



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CLÁUDIA LAÍS ARAÚJO ALMEIDA SANTOS

**NOVAS ESTRATÉGIAS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS
HÍBRIDOS E GLICOSÍDEOS POLIACETILÊNICOS A PARTIR DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO**

Recife
2022

CLÁUDIA LAÍS ARAÚJO ALMEIDA SANTOS

**NOVAS ESTRATÉGIAS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS
HÍBRIDOS E GLICOSÍDEOS POLIACETILÊNICOS A PARTIR DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof^o. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

Coorientadora: Prof.^a Dra. Roberta Ayres de Oliveira

Coorientadora: Prof.^a Dra. Teresinha Gonçalves da Silva

*Bolsista CNPQ

Recife

2022

Catálogo na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

- S237n Santos, Cláudia Laís Araújo Almeida
Novas estratégias para a síntese de compostos híbridos e glicosídeos poliacetilênicos a partir de reações de acoplamento / Cláudia Laís Araújo Almeida Santos. – 2022.
124 f.: il., fig.
- Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2022.
Inclui referências e apêndices.
1. Química orgânica. 2. Enulosídeo. 3. Telureto vinílicos. 4. Glicosídeos poliacetilênicos. 5. Antitumoral. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da (orientador). II. Título.

547

CDD (23. ed.)

UFPE- CCEN 2022 - 92

CLÁUDIA LAÍS ARAÚJO ALMEIDA SANTOS

**NOVAS ESTRATÉGIAS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS E
GLICOSÍDEOS POLIACETILÊNICOS A PARTIR DE REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Roberta Ayres De Oliveira

Coorientadora: Prof.^a Dra. Teresinha Gonçalves Da Silva

Aprovada em: 11/02/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Marcelo Navarro (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Sebastião José de Melo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Gilson Bezerra da Silva (Examinador Externo)
Instituto Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Túlio Ricardo Couto de Lima Souza (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por ser tudo o que precisava para continuar mesmo a distância nos separando.

Ao Jonh, marido e amigo, por estar presente em todos os momentos.

Ao meu orientador, Professor Paulo, por todos os ensinamentos e o voto de confiança, mas acima de tudo pelo encorajamento e otimismo diário.

À minhas co-orientadoras, a Professora Roberta e a professora Teresinha, por toda a colaboração.

À segunda família, o LOA, onde encontrei pessoas que serão levadas pra vida, principalmente à Silvia, Bárbara, Wilson, Queila, Filipi, Igor, Renato, Ewerton e Jucleiton.

Aos amigos encontrados pelos corredores, Vanessa, Jeisy, Andrey, Denilson, Diane, Stterfesson, Emmanuel e Patrícia.

À UFPE e ao DQF pelo espaço cedido e por todo apoio material disponibilizado.

À Central Analítica por toda colaboração na realização das análises durante o doutorado.

À CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

A hibridação molecular (MH) é uma estratégia baseada na junção de estruturas de compostos bioativos distintos em um único composto, permitindo o planejamento de novas estruturas potencialmente mais ativas. Este trabalho teve como foco o planejamento sintético e a caracterização de híbridos contendo duas unidades farmacofóricas: Z-eninos e enulosídeos. Os eninos desejados foram obtidos de modo estereosseletivo a partir de uma reação de acoplamento envolvendo um telureto vinílico e um enulosídeo, obtido a partir do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal após três etapas sequenciais. A reação de acoplamento cruzado entre esses compostos levou aos precursores desejados para alguns híbridos. Os glicosídeos poliacetilênicos (Poliacetylenic Glycosides – PAGs) são compostos isolados a partir de fontes naturais e possui diversas moléculas bioativas, contudo, existem poucas rotas sintéticas descritas na literatura para a preparação de PAGs e, nesse contexto, a segunda etapa do trabalho, descreve a preparação de um derivado de PAGs a partir da reação de acoplamento cruzado entre um telureto vinílico e um glicosídeo obtido a partir da *D*-glicose pentacetilada. O análogo foi obtido em bom rendimento demonstrando que a estratégia sintética empregada é viável para a preparação de outros PAGs. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C e ^{125}Te quando apropriado.

Palavras-chave: enulosídeo; telureto vinílicos; glicosídeos poliacetilênicos; acoplamento; antitumoral.

ABSTRACT

Molecular hybridization (MH) is a strategy based on joining the structures of different bioactive compounds into a single compound, allowing the design of potentially more active structures. This work focused on the synthetic design and characterization of hybrids containing two pharmacophoric units: Z-enynes and enulosides. The Z-enyne was obtained in a stereoselective way from a coupling reaction of a vinyl telluride and an enuloside, obtained from the 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal after three sequential steps. The cross-coupling reaction between these compounds led to the desired precursors for some hybrids. Polyacetylenic glycosides (PAGs) are compounds isolated from natural sources and have several bioactive molecules, however, there are few synthetic routes described in the literature for the preparation of PAGs and, in this context, the second stage of the work describes the preparation of a derivative of PAGs from the cross-coupling reaction between a vinyl telluride and a glycoside obtained from glucose pentaacetate. The analog was obtained in good yield, demonstrating that the synthetic strategy employed is viable for the preparation of other PAGs. All synthesized compounds were characterized by ^1H , ^{13}C and ^{125}Te NMR when appropriate.

Keywords: enulosides; vinyl telluride; polyacetylenic glycosides; coupling reactions; antitumoral.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estruturas das calicheamicinas γ 1, dinemicina A e neocarzinostatina.....	16
Figura 2 –	Mecanismo para a formação do diradical 1,4-arílico.....	17
Figura 3 –	Eninos com atividade farmacológica.....	17
Figura 4 –	Estruturas da Fostriecina, Citostatina e Leptomicina B.....	32
Figura 5 –	Estruturas das δ -lactonas α,β -insaturadas com propriedades biológicas.....	33
Figura 6 –	Criptobraquitonas A-C e análogo da kurzilactona.....	34
Figura 7 –	Estruturas da microtecina e ascopirona P.....	35
Figura 8 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 174a....	51
Figura 9 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 175a....	53
Figura 10 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 176a....	54
Figura 11 –	Espectro de RMN ^{125}Te (125 MHz, CDCl_3) do composto 177..	56
Figura 12 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 177.....	57
Figura 13 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de regioisômeros.....	59
Figura 14 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 180a....	60
Figura 15 –	Expansão do Espectro de RMN 2D (HSQC ^1H - ^{13}C)(parte) do composto 180a.....	61
Figura 16 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 180a....	62
Figura 17 –	Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto 180a.....	63
Figura 18 –	Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 182.....	66
Figura 19 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 183.....	67
Figura 20 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 181.....	69
Figura 21 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 184.....	72
Figura 22 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto β -185...	75
Figura 23 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 186.....	77
Figura 24 –	Expansão do Espectro de RMN 2D (HSQC ^1H - ^{13}C)(parte) do composto 186.....	78
Figura 25 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 187.....	79

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Rearranjo do tipo 1,3 de álcool alílico.....	16
Esquema 2 –	Reação de acoplamento com diiodoalquenos vicinais e paládio.....	16
Esquema 3 –	Acoplamento do diiodo-alquenos vicinais e ésteres acrílicos..	17
Esquema 4 –	Reação de alquinilboranas na presença de complexos de níquel.....	17
Esquema 5 –	Reação de acoplamento catalizado por CuI/N.....	18
Esquema 6 –	Reação de acoplamento cruzado das viniloxanas com bromoalquinos catalisada por cobre.....	18
Esquema 7 –	Reação de acoplamento entre alquinos catalisada por complexos de paládio.....	19
Esquema 8 –	Reação de acoplamento entre alquinos catalisada por complexos de paládio.....	19
Esquema 9 –	Dimerização cruzada por meio da reação de hidroalquinação catalisada por ródio.....	20
Esquema 10 –	Acoplamento catalisada por ferro entre reagentes de Grignard alquinílicos e haletos/triflatos vinílicos.....	20
Esquema 11 –	Desidratação de álcoois propargílicos catalisada por FeCl ₃ com 1,2,3-triazóis.....	21
Esquema 12 –	Reação do tipo Sonogashira utilizando complexos de paládio cíclicos e <i>N,N</i> -dietanolamina como ligante.....	22
Esquema 13 –	Hidroboração/desililação empregando cobre e NaOH na reação de acoplamento.....	22
Esquema 14 –	Isomerização de alenóis para formação de eninos catalisada por cobre.....	23
Esquema 15 –	Monoalcoxycarbonilação a partir de diínos catalisada por paládio.....	23
Esquema 16 –	Síntese de enediínos contendo anéis nitrogenados a partir do acoplamento de Sonogashira e ciclização.....	24
Esquema 17 –	Estratégia sintética da dehidrocostus lactona 57.....	24
Esquema 18 –	Síntese do enediíno via reação aldólica assimétrica.....	25

Esquema 19 –	Síntese de <i>cis</i> -enediíno via reação na superfície de Ag (111).	26
Esquema 20 –	Síntese de enediíno à base de maleidina simétricos e assimétricos.....	26
Esquema 21 –	Reação de hidroteluração a partir de diferentes alquinos.....	27
Esquema 22 –	Reações de hidrometalações com alumínio, zircônio e boro...	27
Esquema 23 –	Acoplamento de teluretos vinílicos com alquinos terminais catalisada por paládio e cobre.....	28
Esquema 24 –	Reação de acoplamento entre o telureto bis-vinílico e alquinos catalisada por Pd/CuI para sintetizar eninos.....	28
Esquema 25 –	Reação acoplamento entre teluretos vinílicos e bromo-alquinos.....	29
Esquema 26 –	Reação de acoplamento entre glicosídeos contendo alquinos terminais e teluretos.....	30
Esquema 27 –	Reação de acoplamento entre glicosídeos contendo alquinos terminais e teluretos.....	33
Esquema 28 –	Oxidação de glicais não protegidos com PDC.....	34
Esquema 29 –	Oxidação de glicais empregando acetato de paládio.....	34
Esquema 30 –	Reação de oxidação de glicais protegidos com PhI(OH)OTs..	35
Esquema 31 –	Reação de hidrólise seguida de oxidação com dióxido de manganês de glicais.....	35
Esquema 32 –	Síntese total do 3-deoxi-bidensineosídeo C.....	36
Esquema 33 –	Síntese total do Bidensineosídeo A2.....	37
Esquema 34 –	Síntese total do Bidensineosídeo C.....	38
Esquema 35 –	Síntese total dos Bidensineosídeos A1.....	38
Esquema 36 –	Síntese total do bidensineosídeo B.....	39
Esquema 37 –	Síntese total de citopiloína.....	40
Esquema 38 –	Síntese total de (8 <i>R</i>) e (8 <i>S</i>) -metil 8-β- <i>D</i> -glucopiranosil heliantenato B.....	41
Esquema 39 –	Síntese total de Coreosídeo D.....	42
Esquema 40 –	Estratégia sintética para síntese do híbrido.....	43
Esquema 41 –	Estratégia retrosintética dos compostos híbridos obtidos por acoplamento.....	45
Esquema 42 –	Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal 172 , a partir de sucessivas	46

	reações da <i>D</i> -glicose.....	
Esquema 43 –	Reação de <i>O</i> -glicosidação com diferentes álcoois.....	47
Esquema 44 –	Mecanismo da reação de glicosidação.....	48
Esquema 45 –	Reação de hidrólise dos α - <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados.....	50
Esquema 46 –	Reação de oxidação utilizando MnO_2	52
Esquema 47 –	Síntese do ditelureto de dibutila.....	54
Esquema 48 –	Reação de hidroteluração do álcool propargílico 173a.....	56
Esquema 49 –	Reação de hidroteluração de alquinos arílicos.....	57
Esquema 50 –	Reação de acoplamento para síntese do composto 181.....	61
Esquema 51 –	Provável mecanismo da reação e acoplamento de telureto vinílicos com alquinos.....	62
Esquema 52 –	Acoplamento com telureto e diferentes glicosídeos.....	63
Esquema 53 –	Oxidação do híbrido para síntese do composto 181.....	66
Esquema 54 –	Retrossíntese dos híbridos a partir de teluretos vinílicos e Glicosídeos.....	68
Esquema 55 –	Retrossíntese do <i>O</i> -glicosídeo a partir do álcool propargílico e a <i>D</i> -glicose-pentaacetilada.....	69
Esquema 56 –	Síntese da <i>D</i> -glicose penta-acetilada.....	69
Esquema 57 –	Reação de glicosidação entre a <i>D</i> -glicose pentacetilada e o álcool propargílico.....	71
Esquema 58 –	Mecanismo para formação do isômero β	72
Esquema 59 –	Acoplamento de glicosídeo com telureto para síntese do composto 186	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A549	Carcinoma do pulmão
Ac₂O	Anidrido acético
AcOEt	Acetato de etila
BAIB	(Diacetoxiiodo)benzeno
Bipy	2,2'-Bipiridina
Bn	benzila
CCD	Cromatografia em camada delgada
COD	1,5-Ciclooctadieno
CSA	Ácido canfor-10-sulfônico
Cy	Ciclohexila
d	Dupleto
dba	dibenzilidenoacetona
DCC	<i>N, N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
dd	Dupleto de Dupleto
ddd	Dupleto Dupleto de Dupleto
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL	Hidreto de diisobutilalumínio
dl	Dupleto largo
DMAP	4-dimetilamino piridina
DMF	<i>N, N'</i> - Dimetilformamida
DMTST	Trifluorometanosulfonato de dimetil(metiltio) sulfônio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPFAM	<i>N, N'</i> -bis[2-difenilfosfina]fenil] amidinato
dppe	Etilenobis(difenilfosfina)
dt	Dupleto de Tripleto
HCT-116	Carcinoma de cólon
HL-60	Linhagem celular de leucemia humana
HSQC	Correlação quântica simples heteronuclear
Hz	Hertz
IMZ	Imidazol
IR-120B	Resina Amberlite de Troca Iônica 120B

J	Constante de acoplamento
L02	Célula humana normal do fígado
m	Múltiplo
MDA-MB-231	Adenocarcinoma de mama
Ms	Metanosulfonila
MS	Peneira molecular
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amido de sódio
NBS	N-bromosuccinimida
Neolefos	2,2'-bis(terc-butil(piridin-2-Il)fosfanil)-1,1'-binaftaleno
NIS	N-Iodosuccinimida
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
P.F.	Ponto de Fusão
PAG	Glicosídeo poliacetilênico
PC-3	Adenocarcinoma da próstata
PCy₃	Tricicloexilfosfina
PDC	Dicromato de piridínio
PDHAP	Complexo de hidroxiapatita com Paládio (II)
PhI(OH)OTs	Hidroxi(tosiloxi)iodobenzeno
PhMe	Tolueno
PIDA	(Diacetoxiiodo)benzeno
Pin	Pinacol
PMBCl	Cloreto de 4-metoxi-benzila
q	Quarteto
qui	Quinteto
RMN ¹²⁵Te	Ressonância magnética nuclear de telúrio-125
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
s	Simpleto
SH-SY5Y	Neuroblastoma
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
TBAB	Brometo de tetrabutylamônio

TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBAT	Difluorotrifenisilicato de tetrabutilamônio
TBDPS	terc-butildifenilsilila
TBSOTf	<i>Terc</i> -butildimetilsilil- trifluorometanossulfonato
TEMPO	Radical 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxila
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TIPSA	Triisopropilsililacetileno
TMS	Trimetilsilano
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TON	número de rotatividade

SUMÁRIO

1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
1.1	ENEDIÍNOS E ENINOS	16
1.2	SÍNTESE DE ENINOS E ENEDIÍNOS	18
1.3	APLICAÇÃO SINTÉTICA DE COMPOSTOS DE TELÚRIO	29
1.4	ENULOSÍDEOS	32
1.5	SÍNTESE DE PAGS	37
2	HIPÓTESE	45
3	OBJETIVOS	46
3.1	OBJETIVO GERAL	46
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	47
4.1	SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS COM GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS	47
4.1.1	Síntese do Fragmento A	47
4.1.1.1	Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	47
4.1.1.2	Reação de hidrólise de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	51
4.1.1.3	Síntese dos enulosídeos	53
4.1.2	Síntese do Fragmento B	55
4.1.2.1	Síntese do ditelureto de dibutila (BuTeTeBu)	55
4.1.2.3	Hidroteluração dos compostos acetilênicos	57
4.1.3	Síntese dos Sistemas Enínicos	63
4.2	SÍNTESE DOS GLICOSÍDEOS POLIACETILÊNICOS (PAGS)	70
4.2.1	Síntese do <i>O</i>-glicosídeo a partir da <i>D</i>-glicose penta-acetilada	71
4.2.1.1	Síntese da <i>D</i> -glicose penta-acetilada	71
4.2.1.2	Síntese do <i>O</i> -glicosídeo	73

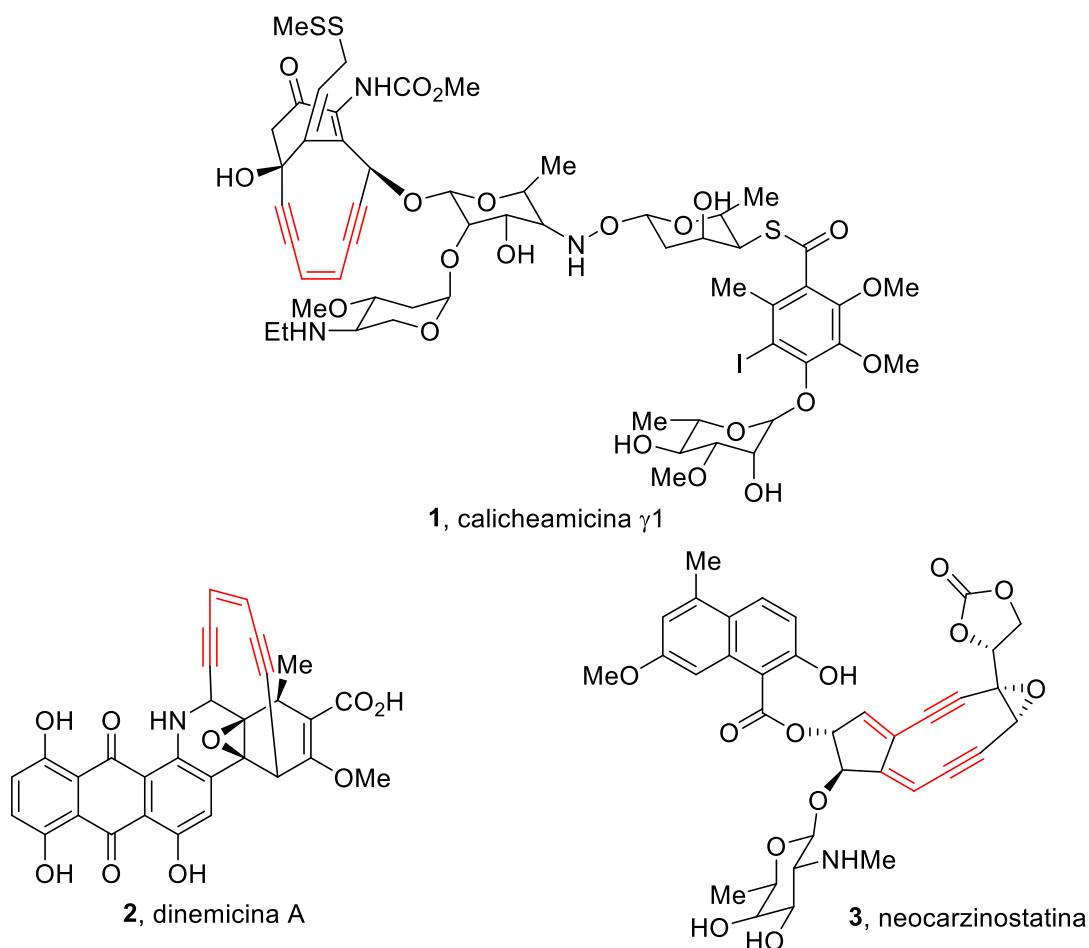
4.2.2	Síntese dos análogos de PAGs	76
5	CONCLUSÕES	80
6	PERSPECTIVAS	82
7	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	83
7.1	MATERIAIS E MÉTODOS	83
7.2	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS ENULOSÍDEOS	84
7.3	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS TELURETOS VINÍLICOS	88
7.4	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO ANÁLOGO DE PAG	92
	REFERÊNCIAS	95
	APÊNDICE A - ESPECTROS SELECIONADOS	106
	APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODO	124

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 ENEDIÍNOS E ENINOS

Os enediínos e eninos são unidades estruturais presentes em antibióticos com potente atividade antitumoral como as calicheamicinas **1**, esperamicinas, dinemicinas **2** e a neocarzinostatina **3** (NICOLAOU; DAI, 1991; WANG et al., 2021) (Figura 1).

Figura 1 – Estruturas das calicheamicinas γ 1, dinemicina A e neocarzinostatina

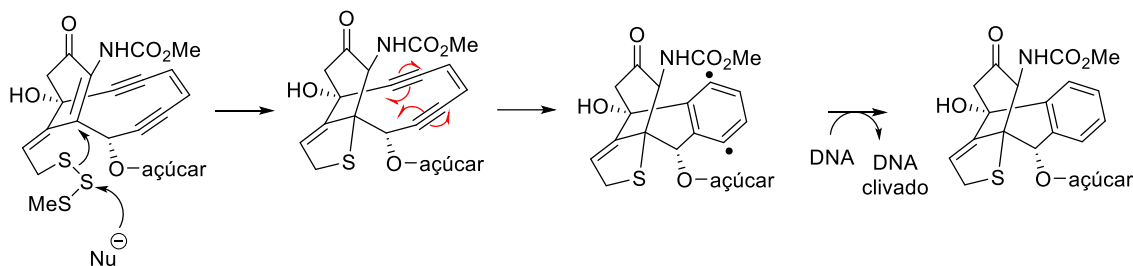


Fonte: A autora (2022).

A unidade enediínica é inativa biologicamente, no entanto, pode ser convertida no seu estado ativo a partir do rearranjo de Bergman (JONES;

BERGMAN, 1972). Esse rearranjo é baseado no ataque intramolecular (ou intermolecular) de um nucleófilo que promove a reestruturação do enediíno resultando na formação de um diradical 1,4-arílico que promove a clivagem do DNA da célula. Um exemplo desse mecanismo é mostrado para a Calicheamicina γ 1 (Figura 2).

Figura 2 – Mecanismo para a formação do diradical 1,4-arílico

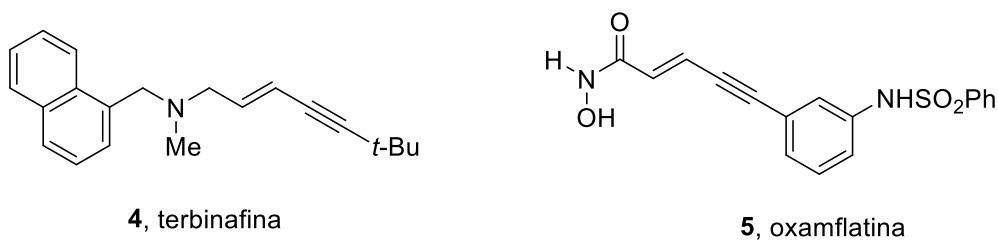


Fonte: Adaptado de Jones e Bergman (1972).

A unidade enediínica é um eficiente indutor de apoptose em células, no entanto, sem diferenciar células de tumores de células saudáveis. Nesse contexto, a busca por moléculas que possuam maior especificidade continua um desafio (LI et al, 2018).

Eninos conjugados com estereoquímica definida são também compostos de grande interesse, em especial devido a sua presença em moléculas bioativas e em materiais (LIU et al., 2006). Exemplos de compostos com atividade farmacológica contendo essa funcionalidade são a terbinafina **4** (Nussbaumer et al., 1995), um potente antifúngico, e a Oxamflatina **5** um antitumoral (ZEIN et al., 1988) (Figura 3).

Figura 3 – Eninos com atividade farmacológica



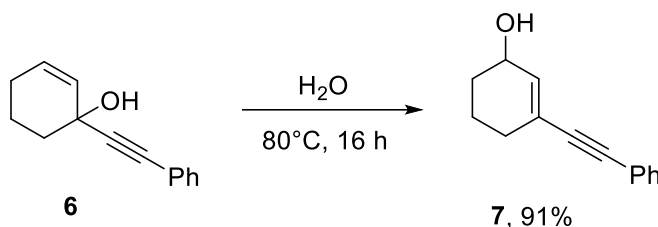
Fonte: A autora (2022).

As estruturas pouco usuais, o mecanismo de ação e a grande variedade de atividades biológicas despertaram o interesse da comunidade sintética para o desenvolvimento de metodologias eficientes para a preparação desses compostos. A seguir serão discutidas algumas estratégias para a sua síntese.

1.2 SÍNTESE DE ENINOS E ENEDIÍNOS

Li e colaboradores (2014) descreveram a utilização de água como solvente para promover rearranjos do tipo 1, *n* (*n* = 3, 5, 7, 9) de álcoois alílicos **6**. Em alguns casos, os autores utilizaram compostos contendo ligações duplas e triplas isoladas para preparar os eninos conjugados correspondentes **7**, (Esquema 1) (LI; WANG; QU, 2014).

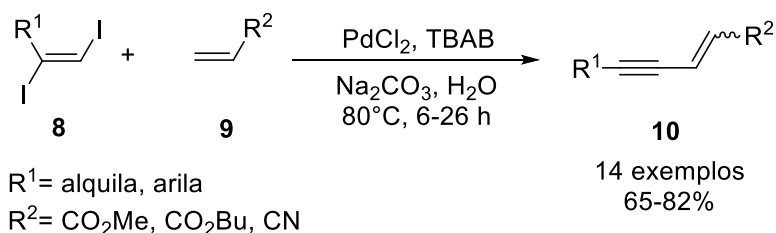
Esquema 1 – Rearranjo do tipo 1,3 de álcool alílico



Fonte: Adaptado de Li et al. (2014).

O uso de diiodoalquenos vicinais **8** e acrilatos **9** empregando nanopartículas de paládio em meio aquoso mostrou-se um método conveniente para a preparação de eninos **10** com rendimentos entre 65-82%, podendo o catalisador ser reciclado ao final da reação (RANU; CHATTOPADHYAY, 2007) (Esquema 2).

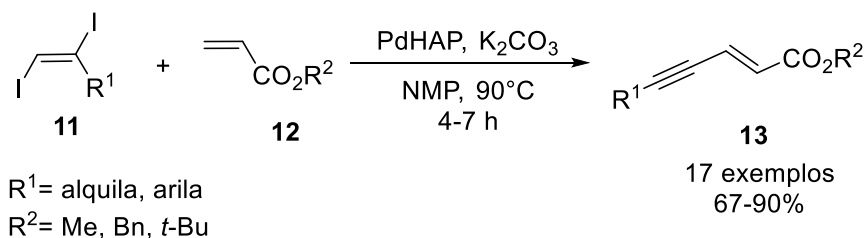
Esquema 2 – Reação de acoplamento com diiodoalquenos vicinais e paládio



Fonte: Adaptado de Ranu et al. (2007).

A utilização de uma hidroxi-apatita suportada em paládio mostrou-se eficiente para a síntese de eninos **13** a partir de diiodo-alquenos vicinais **11** e ésteres acrílicos **12**. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 67-90% e o catalisador pôde ser reciclado (TON > 16000) (Esquema 3) (RANU; ADAK; CHATOOPADHYAY, 2008).

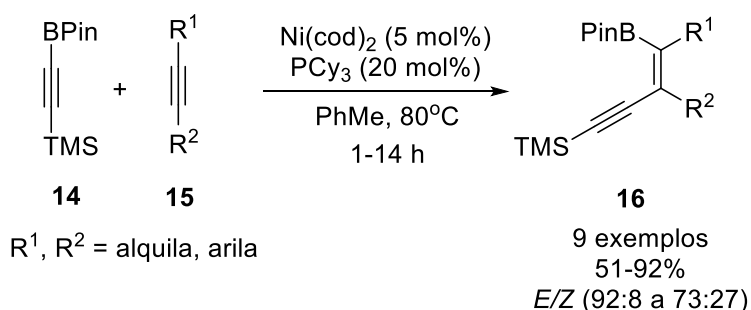
Esquema 3 – Acoplamento do diiodo-alquenos vicinais e ésteres acrílicos



Fonte: Adaptado de Ranu et al. (2008).

Em 2006, Suginome e colaboradores descreveram a adição de boranas acetilênicas **14** a alquinos **15** promovidos por um catalisador de níquel. A reação ocorreu de modo estereosseletivo *cis* quando PCy₃ foi utilizada como ligante para formação dos eninos **16** (Esquema 4) (SUGINOME, SHIRAKURA E YAMAMOTO, 2006).

Esquema 4 – Reação de alquinilboranas na presença de complexos de níquel

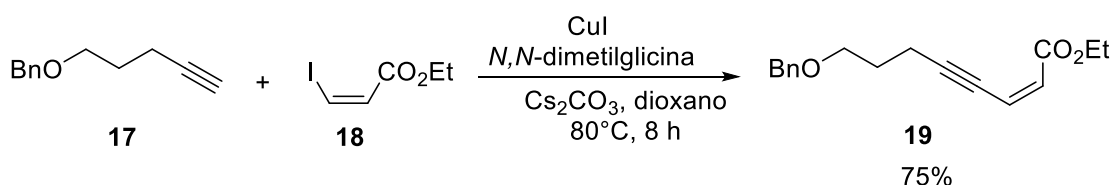


Fonte: Adaptado de Suginome et al. (2006).

Um sistema catalítico para a reação do tipo Sonogashira, sem a utilização de paládio e fosfinas empregando alquinos terminais **17** e iodetos de vinila **18** foi descrito por Liu e Ma (2007). Os autores utilizaram um sistema CuI e

dimetilglicina a 80°C na presença de Cs₂CO₃. Os produtos desejados **19** foram obtidos de modo estereosseletivo após 8 horas de reação (Esquema 5) (LIU; MA, 2007).

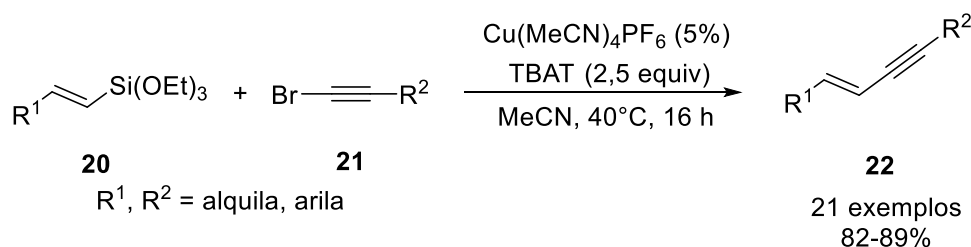
Esquema 5 – Reação de acoplamento catalizado por CuI/N



Fonte: Adaptado de Liu et al. (2007).

Um exemplo de uma reação do tipo Hiyama para a preparação de eninos utilizando vinilsiloxanas **20** e bromoalquinos **22** catalisada por cobre foi descrita por Cornelissen e colaboradores (2014). A reação levou aos eninos desejados **22** de modo estereosseletivo e rendimentos entre 82-89%. Vale salientar que a estereoquímica da vinilsiloxana de partida foi mantida no produto final (Esquema 6) (CORNELISSEN; LEFRANCQ; RIAANT, 2014).

Esquema 6 – Reação de acoplamento cruzado das viniloxanas com bromoalquinos catalisada por cobre

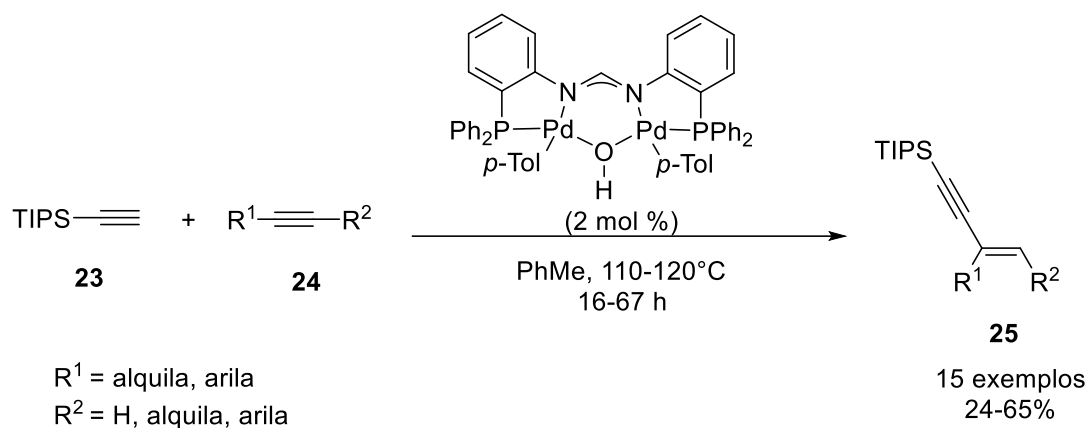


Fonte: Adaptado de Cornelissen et al. (2014).

A utilização de complexos de paládio mono- e dinucleares possuindo o complexo DPFAM como ligante para a preparação de eninos foi descrita por Tsukada e colaboradores (2007). A estratégia foi baseada na reação entre o acetileno TIPSA **23** e alquinos internos **24** e mostrou algumas limitações.

Mesmo assim, os eninos desejados **25** foram obtidos em elevada estereosseletividade com rendimentos entre 24-65% (Esquema 7) (TSUKADA et al., 2007).

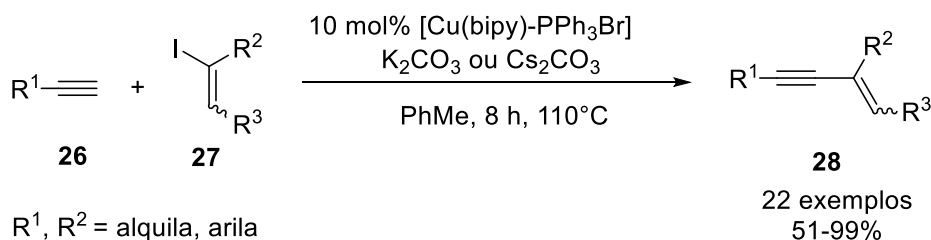
Esquema 7 – Reação de acoplamento entre alquinos catalisada por complexos de paládio



Fonte: Adaptado de Tsukada et al. (2007).

Um protocolo para a obtenção de 1,3-eninos a partir da utilização do complexo $[\text{Cu}(\text{bipy})-\text{PPh}_3\text{Br}]$ foi descrito por Bates e colaboradores (2004). A reação mostrou-se tolerante a uma grande variedade de grupos funcionais e os eninos desejados **28** foram obtidos de maneira estereosseletiva dependendo do alqueno utilizado (Esquema 8) (BATES; SAEJUENG; VENKATARAMAN, 2004).

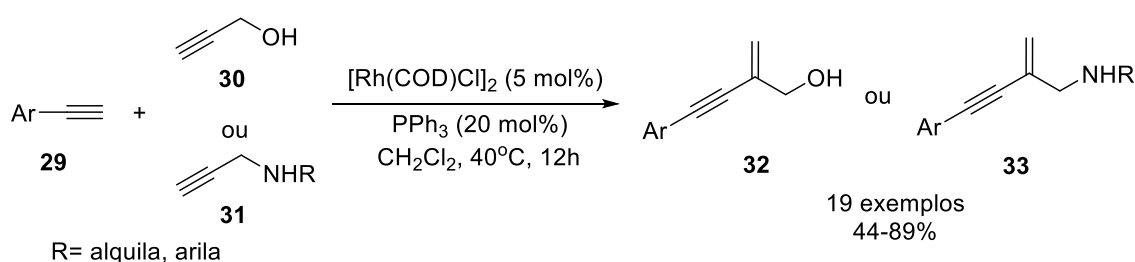
Esquema 8 – Reação de acoplamento entre alquinos catalisada por complexos de paládio



Fonte: Adaptado de Bates et al. (2004).

Em 2013, Xu e colaboradores desenvolveram uma estratégia baseada na reação de hidroalquilação entre alquinos arílicos **29** e álcoois **30** ou aminas propargílicas **31** promovida por um catalisador de ródio. O método levou aos compostos desejados **32-33** de modo quimio- e regioseletivo, dependendo do tipo de alquino utilizado (Esquema 9) (XU et al., 2013).

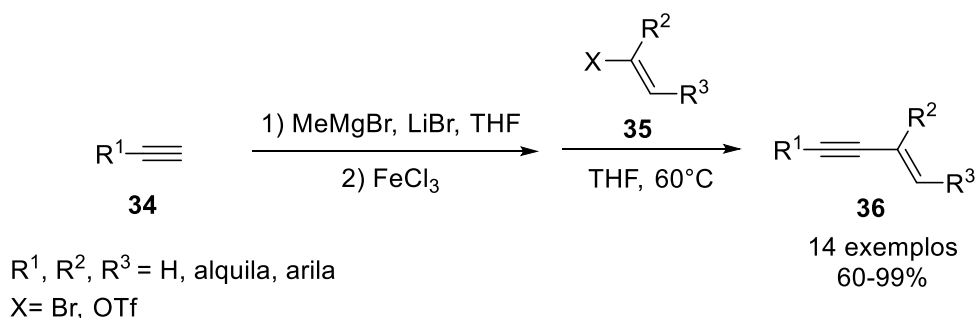
Esquema 9 – Dimerização cruzada por meio da reação de hidroalquilação catalisada por ródio



Fonte: Adaptado de Xu et al. (2013).

A utilização de FeCl₃ para a reação de acoplamento entre reagentes de Grignard alquinílicos e haletos ou triflatos vinílicos **35** levou aos eninos correspondentes **36** com rendimentos entre 60-99% (HATAKEYAMA et al., 2008). Os autores observaram que a utilização de sais de lítio na reação promovia a aceleração da reação de acoplamento (Esquema 10).

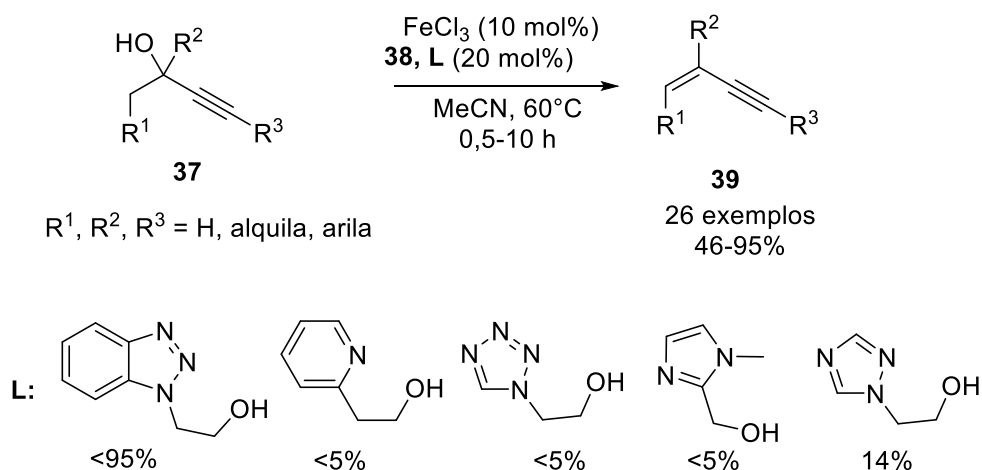
Esquema 10 – Acoplamento catalisada por ferro entre reagentes de Grignard alquinílicos e haletos/triflatos vinílicos



Fonte: Adaptado de Hatakeyama et al. (2008).

Outra abordagem para a síntese de eninos baseada na reação de desidratação de álcoois propargílicos **37** catalisada por FeCl_3 empregando 1,2,3-triazol como ligante levou aos compostos desejados **39** com rendimentos entre 46-95%. Dentre os diversos ligantes testados, o 1,2,3-triazol mostrou-se o mais eficiente. Os autores atribuíram esse fato a formação de um complexo octaédrico entre Fe^{3+} e o ligante bidentado (Esquema 11) (YAN et al., 2012).

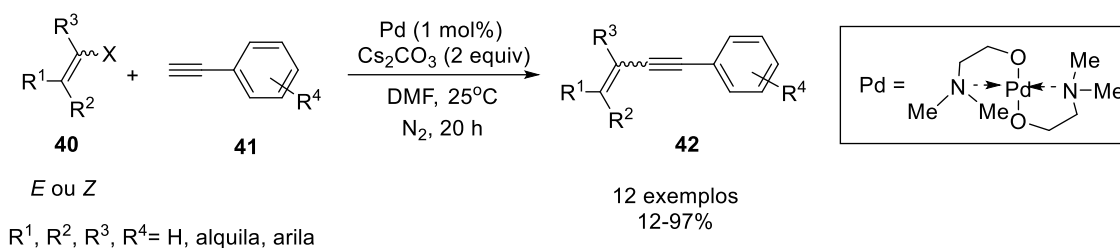
Esquema 11 – Desidratação de álcoois propargílicos catalisada por FeCl_3 com 1,2,3-triazóis



Fonte: Adaptado de Yan et al. (2012).

Mi e colaboradores (2012) descreveram a utilização de um novo complexo de paládio cíclico baseado na *N,N*-dietanolamina como ligante para a síntese de eninos **42** em uma reação do tipo Sonogashira. A reação mostrou-se eficiente e não necessitou da utilização de sais de cobre. Os produtos foram obtidos com retenção de configuração em todos os casos (Esquema 12) (MI et al., 2012).

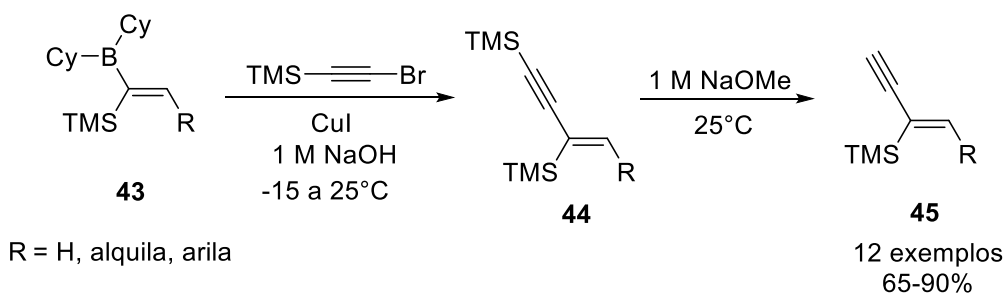
Esquema 12 – Reação do tipo Sonogashira utilizando complexos de paládio cíclicos e *N,N*-dietanolamina como ligante



Fonte: Adaptado de Mi et al. (2012).

Hoshi e colaboradores em 2006 utilizaram a sequência hidroboração/acoplamento para a preparação dos silil-eninos correspondentes **44** de maneira eficiente. A subsequente reação de desililação levou aos eninos correspondentes **45**. Vale salientar que a reação foi realizada utilizando-se um procedimento do tipo *one pot* e os produtos foram obtidos em rendimentos entre 65-90% (Esquema 13) (HOSHI; KAWAMURA; SHIRAKAWA, 2006).

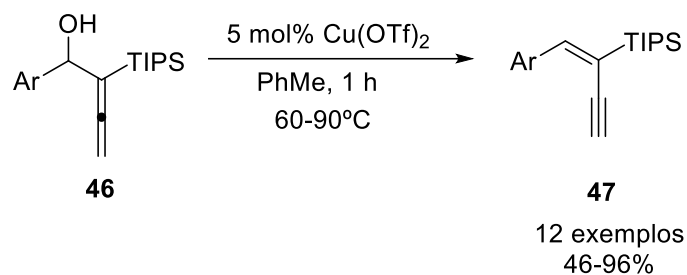
Esquema 13 – Hidroboração/desililação empregando cobre e NaOH na reação de acoplamento



Fonte: Adaptado de Hoshi et al. (2006).

Sai e Matsubara (2019) desenvolveram uma estratégia para síntese de eninos conjugados **47** de forma estereosseletiva empregando alenóis **46** como materiais de partida e um sal de cobre como catalisador após somente 1 h de reação (Esquema 14).

