UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

JEFFERSON LUIZ PRINCIVAL

"Organoteluretos na Preparação de Substâncias Bioativas."

Tese de Doutorado

São Paulo

Data do Depósito na SPG: 04/05/2010

JEFFERSON LUIZ PRINCIVAL

"Organoteluretos na Preparação de Substâncias Bioativas."

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Química (Química Orgânica)

Orientador (a): Prof. Dr. João Valdir Comasseto

São Paulo

2010

Jefferson Luiz Princival

"Organoteluretos na Preparação de Substâncias Bioativas."

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Química (Química Orgânica).

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Valdir Comasseto (Orientador)
nstituição: Instituto de Química – Universidade de São Paulo
Assinatura:
Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni
nstituição: Universidade Federal de Santa Maria - RS
Assinatura:
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
nstituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo
Assinatura:
Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade
nstituição: Instituto de Química – Universidade de São Paulo
Assinatura:
Prof ^a . Dr ^a . Liliana Marzorati
nstituição: Instituto de Química – Universidade de São Paulo
Assinatura:

O presente trabalho foi realizado no "Laboratório de Síntese de Compostos de Selênio e
Telúrio" do Departamento de Química Fundamental da Universidade de São Paulo, sob a orientação do Prof. Dr. João Valdir Comasseto do IQ-USP.

Dodico	acta	trobal	ha
Dedico	este	trapai	no

À minha mãe Elizabeth.

Aos meus irmãos Everton, Cleverson, Henry, Evellyn e Hellen.

E ao meu pai Marcos, por ser meu maior ídolo e exemplo de homem.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, por me dar força nos momentos de fraqueza.

Ao Professor João Valdir Comasseto (IQ-USP), pela oportunidade em seu laboratório e pelas horas de psicoterapia, sempre regadas a boa bebida.

Ao Professor Alcindo A. Dos Santos (IQ-USP), um carinho especial por sempre fazer parte de minha vida acadêmica.

Aos amigos do Laboratório, em especial Morilo, Natty e Alexandre (Sem os quais este trabalho não teria sido realizado).

Aos amigos, Tiago Oliveira e Gustavo Zanotto pela amizade e pela parceria nos três anos de convivência na mesma casa, com certeza aprendi muito com vocês.

Meu especial agradecimento a toda minha família.

A todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

À FAPESP pela bolsa concedida; CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

LISTA DE ABREVIATURAS

 δ - deslocamento químico em ppm

MVK - Metil vinil cetona

p-TSA - ácido p-tolueno sulfônico

d - dubleto

t - tripleto

quint. - quintupleto

sext. - sextupleto

hept. - hepteto

h - horas

Hz - hertz

J - constante de acoplamento

HMPA - Hexametil fósforo amida

qt - quadrupleto

min. - minutos

Ph - fenila

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RMN ¹²⁵Te - Ressonância Magnética Nuclear de telúrio 125

