



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**APLICAÇÃO DE REAGENTES DE TELÚRIO NA SÍNTESE DE O-  
GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS E DA (+/-)-MASSOIALACTONA**

**JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS**

Recife, 2010.



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

**APLICAÇÃO DE REAGENTES DE TELÚRIO NA SÍNTESE DE O-  
GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS E DA (+/-)-MASSOIALACTONA**

**JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS\***

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva

\*Bolsista CNPq

Recife, 2010.

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Joana D'Arc L. Salvador, CRB 4-572

Freitas Juliano Carlo Rufino de.  
Aplicação de reagentes de telúrio na síntese de  
O-Glicosídeos 2,3-Insaturados e da (+/-) -  
Massoialactona / Juliano Carlo Rufino de Freitas. -  
Recife: O Autor, 2010.  
xvi, 159 f.: fig. tab. quadro.

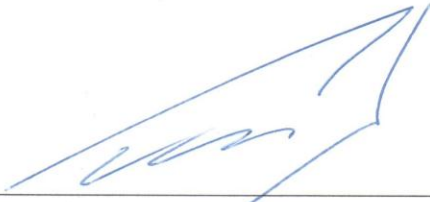
Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2010.

Inclui bibliografia e apêndice.

1. Química orgânica. 2. Carboidratos. 3. Reagentes de  
Telúrio. 4. Massoialactona. I. Silva, Paulo Henrique  
Menezes da (orientador). II. Título.

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:



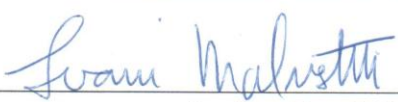
---

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva  
(Orientador)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco



---

Prof. Sebastião José de Melo  
Departamento de Antibióticos  
Universidade Federal de Pernambuco



---

Profa. Ivani Malvestiti  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

**"Aplicação de Reagentes de Telúrio na Síntese de O-Glicosídeos  
2,3-insaturados e da (+/-)-massoialactona"**

***Por***

**Juliano Carlo Rufino de Freitas**

Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE-Brasil  
01 de Outubro de 2010

*Dedico este trabalho à minha esposa Ladjane, pela dedicação, amor, companheirismo e apoio incondicionais. A minha mãe Veronice, pelo amor dedicado a mim. Aos meus irmãos Júlio, Jucleiton, Joãozinho, Jucarlos e Victória. E ao meu pai João, por ser minha fonte de inspiração e exemplo de homem. Obrigado, amo vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus – O criador de todo o universo! Obrigado pelas pessoas maravilhosas que colocastes em minha trajetória.

Ao Professor Paulo H. Menezes que durante todo o percurso me ajudou e orientou no desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também pela paciência e por estar sempre me incentivando a buscar novos horizontes.

Ao professor Mohan que durante minha iniciação científica me ensinou sobre as principais sínteses envolvendo carboidratos, o que foi essencial para o desenvolvimento de parte dessa dissertação.

Ao Professor Lothar, pelas aulas de química orgânica e espectroscopia de compostos orgânicos que foram valiosas para minha formação.

Aos Professores Ana Paula Paim, Ingrid Weber, Oscar Malta, Walter Mendes, Flamarion Borges por terem contribuído com minha formação.

Ao Professor João Valdir Comasseto (IQ-USP), pelo laboratório cedido para a execução de parte deste trabalho.

Ao meu sogro (*in memoriam*), que antes de dormir muito me incentivou me apoiou e me inspirou.

Aos amigos do laboratório de orgânica aplicada (LOA): Juliana, Natércia, Dayvson, André, Antônio (Tonho), Túlio, Marcelo, Walter, Ester, Yasmin e Arisson (Sonogashira).

Aos colegas do IQ-USP, pela colaboração e acolhimento no período de trabalho no laboratório do Prof. Comasseto, em destaque: Tito, Maurício, Maurílio, Renan, Jefferson e ao Alexandre.

Também sou grato a todos os da Central Analítica, Ricardo, Eliete (Lica), Conceição (Ceça), Seu Lúcio (Que Dureza), Severino (Bio) e Érida (Quiridinha) pelos espectros e análises elementares.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos e adjacentes: Karina, Jéssica, Diego, Fausthon, Luciana, Humberto, Rubens, Jadson (Jadinho), Suseane, Ronaldo, Dartanhan, Kelle, Robson, Fred, Adriana, Suelle, Dilmo e Aluísio.

Ao Professor Ronaldo (UFRPE) pela contribuição e conhecimento do assunto (carboidrato).

Aos professores da UFRPE: Tapérola, Valberes, Bezerra, Mônica, Elinaldo, Ruti, Marília, Analice, Cristiano e Patrícia que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação.

Aos amigos do Curso de Engenharia Química: Arthur, Cícero, Jonathan, Marconi, Nadjane, Priscila, Francisco, Kátiane, Tiago e Daniel.

Ao Seu Wellington pela ajuda prestada e pela aula de como ligar o botão do rotaevaporador (essa é pra você André).

Ao pessoal da Secretaria da Pós-Graduação: Maurílio, Patrícia e Leila pela disposição em me ajudar.

A bibliotecária Joana pela disposição em sempre ajudar.

A todas estas pessoas o meu reconhecimento de coração.

## SUMÁRIO

<b>Resumo.....</b>	<b>ix</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Símbolos e Abreviaturas.....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Tabelas.....</b>	<b>xv</b>
<b>Sistema de Numeração.....</b>	<b>xvi</b>

### **Capítulo 1:** Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados

1.1.	Introdução.....	001
1.1.1.	Generalidades do telúrio.....	001
1.1.2.	Reação de Glicosidação.....	004
1.1.3.	Rearranjo Alílico.....	006
1.1.4.	Implicações régio- e estereosseletiva do rearranjo de Ferrier.....	013
1.1.4.1.	Efeito anomérico, catalisador e solvente.....	014
1.1.4.2.	Assistência anquimérica.....	016
1.1.4.3.	Impedimento estérico do C-6.....	018
1.1.4.4.	Tipo do nucleófilo.....	019
1.2.	Objetivos.....	021
1.2.1.	Objetivo Geral.....	021
1.2.2.	Objetivos Específicos.....	021
1.3.	Resultados e Discussão.....	022
1.3.1.	Síntese do tri- O-acetil-D-glucal <b>1</b> .....	022
1.3.2.	Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.....	026
1.3.3.	Mecanismo Proposto dos O-Glicosídeos 2,3-Insaturados.....	037
1.4.	Conclusão.....	039



## **Capítulo 2: Síntese da (+/-)-Massoialactona**

2.1.	Introdução.....	040
2.1.1.	Generalidades do telúrio.....	040
2.1.2.	Reagentes orgânicos de telúrio.....	044
2.1.2.1.	Preparação de Teluretos Vinílicos.....	045
2.1.2.1.1.	Preparação de telureto vinílicos via hidroteluração.....	046
2.1.3.	Reagentes de Orgânicos de cobre.....	051
2.1.4.	Aplicação da Reação de Transmetalção de Teluretos Vinílicos na Síntese de Produtos Naturais.....	053
2.1.5.	Produto Natural (+/-)-Massoialactona.....	057
2.2.	Objetivos.....	060
2.2.1.	Objetivo Geral.....	060
2.2.2.	Objetivos Específicos.....	060
2.3.	Resultados e Discussão.....	061
2.3.1.	Análise Retrossintética da (+/-)-Massoialactona.....	061
2.3.2.	Síntese do Telureto Vinílico.....	062
2.3.3.	Síntese do 1,2-Epóxido heptano.....	068
2.3.4.	Síntese do Intermediário II.....	073
2.3.5.	Síntese do Intermediário I.....	082
2.3.6.	Síntese da (+/-)-Massoialactona.....	086
2.4.	Conclusão.....	093

## **Capítulo 3: Parte Experimental**

3.1.	Generalidades.....	094
3.2.	Procedimento Experimental.....	096
3.2.1.	Preparação do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal ( <b>1</b> ).....	096
3.2.2.	Preparação dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados ( <b>37a-n</b> ).....	097
3.2.3.	Preparação do Álcool Propargílico Protegido com TIPS ( <b>77</b> ).....	102
3.2.4.	Preparação do Ditelureto de Dibutila ( <b>41</b> ).....	103

3.2.5.	Preparação dos Teluretos Vinílicos ( <b>84 e 86</b> ).....	104
3.2.6.	Preparação do 1,2-epóxiheptano ( <b>89</b> ).....	106
3.2.7	Preparação do Di-hidroxilado ( <b>91</b> ).....	107
3.2.8.	Preparação dos Ésteres de Mosher <b>93 e 94</b> .....	108
3.2.9.	Preparação dos Compostos <b>97a-f e 106</b> .....	109
3.2.10.	Preparação do Intermediário II ( <b>107</b> ).....	113
3.2.11.	Preparação dos 1,5-Dióis ( <b>108a-f e 109</b> ).....	115
3.2.12.	Preparação do Intermediário I ( <b>110</b> ).....	118
3.2.13.	Preparação das lactonas <b>111a-f e 112</b> .....	119
3.2.14.	Preparação da ( $\pm$ )-Massoialactona.....	122
 <b>Capítulo 4:</b> Referências Bibliográficas.....		123
 <b>Capítulo 5:</b> Espectros Seleccionados.....		135

## RESUMO

Este trabalho é composto de duas partes que salientam a aplicação de reagentes de telúrio em síntese orgânica.

Na primeira parte do trabalho é descrita a síntese de diversos O-glicosídeos 2,3-insaturados, preparados a partir da reação do tri-O-acetil-D-glucal com vários alcoóis promovida por tetrabrometo de telúrio ( $\text{TeBr}_4$ ). Os O-glicosídeos 2,3-insaturados foram obtidos em bons rendimentos e tempos reacionais menores quando comparados com os procedimentos descritos na literatura. Em todos os casos o anômero *alfa* foi favorecido.

A segunda parte do trabalho descreve a síntese de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de metodologias baseadas na preparação regiosseletiva de um telureto vinílico. A posterior reação de transmetalização deste, seguida da captura do intermediário formado com epóxidos e desproteção, levou aos 1,5-dióis correspondentes em bons rendimentos. Uma posterior reação de oxidação seletiva promovida por TEMPO/BAIB levou às  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas desejadas em rendimentos globais entre 41-58% após 4 etapas reacionais.

A metodologia foi ainda aplicada na síntese total da ( $\pm$ )-Massoialactona, um produto natural isolado da casca de *Cryptocarya massoia* com interessantes atividades biológicas.

**Palavras-chaves:** Carboidratos, Reagentes de Telúrio, Massoialactona.

## ABSTRACT

This work is divided in two parts in order to emphasize the application of tellurium reagents in organic Synthesis.

In the first part, is described the synthesis of several 2,3-unsaturated-O-glycosides from the reaction of tri-O-acetyl-D-glucal with various alcohols promoted by tellurium tetrabromide (TeBr<sub>4</sub>). The 2,3-unsaturated-O-glycosides were obtained in shorter reaction times when compared with the literature procedures and in good yields. In all cases, the alpha anomer was favored.

The second part of this work describes the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones, where methodologies based on the regioselective synthesis of vinyl tellurides were employed. Further transmetalation followed by the capture of the intermediate with different epoxides and deprotection gave the corresponding 1,5-diols in good yields. The 1,5-diols were then submitted to a selective oxidation promoted by TEMPO/BAIB to yield the desired  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones in global yields from 41 to 58% after four steps.

The method was then applied on the total synthesis of ( $\pm$ )-Massoialactone, a natural product isolated from the bark of *Cryptocarya massoia* which exhibited interesting biological activities.

**Key-words:** Carbohydrates, Tellurium Reagents, Massoialactone.

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<b>AcOEt</b>	Acetato de etila
<b>OAc</b>	Acetila
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
<b>(<i>R</i>)-MPTA</b>	Ácido $\alpha$ -metoxi-fenil acético
<b>TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluilsulfônico
<b>BAIB</b>	Bis-acetóxi-iodobenzeno
<b>TBDPS</b>	<i>t</i> -Butil-difenilsilano
<b>TBDMS</b>	<i>t</i> -Butil-dimetilsilano
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -Butilítio
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonato de potássio
<b>CuCN</b>	Cianeto de cobre (I)
<b>Ms-Cl</b>	Cloreto de mesila
<b>TIPS-Cl</b>	Cloreto de triisopropilsilano
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>TLC</b>	Cromatografia de Camada Fina
<b>CG/EM</b>	Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas
<b><math>\delta</math></b>	Deslocamento químico
<b>DCC</b>	Dicicloexilcarbodiimida
<b>DDQ</b>	2,3-Dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>DHP</b>	3,4-Diidro-2 <i>H</i> -pirano
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina
<b><i>d</i></b>	Dubleto
<b><i>dd</i></b>	Dubleto de Dubleto
<b><i>dl</i></b>	Dubleto largo
<b><i>dt</i></b>	Dubleto de Tripleto
<b><i>ddd</i></b>	Duplo Dubleto de Dubleto
<b>NOE</b>	Efeito Nuclear <i>Overhauser</i>
<b>EM/AR</b>	Espectroscopia de Massas de Alta Resolução
<b>Ph</b>	Fenila
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetra <i>n</i> -butilamônio
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>MHz</b>	Hertz x 10 <sup>-6</sup>
<b>h</b>	Hora
<b>IV</b>	Infravermelho

<b>IGF</b>	Interconversão do Grupo Funcional
<b>M<sup>+</sup></b>	Íon molecular
<b>ESI</b>	Ionização por Elétron Spray
<b>K</b>	Kelvin
<b>m/z</b>	Massa/Carga
<b>MEM</b>	2-Metóxi-etóxi-metil
<b>min.</b>	Minutos
<b>NADH</b>	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Difosfopiridina
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>IDCP</b>	Perclorato de Iodo Dicolidina
<b>PF</b>	Ponto de Fusão
<b><i>q</i></b>	Quarteto
<b><i>qui</i></b>	Quinteto
<b><i>sex</i></b>	Sexteto
<b><i>m</i></b>	Multipeto
<b><i>RMN</i><sup>1H</sup></b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b><i>RMN</i><sup>13C</sup></b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
<b><i>RMN</i><sup>127Te</sup></b>	Ressonância Magnética Nuclear de Telúrio
<b><i>RMN</i><sup>19F</sup></b>	Ressonância Magnética Nuclear de Flúor
<b><i>s</i></b>	Singleto
<b><i>sl</i></b>	Singleto largo
<b>S<sub>N</sub>2</b>	Substituição Nucleofílica Bimolecular
<b>TEMPO</b>	Óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMEDA</b>	Tetrametiletilenodiamina
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b><i>t</i></b>	Tripleto

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Funções biológicas dos carboidratos.....	002
<b>Figura 2.</b>	Sistema de designações D e L.....	003
<b>Figura 3.</b>	Equilíbrio dos confórmeros $\alpha$ e $\beta$ .....	004
<b>Figura 4.</b>	Unidades básicas da D-glicopiranosídeo de metila.....	005
<b>Figura 5.</b>	Salicina glicosídeo natural.....	005
<b>Figura 6.</b>	Repulsão 1,3-diaxial.....	014
<b>Figura 7.</b>	Efeito da ligação de hidrogênio intramolecular.....	014
<b>Figura 8.</b>	(a) Interações dos orbitais (b) Contribuições <i>endo</i> e <i>exo</i> para o efeito anomérico.....	015
<b>Figura 9.</b>	Energia de formação de alguns intermediários.....	018
<b>Figura 10.</b>	(a) Espectro de IV da D-glicose e (b) Espectro de IV do composto <b>1</b> .....	024
<b>Figura 11.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tri-O-acetil-D-glucal <b>1</b> .....	025
<b>Figura 12.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tri-O-acetil-D-glucal <b>1</b> .....	025
<b>Figura 13.</b>	Espectro de IV (pastilha KBr) do composto <b>37a</b> .....	034
<b>Figura 14.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>37a</b> ....	034
<b>Figura 15.</b>	Relação trans-diaxial entre H-4 e H-5.....	035
<b>Figura 16.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>37a</b> ....	035
<b>Figura 17.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>37a</b> ....	036
<b>Figura 18.</b>	Conformação cadeira dos anômeros $\alpha$ e $\beta$ .....	036
<b>Figura 19.</b>	Espectro NOE-1D do composto <b>37a</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) irradiando o H-1 ( $\delta$ 5,22 ppm).....	037
<b>Figura 20.</b>	Primeiro composto orgânico contendo o elemento telúrio.....	041
<b>Figura 21.</b>	Compostos de telúrio.....	041
<b>Figura 22.</b>	Principais classes de compostos de telúrio.....	042
<b>Figura 23.</b>	Troca telúrio/metais.....	043
<b>Figura 24.</b>	Espécies reativas de telúrio.....	043
<b>Figura 25.</b>	Produtos naturais.....	048
<b>Figura 26.</b>	Exemplos de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas de ocorrência natural.....	057
<b>Figura 27.</b>	Classe de massoiolactonas extraídas das cascas da planta <i>Cryptocarya massoy</i> .....	058
<b>Figura 28.</b>	Análise retrosintética da (+/-)-Massoiolactona.....	061

<b>Figura 29.</b>	Análise retrossintética do <b>Intermediário I</b> .....	061
<b>Figura 30.</b>	(a) Espectro de IV (filme) do álcool propargílico <b>76</b> ; (b) Espectro de IV (filme) do composto <b>77</b> .....	063
<b>Figura 31.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos teluretos vinílicos <b>86</b> e <b>87</b> .....	066
<b>Figura 32.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos teluretos vinílicos <b>84</b> e <b>85</b> .....	067
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94,6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondente aos teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico protegido com TIPS <b>84</b> e <b>85</b> .....	067
<b>Figura 34.</b>	Espectro de IV (filme) da mistura dos teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico protegido com TIPS <b>84</b> e <b>85</b> .....	068
<b>Figura 35.</b>	Espectro de massas (CG/EM) do 1,2-epóxiheptano <b>89</b> .....	070
<b>Figura 36.</b>	(a) Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1,2-epóxiheptano, (b) Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1,2-epóxiheptano.....	070
<b>Figura 37.</b>	Espectro de RMN $^{19}\text{F}$ (282 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do compostos <b>93</b> e <b>94</b> .....	072
<b>Figura 38.</b>	Cupratos de ordem superior.....	076
<b>Figura 39.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>97a</b> ....	078
<b>Figura 40.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>97a</b> ....	078
<b>Figura 41.</b>	Ampliação do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>107</b> ....	081
<b>Figura 42.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>107</b> .....	082
<b>Figura 43.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>108a</b> .....	083
<b>Figura 44.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>108a</b> .....	083
<b>Figura 45.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>108a</b> .....	084
<b>Figura 46.</b>	Espectro de IV (KBr) do composto <b>111a</b> .....	087
<b>Figura 47.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>111a</b> .....	088
<b>Figura 48.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>111a</b> .....	088
<b>Figura 49.</b>	Estrutura do lactol.....	090
<b>Figura 50.</b>	Espectro de IV (KBr) da (+/-)-Massoialactona.....	091
<b>Figura 51.</b>	Espectro de massas e possíveis fragmentações da (+/-)-massoialactona...	092



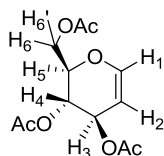
## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Influência da quantidade do $\text{TeBr}_4$ na síntese do O-glicosídeo 2,3-insaturado <b>37a</b> .....	027
<b>Tabela 2.</b>	Comparação do $\text{TeBr}_4$ <i>versus</i> outros catalisadores na síntese do Prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo <b>37a</b> .....	028
<b>Tabela 3.</b>	Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados <b>37a-n</b> promovida por $\text{TeBr}_4$ .....	030
<b>Tabela 4.</b>	Influência da temperatura na síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados <b>37</b> promovida por $\text{TeBr}_4$ .....	032
<b>Tabela 5.</b>	Comparação dos principais sinais H-1, C-1, C-2 e C-3 com a literatura.....	005
<b>Tabela 6.</b>	Efeito da temperatura, posição da hidróxila e do grupo protetor.....	049
<b>Tabela 7.</b>	Transmetalização do telureto <b>84</b> com (2-tienil) $\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ seguida da adição dos epóxidos <b>105a-h</b> .....	079
<b>Tabela 8.</b>	Formação dos 1,5-dióis a partir dos compostos <b>97a-f</b> e <b>106</b> .....	085
<b>Tabela 9.</b>	Formação de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir dos compostos <b>108a-f</b> e <b>109</b> .....	089

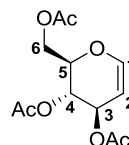
## SISTEMA DE NUMERAÇÃO

### ***Tri-O-acetil-D-glucal (1)***

Átomos de Hidrogênio

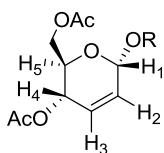


Átomos de Carbono

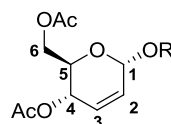


### ***Glicosídeos 2,3-insaturados (37a-n)***

Átomos de Hidrogênio

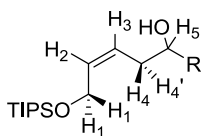


Átomos de Carbono

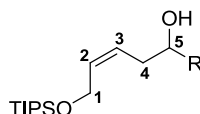


### ***Álcoois Homoalílicos (97a-f, 106 e 107)***

Átomos de Hidrogênio

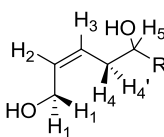


Átomos de Carbono

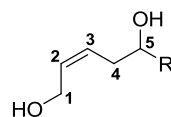


### ***1,5-Dióis (108a-f, 109 e 110)***

Átomos de Hidrogênio

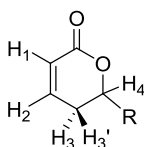


Átomos de Carbono

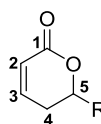


### ***δ-Lactonas α,β-insaturadas (111a-e, 112 e (+/-)-Massoialactona)***

Átomos de Hidrogênio



Átomos de Carbono



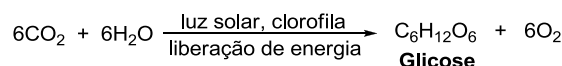
## 1.1. INTRODUÇÃO

### 1.1.1. Generalidades dos Carboidratos

Os carboidratos são os compostos naturais poli-funcionais mais abundantes na natureza, onde combinando suas funções bioquímicas com as das proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos permitem a manutenção da vida dos organismos vivos. Durante muito tempo acreditou-se que essas biomoléculas exerciam apenas funções energéticas e estruturais, entretanto, com o desenvolvimento tecnológico e científico foram confirmadas as várias ações biológicas dessas substâncias.<sup>1</sup>

A glicose, considerada “Combustível da Vida”, é produzida nas plantas a partir de uma seqüência de reação denominada fotossíntese, onde a energia luminosa é convertida em energia fotoquímica pela clorofila, promovendo o processo de conversão de dióxido de carbono e água em oxigênio, glicose e outros açúcares (Esquema 1).<sup>2</sup>

**Esquema 1.**



O metabolismo dos carboidratos processa-se através de uma série de reações catalisadas por enzimas, onde cada etapa libera energia através da oxidação. Neste tocante, destaca-se a glicólise, um caminho natural para a produção de duas moléculas de piruvato, duas moléculas de ATP e dois equivalentes reduzidos de NADH, que são introduzidos na cadeia respiratória dos seres vivos.<sup>3</sup>

Dentre as inúmeras funções biológicas que os carboidratos apresentam destacam-se o ATP, responsável pelo armazenamento e transporte de energia (Figura 1a),<sup>4</sup> a celulose, que possui função estrutural (Figura 1b),<sup>5</sup> a

<sup>1</sup> Pomin, V. H.; Mourão, P. A. S. *Ciência Hoje*. **2006**, 39, 24.

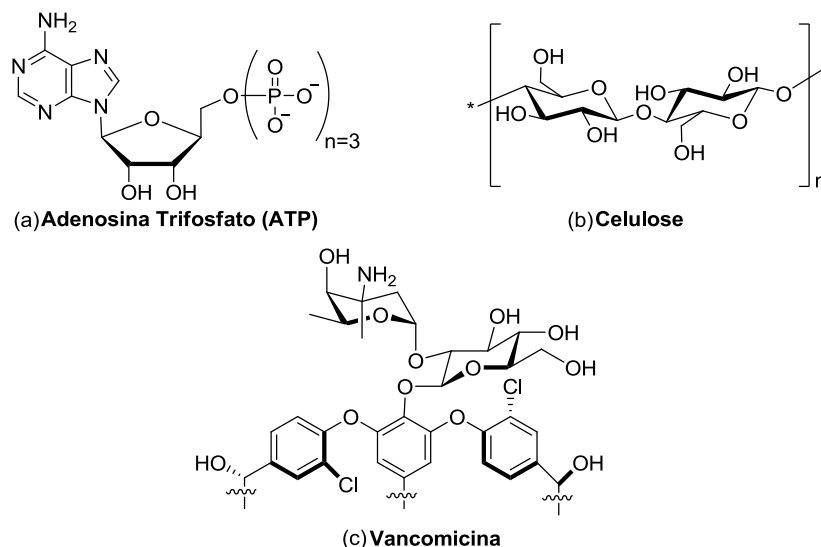
<sup>2</sup> Bryant, D. A.; Frigaard, N.-U. *Trends Microbiol.* **2006**, 14, 488.

<sup>3</sup> Gonçalves, P.; Planta, R. J. *Trends Microbiol.* **1998**, 6, 314.

<sup>4</sup> Klingenberg, M. *Biochim. Biophys. Acta*. **2008**, 1778, 1978.

<sup>5</sup> (a) Agoda-Tandjawa, G.; Durand, S.; Berot, S.; Blassel, C.; Gaillard, C.; Garnier, C.; Doublier, J.-L. *Carbohydrate Polymers*. **2010**, 80, 677; (b) Habibi, Y.; Mahrouz, M.; Vignon, M. R. *Food Chem.* **2009**, 115, 423.

vancomicina, que possui função anticoagulante e também por diversos mecanismos de reconhecimento em processos imunológicos (Figura 1c).<sup>6</sup>



**Figura 1.** Funções biológicas dos carboidratos

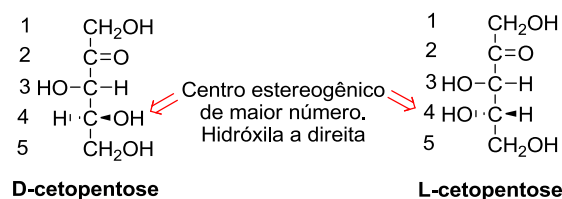
Devido os carboidratos apresentarem normalmente a fórmula molecular  $C_x(H_2O)_y$  eles são chamados de hidrato de carbono. Os mais simples que não podem ser hidrolisados em carboidratos menores, são denominados monossacarídeos. Os que sofrem hidrólise fornecendo entre 2-10 moléculas de monossacarídeos são denominados oligossacarídeos e os que produzem mais de 10 moléculas de monossacarídeos são conhecidos como polissacarídeos.

Os carboidratos têm suas designações stereoquímicas baseadas no sistema D e L, o qual foi introduzido no início do século XX.<sup>7</sup> Essas designações são semelhantes às designações (*R*) e (*S*), pois não estão necessariamente relacionadas com as rotações óticas dos açúcares aos quais são aplicadas. Neste sistema de designações D e L leva-se em consideração apenas a configuração de um centro estereogênico, ou seja, o maior centro assimétrico numerado, no qual quando a grupamento hidroxila está à direita indica açúcares com configuração D (Figura 2).<sup>8</sup>

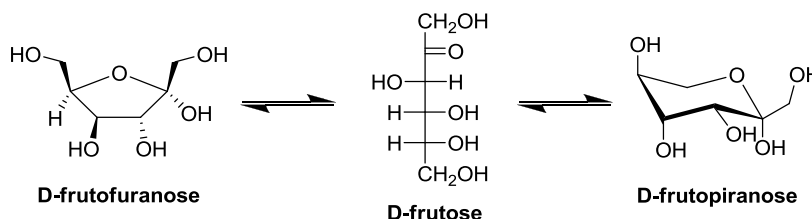
<sup>6</sup> (a) Saito, A.; Wakao, M.; Deguchi, H.; Mawatari, A.; Sobel, M.; Suda, Y. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 3951; (b) Derbel, S.; Ghedira, K.; Nefzi, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3607; (c) Hazlewood, K. A.; Brouse, S. D.; Pitcher, W. D.; Hall, R. G. *Am. J. Med.* **2010**, *123*, 182.e1.

<sup>7</sup> Rosanoff, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, *28*, 114.

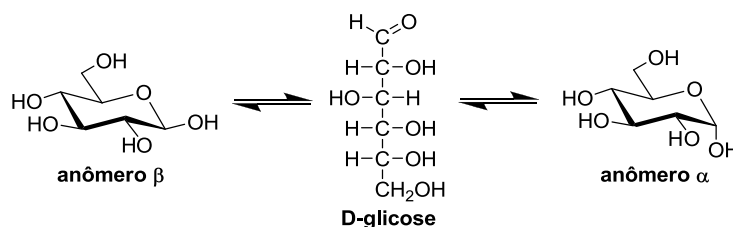
<sup>8</sup> Pirie, N. W. *Origins Life* **1982**, *12*, 211.

**Figura 2.** Sistema de designações D e L.

Os carboidratos existem em equilíbrio com seus hemiacetais de seis ou cinco membros correspondentes. Estas estruturas cíclicas de seis e cinco membros são denominadas respectivamente de piranose (nome derivado do éter cíclico de seis átomos, o pirano) e furanose (nome derivado do éter cíclico de cinco átomos, o furano).<sup>9</sup> Dependendo do glicídeo a formação do hemiacetal pode resultar em uma piranose ou furanose, como é o caso da frutose que em solução existe em equilíbrio na forma de uma mistura de D-frutopiranose e de D-frutofuranose (Esquema 2).<sup>10</sup>

**Esquema 2.**

Após o término do processo de ciclização o carbono que continha o grupamento carbonila transforma-se em um novo centro quiral e este recebe o nome de carbono anomérico. Esse termo é devido à formação de dois diastereoisômeros com configurações  $\alpha$  e  $\beta$  (Esquema 3).

**Esquema 3.**

<sup>9</sup> Ma, B.; Schaefer, H. F.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3411.

<sup>10</sup> Flood, A. E.; Johns, M. R.; White, E. T. *Carbohydr. Res.* **1996**, 288, 45.

Em determinados anéis piranosídicos o anômero  $\beta$  tem preferência sobre o anômero  $\alpha$ , devido o grupo hidroxila do C-1 estar na posição equatorial. Entretanto, nem sempre essa configuração é a mais estável, devido o efeito anomérico que tem sua origem proveniente na hiperconjugação<sup>11</sup> e interações eletrostáticas.<sup>12</sup>

Recentemente Sege<sup>13</sup> descreveu que a posição axial é favorecida quando o carbono anomérico possui um halogênio. Esta preferência deve-se a influência das interações do tipo  $2p-\sigma^*$  e ao tamanho das ligações do C-6–H. Para o caso da molécula da D-frutopiranoose o comprimento da ligação é maior na posição axial do que na posição equatorial com valores de 109,5 a 109,3 nm respectivamente, acarretando em uma repulsão eletrostática menor.

Vale ressaltar que através da RMN  $^{13}\text{C}$ , Booth e colaboradores<sup>14</sup> verificaram que o anel piranosídico do 2-metiltetraidropirano sob temperatura de 143 K (-130 °C) apresenta o anômero  $\alpha$  em maior proporção (Figura 3).

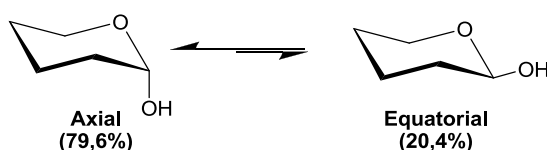


Figura 3. Equilíbrio dos conformeros  $\alpha$  e  $\beta$

### 1.1.2. Reação de Glicosidação

A busca por respostas sobre os fenômenos da natureza é inato do ser humano, e para o químico orgânico problemas de régio- e estereosseletividade são situações estimulantes, pois exige dele dedicação, perspicácia e paciência. Em meio a isso, a química da glicosidação surge como um desafio, onde o primeiro obstáculo é obter um produto enantiomericamente puro.

Os glicosídeos também podem ser denominados de acetais de carboidratos. São constituídos basicamente por duas unidades, onde a porção

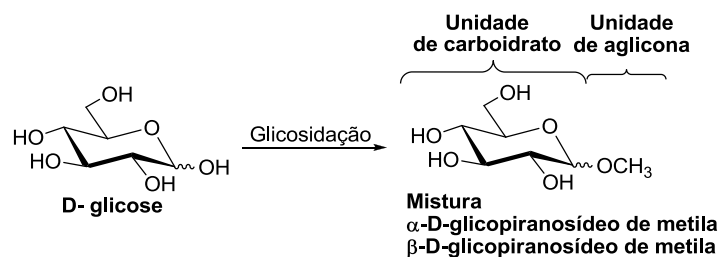
<sup>11</sup> Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, 4, 39.

<sup>12</sup> (a) Eliel, E. L.; Giza, C. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3754; (b) Huthchins, R. O.; Kopp, L. D.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7174.

<sup>13</sup> David, S. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 2569.

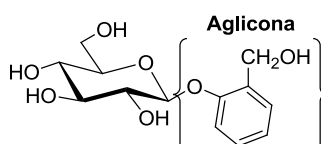
<sup>14</sup> (a) Booth, H.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 8, 467; (b) Booth, H.; Grindley, T. B.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 18, 1047.

ligada ao carbono anomérico é denominada de aglicona (Figura 4).



**Figura 4.** Unidades básicas da D-glicopiranosídeo de metila

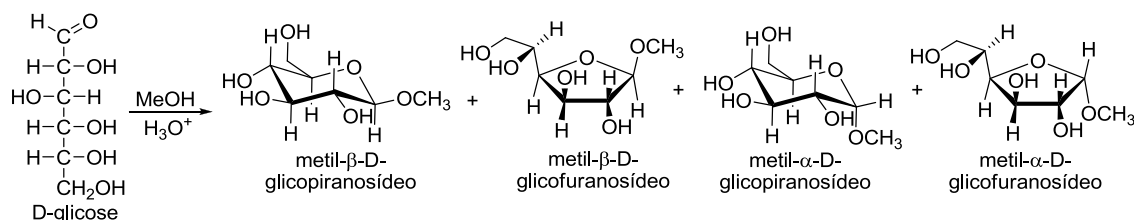
Neste contexto enquadra-se bem a *Salicina* um glicosídeo natural encontrado na casca de choupos e salgueiros muito utilizada como analgésico, antipirético e anti-reumático.<sup>15</sup> Este monossacarídeo possui uma unidade de D-glicopiranosose ligada a um grupo fenólico (Figura 5).<sup>16</sup>



**Figura 5.** Salicina glicosídeo natural

A primeira reação de glicosidação foi realizada por Fischer em 1893.<sup>17</sup> A proposta sintética consistia na reação da D-glicose em meio ácido com diversos álcoois alifáticos. Contudo, a reação era pouco eficiente levando aos glicosídeos de cinco e seis membros, além dos seus respectivos diastereoisômeros  $\alpha$  e  $\beta$  (Esquema 4).

#### Esquema 4.



<sup>15</sup> (a) Akao, T.; Yoshino, T.; Kobashi, K.; Hattori, M. *Planta Med.* **2002**, 68, 714; (b) Schmid, B.; Kötter, I.; Heide, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 57, 387.

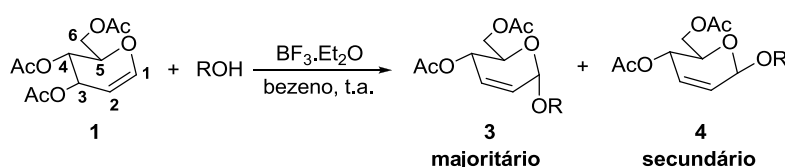
<sup>16</sup> (a) Jung, J.-H.; Seo, D.-H.; Ha, S.-J.; Song, M.-C.; Cha, J.; Yoo, S.-H.; Kim, T.-J.; Baek, N.-I.; Baik, M.-Y.; Park, C.-S. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1612; (b) Yoon, S.-H.; Fulton, D. B.; Robyt, J. F. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1517.

<sup>17</sup> Fischer, E. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400.

### 1.1.3. Rearranjo Alílico

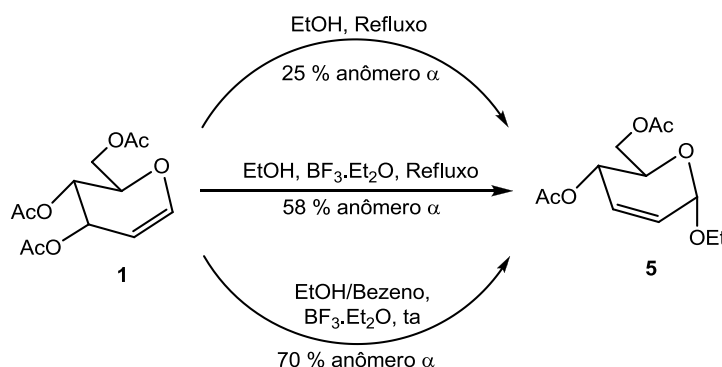
Em 1969 Ferrier e colaboradores<sup>18</sup> observaram que a reação catalisada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  entre o tri-*O*-acetil-D-glucal **1** com diversos alcoóis levava a uma reestruturação molecular (denominado rearranjo alílico). Esse rearranjo consistia na migração da dupla ligação do C-1 para o C-2 seguido da saída do grupo acetóxi localizado no C-3 produzindo os glicosídeos 2,3-insaturados **3** e **4**, sendo o anômero  $\alpha$  o produto majoritário (Esquema 5).

Esquema 5.



Ferrier e colaboradores nesta mesma época estudaram sistematicamente uma série de parâmetros, tais como: o tipo de solvente, a temperatura e o catalisador. Isto proporcionou analisar a proporção de formação dos isômeros  $\alpha$  e  $\beta$ . Com isso os autores aperfeiçoaram a síntese dos glicosídeos favorecendo a obtenção do anômero  $\alpha$  (Esquema 6).<sup>18</sup>

Esquema 6.



Diferentes catalisadores podem ser utilizados neste rearranjo, tais como:  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,<sup>17, 19</sup>  $\text{SnCl}_4$ ,<sup>20</sup>  $\text{BiCl}_3$ ,<sup>21</sup>  $\text{FeCl}_3$ ,<sup>22</sup>  $\text{InCl}_3$ ,<sup>23</sup>  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>24</sup>  $\text{ZrCl}_4$ ,<sup>25</sup>  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,<sup>26</sup>

<sup>18</sup> Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. (c)*. **1969**, 570.

<sup>19</sup> (a) Danishefsky, S. J.; Keerwin, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3803; (b) Descotes, G.; Martin, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1977**, 56, 168.

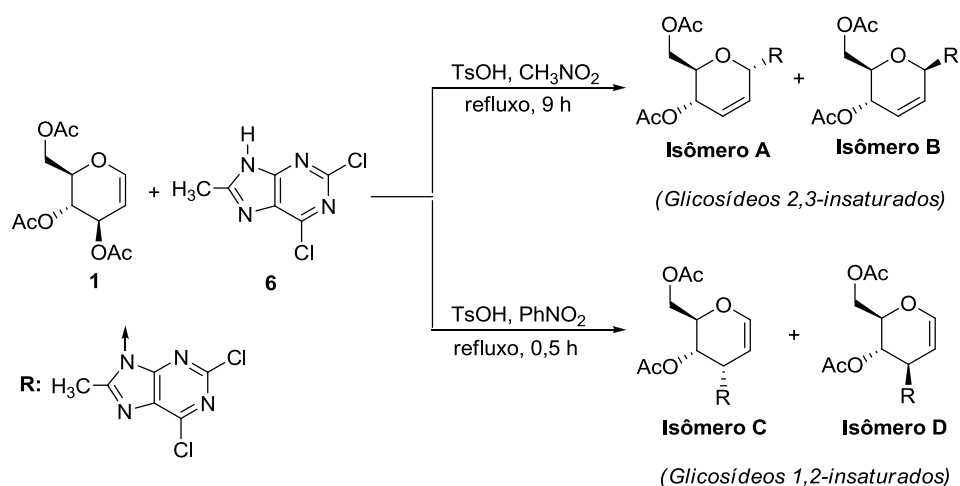
<sup>20</sup> Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 33.



$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,<sup>27</sup>  $\text{LiBF}_4$ ,<sup>28</sup>  $\text{NbCl}_5$ ,<sup>29</sup> e montmorillonita K-10<sup>30</sup> que no meio reacional atuam como ácidos de Lewis. Adicionalmente, novas condições reacionais para a glicosidação vêm sendo desenvolvidas a fim de eliminar o uso de solventes orgânicos.<sup>30b, 31</sup>

No início da década de 70 Ferrier e Ponpipom,<sup>32</sup> descreveram a régio- e a estereosseletividade do rearranjo alílico para *N*-glicosídeos através de controle cinético. Os autores observaram que dependendo da temperatura da mistura reacional era possível formar quatro isômeros (Esquema 7). Nesta reação o nucleófilo usado foi a 2,6-dicloro-8-metil-purina **6** que forneceu os *N*-glicosídeos 1,2- e 2,3-insaturados, identificados RMN  $^1\text{H}$ .

Esquema 7.



<sup>21</sup> Swami, N. R.; Venkateswarlu, A. *Synthesis*. **2002**, 598.

<sup>22</sup> Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett*. **2000**, 9, 1281.

<sup>23</sup> (a) Nagaraj, P.; Ramesh, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 39, 3970; (b) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1271.

<sup>24</sup> Bettadai, B. K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7257.

<sup>25</sup> Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synthesis*. **2004**, 6, 834.

<sup>26</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, C. V. S. R.; Kumar, G. M. *Synlett*. **2000**, 1450.

<sup>27</sup> Deelertpaiboon, P.; Reutrakut, V.; Jarussophon, S.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6233.

<sup>28</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandraiah, L.; Reddy, K. S. *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 221.

<sup>29</sup> (a) De Oliveira, R. N.; de Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Heterocycles*. **2006**, 68, 2607; (b) Hotha, S. Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4555.

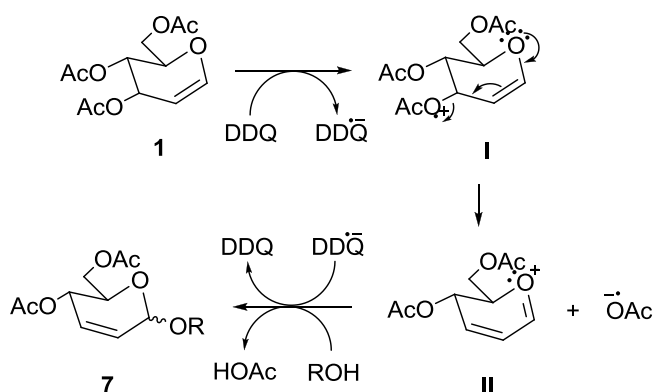
<sup>30</sup> (a) De Freitas Filho, J. R.; Srivastava, M. R.; Da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydr. Chem.* **2003**, 338, 673; (b) De Oliveira, R. N.; De Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2141; (c) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 4, 306.

<sup>31</sup> Shanmugasundaram, B.; Bose, A. K.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6795.

<sup>32</sup> Ferrier, R. J.; Ponpipom, M. M. *J. Chem. Soc. (c)* **1971**, 553.

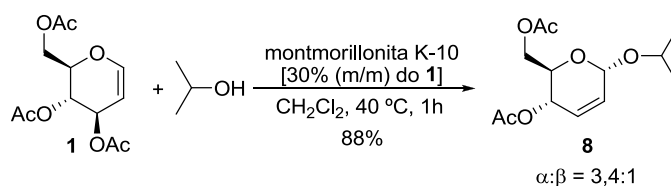
Posteriormente, Toshima e colaboradores<sup>33</sup> sintetizaram diversos O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando uma quantidade catalítica de DDQ em acetonitrila. O interessante deste trabalho foi a sua proposta mecanística, onde o rearranjo de Ferrier acontece via um mecanismo radicalar. O oxigênio ligado a C-3 recebe um elétron da DDQ gerando o cátion radical **I**. Este intermediário perde o ânion radical acetóxi formando o oxônio alílico **II**, o qual é suscetível a ataques nucleofílicos (Esquema 8).

Esquema 8.



Dois anos depois, Toshima e colaboradores<sup>34</sup> descreveram outra metodologia sintética para a preparação de O-glicosídeos 2,3-insaturados empregando como catalisador a montmorillonita K-10, a qual forneceu em bom rendimento e moderada seletividade o glicál desejado **8** (Esquema 9).

Esquema 9.



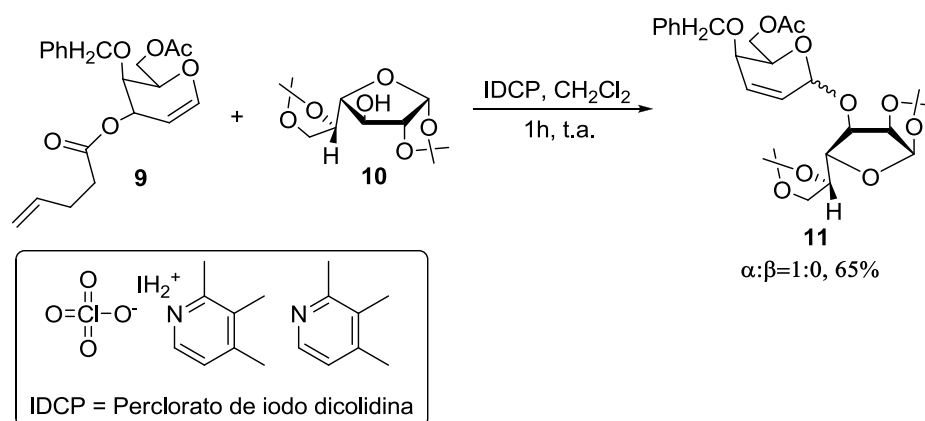
A relevância deste trabalho consistia na utilização de um ácido de Lewis de baixo custo, de fácil manuseio e de promover eficientemente o rearranjo de Ferrier.

<sup>33</sup> Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 704.

<sup>34</sup> Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 4, 306.

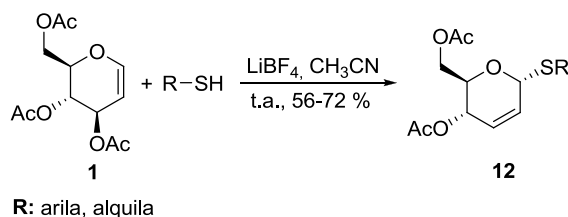
No mesmo ano López e colaboradores<sup>35</sup> propuseram uma metodologia, para o rearranjo de Ferrier em condições neutras. Para isso os autores empregaram como catalisador o IDCP. Nesta síntese foi obtido o dissacarídeo **11** a partir dos reagentes **9** e **10**, no qual o anômero  $\alpha$  foi o majoritário. Um fato importante nesta reação é que o grupo alílico pen-4-enoato do composto **9** funcionou com um grupo de saída quando ativado por uma espécie eletrofílica como é o caso do IDCP (Esquema 10).

### Esquema 10.



A síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados contendo tióis como aglicona é bem descrita na literatura, na qual também ressalta como o controle cinético é fundamental bem como a escolha do catalisador utilizado. Diante disto, Babu e colaboradores<sup>36</sup> prepararam S-glicosídeos utilizando como ácido de Lewis o trifluoroborato de lítio em acetonitrila (Esquema 11). A escolha desse ácido favoreceu uma boa régio- e estereosseletividade em favor do anômero  $\alpha$ , diferentemente da catálise com o tetracloreto de antimônio ( $\text{SnCl}_4$ ) promovida por Priebe e Zamojski.<sup>37</sup>

### Esquema 11.



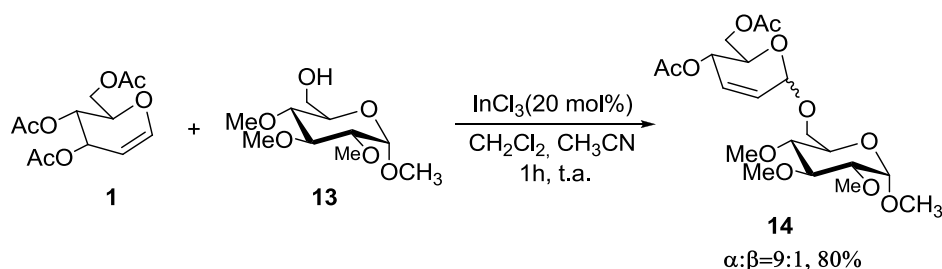
<sup>35</sup> López, J. C.; Gómez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3851.

<sup>36</sup> Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5777.

<sup>37</sup> Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*. **1980**, *36*, 287.

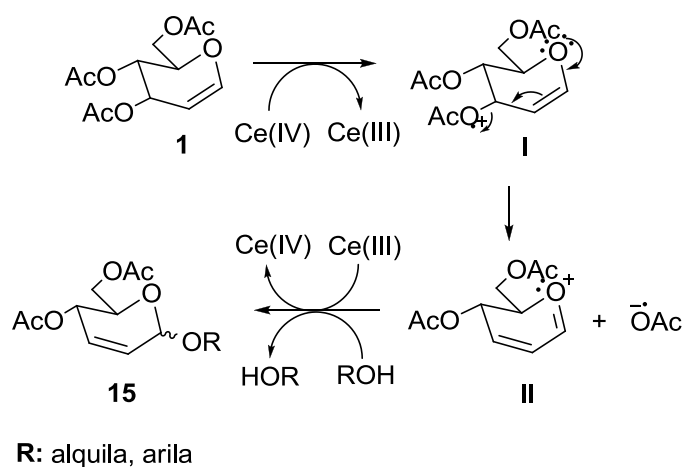
Babu e colaboradores em 2000<sup>23b</sup> propuseram o uso do tricloreto de índio como catalisador. O diferencial dessa metodologia está na ausência de aquecimento e na redução drástica do tempo reacional. Os autores utilizaram como nucleófilo diversos alcoóis, fenóis e o 2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo **13** que levou ao dissacarídeo **14** correspondente com 80% de rendimento em favor do anômero  $\alpha$  (Esquema 12).

Esquema 12.



Em 2001, Yadav e colaboradores,<sup>38</sup> apresentaram a síntese de O-glicosídeos mediada por nitrato de amônio e cério IV em acetonitrila. Os rendimentos desses compostos variaram entre 78-92% e com boa seletividade do anômero  $\alpha$ . Outro ponto interessante desta metodologia é a reação processar-se em meio neutro, o que não prejudicou o rearranjo de Ferrier. Igualmente como Toshima e colaboradores<sup>33</sup> o mecanismo proposto para a reação foi radicalar (Esquema 13).

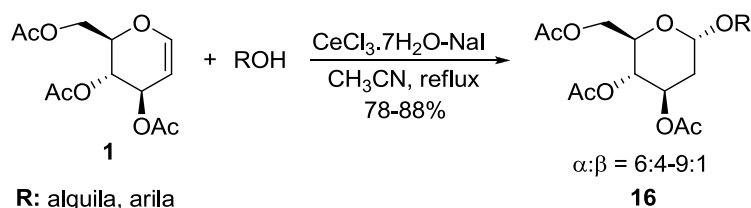
Esquema 13.



<sup>38</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K. *New J. Chem.* **2001**, 25, 538.

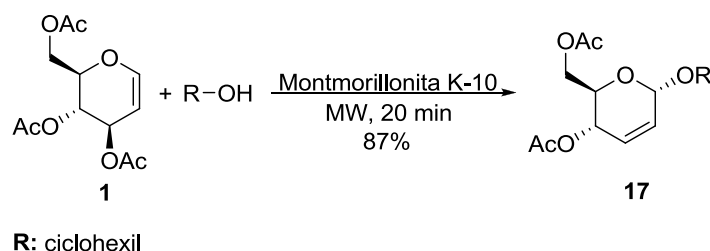
Um ano depois Yadav e colaboradores,<sup>39</sup> propuseram um novo catalisador para promover o rearranjo de Ferrier em condições neutras e em bons rendimentos, tal agente catalítico foi o  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , que em acetonitrila levou aos glicosídeos 2,3-insaturados em bons rendimentos. A metodologia possuía a desvantagem de formar o 2-deoxiglicopiranosídeo **16** quando o catalisador era associado ao iodeto de sódio (Esquema 14).

Esquema 14.



Na busca por novas metodologias para a preparação de glicosídeos insaturados, Srivastava e colaboradores,<sup>30b</sup> propuseram a utilização de radiação de microondas para obter os O-glicosídeos desejados em intervalos de tempo menores que 20 minutos. Para essa reação os autores utilizaram como catalisador a montmorillonita K-10, a qual levou a formação preferencial do anômero  $\alpha$  (Esquema 15).

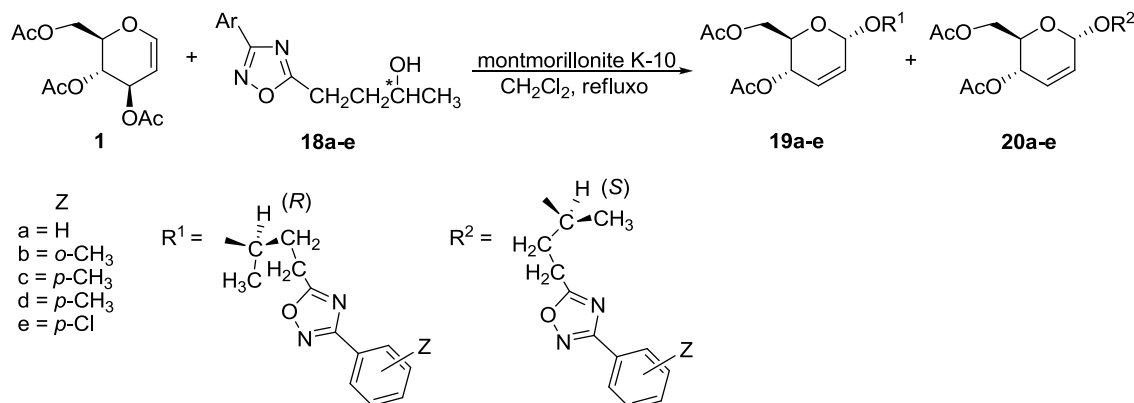
Esquema 15.



Em 2004, Srivastava e colaboradores,<sup>40</sup> descreveram a síntese de novos glicosídeos insaturados, apresentando como aglicona o grupo oxadiazol. Nesta síntese os autores utilizaram misturas racêmicas dos álcoois (4-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanol) **18a-e** obtendo ao final do processo de glicosidação uma mistura de diastereoisômeros **19a-e** e **20a-e** (Esquema 16).

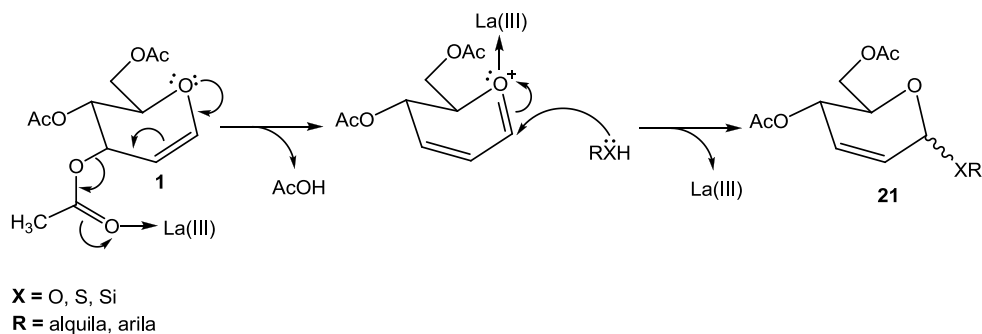
<sup>39</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009.