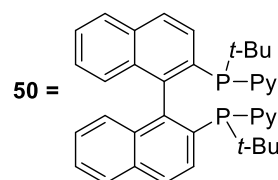
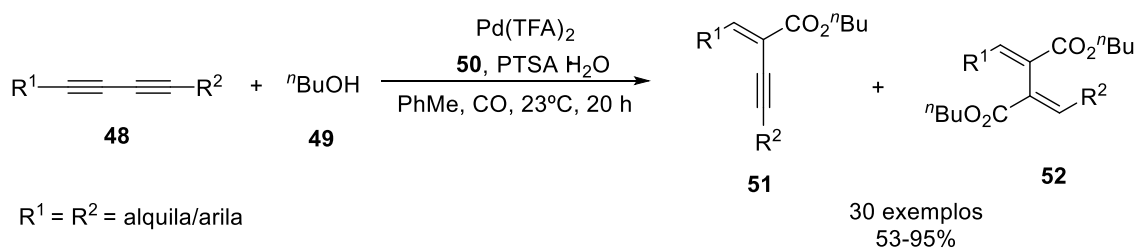
Esquema 14 – Isomerização de alenóis para formação de eninos catalisada por cobre



Fonte: Adaptado de Sai e Matsubara (2019).

Em 2020, Liu e colaboradores descreveram a reação de monoalcoxycarbonilação seletiva de diínos **48** catalisada por paládio empregando como ligante o Neolefos, **50**. Os eninos conjugados **51** e/ou dienos **52** correspondentes foram obtidos em rendimentos variados entre 53-95%, dependendo da estrutura do diíno de partida (Esquema 15).

Esquema 15 – Monoalcoxycarbonilação a partir de diínos catalisada por paládio

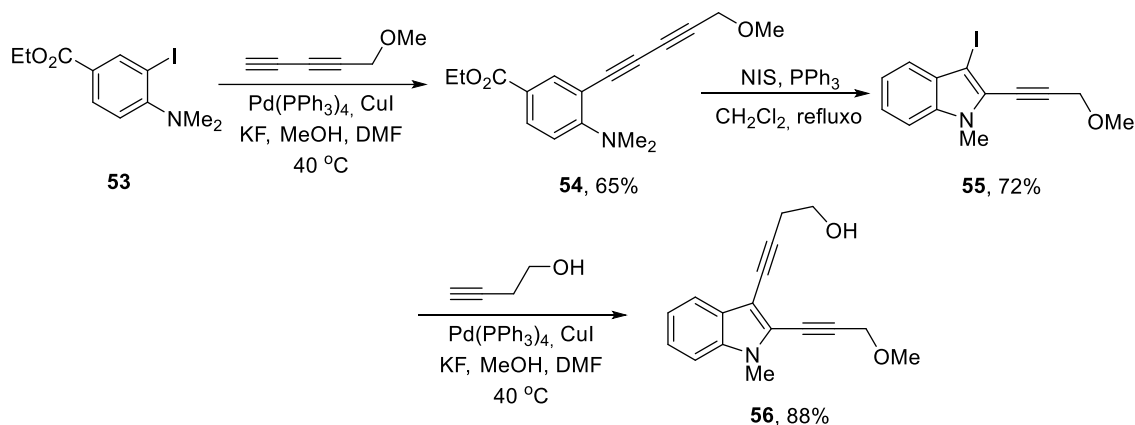


Fonte: Adaptado de Liu et al. (2020).

A síntese de enediínos contendo anéis nitrogenados foi recentemente investigada por Danilkina et al. (2020). A estratégia geral dos autores foi baseada na utilização de acoplamentos de Sonogashira e uma etapa de ciclização intramolecular para a formação do anel indólico **56**. A longa

sequência linear demonstra a dificuldade para a síntese desses compostos (Esquema 16)

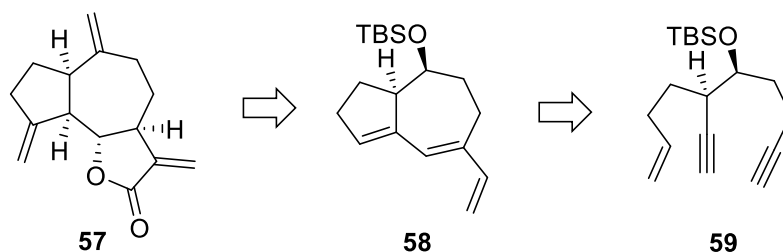
Esquema 16 – Síntese de enediínicos contendo anéis nitrogenados a partir do acoplamento de Sonogashira e ciclização



Fonte: Adaptado de Danilkina et al. (2020).

A unidade enediínica também foi utilizada como precursora para a síntese do sistema hidroazulênico presente na lactona **57**, utilizada no tratamento de vários tipos de câncer. A estratégia foi baseada na reação de metátese de ligações triplas empregando um catalisador de ródio (Esquema 17) (KADEN; METZ, 2021).

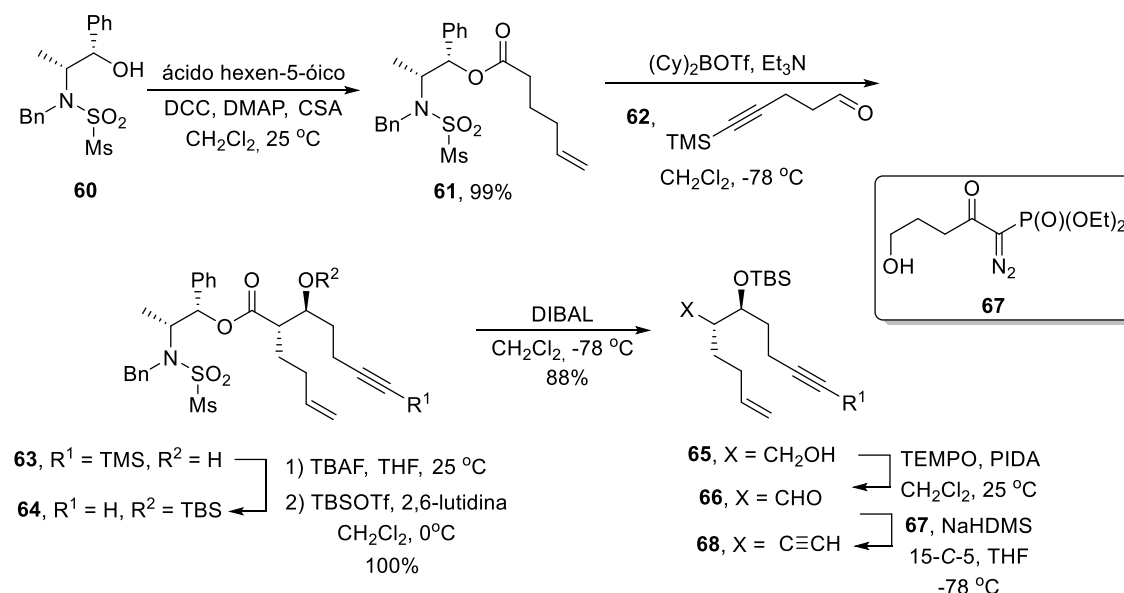
Esquema 17 – Estratégia sintética da dehidrocostus lactona **57**



Fonte: Adaptado de Kaden e Metz (2021).

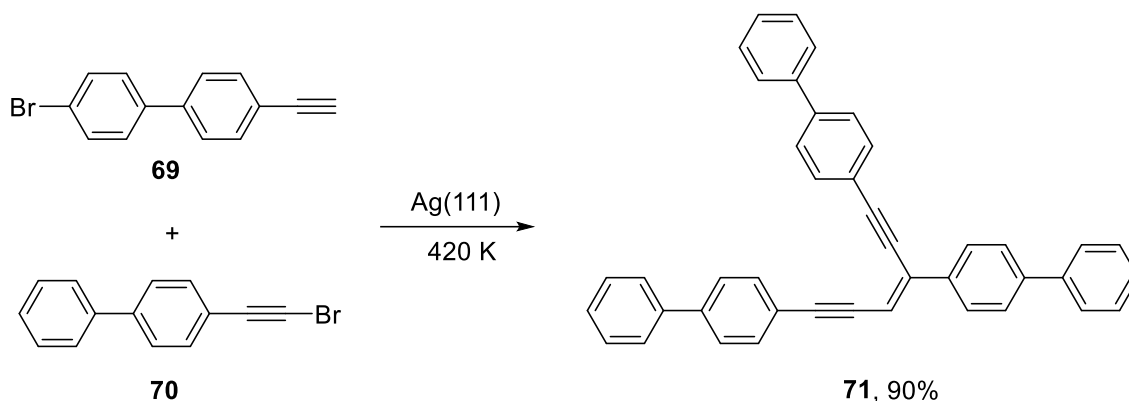
O enediíno foi preparado a partir de uma sequência baseada na utilização de uma reação de condensação aldólica entre **61** e o aldeído **62** e a introdução da unidade acetilênica foi realizada a partir da utilização do reagente de Wu **67** (Esquema 18) (KADEN; METZ, 2021).

Esquema 18 – Síntese do enediíno via reação aldólica assimétrica.



Fonte: Adaptado de Kaden e Metz (2021).

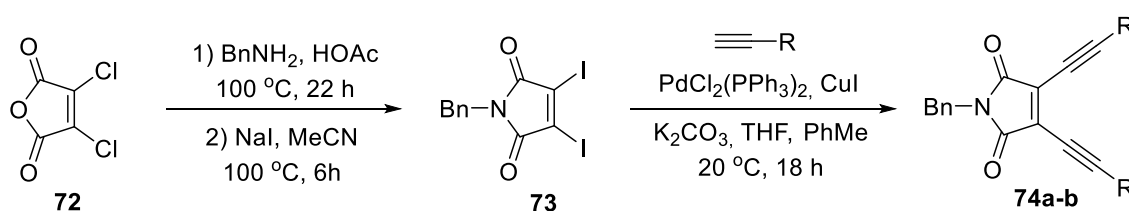
Wang e colaboradores (2017) descreveram a síntese estereosseletiva de um enediíno **71** a partir de uma reação na superfície de Ag (111). Os autores atribuíram a elevada seletividade a interações intermoleculares fracas na superfície do metal, o que preveniria reações paralelas (Esquema 19).

Esquema 19 – Síntese de *cis*-enediíno via reação na superfície de Ag (111)

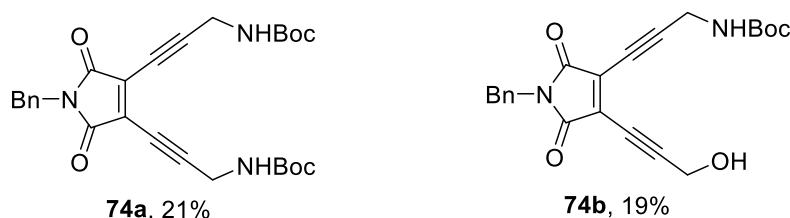
Fonte: Adaptado de Wang et al. (2017).

Wang e colaboradores (2020) descreveram a síntese de enediínos contendo a maleinida **74a-b** como unidade estrutural através de uma reação de Sonogashira. Os compostos desejados foram obtidos com rendimentos entre 19-21% e apresentaram inibição para células HeLa em concentração micromolar (Esquema 20).

Esquema 20 – Síntese de enediíno à base de maleidina simétricos e assimétricos



Exemplos de compostos sintetizados:



Fonte: Adaptado de Wang et al. (2020).

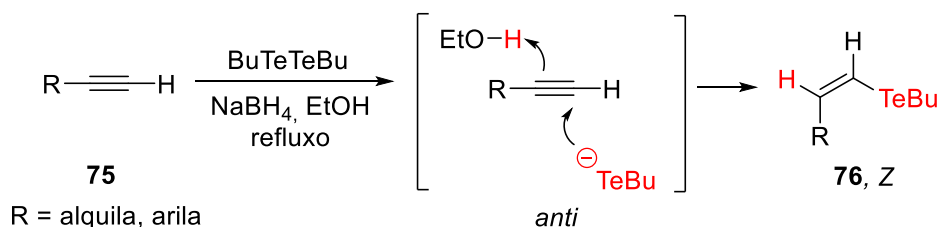
Como pode ser observado, para síntese de eninos e enediíno é necessário a utilização de diversos tipos de reagentes, sendo que um outro

exemplo de reagente que pode ser utilizado como precursor dessas moléculas são os compostos de telúrio.

1.3 APLICAÇÃO SINTÉTICA DE COMPOSTOS DE TELÚRIO

Dentre os diversos compostos de telúrio descritos na literatura, os teluretos vinílicos são, sem dúvida, a classe mais interessante. Esses compostos podem ser facilmente obtidos de modo régio- e estereosseletivo a partir da reação de hidroteluração dos alquinos correspondentes via um mecanismo de adição *anti* para levar aos teluretos vinílicos com estereoquímica *Z* (Esquema 21) (OLIVEIRA et al., 2010).

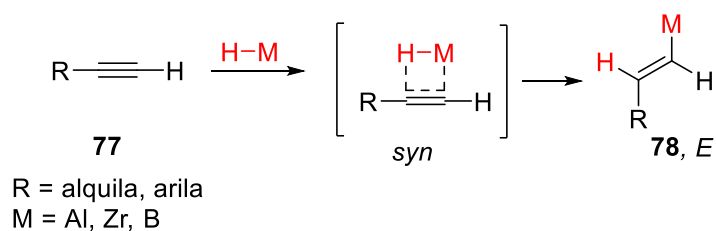
Esquema 21 – Reação de hidroteluração a partir de diferentes alquinos



Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2010).

Essa estratégia difere das demais hidrometalações uma vez que as reações de hidroaluminação, hidrozirconação e hidroboração ocorrem a partir de um mecanismo de adição *syn* e levam ao composto vinílico de geometria *E* (Esquema 22) (EISCH, 1991).

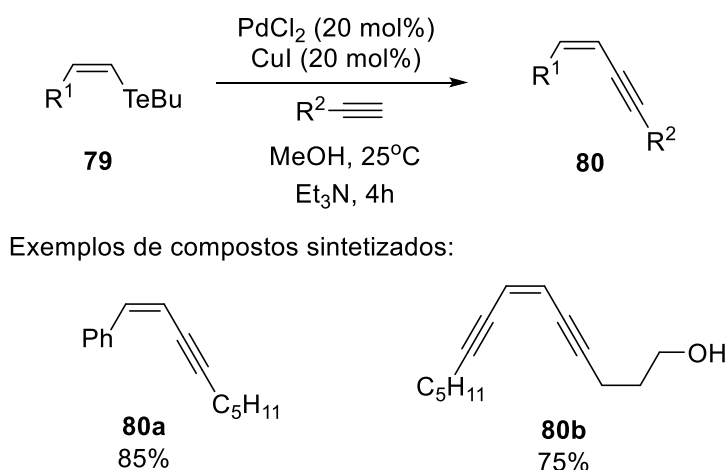
Esquema 22 – Reações de hidrometalações com alumínio, zircônio e boro



Fonte: Adaptado de Eisch et al. (1991).

Os teluretos vinílicos também podem ser utilizados como precursores para a síntese de eninos e enediínos com configuração definida. Em 1999, Zeni e Comasseto descreveram a reação de acoplamento cruzado entre teluretos vinílicos *Z* e alquinos terminais catalisada pelo sistema PdCl₂/CuI (Esquema 23) (ZENI; COMASSETO, 1999).

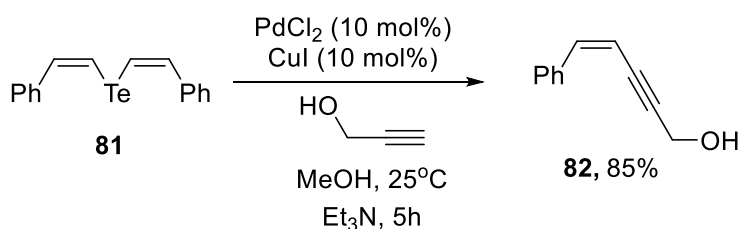
Esquema 23 – Acoplamento de teluretos vinílicos com alquinos terminais catalisada por paládio e cobre



Fonte: Adaptado de Zeni et al. (1999).

Posteriormente, Zeni e colaboradores (2001) desenvolveram uma metodologia para a síntese de eninos a partir da utilização de teluretos bis-vinílicos. Os eninos desejados apresentaram retenção de configuração (Esquema 24) (ZENI et al., 2001).

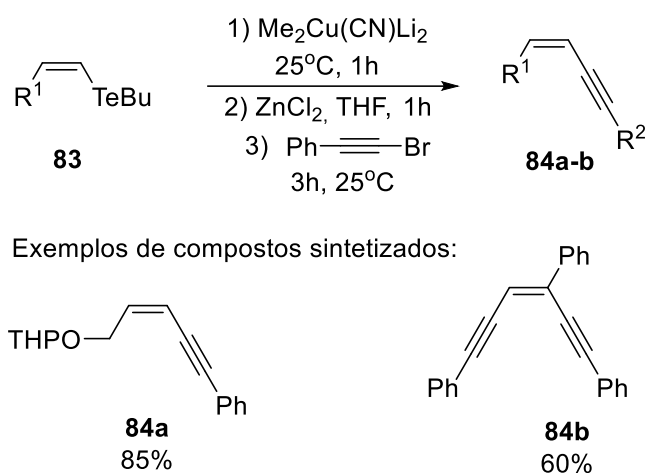
Esquema 24 – Reação de acoplamento entre o telureto bis-vinílico e alquinos catalisada por Pd/CuI para sintetizar eninos



Fonte: Adaptado de Zeni et al. (2001).

Uma reação análoga utilizando $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ na presença de CuI como catalisador foi descrita posteriormente por Araujo e colaboradores (2004). No mesmo ano, os autores descreveram uma nova estratégia para a síntese de eninos e enediínos a partir de teluretos vinílicos **83** baseada na reação de transmetalração com compostos de organocobre seguida de reação com ZnCl_2 e bromo-alquinos em uma reação análoga ao acoplamento de Negishi (Esquema 25) (RAMINELLI; COMASSETO, 2004).

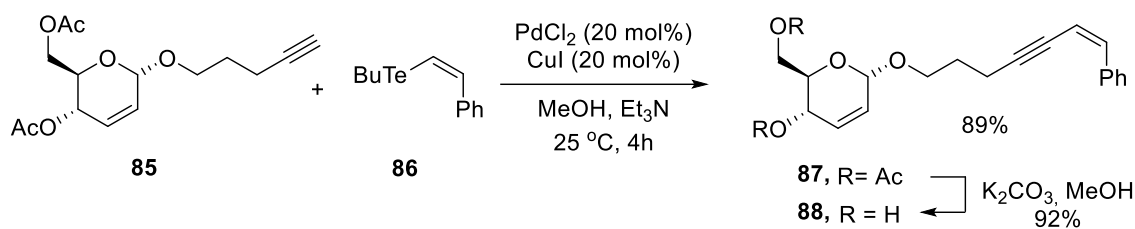
Esquema 25 – Reação acoplamento entre teluretos vinílicos e bromo-alquinos



Fonte: Adaptado de Raminelli et al. (2004).

Dantas e colaboradores (2016) empregaram teluretos vinílicos para a síntese de eninos funcionalizados de modo estereosseletivo. Os compostos obtidos foram submetidos à avaliação de sua atividade antitumoral e os análogos acetilados não se mostraram ativos. A reação posterior de hidrólise dos grupos acetila levou a análogos mais ativos (Esquema 26) (DANTAS et al., 2016).

Esquema 26 – Reação de acoplamento entre glicosídeos contendo alquinos terminais e teluretos

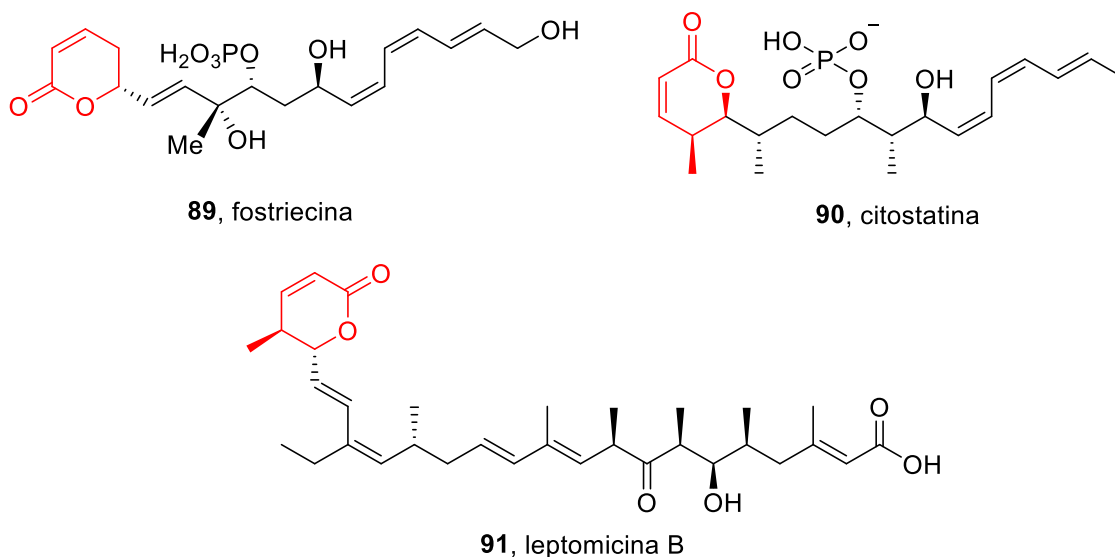


Fonte: Adaptado de Dantas et al. (2016).

1.4 ENULOSÍDEOS

Enulosídeos são derivados de carboidratos contendo unidade de carbonila α,β -insaturada (SANTOS et al., 2017) bem similares das δ -lactonas α,β -insaturadas, que são unidades estruturais encontradas em diversos produtos naturais como a fostriecina (TUNAC; GRAHAM; DOBSON, 1983), citostatina (LEWY et al., 2002) e a leptomicina B (Figura 4) (HAMAMOTO, SETO, BEPPU, 1983).

Figura 4 – Estruturas da Fostriecina, Citostatina e Leptomicina B

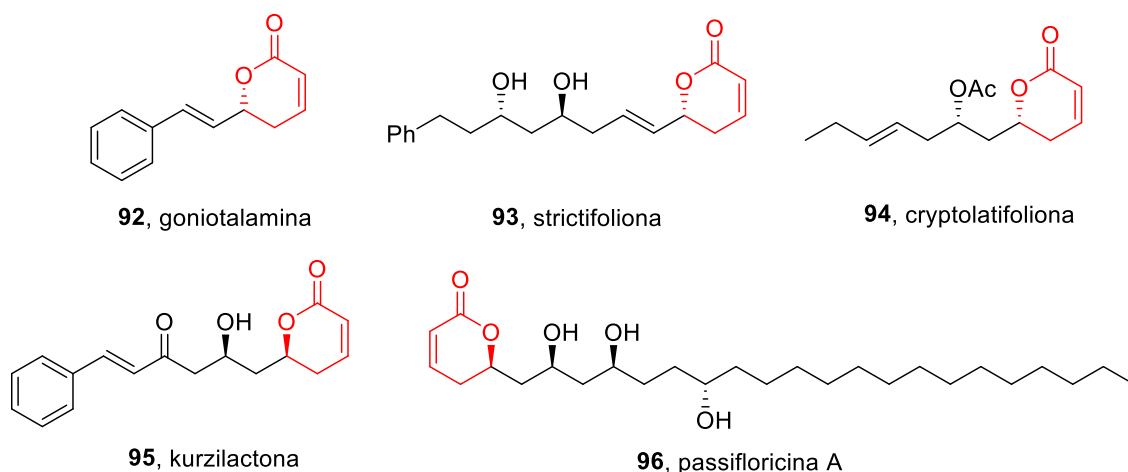


Fonte: Autora (2022).

Estes compostos atuam como potenciais aceptores de Michael, em especial para os resíduos nucleofílicos de aminoácidos presentes em receptores naturais, permitindo que estes se liguem a uma enzima-alvo (KUDO et al, 1998). Como resultado, diferentes atividades biológicas foram observadas para compostos contendo essa unidade estrutural. A fostriecina, por exemplo, atua como um inibidor da atividade catalítica da topoisomerase II, no entanto, estudos clínicos na fase I detectaram elevada toxicidade renal, em especial devido ao aumento elevado dos níveis de creatinina (JONG et al., 1998).

Desse modo, a busca por compostos estruturalmente mais simples e que exibam propriedades biológicas semelhantes é um assunto bastante atual. Nesse contexto, destaca-se a Goniotalamina (CAVALHEIRO; TOSHIDA, 2000; MOSADDIK; HAUGE; RASHID, 2000; JEWERS et al, 1972), a Strictifoliona (RAOLISON et al, 2001), Cryptofoliona (SCHMEDA-HIRSCHMANN et al, 2001), Kurzilactona (Fu et al, 1993) e a Passifloricina A (ECHEVERRI et al, 2001), todas δ -lactonas α,β -insaturadas isoladas de fontes naturais que exibiram diferentes propriedades biológicas (Figura 5).

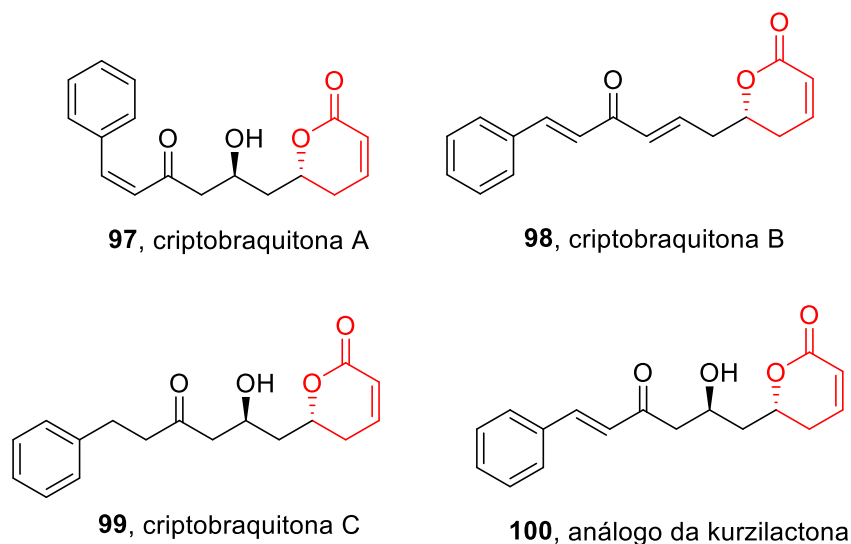
Figura 5 – Estruturas das δ -lactonas α,β -insaturadas com propriedades biológicas



Fonte: Autora (2022).

Em 2019, Fan e colaboradores isolaram das folhas e galhos da *Cryptocarya brachythyrsa* um grupo de três novas δ -lactonas α,β -insaturadas, as Criptobraquitonas A-C, e um análogo da Kurzilactona (Figura 6).

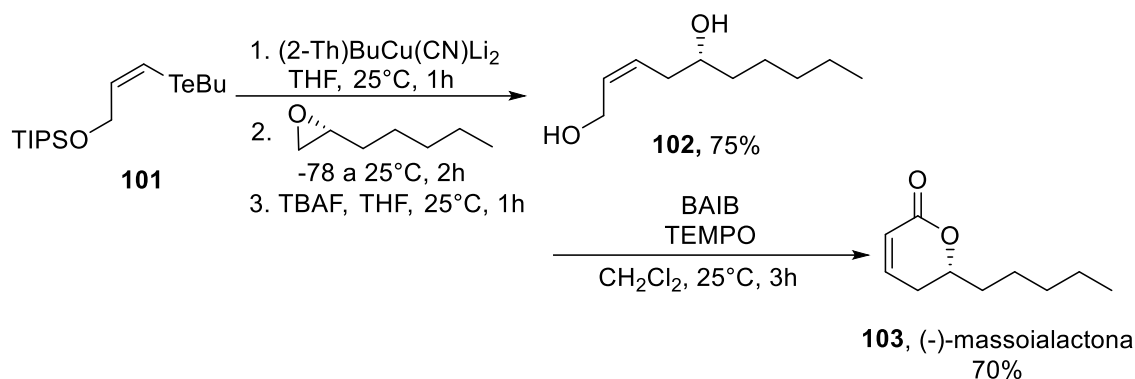
Figura 6 – Criptobraquitonas A-C e análogo da kurzilactona



Fonte: Autora (2022).

Os compostos foram avaliados quanto à atividade antiproliferativa *in vitro* contra linhagens de adenocarcinoma da próstata (PC-3), cólon (HCT-116), mama (MDA-MB-231), pulmão (A549), neublastoma (SH-SY5Y) todas células tumorais humanas, além da célula humana normal do fígado (L02). Os valores de IC₅₀ obtidos variaram de 5,41 a 15,43 μ M, sendo os melhores resultados observados para a Criptobraquitona B (FAN et al, 2019).

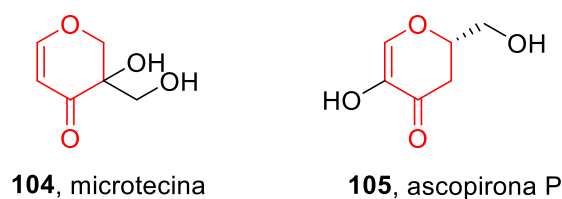
Oliveira e colaboradores (2011) descreveram uma síntese desta classe de compostos, tendo sintetizado a (-)-Massoialactona **103** a partir da utilização de teluretos vinílicos como precursores. O produto sintetizado, no entanto, não apresentou uma elevada atividade antitumoral (Esquema 27) (OLIVEIRA et al., 2011).

Esquema 27 – Síntese das δ -lactonas α,β -insaturadas a partir de telureto Z-vinílico

Fonte: Adaptado de Oliveira (2011).

Os enulosídeos são aceptores de Michael estruturalmente mais simples e geralmente obtidos a partir de carboidratos. Alguns desses compostos são de ocorrência natural como por exemplo a Microtecina **104** (BAUTE; DEFFIEUX; BAUTE, 1986) e a Ascopirona P **105** (ANDREASSEN; LUNDT, 2006), ambos com atividade antibacteriana (Figura 7).

Figura 7 – Estruturas da microtecina e ascopirona P



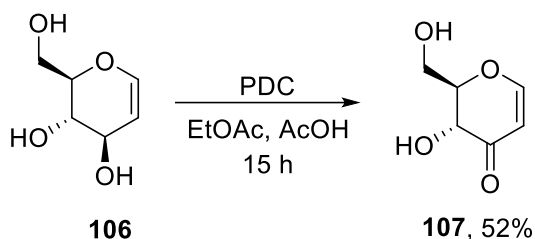
Fonte: Autora (2022).

Do ponto de vista farmacológico, os enulosídeos exibem atividade antifúngica e antibacteriana (LORENZO et al., 2014) e contra cepas resistentes de bactérias e fungos (SHARMA et al., 2014). Como destaque pode-se citar a atividade contra cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv com uma MIC de 25 a 0,78 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (SAQUIB et al., 2011).

Existem descritos na literatura alguns métodos para a síntese dessa classe de compostos e o interesse particular nestes baseia-se na possibilidade de extensão da cadeia a partir de adições 1,4. Em 1986, Czernecki e colaboradores descreveram uma rota para enulosídeos a partir da oxidação

direta de glicais não protegidos **106** com PDC (Esquema 28) (CZERNECKI; VIJAYAKUMARAN; VILLE, 1986).

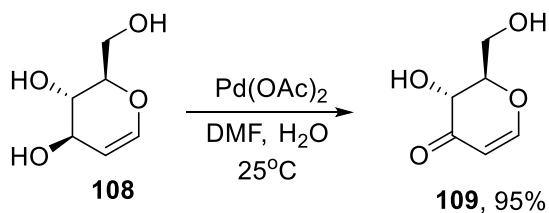
Esquema 28 – Oxidação de glicais não protegidos com PDC



Fonte: Adaptado de Czernecki (1986).

O mesmo grupo descreveu posteriormente a oxidação de *D*-glicais utilizando uma quantidade estequiométrica de Pd(OAc)₂ em DMF e os produtos desejados **109** (BELLOSTA; BENHADDOU; CZERNECKI, 1993) (Esquema 29).

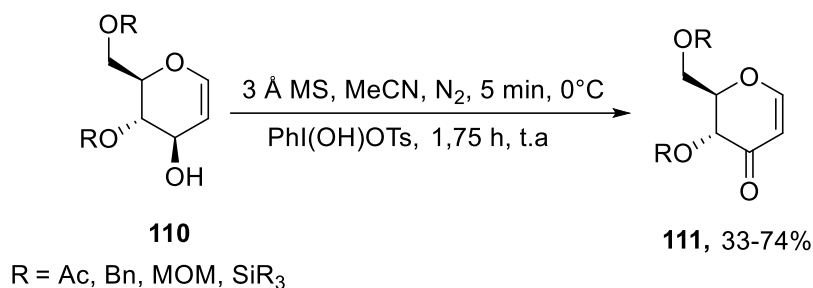
Esquema 29 – Oxidação de glicais empregando acetato de paládio



Fonte: Adaptado de Bellosta (1993).

Em uma extensão dessa reação, o uso de iodo hipervalente para a oxidação de derivados desprotegidos na posição 3 foi desenvolvido por Kirschning (1995). Glicais contendo diferentes grupos protetores **110** foram também oxidados aos enulosídeos correspondentes **111** empregando PhI(OH)OTs na presença de peneira molecular (Esquema 30) (KIRSCHNING, 1995). Posteriormente, a utilização de BAIB para o mesmo propósito foi descrita (GARDINER; MILLS; FESSARD, 2004).

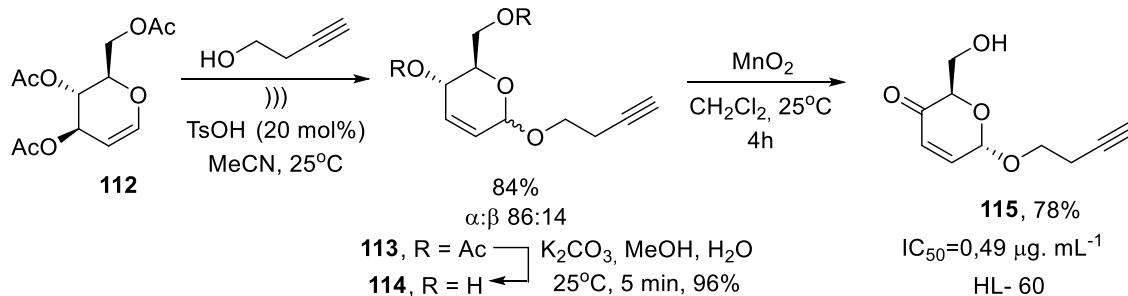
Esquema 30 – Reação de oxidação de glicais protegidos com PhI(OH)OTs



Fonte: Adaptado de Kirschning (1995).

Santos e colaboradores (2017) descreveram a síntese e o estudo da atividade antitumoral de enulosídeos com elevada pureza enantiomérica. Todos os compostos exibiram atividade contra as linhagens de tumores testadas, sendo os melhores resultados observados para células HL-60 (Esquema 31) (SANTOS et al., 2017).

Esquema 31 – Reação de hidrólise seguida de oxidação com dióxido de manganês de glicais



Fonte: Adaptado de Santos et al. (2017).

1.5 SÍNTESE DE PAGS

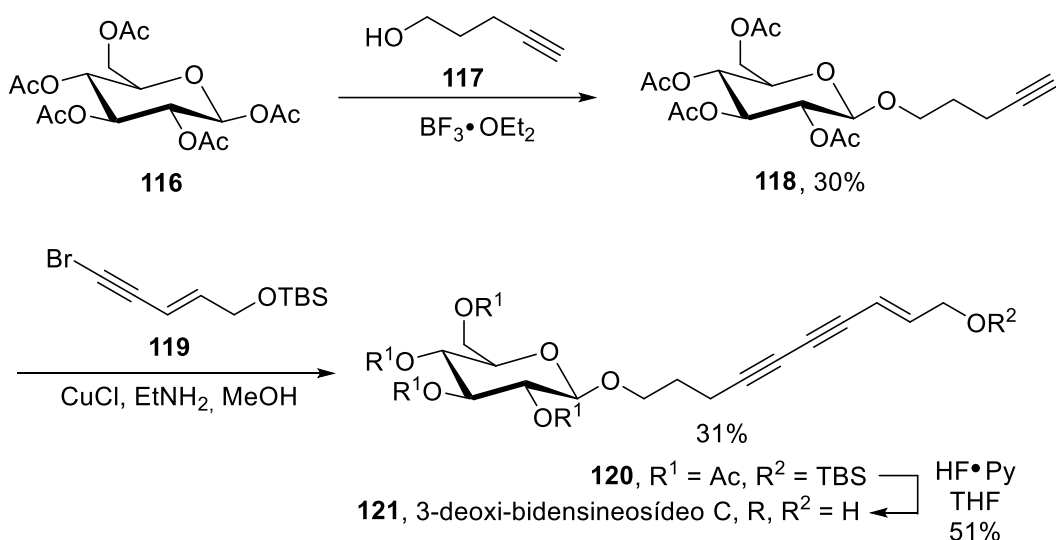
Os glicosídeos poliacetilênicos (PAGs) são uma classe de produtos naturais que apresentam um carboidrato anomericamente ligado a um poliacetileno. Estes compostos podem ser encontrados em fungos, algas e principalmente em plantas e apresentam diversas atividades biológicas (SANTOS et al., 2021). No entanto, apesar do crescente número de PAGs

isolados de fontes naturais, muitos exibindo atividades biológicas relevantes, esses compostos ainda são pouco explorados sinteticamente. Até o momento, apenas oito PAGs foram preparados e as suas sínteses serviram para assegurar as atribuições da estereoquímica de estruturas originalmente propostas. A seguir serão discutidas essas sínteses.

Cinco PAGs foram isolados de uma tradicional planta medicinal chinesa *Bidens parviflora* WILLD (WANG et al., 2001). Esses compostos foram chamados de Bidensineosídeos e promovem a inibição tanto da liberação da histamina como da produção do óxido nítrico. A atribuição estrutural dos Bidensineosídeos foi realizada a partir de análises espectroscópicas.

Em 2004, Gung e Fox descreveram a síntese do 3-desoxibidensineosídeo C, **121** sendo a etapa-chave da síntese a reação de glicosidação utilizando a glicose penta-acetilada **116** e o 4-pentin-1-ol **117** promovidos por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. O composto **118** foi obtido em um rendimento de 30% e submetido a um acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz com o bromo-alquino **119**. A posterior remoção dos grupos acetato e TBS levou ao 3-desoxibidensineosídeo C, **121** em um rendimento global de 4,7% após três etapas (Esquema 32).

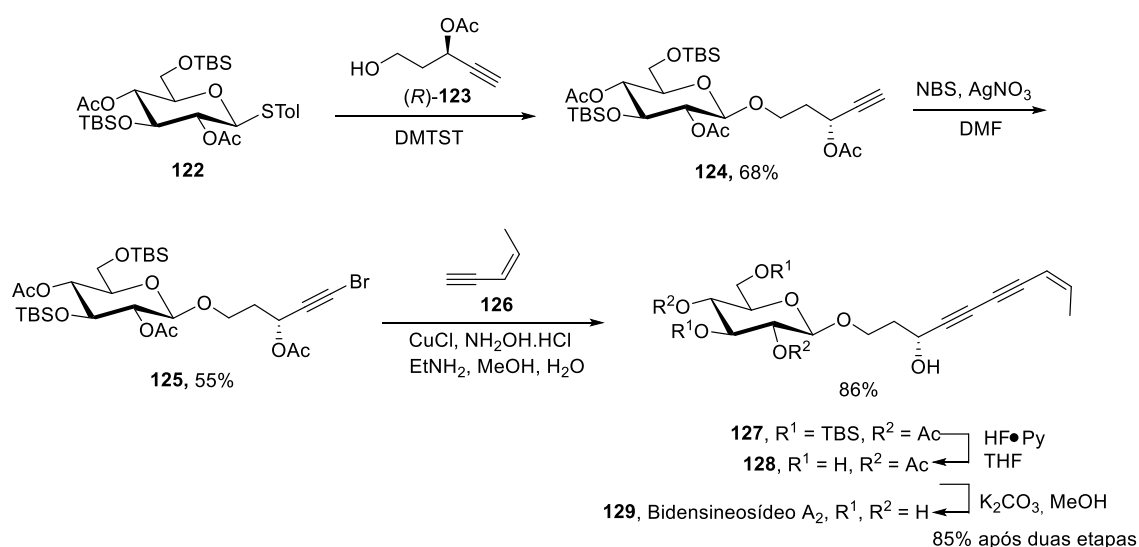
Esquema 32 – Síntese total do 3-deoxi-bidensineosídeo C



Fonte: Adaptado de Gung e Fox (2004).

Os autores também descreveram as sínteses dos Bidensineosídeos A2 e C, a partir do uso de um precursor comum **124**, obtido a partir da reação do doador de glicosila **122** e do álcool quiral (*R*)-**123**. O Bidensineosídeo A2 foi preparado a partir da conversão de **102** ao bromoalquino **125**. A posterior reação de acoplamento com o enino *Z*-**126** levou ao enediíno **127** em um rendimento de 86%. A subsequente remoção dos grupos TBS e acetato levou ao Bidensineosídeo A2 **129** em um rendimento global de 27% (Esquema 33) (GUNG, FOX, 2004).

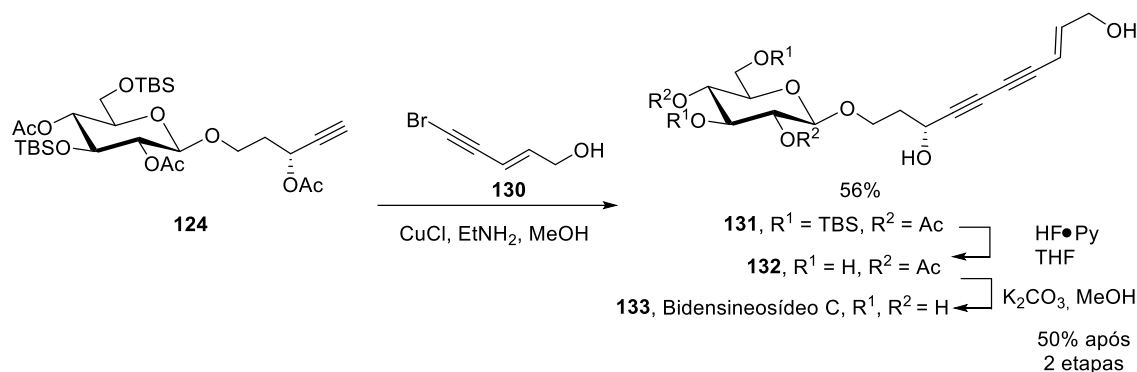
Esquema 33 – Síntese total do Bidensineosídeo A2



Fonte: Adaptado de Gung e Fox (2004).

Os autores também sintetizaram o Bidensineosídeo C a partir de uma reação de Cadiot-Chodkiewicz entre **124** e o bromoalquino **130**. O intermediário avançado **131** foi obtido em um rendimento de 56%. A remoção dos grupos protetores levou ao Bidensineosídeo C, **133** (Esquema 34).

