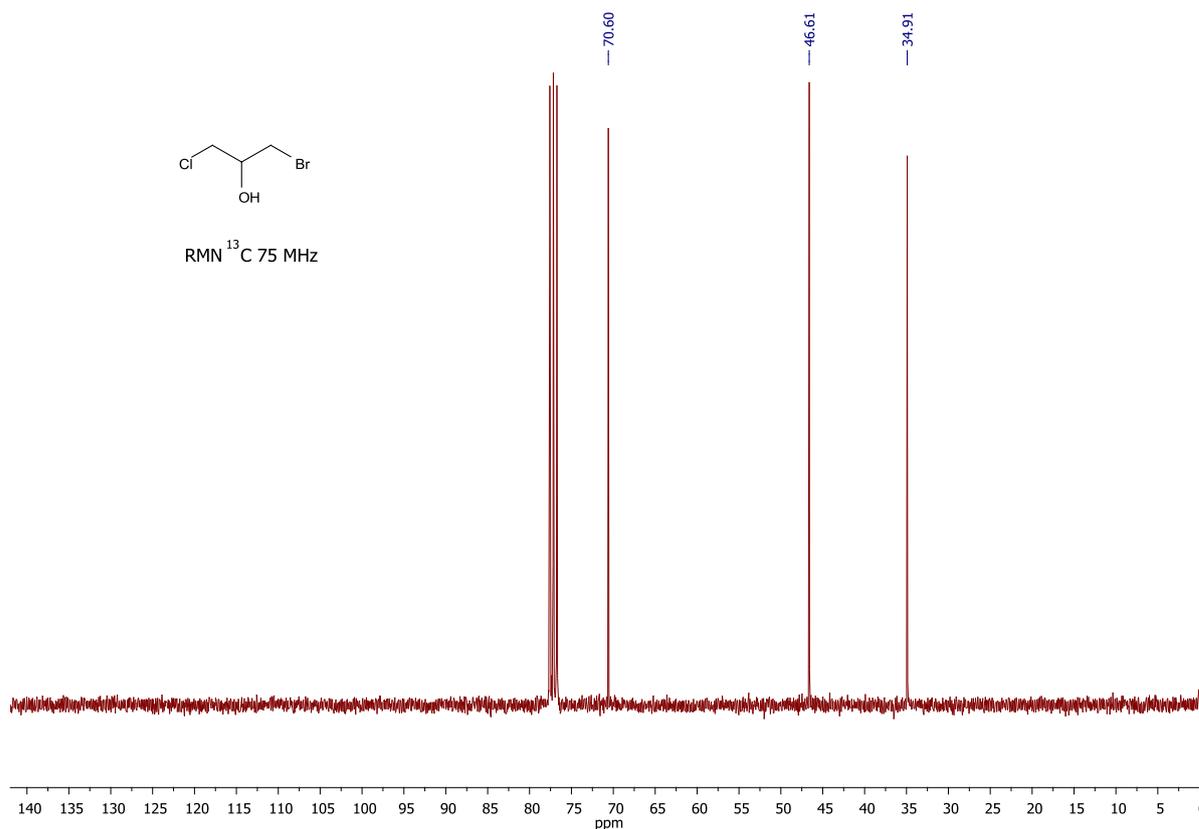
**Esquema 40** - Proposta de fragmentação do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 15**) apresenta um multipletto em 4,04 ppm que corresponde ao hidrogênio do grupamento CH adjacente a hidroxila. Os hidrogênios metilênicos são assinalados pela presença do multipletto em 3,76 - 3,67 ppm ( $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ ) e um dupletto de constante de acoplamento igual a 5,3 Hz em 3,57 ppm ( $-\text{CH}_2\text{-Br}$ ). Observa-se também um simpleto largo em 2,66 ppm que se refere ao hidrogênio presente no grupamento funcional hidroxila.



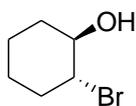
**Figura 15** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-bromo-3-cloro-2-propanol em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 16**) apresenta três sinais em 70,6; 46,6 e 34,9 que correspondem ao metino adjacente a hidroxila ( $-\text{CH-OH}$ ) e aos metilenos ( $\text{Cl-CH}_2\text{-}$  e  $\text{Br-CH}_2\text{-}$ ), respectivamente.

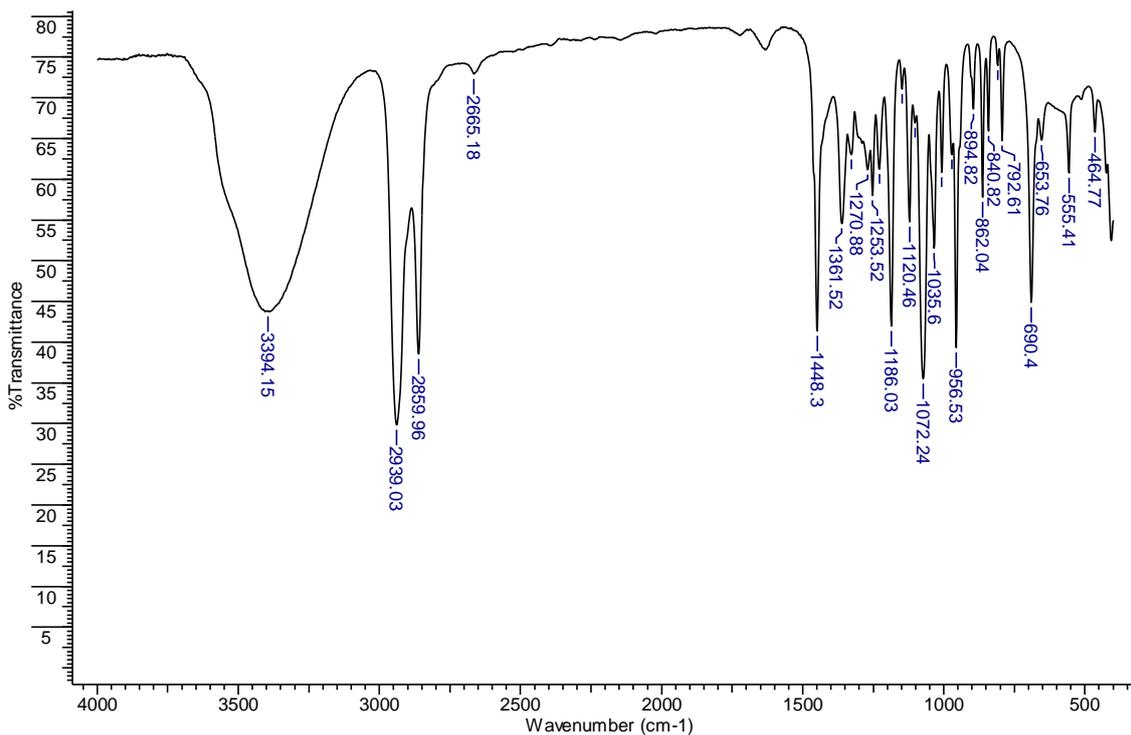


**Figura 16** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-3-cloro-2-propanol em  $\text{CDCl}_3$ .

### ***trans*-2-bromo-ciclo-hexanol**

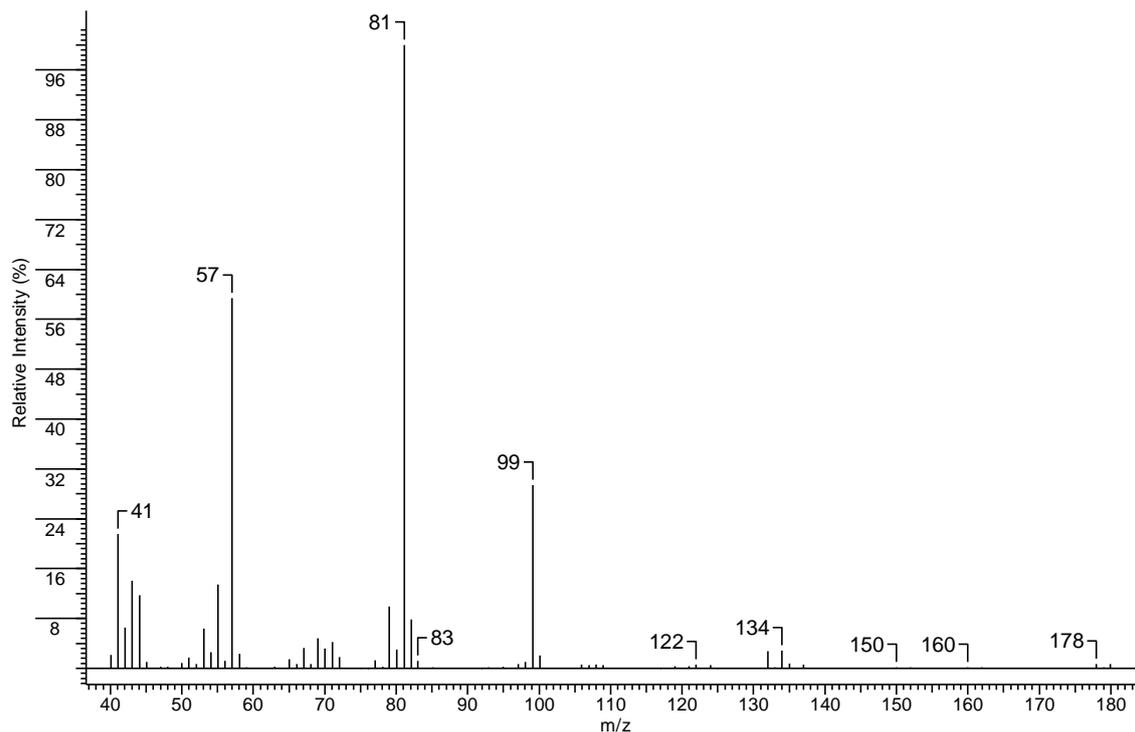


Analogamente, o espectro de infravermelho (**Figura 17**) apresenta a banda de absorção em  $3394\text{ cm}^{-1}$  que corresponde à deformação axial na ligação OH. Além disso, é possível observar as frequências que correspondem à deformação axial das ligações CH em  $2939$  e  $2859\text{ cm}^{-1}$ . A deformação angular das ligações C-H ocorrem em  $1448$  e  $1361\text{ cm}^{-1}$ . Em  $690\text{ cm}^{-1}$  é encontrada a banda de deformação axial da ligação C-Br.

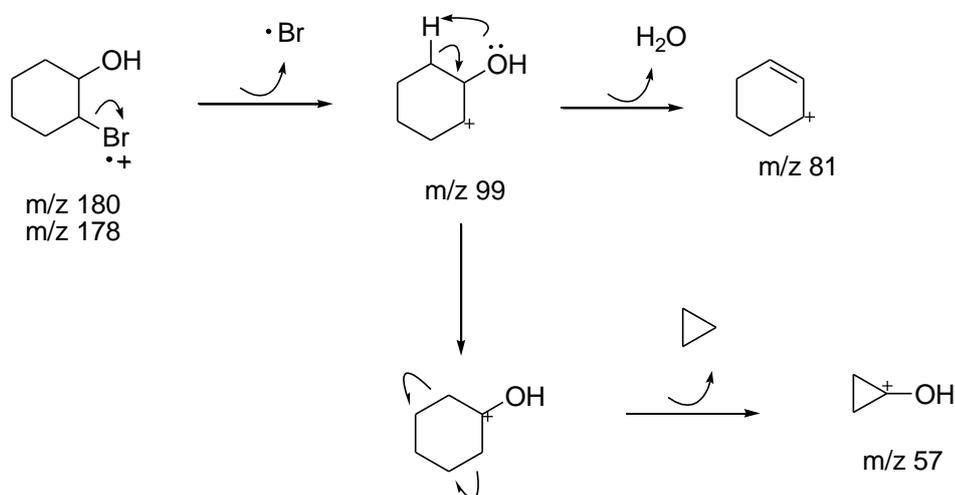


**Figura 17** – Espectro de infravermelho do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.

O espectro de massas (**Figura 18**) apresenta o par de íons moleculares 180 ( $M^+ + 2$ ) e 178 ( $M^+$ ) na proporção de 1:1 indicando a incorporação de bromo à estrutura. A perda de bromo gera o fragmento de razão massa/carga igual a 99. Posterior perda de água gera o pico base ( $m/z$  81) do espectro. O **Esquema 41** apresenta, detalhadamente, uma proposta de fragmentação para a estrutura.



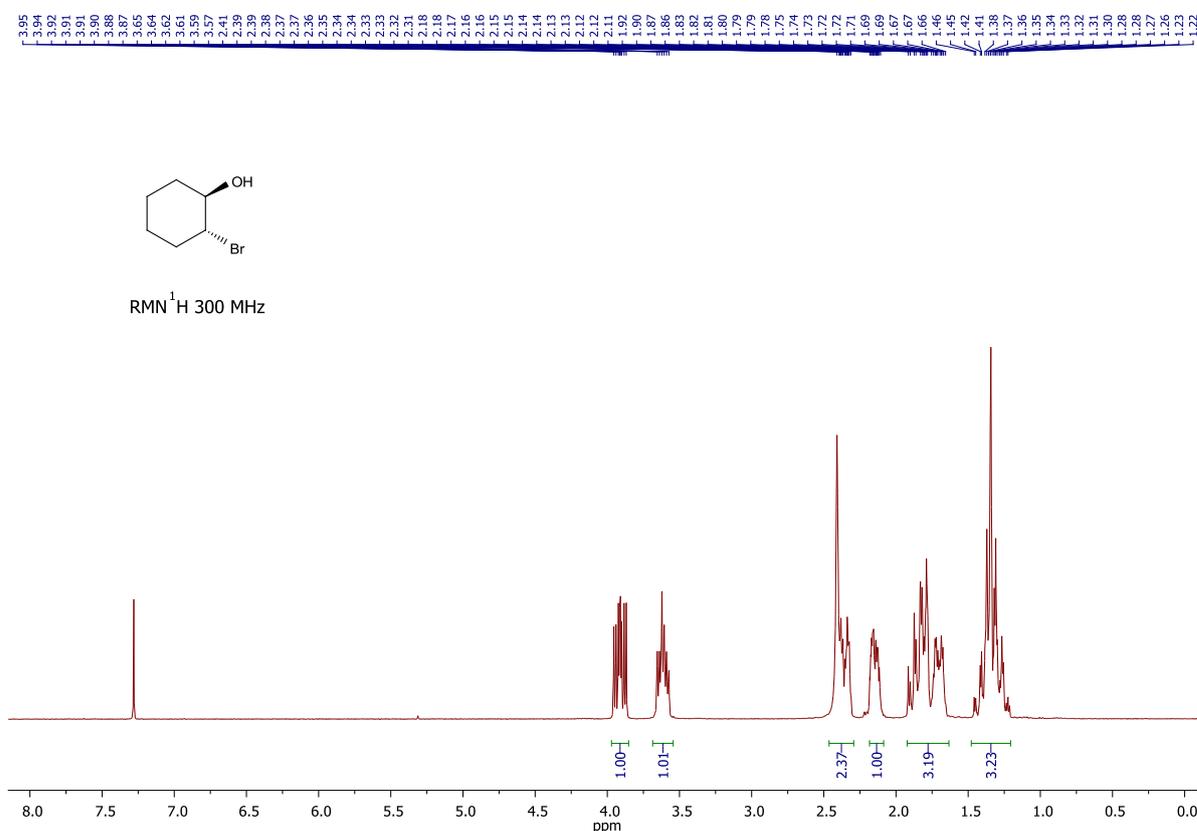
**Figura 18** – Espectro de massas do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.



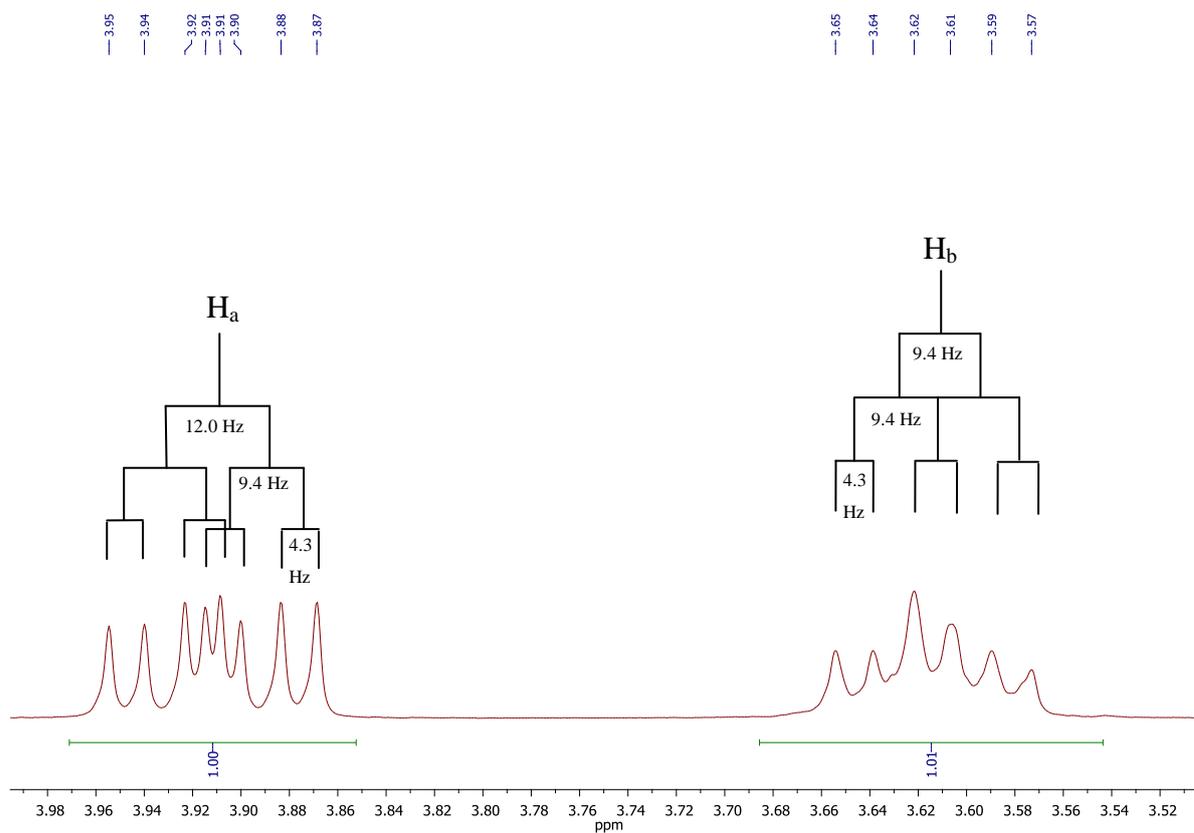
**Esquema 41** - Proposta de fragmentação do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 19**) apresenta um duplete de duplete de duplete (ddd,  $J = 12,0; 9,4; 4,3$  Hz) em 3,91 ppm na região de maior deslocamento químico, o qual corresponde ao hidrogênio do grupamento metino adjacente a hidroxila (-CH-OH). O hidrogênio do grupamento metino adjacente ao bromo (-CH-Br) é observado em 3,61 ppm. O

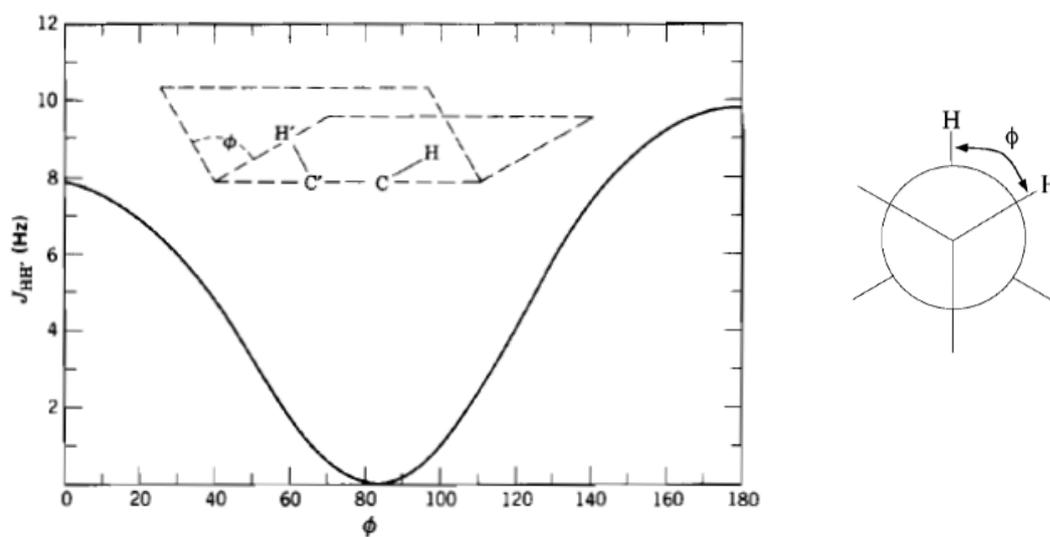
espectro apresenta os demais sinais na forma de multipletos que correspondem aos hidrogênios do grupo hidroxila e metilênicos. A estereoquímica *trans* desse sistema pode ser deduzida a partir da correlação da Karplus. A **Figura 20** apresenta a ampliação dos sinais dos hidrogênios metínicos para determinação da estereoquímica do sistema. Comparando-se os valores das constantes de acoplamentos apresentados no **Esquema 42** com a correlação da Karplus (**Figura 21**; SILVERSTEIN *et al.*, 2005), observa-se que o ângulo de diedro entre  $H_a$  e  $H_b$  é de  $180^\circ$  ( $J_{a-b} = 9,4$  Hz).



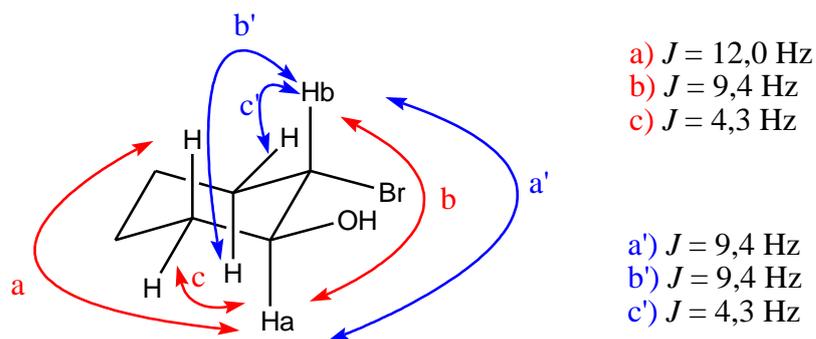
**Figura 19** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 20** – Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.

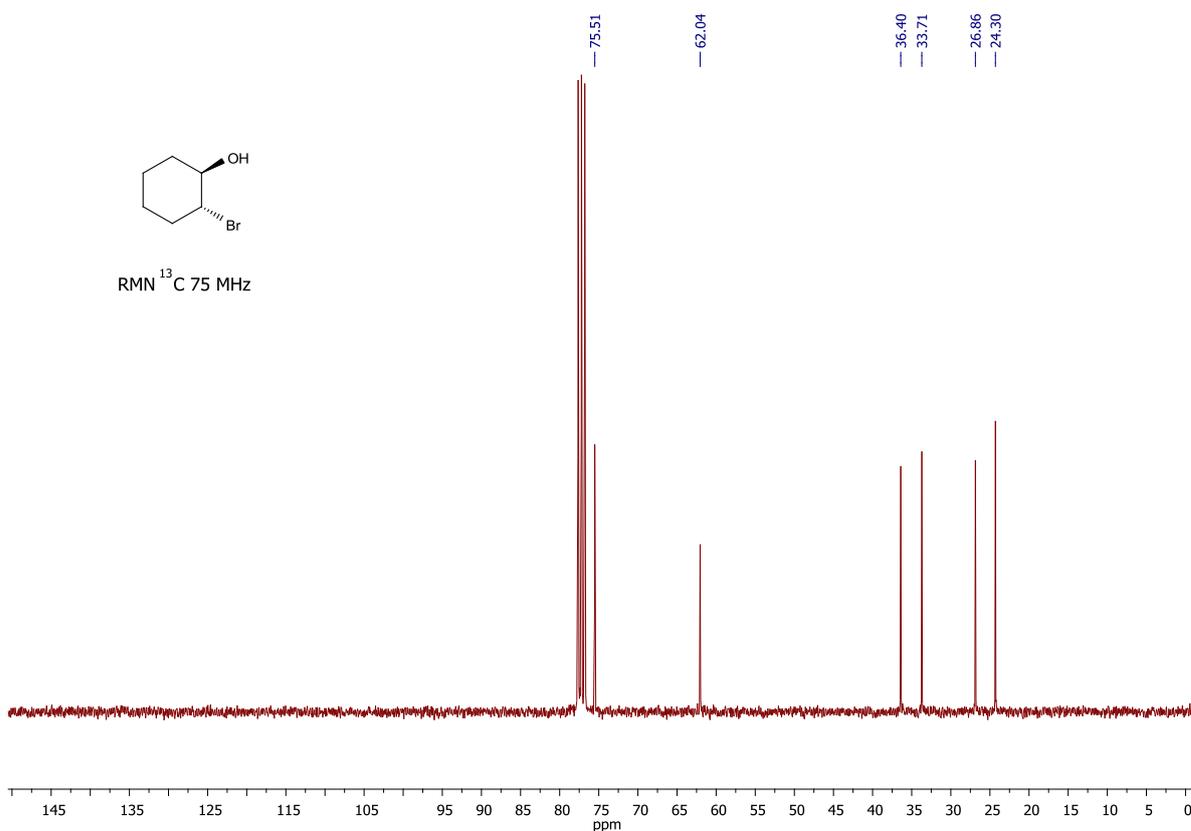


**Figura 21** – Correlação de Karplus para acoplamentos vicinais (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).



**Esquema 42** – Elucidação estereoquímica do 2-bromo-ciclo-hexanol.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 22**) apresenta dois sinais de maior deslocamento (75,5 e 62,0 ppm) que correspondem aos carbonos presentes nos grupamentos CH adjacente a hidroxila e ao bromo, respectivamente. Os quatro sinais na região de menor deslocamento químico correspondem aos carbonos metilênicos.



**Figura 22** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram que os ácidos tri-haloisocianúricos são eficientes substitutos para os tetra-halometanos em reações do tipo Appel. O sistema TBCA/ PPh<sub>3</sub> se mostrou uma valiosa ferramenta sintética para obtenção de brometos de alquila a partir de alcoóis (ou dióis). O método apresentou alta seletividade e bons rendimentos foram obtidos a temperatura ambiente, preservando as condições brandas características das reações de Appel. Paralelamente, os sistemas TCCA e TBCA/ PPh<sub>3</sub> foram capazes de converter epóxidos em halodrinhas e di-haletos vicinais. No primeiro caso, as reações aconteceram à temperatura ambiente em curtos intervalos de tempo (5 a 10 minutos), fornecendo produtos em alta regioseletividade com excelentes rendimentos. No segundo caso, as reações ocorreram sob refluxo produzindo di-haletos vicinais em bons rendimentos. Ainda, a escolha dos substratos permitiu a realização de importantes considerações mecanísticas.

Quando comparados com os tetra-halometanos, os ácidos tri-haloisocianúricos apresentam baixa toxicidade e alta economia atômica. Além disso, a grande vantagem dos sistemas apresentados é a formação de ácido cianúrico como subproduto das reações. Esse, por sua vez, pode ser reutilizado para regenerar ou produzir novos ácidos tri-haloisocianúricos. Portanto, a utilização desses reagentes se insere na filosofia da Química Verde que busca a reutilização dos resíduos gerados (SANSEVERINO, 2000).

## 5. EXPERIMENTAL

### 5.1 Reagentes e solventes

Os reagentes de partida empregados estão listados na **Tabela 15**. Foram utilizados, conforme recebidos, solventes da marca Vetec.

**Tabela 15** - Reagentes e solventes utilizados.

| Reagentes e solventes             | Grau de Pureza | Procedência             |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------|
| Ácido cianúrico                   | 98%            | Aldrich                 |
| 1-adamantol                       | 99%            | Aldrich                 |
| Ácido tribromoisocianúrico        | -----          | Sintetizado previamente |
| Álcool benzílico                  | P.A.           | Reagen                  |
| Álcool cinamílico                 | 98%            | Aldrich                 |
| Álcool terc-amílico               | 97%            | Vetec                   |
| Brometo de potássio               | 99,8%          | Carlo Erba              |
| 1,4-butanodiol                    | 99%            | Aldrich                 |
| Carbonato de sódio                | P.A.           | Vetec                   |
| Ciclo-heptanol                    | 97%            | Aldrich                 |
| Ciclo-hexanol                     | P.A.           | Vetec                   |
| <i>cis</i> -ciclo-hexanodimetanol | 98%            | Aldrich                 |
| Clorofórmio deuterado             | 99%            | Cambridge Isotope Labs  |
| difenilmetanol                    | 99%            | Aldrich                 |
| Epicloroidrina                    | 99%            | Aldrich                 |
| 1,2-epóxi-ciclo-octano            | -----          | Sintetizado previamente |
| 1,2-epóxi-octano                  | -----          | Sintetizado previamente |
| 2-etil-hexanol                    | 99%            | Fluka                   |
| 1,6-hexanodiol                    | 97%            | Aldrich                 |
| Hidróxido de sódio                | P.A.           | Vetec                   |
| 4-metil-pentanol                  | 97%            | Aldrich                 |
| 4-metil-2-pentanol                | 97%            | Vetec                   |
| <i>cis</i> -mirtanol              | 97%            | Aldrich                 |
| 1-Octanol                         | 99%            | Fluka                   |
| 2-Octanol                         | 99%            | Carlo Erba              |

|  |                 |           |
|--|-----------------|-----------|
| ( <i>R</i> )-2-octanol                 | 99% <i>e.e.</i> | Aldrich   |
| Oxone                                  | -----           | Aldrich   |
| Óxido de ciclo-hexeno                  | 98%             | Aldrich   |
| Óxido de estireno                      | 97%             | Aldrich   |
| ( <i>R</i> )-óxido de estireno         | 97% <i>e.e.</i> | Aldrich   |
| Óxido de 1-fenilpropileno              | 97%             | Aldrich   |
| 1,5-pentanodiol                        | 96%             | Aldrich   |
| Sílica gel G60 (60-200 $\mu\text{m}$ ) | -----           | SiliCycle |
| Sulfato de sódio anidro                | P.A.            | Vetec     |
| Trifenilfosfina                        | 99%             | Aldrich   |

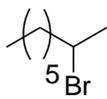
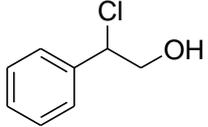
## 5.2 Técnicas e instrumentos utilizados

### 5.2.1 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) foram realizadas em um instrumento GCMS-QP2010S (Shimadzu) equipado com coluna capilar DB 5 MS de 30 m, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25  $\mu\text{m}$  de espessura de fase. O gás de arraste empregado foi hélio em um fluxo de 1 mL/ min e pressão de 41,8 kPa. A técnica de ionização utilizada foi impacto de elétrons (70 eV). Os fragmentos foram descritos como relação entre massa e carga ( $m/z$ ) e, suas abundâncias relativas, em porcentagem. As condições cromatográficas empregadas foram: temperatura inicial do forno 60°C (2 min), temperatura final do forno 280°C (6 min), taxa de aquecimento 15°C/ min, temperatura do injetor 250°C, temperatura do detector 280°C e divisão de fluxo de 20:1.

As análises por cromatografia gasosa utilizando fase estacionária quirais foi realizada em um instrumento Shimadzu GC2010 utilizando detector de ionização em chama. O gás de arraste empregado foi hidrogênio. As condições cromatográficas e fases estacionárias quirais para cada composto estão listadas na **Tabela 16**:

**Tabela 16** - Condições e fases estacionárias utilizadas nas análises de CG quiral.

| Composto   | Fase estacionária quiral  | Condições cromatográficas   |
|--|---|---|
|   | Supelco $\beta$ -Dex 325<br>(29,7 m de comprimento; 0,25 mm de diâmetro interno; 0,25 $\mu$ m de espessura de fase) | 50°C/30min<br>10°C/min<br>180°C/ 30 min<br>Temp. injetor 200°C<br>Temp. detector 200°C<br>Pressão 119,5 kPa H <sub>2</sub>                        |
|  | Supelco $\beta$ -Dex120<br>(30 m de comprimento; 0,25 mm de diâmetro interno; 0,25 $\mu$ m de espessura de fase)    | 112°C/0min<br>0,4°C/min<br>122°C/0min<br>15°C/min<br>170°C/15min<br>Temp. injetor 200 °C<br>Temp. detector 200°C<br>Pressão 90 kPa H <sub>2</sub> |

### 5.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro Nicolet 6700 FT-IR, utilizando pastilha de KBr. Os valores das bandas de absorção são descritos em número de onda  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>).

### 5.2.3 Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C) foram obtidos em dois equipamentos: Bruker AC-200 e AC-300. As frequências empregadas foram de 200 ou 300 MHz para análise de RMN de <sup>1</sup>H e 50 ou 75 MHz para análise de RMN de <sup>13</sup>C. Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna e clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como solvente. Os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram descritos em unidades

adimensionais que representam parte por milhão (ppm) da frequência aplicada. As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz). As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais representada por: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (triplete),  $t_{ap}$  (triplete aparente), q (quarteto), dd (duplete de duplete), ddd (duplete de duplete de duplete), quint (quinteto), sext (sexteto) e m (multiplete).

### 5.2.4 Polarimetria

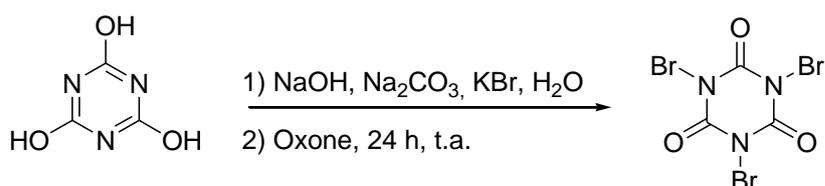
As medidas de rotação ótica específica foram realizadas em um polarímetro Perkin Elmer 341LC equipado com uma célula de caminho ótico de 10 cm e lâmpada de sódio (589 nm). Os experimentos foram realizados a 20°C e os dados foram expressos como  $[\alpha]_D^{20}$  (c (g/100 mL), solvente).

### 5.2.5 Ponto de fusão

As medidas de ponto de fusão (não corrigidas) foram realizadas em um aparelho Laboratory Devices Mel-Temp II.

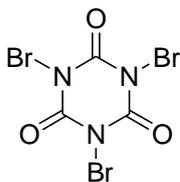
## 5.3 Preparações

### 5.3.1 Preparação do ácido tribromoisocianúrico



Em um béquer de 2L foram adicionados NaOH (6g, 150 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8g, 75 mmol), ácido cianúrico (6,45g, 50 mmol) e KBr (17,8g, 150 mmol) em 720 mL de água. A solução foi resfriada em banho de gelo e, em seguida, adicionou-se lentamente uma solução contendo Oxone (92,1g, 150 mmol) em 600 mL de água, através de um funil de adição. O meio reacional foi mantido sob agitação durante 24 horas. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada.

### Ácido tribromoisocianúrico

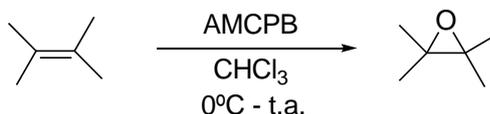


$C_3Br_3N_3O_3$ ; M.M.; 365,7 g/ mol

Rendimento: 78% (14,27 g)

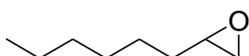
IV (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  1740, 1725, 1660, 1626, 1481, 1405, 1332, 1197, 1144, 1051, 736, 717.

### 5.3.2 Epoxidação de alquenos utilizando ácido *m*-cloroperbenzóico



Preparou-se uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (3g; 17,4 mmol) em clorofórmio (30 mL). A solução foi mantida a 0°C e, em seguida, adicionou-se, lentamente, o alqueno (14 mmol) previamente dissolvido em  $CHCl_3$  (10 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas e, posteriormente, filtrado. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com solução 10% de  $NaHCO_3$  (3 x 15 mL) e água (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  anidro e o solvente evaporado. O epóxido foi destilado a pressão reduzida.

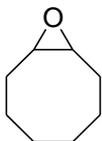
### 1,2-epoxi-octano



$C_8H_{16}O$  ; M.M: 128,2 g/mol

Rendimento: 78% (1,40 g)

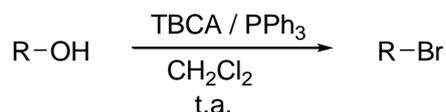
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,91 – 2,85 (m, 1H), 2,74 – 2,70 (m, 1H), 2,45 – 2,43 (m, 1H), 1,52 – 1,28 (m, 10H), 0,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 52,5; 47,2; 32,6; 31,9; 26,1; 22,7; 14,1. **EM** (70 eV):  $m/z$  128 (M), 127, 85, 81, 71 (100%), 58, 55, 41.

**1,2-epoxi-ciclo-octano**

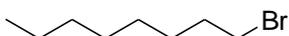
$C_8H_{14}O$  ; M.M: 126,1 g/mol

Rendimento: 75% (1,32 g)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,17 – 2,11 (m, 2H), 1,65 – 1,43 (m, 10H), 1,33 – 1,20 (m, 2H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 55,7; 26,7; 26,4; 25,7. **EM** (70 eV):  $m/z$  127, 126 ( $M^+$ ), 125, 111, 97, 83, 67, 55 (100%), 41.

**5.4. Reação de alcoóis e dióis utilizando o sistema TBCA/  $PPh_3$  como reagente de Appel****5.4.1 Procedimento geral para preparação de brometos de alquila a partir de alcoóis primários e secundários**

Em um balão de 50 mL contendo uma solução de trifetilfosfina (1,04g, 4 mmol) em diclorometano (25 mL), adicionou-se, sob agitação o TBCA (0,51g, 1,4 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se o álcool correspondente (2 mmol). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Em seguida, o meio reacional foi filtrado e lavado com água (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel (70 -230 mesh) e purificado utilizando pentano como fase móvel. O produto foi obtido após evaporação do solvente.

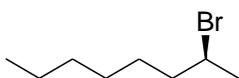
**1-bromo-octano**

$C_8H_{17}Br$  ; M.M.: 193,1 g/ mol

Rendimento: 73% (140 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,45 – 1,28 (m, 10H), 0,89 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34,1; 33,0; 31,9; 29,3; 28,9; 28,4; 22,8; 14,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2958, 2927, 2858, 1457, 1378, 1218, 725, 618, 541. **EM** (70 eV):  $m/z$  194 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 192 ( $\text{M}^+$ ), 137, 135, 71, 57, 55, 43 (100%), 41.

### (S)-2-bromo-octano



$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{Br}$  ; M.M: 193,1 g/ mol

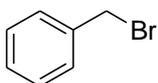
Rendimento: 82% (158 mg)

$[\alpha]_D^{20} = +44$  (c 0,044, MeOH); lit.  $[\alpha]_D^{20} = +44,1$  (c 0,04, MeOH; HUDSON, 1969)

CG:  $t_R = 33,31$  min (SUPELCO  $\beta$ -DEX 325)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,14 (sext,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,97 – 1,52 (m, 5H), 1,49 – 1,43 (m, 8H), 0,90 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 52,1; 41,4; 31,8; 28,7; 27,9; 26,6; 22,7; 14,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2983, 2957, 2927, 2871, 2858, 1456, 1377, 725, 618, 540. **EM** (70 eV):  $m/z$  151, 149, 113, 71, 57 (100%), 43, 41.

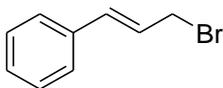
### brometo de benzila



$\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$  ; M.M.: 171,0 g/ mol

Rendimento: 78% (133 mg)

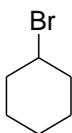
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,44 – 7,27 (m, 5H), 4,51 (s, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137,9; 129,1; 128,9; 128,5; 33,6. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3086, 3063, 3030, 2968, 2931, 2857, 1601, 1496, 1453, 1227, 1201, 1068, 757, 695, 605, 547. **EM** (70 eV):  $m/z$  172 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 170 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%), 65, 51.

**Brometo de cinamila**

$C_9H_9Br$  ; M.M.: 197,1 g/ mol

Rendimento: 75% (147 mg)

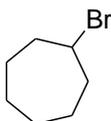
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,43 – 7,23 (m, 5H), 6,67 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,41 (dt,  $J = 15,4; 7,6$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 135,9; 134,7; 128,8; 128,5; 126,9; 125,4; 33,5. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3082, 3059, 3028, 2959, 2925, 2852, 1644, 1597, 1577, 1496, 1449, 1203, 970, 748, 692, 623, 573, 494. **EM** (70 eV):  $m/z$  117 (100%), 91, 77, 63, 58, 51.

**1-bromo-ciclo-hexano**

$C_6H_{11}Br$  ; M.M.: 163,0 g/ mol

Conversão (CG-EM): 39%

**EM** (70 eV):  $m/z$  164 ( $M^+ + 2$ ), 162 ( $M^+$ ), 83 (100%), 67, 55, 41.

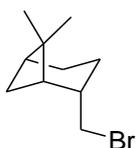
**1-bromo-ciclo-heptano**

$C_7H_{13}Br$  ; M.M.: 177,1 g/ mol

Rendimento: 83% (146 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,38 – 4,30 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 4H), 1,51 – 1,36 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56,7; 40,0; 27,7; 25,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2928, 2857, 1458, 1213, 1199, 942, 738, 677, 582. **EM** (70 eV):  $m/z$  135, 133, 97, 55 (100%), 41.

### brometo de mirtanila

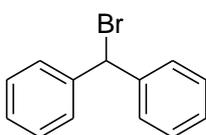


$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}$ ; M.M.: 217,1 g/mol

Rendimento: 86% (186 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,28 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,11 – 1,77 (m, 6H), 1,44 – 1,25 (m, 5H), 0,85 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 44,5; 40,9; 39,7; 39,4; 38,0; 26,6; 24,0; 23,3; 21,7; 20,1. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2981, 2949, 2916, 2868, 1474, 1461, 1383, 1226, 974, 641 522. **EM** (70 eV):  $m/z$  218 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 216 ( $\text{M}^+$ ), 203, 201, 190, 188, 123, 95, 81 (100%), 67, 55.

### bromodifenilmetano

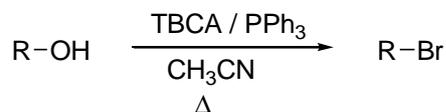


$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}$ ; M.M.: 247,1 g/mol

Conversão (CG-EM): 99,5%

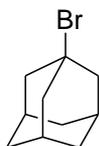
**EM** (70 eV):  $m/z$  169, 168, 167 (100%), 166, 165, 152, 91, 83, 63.

#### 5.4.2 Procedimento geral para preparação de brometos de alquila a partir de alcoóis terciários



Em um balão de 50 mL contendo uma solução de trifenilfosfina (0,52 g, 2 mmol) em acetonitrila (20 mL), adicionou-se, sob agitação o TBCA (0,25 g, 0,7 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se o álcool correspondente (1 mmol). A reação foi mantida sob refluxo durante 1,5 horas. Em seguida, o meio reacional foi filtrado e adicionou-se água (10 mL). A solução foi transferida para um funil de separação e extraída com pentano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel (70 -230 mesh) e purificado utilizando pentano como fase móvel. O produto foi obtido após evaporação do solvente.

##### 1-bromo-adamantano



C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Br ; M.M.: 215,1 g/ mol

Rendimento: 84% (180 mg)

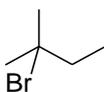
Ponto de fusão: 117° - 118°C (lit. 117° - 118°C; DENMARK & HENKE, 1991)

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37 (d, *J* = 3,0, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (t, *J* = 3,0, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 66,9; 49,5; 35,7; 32,8. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): ν 2935, 2908, 2852, 1473, 1458, 1363, 1342, 1278, 1099, 1047, 1024, 981, 946, 804, 763, 673, 640, 460.

**EM** (70 eV): *m/z* 135 (100%), 107, 93, 79, 67.

##### 2-bromo-2-metilbutano

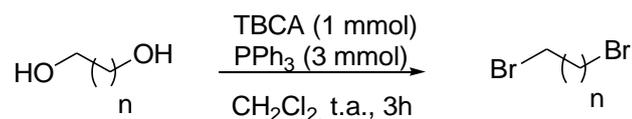


C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>Br; M.M.: 151,0 g/ mol

Conversão (CG-EM): 99,6%

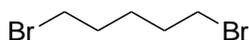
EM (70 eV):  $m/z$  137, 135, 123, 121, 71, 55, 43 (100%).

#### 5.4.3 Procedimento geral para preparação de dibromo-compostos a partir de dióis



Em um balão de 25 mL contendo uma solução de trifetilfosfina (0,78 g, 3 mmol) em diclorometano (15 mL), adicionou-se TBCA (0,36 g, 1 mmol) sob agitação. Após 5 minutos, adicionou-se o diol (1 mmol) correspondente. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, o meio reacional foi filtrado e o solvente evaporado. O resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel (70 -230 mesh) e purificado utilizando uma mistura de pentano/ Et<sub>2</sub>O (9:1) como fase móvel. O produto foi obtido após evaporação do solvente.

#### 1,5-dibromopentano

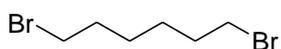


C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub> ; M.M.: 229,9 g/mol

Rendimento: 85% (195 mg)

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,43 (t,  $J = 6,7$  Hz, 4H), 1,91 (quint,  $J = 7,0$ , 4H), 1,66 – 1,56 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 33,1; 31,8; 26,7. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): ν 3005, 2960, 2939, 2863, 2838, 1455, 1437, 1431, 1257, 1223, 732, 643, 563. **EM** (70 eV):  $m/z$  232 ( $M^+ + 4$ ), 230 ( $M^+ + 2$ ), 228 ( $M^+$ ), 150, 148, 69 (100%), 41.

#### 1,6-dibromo-hexano

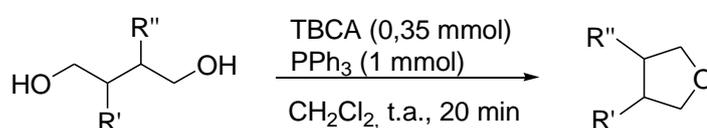


C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub> ; M.M.; 243,9 g/mol

Rendimento: 90% (219 mg)

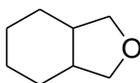
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,37 (t,  $J = 6,7$  Hz, 4H), 1,86 – 1,79 (m, 4H), 1,49 – 1,39 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33,5; 32,4; 27,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3005, 2960, 2936, 2858, 2838, 1460, 1437, 1430, 1248, 728, 645, 561. **EM** (70 eV):  $m/z$  246 ( $\text{M}^+ + 4$ ), 244 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 242 ( $\text{M}^+$ ), 164, 162, 83 (100%), 55, 41.

#### 5.4.4 Procedimento geral para ciclodesidratação de 1,4 dióis



Em um balão de 25 mL contendo uma solução de trifetilfosfina (0,26 g, 1 mmol) em diclorometano (10 mL), adicionou-se TBCA (0,13 g, 0,35 mmol) sob agitação. Após 5 minutos, adicionou-se o diol (1 mmol) correspondente. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida, o meio reacional foi filtrado e o solvente evaporado. O resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel (70 -230 mesh) e purificado utilizando uma mistura de pentano/  $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) como fase móvel. O produto foi obtido após evaporação do solvente.

#### octa-hidroisobenzofurano



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ ; M.M.: 126,2 g/mol

Rendimento: 87% (109 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,76 ( $t_{\text{ap}}$ ,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,60 (dd,  $J = 7,7; 5,2$  Hz, 2H), 2,26 – 2,12 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,52 -1,40 (m, 4H), 1,37 – 1,22 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 72,1; 38,0; 25,6; 22,9. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2924, 2856, 1488, 1449,

1194, 1136, 1083, 1062, 1032, 1007, 895, 717. **EM** (70 eV):  $m/z$  126 ( $M^+$ ), 95, 81 (100%), 68, 67, 55, 54.

### tetra-hidrofurano



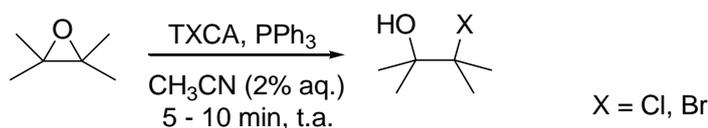
$C_4H_8O$ ; M.M.: 72,1 g/ mol

Conversão (CG-EM): 99,2%

**EM** (70 eV)  $m/z$  72 ( $M^+$ ), 71, 42 (100%).

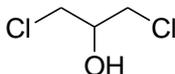
## 5.5 Reação de epóxidos utilizando o sistema TXCA ou TBCA/ $PPh_3$ como reagente de Appel

### 5.5.1 Procedimento geral para preparação de halodrinas vicinais



À uma solução de trifenilfosfina (0,39 g, 1,5 mmol) em MeCN (9,8 mL) e  $H_2O$  (0,2 mL), adicionou-se TXCA (0,5 mmol) e, em seguida, o epóxido (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura ambiente durante 5- 10 minutos e, posteriormente, filtrado. Após evaporação do solvente, o bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel (70-230 mesh) e pentano/  $Et_2O$  (1:1) como fase móvel. O produto foi obtido após evaporação do solvente.

### 1,3-dicloro-2-propanol

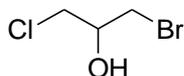


$C_3H_6Cl_2O$ ; M.M.: 128,9 g/mol

Rendimento: 89% (114 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,06 (quint,  $J = 5,3$  Hz, 1H) 3,69 (d,  $J = 5,3$  Hz, 4H), 2,57 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 70,9; 45,8. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3399, 2962, 2917, 1430, 1297, 1280, 1253, 1076, 1052, 964, 885, 829, 759, 701, 572. **EM** (70 eV):  $m/z$  131 ( $M^+ + 4$ ), 129 ( $M^+ + 2$ ), 127 ( $M^+$ ), 81, 79 (100%), 43.

### 1-bromo-3-cloro-2-propanol

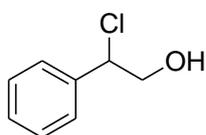


$C_3H_6BrClO$ ; M.M.: 173,4 g/mol

Rendimento: 91% (157 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,04 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,57 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 2,66 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 70,6; 46,6; 34,9. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3399, 2962, 2908, 1429, 1382, 1294, 1261, 1193, 1089, 1068, 1041, 995, 865, 821, 761, 711, 669, 642, 551, 522, 497. **EM** (70 eV):  $m/z$  175 ( $M^+ + 4$ ), 173 ( $M^+ + 2$ ), 171 ( $M^+$ ), 125, 123, 81, 79, 43 (100%).

### 2-cloro-2-feniletanol



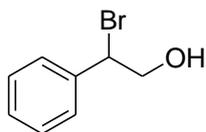
$C_8H_9ClO$ ; M.M.: 156,6 g/mol

Rendimento: 93% (145 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,33 (m, 5H), 5,00 (dd,  $J = 7,2; 5,9$  Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 2,08 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 138,0; 129,1; 129,0; 127,6; 68,1; 65,0. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3372, 3085, 3064, 3031, 3008, 2948, 2927, 2871, 1492, 1454,

1386, 1253, 1195, 1066, 1025, 966, 914, 842, 798, 761, 698, 615, 518. **EM** (70 eV):  $m/z$  158 ( $M^+ + 2$ ), 156 ( $M^+$ ), 127, 126, 125 (100%), 91, 77, 65, 51.

### 2-bromo-2-feniletanol

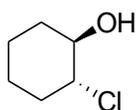


$C_8H_9BrO$ ; M.M.: 201,0 g/mol

Rendimento: 95% (191 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,30 (m, 5H), 5,06 (dd,  $J = 7,7; 5,8$  Hz, 1H), 2,15 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 138,4; 129,1; 129,0; 128,1; 67,7; 57,0. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3263, 3095, 6064, 3031, 2950, 2935, 2888, 1492, 1454, 1390, 1209, 1195, 1078, 1056, 1022, 1002, 984, 840, 761, 698, 682, 617, 592, 559, 509. **EM** (70 eV):  $m/z$  202 ( $M^+ + 2$ ), 200 ( $M^+$ ), 171, 169, 121 (100%), 103, 91, 77, 65, 51.

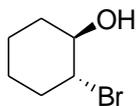
### trans-2-cloro-ciclo-hexanol



$C_6H_{11}ClO$ ; M.M.: 134,6 g/mol

Rendimento: 88% (118 mg)

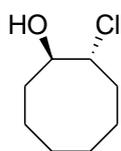
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,71 (ddd,  $J = 11,5; 9,3; 4,4$  Hz, 1H), 3,50 (td,  $J = 11,8; 4,6$ ; Hz, 1H), 2,51 (sl, 1H), 2,25 - 2,06 (m, 2H), 1,76 - 1,56 (m, 3H), 1,41-1,21 (m, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 75,5; 67,6; 35,3; 33,2; 25,8; 24,1. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3399, 2940, 2861, 1450, 1363, 1261, 1214, 1126, 1074, 1037, 960, 865, 798, 734, 705, 559, 476. **EM** (70 eV):  $m/z$  136 ( $M^+ + 2$ ), 134 ( $M^+$ ), 118, 116, 80, 57 (100%), 44, 41.

**trans-2-bromo-ciclo-hexanol**

$C_6H_{11}BrO$  ; M.M.: 179,0 g/mol

Rendimento: 93% (166 mg)

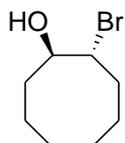
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,91 (ddd,  $J = 12,0; 9,4; 4,3$  Hz, 1H), 3,61 (td,  $J = 9,4, 4,3$  Hz, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,17 – 2,15 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 3H), 1,46 – 1,21 (m, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 75,5; 62,0; 36,4; 33,7; 26,8; 24,3. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3394, 2939, 2859, 1448, 1361, 1186, 1072, 1035, 956, 862, 690, 555. **EM** (70 eV):  $m/z$  180 ( $M^+ + 2$ ), 178 ( $M^+$ ), 134, 132, 99, 81 (100%), 57, 41.

**trans-2-cloro-ciclo-octanol**

$C_8H_{15}ClO$  ; M.M.: 162,6 g/mol

Rendimento: 88% (143 mg)

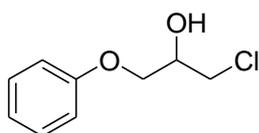
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,11 (ddd,  $J = 9,7; 7,5; 2,8$  Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,43 (sl, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 2,06 – 1,43 (m, 11H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 76,4; 71,4; 32,5; 32,1; 25,9; 25,8; 24,9; 24,2. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3423, 2928, 2857, 1464, 1446, 1239, 1078, 1050, 1002, 988, 825, 743, 707, 571. **EM** (70 eV):  $m/z$  146, 144, 116, 109, 95, 82, 67, 57 (100%), 41.

**trans-2-bromo-ciclo-octanol**



(b) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 67,1; 59,9; 34,8; 31,5; 28,5; 27,3; 22,4; 13,9. **EM** (70 eV):  $m/z$  167, 165, 137, 135, 111, 69 (100%), 55, 43, 41.

### 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol

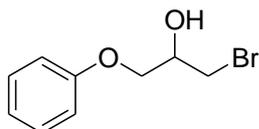


$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ ; M.M: 186,6 g/mol

Rendimento: 90% (167 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 4,24 (quint,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,81 (dd,  $J = 11,3; 5,4$  Hz, 1H), 3,76 (dd, 11,3; 5,4 Hz, 1H), 2,69 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 158,2; 129,5; 121,2; 114,5; 69,8; 68,4; 45,9. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3399, 3095, 3062, 3041, 2950, 2931, 2879, 1598, 1588, 1496, 1243, 1045, 754, 692, 509. **EM** (70 eV):  $m/z$  188 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 186 ( $\text{M}^+$ ), 119, 107, 94 (100%), 77, 65, 51.

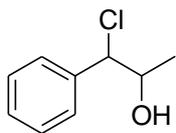
### 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ ; M.M: 231,08 g/mol

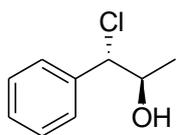
Rendimento: 92% (212 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 4,22 (quint,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,69 (dd,  $J = 10,4; 5,1$  Hz, 1H), 3,61 (dd,  $J = 10,5; 5,6$  Hz, 1H), 2,37 (sl, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 158,1; 129,5; 121,4; 114,5; 69,5; 69,1; 34,9. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3409, 3093, 3062, 3039, 2931, 2877, 1598, 1588, 1496, 1243, 1045, 754, 692, 509. **EM** (70 eV):  $m/z$  232 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 230 ( $\text{M}^+$ ), 137, 133, 107, 94 (100%), 77, 51.

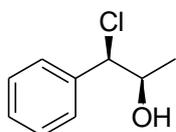
**1-cloro-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 anti/ sin)**

$C_9H_{11}ClO$ ; M.M: 170,6 g/mol

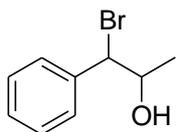
Rendimento: 89% (151 mg)



**anti-1-cloro-1-fenil-2-propanol:** RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,43 – 7,28 (m, 5H), 4,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,79 – 4,06 (m, 1H), 2,10 (sl, 1H), 1,26 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 138,0; 128,7; 128,2; 127,8; 71,9; 68,3; 19,2. EM (70 eV):  $m/z$  172 ( $M^+ + 2$ ), 170 ( $M^+$ ), 126, 91 (100%), 77, 65, 45.

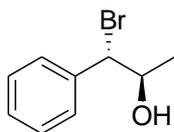


**sin-1-cloro-1-fenil-2-propanol:** RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,43 – 7,28 (m, 5H), 4,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,79 – 4,06 (m, 1H), 2,13 (sl, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 138,7; 128,9; 128,89; 128,81; 72,1; 71,1; 19,5. EM (70 eV):  $m/z$  172 ( $M^+ + 2$ ), 170 ( $M^+$ ), 126, 91 (100%), 77, 65, 45.

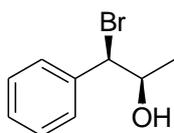
**1-bromo-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 anti/ sin)**

$C_9H_{11}BrO$ ; M.M: 215,0 g/mol

Rendimento: 93% (200 mg)

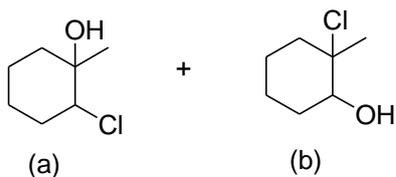


**anti-1-bromo-1-phenil-2-propanol:** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 4,89 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 2,15 (sl, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,2; 128,7; 128,7; 128,6; 71,5; 60,7; 20,0. EM (70 eV):  $m/z$  216 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 214 ( $\text{M}^+$ ), 172, 170, 135, 91 (100%), 65, 45.



**sin-1-bromo-1-phenil-2-propanol:** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 4,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 2,15 (sl, 1H), 1,12 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 139,1; 128,7; 128; 128,0; 71,5; 65,0; 19,6. EM (70 eV):  $m/z$  216 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 214 ( $\text{M}^+$ ), 172, 170, 135, 91 (100%), 65, 45.

**2-cloro-1-metil-ciclo-hexanol (a) e 2-cloro-2-metil-ciclo-hexanol (b) (mistura regioisomérica 1:1)**



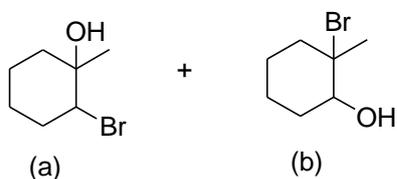
$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}$  ; M.M.: 148,6 g/mol

Rendimento: 87% (129 mg)

**(a) RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 72,8; 70,2; 38,0; 33,5; 24,9; 22,6; 21,9. EM (70 eV):  $m/z$  150 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 148 ( $\text{M}^+$ ), 114, 112, 71 (100%), 58, 43.

**(b) RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 77,2; 77,1; 40,7; 30,0; 23,3; 23,1; 22,6. EM (70 eV):  $m/z$  150 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 148 ( $\text{M}^+$ ), 132, 130, 104, 102, 95, 94, 68, 57 (100%), 41.

**2-bromo-1-metil-ciclo-hexanol (a) e 2-bromo-2-metil-ciclo-hexanol (b) (mistura regioisomérica 2:1)**



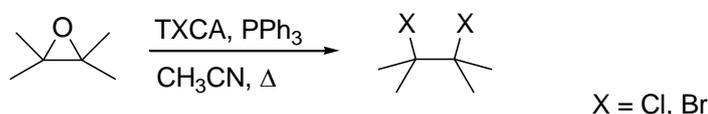
$C_7H_{13}BrO$  ; M.M.: 193,1 g/mol

Rendimento: 90% (173 mg)

(a) RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 72,5; 66,0; 38,2; 34,7; 26,2; 23,1; 22,8. EM (70 eV):  $m/z$  194 ( $M^+ + 2$ ), 192 ( $M^+$ ), 113, 95, 71 (100%), 43.

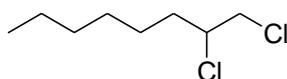
(b) RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 77,8; 75,9; 42,4; 34,7; 29,9; 23,8; 23,6. EM (70 eV):  $m/z$  148, 146, 113, 95 (100%), 67, 57.

**5.5.2 Procedimento geral para preparação de di-haletos vicinais**



À uma solução contendo trifetilfosfina (0,65 g, 2,5 mmol) em MeCN (15 mL) foram adicionados TXCA (0,83 mmol) e, em seguida, o epóxido (1 mmol). O meio reacional foi mantido sob refluxo durante 20 minutos e, posteriormente, filtrado. Após evaporação do solvente, o bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel (70-230 mesh) e pentano/  $Et_2O$  (9:1) como fase móvel.

**1,2-dicloro-octano**

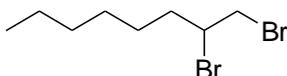


$C_8H_{16}Cl_2$ ; M.M: 183,1 g/ mol

Rendimento: 78% (142 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,76 (dd,  $J = 11,2; 5,0$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J = 11,3; 7,4$  Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,56 – 1,30 (m, 8H), 0,90 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 61,4; 48,4; 35,2; 31,7; 28,8; 25,9; 22,7; 14,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2956, 2927, 2858, 1465, 1444, 1432, 1378, 727, 663. **EM** (70 eV):  $m/z$  155, 153, 141, 139, 104, 97, 81, 70, 55, 43 (100%).

### 1,2-dibromo-octano

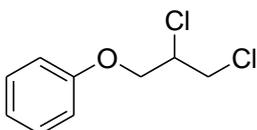


$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Br}_2$ ; M.M: 272,0 g/ mol

Rendimento: 75% (204 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,87 (dd,  $J = 10,2; 4,4$  Hz, 1H), 3,65 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 1H), 1,63 – 1,32 (m, 8H), 0,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 53,3; 36,5; 36,2; 31,7; 28,6; 26,9; 22,7; 14,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2956, 2929, 2858, 1465, 1432, 1145, 725, 646, 570. **EM** (70 eV):  $m/z$  193, 191, 151, 149, 137, 135, 111, 69 (100%), 41.

### 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano



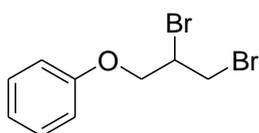
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$ ; M.M: 205,1 g/ mol

Rendimento: 87% (178 mg)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 3H), 4,38 (quint,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 2H), 3,98 (dd,  $J = 11,5; 6,1$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,5; 5,1$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157,9; 129,8; 121,9; 115,0; 68,4; 57,5; 45,2. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3063, 3041, 2932, 2876, 1600, 1589, 1497, 1458, 1302, 1292, 1244, 1173,

1079, 1057, 1039, 932, 817, 755, 691. **EM** (70 eV):  $m/z$  208 ( $M^+ + 4$ ), 206 ( $M^+ + 2$ ), 204 ( $M^+$ ), 107, 94 (100%), 77, 65, 51.

### 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano

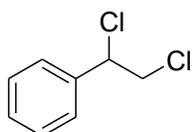


$C_9H_{10}Br_2O$  ; M.M: 293,9 g/mol

Rendimento: 80% (235 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,36 – 7,28 9 (m, 2H), 7,05 – 6,95 (m, 3H), 4,50 – 4,35 (m, 3H), 4,00 – 3,86 (m, 2H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 157,9; 129,5; 121,6; 114,8; 69,1; 47,7; 32,7. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3064, 3039, 2923, 2868, 2849, 1598, 1588, 1496, 1455, 1243, 753, 690, 577. **EM** (70 eV):  $m/z$  296 ( $M^+ + 4$ ), 294 ( $M^+ + 2$ ), 292 ( $M^+$ ), 94 (100%), 77, 65, 51.

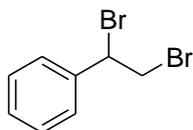
### 1,2-dicloro-1-feniletano



$C_8H_8Cl_2$  ; M.M: 175,0 g/ mol

Rendimento: 85% (148 mg)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,38 – 7,32 (m, 5H), 4,97 (dd,  $J = 7,9$ ; 6,6 Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 11,3$ ; 6,6 Hz, 1H), 3,89 (dd,  $J = 11,3$ ; 7,8 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 137,9; 129,1; 128,7; 127,3; 61,7; 48,3. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3065, 3033, 2952, 1493, 1455, 1426, 771, 733, 697, 592. **EM** (70 eV):  $m/z$  178 ( $M^+ + 4$ ), 176 ( $M^+ + 2$ ), 174 ( $M^+$ ), 141, 139, 127, 125 (100%), 103, 77, 51.

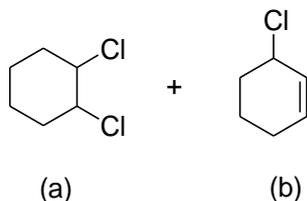
**1,2-dibromo-1-feniletano**

$C_8H_8Br_2$ ; M.M: 263,9 g/mol

Rendimento: 80% (211 mg)

Ponto de fusão: 72° - 73°C (lit. 73 – 74°C; BAILEY & BELLO, 1955)

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,45 – 7,35 (m, 5H), 5,17 (dd,  $J = 10,4; 5,5$  Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 138,6; 129,1; 128,8; 127,6; 50,8; 34,9. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3064, 3029, 2980, 2922, 1496, 1455, 1431, 769, 691, 589, 553. **EM** (70 eV):  $m/z$  266 ( $M^+ + 4$ ), 264 ( $M^+ + 2$ ), 262 ( $M^+$ ), 185, 183, 104 (100%), 77, 51.

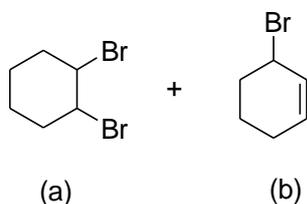
**1,2-dicloro-ciclo-hexano (a) e 3-cloro-ciclo-hexeno (b) (mistura 3:1)**

(a)  $C_6H_{10}Cl_2$ ; M.M.: 153,0 g/ mol ; (b)  $C_6H_9Cl$ ; M.M.: 116,5 g/ mol

Conversão (CG-EM): 74% (a) + 26% (b)

**1,2-dicloro-ciclo-hexano (a): EM** (70 eV)  $m/z$  156 ( $M^+ + 4$ ), 154 ( $M^+ + 2$ ), 152 ( $M^+$ ), 116, 81 (100%), 67.