<sup>40</sup> Srivastava, R. M.; De Freitas Filho, J. R.; Da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 10761.

**Esquema 16.**

Através de cromatografia em coluna conseguiram separar esses diastereoímeros que tiveram suas configurações determinadas por cristalografia de difração de raio X.

Posteriormente, Suryakiran e colaboradores,<sup>41</sup> descreveram um procedimento geral para a preparação de glicosídeos 2,3-insaturados, envolvendo o tri-*O*-acetil-D-glucal **1** e uma variedade de agentes nucleofílicos, tais como: álcoois, fenóis, tióis, tiofenóis e tetrametilsilano na presença de La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O. Este catalisador apesar de ser oneroso é altamente oxofílico, o que leva a formação de uma ligação coordenada com o oxigênio do anel piranosídico favorecendo a formação dos glicais **21** (Esquema 17).

**Esquema 17.**

Recentemente, Balamurugan e Koppolu,<sup>42</sup> propuseram a utilização de quantidades catalíticas de AuCl<sub>3</sub> na síntese de diversos glicosídeos sob condições ambientes. Diversos nucleófilos foram utilizados, nos quais o rearranjo de Ferrier mostrou-se eficiente fornecendo bons rendimentos e

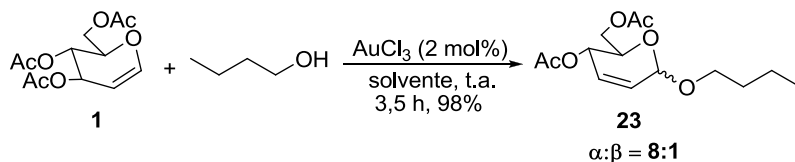
<sup>41</sup> Suryakiran N.; Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synth Commun.* **2008**, 38: 170.

<sup>42</sup> Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8139.

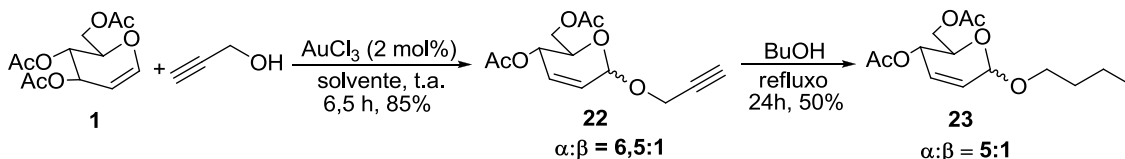
seletividades em favor do anômero  $\alpha$  (Esquema 18, Rota 1). Vale mencionar que os autores descreveram uma rota sintética que induziu a formação do anômero  $\beta$  (Esquema 18, Rota 2).

#### Esquema 18.

##### Rota 1



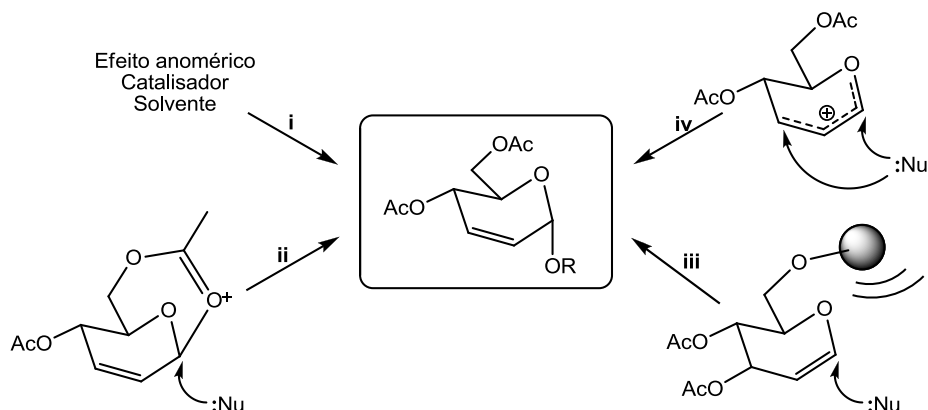
##### Rota 2



#### 1.1.4. Implicações régio- e estereosseletiva do rearranjo de Ferrier

Vários fatores influenciam a régio- e estereosseletividade do rearranjo de Ferrier. Dentre eles destacam-se: **i)** efeito anomérico, catalisador e solvente; **ii)** assistência anquimérica de C-6; **iii)** impedimento estérico do C-6 e **iv)** tipo de nucleófilo (Esquema 19).

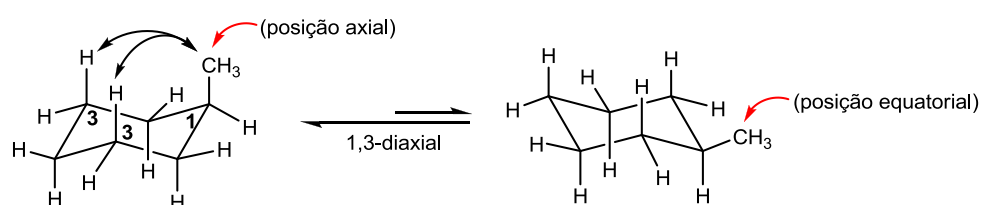
#### Esquema 19.



Neste sentido, faz-se necessário um comentário adicional sobre cada um deles, de forma a auxiliar a compreensão da seletividade de formação dos  $\alpha$ -glicosídeos 2,3-insaturados.

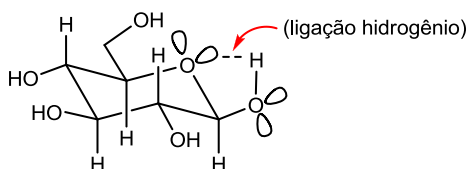
#### 1.1.4.1. Efeito anomérico, catalisador e solvente

Atualmente, é bem estabelecido que em anéis de seis membros a conformação cadeira é a mais estável e que os substituintes alquílicos tendem a se orientar na posição equatorial.<sup>43</sup> Isto se deve a existência de forças repulsivas provenientes do substituinte localizado na posição axial dos átomos de carbonos 1 e 3. Ela é denominada de interação 1,3-diaxial que tem seu módulo intensificado com o aumento do tamanho do grupamento alquílico (Figura 6).



**Figura 6.** Repulsão 1,3-diaxial.

Em anéis piranosídicos contendo substituinte OH esta preferência pela posição equatorial é mais acentuada devido à estabilização eletrônica via ligação intramolecular do hidrogênio da hidroxila com a nuvem eletrônica do oxigênio do anel (Figura 7).



**Figura 7.** Efeito da ligação de hidrogênio intramolecular.

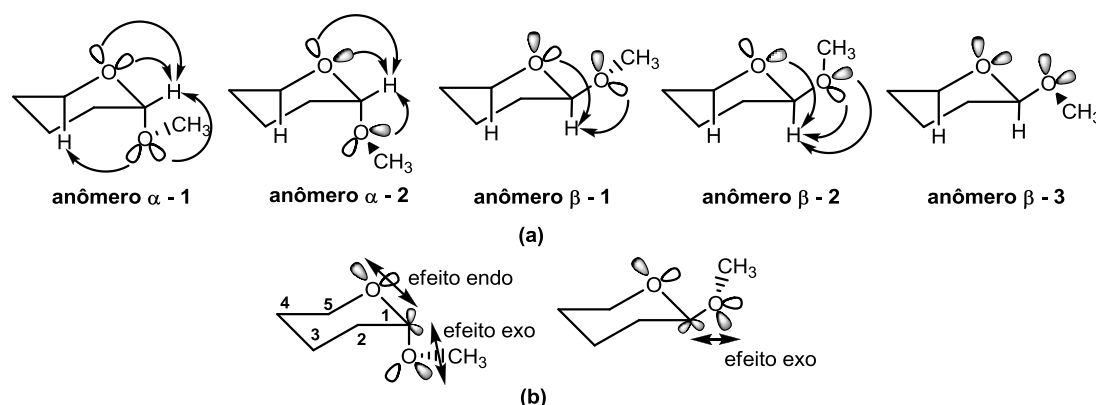
Para as moléculas de monossacarídeos que contêm ligação heterogênea no carbono anomérico não é possível estabelecer ligações de hidrogênio intramolecular. Isso favorece que o grupo substituinte passe a

<sup>43</sup> Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Lúzar, C.; Ferreira, M. M. C.; Rittner, R. *J. Mol. Struct.* **2002**, 618, 219.



ocupa a orientação axial. Esta tendência é conhecida como efeito anomérico e foi determinada por Lemieux.<sup>44</sup>

Basicamente, este efeito é gerado a partir das interações entre os orbitais dos átomos presentes no anel (Figura 8a)<sup>45</sup> e contribuições provenientes do efeito *exo*-anomérico – interação do tipo *overlap* do orbital não ligante do OCH<sub>3</sub> com o antiligante da C<sub>1</sub> e do efeito *endo*-anomérico – interação do tipo *overlap* do orbital não ligante do oxigênio do anel com o orbital antiligante da ligação C<sub>1</sub>OCH<sub>3</sub> (Figura 8b).<sup>46</sup>



**Figura 8.** (a) Interações dos orbitais (b) Contribuições *endo* e *exo* para o efeito anomérico.

De acordo com a figura 8 pode-se observar que o efeito anomérico favorece o anômero  $\alpha$ . Esse confômero apresenta um número maior de interações entre as nuvens eletrônicas dos átomos de oxigênio e carbono, e entre o átomo de hidrogênio e a nuvem eletrônica do oxigênio, além de apresentar contribuições simultâneas do efeito *endo* e *exo* quando comparado com o confômero  $\beta$ .

Outro fator que influencia o rearranjo alílico é o catalisador. Ele atua como um ácido de Lewis aceitando os pares de elétrons provenientes dos oxigênios do glicol (especificamente tri-*O*-acetil-D-glucal **1**). Isto acarreta que a ligação C–O localizada no C-3 seja mais vulnerável a quebra. No ato da quebra a molécula sofre reestruturação molecular alílica formando possivelmente a espécie alílica oxônio **24**. Esta espécie complexa com o ácido de Lewis

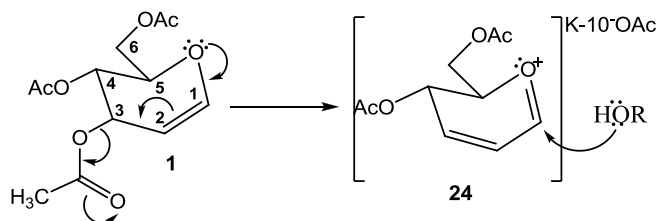
<sup>44</sup> Lemieux, R. U. In "Explorations with Sugar: How Sweet It Was." American Chemical Society, Washington, DC, **1990**.

<sup>45</sup> Box, V. G. S. *J. Mol. Struct.* **2000**, 522, 145.

<sup>46</sup> De Oliveira, R. N. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**, p.18.

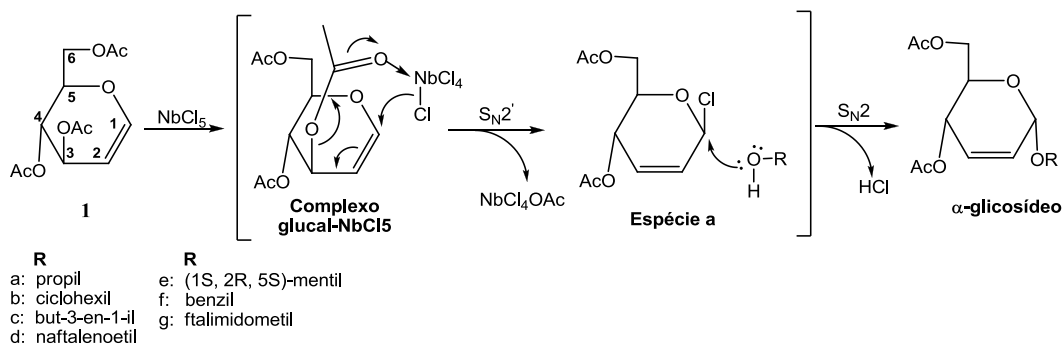
bloqueando o ataque na posição equatorial beneficiando o anômero  $\alpha$  (Esquema 20).

**Esquema 20.**



O solvente é outro fator que influencia a estereosseletividade da reação de glicosidação. Segundo, Srivastava e colaboradores,<sup>29a</sup> a preparação dos glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como ácido de Lewis o  $\text{NbCl}_5$  em diclorometano, levou a um complexo entre tri-O-acetil-D-glucal **1** e o catalisador, insolúvel neste solvente. Isto proporcionava um aumento no uso da quantidade do ácido bem como do nucleófilo para efetivar a conclusão da reação (Esquema 21).

**Esquema 21.**

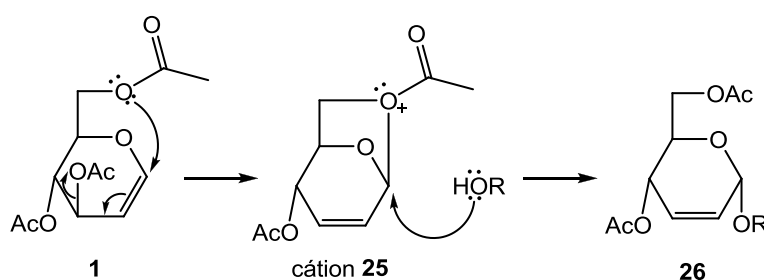


#### 1.1.4.2. Assistência anquimérica

A assistência anquimérica é um dos fatores que podem influenciar a formação exclusiva do anômero  $\alpha$  na reação de glicosidação. Algumas propostas sugerem a participação do grupo acetóxi ligados aos carbonos 3 ou 6 do anel piranosídico mediando essa assistência.

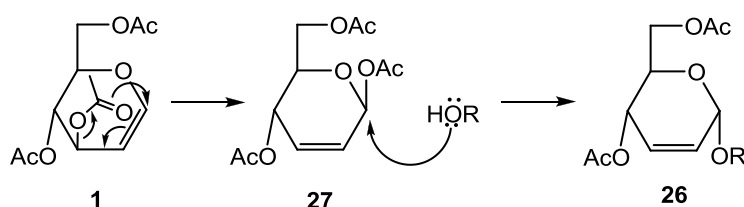
Em 1967 Shotakovskii e colaboradores<sup>47</sup> descreveram a seletividade em torno do anômero  $\alpha$  quando estudavam as reações de glicosidação, propondo um mecanismo que envolvia a assistência anquimérica proveniente do oxigênio ligado no C-6 ao carbono anomérico, gerando um novo anel de cinco membros. Esse cátion **25** apresentava a posição  $\beta$  bloqueada o que explicaria a formação exclusiva de  $\alpha$ -glicosídeo **26** (Esquema 22).

Esquema 22.



Ferrier e Prasad, em 1969,<sup>18</sup> propuseram um mecanismo no qual o grupo acetóxi localizado em C-3 desloca-se para o carbono anomérico, para levar ao composto **27**, o qual tem a posição  $\beta$  bloqueada logo, o ataque do nucleófilo só ocorreria na posição axial (Esquema 23).

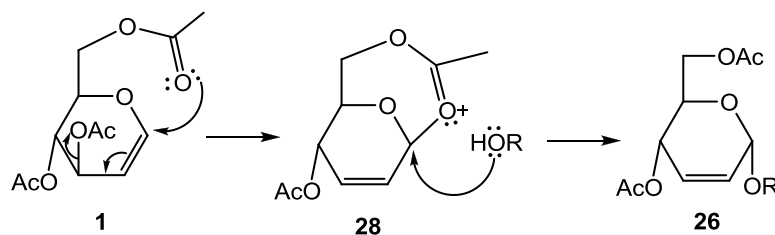
Esquema 23.



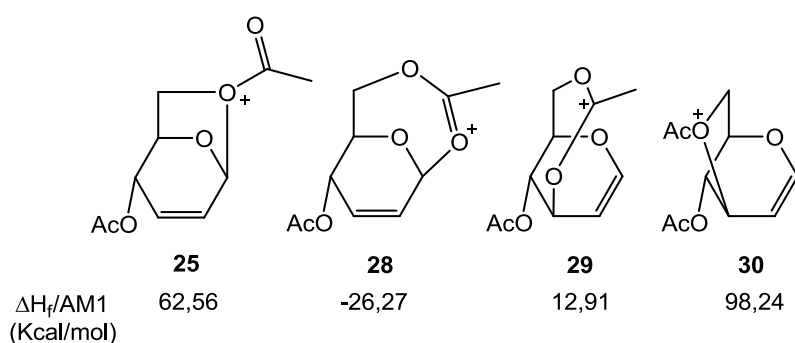
Posteriormente, cálculos computacionais indicaram que o melhor intermediário proveniente da assistência anquimérica é a espécie **28**, pois o grupo acetóxi ligado ao C-6 forma um anel de sete membros.<sup>48</sup> A espécie **28**, assim como as **25** e **27** tem a posição  $\beta$  bloqueada (Esquema 24).

<sup>47</sup> Shostakovskii, M. F.; Annenkova, V. M.; Gaitseva, E. A.; Lavrova, K. F.; Polyakov, A. I. *Izvest. Sibirsk. Otdel. Akad. Nauk. S. S. S. R., Ser. Khim. Nauk.* **1967**, 163.

<sup>48</sup> De Oliveira, R. N. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2002**.

**Esquema 24.**

Estes cálculos levaram em consideração a entalpia de formação de diversos intermediários, utilizando o cálculo de orbitais moleculares AM1 (Figura 9).<sup>49</sup>



**Figura 9.** Energia de formação de alguns intermediários.

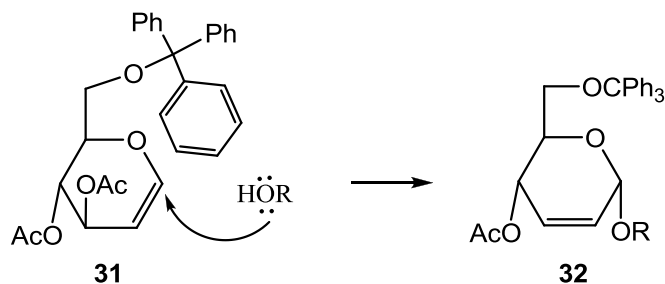
Assim, de acordo com a figura 9, observa-se que a entalpia de formação do intermediário **28** foi menor quando comparada com aos demais intermediários **25**, **29** e **30**.

#### 1.1.4.3. Impedimento estérico do C-6

Adicionalmente, outro fator que favorece a formação do anômero  $\alpha$  é o impedimento estérico no C-6, quando os grupamentos benzila e tritila estão presentes. Estes grupos atuam bloqueando a posição  $\beta$  do composto **31** (Esquema 25).

<sup>49</sup> Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

Esquema 25.

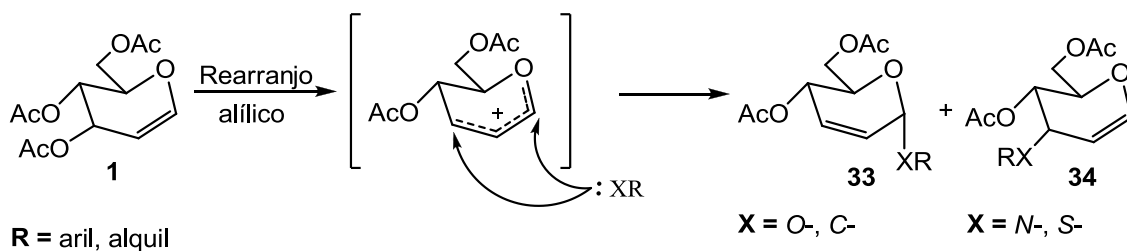


Segundo Demchenko,<sup>50</sup> o desenvolvimento histórico da reação de glicosidação está associado aos problemas de estereosseletividade e de como minimizá-los. Sendo assim, um dos métodos para aumentar a seletividade da reação consiste na proteção de C-6 com grupos volumosos, levando a formação preferencial do anômero  $\alpha$  **32**.

#### 1.1.4.5. Tipo do nucleófilo

A natureza do nucleófilo também pode determinar a regioseletividade do rearranjo alílico. O agente nucleofílico pode atacar tanto o C-1 como o C-3 do composto **1**. No rearranjo de Ferrier os O- e C-nucleófilos favorecem a formação de O- e C-glicosídeos 2,3-insaturados **33**, enquanto os N- e S-nucleófilos favorecem a formação de N- e S-glicosídeos 1,2-insaturados **34** (Esquema 26).

Esquema 26.



Estes aspectos regioquímicos acerca do rearranjo alílico têm suas bases teóricas apoiadas nos princípios de ácido e base duro-mole.<sup>51</sup> Neste sentido,

<sup>50</sup> Demchenko, A. V. *Synlett*. **2003**, 9, 1225.

<sup>51</sup> (a) Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Ácidos e Bases em Química Orgânica*, Bookman, Porto Alegre, **2005**; (b) Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*. **1980**, 36, 287.

cálculos teóricos<sup>48</sup> demonstraram que as cargas atômicas de C-1, C-2 e C-3 são 0,7; 0,0 e 0,29 respectivamente, significando que C-1, como esperado, é mais duro que o C-3. Como os O- e C-nucleófilos são bases duras, há exclusiva formação de O- e C-glicosídeos 2,3-insaturados.

## 1.2. OBJETIVOS

### 1.2.1. Objetivo Geral

Sintetizar O-glicosídeos 2,3-insaturados, bem como avaliar a régio- e estereoseletividade da reação de glicosidação promovida por tetrabrometo de telúrio.

### 1.2.2. Objetivos Específicos

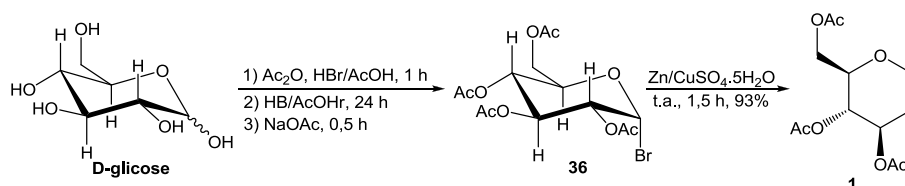
- ✓ Sintetizar o tri-O-acetil-D-glucal a partir da D-glicose;
- ✓ Sintetizar O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como ácido e Lewis o tetrabrometo de telúrio;
- ✓ Otimizar a quantidade do tetrabrometo de telúrio na catálise da reação de glicosidação;
- ✓ Avaliar o rendimento e seletividade da reação de glicosidação variando as condições reacionais;
- ✓ Comparar a eficiência do tetrabrometo de telúrio frente a outros ácidos de Lewis na preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados;
- ✓ Comprovar a estereoquímica dos glicais, em torno do anômero  $\alpha$ ;
- ✓ Propor um mecanismo que justifique a formação preferencial do anômero  $\alpha$ .

## 1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1.3.1. Síntese do tri-O-acetil-D-glucal **1**

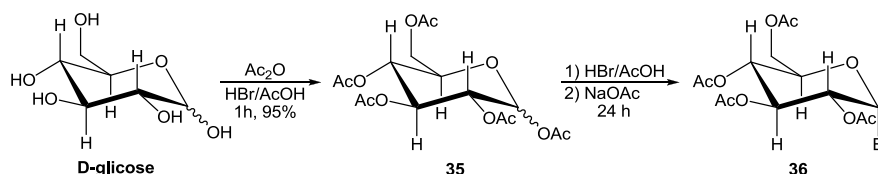
A estratégia sintética para a síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados iniciou-se com a preparação do tri-O-acetil-D-glucal **1**. Este derivado da D-glicose, apesar de disponível comercialmente, é um reagente de custo elevado. Neste sentido, sua preparação seguiu o protocolo desenvolvido por Shull e colaboradores<sup>52</sup> fornecendo o composto **1** com rendimento de 93% (Esquema 27).

Esquema 27.



Detalhadamente a rota sintética do composto **1** foi iniciada com a acetilação em meio ácido dos cinco grupos hidroxilas presentes na D-glicose, seguido da halogenação do carbono anomérico levando aos compostos **35** e **36** respectivamente (Esquema 28).

Esquema 28.



Apesar do composto **36** não ter sido isolado, sua preparação é régio- e estereosseletiva fornecendo a acetobromo  $\alpha$ -D-glicose **36**. Atualmente, outros métodos de preparação de brometos glicais a partir de monossacarídeos são

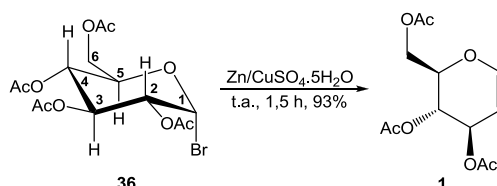
<sup>52</sup> Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955.



bem descritos. Dentre eles destacam-se as metodologias que envolvem AcBr,<sup>53</sup> AcBr–AcOH,<sup>54</sup> Ac<sub>2</sub>O–HBr–AcOH<sup>55</sup> e HBr–AcOH.<sup>56</sup>

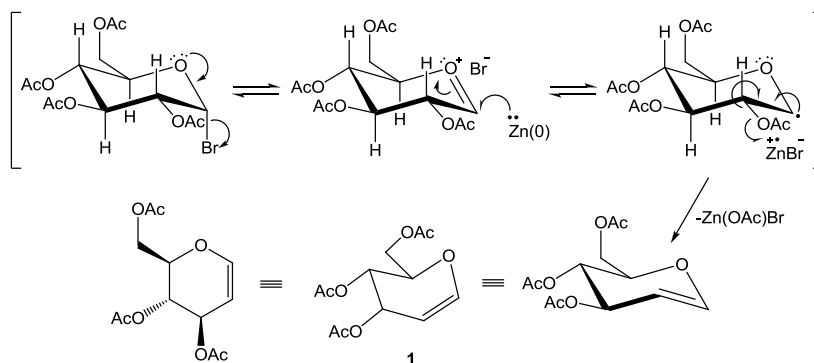
Após a formação da  $\alpha$ -brometo **36**, obtido após o término da bromação com AcOH/HBr a 33%, foi adicionado um complexo de Zn/CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O fornecendo o produto desejado **1** (Esquema 29).

Esquema 29.



Etapa da reação de formação do composto **1**, o mecanismo proposto é radicalar, no qual o zinco metálico fornece um elétron para o carbono anomérico seguido da quebra homolítica do grupo acetóxi em C-2 para a formação da dupla ligação em C-1 (Esquema 30).<sup>57</sup>

Esquema 30.



<sup>53</sup> (a) Ditmar, R. *Monatsh. Chem.* **1902**, 23, 865; (b) Fischer, E.; Fischer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2521.

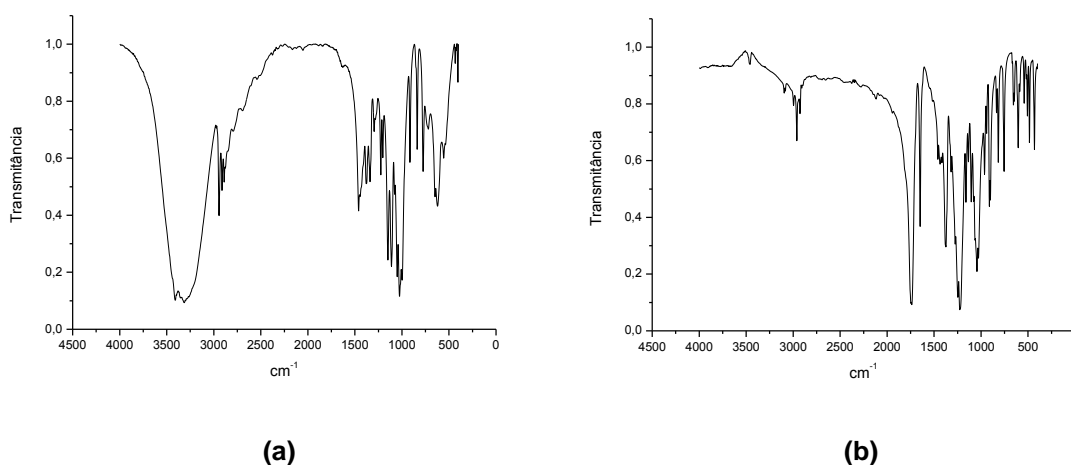
<sup>54</sup> (a) Koto, S.; Morishima, N.; Irisawa, T.; Hashimoto, Y.; Yamazaki, M.; Zen, S. *Nippon Kagaku Kaishi.* **1982**, 4, 1651; (b) Koto, S.; Morishima, N.; Shichi, S.; Haigoh, H.; Hirooka, M.; Okamoto, M.; Higuchi, T.; Shimizu, K.; Hashimoto, Y.; Iriawa, T.; Kawasaki, H.; Takahashi, Y.; Yamazaki, M.; Mori, Y.; Kudo, K.; Ikegaki, T.; Suzuki, S.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 3257.

<sup>55</sup> Larsen, K.; Olsen, C. E.; Motawia, M. S. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 199.

<sup>56</sup> Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 1898.

<sup>57</sup> Somsák, L.; Madaj, J.; Wisniewski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16, 1075.

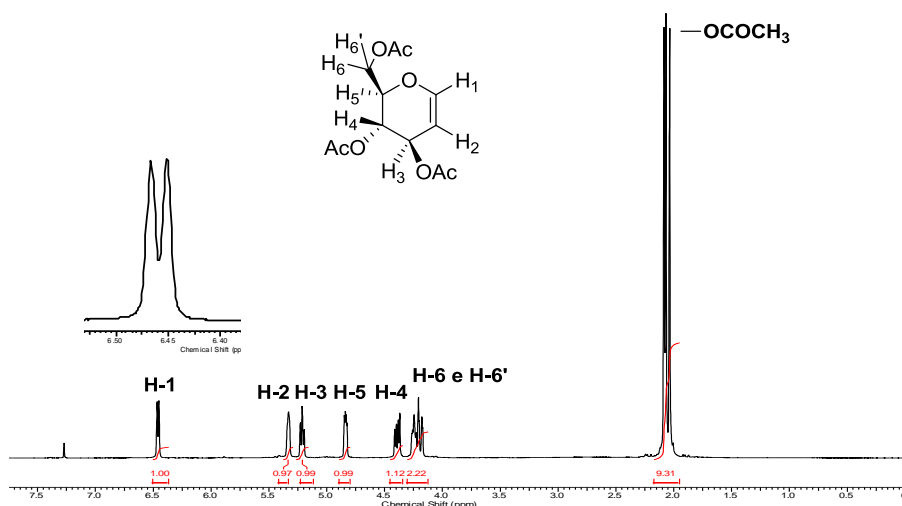
O composto **1** apresentou aspecto oleoso e teve sua estrutura caracterizada e elucidada por diferentes métodos espectroscópicos. O mais simples deles aplicado foi o infravermelho o qual fornece informações acerca de grupos funcionais presentes na estrutura do composto.<sup>58</sup> Comparando os espectros de infravermelho da D-glicose (Figura 10a) e do composto **1** (Figura 10b) foi possível concluir que a D-glicose teve todos os seus grupos hidroxilas acetilados, devido a ausência da banda do estiramento forte de –OH na região  $3314\text{ cm}^{-1}$  e pela presença da banda na região de  $1738\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo carbonila, conforme mostra a figura 10b. No espectro de IV do composto **1** foi possível observar o estiramento axial C=C na região de  $1649\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 10.** (a) Espectro de IV da D-glicose e (b) Espectro de IV do composto **1**.

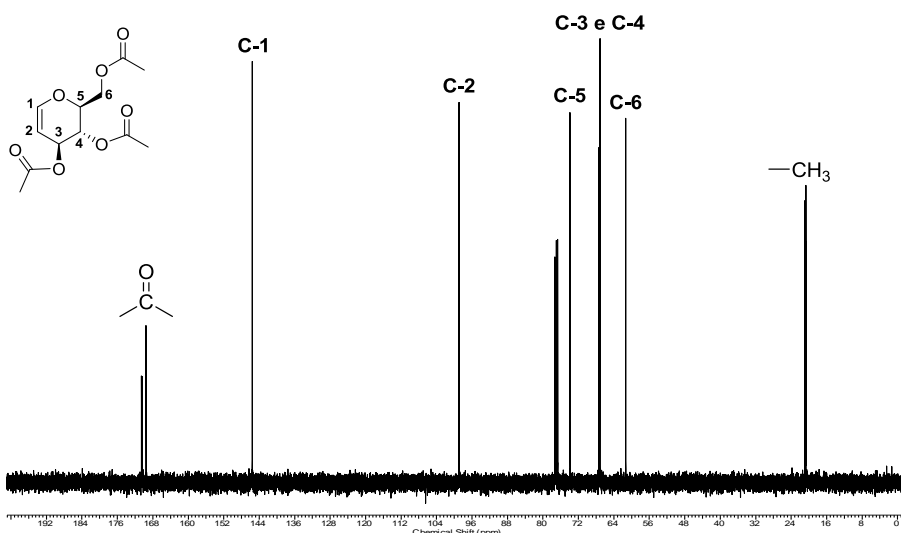
Por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi possível elucidar o esqueleto do tri-O-acetil-D-glucal **1**, confirmando sua estrutura. Na região do espectro de RMN  $^1\text{H}$  situada entre 2,02-2,07 ppm podem ser observados três singletos correspondentes aos prótons do grupo –OCOCH<sub>3</sub> bem definidos. O próton H-1 apresentou seu sinal na região de 6,45 ppm como um dubleto com constante de acoplamento  $J_{1,2} = 4,5\text{ Hz}$  (Figura 11).

<sup>58</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, trad. Alencastro, R. B. LTC, Rio de Janeiro, **2007**, p. 70.



**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tri-*O*-acetil-D-glucal **1**

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1** observa-se que há 11 carbonos com deslocamentos químicos diferentes. Na região situada entre 171-169 ppm nota-se três sinais referentes aos carbonos carbonílicos, o que enfatiza a conversão dos grupos hidroxilas do composto de partida (D-glicose) ao acetato correspondente. Em 145 e 98 ppm verifica-se o sinal dos carbonos olefínicos, no qual o sinal em campo mais baixo faz menção ao carbono anomérico (C-1) que sofre o efeito anisoprótico da dupla ligação e da desblindagem do oxigênio (Figura 12).



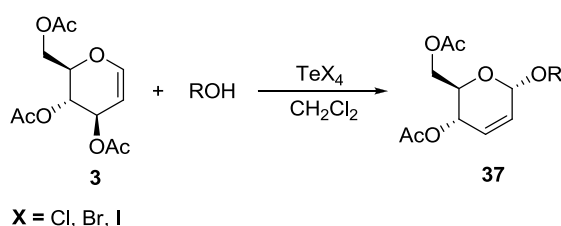
**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tri-*O*-acetil-D-glucal **1**

### 1.3.2. Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

Os tetraletos de telúrio ( $\text{TeCl}_4$ ,  $\text{TeBr}_4$  e  $\text{TeI}_4$ ) apresentam um grande campo de atuação devido à sua versatilidade estrutural e como intermediários em muitas reações.<sup>59</sup> Eles podem reagir como bases ou ácidos de Lewis,<sup>60</sup> no qual esse comportamento pode ser explicado devido a ligação  $\text{Te-X}$  ser parcialmente iônica. Especificamente, na reação de glicosidação estes compostos agem como ácidos de Lewis promovendo o rearranjo alílico.

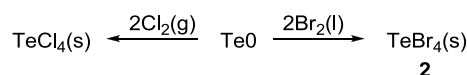
O fato desses compostos inorgânicos de telúrio apresentarem essa propriedade e da literatura não apresentar nenhum relato do uso do mesmo na reação de glicosidação, serviu de motivação para testá-los na preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados **37** a partir do tri-O-acetil-D-glucal **1** (Esquema 31).

Esquema 31.



Depois da obtenção do composto **1** o foco voltou-se para a preparação do tetrabrometo de telúrio **2a** utilizando como reagentes de partida o bromo líquido e o telúrio elementar (Esquema 32).<sup>61</sup>

Esquema 32.



Contudo, a preparação do  $\text{TeBr}_4$  **2** não é de fácil execução. Depende de um rigoroso sistema de alto vácuo e de vidrarias especiais. Neste sentido, optou-se pela aquisição deste reagente, uma vez que é disponível

<sup>59</sup> (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

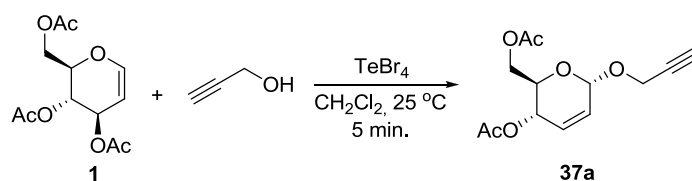
<sup>60</sup> (a) Narhi, S. M.; Oilunkaniemi, R.; Laitinen, R. S.; Ahlgren, M.; *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3742. (b) Krebs, B.; Ahlers, F.-P.; *Adv. Inorg. Chem.* **1990**, *35*, 235.

<sup>61</sup> Dos Santos, S. S. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, **2007**.

comercialmente com preço acessível. Vale ressaltar que este tetraeto de telúrio foi mantido em condições anidras, para evitar o seu processo de decomposição que é facilmente observado pela mudança de coloração de amarelo-alaranjado para preto.

De posse do composto **1** e do  $\text{TeBr}_4$  iniciou-se o estudo da otimização das condições reacionais para preparação do O-glicosídeo 2,3-insaturado, sendo escolhido como composto modelo o **37a**. Assim, o tri-O-acetil-D-glucal **1** (1 mmol) e o álcool propargílico (1,2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente e tratados com diferentes quantidades de tetrabrometo de telúrio. O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC) e os resultados estão sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Influência da quantidade do  $\text{TeBr}_4$  na síntese do O-glicosídeo 2,3-insaturado **37a**.



Experimento	$\text{TeBr}_4$ (equiv.)	Proporção $\alpha:\beta^a$	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	0.5	89:11	90
2	0.3	91:9	91
3	0.1	93:7	92
4	0.05	87:13	92
5	0.01	50:50	60

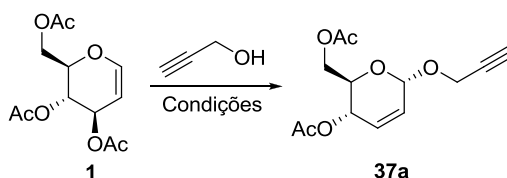
<sup>a</sup> A proporção anomérica foi obtida por  $^1\text{H}$  NMR e confirmada por cromatografia gasosa; <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

De acordo com a tabela 1 observa-se que nos experimentos 1-5 a reação de glicosidação aconteceu de forma suave e com intervalos de tempo que não ultrapassaram 5 minutos. Os O-glicosídeos 2,3-insaturados foram obtidos em ótimos rendimentos e seletividade quase exclusiva em favor do anômero  $\alpha$ . É interessante notar que uma redução da quantidade de

tetrabrometo de telúrio (experimento 5, tabela 1), proporcionou uma diminuição considerável no rendimento e na seletividade da reação de glicosidação.

Como mencionado na revisão bibliográfica, outros ácidos de Lewis podem ser utilizados com o intuito de promover a formação desses glicosídeos. Entretanto, quando o  $\text{TeBr}_4$  foi comparado frente a esses outros catalisadores foram observadas inúmeras vantagens, que vão desde a redução do tempo reacional até aumento da estereosseletividade em favor do anomero  $\alpha$  (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação do  $\text{TeBr}_4$  versus outros catalisadores na síntese do Prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **37a**.



	Catalisador <sup>(ref.)</sup>	Temperatura (°C) <sup>a</sup>	Solvente <sup>b</sup>	Tempo (min.)	Rendimento (%) <sup>c</sup>	Proporção ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>d</sup>
1	$\text{TeBr}_4$ <sup>(62a)</sup>	25	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5 min	92%	93:7
2	$\text{Er}(\text{OTf})_3$ <sup>(62b)</sup>	25	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	20 min	80%	68:32
3	$\text{HFIP}$ <sup>(62c)</sup>	refluxo	$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$	720 min	82%	80:20
4	$\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>(62d)</sup>	25	livre	10 min	88%	— <sup>e</sup>
5	$\text{H}_3\text{PO}_4$ <sup>(62e)</sup>	25	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	10 min	86%	91:9
6	$\text{AuCl}_3$ <sup>(42)</sup>	25	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	390 min	85%	87:13
7	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ <sup>(39)</sup>	refluxo	$\text{CH}_3\text{CN}$	480 min	78%	70:30
8	$\text{InCl}_3$ <sup>(23b)</sup>	25	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	10 min	90%	90:10
9	$\text{NbCl}_5$ <sup>(29b)</sup>	MW	$\text{CH}_3\text{CN}$	2,5 min	92%	— <sup>e</sup>
10	K-10 <sup>(31)</sup>	MW	PhCl	3 min	78%	86:14

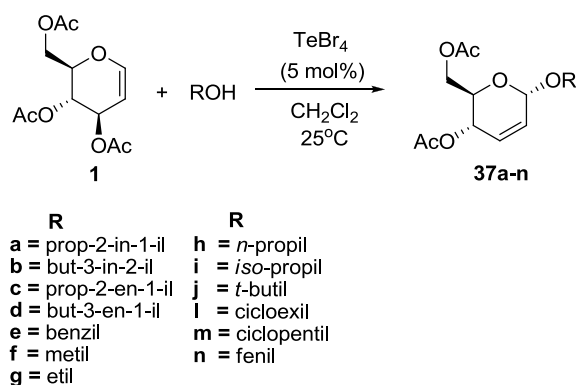
<sup>a</sup> MW = Irradiação de Microondas; <sup>b</sup>  $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$  = Álcool Propargílico; <sup>c</sup> Rendimento do produto isolado; <sup>d</sup> A proporção anomérica foi obtida por RMN  $^1\text{H}$  ou por cromatografia gasosa; <sup>e</sup> Proporção não fornecida.

<sup>62</sup> (a) Freitas, J. C. R.; De Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 00, 00; (b) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliveira, M.; Russo, B. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2125; (c) De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 10497; (d) Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Liu, X.-W. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 5844; (e) Gorityala, B. K.; Cai, S.; Lorpitthaya, R.; Ma, J.; Pasunooti, K. K.; Liu, X.-W. *Tetrahedron.* **2009**, 50, 676.

Analizando detalhadamente a tabela 2 foi possível confirmar a viabilidade e a importância sintética do uso do  $\text{TeBr}_4$  como catalisador na reação de glicosidação. Em termos de tempo reacional os métodos das linhas 2-8 apresentam valores superiores, quando comparados com o  $\text{TeBr}_4$ . No tocante a estereosseletividade o tetrabrometo de telúrio apresentou valor mais significativo em favor do anômero  $\alpha$  quando comparado a todos os demais métodos (Tabela 2, linhas 2-10).

A partir dessas informações (obtidas através do estudo comparativo do  $\text{TeBr}_4$  com outros ácidos de Lewis) e com a otimização das condições reacionais para preparação de glicosídeos via tetraeto de telúrio, ampliou-se o uso dessa nova metodologia. Neste estudo, explorou-se a síntese de diversos O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n** utilizando o composto **1** com diferentes álcoois (Esquema 33).

**Esquema 33.**



Na maioria dos exemplos da tabela 3, nota-se que a reação de glicosidação foi mais rápida e apresentou boa estereosseletividade, quando comparada com outras metodologias baseadas na utilização de ácido de Lewis como catalisador.<sup>17-31, 39, 42, 62, 63</sup> Outro fato interessante, é que álcoois alifáticos e cíclicos apresentaram tempos reacionais mais elevados (Tabela 3, linhas 6-12). Possivelmente devido a fatores estéricos.<sup>63a</sup>

<sup>63</sup> (a) Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6137; (b) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Synth. Commun.* 1998, *29*, 4299.

**Tabela 3.** Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n** promovida por TeBr<sub>4</sub>

	ROH	Produto	Tempo (h)	Proporção α:β <sup>a</sup>	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1		 <b>37a</b>	0.1	89:11	92
2		 <b>37b</b>	0.1	88:12	94
3		 <b>37c</b>	0.25	88:12	86
4		 <b>37d</b>	1.0	89:11	87
5		 <b>37e</b>	0.25	86:14	85
6	MeOH	 <b>37f</b>	1.5	78:22	86
7	EtOH	 <b>37g</b>	5.0	83:17	84
8	<i>n</i> -PrOH	 <b>37h</b>	2.5	88:12	85
9	<i>i</i> -PrOH	 <b>37i</b>	1.5	90:10	92
10	<i>t</i> -BuOH	 <b>37j</b>	2.0	93:7	86
11		 <b>37l</b>	1.0	91:9	90
12		 <b>37m</b>	1.0	89:11	85
13	PhOH	 <b>37n</b>	0.1	88:12	70

<sup>a</sup> A proporção anomérica foi obtida por RMN <sup>1</sup>H e confirmada por cromatografia gasosa;<sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

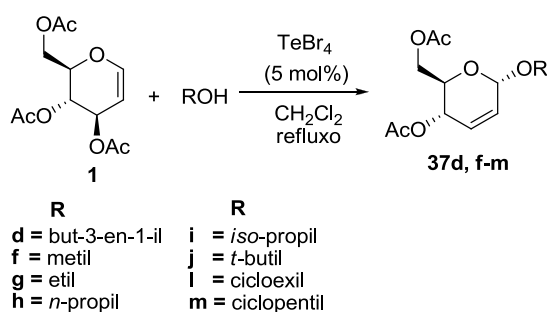


Assim, quando se compara os tempos reacionais do *t*-butanol com o *iso*-propanol (Tabela 3, linhas 9 e 10), observa-se que o álcool *t*-butílico é mais impedido estericamente, o que dificulta a sua aproximação ao carbono anomérico, acarretando em maior tempo reacional. Vale salientar, que a reação de obtenção do glicál contendo como aglicona o *t*-butanol é descrita como difícil de acontecer,<sup>63a</sup> no entanto, através dessa nova metodologia a reação ocorreu em um tempo moderado e forneceu um produto livre de subprodutos, em excelente rendimento e seletividade (Tabela 3, linha 10).

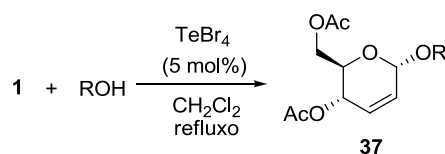
Os alcoóis alílicos, benzílicos e propargílicos apresentaram melhores rendimentos e menores tempos reacionais, quando comparados aos alcoóis alifáticos e cíclicos (Tabela 3, linhas 1-3 e 5). Observou-se também que o tempo reacional da reação de glicosidação utilizando álcool homoalílico foi maior se comparado com o álcool alílico (Tabela 3, linhas 3 e 4). Quando o fenol foi usado como agente nucleofílico o produto correspondente **37n** foi obtido em menor rendimento quando comparado aos demais alcoóis. Adicionalmente o tempo foi um fato determinante, pois após três minutos de reação foi constatado por TLC produtos de decomposição.

Contudo, a fim de reduzir ainda mais o tempo reacional da reação de glicosidação que envolviam alcoóis alifáticos e cíclicos, iniciou-se uma nova investigação levando em consideração a influência da temperatura (Esquema 34).

Esquema 34.



Os resultados foram satisfatórios, pois quando a reação foi aquecida sob refluxo, os tempos de reação foram inferiores sem perda significativa da diastereosseletividade (Tabela 4).

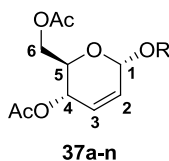
**Tabela 4.** Influência da temperatura na síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados **37** promovida por TeBr<sub>4</sub>.

	Produto	Tempo (h)	Proporção $\alpha:\beta^a$	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	<b>4d</b>	0.1	90:10	80
2	<b>4f</b>	0.1	86:14	84
3	<b>4g</b>	0.3	89:11	91
4	<b>4h</b>	0.3	90:10	87
5	<b>4i</b>	0.3	90:10	90
6	<b>4j</b>	0.3	88:12	89
7	<b>4l</b>	0.25	91:9	91
8	<b>4m</b>	0.25	87:13	86

<sup>a</sup> A proporção anomérica foi obtida por <sup>1</sup>H NMR e confirmada por cromatografia gasosa; <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

Todos os O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n** foram caracterizados por IV, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, estando os resultados em concordância com os dados descritos na literatura.<sup>64</sup> Estes resultados, obtidos por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, foram salientados na tabela 5, na qual contêm os deslocamentos químicos do próton e carbono anomérico (H-1 e C-1, respectivamente), além do C-2 e C-3.

<sup>64</sup> (a) Naik, P. U.; Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 234, 35; (b) Nguefack; J.-F, Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6827; (c) De Freitas Filho, J. R. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco. **2001**.

**Tabela 5.** Comparação dos principais sinais H-1, C-1, C-2 e C-3 com a literatura

	ROH	$\delta$ (ppm)		$\delta$ (ppm)		$\delta$ (ppm)		$\delta$ (ppm)	
		Próton H-1		Carbono C-1		Carbono C-2		Carbono C-3	
		Obs <sup>a,c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Obs <sup>b,c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Obs <sup>b,c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Obs <sup>b,c</sup>	Ref. <sup>d</sup>
1	<b>37a</b>	5.23	5.18 <sup>62c</sup>	92.7	92.8 <sup>62c</sup>	127.1	127.3 <sup>62c</sup>	130.0	129.8 <sup>62c</sup>
2	<b>37b</b>	5.18	5.34 <sup>42</sup>	91.5	91.7 <sup>42</sup>	127.5	127.7 <sup>42</sup>	129.2	129.4 <sup>42</sup>
3	<b>37c</b>	5.05	5.01 <sup>62c</sup>	93.5	93.7 <sup>62c</sup>	127.6	127.8 <sup>62c</sup>	129.2	129.3 <sup>62c</sup>
4	<b>37d</b>	5.02	5.07 <sup>64b</sup>	94.4	93.1 <sup>64b</sup>	127.7	127.9 <sup>64b</sup>	129.0	129.1 <sup>64b</sup>
5	<b>37e</b>	5.04	5.06 <sup>62c</sup>	93.4	93.6 <sup>62c</sup>	-	-	-	-
6	<b>37f</b>	4.92	4.86 <sup>62c</sup>	95.3	95.5 <sup>62c</sup>	127.6	127.7 <sup>62c</sup>	129.2	129.3 <sup>62c</sup>
7	<b>37g</b>	5.01	5.07 <sup>62c</sup>	94.1	94.5 <sup>62c</sup>	127.9	128.0 <sup>62c</sup>	128.9	129.0 <sup>62c</sup>
8	<b>37h</b>	4.99	5.05 <sup>64a</sup>	94.3	94.4 <sup>64a</sup>	127.8	128.0 <sup>64a</sup>	128.9	129.0 <sup>64a</sup>
9	<b>37i</b>	5.02	5.06 <sup>62c</sup>	92.5	92.9 <sup>62c</sup>	128.2	128.5 <sup>62c</sup>	128.5	128.8 <sup>62c</sup>
10	<b>37j</b>	5.31	5.27 <sup>64c</sup>	88.9	89.0 <sup>64c</sup>	128.1	128.3 <sup>64c</sup>	129.5	129.7 <sup>64c</sup>
11	<b>37l</b>	5.12	5.17 <sup>64a</sup>	92.6	92.7 <sup>64a</sup>	128.4	128.5 <sup>64a</sup>	128.6	128.7 <sup>64a</sup>
12	<b>37m</b>	5.04	5.03 <sup>64c</sup>	93.5	93.7 <sup>64c</sup>	128.3	128.4 <sup>64c</sup>	128.5	128.6 <sup>64c</sup>
13	<b>37n</b>	5.59	5.63 <sup>62c</sup>	92.8	92.9 <sup>62c</sup>	-	-	-	-

<sup>a</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); <sup>b</sup> RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>); <sup>c</sup> Sinal observado; <sup>d</sup> Sinal da Literatura.

Tomando como referência o composto **37a**, observa-se através do espectro de infravermelho a presença do estiramento do grupo carbonila na região de 1740 cm<sup>-1</sup>, o estiramento axial C=C na região de 1655 cm<sup>-1</sup> e principalmente as duas vibrações de deformação axial referente à porção acetilênica. Essas vibrações são atribuídas à deformação axial da ligação C–H do alquino monossustituído (C≡C–H) na região de 3279 cm<sup>-1</sup> e da ligação

$\text{C}\equiv\text{C}$  na região de  $2130\text{ cm}^{-1}$  como banda forte e fraca, respectivamente (Figura 13).

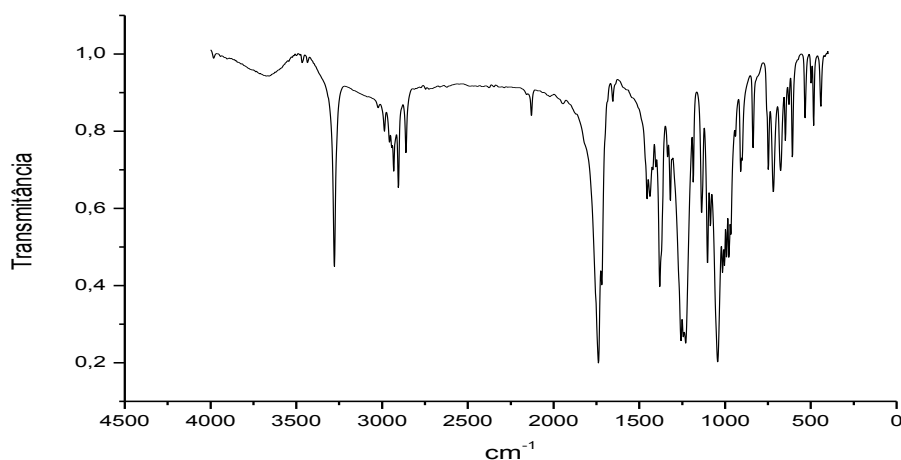


Figura 13. Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **37a**.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto **37a** exibiu os sinais característicos deste composto, como os dois singletos na região de 2,07 e 2,09 ppm confirmando a presença das metilas dos grupos acetóxi e o sinal do tripleto em 2,45 ppm com constante  $J = 2,4\text{ Hz}$  referente ao próton acetilênico (Figura 14).

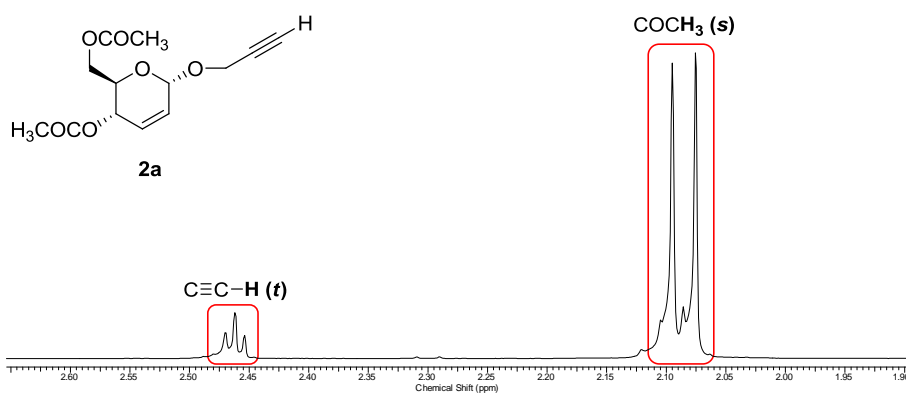
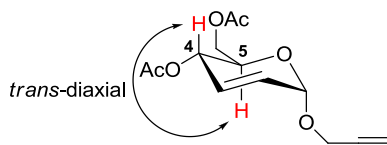


Figura 14. Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **37a**.