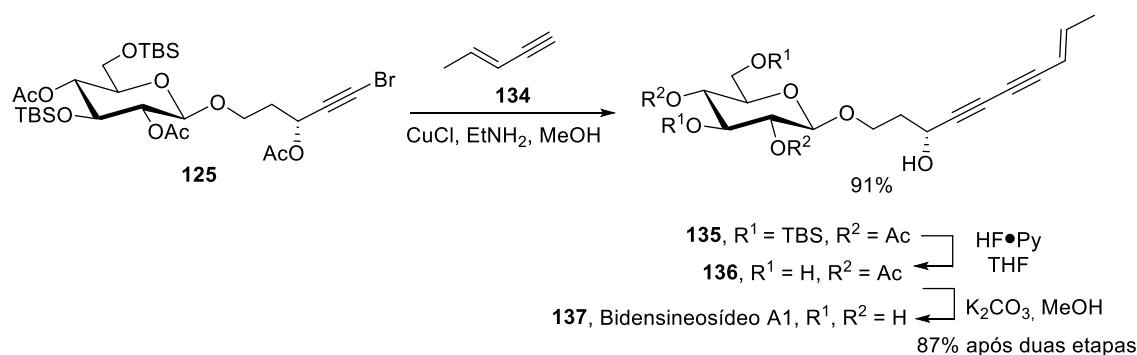
Esquema 34 – Síntese total do Bidensineosídeo C



Fonte: Adaptado de Gung e Fox (2004).

As sínteses dos bidensineosídeo A1 e B foram descritas pelo mesmo grupo (GUNG et al., 2006). A estratégia foi novamente baseada na utilização de um precursor comum, o bromo-alcino **125** para a síntese de ambos. O Bidensineosídeo A1 foi preparado a partir da reação de acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz entre o enino **134** e **125** para levar ao intermediário **135**. Etapas de desproteção subsequentes levaram ao composto desejado em um rendimento global de 79% (Esquema 35).

Esquema 35 – Síntese total dos Bidensineosídeos A1

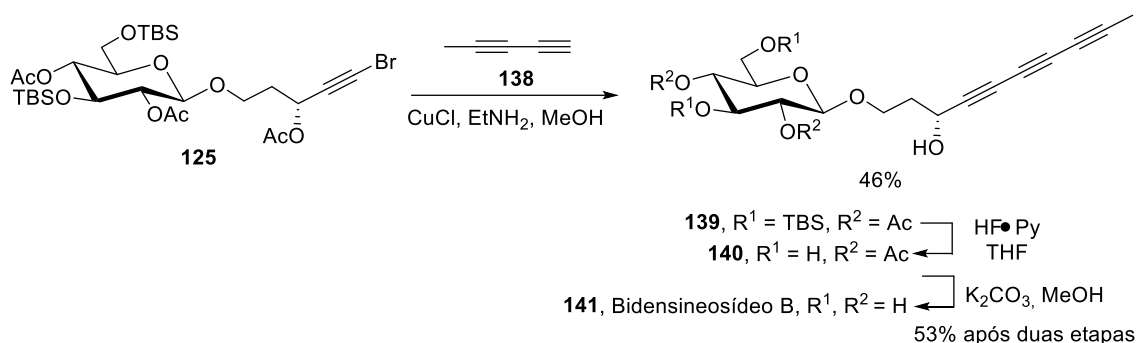


Fonte: Adaptado de Gung et al. (2006).

O Bidensineosídeo B foi preparado a partir de uma estratégia similar. Os autores atribuíram o menor rendimento à uma decomposição parcial do triino

intermediário **139** durante o processo de purificação. A remoção subsequente dos grupos protetores levou à molécula-alvo em um rendimento global de 24% (Esquema 36).

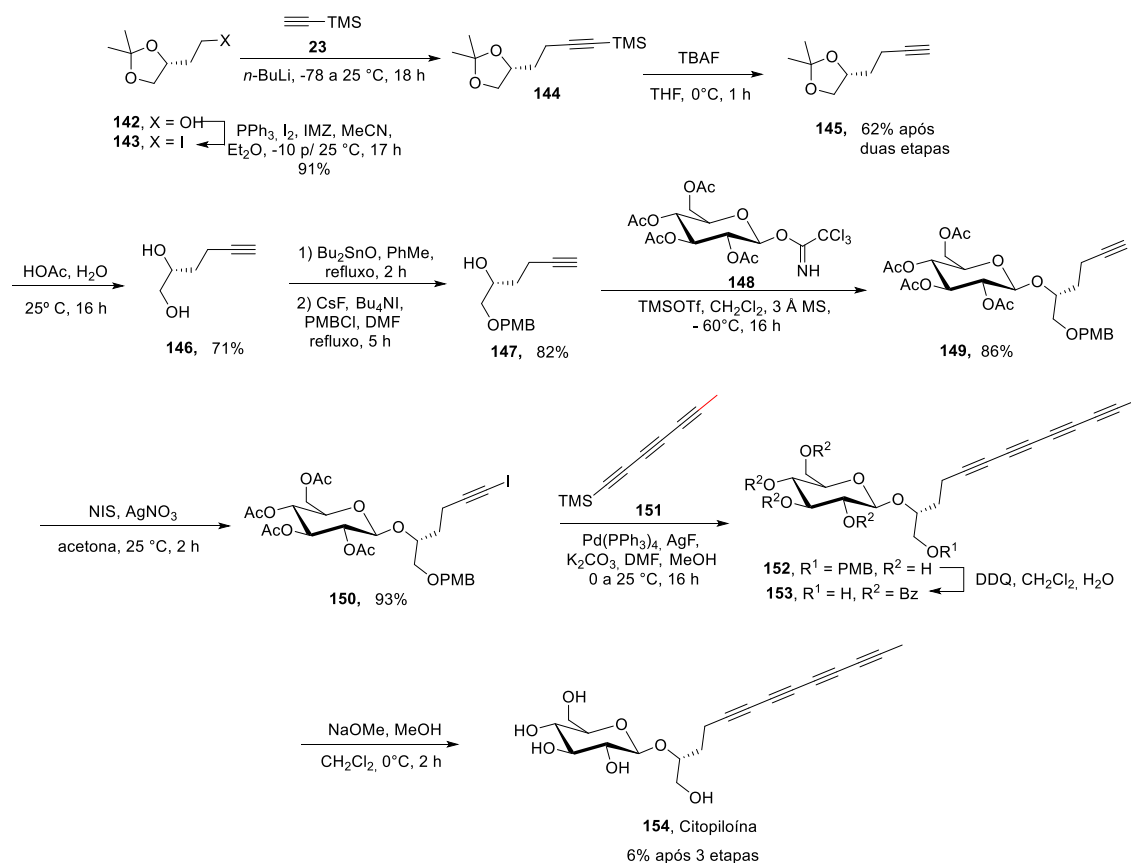
Esquema 36 – Síntese total do bidensineosídeo B



Fonte: Adaptado de Gung et al. (2006).

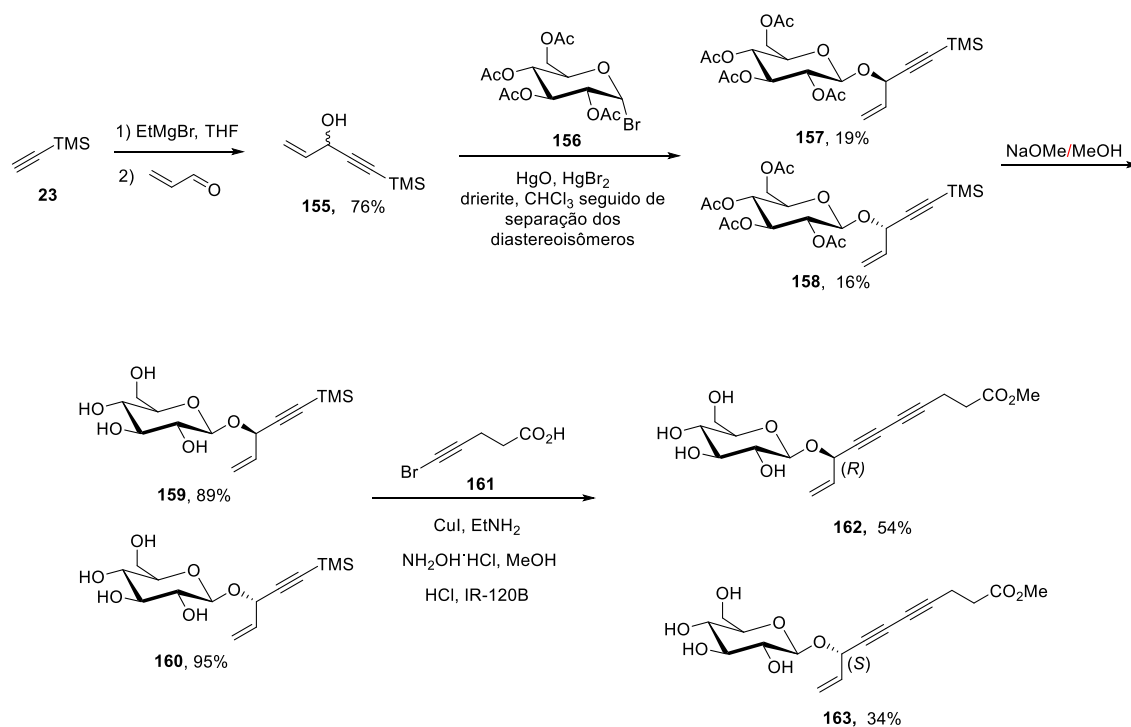
A Citopiloína, **154** é um dos PAGs mais estudados (KUMAR et al, 2011). Kumar descreveu a síntese convergente de dois diastereoisômeros deste PAG empregando dez etapas sequenciais onde a etapa-chave foi baseada na síntese do β-glicosídeo **149** a partir de uma reação de glicosidação estereosseletiva em um rendimento de 86%. O tetraíno **152** foi sintetizado através de uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio/prata com triíno **151**. A remoção dos grupos protetores levou a Citopiloína em um rendimento global de apenas 1,6%. A partir da comparação dos dados de caracterização do diastereoisômero **154** obtido com os do isolado de *Bidens pilosa*, os autores concluíram que o isômero 2*R* corresponde ao produto natural (Esquema 37).

Esquema 37 – Síntese total de citopiloína



Fonte: Adaptado de Kumar et al. (2011).

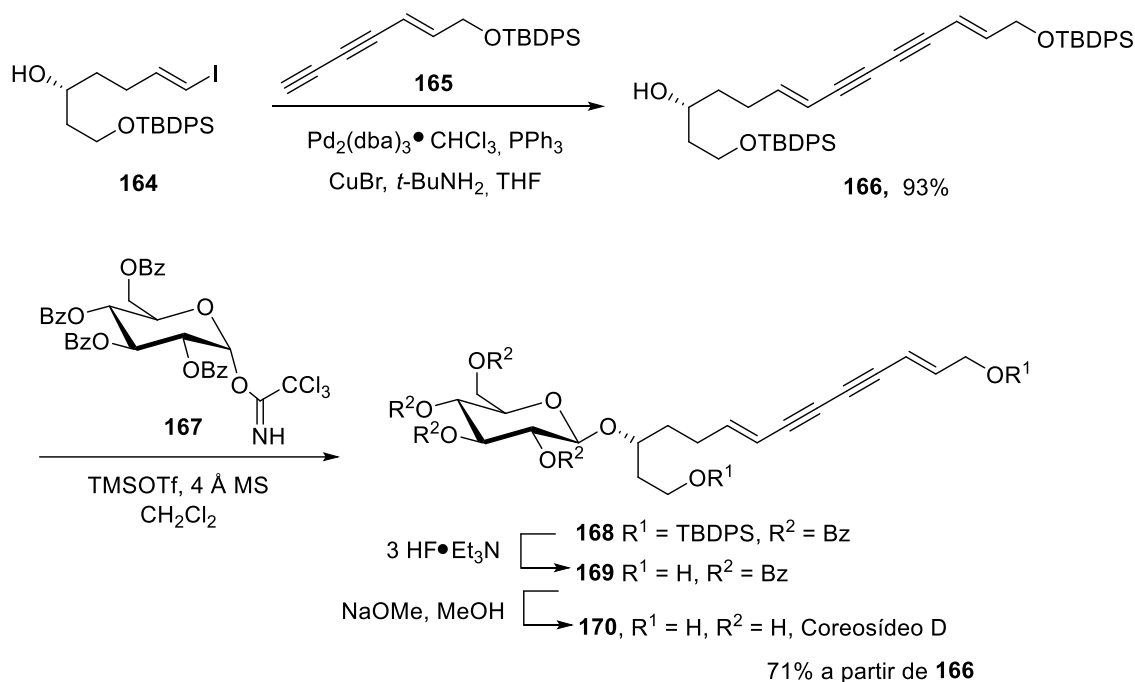
Masimbula e colaboradores (2019) descreveram a síntese do (8*R*)- e (8*S*)- metil-8- β -*D*-glucopiranosil-heliantenato B. Os compostos (3*R*)-**157** e (3*S*)-**158** foram obtidos pela reação de acoplamento cruzado entre os compostos **155** e **156** com rendimento de 19% e 16%, respectivamente, após separação dos diastereômeros empregando coluna cromatográfica. A configuração β da porção *D*-glicose foi confirmada a partir dos valores de *J* do próton anomérico. A remoção concomitante de grupos protetores seguida pela reação de acoplamento com **161** levou aos compostos (8*R*)-**162** e (8*S*)-**163** (Esquema 38).

Esquema 38 – Síntese total de (8*R*) - e (8*S*) -metil 8-β-*D*-glucopiranosil heliantenato B

Fonte: Adaptado de Masimbula et al. (2019).

Ogawa e Imaizumi descreveram recentemente as sínteses estereosseletivas do (3*S*)-coreosídeo D, **170** e seu isômero em 18 etapas com um rendimento global de 7,6% (OGAWA; IMAIZUMI 2020). O intermediário **164**, que contém o estereocentro na aglicona em C3, foi sintetizado usando reações de Horner-Wadsworth-Emmons e Takai a partir do ácido *D*-málico. Posterior acoplamento de Sonogashira com o diíno **165** levou ao intermediário avançado **166** que foi submetido a uma reação de glicosidação com **167**. Subsequente desproteção levou ao composto desejado (3*S*)-**170** (Esquema 39).

Esquema 39 – Síntese total de Coreosídeo D



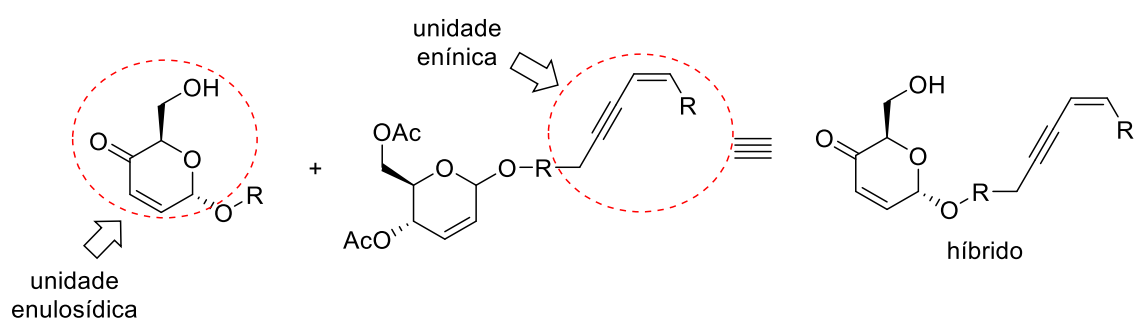
Fonte: Adaptado de Ogawa e Imaizumi (2020).

O carbono quiral presente em **164** foi invertido a partir de uma reação de Mitsunobu para levar ao *ent*-**164**, o qual foi utilizado na preparação do (3*R*)-coreosídeo D empregando a mesma sequência sintética. A posterior comparação dos valores $[\alpha]_D$ dos isômeros (3*R*)- e (3*S*) com os descritos para o Coreosídeo D foi decisiva para a atribuição da configuração absoluta *R* do estereocentro em C3 e, portanto, a quiralidade descrita foi revisada.

2 HIPÓTESE

De acordo com os Esquemas 26 e 31, compostos contendo a unidade enínica e a unidade enulosídica apresentaram atividades antitumorais moderadas quando testadas em diferentes linhagens de células. Assim, a junção das duas unidades farmacofóricas na formação de um composto híbrido poderia potencializar o efeito antitumoral destes compostos (Esquema 40).

Esquema 40 – Estratégia sintética para síntese do híbrido



Fonte: A autora (2022).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como foco central a preparação de compostos contendo um enulosídeo e um enino como unidades farmacofóricas para a obtenção de compostos híbridos mais ativos frente às linhagens de células tumorais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

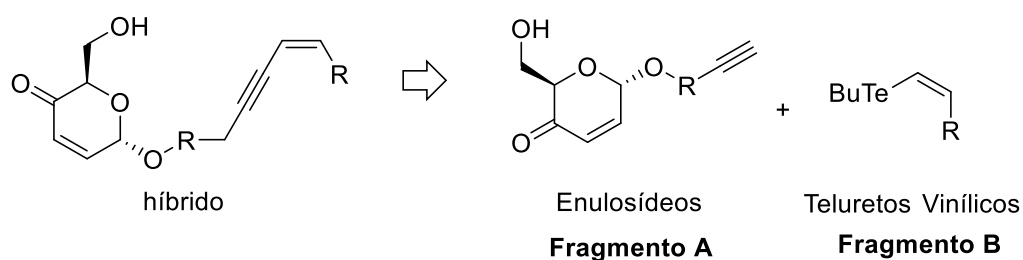
- Sintetizar O-glicosídeos-2,3-insaturados a partir da reação de glicosidação entre o tri-*O*-acetil-*D*-glucal e diferentes álcoois;
- Sintetizar diferentes enulosídeos a partir da sequência hidrólise/oxidação de diferentes O-glicosídeos-2,3-insaturados;
- Sintetizar teluretos vinílicos com estereoquímica *Z* de modo régio- e estereosseletivo;
- Realizar a junção de diferentes enulosídeos e teluretos vinílicos a partir de reações de acoplamento para a formação de novos compostos híbridos;
- Sintetizar a glicose penta-acetilada e aplicar na síntese de O-glicosídeos a partir da reação com diferentes álcoois;
- Realizar a reação de acoplamento de O-glicosídeos derivados da glicose e teluretos vinílicos para síntese dos carboidratos poliacetilênicos;
- Caracterizar os compostos sintetizados através de RMN ^1H e ^{13}C e ^{125}Te ;
- Realizar os testes de atividade antitumoral *in vitro* dos híbridos obtidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS COM GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

A estratégia geral para a obtenção de novas moléculas contendo em sua estrutura duas unidades farmacofóricas ativas visando potencializar a atividade antitumoral é descrita no Esquema 41.

Esquema 41 – Estratégia retrosintética dos compostos híbridos obtidos por acoplamento



Fonte: A autora (2022).

A molécula-alvo foi dividida em dois fragmentos principais **A** e **B**: o fragmento **A** é um enulosídeo e pode ser obtido a partir de sucessivas reações previamente descritas por nosso grupo de pesquisa. Já o fragmento **B** é um telureto vinílico com estereoquímica *Z* e pode ser obtido a partir da reação de hidroteluração do alquino correspondente. A junção dos fragmentos **A** e **B** pode ser realizada a partir de reação de acoplamento catalisada pelo sistema PdCl_2/CuI .

4.1.1 Síntese do Fragmento A

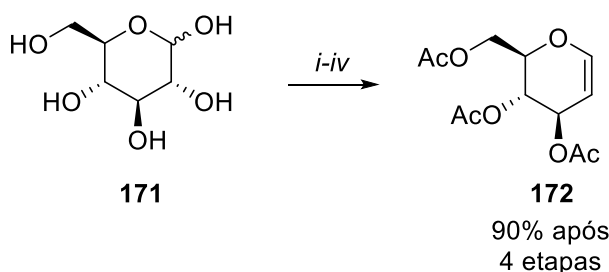
4.1.1.1 Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados

O Fragmento A é um composto α,β -insaturado e foi preparado a partir do O-glicosídeo 2,3-insaturado correspondente. Esses compostos, podem ser

obtidos a partir da reação de glicosidação conhecida como rearranjo de Ferrier (FERRIER e PRASAD, 1969) e, dentre os diversos métodos descritos, o método de Toshima e colaboradores (1995) baseado na reação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172** e um álcool apropriado promovida por montmorilonita K-10 foi o escolhido (TOSHIMA et al, 1995).

Apesar do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172** estar comercialmente disponível (Aldrich – R\$ 500,00 / 5g), esse composto foi preparado de acordo com uma modificação proposta por nosso grupo de pesquisa (Freitas et al., 2016) a partir do procedimento original estabelecido por Shu e colaboradores (1996). No caso, a *D*-glicose **171** foi submetida a uma sequência de reações *one pot* para levar ao composto **172** em 90% de rendimento (Esquema 42) (SHU; WU; KOREEDA, 1996).

Esquema 42 – Síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172**, a partir de sucessivas reações da *D*-glicose

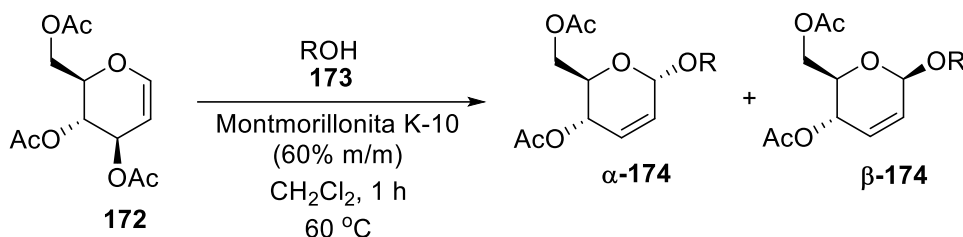


Reagentes e condições: (i) Ac_2O , H_2SO_4 , H_2O , 15 min.; (ii) HBr/HOAc , 45 min.; (iii) $\text{NaOAc} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, 10 min.; (iv) $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, Zn , $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$, $\text{NaOAc} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, 20 min.

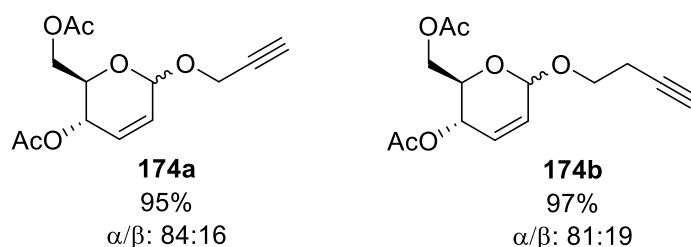
Fonte: Adaptado de Freitas et al. (2016).

O método de Toshima e colaboradores (1995) baseado na utilização montmorilonita K-10 para promover a reação de *O*-glicosidação foi aplicado a dois álcoois acetilênicos e levou aos produtos desejados **174a-b** em bons rendimentos, na forma de uma mistura de diastereoisômeros α e β , sendo o isômero α o produto majoritário da reação (Esquema 43).

Esquema 43 – Reação de O-glicosidação com diferentes álcoois



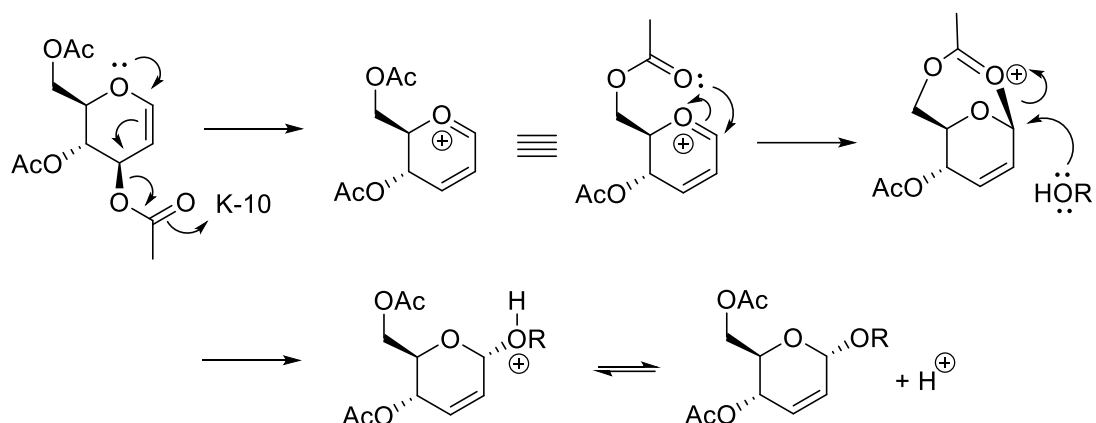
Exemplos sintetizados:



Fonte: Autora (2022).

A proporção isomérica foi determinada através de RMN ^1H antes da purificação. Algumas propostas mecanísticas para a formação de O-glicosídeos a partir do rearranjo alílico de Ferrier são descritas na literatura (ANSARI; REDDY; VANKAR, 2014; CHEN; LIN, 2013; FERRIER; PRASAD, 1969). Fazendo uma adaptação para as condições reacionais adotadas, considera-se que inicialmente deva ocorrer a formação de um complexo a partir da interação do oxigênio da carbonila em C3 com a montmorillonita K-10. Em seguida, através do rearranjo alílico ocorreria a saída do substituinte ligado ao C3 na forma do complexo K-10-OAc, levando a formação de uma espécie intermediária, o cátion oxônio alílico, o qual seria estabilizado por ressonância. A assistência anquimérica promovida pelo grupo OAc do carbono anomérico C1 levaria à formação de um novo anel, impedindo o ataque do nucleófilo na posição β . Subsequente ataque do álcool, através de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ seguido da abstração de um próton levaria ao glicosídeo 2,3-insaturado (Esquema 44).

Esquema 44 – Mecanismo da reação de glicosidação



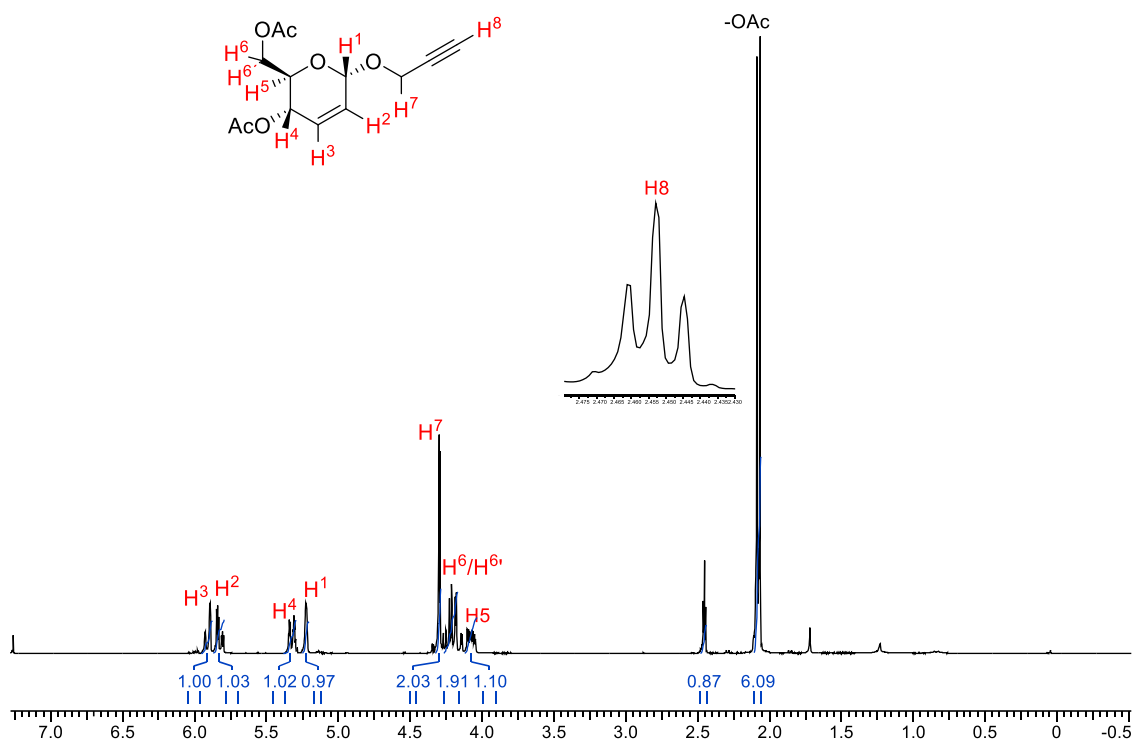
Fonte: Adaptado de Ansari et al. (2014).

Os compostos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . Vale salientar que essa purificação levou a obtenção dos anômeros α em ambos os casos. O espectro de RMN ^1H obtido para o composto **174a** é mostrado na Figura 8 e está de acordo com a estrutura proposta.

Visualizando o espectro de RMN ^1H , pode-se observar que o somatório das integrais é igual a 16, sendo este o número exato de hidrogênios contidos na estrutura do composto **174a**. O duplete em δ 5,90 com $J = 10,2$ Hz foi atribuído a H_3 , o duplete de triplete em δ 5,82 com $J = 10,2$ e $1,8$ Hz, correspondente a H_2 . O duplete de duplete de duplete em δ 5,32 com $J = 9,6$, $3,0$ e $1,8$ Hz foi atribuído a H_4 e o simpleto largo em δ 5,23 foi atribuído a H_1 .

Os dois dupletos de dupletos em δ 4,24 e δ 4,21 com $J = 12,6$ e $5,4$ Hz correspondem aos prótons diastereotópicos H_6 e H_6' . Finalmente, o duplete de duplete de duplete em δ 4,07 com $J = 9,6$, $5,4$, $2,4$ Hz corresponde a H_5 . Os sinais correspondentes a parte da aglicona podem ser observados em δ 2,45 na forma de um triplete com $J = 2,4$ Hz correspondente a H_8 e o duplete em δ 4,29 com $J = 2,4$ Hz corresponde a H_7 . Uma observação importante refere-se aos simpletos entre δ 2-2,2 cujo valor da integral corresponde aos 6 prótons presentes nos grupos -OAc. Os dados observados estão de acordo com a literatura (DANTAS et al, 2016).

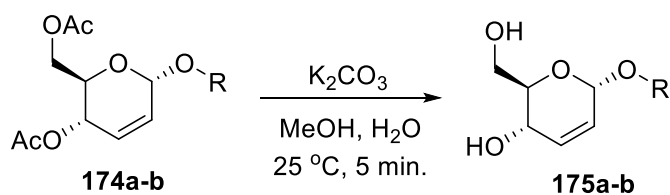
Figura 8 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 174a



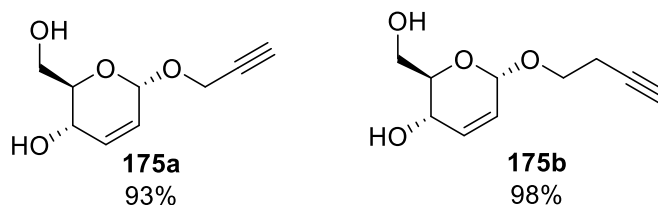
Fonte: Autora (2022).

4.1.1.2 Reação de hidrólise de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

Os α -*O*-glicosídeos 2,3-insaturados **174a** e **174b** foram então submetidos a uma reação de hidrólise utilizando-se para isso K_2CO_3 em uma mistura de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:0,3) de acordo com a metodologia otimizada desenvolvida por SANTOS e colabores (2017) (Esquema 45) (SANTOS et al., 2017).

Esquema 45 – Reação de hidrólise dos α -O-glicosídeos 2,3-insaturados

Exemplos sintetizados:

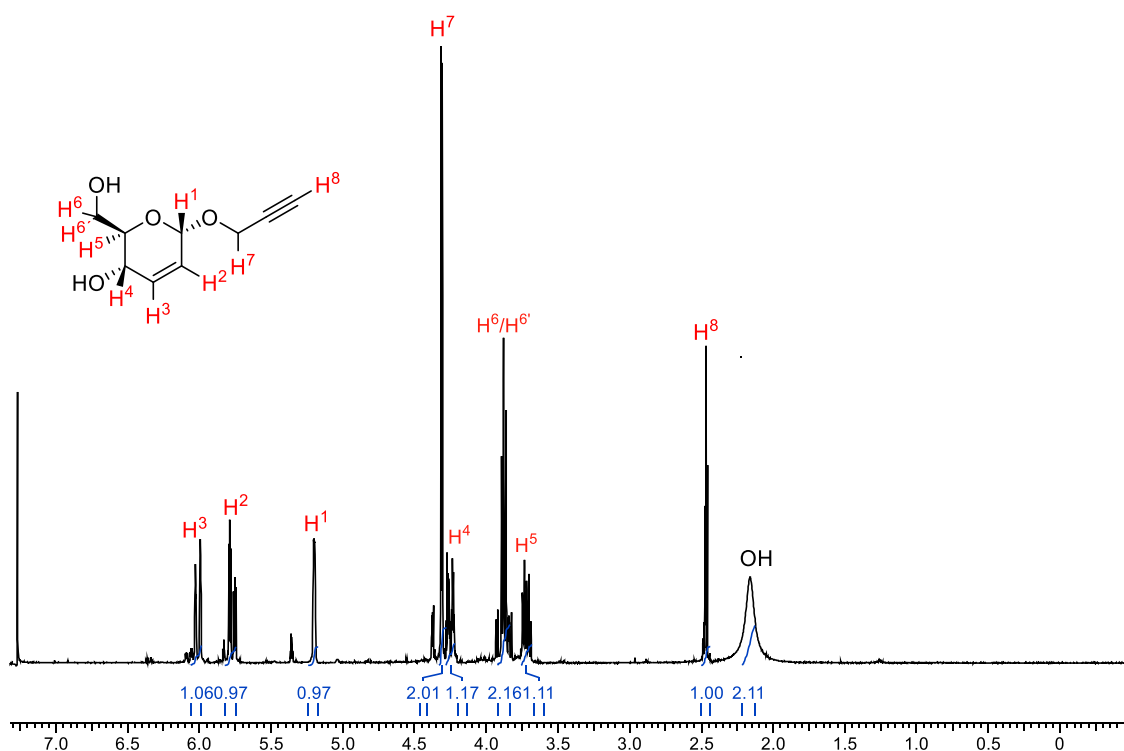


Fonte: Adaptado de Santos et al. (2017).

Os compostos foram obtidos em excelentes rendimentos após purificação por coluna cromatográfica e então caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . Como exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN ^1H obtido para o composto **175a**.

No espectro de RMN ^1H de **175a** destaca-se a ausência dos sinais das metilas dos grupos -OAc em δ 2,07 e a presença de um simpleto largo em δ 2,2, referente aos prótons do grupo -OH. Em δ 2,5 pode-se observar um tripleto com $J = 2,0$ Hz referente ao próton acetilênico que acopla a quatro ligações com os prótons do grupo OCH_2 , que por sua vez gera um duplete em δ 4,3 com $J = 2,0$ Hz, esses sinais correspondem a porção da aglicona. Os demais hidrogênios e seus respectivos deslocamentos químicos estão de acordo com a estrutura proposta (Figura 9). Os dados observados estão de acordo com a literatura (DANTAS et al, 2016).

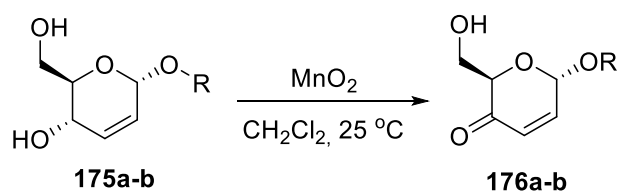
Figura 9 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 175a



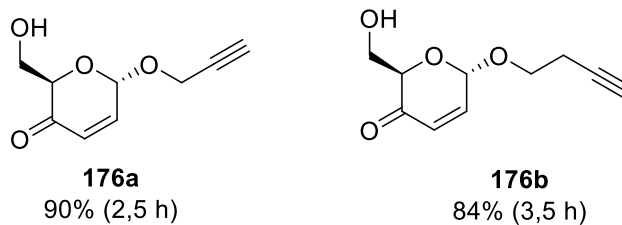
Fonte: Autora (2022).

4.1.1.3 Síntese dos enulosídeos

Os compostos **175a** e **175b** foram então submetidos à reação de oxidação quimiosseletiva utilizando o dióxido de manganês em diclorometano para levar aos enulosídeos correspondentes **176a** e **176b** em bons rendimentos (Esquema 46) (FRASER-REID et al., 1970).

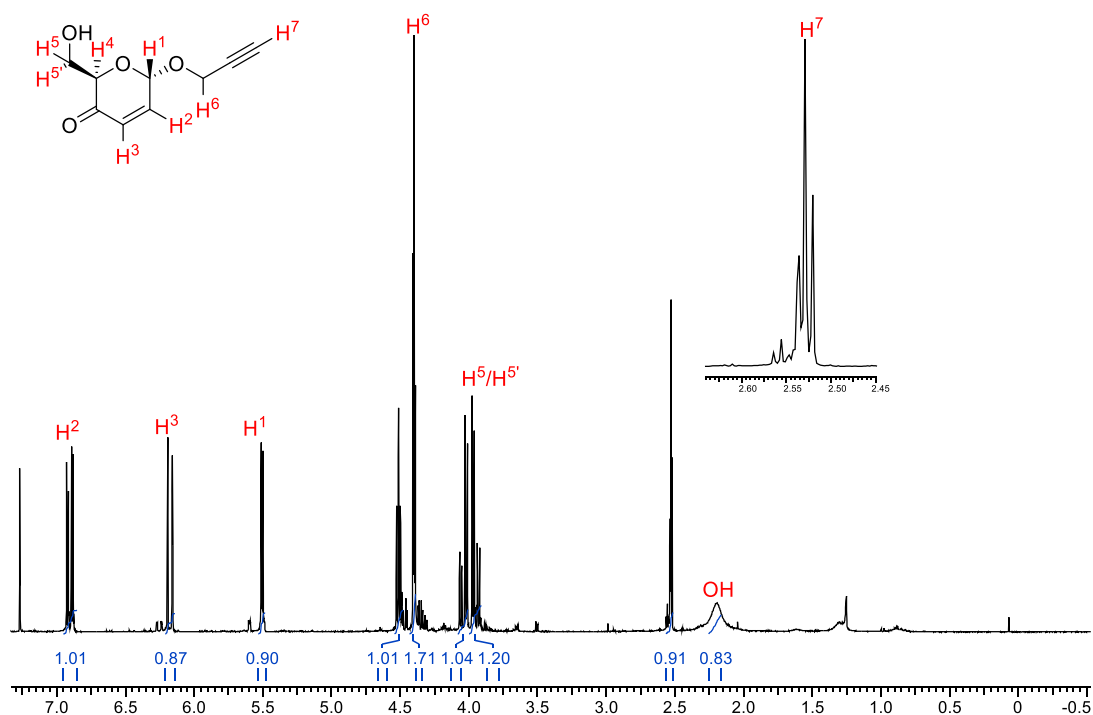
Esquema 46 – Reação de oxidação utilizando MnO_2 

Exemplos sintetizados:



Fonte: Autora (2022).

A confirmação estrutural da obtenção de **176a** e **176b** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C . Como exemplo, serão discutidos a seguir o espectro de RMN ^1H para composto **176a** (Figura 10).

Figura 10 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 176a

Fonte: Autora (2022).

Analisando a Figura 10, constata-se que os sinais estão de acordo com a estrutura proposta. *H1* pode ser observado em δ 5,5 na forma de um duplete com $J = 3,3$ Hz, *H3* aparece como um duplete em δ 6,16 com $J = 10,5$ Hz e *H2* aparece como um duplete de duplete em δ 6,90 com $J = 10,5$ e $3,3$ Hz. Já o hidrogênio acetilênico *H7* pode ser observado em δ 2,52 na forma de um tripleto com $J = 3,3$ Hz. Os hidrogênios metilênicos *H6* aparecem na forma de um duplete em δ 4,4 com $J = 3,2$ Hz. Os demais hidrogênios e seus respectivos deslocamentos químicos estão de acordo com a estrutura proposta. Os dados observados estão de acordo com a literatura (SANTOS et al, 2017).

4.1.2 Síntese do Fragmento B

Como descrito no Esquema 21, a reação hidroteluração geralmente é baseada na utilização de um alquino e um ânion telurolato, gerado *in situ*, em meio prótico. A principal característica desta reação é a adição *anti* do ânion telurolato à tripla ligação, que torna a reação estereosseletiva, levando preferencialmente a teluretos vinílicos com configuração *Z*. Ressalta-se que a reação de hidroteluração um dos poucos métodos existentes para a geração de alquenos com configuração *Z* a partir dos alquinos correspondentes. Adicionalmente, os teluretos vinílicos *Z* são configuracionalmente estáveis, uma vez que evidências de isomerização para o alqueno *E* não foram descritas até o momento (OLIVEIRA et al, 2010; SINGH et al, 2015). A síntese destes compostos, no entanto, requer a utilização do precursor de telúrio o ditelureto de dibutila, composto não disponível comercialmente.

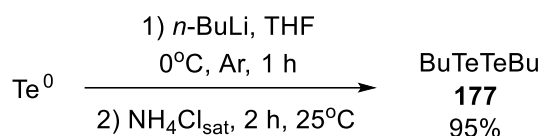
4.1.2.1 Síntese do ditelureto de dibutila (BuTeTeBu)

Geralmente, o telurolato de butila é o ânion mais utilizado em reações de hidroteluração, no entanto, este é suscetível a oxidação. Mesmo assim, este pode ser gerado *in situ* a partir da adição de *n*-BuLi à telúrio elementar (ZENI; FORMIGA; COMASSETO, 2000) ou pela redução do ditelureto de dibutila utilizando borohidreto de sódio em etanol na ausência de oxigênio, nesta etapa

do trabalho, foi utilizado esse último método (DABDOUB et al., 1986; DANTAS et al., 2016).

O ditelureto de dibutila necessário para as reações de hidroteluração foi preparado a partir da adição de *n*-BuLi a uma suspensão de telúrio elementar em THF à temperatura ambiente utilizando um procedimento já descrito na literatura (UEMURA E FUKUZAWA,1982) (Esquema 47).

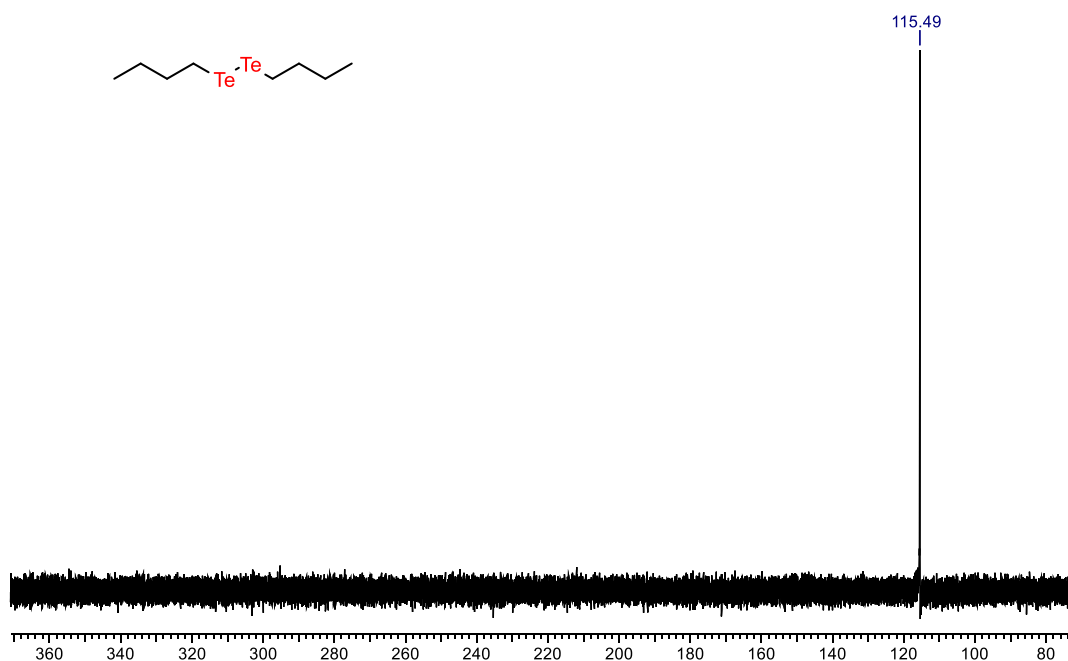
Esquema 47 – Síntese do ditelureto de dibutila



Fonte: Autora (2022).

