



## **Universidade Federal de Pernambuco**

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Departamento de Química Fundamental

Programa de Pós-Graduação em Química

### **TESE DE DOUTORADO**

Estudo Sistemático da Reação de Hidroteluração de Alcoóis Acetilênicos: Aplicação  
na Síntese de delta-Lactonas alfa, beta-Insaturadas e Síntese de Ciclopentanóis  
Promovida por  $\text{Sml}_2$

Juliana Manso de Oliveira Silva

Recife, 23 de Novembro de 2010.



## **Universidade Federal de Pernambuco**

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Departamento de Química Fundamental

Programa de Pós-Graduação em Química

**Estudo Sistemático da Reação de Hidroteluração de Alcoóis Acetilênicos: Aplicação  
na Síntese de delta-Lactonas alfa, beta-Insaturadas e Síntese de Ciclopentanóis  
Promovida por  $\text{Sml}_2$**

Trabalho de tese apresentado ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de  
Pernambuco como parte dos requisitos  
para a obtenção do título de Doutor em  
Química.

Juliana Manso de Oliveira Silva\*

\*Bolsista CNPq

Orientadores: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva  
Prof. Dr. David John Procter

Recife, 23 de Novembro de 2010.

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

Silva, Juliana Manso de Oliveira.

Estudo sistemático da reação de hidroteluração de álcoois acetilênicos: aplicação na síntese de delta-lactonas alfa, beta-insaturadas e síntese de ciclopentanóis promovida por  $\text{Sml}_2$  / Juliana Manso de Oliveira Silva. - Recife: O Autor, 2010.

xvi, 212 f.: fig. tab.

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

Inclui bibliografia, apêndice e anexo.

1. Química orgânica. 2. Compostos de telúrio.  
3. Lactonas. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da (orientador). II. Título.

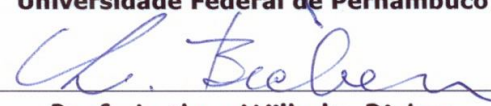
Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:



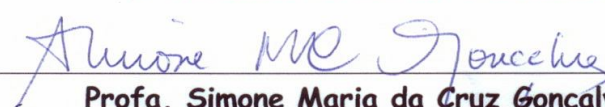
---

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



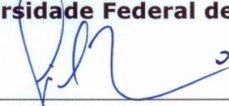
---

Prof. Lothar Wilhelm Bieber  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco



---

Profa. Simone Maria da Cruz Gonçalves  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco



---

Prof. Gilson Rogério Zeni  
Departamento de Química  
Universidade Federal de Santa Maria



---

Prof. Leandro Helgueira Andrade  
Instituto de Química  
Universidade Federal de São Paulo

"Estudo Sistemático da Reação de Hidroteluração de Alcoóis Acetilênicos: Aplicação na Síntese de delta-lactonas alfa, beta-insaturadas e Síntese de Ciclopentanóis promovidas por  $\text{Sml}_2$ "

por

**Juliana Manso de Oliveira Silva**

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

*Aos meus pequenos amores Júlio Cesar e  
Mariana na esperança de dias ainda melhores  
para a família Manso e ao meu grande amor  
Markus, dedico.*

*Valeu a pena?*

*“Tudo vale a pena se a alma não é pequena.”*

*Fernando Pessoa*

## Agradecimentos

*“Ao que esta assentado sobre o trono e ao Cordeiro sejam dadas ações de graças e honra e glória, e poder para todo o sempre.” Ap 5.13*

Sim, para mim este é um espaço mais que especial! Seria bom se eu pudesse retribuir de maneira equivalente tudo aquilo que recebi durante o desenvolvimento deste trabalho. No entanto, esta possibilidade esta além de meu alcance. Restam-me então as poucas linhas desta página para expressar minha gratidão aos que comigo tornaram possível a realização desta tese.

Agradeço:

À minha família pelo apoio, cuidado e compreensão. Quero agradecer especialmente as minhas mães, *Miriam* e *Márcia*, doutoras na vida, porque sempre estiveram ao meu lado e cuidaram de mim.

Ao Professor Dr. Paulo Menezes pela orientação, amizade e incentivo em todos estes anos (“Estamos na luta companheiro!” P.)

Ao Professor Dr. David John Procter que carinhosamente me acolheu em seu grupo de pesquisas ensinando-me sobre a Química de  $\text{Sml}_2$ .

Ao Professor João Valdir Comasseto por permitir a realização de algumas reações deste trabalho em seu laboratório.

Ao Professor Leandro Helgueira que nos ajudou na resolução enzimática de um dos intermediários.

A todos os amigos do Laboratório de Orgânica Aplicada (1ª geração LOA: Rosanne, Rutix, Clécio, Fernando, Lourenço, Ju Alves, Jéssica; 2ª geração: Walter, Deyvson, Marcelo, André, Juliano, Ester, Natércia, Túlio, Wagner, Roberta, Antonio Everaldo e Yasmin) que fizeram do ambiente de trabalho um lugar de descontração e muita amizade.

Aos amigos do Laboratório de Manchester que tornaram os dias frios da Inglaterra alguns graus mais quentes (Hassan, Karl, Sarah, Tom Baker, Johannes, Laura, Susanah, Dixit, Madeleine, Matt) e as outras pessoas boas que conheci durante minha estadia em Manchester.

As minhas amigas Liliana, Débora, Fernanda e Mary pela sincera amizade ao longo destes anos. Não poderia deixar de ressaltar os “Anjos” Débora e Fernanda que me suportaram nas questões “extra-tese” sem pedir nada em troca, demonstrando o carinho e amizade que sentem por mim.

Aos meus amigos da Central Analítica, se bem que são mais que amigos, são como uma família para mim! Foi lá que tudo começou! A Elite, Ricardo, Érida, Lúcio Flávio, Conceição, Severino e aos mais novos, Elaine, Elias e Abene meus sinceros agradecimentos por tudo aquilo além das análises espectroscópicas rotineiras.

Aos amigos de boas conversas: Robson, Rogério, Kelly, Aderivaldo, João Carlos, Euzébio, Ana Claudia e Rodrigo.

Aos colegas e colaboradores dos laboratórios vizinhos pela ajuda e simpatia sempre que precisei de algum material.

A todos os colegas e funcionários do Departamento de Química Fundamental pelas facilidades e disposição em ajudar-me sempre que necessário.

Meus sinceros agradecimentos a Maurílio e Patrícia pela valiosa atenção, ajuda e simpatia durante todo este período.

A todos os Professores que contribuíram para a minha formação.

Ao CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo suporte financeiro.

Muito obrigada!



## Sumário

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Lista de Figuras.....      | ix   |
| Lista de Tabelas.....      | xii  |
| Lista de Abreviaturas..... | xiii |
| Resumo.....                | xv   |
| Abstract.....              | xvi  |

### **Capítulo 1**

#### **1.0. Introdução**

|                                          |   |
|------------------------------------------|---|
| 1.1. Compostos orgânicos de telúrio..... | 1 |
|------------------------------------------|---|

#### **2.0. Objetivos**

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 2.1. Objetivos gerais.....      | 15 |
| 2.2. Objetivos específicos..... | 15 |

#### **3.0. Resultados e discussão**

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Estudo metodológico da reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos.....                                                                           | 16 |
| 3.2. Aplicação do estudo metodológico da reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos na síntese de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas..... | 43 |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 4.0. Conclusões..... | 72 |
|----------------------|----|

### **Capítulo 2**

#### **1.0. Introdução**

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Iodeto de Samário ( $\text{SmI}_2$ ) - Considerações Gerais.....                                     | 74 |
| 1.2. Reações orgânicas mediadas por $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ .....                               | 76 |
| 1.3. Reações orgânicas mediadas por $\text{SmI}_2$ e suas aplicações na síntese de produtos naturais..... | 82 |
| 1.3.1. Reação de Barbier.....                                                                             | 82 |
| 1.3.2. Reações Radicalares Alqueno/Alquino.....                                                           | 84 |
| 1.3.3. Reações de Reformatsky e do tipo Aldol.....                                                        | 85 |

|                                              |            |
|----------------------------------------------|------------|
| 1.3.4. Reações Carbonil-alqueno/alquino..... | 87         |
| 1.3.5. Reação do tipo Pinacol.....           | 88         |
| 1.3.6. Reações de Fragmentação.....          | 90         |
| 1.3.7. Reações de Eliminação.....            | 91         |
| 1.3.8. Reações em cascata.....               | 92         |
| <br><b>2.0. Objetivos</b>                    |            |
| 2.1. Objetivos gerais.....                   | 94         |
| 2.2. Objetivos específicos.....              | 94         |
| <br><b>3.0. Resultados e discussão.....</b>  | <b>95</b>  |
| <br><b>4.0. Conclusões.....</b>              | <b>125</b> |
| <br><b><u>Capítulo 3</u></b>                 |            |
| Perspectivas.....                            | 126        |
| Parte Experimental.....                      | 128        |
| <br><b><u>Apêndice</u></b>                   |            |
| Espectros selecionados.....                  | 172        |
| <br><b><u>Anexo</u></b>                      |            |
| Cópias dos artigos publicados                |            |

## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                          | Página |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Figura 1:</b> Teluretos vinílicos como intermediários reações de troca Te/Metal                                                                                                                                       | 6      |
| <b>Figura 2:</b> Estrutura do ácido montipórico B                                                                                                                                                                        | 9      |
| <b>Figura 3:</b> Estrutura da Macrolactina A e fragmentos propostos                                                                                                                                                      | 11     |
| <b>Figura 4:</b> Estrutura da Macrolactina F e fragmentos propostos                                                                                                                                                      | 12     |
| <b>Figura 5:</b> Análise retrossintética do 1(Z)-Atractilodinol                                                                                                                                                          | 13     |
| <b>Figura 6:</b> Reagentes escolhidos como grupos protetores para reação com o composto <b>1</b>                                                                                                                         | 22     |
| <b>Figura 7:</b> Possibilidades de ataque ao alquino pelo íon telurolato                                                                                                                                                 | 25     |
| <b>Figura 8:</b> Ampliação da região $\delta$ 6,90-5,50 do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos teluretos vinílicos <b>5a</b> e <b>6a</b>                                                        | 26     |
| <b>Figura 9:</b> Ampliação da região $\delta$ 400-286 do espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94.6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos <b>5a</b> e <b>6a</b>                                                              | 27     |
| <b>Figura 10:</b> Definição esquemática para os efeitos eletrônicos e estéricos                                                                                                                                          | 28     |
| <b>Figura 11:</b> Ampliação do espectro de $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondente a região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos compostos <b>5d</b> e <b>6d</b>                           | 30     |
| <b>Figura 12:</b> Espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94.6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondente aos compostos <b>5d</b> e <b>6d</b> .                                                                                    | 30     |
| <b>Figura 13:</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5d</b>                                                                                                             | 31     |
| <b>Figura 14:</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>6d</b>                                                                                                             | 31     |
| <b>Figura 15:</b> Região do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) referente aos prótons vinílicos das misturas entre o isômero Z e régio-isômero na a) temperatura de refluxo b) temperatura ambiente | 32     |
| <b>Figura 16:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9c</b>                                                                                                                         | 36     |
| <b>Figura 17:</b> Região selecionada do espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94,6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9c</b>                                                                                             | 37     |
| <b>Figura 18:</b> Estrutura química do Seselidiol                                                                                                                                                                        | 37     |
| <b>Figura 19:</b> Análise retrossintética do Seselidiol                                                                                                                                                                  | 38     |
| <b>Figura 20:</b> Análise retrossintética do Fragmento <b>A</b>                                                                                                                                                          | 38     |
| <b>Figura 21:</b> Análise retrossintética do Fragmento <b>B</b>                                                                                                                                                          | 39     |
| <b>Figura 22:</b> Proposta para acoplamento entre os Fragmentos <b>A</b> e <b>B</b> para a síntese do Seselidiol                                                                                                         | 39     |
| <b>Figura 23:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17</b>                                                                                                                         | 42     |
| <b>Figura 24:</b> Espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94,6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17</b> .                                                                                                                 | 43     |
| <b>Figura 25:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17</b>                                                                                                                       | 43     |
| <b>Figura 26:</b> Cromatogramas obtidos em coluna CP-Chirasil-DEX CB a partir da mistura racêmica dos compostos <b>14</b> (a esquerda) e <b>18</b> (a direita)                                                           | 44     |
| <b>Figura 27:</b> (a) Cromatogramas do acetato <b>18</b> e do álcool <b>14</b> racêmicos e (b) cromatograma após a resolução.                                                                                            | 46     |

|                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 28:</b> Evolução da resolução a diferentes tempos reacionais.                                                              | 46  |
| <b>Figura 29:</b> Exemplos selecionados de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas de ocorrência natural                      | 50  |
| <b>Figura 30:</b> Catalisadores de Grubbs de 1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> gerações                                                | 56  |
| <b>Figura 31:</b> Estrutura responsável pela atividade biológica das $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas                  | 66  |
| <b>Figura 32:</b> Exemplos selecionados de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas de ocorrência natural                      | 67  |
| <b>Figura 33:</b> Análise retrossintética de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas                                          | 68  |
| <b>Figura 34:</b> Região ampliada do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20</b>                  | 72  |
| <b>Figura 35:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20</b>                                   | 72  |
| <b>Figura 36:</b> Subproduto isolado da reação de transmetalização                                                                   | 73  |
| <b>Figura 37:</b> Espectro de RMN HMQC ( $^1\text{H}$ , 300 MHz, $^{13}\text{C}$ , 75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>21</b>   | 74  |
| <b>Figura 38:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22</b>                                     | 75  |
| <b>Figura 39:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22</b>                                   | 76  |
| <b>Figura 40:</b> Espectro de IV do composto <b>24</b>                                                                               | 79  |
| <b>Figura 41:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>24</b>                                     | 79  |
| <b>Figura 42:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>24</b> .                                 | 80  |
| <b>Figura 43:</b> Espectro de massas (LRMS) e proposta de fragmentação para o composto <b>24</b> .                                   | 81  |
| <b>Figura 44:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e expansão de regiões selecionadas do composto <b>27d</b> | 87  |
| <b>Figura 45:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27d</b>                                  | 88  |
| <b>Figura 46:</b> Espectro de RMN NOESY 1D para o composto <b>27e</b>                                                                | 89  |
| <b>Figura 47:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27e</b>                                  | 90  |
| <b>Figura 48:</b> Classe de massoiolactonas                                                                                          | 90  |
| <b>Figura 49:</b> Análise retrossintética da (+/-)-massoiolactona                                                                    | 91  |
| <b>Figura 50:</b> Análise retrossintética da (+/-)-massoiolactona.                                                                   | 92  |
| <b>Figura 51:</b> Proposta para a preparação de sistemas cíclicos                                                                    | 118 |
| <b>Figura 52:</b> Proposta para a preparação de sistemas cíclicos                                                                    | 119 |
| <b>Figura 53:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de <b>35</b>                                   | 123 |
| <b>Figura 54:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopentanol majoritário <b>35</b>                    | 124 |
| <b>Figura 55:</b> Imagem por difração de raios-X do diastereoisômero majoritário <b>35</b>                                           | 127 |
| <b>Figura 56:</b> Modificação do acetal na posição 3 com grupos mais volumosos                                                       | 130 |
| <b>Figura 57:</b> Imagem obtida por difração de raios-X do ciclopentanol <b>69</b>                                                   | 132 |
| <b>Figura 58:</b> Imagem obtida por difração de raios-X do composto <b>109</b>                                                       | 140 |
| <b>Figura 59:</b> Proposta para a preparação de sistemas bicíclicos a partir de 1,3-diésteres assimétricos                           | 141 |
| <b>Figura 60:</b> Proposta para a preparação de sistemas bicíclicos a partir de 1,3-diésteres assimétricos                           | 142 |
| <b>Figura 61:</b> Imagem por difração de raios-X do composto <b>123</b>                                                              | 146 |
| <b>Figura 62:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5d</b>                                     | 206 |

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 63:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5d</b>       | 207 |
| <b>Figura 64:</b> Espectro de RMN $^{125}\text{Te}$ (94,6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5d</b> . | 208 |
| <b>Figura 65:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>14</b> .       | 209 |
| <b>Figura 66:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>14</b>       | 210 |
| <b>Figura 67:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26d</b>        | 211 |
| <b>Figura 67:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26d</b>      | 212 |
| <b>Figura 68:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26e</b>        | 213 |
| <b>Figura 69:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26e</b>      | 214 |
| <b>Figura 70:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27d</b>        | 215 |
| <b>Figura 71:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27d</b>     | 216 |
| <b>Figura 72:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27e</b>        | 217 |
| <b>Figura 73:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27e</b>      | 218 |
| <b>Figura 74:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>29</b>         | 219 |
| <b>Figura 75:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>29</b>       | 210 |
| <b>Figura 76:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>30</b>         | 221 |
| <b>Figura 77:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>30</b>       | 222 |
| <b>Figura 78:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65</b>         | 223 |
| <b>Figura 79:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65</b>      | 224 |
| <b>Figura 80:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b>         | 225 |
| <b>Figura 81:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b>      | 226 |
| <b>Figura 82:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>68</b>         | 227 |
| <b>Figura 83:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>68</b>      | 228 |
| <b>Figura 84:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>91</b>         | 229 |
| <b>Figura 85:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>91</b>      | 230 |
| <b>Figura 86:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>69</b>         | 231 |
| <b>Figura 87:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>69</b>      | 232 |
| <b>Figura 88:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>103</b>        | 233 |
| <b>Figura 89:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>103</b>     | 234 |
| <b>Figura 90:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>106</b>        | 235 |
| <b>Figura 91:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>106</b>     | 236 |
| <b>Figura 92:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>115</b>        | 237 |
| <b>Figura 93:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>115</b>     | 238 |
| <b>Figura 94:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>117</b>        | 239 |
| <b>Figura 95:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>117</b>     | 240 |
| <b>Figura 96:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>109</b>        | 241 |
| <b>Figura 97:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>109</b>     | 242 |
| <b>Figura 98:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>110</b>        | 243 |
| <b>Figura 99:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>110</b>     | 244 |
| <b>Figura 100:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>123</b>       | 245 |
| <b>Figura 101:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>123</b>    | 246 |

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                  | Página |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Tabela 1.</b> Grupos protetores, condições reacionais, produtos e rendimentos das reações de proteção do composto <b>1</b>                    | 23     |
| <b>Tabela 2.</b> Proporção entre o isômero Z e o régio-isômero obtidas a partir da reação de hidroteluração dos compostos <b>1</b> e <b>4a-e</b> | 25     |
| <b>Tabela 3.</b> Ângulo do cone ( $\theta$ ) para diversos grupos $R_3Si-$                                                                       | 29     |
| <b>Tabela 4.</b> Influência da temperatura na proporção dos isômeros <b>5a-f</b> : <b>6a-f</b>                                                   | 33     |
| <b>Tabela 5.</b> Proporção entre o isômero Z e o régio-isômero na hidroteluração dos compostos <b>7a</b> , <b>7b</b> , <b>8a</b> e <b>8b</b>     | 35     |
| <b>Tabela 6.</b> Estudo da enzima e do solvente na resolução do composto <b>14</b>                                                               | 45     |
| <b>Tabela 7.</b> Preparação dos 1,5-dióis <b>26a-e</b> a partir dos epóxidos <b>25a-f</b> .                                                      | 84     |
| <b>Tabela 8.</b> $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas obtidas a partir dos compostos <b>26a-e</b>                                      | 86     |
| <b>Tabela 9.</b> Tabela informativa sobre algumas sínteses da (+/-)-Massoialactona                                                               | 94     |
| <b>Tabela 10.</b> Tentativas de preparação do composto <b>34</b>                                                                                 | 120    |
| <b>Tabela 11.</b> Resultados dos testes realizados com o composto <b>34</b>                                                                      | 122    |
| <b>Tabela 12.</b> Preparação dos 1,3-diésteres cíclicos derivados do ácido de Meldrum                                                            | 128    |
| <b>Tabela 13.</b> Efeito do substituinte da posição 3 sobre a diastereosseletividade da reação de ciclização dos substratos <b>65-68</b> .       | 131    |
| <b>Tabela 14.</b> Reações de ciclização dos 1,3-diésteres mediadas por $Sml_2-H_2O$ a $50^\circ C$                                               | 138    |

## Lista de Abreviaturas

|                     |                                                                             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| BAIB                | Bis-acetoxi-iodobenzeno                                                     |
| bpy                 | bipiridina                                                                  |
| CDCl <sub>3</sub>   | Clorofórmio deuterado                                                       |
| Cy                  | Ciclohexila                                                                 |
| <i>n</i> -BuLi -    | <i>normal</i> -Butilítio                                                    |
| DHP                 | 3,4-diidro-2H-pirano                                                        |
| DIPEA               | Diisopropiletilamina                                                        |
| DMF                 | Dimetilformamida                                                            |
| DMP                 | Periodinana de Dess-Martin                                                  |
| DMPU                | 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona                            |
| EMAR                | Espectrometria de massas de alta resolução                                  |
| HMPA                | Hexametilfosforamida                                                        |
| IV                  | Infravermelho                                                               |
| CG/MS               | Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas de baixa resolução |
| <i>m</i> -CPBA      | Ácido <i>m</i> -cloro perbenzóico                                           |
| MEM                 | 2-Metoxi-etoxi-etil                                                         |
| MS                  | Peneira molecular                                                           |
| NOE                 | Efeito nuclear overhouse                                                    |
| PCC                 | Clorocromato de piridina                                                    |
| p.f.                | Ponto de fusão                                                              |
| Ph                  | fenila                                                                      |
| PPTS                | <i>p</i> -toluenosulfonato de piridina                                      |
| Py                  | Piridina                                                                    |
| RMN                 | Ressonância Magnética Nuclear                                               |
| RMN <sup>1</sup> H  | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio                                 |
| RMN <sup>13</sup> C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono                                    |
| TBAF                | Fluoreto de tetra <i>n</i> -butil amônio                                    |
| TBDMS               | <i>t</i> -Butil dimetil silano                                              |
| TBDPS               | <i>t</i> -Butil difenil silano                                              |
| TEBACl              | Cloreto de trietilbenzilamônio                                              |
| TES                 | Trietilsilano                                                               |
| TEMPO               | Óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina                                       |
| Th                  | Tiofeno                                                                     |
| THF                 | Tetrahidrofurano                                                            |
| THP                 | Tetraidropiranila                                                           |
| TIPS                | Triisopropilsilano                                                          |

|                     |                            |
|---------------------|----------------------------|
| TMSCHN <sub>2</sub> | Trimetilsilano diazometano |
| TMS                 | Tetrametilsilano           |
| TMS                 | Trimetilsilano             |
| TPS                 | Trifenilsilano             |
| UV                  | Ultravioleta               |
| V                   | Volts                      |
| TPSCI               | Cloreto de trifenilsilano  |

## Resumo

Neste trabalho são descritas metodologias para a preparação de compostos orgânicos de interesse biológico.

Inicialmente, realizou-se um estudo da reação de hidroteluração de derivados dos alcoóis propargílico e homopropargílico em diferentes condições. Nesta etapa, avaliou-se a influência de diferentes grupos protetores como THP,  $R_3SiCl$ ,  $R-Cl$  e da temperatura na regioseletividade da reação de hidroteluração. Melhores seletividades foram observadas quando o grupamento TIPS foi utilizado como grupo protetor. Em alguns casos observou-se uma proporção entre o isômero *Z* e seu regioisômero de 88:12 e em outros casos, observou-se formação exclusiva do isômero *Z*.

O estudo foi então aplicado na síntese de um fragmento do (+/-)-*Seselidiol*, um produto natural com elevada atividade antitumoral.

Em outra etapa do trabalho, foram preparadas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, unidades presentes em diversos produtos naturais com diferentes atividades farmacológicas. A metodologia foi baseada na reação de troca entre um telureto vinílico e um organocuprato seguido pela captura com epóxidos para levar aos 1,5-dióis correspondentes. Os 1,5-dióis foram então submetidos à sequência oxidação/lactonização promovidas por TEMPO/BAIB para levar as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas em bons rendimentos e poucas etapas reacionais.

A metodologia desenvolvida consiste na primeira estratégia para a preparação destas unidades a partir de teluretos vinílicos e foi aplicada na síntese total do produto natural (+/-)-*Massoialactona*.

A última etapa deste trabalho, descreve a utilização de  $Sml_2-H_2O$  em reações de ciclização radicalar do tipo 5-*exo-trig* de 1,3-diésteres cíclicos. Nesta etapa avaliou-se a influência de diferentes 1,3-diésteres cíclicos e da temperatura no controle da seletividade da reação de ciclização. Verificou-se que a utilização dos ésteres derivados da acetofenona e a temperatura de 50°C na ciclização mediada por  $Sml_2$  levou aos melhores resultados. Sistemas cíclicos isolados e fundidos foram obtidos em rendimentos e seletividades que variaram de bons a excelentes.

**Palavras-chave:** Reação de hidroteluração, delta-Lactonas alfa, beta-Insaturadas, Iodeto de samário, Reações de ciclização.

## Abstract

This thesis describes the development of new methodologies for the preparation of organic compounds of biological interest.

The first methodology was based on the hydrotelluration reaction of propargylic and homopropargylic alcohols under different conditions. The influence of different protecting groups such as THP,  $R_3SiCl$ ,  $R-Cl$  and of the temperature in the regioselectivity of the reaction was evaluated. Better selectivities were observed when the TIPS group was used as protecting group. In some cases, it was observed an 88:12 proportion between the *Z* isomer and its regioisomer, while in other cases the exclusive formation of the *Z* isomer was observed. The study was then applied in the synthesis of a fragment of *Seselidiol*, a natural product with high antitumoral activity.

In the second part of this work,  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones, units present in several natural products with pharmacological activities were synthesized. The methodology was based on the transmetalation of a vinyl telluride followed by the capture of the intermediate with different epoxides to yield the corresponding 1,5-diols. The 1,5-diols were then submitted to the sequence oxidation/lactonization by TEMPO/BAIB to yield the desired  $\delta$ -lactones  $\alpha,\beta$ -unsaturated in good yields and in few steps.

The methodology consists in the first strategy for the preparation of these units from vinyl tellurides and was it was applied in the total synthesis of the natural product (+/-)-Massoialactone.

The last part of this work describes the use of  $Sml_2-H_2O$  in *5-exo-trig* type radical cyclization of cyclic 1,3-diesters. The influence of different 1,3-diesters as well as the reaction temperature on the selectivity was evaluated. The use of acetophenone esters and the temperature of 50°C gave better results in the  $Sml_2$  promoted cyclization.

Cascade cyclizations were possible when two alkenes were present in the starting cyclic diester and led to the formation of two rings and four stereocenters with excellent stereocontrol.

**Keywords:** Hydrotelluration reaction, alfa, beta-unsaturated delta-Lactones, Samarium iodide, Cyclization reactions.

# Capítulo 1

---

## **1. Introdução**

### **Compostos orgânicos de telúrio**

O primeiro composto orgânico de telúrio (ditelureto de dietila) foi preparado a mais de 150 anos atrás por Wöhler.<sup>1</sup> No entanto, desde a sua descoberta a química de compostos de telúrio desenvolveu-se muito pouco e não causou muito interesse na comunidade científica. Este cenário foi modificado após o desenvolvimento de inúmeras metodologias envolvendo compostos de selênio, as quais atraíram a atenção dos químicos para a potencialidade da aplicação destas metodologias para os compostos de telúrio. Este interesse resultou em um aumento expressivo no número de publicações, o que pode ser evidenciado pelos artigos de revisão e livros sobre o assunto.<sup>2</sup>

Uma grande variedade de compostos orgânicos de telúrio foi preparada até o momento. No entanto, a utilização destes compostos pelos químicos orgânicos sintéticos ainda esbarra em fatores como o cheiro, toxicidade e estabilidade associadas aos mesmos. Estes fatores, apesar de verdadeiros para algumas classes de compostos de telúrio, não são uma regra geral. Por exemplo, os teluretos e diteluretos contendo grupamentos alquílicos de baixo peso molecular apresentam um cheiro desagradável, mas outros compostos de telúrio como os tri-haletos de organotelúrio, diteluretos e teluretos de diarila são sólidos estáveis, inodoros e podem ser estocados por períodos de tempo indeterminados.

Outro fator que tem contribuído para a utilização destes compostos de maneira modesta diz respeito a sua toxicidade. No entanto, existem algumas controvérsias a respeito deste assunto, pois alguns autores descreveram os compostos de telúrio como

---

<sup>1</sup> Wohler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.

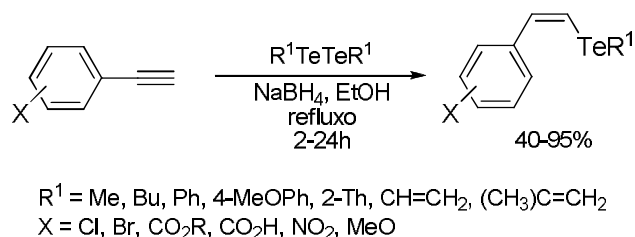
<sup>2</sup> (a) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science Publisher: New York, **1974**. (b) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Wiley: New York, **1987**; Vol. 2. (c) Irgolic, K. J. *In Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie: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



solvente. Nestas reações, os diteluretos são usados como precursores dos ânions telurolatos devido à baixa estabilidade química dos organoteluróis. A exata estrutura das espécies formadas no meio reacional ainda não foi determinada, porém sabe-se que a utilização de um solvente prótico pode levar a um equilíbrio entre espécies iônicas e o solvente.<sup>12</sup>

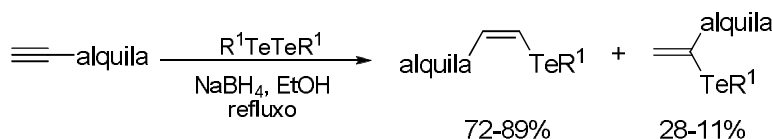
Os alquinos arílicos são substratos excelentes para a preparação de teluretos vinílicos. Por exemplo, o fenilacetileno e seus derivados podem ser submetidos à reação de hidroteluração levando aos teluretos vinílicos correspondentes em tempos reacionais curtos. A reação tolera diversos grupos funcionais,<sup>13</sup> sendo observadas elevadas estereosseletividades quando acetilenos arílicos são utilizados como substratos. Em todos os casos o alqueno Z foi obtido como um único isômero. De acordo com os autores, grupos doadores ou retiradores de elétrons bem como efeitos estéricos não exercem uma influência direta no rendimento das reações (Esquema 2).

**Esquema 2.**



No entanto, quando alquinos alquílicos são utilizados, dois teluretos régio-isoméricos podem ser formados. Em geral, o alqueno Z 1,2-substituído é predominante, mas uma baixa proporção do seu régio-isômero 2,2-substituído é observada (Esquema 3).

**Esquema 3.**



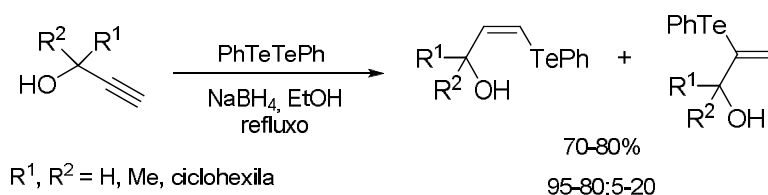
Além de alquinos arílicos e alquílicos, a reação de hidroteluração pode ser aplicada utilizando-se alquinos funcionalizados. Por exemplo, alcoóis propargílicos

<sup>12</sup> Rafael E. Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Comasseto, J. V.; Formiga, H. B.; Da Silva, N.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 623, 43.

<sup>13</sup> a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 4975; b) Uemura, S.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1181; c) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661.

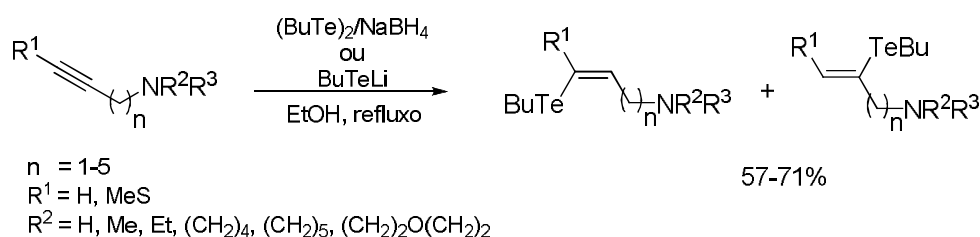
contendo diferentes substituintes podem ser hidrotelurados para levar aos correspondentes alcoóis alílicos de geometria  $Z^{14}$  (Esquema 4).

**Esquema 4.**



Semelhantemente aos alcoóis propargílicos, aminas propargílicas também podem fornecer as correspondentes aminas alílicas em diferentes razões régio-isoméricas<sup>13a,15</sup> após a reação de hidroteluração (Esquema 5).

**Esquema 5.**



A reação de hidroteluração também pode ser aplicada a outros tipos de substratos. Neste sentido, sistemas enínicos e diínicos podem ser submetidos à reação de hidroteluração levando a formação de dienos conjugados. No caso dos eninos a reação é de grande importância, pois os dienos podem ser obtidos de maneira estereosseletiva e em bons rendimentos, o que, de uma maneira geral não é possível através de rotas sintéticas convencionais.<sup>16</sup> Adicionalmente, os dienos conjugados podem ser convertidos em compostos poli-insaturados com estereoquímica definida, estando os mesmos presentes na estrutura de vários produtos naturais<sup>17</sup> (Esquema 6).

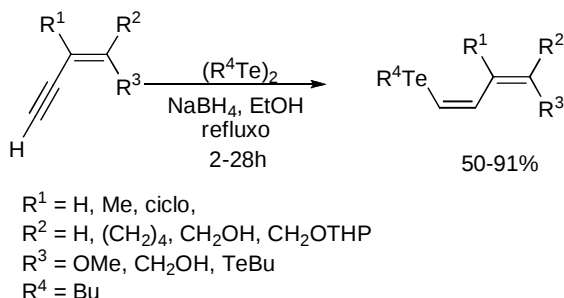
<sup>14</sup> (a) Luxen, A.; Christiaens, L.; Renson, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3535. (b) Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4859.

<sup>15</sup> (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *308*, 211-222.

<sup>16</sup> (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2261; (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero, P. G., Jr.; Silveira, C. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199; (c) Shashida, H. *Rev. Heteroat. Chem.* **2000**, *22*, 59.

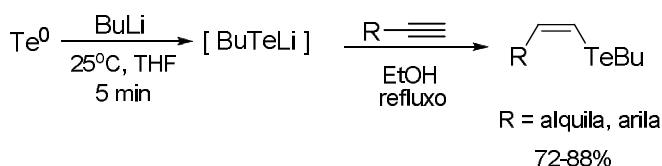
<sup>17</sup> a) Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113; b) Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod. Rep.* **1999**, *15*, 155.

**Esquema 6.**



Uma das limitações para efetuar a reação de hidroteluração consiste da preparação do ditelureto de dibutila, pois este composto não é comercial e possui odor muito desagradável. Esta limitação foi contornada através da metodologia descrita por Comasseto para a geração do ânion telurolato a partir da adição de BuLi a uma suspensão de telúrio elementar em THF a temperatura ambiente.<sup>18</sup> Diversos teluretos vinílicos foram preparados utilizando esta proposta e os rendimentos foram similares aos observados quando o sistema BuTeTeBu/NaBH<sub>4</sub> foi utilizado (Esquema 7).

**Esquema 7.**

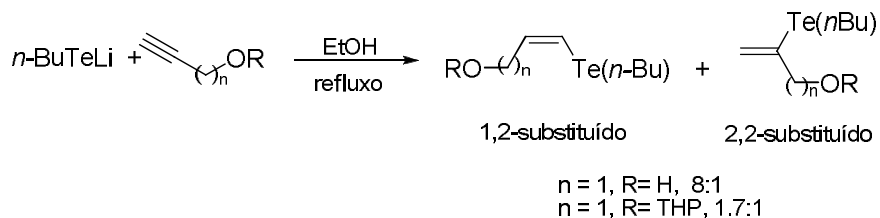


Através desta metodologia alcoóis acetilênicos de cadeias de tamanhos diferentes, protegidos e não protegidos com o grupo THP foram hidrotelurados para levar aos produtos regioisoméricos correspondentes em bons rendimentos.<sup>19</sup> Foram observadas razões diferentes entre os isômeros 1,2-substituídos e 2,2-substituídos. Essas razões variaram entre 8:1 no caso dos alcoóis acetilênicos e de 1,7:1 no caso dos ésteres piranólicos derivados dos alcoóis (Esquema 8).

<sup>18</sup> Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.

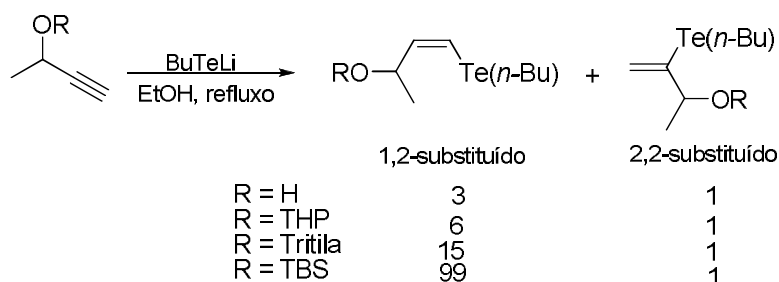
<sup>19</sup> Stefani, H. A.; Cardoso, L. D. G.; Valduga, C. J.; Zeni, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **2001**, *172*, 167.

**Esquema 8.**

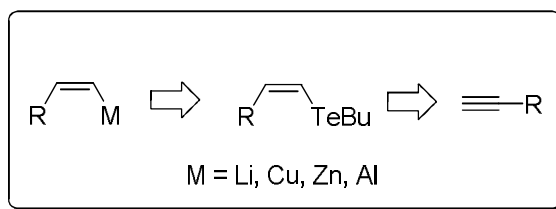


Posteriormente, a reação de hidroteluração de derivados de outro álcool acetilênico foi novamente explorada.<sup>20</sup> Observou-se que grupamentos volumosos influenciaram a seletividade da reação e que o grupamento TBS levou ao melhor resultado, levando a formação preferencial do isômero 1,2-substituído (Esquema 9).

**Esquema 9.**



Uma das aplicações mais importantes dos teluretos vinílicos em química orgânica sintética baseia-se na reação de transmetalização. A troca telúrio/metal ocorre facilmente levando aos compostos organometálicos correspondentes com retenção de configuração da geometria da ligação dupla (Figura 1).



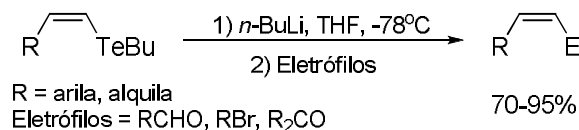
**Figura 1:** Teluretos vinílicos como intermediários nas reações de troca Te/Metal.

Neste sentido, a reação entre teluretos vinílicos e BuLi leva as espécies de vinil-lítio correspondentes como resultado da troca entre o telúrio e o metal. Comasseto e

<sup>20</sup> Raminelli, C.; da Silva, N. C.; Dos Santos, A. A.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 409.

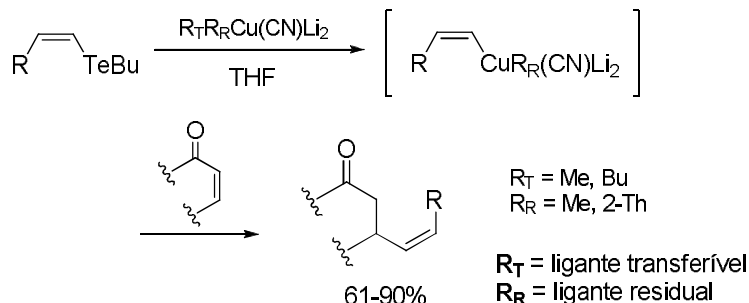
colaboradores descreveram que estas espécies podem reagir com uma grande variedade de eletrófilos levando aos alquenos funcionalizados com geometria Z em bons rendimentos<sup>21</sup> (Esquema 10).

**Esquema 10.**



Além da reação de troca telúrio/lítio, a reação de troca telúrio/cobre é, sem dúvida, uma das reações de troca telúrio/metall mais importantes e de maior aplicabilidade sintética. A reação ocorre com retenção da geometria da ligação dupla e os reagentes vinílicos de cobre intermediários possuem a geometria do telureto de partida original (Esquema 11).<sup>22</sup>

**Esquema 11.**



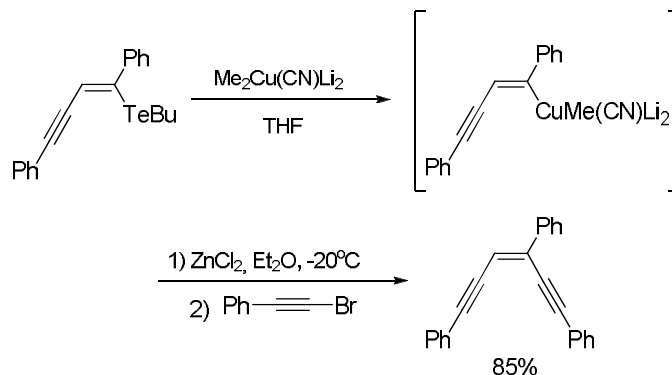
A reação de troca telúrio/metall utilizando um telureto vinílico, seguida de outra reação de transmetalacão na presença de cloreto de zinco levou aos compostos de vinil-zinco correspondentes, os quais foram acoplados a bromo-alquinos para levar aos enedinos em bons rendimentos (Esquema 12).<sup>23</sup>

<sup>21</sup> Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.

<sup>22</sup> a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5721-5724; b) Zinn, F. K.; Ramos, E. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2415.

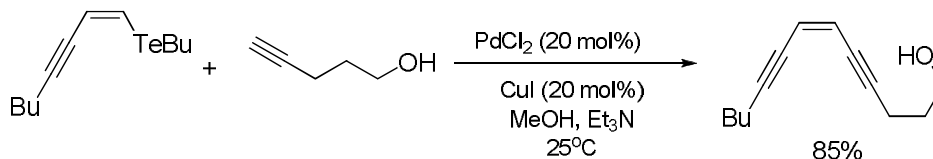
<sup>23</sup> a) De Araújo, M. A.; Comasseto, J. V. *Synlett* **1995**, 1145; b) De Araújo, M. A.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 358.

**Esquema 12.**



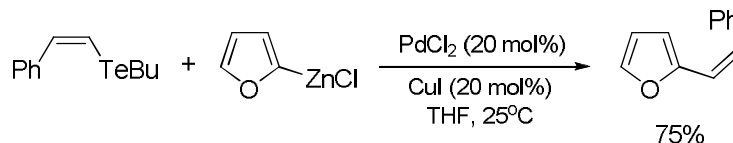
Outras aplicações dos teluretos vinílicos baseadas em reações de acoplamento podem ser citadas. O acoplamento de teluretos vinílicos com alquenos,<sup>24</sup> organoestananas<sup>25</sup> e organoboranas<sup>26</sup> foram descritas. No entanto, a reação de maior interesse sintético é a reação de acoplamento entre alquinos terminais e teluretos vinílicos catalisada pelo sistema  $\text{PdCl}_2/\text{CuI}$ . A reação pode levar a formação de sistemas com elevado grau de insaturação em bons rendimentos (Esquema 13).

**Esquema 13.**



Uma reação análoga ao acoplamento de Negishi envolvendo teluretos vinílicos também foi descrita. Nesta metodologia, compostos heteroaromáticos de zinco foram acoplados a teluretos vinílicos para levar aos compostos heterocíclicos vinílicos correspondentes em bons rendimentos (Esquema 14).<sup>27</sup>

**Esquema 14.**



<sup>24</sup> Nishibayashi, Y.; Cho, S. C.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 507, 197.

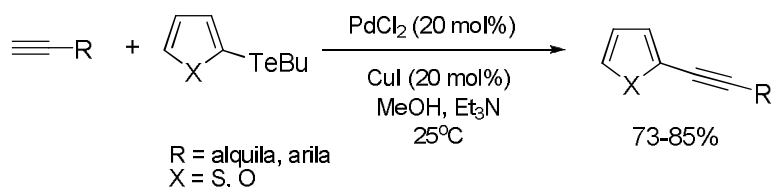
<sup>25</sup> Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Ryu, H.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 2117.

<sup>26</sup> Kang, S.-K.; Hong, Y.-T.; Kim, D.-H.; Lee, S.-W. *J. Chem. Res.* **2001**, 283.

<sup>27</sup> Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4823.

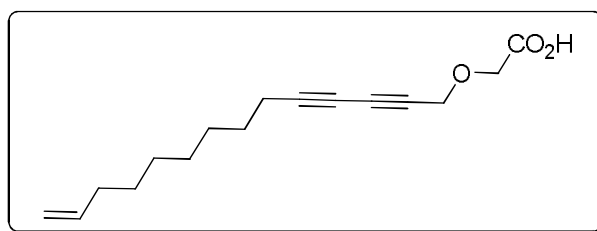
A reação de acoplamento de teluretos heteroarílicos com alquinos catalisada pelo sistema  $\text{PdCl}_2/\text{CuI}$  levou aos derivados do furano<sup>28</sup> e tiofeno<sup>29</sup> em bons rendimentos (Esquema 15).

**Esquema 15.**



O grande número de metodologias descritas para a preparação dos compostos de telúrio evidencia a versatilidade destes reagentes em química orgânica sintética. Entretanto, até o momento poucas destas metodologias foram aplicadas na síntese de produtos naturais.

A primeira síntese total de um produto natural envolvendo como intermediário um telureto vinílico foi descrita em 1999 por Stefani e colaboradores na síntese do ácido montipórico B.<sup>30</sup> Os ácidos montipóricos A e B são compostos acetilênicos isolados do coral *Montipora digitata*<sup>31</sup> e exibiram atividade antibacteriana contra *E. Coli* e propriedades citotóxicas no combate a células tumorais P-388 com valores de  $\text{IC}_{50}$  de 5 e 12  $\mu\text{g/mL}$ . A estrutura deste composto é apresentada a seguir (Figura 2).



**Figura 2:** Estrutura do ácido montipórico B.

<sup>28</sup> Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8927.

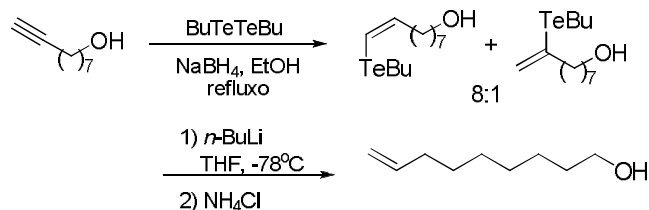
<sup>29</sup> Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7921.

<sup>30</sup> Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9215.

<sup>31</sup> Fusetani, N.; Toyoda, T.; Asai, N.; Maruyama, T. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 796.

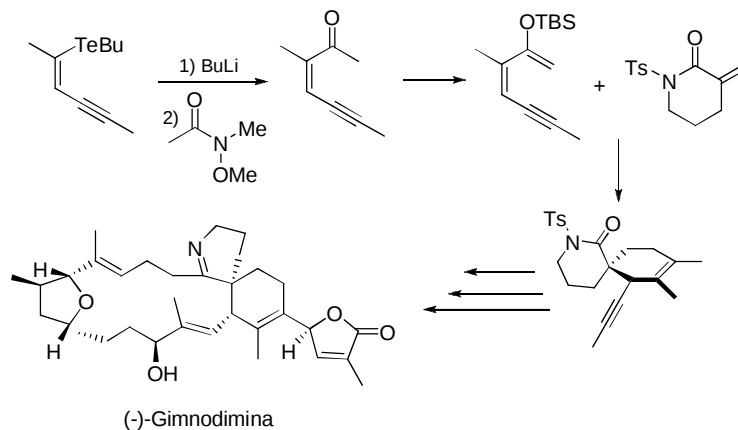
Na síntese deste produto natural, o telureto vinílico foi utilizado para a conversão de um alquino no alqueno terminal desejado utilizando-se a seqüência de troca Te/Li seguida de captura com um próton (Esquema 16).

**Esquema 16.**



Romo e colaboradores descreveram a utilização de um telureto vinílico para a preparação de um fragmento na síntese total da Gimnodimina, uma toxina marinha que possui como característica estrutural uma imina espirocíclica<sup>32</sup> (Esquema 17).

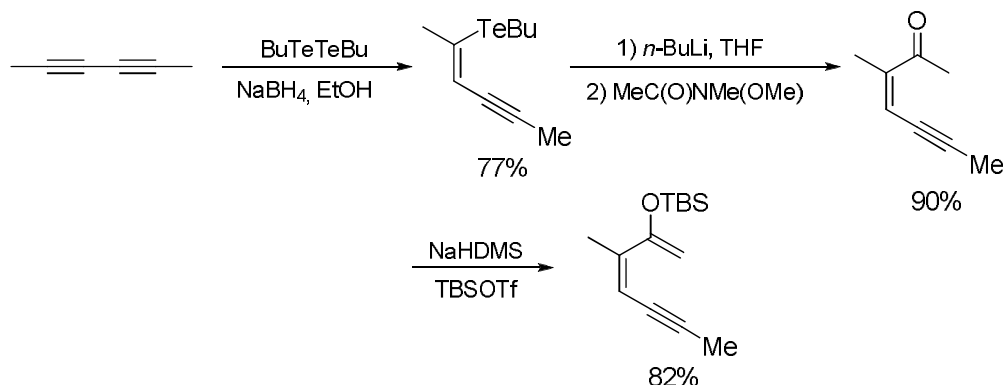
**Esquema 17.**



A preparação da imina cíclica desejada foi iniciada a partir da reação de hidroteluração de um diíno, levando a um telureto vinílico em bom rendimento e na forma de um único regioisômero. A posterior reação de troca Te/Li levou ao composto de vinil-lítio intermediário, o qual foi capturado com a amida de Weinreb para levar a uma cetona também em bom rendimento. A posterior reação com TBSOTf sob determinadas condições levou ao enol éter intermediário (Esquema 18).

<sup>32</sup> Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 763.

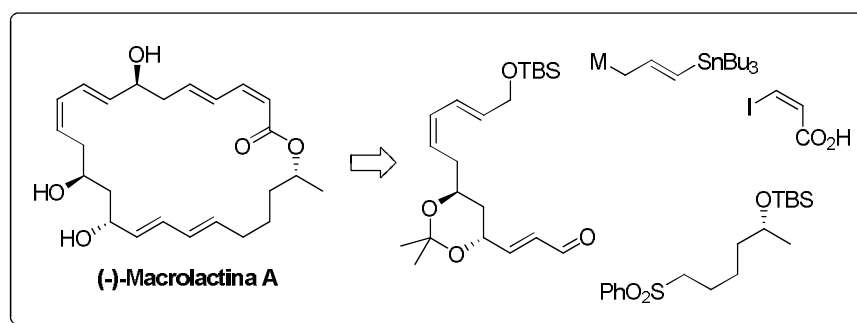
**Esquema 18.**



Fenical e colaboradores descreveram o isolamento de uma bactéria obtida a partir de sedimentos marinhos a 1000 metros de profundidade na costa da Califórnia.<sup>33</sup> Esta bactéria foi classificada como Gram-positiva e não pôde ser identificada pelos métodos taxonômicos convencionais. Após cultura durante períodos de 5 a 15 dias em meio salino a mesma produziu uma série de seis lactonas macrocíclicas e dois ácidos carboxílicos de cadeia aberta em quantidades variadas. Estes compostos foram posteriormente chamados de Macrolactinas e exibiram interessantes propriedades farmacológicas.

A Macrolactina A, por exemplo, inibiu o crescimento dos microorganismos *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* em concentrações de 5 a 20  $\mu\text{g}/\text{disco}$ . Posteriormente, este composto demonstrou atividade citotóxica bloqueando a replicação de células tumorais *in vitro* e antiviral inibindo o vírus *Herpes simplex* tipo I e II. A Macrolactina A também protegeu as células T-linfoblásticas humanas contra o ataque do vírus HIV. O efeito máximo de proteção foi observado em concentrações de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Em decorrência das atividades biológicas promissoras da Macrolactina A, Marino e colaboradores propuseram a sua síntese, na qual um intermediário vinílico de telúrio estava presente (Figura 3).

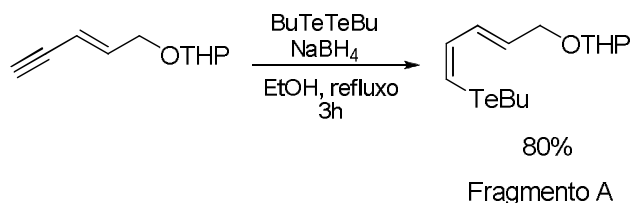


**Figura 3:** Estrutura da Macrolactina A e fragmentos propostos.

<sup>33</sup> Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519.

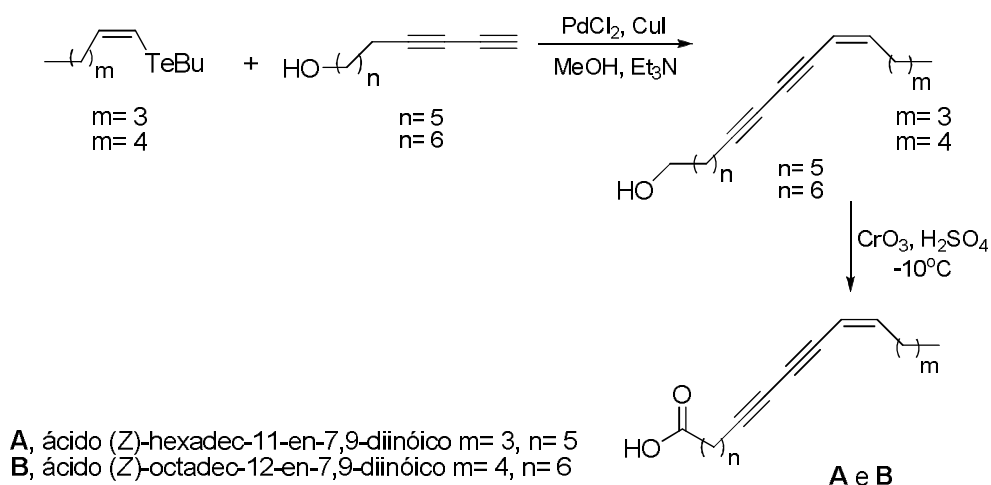


**Esquema 20.**

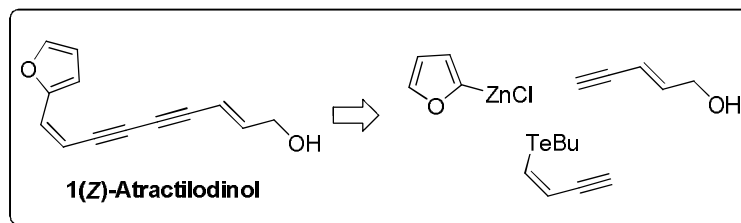


Dois outros teluretos vinílicos *Z* reagiram com diinos terminais através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio para levar aos precursores sintéticos dos ácidos poliacetilênicos A e B isolados a partir de *Heisteria acuminata*<sup>36</sup> (Esquema 21).

**Esquema 21.**



Outra aplicação interessante dos teluretos vinílicos foi descrita por Menezes e colaboradores na síntese do 1-(Z)-Atractilodiol,<sup>37</sup> um composto poli-insaturado com atividades farmacológicas importantes. A análise retrossintética do composto em questão levou a três principais intermediários (Figura 5).



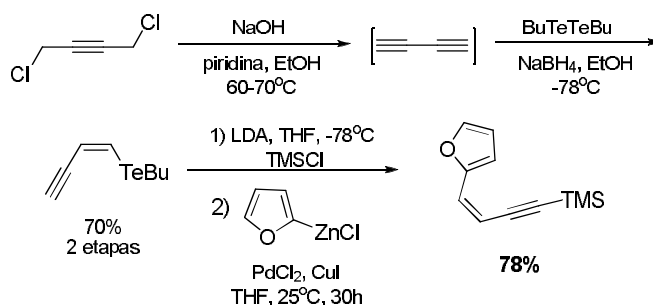
**Figura 5:** Análise retrossintética do 1(Z)-Atractilodiol.

<sup>36</sup> Kraus, M. C.; Neszmélyi, A.; Holly, S.; Wiedemann, B.; Nenniiger, A.; Torssell, G. B. K.; Bohlin, L.; Wagner, H. J. *Nat. Prod.* **1998**, 61, 422.

<sup>37</sup> Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestti, I.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8183.

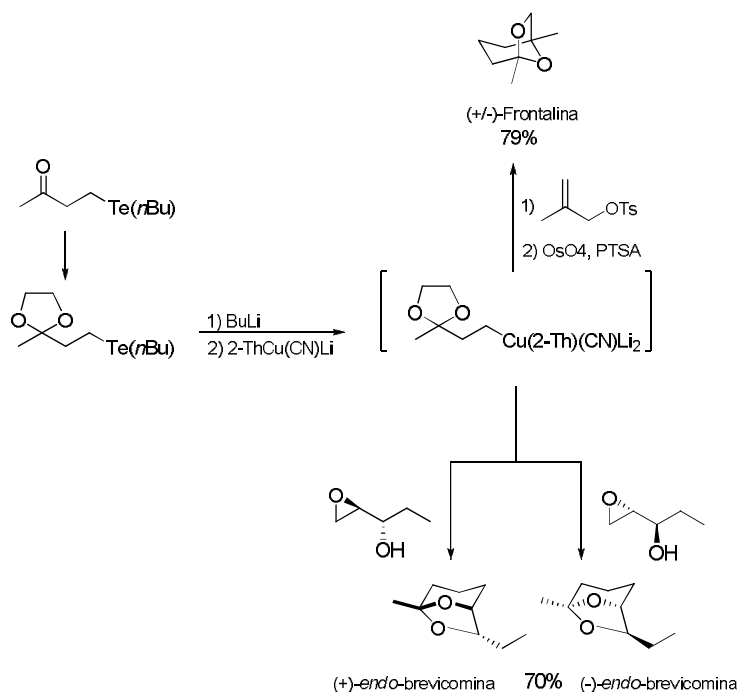
A preparação do telureto vinílico iniciou-se com a hidroteluração do 1,3-butadiino gerado *in situ* a partir do 1,4-dicloro-butino. Esta reação levou ao telureto vinílico em 70% de rendimento após duas etapas. A posterior proteção da unidade acetilênica, seguida de um acoplamento do tipo Negishi, levou a um intermediário avançado em de 78% rendimento (Esquema 22).

**Esquema 22.**



Outra interessante aplicação de compostos de telúrio envolveu a reação de troca Te/Cu, recentemente descrita na síntese da (+/-)-Frontalina<sup>38</sup> e de ambos os enantiômeros da *endo*-brevicomina.<sup>39</sup> A partir de um reagente de telúrio, a (+/-)-Frontalina foi obtida em 79% de rendimento global e os enantiômeros da brevicomina em 70% (Esquema 23).

**Esquema 23.**



<sup>38</sup> Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.

<sup>39</sup> Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Geral**

Esta primeira etapa do trabalho tem como objetivo geral a utilização reagentes orgânicos de telúrio para aplicações na síntese da molécula do (+/-)-Seselidiol e de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

### **2.2. Específicos**

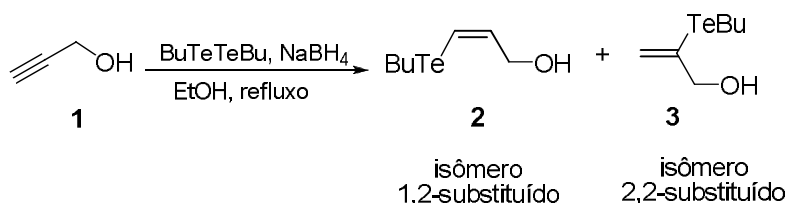
- Desenvolver uma nova metodologia sintética baseada na reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos substituídos e não substituídos;
- Analisar a influência de grupos protetores inseridos nos substratos hidroxilados e acetilênicos observando a razão entre os isômeros 1,2-substituídos e 2,2-substituídos;
- Estudar as melhores condições reacionais para a reação de hidroteluração dos substratos hidroxilados acetilênicos em busca de melhores seletividades;
- Aplicar a metodologia estudada na síntese de um dos fragmentos da molécula do (+/-)-Seselidiol;
- Sintetizar 1,5-dióis homoalílicos via reações de troca telúrio/metá;
- Preparar  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e substituídas a partir de 1,5-dióis homoalílicos;
- Aplicar as sequências de reações estudadas na síntese de um produto natural contendo a unidade de uma  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

### 3.0. Resultados e discussões

#### 3.1. Estudo metodológico da reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos

De acordo com os dados descritos na literatura a reação de hidroteluração de alquinos conjugados leva a formação apenas do isômero 1,2-substituído.<sup>40,13c</sup> No entanto, a hidroteluração de alcoóis propargílicos **1** pode levar a uma mistura dos alcoóis alílicos **2** e **3**. Neste último caso, a reação pode levar a uma mistura em diferentes proporções dos regioisômeros 1,2- e 2,2- substituídos, respectivamente (Esquema 24).

**Esquema 24.**



A primeira etapa deste trabalho de tese baseou-se no estudo sistemático da reação de hidroteluração para o álcool propargílico **1** e alguns de seus derivados contendo diferentes grupos protetores. Na literatura existem dois trabalhos que descrevem a hidroteluração de alcóois acetilênicos, estando apenas um deles relacionado à influência de certos grupos protetores nesta reação.<sup>19,20</sup>

Além de ampliar o escopo dos substratos já estudados por Comasseto e colaboradores, o presente trabalho permitiria uma avaliação mais detalhada dos grupos protetores selecionados quanto à influência dos mesmos na régio- e estereosseletividade da reação de hidroteluração.

Inicialmente, foram selecionados os grupos protetores a serem empregados para a preparação dos derivados do álcool propargílico **1**. A escolha dos grupos protetores baseou-se em três critérios:

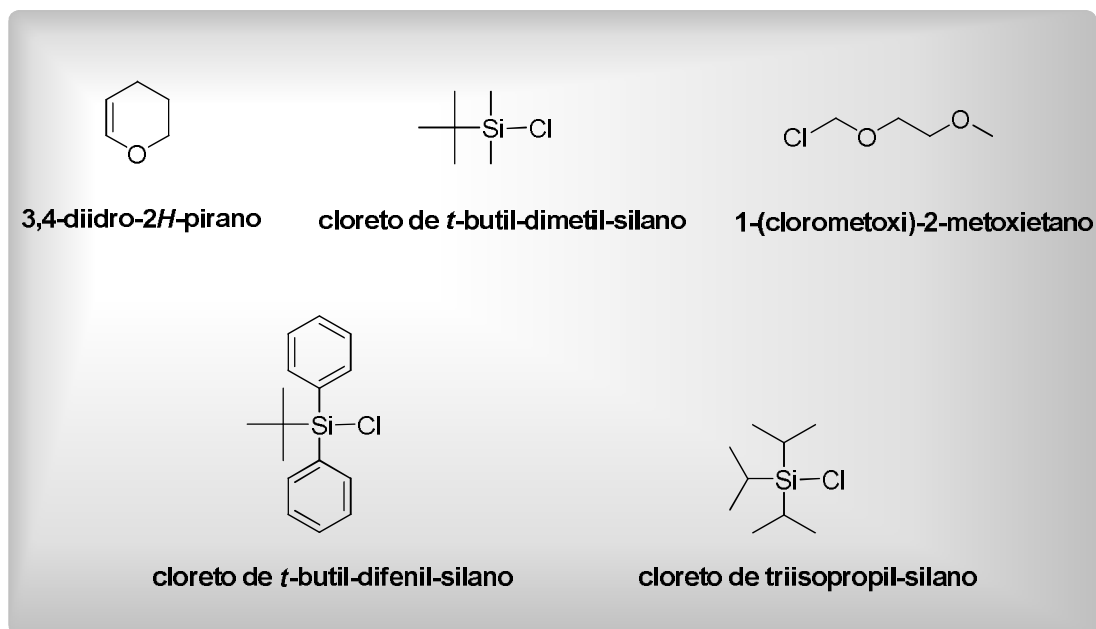
1. O volume e a diversidade dos grupos protetores empregados;
2. A inclusão de grupos protetores ainda não estudados;

---

<sup>40</sup> Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 326, 35

3. No caso dos grupos protetores sililados, a natureza da ligação O-Si, que é uma das ligações mais fortes que existem.<sup>41</sup>

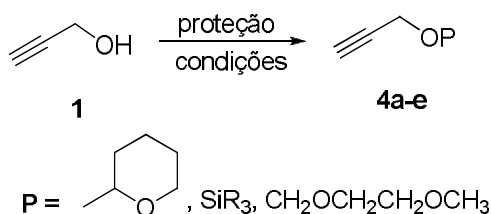
Desta forma, cinco reagentes foram escolhidos para serem utilizados na reação de proteção do álcool propargílico **1** e são apresentados a seguir (Figura 6).



**Figura 6:** Reagentes escolhidos para reação com o composto **1**.

Após a seleção dos reagentes, iniciou-se a etapa seguinte que consistiu da proteção do álcool propargílico **1** para levar aos derivados correspondentes **4a-e** (Esquema 25).

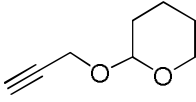
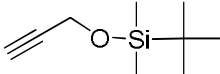
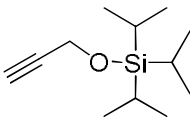
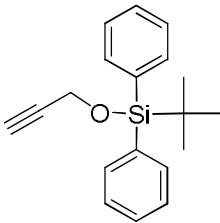
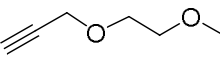
**Esquema 25.**



<sup>41</sup> Gibbs, G. V.; Hamil, M. M.; Louisnathan, S. J.; Bartell, L. S.; Yow, H. *American Mineralogist* **1972**, 57, 1578.

Os compostos **4a-e** foram preparados de acordo com as metodologias já descritas na literatura e os resultados desta etapa encontram-se sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Grupos protetores, condições reacionais, produtos e rendimentos das reações de proteção do composto **1**.

| Grupos protetores |       | Condições                                                                          | Produtos                                                                                          | Rendimento (%) |
|-------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1                 | THP   | DHP, PPTS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 3 h <sup>42</sup>               | <br><b>4a</b>   | 85             |
| 2                 | TBDMS | TBDMS-Cl, imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-25°C, 12 h <sup>43</sup> | <br><b>4b</b>   | 94             |
| 3                 | TIPS  | TIPS-Cl, imidazol, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-25°C, 12 h <sup>84</sup>  | <br><b>4c</b>  | 95             |
| 4                 | TBDPS | TBDPS-Cl, imidazol, DMF, 0°C-25°C, 24 h <sup>84</sup>                              | <br><b>4d</b> | 90             |
| 5                 | MEM   | MEM-Cl, DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 12 h <sup>44</sup>          | <br><b>4e</b> | 80             |

Os produtos **4a-e** foram obtidos em bons rendimentos após purificação por destilação a pressão reduzida e foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Estes compostos foram submetidos a reações de hidroteluração utilizando-se os reagentes

<sup>42</sup> Miyashita, M.; Yoshikoshi, I. A.; Griecolb, P. A. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3772.

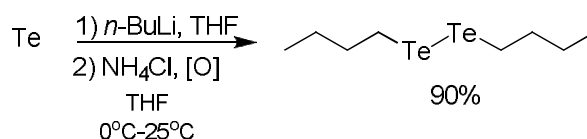
<sup>43</sup> Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797.

<sup>44</sup> Kremers, J. A.; Meijer, E. W. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4262.

BuTeTeBu e NaBH<sub>4</sub>. As reações foram realizadas adicionando-se pequenas porções de boroidreto de sódio a uma solução do ditelureto de dibutila em etanol sob atmosfera inerte. Em seguida os compostos **1** e **4a-e** foram adicionados e as misturas reacionais foram mantidas sob refluxo durante 5 horas.

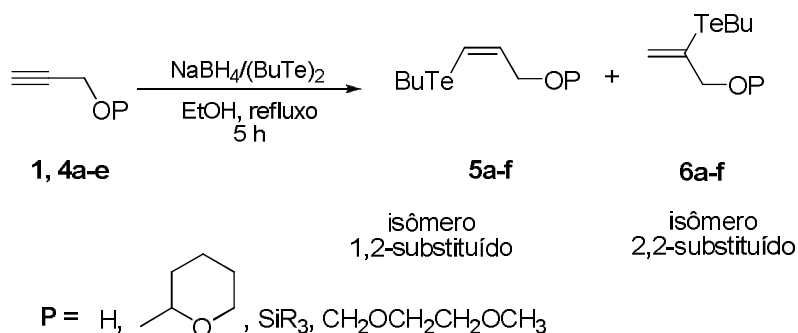
Como o ditelureto de dibutila não é um reagente comercial, foi necessária sua preparação prévia. A preparação deste composto foi realizada segundo procedimento já descrito na literatura,<sup>45</sup> a partir de uma suspensão de telúrio elemental (previamente ativado a 100°C) em THF a 0°C na qual *n*-BuLi foi adicionado. O ditelureto de dibutila foi obtido em 90% de rendimento (Esquema 26).

**Esquema 26.**



Após a preparação do ditelureto de dibutila e dos compostos **1**, **4a-e**, iniciou-se a etapa de hidroteluração dos mesmos e a determinação da razão entre os isômeros 1,2-substituídos e os isômeros 2,2-substituídos. A razão entre os isômeros foi determinada através das análises de RMN <sup>1</sup>H e cromatografia gasosa. No espectro de RMN <sup>1</sup>H foram observadas as integrais correspondentes aos sinais correspondentes aos prótons vinílicos. Na análise por cromatografia gasosa, foram observadas as áreas de integração correspondentes aos produtos isoméricos de interesse **5a-f** e **6a-f** (Esquema 27).

**Esquema 27.**



Os resultados obtidos neste estudo encontram-se descritos na Tabela 2 e exibem a proporção entre o isômero 1,2-substituído e o isômero 2,2-substituído após a reação de hidroteluração dos compostos **1** e **4a-e**.

<sup>45</sup> Uemura, S.; Fukuzawa, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23,1181.

**Tabela 2.** Proporção entre os isômeros **5a-f** e **6a-f** obtidas a partir da reação de hidroteluração dos compostos **1** e **4a-e**.

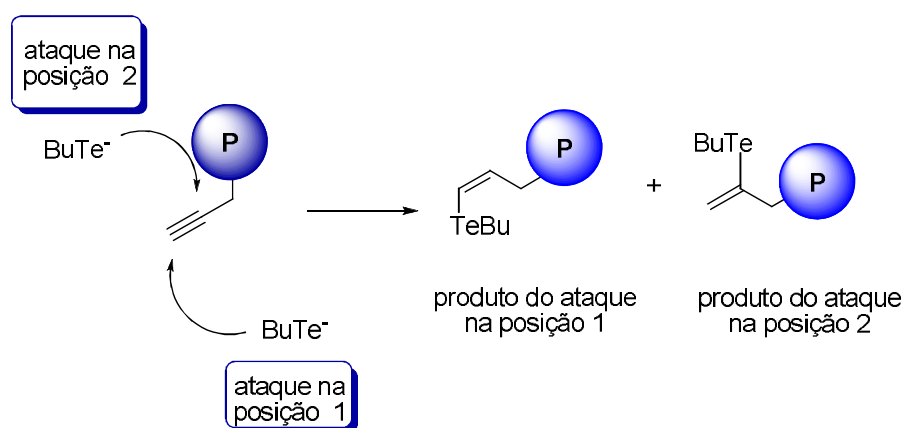
|   | Composto | P     | Razão 5a-f : 6a-f<br>(%) <sup>a,b</sup> | Rendimento<br>(%) <sup>c</sup> |
|---|----------|-------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1        | H     | 56 : 44                                 | 78                             |
| 2 | 4a       | THP   | 76 : 24                                 | 87                             |
| 3 | 4b       | TBDMS | 85 : 15                                 | 90                             |
| 4 | 4c       | TIPS  | 88 : 12                                 | 87                             |
| 5 | 4d       | TBDPS | 76 : 24                                 | 80                             |
| 6 | 4e       | MEM   | 79 : 21                                 | 80                             |

<sup>a,b</sup> Proporção isomérica determinada por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{125}\text{Te}$ .

<sup>c</sup> Taxa de conversão obtida via cromatografia gasosa.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, observou-se que, quando o álcool propargílico **1** foi submetido às condições reacionais de hidroteluração, obteve-se uma mistura de 56 : 44 entre os compostos **5a** e **6a** (Item 1, Tabela 2).

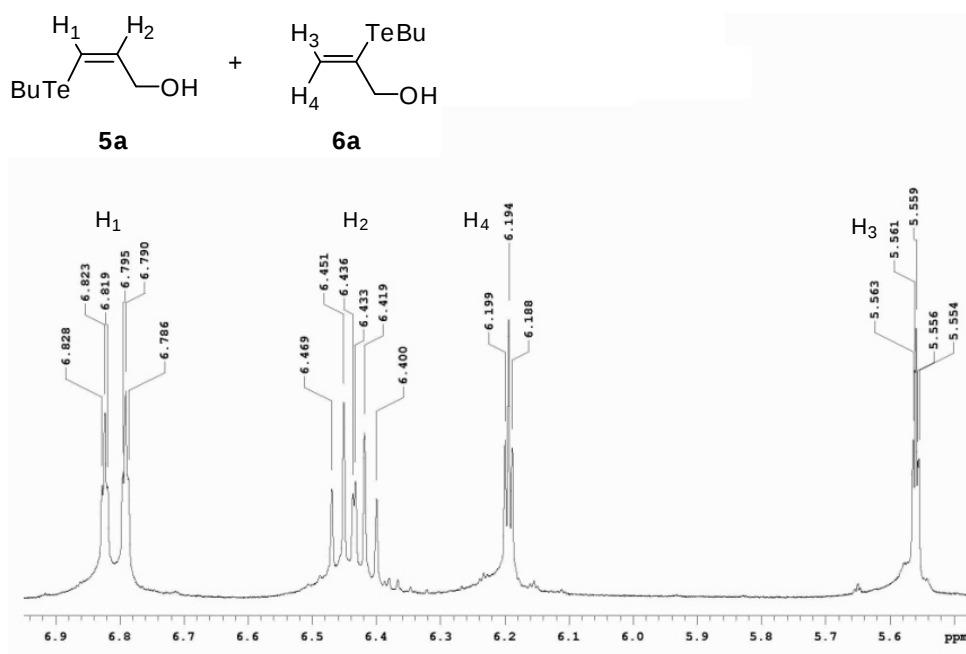
Este resultado está em concordância com os que foram anteriormente descritos<sup>14</sup> e sugere que a formação do régio-isômero é observada em decorrência da competição entre os dois sítios reacionais possíveis de ataque pelo íon telurolato: a posição não substituída e a substituída do hidroxi-alquino empregado (Figura 7).



**Figura 7:** Possibilidades de ataque do íon telurolato ao alquino.

Como dito anteriormente, a proporção entre os isômeros foi determinada de acordo com as integrais dos sinais correspondentes aos prótons vinílicos exibidos no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . De uma maneira geral, os sinais dos hidrogênios vinílicos para os dois isômeros foram observados na faixa de  $\delta$  6,80-5,56.

Dois conjuntos de sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos foram observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . O conjunto de sinais em  $\delta$  6,80 e  $\delta$  6,43 foi atribuído aos prótons vinílicos do composto **5a** e foram observados como um dubleto de tripletos referente ao próton H1 ( $\delta$  6,80) e um dubleto de tripletos referente ao próton H2. Para o composto **6a**, foram observados dois tripletos correspondentes aos prótons vinílicos geminais H4 e H3 em  $\delta$  6,19 e  $\delta$  5,56, respectivamente (Figura 8).

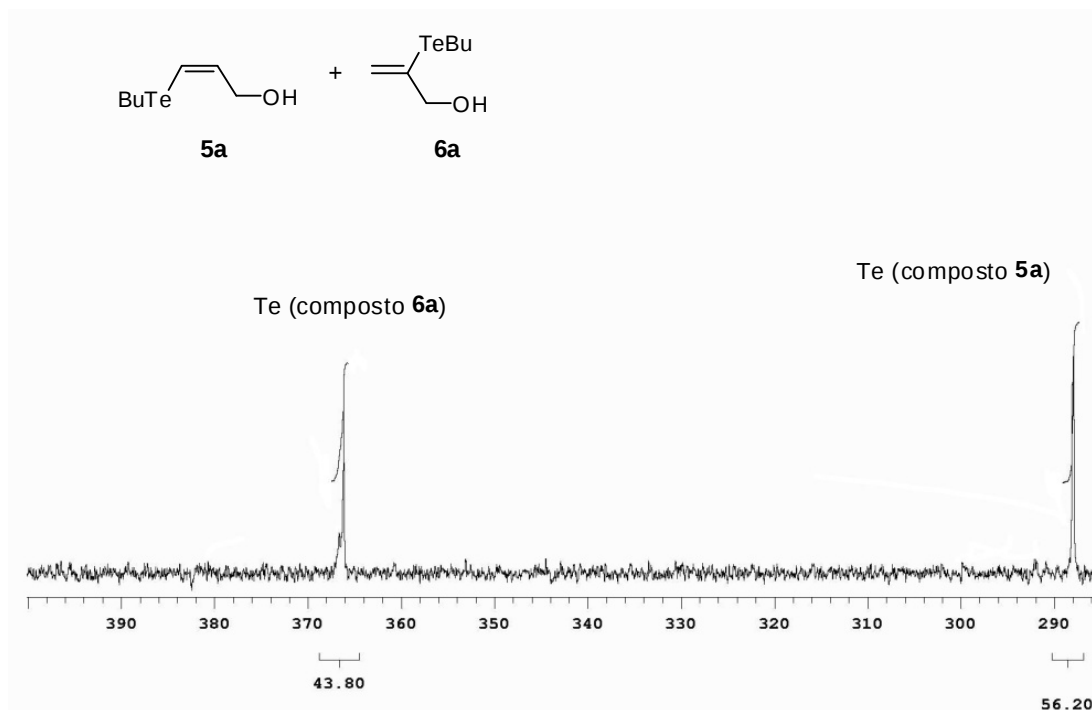


**Figura 8:** Ampliação da região  $\delta$  6,90-5,50 do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos teluretos vinílicos **5a** e **6a**.

Em adição ao resultado observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , realizou-se também a análise de RMN  $^{125}\text{Te}$ , a qual constitui uma ferramenta adicional para a determinação qualitativa e quantitativa de espécies contendo o núcleo de telúrio. Adicionalmente, este núcleo apresenta uma sensibilidade relativa de  $3,15 \times 10^{-2}$  fazendo desta técnica um procedimento experimentalmente simples levando aos espectros de  $^{125}\text{Te}$  após poucos minutos de aquisição e com boa resolução.

Na determinação da proporção régio-isomérica dos compostos **5a-6a** através do espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  foram observados dois sinais. O sinal de  $^{125}\text{Te}$  em  $\delta$  288,2

correspondente ao composto **5a** e o sinal em  $\delta$  366,7 correspondente ao composto **6a**. A diferença de deslocamento químico observada para os dois sinais de  $^{125}\text{Te}$  no espectro pode ser atribuída em função da distância de ligação entre os átomos de telúrio e oxigênio para cada um dos compostos. Nota-se ainda que a proporção observada no espectro de  $^{125}\text{Te}$  equivale a mesma que foi calculada através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9).



**Figura 9:** Ampliação da região  $\delta$  400-286 do espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos **5a** e **6a**.

De acordo com os dados apresentados na tabela 2, observou-se que quando os compostos **4a-e** foram hidrotelurados, melhores resultados foram obtidos quanto à proporção entre os dois isômeros formados. Estes resultados evidenciam que os grupos protetores levaram ao aumento de seletividade quanto à formação do isômero 1,2-substituído quando comparado com o resultado para o álcool **1** utilizado sem proteção.

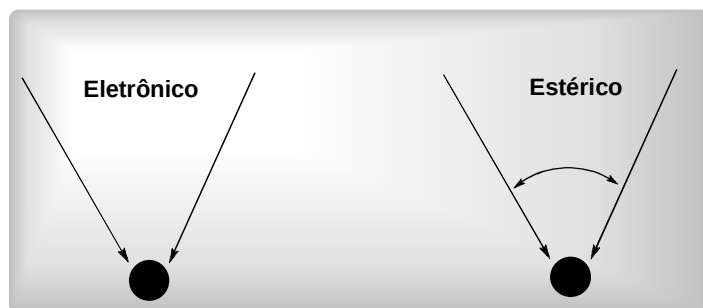
No entanto, observou-se que dentre todos os grupos protetores estudados aquele que exerceu maior influência na regioseletividade da reação foi o grupo triisopropilsilila (TIPS). Quando o composto **4c** foi hidrotelurado, uma proporção isomérica de 88:12 foi observada. Outro resultado importante está relacionado à utilização do grupo protetor *tert*-butildimetil silila (TBDMS), o qual levou a mistura isomérica dos compostos **5c** e **6c** em uma proporção de 85:15 que é próxima daquela obtida com o grupo triisopropilsilila (TIPS).

Estes resultados sugerem que quando grupos volumosos como o TIPS e o TBDMS são usados para a obtenção dos éteres de silício do álcool propargílico **1**, melhores régiosseletividades do produto hidrotelurado são observadas. Nestes casos, há a formação preferencial do isômero Z em detrimento ao régio-isômero.

No entanto, se o volume do grupo protetor for aumentado mais ainda como, por exemplo, utilizando o grupo tritila, a reação de hidroteluração não acontece segundo dados descritos anteriormente.<sup>20</sup>

Embora a utilização de grupos protetores volumosos em síntese orgânica seja ampla, existem poucas explicações quanto ao efeito real de um grupo volumoso nas reações químicas. Segundo Tolman,<sup>46</sup> *efeitos* são mudanças nas propriedades moleculares como resultado da mudança em partes da molécula e podem ser classificados como eletrônicos e estéricos.

Os efeitos eletrônicos podem ser transmitidos ao longo das ligações químicas, enquanto os efeitos estéricos acontecem como resultado de forças entre partes da molécula. É importante ressaltar que os efeitos estéricos podem resultar em consequências eletrônicas importantes e vice-versa. Por esta razão estes efeitos estão intimamente ligados e não podem ser tratados separadamente. Uma definição não-verbal para os efeitos eletrônico e estérico é apresentada a seguir (Figura 10).



**Figura 10:** Definição esquemática para os efeitos eletrônicos e estéricos.

De acordo com Tolman, o efeito de um grupo volumoso estaria associado com um ângulo, ao qual se denominou ângulo de cone ( $\theta$ ), que seria a medida do tamanho estérico do grupo. Este conceito foi aplicado por Imyanitov<sup>47</sup> e por Giering e colaboradores<sup>48</sup> na determinação do ângulo de cone ( $\theta$ ) para diversos grupos silila, onde o valor do ângulo de cone para o grupamento TIPS foi  $\theta = 160^\circ$  e para o grupamento TBDMS,  $\theta = 139^\circ$  (Tabela 3).

<sup>46</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

<sup>47</sup> Imyanitov, N. S. *Sov. J. Coord. Chem. English. Ed.* **1985**, 11, 663.

<sup>48</sup> Panek, J. S.; Prock, A.; Eriks, K; Giering, W. P. *Organometallics* **1990**, 9, 2175.

**Tabela 3.** Ângulo do cone ( $\theta$ ) para diversos grupos  $R_3Si$ .

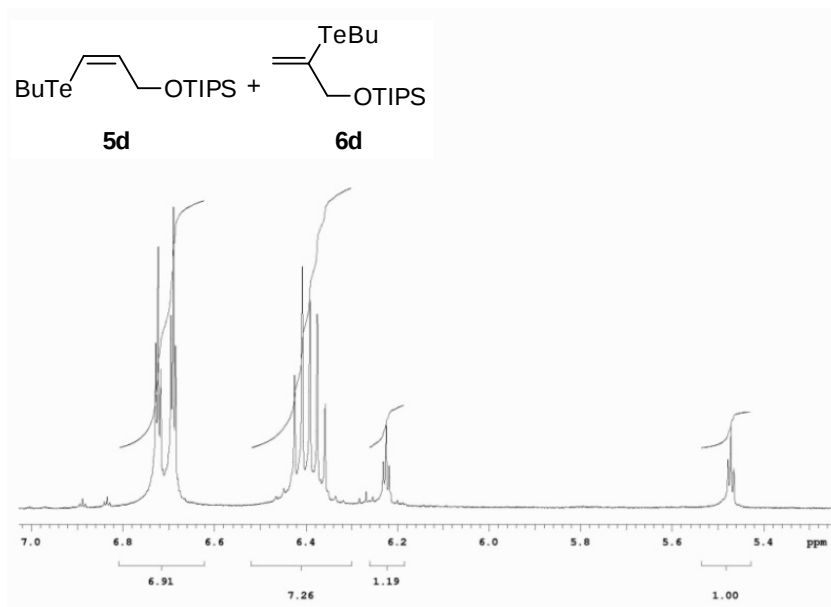
| Grupo | Ângulo do Cone ( $\theta$ , °) |
|-------|--------------------------------|
| TMS   | 118                            |
| TES   | 132                            |
| TBDMS | 139                            |
| TIPS  | 160                            |
| TPS   | 145                            |

Embora não se saiba a respeito de todos os ângulos dos cones ( $\theta$ ) para os grupos protetores utilizados neste trabalho é possível fazer algumas proposições. Em vista do ângulo do cone para o grupo TIPS ser maior ( $\theta = 160^\circ$ ), a reação de hidroteluração do substrato contendo este grupamento (composto **4c**) levou a melhor regioseletividade.

De acordo com o resultado observado, o volume do grupo protetor TIPS parece ser da magnitude correta quanto ao ângulo do cone por apresentar um bom compromisso com o efeito estérico que resulta na formação preferencial do isômero desejado (composto **5d**). De fato, os dados descritos por Imyanitov e Giering estão em concordância com os dados experimentais observados na hidroteluração dos substratos estudados neste trabalho.

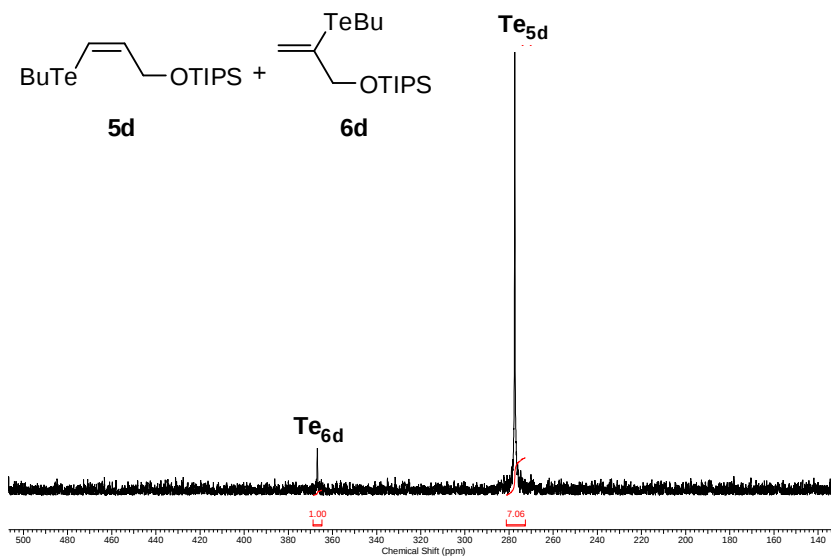
A mistura régio-isomérica entre os compostos **5d** e **6d** foi caracterizada pelos métodos espectroscópicos convencionais. Através do espectro de RMN  $^1H$  foi possível calcular a proporção entre os dois compostos régio-isoméricos observando-se as integrais para os sinais correspondentes aos prótons vinílicos dos mesmos.

Na Figura 11 é apresentada uma ampliação da região do espectro de RMN  $^1H$  correspondente aos prótons vinílicos dos compostos **5d** e **6d**, na qual, através das integrais, é possível observar uma proporção de 88:12 entre o isômero 1,2-substituído (composto **5d**) e o isômero 2,2-substituído (composto **6d**) (Figura 11).



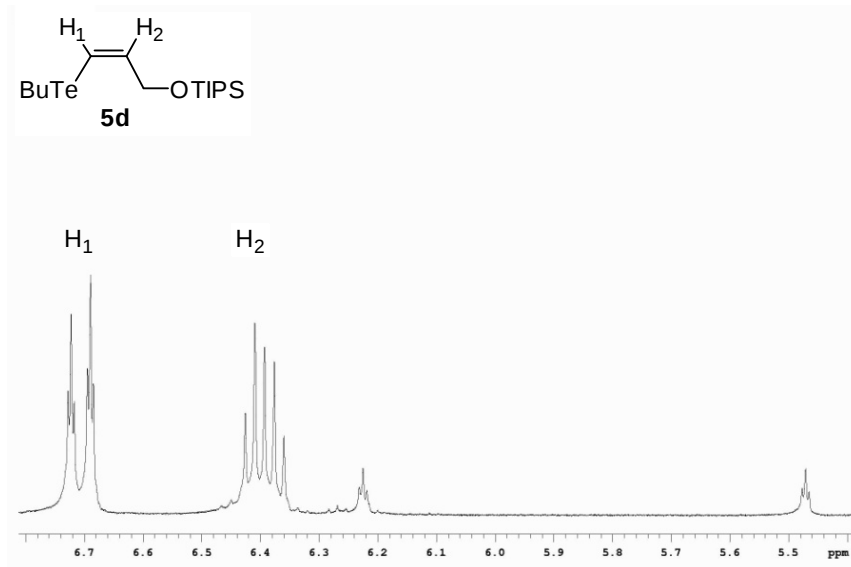
**Figura 11:** Ampliação do espectro de  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondente a região dos prótons vinílicos da mistura isomérica dos compostos **5d** e **6d**.

O resultado observado através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi confirmado também através do espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  para a mistura dos compostos **5d** e **6d**. No espectro, observa-se que as integrais correspondentes aos sinais de telúrio dos compostos estão em concordância com os valores observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12).

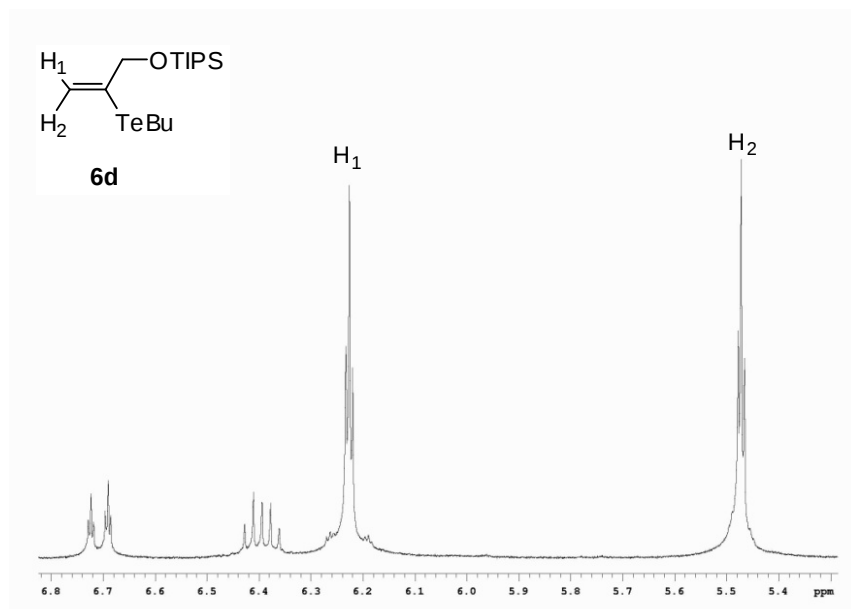


**Figura 12:** Espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondente aos compostos **5d** e **6d**.

Após a caracterização da mistura régio-isomérica dos compostos **5d** e **6d** tentou-se separar os dois isômeros por meio de cromatografia em coluna, no entanto, esta tentativa levou a uma separação parcial dos compostos. Os compostos **5d** e **6d** foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ , através da qual, no espectro, é possível observar os sinais referentes aos prótons vinílicos dos compostos mencionados. Na figura 13 encontram-se assinalados os sinais correspondentes aos prótons vinílicos do composto **5d** (H1 e H2) e na figura 14 os sinais correspondentes aos prótons vinílicos (H1 e H2) do composto **6d** (Figura 13 e Figura 14).



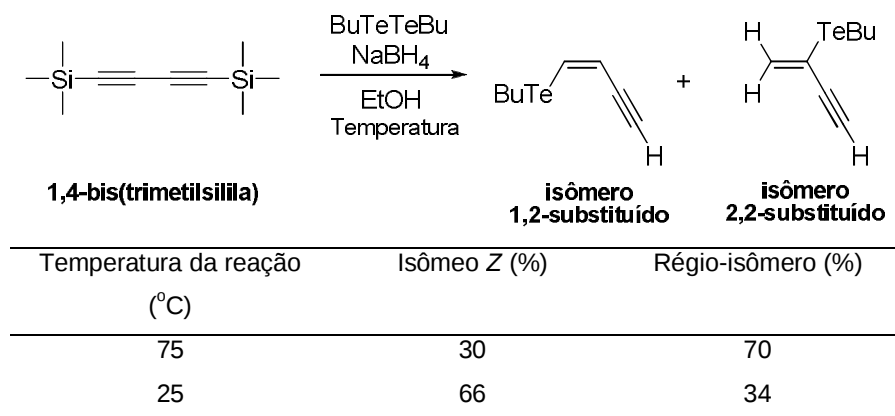
**Figura 13:** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.



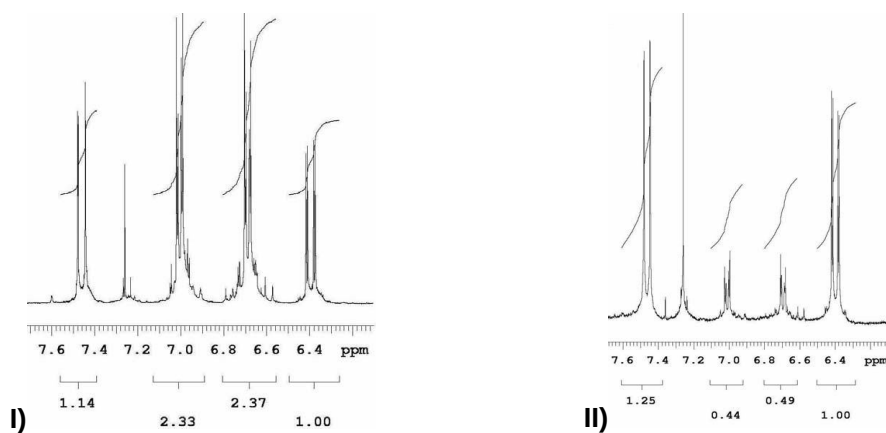
**Figura 14:** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6d**.

Estudos anteriormente realizados em nosso laboratório demonstraram que além da estrutura do alquino empregado na reação de hidroteluração, diferentes proporções entre os isômeros 1,2-substituído e 2,2-substituído poderiam ser obtidas variando-se também a temperatura da reação.<sup>49</sup> No estudo descrito, a reação de hidroteluração do diino simétrico 1,4-bis(trimetilsilila) a temperatura ambiente e sob refluxo, levou a uma mistura de dois isômeros em proporções inversas dependendo da temperatura em que a reação foi realizada (Esquema 28).<sup>49b</sup>

**Esquema 28.**



Através dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das misturas dos isômeros obtidos nas reações realizadas sob diferentes condições de temperatura, foi possível observar os resultados acima descritos (Figura 15).

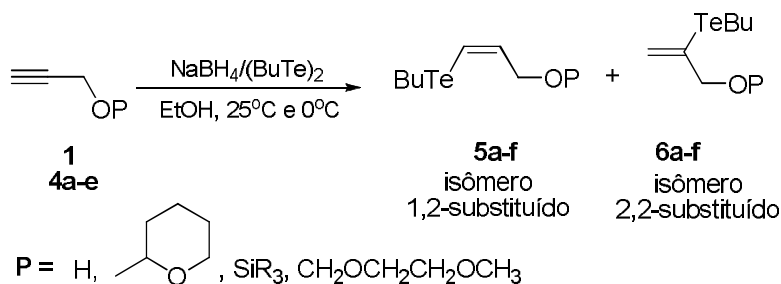


**Figura 15:** Região do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) referente aos prótons vinílicos das misturas entre os isômeros 1,2- e 2,2-substituído a I) temperatura de refluxo II) temperatura ambiente.

<sup>49</sup> a) dos Santos, C. G.; *Teluretos Vinílicos: Reações de acoplamento e investigação da régio- e estereoquímica da hidroteluração de alquinos* – Dissertação de Mestrado, UFPE, **2007**; b) Oliveira, J. M.; *Reagentes de telúrio na síntese total do 1-(Z)-Atractilodiol* – Dissertação de Mestrado, UFPE, **2006**.

Com base nestes resultados, decidiu-se realizar um estudo no qual os compostos **1** e **4a-e** foram submetidos a reações de hidroteluração em diferentes condições de temperatura (25°C e 0°C) (Esquema 29).

**Esquema 29.**



Os dados referentes a esta parte do estudo encontram-se descritos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Influência da temperatura na proporção dos isômeros **5a-f** : **6a-f**.

| Composto             | P     | Temperatura<br>(°C) | Razão 5a-f : 6a-f<br>(%) | Rendimento<br>(%) <sup>b</sup> |
|----------------------|-------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>1</b>             | H     | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | 56:44                    | 72                             |
| <b>4<sup>a</sup></b> | THP   | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | 55:45                    | 85                             |
| <b>4b</b>            | TBDMS | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | 70:30                    | 89                             |
| <b>4c</b>            | TIPS  | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | 82:18                    | 88                             |
| <b>4d</b>            | TBDPS | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | - <sup>a</sup>           | -                              |
| <b>4e</b>            | MEM   | 0                   | - <sup>a</sup>           | -                              |
|                      |       | 25                  | 64:36                    | 88                             |

<sup>a</sup>Produto não observado a esta temperatura.

<sup>b</sup>Rendimentos cromatográficos referentes às reações realizadas a 25°C.

De acordo com os resultados descritos na tabela 4, quando a reação de hidroteluração foi realizada a temperatura de 0°C durante o tempo de 5 horas, não se

observou formação da mistura isomérica desejada. Isto pode estar associado principalmente à baixa reatividade do íon telurolato a esta temperatura.<sup>50</sup>

Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, diferentes proporções entre o isômero *Z* e o régio-isômero foram obtidas. Embora uma diminuição da regioseletividade tenha sido observada, quando os grupos protetores THP, TBDMS e MEM foram utilizados a formação do isômero 1,2-substituído ainda foi predominante. De acordo com estes resultados torna-se evidente que a temperatura de refluxo é essencial para que sejam obtidas melhores seletividades da reação estudada.

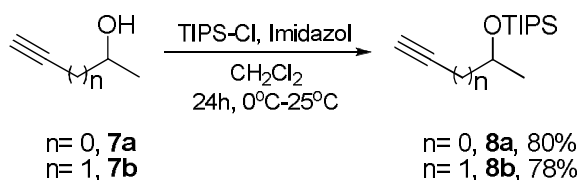
Outra observação refere-se ao composto **4d**. Quando este substrato foi submetido as condições reacionais, não foi observada formação da mistura do isômero *Z* e o régio-isômero.

No entanto, tanto para a reação a refluxo quanto a temperatura ambiente, as melhores regioseletividades foram observadas quando o grupamento triisopropila estava presente no substrato estudado (composto **4c**).

A fim de estender os estudos do efeito do grupo protetor na regioseletividade da reação, outros dois hidroxi-alquinos foram submetidos à reação de hidroteluração. Baseados nos resultados descritos por Stefani e colaboradores,<sup>19</sup> foram empregados nesta parte dos estudos, hidroxi-alquinos cuja distância da hidroxila em relação à tripla ligação foi variada.

Os hidroxi-alquinos selecionados foram o 3-butin-2-ol (**7a**) e o 4-pentin-2-ol (**7b**). Estes compostos foram convertidos em seus éteres de silício correspondentes a partir da reação com o cloreto de triisopropil silano (TIPS) levando aos compostos **8a** e **8b** em bons rendimentos (Esquema 30).

**Esquema 30.**

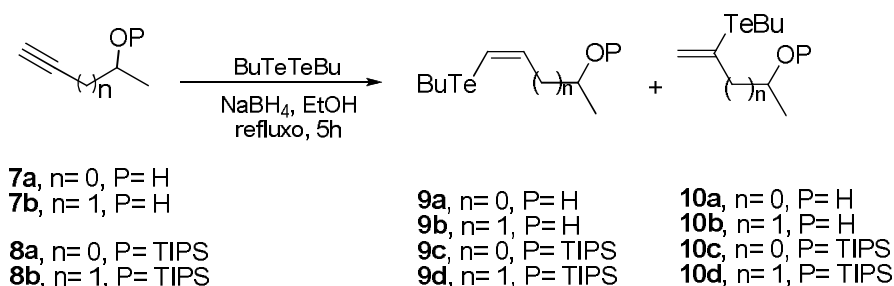


<sup>50</sup> a) Detty, M. R.; Murray, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 883; b) Detty, M. R.; Murray, B. J.; Smith, D. L. Zumbulyadis, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 875.

Com os compostos em mãos, realizou-se a reação de hidroteluração com o objetivo de verificar se a mesma resultaria também numa mistura entre os isômeros anteriormente observados e, se assim o fosse, qual seria a proporção entre os mesmos.