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

t.a. - temperatura ambiente

THF - tetrahidrofurano

LiDTBB Di-terc-butil-bifenilida de lítio

CAL-B Cândida antartica fração-B (Enzima imobilizada) Novozyme-435

TMEDA Tetrametiletilenodiamina

e.e. Excesso Enantiomérico

PHB Polihidroxibutirato

DEAD Di-etil-azodicarboxilato

GRE Grupo retirador de elétrons

GDE Grupo doador de elétrons

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	i
RESUMO	vii
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Reagentes organometálicos	
1.1.1 Definição	22
1.1.2 Histórico	
1.1.3 Compostos organolítio funcionalizados	25
1.1.3.1 Compostos organolítio α -funcionalizados	
1.1.3.1.1 Preparação de compostos organolítio α -funcionalizados sp ³	26
1.1.3.1.2 Preparação de compostos organolítio α -funcionalizados sp ²	28
1.1.3.2 Compostos organolítio β-funcionalizados	29
1.1.3.2.1 Preparação de compostos organolítio β-funcionalizados sp ³	30
1.1.3.3 Compostos organolítio γ-funcionalizados com hibridização sp ³	
1.1.3.3.1 Preparação de compostos organolítio γ-funcionalizados sp ³	
1.1.3.4 Compostos organolítio δ-funcionalizados	
1.1.3.4.1 Preparação de compostos organolítio δ-funcionalizados sp ³	
1.1.4 Preparação de precursores sintéticos de reagentes organolítio	
1.1.4.1 Preparação de Organoestananas	
1.1.4.2 Preparação de Halohidrinas	
1.1.4.3 Preparação de Organocalcogenetos	35
1.2 Organocalcogenetos	36
1.2.1 Organoteluretos	
1.2.1.1 Reação de organoteluretos com reagentes organometálicos	
1.2.1.2 Reação de troca Te/Li	
1.2.1.3 Reação de troca Te/M na Síntese de Substâncias Bioativas	
2. OBJETIVOS	
3.RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 Preparação de Teluretos Alquílicos Funcionalizados	
3.1.1 Preparação da 4-butilteluro-2-butanona (87)	
3.1.2 Preparação do 4-butilteluro-2-butanol (67)	
3.1.3 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-2-butanol (67)	
3.1.4 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-1-propanol (88)	
3.1.4.1 Preparação das vinil cetonas 92-94	50 50
3.1.6 Preparação dos (<i>R</i>)-3-hidroxibutilcalcogenetos 67, 111 e 112	
3.1.7 Preparação dos (R)-3-hidroxibatilicalcogenetos 113-115	61
3.1.8 Preparação dos (S)-3-hidroxibutilcalcogenetos 67, 111-115	62
3.1.8.1 Determinação do <i>e.e.</i> dos (<i>R</i>)- e (<i>S</i>)-3-Hidroxicalcogenetos 67, 111-115	63
3.2 Preparação de Teluretos Vinílicos	
3.2.1 Preparação de teluretos vinílicos funcionalizados	64
3.2.1.1 Preparação dos teluretos 127 e 128.	
3.2.1.2 Preparação dos teluretos 129-132.	
3.2.1.3 Preparação do (Z)-3-(butilteluro)-(3)-(trimetilsilil) acrilato de etila (135)	
3.2.1.4 Preparação do (Z)-3-(butilteluro)-(3)-(trimetilsilil)-2-propen-1-ol (136)	
3.3 Preparação de Reagentes Organometálicos γ-Funcionalizados	78