O BuTeTeBu **177** foi obtido em um rendimento de 95% sem a necessidade de purificação. A confirmação do composto obtido foi realizada inicialmente a partir do espectro do RMN ^{125}Te onde pode-se observar um único sinal em δ 115 (Figura 11).

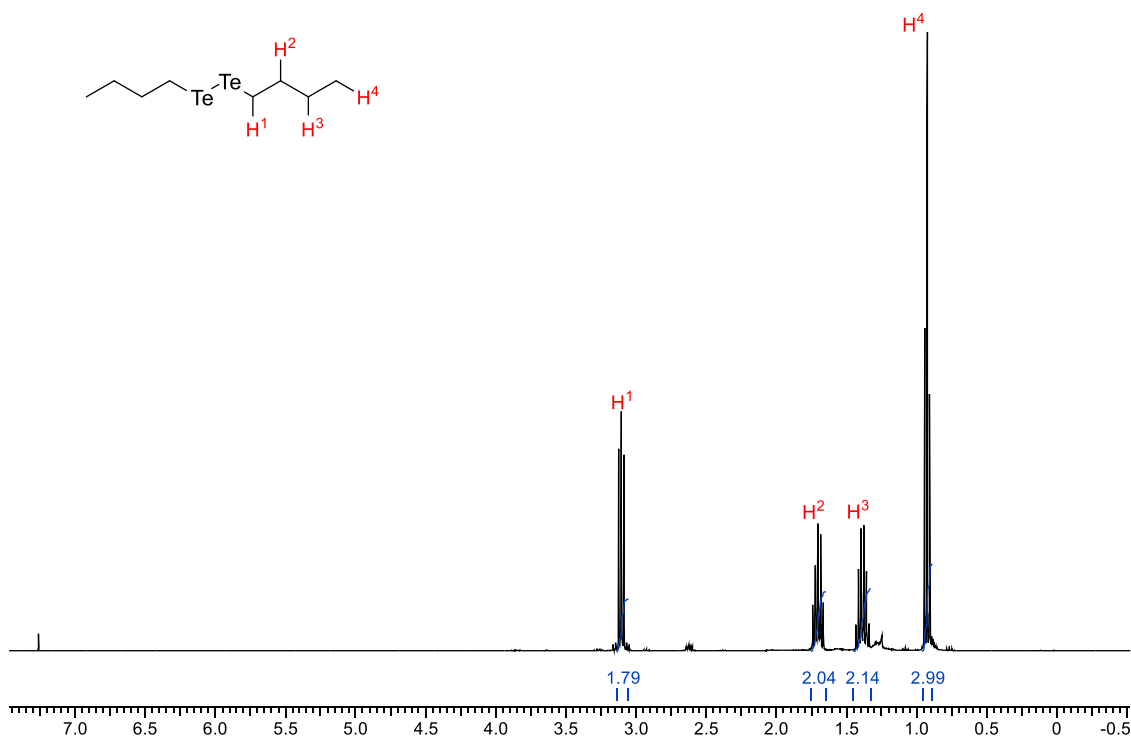
Figura 11 – Espectro de RMN ^{125}Te (125 MHz, CDCl_3) do composto 177



Fonte: Autora (2022).

No espectro de RMN ^1H pôde-se observar os sinais correspondentes ao composto **177**: um tripleto em δ 3,10 com $J = 7,6$ Hz correspondente a H^1 ; um quinteto em δ 1,55 com $J = 7,6$ Hz e um sexteto em δ 1,35 com $J = 7,6$ Hz, correspondentes a H^2 e H^3 , respectivamente. Finalmente, em δ 0,91 observa-se um tripleto $J = 7,6$ Hz correspondente a H^4 (Figura 12).

Figura 12 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 177



Fonte: Autora (2022).

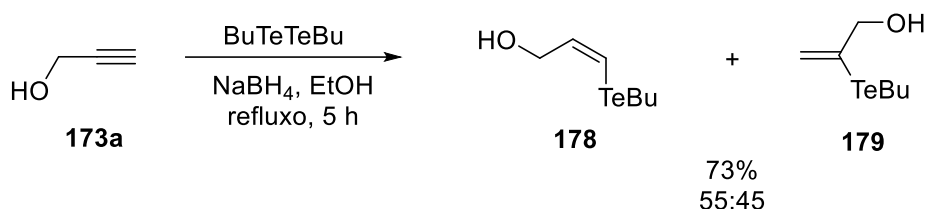
Uma vez sintetizado este material, o mesmo foi utilizado nas reações de hidroteluração.

4.1.2.3 Hidroteluração dos compostos acetilênicos

A reação de hidroteluração foi realizada a partir da adição de pequenas porções de borohidreto de sódio à uma solução de BuTeTeBu em etanol sob argônio. Foi observada uma mudança de coloração de vermelho para levemente amarelada, indicativo da formação do ânion telurolato

correspondente. Inicialmente, foi realizada a reação de hidroteluração do álcool propargílico **173a** (Esquema 48).

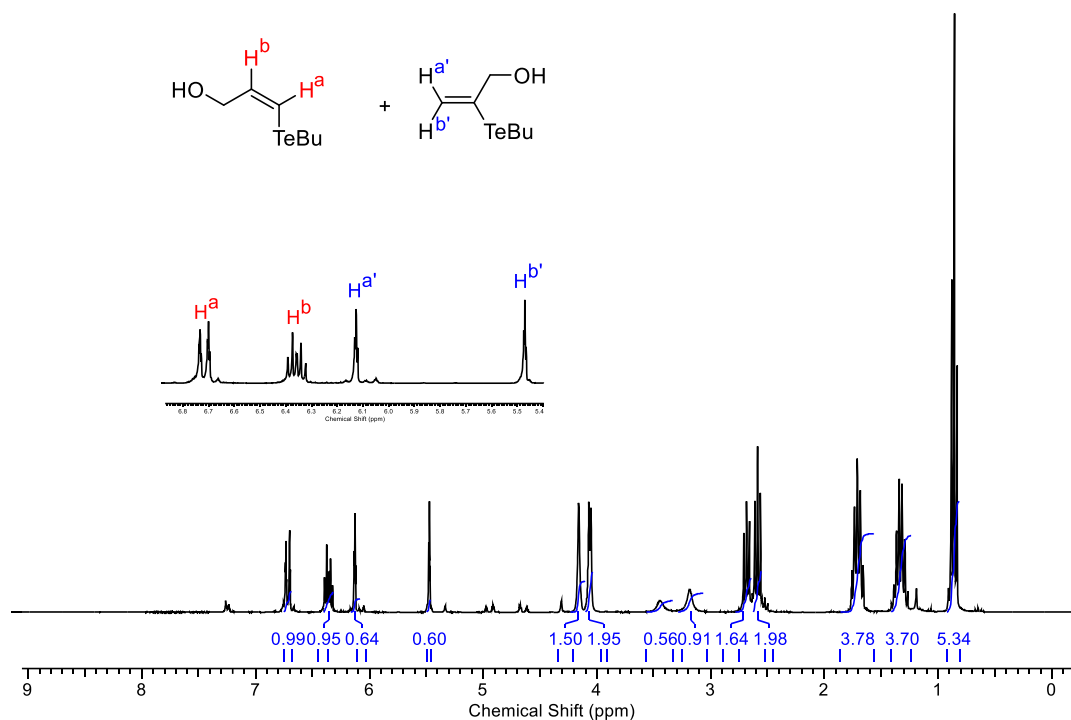
Esquema 48 – Reação de hidroteluração do álcool propargílico **173a**



Fonte: Autora (2022).

O telureto vinílico desejado **178** foi obtido juntamente com o regioisômero correspondente **179** em uma proporção de aproximadamente 1:1 e em um rendimento de 73%. Tentativas de separação dos compostos **178** e **179** através de cromatografia em coluna foram realizadas, contudo, nenhuma delas se mostrou eficaz, possivelmente devido aos regioisômeros possuírem polaridade e valores de R_f muito próximos.

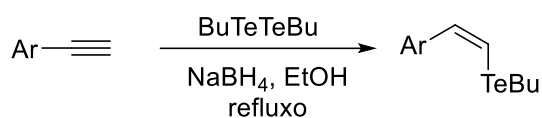
A partir da análise da mistura obtida através de RMN ^1H , os isômeros **178** e **179**, puderam ser evidenciados. Para o telureto vinílico **178** pode-se observar na região dos hidrogênios vinílicos um duplete de tripleto em δ 6,71 com $J = 10$ e 1,2 Hz correspondente a H_a e outro duplete de tripleto em δ 6,37 com $J = 10$ e 5,4 Hz correspondente a H_b (FREITAS et al., 2012). Já os sinais dos hidrogênios vinílicos de **179** foram observados como tripletos aparentes em δ 6,12 com $J = 1,5$ Hz e em δ 5,47 com $J = 1,5$ Hz correspondentes a H_a' e H_b' , respectivamente (Figura 13).

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de regioisômeros

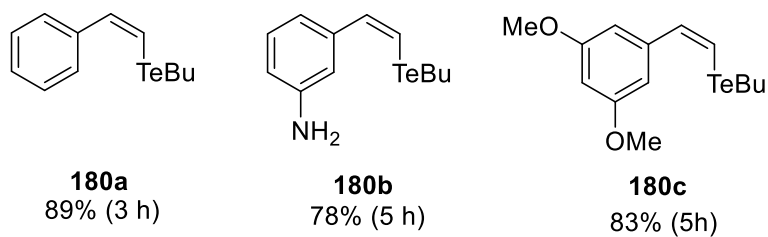
Fonte: Autora (2022).

O resultado foi diferente quando alquinos arílicos foram submetidos à reação de hidroteluração. Empregando-se esses substratos, em todos os casos os teluretos vinílicos **Z 180a-c** foram obtidos, majoritariamente, como produtos da reação (Esquema 49).

Esquema 49 – Reação de hidroteluração de alquinos arílicos



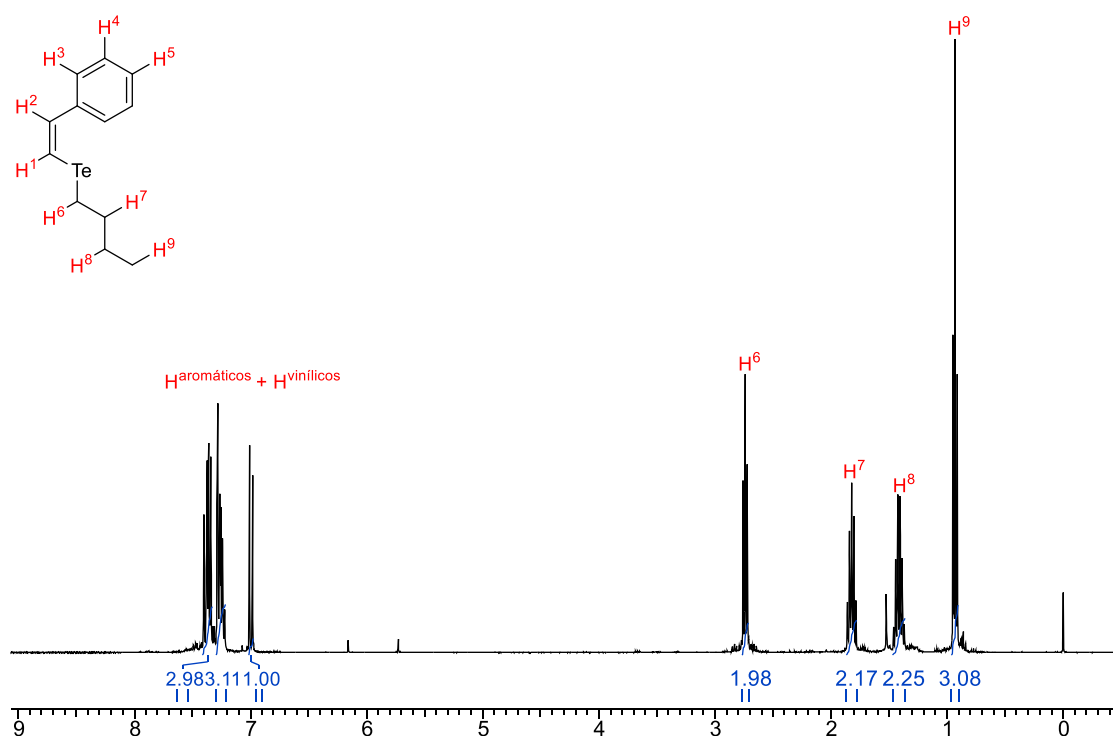
Exemplos sintetizados:



Fonte: Autora (2022).

Os produtos desejados foram purificados por cromatografia em coluna e a caracterização dos teluretos vinílicos **180a-c** foi realizada a partir das análises de RMN ^1H , ^{13}C e ^{125}Te . Como exemplo, serão discutidos os espectros obtidos para o telureto vinílico **180a**. No espectro de RMN ^1H pode-se observar que o somatório das integrais corresponde aos 16 hidrogênios presentes na molécula e apresenta os sinais característicos do composto. O tripleto em δ 0,93 com $J = 7,6$ Hz (H_8); o sexteto em δ 1,40 com $J = 7,6$ Hz (H_7); o quinteto em δ 1,82 com $J = 7,6$ Hz (H_6) e o tripleto em δ 2,74 com $J = 7,6$ Hz (H_5) correspondem ao grupamento butila presente em **180a**. Um dos hidrogênios vinílicos aparece na forma de um duplete em δ 7,0 com $J = 10,8$ Hz, valor característico para alquenos com geometria Z. O segundo hidrogênio vinílico está entre os sinais da porção aromática entre δ 7,3-7,22 na forma de um multiplete com valor de integral correspondente a 3 hidrogênios e em δ 7,41-7,34 como outro multiplete com valor de integral correspondente a outros 3 hidrogênios (Figura 14). Os dados observados estão de acordo com a literatura (DANTAS et al, 2016; LENARDÃO et al, 2010).

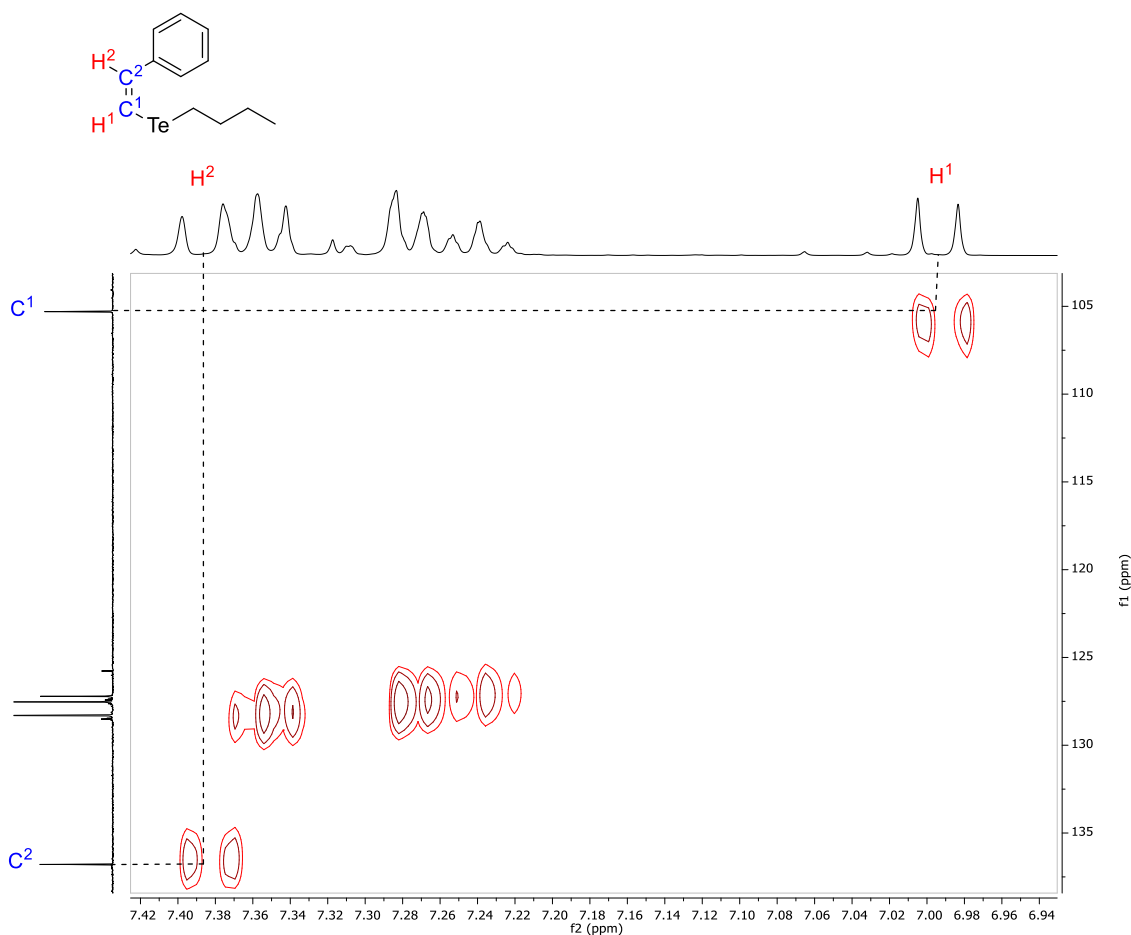
Figura 14 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 180a



Fonte: Autora (2022).

Para ter a certeza da atribuição dos carbonos e hidrogênios vinílicos, foi realizado um experimento 2D. Assim, optou-se pela utilização do experimento HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) o qual apresenta a correlação entre os núcleos de ^1H - ^{13}C conectados por uma ligação (SZAKÁCS; SÁNTA; 2015). Os prótons estão apresentados no eixo f2 (X) e os carbonos estão ao longo do eixo f1 (Y) na Figura 15.

Figura 15 – Expansão do Espectro de RMN 2D (HSQC ^1H - ^{13}C)(parte) do composto 180a



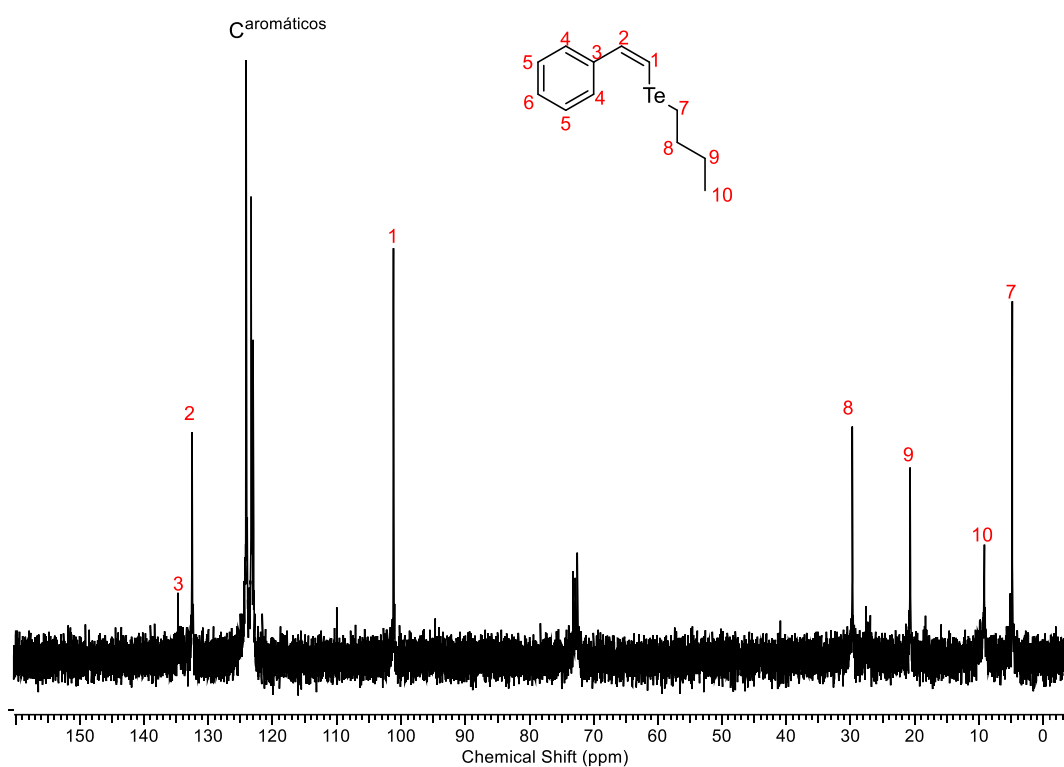
Fonte: Autora (2022).

A partir do experimento HSQC, pôde-se observar que o carbono C1 em δ 105,3 ligado ao telúrio é mais blindado e possui uma correlação com o duplete em δ 7,00 correspondente a H1. Já o carbono C2 em δ 136,9 possui uma

correlação com o duplete em δ 7,38 correspondente a *H*2, mais desblindado, por isso apresenta sinal em campo baixo do espectro.

No espectro do RMN de ^{13}C obtido para **180a** pode-se observar os sinais correspondentes aos carbonos presentes, onde destacam-se os carbonos vinílicos *C*1 e *C*2 em δ 102 e 134, respectivamente (Figura 16).

Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 180a

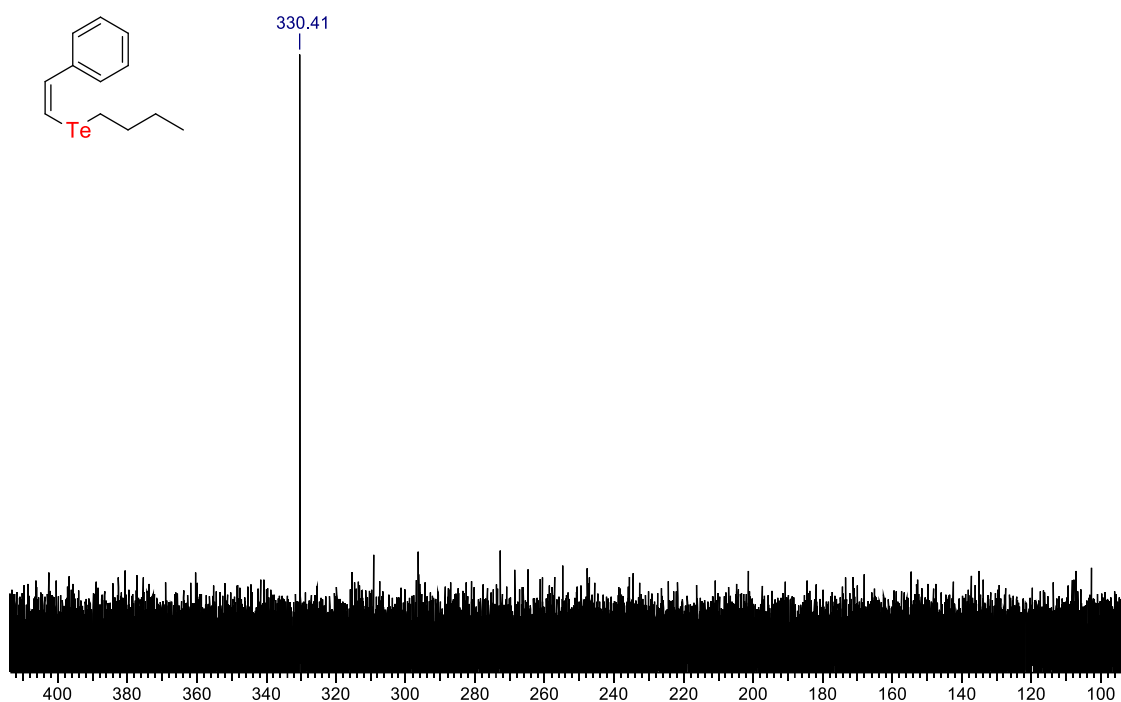


Fonte: Autora (2022).

Um fato adicional que pode ser observado a partir do experimento HSQC e no espectro de RMN ^{13}C foi o efeito de blindagem do átomo de telúrio nos átomos de carbonos vizinhos, no caso *C*1 e *C*7. Esse efeito já foi descrito anteriormente por Gomblér (GOMBLER, 1982).

O espectro de RMN ^{125}Te obtido para o composto **180a** apresentou somente um sinal em δ 330,4 indicando a presença de um único composto. Também não foi observada a presença do sinal do ditelureto de dibutila em δ 115,5; demonstrando que a reação e a etapa de purificação foram eficientes (Figura 17).

Figura 17 – Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto **180a**

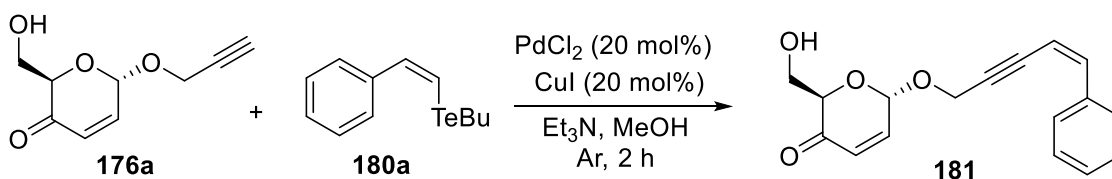


Fonte: Autora (2022).

4.1.3 Síntese dos sistemas enínicos

Os estudos para a reação de acoplamento cruzado foram iniciados após a síntese e caracterização dos precursores. A estratégia foi baseada na metodologia desenvolvida por Zeni, Formiga e Comasseto (1999) com a utilização de um sistema catalítico envolvendo PdCl_2 e CuI na presença de trietilamina em metanol. Na tentativa de desenvolver a melhor condição para realizar a reação de acoplamento, inicialmente o enulosídeo **176a** e telureto **180a** foram utilizados como composto modelo (Esquema 50).

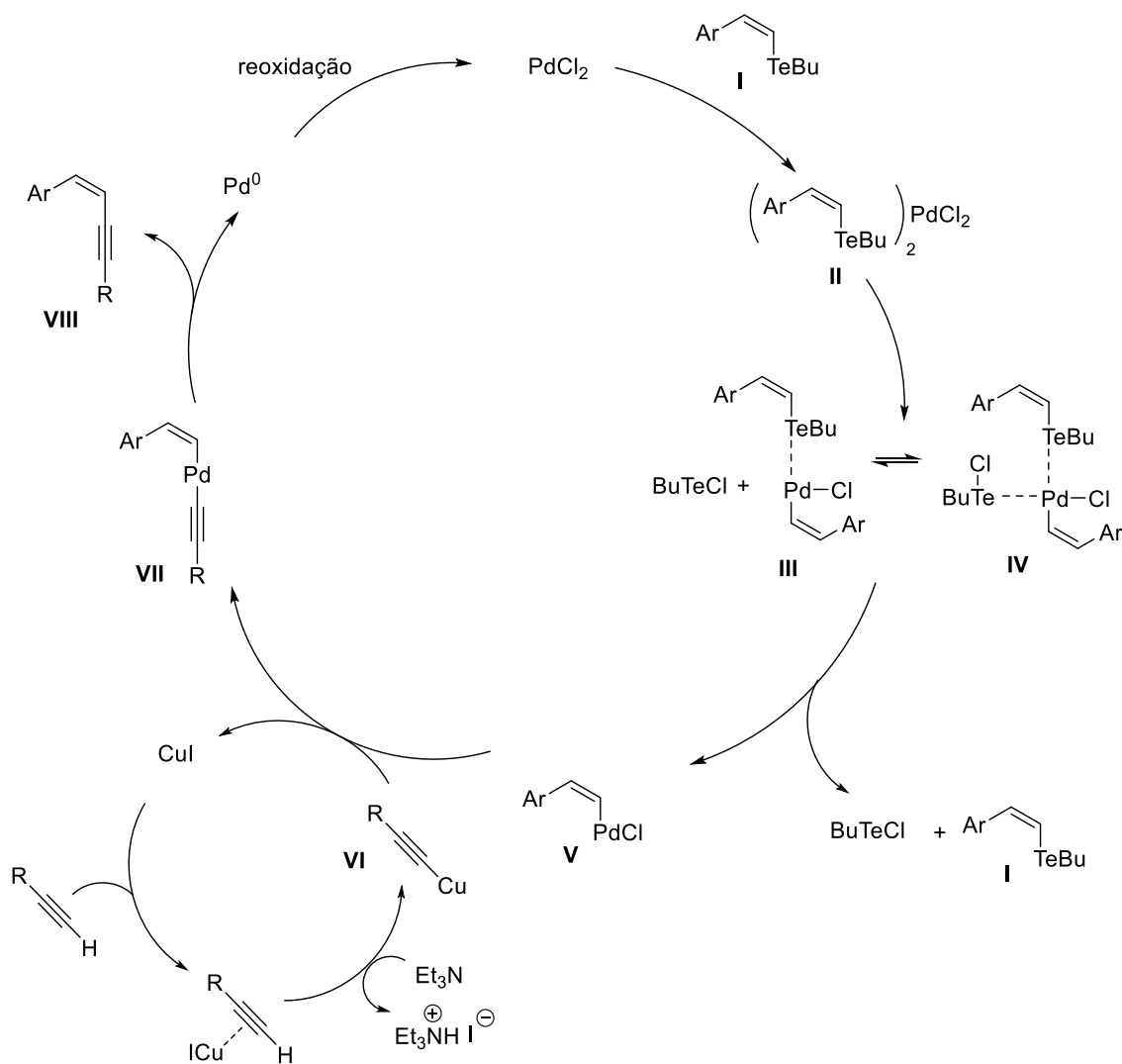
Esquema 50 – Reação de acoplamento para síntese do composto **181**



Fonte: Autora (2022).

O provável mecanismo da reação de acoplamento de teluretos vinílicos **I** com alquinos foi proposto baseado em experimentos envolvendo a detecção dos possíveis intermediários através de espectrometria de massas (Esquema 51) (Raminelli et al., 2004). As etapas principais do ciclo envolvem a formação do intermediário de paládio **II** e dos complexos Te-Pd (**III** e **IV**). A posterior inserção do átomo de paládio na ligação C_{sp^2} -Te levaria ao intermediário **V**. A reação de transmetalração com o intermediário de organocobre **VI** levaria ao intermediário **VII**, o qual a partir de uma etapa de eliminação redutiva levaria ao produto desejado **VIII**. Finalmente, o paládio seria reoxidado retornando ao ciclo catalítico (ZENI; MENEZES, 2011).

Esquema 51 – Provável mecanismo da reação e acoplamento de telureto vinílicos com alquinos

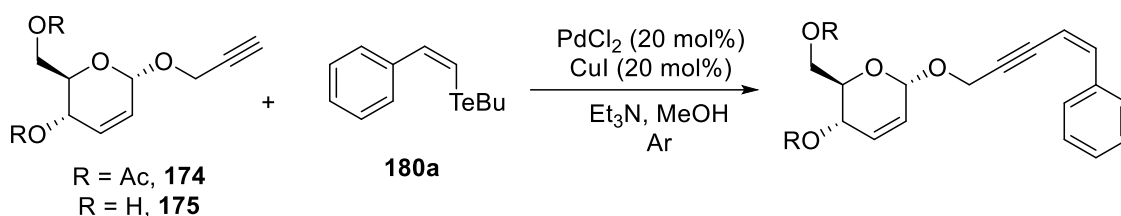


Fonte: Adaptado de Zeni e Menezes (2011).

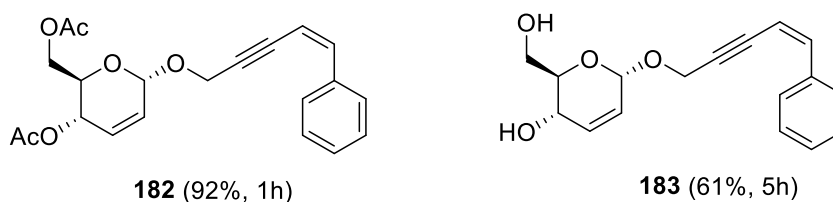
A reação, no entanto, levou ao produto desejado **181** na forma de uma mistura de complexa de produtos e de difícil purificação por cromatografia. Esse resultado pode ser atribuído ao elevado grau de insaturação ou a presença do sistema α,β -insaturado no composto **181** que poderia estar induzindo reações paralelas de polimerização.

Desse modo, optou-se por uma nova estratégia na tentativa de se obter os compostos híbridos desejados. A mesma consistiu na utilização dos precursores previamente sintetizados **174** ou **175** na etapa de acoplamento com o telureto vinílico **180a** utilizando novamente PdCl_2 e CuI na presença de trietilamina em metanol. A posterior sequência desproteção/oxidação poderia levar ao composto desejado **181** (Esquema 52).

Esquema 52 – Acoplamento com telureto e diferentes glicosídeos



Exemplos sintetizados:



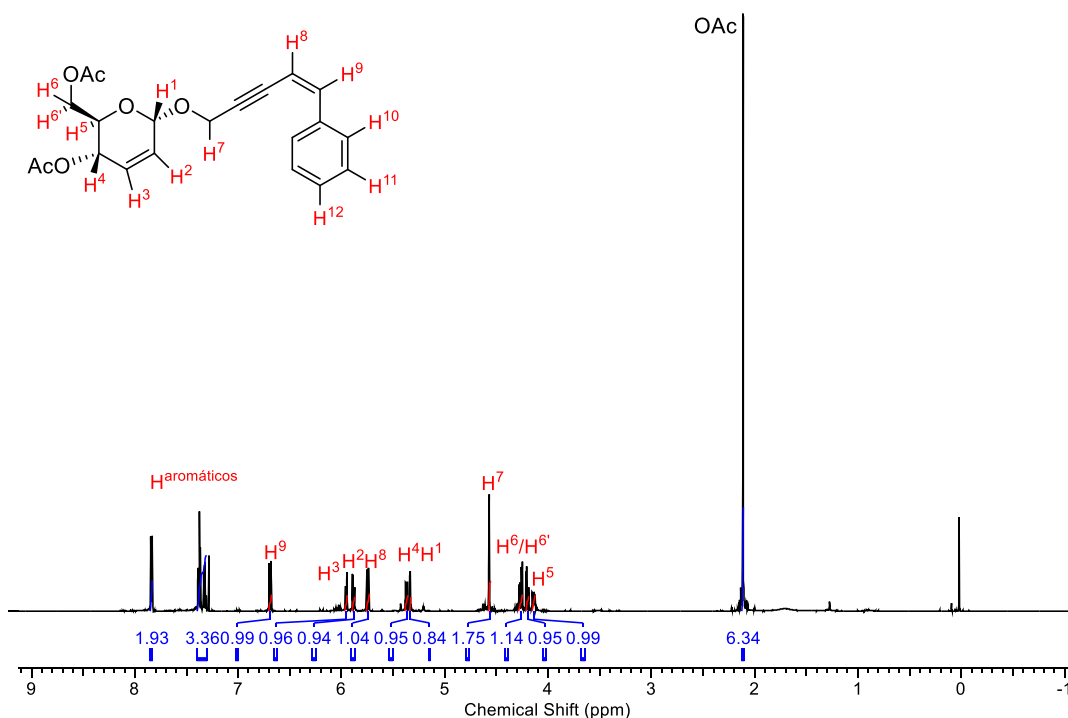
Fonte: Autora (2022).

De acordo com o Esquema 52, pode-se observar que a reação de acoplamento entre os glicosídeos e o telureto vinílico foi eficiente. Quando o glicosídeo **174** foi utilizado, o composto desejado **182** foi obtido em um rendimento de 92% após 1 h de reação. A utilização do glicosídeo **175** sob as mesmas condições também levou ao produto desejado **183** em um rendimento de 61% após 5 h de reação. Essa diferença de rendimento pode ser atribuída

a uma maior solubilidade do composto **183** no solvente empregado na reação e na extração. Em ambos os casos, não foram observados subprodutos.

Os compostos obtidos foram caracterizados através de RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN ^1H de **182** apresenta o somatório das integrais correspondendo aos 22 hidrogênios presentes na estrutura da molécula (Figura 18).

Figura 18 – Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 182



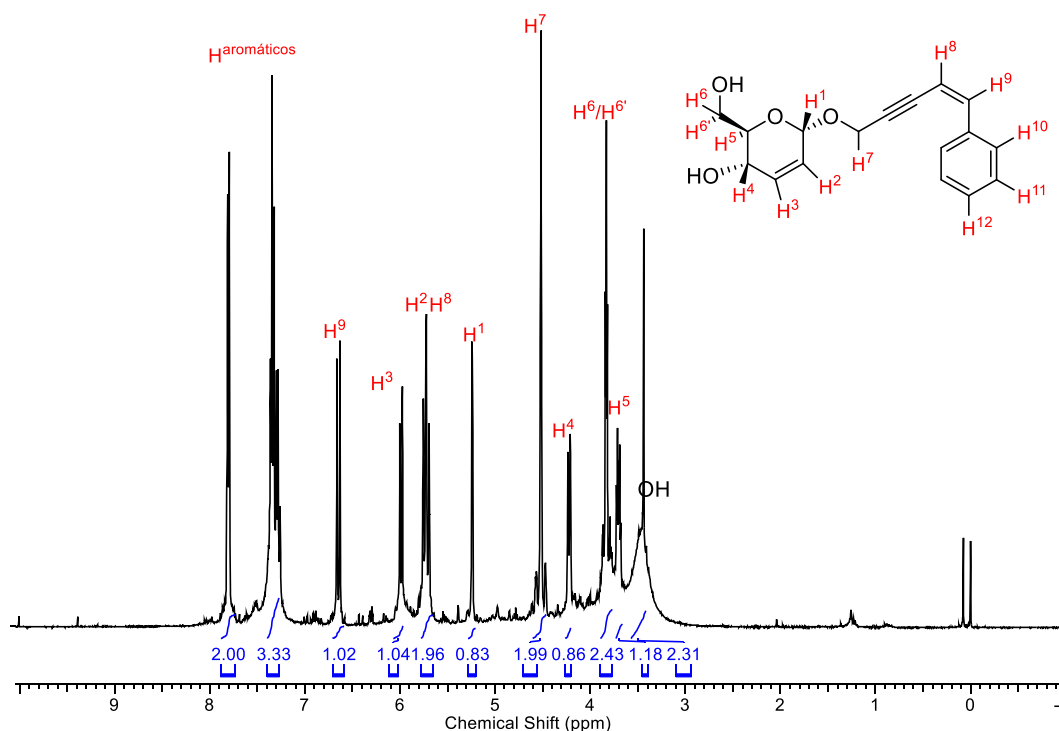
Fonte: Autora (2022).

De acordo com o espectro de RMN ^1H pode-se observar um duplete de duplete δ 7,84 com $J = 8,4$ e $1,2$ e Hz e com valor de integral dos 2 prótons H_{10} juntamente com um multipeto entre δ 7,39-7,32 com valor de integral de 3 prótons H_{11} e H_{12} referentes aos prótons aromáticos. O sinal de H_9 pode ser observado na forma de um duplete δ 6,90 com $J = 12$ Hz (típico de ligação dupla Z). O duplete em δ 5,95 com $J = 10$ Hz corresponde a H_3 e o duplete de triplete em δ 5,88 com $J = 10$ e $1,8$ Hz corresponde a H_2 . H_8 pode ser observado na forma de um duplete de triplete em δ 5,74 com $J = 12$ e $1,8$ Hz. Já o duplete de triplete em δ 5,37 com $J = 10$ e $2,4$ Hz corresponde a H_4 . Os

tripletos em δ 5,35 com $J = 1,2$ Hz e em δ 4,57 com $J = 1,8$ Hz, correspondem a $H1$ e $H7$, respectivamente. O duplete de duplete em δ 4,26 com $J = 12,3$ e 5,4 Hz corresponde a $H6$ e o duplete de duplete em δ 4,23 com $J = 12,3$ e 2,4 e Hz corresponde a $H6'$. O duplete de duplete de duplete em δ 4,14 com $J = 10, 5,4$ e 2,4 Hz corresponde a $H5$. Finalmente, os simpletos em δ 2,12 e 2,11 correspondem aos dos 3 hidrogênios de cada grupo OAc (DANTAS, 2016).

Já no espectro de RMN ^1H do híbrido hidrolisado **183** pode-se observar que o somatório das integrais é igual a 18, correspondente a quantidade total de hidrogênios presentes na molécula. A informação mais evidente no espectro é o sinal alargado em δ 3,45, correspondente aos dois hidrogênios das hidroxilas de **183** e o desaparecimento do simpleto correspondente aos grupos OAc. Adicionalmente, pode-se observar a presença dos prótons aromáticos em δ 7,80 e 7,36-7,26. A confirmação da retenção de configuração da dupla ligação *Z* do enino pode ser evidenciada a partir do sinal de $H9$ em δ 6,65 com $J = 10$ Hz e do sinal de $H8$ em δ 5,72 com $J = 10$ Hz (DANTAS et al, 2016) (Figura 19).

Figura 19 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 183

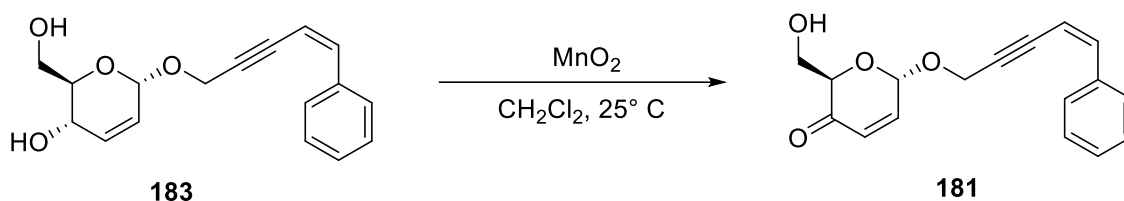


Fonte: Autora (2022).

Como citado, a reação de acoplamento do enulosídeo **176** com o telureto vinílico **180a** resultou em uma mistura complexa de produtos (Esquema 50) e esse resultado foi atribuído ao elevado grau de insaturação ou a presença do sistema α,β -insaturado no composto **181**.

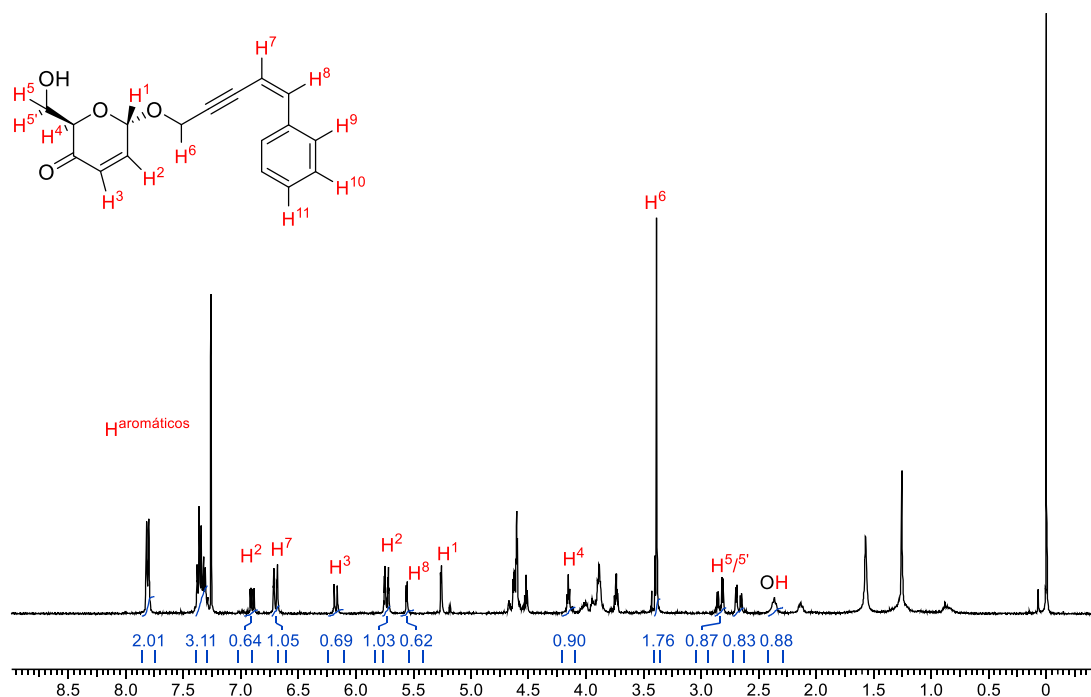
De acordo com os resultados descritos no Esquema 52, a presença do enino levou aos compostos desejados **182** e **183** sem a formação de subprodutos, evidenciando que a presença desse sistema resultaria em análogos estáveis. Desse modo considerou-se realizar a oxidação de **183** com dióxido de manganês na tentativa de síntese de **181** (Esquema 53).