**3-cloro-ciclo-hexeno (b): EM** (70 eV)  $m/z$  118 ( $M^+ + 2$ ), 116 ( $M^+$ ), 81 (100%), 79, 53.

**1,2-dibromo-ciclo-hexano (a) e 3-bromo-ciclo-hexeno (b) (mistura 3:1)**

(a)  $C_6H_{10}Br_{12}$ ; M.M.: 241,9 g/ mol ; (b)  $C_6H_9Br$ ; M.M.: 161,0 g/ mol

Conversão (CG-EM): 77% (a) + 23% (b)

**1,2-dibromo-ciclo-hexano (a): EM (70 eV)  $m/z$  244 ( $M^+ + 4$ ), 242 ( $M^+ + 2$ ), 240 ( $M^+$ ), 163, 161, 81 (100%).**

**3-bromo-ciclo-hexeno (b): EM (70 eV)  $m/z$  81 (100%), 79, 53.**

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHLAGHINIA, B.; ROUHI-SAADABAD, H.; **Direct and facile synthesis of acyl azides from carboxylic acids using the trichloroisocyanuric acid-triphenylphosphine system.** Canadian Journal of Chemistry, v. 91, p. 181-185, 2013.

ANEJA, R.; DAVIES, A.P.; KNAGGS, J.C.S.; **Nucleophilic substitution in glycerol derivatives. Reaction of acylglycerols with triphenylphosphine and carbon tetrachloride.** Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, p. 110-111, 1973.

APPEL, R.; **Tertiary phosphane/ tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage.** Angewandte Chemie International Edition, v. 14, p. 801 – 811, 1975.

APPEL, R.; EINIG, H.; **Synthese von Phosphorsäureesterchloriden, Phosphinsäurechloriden, Diphosphorsäuretetraestern und Phosphinsäureanhydriden durch gemeinsame Einwirkung von Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff auf Phosphorsäureester und Phosphinsäuren.** Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, v. 414, p. 236-240, 1975.

AXELROD, E. X.; MILNE, G. M.; VAN TAMELEN, E. E.; **A general 1,5-diene synthesis involving overall allyl alcohol coupling with geometrical and positional control.** Journal of the American Chemical Society, v. 92, p. 2139-2141, 1970.

BAILEY, W. J.; BELLO, J.; **Polar effects in brominations with *N*-bromosuccinimide.** Journal of Organic Chemistry, v. 20, p. 525 – 529, 1955.

BALDWIN, J. E.; **Rules for ring closure.** Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, p. 734-736, 1976.

BARRY, C. N.; EVANS JUNIOR, S. A.; **Triphenylphosphine-Tetrachloromethane promoted chlorination and cyclodehydration of simple diols.** Journal of Organic Chemistry, v. 46, p. 3361 – 3364, 1981.

BERGIN E.; O'CONNOR, C.T.; ROBINSON, S.B.; MCGARRILE, E.M.; O'MAHONY, C.P.; GILHEANY, D.G.; **Synthesis of P-stereogenic phosphorus compounds. Asymmetric**

**oxidation of phosphines under Appel conditions.** Journal of the American Chemical Society, v. 129, p. 9566-9567, 2007.

BRINGMANN, G.; SCHNEIDER S.; **Improved methods for dehydration and hydroxy/halogen exchange using novel combinations of triphenylphosphine and halogenated ethanes.** Synthesis, p. 139-141, 1983.

CHATTAWAY, F. D.; WADMORE, J. M.; **The constitution of hydrocyanic, cyanic and cyanuric acids.** Journal of the Chemical Society, Transactions, v. 81, p. 191-203, 1902.

CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C.; **The Sonogashira Reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry.** Chemical Reviews, v. 107, p. 874 – 922, 2007.

COUSIN, D.; MANN, J.; NIEUWENHUYZEN, M.; VAN DEN BERG, H.; **A new approach to combrestatin D<sub>2</sub>.** Organic & Biomolecular Chemistry, v. 4, p. 54-62, 2006.

CRESPO, L. T. C.; RIBEIRO, R. S.; DE MATTOS, M. C. S.; ESTEVES, P. M.; **Halofluorination of alkenes using trihaloisocyanuric acids and HF x Pyridine.** Synthesis, p. 2379-2382, 2010.

CUI, X.-M.; GUAN, Y.-H.; LI, N.; FU, L.-A.; GUO, K.; FAN, X.; **A mild and efficient method for bromination of alcohols using  $\alpha,\alpha$ -dibromo- $\beta$ -dicarbonyl compounds as halogen sources.** Tetrahedron Letters, v. 55, p. 90-93, 2014.

CUNHA, A. C.; DA PAIXÃO, F. M.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; **Cloreto isocianúrico e cloreto cianúrico: aspectos gerais e aplicações em síntese orgânica.** Química Nova, v. 29, p. 520-527, 2006.

DE ALMEIDA, L. S.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **A new regioselective bromination of activated aromatic rings.** Synthesis, p. 221 – 223, 2006a.

DE ALMEIDA, L. S.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **Tribromoisocyanuric acid: a new reagent for regioselective cobromination of alkenes.** Synlett, p. 1515-1518, 2006b.

DE ANDRADE, V. S. C.; DE MATTOS, M. C. S.; **Tribromoisocyanuric acid/triphenylphosphine: a new system for the conversion of alcohols into alkyl bromides.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 25, p. 975 - 979, 2014.

DE ANDRADE, V. S. C.; DE MATTOS, M. C. S.; **New reagents and synthetic approaches to the Appel Reaction.** *Current Organic Synthesis*, v. 12, p. 309 - 327, 2015.

DENMARK, S. E.; HENKE, B. R.; **Investigations on transition-state geometry in the aldol condensation.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 113, p. 2177- 2194, 1991.

DIECK, H.A.; HECK, R. F.; **Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions.** *Journal of the American Chemical Society*, v. 96, p. 1133 – 1136, 1974.

DOS SANTOS, V. R.; DONNICI, C. L.; DA COSTA, J. B. N.; CAIXEIRO, J. M. R.; **Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais.** *Química Nova*, v. 30, p. 159-170, 2007.

DOWNIE, I.M; HOLMES, J.B; LEE, J.B.; **Preparation of alkyl chlorides under mild conditions.** *Chemistry and Industry*, p. 900-901, 1966.

DOWNIE, I.M.; LEE, J.B.; MATHOUGH, M.F.S.; **The reaction of alcohols with carbon tetrachloride and phosphorus trisdimethylamide.** *Chemical Communications*, p. 1350-1351, 1968.

FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; EBRAHIMZADEH, F.; **Facile conversion of alcohols into their bromides and iodides by N-bromo and N-iodosaccharins/triphenylphosphine under neutral conditions.** *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 1771 – 1775, 2006.

FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; EBRAHIMZADEH, F.; **Direct conversion of trimethylsilyl and tetrahydropyranyl ethers into their bromides and iodides under neutral conditions using N-bromo and N-iodosaccharins in the presence of triphenylphosphine.** *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 5, p. 400-406, 2008.

FROYEN, P.; JUVVIK, P.; **One-pot synthesis of secondary or tertiary amines from alcohols and amines via alkoxyphosphonium salts.** *Tetrahedron Letters*, v. 36, p. 9555-9558, 1995.

GHORBAL-VAGHEI, R.; SHIRI, L.; GHORBANI-CHOGHAMARANI, A.; ***N,N,N',N'*-Tetrahalobenzene-1,3-disulfonamide/ PPh<sub>3</sub> as an efficient system for the preparation of alkyl halides.** Bulletin of the Korean Chemical Society, v. 34, p. 820-822, 2013.

GOTTARDI, W.; **Über die reaktion von brom mit silbercyanuraten.** Monatshefte für chemie, v. 98, p. 1613-1617, 1967.

GOTTARDI, W.; **Über die Trijodisocyanursäure.** Monatshefte für Chemie, v. 101, p. 655-661, 1970.

GRIBBLE, G. W.; **The diversity of naturally produced organohalogens.** Chemosphere, v. 52, p. 289-297, 2003.

HIEGEL, G. A.; NALBANDY, M.; **The oxidation of secondary alcohols to ketones with trichloroisocyanuric acid.** Synthetic Communications, v. 22, p. 1589-1595, 1992.

HIEGEL, G.A.; NGUYEN, J.; ZHOU, Y.; **Preparation of alkyl nitrates, nitrites, and thiocyanates from alcohols utilizing trichloroisocyanuric acid with triphenylphosphine.** Synthetic Communications, v. 34, p. 2507-2511, 2004.

HIEGEL, G. A.; RUBINO, M.; **Conversion of alcohols into alkyl chlorides using trichloroisocyanuric acid with triphenylphosphine.** Synthetic Communications, v.32, p. 2691-2694, 2002.

HOOZ, J.; GILANI, S.S.H.; **A rapid, mild procedure for the preparation of alkyl chlorides and bromides.** Canadian Journal of Chemistry, v. 46, p. 86-87, 1968.

HUDSON, H. R.; **Synthesis of optically active alkyl halides.** Synthesis, p. 112 – 119, 1969.

IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; AZADI, R.; EBRAHIMZADEH, F.; **Regioselective synthesis of vic-halo alcohols and symmetrical or unsymmetrical vic-dihalides from epoxides using triphenylphosphine – N-halo imides.** Canadian Journal of Chemistry, v. 84, p. 69-75, 2006.

ISAACS, N. S.; KIRKPATRICK, D.; **The chlorination of epoxides by triphenylphosphine in carbon tetrahalide.** Tetrahedron Letters, v. 13, p. 3869-3870, 1972.

ITTAH, Y.; SHAHAK, I.; BLUM, J.; **Stable arene imines.** Journal of Organic Chemistry, v. 43, p. 397- 402, 1978.

JOSEPH, K.M.; LARRAZA-SANCHES, I.; **Synthesis of benzyl bromides with hexabromoacetone: an alternative path to drug intermediates.** Tetrahedron Letters, v. 52, p.13-16, 2011.

KOLVARI, E.; CHOUGHAMARANI, G.; SALEHI, P.; SHIRINI, F.; ZOLFIGOL, M. A.; **Application of N-halo reagents in organic synthesis.** Journal of Iranian Chemical Society, v. 4, p. 126-174, 2007.

KOVAL, L. V.; **N-halo reagents. N-halosuccinimides in organic synthesis and in chemistry of natural compounds.** Russian Journal of Organic Chemistry, v. 38, p. 301-337, 2002.

LAROCK, R. C.; **Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations.** 2 ed. Wiley-VCH, 1999.

LEE, J.B.; NOLAN, T.J.; **Sugar esters. III. New reagent for desoxyhalo sugar preparation.** Canadian Journal of Chemistry, v. 44, p. 1331-1334, 1966.

LEE, J.C.; HWANG, E.Y.; **An efficient and fast method for the preparation of benzylic bromides.** Synthetic Communications, v. 34, p. 2959-2963, 2004.

MANAHAN, S. E.; **Fundamentals of environmental and toxicological chemistry: sustainable science.** 4 ed. CRC Press-Taylor&Francis Group, 2013.

MENDONÇA, G. F.; DE MATTOS, M. C. S.; **Uma metodologia simples e eficiente para a cloração de compostos aromáticos ativados utilizando o ácido tricloroisocianúrico.** Química Nova, v.31, p. 798 – 801, 2008.

MENDONÇA, G. F.; SANSEVERINO, A. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **Trichlorisocyanuric acid as a cohalogenating reagent: an efficient transformation of alkenes into chlorohydrins, b-chloroethers and b-chloroacetates.** Synthesis, p. 45 – 48, 2003.

MERAT, L. M. O. C.; SAN GIL, R. A. S.; **Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental.** Química Nova, v. 26, p. 779-781, 2003.

MITSUNOBU, O.; YAMADA, Y.; **Preparation of esters of carboxylic and phosphoric quaternary phosphonium salts**. Bulletin of the Chemical Society of Japan, v. 40, p. 2380-2382, 1967.

NEWMAN, S.G.; BRYAN, C.S.; PEREZ, D.; LAUTENS, M.; **The Use of bromotrichloromethane in chlorination reactions**. Synthesis, p.342-346, 2011.

PETRONILHO, E. C.; FIGUEROA-VILLAR, J. D.; **Agentes de defesa contra guerra química: reativadores da acetilcolinesterase inibida com organofosforados neurotóxicos**. Revista Virtual de Química, v. 6, p. 671 – 686, 2014.

PLUEMPANUPAT, W.; CHAVASIRI, W.; **An efficient method for chlorination of alcohols using  $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCONH}_2$** . Tetrahedron Letters, v. 47, p. 6821-6823, 2006.

PONPIPOM, M.M.; HANESSIAN, S.; **A method for the selective bromination of primary alcohol groups**. Carbohydrate Research, v. 18, p. 342-344, 1971.

QUIN, L. D.; **A guide to organophosphorus chemistry**. Wiley-Interscience, 2000.

RIBEIRO, R. S.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **Triiodoisocyanuric acid: a new and convenient reagent for regioselective iodination of alkenes and enoethers with oxygenated nucleophiles**. Tetrahedron Letters, v. 48, p. 8747-8751, 2007.

RIBEIRO, R. S.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **Superelectrophilic iodination of deactivated arenes with triiodoisocyanuric acid**. Synthesis, p. 739 – 744, 2011.

RODRIGUES, R. C.; BARROS, I. M. A.; LIMA, E. L. S.; **Mild one-pot conversion of carboxylic acids to amides or esters with  $\text{PPh}_3$ / trichloroisocyanuric acid**. Tetrahedron Letters, v. 46, p. 5945-5947, 2005.

ROUHI-SAADABAD, H.; AKHLAGHINIA, B.; **Facile and direct synthesis of symmetrical acid anhydrides using a newly prepared powerful and efficient mixed reagent**. Chemical Papers, v. 69, p. 479-485, 2015.

SAKAI, N.; MARUYAMA, T.; KONAKAHARA, T.; **Chemoselective isomerization of secondary-type propargylic alcohols to propargylic/ allenic bromides, and brominated dienes with Appel-type reaction conditions**. Synlett, p. 2105-2108, 2009.

- SANSEVERINO, A. M.; **Síntese orgânica limpa**. Química Nova, v. 23, p. 102-107, 2000.
- SARTILLO-PISCIL, F.; QUINTERO, L.; VILLEGAS, C.; SANTACRUZ-JUÁREZ, E.; DE PARRODI, C.A.; **Novel ring-opening of epoxides and oxetanes with POCl<sub>3</sub> or PCl<sub>3</sub> in the presence of DMAP**. Tetrahedron Letters, v. 43, p. 15-17, 2002.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; **Spectrometric identification of organic compounds**. 7 ed. John Wiley & Sons, 2005.
- SMITH, M. B.; MARCH, J. **Advanced organic chemistry reactions, mechanism, and structure**. 6 ed. New Jersey: Wiley Interscience, 2007.
- SODRÉ, L. R.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S.; **A Green Hunsdiecker reaction of cinnamic acids**. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 24, p. 212-218, 2013.
- STAUDINGER, H.; MEYER, J.; **Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine**. Helvetica Chimica Acta, v. 2, p. 635-646, 1919.
- STOILOVA, V.; TRIFONOV, L. S.; ORAHOVATS, A. S.; **A Convenient One-Flask Synthesis of 1-Methylazetidines from 3-Aminoalkanols, Triphenylphosphine, and Carbon Tetrachloride**. Synthesis, p. 105-106, 1979.
- SUGIMOTO, O.; MORI, M.; TANJI, K.-I. **A facile halogenation of some hydroxyheterocycles using triphenylphosphine and N-halosuccinimide**. Tetrahedron Letters, v. 40, p. 7477-7478, 1999.
- TILSTAM, U.; WEINMANN, H.; **Trichloroisocyanuric acid: a safe and efficient oxidant**. Organic Process Research & Development, v. 6, p. 384- 393, 2002.
- TRINH, T. T. H.; NGUYEN, K. H.; AMARAL, P. A.; GOUAULT, N.; **Total synthesis of (-)-epimyrtime by a gold-catalysed hydroamination approach**. Belstein Journal of Organic Chemistry, v. 9, p. 2042-2047, 2013.
- TROST, B. M.; **The atom economy – a search for synthetic efficiency**. Science, v. 254, p. 1471-1477, 1991.

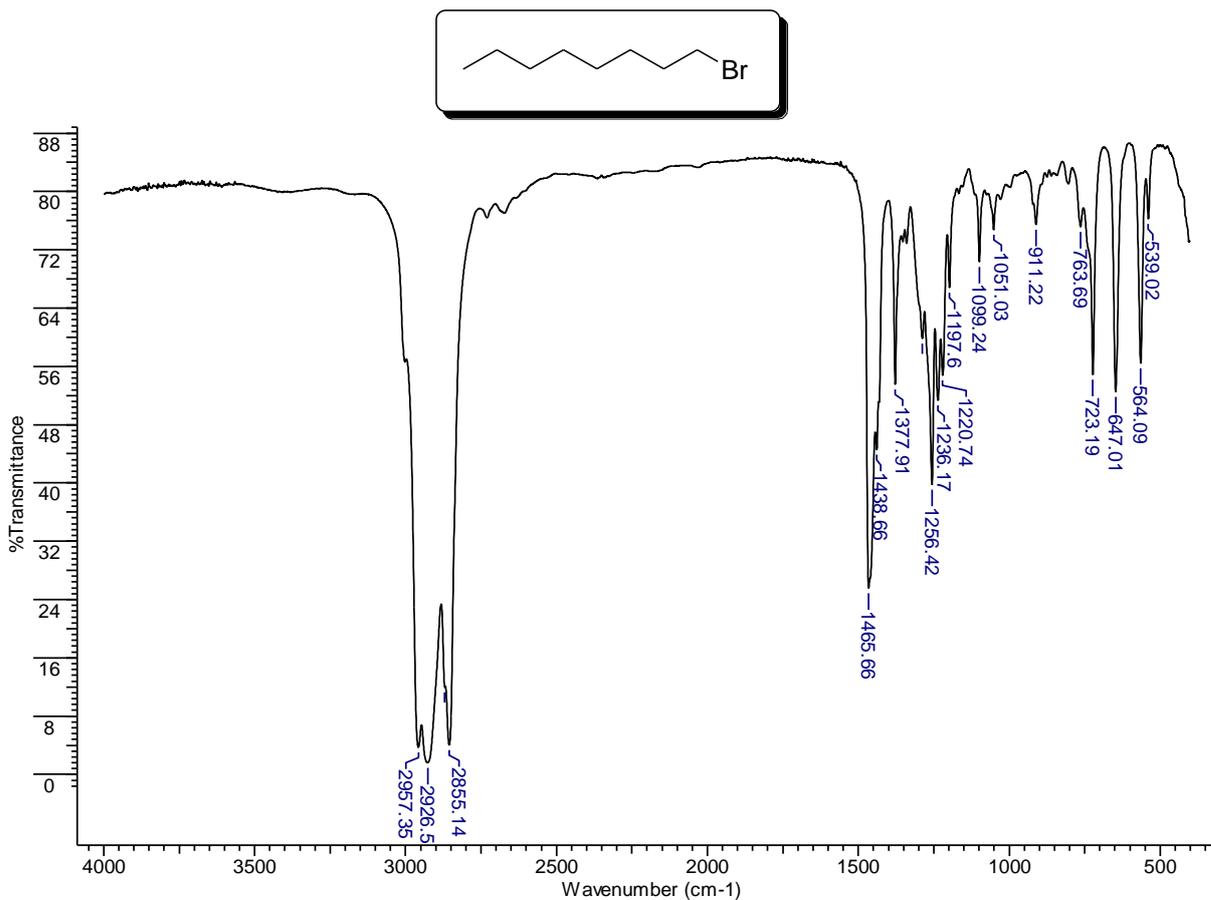
VERHEYDEN, J.P.H.; MOFFATT, J.G.; **Halo sugar nucleosides. III. Reactions for the chlorination and bromination of nucleoside hydroxyl groups.** Journal of Organic Chemistry, v. 37, p. 2289-2299, 1972.

WITTIG, G.; SCHÖLLKOPF, U.; **Chem. Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil).** Chemische Berichte, v. 87, p.1318-1330, 1954.

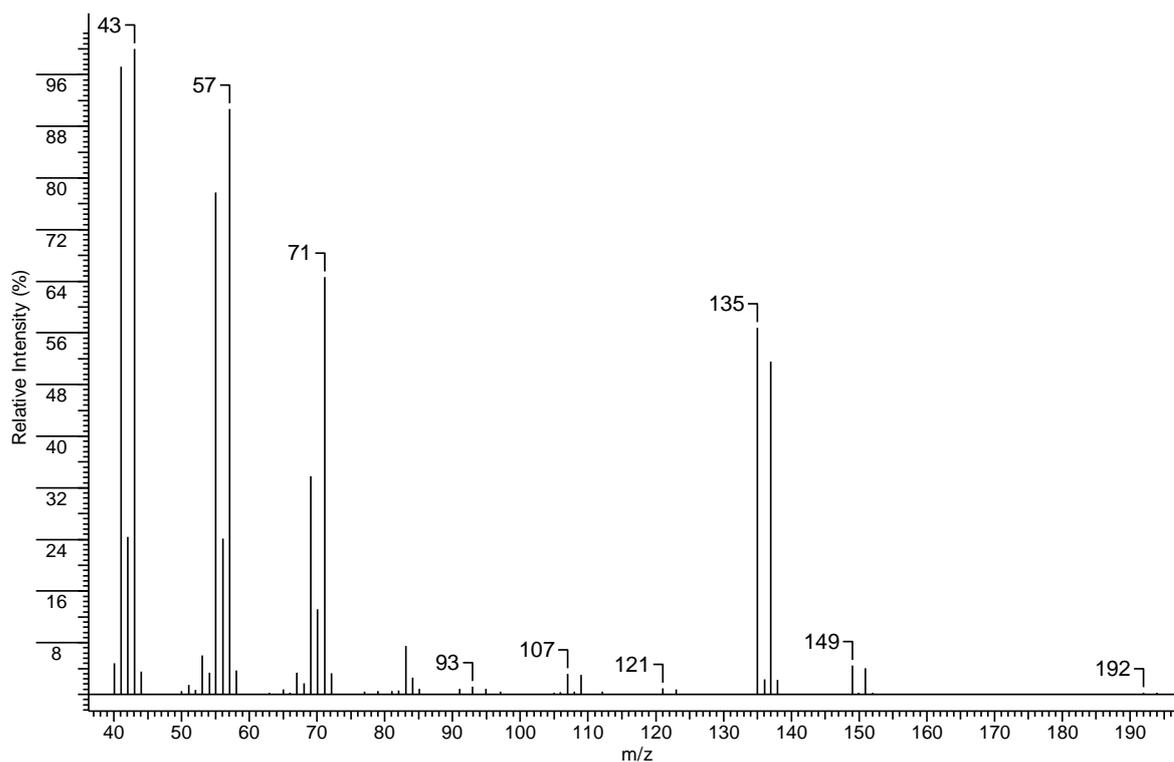
---

**APÊNDICE: CADERNO DE ESPECTROS**

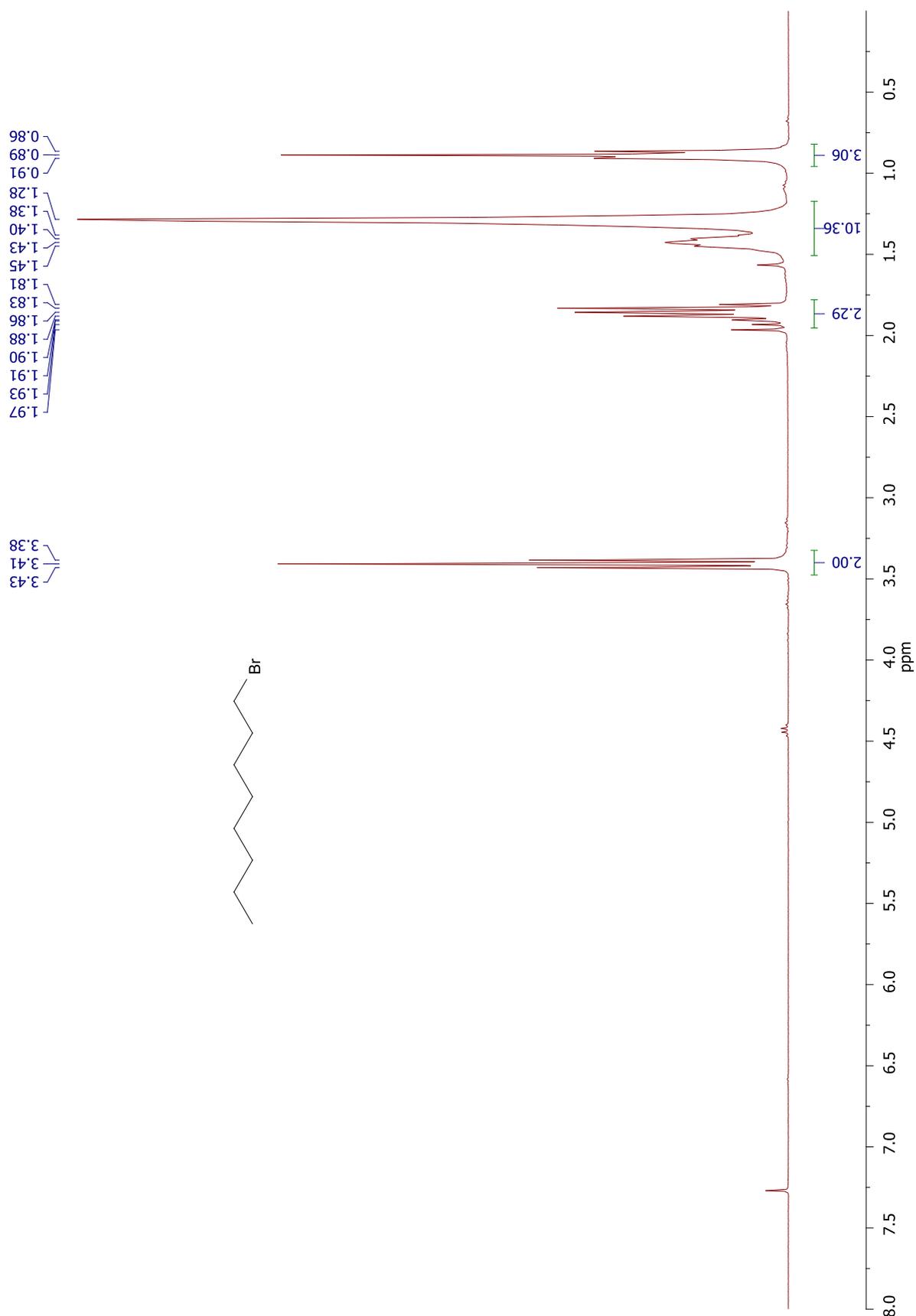
---



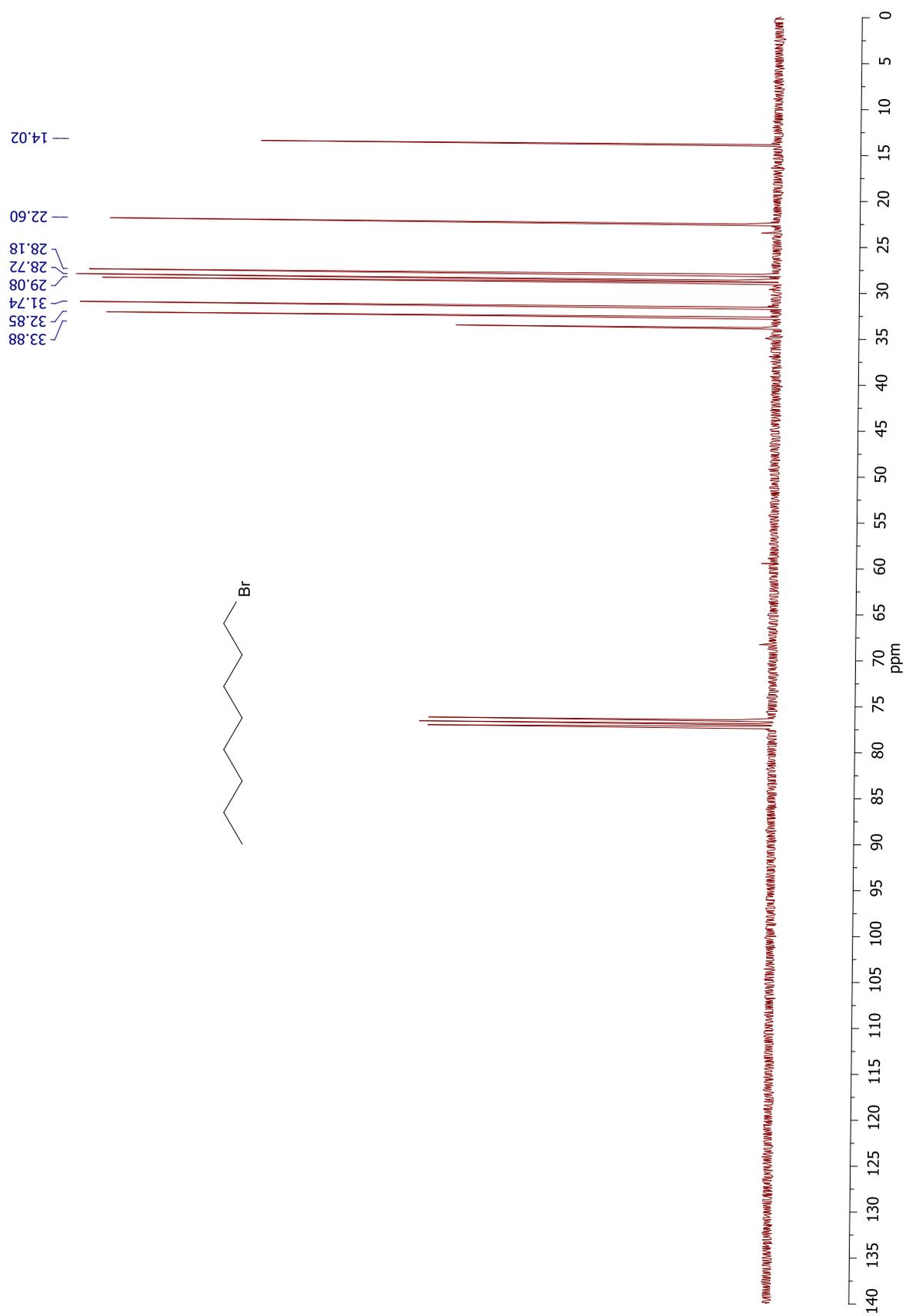
**Espectro 1** – Espectro de infravermelho do 1-bromo-octano.



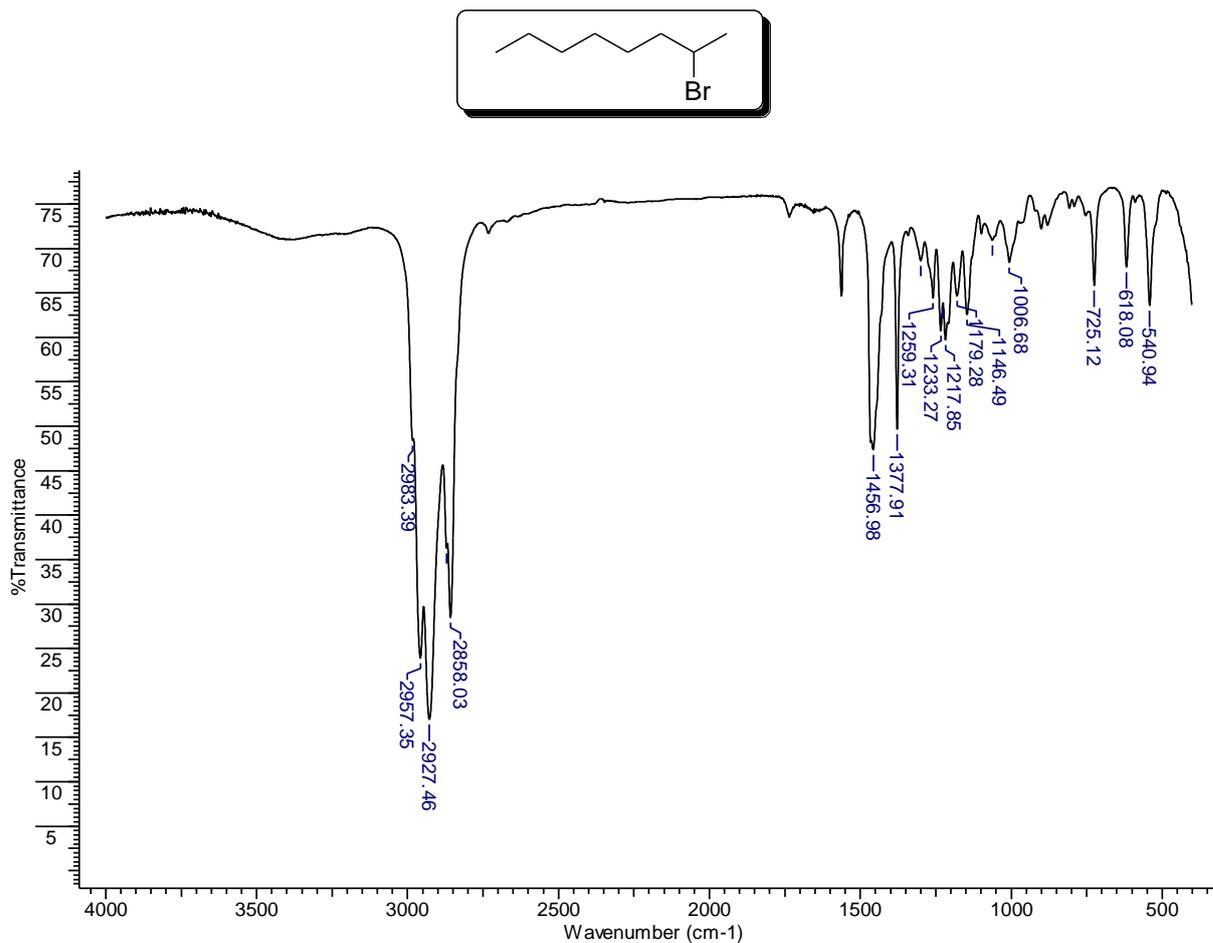
**Espectro 2** – Espectro de massas do 1-bromo-octano.



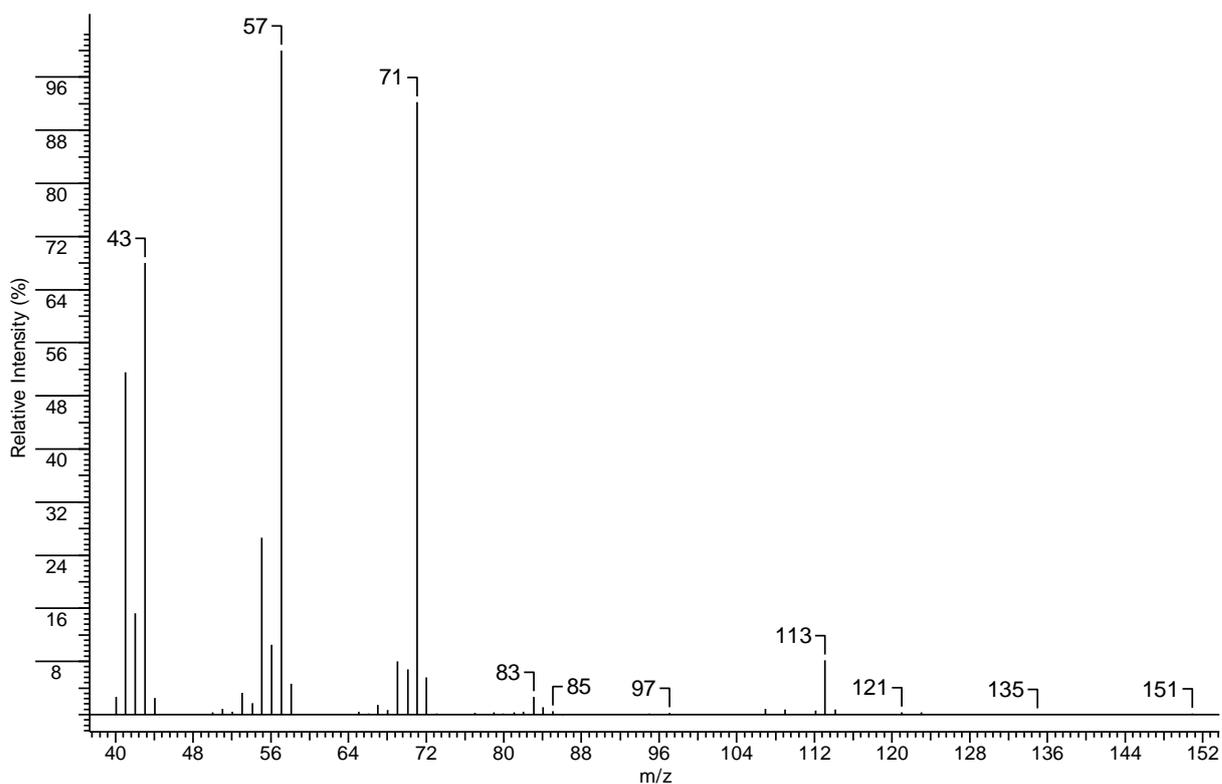
**Espectro 3** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-bromo-octano.



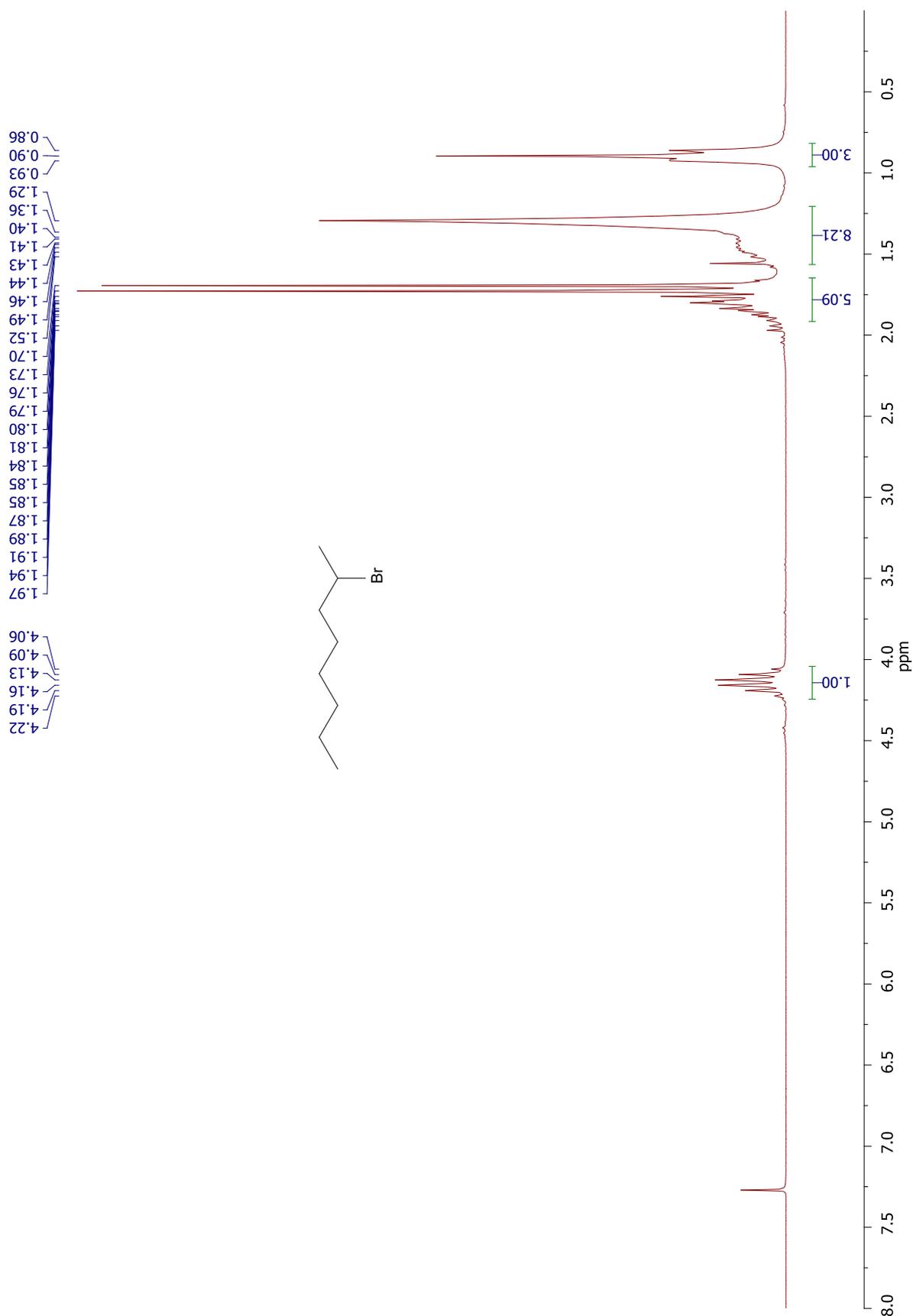
**Espectro 4** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-octano.



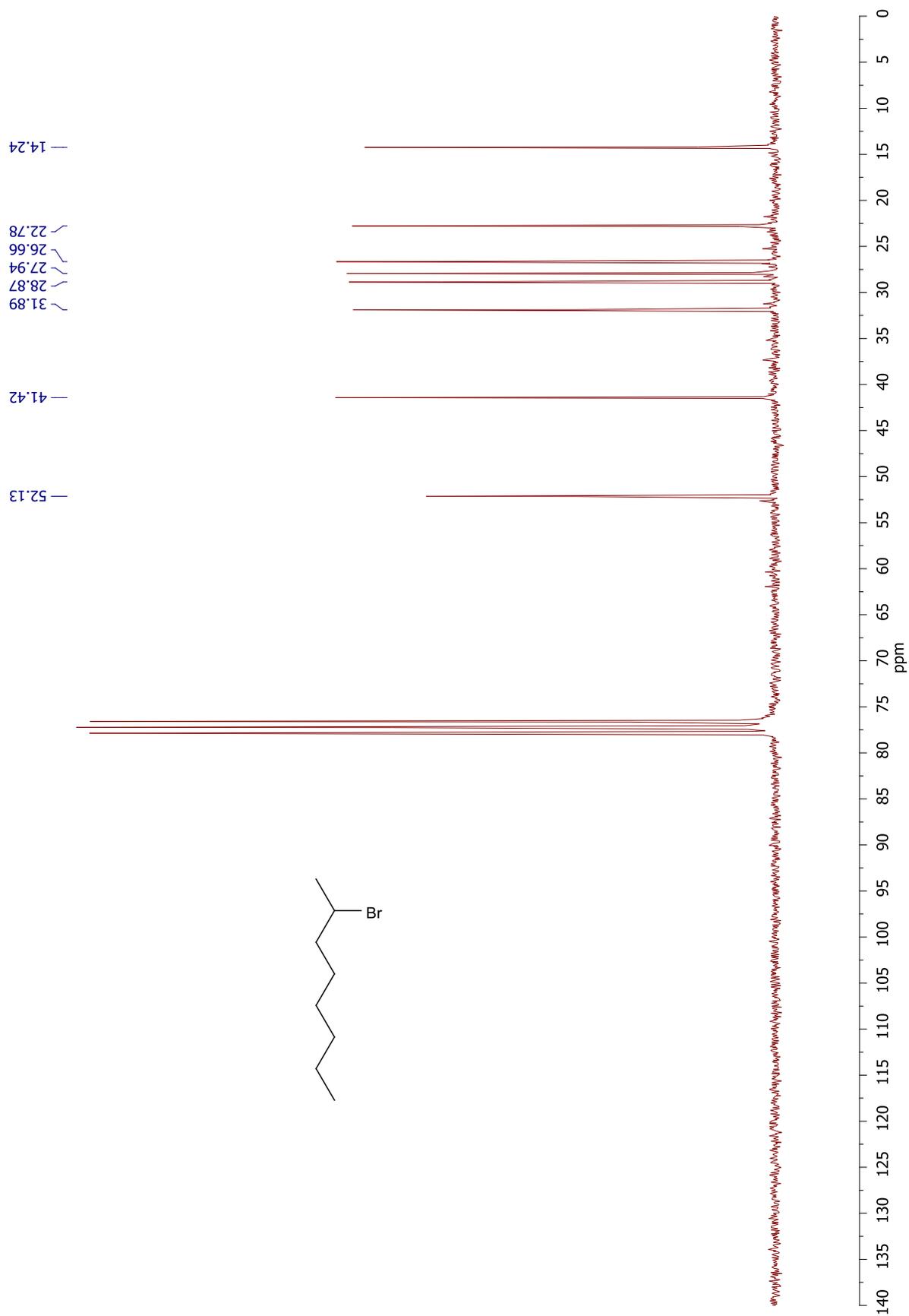
**Espectro 5** – Espectro de infravermelho do 2-bromo-octano.



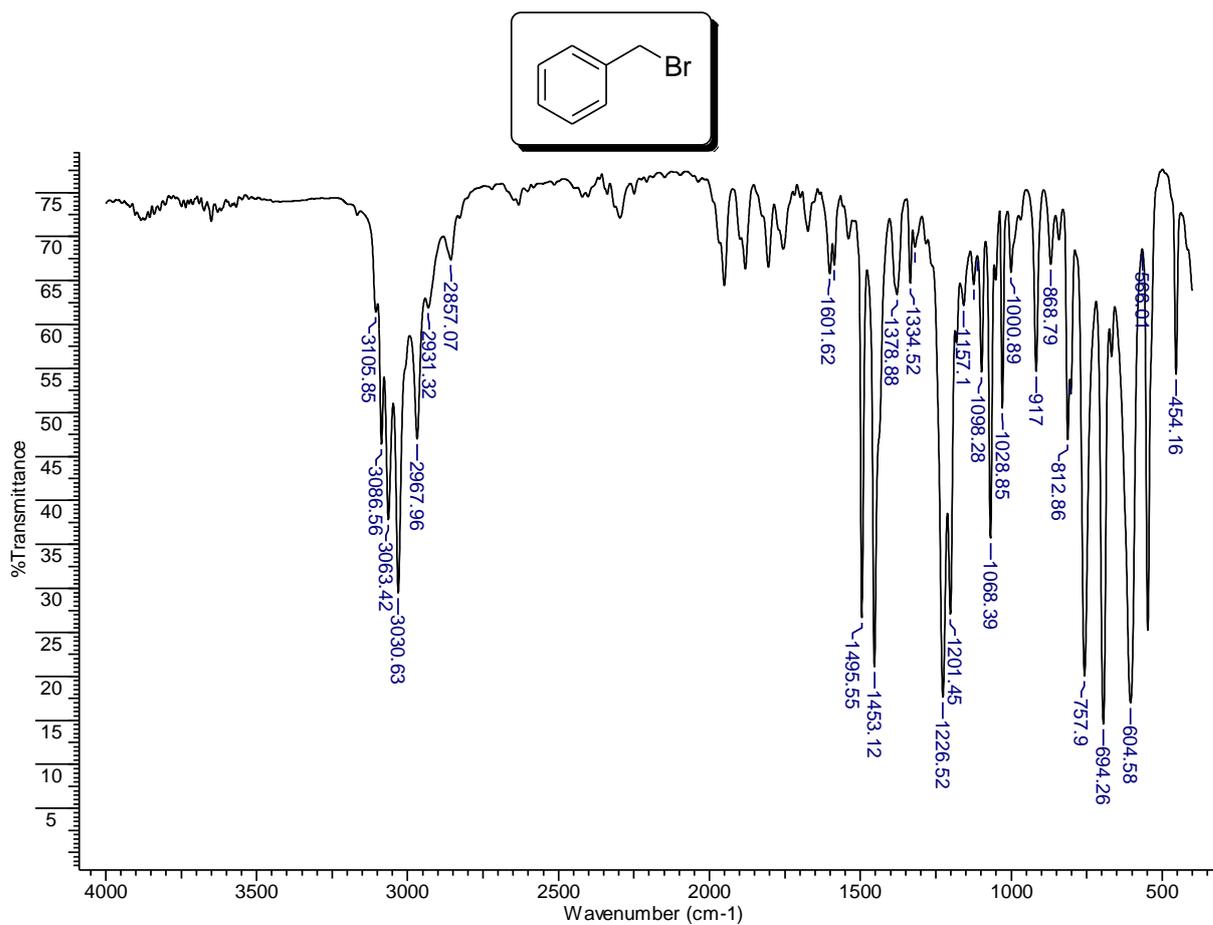
**Espectro 6** – Espectro de massas do 2-bromo-octano.



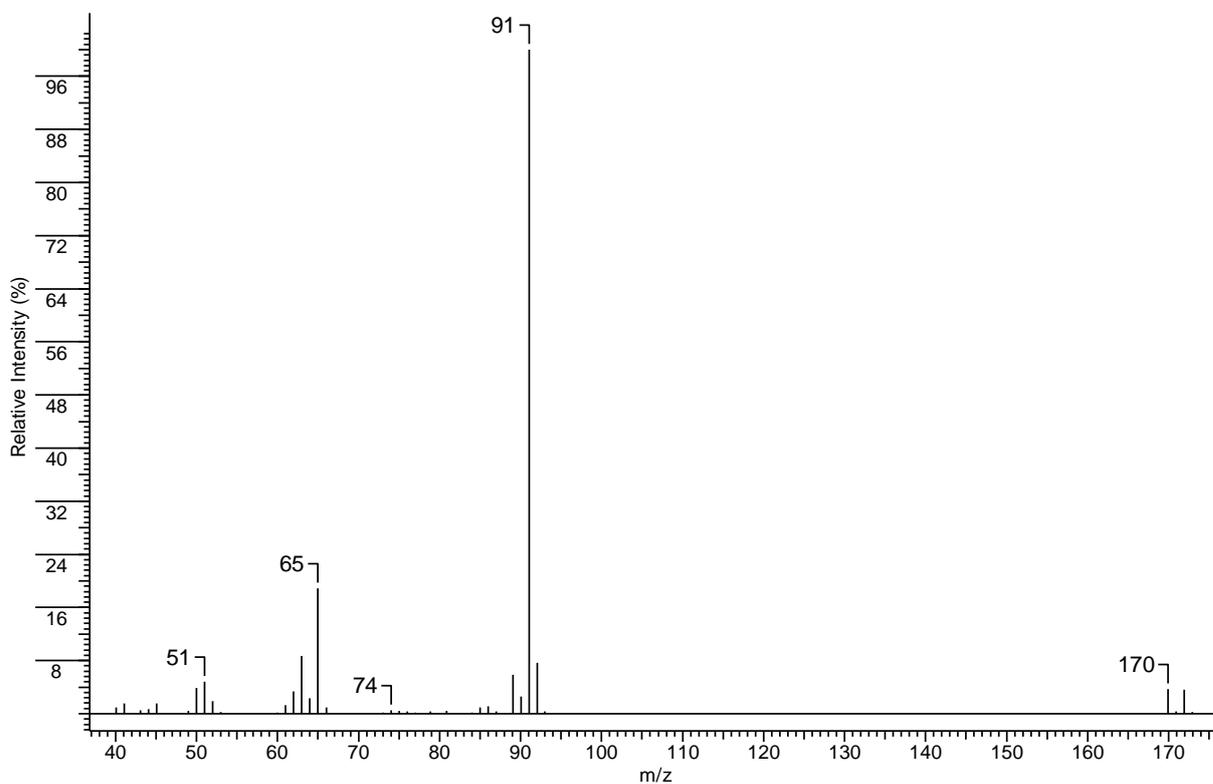
**Espectro 7** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-bromo-octano.



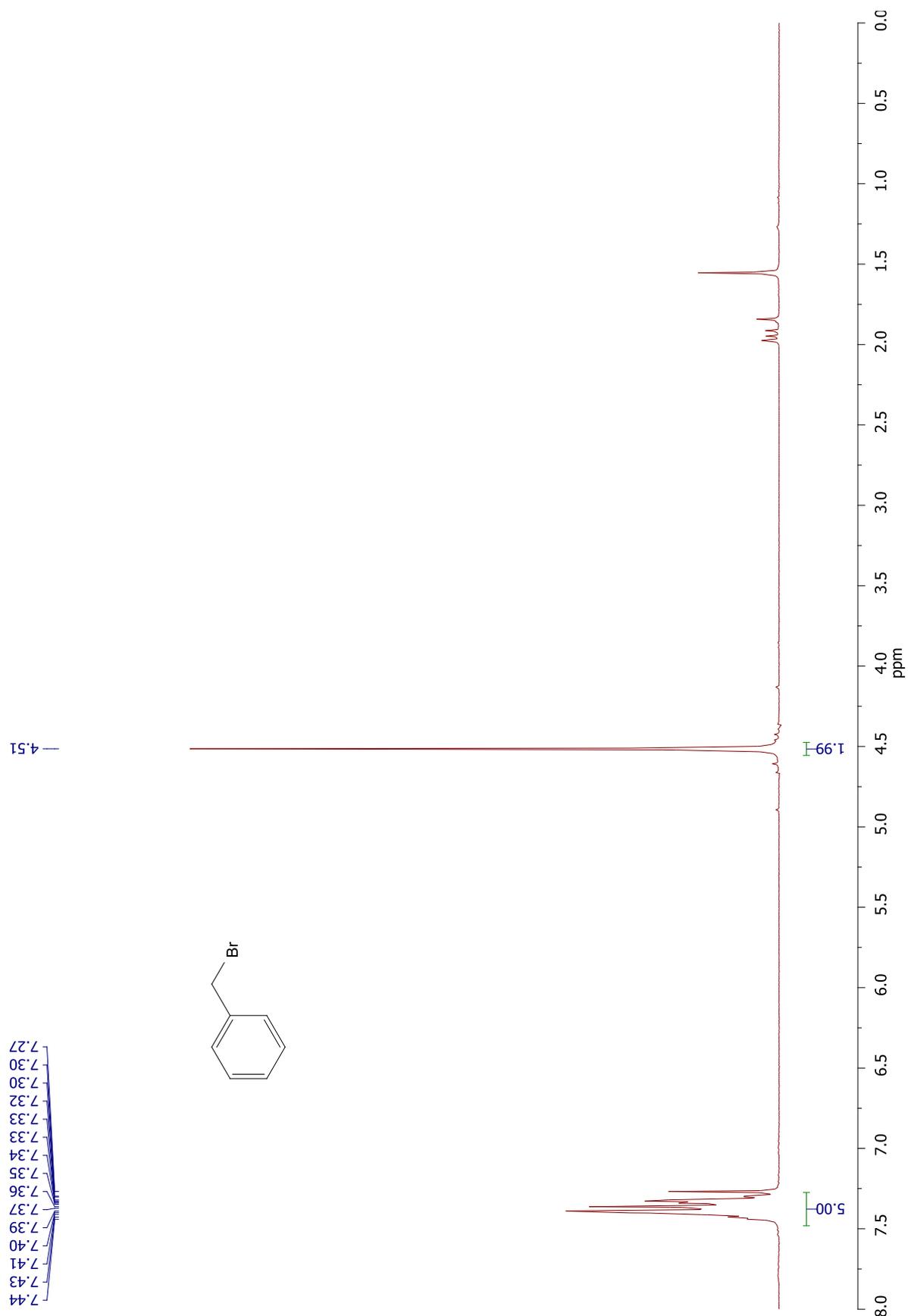
**Espectro 8** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-bromo-octano.



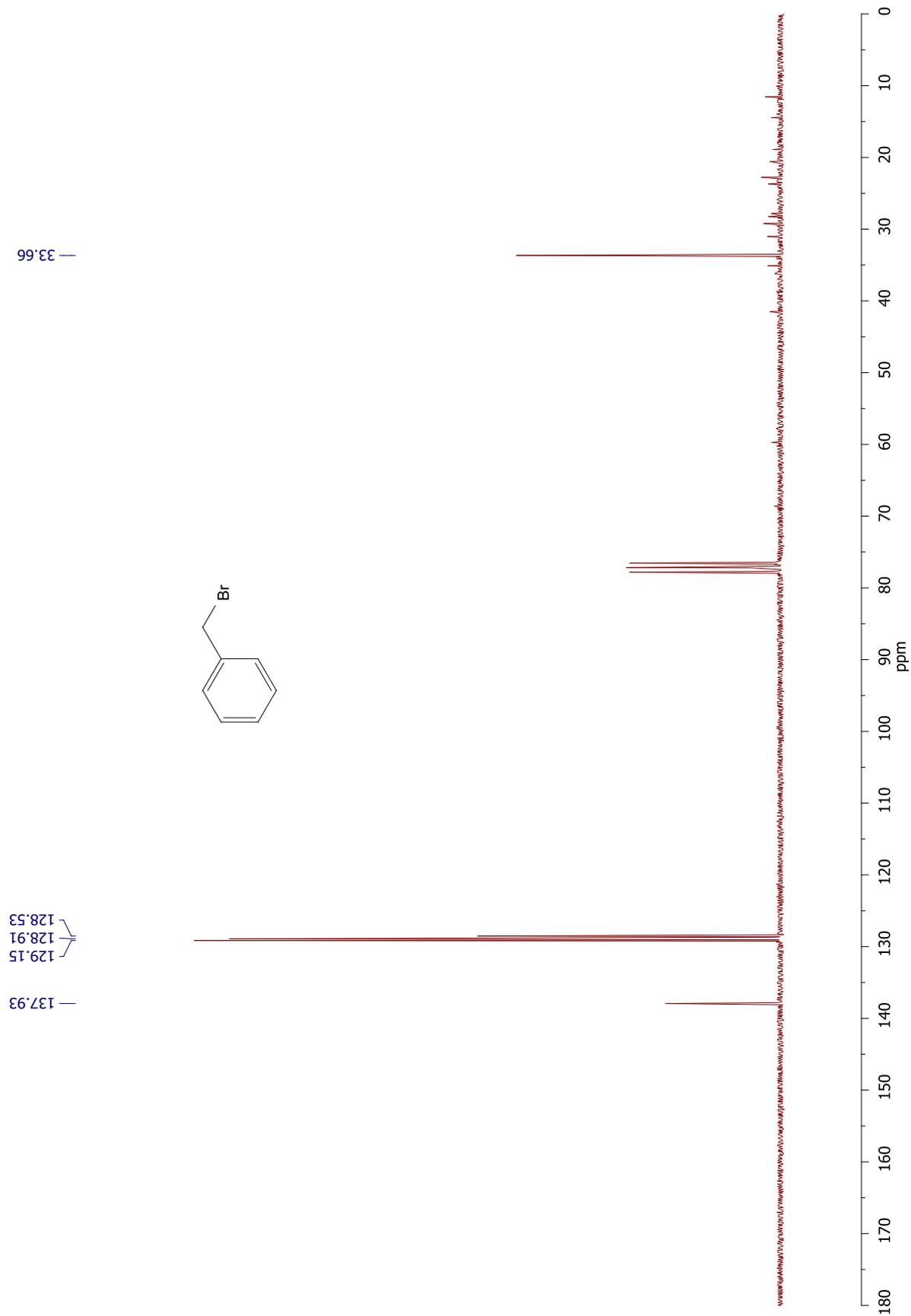
**Espectro 9** – Espectro de infravermelho do brometo de benzila.



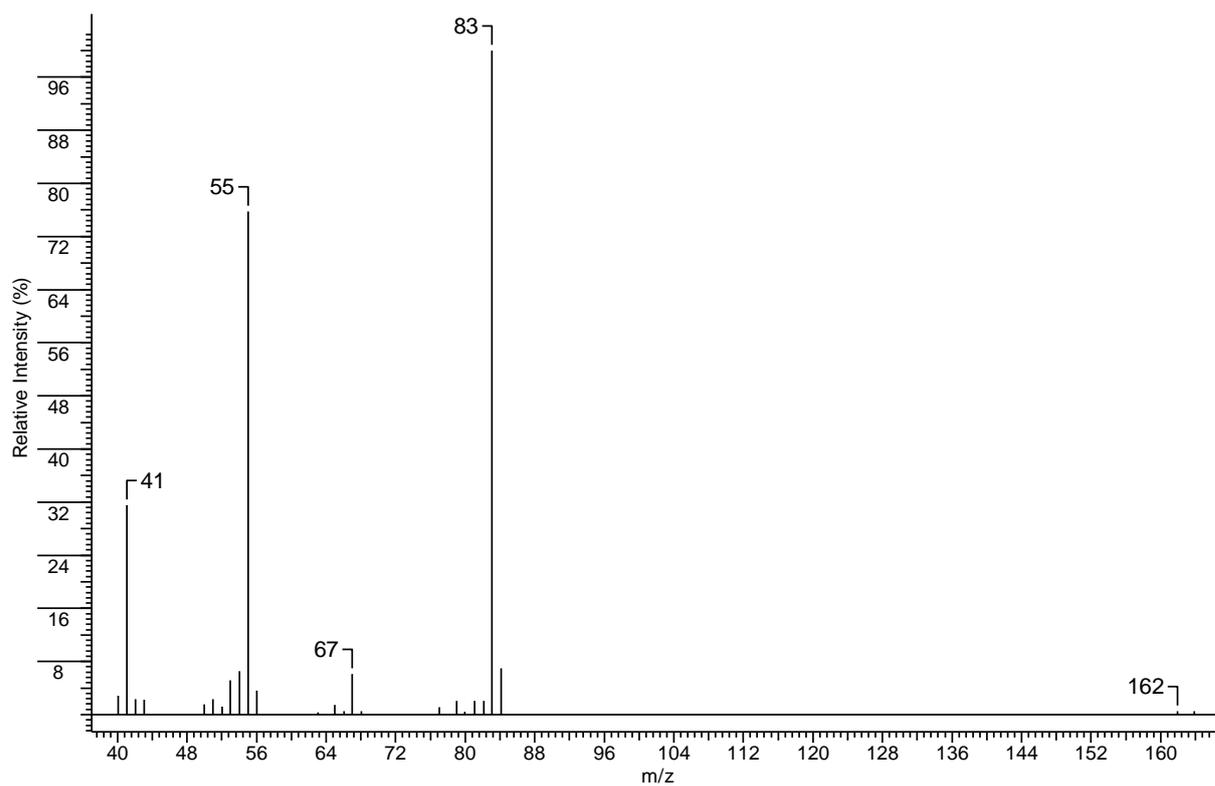
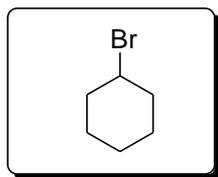
**Espectro 10** – Espectro de massas do brometo de benzila.



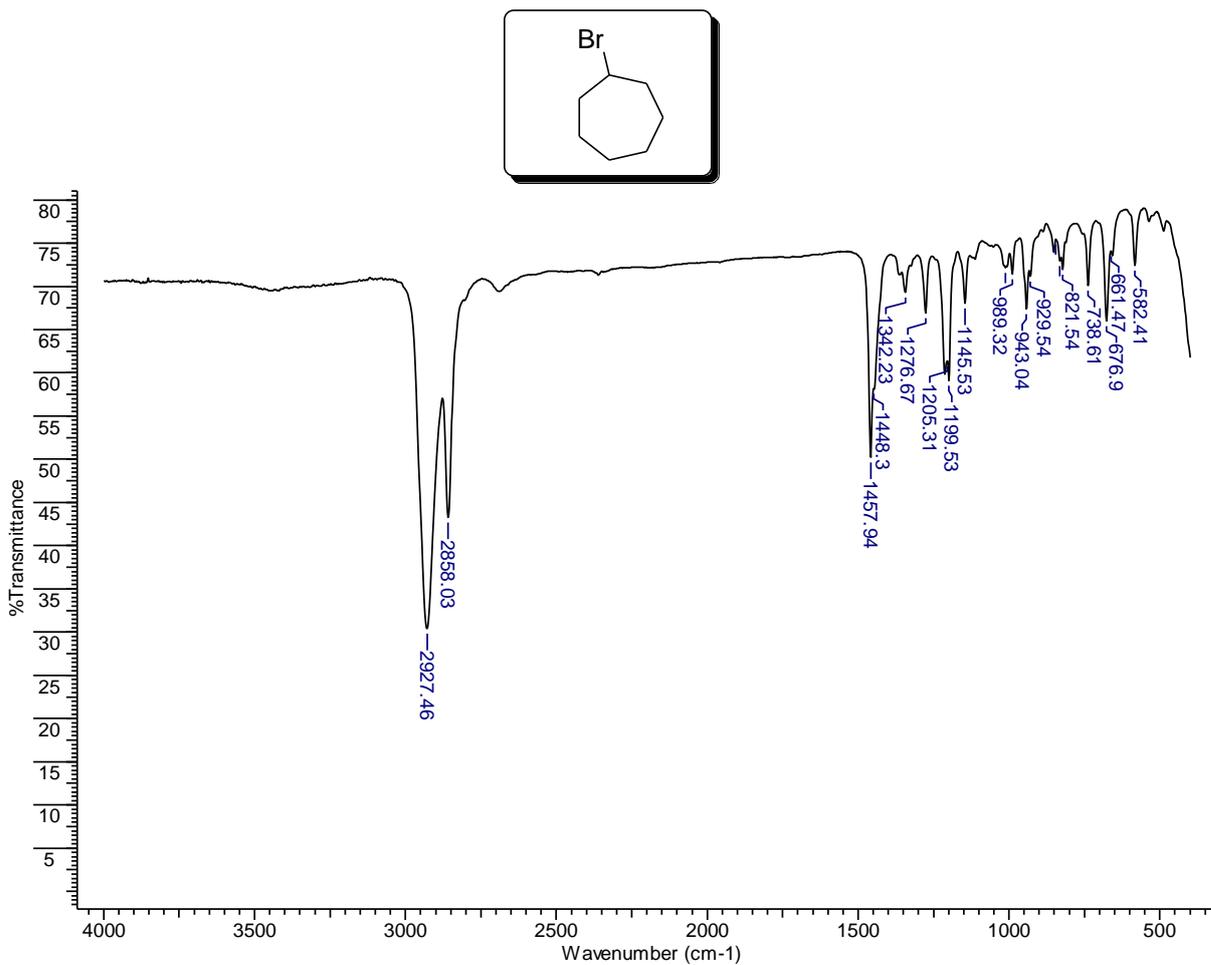
**Espectro 11** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do brometo de benzila.