3.3.1 Preparação de reagentes funcionalizados de Zinco	79
3.3.1.1 Preparação do metilzincato misto 67e	
3.3.1.2 Preparação do butilzincato misto 67f	
3.3.1.3 Preparação do butilzincato misto 67g	
3.3.2 Preparação de cianocupratos funcionalizados	
3.3.3 Adição direta de reagentes organolítio à benzonitrila	
3.3.4 Síntese enantiosseletiva do (R)-(-)-4-hidroxi-1-fenil-1-pentanona (149)	
3.4 Preaparação de Reagentes Organolítio Silil Funcionalizados	99
3.4.1 Reagentes Silil-Funcionalizados de telúrio em Reações do tipo Brook	99
3.4.2 Reação de Transmetalação Li/Ce	102
3.5 Reagentes Funcionalizados de Telúrio em Reações Pericíclicas	
3.5.1. Reagentes Funcionalizados de Telúrio em Reação de Diels-Alder	112
3.5.1.1 Reagentes de Telúrio II	112
3.5.1.2 Reagentes de Telúrio IV	
3.6 TELURETOS ALQUÍLICOS NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS	116
3.6.1 Preparação do epóxido 231	118
3.6.1.1 Preparação da (+/-)-Frontalina (224)	
3.6.1.2 Preparação da (+/-)-Frontalina via Abertura do Epóxido 221a	119
3.6.1.3 Preparação de Reagentes de Cobre	
3.6.1.4 Preparação de Reagentes de Grignard	123
3.6.1.5 Preparação dos Epóxidos 221	
3.6.1.6 Preparação da (+/-)-Frontalina via Substituição do Tosilato Alílico 222	125
3.6.1.7 Preparação da (+) e (-)-Frontalina	
3.6.1.7.1 Di-hidroxilação de Sharpless	
3.6.2 Síntese da (+/-)-(<i>Exo/Endo</i>)-Brevicomina (234)	
3.6.2 Epoxidação de Sharpless - Síntese da (+)-(<i>Endo</i>)-Brevicomina	
3.6.3 Síntese Formal e Enantiosseletiva da (R,R)-(-)-Pirenoforina (243)	
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	
5.1 Procedimento geral de preparação das vinil cetonas 92-94	
5.2 Preparação da 4-butilteluro-2-butanona (87)	
5.3 Preparação do 4-butilteluro-2-butanol (67)	
5.4 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-2-butanol (67)	
5.5 Preparação "one pot" do 3-butilteluro-1-propanol (88)	
5.6 Preparação "one pot" do 3-(sec-butilteluro)-1-butanol (107)	
5.7 Procedimento geral de preparação do di-ânion 67a	
5.8 Procedimento geral de preparação de reagentes de zinco funcionalizados	157
5.8.1 Preparação do di-ânion 67b	
5.8.2 Preparação do di-ânion 67c	
5.8.3 Preparação do di-ânion 67d	
5.8.5 Preparação do di-ânion 67f	
5.9 Procedimento geral de preparação de cianocupratos funcionalizados	
5.9.1 Preparação do di-ânion 67h com CuCN	
5.9.2 Preparação do di-ânion 67h com CuCN.2LiCI	139 150
5.10 Procedimento geral de preparação de 1,4-hidroxicetonas	
5.10.1. Acilação de cloretos de acido com reagentes de Zn ou Cu	
5.11 Preparação dos (R)-hidroxicalcogenetos enantiopuros	
5.11.1 Preparação do (R)-1,3-butanodiol 109	
5.11.2 Preparação do (R)-tosilato 110	
	100

5.11.3. Procedimento geral de preparação dos (R)-3-Hidroxicalcogenetos	167
5.11.4. Procedimento geral de preparação dos (S)-3-acetatos enantiopuros	169
5.12 Preparação do acetato 236	172
5.13 Preparação do ácido 237	172
5.14 Preparação do cetal 240	173
5.15 Preparação da espirolida 245	174
5.16 Preparação do álcool alílico 1-pentem-3-ol (230)	174
5.17 Procedimento geral de epoxidação de álcool alílico 230 com m-CPBA	175
5.18 Preparação do tosilato 222	
5.20 Preparação do epóxido 232 via epoxidação de Sharpless	176
5.21 Preparação dos cupratos mistos de ordem inferior	177
5.22 Preparação do tienilcianocuprato 89e	177
5.23 Reação do tienilcianocuprato 89e com o tosilato 222	178
5.24 Procedimento geral para di-hidroxilação com AD-mix	178
5.25 Preparação da (+) e (-) Frontalina	179
5.26 Preparação da (+/-) e (-) Endo-Brevicomina	180
5.27 Preparação do acrilato (Z)-3-bromoteluro de etila 131	182
5.28 Preparação do telureto 130	
5.29 Procedimento geral de preparação do hidroxitelureto 136	183
5.30 Procedimento geral de preparação de enedióis	185
5.30.1 Procedimento geral de preparação do di-ânion 136b	185
5.30.2 Reação do di-ânion 136a com benzaldeído	186
6 ESPECTROS SELECIONADOS Erro! Indicador não	definido.
Anexo 01 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 87 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 02 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 67 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 03 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 100 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 04 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 101 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 05 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto Erro! Indicador não	definido.
Anexo 06 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 105 Erro! Indicador não	
Anexo 07 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 106 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 08 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 107 Erro! Indicador não	
Anexo 09 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 108 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 10 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 103 Erro! Indicador não	
Anexo 11 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 104 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 12 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 88 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 13 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 177 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 14 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 169 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 15 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 166 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 16 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 170 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 17 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 172 Erro! Indicador não	
Anexo 18 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 168 Erro! Indicador não	
Anexo 19 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 149 Erro! Indicador não	
Anexo 20 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 176 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 21 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 146 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 22 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 136 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 23 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 144 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 24 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 206 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 25 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 197 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 26 - RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 204 Erro! Indicador não	definido.
Anexo 27 - RMN de 1 H e 13 C do composto 212- Syn Erro! Indicador não	definido.