Esquema 53 – Oxidação do híbrido para síntese do composto 181



Fonte: Autora (2022).

Novamente, a reação levou a uma mistura de produtos de difícil purificação, demonstrando que a estabilidade do composto **181** seria reduzida possivelmente devido a presença do sistema α,β -insaturado presente. Mesmo assim, a caracterização parcial de **181** foi realizada a partir da obtenção do espectro de RMN ^1H (Figura 20).

Figura 20 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **181**

Fonte: Autora (2022).

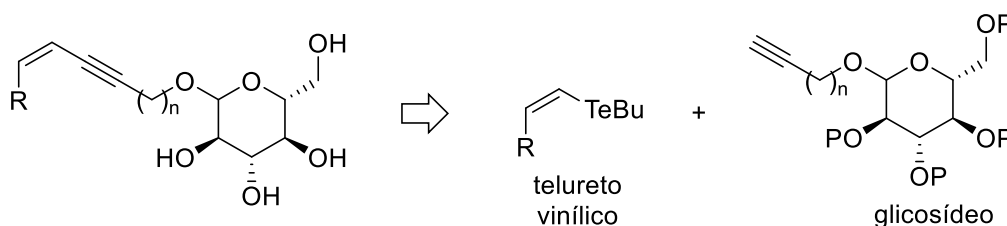
No espectro de RMN ^1H obtido para **181** pode-se observar que o somatório das integrais é equivalente aos 16 prótons e os sinais não destacados correspondem aos de algum contaminante presente. O duplete em δ 7,82 com $J = 7,2$ Hz e o multipeto entre δ 7,38-7,30 se referem aos prótons aromáticos H^9 , H^{10} e H^{11} . O duplete de duplete em δ 6,90 com $J = 10$ e 3,6 Hz corresponde a H^2 e o duplete em δ 6,17 com $J = 10$ Hz correspondente a H^3 . O duplete em δ 5,56 com $J = 3,6$ Hz corresponde a H^1 e o triplete em δ 4,15 com $J = 4,8$ Hz corresponde a H^4 resultante do acoplamento com os prótons metilênicos $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$. Os dois dupletos de duplete em δ 2,83 com $J = 16,4$ e 4,4 Hz correspondem a H^5 ou $\text{H}^{5'}$ a constante maior é devida o acoplamento geminal entre os prótons diastereotópicos. O duplete em δ 6,70 com $J = 12,4$ Hz corresponde ao próton H^7 e o duplete de quarteto em δ 5,73 com $J = 12,4$ e 2,0 Hz corresponde a H^8 . Novamente, o valor de J observado evidencia a retenção da geometria da dupla ligação Z. Em δ 3,39 pode-se observar um simpleto correspondente aos prótons H^6 e, finalmente, em δ 2,56

pode-se observar um simpleto largo atribuído ao próton da hidroxila da molécula.

4.2 SÍNTESE DOS GLICOSÍDEOS POLIACETILÊNICOS (PAGS)

A determinação estrutural recente de diversos PAGs aliada as suas diferentes atividades biológicas vêm despertando o interesse da comunidade científica. No entanto, como já citado, existem poucas rotas sintéticas descritas na literatura para a preparação destes. Desse modo, em uma nova etapa do trabalho, optou-se pela preparação de derivados de PAGs a partir da utilização da estratégia sintética proposta anteriormente uma vez que o possível derivado formado possuiria a unidade enínica proveniente do telureto vinílico, mas não possuiria a unidade α,β -insaturada proveniente do enulosídeo, o que poderia tornar viável a preparação de PAGs. A estratégia sintética é mostrada na Esquema 54.

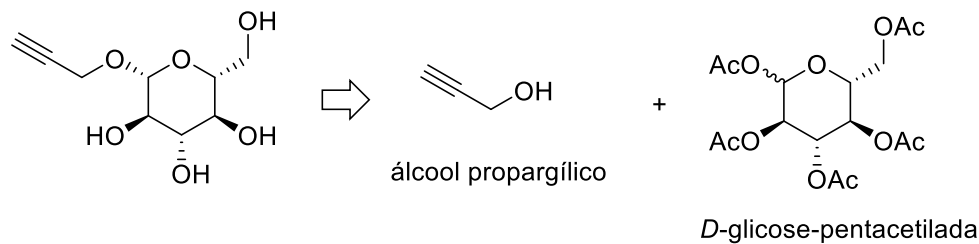
Esquema 54 – Retrossíntese dos híbridos a partir de teluretos vinílicos e glicosídeos



Fonte: Autora (2022).

Visando testar a estratégia sintética, o glicosídeo desejado foi dividido em duas subunidades: o álcool propargílico e a *D*-glicose pentacetilada. A estratégia sintética para a preparação do glicosídeo é mostrada no Esquema 55.

Esquema 55 – Retrossíntese do *O*-glicosídeo a partir do álcool propargílico e a *D*-glicose-pentaacetilada



Fonte: Autora (2022).

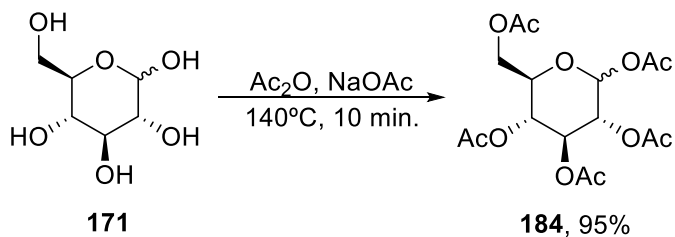
Dois fatos devem ser levados em consideração: (i) os materiais de partida são comercialmente disponíveis, no entanto, a *D*-glicose pentacetilada possui um custo elevado; (ii) a utilização da *D*-glicose pentacetilada se fez necessária no intuito de tornar o intermediário mais solúvel em solventes orgânicos.

4.2.1 Síntese do *O*-glicosídeo a partir da *D*-glicose penta-acetilada

4.2.1.1 Síntese da *D*-glicose penta-acetilada

A *D*-glicose penta-acetilada foi preparada a partir de um procedimento adaptado por um aluno do grupo (SANTOS, 2021) e foi baseada na utilização da *D*-glicose e Ac_2O sob refluxo durante 10 minutos (Esquema 56).

Esquema 56 – Síntese da *D*-glicose penta-acetilada

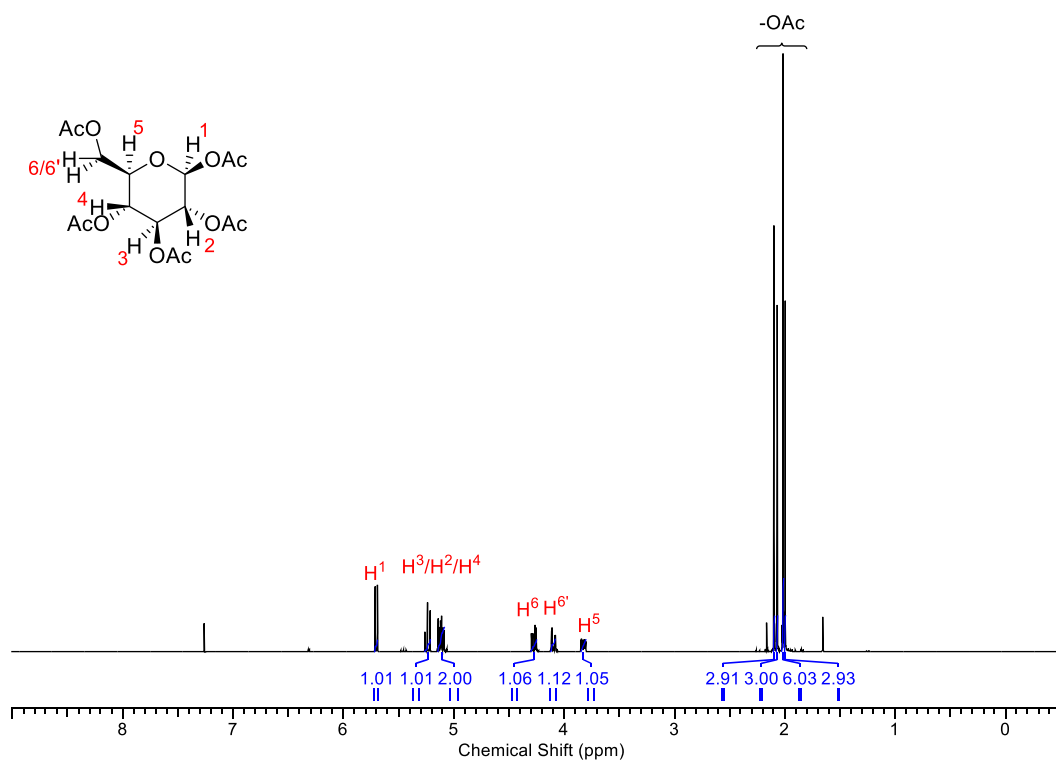


Fonte: Autora (2022).

O composto desejado **184** foi obtido em um rendimento de 95% e em elevada estereosseletividade β ($\alpha:\beta = 1:99$) determinada pelo RMN ^1H . A partir

da caracterização por RMN ^1H e ^{13}C pode-se observar que o somatório das integrais equivale a 16 hidrogênios, sendo este o número exato da fórmula da molécula desejada (Figura 21). Os sinais estão de acordo com a estrutura proposta: em δ 5,70 observa-se um duplete com $J = 8,4$ Hz correspondente a $H1$. Em δ 5,24 um duplete de duplete $J = 9,6$ e $9,2$ Hz referente a $H3$; em δ 5,26-5,09 observa-se um multipeto correspondente aos prótons $H2$ e $H4$. Em δ 4,27 observa-se um duplete de duplete com $J = 12,8$ e $4,8$ Hz referente a $H6$ e em δ 4,10 observa-se outro duplete de duplete $J = 12,8$ e $2,4$ Hz referente a $H6'$. Em δ 3,83 observa-se um duplete de duplete de duplete com $J = 10,0$, $4,4$ e $2,0$ Hz referente a $H5$. Finalmente, em δ 2-2,3 podem ser observados os 15 prótons referentes aos grupos OAc presentes na molécula. Adicionalmente, não foram observados sinais referentes às hidroxilas. Os dados obtidos estão de acordo com a literatura (CHEN et al., 2008; SCHENK; WINES, MOJZIS, 1964).

Figura 21 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 184

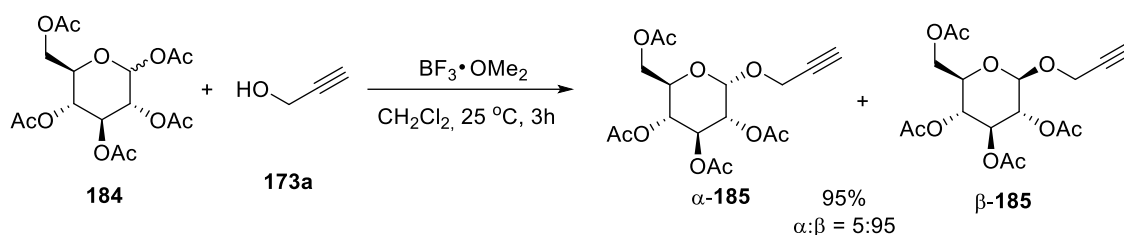


Fonte: Autora (2022).

4.2.1.2 Síntese do O-glicosídeo

A *D*-glicose pentacetilada **184** foi então submetida à reação de glicosidação de Fischer utilizando o álcool propargílico **173a** como nucleófilo na tentativa de formação do glicosídeo **185** empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{OMe}_2$ em diclorometano à temperatura ambiente (Esquema 57).

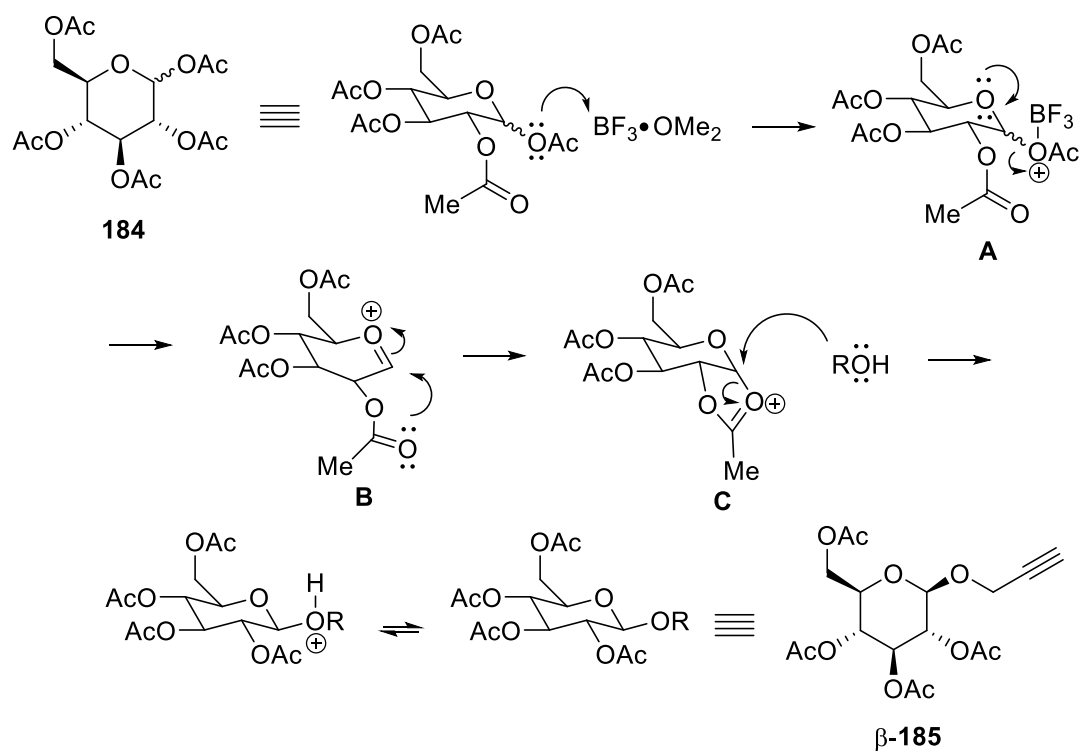
Esquema 57 – Reação de glicosidação entre a *D*-glicose pentacetilada e o álcool propargílico



Fonte: Autora (2022).

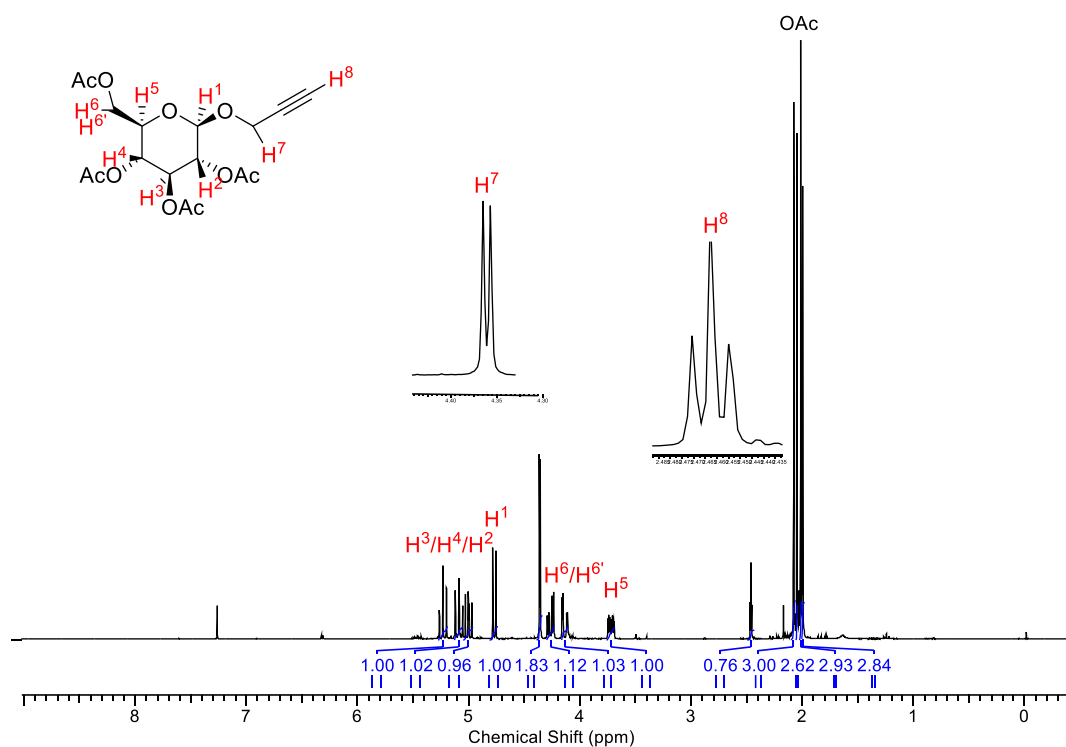
A reação levou ao produto desejado em um rendimento de 95% na forma de uma mistura de isômeros α/β na proporção de 5:95 determinada pelo RMN ^1H , demonstrando que a reação foi estereosseletiva.

A explicação para a formação preferencial do isômero β é mostrada no Esquema 58. A formação do intermediário **A** levaria ao cátion **B**, estabilizado por ressonância. A posterior assistência anquimérica promovida pelo grupamento OAc na posição 2 levaria à formação do intermediário cíclico **C**. Finalmente, o ataque do álcool na posição β levaria ao composto desejado (NIGUDKAR; DEMCHENKO, 2015).

Esquema 58 – Mecanismo para formação do isômero β 

Fonte: Adaptado de Nigudkar e Demchenko (2015).

A mistura foi purificada através de cromatografia em coluna e o composto β -185 foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .

Figura 22 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto β -185

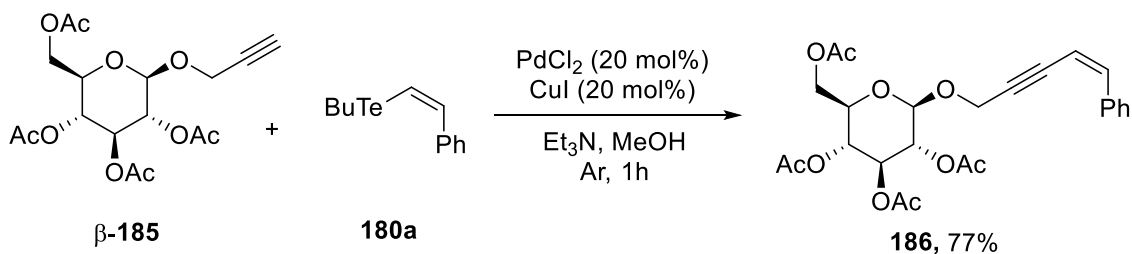
Fonte: Autora (2022).

Pelos sinais do espectro na Figura 22, observa-se que o somatório das integrais equivale a 22 hidrogênios, número correspondente a fórmula do composto β -**185**. Em δ 5,23 há um duplete de duplete com $J = 9,9$ e $9,3$ Hz referente ao próton H^3 . Em δ 5,08 há um duplete de duplete com $J = 9,9$ e $9,3$ Hz referente ao próton H^4 . Em δ 5,00 observa-se um duplete de duplete com $J = 9,9$ e $8,4$ Hz referente ao próton H^2 . Há ainda um duplete em δ 4,77 com $J = 8,4$ Hz referente H^1 (ligado ao carbono anomérico). Em δ 4,36 observa-se um duplete com $J = 2,4$ Hz correspondente aos dois prótons da ligação $-\text{OCH}_2$ da aglicona. Em δ 4,27 há um duplete de duplete com $J = 12,4$ e $4,3$ Hz e em δ 4,14 com $J = 12,4$ e $2,4$ Hz referentes aos prótons H^6 e $\text{H}^{6'}$. Em δ 3,72 observa-se um duplete de duplete de duplete correspondente ao próton H^5 com $J = 9,9$, $4,2$ e $2,4$ Hz. Em δ 2,47 há um triplete referente próton ligado ao carbono com ligação tripla terminal com $J = 2,4$ Hz. Finalmente, em δ 3,72, 2,04, 2,01 e 1,99 observam-se os simpletos referentes aos grupos OAc .

4.2.2 Síntese dos análogos de PAGs

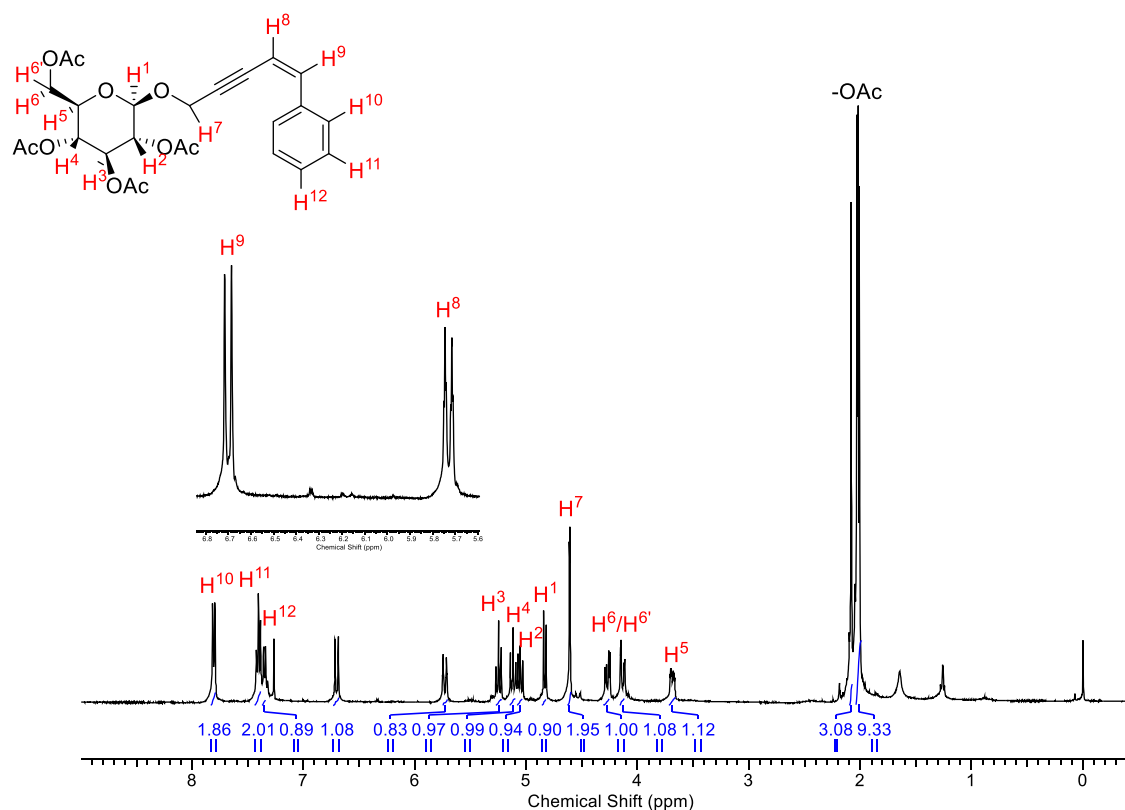
A estratégia para a junção dos fragmentos β -**185** e **180a** para a formação de um análogo de um PAG foi realizada a partir da reação de acoplamento catalisada por PdCl_2 e CuI já descrita anteriormente (Esquema 59).

Esquema 59 – Acoplamento de glicosídeo com telureto para síntese do composto **186**



Fonte: Autora (2022).

O monitoramento da reação através de CCD revelou a presença de dois produtos, sendo um deles bastante polar. A reação foi extraída e a posterior purificação através de cromatografia em coluna levou ao composto desejado **186** juntamente com o dímero **187**. A obtenção de dímeros é comumente observada em reações do tipo Sonogashira devido a presença de um sal de cobre no meio reacional. O espectro correspondente ao enino **186** é mostrado na Figura 23.

Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 186

Fonte: Autora (2022).

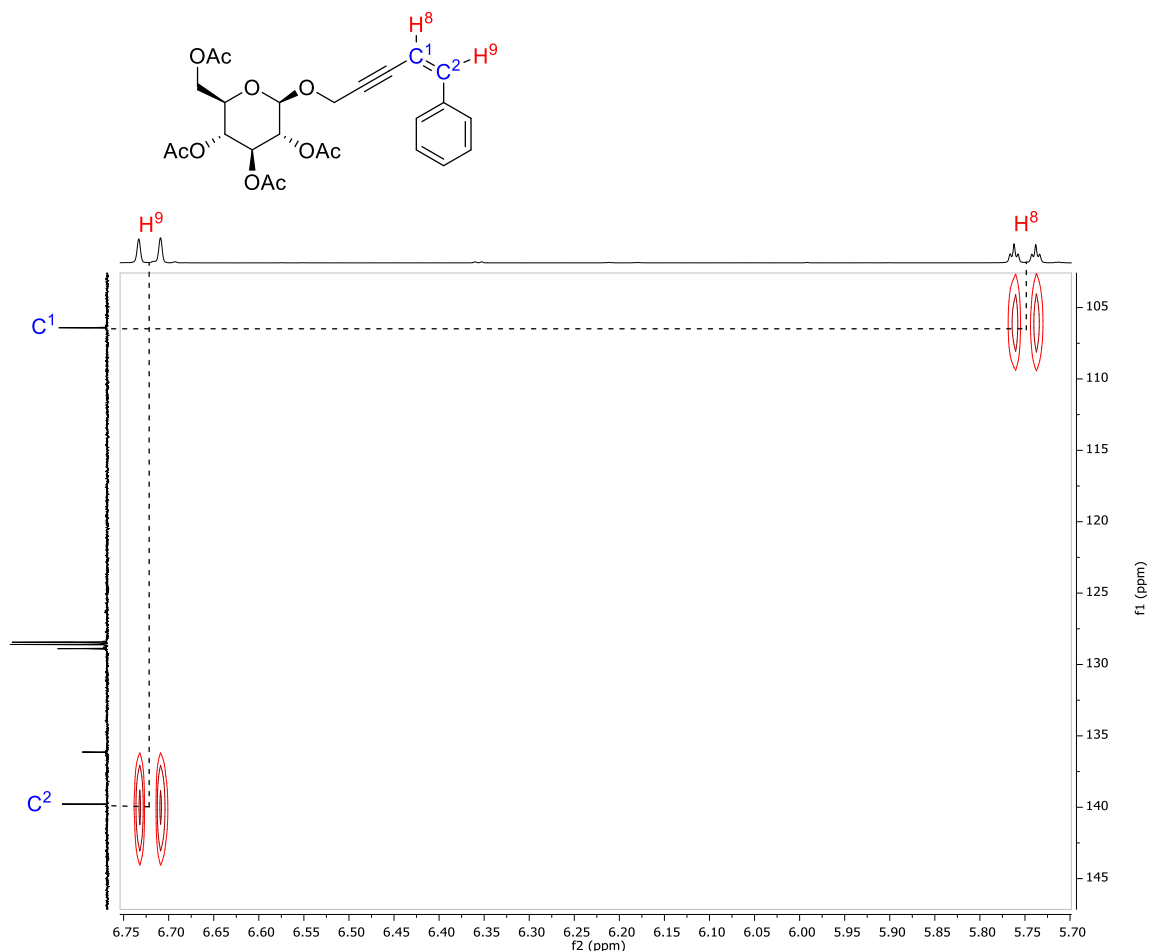
No espectro de RMN ^1H pode-se observar que o somatório das integrais equivale ao número total de 28 hidrogênios presentes na fórmula do composto $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$, sendo 17 quimicamente diferentes. Na região dos hidrogênios aromáticos, há um duplete em δ 7,81 com $J = 7,6$ Hz atribuído à H^{10} , o triplete em δ 7,40 com $J = 7,0$ Hz à H^{11} e o triplete com integral correspondente a 1 em δ 7,34 com $J = 7,0$ Hz à H^{12} .

Os sinais dos prótons vinílicos foram expandidos para melhor visualização e aparecem na forma de um duplete em δ 6,69 com $J = 12$ Hz correspondente à H^9 e um duplete de triplete em δ 5,73 com $J = 12$ e 2,0 Hz correspondente à H^8 . O duplete de duplete em δ 5,24 com $J = 10$ e 9,2 Hz foi atribuído a H^3 e o triplete em δ 5,12 com $J = 9,2$ Hz atribuído à H^4 . O duplete de duplete em δ 5,06 com $J = 9,2$ e 8,0 Hz foi atribuído à H^2 e o duplete em δ 4,83 com $J = 8,0$ Hz atribuído a H^1 . O simpleto em δ 4,61 foi atribuído à H^7 e o duplete de duplete em δ 4,27 com $J = 12$ Hz e 4,4 Hz à H^6 . O duplete de duplete em δ

4,13 com $J = 12$ Hz e 2,2 Hz foi atribuído à $H6'$ e o duplete de duplete de duplete em δ 3,69 com $J = 10, 4,4$ e 2,2 Hz corresponde à $H5$. Os simpletos entre δ 2,08-2,01 correspondem os quatro grupos OAc presentes na estrutura.

A atribuição dos sinais no espectro de RMN foi realizada com o auxílio do experimento de HSQC. Um exemplo é mostrado na Figura 25, onde é mostrada a atribuição dos prótons vinílicos $H8$ e $H9$ e dos carbonos vinílicos $C1$ e $C2$. De acordo com a Figura 25, pode-se observar que $C1$ é blindado pelo efeito anisotrópico gerado pelos elétrons π da ligação tripla do acetileno (Figura 24).

Figura 24 – Expansão do Espectro de RMN 2D (HSQC ^1H - ^{13}C)(parte) do composto 186

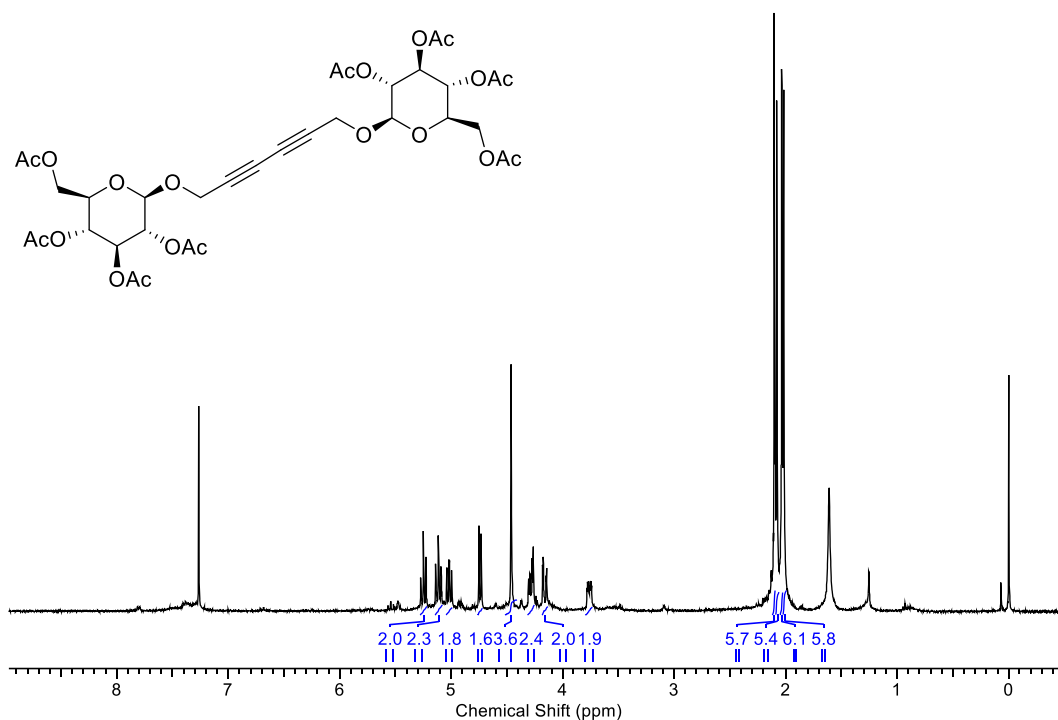


Fonte: Autora (2022).

O subproduto da reação **187** foi isolado em um rendimento de 9% e também foi caracterizado através de RMN ^1H e ^{13}C . Pelo espectro de RMN ^1H

pode-se observar que a soma das integrais é igual a 42 hidrogênios, o mesmo número presente na fórmula $C_{34}H_{42}O_{20}$ (Figura 25).

Figura 25 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 187



Fonte: Autora (2022).

A falta dos sinais na região dos prótons aromáticos em aproximadamente δ 7,8-7,2 corrobora com a estrutura proposta para o subproduto **187** além da ausência dos sinais dos prótons vinílicos. Da mesma forma, no espectro não se observa a presença do sinal do hidrogênio acetilênico em δ 2,47, presente no composto β -**185**.

Uma vez confirmada a síntese do produto desejado com retenção de geometria da dupla ligação, espera-se que a metodologia possa ser aplicada à diferentes substratos e também para a síntese de um PAG específico.

5 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que:

- O 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172** foi obtido em 90% de rendimento a partir de sucessivas reações *one pot* utilizando banho de ultrassom.
- Foram sintetizados de modo estereosseletivo dois *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **174a-b** através da reação de glicosidação em rendimentos de 95% para **174a** e 97% para **174b**.
- A reação de hidrólise de **174a-b** levou aos derivados correspondentes em rendimentos de 93% para **175a** e 98% para **175b**.
- A reação de oxidação de **175a-b** levou ao Fragmento **A**, em um rendimento de 90% para **176a** e 84% para **176b**.
- O ditelureto de dibutila **177** foi sintetizado em 95% de rendimento.
- A reação de hidroteluração não se mostrou regioseletiva quando o álcool propargílico foi utilizado uma vez que foi obtida uma mistura de regioisômeros **178** e **179** em um rendimento de 73% na proporção de aproximadamente 1:1.
- A reação de hidroteluração de alquinos arílicos levou aos teluretos vinílicos correspondentes **180a-c** de modo estereosseletivo e em bons rendimentos.
- A reação de acoplamento utilizando o enulosídeo **176a** e o telureto vinílico **180a** levou o composto desejado **181** na forma de uma mistura de produtos de difícil separação.
- Quando a reação de acoplamento envolvendo o telureto vinílico **180a** e os glicosídeos **174** e **175** foi realizada empregando-se as mesmas condições anteriores os produtos correspondentes **182** e **183** foram obtidos em bons rendimentos.
- A posterior reação de oxidação de **183** levou ao produto desejado, **181** novamente na forma de uma mistura de produtos, demonstrando que a presença do sistema α,β -insaturado torna esses compostos suscetíveis a reações paralelas, possivelmente polimerações.

- A síntese da D-glicose pentacetilada **184** foi realizada em um rendimento de 95%.
- A reação de O-glicosidação empregando a D-glicose pentacetilada **184** e o álcool propargílico levou ao composto **185** de forma estereosseletiva em um rendimento de 95%.
- A reação de acoplamento entre o telureto vinílico **180a** e o composto **185** levou a um análogo de PAGs **186** em 77% de rendimento juntamente com uma pequena proporção do dímero **187**.
- Os resultados demonstram que a estratégia sintética é viável para a síntese de PAGs de modo estereosseletivo.
- Apesar do sucesso da nova estratégia sintética desenvolvida, não foi possível testar as possíveis atividades farmacológicas dos compostos sintetizados.

6 PERSPECTIVAS

- Aplicar a reação de acoplamento envolvendo a *D*-glicose pentacetilada **184** e outros álcoois contendo alquinos terminais.
- Realizar a reação de acoplamento entre diferentes teluretos vinílicos e glicosídeos, empregando a metodologia desenvolvida na tentativa de síntese novos análogos de PAGs.
- Realizar estudo da atividade antitumoral dos possíveis compostos obtidos em um trabalho em colaboração.

7 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

7.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os compostos descritos foram sintetizados no Laboratório de Orgânica Aplicada (LOA) da Universidade Federal de Pernambuco, campus sede em Recife-PE.

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente e utilizados sem a necessidade da prévia purificação. Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme a literatura (PERRIN E ARMAREGO,1996).

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob fluxo de argônio seco. A concentração do *n*-BuLi, quando necessária, foi determinada através de titulação com isopropanol utilizando 1,10-fenantrolina como indicador (WATSON e EASTHAM, 1967).

7.1.1 Cromatografia

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel Merck (230-400 mesh) [Aldrich ou Merck] seguindo o método descrito por Still, Kanh e Mitra (1978); as análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica-gel GF Analtech ou placas GF Merck e, para suas visualizações, as placas foram colocadas sob luz ultravioleta, ou mergulhadas em solução vanilina.

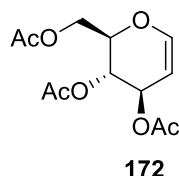
7.1.2 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN foram realizados na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE em espectrômetros *Varian Unity Plus* de 300 MHz, *Varian URMNS* de 400 MHz ou *Bruker Avance* de 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm em relação ao pico residual do clorofórmio (δ 7,258) para os espectros de hidrogênio e em relação ao pico central do CDCl_3 (δ 77,0) para os espectros de carbono. Os espectros de ^{125}Te (126 MHz) foram calibrados utilizando o ditelureto de difenila (δ 422,0)

como referência externa. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz).

7.2 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS ENULOSÍDEOS

7.2.1 Síntese do 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal, 172

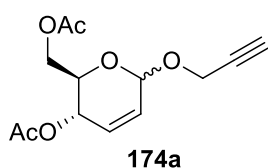


Em um balão contendo *D*-glicose monoidratada (1 g, 5,5 mmol) foi adicionado Ac_2O (3,35 mL, 3,57 g, 35 mmol) e H_2SO_4 (0,02 mL, 0,4 mmol). A mistura foi colocada em banho de ultrassom e o balão reacional foi sonificado durante 15 min à temperatura ambiente. Ao frasco foi então adicionada uma solução de HBr/AcOH a 31% (15 mL) [HBr 48% (3 mL) em Ac_2O (12 mL)] e a mistura foi novamente sonificada por 45 min. Então, NaOAc anidro (2,1 g, 25 mmol) foi adicionado e o frasco sonificado por 10 min adicionais. Finalmente, uma suspensão de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (550 mg, 2,2 mmol) e pó de zinco (9 g, 139 mmol) em água (10 mL) e AcOH (15 mL) contendo $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (8,5 g, 63 mmol) foi adicionado à reação. Esta mistura foi então novamente sonificada à temperatura ambiente por 20 minutos. O resíduo sólido foi filtrado, extraído com EtOAc (3 x 50 mL) e lavado com água (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (5 x 25 mL), solução saturada de NaCl (2 x 25 mL) e secadas sob MgSO_4 e filtradas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano: EtOAc (9: 1)].

Obtido 1,35 g (90%) na forma de um sólido branco. $[\alpha]_{\text{D}} = -10,4$ (c 1,00, MeOH); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,45 (*d*, 1H, H-1, $J = 6,0$ Hz), 5,32 (*sl*, 1H, H-2), 5,20 (*t*, 1H, H-3, $J = 5,6$ Hz), 4,84-4,81 (*m*, 1H, H-5), 4,38 (*dd*, 1H, H-4, $J = 12$ e 5,6 Hz), 4,25 - 4,16 (*m*, 2H, H-6, H-6'), 2,07 (*s*, 3H, OAc), 2,06 (*s*, 3H, OAc), 2,02 (*s*, 3H, OAc); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,5; 170,4; 170,0; 146,0; 99,0; 74,0; 67,4; 67,1; 61,3; 21,0; 20,7; 20,7.

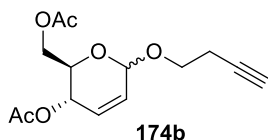
7.2.2 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados 174a-b

Em um balão de duas bocas contendo uma solução do tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172** (272 mg; 1 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi adicionado o álcool apropriado **174a-b** (1,2 mmol) seguido da montmorilonita K-10 (0,16 g; 60% m/m). A mistura foi aquecida sob refluxo e monitorada por CCD. Ao término da reação a mistura foi filtrada e seca sob MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:AcOEt (9:1)].



Prop-2-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo:

Obtidos 255 mg (95%); Sólido branco; PF 57-58 °C; $[\alpha]_D = +137,7$ (c 1,00; MeOH); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,90 (*dl*, 1H, H-3, *J* = 10,2 Hz), 5,82 (*dt*, 1H, H-2, *J* = 10,2 e 1,8 Hz), 5,32 (*ddd*, 1H, H-4, *J* = 9,6, 3,0 e 1,8 Hz), 5,23 (*sl*, 1H, H-1), 4,29 (*d*, 2H, OCH₂, *J* = 2,4 Hz), 4,24 (*dd*, 1H, H-6, *J* = 12,4 e 5,4 Hz), 4,21 (*dd*, 1H, H-6', *J* = 12,4 e 2,4 Hz), 4,07 (*ddd*, 1H, H-5, *J* = 9,6, 5,4 e 5,4 Hz), 2,45 (*t*, 1H, C $\equiv$ C-H, *J* = 2,4 Hz), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,70 170,2; 129,7; 127,1; 92,7; 78,9; 74,8; 67,1; 65,0; 62,7; 55,0 ;20,9; 21,8.

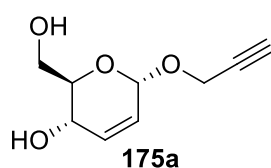


But-3-in-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo:

Obtidos 273 mg (97%); Óleo incolor; $[\alpha]_D = +91,3$ (c 1,00; MeOH); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,87 (*dl*, 1H, H-3, *J* = 10,5 Hz); 5,81 (*dt*, 1H, H-2, *J* = 10,2 e 1,8 Hz); 5,28 (*ddd*, 1H, H-4, *J* = 9,6, 2,7 e 1,5 Hz), 5,05 (*sl*, 1H, H-1), 4,21-4,18 (*m*, 2H, H-6 e H-6'), 4,11 (*ddd*, 1H, H-5, *J* = 9,6, 5,4 e 3,0 Hz); 3,83 (*dd*, 1H, OCH₂, *J* = 16,5 e 6,9 Hz), 3,66 (*dd*, 1H, OCH₂, *J* = 16,5 e 6,9), 2,50 (*ddd*, 2H, OCH₂CH₂, *J* = 11,4, 6,9 e 2,7 Hz), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 1,97 (*t*, C $\equiv$ C-H, *J* = 2,7 Hz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 170,2, 129,3, 127,4, 94,5, 80,9, 69,4, 67,0, 66,7, 65,1, 62,8, 21,0, 20,7, 20,0.

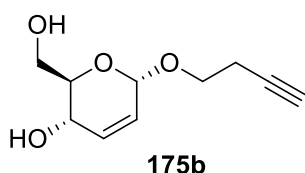
7.2.3 Síntese dos O-glicosídeos hidrolisados 175a-b

Em um balão de uma boca contendo uma solução do **174a-b** (0,25 mmol) em MeOH (1,0 mL) foi adicionado K_2CO_3 (69 mg; 0,5 mmol) e H_2O (0,3 mL). A mistura foi mantida sob agitação durante 5 minutos à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Ao término da reação o material foi extraído com AcOEt (2 x 20 mL) e seco sob $MgSO_4$ anidro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi coletado em um segundo balão. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:AcOEt (6:4)].



Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

Obtidos 43 mg (93%); óleo incolor; $[\alpha]_D = +137,8$ (c 1,00; MeOH); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,00 (*dl*, 1H, H-3, $J = 9,9$ Hz), 5,75 (*dt*, 1H, H-2, $J = 9,9$ e 2,1 Hz), 5,19 (*sl*, 1H, H-1), 4,30 (*d*, 2H, OCH_2 , $J = 2,0$ Hz), 4,23 (*dl*, 1H, H-4, $J = 9,2$ Hz), 3,91-3,82 (*m*, 2H, H-6/H-6'), 3,71 (*ddd*, 1H, H-5, $J = 9,2$, 4,0 e 3,6 Hz), 2,47 (*t*, 1H, $C\equiv CH$, $J = 2,0$ Hz), 2,2 (*sl*, 2H, OH); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$); δ 134,0 125,7; 92,8; 79,4; 74,7; 71,7; 64,2; 62,6; 55,0.