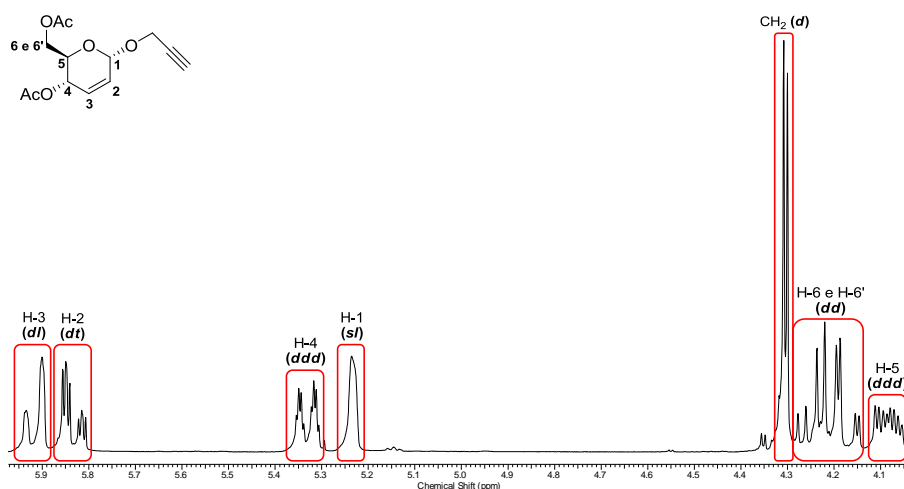
Foi possível verificar na região de 4,07 ppm o sinal do próton correspondente ao H-5 com uma multiplicidade *ddd* com constantes  $J_{5,4} = 9,6\text{ Hz}$ ;  $J_{5,6} = 5,4\text{ Hz}$  e  $J_{5,6'} = 2,7\text{ Hz}$ . A constante  $J_{5,4} = 9,6\text{ Hz}$ , do hidrogênio H-5,

indica uma relação *trans*-diaxial entre H-4 e H-5, reforçando a configuração *eritro* (Figura 15).



**Figura 15.** Relação trans-diaxial entre H-4 e H-5

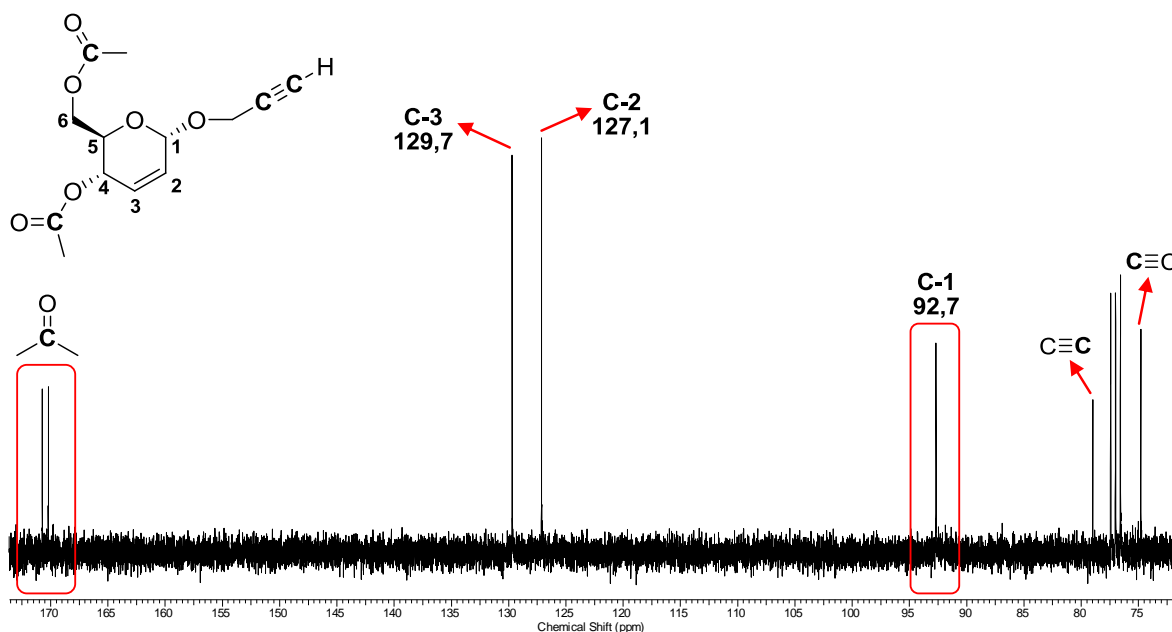
Na região entre 4,14-4,27 ppm observa-se dois conjuntos de *dd*, referentes aos prótons H-6 (constantes  $J_{6,6'} = 12,4$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz) e H-6' (constantes  $J_{6,6'} = 12,4$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz). Em 4,29 ppm observa-se os prótons metilênicos (O-CH<sub>2</sub>). O sinal do próton anomérico (H-1) como um singleto largo foi observado em 5,22 ppm. Para o próton H-4 foi observado seu sinal em 5,33 ppm como um *ddd* com constantes  $J_{4,5} = 9,6$  Hz;  $J_{4,3} = 3,0$  Hz e  $J_{4,2} = 1,5$  Hz. O sinal em 5,82 ppm corresponde ao H-2 como um *dt* de constantes  $J_{2,3} = 10,2$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,5$  Hz. O outro próton vinílico (H-3) situa-se na região de 5,90 ppm como um dubleto largo com constante  $J_{3,2} = 10,2$  Hz (Figura 16).



**Figura 16.** Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **37a**.

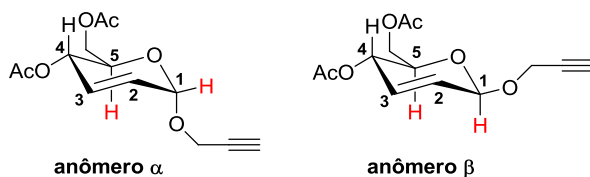
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **37a**, verifica-se a presença de 13 carbonos com deslocamentos diferentes, no qual se destacam os sinais dos carbonos acetilênicos em 74,8 e 79,0 ppm e do carbono anomérico (C-1) na região de 92,7 ppm. Na região de 127,1 e 129,7 ppm observa-se o sinal dos carbonos olefínicos C-2 e C-3 respectivamente, e em campo mais alto na

região situada entre 170,7-170,3 ppm dois sinais referentes ao carbono das carbonilas (Figura 17).



**Figura 17.** Ampliação do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **37a**.

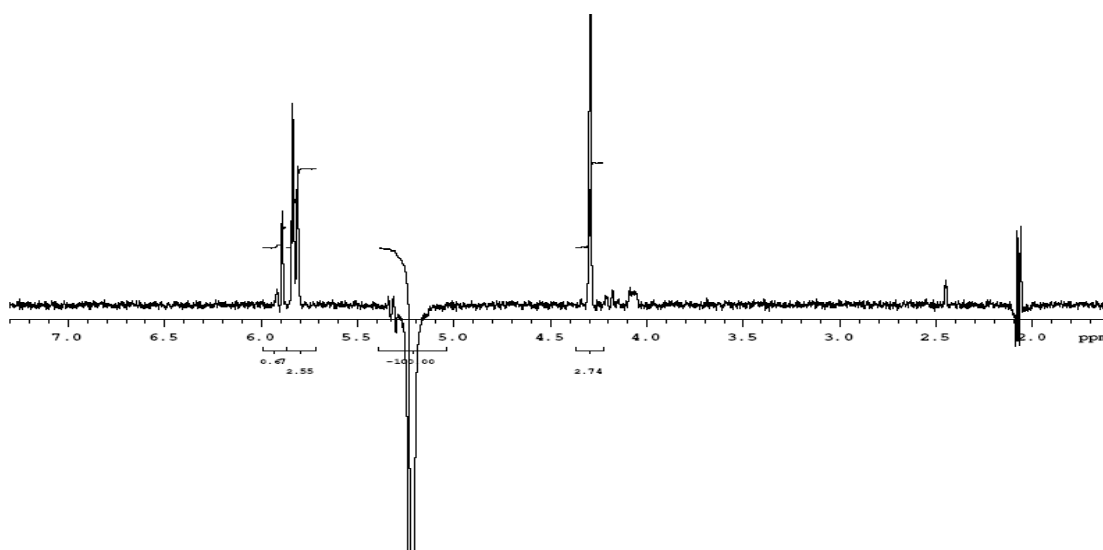
Com os resultados das análises de IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  conclui-se que o composto **37a** foi obtido, entretanto, com estes dados não é possível determinar o anômero preferencial formado. Assim, observando os glicosídeos  $\alpha$  e  $\beta$  (Figura 18), é possível perceber que para a conformação cadeira a diferença entre eles encontra-se na disposição espacial do hidrogênio anomérico (H-1), sendo equatorial e axial respectivamente.



**Figura 18.** Conformação cadeira dos anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .

O efeito nuclear *Overhauser* (NOE) leva em consideração as proximidades entre os núcleos de  $^1\text{H}$  no espaço, optou-se em utilizar esta técnica para a elucidação do anômero formado. Nesse sentido, irradiou-se o sinal atribuído ao hidrogênio H-1 ( $\delta$  5,22 ppm) do composto **37a**, onde não foi observado o efeito *overhauser* no sinal atribuído ao hidrogênio H-5 ( $\delta$  4,07

ppm), confirmando a formação preferencial do  $\alpha$ -glicosídeo através da metodologia proposta com  $\text{TeBr}_4$  (Figura 19).



**Figura 19.** Espectro NOE-1D do composto **37a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) irradiando o H-1 ( $\delta$  5,22 ppm).

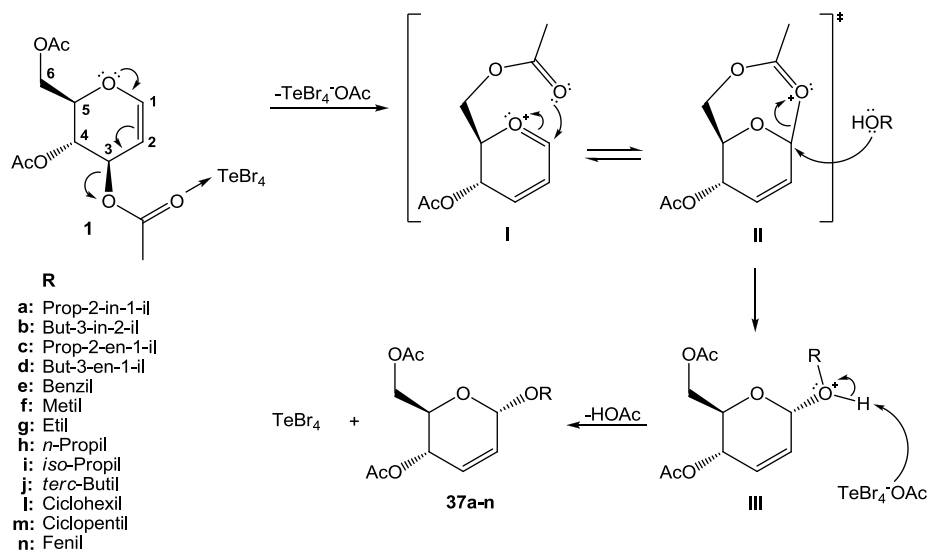
Em resumo, a síntese realizada a temperatura ambiente ou refluxo utilizando uma quantidade catalítica de  $\text{TeBr}_4$ , promoveu o consumo total do tri-O-acetil-D-glucal **1** produzindo os O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n** em excelente rendimento e seletividade em favor do anômero  $\alpha$  e sem presença de subprodutos.

### 1.3.3. Mecanismo Proposto dos O-Glicosídeos 2,3-Insaturados

Sugere-se para o rearranjo alílico com exclusiva formação do anômero  $\alpha$  a seguinte proposta mecanística: Inicialmente, ocorre a formação de um complexo entre o ácido de Lewis  $\text{TeBr}_4$  e o átomo de oxigênio da carbonila do grupo acetóxi ligado a C-3. Através de rearranjo alílico tem-se a saída do substituinte de C-3 e formação do complexo  $\text{TeBr}_4\text{OAc}$ , gerando o cátion oxônio alílico **I**. O grupo acetóxi ligado C-6 presta assistência anquimérica ao carbono anomérico formando um novo anel de sete membros (intermediário **II**), bloqueando o ataque do nucleófilo pela posição  $\beta$ . O intermediário **II** sofre então o ataque nucleofílico do álcool correspondente via mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$

gerando a espécie **III**. Finalmente, ocorre a abstração de um próton pelo complexo de  $\text{TeBr}_4\text{OAc}$  do cátion **III**, fornecendo os O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n**, restaurando o  $\text{TeBr}_4$  (Esquema 35).

**Esquema 35.**





## 1.4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados na discussão desta parte do trabalho pode-se concluir que:

- ✓ O tri-O-acetil-D-glucal **1** foi obtido a partir da D-glicose com 93% de rendimento;
- ✓ As condições reacionais para preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n** foi otimizada a partir de experimentos realizados com o composto modelo **37a**;
- ✓ Observou-se que a reação de glicosidação ocorreu de forma suave e que a redução da quantidade de  $\text{TeBr}_4$  ( $> 0,05 \text{ mmol\%}$ ) proporcionou uma diminuição no rendimento e na seletividade dessa reação;
- ✓ Quando o  $\text{TeBr}_4$  foi comparado frente a outros catalisadores foram observadas inúmeras vantagens, que vão desde a redução do tempo reacional até aumento da estereosseletividade em favor do anômero  $\alpha$ , confirmado através do efeito nuclear *Overhauser*;
- ✓ Os O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n**, obtidos a temperatura ambiente, apresentaram rendimentos e seletividade em favor de anômero  $\alpha$  que variaram entre 70-94% e 78:22-93:7, respectivamente;
- ✓ Quando a reação de glicosidação foi aquecida sob refluxo, os tempos de reação foram reduzidos e não houve mudança significativa na diastereosseletividade;

## 2.1. INTRODUÇÃO

### 2.1.1. Generalidades do telúrio

O elemento químico telúrio (Te) é um metalóide pertencente ao grupo 16 da tabela periódica, o qual junto com oxigênio, enxofre, selênio e polônio, compõem a família dos calcogênios. Foi descoberto em 1783 em Sibú, hoje Romênia, pelo Barão Franz-Joseph Müller von Reichenstein em um minério de ouro denominado calaverita.<sup>65</sup> Contudo, a confirmação e isolamento do telúrio só aconteceu em 1798 por Martin Heinrich Klaproth, o qual deu o nome *tellus* que deriva do latim terra.<sup>66</sup> É um elemento pouco abundante na crosta terrestre, cerca de 1 µg/kg,<sup>67</sup> sendo encontrado associado aos minérios da calaverita (AuTe<sub>2</sub>), coloradoita (HgTe), petzita (Ag<sub>3</sub>AuTe<sub>2</sub>) entre outros.

Do ponto de vista físico-químico o telúrio apresenta propriedades de grande relevância para o químico orgânico, tais como: baixa eletronegatividade quando comparada com o carbono (elemento esse o qual se liga facilmente), é volumoso, apresentando raio atômico e raio iônico na ordem de 1,37 e 2,21 Å, respectivamente, e apresenta um maior caráter metálico do que o selênio. Tais propriedades conferem um caráter iônico à ligação C–Te que aumenta à medida que o caráter *s* diminui, ou seja, C<sub>sp</sub>–Te < C<sub>sp</sub><sup>2</sup>–Te < C<sub>sp</sub><sup>3</sup>–Te. A ligação C–Te é facilmente polarizável e sofre quebra heterolítica da ligação na presença de agentes nucleofílicos.

O primeiro relato de síntese de um composto orgânico contendo o elemento químico de telúrio em sua estrutura foi descrito por Friedrich Wöhler em 1840,<sup>68</sup> quando o mesmo obteve o telureto de dietila (Figura 20). Entretanto, esse ramo da química orgânica só passou a ser estudado sistematicamente um século depois por Heinrich Rheinboldt e colaboradores, que revisaram minuciosamente as reações químicas envolvendo reagentes

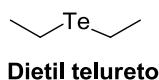
<sup>65</sup> Schoen, J. H.; Elkins, E. M. J. *Metals*. **1950**, 188, 764.

<sup>66</sup> (a) Diemann, E.; Müller, A.; Barbu, H. "Die spannende Entdeckungsgeschichte des Tellurs (1782 - 1798) Bedeutung und Komplexität von Elemententdeckungen". *Chemie in unserer Zeit*. **2002**, 36, 334; (b) Weeks, M. El. *J. Chem. Educ.* **1935**, 12, 403; (c) Weeks, M. E. *J. Chem. Educ.* **1932**, 474; (d) Klaproth, M. H. *Chemische Untersuchung der Siebenbürgischen Golderze*. In: *Sammlung der deutschen Abhandlungen, welche in der Königlichen Akademie der Wissenschaften zu Berlin vorgelesen worden in den Jahren*. **1803**, 15.

<sup>67</sup> Ayres, R. U.; Ayres, L. *A handbook of industrial ecology*. Edward Elgar Publishing. **2002**, p. 396.

<sup>68</sup> Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.

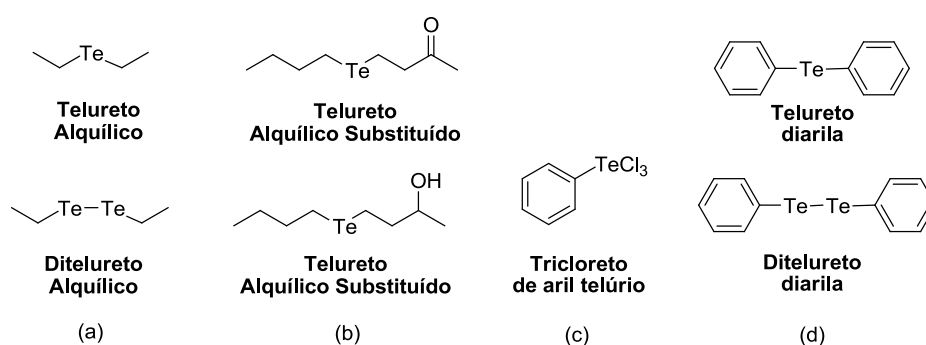
orgânicos e inorgânicos desse elemento o que gerou a publicação de um capítulo no Houben-Weyl em 1955.<sup>69</sup>



**Figura 20.** Primeiro composto orgânico contendo o elemento telúrio.

Uma explicação plausível para a escassez de trabalhos envolvendo essa linha de pesquisa nesse período (1840 – 1955) vem das declarações pouco amistosas, como a de Wöhler “*and because its highly obnoxious and persistent smell is connected to unpleasantness, which one wouldn’t like to endure a second time*”<sup>70</sup> e a de Heeren “*the smell is so persistent, that one has to avoid social life for several months in order not to molest other people*”,<sup>71</sup> para os compostos de organotelúrio.

Realmente, os comentários de Wöhler e Heeren são verdadeiros especialmente para um grupo particular de compostos de telúrio, os teluretos e diteluretos alquílicos de baixo peso molecular (Figura 21a). Entretanto, quando essas duas classes de organotelúrio apresentam outros substituintes no grupamento alquila estes compostos são praticamente inodoros (Figura 21b), e os tri-haletos de organotelúrio (Figura 21c), teluretos e diteluretos de diarila (Figura 21d) são completamente inodoros.<sup>72</sup>



<sup>69</sup> Rheinboldt, H. In “Houben-Weyl: Schwefel, Selenen und Tellurverbindungen, Methoden der Organischen Chemie”. Müller, E., Ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. **1995**, 9, 917.

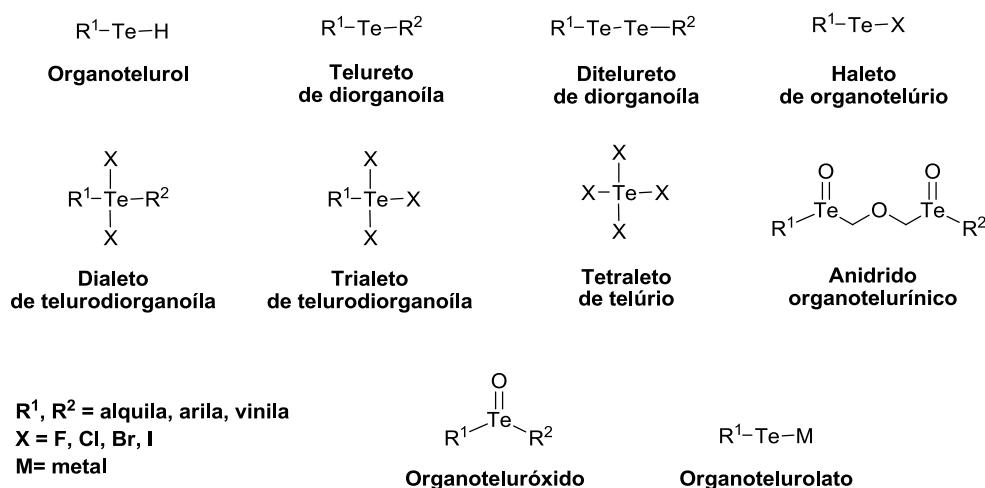
<sup>70</sup> Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69.

<sup>71</sup> Heeren, M. *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916.

<sup>72</sup> Princival, J. L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. **2006**.

Pouco é conhecido a respeito da toxicidade dos compostos de telúrio, alguns autores descrevem que os compostos organotelurados são menos tóxicos que os seus análogos de selênio,<sup>73</sup> outros asseguram que é o contrário,<sup>74</sup> mas todos de maneira geral concordam que os compostos de telúrio e selênio apresentam promissora ação farmacológica<sup>59b, 75</sup> e que não é preciso uma técnica altamente especializada para manipular os compostos de telúrio.<sup>76</sup>

Os compostos de telúrio que apresentam relevância sintética para o químico orgânico podem ser enquadrados em dez classes, sendo elas: a) Organoteluro; b) Telureto de diorganoíla; c) Ditelureto de diorganoíla; d) Haleto de organotelúrio; e) Dialetto de telurodiorganoíla; f) Trialetto de telurorganoíla; g) Tetraletto de telúrio; h) Anidrido organotelurínico; i) Organoteluróxido; e j) Organotelurolato (Figura 22).



**Figura 22.** Principais classes de compostos de telúrio.

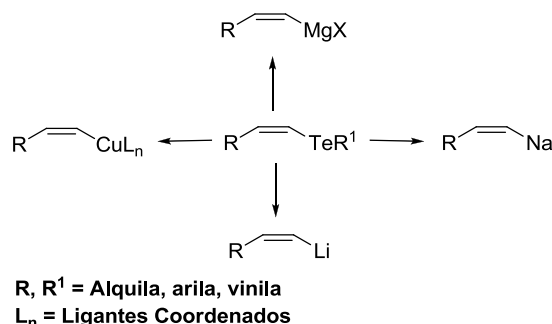
<sup>73</sup> Engam, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 274.

<sup>74</sup> (a) Farina, M.; Soares, F. A.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T.; *Toxicol. Lett.* **2004**, 146, 227; (b) Nogueira, C. W.; Meotti, F. C.; Curte, E.; Pilissão, C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicology*. **2003**, 183, 29; (c) Meotti, F. C.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, 143, 9.

<sup>75</sup> Souza, A. C. G.; Luchese, C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Life Sciences* **2009**, 84, 351.

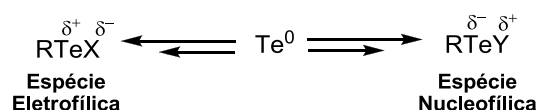
<sup>76</sup> Panatieri, R. B. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria. **2006**.

Por apresentar algumas características dos elementos metálicos, o telúrio é suscetível a sofrer reações de troca com os metais lítio,<sup>77</sup> sódio,<sup>78</sup> magnésio,<sup>78</sup> cálcio<sup>78</sup> e cobre<sup>79</sup> (Figura 23).



**Figura 23.** Troca telúrio/metais

As espécies reativas de telúrio da mesma forma que as de selênio podem ser manipulados para fornecerem espécies eletrofílicas e nucleofílicas (Figura 24). Assim, o elemento telúrio apresenta caráter anfifílico, em outras palavras, é capaz de estabilizar tanto os íons de carbônio (espécies de carga positiva) como carbânion (espécies de carga negativa) adjacentes,<sup>80</sup> o que o torna um reagente versátil para aplicação sintética.



**Figura 24.** Espécies reativas de telúrio.

<sup>77</sup> (a) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936; (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4199; (c) Kanda, T.; Ando, Y.; Kato, S.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Synlett*, **1995**, 745; (d) Kanda, T.; Kato, S.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 71; (e) Comasseto, J. V. *Quim. Nova*, **1993**, 16, 138; (f) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261; (g) Hihiro, T.; Atarashi, Y.; Kambe, N.; Fujiwara, S.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Organometallics*, **1990**, 9, 1355; (h) Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V. *Organometallics*, **1988**, 7, 84; (i) Hihiro, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1187.

<sup>78</sup> Kanda, T.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1992**, 33, 2261.

<sup>79</sup> (a) Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Cassol, T. M.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7623; (b) Mo, X. S.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3539; (c) Chief, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4063; (d) Tucci, A.; Chief, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5721; (e) Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1681.

<sup>80</sup> Comasseto, J. V. *Quim. Nova*, **1984**, 7, 227.

Assim, atualmente a literatura apresenta um grande volume de trabalhos de revisão<sup>59, 81</sup> e livros<sup>82</sup> publicados referentes à utilização e preparação de reagentes orgânicos e inorgânicos de telúrio. Contudo, mesmo com o grande volume de publicações dessa linha de pesquisa,<sup>83</sup> há poucos trabalhos que relatam a aplicação desses reagentes na síntese total de produtos naturais.

### 2.1.2. Reagentes orgânicos de telúrio

Dentre todas as classes de compostos de telúrio, os compostos orgânicos são os mais utilizados. Sua aplicação pode ser como ligantes na química de metais de transição,<sup>84</sup> catalisadores de polimerização,<sup>85</sup> agentes antioxidantes<sup>86</sup> e até como intermediários sintéticos.<sup>59b, 81c-g</sup> Este fato ressalta o quanto a ciência está em constante movimento, pois os compostos de telúrio (IV) foram intensamente estudados no início do desenvolvimento da química deste elemento.<sup>69, 82d</sup>

No entanto, este cenário está modificando, pois outras aplicações para os reagentes de telúrio IV (em especial o tetracloreto e tetrabrometo de telúrio), estão surgindo.<sup>82a</sup> Entre elas destacam-se a preparação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>87</sup> inversão de configurações de olefinas,<sup>88</sup> reações de polimerização,<sup>89</sup> na alquilação de aromáticos de Friedel-Crafts,<sup>90</sup> síntese de

<sup>81</sup> (a) Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Synlett*. **2009**, 7, 1034; (b) Petragnani, N.; Stefani, H. L. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 1613; (c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichim. Acta*. **2000**, 33, 66; (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis*. **1997**, 373; (e) Comasseto, J. V. *Reviews on Heteroatom Chem.* **1993**, 9, 61; (f) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis*. **1991**, 793; (h) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis*. **1991**, 897; (g) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis*. **1986**, 1.

<sup>82</sup> (a) Petragnani, N.; Stefani, H. A. In *"Best Synthetic Methodos – Tellurium in Organic Synthesis (Second, Updated and Enlarged Edition)"*. Academic Press, London, **2007**; (b) Petragnani, N. In *"Comprehensive Organometallic Chemistry II"*. Ed. A. McKillop, Vol. II, Pergamon Press, Exeter, UK, **1995**; (c) Petragnani, N.; Stefani, H. A. In *"Best Synthetic Methodos – Tellurium in Organic Synthesis"*. Academic Press, London, **1994**; (d) Irgolic, K. In *"Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie"*. Ed. D. Klamann, 4<sup>th</sup> Ed., Vol. E12b, Georg Thieme, Stuttgart, **1990**.

<sup>83</sup> Pesquisa no Web of Science, com as palavras chaves: *Organotellurium*, *Vinyllic Tellurium*, *Tellurium Reagents*, **07-07-2010**.

<sup>84</sup> (a) Levason, W.; Orchard, S. D.; Reid, G. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 124, 159; (b) Singh, A. K.; Sharma, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 49.

<sup>85</sup> Goto, A.; Kwak, Y.; Fukuda, T.; Yamago, S.; Iila, K.; Nakajima, M.; Yoshida, J.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8720.

<sup>86</sup> (a) McNaughton, M.; Engman, L.; Birmingham, A.; Powis, G.; Cotgreave, I. A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 233; (b) Luo, G.; Ren, X. J.; Liu, J. Q.; Mu, Y.; Shen, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1151.

<sup>87</sup> Nakahira, H.; Ryu, I.; Han, L.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 229.

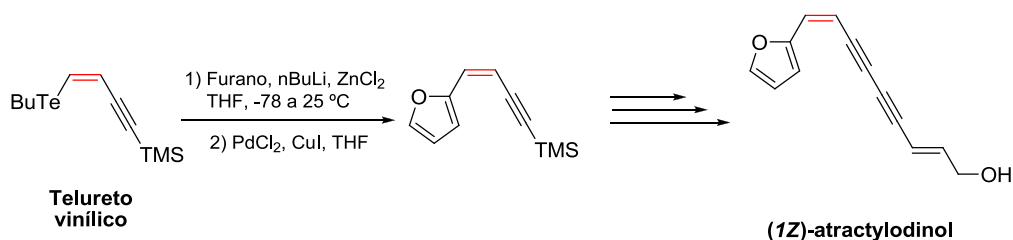
<sup>88</sup> Backwall, J. E.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1919.

<sup>89</sup> Albeck, M.; Tamari, T. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 238, 357.

teluretos vinílicos de geometria  $Z$ <sup>91</sup> e na preparação de O-glicosídeos 2,3-insaturados.<sup>62a</sup>

Apesar do grande número de compostos de telúrio, até então descritos, os derivados vinílicos são os mais úteis e promissores como intermediários na síntese de produtos naturais. Estes compostos retêm suas configurações quando convertidos em outros intermediários.<sup>81d, 92</sup> Um exemplo de aplicação é a síntese total do (1*Z*)-Atractylodinol<sup>93</sup> (Esquema 36), um produto natural poliacetilênico isolado da planta *Atractylodes lancea*<sup>94</sup> que atua na inibição das enzimas COX-1 e 5-LOX durante o processo inflamatório.

Esquema 36.



### 2.1.2.1. Preparação de Teluretos Vinílicos

A viabilidade da preparação dos teluretos vinílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>95</sup> de forma régio- e estereosseletiva vem despertando grande interesse da comunidade científica, uma vez que estes compostos são importantes intermediários em síntese orgânica. Dependendo da rota sintética, estes compostos têm suas configurações retidas o que facilita sua aplicação na síntese de produtos naturais.

Os teluretos vinílicos em geral podem ser preparados a partir de reagentes eletrofílicos ou nucleofílicos através de diversas metodologias sintéticas, tais como: a reação de substituição de ânion telurolato em haleto de

<sup>90</sup> Yamaguchi, T.; Hattori, K.; Mizutaki, S.; Tamaki, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3617.

<sup>91</sup> (a) Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A. *Organometallics*. **1991**, 10, 845; (b) Zukerman-Schpetor, J.; Castellano, E. E.; Oliva, G.; Comasseto, J. V. *Acta Cryst.* **1991**, C43, 960.

<sup>92</sup> Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Guerrero Jr., P. G.; Baroni, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 61.

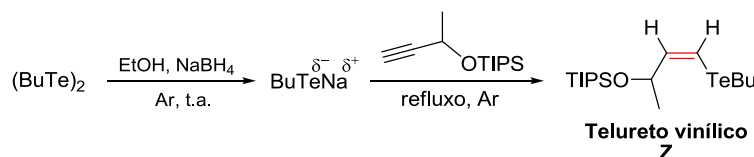
<sup>93</sup> Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8183.

<sup>94</sup> Resch, M.; Heilmann, J.; Steigel, A.; Bauer, R. *Planta Med.* **2001**, 67, 437.

<sup>95</sup> Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3395.

vinila,<sup>96</sup> reação de telúrio elementar e haleto de vinil-magnésio,<sup>77h, 97</sup> reação do ânion telurolato alílico com haletos de alquila,<sup>77h</sup> reação de Wittig de  $\alpha$ -telurofosforanas com aldeídos,<sup>98</sup> reações de Horner de  $\alpha$ -telurofosfonatos com aldeídos,<sup>99</sup> adição de tetracloreto de telúrio,<sup>100</sup> adição de tricloreto de ariltelúrio<sup>101</sup> e ariltelurenâmidas<sup>102</sup> a acetilenos, adição fotoinduzida de difenilditelureto a acetilenos,<sup>103</sup> fotólise de teluretos de acila<sup>104</sup> contendo um acetileno interno, e por fim, mas não menos importante a reação de hidroteluração de alquinos, onde ânions telurolatos de alquila ou arila são gerados *in situ* através da redução do ditelureto diorganoila correspondente em solvente prótico por ação de um agente redutor (Esquema 37).<sup>105</sup>

**Esquema 37.**



### 2.1.2.2.1. Preparação de telureto vinílicos via hidroteluração

Dentre as várias metodologias de preparação de alquenos funcionalizados, pode-se destacar a hidrometalação de alquinos terminais a partir de reações de hidrozirconação,<sup>106</sup> hidroboração<sup>107</sup> e hidroaluminação.<sup>108</sup>

<sup>96</sup> Stefani, H. A.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Gusevskaya, E. V. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997**, 126, 211.

<sup>97</sup> Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 308, 211.

<sup>98</sup> Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Petragnani, N. *Synlett.* **1995**, 58.

<sup>99</sup> Lee, C. W.; Koh, Y.; Oh, D. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 717.

<sup>100</sup> (a) Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Organometallics.* **1997**, 16, 809; (b) Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron.* **1962**, 18, 527.

<sup>101</sup> (a) Huang, X.; Yan-Pin, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 41, 7417; (b) Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics.* **1991**, 10, 845.

<sup>102</sup> Murai, T.; Nonomura, K.; Kimura, K.; Kato, S. *Organometallics.* **1991**, 10, 1095.

<sup>103</sup> Ogawa, A.; Yokoyama, K.; Yokoyama, H.; Obayashi, R.; Kambe, N.; Sonodo, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1748.

<sup>104</sup> Chen, C.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1545.

<sup>105</sup> Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 362.

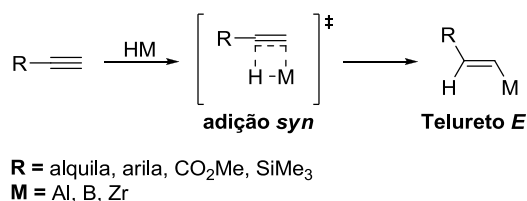
<sup>106</sup> (a) Fukuda, K.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron* **2010**, 51, 4523; (b) Musakami, T.; Furusawa, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9257; (c) Labinger, J. A. In *"Comprehensive Organic Synthesis"*. Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 667; (d) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.

<sup>107</sup> (a) Iwadata, N.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1899; (b) Hoshi, M.; Shirakawa, K.; Okimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8475; (c) Smith, K.; Pelter, A. In *"Comprehensive Organic Synthesis"*. Trost,



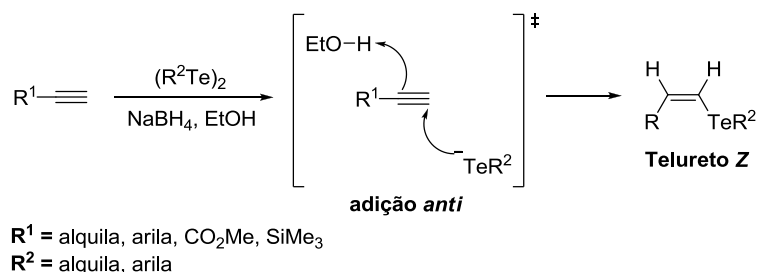
Normalmente, esses métodos levam a preparação de alquenos com configuração *E* a partir da adição *syn* do metal e do hidrogênio à tripla ligação, o que leva a um estado de transição cíclico de quatro membros (Esquema 38), seguindo a uma orientação *anti*-Markovnikov.<sup>109</sup>

Esquema 38.



Contudo, a reação de hidroteluração empregada para preparação de alquenos difere das demais hidrometalações, pois o alquino terminal sofre adição *anti* do ânion telurolato. Esta adição *anti* leva a formação de telureto vinílico correspondente com configuração *Z* (Esquema 39), os quais são termodinamicamente estáveis, uma vez que o processo de isomerização para o isômero *E* até agora não foi descrito.

Esquema 39.



Vários experimentos realizados por Marino e colaboradores<sup>110</sup> demonstraram que a adição *anti* promovida pelo ânion telurolato [⁻TeR²] acontece simultaneamente com a captura do próton do etanol e não do boroidreto de sódio. Este tipo de adição faz com que a hidroteluração seja uma

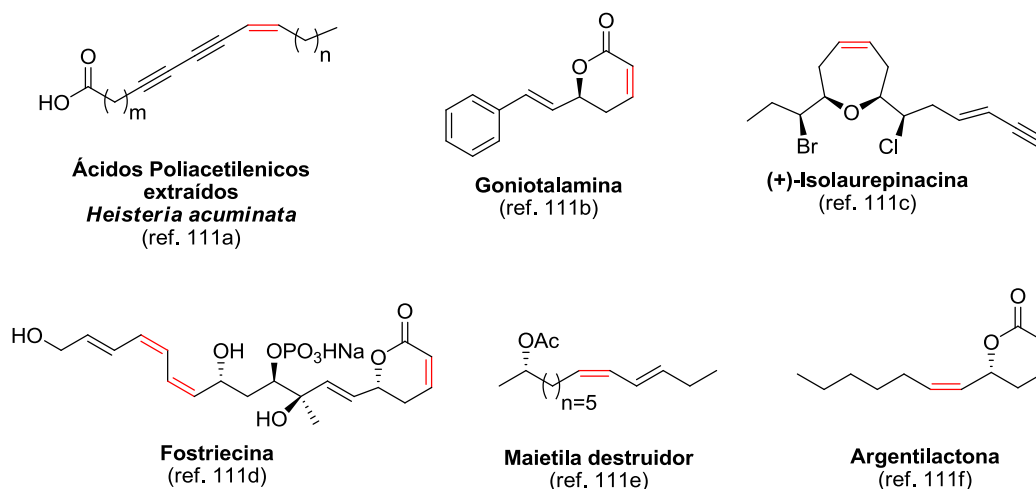
B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 703; (d) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In "Borane Reagents". Academic Press: London, **1988**.

<sup>108</sup> (a) Uhl, W.; Er, E.; Hepp, A.; Kösters, J. Grunenberg, J. *Organometallics* **2008**, 27, 3346; (b) Parenty, A.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1231; (c) Al Eisch, J. J. In "Comprehensive Organic Synthesis". Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 733.

<sup>109</sup> (a) Weiss, C. J.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10533; (b) Utsunomiya, M.; Kuwano, R.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5608.

<sup>110</sup> Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975.

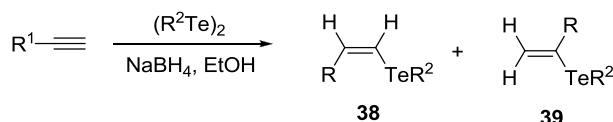
reação interessante em síntese orgânica, pois leva a formação de Z-alquenos a partir de acetilenos terminais, o que não é facilmente viável através de outras metodologias, outro atrativo é o fato de inúmeros produtos naturais apresentarem dupla ligação com a geometria Z (Figura 25).<sup>111</sup>



**Figura 25.** Produtos naturais

As espécies nucleofílicas de telúrio podem ser geradas *in situ* pela redução do diorganoditelureto corresponde com boroidreto de sódio em meio prótico, utilizando o etanol como solvente. Os diorganoditeluretos são utilizados como precursores para obtenção dos organoteluróis, sendo este um ânion muito instável que não pode ser isolado. O processo de redução do ditelureto é facilmente observado através da mudança de coloração da solução de vermelho intenso para amarelo claro. A adição do ânion telurolato à ligação tripla pode levar a formação de dois regioisômeros possíveis **38** e **39** (Esquema 40).

<sup>111</sup> (a) Minto, R. E.; Blacklock, B. J. *Prog. Lipid. Res.* **2008**, 47, 233; Kraus, C. M.; Neszmélyi, A.; Holly, S.; Wiedemann, B.; Nenninger, A.; Torssell, K. B. G.; Bohlin, L.; Wagner, H. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 422; (b) Inayat-Hussain, S. H.; Chan, K. M.; Rajab, N. F.; Din, L. B.; Chow, S. C.; Kizilors, A.; Farzaneh, F.; Williams, G. T. *Toxicol. Lett.* **2010**, 193, 108; O'Doherty, A.; Harsh, P. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5051; (c) Suzuki, T.; Matsumura, R.; Oku, K.-I.; Taguchi, K.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 65; (d) Kiyotsuka, Y.; Igarashi, J.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2725; (e) Ferrarin, R. S.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2043; (f) Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5437.

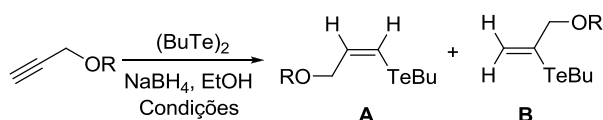
**Esquema 40.**

$R^1, R^2 = \text{alquila, arila}$

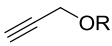
A proporção dos isômeros **38** e **39** é dependente dos substituintes  $R^1$  e  $R^2$ . Quando  $R^1$  é uma cadeia alquílica, a reação em geral, ocorre em baixos rendimentos e com formação do régio-isômero **39**,<sup>112</sup> para  $R^1$  e  $R^2$  aromáticos ou  $R^2$  alquílico a reação ocorre com ótimos rendimentos e o isômero *Z* **38** é obtido preferencialmente.<sup>110, 113</sup>

A fim de melhorar a regioseletividade da reação de hidroteluração envolvendo hidróxi-alquino nosso grupo de pesquisa estudou essa reação analisando vários parâmetros, tais como: temperatura, posição do grupamento hidróxila e grupos protetores.<sup>105</sup> Os resultados deste trabalho encontram-se sumarizados na Tabela 6.

**Tabela 6.** Efeito da temperatura, posição da hidróxila e do grupo protetor



$R = \text{H, TIPS}$

	<b>A:B</b>	
	<b>25 °C</b>	<b>78 °C</b>
<b>R = H</b>	56:44	56:44
<b>R = TIPS</b>	82:18	88:12

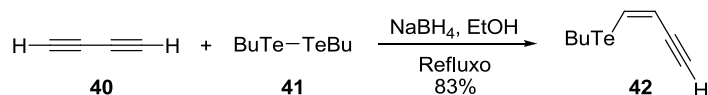
A partir da tabela 6, pode-se observar que a temperatura não exerce influência significativa na preferência pela formação dos isômeros **A** e **B**, mas que a proteção do hidróxi-alquino com triisopropilsilano aumenta a seletividade da reação.

<sup>112</sup> Dos Santos, C. G. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**.

<sup>113</sup> (a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661;  
(b) Uemura, S.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181.

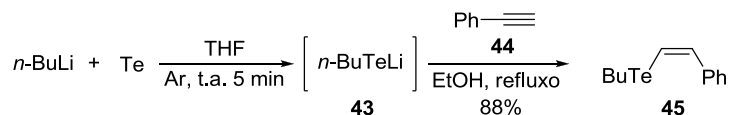
A reação de hidroteluração também pode aplicada em eninos conjugados, diínos assimétricos e simétricos levando aos organoteluro 1,3-butadienos e 1,3-eninos correspondentes de configuração *Z*, em bons rendimentos (Esquema 41).<sup>93, 114</sup>

**Esquema 41.**



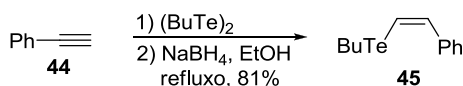
Para evitar a síntese desnecessária do telureto **41**, não disponível comercialmente, uma metodologia alternativa para a preparação *in situ* do ânion butilteluroolato foi proposta por Comasseto e colaboradores.<sup>115</sup> O método consiste na reação entre telúrio elementar suspenso em THF e *n*-butillítio sob temperatura ambiente gerando *in situ* o butiltelurelato de lítio **43**. A esta solução, adicionou-se o alquino apropriado **44** dissolvido em etanol seco e deoxigenado sob refluxo para formar o composto vinílico **45** (Esquema 42).

**Esquema 42.**



É bom salientar que o método descrito acima leva a rendimentos semelhantes quando comparado ao método usual de ditelureto de dibutila com boridreto de sódio (esquema 43).<sup>116</sup>

**Esquema 43.**



Outro ponto interessante é que a reação de hidroteluração de alquinos pode acontecer de forma intramolecular.<sup>117</sup> Este método consiste em uma

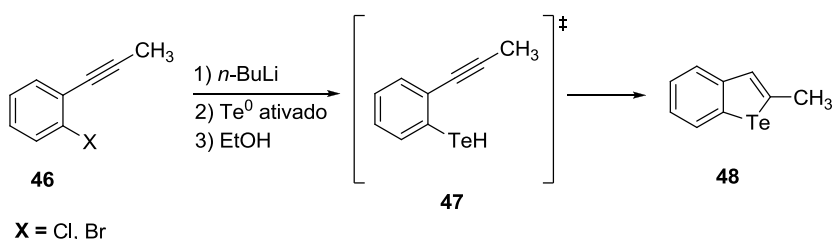
<sup>114</sup> Oliveira, J. M. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. **2006**.

<sup>115</sup> Comasseto, J. V.; Zeni, G.; Formiga, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.

<sup>116</sup> (a) Mirzayans, P. M.; Pouwer, R. H.; Williams, C. M.; Bernhardt, P. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8297;  
(b) Mirzayans, P. M.; Pouwer, R. H.; Williams, C. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3861.

reação de substituição telúrio/haleto no composto **46** mediada por *n*-butillítio, gerando o organoteluro **47** *in situ*, o qual é submetido à reação de hidroteluração para fornecer o telureto cíclico **48** (Esquema 44).

Esquema 44.

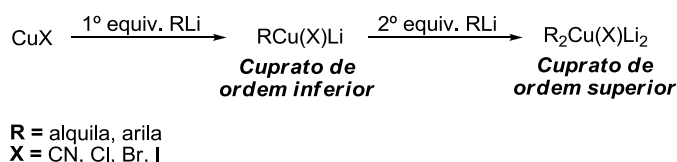


### 2.1.3. Reagentes de Orgânicos de cobre

A troca telúrio-cobre é muito importante para os químicos orgânicos sintéticos, pois os reagentes de organocobre são capazes de transferir ligantes promovendo a formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>118</sup>

Dentre os reagentes organocobre destacam-se os cupratos de ordem inferior e os de ordem superior, que são diferenciados devido à natureza mono- e dianiônica de seus “clusters”. De acordo com o número de equivalentes de organolítio adicionados ao sal de cobre (I) correspondente<sup>119</sup> podem ser obtidos os dois tipos de cupratos. Quando apenas um equivalente de organolítio é adicionado ao sal de cobre (I) há formação da espécie de ordem inferior, enquanto a adição de dois equivalentes gera a espécie de ordem superior (Esquema 45).

Esquema 45.



Em várias reações envolvendo os cupratos de ordem superior, apenas um dos dois ligantes **R** pertencentes ao complexo de cobre é transferido

<sup>117</sup> Sashida, H. *Heterocycles*. **2000**, 52, 49.

<sup>118</sup> Ogle, C. A.; Human, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3281.

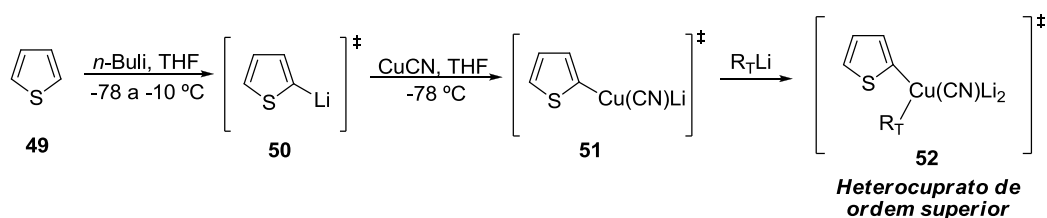
<sup>119</sup> Lipshutz, B. H. *Synlett*. **1990**, 119.

(ligante transferido  $R_T$ ), enquanto que o ligante residual  $R_R$  tende a ser hidrolisado ao final da síntese através do processo de extração. Assim, esse “desperdício atômico” contribui para que o processo seja pouco atrativo quando o ligante é caro, de difícil preparação ou quando eles são diferentes e a transferência acontece com um ligante que não é o de interesse.

Contudo, esses obstáculos podem ser facilmente resolvidos quando ligantes não transferíveis ou residuais  $R_R$  e ligantes transferíveis  $R_T$  apropriados são utilizados, o que acarreta na transferência seletiva do grupamento  $R$ .<sup>120</sup>

Os ligantes residuais utilizados são os ânions dos acetilenos, o tienila e o imidazóila,<sup>121</sup> sendo que o uso do tienila supera todos os demais devido ao custo e a facilidade de metalação na presença de *n*-butillítio em THF. Esse ligante pode ser preparado a partir da reação do tiofeno **49** com *n*-butillítio em THF, gerando o ânion 2-tienila **50** *in situ*, o qual é adicionado a uma suspensão de CuCN em THF fornecendo uma solução homogênea do cuprato de ordem inferior **51**. O tratamento com um equivalente do  $R_TLi$  leva ao cuprato misto de ordem superior **52** (Esquema 46).<sup>122</sup>

Esquema 46.



Devido os cupratos de ordem inferior e superior apresentarem reatividades distintas, a escolha desses reagentes deve ser bem racionalizada de modo que a reação aconteça e não leve a formação de produtos indesejáveis. No caso de enonas substituídas apenas os cupratos de ordem superior são capazes de reagir fornecendo cetonas alquiladas com altos

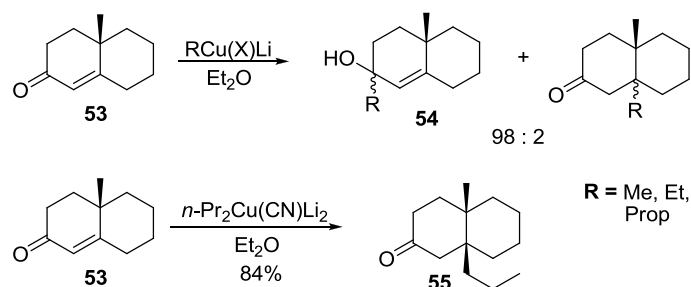
<sup>120</sup> Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 119.

<sup>121</sup> Malmberg, H.; Nilsson, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3823.

<sup>122</sup> Lipshutz, B. H.; Kozlows, J. A.; Parker, D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *287*, 437.

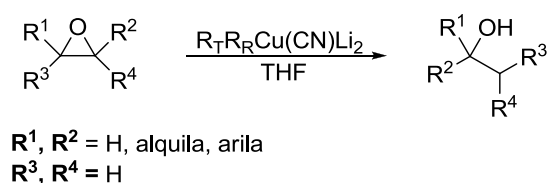
rendimentos.<sup>119, 123</sup> Um bom exemplo é a reação da 10-metil-1-octal-2-ona **53** com alquilcupratos. A reação com dialquilcupratos de ordem inferior levou a formação considerável dos produtos de adição 1,2, **54**. Entretanto, a reação com cuprato de ordem superior levou ao produto da adição 1,4, **55** exclusivamente em um rendimento de 84% (Esquema 47).<sup>124</sup>

**Esquema 47.**



Os cianocupratos de ordem superior também são reagentes eficientes na reação de abertura de epóxidos, fornecendo produtos em maior rendimento sob condições mais suaves, quando comparados com os reagentes de ordem inferior. Geralmente a reação ocorre no carbono menos impedido do epóxido, o que facilita prever o produto final da reação (Esquema 48).<sup>125</sup>

**Esquema 48.**



#### 2.1.4. Aplicação da Reação de Transmetalção de Teluretos Vinílicos na Síntese de Produtos Naturais

A viabilidade da utilização de teluretos vinílicos como um equivalente sintético de compostos organometálicos é datada de 1982, quando Kauffmann

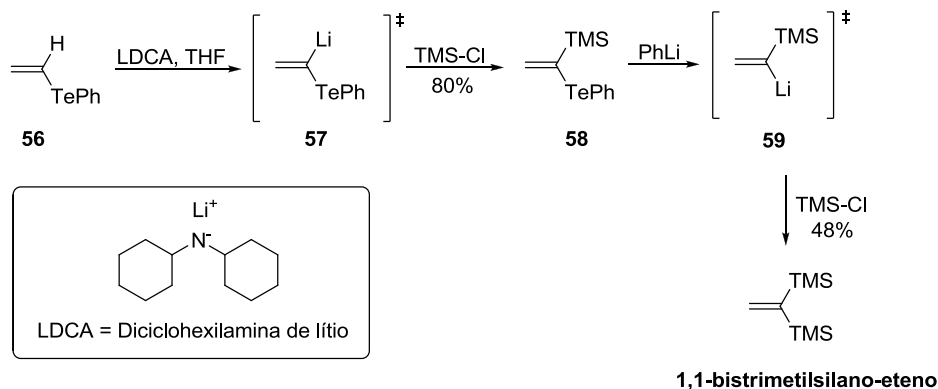
<sup>123</sup> (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlows, J. A. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 5005; (b) Lipshutz, B. H. *Synlett*. **1987**, 119.

<sup>124</sup> Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlows, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3938.

<sup>125</sup> Lipshutz, B. H.; Kozlowsk, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305.

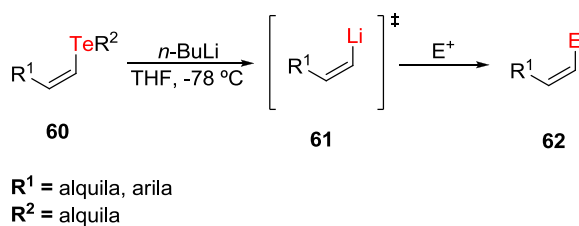
descreveu a síntese do 1,1-bis(trimetilsilano) eteno.<sup>126</sup> Nesta síntese, o composto **56** foi desprotonado por LDCA em THF, gerando o intermediário **57** ao qual foi adicionado o cloreto de trimetilsilano (TMS-Cl). O vinil-silano **58** foi então transmetalado com fenillítio, levando ao intermediário **59** ao qual foi adicionada outra molécula de TMS-Cl (Esquema 49).

Esquema 49.



Neste contexto a capacidade dos teluretos vinílicos sofrerem trocas telúrio/metal confere a estes compostos um importante papel como espécies precursoras de reagentes organometálicos vinílicos. Esses reagentes organometálicos podem ser facilmente obtidos pela reação de transmetalção entre teluretos vinílicos com *n*-butillítio em THF (Esquema 50).

Esquema 50.



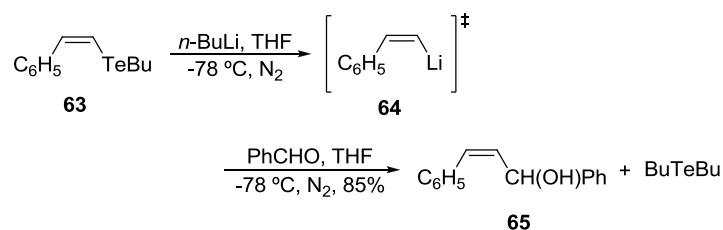
Um exemplo mais específico dessa troca Te/Li foi descrito por Comasseto e colaboradores,<sup>113a</sup> no qual os autores trataram o telureto **63** com *n*-butillítio em THF a -78 °C obtendo o organolítio vinílico intermediário **64**. A este intermediário foi adicionado benzaldeído, que resultou no composto

<sup>126</sup> Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 410.



desejado **65** em bom rendimento (Esquema 51).

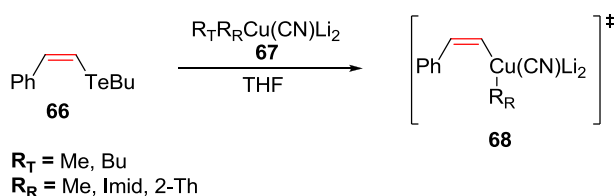
**Esquema 51.**



É importante observar, no esquema acima, que após a reação de litiação do composto **63** seguida da captura do eletrófilo (benzaldeído) não há perda de configuração. De acordo com Reich e colaboradores,<sup>127</sup> a troca Te/Li é uma das reações organometálicas mais rápidas.