Anexo 28 - RMN de 1	H e 13C do composto	212-Anti Erro!	Indicador não definido.
Anexo 29 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 30 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 31 - RMN de ¹			Indicador não definido.
Anexo 32 - RMN de ¹			Indicador não definido.
Anexo 33 - RMN de ¹			Indicador não definido.
Anexo 34 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 35 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 36 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 37 - RMN de ¹			Indicador não definido.
Anexo 38 - RMN de 1			Indicador não definido.
Anexo 39 - RMN de 1	H e ¹³ C do composto	234 Erro!	Indicador não definido.



Resumo

O presente trabalho teve como foco principal, a preparação *one pot* de compostos orgânicos alquílicos e vinílicos contendo o grupamento butiltelurenila em sua estrutura (Esquema 1), e o estudo do comportamento desses em variados tipos de reações. Uma delas foi a reação de troca Te/Li. Assim, teluretos foram utilizados como equivalentes sintéticos de vários reagentes organometálicos.

$$\begin{array}{c} \text{Te}^0 \\ \downarrow 1) \text{ [BuLi]} \\ 2) \text{ H}_2\text{O} \\ \downarrow \\ Q \\ R^1 \\ \hline \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{R}^2 \end{array} & \begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{TeBu} \\ \text{2) Hidreto} \end{array} & \begin{array}{c} \text{OM} \\ \text{R}^1 \\ \text{20 exemplos} \end{array} & \begin{array}{c} \text{OM} \\ \text{R}^2 \end{array} & \begin{array}{c} \text{OM} \\ & \text{R}^2 \end{array} & \begin{array}{c} \text{OM} \\ & \text{R}^2 \end{array} & \begin{array}{c} \text{OM} \\ & \text{R}$$

 R^1 = H, alquila, arila, furila R^2 = H, alquila, arila, TMS

Esquema 1

Os teluretos foram submetidos à reação de troca Te/Li, e os respectivos compostos organolítio gerados, transformados em reagentes organometálicos de zinco, cobre e cério através de reações de transmetalação. Esses reagentes gerados *in situ* foram submetidos à reação com variados eletrófilos. Os reagentes organometálicos de zinco e cobre gerados foram submetidos à reação de acilação frente a cloreto de ácidos, resultando em 1,4-hidroxicetonas (Esquema 2).

OH TeBu Reação de troca Te/Li

$$R_1$$
 R_1
 R_2
 R_1
 R_1
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_1
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_4
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_5
 R_7
 R_7

Esquema 2

Um exemplo dessas hidroxicetonas foi obtido em sua forma enantiopura utilizando um telureto quiral, e esse utilizado na síntese formal e enantiosseletiva da (-)-Pirenoforina (Esquema 3).

Abstract xi

Esquema 3

Diferentes estequiometrias de cupratos e outros reagentes organometálicos oriundos de um telureto também foram preparados, e esses testados em reações de substituição de tosilatos e abertura de epóxidos. Os substratos gerados dessas reações foram empregados na síntese das moléculas bioativas *Endo*-Brevicomina e Frontalina (Esquema 4).