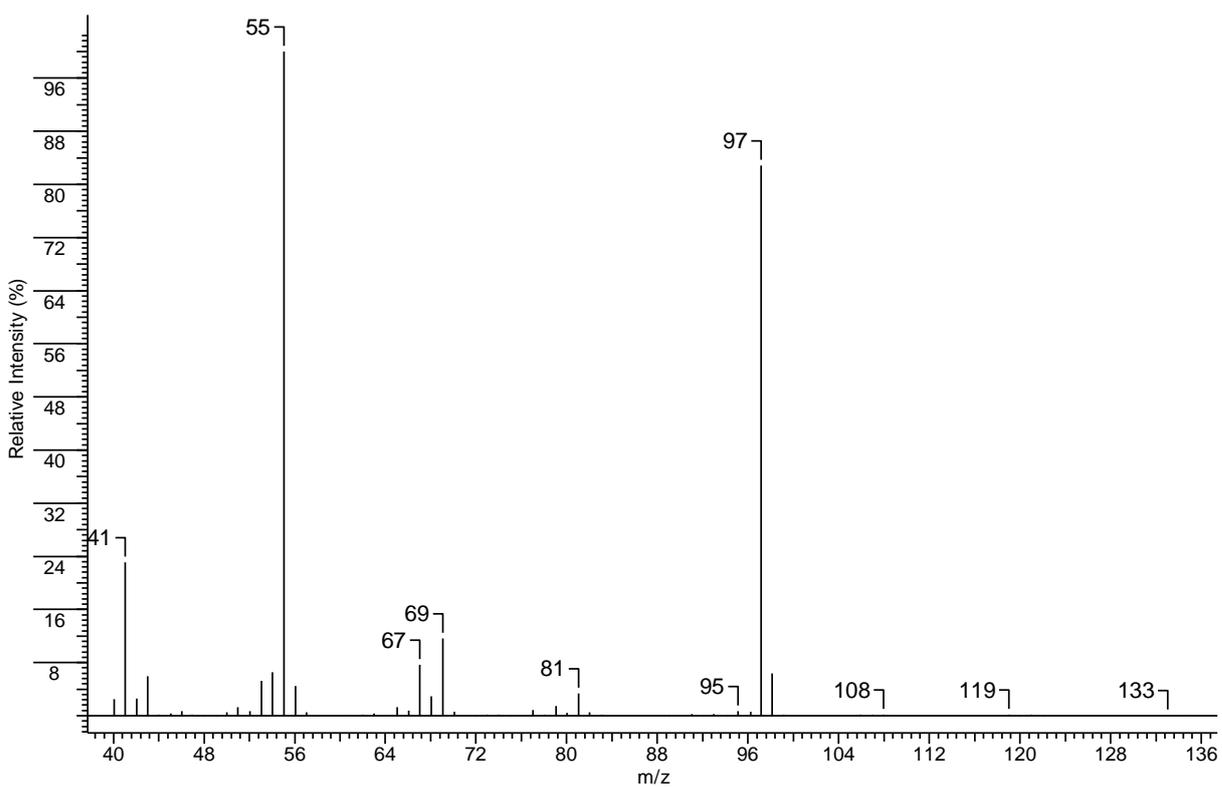
**Espectro 12** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do brometo de benzila.



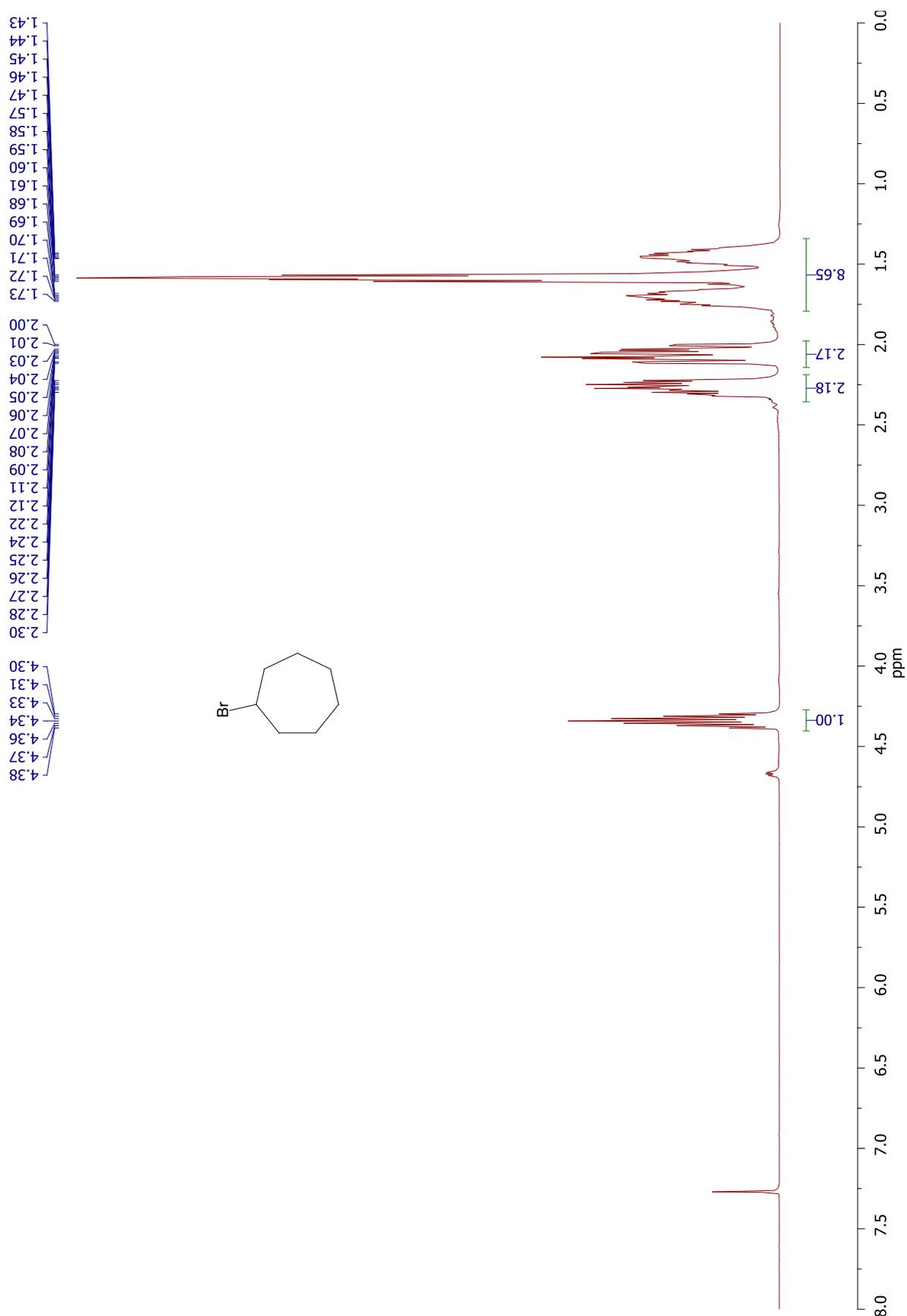
**Espectro 13** – Espectro de massas do 1-bromo-ciclo-hexano.



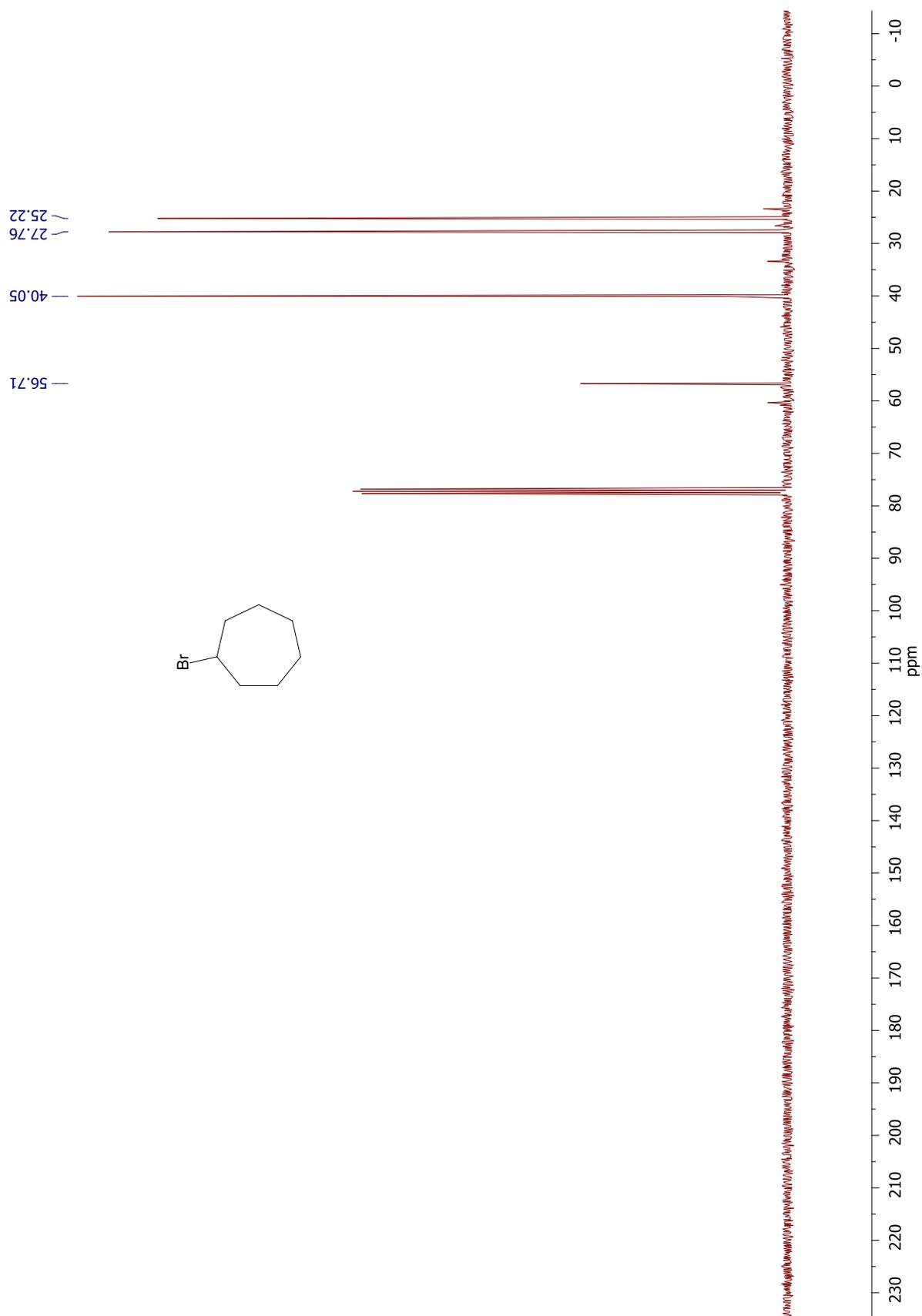
**Espectro 14** – Espectro de infravermelho do 1-bromo-ciclo-heptano.



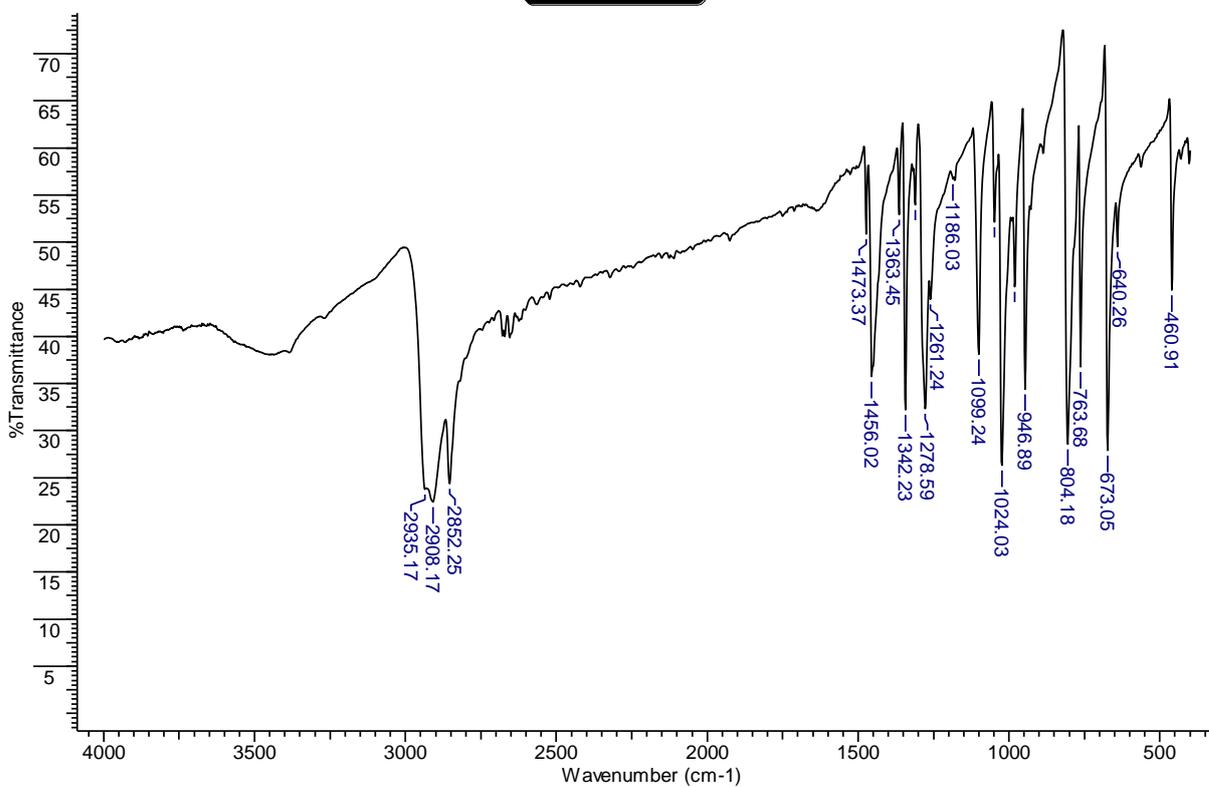
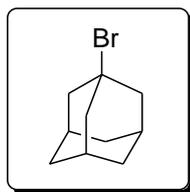
**Espectro 15** – Espectro de massas do 1-bromo-ciclo-heptano.



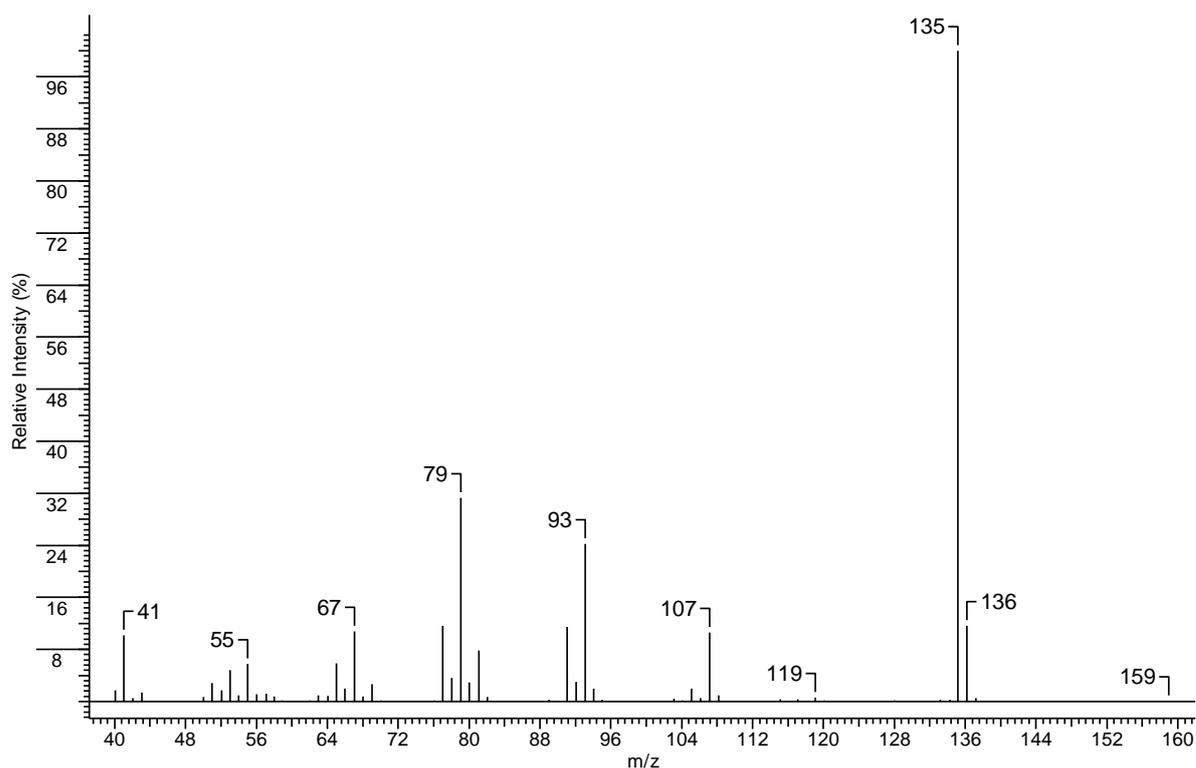
**Espectro 16** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-bromo-ciclo-heptano.



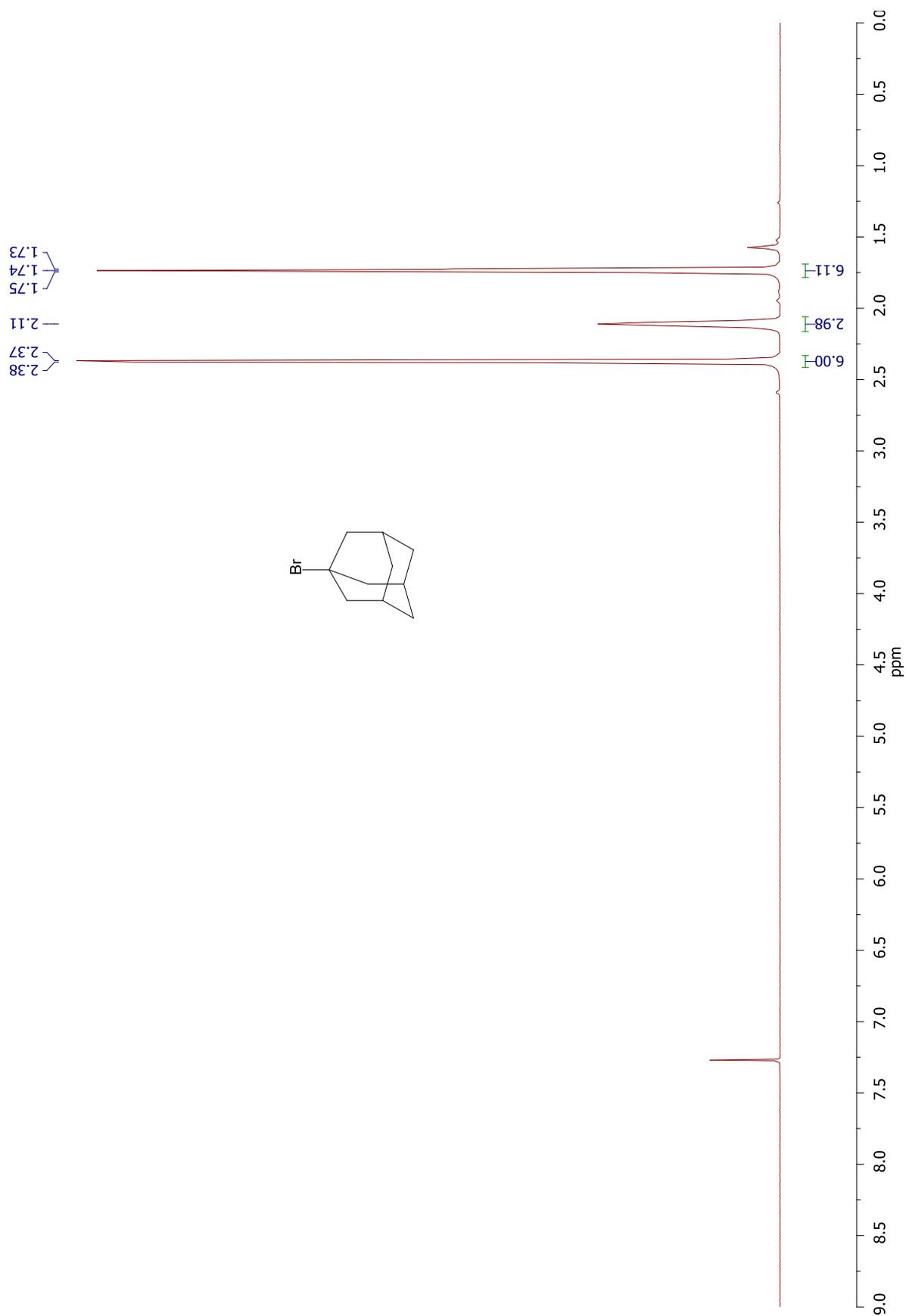
**Espectro 17** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-ciclo-heptano.



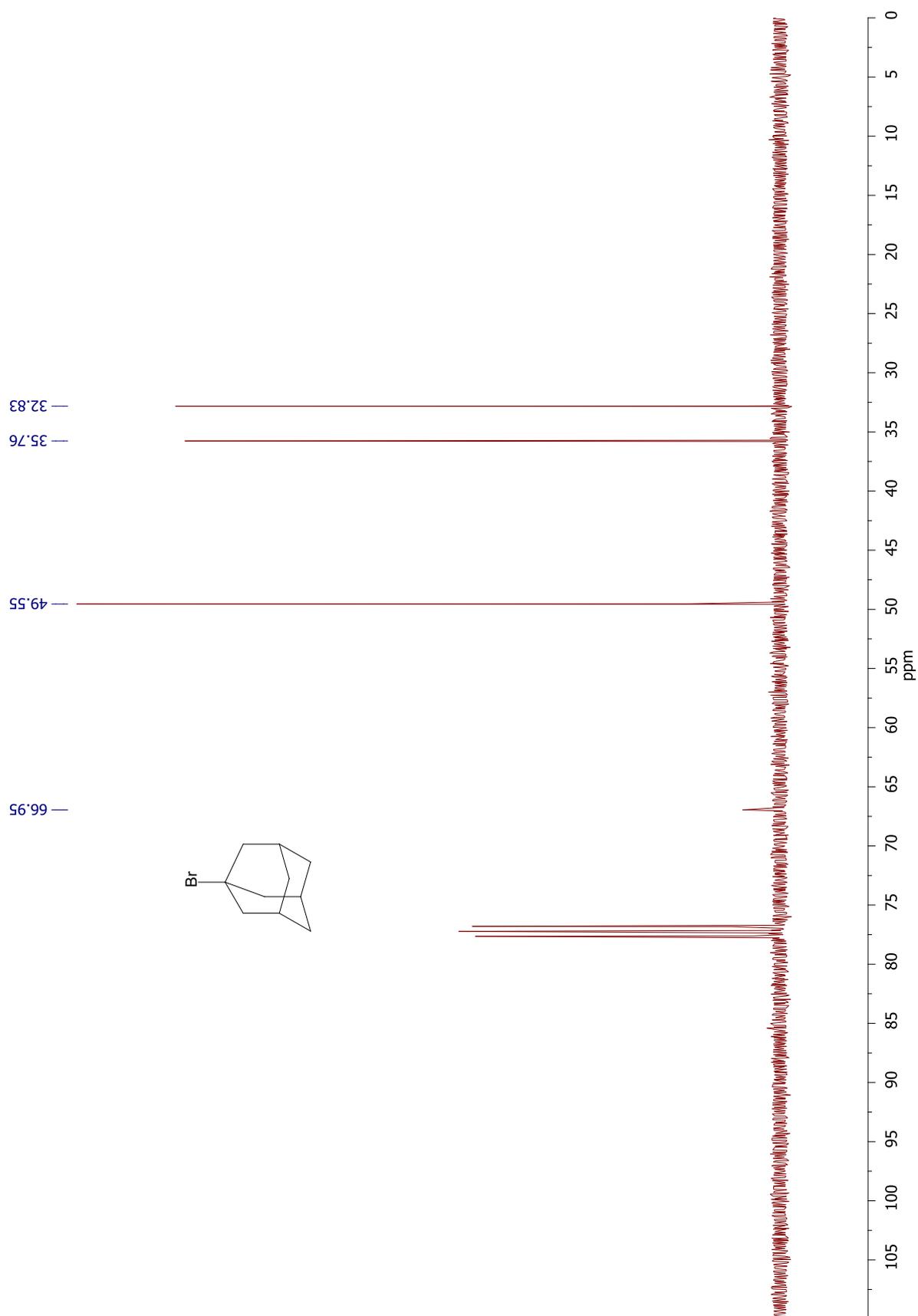
**Espectro 18** – Espectro de infravermelho do 1-bromo-adamantano.



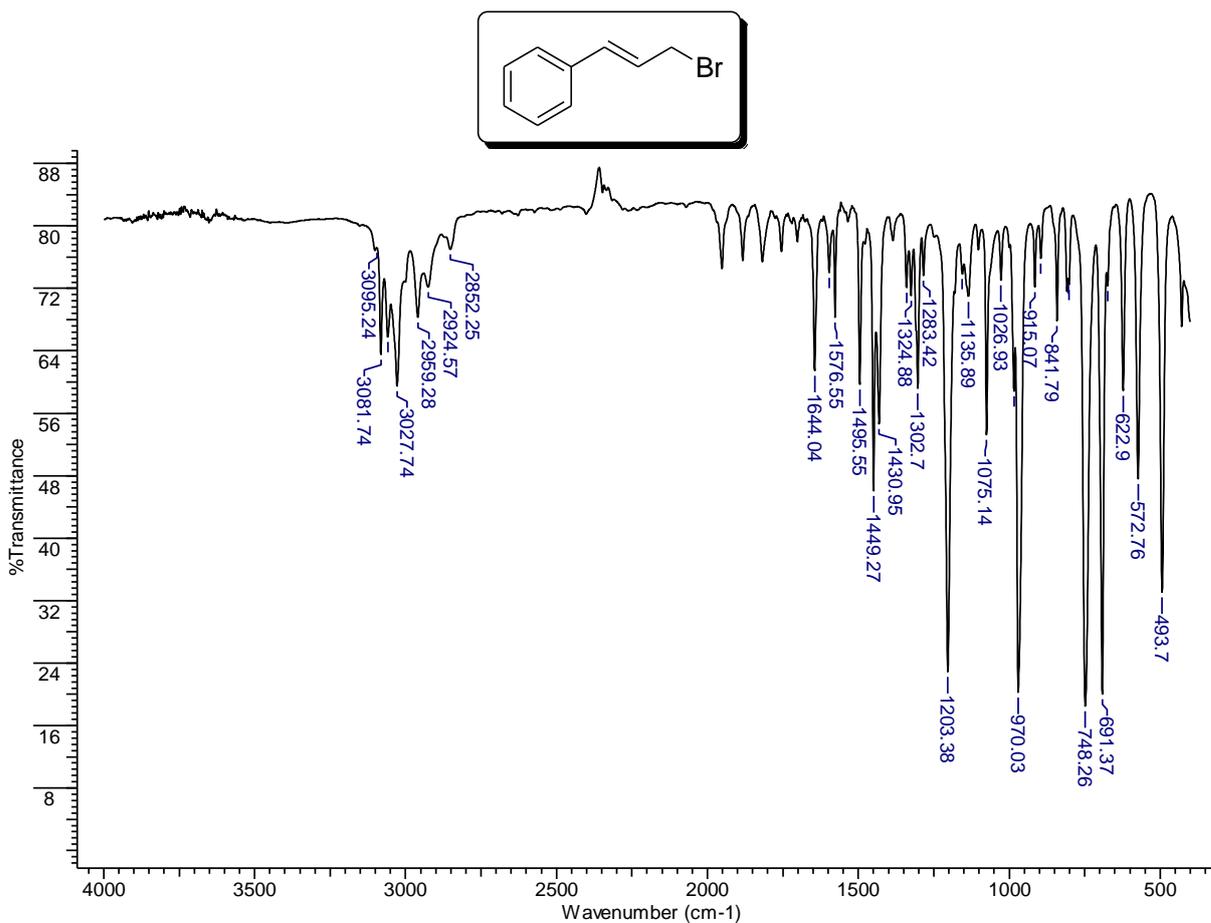
**Espectro 19** – Espectro de massas do 1-bromo-adamantano.



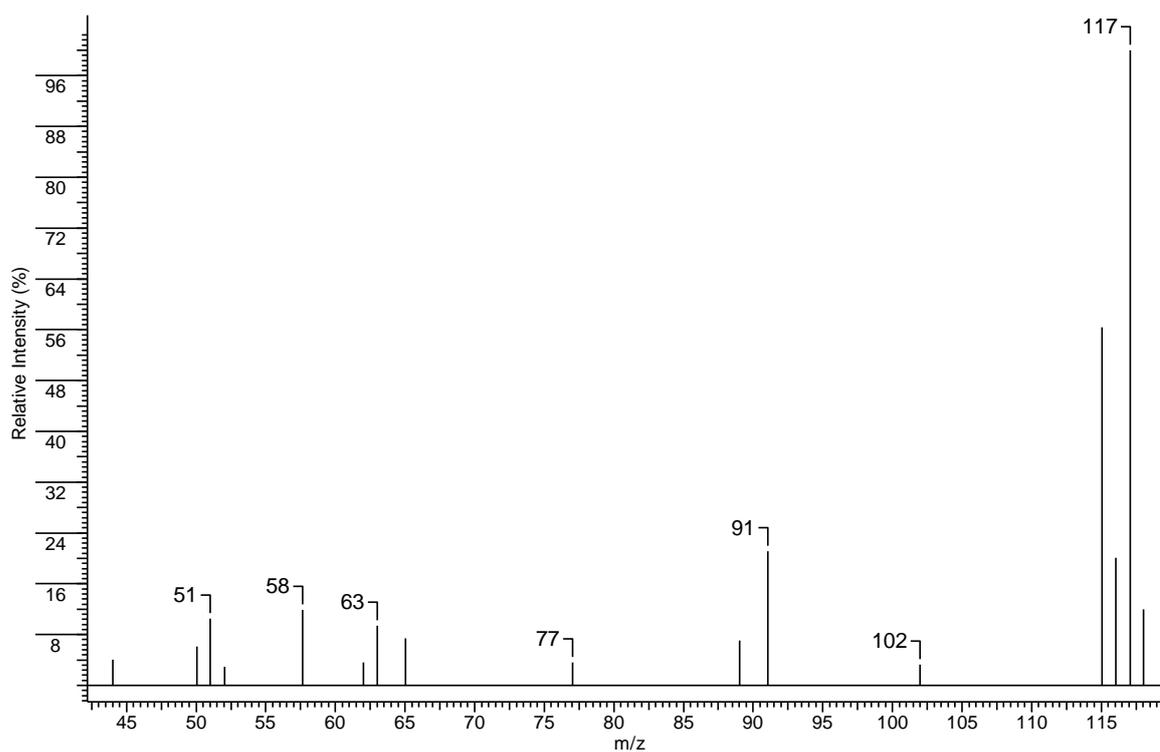
**Espectro 20** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-bromo-adamantano.



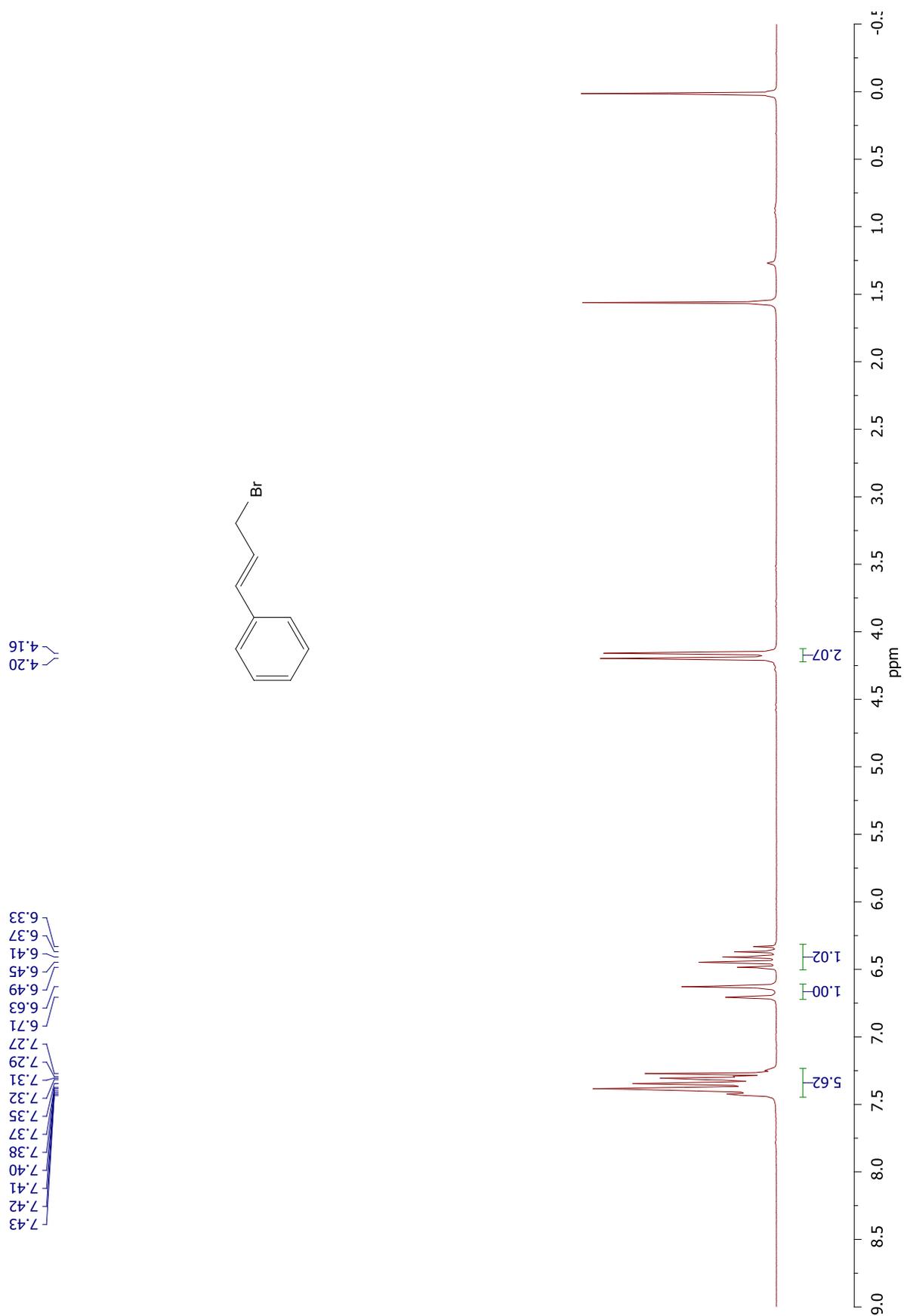
**Espectro 21** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-adamantano.



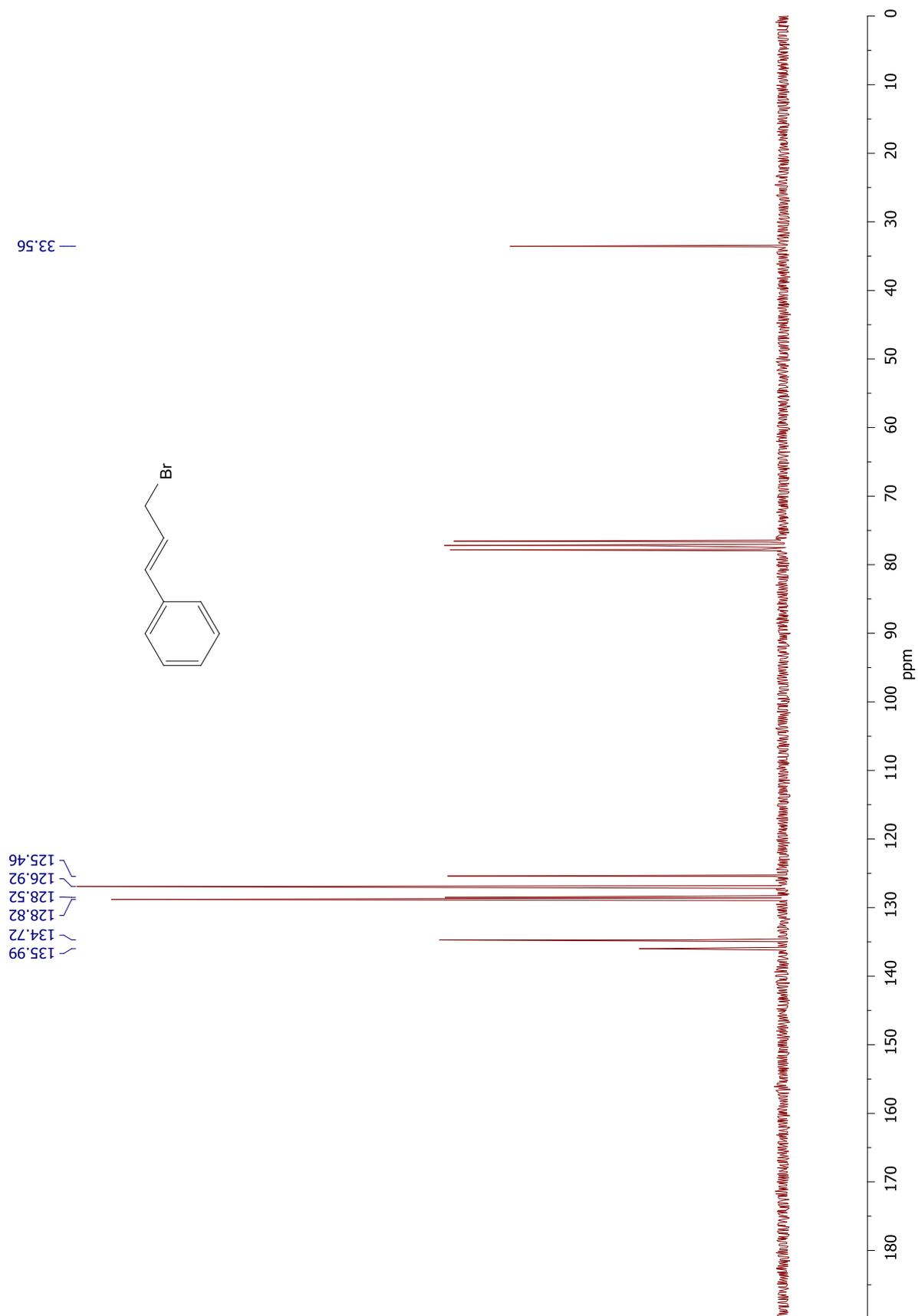
**Espectro 22** – Espectro de infravermelho do brometo de cinamila.



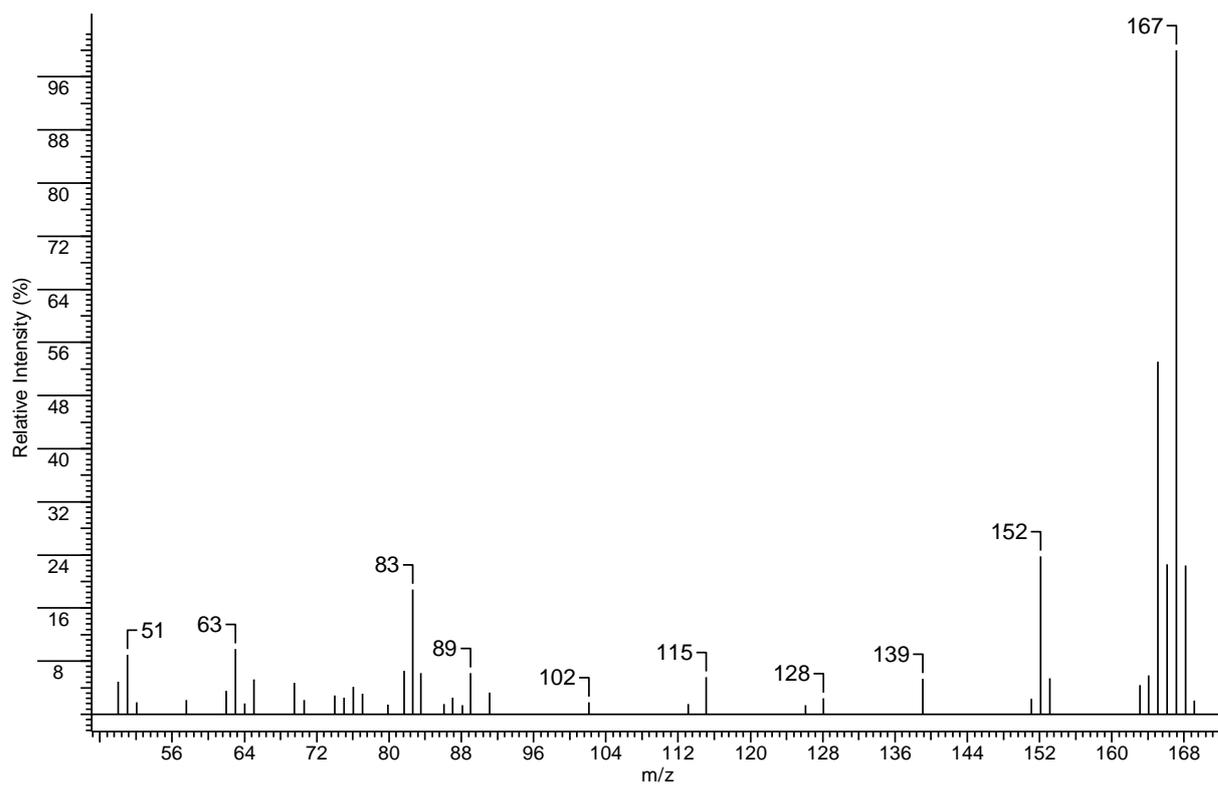
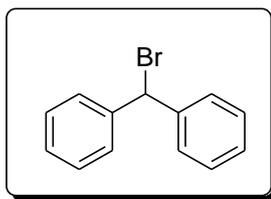
**Espectro 23** – Espectro de infravermelho do brometo de cinamila.



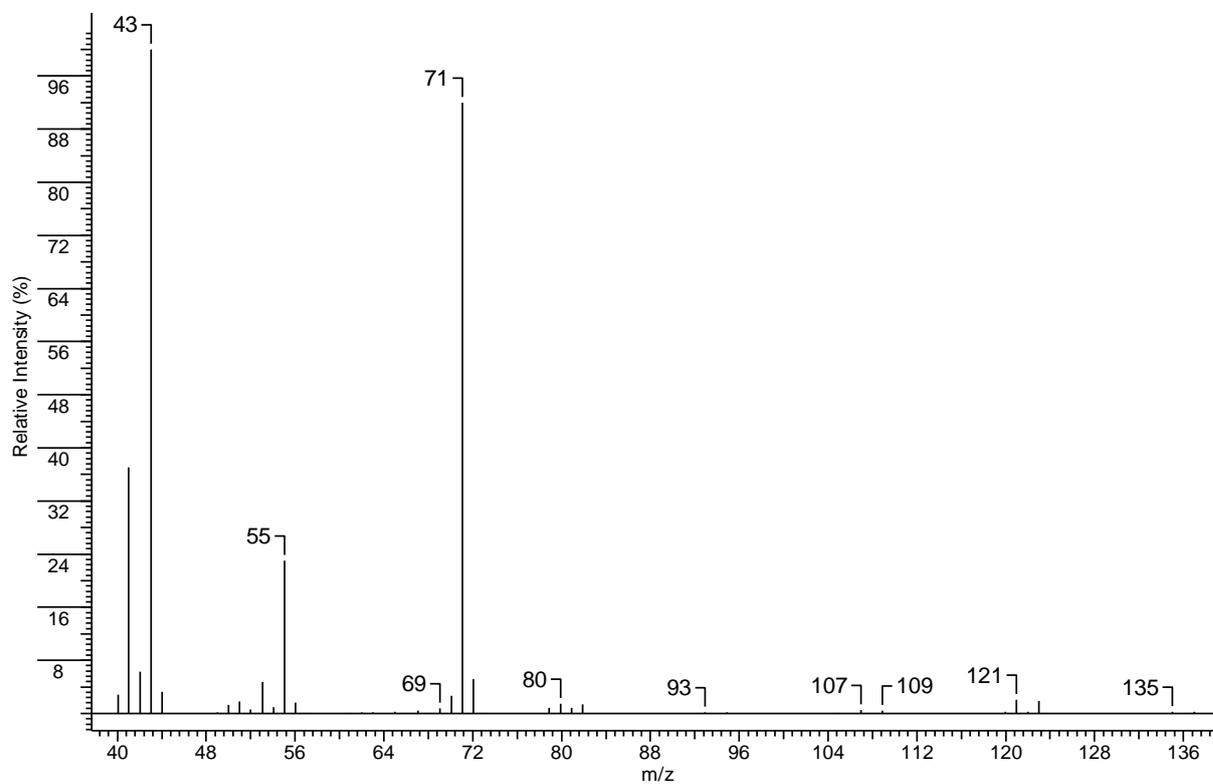
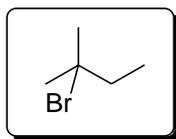
**Espectro 24** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do brometo de cinamila.



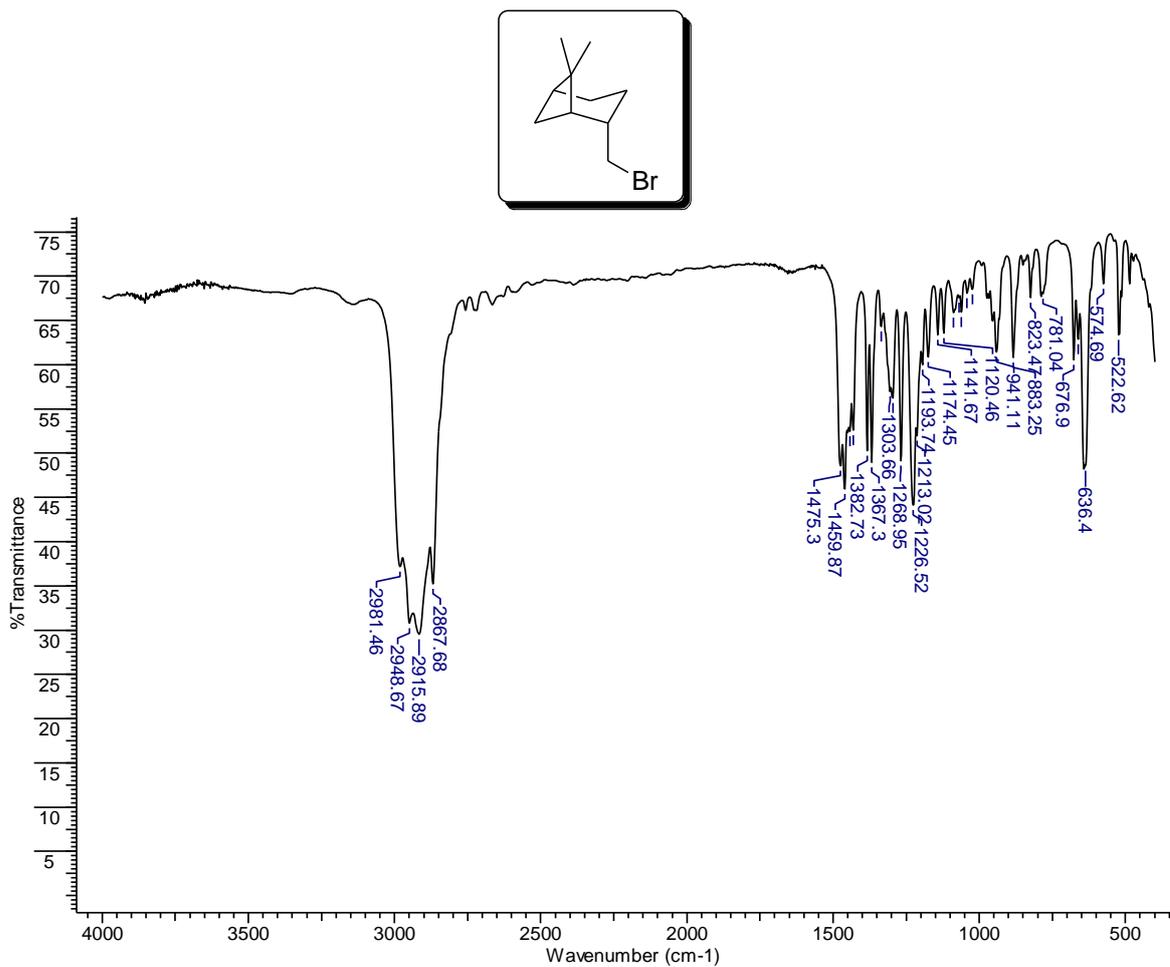
**Espectro 25** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do brometo de cinamila.



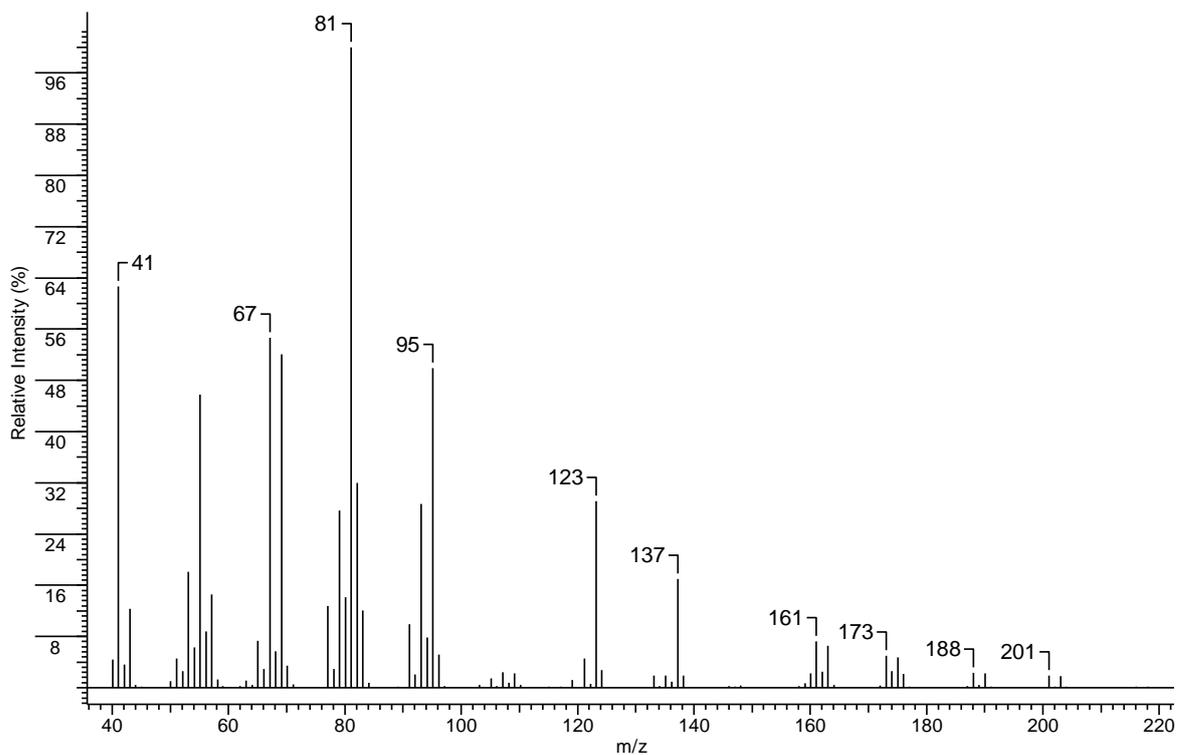
**Espectro 26** – Espectro de massas do bromodifenilmetano.



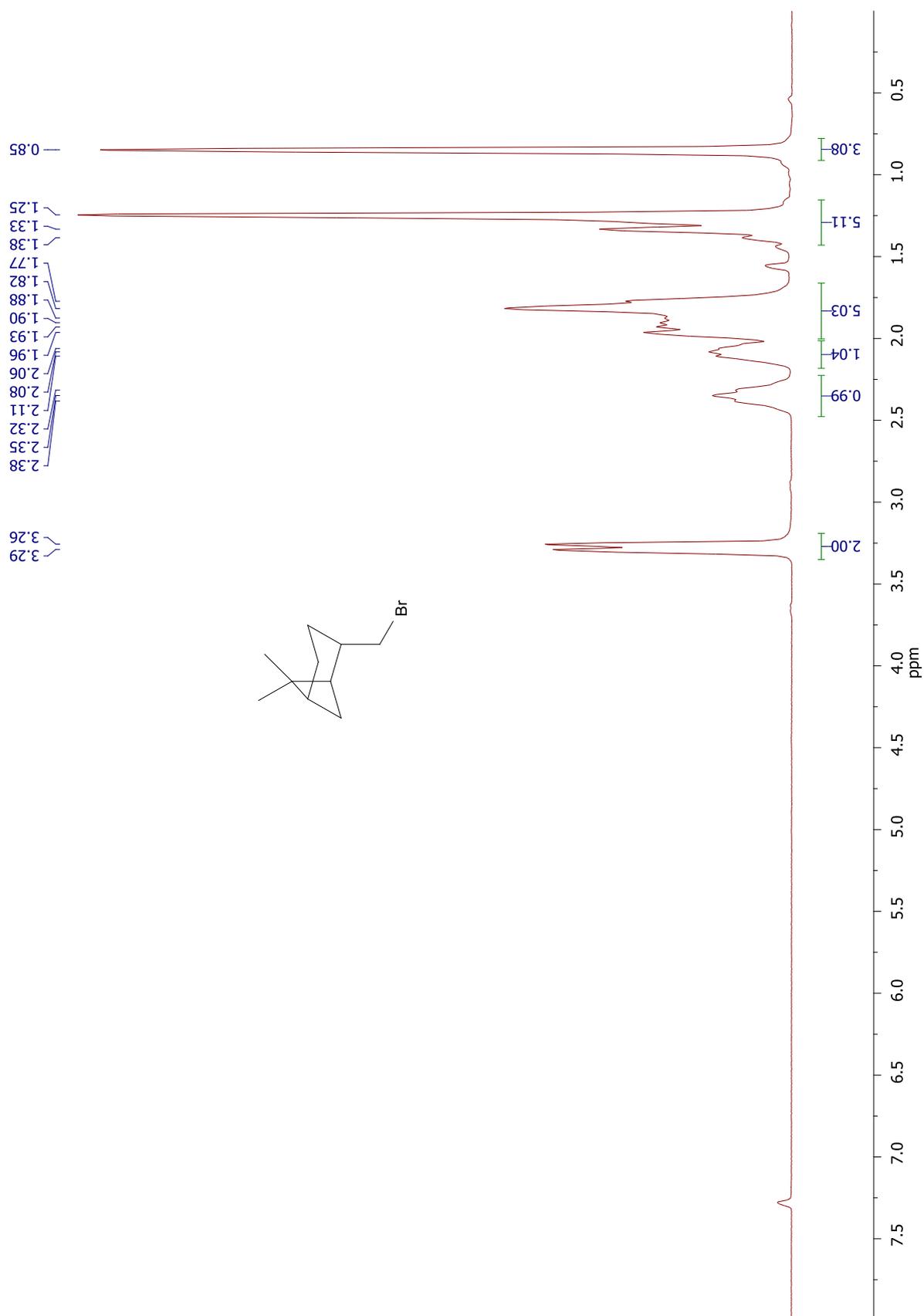
**Espectro 27** – Espectro de massas do 2-bromo-2-metilbutano.



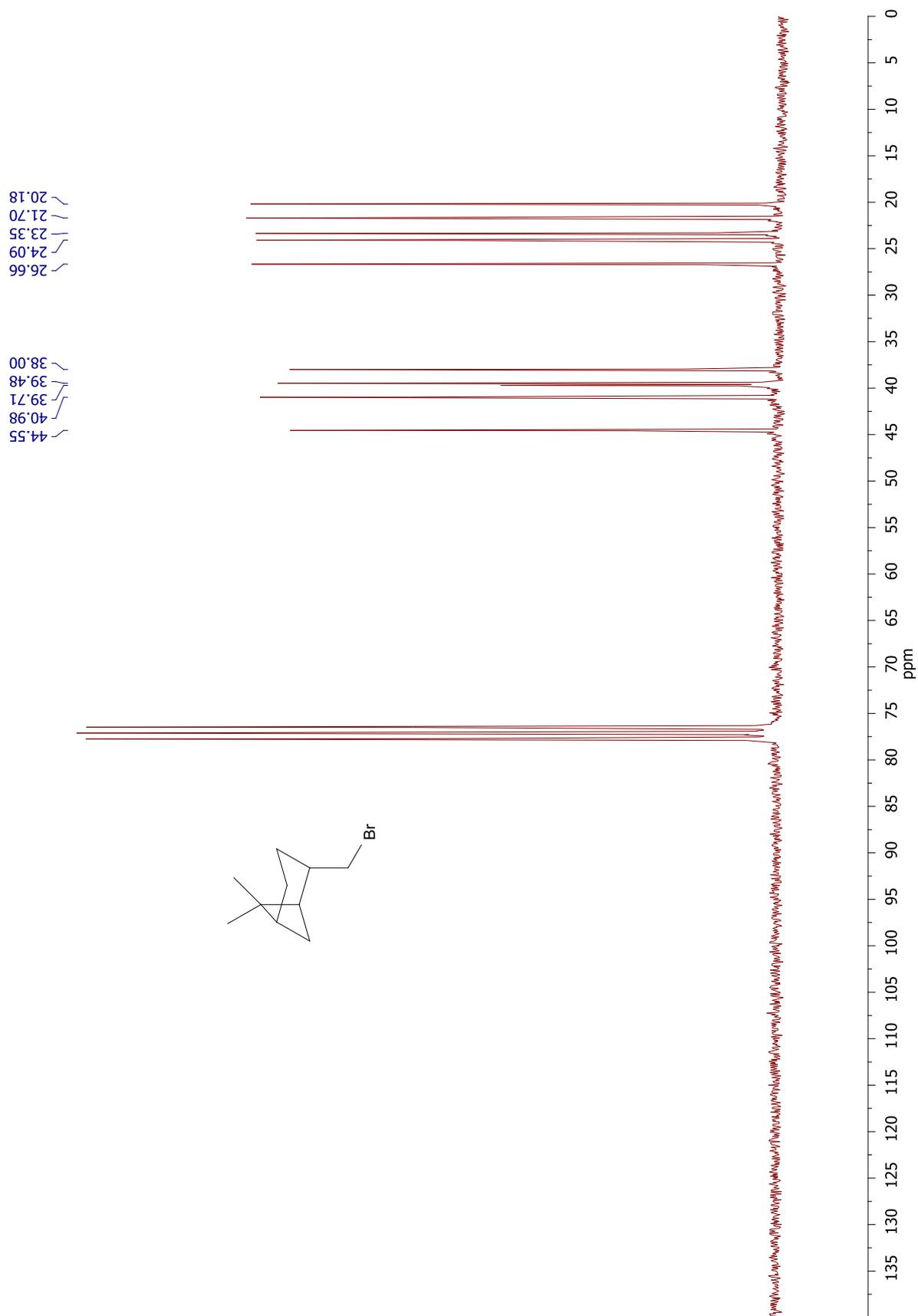
**Espectro 28** – Espectro de infravermelho do brometo de mirtanila.



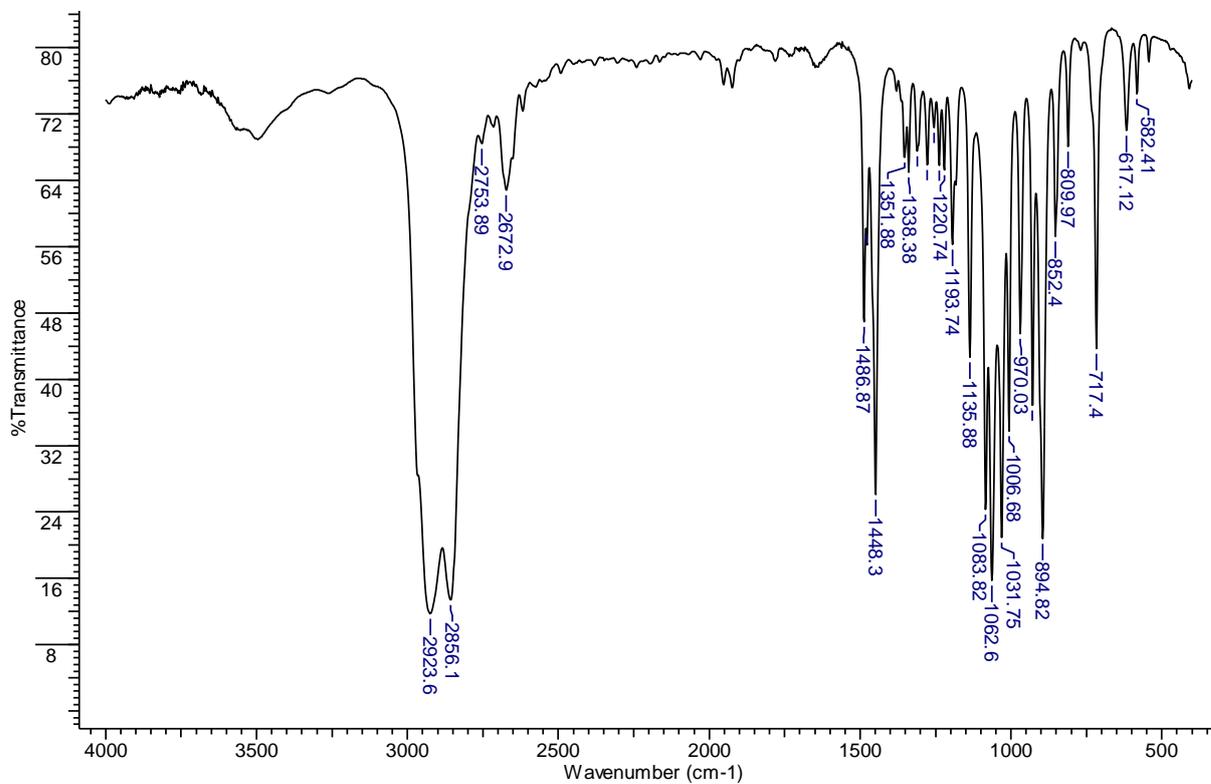
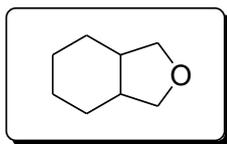
**Espectro 29** – Espectro de massas do brometo de mirtanila.



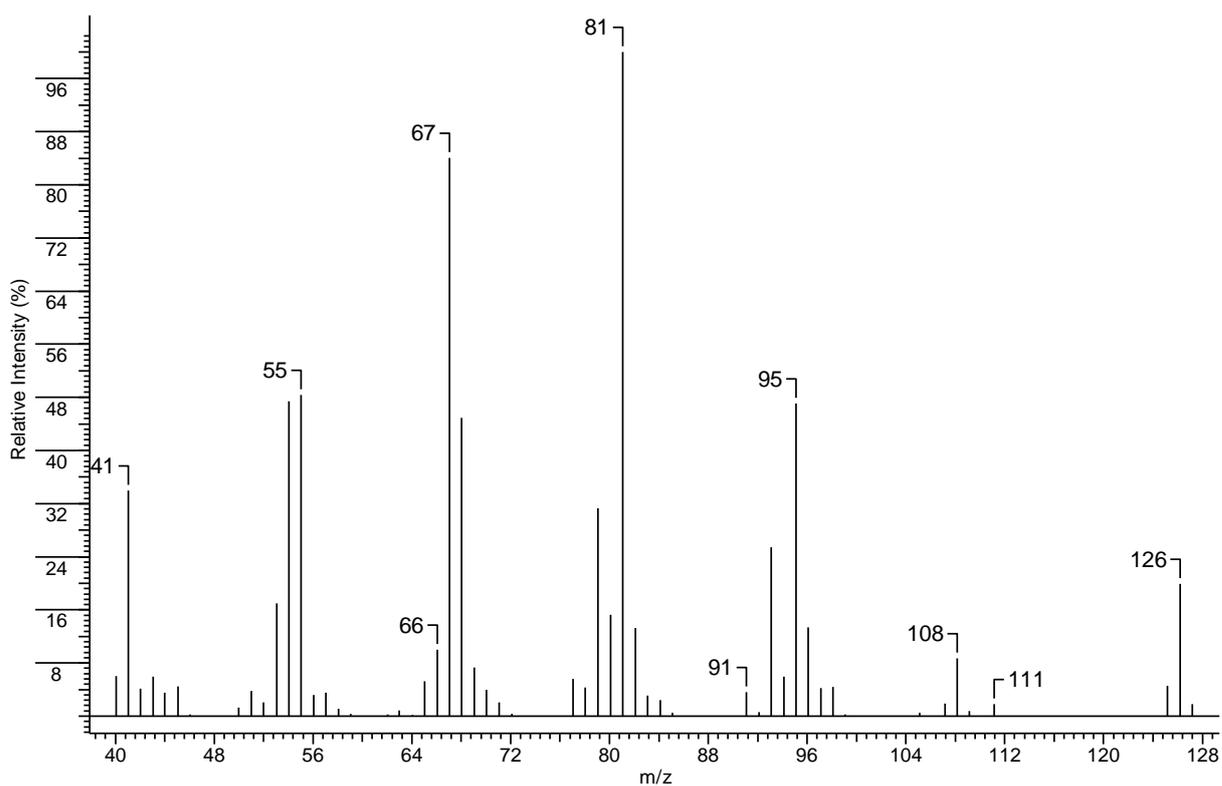
**Espectro 30** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do brometo de mirtanila.



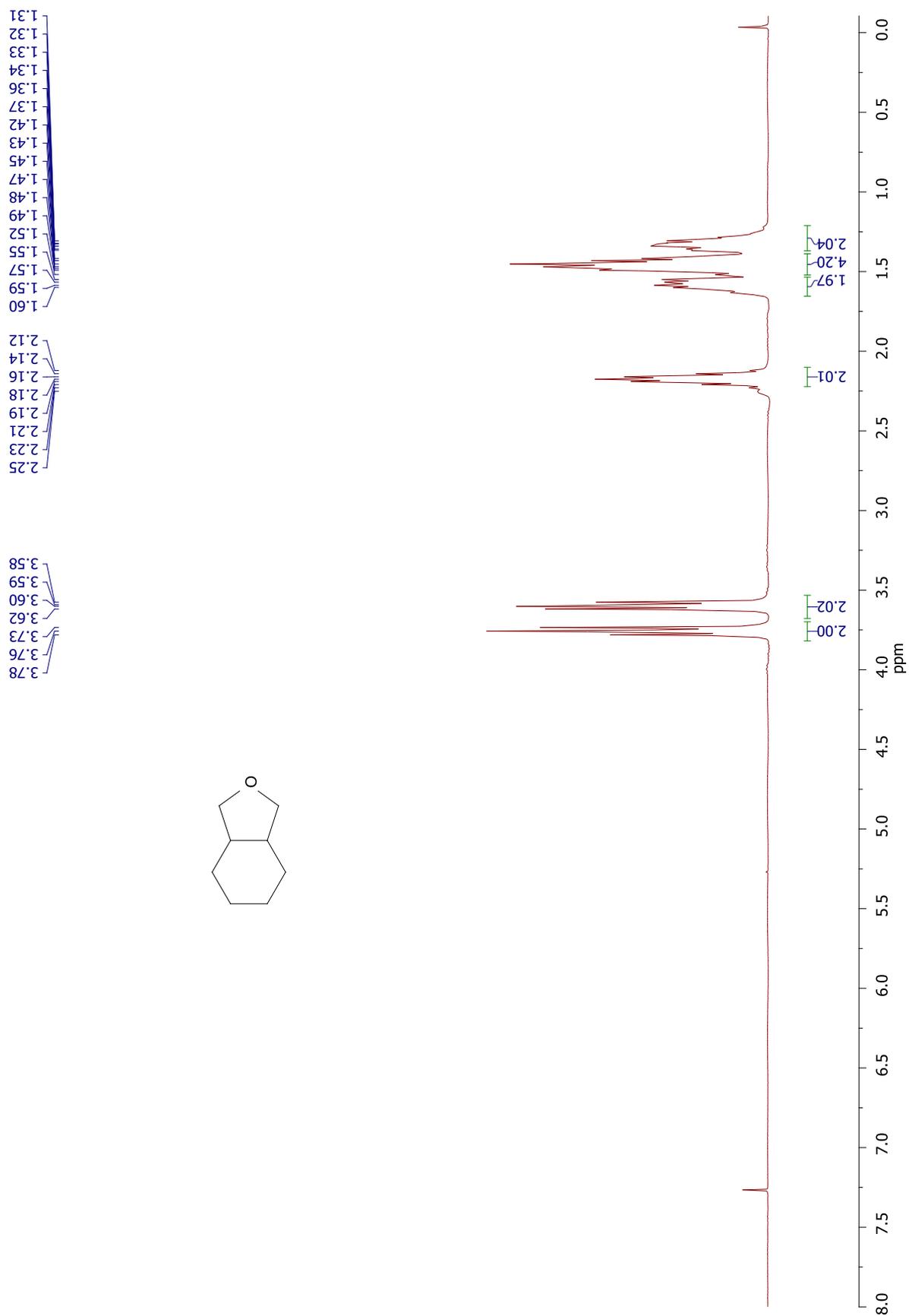
**Espectro 31** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do brometo de mirtanila.