Outra metodologia empregada para obtenção de reagentes organometálicos vinílicos é a reação de transmetalção de teluretos vinílicos com cianocuprato de lítio de ordem superior,<sup>79d</sup> o composto vinílico de cobre **68** correspondente retém a configuração da ligação dupla do telureto de partida (Esquema 52).

**Esquema 52.**

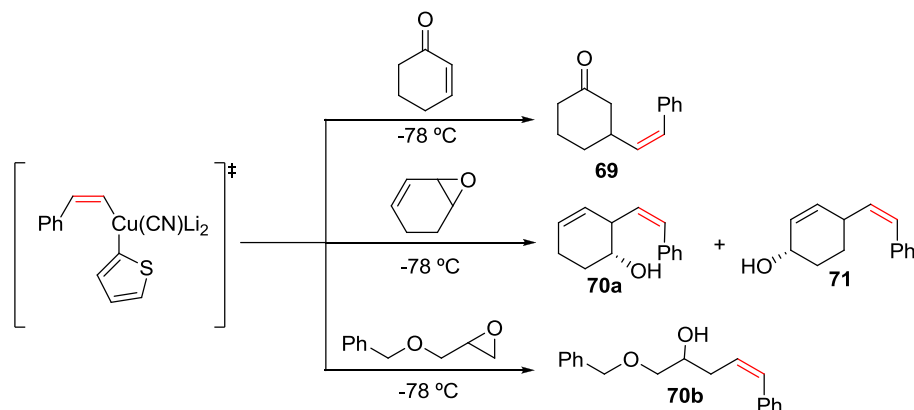


Esses organocupratos vinílicos podem reagir com vários eletrófilos, como por exemplo, enonas, epóxidos simples ou alílicos levando à formação de cetonas β-vinil substituídas **69**,<sup>79d-e</sup> alcoóis homoalílicos **70a-b**<sup>128</sup> e alílicos **71**<sup>128</sup> respectivamente, compostos bastante úteis em síntese orgânica (Esquema 53).

<sup>127</sup> Reich, J. H.; Green, D. P.; Phillips, N. H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **1992**, 67, 83.

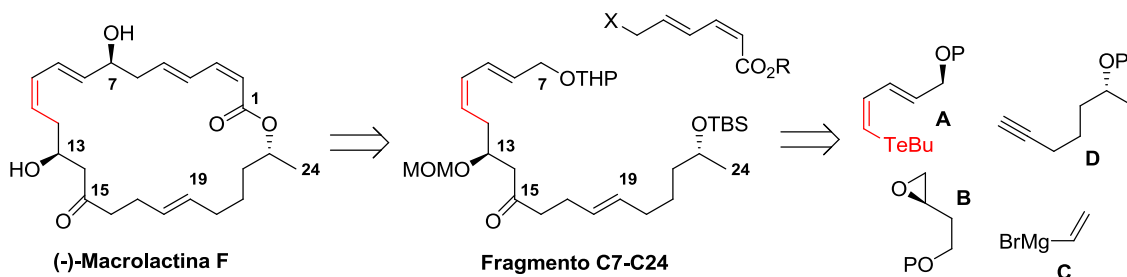
<sup>128</sup> Marino, J. P.; Tucci, F.; Comasseto, J. V. *Synlett*. **1993**, 761.

Esquema 53.



Neste contexto a metodologia de transmetalção seguida de abertura de epóxido foi utilizada na síntese do fragmento C7-C24 da Macrolactina F em 2008.<sup>129</sup> A Macrolactina F foi isolado por Fenical e colaboradores em 1989<sup>130</sup> a partir de cultura de bactérias do fundo do mar. As Macrolactinas de maneira geral apresentam várias propriedades farmacológicas interessantes, tais como: atividade citotóxica e antiviral. Observando a rota retrosintética da Macrolactina F, no esquema 54, é possível concluir a importância dos teluretos vinílicos e da reação de transmetalção via cuprato de ordem superior.

Esquema 54.



Outra aplicação da reação de transmetalção na síntese de produtos naturais foi descrita por Comasseto e colaboradores na síntese do acetato de (7*E*, 9*Z*)-dodeca-7,9-dienila,<sup>131</sup> o componente principal do feromônio sexual da mariposa *Lobesia botrana*.<sup>132</sup> A síntese iniciou-se com a reação do telureto **72**

<sup>129</sup> Oliveira, R. A.; Oliveira, J. M.; Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V.; Marinho, J. P.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5759.

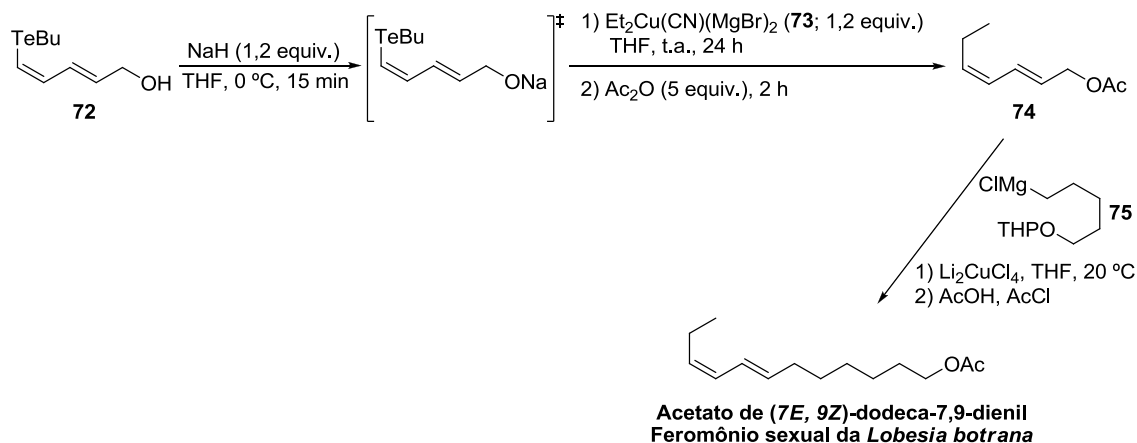
<sup>130</sup> Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7519-7524.

<sup>131</sup> Diego, D. G.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7147.

<sup>132</sup> (a) Witzgall, P.; Tasin, M.; Buser, H.-R.; Wegner-Kiss, G.; Mancebon, V. S. M.; Ioriatti, C.; Baeckman, A. C.; Bengtsson, M.; Lehmann, L.; Francke, W. *J. Chem. Ecol.* **2005**, 31, 2923; (b) Buser, H. R.; Rauscher, S.; Arn, H. *Z. Naturforsch. C.* **1974**, 29, 781.

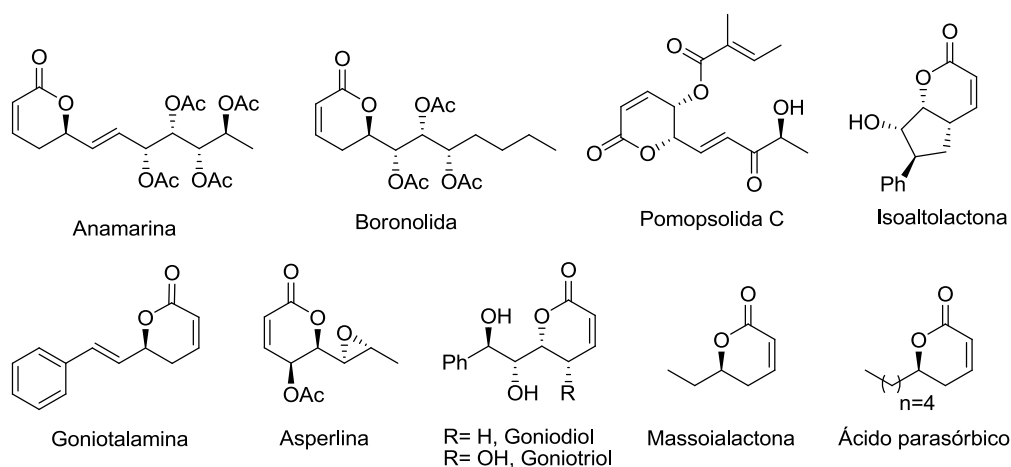
e o composto de organocobre **73**, seguida do tratamento com anidrido acético, o qual levou ao acetato (*Z,E*)-dienila **74** em 81% de rendimento. Este composto reagiu com o composto de Grignard **75**, na presença de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ . Após outra acetilação o produto de interesse foi obtido (Esquema 55).

**Esquema 55.**



### 2.1.5. Produto Natural (+/-)-Massoialactona

As  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, também denominadas de unidades 5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona, constituem uma ampla classe de compostos de origem natural com potentes atividades farmacológicas. Estes produtos naturais, quase na sua totalidade apresentam uma cadeia lateral, localizada na posição C-6 (Figura 26).

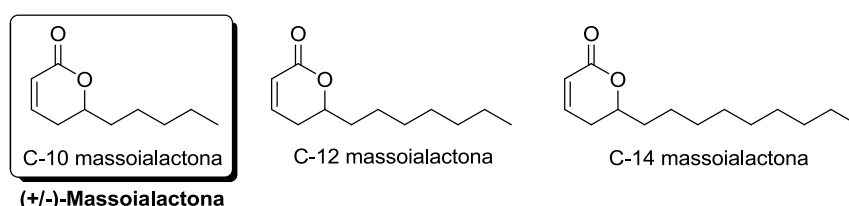


**Figura 26.** Exemplos de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de ocorrência natural.

Estudos sobre a atividade biológica relacionados a alguns destes compostos têm sido realizados e demonstraram a potencialidade dos mesmos no combate a diversas linhagens de células tumorais.<sup>133</sup> Adicionalmente, estudos levando em consideração estrutura-atividade destes compostos, têm demonstrado que a parte insaturada do anel das lactonas é essencial para a atividade biológica em decorrência da potencialidade desta como um acceptor de Michael.<sup>134</sup>

Entre as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas isoladas e descritas na literatura destaca-se a (+/-)-Massoialactona. Este produto natural foi obtido através da hidrodestilação das cascas da planta *Cryptocarya massoy*, uma árvore de médio porte típica da região de Nova Guiné, conhecida como árvore massoia.

O óleo de massoia tem sido usado por séculos como óleo de massagem e como um agente perfumador. Devido a sua fragrância ser muito similar ao aroma do coco, creme ou manteiga, este óleo de massoia é ainda utilizado na indústria alimentícia como aditivo na manteiga, no leite e em perfumes. O aroma é essencialmente devido à presença de uma lactona insaturada substituída (em C-6) por uma cadeia alquílica de cinco carbonos. Este composto é freqüentemente chamado de massoialactona, mas na realidade o termo massoia refere-se a uma série de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas substituídas na posição C-6 por uma cadeia alquílica de comprimento variável contendo 5, 7 ou 9 átomos de carbono, e designada como C-10, C-12 e C-14 massoialactonas, respectivamente (Figura 27).



**Figura 27.** Classe de massoialactonas extraídas das cascas da planta *Cryptocarya massoy*.

<sup>133</sup> (a) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Lett.* **1999**, 456, 379; (b) Pihie, A. H. L.; Stanslas, J.; Din, L. B. *Anticancer Res.* **1998**, 18, 1739; (c) Chien, A. L. T.; Pihie, A. H. L. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, 36, 269; (d) Teoh, P. L.; Azimahtol, H. L. P. *Malays. Appl. Biol.* **1999**, 28, 107; (e) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; (f) Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2927.

<sup>134</sup> (a) Kalesse, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Saeed, A.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Haustedt, L. O.; Hofer, E.; Scheper, T.; Beil, W. *ChemBioChem* **2001**, 2, 709; (b) Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981–1003; Bialy, L.; (c) Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1872; (d) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C. M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15694.

A lactona C-10, identificada pela primeira vez na *Cryptocarya massoy*<sup>135,136</sup>, também ocorre em algumas outras espécies de plantas como *Aeollanthus suaveolens*<sup>137</sup>, *Magellanica Baccharis*<sup>138</sup>, *Isolona cooperi*<sup>139</sup>, e no melaço da cana.<sup>140</sup> De acordo, com Rali e colaboradores,<sup>141</sup> a C-10 massoidalactona é o composto predominante no óleo da casca da planta *Cryptocarya massoy*, sendo sua composição de aproximadamente 65%. Outros componentes desta planta são a C-12 massoidalactona e benzoato de benzila, representando 17 e 13%, respectivamente.

Adicionalmente, as massoidalactonas também foram identificadas em duas espécies de formigas do gênero *Camponotus*, possivelmente atuando como substâncias no mecanismo de defesa destes insetos.<sup>142,143</sup>

Na literatura existem diversas metodologias descritas para a preparação da massoidalactona.<sup>144</sup> No entanto, muitas destas sínteses empregam reagentes quirais que muitas vezes apresentam alto custo. Embora isto não seja uma limitação para a síntese, é interessante propor metodologias que viabilizem a preparação deste composto por outras vias sintéticas.

Considerando a ocorrência dessa lactona como constituinte natural de plantas e insetos, sua potencialidade farmacológica, a simplicidade estrutural da mesma e o interesse deste composto como agente aromatizante, decidiu-se sintetizar ( $\pm$ )-massoidalactona empregando reagentes de telúrio como precursores.

<sup>135</sup> Abe, S. *J. Chem. Soc. Japan* **1937**, 58, 246.

<sup>136</sup> Spoon, W., *Chem. Weekbl.* **1958**, 54, 236.

<sup>137</sup> Lupe, F. A., Lemes, A. C., Augusto, F., Barata, L. E. S., *J. Essent. Oil Res.* **2007**, 19, 271.

<sup>138</sup> Simonsen, H. T., Riedel, C., Gade, L. B., Jebjerg, C. P., Guzman, A., Molgaard, P., *J. Essent. Oil Res.* **2009**, 21, 377.

<sup>139</sup> Boti, J. B., Koukoua, G., N'Guessan, T. Y., Muselli, A., Bernardini, A. F., Casanova, J., *Phytochem. Anal.* **2005**, 16, 357.

<sup>140</sup> Hashizume, T., Kikuchi, N., Sasaki, Y., *Agric. Biol. Chem.* **1968**, 32, 1306.

<sup>141</sup> Rali, T., Wossa, S. W., Leach, D. N., *Molecules* **2007**, 12, 149.

<sup>142</sup> Cavill, G. W. K., Clark, D. V., Whitfield, F. B., *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 2819.

<sup>143</sup> Lloyd, H. A., Schmuff, N. R., Hefetz, A. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **1984**, 78, 687.

<sup>144</sup> (a) Ishikawa, M.; Amaike, M.; Itoh, M.; Warita, Y.; Kitahara, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, 67, 2210; (b) Yoshikawa, K.; Kitahara, T. *Flavour Fragr. J.* **2008**, 23, 441; (c) Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Synth. Comm.* **2007**, 37, 1495; (d) Fournier, L.; Kocienskib, P.; Ponsa, J-M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1659; (e) Pais, G. C. G.; Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13445; (f) Gupta, P.; Naidu, S. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 849; (g) Touati, R.; Virginie, R-V.; Hassine, B. B.; Genêt, J-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3400.

## 2.2. OBJETIVOS

### 2.2.1. Objetivo Geral

Estabelecer uma rota sintética para a síntese do produto natural ( $\pm$ )-Massoialactona, a partir de reagentes orgânicos de telúrio, especificamente os teluretos vinílicos.

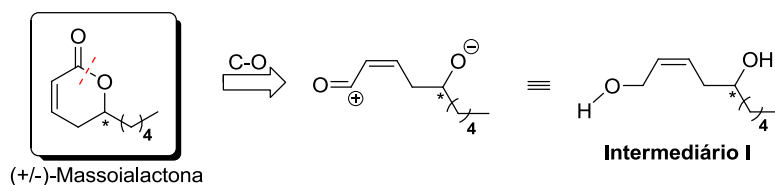
### 2.2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar a régio- e estereoseletividade da reação de hidroteluração, utilizando como substratos o álcool propargílico e do seu derivado de silício;
- ✓ Sintetizar o 1,2-epóxiheptano a partir do 1-hepteno;
- ✓ Avaliar o excesso enantiomérico do produto diidroxilado, obtido a partir da reação de diidroxilação do 1-hepteno com o reagente AD-mix  $\alpha$ ;
- ✓ Otimizar a reação de transmetação dos telureto vinílicos seguida de abertura de epóxido;
- ✓ Sintetizar 1,5-diois homoalílicos via abertura de epóxidos por organocupratos vinílicos de ordem superior;
- ✓ Sintetizar  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas substituídas a partir dos 1,5-diois homoalílicos;
- ✓ Aplicar as seqüências de reações estudadas na síntese de produto natural (+/-)-Massoialactona;
- ✓ Estabelecer as estruturas, configuração e conformação dos compostos obtidos pelos métodos espectroscópicos usuais.

## 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

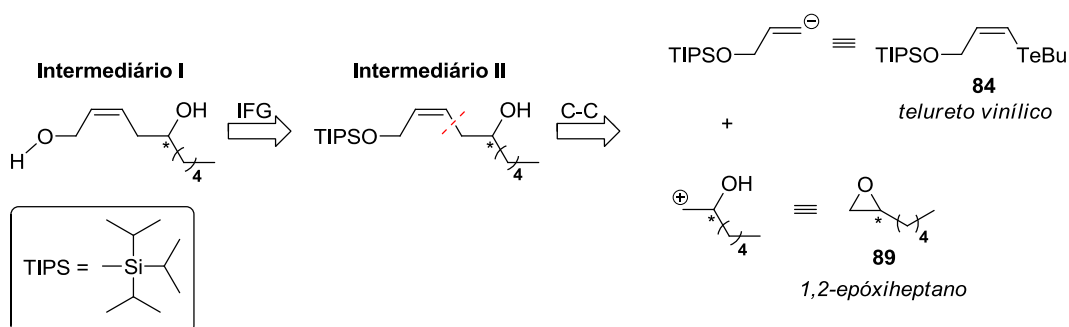
### 2.3.1. Análise Retrossintética da (+/-)-Massoialactona

A estratégia sintética para a preparação da (+/-)-Massoialactona baseou-se na química dos compostos de telúrio. Estes compostos, especificamente os teluretos vinílicos, apresentam a propriedade de reter a configuração da ligação dupla mesmo quando submetidos a reações de troca telúrio/metálico. Neste sentido, a proposta retrossintética, iniciou-se com a desconexão da ligação C-O, fornecendo o **Intermediário I** (Figura 28).



**Figura 28.** Análise retrossintética da (+/-)-Massoialactona

A interconversão do grupo funcional (IGF) do **Intermediário I** forneceu o **Intermediário II** que após subsequente desconexão da ligação C-C levou ao 1,2-epóxiheptano **89** e ao telureto vinílico **84** (Figura 29).



**Figura 29.** Análise retrossintética do **Intermediário I**.

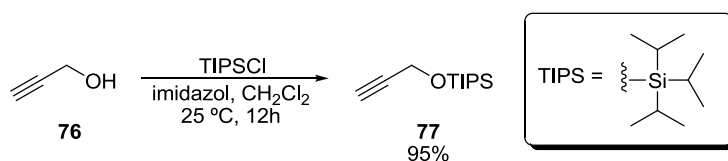
Uma vez que a abordagem retrossintética foi planejada, iniciou-se a preparação do telureto vinílico **84** e do 1,2-epóxiheptano **89**.

### 2.3.2. Síntese do Telureto Vinílico

A estratégia sintética para a preparação do telureto vinílico **84** foi iniciada com a proteção do álcool propargílico **76** com o grupo triisopropilsilano, pois, em estudos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa, no qual avaliou-se a influência de vários grupos protetores (MEMCl, TBDMSCl, TBDPSCI, TIPSCI e DHP) na regio- e estereosseletividade da reação de hidroteluração, constatou-se que esse grupo protetor (TIPS) levou a melhores proporções régio-isoméricas em favor do isômero de configuração *Z*.<sup>105</sup>

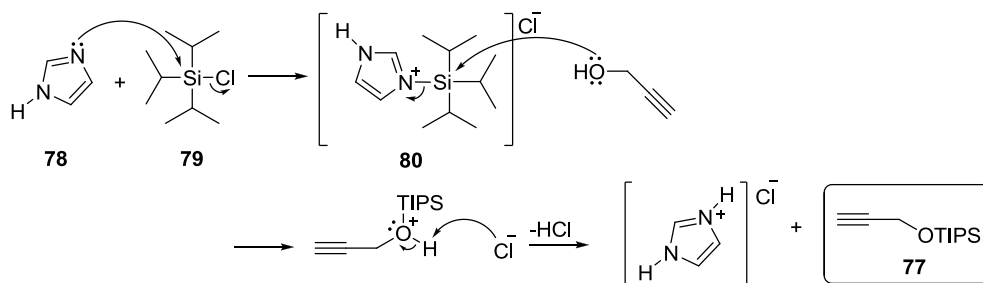
Como o derivado do álcool propargílico **77** não é disponível comercialmente foi necessário prepará-lo. Sua preparação seguiu o protocolo de Xu e colaboradores<sup>145</sup> que forneceu o composto desejado com rendimento de 95% (Esquema 56).

Esquema 56.



O mecanismo de proteção de álcoois com grupos silanos é bem estabelecido.<sup>146</sup> Nesta reação o imidazol **78**, composto heterocíclico, atua tanto como uma base de Lewis, promovendo a neutralização do ácido clorídrico formado, como um agente nucleofílico, atacando o cloreto de triisopropilsilano **79**, gerando o *N*-*tert*-butildimetilsilil imidazol **80**,<sup>147</sup> uma espécie de silício muito reativa (Esquema 57).

Esquema 57.



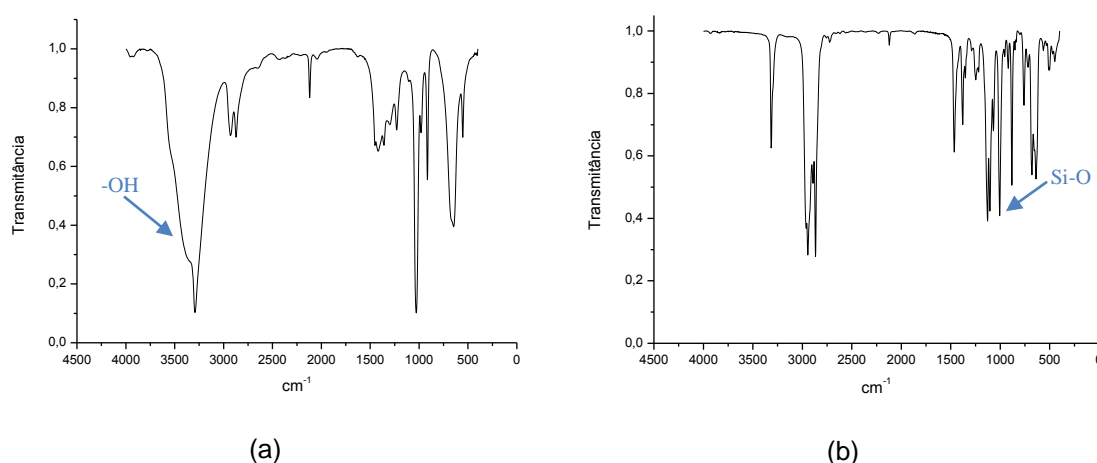
<sup>145</sup> Xu, R.; Gramlich, V.; Frauenrath, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5541.

<sup>146</sup> (a) Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797. (b) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

<sup>147</sup> Bartoszewicz, A.; Kalek, M.; Nilsson, J.; Hiresova, R.; Stawinski, J. *Synlett* **2008**, 37.

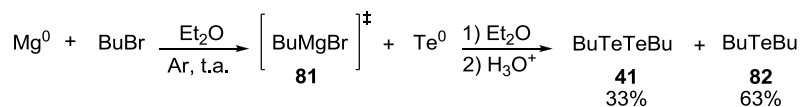


Este éster de silício **77** apresentou aspecto oleoso e incolor. Sua estrutura foi caracterizada e elucidada por diferentes métodos espectroscópicos, no qual se destaca a espectroscopia de infravermelho. Comparando o espectro de IV do álcool propargílico **76** (Figura 30a) com a do composto **77** (Figura 30b), foi possível observar na figura 30b a banda relativa à deformação axial de Si-O em  $1004\text{ cm}^{-1}$  e a ausência da banda de deformação axial de -OH em  $3320\text{ cm}^{-1}$ .

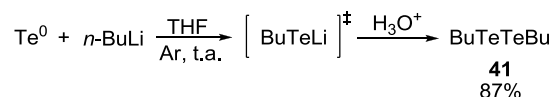


**Figura 30.** (a) Espectro de IV (filme) do álcool propargílico **76**; (b) Espectro de IV (filme) do composto **77**.

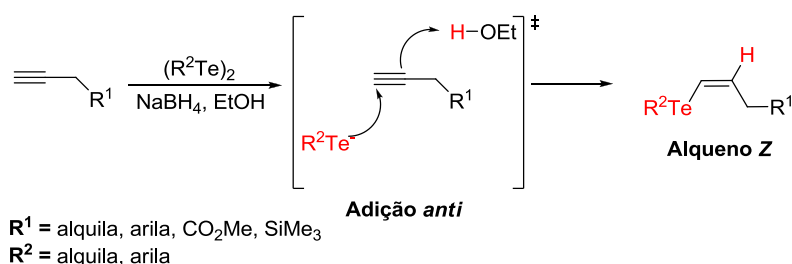
Depois da preparação do composto **77** o foco voltou-se para a preparação do ditelureto de dibutila ( $\text{BuTeTeBu}$ ) **41**, um reagente não disponível comercialmente. A obtenção deste composto foi realizada primeiramente via reagente de Grignard, no qual bromobutano foi adicionado lentamente a uma suspensão de magnésio metálico (previamente seco e ativado a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) em éter dietílico a temperatura ambiente, gerando o brometo de butilmagnésio **81**. Este foi canulado a uma suspensão de telúrio elementar (previamente seco e ativado a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) em éter dietílico. Contudo, a reação não foi eficiente, pois levou a formação preferencial do telureto de dibutila ( $\text{BuTeBu}$ ) **82**, um composto de odor desagradável e de difícil separação do composto de interesse **41** (Esquema 58).

**Esquema 58.**

A fim de obter o composto **41** de forma seletiva e com elevado rendimento, adotou-se o procedimento descrito por Uemura e Fukuzawa,<sup>148</sup> no qual em uma suspensão de telúrio elementar (previamente seco e ativado a 100 °C) em THF foi adicionado *n*-BuLi a 0 °C, obtendo o composto **41** desejado com 87% de rendimento e sem necessidade adicional de purificação (Esquema 59).

**Esquema 59.**

De posse dos compostos **77** e **41** iniciou-se a preparação do telureto vinílico de interesse, através da reação de hidroteluração. Esta reação destaca-se de outras hidrometalações por que a adição à tripla ligação ocorre de forma *anti* o que favorece a formação de alquenos de configuração *Z*. Neste sentido, a espécie nucleofílica de telúrio ataca o carbono da ligação tripla, seguindo da captura de um próton do etanol (Esquema 60).

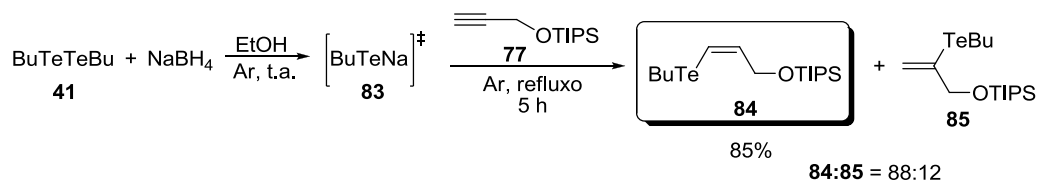
**Esquema 60.**

Neste sentido, a reação de hidroteluração do composto **77** foi iniciada a partir da adição de pequenas porções de boroidreto de sódio a uma solução de BuTeTeBu, **41** em etanol desoxigenado, para gerar *in situ* o ânion telurolato de

<sup>148</sup> Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181.

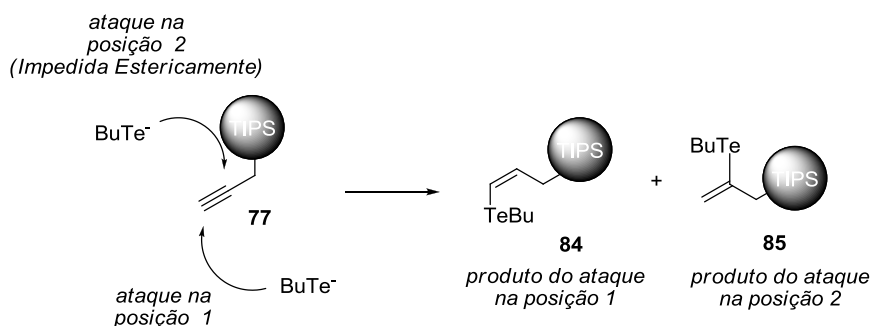
butila **83**. A formação dessa espécie foi facilmente observada devido à mudança de coloração da solução de vermelho intenso para amarelo claro. Em seguida o derivado do álcool propargílico **77** foi adicionado e a mistura foi mantida sob refluxo durante 5 horas (Esquema 61).

Esquema 61.

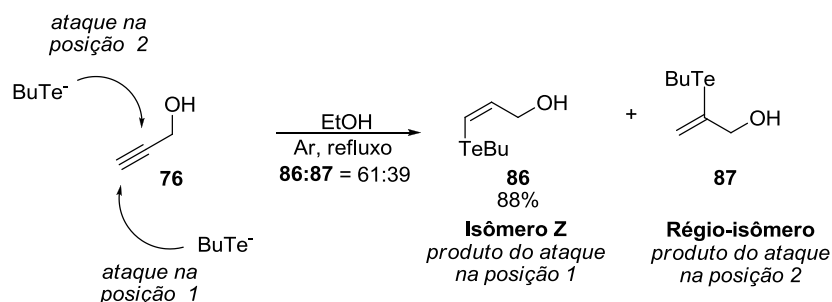


Através da rota sintética descrita no esquema 61, o telureto vinílico **84**, foi obtido com um rendimento de 85%, apresentou aspecto oleoso e coloração amarelada. Sua proporção em relação ao régio-isômero **85** foi de 88:12. Tal diferença deve-se possivelmente ao impedimento estérico do grupo triisopropila, o que favorece o ataque *anti* do ânion telurolato ao carbono da tripla ligação menos impedido estericamente, acarretando assim uma maior proporção do isômero Z (Esquema 62).

Esquema 62.



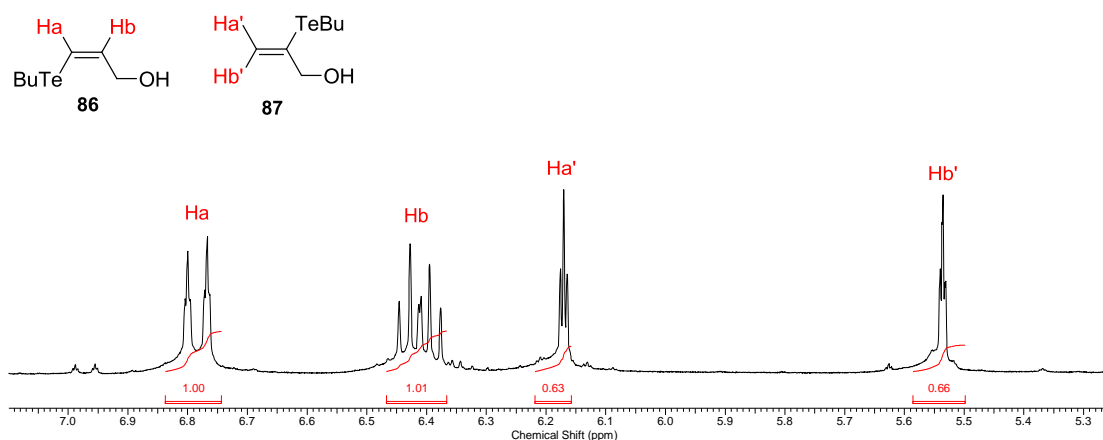
Esta influencia do grupo TIPS foi confirmada quando se analisou os resultados da regioseletividade da reação de hidroteluração do álcool propargílico desprotegido **76**. Tal reação, levou a produção de uma mistura do isômero Z e do régio-isômero em um proporção de 61:39 (Esquema 63).

**Esquema 63.**

A proporção régio-isomérica dos produtos das reações de hidroteluração (**84/85** e **86/87**) foram determinados através de RMN <sup>1</sup>H (calculando os valores das integrais dos prótons vinílicos) e confirmados por cromatografia gasosa.

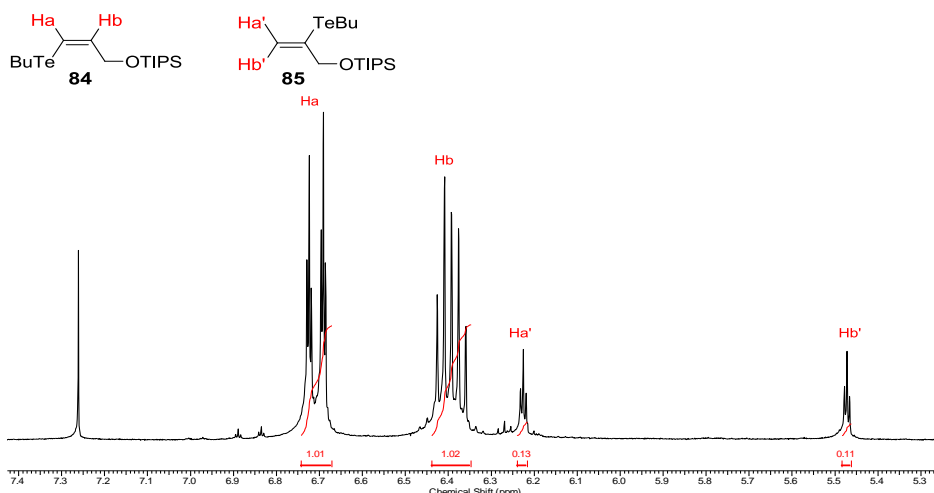
Analizando o espectro de RMN <sup>1</sup>H da mistura dos teluretos vinílicos **86** e **87**, observa-se que os prótons vinílicos desses teluretos vinílicos estão na faixa entre 5,48-6,75 ppm.

O conjunto de sinais na faixa entre 5,48-6,14 ppm podem ser atribuídos aos prótons geminais do composto **87** e os sinais na faixa entre 6,32-6,76 ppm podem ser atribuídos aos prótons vinílicos do composto **86**. Para o telureto **87** o hidrogênio H<sub>b'</sub> aparece em 5,49 ppm na forma de um tripleto com  $J_{1,3} = 1,5$  Hz e o hidrogênio H<sub>a'</sub> em 6,13 ppm também como um tripleto com  $J_{1,3} = 1,5$  Hz. No tocante ao telureto **86** o hidrogênio H<sub>b</sub> aparece em 6,36 ppm na forma de um dubleto de tripleto com  $J_{Hb,Ha} = 11,4$  Hz e  $J_{Hb,3} = 5,7$  Hz e o hidrogênio H<sub>a</sub> em 6,73 ppm como um dubleto de tripleto com  $J_{Ha,Hb} = 11,4$  Hz e  $J_{Ha,4} = 1,5$  Hz (Figura 31).



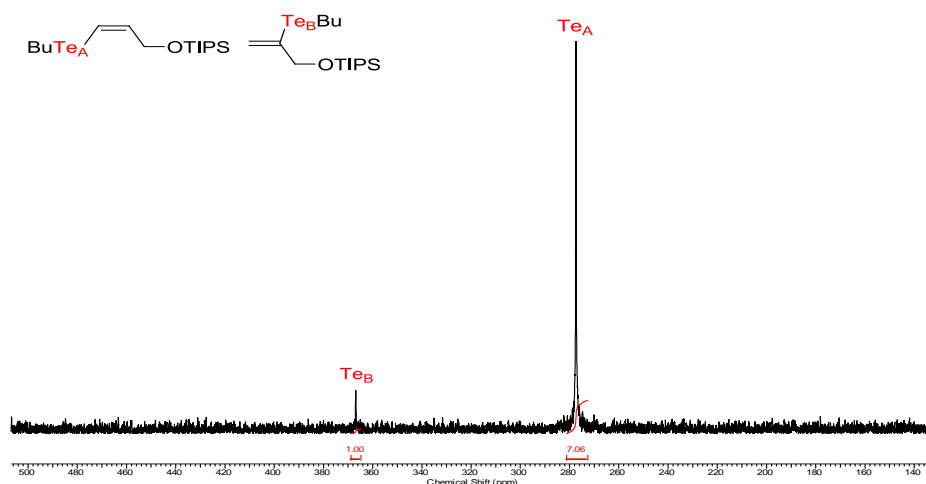
**Figura 31.** Ampliação do espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos teluretos vinílicos **86** e **87**.

Observando a região ampliada do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura dos teluretos **84** e **85** (Figura 32) obtidos a partir do álcool propargílico protegido com TIPS foi possível ver uma redução das intensidades dos sinais dos prótons geminais do telureto **85** quando comparado com o sinal dos prótons geminais do telureto **87** da figura 31.



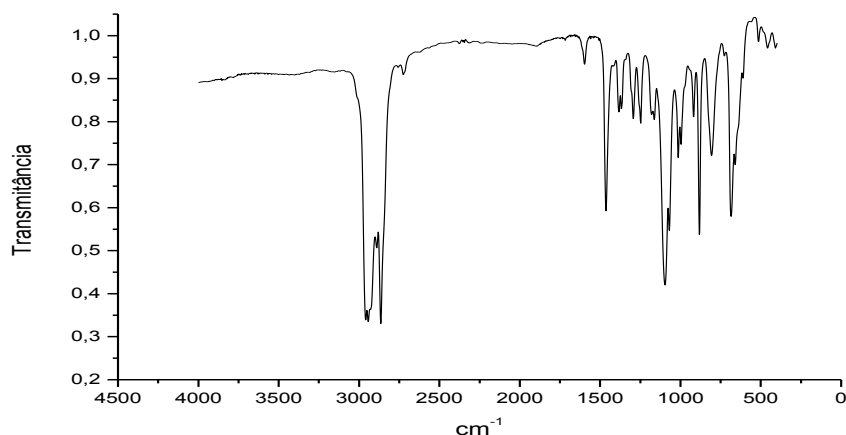
**Figura 32.** Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos teluretos vinílicos **84** e **85**.

É interessante observar que essa proporção de formação dos teluretos **84** e **85** obtida pelas integrais do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 32), está em concordância com os valores das integrais obtidas no espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$ , sendo que os sinais nas regiões de 387 e 298 ppm, correspondem aos compostos **85** e **84**, respectivamente (Figura 33).



**Figura 33.** Espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondente aos teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico protegido com TIPS **84** e **85**.

Através do espectro de infravermelho da mistura **84** e **85** foi possível observar a presença da banda de deformação axial da ligação C=C na região de  $1597\text{ cm}^{-1}$ . Observou-se a ausência das bandas atribuídas à deformação axial da ligação C-H do alquino monossustituído ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ) e da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  na região de  $3314$  e  $2122\text{ cm}^{-1}$  como banda forte e fraca respectivamente (Figura 34).



**Figura 34.** Espectro de IV (filme) da mistura dos teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico protegido com TIPS **84** e **85**.

Após a completa caracterização do telureto vinílico **84** desejado, iniciou-se a preparação do 1,2-epóxiheptano **89**.

### 2.3.3. Síntese do 1,2-Epóxido heptano

Epóxidos são importantes intermediários na síntese orgânica e podem ser preparados a partir de uma variedade de materiais de partida.<sup>149</sup> Devido a sua tensão angular proveniente do anel de três membros os epóxidos são suscetíveis a ataques nucleofílicos.<sup>150</sup>

A reação de epoxidação de olefinas promovida por perácidos são conhecidas desde 1908.<sup>151</sup> O perácido mais utilizado neste tipo de reação é o ácido *m*-cloroperbenzoíco (*m*-CPBA), um reagente potencialmente explosivo, o

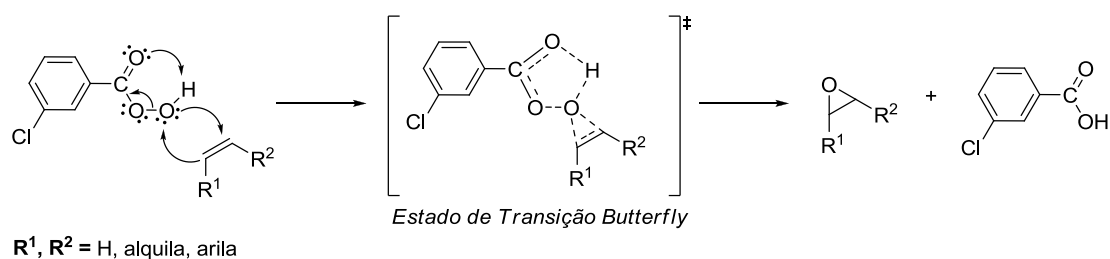
<sup>149</sup> (a) Angelini, T.; Friguelli, F.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1566; (b) Ertürk, E.; Göllü, M.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2373.

<sup>150</sup> Smith, J. G.; *Synthesis* **1984**, 629.

<sup>151</sup> a) Swern, D.; *Chem. Rev.* **1949**, 45, 1. b) Swern, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1692.

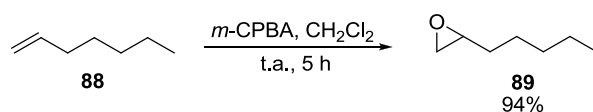
que dificulta o seu transporte e utilização em larga escala.<sup>152</sup> Atualmente, existem várias propostas mecanísticas para a epoxidação de olefinas com perácidos, entre elas pode-se destacar a proposta bimolecular eletrofílica. Neste mecanismo a olefina ataca nucleofílicamente o perácido, levando a forma de transição simétrica (denominada *Butterfly*) onde os elétrons  $\pi$  estão deslocalizados. O próton da hidroxila migra para o oxigênio carbonílico, ao mesmo tempo em que as ligações C-O são formadas e a ligação O-O é quebrada, gerando o epóxido correspondente e o ácido *m*-clorobenzoico (Esquema 64).<sup>153</sup>

Esquema 64.



O 1,2-epóxiheptano **89** é um produto disponível comercialmente na sua forma enantiomericamente enriquecida (*R*) apresentando um alto custo.<sup>154</sup> Neste sentido, optou-se pela síntese do mesmo a partir da reação de oxidação do 1-hepteno **88** com *m*-CPBA em diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 65).

Esquema 65.



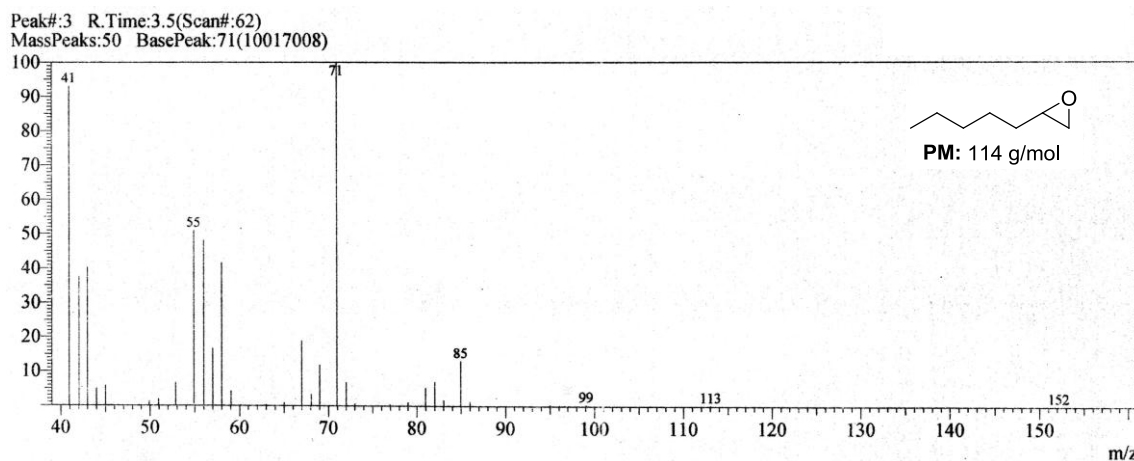
O epóxido **89** foi obtido em 94% de rendimento na forma de um líquido incolor e com odor forte e irritante. Sua estrutura foi determinada por vários métodos espectroscópicos. Observou-se no espectro de massas de baixa

<sup>152</sup> a) Romeo, S.; Rich, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7187. b) Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1427. c) Anderson, W. K.; Veysoglu, T.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2267. d) Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pericàs, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3895.

<sup>153</sup> (a) Plesnicar, B.; Menart, V.; Hodoscek, M.; Koller, J.; Kovac, F.; Skerjanc, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 1397; (b) Plesnicar, B.; Tasevski, M.; Azman, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 743.

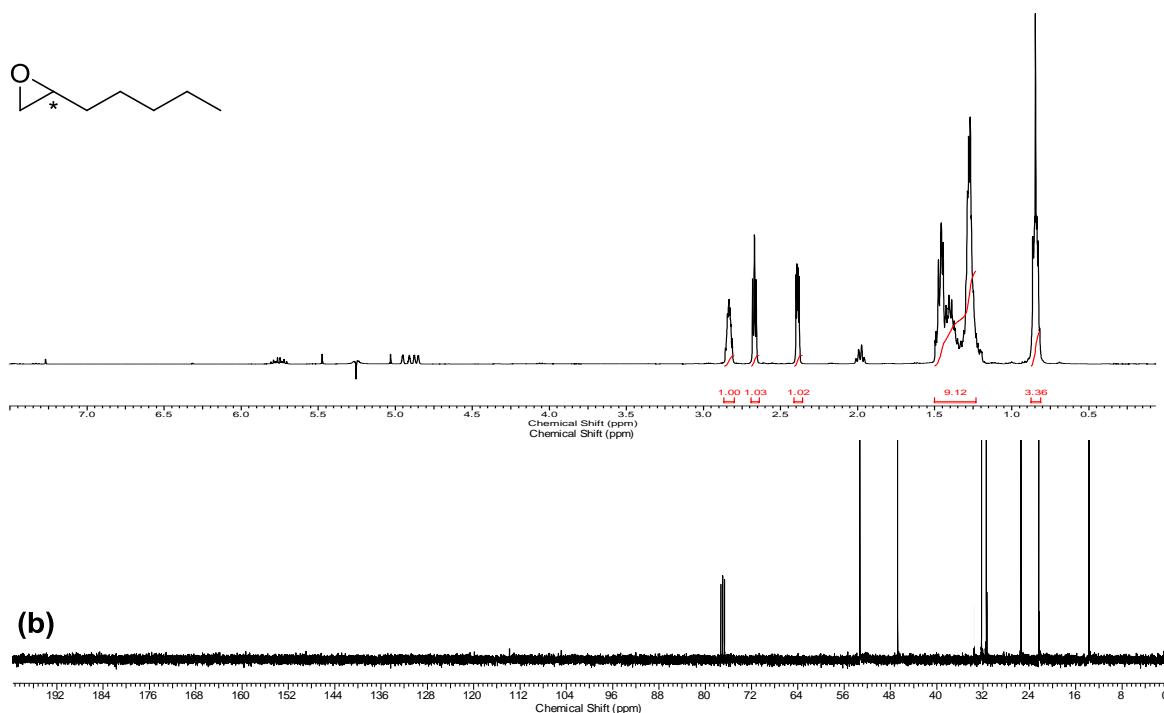
<sup>154</sup> Pesquisa ao site Sigma Aldrich: (*R*)-(+)-1,2-Epoxyheptane, valor de R\$ 19560,00/1,0 g, **16-08-2010**.

resolução o sinal do íon molecular  $[M-1]^+$   $m/z$  113 e dos sinais  $m/z$  71 como pico base em decorrência, possivelmente, da perda do grupamento oxirânico e do sinal  $m/z$  41 em decorrência da perda do grupamento pentila (Figura 35).



**Figura 35.** Espectro de massas (CG/EM) do 1,2-epóxiheptano **89**.

Através dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi possível observar a ausência dos prótons vinílicos e dos carbonos olefínicos na faixa entre 5-7 ppm e 100-140 ppm, respectivamente (Figura 36).

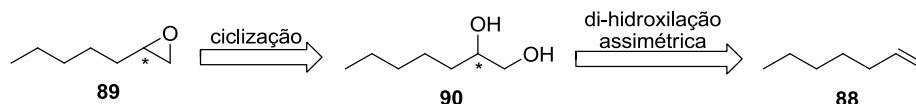


**Figura 36.** (a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1,2-epóxiheptano, (b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1,2-epóxiheptano.



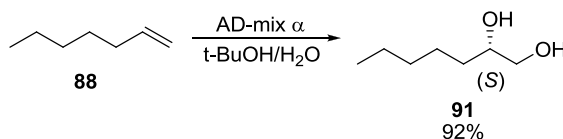
Em paralelo iniciou-se a tentativa de preparação do 1,2-epóxieptano **89** de forma assimétrica, onde a estratégia sintética adotada foi à reação de di-hidroxilação assimétrica do 1-hepteno **88**, seguido de uma reação de ciclização (Esquema 66).

Esquema 66.



Assim, a etapa de di-hidroxilação assimétrica seguiu o protocolo proposto por Sharpless e colaboradores.<sup>155</sup> Nesta metodologia, o 1-hepteno **88** foi adicionado a uma suspensão de AD-mix  $\alpha$  em *t*-butanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) a 0 °C e a mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas (Esquema 67).

Esquema 67.



O composto dihidroxilado **91** foi obtido com 92% de rendimento, na forma de um óleo incolor. Segundo estudos realizados por Sharpless e colaboradores,<sup>156</sup> a reação de di-hidroxilação assimétrica a partir do AD-mix  $\alpha$  fornece uma configuração (S) para substratos semelhantes à olefina utilizada. Esta conclusão foi reforçada, pois recentemente Noe e colaboradores,<sup>157</sup> utilizando o AD-mix  $\beta$  obtiveram o mesmo produto de di-hidroxilação, entretanto com a configuração (R).

A fim de determinar o excesso enantiomérico da reação de di-hidroxilação, foi realizada a esterificação do diol **90** com o reagente de

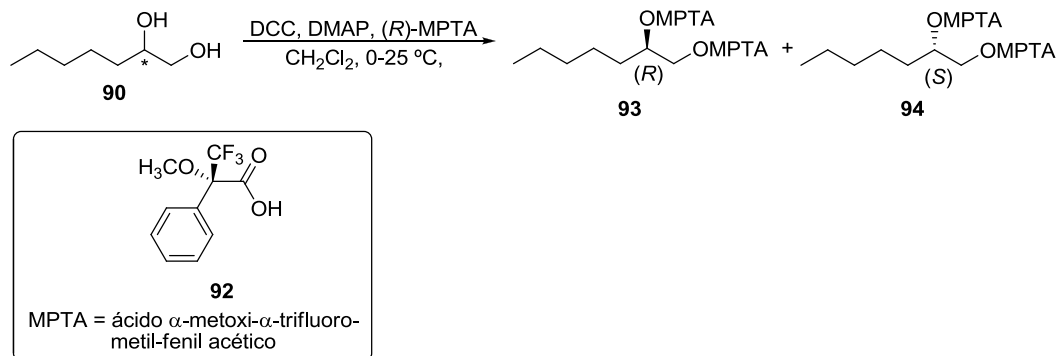
<sup>155</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585.

<sup>156</sup> Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

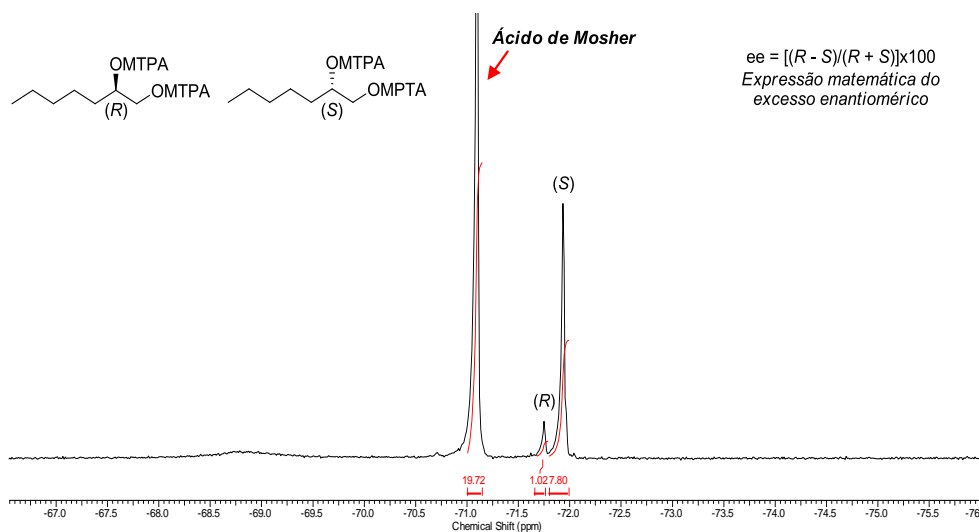
<sup>157</sup> Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. *Org. Reactions* **2005**, *66*.

Mosher.<sup>158</sup> Desse modo, o produto di-hidroxilado **90** foi dissolvido em diclorometano e adicionou-se DCC, DMAP e (*R*)-MPTA **92**<sup>159</sup> (Esquema 68).

**Esquema 68.**



A partir da análise dos valores das integrais no espectro de RMN <sup>19</sup>F dos compostos **93** e **94** foi possível calcular o excesso enantiomérico dos isômeros obtidos a partir da reação de di-hidroxilação (Figura 37).



**Figura 37.** Espectro de RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do compostos **93** e **94**.

Levando em consideração a relação do excesso enantiomérico ilustrada na figura 37, foi possível verificar que a proporção entre os enantiômeros (S) e (R) foi de 88%. Este resultado mostra que a reação de di-hidroxilação promovida com AD-mix α é seletiva em favor do enantiômero (S).

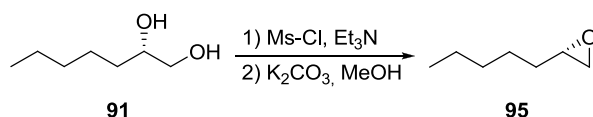
<sup>158</sup> Barreiros, M. L.; David, J. M.; David, J. P. *Quim. Nova* **2005**, 28, 1061.

<sup>159</sup> Galman, J. L.; Hailes, H. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1828.

Outro ponto que deve ser salientado sobre esse excesso enantiomérico, foi no tocante à variação na proporção entre a olefina e o AD-mix  $\alpha$ . Decidiu-se então realizar testes variando-se a quantidade de AD-mix  $\alpha$  em relação à olefina (1-hepteno). Após a análise desses resultados foi observado que a diminuição da quantidade de AD-mix  $\alpha$  resultou em baixos excessos enantioméricos.

De acordo com a proposta sintética apresentada no esquema 66, à etapa seguinte a di-hidroxilação assimétrica seria a reação de mesilação seguida da ciclização para levar ao epóxido quiral de interesse **95**. (Esquema 69)

Esquema 69.



No entanto, a etapa de purificação de **95** mostrou-se problemática devido ao baixo ponto de ebulição do 1,2-epóxiheptano (56 °C). Tentativas de remover o solvente foram realizadas sem sucesso. Diante disso decidiu-se continuar a síntese utilizando o 1,2-epóxi-heptano racêmico **89** preparado de acordo com o esquema 65.