Esquema 4

Apresentaremos também, o resultado obtido na reação direta entre uma espécie dilitiada quiral na presença de benzonitrila. A hidroxicetona assim produzida é um análogo do Ipomeanol, um composto com atividade contra câncer de pulmão. (Esquema 5).

Esquema 5

Será apresentado também, o comportamento de entidades di-aniônicas contendo grupamentos silila em reações catalisadas por CeCl₃, em que a captura desses com eletrófilos como aldeídos, forneceram 1,4-enedióis em bons rendimentos químicos e alta diastereosseletividade (Esquema 6).

OH TeBu

$$R^5$$
TMS

 R^5
TMS

 $R^5 = H$, alquila, arila

 $R^6 = \text{arila}$, alquila e furila

OH HO

 R^5
TMS

Exclusivamente (E)

Esquema 6

Será apresentado também o estudo do comportamento de teluretos com hibridização sp² em reações pericíclicas. A reação pericíclica estudada compreende compostos contendo telúrio (II) e (IV) em reações de Diels-Alder (Esquema 7).

Esquema 7

Abstract Xi

ABS	TR	AC	T

Abstract

One of the main purposes of this work was to develop a new direct methodology to prepare functionalized organic tellurides, to be submitted to a series of different reactions, as for example the Te/Li exchange reaction, aimed to afford synthetic equivalents of several organometallic reagents (Scheme 1).

Te⁰

$$\begin{array}{c}
 & 1) [BuLi] \\
 & 2) H_2O
\end{array}$$
OH TeBu
$$\begin{array}{c}
 & 1) [BuTeH] \\
 & 2) Hydride
\end{array}$$
OH TeBu
$$\begin{array}{c}
 & R^2 \\
 & 2) Hydride
\end{array}$$
R¹ = H, alkyl, aryl, furyl
$$\begin{array}{c}
 & R^2 \\
 & R^2
\end{array}$$
R1 = H, alkyl, aryl, TMS

Scheme 1

Zinc, copper and cerium organometallic compounds were generated via a transmetalation reaction of the lithium species, and were reacted with several electrophiles. As a result, 1,4-hydroxyketones could be successfully prepared, as depicted in Scheme 2.

OH TeBu Te/Li exchange
$$R_1$$

Te/Li exchange reaction

$$\begin{bmatrix}
Li-O---Cul.i \\
R_1
\end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix}
Li-O---Zn \\
R_1
\end{bmatrix}$$

$$n = 1, 2 ou 3$$

Scheme 2

According to this methodology, an enantioenriched 1,4-hydroxyketone could be obtained, using a chiral telluride as starting material. This chiral nonracemic intermediate was employed in an enantioselective formal synthesis of (-)-Pyrenophorin (Scheme 3).

Scheme 3

Cuprates and other organometallic reagents, prepared from a specific telluride and using the above described methodology, were the choosen nucleophiles for performing some aliphatic substitution reactions and, in particular, for the ring opening of epoxides. The resulting products were employed as building blocks for the synthesis of the bioactive cyclic compounds *Endo*-Brevicomin and Frontalin (Scheme 4).

Scheme 4

The direct reaction of the chiral dilithiated specie with benzonitrile afforded a 1,4-hydroxyketone as an analogue of Ipomeanol, a bioactive compound for cancer therapy (Scheme 5).

Scheme 5

Bis-anionic sililated species, prepared from a telluride, were submitted to reaction with a series of aldehydes. Such reactions, in which CeCl₃ was employed as catalyst, showed to be highly diastereoselectives, affording (*E*)-1,4-enediols in good yields (Scheme 6).

OH TeBu

$$R^5$$
TMS

 $R^5 = H$, alkyl, aryl

 $R^6 = \text{aryl}$, alkyl e furyl

OH HO

 $R^5 = H$, alkyl, aryl

 $R^6 = \text{aryl}$, alkyl e furyl

OH HO

 $R^6 = \text{constant}$

Scheme 6

The pericyclic reaction of insaturated tellurides was also investigated. It is worth mentioning that the same Diels-Alder reaction could be performed either with tellurium II or tellurium IV species (Scheme 7).