Sendo assim, os compostos **7a**, **7b**, **8a** e **8b** foram submetidos à reação de hidroteluração e as proporções entre os isômeros determinadas de acordo com as integrais correspondentes aos sinais dos prótons vinílicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Esquema 31).

**Esquema 31.**



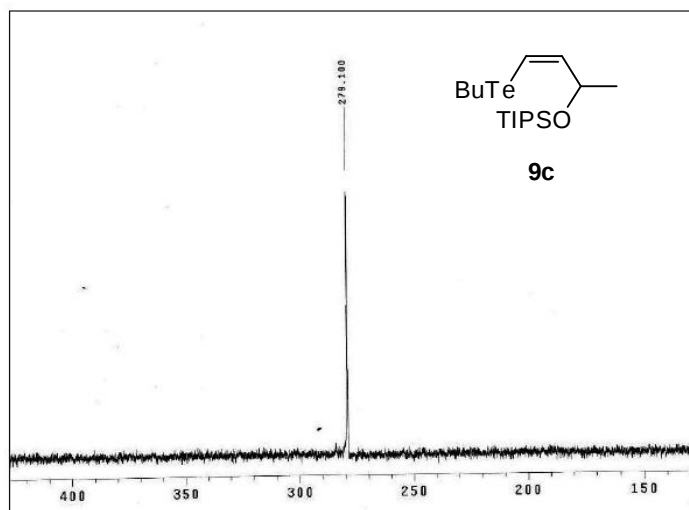
Os resultados destas reações foram reunidos na Tabela 5.

**Tabela 5.** Proporção entre o isômero Z e o régio-isômero na hidroteluração dos compostos **7a**, **7b**, **8a** e **8b**.

| Proporção entre o isômero Z e o régio-isômero (%) |           |   |      |       |
|---------------------------------------------------|-----------|---|------|-------|
|                                                   | Substrato | n | P    |       |
| 1                                                 | <b>7a</b> | 0 | H    | 77:23 |
| 2                                                 | <b>7b</b> | 1 | H    | 58:42 |
| 3                                                 | <b>8a</b> | 0 | TIPS | >99   |
| 4                                                 | <b>8b</b> | 1 | TIPS | 82:18 |

De acordo com os resultados apresentados na tabela 5, observa-se que, como previsto, quando os substratos contendo o grupamento TIPS foram hidrotelurados melhores seletividades foram obtidas favorecendo a formação do isômero 1,2-substituído (Itens, 3 e 4, Tabela 5). Outro fato importante é que, em comparação com a razão isomérica obtida para os compostos **5a** e **6a** (56:44), um aumento na razão entre os isômeros foi observado com o substrato contendo uma metila (Composto **7a**), sugerindo



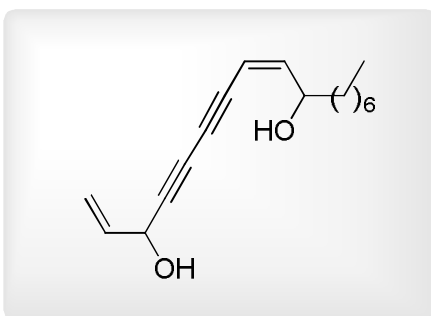


**Figura 17** – Região selecionada do espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9c**.

Após a conclusão desta etapa do trabalho, decidiu-se investigar a aplicação dos resultados até então obtidos na síntese do produto natural (+/-)- Seselidiol.

Na medicina chinesa as raízes da planta do gênero *Seseli*, a *Seseli mairei*, têm sido amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa contra diversos males como inflamações, inchaços, reumatismo, resfriados, entre outras doenças.

Chang e colaboradores isolaram o princípio ativo da planta a partir de seu óleo essencial<sup>51</sup> e a este, foram atribuídas diversas atividades biológicas, incluindo atividades fungicida<sup>52</sup> e antimicrobiana.<sup>53</sup> A estrutura do composto isolado foi elucidada como sendo um diol poli-insaturado cuja nomenclatura é heptadeca-1,8(Z)-dieno-4,6-diino-3,10-diol. Apesar do isolamento, sua configuração absoluta permanece desconhecida (Figura 18).



**Figura 18:** Estrutura química do Seselidiol.

<sup>51</sup> Hu, C.; Chang, J.; Lee, K. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 932.

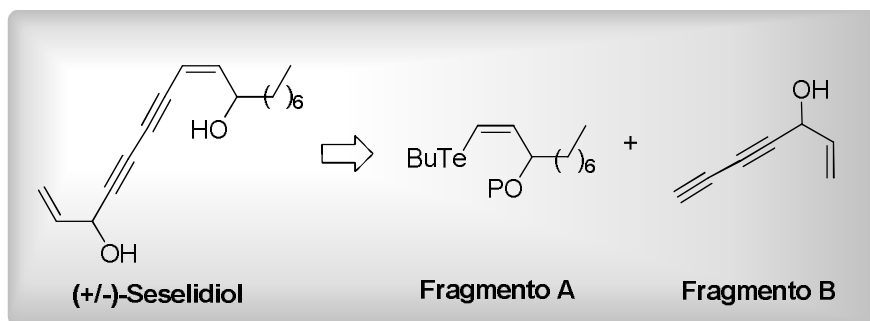
<sup>52</sup> Chaturvedi, R.V., Tripathi, S.C.. *Journal of Phytopathology* **1989**,124, 316.

<sup>53</sup> Syed, M., Chaudhary, F.M., Bhatti, M.K. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* **1989**, 32, 316.

Interessantemente, tanto este composto quanto seu derivado acetilado exibiu importantes atividades antitumorais ( $ED_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ ) em ensaios *in vitro* contra células do tipo KB (carcinoma nasofaríngeo humano), HCT-8 (carcinoma do cólon humano), P-388 e L-1210 (ambas de leucemia linfocítica de camundongos).<sup>54</sup>

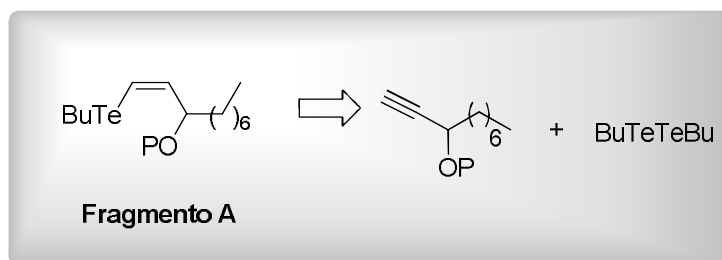
A importante atividade citotóxica do Seseliol, bem como a possibilidade de aplicação da metodologia sintética desenvolvida neste estudo empregando teluretos vinílicos, possibilitou a proposta de uma estratégia sintética para este composto.

Uma proposta retrossintética para o Seseliol é apresentada na Figura 19 e envolve dois principais fragmentos, nomeados como **A** e **B** respectivamente.



**Figura 19:** Análise retrossintética do Seseliol.

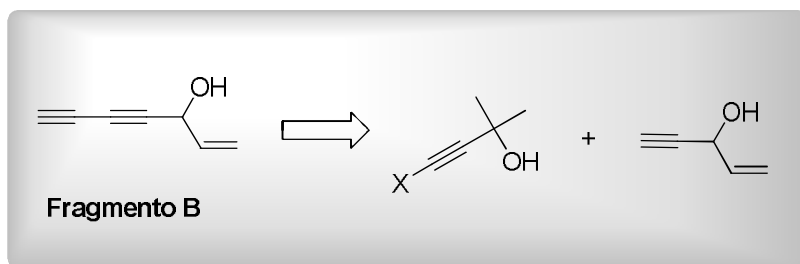
O fragmento **A** poderia ser preparado através da reação de hidroteluração de um hidroxi-alcino que poderia levar a um telureto vinílico de configuração *Z*. Nesta estratégia retrossintética, o estudo sistemático realizado na parte inicial deste trabalho poderia ser aplicado (Figura 20).



**Figura 20:** Análise retrossintética do Fragmento **A**.

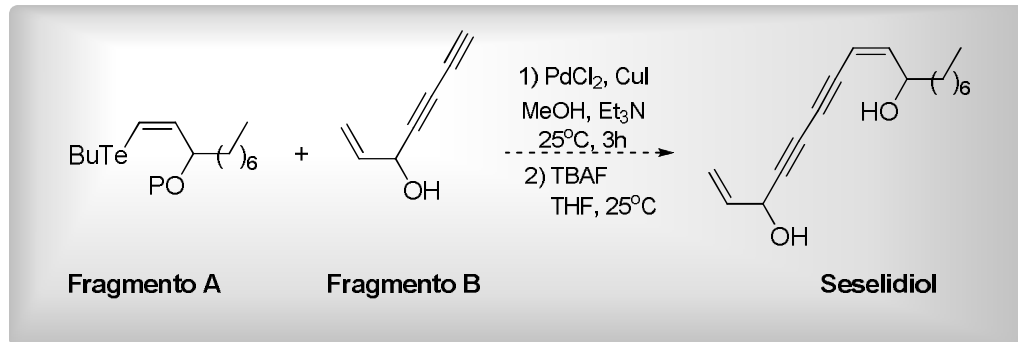
<sup>54</sup> Lee, K. H.; Lin, Y. M.; Wu, T. S.; Zhang, D. C.; Yamagishi, T.; Hall, I. H.; Chang, J. J.; Wu, R. Y.; Yang, T. H. *Planta Med.* **1988**, *54*, 308.

Embora, o objetivo desta etapa do trabalho seja a aplicação da metodologia desenvolvida na síntese do Fragmento A do Seseliol, a proposta retrossintética para o Fragmento B também foi apresentada. Dessa forma, o fragmento **B** poderia ser preparado através da reação de acoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz<sup>55</sup> entre um álcool insaturado e um halo-alquino (Figura 21).



**Figura 21:** Análise retrossintética do Fragmento B.

Posteriormente, o acoplamento entre o telureto vinílico (fragmento **A**) e o álcool poli-insaturado (fragmento **B**) através do protocolo desenvolvido por Zeni e colaboradores<sup>56</sup> poderá levar ao produto natural de interesse (Figura 22).



**Figura 22:** Proposta para acoplamento entre os Fragmentos A e B para a síntese do seseliol.

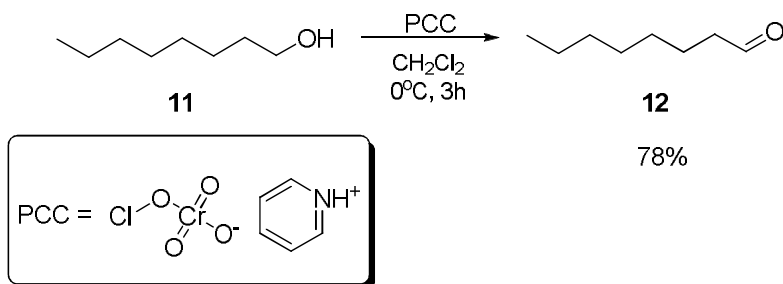
Os esforços iniciais foram então concentrados para a preparação do fragmento **A**. Para isso, foi necessária a síntese do alquino precursor, não disponível comercialmente.

Neste sentido, o composto **11** foi convertido no aldeído correspondente **12** via oxidação promovida por PCC em 78% de rendimento (Esquema 32).

<sup>55</sup> Cadiot, P.; Chodkiewicz, W.; H. G. Viehe "Chemistry of Acetylenes", Ed. Macel Dekker, New York **1969**, p.597.

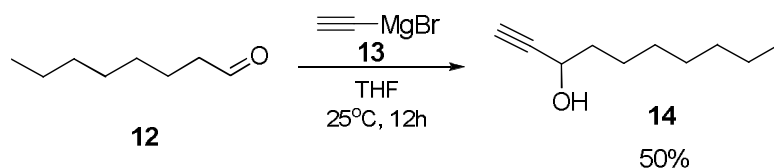
<sup>56</sup> Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2001**, 1473.

**Esquema 32.**



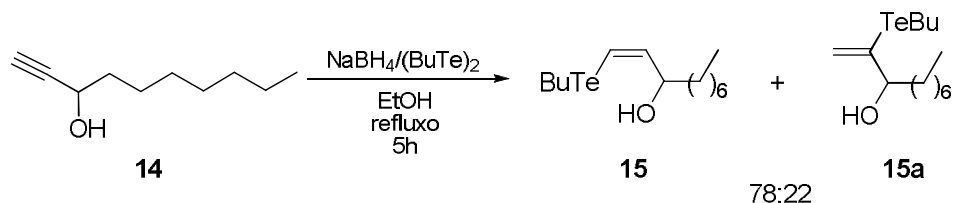
A adição do brometo de etinil magnésio **13** ao composto **12**<sup>57</sup> levou ao hidroxi-alquino desejado **14** em 50% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 33).

**Esquema 33.**



O composto **14** foi então submetido a reação de hidroteluração e após 5 horas sob refluxo, obteve-se uma mistura dos compostos **15** e **15a**. A mistura foi analisada por RMN de  $^1\text{H}$  e por CG, onde observou-se uma proporção de 78:22 entre o isômero *Z* (**15**) e o régio-isômero (**15a**) (Esquema 34).

**Esquema 34.**

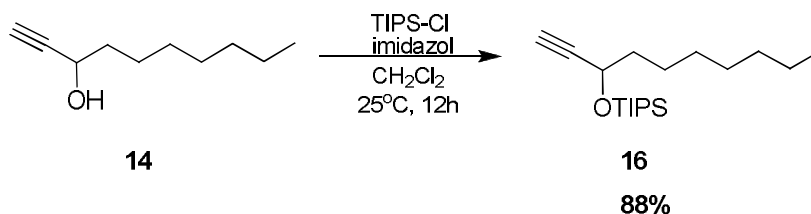


O resultado obtido após a hidroteluração do composto **14** corrobora com o observado na etapa inicial deste trabalho quando a hidroteluração do composto **7a** levou a uma mistura de 77:23 dos isômeros **9a** e **10a** (Tabela 5, Item 1).

<sup>57</sup> Skattebol, L.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. *Organic Synthesis* **1963**, 4, 793.

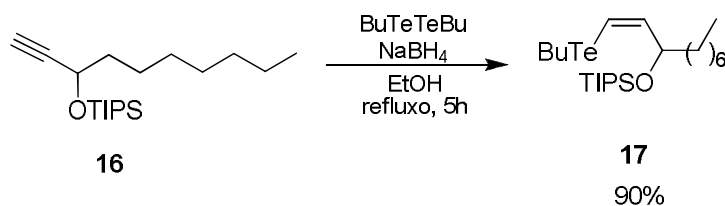
Sendo assim, a fim de se obter uma melhor regioseletividade após a reação de hidroteluração, o composto **14** foi convertido no éter de silício correspondente **16** em 88% de rendimento (Esquema 35).

**Esquema 35.**

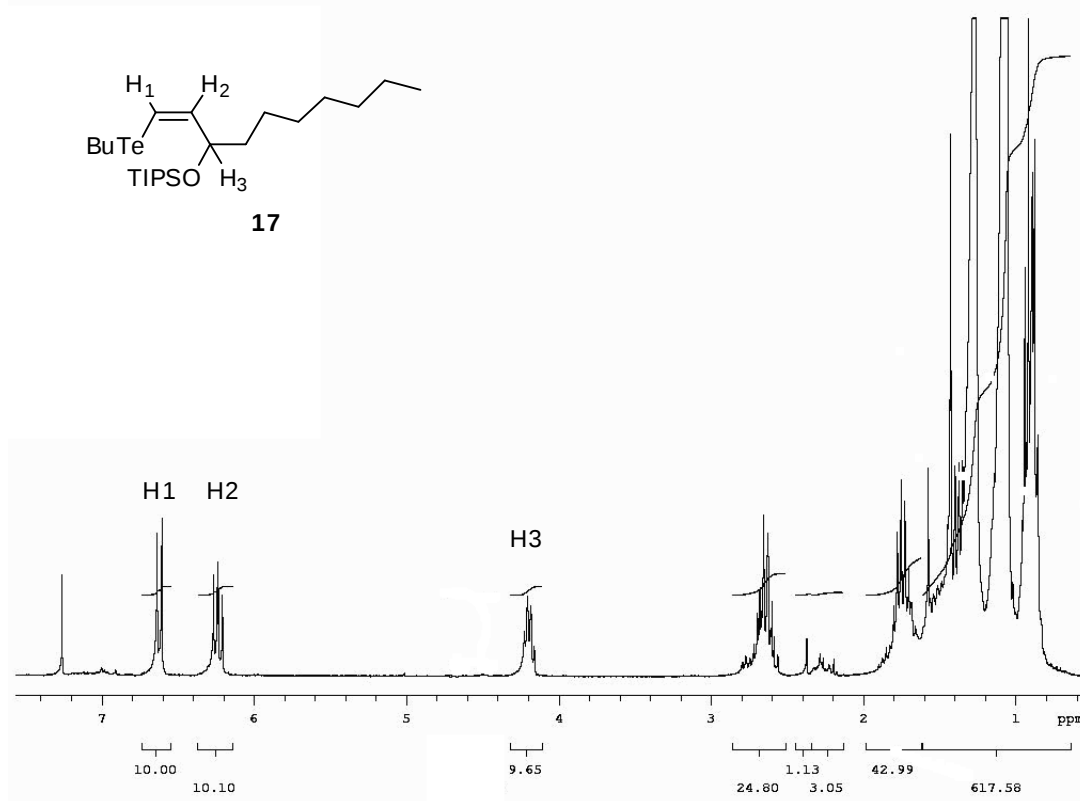


O composto **16** foi então submetido às condições de hidroteluração para levar ao telureto vinílico **17** em 90% de rendimento e na forma de um único isômero (Esquema 36).

**Esquema 36.**

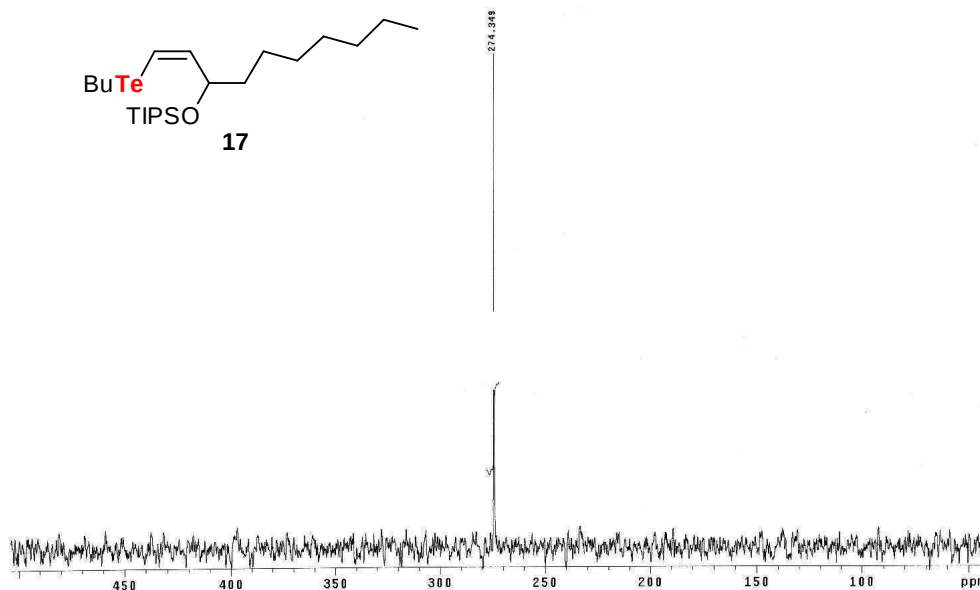


O composto **17** foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos usuais. Na região dos sinais correspondentes aos prótons vinílicos do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foram observado apenas os dois sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos H1 e H2. O sinal do próton H1 em  $\delta$  6,62 foi exibido como um dubleto pelo acoplamento com o próton vizinho H2 com constante de acoplamento  $J_3 = 9,6$  Hz, cujo valor evidencia que a configuração da ligação dupla apresenta estereoquímica Z. O sinal do próton H2 em  $\delta$  6,23 foi exibido como um dubleto de dubletos correspondente ao acoplamento com o próton vizinho H1 com constante de acoplamento  $J_3 = 9,6$  Hz e com o próton do hidrogênio carbinólico H3 com constante de acoplamento  $J_3 = 1,8$  Hz. Este último sinal apresenta-se como um multipeto em  $\delta$  4,22-4,16. Os demais sinais estão em concordância com a estrutura proposta. A Figura 23 apresenta o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **17**, no qual é possível evidenciar estas observações (Figura 23).



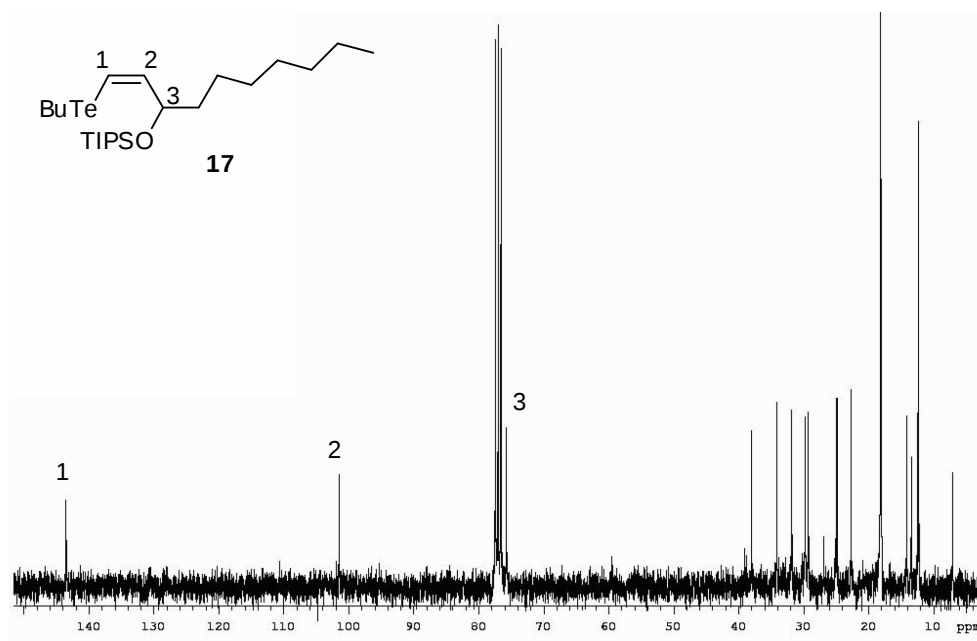
**Figura 23:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17**.

O espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  também foi obtido, no qual observou-se claramente a presença de um único sinal de Te para o composto **17** exibido em  $\delta$  274,3 (Figura 24).



**Figura 24:** Espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17**.

O composto **17** também foi caracterizado por RMN  $^{13}\text{C}$ . No espectro podem ser claramente observados os dois sinais correspondentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  C1 e C2 em  $\delta$  143,53 e  $\delta$  101,49 respectivamente. Outro sinal característico no espectro é o sinal referente ao carbono C3 em  $\delta$  75,73. Os demais sinais estão em concordância com a estrutura (Figura 25).

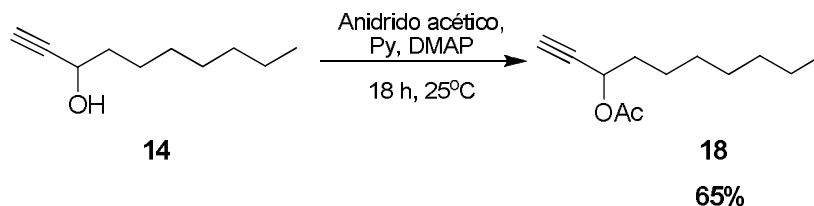


**Figura 25:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17**.

Na etapa seguinte do trabalho, decidiu-se investigar a possibilidade de realizar a resolução enzimática do composto **14** a fim de se obter o precursor do Fragmento A na sua forma enantiomericamente pura. Esta parte do trabalho foi realizada em conjunto com o aluno de mestrado Dayvsson Palmeira numa colaboração com o Prof. Dr. Leandro Helgueira do IQ-USP-SP.<sup>58</sup>

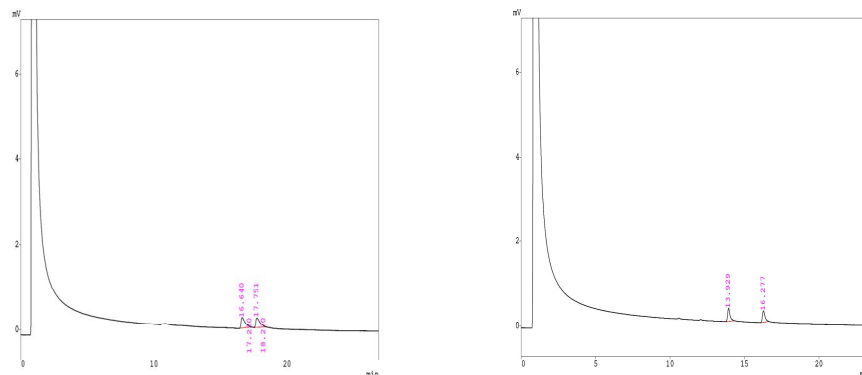
Os estudos iniciaram-se com a reação de acetilação do composto **14** através do tratamento deste com anidrido acético, piridina e DMAP a temperatura ambiente durante 18 horas.<sup>59</sup> A reação levou ao derivado acetilado **18** em 65% de rendimento (Esquema 37).

**Esquema 37.**



Após a preparação do composto **18** foram obtidos os cromatogramas deste composto e do precursor **14** a fim de estabelecer as melhores condições para a separação dos enantiômeros do álcool **14** e do acetato **18**, inicialmente na forma de mistura racêmica.

A melhor condição para a separação dos enantiômeros por cromatografia gasosa aconteceu quando se empregou uma isoterma de 100°C com coluna quiral CP-Chirasil-DEX CB de fase estacionária a base de  $\beta$ -ciclodextrina. Nestas condições foram obtidos os cromatogramas dos compostos **14** e **18** apresentados na Figura 26.



**Figura 26:** Cromatogramas obtidos em coluna CP-Chirasil-DEX CB a partir da mistura racêmica dos compostos **14** (a esquerda) e **18** (a direita).

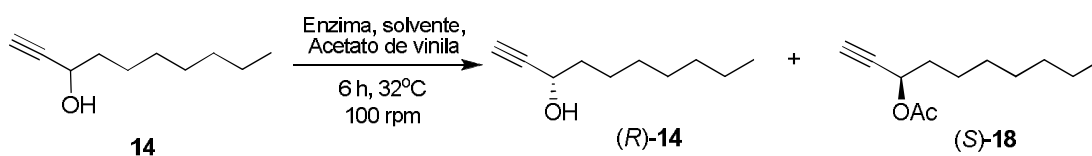
<sup>58</sup> Palmeira, D. J. *Estudo da reação de hidroteluração e de resolução cinética de alcoóis propargílicos- Aplicação visando a síntese do Seselidiol*; Dissertação de Mestrado-UFPE **2010**.

<sup>59</sup> Demasi, M.; Felicio, A. L.; Pacheco, A. O.; Leite, H. G.; Lima, C.; Andrade, L. H. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 299.

Após estabelecer as condições de separação dos enantiômeros dos compostos **14** e **18** deu-se continuidade na resolução enzimática do hidroxi-alquino **14**. Embora a resolução enzimática deste álcool específico não seja descrita na literatura, sabe-se que hidroxi-alquinos terminais de cadeias longas podem ser acetilados utilizando-se como fonte de lipase a Novozyme 435 (*Candida antarctica* lipase B ou CAL-B), hexano como solvente, acetato de vinila como doador acila e temperatura de 32°C.<sup>60</sup>

De modo a testar a viabilidade dos resultados já descritos na resolução enzimática do álcool **14** e avaliar a utilização de outro tipo de lipase e solvente, foram realizados outros experimentos utilizando-se a *Pseudomonas cepacia* (Amano PS-DI), hexano como solvente apolar e éter *tert*-butilmetílico (MTBE) como solvente polar. O doador de acila utilizado foi o acetato de vinila, a temperatura de 32°C e a rotação da agitação de foi de 100 rpm, sendo estes dois últimos parâmetros mantidos constantes (Esquema 38).

**Esquema 38.**



Os resultados dos experimentos realizados nesta etapa encontram-se sumarizados na Tabela 6.

**Tabela 6.** Estudo da enzima e do solvente na resolução do composto **14**.

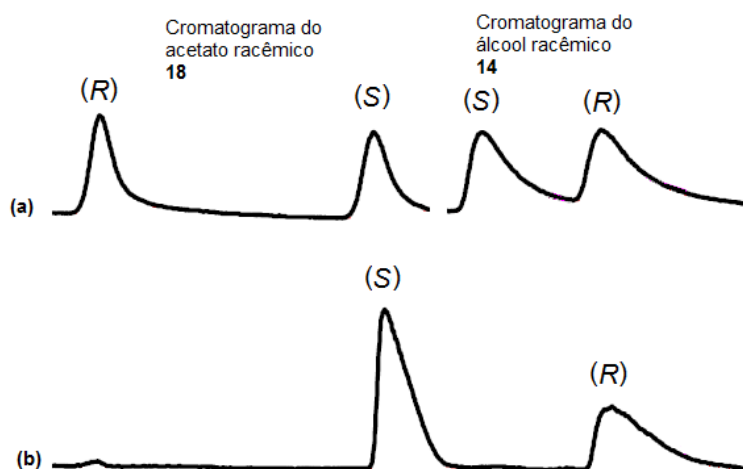
|          | Enzima | Solvente | ee (%) (R)- <b>14</b> | ee (%) (S)- <b>18</b> | c (%) <sup>a</sup> | E <sup>b</sup> |
|----------|--------|----------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| <b>1</b> | CAL-B  | Hexano   | >99                   | 97                    | 50                 | 347            |
| <b>2</b> | PS-DI  | Hexano   | 29                    | 10                    | 74                 | 1,5            |
| <b>3</b> | CAL-B  | MTBE     | 13                    | >99                   | 12                 | 226            |
| <b>4</b> | PS-DI  | MTBE     | 85                    | 63                    | 57                 | 11,5           |

<sup>a</sup>Conversão:  $c = ee_s / (ee_s + ee_p)$ .

<sup>b</sup>Razão enantiomérica:  $E = \{\ln[ee_p(1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s)\} / \{\ln[ee_p(1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s)\}$ .

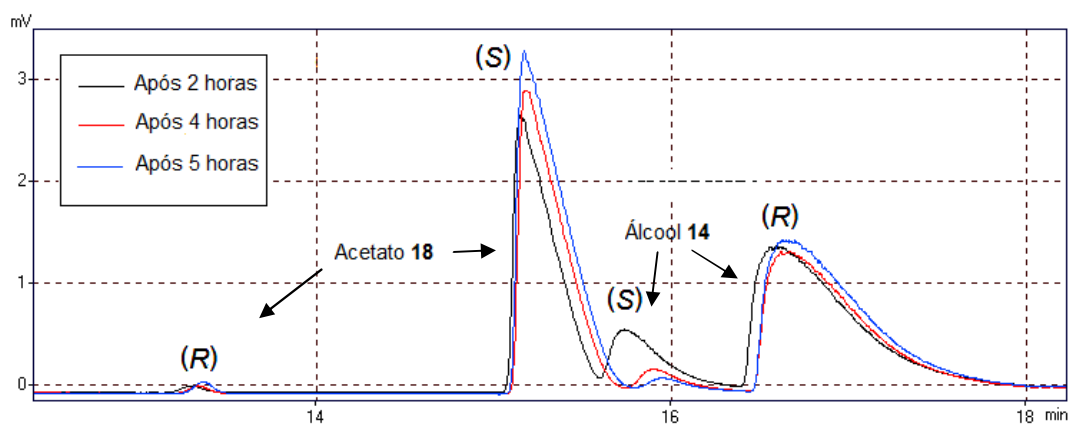
<sup>60</sup> Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3117.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 6, os melhores ee's foram obtidos quando se utilizou a enzima CAL-B e hexano como solvente. Este resultado pode ser evidenciado através da comparação dos cromatogramas dos padrões obtidos para a mistura racêmica do álcool **14** e do acetato **18** com os cromatogramas obtidos no estudo da resolução enzimática (Figura 27).



**Figura 27:** (a) Cromatogramas do acetato **18** e do álcool **14** racêmicos e (b) cromatograma após a resolução.

Uma vez que os estudos para a resolução do álcool **14** levaram a bons resultados, decidiu-se investigar se a resolução deste composto poderia ser obtida em tempos reacionais mais curtos. Dessa forma, o substrato **14** foi submetido ao tratamento com CAL-B em hexano e a evolução da reação foi acompanhada ao final de 2, 4 e 5 horas. A Figura 28 demonstra os resultados observados neste estudo.



**Figura 28:** Evolução da resolução a diferentes tempos reacionais.

De acordo com a figura 28, observa-se que após 5 horas de reação, a diminuição do (S)-**14** e formação do (S)-**18** é muito mais evidente. Adicionalmente, não foram observadas variações quanto à proporção de (R)-**14** e (R)-**18** nos tempos reacionais estudados. Outra informação obtida com este estudo é que em 5 horas de reação foram obtidos ee's do acetato (S)-**18** e do álcool (R)-**14** de 97% e 95% respectivamente. Embora o resultado da resolução em tempo reacional de 5 horas, tenha sido satisfatório, observou-se que o ee foi um pouco inferior ao ee obtido quando a reação foi realizada durante 6 horas.

A realização destes estudos permitirá a preparação do Fragmento A da molécula do Seselidiol na forma enantiomericamente pura. Embora não se tenha dado continuidade na síntese total da estrutura alvo por questões de tempo, seria possível investigar também a preparação do Fragmento B, bem como sua resolução enzimática e prosseguir com os estudos para a síntese total e determinação da configuração absoluta do Seselidiol.

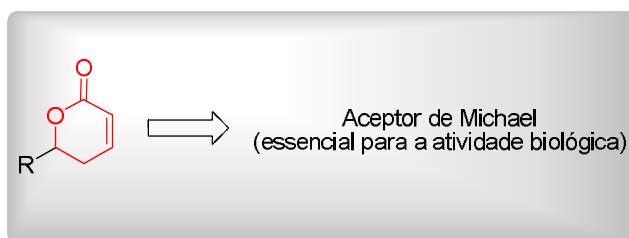
### 3.2. Aplicação do estudo metodológico da reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos na síntese de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

Uma vez que as melhores condições para a obtenção dos teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico foram estabelecidas na etapa anterior desta tese, passou-se a etapa seguinte do trabalho. Desta forma, os resultados dos estudos previamente realizados foram aplicados na síntese de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Existem várias metodologias descritas para a preparação destes compostos e, em geral, uma das metodologias mais aplicadas consiste da reação de metátese de duplas ligações, a qual se destaca por representar uma alternativa bastante eficiente quando se deseja construir sistemas cíclicos.<sup>61</sup> Um problema aparente relacionado à reação de metátese é o custo elevado dos catalisadores empregados nesta transformação os quais são disponíveis comercialmente.

Na tentativa de contornar estes fatores, torna-se interessante o desenvolvimento de metodologias alternativas que possam viabilizar a preparação de estruturas como as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sem que para isso seja necessário o uso de catalisadores metálicos de tal natureza.

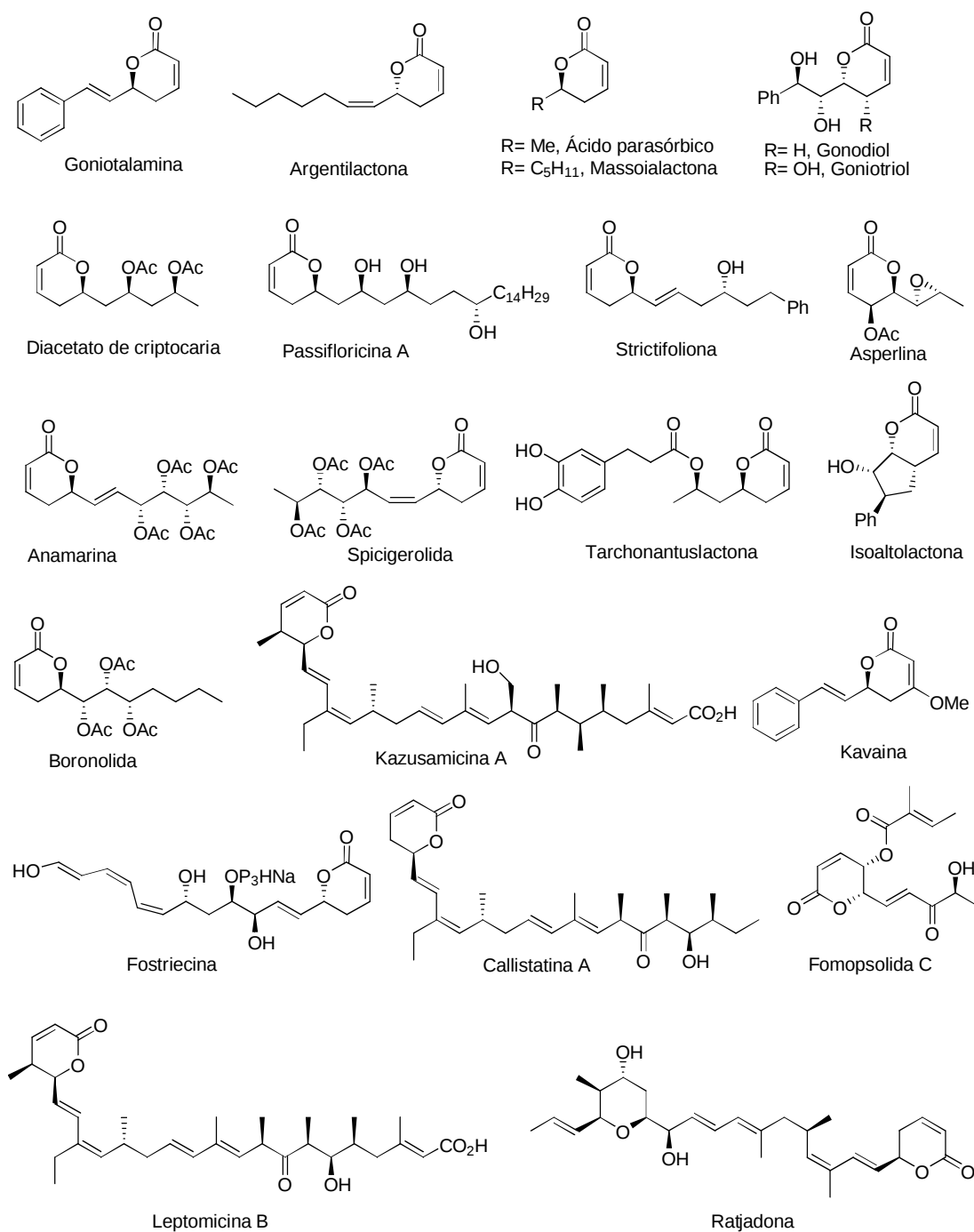
Observando as estruturas mostradas na Figura 30, pode-se notar que as mesmas apresentam em comum um anel cíclico de uma lactona insaturada. Estudos relacionados à estrutura-atividade desta classe de compostos revelaram que estas lactonas são excelentes aceptores de Michael devido a interações com resíduos nucleofílicos de aminoácidos de receptores naturais (Figura 29).



**Figura 29:** Estrutura responsável pela atividade biológica.

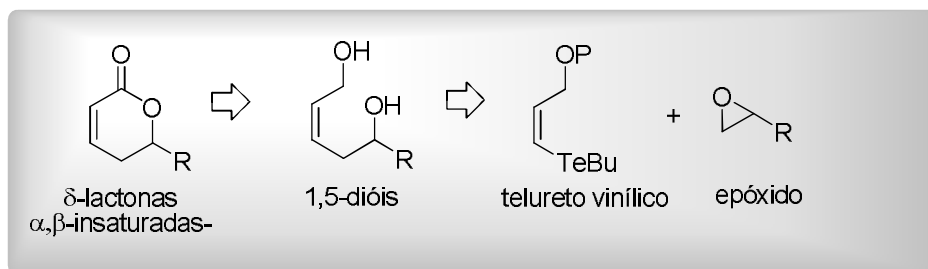
---

<sup>61</sup> Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651. c) Tmka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. d) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. *J. Química Nova* **2005**, *28*, 692.



**Figura 30:** Exemplos selecionados de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de ocorrência natural.

Deste modo, nesta etapa do trabalho, foram realizados esforços para a preparação de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Para isso, uma nova rota sintética que poderia levar as unidades de interesse foi proposta. A análise retrossintética é apresentada na Figura 31.



**Figura 31:** Análise retrossintética de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

De acordo com a proposta, as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas poderiam ser obtidas a partir da oxidação seletiva de um 1,5-diol, o qual poderia ser preparado a partir da reação de abertura de um epóxido por um organocuprato derivado de um telureto vinílico através de uma reação de transmetalização.

O telureto vinílico por sua vez poderia ser obtido a partir da hidroteluração do derivado do álcool propargílico contendo o grupo protetor apropriado. Os estudos para a preparação deste telureto vinílico foram descritos na etapa inicial deste trabalho, e os resultados já se encontram estabelecidos.

Portanto, a proposta apresentada poderia levar a formação de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de um telureto vinílico e sem a utilização de espécies catalíticas como o catalisador de Grubbs.

De posse dos resultados referentes às melhores condições para a preparação dos derivados vinílicos de telúrio, descritos no início deste capítulo, os esforços foram então concentrados para a realização da reação de troca entre o telureto vinílico **5d** e o reagente de organocobre apropriado. Esta etapa reacional levaria a formação do álcool homoalílico após reação entre a espécie de organocobre gerada *in situ* e o epóxido de interesse.

Dentre todos os reagentes organometálicos provenientes de metais de transição, os derivados de cobre têm sido um dos mais utilizados em síntese orgânica<sup>62</sup> e podem levar a preparação de compostos contendo várias funcionalidades. Adicionalmente, as transformações mediadas pelos organocupratos são caracterizadas por suas elevadas

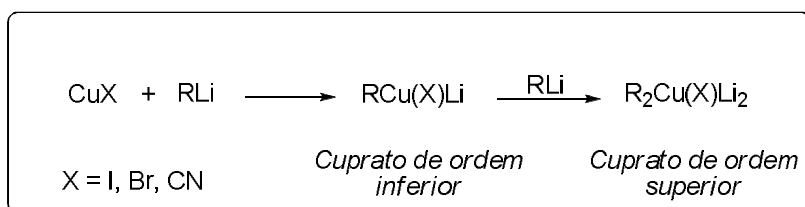
<sup>62</sup> a) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S., *Org. React.*, **1992**, *41*, 135. b) Posner, G. H., *Org. React.* **1975**, *22*, 253. c) Posner, G. H., *Org. React.*, **1972**, *19*, 1.

régio-, estereo- e quimiosseletividades<sup>63</sup> na formação de novas ligações carbono-carbono.

A reação de troca telúrio/cobre foi inicialmente descrita por Marino e Comasseto,<sup>64</sup> porém, as aplicações sintéticas desta metodologia, principalmente na preparação de compostos bioativos, ainda são poucas. Recentemente, a metodologia desenvolvida por estes autores foi utilizada por Menezes e colaboradores na preparação do fragmento C7-C24 da Macrolactina F.<sup>35</sup>

Entre os reagentes de cobre que geralmente são utilizados em síntese orgânica, destacam-se os organocupratos de ordem inferior e os de ordem superior. O que distingue basicamente estes dois tipos de reagentes é a natureza mono- e dianiônica de seus “clusters” que está associado ao número de adição de equivalentes do organolítio ao sal de cobre correspondente.<sup>65</sup> Nestas reações um equivalente do organolítio é necessário para a formação da espécie de ordem inferior e a adição de outro equivalente gera a espécie de ordem superior (Esquema 39).

**Esquema 39.**



Os complexos orgânicos de cobre são capazes de transferir ligantes presentes na esfera de coordenação do metal para outras espécies químicas. Em geral, os ligantes podem ser de dois tipos:

- 1) ligantes residuais ou não-transferíveis (**R<sub>R</sub>**)- aqueles que são destruídos por hidrólise ao final da reação;
- 2) ligantes transferíveis (**R<sub>T</sub>**)- aqueles que podem ser adicionados seletivamente resultando na formação de novas ligações carbono-carbono.

De acordo com a proposta de síntese descrita na Figura 31, iniciou-se o presente estudo com a preparação do organocuprato vinílico de ordem superior a partir do telureto vinílico **5c** para em seguida realizar a etapa seguinte da proposta que consistiu da

<sup>63</sup> Jonhson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 18871.

<sup>64</sup> a) Marino, J. P.; Tucci, F. C.; Comasseto, J. V. *Synlett* **1993**, 761; b) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *J. Org. Chem* **1996**, 61, 4975.

<sup>65</sup> Lipshutz, B. H. *Synlett* **1990**, 119.

captura com o epóxido de interesse. Antes que seja abordada a preparação deste organocuprato, é importante destacar alguns aspectos práticos desta metodologia.

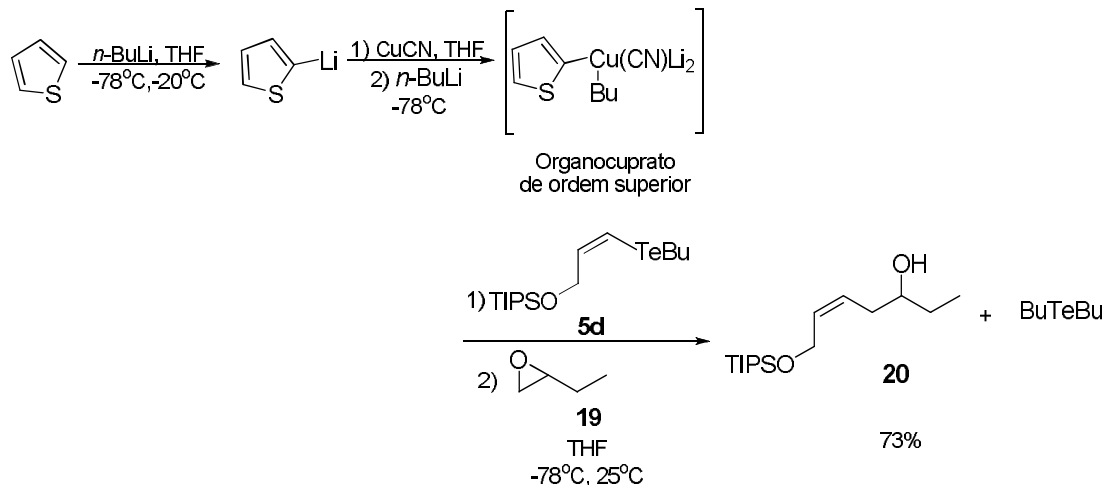
Uma vez que as espécies de organocobre de ordem superior são sensíveis ao oxigênio e a água, é necessário que as mesmas sejam geradas *in situ* sob atmosfera e solvente anidros. A reação é bastante trabalhosa e requer cuidados fundamentais. Nos estudos realizados empregou-se como fonte de cobre o sal CuCN o qual deve ser seco sob vácuo e aquecimento antes do início da reação. Apesar de ser um sal extremamente tóxico e ainda insolúvel em água, o CuCN apresenta a vantagem de que o grupo ciano (CN) comporta-se como ligante residual. Além disso, o CuCN apresenta um custo menor quando comparado com os correspondentes haletos do mesmo metal.

Para a preparação do organocuprato de ordem superior, além do CuCN como fonte de cobre, também empregou-se como ligante residual o tiofeno. Este reagente é facilmente encontrado no mercado e é de baixo custo. Em termos experimentais, a preparação do organocuprato de ordem superior iniciou-se a partir da geração do ânion de lítio do tiofeno (2-tienil-lítio) em THF. Para isto, *n*BuLi foi adicionado gota-a-gota a uma solução de tiofeno a -78°C, previamente destilado, em THF. A reação foi mantida a baixa temperatura durante 20 minutos.

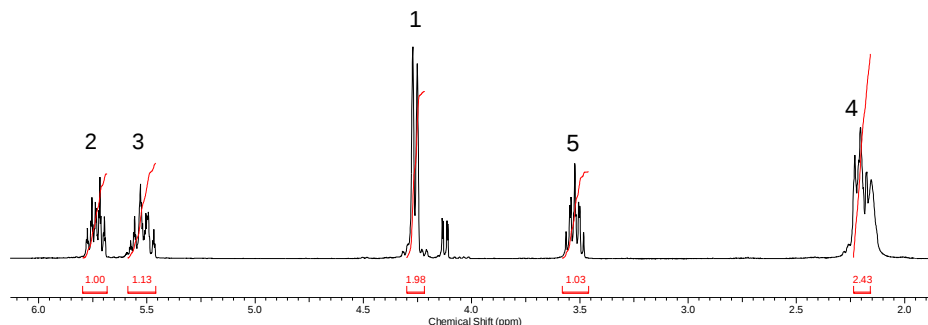
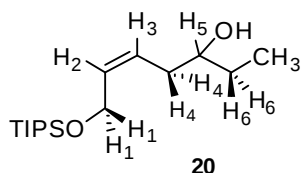
Após a preparação do 2-tienil lítio, a solução foi transferida via cânula para outro balão contendo uma suspensão de CuCN em THF resfriada a -78°C. Quando o cuprato de ordem inferior solubilizou-se por completo, outro equivalente de *n*BuLi foi adicionado para a formação da espécie de ordem superior. Ao vinilcuprato intermediário de ordem superior foi adicionado o telureto vinílico **5d** e após o tempo reacional apropriado o 1,2-epoxi-butano, composto **19**, escolhido como substrato modelo para testar a metodologia.

A reação foi monitorada por CCD e após 3 horas o produto desejado foi extraído e purificado por cromatografia em coluna. O álcool homoalílico **20** foi obtido em 73% de rendimento e foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos convencionais (Esquema 40).

**Esquema 40.**

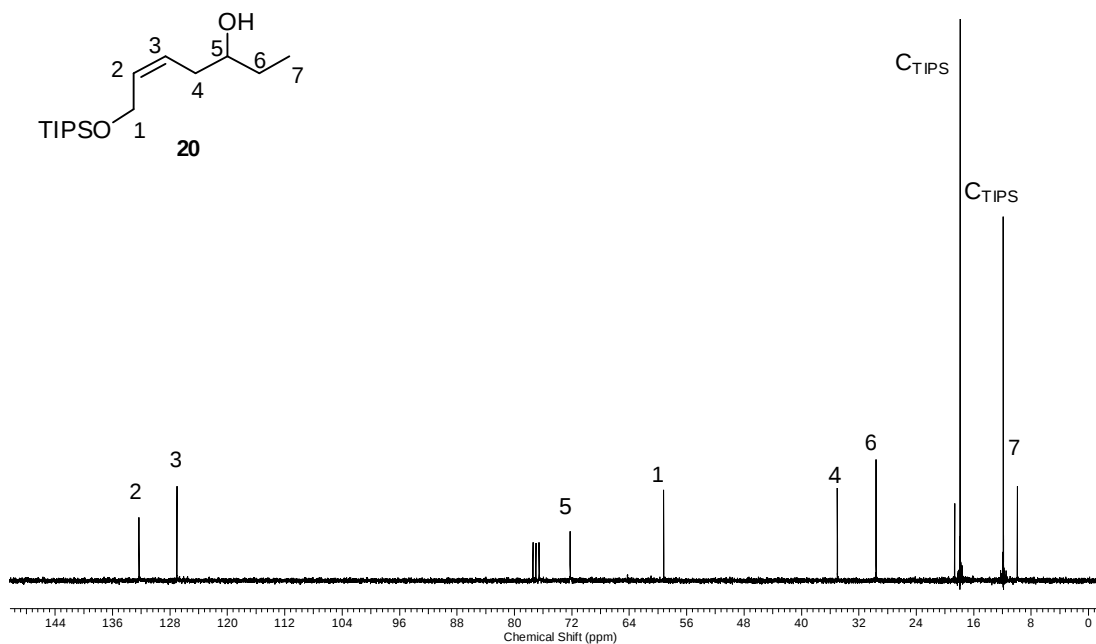


O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do álcool homoalílico **20** mostrou os sinais correspondentes aos prótons vinílicos, observados em  $\delta$  5,77 e  $\delta$  5,59 e atribuídos aos dois sinais dos hidrogênios vinílicos (H2 e H3) do composto. Estes sinais apresentaram-se como dois multipletos como resultado do acoplamento dos hidrogênios vinílicos entre si e destes com os hidrogênios metilênicos (H1 e H4). Outros sinais observados foram o dubleto em  $\delta$  4,23 referente aos prótons H1 e o multiplete em  $\delta$  3,61-3,47 referente ao sinal do próton carbinólico (H5). Os demais sinais mostraram-se em concordância com a estrutura apresentada. A região entre  $\delta$  6,00-2,00 do espectro de RMN  $^1\text{H}$  é apresentada na Figura 32.



**Figura 32:** Região ampliada do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20**.

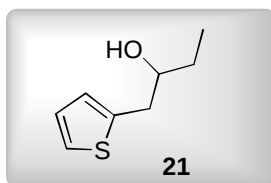
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , foram observados os sinais referentes aos dois carbonos  $\text{sp}^2$  em  $\delta$  132,3 (C2) e  $\delta$  126,9 (C3), respectivamente. Outro sinal observado refere-se ao sinal do carbono (C5) em  $\delta$  72,3. Os demais sinais ( $\text{C}_{\text{TIPS}}$ , C1, C4, C6 e C7) estão em concordância com a estrutura apresentada (Figura 33).



**Figura 33:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20**.

No espectro de IV observou-se a banda característica da deformação axial do grupamento OH em  $3.300\text{ cm}^{-1}$  caracterizando o grupo funcional OH. Um discreto sinal em  $1.563\text{ cm}^{-1}$  foi observado, referente ao estiramento C=C da olefina. No espectro de massas observou-se o fragmento (M-18) m/z 268 referente à perda de uma molécula de água. Esta perda é muito característica para compostos hidroxilados como os alcoóis.

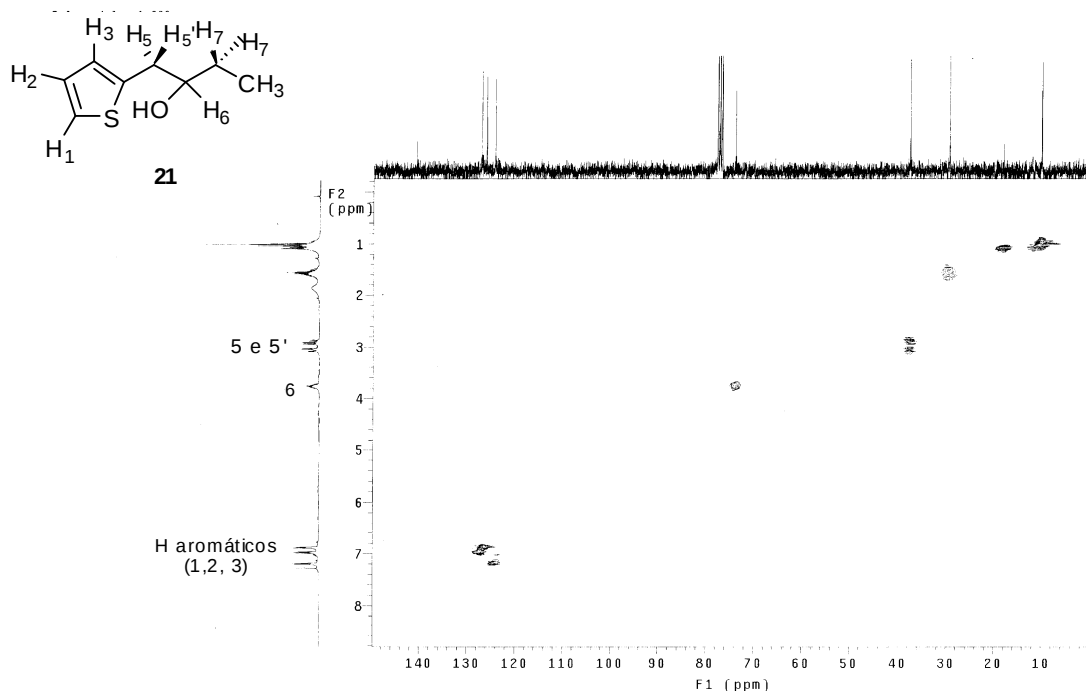
A reação de troca (Esquema 40) levou ainda a formação de dois subprodutos: telureto de dibutila (BuTeBu) e o outro produto hidroxilado contendo o anel do tiofeno, **21** (Figura 34).



**Figura 34:** Subproduto isolado da reação de transmetalização.

Os subprodutos da reação foram removidos por purificação em coluna cromatográfica, sendo o composto **21** isolado em 17% de rendimento. Este subproduto foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram observados os sinais correspondentes aos prótons (H1, H2 e H3) na região dos sinais aromáticos, o sinal do próton carbinólico (H6) como um multiplete em  $\delta$  3,78-3,70 e os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos (H5 e H5') foram observados em  $\delta$  3,03 e  $\delta$  2,88. Os demais sinais encontram-se em concordância com a estrutura do composto.

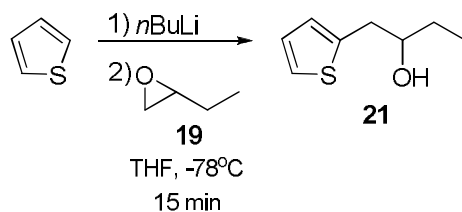
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observaram-se os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático em  $\delta$  126,9;  $\delta$  125,9 e  $\delta$  124,1, respectivamente. O sinal do carbono quaternário do anel aromático foi observado em  $\delta$  140,6 e o do carbono carbinólico em  $\delta$  73,7. Os demais sinais de  $^{13}\text{C}$  estão em conformidade com a estrutura do composto. A Figura 35 apresenta o espectro de RMN de correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **21**.



**Figura 35:** Espectro de RMN HMQC do composto **21**.

A explicação para a formação deste subproduto possivelmente esta relacionada ao excesso de tienilitio utilizado na preparação do cuprato de ordem inferior. Com o propósito de confirmar esta suposição, realizou-se um teste no qual o epóxido **19** foi submetido à reação com o tienil lítio. Neste teste observou-se que o produto formado corresponde ao mesmo composto obtido como subproduto da reação de troca telúrio-metal (Esquema 41).

**Esquema 41.**

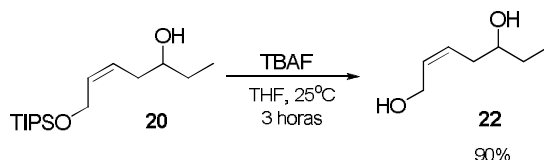


Através de análise comparativa por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas CG/MS observou-se que o tempo de retenção e o padrão de fragmentação dos produtos obtidos foram os mesmos. Como a formação deste subproduto não comprometeu o rendimento da reação, deu-se continuidade aos estudos para a obtenção das lactonas de interesse.

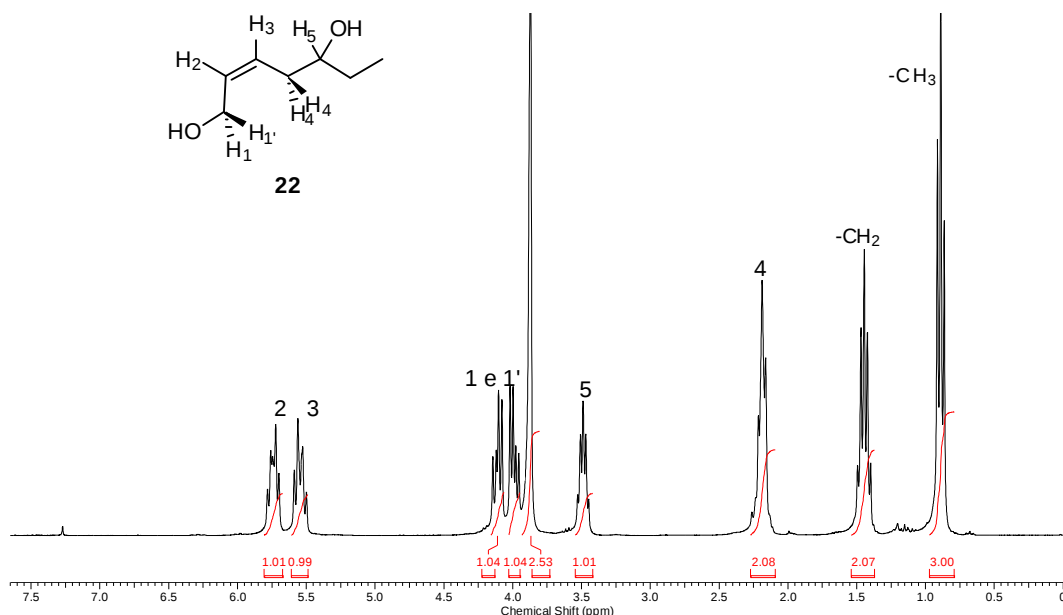
Sendo assim, foi necessária a remoção do grupamento protetor TIPS do composto **20** utilizando uma solução de TBAF (fluoreto de tetrabutil amônio). Embora a solução de TBAF seja disponível comercialmente, foi necessária a sua preparação. Para isso utilizou-se o sal fluoreto de tetrabutil amônio hidratado ( $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ), o qual foi solubilizado em THF para se obter uma solução de concentração 1 M.

Após o tratamento do álcool homoalílico **20** com solução de TBAF em THF a temperatura ambiente durante 3 horas, obteve-se o 1,5-diol **22** que foi isolado em 90% de rendimento e caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV e espectrometria de massas (Esquema 42).

**Esquema 42.**



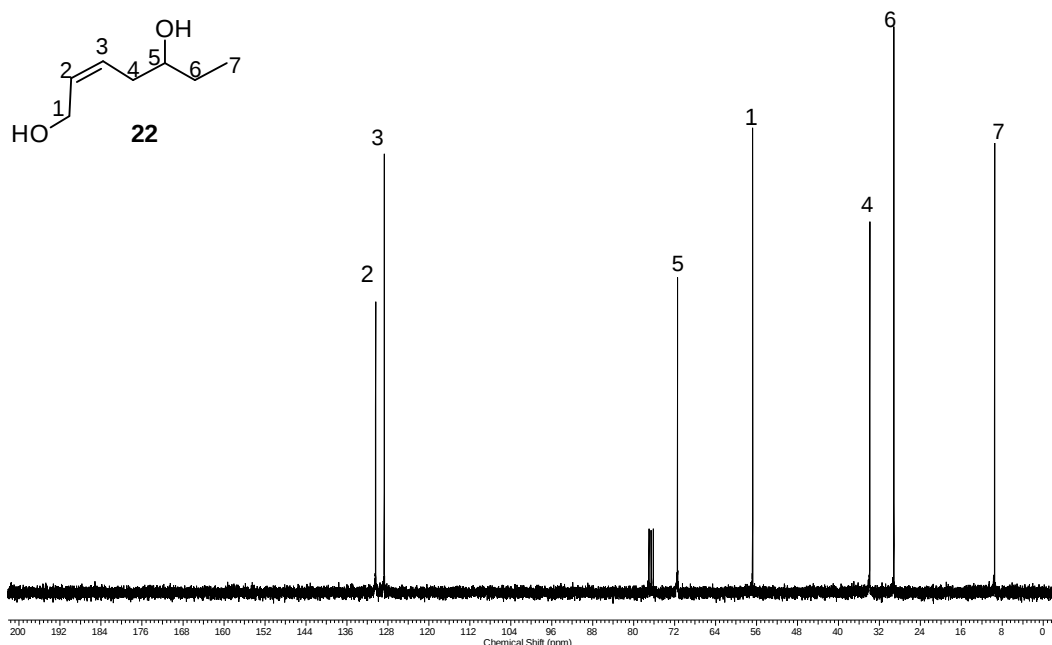
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  exibiu os sinais referentes aos prótons vinílicos (H2 e H3) como dois multipletos com deslocamentos químicos  $\delta$  5,74 e  $\delta$  5,54. O multipletto referente ao próton carbinólico (H5) foi observado em  $\delta$  3,52-3,44 e os dubletos de dubletos referentes aos prótons diastereotópicos (H1 e H1') em  $\delta$  4,10 e  $\delta$  3,97, respectivamente. Os demais sinais estão em concordância com a estrutura proposta (Figura 36).



**Figura 36:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  evidenciou os sinais característicos dos carbonos  $\text{sp}^2$  em  $\delta$  130,8 e  $\delta$  129,1 (C2 e C3), respectivamente, bem como do carbono (C5) em  $\delta$  71,8. Os

demais sinais (C1, C4, C6 e C7) estão em concordância com a estrutura do composto **22** (Figura 37).



**Figura 37:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.

No espectro de IV observou-se uma banda alargada em  $3.300\text{ cm}^{-1}$  característica do grupamento OH e uma banda de intensidade fraca em  $1.656\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação axial da ligação C=C da olefina. Quanto ao espectro de massas de baixa resolução do composto **22**, observou-se o íon molecular ( $\text{M}^+$ ) m/z 130 em pequena intensidade e o íon m/z 112 correspondente a perda de água ( $\text{M}-18$ ) m/z 112. O pico correspondente a esta perda é bastante característico quando a análise se trata de alcoóis primários. No espectro de massas de alta resolução observou-se o sinal referente a  $[\text{M}+\text{Na}]$  153.0899 sendo o valor previsto de 153.0892.

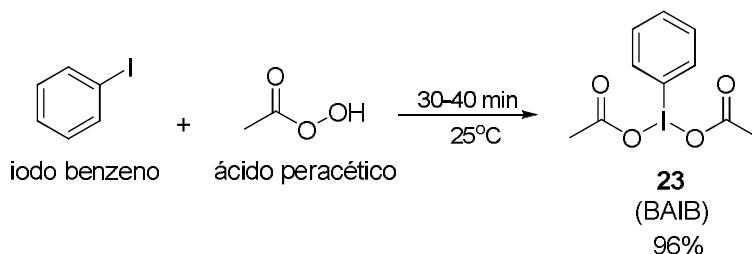
Uma vez que o protocolo descrito levou ao 1,5-diol **22** em rendimento satisfatório, decidiu-se dar prosseguimento aos estudos para a preparação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Para isto, adotou-se o procedimento descrito por Forsyth e colaboradores,<sup>66</sup> o qual se baseia na utilização do bis-acetoxi iodobenzeno (BAIB) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí (TEMPO), ambos disponíveis comercialmente.

Para continuar com esta proposta, foi necessária a preparação do BAIB. Este reagente foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura a partir de

<sup>66</sup> Hansen, T. W.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57.

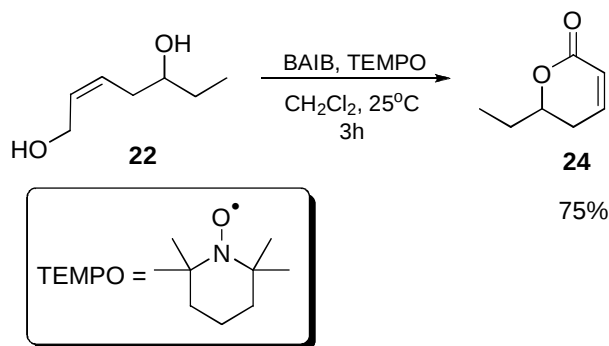
iodobenzeno e ácido peracético.<sup>67</sup> O BAIB **23** foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 96% após recristalização em ácido acético 5 M (Esquema 43).

**Esquema 43.**



De posse dos reagentes necessários, realizou-se a reação de oxidação seguida por lactonização do 1,5-dio **22**. Este substrato foi solubilizado em diclorometano e a esta solução adicionou-se TEMPO e em seguida BAIB. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas e após este período o produto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna para levar a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **24** em 75% de rendimento (Esquema 44).

**Esquema 44.**



Os aspectos mecanísticos para a formação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir dos 1,5-dióis empregando o sistema TEMPO/BAIB ainda não são muito bem esclarecidos. No entanto, sabe-se que sob as condições reacionais empregadas, a transformação do 1,5-diol na lactona correspondente processa-se via formação inicial da espécie lactol, a qual é então oxidada a lactona.<sup>66</sup>

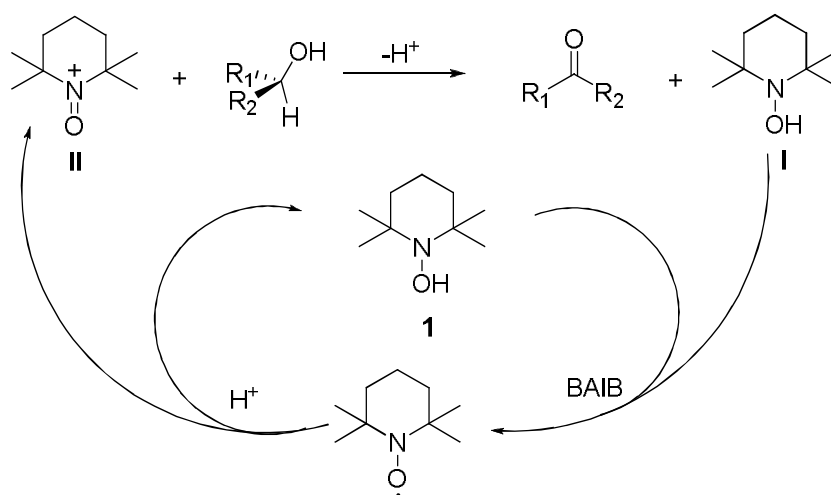
Alguns resultados prévios descritos na literatura esclarecem alguns pontos importantes quanto a utilização do sistema TEMPO/BAIB na oxidação de alcoóis primários a aldeídos. Os resultados apresentados por Piancatelli e colaboradores em

<sup>67</sup>Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Organic Synthesis* **1973**, 5, 666.

1996<sup>68</sup> mostraram que alcoóis primários são oxidados aos aldeídos sem re-oxidação aos ácidos carboxílicos correspondentes mesmo na presença de um excesso de BAIB no meio.

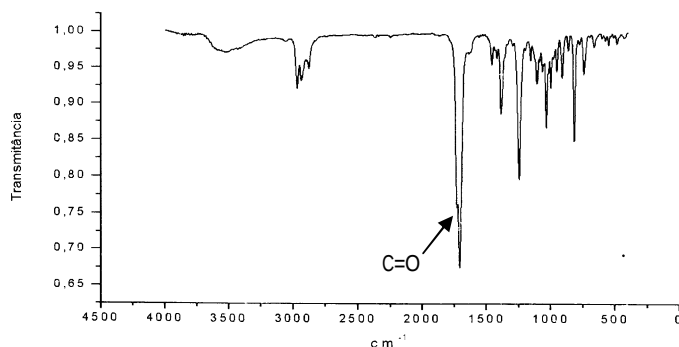
Outras observações importantes foram feitas pelos autores na tentativa de explicar o mecanismo da reação: a primeira etapa do mecanismo é baseada na troca de ligante entre o BAIB com o álcool em questão, liberando assim, o ácido acético, que catalisa a transformação do TEMPO em hidroxilamina **I** e no íon oxamônio **II**. Esta última espécie é a responsável pela oxidação seletiva dos álcoois a aldeídos, reduzindo o íon oxamônio **II** à hidroxilamina **I**. O papel do BAIB é re-oxidar o TEMPO ao íon oxamônio **II**, com o objetivo de manter o ciclo catalítico (Esquema 45).

**Esquema 45.**



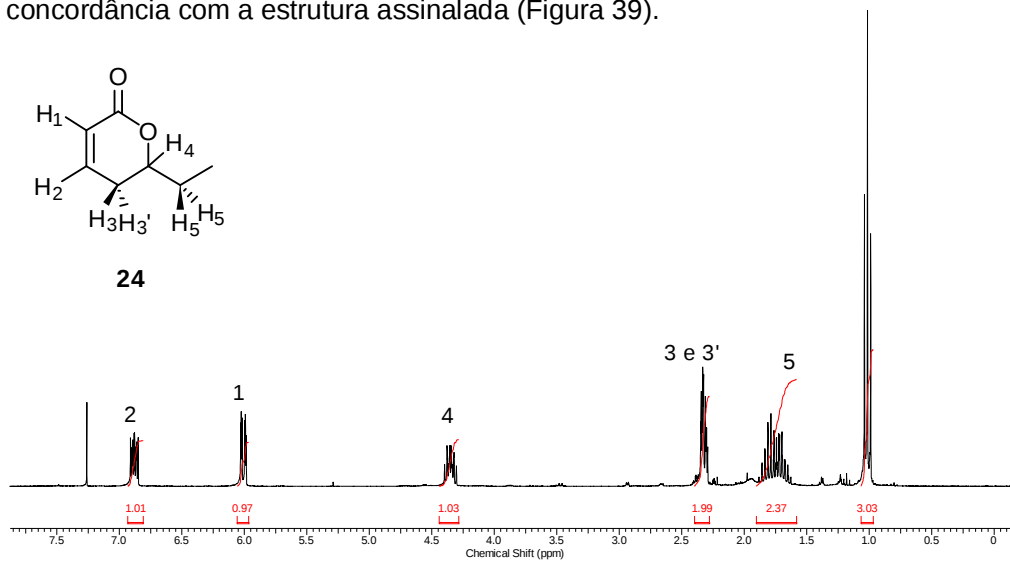
<sup>68</sup> De Mico, A.; Margarita, R.; Mariani, A.; Piancatelli, G. J. *Org. Chem.* **1996**, 62, 6974.

A lactona **24** isolada foi caracterizada por IV, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e por HRMS. No espectro de IV foi possível observar claramente a banda de absorção do grupamento carbonila (C=O) em  $1.714\text{ cm}^{-1}$  e a ausência da banda de deformação axial da ligação O-H referente ao composto de partida (Figura 38).



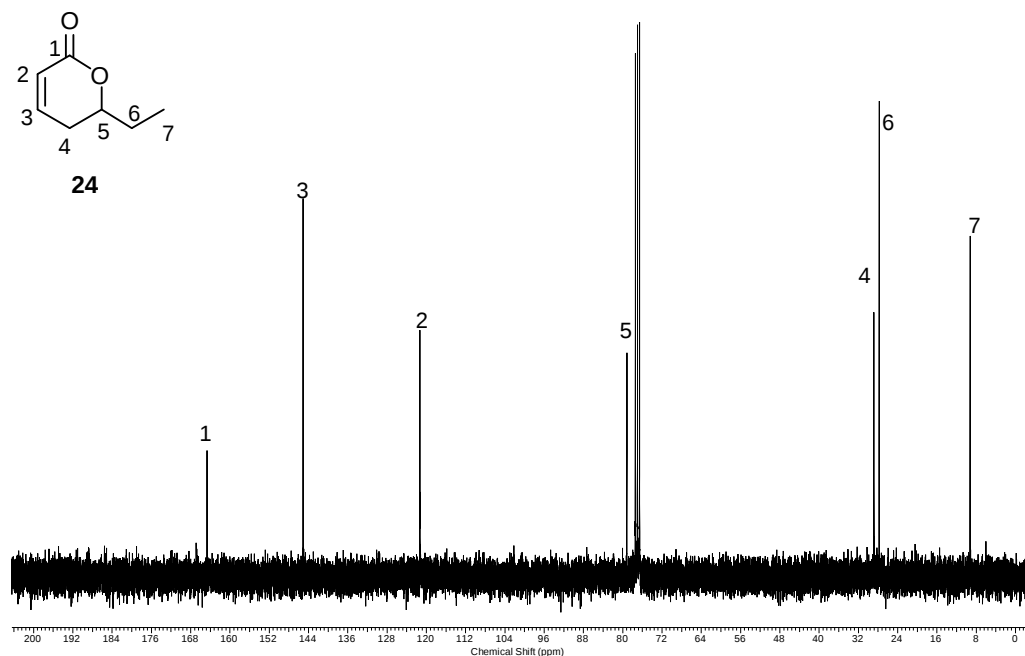
**Figura 38:** Espectro de IV do composto **24**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram observados os sinais correspondentes aos prótons vinílicos  $\alpha$  e  $\beta$  a carbonila. O sinal do próton na posição  $\beta$  (H2) mostrou-se como um duplo dubleto de dubletos (ddd) em  $\delta$  6,87. O sinal do próton na posição  $\alpha$  (H1), apresentou-se como um dubleto de tripletes em  $\delta$  6,02. Outro sinal observado como um multipletto em  $\delta$  4,39-4,30 foi atribuído ao hidrogênio carbinólico (H4). Os sinais dos hidrogênios diastereotópicos metilênicos (H3 e H3') foram observados como um multipletto em  $\delta$  2,39-2,34. Os demais sinais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  estão em concordância com a estrutura assinalada (Figura 39).



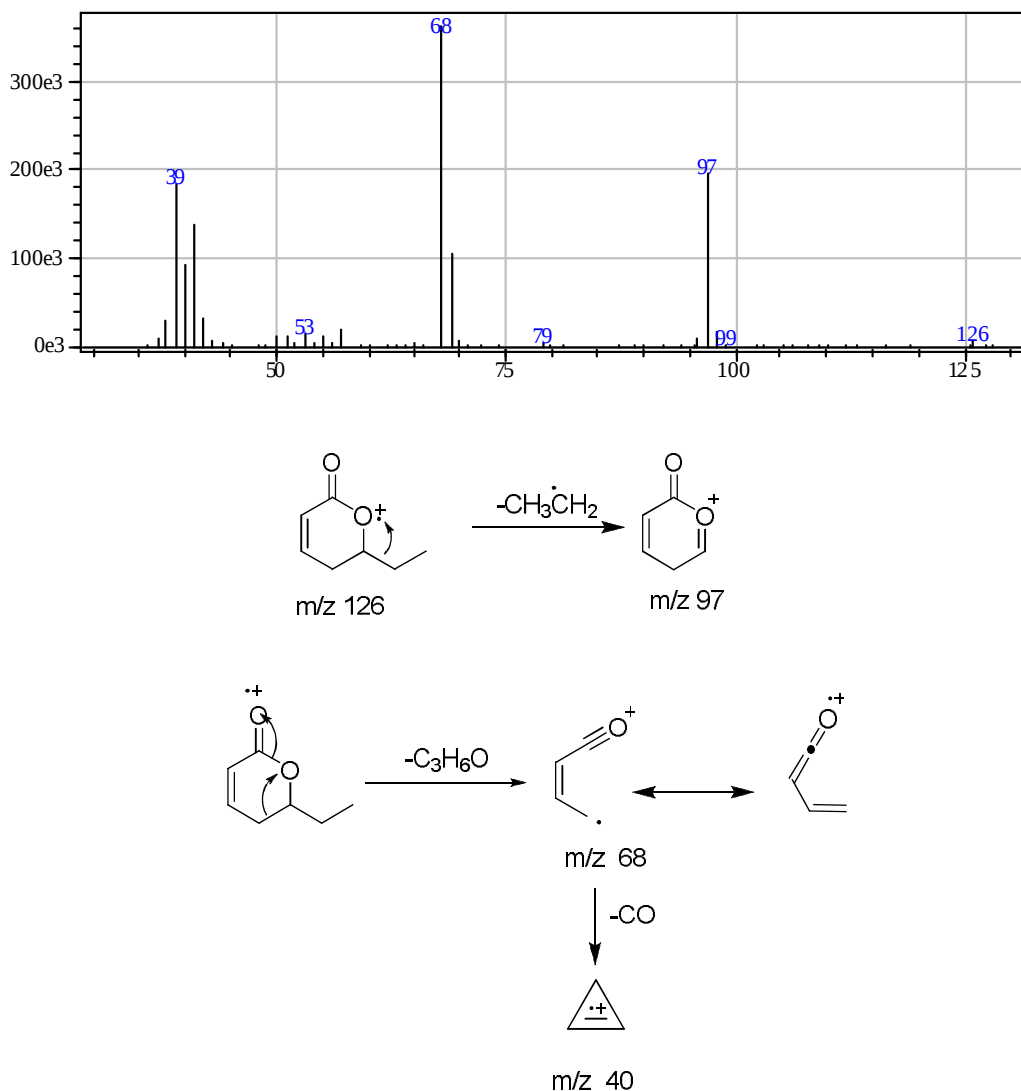
**Figura 39:** Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , foram observados sete sinais. O sinal da carbonila (C1) foi observado em  $\delta$  164,6 e os sinais dos carbonos  $\text{sp}^2$  (C2 e C3) em  $\delta$  145,1 e  $\delta$  121,3 respectivamente. O sinal do carbono carbinólico (C5) foi observado em  $\delta$  79,1. Os demais sinais observados (C4, C6 e C7) estão de acordo com a estrutura proposta para a lactona (Figura 40).



**Figura 40:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24**.

No espectro de massas de baixa resolução, observou-se o padrão de fragmentação correspondente a lactona preparada com a presença do sinal característico do íon molecular ( $\text{M}^+$ )  $m/z$  126. Observaram-se também os sinais dos íons  $m/z$  97 referente a perda do grupamento etila,  $m/z$  68 como pico base referente a quebra  $\alpha$ -carbonila e  $m/z$  39. O espectro de massas de baixa resolução e uma proposta mecanística para a fragmentação são apresentadas na Figura 41.



**Figura 41:** Espectro de massas (LRMS) e proposta de fragmentação para o composto **24**.

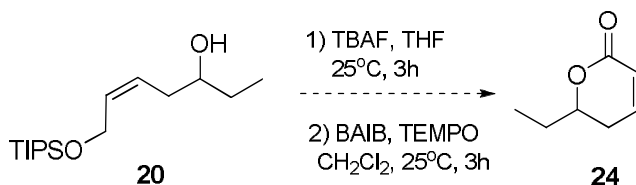
O espectro de massas de alta resolução apresentou o sinal referente a composição  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$  cujo valor encontrado foi 149,0230. O valor calculado para a mesma composição foi de 149,0579.

De acordo com a proposta inicial para a síntese das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, as etapas de desproteção do álcool homoalílico para levar ao 1,5-diol e ciclização deste para formação das lactonas poderiam ser realizadas sequencialmente num processo do tipo “one-pot” sem que para isso o 1,5-diol fosse isolado.

Para testar a viabilidade de execução desta seqüência, o álcool homoalílico **20** foi solubilizado em THF e uma solução de TBAF foi adicionada a mistura reacional a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC e após completo consumo do material de partida, o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi solubilizado

em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TEMPO e BAIB foram adicionados e a mistura reacional foi agitada por 3 horas. Este procedimento levou a uma mistura de produtos, cuja tentativa de purificação não foi bem sucedida (Esquema 46).

**Esquema 46.**

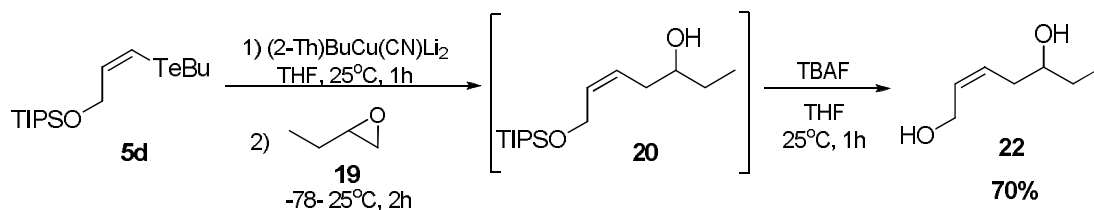


Como a tentativa de desproteção/lactonização “one pot” do composto **20** não levou ao produto de interesse, decidiu-se investigar outro meio que pudesse otimizar a preparação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Desta vez, foi avaliada a possibilidade de remoção do grupamento TIPS do álcool homoalílico **20** após a etapa de abertura do epóxido. Neste procedimento, o álcool homoalílico **20** não seria isolado, mas poderia levar ao 1,5-diol correspondente **22** a partir do tratamento do produto bruto com TBAF.

Assim, após a sequência de transmetalização/abertura de epóxido, o álcool homoalílico bruto **20** foi tratado com uma solução 1 M de TBAF em THF. A reação foi monitorada por TLC e após a formação do produto mais polar, a reação foi tratada e o produto isolado e caracterizado (Esquema 47).

**Esquema 47.**

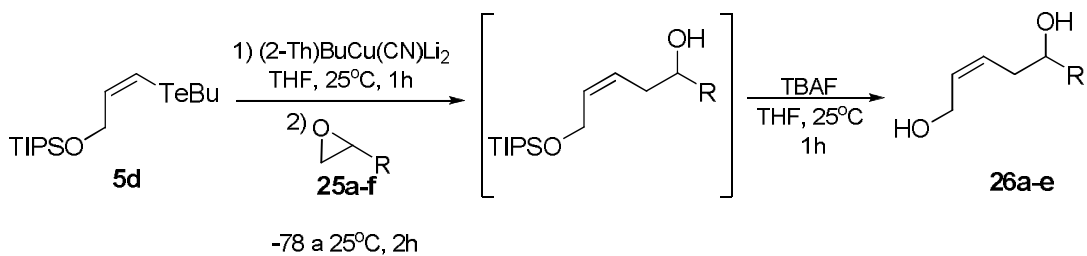


Tendo em vista que a metodologia estudada levou a preparação do 1,5-diol **22** em bom rendimento e com uma etapa de purificação a menos, decidiu-se estender os estudos para a preparação de outros 1,5-dióis e posterior conversão destes nas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Neste sentido, as reações de transmetalização do composto **5d** seguida pela abertura dos epóxidos **25a-f** levaram aos alcoóis homoalílicos, os quais não foram

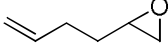
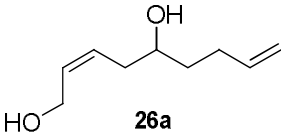
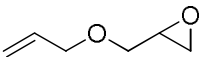
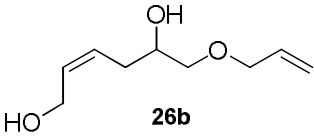
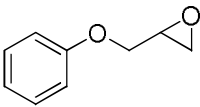
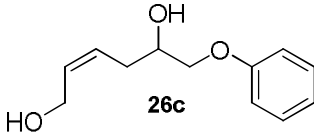
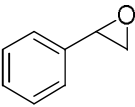
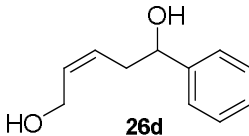
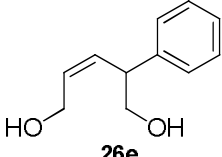
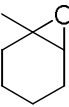
isolados, mas tratados com TBAF em THF a temperatura ambiente para fornecer os 1,5-dióis **26a-e** em bons rendimentos (Esquema 48).

**Esquema 48.**



Os resultados obtidos nesta etapa do trabalho encontram-se sumarizados na Tabela 7.

**Tabela 7.** Preparação dos 1,5-dióis **26a-e** a partir dos epóxidos **25a-f**.

|   | Epóxido                                                                                           | 1,5-diol                                                                                          | Rendimento (%) <sup>a</sup> |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | <br><b>25a</b>   | <br><b>26a</b>  | 71                          |
| 2 | <br><b>25b</b>   | <br><b>26b</b>  | 73                          |
| 3 | <br><b>25c</b>   | <br><b>26c</b>  | 70                          |
|   | <br><b>25d</b> | <br><b>26d</b>  |                             |
| 4 |                                                                                                   | <br><b>26e</b> | 65                          |
| 5 | <br><b>25e</b> | _b                                                                                                | _b                          |
| 6 | <br><b>25f</b> | _b                                                                                                | _b                          |

<sup>a</sup> Rendimento isolado após duas etapas.

<sup>b</sup> Não reagiu.

De acordo com os dados obtidos na Tabela 7, observa-se que os 1,5-dióis **26a-e** foram obtidos em bons rendimentos após duas etapas reacionais. Como observado inicialmente, os dióis obtidos foram preferencialmente aqueles resultantes da abertura dos epóxidos pelo ataque ao carbono menos impedido. Uma exceção ocorreu quando o óxido de estireno **25d** foi utilizado, obtendo-se uma mistura de aproximadamente 1:1 dos produtos de abertura do epóxido tanto pelo ataque ao carbono menos substituído **26d**, quanto pelo ataque ao carbono benzílico mais eletrofílico **26e**. Estes dois produtos foram separados por cromatografia em coluna e devidamente caracterizados.

No caso dos epóxidos dissustituídos cíclicos, compostos **25e** e **25f**, a reação com os organocupratos não levou aos alcoóis homoalílicos desejados sendo os epóxidos recuperados ao final da reação. A baixa reatividade desses substratos está associada a fatores estéricos.

Todos os 1,5-dióis preparados foram então caracterizados pelos métodos espectroscópicos usuais com suas estruturas assinaladas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV, CG/EM assim como HR/MS. De uma maneira geral, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  exibiram os sinais referentes aos prótons da dupla ligação entre  $\delta$  5,50-5,90, o próton carbinólico foi observado entre  $\delta$  3,40-4,60 e os demais sinais mostraram-se em concordância com as estruturas propostas para os compostos da tabela 7.

De acordo com os dados de RMN  $^1\text{H}$  as constantes de acoplamento  $J_3$  encontradas para os sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos foram da faixa de 10-12 Hz, que é uma evidência de que a configuração da dupla ligação manteve-se inalterada após as duas etapas reacionais.

Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  para os 1,5-dióis **26a-e** foram observados os sinais característicos dos carbonos  $\text{sp}^2$  entre  $\delta$  134,2-128,9 e os sinais correspondentes aos carbonos carbinólicos entre  $\delta$  72,7-68,9.

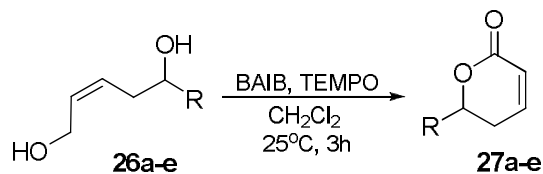
Quanto aos espectros de IV, observou-se como característica comum a todos eles uma banda alargada entre 3.329 e 3355  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupamento OH bem como uma banda muito discreta em torno de 1.656  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=C presente na estrutura dos compostos **26a-e**.

Os espectros de massas de alta resolução forneceram resultados das massas correspondentes a soma  $[\text{M}+\text{Na}]$  em concordância com os valores previstos para cada um dos compostos.

Os compostos **26a-e** foram então tratados isoladamente com bis-acetoxiidobenzeno (BAIB) e 2,2,6,6-tetrametil-piperidinoxí (TEMPO) em diclorometano conforme mostrado no Esquema 76. Após agitação a temperatura ambiente por um

período de 3 horas, o produto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna para fornecer as lactonas **27a-e** (Esquema 49).

**Esquema 49.**



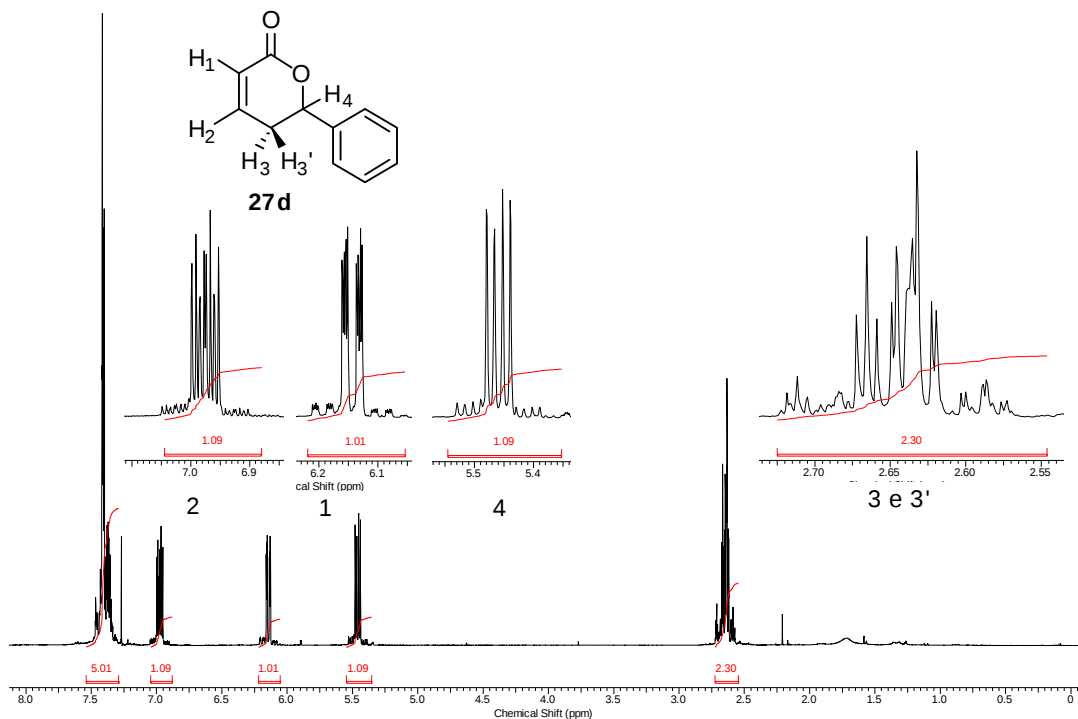
Na tabela 8, encontram-se os resultados da reação de formação das lactonas **27a-e** promovidas por TEMPO/BAIB a partir dos 1,5-dióis **26a-e**.

**Tabela 8.**  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas obtidas a partir dos compostos **26a-e**.

|   | 1,5-diol   | Lactona                                       | Rendimento (%) |
|---|------------|-----------------------------------------------|----------------|
| 1 | <b>26a</b> | <p style="text-align: center;"><b>27a</b></p> | 60             |
| 2 | <b>26b</b> | <p style="text-align: center;"><b>27b</b></p> | 75             |
| 3 | <b>27c</b> | <p style="text-align: center;"><b>27c</b></p> | 65             |
| 4 | <b>28d</b> | <p style="text-align: center;"><b>27d</b></p> | 50             |
| 5 | <b>28e</b> | <p style="text-align: center;"><b>27e</b></p> | 70             |

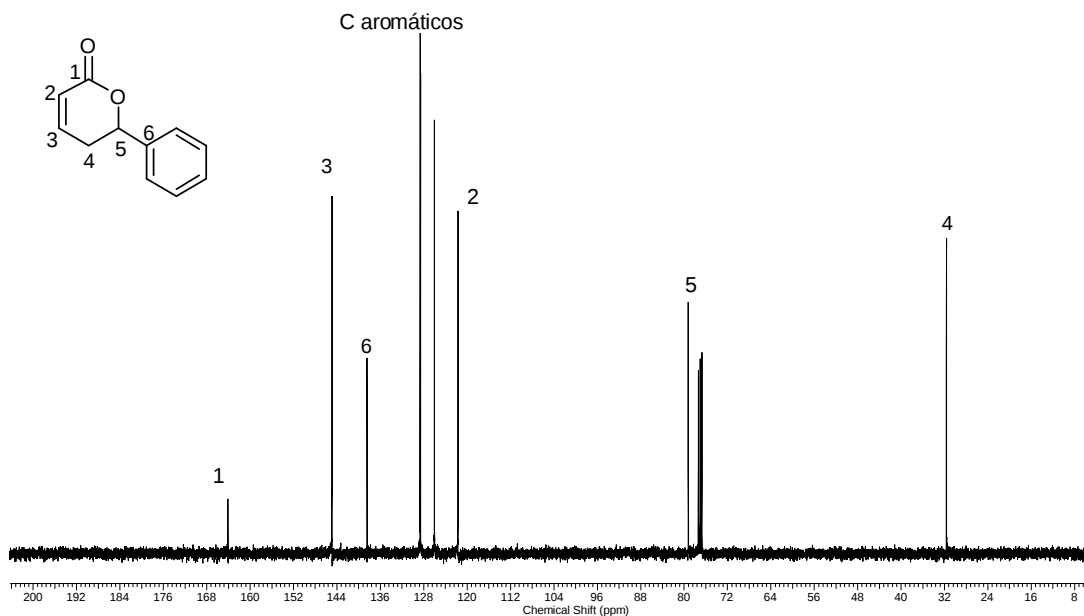
De acordo com os resultados mostrados na Tabela 8, as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **27a-e** foram obtidas em rendimentos de bons a moderados e foram caracterizadas por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IV, CG/MS e HR/MS. Os dados observados estão em completa concordância com as estruturas assinaladas e não serão discutidos. No entanto, algumas considerações interessantes podem ser feitas em relação às lactonas isômeras **27d** e **27e** derivadas dos 1,5-dióis **26d** e **26e**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27d** observou-se que os sinais referentes aos prótons  $\alpha$  (H1) e  $\beta$  (H2) a carbonila encontram-se em  $\delta$  6,14 e 6,98, respectivamente. Estes sinais exibiram-se como dois duplos dubletos de dubletos (ddd) resultantes do acoplamento entre si dos hidrogênios olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  carbonílicos, bem como o acoplamento destes com cada um dos hidrogênios diastereotópicos (H3 e H3'). O sinal referente ao hidrogênio carbinólico (H4) apresentou-se como um duplo dubleto (dd) em  $\delta$  5,45 enquanto o sinal dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos (H3 e H3') apresentou-se como um multipeto entre  $\delta$  2,66-2,61 (Figura 42).



**Figura 42:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e expansão de regiões selecionadas do composto **27d**.

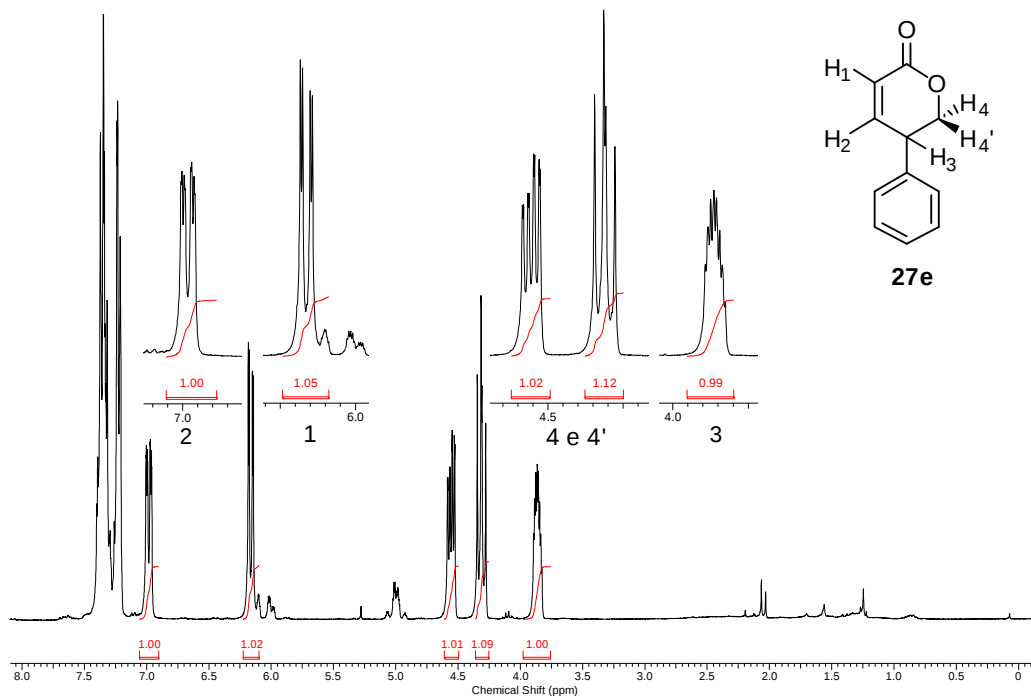
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27d** foram observados os seguintes sinais:  $\delta$  164,1 o sinal do carbono carbonílico (C1), em  $\delta$  144,9 o sinal do carbono  $\beta$  a carbonila (C3), em  $\delta$  138,4 o sinal do carbono quaternário ligado ao anel aromático (C6), em  $\delta$  121,7 o sinal referente ao carbono  $\alpha$  a carbonila (C2). O sinal do C5 foi observado em  $\delta$  79,2 e finalmente sinal do carbono (C4)  $\delta$  31,6 (Figura 43).



**Figura 43:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27d**.

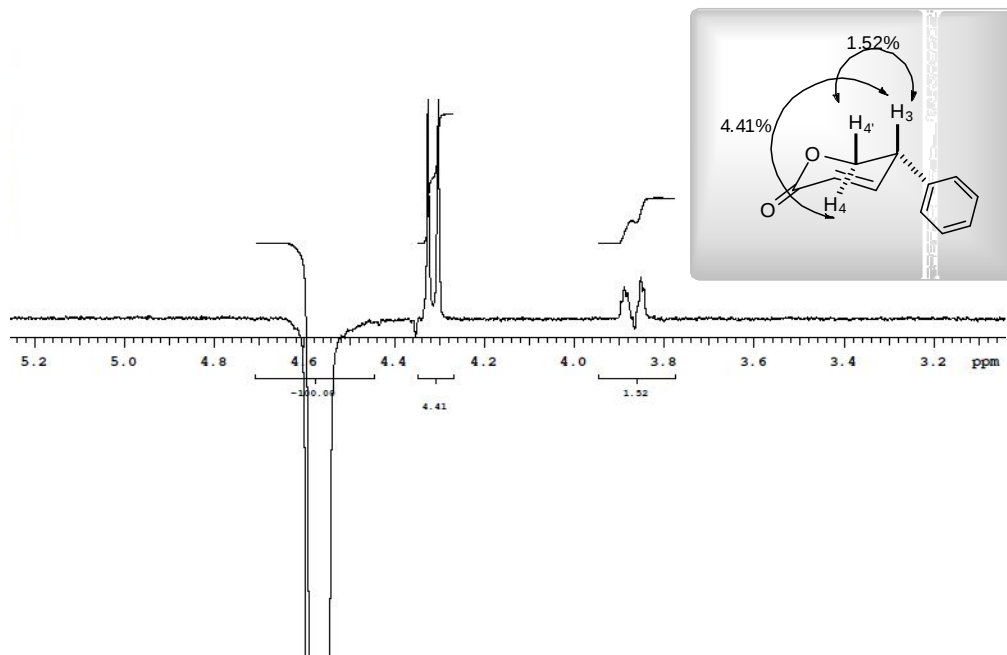
No espectro de IV do composto **27d** foi observada a banda em  $1.730\text{ cm}^{-1}$  característica do grupamento carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ). As análises de CG/MS e HR/MS estão em concordância com a estrutura do composto.