#### 2.3.4. Síntese do Intermediário II

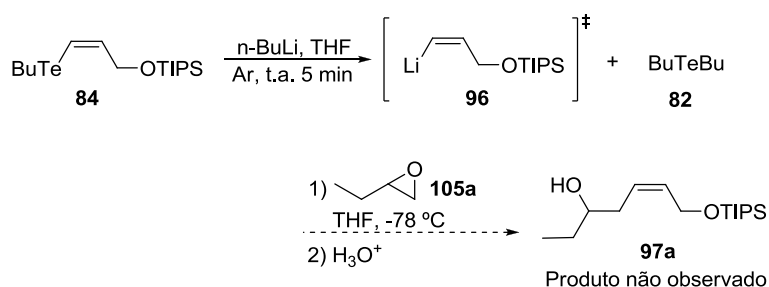
Os compostos organometálicos vinílicos são versáteis intermediários sintéticos dentro da química orgânica sintética. Dentre os organometálicos vinílicos, destacam-se os teluretos vinílicos, pois apresentam a dupla ligação com configuração *Z* e quando submetidos à reação de transmetalração com reagentes de organolítio e organocobre possibilita o acesso aos reagentes vinil-lítio e vinil-cobre de maneira estereoespecífica.

Neste sentido, o **Intermediário II** poderia ser preparado a partir da reação de transmetalração do telureto vinílico **84**. A reação de transmetalração, dependendo da metodologia empregada pode ser muito laboriosa e os

resultados não muito satisfatórios. Desta forma várias metodologias poderiam ser estudadas a fim de facilitar e otimizar a preparação do **Intermediário II**.

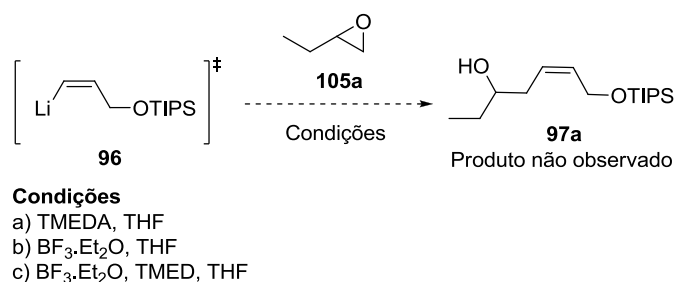
Dessa maneira, o estudo da reação de transmetalção foi iniciado a partir da reação entre o telureto vinílico **84** e *n*-butillítio em THF. A troca telúrio/lítio ocorreu efetivamente com a formação *in situ* do organolítio vinílico **96** e de BuTeBu **82**, como subproduto da reação. Após a adição do 1,2-epóxibutano dissolvido em THF não foi observado nenhum produto correspondente a reação de abertura do epóxido, **97a** (Esquema 70).

**Esquema 70.**



A fim de aumentar a reatividade deste epóxido **105a** foram realizados três testes adicionando ao organolítio vinílico **96** o eóxido **105a**: a) TMEDA (um capturador de cátions); b) BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (um ácido Lewis); e c) TMEDA e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Entretanto, não foi observado o produto de abertura do epóxido **97a** em nenhuma das tentativas (Esquema 71).

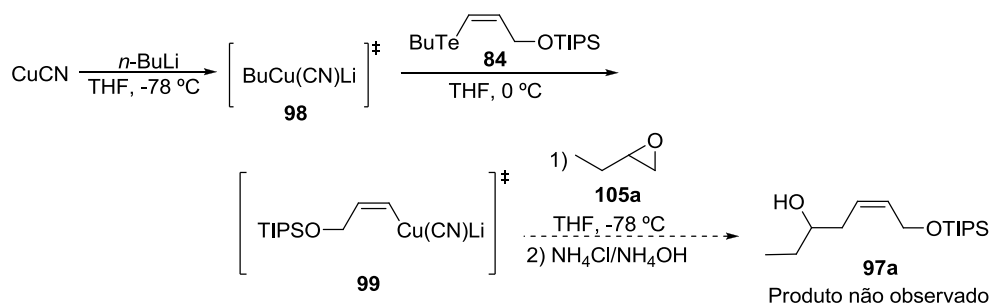
**Esquema 71.**



Como a reação de litiação acontecia de forma eficiente, entretanto a espécie vinil-lítio **96** não reagia com o epóxido **105a**, resolveu-se utilizar reagentes de organo-cobre para promover a abertura do epóxido desejado. Assim, a primeira tentativa consistiu na utilização de um cianocuprato de ordem inferior para promover a abertura. A metodologia consistiu na adição lenta de *n*-

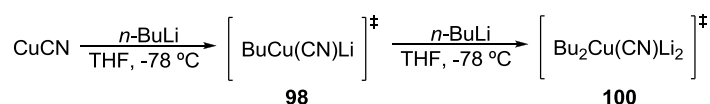
butillítio a uma suspensão de CuCN, previamente seco em THF à -78 °C. Após a adição a temperatura foi elevada para 0 °C fornecendo uma solução homogênea do cuprato de ordem inferior **98**. A este reagente foi adicionado o telureto vínico **84** dissolvido em THF. A troca telúrio/cobre foi evidenciada pela mudança de coloração da solução e pela formação do subproduto telureto de dibutil **82**. Entretanto, ao reagir o organocobre vínico **99** com 1,2-epóxibutano **105a** dissolvido em THF não foi observado nenhum produto de abertura de epóxido **97a** (Esquema 72).

Esquema 72.

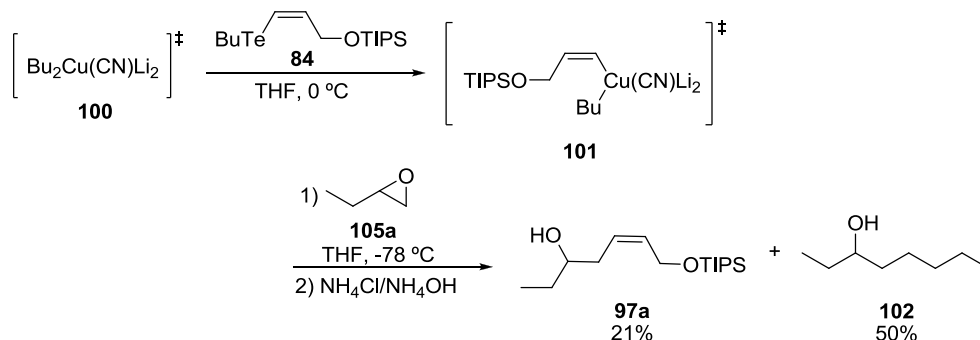


A fim de aumentar a reatividade do organocobre vínico, foram utilizados os cupratos de ordem superior que apresentam uma reatividade superior. A primeira tentativa consistiu na adição de um segundo equivalente de *n*-butillítio à solução homogênea do cuprato de ordem inferior **98**, à -78 °C. Após a adição, a temperatura foi elevada para 0 °C fornecendo uma solução do cuprato de ordem superior **100** (Esquema 73).

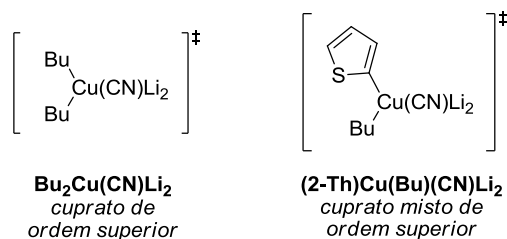
Esquema 73.



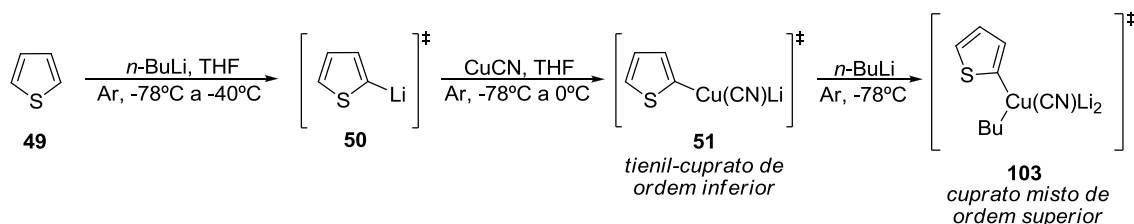
Ao cianocuprato de ordem superior **100** foi então adicionado o telureto vínico **84** dissolvido em THF, formando o cuprato misto de ordem superior **101**. A formação desse organocobre vínico **101** foi evidenciada pela mudança de coloração e formação do subproduto dibutil telureto **82**. No entanto, ao reagir este cuprato misto **101** com o 1,2-epóxibutano, foi observado tanto a formação do álcool homoalílico de interesse **97** como o produto de abertura do epóxido pela grupamento butila **102** (Esquema 74).

**Esquema 74.**

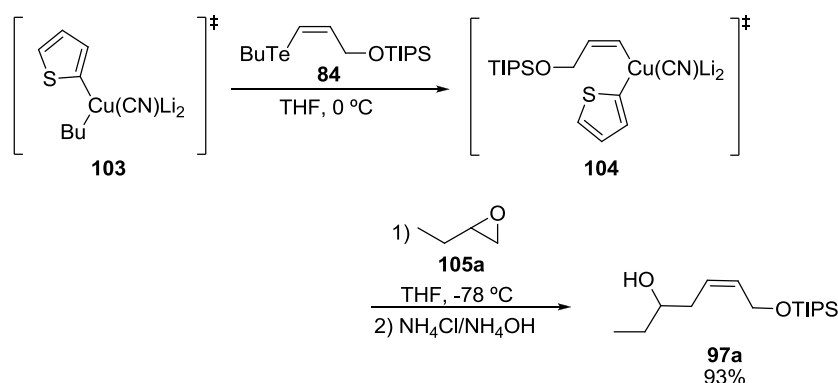
O resultado obtido pela metodologia descrita no esquema 74 foi bastante animador, pois o produto similar ao desejado **97a** foi obtido em baixo rendimento juntamente com o produto de adição **102**. A fim de otimizar a reação de transmetalção seguida da abertura de epóxido, optou-se pela troca de um dos grupos *n*-butila, pelo 2-tiofeno, pois o mesmo age como um ligante residual e permanece fortemente ligado ao cobre, ocupando um dos seus sítios de coordenação (Figura 38).

**Figura 38.** Cupratos de ordem superior

Neste sentido, a preparação do cuprato misto de ordem superior **103**, foi iniciada com a adição de um equivalente de *n*-BuLi a uma solução de tiofeno **49** dissolvido em THF, sob atmosfera inerte à  $-78^\circ\text{C}$ , gerando o 2-tienil lítio **50**, o qual foi lentamente adicionado a uma suspensão de um equivalente de CuCN em THF, previamente resfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , para levar ao tienil-cuprato de ordem inferior **51**. Esta mistura reacional foi lentamente aquecida para  $0^\circ\text{C}$  e permaneceu nessa temperatura até solubilização completa do tienil-cuprato de ordem inferior **51**. A solução resultante foi resfriada novamente a  $-78^\circ\text{C}$  e mais um equivalente de *n*-BuLi foi então adicionado, gerando o cuprato misto de ordem superior **103** (Esquema 75).

**Esquema 75.**

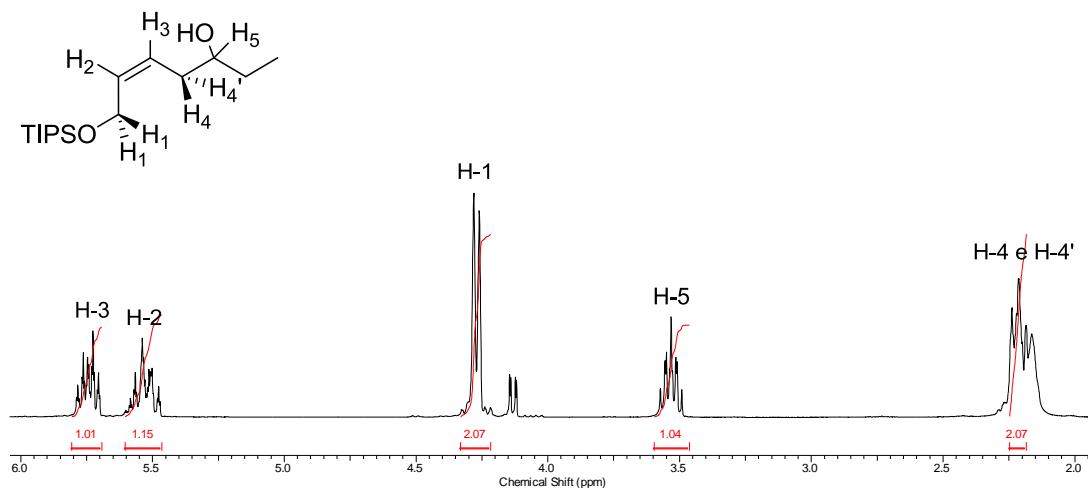
A este cuprato (2-tienil)Cu(Bu)(CN)Li<sub>2</sub> foi então adicionado o telureto vinílico **84** dissolvido em THF, formando o cuprato vinílico misto **104**. Como nas outras reações, também foi observado a formação do subproduto telureto de dibutil **82**. Após 1 hora sob agitação, a solução contendo cuprato vinílico misto **104** foi resfriada à -78 °C e o 1,2-epóxibutano dissolvido em THF foi adicionado, levando a formação do álcool homoalílico **97a** em 93% de rendimento e com retenção da configuração da dupla ligação *Z* (Esquema 76).

**Esquema 76.**

O composto **97a** apresentou um aspecto oleoso e teve sua estrutura caracterizada e elucidada por diferentes métodos espectroscópicos. Através do espectro de IV foi observada as bandas características da deformação axial dos grupamentos OH, C=C e Si-O em 3.333, 1563 e 1097 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. No espectro de massas observou-se o íon molecular (M<sup>+</sup>) do composto m/z 268 referente à perda de água muito característica para os alcoóis.

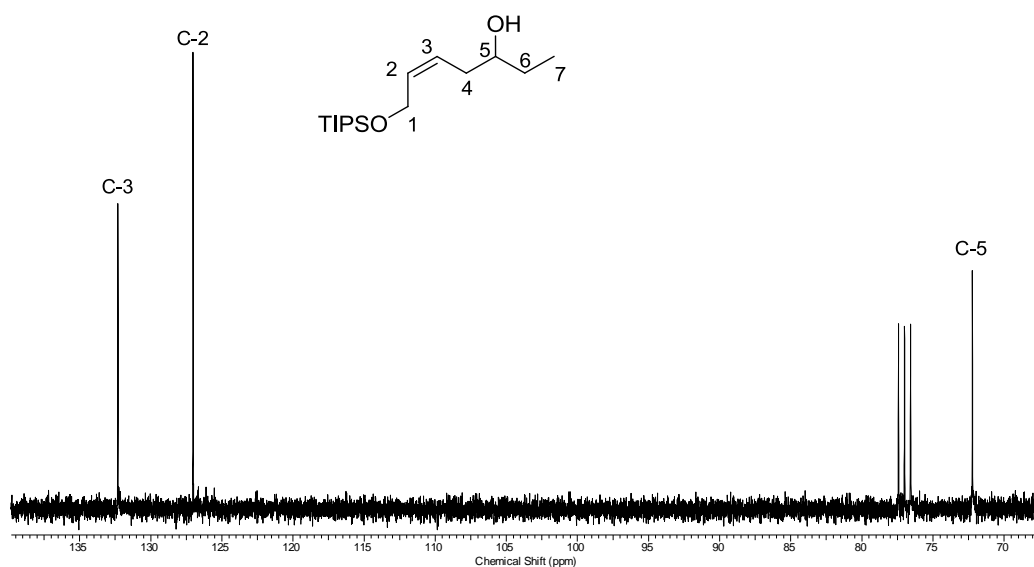
Através do espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **97a**, foi observado na região entre 2,15-2,23 ppm o sinal referente aos prótons diastereotópicos (H-4 e H-4'), na forma de um multipeto. Na região entre 3,48-3,56 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico (H-5), como um multipeto. O sinal

em 4,26 ppm corresponde aos prótons H-1, como um dubleto largo, com  $J_{1,2} = 6,0$  Hz. Os sinais observados na faixa entre 5,46-5,56 e 5,69-5,78 ppm foram atribuídos aos dois sinais dos hidrogênios vinílicos H-2 e H-3, respectivamente, os quais apresentaram-se como dois multipletos (Figura 39).



**Figura 39.** Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97a**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , do composto **97a**, foram observados 9 carbonos com deslocamentos químicos diferentes, sendo que os sinais referentes aos carbonos olefínicos C-3 e C-2, em 132 e 127 ppm, respectivamente. Na região de 72 ppm observou-se o sinal do carbono C-5 (Figura 40).



**Figura 40.** Ampliação do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97a**



Com a otimização das condições reacionais para preparação do álcool homoalílico via organocobre de ordem superior **104**, resolveu-se ampliar o uso desta metodologia, utilizando vários epóxidos (Tabela 7).

**Tabela 7.** Transmetalização do telureto **84** com (2-tienil)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> seguida da adição dos epóxidos **105a-h**.

$$\text{BuTe}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OTIPS} \xrightarrow[\text{THF, 25 } ^\circ\text{C, 1h}]{1) (2\text{-tienil})\text{BuCu}(\text{CN})\text{Li}_2} \text{TIPSO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CH}_2(\text{R}^2) \xrightarrow[\text{THF, -78 a 25 } ^\circ\text{C, 2h}]{2) \text{Epóxido } 105\text{a-h}} \text{97a-f}$$

	Epóxido	Produto	Rendimento (%)
1	 <b>105a</b>	 <b>97a</b>	93
2	 <b>105b</b>	 <b>97b</b>	69
3	 <b>105c</b>	 <b>97c</b>	74
4	 <b>105d</b>	 <b>97e</b>	77
5	 <b>105e</b>	 <b>97e + 106</b>	72
6	 <b>105f</b>	 <b>97f</b>	82
7	 <b>105g</b>	-	-
8	 <b>105h</b>	-	-

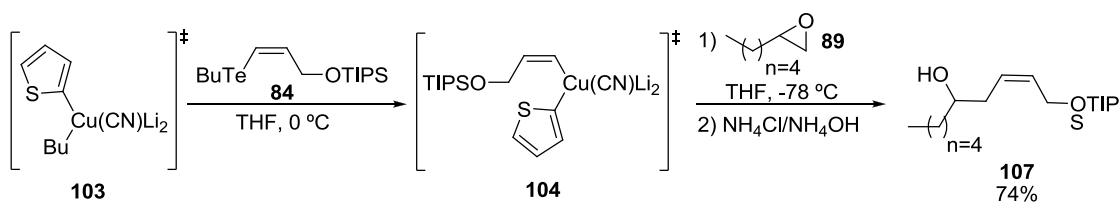
De acordo com os dados obtidos na Tabela 7, observa-se que a reação de transmetalização seguida de abertura de epóxido monossustituído, em geral, forneceu rendimentos que variaram de moderados (Tabela 7, linha 2) a bons (Tabela 7, linha 1, 3-6). Os alcoóis homoalílicos obtidos foram aqueles resultantes da abertura dos epóxidos pelo ataque ao carbono menos substituído, com exceção da abertura do óxido de estireno, o qual forneceu uma mistura de produtos de abertura de epóxido tanto pelo ataque ao carbono menos substituído **97e**, quanto o ataque ao carbono benzílico mais eletrofílico **106** em uma proporção de 1,2:1, respectivamente (Tabela 7, linha 5).

Esta mistura dos alcoóis homoalílicos obtidos **97e** e **106** a partir do óxido de estireno foi submetida à purificação por cromatografia em coluna, no entanto, por esse método não foi possível separar esses compostos. Diante disto, decidiu-se continuar a síntese com essa mistura até a etapa seguinte da reação.

No caso dos epóxidos dissustituídos (Tabela 7, linhas 7 e 8), a reação com os organocupratos de ordem superior não levou aos alcoóis homoalílicos de interesse, mesmo após longos tempos reacionais, sendo estes epóxidos recuperados ao final da tentativa de reação. Possivelmente, isto se deve a fatores estéricos associados à estrutura desses compostos.

Com a metodologia bem estabelecida para diversos epóxidos, iniciou-se a preparação do **Intermediário II**, precursor da Massoialactona. Neste sentido, ao cuprato (2-Th)Cu(Bu)(CN)Li<sub>2</sub> **103**, foi adicionado o telureto vinílico **84** dissolvido em THF, formando *in situ* o cuprato vinílico misto **104**. Após 1 hora sob agitação, a solução contendo cuprato **104** foi resfriada a -78 °C seguida da adição do 1,2-epóxiheptano **89** em THF levando a formação do produto desejado com rendimento elevado (Esquema 77).

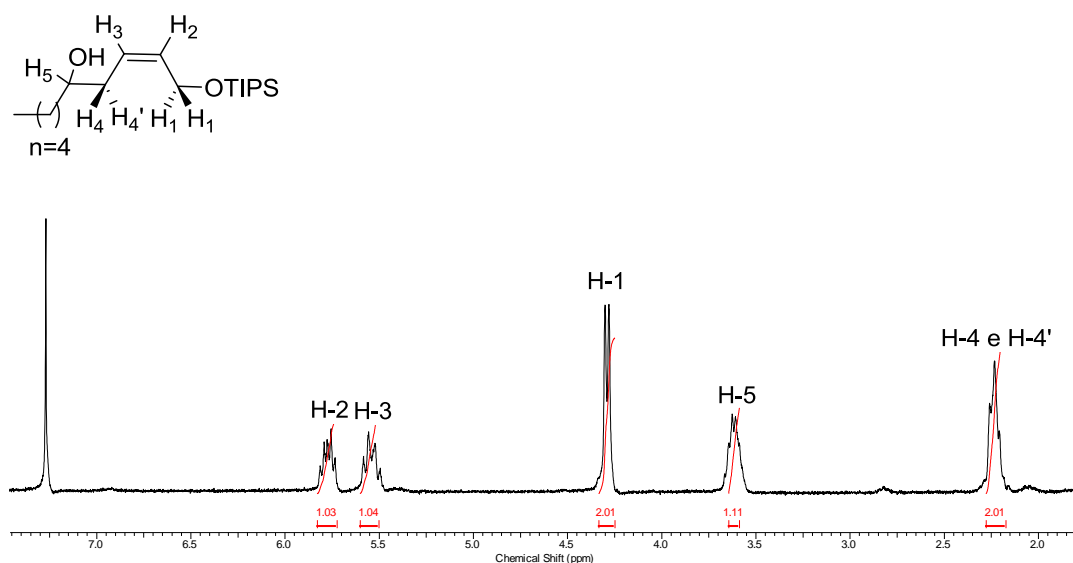
**Esquema 77.**



O intermediário II **107**, foi obtido com 74% de rendimento, apresentou aspecto oleoso e teve sua estrutura caracterizada e elucidada por diferentes métodos espectroscópicos.

Assim, como os outros álcoois homoalílicos **97a-f** e **106**, o intermediário **107** apresentou retenção da configuração Z, não sendo observado, portanto, a isomerização da dupla ligação após as etapas de transmetalacão e abertura dos epóxidos. Este fato pode ser evidenciado através dos dados de RMN  $^1\text{H}$ , do composto de interesse **107**, no qual apresentou valores da constante de acoplamento compatíveis com os valores de prótons vinílicos correspondentes a olefinas de configuração Z.

Detalhadamente, foi observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **107**, o sinal referente aos prótons diastereotópicos (H-4 e H-4') na região entre 2,20-2,25 ppm como um multipeto. Na região de 3,57-3,67 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico (H-5), também como um multipeto. O sinal em 4,28 ppm corresponde aos prótons H-1, como um dubleto largo, com  $J_{1,2} = 6,3$  Hz. Os sinais observados na faixa entre 5,48-5,57 e 5,72-5,80 ppm foram atribuídos aos dois hidrogênios vinílicos H-3 e H-2, respectivamente. O sinal do próton H-3, apresenta-se como um multipeto, no entanto, o sinal do próton vinílico H-2, mostrou-se como um dubleto de triplete, com  $J_{2,3} = 10,8$  Hz e  $J_{2,1} = 6,3$  Hz (Figura 41).



**Figura 41.** Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **107**.

A constante de acoplamento de 10,8 Hz entre os prótons vinílicos H-2 e H-3, é típica de prótons vinílicos, de olefinas com configuração *Z*, sendo este valor um indicativo da retenção da geometria em **107**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , do composto **107**, foram observados 12 carbonos com deslocamentos químicos diferentes. Através do espectro de IV foi observada as bandas características da deformação axial dos grupamentos OH, C=C e Si-O em 3.358, 1564 e 1098  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente (Figura 42).

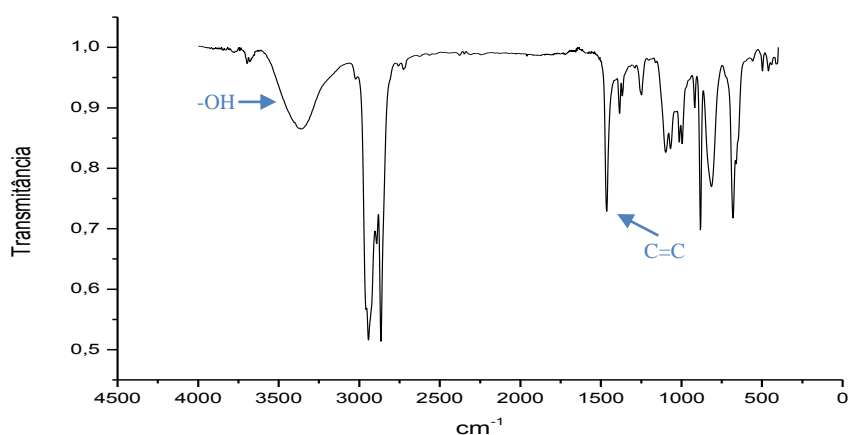
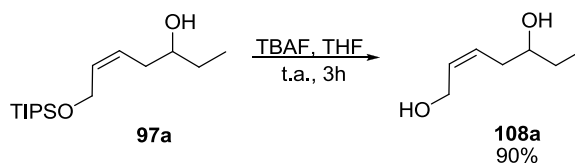


Figura 42. Espectro de IV (KBr) do composto **107**.

### 2.3.5. Síntese do Intermediário I

De posse dos álcoois homoalílicos **97a-f**, **106** e **107**, iniciou-se o estudo da desproteção do grupo silano, utilizando como composto modelo o **97a**. Nesta desproteção foi utilizada uma solução de 1M de fluoreto de tetrabutylamônio hidratado em THF. Assim, em um balão contendo o composto **97a**, solubilizado em THF, foi adicionado à temperatura ambiente esta solução de TBAF 1M (Esquema 78).

Esquema 78.



A reação foi monitorada por TLC e após completo consumo do material de partida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O 1,5-diol **108a** foi obtido com 90% de rendimento, sendo este caracterizado pelos métodos espectroscópicos usuais.

Através do espectro de IV, foi possível observar uma intensificação da banda de deformação axial do grupo hidroxila em  $3329\text{ cm}^{-1}$  e ausência da banda de deformação axial do grupo Si-O (Figura 43).

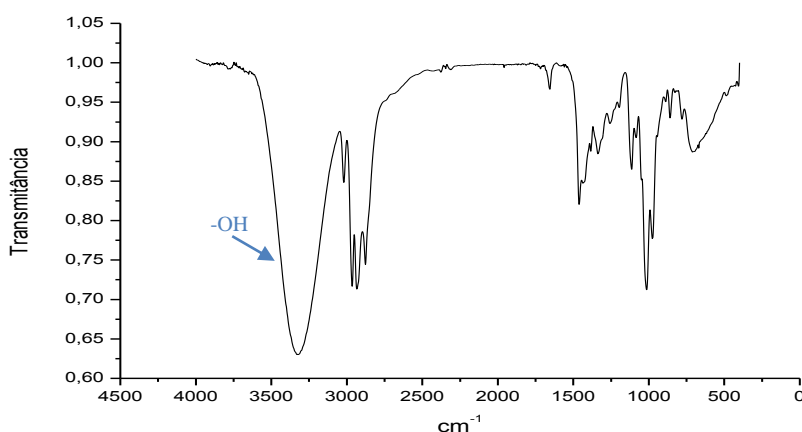


Figura 43. Espectro de IV (KBr) do composto **108a**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **108a**, foi observado o sinal do próton carbinólico (H-5) entre 3,44-3,52 ppm, como um multipeto. Os sinais em 3,97 e 4,10 ppm, são referentes aos dois prótons diastereotópicos (H-1 e H-1'), como dubleto de dubleto. Observou-se ainda os sinais referentes aos prótons vinílicos (H-2 e H-3), como dois multipletos de deslocamento químico entre 5,49-5,58 e 5,69-5,77 ppm, respectivamente (Figura 44).

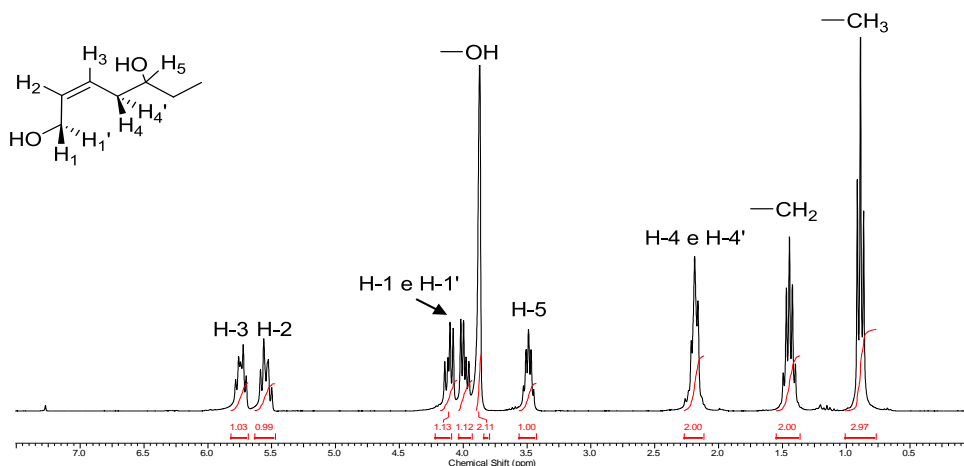
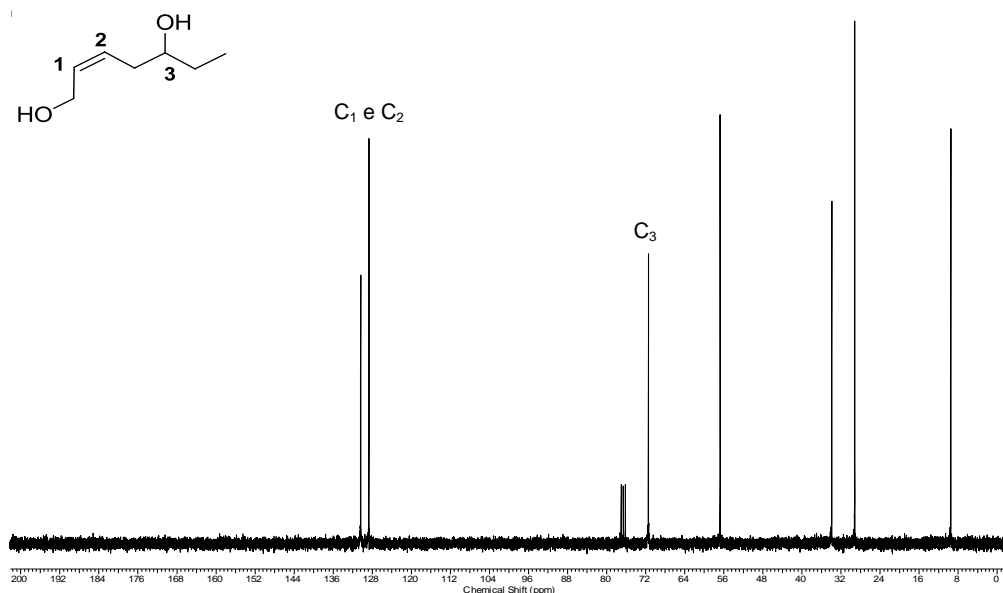


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , do composto **108a**, foram observados 9 carbonos com deslocamentos químicos diferentes. Os sinais em 131,0 e 129,0 ppm são referentes aos carbonos olefínicos, C-3 e C-2 respectivamente. Na região de 72,0 ppm observa-se o sinal do carbono carbinólico, C-5 (Figura 45).



Através do espectro de massas de baixa resolução foi evidenciada a presença do íon molecular ( $\text{M}^+$ )  $m/z$  130 e também o íon  $m/z$  112 correspondente a perda de água, bastante característica de alcoóis. No espectro de massas de alta resolução observou-se o valor de  $[\text{M}+\text{Na}]$  153,0899 sendo o valor previsto de 153,0892.

Com o composto **108a** devidamente caracterizado e o procedimento experimental bem estabelecido, resolveu-se ampliar a reação de desproteção para todos os álcoois homoalílicos obtidos através na etapa de transmetalção seguida de abertura de epóxidos, para por fim aplicar na desproteção do composto **107** precursor do **Intermediário I** (Tabela 8).

**Tabela 8.** Formação dos 1,5-dióis a partir dos compostos **97a-f** e **106**.

$$\text{97a-f, 106} \xrightarrow[\text{t.a., 3h}]{\text{TBAF, THF}} \text{108a-f, 109}$$

	Álcoois Homoalílicos	Produto	Rendimento (%)
1	<p><b>97a</b></p>	<p><b>108a</b></p>	85
2	<p><b>97b</b></p>	<p><b>108b</b></p>	97
3	<p><b>97c</b></p>	<p><b>108c</b></p>	98
5	<p><b>97d</b></p>	<p><b>108d</b></p>	85
6	<p><b>97e</b></p>	<p><b>108e</b></p>	49
4	<p><b>97f</b></p>	<p><b>108f</b></p>	90
7	<p><b>106</b></p>	<p><b>109</b></p>	40

Os compostos **108a-f** e **109** foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos usuais com suas estruturas elucidadas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV, EM/CG e EM/AR. De uma maneira geral, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos 1,5-dióis **108a-f** e **109** exibiram como característica a presença do sinal referente do próton carbinólico (H-5) entre 3,40-4,60 ppm, os sinais dos prótons diastereotópicos (H-1 e H-1') entre 4,01-4,30 ppm e principalmente os sinais

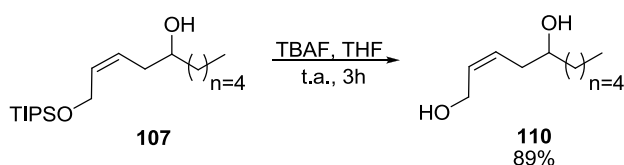
referentes aos prótons da ligação dupla (H-2 e H-3) com deslocamento químico entre 5,50-5,90 ppm.

No tocante ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos 1,5-dióis **108a-f** e **109** foram observados os sinais característicos dos carbonos C-2 e C-3, para estes compostos, variam entre 134,2-131,0 ppm e 128,9-123,0 ppm, respectivamente, e que o sinal correspondente ao carbono carbinólico (C-5), variou entre 72,7-68,9 ppm.

Quanto aos espectros de IV para os 1,5-dióis **108a-f** e **109** observou-se como característica comum a banda da deformação axial entre 3329-3355  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupamento OH bem como uma banda fraca entre 1656–1630  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=C da olefina dissubstituída. Os espectros de massas de alta resolução forneceram resultados das massas  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  em concordância com os valores previstos.

Com a metodologia da desproteção bem estabelecida para diversos 1,5-dióis **108a-f** e **109**, iniciou-se a preparação do **Intermediário I**, da ( $\pm$ )-Massoialactona, partindo do álcool homoalílico **107**. Neste sentido, ao composto **107** em THF, foi adicionada uma solução de 1M de TBAF, sob temperatura ambiente, o que levou a formação do Intermediário I **110** (Esquema 79).

Esquema 79.



O composto **110** foi obtido em 89% rendimento e apresentou aspecto oleoso e incolor. Assim como, os outros 1,5-dióis **108a-f** e **109**, foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos convencionais, estando os dados de acordo com a estrutura proposta.

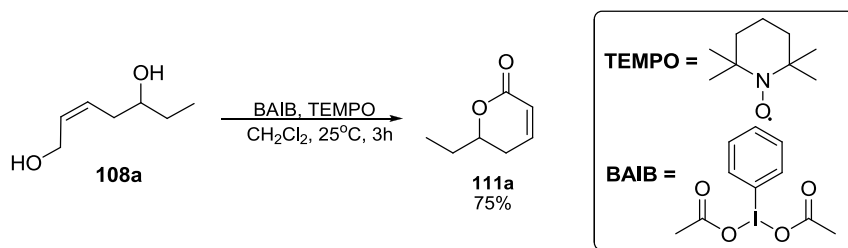
### 2.3.6. Síntese da (+/-)-Massoialactona

Após completa caracterização dos 1,5-dióis **108a-f**, **109** e **110**, iniciou-se a etapa de lactonização, visando à preparação da (+/-)-massoialactona. Dessa



forma, foi escolhido o 1,5-diol **108a**, para testar a rota sintética proposta por Forsyth e colaboradores.<sup>160</sup> Assim, na solução contendo o composto **108a** solubilizado em diclorometano, foram adicionados o bis-acetóxi iodobenzeno (BAIB) e 2,2,6,6-tetrametil-piperidinoxil (TEMPO) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas (Esquema 80).

Esquema 80.



Após este período, a reação foi tratada e o produto purificado por cromatografia em coluna para fornecer a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **111a** em 75% de rendimento. Este produto **111a** foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , CG/MS e HR/MS.

Através do espectro de IV do composto **111a** foi observado à deformação axial referente à carbonila em  $1714\text{ cm}^{-1}$  e a ausência da deformação axial referente ao grupo hidroxila em  $3329$  (Figura 46).

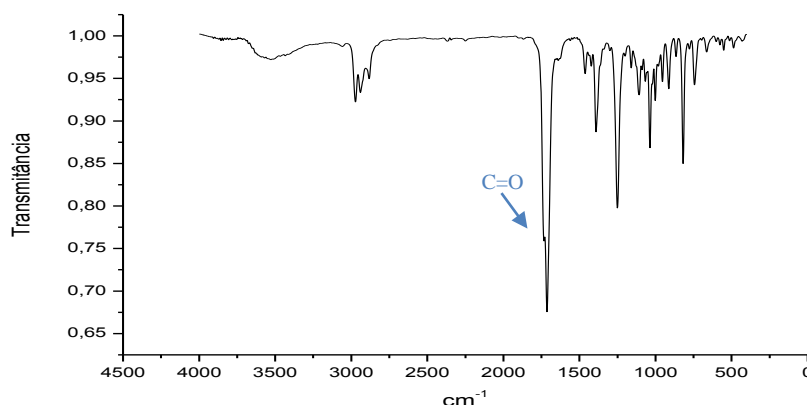
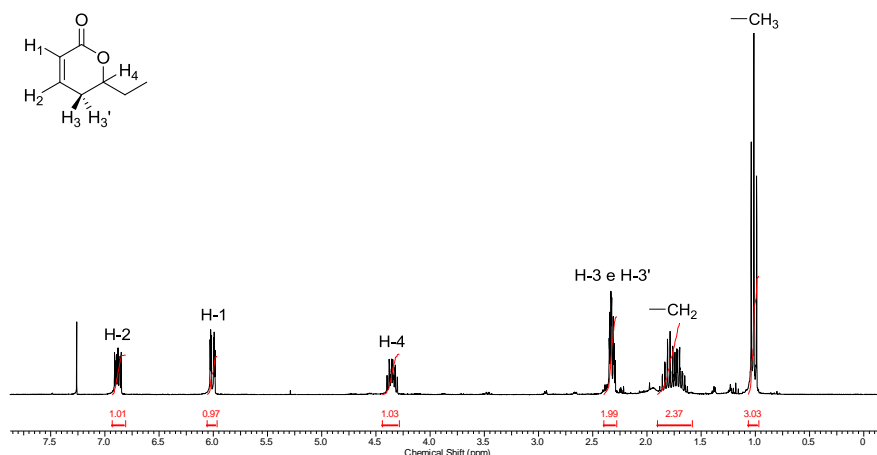


Figura 46. Espectro de IV (KBr) do composto **111a**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **111a**, foram observados os sinais dos hidrogênios diastereotópicos (H-3 e H-3') entre 2,34-2,39 ppm, como um multipeto e o sinal do próton carbinólico (H-4) entre 4,30-4,39 ppm, também

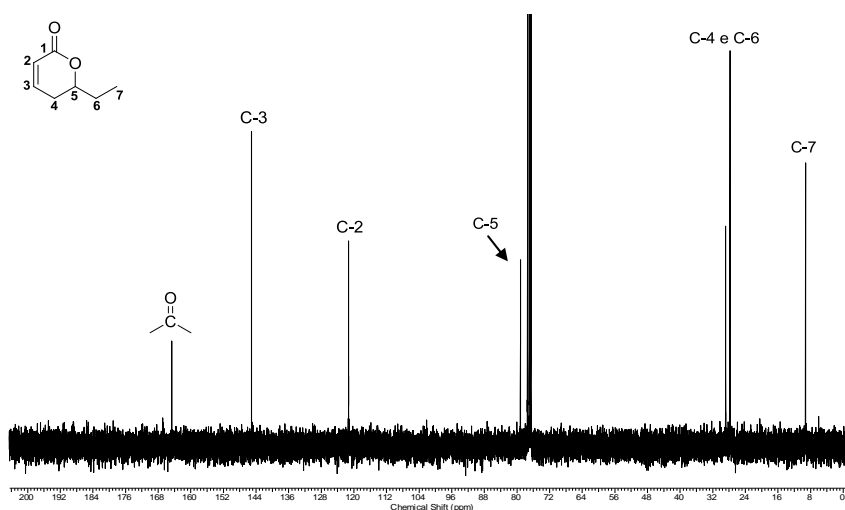
<sup>160</sup> Hansen, T. W.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57.

como um multipletto. Observou-se ainda, os sinais referentes aos prótons vinílicos (H-1 e H-2), entre 5,98-6,03 e 6,85-6,91 ppm, respectivamente. O sinal do próton H-1 apresentou-se como um dubleto de tripleto em 6,01 ppm, com de  $J_{1,2} = 9,6$  Hz e  $J_{1,3} = 1,8$  Hz. O sinal do próton H-2 mostrou-se como um duplo dubleto de dubleto (*ddd*) em 6,87 ppm, com de  $J_{2,1} = 9,6$  Hz,  $J_{2,3} = 5,1$  Hz e  $J_{2,3'} = 2,7$  Hz (Figura 47).



**Figura 47.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **111a**.

No tocante ao espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , foram observados 7 sinais de carbonos com deslocamento químicos diferentes. O sinal da carbonila foi observado em 164,0 ppm e os sinais dos carbonos olefínicos (C-2 e C-3) em 145 e 121,0 ppm, respectivamente. O sinal do carbono carbinólico (C-5) foi observado em 79,1 ppm (Figura 48).



**Figura 48.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **111a**.

O espectro de massas de alta resolução apresentou o sinal referente à composição  $C_7H_{10}O_2Na$ , cujo valor encontrado foi 149,0230; no qual o valor calculado para a mesma composição foi de 149,0579.

Tendo em vista que a metodologia, proposta no esquema 80, levou a preparação da lactona **111a** em bom rendimento, decidiu-se estender esta rota para os outros 1,5-dióis **108b-f** e **109** (Tabela 9).

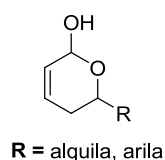
**Tabela 9.** Formação de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir dos compostos **108a-f** e **109**.

Reaction scheme showing the conversion of 1,5-diols (**108a-f**, **109**) to  $\delta$ -lactones (**111a-e** and **112**) using BAIB, TEMPO in  $CH_2Cl_2$  at 25°C for 3h.

	1,5-diol	Lactona	Rendimento (%)
1	<p><b>108a</b></p>	<p><b>111a</b></p>	75
2	<p><b>108b</b></p>	<p><b>111b</b></p>	60
3	<p><b>108c</b></p>	<p><b>111c</b></p>	75
4	<p><b>108e</b></p>	<p><b>111d</b></p>	65
5	<p><b>108e</b></p>	<p><b>111e</b></p>	50
5	<p><b>108f</b></p>	-	-
7	<p><b>109</b></p>	<p><b>112</b></p>	70

De acordo com os resultados mostrados na tabela 9, as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **111a-e** e **112** foram obtidas em rendimentos de moderados a bons. Adicionalmente, a utilização do 1,5,7-triol **108f** forneceu uma mistura complexa de produtos, não sendo possível a sua purificação (Tabela 9, linha 5). Este fato pode estar relacionado ao processo de oxidação, que deve acontecer de forma simultânea nos grupamentos hidróxilas primários.

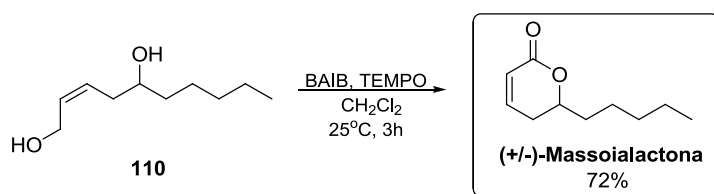
No tocante, aos aspectos mecanísticos para a formação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir dos 1,5-dióis **108a-f** e **109** empregando o sistema TEMPO/BAIB, ainda não são bem esclarecidos. Entretanto, sabe-se que sob as condições reacionais empregadas, a transformação do 1,5-diol na correspondente lactona processa-se via formação inicial da espécie lactol, a qual é então oxidada a lactona (Figura 49).<sup>160</sup>



**Figura 49.** Estrutura do lactol.

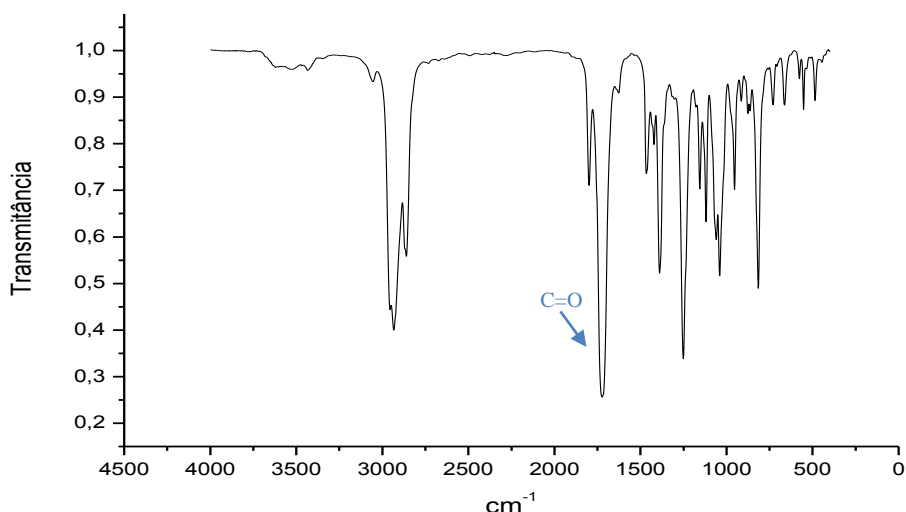
As lactonas **111a-e** e **112** foram caracterizadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV, CG/MS e HR/MS, estando os dados observados em completa concordância com as estruturas propostas. Assim, finalizada a caracterização de todas as lactonas e com o procedimento bem estabelecido, iniciou-se a síntese do produto natural ( $\pm$ )-Massoialactona, partindo do 1,5-diol **110**. Neste sentido, o 1,5-diol **110** foi submetido à sequência de oxidação/lactonização promovida por TEMPO/BAIB (Esquema 81).

**Esquema 81.**



O produto natural (+/-)-massoialactona foi obtido com 72% de rendimento e apresentou aspecto oleoso. Este composto foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos convencionais.

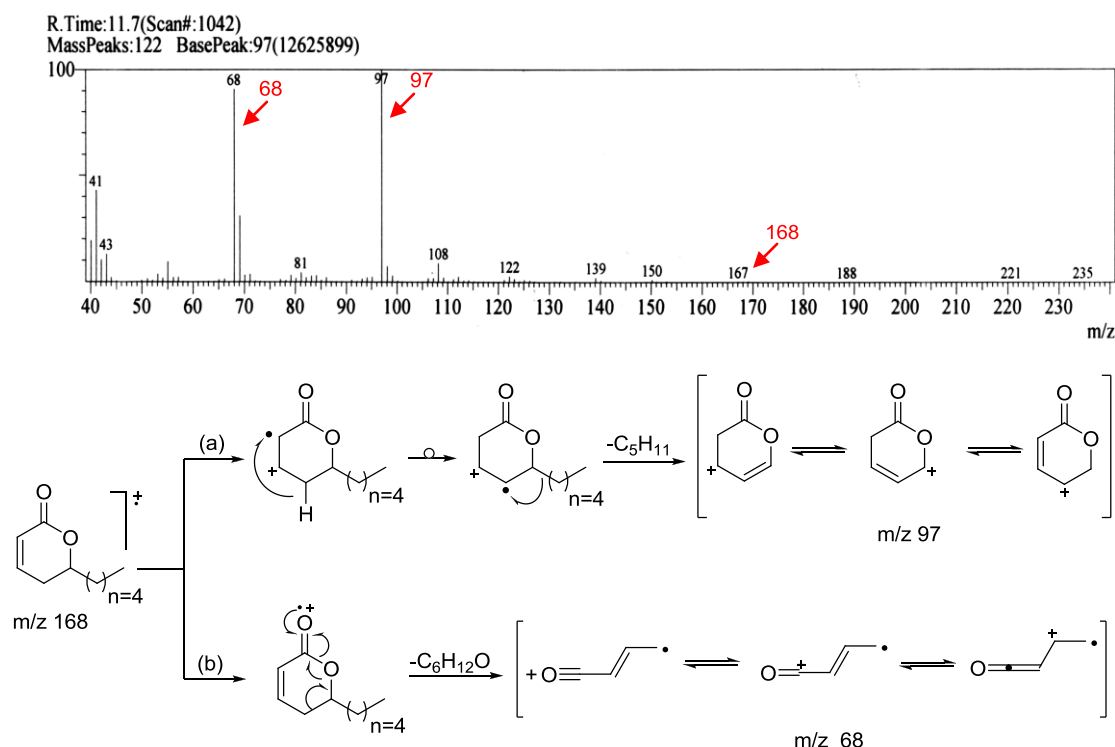
Através do espectro de IV da (+/-)-massoialactona foi observado à deformação axial referente à carbonila em  $1723\text{ cm}^{-1}$  e a ausência da deformação axial referente ao grupo hidroxila em  $3329$  (Figura 50).



**Figura 50.** Espectro de IV (KBr) da (+/-)-Massoialactona.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  da ( $\pm$ )-massoialactona apresentou similaridades, em relação aos prótons (H-1, H-2, H-3 e H-5) quando comparado com o espectro da lactona **111a**.

Pelo espectro de massas de baixa resolução, observou-se o padrão de fragmentação correspondente a (+/-)-massoialactona preparada com sinal característico do íon molecular ( $\text{M}^+$ )  $m/z$  168. Observou-se também os sinais dos íons  $m/z$  97 referente, possivelmente à perda do grupamento pentila (pico base) e  $m/z$  68 referente, possivelmente à quebra  $\alpha$ -carbonila (Figura 51).



**Figura 51.** Espectro de massas e possíveis fragmentações da (+/-)-massoialactona

O espectro de massas de alta resolução apresentou o sinal referente à C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na com valor de 191,1043, sendo o valor calculado para a mesma fórmula molecular de 191,1048.

Vale ressaltar, que atualmente existem vários métodos de preparação da masoialactona, tanto na forma racêmica quanto na forma enantiomericamente enriquecida. Entretanto, nenhuma das metodologias existentes utiliza reagentes de telúrio como intermediário para promover essa reação. Outro ponto que foi observado é que a proposta sintética apresentou poucas etapas reacionais e um rendimento global de 43%, fato interessante quando comparado com outras metodologias.

## 2.4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados na discussão desta parte do trabalho pode-se concluir:

- ✓ O grupo protetor TIPS exerce uma influência importante na formação dos teluretos regioisoméricos, sendo observada uma proporção de 88:12 entre os isômeros **84 e 85**;
- ✓ A reação de transmetalização entre o telureto vinílico **84** e um organocuprato de ordem superior levou aos alcoóis homoalílicos correspondentes **97a-f**, **106** e **107** em rendimentos entre 93-69%;
- ✓ A reação de desproteção dos alcoóis homoalílicos **97a-f**, **106** e **107** levou aos 1,5-diois em 97-40%; os quais foram seletivamente oxidados as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas correspondentes **111a-e** e **112** em bons rendimentos;
- ✓ A metodologia estudada foi ainda aplicada na síntese total da ( $\pm$ )-Massoialactona para levar ao produto natural em 43% de rendimento global após 4 etapas reacionais.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Generalidades

Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.<sup>161</sup> O THF e o éter dietílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona sob atmosfera de nitrogênio e destilado imediatamente antes do uso. O etanol foi destilado em magnésio metálico e desoxigenado antes do uso. O diclorometano foi destilado com CaH<sub>2</sub>. Ao término da extração os solventes foram evaporados a pressão reduzida e o solvente remanescente foi retirado utilizando bomba de alto vácuo. A concentração do *n*-butilítio foi determinada através de titulação com *iso*-propanol, utilizando *o*-fenantrolina como indicador.<sup>162</sup>

O telúrio elementar utilizado foi obtido comercialmente pela Aldrich e seco em estufa a 100 °C durante uma noite antes de ser utilizado. O cianeto de cobre foi seco a 56 °C sob vácuo durante 2 horas antes do uso.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75 MHz), <sup>19</sup>F(282) e <sup>125</sup>Te(94,6) foram obtidos e registrados em um Varian Unity Plus, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como solvente e os deslocamentos químicos expressos em partes por milhão. No espectro de RMN <sup>125</sup>Te foi utilizado o ditelureto de difenila (422,0 ppm) como referência externa.

Os espectros de massas de baixa resolução foram realizados em um aparelho GCQ Finnigan e Shimadzu QP-5050A, operando com energia de ionização de 70 eV, hélio 4.5 como gás de arraste e uma coluna DB-5 de 30 m X 0,25 µm de espessura do filme. Os cromatogramas foram obtidos em um aparelho Hewlett Packard modelo HP 5890 Series II equipado com coluna DB-5 de dimensões 30 m X 0,5 µm, utilizando nitrogênio como gás de arraste.

Os Espectros de massas de alta resolução foram obtidos através do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, utilizando a espectroscopia de elétron spray por tempo de voo (ESI-TOF) em um espectrômetro de massas Bruker Micro Tof Ic Bruker Daltonics.

<sup>161</sup> Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, **1996**.

<sup>162</sup> Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165.



Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66, sendo as amostras preparadas como filmes finos ou pastilhas de KBr. Os pontos de fusão foram realizados no Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point.

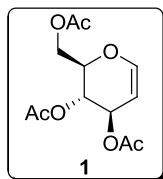
As purificações das amostras foram feitas através de cromatografia em coluna utilizando sílica-gel Kiesgel (230-240 mesh) segundo método descrito por Still e colaboradores.<sup>163</sup> A cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F<sub>254</sub> da Merck. Para visualização dos compostos nas placas, utilizou-se luz ultravioleta, cuba com vapor de iodo, solução ácida alcoólica (5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH) e solução reveladora de vanilina.

---

<sup>163</sup> Still, W. C.; Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4467.