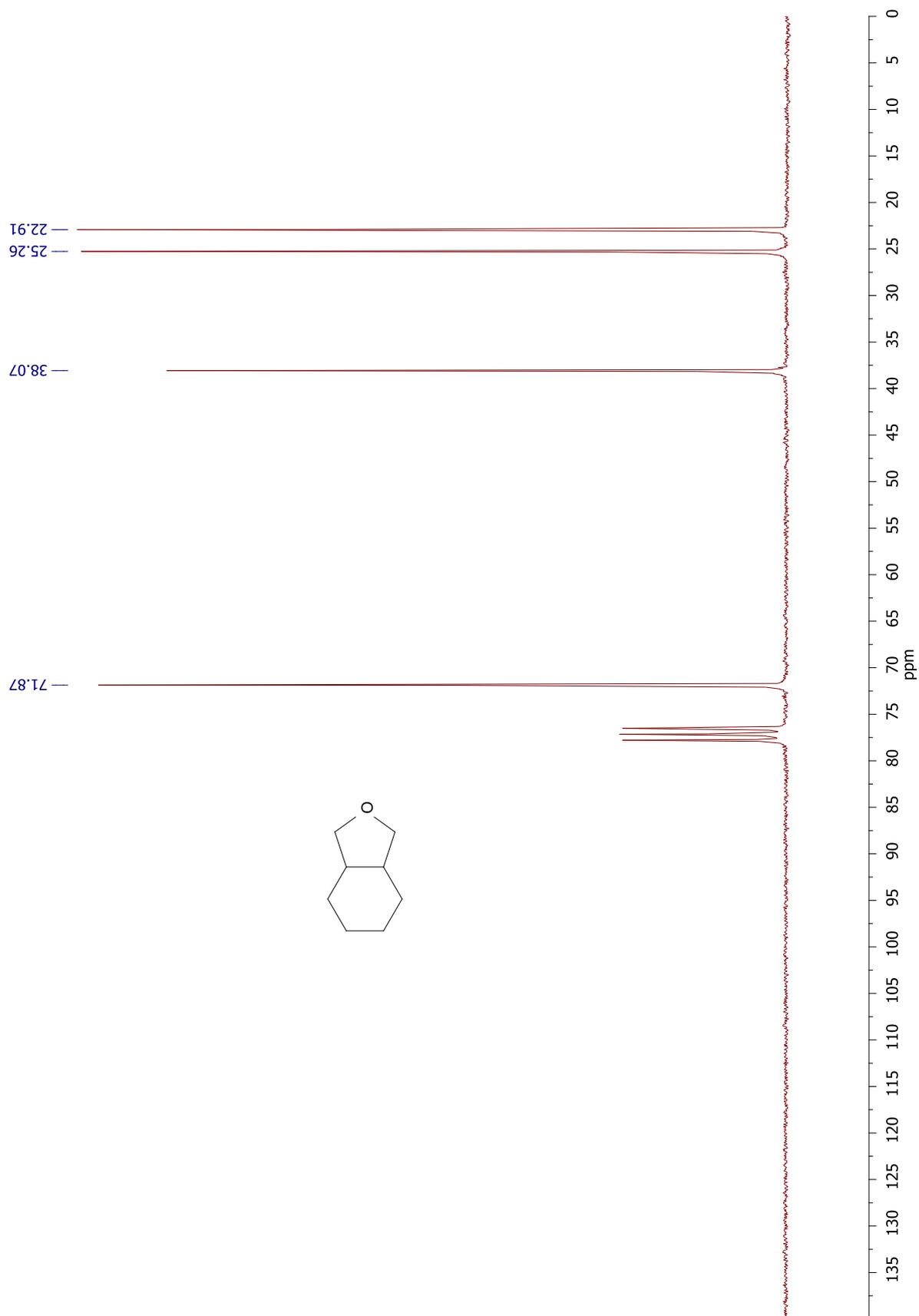
**Espectro 32** – Espectro de infravermelho do octa-hidroisobenzofurano.



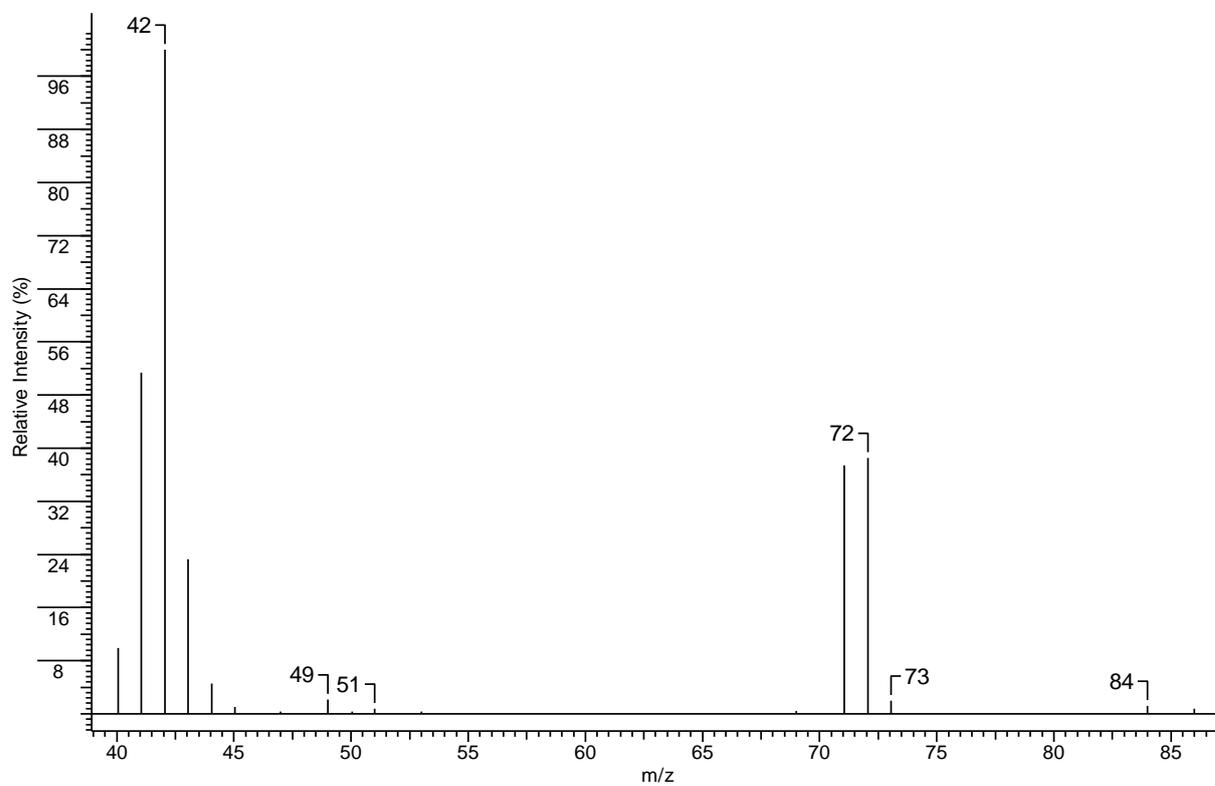
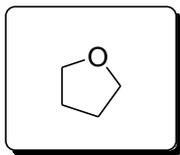
**Espectro 33** – Espectro de massas do octa-hidroisobenzofurano.



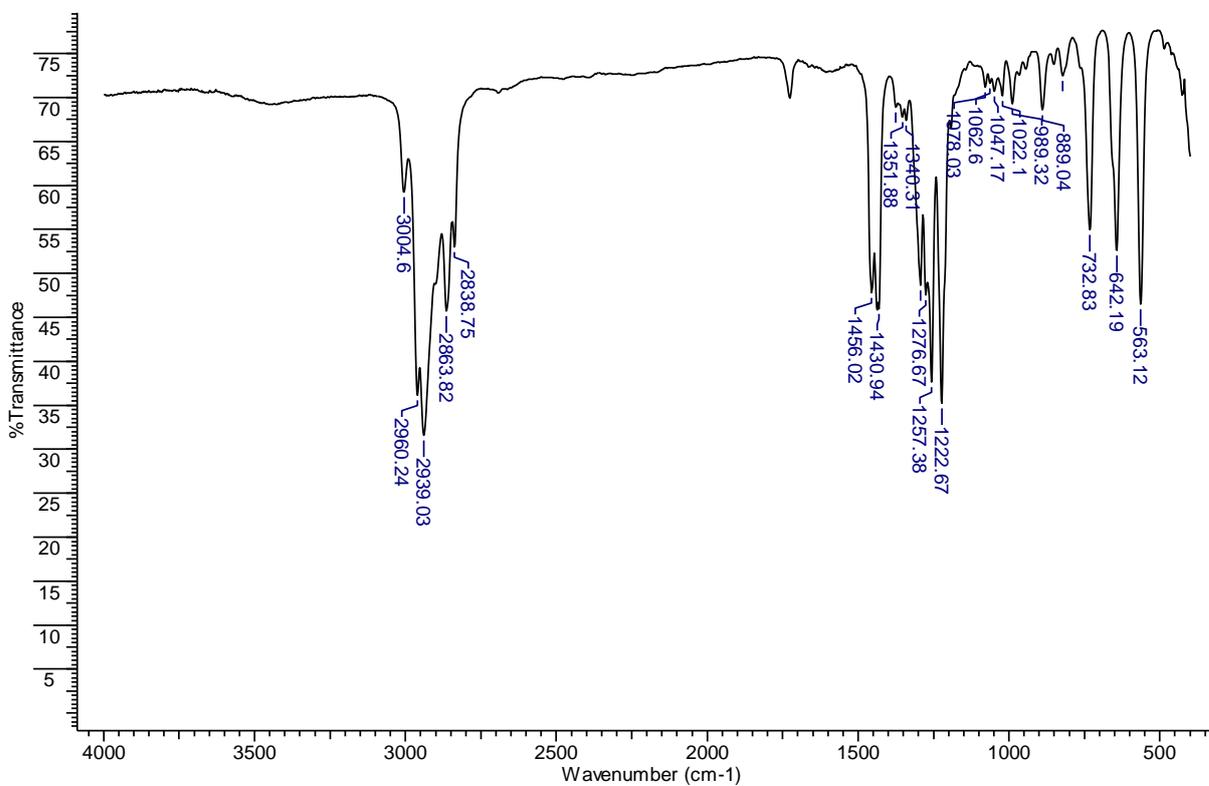
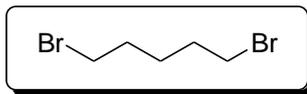
**Espectro 34** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do octa-hidroisobenzofurano.



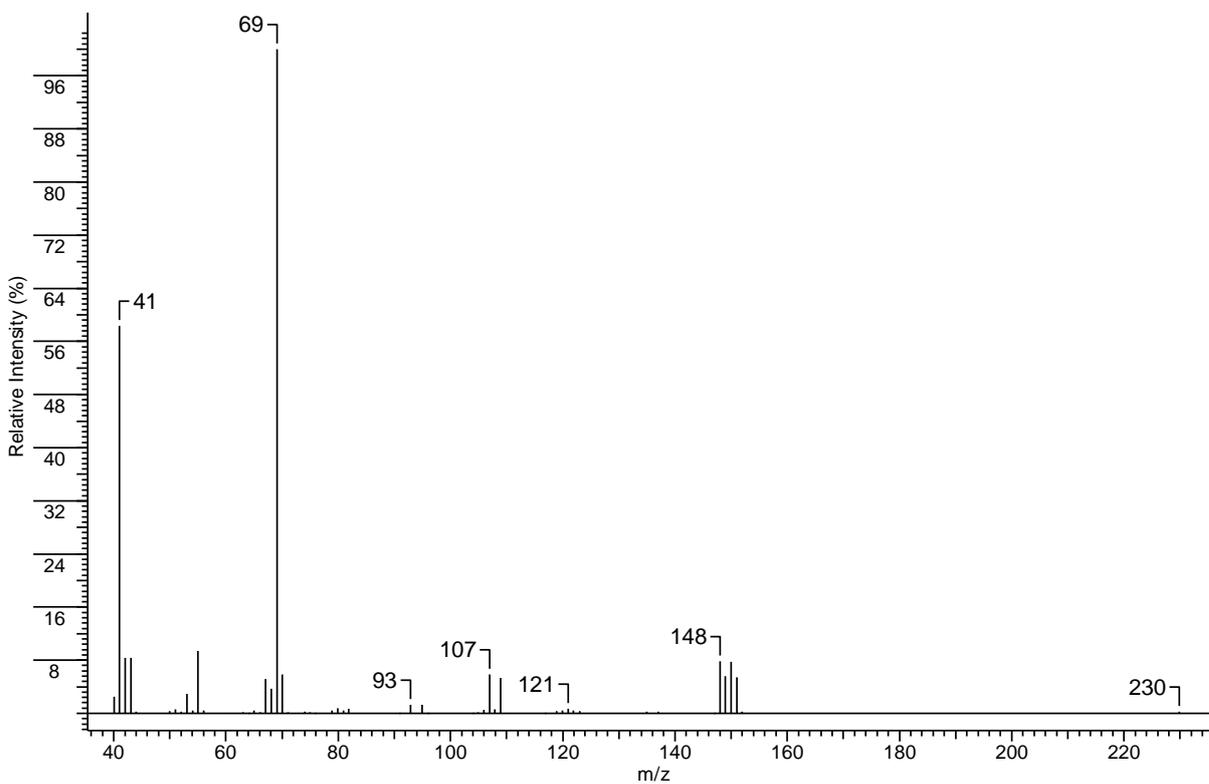
**Espectro 35** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do octa-hidroisobenzofurano.



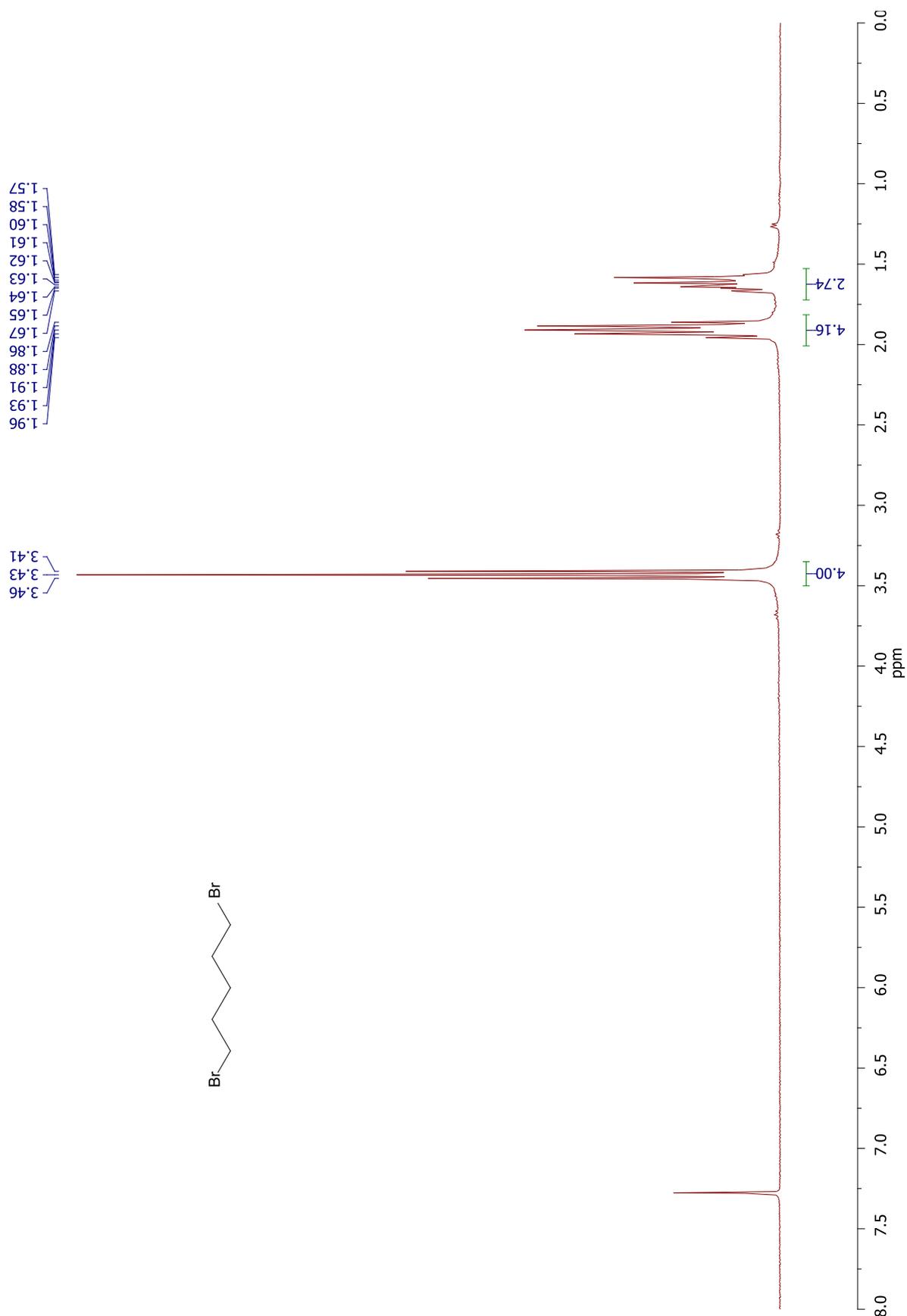
**Espectro 36** – Espectro de massas do tetra-hidrofurano.



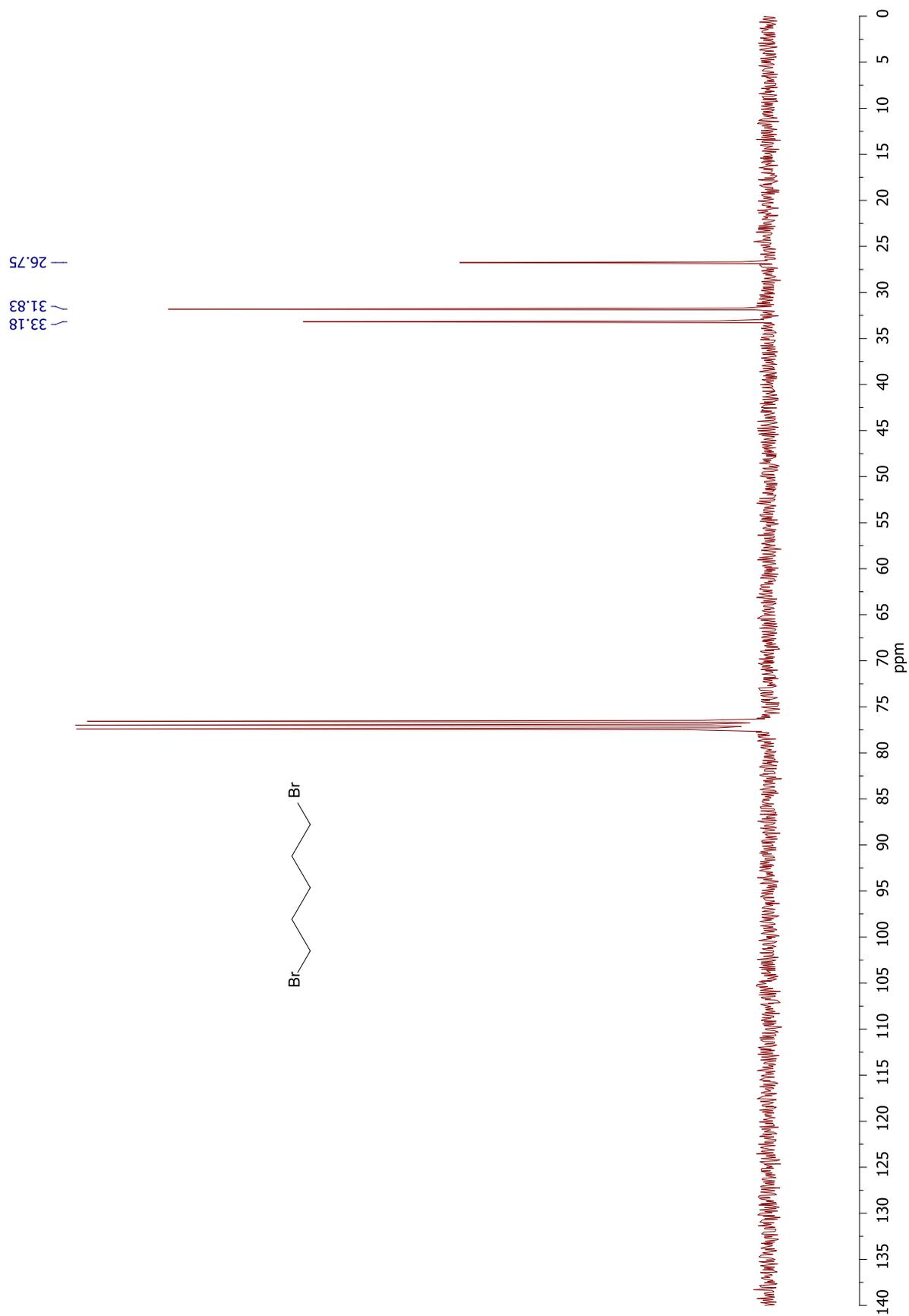
**Espectro 37** – Espectro de infravermelho do 1,5-dibromopentano.



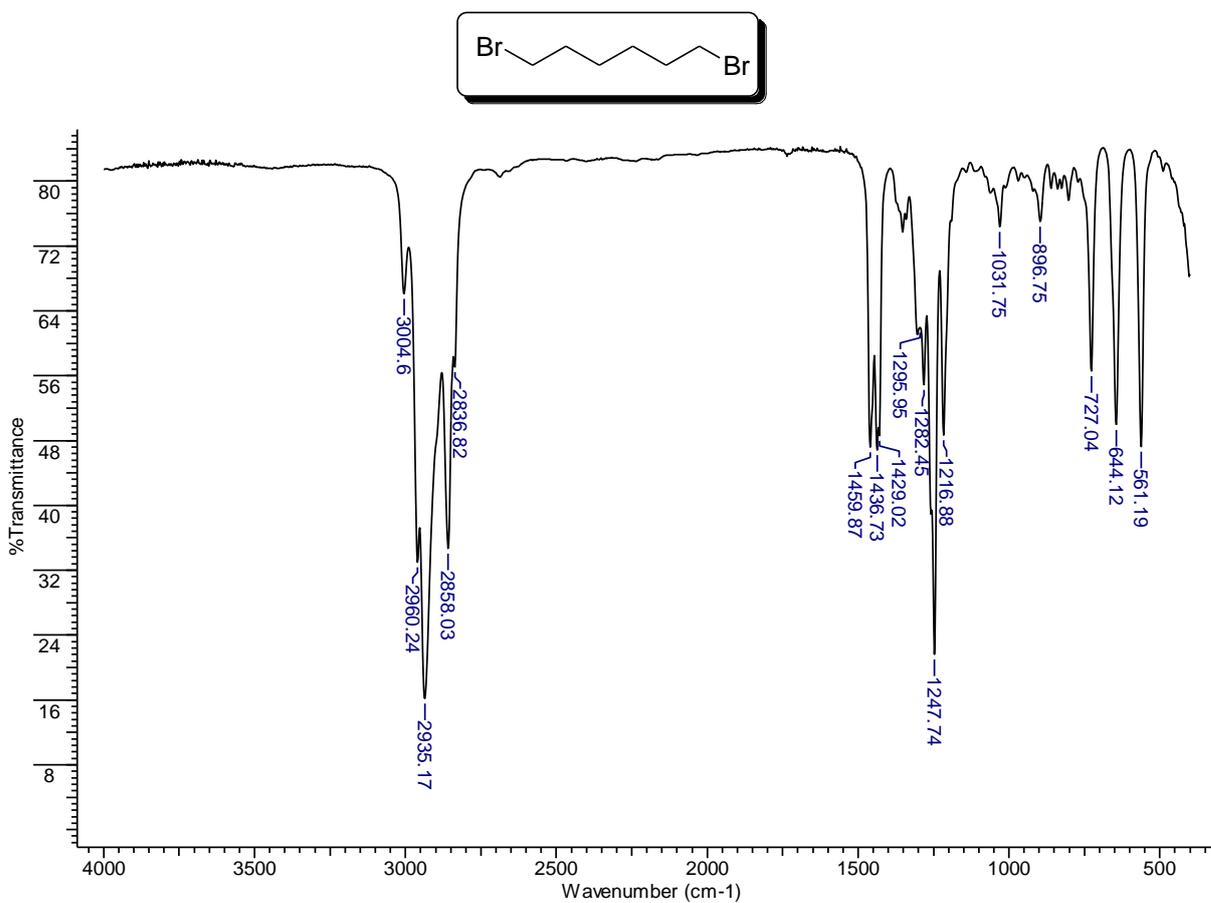
**Espectro 38** – Espectro de massas do 1,5-dibromopentano.



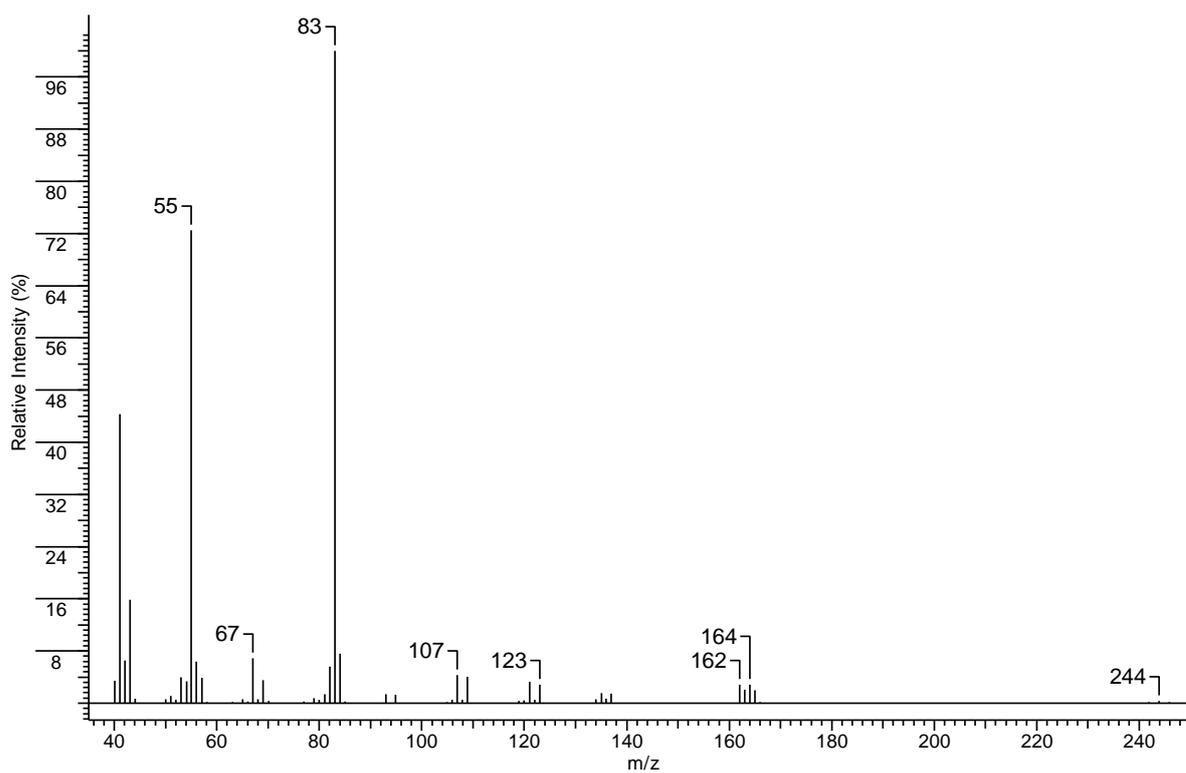
**Espectro 39** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,5-dibromopentano.



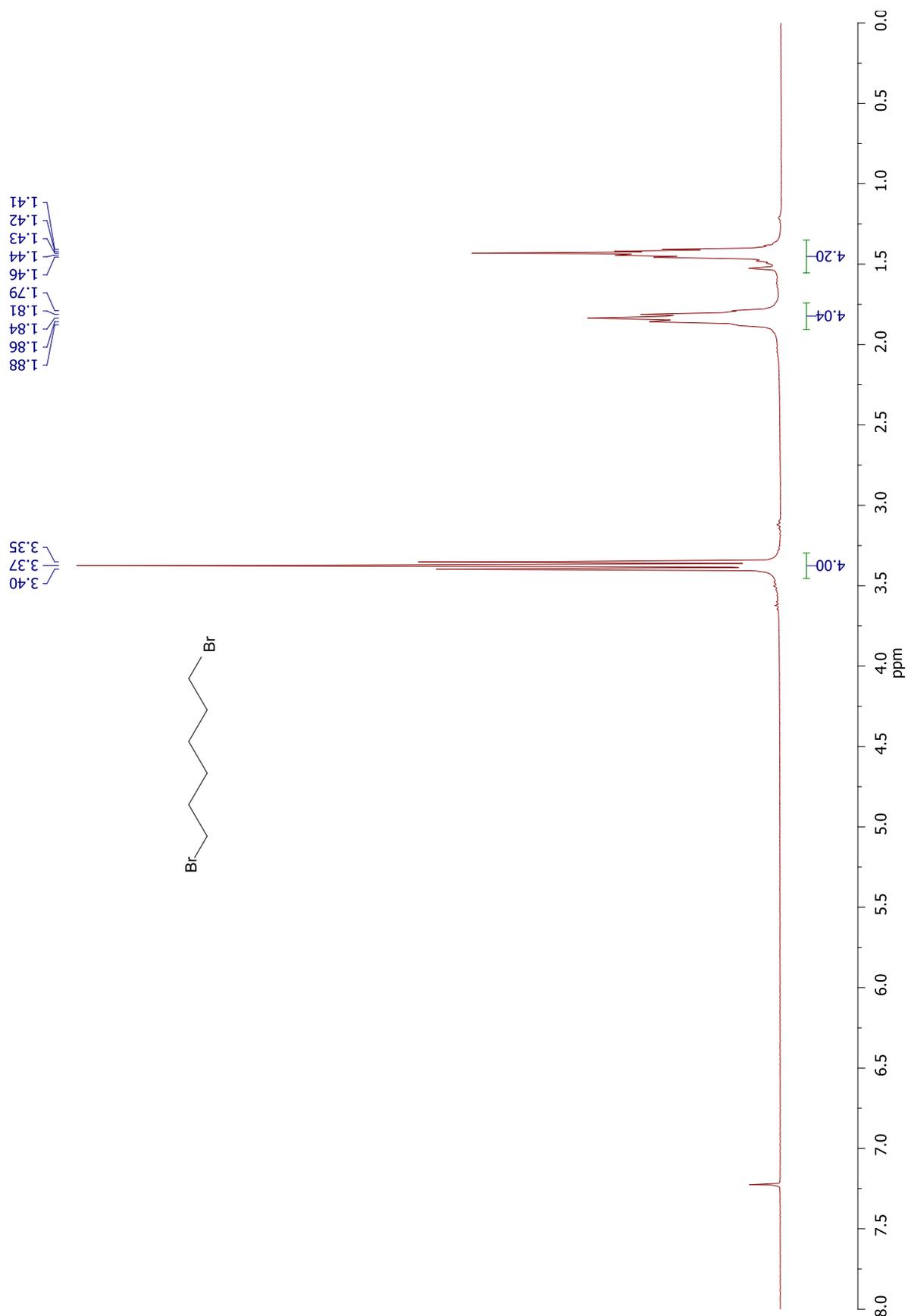
**Espectro 40** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,5-dibromopentano.



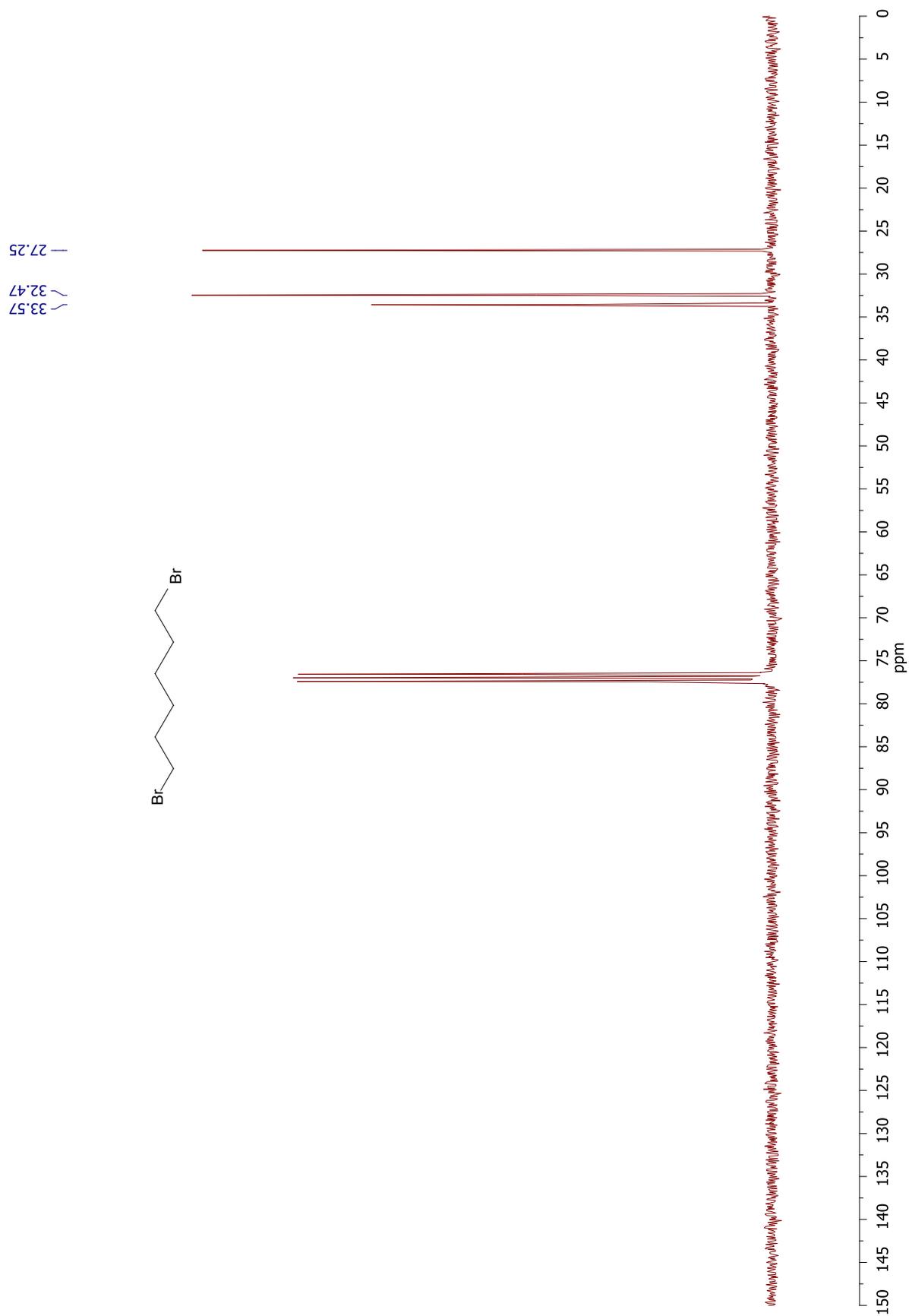
**Espectro 41** – Espectro de infravermelho do 1,6-dibromo-hexano.



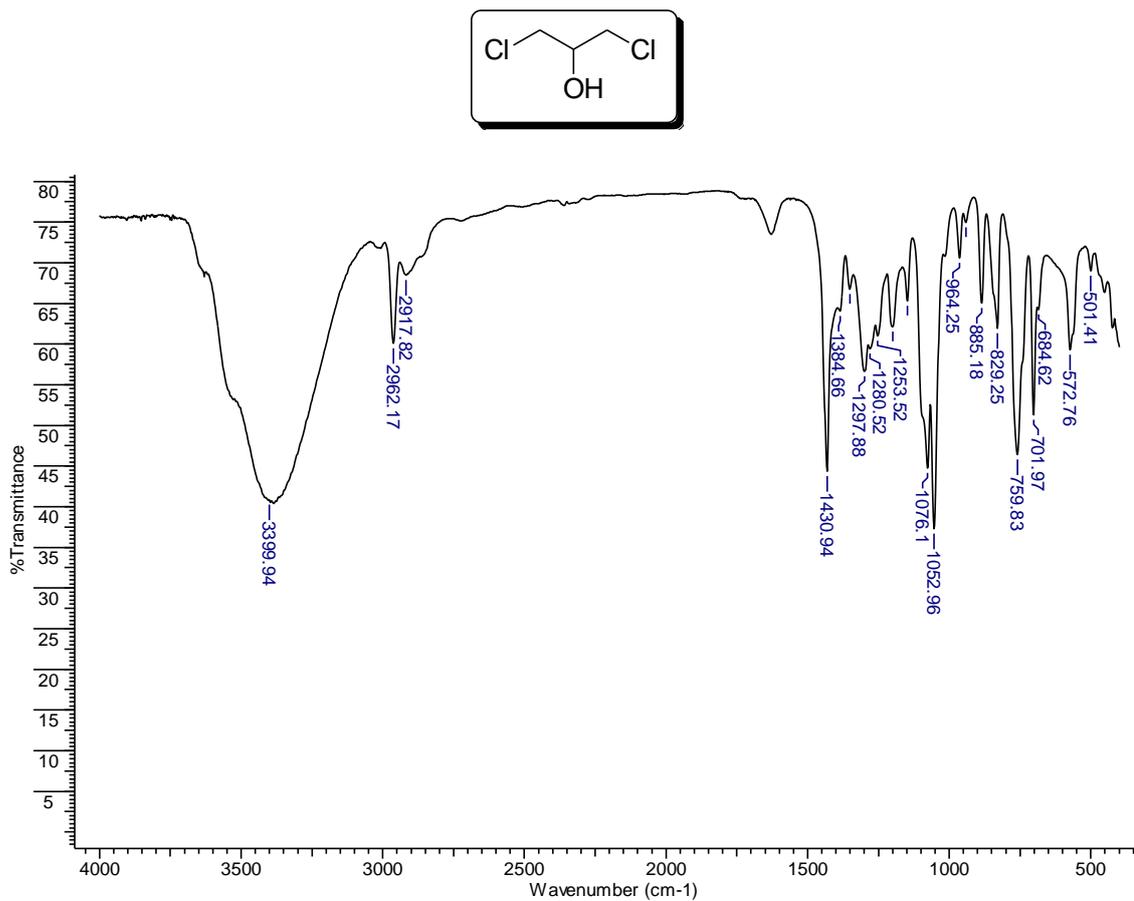
**Espectro 42** – Espectro de massas do 1,6-dibromo-hexano.



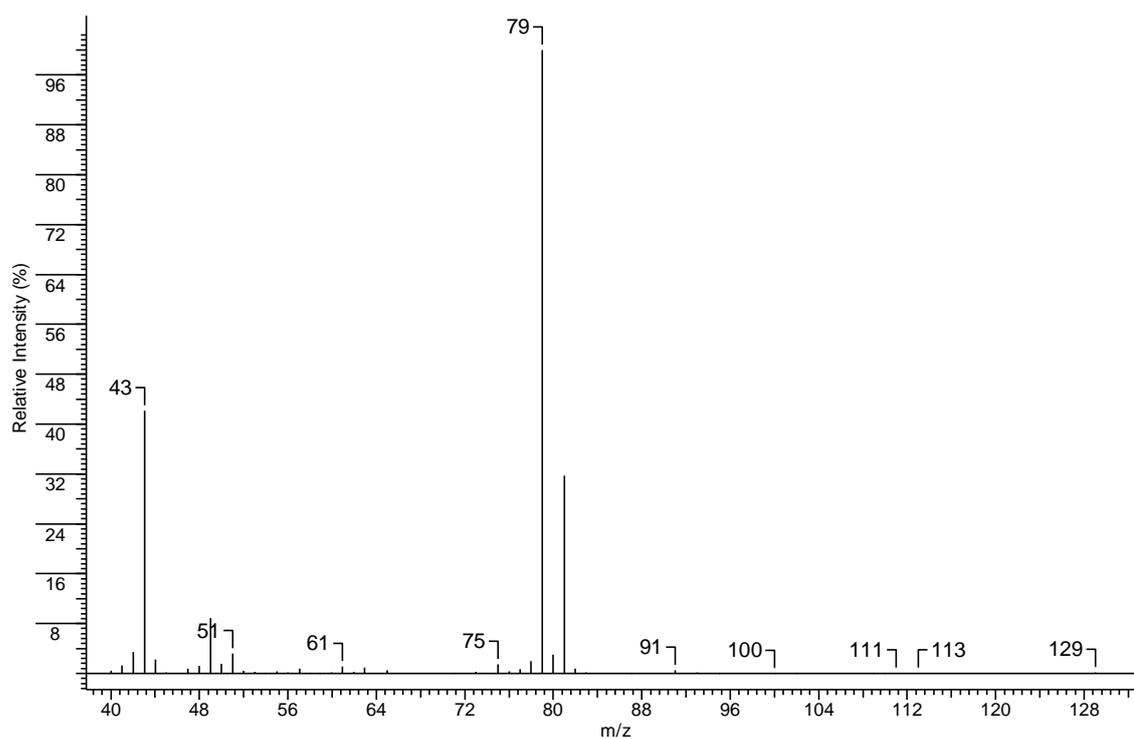
**Espectro 43** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,6-dibromo-hexano.



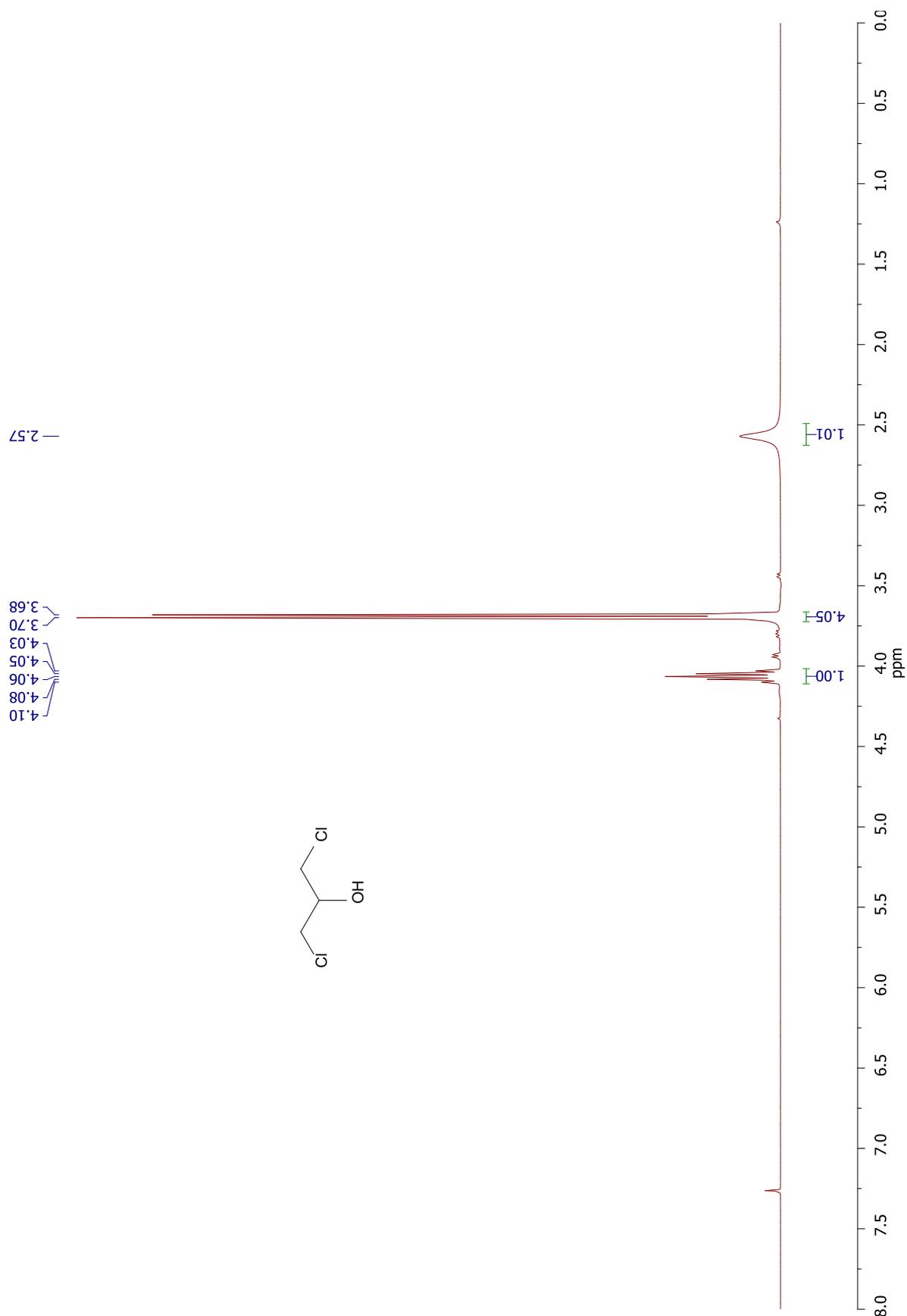
**Espectro 44** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,6-dibromo-hexano.



**Espectro 45** – Espectro de infravermelho do 1,3-dicloro-2-propanol.



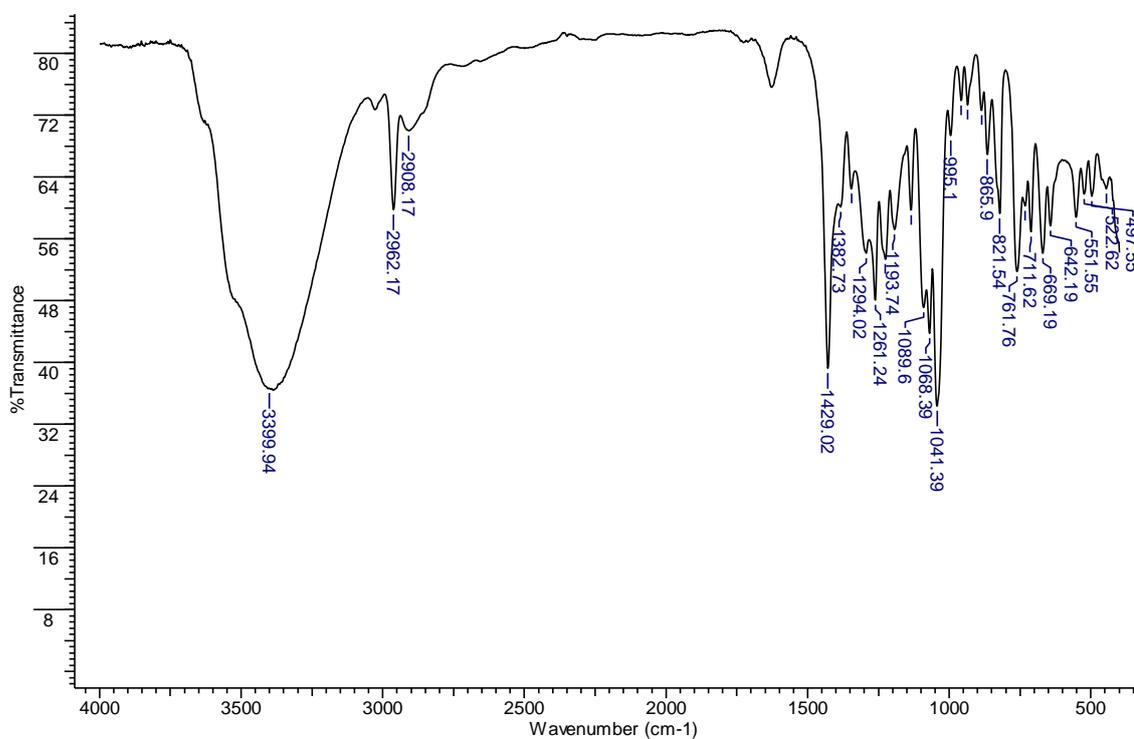
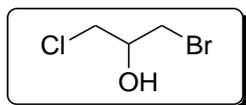
**Espectro 46** – Espectro de massas do 1,3-dicloro-2-propanol.



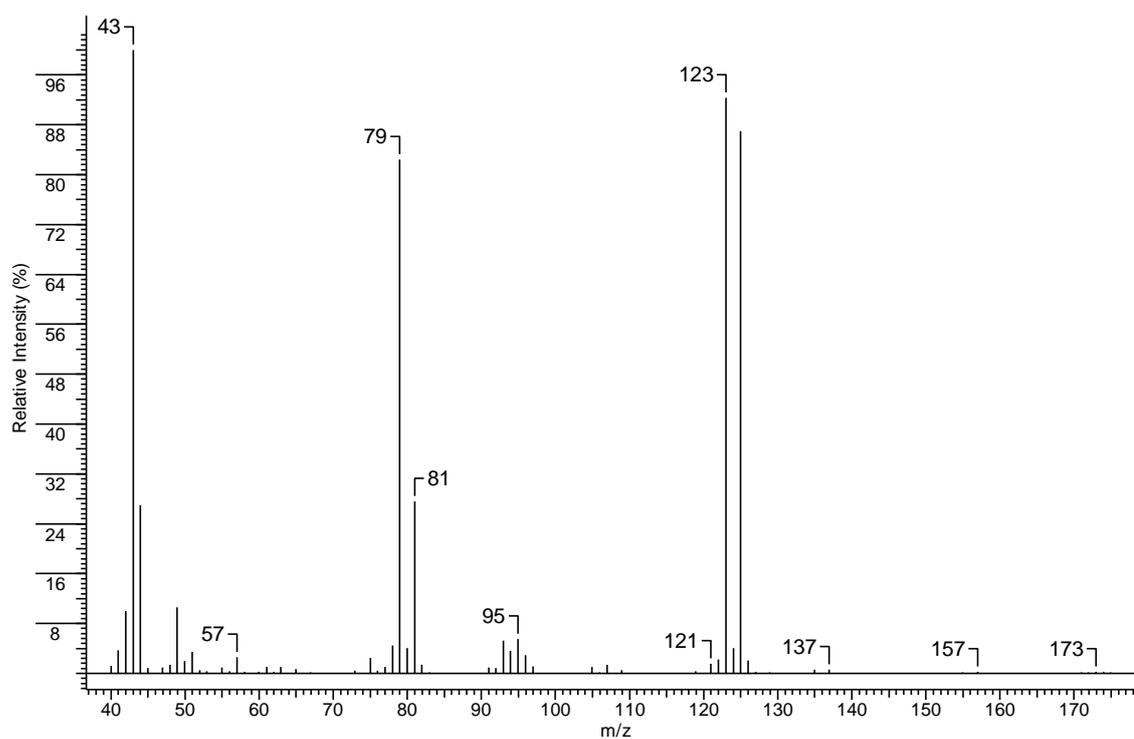
**Espectro 47** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,3-dicloro-2-propanol.



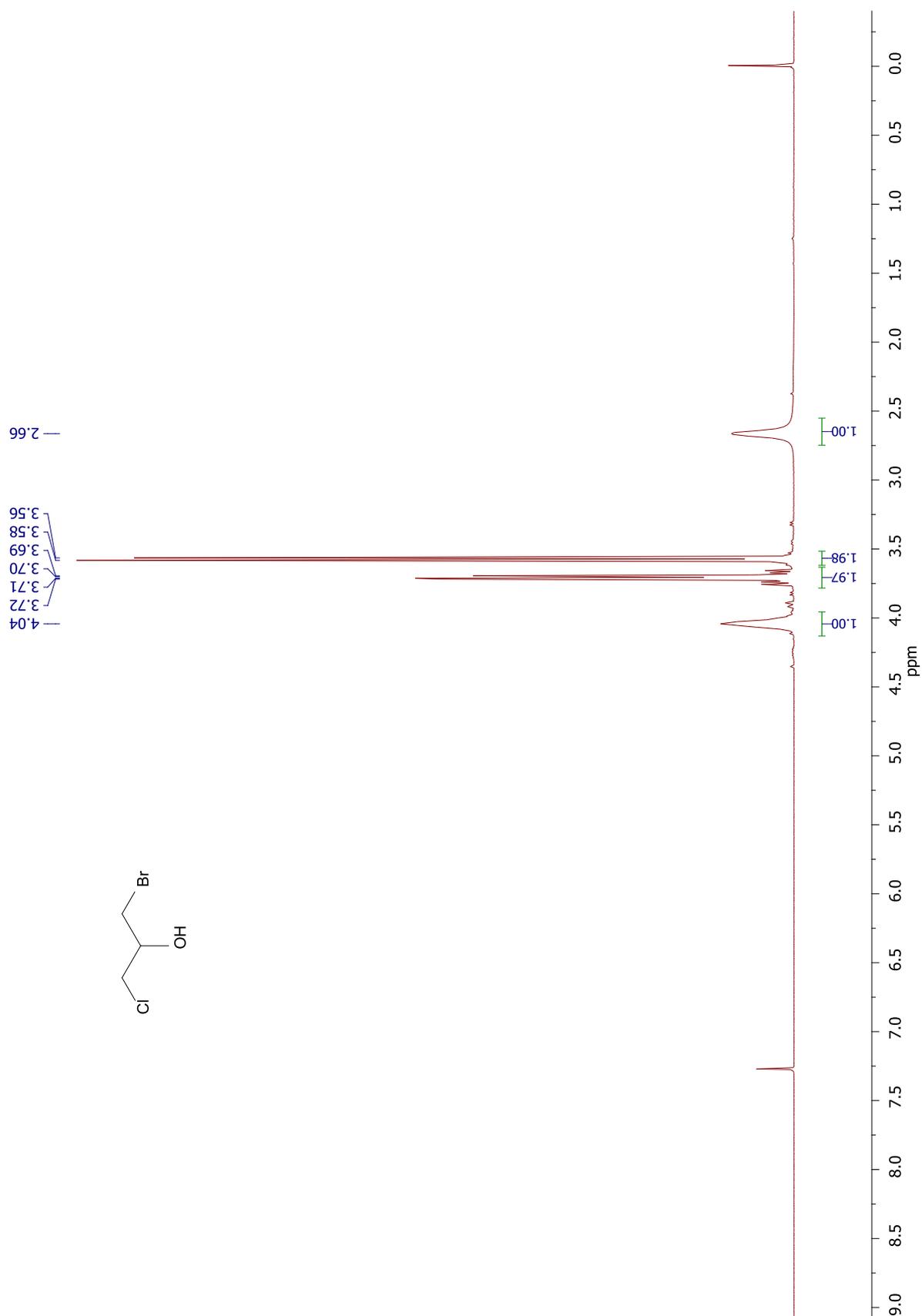
**Espectro 48** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,3-dicloro-2-propanol.



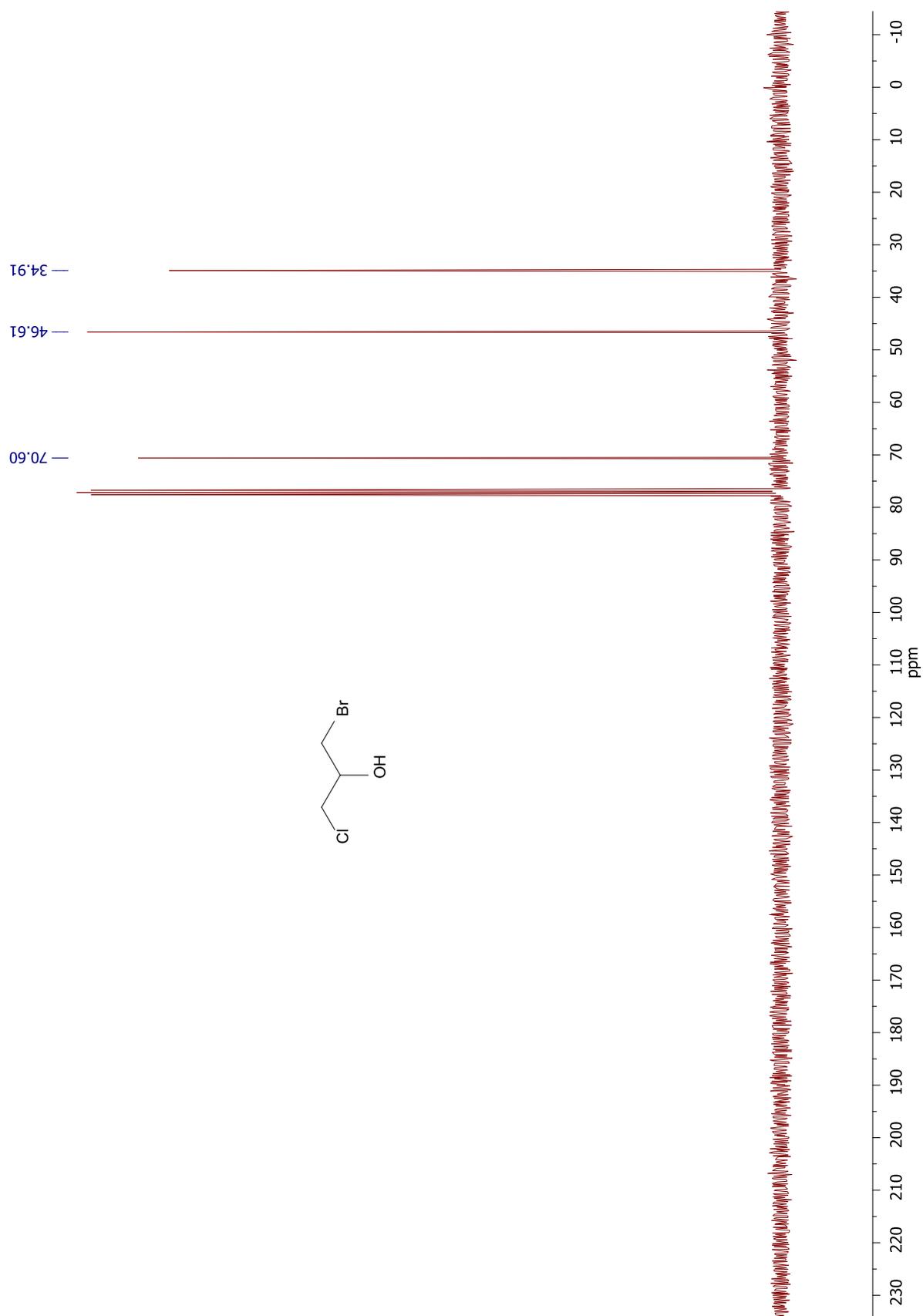
**Espectro 49** – Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.



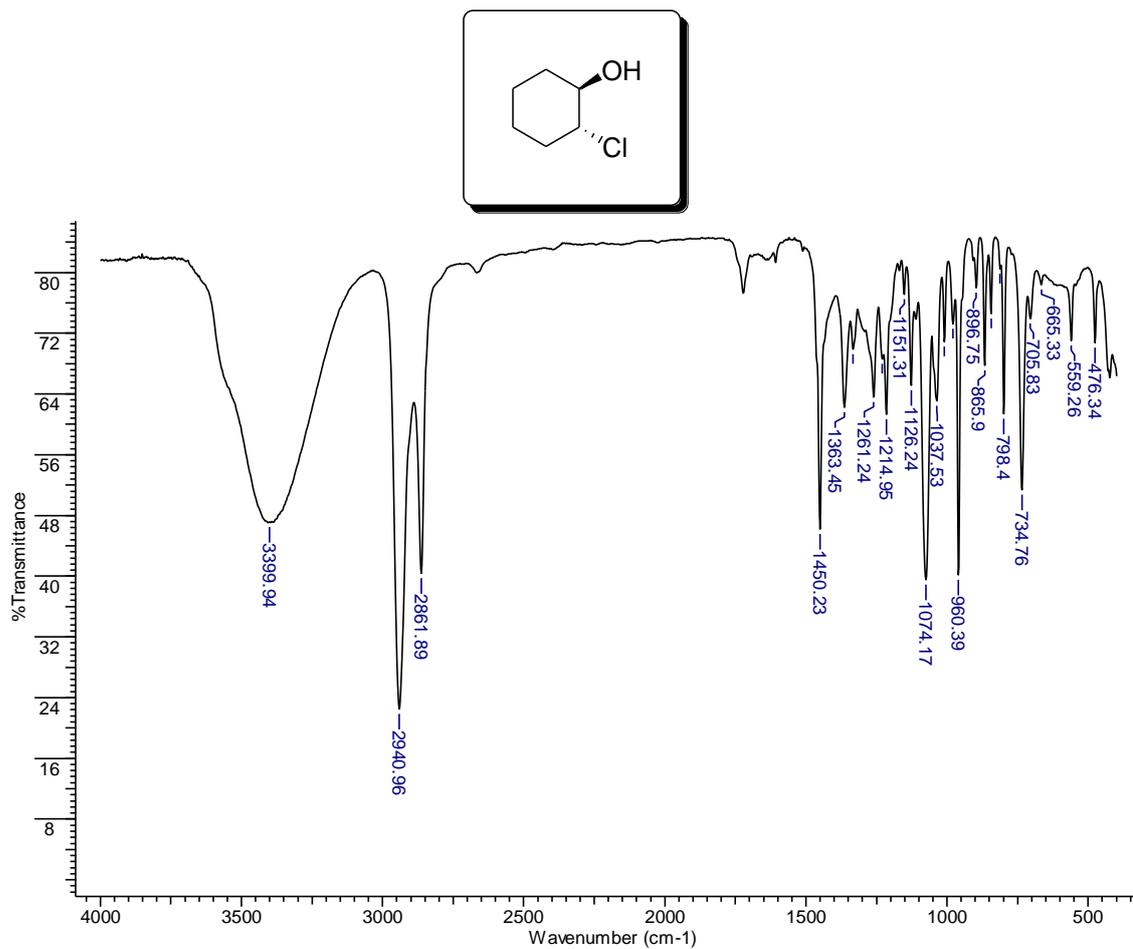
**Espectro 50** – Espectro de massas do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.



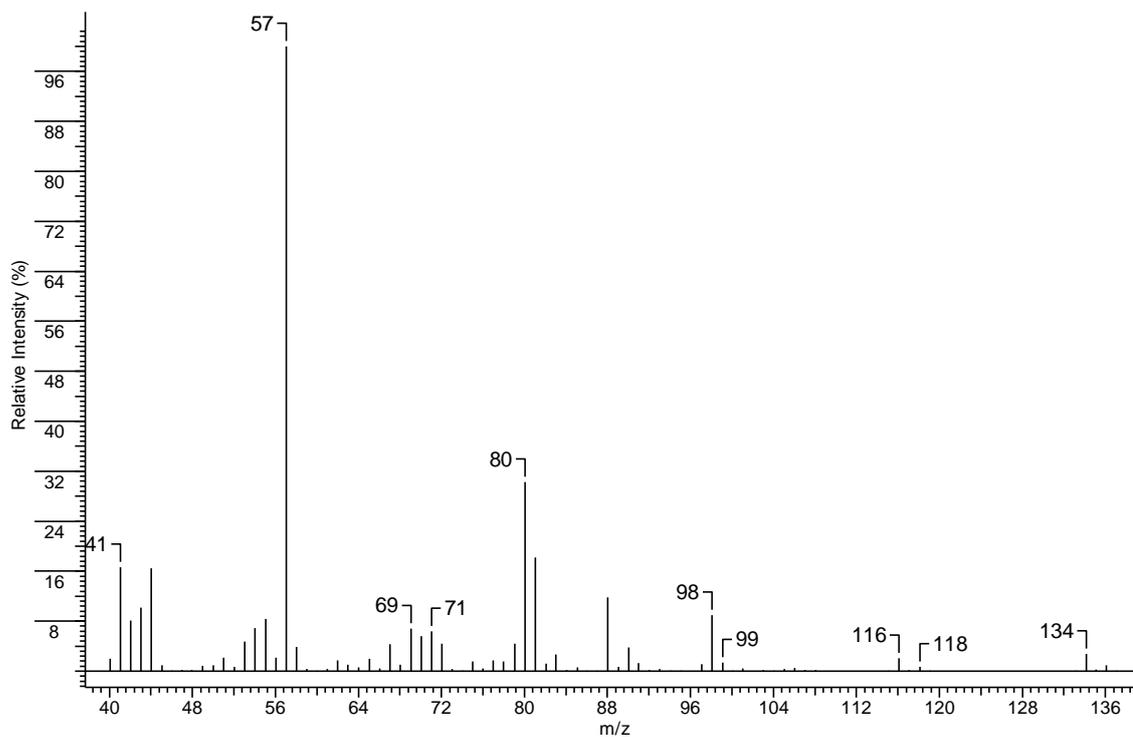
**Espectro 51** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.