Quanto ao composto **27e**, seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os sinais dos prótons característicos para a estrutura. O sinal do próton  $\beta$  a carbonila (H2) foi observado em  $\delta$  6,98 como um duplo dubleto de dubletos (ddd) e o sinal do próton  $\alpha$  a carbonila (H1) em  $\delta$  6,16 como um dubleto de dubletos (dd). Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos (H4 e H4') exibiram deslocamentos químicos bastante distintos, sendo observados em  $\delta$  4,55 como um duplo dubleto de dubletos (ddd) e em  $\delta$  4,31 como um dubleto de dubletos (dd). O sinal do próton H3 foi observado entre  $\delta$  3,89-3,83 como um multipeto. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27e** é apresentado a seguir (Figura 44).



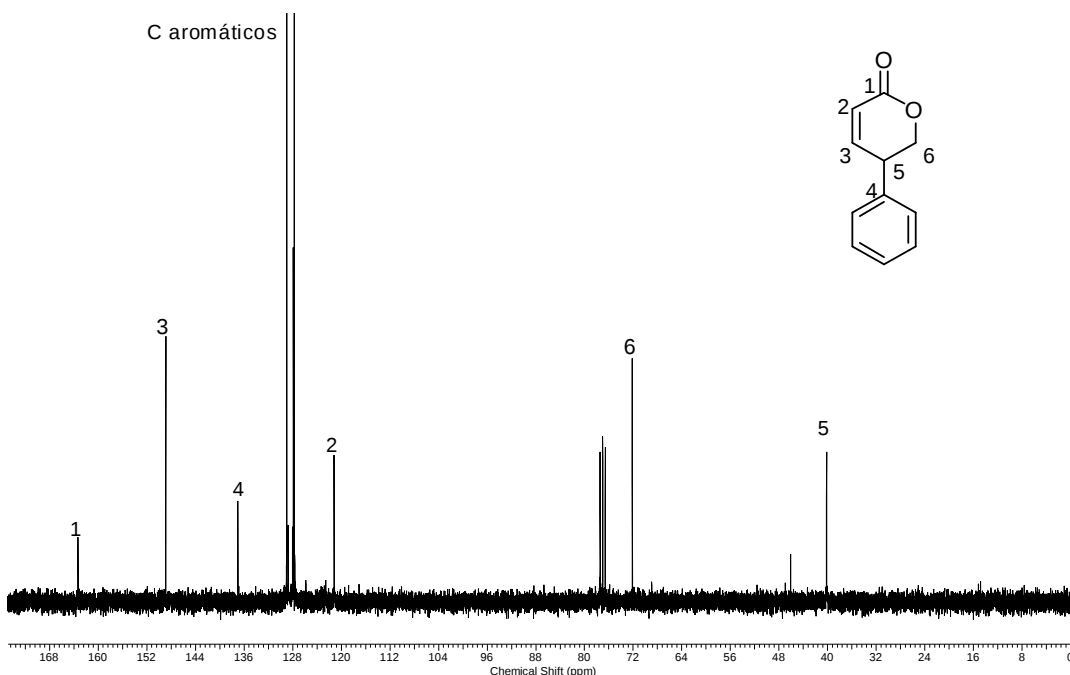
**Figura 44:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e expansões selecionadas do composto **27e**.

Com o intuito de elucidar a identidade dos prótons diastereotópicos H<sub>4</sub> (axial) e H<sub>4'</sub> (equatorial) presentes no composto **27e**, realizou-se o experimento NOE dif. Para isto, o sinal do próton diastereotópico H<sub>4'</sub> em  $\delta$  4,55 foi irradiado (Figura 45). Este sinal apresentou efeito *Overhouser* com o sinal do próton H<sub>3</sub> ( $\delta$  3,89-3,83) sugerindo que estes dois prótons apresentam a mesma orientação espacial. Quando o sinal do próton H<sub>4</sub> em  $\delta$  4,31 foi irradiado, observou-se um efeito *Overhouser* deste com o sinal dos prótons do anel aromático ( $\delta$  7,40-7,21), evidenciando a proximidade espacial entre eles (Figura 45).



**Figura 45:** Espectro de RMN NOE dif para o composto **27e**.

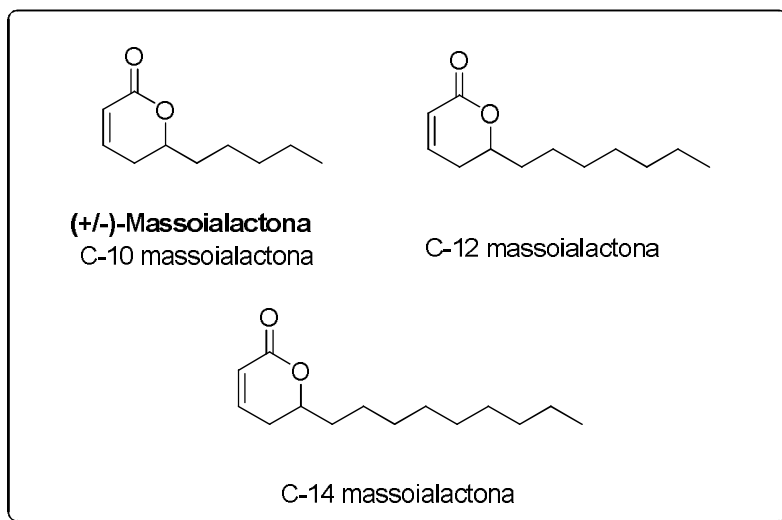
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27e** foram observados o sinal do carbono carbonílico (C1) em  $\delta$  163,3, os sinais dos carbonos  $\text{sp}^2$   $\beta$ -carbonílico (C3) em  $\delta$  148,9 e  $\alpha$ -carbonílico (C2) em  $\delta$  121,2, o sinal do carbono quaternário (C4) em  $\delta$  137,0, o sinal do carbono C6 em  $\delta$  72,1 e do CH (C5) em  $\delta$  40.1 (Figura 46).



**Figura 46:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27e**.

Uma vez finalizada a caracterização de todos os compostos preparados nesta etapa do trabalho, decidiu-se investigar a aplicação da metodologia desenvolvida na síntese de um produto natural. Neste sentido, os resultados obtidos foram aplicados na síntese do produto natural ( $\pm$ )-Massoialactona.

O óleo de massoia tem sido usado por séculos como óleo de massagem e como um agente perfumado. O óleo é 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. A fragrância do óleo de massoia pode ser sentida como aroma de coco, creme ou manteiga, sendo, portanto utilizado na indústria alimentícia como aditivo na manteiga, no leite e em perfumes. O aroma particular é essencialmente devido a presença do principal componente, uma lactona insaturada substituída com 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 C6 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 massoia lactonas, respectivamente (Figura 47).



**Figura 47:** Classe de massoialactonas.

O composto C-10 é predominante no óleo da casca da planta, sendo a composição deste de aproximadamente 65% segundo Rali e colaboradores.<sup>69</sup> Outros componentes principais são a lactona C-12 e benzoato de benzila, representando 17% e 13%, respectivamente. A lactona C-10, identificada pela primeira vez em *Cryptocarya*

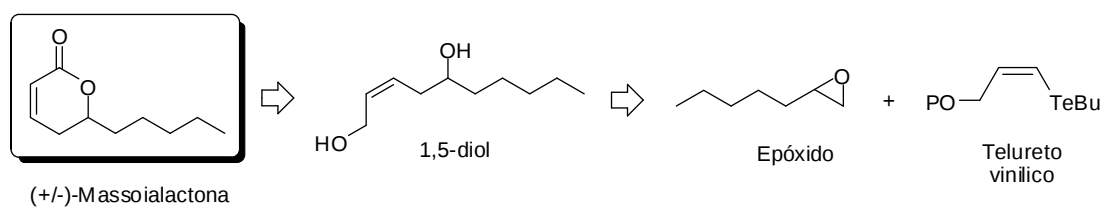
<sup>69</sup> Rali, T., Wossa, S. W., Leach, D. N., *Molecules* **2007**, *12*, 149.

massoy,<sup>70,71</sup> também ocorre em algumas outras espécies de plantas como *Aeollanthus suaveolens*,<sup>72</sup> *Magellanica Baccharis*,<sup>73</sup> *Isolona cooperi*,<sup>74</sup> e no melaço da cana.<sup>75</sup>

As massoiolactonas também foram identificadas em duas espécies de formigas do gênero *Camponotus*, possivelmente atuando como substâncias no mecanismo de defesa destes insetos.<sup>76,77</sup>

Considerando a ocorrência dessas lactonas como constituinte natural de plantas e insetos, a simplicidade estrutural das mesmas e o interesse deste composto como agente aromatizante, decidiu-se aplicar os resultados dos estudos desenvolvidos nesta parte do trabalho na tentativa de preparação da ( $\pm$ )-Massoiolactona.

Com base na estratégia de síntese para a preparação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas apresentada na Figura 31, a ( $\pm$ )-Massoiolactona poderia ser preparada a partir de um 1,5-diol. Este diol poderia ser obtido através da reação entre o epóxido apropriado e o telureto vinílico. A proposta retrossintética é apresentada na Figura 48.



**Figura 48:** Análise retrossintética da (+/-)-Massoiolactona.

A síntese da molécula-alvo foi iniciada com a preparação do 2-pentiloxirano, **28**. Este epóxido foi preparado a partir do 1-hepteno, comercialmente disponível, com *m*-CPBA em diclorometano a temperatura ambiente. Após purificação por destilação o epóxido foi obtido em 94% de rendimento (Esquema 50).

<sup>70</sup> Abe, S. *J. Chem. Soc. Japan* **1937**, 58, 246.

<sup>71</sup> Spoon, W., *Chem. Weekbl.* **1958**, 54, 236.

<sup>72</sup> Lupe, F. A., Lemes, A. C., Augusto, F., Barata, L. E. S., *J. Essent. Oil Res.* **2007**, 19, 271.

<sup>73</sup> Simonsen, H. T., Riedel, C., Gade, L. B., Jebjerg, C. P., Guzman, A., Molgaard, P., *J. Essent. Oil Res.* **2009**, 21, 377.

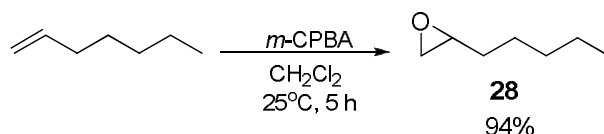
<sup>74</sup> Boti, J. B., Koukoua, G., N'Guessan, T. Y., Muselli, A., Bernardini, A. F., Casanova, J., *Phytochem. Anal.* **2005**, 16, 357.

<sup>75</sup> Hashizume, T., Kikuchi, N., Sasaki, Y., *Agric. Biol. Chem.* **1968**, 32, 1306.

<sup>76</sup> Cavill, G. W. K., Clark, D. V., Whitfield, F. B., *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 2819.

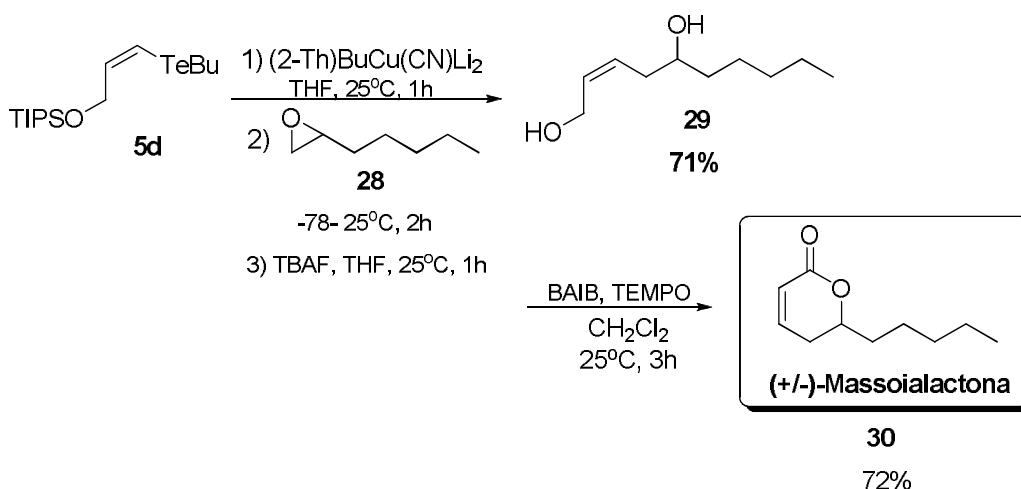
<sup>77</sup> Lloyd, H. A., Schmuff, N. R., Hefetz, A., *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **1984**, 78, 687.

**Esquema 50.**



Após a preparação do epóxido **28**, o telureto vinílico **5d** foi submetido a reação de troca telúrio/cobre seguida por abertura do epóxido **28**. A etapa seguinte consistiu da remoção do grupo protetor TIPS para levar ao diol **29** em 71% de rendimento. O diol **29** foi tratado com TEMPO/BAIB levando ao produto natural (+/-)-Massoialactona **30** em 72% de rendimento (Esquema 51).

**Esquema 51.**



O produto sintetizado foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos convencionais, estando os sinais observados em concordância com a estrutura do composto.

Na literatura encontram-se descritos vários protocolos para a preparação da massoialactona (C-10) tanto na forma racêmica quanto na forma enantiomericamente enriquecida. Na Tabela 9 estão reunidas algumas informações importantes quanto as metodologias aplicadas por diversos autores para a preparação da Massoialactona (C10).

**Tabela 9.** Tabela informativa sobre algumas sínteses da (+/-)-Massoialactona.

|   | Material de partida      | Número de etapas | Rendimento global (%) | Referência                                                        |
|---|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1 | <i>n</i> -hexanal        | 4                | 46                    | <i>Biosci. Biothechnol. Biochem.</i> <b>2003</b> , 67, 2210-2214. |
| 2 | <i>n</i> -hexanal        | 4                | 28                    | <i>Flavour Fragr. J.</i> <b>2008</b> , 23, 441-443.               |
| 4 | (S)-butano-1,2,4-triol   | 6                | 22                    | <i>Synth. Comm.</i> <b>2007</b> , 37,1495-1502.                   |
| 5 | (-)-malonato de dimetila | 6                | 32                    | <i>Tetrahedron</i> <b>2004</b> , 60, 1659-1663.                   |
| 6 | hepteno                  | 5                | 35                    | <i>Tetrahedron</i> <b>1999</b> , 55, 13445-13450.                 |
| 7 | hepteno                  | 6                | 24                    | <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2004</b> ,45, 849-851.                |
| 8 | Ácido hexanóico          | 9                | 20                    | <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> <b>2006</b> ,17, 3400-3405.         |
| 9 | hepteno                  | 3                | 43                    | Este trabalho de tese                                             |

Observando os dados fornecidos na Tabela 9 acima, quanto ao número de etapas e ao rendimento global da síntese da (+/-)-Massoialactona, é possível concluir que, a síntese descrita para o composto **30** a partir do telureto vínico **5d** é uma alternativa inovadora e eficiente. O estudo aqui apresentado possibilitou a preparação do produto natural em três etapas reacionais e com rendimento global de 43%.

#### **4. Conclusões**

Na primeira parte do Capítulo 1 deste trabalho realizou-se um estudo sistemático da reação de hidroteluração de alcoóis propargílicos e homopropargílicos, no qual se observou a influência de certos grupos protetores na regiosseletividade da reação. Desta forma foi possível concluir que:

- A utilização de grupos protetores volumosos como os reagentes sililados na preparação de substratos derivados do composto **1**, levou a excelentes regiosseletividades após a reação de hidroteluração. Portanto, é possível propor que o grupamento triisopropila exerce maior seletividade na reação de hidroteluração, enquanto o grupo tetraidropiranílico exerce o menor efeito;
- A hidroteluração do composto **4c** resultou na melhor regiosseletividade da reação, obtendo-se uma razão de 88:12 entre os compostos **5d** e **6d**;
- A variação da temperatura reacional não levou a resultados significativos quanto a regiosseletividade da reação, observando-se que as melhores seletividades foram obtidas quando a reação foi mantida a temperatura de refluxo;
- Excelentes ee's foram obtidos na resolução enzimática do álcool **14** quando tratado com CAL-B e hexano durante 6 horas;
- O composto **9c** foi obtido como um único isômero após a reação de hidroteluração do precursor **8a** contendo o grupo TIPS;
- A reação de hidroteluração do composto **16** levou ao composto **17** como um único isômero;
- A metodologia desenvolvida foi aplicada na preparação do fragmento A (composto **17**) do Seselidiol em 90% de rendimento;

Na segunda parte deste mesmo capítulo desenvolveu-se uma nova metodologia para a preparação de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de um composto orgânico de telúrio. Dessa forma, foi possível concluir que:

- A metodologia desenvolvida para a preparação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mostrou-se eficiente, levando aos compostos de interesse em bons rendimentos, sem a necessidade de espécies catalíticas e em poucas etapas reacionais;
- A utilização de um telureto vinílico para a obtenção das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas constituiu o primeiro exemplo descrito na literatura quanto a aplicação deste reagente para este fim;
- O estudo desenvolvido foi aplicado na síntese do produto natural (+/-)-Massoialactona, o qual foi obtido em 43% de rendimento global após três etapas, a partir do telureto vinílico **5d** e do epóxido **28**. Em comparação com outros métodos descritos para a preparação do produto natural, a metodologia desenvolvida neste trabalho, mostra-se eficiente e inovadora.

# Capítulo 2

---

## **1.0. Introdução**

### **1.1. Iodeto de Samário ( $\text{SmI}_2$ ) - Considerações Gerais**

A utilização de  $\text{SmI}_2$  em síntese orgânica foi inicialmente descrita por Kagan e colaboradores em 1977.<sup>78</sup> Três anos depois, o mesmo autor e seus colaboradores descreveram que haletos alquílicos, alílicos, benzílicos e propargílicos reagiram com cetonas na presença de  $\text{SmI}_2$  para formar os alcoóis correspondentes em um processo análogo a reação de Grignard.<sup>79</sup> Desde então, este reagente tem sido amplamente utilizado pelos químicos sintéticos em uma variedade de transformações orgânicas.<sup>80</sup>

Devido a suscetibilidade do Sm (II) transformar-se na espécie de estado de oxidação mais estável Sm (III), o  $\text{SmI}_2$  é considerado um agente de transferência de um elétron.

O potencial de redução da transformação  $\text{SmI}_2\text{-SmI}_2^+$  foi determinado através de varredura linear e voltametria cíclica, sendo este da ordem de -1,41 V.<sup>81</sup> No entanto, na presença de HMPA<sup>82</sup> este potencial pode alcançar a ordem de -2,05 V permitindo assim o acesso a uma variedade de intermediários reativos de samário.

A redução do haleto de um alquila pode gerar tanto espécies radiculares como intermediários de organosamário. Da mesma forma, um composto carbonílico pode ser redutivamente ativado para formar um radical reativo, o qual sob condições apropriadas pode ser reduzido e levar ao carbânion (Esquema 52).

---

<sup>78</sup> Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5.

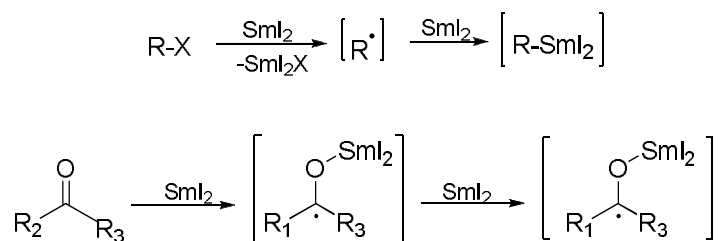
<sup>79</sup> Girard, P.; Namy, J.L.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

<sup>80</sup> Veja os seguintes artigos de revisão: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29; b) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**, p. 160; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; d) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345; e) P. G. Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2727; f) S. Agarwal, A. Greiner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2033; g) H. B. Kagan *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351; h) M. Berndt, S. Gross, A. H. Jemann, H.-U. Reissig *Synlett* **2004**, 422; i) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371; j) D. Y. Jung, Y. H. Kim *Synlett* **2005**, 3019; l) K. Gopalaiah, H. B. Kagan *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607; m) I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter *Organomet. Chem.* **2008**, *34*, 19;

<sup>81</sup> (a) M. Shabangi and R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1137; (b) R. J. Enemaerke, K. Daasbjerg and T. Skrydstrup, *Chem. Commun.*, **1999**, 343.

<sup>82</sup> a) M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137; b) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427.

Esquema 52.



A habilidade com que o  $\text{SmI}_2$  promove tanto processos radiculares<sup>83</sup> como aniônicos, muitas vezes no curso da mesma reação, faz deste reagente uma espécie bastante versátil em síntese orgânica. Uma variedade de transformações sintéticas como reações de inter-conversão de grupos funcionais e formação de ligações carbono-carbono tem sido promovidas por este reagente. Tais transformações tendem a proceder com elevado grau de estereosseletividade.

Adicionalmente, a reatividade, quimiosseletividade e estereosseletividade das reações promovidas por iodeto de samário podem ser aumentadas pela adição de sais inorgânicos e/ou co-solventes à mistura reacional. Em muitos casos, sais inorgânicos como os haletos de lítio,<sup>84</sup> aditivos como HMPA, DMPU ou até mesmo solventes como metanol ou *t*-butanol aumentam o potencial de redução do  $\text{SmI}_2$  permitindo que as reações aconteçam de maneira mais eficiente.

Como resultado da combinação entre a seletividade e a reatividade promovidas por  $\text{SmI}_2$ , este reagente é reconhecido como um dos primeiros agentes redutores de um elétron em química sintética.

O  $\text{SmI}_2$  é comercialmente disponível como uma solução em THF, no entanto, pode ser facilmente preparado em laboratório. A reação de Sm metálico com diiodoetano<sup>166</sup> e diiodometano<sup>85</sup> são ainda os métodos mais populares para a preparação de  $\text{SmI}_2$ , porém a reação do metal com iodo é possivelmente o método mais conveniente.<sup>86</sup> Outro método de preparação de  $\text{SmI}_2$  envolve a reação de Sm metálico com uma variedade de fontes de iodo incluindo iodofórmio utilizando sonicação.<sup>87</sup> Também é possível preparar  $\text{SmI}_2$  em acetonitrila a partir da reação de Sm metálico com  $\text{TMSCl}$  e  $\text{NaI}$ .<sup>88</sup> A solução de  $\text{SmI}_2$  é

<sup>83</sup> R. G. Hicks, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1321.

<sup>84</sup> Fuchs, J. R.; Mitchell, M. M.; Shabangi, M.; Flowers, R. A., II. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8157.

<sup>85</sup> Molander, G. A.; Kenny, C. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 1439.

<sup>86</sup> Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501.

<sup>87</sup> Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775.

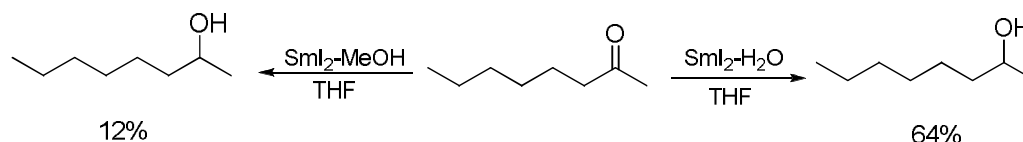
<sup>88</sup> Akane, N.; Kanagawa, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 2431.

sensível ao ar, mas tolerante a presença de água e pode ser facilmente manipulada utilizando-se seringa.

## 1.2. Reações orgânicas mediadas por $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$

O uso de água como um aditivo nas reações promovidas por  $\text{SmI}_2$ , foi inicialmente investigado por Kagan e colaboradores em 1977. No entanto, a primeira publicação quanto ao uso do sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  foi descrita apenas três anos depois.<sup>79</sup> Este trabalho descreveu o uso de  $\text{SmI}_2$  em uma faixa de transformações sintéticas incluindo: desoxigenação de sulfóxidos e epóxidos aos sulfetos e olefinas correspondentes, a redução de alquenos conjugados, cetonas e aldeídos, a redução de haletos e tosilatos, bem como adição de haletos de alquila a cetonas. Kagan investigou o impacto de aditivos doadores de prótons, incluindo  $\text{H}_2\text{O}$  através da comparação direta da redução da 2-octanona com  $\text{SmI}_2\text{-MeOH}$  e  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  (Esquema 53).

**Esquema 53.**



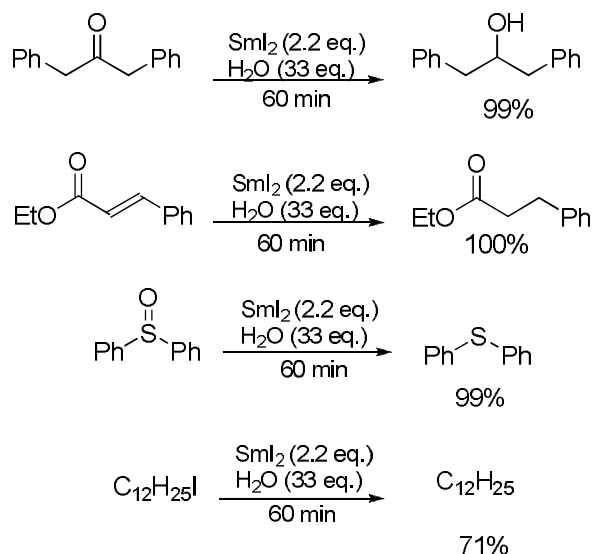
Prasad e Flowers<sup>89</sup> demonstraram que a água atua como um doador de prótons através da clivagem da ligação O-H após complexação com  $\text{Sm}^{\text{II}}$ . A adição de um excesso de água resulta no deslocamento do metal coordenado ao solvente pela água, criando um redutor termodinamicamente mais forte. Estudos de voltametria cíclica mostraram um aumento do potencial de redução de -1,33 V do  $\text{SmI}_2$  não complexado para -1,9 V após a adição de 500 equivalentes de água.

O uso de  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  como uma alternativa a outros aditivos como HMPA e DMPU é muito bem documentado, como por exemplo na redução de aldeídos, cetonas, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, sulfóxidos e haletos de alquila<sup>90</sup> (Esquema 54).

<sup>89</sup> Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18093.

<sup>90</sup> a) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2002**, 58, 5008; b) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5008.

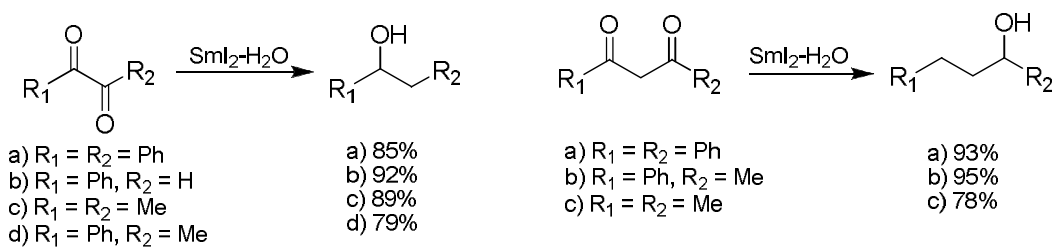
**Esquema 54.**



Kamochi e Kudo<sup>91</sup> demonstram também a redução eficiente de ácidos carboxílicos aromáticos, ésteres e amidas aos alcoóis primários correspondentes e a redução de nitrilas aromáticas as aminas primárias correspondentes.

Em 2005 os mesmos autores descreveram a redução de  $\alpha$ -dicetonas, ácidos  $\alpha$ -cetocarboxílicos e ésteres,  $\beta$ -dicetonas, ácidos  $\beta$ -cetocarboxílicos e ésteres utilizando  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ . A redução de  $\alpha$ -dicetonas aos mono álcoois secundários correspondentes com  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  também mostrou-se eficiente<sup>92</sup> (Esquema 55).

**Esquema 55.**



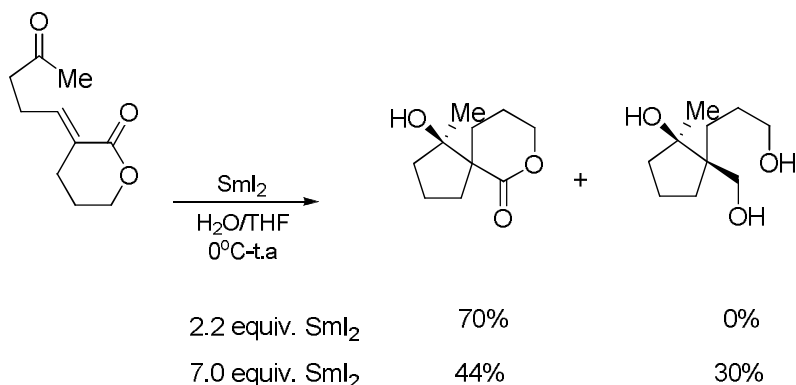
<sup>91</sup> Kamochi, Y.; Kudo, T. *Chem. Lett.* **1993**, 22, 1495.

<sup>92</sup> Kamochi, Y.; Kudo, T.; Masuda, T.; Takadate, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1017.

Procter e colaboradores demonstraram o grande potencial do sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  na redução seletiva de ésteres e lactonas.<sup>93,94</sup> Os autores descreveram que este sistema de reagentes poderia não apenas diferenciar entre grupos carbonila de ésteres e de lactonas, mas também mostrar seletividade quanto ao tamanho das lactonas. Neste caso, as lactonas de seis membros foram preferencialmente reduzidas por este sistema.

De acordo com os autores, durante os estudos para reações de espirociclicações estereosseletivas mediadas por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ , observou-se que o tratamento da cetona com iodeto de samário em THF utilizando água como um co-solvente, forneceu a lactona espirocíclica em 70% de rendimento obtida como um único diastereoisômero. Quando um excesso de  $\text{SmI}_2$  (7.0 equivalentes) foi utilizado, um triol em 30% de rendimento junto com a lactona de interesse (Esquema 56).

**Esquema 56.**

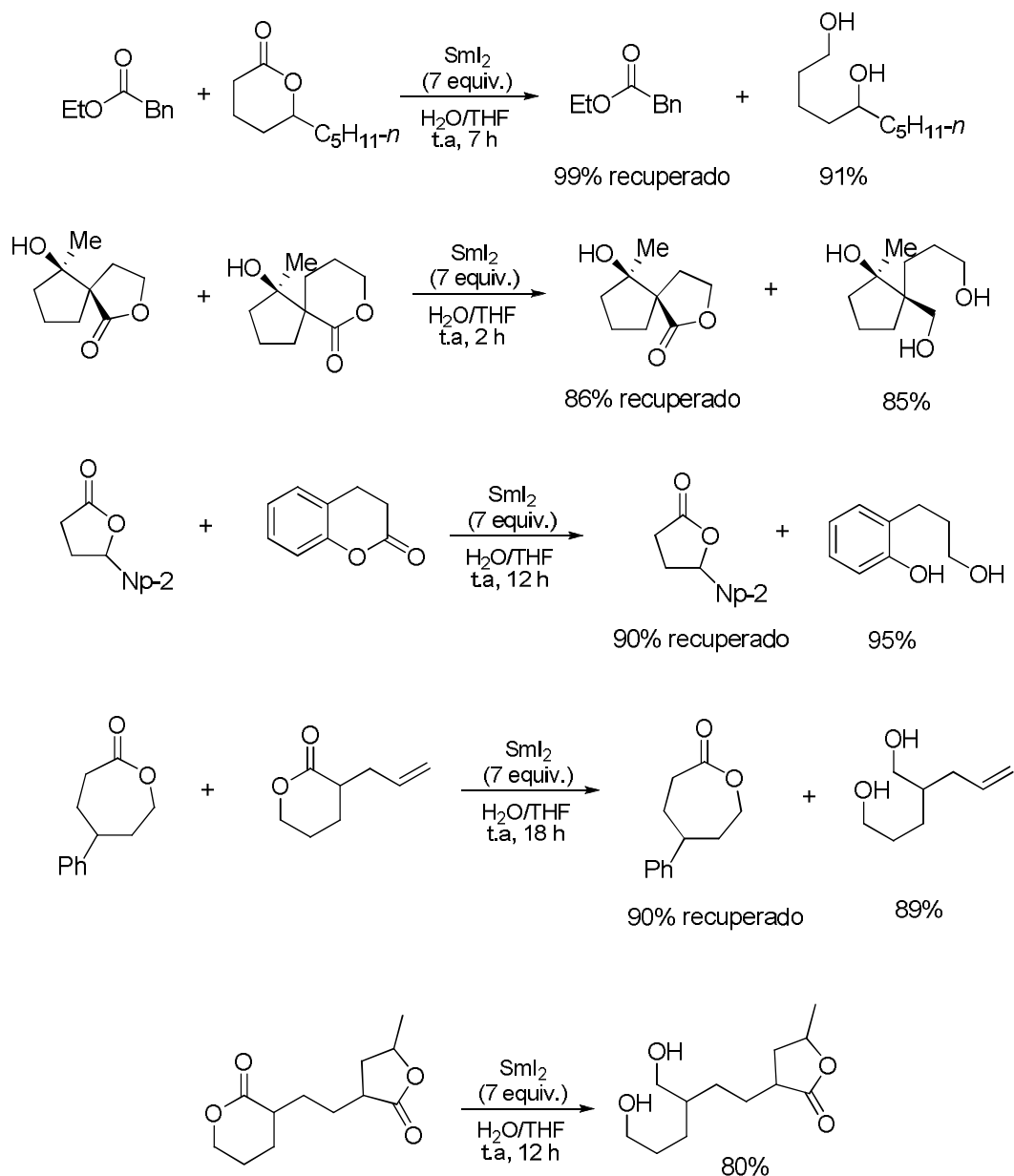


O tratamento da lactona espirocíclica obtida com  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, levou ao triol em 71% de rendimento. Este experimento comprovou que a lactona espirocíclica é um intermediário para a formação do triol observado como subproduto. Sendo assim, os autores realizaram uma série de experimentos a fim de demonstrar a quimiosseletividade observada quando misturas de ésteres e lactonas foram preparadas e tratadas com o sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Em todos os casos estudados, nenhum produto de redução dos ésteres ou das lactonas de cinco, sete ou oito membros foi observado, enquanto que apenas as lactonas de seis membros foram reduzidas (Esquema 57).

<sup>93</sup> Duffy, L. A.; Matsubara, H.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1136.

<sup>94</sup> Guazzelli, G.; Grazia, S. D.; Collins, K. D.; Matsubara, H.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4214.

**Esquema 57.**

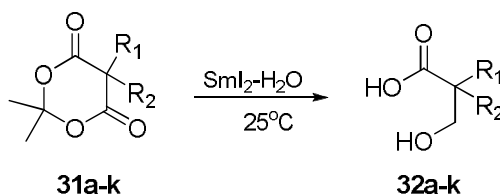


Posteriormente, o grupo de Procter estendeu o estudo sobre a redução seletiva de lactonas para 1,3-diésteres cíclicos.<sup>94</sup> Neste trabalho, os autores descreveram a monoredução de 1,3-diésteres cíclicos e de acordo com eles, o sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  mostrou-se seletivo para 1,3-diésteres cíclicos em comparação com os 1,3-diésteres acíclicos e, em alguns casos, lactonas.

No referido trabalho, os autores investigaram a redução de compostos derivados do ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**31a-k**) mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ .

A utilização de diferentes quantidades de  $\text{SmI}_2$  na presença de água, levou aos 3-hidroxi ácidos (**32a-k**) correspondentes em bons rendimentos (Esquema 58).

**Esquema 58.**

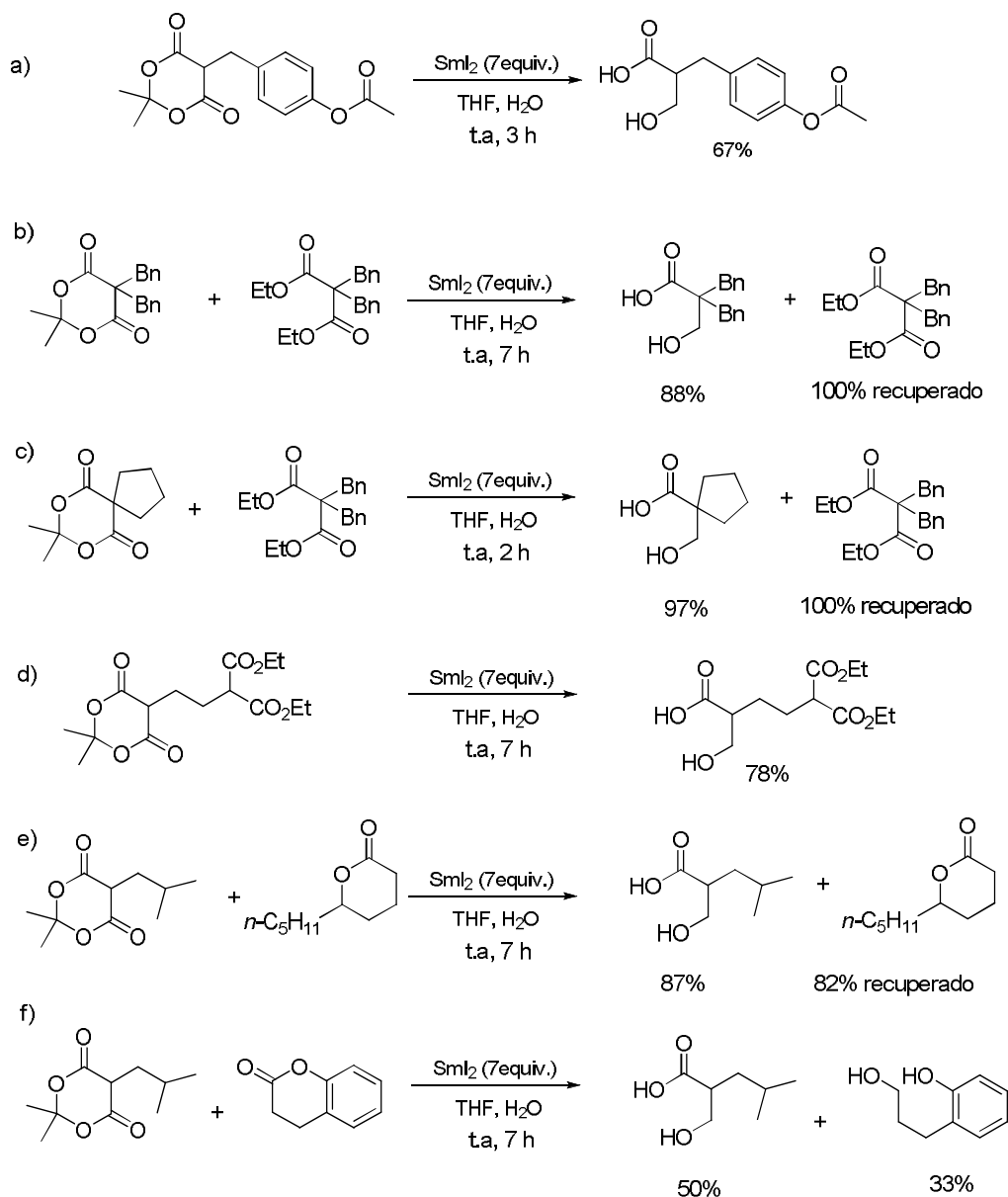


| Compostos    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                          | Produto    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                      | Rendimento |
|--------------|----------------|-----------------------------------------|------------|----------------|-------------------------------------|------------|
| <b>32a-k</b> |                |                                         |            |                |                                     |            |
| <b>31a</b>   | Bn             | Bn                                      | <b>32a</b> | Bn             | Bn                                  | 88         |
| <b>31b</b>   |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -      | <b>32b</b> |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -  | 81         |
| <b>31c</b>   | H              | Bn                                      | <b>32c</b> | H              | Bn                                  | 68         |
| <b>31d</b>   | H              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe     | <b>32d</b> | H              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe | 78         |
| <b>31e</b>   | H              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br      | <b>32e</b> | H              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br  | 77         |
| <b>31f</b>   | H              | <i>i</i> -Bu                            | <b>32f</b> | H              | <i>i</i> -Bu                        | 94         |
| <b>31g</b>   | Me             | Bn                                      | <b>32g</b> | Me             | Bn                                  | 98         |
| <b>31h</b>   | H              | Ph                                      | <b>32h</b> | H              | Ph                                  | 72         |
| <b>31i</b>   |                | =CHPr- <i>i</i>                         | <b>32i</b> | H              | <i>i</i> -Bu                        | 87         |
| <b>31j</b>   |                | =CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe | <b>32j</b> | H              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe | 69         |
| <b>31k</b>   |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -      | <b>32k</b> | H              | Et                                  | 75         |

Além dos 3-hidroxi ácidos (**31a-k**) preparados, os autores também realizaram experimentos para avaliar a seletividade da redução de misturas de ésteres alifáticos e ésteres cíclicos, bem como destes últimos com lactonas de seis membros.

No caso da misturas entre os ésteres cíclicos e os alifáticos, apenas os ésteres cíclicos foram reduzidos (Esquema 90, a-d). Em alguns casos, o sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  reduziu 1,3-diésteres cíclicos na presença de lactonas de seis membros (Esquema 90, e). Porém, quando a lactona de seis membros mais reativa foi empregada, a mesma foi também reduzida (Esquema 59, f).

Esquema 59.



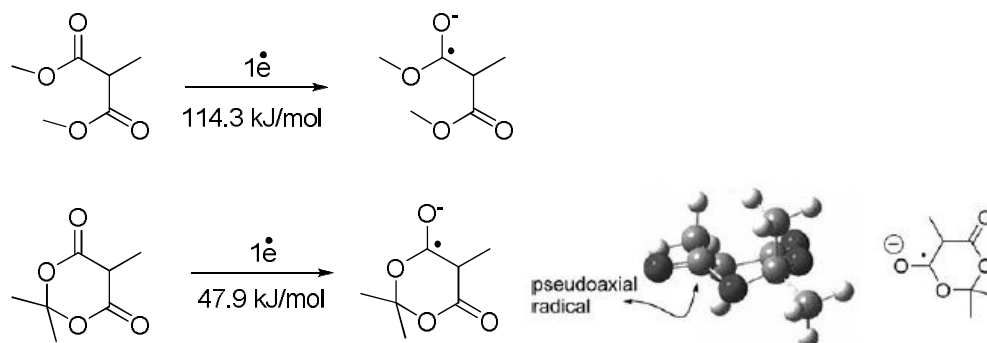
De acordo com os autores, a seletividade observada tem origem na razão da transferência inicial do primeiro elétron do samário para a carbonila do 1,3-diéster cíclico e que, como da mesma forma para as lactonas de seis membros, a estabilização anomérica<sup>95</sup> de um dos intermediários é crucial para promover a etapa inicial da redução.

Adicionalmente, cálculos teóricos também suportaram a proposição e sugeriram que a transferência do elétron para a carbonila do 1,3-diéster cíclico é um processo

<sup>95</sup> a) Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 609; b) Giese, B.; Dupuis, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1349; c) Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152.

endotérmico cuja energia é aproximadamente 50 kJ/mol. A energia relativa à mesma etapa reacional para o derivado malonato de dimetila foi calculada entre 102-114 kJ/mol.

Os cálculos realizados também mostraram que o ânion radical derivado do 1,3-diéster cíclico adota uma conformação meia-cadeira com o radical na posição pseudoaxial, favorecida pela estabilização anomérica (Figura 49).



**Figura 49:** Cálculos teóricos para a investigação da origem da seletividade na redução de 1,3-diésteres cíclicos por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ .

### 1.3. Reações orgânicas mediadas por $\text{SmI}_2$ e suas aplicações na síntese de produtos naturais

#### 1.3.1. Reação de Barbier

A reação de Barbier consiste da adição redutiva de um haleto de alquila, ou mais raramente, um sulfonato de alquila a um grupo carbonila.<sup>96</sup> Kagan e colaboradores descobriram a reação de Barbier intermolecular mediada por  $\text{SmI}_2$  em 1977.<sup>78</sup> Em 1986, Molander e Etter descreveram a versão intramolecular da mesma reação.<sup>97</sup> Ao contrário das reações de Barbier com metais como magnésio, lítio ou zinco, a reação mediada por  $\text{SmI}_2$  ocorre em uma mistura reacional homogênea e esta freqüentemente associada a uma maior quimiosseletividade.

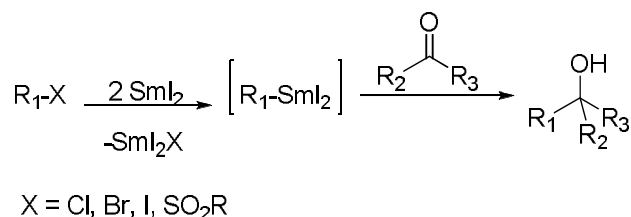
Os aspectos mecanísticos desta reação ainda não são claros, no entanto, Curran e colaboradores apresentaram evidências de que a reação é iniciada através da redução de um haleto orgânico com  $\text{SmI}_2$  resultando na formação da espécie organosamário, a qual pode ser facilmente capturada por um eletrófilo<sup>98</sup> (Esquema 60).

<sup>96</sup> a) D. J. Ram, M. Yus *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 225; b) V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez *Synthesis* **2008**, 491.

<sup>97</sup> G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1778.

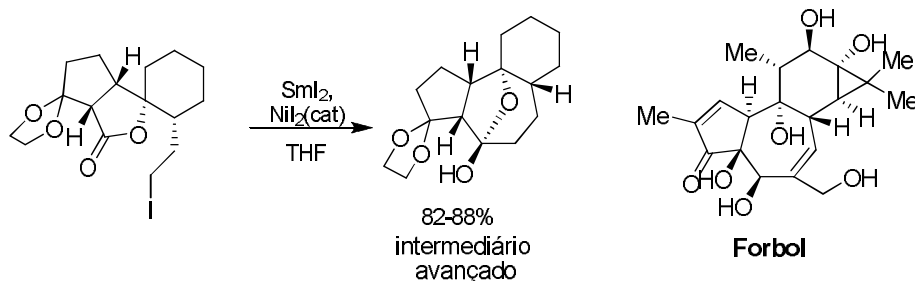
<sup>98</sup> a) Curran, D. P.; Tottleben, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6050; b) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett* **1992**, 943.

**Esquema 60.**



A reação de Barbier é uma das reações onde o  $\text{SmI}_2$  é utilizado com maior frequência, sendo a variação intramolecular, em particular, a que permite a formação de carbociclos de cinco a oito membros. Neste aspecto, Carroll e Little empregaram  $\text{SmI}_2$  na síntese do intermediário avançado do produto natural Forbol.<sup>99</sup> A reação de Barbier de um iodeto promovida por  $\text{SmI}_2$  levou a um hemiacetal cíclico em rendimentos entre 43-68%. Posteriormente, Kagan e colaboradores descobriram que a adição de uma quantidade catalítica de  $\text{NiI}_2$  levou a uma melhora significativa no rendimento do intermediário do Forbol, sendo este obtido em 82-88% de rendimento<sup>100</sup> (Esquema 61).

**Esquema 61.**



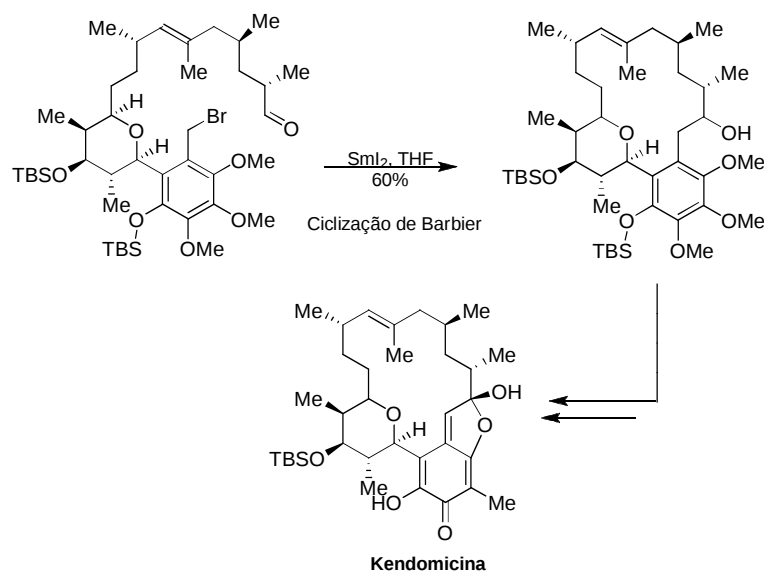
A reação de Barbier é mais comumente empregada para a construção de anéis de pequeno e médio tamanhos. No entanto, Lowe e Panek recentemente reportaram a síntese total da kendomicina. Este trabalho descreveu a primeira utilização de  $\text{SmI}_2$  mediando reações de Barbier na síntese de produtos naturais contendo anéis macrocíclicos<sup>101</sup> (Esquema 62).

<sup>99</sup> G. L. Carroll, R. D. Little *Org. Lett.* **2000**, 2, 2873.

<sup>100</sup> F. Machrouhi, B. Hamann, J.-L. Namy, H. B. Kagan *Synlett* **1996**, 633.

<sup>101</sup> J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3813.

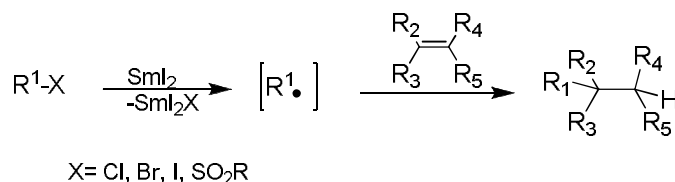
Esquema 62.



### 1.3.2 - Reações Radicais Alqueno/Alquino

A reação radicalar alqueno/alquino é iniciada através da redução de um elétron de um haleto ou sulfona para gerar um intermediário radicalar que em seguida é adicionado a um alqueno ou um alquino (Esquema 63).

Esquema 63.



O primeiro exemplo desta transformação foi descrito em 1981 por Kagan e colaboradores durante um estudo sobre o mecanismo de ação do  $\text{SmI}_2$ .<sup>102</sup> Assim como os processos radiculares de formação de ligação carbono-carbono,<sup>103</sup> a reação do mesmo tipo mediada por  $\text{SmI}_2$  é mais aplicável para a construção de anéis de cinco membros podendo-se empregar tanto alquenos e alquinos ativados<sup>104</sup> ou não. O uso de

<sup>102</sup> H. B. Kagan, J.-L. Namy, P. Girard, *Tetrahedron* **1981**, 37, 175.

<sup>103</sup> a) D. P. Curran, *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 104. b) A. Gansuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556; c) R. G. Hicks, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1321.

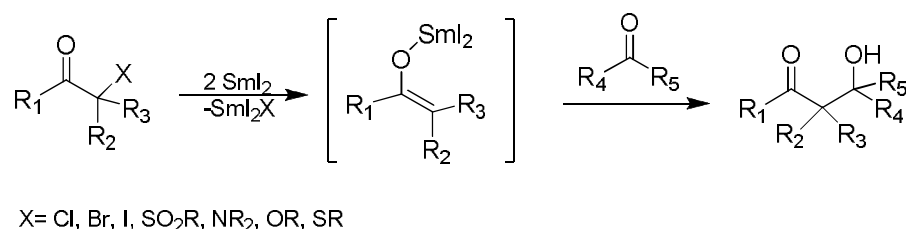
<sup>104</sup> a) S.-I. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 624; b) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5763.

iodeto de samário oferece algumas vantagens em comparação com os reagentes mais comumente utilizados como o  $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ , incluindo redução de toxicidade e melhor separação dos subprodutos.

### 1.3.3 - Reações de Reformatsky e do tipo Aldol

A reação de Reformatsky mediada por  $\text{SmI}_2$  foi inicialmente descrita por Kagan e colaboradores em 1977<sup>1,2</sup> procedendo inicialmente com a clivagem reductiva de um heteroátomo contendo substituinte vicinal ao grupo carbonila para formar enolato de  $\text{Sm}^{\text{III}}$  que então ataca a carbonila em uma reação do tipo aldol (Esquema 64).

**Esquema 64.**

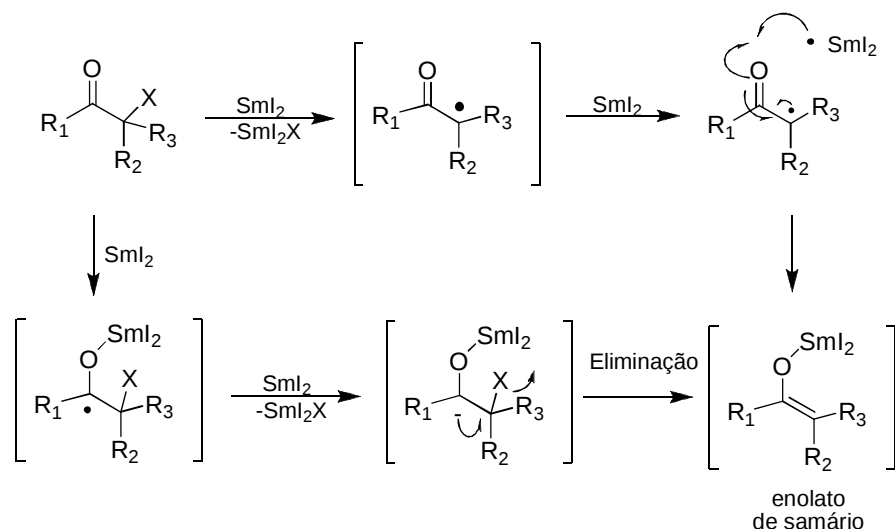


Dependendo da identidade do grupo funcional, dois possíveis mecanismos para a formação do enolato de  $\text{Sm}^{\text{III}}$  podem ser explorados.<sup>105</sup> Se o material de partida possui na posição  $\alpha$  a carbonila ou carboxila um grupo suscetível a clivagem reductiva direta, como um haleto ou sulfona, o  $\text{SmI}_2$  pode induzir a redução de um elétron para formar um radical estabilizado. Uma redução subsequente leva ao enolato de  $\text{Sm}^{\text{III}}$ . Alternativamente, se o grupo vicinal não é propício a redução, a reação acontecerá com a formação de um radical acetil, que então sofrerá uma segunda redução para formar um carbânion. A eliminação espontânea do grupo vicinal gera então o enolato de  $\text{Sm}^{\text{III}}$  (Esquema 65).

---

<sup>105</sup> G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135.

**Esquema 65.**

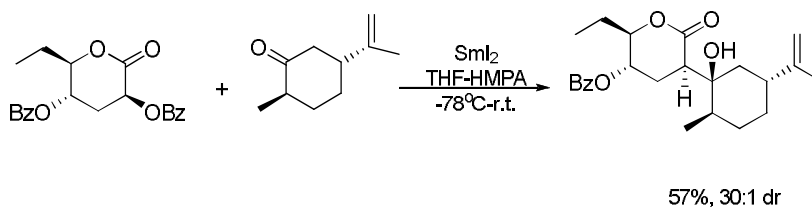


Enquanto a versão intermolecular da reação de Reformatsky é pouco empregada devido a presença de possíveis sítios reacionais, a reação intramolecular resulta em altos rendimentos e estereosseletividades, possivelmente como consequência da quelação do íon  $\text{Sm}^{\text{III}}$  com os grupos funcionais reagentes. Embora, não tão popular quanto a tradicional reação do tipo aldol, a reação de Reformatsky mediada por  $\text{SmI}_2$  tem características proeminentes em várias sínteses totais, incluindo aquelas onde a utilização de zinco torna-se uma limitação quanto a obtenção do produto desejado.

Na literatura, o número de trabalhos descrevendo as reações do tipo aldol promovidas por  $\text{SmI}_2$  envolvendo compostos carbolínicos com um heteroátomo na posição alfa é crescente.

Em 1993, Enholm e colaboradores descreveram a reação aldol mediada por  $\text{SmI}_2$  de  $\alpha$ -benzoila lactonas derivadas de carboidratos com cetonas.<sup>106</sup> Por exemplo, a reação de uma lactona na presença de  $\text{SmI}_2$  com (+)-dihidrocarvona levou a um aduto aldol em bom rendimento e elevado excesso diastereoisomérico (Esquema 66).

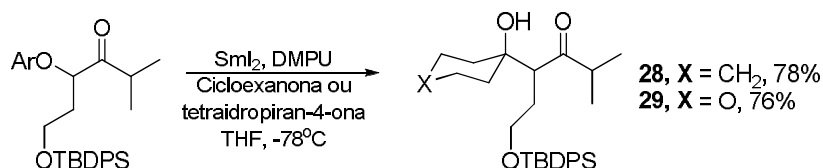
**Esquema 66.**



<sup>106</sup> E. J. Enholm, S. Jiag and K. Abboud, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4061.

Procter e colaboradores descreveram a utilização de  $\text{SmI}_2$  numa reação do tipo aldol<sup>107</sup> entre uma cetona e cicloexanona ou tetraidropiran-4-ona na presença de  $\text{SmI}_2$ , levando aos produtos de interesse em bons rendimentos (Esquema 67).

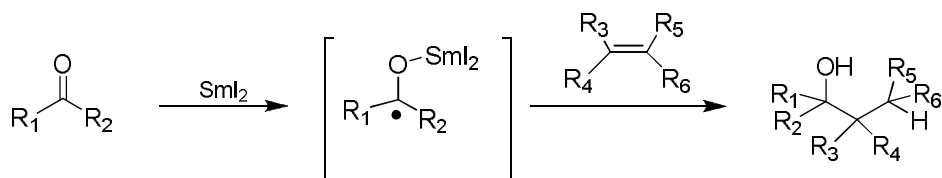
**Esquema 67.**



### 1.3.4. Reações Carbonil-alqueno/alquino

A reação carbonil-alqueno/alquino é possivelmente a mais importante reação mediada por  $\text{SmI}_2$  em síntese total. Nesta reação, a parte carbonílica é inicialmente reduzida para gerar um radical acetil, que então ataca um sistema insaturado (Esquema 68).

**Esquema 68.**



Este tipo de reação foi inicialmente descrito por Molander e Kenny<sup>108</sup> e atualmente as variações desta reação tem sido cada vez mais exploradas. Como na reação radical-alqueno/alquino, a reação carbonil-alqueno/alquino pode acontecer com alquenos e alquinos ativados ou não.<sup>109</sup>

Procter e colaboradores utilizaram a reação de ciclização carbonil-alqueno na síntese total de ambos os enantiômeros da 14-O-metil pestalotiopisina A.<sup>110</sup> Nesta

<sup>107</sup> F. McKelvie, I. M. Rudkin, G. Wynne and D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 2805.

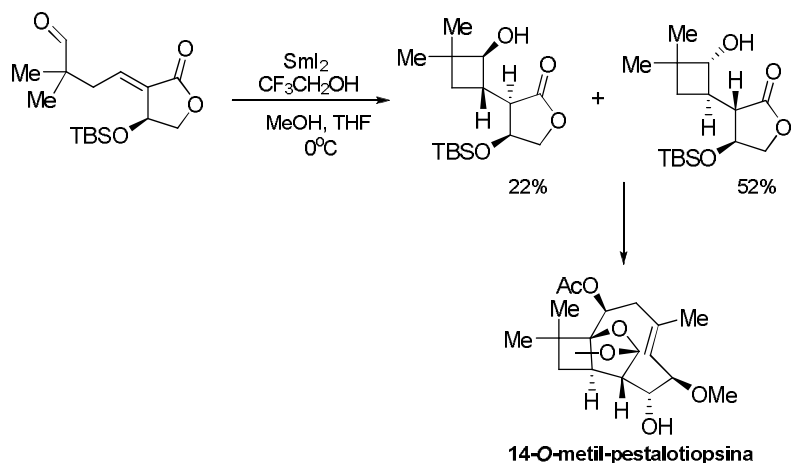
<sup>108</sup> a) G. A. Molander, C. Kenny, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4367; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8236.

<sup>109</sup> S.-i. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sakai *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1669.

<sup>110</sup> a) D. Johnston, N. Francon, D. J. Edmonds, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2001; b) D. Johnston, E. Couch, D. J. Edmonds, K.W. Muir, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 328; c) T. K. Hutton, K.W. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4811; d) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5631.

proposta um aldeído foi submetido a uma ciclização mediada por  $\text{Sml}_2$  em uma mistura de THF/MeOH/ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  para levar a mistura dos ciclobutanois estereoisoméricos em 52 e 22% de rendimento, respectivamente (Esquema 69).

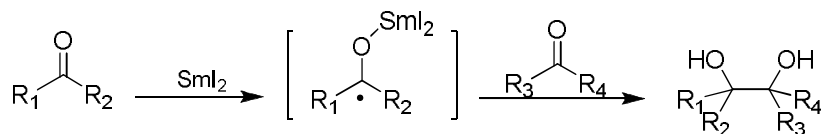
**Esquema 69.**



### 1.3.5. Reação do tipo Pinacol

A reação do tipo pinacol é um acoplamento redutivo de dois grupos carbonilas para formar um diol ou outras espécies relacionadas (Esquema 70).<sup>111</sup>

**Esquema 70.**



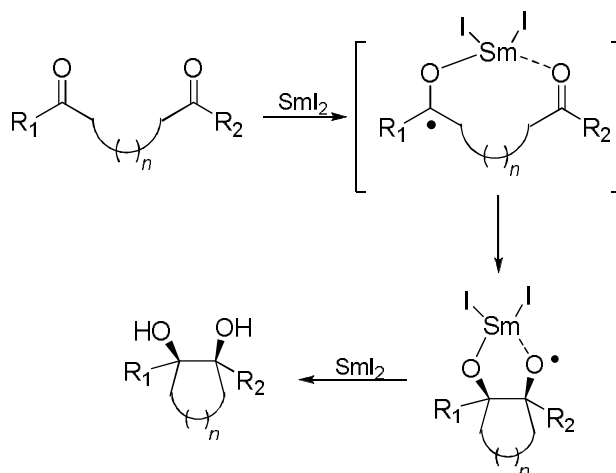
A utilização de  $\text{Sml}_2$  na reação de pinacol foi inicialmente descrita por Kagan e colaboradores em 1983<sup>112</sup> e em 1988 Molander e Kenny descreveram sua aplicação numa reação de ciclização.<sup>113</sup> Em geral, o mecanismo aceito para este processo consiste da redução de um composto dicarbonílico formando um radical acetil que ataca o outro grupo carbonila gerando uma espécie contendo oxigênio radicalar. A rápida redução da última espécie e a adição de uma fonte de prótons leva a um diol (Esquema 71).

<sup>111</sup> a) S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1448; b) S. E. Reisman, J. M. Ready, M. M. Weiss, A. Hasuoka, M. Hirata, K. Tamaki, T. V. Ovaska, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2087.

<sup>112</sup> a) J.-L. Namy, J. Souppe, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765; b) J. Souppe, L. Danon, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 227.

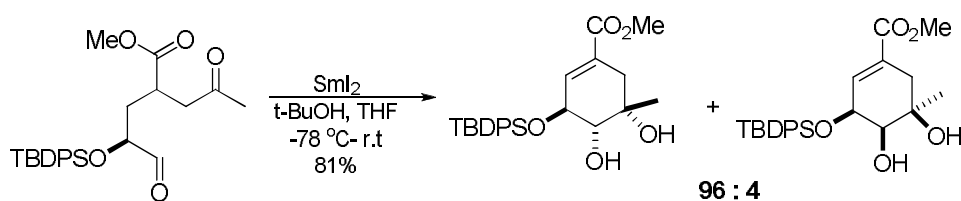
<sup>113</sup> A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2132.

Esquema 71.



Enquanto a reação intermolecular sofre com baixas estereosseletividades, a reação intramolecular geralmente leva a elevados graus de stereocontrole em favor do diol-*cis* como resultado da quelação do radical acetil inicialmente formado. Adicionalmente, se um grupo alcóxi está presente na posição vicinal a uma das duas carbonilas, o diol formado é preferencialmente *anti* ao substituinte alcóxi.<sup>114</sup> Por exemplo, um ceto-aldeído sofreu ciclização para fornecer um diol *cis*-1,2 com excelente seletividade (Esquema 72).

Esquema 72.



Ambas as variações inter- e intramolecular são úteis, e anéis de vários tamanhos, incluindo macrociclos podem ser formados neste processo. Além de empregar cetonas e aldeídos, a reação do tipo pinacol mediada por  $\text{SmI}_2$  pode também promover o acoplamento entre uma cetona ou aldeído e uma oxima,<sup>115</sup> nitrila,<sup>116</sup> ou hidrazona.<sup>117</sup>

<sup>114</sup> J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1125.

<sup>115</sup> H. Miyabe, M. Toruda, K. Inoue, K. Tajiri, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4397.

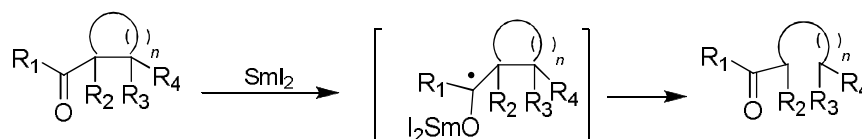
<sup>116</sup> a) L. H. Zhou, Y. M. Zhang, D. Q. Shi, *Synthesis* **2000**; b) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7447; c) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6514.

<sup>117</sup> G. A. Kraus, J. O. Sy, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 77.

### 1.3.6. Reações de Fragmentação

A fragmentação de ciclopropanos e ciclobutanos é uma forma útil de incorporar sistemas de anéis complexos ou substituintes volumosos,<sup>118</sup> sendo o  $\text{SmI}_2$  também empregado para esta finalidade (Esquema 73).

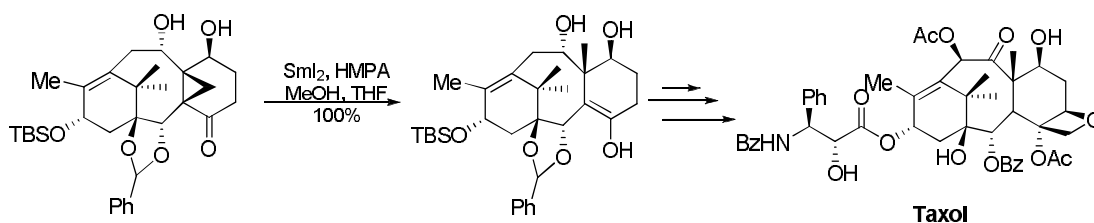
Esquema 73.



Na literatura encontram-se descritas diferentes classes de reações de fragmentação promovidas por  $\text{SmI}_2$  e envolvendo a clivagem de heterociclos contendo ligações  $\sigma$  fracas heteroátomo-heteroátomo como as ligações N-O e N-S em isooxazois e isotiazóis, por exemplo.

Kuwajima e colaboradores empregaram a reação de fragmentação mediada por  $\text{SmI}_2$  para incorporar um grupo metila na síntese total do Taxol.<sup>119</sup> Neste trabalho, um intermediário ciclopropânico impedido foi tratado com  $\text{SmI}_2$  na presença de HMPA e MeOH induzindo a fragmentação do ciclopropano e permitindo o acesso a um enol em rendimento quantitativo (Esquema 74).

Esquema 74.



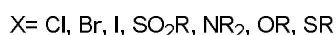
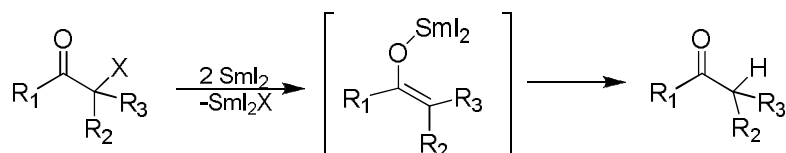
<sup>118</sup> Para recentes artigos de revisão veja: a) J. J. Li, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1; b) D. Bradley, G. Williams, K. Blann, J. Caddy, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 565; c) D. B. G. Williams, J. Caddy, K. Blann, *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35, 307.

<sup>119</sup> K. C. Nicolaou, X. Huang, N. Giuseppone, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4705.

### 1.3.7. Reações de Eliminação

As reações de eliminação mediadas por  $\text{SmI}_2$  são mais comumente usadas em síntese total para eliminar substituintes vicinais ao grupo carbonila (Esquema 75).

Esquema 75.



De fato, toda a reação de Reformatsky pode ser considerada como uma reação de eliminação na qual o enolato intermediário é empregado para outros fins além da eliminação. Contudo, eliminações induzidas por  $\text{SmI}_2$  podem ocorrer mais facilmente se o grupamento carbonila for parte de um sistema conjugado.<sup>120</sup> Além disso,  $\text{SmI}_2$  tem sido utilizado também para a clivagem seletiva de grupos protetores.<sup>121</sup>

Lindel e colaboradores<sup>122</sup> descreveram a ação do  $\text{SmI}_2$  promovendo a clivagem simultânea dos grupos protetores presentes nos nitrogênios de um precursor na síntese total do dibromofakellstaina. A hidrólise alcalina promovida por NaOEt do precursor protegido não levou ao produto desejado, mas resultou na clivagem do sistema cíclico da uréia.

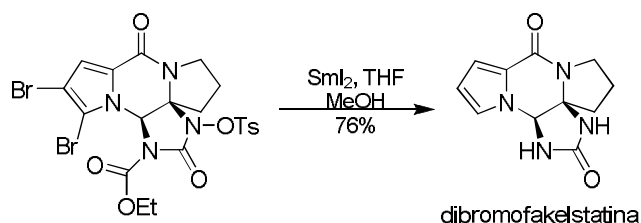
Em contraste, o uso de 2,5 equivalentes de  $\text{SmI}_2$  levou a desproteção rápida e limpa do grupo tosilamina. Utilizando 5 equivalentes de  $\text{SmI}_2$  a clivagem do grupo carbamato também foi observada, levando a dibromofakellstatina em 76% de rendimento global. O uso de um pouco mais de iodeto de samário (7,5 equivalentes), resultou na eliminação seletiva do bromo presente na posição 2 do anel pirrolico da molécula alvo (Esquema 76).

<sup>120</sup> A. Otake, A. Yukimasa, J. Watanabe, Y. Sasaki, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *Chem. Commun.* **2003**, 1834.

<sup>121</sup> J. L. Chiara, C. Destabel, P. Gallego, J. Marco- Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 359.

<sup>122</sup> a) D. E. N. Jacquot, H. Hoffman, K. Polborn, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3699; b) D. E. N. Jacquot, M. Z\_llinger, T. Lindel, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2295; c) M. Z\_llinger, P. Mayer, T. Lindel, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9431.

**Esquema 76.**



**1.3.8. Reações em cascata**

Muitos dos mais expressivos exemplos do uso de  $\text{SmI}_2$  em síntese total são aqueles onde uma sequência de reações acontece em cascata.<sup>123</sup>

Na síntese total do ácido martinélico,<sup>124</sup> Nanto e colaboradores empregaram a sequência de reações adição radicalar-ciclização-eliminação (RACE) que poderia ser promovida por  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  ou  $\text{SmI}_2$  para estabelecer o sistema diidro-pirroloquinolina do produto natural. Tendo desenvolvido uma metodologia prévia para sequência de reações em cascata (RACE) entre oximas e ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>125</sup> os autores trataram o éster precursor com  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  e AIBN em refluxo sob benzeno levando ao intermediário desejado em apenas 29% de rendimento.

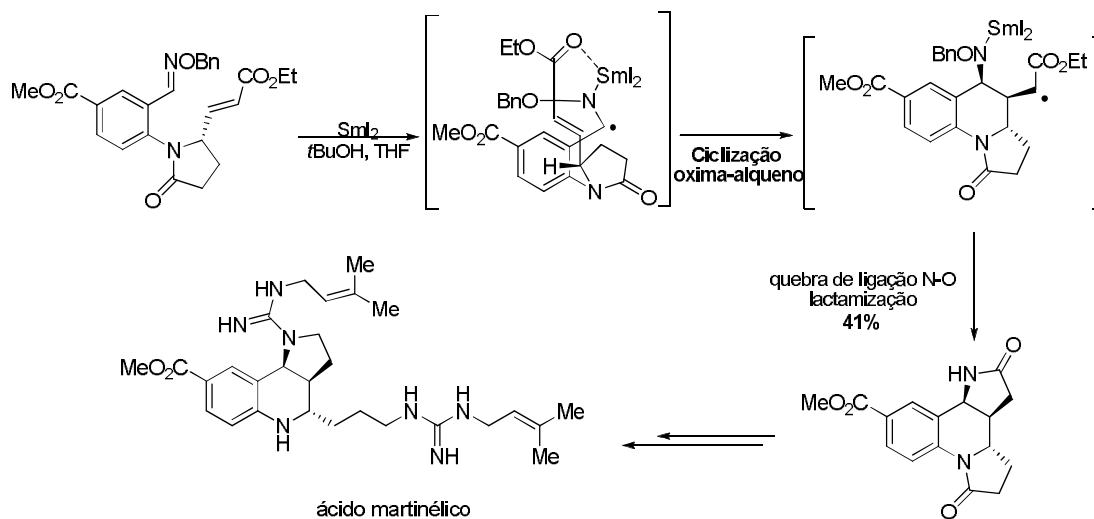
Os autores decidiram assim investigar o uso de  $\text{SmI}_2$  objetivando melhores rendimentos e seletividades. Surpreendentemente, o tratamento do precursor com  $\text{SmI}_2$  na presença de  $t\text{BuOH}$  levou a uma melhora do rendimento reacional, sendo obtido o intermediário em 41% e com apenas 10% do outro isômero. Esta sequência de etapas levou a um intermediário avançado, o qual nas etapas seguintes foi convertido no ácido martinélico (Esquema 77).

<sup>123</sup> K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134.

<sup>124</sup> a) A. Shirai, O. Miyata, N. Tohnai, M. Miyata, D. J. Procter, D. Sucunza, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4464; b) O. Miyata, A. Shira, S. Yoshino, Y. Takeda, M. Sugiura, T. Naito, *Synlett* **2006**, 893.

<sup>125</sup> a) O. Miyata, A. Shirai, S. Yoshino, T. Nakabayashi, Y. Takeda, T. Kiguchi, D. Fukumoto, M. Ueda, T. Naito, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10092; b) H. Rahaman, A. Shirai, O. Miyata, T. Naito, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5789.

**Esquema 77.**



Os processos mediados por  $\text{SmI}_2$ , levam em sua maioria a formação de sistemas cíclicos de baixas e elevadas complexidades estruturais com excelente estereocontrole. Nestas reações há menos limitações em relação aos tamanhos dos anéis obtidos em comparação com as metodologias tradicionais, o que faz da química de samário uma importante ferramenta em síntese orgânica.

## **2.0. Objetivos**

### **2.1. Geral**

O Capítulo 2 deste trabalho tem como objetivo geral estudar as reações de ciclização de 1,3-diésteres promovidas pelo sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ .

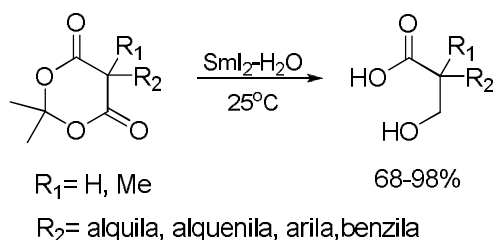
### **2.2. Específicos**

- Explorar a ciclização radicalar de 1,3-diésteres promovida pelo sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  para formação de anéis de cinco membros;
- Avaliar a influência de diferentes grupos presentes na estrutura de 1,3-diésteres mediante reações de ciclização promovidas pelo sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ ;
- Desenvolver e avaliar um protocolo para a reação de dupla ciclização de substratos bis-olefínicos promovida pelo sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ ;
- Desenvolver e avaliar um protocolo para a ciclização transanular promovida pelo sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  na formação de sistemas bi-cíclicos.

### 3.0. Resultados e discussões

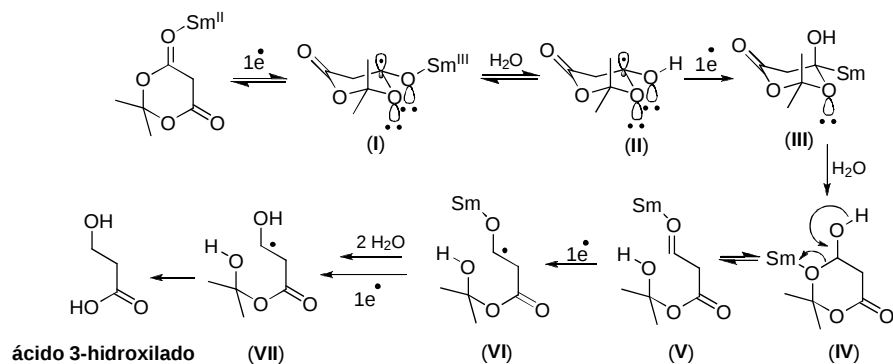
Os 1,3-diésteres cíclicos, em especial o ácido de Meldrum, são blocos de construção bastante versáteis em síntese orgânica.<sup>126</sup> Os estudos descritos pelo grupo do Prof. Procter sobre as reações de redução dos derivados destes substratos pelo sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  levaram a formação dos ácidos 3-hidroxilados em bons rendimentos (Esquema 78).<sup>94</sup>

**Esquema 78.**



O mecanismo proposto para esta transformação consiste inicialmente da ativação da carbonila do éster através da coordenação com  $\text{Sm}(\text{II})$  e transferência de um elétron para formar um ânion radical (I) o qual é protonado (II). A segunda transferência de um elétron gera um carbânion que após o tratamento da reação com água leva ao intermediário hemiacetal (IV) em equilíbrio com um aldeído (V). A redução provocada pela transferência do terceiro elétron a partir do  $\text{Sm}(\text{II})$  leva ao ânion acetil-radical (VI). O último elétron transferido forma uma espécie de organosamário que é então protonada (VII) resultando no ácido 3-hidroxilado (Esquema 79).

**Esquema 79.**



<sup>126</sup> a) Chen, B. C. *Heterocycles* **1991**, 32, 529; b) McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 345.

Cálculos teóricos também suportaram o mecanismo proposto e evidenciaram que a transferência do primeiro elétron é um processo energeticamente favorável.<sup>94</sup>

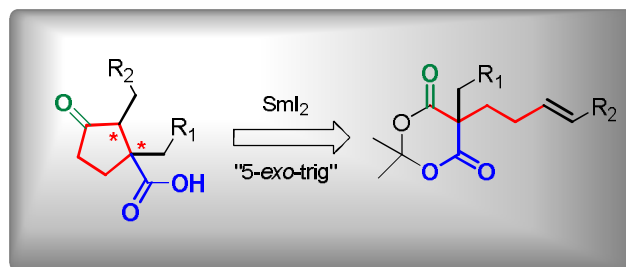
Com base no mecanismo desta reação observa-se que na etapa inicial do processo forma-se um intermediário radicalar (**I**) como consequência da transferência do primeiro elétron do  $Sml_2$ .

Uma vez que a espécie radicalar (**I**) é bastante reativa, a mesma poderia ser explorada em processos de ciclização. Neste sentido, avaliou-se a possibilidade de preparar 1,3-diésteres cíclicos derivados do ácido de Meldrum, os quais após tratamento com o sistema  $Sml_2-H_2O$  poderiam levar a interessantes sistemas cíclicos.

Anéis cíclicos de tamanhos variados constituem parte do esqueleto carbônico de muitos produtos naturais com importantes atividades biológicas e as reações de ciclização promovidas por  $Sml_2$  são indiscutivelmente as transformações mais úteis para o acesso a estes sistemas.

Portanto, metodologias sintéticas que permitam o acesso a estruturas cíclicas com diferentes graus de complexidade são de fundamental importância em química orgânica sintética.

Desta forma, nesta etapa do trabalho concentraram-se esforços para a preparação de um composto modelo derivado do ácido de Meldrum. Com o composto modelo seria possível iniciar os estudos das reações de ciclização promovidas pelo sistema  $Sml_2-H_2O$  em um processo de ciclização do tipo “5-exo-trig”. Esta proposta poderia levar a sistemas cíclicos funcionalizados, polissubstituídos e, possivelmente, com dois estereocentros (Figura 50).



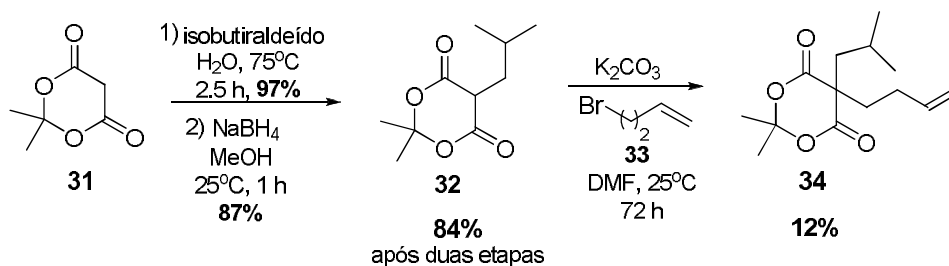
**Figura 50:** Proposta para a preparação de sistemas cíclicos.

A preparação do composto modelo derivado do ácido de Meldrum baseou-se no protocolo modificado de Bigi e colaboradores para a reação do tipo Knoevenagel.<sup>127</sup> A condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrums **31** e o isobutiraldeído levou ao produto de condensação em 97% de rendimento. A redução com  $NaBH_4$  do intermediário formado levou ao produto saturado **32** em 84% de rendimento após purificação via

<sup>127</sup> Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 42, 5203.

recristalização. A etapa final consistiu da alquilação do composto **32** com o brometo **33** de acordo com o procedimento de Dumas,<sup>128</sup> levando ao composto modelo **34** em apenas 12% de rendimento. Este composto foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos usuais, estando os dados em concordância com a estrutura proposta (Esquema 80).

**Esquema 80.**



Como a reação de alquilação com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF levou ao produto **34** em rendimento de apenas 12% mesmo após várias tentativas de otimização da reação como a secagem do solvente, a secagem do  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e longo tempo reacional, decidiu-se investigar outras condições reacionais de alquilação que levassem ao substrato de ciclização de interesse de forma mais eficiente.

Portanto, outras metodologias utilizando diferentes tipos de bases e solventes foram testadas, sendo mostradas na tabela 10. Duas das metodologias testadas levaram ao produto de interesse em rendimentos tão baixos quanto o obtido inicialmente (experimentos 1 e 3) e a outra, embora se tenha observado melhor rendimento, apresentou a desvantagem da utilização do líquido iônico  $[\text{bpy}]\text{BF}_4$ , que apresenta um custo elevado (experimento 2) (Tabela 10).

<sup>128</sup> Fillion, E.; Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2920.

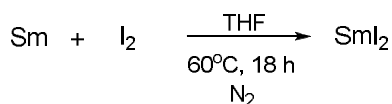
**Tabela 10.** Tentativas de preparação do composto **34**.

| Experimento | Condições                                                                                                                   | Rendimento de <b>34</b> (%) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1           | <b>31</b> , $\text{K}_2\text{CO}_3$ , <b>33</b> , TEBA,<br>Acetonitrila, $25^\circ\text{C}$ , 24 h <sup>129</sup>           | 17%                         |
| 2           | <b>31</b> , $\text{Et}_3\text{N}$ , <b>33</b> , $[\text{bpy}]\text{BF}_4$ , 60-<br>$70^\circ\text{C}$ , 12 h <sup>130</sup> | 31%                         |
| 3           | <b>31</b> , $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , <b>33</b> , DMF, $25^\circ\text{C}$ ,<br>72 h                                        | 14%                         |

Uma vez que os testes realizados levaram a resultados semelhantes ao obtido na reação descrita no esquema 111, decidiu-se continuar os estudos de acordo com o procedimento de Dumas.

De posse do composto **34**, concentraram-se esforços para o estudo da reação de ciclização promovida por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Para esta reação utilizou-se uma solução 0,1 M de  $\text{SmI}_2$  em THF. Embora esta solução seja comercialmente disponível, ela foi preparada de acordo com o procedimento descrito por Imamoto,<sup>131</sup> a partir de samário metálico e iodo elementar. O procedimento baseou-se na agitação de samário metálico e iodo elementar suspensos em THF a  $60^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Após este período, obteve-se uma solução de  $\text{SmI}_2$  de coloração azul que foi utilizada sem titulação prévia (Esquema 81).

**Esquema 81.**



De posse do composto **34** e da solução de  $\text{SmI}_2$  0,1 M, iniciou-se a etapa seguinte que consistiu da reação de ciclização. Inicialmente avaliou-se qual seria a quantidade da solução de  $\text{SmI}_2$  necessária para promover a ciclização do substrato **34** eficientemente.

De acordo com a proposta inicial, seriam necessários no mínimo seis elétrons (6 equivalentes de  $\text{SmI}_2$ ) para a formação dos sistemas cíclicos de interesse. Adicionalmente, trabalhos anteriormente descritos demonstraram que a utilização de sete equivalentes de  $\text{SmI}_2$  levaram a redução eficiente dos 1,3-diésteres cíclicos aos ácidos 3-

<sup>129</sup> Chan, C.-C.; Huang, X. *Synthesis*, **1984**, 224.

<sup>130</sup> Su, C.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Synthetic Comm.* **2003**, 33, 2817.

<sup>131</sup> Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501.

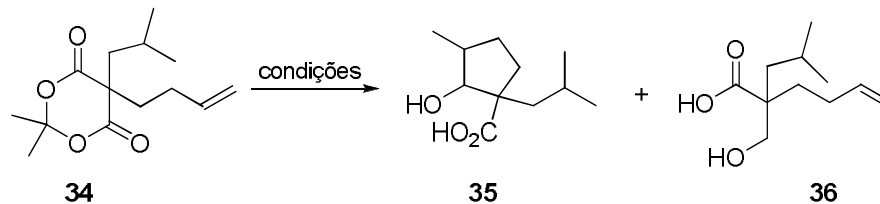
hidroxilados correspondentes.<sup>182</sup> Com base nestas informações, decidiu-se iniciar os testes utilizando-se 6 equivalentes de  $\text{Sml}_2$ .

Quanto à quantidade de água a ser utilizada na realização dos testes, trabalhos anteriores descreveram que além da água atuar como doadora de prótons, a adição de um excesso deste solvente ao meio reacional resulta na coordenação do mesmo com o samário. Segundo os autores, isto leva a formação de um agente redutor termodinamicamente mais poderoso e que para cada equivalente de  $\text{Sml}_2$  seriam necessários 150 equivalentes de água.

A partir destas informações, iniciaram-se os testes para verificar a quantidade de  $\text{Sml}_2$  necessária para promover a ciclização.

O primeiro teste consistiu da adição de 6 equivalentes de  $\text{Sml}_2$  a uma solução do substrato **34** em THF e  $\text{H}_2\text{O}$  (900 equivalentes). O segundo teste consistiu da adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (1050 equivalentes) à solução de 7 equivalentes de  $\text{Sml}_2$  seguida da adição do substrato **34** solubilizado em THF. O último teste realizado, consistiu da adição de 8 equivalentes de  $\text{Sml}_2$  a uma solução do substrato **34** solubilizado em THF e  $\text{H}_2\text{O}$  (1200 equivalentes). Em todos os testes, a solução de  $\text{Sml}_2$  foi adicionada gota-a-gota por um período de 30 minutos e os solventes foram desoxigenados antes do uso. Os resultados destes testes prévios encontram-se sumarizados na Tabela 11.

**Tabela 11.** Resultados dos testes realizados com o composto **34**.

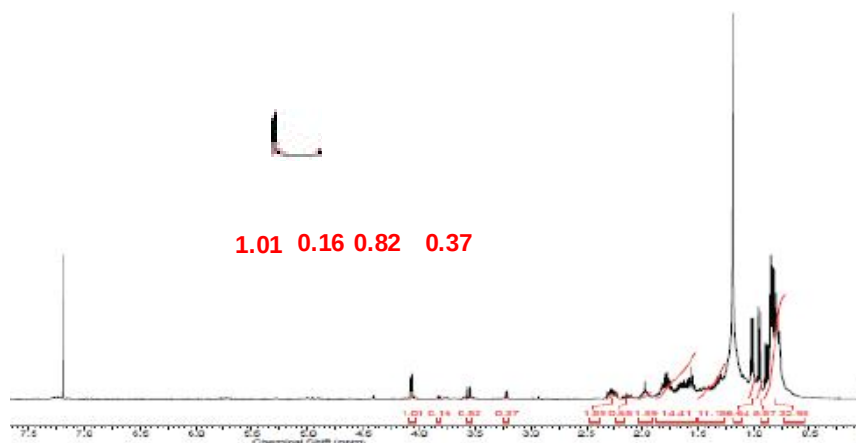


| Testes | Condições                                                                                                      | (%) <b>34</b> | (%) <b>35</b> | (%) <b>36</b> |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 1      | $\text{Sml}_2$ (6 equiv.), <b>34</b> , THF, $\text{H}_2\text{O}$ (900 equiv.), 30 minutos, $25^\circ\text{C}$  | 35%           | 58%           | 7%            |
| 2      | $\text{Sml}_2$ (7 equiv.), $\text{H}_2\text{O}$ (1050 equiv.), <b>34</b> , THF, 30 minutos, $25^\circ\text{C}$ | 96%           | -             | -             |
| 3      | $\text{Sml}_2$ (8 equiv.), <b>34</b> , THF, $\text{H}_2\text{O}$ (1200 equiv.), 30 minutos, $25^\circ\text{C}$ | -             | 92%           | Traços        |

De acordo com os dados apresentados na Tabela 11, quando 6 equivalentes de  $\text{Sml}_2$  e 900 equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  foram utilizados, obteve-se o produto de interesse **35** em 58% de rendimento. No entanto, 35% do material de partida **34** foram recuperados e 7% do hidroxi-ácido foram formados. Estes resultados sugeriram que uma quantidade adicional de  $\text{Sml}_2$  seria necessária para que a ciclização acontecesse de forma mais eficiente. No segundo teste realizado, basicamente todo o material de partida foi recuperado sugerindo que, neste sentido, a adição prévia de água à solução de  $\text{Sml}_2$  não era eficiente para promover a ciclização. Quando o substrato **34** foi solubilizado em THF e 1200 equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionados, seguido pela adição de 8 equivalentes de  $\text{Sml}_2$  (teste 3), o composto **35** foi obtido em excelente rendimento com apenas traços do composto **36**.

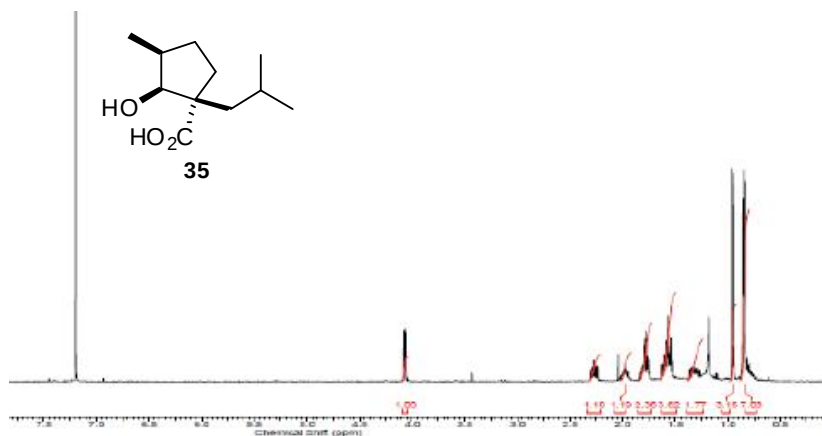
De fato, na reação de ciclização promovida por  $\text{Sml}_2$  são necessários 6 elétrons (6 equivalentes de  $\text{Sml}_2$ ), dos quais a transferência inicial de 2 elétrons promove a ciclização do 1,3-diéster cíclico ao ceto-ácido, outros dois elétrons são necessários para reduzir o ceto-ácido ao hidroxi-ácido e finalmente mais 2 elétrons reduzem uma molécula de acetona gerada no meio reacional. No entanto, a utilização de um excesso de  $\text{Sml}_2$  garante que a reação seja completa.

O composto **35** foi isolado como uma mistura de quatro ciclopentanóis diastereoisoméricos e de acordo com o espectro de RMN  $^1\text{H}$  a proporção entre os ciclopentanóis foi de 49:8:25:18 (Figura 51).



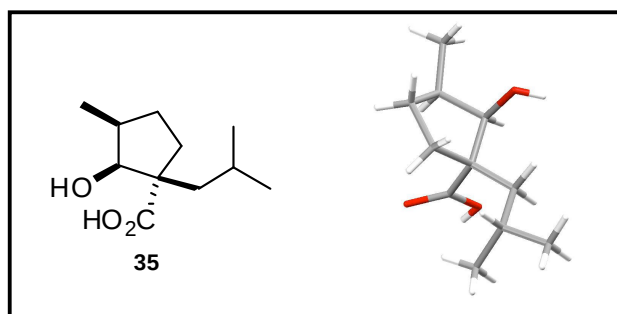
**Figura 51:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de **35**.

Após a caracterização da mistura, o ciclopentanol majoritário foi isolado por cromatografia em coluna e caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ciclopentanol majoritário **35** é apresentado na Figura 52.



**Figura 52:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopentanol majoritário **35**.

A estereoquímica relativa do composto majoritário foi determinada através de difração de raios-X. De acordo com a imagem obtida por difração de raios-X, os grupos funcionais hidroxila e carboxila encontram-se com orientação *anti* (Figura 53).

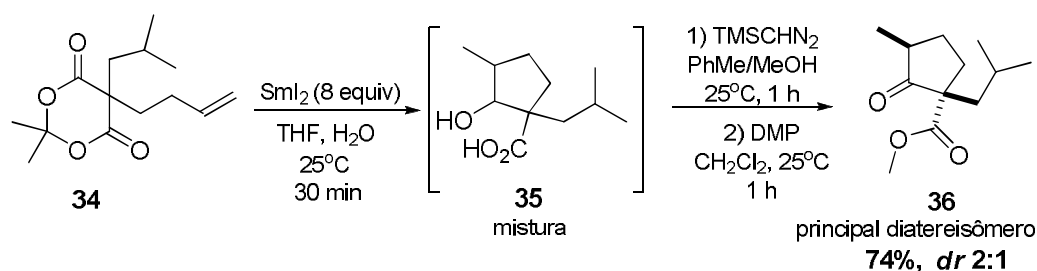


**Figura 53:** Imagem obtida por difração de raios-X do diastereoisômero majoritário **35**.

Com o objetivo de reproduzir os resultados até então observados e determinar a proporção dos diastereoisômeros majoritários, a reação de ciclização mediada por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  do composto **34** foi novamente realizada. Tanto o rendimento quanto a razão diastereoisomérica observadas foram reprodutíveis.

A fim de simplificar a mistura diastereoisomérica a mistura do composto **35** foi solubilizada em tolueno/metanol 4:1,  $\text{TMSCHN}_2$  foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Após a remoção do solvente em vácuo a mistura reacional foi solubilizada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMP foi adicionado deixando-se reagir a temperatura ambiente por mais uma hora. Estas seqüências reacionais levariam a obtenção de apenas dois diastereoisômeros principais, o que facilitaria a determinação da proporção entre os mesmos (Esquema 82).

**Esquema 82.**



A reação de ciclização do composto **34** seguida por esterificação e oxidação, levou a ciclopentanona **36** em 74% de rendimento após duas etapas reacionais. Infelizmente, a proporção entre os diastereoisômeros não foi satisfatória observando-se uma proporção de apenas 2:1. Este valor foi determinado através das integrais dos sinais correspondentes as metilas do ceto-éster **36** no espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

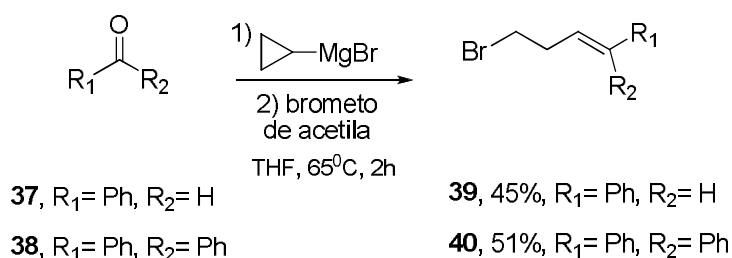
Uma vez que a estereoquímica relativa do ciclopentanol majoritário **35** foi determinada por difração de raios-X, foi possível inferir também na estereoquímica relativa da ciclopentanona **36** obtida conforme o esquema 82.

Como a reação de ciclização do substrato **34** não aconteceu com bom estereocontrole, decidiu-se investigar a ciclização promovida por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  de outros 1,3-diésteres cíclicos contendo substituintes alquênílicos mais volumosos. Esperava-se que olefinas mais volumosas pudessem exercer um controle significativo na seletividade da reação de ciclização, levando a seletividades mais altas com formação majoritária de um dos diastereoisômeros.

Sendo assim, concentraram-se esforços para a preparação de novos 1,3-diésteres cíclicos derivados do composto **31**. Estes compostos foram preparados de acordo com a sequência de reações apresentadas no esquema 80.

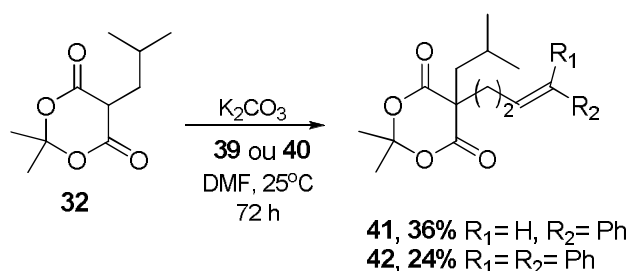
A adição do reagente de Grignard aos compostos carbonílicos **37** e **38** e a subsequente reação de eliminação levou aos brometos **39** e **40** (Esquema 83).

**Esquema 83.**



De posse dos compostos **39** e **40**, realizou-se a etapa seguinte da reação para a preparação dos substratos **41** e **42**. Estes compostos foram preparados em 36% e 24% de rendimento respectivamente (Esquema 84).

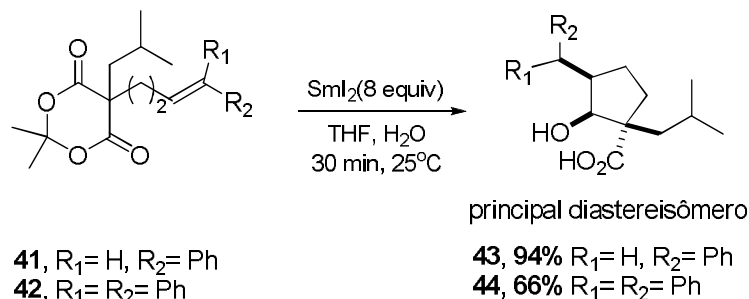
**Esquema 84**



Com os compostos **41** e **42** em mãos, deu-se prosseguimento aos estudos da reação de ciclização promovida por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Após o tratamento dos compostos **41** e **42**

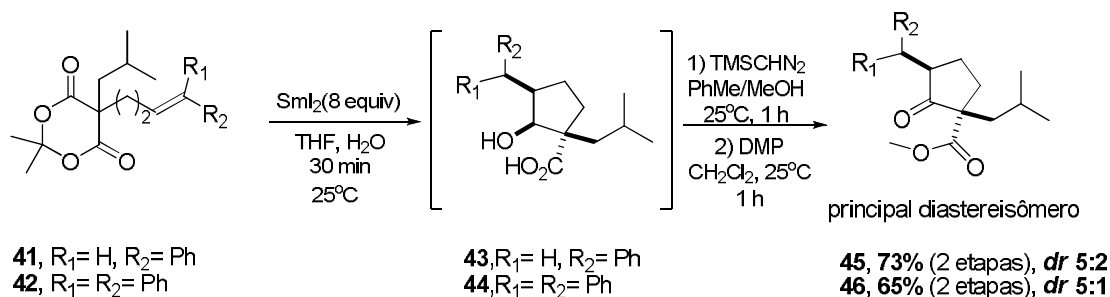
com este sistema, foram obtidos os ciclopentanóis **43** e **44** em bons rendimentos. As proporções entre as misturas dos ciclopentanóis **43** foram de 60:20:10:10 e 37:27:24:12 para o composto **44**, ambas determinadas por RMN  $^1\text{H}$ . O diastereoisômero majoritário de cada uma das misturas foi isolado e devidamente caracterizado (Esquema 85).

**Esquema 85**



As reações de ciclização dos compostos **41** e **42**, apresentadas no esquema 116 foram novamente realizadas e as misturas dos quatro ciclopentanóis diastereoisoméricos de **43** e de **44** foram submetidas a esterificação com  $\text{TMSCHN}_2$  seguido por oxidação com DMP para levar aos ceto-ésteres **45** e **46** em bons rendimentos após duas etapas reacionais (Esquema 86).

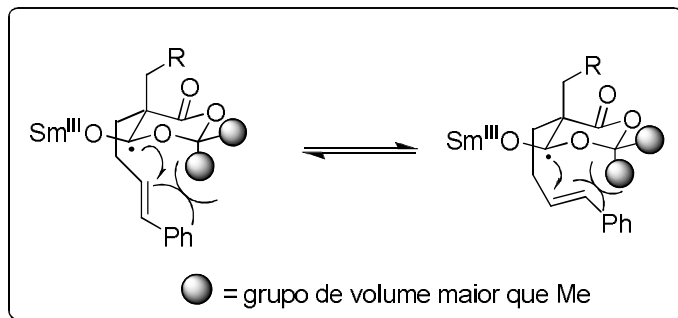
**Esquema 86.**



Conforme mostrado no esquema 117 os ceto-ésteres diastereoisoméricos **45** e **46** foram obtidos em bons rendimentos e proporções diastereoisoméricas moderadas (*dr* 5:1 e 5:2), indicando que embora o volume do substituinte presente no alqueno dos substratos **41** e **42** tenha sido maior, não se obteve um aumento significativo na proporção diastereoisomérica entre os produtos.