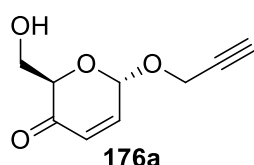


But-3-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

Obtidos 49 mg (98%); óleo incolor; $[\alpha]_D = +74,8$ (c 1,00; MeOH); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,95 (*dl*, 1H, H-3, $J = 10,2$ Hz), 5,75 (*dl*, 1H, H-2, $J = 10,2$ Hz), 5,02 (*sl*, 1H, H-1), 4,20 (*d*, 1H, H-4, $J = 7,5$ Hz), 3,87-3,81 (*m*, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,73-3,62 (*m*, 2H, $-OCH_2$), 2,57 (*s*, 1H, OH), 2,50 (*ddd*, 2H, $-CH_2C\equiv C$, $J = 14$, 6,6 e 3,0 Hz), 2,48 (*s*, 1H, OH), 2,01 (*tl*, 1H, $C\equiv CH$, $J = 3,0$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 133,6; 126,0; 94,4; 81,2; 71,6; 69,5; 66,7; 64,1; 62,6; 20,0.

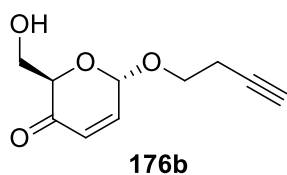
7.2.4 Síntese de enulosídeos 176a-b.

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de **175a-b** (1 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) à temperatura ambiente foi adicionado MnO₂ (26 mmol, 2,26 g). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Ao término da reação solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica [hexano:AcOEt (6:4)].



Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi-α-D-glicero-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose

Obtidos 164 mg (90%); sólido amorfo; $[\alpha]_D^{20} = + 29,9^\circ$ (c 1,00; CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, 1H, H-2, J = 10,5 e 3,0 Hz), 6,16 (d, 1H, H-3, J = 10,5 Hz), 5,5 (d, 1H, H-1, J = 3,0 Hz), 4,50 (t, 1H, H-4, J = 4,5 Hz); 4,4 (d, 2H, -OCH₂, J = 3,0 Hz), 4,0 (dd, 2H, H-5/H-5', J = 12,0 e 4,5 Hz), 2,52 (t, 1H, C≡C-H, J = 3,0 Hz), 2,19 (1H, OH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195,8; 143,8; 128,6; 92,0; 79,0; 77,9; 76,0; 62,0; 56,3.

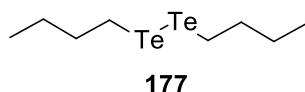


But-3-in-1-il 2,3-didesoxi-α-D-glicero-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose

Obtidos 165 mg (84%); sólido amorfo; $[\alpha]_D^{20} = - 26,3^\circ$ (c 1,00; CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, 1H, H-2, J = 10,5 e 3,6 Hz), 6,13 (d, 1H, H-3, J = 10,5 Hz), 5,33 (d, 1H, H-1, J = 3,6 Hz), 4,56 (t, 1H, H-4, J = 4,5 Hz); 4,05 - 3,9 (m, 3H, H-5 e OCH₂), 3,75 (m, 1H, H-5') 2,54 (ddd, 2H, -CH₂, J = 12, 6,9 e 3,0 Hz), 2,21 (1H, OH), 2,00 (t, 1H, C≡C-H, J = 3,0 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,0; 144,0; 128,3; 93,7; 74,7; 70,0; 67,7; 62,1; 20,4.

7.3 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DOS TELURETOS VINÍLICOS

7.3.1 Procedimento para síntese do ditelureto de dibutila 177



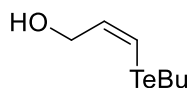
Em um balão contendo telúrio elementar (3,0 g, 23,5 mmol) previamente ativado na estufa (48 h a 100°C) e sob atmosfera de Ar foi adicionado THF (120 mL). A suspensão foi mantida sob agitação e resfriada a 0°C. *n*-BuLi (27 mL, 35 mmol de uma solução 1,3 M em hexano) foi então adicionado lentamente. O banho de gelo foi removido e a mistura foi mantida sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período foi adicionada lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 20 minutos em contato com o ar. A mistura foi então extraída com AcOEt (40 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL) e água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Obtidos 4,1 g (95%); óleo avermelhado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,11 (*t*, 2H, H-1, *J* = 7,6 Hz), 1,70 (*q*, 2H, H-2, *J* = 7,6 Hz), 1,39 (*sext*, 2H, H-3, *J* = 7,6 Hz), 0,92 (*t*, 3H, H-4, *J* = 7,6 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 36,0; 24,8; 13,6; 4,5; RMN¹²⁵ Te (126 MHz, CDCl₃) δ 115,5.

7.3.2 Síntese dos Teluretos Vinílicos 178, 179 e 180a-c

Em um balão de duas bocas contendo uma solução do BuTeTeBu (0,18 g, 0,5 mmol) em EtOH (4 mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de Ar foram adicionadas pequenas porções de NaBH₄ até que a solução, antes avermelhada, se tornasse transparente. Em seguida adicionou-se o alquino apropriado (0,5 mmol) e a mistura foi aquecida sob refluxo. A reação foi monitorada por CCD e após o término foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com AcOEt (30 mL) e lavada com H₂O (20 mL), NaOH

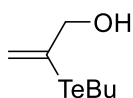
(10%) (20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica de gel de sílica.



178

(Z)-3-(butiltelanil)prop-2-en-1-ol

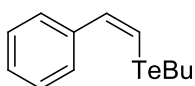
Óleo amarelo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,72 (*dt*, 1H, H-3, $J = 9,9$ e $1,2$ Hz); 6,36 (*dt*, 1H, H-2, $J = 9,9$ e $5,4$ Hz); 4,06 (*dd*, 2H, H-1, $J = 5,4$ e $1,2$ Hz); 3,18 (*sl*, 1H, H-8); 2,59 (*t*, 2H, H-4, $J = 7,5$ Hz); 1,71 (*qui.* 2H, H-5, $J = 7,5$ Hz); 1,33 (*sex*, 2H, H-6, $J = 7,5$ Hz); 0,86 (*t*, 3H, H-7, $J = 7,5$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,2; 104,2; 65,5; 33,8; 24,7; 13,2; 7,0; RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 277,6.



179

2-(butiltelanil)prop-2-en-1-ol

Óleo amarelo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,13 (*t*, 1H, H-2, $J = 1,5$ Hz); 5,47 (*t*, 1H, H-3, $J = 1,5$ Hz); 4,16 (*sl*, 2H, H-1); 3,44 (*sl*, 1H, H-8); 2,68 (*t*, 2H, H-4, $J = 7,5$ Hz); 1,71 (*qui.* 2H, H-5, $J = 7,5$ Hz); 1,33 (*sex*, 2H, H-6, $J = 7,5$ Hz); 0,86 (*t*, 3H, H-7, $J = 7,5$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 127,0; 122,0; 69,6; 33,5; 25,0; 13,2; 6,0; RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 359,7.

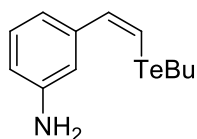


180a

(Z)-butil(estiril)telano

Obtidos 129 mg (89%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,34 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7,30-7,22 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7,0 (*d*, 1H, H-1, $J = 10,5$ Hz); 2,7 (*t*, 2H, H-5, $J = 7,6$); 1,82 (*qui.* 2H, H-6, $J = 7,6$ Hz); 1,41 (*sext.* 2H, H-7, $J = 7,6$ Hz); 0,93 (*t*, 3H, H-8, $J = 7,6$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 139,0; 136,8; 128,3;

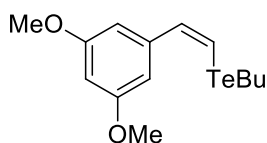
127,6; 127,2; 105,3; 34,0; 25,0; 13,4; 9,0; RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 330,4.



180b

(Z)-butil(3-aminoestiril)telano

Obtidos 119 mg (78%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,2 (*d*, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$, $J = 10,4$ Hz), 7,13 (*t*, 1H, H-5, $J = 7,6$ Hz); 6,92 (*d*, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$, $J = 10,4$ Hz); 6,68 (*d*, 1H, H-4/H-6, $J = 7,6$ Hz); 6,59 (*s*, 1H, H-3); 6,56 (*d*, 1H, H-4/H-6, $J = 7,6$ Hz); 3,66 (*sl*, 2H, $-\text{NH}_2$); 2,70 (*t*, 2H, H-7, $J = 7,2$ Hz); 1,80 (*qui*, 2H, H-8, $J = 7,2$ Hz); 1,41 (*sex*, 2H, H-9, $J = 7,2$ Hz); 0,92 (*t*, 3H, H-10, $J = 7,2$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146,0; 139,7; 136,6; 128,9; 117,6; 113,8; 113,6; 104,8; 33,7; 24,6; 13,0; 8,6; RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 331,5.



180c

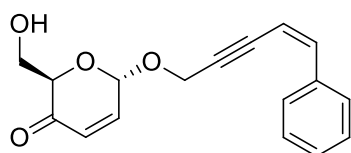
(Z)-butil(3,5-dimetoxiestiril)telano

Obtidos 145 mg (83%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (*d*, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$, $J = 10,8$ Hz), 7,0 (*d*, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$, $J = 10,8$ Hz); 6,45 (*d*, 2H, H-3 e H-5, $J = 1,6$ Hz); 6,38-6,37 (*m*, 1H, H-4); 3,80 (*sl*, 6H, $-\text{OMe}$); 2,74 (*t*, 2H, H-6, $J = 7,2$ Hz); 1,81 (*qui*, 2H, H-7, $J = 7,2$ Hz); 1,42 (*sext*, 2H, H-8, $J = 7,2$ Hz); 0,93 (*t*, 3H, H-9, $J = 7,2$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160,4; 140,7; 136,3; 106,0; 104,0; 99,7; 55,0; 33,6; 24,6; 13,0; 8,8; RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 336,7.

7.3.3 Síntese dos Eninos 181-183

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de Ar foi adicionado PdCl_2 (35 mg, 40 mol %), CuI (38 mg, 40 mol%). Em seguida foi adicionado MeOH seco (5 mL) e o telureto vinílico **180a** (145 mg, 0,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos e então foi adicionado o alquino correspondente (**176a**, **174a** ou **175a**) (1 mmol) e Et_3N (0,3 mL). A

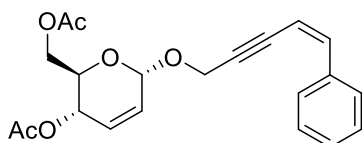
reação foi monitorada por CCD e após o término foi filtrada em um *plug* de sílica/celite. A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄ anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel [hexano].



181

(2R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((Z)-5-fenilpent-4-en-2-in-1-il)oxi)-2H-piran-3(6H)-ona

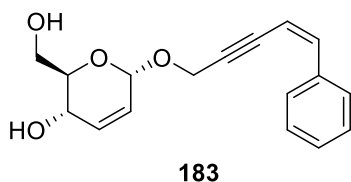
Óleo amarelo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (*d*, 2H, H_{Ar}, *J* = 7,2 Hz), 7,38-7,30 (*m*, 3H, H_{Ar}), 6,90 (*dd*, 1H, H-2, *J* = 10 e 3,6 Hz); 6,70 (*d*, 1H, H-7, *J* = 12,4 Hz); 6,17 (*d*, 1H, H-3, *J* = 10 Hz); 5,73 (*dt*, 1H, H-8, *J* = 12,4 e 2,0 Hz); 5,56 (*d*, 1H, H-1, *J* = 3,6 Hz); 4,15 (*t*, 1H, H-4, *J* = 4,8 Hz); 3,39 (*s*, 2H, H-6, -OCH₂); 2,83 (*dd*, 2H, H-5, (*J* = 16,4 e 4,4 Hz); 2,56 (*sl*, 1H, -OH).



182

Acetato de ((2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(((Z)-5-fenilpent-4-en-2-in-1-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-yl)metil

Obtidos 340 mg (92%); óleo amarelo; RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (*dd*, 2H, H_{Ar}, *J* = 8,4 e 1,2 Hz), 7,39-7,32 (*m*, 3H, H_{Ar}), 6,90 (*d*, 1H, H-8, *J* = 12 Hz); 5,95 (*d*, 1H, H-3, *J* = 10 Hz); 5,88 (*dt*, 1H, H-2, *J* = 10 e 1,8 Hz), 5,74 (*dt*, 1H, H-9, *J* = 12 e 1,8 Hz); 5,37 (*dt*, 1H, H-4, *J* = 10 e 2,4 Hz); 5,35 (*t*, 1H, H-1, *J* = 1,2 Hz); 4,57 (*t*, 2H, H-7, *J* = 1,8 Hz); 4,26 (*dd*, 1H, H-6, *J* = 12,3 e 5,4 Hz); 4,23 (*dd*, 1H, H-6', (*J* = 12,3 e 2,4 Hz); 4,14 (*ddd*, 1H, H-5, *J* = 10, 5,4 e 2,4 Hz); 2,12 (*s*, 3H, H_{Ac}); 2,11 (*s*, 3H, H_{Ac}).



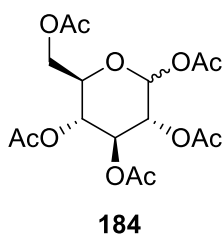
(2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((Z)-5-fenilpent-4-en-2-in-1-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol

Obtidos 174 mg (61%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (*d*, 2H, H_{Ar} , $J = 7,6$ Hz), 7,36-7,26 (*m*, 3H, H_{Ar}), 6,65 (*d*, 1H, H-8, $J = 12$ Hz); 5,99 (*d*, 1H, H-3, $J = 10$ Hz); 5,77-5,69 (*m*, 2H, H-3, H-9); 5,24 (*s*, 1H, H-1); 4,57-4,47 (*m*, 2H, H-7); 4,22 (*d*, 1H, H-4, $J = 8,8$ Hz); 3,85 (*dd*, 1H, H-6, $J = 12$ Hz, 3,6 Hz); 3,81 (*dd*, 1H, H-6', $J = 12$ e 4,4 Hz); 3,70 (*ddd*, 1H, H-5, $J = 8,8$ Hz, 4,0 Hz, 4,0 Hz); 3,44 (*s*, 2H, -OH).

7.4 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO ANÁLOGO DE PAG

7.4.1 Síntese do 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glicopirranose, 184

Um balão contendo uma suspensão contendo Ac_2O (52,6 mL, 556 mmol) e AcONa (2,28 g, 8,6 mmol) foi aquecido até refluxo e então D-glicose anidra (10 g, 55,6 mmol) foi adicionada em porções durante 30 minutos. Ao término da adição, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 10 minutos adicionais e em seguida resfriada até temperatura ambiente. Gelo foi então lentamente adicionado e durante esse procedimento observou-se a formação de um precipitado branco o qual foi filtrado e lavado com água até pH neutro. O produto foi obtido por recristalização com EtOH.

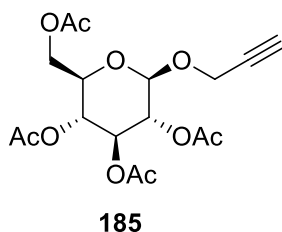


1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glicopirranose

Obtidos 20,6 g (95%); sólido branco amorfo; RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ 5,71 (*d*, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1), 5,25 (*dd*, 1H, $J = 9,6$ Hz e 9,0 Hz, H-3), 5,09-5,26 (*m*, 2H, H-2/H-4), 4,28 (*dd*, 1H, $J = 12,8$ e 4,8 Hz, H-6), 4,10 (*dd*, 1H, $J = 12,8$ e 2,4 Hz, H-6'), 3,83 (*ddd*, 1H, $J = 10,0$, 4,4 e 2,0 Hz, H-5), 2,10 (*s*, 3H, CH_3), 2,07 (*s*, 3H, CH_3), 2,02 (*s*, 6H, 2 CH_3), 2,00 (*s*, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

δ 170,6; 170,0; 169,0; 169,2; 169,0; 91,7; 72,7; 73,7; 70,2; 67,7; 61,4; 20,8; 20,6; 20,5; 20,5; 20, 5.

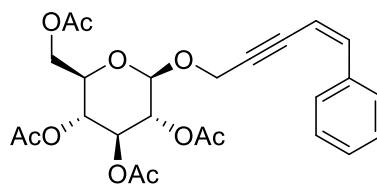
7.4.2 Síntese do 2-propin-1-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-glicopiranosídeo 185



Em um balão contendo a *D*-glicose pentacetilada (1,17 g, 3,0 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado o álcool propargílico (252,3 mg, 4,5 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e mantida sob atmosfera de argônio. Em seguida, foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{OMe}_2$ (0,256 g, 0,207 mL, 2,25 mmol) e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por GC a partir de retiradas de alíquotas da reação (compostos com R_f s próximos). Após o término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação e lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 50 mL) e NaCl (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna [hexano:acetato de etila (70:30)].

Obtidos 1,1 g (95%); sólido branco amorfo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,24 (*dd*, 1H, J = 9,9 e 9,3 Hz, H-3), 5,09 (*dd*, 1H, J = 9,9 e 9,3 Hz, H-4), 5,00 (*dd*, 1H, J = 9,9 e 8,4 Hz, H-2), 4,79 (*d*, 1H, J = 8,4 Hz, H-1), 4,36 (*d*, 2H, J = 2,4 Hz, $-\text{OCH}_2$), 4,29 (*dd*, 1H, J = 12,4 e 4,2 Hz, H-6), 4,14 (*dd*, 1H, J = 12,4 e 2,4 Hz, H-6'), 3,72 (*ddd*, 1H, J = 9,9, 4,2 e 2,4 Hz, H-5), 2,47 (*t*, 1H, J = 2,4 Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2,07 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,03 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,00 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,99 (*s*, 3H, $-\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,8; 170,5; 170,0; 169,6; 98,0; 78,0; 75,4; 72,7; 72,0; 71,0; 68,3; 61,7; 56,0; 20,7; 20,6; 20,5; 20,5.

7.4.3 Síntese do análogo de PAG 186



186

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de Ar, foi adicionado PdCl_2 (35 mg, 40 mol%), CuI (38 mg, 40 mol%). Em seguida foi adicionado MeOH seco (5 mL) e o telureto vinílico 180a (145 mg, 0,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos e então foi adicionado o composto 185 (1 mmol) e Et_3N (0,3 mL). A reação foi monitorada por CCD e após o término foi filtrada em um plug de sílica/celite. A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente.

Obtidos 188 mg (77%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (*d*, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-10), 7,40 (*t*, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-11), 7,34 (*t*, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-12), 6,69 (*d*, 1H, $J = 12$ Hz, H-9), 5,73 (*dt*, 1H, $J = 12$ e 2,0 Hz, H-8), 5,24 (*dd*, 1H, $J = 10$ e 9,2 Hz, H-3), 5,12 (*t*, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-4), 5,06 (*dd*, 1H, $J = 9,2$ e 8,0 Hz, H-2), 4,83 (*d*, 1H, $J = 8$ Hz, H-1), 4,61 (*s*, 1H, H-7), 4,27 (*dd*, 1H, $J = 12$ e 4,4 Hz, H-6), 4,13 (*dd*, 1H, $J = 12$ e 2,2 Hz, H-6'), 3,69 (*ddd*, 1H, $J = 10$, 4,4 e 2,2 Hz, H-5), 2,08 (*s*, 1H, OAc), 2,03 (*s*, 1H, OAc), 2,03 (*s*, 1H, OAc), 2,01 (*s*, 1H, OAc).

REFERÊNCIAS

- AMAREGO, W. L. F; PERRIN, D. D. Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press: Oxford, 1996.
- ANDREASSEN, M.; LUNDT, I. A new chemical synthesis of Ascopyrone P from 1,5-anhydro-*D*-fructose, **Carbohydrate Research**, v. 341, p. 1692-1696, 2006.
- ANSARI, A. A.; REDDY, Y. S.; VANKAR, Y. D. Efficient carbon-Ferrier rearrangement on glycols mediated by ammonium nitrate: application to the syntheses of 2-deoxy-2-amino-C-glycoside. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 300-306, 2014.
- ARAUJO, M. A.; RAMINELLI, C.; COMASSETO, J. V. Vinylic tellurides as precursors in a stereoselective and convergent route to *Z*-enynes and *Z*-trisubstituted enediynes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 15, n. 3, p. 358-365, 2004.
- BATES, C. G., SAEJUENG, P.; VENKATARAMAN, D. Copper-catalyzed synthesis of 1,3-enynes. **Organic Letters**, v. 6, n. 9, p. 1441-1444, 2004.
- BAUTE, M. A.; DEFFIEUX, G.; BAUTE, R. Bioconversion of carbohydrates to unusual pyrone compounds in fungi: occurrence of microthecin in morels, **Phytochemistry**, v. 25, n. 6, p. 1472-1473, 1986.
- BELLOSTA, V.; BENHADDOU, R.; CZERNECKI, S. Selective homogeneous oxidation of allylic alcohols with palladium (II) salts, **Synlett**, v. 11, p. 861-863, 1993.
- CAVALHEIRO, A. J.; YOSHIDA, M. 6-[ω -arylalkenyl]-5,6-dihydro- α -pyrones from *Cryptocarya moschata* (Lauraceae). **Phytochemistry**, v. 53, p. 811-819, 2000.
- CHEN, L.; ZHANG, J.; SHI, C.; WANG, X.; ZHANG, B.; TANG, J. Vinyl acetate and sodium carbonate as a fast and efficient catalyst for per-*O*-acetylation of

monosaccharides. **Journal of Chemical Research**, v. 2008, n. 7, p. 380-382, 2008.

CHEN, P.; LIN, L. An efficient procedure for the synthesis of 2,3-unsaturated-O-glycosides: $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ as the catalyst for type I Ferrier rearrangement. **Tetrahedron**, v. 69, n. 23, p. 4524-4531, 2013.

CORNELISSEN, L.; LEFRANCQ, M.; RIAANT, O. Copper-catalyzed cross-coupling of vinylsiloxanes with bromoalkynes: synthesis of enynes. **Organic Letters**, v. 16, n. 11, p. 3024-3027, 2014.

CZERNECKI, S.; VIJAYAKUMARAN, K.; VILLE, G. Convenient synthesis of hex-1-enopyran-3-uloses: selective oxidation of allylic alcohols using pyridinium dichromate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p. 5472-5475, 1986.

DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B.; COMASSETO, J. V.; PETRAGNANI, N. Synthesis of vinylic tellurides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 308, p. 211-222, 1986.

DANILKINA, N. A.; D'YACHENKO, A.; GOVDI, A. I.; KHLEBNIKOV, A. F.; KORNYAKOV, I. BRÄSE, S. BALOVA, I.A. Intramolecular Nicholas reactions in the synthesis of heteroenediyne fused to indole, triazole and isocoumarin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 14, p. 9001-9014, 2020.

DANTAS, C. R.; DE FREITAS, J. J. R.; BARBOSA, Q. P. S.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. D. S.; DA SILVA, T. G.; MENEZES, P. H. Stereoselective synthesis and antitumoral activity of Z-enyne pseudoglycosides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 28, p. 6786-6794, 2016.

ECHEVERRI, F.; ARANGO, V.; QUINONES, W.; TORRES, F.; ESCOBAR, G.; ROSERO, Y.; ARCHBOLD, R. Passifloricins, polyketides α -pyrones from *Passiflora Foetida* resin. **Phytochemistry**, v. 56, p. 881-885, 2001.

EISCH, J. J. In comprehensive organic synthesis; TROST, B. M., Fleming, I., eds.; **Pergamon Press**: Oxford, v. 8, p. 733, 1991.

FAN, Y.; LIU, Y.; YOU, Y.; RAO, L.; SU, Y.; HE, Q.; HU, F.; LI, Y.; WEI, W.; XU, Y.; LIN, B.; ZHANG, C. Cytotoxic arylalkenyl α,β -unsaturated δ -lactones from *Cryptocarya brachythyrsa*, **Fitoterapia**, v. 136, p. 104167-104171, 2019.

FERRIER, R. J.; PRASAD, N. Unsaturated carbohydrates. Part IX.¹ Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. **Journal of the Chemical Society (C) Organic**, n. 4, p. 570-575, 1969.

FRASER-REID, B.; MCLEAN, A.; USHERWOOD, E. W.; YUNKER, M. Pyranosiduloses. II. The synthesis and properties of some alkyl 2,3-dideoxy-2-enopyranosid-4-uloses. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 48, n. 12, p. 2877-2884, 1970.

FREITAS, J. C. R.; PALMEIRA, D. J.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H.; SILVA, R. O. Differentiation and assignment of vinyl telluride regioisomers by ^1H - ^{125}Te gHMBC, **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 481-487, 2012.

FU, T. X.; SÉVENET, T.; HAMID, A.; HADI, A.; REMY, F.; PAIS, M. Kurzilactone from *Cryptocarya kurzii*. **Phytochemistry**, v. 33, n. 5, p. 1272-1274, 1993.

GARDINER, J. M.; MILLS, R.; FESSARD, T. Synthesis of model ring systems related to C10–C18 analogues of the mycalamides/theopederins. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 6, p. 1215-1217, 2004.

GOMBLER, W. NMR spectroscopic studies on chalcogen compounds. 4. Carbon-13 isotope effect on selenium-77 and tellurium-125 nuclear shielding and its correlation with carbon-selenium bond distances. Tellurium-123 isotope effect on tellurium-125 nuclear shielding. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 24, p. 6616-6620, 1982.

GUNG, B. W.; FOX, R. M. Total synthesis of bidensyneosides A2 and C: remarkable protecting group effects in glycosylation. **Tetrahedron**, v. 60, n. 42, p. 9405-9415, 2004.

GUNG, B. W.; FOX, R. M.; FALCONER, R.; SHISSLER, D. Total synthesis of two naturally occurring polyacetylenic glucosides (-)-bidensyneoside A1 and B, and an analogue of (-)-bidensyneoside C. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, n. 1, p. 40-46, 2006.

HAMAMOTO, T.; SETO, H.; BEPPU, T. Leptomycin-a and Leptomycin-B new antifungal antibiotics .2. Structure elucidation, **The Journal of Antibiotics**, v. 36, n. 6, p. 646-650, 1983.

HATAKEYAMA, T.; YOSHIMOTO, Y.; GABRIEL, T.; NAKAMURA, M.; Iron-catalized enyne cross-coupling reaction. **Organic Letters**. v. 10, n. 23, p. 5341-5344, 2008.

HOSHI, M.; KAWAMURA, N.; SHIRAKAWA, K. Construction of terminal conjugated enynes: Cu-mediated cross-coupling reaction of alkenyldialkylborane with (trimethylsilyl)ethynyl bromide. **Synthesis**, v. 12, p. 1961–1970, 2006.

JEWERS, K.; DAVIS, J. B.; DOUGAN, J.; MANCHANDA, A. H. Goniiothalaminand its distribution in four *Goniiothalamus* species. **Phytochemistry**, v. 11, n. 6, p. 2025-2030, 1972.

JONES, R. R.; BERGMAN, R. G. p-Benzene. Generation as an intermediate in a thermal isomerization reaction and trapping evidence for the 1,4-benzenediyl structure. **Journal of the American Chemical Society**. v. 94, n. 2, p. 660-661, 1972.

JONG, R.S.; VRIES, E.G.E.; MEIJER, S.; JONG, P.R.; MULDER, N.H.; Renal toxicity of the anticancer drug fostriecin. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 42, n. 2, p. 160-164, 1998.

KADEN, F.; METZ, P. Enantioselective total synthesis of the guaianolide (-)-dehydrocostus lactone by enediyne metathesis. **Organic Letters**, v. 23, n. 4, p. 1344-1348, 2021.

KIRSCHNING, A. J. Oxidation of fully protected glycals by hypervalent iodine reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1228-1232, 1995.

KUDO, N.; WOLFF, B.; SEKIMOTO, T.; SCHREINER, E. P.; YONEDA, Y.; YANAGIDA, M.; HORINOUCI, S.; YOSHIDA, M. Leptomycin B inhibition of signal-mediated nuclear export by direct binding to CRM1. **Experimental Cell Research**, v. 242, n. 2, p. 540-547, 1998.

KUMAR, C. R.; TSAI, C.; CHAO, Y.; LEE, J. The first total synthesis of cytopiloyne, an anti-diabetic, polyacetylenic glucoside. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 31, p. 8696-8703, 2011.

LENARDÃO, E. J.; GONÇALVES, L. C. C.; MENDES, S. R.; SARAIVA, M. T.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; PERIN, G. NaBH₄/[bmim]BF₄: a new reducing system to access vinyl selenides and tellurides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2093-2099, 2010.

LEWY, D. S.; GAUSS, C. M.; SOENEN, D. R.; BOGER, D. L. Fostriecin: chemistry and biology. **Current Medicinal Chemistry**, 9, 2005-2032, 2002.

LI, B.; DUAN, B.; LI, J.; ZHANG, M.; YUAN, Y.; DING, Y.; HU, A. An acyclic enediyne anticancer compound attributed to a Bergman cyclization at physiological temperature. **Tetrahedron**, v. 74, p. 6419-6425, 2018.

LI, P.; WANG, H.; QU, J. 1,*n*-Rearrangement of allylic alcohols promoted by hot water: application to the synthesis of navenone B, a polyene natural product. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 9, p. 3955–3962, 2014.

LIU, F.; MA, D. Assembly of conjugated enynes and substituted indoles via CuI/amino acid-catalyzed coupling of 1-alkynes with vinyl iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides. **The Journal of Chemistry**, v. 72, n. 13, 4844-4850, 2007.

LIU, J.; YANG, J.; SCHNEIDER, C.; FRANKE, R.; JACKSTELL, R.; BELLER, M. Tailored palladium catalysts for selective synthesis of conjugated enynes by monocarbonylation of 1,3-diynes. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 23, p. 9032-9040, 2020.

LIU, Y. NISHIURA, M.; WANG, Y.; HOU, Z. π - Conjugated aromatic enynes as a single-emitting component for white electroluminescence. **Journal of the American Chemical Society**. v. 128, n. 17, p. 5592-5593, 2006.

LORENZO, J.; DELGADO, A.; MONTAÑA, A. M.; MESAS, J. M.; ALEGRE, M.; RODRÍGUEZ, M. C.; AVILÉS, F. X. Synthesis, biological evaluation and SAR studies of novel bicyclic antitumor platinum (IV) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 83, p. 374-388, 2014.

MASIMBULA, R.; YAMADA, A.; TAKAHASHI, K.; MATSUURA, H. Total synthesis of (8S) and (8R) methyl 8- β -D-glucopyranosyl-helianthenate B and their application for other derivatives. **Natural Product Communications**, v. 14, n. 7, p. 1-5, 2019.

MI, X.; HUANG, M.; FENG, Y.; WU, Y. Discovery of a novel palladium catalyst for the preparation of enynes with a copper- and ligand-free sonogashira reaction. **Synlett**, v. 23, n. 8, p. 1257-1261, 2012.

MOSADDIK, M. A.; HAQUE, M. E.; RASHID, M. A. Goniotalamin from *Bryonopsis laciniosa* Linn (Cucurbiataceae). **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 28, n. 10, p.1039-1040, 2000.

NICOLAOU, K.C.; DAI, W.M. Chemistry and biology of the enediyne anticancer antibiotics. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 30, n. 11, p. 1387-1416, 1991.

NIGUDKAR, S. S.; DEMCHENKO, A. V. Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. **Chemical Science**, v. 6, n. 5, p. 2687-2704 , 2015.

NUSSBAUMER, P.; LEITNER, I.; MRAZ, K.; STÜTZ, A. Synthesis and structure-activity relationships of side-chain-substituted analogs of the allylamine antimycotic terbinafine lacking the central amino function. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 1831-1936, 1995.

OGAWA, N. IMAIZUMI, R. Stereoselective Synthesis of Coreoside D and Determination of Its Absolute Configuration. **Synlett**, v. 31, n. 14, p. 1409-1412, 2020.

OLIVEIRA, J. M.; FREITAS, J. C. R.; COMASSETO, J. V.; MENEZES, P. H. Synthesis of substituted α,β -unsaturated δ -lactones from vinyl tellurides. **Tetrahedron**, v. 67, n. 16, p. 3003-3009, 2011.

OLIVEIRA, J. M.; PALMEIRA, D. J.; COMASSETO, J. V.; MENEZES, P. H. Influence of different protecting groups on the regioselectivity of the hydrotelluration reaction of hydroxy alkynes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 362-366, 2010.

RAMINELLI, C.; GARGALAKA, J.; SILVEIRA, C. C.; COMASSETO, J. V. Coupling of butyl vinyl tellurides with metal acetylides catalyzed by nickel complexes. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 25, p. 4927-4930, 2004.

RAMINELLI, C.; PRECHTL, M. G.; SANTOS, L. S.; EBERLIN, M. N.; COMASSETO, J. V. Coupling of vinylic tellurides with alkynes catalyzed by palladium dichloride: evaluation of synthetic and mechanistic details. **Organometallics**, v. 23, p. 3990-3996, 2004.

RANU, B. C.; ADAK, L.; CHATTOPADHYAY, K. Hydroxyapatite-supported palladium-catalyzed efficient synthesis of (*E*)-2-alkene-4-ynecarboxylic esters. Intense fluorescence emission of selected compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 9, 5609–5612, 2008.

RANU, B.C.; CHATTOPADHYAY, K. A new route to the synthesis of (*E*)- and (*Z*)-2-alkene-4-ynoates and nitriles from *vic*-diiodo-(*E*)-alkenes catalyzed by Pd(0) nanoparticles in water. **Organic Letters**, v. 9, n. 12, 2409-2412, 2007.

RAOELISON, G. E.; TERREAUX, C.; QUEIROZ, E. F.; ZSILA, F.; SIMONYI, M.; ANTUS, S.; RANDRIANTSOA, A.; HOSTETTMANN, K. Absolute configuration of two new-6-alkylated α -pyrones (*=2H*-pyran-2-ones) from *Ravensara crassifolia*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 84, p. 3479-3466, 2001.

REGUEIRA, J. L. F.; DANTAS, C. R.; FREITAS, J. J. R.; DA SILVA, A. J. F. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MENEZES, P. H.; FREITAS, J. C. R. Stereoselective synthesis of 2,3-unsaturated pseudoglycosides promoted by ultrasound. **Synthesis**, v. 48, n. 7, p. 1069-1078, 2016.

SAI, M.; MATSUBARA, S.; Copper-catalyzed direct and stereoselective synthesis of conjugated enynes from α -allenols. **Advanced Synthesis and Catalysis**. v. 361, n. 1, p. 39-43, 2019.

SANTOS, J. A. M.; SANTOS, C. L. A. A.; FREITAS FILHO, J. R.; MENEZES, P. H.; FREITAS, J. C. R. Polyacetylene glycosides: isolation, biological activities and synthesis. **The Chemical Record**, v. 21, 2021.

SANTOS, J. A. M.; SANTOS, C. S.; ALMEIDA, C. L. A.; SILVA, T. D. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; CRUZ, C. H. B.; FREITAS, J. C. R.; MENEZES, P. H. Structure-based design, synthesis and antitumoral evaluation of enulosides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 128, p. 192-201, 2017.

SAQUIB, M.; HUSAIN, I.; SHARMA, S.; YADAV, G.; SINGH, V. K.; SHARMA, S. K.; SHAH, P.; SIDDIQI, M. I.; KUMAR, B.; LAL, J.; JAIN, G. K.; SRIVASTAVA, B. S.; SRIVASTAVA, R.; SHAWA, A. K. 2,3-Dideoxy hex-2-enopyranosid-4-uloses as promising new anti-tubercular agents: Design, synthesis, biological evaluation and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2217-2223, 2011.

SCHENK, G. H.; WINES P.; MOJZIS, C. A study of base-catalyzed and salt-catalyzed acetylation of hydroxyl groups. **Analytical Chemistry**, v. 36, n. 4, p. 914-919, 1964.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; ASTUDILLO, L.; BASTIDA, J.; CODINA, C.; ARIAS, A. R.; FERREIRA, M. E.; INCHAUSTTI, A.; YALUFF, G. Cryptofolione derivatives from *Cryptocarya alba* fruits. **Journal of Pharmacy Pharmacology**, v. 53, n. 4, p. 563-567, 2001.

SHARMA, S.; SAQUIB, M.; VERMA, S.; MISHRA, N. N.; SHUKLA, P. K.; SRIVASTAVA, R.; PRABHAKAR, Y. S.; SHAW, A. K. Synthesis of 2,3,6-

trideoxy sugar triazole hybrids as potential new broad spectrum antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 83, p. 474-489, 2014.

SHULL, B. K.; WU, Z.; KOREEDA, M. A convenient, highly efficient one-pot preparation of peracetylated glycals from reducing sugars. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 955-964, 1996.

SINGH, B.; CHAUHAN, A. K. S.; SRIVASTAVA, R. C.; DUTHIE, A.; BUTCHER, R. J. Hydrotelluration of acetylenic esters: structural characterization of stereoisomers of methyl/ethyl β -(aryltelluro)acrylates. **RSC Advances**, v. 5, n. 72, p. 58246-58254, 2015.

STILL, W. C.; KANH, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, p. 2923-2925, 1978.

SUGINOME, M.; SHIRAKURA, M.; YAMAMOTO, A. Nickel-catalyzed addition of alkynylboranes to alkynes. **Journal of the American Chemical Society**. v. 128, n. 45, p. 14438-14439, 2006.

SZAKÁCS, Z. SÁNTA, Z. Chapter 7 – NMR methodological overview. In: Szántay C, ed. **Anthropic awareness**. Boston: Elsevier, p. 257-289, 2015.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical glycosidation method of glycals montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. **Synlett**, v. 1995, n. 4, p. 306-308, 1995.

TSUKADA, N.; NINOMIYA, S.; AOYAMA, Y.; INOUE, Y. Palladium-catalyzed selective cross-addition of triisopropylsilylacetylene to internal and terminal unactivated alkynes. **Organic Letters**, v. 9, n. 15, p. 2919-2921, 2007.

TUNAC, J. B.; GRAHAM, B. D.; DOBSON, W. E. Antibiotics CL 1565-A, -B and -T salts useful as antimicrobial and antitumor agents. **Journal of Antibiotics**, v. 36, p. 1595-1600, 1983.

UEMURA, S.; FUKUZAWA, S. I. Ni(II)- and Co(II)-phosphine complex catalyzed carbon-carbon bond formation between organic tellurides and Grignard reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 11, p. 1181-1184, 1982.

WANG, N.; YAO, N.; ISHII, R.; KITANAKA, S. Antiallergic agents from natural sources. 3,¹⁾ Structures and inhibitory effects on nitric oxide production and histamine release of five novel polyacetylene glucosides from *Bidens parviflora* Willd. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 49, n. 8, p. 938-942, 2001.

WANG, T.; LV, H.; FAN, Q.; FENG, L.; WU, X.; ZHU, J. Highly selective synthesis of cis-enediyne on a Ag(111) surface. **Angewandte Chemie**, v.129, n. 17, p. 4840-4844, 2017.

WANG, W.; LU, H.; ZHANG, M.; MA, H.; CHENG, X.; DING, Y.; HU, A. Synthesis of maleimide-based enediynes with cyclopropane moieties for enhanced cytotoxicity under normoxic and hypoxic conditions. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 22, p. 4502-4509, 2021.

WANG, Y.; LI, B.; ZHANG, M.; LU, H.; CHEN, H.; WANG, W.; DING, Y.; HU, A. Preparation and antitumor applications of asymmetric propargyl amide maleimide based enediyne antibiotics. **Tetrahedron**, v. 76, n. 24, p. 131242-131246, 2020.

WATSON, S.C.; EASTHAM, J.F. Colored indicators for simple direct titration of magnesium and lithium reagents. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 165-168, 1967.

XU, H.; ZHANG, R.; LI, X.; HUANG, S.; TANG, W.; HU, W. Rhodium-catalyzed chemo- and regioselective cross-dimerization of two terminal alkynes. **Organic Letters**, v. 15, n. 4, p. 840-843, 2013.

YAN, W.; YE, X.; AKHMEDOV, N. G.; PETERSEN, J. L.; SHI, X. 1,2,3-triazole: unique ligand in promoting iron-catalyzed propargyl alcohol dehydration. **Organic Letters**, v. 14, n. 9, p. 2358–2361, 2012.

ZEIN, N.; SINHA, A. M.; MCGAHREN, W.J.; ELLESTAD, G. A.; Calicheamicin γ_1 : an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. **Science**, v. 240, n. 4856, p. 1198-1201, 1988.

ZEIN, N.; SINHA, A.M.; MCGAHREN, W.J.; ELLESTAD, G.A. Calicheamicin gamma 1: an antitumor antibiotic that cleaves double stranded DNA site specifically. **Science**, 240, 1198-1201, 1988.

ZENI, G.; COMASSETO, J. V. Coupling of Z-vinyl tellurides with alkynes catalysed by PdCl₂/CuI: synthesis of Z-enynes and Z-enediynes. **Tetrahedron Letters**. v. 40, n. 25, p. 4619-4622, 1999.

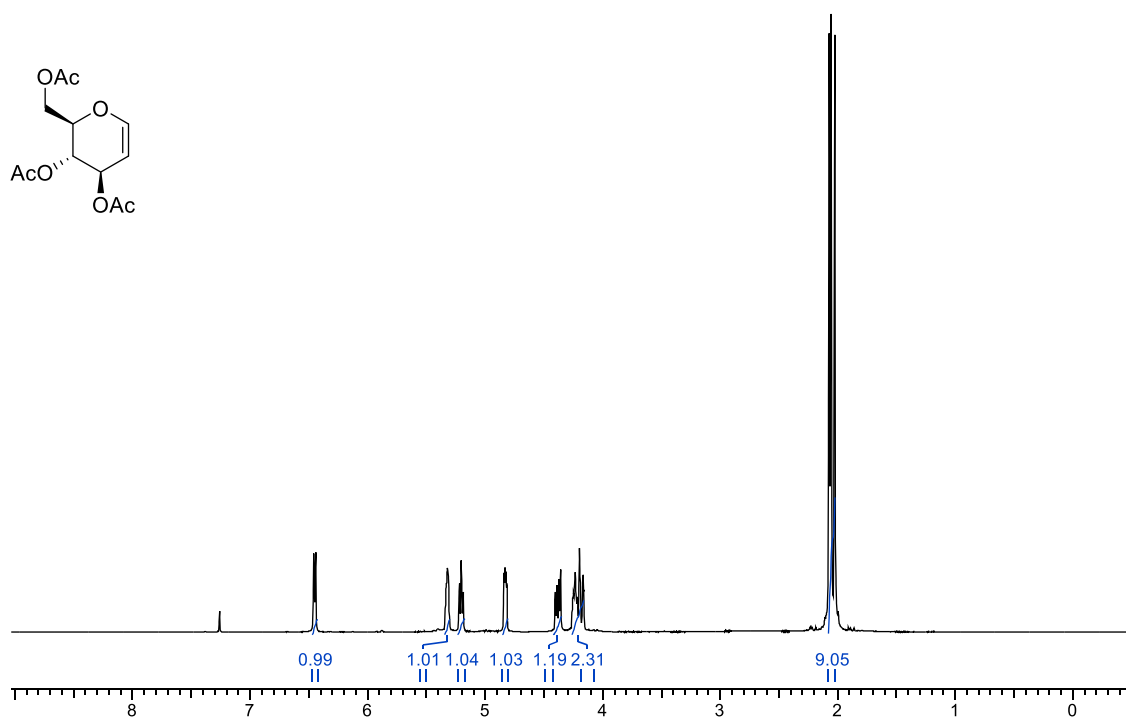
ZENI, G.; FORMIGA, H. B.; COMASSETO, J. V. Improved procedure for the hydrotelluration of alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 9, p. 1311-1313, 2000.