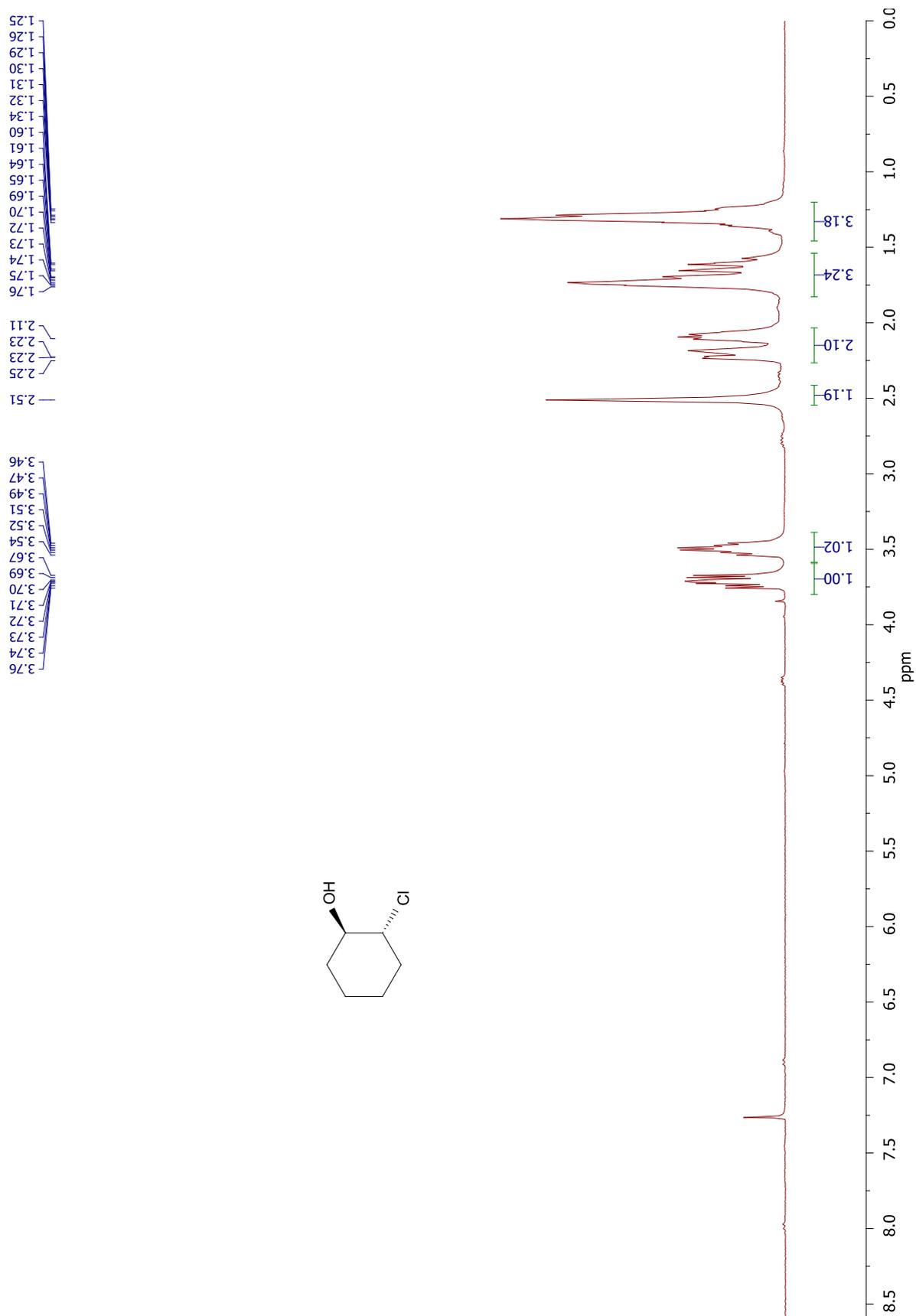
**Espectro 52** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-3-cloro-2-propanol.



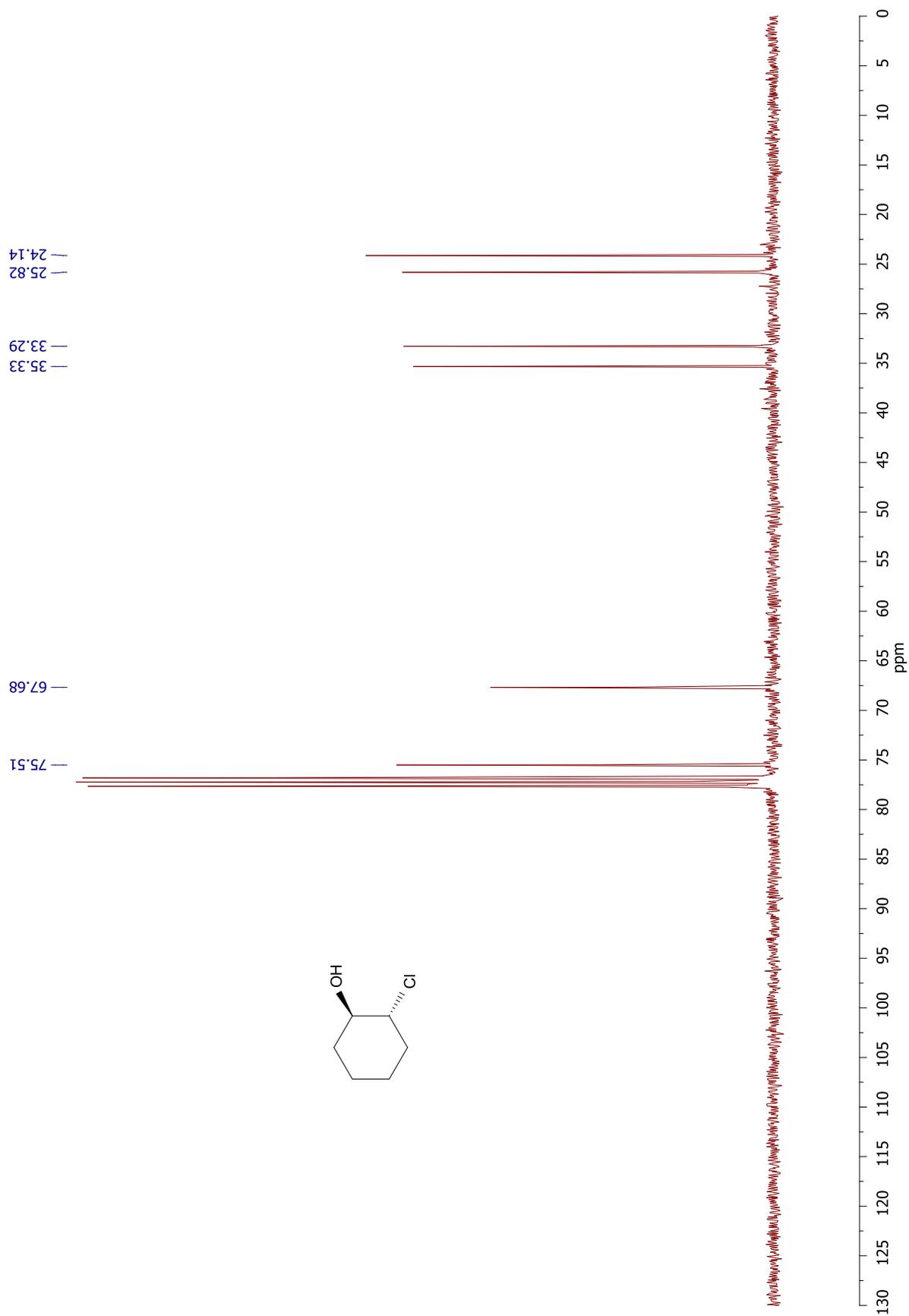
**Espectro 53** – Espectro de infravermelho do *trans*-2-cloro-ciclo-hexanol.



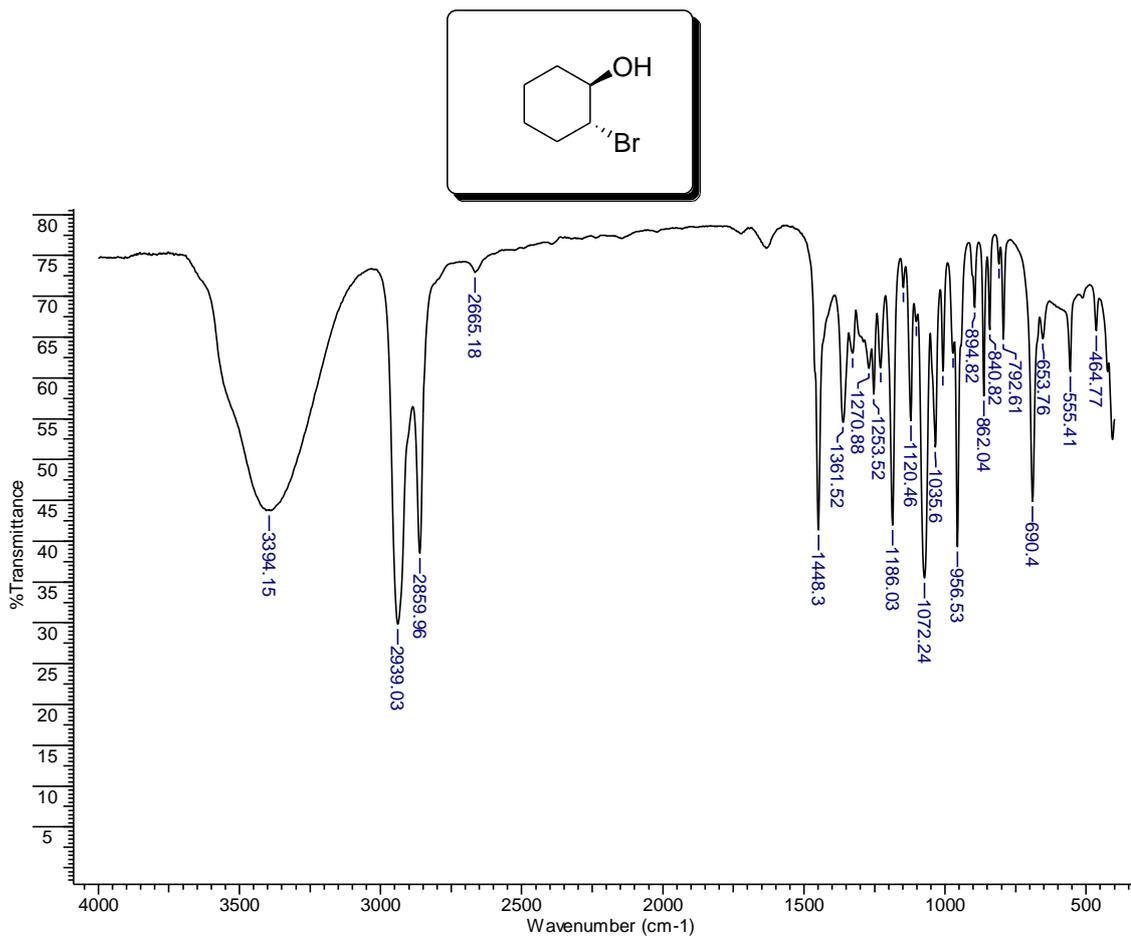
**Espectro 54** – Espectro de massas do *trans*-2-cloro-ciclo-hexanol.



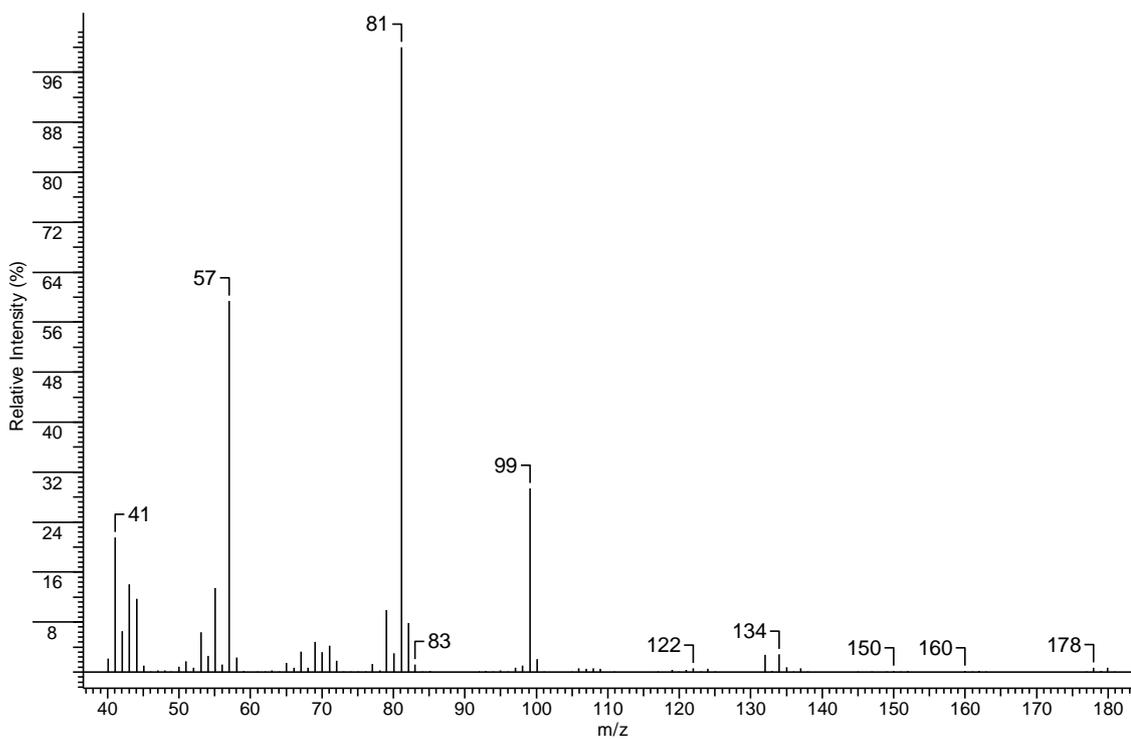
**Espectro 55** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-2-cloro-ciclo-hexanol.



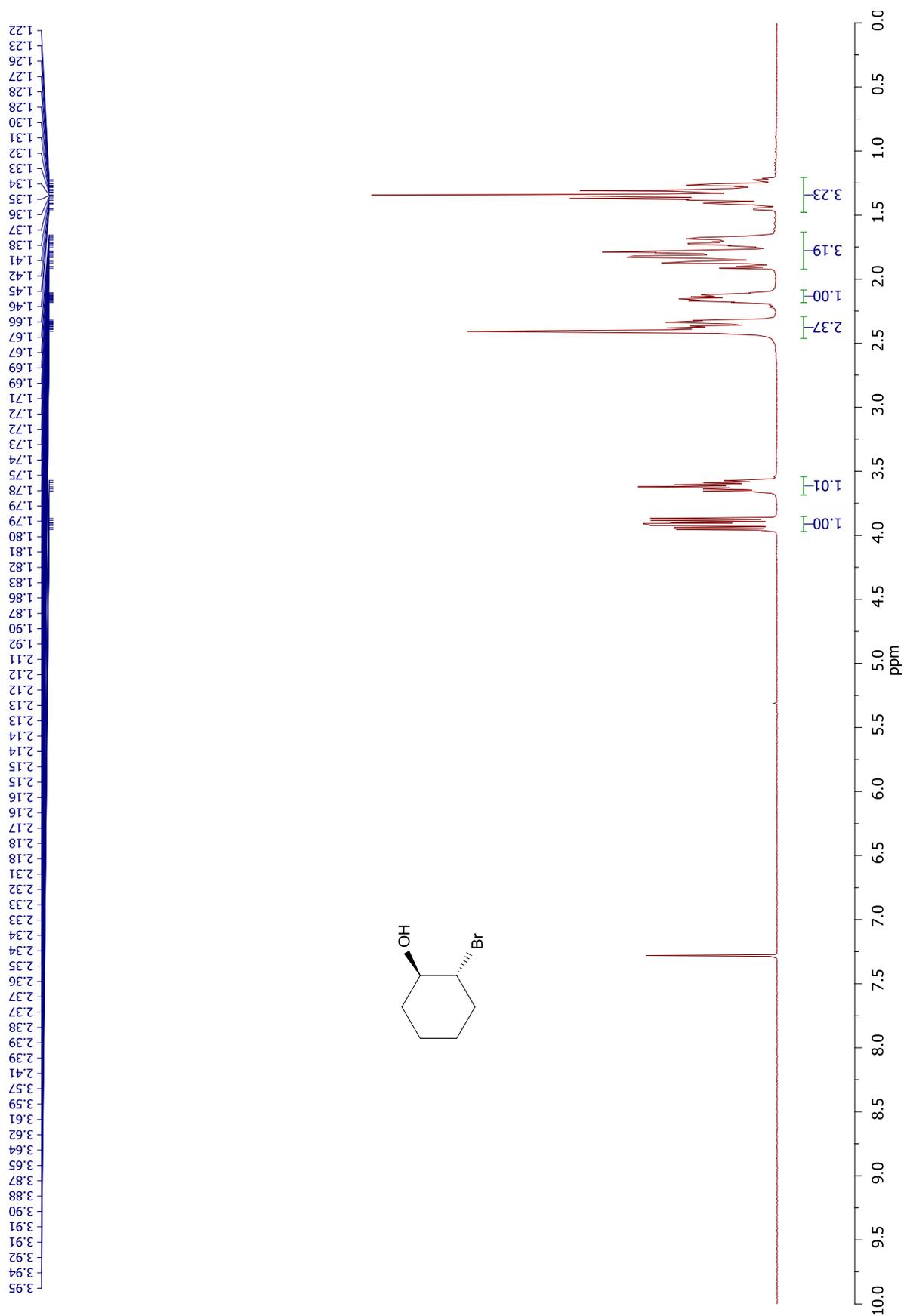
**Espectro 56** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do *trans*-2-cloro-ciclo-hexanol.



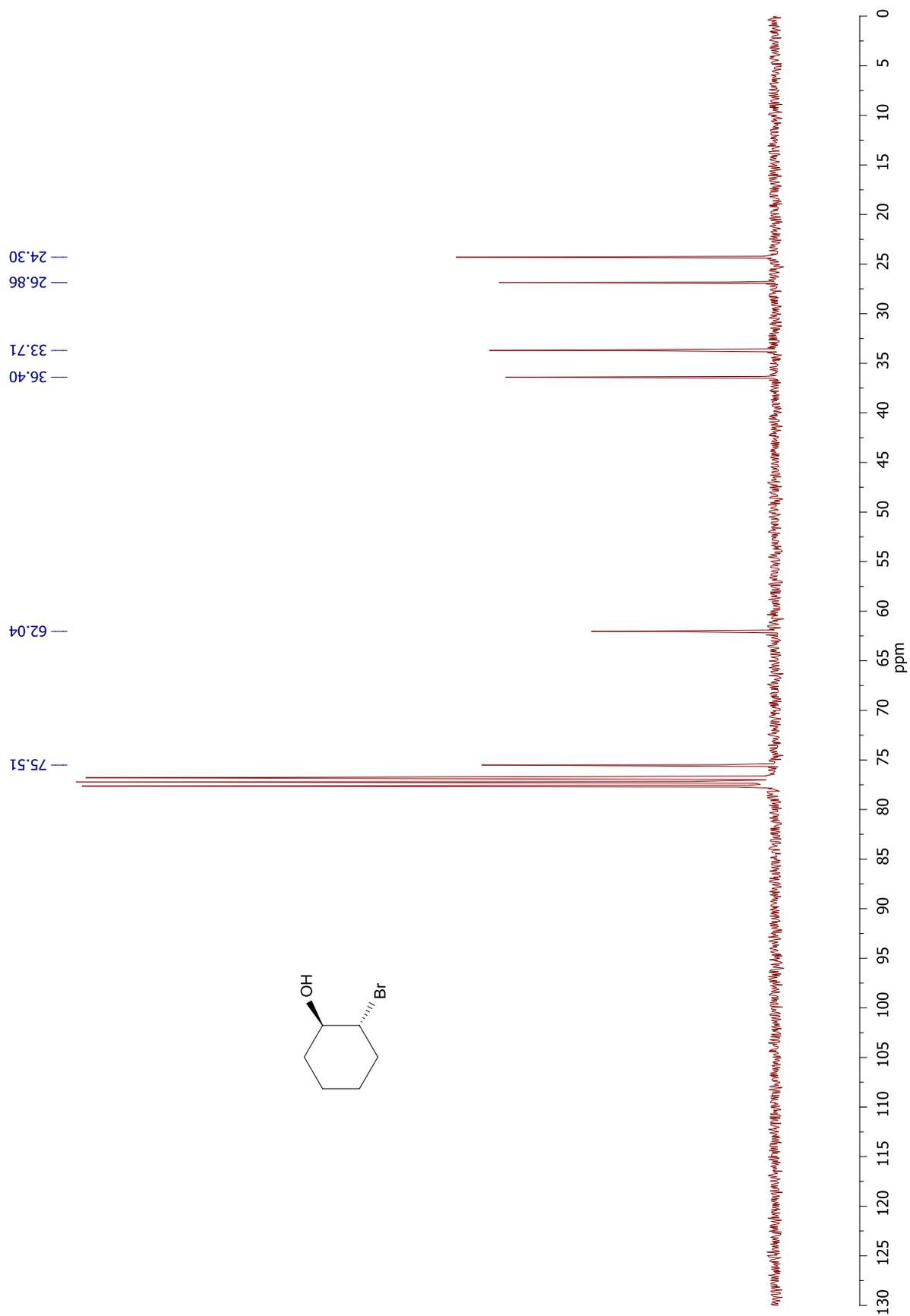
**Espectro 57** – Espectro de infravermelho do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.



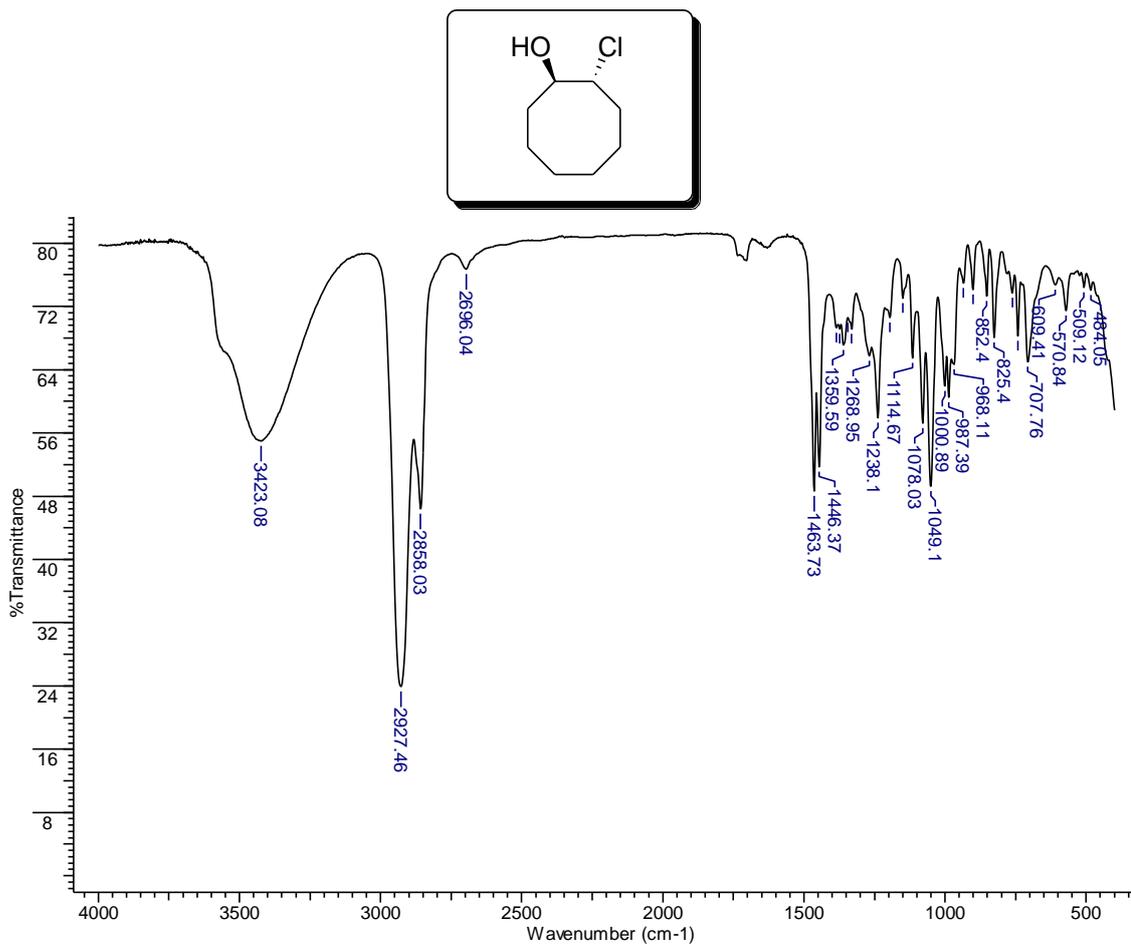
**Espectro 58** – Espectro de massas do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.



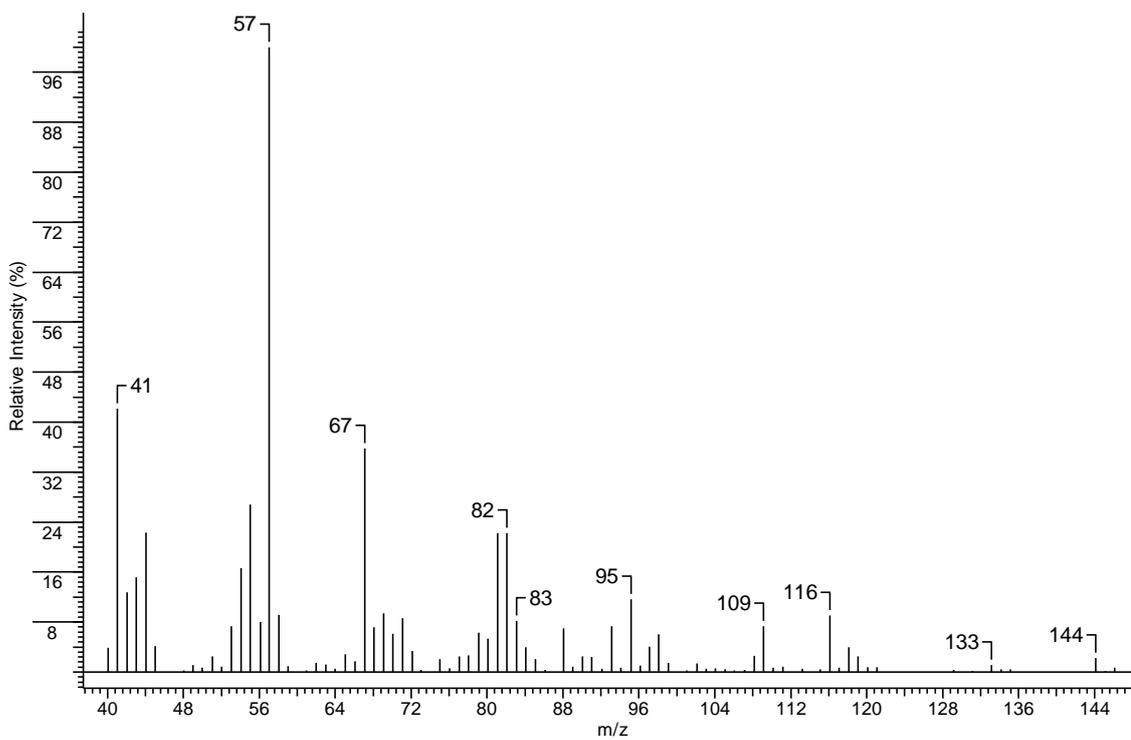
**Espectro 59** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.



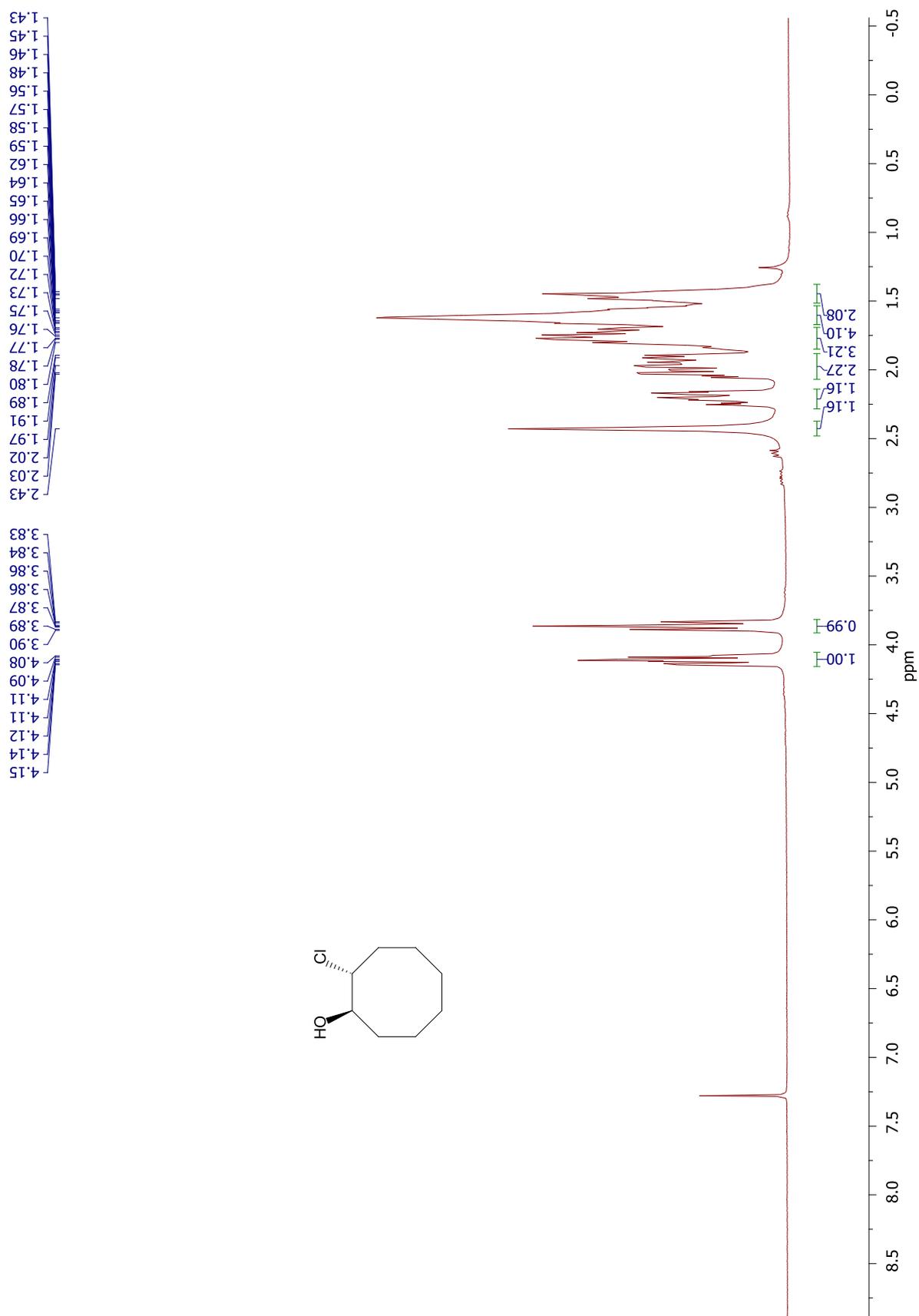
**Espectro 60** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-hexanol.



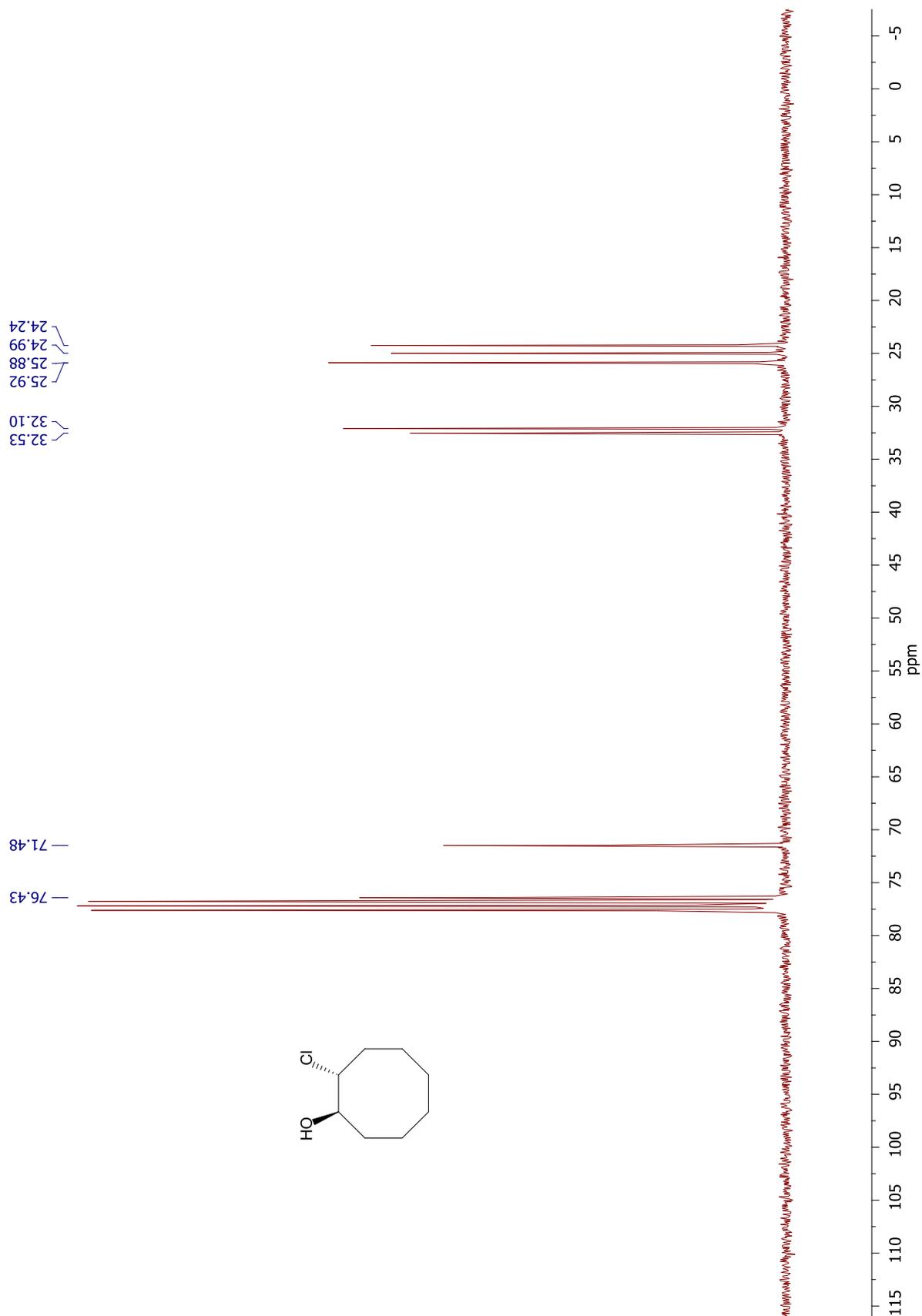
**Espectro 61** – Espectro de infravermelho do *trans*-2-cloro-ciclo-octanol.



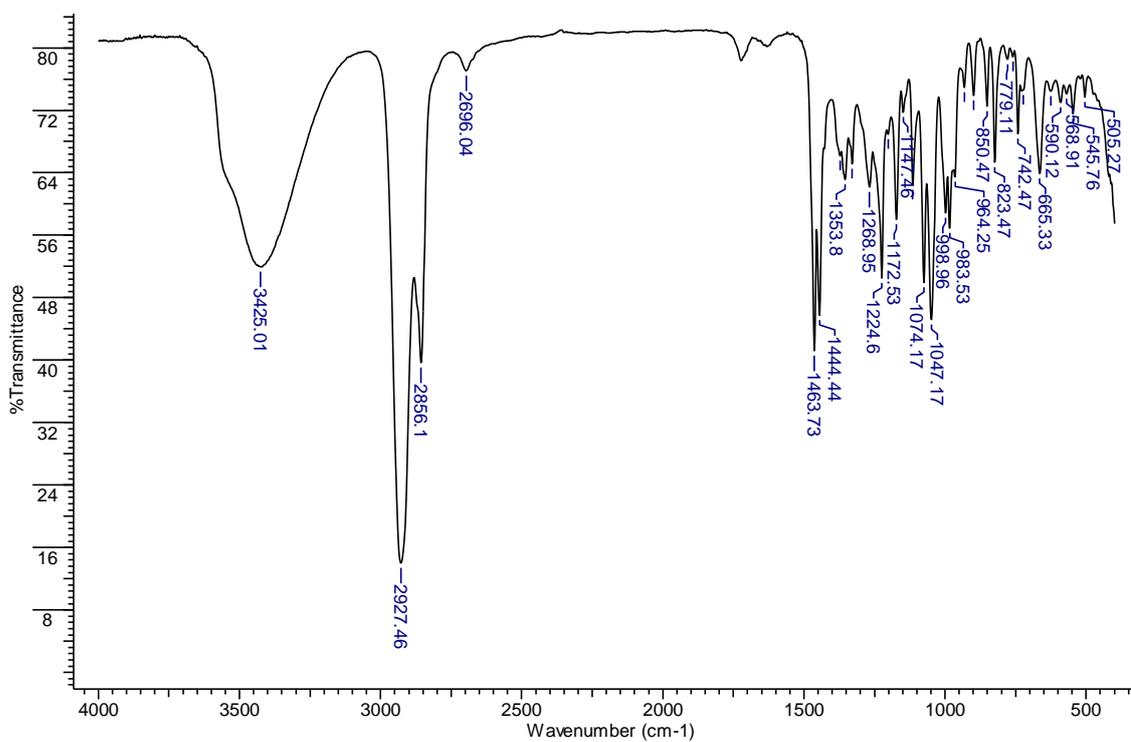
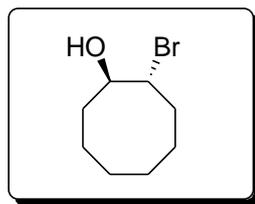
**Espectro 62** – Espectro de massas do *trans*-2-cloro-ciclo-octanol.



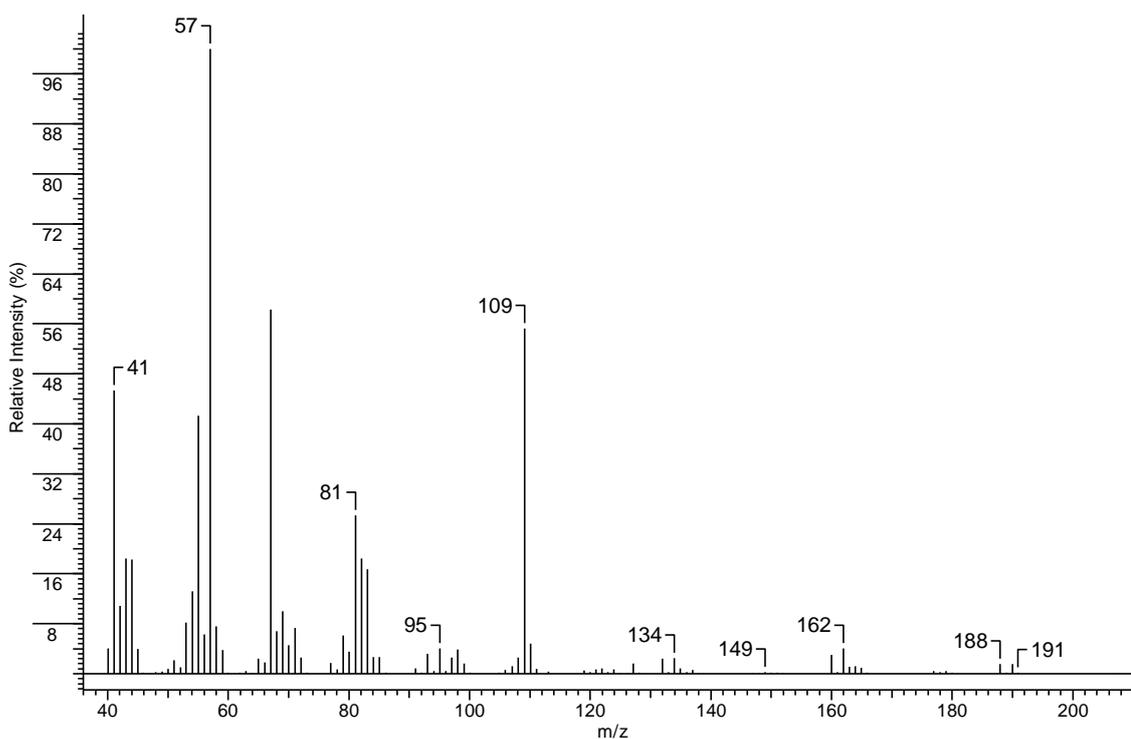
**Espectro 63** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-2-cloro-ciclo-octanol.



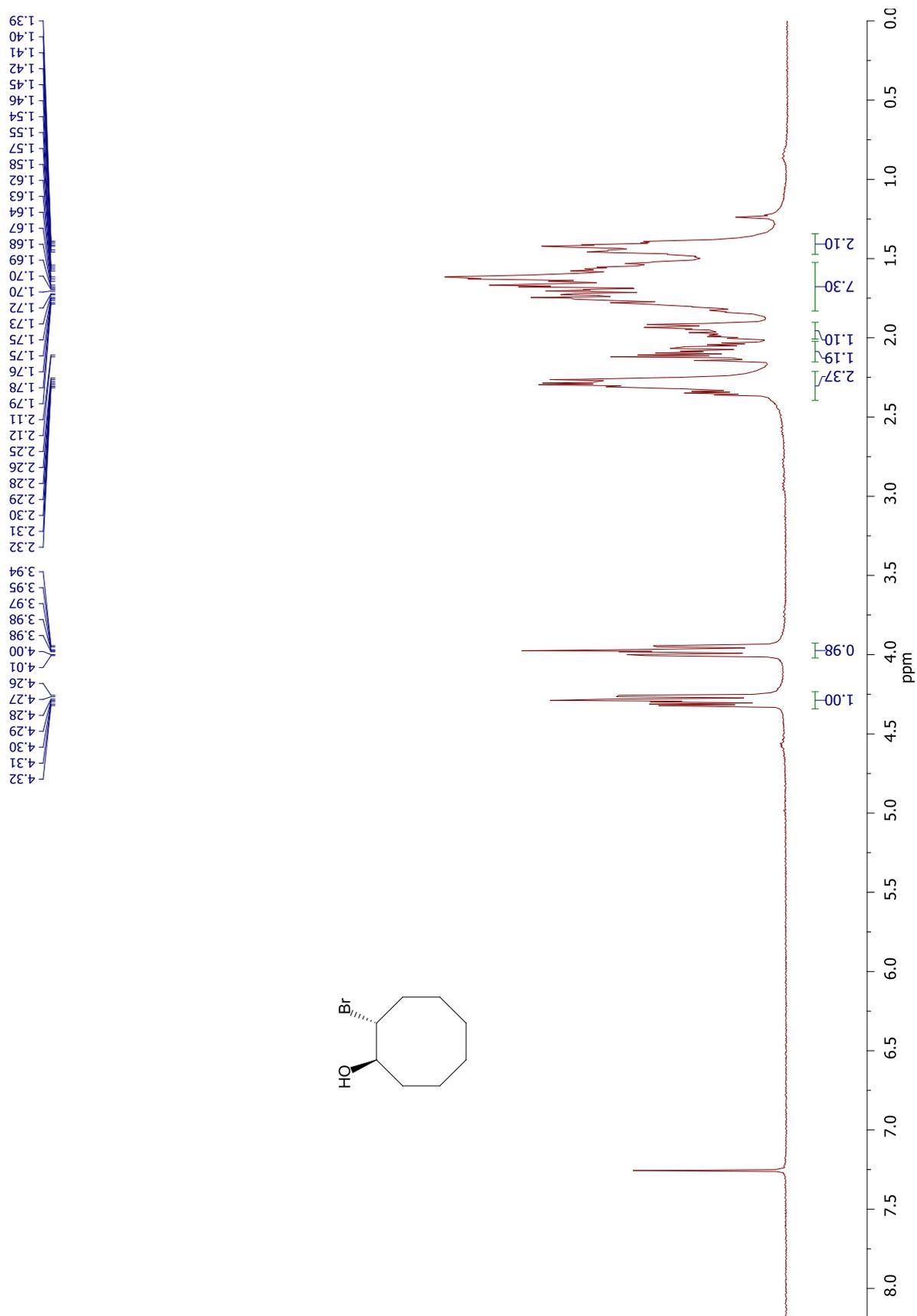
**Espectro 64** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do *trans*-2-cloro-ciclo-octanol.



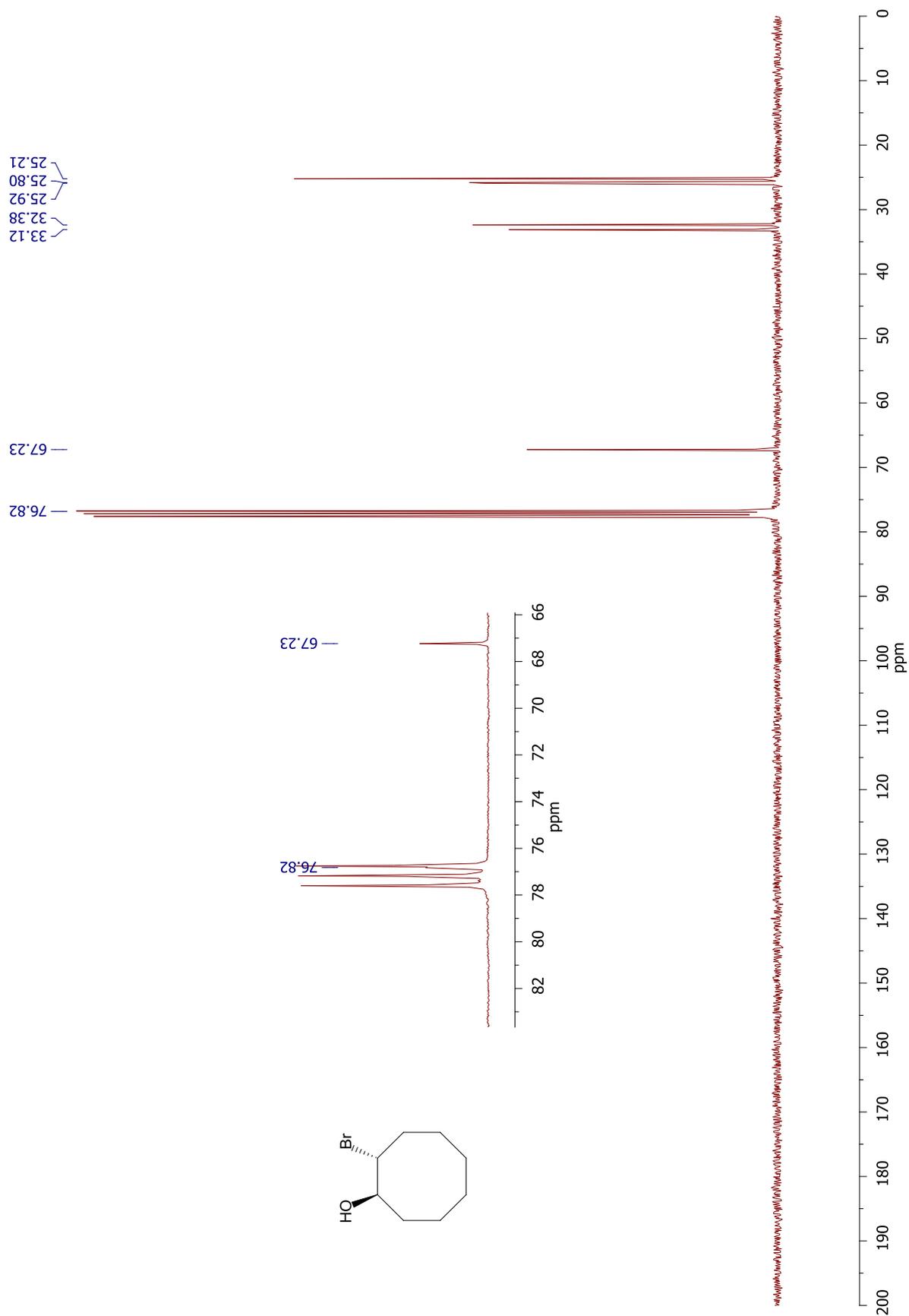
**Espectro 65** – Espectro de infravermelho do *trans*-2-bromo-ciclo-octanol.



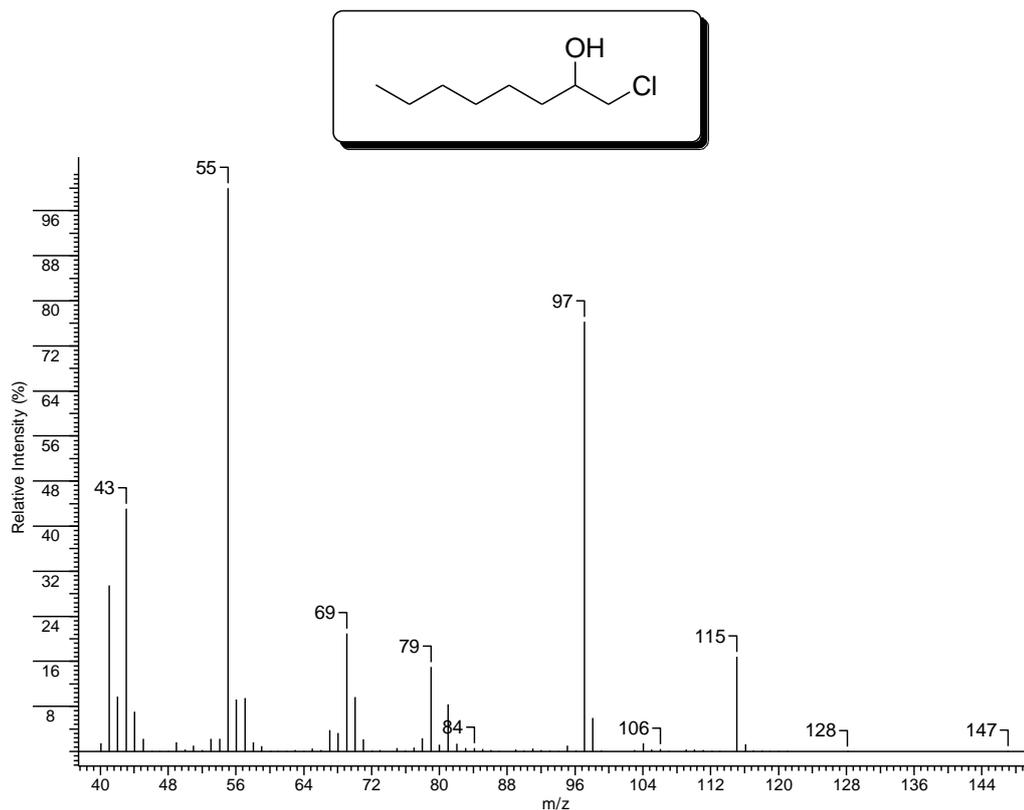
**Espectro 66** – Espectro de massas do *trans*-2-bromo-ciclo-octanol.



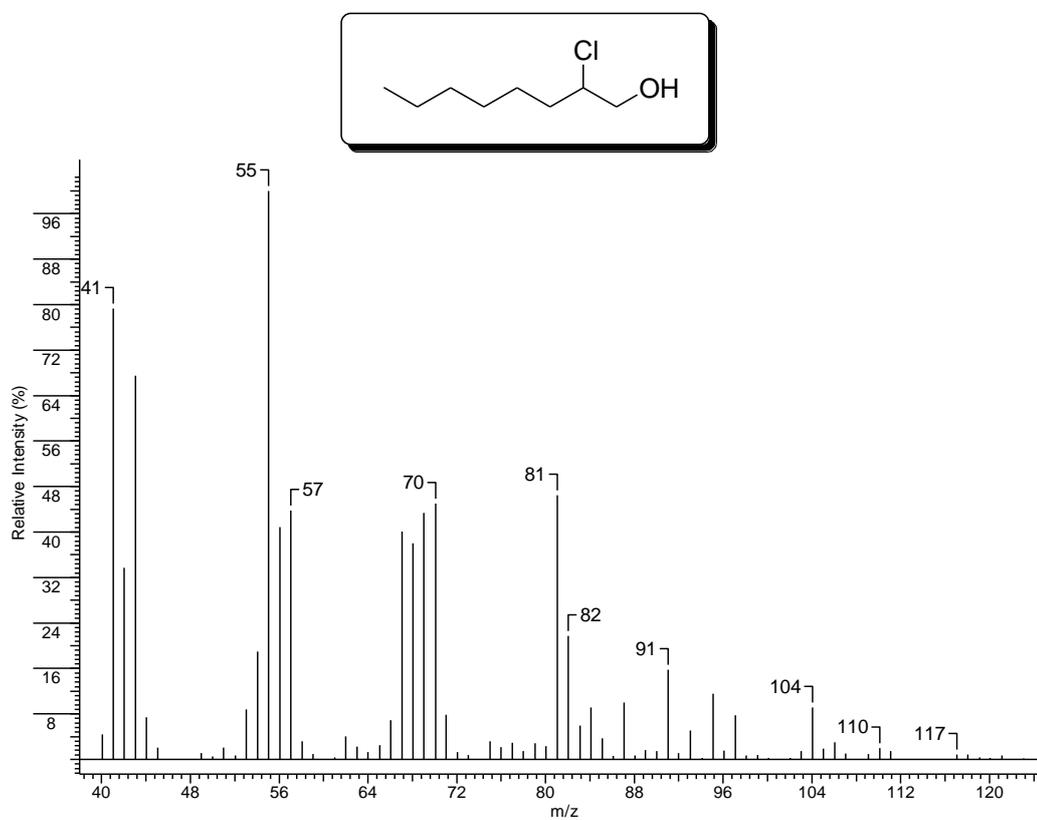
**Espectro 67** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-octanol.



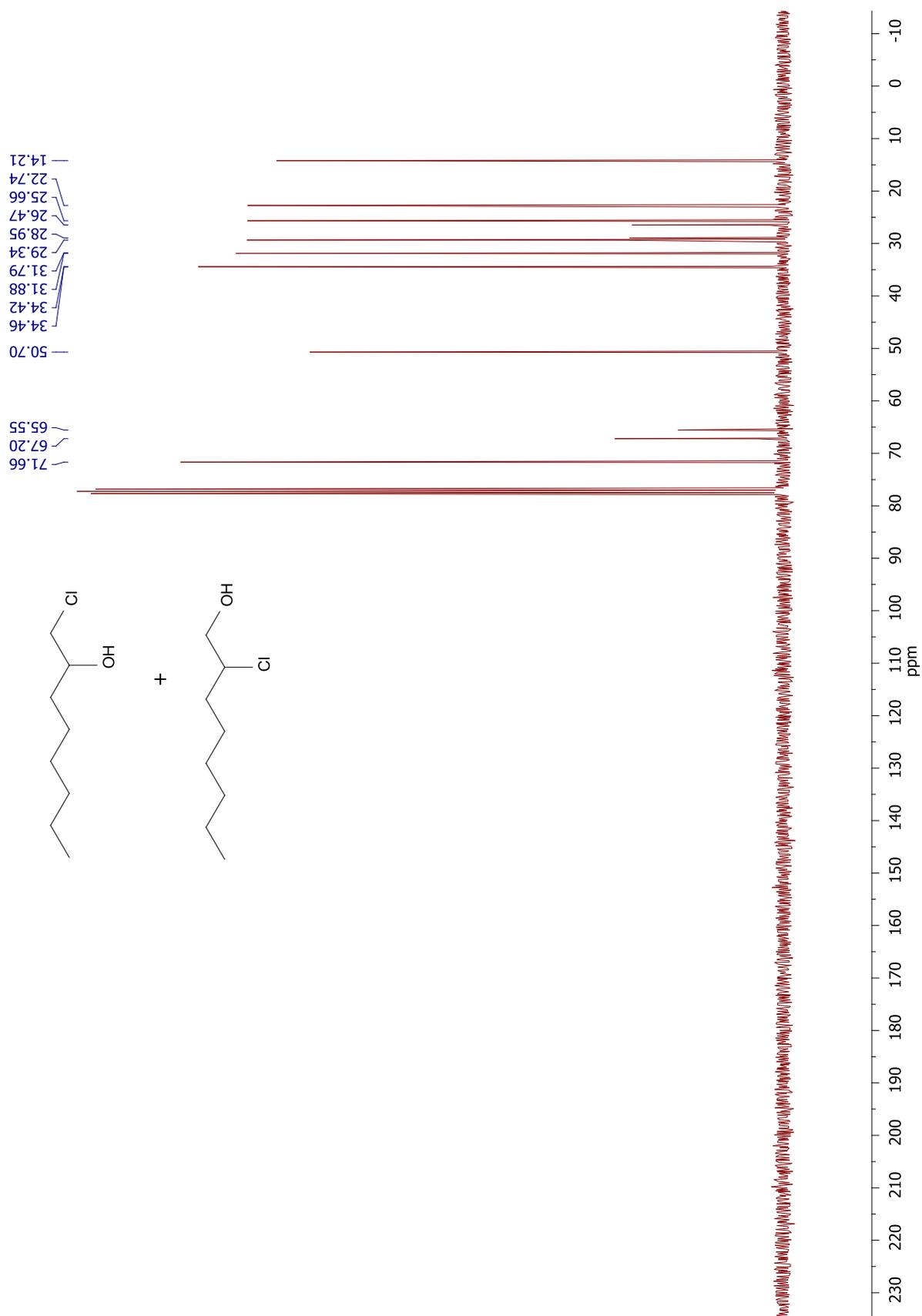
**Espectro 68** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do *trans*-2-bromo-ciclo-octanol.



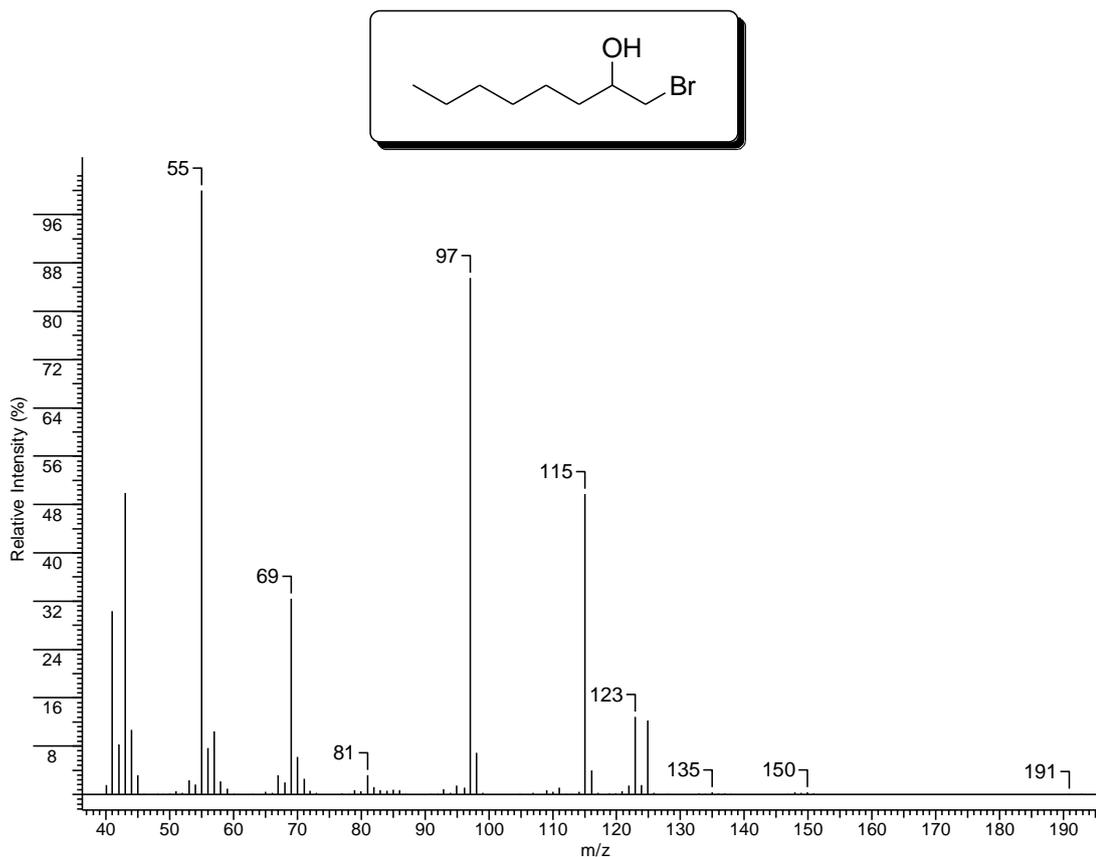
**Espectro 69** – Espectro de massas do 1-cloro-2-octanol.



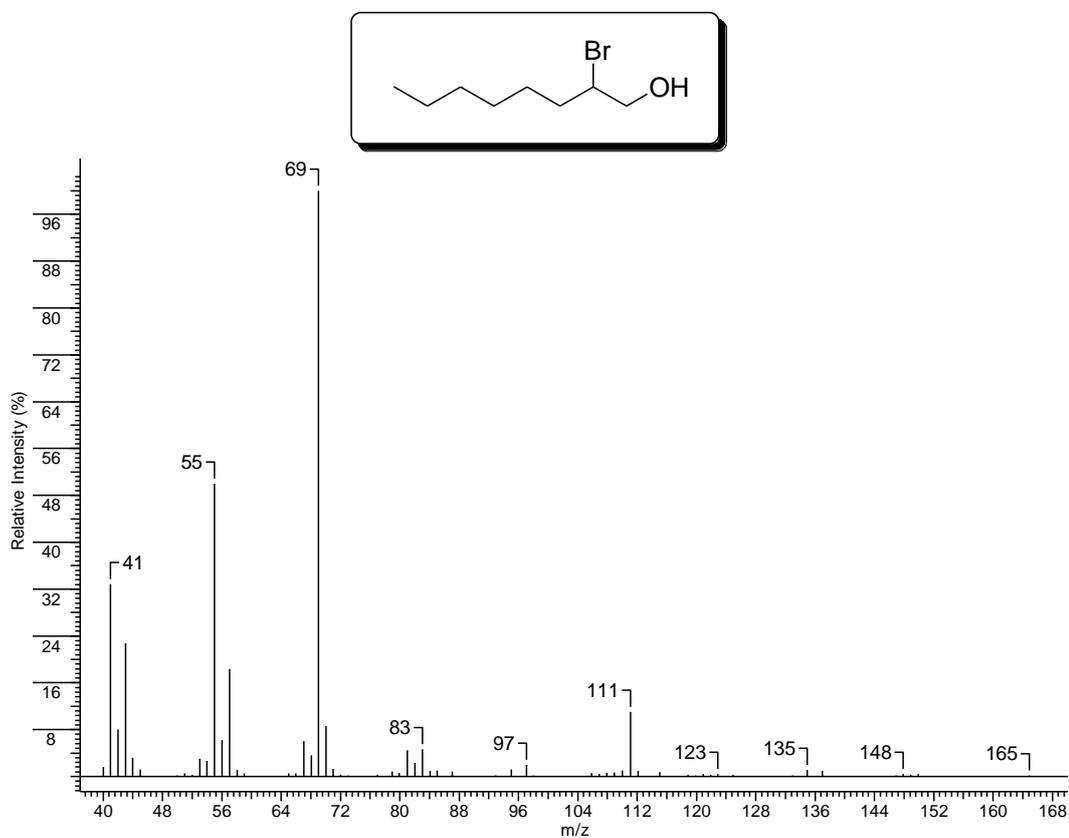
**Espectro 70** – Espectro de massas do 2-cloro-1-octanol.



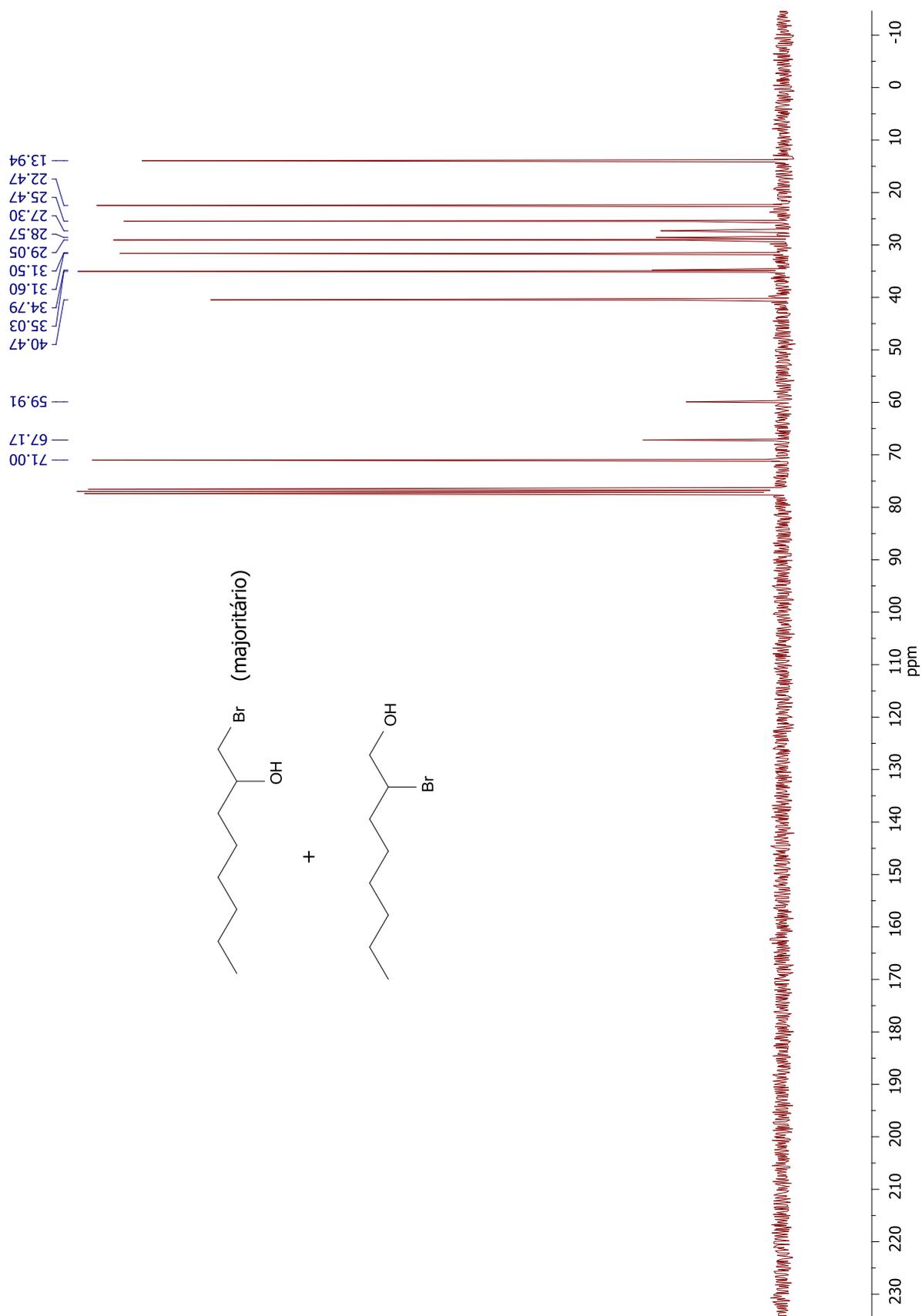
**Espectro 71** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-cloro-2-octanol (majoritário) e 2-cloro-1-octanol.