Como os resultados até então demonstrados não haviam sido satisfatórios, deu-se continuidade na investigação em busca de melhores seletividades na reação de ciclização mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ .

Sendo assim, pensou-se na possibilidade de promover variações dos substituintes localizados na posição 3 do 1,3-diéster cíclico. Sugeriu-se que estas possíveis modificações pudessem exercer algum controle estérico sobre as estruturas de transição, de forma a oferecer uma melhora na seletividade da ciclização. Portanto, uma modificação na estrutura do éster cíclico poderia levar a um maior controle na seletividade da reação (Figura 54).

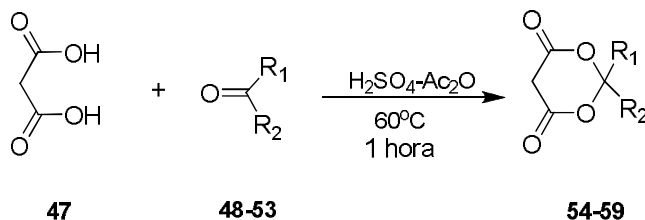


**Figura 54:** Modificação do éster na posição 3 com grupos mais volumosos.

Com o objetivo de explorar esta idéia, iniciaram-se os estudos para a preparação de 1,3-diésteres cíclicos derivados do ácido de Meldrum **31**. Para isto, o ácido malônico **47** foi tratado com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado e anidrido acético e aquecido a  $60^\circ\text{C}$  durante 15 minutos.<sup>132</sup> Após este período o composto carbonílico **48-53** foi adicionado e a reação agitada durante 1 hora (Tabela 12).

<sup>132</sup> Jang, H.; Zhang, J.-M.; Du, W.-Q.; Zhu, S.-Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 86.

**Tabela 12.** Preparação dos 1,3-diésteres cíclicos derivados do ácido de Meldrum.



|   | Composto carbonílico | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>     | Produto | Rendimento (%) |
|---|----------------------|------------------------------------|--------------------|---------|----------------|
| 1 | 48                   | Et                                 | Et                 | 54      | 33             |
| 2 | 49                   | Ph                                 | Me                 | 55      | 25             |
| 3 | 50                   | Ph                                 | Ph                 | 56      | - <sup>a</sup> |
| 4 | 51                   | CH <sub>2</sub> Ph                 | CH <sub>2</sub> Ph | 57      | - <sup>a</sup> |
| 5 | 52                   | <sup>t</sup> Bu                    | <sup>t</sup> Bu    | 58      | - <sup>a</sup> |
| 6 | 53                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - |                    | 59      | 61             |

<sup>a</sup> Não foi observada formação do produto desejado.

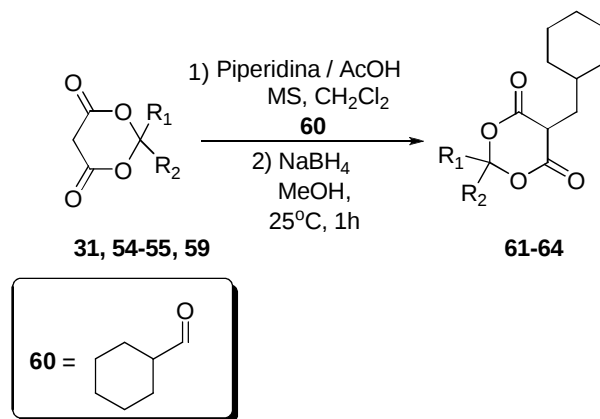
De posse dos substratos **54**, **55** e **59** iniciou-se a preparação dos compostos necessários para ciclização com  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Uma vez que o protocolo adotado para a preparação do composto **32** não pôde ser repetido para os compostos **54**, **55** e **59** porque os mesmos não eram solúveis em água, utilizou-se a metodologia original da reação de condensação do tipo Knoevenagel.<sup>133</sup>

Outra modificação realizada nesta parte do trabalho refere-se ao aldeído utilizado na etapa de condensação, onde o isobutiraldeído substituído pelo aldeído cíclico cicloexanocarbaldeído.

Neste sentido, os 1,3-diésteres cíclicos **31**, **54-55** e **59** reagiram com o aldeído **60** para levar aos compostos de condensação, os quais após redução com  $\text{NaBH}_4$  levaram aos compostos saturados **61-64** (Esquema 87).

<sup>133</sup> a) Tieze, L. F.; Beifuss, U. *Org. Syn.* **1998**, 9, 310; b) *Org. Syn.* Tieze, L. F.; Beifuss, U. **1993**, 71, 167.

**Esquema 87.**

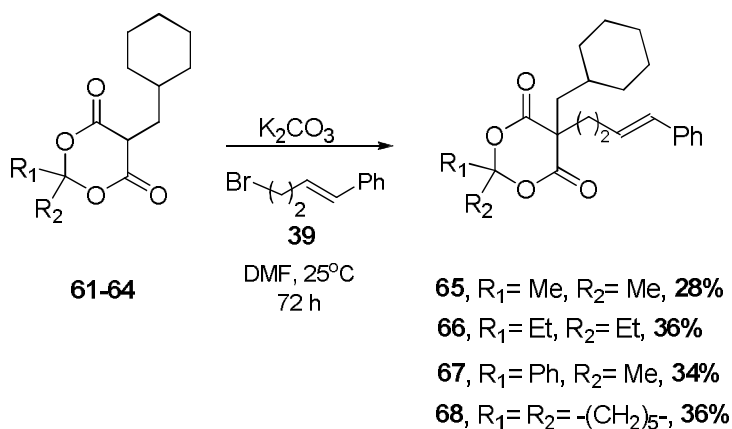


| Composto  | $\text{R}_1$        | $\text{R}_2$ | (%) <sup>a</sup> |
|-----------|---------------------|--------------|------------------|
| <b>61</b> | Me                  | Me           | 80               |
| <b>62</b> | Et                  | Et           | 72               |
| <b>63</b> | Ph                  | Me           | 85               |
| <b>64</b> | $-(\text{CH}_2)_5-$ |              | 75               |

<sup>a</sup> Rendimento após duas etapas.

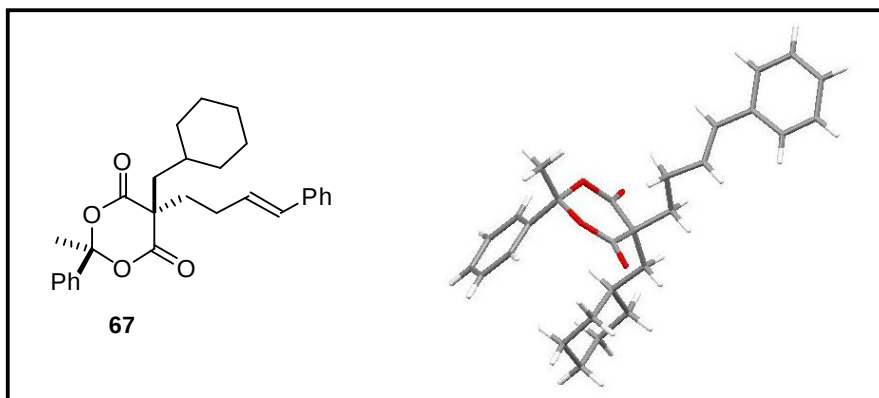
Após a preparação e caracterização dos substratos **61-64** iniciou-se a etapa de alquilação dos mesmos com o brometo **39**. A reação levou aos substratos de ciclização **65-68** em rendimentos que variaram de 28-36% (Esquema 88).

**Esquema 88.**



Os substratos **65-68** foram completamente caracterizados e a determinação estrutural do substrato de ciclização **67** foi realizada por difração de raios-X. De acordo com a imagem obtida, observou-se que o grupo fenila do éster cíclico apresenta

orientação *syn* com o substituinte cicloexila localizado na posição  $\alpha$  a carbonila (Figura 55).

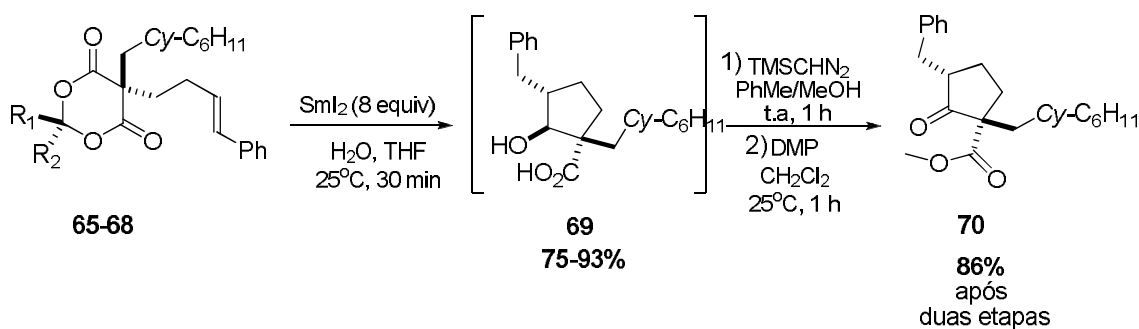


**Figura 55:** Imagem obtida por difração de raios-X do composto **67**.

Após a preparação dos substratos **65-68**, deu-se continuidade aos estudos quanto a ciclização mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Nesta etapa, logo após a reação de ciclização, as misturas dos ciclopentanóis de cada um dos substratos foram tratadas com  $\text{TMSCHN}_2$  e em seguida com DMP para simplificar a mistura diastereoisomérica.

A reação de ciclização mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  levou a mistura dos ciclopentanóis **69** em bons rendimentos. Após duas etapas reacionais obteve-se a ciclopentanona **70** em 86% de rendimento. A proporção entre os diastereoisômeros formados nesta etapa foi determinada por RMN  $^1\text{H}$  a partir das integrais dos sinais correspondentes aos prótons da metila do composto **70**. (Esquema 89).

**Esquema 89.**



Os resultados dos estudos da reação de ciclização para cada um dos substratos **65-68** estão reunidos na Tabela 13.

**Tabela 13.** Efeito do substituinte da posição 3 sobre a diastereosseletividade da reação de ciclização dos substratos **65-68**.

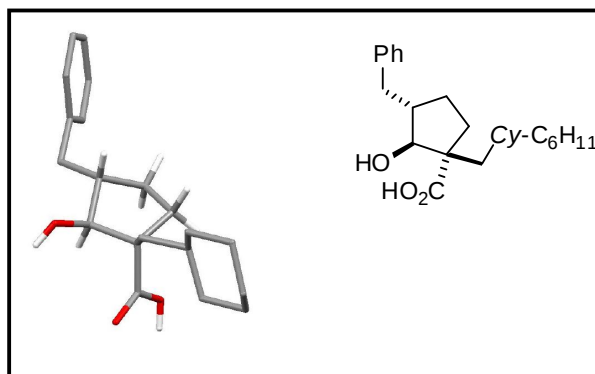
| Substrato | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | (%) <b>69</b> | <i>dr</i> de <b>70</b> <sup>a</sup> |
|-----------|------------------------------------|----------------|---------------|-------------------------------------|
| <b>65</b> | Me                                 | Me             | 93            | 3:1                                 |
| <b>66</b> | Et                                 | Et             | 75            | 2:1                                 |
| <b>67</b> | Ph                                 | Me             | 79            | 7:1                                 |
| <b>68</b> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - |                | 86            | 5:1                                 |

<sup>a</sup> Razão entre os diastereoisômeros determinada por RMN <sup>1</sup>H.

Conforme os resultados mostrados na Tabela 13, a ciclização dos substratos **65-68** promovida por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  levou a diastereosseletividades moderadas. Quando os 1,3-diésteres derivados da benzofenona e da ciclohexanona foram utilizados (substratos **67** e **68**), foram obtidos os melhores resultados (*dr* 7:1 e *dr* 5:1). Embora as diastereosseletividades não tenham sido excelentes, as mesmas foram superiores as obtidas anteriormente com os compostos **36**, **45** e **46** o que ressalta um progresso do estudo em questão.

Os resultados obtidos apontaram para uma relação direta entre a característica estrutural dos 1,3-diésteres cíclicos e a seletividade da reação de ciclização sofrida por estes substratos. Conforme observado e comentado, tal relação resultou no aumento da seletividade da ciclização.

A estereoquímica relativa do composto **69** e, portanto do composto **70** pôde ser determinada por difração de raios-X. Neste caso, o diastereoisômero majoritário isolado apresentou configuração do centro C3 oposta a observada para o mesmo centro estereogênico do composto **35** (Figura 56).



**Figura 56:** Imagem obtida por difração de raios-X do ciclopentanol **69**.

Na tentativa de entender o efeito do 1,3-diéster derivado da acetofenona sobre a seletividade da reação de ciclização, realizou-se uma busca na literatura sendo encontradas algumas informações importantes.

Embora os radicais axiais sejam preferencialmente formados em reações de ciclização radicalar devido à estabilização anomérica do intermediário formado,<sup>134</sup> os radicais equatoriais podem também ser observados por meio da conversão de um radical axial em um radical equatorial em um processo denominado interconversão radicalar.<sup>135</sup>

Sendo assim, nas ciclizações mediadas por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  dos substratos em estudo considera-se que na etapa inicial da reação a transferência do primeiro elétron possa levar aos radicais **71/72** e **73/74**. No caso do acetal dimetílico ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ , composto **65**), acredita-se que ambas as espécies com radicais axial (**71** e **73**) são acessíveis devido a similaridade entre os radicais **71** e **73** em termos de energia. No entanto, propõe-se que apenas o radical axial **71** possa sofrer ciclização sob uma estrutura de transição *anti* eletronicamente favorável. A ciclização desta espécie ocorreria com maior seletividade levando a um maior controle na formação dos diastereoisômeros, o que poderia explicar a melhora da diastereosseletividade observada.

Por outro lado, a interconversão entre as espécies **73** e **71** poderia também acontecer, fazendo com que a espécie **73** também levasse ao produto de ciclização. No entanto, a barreira de energia para a interconversão entre os ciclos é mais alta do que a barreira de energia para a interconversão entre os radicais.

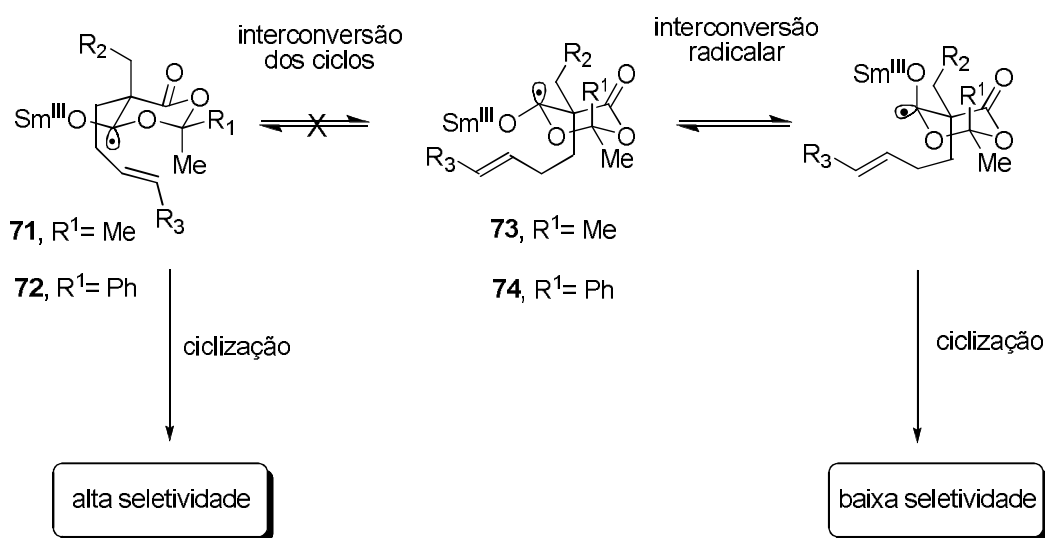
<sup>134</sup> a) Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 609; b) Giese, B.; Dupuis, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1349; c) Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152; d) Crich, D.; Lim, L. B. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2209.

<sup>135</sup> Rychnovsky, S. D.; Hata, T.; Kim, A. I.; Buckmelter, A. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 807.

Portanto, a interconversão radicalar da espécie **73** ( $\text{R}_1 = \text{Me}$ ) levaria ao intermediário com o radical na posição equatorial. A ciclização desta espécie aconteceria de forma menos seletiva levando a baixas proporções diastereoisoméricas conforme observado para o composto **36**.

Desta forma, a ciclização de 1,3-diésteres derivados da acetofenona resulta em um melhor diastereosseletividade porque este substituinte pode exercer um controle conformacional significativo sobre a estrutura de transição e conseqüentemente o radical axial **72** é seletivamente formado (Esquema 90).

**Esquema 90.**

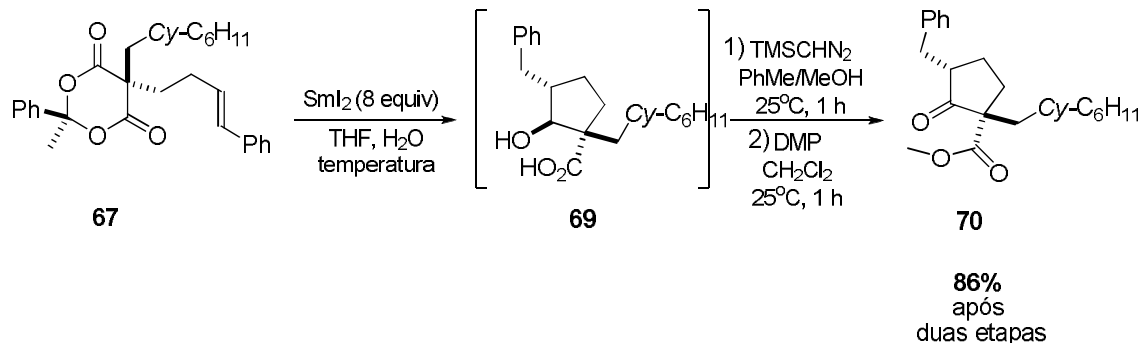


Alguns trabalhos descritos na literatura relatam que o controle cinético e termodinâmico de reações de ciclização radicalar pode levar a reações mais seletivas.<sup>136</sup> Após a investigação de alguns destes trabalhos, decidiu-se avaliar se a reação de ciclização mediada pelo sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  do composto **67** poderia sofrer alguma influência de fatores termodinâmicos.

Neste sentido, o substrato **67** foi submetido a reações de ciclização sob diferentes condições de temperatura e a mistura dos ciclopentanóis analisada. Inicialmente, a reação foi realizada a  $0^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e a  $50^\circ\text{C}$ . Após a reação de ciclização, os ciclopentanóis foram tratados com  $\text{TMSCHN}_2$  e DMP para posterior determinação da proporção entre os diastereoisômeros principais (Esquema 91).

<sup>136</sup> a) Ishibashi, H. *Chem. Rec.* **2006**, 6, 23; b) Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4271.

**Esquema 91.**



| Experimento <sup>a</sup> | Temperatura (°C) | (%) de <b>69</b> | <i>dr</i> de <b>70</b> <sup>b</sup> |
|--------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|
| 1                        | 0                | 81               | 3:1                                 |
| 2                        | 25°C             | 78               | 7:1                                 |
| 3                        | 50               | 89               | 12:1                                |

<sup>a</sup> Reação de ciclização do composto **67** mediada por  $\text{SmI}_2$ .

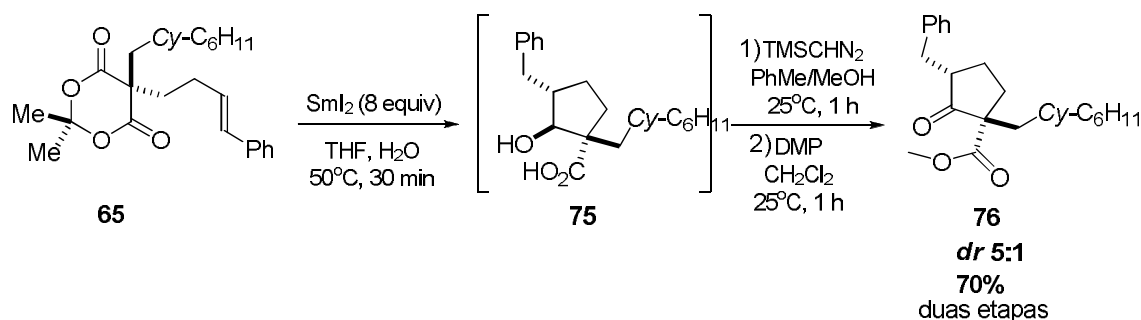
<sup>b</sup> Razão entre os diastereoisômeros determinada por RMN  $^1\text{H}$ .

Segundo os dados apresentados, quando a reação de ciclização do composto **67** foi realizada a baixa temperatura observou-se uma diminuição da razão diastereoisomérica (***dr* 3:1**). No entanto, quando a mesma reação foi realizada a uma temperatura de 50°C, observou-se um aumento significativo na razão diastereoisomérica entre os compostos formados (***dr* 12:1**). Estas observações evidenciaram o compromisso entre a temperatura em que ocorre a ciclização mediada por  $\text{SmI}_2$  e a seletividade da reação.

Com o objetivo de verificar se este resultado era algo inerente aos 1,3-diésteres cíclicos derivados da acetofenona, decidiu-se realizar a reação de ciclização a temperatura de 50°C para outro 1,3-diéster cíclico, o composto **65**, e verificar se haveria também um aumento na diastereosseletividade.

Dessa forma, realizou-se a ciclização mediada por  $\text{SmI}_2$  a 50°C deste composto e após as etapas de esterificação e oxidação obteve-se a proporção entre os diastereoisômeros obtidos. De acordo o espectro de RMN  $^1\text{H}$  a proporção observada foi de ***dr* 5:1**, a qual é superior a observada quando a mesma reação foi realizada a temperatura ambiente (***dr* 3:1**) (Esquema 92).

**Esquema 92.**



O resultado obtido nesta etapa evidenciou que a temperatura de fato exerce um controle termodinâmico sobre a diastereosseletividade da reação, não sendo, porém um fenômeno associado apenas aos 1,3-diésteres derivados da acetofenona.

Embora a maior parte das ciclizações radiculares seja irreversível, de acordo com dados descritos na literatura é possível que as ciclizações de certos radicais estáveis aconteçam de maneira reversível.<sup>137</sup>

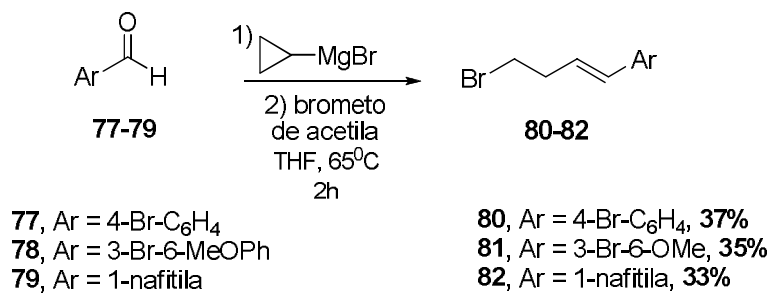
Neste sentido, propõe-se que os radicais formados na reação mediada por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  sejam estáveis o suficiente para levar a processos reversíveis e portanto susceptíveis a fatores termodinâmicos.

Uma vez que foram realizados estudos quanto a otimização das condições reacionais para a ciclização radicalar de 1,3-diésteres cíclicos, decidiu-se estender os estudos feitos para a ciclização de outros substratos derivados do composto **55**.

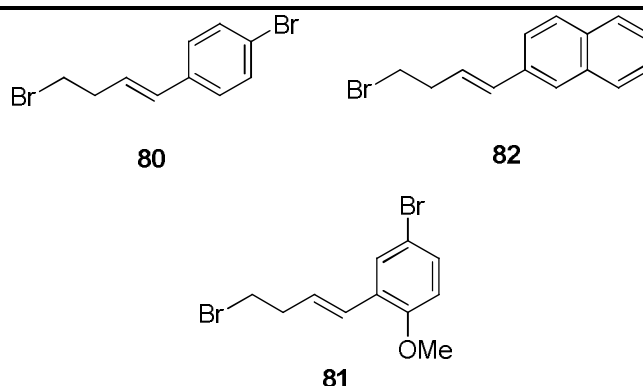
Para dar continuidade a esta proposta, nesta etapa do trabalho foram preparados novos bromo-alquenos funcionalizados que seriam necessários para a reação de alquilação do composto **55**. Os bromo-alquenos foram preparados de acordo com a metodologia apresentada no esquema 114, utilizando-se como precursores os aldeídos arílicos substituídos **77-79**. A reação levou aos compostos de interesse **80-82** em rendimentos moderados (Esquema 93).

<sup>137</sup> a) Curran, D. P.; Morgan, T. M.; Schwartz, C. E.; Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6607; b) Sung, K.; Wang, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1755.

**Esquema 93.**

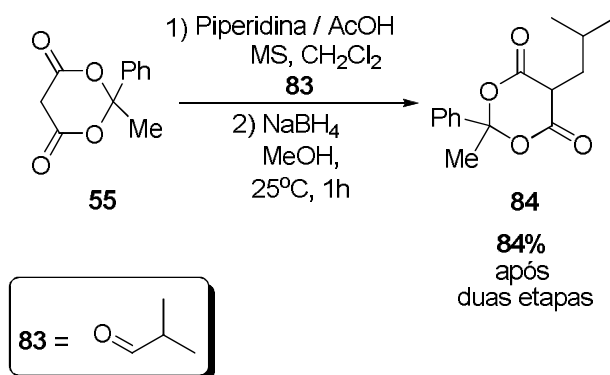


Estruturas dos bromo-alquenos arílicos **80-82**



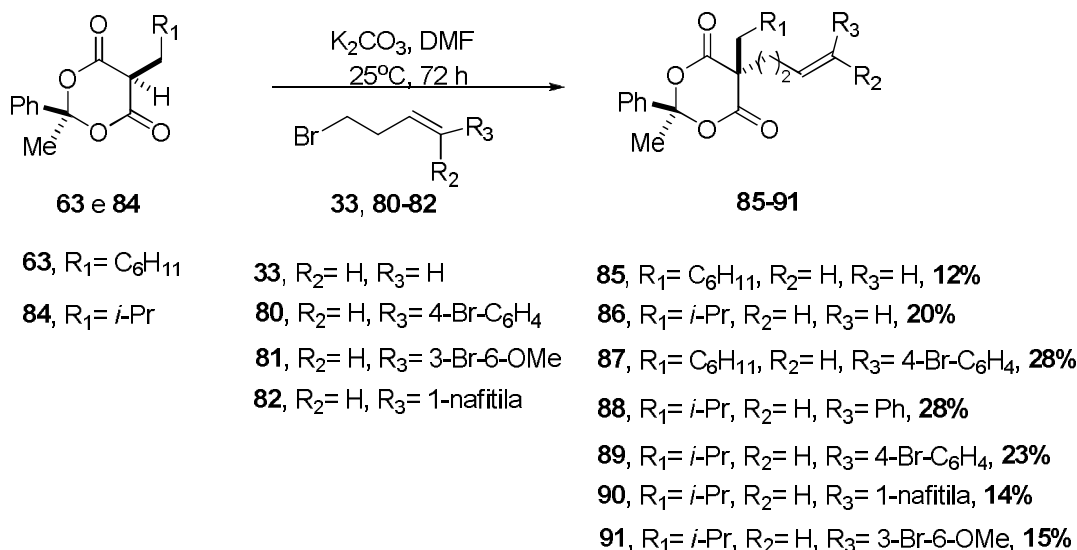
De posse dos brometos **80-82** deu-se continuidade na preparação dos substratos para a ciclização. Para isto o composto **55** foi submetido a reação de Knoevenagel com o isobutiraldeído **83** levando ao produto de condensação, o qual foi reduzido para levar ao composto **84** em 84% de rendimento após duas etapas (Esquema 94).

**Esquema 94.**



Com os compostos **33**, **63**, **80-82**, e **84** em mãos iniciou-se a etapa seguinte que consistiu da reação de alquilação para obtenção dos substratos de interesse **85-91** (Esquema 95).

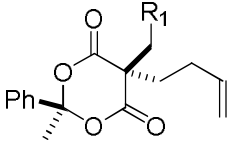
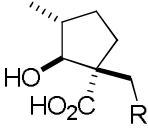
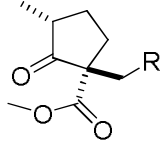
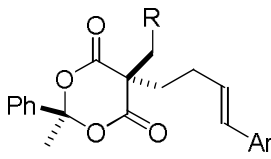
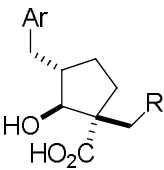
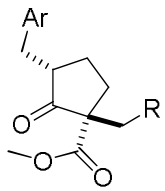
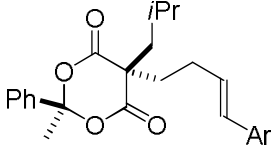
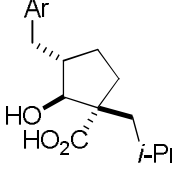
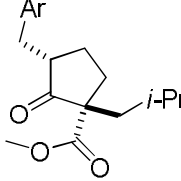
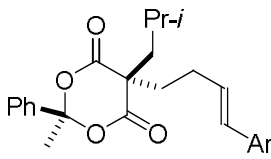
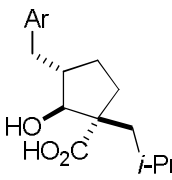
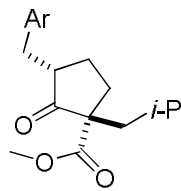
**Esquema 95.**



Os compostos **85-91** foram então submetidos a reação de ciclização mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  em THF a  $50^\circ\text{C}$ . Após a reação, as misturas dos ciclopentanóis foram tratadas com  $\text{TMSCHN}_2$  e DMP para levar as ciclopentanonas correspondentes. A proporção entre os diastereoisômeros majoritários foi determinada de acordo com as integrais calculadas para os sinais dos prótons da metila no espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

Os resultados desta etapa do trabalho encontram-se descritos na Tabela 14.

**Tabela 14.** Reações de ciclização dos 1,3-diésteres mediadas por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  a  $50^\circ\text{C}$ .

| Substratos                                                                                                                                                                                    | Ciclopentanóis <sup>[a]</sup>                                                                                                                                                                             | Ciclopentanonas <sup>[b]</sup>                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>85</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math><br/> <b>86</b>, R = <i>i</i>-Pr</p>                  |  <p><b>92</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math>, <b>90%</b><br/> <b>93</b>, R = <i>i</i>-Pr, <b>82%</b></p>      |  <p><b>99</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math>, <b>81%</b>, <b>dr 3:1</b><br/> <b>100</b>, R = <i>i</i>-Pr, <b>83%</b>, <b>dr 3:1</b></p> |
|  <p><b>87</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math><br/> Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math></p> |  <p><b>94</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math>, <b>74%</b><br/> Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math></p> |  <p><b>101</b>, R = <math>\text{C}_6\text{H}_{11}</math>, <b>74%</b>, <b>dr 33:1</b><br/> Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math></p>          |
|  <p><b>88</b>, Ar = Ph<br/> <b>89</b>, Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math></p>                      |  <p><b>95</b>, Ar = Ph, <b>83%</b><br/> <b>96</b>, Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math>, <b>80%</b></p>          |  <p><b>102</b>, Ar = Ph, <b>81%</b>, <b>dr 10:1</b><br/> <b>103</b>, Ar = 4-Br-<math>\text{C}_6\text{H}_4</math>, <b>60%</b>, <b>dr 24:1</b></p>  |
|  <p><b>90</b>, Ar = 1-naftila<br/> <b>91</b>, Ar = 3-Br-6-OMe</p>                                          |  <p><b>97</b>, Ar = 1-naftila, <b>81%</b><br/> <b>98</b>, Ar = 3-Br-6-OMe, <b>72%</b></p>                              |  <p><b>104</b>, Ar = 1-naftila, <b>81%</b>, <b>dr 7:1</b><br/> <b>105</b>, Ar = 3-Br-6-OMe, <b>70%</b>, <b>dr 5:1</b></p>                        |

<sup>[a]</sup> Condições reacionais: Solução de  $\text{Sml}_2$  (8 equiv) foi adicionada gota-a-gota durante 30 min a uma solução do substrato (1 equiv) em THF e  $\text{H}_2\text{O}$  (1200 equiv) a  $50^\circ\text{C}$ .

<sup>[b]</sup> Proporção diastereoisomérica determinada por RMN  $^1\text{H}$  referente à relação entre os diastereoisômeros majoritários.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 14, observa-se que o tratamento dos substratos **85-91** com o sistema  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  em THF a temperatura de 50 °C levou aos ciclopentanóis **92-98** em bons rendimentos (72-90%). Após a sequência de esterificação/oxidação obtiveram-se as ciclopentanonas **99-105** em rendimentos de moderados a bons (60-86%). Quanto a seletividade da reação, observou-se que excessos diastereoisoméricos moderados a excelentes foram obtidos (*dr* 3:1 a *dr* 33:1).

Os resultados observados nestes experimentos reforçam o fato de que a reação de ciclização promovida por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  é claramente influenciada por fatores termodinâmicos, resultando em excelentes diastereosseletividades quando, por exemplo, os compostos **87** e **89** foram ciclizados. No entanto, quando os compostos **85** e **86** foram ciclizados nas mesmas condições reacionais não se observou melhora significativa na diastereosseletividade obtendo-se uma proporção entre os diastereoisômeros de apenas *dr* 3:1. Quando se compara este resultado com o resultado obtido para a mesma reação realizada a temperatura ambiente (composto **6**, *dr* 2:1), vê-se que, no caso deste substrato, tanto a temperatura quanto a natureza do acetal não representam fatores cruciais para a seletividade da reação de ciclização.

Como nos compostos **56** e **57** encontra-se um alqueno terminal não substituído, é possível que a baixa diastereosseletividade observada na ciclização dos mesmos possa estar associada à ausência de um grupo que estabilize o radical formado durante a ciclização levando a baixas razões diastereoisoméricas.

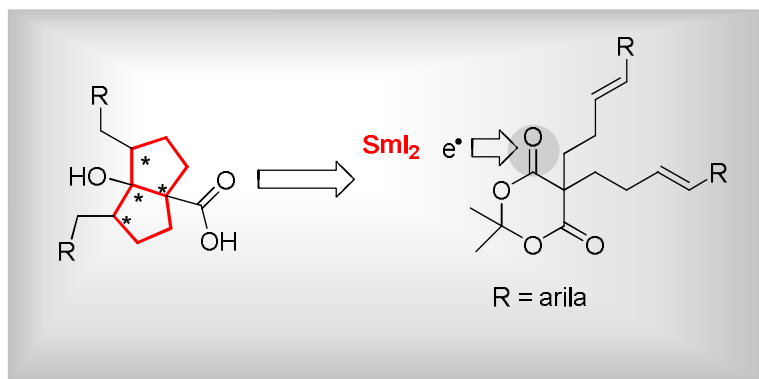
Outra proposição sugere que os ciclopentanóis formados na reação podem sofrer epimerização sob aquecimento através de um processo do tipo retroaldol/aldol. No entanto, esta explicação não seria consistente com a observação que a ciclização de substratos idênticos obtidos a partir de diferentes acetais forneçam diferentes proporções diastereoisoméricas a temperaturas de 50°C.

Embora um estudo vasto sobre as reações de ciclização de derivados dos 1,3-diésteres cíclicos mediadas por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  tenha sido realizado, questões como a influência da temperatura nestas reações ainda não estão totalmente esclarecidas.

Conforme a proposta de ciclização de 1,3-diésteres cíclicos mediada por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  apresentada na Figura 51, a presença de outro substituinte alquênico no 1,3-diéster cíclico poderia levar a um segundo evento de ciclização.

Esta proposta poderia proporcionar a formação de sistemas bicíclicos funcionalizados e com centros estereogênicos definidos. É salutar informar que sistemas bicíclicos, sejam eles dos mais variados tamanhos, compõem o esqueleto carbônico de muitos produtos naturais. No entanto, metodologias para o acesso a estes sistemas ainda constituem um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos.

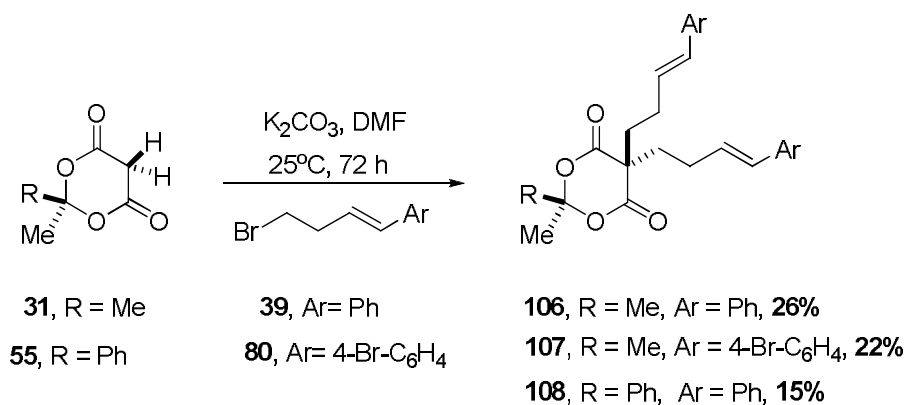
Na figura a seguir é apresentada uma proposta para a preparação destes sistemas a partir de 1,3-diésteres bis-alquenilados (Figura 57).



**Figura 57:** Proposta para a preparação de sistemas bicíclicos a partir de 1,3-diésteres simétricos.

Inicialmente foram preparados os substratos **106-108** por meio da reação de alquilação do ácido de Meldrum e do composto **55** com os brometos **39** e **80** na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF (Esquema 96).

**Esquema 96.**

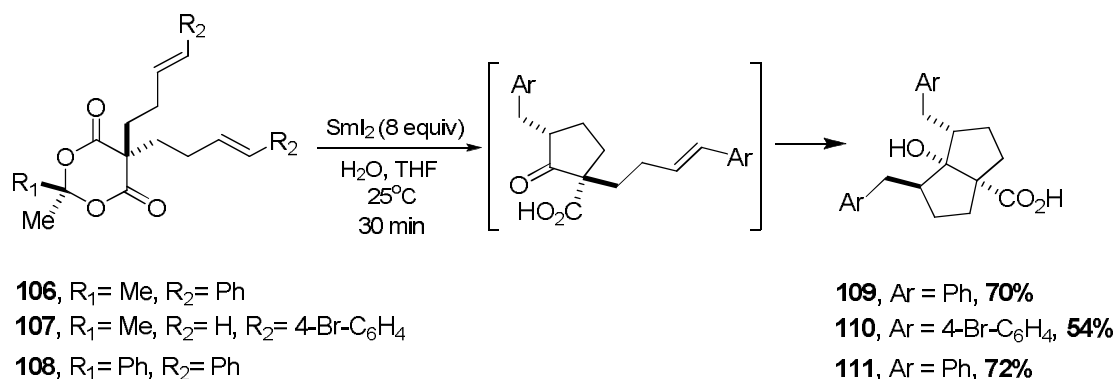


Após a preparação dos compostos **106-108** iniciou-se a etapa seguinte do trabalho relativa à ciclização promovida por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ . A reação foi realizada empregando-se 8 equivalentes de  $\text{Sml}_2$ , 1200 equivalentes de água e THF a temperatura ambiente.

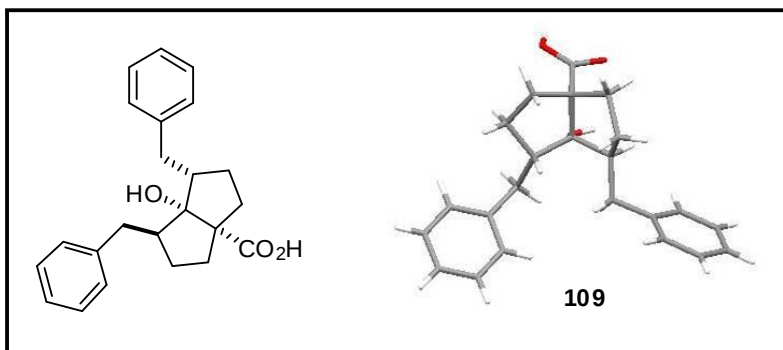
O tratamento dos substratos **106-108** com  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  resultou nos compostos bicíclicos **109-111** obtidos em rendimentos moderados e com excelente diastereocontrole, não sendo observada a formação de nenhum outro diastereoisômero. Adicionalmente, quando o composto **108** foi submetido às condições de ciclização,

obteve-se o biciclo **111**, o que indica que os cetoácidos também são intermediários nas ciclizações onde 1,3-diésteres derivados da acetofenona são utilizados (Esquema 97).

**Esquema 97.**

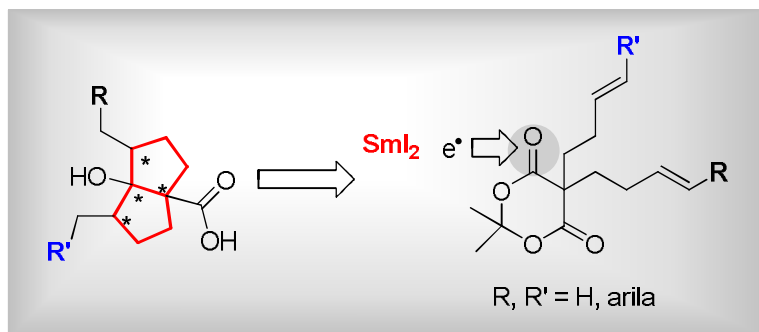


A estereoquímica relativa do composto **109** foi confirmada através de análise por difração de raios-x, a qual mostrou que enquanto os grupos hidroxila e carboxila encontram-se com orientação *syn*, as fenilas dos anéis ciclopentanos fundidos estão em orientação *anti* (Figura 58).



**Figura 58:** Imagem obtida por difração de raios-X do composto **109**.

Uma vez que os experimentos de ciclização dupla em cascata promovidos por  $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$  foram bem sucedidos, decidiu-se investigar a possibilidade de executar ciclizações duplas empregando derivados dos 1,3-diésteres cíclicos assimétricos de forma a obter sistemas bicíclicos também assimétricos (Figura 59).

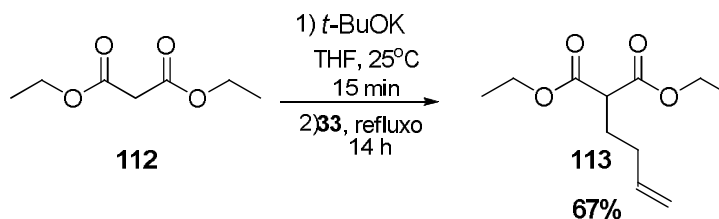


**Figura 59:** Proposta para a preparação de sistemas bicíclicos a partir de 1,3-diésteres assimétricos.

No entanto, para a preparação do 1,3-diéster cíclico assimétrico bis-alquenilado esbarrou-se na dificuldade de realizar a mono-alquilação do composto **31**, pois todas as tentativas de realizar este procedimento foram sem sucesso.

Na tentativa de contornar este problema, optou-se pela alquilação não do composto **31** (o ácido de Meldrum), mas do éster malônico **112**. Para isto, o composto **112** foi tratado com *t*-BuOK seguido pela adição do brometo **33** para levar ao composto mono-substituído **113** em 67% de rendimento<sup>138</sup> (Esquema 98).

**Esquema 98.**

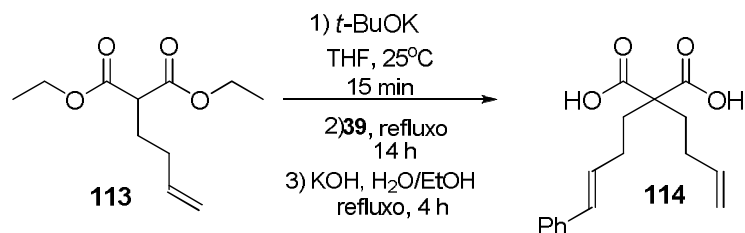


O subsequente tratamento do composto **113** com *t*-BuOK e com o brometo **39**, seguido por hidrólise<sup>139</sup> levou ao composto **114** em 51% de rendimento após duas etapas reacionais (Esquema 99).

<sup>138</sup> Shahid, I.; Patel, C. H.; Dhanani, S.; Owen, C. P.; Ahmed, S. *Journal of Steroid Biochem. & Molec. Biol.* **2008**, *110*, 18.

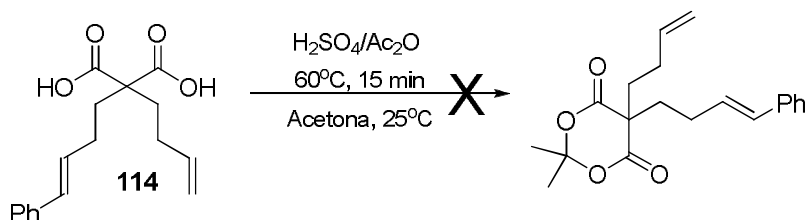
<sup>139</sup> Chow, H.-F.; Ng, K.-F.; Wang, Z.-Y.; Wong, C.-H.; L., T.; L., C.-M.; Y., Y.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 471.

**Esquema 99.**



De posse do composto **114** iniciou-se a etapa de formação do diéster cíclico a partir deste diácido. Para isto, o composto **114** foi inicialmente tratado com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e anidrido acético, seguido pela adição de acetona. No entanto, todas as tentativas para a formação do composto cíclico foram sem sucesso, recuperando-se apenas o material de partida ao fim da reação (Esquema 100).

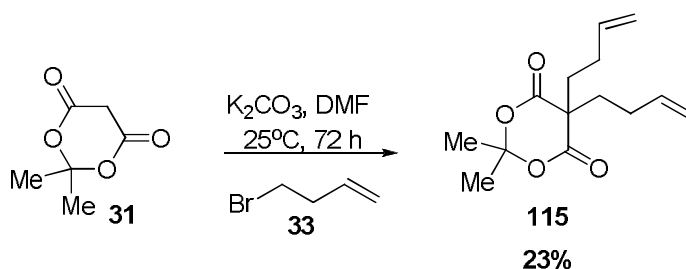
**Esquema 100.**



Outra possibilidade testada nesta parte do trabalho consistiu da tentativa de preparar o composto assimétrico por meio da reação de metátese cruzada de olefinas.<sup>140</sup>

Inicialmente, a bis-alkilação do ácido de Meldrum **31** com o brometo **33** levou ao composto **115** em 23% de rendimento (Esquema 101).

**Esquema 101.**

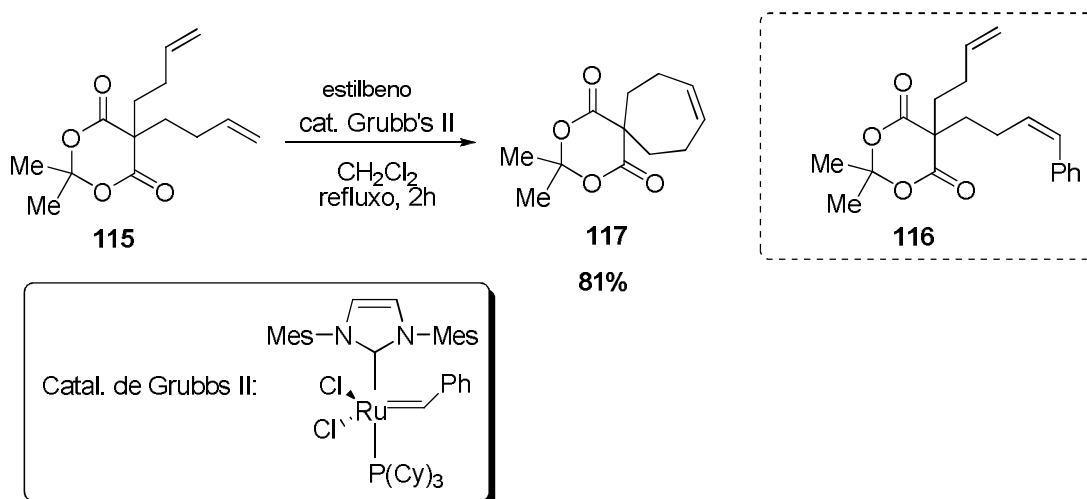


O composto **115** foi então submetido a reação de metátese cruzada na presença do catalisador de Grubbs com o objetivo de se obter o composto **116**. No entanto, a

<sup>140</sup> Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

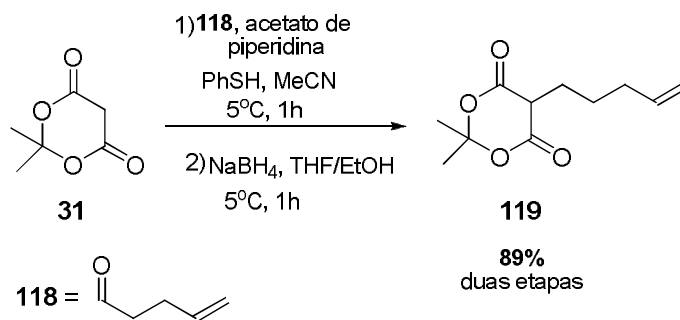
reação não levou ao produto de metátese cruzada, mas sim ao produto cíclico **117** proveniente da ciclização da olefina **115** (produto da reação de RCM) (Esquema 102).

**Esquema 102.**



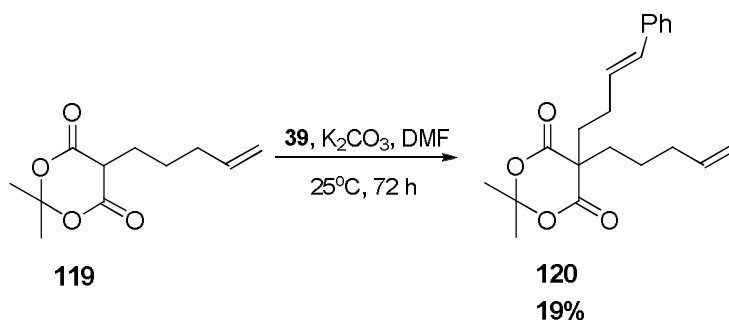
Diante da dificuldade encontrada para a preparação do 1,3-diéster cíclico, optou-se por investigar a preparação de outro substrato derivado do composto **31**. Para isto, o ácido de Meldrum **31** foi tratado com o penten-4-al **118**, acetato de piperidina e tiofenol em acetonitrila. O produto obtido foi então tratado com  $\text{NaBH}_4$  em THF e EtOH para levar ao composto **110** em 89% de rendimento após duas etapas (Esquema 103).

**Esquema 103.**



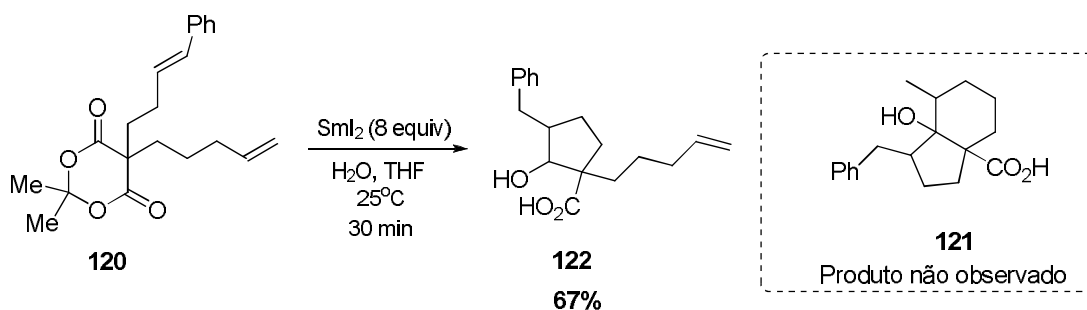
O composto **119** foi então tratado com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF seguido pela adição do brometo **39** para levar ao composto **120** em baixo rendimento (Esquema 104).

**Esquema 104.**



Com o composto **120** em mãos, realizou-se a reação de ciclização mediada por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Infelizmente a ciclização não levou ao composto bicíclico desejado **121**, mas sim ao hidroxi-ácido **122** como produto da primeira ciclização. Esta observação sugere que a etapa de redução do intermediário da reação, o ceto-ácido, ao hidroxi-ácido é mais rápida que a segunda ciclização, favorecendo assim a formação do composto observado (Esquema 105).

**Esquema 105.**



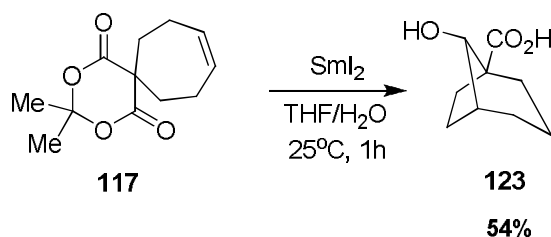
Paralelamente aos estudos realizados para a ciclização em cascata, decidiu-se investigar também a ciclização de compostos derivados dos 1,3-diésteres cíclicos contendo um sistema cíclico ocupando a posição 2 do 1,3-diéster cíclico. A ciclização deste tipo de substrato poderia levar à formação de sistemas bicíclicos mais complexos, os quais constituem unidades básicas de muitos produtos naturais.<sup>141</sup>

<sup>141</sup> a) Alegrio, L. V.; Fo. Braz, R.; Gottlieb, O. R.; Maia, G. S. *Phytochemistry* **1981**, 20, 1963; b) Martinez, J. C.; Maia, J. G. S.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry*, **1980**, 19, 474; c) Chaturvedula, V. S. P.; Hecht, S. M.; Gao, Z.; Jones, S. H.; Feng, X.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 964.

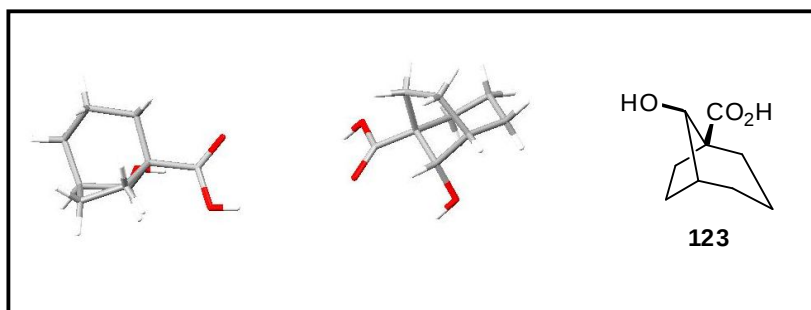
Dessa forma, os ânions radiculares gerados a partir dos 1,3-diésteres cíclicos poderiam também ser explorados em ciclizações do tipo transanulares<sup>142</sup> para levar aos sistemas bicíclicos de interesse.

Neste sentido, o composto **117** obtido pela reação de metátese cruzada do composto **115** foi tratado com o sistema  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  a temperatura ambiente. A reação levou ao interessante composto bicíclico **123** em 54% de rendimento e como um único isômero (Esquema 106).

**Esquema 106.**



A estereoquímica relativa do composto **123** foi determinada através de difração de raios-X a qual mostrou que os grupos hidroxila e carboxila estão em orientação *syn* conforme mostra a imagem de raios-X (Figura 60).



**Figura 60:** Imagem por difração de raios-X do composto **123**.

Embora os resultados desta etapa do trabalho ainda sejam preliminares e os aspectos mecanísticos, especialmente da ciclização transunular, ainda não sejam claros, as sequências de reações para a formação de sistemas bicíclicos, demonstram a aplicabilidade das reações em cascata promovidas por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ . Adicionalmente, estas reações levam a formação de anéis fundidos substituídos com bom stereocontrole.

<sup>142</sup> Molander, G. A.; Czako, B.; Rheam, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1755.

#### **4.0**    **Conclusões**

No capítulo 2 deste trabalho desenvolveu-se um estudo baseado na utilização de  $\text{Sml}_2$  em reações de ciclização radicalar de substratos preparados a partir de 1,3-diésteres cíclicos. De acordo com os resultados dos estudos realizados, foi possível concluir que:

- Em geral, o sistema de reagentes  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  promoveu de maneira eficiente a redução de 1,3-diésteres cíclicos aos ciclopentanóis correspondentes;
- A reação de ciclização promovida por  $\text{Sml}_2$  levou aos ciclopentanóis em bons rendimentos, os quais após oxidação e esterificação levaram as ciclopentanonas também em bons rendimentos;
- Para as ciclopentanonas obtidas foram observadas razões diastereoisoméricas (*dr*) que variaram de baixas (2:1) a excelentes (24:1);
- Observou-se que a utilização de 1,3-diésteres cíclicos derivados da acetofenona bem como a realização da ciclização a 50°C levou a uma melhora significativa da razão diastereoisomérica entre as ciclopentanonas diastereoisoméricas;
- Desenvolveu-se um novo protocolo para a formação de sistemas bicíclicos funcionalizados e com estereocentros definidos utilizando-se  $\text{Sml}_2$ ;
- O evento de dupla ciclização em cascata a partir de substratos simples e de fácil preparação foi possível segundo esta proposta levando a formação de dois anéis fundidos e quatro ou dois estereocentros com bom estereocontrole;
- A utilização de  $\text{Sml}_2$  representa uma importante ferramenta em química orgânica sintética uma vez que,  $\text{Sml}_2$  é comercialmente disponível ou preparado convenientemente, fácil de operar a temperatura ambiente, e não requer co-solventes ou aditivos tóxicos.

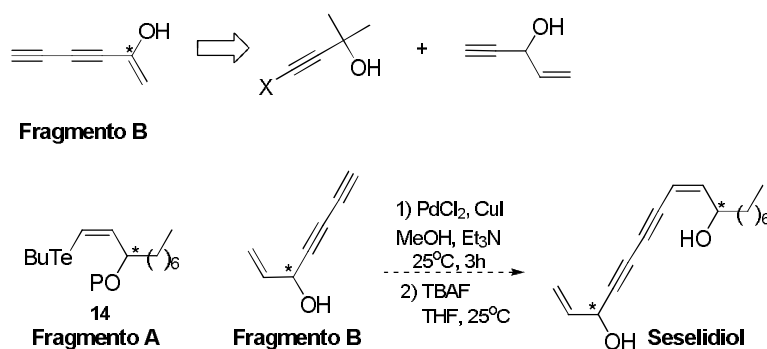
# Capítulo 3

---

### 1.0. Perspectivas

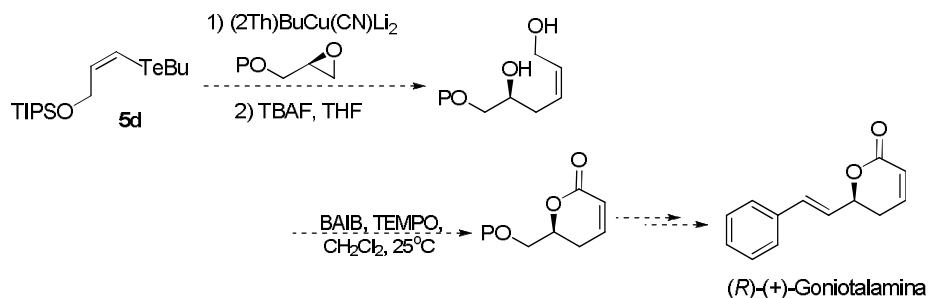
- Realizar a resolução enzimática do composto **14** em maior escala, sintetizar e resolver enzimaticamente o fragmento B viabilizando a síntese total do Seselidiol bem como a determinação de sua configuração absoluta (Esquema 107).

Esquema 107.



- Realizar testes de atividade biológica com as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sintetizadas.
- A partir do telureto vinílico **5d**, aplicar a metodologia desenvolvida na preparação das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas para a síntese de moléculas bioativas como, por exemplo, a Goniotalamina (Esquema 108).

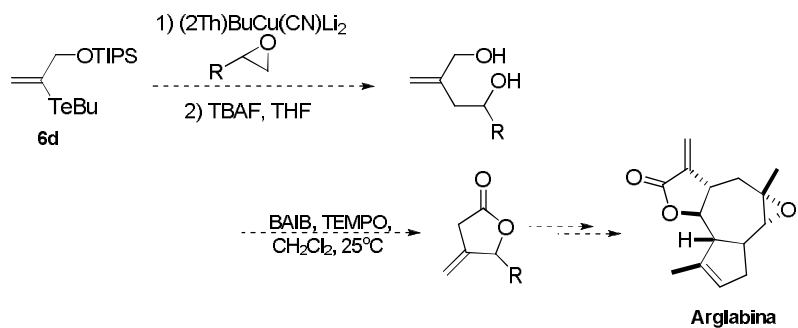
Esquema 108.



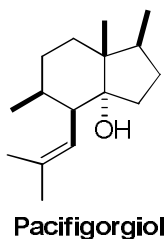
- A partir do telureto **6d**, realizar sequência de reações visando a obtenção de  $\gamma$ -lactonas  $\alpha$ -alquilidênicas. Estas lactonas constituem unidades fundamentais na

estrutura de diversos produtos naturais, como por exemplo, a Arglabina (Esquema 109).

**Esquema 109.**

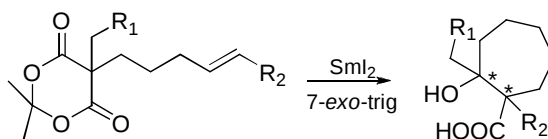


- Aplicar a metodologia de ciclização em cascata promovida por  $\text{Sml}_2$  na síntese de moléculas de interesse biológico que contenham sistemas cíclicos, como por exemplo, o produto natural Pacifigorgiol.



- Realizar estudos para ciclizações do tipo 7-*exo-trig* promovidas por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$  a partir dos 1,3-diésteres cíclicos para a formação de sistemas cíclicos de sete carbonos (Esquema 110).

**Esquema 110.**



## 1.0. Parte Experimental

### 1.1. Generalidades

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de nitrogênio ou argônio seco antes de sua utilização. Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.<sup>143</sup>

O tetraidrofurano (THF) foi refluxado em sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona antes do uso. O diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foi refluxado em  $\text{CaH}_2$  e destilado antes do uso. A dimetilformamida (DMF) foi tratada com peneira molecular (MS) 4 Å antes de ser utilizada. Outros solventes e reagentes foram utilizados diretamente sem purificação prévia.

Para concentrar as soluções ou eliminar solventes, utilizou-se um rotoevaporador Buchi Rotovapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger.

A concentração do *n*-butilítio (BuLi) foi determinada através de titulação deste reagente com isopropanol, utilizando-se 1,10-o-fenantrolina como indicador.<sup>144</sup>

O telúrio elementar ( $\text{Te}^0$ ) utilizado foi obtido comercialmente, seco a 100°C durante uma noite antes de ser utilizado.

O cianeto de cobre ( $\text{CuCN}$ ) foi seco a 50°C sob vácuo durante 2 horas antes do uso.

O samário metálico (Sm) e o iodo metálico ( $\text{I}_2$ ) foram obtidos comercialmente e mantidos em dessecador antes do uso.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando placas cromatográficas 0.25 mm E. Merck (F254) e luz UV, vanilina e *p*-anisaldeído como agentes de visualização.

As purificações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se Silica Gel 60 (230-400 mesh) eluídas com e sem pressão. Os eluentes utilizados e as proporções entre os solventes são indicadas em cada caso.

### 1.2. Análises Espectroscópicas

#### 1.2.1. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

<sup>143</sup> Perrin, D.; Amareg, W. "Purification of Laboratory Chemical", 3ª edição, Pergamon Press, New York, 1982.

<sup>144</sup> Watson, S.C.; Eastham, J. F. J. *Organomet. Chem.*, 1967, 9, 165.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram realizado a temperatura ambiente utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

Os espectros de RMN referente ao capítulo inicial desta tese foram obtidos em um espectrômetro *Varian Unity Plus* a 300 MHz para o núcleo de hidrogênio e a 75,4 MHz para o núcleo de carbono ou em um espectrômetro *Varian URMNS* a 400 MHz para o hidrogênio e a 100 MHz para o carbono. Os espectros de RMN  $^{125}\text{Te}$  foram obtidos em um espectrômetro *Varian Unity Plus* a 94,6 MHz usando o ditelureto de difenila como referência externa (422,0 ppm). Os parâmetros empregados na análise foram: tempo de aquisição igual a 0,64 segundos, pulso de  $45^\circ$ , janela espectral de 43,9 kHz; e largura de linha igual a 5,0 Hz.

Os espectros de RMN referentes ao capítulo 2 desta tese foram obtidos em um espectrômetro Bruker 400 MHz e 500 MHz da Escola de Química da Universidade de Manchester.

Os valores dos deslocamentos químicos são expressos em ppm (partes por milhão) em relação a sinal do clorofórmio residual ( $\delta_{\text{H}} = 7,27$  ou  $\delta_{\text{C}} = 77, 2$ ). Na descrição dos sinais atribuídos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  utilizou-se como abreviação **d** (dublete), **dd** (duplo dublete), **ddd** (duplo dublete de dublete), **dt** (duplo tripleto), **m** (multiplete) e **s** (singleto). Todas as constantes de acoplamento (*J*) são descritas em Hertz (Hz).

#### 1.2.2. Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (CGEM) foram obtidos em um espectrômetro *Shimadzu QP-5050A* (70 eV) utilizando a técnica de impacto de elétrons (IE), acoplado a um cromatografo no qual hélio 4.5 foi utilizado como um gás de arraste com uma coluna DB-5 (30m X 0,25 $\mu\text{m}$ ). Os resultados obtidos estão expressos em função da relação massa/carga (*m/z*) para os sinais mais importantes e os valores entre parêntesis (%) correspondem às intensidades relativas ao pico base (100%). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um equipamento Bruker Micro Tof Ic Bruker Daltonics do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, utilizando a técnica elétron spray por tempo de voo (ESI-TOF).

#### 1.2.3. Cromatografia gasosa

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatografo Hewlett Packard *HP5890 Série II* com detector de ionização de chamas (FID) e detector

de condutividade térmica (TCD) equipado com uma coluna DB-5 (30 m X 0,25  $\mu$ ) e utilizando nitrogênio como gás de arraste.

As análises por cromatografia quiral foram realizadas em um aparelho *Shimadzu GC-17A* equipado com injetor automático *Shimadzu AOC-20i*, operando com hidrogênio como gás de arraste e a coluna quiral utilizada foi Varian CP-Chirasil-DEX CB  $\beta$ -ciclodextrina (25 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m).

#### 1.2.4. Infra-Vermelho

Os espectros de IV foram obtidos em um equipamento *Bruker IFS 66* e as amostras foram preparadas como filmes finos por evaporação ou como pastilhas de KBr.

#### 1.2.5. Ponto de fusão

Os pontos de fusão (PF) foram obtidos usando um equipamento Eletrothermal 9100 Digital Melting Point utilizando tubos capilares abertos.

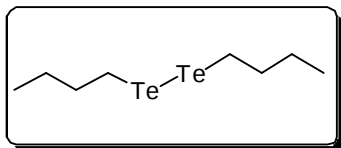
#### 1.2.6. Difração de raios-X

As imagens por difração de raios-X foram obtidas em um difratômetro Bruker AXS Smart Apex 100 K CCD, três círculos.

### 1.3. Procedimentos Experimentais

#### *Preparação do ditelureto de dibutila*

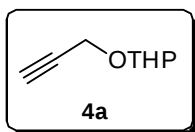
A um balão de duas bocas de capacidade de 2 L sob atmosfera de  $N_2$  e equipado com um funil de adição de 250 mL, adicionou-se telúrio metálico [previamente seco em estufa a 85°C] (20,1 g, 157 mmol) e THF seco (1 L), em seguida o balão foi resfriado a 0°C. *n*-Butilítio (72 mL, 180 mmol, 2,5 M em hexano) foi adicionado gota-a-gota à suspensão de telúrio em THF. Após a adição completa, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos. Uma solução saturada de  $NH_4Cl$  (250 mL) foi lentamente adicionada e a reação agitada por 3 horas. A aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 150 mL). As fases orgânicas foram secas sob  $MgSO_4$  e filtrada sob Celite. O solvente foi removido *in vacuo* para fornecer o produto que foi usado sem necessidade de purificação.



Ditelureto de dibutila: óleo avermelhado, 50.7 g, (87%). IV (filme)  $\nu_{\max}$  2955, 2921, 2868, 1457, 1175  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,10 (4 H, *t*,  $J = 7,80$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1,80-1,60 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1,46-1,30 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 0,92 (6 H, *t*,  $J = 7,50$  Hz,  $2 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35,6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 24,5 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 13,3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 4,2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  127,8; CGEM *m/z* (EI, Intensidade relativa, %) 370 [ $\text{M}^+$ ] (3), 315 (4), 257 (6), 57 (100), 55 (24), 41 (78), 39 (22).

#### Procedimento para a preparação do composto **4a**

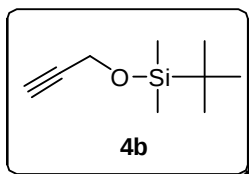
A um balão sob atmosfera de  $\text{N}_2$  foi adicionado PPTS (0,29 g, 0,9 mmol), álcool propargílico **1** (0,56 g, 0,58 ml, 10 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente e DHP (1,84 g, 0,91 mL, 10 mmol) foi adicionado vagarosamente. A mistura foi agitada durante 3 horas, diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida.



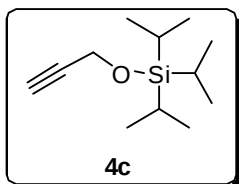
2-(prop-2-iniloxi)tetraidro-2H-pirano (**4a**): óleo incolor, p.e.  $80^\circ\text{C}$ , 25 mmHg, 1,54 g, (85%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,73-4,70 (1 H, *m*, CH), 4,26 (2 H, *d*,  $J = 2,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,65-3,60 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 2,39 (1 H, *t*,  $J = 7,2$  Hz, CH), 1,62-1,60 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,56-1,50 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  96,7 (CH), 79,6 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 73,9 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 61,8 ( $\text{CH}_2$ ), 53,9 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ), 18,9 ( $\text{CH}_2$ ).

#### Procedimento geral para a preparação dos compostos **4b-d**

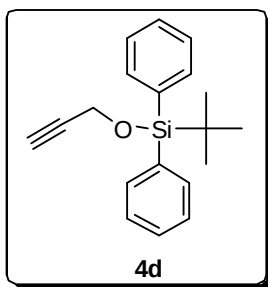
A um balão sob atmosfera de  $\text{N}_2$  foram adicionados  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), imidazol (1,7 g, 25 mmol) e o álcool propargílico **1** (0,56 g, 10 mmol). A a mistura foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e o cloreto de silano apropriado  $\text{R}_3\text{SiCl}$  [TBSCl, TIPSCl, TBDPSCl] (12 mmol) foi adicionado vagarosamente. A mistura foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e tratada com água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (10 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e água e em seguida seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. Os produtos brutos foram purificados por destilação à pressão reduzida para levar aos compostos **4b-d**.



*t*-butildimetil(prop-2-inoxi)silano (**4b**): líquido incolor, p.e. 40°C, 8 mmHg, 1,6 g, (94%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,20 (2 H, *d*, *J* = 1,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,15 (1 H, *t*, *J* = 2,7 Hz, CCH), 0,88-0,80 (9 H, *m*, 3 × C(CH<sub>3</sub>)), 0,13-0,10 (6 H, *m*, 2 × CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 81,0 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 73,9 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 53,0 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (C(CH<sub>3</sub>)), 18,2 (3 × C(CH<sub>3</sub>)), -5,1 (2 × CH<sub>3</sub>).



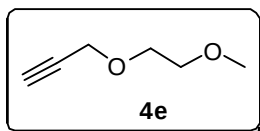
triisopropil(prop-2-inoxi)silano (**4c**): líquido incolor, p.e. 110°C, 20 mmHg, 2,0 g, (95%); IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  3314, 2943, 2867, 2121, 1464, 1378, 1128, 1004, 883 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,37 (2 H, *d*, *J* = 2,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,38 (1 H, *t*, *J* = 2,7 Hz, CCH), 1,11-1,04 (18 H, *m*, 3 H, 3 × CH, 6 × CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 81,4 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 72,5 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 51,7 (CH<sub>2</sub>), 17,8 (6 × CH<sub>3</sub>), 11,9 (3 × CH); CGEM *m/z* (EI, %) 212 [M<sup>+</sup>] (1), 169 (49), 157 (1), 127 (100), 111 (32), 99 (67), 85 (18), 83 (68), 69 (27), 59 (13), 45 (28), 39 (18).



*tert*-butildifenil(prop-2-inoxi)silano (**4d**): líquido incolor, 2,65 g, (90%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80-7,35 (10 H, *m*, 10 × Ar-CH), 4,32 (2 H, *d*, *J* = 2,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,39 (1 H, *t*, *J* = 2,1 Hz, CCH), 1,07 (9 H, *s*, 3 × C(CH<sub>3</sub>)); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,5 (2 × C<sup>q</sup>-Ar), 134,8 (2 × CH-Ar), 132,8 (4 × CH-Ar), 129,5 (4 × CH-Ar), 80,1 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 73,0 (CH≡CCH<sub>2</sub>), 52,4 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (C(CH<sub>3</sub>)), 19,1 (3 × C(CH<sub>3</sub>)).

#### Procedimento para a preparação do composto **4e**

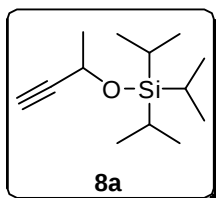
A um balão sob atmosfera de N<sub>2</sub> foi adicionado diisopropilamina (3,60 g, 35,7 mmol) e álcool propargílico **1** (0,84 g, 15 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente e MEMCl (1,85 g, 16,8 mmol) foi vagarosamente adicionado. A mistura foi agitada por 12 horas, diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) e tratada com água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (10 mL), solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) e por último água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por destilação sob pressão reduzida.



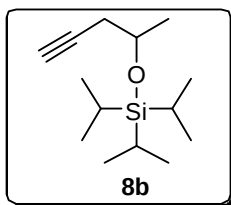
3-(2-metoxi-etoxi)prop-1-ino (**4e**): líquido incolor, p.e. 100°C, 15 mmHg, 1,73 g, (80%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22 (2 H, *d*,  $J$  = 2,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,75-3,64 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 3,58-3,41 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 3,36 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 2,41 (1 H, *t*,  $J$  = 2,4 Hz, CCH). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79,2 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 74,5 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 67,0 ( $\text{CH}_2$ ), 66,7 ( $\text{CH}_2$ ), 58,9 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 54,5 ( $\text{CH}_3$ ).

*Procedimento geral para a preparação dos compostos **8a-b***

A um balão sob atmosfera de  $\text{N}_2$  foram adicionados  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), imidazol (1,7 g, 25 mmol) e os alcoóis homopropargílicos apropriados [(**7a**), (**7b**)] (10 mmol). A mistura foi resfriada a 0°C e o cloreto de triisopropilsilano [TIPSCI] (12 mmol) foi adicionado vagarosamente. A mistura foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e tratada com água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (10 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e depois água. A fase orgânica foi então seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando-se Hexanos/AcOEt 8:2 para levar aos compostos **8a** e **8b**.



(3-buten-2-iloxi)triisopropilsilano (**8a**): líquido incolor, 1,81 g, (80%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,60 (1 H, *q*,  $J$  = 6,4, 2,0 Hz, CH), 2,38 (1 H, *d*,  $J$  = 2,0 Hz, CCH), 1,46 (3 H, *d*,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,07 (21 H, *m*,  $3 \times \text{CH}$ ,  $6 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86,7 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 71,2 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 58,8 (CH), 25,5 ( $\text{CHCH}_3$ ), 17,8 ( $6 \times \text{CH}_3$ ), 12,2 ( $3 \times \text{CH}$ ).



triisopropil(4-pentin-2-iloxi)silano (**8b**): líquido incolor, 1,85 g, (78%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,07 (1 H, *m*, CH), 2,96 (2 H, *dd*,  $J$  = 8,1 Hz, 2,7 Hz, CCH), 1,98 (1 H, *t*,  $J$  = 2,7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,29 (3 H, *d*,  $J$  = 5,7 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,07 (21 H, *m*,  $3 \times \text{CH}$ ,  $6 \times \text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82,2 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 73,1 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 68,6 (CH), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 24,4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 18,5 ( $6 \times \text{CH}_3$ ), 13,1 ( $3 \times \text{CH}$ ).

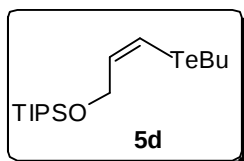
*Procedimento geral para a hidroteluração dos compostos (4a-e) e (8a-b)*

A uma solução de ditelureto de dibutila (0,09 g, 0,25 mmol) em etanol absoluto (4 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (0,105 g, 2,8 mmol). Em seguida adicionou-se o alquino apropriado [(1), (4a-e), (7a-b), (8a-b) e (14)] (0,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada a temperatura de refluxo durante 5 horas. A reação foi tratada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 mL) e diluída com AcOEt (10 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com água (2 × 20 mL), solução saturada de NaCl (2 × 20 mL), combinada, seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada *in vacuo*. Os produtos brutos foram analisados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>125</sup>Te e CG para a determinação da proporção regioisomérica.

O mesmo procedimento foi adotado para as reações realizadas a baixa temperatura, onde a mistura reacional foi mantida a 0°C durante 5 horas.

*Procedimento para a preparação do composto **5d***

A uma solução do ditelureto de dibutila (16,8 g, 45 mmol) em etanol absoluto (100 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foram adicionadas pequenas porções de NaBH<sub>4</sub> (4,80 g, 126 mmol). O composto **4c** (19,0 g, 90 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a temperatura de refluxo durante 5 horas. A mistura reacional foi tratada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL) e diluída com AcOEt (200 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com água (2 × 250 mL), solução de NaCl (2 × 250 mL), combinada, seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano para levar ao composto **5d**.



(Z)-3-(butiltelanil)aliloxi)triisopropilsilano (**5d**): óleo amarelo, 15,8 g, (85%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2941, 2865, 1462, 1095, 918 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,72 (1 H, *dt*, *J* = 9,9 Hz, 1,5 Hz, TeCH=CH), 6,39 (1 H, *dt*, *J* = 9,9 Hz, 5,1 Hz, TeCH=CH), 4,22 (2 H, *dd*, *J* = 5,1 Hz, 1,5 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2,7 (2 H, *t*, *J* = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,90-1,60 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,46-1,20 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,20-1,00 (21 H, *m*, 3 × CH, 6 × CH<sub>3</sub>), 0,92 (3 H, *t*, *J* = 7,50 Hz, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,1 (TeCH=CH), 102,1 (TeCH=CH), 65,7 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 33,8 (CH<sub>2</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>), 17,5 (6 × CHCH<sub>3</sub>), 17,4 (CH<sub>2</sub>), 13,5 (CH<sub>3</sub>), 11,9 (3 × CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>125</sup>Te (94,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  278,6; CGEM *m/z* (EI, %) 400 ([M<sup>+</sup>], (6), 357 (83), 245 (41), 227 (12), 213 (29), 169 (100), 157 (24), 127 (60), 87 (10), 57 (7).

*Procedimento para a preparação do composto **12***

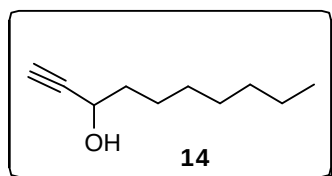
A um balão de 500 mL de duas bocas equipado com um funil de adição e agitação magnética adicionou-se PCC (21,6 g, 100,2 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). A solução foi resfriada a 0°C e octanol (13 g; 100 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Após completa adição do octanol, o banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada por 3 horas. A solução foi filtrada em uma camada de Celite e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi destilado à pressão reduzida.



Octanal (**12**): líquido incolor, p.e. 90°C, 80 mmHg, 10 g, 78%. Os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os dados espectroscópicos do produto comercial.

*Procedimento para a preparação do composto **14***

Em um balão de 100 mL de duas bocas sob atmosfera de N<sub>2</sub> e equipado com um funil de adição, adicionou-se magnésio metálico (1,22 g, 51 mmol) previamente seco em estufa, THF seco (30 mL) e um pequeno cristal de iodo. A esta suspensão foi adicionado lentamente bromo etano (5,45 g, 50 mmol) e a mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Em outro balão de duas bocas sob atmosfera de N<sub>2</sub> contendo THF seco (20 mL) e resfriado a -78°C borbulhou-se gás acetileno durante 30 minutos. O banho de gelo seco foi removido e a esta mistura adicionou-se via cânula e a solução do brometo de etil magnésio. Após completa adição do reagente de Grignard, a solução foi resfriada a 0°C e o composto **12** (3,20 g, 25 mmol) foi adicionado por um período de 45 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 12 horas e após este período foi tratada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 × 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida para levar ao composto **14**.

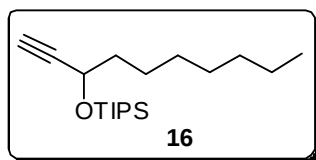


(+/-)-1-Decin-3-ol (**14**): líquido incolor, p.e. 105°C, 0,5 mmHg, 1,88 g, (49%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 (1 H, *t*, *J* = 6,6 Hz, CH), 2,45 (1 H, *d*, *J* = 2,4 Hz, CCH), 1,81 (1 H, *br s*, OH), 1,74-1,66 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,46-1,40 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,38-1,27 (8 H, *m*, 4 × CH<sub>2</sub>), 0,87 (3 H, *t*, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85,0 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 72,8 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 62,2 ( $\text{CHOH}$ ), 37,6 ( $\text{CH}_2$ ), 31,7 ( $\text{CH}_2$ ), 29,1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CH}_2$ ), 22,6 ( $\text{CH}_2$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 154 [ $\text{M}^+$ ] (1), 121 (3), 107 (14), 97 (16), 93 (30), 83 (41), 79 (71), 57 (90), 56 (52), 55 (100), 43 (82), 41 (98), 39 (60).

#### Procedimento para a preparação do composto **16**

A um balão sob atmosfera de  $\text{N}_2$  adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), imidazol (0,34 g, 5 mmol) e o composto **14** (0,31 g, 2 mmol), a mistura foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e o cloreto de triisopropilsilano [TIPSCI] (0,46 g, 2,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e tratada com água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (10 mL), solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e depois água. A fase orgânica foi então seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexanos/AcoEt 7:3 para levar ao composto **16**.

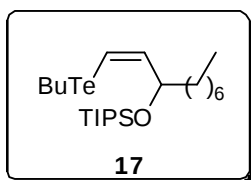


(+/-)-(1-decin-3-iloxi)triisopropilsilano (**16**): líquido incolor, 0,55 g, (88%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,54 (1 H, *td*,  $J$  = 4,5 Hz, 2,1 Hz, CH), 2,33 (1 H, *d*,  $J$  = 2,1 Hz, CCH), 1,71 (2 H, *q*,  $J$  = 7,5 Hz, 4,5 Hz,  $\text{CHCH}_2$ ), 1,45-1,20 (10 H, *m*,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 1,10 (21 H, *m*,  $3 \times \text{CH}$ ,  $6 \times \text{CH}_3$ ), 0,90 (3 H, *t*,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84,4 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 72,6 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 65,4 ( $\text{CHOH}$ ), 46,9 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 28,7 ( $\text{CH}_2$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2$ ), 22,1 ( $\text{CH}_2$ ), 17,8 ( $6 \times \text{CHCH}_3$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ), 12,2 ( $3 \times \text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 267 [ $\text{M}^+ - 43$ ] (100), 225 (8), 211 (10), 169 (81), 157 (9), 131 (39), 103 (46), 75 (34), 61 (17), 59 (13), 57 (9), 43 (8), 41 (9).

#### Preparação do composto **17**

A uma solução do ditelureto de dibutila (0,18 g, 0,5 mmol) em etanol absoluto (5 mL) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , foram adicionadas pequenas porções de  $\text{NaBH}_4$  (0,053 g, 1,4 mmol). Uma quantidade adicional de  $\text{NaBH}_4$  foi adicionada para manter a cor da solução amarela (indicativa da formação do ânion butiltelulolato). O composto **16** (0,31 g, 1 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a temperatura de refluxo durante 12 horas. A mistura reacional foi tratada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 30$  mL) e diluída com AcOEt ( $2 \times 20$  mL). A fase orgânica isolada foi lavada com água ( $2 \times 50$  mL) e solução de NaCl ( $2 \times 50$  mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e

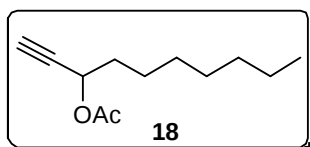
concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexanos para levar ao composto **17**.



(+/-)-(Z)-(1-(butiltelanil)dec-1-en-3-iloxi)triisopropilsilano (**17**): óleo amarelo, 0,22 g, (90%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,62 (1 H, *d*,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,23 (1 H, *dt*,  $J = 9,6$  Hz, 1,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 4,22-4,16 (1 H, *m*, CH); 2,71-2,58 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,80-1,68 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,44-1,34 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,44-1,27 (10 H, *m*,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 1,35-1,25 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,20-1,00 (21 H, *m*,  $3 \times \text{CH}$ ,  $6 \times \text{CH}_3$ ), 0,95-0,85 (6 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,5 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 101,5 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 75,7 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2$ ), 34,0 ( $\text{CH}_2$ ), 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 29,8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CH}_2$ ), 24,8 ( $\text{CH}_2$ ), 22,6 ( $\text{CH}_2$ ), 18,1 ( $6 \times \text{CHCH}_3$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 13,4 ( $\text{CH}_2$ ), 12,3 ( $3 \times \text{CHCH}_3$ ), 7,0 ( $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  274,3; CGEM *m/z* (EI, %) 498 [ $\text{M}^+$ ] (5), 455 (17), 397 (9), 323 (5), 311 (11), 267 (100), 157 (15), 131 (32), 115 (30), 103 (29), 95 (25), 87 (28), 81 (31), 75 (79), 73 (41), 67(35), 61 (50), 59 (66), 57 (52), 55 (39), 45 (16), 43 (35), 41 (60).

#### Procedimento para a preparação do composto **18**

A um balão de 50 mL adicionou-se o composto **14** (0,15 g, 1 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), anidrido acético (0,11 mL, 1,2 mmol), piridina (0,32 mL, 4 mmol) e DMAP (0,0244 g, 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 18 horas a temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e a mistura foi diluída com AcOEt (30 mL) e lavada solução de sulfato de cobre ( $2 \times 10$  mL). A fase orgânica isolada foi seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluentes hexanos/AcOEt 9:1 para levar ao composto **18**.



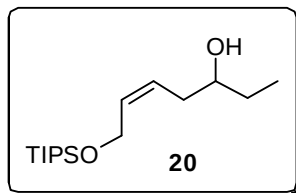
(+/-)-Acetato de 1-etinil-octila (**18**): óleo incolor, 0,130 g, (66%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,40-5,28 (1 H, *td*,  $J = 6,6$  Hz, 2,4 Hz, CH), 2,44 (1 H, *d*,  $J = 2,4$  Hz, CCH), 2,08 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 1,82-1,70 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,50-1,22 (10 H, *m*,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 0,87 (3 H, *t*,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 81,3 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 73,3 ( $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ ), 63,7 (CH), 34,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 31,6 ( $\text{CH}_2$ ), 29,1 ( $\text{CH}_2$ ), 28,9 ( $\text{CH}_2$ ), 24,8 ( $\text{CH}_2$ ), 22,5 ( $\text{CH}_2$ ), 20,9 ( $\text{CH}_2$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ).

*Procedimento para a resolução enzimática do composto **14***

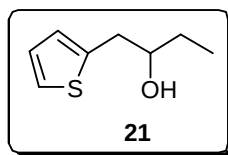
A um tubo de ensaio com barra magnética, adicionou-se acetato de vinila (27,6  $\mu$ L, 0,3 mmol), o solvente apropriado [Hexano ou MTBE] (5 mL), o composto **14** (0,015 g, 0,1 mmol) e a enzima [CAL-B ou PS-DI] (0,010 g). A reação foi mantida sob agitação constante de 100 rpm, a temperatura de 32°C durante 6 horas. Alíquotas da mistura reacional foram retiradas e analisadas para a determinação dos excessos enantioméricos (ee) através de cromatografia gasosa.

*Procedimento para a preparação do composto **20***

A um balão de duas bocas sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se THF anidro (10 mL) e tiofeno destilado (1,05 g, 12,5 mmol). Esta solução foi resfriada a -78°C e *n*-butilitio (9,0 mL, 12,5 mmol, 1,40 M em hexano) foi adicionado gota-a-gota. A solução resultante foi aquecida a -40°C e mantida a esta temperatura durante 20 min. A solução foi transferida via cânula para outro balão resfriado a -78°C contendo uma suspensão de CuCN (0,89 g, 10 mmol) em THF. Ao final da adição, o banho de gelo seco-acetona foi trocado por um banho de gelo. Após 5 minutos, o balão foi novamente resfriado a -78°C e *n*-BuLi (7,1 mL, 10 mmol, 1,4 M em hexano) foi adicionado lentamente. A solução foi mantida a esta temperatura durante 15 minutos. Após este tempo, a solução foi aquecida a 0°C e o telureto vinílico **5d** (4,22 g, 10,2 mmol) dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado. Após agitação durante 1 hora a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada a -78°C e o epóxido **19** (0,7 g, 10 mmol) em THF (10,0 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 0°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°C e uma solução 9:1 de NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub>OH foi adicionada, agitando-se durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (2  $\times$  60 mL), lavada com solução saturada de NaCl (2  $\times$  100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ou MgSO<sub>4</sub>. As fases orgânicas combinadas foram filtradas e concentradas *in vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de hexanos/AcOEt (97,5:2,5) para fornecer o composto **20** como produto principal e o composto **21** como subproduto.



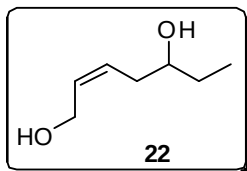
(Z)-7-(triisopropilsililoxi)hept-5-en-3-ol (**20**): óleo amarelo, 2,09 g, (73%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3333 (OH), 2041, 2866, 1463, 1384, 1097, 994, 919, 882, 803, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77-5,69 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,59-5,46 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,27 (2 H, *d*,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,58-3,48 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 2,23-2,15 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1,59-1,37 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,14-1,01 (21 H, *m*,  $6 \times \text{CH}_3$ ,  $3 \times \text{CH}$ ), 0,93 (3 H, *t*,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132,3 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 127,0 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 72,2 ( $\text{CHOH}$ ), 59,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 34,9 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 17,8 ( $6 \times \text{CH}_3$ ), 11,8 ( $3 \times \text{CH}$ ), 9,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); CGEM (EI, %)  $m/z$  257 (1), 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).



1-(tiofen-2-il)butan-2-ol (**21**): óleo incolor, 0,26 g, (17%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3262 (OH), 2939, 2924, 1327, 1046, 825  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19 (1 H, *dd*,  $J = 5,1, 1,2$  Hz, Ar-CH), 6,97 (1 H, *dd*,  $J = 5,1, 3,4$  Hz, Ar-CH), 6,86-6,90 (1 H, *dd*,  $J = 2,4$  Hz, 1,2 Hz, Ar-H), 3,71-3,81 (1 H, *m*, CH), 3,01-3,09 (1 H, *dd*,  $J = 3,9$  Hz, 0,9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,85-2,94 (1 H, *dd*, 8,1 Hz), 1,86 (1 H, *br*, *s*), 1,47-1,70 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,01 (3 H, *t*,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,6 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 126,9 (Ar-CH), 125,9 (Ar-CH), 124,1 (Ar-CH), 73,7 (CH), 37,4 ( $\text{CH}_2$ ), 29,3 ( $\text{CH}_2$ ), 10,0 ( $\text{CH}_3$ ).

### Procedimento para a preparação do composto **22**

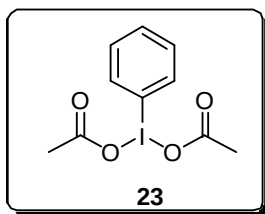
A um balão de contendo o composto **20** (0,86 g, 3 mmol) dissolvido em THF (5 mL), foi adicionada lentamente TBAF (3,9 mL, 3,9 mmol, 1M em THF). A reação foi agitada a temperatura ambiente e monitorada por TLC até o completo consumo do material de partida. A fase aquosa foi extraída com AcOEt ( $3 \times 20$  mL), lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 20$  mL) e NaCl ( $2 \times 20$  mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexanos/AcOEt 50:50 para levar ao composto **22**.



(Z)-hept-2-eno-1,5-diol (**22**): óleo amarelo, 0,35 g, (90%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3329 (OH), 3019, 2963, 2932, 2877, 1461, 1113, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77-5,69 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,58-5,49 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,10 (1 H, *dd*,  $J = 12,3, 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,97 (1 H, *dd*,  $J = 12,3, 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,86 (2 H, *br s*,  $2 \times \text{OH}$ ), 3,52-3,44 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 2,18 (2 H, *t*,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1,43 (2 H, *quin*,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,89 (3 H, *t*,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130,8 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 71,8 ( $\text{CHOH}$ ), 57,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 34,3 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); CGEM *m/z* (EI, %) 130 [ $\text{M}^+$ ] (1), 83 (8), 57 (33), 54 (100), 41 (18); EMAR (ESI, MeOH: $\text{H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$  153,0892: [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 153,0899.

#### Procedimento para a preparação do composto **23**

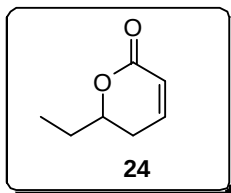
A um balão contendo iodobenzeno (1,02 g, 5 mmol) resfriado em um banho de água foi adicionado gota a gota ácido peracético (12 mmol) durante 30 a 40 minutos. A mistura foi deixada em repouso no freezer durante uma noite. O material sólido formado foi separado da solução sobrenadante e recristalizado em ácido acético 5 M, filtrado e seco *in vacuo* durante 4 horas para levar ao composto **23**.



Bis-acetoxi-iodobenzene (BAIB) (**23**): sólido branco, p.f. 160-162°C, 1,54 g, (96%); Os dados espectroscópicos estão em concordância com os dados do produto comercial.

#### Procedimento para a preparação do composto **24**

Em um balão contendo uma solução do composto **22** (0,32 g, 2,5 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) foi adicionado bis-acetoxi-iodobenzene **23** (BAIB) (2,5 g, 7,7 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (0,08 g, 20 mmol %) a temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 3 horas. Adicionou-se uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and  $\text{NaCl}$  (2 x 50 mL), secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexanos/ $\text{AcOEt}$  90:10 para levar ao composto **24**.



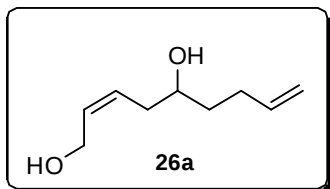
6-etil-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**24**): 0,24 g, (75%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  1714 (C=O), 1251, 1036, 865  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,87 (1 H, *ddd*,  $J = 9,6, 5,1, 3,3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6,02 (1 H, *dt*,  $J = 9,6, 1,5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 4,39-4,30 (1 H, *m*, CH), 2,34-2,29 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1,85-1,64 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,00 (3 H, *t*,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,6 (C=O), 145,1 (CH=CH), 121,3 (CH=CH), 79,1 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 28,8 ( $\text{CH}_2$ ), 27,8 ( $\text{CH}_2$ ), 9,2 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 126 [ $\text{M}^+$ ] (2), 97 (72), 69 (28), 68 (100), 41 (33), 40 (21); EMAR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ : 149,0579 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 149,0230.

#### Procedimento geral para a preparação dos 1,5-dióis **26a-e** e **29**

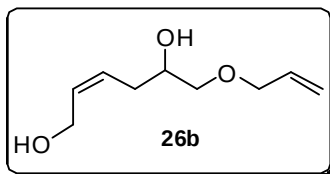
A um balão de duas bocas sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , adicionou-se THF anidro (10 mL) e tiofeno destilado (1.05 g, 12.5 mmol). Esta solução foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e uma solução de *n*-butilitio (9,0 mL, 12,5 mmol, 1,40 M em hexano) foi adicionada gota-a-gota. A solução resultante foi 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 trocado por um banho de gelo. Após 5 minutos, o balão foi novamente resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  e *n*-BuLi (7,1 mL, 10 mmol, 1,4 M em hexano) foi adicionado lentamente. A solução foi mantida a esta temperatura durante 15 minutos. Após este tempo, a solução foi aquecida a  $0^\circ\text{C}$  e o telureto vinílico **5d** (4,22 g, 10,2 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 **25a-f** e **28** (10 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a  $0^\circ\text{C}$  e mantida a esta temperatura durante 3 horas. Deixou-se a temperatura subir até a temperatura ambiente permanecendo a esta temperatura durante 1 hora. O sistema foi então resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  e uma solução 9:1 de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3\text{OH}$  foi adicionada, deixando-se agitar durante 15 minutos. A fase aquosa foi extraída com AcOEt ( $2 \times 60$  mL) e lavada com solução saturada de NaCl ( $2 \times 100$  mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ou  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo*.

Os produtos brutos foram redissolvidos em THF (5 mL) e uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) (10 mL, 10 mmol, 1 M em THF) foi adicionada gota-a-gota. A reação foi monitorada por TLC. Após consumo do material de partida, adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). A fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl ( $2 \times 10$  mL),

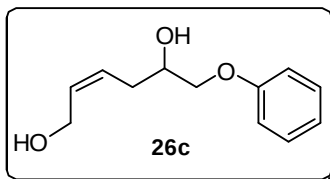
secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexanes/AcOEt 50:50 para levar aos compostos 1,5-diois **26a-e**.



(Z)-nona-2,8-dieno-1,5-diol (**26a**): óleo amarelo, 1,11 g, (71 %); IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 2933, 1640, 1436, 1076, 1007, 911, 861  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,96-5,72 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,63-5,50 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,05-4,94 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,15 (1 H, *dd*,  $J = 12,3$  Hz, 7,2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,02 (1 H, *dd*,  $J = 12,3$  Hz, 6,6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,67-3,59 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 3,25 (2 H, *br,s*,  $2 \times \text{OH}$ ), 2,32-2,03 (4 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,59-1,52 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131,1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,2 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 114,8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 69,9 ( $\text{CHOH}$ ), 57,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 35,9 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 34,9 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 30,05 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), CGEM  $m/z$  (EI, %) 138 [ $\text{M}-18$ ] (1), 83 (14), 79 (6), 71 (10), 67 (14), 54 (100), 41 (37); EMAR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ : 179,1048 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrada: 179,1051.

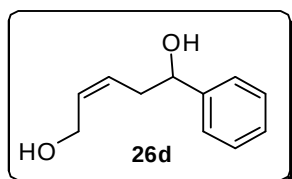


(Z)-6-(aliloxi)hex-2-eno-1,5-diol (**26b**): óleo amarelo, 1,25 g, (73%); IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3355 (OH), 2865, 1647, 1423, 1087, 1006, 930, 668  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,92-5,74 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,59-5,50 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,24 (1 H, *ddd*,  $J = 17,0$  Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,16 (1 H, *ddd*,  $J = 10,8$  Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,13 (1 H, *dd*,  $J = 12,3$  Hz, 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,01 (1 H, *dd*,  $J = 12,3$  Hz, 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,97 (2 H, *ddd*,  $J = 7,2$  Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,82-3,75 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 3,43-3,29 (2 H, *m*,  $\text{CHOHCH}_2$ , 2 H,  $2 \times \text{OH}$ ), 2,34-2,18 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134,2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131,3 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,7 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 117,4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 73,7 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 72,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 69,2 ( $\text{CHOH}$ ), 57,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 31,0 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); CGEM  $m/z$  (EI, Intensidade relativa, %) 136 (1), 101 (5), 83 (31), 55 (56), 54 (48), 41 (100); EMAR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ : 195,0997 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 195,0998.

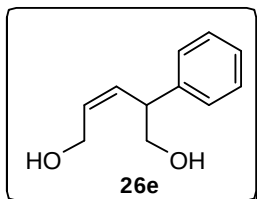


(Z)-6-fenoxi-hex-2-eno-1,5-diol (**26c**): óleo incolor, 1,46 g, (70 %); IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3330 (OH), 2926, 2875, 1598, 1495, 1292, 1244, 1078, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,25 (2 H, *m*,  $2 \times \text{Ar-CH}$ ), 7,02-6,89 (3 H, *m*,  $3 \times \text{Ar-CH}$ ), 5,96-5,83 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,73-5,61 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,26-4,18 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 4,15- 4,01 (2 H,

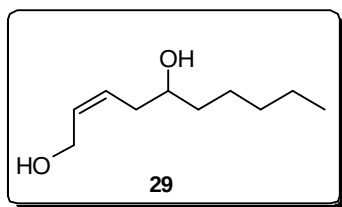
*m*,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 4,00-3,87 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,11 (2 H, *br*, *s*,  $2 \times \text{OH}$ ), 2,54-2,34 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 131,6 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,5 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,2 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 121,1 ( $\text{CH-Ar}$ ), 114,4 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 71,2 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 68,9 ( $\text{CHOH}$ ), 57,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 31,0 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); CGEM *m/z* (EI, %) 208 [ $\text{M}^+$ ] (3), 154, 136 (20), 119 (12), 108 (35), 94 (100), 77 (45), 65 (18), 55 (44), 51 (19), 43 (38), 41 (26); EMAR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ : 231,0997 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 231,0991.