Scheme 7



1.1 Reagentes organometálicos

1.1.1 Definição

Compostos organometálicos são definidos como reagentes químicos contendo um grupo orgânico (R) ligado diretamente a um metal (M), aqui representados por RM.¹ De maneira simplificada, esses compostos poderiam ser definidos como aqueles que contém pelo menos uma ligação direta carbono-metal. Entretanto, essa definição não incluiria derivados contendo, por exemplo, silício, boro, fósforo ou telúrio, já que esses elementos não são considerados metais. Por esse motivo, esses derivados são denominados organometalóides, mas o termo organometálico ainda é o mais utilizado, abrangendo os compostos que, de maneira geral, apresentam um elemento com eletronegatividade menor que a do carbono. O uso desses reagentes têm um efeito profundo em síntese orgânica, devido às suas propriedades intrínsecas.²

1.1.2 Histórico

O berço da química de organometálicos é a Alemanha.³

O primeiro composto organometálico de que se tem registro foi preparado em 1760, pelo químico francês L. C. Cadet, que sintetizou o composto tetrametil di-arsenato, ora chamado "dicacodil", com fórmula molecular As₂Me₄, substância líquida de odor desagradável.

Em 1839, Bunsen tratou óxido de cacodila (1) com ácido clorídrico concentrado para obter cloreto de dimetil arsenila (2) (cloreto de cacodila). Essa substância foi purificada e acondicionada em ampolas de vidro contendo folhas de zinco ativado, por onde se passou um fluxo de dióxido de carbono sob aquecimento. O cloreto de zinco formado foi filtrado e o óleo coletado. Quando o composto foi exposto à atmosfera, entrou em ignição espontaneamente. Tratava-se de tetrametil di-arsenato (3) (dicacodil) (Esquema 9). Bunsen no entanto, acreditava ter isolado o radical livre do cacodil, e muitos pesquisadores da época ficaram convictos disso.

$$As-O-As = \underbrace{\frac{[HCI]}{1}}_{2} As-CI \xrightarrow{Zn} \left(As^{\bullet}\right) \xrightarrow{As} As = \underbrace{As}_{3}$$

Esquema 9

¹ Bochmann, M. Organometallics 1, Complexes with transition metal-carbon σ-bond. Oxford Chem. Prim. **1994**, 12, 1.

² Jenkins, P. R., "Organometallic Reagents in Synthesis", Oxford University Press: Oxford, 1992, introdução.

³ (a) Schlosser, M., *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons: Inglaterra, **1994**. Capítulo 1, pg 2. e referências lá citadas. (b) Partington, J. R., *A History of Chemistry*, **1964**, Vol. 4, Macmillan, Londres.

Esse resultado despertou o interesse de muitos pesquisadores da época, e um deles foi Edward Frankland, que gerou a espécie radicalar etila, reagindo zinco com iodeto de etila. Com isso ele preparou o primeiro composto organozinco.⁴

Poucos anos depois, John A. Wanklyn, outro pesquisador do grupo de Bunsen, tratou di-alquilzinco com sódio e produziu a primeira espécie organometálica de sódio.⁵

O trabalho de Wanklyn foi seguido por Paul Schorigin (1906) e Wilhelm Schlenk (1922). Frankland também inspirou Sergei Nikolaijevitch Reformatzky (1887), que converteu α -bromoesteres a enolatos de zinco, um dos primeiros reagentes organometálicos preparados na época, com utilidade sintética. Philippe Barbier (1899) e Victor Grignard (1900) mudaram da química de organozinco para organomagnésio, e desde a descoberta de reagentes de Grignard na virada do século passado, os compostos organometálicos tiveram um papel importante tanto no meio acadêmico quanto na indústria. Hoje é muito difícil encontrar uma síntese eficiente, seletiva e em várias etapas, que não faz uso da química de organometálicos.