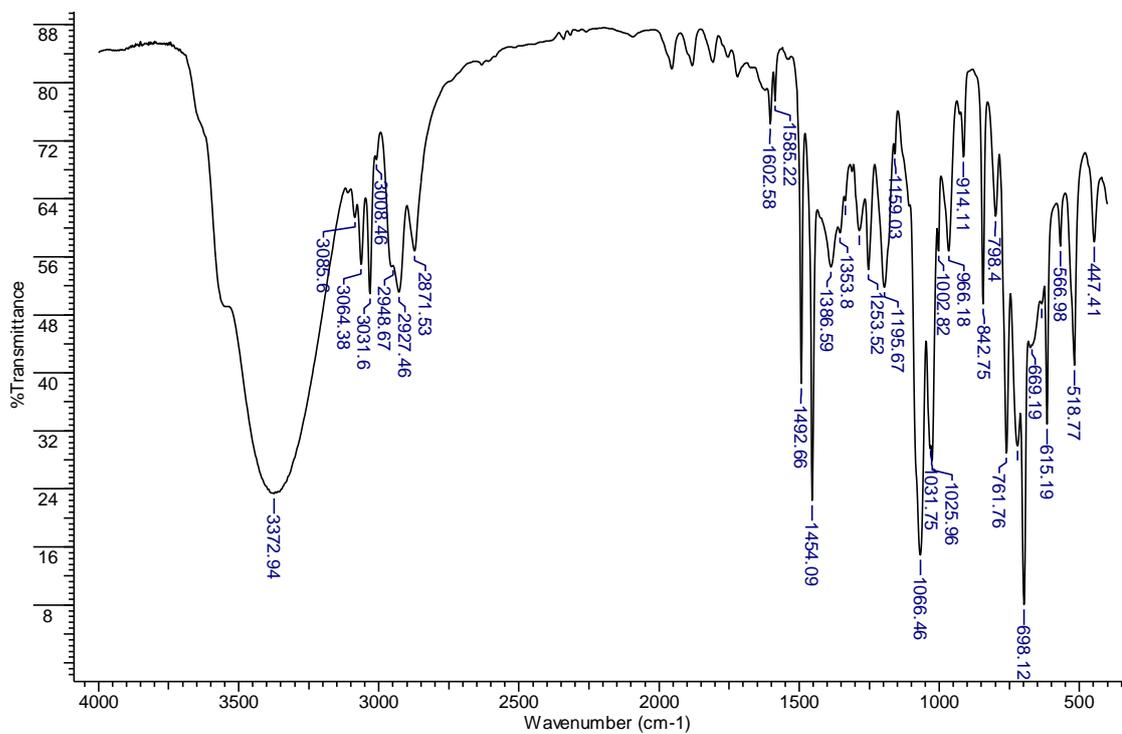
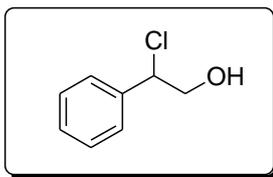
**Espectro 72** – Espectro de massas do 1-bromo-2-octanol.



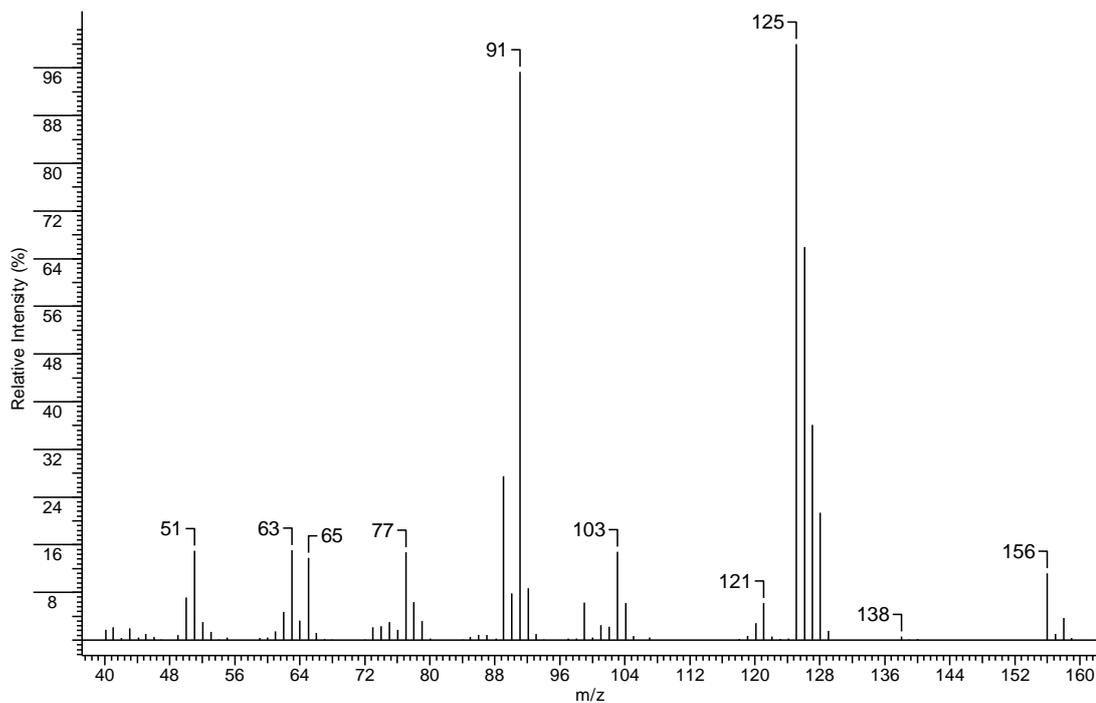
**Espectro 73** – Espectro de massas do 2-bromo-1-octanol.



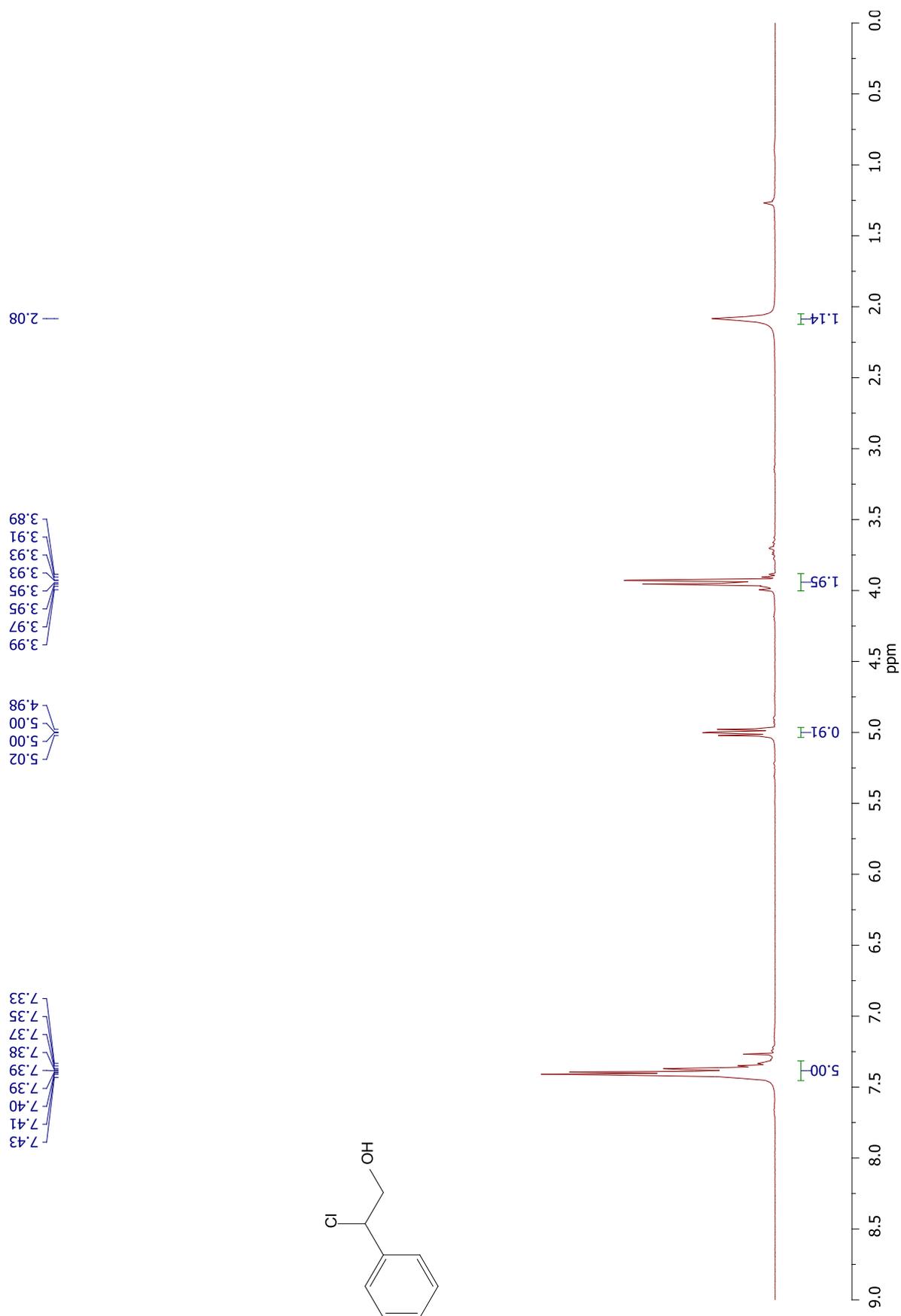
**Espectro 74** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-2-octanol (majoritário) e 2-bromo-1-octanol.



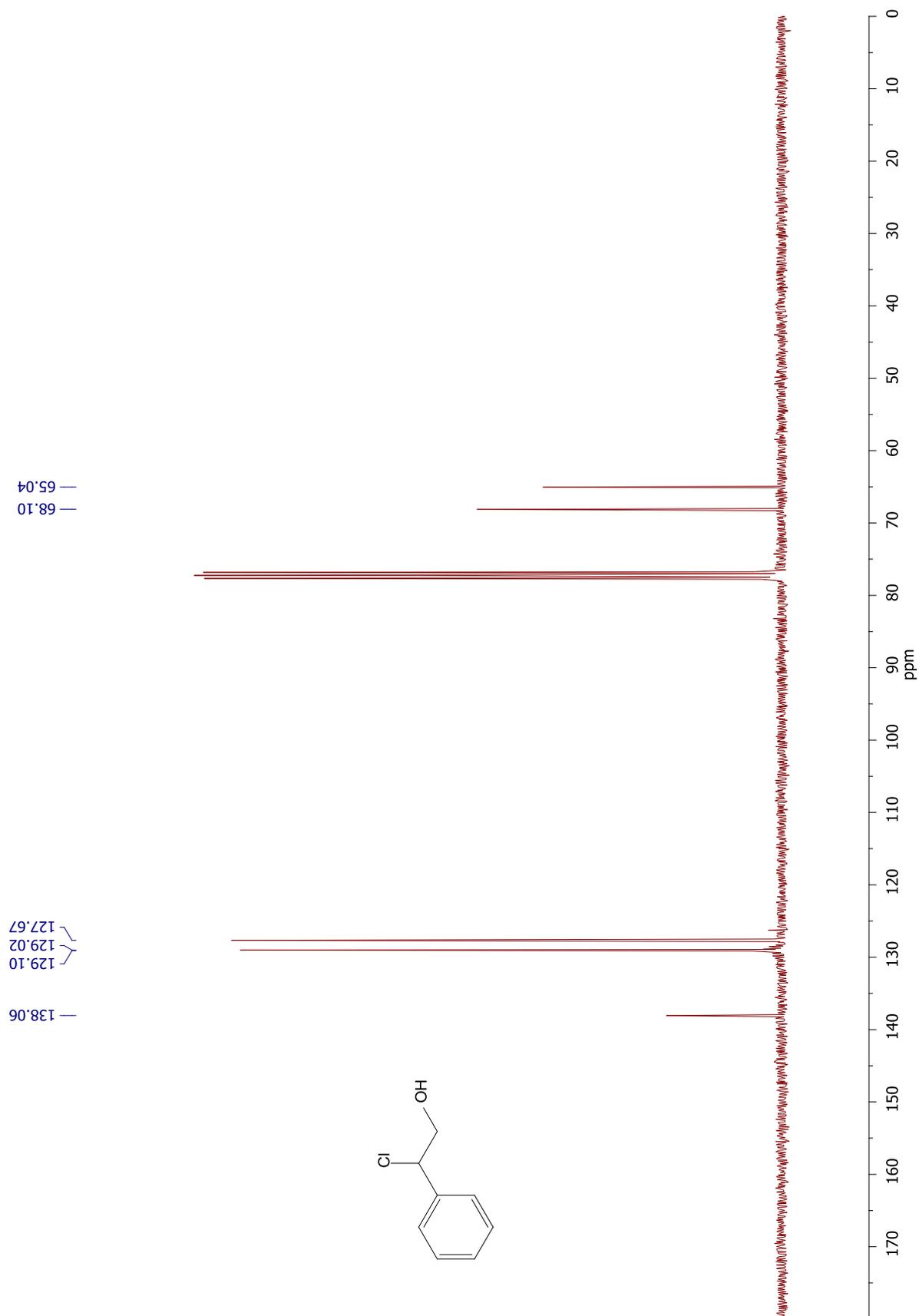
**Espectro 75** – Espectro de infravermelho do 2-cloro-2-feniletanol.



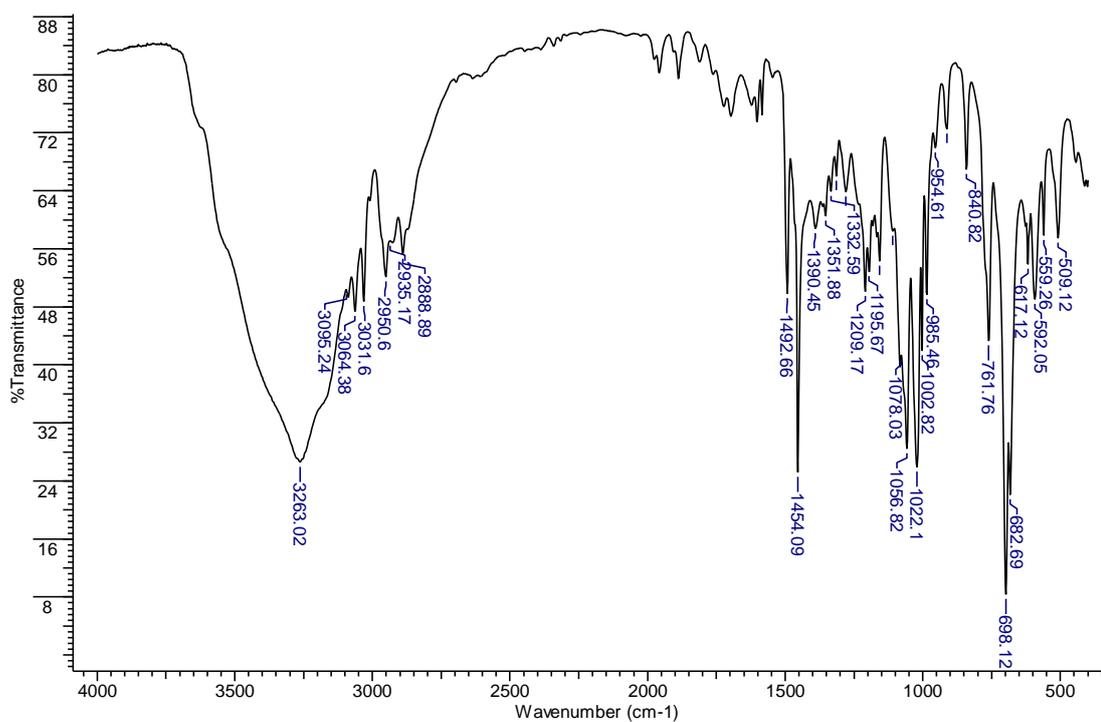
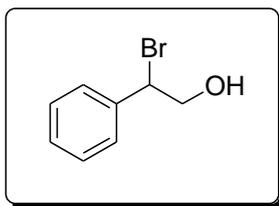
**Espectro 76** – Espectro de massas do 2-cloro-2-feniletanol.



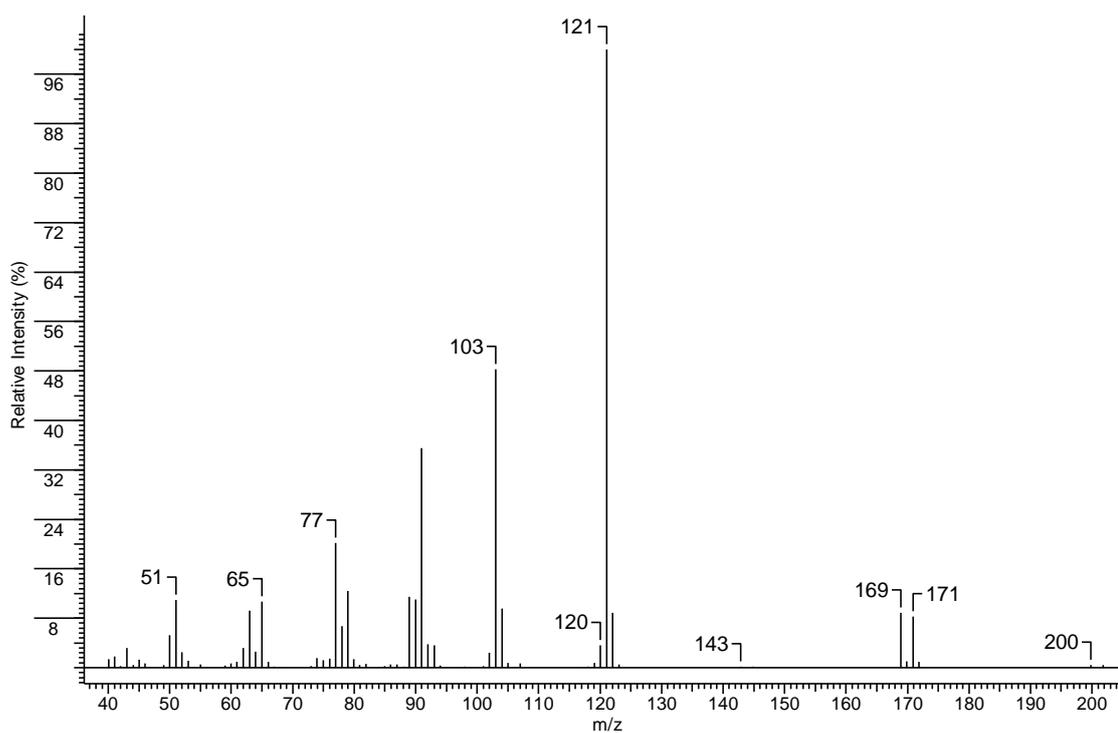
**Espectro 77** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-cloro-2-feniletanol.



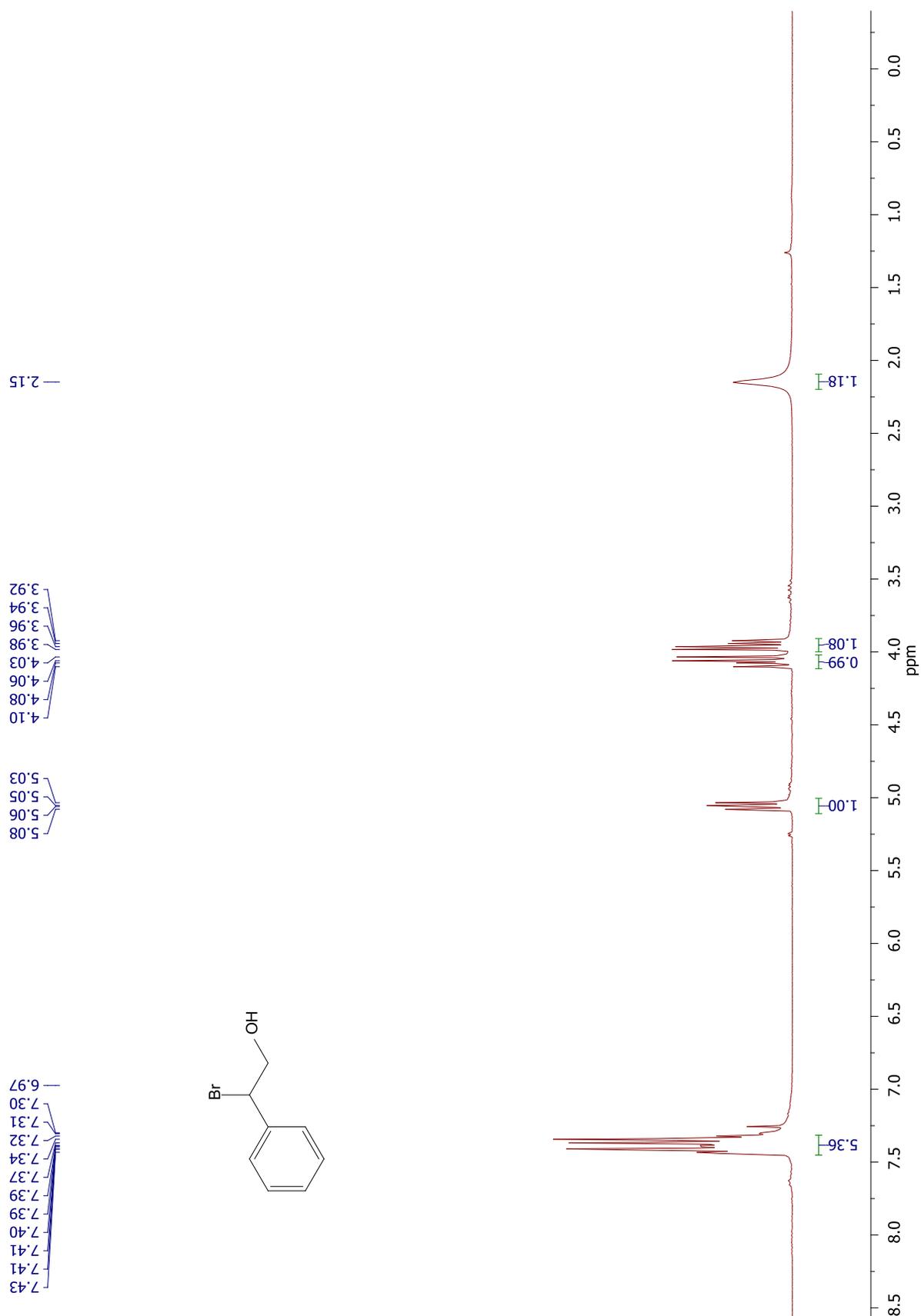
**Espectro 78** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-cloro-2-feniletanol.



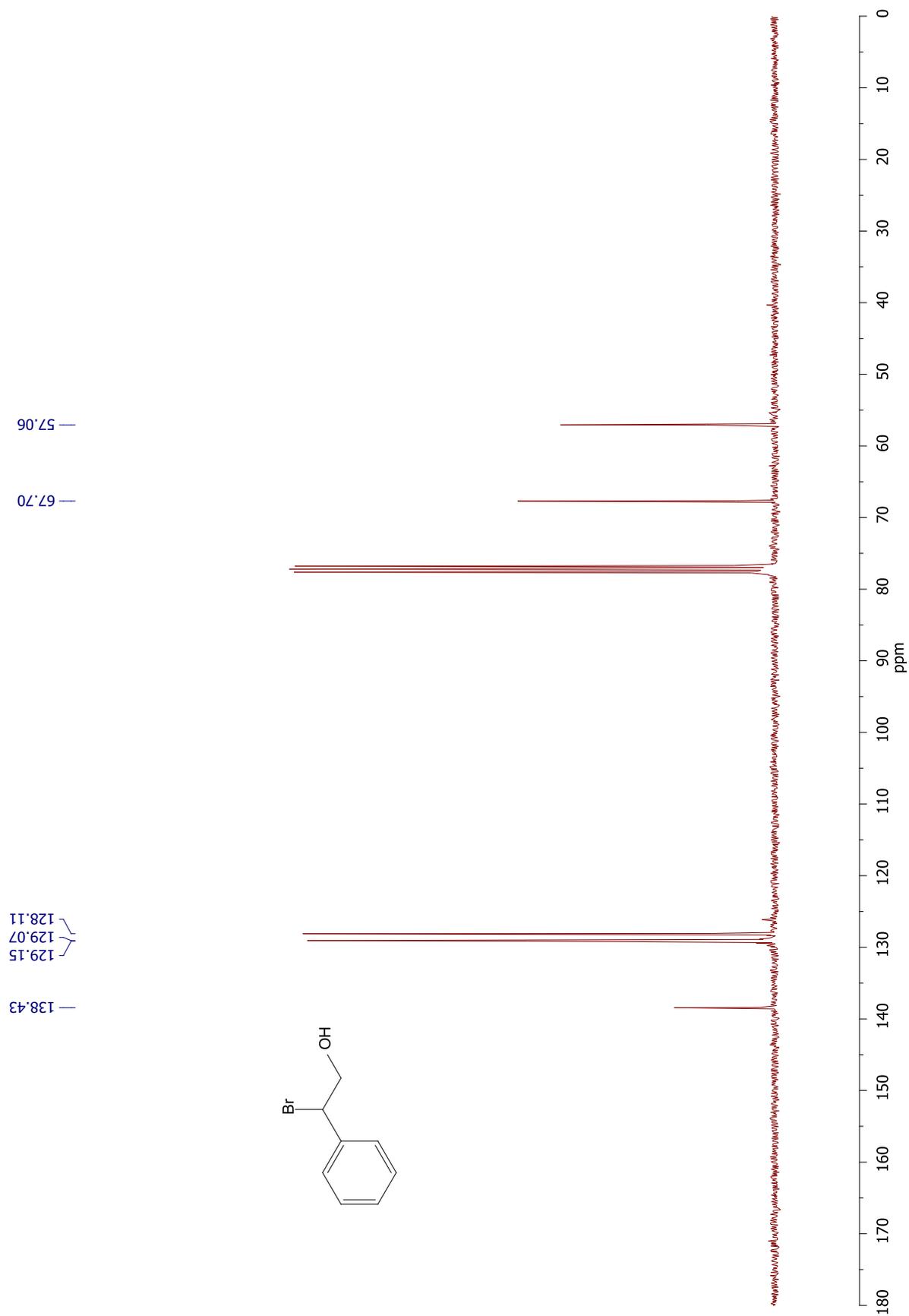
**Espectro 79** – Espectro de infravermelho do 2-bromo-2-feniletanol.



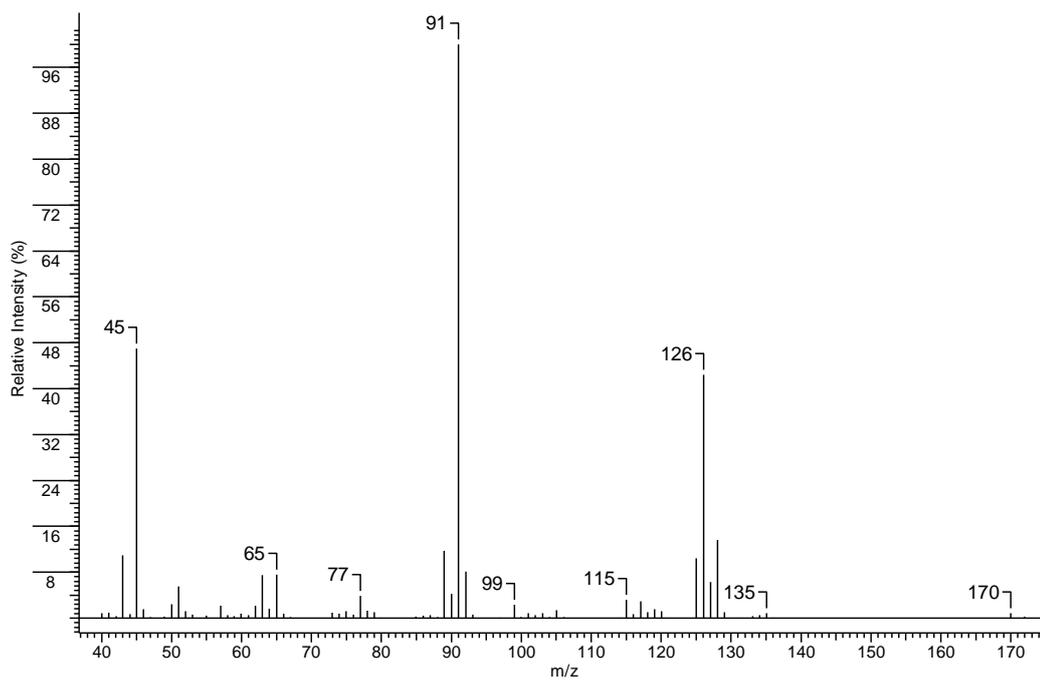
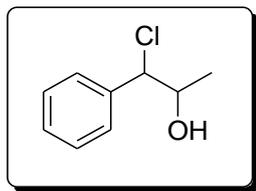
**Espectro 80** – Espectro de massas do 2-bromo-2-feniletanol.



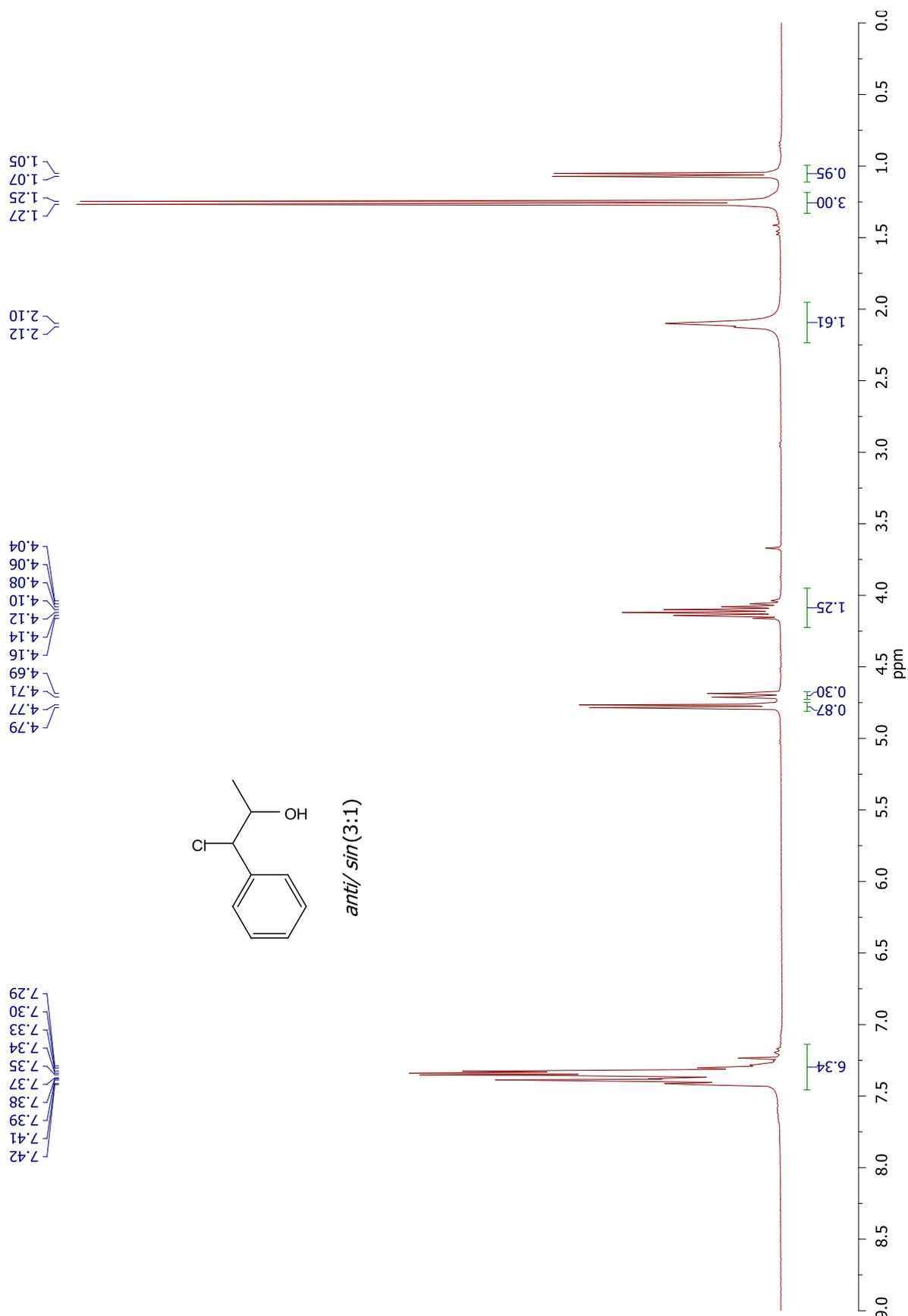
**Espectro 81** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-bromo-2-feniletanol.



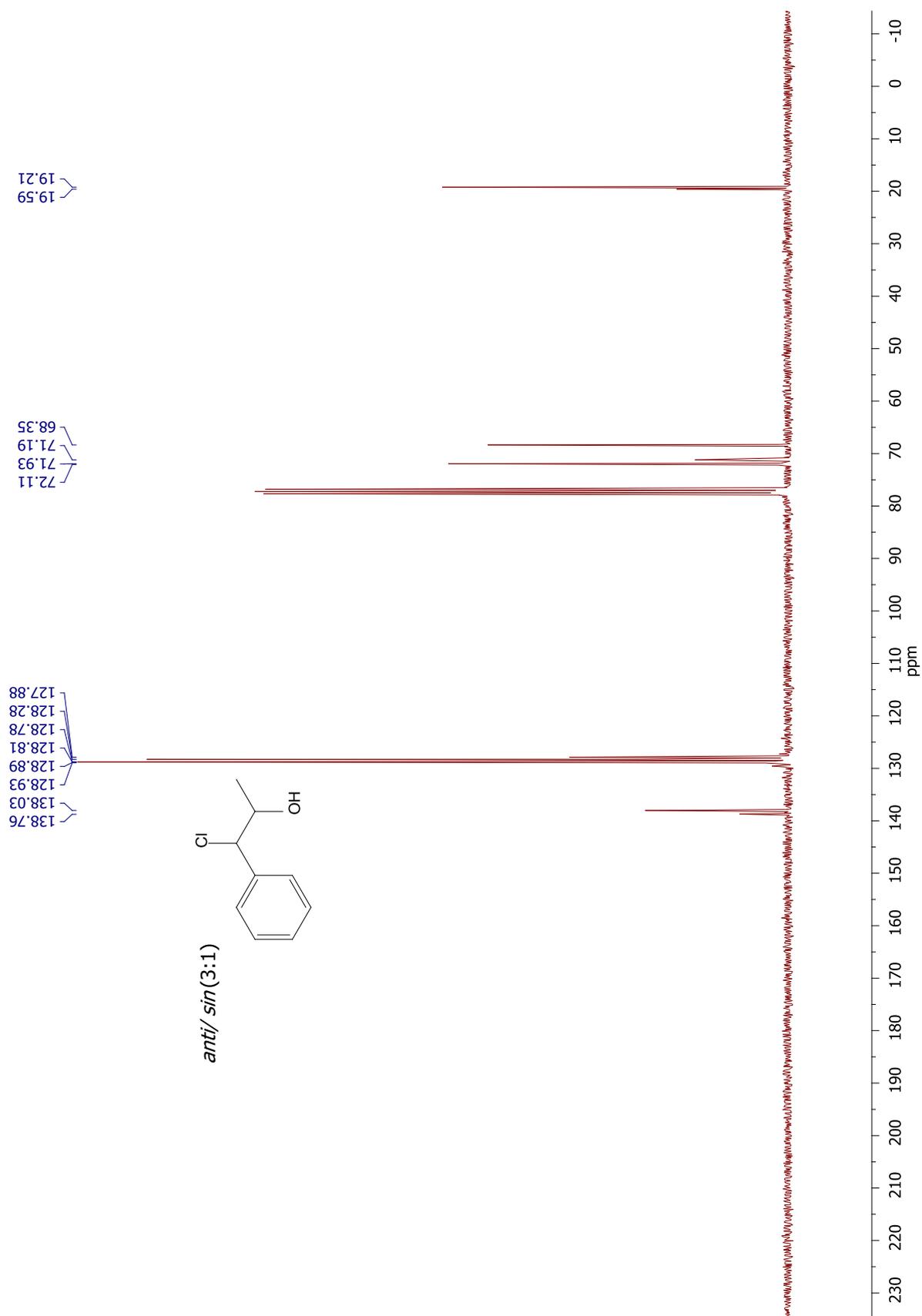
**Espectro 82** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-bromo-2-feniletanol.



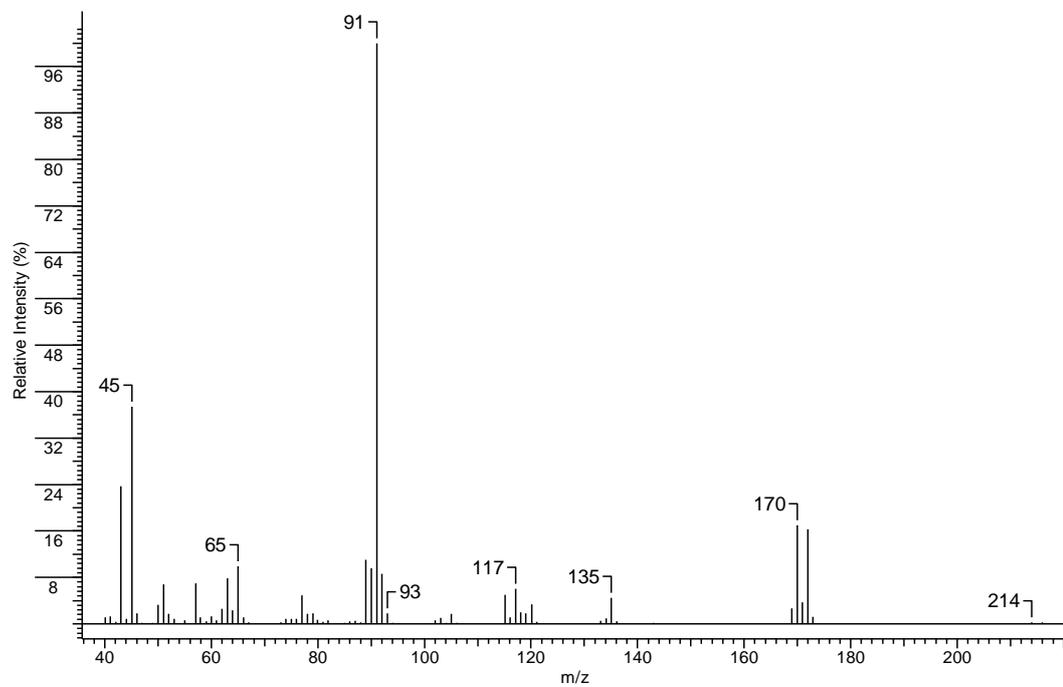
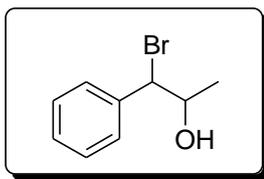
**Espectro 83** – Espectro de massas do 1-cloro-1-fenil-2-propanol.



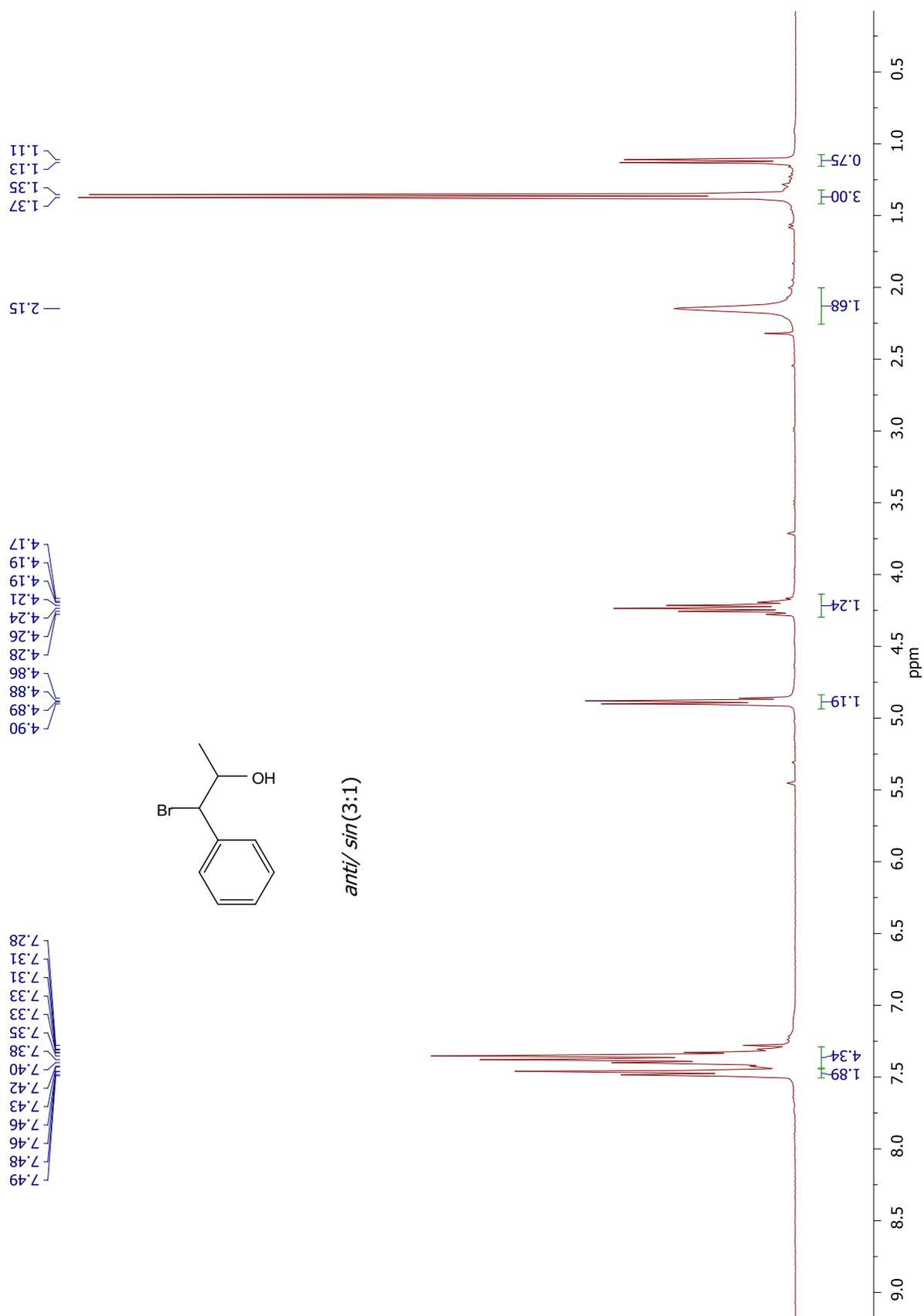
**Espectro 84** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-cloro-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 *anti*/*sin*).



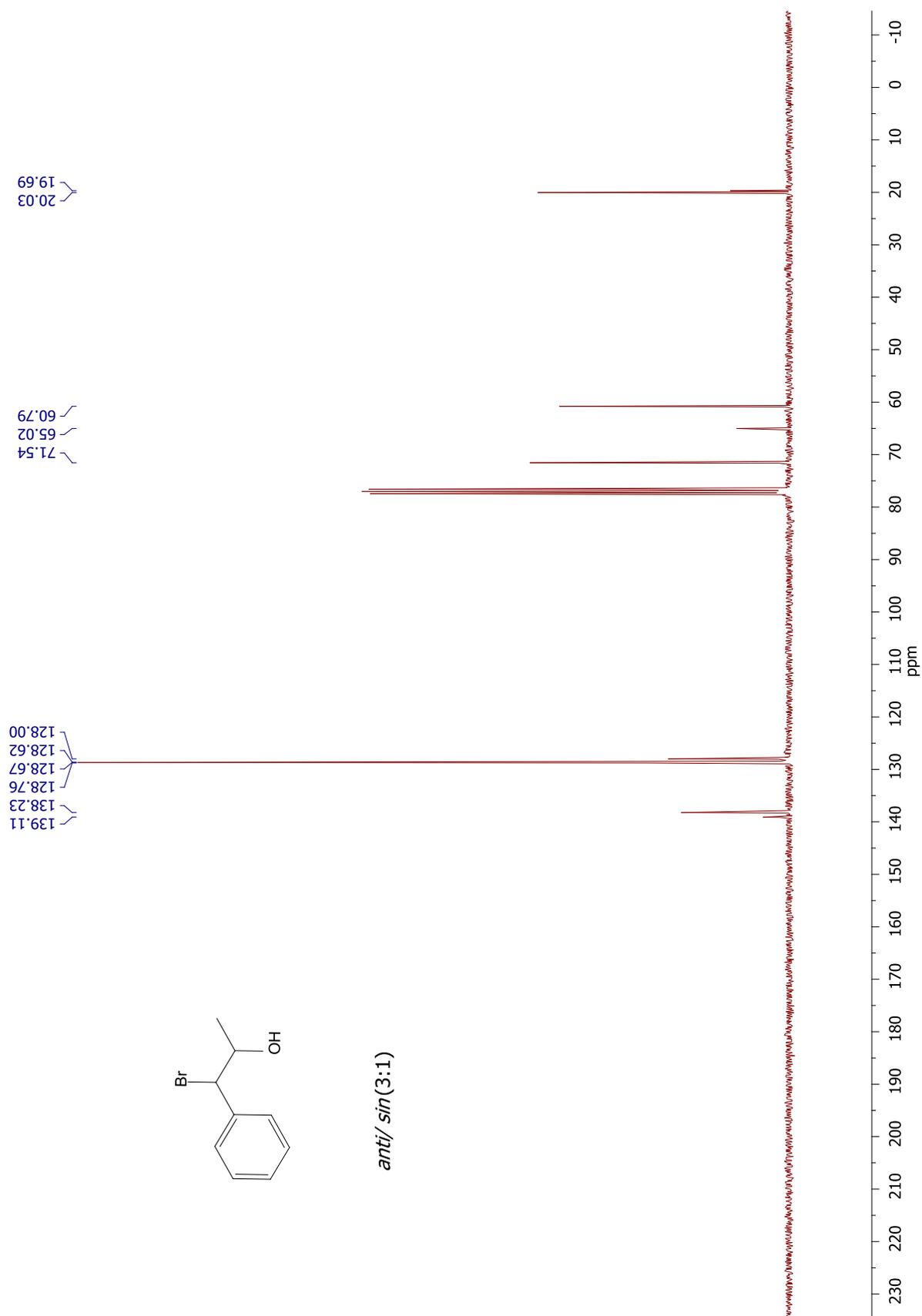
**Espectro 85** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-cloro-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 *anti/ sin*).



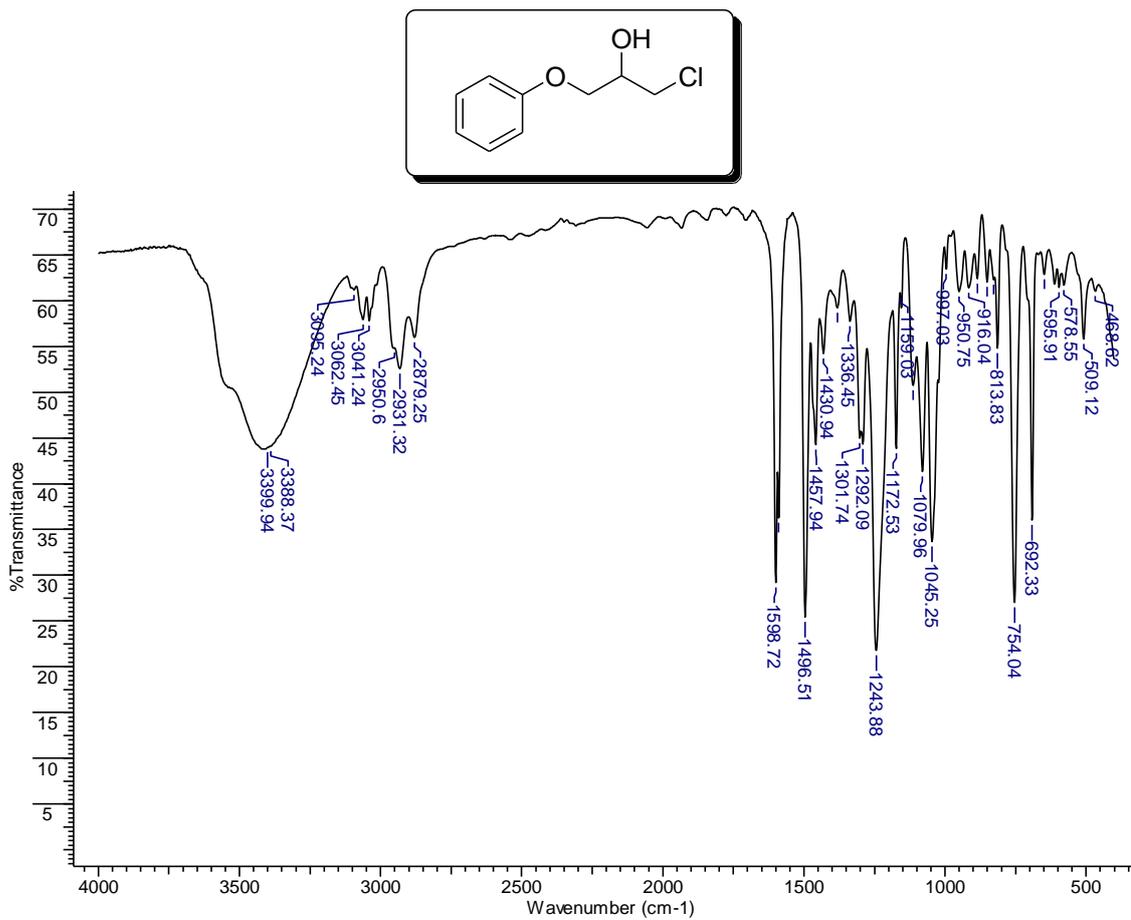
**Espectro 86** – Espectro de massas do 1-bromo-1-fenil-2-propanol.



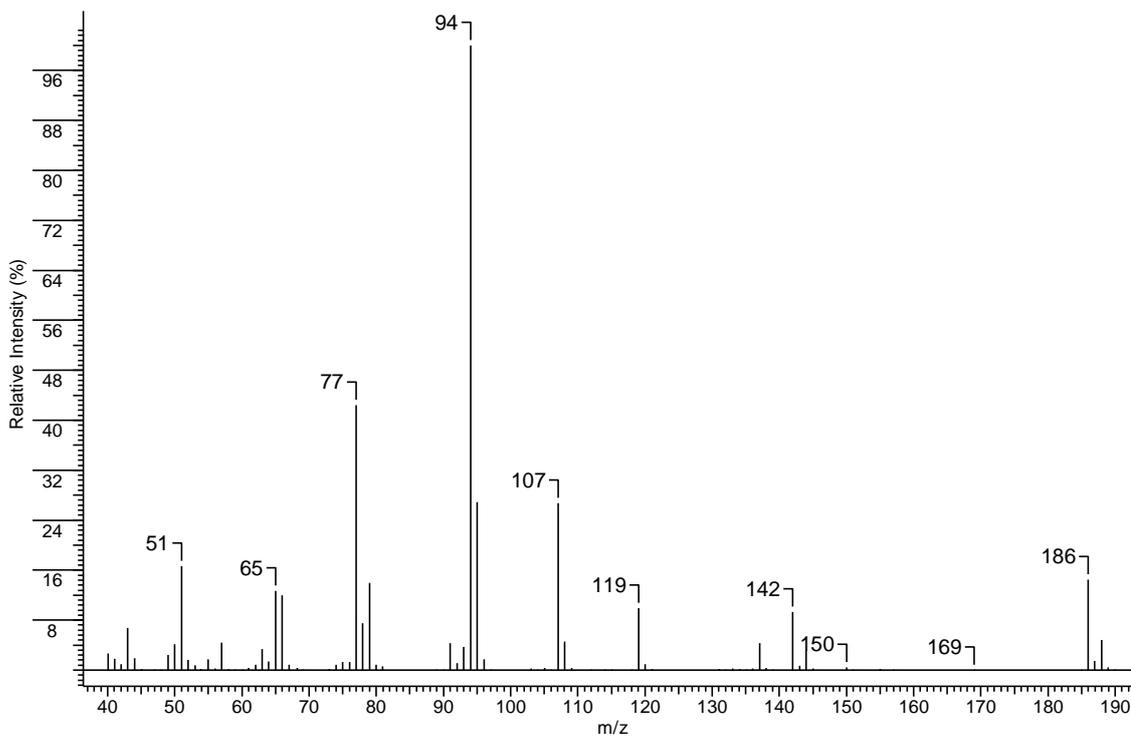
**Espectro 87** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-bromo-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 *anti/sin*).



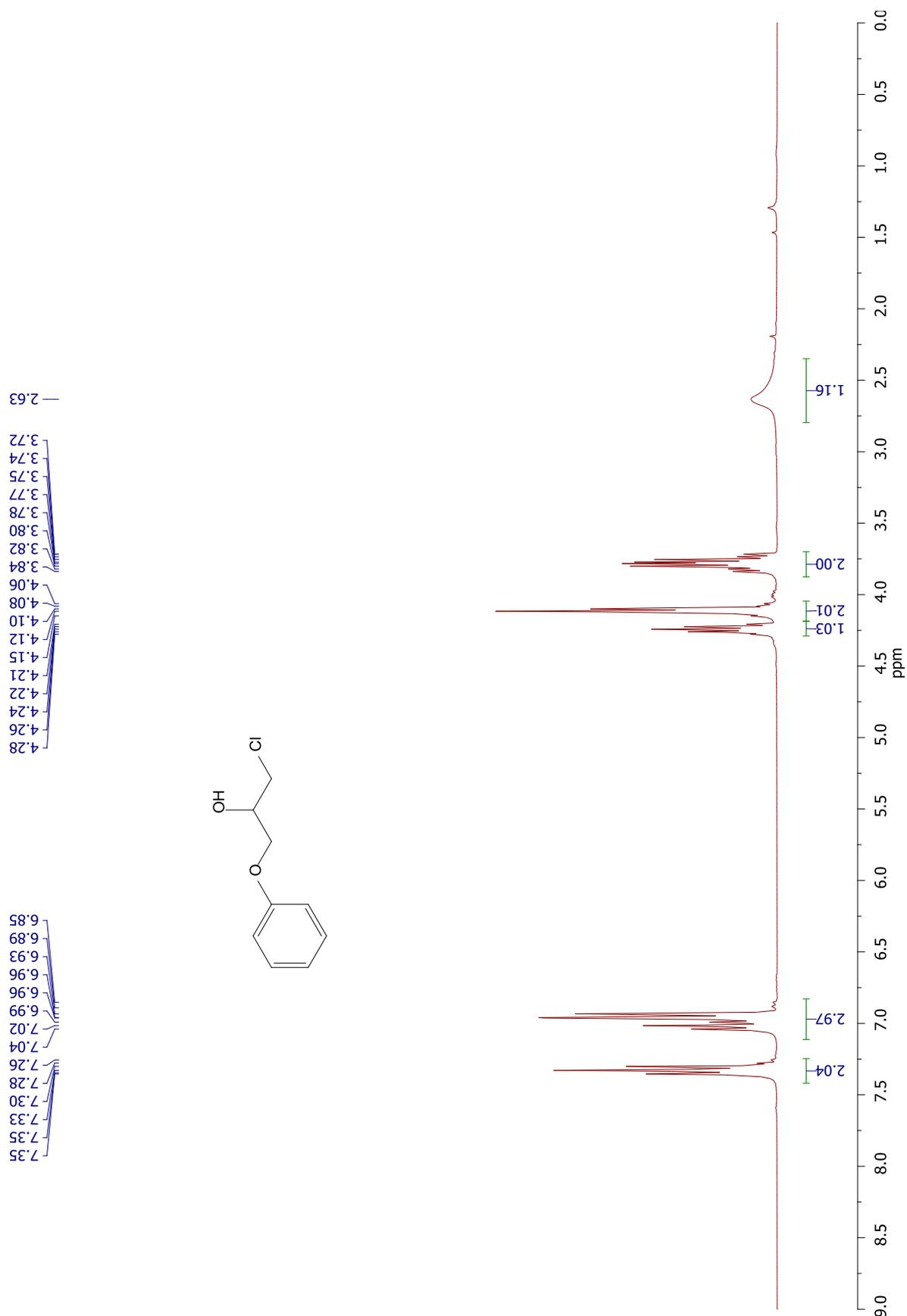
**Espectro 88** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-1-fenil-2-propanol (mistura diastereoisomérica 3:1 *anti*/*sin*).



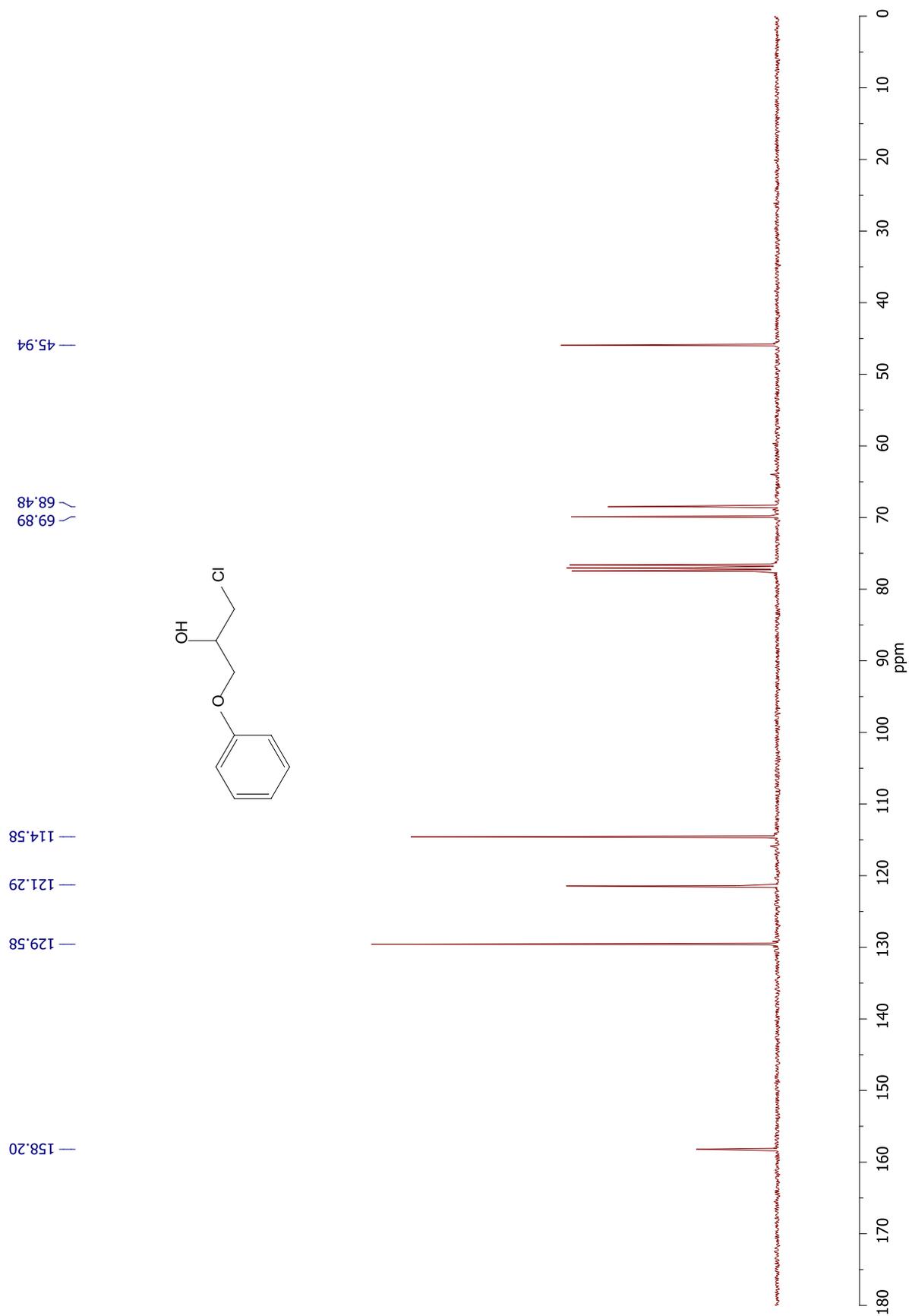
**Espectro 89** - Espectro de infravermelho do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol.



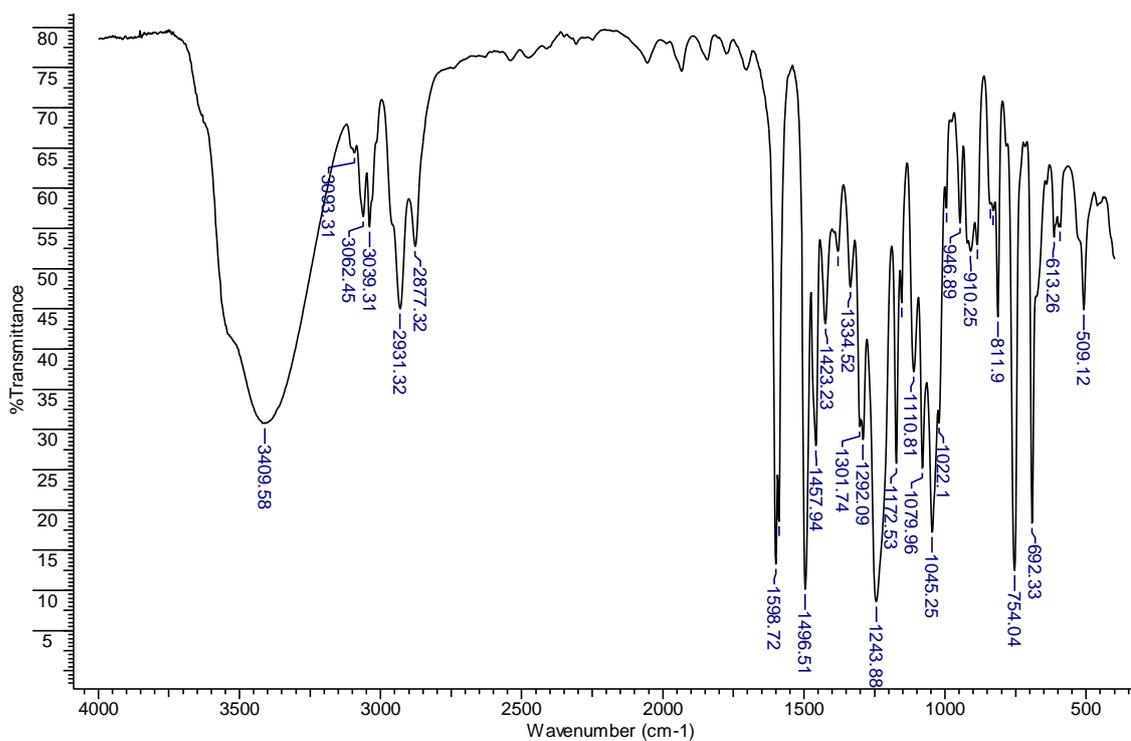
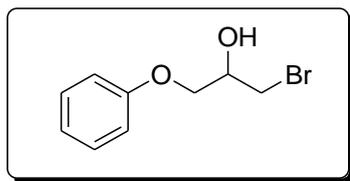
**Espectro 90** - Espectro de massas do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol.



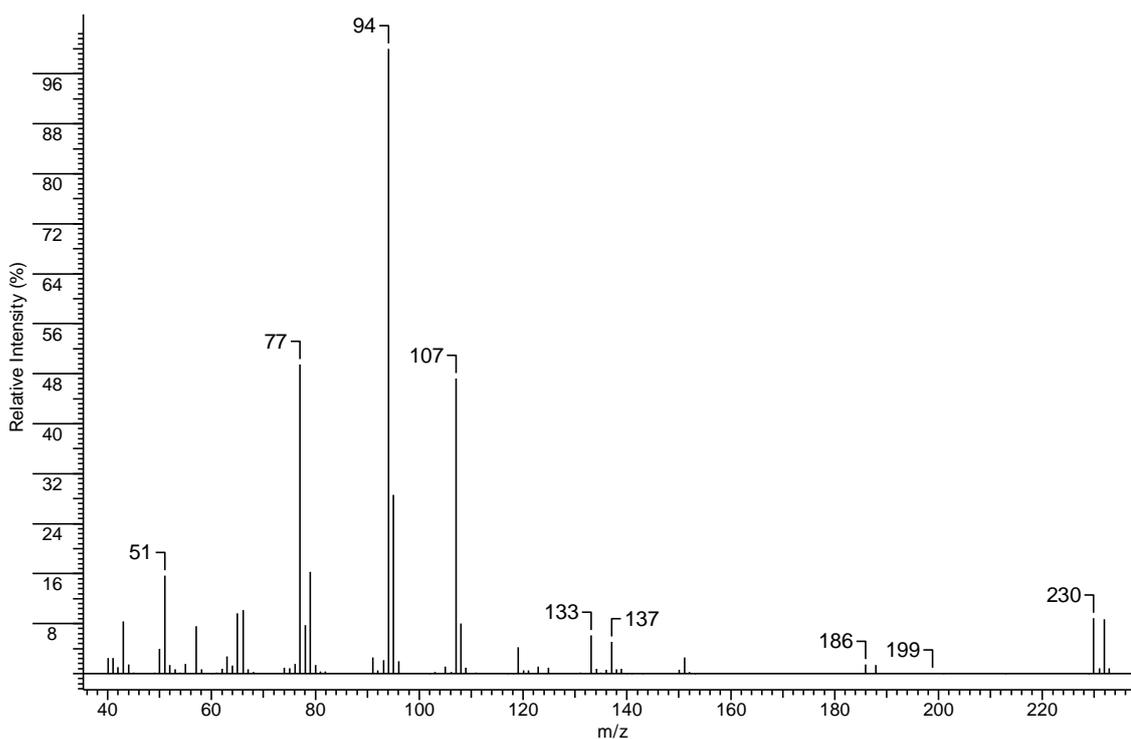
**Espectro 91** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol.