(*Z*)-5-fenilpent-2-eno-1,5-diol (**26d**): óleo amarelo, 0,62 g, (35%); IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3344 (OH), 3062, 2923, 1712, 1493, 1026, 760, 733, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,26 (5 H, *m*,  $5 \times \text{Ar-CH}$ ), 5,77 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,53 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,64 (1 H, *dd*,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ ,  $4,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 4,05 (1 H, *dd*,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ ,  $7,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,90 (1 H, *dd*,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ ,  $6,6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,03 (2 H, *br*, *s*,  $2 \times \text{OH}$ ), 2,62-2,51 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 2,47-2,38 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,9 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 131,4 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,9 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,3 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 127,5 ( $\text{CH-Ar}$ ), 125,6 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 72,7 ( $\text{CHOH}$ ), 57,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 37,0 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); CGMS *m/z* (EI, %) 178 [ $\text{M}^+$ ] (1), 107 (76), 106 (13), 105 (100), 79 (91), 78 (12), 77 (66), 54 (93), 51 (20); EMAR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 201,0892 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 201,0896.



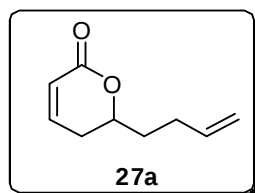
(*Z*)-4-fenilpent-2-eno-1,5-diol (**26e**): óleo amarelo, 0,53 g; (30%); IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3330 (OH), 2955, 2924, 2870, 1492, 1453, 1037, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,30 (2 H, *m*,  $2 \times \text{Ar-CH}$ ), 7,21-7,27 (3 H, *m*,  $3 \times \text{Ar-CH}$ ), 5,97-5,88 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,84-5,77 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,34 (1 H, *ddd*,  $J = 12,4 \text{ Hz}$ ,  $7,4 \text{ Hz}$ ,  $1,4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,12 (1 H, *ddd*,  $J = 12,4 \text{ Hz}$ ,  $6,3 \text{ Hz}$ ,  $0,8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,95-3,82 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,73-3,66 (1 H, *m*,  $\text{CH}$ ), 2,16 (2 H, *br*, *s*,  $2 \times \text{OH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,7 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 133,4 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 130,9 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,8 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 127,5 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 126,9 ( $\text{CH-Ar}$ ), 66,3 ( $\text{CH}_2$ ), 58,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 46,3 ( $\text{CH}$ ), CGMS *m/z* (EI, %) 169 (1), 130 (100), 129 (75), 128 (29), 115 (32), 91 (70), 77 (18), 51 (16), 41 (21); EMAR (ESI,  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 201,0892 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , encontrado: 201,0883.



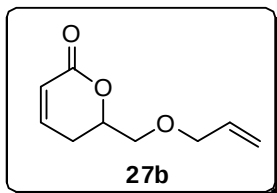
(Z)-dec-2-eno-1,5-diol (**29**) óleo levemente amarelado, 1,22 g, (71%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  3332 (OH), 2929, 2858, 1657, 1464, 1017, 865, 726  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90-5,82 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,67-5,58 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,17 (1 H, *dd*,  $J = 12,0$  Hz, 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4,05 (1 H, *dd*,  $J = 12,3$  Hz, 6,6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,66-3,58 (1 H, *m*,  $\text{CHOH}$ ), 2,62 (2 H, *br. s*,  $2 \times \text{OH}$ ), 2,28-2,23 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1,49-1,40 (2 H, *m*,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 1,35-1,27 (6 H, *m*,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 0,89 (3 H, *t*,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,7 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,6 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 70,6 ( $\text{CHOH}$ ), 57,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 37,0 ( $\text{CH}_2$ ), 35,0 ( $\text{CH}_2$ ), 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 22,6 ( $\text{CH}_2$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ), CGEM  $m/z$  (EI, %) 154 (1), 99 (15), 55 (30), 54 (100), 43 (18), 41 (17); EMAR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ : 195,1361  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ; encontrado: 195,1363.

*Procedimento geral para a síntese das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **27a-e** e **30***

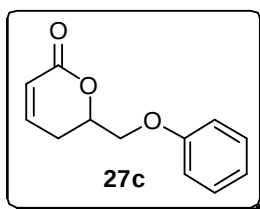
Em um balão contendo uma solução do 1,5-diol apropriado **26a-e** e **29** (2,5 mmol, 1 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), adicionou-se bis-acetoxi-iodobenzeno (BAIB) **23** (2,5 g, 7,7 mmol, 3 equiv.), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (0,08 g, 20 mmol %) e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e  $\text{NaCl}$  (2 x 50 mL), secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando hexanos/ $\text{AcOEt}$  90:10 para levar as lactonas **27a-e** e **30**.



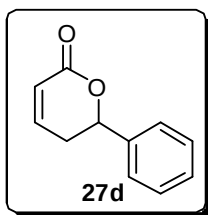
6-(but-3-enil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**27a**): óleo incolor, 0,23 g, (60%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  1716 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1388, 1065, 1039, 996, 955, 864, 817  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (1 H, *ddd*,  $J = 9,6$  Hz, 5,1 Hz, 3,9 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6,03 (1 H, *dt*,  $J = 9,6$  Hz, 1,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5,86-5,73 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,10-4,98 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,48-4,39 (1 H, *m*,  $\text{CH}$ ), 2,36-2,21 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,5 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 145,0 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 137,1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 121,4 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 115,6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 77,1 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 33,9 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 29,3 ( $\text{CH}_2$ ), 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 152  $[\text{M}^+]$  (1), 110 (17), 97 (85), 69 (53), 68 (100), 67 (52), 55 (34), 42 (20), 41 (79), 40 (34); EMAR (ESI,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ : 175,0735  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , encontrado: 175,0729.



6-(aliloximetil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**27b**): óleo incolor, 0,31 g, (75%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3524, 3079, 2914, 2867, 1722 (C=O), 1423, 1249, 130, 1051, 848, 663  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (1 H, *ddd*,  $J = 9,6$  Hz, 6,0 Hz, 2,7 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5,97 (1 H, *ddd*,  $J = 9,6$  Hz, 2,4 Hz, 0,9 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5,92-5,79 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,28-5,14 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,60-4,51 (1 H, *m*, CH), 4,03 (2 H, *dt*,  $J = 5,7$  Hz, 1,2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,62 (2 H, *d*,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,59-2,31 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 2,32-2,43 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,7 (C=O), 145,0 (CH=CH), 134,0 (CH=CH<sub>2</sub>), 120,9 (CH=CH), 117,4 (CH=CH<sub>2</sub>), 76,5 (CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 70,6 (CH<sub>2</sub>CHO), 25,9 (CH=CHCH<sub>2</sub>); CGEM  $m/z$  (EI, %) 169 [M+1] (1), 154 (46), 126 (68), 97 (34), 81 (13), 69 (74), 55 (30), 43 (90), 41 (86), 40 (37); EMAR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na: 191,0684, [M + Na]<sup>+</sup>, encontrado: 191,0680.

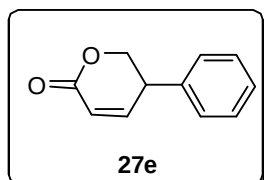


6-(fenoximetil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**27c**): sólido branco, p.f. 80-82°C, 0,33 g, (65%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  1721 (C=O), 1599, 1495, 1386, 1238, 1087, 1044, 812, 756  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30-7,15 (2 H, *m*, 2 × Ar-CH), 6,94- 6,82 (4 H, *m*, 3 × Ar-CH,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6,04 (1 H, *ddd*,  $J = 9,6$  Hz, 3,9 Hz, 2,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 4,77-4,68 (1 H, *m*, CH), 4,15-4,05 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 2,65-2,41 (2 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,4 (C=O), 158,0 (C<sup>q</sup>-Ar), 144,8 (CH=CH), 129,5 (2 × CH-Ar), 121,3 (CH=CH), 121,1 (CH-Ar), 114,4 (CH-Ar), 75,5 (CH<sub>2</sub>CHO), 68,3 (CH<sub>2</sub>O-Ar), 26,1 (CH<sub>2</sub>), CGEM  $m/z$  (EI, %) 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); EMAR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na: 227,0684 [M + Na]<sup>+</sup>, encontrado: 227,0672.

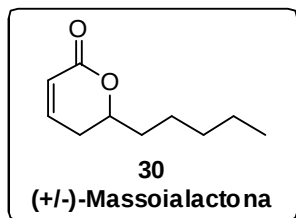


6-fenil-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**27d**): óleo incolor, 0,22 g, (50 %); IV (filme)  $\nu_{\max}$  1722 (C=O), 1454, 1382, 1246, 1061, 1022, 816, 760, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,33 (5 H, *m*, 5 × Ar-CH), 6,98 (1 H, *ddd*,  $J = 10,0$  Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6,14 (1 H, *ddd*,  $J = 10,0$  Hz, 2,4 Hz, 1,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 5,44 (1 H, *dd*,  $J = 10,8$  Hz, 5,2 Hz, CH), 2,66-2,61 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,1 (C=O), 144,9 (CH=CH), 138,4 (C<sup>q</sup>-Ar), 128,7 (2 × CH-Ar), 128,6 (2 × Ar-CH), 126,0 (Ar-CH), 121,7 (CH=CH), 79,2 (CH<sub>2</sub>CHO), 31,6 (CH<sub>2</sub>); CGEM  $m/z$  (EI, %) 174 [M<sup>+</sup>] (17), 128 (5), 105 (9),

77 (16), 68 (100), 51 (14); EMAR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na: 197,0579 [M + Na]<sup>+</sup>; encontrado: 197,0575.



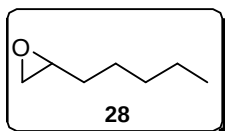
5-fenil-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**27e**): óleo incolor, 0,30 g, (70%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3061, 3029, 2892, 1730 (C=O), 1492, 1398, 1225, 1085, 826, 798, 703, 513 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40-7,32 (3 H, *m*, 3 × Ar-CH), 7,26-7,21 (2 H, *m*, 2 × Ar-CH), 6,98 (1 H, *ddd*, *J* = 9,9 Hz, 3,0 Hz, 0,9 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6,16 (1 H, *dd*, *J* = 9,9 Hz, 2,1 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>), 4,55 (1 H, *ddd*, *J* = 11,4 Hz, 5,7 Hz, 1,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,31 (1 H, *dd*, *J* = 11,1 Hz, 9,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,83 (1 H, *m*, CH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163,3 (C=O), 148,9 (CH=CH), 137,0 (C<sup>q</sup>-Ar), 128,9 (2 × Ar-CH), 127,8 (CH-Ar), 127,7 (2 × Ar-CH), 121,2 (CH=CH), 72,1 (CH<sub>2</sub>), 40,1 (CH<sub>2</sub>CHO); CGEM *m/z* (EI, %) 174 [M<sup>+</sup>], (14), 144 (100), 116 (66), 115 (81), 57 (45); EMAR (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na: 197,0579 [M + Na]<sup>+</sup>; encontrado: 197,0577.



6-pentil-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**30**), (±)-Massoialactona: óleo incolor, 0,30 g, (72%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  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 (1 H, *ddd*, *J* = 9,9 Hz, 5,4 Hz, 3,0 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6,01 (1 H, *dt*, *J* = 9,9 Hz, 1,8 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>), 4,45-4,36 (1 H, *m*, CH), 2,34-2,29 (2 H, *m*, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1,80-1,23 (8 H, *m*, 4 × CH<sub>2</sub>), 0,88 (3 H, *t*, *J* = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,7 (C=O), 145,1 (CH=CH), 121,3 (CH=CH), 77,9 (CH<sub>2</sub>CHO), 34,7 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 24,4 (CH<sub>2</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>), 13,9 (CH<sub>2</sub>); CGEM *m/z* (EI, %) 169 [M+1] (1), 154 (46), 137 (26), 126 (68), 109 (39), 97 (34), 95 (21), 55 (30), 43 (91), 42 (27), 41 (86), 40 (37); EMAR *m/z* (ESI, MeOH:H<sub>2</sub>O) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na: 191,1048 [M + Na]<sup>+</sup>, encontrado: 191,1043.

### Procedimento para a preparação do composto **28**

Em um balão contendo 1-hepteno (0,49 g, 5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), sob agitação a 0°C, adicionou-se lentamente *m*-CPBA (1,03 g, 6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Após 5 horas de reação, adicionou-se à mistura reacional uma solução 20% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. A fase orgânica foi extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL), lavada com soluções saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (4 × 40 mL) e NaCl (2 × 20 mL) e seca sob MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido por destilação, obtendo-se o composto **28** sem purificação adicional.



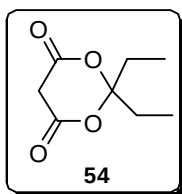
1,2-epóxi-heptano (**28**): líquido incolor, 0,54 g, (94%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2958, 2931, 2860, 1466, 1259, 917  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2, 84-2,81 (1 H, *m*,  $\text{OCH}_2$ ), 2,66 (1 H, *t*,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 2,38 (1 H, *dd*,  $J = 3,6$  Hz, 2,1 Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 1,49-1,21 (8 H, *m*,  $4 \times \text{CH}_2$ ), 0,84 (3 H, *t*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53,3 (CH), 46,8 ( $\text{CH}_2$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 31,5 ( $\text{CH}_2$ ), 25,5 ( $\text{CH}_2$ ), 22,4 ( $\text{CH}_2$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 114 [ $\text{M}^+$ ] (1), 99 (2), 85 (15), 71 (100), 55 (63), 58 (57), 41 (89).

#### Preparação de iodeto de samário - $\text{SmI}_2$ 0,1 M

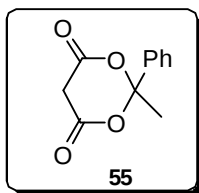
A um balão de uma boca de 200 mL, previamente seco em estufa por 12 horas, provido de septo e purgado sob corrente de  $\text{N}_2$  durante 20 minutos, foi adicionado samário em pó (2,0 g, 13,8 mmol, 1,2 equiv.). THF (110 mL) foi adicionado e na suspensão resultante borbulhou-se  $\text{N}_2$  por 15 minutos. Iodo metálico ( $\text{I}_2$ ) (2,80 g, 10,8 mmol, 1 equiv.) foi adicionado e o balão foi novamente purgado com  $\text{N}_2$  por 10 minutos. O balão foi coberto com folha de papel alumínio, aquecido a  $60^\circ\text{C}$  e mantido sob agitação por 18 horas. A solução de  $\text{SmI}_2$  com concentração aproximada de 0.1 M foi resfriada a temperatura ambiente e utilizada em seguida.

#### Procedimento geral para a preparação dos 1,3-diésteres cíclicos **54-59**

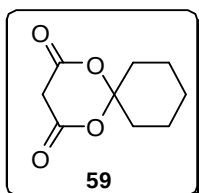
Uma mistura de ácido malônico (5,23 g, 50 mmol, 1 equiv.), ácido sulfúrico concentrado (2-3 gotas, cat.) e anidrido acético (5,21 g, 50 mmol, 1 equiv.) foi agitada a  $60^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o composto carbonílico apropriado [(**48-53**)] (50 mmol, 1 equiv.) foi adicionado gota-a-gota por um período de 30-60 minutos. A reação foi agitada por um período adicional de 1 hora. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente 10-20%  $\text{AcOEt}$ /éter de petróleo para levar aos 1,3-diésteres cíclicos.



2,2-dietil-1,3-dioxane-4,6-diona (**54**): líquido incolor, 2,86 g, (33%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2984, 1768 ( $\text{C=O}$ ), 1756 ( $\text{C=O}$ ), 1465, 1311, 1156, 91045, 980, 883, 836  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,60 (2 H, *s*,  $\text{CH}_2$ ), 1,98 (4 H, *q*,  $J = 7,6$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,04 (6 H, *t*,  $J = 7,3$  Hz,  $2 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,1 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 7,3 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 110,3 ( $\text{OCO}$ ), 36,0 ( $\text{CH}_2$ ), 31,0 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



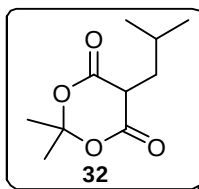
2-metil-2-fenil-1,3-dioxano-4,6-diona (**55**): sólido amarelo, p.f. 82-85°C, 2,59 g, (25%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  2919, 2850, 1727 (C=O), 1601 (C=O), 1123, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,24 (5 H, *m*, 5  $\times$  Ar-CH), 3,44 (1 H, *d*, *J* = 20 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,98 (1 H, *d*, *J* = 20 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,98 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,4 ( $\text{CH}_3$ ), 32,7 ( $\text{CH}_2$ ), 104,9 (OCO), 124,4 (2  $\times$  Ar-CH), 129,5 (2  $\times$  Ar-CH), 130,0 (Ar-CH), 139,3 ( $\text{C}^q$ -Ar-), 166,1 (2  $\times$  C=O).



1,5-dioxaspiro[5.5]undecano-2,4-diona (**59**): sólido marrom, p.f. 98-102°C, 5,61 g, (61%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,63 (2 H, *s*,  $\text{CH}_2$ ), 2,97-2,92 (1 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 2,00-1,95 (3 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,57-1,45 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,89-1,81 (1 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,79-1,66 (3 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,9 (2  $\times$  C=O), 107,2 (OCO), 36,4 ( $\text{CH}_2$ ), 35,8 ( $\text{CH}_2$ ), 34,6 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 24,0 ( $\text{CH}_2$ ), 22,1 ( $\text{CH}_2$ ).

*Procedimento para a preparação do composto **32** de acordo com o procedimento de Bigi<sup>215</sup>*

Uma solução do ácido de Meldrum **31** (2,50 g, 17,4 mmol) e isobutiraldeído **83** (1,45 mL, 15,8 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (37,5 mL) foi agitada a 75°C por 2,5 horas. Após resfriamento da solução, obteve-se o produto de condensação como um sólido branco, 3,03 g, (97%) de rendimento, o qual foi usado na etapa seguinte da reação sem necessidade de purificação. O produto foi solubilizado em MeOH (15 mL),  $\text{NaBH}_4$  (0,87 g, 23 mmol) foi adicionado e a solução agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. A reação foi tratada com HCl 1 M (10 mL) e a fase aquosa extraída com AcOEt (3  $\times$  30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  e concentradas *in vácuo* para levar ao composto **32** sem necessidade de purificação.

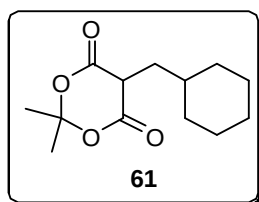


5-isobutil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**32**): 2,65 g, (87%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2920, 2844, 1792 (C=O), 1737 (C=O), 1445, 1378, 1205, 1051, 942, 869  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,45 (1 H, *t*, *J* = 5,5 Hz, CH), 2,11-1,96 (3 H, *m*,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,81 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 1,77 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 0,96 (6 H, *d*, *J* = 6,3 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,7 (2  $\times$  C=O), 104,5 (OCO), 43,9 ( $\text{CHCH}_2$ ), 35,0 ( $\text{CH}_2$ ), 28,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21,8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

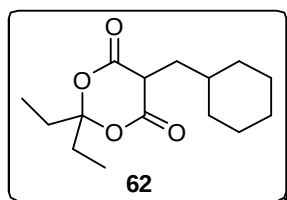
Procedimento geral para a preparação dos compostos **61-64** de acordo com o procedimento de Tieze<sup>133</sup>

Em um balão de uma boca sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se o 1,3-diéster cíclico apropriado [(**31**), (**54**), (**55**), (**59**)] (5,1 mmol, 1.1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 mL), o aldeído apropriado [(**60**) ou (**83**) (5 mmol, 1 equiv.) e peneira molecular 3Å (0,25 g). A reação foi agitada durante 5 minutos, piperidina (0,5 mmol, 0,1 equiv.) e ácido acético glacial (0,5 mmol, 0,1 equiv.) foram simultaneamente adicionados e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Uma quantidade adicional de peneira molecular foi adicionada deixando-se o sistema sob agitação durante 2 horas. A mistura foi filtrada sob Celite e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna 5-10% AcOEt/petróleo éter para levar aos produtos insaturados correspondentes.

Os produtos de condensação preparados (2,5 mmol, 1 equiv.) foram solubilizados em MeOH (10 mL) e NaBH<sub>4</sub> (3,75 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi tratada com HCl 1 M (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e concentradas *in vacuo* para levar ao compostos **61-64** que foram utilizados sem necessidade de purificação.

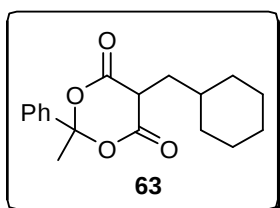


5-(ciclohexilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**61**): sólido branco, p.f. 91-93 °C, 0,48 g, (80%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2922, 2845, 1791 (C=O), 1739 (C=O), 1446, 1378, 1205, 1051, 942, 869 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,50 (1 H, *t*, *J* = 5,7 Hz, CH), 1,99 (2 H, *dd*, *J* = 6,9 Hz, 5,7 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 1,80 (3 H, *s*, CH<sub>3</sub>) 1,76 (3 H, *s*, CH<sub>3</sub>), 1,74-1,58 (6 H, *m*, 5 H do Cy, CH do Cy), 1,32-1,08 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 1,01-0,89 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166,1 (2 × C=O), 104,8 (OCO), 43,5 (CHCH<sub>2</sub>), 35,1 (CHCH<sub>2</sub>), 33,8 (CH do Cy), 32,8 (2 × CH<sub>2</sub>), 28,5 (CCH<sub>3</sub>), 26,8 (CCH<sub>3</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub> do Cy), 26,0 (2 × CH<sub>2</sub>).



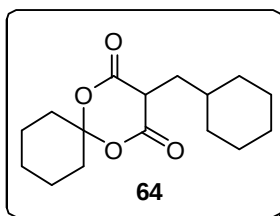
5-Ciclohexilmetil-2,2-di-etil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**62**): sólido branco, p.f. 55-57°C, 0,48 g, (72%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2981, 2925, 2851, 1784 (C=O), 1744, (C=O), 1464, 1449, 1362, 1160, 1001, 955, 885 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,47 (1 H, *t*, *J* = 5,7 Hz, CH) 2,02-1,92 (6 H, *m*, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 1,75-1,57 (6 H, *m*, 5 H do Cy, CH do Cy), 1,31-1,08 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 0,98 (3 H, *t*, *J* =

7,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,93 (3 H, *t*, *J* = 7,6, CH<sub>3</sub>), 1,00-0,89 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,5 (2 × C=O), 108,9 (OCO), 43,4 (CH), 35,1 (CHCH<sub>2</sub>), 34,7 (CH do Cy), 32,8 (2 × CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (2 × CH<sub>2</sub>), 8,1 (CH<sub>3</sub>), 6,6 (CH<sub>3</sub>).



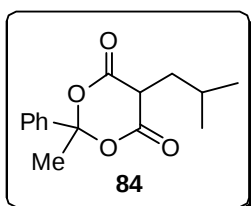
5-Ciclohexilmetil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**63**):

sólido branco, P.F. 57-59°C, 0,64 g, (85%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2922, 2851, 1798 (C=O), 1738 (C=O), 1494, 1450, 1285, 766, 705, 963, 766, 705 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,41 (5 H, *m*, 5 × ArH), 2,92 (1 H, *t*, *J* = 5,5 Hz, CH), 1,95 (3 H, *s*, CH<sub>3</sub>), 1,82 (2 H, *dd*, *J* = 7,3 Hz, 5,5 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 1,64-1,54 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 1,53-1,41 (1 H, *m*, CH do Cy), 1,41-1,34 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,16-0,95 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 0,80-0,57 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,2 (2 × ArCH), 139,3 (Ar-C<sup>q</sup>), 130,0 (ArCH), 129,5 (2 × ArCH), 124,4 (2 × ArCH), 104,9 (OCO), 46,0 (CH), 34,6 (CH do Cy), 32,6 (2 × CH<sub>2</sub>), 31,6 (CHCH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>3</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (2 × CH<sub>2</sub>).



3-Ciclohexilmetil-1,5-dioxa-spiro[5.5]undecano-2,4-diona (**64**):

sólido branco, p.f. 164-166°C, 0,52 g, (75%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2922, 2848, 1783 (C=O), 1739 (C=O), 1440, 1339, 1137, 1001, 1001, 950 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,52 (1 H, *t*, *J* = 5,7 Hz, CH), 2,03-1,93 (5 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy) 1,82-1,61 (11 H, *m*, 10 H do Cy, CH do Cy), 1,55-1,47 (2 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>), 1,32-1,08 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 0,82-1,02 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,2 (2 × C=O), 105,7 (OCO), 43,8 (CH), 37,1 (CH<sub>2</sub>), 35,8 (CH<sub>2</sub>), 35,1 (CH<sub>2</sub>), 34,0 (CH<sub>2</sub>), 32,9 (2 × CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (2 × CH<sub>2</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>), 22,5 (CHCH<sub>2</sub>), 21,8 (CH<sub>2</sub>).

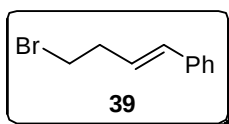


5-Isobutil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**84**): sólido branco,

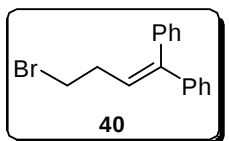
p.f. 167-169°C, 0,55 g, (84%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2958, 2871, 1797, (C=O), 1763 (C=O), 1451, 1323, 992, 768, 705 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,42 (5 H, *m*, 5 × ArH), 2,89 (1 H, *t*, *J* = 5,5 Hz, CH), 1,95 (3 H, *s*, CH<sub>3</sub>), 1,76-1,85 (3 H, *m*, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>), 0,69 (6 H, *d*, *J* = 6,3 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,1 (2 × C=O), 139,3 (ArC<sup>q</sup>), 130,0 (ArCH), 129,5 (2 × ArCH), 124,4 (2 × ArCH), 104,9 (OCO), 46,8 (CH), 32,7 (CHCH<sub>2</sub>), 30,4 (CCH<sub>3</sub>), 25,4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,7 (2 × CHCH<sub>3</sub>),

Procedimento geral para a preparação dos brometos homoalílicos **39-40** e **80-82**

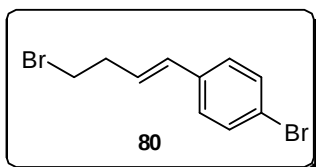
A um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo sob atmosfera de  $N_2$  contendo uma suspensão de magnésio (0,36 g, 15 mmol, 1 equiv.) em THF (20 mL), adicionou-se brometo de ciclopropila (1,32 mL, 16,5 mmol, 1,1 equiv.) gota-a-gota. A solução foi aquecida a 60°C durante 1 hora. Transferiu-se 18 mL desta solução para outro balão resfriado a 0°C. O composto carbonílico apropriado [(**37-38**), (**77-79**)] (15 mmol, 1 equiv.) solubilizado em THF (5 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução agitada por 15 minutos antes da adição do brometo de acetila (1,40 g, 18 mmol). A reação foi agitada por mais 15 minutos a 0 °C e em seguida mantida em refluxo por 1 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi tratado com  $H_2O$  (10 mL) e extraído com  $Et_2O$  (3 × 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com  $H_2O$  (10 mL), secas com  $Na_2SO_4$  e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando 10%  $CHCl_3$  em éter de petróleo (40-60 °C) para levar aos brometos homoalílicos correspondentes.



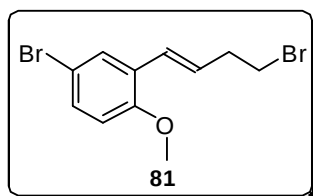
(*E*)-(4-bromobut-1-enil)benzene (**39**): líquido amarelo, 1,42 g, (45%); os dados espectroscópicos estão em concordância com o dados descritos na literatura para o mesmo composto.



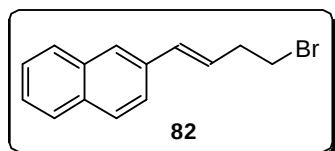
(4-bromo-1-phenylbut-1-enil)-benzene (**40**): líquido marrom, 2,20 g, (51%); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,87-7,42 (10 H, *m*, 5 × Ar-CH), 5,98 (1 H, *t*, *J* = 7,3 Hz, CH), 3,31 (2 H, *t*, *J* = 6,9 Hz,  $CH_2Br$ ), 2,57 (2 H, *ap. q*, *J* = 7,1 Hz,  $CH_2CH$ ); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  144,3 ( $C^q$ -Ar), 142,2 ( $C^q$ -Ar), 139,7 ( $CH_2CH=CH$ ), 129,8 ( $CH_2CH=CH$ ), 128,4 (4 × Ar-CH), 128,3 (4 × Ar-CH), 127,4 (2 × Ar-CH), 44,5 ( $CH_2Br$ ), 32,8 ( $CH_2CH$ ).



(*E*)-1-bromo-4-(4-bromobut-1-enil)benzene (**80**): sólido branco, 1,60 g, (37%), os dados espectroscópicos estão em concordância com os dados descritos na literatura para o mesmo composto.



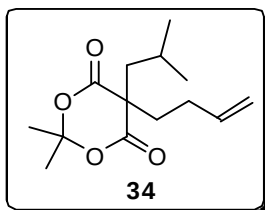
(*E*)-4-bromo-2-(4-bromobut-1-en-1-yl)-1-metoxibenzeno (**81**): óleo amarelo, 1,67 g, (35%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2934, 1481, 1244, 1452, 1122, 1028, 802  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,80 (2 H, *qd*,  $J = 7,0$  Hz, 1,6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,48 (2 H, *t*,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,83 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 6,19 (1 H, *dt*,  $J = 15,9$  Hz, 7,0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,73 (2 H, *dd*,  $J = 15,9$  Hz, 8,6 Hz, 1,8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  e Ar-H), 7,30 (1 H, *dd*,  $J = 8,6$  Hz, 2,5 Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, *d*,  $J = 2,5$  Hz, Ar-H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 36,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 55,7 ( $\text{CH}_3$ ), 112,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 113,0 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 126,1 (Ar-CH), 128,1 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 128,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,1 (Ar-CH), 130,8 (Ar-CH), 155,4 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ); CGEM  $m/z$  (EI, %) 322 (24), 320 (50), 318 (25), 160 (100), 147 (98), 131 (39), 115 (50); EMAR (ESI, MeOH) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OBr}_2$ : 317,9249, encontrado: 317,9242.



2-(*E*-4-Bromo-but-1-en-1-yl)-nafitaleno (**82**): óleo amarelo, 1,3 g, (33%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3047, 2917, 1266, 1207, 964, 786, 774  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (1 H, *d*,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,90 (1 H, *d*,  $J = 9,1$  Hz, ArH), 7,82 (1 H, *d*,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,64-7,46 (4 H, *m*,  $4 \times \text{ArH}$ ), 7,27 (1 H, *d*,  $J = 15,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,23 (1 H, *dt*,  $J = 15,6$  Hz, 6,9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,58 (2 H, *t*,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2,92 (2 H, *qd*,  $J = 6,9$  Hz, 1,0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134,8 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 133,5 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 131,0 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 130,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 129,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 128,5 (Ar-CH), 127,8 (Ar-CH), 126,0 (Ar-CH), 125,7 (Ar-CH), 125,6 (Ar-CH), 123,8 ( $2 \times \text{Ar-CH}$ ), 36,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); CGEM  $m/z$  (EI, Intensidade relativa, %) 262 (50), 260 (49), 181 (29), 167 (100), 153 (76), 115 (9); EMAR (ESI, MeOH) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}$ : 260,0195, encontrado: 260,0185.

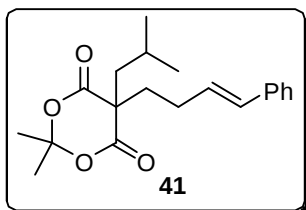
#### Procedimento geral para a alquilação dos 1,3-diésteres cíclicos monosubstituídos

A uma solução do 1,3-diéster cíclico monosubstituído apropriado [(**32**), (**61-64**), (**84**)] (10 mmol, 1 equiv.) em DMF (10,0 mL), adicionou-se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,1 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv.) e a solução foi agitada por 30 minutos. O brometo homoaalílico apropriado [(**33**), (**39-40**), (**80-82**)] (12,0 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 72 horas. À mistura reacional adicionou-se água (20 mL), extraíndo-se com  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 10$  mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com  $\text{AcOEt}$ /éter de petróleo 0-5% para levar aos substratos de interesse **34**, **41-42**, **65-68**, **85-91**.



5-But-3-enil-5-isobutil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**34**):

sólido branco, p.f. 57-59°C, 0,30 g, (12%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2959, 1770, 1732 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 1641 ( $\text{C=C}$ ), 1393, 1267, 1209, 1080, 917  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,74-5,66 (1 H, *m*,  $\text{CH=CH}_2$ ), 4,97 (1 H, *d*,  $J = 16,8$  Hz, 1 H de  $\text{CH=CH}_2$ ), 4,93 (1 H, *d*,  $J = 10,6$  Hz, 1H do  $\text{CH=CH}_2$ ), 2,06 (4 H, ap. *d*,  $J = 2,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,98 (2 H, *d*,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,76 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,75 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,66 (1 H, *m*,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,91 (6 H, *d*,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,1 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 136,0 ( $\text{CH=CH}_2$ ), 116,2 ( $\text{CH=CH}_2$ ), 105,6 ( $\text{OCO}$ ), 53,01 ( $\text{C}^q$ ), 48,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 39,4 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_3$ ), 29,51 ( $\text{CH}_2$ ), 29,49 ( $\text{CH}_3$ ), 25,6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 197 ( $\text{M}^+ - \text{Bu}$ ), 167, 149, 124, 111, 99, 81, 55, 43.



5-Isobutil-2,2-dimetil-5-(4-fenil-but-3-enil)-[1,3] dioxano-4,6-

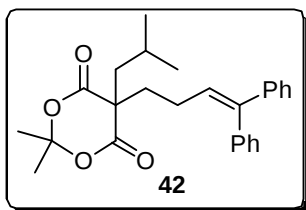
diona (**41**): sólido branco, p.f. 50-52°C; 1,20 g, (36%); IV

(filme)  $\nu_{\max}$  2958, 2360, 1772, 1741 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 1391, 1268,

1201, 969  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29-7,23 (4 H,

*m*,  $\text{CH-Ar}$ ) 7,19-7,15 (1 H, *m*,  $\text{CH-Ar}$ ), 6,37 (1 H, *d*,  $J = 15,6$

Hz,  $\text{CH=CH-Ph}$ ), 6,05 (1 H, *dt*,  $J = 15,6$  Hz, 6,5 Hz,  $\text{CH=CH-Ph}$ ), 2,23-2,17 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ , 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,15-2,10 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ , 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,98 (2 H, *d*,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,74 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,72 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,69-1,61 (1 H, *m*,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,90 (6 H, *d*,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,1 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 137,3 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 131,5 ( $\text{CH=CH-Ph}$ ), 128,5 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 127,6 ( $\text{CH=CHPh}$ ), 127,2 ( $\text{CH-Ar}$ ), 126,0 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 105,7 ( $\text{OCO}$ ), 53,04 ( $\text{C}^q$ ), 39,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_3$ ), 29,5 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 25,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 385 (11), 354 (16), 353 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 251(24).



5-(4,4-Difenil-but-3-enil)-5-isobutil-2,2-dimetil-[1,3] dioxano-

4,6-diona (**42**): sólido branco, p.f. 134-139°C, 0,97 g, (24%);

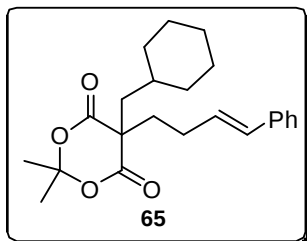
IV (filme)  $\nu_{\max}$  2960, 2877, 1770, 1737 ( $\text{C=O}$ ), 1496, 1444,

1391, 1262, 1201, 765, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

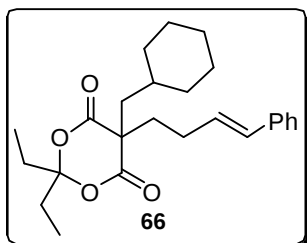
7,29-7,03 (10 H, *m*,  $\text{CH-Ar}$ ), 5,86 (1 H, *br t*,  $J = 4,6$  Hz,

$\text{CH=C}$ ), 2,06 (4 H, ap. *s*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=C}$ ), 1,89 (2 H, *d*,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,62 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,55 (1 H, ap. *sept*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,47 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 0,82 (6 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 143,5 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 142,2 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 139,4 ( $\text{CH=C}$ ), 129,6 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,4 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,2 ( $\text{CH-Ar}$ ), 127,3 ( $2 \times$

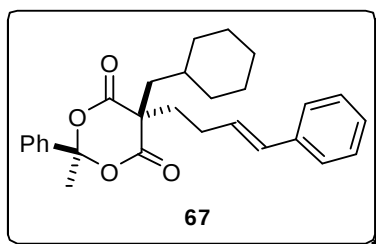
CH-Ar), 127,2 (CH-Ar), 126,5 (CH=C), 105,6 (OCO), 53,1 ( $C^q$ ), 48,24 ( $CH_2CH$ ), 40,1 ( $CH_2$ ), 29,3 ( $CCH_3$ ), 29,5 ( $CCH_3$ ), 25,7 ( $CH(CH_3)_2$ ), 26,1 ( $CH_2$ ), 23,5 ( $CH(CH_3)_2$ ); CGMS  $m/z$  ( $ES^+$ , %) 430 (20), 429 [ $M + H$ ] (100).



5-Cicloexilmetil-2,2-dimetil-5-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**65**): sólido branco, p.f. 66-68°C, 1,03 g, (28%); IV (filme)  $v_{max}$  2925, 2851, 1774 (C=O), 1741 (C=O), 1448, 1391, 1271, 1205, 969, 744  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,36-7,28 (4 H, *m*, 4  $\times$  ArH), 7,26-7,18 (1 H, *m*, ArH), 6,40 (1 H, *d*,  $J = 15,8$  Hz,  $CH=CHAr$ ), 6,09 (1 H, *dt*,  $J = 15,8$  Hz, 6,5 Hz,  $CH=CHAr$ ), 2,27-2,13 (4 H, *m*,  $CH_2CH_2CH=CH$ ,  $CH_2CH_2CH=CH$ ), 2,00 (2 H, *d*,  $J = 5,8$  Hz,  $CH_2CH$ ), 1,77 (3 H, *s*,  $CH_3$ ), 1,75 (3 H, *s*,  $CH_3$ ), 1,71-1,59 (6 H, *m*,  $CH_2$  do Cy), 1,42-1,30 (1 H, *m*, CH), 1,28-1,06 (2 H, *m*,  $CH_2$  do Cy), 1,05-0,85 (2 H, *m*,  $CH_2$  do Cy); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169,2 (2  $\times$  C=O), 137,1 ( $C^q$ -Ar), 131,5 ( $CH=CHAr$ ), 128,5 (2  $\times$  ArCH), 127,7 ( $CH=CHAr$ ), 127,2 (ArCH), 126,0 (2  $\times$  ArCH), 105,7 (OCO), 52,8 ( $C^q$ ), 47,0 ( $CH_2CH$ ), 39,8 ( $CH_2CH_2CH=CH$ ), 35,0 (CH de Cy), 34,1 (2  $\times$   $CH_2$ ), 30,1 ( $CCH_3$ ), 29,6 ( $CCH_3$ ), 28,9 ( $CH_2CH_2CH=CH$ ), 26,0 ( $CH_2$ ), 25,8 ( $CH_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $ES^+$ , %) 393 [ $M + Na$ ] (100), 291 (32); EMAR ( $ES^+$ , MeOH) calculado para  $C_{23}H_{30}O_4Na$ : 393.2036, encontrado: 393,2037.

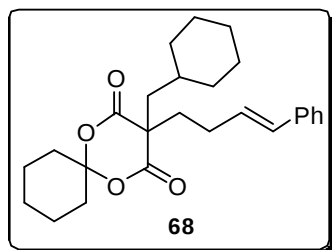


5-Cicloexilmetil-2,2-diethyl-5-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**66**): óleo incolor, 0,11 g, (36%); IV (filme)  $v_{max}$  2926, 2852, 1773 (C=O), 1741 (C=O), 1449, 1363, 1304, 1256, 1159, 965, 747, 698  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,27 (5 H, *m*, ArH), 6,37 (1 H, *d*,  $J = 15,8$  Hz,  $CH=CHAr$ ), 6,06 (1 H, *dt*,  $J = 15,8$  Hz, 6,6 Hz,  $CH=CHAr$ ), 2,24-2,15 (2 H, *m*,  $CH_2CH_2CH=CH$ ), 2,15-2,08 (2 H, *m*,  $CH_2CH_2CH=CH$ ), 1,97-1,87 (6 H, *m*, 2  $\times$   $CH_2CH_3$ , 2 H,  $CH_2CH$ ), 1,68-1,54 (4 H, *m*, 2  $\times$   $CH_2$  do Cy), 1,34 (1 H, *m*, CH), 1,24-1,08 (2 H, *m*,  $CH_2$  do Cy), 1,08-0,98 (6 H, *m*, 2  $\times$   $CH_3$ ), 0,97-0,88 (4 H, *m*,  $CH_2$  do Cy); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169,7 (2  $\times$  C=O), 137,2 ( $C^q$ -Ar), 131,4 ( $CH=CHAr$ ), 128,5 (2  $\times$  ArCH), 127,9 ( $CH=CHAr$ ), 127,3 (ArCH), 126,0 (2  $\times$  ArCH), 109,4 (OCO), 53,3 ( $C^q$ ), 47,1 ( $CH_2CH$ ), 39,7 ( $CH_2CH_2CH=CH$ ), 34,8 (CH do Cy), 34,3 (2  $\times$   $CH_2$ ), 33,2 ( $CCH_2CH_3$ ), 32,7 ( $CCH_2CH_3$ ), 28,9 ( $CH_2CH_2CH=CH$ ), 26,0 ( $CH_2$ ), 25,9 ( $CH_2$ ), 7,4 ( $CH_3$ ), 7,6 ( $CH_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $ES^+$ , %) 119 (28), 151 (84), 421 [ $M + Na$ ] (100); EMAR ( $ES^+$ , MeOH) calculado para  $C_{25}H_{34}O_4Na$ : 421.2340, encontrado: 421,2349.



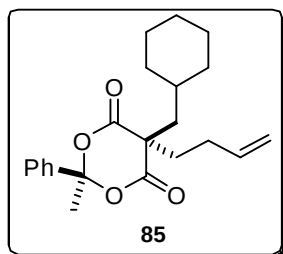
*meso-syn*-5-Cicloexilmetil-2-metil-2-fenil-5-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**67**): sólido branco, p.f. 98-100°C, 1,46 g, (34%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3028, 2919, 2851, 1770 (C=O), 1732 (C=O), 1494, 1446, 1232, 965, 765, 743, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (2 H, *m*, 2  $\times$  ArH), 7,27 (3 H, *s*, 3  $\times$  ArH), 7,22-7,12

(4 H, *m*, 4  $\times$  ArH), 7,10-7,03 (1 H, *m*, ArH), 6,28 (1 H, *d*,  $J = 15,9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 5,97 (1 H, *dt*,  $J = 15,9, 6,7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 2,18-2,02 (4 H, *m*, 2 H  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$  e 2 H  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1,74 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 1,22 (2 H, *d*,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,12-1,04 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 0,87-0,75 (1 H, *m*, CH), 0,75-0,60 (4 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2$  do Cy), 0,46-0,33 (4 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2$  do Cy); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,6 (2  $\times$  C=O), 141,7 ( $\text{C}^q$ -Ar), 137,1 ( $\text{C}^q$ -Ar), 131,6 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 129,8 (2  $\times$  ArCH), 129,1 (2  $\times$  ArCH), 128,5 (ArCH), 127,9 (ArCH), 127,2 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 126,0 (2  $\times$  ArCH), 125,0 (2  $\times$  ArCH), 105,0 (OCO), 54,2 ( $\text{C}^q$ ), 43,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 39,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 34,4 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33,5 (CH do Cy), 31,8 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 25,8 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 25,7 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 455 [ $\text{M}^+ \text{Na}$ ] (48), 291 (93); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ : 455,2194 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ], encontrado: 455,2193.

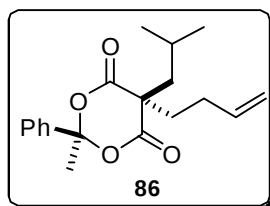


3-Cicloexilmetil-3-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-1,5-dioxaspiro [5.5] undecano-2,4-diona (**68**): sólido branco, p.f. 90-92°C, 1,50 g, (36%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2929, 2852, 1770 (C=O), 1732 (C=O), 1446, 1366, 1251, 962, 742  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (4 H, *m*, 4  $\times$  ArH), 7,21-7,14 (1 H, *m*, ArH), 6,37 (1 H, *d*,  $J = 15,9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 6,05 (1 H, *dt*,  $J = 15,9$

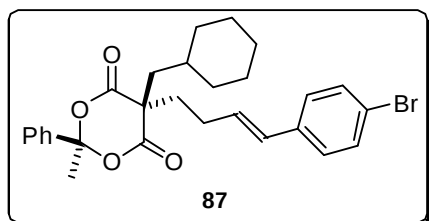
Hz, 6,6 Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 2,22-2,15 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2,14-2,08 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1,95 (2 H, *d*,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,92-1,85 (6 H, *m*, 3  $\times$   $\text{CH}_2$  do Cy), 1,78-1,67 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 1,66-1,57 (4 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2$  do Cy), 1,50-1,42 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 1,39-1,25 (1 H, *m*, CH do Cy), 1,22-1,04 (4 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2$  do Cy), 1,00-0,79 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,3 (2  $\times$  C=O), 137,1 ( $\text{C}^q$ -Ar), 131,5 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 128,5 (2  $\times$  ArCH), 127,8 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 127,2 (ArCH), 126,0 (2  $\times$  ArCH), 106,3 (OCO), 53,3 ( $\text{C}^q$ ), 47,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 39,8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 39,0 ( $\text{CH}_2$ ), 38,5 ( $\text{CH}_2$ ), 34,9 (CH do Cy), 34,1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 28,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 26,0 ( $\text{CH}_2$ ), 25,8 ( $\text{CH}_2$ ), 24,0 ( $\text{CH}_2$ ), 22,1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 22,1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 433 [ $\text{M}^+ \text{Na}$ ] (100); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ : 433,2349 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ], encontrado: 433,2349,



*meso-syn-E-5-But-3-enil-5-cicloexilmetil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (85)*: óleo incolor, 0,43 g, (12%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2923, 2851, 1770 (C=O), 1741 (C=O), 1449, 1243, 1088, 969, 766, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,51 (2 H, *m*,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,45-7,36 (3 H, *m*,  $3 \times \text{ArH}$ ), 5,77-5,66 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,00 (1 H, *dd*,  $J = 19,4 \text{ Hz}$ ,  $1,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,04 (1 H, *dd*,  $J = 19,4 \text{ Hz}$ ,  $1,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2,09-2,06 (4 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,39 (2 H, *d*,  $J = 5,3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,92 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,37-1,30 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 1,22-1,13 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 0,90-0,80 (3 H, *m*,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  do Cy), 0,80-0,66 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy), 0,59-0,44 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  do Cy); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,6 ( $2 \times \text{C}=\text{O}$ ), 141,7 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 136,1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 129,8 ( $\text{ArCH}$ ), 129,1 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 125,0 ( $2 \times \text{Ar-CH}$ ), 116,1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 104,9 ( $\text{OCO}$ ), 54,3 ( $\text{C}^q$ ), 43,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 40,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 34,3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 33,6 ( $\text{CH}$ ), 31,8 ( $\text{CCH}_3$ ), 29,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 25,8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 25,6 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 379 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (84), 175 (75), 143 (100); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ : 379,1880 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 379,1874.

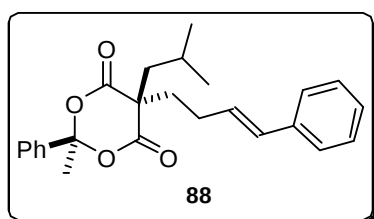


*meso-syn-5-But-3-enil-5-isobutil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (86)*: óleo incolor, 0,63 g, (20%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2958, 1781( $\text{C}=\text{O}$ ), 1750 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450, 1243, 1167, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-7,51 (2 H, *m*,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,46-7,37 (3 H, *m*,  $3 \times \text{ArH}$ ), 5,83-5,67 (1 H, *m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,10 (1 H, *dd*,  $J = 19,4$ ,  $1,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,98 (1 H, *dd*,  $J = 19,4$ ,  $1,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2,16-2,03 (4 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,34-1,30 (2 H, *d*,  $J = 5,0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1,94 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,30-1,23 (1 H, *m*,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,49 (6 H, *d*,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{CHCH}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,5 ( $2 \times \text{C}=\text{O}$ ), 141,7 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 136,3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 129,8 ( $\text{ArCH}$ ), 129,1 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 125,1 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 116,1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 104,9 ( $\text{OCO}$ ), 54,5 ( $\text{C}^q$ ), 44,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 39,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 31,7 ( $\text{CCH}_3$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 24,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,8 ( $2 \times \text{CHCH}_3$ ). Espectro de massas não foi conclusivo.



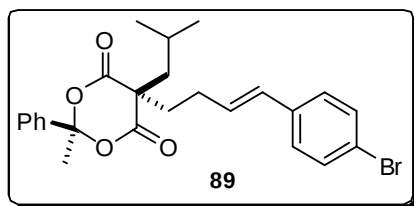
*meso-syn-5-[4-(E-4-Bromo-fenil)-but-3-enil]-5-cicloexilmetil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (87)*: sólido branco, p.f. 100-104  $^{\circ}\text{C}$ , 1,42 g, (28%); IV (KBr)  $\nu_{\max}$  2921, 2849, 1776 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1741 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1486, 1449, 1227, 1239, 957, 763, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,52 (2 H, *m*,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,44-7,38 (5 H, *m*,  $5 \times \text{Ar-CH}$ ), 7,19

(2 H, *d*, *J* = 8,6 Hz, 2 × Ar-CH), 6,35 (1 H, *d*, *J* = 15,9 Hz, CH=CHAr), 6,09 (1 H, *dt*, *J* = 15,9 Hz, 6,6 Hz, CH=CHAr), 2,30-2,16 (4 H, *m*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1,86 (3 H, *s*, CH<sub>3</sub>), 1,33 (2 H, *d*, *J* = 5,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 1,45-1,17 (6 H, *m*, 3 × CH<sub>2</sub> do Cy), 1,02-0,89 (1 H, *m*, CH), 0,92-0,75 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy), 0,59-0,46 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub> do Cy); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,5 (2 × C=O), 141,6 (C<sup>q</sup>-Ar), 136,1 (C<sup>q</sup>-Ar), 131,6 (2 × ArCH), 130,4 (CH=CHAr), 129,8 (ArCH), 129,1 (2 × ArCH), 128,9 (CH=CHAr), 127,6 (2 × ArCH), 125,0 (2 × ArCH), 120,9 (ArCBr), 104,9 (OCO), 54,1 (C<sup>q</sup>), 43,6 (CH<sub>2</sub>CH), 39,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 34,4 (2 × CH<sub>2</sub> from Cy), 33,5 (CH), 31,8 (CCH<sub>3</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 25,7 (3 × CH<sub>2</sub> do Cy). Espectro de massas não foi conclusivo.



*meso-cis*-5-Isobutil-2-metil-2-fenil-5-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**88**): óleo incolor, 1,01 g, (**28%**); IV  $\nu_{\max}$  (filme) 2957, 2925, 2869, 1779 (C=O), 1746 (C=O), 1234, 1163, 967, 702, 693 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,46 (2 H, *m*, 2 × ArH), 7,35 (3 H,

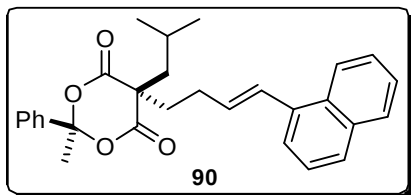
*dd*, *J* = 5,0 Hz, 1,8 Hz, 3 × ArH), 7,30-7,20 (4 H, *m*, 4 × ArH), 7,18-7,12 (1 H, *m*, ArH), 6,36 (1 H, *d*, *J* = 15,9 Hz, CH=CHAr), 6,05 (1 H, *dt*, *J* = 15,9 Hz, 6,4 Hz, CH=CHAr), 2,24-2,12 (4 H, *m*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1,81 (3 H, *s*, CCH<sub>3</sub>), 1,33-1,16 (3 H, *m*, CH<sub>2</sub>CH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,45 (6 H, *d*, *J* = 6,6 Hz, 2 × CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,5 (2 × C=O), 141,7 (C<sup>q</sup>-Ar), 137,2 (C<sup>q</sup>-Ar), 131,6 (CH=CHAr), 129,8 (ArCH), 129,1 (2 × ArCH), 128,5 (2 × ArCH), 128,0 (CH=CHAr), 127,2 (ArCH), 126,1 (2 × ArCH), 125,0 (2 × ArCH), 104,9 (OCO), 54,4 (C<sup>q</sup>), 44,7 (CH<sub>2</sub>CH), 39,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 31,6 (CCH<sub>3</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 24,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,9 (2 × CHCH<sub>3</sub>). Espectro de massas não foi conclusivo.



*meso-syn*-5-[4-(*E*-4-Bromo-fenil)-but-3-enil]-5-isobutil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**89**): óleo incolor, 1,08 g, (23%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2957, 1779 (C=O), 1745 (C=O), 1487, 1239, 1164, 970, 767, 703 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,51 (2 H, *m*,

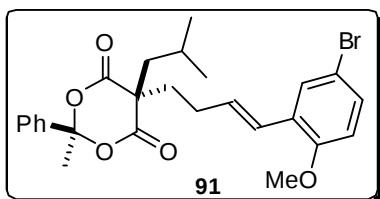
2 × ArH); 7,45-7,39 (5 H, *m*, 5 × ArH), 7,23-7,16 (2 H, *m*, 2 × ArH), 6,36 (1 H, *d*, *J* = 15,6 Hz, CH=CHAr), 6,10 (1 H, *dt*, *J* = 15,6 Hz, 6,1 Hz, CH=CHAr), 2,26-2,22 (4 H, *m*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1,86 (3 H, *s*, CCH<sub>3</sub>), 1,38-1,29 (1 H, *m*, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,28-1,24 (2 H, *d*, *J* = 5,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 0,51 (6 H, *d*, *J* = 6,6 Hz, 2 × CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,4 (2 × C=O), 141,6 (C<sup>q</sup>-Ar), 136,1 (C<sup>q</sup>-Ar), 131,6 (2 × ArCH), 130,4 (CH=CHAr), 129,8 (ArCH), 129,1 (2 × ArCH), 129,0 (CH=CHAr), 127,6 (2 × ArCH),

125,0 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 120,9 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 104,9 (OCO), 54,3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 44,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 38,8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 31,6 ( $\text{CCH}_3$ ), 29,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 24,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,9 ( $2 \times \text{CHCH}_3$ ). Espectro de massas não foi conclusivo.



*meso-syn-5-iso-Butil-2-metil-5-(E-4-nafitalen-1-il-but-3-enil)-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (90):* óleo incolor, 0,62 g, (14%); IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2959, 1779 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1747 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450, 1380, 1238, 1164, 971, 775, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (1

H, *d*,  $J = 8,3$  Hz, ArH), 7,85 (1 H, *d*,  $J = 7,6$  Hz, ArH), 7,77 (1 H, *d*,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,60-7,41 (9 H, *m*,  $9 \times \text{ArH}$ ), 7,18 (1 H, *d*,  $J = 15,4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 6,15 (1 H, *dt*,  $J = 15,4$  Hz, 6,9 Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 2,44-2,36 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2,36-2,29 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1,88 (3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1,48-1,28 (3 H, *m*,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0,53 (6 H, *d*,  $J = 6,3$  Hz,  $2 \times \text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  169,5 ( $2 \times \text{C}=\text{O}$ ), 141,7 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 134,9 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 133,5 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 131,3 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 131,0 (ArCH), 129,8 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 129,1 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 128,6 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 128,4 (ArCH), 127,6 (ArCH), 125,9 (ArCH), 125,7 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 125,0 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 123,8 (ArCH), 123,7 (ArCH), 105,0 (OCO), 54,4 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 44,8 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 39,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 31,6 ( $\text{CCH}_3$ ), 29,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 24,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,9 ( $2 \times \text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 465 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], (40), 301 (100), EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ : 465,2036 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 465,2032.



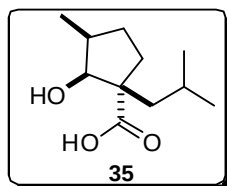
*meso-syn-5-[4-(E-5-Bromo-2-metoxi-fenil)-but-3-enil]-5-isobutil-2-metil-2-fenil-[1,3]dioxano-4,6-diona (91):* sólido branco, p.f. 86-88°C, 0,75 g, (15%); IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2959, 1778 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1748 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1482, 1250, 1164, 1027, 972, 703  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49

(2 H, *d*,  $J = 2,5$  Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,42 (1 H, *dd*,  $J = 5,3$  Hz, 2,0 Hz, ArH), 7,29 (3 H, *d*,  $J = 2,5$  Hz,  $3 \times \text{ArH}$ ), 7,27 (2 H, *d*,  $J = 2,5$  Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 6,72 (1 H, *d*,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 6,65 (1 H, *d*,  $J = 15,9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 6,10 (1 H, *dt*,  $J = 15,9$  Hz, 6,7 Hz,  $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 3,82 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 2,30-2,17 (4 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1,91 (3 H, *s*,  $\text{CCH}_3$ ), 1,33-1,25 (3 H, *m*,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0,50 (6 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $2 \times \text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,5 ( $2 \times \text{C}=\text{O}$ ), 155,4 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 141,7 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 130,6 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 130,0 (ArCH), 129,8 (ArCH), 129,2 (ArCH), 129,1 (ArCH), 128,3 ( $\text{CH}=\text{CHAr}$ ), 125,1 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 125,0 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 113,1 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 112,4 ( $\text{C}^{\text{q}}\text{-Ar}$ ), 104,9 (OCO), 55,6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 54,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 44,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 39,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 31,6 ( $\text{CCH}_3$ ), 29,3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 24,6

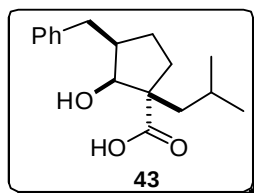
(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,9 (2 x CHCH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %) 523 [M + Na] (81), 361 (100); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>BrNa: 523,1085 [M+Na], encontrado: 523,1091.

*Procedimento geral para a reação de ciclização promovida por Sml<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente*

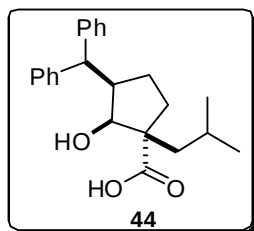
Em um balão de uma boca sob atmosfera de N<sub>2</sub> contendo o substrato para ciclização apropriado [(34), (41), (42), (65-68)] (0,2 mmol, 1 equiv.) em THF (0,5 mL) e H<sub>2</sub>O destilada (4,3 mL, 240 mmol, 1200 equiv.) previamente degasada, adicionou-se Sml<sub>2</sub> (15,8 mL, 1,58 mmol, 0,1 M em THF, 8 equiv.) gota-a-gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. A solução foi mantida sob agitação até a completa descoloração (~30 minutos). O balão foi aberto e uma solução saturada de NaCl (15 mL) e ácido tartárico (0,010 g, 0,066 mmol) foram subsequentelemente adicionados. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente 20% AcOEt/éter de petróleo para levar a uma mistura de quatro diastereoisômeros [(35), (43), (44), (69)].



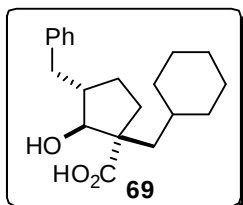
Ácido *rac*-(1*S*, 2*R*, 3*R*)-2-hidroxi-1-isobutil-3-metil-ciclopentano (35): mistura de quatro diastereoisômeros, dos quais (35) foi o diastereoisômero principal, sólido branco, p.f. 137°C, 0,036 g, (92%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3434 (OH), 2954, 2924, 1701 (C=O), 1465, 1224, 973 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,15 (1 H, *d*, *J* = 3,8 Hz, CHOH), 2,35 (1 H, *ddd*, *J* = 13,7 Hz, 9,1 Hz, 5,2 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,09-2,00 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,91-1,82 (2 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,70-1,60 (3 H, *m*, CHCH<sub>3</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,39 (1 H, *td*, *J* = 12,6 Hz, 10,8 Hz, 5,3 Hz, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,03 (3 H, *d*, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,92 (3 H, *d*, *J* = 6,3 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,91 (3 H, *d*, *J* = 6,3 Hz, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  182,5 (COOH), 80,2 (CHOH), 59,5 (C<sup>q</sup>), 42,6 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 37,4 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31,6 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,2 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25,9 (CHCH<sub>3</sub>), 23,9 (CHCH<sub>3</sub>), 23,5 (CHCH<sub>3</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>), CGEM *m/z* (ES<sup>-</sup>, %) 313 (15), 245 (15), 235 (30), 199 [M - H] (100); EMAR (ES<sup>-</sup>, MeOH) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>: 199,1333 [M-H], encontrado: 199,1334.



Ácido *rac*-(1*S*, 2*R*, 3*R*)-3-benzil-2-hidroxi-1-isobutil-ciclopentano (**43**): mistura de quatro diastereoisômeros, dos quais (**43**) foi o diastereoisômero principal, óleo incolor, 0,062 g, (94%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3388 (OH), 2955, 2360, 1691 (C=O), 1495, 1453, 1240, 1074, 748, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,31 (2 H, *m*, Ar-CH), 7,19-7,22 (3 H, *m*, Ar-CH), 3,83 (1 H, *d*,  $J = 8,8$  Hz, CHOH), 3,02 (1 H, *dd*,  $J = 13,4$  Hz, 4,9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2,50 (1 H, *dd*,  $J = 13,4$ , 9,3 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2,12-2,21 (2 H, *m*,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$  e  $\text{CH}_2$ ), 1,88 (1 H, *dd*,  $J = 14,0$  Hz, 7,7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,66-1,73 (3 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_2$ ), 1,41 (1 H, *dd*,  $J = 14,0$  Hz, 5,3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,29-1,33 (1 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 0,95 (3 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0,87 (3 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183,1 (COOH), 140,7 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 128,9 (2  $\times$  Ar-CH), 128,3 (2  $\times$  Ar-CH), 125,9 (Ar-CH), 82,6 (CHOH), 54,8 ( $\text{C}^q$ ), 45,9 ( $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 39,8 ( $\text{CH}_2$ ), 39,7 ( $\text{CH}_2$ ), 28,7 ( $\text{CH}_2$ ), 26,0 ( $\text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 24,5 ( $\text{CH}_3$ ), 22,9 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 300 (12), 299 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100%); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 299,1623 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 299,1627.



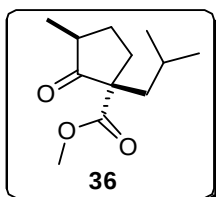
Ácido *rac*-(1*S*, 2*R*, 3*R*)-3-Benzidril-2-hidroxi-1-isobutil-ciclopentano (**44**): mistura de quatro diastereoisômeros inseparáveis por cromatografia em coluna, obtido como óleo incolor 0,046 g, (66%). A caracterização do produto foi realizada a partir do éster metílico (**46**).



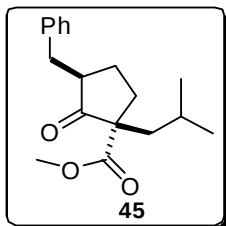
Ácido *rac*-(1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-Benzil-1-cicloexilmetil-2-hidroxi-ciclopentano (**69**): mistura de quatro diastereoisômeros, dos quais (**69**) foi o diastereoisômero principal, sólido branco, p.f. 43-45  $^{\circ}\text{C}$ , 0,080 g, (93%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3395, 2920, 2849, 1693 (C=O), 1445, 1209, 1062, 748, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33-7,26 (2 H, *m*, 2  $\times$  ArH), 7,24-7,17 (3 H, *m*, 3  $\times$  ArH), 3,84 (1 H, *d*,  $J = 8,8$  Hz, CHOH), 3,03 (1 H, *dd*,  $J = 13,4$ , 4,8 Hz, 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 2,50 (1 H, *dd*,  $J = 13,4$  Hz, 9,6 Hz, 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 2,18-2,11 (1 H, *m*,  $\text{ArCH}_2\text{CH}$ ), 2,24-2,18 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,93-1,84 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,71-1,57 (7 H, *m*, 7H de  $\text{CH}_2$ ), 1,42-1,07 (6 H, *m*, 3  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 1,07-0,85 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182,8 (C=O), 139,7 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 127,9 (2  $\times$  ArCH), 127,3 (2  $\times$  ArCH), 125,0 (ArCH), 81,6 (CHOH), 53,6 ( $\text{C}^q$ ), 44,9 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}$ ), 38,8 ( $\text{ArCH}_2$ ), 37,4 ( $\text{HO}_2\text{CCCH}_2$ ), 34,1 ( $\text{CH}_2$ ), 33,3 (CH do Cy), 32,4 ( $\text{CH}_2$ ), 27,7 ( $\text{CH}_2$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ), 25,2 ( $\text{CH}_2$ ), 25,0 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 340 (18), 339 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 339,1931 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 339,1934.

*Procedimento geral para a reação de esterificação/oxidação dos compostos **35**, **43**, **44**, **69***

Em um balão contendo a mistura dos quatro ciclopentanois diastereoisoméricos de [(**35**), (**43**), (**44**), (**69**)] (0,20 mmol, 1 equiv.) em tolueno/metanol 4:1 (5 mL), adicionou-se TMSCHN<sub>2</sub> (0,21 mL, 0,430 mmol, 2 M em hexano, 2,2 equiv.) gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação durante 1 hora a temperatura ambiente e em seguida foi concentrada *in vacuo*. O material bruto foi dissolvido em diclorometano seco (2,0 mL), DMP (0,31 mmol, 1,55 equiv.) foi adicionada e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida o solvente foi concentrado *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia em coluna utilizando-se 5% AcOEt/éter de petróleo para levar aos ceto-ésteres (**36**), (**45**), (**46**), (**70**).

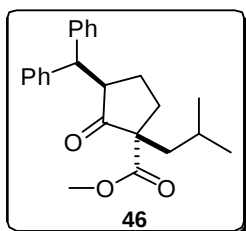


Éster metílico do ácido *rac*-(1*S*, 3*R*)-1-isobutil-3-metil-2-oxo-ciclopentano (**36**): (*diastereoisômero principal*), óleo incolor, 0,031 g, (74%), *dr* 2:1; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2957, 2870, 1751 (C=O), 1724 (C=O), 1456, 1273, 1213, 1150, 988, 895 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,69 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,53 (1 H, *ddd*, *J* = 13,4 Hz, 9,3, 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,40-2,30 (1 H, *m*, CHCO), 2,25-2,16 (1 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>), 2,02-1,96 (1 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>), 1,95 (1 H, *dd*, *J* = 14,1 Hz, 6,8 Hz, 1 H de CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,74-1,60 (1 H, *m*, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,51-1,46 (1 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>), 1,42 (1 H, *dd*, *J* = 14,1 Hz, 6,6 Hz, 1H de CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,12 (3 H, *d*, *J* = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 0,89 (3 H, *d*, *J* = 6,8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,84 (3 H, *d*, *J* = 6,8 Hz, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  215,7 (CO), 171,8 (COOCH<sub>3</sub>), 60,2 (C<sup>q</sup>), 52,4 (OCH<sub>3</sub>), 43,2 (CHCH<sub>3</sub>), 41,8 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 25,2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,8 (CHCH<sub>3</sub>), 22,8 (CHCH<sub>3</sub>), 15,2 (CH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %) 447 (100), 267 (28), 251 (20), 235 [M + Na] (92); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na: 235,1310 [M + Na], encontrado: 235,1312.

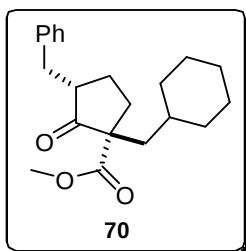


Éster metílico do ácido *rac*-(1*S*, 3*R*)-3-benzil-1-isobutil-2-oxo-ciclopentano (**45**): (*diastereoisômero principal*), óleo incolor, 0,042 g, (73%), *dr* 5:2; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2953, 2872, 1749 (C=O), 1724 (C=O), 1495, 1453, 1217, 1162, 699 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,29-7,25 (2 H, *m*, Ar-CH), 7,22-7,18 (1 H, *m*, Ar-CH), 7,15-7,13 (2 H, *m*, Ar-CH), 3,62 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,14 (1 H, *dd*, *J* = 13,6 Hz, 4,0 Hz, 1 H de PhCH<sub>2</sub>), 2,63-2,57 (2 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de PhCH<sub>2</sub>), 2,53-2,45 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2,14 (1 H, *dd*, *J* = 14,1 Hz, 6,6 Hz, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,07-1,96 (1 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

1,76-1,60 (3 H, m,  $\text{CHCH}_3$ , 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,42 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,6 Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 0,88 (3 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0,85 (3 H, *d*,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214,7 (CO), 170,7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 139,4 (Ar-Cq), 129,0 (2  $\times$  Ar-CH), 128,3 (2  $\times$  Ar-CH), 126,2 (Ar-CH), 61,5 ( $\text{C}^q$ ), 52,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 50,8 ( $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 43,9 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 36,3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 30,9 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25,5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,6 ( $\text{CH}_3$ ), 23,0 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 312 (20), 311 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 311,1623 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 311,1616.



Éster metílico do ácido *rac*-(1*S*, 3*R*)-3-benzidril-2-hidroxi-1-isobutylciclopentanocarboxílico (**46**): (*diastereoisômero principal*), óleo incolor, 0,046 g, (65%), *dr* 5:1; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2870, 1747 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1595, 1495, 1451, 1220, 1160, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,98-7,26 (10 H, *m*, Ar-H), 4,61 (1 H, *d*,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 2,16-2,25 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 3,62 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,12 (1H, *ap. dt*,  $J = 9,0$  Hz, 4,5 Hz,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 2,34-2,41 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,58-1,72 (2 H, *dd, m*, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,48 (1 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,33-1,40 (1 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ ), 0,77 (1 H, *dd*,  $J = 18,8$  Hz, 6,5 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,65 (6 H, *ap. t*,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  213,3 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 171,7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 143,0 (Ar-Cq), 142,0 (Ar-Cq), 129,5 (2  $\times$  Ar-CH), 128,4 (2  $\times$  Ar-CH), 128,3 (2  $\times$  Ar-CH), 128,2 (2  $\times$  Ar-CH), 126,7 (Ar-CH), 126,4 (Ar-CH), 60,4 ( $\text{C}^q$ ), 52,5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 52,2 ( $\text{CHCHPh}$ ), 50,3 ( $\text{CHPh}$ ), 40,4 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 25,0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23,8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23,2 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 22,5 ( $\text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 387 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], (40); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 387,1936 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 387,1936.

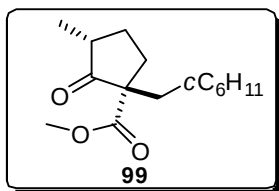


Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-3-benzil-1-cicloexilmetil-2-oxociclopentano (**70**): (*diastereoisômero principal*), óleo incolor, 0,056 g, (86%), *dr* 7:1; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2923, 2850, 2362, 1747 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450, 1210, 912, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (5 H, *m*, 5  $\times$  Ar-H), 3,74 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 3,27 (1 H, *dd*,  $J = 13,5$  Hz, 3,9 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2,67 - 2,75 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,51-2,66 (1 H, *m*,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2,20 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$ , 6,6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 2,09-2,17 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,61-1,88 (8 H, *m*, 6 H de Cy, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,56 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 1,35-1,49 (1 H, *m*, CH de Cy), 1,14-1,36 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  de Cy), 1,10-0,97 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  de Cy); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 170,9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 139,4 ( $\text{C}^q$ -Ar),

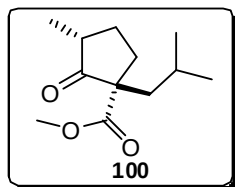
129,0 (2 × ArCH), 128,3 (2 × ArCH), 126,2 (ArCH), 61,2 (C<sup>q</sup>), 52,5 (OCH<sub>3</sub>), 50,9 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 42,5 (CCH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>Ar), 34,8 (CH de Cy), 34,1 (CH<sub>2</sub> de Cy), 33,5 (CH<sub>2</sub> de Cy), 30,9 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub> de Cy), 26,2 (2 × CH<sub>2</sub> de Cy), 26,1 (CH<sub>2</sub> from Cy); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %) 351 [M + Na] (100); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na: 351,1917 [M + Na], encontrado: 351,1931.

*Procedimento geral para a reação de ciclização promovida por Sml<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O a 50°C*

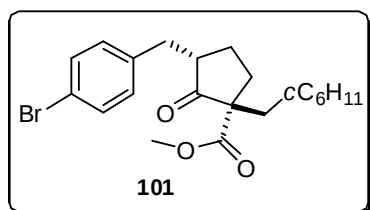
Um balão de uma boca sob atmosfera de N<sub>2</sub>, contendo uma solução do substrato apropriado para ciclização [(85), (86), (87), (88), (89), (90), (91)] (0,20 mmol, 1 equiv.) em THF (2,0 mL) e H<sub>2</sub>O destilada (4,3 mL, 240 mmol, 1200 equiv.) previamente degasada, foi aquecido a 50°C. A esta temperatura, adicionou-se Sml<sub>2</sub> (16,0 mL, 1,6 mmol, 0,1 M em THF, 8 equiv.) gota-a-gota durante 30 minutos. A solução foi mantida sob agitação até a completa descoloração (~30 minutos). O balão foi aberto e uma solução saturada de NaCl (15 mL) e ácido tartárico (0,010 g, 0,066 mmol) foram subsequentelemente adicionados. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente 20% AcOEt/éter de petróleo para levar aos ciclopentanois correspondentes como uma mistura de quatro diastereoisômeros que não foram separados. A mistura dos quatro diastereoisômeros (0,170 mmol) em tolueno/metanol 4:1 (5 mL), adicionou-se TMSCHN<sub>2</sub> (0,68 mL, 1,36 mmol, 2 M em hexano) gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente até completo consumo do material partida e em seguida o solvente foi removido *in vacuo*. O material bruto foi redissolvido em diclorometano seco (2,0 mL) e DMP (0,25 mmol) foi adicionada, deixando-se agitar a temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia em coluna utilizando-se 5% AcOEt/éter de petróleo para levar aos ceto-ésteres (99-105) correspondentes,



Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*R*)-1-cicloexilmetil-3-metil-2-oxo-ciclopentano (**99**): *diastereoisômero principal*, óleo incolor, 0,039 g, (81%), *dr* 3:1; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2923, 2851, 2358, 1748 (C=O), 1722 (C=O), 1488, 1247, 1207, 1130 1011, 925, 767  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 2.60 (1 H, *ddd*,  $J = 13.0$  Hz, 6.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.13-2.28 (2 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.06 (1 H, *dd*,  $J = 14.1$  Hz, 6.6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 1.75 (1 H, *ddd*,  $J = 13.0$  Hz, 11.6 Hz, 6.2 Hz, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.52-1.69 (7 H, *m*, 6 H de Cy, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42 (1 H, *dd*,  $J = 14.1$  Hz, 6.6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 1.27-1.35 (1 H, *m*, CH de Cy), 1.04-1.22 (5 H, *m*,  $\text{CH}_2$  de Cy,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.82-0.98 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$  de Cy); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216.6 (C=O), 171.5 ( $\text{COOCH}_3$ ), 60.5 ( $\text{C}^q$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 34.8 (CH de Cy), 34.1 ( $\text{CH}_2$  de Cy), 33.5 ( $\text{CH}_2$  de Cy), 31.1 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 26.2-26.3 (br s,  $2 \times \text{CH}_2$  de Cy), 26.1 ( $\text{CH}_2$  de Cy), 15.1 ( $\text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 275 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 275.1611 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 275,1618.

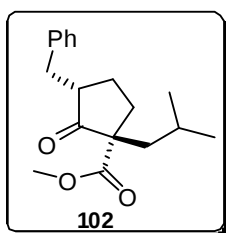


Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-1-isobutil-3-metil-2-oxo-ciclopentano (**100**): *diastereoisômero principal*, óleo incolor, 0,032 g, (81%), *dr* 3:1; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2956, 2851, 2854, 1750 (C=O), 1728 (C=O), 1460, 1214, 1161, 1011, 967, 723  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,69 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,53 (1 H, *ddd*,  $J = 13,4$  Hz, 9,3 Hz, 7,1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,30-2,40 (1 H, *m*,  $\text{CHCO}$ ), 2,16-2,25 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,96-2,02 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,95 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,8 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1,60-1,74 (1 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ ), 1,46-1,51 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1,12 (3 H, *d*,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0,89 (3 H, *d*,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0,84 (3 H, *d*,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215,7 (C=O), 171,8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 60,2 ( $\text{C}^q$ ), 52,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 43,2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 41,8 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 27,6 ( $\text{CH}_2$ ), 25,2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22,8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 15,2 ( $\text{CH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 235 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 213 (20); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : [ $\text{M} + \text{Na}$ ] 235,1305, encontrado: 235,1305.

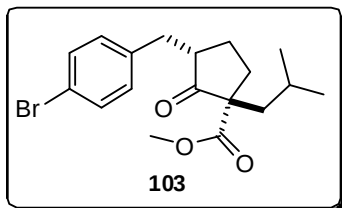


Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-3-(4-bromo-benzil)-1-isobutil-2-oxo-ciclopentano (**101**): *diastereoisômero principal*, óleo amarelo, 0,049 g, (74%), *dr* 33:1; IV (filme)  $\nu_{\max}$  2925, 2955, 1750, 1749 (C=O), 1723 (C=O),

1487, 1488, 1218, 1162, 1011, 903, 704  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (2 H, *d*,  $J$  = 8.3 Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7.01 (2 H, *d*,  $J$  = 8.3 Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 3.61 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 (1 H, *dd*,  $J$  = 13.7, 4.2 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.63-2.55 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.52-2.39 (1 H, *m*,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.13 (1 H, *dd*,  $J$  = 14.1 Hz, 6.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 2.06-1.94 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.74-1.56 (3 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.41 (1 H, *dd*,  $J$  = 14.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 0.87 (3 H, *d*,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.85 (3 H, *d*,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 170.6 ( $\text{COOCH}_3$ ), 138.2 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 131.4 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 130.8 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 120.1 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 61.5 ( $\text{C}^q$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.6 ( $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 35.6 ( $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 31.0 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 391 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 389 (97), 384 (33), 369 (12), 367 (13); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{BrNa}$ : 391.0692 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 391.0702.

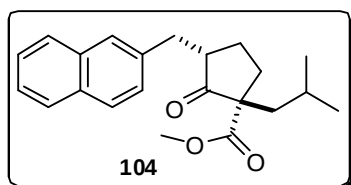


Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-3-benzil-1-isobutil-2-oxo-ciclopentano (**102**): *diastereoisômero principal*, óleo incolor, 0,038 g, (81%), *dr* 10:1; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2954, 2871, 2361, 2343, 1748 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1453, 1216, 1161, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,22 (2 H, *m*,  $2 \times \text{ArCH}$ ), 7,21-7,17 (1 H, *m*,  $\text{ArCH}$ ), 7,14-7,09 (2 H, *m*,  $2 \times \text{ArCH}$ ), 3,60 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 3,12 (1 H, *dd*,  $J$  = 13,6 Hz, 4,0 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2,62-2,54 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2,52-2,42 (1 H, *m*,  $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 2,12 (1 H, *dd*,  $J$  = 14,0 Hz, 6,6 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 2,04-1,95 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,74-1,55 (3 H, *m*,  $\text{CHCH}_3$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,40 (1 H, *dd*,  $J$  = 14,0 Hz, 6,9 Hz, 1 H de  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 0,86 (3 H, *d*,  $J$  = 6,6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0,83 (3 H, *d*,  $J$  = 6,6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 170,7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 139,4 ( $\text{C}^q\text{-Ar}$ ), 129,0 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 128,4 ( $2 \times \text{ArCH}$ ), 126,3 ( $\text{ArCH}$ ), 61,6 ( $\text{C}^q$ ), 52,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 50,9 ( $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 44,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 36,3 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 31,0 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,4 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 25,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23,6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23,1 ( $\text{CHCH}_3$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 311 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 306 (20); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 311,1618 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 311,1629.



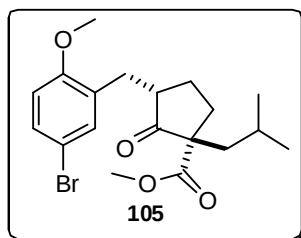
Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-3-(4-bromo-benzil)-1-isobutil-2-oxo-ciclopentano (**103**): *diastereoisômero principal*, óleo amarelo, 0,037 g, (60%), *dr* 24:1; IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$  2925, 2955, 1750, 1749 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1723 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1487, 1488, 1218, 1162, 1011, 903, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (2 H, *d*,  $J$  = 8,3 Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 7,01 (2 H, *d*,  $J$  = 8,3 Hz,  $2 \times \text{ArH}$ ), 3,61 (3 H, *s*,

OCH<sub>3</sub>), 3,06 (1 H, *dd*,  $J = 13,7$  Hz, 4,2 Hz, 1 H de CH<sub>2</sub>Ar), 2,55 - 2,63 (2 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CH<sub>2</sub>Ar), 2,39 - 2,52 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,13 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1,94 - 2,06 (1 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,56 - 1,74 (3 H, *m*, CHCH<sub>3</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,41 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,8 Hz, 1 H de CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 0,87 (3 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,85 (3 H, *d*,  $J = 6,6$  Hz, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  214,5 (C=O), 170,6 (COOCH<sub>3</sub>), 138,2 (C<sup>q</sup>-Ar), 131,4 (2  $\times$  ArCH), 130,8 (2  $\times$  ArCH), 120,1 (C<sup>q</sup>-Ar), 61,5 (C<sup>q</sup>), 52,5 (OCH<sub>3</sub>), 50,6 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 43,9 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35,6 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 31,0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26,2 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,6 (CHCH<sub>3</sub>), 23,0 (CHCH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %) 391 [M + Na] (100), 389 (97), 384 (33), 369 (12), 367 (13); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>BrNa: 391,0692 [M + Na], encontrado: 391,0702.



Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-1-isobutil-3-nafitalen-1-ilmetil-2-oxo-ciclopentano (**104**): *diastereoisômero principal*, óleo amarelo, 0,046 g, (81%), *dr* 7:1; IV  $\nu_{\max}$  (filme) 2954, 2862, 1747 (C=O), 1717 (C=O), 1446, 1217,

1161, 1013, 776 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,06 (1 H, *d*,  $J = 8,3$  Hz, ArH), 7,87 (1 H, *d*,  $J = 7,6$  Hz, ArH), 7,75 (1 H, *d*,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,56-7,47 (2 H, *m*, ArH), 7,42-7,37 (1 H, *m*, ArH), 7,33-7,29 (1 H, *m*, ArH), 3,84 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 3,7 Hz, CH<sub>2</sub>Ar), 3,71 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>), 2,85-2,78 (1 H, *m*, CH<sub>2</sub>Ar), 2,71-2,58 (2 H, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,17 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2,02-1,88 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,79-1,60 (3 H, *m*, CHCH<sub>3</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,45 (1 H, *dd*,  $J = 14,1$  Hz, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 0,88 (3 H, *d*,  $J = 4,8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,87 (3 H, *d*,  $J = 4,8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  214,9 (C=O), 171,0 (COOCH<sub>3</sub>), 135,7 (C<sup>q</sup>-Ar), 133,9 (C<sup>q</sup>-Ar), 131,6 (ArCq), 128,8 (ArCH), 127,1 (ArCH), 126,8 (ArCH), 126,0 (ArCH), 125,6 (ArCH), 125,4 (ArCH), 123,5 (ArCH), 61,4 (C<sup>q</sup>), 52,5 (OCH<sub>3</sub>), 50,2 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 43,9 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33,8 (CH<sub>2</sub>Ar), 31,0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27,3 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,6 (CHCH<sub>3</sub>), 23,0 (CHCH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %) 361 [M + Na] (100), 356 (12); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na: 361,1774[M + Na], encontrado 361,1769.

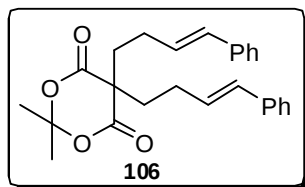


Éster metílico do ácido *rac*-(1*R*, 3*S*)-3-(5-bromo-2-metoxibenzil)-1-isobutil-2-oxo-ciclopentano (**105**): *diastereoisômero principal*, 0,047 g, (70%), *dr* 5:1; IV  $\nu_{\max}$  (filme) 2954, 1747 (C=O), 1723 (C=O), 1489, 1247, 1029, 803, 623 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,32-7,25 (1 H, *m*, ArH), 7,22-7,18 (1 H,

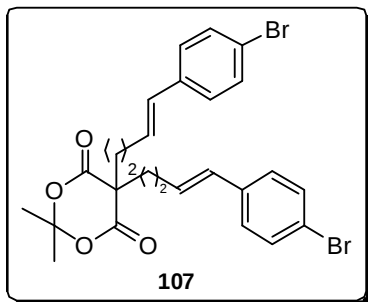
*m*, ArH), 6,73-6,68 (1 H, *m*, ArH), 3,78 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>), 3,23-3,15 (1 H, *m*, CH<sub>2</sub>Ar), 2,72-2,51 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,51-2,39 (2 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CH<sub>2</sub>Ar), 2,13 (1 H, *dd*, *J* = 14,1 Hz, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2,03-1,89 (1 H, *m*, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,71-1,47 (3 H, *m*, 1 H de CHCH<sub>3</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H de CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,41 (1 H, *dd*, *J* = 14,1 Hz, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 0,80 (3 H, *d*, *J* = 6,8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,78 (3 H, *d*, *J* = 6,8 Hz, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214,8 (C=O), 170,9 (COOCH<sub>3</sub>), 156,6 (C<sup>q</sup>-Ar), 133,1 (ArCH), 130,2 (ArCH), 130,1 (C<sup>q</sup>-Ar), 112,4 (C<sup>q</sup>-Ar), 111,8 (ArCH), 61,3 (C<sup>q</sup>), 55,4 (OCH<sub>3</sub>Ar), 52,5 (OCH<sub>3</sub>), 49,1 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 44,0 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,6 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25,5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,6 (CHCH<sub>3</sub>), 23,0 (CHCH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>+</sup>, %), 421 [M + Na], (100), 419 (70); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>BrNa: 419,0828 [M + Na], encontrado: 419,0830.

### Procedimento geral para a dupla alquilação dos compostos **31** e **55**

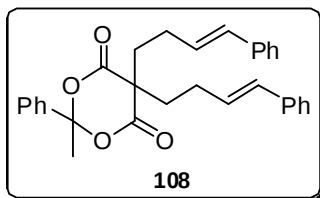
A uma solução do 1,3-diéster cíclico apropriado [(**31**), (**55**)] (3 mmol, 1 equiv.) em DMF (5 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,83 g, 6 mmol, 2 equiv.) e a solução foi agitada durante 5 minutos. O brometo homoalílico apropriado [(**39**), (**80**), (**33**)] (6,60 mmol, 2,2 equiv.) foi então adicionado e a reação foi agitada a 20°C durante 72 horas. À mistura reacional adicionou-se água (25 mL), extraíndo-se a fase aquosa com AcOEt (3 × 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO<sub>4</sub> e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se 5-10% AcOEt/éter de petróleo para fornecer os compostos bis-alquilados **106-108** e **115**.



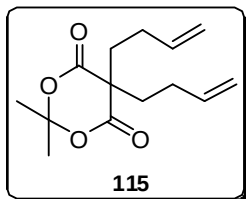
2,2-dimetil-5,5-bis-(*E*-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**106**): óleo incolor, 0,31 g, (26%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2938, 1773 (C=O), 1735 (C=O), 1452, 1267, 1203, 748, 701 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (8 H, *s*, 8 × ArH), 7,20-7,14 (2 H, *m*, ArH), 6,38 (2 H, *d*, *J* = 15,9 Hz, 2 × CH=CHAr), 6,06 (2 H, *dt*, *J* = 15,9 Hz, 6,4 Hz, 2 × CH=CHAr), 2,29-2,14 (8 H, *m*, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 1,69 (6 H, *s*, 2 × CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8 (2 × C=O), 136,9 (2 × C<sup>q</sup>), 131,5 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 128,4 (4 × ArCH), 127,5 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 127,2 (2 × ArCH), 125,9 (4 × ArCH), 105,5 (OCO), 53,6 (C<sup>q</sup>), 38,5 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 29,6 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 28,9 (2 × CH<sub>3</sub>); Espectro de massas não foi informativo.



5,5-bis-[4-E-(4-bromo-fenil)-but-3-enil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**107**): sólido branco, p.f. 130-132°C, 0,37 g, (22%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (4 H, *d*,  $J$  = 8.6 Hz, 4  $\times$  ArH), 7.18 (4 H, *d*,  $J$  = 8.6 Hz, 4  $\times$  ArH), 6.36 (2 H, *d*,  $J$  = 15.9 Hz, 2  $\times$  CH=CHAr), 6.10 (2 H, *dt*,  $J$  = 15.9 Hz, 6.6 Hz, 2  $\times$  CH=CHAr), 2.17-2.31 (8 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ , 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.75 (6 H, *s*, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2 (2  $\times$  C=O), 136.2 (2  $\times$  C<sup>q</sup>-Ar), 132.0 (4  $\times$  ArCH), 130.9 (2  $\times$  CH=CHAr), 128.7 (2  $\times$  CH=CHAr), 127.9 (4  $\times$  ArCH), 121.4 (2  $\times$  C<sup>q</sup>-Ar), 106.1 (OCO), 54.0 (C<sup>q</sup>), 38.7 (2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 30.1 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 29.3 (2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); Espectro de massas não foi informativo.



2-methyl-2-fenil-5,5-bis-(E-4-fenil-but-3-enil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (**108**): sólido branco, 95-97°C, 0,20 g, (15%); IV (filme)/  $\nu_{\text{max}}$  3024, 1779 (C=O), 1745 (C=O), 1448, 1245, 1191, 967, 742, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (15 H, *s*, 15  $\times$  ArH), 6.51 (1 H, *d*,  $J$  = 15.9 Hz, CH=CHPh), 6.19 (1 H, *dt*,  $J$  = 15.9, 6.8 Hz, CH=CHPh), 6.08 (1 H, *d*,  $J$  = 15.9 Hz, CH=CHPh), 5.76 (1 H, *dt*,  $J$  = 15.9, 6.8 Hz, CH=CHPh), 2.42-2.28 (4 H, *m*, 2 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ , 2 H de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.96 (3 H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 1.80-1.72 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.52-1.45 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2 (2  $\times$  C=O), 141.7 (ArC<sup>q</sup>), 136.8 (2  $\times$  ArC<sup>q</sup>), 131.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 129.6 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 128.2 (2  $\times$  Ar-CH), 128.1 (2  $\times$  ArCH), 127.5 (2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 126.9 (2  $\times$  ArCH), 126.8 (2  $\times$  ArCH), 125.8 (2  $\times$  ArCH), 125.5 (2  $\times$  Ar-CH), 124.7 (ArCH), 104.6 (OCO), 54.1 (C<sup>q</sup>), 38.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 489 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] (100), 442 (8), 408 (10); EMAR ( $\text{ES}^+$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ : 489.2036 [ $\text{M} + \text{Na}$ ], encontrado: 489.2029.

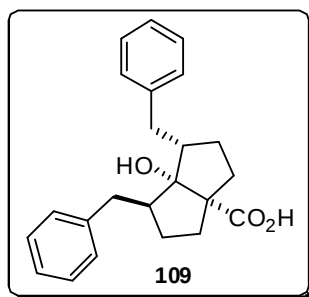


5,5-Di-but-3-enil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (**115**): sólido branco, p.f. 64-66°C, 0,18 g, (23%); IV  $\nu_{\text{max}}$  (filme) 1773 (C=O), 1728 (C=O), 1654, 1448, 1394, 1261, 1023, 795  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,78-5,68 (2 H, *m*, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 5,09-4,99 (4 H, *m*, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 2,15-2,03 (8 H, *m*, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,75 (6 H, *s*, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0 (2  $\times$  C=O), 136,0 (2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 116,3 (2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 105,6 (OCO), 53,8 (C<sup>q</sup>), 38,3 (2  $\times$

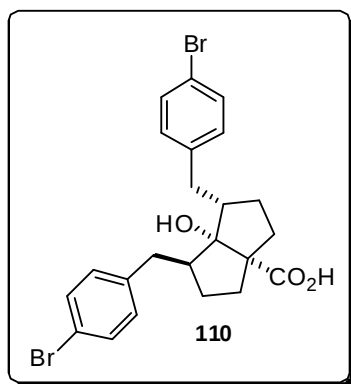
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 29,8 (2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH), 29,7 (2 × CH<sub>3</sub>); CGEM *m/z* (Intensidade relativa, %) 237 (2), 195 (10), 166 (40), 140 (82), 122 (78), 99 (100), 81(76), 43(80); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 237,1121, encontrado: 237,1123.

*Procedimento geral para a ciclização em cascata mediada por Sml<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O*

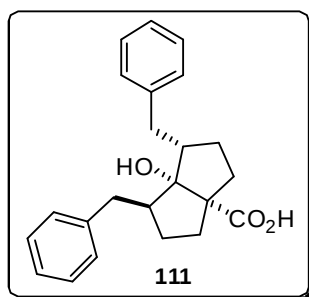
Em um balão sob atmosfera de N<sub>2</sub> contendo o composto bis-alquilado apropriado [(**106-108**), (**115**)] (0,250 mmol, 1 equiv.) em THF (1,0 mL) e H<sub>2</sub>O destilada degasada (5,4 mL, 300 mmol, 1200 equiv.), adicionou-se Sml<sub>2</sub> (20 mL, 2 mmol, 8 equiv.) gota-a-gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. Após a solução descolorir, o balão foi aberto e a mistura agitada em contato com o ar. Adicionou-se solução saturada de NaCl (15 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 × 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se 20 % AcOEt/éter de petróleo para levar aos compostos bicíclicos (**109-111**).



Ácido *rac*-(1*R*, 3*aS*, 6*R*, 6*aS*)-1,6-Dibenzil-6a-hidroxiocetaidropentalano-3a (**109**): único isômero, sólido branco, p.f. 132-134°C, 0.060 g, (70%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2950, 1703, 1682, 1494, 1454, 1276, 698 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36-7,28 (4 H, *m*, 4 × ArH), 7,26-7,20 (6 H, *m*, 6 × ArH), 3,34 (1 H, *dd*, *J* = 12,7 Hz, 3,2 Hz, 1 H de PhCH<sub>2</sub>), 3,14 (1 H, *dd*, *J* = 13,6 Hz, 2,5 Hz, 1 H de PhCH<sub>2</sub>), 2,64-2,54 (2 H, *m*, 2 H de PhCH<sub>2</sub>), 2,48 (1 H, *ddd*, *J* = 13,1 Hz, 6,1 Hz, 1,5 Hz, 1 H de CH<sub>2</sub>), 2,23-2,04 (3 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>, 2 × CH), 1,81-1,72 (1 H, *m*, 1 H de CH<sub>2</sub>), 1,72-1,58 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>), 1,54 (1 H, *dd*, *J* = 13,1 Hz, 6,3 Hz, 1 H de CH<sub>2</sub>), 1,40-1,15 (2 H, *m*, CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  181,9 (C=O), 142,1 (C<sup>q</sup>-Ar), 141,3 (C<sup>q</sup>-Ar), 128,9 (2 × ArCH), 128,8 (2 × ArCH), 128,4 (2 × ArCH), 128,4 (2 × ArCH), 126,0 (ArCH), 125,9 (ArCH), 92,7 (C<sup>q</sup>), 64,4 (C<sup>q</sup>), 55,4 (CH), 48,2 (CH), 36,5 (PhCH<sub>2</sub>), 35,9 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (PhCH<sub>2</sub>), 34,8 (CH<sub>2</sub>), 32,0 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>); CGEM *m/z* (ES<sup>-</sup>, %) 350 (13), 349 [M – H] (100); EMAR (ES<sup>+</sup>, MeOH) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>: 349,1804 [M – H], encontrado: 349,1797.



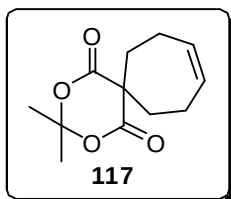
Ácido *rac*-(1*R*, 3*aS*, 6*R*, 6*aS*)-1,6-di-(4-bromo-benzil)-6a-hidroxi-hexaidro-pentalano (**110**): único isômero, sólido branco, p.f. 108-110°C, 0,068 g, (54%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3040 (OH), 2928, 2859, 1896, 1693 (C=O), 1486, 1453, 1403, 1262, 1095, 1070, 1010, 841, 792, 741, 668  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (4 H, *dd*,  $J = 8,3$  Hz, 2,0 Hz, 4  $\times$  ArH), 7,09 (4 H, *dd*,  $J = 8,3$  Hz, 3,0 Hz, 4  $\times$  ArH), 3,24 (1 H, *dd*,  $J = 12,9$  Hz, 3,0 Hz, 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 3,02 (1 H, *dd*,  $J = 13,9$ , 2,5 Hz, 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 2,56 (1 H, *dd*,  $J = 13,9$  Hz, 11,3 Hz, 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 2,51-2,41 (2 H, 1 H de  $\text{CH}_2$ , 1 H de  $\text{ArCH}_2$ ), 2,17-2,04 (2 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ , CH), 2,03-1,93 (1 H, *m*, CH), 1,75-1,65 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,56 (3 H, *m*, 3 H de  $\text{CH}_2$ ), 1,35-1,15 (2 H, *m*, 2 H  $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180,6 (C=O), 140,9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ -Ar), 140,2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ -Ar), 131,5 (2  $\times$  ArCH), 131,4 (2  $\times$  ArCH), 130,6 (2  $\times$  ArCH), 130,5 (2  $\times$  ArCH), 119,8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ -Ar), 119,7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ -Ar), 92,1 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 64,0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ), 55,2 (CH), 47,9 (CH), 36,0 ( $\text{CH}_2$ ), 35,9 (2  $\times$  ArCH), 35,2 (2  $\times$  ArCH), 34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 27,4 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^-$ , %) 509 (52), 508 (55), 507 [ $\text{M}-\text{H}$ ] (100), 506 (60), 505 (63); EMAR ( $\text{ES}^-$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3$ : 506,9989, encontrado: [ $\text{M} - \text{H}$ ] 506,9998.



Ácido *rac*-(1*R*, 3*aS*, 6*R*, 6*aS*)-1,6-Dibenzil-6a-hidroxi-octaidropentalano-3a (**111**): único isômero, sólido branco, p.f. 132-134°C, 0,063 g, (72%). Os dados espectroscópicos são os mesmos descritos para o composto **109**.

#### Procedimento para a preparação do composto **117**

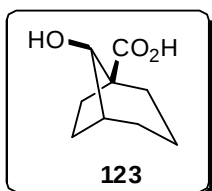
Em um balão equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera de  $\text{N}_2$  contendo o composto **115** (0,130 g, 0,51 mmol, 1 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), adicionou-se o catalisador de Grubbs II (0,002 g, 0,003 mmol, 0,5 mol%) e a reação foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica fornecendo o composto **117** em 81% de rendimento.



3,3-dimetil-2,4-dioxa-spiro[5.6]dodec-9-eno-1,5-diona (**117**): sólido levemente amarelado, p.f. 78-82°C 0,086 g, (81%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  2962, 1768 (C=O), 1734 (C=O), 1303, 1260, 1031, 709  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,68 (2 H, *br. t*,  $J = 2,8$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ ), 2,58-2,50 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2,32-2,38 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1,74 (6 H, *s*,  $2 \times \text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7 ( $2 \times \text{C=O}$ ), 129,9 ( $2 \times \text{CH=}$ ), 104,6 (OCO), 51,6 ( $\text{C}^q$ ), 35,0 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH}$ ), 29,0 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 24,9 ( $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH}$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ , %) 209 [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], (25), 166 (30), 138 (96), 93 (100); EMAR ( $\text{ES}^-$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$ : 209,0808 [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], encontrado: 209,0810.