ZENI, G.; MENEZES, P.G. Vinyl tellurides. **Patai's Chemistry of Functional Groups**, 1.ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc, v. 3, p. 739-862, 2011.

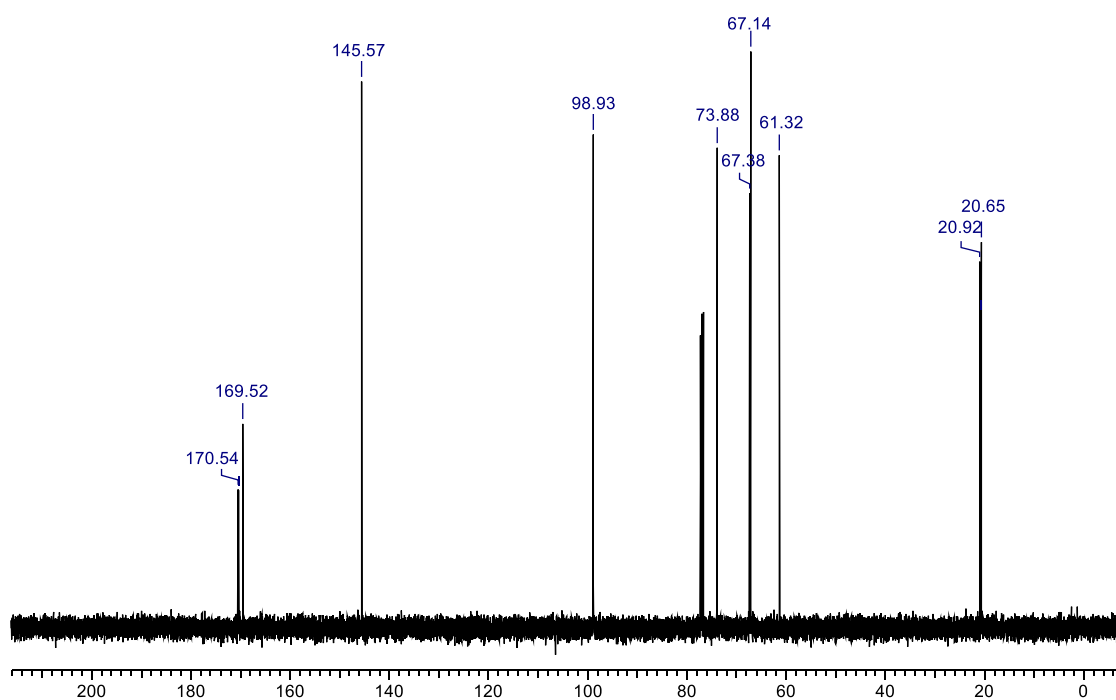
ZENI, G.; MENEZES, P.H.; MORO, A.V.; BRAGA, A. L.; SILVEIRA, C. C.; STEFANI, H. A. Stereoselective synthesis of (Z)-enynes via Pd(II)/Cu(I)-catalyzed cross-coupling reaction of bis-vinyl tellurides with 1-alkynes. **Synlett**, n. 9, 1473-1475, 2001.

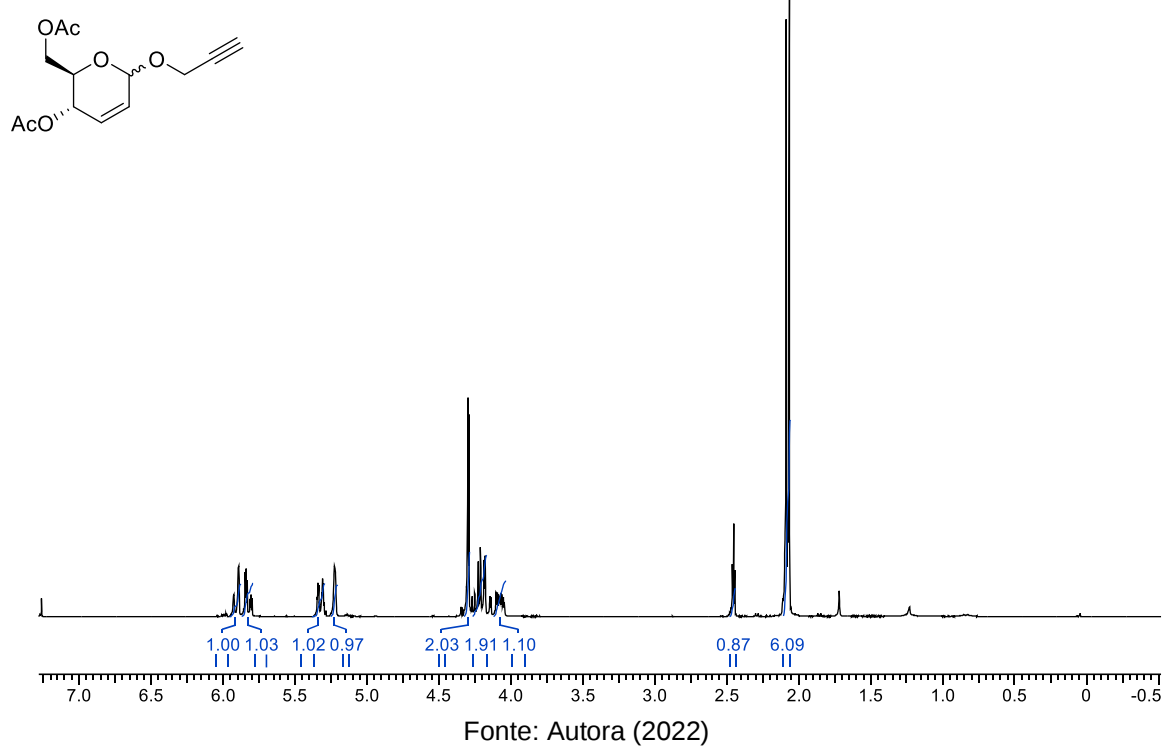
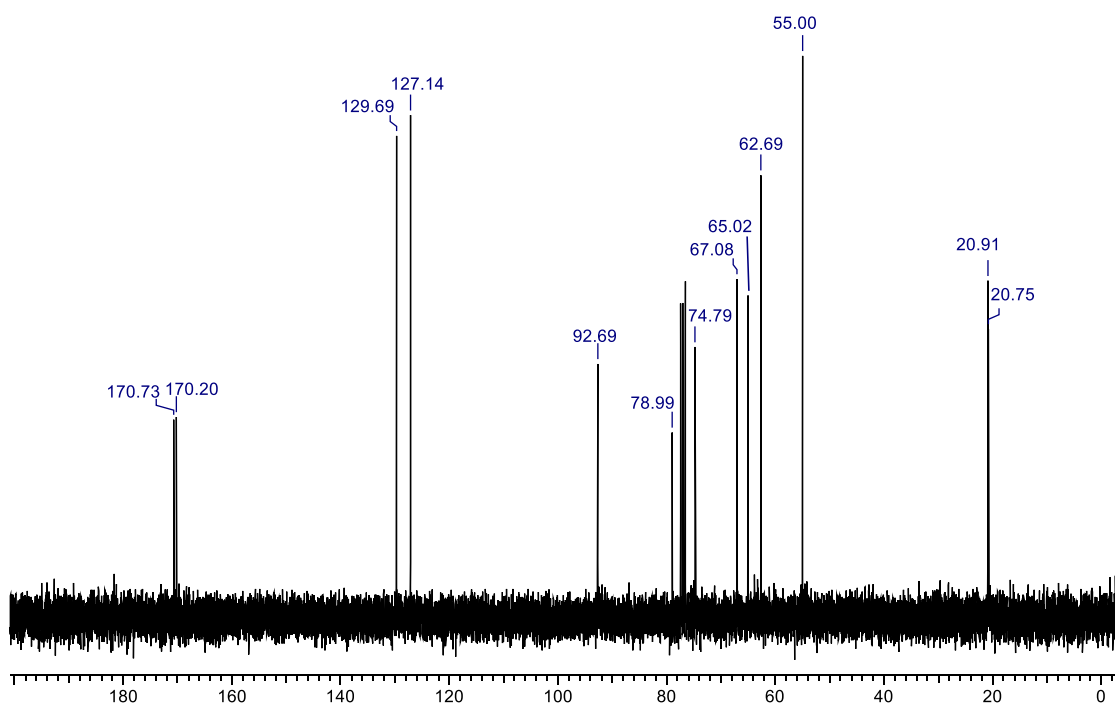
APÊNDICE A - ESPECTROS SELECIONADOS

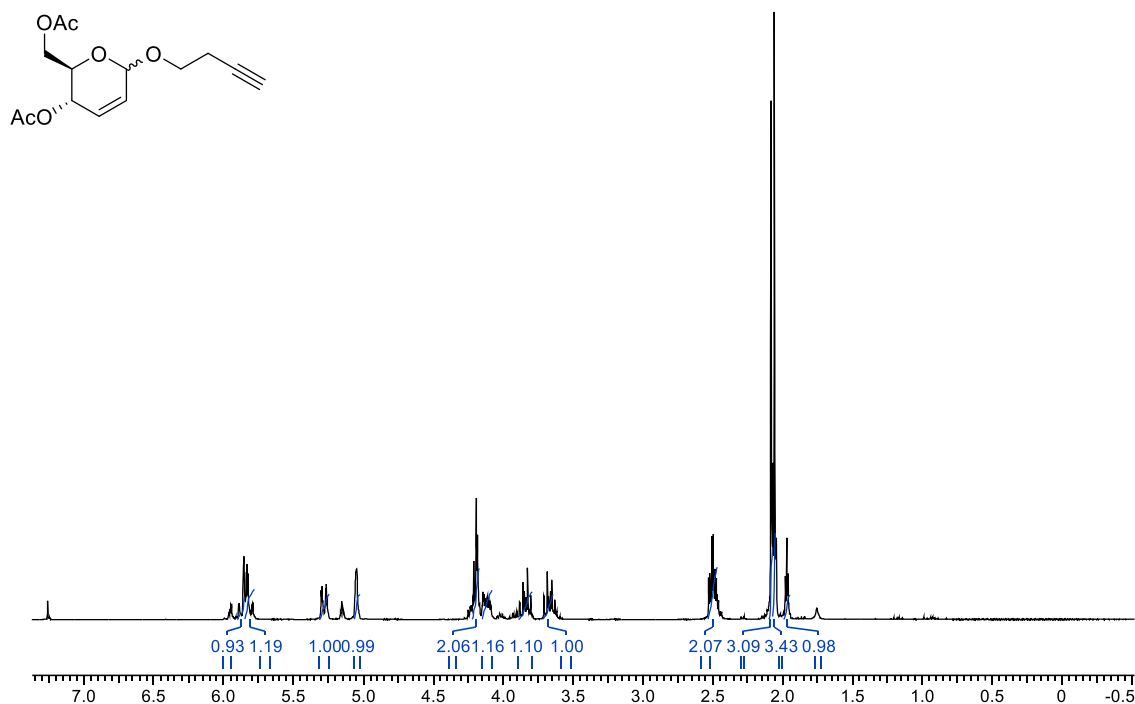
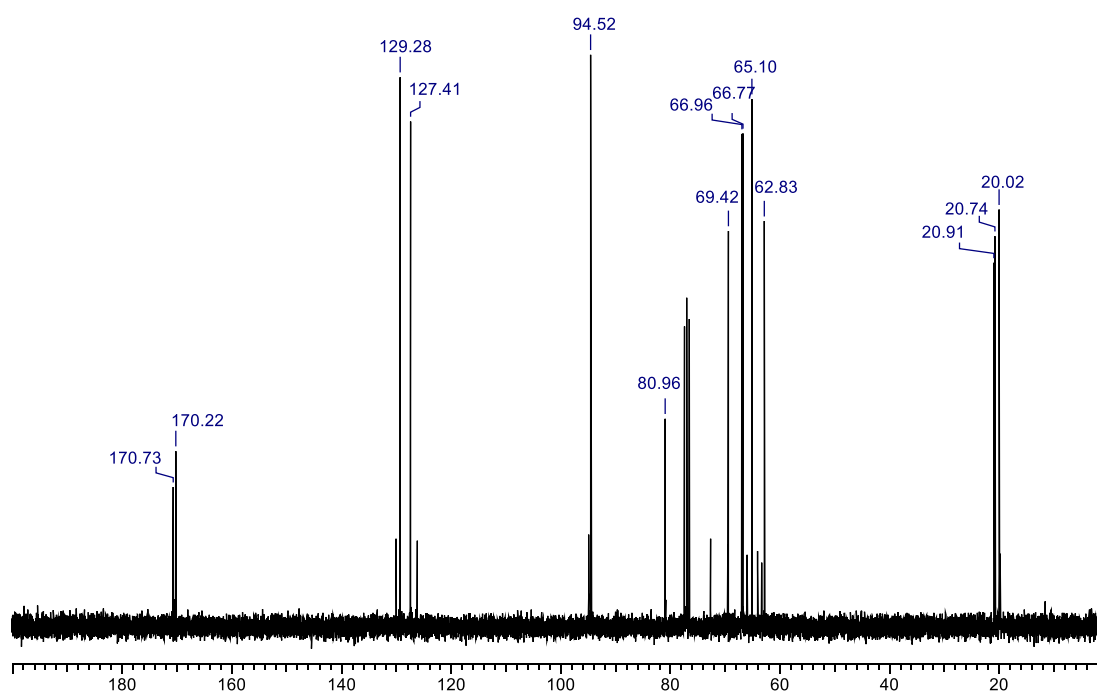
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do tri-*O*-acetil-*D*-glucal **172**.

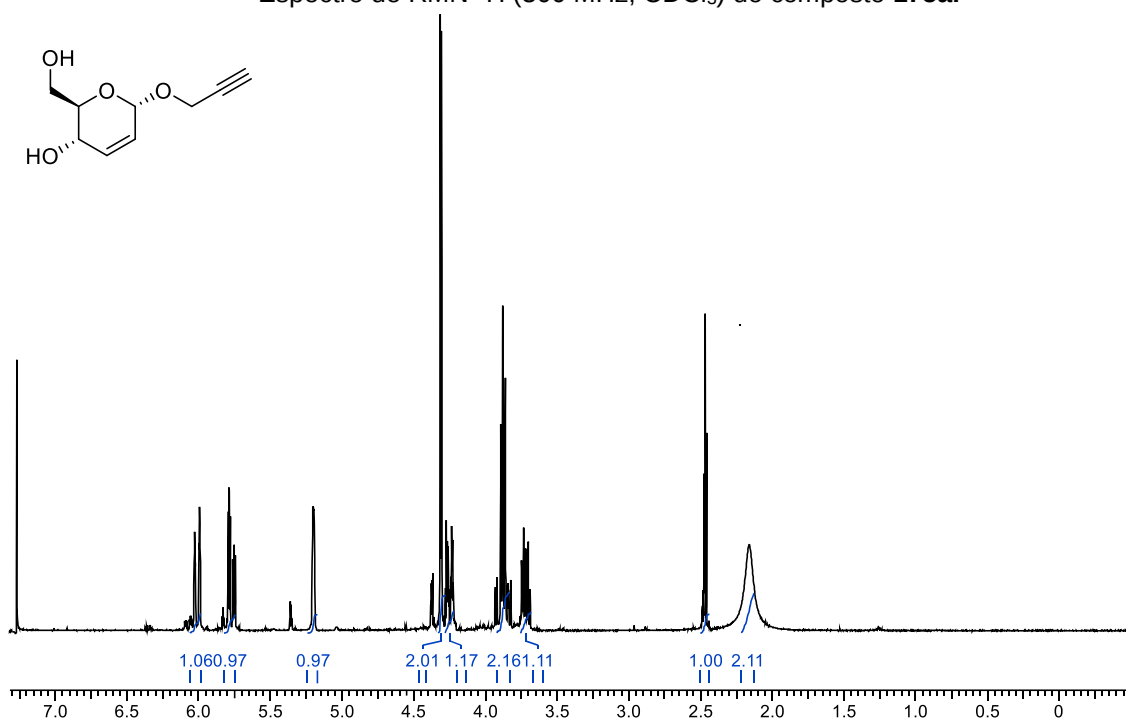
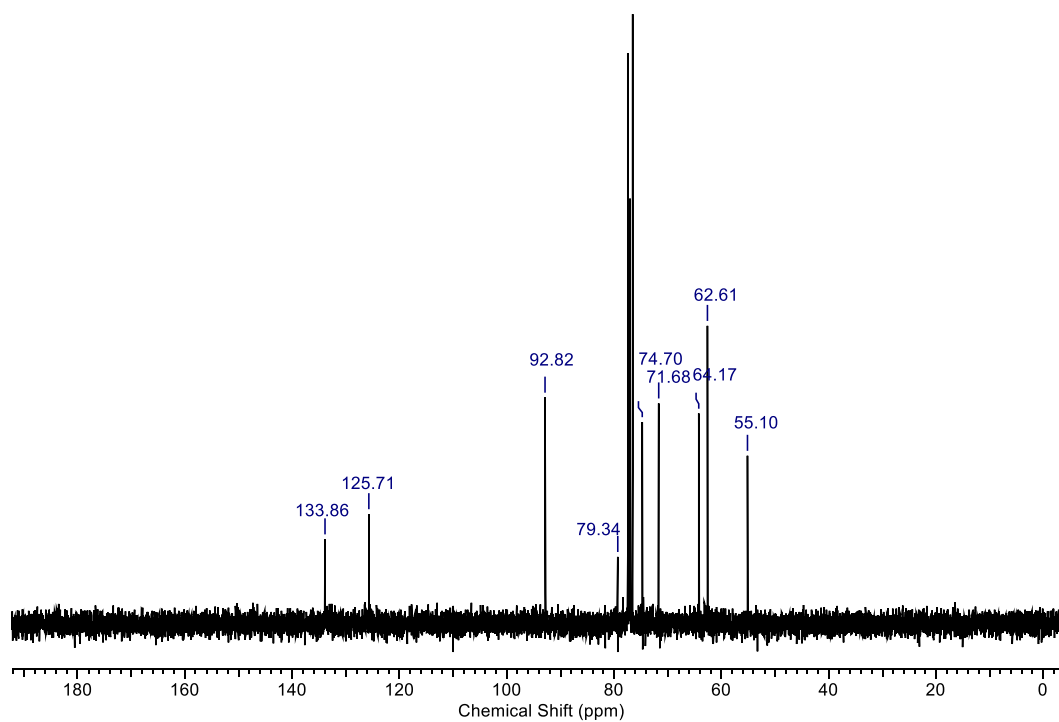


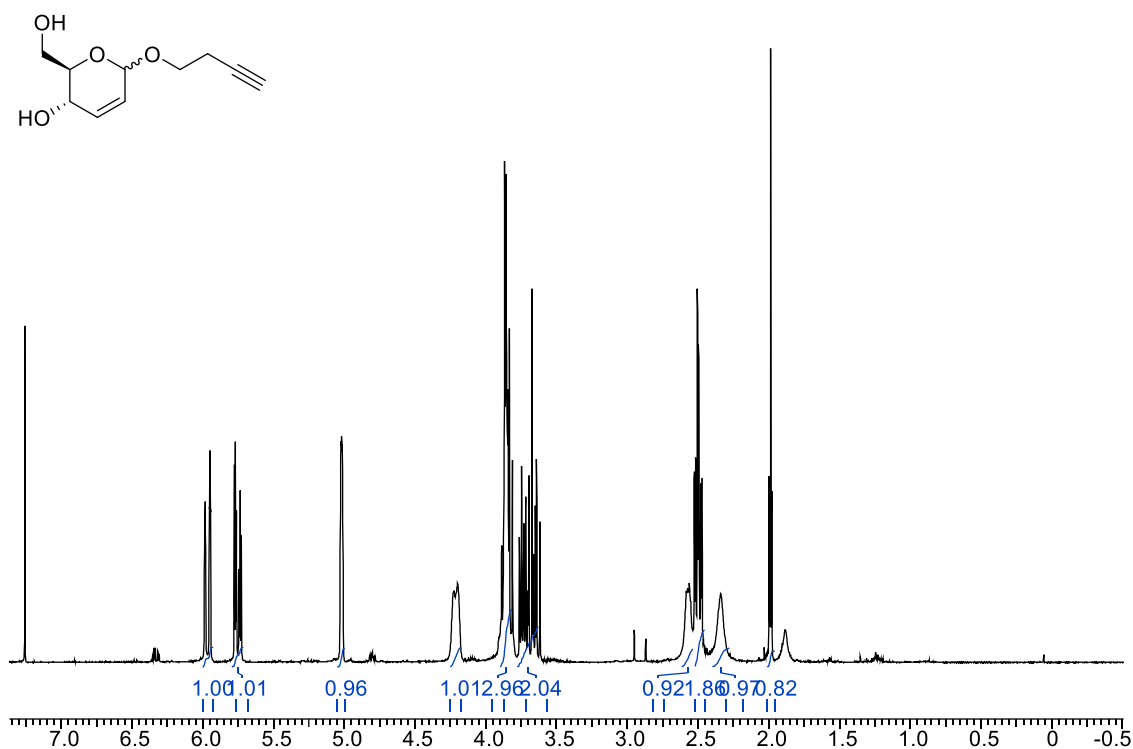
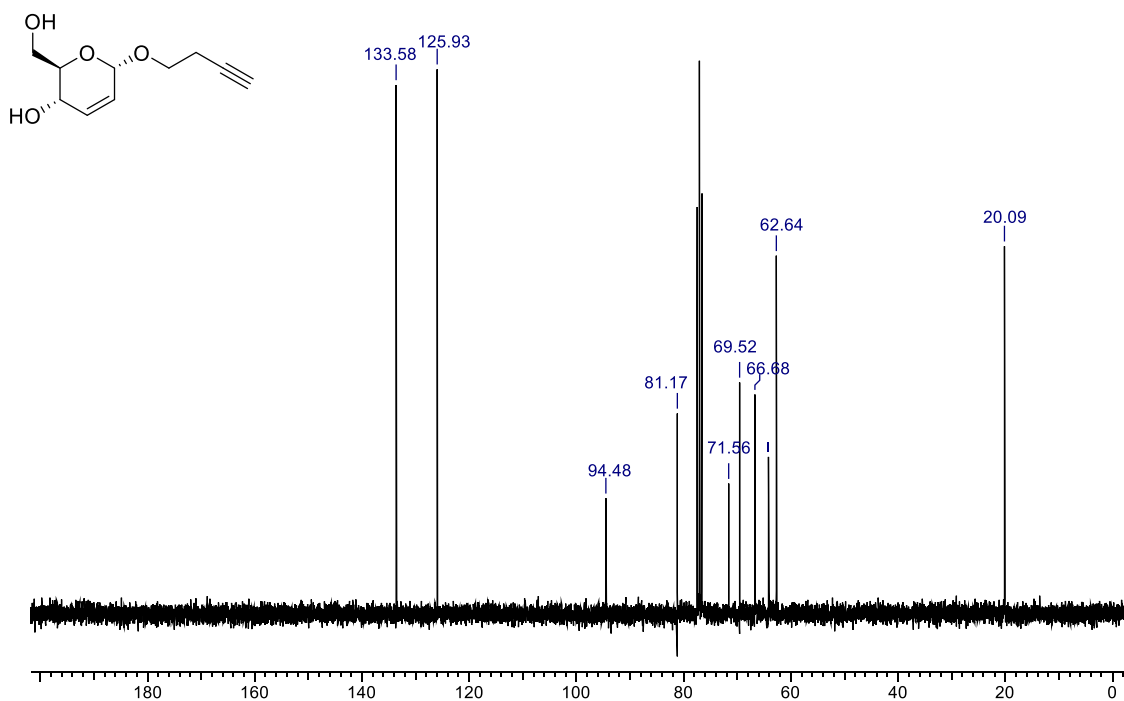
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **172**.

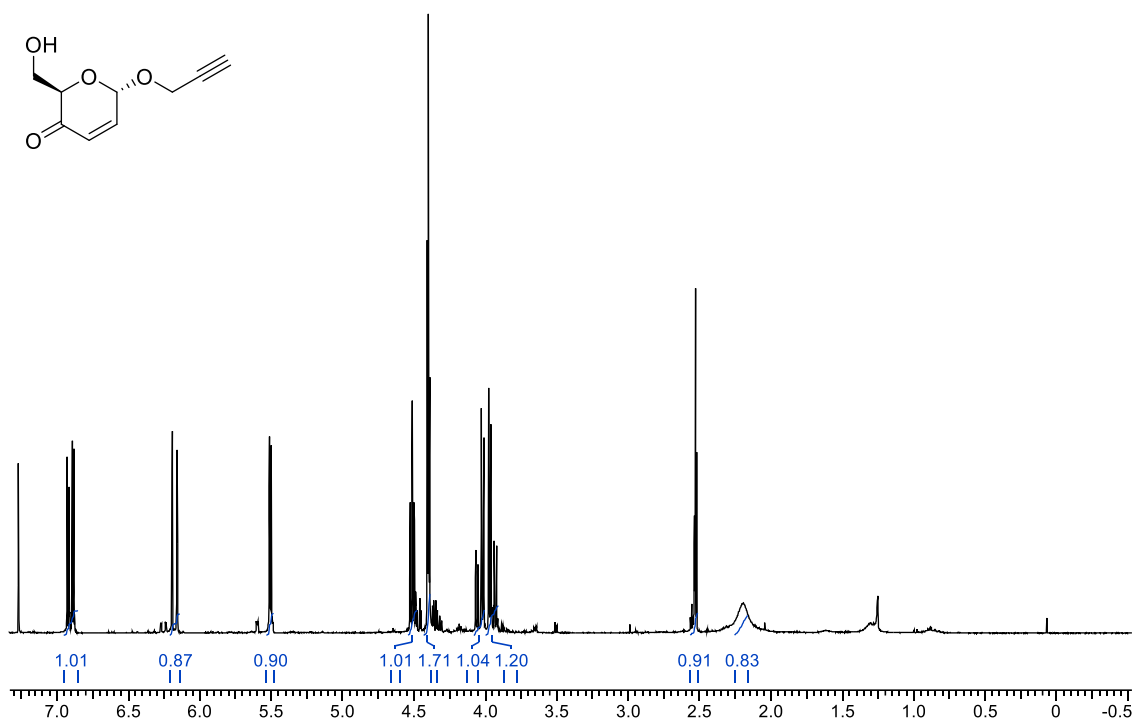
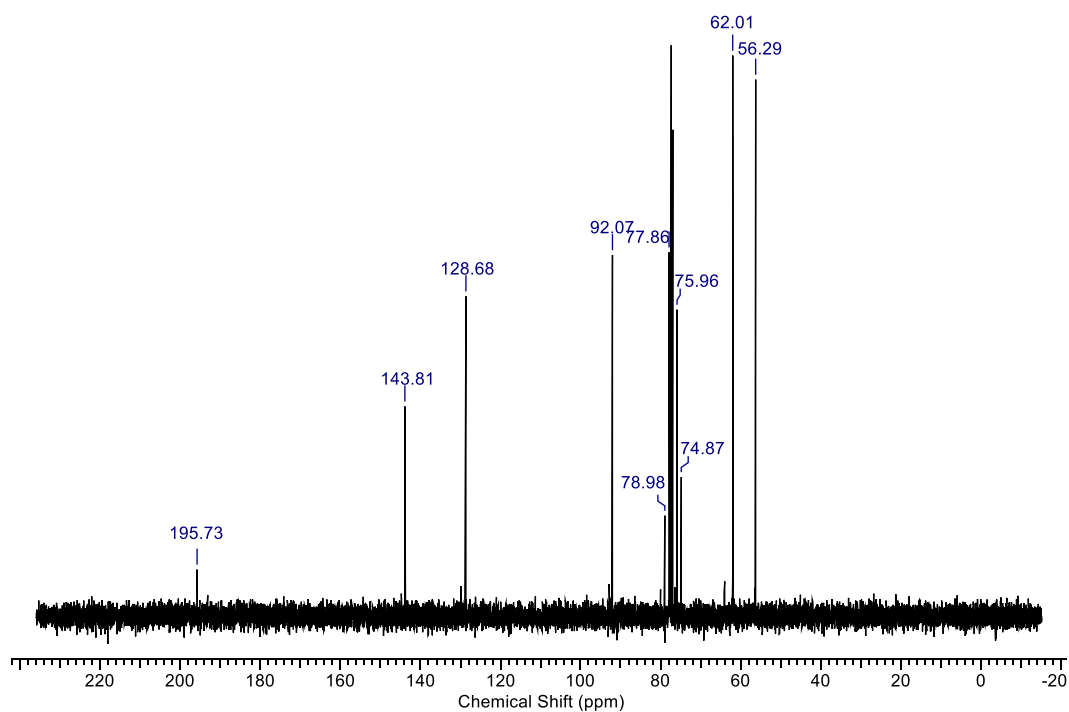


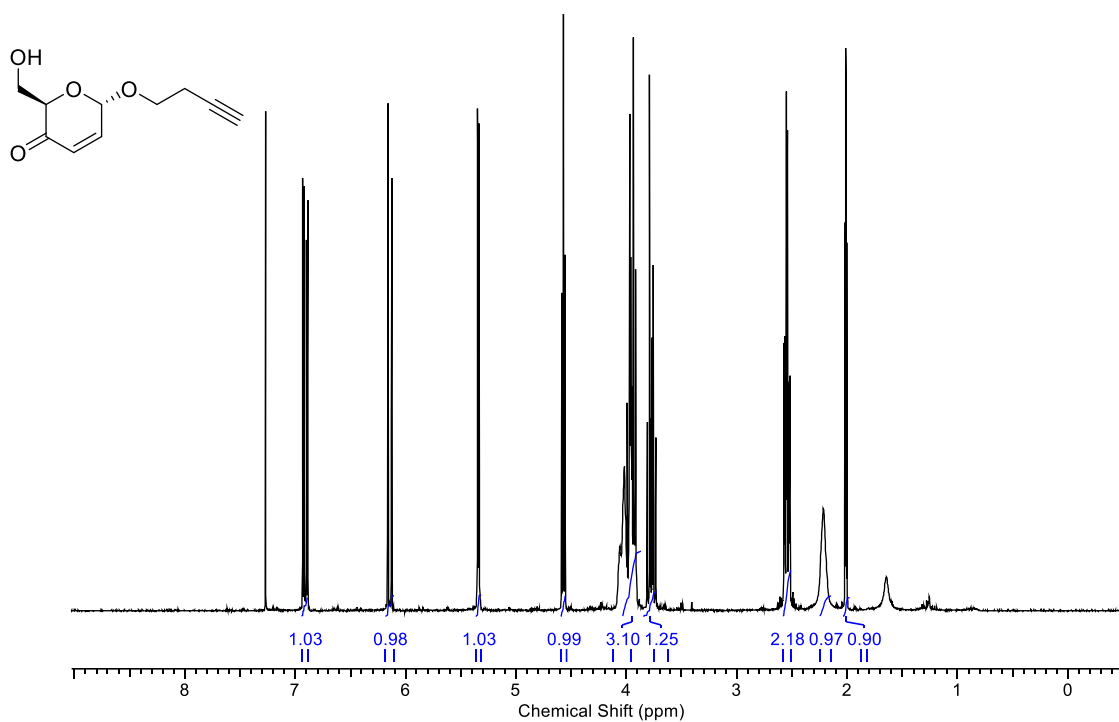
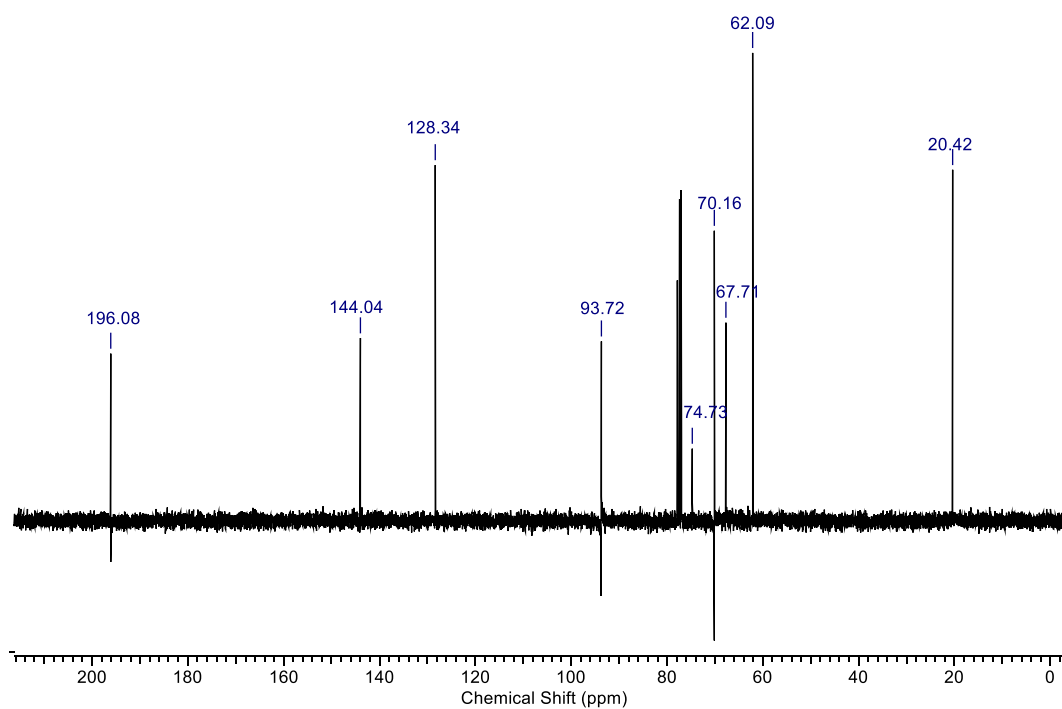
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **174a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **174a**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **174b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **174b**.

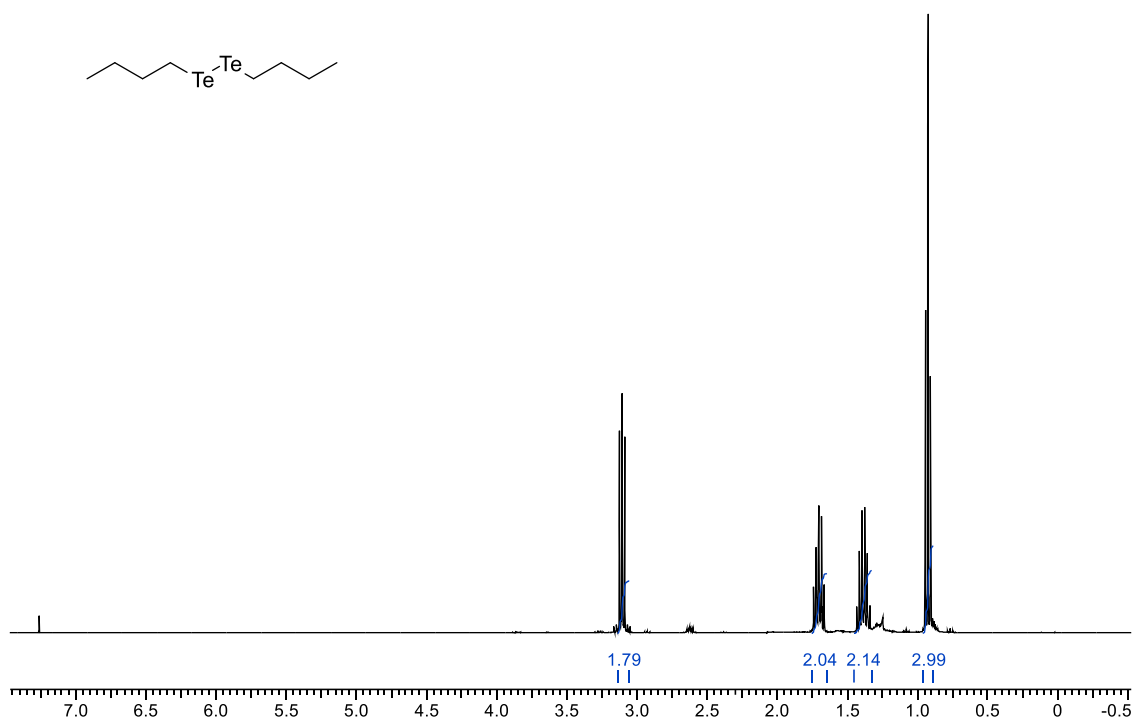
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **175a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **175a**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **175b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **175b**.

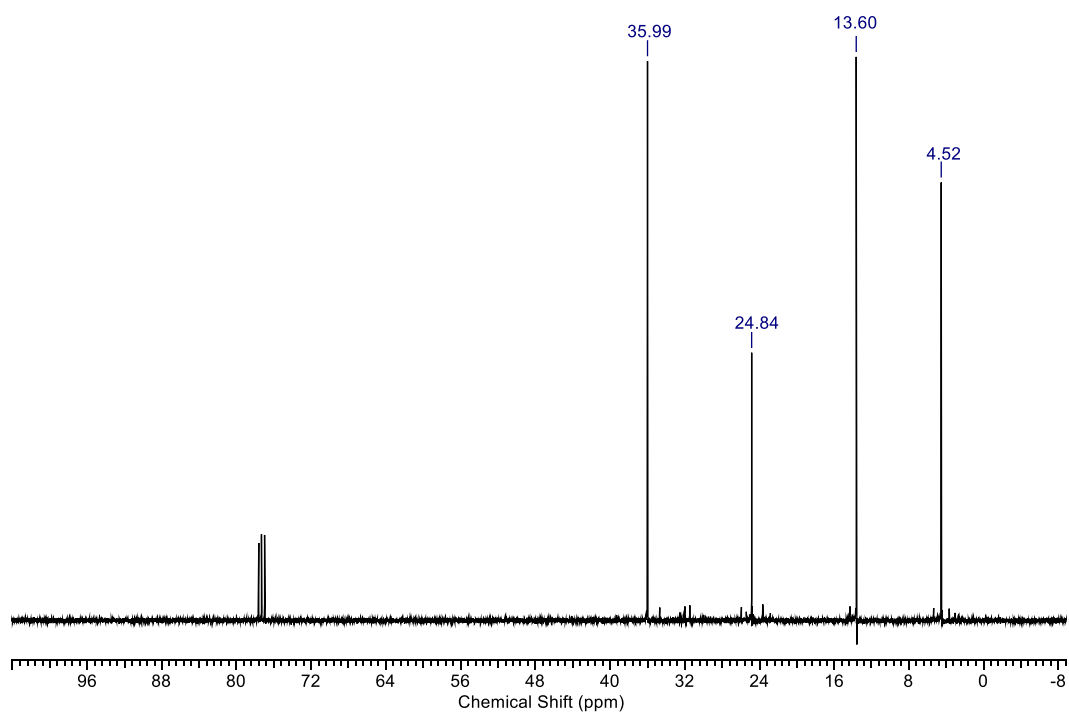
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **176a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **176a**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **176b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **176b**.

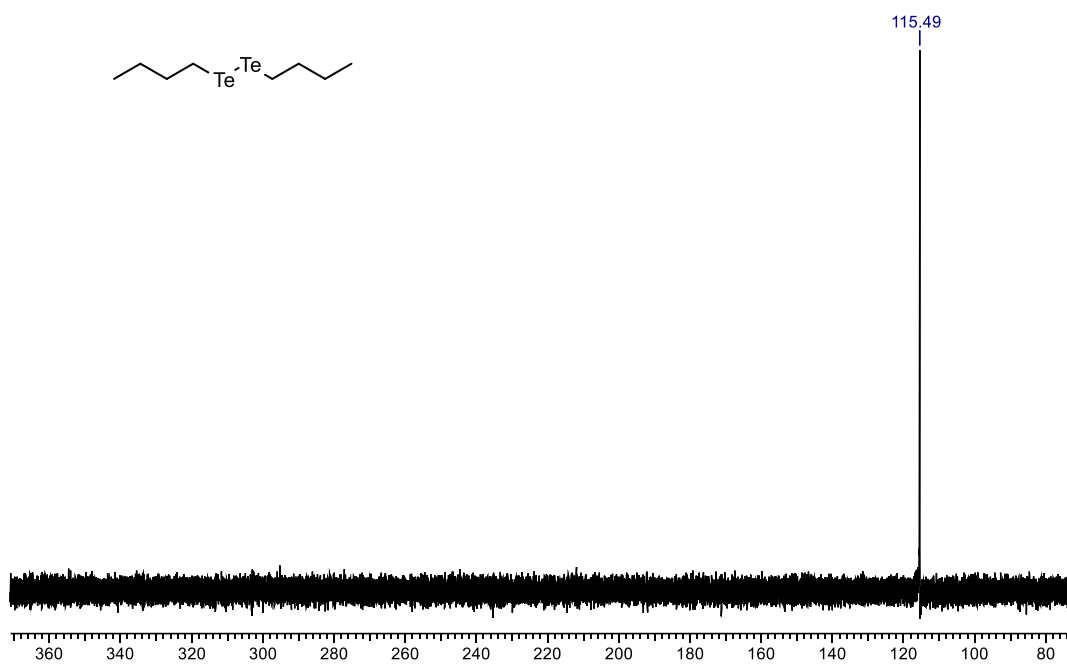
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **177**.



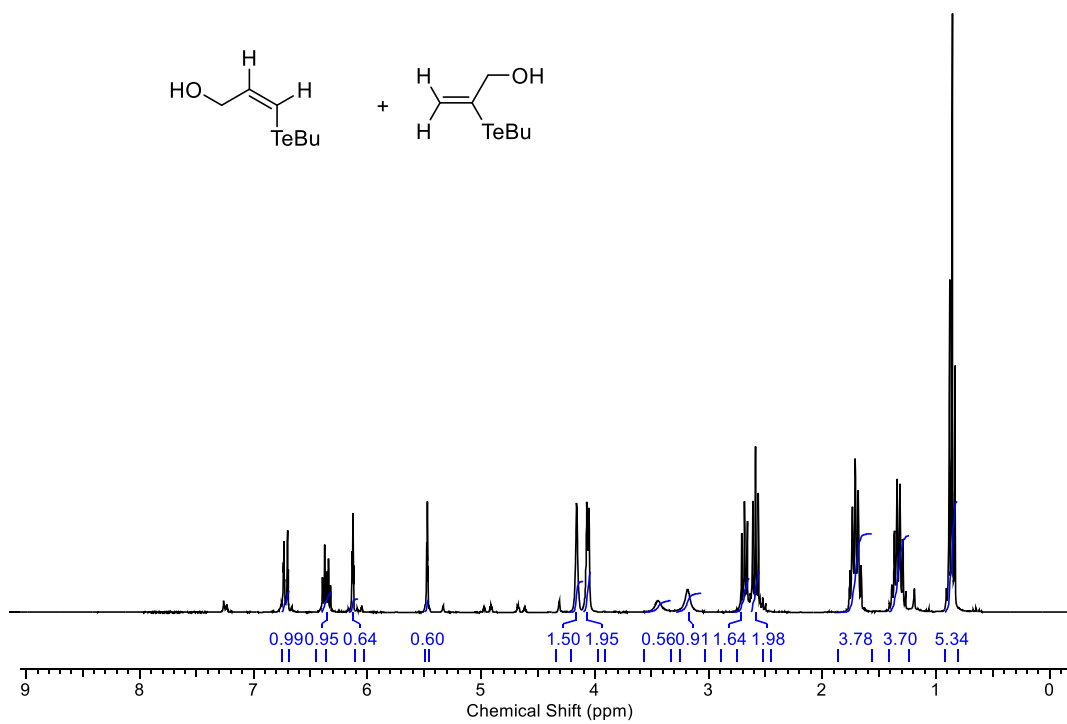
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **177**.