**Espectro 92** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol.

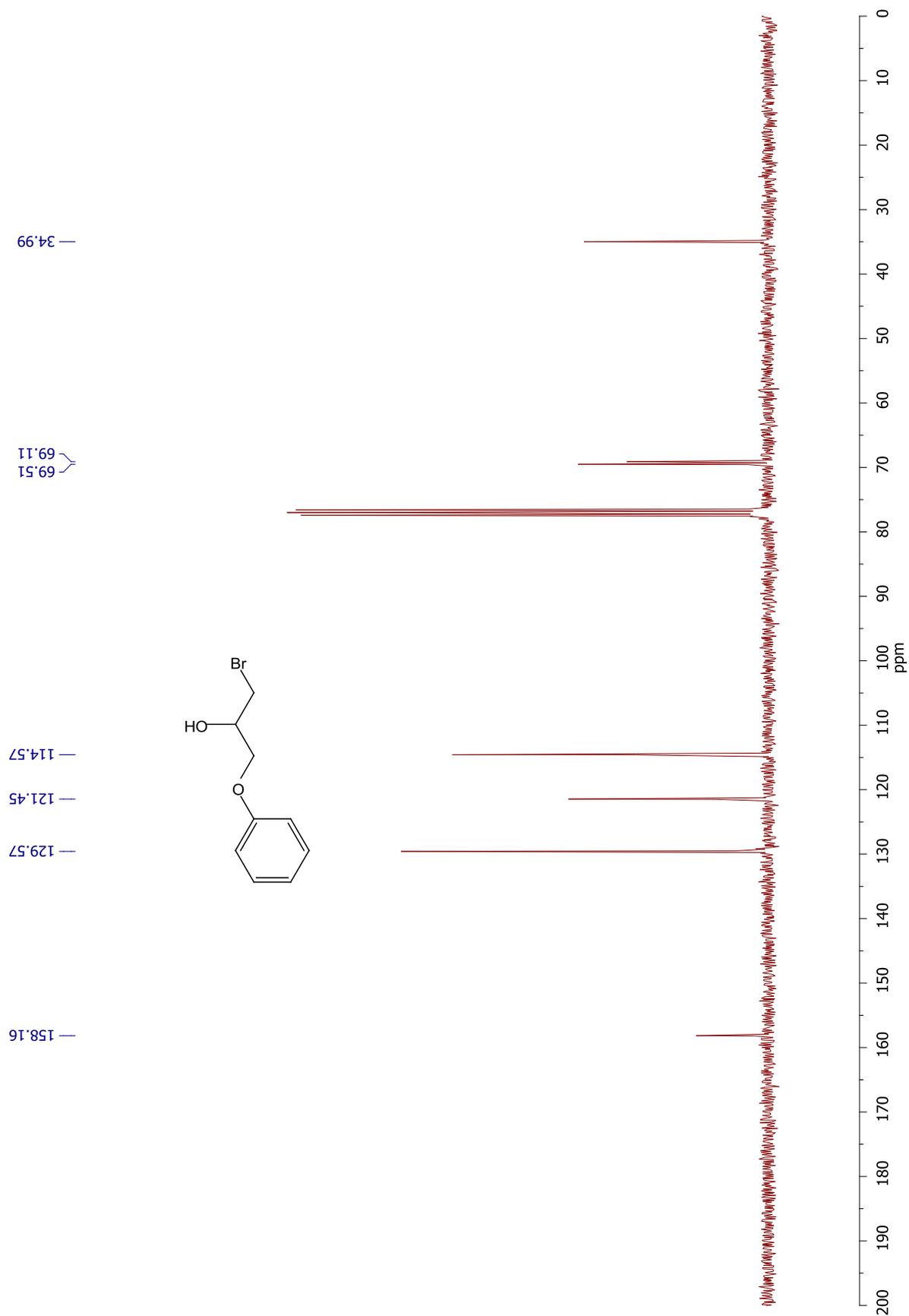


**Espectro 93**– Espectro de infravermelho do 1-bromo-3-fenoxy-2-propanol.

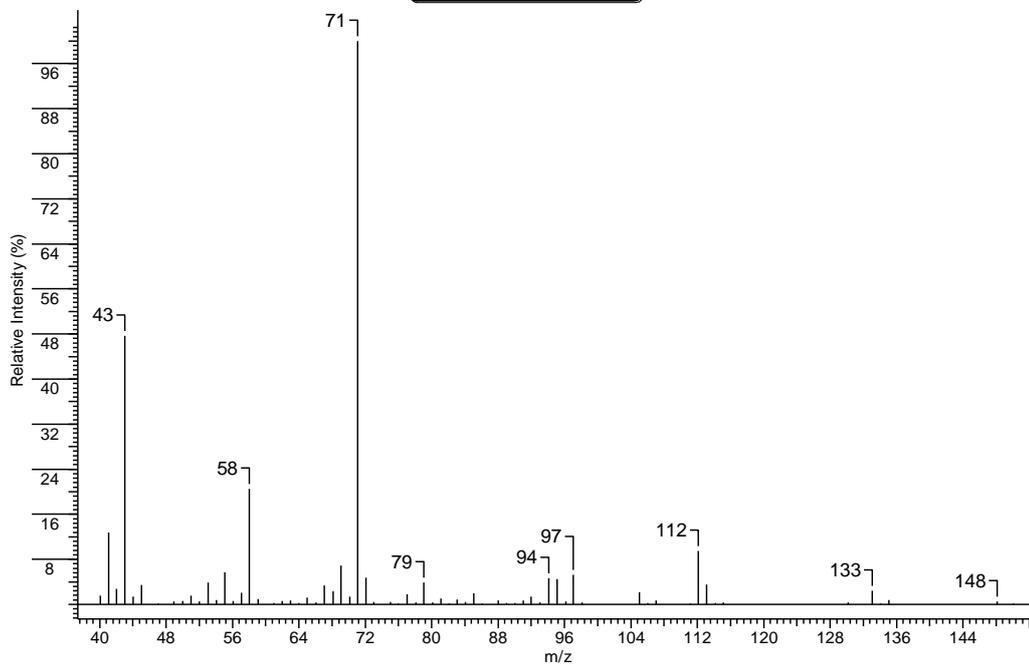
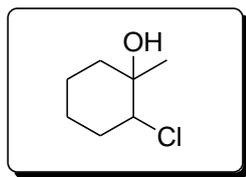


**Espectro 94** – Espectro de massas do 1-bromo-3-fenoxy-2-propanol.

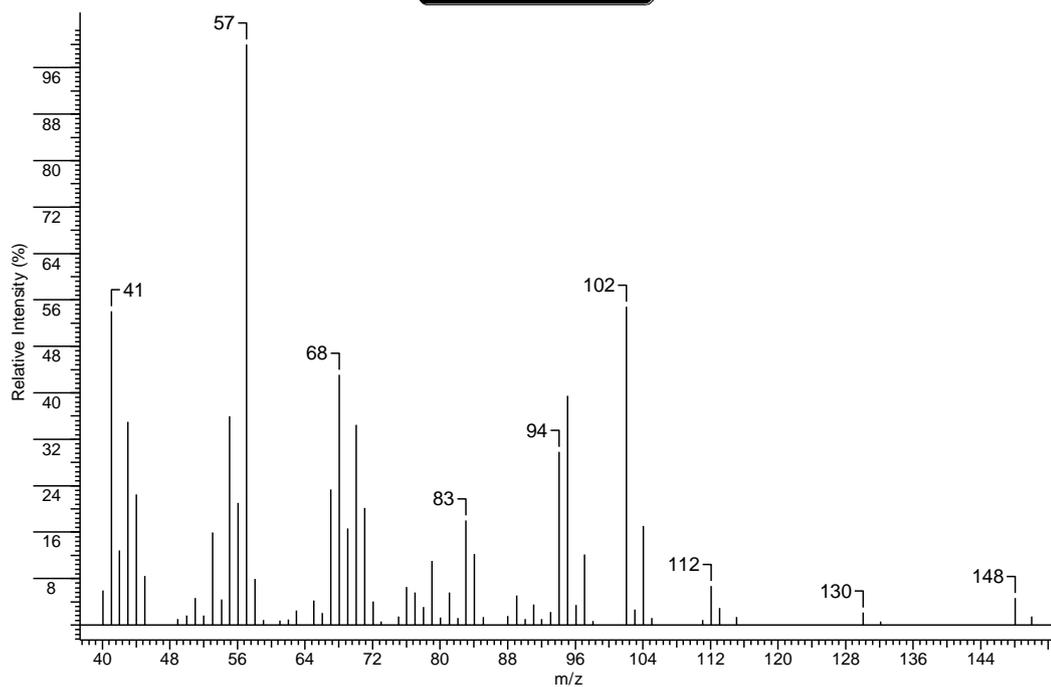
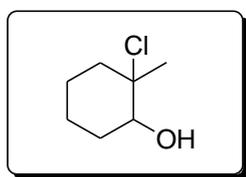




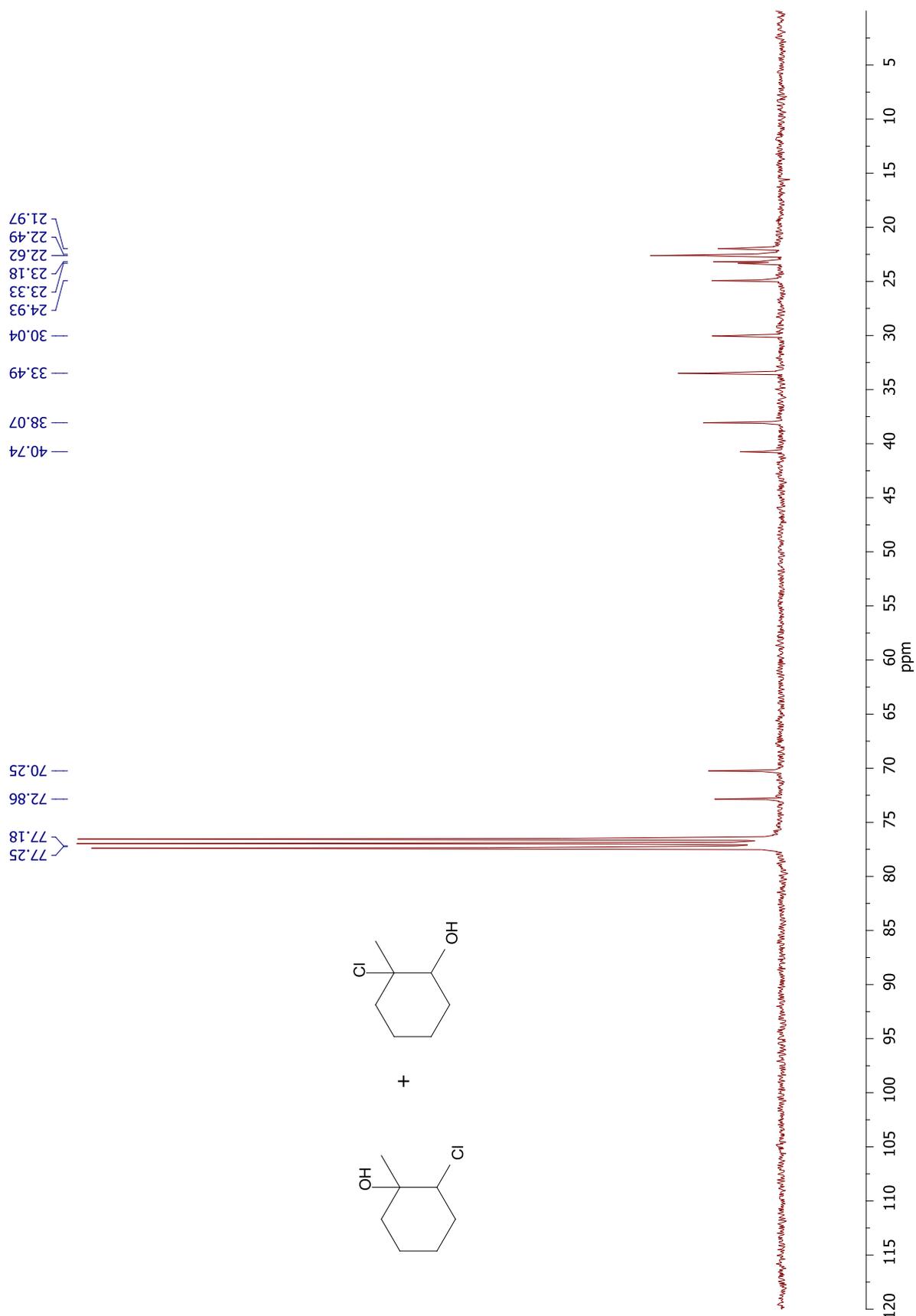
**Espectro 96** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-3-fenoxi-2-propanol.



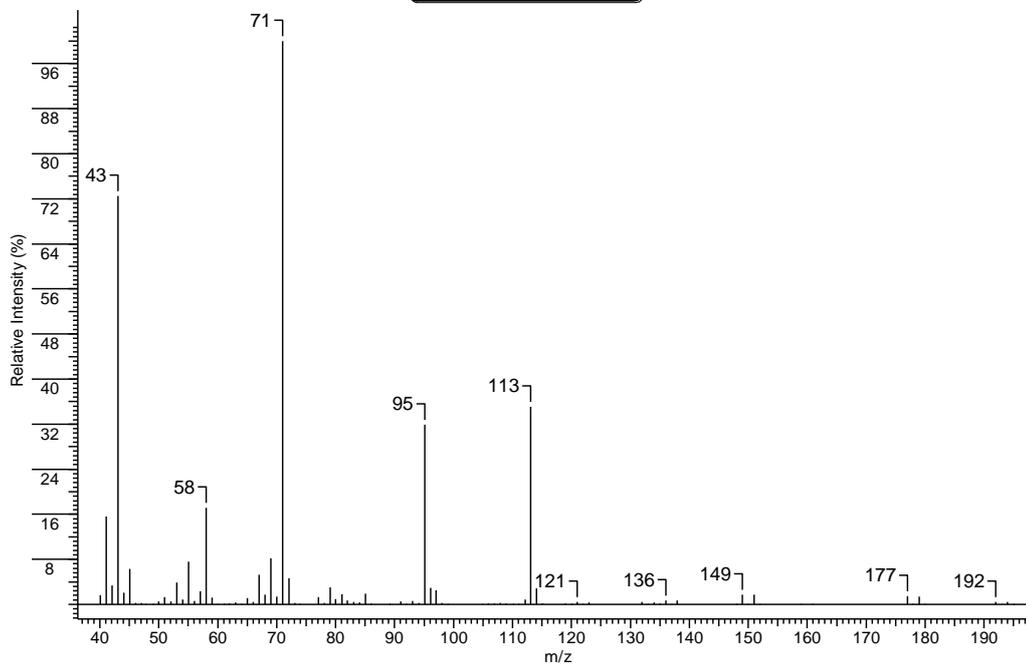
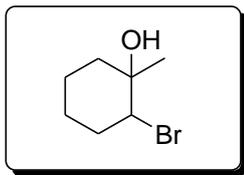
**Espectro 97** - Espectro de massas do 2-cloro-1-metil-ciclo-hexanol.



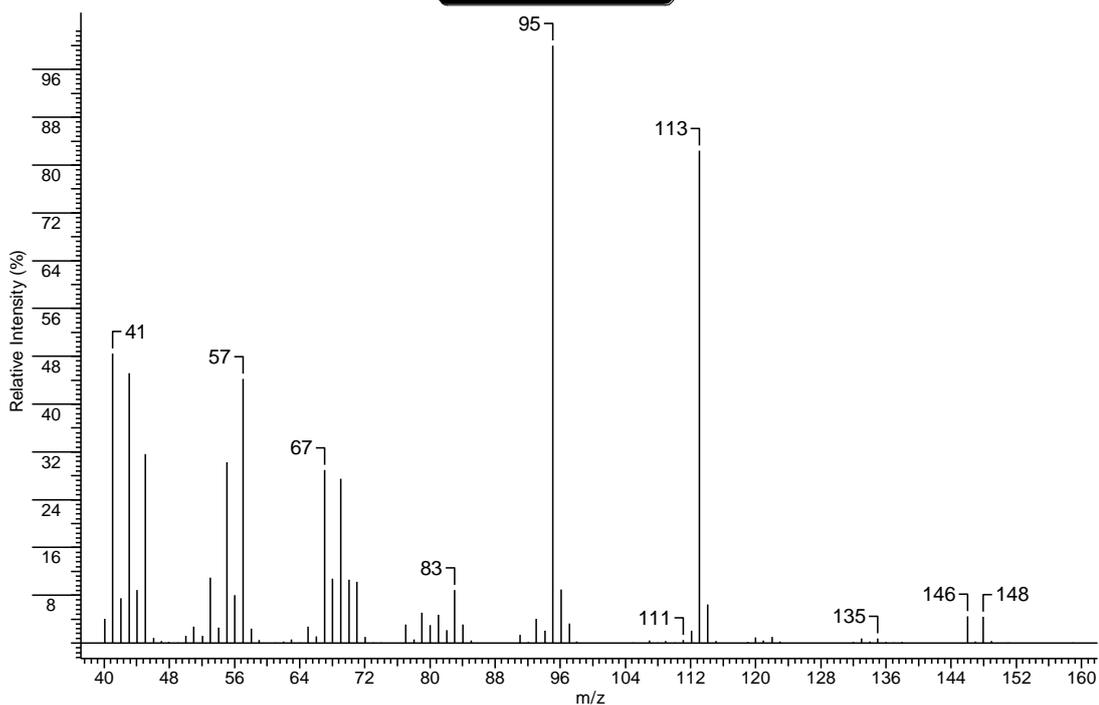
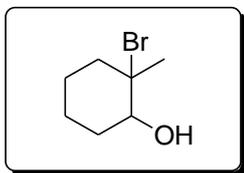
**Espectro 98** - Espectro de massas do 2-cloro-2-metil-ciclo-hexanol.



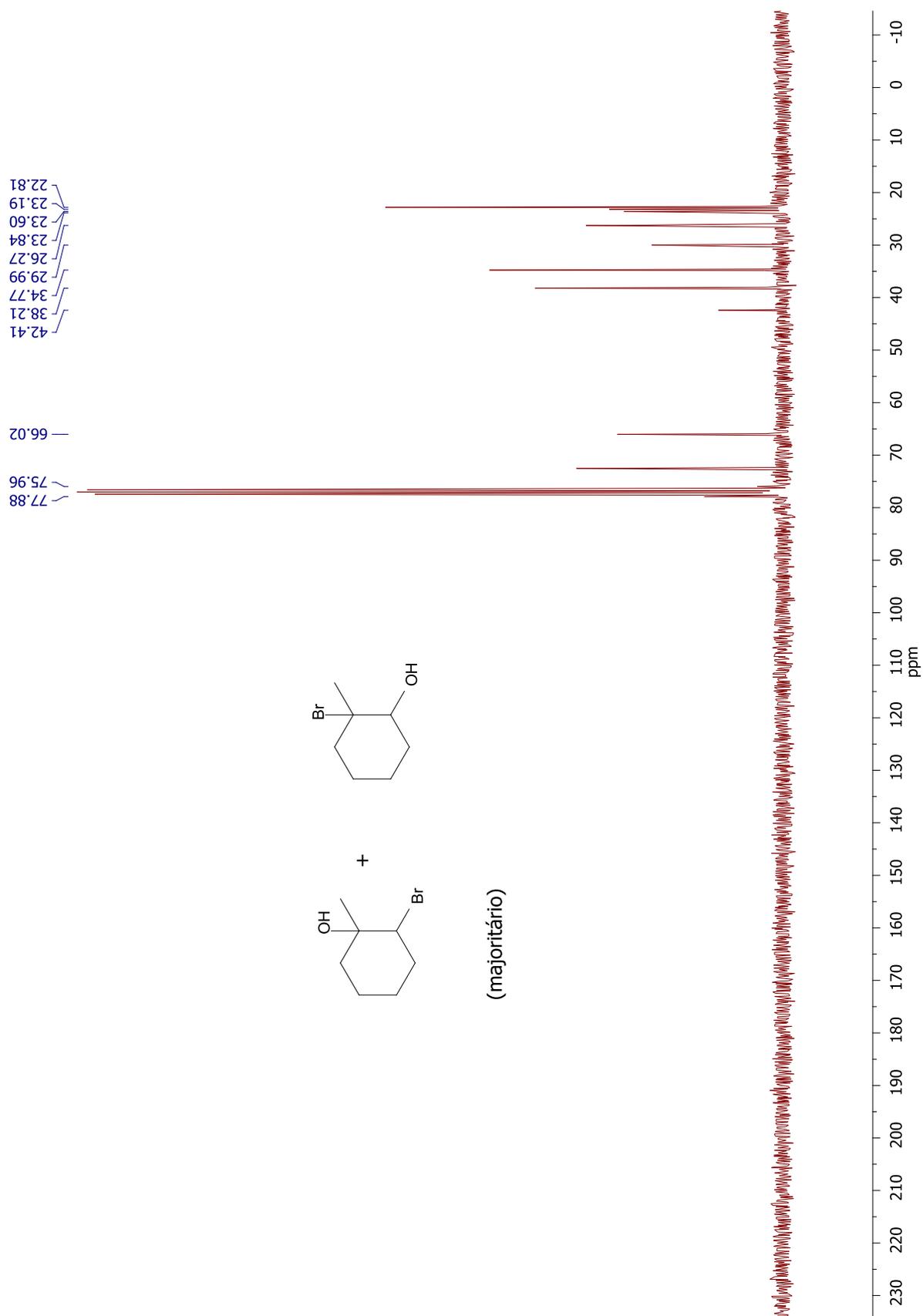
**Espectro 99** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-cloro-1-metil-ciclo-hexanol e 2-cloro-2-metil-ciclo-hexanol (mistura regioisomérica 1:1).



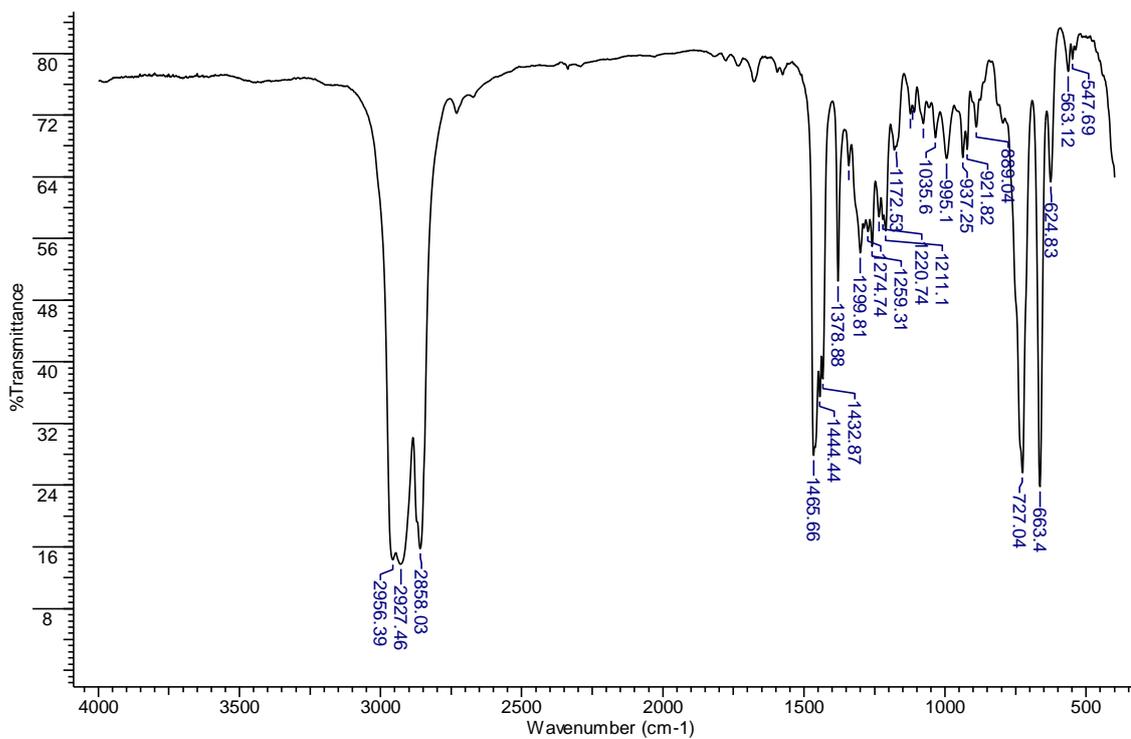
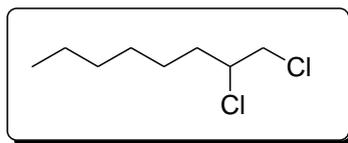
**Espectro 100** - Espectro de massas do 2-bromo-1-metil-ciclo-hexanol.



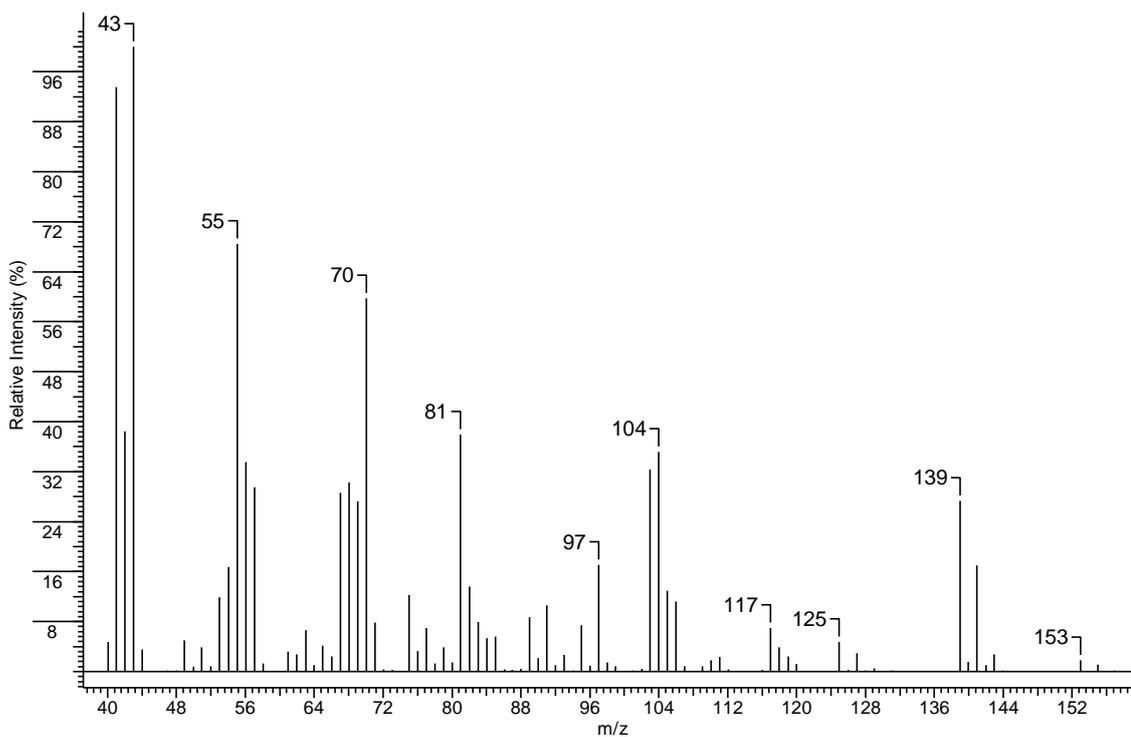
**Espectro 101** - Espectro de massas do 2-bromo-2-metil-ciclo-hexanol.



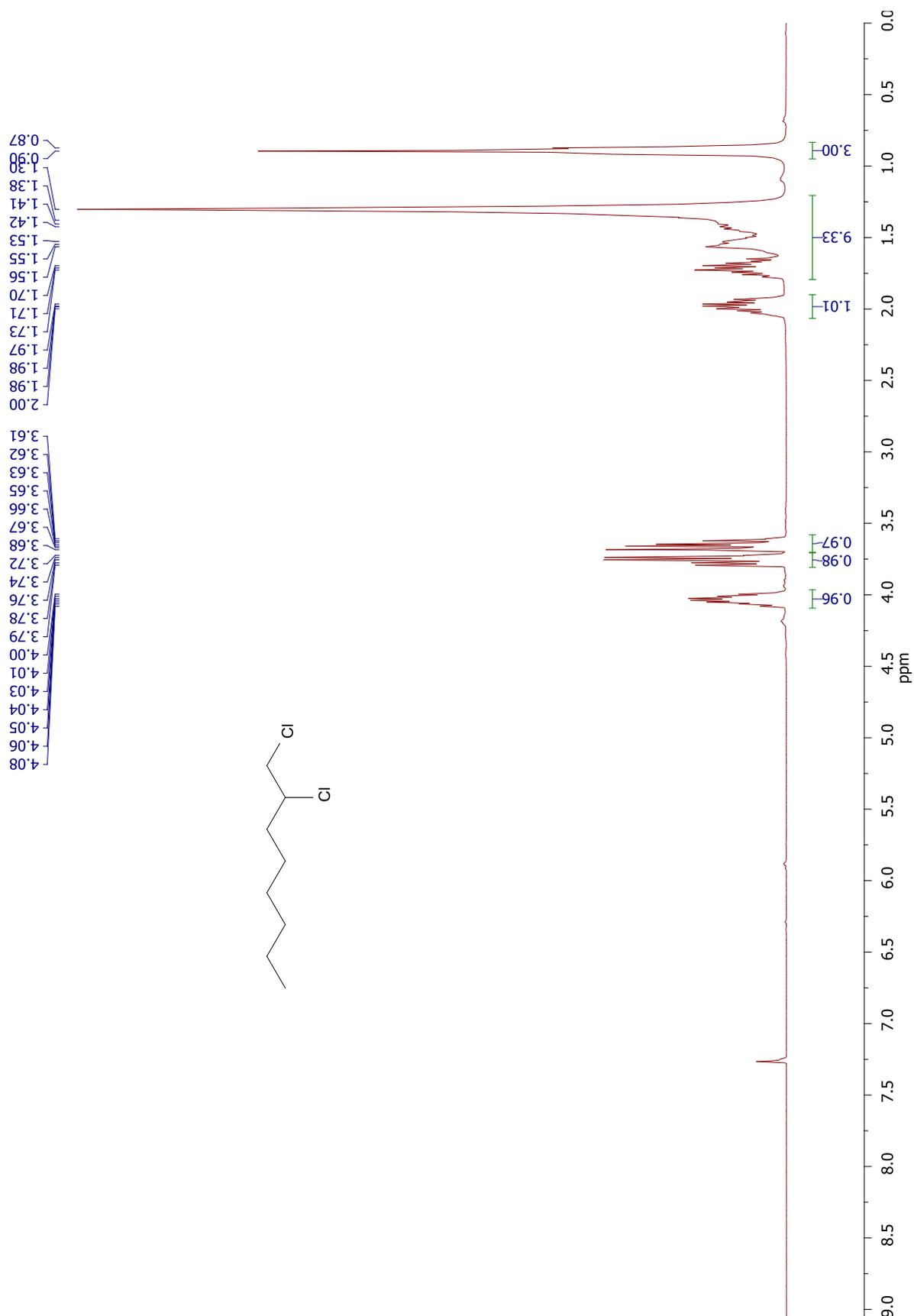
**Espectro 102** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-bromo-1-metil-ciclo-hexanol e 2-bromo-2-metil-ciclo-hexanol (mistura regioisomérica 2:1).



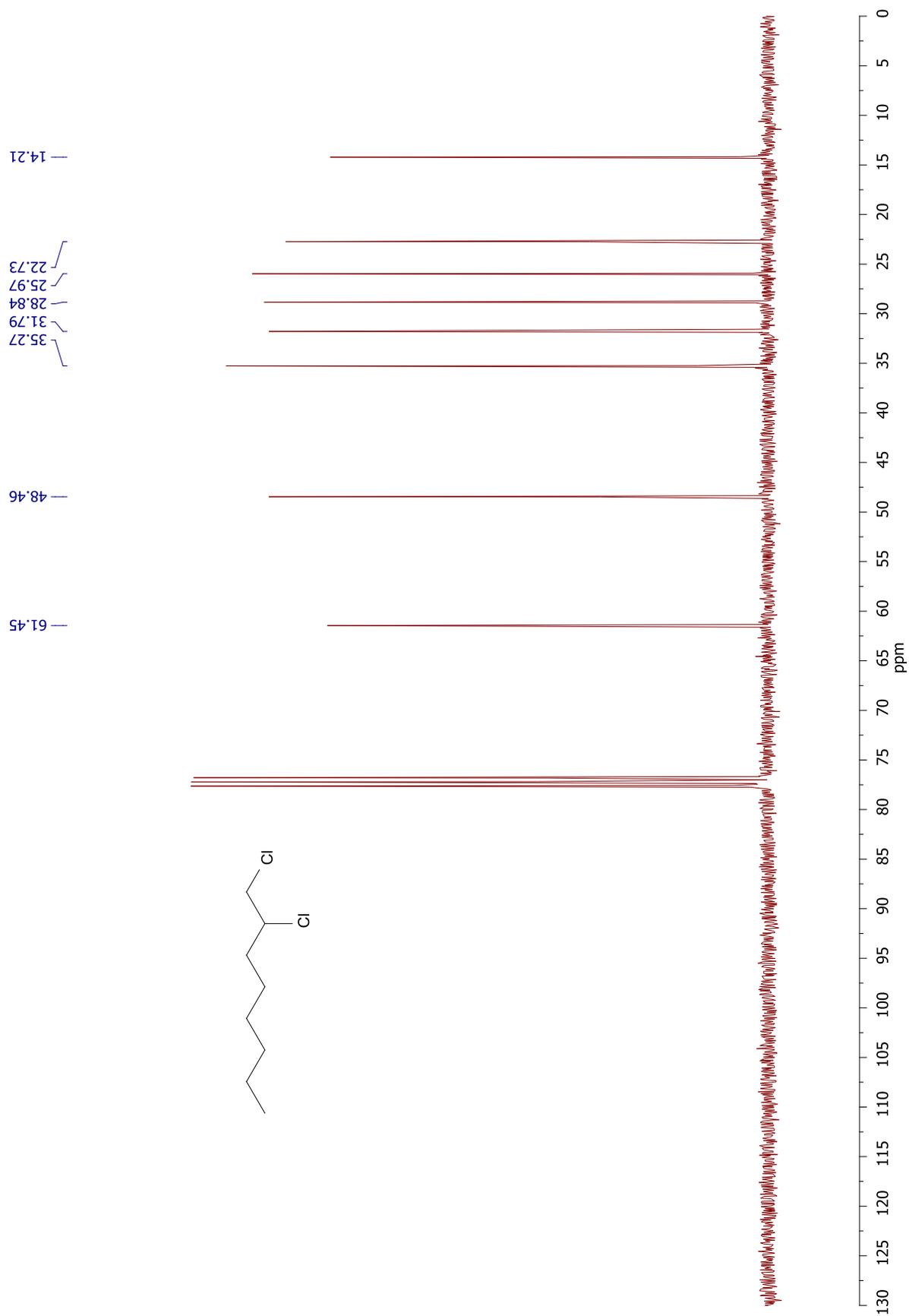
**Espectro 103** – Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-octano.



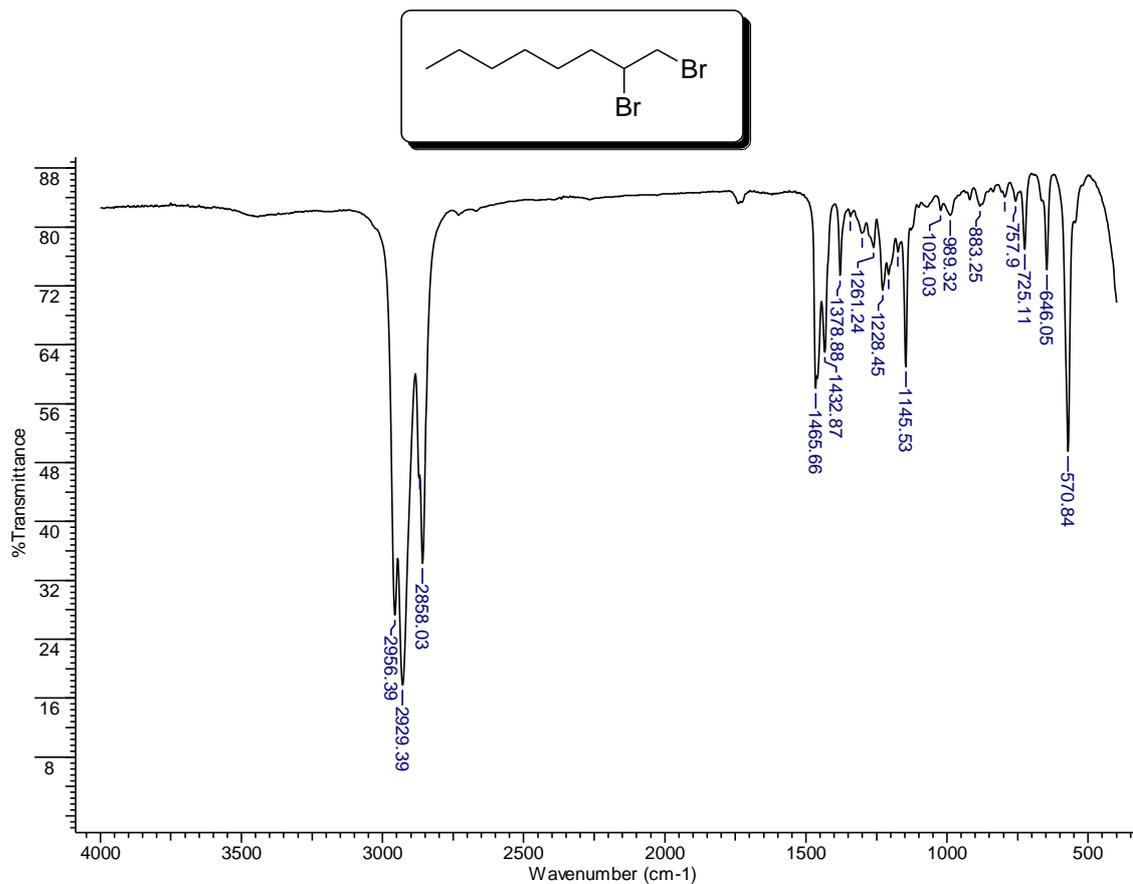
**Espectro 104** – Espectro de massas do 1,2-dicloro-octano.



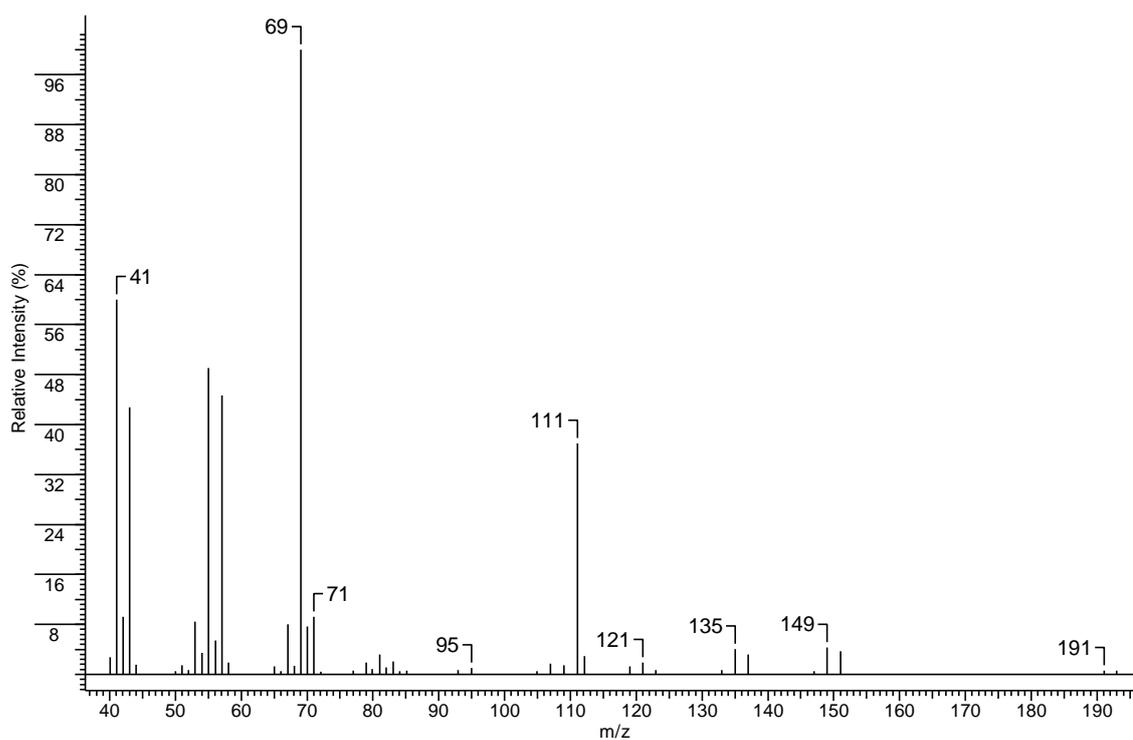
**Espectro 105** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dicloro-octano.



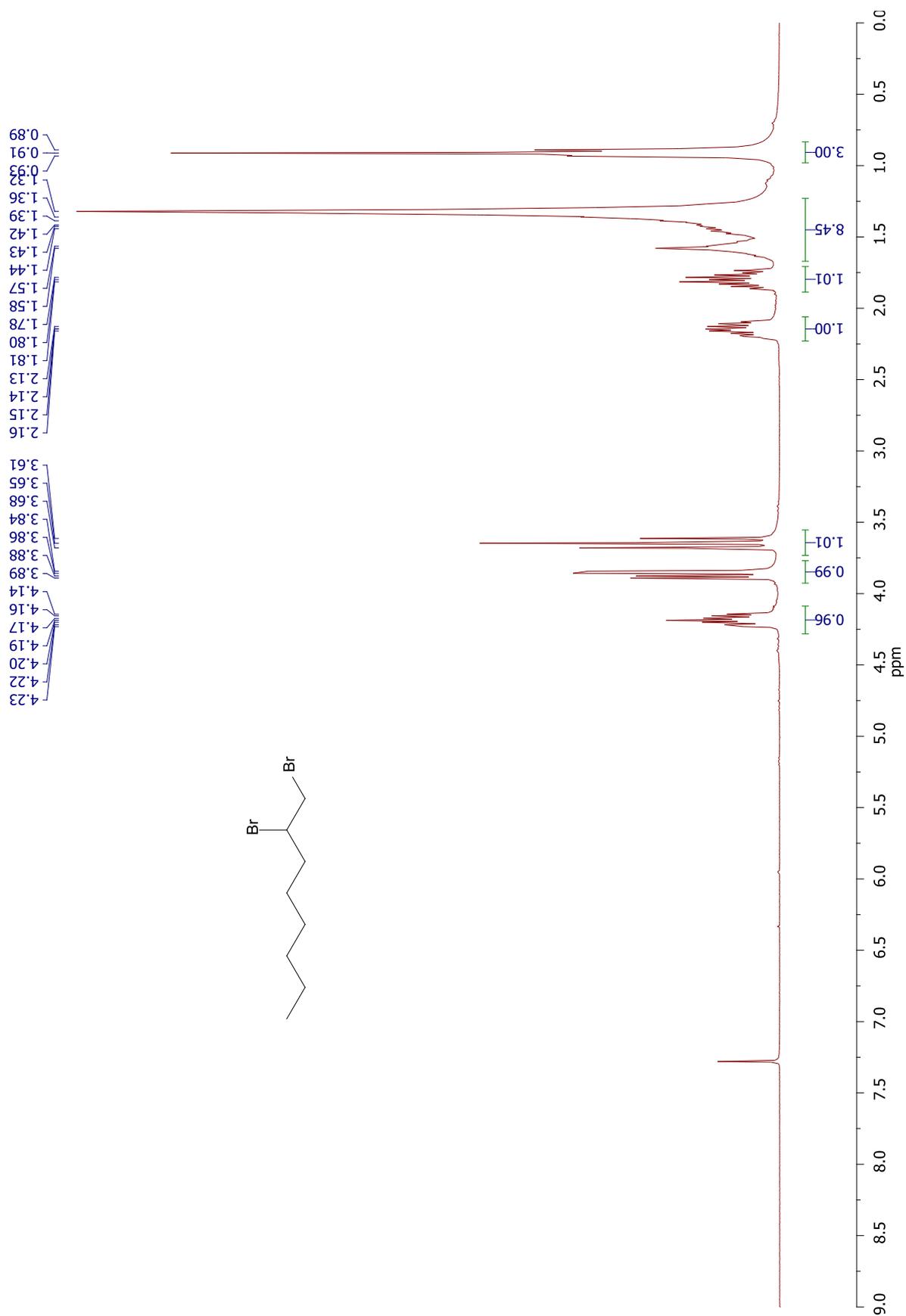
**Espectro 106** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dicloro-octano.



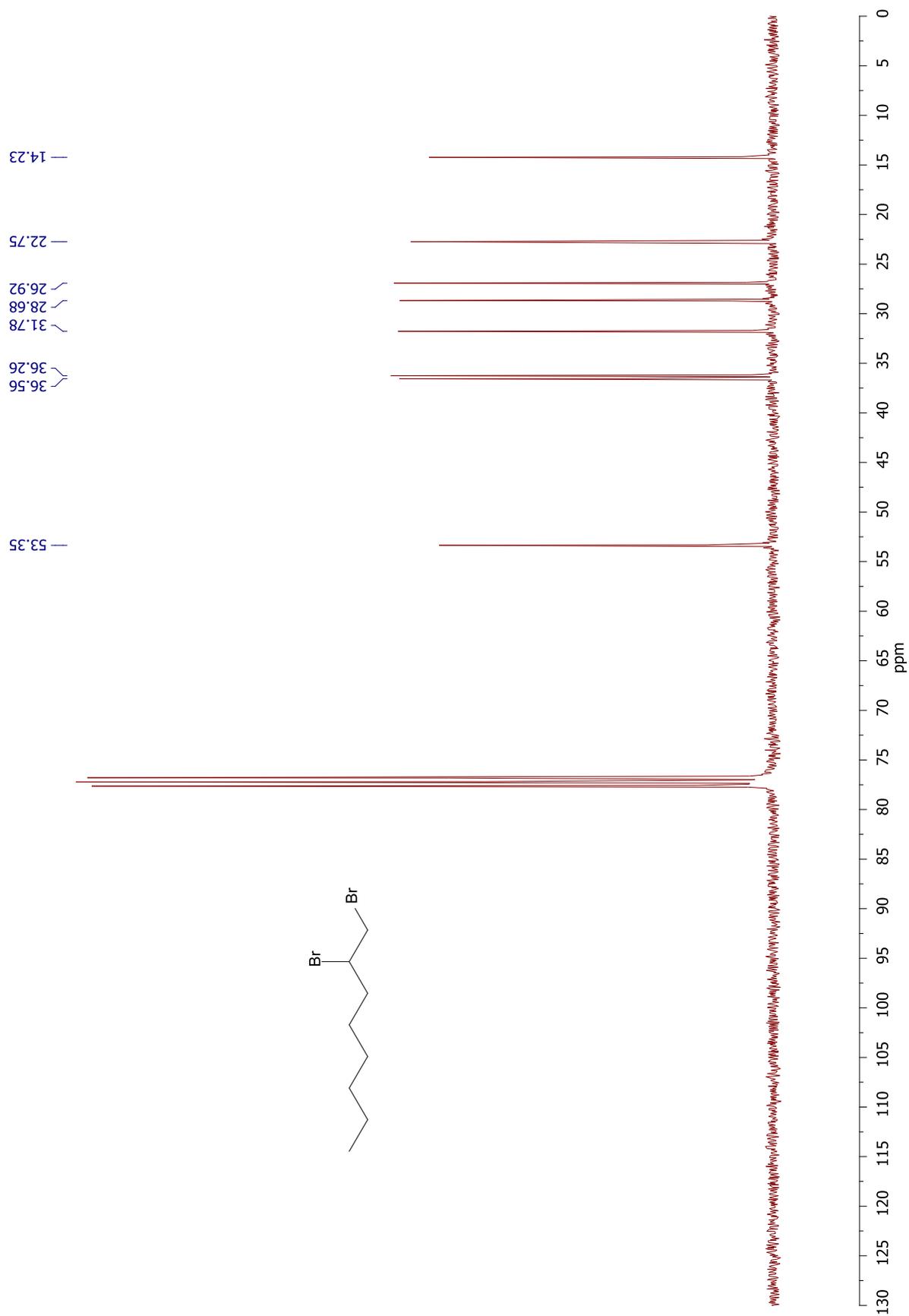
**Espectro 107** – Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-octano.



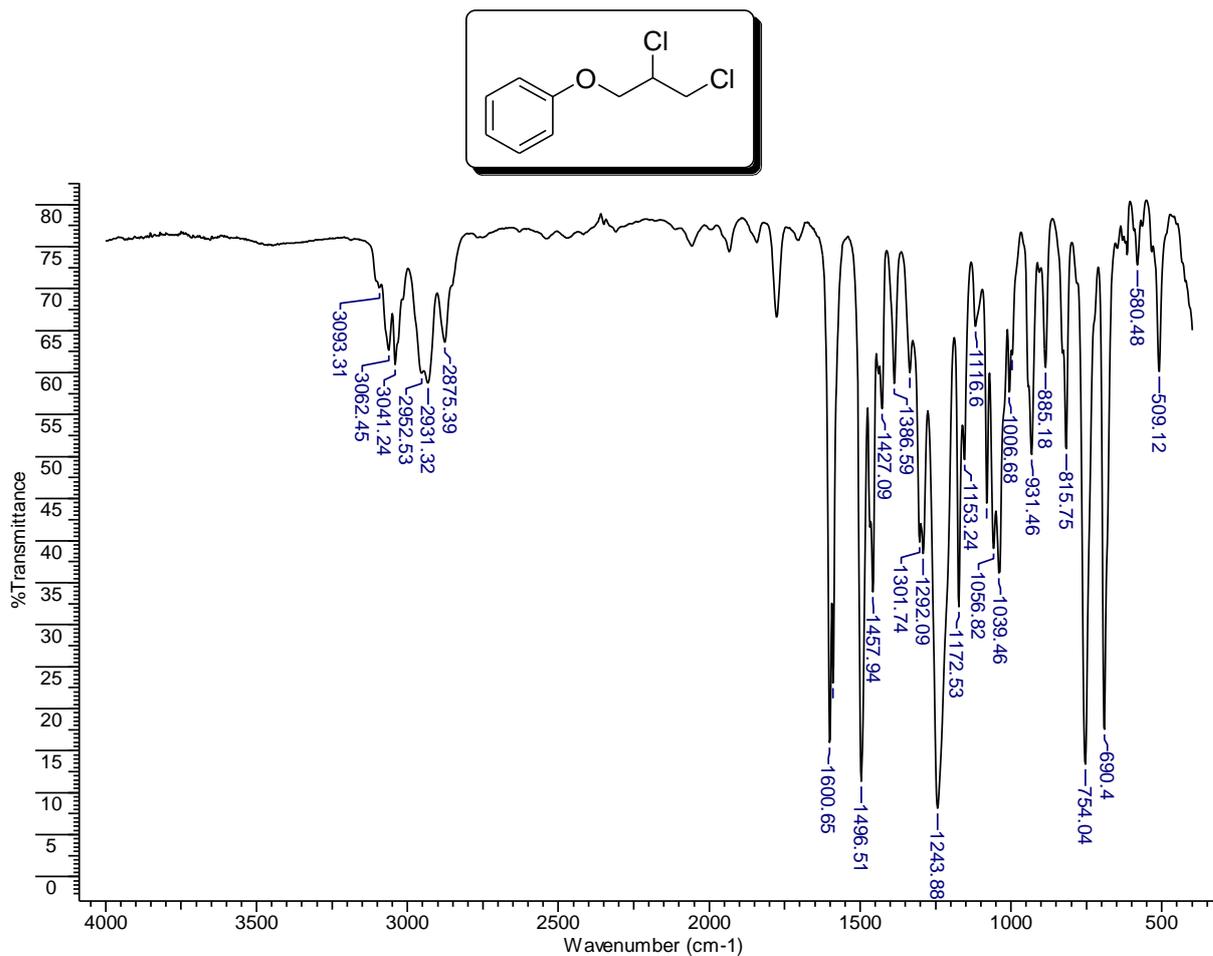
**Espectro 108** – Espectro de massas do 1,2-dibromo-octano.



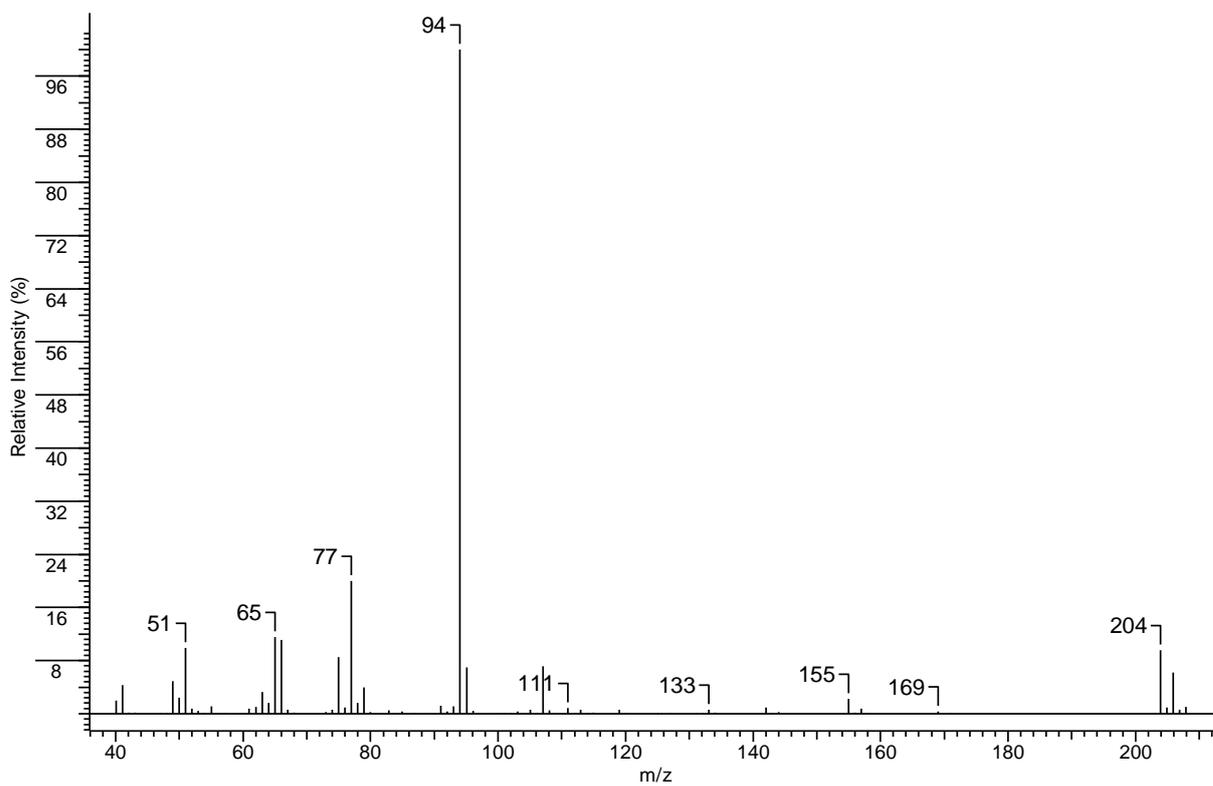
**Espectro 109** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dibromo-octano.



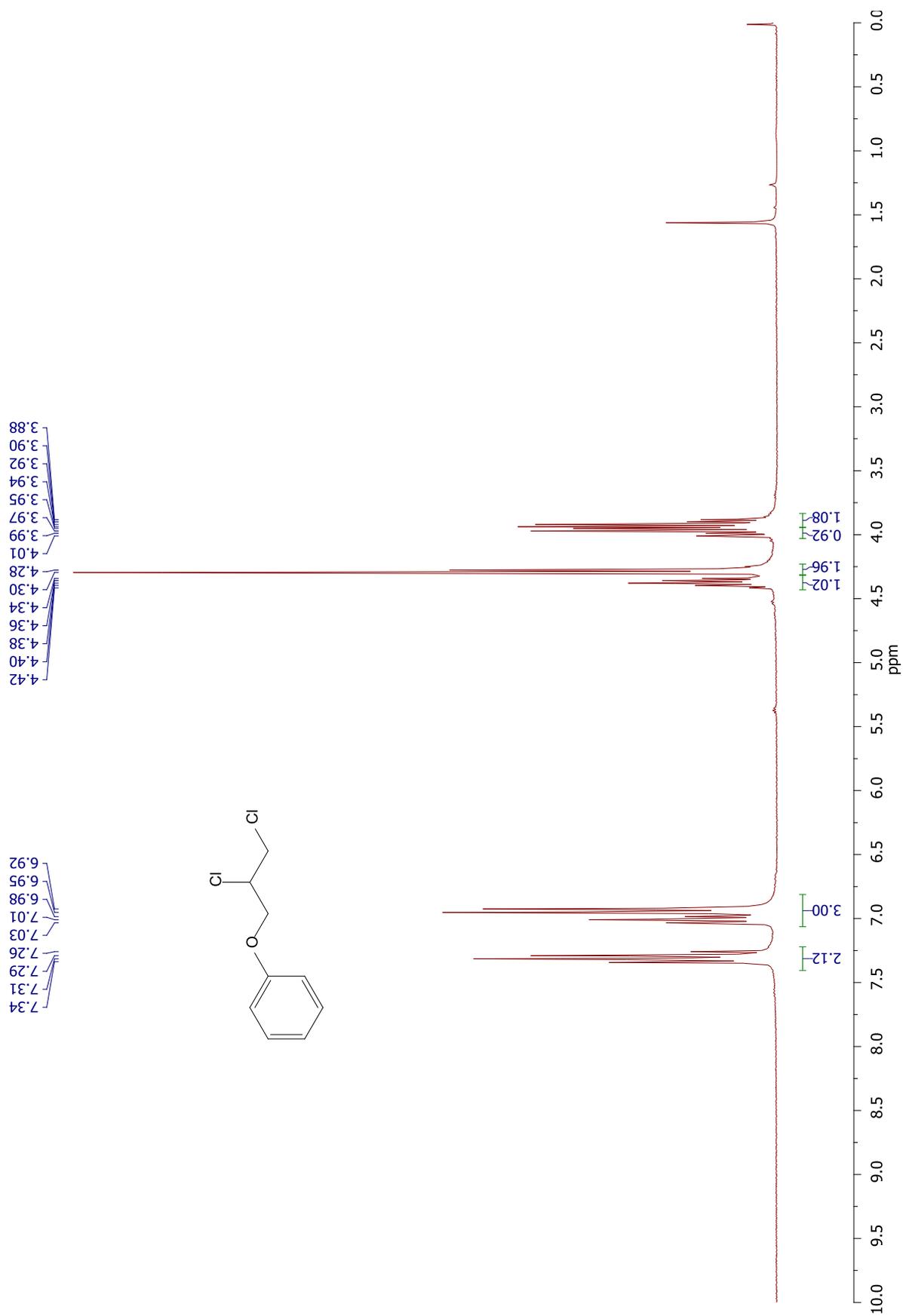
**Espectro 110** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dibromo-octano.



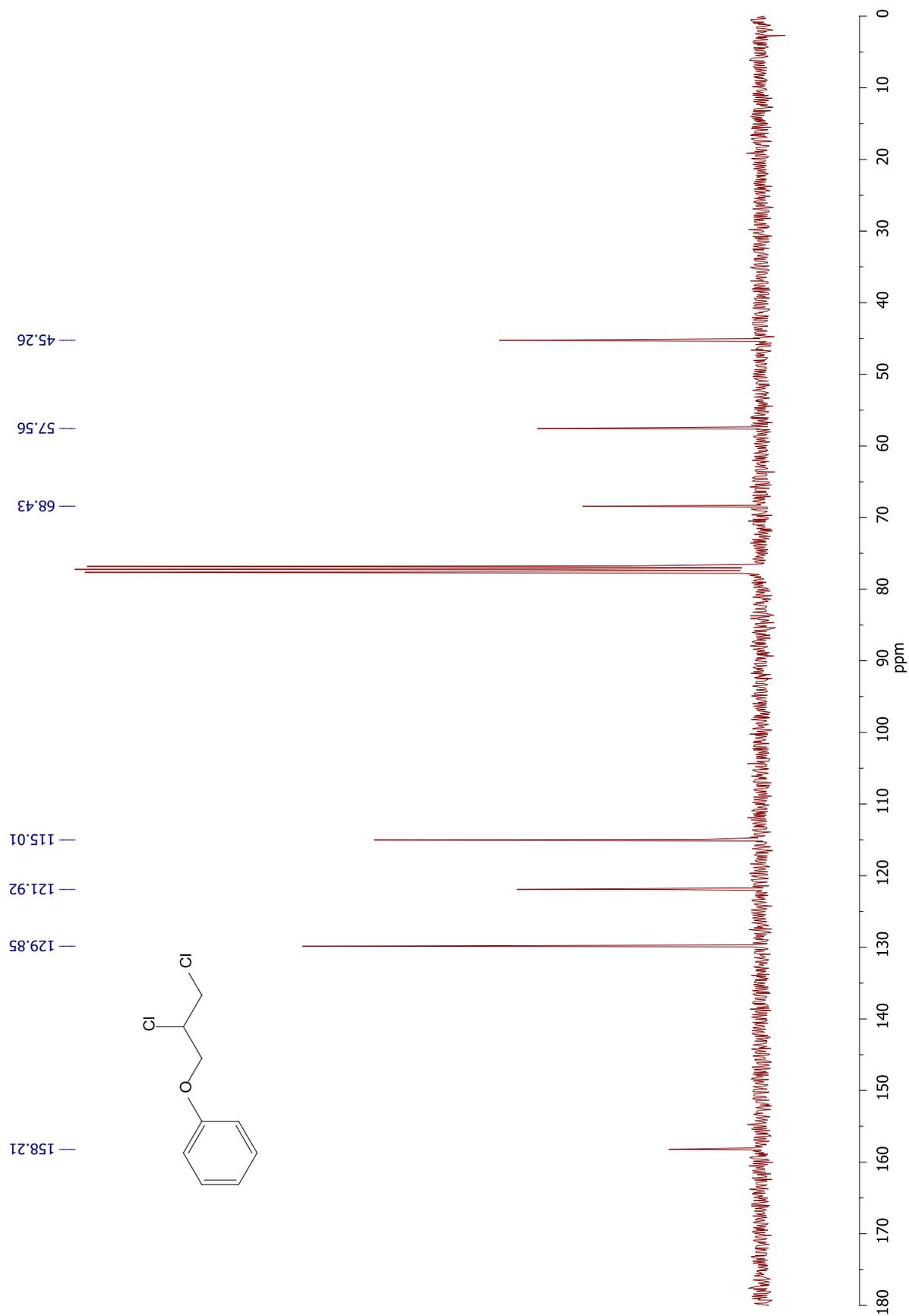
**Espectro 111** – Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano.



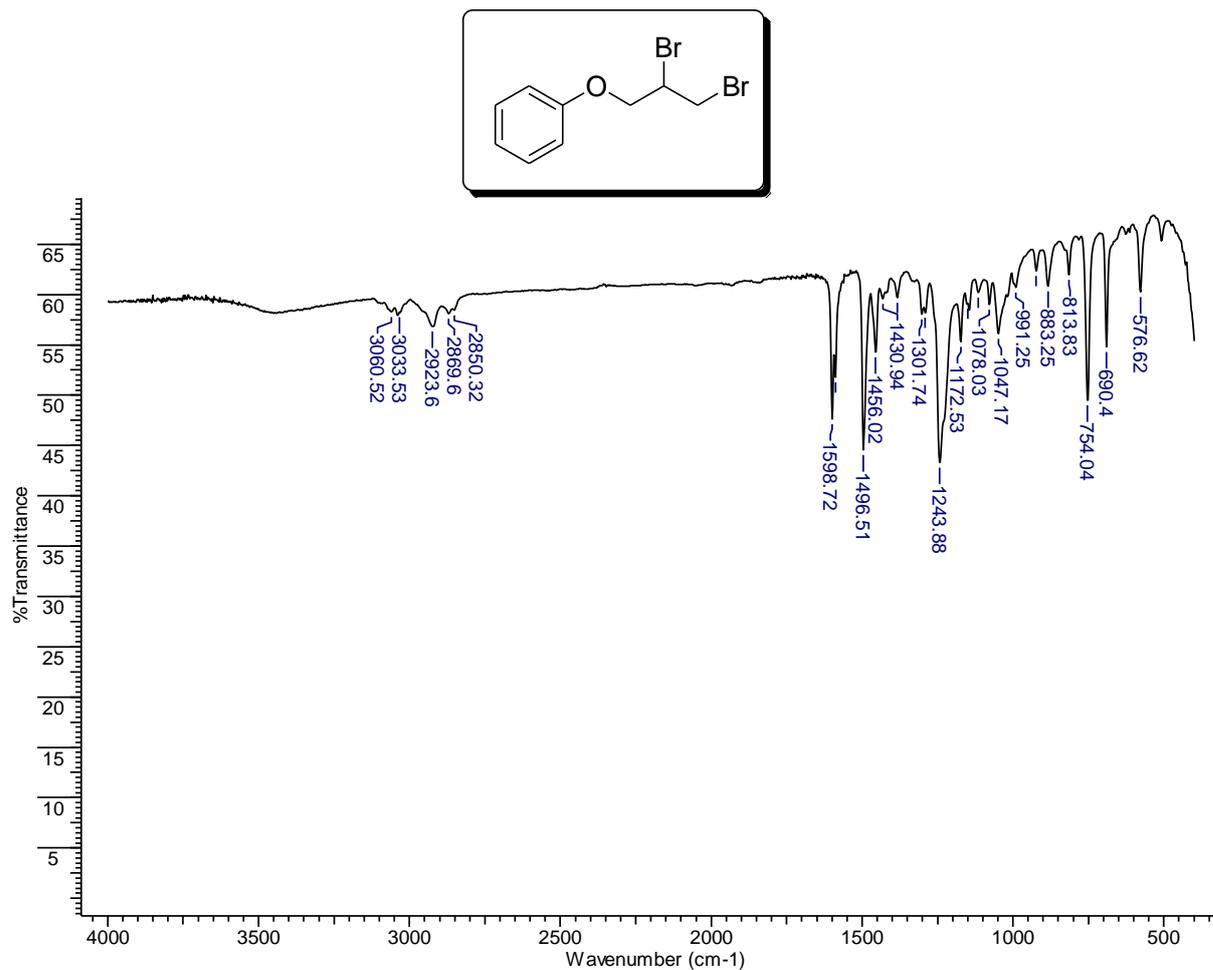
**Espectro 112** – Espectro de massas do 1,2-dicloro-3-fenoxi-propano.



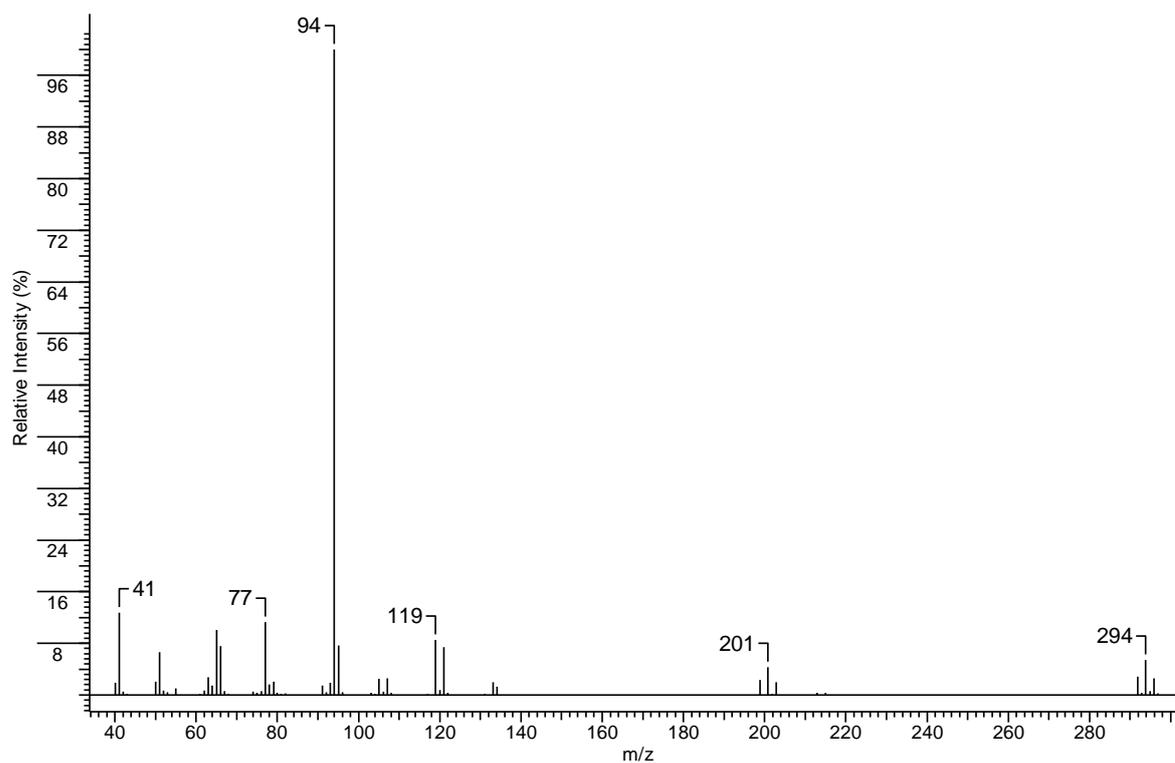
**Espectro 113** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  1,2-dicloro-3-fenoxi-propano.