*Procedimento para a ciclização transanular mediada por  $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$*

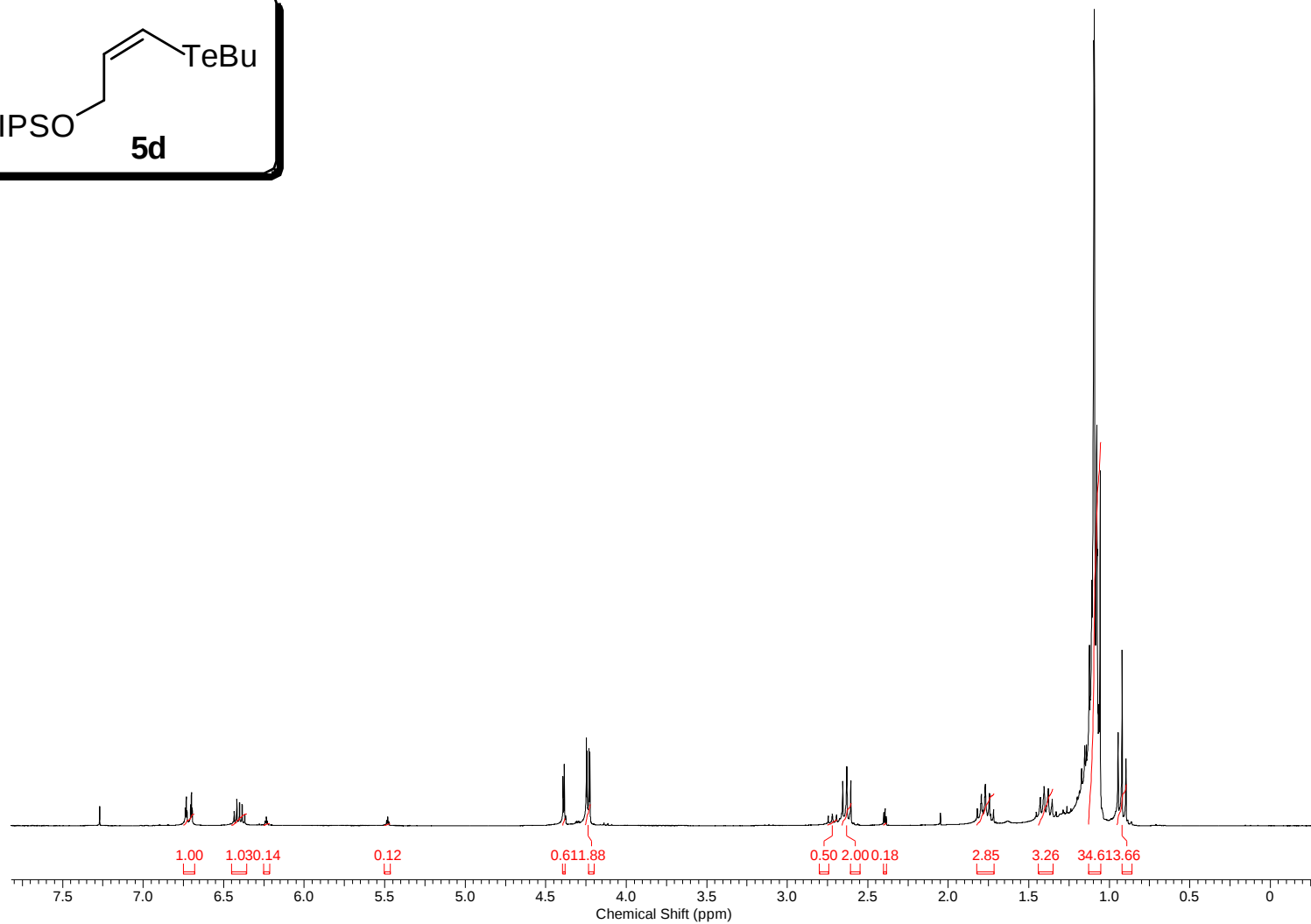
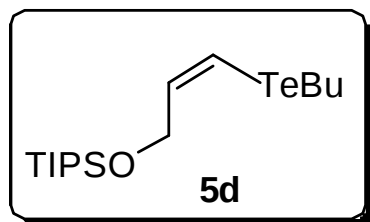
A uma solução do composto **117** (0,025 g, 0,112 mmol, 1 eq) em THF (2,0 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (2,2 mL, 134 mmol, 1200 equiv.) foi adicionado  $\text{Sml}_2$  (8,93 mL, 0,893 mmol, 0,1 M em THF, 8 equiv.) gota-a-gota durante 1 hora. Após descoloração da mistura reacional, o balão foi aberto e uma solução saturada de NaCl (10 mL) e ácido tartárico (0,050 g) foram subsequentelemente adicionados. A fase aquosa foi extraída com AcOEt ( $3 \times 15$  mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se 40% AcOEt/hexanos para levar ao composto **123** em 54% de rendimento.



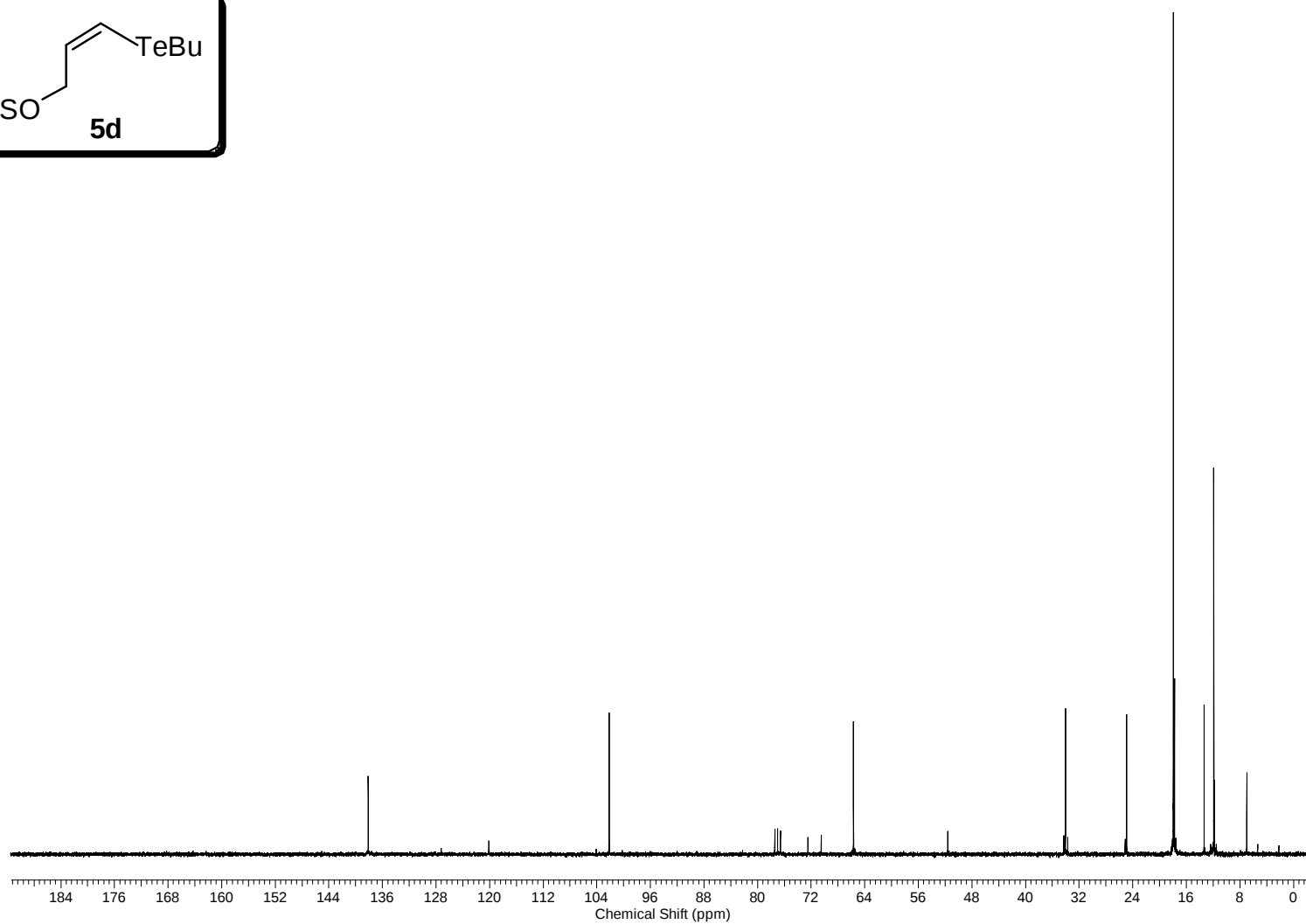
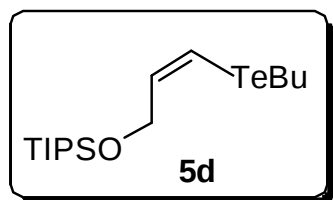
Ácido *rac*-(1*S*, 8*S*)-8-hidroxi-biciclo[3.2.1]octano-1 (**123**): *único isômero*, sólido branco, p.f. 109-111°C, 0,010 g, (54%); IV (filme)  $\nu_{\max}$  3422 (OH), 2925, 2871, 1703 (C=O), 1694 (C=O), 1454, 1291, 1187, 1143, 1096, 1064  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,17 (1 H, *d*,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2,26-2,19 (1 H, *m*,  $\text{CHCHOH}$ ), 2,16-2,06 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ), 2,01-1,90 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,89-1,73 (2 H, *m*,  $\text{CH}_2$ ), 1,69-1,47 (4 H, *m*,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1,29-1,20 (1 H, *m*, 1 H de  $\text{CH}_2$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182,4 (C=O), 74,5 ( $\text{CHOH}$ ), 50,4 ( $\text{C}^q$ ), 37,6 ( $\text{CHCHOH}$ ), 28,7 ( $\text{CH}_2$ ), 27,3 ( $\text{CH}_2$ ), 23,6 ( $\text{CH}_2$ ), 23,4 ( $\text{CH}_2$ ), 17,6 ( $\text{CH}_2$ ); CGEM  $m/z$  ( $\text{ES}^-$ , %) 273 (30), 169 [ $\text{M} - \text{H}$ ] (100); EMAR ( $\text{ES}^-$ , MeOH) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$ : 169,0865 [ $\text{M}-\text{H}$ ], encontrado: 169,0863.

# Apêndice

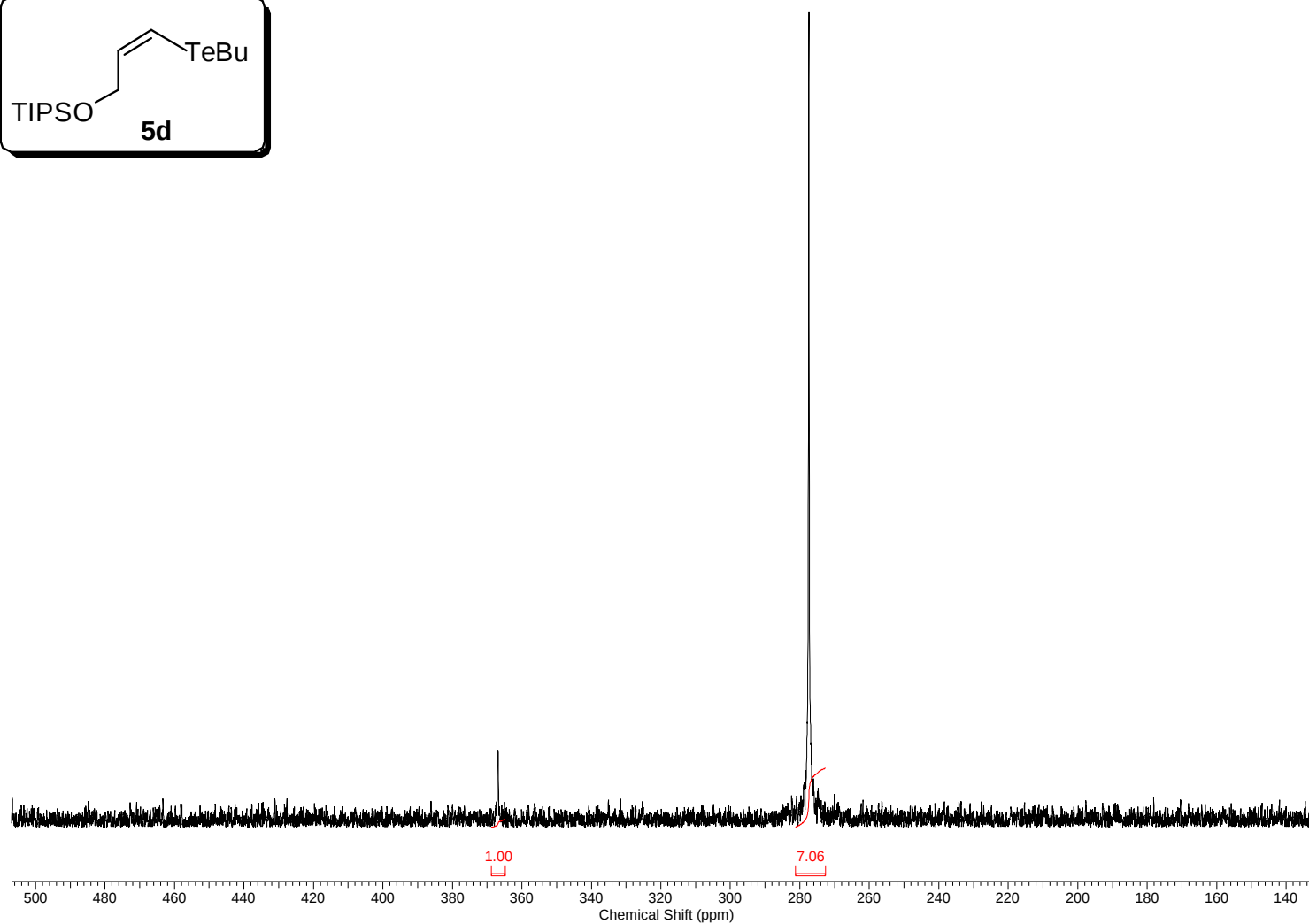
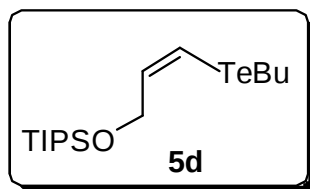
---



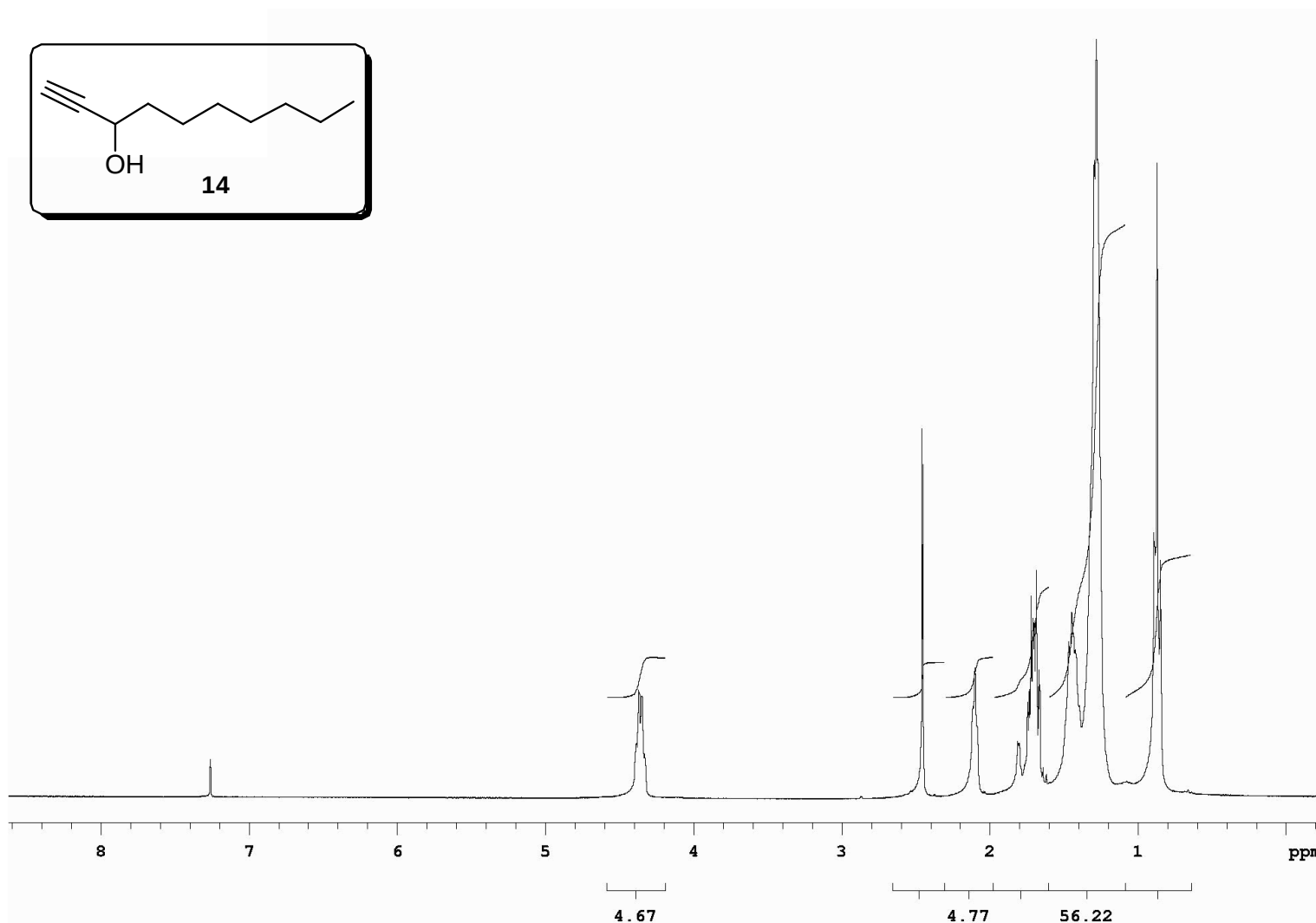
**Figura 61:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.



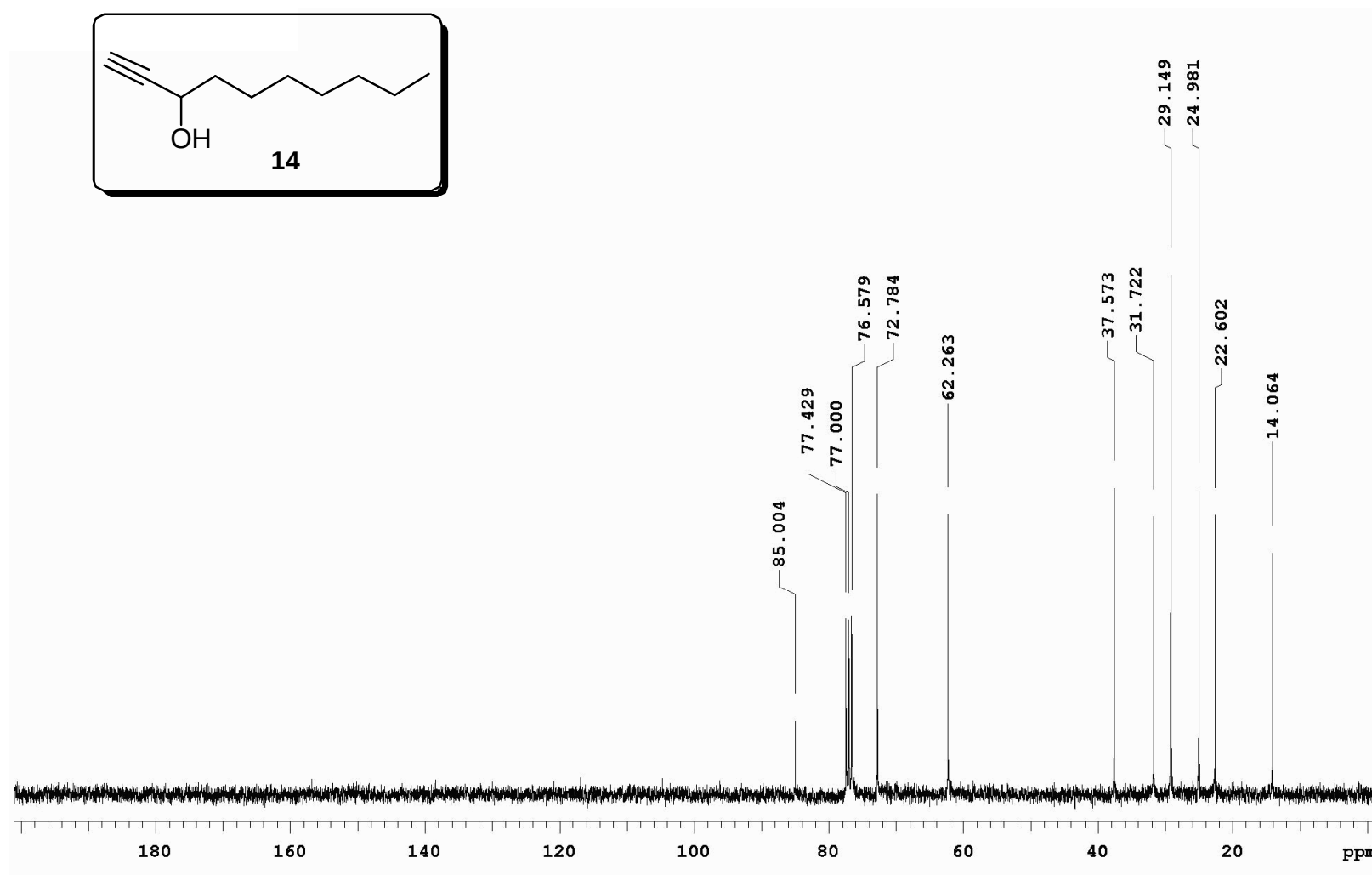
**Figura 62:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.



**Figura 63:** Espectro de RMN  $^{125}\text{Te}$  (94,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.

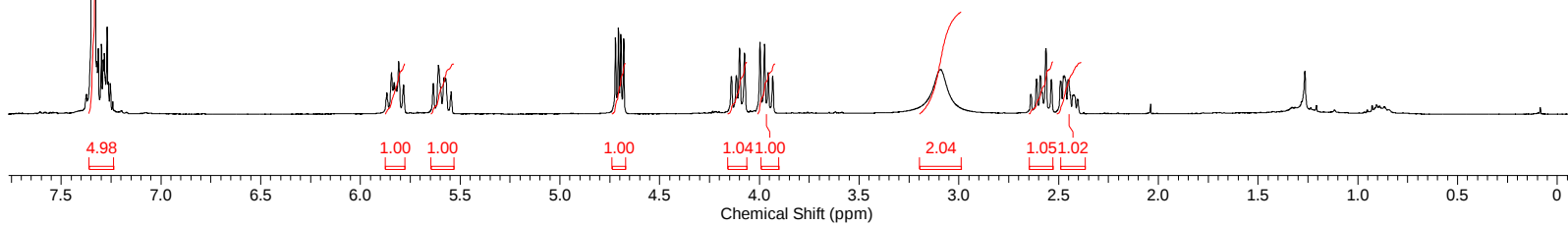
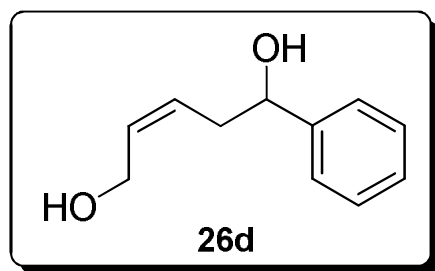


**Figura 64:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14**.

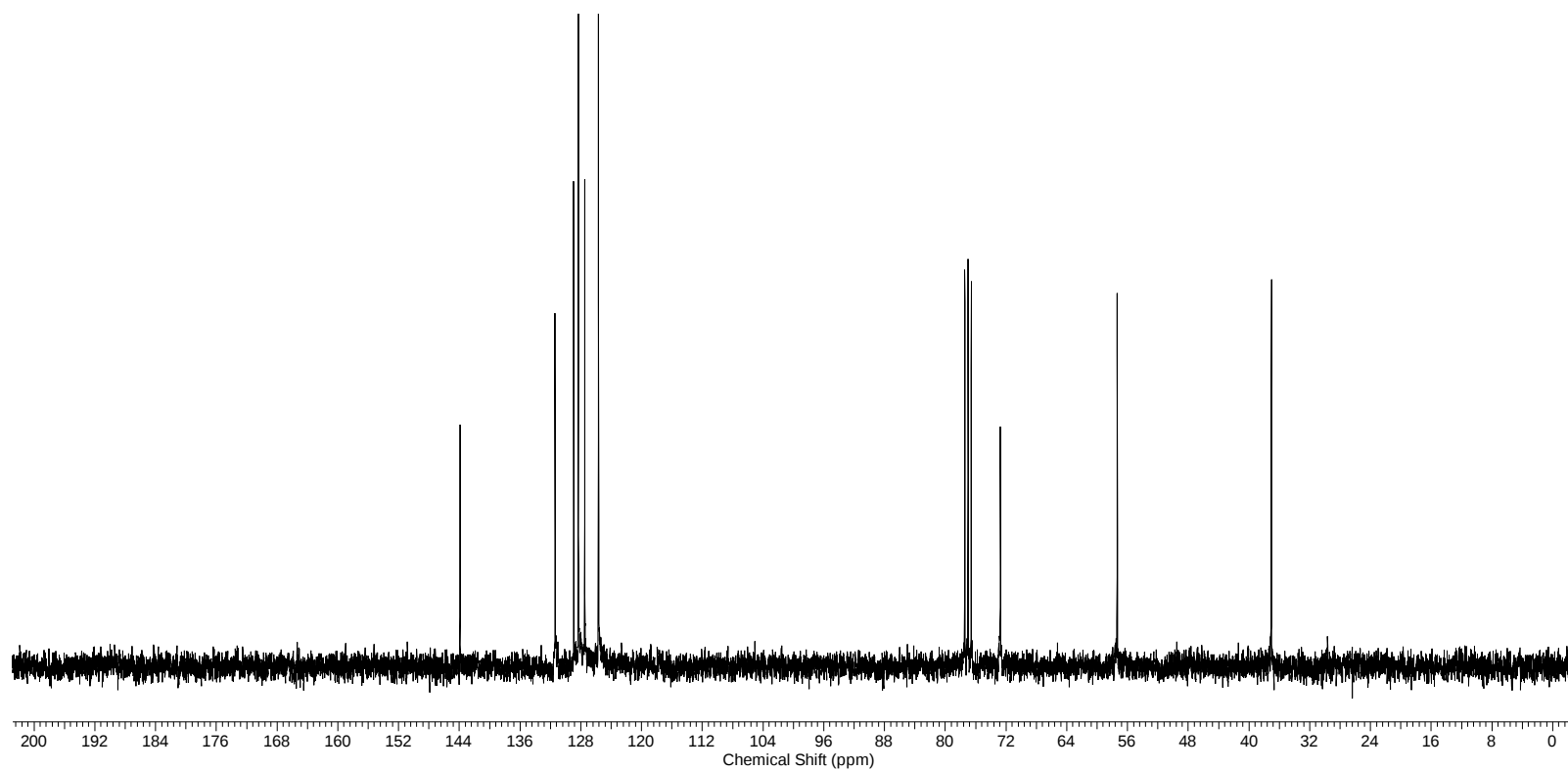
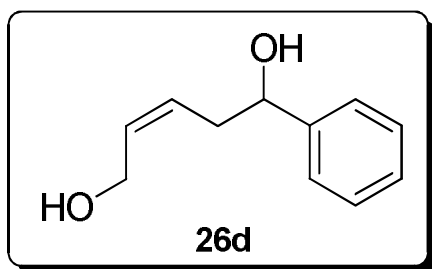


**Figura 65:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **14**.

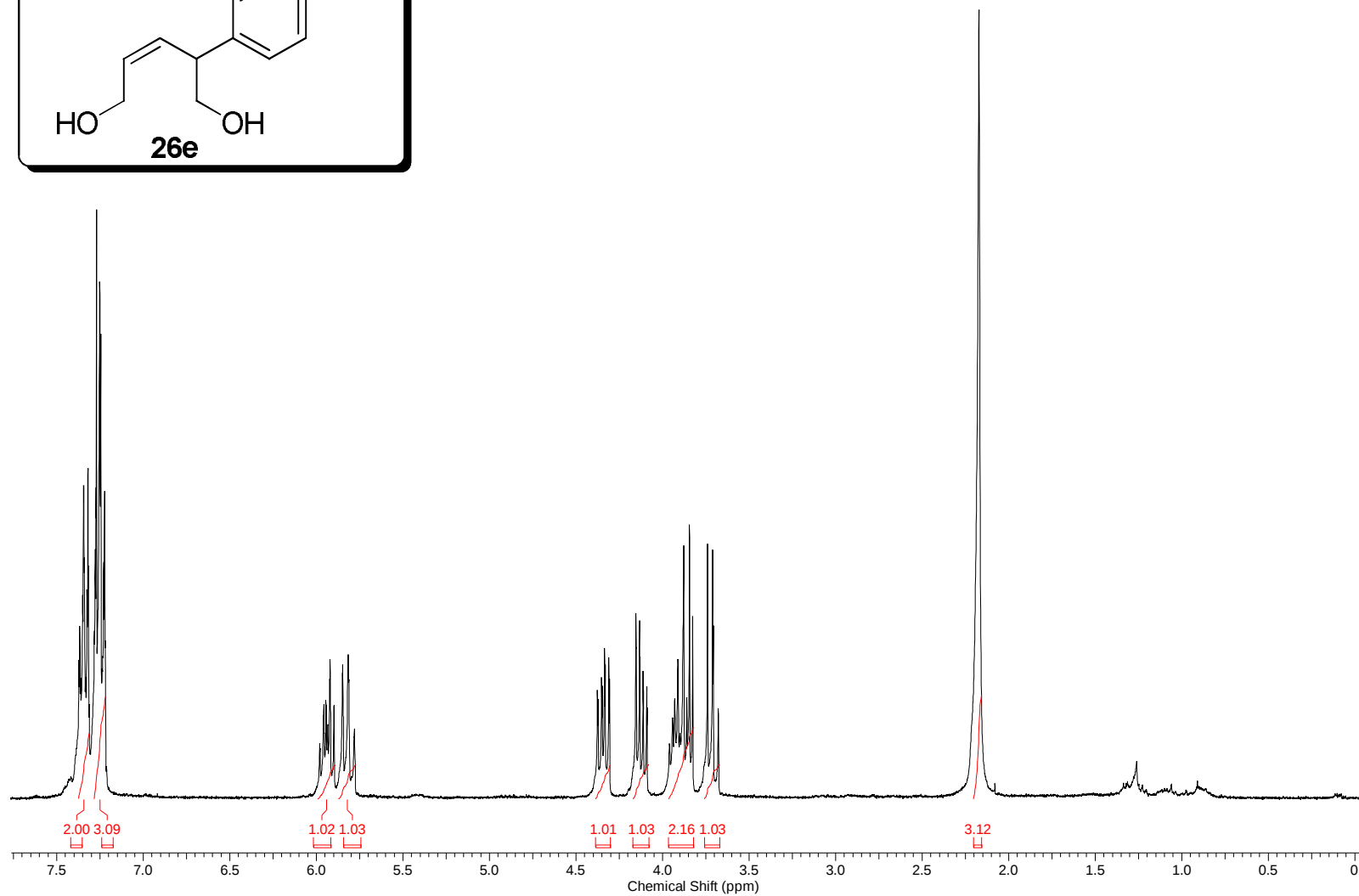
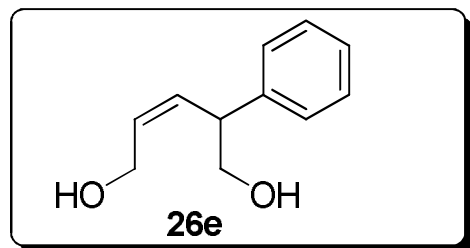
10329\_9



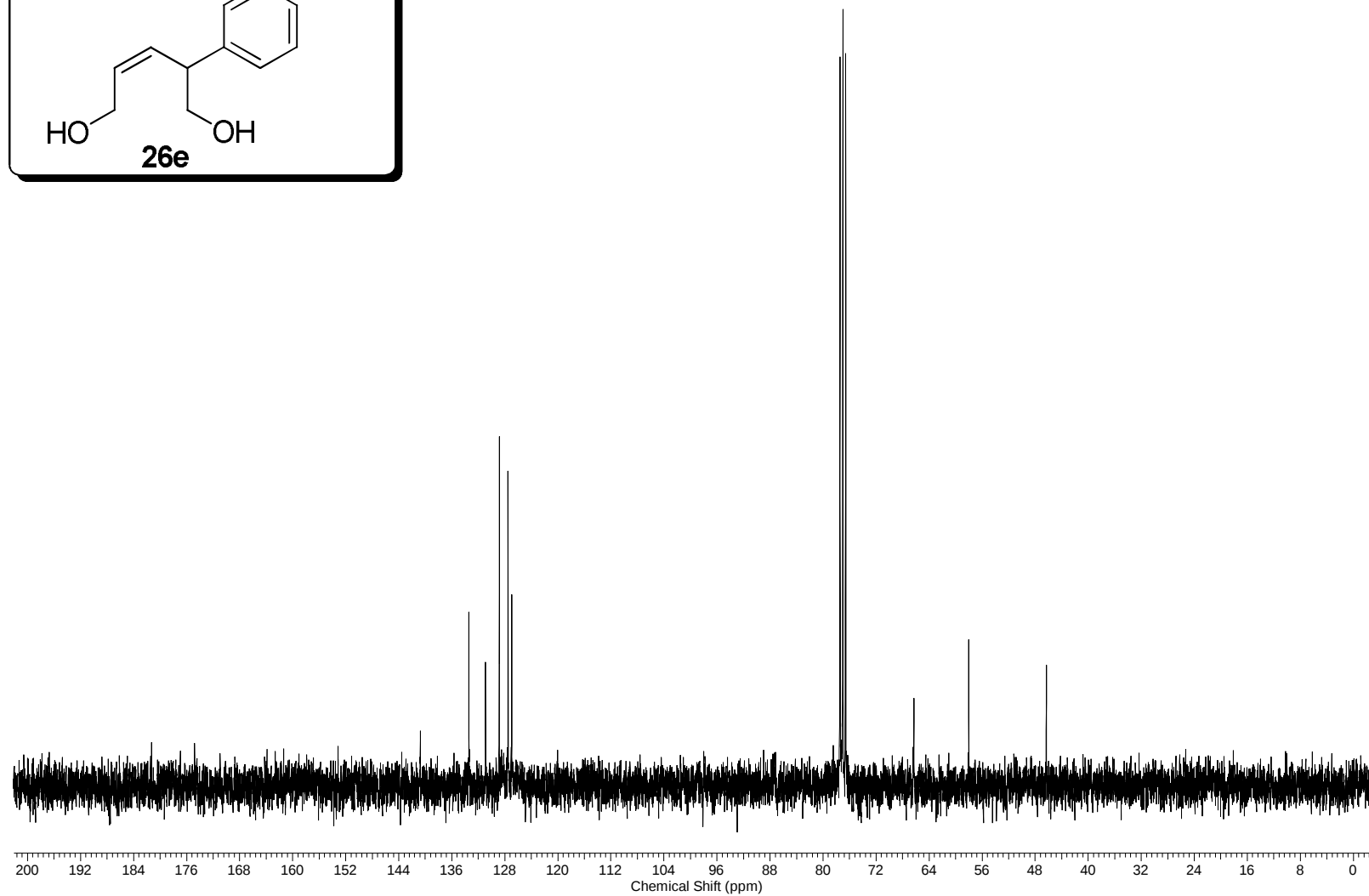
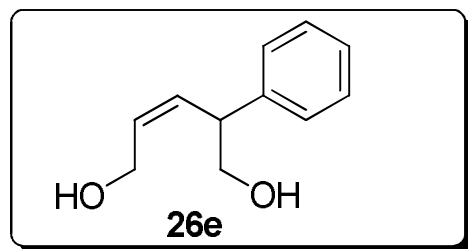
**Figura 66:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26d**.



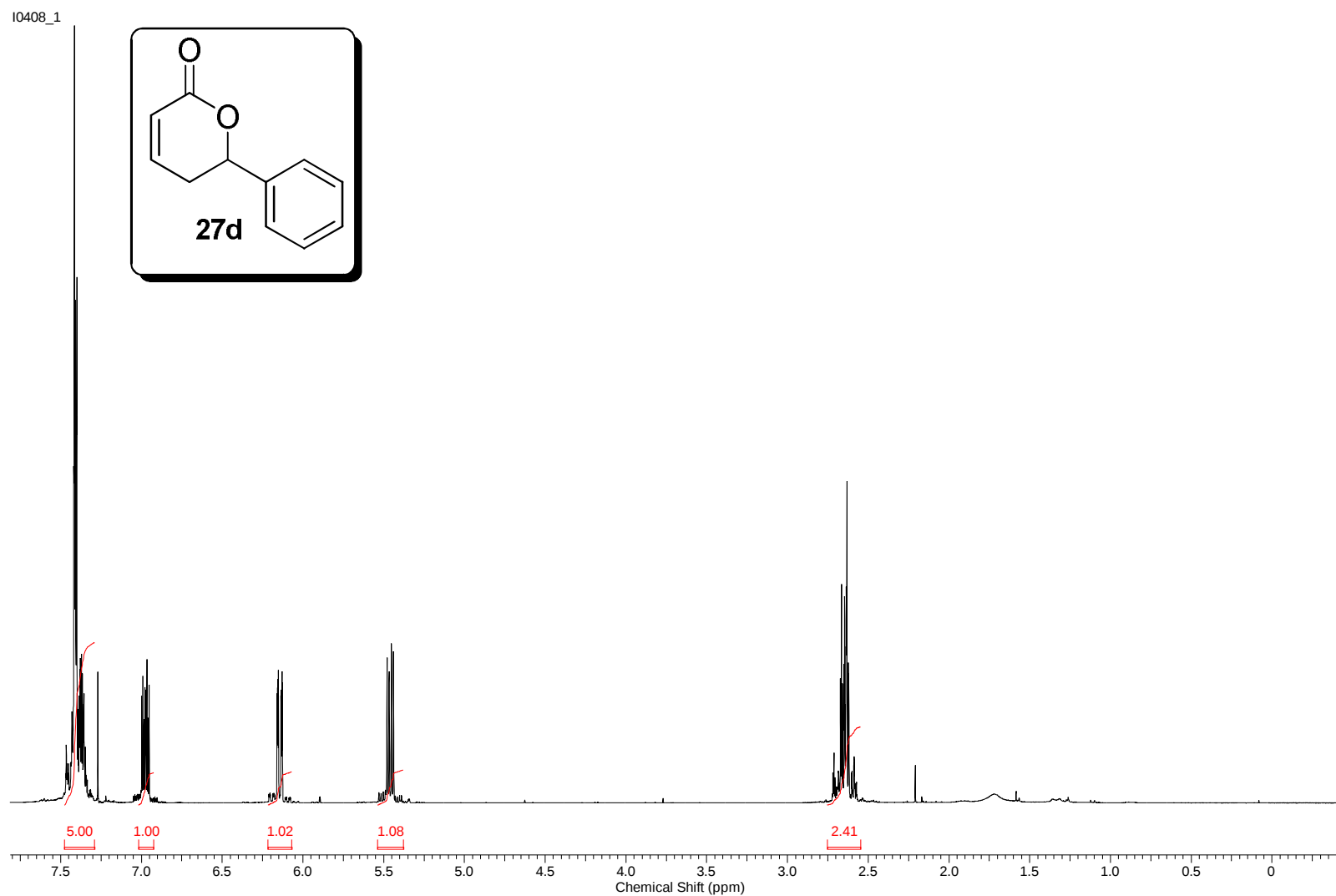
**Figura 67:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26d**.



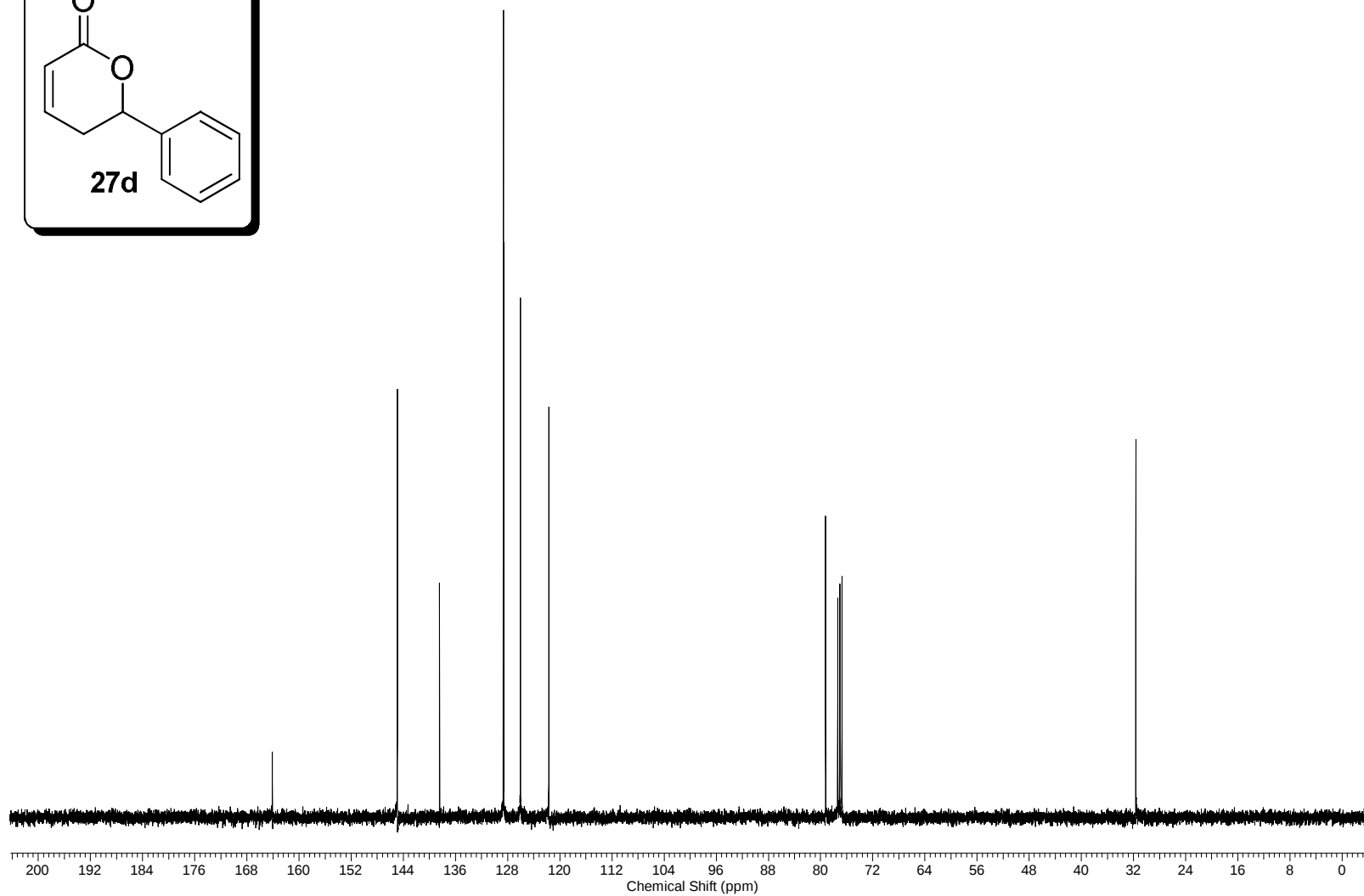
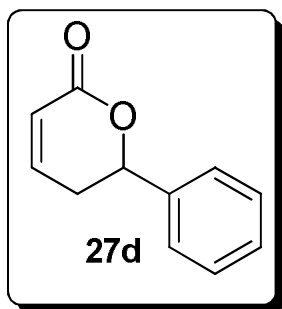
**Figura 68:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26e**.



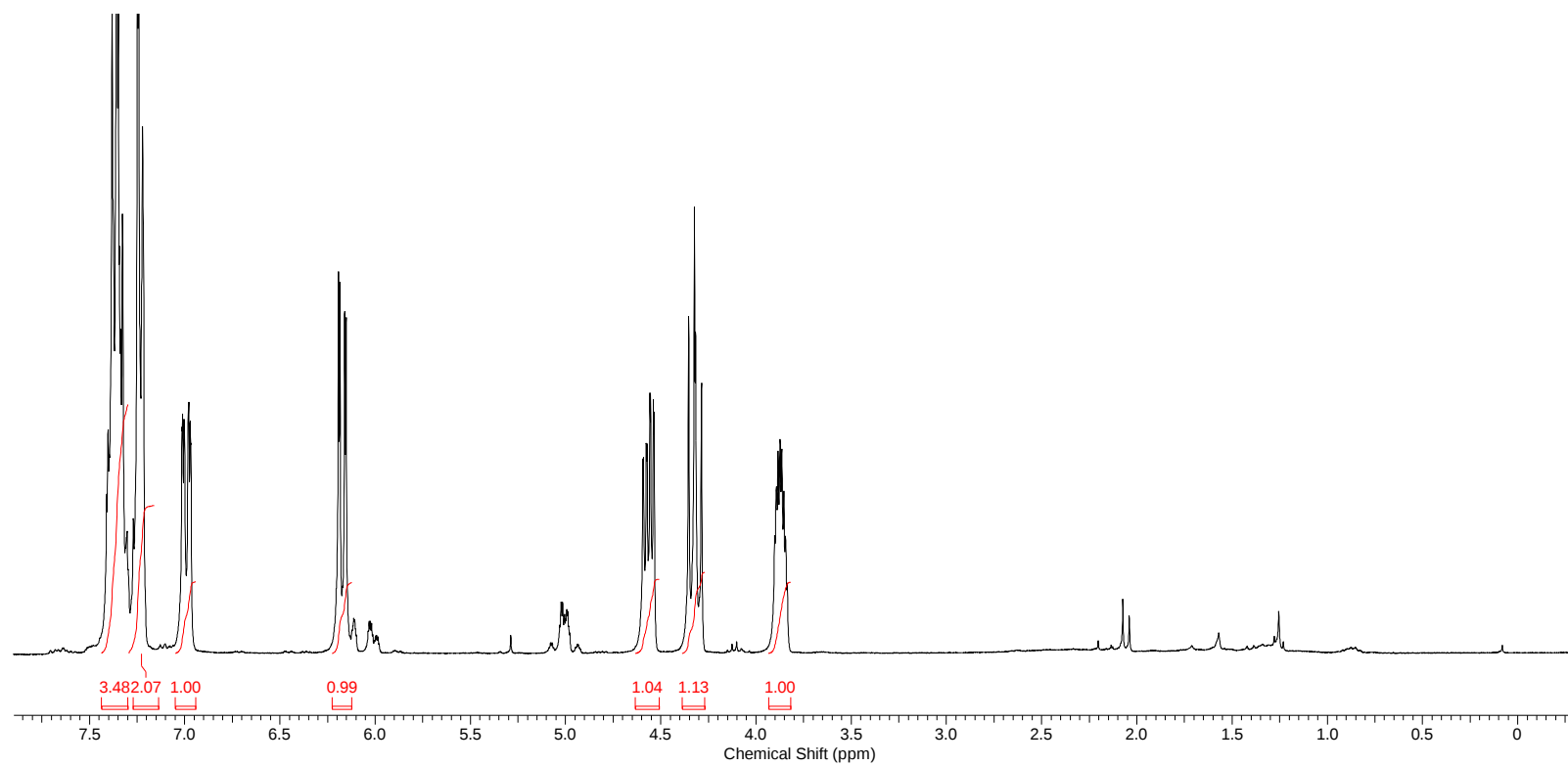
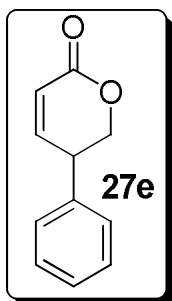
**Figura 69:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26e**.



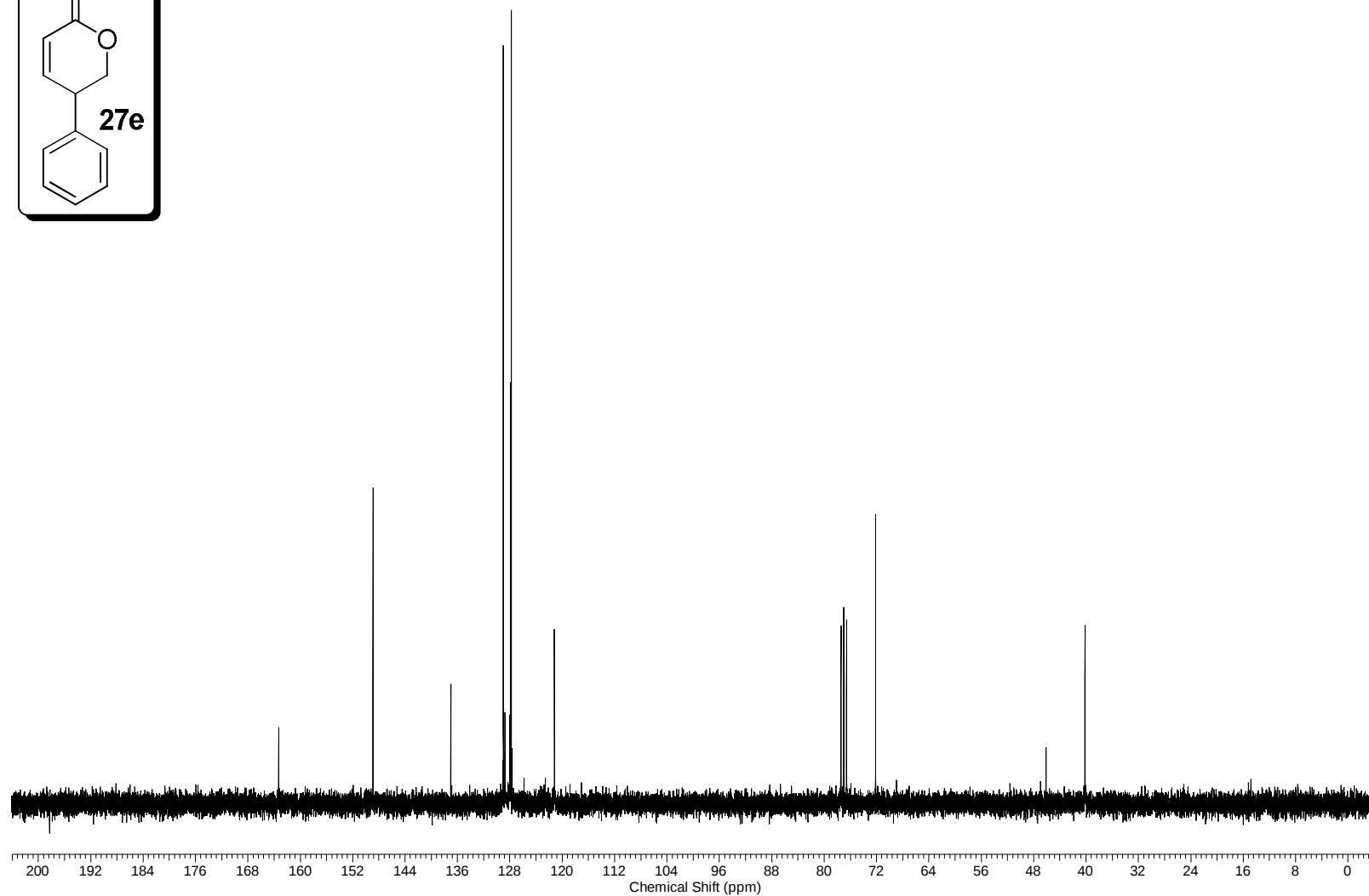
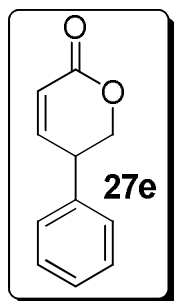
**Figura 70:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27d**.



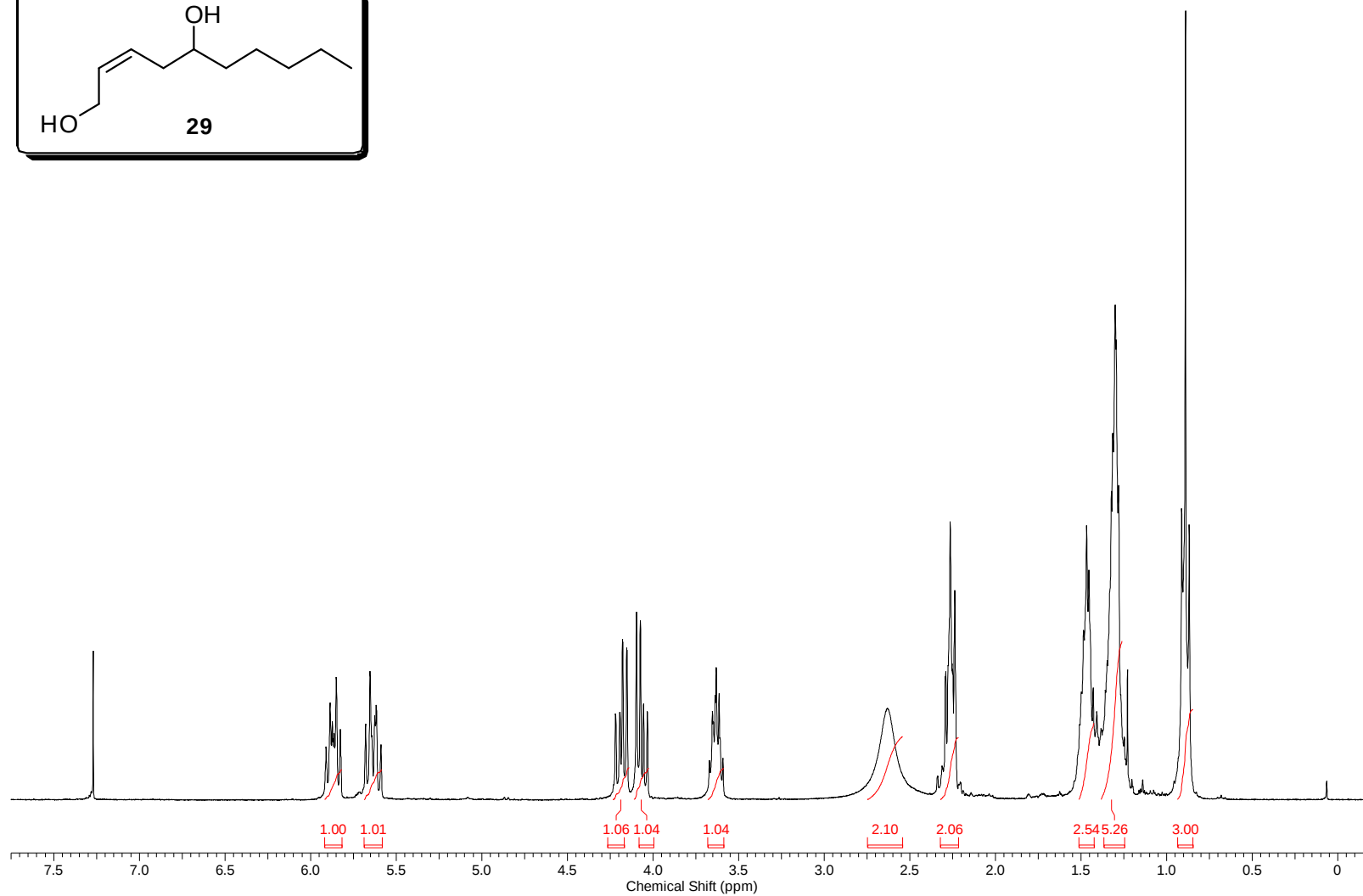
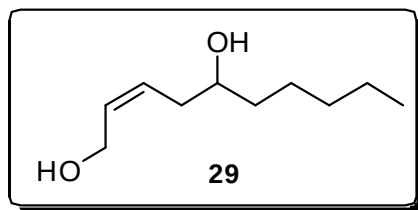
**Figura 71:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27d**.



**Figura 72:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27e**.

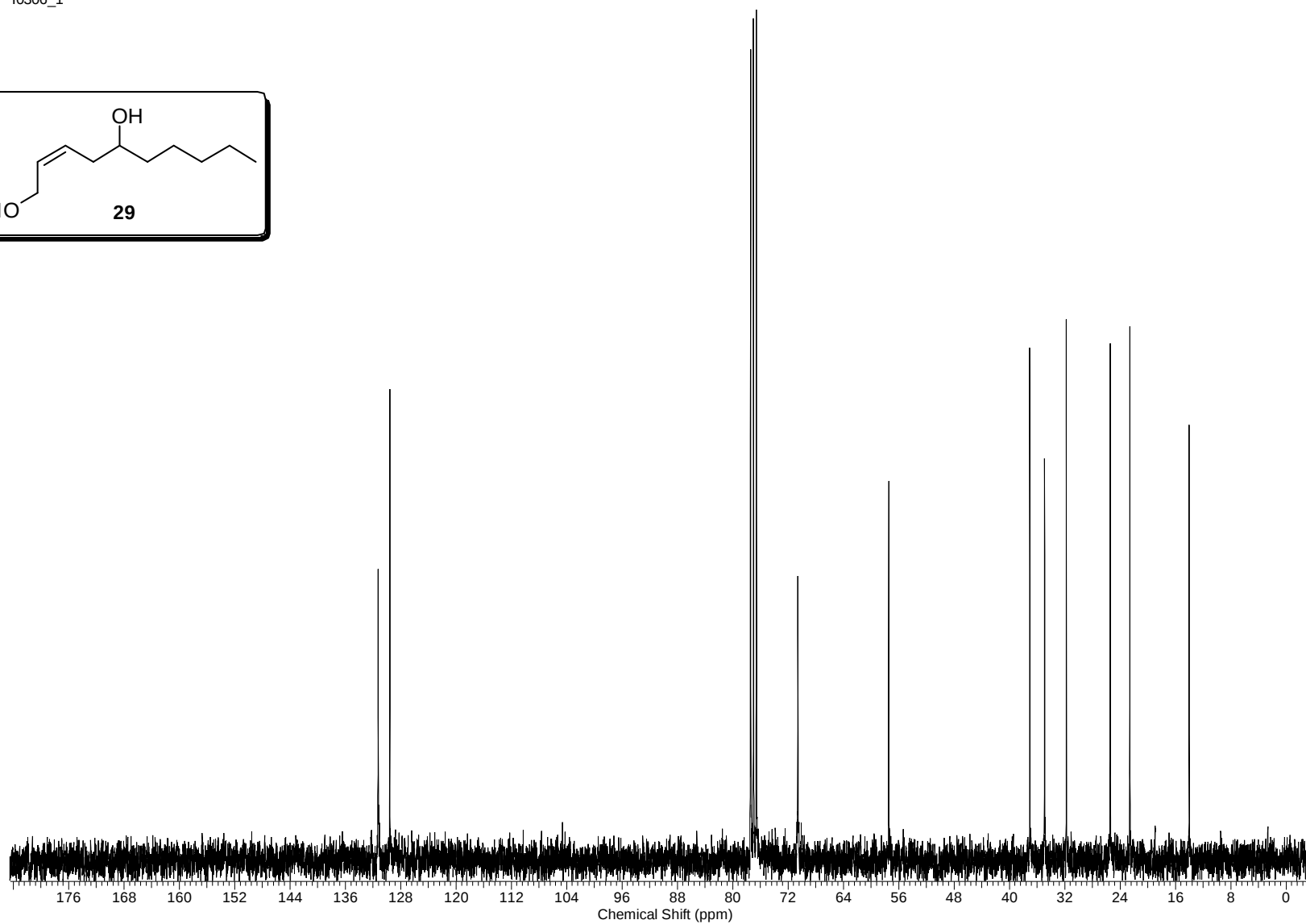
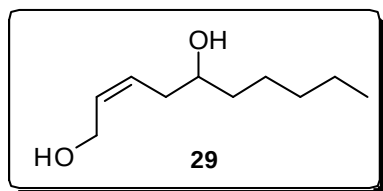


**Figura 73:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27e**.

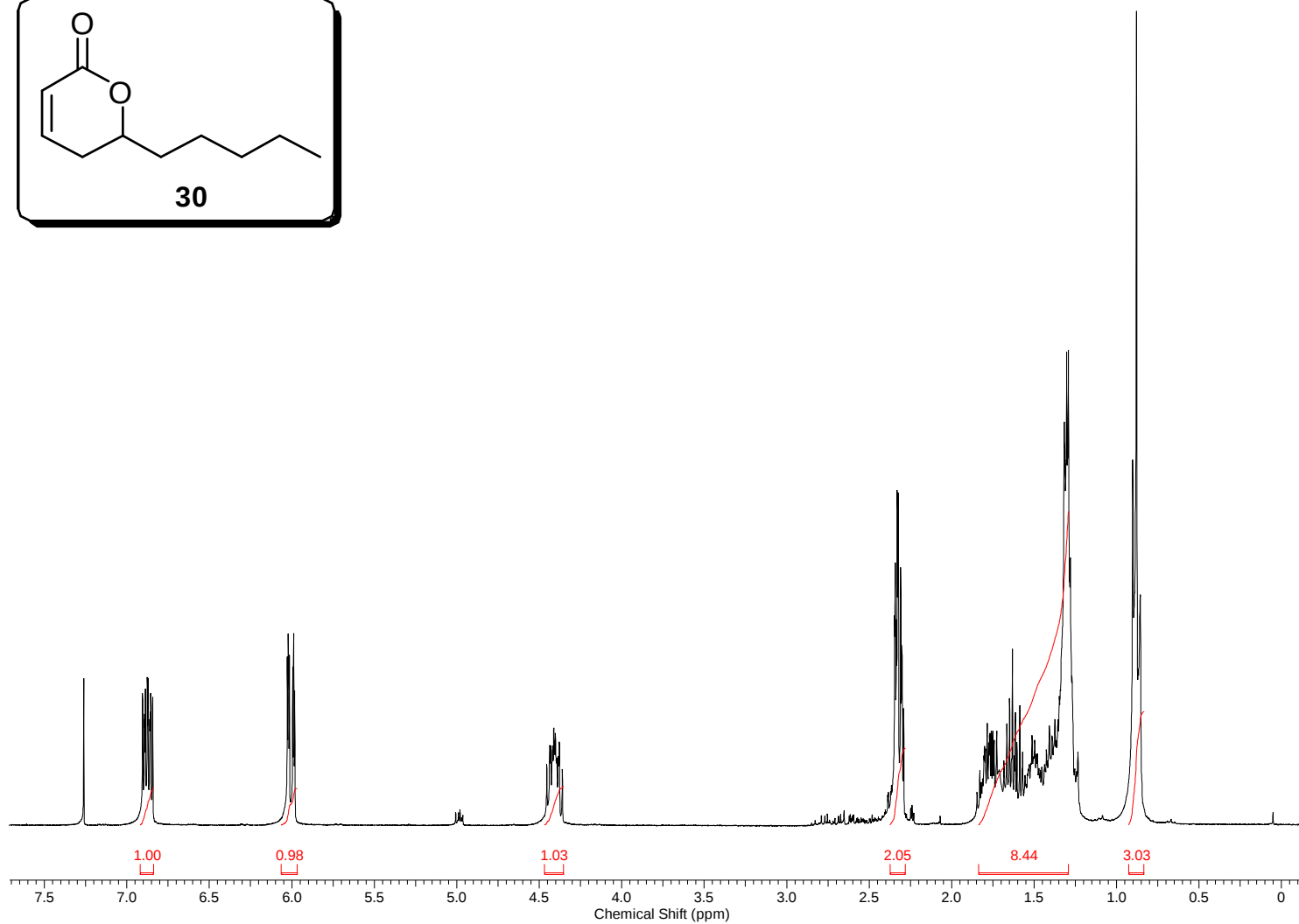
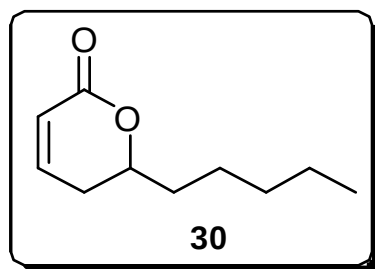


**Figura 74:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **29**.

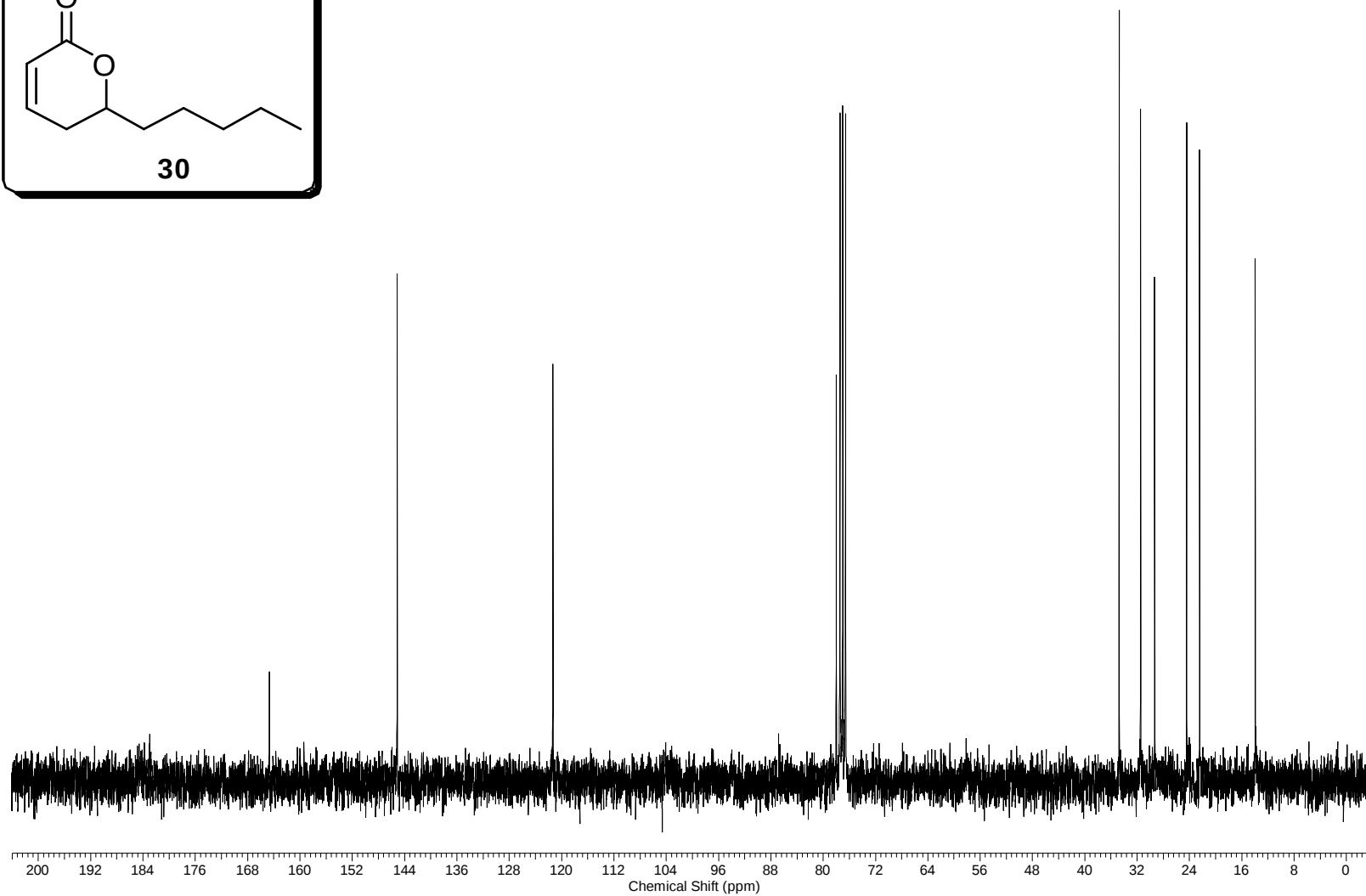
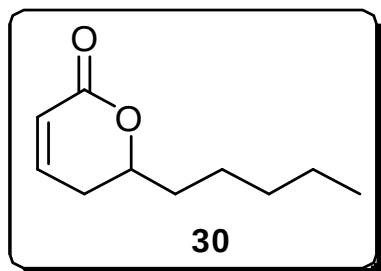
10306\_1



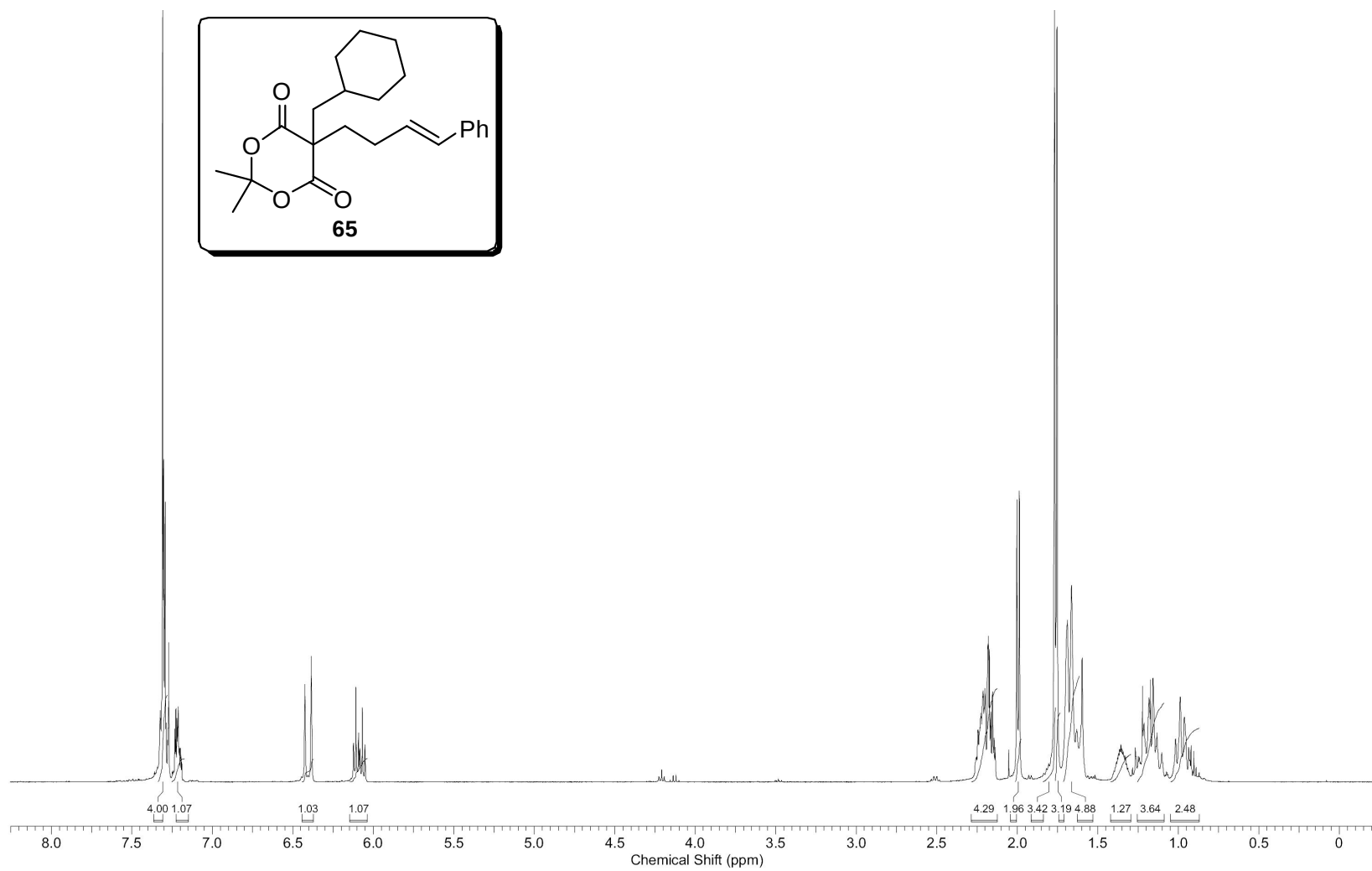
**Figura 75:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.



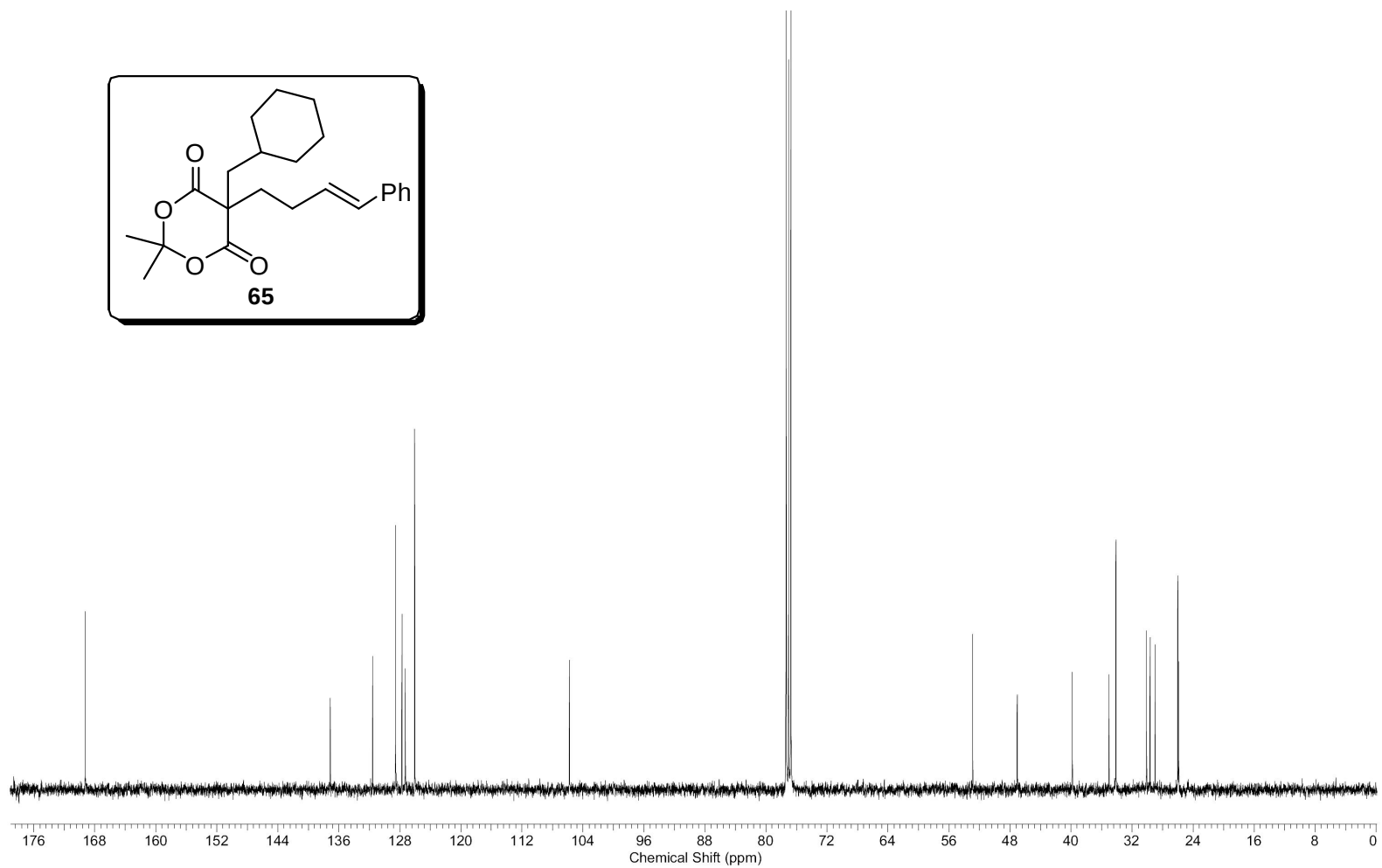
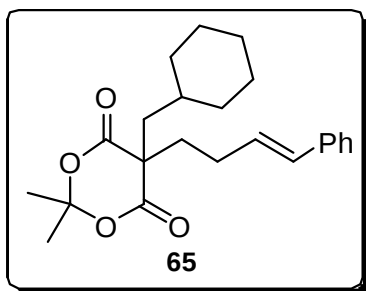
**Figura 76:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30**.



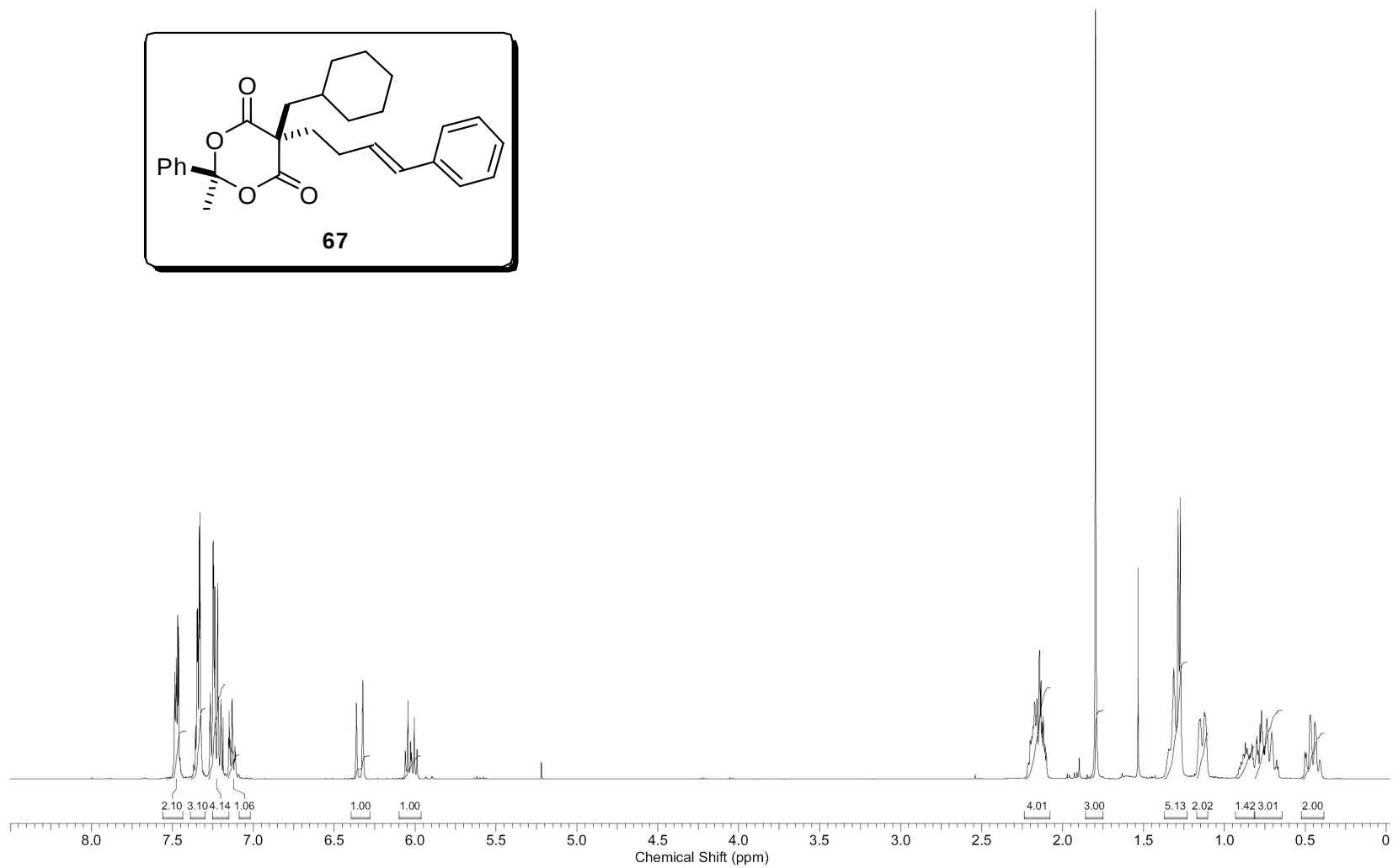
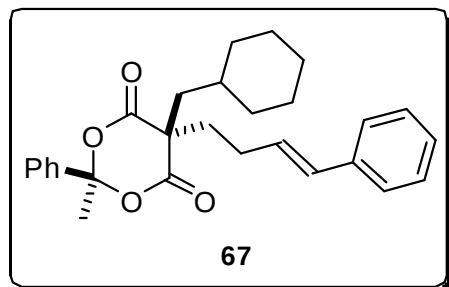
**Figura 77:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30**.



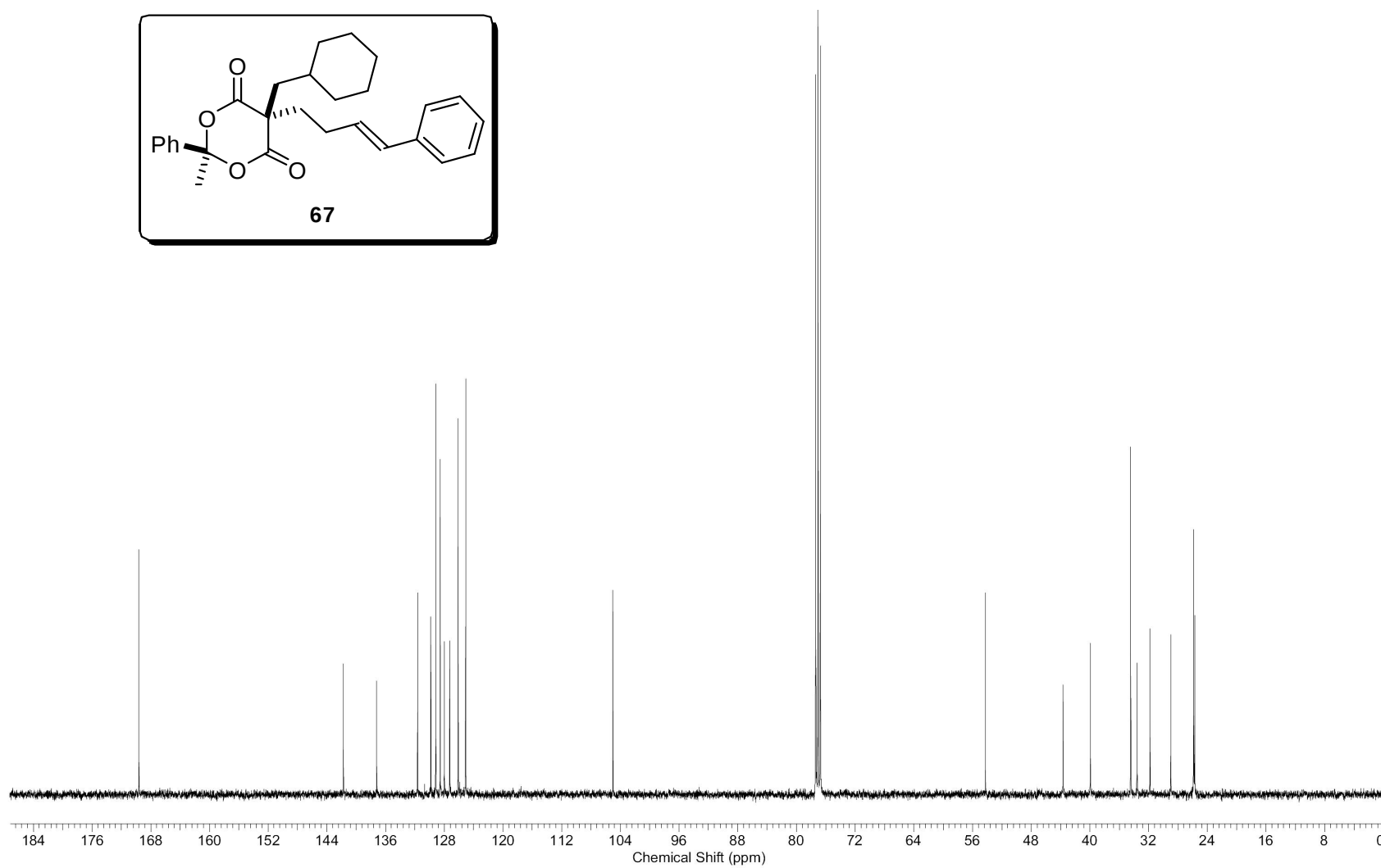
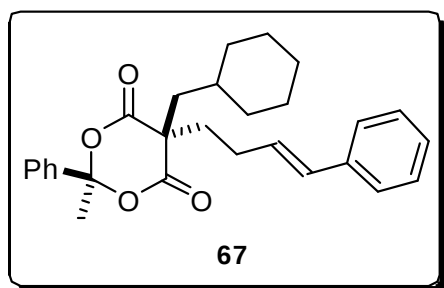
**Figura 78:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65**.



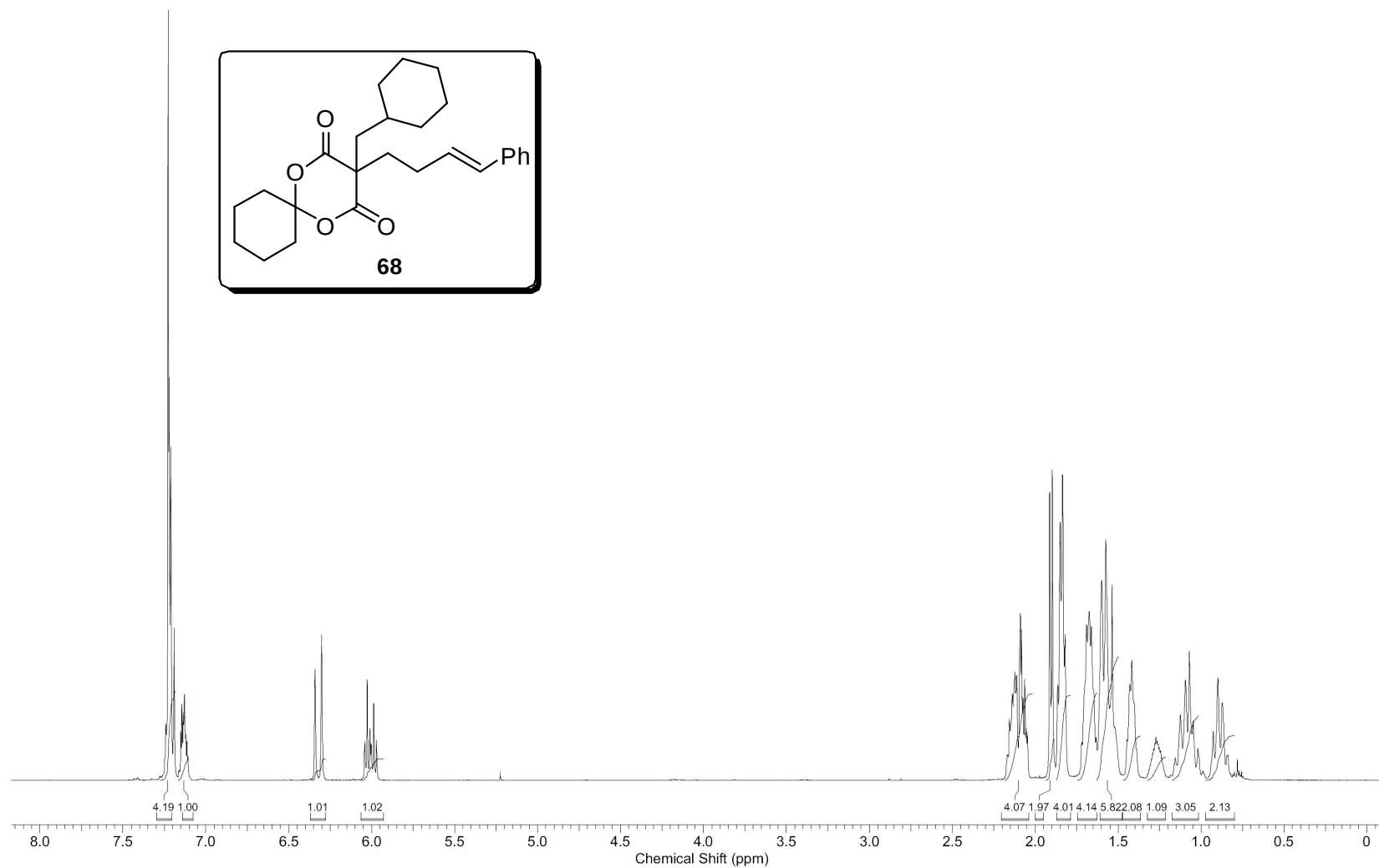
**Figura 79:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **65**.