## 3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

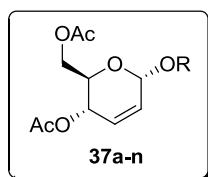
### 3.2.1. Preparação do tri-*O*-acetil-D-glucal (1)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo uma suspensão de D-glicose (1,0 g) em anidrido acético (3,60 g; 7,0 mol equiv.), foi adicionado uma solução de 31% HBr/AcOH (0,5 mL de ácido bromídrico 48% em 2,0 mL de anidrido) à temperatura ambiente sob vigorosa agitação durante 1 hora. A esta mistura reacional foi adicionado mais solução de 31% HBr/AcOH (3,0 mL de HBr 48% em 12,0 mL de Ac<sub>2</sub>O) e deixou-se à temperatura ambiente e sob agitação durante uma noite. Em seguida foi adicionado acetato de sódio anidro (2,0 g) para neutraliza o excesso de HBr. Após 30 minutos foi adicionado uma suspensão de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,315 g; 1,3 mmol) e zinco (12,6 g; 200 mmol) em uma solução de água (10 mL) e ácido acético (15 mL) contendo acetato de sódio (9,45 g; 115 mmol), deixando a mistura reacional sob vigorosa agitação e a temperatura ambiente por 1,5 horas. O resíduo sólido foi removido por filtração e lavado com acetato de etila (100 mL) e depois com água (100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) e com solução saturada de NaCl (50 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (90:10) fornecendo o tri-*O*-acetil-D-glucal (1,24 g; 90%).

3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi-D-*arabino*-hex-1-enopirranose: Óleo incolor; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2959, 1738, 1649, 1373, 1226, 1043 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,45 (*d*, 1H, H-1,  $J_{1,2}$  = 6,0 Hz), 5,32 (*sl*, 1H, H-2), 5,20 (*t*, 1H, H-3,  $J_{3,2}$  =  $J_{3,4}$  = 5,7 Hz), 4,84-4,81 (*m*, 1H, H-5), 4,38 (*dd*, 1H, H-4,  $J_{4,5}$  = 12,0 Hz e  $J_{4,3}$  = 5,7 Hz), 4,25-4,16 (*m*, 2H, H-6 e H-6'), 2,07 (*s*, 3H, OAc), 2,06 (*s*, 3H, OAc), 2,02 (*s*, 3H, OAc); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,5; 170,4; 169,5; 145,6; 98,9; 73,8; 67,4; 67,1; 61,3; 20,9; 20,7; 20,7.

### 3.2.2. Preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados (37a-n)



Em um balão de fundo de 50 mL contendo o tri-O-acetil-D-glucal **1** (0,27 g; 1,0 mmol) e o álcool apropriado (1,2 mmol) dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C foi adicionado TeBr<sub>4</sub> (0,02 g, 5% mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante o tempo indicado na Tabela 3 (ou aquecida sob refluxo durante o tempo indicado na Tabela 4). Após o término da reação foi adicionado solução saturada NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e a mistura foi mantida sob agitação até a solução mudar de coloração. A fase orgânica foi extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (95:5) fornecendo os respectivos O-glicosídeos 2,3-insaturados **37a-n**.

Prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37a**: 0,25 g (92%), sólido branco, P.F. 58-59 °C (59 °C<sup>62c</sup>), IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3281, 2935, 2893, 2129, 1742, 1375, 1239, 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,90 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz), 5,82 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,2$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,5$  Hz), 5,33 (*ddd*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,6$  Hz,  $J_{4,3} = 3,0$  Hz e  $J_{4,2} = 1,5$  Hz), 5,22 (*sl*, 1H, H-1), 4,29 (*d*, 2H, OCH<sub>2</sub>,  $J = 2,4$  Hz), 4,25 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,4$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,16 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,4$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,07 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 2,07 (*t*, 1H, C $\equiv$ C-H,  $J = 2,4$  Hz), 2,09 (*s*, 3H, OAc), 2,07 (*s*, 3H, OAc); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,7; 170,2; 129,7; 127,1; 92,7; 78,9; 74,8; 67,1; 65,0; 62,7; 55,0; 20,9; 20,7.

But-3-in-2-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37b**: 0,27 g (94%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\max}$  3280, 2931, 2890, 2122, 1745, 1371, 1234, 1037 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,84 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz), 5,77 (*ddd*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,2$  Hz,  $J_{2,1} = 2,7$  Hz e  $J_{2,4} = 1,5$  Hz), 5,31 (*sl*, 1H, H-1), 5,28 (*ddd*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,6$  Hz,  $J_{4,3} = 3,0$  Hz e  $J_{4,2} = 1,5$  Hz), 4,53 (*dq*, 1H, OCH<sub>2</sub>,  $J = 6,6$  Hz e  $J = 1,8$  Hz), 4,15-4,10 (*m*, 2H, H-6, H-6'), 3,98 (*ddd*, 1H, H-5,

$J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz,  $J_{5,6'} = 2,7$  Hz), 2,41 (*d*, 1H,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $J = 1,8$  Hz), 2,02 (*s*, 3H, -OAc), 2,01 (*s*, 3H, -OAc), 1,40 (*d*, 3H,  $-\text{CH}_3$ ,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,5; 170,0; 129,2; 127,5; 91,4; 82,6; 73,5; 66,9; 65,0; 62,8; 61,8; 21,8; 20,7; 20,6.

Prop-2-en-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37c**: 0,23 g (86%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2920, 1743, 1642, 1371, 1235, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,98-5,83 (*m*, 3H, H-2, H-3 e  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,30-5,13 (*m*, 3H, H-4 e  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,05 (*sl*, 1H, H-1), 4,26-4,01 (*m*, 5H, H-5, H-6, ), 2,07 (*s*, 3H, -OAc), 2,05 (*s*, 3H, -OAc); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7; 170,2; 134,0; 129,2; 127,6; 117,5; 93,5; 69,2; 66,8; 65,1; 62,8; 20,9; 20,7.

But-3-en-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37d**: 0,25 g (87%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2923, 1747, 1648, 1369, 1234, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,86 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,2$  Hz), 5,83-5,76 (*m*, 2H, H-2,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,31-5,26 (*m*, 1H, H-4), 5,11 (*dd*, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 1,8$  Hz), 5,07-5,04 (*m*, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,02 (*sl*, 1H, H-1), 4,25 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,4$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,15 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,4$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,07 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 3,80 (*dt*, 1H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 9,6$  Hz e  $J = 6,9$  Hz), 3,56 (*dt*, 1H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 9,6$  Hz e  $J = 6,9$  Hz), 2,38 (*dt*, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ,  $J = 6,9$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 2,36 (*dt*, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ,  $J = 6,9$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 2,08 (*s*, 3H, -OAc), 2,06 (*s*, 3H, -OAc); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7; 170,2; 134,9; 129,0; 127,7; 116,5; 94,4; 68,0; 66,8; 65,1; 62,9; 34,1; 20,9; 20,7.

Benzil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37e**: 0,27 g (85%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  3030, 2899, 1745, 1656, 1490, 1451, 1371, 1234, 1042, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,24 (*m*, 5H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 5,88 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,5$  Hz), 5,86-5,82 (*m*, 1H, H-2), 5,35-5,31 (*m*, 1H, H-4), 5,10 (*sl*, 1H, H-1), 4,78 (*d*, 1H,  $\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  $J = 12,0$  Hz), 4,56 (*d*, 1H,  $\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  $J = 12,0$  Hz), 4,25 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 11,8$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,16 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 11,8$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,13 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} =$

12,3 Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 2,09 (s, 3H, -OAc), 2,07 (s, 3H, -OAc); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,8; 170,3; 137,6; 129,3; 128,5; 128,0; 127,9; 127,8; 93,6; 70,3; 67,1; 65,3; 62,9; 20,9; 20,8.

Metil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37f**: 0,21 g (86%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2969, 2893, 1747, 1443, 1370, 1232, 1182, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,91 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,8$  Hz), 5,82 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,8$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,8$  Hz), 5,32-5,28 (*m*, 1H, H-4), 4,92 (*sl*, 1H, H-1), 4,25 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,3$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,17 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,3$  Hz e  $J_{6',5} = 2,7$  Hz), 4,05 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,9$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,7$  Hz), 3,44 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2,09 (s, 3H, -OAc), 2,07 (s, 3H, -OAc); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,8; 170,3; 129,2; 127,6; 95,4; 66,7; 65,1; 62,9; 55,9; 20,9; 20,8.

Etil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37g**: 0,22 g (84%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2978, 2895, 1745, 1446, 1373, 1235, 1185, 1108  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,85 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,5$  Hz), 5,80 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,5$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,5$  Hz), 5,29-5,25 (*m*, 1H, H-4), 5,01 (*sl*, 1H, H-1), 4,22 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz e  $J_{6,5} = 5,1$  Hz), 4,14 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,0$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,07 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,1$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 3,80 (*q*, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7,2$  Hz), 3,80 (*q*, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7,2$  Hz), 2,06 (s, 3H, -OAc), 2,04 (s, 3H, -OAc), 1,21 (*t*, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7,2$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7; 170,2; 128,9; 127,8; 94,1; 66,7; 65,1; 64,1; 62,9; 20,9; 20,8; 15,1.

*n*-Propil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37h**: 0,23 g (85%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2964, 2881, 1747, 1450, 1371, 1234, 1182, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,92-5,78 (*m*, 2H, H-2, H-3), 5,29-5,25 (*m*, 1H, H-4), 4,99 (*sl*, 1H, H-1), 4,21 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,14 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,0$  Hz e  $J_{6',5} = 2,1$  Hz), 4,08 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,1$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,1$  Hz), 3,68 (*dt*, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 9,6$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 3,45 (*dt*, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 9,6$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 2,07 (s, 3H, -OAc), 2,05 (s, 3H, -OAc), 1,61 (*qui*, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7,5$  Hz), 0,91 (*t*, 3H, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7; 170,2; 128,9; 127,8; 94,2; 70,5; 66,7; 65,2; 62,9; 22,9; 20,9; 20,7; 10,6.

*iso*Propil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37i**: 0,25 g (92%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2971, 2902, 1745, 1450, 1372, 1317, 1233, 1184, 1127  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,76 (*dl*, 1H, H-3,  $J = 11,7$  Hz), 5,69 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 11,7$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,8$  Hz), 5,19-5,15 (*m*, 1H, H-4), 5,02 (*sl*, 1H, H-1), 4,17-4,01 (*m*, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,98-3,84 (*m*, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1,98 (*s*, 3H, -OAc), 1,97 (*s*, 3H, -OAc), 1,14 (*d*, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>,  $J = 6,3$  Hz), 1,07 (*d*, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>,  $J = 6,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4; 169,9; 128,5; 128,2; 92,5; 70,4; 66,5; 65,1; 62,8; 23,2; 21,7; 20,7; 20,5.

*t*Butil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37j**: 0,25 g (86%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2958, 2904, 2129, 1747, 1463, 1371, 1333, 1234, 1186, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (*dl*, 1H, H-3,  $J = 10,2$  Hz), 5,72 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,2$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 2,7$  Hz), 5,31 (*sl*, 1H, H-1), 5,25 (*dl*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,6$  Hz), 4,26-4,10 (*m*, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,07 (*s*, 3H, -OAc), 2,05 (*s*, 3H, -OAc), 1,27 (*s*, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,8; 170,3; 129,5; 128,1; 88,9; 75,3; 66,4; 65,2; 63,2; 28,7; 20,9; 20,8.

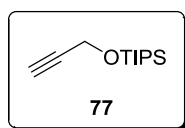
Ciclohexil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37l**: 0,28 g (90%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2933, 2858, 2659, 2134, 1747, 1450, 1370, 1233, 1187, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (*dl*, 1H, H-3,  $J = 10,5$  Hz), 5,76 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,5$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,5$  Hz), 5,24 (*dd*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,3$  Hz e  $J_{4,3} = 1,2$  Hz), 5,12 (*sl*, 1H, H-1), 4,20 (*m*, 3H, H-5, H-6, e H-6'), 3,64-3,55 (*m*, 1H, OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2,04 (*s*, 3H, -OAc), 2,03 (*s*, 3H, -OAc), 1,92-1,82 (*m*, 2H, OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1,71-1,68 (*m*, 2H, OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1,52-1,48 (*m*, 1H, OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1,37-1,15 (*m*, 5H, OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6; 170,2; 128,6; 128,4; 92,6; 76,6; 66,5; 65,3; 63,0; 33,6; 32,0; 25,4; 24,3; 24,0; 20,9; 20,6.

Ciclopentil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37m**: 0,25 g (85%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2940, 2861, 2673, 2137, 1746, 1456,

1373, 1234, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (*dl*, 1H, H-3,  $J = 10,5$  Hz), 5,74 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,5$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 2,4$  Hz), 5,23 (*dd*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,6$  Hz e  $J_{4,3} = 1,2$  Hz), 5,04 (*sl*, 1H, H-1), 4,20 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,12 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 12,0$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,06 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 2,04 (s, 3H, -OAc), 2,02 (s, 3H, -OAc), 1,76-1,47 (*m*, 9H,  $\text{OCH}(\text{CH}_2)_4$  e  $\text{OCH}(\text{CH}_2)_4$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6; 170,2; 128,5; 128,3; 93,5; 80,5; 66,6; 65,2; 62,9; 33,4; 32,2; 23,4; 23,0; 20,8; 20,7.

Fenil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **37n**: 0,21 g (70%), óleo incolor, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2945, 1746, 1649, 1583, 1375, 1239, 1057, 792  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,52 (*m*, 2H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,31-7,24 (*m*, 3H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 6,01 (*dl*, 1H, H-3,  $J_{3,2} = 10,5$  Hz), 5,84 (*dt*, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 10,5$  Hz e  $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,8$  Hz), 5,70 (*sl*, 1H, H-1), 5,34 (*dd*, 1H, H-4,  $J_{4,5} = 9,6$  e  $J_{4,3} = 1,8$  Hz), 4,30 (*dd*, 1H, H-6,  $J_{6,6'} = 11,8$  Hz e  $J_{6,5} = 5,4$  Hz), 4,21 (*dd*, 1H, H-6',  $J_{6',6} = 11,8$  Hz e  $J_{6',5} = 2,4$  Hz), 4,18 (*ddd*, 1H, H-5,  $J_{5,4} = 9,6$  Hz,  $J_{5,6} = 5,4$  Hz e  $J_{5,6'} = 2,4$  Hz), 2,09 (s, 3H, -OAc), 2,07 (s, 3H, -OAc); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6; 170,1; 131,5; 128,9; 128,6; 127,4; 83,6; 67,4; 65,1; 63,2; 20,8; 20,5.

### 3.2.3. Preparação do Álcool Propargílico Protegido com TIPS (**77**)

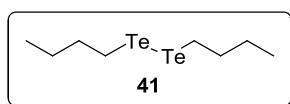


Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de argônio, contendo o imidazol (1,70 g, 25 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) à 0 °C, foi adicionado o cloreto de triisopropilsilano (2,30 g, 2,55 mL, 12 mmol), seguido da adição do álcool propargílico (0,56 g, 0,58 mL, 10 mmol). A mistura reacional agitada durante 12 horas. A fase orgânica foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL), lavada com as soluções de 3% de HCl (10 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e NaCl (20 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por destilação (bp 110°C, 20 mmHg) ou por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (95:5) fornecendo o éter de silício **77** (2,01 g; 95%).

Triisopropil(prop-2-iniloxi) silano (**77**): Óleo incolor; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  3314, 2943, 2867, 2121, 1464, 1378, 1128, 1004, 883  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,37 (d, 2H,  $-\text{CH}_2$ ,  $J = 2,4$  Hz), 2,38 (t, 1H,  $-\text{CCH}$ ,  $J = 2,7$  Hz), 1,11-1,04 (m, 21H,  $3\times\text{CH}$ ,  $6\times\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  81,4; 72,5; 51,7; 17,8; 11,9; ; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 212 [ $\text{M}^+$ ] (1), 169 (49), 157 (1), 127 (100), 111 (32), 99 (67), 85 (18), 83 (68), 69 (27), 59 (13), 45 (28), 39 (18).



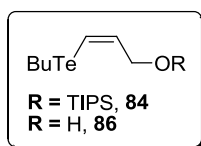
### 3.2.4. Preparação do Ditelureto de Dibutila (**41**)



Em um balão de 500 mL sob atmosfera de argônio, foi adicionado telúrio elementar (20,1 g, 157 mmol) previamente ativado em estufa a 100 °C e 200 mL de THF seco. Esta solução foi então resfriada a 0 °C e *n*-BuLi (72 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 180 mmol) foi adicionado lentamente. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Decorridos este tempo adicionou-se lentamente uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas em contato com o ar. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (2x150 mL), lavada com a solução de NaCl (100 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida sem posterior purificação, fornecendo o ditelureto de dibutila **41** (25,5 g; 87%).

Ditelureto de dibutila (**41**): Óleo avermelhado; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2921, 2868, 1457, 1175 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,10 (*t*, 4H, 2xCH<sub>2</sub>, *J* = 7,8 Hz), 1,80-1,60 (*m*, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,46-1,30 (*m*, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 0,92 (*t*, 6H, 2xCH<sub>3</sub>, *J* = 7,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  35,6; 24,5; 13,3; 4,2; RMN <sup>125</sup>Te (94,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  127,8; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 373 [M<sup>+</sup>] (3), 315 (4), 257 (6), 57 (100), 55 (24), 41 (78), 39 (22).

### 3.2.5. Preparação dos Teluretos Vinílicos (84 e 86)



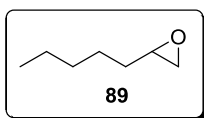
Em um balão de 25 mL de duas bocas contendo o ditelureto de dibutila (0,37 g, 1 mmol) em etanol absoluto desoxigenado (10 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de argônio foram adicionadas pequenas porções de  $\text{NaBH}_4$  até que coloração da solução ficasse transparente. Em seguida adicionou-se o alquino apropriado (2 mmol). A mistura foi então mantida sob refluxo durante 5 horas e após este período foi resfriada a temperatura ambiente. A fase orgânica foi extraída em acetato de etila (2x20 mL), lavada com as soluções de 10%  $\text{NaOH}$  (10 mL) e  $\text{NaCl}$  (2x20 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando hexano, como eluente, para levar aos teluretos vinílicos correspondentes.

(*Z*)-(3-(butiltellanyl)aliloxi)triisopropil silano (**84**): 0,69 g (87%), óleo amarelo, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2941, 2865, 1597, 1462, 1095, 918  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,72 (*dt*, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ,  $J = 9,9$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 6,39 (*dt*, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ,  $J = 9,9$  Hz e  $J = 5,1$  Hz), 4,22 (*dd*, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $J = 5,1$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 2,7 (*t*, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,8$  Hz), 1,90-1,60 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,46-1,20 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,20-1,00 (*m*, 3H,  $3\times\text{CH}$ , 18H,  $6\times\text{CH}_3$ ), 0,92 (*t*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,1; 102,1; 65,7; 33,8; 24,9; 17,5; 17,4; 13,5; 11,9; RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  298,6; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 400 [ $\text{M}^+$ ] (6), 357 (83), 245 (41), 227 (12), 213 (29), 169 (100), 157 (24), 127 (60), 87 (10), 57 (7).

(*Z*)-3-(butiltellanyl)prop-2-en-1-ol (**86**): 0,38 g (78%), óleo amarelo, IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  3368, 2944, 2859, 1441, 1090, 923  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,73 (*dt*, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ,  $J = 9,9$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 6,36 (*dt*, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ,  $J = 9,9$  Hz e  $J = 5,7$  Hz), 4,07 (*dd*, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $J = 6,6$  Hz e  $J = 5,4$  Hz), 2,98-2,94 (*m*, 1H, OH), 2,60 (*t*, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,5$  Hz), 1,72 (*qui*, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,5$  Hz), 1,33 (*sex*, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,5$  Hz), 0,87 (*t*, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,2; 104,4; 64,6; 33,5; 24,7; 13,2; 6,0; RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  277,5; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 244 [ $\text{M}^+$ ] (5), 226 (9), 169 (100), 157 (19), 127 (49), 87 (15), 57 (5).

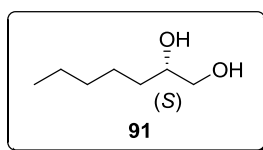
### 3.2.6. Preparação do 1,2-epóxiheptano (**89**)



Em um balão de 50 mL contendo o 1-hepteno (0,49 g, 5 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), sob agitação à 0 °C, foi adicionado lentamente *m*-CPBA (1,03 g, 6 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Após 5 horas de reação, foi adicionada a mistura reacional uma solução de 20% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mL), e a mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. A fase orgânica foi extraída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 mL), lavada com as soluções de  $\text{NaHCO}_3$  (4x40 mL) e  $\text{NaCl}$  (2x20 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido por destilação, fornecendo 1,2-epóxiheptano, sem posterior purificação, **89** (0,54 g; 94%).

1,2-epóxiheptano (**89**): Líquido incolor, odor forte e irritante; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2958, 2931, 2860, 1466, 1259, 917  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,84-2,81 (*m*, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2,66 (*t*, 1H,  $\text{OCH}$ ,  $J = 3,6$  Hz), 2,38 (*dd*, 1H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 3,6$  Hz e  $J = 2,1$  Hz), 1,49-1,21 (*m*, 8H,  $4\times\text{CH}_2$ ), 0,84 (*t*, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53,3; 46,8; 32,3; 31,5; 25,5; 22,4; 13,8; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 114 [ $\text{M}^+$ ] (0,5); 99 (2); 85 (15), 71 (100), 55 (63), 58 (57); 41 (89).

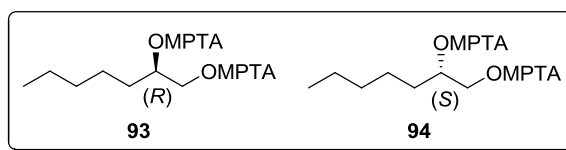
### 3.2.7. Preparação do Di-hidroxilado (**91**)



Em um balão de 50 mL contendo uma suspensão de AD-mix  $\alpha$  (2,80 g) em *t*-BuOH (10 mL) e H<sub>2</sub>O (10 mL), sob agitação à 0 °C, foi adicionado o 1-hepteno (0,2 g, 2 mmol). Após 24 horas de reação, foi adicionada a mistura reacional uma solução de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL; 7,4 g/L). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x20 mL), lavada com as soluções de 2M KOH (20 mL) e NaCl (2x20 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente uma mistura hexano:acetato de etila (50:50), para levar ao heptan-1,2-diol, sem posterior purificação, **91** (0,24 g; 92%).

Heptan-1,2-diol (**91**): Óleo incolor; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  3354, 2946, 2863, 1461, 1212, 927 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,09 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>OH, *J* = 14,1 Hz e *J* = 7,2 Hz), 3,68 (*sl*, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3,65-3,56 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>OH e CHOH), 3,40-3,34 (*m*, 1H, CHOH), 1,43-1,34 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,30-1,21 (*m*, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 0,85 (*t*, 1H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,2 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  72,3; 66,6; 32,9; 31,8; 25,2; 22,5; 13,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 132 [M<sup>+</sup>] (0,5); 115 (3); 101 (43), 83 (100), 61 (21); 55 (98), 41 (69).

### 3.2.8. Preparação dos Ésteres de Mosher 93 e 94

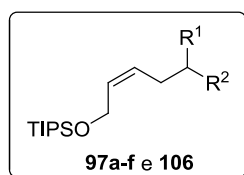


Em um balão de 25 mL, sob atmosfera de argônio, contendo o **91** (0,02 g, 0,15 mmol) dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), foi adicionado uma solução de DCC (0,06 g, 0,3 mmol) e DMAP (0,01 g, 0,02 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), sob agitação à 0 °C. Após 2 minutos, foi adicionada a mistura reacional o (*R*)-MTPA (0,08 g, 0,35 mmol), a mistura foi mantida sob agitação à 0 °C por 30 minutos. Depois desse tempo a reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 4 horas adicionais. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi utilizado para determinação do excesso enantiomérico por RMN <sup>19</sup>F.

Composto **93**: RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –71,8.

Composto **94**: RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –72,0.

### 3.2.9. Preparação dos Compostos 97a-f e 106



Em um balão de 50 mL de duas bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se THF seco (10 mL) e tiofeno destilado (1,50 g, 12,5 mmol). Esta solução foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e *n*-BuLi (9,0 mL de uma solução 1,4 M em hexano, 12,5 mmol) foi adicionado lentamente. A solução resultante foi aquecida a  $-40^{\circ}\text{C}$  e mantida a esta temperatura durante 20 min. Após este tempo, a solução foi transferida via cânula para outro balão resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  contendo uma suspensão de CuCN (0,89 g, 10 mmol) em THF. Ao final da adição, o banho de gelo seco-acetona foi substituído por um banho de gelo. Após 5 minutos, o balão foi novamente resfriado à  $-78^{\circ}\text{C}$  e *n*-BuLi (7,1 mL de uma solução 1,4 M em hexano, 10 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi mantida a esta temperatura durante 15 min. Após este período, a solução foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e o telureto vinílico (4,20 g, 10,5 mmol) dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado. Após agitação durante 1 hora a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e o epóxido apropriado (10 mmol) dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e após 3 horas a esta temperatura, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por um tempo adicional de 1 hora. A mistura reacional foi então resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e uma solução 9:1 de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$  foi adicionada. A mistura foi agitada durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída em acetato de etila (2x60 mL), lavada com solução de NaCl (2x100 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (97,5:2,5) fornecendo os respectivos alcoóis homoalílicos **97a-f** e **106**.

(*Z*)-7-(triisopropilsililoxi)hept-5-en-3-ol (**97a**): 2,66 g (93%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3333, 2041, 2866, 1463, 1384, 1097, 994, 919, 882, 803, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77-5,69 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,59-5,46 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,27 (*d*, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 6,0$  Hz), 3,58-3,48 (*m*, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2,23-

2,15 (*m*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1,59-1,37 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,14-1,01 (*m*, 21H, 6×CH<sub>3</sub> e 3×CH), 0,93 (*t*, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,4 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,3; 127,0; 72,2; 59,1; 34,9; 29,6; 17,8; 11,8; 9,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 257 (0,04), 131 (33), 119 (11), 113 (14), 113 (23), 103 (35), 96 (10), 95 (100), 75 (54), 67 (33), 61 (29), 59 (22), 55 (13), 45 (14).

(*Z*)-9-(triisopropilsilyloxi)nona-1,7-dien-5-ol (**97b**): 2,15 g (69%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3332, 2941, 2866, 1463, 1097, 882, 803, 682 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,90-5,73 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>=CH e CH=CH), 5,57-5,47 (*m*, 1H, CH=CH), 5,07-4,93 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 4,27 (*dd*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 5,5 Hz e *J* = 0,8 Hz), 3,64 (*qui*, 1H, CHOH, *J* = 6,3 Hz), 2,26-2,11 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2,00 (*sl*, 1H, OH), 1,59-1,52 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,13-1,02 (*m*, 21H, 6×CH<sub>3</sub>, e 3×CH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138,4; 132,6; 126,8; 114,7; 70,4; 59,2; 35,9; 35,5; 30,0; 17,8; 11,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 294 [M<sup>+</sup>] (0,2), 131 (57), 121 (35), 119 (22), 113 (21), 105 (13), 103 (64), 93 (85), 79 (100), 77 (20), 75 (85).

(*Z*)-1-(aliloxi)-6-(triisopropilsilyloxi)hex-4-en-2-ol (**97c**): 2,430 g (74%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3446, 2942, 2865, 1463, 1095, 882, 803, 683 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,95-5,82 (*m*, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,73-5,66 (*m*, 1H, CH=CH), 5,53-5,44 (*m*, 1H, CH=CH), 5,24 (*dd*, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, *J* = 10,3 Hz e *J* = 1,8 Hz), 4,28 (*d*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 6,0 Hz), 4,00 (*d*, 2 H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, *J* = 5,4 Hz), 3,81-3,79 (*m*, 1H, CHOH), 3,45 (*dd*, 1 H, CHOHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,1 Hz e *J* = 3,6 Hz), 3,32 (*dd*, 1H, CHOHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,1 Hz e *J* = 7,2 Hz), 2,66 (*sl*, 1H, OH), 2,27 (*t*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 7,2 Hz), 1,13-1,01 (*m*, 21H, 6×CH<sub>3</sub> e 3×CH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134,4; 132,3; 125,8; 117,1; 73,6; 72,1; 69,7; 59,3; 31,6; 17,9; 11,8; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 286 (0,1), 213 (21), 174 (11), 173 (79), 147 (10), 131 (59), 119 (12), 112 (15), 105 (16), 101 (12), 95 (16), 93 (13), 91 (14), 83 (31), 77 (27), 75 (72), 67 (44), 61 (43), 59 (25), 55 (25), 45 (18), 43 (24), 41 (100).

(*Z*)-1-fenoxi-6-(triisopropilsililoxi)hex-4-en-2-ol (**97d**): 2,80 g (77%), óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3360, 2940, 2865, 1599, 1496, 1244, 882, 752, 689 cm<sup>-1</sup>;



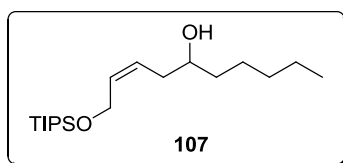
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,27 (*m*, 2H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,04-6,89 (*m*, 3H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 5,80 (*dt*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 11,1$  Hz e  $J = 6,6$  Hz), 5,64-5,53 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,33-4,30 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,05-3,87 (*m*, 3H,  $\text{CHOH}$  e  $\text{CH}_2$ ), 2,85 (*sl*, 1H, OH), 2,45 (*dd*, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,2$  Hz e  $J = 6,6$  Hz), 1,12-1,05 (*m*, 21H,  $6\times\text{CH}_3$  e  $3\times\text{CH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,4; 132,7; 129,4; 125,8; 121,0; 114,4; 71,0; 69,3; 59,2; 31,7; 17,9; 11,9; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 321 [ $\text{M}^+$ ] (0,1), 303 (14), 227 (4), 207 (12), 173 (21), 131 (49), 119 (100), 107 (24), 103 (25).

(*Z*)-1-fenil-5-(triisopropilsililoxi)pent-3-en-1-ol (**97e**) e (*Z*)-2-fenil-5-(triisopropilsililoxi)pent-3-en-1-ol (**106**): 2,46 g (72%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3345, 2931, 2864, 1454, 1055, 758, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,35 (*m*, 2H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,31-7,27 (*m*, 3H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,26-7,22 (*m*, 2H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,18-7,12 (*m*, 3H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 5,80 (*dt*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 11,3$  Hz e  $J = 6,3$  Hz), 5,76-5,68 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,65-5,60 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,59-5,49 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,73 (*dd*, 1H,  $\text{CHOH}$ ,  $J = 7,7$  Hz e  $J = 5,2$  Hz), 4,29-4,07 (*m*, 4H,  $2\times\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,79-3,69 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCHCH}_2\text{OH}$ ), 3,64-3,56 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2,63-2,45 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2,05 (*sl*, 2H,  $2\times\text{OH}$ ), 1,14-1,01 (*m*, 42H,  $12\times\text{CH}_3$  e  $6\times\text{CH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,8; 144,0; 132,7; 131,4; 131,2; 128,4; 128,2; 127,4; 127,3; 126,7; 125,8; 73,1; 66,6; 58,9; 57,4; 46,7; 37,4; 17,9; 11,8; Composto (**97e**) CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 316 (1), 144 (17), 143 (100), 131 (27), 128 (39), 117 (10), 115 (11), 103 (17), 91 (12), 79 (17), 75 (40), 61 (22), 45 (11); Composto (**106**) CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %)  $m/z$  108 (13), 107 (100), 79 (70), 77 (33).

(*R,Z*)-13,13-diisopropil-2,2,3,3,14-pentametil-4,12-dioxa-3,13-disilapentadec-9-en-7-ol (**97f**): 3,41 g (82%), óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3335, 2937, 2864, 1465, 1255, 1091, 836, 678  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,73-5,65 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,57-5,45 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,29 (*d*, 1H,  $\text{CHOH}$ ,  $J = 6,0$  Hz), 3,92-3,75 (*m*, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ), 2,24 (*q*, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ ,  $J = 6,0$  Hz), 1,72-1,62 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$  e  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 1,08-1,04 (*m*, 30H,  $9\times\text{CH}_3$  e  $3\times\text{CH}$ ), 0,07 (*s*, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132,1; 126,3; 71,6; 62,6; 59,5; 37,7; 25,8; 17,9; 17,7; 12,2; 11,9; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 402 [ $\text{M}^+$ ]

(2), 358 (17), 357 (83), 356 (16), 355 (77), 169 (100), 157 (24), 127 (60), 115 (18), 99 (38).

### 3.2.10. Preparação do Intermediário II (107)

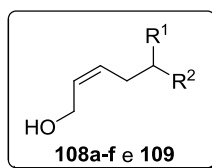


Em um balão de 50 mL de duas bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se THF seco (10 mL) e tiofeno destilado (1,50 g, 12,5 mmol). Esta solução foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e *n*-BuLi (9,0 mL de uma solução 1,4 M em hexano, 12,5 mmol) foi adicionado lentamente. A solução resultante foi aquecida a  $-40^{\circ}\text{C}$  e mantida a esta temperatura durante 20 min. Após este tempo, a solução foi transferida via cânula para outro balão resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  contendo uma suspensão de CuCN (0,89 g, 10 mmol) em THF. Ao final da adição, o banho de gelo seco-acetona foi substituído por um banho de gelo. Após 5 minutos, o balão foi novamente resfriado à  $-78^{\circ}\text{C}$  e *n*-BuLi (7,1 mL de uma solução 1,4 M em hexano, 10 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi mantida a esta temperatura durante 15 min. Após este período, a solução foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e o telureto vinílico (4,20 g, 10,5 mmol) dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado. Após agitação durante 1 hora a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e o 1,2-epóxiheptano **89** (1,14 g, 10 mmol) dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e após 3 horas a esta temperatura, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por um tempo adicional de 1 hora. A mistura reacional foi então resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e uma solução 9:1 de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3\text{OH}$  foi adicionada. A mistura foi agitada durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída em acetato de etila (2x60 mL), lavada com solução de NaCl (2x100 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (97,5:2,5) fornecendo o Intermediário II **107** (2,43 g; 74%)

(*Z*)-1-(triisopropilsililoxi)dec-2-en-ol: Óleo amarelado; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3358, 2942, 2893, 2866, 1463, 919, 882, 680  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,72-5,83 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,48-5,61 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,29 (*d*, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$ ,  $J = 6,0$  Hz), 3,55-3,68 (*m*, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2,17-2,28 (*m*, 2H,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 1,63 (*sl*, 3H,  $\text{CH}_2$  e

OH), 1,22-1.54 (*m*, 6 H, 3xCH<sub>2</sub>), 1,00-1,15 (*m*, 21H, 6xCH<sub>3</sub> e 3xCH), 0,90 (*t*, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,5; 126,9; 71,0; 59,2; 36,8; 35,5; 31,8; 25,3; 22,6; 17,9; 14,0; 12,2; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 312 (1), 131 (41), 103 (20), 95 (12), 81 (15), 67 (35), 59 (10), 55 (9), 41 (8).

### 3.2.11. Preparação dos 1,5-Dióis (108a-f e 109)



Em um balão de 50 mL contendo o álcool homoalílico apropriado **97a-f** e **106** (7 mmol, 1,0 equiv.) dissolvido em THF (5 mL), foi adicionado lentamente TBAF (9,10 mL de uma solução 1 M em THF, 1,30 equiv.). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente até o consumo completo do material de partida. A fase orgânica foi extraída em acetato de etila (3x20 mL), lavada com as soluções de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e NaCl (2x20 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (50:50) fornecendo os respectivos 1,5-dióis **108a-f** e **109**.

(*Z*)-hept-2-eno-1,5-diol (**108a**): 0,77 g (85 %); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3329, 3019, 2963, 2932, 2877, 1461, 1113, 1013 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,77-5,69 (*m*, 1H, CH=CH), 5,58-5,49 (*m*, 1H, CH=CH), 4,10 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 12,3 Hz e *J* = 7,2 Hz), 3,97 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 12,3 Hz e *J* = 7,2 Hz), 3,86 (*sl*, 2H, 2xOH), 3,52-3,44 (*m*, 1H, CHOH), 2,18 (*t*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 7,5 Hz), 1,43 (*qui*, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7,5 Hz), 0,89 (*t*, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130,8; 129,1; 71,8; 57,1; 34,3; 29,6; 9,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 130 [M<sup>+</sup>] (1), 83 (8), 57 (33), 54 (100), 41 (18); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) *m/z* calculada para [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>], 153,0892, encontrada, 153,0899.

(*Z*)-nona-2,8-dieno-1,5-diol (**108b**): 1,06 g (97 %); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3329, 2933, 1640, 1436, 1076, 1007, 911, 861 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,96-5,72 (*m*, 2H, CH=CH e CH=CH<sub>2</sub>), 5,63-5,50 (*m*, 1H, CH=CH), 5,05-4,94 (*m*, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4,15 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 12,3 Hz e *J* = 7,2 Hz), 4,02 (*dd*, 1 H, CH<sub>2</sub>CH=CH, *J* = 12,3 Hz e *J* = 6,6 Hz), 3,67-3,59 (*m*, 1H, CHOH), 3,25 (*sl*, 2H, 2xOH), 2,32-2,03 (*m*, 4H, CH=CHCH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1,59-1,52 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,2; 131,1; 129,2; 114,8;

69,9; 57,3; 35,9; 34,9; 30,0; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 138 (1), 83 (14), 79 (6), 71 (10), 67 (14), 54 (100), 41 (37); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>], 179,1048; encontrada, 179,1051.

(*Z*)-6-(aliloxi)hex-2-eno-1,5-diol (**108c**): 1,18 g (98%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3355, 2865, 1647, 1423, 1087, 1006, 930, 668 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,92-5,74 (*m*, 2H, CH=CH e CH=CH<sub>2</sub>), 5,59-5,50 (*m*, 1H, CH=CH), 5,24 (*ddd*, 1H, CH=CH<sub>2</sub>,  $J = 17,0$  Hz,  $J = 3,0$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 5,16 (*ddd*, 1H, CH=CH<sub>2</sub>,  $J = 10,8$ ,  $J = 3,0$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 4,13 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH,  $J = 12,3$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 4,01 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH,  $J = 12,3$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 3,97 (*ddd*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,  $J = 7,2$  Hz,  $J = 3,0$  Hz e  $J = 1,5$  Hz), 3,82-3,75 (*m*, 1H, CHOH), 3,43-3,29 (*m*, 4H, CHOHCH<sub>2</sub> e 2×OH), 2,34-2,18 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134,2; 131,3; 128,7; 117,4; 73,7; 72,1; 69,2; 57,3; 31,0; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 136 (1), 101 (5), 83 (31), 55 (56), 54 (48), 41 (100); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>], 195,0997; encontrada, 195,0998.

(*Z*)-6-fenoxihex-2-eno-1,5-diol (**108d**): 1,23 g (85 %); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3330, 2926, 2875, 1598, 1495, 1292, 1244, 1078, 754 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,34-7,25 (*m*, 2H, H<sub>aromático</sub>), 7,02-6,89 (*m*, 3H, H<sub>aromático</sub>), 5,96-5,83 (*m*, 1H, CH=CH), 5,73-5,61 (*m*, 1H, CH=CH), 4,26-4,18 (*m*, 1H, CHOH), 4,15-4,01 (*m*, 2H, CHOHCH<sub>2</sub>), 4,00-3,87 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3,11 (*sl*, 2H, 2×OH), 2,54-2,34 (*m*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158,3; 131,6; 129,5; 128,2; 121,1; 114,4; 71,2; 68,9; 57,4; 31,0; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 208 [M<sup>+</sup>] (3), 154, 136 (20), 119 (12), 108 (35), 94 (100), 77 (45), 65 (18), 55 (44), 51 (19), 43(38), 41 (26); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>], 231,0997; encontrada, 231,0991.

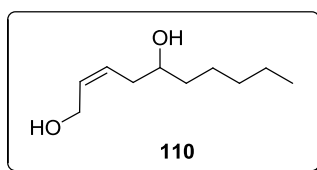
(*Z*)-5-fenilpent-2-eno-1,5-diol (**108e**): 0,61 g (49%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3344, 3062, 2923, 1712, 1493, 1026, 760, 733, 700 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,32-7,26 (*m*, 5H, H<sub>aromático</sub>), 5,77 (*m*, 1H, CH=CH), 5,53 (*m*, 1H, CH=CH), 4,64 (*dd*, 1H, CHOH,  $J = 8,1$  Hz e  $J = 4,5$  Hz), 4,05 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH,  $J = 12,3$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 3,90 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH,  $J = 12,3$  Hz e

$J = 6,6$  Hz), 3,03 (sl, 2H,  $2\times\text{OH}$ ), 2,62-2,51 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 2,47-2,38 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,9; 131,4; 128,9; 128,3; 127,5; 125,6; 72,7; 57,3; 37,0; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 178 [ $\text{M}^+$ ] (1), 107 (76), 106 (13), 105 (100), 79 (91), 78 (12), 77 (66), 54 (93), 51 (20); EM/AR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ )  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+]$ , 201,0892; encontrada, 201,0896.

(*R,Z*)-hept-5-eno-1,3,7-triol (**108f**): 1,08 g (90%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3355, 3021, 1658, 1425, 1051, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,86-5,98 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,61-5,73 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,22 (dd, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $J = 12,4$  Hz e  $J = 7,4$  Hz), 4,11 (dd, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $J = 12,4$  Hz e  $J = 7,4$  Hz), 3,81-3,98 (m, 3H,  $\text{CHOH}$  e  $\text{CH}_2$ ), 2,26-2,46 (m, 2H,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 2,11-2,25 (sl, 3H,  $3\times\text{OH}$ ), 1,68-1,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,5; 129,3; 70,8; 61,8; 57,5; 37,9; 35,4; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) inconclusivo; EM/AR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ )  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+]$ , 169,0841; encontrada, 169,0842.

(*Z*)-4-fenilpent-2-eno-1,5-diol (**109**): 0,50 g (40%); óleo amarelo; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3330, 2955, 2924, 2870, 1492, 1453, 1037, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 7,21-7,27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 5,97-5,88 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,84-5,77 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,34 (ddd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 12,4$  Hz,  $J = 7,4$  Hz e  $J = 1,4$  Hz), 4,12 (ddd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 12,4$  Hz,  $J = 6,3$  Hz e  $J = 0,8$  Hz), 3,95-3,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,73-3,66 (m, 1H, CH), 2,16 (sl, 2H,  $2\times\text{OH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,7; 133,4; 130,9; 128,8; 127,5; 126,9; 66,3; 58,0; 46,3; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 169 (1), 130 (100), 129 (75), 128 (29), 115 (32), 91 (70), 77 (18), 51 (16), 41 (21); EM/AR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ )  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+]$ , 201,0892; encontrada, 201,0883.

### 3.2.12. Preparação do Intermediário I (110)

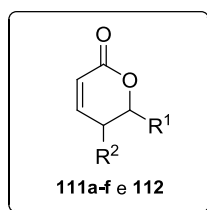


Em um balão de 50 mL contendo o composto **107** (2,30 g, 7 mmol, 1,0 equiv.) dissolvido em THF (5 mL) foi adicionado lentamente TBAF (9,10 mL de uma solução 1 M em THF, 1,30 equiv.). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente até o consumo completo do material de partida. A fase orgânica foi extraída em acetato de etila (3x20 mL), lavada com as soluções de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) e  $\text{NaCl}$  (2x20 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (50:50) fornecendo o Intermediário I **110** (0,92 g; 71%).

(*Z*)-dec-2-eno-1,5-diol (**110**): 0,92 g; (71%); Óleo amarelado; IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3332, 2929, 2858, 1657, 1464, 1017, 865, 726  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90-5,82 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,67-5,58 (*m*, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,17 (*dd*, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 12,0$  Hz e  $J = 7,5$  Hz), 4,05 (*dd*, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J = 12,3$  Hz e  $J = 6,6$  Hz), 3,66-3,58 (*m*, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2,62 (*sl*, 2H,  $2\times\text{OH}$ ), 2,28-2,23 (*m*, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1,49-1,40 (*m*, 2H,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 1,35-1,27 (*m*, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 0,89 (*t*, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6,9$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,7; 129,6; 70,6; 57,4; 37,0; 35,0; 31,8; 25,4; 22,6; 14,0; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 154 [ $\text{M}-18^+$ ] (1), 99 (15), 55 (30), 54 (100), 43 (18), 41 (17); EM/AR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) *m/z* calculada para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+]$ , 195,1361; encontrada, 195,1363.



### 3.2.13. Preparação das lactonas **111a-f** e **112**



Em um balão de 50 mL contendo o 1,5-diol apropriado **108a-f** e **109** (2,5 mmol, 1 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), foi adicionado BAIB (2,40 g, 7,7 mmol, 3 equiv.) e TEMPO (0,08 g, 20 mmol%) a temperatura ambiente. Após 3 horas de reação, foi adicionada a mistura reacional uma solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL). A fase orgânica foi extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 mL), lavada com as soluções de NaHCO<sub>3</sub> (4x40 mL) e NaCl (2x20 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando como eluente a mistura hexano:acetato de etila (90:10) para levar as respectivas lactonas **111a-f** e **112**.

6-etil-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**111a**): 0,24 g (75%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  1714, 1251, 1036, 865 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,87 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J$  = 9,6 Hz,  $J$  = 5,1 Hz e  $J$  = 3,3 Hz), 6,02 (*dt*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J$  = 9,6 Hz e  $J$  = 1,5 Hz), 4,39-4,30 (*m*, 1H, CH), 2,34-2,29 (*m*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1,85-1,64 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,00 (*t*, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  = 7,2 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,6; 145,1; 121,3; 79,1; 28,8; 27,8; 9,2; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 126 [ $M^+$ ] (2), 97 (72), 69 (28), 68 (100), 41 (33), 40 (21); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>], 149,0579; encontrada, 149,0230.

6-(but-3-enil)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**111b**): 0,23 g (60%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  1716, 1388, 1065, 1039, 996, 955, 864, 817 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,89 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J$  = 9,6 Hz,  $J$  = 5,1 Hz e  $J$  = 3,9 Hz), 6,03 (*dt*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J$  = 9,6 Hz e  $J$  = 1,8 Hz), 5,86-5,73 (*m*, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,10-4,98 (*m*, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4,48-4,39 (*m*, 1H, CH), 2,36-2,21 (*m*, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,5; 145,0; 137,1; 121,4; 115,6; 77,1; 33,9; 29,3; 28,8; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 152 [ $M^+$ ] (1), 110 (17), 97 (85), 69

(53), 68 (100), 67 (52), 55 (34), 42 (20), 41 (79), 40 (34); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) *m/z* calculada para [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>], 175,0735; encontrada, 175,0729.

6-(aliloximetil)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**111c**): 0,32 g (75%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3524, 3079, 2914, 2867, 1722, 1423, 1249, 130, 1051, 848, 663 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,89 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,6 Hz, *J* = 6,0 Hz e *J* = 2,7 Hz), 5,97 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,6 Hz, *J* = 2,4 e *J* = 0,9 Hz), 5,92-5,79 (*m*, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,28-5,14 (*m*, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4,60-4,51 (*m*, 1H, CH), 4,03 (*dt*, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, *J* = 5,7 Hz e *J* = 1,2 Hz), 3,62 (*d*, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 4,5 Hz), 2,59-2,31 (*m*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2,32-2,43 (*m*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163,7; 145,0; 134,0; 120,9; 117,4; 76,5; 72,4; 70,6; 25,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 169 [M+1]<sup>+</sup> (1), 154 (46), 126 (68), 97 (34), 81 (13), 69 (74), 55 (30), 43 (90), 41 (86), 40 (37); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) *m/z* calculada para [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>], 191,0684; encontrada, 191,0680.

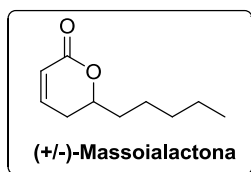
6-(fenoximetil)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**111d**): 0,33 g (65%); sólido brando, P.F. 80-82 °C; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  1721, 1599, 1495, 1386, 1238, 1087, 1044, 812, 756 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,30-7,15 (*m*, 2H, H<sub>aromático</sub>), 6,94-6,82 (*m*, 4H, 3×H<sub>aromático</sub> e CH=CHCH<sub>2</sub>), 6,04 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,6 Hz, *J* = 3,9 Hz e *J* = 2,2 Hz), 4,77-4,68 (*m*, 1H, CH), 4,15-4,05 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,65-2,41 (*m*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163,4; 158,0; 144,8; 129,5; 121,3; 121,1; 114,4; 75,5; 68,3; 26,1; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 204 [M<sup>+</sup>] (43), 111 (28), 110 (36), 107 (24), 97 (100), 94 (33), 83 (15), 81 (16), 79 (17), 77 (67), 69 (56), 55 (25), 43 (70), 41 (59); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) *m/z* calculada para [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>], 227,0684; encontrada, 227,0672.

6-fenil-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**111e**): 0,22 g (50%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  1722, 1454, 1382, 1246, 1061, 1022, 816, 760, 699 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45-7,33 (*m*, 5H, 5×H<sub>aromático</sub>), 6,98 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 10,0 Hz, *J* = 5,6 Hz e *J* = 3,2 Hz), 6,14 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 10,0 Hz, *J* = 2,4 Hz e *J* = 1,2 Hz), 5,44 (*dd*, 1H, CH, *J* = 10,8 Hz e *J* = 5,2 Hz), 2,66-2,61 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,1; 144,9; 138,4; 128,7; 128,6; 126,0;

121,7; 79,2; 31,6; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 174 [ $M^+$ ] (17), 128 (5), 105 (9), 77 (16), 68 (100), 51 (14); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [ $C_{11}H_{10}O_2Na^+$ ], 197,0579; encontrada, 197,0575.

5-fenil-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona (**112**): 0,30 g (70%); óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{max}$  3061, 3029, 2892, 1730, 1492, 1398, 1225, 1085, 826, 798, 703, 513  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40-7,32 (*m*, 3H, 3 $\times$ H<sub>aromático</sub>), 7,26-7,21 (*m*, 2H, 2 $\times$ H<sub>aromático</sub>), 6,98 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J = 9,9$  Hz,  $J = 3,0$  Hz e  $J = 0,9$  Hz), 6,16 (*dd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>,  $J = 9,9$  Hz e  $J = 2,1$  Hz), 4,55 (*ddd*, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 11,4$  Hz,  $J = 5,7$  Hz e  $J = 1,2$  Hz), 4,31 (*dd*, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 11,1$  Hz e  $J = 9,6$  Hz), 3,89-3,83 (*m*, 1H, CH); RMN  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163,3; 148,9; 137,0; 128,9; 127,8; 127,7; 121,2; 72,1; 40,1; CG/EM  $m/z$  (Intensidade relativa %) 174 [ $M^+$ ] (14), 144 (100), 116 (66), 115 (81), 57 (45); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O)  $m/z$  calculada para [ $C_{11}H_{10}O_2Na^+$ ], 197,0579; encontrada, 197,0577.

### 3.2.14. Preparação da (±)-Massoialactona



Em um balão de 50 mL contendo o composto **110** (0,43 g, 2,5 mmol, 1 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), foi adicionado BAIB (2,40 g, 7,7 mmol, 3 equiv.) e TEMPO (0,08 g, 20 mmol%) a temperatura ambiente. Após 3 horas de reação, foi adicionada a mistura reacional uma solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL). A fase orgânica foi extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 mL), lavada com as soluções de NaHCO<sub>3</sub> (4x40 mL) e NaCl (2x20 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatografia usando o como eluente a mistura hexano:acetato de etila (90:10) para levar a (±)-Massoialactona (0,30 g; 72%).

6-pentil-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona – (±)-Massoialactona: Óleo incolor; IV (KBr)  $\nu_{\max}$  2932, 2860, 1723, 1388, 1251, 1039, 815, 662 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,88 (*ddd*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,9 Hz, *J* = 5,4 Hz e *J* = 3,0 Hz), 6,01 (*dt*, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>, *J* = 9,9 Hz e *J* = 1,8 Hz), 4,45-4,36 (*m*, 1H, CH), 2,34-2,29 (*m*, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1,80-1,23 (*m*, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0,88 (*t*, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6,6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,7; 145,1; 121,3; 77,9; 34,7; 31,5; 29,3; 24,4; 22,4; 13,9; CG/EM *m/z* (Intensidade relativa %) 169 [M+1]<sup>+</sup> (1), 154 (46), 137 (26), 126 (68), 109 (39), 97 (34), 95 (21), 55 (30), 43 (91), 42 (27), 41 (86), 40 (37); EM/AR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) *m/z* calculada para [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>], 191,1048; encontrada, 191,1043.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pomin, V. H.; Mourão, P. A. S. *Ciência Hoje*. **2006**, 39, 24.
2. Bryant, D. A.; Frigaard, N.-U. *Trends Microbiol.* **2006**, 14, 488.
3. Gonçalves, P.; Planta, R. J. *Trends Microbiol.* **1998**, 6, 314.
4. Klingenberg, M. *Biochim. Biophys. Acta*. **2008**, 1778, 1978.
5. (a) Agoda-Tandjawa, G.; Durand, S.; Berot, S.; Blassel, C.; Gaillard, C.; Garnier, C.; Doublier, J.-L. *Carbohydrate Polymers*. **2010**, 80, 677; (b) Habibi, Y.; Mahrouz, M.; Vignon, M. R. *Food Chem.* **2009**, 115, 423.
6. (a) Saito, A.; Wakao, M.; Deguchi, H.; Mawatari, A.; Sobel, M.; Suda, Y. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 3951; (b) Derbel, S.; Ghedira, K.; Nefzi, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3607; (c) Hazlewood, K. A.; Brouse, S. D.; Pitcher, W. D.; Hall, R. G. *Am. J. Med.* **2010**, 123, 182.e1.
7. Rosanoff, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, 28, 114.
8. Pirie, N. W. *Origins Life* **1982**, 12, 211.
9. Ma, B.; Schaefer, H. F.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3411.
10. Flood, A. E.; Johns, M. R.; White, E. T. *Carbohydr. Res.* **1996**, 288, 45.
11. Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, 4, 39.
12. (a) Eliel, E. L.; Giza, C. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3754; (b) Huthchins, R. O.; Kopp, L. D.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7174.
13. David, S. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 2569.
14. (a) Booth, H.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 8, 467; (b) Booth, H.; Grindley, T. B.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 18, 1047.
15. (a) Akao, T.; Yoshino, T.; Kobashi, K.; Hattori, M. *Planta Med.* **2002**, 68, 714; (b) Schmid, B.; Kötter, I.; Heide, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 57, 387.
16. Jung, J.-H.; Seo, D.-H.; Ha, S.-J.; Song, M.-C.; Cha, J.; Yoo, S.-H.; Kim, T.-J.; Baek, N.-I.; Baik, M.-Y.; Park, C.-S. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1612; (b) Yoon, S.-H.; Fulton, D. B.; Robyt, J. F. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1517.
17. Fischer, E. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2400.
18. Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. (c)*. **1969**, 570.

19. (a) Danishefsky, S. J.; Keerwin, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3803; (b) Descotes, G.; Martin, J.-C. *Carbohydr. Res.* **1977**, *56*, 168.
20. Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 33.
21. Swami, N. R.; Venkateswarlu, A. *Synthesis*. **2002**, 598.
22. Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett*. **2000**, 9, 1281.
23. (a) Nagaraj, P.; Ramesh, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *39*, 3970; (b) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1271.
24. Bettadai, B. K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7257.
25. Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synthesis*. **2004**, 6, 834.
26. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, C. V. S. R.; Kumar, G. M. *Synlett*. **2000**, 1450.
27. Deelertpaiboon, P.; Reutrakut, V.; Jarussophon, S.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6233.
28. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandraiah, L.; Reddy, K. S. *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 221.
29. (a) De Oliveira, R. N.; de Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Heterocycles*. **2006**, *68*, 2607; (b) Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4555.
30. (a) De Freitas Filho, J. R.; Srivastava, M. R.; Da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydr. Chem.* **2003**, *338*, 673; (b) De Oliveira, R. N.; De Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2141; (c) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, *4*, 306.
31. Shanmugasundaram, B.; Bose, A. K.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6795.
32. Ferrier, R. J.; Ponpipom, M. M. *J. Chem. Soc. (c)* **1971**, 553.
33. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 704.
34. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, *4*, 306.
35. López, J. C.; Gómez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3851.
36. Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5777.
37. Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*. **1980**, *36*, 287.
38. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 538.

39. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009.
40. Srivastava, R. M.; De Freitas Filho, J. R.; Da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 10761.
41. Suryakiran N.; Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synth Commun.* **2008**, 38: 170.
42. Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8139.
43. Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Luízar, C.; Ferreira, M. M. C.; Rittner, R. J. *Mol. Struct.* **2002**, 618, 219.
44. Lemieux, R. U. In *"Explorations with Sugar: How Sweet It Was."* American Chemical Society, Washington, DC, **1990**.
45. Box, V. G. S. *J. Mol. Struc.* **2000**, 522, 145.
46. De Oliveira, R. N. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**, p.18.
47. Shostakovskii, M. F.; Annenkova, V. M.; Gaitseva, E. A.; Lavrova, K. F.; Polyakov, A. I. *Izvest. Sibirsk. Otdel. Akad. Nauk. S. S. S. R., Ser. Khim. Nauk.* **1967**, 163.
48. De Oliveira, R. N. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2002**.
49. Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.
50. Demchenko, A. V. *Synlett.* **2003**, 9, 1225.
51. (a) Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. *Ácidos e Bases em Química Orgânica*, Bookman, Porto Alegre, **2005**;  
(b) Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*. **1980**, 36, 287.
52. Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 955.
53. (a) Ditmar, R. *Monatsh. Chem.* **1902**, 23, 865; (b) Fischer, E.; Fischer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2521.
54. (a) Koto, S.; Morishima, N.; Irisawa, T.; Hashimoto, Y.; Yamazaki, M.; Zen, S. *Nippon Kagaku Kaishi.* **1982**, 4, 1651; (b) Koto, S.; Morishima, N.; Shichi, S.; Haigoh, H.; Hirooka, M.; Okamoto, M.; Higuchi, T.; Shimizu, K.; Hashimoto, Y.; Iriawa, T.; Kawasaki, H.; Takahashi, Y.; Yamazaki, M.; Mori, Y.; Kudo, K.; Ikegaki, T.; Suzuki, S.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 3257.

55. Larsen, K.; Olsen, C. E.; Motawia, M. S. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 199.
56. Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 1898.
57. Somsák, L.; Madaj, J.; Wisniewski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16, 1075.
58. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, trad. Alencastro, R. B. LTC, Rio de Janeiro, **2007**, p. 70.
59. (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
60. (a) Narhi, S. M.; Oilunkaniemi, R.; Laitinen, R. S.; Ahlgren, M.; *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3742. (b) Krebs, B.; Ahlers, F.-P.; *Adv. Inorg. Chem.* **1990**, 35, 235.
61. Dos Santos, S. S. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, **2007**.
62. (a) Freitas, J. C. R.; De Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 00, 00; (b) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliveira, M.; Russo, B. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2125; (c) De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 10497; (d) Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Liu, X.-W. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 5844; (e) Gorityala, B. K.; Cai, S.; Lorpitthaya, R.; Ma, J.; Pasunooti, K. K.; Liu, X.-W. *Tetrahedron.* **2009**, 50, 676.
63. (a) Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6137; (b) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Synth. Commun.* 1998, 29, 4299.
64. (a) Naik, P. U.; Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 234, 35; (b) Nguefack; J.-F, Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6827; (c) De Freitas Filho, J. R. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco. **2001**.
65. Schoen, J. H.; Elkins, E. M. *J. Metals.* **1950**, 188, 764.
66. (a) Diemann, E.; Müller, A.; Barbu, H. "Die spannende Entdeckungsgeschichte des Tellurs (1782 - 1798) Bedeutung und Komplexität von Elemententdeckungen". *Chemie in unserer Zeit.* **2002**, 36, 334; (b) Weeks, M. El. *J. Chem. Educ.* **1935**, 12, 403; (c) Weeks, M. E. *J. Chem. Educ.* **1932**, 474; (d) Klaproth, M. H. *Chemische Untersuchung*



- der Siebenbürgischen Golderze. In: *Sammlung der deutschen Abhandlungen, welche in der Königlichen Akademie der Wissenschaften zu Berlin vorgelesen worden in den Jahren. 1803*, 15.
67. Ayres, R. U.; Ayres, L. *A handbook of industrial ecology*. Edward Elgar Publishing. **2002**, p. 396.
68. Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.
69. Rheinboldt, H. In "*Houben-Weyl: Schwefel, Selenen und Tellurverbindungen, Methoden der Organischen Chemie*". Müller, E., Ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. **1995**, 9, 917.
70. Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69.
71. Heeren, M. *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916.
72. Princival, J. L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. **2006**.
73. Engam, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 274.
74. (a) Farina, M.; Soares, F. A.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T.; *Toxicol. Lett.* **2004**, 146, 227; (b) Nogueira, C. W.; Meotti, F. C.; Curte, E.; Pilissão, C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicology*. **2003**, 183, 29; (c) Meotti, F. C.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, 143, 9.
75. Souza, A. C. G.; Luchese, C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Life Sciences* **2009**, 84, 351.
76. Panatieri, R. B. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria. **2006**.
77. (a) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936; (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4199; (c) Kanda, T.; Ando, Y.; Kato, S.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Synlett*, **1995**, 745; (d) Kanda, T.; Kato, S.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 71; (e) Comasseto, J. V. *Quim. Nova*. **1993**, 16, 138; (f) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261; (g) Hihiro, T.; Atarashi, Y.; Kambe, N.; Fujiwara, S.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Organometallics*. **1990**, 9, 1355; (h) Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V. *Organometallics*. **1988**, 7, 84; (i) Hihiro, T.; Kambe, N.;

- Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1187.
78. Kanda, T.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* **1992**, 33, 2261.
79. (a) Dabdoud, M. J.; Begnini, M. L.; Cassol, T. M.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7623; (b) Mo, X. S.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3539; (c) Chief, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4063; (d) Tucci, A.; Chief, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5721; (e) Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1681.
80. Comasseto, J. V. *Quim. Nova.* **1984**, 7, 227.
81. (a) Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Synlett.* **2009**, 7, 1034; (b) Petragnani, N.; Stefani, H. L. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 1613; (c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichim. Acta.* **2000**, 33, 66; (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis.* **1997**, 373; (e) Comasseto, J. V. *Reviews on Heteroatom Chem.* **1993**, 9, 61; (f) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis.* **1991**, 793; (h) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis.* **1991**, 897; (g) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis.* **1986**, 1.
82. (a) Petragnani, N.; Stefani, H. A. In *“Best Synthetic Methodos – Tellurium in Organic Synthesis (Second, Updated and Enlarged Edition)”*. Academic Press, London, **2007**; (b) Petragnani, N. In *“Comprehensive Organometallic Chemistry II”*. Ed. A. McKillop, Vol. II, Pergamon Press, Exeter, UK, **1995**; (c) Petragnani, N.; Stefani, H. A. In *“Best Synthetic Methodos – Tellurium in Organic Synthesis”*. Academic Press, London, **1994**; (d) Irgolic, K. In *“Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie”*. Ed. D. Klamann, 4<sup>th</sup> Ed., Vol. E12b, Georg Thieme, Stuttgart, **1990**.
83. Pesquisa no Web of Science, com as palavras chaves: *Organotellurium, Vinyllic Tellurium, Telluriun Reagents*, **07-07-2010**.
84. (a) Levason, W.; Orchard, S. D.; Reid, G. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 124, 159; (b) Singh, A. K.; Sharma, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 49.
85. Goto, A.; Kwak, Y.; Fukuda, T.; Yamago, S.; Iila, K.; Nakajima, M.; Yoshida, J.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8720.

86. (a) McNaughton, M.; Engman, L.; Birmingham, A.; Powis, G.; Cotgreave, I. *A. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 233; (b) Luo, G.; Ren, X. J.; Liu, J. Q.; Mu, Y.; Shen, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1151.
87. Nakahira, H.; Ryu, I.; Han, L.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 229.
88. Backwall, J. E.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1919.
89. Albeck, M.; Tamari, T. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *238*, 357.
90. Yamaguchi, T.; Hattori, K.; Mizutaki, S.; Tamaki, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3617.
91. (a) Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A. *Organometallics.* **1991**, *10*, 845; (b) Zukerman-Schpetor, J.; Castellano, E. E.; Oliva, G.; Comasseto, J. V. *Acta Cryst.* **1991**, *C43*, 960.
92. Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Guerrero Jr., P. G.; Baroni, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 61.
93. Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8183.
94. Resch, M.; Heilmann, J.; Steigel, A.; Bauer, R. *Planta Med.* **2001**, *67*, 437.
95. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3395.
96. Stefani, H. A.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Gusevskaya, E. V. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997**, *126*, 211.
97. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *308*, 211.
98. Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Petragnani, N. *Synlett.* **1995**, 58.
99. Lee, C. W.; Koh, Y.; Oh, D. Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 717.
100. (a) Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Organometallics.* **1997**, *16*, 809; (b) Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron.* **1962**, *18*, 527.
101. (a) Huang, X.; Yan-Pin, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *41*, 7417; (b) Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpetor, J. *Organometallics.* **1991**, *10*, 845.
102. Murai, T.; Nonomura, K.; Kimura, K.; Kato, S. *Organometallics.* **1991**, *10*, 1095.

103. Ogawa, A.; Yokoyama, K.; Yokoyama, H.; Obayashi, R.; Kambe, N.; Sonodo, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1748.
104. Chen, C.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1545.
105. Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 362.
106. (a) Fukuda, K.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron* **2010**, 51, 4523; (b) Musakami, T.; Furusawa, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9257; (c) Labinger, J. A. In “*Comprehensive Organic Synthesis*”. Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 667; (d) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.
107. (a) Iwadate, N.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1899; (b) Hoshi, M.; Shirakawa, K.; Okimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8475; (c) Smith, K.; Pelter, A. In “*Comprehensive Organic Synthesis*”. Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 703; (d) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In “*Borane Reagents*”. Academic Press: London, **1988**.
108. (a) Uhl, W.; Er, E.; Hepp, A.; Kösters, J. Grunenberg, J. *Organometallics* **2008**, 27, 3346; (b) Parenty, A.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1231; (c) Al Eisch, J. J. In “*Comprehensive Organic Synthesis*”. Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 733.
109. (a) Weiss, C. J.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10533; (b) Utsunomiya, M.; Kuwano, R.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5608.
110. Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975.
111. (a) Minto, R. E.; Blacklock, B. J. *Prog. Lipid. Res.* **2008**, 47, 233; Kraus, C. M.; Neszmélyi, A.; Holly, S.; Wiedemann, B.; Nenninger, A.; Torssell, K. B. G.; Bohlin, L.; Wagner, H. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 422; (b) Inayat-Hussain, S. H.; Chan, K. M.; Rajab, N. F.; Din, L. B.; Chow, S. C.; Kizilors, A.; Farzaneh, F.; Williams, G. T. *Toxicol. Lett.* **2010**, 193, 108; O'Doherty, A.; Harsh, P. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5051; (c) Suzuki, T.; Matsumura, R.; Oku, K.-I.; Taguchi, K.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 65; (d) Kiyotsuka, Y.; Igarashi, J.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2725; (e) Ferrarin, R. S.; Comasseto, J. V.;

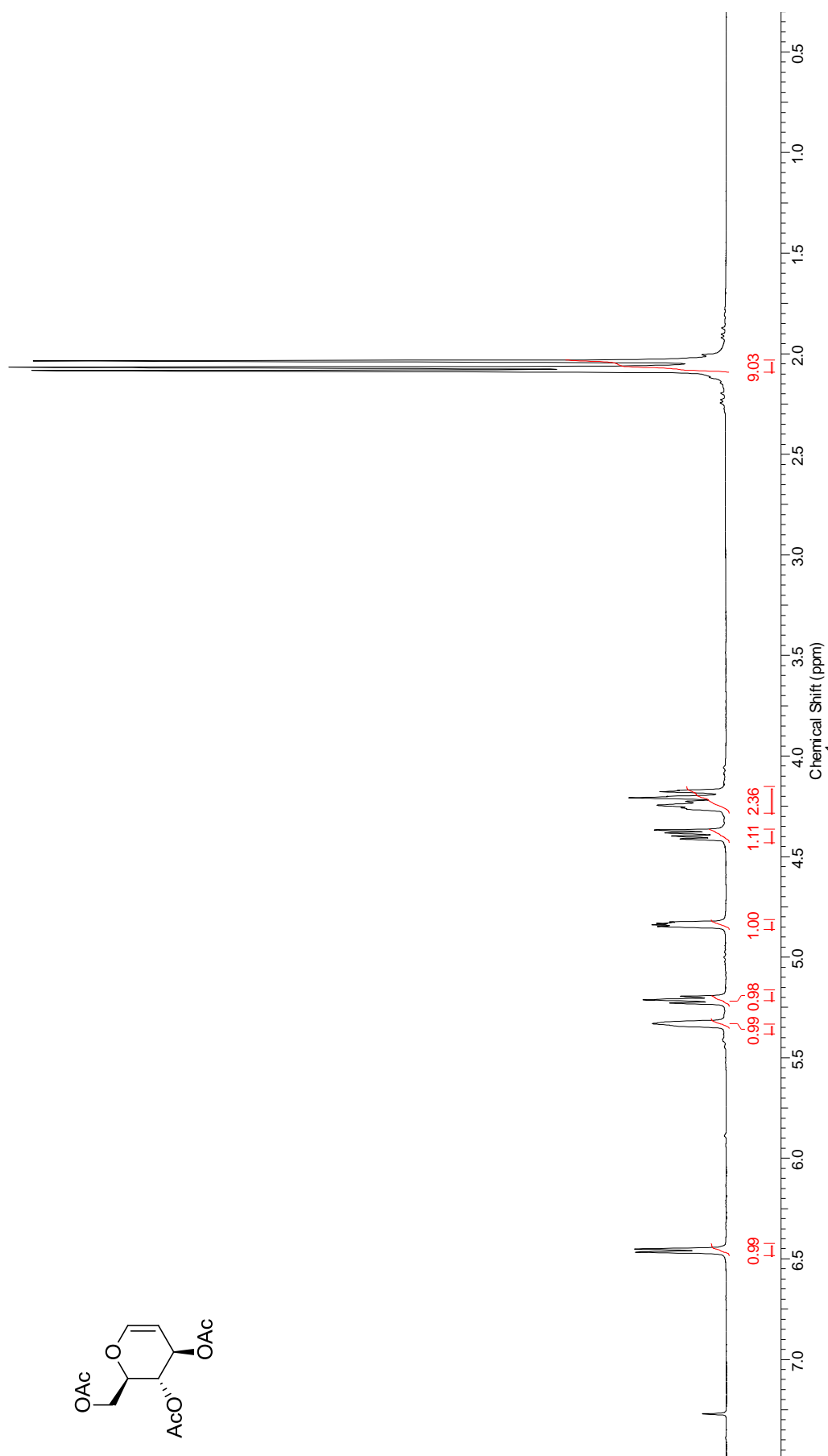
- Dos Santos, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2043; (f) Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; Carvalho, E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5437.
112. Dos Santos, C. G. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**.
113. (a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661; (b) Uemura, S.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181.
114. Oliveira, J. M. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. **2006**.
115. Comasseto, J. V.; Zeni, G.; Formiga, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1311.
116. (a) Mirzayans, P. M.; Pouwer, R. H.; Williams, C. M.; Bernhardt, P. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8297; (b) Mirzayans, P. M.; Pouwer, R. H.; Williams, C. M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3861.
117. Sashida, H. *Heterocycles*. **2000**, 52, 49.
118. Ogle, C. A.; Human, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3281.
119. Lipshutz, B. H. *Synlett*. **1990**, 119.
120. Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 119.
121. Malmberg, H.; Nilsson, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3823.
122. Lipshutz, B. H.; Kozlows, J. A.; Parker, D. A.; Nguyer, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 287, 437.
123. (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlows, J. A. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 5005; (b) Lipshutz, B. H. *Synlett*. **1987**, 119.
124. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlows, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3938.
125. Lipshutz, B. H.; Kozlowsk, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305.
126. Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 410.
127. Reich, J. H.; Green, D. P.; Phillips, N. H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **1992**, 67, 83.
128. Marino, J. P.; Tucci, F.; Comasseto, J. V. *Synlett*. **1993**, 761.
129. Oliveira, R. A.; Oliveira, J. M.; Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V.; Marinho, J. P.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5759.

130. Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519-7524.
131. Diego, D. G.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7147.
132. (a) Witzgall, P.; Tasin, M.; Buser, H.-R.; Wegner-Kiss, G.; Mancebon, V. S. M.; Ioriatti, C.; Baeckman, A. C.; Bengtsson, M.; Lehmann, L.; Francke, W. *J. Chem. Ecol.* **2005**, *31*, 2923; (b) Buser, H. R.; Rauscher, S.; Arn, H. Z. *Naturforsch. C.* **1974**, *29*, 781.
133. (a) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Lett.* **1999**, *456*, 379; (b) Pihie, A. H. L.; Stanslas, J.; Din, L. B. *Anticancer Res.* **1998**, *18*, 1739; (c) Chien, A. L. T.; Pihie, A. H. L. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *36*, 269; (d) Teoh, P. L.; Azimahtol, H. L. P. *Malays. Appl. Biol.* **1999**, *28*, 107; (e) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; (f) Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.
134. (a) Kalesse, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Saeed, A.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Haustedt, L. O.; Hofer, E.; Scheper, T.; Beil, W. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 709; (b) Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981–1003; Bialy, L.; (c) Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1872; (d) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C. M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694.
135. Abe, S. *J. Chem. Soc. Japan* **1937**, *58*, 246.
136. Spoon, W., *Chem. Weekbl.* **1958**, *54*, 236.
137. Lupe, F. A.; Lemes, A. C.; Augusto, F.; Barata, L. E. S., *J. Essent. Oil Res.* **2007**, *19*, 271.
138. Simonsen, H. T.; Riedel, C.; Gade, L. B.; Jebjerg, C. P.; Guzman, A.; Molgaard, P., *J. Essent. Oil Res.* **2009**, *21*, 377.
139. Boti, J. B.; Koukoua, G.; N'Guessan, T. Y.; Muselli, A.; Bernardini, A. F.; Casanova, J., *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 357.
140. Hashizume, T.; Kikuchi, N.; Sasaki, Y., *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 1306.
141. Rali, T.; Wossa, S. W.; Leach, D. N., *Molecules* **2007**, *12*, 149.
142. Cavill, G. W. K.; Clark, D. V.; Whitfield, F. B., *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819.

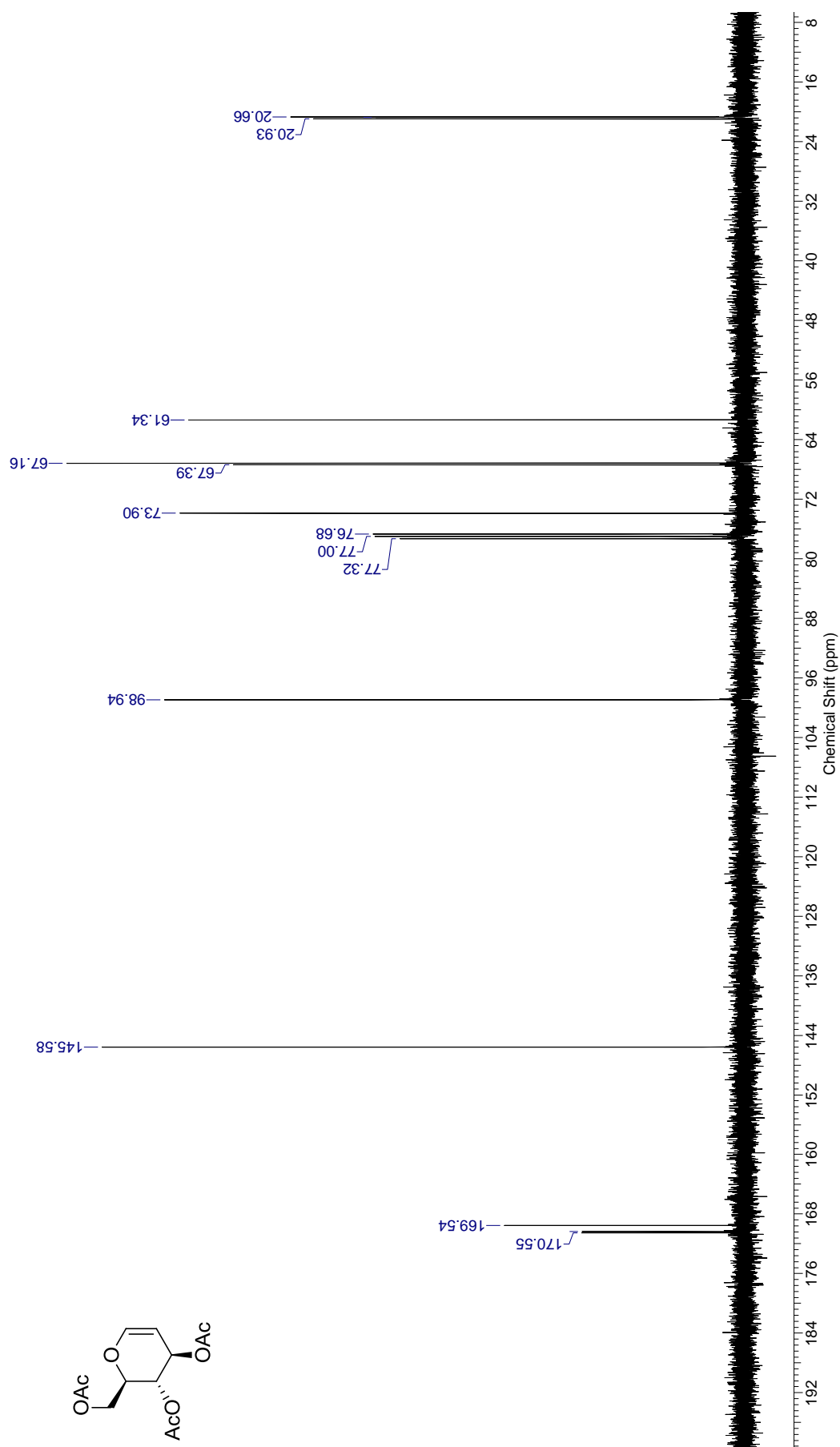
143. Lloyd, H. A., Schmuff, N. R., Hefetz, A. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **1984**, 78, 687.
144. (a) Ishikawa, M.; Amaike, M.; Itoh, M.; Warita, Y.; Kitahara, T. *Biosci. Biothechnol. Biochem.* **2003**, 67, 2210; (b) Yoshikawa, K.; Kitahara, T. *Flavour Fragr. J.* **2008**, 23, 441; (c) Sabitha, G.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Synth. Comm.* **2007**, 37, 1495; (d) Fournier, L.; Kocienski, P.; Ponsa, J.-M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1659; (e) Pais, G. C. G.; Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13445; (f) Gupta, P.; Naidu, S. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 849; (g) Touati, R.; Virginie, R.-V.; Hassine, B. B.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3400.
145. Xu, R.; Gramlich, V.; Frauenrath, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5541.
146. (a) Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797. (b) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.
147. Bartoszewicz, A.; Kalek, M.; Nilsson, J.; Hiresova, R.; Stawinski, J. *Synlett* **2008**, 37.
148. Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181.
149. (a) Angelini, T.; Friguelli, F.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1566; (b) Ertürk, E.; Göllü, M.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2373.
150. Smith, J. G.; *Synthesis* **1984**, 629.
151. (a) Swern, D.; *Chem. Rev.* **1949**, 45, 1. b) Swern, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1692.
152. (a) Romeo, S.; Rich, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7187. b) Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1427. c) Anderson, W. K.; Vaysoglu, T.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2267. d) Camps, F.; Coll, J.; Messegue, A.; Pericàs, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3895.
153. (a) Plesnicar, B.; Menart, V.; Hodosek, M.; Koller, J.; Kovac, F.; Skerjanc, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 1397; (b) Plesnicar, B.; Tasevski, M.; Azman, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 743.
154. Pesquisa ao site Sigma Aldrich: (R)-(+)-1,2-Epoxyheptane, valor de R\$ 19560,00/1,0 g, **16-08-2010**.

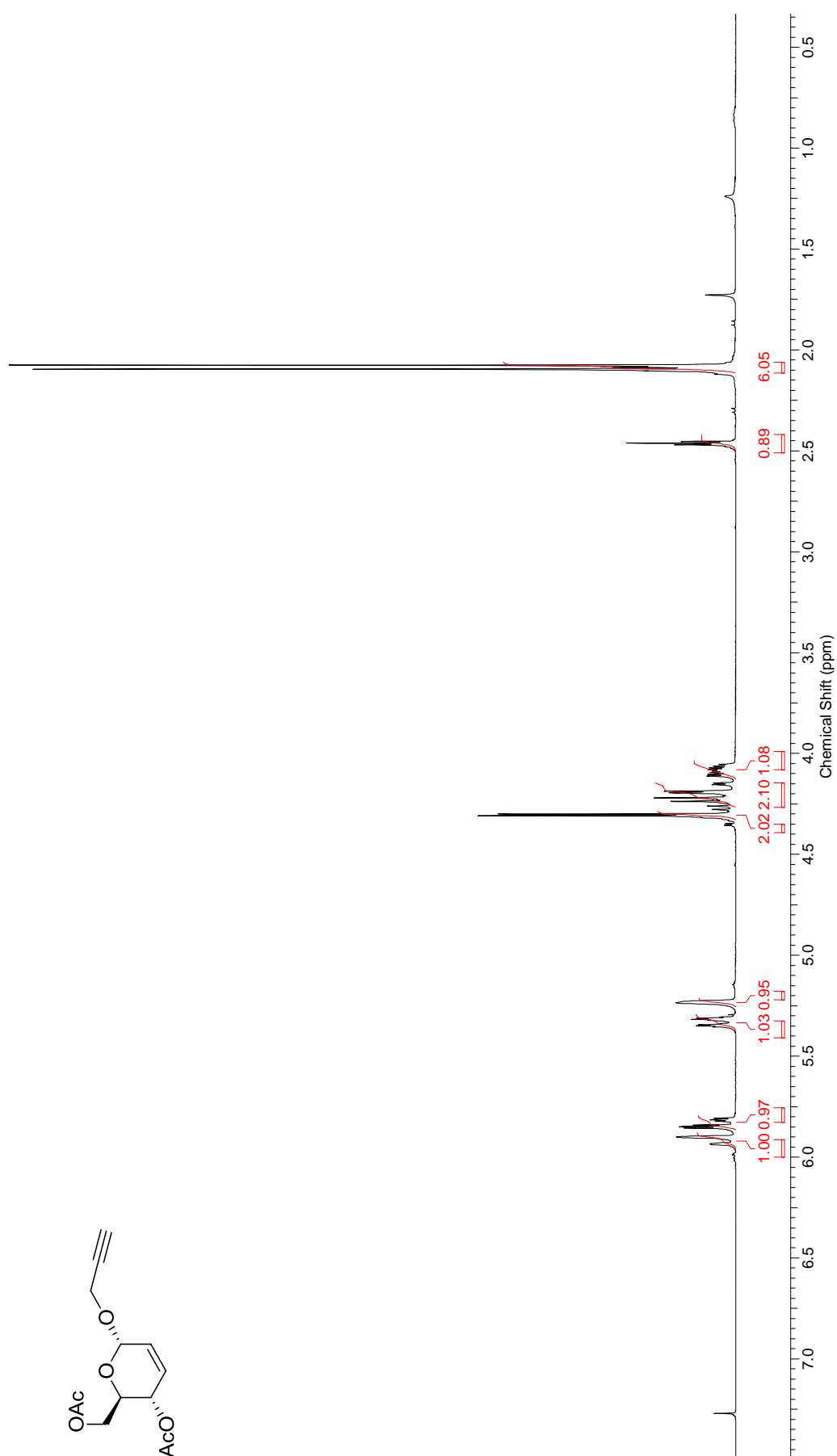
155. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585.
156. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
157. Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. *Org. Reactions* **2005**, *66*.
158. Barreiros, M. L.; David, J. M.; David, J. P. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1061.
159. Galman, J. L.; Hailes, H. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1828.
160. Hansen, T. W.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57- 59.
161. Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, **1996**.
162. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *9*, 165.
163. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4467.



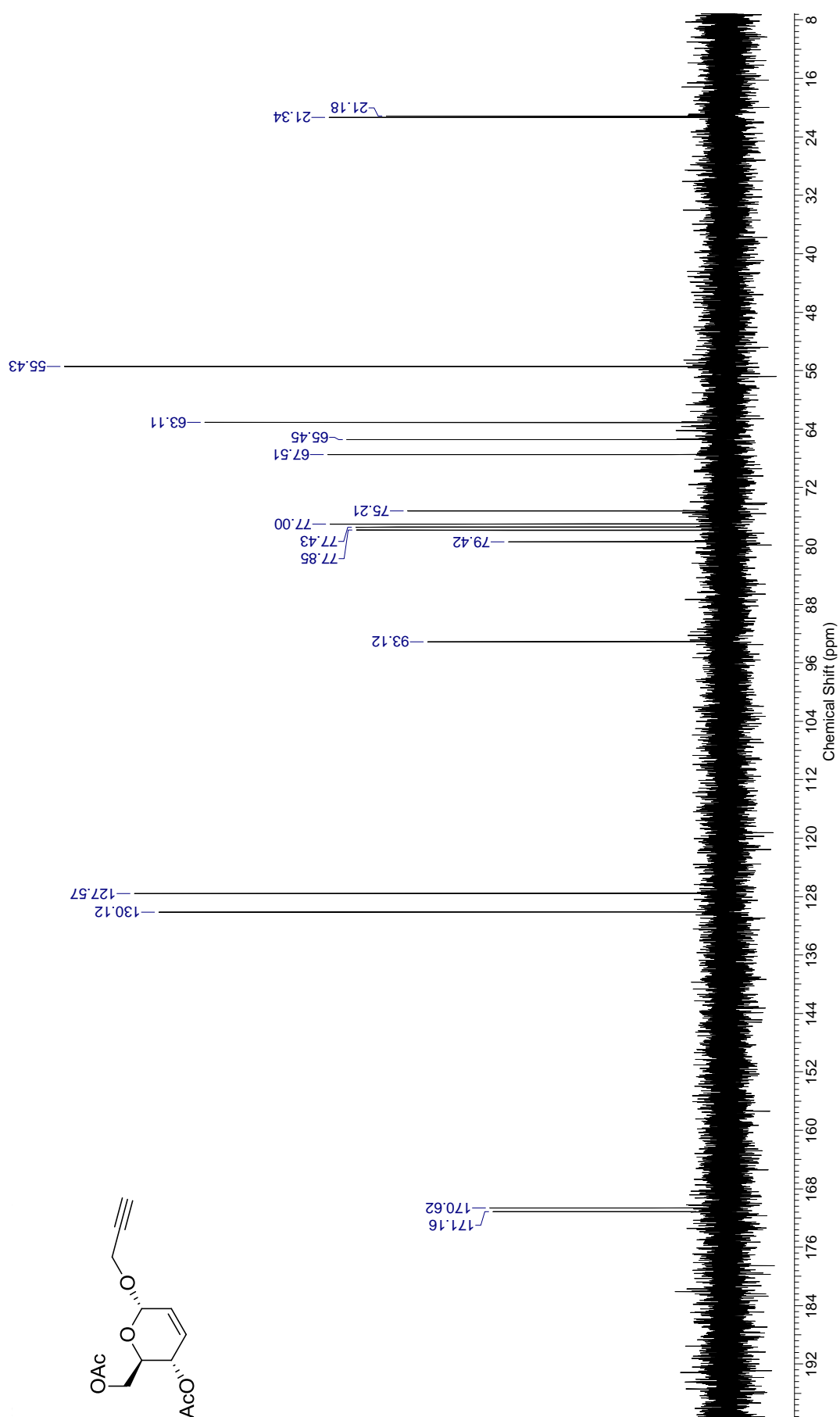


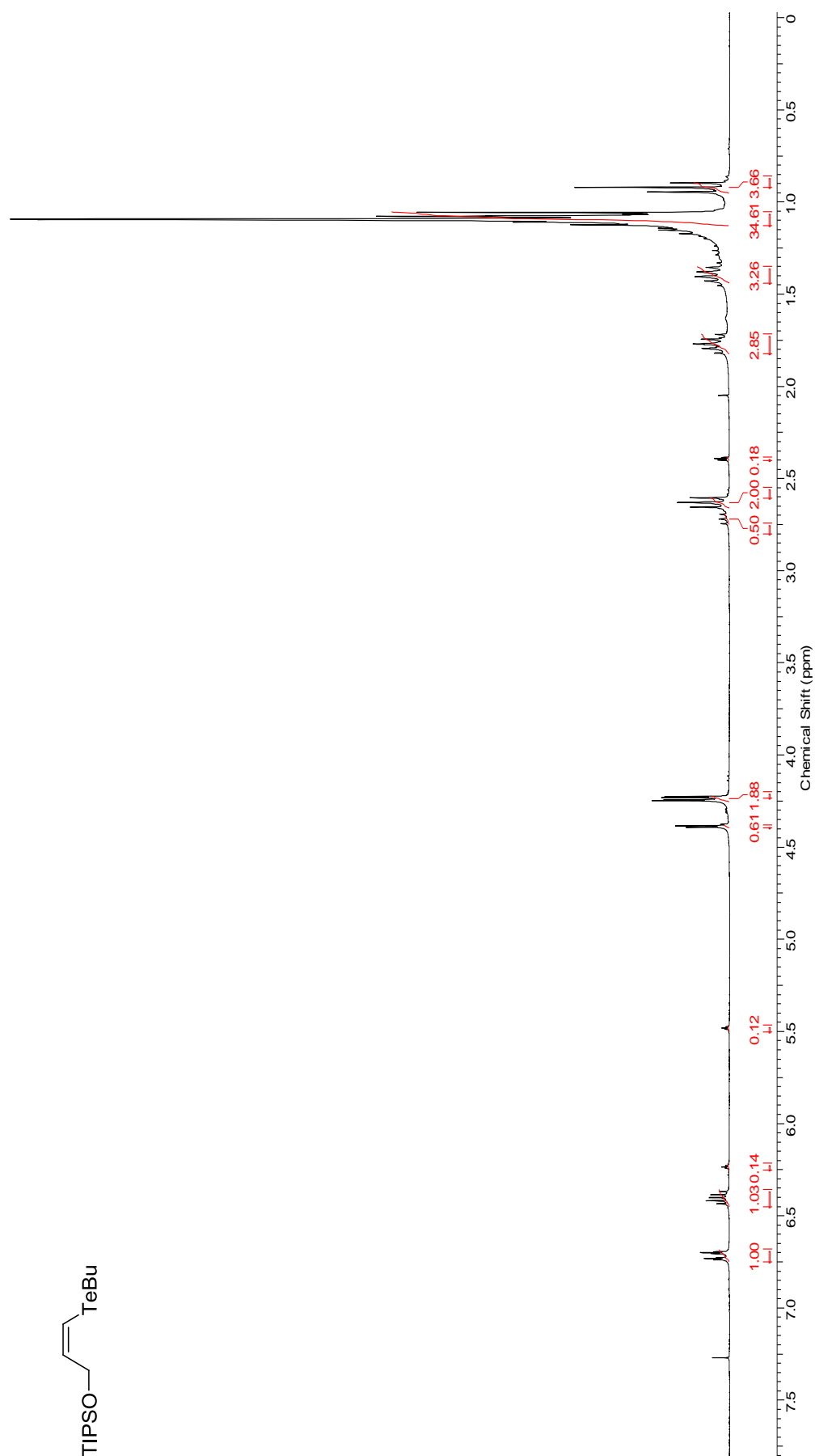
**Figura 1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1**.

Figura 2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1.

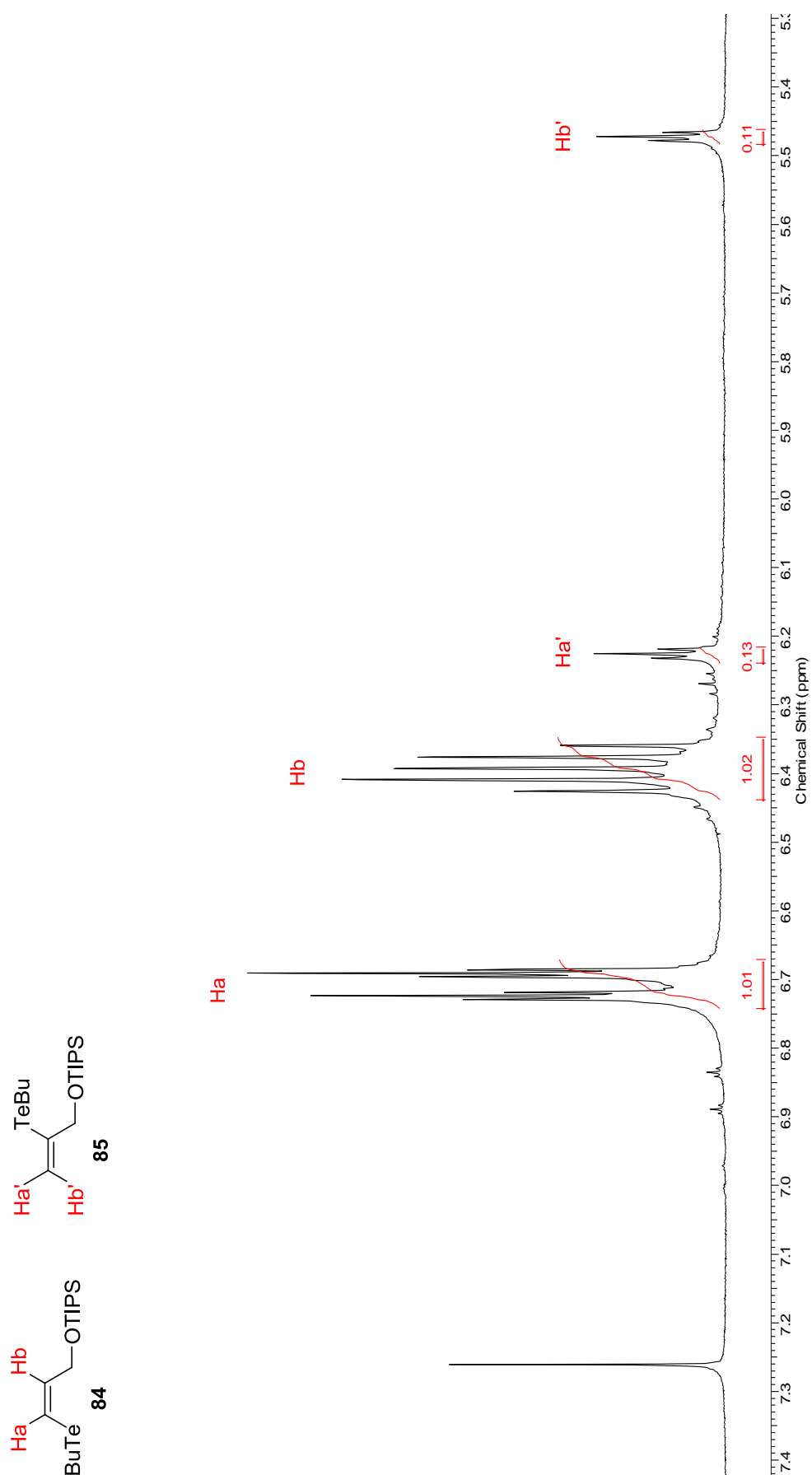


**Figura 3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **37a**.

Figura 4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 37a.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**.



**Figura 6.** Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos compostos **84** e **85**.

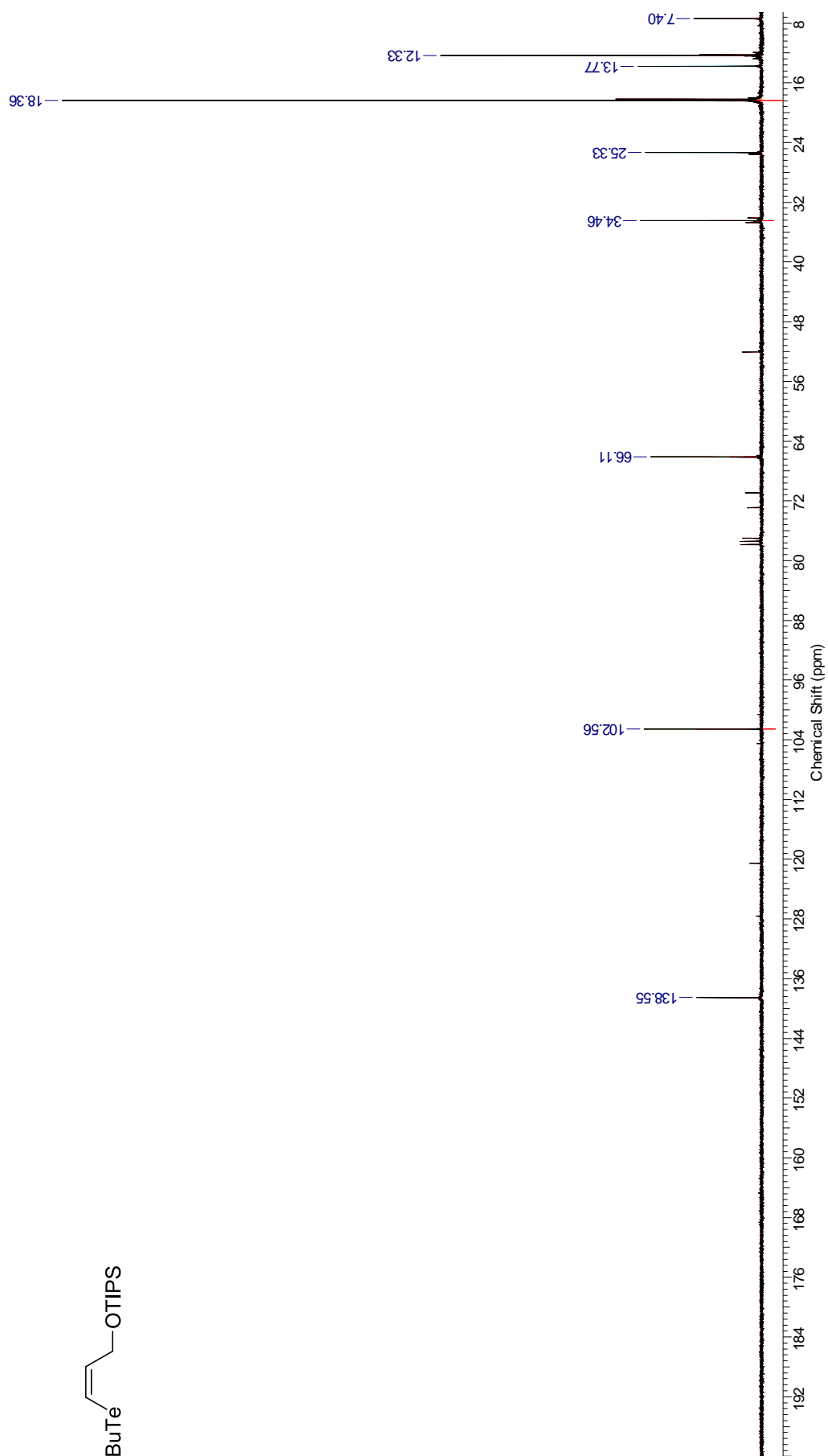
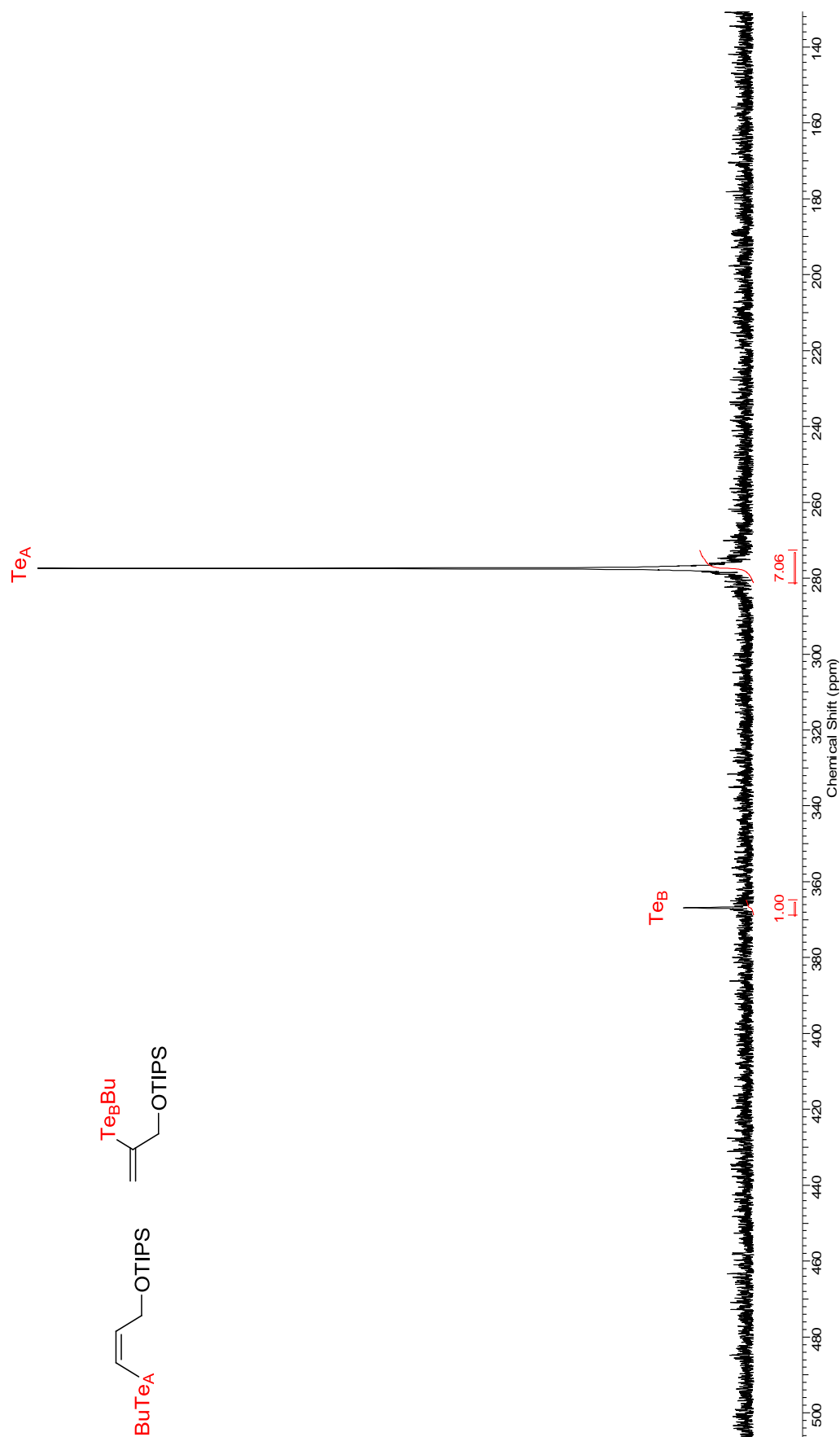
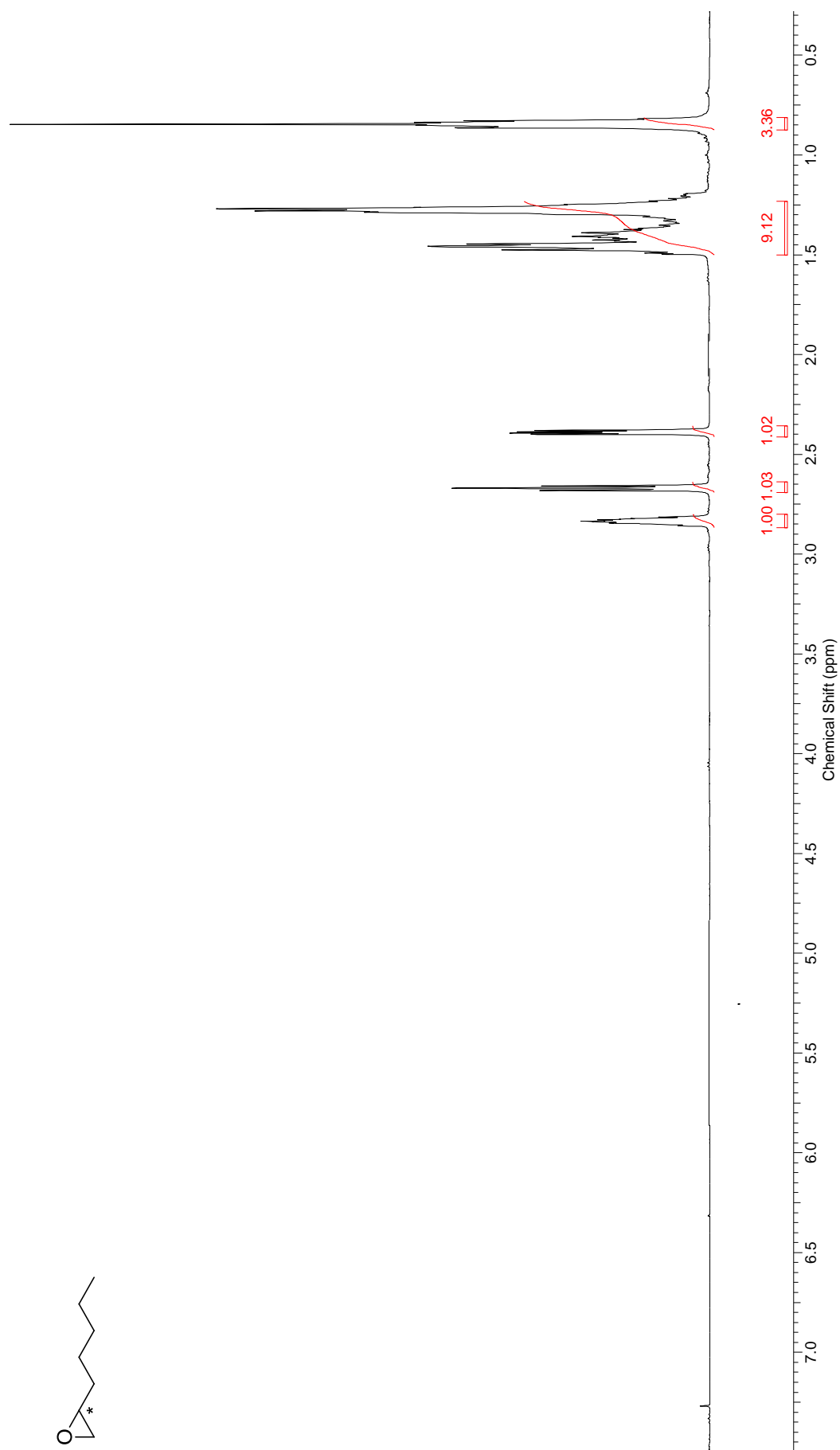


Figura 7. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 84.



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos compostos **84** e **85**.