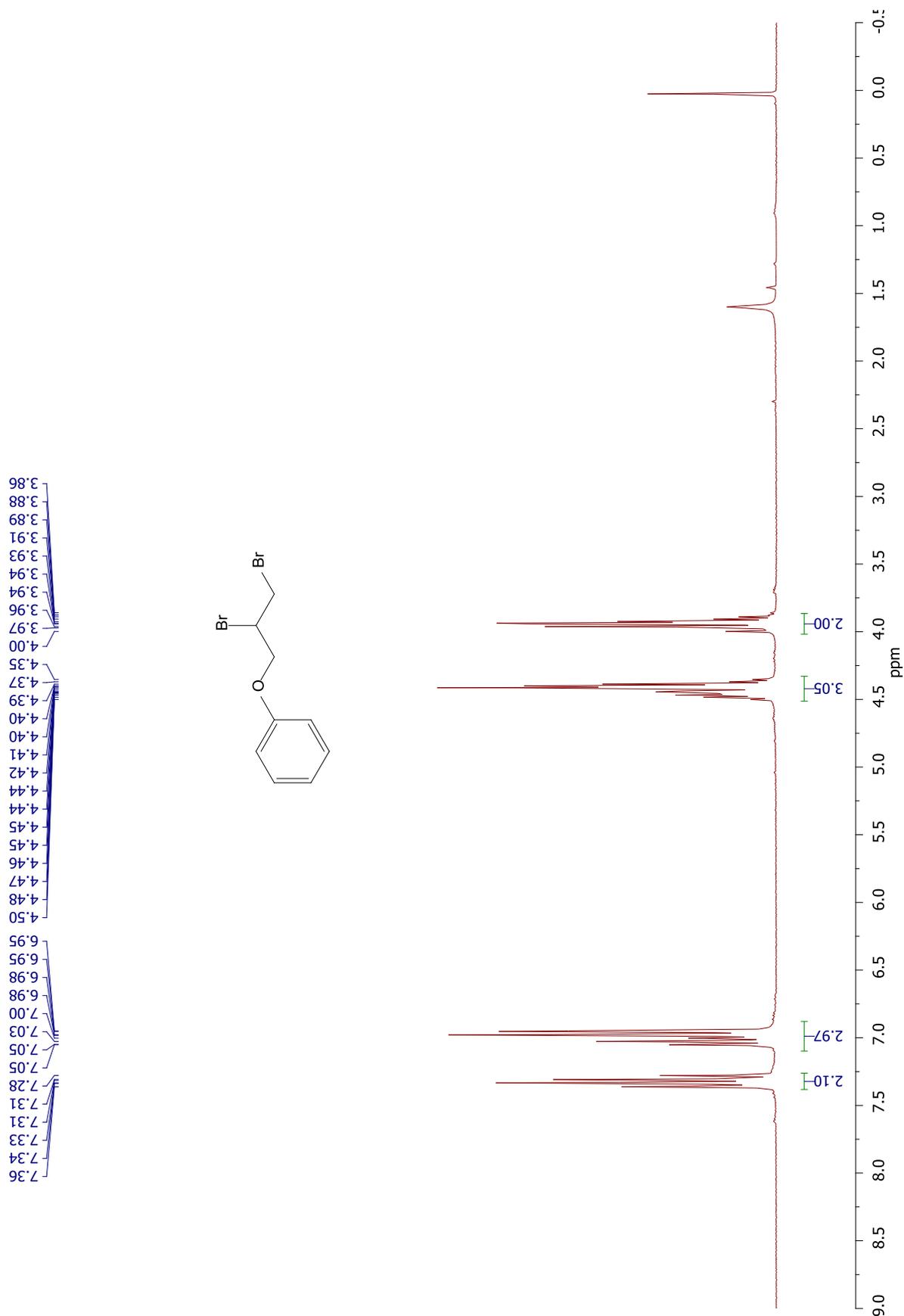
**Espectro 114** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  1,2-dicloro-3-fenoxi-propano.



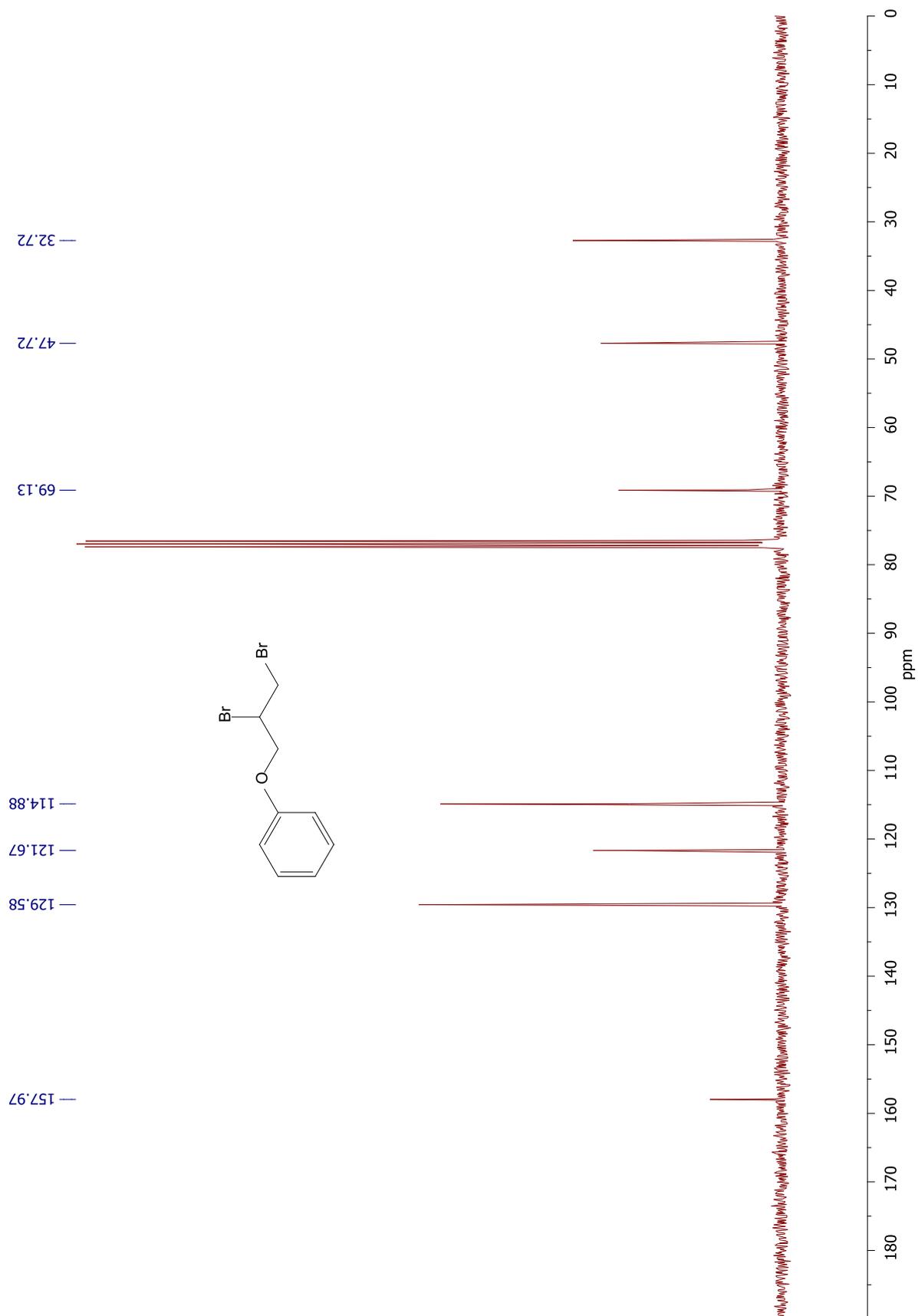
**Espectro 115** – Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano.



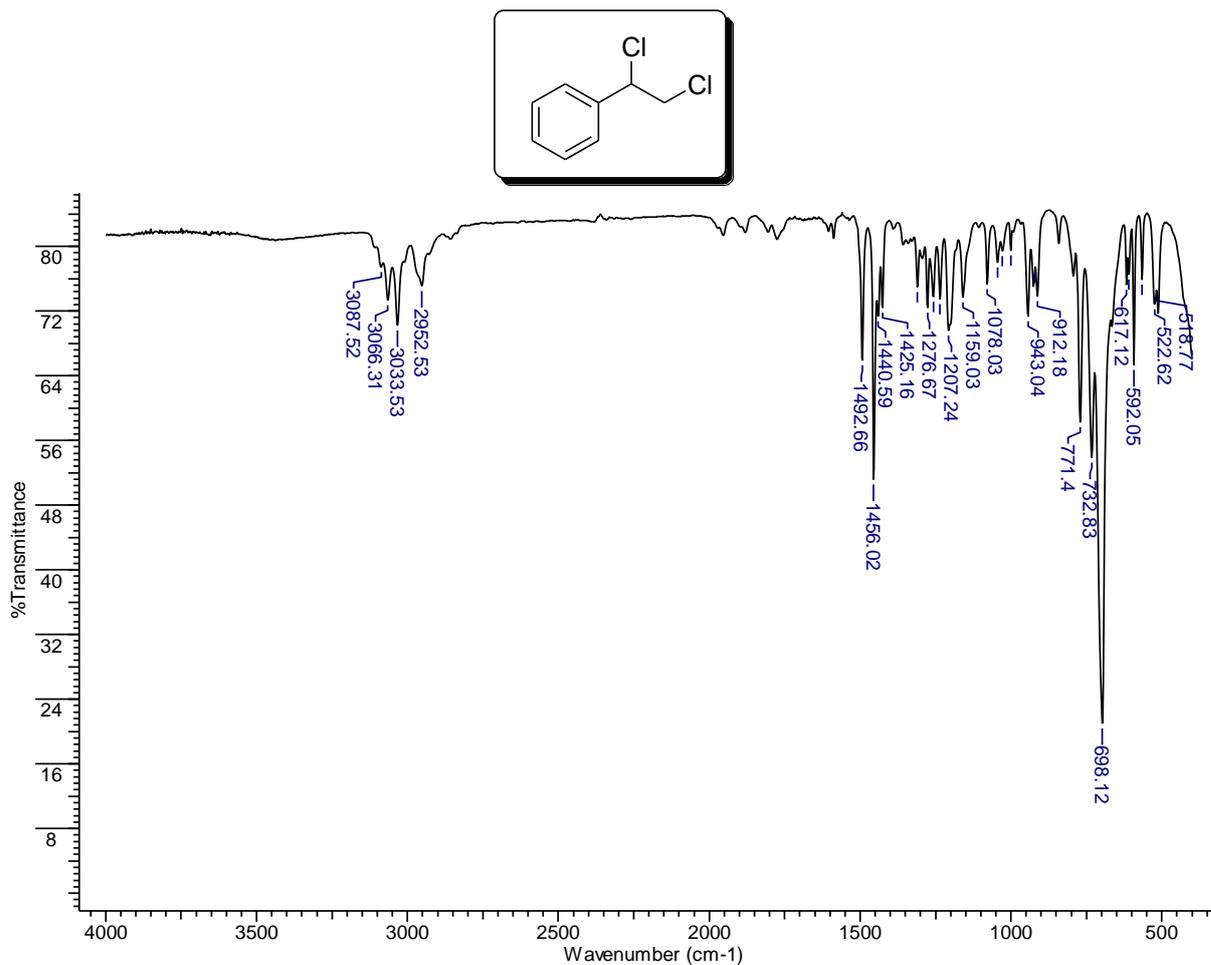
**Espectro 116** – Espectro de massas do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano.



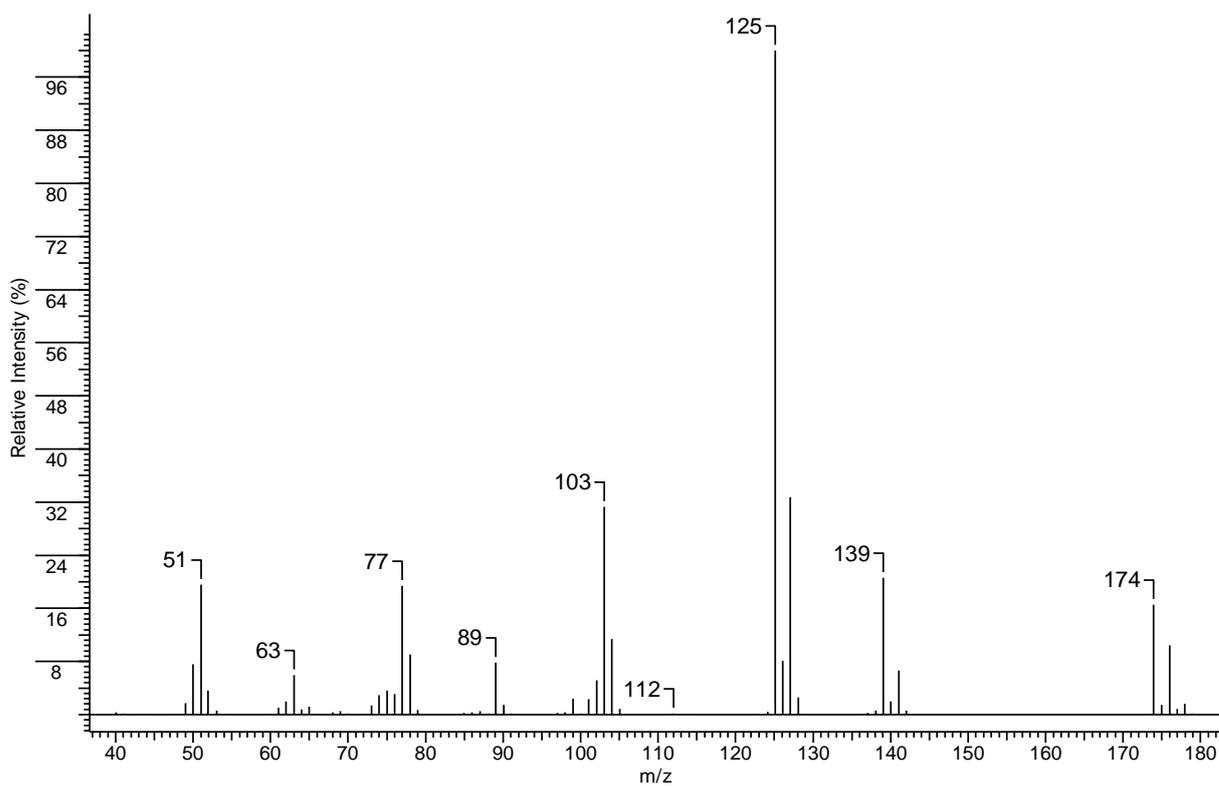
**Espectro 117** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano.



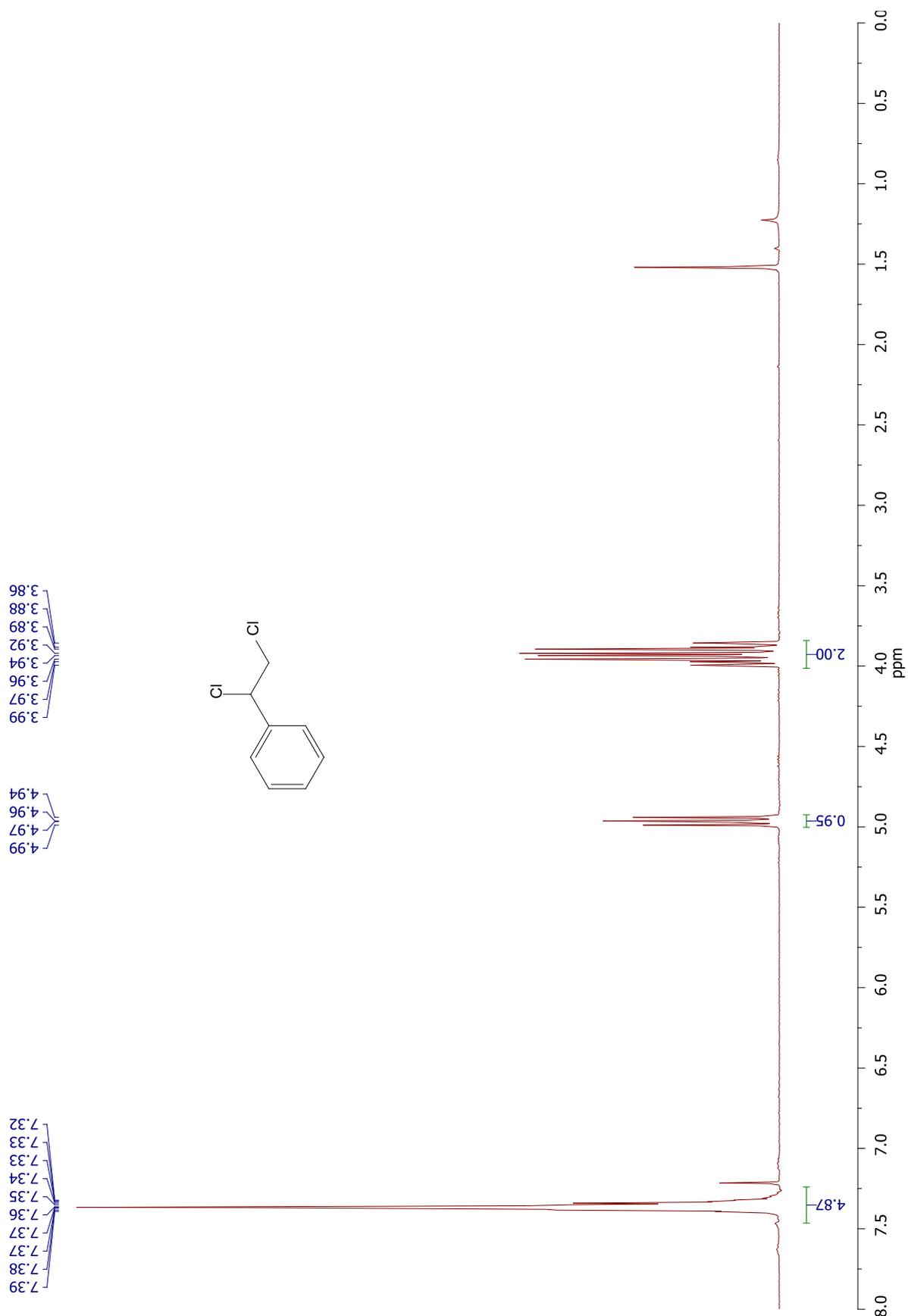
**Espectro 118** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dibromo-3-fenoxi-propano.



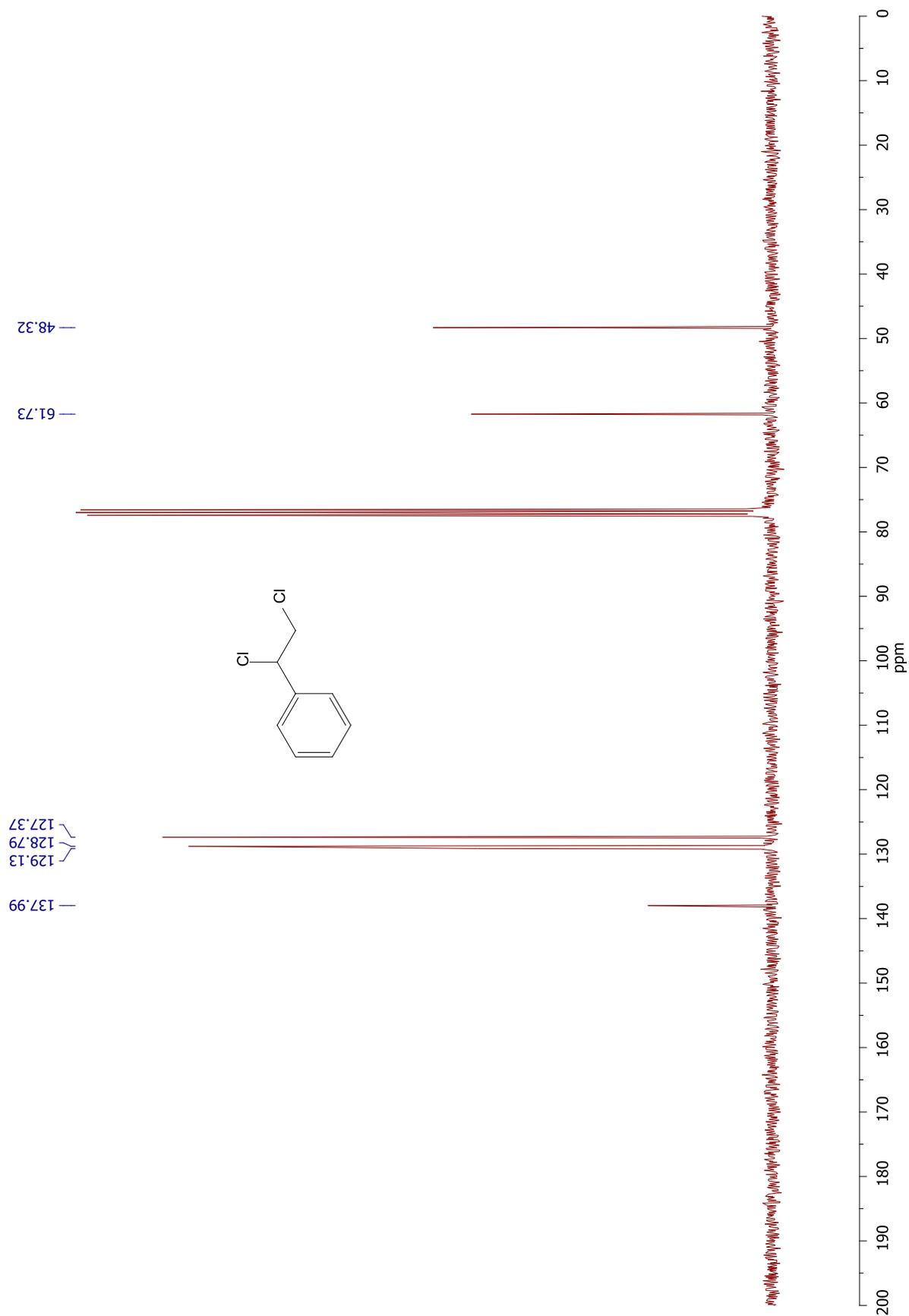
**Espectro 119** – Espectro de infravermelho do 1,2-dicloro-1-feniletano.



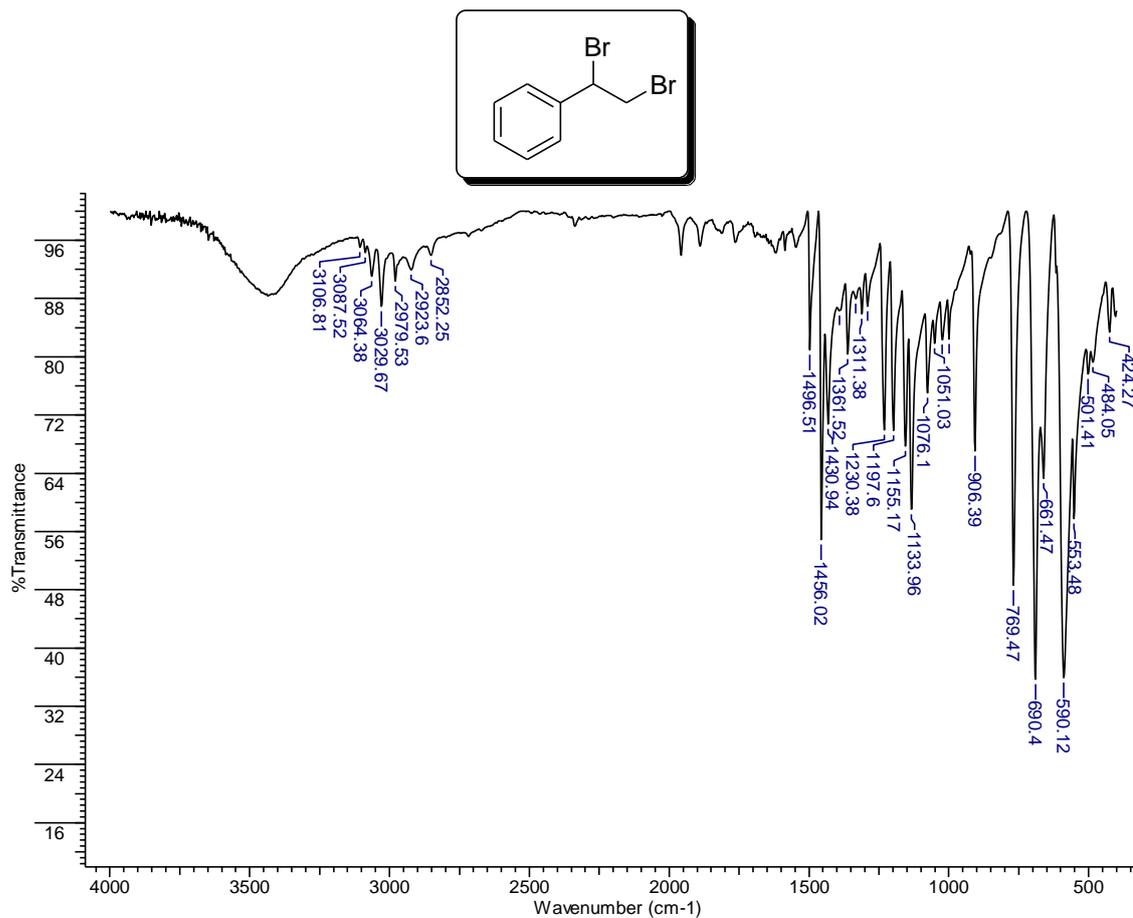
**Espectro 120** – Espectro de massas do 1,2-dicloro-1-feniletano.



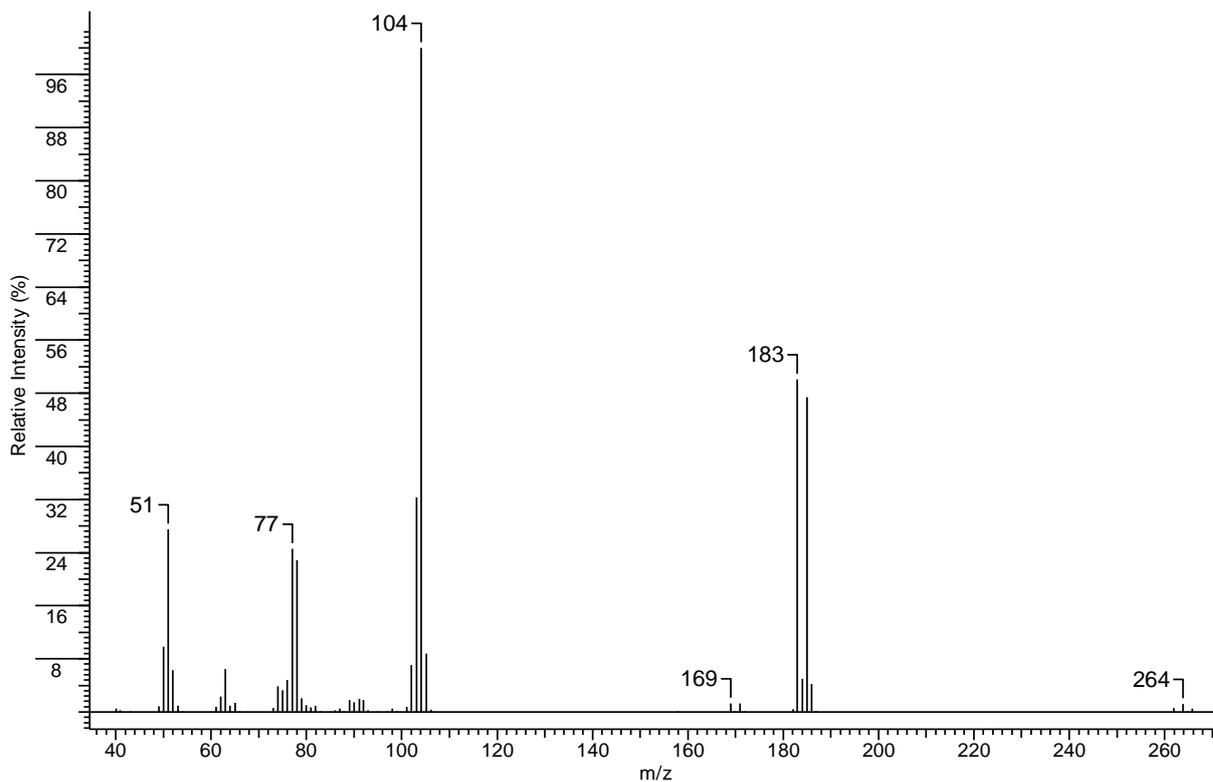
**Espectro 121** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dicloro-1-feniletano.



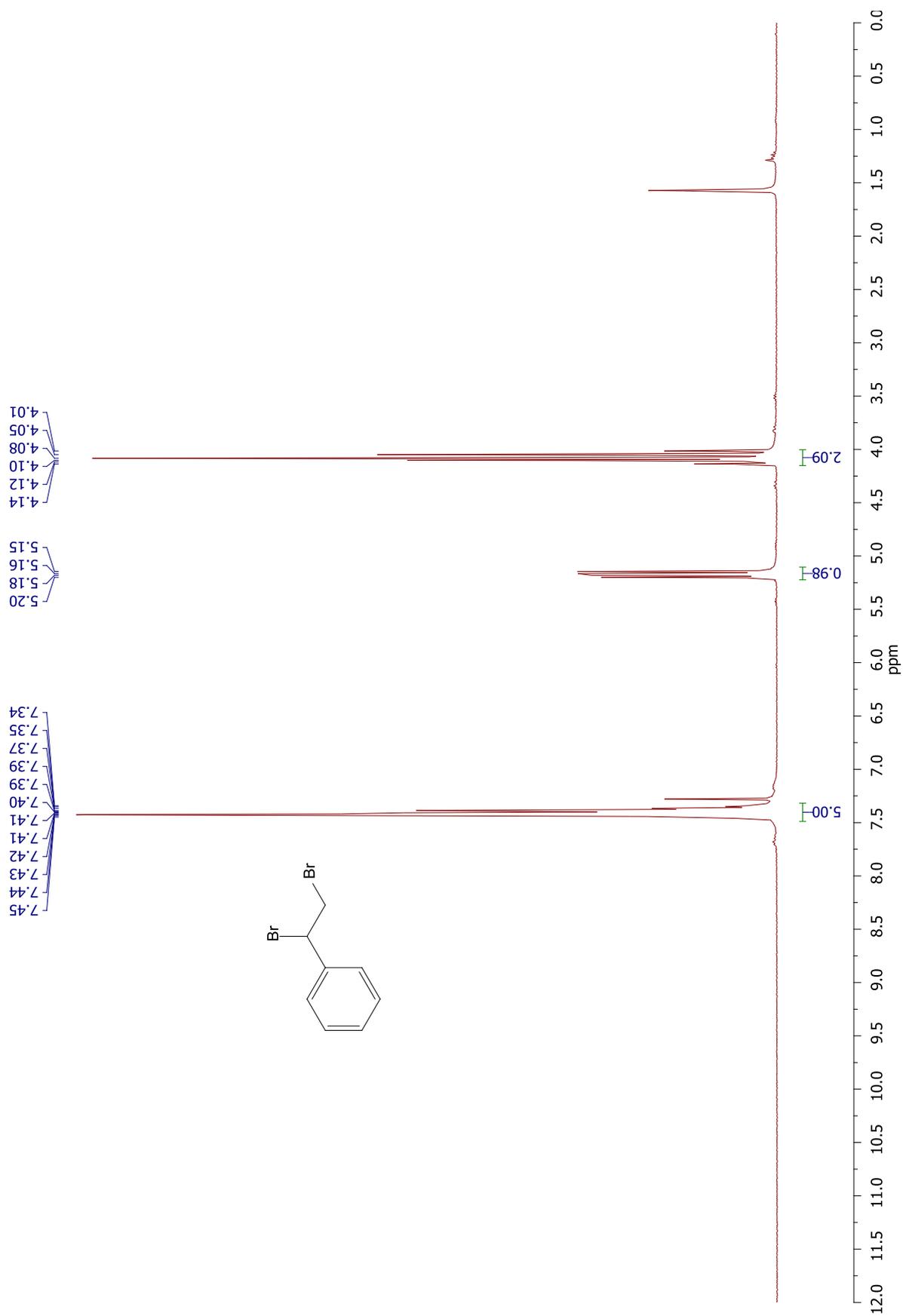
**Espectro 122** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dicloro-1-feniletano.



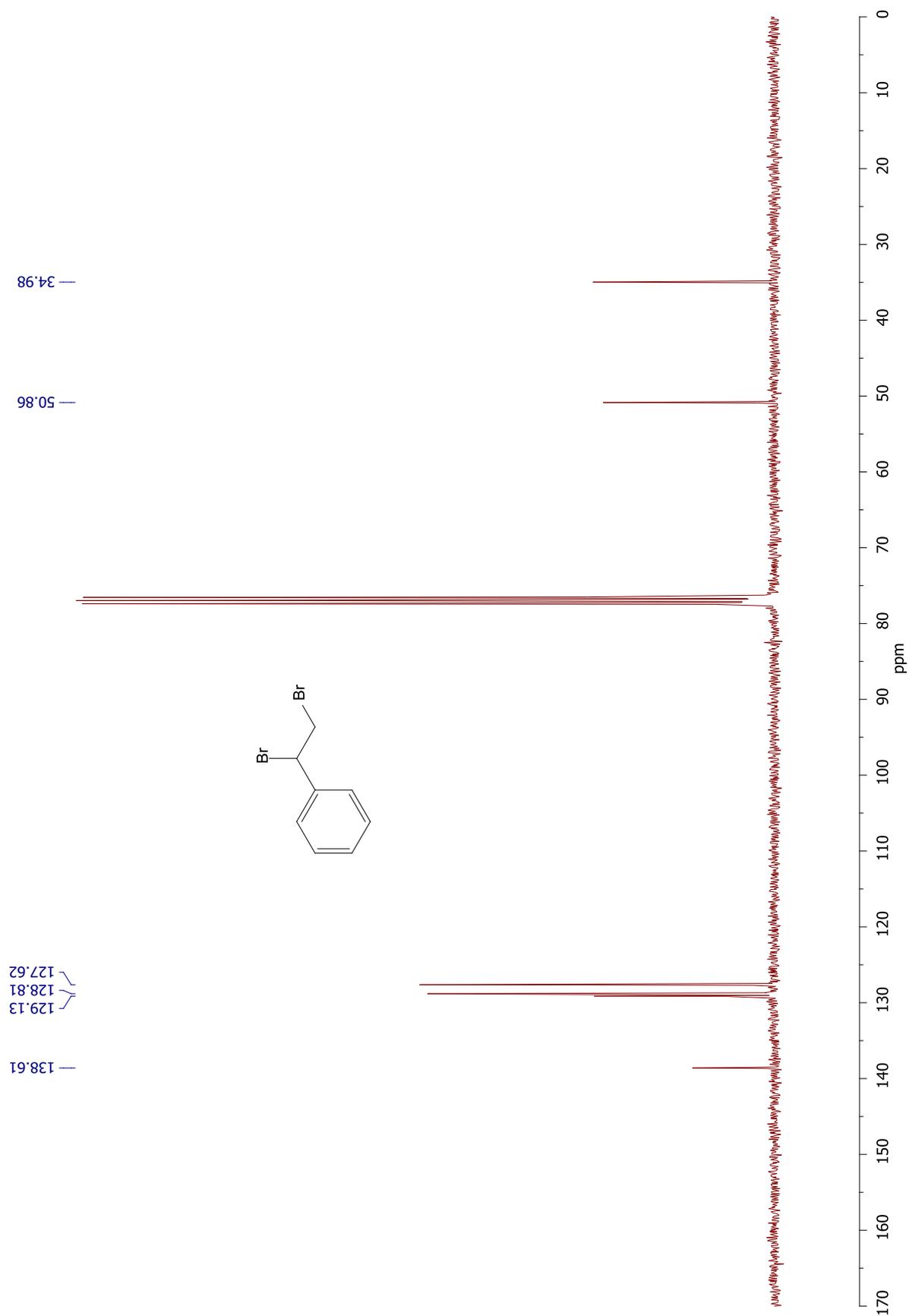
**Espectro 123** – Espectro de infravermelho do 1,2-dibromo-1-feniletano.



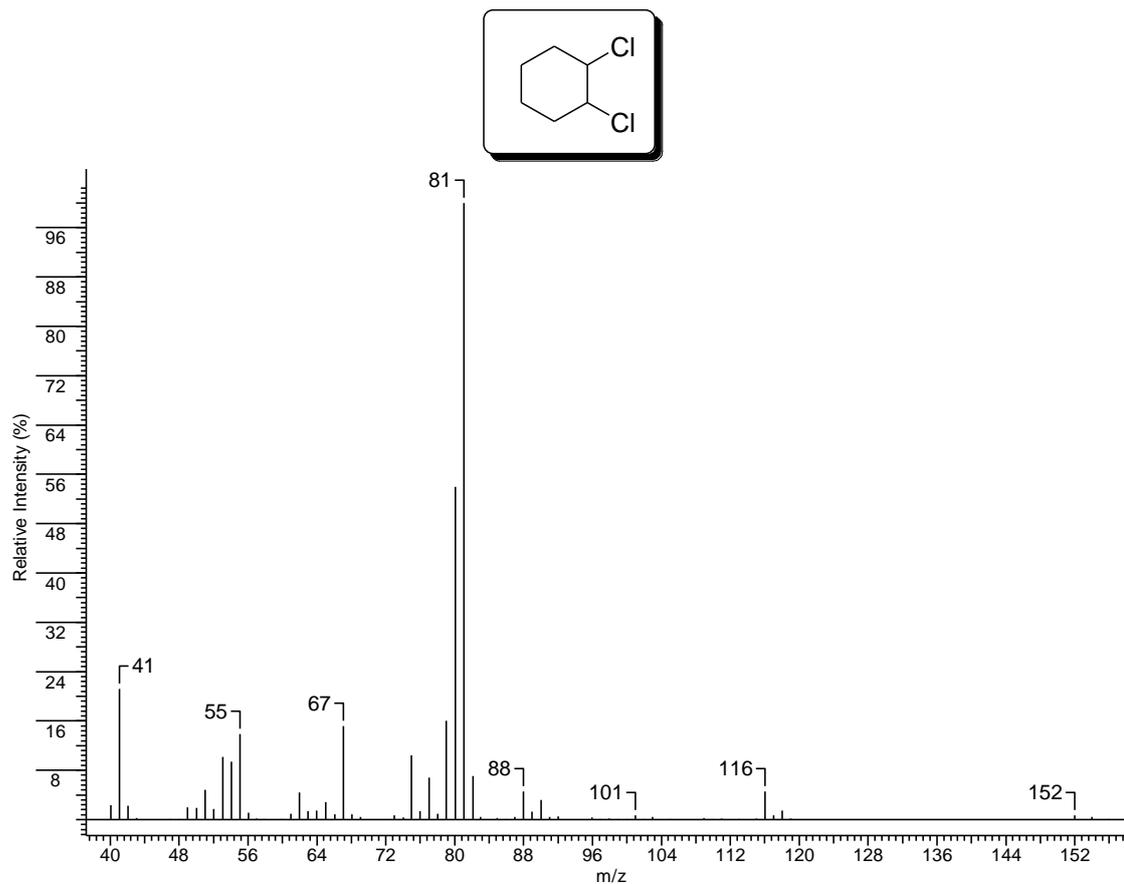
**Espectro 124** – Espectro de massas do 1,2-dibromo-1-feniletano.



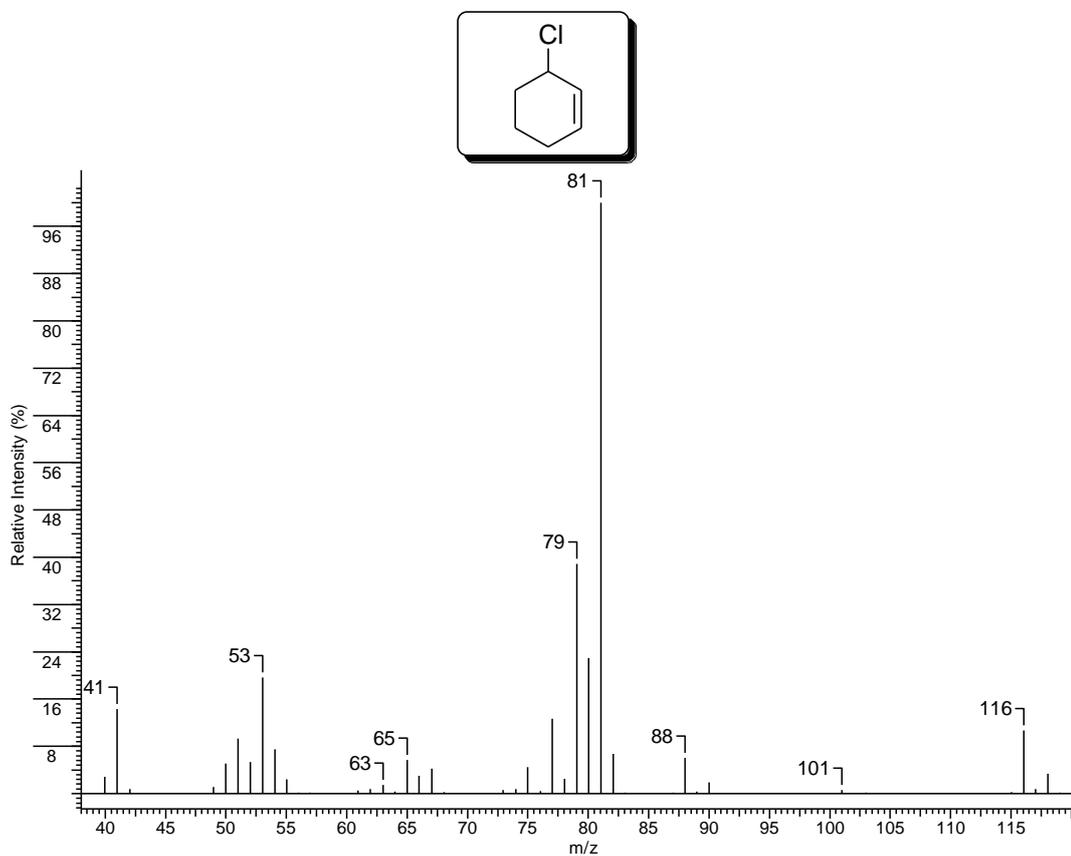
**Espectro 125** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-dibromo-1-feniletano.



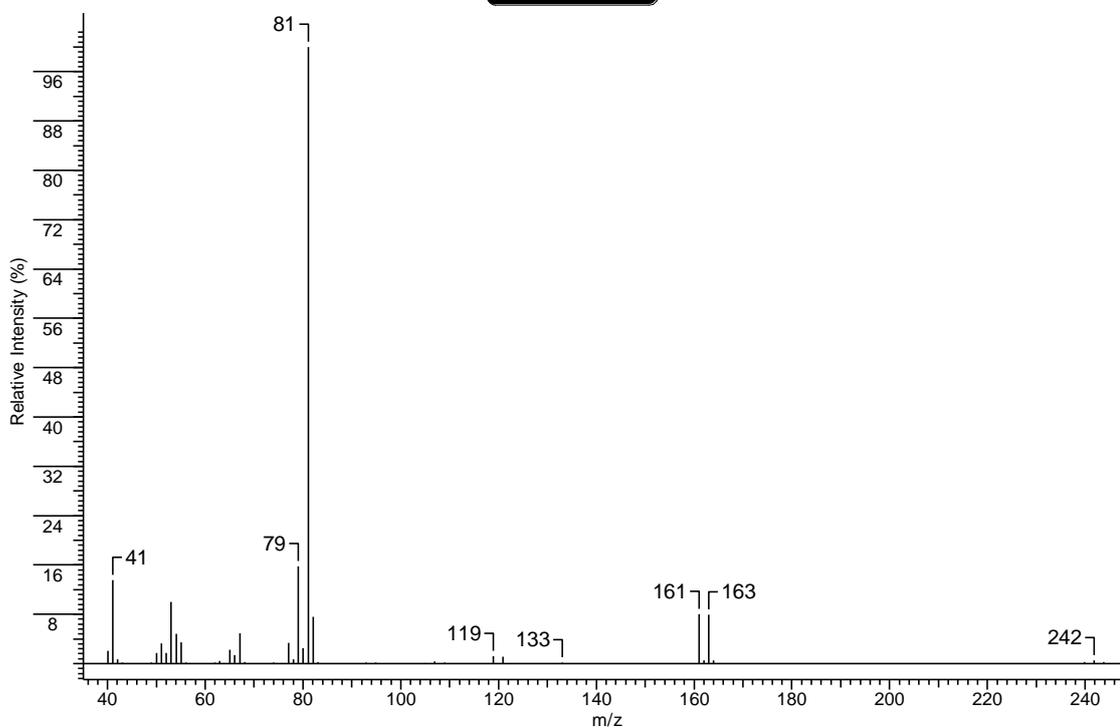
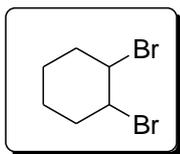
**Espectro 126** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-dibromo-1-feniletano.



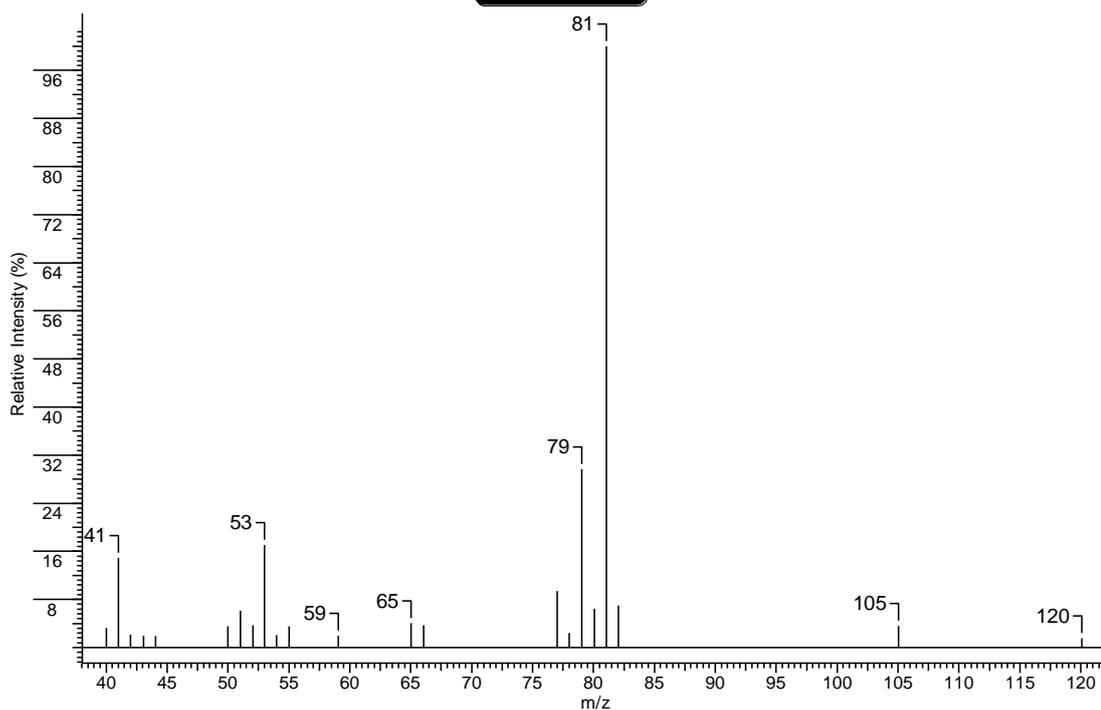
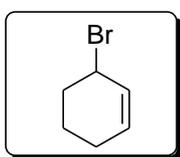
**Espectro 127** – Espectro de massas do 1,2-dicloro-ciclo-hexano.



**Espectro 128** – Espectro de massas do 3-cloro-ciclo-hexeno.



**Espectro 129** – Espectro de massas do 1,2-dibromo-ciclo-hexano.



**Espectro 130** – Espectro de massas do 3-bromo-ciclo-hexeno.

---

**ANEXOS**

---

### Tribromoisocyanuric Acid/Triphenylphosphine: a New System for Conversion of Alcohols into Alkyl Bromides

Vitor S. C. de Andrade and Marcio C. S. de Mattos\*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68545, 21945-970 Rio de Janeiro-RJ, Brazil

Foi desenvolvido um método fácil e eficiente para a conversão de alcoóis em brometos de alquila em meio neutro, utilizando ácido tribromoisocianúrico e trifetilfosfina (razão molar 1.0:0.7:2.0, álcool/ácido tribromoisocianúrico/trifenilfosfina) em diclorometano à temperatura ambiente. Esse método pode ser aplicado para a conversão de alcoóis primários, secundários, benzílicos e alílicos, sendo os brometos correspondentes obtidos em 67-82% de rendimento. Alcoóis terciários não são reativos sob estas condições.

An efficient and facile method has been developed for the conversion of alcohols into alkyl bromides under neutral conditions using tribromoisocyanuric acid and triphenylphosphine (molar ratio 1.0:0.7:2.0, alcohol/tribromoisocyanuric acid/triphenylphosphine) in dichloromethane at room temperature. This method can be applied for the conversion of primary, secondary, benzylic and allylic alcohols, and their corresponding bromides are obtained in 67-82% yield. Tertiary alcohols do not react under these conditions.

Keywords: alcohols, alkyl bromides, tribromoisocyanuric acid, triphenylphosphine

#### Introduction

Alkyl bromides are versatile compounds from both academic and industrial points of view that can be easily converted into a variety number of other functional groups through well-known methodologies.<sup>1</sup> Furthermore, several marine organic bromides with interesting biological activity have also been described.<sup>2</sup> Among the diverse methodologies described in the literature for the preparation of such compounds, the conversion of alcohols into the corresponding bromides is the most convenient.<sup>3</sup> Several reagents can accomplish this transformation, including the harmful and corrosive HBr/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>4</sup> phosphorous (oxy)bromides<sup>5,6</sup> or SOBr<sub>2</sub>.<sup>6</sup> However, a very attractive mild methodology is based on the Appel reaction that uses a combined system of triphenylphosphine (TPP) with an electrophilic source of bromine, such as CBr<sub>4</sub>,<sup>7</sup> 2,4,4,6-tetrabromo-1,5-cyclohexadienone,<sup>8</sup> (poly) bromo-carbonyls,<sup>9</sup> and various N-bromo compounds.<sup>3,10,11</sup>

Tribromoisocyanuric acid (TBCA, Figure 1) is a safe and stable electrophilic brominating reagent.<sup>12</sup> We have studied its utilization for bromination of alkenes,<sup>13</sup>

arenes,<sup>14</sup> β-dicarbonyl compounds,<sup>15</sup> as well as for the bromodecarboxylation of cinnamic acids.<sup>16</sup> Furthermore, TBCA possesses some advantages compared to other N-bromo reagents, as it can easily be prepared from inexpensive materials (cyanuric acid, KBr and oxone)<sup>17</sup> and also presents high atom economy (i.e., maximizing the atomic mass from the reagents that can be incorporated into the product).<sup>18</sup>

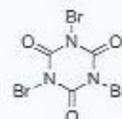


Figure 1. Tribromoisocyanuric acid (TBCA).

Continuing our interest on the chemistry of trihaloisocyanuric acids,<sup>19</sup> we present here our initial results on the utilization of the system TBCA/triphenylphosphine for conversion of alcohols into alkyl bromides.

#### Results and Discussion

In initial experiments, it was chosen 2-octanol as model substrate to test the methodology. Using an equimolar

\*e-mail: mmattos@iq.ufej.br

amount of the reagents (1.0:0.34:1.0, alcohol/TBCA/TPP), the reaction was slow. However, the reaction proceeded with complete substrate conversion using a molar ratio of 1.0:0.7:2.0 (alcohol/TBCA/TPP) within 1.5 h in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at room temperature. Therefore, the results of the reaction of alcohols with TBCA/TPP to produce the corresponding alkyl bromides (along with triphenylphosphine oxide and cyanuric acid) are shown in Table 1. In general,

Table 1. Conversion of alcohols into alkyl bromides

| Alcohol   | Product   | Yield / % <sup>a</sup> |
|---|---|------------------------|
|    |    | 73                     |
|    |    | 82                     |
|    |    | 78                     |
|   |   | 70                     |
|  |  | 75                     |
|  |  | 67                     |
|  |  | 76                     |
|  |  | 70                     |
|  |  | 61+39 <sup>b</sup>     |
|  | no reaction   | -                      |

<sup>a</sup>Isolated yield, based on alcohol. <sup>b</sup>Determined by GC-MS.

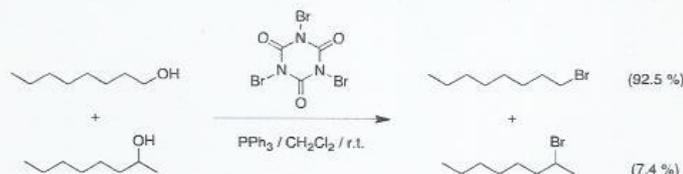
the reactions proceeded smoothly for the conversion of primary, secondary, benzylic and allylic alcohols to their corresponding alkyl bromides (67-82%). On the other hand, tertiary alcohols do not react, even in acetonitrile under reflux. Analysis of the crude reactions by gas chromatography (GC) indicated that the alkyl bromides were obtained pure, with exception of cyclohexyl bromide, which was formed as a mixture with cyclohexene (ca. 2:3 by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)). In addition, although TBCA is a useful reagent for the alcohol oxidation<sup>20</sup> and bromination of alkenes<sup>13</sup> and arenes,<sup>14</sup> none of these products were detected by the analytical techniques employed, showing that the method is quite general and suitable for the conversion of benzylic and allylic alcohols into their corresponding bromides.

A competitive reaction was designed for showing the chemoselectivity of the TBCA/TPP system toward alcohols (Scheme 1). Therefore, a mixture of equimolar amounts of 1-octanol and 2-octanol was subjected to the conditions described in Table 1 and it was observed that the primary alcohol is 12.5 more reactive than the secondary alcohol (determined by GC-MS).

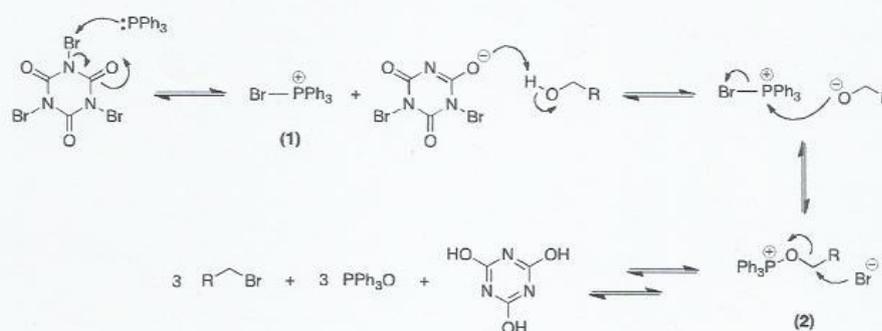
Based on the above results, a  $\text{S}_{\text{N}}2$  process could be involved in the reaction of alcohols with TBCA/TPP to produce alkyl bromides, as also observed in similar reactions with different N-bromo compounds.<sup>3,11</sup> A plausible scheme for this transformation (Scheme 2) proceeds by TBCA bromination of TPP to produce a bromophosphonium salt (1) that is further converted into the oxyphosphonium intermediate (2). Bromide anion attack on the intermediate 2 gives the alkyl bromide and triphenylphosphine oxide. After two repetitions of the whole process, cyanuric acid is also formed and precipitates at the end of the reaction.

## Conclusions

In summary, we have developed a very convenient route for the preparation of primary and secondary alkyl bromides from alcohols under neutral conditions. The reaction is easily reproducible, the conditions are mild and the reagents are easily available. Although the yields using our



Scheme 1.



Scheme 2.

methodology is lower than similar reactions (Table 2), the advantages of TBCA compared to other N-bromo reagents, such as easily preparation and high atom economy, turn our methodology very convenient.

Table 2. Preparation of benzyl bromide using diverse N-bromo reagents

| N-bromo reagent | Atom economy / % <sup>a</sup> | Yield / % | Reference |
|-----------------|-------------------------------|-----------|-----------|
|                 | 30.5                          | 90        | 3         |
|                 | 44.9                          | 81        | 21        |
|                 | 57.9                          | 90        | 11        |
|                 | 65.5                          | 78        | this work |

<sup>a</sup>Mass % of the reagent transferred to the product.

## Experimental

### General information

All chemicals and solvents were used as received. Tribromoisoctanoic acid was prepared as described.<sup>17</sup> The spectra were recorded on a Bruker AC-200 spectrometer

at 200 MHz (<sup>1</sup>H) and 50 MHz (<sup>13</sup>C) in CDCl<sub>3</sub> solutions with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. High-resolution gas chromatography was performed on a HP-5890-II gas chromatograph with flame ionization detector (FID) using a 30 m (length), 0.25 mm internal diameter (ID), and 25 μm (phase thickness) RTX-5 capillary column and H<sub>2</sub> (flow rate 50 cm s<sup>-1</sup>) as carrier gas (split: 1:10). Infrared (IR) spectra were recorded on a Nicolet 740 FT-IR spectrometers (KBr film). GC-MS analyses were performed on a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatograph with electron impact (70 eV) by using a 30 m DB-5 silica capillary column.

### General procedure for the preparation of alkyl bromides

TBCA (1.4 mmol) was added to a stirred solution of TPP (4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 cm<sup>3</sup>). After 5 min, the alcohol (2 mmol) was added and the suspension was stirred at room temperature. After 1.5 h, cyanuric acid was filtered off, the liquid was washed with water (2 × 25 cm<sup>3</sup>) and the organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated on a rotatory evaporator under reduced pressure. The residue was treated with pentane and filtered through a silica gel (70–230 mesh) pad. The pure alkyl bromide was obtained after evaporation of pentane.

2-bromooctane: boiling point (bp) 190 °C (lit: 188.5 °C);<sup>22</sup> IR (KBr) ν/cm<sup>-1</sup> 2958, 2927, 2858, 1457, 1378, 1259, 1218, 1146, 1007, 725, 618, 541; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.43–1.49 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.72 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CHBr), 1.76–1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CHBr), 4.14 (m, 1H, CHBr); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3 (C8), 22.8 (C7), 26.7 (C1), 27.9 (C6), 28.9 (C5), 31.9 (C4), 41.4 (C3), 52.1 (C2); MS (70 eV) m/z 123 (M<sup>+</sup> + 2 - C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>), 121 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>), 113, 71, 57 (100%), 43, 41.

1-bromooctane: bp 198 °C (lit: 201 °C);<sup>23</sup> IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2958, 2927, 2855, 1466, 1439, 1378, 1256, 1099, 911, 723, 647, 564; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28-1.45 (m, 10 H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.81-1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br), 3.41 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.0 (C8), 22.6 (C7), 28.2 (C6), 28.7 (C5), 29.1 (C4), 31.7 (C3), 32.8 (C2), 33.9 (C1); MS (70 eV) *m/z* 194 (M<sup>+</sup>+2), 192 (M<sup>+</sup>), 151, 149, 137, 135, 123, 121, 109, 107, 95, 93, 71, 57, 43 (100%).

1-bromo-2-phenylethane: bp 218 °C (lit: 220-225 °C);<sup>24</sup> IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3085, 3062, 3027, 2964, 2944, 2862, 1602, 1584, 1496, 1454, 1431, 1314, 1262, 1215, 1196, 1030, 919, 750, 699, 648, 542, 487; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  3.18 (t, 2H, J 7.9, PhCH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, J 7.9, CH<sub>2</sub>Br), 7.20-7.39 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  33.0 (CH<sub>2</sub>Br), 39.6 (PhCH<sub>2</sub>), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 139.1 (C<sub>arom</sub>); MS (70 eV) *m/z* 186 (M<sup>+</sup>+2), 184 (M<sup>+</sup>), 140, 105, 91 (100%), 77, 65, 51.

benzyl bromide: IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3086, 3063, 3030, 2967, 2931, 2857, 1601, 1586, 1495, 1453, 1378, 1226, 1201, 1098, 1068, 1028, 917, 812, 757, 694, 604, 547, 454; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 7.27-7.44 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  33.7 (CH<sub>2</sub>Br), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 129.2 (C<sub>arom</sub>), 137.9 (C<sub>arom</sub>); MS (70 eV) *m/z* 172 (M<sup>+</sup>+2), 170 (M<sup>+</sup>), 91 (100%), 74, 65, 51.

cinnamyl bromide: IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3083, 3058, 3027, 2959, 2924, 2852, 1644, 1596, 1576, 1495, 1449, 1430, 1302, 1203, 1075, 970, 841, 748, 691, 622, 572, 493; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  4.18 (d, 2H, J 7.8, CH<sub>2</sub>), 6.41 (dt, 1H, J 15.6, 7.8, CH=CH<sub>2</sub>Br), 6.67 (d, 1H, J 15.6, PhCH), 7.27-7.43 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  33.6 (CH<sub>2</sub>Br), 125.4 (CH=CH<sub>2</sub>Br), 126.9 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 134.7 (PhCH), 136.0 (C<sub>arom</sub>); MS (70 eV) *m/z* 117 (M<sup>+</sup>-Br, 100%), 102, 91, 77, 63, 58, 51.

1-bromo-2-ethylhexane: IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2961, 2929, 2873, 2859, 1458, 1436, 1379, 1267, 1253, 1226, 1099, 779, 765, 727, 650, 619; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.85-0.92 (m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.20-1.53 (m, 9H, CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  11.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (C5), 25.4 (C4), 29.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 32.1 (C3), 39.3 (C1), 41.3 (C2); MS (70 eV) *m/z* 165 (M<sup>+</sup>+2-Et), 163 (M<sup>+</sup>-Et), 137, 135, 83, 71, 57 (100%), 41.

1-bromo-4-methylpentane: IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2958, 2935, 2871, 2852, 1468, 1438, 1386, 1368, 1299, 1254, 1208,

1169, 1099, 1052, 924, 751, 736, 640, 564, 539; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.91 (d, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49-1.69 (m, 1H, CH), 1.80-1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br), 3.41 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  22.6 (C5), 27.6 (C4), 31.0 (C3), 34.3 (C2), 37.6 (C1); MS (70 eV) *m/z* 166 (M<sup>+</sup>+2), 164 (M<sup>+</sup>), 151, 149, 123, 121, 109, 107, 95, 93, 85, 69, 56, 43 (100%).

2-bromo-4-methylpentane: IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2983, 2960, 2924, 2872, 2827, 1467, 1452, 1379, 1259, 1199, 1149, 1051, 1001, 989, 921, 858, 813, 617, 540; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.90 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0.92 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.44-1.54 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CHBr), 1.77-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.13-4.24 (m, 1H, CHBr); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  21.6 (C5), 22.9 (C5'), 26.9 (C4), 27.0 (C1), 50.2 (C2), 50.5 (C3); MS (70 eV) *m/z* 121 (M<sup>+</sup>-iPr), 109, 107, 85, 69, 57, 55, 43 (100%).

cyclohexyl bromide: MS (70 eV) *m/z* 164 (M<sup>+</sup>+2), 162 (M<sup>+</sup>), 83 (100%), 67, 55, 41.

### Supplementary Information

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, IR and MS spectra of synthesized compounds are available free of charge at <http://jbcbs.sbgq.org.br> as PDF file.

### Acknowledgment

The authors thank CNPq and FAPERJ for the financial support.

### References

- Spargo, P. L.; *Contemp. Org. Synth.* 1994, 1, 113; Böhlmann, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 6; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1991.
- Gribble, G. W.; *Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 335; Dembitsky, V. M.; *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2002, 28, 170; Gribble, G. W.; *Heterocycles* 2012, 84, 157.
- Firozabadi, H.; Iranpoor, N.; Ebrahimzadeh, F.; *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1771.
- Vogel, A. I.; Cowan, D. M.; *J. Chem. Soc.* 1943, 636, 16.
- Bridgewater, R. J.; Shoppee, C. W.; *J. Chem. Soc.* 1953, 1709; Quallich, G. J.; Fox, D. E.; Friedmann, R. C.; Murtiashaw, C. W.; *J. Org. Chem.* 1992, 57, 761; Sato, N.; Narita, N.; *J. Heterocycl. Chem.* 1999, 36, 783.
- Cason, J.; Correia, J. S.; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3645.
- Appel, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 87, 801.
- Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; *Zh.Érov. N. S.; Mendeleev Commun.* 1998, 8, 21.

9. Tongkate, P.; Pluempanupat, W.; Chavasiri, W.; *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1146; Joseph, K. M.; Larraza-Sanchez, I.; *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 13; Cui, X. M.; Guan, Y. H.; Li, N.; Lv, N.; Fu, L. A.; Guo, K.; Fan, X.; *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 90.
10. Bose, A. K.; Lal, B.; *Tetrahedron Lett.* 1973, 14, 3937; Lee, J. C.; Hwang, E. Y.; *Synth. Commun.* 2004, 34, 2959.
11. Ghorbani-Vaghei, R.; Shiri, L.; Ghorbani-Choghamarani, A.; *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013, 34, 820.
12. de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Curr. Green Chem.*, <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20140055> 10.2174/2213346101999140109142834.
13. Tozetti, S. D. F.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2007, 18, 675; Crespo, L. T. C.; Ribeiro, R. S.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *Synthesis* 2010, 2379.
14. de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synthesis* 2006, 221; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3001; de Almeida, L. S.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *Synlett* 2013, 24, 603.
15. Mendonça, G. F.; Sindra, H. C.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 473.
16. Sodr , L. R.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2013, 24, 212.
17. de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synlett* 2006, 1515.
18. Trost, B. M.; *Science*, 1991, 254, 1471.
19. Mendonça, G. F.; Senra, M. R.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Appl. Catal. A: Gen.* 2011, 401, 176; Ribeiro, R. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2012, 23, 228; Boltz, M.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; Pale, P.; Louis, B.; *Appl. Catal. A: Gen.* 2012, 449, 1; Mendonça, G. F.; Bastos, A. R.; Boltz, M.; Louis, B.; Pale, P.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S.; *Appl. Catal. A: Gen.* 2013, 460-461, 46; Mendonça, G. F.; de Mattos, M. C. S.; *Curr. Org. Synth.* 2013, 10, 820.
20. Crespo, L. T. C.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; *Quim. Nova* 2013, 36, 320.
21. Froyen, P.; *Phosphorus, Sulphur, Silicon Relat. Elem.* 1995, 102, 253.
22. Lide, D. R.; *Handbook of Chemistry and Physics*, 87<sup>th</sup> ed.; Taylor and Francis: Boca Raton, USA, 2006-2007.
23. Yonovich-Weiss, M.; Sasson, Y.; *Synthesis* 1984, 34.
24. Lecca, B.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C.; *Tetrahedron* 1985, 41, 4657.

Submitted on: December 13, 2013

Published online: March 18, 2014