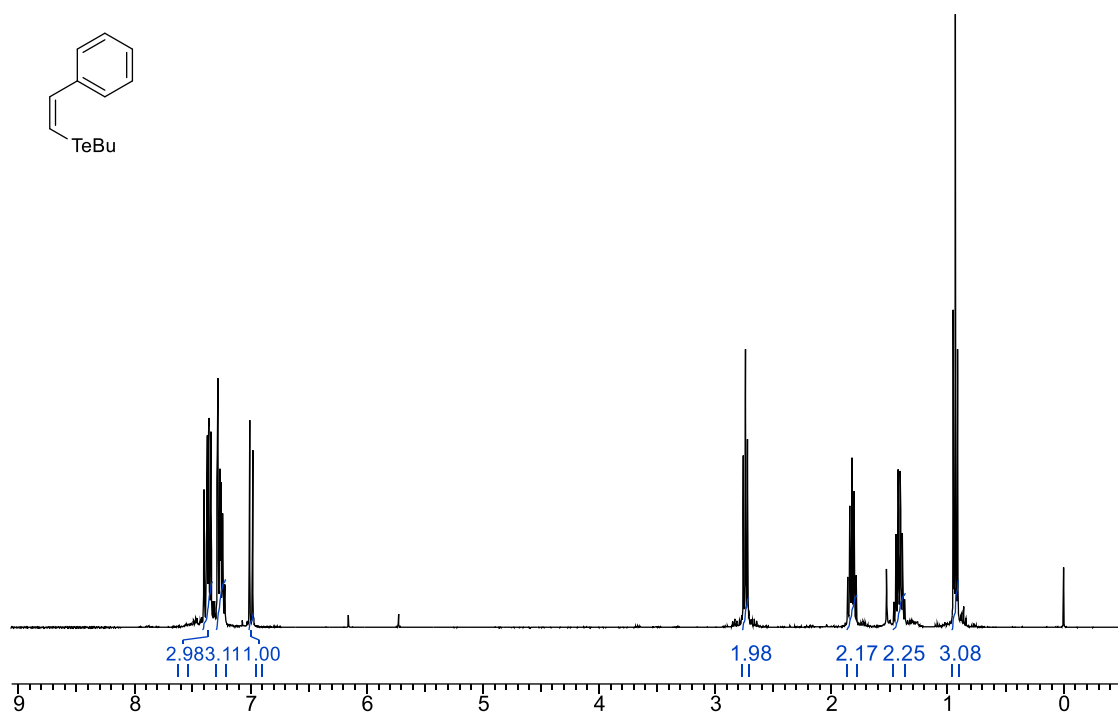
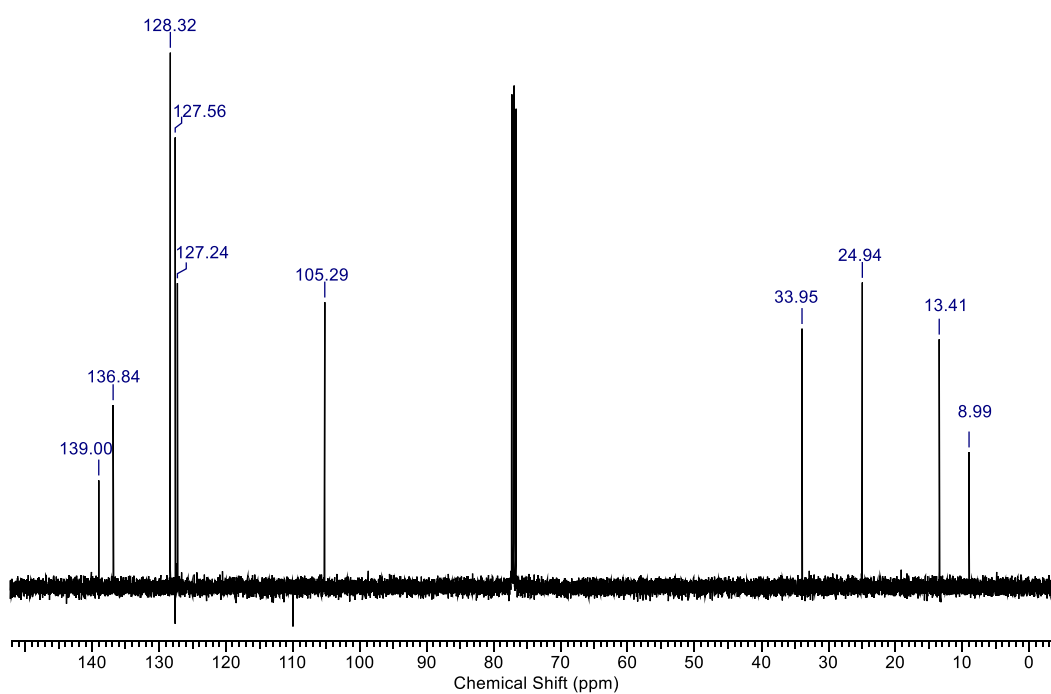


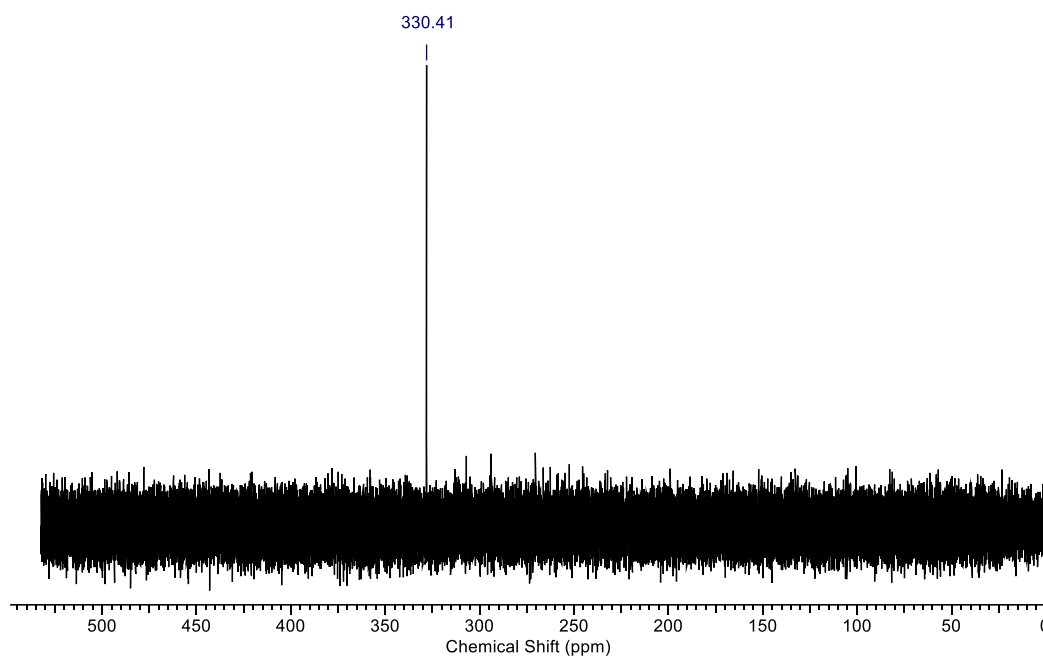
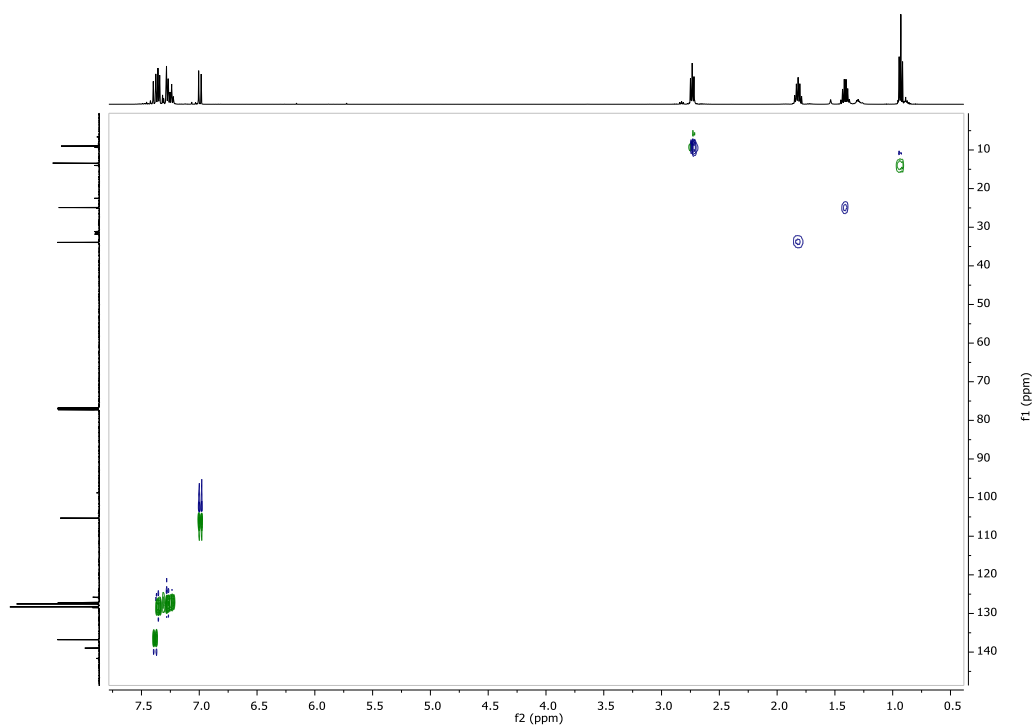
Espectro de RMN ^{125}Te (125 MHz, CDCl_3) do composto **177**.

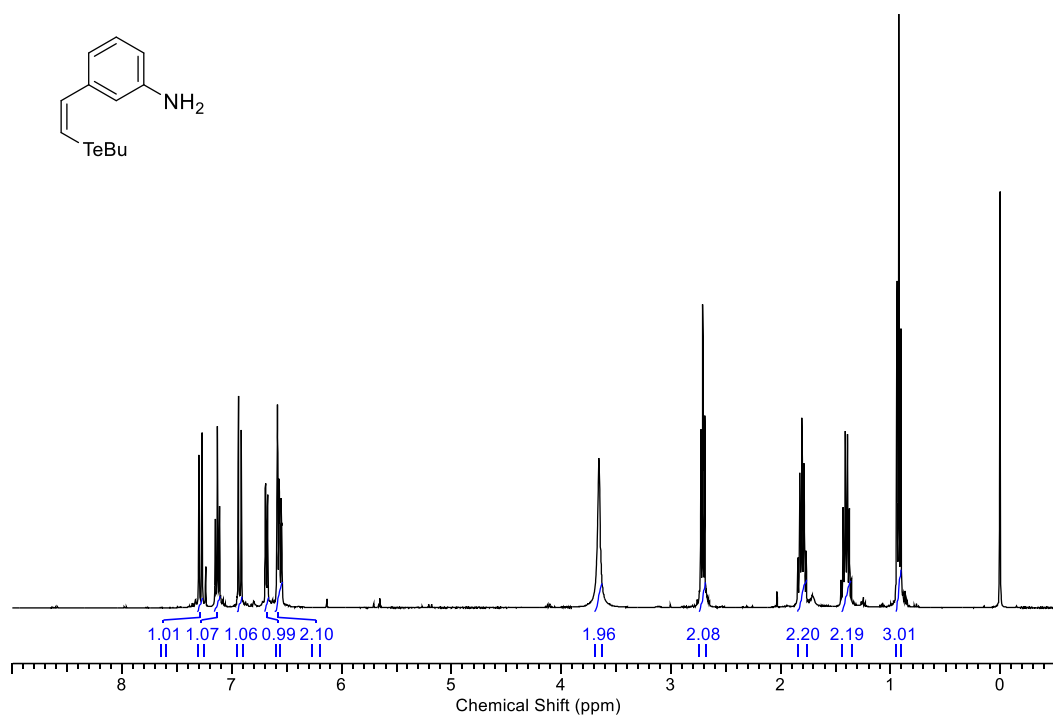
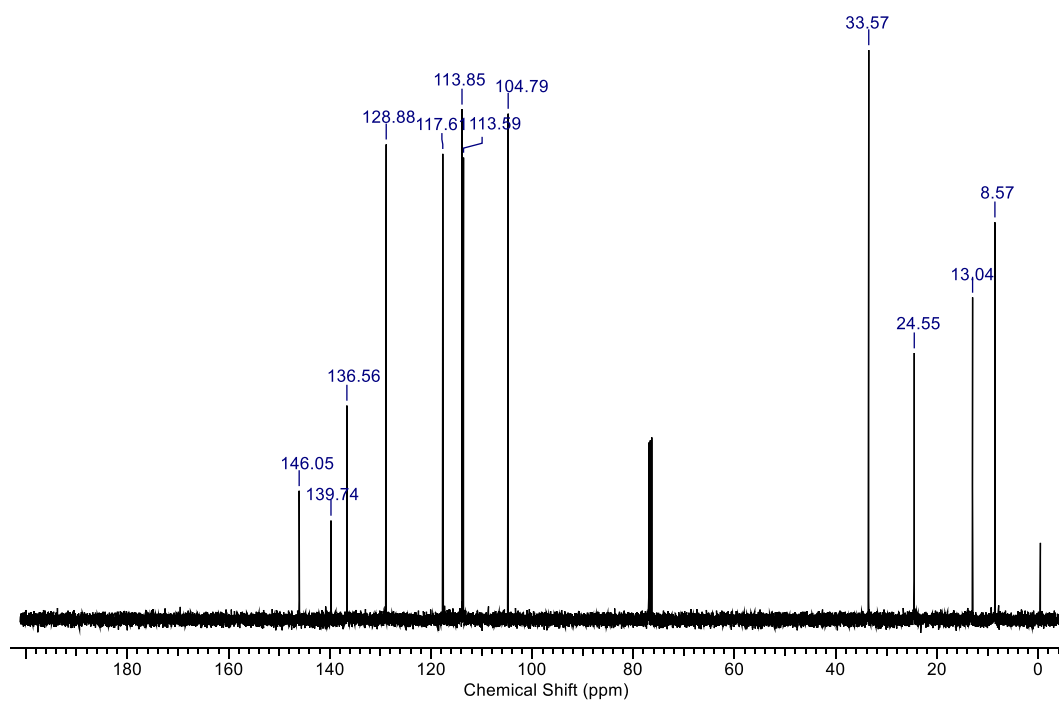


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de regioisômeros **178** e **179**.

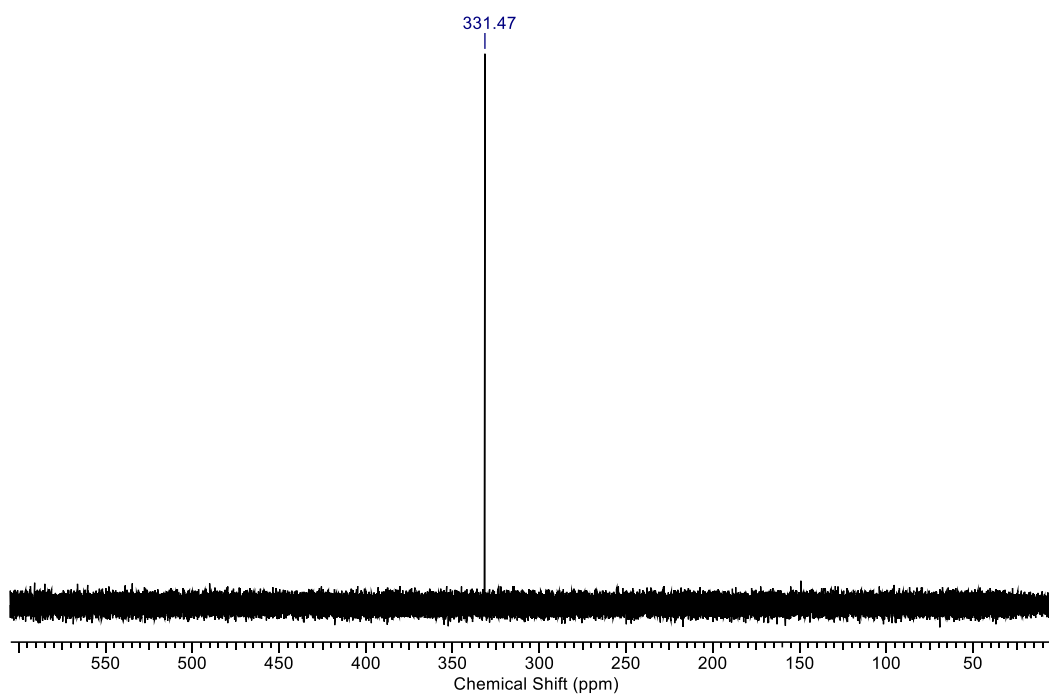


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **180a**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **180a**.

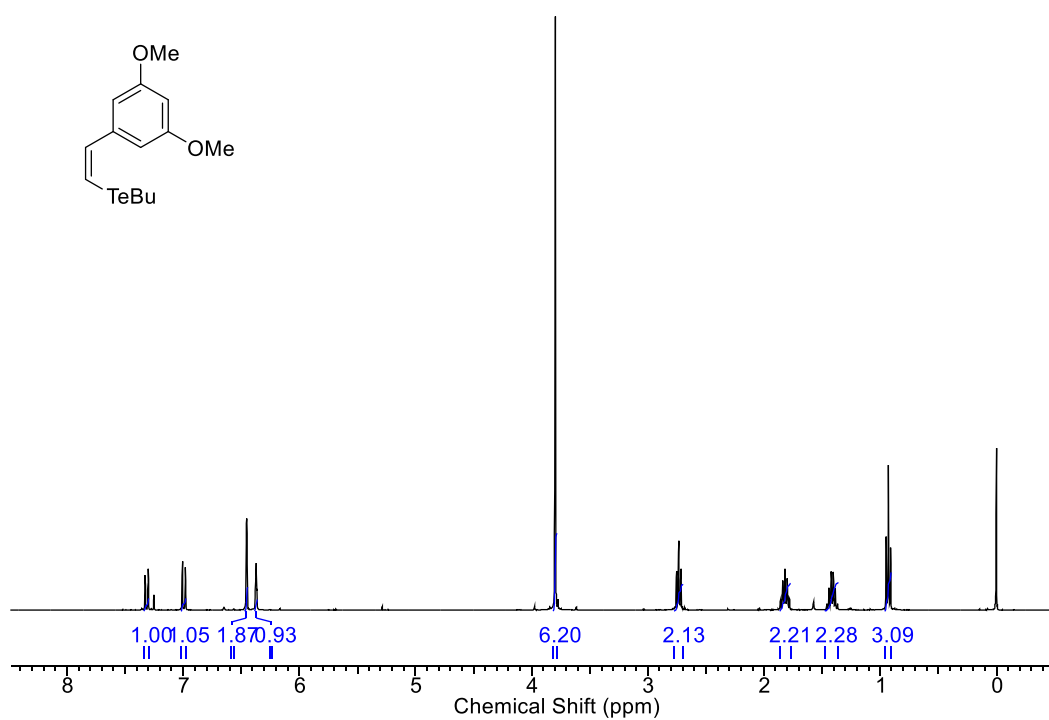
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **180a**.Espectro de RMN 2D (^1H – ^{13}C – HSQC) do composto **180a**.

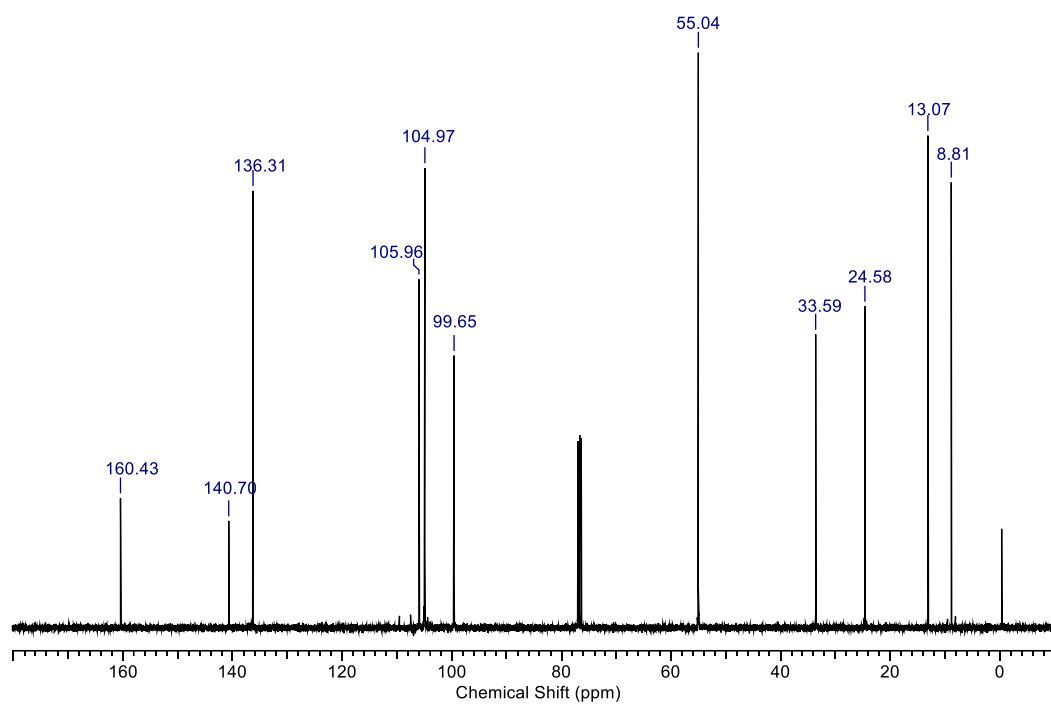
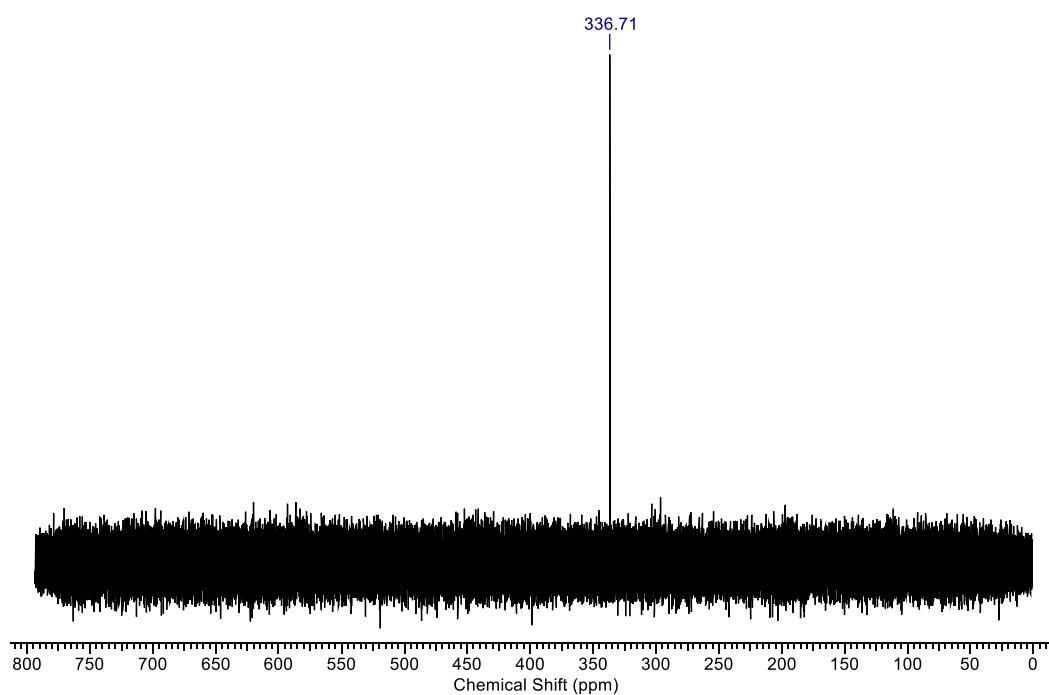
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **180b**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **180b**.

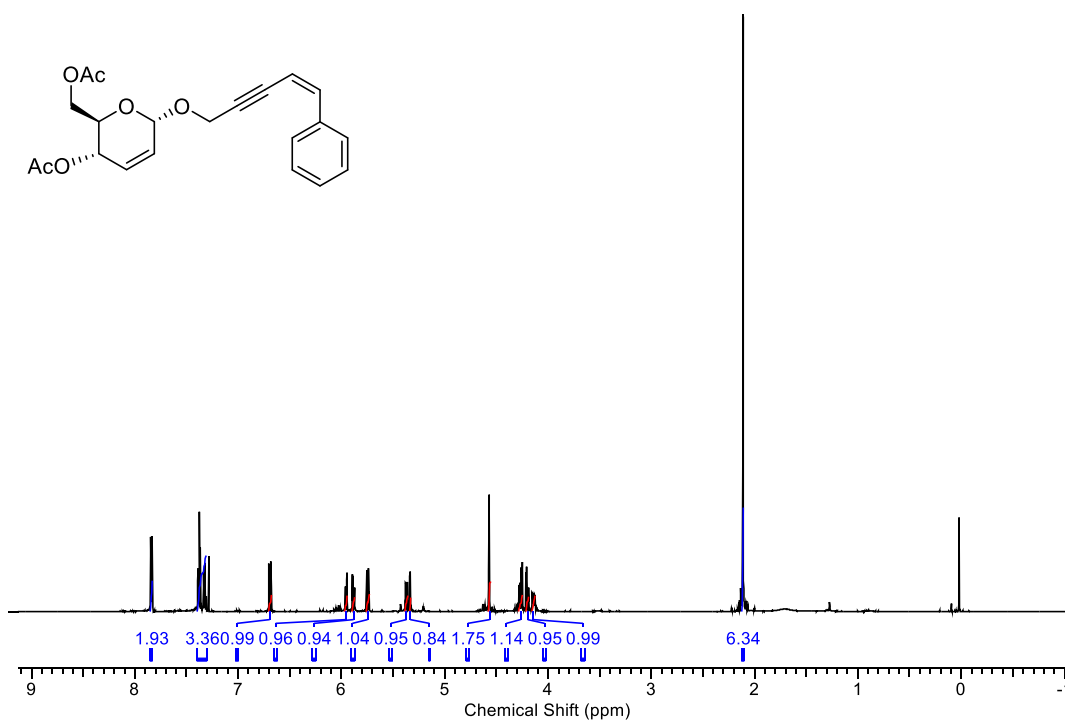
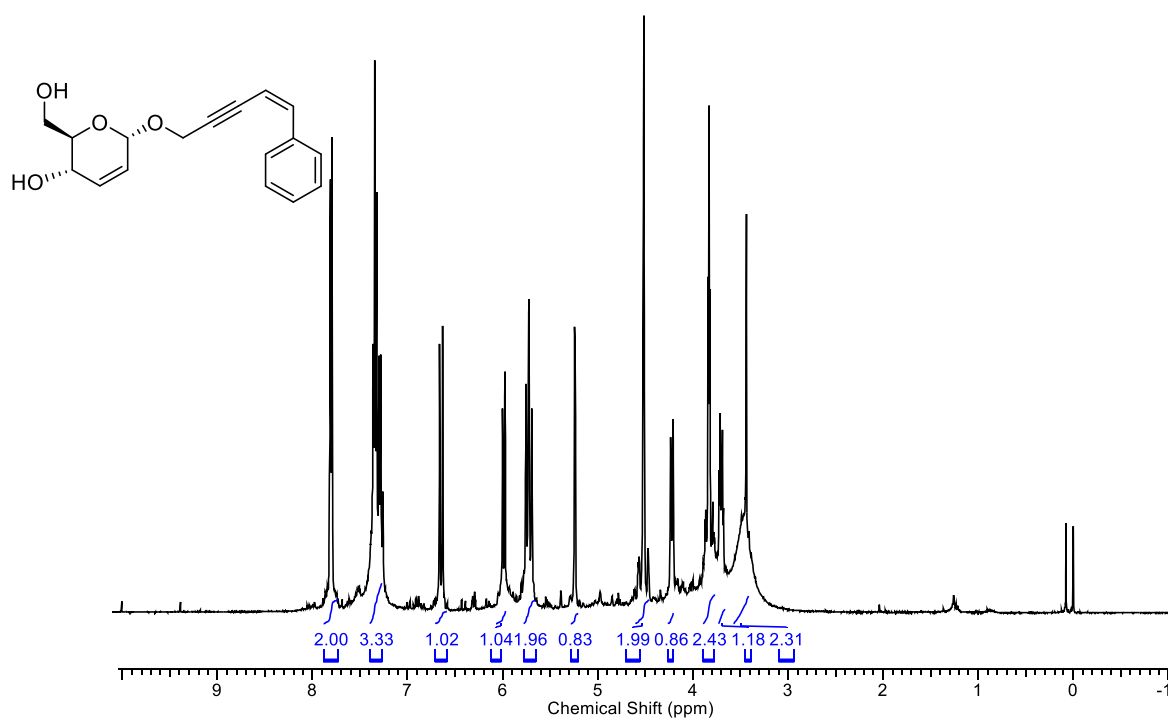
Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto **180b**.

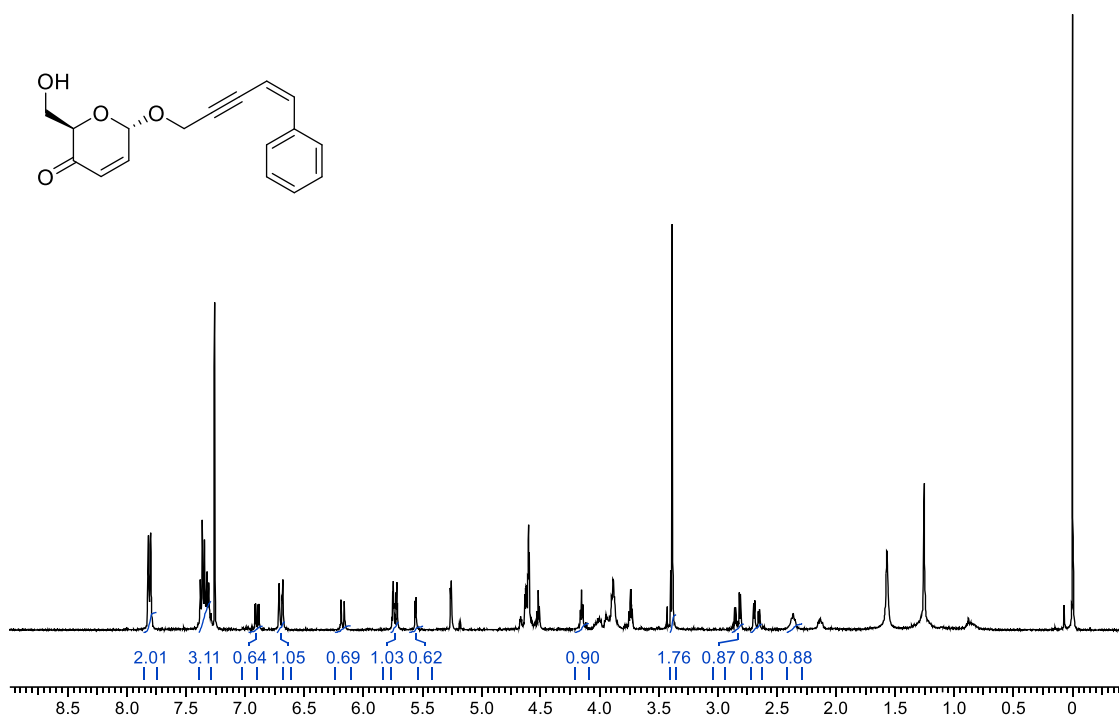
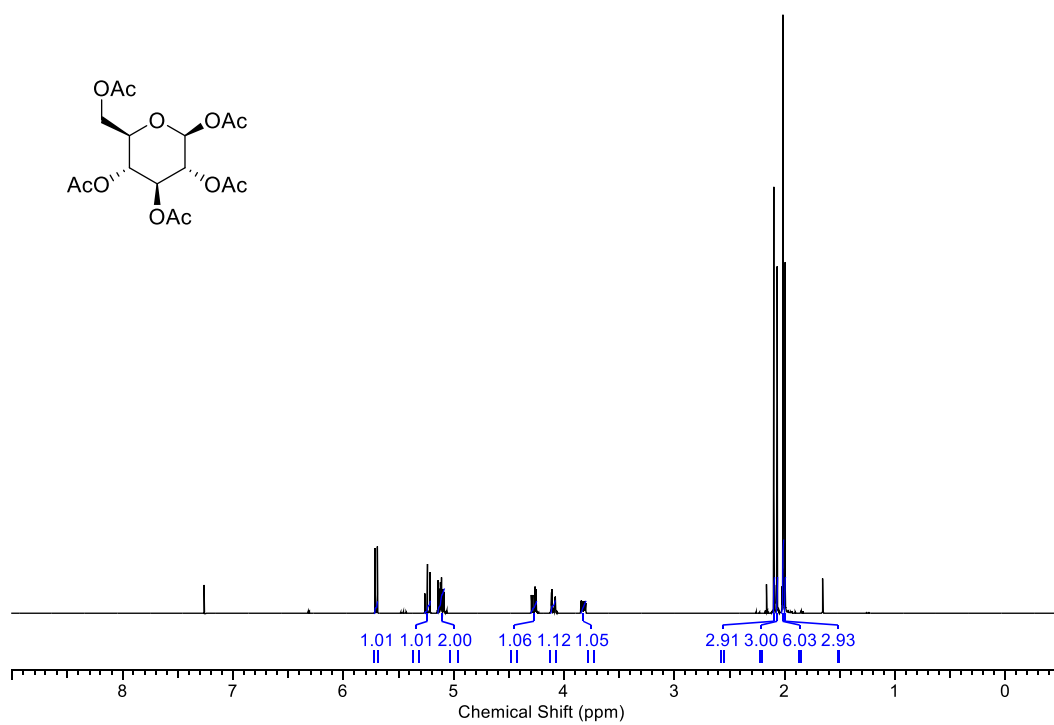


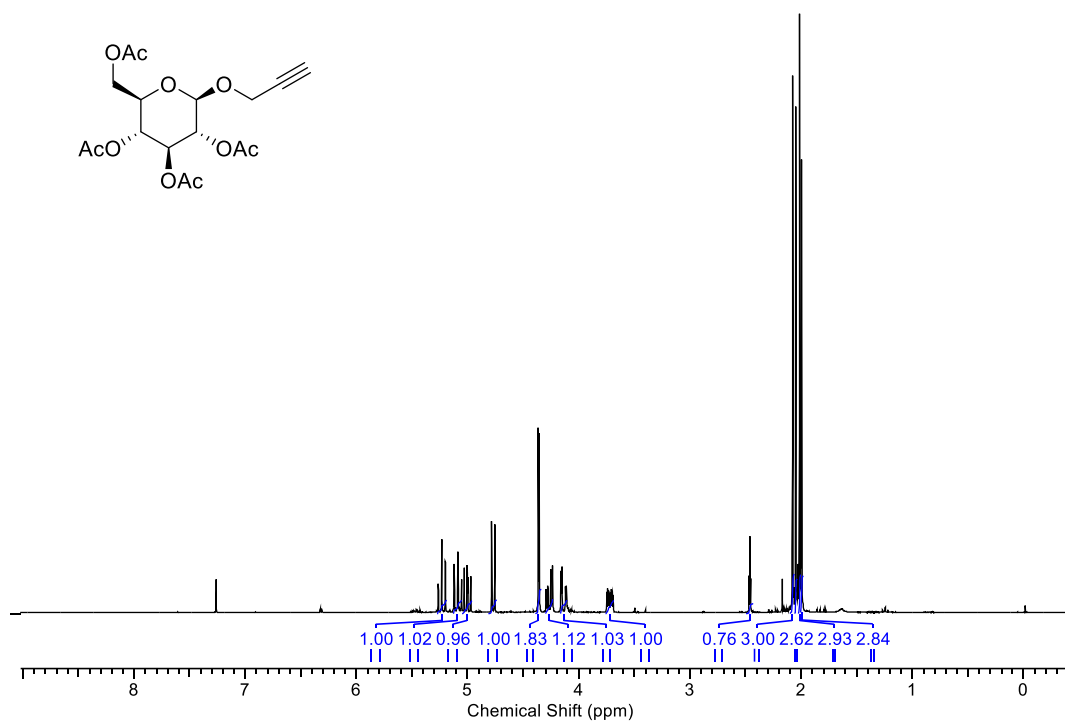
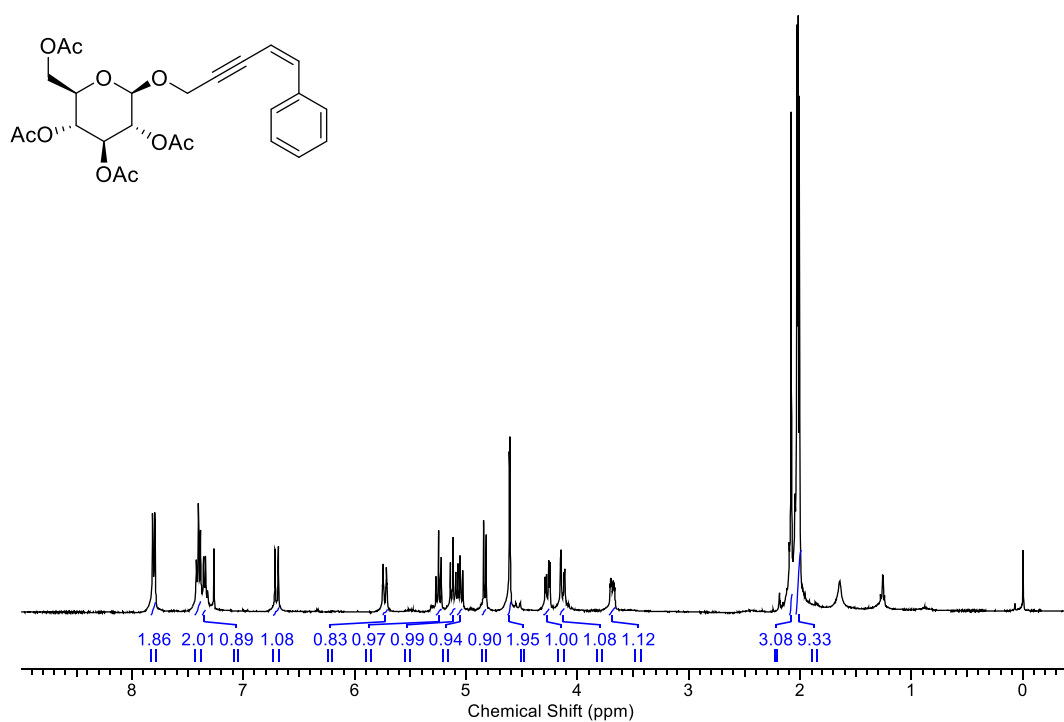
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **180c**.

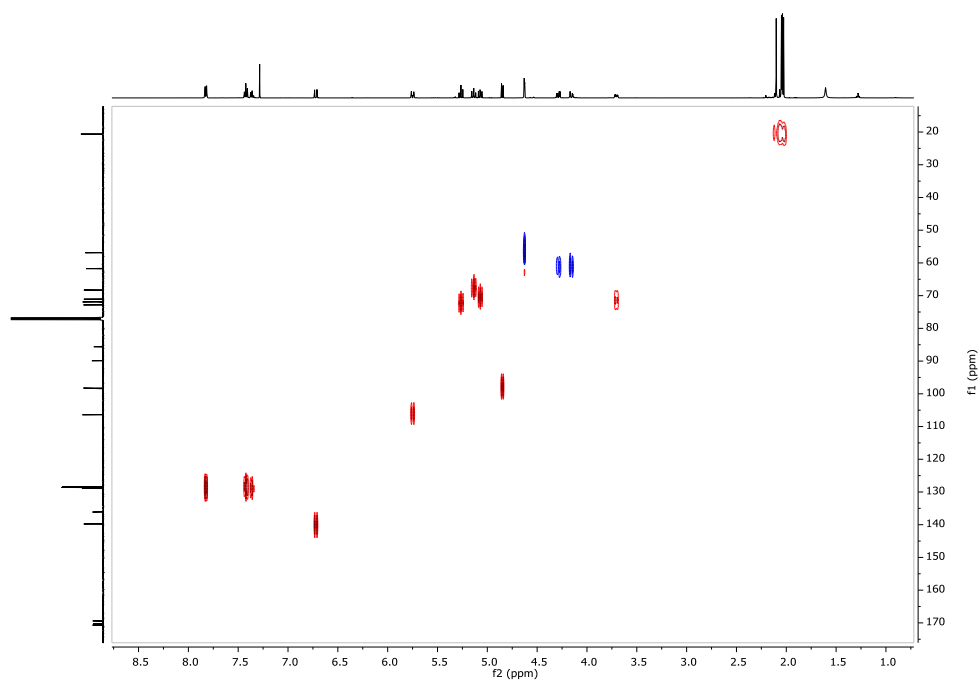
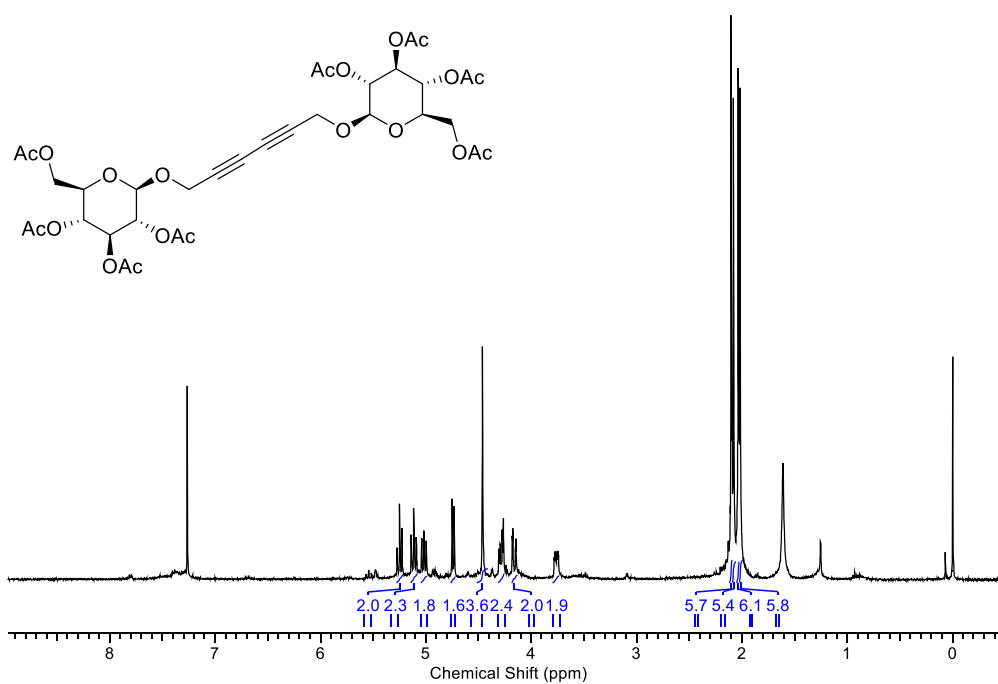


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **180c**.Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto **180c**.

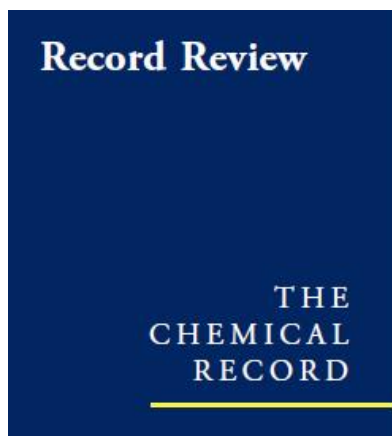
Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **182**.Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **183**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **181**.Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **184**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto β -**185**.Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **186**.

Espectro de RMN 2D (^1H – ^{13}C – HSQC) do composto **186**.Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **187**.

APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODO



doi.org/10.1002/tcr.202100176

tcr.wiley-vch.de

Polyacetylene Glycosides: Isolation, Biological Activities and Synthesis

Jonh A. M. Santos,^[a, b] Cláudia L. A. Santos,^[c] João R. Freitas Filho,^[a]
 Paulo H. Menezes,^{*[c]} and Juliano C. R. Freitas^{*[d]}