**Figura 80** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.

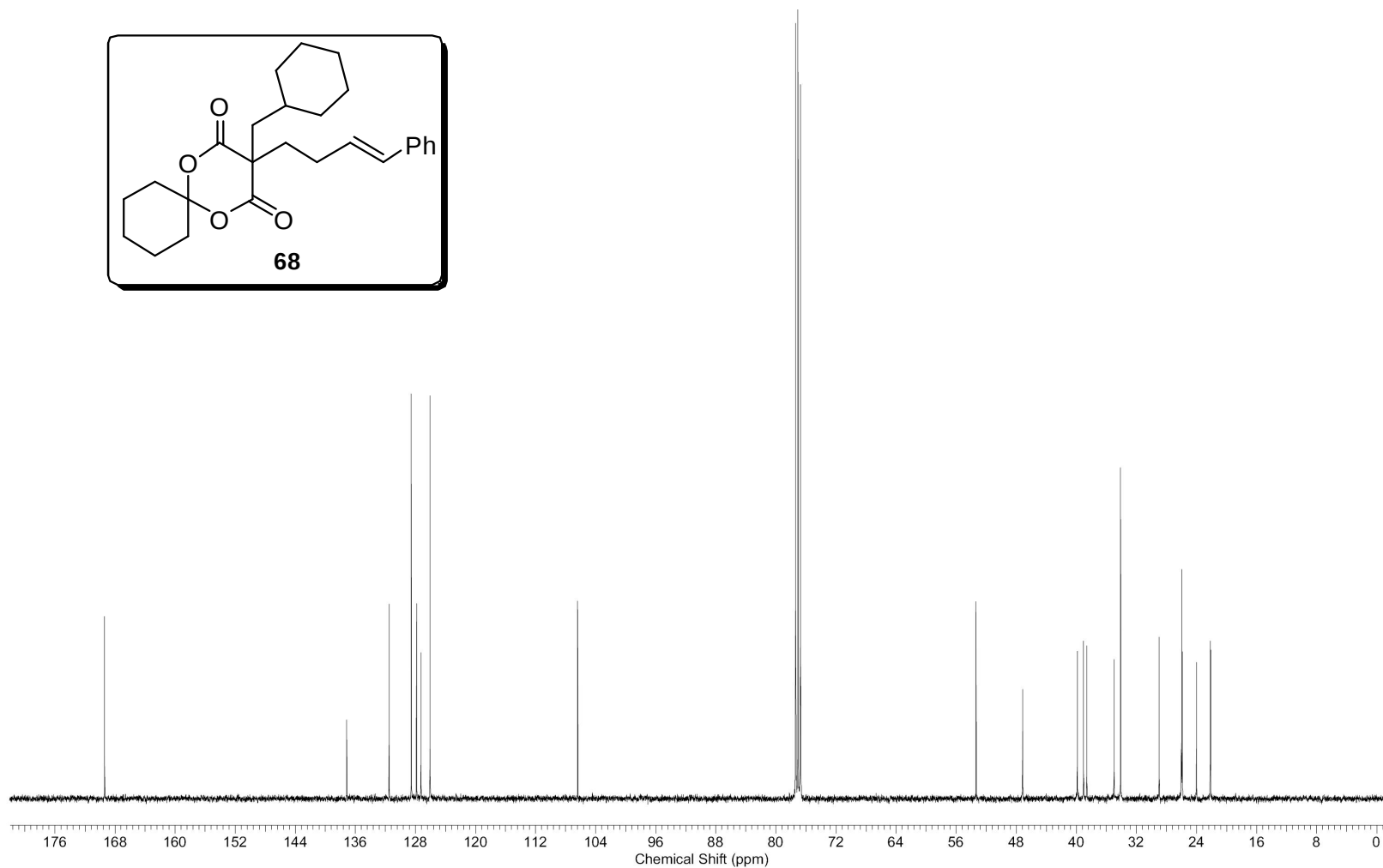
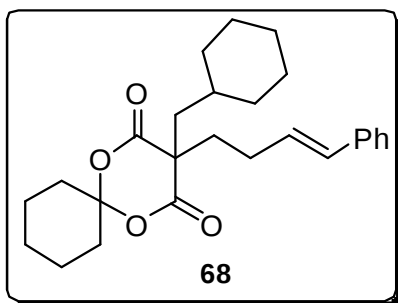


**Figura 81:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.

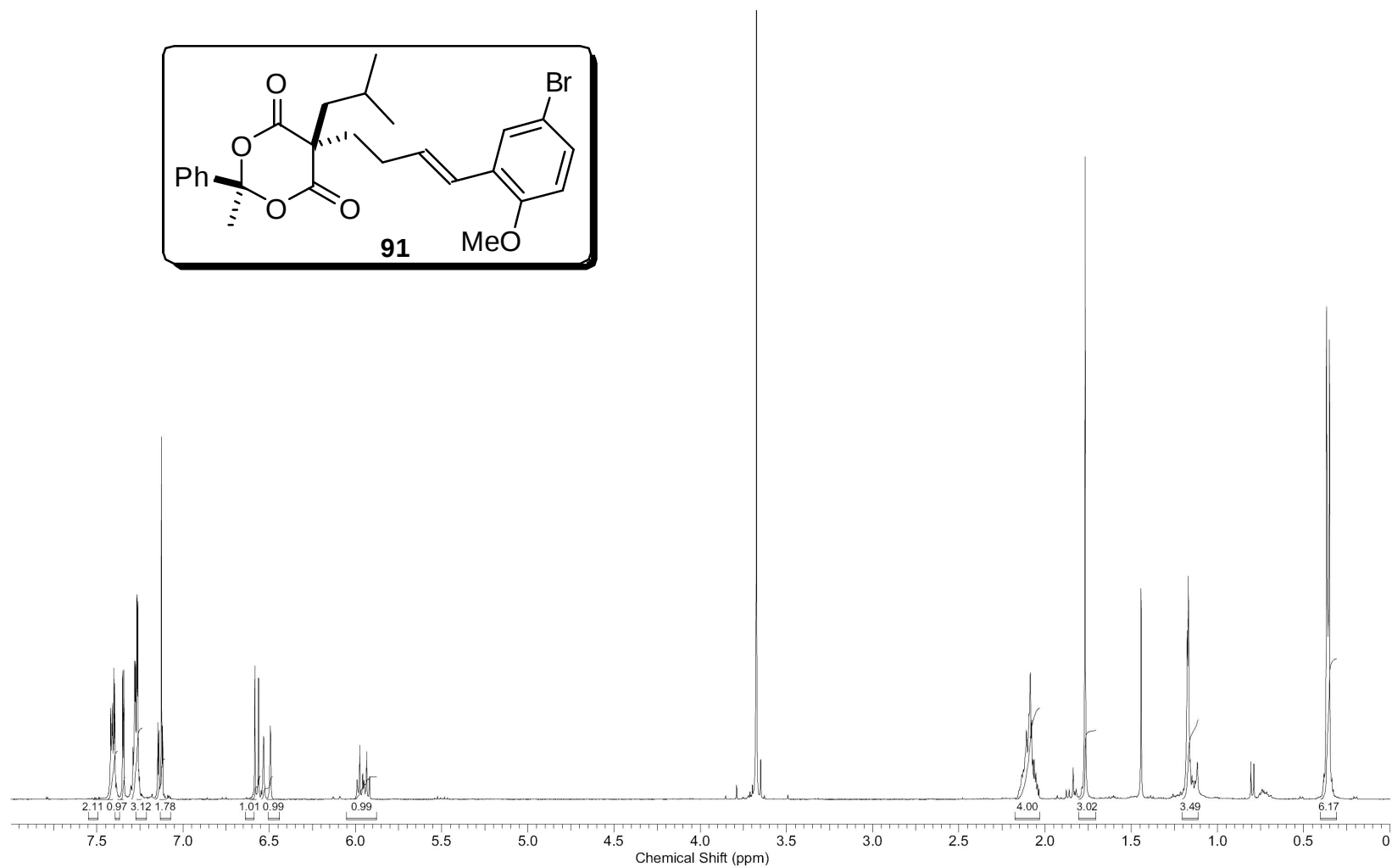


**Figura 82:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto

**68.**

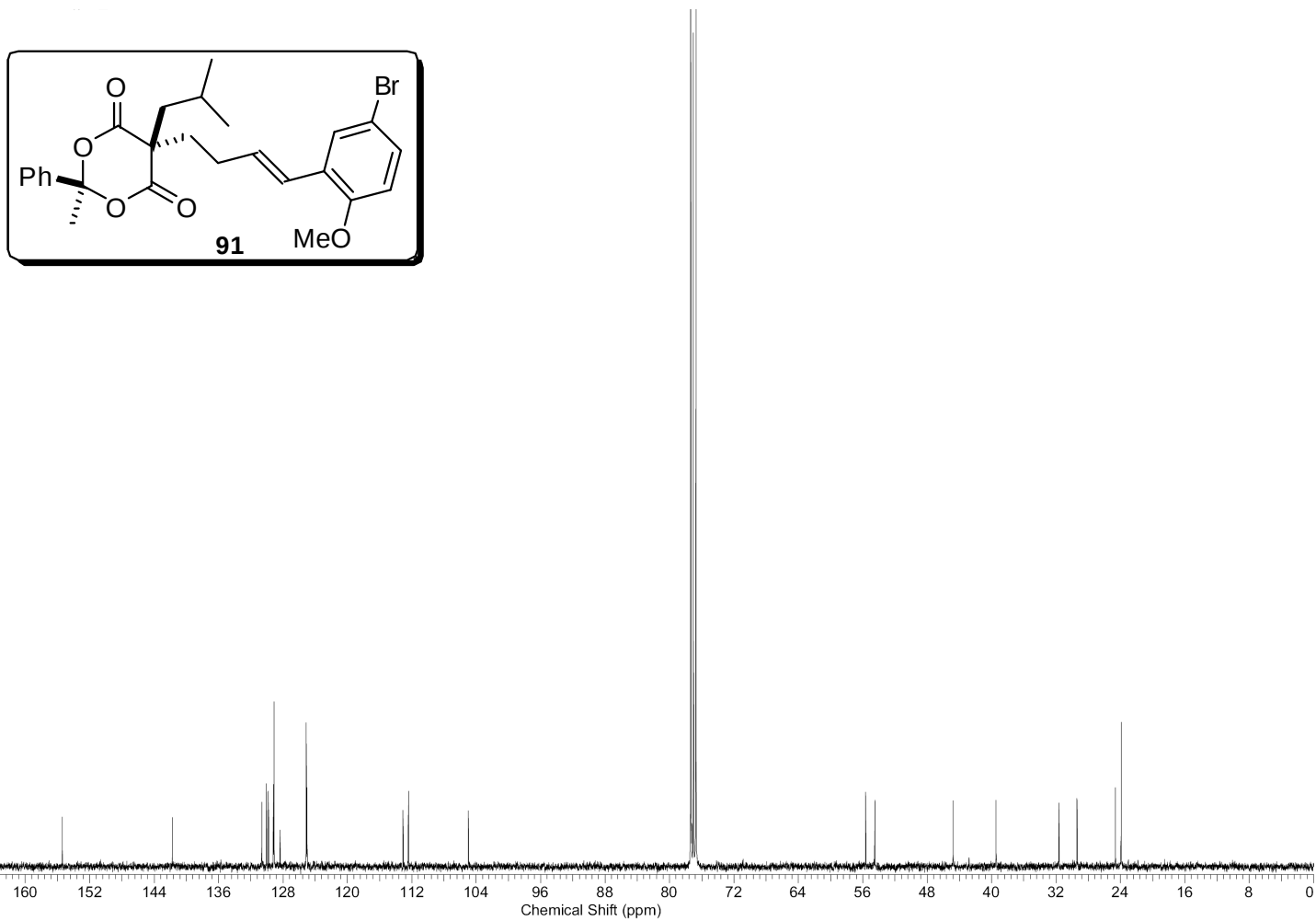


**Figura 83:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **68**.

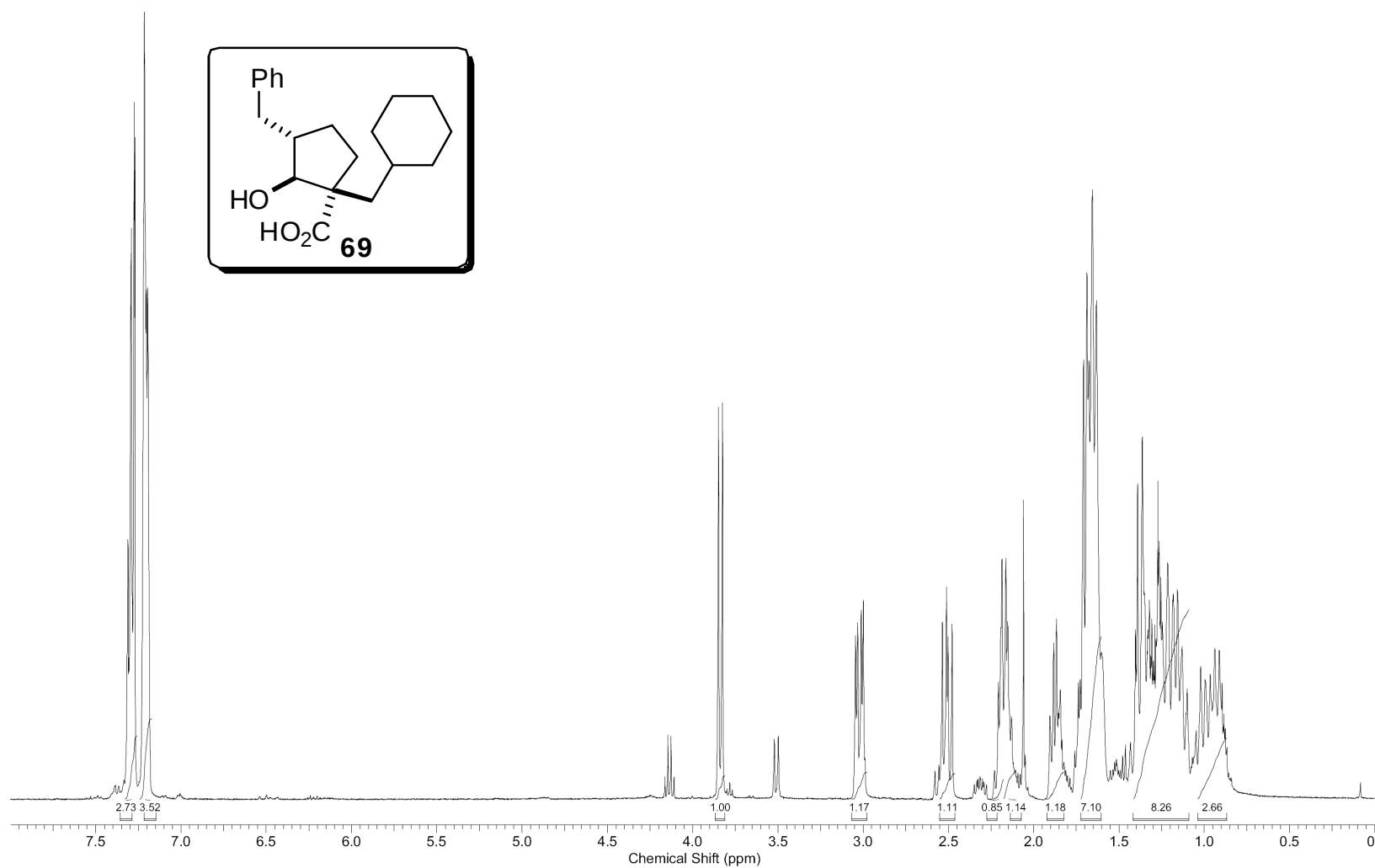


**Figura 84:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto

**91.**

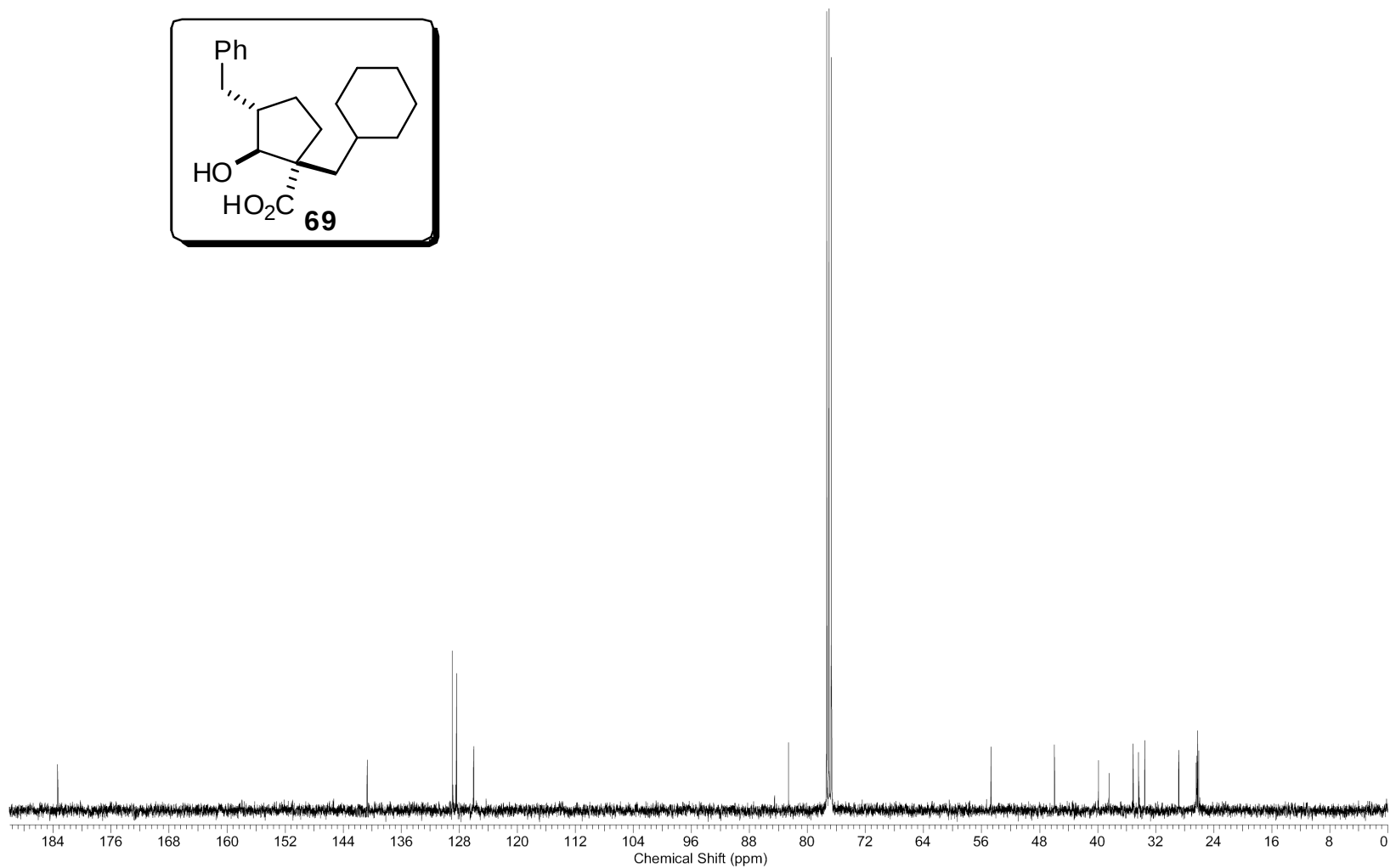
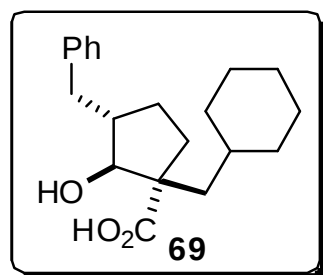


**Figura 85:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91**.

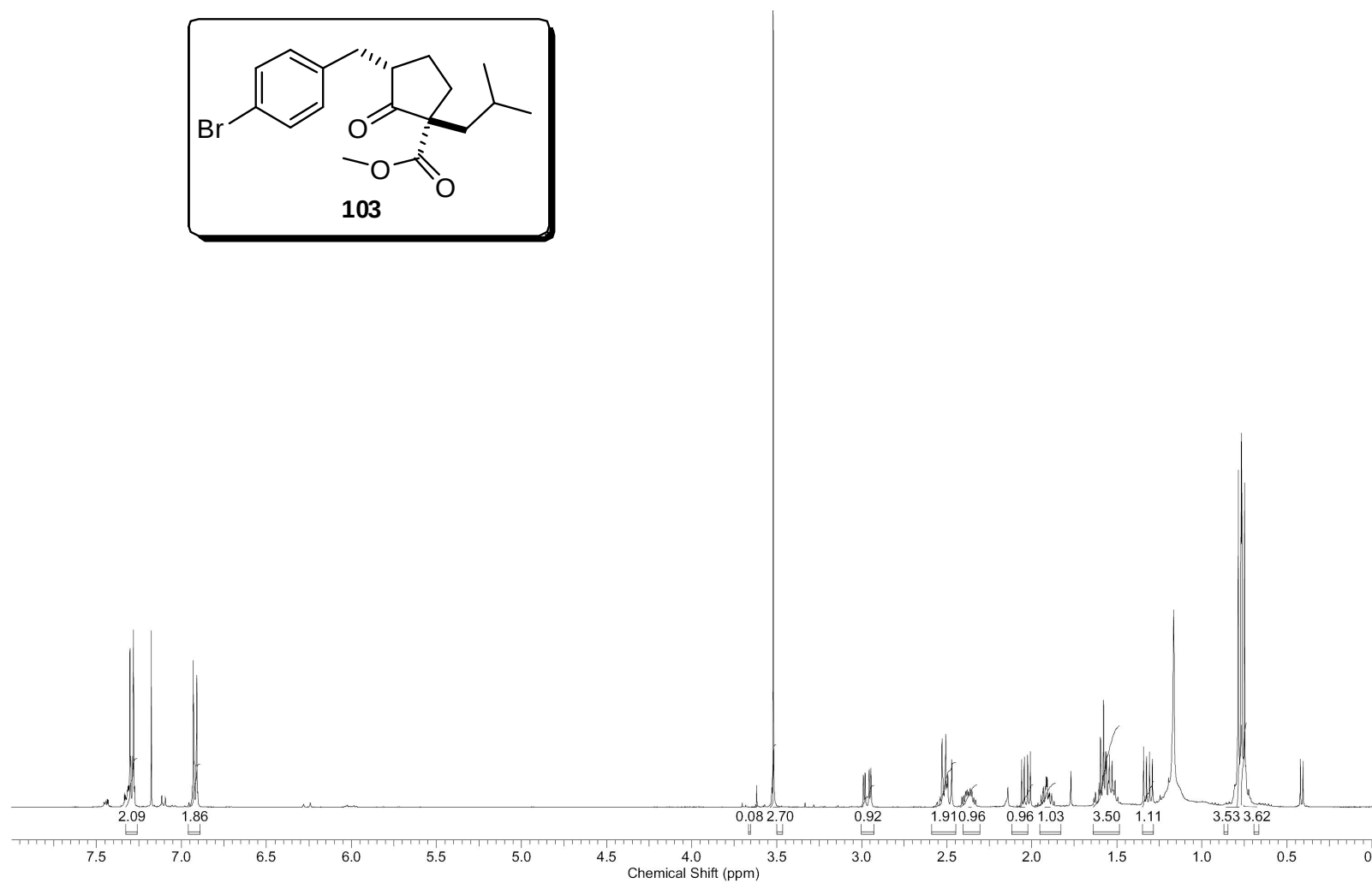


**Figura 86** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto

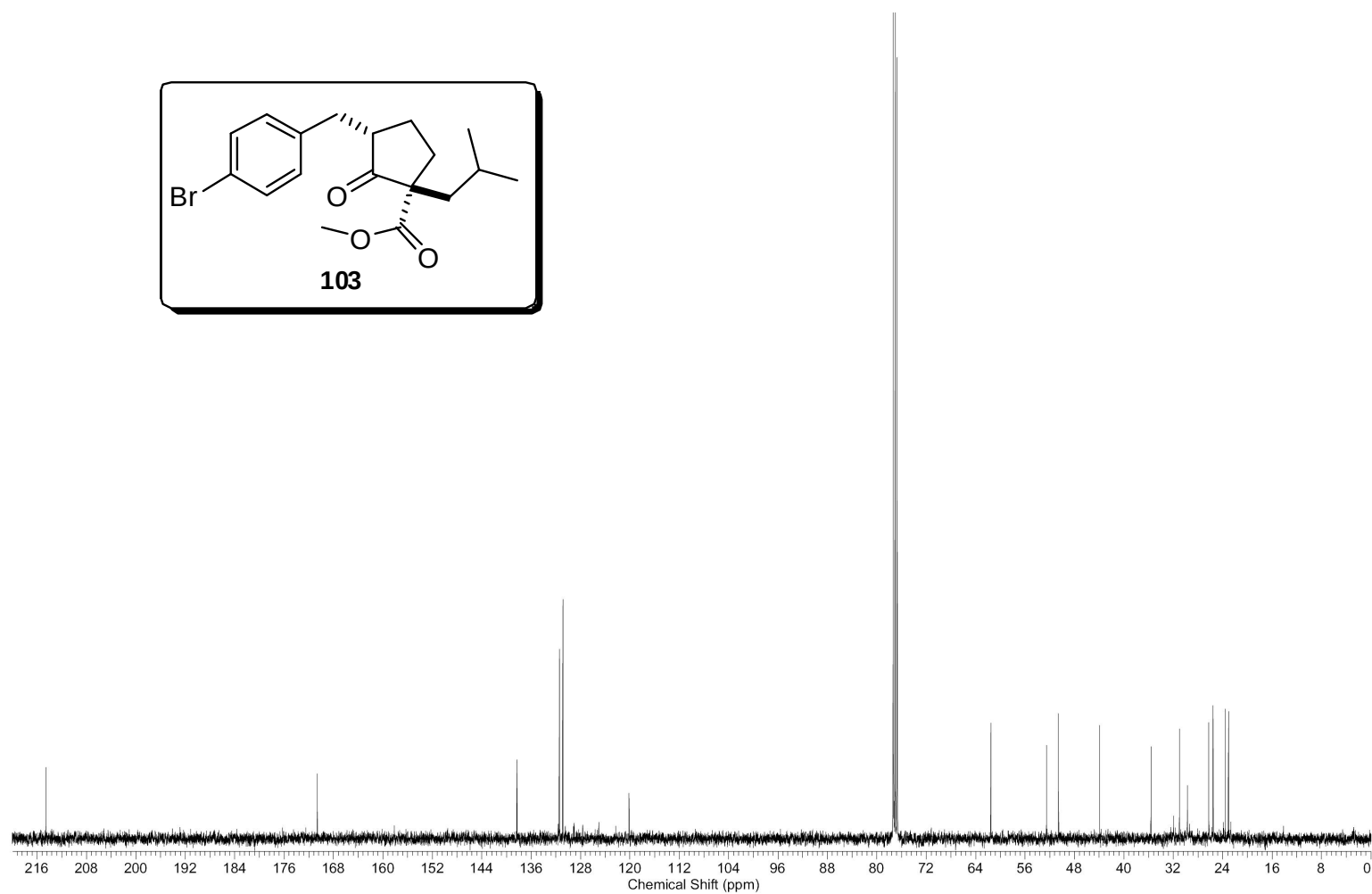
**69.**



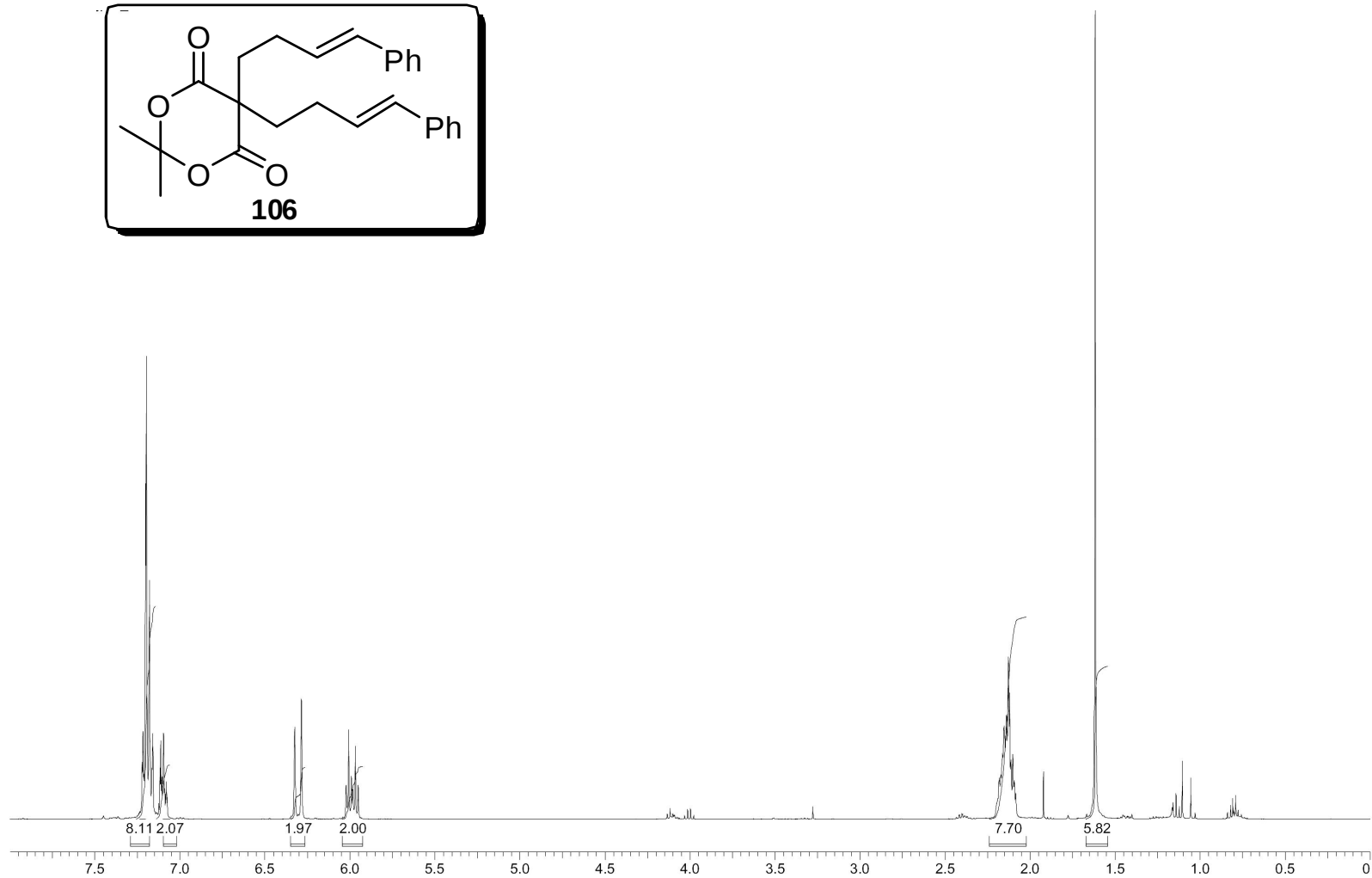
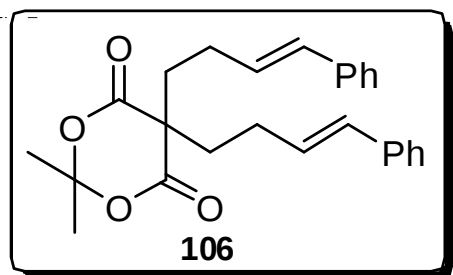
**Figura 87:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **69**.



**Figura 88:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103**.



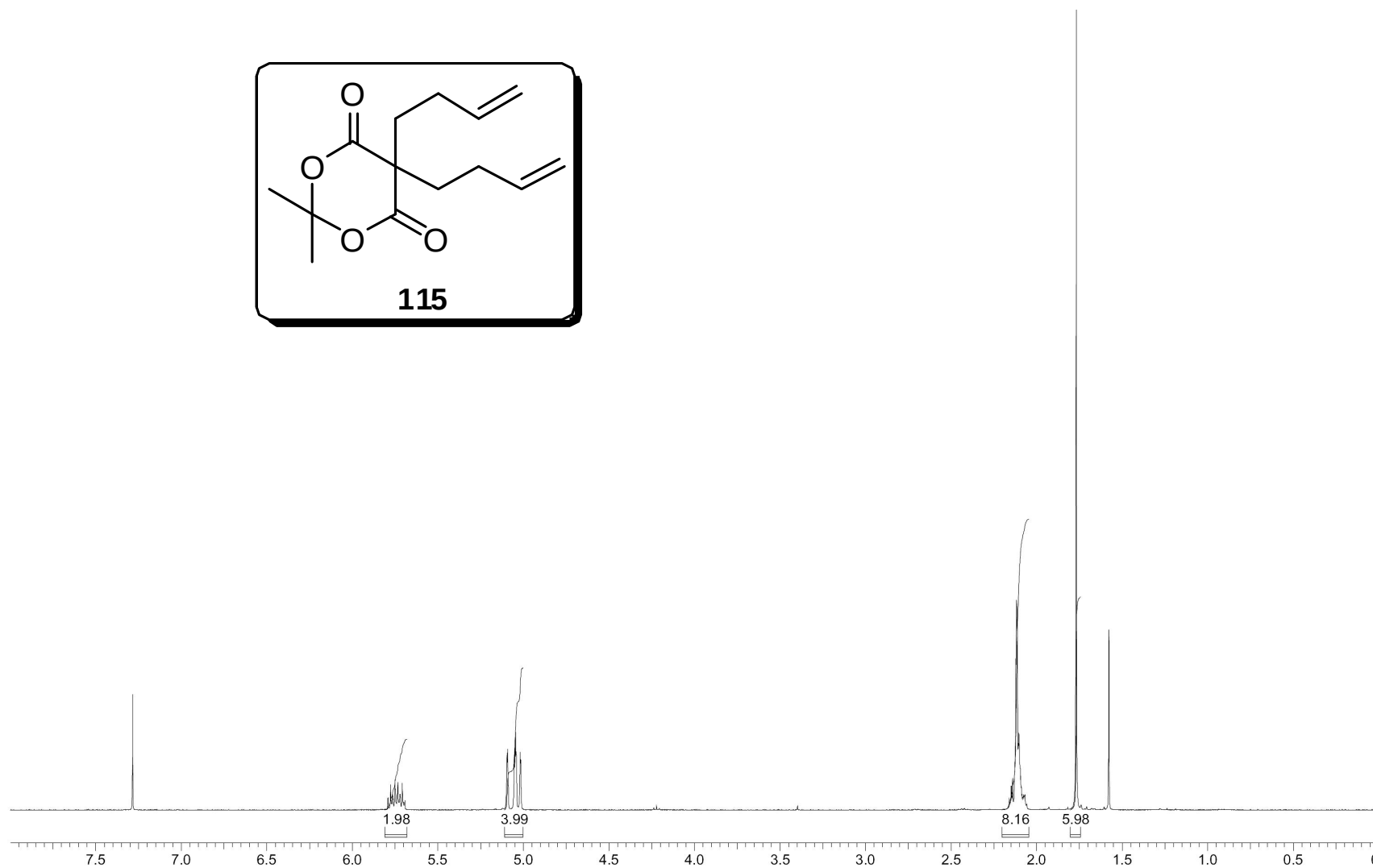
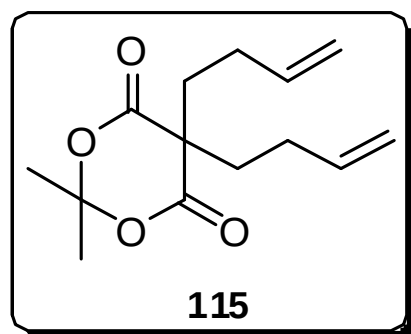
**Figura 89:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103**.



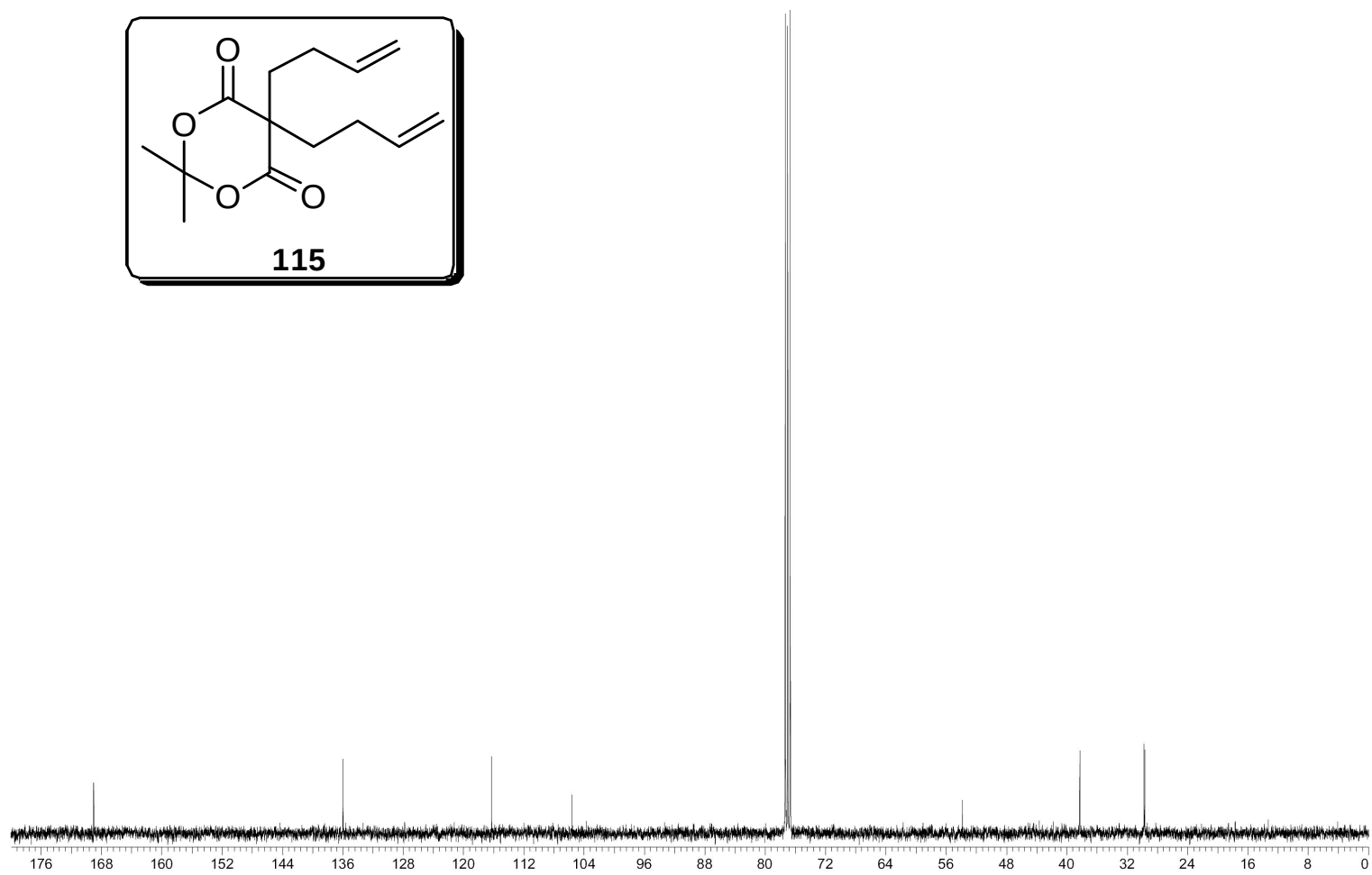
**Figura 90:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **106**.



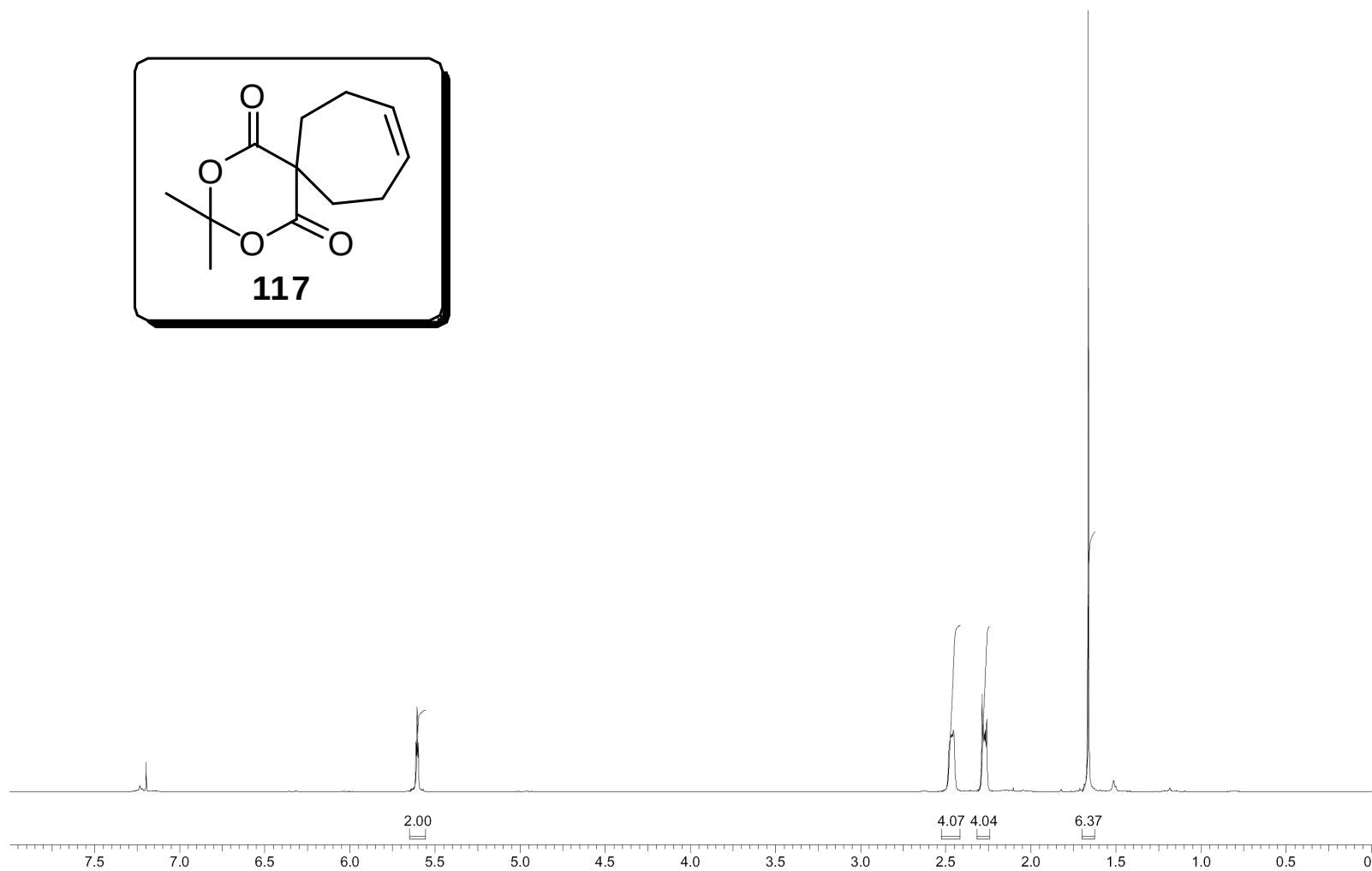
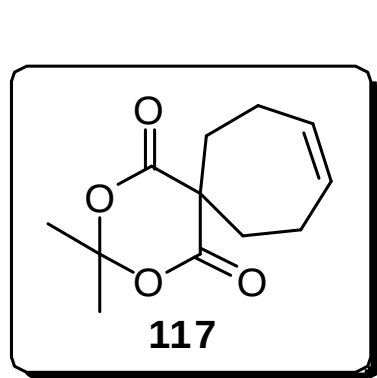
**Figura 91:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **106**.



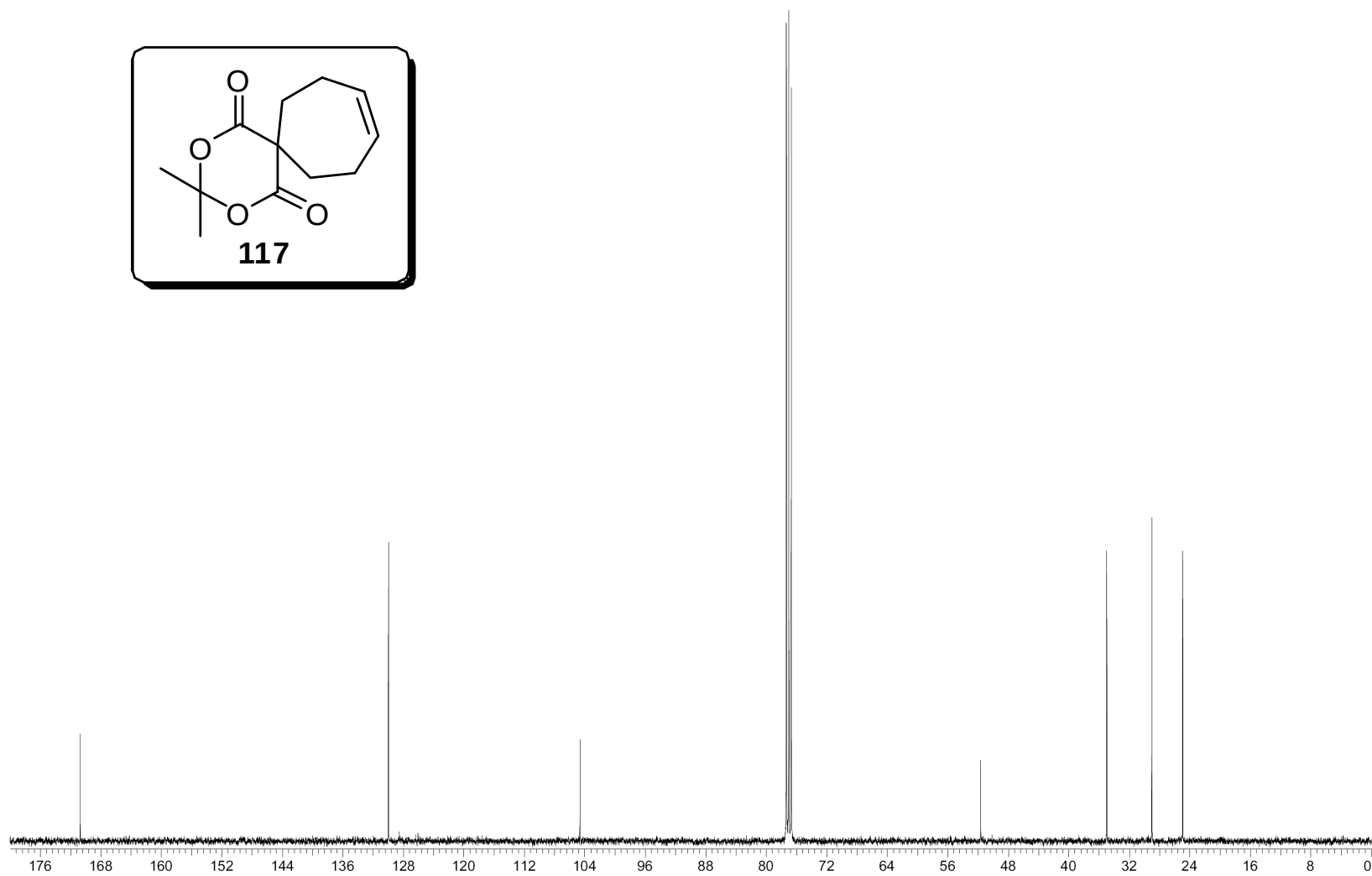
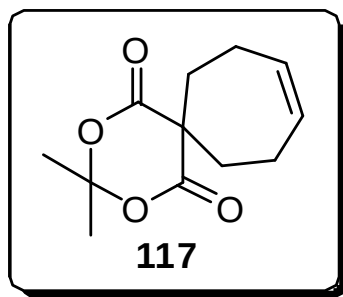
**Figura 92:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **115**.



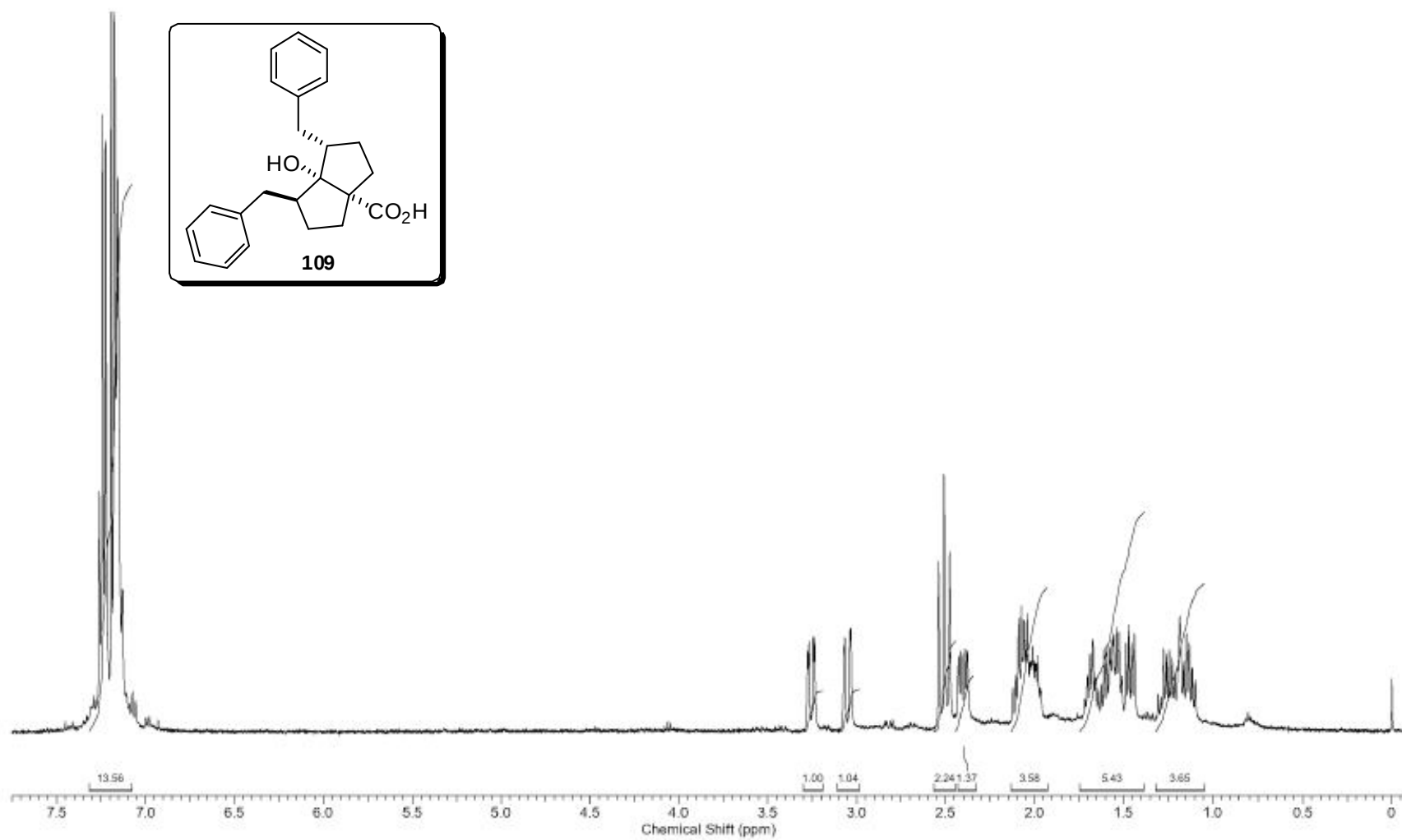
**Figura 93:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **115**.



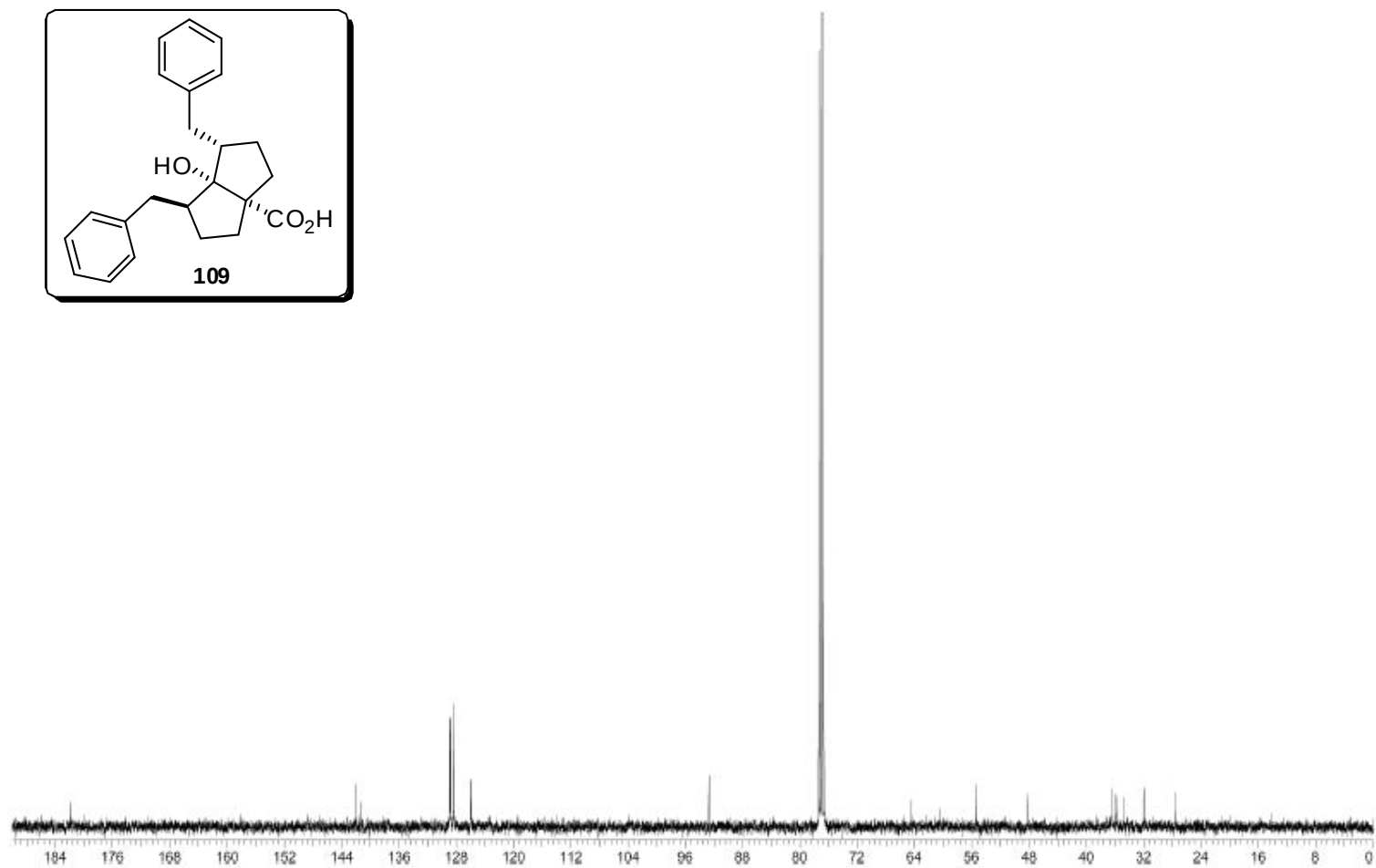
**Figura 94:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **117**.



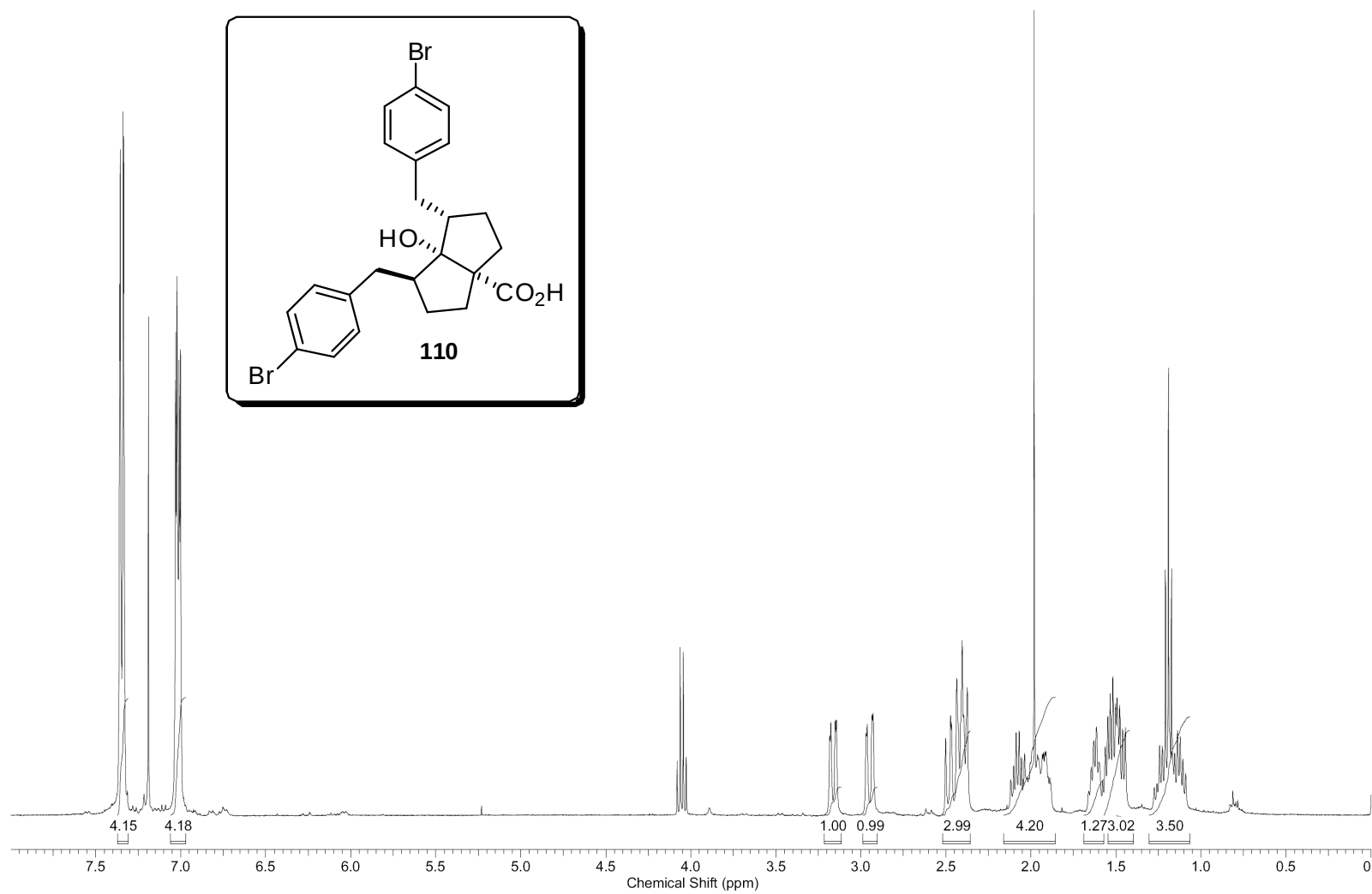
**Figura 95:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **117**.



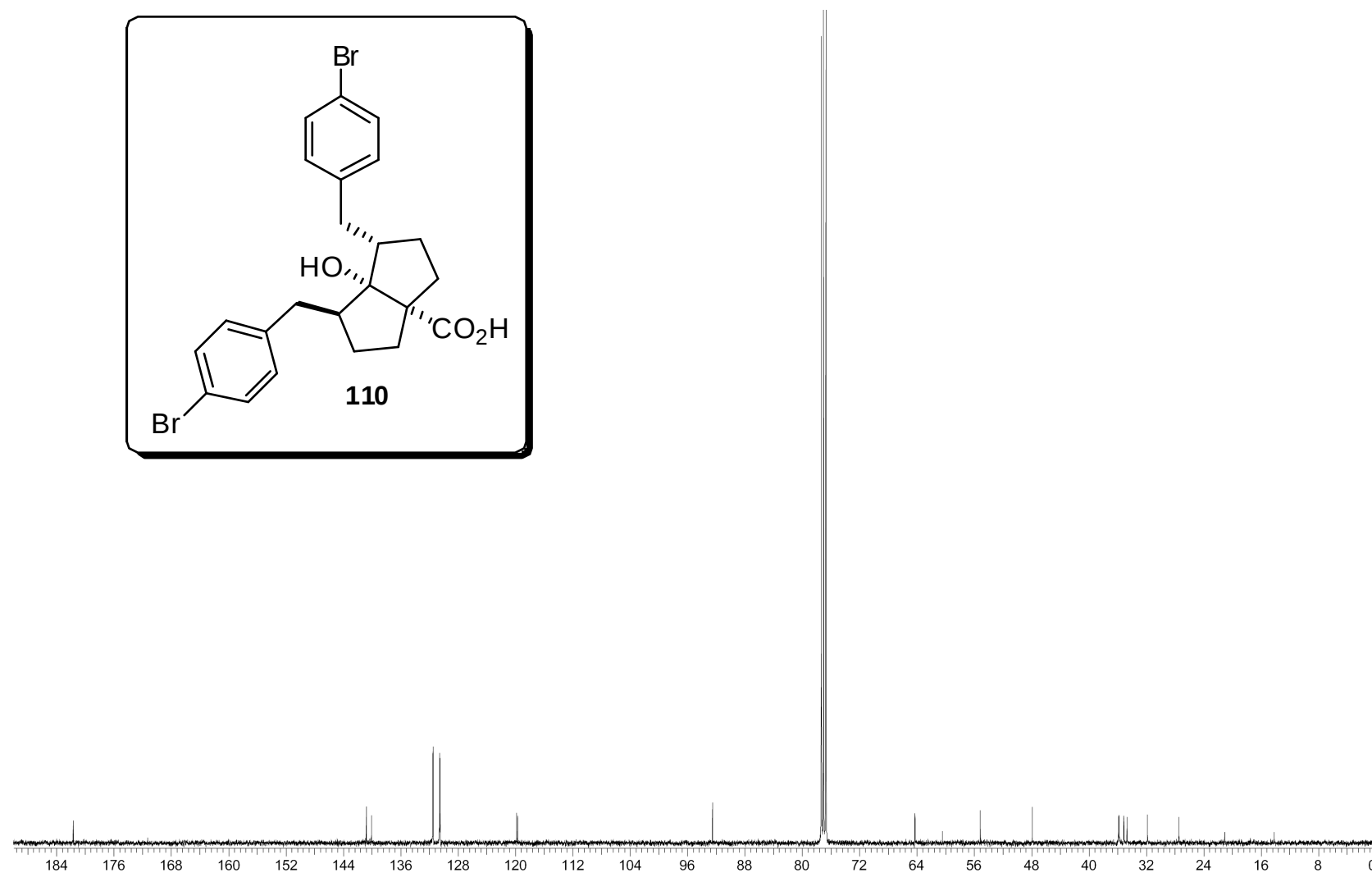
**Figura 96:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **109**.



**Figura 97:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **109**.

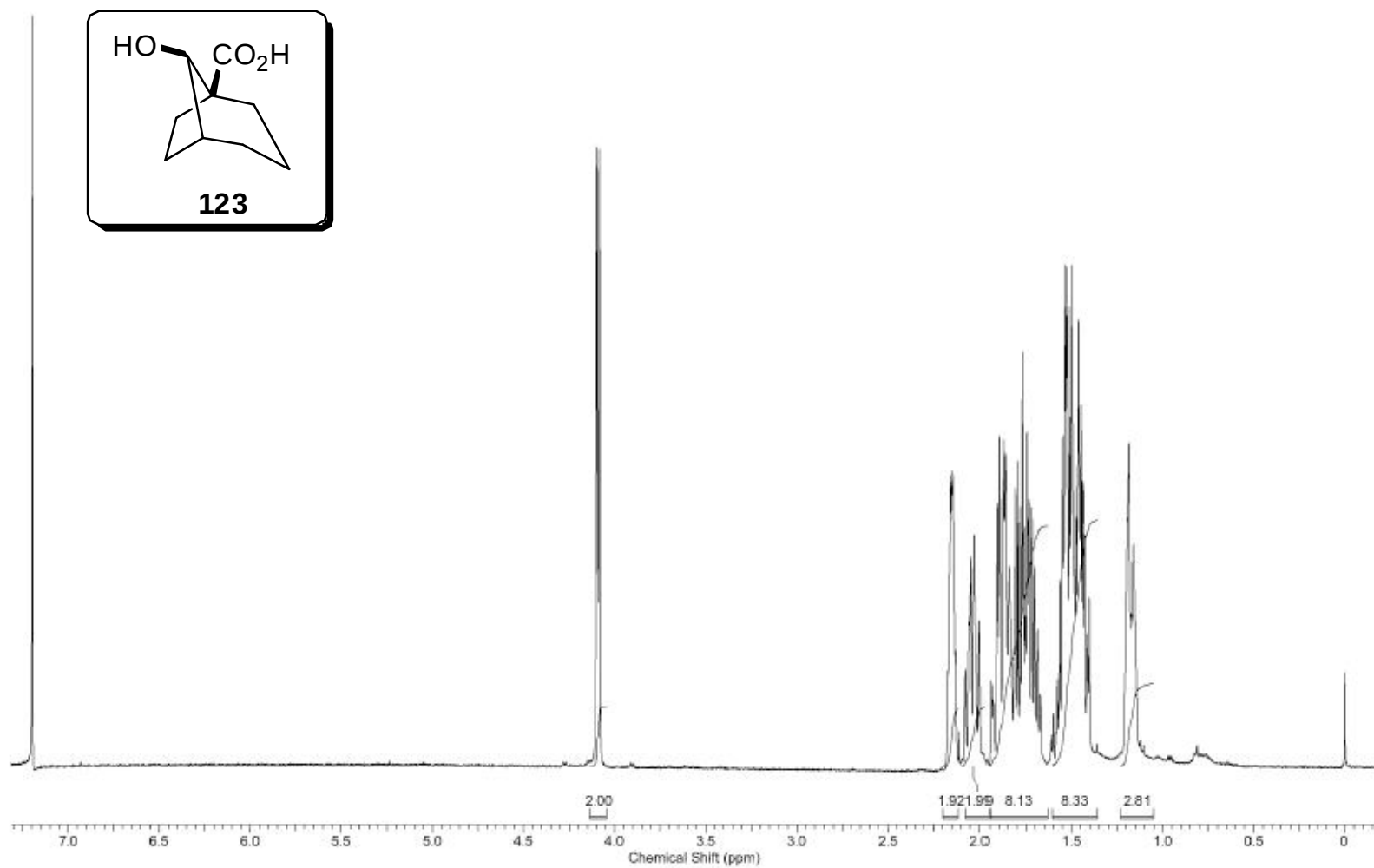


**Figura 98:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **110**.

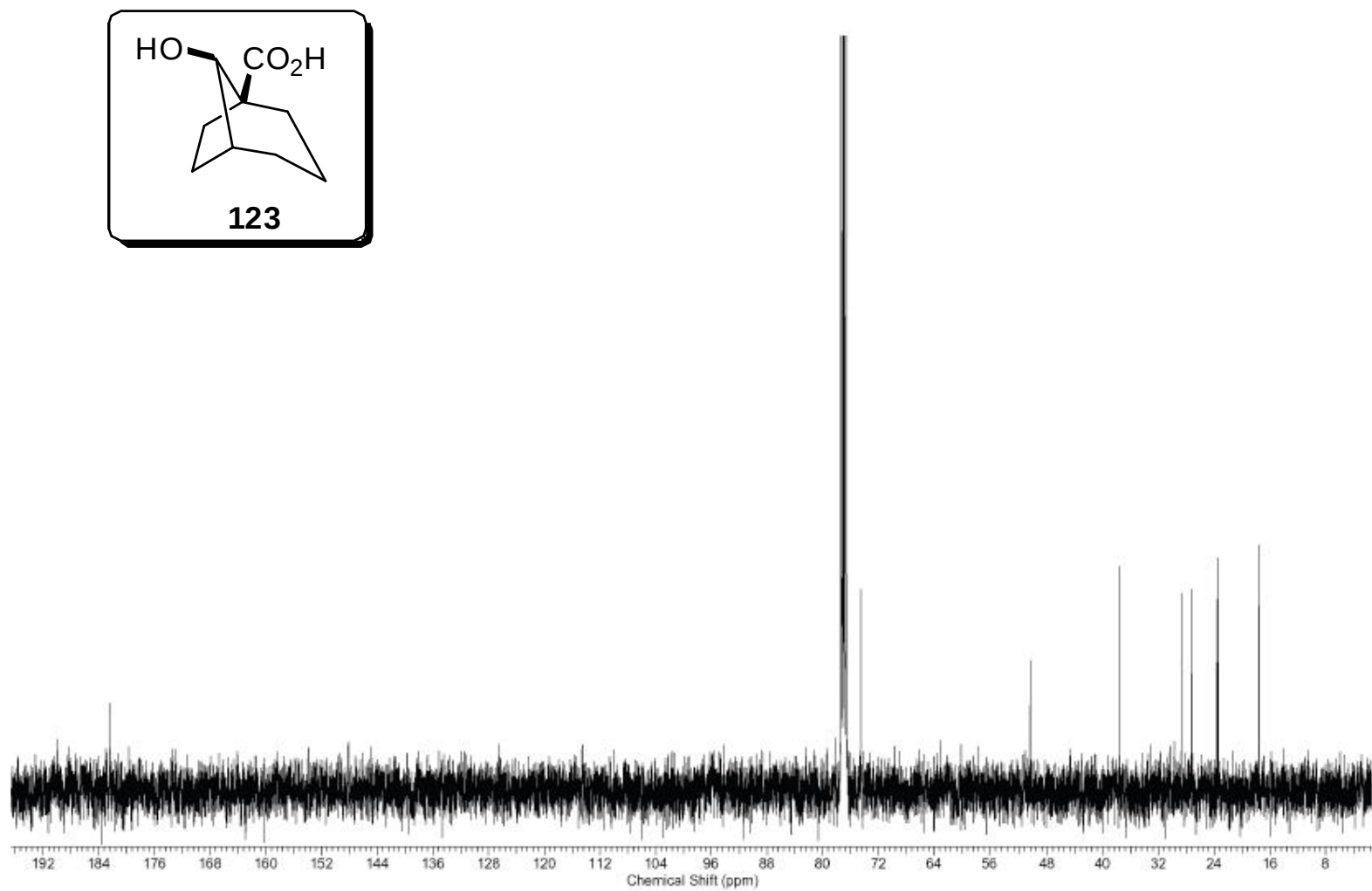


**Figura 99:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto

**110.**



**Figura 100:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **123**.



**Figura 101:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **123**.

# Anexo

---



## Synthesis of the C7–C24 fragment of (–)-Macrolactin F

Roberta A. Oliveira<sup>a</sup>, Juliana M. Oliveira<sup>a</sup>, Luis H. S. Rahmeier<sup>b,\*</sup>, Joao V. Comasseto<sup>b</sup>, Joseph P. Marino<sup>c</sup>, Paulo H. Menezes<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, CCEN, UFPE, Recife-PE, Brazil

<sup>b</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Avenue Professor Lineu Prestes, 748, São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup>University of Notre Dame, Department of Chemistry and Biochemistry, 251 Nieuwland Science Hall Notre Dame, IN, USA

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 11 May 2008

Revised 15 July 2008

Accepted 19 July 2008

Available online 24 July 2008

### ABSTRACT

An enantioselective and convergent synthesis of the C7–C24 fragment of Macrolactin F was achieved from four main fragments. A hydrotelluration/transmetalation sequence was used to install the *E,Z* diene present in the molecule, while a hydrozirconation/transmetalation sequence was used to connect two advanced intermediates.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The Macrolactins are a class of secondary metabolites first isolated by Fenical from a taxonomically unclassifiable deep sea bacterium found in the North Pacific. Reported with their initial findings were general structural assignments for Macrolactins A–F.<sup>1</sup> The absolute stereochemistry was later established for Macrolactins B and F through degradation, chemical correlation and <sup>13</sup>C acetone analysis.<sup>2</sup> Macrolactin A exhibits significant antiviral and cytotoxic activities. More recently, several Macrolactins have been isolated<sup>3</sup> and some of them had their biological properties screened.<sup>4</sup>

Approaches to fragments of (–)-Macrolactin A,<sup>5</sup> and the total syntheses of (–)-Macrolactin A<sup>6</sup> and (+)-Macrolactin E<sup>7</sup> were completed, confirming the structure and the stereochemical assignment previously reported. However, there are no described studies toward total synthesis of (–)-Macrolactin F (Fig. 1).

Vinylcopper intermediates are synthetically useful reagents and are classically prepared by reacting the corresponding lithium or Grignard reagent with an appropriate copper salt.<sup>8</sup> One of the most important methods to prepare *E*- or *Z*-vinyllic higher order cuprates is through transmetalation reactions. The driving force for both transformations is mainly the change of an sp<sup>3</sup>-hybridized ligand in the coordination sphere of copper for an sp<sup>2</sup>-hybridized ligand.<sup>9</sup>

In our disconnection approach, (–)-Macrolactin F was divided into five main intermediates, A–E.

Fragment A contains an *E,Z* diene unit which was prepared from the hydrotelluration reaction of the corresponding alkyne.<sup>10</sup> Fragment B was prepared according to a literature procedure.<sup>11</sup> Fragment C is commercially available. Fragment D was also prepared

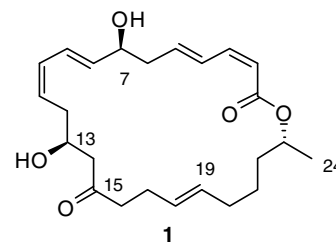
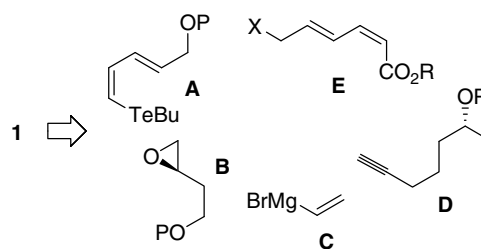


Figure 1. (–)-Macrolactin F.

from a literature procedure. Finally, Fragment E could be prepared from the same precursor as Fragment A.

The required telluride for the synthesis of Fragment A was prepared as shown in Scheme 1. (*E*)-2-Penten-4-yn-1-ol, **2**, was prepared from epichlorohydrin according to a known procedure.<sup>12</sup> Protection of the alcohol **2** as its tetrahydropyranyl ether **3** was accomplished with DHP at room temperature. Conversion to the vinyl telluride was achieved by treating the terminal alkyne **3** with dibutyl ditelluride in the presence of sodium borohydride<sup>10</sup> to give

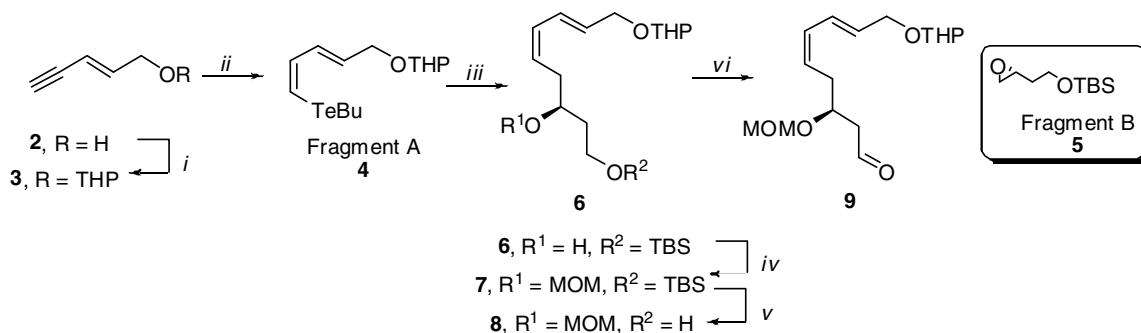


Scheme 1. Retrosynthetic analysis for **1**.

\* Corresponding authors. Tel.: +55 81 2126 7473; fax: +55 81 2126 8442 (P. H. Menezes).

E-mail address: [pmenezes@ufpe.br](mailto:pmenezes@ufpe.br) (P. H. Menezes).

† Present address: Nufarm do Brasil Rua Samuel Morse, 74, Cj 152, CEP 04576-060, Brooklin, São Paulo, SP, Brazil.



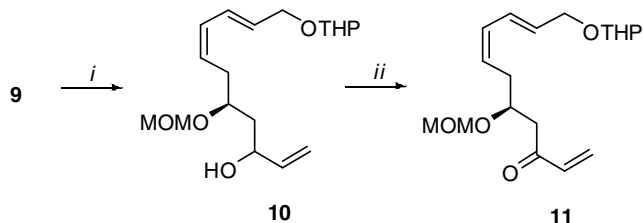
**Scheme 2.** Reagents and conditions: (i) DHP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 3 h (90%); (ii) BuTeTeBu, NaBH<sub>4</sub>, EtOH, reflux, 3 h (80%); (iii) (2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub>, THF, –78 to 25 °C, 1 h then 5, 3 h, –78 to 25 °C (80%); (iv) MOMCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 18 h, 25 °C (78%); (v) TBAF, THF, 25 °C, 1 h (90%); (vi) Dess–Martin periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 h (90%).

the desired Fragment A (4), as a single diastereoisomer. Transmetalation<sup>14</sup> of 4 with a higher order cyanocuprate, followed by treatment with the Fragment B (5)<sup>11</sup> gave the homoallylic alcohol 6 with the correct stereochemistry at C13. Protection of 6 with MOM–Cl<sup>15</sup> gave 7, which was selectively deprotected using TBAF<sup>16</sup> to yield 8. Finally, treatment with Dess–Martin periodinane<sup>17</sup> gave the aldehyde 9 (Scheme 2).

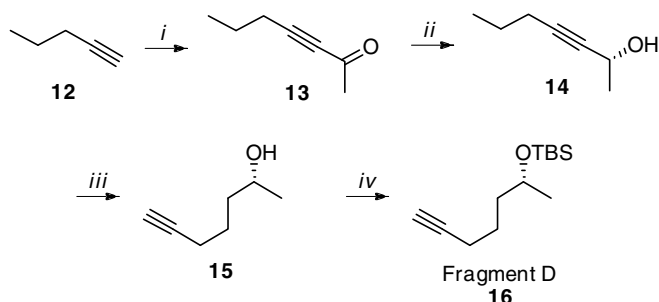
Addition of vinylmagnesium bromide (Fragment C) to 9 occurred in low yield; this problem might be caused by an enolization process by the Grignard reagent acting as a base.<sup>18</sup> By transforming the Grignard reagent into the corresponding organocesium compound,<sup>19</sup> the alcohol 10 was obtained in good yield (ca. 70% vs 40%), and re-oxidized to the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone 11 in 92% (Scheme 3). The overall yield for this sequence after 8 steps was 23%.

Fragment D was prepared according to a literature protocol<sup>20</sup> (Scheme 4).

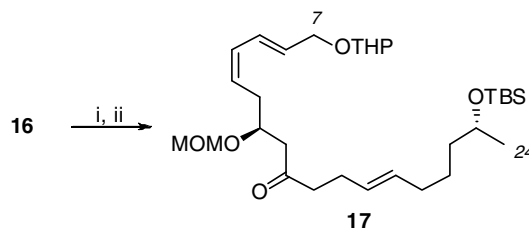
Reaction of the lithium anion of 1-pentyne with acetic anhydride gave propargylic ketone 13, which was reduced using



**Scheme 3.** Reagents and conditions: (i) CeCl<sub>3</sub>, THF, 25 °C, 18 h, then vinylmagnesium bromide, –78 °C, 3 h (70%); (ii) Dess–Martin periodinane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 h (92%).



**Scheme 4.** Reagents and conditions: (i) *n*-BuLi, THF, –78 °C, 0.25 h then Ac<sub>2</sub>O, THF, 2 h (68%); (ii) *i*-PrOH, KOH, (*R,R*)-tosyldiphenylethylenediamine, [RuCl<sub>2</sub>(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>)<sub>2</sub>] (50%); (iii) KNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOK, 25 °C, 5 h, (65%); (iv) TBSCl, imidazole, DMF, 25 °C, 12 h (90%).



**Scheme 5.** Reagents and conditions: (i) Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl, THF, 25 °C, then MeLi (2 equiv) –30 to –78 °C, THF; (ii) CuCN, MeLi (1 equiv), –30 to –78 °C, THF, then 11, –78 °C, 2 h (65%).

Noyori's protocol<sup>21</sup> to yield 14 in high enantiomeric excess. Finally, 14 was subjected to prototropic migration of the triple bond using potassium 3-aminopropanamide (KAPA)<sup>22</sup> to give 15, which was protected as its TBS ether<sup>16</sup> 16 (Scheme 4).

Hydrozirconation of Fragment D (16), followed by treatment of the alkenylzirconium intermediate with 2 equiv of methyl lithium, and sequential addition of 1 equiv of CuCN and methyl lithium gave the corresponding higher order cyanocuprate,<sup>23</sup> to which was added 11 at low temperature. Using this sequence, fragment C7–C24, 17 was obtained in 65% (Scheme 5).

In summary, an advanced intermediate in the synthesis of Macrolactin F was achieved. The synthesis features the use of a vinyl telluride and a vinyl zirconium as precursors for the preparation of the corresponding *Z* and *E* vinyl cuprates, respectively. Two of the three stereocenters and three of the five double bonds of Macrolactin F were installed in a convergent approach in 12% overall yield. Further progress toward Macrolactin F will be reported in the due course.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge CNPq and FACEPE for financial support. R.A.O., J.M.O., and P.H.M. are also thankful to CNPq for their fellowships.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2008.07.113.

## References and notes

- Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519.
- Rychnovsky, S.; Skaltitzky, D.; Pathirana, C.; Rensen, P.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 671.
- (a) Lu, X. L.; Xu, Q. Z.; Shen, Y. H.; Liu, X. Y.; Jiao, B. H.; Zhang, W. D.; Ni, K. Y. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 342; (b) Schneider, K.; Chen, X. H.; Vater, J.; Franke, P.;

- Nicholson, G.; Borriss, R.; Sussmuth, R. D. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1417; (c) Zheng, C. J.; Lee, S.; Lee, C. H.; Kim, W. G. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1632; (d) Lee, S. J.; Cho, J. Y.; Cho, J. I.; Moon, J. H.; Park, K. D.; Lee, Y. J.; Park, K. H. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *14*, 525; (e) Jaruchoktaweetchai, C.; Suwanborirux, K.; Tanasupawatt, S.; Kittakoop, P.; Menasveta, P. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 984.
4. (a) Romero-Tabarez, M.; Jansen, R.; Sylla, M.; Lunsdorf, H.; Haussler, S.; Santosa, D. A.; Timrnis, K. N.; Molinari, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1701; (b) Yoo, J. S.; Zheng, C. J.; Lee, S.; Kwak, J. H.; Kim, W. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4889; (c) Nagao, T.; Adachi, K.; Sakai, M.; Nishijima, M.; Sano, H. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 333.
5. (a) Yadav, J. S.; Kumar, M. R.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 463; (b) Georgy, M.; Lesot, P.; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3543; (c) Yadav, J. S.; Gupta, M. K.; Prathap, I. *Synthesis* **2007**, *9*, 1343; (d) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Videtta, V.; Colobert, F.; Solladie, G. *Synlett* **2006**, 2427; (e) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Pullez, M.; Solladie, G.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015; (f) Li, S. K.; Xiao, X. S.; Yan, X. B.; Liu, X. J.; Xu, R.; Bai, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11291; (g) Xiao, X. S.; Li, S. K.; Yan, X. B.; Liu, X. J.; Xu, R.; Bai, D. L. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 906; (h) Kobayashi, Y.; Fukuda, A.; Kimachi, T.; Ju-Ichi, M.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2607; (i) Kobayashi, Y.; Fukuda, A.; Kimachi, T.; Ju-Ichi, M.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 677; (j) Li, S. K.; Donaldson, W. A. *Synthesis* **2003**, 2064; (k) Fukuda, A.; Kobayashi, Y.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9305; (l) Li, S. K.; Xu, R.; Bai, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3463; (m) Barmann, H.; Prahlad, V.; Tao, C. L.; Yun, Y. K.; Wang, Z.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2283; (n) El-Ahl, A. A. S.; Yun, Y. K.; Donaldson, W. A. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 261; (o) Pattenden, G.; Boyce, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3501; (p) Prahlad, V.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9169; (q) Tanimori, S.; Morita, Y.; Tsubota, M.; Nakayama, M. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 259; (r) González, Á.; Aiguadé, J.; Urpf, F.; Vilarasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949; (s) Benvegna, T. J.; Toupet, L. J.; Grée, R. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11811; (t) T.J. Benvegna; Grée, R. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11811; (u) Donaldson, W. A.; Bell, P. T.; Wang, Z.; Bennett, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5829; (v) Benvegna, T. J.; Schio, L.; Le Floch, Y.; Grée, R. *Synlett* **1994**, 505.
6. (a) Smith, A. B., III; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1309; (b) Kim, Y.; Singer, P.; Carreira, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1261; (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
7. Smith, A. B., III; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935.
8. (a) Posner, G. H. *Org. React.* **1972**, *19*, 1; (b) Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253; (c) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005; (d) Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325; (e) Lipshutz, B. H. *Synlett* **1990**, 119; (f) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.
9. Negishi, E.-I. *Organometallics in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1980.
10. (a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, *8*, 1661; (b) Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.
11. Frick, C. K.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abamson, J. M.; Rappoport, H. *Synthesis* **1992**, 621.
12. Brandsma, L. In *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed.; Elsevier: New York, 1988.
13. Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
14. Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975.
15. Hannesian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515.
16. Corey, E. J.; Venkaterswarlu, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
17. (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; (b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
18. Bartoli, G.; Bosco, M.; Di Martino, E.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2901.
19. (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904; (b) Imamoto, T.; Takiyana, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
20. Petry, N.; Parenty, A.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1199.
21. (a) Matsumara, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738; (b) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Synthesis* **2000**, 985; (c) Parenty, A.; Campagne, J.-M.; Aroulanda, C.; Lesot, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1663.
22. (a) Abrams, S. R. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1333; (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766.
23. (a) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440; (b) Babiak, K. A.; Behling, J. R.; Dygos, J. H.; McLaughlin, K. T.; Ng, J. S.; Kalish, V. J.; Kramer, S. W.; Shone, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7441.

## Influence of Different Protecting Groups on the Regioselectivity of the Hydrotelluration Reaction of Hydroxy Alkynes

Juliana M. Oliveira,<sup>a</sup> Dayvson J. Palmeira,<sup>a</sup> João V. Comasseto<sup>b</sup> and Paulo H. Menezes<sup>\*,a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, CCEN, UFPE,  
Av. Prof. Luiz Freire, s/n, 50670-901 Recife-PE, Brazil

<sup>b</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 748,  
05508-900 São Paulo-SP, Brazil

A influência de grupos protetores na síntese régio- e estereosseletiva de teluretos vinílicos preparados a partir de BuTeNa e álcoois propargílicos e homopropargílicos demonstrou que o eter de silício TIPS é útil como grupo régio-dirigente. A aplicação da metodologia na síntese de um fragmento do (±)-Seselidiol, um produto natural, demonstrou a aplicabilidade da metodologia desenvolvida.

The influence of protecting groups on the synthesis of regio- and stereodefined vinyl tellurides derived from the reaction of BuTeNa and propargylic- or homo-propargylic alcohols showed that TIPS silyl ether is useful as a regiodirecting group. The application of the methodology to the synthesis of a fragment of (±)-Seselidiol, a natural product, demonstrated the applicability of the new methodology.

**Keywords:** hydrotelluration, alkynes, seselidiol, regioselectivity

### Introduction

The hydrometalation of alkynes is a common method for the preparation of functionalized alkenes. Usually, the reaction proceeds in a *syn* fashion to yield the corresponding *E*-alkene via a four-membered ring concerted mechanism.<sup>1</sup>

The hydrotelluration reaction differs from the other hydrometalations, since it proceeds by an *anti* addition leading to the corresponding *Z*-vinyl telluride, which is stereochemically stable, since no isomerization to the *E* isomer has been reported to date.<sup>2</sup> This characteristic makes the hydrotelluration reaction a very important method for the generation of *Z*-alkenes (starting from alkynes), which are not easily accessible by other methodologies.

Allylic alcohols containing a stereodefined double bond are important synthetic intermediates.<sup>3</sup> These compounds can be easily prepared when hydroxyl-alkynes are subjected to hydrotelluration conditions. The *Z*-isomer is usually obtained in good yields together with the corresponding regioisomer. These, can be separated by column chromatography. Early studies dealing with

the influence of the structure of the hydroxyl alkyne on the regioselectivity of the reaction were performed and different regioisomeric ratios were obtained.<sup>4</sup> Later, Comasseto and co-workers<sup>5</sup> have studied the influence of some protective groups in the reaction.

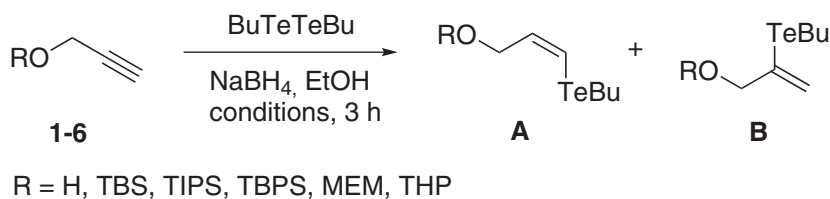
### Results and Discussion

We describe herein the results obtained in the hydrotelluration reaction of protected propargylic and homo-propargylic alcohols. In an initial approach propargyl alcohol **1** was converted into its TBS,<sup>6</sup> **2**; TIPS,<sup>7</sup> **3**; TBPS,<sup>8</sup> **4**; MEM,<sup>9</sup> **5**; and THP,<sup>10</sup> **6** derivatives according to literature procedures. All compounds were obtained in good yields and purified by distillation. Compounds **1-6** were then subjected to hydrotelluration conditions<sup>11</sup> to yield the corresponding regioisomeric vinyl tellurides **A** and **B**.

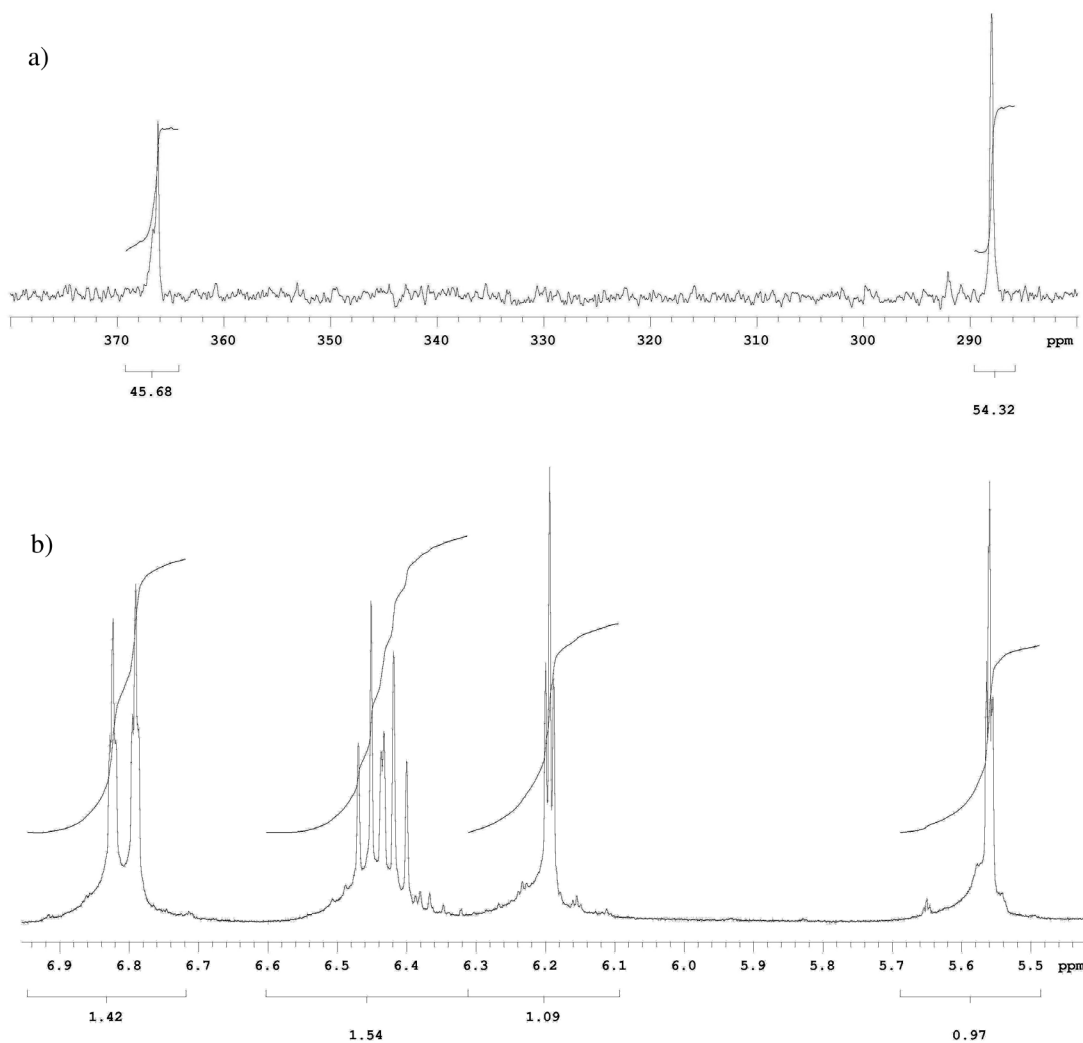
The regioisomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR and confirmed by <sup>125</sup>Te NMR and gas chromatography as shown on Figure 1.

The obtained results are shown on Table 1. When **1** was used as the alkyne source an almost 1:1 mixture of regioisomers **A** and **B** was observed (Table 1, entry 1).

\*e-mail: pmenezes@ufpe.br



Scheme 1.



**Figure 1.** Vinyl telluride **1** (a) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, parts) and (b) <sup>125</sup>Te NMR (94.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) prepared according to Scheme 1. The ratio of regioisomers **A** and **B** in both spectra is the same.

**Table 1.** Influence of temperature on the formation of vinyl tellurides **A** and **B** prepared via Scheme 1

| Entry | Alkyne               | A:B            |       | $\delta$ (ppm) <sup>125</sup> Te NMR (CDCl <sub>3</sub> ) |       | Yield (%) <sup>a</sup> |
|-------|----------------------|----------------|-------|-----------------------------------------------------------|-------|------------------------|
|       |                      | 25 °C          | 78 °C | A                                                         | B     |                        |
| 1     | <b>1</b> , R = H     | 56:44          | 56:44 | 287.9                                                     | 366.1 | 72 (78)                |
| 2     | <b>2</b> , R = TBS   | 70:30          | 85:15 | 292.9                                                     | 378.6 | 89 (90)                |
| 3     | <b>3</b> , R = TIPS  | 82:18          | 88:12 | 298.6                                                     | 387.7 | 88 (87)                |
| 4     | <b>4</b> , R = TBDPS | – <sup>b</sup> | 86:14 | 308.1                                                     | 394.3 | 0 (80)                 |
| 5     | <b>5</b> , R = MEM   | 64:36          | 79:21 | 301.4                                                     | 402.2 | 88 (80)                |
| 6     | <b>6</b> , R = THP   | 55:45          | 76:24 | 305.9                                                     | 400.1 | 85 (87)                |

<sup>a</sup>Chromatographic yields (the yield between parenthesis corresponds to the reaction at 78 °C); <sup>b</sup>Products not observed at this temperature.

The influence of the protective group is remarkable. When bulky groups such as TBS and TIPS were used (Table 1, entries 2 and 3) better regioselectivities were observed. The THP and MEM ethers gave lower regioselectivities when compared with the silyl groups (Table 1, entries 4 and 5).

In spite of the widespread use of bulky groups in organic chemistry, there are few attempts at quantifying the intuitive concept of bulkiness.<sup>12</sup> The screening action of a bulky group on an atom could be described by an angle.<sup>13</sup> This concept of cone angle was applied to silyl groups and the cone angles found for TIPS,  $\theta = 160^\circ$ , and TBS,  $\theta = 139^\circ$ .<sup>14</sup> In other words, the bulkiness of TIPS seems to be of the correct magnitude as to exhibit a good compromise between useful steric effects (rather than electronic factors) to give the desired regioisomer.

The influence of the temperature on the reaction was also studied. When the hydrotelluration reaction was performed at 0 °C the formation of the corresponding vinyl tellurides **A** and **B** was not observed for all substrates. This fact might be due to the lower reactivity of the involved species at this temperature. When the reaction was performed at 25 °C, under controlled conditions, the observed regioselectivities were lower if compared with the results obtained under reflux conditions.

The two regioisomeric tellurides **A** and **B** were obtained under different conditions, with vinyl telluride **A** predominating at higher temperature. This fact should indicate that the telluride **A** might be the thermodynamic product. Therefore, vinyl telluride **B** would be the kinetic product (or the product of kinetic control) since it should be formed faster at lower temperatures. To test this hypothesis, a 55:45 mixture of tellurides **A** and **B** were stirred in EtOH under reflux during 2 h. No change in the ratio of the

products was observed, even when an additional amount of sodium borohydride was added.

The effect of the distance of the hydroxyl moiety from the triple bond, as well as the influence of a substituted propargylic alcohol on the ratio of the products were also studied (Scheme 2). The results are depicted in Table 2.

Lower regioselectivities were observed for the unprotected alcohols (Table 2, entries 1 and 2). However, better regioselectivities were observed when TIPS was used (Table 2, entries 3 and 4). It is interesting to note that when **9** was used as the alkyne source; only one regioisomer was obtained (Table 2, entry 3).

The methodology was then applied for the diastereoselective synthesis of the double bond present in ( $\pm$ )-Seselidiol (Figure 1) a natural product isolated in 0.0085% yield from the roots of *Seseli mairei* Wolff (Umbelliferae) and used as herbal remedies for human inflammation, swelling, rheumatism, pain, and common cold in folk Chinese medicine.<sup>15</sup> It also showed significant cytotoxicity in KB, P-388, and L-1210 tumor cells ( $ED_{50} < 10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).<sup>16</sup> The absolute stereochemistry of the stereogenic centers in Seselidiol is not known, and to date no total synthesis of the natural product has been attempted.

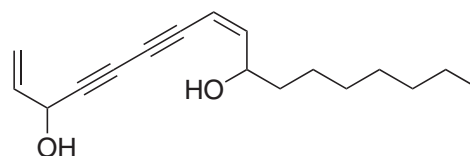
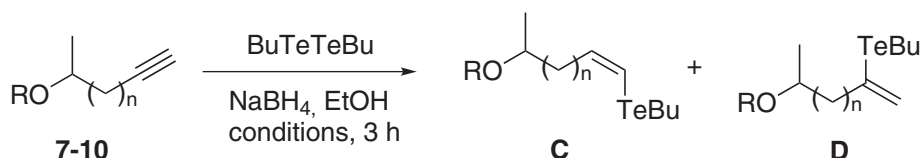


Figure 2. ( $\pm$ )-Seselidiol

Our approach for the synthesis of Seselidiol started with 1-octanol **11** which was oxidized into the corresponding

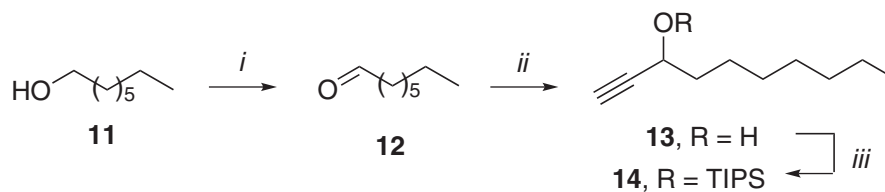


Scheme 2.

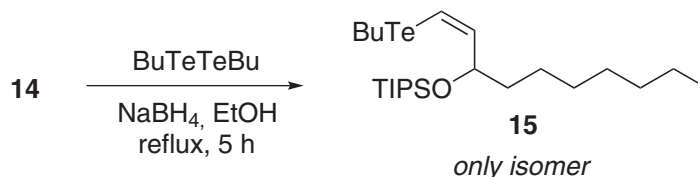
Table 2. Influence of temperature on the formation of vinyl tellurides prepared via Scheme 2

| Entry | Alkyne               | n | C:D            |       | $\delta$ (ppm) $^{125}\text{Te}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) |       | Yield (%) <sup>a</sup> |
|-------|----------------------|---|----------------|-------|----------------------------------------------------------|-------|------------------------|
|       |                      |   | 25 °C          | 78 °C | C                                                        | D     |                        |
| 1     | <b>7</b> , R = H     | 0 | - <sup>b</sup> | 77:23 | 301.9                                                    | 338.3 | 0 (70)                 |
| 2     | <b>8</b> , R = H     | 1 | - <sup>b</sup> | 58:42 | 357.6                                                    | 274.1 | 0 (65)                 |
| 3     | <b>9</b> , R = TIPS  | 0 | 85:15          | 100:0 | 279.1                                                    | -     | 65 (80)                |
| 4     | <b>10</b> , R = TIPS | 1 | 63:37          | 82:18 | 358.8                                                    | 286.9 | 62 (78)                |

<sup>a</sup>Chromatographic yields (the yield between parenthesis corresponds to the reaction at 78°C); <sup>b</sup>Products not observed at this temperature.



**Scheme 3.** (i) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 h, 0 °C (55%); (ii) ethynylmagnesium bromide, THF, 25 °C, 12 h (50%); (iii) TIPSCl, imidazole, DMF, 25 °C, 12 h (85%).



**Scheme 4.**

aldehyde **12** using PCC.<sup>17</sup> Addition of ethynylmagnesium bromide to **12** at room temperature<sup>18</sup> gave alcohol **13** which was converted into its TIPS ether derivative **14** (Scheme 3).

Hydrotelluration of **14** using the developed methodology gave the corresponding Z-vinyl telluride **15** as a single isomer determined by  $^1\text{H}$ , and confirmed by  $^{125}\text{Te}$  NMR and gas chromatography in 90% yield (Scheme 4).

It is noteworthy that when the hydrotelluration reaction was performed without TIPS as the protective group a mixture of 78:22 of the two regioisomers were observed.

## Conclusions

In summary, the methodology presented is shown to be useful for the synthesis of regio- and stereo-defined vinyl tellurides, the TIPS group being successfully used as a regio-directing group. The application of the methodology to the synthesis of a natural product was performed in order to demonstrate its applicability. Finally, the methodology offers future possibilities in the development of new organometallic approaches to the compounds containing Z-double bonds. The completion of the synthesis of (±)-Seseliol and its asymmetric version are ongoing in our laboratory and will be reported in a due course.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge CNPq and FACEPE for financial support. The authors also thank to CNPq for their fellowships.

## Supplementary Information

Supplementary information, with extra experimental and characterization data, is available free of charge at <http://jbcs.sbq.org.br>, as PDF file.

## References

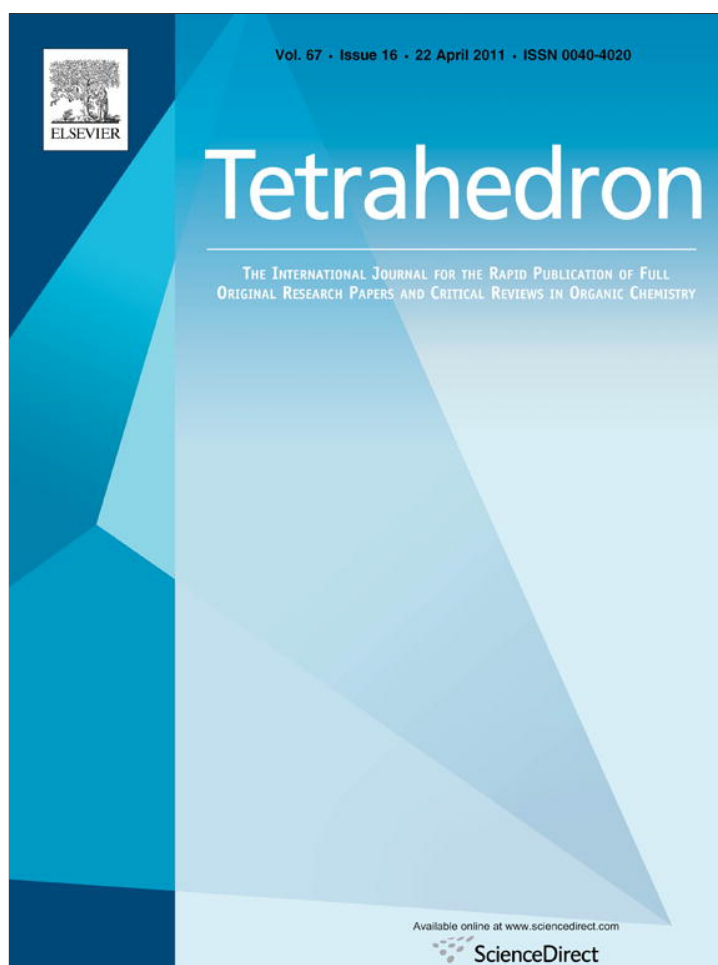
- Eisch, J. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 8, p. 733; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988; Smith, K.; Pelter, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 8, p. 703; Schwartz, J.; Labinger, J. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 333; Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 8, p. 667.
- Zeni, G.; Lüdtkke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK, 1990, Vol. 7; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., ed.; Academic Press: New York, 1985, Vol. 5; Burns, C. J.; Martin, C. A.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826.
- Stefani, H. A.; Cardoso, L. D. G.; Valduga, C. J.; Zeni, G.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, *171*, 421; Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; de Azambuja, F.; Dos Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935.
- Raminelli, C.; Da Silva, N. C.; Dos Santos, A. A.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 409.
- Chaudhary, S. K.; Hernandez, O.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99; Bennett, F.; Knight, D. W.; Fenton, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1543.
- Cunico, R. F.; Bedell, L.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797.
- Nicolaou, K. C.; Pavia, M. R.; Seitz, S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1224.
- Kremers, J. A.; Meijer, E. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4262.
- Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.

11. Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M. B.; Comasseto, J. V.; *Organometallics* **1989**, 8, 1661; Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1311.
12. Ruecker, C.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1009.
13. Tolman, C. A.; *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313; Imyanitov, N. S.; *Sov. J. Coord. Chem. Engl. Transl.* **1985**, 11, 663.
14. Panek, J. S.; Prock, A.; Eriks, K.; Giering, W. P.; *Organometallics* **1990**, 9, 2175.
15. "Chung Yao Ta Tsu Dim" (*Dictionary of Chinese Medicine*), Shanghai Science and Technology Publishing Co., **1978**, Vol. 1, 909.
16. Hu, C-Q.; Chang, J-J.; Lee, K-H.; *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 932.
17. Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M.; *Synthesis* **1982**, 245; Kasmai, H. S.; Mischke, S. G.; Blake, T. J.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2267.
18. Skattebol, L.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C.; *Org. Synth.* **1959**, 39, 56; Rinaldi, P. L.; Levy, G. C.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4348.

Received: June 17, 2009

Web Release Date: November 26, 2009

FAPESP helped in meeting the publication costs of this article.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



# Synthesis of substituted $\alpha,\beta$ -unsaturated $\delta$ -lactones from vinyl tellurides

Juliana M. Oliveira<sup>a</sup>, Juliano C. R. Freitas<sup>a</sup>, João Valdir Comasseto<sup>b</sup>, Paulo Henrique Menezes<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Depto. de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Professor Luiz Freire S/N, 50740-540 Recife, PE, Brazil

<sup>b</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Avenida Professor Lineu Prestes 748, 05508-000 São Paulo, SP, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 14 December 2010

Received in revised form 11 February 2011

Accepted 11 February 2011

Available online 18 February 2011

### Keywords:

Vinyl tellurides

$\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -lactones

Massoialctone

## ABSTRACT

A new approach for the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones, a unit present in many natural products with interesting biological activities is described. The approach was based on the use of a vinyl telluride, and it is complementary to the methods using ring-closing metathesis. The sequence was performed in good overall yield with retention of the Z-double bond geometry.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones units are present in a large number of compounds isolated from plants and marine organisms. Representative examples are goniotalamin,<sup>1</sup> massoialactone,<sup>2</sup> and euscapholide<sup>3</sup> (Fig. 1). These compounds possess a broad range of biological activities. Noteworthy, structure–activity relationships have demonstrated that the  $\alpha,\beta$ -unsaturated- $\delta$ -lactone moiety plays a key role in the bioactivity of many natural products. This is due to the fact that this unit is an excellent potential Michael acceptor for nucleophilic amino acid residues of the natural receptors interacting with these compounds.<sup>4–6</sup>

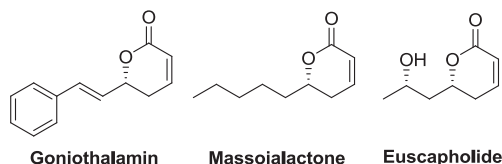


Fig. 1. Natural products containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones units.

Because of their biological activities, many approaches to these lactones have been reported.<sup>7</sup> The majority of them are based on ring-closing metathesis strategies,<sup>8</sup> which has become a powerful tool in organic synthesis for the preparation of cyclic compounds from diolefinic precursors.<sup>9</sup>

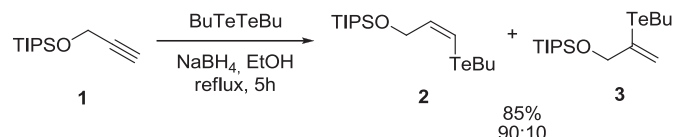
In the current decade, organotellurium compounds have attained remarkable development as *synthons* in synthetic organic

chemistry.<sup>10</sup> In addition, some organotellurium compounds are potent *in vitro* antioxidants,<sup>11</sup> showing very low toxicity, as well no neurotoxic effects.<sup>11b,12</sup>

Allylic alcohols containing a stereodefined double bond are important synthetic intermediates,<sup>13</sup> and can be easily prepared when hydroxy-alkynes are subjected to hydrotelluration conditions.<sup>14</sup> Recently, we demonstrated the efficiency of TIPS as the protecting group of propargyl and homo-propargyl alcohols in order to improve the regioselectivity in the hydrotelluration reaction.<sup>15</sup> In this paper we describe the use of organotellurium compounds on the synthesis of substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones.

## 2. Results and discussion

In an initial approach propargyl alcohol was converted into its TIPS, **1**, derivative according to the literature procedure<sup>16</sup> and then subjected to hydrotelluration conditions to yield the corresponding vinyl tellurides **2** and **3**,<sup>15</sup> which were easily separated by flash column chromatography (Scheme 1).



Scheme 1.

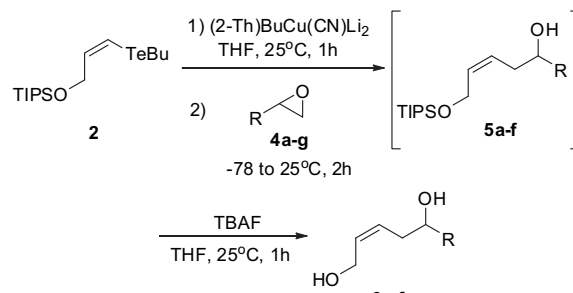
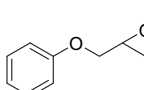
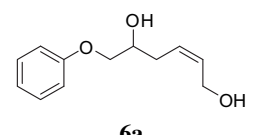
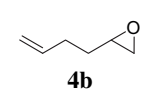
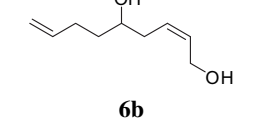
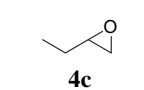
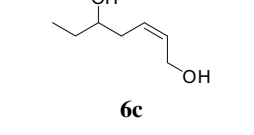
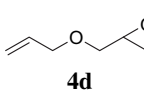
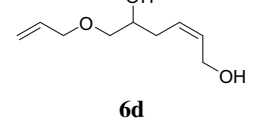
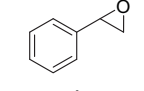
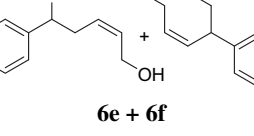
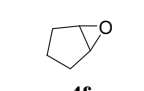
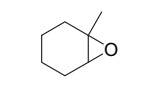
The influence of the TIPS group was remarkable. When propargyl alcohol was used as the alkyne source a 56:44 mixture of regioisomers was observed. The regioisomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR and confirmed by <sup>125</sup>Te NMR and gas chromatography.

\* Corresponding author. Tel.: +55 81 2126 7473; fax: +55 81 2126 8442; e-mail address: [pmenezes@ufpe.br](mailto:pmenezes@ufpe.br) (P.H. Menezes).

In spite of the widespread use of bulky groups in organic chemistry, there are few attempts at quantifying the intuitive concept of bulkiness.<sup>17</sup> The screening action of a bulky group on an atom could be described by an angle.<sup>18</sup> This concept of cone angle was applied to silyl groups and the cone angle found for TIPS,  $\theta=160^\circ$ .<sup>19</sup> In other words, the bulkiness of TIPS seems to be of the correct magnitude as to exhibit a good compromise between useful steric effects to give the desired regioisomer rather than electronic factors.

**Table 1**

Synthesis of 1,5-diols from the reaction of **2**/(2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> system with epoxides followed by deprotection

|                   |                                                                                                       |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Epoxide                                                                                            | 1,5-Diol                                                                                              | Yield <sup>a</sup> (%) |
| 1 <br><b>4a</b>  | <br><b>6a</b>       | 70                     |
| 2 <br><b>4b</b> | <br><b>6b</b>      | 71                     |
| 3 <br><b>4c</b> | <br><b>6c</b>      | 70                     |
| 4 <br><b>4d</b> | <br><b>6d</b>      | 73                     |
| 5 <br><b>4e</b> | <br><b>6e + 6f</b> | 65                     |
| 6 <br><b>4f</b> | —                                                                                                     | — <sup>b</sup>         |
| 7 <br><b>4g</b> | —                                                                                                     | — <sup>b</sup>         |

<sup>a</sup> Overall yield after two steps.

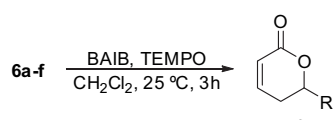
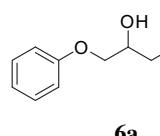
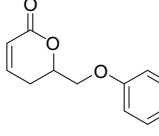
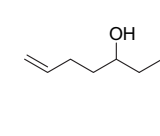
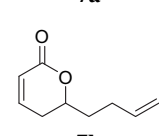
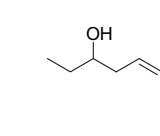
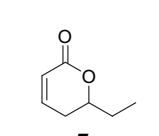
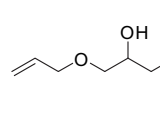
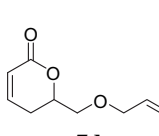
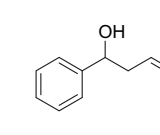
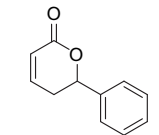
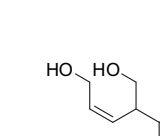
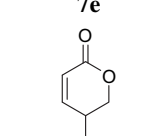
<sup>b</sup> No reaction was observed.

The vinyl telluride **2** was then transformed into the corresponding Z higher order vinyl cyanocuprate by the reaction with (2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> with total retention of the double-bond configuration.<sup>20</sup> The reaction of the resulting higher order vinyl cyanocuprate intermediate with epoxides **4a–e** gave the corresponding homoallylic alcohols **5a–f**. The crude product was treated with TBAF in THF<sup>21</sup> to give the corresponding 1,5-diols **6a–f** in good yields after purification by chromatographic column (Table 1).