**Figura 9.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura do 1,2-epóxiheptano **89**.

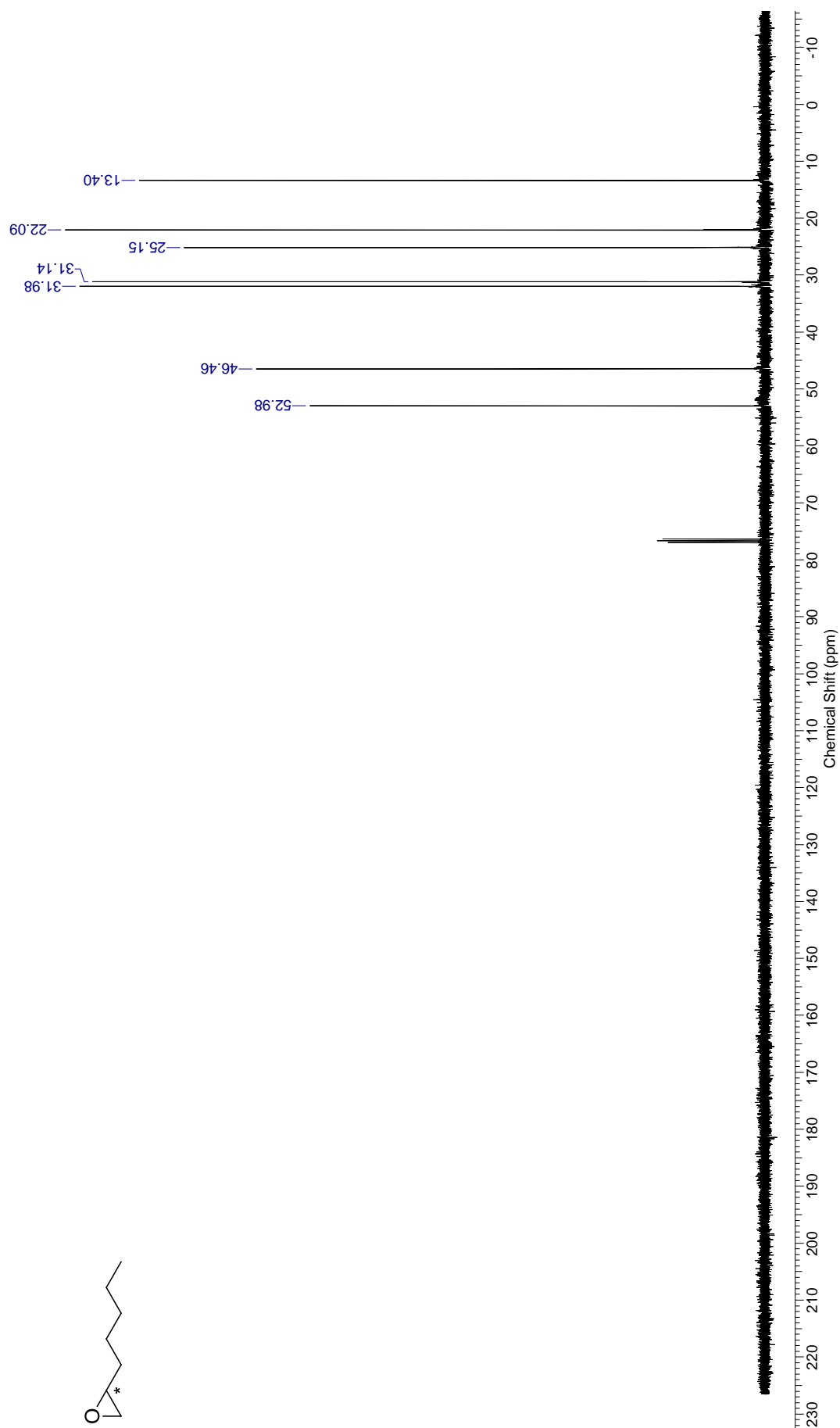
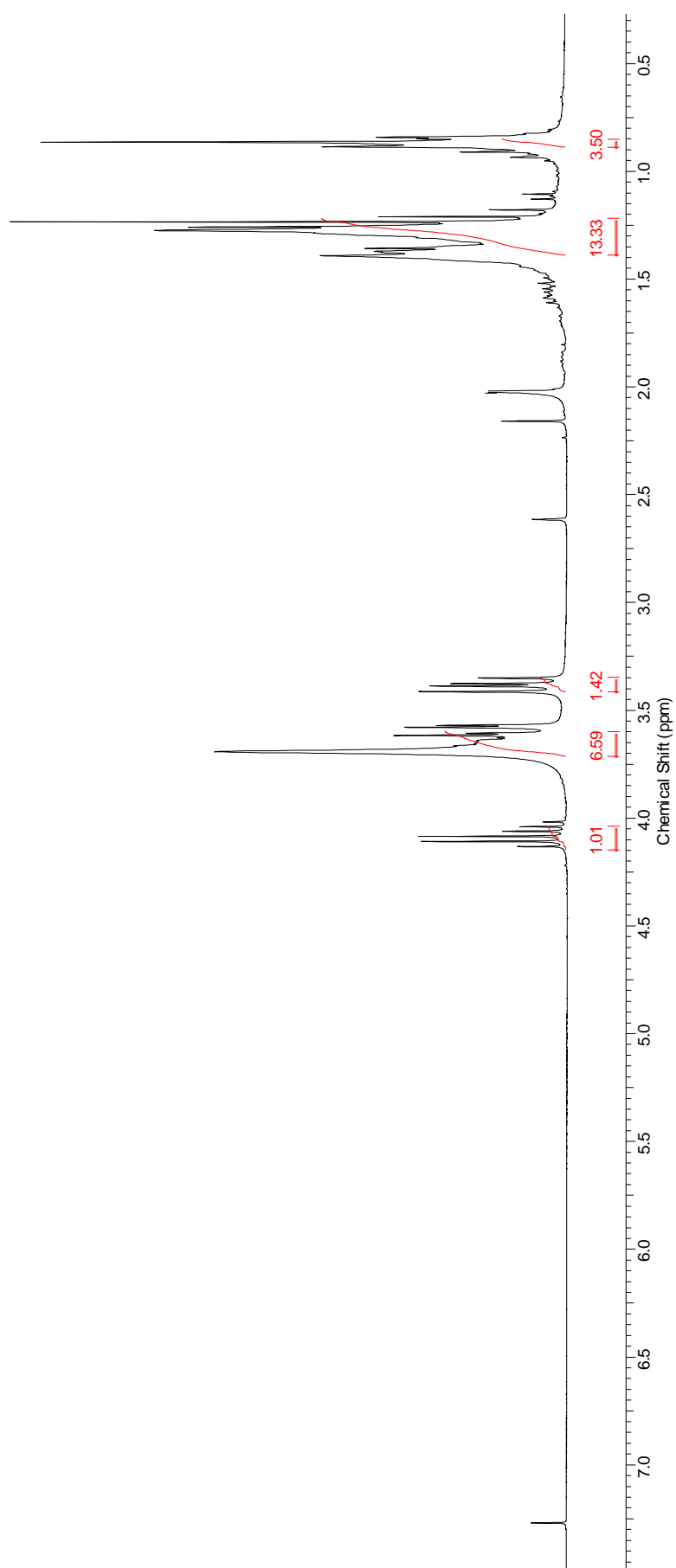
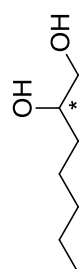
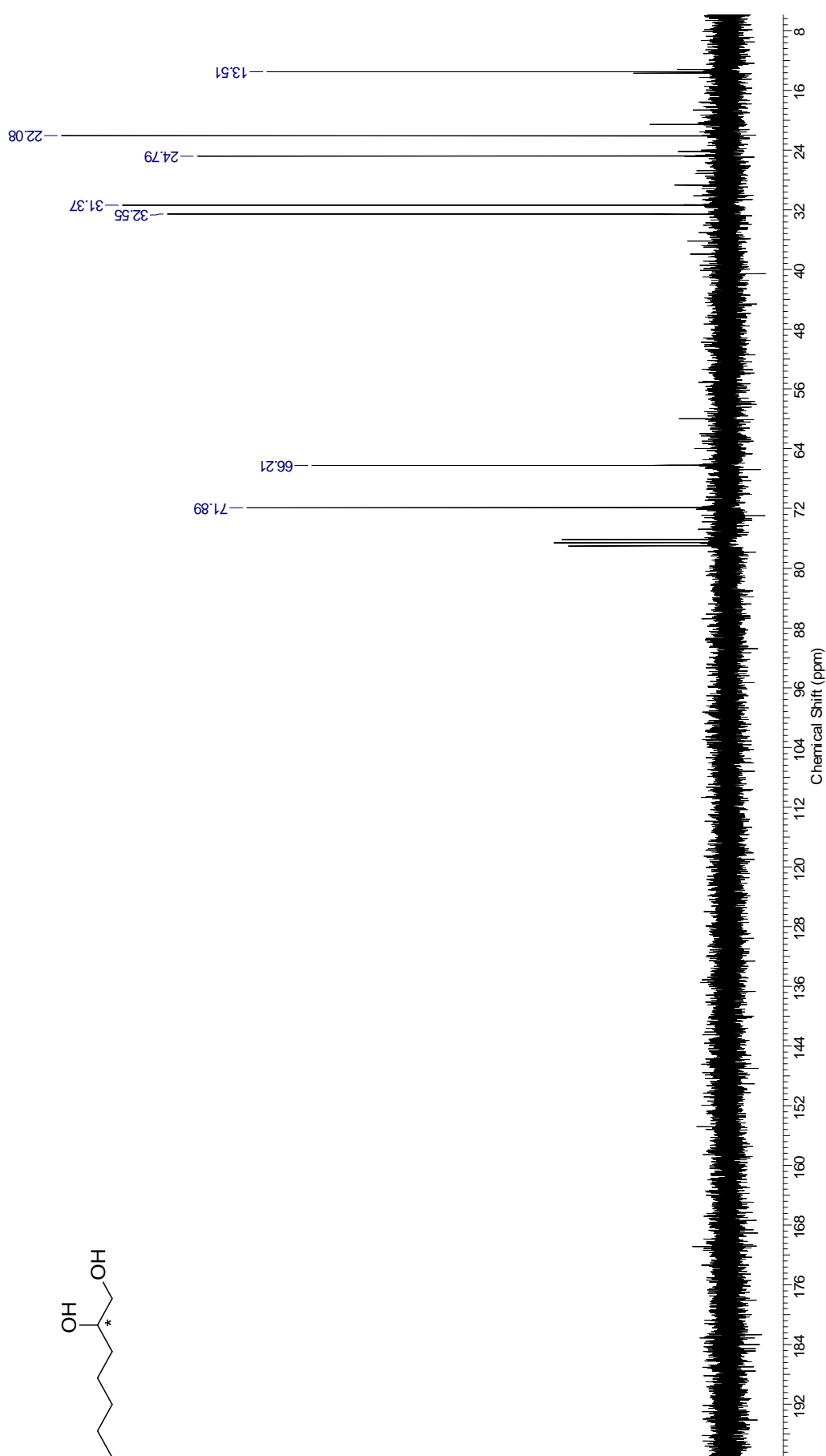


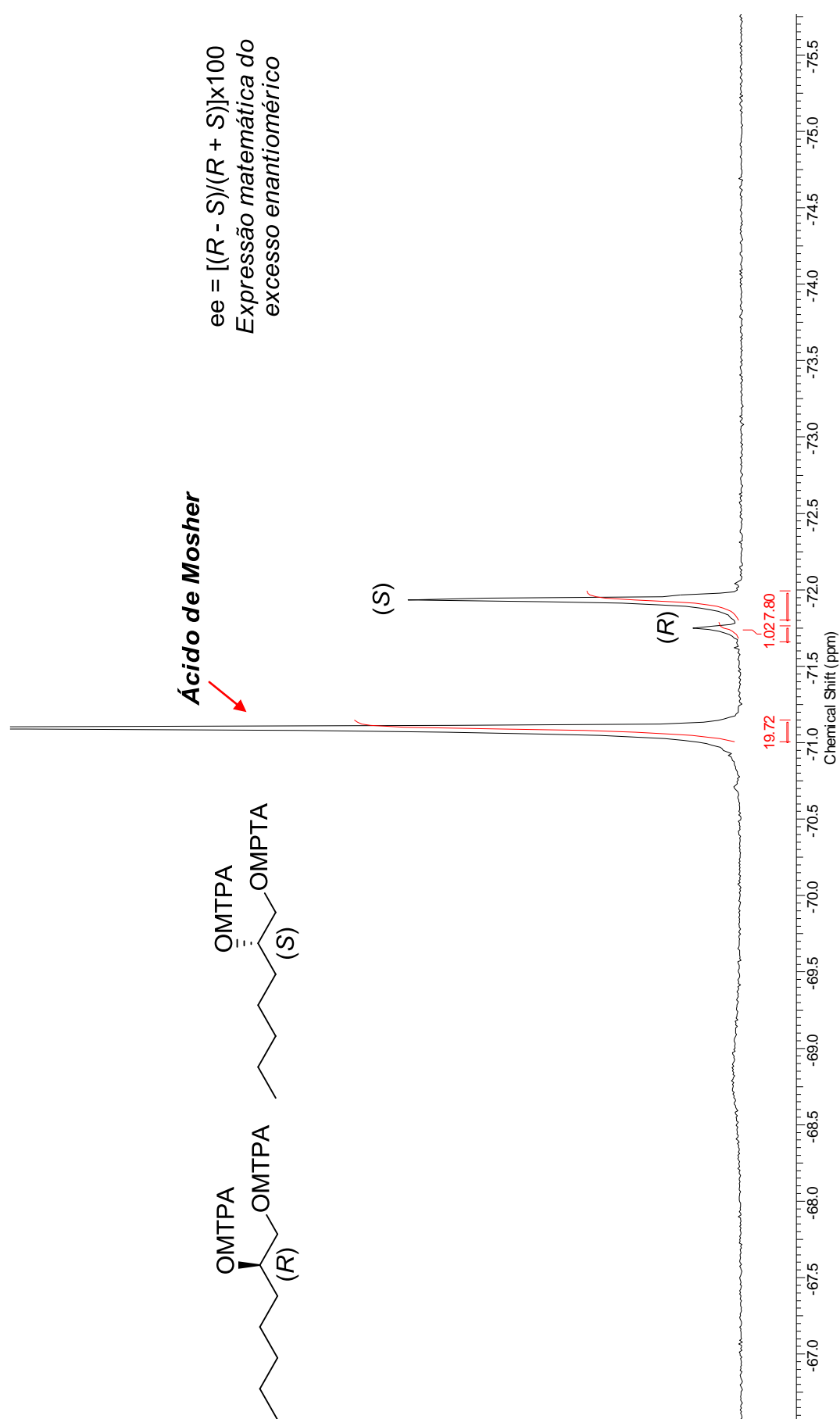
Figura 10. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1,2-epóxiheptano 89.



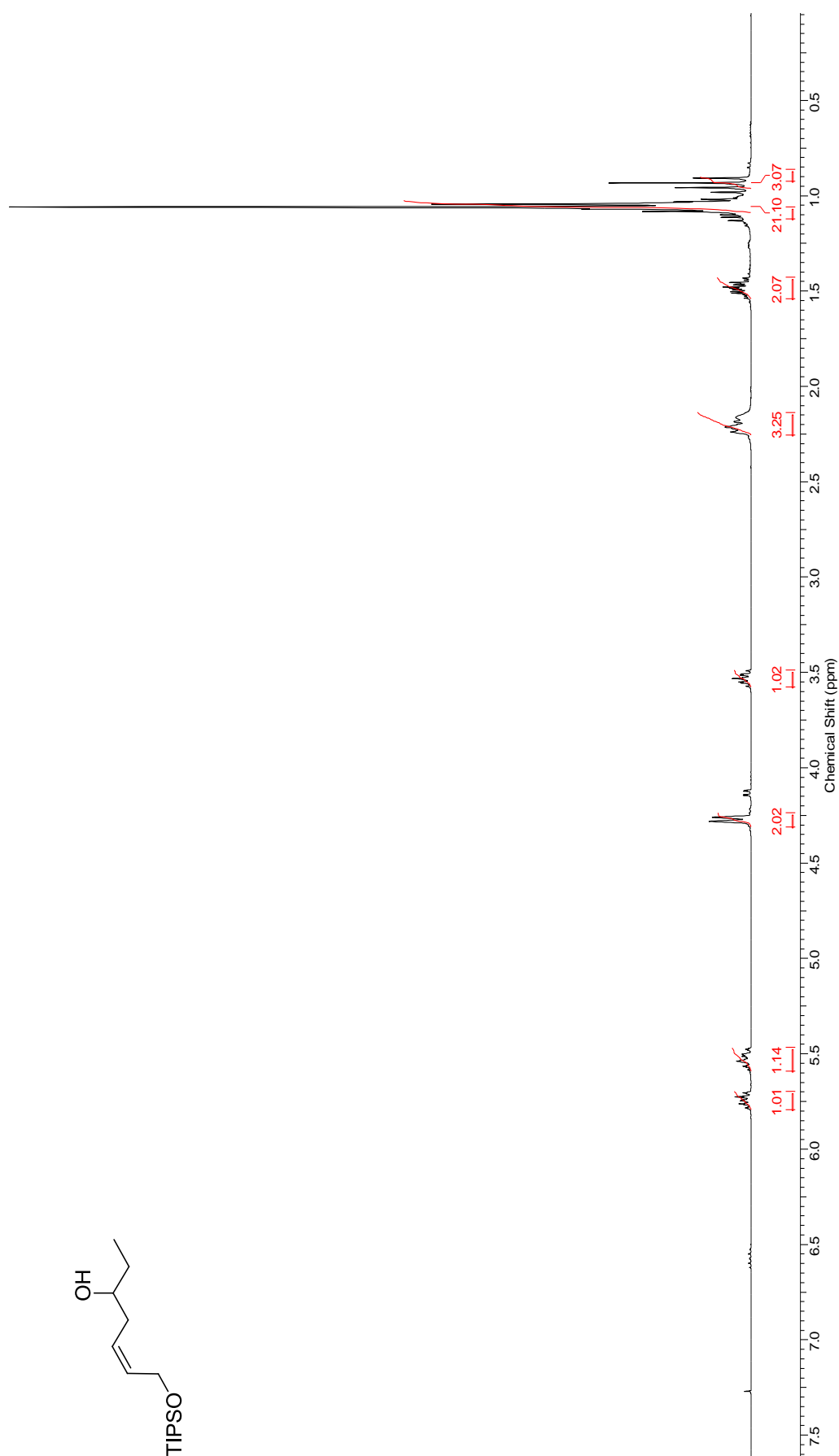
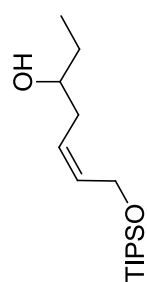
**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do di-hidroxilado **90**.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do di-hidroilado **90**.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos **93** e **94**.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97a**.

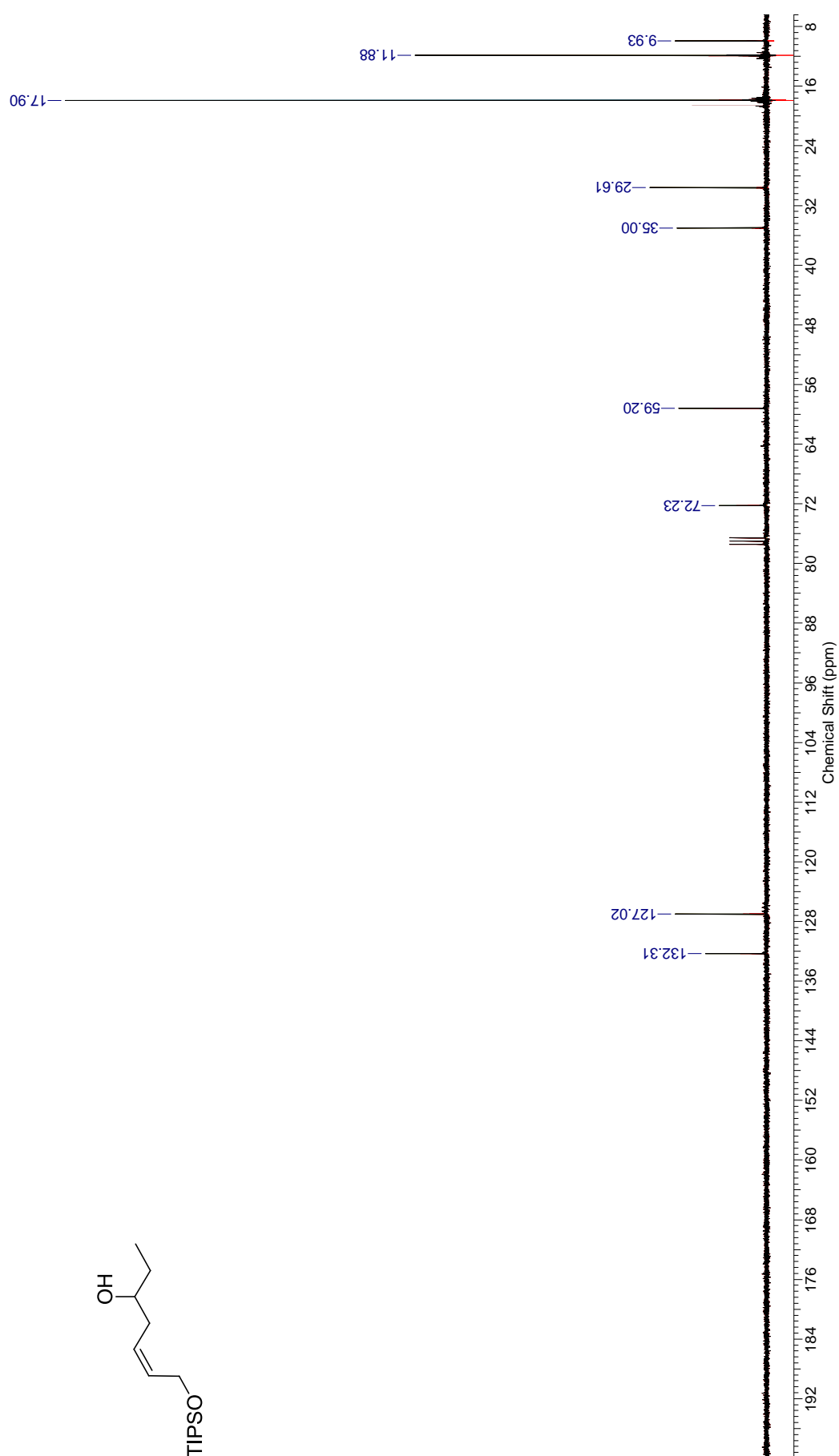
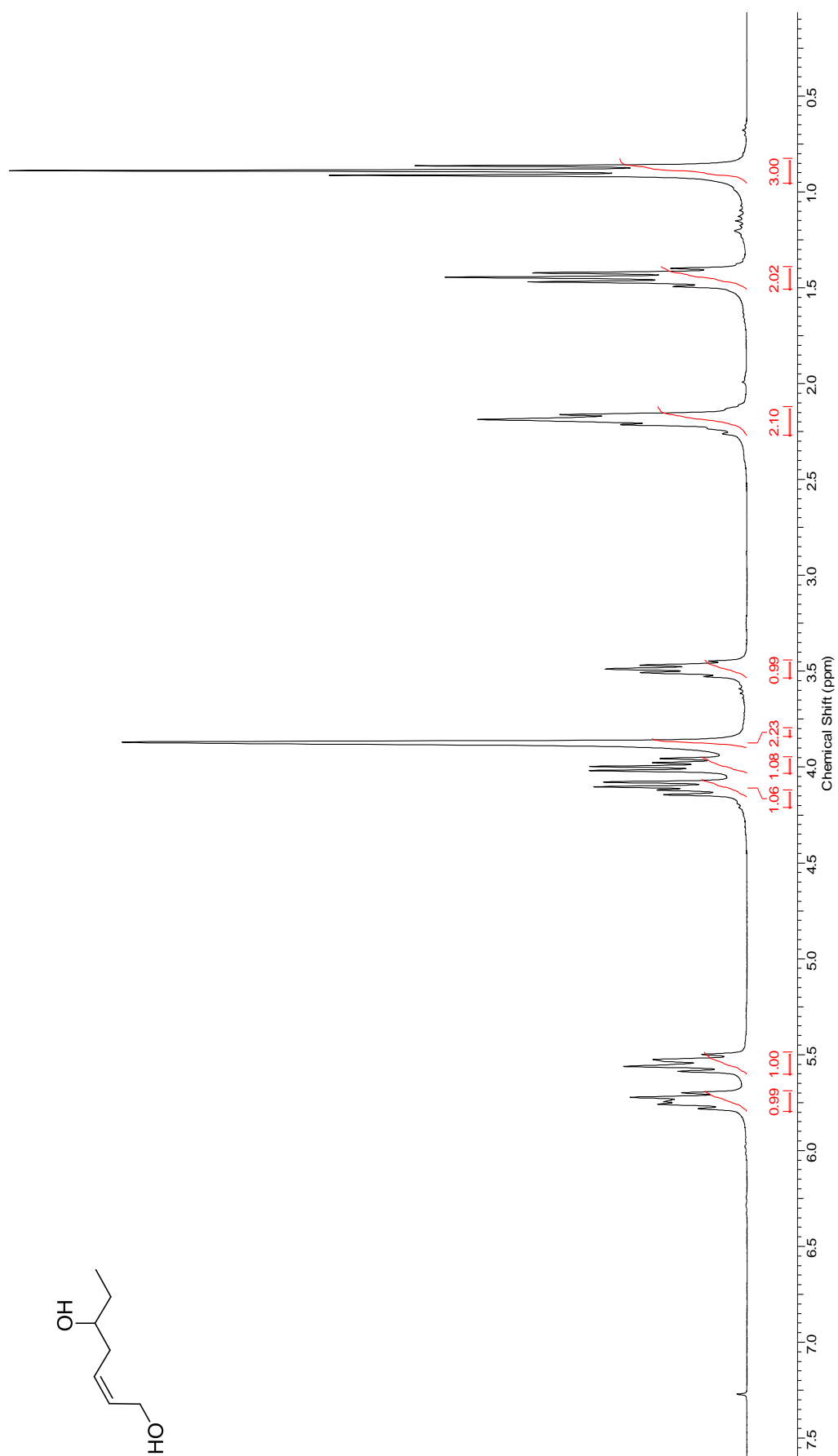


Figura 15. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 97a.



**Figura 16.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108a**.



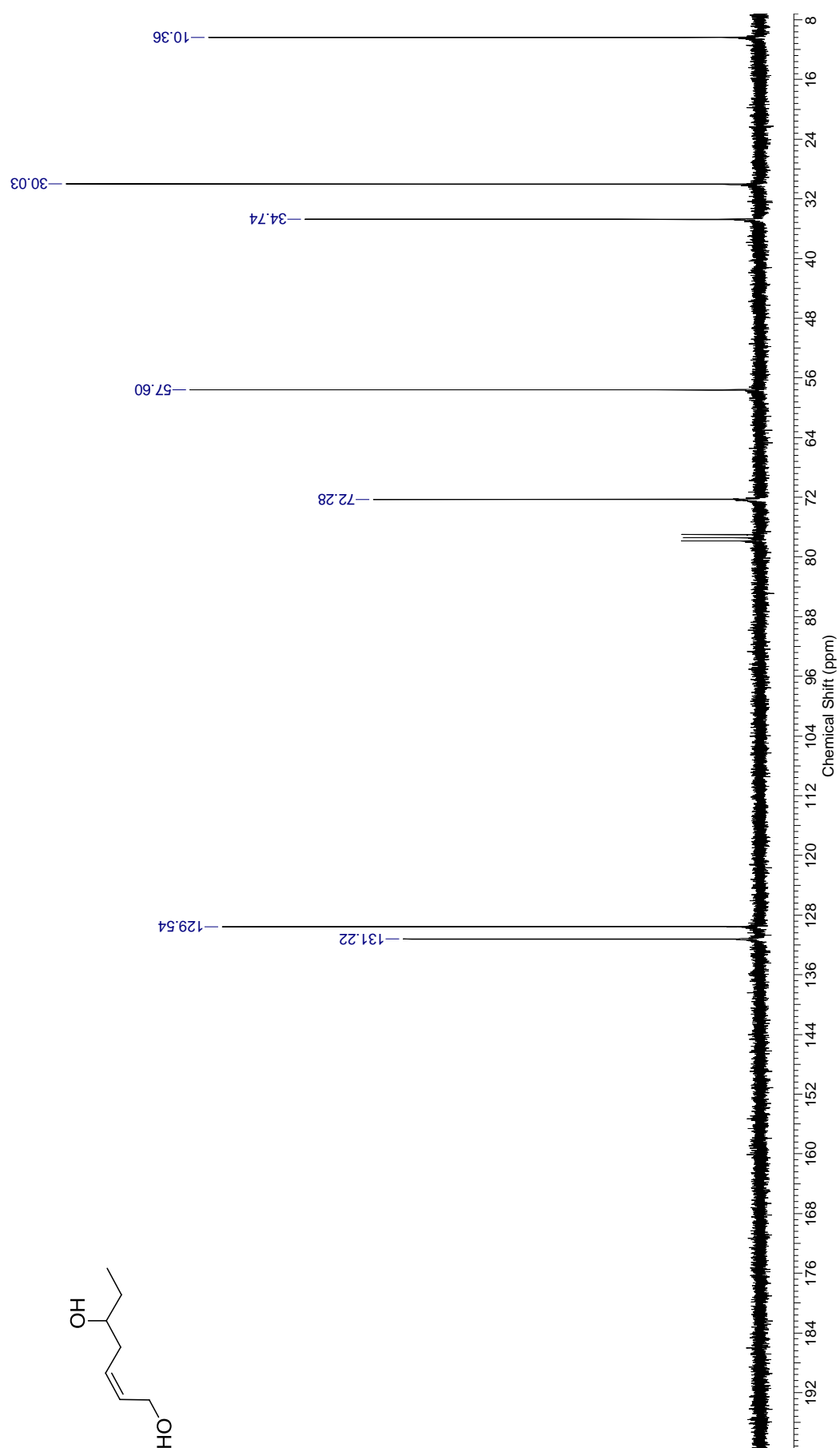
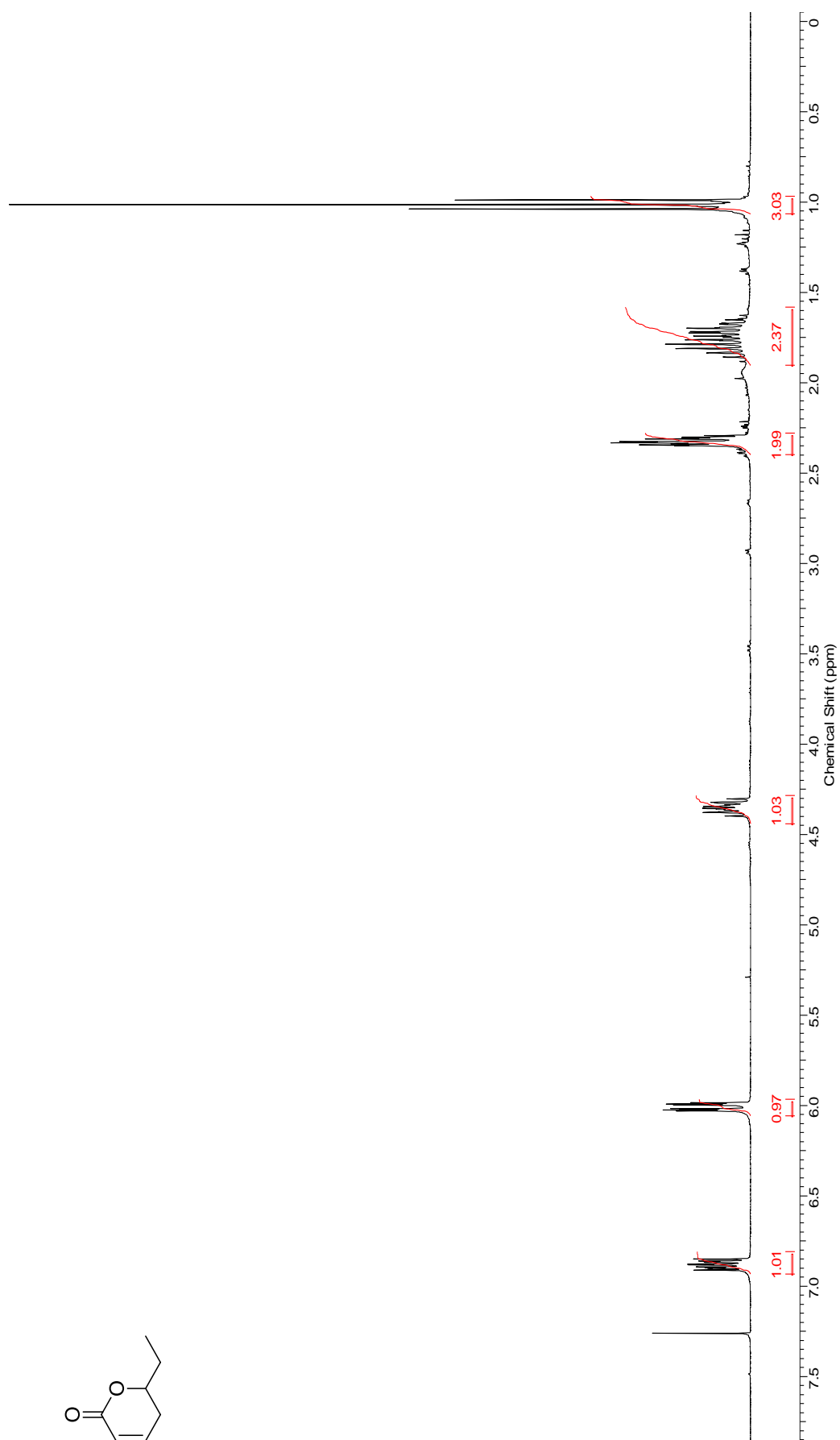
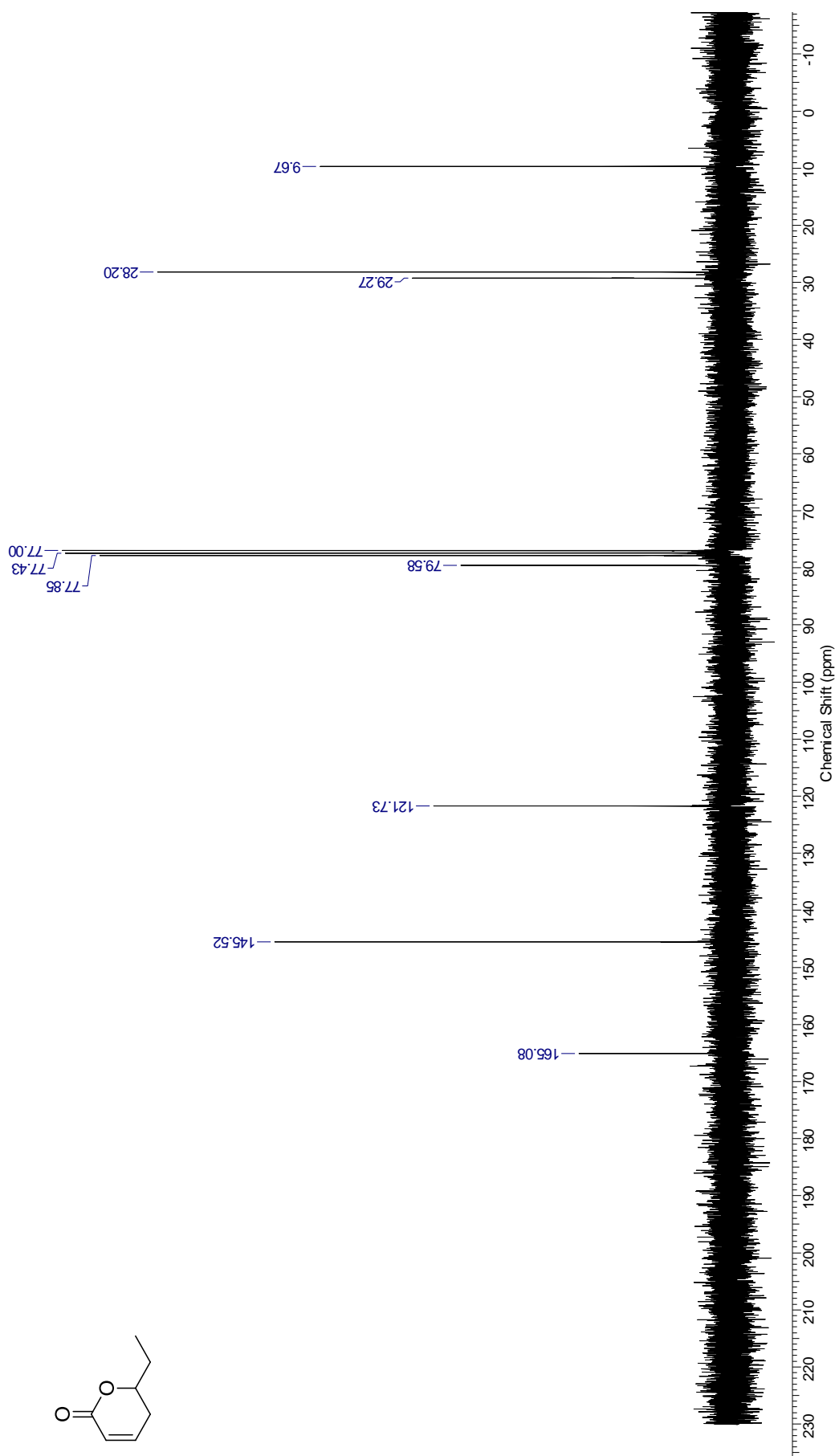


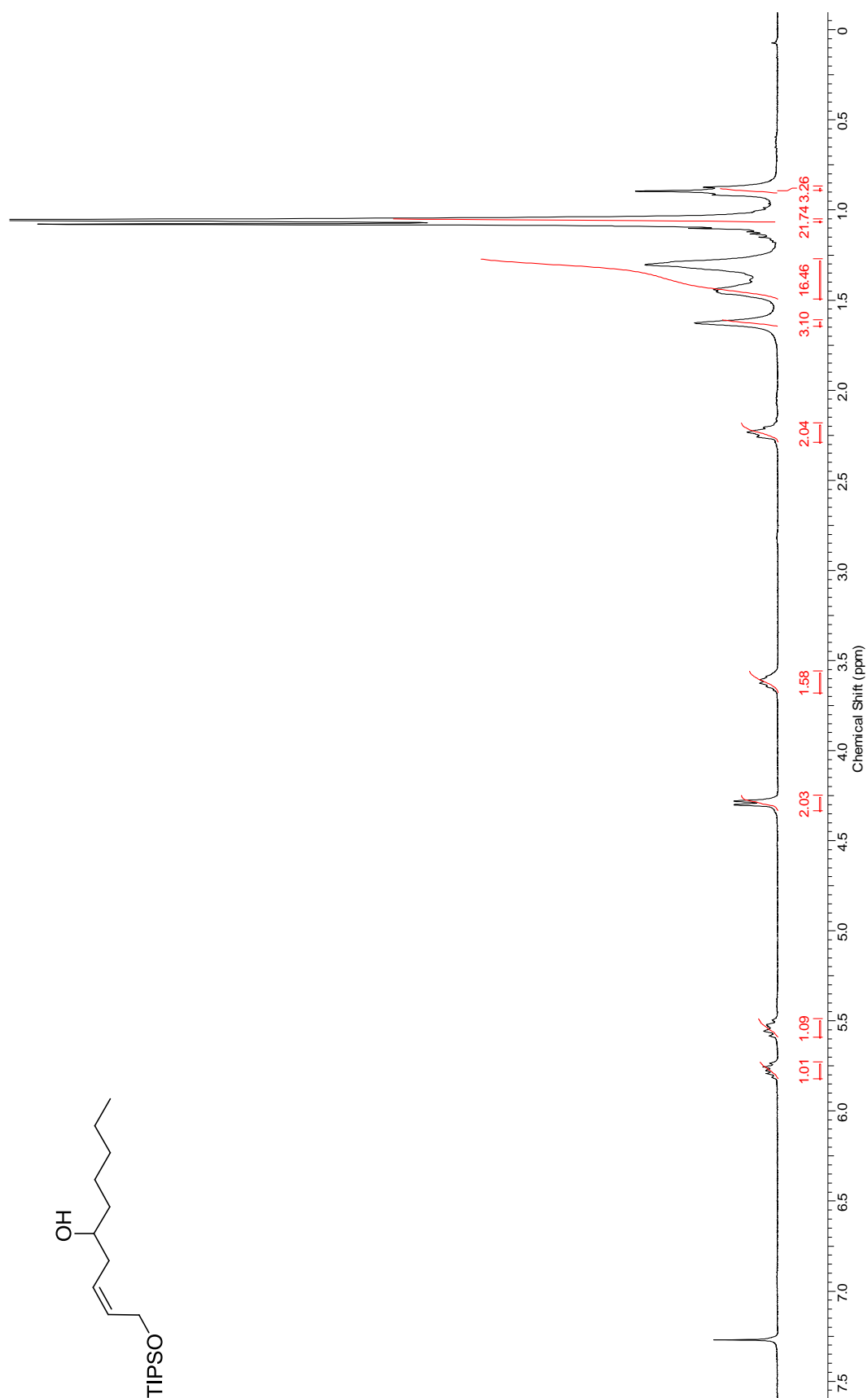
Figura 17. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108a.



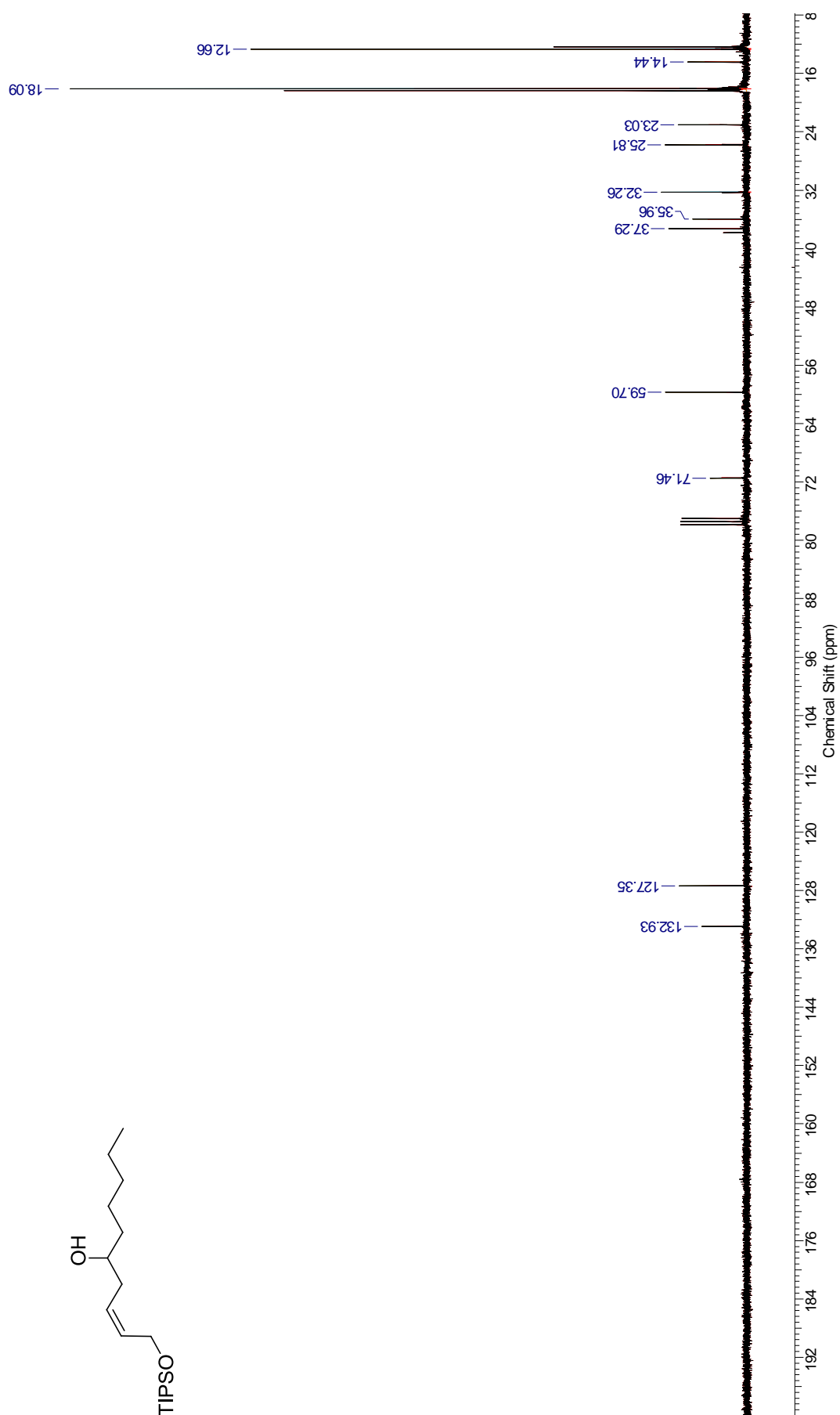
**Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **111a**.



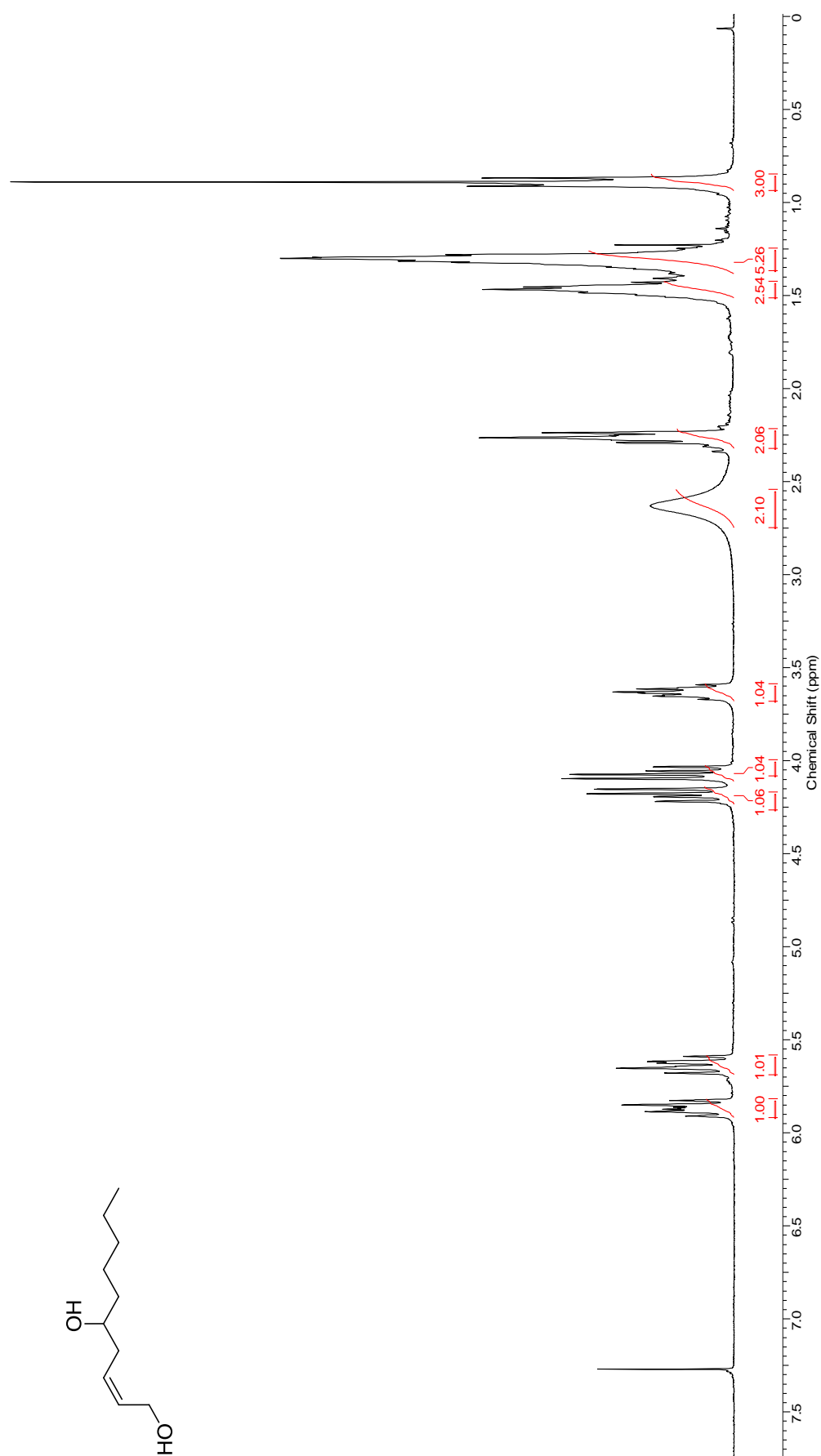
**Figura 19.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 111a.



**Figura 20.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **107**.



**Figura 21.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **107**.



**Figura 22.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **110**.

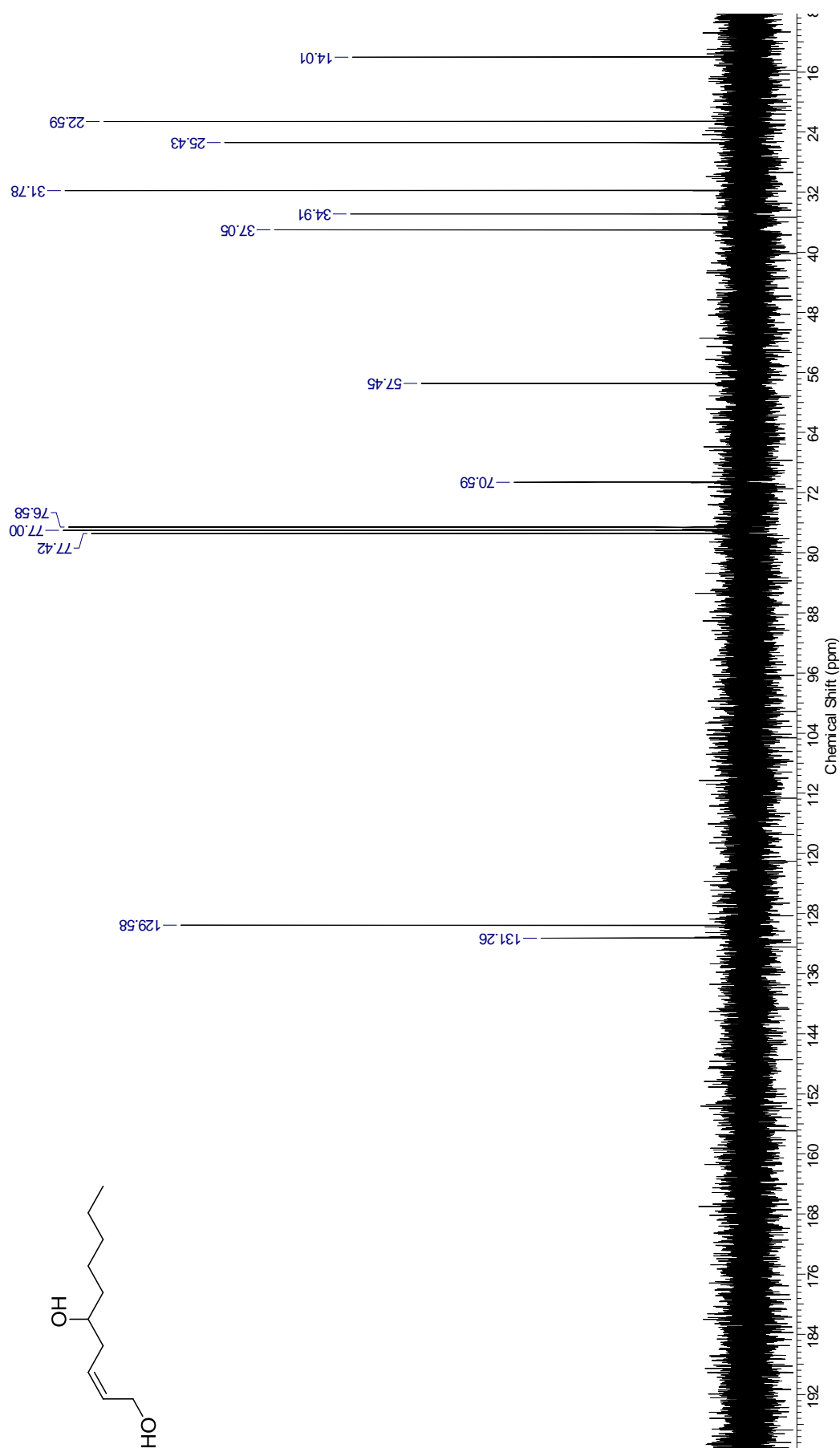
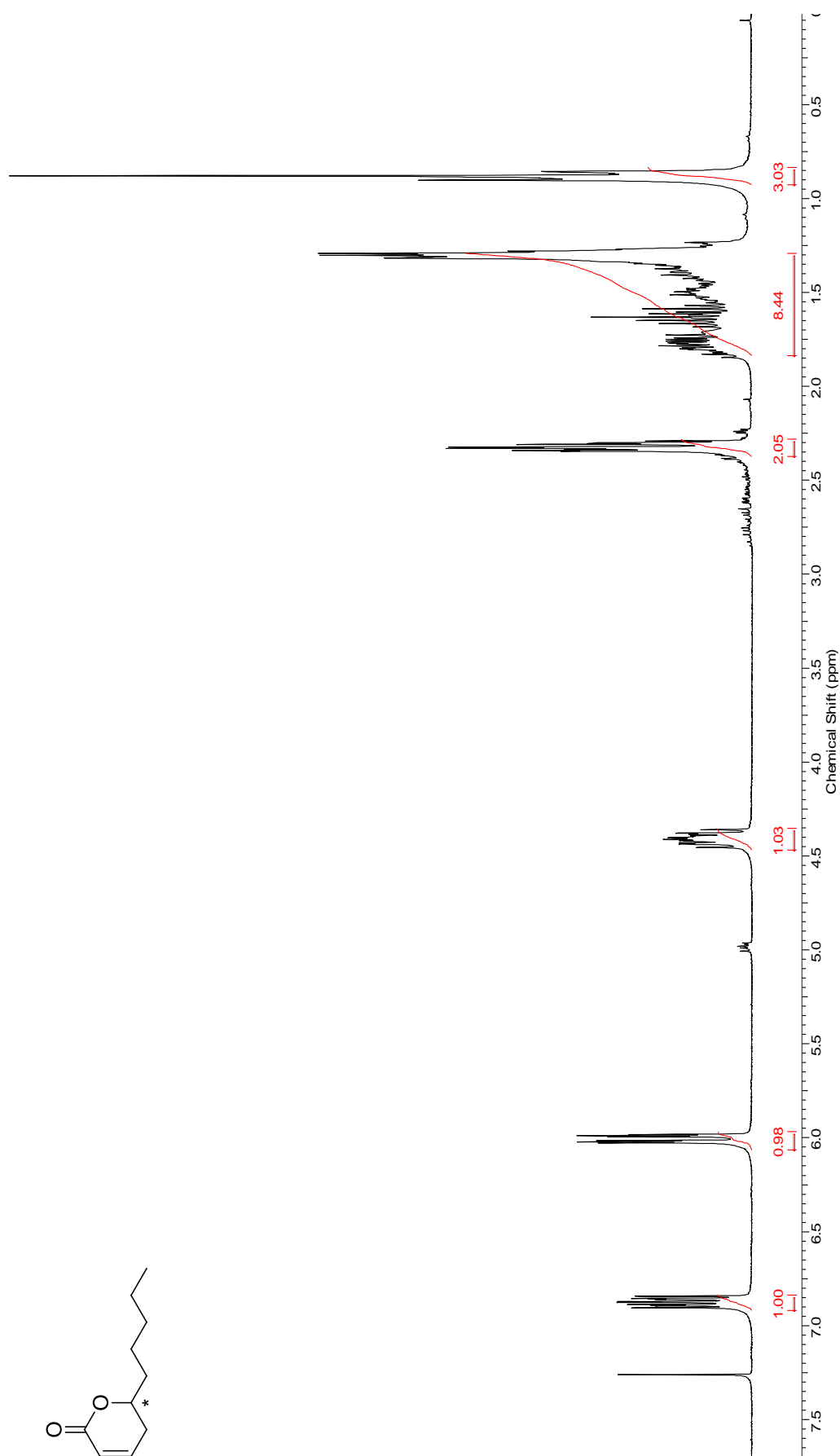


Figura 23. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 110.



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da (+/-)-Massolalactona.



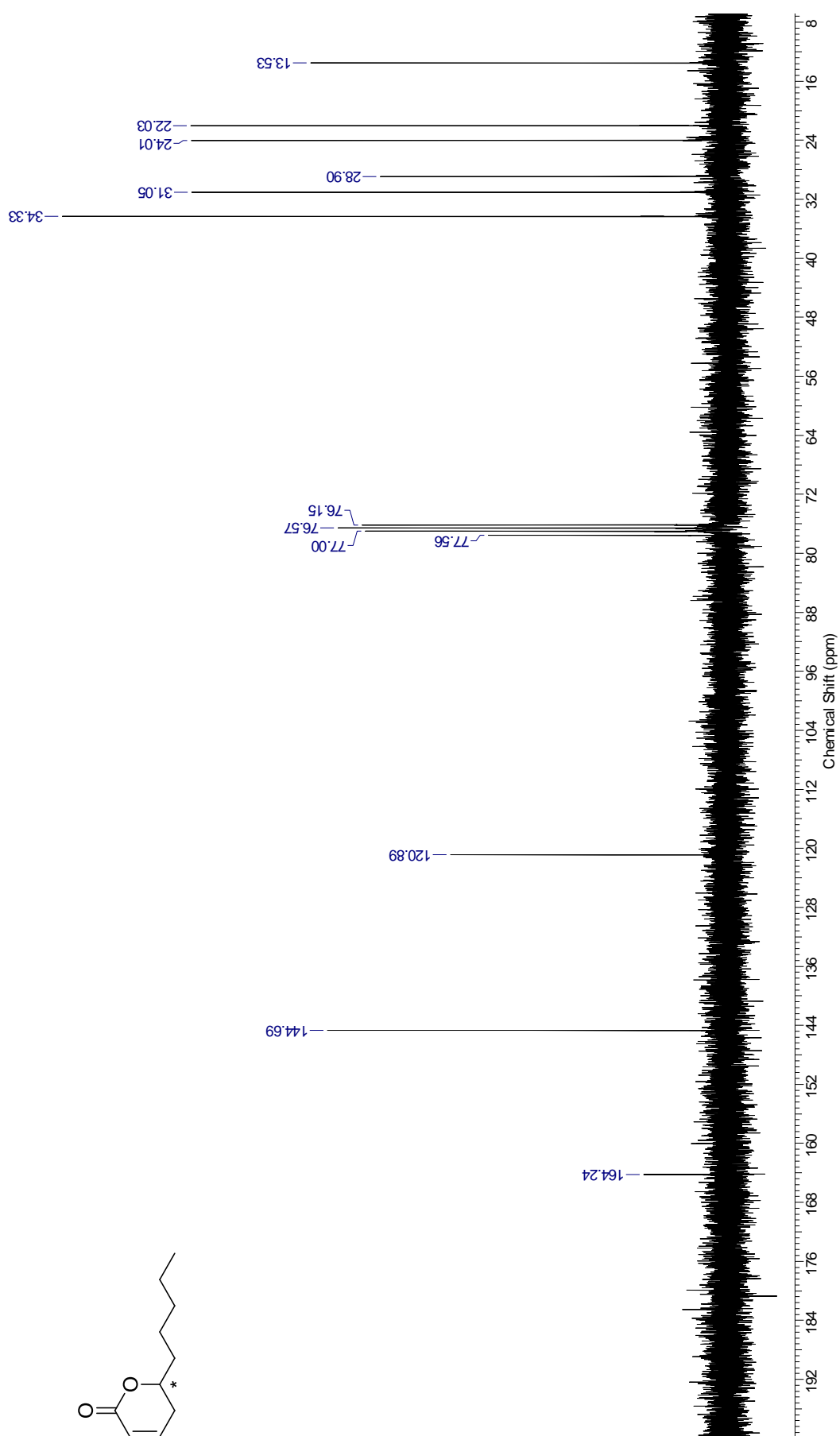


Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da (+/-)-Massoialactona.