In all cases the homoallylic alcohols **6a–f** corresponding of the attack to the less-substituted carbon atom were obtained. The exception was the reaction with styrene oxide, **4e**, which led to a separable mixture of the regioisomeric diols **6e** and **6f** in a 1.2:1 ratio (Table 1, entry 5). When disubstituted epoxides **4f** and **4g** were used, the corresponding products were not observed, even in the presence of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, probably due to the steric effects. The relative volatile and non-polar byproduct containing tellurium formed in the reaction was removed from the reaction mixture by flash

**Table 2**

Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones **7a–f**

|                   |                                                                                                    |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1,5-Diol                                                                                            | Lactone                                                                                            | Yield <sup>a</sup> (%) |
| 1 <br><b>6a</b> | <br><b>7a</b> | 65                     |
| 2 <br><b>6b</b> | <br><b>7b</b> | 60                     |
| 3 <br><b>6c</b> | <br><b>7c</b> | 75                     |
| 4 <br><b>6d</b> | <br><b>7d</b> | 75                     |
| 5 <br><b>6e</b> | <br><b>7e</b> | 50                     |
| 6 <br><b>6f</b> | <br><b>7f</b> | 70                     |

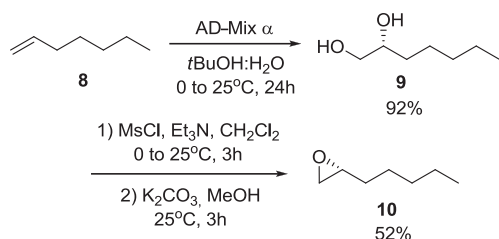
<sup>a</sup> Isolated yield.

chromatography or by conversion into the methyl di-*n*-butyltelluronium iodide.<sup>22</sup>

Several conditions have been described to oxidize 1,5-diols into the corresponding  $\delta$ -lactones. These conditions, however, led to the formation of undesired ketoaldehyde or as a side product, resulting in lower yields of the corresponding lactones.<sup>23</sup> Thus, **6a–f** were submitted to a more selective oxidative method based on the use of bis-acetoxiodobenzene (BAIB) and a catalytic amount of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO).<sup>24</sup> The products corresponding to the oxidation of primary allylic diol **7a–f** were obtained in moderate to good yield. The results are depicted in Table 2.

The method was then applied to the synthesis of (*R*)-Massoialactone, a natural product isolated from the bark of *Cryptocarya massoia*<sup>2</sup> and used as a constituent of native medicines. This compound was later isolated as a defense substance of two species of formicine ants of the genus *Camponotus*<sup>25</sup> and as a flavor substance from cane molasses<sup>26</sup> and tuberose flowers.<sup>27</sup> It is a powerful skin irritant and produces systolic standstill in frog heart muscles.<sup>28</sup>

Sharpless asymmetric dihydroxylation<sup>29</sup> of commercially available 1-heptene **8** under 'standard conditions' using AD-mix  $\alpha$  gave the desired diol **9** in 92% isolated yield after chromatography and in a 88% ee by di-Mosher ester formation.<sup>30</sup> Treatment of diol **9** with mesyl chloride (1 equiv) followed by the reaction with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in MeOH gave epoxide **10** in moderate yield (Scheme 2).<sup>31</sup>

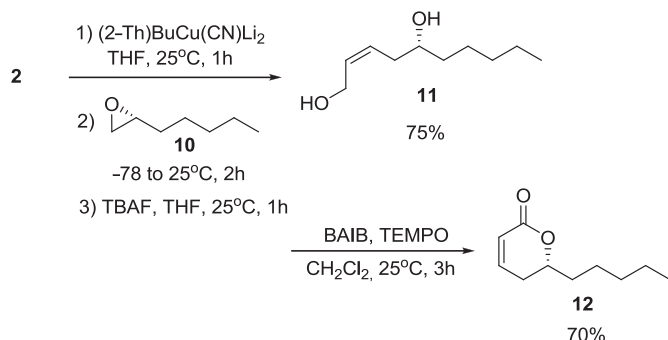


Scheme 2.

The absolute configuration of the obtained epoxide **10** was assigned by comparison of the measured optical rotation value with that of the literature data.<sup>32</sup>

Thus, transmetalation of vinyl telluride **2** with (2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> followed by the capture of the mixed cuprate with epoxide **10** and subsequent deprotection gave **11** in 75% overall yield. Further oxidation gave (*R*)-Massoialactone **12** in 70% yield (Scheme 3).

(*R*)-Massoialactone was obtained in 52% overall yield after three steps and the methodology shows efficiency when compared with other previously described methodologies.<sup>7b,33</sup>



Scheme 3.

### 3. Conclusion

In conclusion, the method demonstrates to be useful for the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones starting from vinyl tellurides. The approach is complementary to the methods using RCM reactions and the sequence was performed in good overall yield with retention of the double bond geometry. Finally, the method offers future possibilities in the development of new organometallic approaches to the compounds containing *Z*-double bonds.

### 4. Experimental section

#### 4.1. Material

All reagents and solvents used were previously purified and dried in agreement with the literature.<sup>34</sup> THF was distilled from sodium/benzophenone under N<sub>2</sub> immediately before use. *n*-BuLi was titrated using 1,10-phenanthroline as indicator prior to use.<sup>35</sup> All operations were carried out in flame-dried glassware. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on 0.25 mm E. Merck silica gel 60 plates (F<sub>254</sub>) using UV light, vanillin and *p*-anisaldehyde as visualizing agents. Column chromatographic purification was performed using Silica Gel 60 (230–400 mesh) unless indicated otherwise. All compounds purified by chromatography were sufficiently pure for use in further experiments, unless indicated otherwise.

#### 4.2. Instrumentation

<sup>1</sup>H NMR data were recorded at 300 MHz using a Varian UNITY PLUS spectrometer. <sup>1</sup>H NMR chemical shifts are reported as delta ( $\delta$ ) units in parts per million (ppm) relative to residual CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm). Coupling constants (*J*) were reported in hertz (Hz). <sup>13</sup>C NMR data were recorded at 75 MHz using a Varian UNITY PLUS spectrometer. <sup>13</sup>C NMR chemical shifts were reported as delta ( $\delta$ ) units in parts per million (ppm) relative to the central line of CDCl<sub>3</sub> (77.0 ppm). <sup>125</sup>Te NMR data were obtained at 94.6 MHz using diphenyl ditelluride as an external reference (422.0 ppm). Typical parameters were as follows: acquisition time equal to 0.64 s, pulse of 45°, spectral window of 43.9 kHz; and line broadening equal to 5.0 Hz; a good compromise value because although a greater line broadening would improve the signal-to-noise ratio of the tellurium spectra, which would also imply in less signal resolution.

Low resolution mass spectra were obtained using a Shimadzu QP-5050A Spectrometer (70 eV) using helium 4.5 as a carrier gas and a DB-5 column (30 m  $\times$  0.25  $\mu$ m). High resolution mass spectra were obtained by the São Paulo University, Chemistry Institute mass spectrometry facility, run by the electro spray ionization time-of-flight (ESI-TOF) mode on a Bruker Micro Tof Ic Bruker Daltonics mass spectrometer.

Infra-red spectra were recorded using FT/IR spectrometer Bruker IFS 66 and the samples were prepared as thin films on salt plates or as KBr pellets. The melting points (mp) were obtained using a Eletrothermal 9100 melting point apparatus and are not corrected.

#### 4.3. Typical procedure

**4.3.1. Preparation of dibutylditelluride.** A 2 L round-bottomed flask equipped with a 250 mL pressure equalized dropping funnel was charged with tellurium metal (20.1 g, 157 mmol) [dried prior to use in an 85 °C oven], dry THF (1 L) and cooled to 0 °C. The addition funnel was charged with *n*-butyllithium (180 mmol, 72 mL of a 2.5 M solution in hexanes). The *n*-butyllithium was added dropwise. After the addition was completed, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. A

saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 mL) was then slowly added. The reaction was stirred at room temperature for about 3 h while open to the atmosphere ( $\text{O}_2$ ). The organic layer was isolated and the aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150$  mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered through a pad of Celite. Concentration in vacuo provided 50.7 g (87%) of dibutyldi-telluride as a red oil, which was used directly without further purification. IR (thin film)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2921, 2868, 1457, 1175  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10 (t,  $J=7.80$  Hz, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.80–1.60 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.46–1.30 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J=7.50$  Hz, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 24.5 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 13.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 4.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ).

**4.3.2. Preparation of triisopropyl(prop-2-ynyloxy)silane (1).** To a round-bottomed flask under argon were added  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), imidazole (1.70 g, 25 mmol), and propargyl alcohol (0.56 g, 0.58 mL, 10 mmol) the mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and  $\text{TIPSCl}$  (2.30 g, 2.55 mL, 12 mmol) was slowly added. The mixture was stirred for 12 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The organic phase was washed with 3%  $\text{HCl}$  (10 mL), saturated  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), and finally  $\text{H}_2\text{O}$ . The organic phase was then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The pure silyl ether was distilled from the residue under reduced pressure (bp  $110^\circ\text{C}$ , 20 mmHg) to yield 2.0 g (95%) of the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (d,  $J=2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H, CCH), 1.11–1.04 (m, 3H,  $3 \times \text{CH}$ , 18H,  $6 \times \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  81.4 ( $\text{CH} \times \text{CCH}_2$ ), 72.5 ( $\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 17.8 ( $6 \times \text{CH}_3$ ), 11.9 ( $3 \times \text{CH}$ ).

**4.3.3. Preparation of (Z)-(3-(butyltellanyl)allyloxy)triisopropylsilane (2).** Compound **1** (19.0 g, 90 mmol) and dibutyldi-telluride (16.8 g, 45 mmol) were dissolved in absolute ethanol (100 mL) at room temperature. Finely powdered sodium borohydride was added in portions to the above solution. Additional sodium borohydride was added as necessary to maintain a yellow color (indicative of the butyltellurolate anion). The solution was heated to reflux for 5 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was then poured into a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) and diluted with  $\text{EtOAc}$  (200 mL). The organic layer was isolated and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL), and brine (500 mL) before drying over  $\text{MgSO}_4$ . The organic phase was filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography using hexanes provided 30.6 g (85%) of the title compound as a yellow oil. IR (thin film)  $\nu_{\text{max}}$  2941, 2865, 1462, 1095, 918  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.72 (dt,  $J=9.9$ , 1.5 Hz, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ), 6.39 (dt,  $J=9.9$ , 5.1 Hz, 1H,  $\text{TeCH}=\text{CH}$ ), 4.22 (dd,  $J=5.1$ , 1.5 Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 2.7 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 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,  $J=7.50$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1 ( $\text{TeCH}=\text{CH}$ ), 102.1 ( $\text{TeCH}=\text{CH}$ ), 65.7 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.5 ( $6 \times \text{CHCH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $3 \times \text{CHCH}_3$ );  $^{125}\text{Te}$  NMR (94.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  298.6; GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  400 ( $[\text{M}^+]$ , 6), 357 (83), 245 (41), 227 (12), 213 (29), 169 (100), 157 (24), 127 (60), 87 (10), 57 (7); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{OSiTe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 401.1519; found 400.9330.

#### 4.4. General procedure for the synthesis of 1,5-diols (6a–f) from the reaction of 2/(2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> system with epoxides 4a–f followed by deprotection

To a flask equipped with a stirring bar and a rubber septum under argon atmosphere was added anhydrous THF (10 mL) and distilled thiophene (1.05 g, 12.5 mmol). The solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and *n*-butyllithium in hexanes (1.40 M, 9.0 mL, 12.5 mmol) was added dropwise. The resulting light-yellow solution was warmed to  $-40^\circ\text{C}$  and kept for 20 min. After that, this solution was transferred via canula to a suspension of  $\text{CuCN}$  (0.89 g, 10 mmol) in

THF previously cooled at  $-78^\circ\text{C}$ . At the end of the addition, the acetone/dry ice bath was exchanged for an ice bath. After 5 min the flask was again placed in a dry ice/acetone bath and *n*-butyllithium in hexanes (1.40 M, 7.10 mL, 10 mmol) was added dropwise. The solution was maintained at this temperature for 15 min. The solution was then warmed up to  $0^\circ\text{C}$  and the vinylic telluride **2** (4.20 g, 10.5 mmol) dissolved in THF (10 mL) was added. After being stirred for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and the appropriate epoxide **4a–g** (10 mmol) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was warmed to  $0^\circ\text{C}$ . After 3 h at  $0^\circ\text{C}$ , it was warmed to ambient temperature and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture was then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and a solution of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  (9:1) was added. The mixture was stirred for 15 min while the temperature of the system was allowed to rise. After that, the mixture was extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 60$  mL). The organic layer was washed with brine ( $2 \times 100$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated in vacuo. The crude silyl ether **5a–f** was dissolved in THF (5 mL) and TBAF (10 mL, 1 M solution in THF, 10 mmol) was added dropwise. The reaction was monitored by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  and the combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel using hexanes/ $\text{EtOAc}$  (50:50) to yield the corresponding 1,5-diols, **6a–f**.

**4.4.1. (Z)-6-Phenoxyhex-2-ene-1,5-diol (6a).** Isolated as a colorless oil; 1.45 g (70%); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}$  3330 (OH), 2926, 2875, 1598, 1495, 1292, 1244, 1078, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.25 (m, 2H,  $2 \times \text{Ar}-\text{CH}$ ), 7.02–6.89 (m, 3H,  $3 \times \text{Ar}-\text{CH}$ ), 5.96–5.83 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.73–5.61 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.26–4.18 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.15–4.01 (m, 2H,  $\text{CHOHCH}_2$ ), 4.00–3.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.11 (br s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 2.54–2.34 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3 ( $\text{C}^{\text{q}}-\text{Ar}$ ), 131.6 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129.5 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 128.2 ( $2 \times \text{CH}-\text{Ar}$ ), 121.1 ( $\text{CH}-\text{Ar}$ ), 114.4 ( $2 \times \text{CH}-\text{Ar}$ ), 71.2 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{CHOH}$ ), 57.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 31.0 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  208 ( $[\text{M}^+]$ , 3), 154, 136 (20), 119 (12), 108 (35), 94 (100), 77 (45), 65 (18), 55 (44), 51 (19), 43 (38), 41 (26); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 231.0997; found 231.0991.

**4.4.2. (Z)-Nona-2,8-diene-1,5-diol (6b).** Isolated as a yellow oil, 1.11 g (71%); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 2933, 1640, 1436, 1076, 1007, 911, 861  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96–5.72 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.63–5.50 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.05–4.94 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.15 (dd,  $J=12.3$ , 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.02 (dd,  $J=12.3$ , 6.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.67–3.59 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.25 (br s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 2.32–2.03 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.59–1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129.2 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 114.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 69.9 ( $\text{CHOH}$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 35.9 ( $\text{CHOHCH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.05 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  138 (1), 83 (14), 79 (6), 71 (10), 67 (14), 54 (100), 41 (37); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 179.1048; found 179.1051.

**4.4.3. (Z)-Hept-2-ene-1,5-diol (6c).** Isolated as a yellow oil, 0.91 g (70%); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 3019, 2963, 2932, 2877, 1461, 1113, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77–5.69 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.58–5.49 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.10 (dd,  $J=12.3$ , 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.97 (dd,  $J=12.3$ , 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.86 (br s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 3.52–3.44 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.18 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 1.43 (qui,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.89 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.8 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129.1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 71.8 ( $\text{CHOH}$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 34.3 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  130 ( $[\text{M}^+]$ , 1), 83 (8), 57 (33), 54

(100), 41 (18); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 153.0892, found 153.0899.

**4.4.4. (Z)-6-(Allyloxy)hex-2-ene-1,5-diol (6d).** Isolated as a yellow oil, 1.25 g (73%); IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3355 (OH), 2865, 1647, 1423, 1087, 1006, 930, 668 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.92–5.74 (m, 1H, CH=CH, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.59–5.50 (m, 1H, CH=CH), 5.24 (ddd,  $J$ =17.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.16 (ddd,  $J$ =10.8, 3.0, 1.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd,  $J$ =12.3, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.01 (dd,  $J$ =12.3, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3.97 (ddd,  $J$ =7.2, 3.0, 1.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.82–3.75 (m, 1H, CHOH), 3.43–3.29 (m, 2H, CHOHCH<sub>2</sub>, 2H, 2×OH), 2.34–2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 131.3 (CH=CH), 128.7 (CH=CH), 117.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 73.7 (CHOHCH<sub>2</sub>), 72.1 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 69.2 (CHOH), 57.3 (CH<sub>2</sub>CH=CH), 31.0 (CH=CHCH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  136 (1), 101 (5), 83 (31), 55 (56), 54 (48), 41 (100); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 195.0997; found 195.0998.

**4.4.5. (Z)-5-Phenylpent-2-ene-1,5-diol (6e).** Isolated as a yellow oil, 0.62 g (35%); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$  3344 (OH), 3062, 2923, 1712, 1493, 1026, 760, 733, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32–7.26 (m, 5H, 5×Ar–CH), 5.77 (m, 1H, CH=CH), 5.53 (m, 1H, CH=CH), 4.64 (dd,  $J$ =8.1, 4.5 Hz, 1H, CHOH), 4.05 (dd,  $J$ =12.3, 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3.90 (dd,  $J$ =12.3, 6.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3.03 (br s, 2H, 2×OH), 2.62–2.51 (m, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.47–2.38 (m, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.9 (C<sup>q</sup>–Ar), 131.4 (CH=CH), 128.9 (CH=CH), 128.3 (2×CH–Ar), 127.5 (CH–Ar), 125.6 (2×CH–Ar), 72.7 (CHOH), 57.3 (CH<sub>2</sub>CH=CH), 37.0 (CH=CH CH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  178 ([M<sup>+</sup>], 1), 107 (76), 106 (13), 105 (100), 79 (91), 78 (12), 77 (66), 54 (93), 51 (20); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 201.0892; found 201.0896.

**4.4.6. (Z)-4-Phenylpent-2-ene-1,5-diol (6f).** Isolated as a yellow oil, 0.53 g (30%); IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$  3330 (OH), 2955, 2924, 2870, 1492, 1453, 1037, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.30 (m, 2H, 2×Ar–CH), 7.21–7.27 (m, 3H, 3×Ar–CH), 5.97–5.88 (m, 1H, CH=CH), 5.84–5.77 (m, 1H, CH=CH), 4.34 (ddd,  $J$ =12.4, 7.4, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.12 (ddd,  $J$ =12.4, 6.3, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3.95–3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.73–3.66 (m, 1H, CH), 2.16 (br s, 2H, 2×OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.7 (C<sup>q</sup>–Ar), 133.4 (CH=CH), 130.9 (CH=CH), 128.8 (2×CH–Ar), 127.5 (2×CH–Ar), 126.9 (CH–Ar), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 58.0 (CH<sub>2</sub>CH=CH), 46.3 (CH); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  169 (1), 130 (100), 129 (75), 128 (29), 115 (32), 91 (70), 77 (18), 51 (16), 41 (21); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 201.0892; found 201.0883.

#### 4.5. General procedure for the synthesis of $\alpha,\beta$ -unsaturated $\delta$ -lactones (7a–f) from the reaction of 1,5-diols (6a–f) with TEMPO/BAIB

To a stirred solution of the appropriate diol **6a–f** (2.5 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) was added bis-acetoxiodobenzene (BAIB) (2.5 g, 7.7 mmol, 3 equiv) and 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (0.08 g, 20 mmol %) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×25 mL). The combined organic extracts were washed with saturated solutions of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and brine (2×50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel using 100:0 to 90:10 hexanes/EtOAc to yield the lactones **7a–f**.

**4.5.1. 6-(Phenoxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7a).** Isolated as a white solid, 0.33 g (65%); mp 80–82 °C; IR (KBr pellet)  $\nu_{\max}$  1721 (C=O), 1599, 1495, 1386, 1238, 1087, 1044, 812,

756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30–7.15 (m, 2H, 2×Ar–CH), 6.94–6.82 (m, 3H, 3×Ar–CH, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6.04 (ddd,  $J$ =9.6, 3.9, 2.2 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 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>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.4 (C=O), 158.0 (C<sup>q</sup>–Ar), 144.8 (CH=CH), 129.5 (2×CH–Ar), 121.3 (CH=CH), 121.1 (CH–Ar), 114.4 (CH–Ar), 75.5 (CH<sub>2</sub>CHO), 68.3 (CH<sub>2</sub>O–Ar), 26.1 (CH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  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); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 227.0684; found 227.0672.

**4.5.2. 6-(But-3-enyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7b).** Isolated as a colorless oil, 0.23 g (60%); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  1716 (C=O), 1388, 1065, 1039, 996, 955, 864, 817 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.89 (ddd,  $J$ =9.6, 5.1, 3.9 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6.03 (dt,  $J$ =9.6, 1.8 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 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, 2×CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.5 (C=O), 145.0 (CH=CH), 137.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 121.4 (CH=CH), 115.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 77.1 (CH<sub>2</sub>CHO), 33.9 (CH<sub>2</sub>CHO), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  152 ([M<sup>+</sup>], 1), 110 (17), 97 (85), 69 (53), 68 (100), 67 (52), 55 (34), 42 (20), 41 (79), 40 (34); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 175.0735; found 175.0729.

**4.4.3. 6-Ethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7c).** Isolated as a colorless oil, 0.24 g (75%); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  1714 (C=O), 1251, 1036, 865 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.87 (ddd,  $J$ =9.6, 5.1, 3.3 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6.02 (dt,  $J$ =9.6, 1.5 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 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,  $J$ =7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.6 (C=O), 145.1 (CH=CH), 121.3 (CH=CH), 79.1 (CH<sub>2</sub>CHO), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  126 ([M<sup>+</sup>], 2), 97 (72), 69 (28), 68 (100), 41 (33), 40 (21); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 149.0579; found 149.0230.

**4.5.4. 6-(Allyloxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7d).** Isolated as a colorless oil, 0.31 g (75%); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  3524, 3079, 2914, 2867, 1722 (C=O), 1423, 1249, 130, 1051, 848, 663 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.89 (ddd,  $J$ =9.6, 6.0, 2.7 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.97 (ddd,  $J$ =9.6, 2.4, 0.9 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 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,  $J$ =5.7, 1.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.62 (d,  $J$ =4.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59–2.31 (m, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.32–2.43 (m, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.7 (C=O), 145.0 (CH=CH), 134.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 120.9 (CH=CH), 117.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 76.5 (CHOCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 72.4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 70.6 (CH<sub>2</sub>CHO), 25.9 (CH=CHCH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  169 ([M+], 1), 154 (46), 126 (68), 97 (34), 81 (13), 69 (74), 55 (30), 43 (90), 41 (86), 40 (37); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 191.0684; found 191.0680.

**4.4.5. 6-Phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7e).** Isolated as a colorless oil, 0.22 g (50%); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  1722 (C=O), 1454, 1382, 1246, 1061, 1022, 816, 760, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45–7.33 (m, 5H, 5×Ar–CH), 6.98 (ddd,  $J$ =10.0, 5.6, 3.2 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 6.14 (ddd,  $J$ =10.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.44 (dd,  $J$ =10.8, 5.2 Hz, 1H, CH), 2.66–2.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.1 (C=O), 144.9 (CH=CH), 138.4 (C<sup>q</sup>–Ar), 128.7 (2×CH–Ar), 128.6 (2×Ar–CH), 126.0 (Ar–CH), 121.7 (CH=CH), 79.2 (CH<sub>2</sub>CHO), 31.6 (CH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  174 ([M<sup>+</sup>], 17), 128 (5), 105 (9), 77 (16), 68 (100), 51 (14); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 197.0579; found 197.0575.

**4.5.6. 5-Phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (7f).** Isolated as a colorless oil, 0.30 g (70%); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  3061, 3029, 2892, 1730

(C=O), 1492, 1398, 1225, 1085, 826, 798, 703, 513  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.32 (m, 3H,  $3\times\text{Ar}-\text{CH}$ ), 7.26–7.21 (m, 2H,  $2\times\text{Ar}-\text{CH}$ ), 6.98 (ddd,  $J=9.9, 3.0, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6.16 (dd,  $J=9.9, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 4.55 (ddd,  $J=11.4, 5.7, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (dd,  $J=11.1, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89–3.83 (m, 1H, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3 (C=O), 148.9 (CH=CH), 137.0 ( $\text{C}^{\text{q}}-\text{Ar}$ ), 128.9 ( $2\times\text{Ar}-\text{CH}$ ), 127.8 (CH=Ar), 127.7 ( $2\times\text{Ar}-\text{CH}$ ), 121.2 (CH=CH), 72.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  174 ( $[\text{M}^+]$ , 14), 144 (100), 116 (66), 115 (81), 57 (45); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  197.0579; found 197.0577.

**4.5.7. (R)-Heptane-1,2-diol (9).** To a 50 mL flask containing a suspension of AD-mix  $\alpha$  (5.6 g) in *t*-BuOH (20 mL) and water (20 mL) at 0 °C was added 1-heptene (0.4 g, 4 mmol). The mixture was stirred for 24 h at room temperature and then quenched by the addition of a 0.05 M solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with 2 M KOH solution (40 mL), brine ( $2\times 40$  mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel using hexanes/EtOAc (50:50) to yield 0.48 g (92%) of the title compound as a colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -14.1$  (c 1.00,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); IR (thin film)  $\nu_{\text{max}}$  3354, 2946, 2863, 1461, 1212, 927  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 (dd,  $J=14.1, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.68 (br s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.65–3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  and  $\text{CHOH}$ ), 3.40–3.34 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.43–1.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30–1.21 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 0.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.3 ( $\text{CHOH}$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  132 ( $[\text{M}^+]$  (0.5); 115 (3); 101 (43), 83 (100), 61 (21), 55 (98), 41 (69); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 155.1048; found 155.1056.

#### 4.6. Synthesis of Mosher esters from (9)

To a solution of diol **9** (0.02 g, 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at 0 °C, was added DCC (0.06 g, 0.3 mmol) and DMAP (0.01 g, 0.02 mmol). After 5 min (*R*)-MTPA (0.08 g, 0.35 mmol) was added and the mixture was stirred for 0.5 h at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 4 h. After this period, the solvent was removed and the crude product was dissolved in  $\text{CDCl}_3$  and submitted to a  $^{19}\text{F}$  NMR analysis.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –71.8 for (*R*)-diol and –72.0 for (*S*)-diol.

**4.6.1. (R)-2-Pentyloxirane (10).** In a flask containing a solution of **9** (0.74 g, 5.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) under argon was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.0 mL, 6.8 mmol). The solution was stirred for 5 min before cooling to 0 °C. Mesyl chloride (0.65 mL, 7 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. After diluting with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), the precipitate was filtered and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3\times 10$  mL). The combined ethereal solution was washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed in vacuo. The crude mesylate was redissolved in  $\text{MeOH}$  (20 mL) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.6 g, 11 mmol) was added. The suspension was stirred at room temperature for 3 h, and then quenched with water (10 mL). The organic phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 10$  mL), and the combined organic phases were washed with water (10 mL) and brine (20 mL) before drying over  $\text{MgSO}_4$ . Removal of the solvent, followed by a careful bulb-to-bulb distillation (80 °C, 80 mmHg) gave 0.33 g (52%) of the title compound as a colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -8.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (thin film)  $\nu_{\text{max}}$  2958, 2931, 2860, 1466, 1259, 917  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.84–2.81 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.66 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}$ ), 2.38 (dd,  $J=3.6, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.49–1.21 (m, 8H,  $4\times\text{CH}_2$ ), 0.84 (t,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.3 ( $\text{CHO}$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ );

GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  114 ( $[\text{M}^+]$  (0.5); 99 (2); 85 (15), 71 (100), 55 (63), 58 (57); 41 (89).

#### 4.7. Synthesis of (R,Z)-dec-2-ene-1,5-diol (11) from the reaction of 2/(2-Th)BuCu(CN)Li<sub>2</sub> system with (10) followed by deprotection

To a flask equipped with a stirring bar and a rubber septum under argon atmosphere was added anhydrous THF (10 mL) and distilled thiophene (1.05 g, 12.5 mmol). The solution was cooled to –78 °C and *n*-butyllithium in hexanes (1.40 M, 9.0 mL, 12.5 mmol) was added dropwise. The resulting light-yellow solution was warmed to –40 °C and kept for 20 min. After that, this solution was transferred via canula to a suspension of CuCN (0.89 g, 10 mmol) in THF previously cooled to –78 °C. At the end of the addition, the acetone/dry ice bath was exchanged for an ice bath. After 5 min the flask was again placed in a dry ice/acetone bath and *n*-butyllithium in hexanes (1.40 M, 7.10 mL, 10 mmol) was added dropwise. The solution was maintained at this temperature for 15 min. After that, the solution was warmed up to 0 °C and **2** (4.20 g, 10.5 mmol) dissolved in THF (10 mL) was added. After being stirred for 1 h at room temperature, the mixture was cooled to –78 °C and the epoxide **8** (1.14 g, 10 mmol) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was warmed to 0 °C. After 3 h at 0 °C, it was warmed to ambient temperature and stirred for an additional hour. The reaction mixture was then cooled to –78 °C and a solution of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  (9:1) was added. The mixture was stirred for 15 min while the temperature of the system was allowed to rise. After that, the mixture was extracted with EtOAc ( $2\times 60$  mL). The organic layer was washed with brine ( $2\times 100$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated in vacuo. The residue was then dissolved in THF (5 mL) and TBAF (10 mL, 1 M solution in THF, 10 mmol) was added dropwise. The reaction was monitored by TLC. The reaction was then quenched by the addition of a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica gel using 50:50 hexanes/EtOAc to yield 1.28 g (75%) of the 1,5-diol, **11** as a yellow oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -9.7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 2921, 2843, 1661, 1472, 1011, 867, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (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,  $J=12.0, 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.05 (dd,  $J=12.3, 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.66–3.58 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.62 (br s, 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,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.8 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 129.1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 70.0 ( $\text{CHOH}$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); GC–MS (EI, rel int. %)  $m/z$  154 (1), 99 (12), 55 (35), 54 (100), 43 (14), 41 (12); HRMS (ESI,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 195.1361; found 195.1364.

#### 4.8. Synthesis of (R)-Massoialactone (12) from the reaction of (11) with TEMPO/BAIB

To a stirred solution of the **11** (2.5 mmol, 0.43 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) was added bis-acetoxiodobenzene (BAIB) (2.5 g, 7.7 mmol, 3 equiv) and 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (0.08 g, 20 mmol %) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) and was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2\times 25$  mL). The combined organic extracts were washed with saturated solutions of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and brine ( $2\times 50$  mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel using 100:0 to 90:10 hexanes/EtOAc to yield

(12)—(*R*)-Massoialactone—as a colorless oil, 0.28 g (70%).  $[\alpha]_D^{26}$  –115.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (thin film)  $\nu_{\max}$  2927, 2849, 1718, 1381, 1257, 1041, 812, 665 cm<sup>–1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.80 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 4.38–4.33 (m, 1H, CH), 2.27–2.23 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 1.74–1.19 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.2 (C=O), 144.7 (CH=CH), 120.9 (CH=CH), 77.6 (CH<sub>2</sub>CHO), 34.3 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 13.5 (CH<sub>2</sub>); GC–MS (EI, rel int. %) *m/z* 169 ([M+1], 2), 154 (41), 137 (23), 126 (62), 109 (42), 97 (37), 95 (20), 55 (28), 43 (89), 42 (29), 41 (83), 40 (34); HRMS (ESI, MeOH/H<sub>2</sub>O) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, 191.1048; found 191.1045.

## Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge CNPq (471252/2007-7), CAPES, and INCT-INAMI for financial support. The authors are also thankful to CNPq for their fellowships.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.tet.2011.02.029. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

## References and notes

- Hlubucek, J. R.; Robertson, A. V. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2199–2206.
- Abe, S. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1937**, *58*, 246–251.
- Takeda, Y.; Okada, Y.; Masuda, T.; Hirata, E.; Takushi, A.; Otsuka, H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2565–2568.
- Kumar, P.; Naidu, S. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3935–3941.
- de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622–631.
- 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*, 15694–15695.
- (a) Pospíšil, J.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933–5937; (b) Gupta, P.; Naidu, S. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 849–851; (c) Yadav, J. S.; Kumar, N. N.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2689–2694; (d) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5437–5442; (e) Lee, H.-Y.; Sampath, V.; Yoon, Y. *Synlett* **2009**, 249–252; (f) Lin, J.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1–4; (g) Wach, J. Y.; Stephan, G.; Kutay, U.; Gademann, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2843–2846.
- (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; (b) Nguyen, S. T.; Ziller, W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859.
- (a) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310–7318; (b) Bassetti, M.; D'Annibale, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805–1808; (c) Schuster, M.; Blechert, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036–2055; (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; (e) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234–1236; (f) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388.
- (a) Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2169–2172; (b) Oliveira, R. A.; Oliveira, J. M.; Rahmeier, L. H. S.; Marino, J. P.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5759–5761; (c) Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8183–8185.
- (a) Engman, L.; Persson, J.; Vessman, K.; Ekstrom, M.; Berglund, M.; Andersson, C. M. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *19*, 441–452; (b) Ávila, D. S.; Colle, D.; Gubert, P.; Palma, A. S.; Puntel, G.; Manarin, F.; Noremborg, S.; Nascimento, P. C.; Aschner, M.; Rocha, J. B. T.; Soares, F. A. A. *Toxicol. Sci.* **2010**, *115*, 194–201.
- (a) Ávila, D. S.; Gubert, P.; Dalla Corte, C. L.; Alves, D.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B.; Soares, F. A. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1865–1872; (b) Ávila, D. S.; Gubert, P.; Palma, A.; Colle, D.; Alves, D.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B.; Soares, F. A. *Brain Res. Bull.* **2008**, *76*, 114–123.
- (a) Johnson, A. A.; Sharpless, K. B. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, UK, 1990; Vol. 7; (b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, NY, 1985; Vol. 5; (c) Burns, C. J.; Martin, C. A.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826–2834.
- (a) Zeni, G.; Lüdke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032–1076; (b) Trofimov, B. A.; Amosova, S. V.; Gusarova, N. K.; Musorin, G. K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 713–718; (c) Trofimov, B. A.; Amosova, S. V.; Gusarova, N. K.; Potapov, V. A.; Tatarinova, A. A. *Sulfur Lett.* **1983**, *1*, 151–156; (d) Irofimov, B. A.; Gusarova, N. K.; Tatarinova, A. A.; Potapov, V. A.; Sinegovskaya, L. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6739–6744; (e) Gusarova, N. K.; Tatarinova, A. A.; Sinegovskaya, L. M. *Sulfur Rep.* **1991**, *11*, 1–50; (f) Trofimov, B. A. *Sulfur Rep.* **1992**, *11*, 207–227.
- Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 362–366.
- Cunico, R. F.; Bedell, L. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798.
- Rücker, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.
- (a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348; (b) Imyanitov, N. S.; Sov, J. *Coord. Chem. Engl. Ed.* **1985**, *11*, 663–670.
- Panek, J. S.; Prock, A.; Eriks, K.; Giering, W. P. *Organometallics* **1990**, *9*, 2175–2176.
- (a) Marino, J. P.; Tucci, F. C.; Comasseto, J. V. *Synlett* **1993**, 761–763; (b) Tucci, F. C.; Chieff, A.; Comasseto, J. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975–4989 and references cited therein.
- Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- Mirzayans, P. M.; Pouwer, R. H.; Williams, C. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3861–3863.
- Arterburn, J. B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9765–9788.
- Hansen, T. W.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57–59.
- Cavill, G. W. K.; Clark, D. V.; Whitfield, F. B. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819–2823.
- Hashizune, T.; Kikuchi, N.; Sasaki, Y.; Sakata, I. *Agric. Biol. Chem.* **1998**, *32*, 1306–1309.
- Kaiser, R.; Lamparsky, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1659–1660.
- Meijer, T. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1940**, *59*, 191–201.
- 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*, 4585–4588.
- Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779–793.
- Schwartz, B. D.; Hayes, P. Y.; Kitching, W.; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3054–3065.
- (a) Fournier, L.; Kocienski, P.; Pons, J.-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1659–1663; (b) Pais, G. C. G.; Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13445–13450; (c) Touri, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3400–3405.
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1980.
- Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–167.

## Selective Reductions of Cyclic 1,3-Diesters by Using $\text{SmI}_2$ and $\text{H}_2\text{O}$

Karl D. Collins,<sup>[a]</sup> Juliana M. Oliveira,<sup>[a]</sup> Giuditta Guazzelli,<sup>[a]</sup> Brice Sautier,<sup>[a]</sup> Sara De Grazia,<sup>[a]</sup> Hiroshi Matsubara,<sup>[b]</sup> Madeleine Helliwell,<sup>[a]</sup> and David J. Procter\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:**  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  reduces cyclic 1,3-diesters to 3-hydroxyacids with no over reduction. Furthermore, the reagent system is selective for cyclic 1,3-diesters over acyclic 1,3-diesters, and esters. Radicals formed by one-electron reduction of the ester carbonyl group have been exploited in intramolecular

additions to alkenes. The ketal unit and the reaction temperature have a marked impact on the diastereoselec-

**Keywords:** chemoselectivity • cyclization • radical reactions • reduction • samarium

tivity of the cyclizations. Cyclization cascades are possible when two alkenes are present in the starting cyclic diester and lead to the formation of two rings and four stereocenters with excellent stereocontrol.

### Introduction

The re-routing of fundamental chemical transformations through less-conventional intermediates opens up unexplored reaction space where new selectivity and reactivity may be found. For example, our recent studies on the use of  $\text{SmI}_2$ <sup>[1]</sup> as a reductant for the carbonyl group, led us to identify  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  as a reagent system that not only differentiates between the carbonyl groups of esters and lactones, but also shows ring-size selectivity for six-membered lactones.<sup>[2]</sup> Experimental and computational studies suggested this new selectivity arose from optimal anomeric stabilization of a radical anion intermediate in the reduction of six-membered lactones.<sup>[2]</sup>

Here we report in full our studies on the mono-reduction of cyclic 1,3-diesters with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[3]</sup> The reagent system is selective for cyclic 1,3-diesters over acyclic 1,3-diesters, lactones and esters and experimental and computational studies have been used to understand the selectivity. The radical intermediates formed by one electron reduction of the ester

carbonyl group have been exploited in intramolecular additions to alkenes.

### Results and Discussion

In our search for selective reductions using  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  we found the reagent system reduces cyclic 1,3-diesters to the corresponding 3-hydroxy acids. Cyclic 1,3-diesters, in particular Meldrum's acid (2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione), are versatile building blocks for synthesis.<sup>[4]</sup> Cyclic 1,3-diesters **1a–h** are reduced with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  to give the corresponding hydroxy acids **2a–h** in good yield (Table 1). No over-reduction is seen even in the presence of excess reagent (see below). As many cyclic 1,3-diesters are conveniently prepared by Knoevenagel condensation followed by conjugate reduction,<sup>[4]</sup> we have carried out the sequential reduction of condensation products **1i** and **1j** obtaining the expected products **2f** and **2d** in good yield. Finally, reduction of cyclopropane derivative **1k** results in sequential fragmentation/carbonyl reduction to give **2k**. To our knowledge, these are the first examples of the mono-reduction of such systems. The transformation is normally achieved in multiple steps (e.g. conversion to the monoacid, activation of the acid as a mixed anhydride, reduction using  $\text{NaBH}_4$ , and hydrolysis).<sup>[5]</sup>

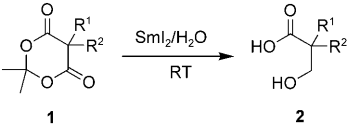
The  $\text{H}_2\text{O}$  cosolvent is essential for the reactivity observed in our study. This observation is in line with Curran's finding that  $\text{SmI}_2$  is activated by  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[6]</sup> Flowers has since shown that the reduction potential of  $\text{SmI}_2$  (−1.3 V) increases to a maximum of −1.9 V on the addition of up to 500 equivalents

[a] K. D. Collins, J. M. Oliveira, Dr. G. Guazzelli, B. Sautier, S. D. Grazia, Dr. M. Helliwell, Prof. D. J. Procter  
School of Chemistry, University of Manchester  
Oxford Road, M13 9PL (UK)  
Fax: (+44) 161-275-4939  
E-mail: david.j.procter@manchester.ac.uk

[b] Prof. H. Matsubara  
Department of Chemistry, Graduate School of Science  
Osaka Prefecture University, Sakai, Osaka 599-8531 (Japan)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201000632>.

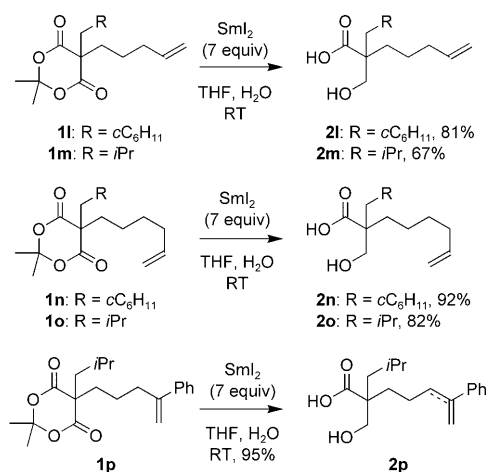
Table 1. Reduction of cyclic 1,3-diester with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ .

|  |                |                                                      |           |                |                                                      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|-----------|----------------|------------------------------------------------------|-------------------|
| Substrate                                                                         | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                       | Product   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                       | Yield [%]         |
| <b>1a</b>                                                                         | Bn             | Bn                                                   | <b>2a</b> | Bn             | Bn                                                   | 88 <sup>[a]</sup> |
| <b>1b</b>                                                                         |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                   | <b>2b</b> |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                   | 81 <sup>[a]</sup> |
| <b>1c</b>                                                                         | H              | Bn                                                   | <b>2c</b> | H              | Bn                                                   | 68 <sup>[a]</sup> |
| <b>1d</b>                                                                         | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe | <b>2d</b> | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe | 78 <sup>[a]</sup> |
| <b>1e</b>                                                                         | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Br  | <b>2e</b> | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Br  | 77 <sup>[a]</sup> |
| <b>1f</b>                                                                         | H              | <i>i</i> Bu                                          | <b>2f</b> | H              | <i>i</i> Bu                                          | 94 <sup>[a]</sup> |
| <b>1g</b>                                                                         | Me             | Bn                                                   | <b>2g</b> | Me             | Bn                                                   | 98 <sup>[a]</sup> |
| <b>1h</b>                                                                         | H              | Ph                                                   | <b>2h</b> | H              | Ph                                                   | 72 <sup>[a]</sup> |
| <b>1i</b>                                                                         |                | =CH <i>i</i> Pr                                      | <b>2f</b> | H              | <i>i</i> Bu                                          | 87 <sup>[b]</sup> |
| <b>1j</b>                                                                         |                | =CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe              | <b>2d</b> | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe | 69 <sup>[b]</sup> |
| <b>1k</b>                                                                         |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   | <b>2k</b> | H              | Et                                                   | 75 <sup>[c]</sup> |

[a] Conditions:  $\text{SmI}_2$  (7 equiv), THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 2–12 h. [b] Conditions:  $\text{SmI}_2$  (9 equiv), THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 6–12 h. [c] Conditions:  $\text{SmI}_2$  (10 equiv), THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 h.

of  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[7]</sup> As in the reduction of lactones with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>[2]</sup> the cyclic nature of the substrate is essential for reaction. Collapse of the cyclic ketal after carbonyl reduction appears to account for the highly selective mono-reduction of cyclic 1,3-diester.

In some cases, cyclic 1,3-diester bearing alkenes can also be reduced smoothly to the corresponding 3-hydroxy acids (Scheme 1). In the reduction of **1p**, 1,5-hydrogen atom abstraction by the radical intermediate (cf. **3** in Scheme 3) results in partial isomerization of the alkene (2:1, terminal to internal).

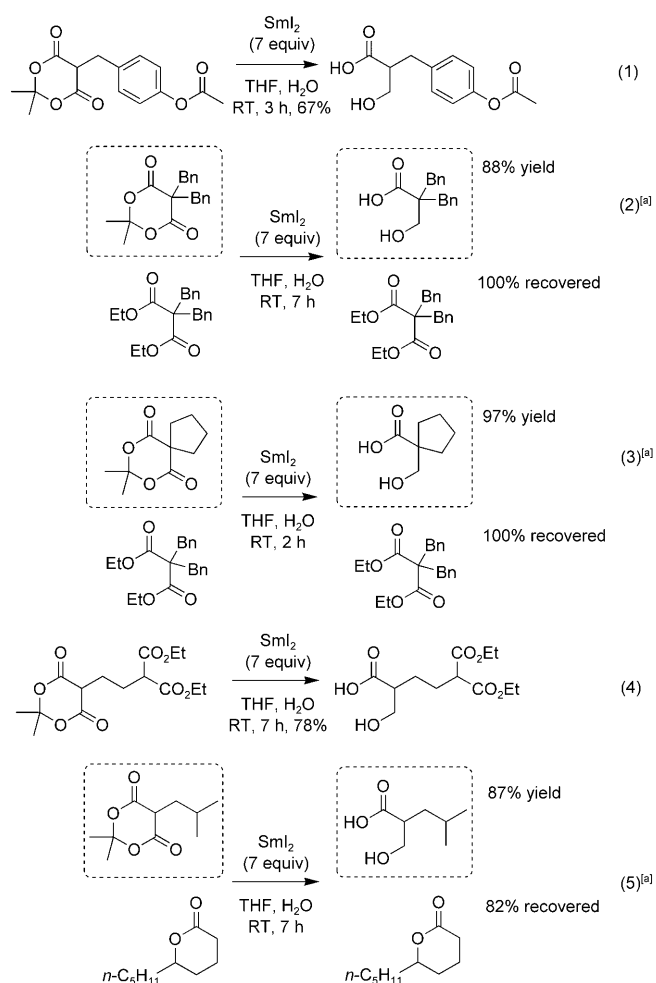
Scheme 1. Selective reductions of cyclic 1,3-diester bearing alkenes with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ .

Competition experiments have been carried out to illustrate the selectivity of  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  for cyclic 1,3-diester over esters [Scheme 2, Eq. (1)] and acyclic 1,3-diester [Scheme 2, Eqs. (2), (3) and (4)]. Further competition experiments have shown that, in some cases,  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  can reduce cyclic 1,3-

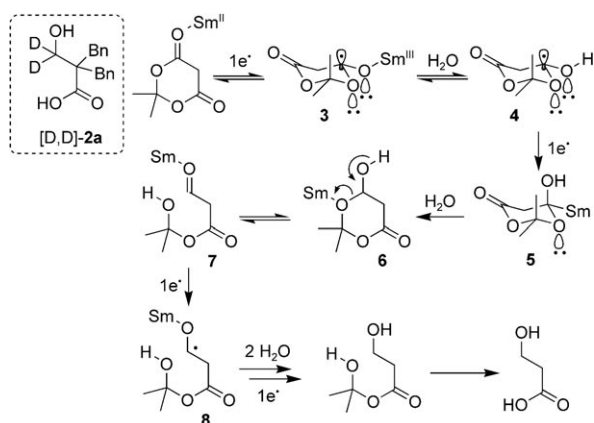
diester in the presence of six-membered lactones [Scheme 2, Eq. (5)] although more reactive six-membered lactones are reduced at comparative rates to cyclic 1,3-diester.<sup>[2]</sup>

The reduction of **1a** with  $\text{SmI}_2/\text{D}_2\text{O}$  gave [D,D]-**2a** (see Scheme 3) suggesting that anions are generated and protonated by  $\text{H}_2\text{O}$  during a series of electron transfer steps. A possible mechanism for the transformation is given in Scheme 3. Activation of the ester carbonyl by coordination to  $\text{Sm}^{\text{II}}$  and electron transfer generates radical anion **3** that is then protonated. A second electron transfer generates carbanion

**5** that is quenched by  $\text{H}_2\text{O}$ . Hemiacetal **6** is in equilibrium with hydroxy aldehyde **7**, which is reduced by a third

Scheme 2. Selective reductions of cyclic 1,3-diester with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ . [a] 1:1 mixture of substrates.

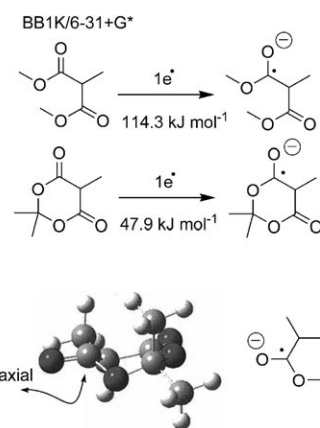
electron transfer from  $\text{Sm}^{\text{II}}$  to give a ketyl-radical anion **8**. A final electron transfer from  $\text{Sm}^{\text{II}}$  gives an organosamarium that is protonated. The amount of  $\text{SmI}_2$  (approx. 7 equiv) required experimentally is consistent with a mechanism that requires 4 electrons (4 equiv of  $\text{SmI}_2$ ). It is also important to note that one equivalent of acetone is generated during the reduction and it is likely that this is also reduced (a further 2 equiv of  $\text{SmI}_2$ ) (Scheme 3).



Scheme 3. Mechanism of the mono-reduction of cyclic 1,3-diester using  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ .

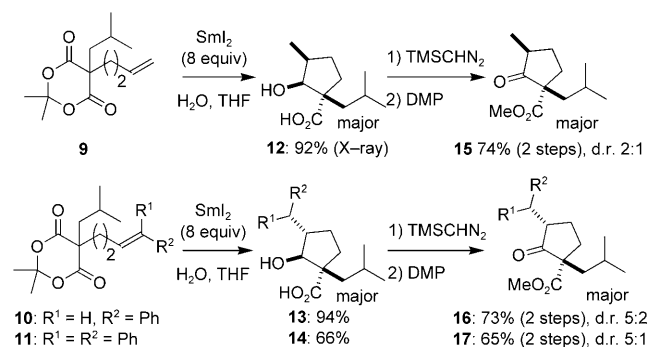
We propose that the observed selectivity has its origin in the rate of the initial electron transfer to the carbonyl of cyclic 1,3-diester and that, as for six-membered lactones,<sup>[2]</sup> anomeric stabilization of the radical anion intermediate **3** is crucial for promoting the initial reduction step.<sup>[8]</sup> Calculations support this and suggest that electron transfer to the ester carbonyl in cyclic 1,3-diester is endothermic (relative reaction energy  $\sim 50 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) in all cases.<sup>[9]</sup> The relative reaction energy of this step for substituted dimethyl malonates, however, is calculated to be  $\sim 102\text{--}114 \text{ kJ mol}^{-1}$ , significantly higher than those for cyclic systems (Scheme 4). The second electron transfer is predicted to be more facile, suggesting that the first reduction is rate-determining. Calculations also predict that the radical anions **3** derived from cyclic 1,3-diester adopt a half-chair conformation with the radical in a pseudoaxial conformation, enjoying anomeric stabilization.<sup>[8]</sup> Activation of the cyclic 1,3-diester by coordination to  $\text{Sm}^{\text{II}}$  and electrostatic stabilization of the product radical-anion by coordination to  $\text{Sm}^{\text{III}}$ <sup>[10]</sup> is likely to render these reductions more favorable than the calculated, relative reaction energies suggest.

The radical intermediates (cf. **3**) can be exploited in radical cyclizations to form five-membered rings: cyclic 1,3-diester **9–11** undergo efficient radical cyclization upon treatment with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  to give cyclopentanones **15–17**, respectively, after esterification and oxidation (Scheme 5). The reduction of **10** with less  $\text{SmI}_2$  resulted in the isolation of cyclopentanone byproducts thus confirming that products **12–14** result from cyclization of the first radical intermediate (cf. **3**) followed by reduction of the cyclopentanone inter-



Scheme 4. Theoretical studies on the origin of the selectivity.

mediates that are prone to decarboxylation (see below). The addition of radicals formed by the one electron reduction of the ester carbonyl group to alkenes has little precedent in organic synthesis.<sup>[2b,11]</sup>



Scheme 5. Preliminary studies on radical cyclization reactions of cyclic 1,3-diester.

Unfortunately, the stereoselectivity observed in the cyclizations was only moderate (5:1 dr) even when a bulky alkene was used (cf. substrate **11**) (Scheme 5).<sup>[3]</sup> We proposed that the diastereoselectivity of the radical cyclization of cyclic 1,3-diester could be improved by variation of the ketal unit. To explore this idea, cyclization substrates **18–21** bearing different ketal units were prepared (Table 2). Treatment of cyclic 1,3-diester **18–21** with  $\text{SmI}_2$  in  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  gave cyclopentanol **22** in good yield. As the cyclopentanol product **22** was obtained as a mixture of four diastereoisomers, an esterification/oxidation sequence was again used to prepare cyclopentanone **23** and thus simplify the diastereoisomeric mixture. Diastereoisomeric ratios were then obtained by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. We were pleased to find that the nature of the ketal unit in the cyclic 1,3-diester did have an effect on the diastereoselectivity of the cyclization with the acetophenone ketal giving the best stereoselectivity (dr 7:1). The relative stereochemistry of **20**, **22** (and therefore **23**) was confirmed by X-ray crystallographic analysis.<sup>[12]</sup>

Table 2. Effect of the ketal unit on the diastereoselectivity of radical cyclizations of a cyclic 1,3-diester.

| substrate | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | Yield [%] <b>22</b> | d.r. (of <b>23</b> ) |
|-----------|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------|
| <b>18</b> | Me                                 | Me             | 93                  | 3:1                  |
| <b>19</b> | Et                                 | Et             | 75                  | 2:1                  |
| <b>20</b> | Ph                                 | Me             | 79                  | 7:1                  |
| <b>21</b> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - |                | 77                  | 5:1                  |

We next investigated the effect of temperature on the diastereoselectivity of the SmI<sub>2</sub>-mediated cyclization and were surprised to find that improved selectivity was observed at higher temperature: cyclization of **20** at 50 °C gave **23** with greater diastereoselectivity (dr 12:1) (Table 3). (The cyclization of the dimethylacetal substrate **18** at 50 °C gave **23** in an enhanced diastereoisomeric ratio of 5:1 and an overall yield of 70 %).

Table 3. Effect of temperature on the diastereoselectivity of radical cyclizations of cyclic 1,3-diester.

| T [°C] | Yield [%] <b>22</b> | d.r. (of <b>23</b> ) |
|--------|---------------------|----------------------|
| 0      | 81                  | 3:1                  |
| RT     | 78                  | 7:1                  |
| 50     | 89                  | 12:1                 |

With optimized cyclization conditions in hand, we synthesized a range of cyclic 1,3-diester from malonic acid and acetophenone, varying the substituent on the cyclic 1,3-diester and on the alkene (**20** and **24–30**). In all cases, treatment with SmI<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O in THF at 50 °C gave good yields of cyclopentanol product (72–90 %, **22** and **31–37**). Moderate diastereoselectivity (8:1 dr to 3:1 dr) was also observed in the ketone reduction step (Table 4). Again, an esterification/oxidation sequence was used to simplify the diastereoisomeric mixture and give cyclopentanones (60–86 %, **23** and **38–44**) in moderate to excellent diastereoisomeric excess (3:1 to 33:1 dr) (Table 4). The relative stereochemistry of **40** was determined by X-ray crystallographic analysis of a derivative.<sup>[12]</sup> The cyclization of substrates **29** and **30**, bearing unactivated, terminal alkenes, was also efficient although diastereoselectivities were lower. The relative stereochemistry of **37** was confirmed by comparison to a related compound whose structure was determined by X-ray crystallographic analysis.<sup>[3]</sup>

 Table 4. Cyclizations of cyclic 1,3-diester mediated by SmI<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O.

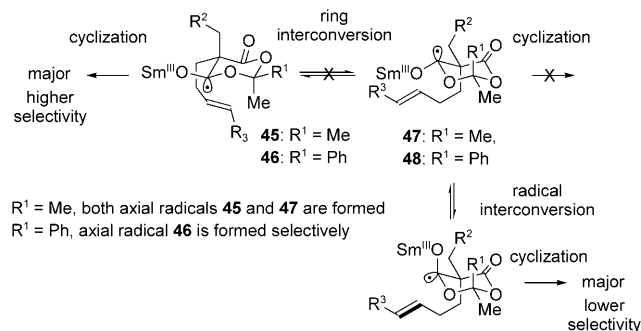
| Substrate                                                                   | Cyclopentanol product-<br>[a,b]                                                                              | Cyclopentanone                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>20:</b> Ar = Ph<br><b>24:</b> Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <br><b>22:</b> Ar = Ph, 89 %, d.r. 6:1<br>X-ray                                                              | <br><b>23:</b> Ar = Ph, 88 %, d.r. 12:1<br><b>38:</b> Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 73 %, d.r. 33:1 |
| <br><b>25:</b> Ar = Ph<br><b>26:</b> Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <br><b>32:</b> Ar = Ph, 83 %, d.r. 5:1<br><b>33:</b> Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 80 %, d.r. 4:1 | <br><b>39:</b> Ar = Ph, 81 %, d.r. 10:1<br><b>40:</b> Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 60 %, d.r. 24:1 |
| <br><b>27:</b> Ar = 1-naphthyl<br><b>28:</b> Ar = 3-Br-6-MeO phenyl         | <br><b>34:</b> Ar = 1-naphthyl, 81 %, d.r. 7:1<br><b>35:</b> Ar = 3-Br-6-MeO phenyl, 72 %, d.r. 8:1          | <br><b>41:</b> Ar = 1-naphthyl, 81 %, d.r. 7:1<br><b>42:</b> Ar = 3-Br-6-MeO phenyl, 70 %, d.r. 5:1            |
| <br><b>29:</b> R = cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub><br><b>30:</b> R = iPr    | <br><b>36:</b> R = cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 90 %, d.r. 3:1<br><b>37:</b> R = iPr, 82 %, d.r. 3:1    | <br><b>43:</b> R = cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 81 %, d.r. 3:1<br><b>44:</b> R = iPr, 83 %, d.r. 3:1      |

[a] Reaction conditions: SmI<sub>2</sub> (8 equiv) was added dropwise (over 30 min) to a solution of the substrate (1 equiv) in THF and H<sub>2</sub>O (1200 equiv) at 50 °C. [b] Diastereoisomeric ratios for cyclopentanol refer to the ratio of the major diastereoisomer to the sum of the other diastereoisomers.

Although it is possible that the cyclizations proceed by an anionic path,<sup>[13]</sup> to our knowledge the addition of organosamariums derived from carbonyls to alkenes is without precedent. In addition, the presence of a large excess of H<sub>2</sub>O in the reactions would appear to rule out an anionic reaction, particular as it has been shown that anions are protonated very quickly in H<sub>2</sub>O as the proton source coordinates to the Sm center of the organosamarium intermediates and protonation is intramolecular in nature.<sup>[14]</sup> We therefore suggest that the cyclizations follow a radical pathway.

The preference for the formation of axial radicals in the reduction<sup>[8]</sup> leads to possible radicals **45/46** and **47/48**. In the case of dimethyl acetals (R<sup>1</sup> = Me), we believe both axial radicals are accessible due to the similarity in energy between the two radicals (**45** and **47**) and the conformations of the starting material that give rise to them. However, only axial radical **45** can undergo cyclization through an electronically favored *anti* transition structure<sup>[15]</sup> to give the major product observed.<sup>[16]</sup> Axial radical **47** may undergo radical interconversion<sup>[13b]</sup> to give an equatorial radical that then cy-

clizes in a less selective fashion. Ring interconversion between **47** and **45** may also occur but this would be expected to have a higher energy barrier than radical interconversion.<sup>[13b]</sup> We therefore believe that the use of the acetophenone ketal ( $R^1 = \text{Ph}$ ) leads to improved diastereoselectivity in the cyclizations by exerting greater conformational control over the substrates and the intermediate radical anions and thus axial radical **46** is formed selectively (Scheme 6).

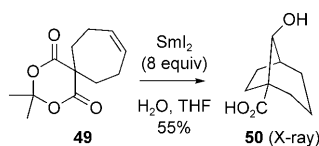


Scheme 6. Possible origin of selectivity in the cyclizations.

It is not clear why higher diastereoselectivities are obtained at increased temperature. Although most radical cyclizations are irreversible, cyclizations of stable radicals can be reversible.<sup>[17]</sup> Although unlikely, it is therefore possible that the cyclizations of these unusual radical anions may in some cases be reversible with thermodynamic control leading to higher selectivity. However, this does not explain, why the selectivity of cyclizations involving terminal alkenes does not improve with increased temperature (see Table 4). The absence of a group to stabilize the radical formed upon cyclization make these substrates the most likely to undergo reversible cyclizations. Another possibility is that the cyclopentanol products formed in the reaction undergo epimerization by a retroaldol/aldol process upon heating. However, this explanation is not consistent with the observation that different acetals of otherwise identical substrates give different diastereoisomeric ratios at higher temperatures. Studies aimed at understanding this intriguing temperature effect are continuing in our laboratory.

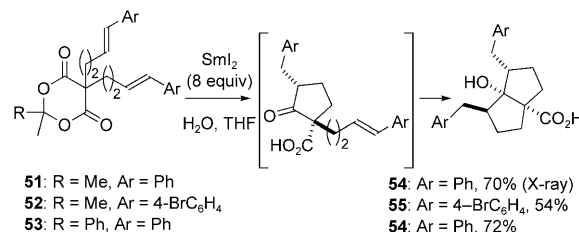
We have also shown that radical anions generated from cyclic 1,3-diester can be exploited in transannular cyclizations:<sup>[18]</sup> treatment of cycloheptene **49** with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  gave bicyclic alcohol **50** as a single diastereoisomer in 55% yield (Scheme 7).

Finally, the intermediacy of cyclopentanones in the reaction sequence led us to speculate that the presence of a



Scheme 7. Transannular cyclization of a cyclic 1,3-diester.

second alkene would result in a second radical cyclization event. To evaluate the feasibility of such cyclization cascades we prepared substrates **51–53**. Pleasingly, treatment of bis-alkene substrates **51** and **52** with  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$  gave the expected bicyclic products **54** and **55**, respectively, in moderate yield and with good diastereocontrol<sup>[19]</sup> (Scheme 8).



Scheme 8. Cyclization cascades of cyclic 1,3-diester.

The relative stereochemistry of **54** was confirmed by X-ray crystallographic analysis.<sup>[12]</sup> Bicyclic alcohol **54** was also obtained from the cyclization of the acetophenone-derived ketal **53**, thus confirming that ketoacids are also intermediates in the cyclizations of such substrates.

## Conclusion

In summary,  $\text{H}_2\text{O}$  activation of  $\text{SmI}_2$  allows the first reduction of cyclic 1,3-diester using the reagent. The deconstruction of the cyclic system upon reduction ensures that no over reduction occurs and 3-hydroxyacids are obtained in good yield. The reagent system is selective for cyclic 1,3-diester over acyclic 1,3-diester, lactones, and esters. In addition to the selectivity of the reagent system,  $\text{SmI}_2$  is commercially available, or convenient to prepare, easy to handle, operates at ambient temperature, and does not require toxic cosolvents or additives. Finally, the radicals formed by one electron reduction of the ester carbonyl group can be exploited in highly diastereoselective intramolecular additions to alkenes. The nature of the ketal unit and the reaction temperature have a significant effect on the selectivity of the reactions. Finally, cyclization cascades are possible when two alkenes are present in the starting cyclic diester. The cascades result in the formation of two rings and four stereocenters with good stereocontrol.

## Experimental Section

For general experimental procedures and experimental procedures and characterisation data pertaining to Table 1 and Scheme 2 and 5, please see our preliminary report.<sup>[3]</sup> Please see Supporting Information for additional experimental details, characterization data and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra for all new compounds, X-ray crystal structures for **20**, **22**, **50**, **54** and a derivative of **40** and CCDC numbers.

### General procedure A (GP A): $\text{SmI}_2$ -mediated reductions in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$

**2-Cyclohexylmethyl-2-(hydroxymethyl)hept-6-enoic acid (21)**: To a stirred solution of **11** (30 mg, 0.098 mmol, 1 equiv) in  $\text{THF}$  (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$

(2.1 mL, 117 mmol, 1200 equiv) was added SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 8.0 mL, 0.800 mmol, 8 equiv) dropwise using a syringe pump over 30 min. After decolorization of the reaction mixture, the reaction was opened to air and saturated aqueous sodium chloride (15 mL) and tartaric acid (25 mg) were added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL) and the combined organic phases dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with 50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in petroleum ether (40–60 °C) and 1% acetic acid gave **21** (20 mg, 0.079 mmol, 81%) as a white solid. M.p. 88–90 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89–1.03 (m, 2H, 2H from Cy), 1.05–1.30 (m, 3H, 3H from Cy), 1.30–1.45 (m, 3H, 2H from CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 1.49 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 1.54–1.77 (m, 7H, 5H from Cy, 2H from CH<sub>2</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.65 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.81 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.02 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.78 ppm (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub> from Cy), 26.4 (2 × CH<sub>2</sub> from Cy), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>CH), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub> from Cy), 34.9 (CH<sub>2</sub> from Cy), 41.3 (CH<sub>2</sub>CH), 50.0 (C<sup>q</sup>), 64.7 (CH<sub>2</sub>OH), 114.9 (CH<sub>2</sub>=CH), 138.3 (CH<sub>2</sub>=CH), 183.1 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 3376 (br, OH), 2922, 2850, 1691 (C=O), 1640, 1448, 1257, 1235, 1217, 1074, 905, 827, 663 cm<sup>-1</sup>; MS (ES+): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na: 277.1774; found: 277.1782 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**2-Hydroxymethyl-2-isobutylhept-6-enoic acid (2m):** As for GPA, reaction of **1m** (30 mg, 0.112 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and H<sub>2</sub>O (2.4 mL, 134 mmol, 1200 equiv) with SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 9.0 mL, 0.90 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 30% ethyl acetate in petroleum ether (40–60 °C) gave **2m** (16 mg, 0.074 mmol, 67%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>CH), 1.31–1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49–1.66 (m, 3H, 3H from CH<sub>2</sub>), 1.66–1.77 (m, 2H, 1H from CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.65 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.82 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 4.97 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.02 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 1.8, 1.8 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.79 ppm (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.2 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>CH), 24.3 (CH<sub>3</sub>CH), 24.4 (CH<sub>3</sub>CH), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>CH), 50.1 (C<sup>q</sup>), 64.7 (CH<sub>2</sub>OH), 114.9 (CH<sub>2</sub>=CH), 138.3 (CH<sub>2</sub>=CH), 183.1 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 3376 (br, OH), 3076, 2952, 2869, 2360, 1697 (C=O), 1640, 1460, 1388, 1367, 1234, 1038, 909 cm<sup>-1</sup>; MS (ES+): *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na: 237.1461; found: 237.1455 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**2-Cyclohexylmethyl-2-(hydroxymethyl)oct-7-enoic acid (2n):** As for GPA, reaction of **1n** (30 mg, 0.093 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and H<sub>2</sub>O (2.0 mL, 112 mmol, 1200 equiv) with SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 7.5 mL, 0.75 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 30% ethyl acetate in petroleum ether (40–60 °C) gave **2n** (23 mg, 0.086 mmol, 92%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90–1.02 (m, 2H, 2H from Cy), 1.05–1.45 (m, 8H, 3H from Cy, 4H from CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 1.49 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 1.53–1.75 (m, 7H, 5H from Cy, 2H from CH<sub>2</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 2.07 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.65 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.80 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 4.95 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.01 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 1.8, 1.8 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.80 ppm (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub> from Cy), 26.3 (CH<sub>2</sub> from Cy), 29.3 (CH<sub>2</sub> from Cy), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub> from Cy), 34.8 (CH<sub>2</sub> from Cy), 41.2 (CH<sub>2</sub>CH), 50.0 (C<sup>q</sup>), 64.7 (CH<sub>2</sub>OH), 114.5 (CH<sub>2</sub>=CH), 138.7 (CH<sub>2</sub>=CH), 183.2 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 3376 (br, OH), 3076, 2920, 2850, 2360, 1694 (C=O), 1640, 1448, 1254, 1214, 1036, 988, 907, 732 cm<sup>-1</sup>; MS (ES+): *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na: 291.1931291; found: 291.1932 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**2-Hydroxymethyl-2-isobutyl-2-oct-7-enoic acid (2o):** As for GPA, reaction of **1o** (31 mg, 0.111 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and distilled water (2.3 mL, 133 mmol, 1200 equiv) with SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 8.5 mL, 0.85 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 30% ethyl acetate in petroleum ether (40–60 °C) gave **2o** (18.3 mg,

0.080 mmol, 82%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>CH), 1.21–1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35–1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49–1.65 (m, 3H, 3H from CH<sub>2</sub>), 1.66–1.78 (m, 2H, 1H from CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>CH), 2.06 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.66 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.81 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 4.95 (ddt, 1H, *J* = 10.1, 1.8, 1.0 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.00 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 1.8, 1.8 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>=CH), 5.79 ppm (m, 1H, *J* = 17.2, 10.1, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>CH), 24.3 (CH<sub>3</sub>CH), 24.4 (CH<sub>3</sub>CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (C<sup>q</sup>), 64.6 (CH<sub>2</sub>OH), 114.5 (CH<sub>2</sub>=CH), 138.7 (CH<sub>2</sub>=CH), 183.1 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 3376 (br, OH), 3076, 2926, 2868, 2360, 1694 (C=O), 1640, 1462, 1387, 1367, 1238, 1037, 908 cm<sup>-1</sup>; MS (ES+): *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 229.1798; found: 229.1798 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**2-Hydroxymethyl-2-isobutyl-6-phenyl-hept-5-enoic acid and 2-hydroxymethyl-2-isobutyl-6-phenyl-hept-6-enoic acid (2p):** As for GPA, reaction of **1p** (75 mg, 0.227 mmol, 1 equiv) in THF (3.0 mL) and distilled water (4.5 mL, 250 mmol, 1100 equiv) with SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 18.2 mL, 1.82 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 60% ethyl acetate in petroleum ether (40–60 °C) gave **2p** (2:1, terminal alkene/internal alkene) (59 mg, 0.216 mmol, 95%) as a colorless oil. *Major regioisomer:* <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.76 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.78 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.36 (m, 1H, CH), 1.41 (dd, 2H, *J* = 6.0, 2.6 Hz, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45–1.78 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.32–2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CCH<sub>2</sub>), 3.49 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.65 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 4.97 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, C=CH<sub>2</sub>), 5.21 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, C=CH<sub>2</sub>), 7.06–7.37 ppm (m, 5H, 5 × Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.7 (CH), 24.2 (CHCH<sub>3</sub>), 24.3 (CHCH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>=CCH<sub>2</sub>), 42.4 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50.1 (C<sup>q</sup>), 64.7 (CH<sub>2</sub>OH), 112.7 (C=CH<sub>2</sub>), 126.1 (2 × ArCH), 127.4 (ArCH), 128.3 (2 × ArCH), 141.1 (C<sup>q</sup>), 147.9 (ArC<sup>q</sup>), 182.8 ppm (C=O); *minor regioisomer:* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.45–1.84 (m, 5H, CH and 2 × CH<sub>2</sub>), 1.95 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, CH=CCH<sub>3</sub>), 2.04–2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=C), 3.64 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 3.79 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>OH), 5.66 (td, 1H, *J* = 7.1, 1.4 Hz, CH=C), 7.01–7.35 ppm (m, 5H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.8 (CH=CCH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CHCH<sub>3</sub>), 24.4 (CHCH<sub>3</sub>), 24.4 (CH), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (C<sup>q</sup>), 64.7 (CH<sub>2</sub>OH), 125.6 (2 × ArCH), 126.63 (ArCH), 127.4 (C=CH), 128.2 (2 × ArCH), 135.4 (C<sup>q</sup>), 143.7 (C<sup>q</sup>), 182.7 ppm (C=O); IR (evap. film): ν<sub>max</sub> = 3409 (OH), 2954, 2927, 2868, 1698 (C=O), 1493, 1447, 1367, 1226, 1135, 1056, 1027, 919 cm<sup>-1</sup>; MS (ES–): *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 289.1804; found: 289.1807 [*M*–H+Na]<sup>+</sup>.

#### General procedure B (GP B): SmI<sub>2</sub>-mediated cyclizations in THF/H<sub>2</sub>O

*rac*-(1*R*,2*S*,3*S*)-3-Benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxy-cyclopentanecarboxylic acid (**22**): To a stirred solution of **18** (100 mg, 0.280 mmol, 1 equiv) in THF (1.0 mL) and H<sub>2</sub>O (6.0 mL, 336 mmol, 1200 equiv) was added SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF, 22.5 mL, 2.25 mmol, 8 equiv) dropwise using a syringe pump over 30 min. After decolorization of the reaction mixture, the reaction was opened to air and saturated aqueous sodium chloride (15 mL) and tartaric acid (50 mg) were added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL) and the combined organic phases dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or MgSO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with 20% ethyl acetate in petroleum ether (40–60 °C) gave 3-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxy-cyclopentanecarboxylic acid (82 mg, 0.260 mmol, 93%) as a white solid. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **22** was the major diastereoisomer (3:1 (others)). M.p. 43–45 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85–1.07 (m, 2H, 2H from CH<sub>2</sub>), 1.07–1.42 (m, 6H, 6H from CH<sub>2</sub>), 1.57–1.71 (m, 7H, 7H from CH<sub>2</sub>), 1.84–1.93 (m, 1H, 1H from CH<sub>2</sub>), 2.11–2.18 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH), 2.18–2.24 (m, 1H, 1H from CH<sub>2</sub>), 2.50 (dd, 1H, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H from ArCH<sub>2</sub>), 3.03 (dd, 1H, *J* = 13.4, 4.8 Hz, 1H from ArCH<sub>2</sub>), 3.84 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, CHOH), 7.17–7.24 (m, 3H, 3 × ArH), 7.26–7.33 ppm (m, 2H, 2 × ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.0 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH from Cy), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (HO<sub>2</sub>CCCH<sub>2</sub>), 38.8 (ArCH<sub>2</sub>), 44.9 (ArCH<sub>2</sub>CH), 53.6 (C<sup>q</sup>), 81.6 (CHOH), 125.0 (ArCH), 127.3 (2 × ArCH), 127.9 (2 × ArCH), 139.7 (ArC<sup>q</sup>),

182.8 ppm (C=O); IR (neat):  $\nu_{\max}$  = 3395, 2920, 2849, 1693 (C=O), 1445, 1209, 1062, 748, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 339.1931; found: 339.1934 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .

**rac-(1R,2S,3S)-3-(4-Bromobenzyl)-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid (31):** As for GP B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **24** (75 mg, 0.147 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mL, 161 mmol, 1100 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 11.7 mL, 1.17 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 3-(4-bromobenzyl)-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid (46 mg, 0.109 mmol, 74%) as a white solid. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **31** was the major diastereoisomer (7:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **38**.

**rac-(1R,2S,3S)-3-Benzyl-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (32):** As for general procedure B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **25** (76 mg, 0.243 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4.9 mL, 272 mmol, 1100 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 19.4 mL, 1.94 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 3-benzyl-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (43 mg, 0.202 mmol, 83%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **32** was the major diastereoisomer (6:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **39**.

**rac-(1R,2S,3S)-3-(4-Bromobenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (33):** As for general procedure B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **26** (62 mg, 0.130 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mL, 158 mmol, 1200 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 10.5 mL, 1.05 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 3-(4-bromobenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (37 mg, 0.104 mmol, 80%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **33** was the major diastereoisomer (4:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **40**.

**rac-(1R,2S,3S)-2-Hydroxy-1-isobutyl-3-naphthalen-1-ylmethylcyclopentanecarboxylic acid (34):** As for general procedure B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **27** (55 mg, 0.124 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.7 mL, 272 mmol, 1200 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 10 mL, 1.0 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 2-hydroxy-1-isobutyl-3-naphthalen-1-ylmethylcyclopentanecarboxylic acid (33 mg, 0.202 mmol, 82%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **34** was the major diastereoisomer (7:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **41**.

**rac-(1R,2S,3S)-3-(5-Bromo-2-methoxybenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (35):** As for general procedure B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **28** (33 mg, 0.070 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mL, 79.2 mmol, 1200 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 5.3 mL, 0.53 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 3-(5-bromo-2-methoxybenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (18.2 mg, 0.202 mmol, 72%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers of which **35** was the major diastereoisomer (8:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **42**.

**rac-(1R,2S,3S)-1-Cyclohexylmethyl-2-hydroxy-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (36):** As for general procedure B, with the exception that re-

action was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **29** (75 mg, 0.210 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4.2 mL, 233 mmol, 1100 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 16.8 mL, 1.68 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 1-cyclohexylmethyl-2-hydroxy-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (45 mg, 0.189 mmol, 90%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers which **36** was the major diastereoisomer (3:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **43**.

**rac-(1R,2S,3S)-2-Hydroxy-1-isobutyl-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (37):** As for general procedure B, with the exception that reaction was warmed to 50°C prior to addition of  $\text{SmI}_2$  and that the temperature was maintained until the reaction was quenched. Reaction of **30** (60 mg, 0.189 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4.1 mL, 228 mmol, 1200 equiv) with  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 15.2 mL, 1.52 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with 10% ethyl acetate in hexane gave 2-hydroxy-1-isobutyl-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (31 mg, 0.189 mmol, 82%) as a colorless oil. The product was obtained as a mixture of four diastereoisomers which **37** was the major diastereoisomer (3:1 (others)). Characterization was undertaken on the product of subsequent esterification and oxidation **44**.

#### General Procedure C: Esterification-oxidation sequence to form keto-esters

**rac-(1R,3S)-3-Benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (23):** To a stirred solution of the four diastereoisomers of 3-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid (33 mg, 0.104 mmol, 1 equiv) in methanol (4.0 mL) and toluene (1.0 mL), was added dropwise trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexane, 0.115 mL, 0.229 mmol, 2.2 equiv) and the reaction stirred for 1 h. The solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL). Dess–Martin periodinane (65 mg, 0.155 mmol, 1.6 equiv) was subsequently added, and the reaction stirred for 1.5 h prior to quenching with water (15 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL), the combined organic phases dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate in hexane gave 3-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (30 mg, 0.092 mmol, 88%) as a colorless oil and as a 12:1 mixture of diastereoisomers of which **23** was the major.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97–1.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  from Cy), 1.14–1.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  from Cy), 1.35–1.49 (m, 1H, CH from Cy), 1.56 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.6 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 1.61–1.88 (m, 8H, 6H from Cy, 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.09–2.17 (m, 1H, 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.20 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.6 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 2.51–2.66 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.67–2.75 (m, 2H, 1H from  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.27 (dd, 1H,  $J$  = 13.5, 3.9 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.27 ppm (m, 5H, 5  $\times$  Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.1 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 26.2 (2  $\times$   $\text{CH}_2$  from Cy), 26.4 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 30.9 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 34.1 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 34.8 (CH from Cy), 36.3 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 42.5 ( $\text{CCH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.2 ( $\text{C}^q$ ), 126.2 (ArCH), 128.3 (2  $\times$  ArCH), 129.0 (2  $\times$  ArCH), 139.4 (ArC $^q$ ), 170.9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 214.9 ppm (C=O); IR (evap. film):  $\nu_{\max}$  = 2923, 2850, 2362, 1747 (C=O), 1721 (C=O), 1450, 1210, 912, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 351.1917; found: 351.1931 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .

**rac-(1R,3S)-3-(4-Bromobenzyl)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (38):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 3-(4-bromobenzyl)-1-cyclohexylmethyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid (58 mg, 0.109 mmol, 1 equiv) in methanol (1.0 mL) and toluene (0.25 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexane, 0.436 mL, 0.872 mmol, 8 equiv) added dropwise over 4 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (96 mg, 0.230 mmol, 2.1 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 3% ethyl acetate in hexane, gave 3-(4-bromobenzyl)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (37 mg, 0.089 mmol, 82%) as a colorless oil and as a 33:1 mixture of diastereoisomers of which **38** was

the major. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83–0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub> from Cy), 1.06–1.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub> from Cy), 1.21–1.34 (m, 1H, CH), 1.43 (dd, 1H, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>Cy), 1.51–1.71 (m, 8H, 6H from Cy, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95–2.04 (m, 1H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08 (dd, 1H, *J* = 14.2, 6.4 Hz, CH<sub>2</sub> from Cy), 2.42–2.51 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ar), 2.53–2.63 (m, 2H, 1H from CH<sub>2</sub>Ar, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.07 (dd, 1H, *J* = 13.7, 4.2 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2 × ArCH), 7.38 ppm (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2 × ArCH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (brs, 3 × CH<sub>2</sub>), 31.0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub> from Cy), 34.2 (CH<sub>2</sub> from Cy), 34.9 (CH from Cy), 35.7 (CH<sub>2</sub>Ar), 42.6 (CH<sub>2</sub>Cy), 50.6 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 61.2 (C<sup>q</sup>), 120.1 (ArC<sup>q</sup>), 130.9 (2 × ArCH), 131.4 (2 × ArCH), 138.3 (ArC<sup>q</sup>), 170.9 (COOH), 214.7 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 2921, 2850, 1748 (C=O), 1720 (C=O), 1487, 1447, 1207, 1157, 1071, 1010, 732 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>BrNa: 429.1036; found: 429.1034 [M+Na]<sup>+</sup>.

***rac*-(1*R*,3*S*)-3-Benzyl-1-isobutyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (39):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 3-benzyl-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (43 mg, 0.158 mmol, 1 equiv) in methanol (1.0 mL) and toluene (0.25 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2M in hexane, 0.630 mL, 1.26 mmol, 8 equiv) added dropwise over 4 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (120 mg, 0.255 mmol, 1.8 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 3% ethyl acetate in hexane gave 3-benzyl-1-isobutyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (35 mg, 0.137 mmol, 81%) as a colorless oil and as a 7:1 mixture of diastereoisomers of which **39** was the major. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.40 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.55–1.74 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95–2.04 (m, 1H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.12 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.42–2.52 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ar), 2.54–2.62 (m, 2H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 3.12 (dd, 1H, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.09–7.14 (m, 2H, 2 × ArCH), 7.17–7.21 (m, 1H, ArCH), 7.22–7.28 ppm (m, 2H, 2 × ArCH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.1 (CHCH<sub>3</sub>), 23.6 (CHCH<sub>3</sub>), 25.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>Ar), 44.0 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.9 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 61.6 (C<sup>q</sup>), 126.3 (ArCH), 128.4 (2 × ArCH), 129.0 (ArCH), 139.4 (ArC<sup>q</sup>), 170.7 (COOCH<sub>3</sub>), 214.8 ppm (C=O); IR (neat): ν<sub>max</sub> = 2954, 2871, 2361, 2343, 1748 (C=O), 1721 (C=O), 1453, 1216, 1161, 699 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na: 311.1618; found: 311.1629 [M+Na]<sup>+</sup>.

***rac*-(1*R*,3*S*)-3-(4-Bromobenzyl)-1-isobutyl-2-oxo-cyclopentane carboxylic acid methyl ester (40):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 3-(4-bromobenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (78 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in methanol (4.0 mL) and toluene (1.0 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2M in hexane, 0.240 mL, 0.485 mmol, 2.2 equiv) dropwise over 1 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (136 mg, 0.320 mmol, 1.55 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate in hexane gave 3-(4-bromobenzyl)-1-isobutyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (31 mg, 0.084 mmol, 60%) as a yellow oil and as a 25:1 mixture of diastereoisomers of which **40** was the major. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.41 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.56–1.74 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94–2.06 (m, 1H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.39–2.52 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55–2.63 (m, 2H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 3.06 (dd, 1H, *J* = 13.7, 4.2 Hz, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2 × ArH), 7.39 ppm (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2 × ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0 (CHCH<sub>3</sub>), 23.6 (CHCH<sub>3</sub>), 25.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.6 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 43.9 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.6 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 61.5 (C<sup>q</sup>), 120.1 (ArC<sup>q</sup>), 130.8 (2 × ArCH),

131.4 (2 × ArCH), 138.2 (ArC<sup>q</sup>), 170.6 (COOCH<sub>3</sub>), 214.5 ppm (C=O); IR (evap. film): ν<sub>max</sub> = 2925, 2955, 1750, 1749 (C=O), 1723 (C=O), 1487, 1488, 1218, 1162, 1011, 903, 704 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>BrNa: 391.0692; found: 391.0702 [M+Na]<sup>+</sup>.

***rac*-(1*R*,3*S*)-1-Isobutyl-3-naphthalen-1-ylmethyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (41):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 2-hydroxy-1-isobutyl-3-naphthalen-1-ylmethyl-cyclopentanecarboxylic acid (33 mg, 0.101 mmol, 1 equiv) in methanol (4.0 mL) and toluene (1.0 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2M in hexane, 0.110 mL, 0.223 mmol, 2.2 equiv) dropwise over 1 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (61.2 mg, 0.146 mmol, 1.55 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate in hexane gave 1-isobutyl-3-naphthalen-1-ylmethyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (25 mg, 0.073 mmol, 81%) as a yellow oil and as a 7:1 mixture of diastereoisomers of which **41** was the major. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.88 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.45 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.60–1.79 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.88–2.02 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.17 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.58–2.71 (m, 2H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.78–2.85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (dd, 1H, *J* = 14.1, 3.7 Hz, CH<sub>2</sub>Ar), 7.29–7.33 (m, 1H, ArH), 7.37–7.42 (m, 1H, ArH), 7.47–7.56 (m, 2H, ArH), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 8.06 ppm (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0 (CHCH<sub>3</sub>), 23.6 (CHCH<sub>3</sub>), 25.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.3 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>Ar), 43.9 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.2 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 61.4 (C<sup>q</sup>), 123.5 (ArCH), 125.4 (ArCH), 125.6 (ArCH), 126.0 (ArCH), 126.8 (ArCH), 127.1 (ArCH), 128.8 (ArCH), 131.6 (ArC<sup>q</sup>), 133.9 (ArC<sup>q</sup>), 135.7 (ArC<sup>q</sup>), 171.0 (COOCH<sub>3</sub>), 214.9 ppm (C=O); IR (evap. film): ν<sub>max</sub> = 2954, 2862, 1747 (C=O), 1717 (C=O), 1446, 1217, 1161, 1013, 776 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na: 361.1774; found: 361.1769 [M+Na]<sup>+</sup>.

***rac*-(1*R*,3*S*)-3-(5-Bromo-2-methoxybenzyl)-1-isobutyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (42):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 3-(5-bromo-2-methoxybenzyl)-2-hydroxy-1-isobutylcyclopentanecarboxylic acid (43 mg, 0.112 mmol, 1 equiv) in methanol (4.0 mL) and toluene (1.0 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2M in hexane, 0.120 mL, 0.246 mmol, 2.2 equiv) dropwise over 1 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (72 mg, 0.171 mmol, 1.55 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate in hexane gave 3-(5-bromo-2-methoxybenzyl)-1-isobutyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (30 mg, 0.075 mmol, 70%) as a colorless oil and as a 5:1 mixture of diastereoisomers of which **42** was the major. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.78 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.41 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.47–1.71 (m, 3H, 1H from CHCH<sub>3</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.89–2.03 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.39–2.51 (m, 2H, 1H from CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1H from CH<sub>2</sub>Ar), 2.51–2.72 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.15–3.23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68–6.73 (m, 1H, ArH), 7.18–7.22 (m, 1H, ArH), 7.25–7.32 ppm (m, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0 (CHCH<sub>3</sub>), 23.6 (CHCH<sub>3</sub>), 25.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.1 (CHCH<sub>2</sub>Ar), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>Ar), 61.3 (C<sup>q</sup>), 111.8 (ArCH), 112.4 (ArC<sup>q</sup>), 130.1 (ArC<sup>q</sup>), 130.2 (ArCH), 133.1 (ArCH), 156.6 (ArC<sup>q</sup>), 170.9 (COOCH<sub>3</sub>), 214.8 ppm (C=O); IR (evap. film): ν<sub>max</sub> = 2954, 1747 (C=O), 1723 (C=O), 1489, 1247, 1029, 803, 623 cm<sup>-1</sup>; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>BrNa: 419.0828; found: 419.0830 [M+Na]<sup>+</sup>.

***rac*-(1*R*,3*R*)-1-Cyclohexylmethyl-3-methyl-2-oxocyclopentane carboxylic acid methyl ester (43):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 1-cyclohexylmethyl-2-hydroxy-3-methyl-cyclopentanecarboxylic acid (40 mg, 0.170 mmol, 1 equiv) in methanol (1.0 mL) and toluene

(0.25 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexane, 0.680 mL, 1.36 mmol, 8 equiv) added dropwise over 4 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (107 mg, 0.255 mmol, 1.5 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 3% ethyl acetate in hexane gave 1-cyclohexylmethyl-3-methyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester (35 mg, 0.137 mmol, 81%) as a colorless oil and as a 3:1 mixture of diastereoisomers of which **43** was the major.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.82–0.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  from Cy), 1.04–1.22 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  from Cy,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.27–1.35 (m, 1H, CH from Cy), 1.42 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.6 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 1.52–1.69 (m, 7H, 6H from Cy, 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.75 (ddd, 1H,  $J$  = 13.0, 11.6, 6.2 Hz, 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.06 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.6 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 2.13–2.28 (m, 2H,  $\text{CHCH}_3$ , 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.60 (ddd, 1H,  $J$  = 13.0, 6.4, 2.0 Hz, 1H from  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.69 ppm (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.1 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 26.2–26.3 (brs, 2  $\times$   $\text{CH}_2$  from Cy), 29.1 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 34.1 ( $\text{CH}_2$  from Cy), 34.8 (CH from Cy), 42.5 ( $\text{CH}_2\text{Cy}$ ), 43.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.5 ( $\text{C}^\circ$ ), 171.5 ( $\text{COOCH}_3$ ), 216.6 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ); IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 2923, 2851, 2358, 1748 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1722 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1488, 1247, 1207, 1130 1011, 925, 767  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ : 275.1611; found: 275.1618 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .

***rac*-(1R,3S)-1-Isobutyl-3-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (44):** As for general procedure C, the four diastereoisomers of 1-cyclohexylmethyl-2-hydroxy-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (40 mg, 0.170 mmol, 1 equiv) in methanol (1.0 mL) and toluene (0.25 mL), were treated with trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexane, 0.680 mL, 1.36 mmol, 8 equiv) added dropwise over 4 h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude product redissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL). Treatment with the Dess–Martin periodinane (107 mg, 0.255 mmol, 1.5 equiv) and purification by column chromatography on silica gel, eluting with 3% ethyl acetate in hexane gave 1-cyclohexylmethyl-3-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylic acid methyl ester (35 mg, 0.137 mmol, 81%) as a colorless oil and as a 3:1 mixture of diastereoisomers of which **44** was the major.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.89 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.12 (d, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.6 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1.46–1.51 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 1.60–1.74 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.95 (dd, 1H,  $J$  = 14.1, 6.8 Hz, 1H from  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1.96–2.02 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 2.16–2.25 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 2.30–2.40 (m, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 2.53 (ddd, 1H,  $J$  = 13.4, 9.3, 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 ppm (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.2 ( $\text{C}^\circ$ ), 171.8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 215.7 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ); IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 2956, 2851, 2854, 1750 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1728 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1460, 1214, 1161, 1011, 967, 723  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : 235.1305; found: 235.1305 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ .

***rac*-(1S,8S)-8-Hydroxy-bicyclo[3.2.1]octane-1-carboxylic acid (50):** To a stirred solution of **49** (25 mg, 0.112 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.2 mL, 134 mmol, 1200 equiv) was added  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 8.93 mL, 0.893 mmol, 8 equiv) dropwise using a syringe pump over 1 hour. After decolorization of the reaction mixture, the flask was opened to air and saturated aqueous sodium chloride (10 mL) and tartaric acid (50 mg) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3  $\times$  15 mL) and the combined organic phases dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 40% ethyl acetate in hexane gave **50** (10 mg, 0.060 mmol, 54%) as a white solid. M.p. 109–111  $^\circ\text{C}$  (ethyl acetate);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20–1.29 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 1.47–1.69 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 1.73–1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90–2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06–2.16 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 2.19–2.26 (m, 1H,  $\text{CHCHOH}$ ), 4.17 ppm (d, 1H,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{CHOH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CHCHOH}$ ), 50.4 ( $\text{C}^\circ$ ), 74.5 ( $\text{CHOH}$ ), 182.4 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ); IR (evap. film):  $\nu_{\text{max}}$  = 3422 (br. OH), 2925, 2871, 1703 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1694 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1454, 1291, 1187, 1143, 1096, 1064  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$ : 169.0865; found: 169.0863 [ $M-\text{H}$ ] $^+$ .

#### General Procedure D: $\text{SmI}_2$ -mediated cyclization cascades in THF/ $\text{H}_2\text{O}$

***rac*-(1R,3aS,6R,6aS)-1,6-Dibenzyl-6a-hydroxyoctahydopentalene-3a-carboxylic acid (54):** To a stirred solution of **51** (100 mg, 0.250 mmol, 1 equiv) in THF (1.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (5.4 mL, 297 mmol, 1200 equiv) was added  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF, 19.8 mL, 1.98 mmol, 8 equiv) dropwise using a syringe pump over 30 min. After decolorization of the reaction mixture, the flask was opened to air and saturated aqueous sodium chloride (15 mL) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3  $\times$  15 mL) and the combined organic phases dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 20% ethyl acetate in petroleum ether (40–60  $^\circ\text{C}$ ) gave **54** (60 mg, 0.173 mmol, 69%) as a white solid. M.p. 132–134  $^\circ\text{C}$  (ethyl acetate);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15–1.40 (m, 2H, 2H from  $\text{CH}_2$ ), 1.54 (dd, 1H,  $J$  = 13.1, 6.3 Hz, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 1.58–1.72 (m, 2H, 2H from  $\text{CH}_2$ ), 1.72–1.81 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 2.04–2.23 (m, 3H, 1H from  $\text{CH}_2$ , 2  $\times$  CH), 2.48 (ddd, 1H,  $J$  = 13.1, 6.1, 1.5 Hz, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 2.54–2.64 (m, 2H, 2H from  $\text{PhCH}_2$ ), 3.14 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 2.5 Hz, 1H from  $\text{PhCH}_2$ ), 3.34 (dd, 1H,  $J$  = 12.7, 3.2 Hz, 1H from  $\text{PhCH}_2$ ), 7.20–7.26 (m, 6H, 6  $\times$  ArH), 7.28–7.36 ppm (m, 4H, 4  $\times$  ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 48.2 (CH), 55.4 (CH), 64.4 ( $\text{C}^\circ$ ), 92.7 ( $\text{C}^\circ$ ), 125.9 (ArCH), 126.0 (ArCH), 128.4 (2  $\times$  ArCH), 128.4 (2  $\times$  ArCH), 128.8 (2  $\times$  ArCH), 128.9 (2  $\times$  ArCH), 141.3 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 142.1 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 181.9 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ); IR (evap. film):  $\nu_{\text{max}}$  = 2950, 1703, 1682, 1494, 1454, 1276, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3$ : 349.1804; found: 349.1797 [ $M-\text{H}$ ] $^+$ .

***rac*-(1R,3aS,6R,6aS)-1,6-di-(4-Bromobenzyl)-6a-hydroxyhexahydopentalene-3a-carboxylic acid (55):** As for a general procedure D, reaction of **52** (50 mg, 0.089 mmol, 1 equiv) in THF (2.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1.92 mL, 107 mmol, 1200 equiv) with (0.1 M in THF, 7.1 mL, 0.710 mmol, 8 equiv) after column chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 20% ethyl acetate in petroleum ether (40–60  $^\circ\text{C}$ ) gave **55** (23 mg, 0.045 mmol, 54%) as a white solid. M.p. 108–110  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15–1.35 (m, 2H, 2H from  $\text{CH}_2$ ), 1.56 (m, 3H, 3H from  $\text{CH}_2$ ), 1.65–1.75 (m, 1H, 1H from  $\text{CH}_2$ ), 1.93–2.03 (m, 1H, CH), 2.04–2.17 (m, 2H, 1H from  $\text{CH}_2$ , CH), 2.41–2.51 (m, 2H, 1H from  $\text{CH}_2$ , 1H from Ar $\text{CH}_2$ ), 2.56 (dd, 1H,  $J$  = 13.9, 11.3 Hz, 1H from Ar $\text{CH}_2$ ), 3.02 (dd, 1H,  $J$  = 13.9, 2.5 Hz, 1H from Ar $\text{CH}_2$ ), 3.24 (dd, 1H,  $J$  = 12.9, 3.0 Hz, 1H from Ar $\text{CH}_2$ ), 7.09 (dd, 4H,  $J$  = 8.3, 3.0 Hz, 4  $\times$  ArH), 7.42 (dd, 4H,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 4  $\times$  ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (2  $\times$  ArCH), 35.9 (2  $\times$  ArCH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 55.2 (CH), 64.0 ( $\text{C}^\circ$ ), 92.1 ( $\text{C}^\circ$ ), 119.7 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 119.8 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 130.5 (2  $\times$  ArCH), 130.6 (2  $\times$  ArCH), 131.4 (2  $\times$  ArCH), 131.5 (2  $\times$  ArCH), 140.2 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 140.9 (Ar $\text{C}^\circ$ ), 180.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ); IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 3040 (br. OH), 2928, 2859, 1896, 1693 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1486, 1453, 1403, 1262, 1095, 1070, 1010, 841, 792, 741, 668  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES–):  $m/z$  (%): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3$ : 06.9989; found: 506.9998 [ $M-\text{H}$ ] $^+$ .

## Acknowledgements

We thank AstraZeneca (CASE award to K.D.C.), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) (Fellowship to J.M.), EC (Marie-Curie Fellowship to G.G.), EPSRC (project studentship, B.S.), University of Messina, Italy (Fellowship to S.D.G.) and the University of Manchester. We also thank Malcolm Spain for preliminary studies and the Nuffield Foundation for the award of an Undergraduate Bursary.

- [1] Metal-mediated radical reactions: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771. Recent reviews on the use of  $\text{SmI}_2$  in synthesis: b) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321; d) H. B. Kagan, J. L. Namy in *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis* (Ed.: S. Kobayashi), Springer, Berlin, **1999**, p. 155; e) P. G. Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2727; f) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351; g) A.

- Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393; h) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371; i) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, 32, 607; j) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140; k) D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide*; RSC, Cambridge, **2010**.
- [2] a) L. A. Duffy, H. Matsubara, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1136; b) D. Parmar, L. A. Duffy, D. V. Sadasivam, H. Matsubara, P. A. Bradley, R. A. Flowers II, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15467.
- [3] G. Guazzelli, S. De Grazia, K. D. Collins, H. Matsubara, M. Spain, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7214.
- [4] a) B. Chen, *Heterocycles* **1991**, 32, 529; b) H. McNab, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 345.
- [5] M. O. Polla, L. Tottie, C. Nordén, M. Linschoten, D. Müsil, S. Trumpp-Kallmeyer, I. R. Aukrust, R. Ringom, K. H. Holm, S. M. Neset, M. Sandberg, J. Thurmond, P. Yu, G. Hategan, H. Anderson, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1151.
- [6] a) E. Hasegawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5008. Recent studies on the use of H<sub>2</sub>O with SmI<sub>2</sub>: b) A. Dahlén, G. Hilmersson, B. W. Knettle, R. A. Flowers II, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4870; c) A. Tarnopolsky, S. Hoz, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3801.
- [7] a) P. R. Chopade, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 44; b) E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18093; c) R. J. Enemaerke, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *Chem. Commun.* **1999**, 343; d) M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137.
- [8] Axial radicals are preferred due to an anomeric effect. For selected examples, see: a) V. Malatesta, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 609; b) B. Giese, J. Dupuis, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1349; c) T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 152; d) D. Crich, L. B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2209. See also reference [13b].
- [9] Calculated relative reaction energies suggest that the degree of substitution on the cyclic 1,3-diester does not affect the ease of reduction significantly. See reference [3].
- [10] H. Farran, S. Hoz, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4875.
- [11] a) J. Cossy has described the radical cyclization of unsaturated esters by using sodium–ammonia but proposes that radicals at a lower oxidation state are involved: J. Cossy, B. Gille, V. Bellosta, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3141; b) Srikrishna has reported the anionic cyclization of unsaturated esters by using lithium–ammonia: A. Srikrishna, S. S. V. Ramasastry, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 379; c) for an imide–alkene cyclization mediated by SmI<sub>2</sub>, see: R. H. Taaning, L. Thim, J. Karaffa, A. G. Campaña, A.-M. Hansen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11884.
- [12] See the Supporting Information for X-ray crystal structures and CCDC numbers.
- [13] For recent discussions of radical versus anionic cyclizations, see: a) W. F. Bailey, M. J. Mealy, K. B. Wiberg, *Org. Lett.* **2002**, 4, 791, and references therein; b) S. D. Rychnovsky, T. Hata, A. I. Kim, A. J. Buckmelter, *Org. Lett.* **2001**, 3, 807. See also reference [11b].
- [14] A. Dahlén, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5565, and references [6a] and [7b].
- [15] A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073.
- [16] Radical cyclizations tend to form *cis*-fused bicyclic products. For discussions, see: a) D. L. J. Clive, D. R. Cheshire, L. Set, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 353; b) D. L. J. Clive, H. W. Manning, T. L. B. Boivin, M. H. D. Postema, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6857.
- [17] For selected examples of reversible metal-mediated radical cyclizations, see: a) D. P. Curran, T. M. Morgan, C. E. Schwartz, B. B. Snider, M. A. Dombroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6607; b) K. Sung, Y. Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2771.
- [18] For SmI<sub>2</sub>-mediated transannular cyclizations involving conventional radical anions derived from ketones, see: G. A. Molander, B. Czako, M. Rheam, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1755.
- [19] No other diastereoisomers were isolated from the cyclizations of substrates **51–53**.

Received: March 11, 2010  
Published online: July 19, 2010