Após esses primeiros resultados, outros trabalhos pioneiros foram realizados por Morris S. Kharasch, Avery A. Morton, Henry Gilman, Georg Wittig e Karl Ziegler. Esses estudos complementaram e refinaram os métodos que transformaram e aproximaram a química de organometálicos da química sintética. A "árvore genealógica" da química de organometálicos está representada na Figura 1.^{3a}

⁴ (a) Frankland, E. Ann. Chem. Pharm. (Heidelberg) **1849**, 71, 213. (b) Frankland, E. J. Chem. Soc. **1849**, 11, 263.

⁵ Wanklyn, J. A. Ann. Chem. Pharm. 1858, 108, 67.

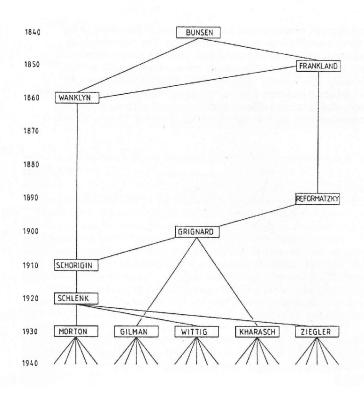


Figura 1

Nas últimas duas décadas, o termo "organometálicos polares", foi atribuído a espécies orgânicas derivadas de magnésio, zinco, lítio, sódio e potássio.^{3a}

Com o propósito de realizar transformações químicas mais seletivas, os químicos orgânicos têm utilizado reagentes derivados de muitos elementos da tabela periódica. A química de organolítio, organomagnésio, organoboro e muitos outros organometálicos⁶ foi amplamente desenvolvida, e esses reagentes hoje são utilizados rotineiramente no meio acadêmico e na indústria.

Com o desenvolvimento da química de "organometálicos polares", outros passaram a ser investigados, assim o uso de outros metais, com destaque para os metais de transição, tem sido utilizados em síntese orgânica desde os anos 60.

A busca por métodos eficientes, abrangentes e reprodutíveis de formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo, provavelmente foi um dos grandes responsáveis pelo grande desenvolvimento na química de organometálicos. Com isso métodos de

_

⁶ Aqui usaremos esse termo para os compostos que contém uma ligação entre um átomo de carbono e um elemento menos eletronegativo.

preparação de compostos organotitânio, organocobre, organoníquel, organopaládio e organolantanídeos⁷ foram mais recentemente desenvolvidos.

Apesar do grande número de reagentes organometálicos conhecidos, os reagentes organolítio são provavelmente os de uso mais difundido.8

1.1.3 Compostos organolítio funcionalizados

Compostos organolítio funcionalizados, estabilizados e não estabilizados, são entidades reativas úteis na química orgânica sintética, pois em reação com centros eletrofílicos produzem, não só uma nova ligação carbono-carbono, mas também transferem ao reagente eletrofílico a funcionalidade nele contida. Isso permite sintetizar moléculas polifuncionalizadas em um reduzido número de etapas sintéticas. 9,10 Por isso, nos últimos anos, têm sido envidados esforços na busca de se preparar reagentes organolítio com variados tipos de funcionalidade. 11

Esses reagentes são gerados principalmente por desprotonação direta ou reação de troca halogênio/lítio. No entanto as reações de troca estanho/lítio, calcogênio/lítio e fósforo/lítio são também empregadas.

A estabilidade desses compostos depende fortemente de três fatores: 12 (a) O tipo de funcionalidade presente no substrato a ser transformado no organometálico. (b) A posição relativa entre o grupo funcional e a ligação carbono-lítio. (c) A hibridização do átomo carbaniônico (estabilidade de intermediários carbaniônicos segue a série: Csp > Csp² > Csp³).

Com relação ao tipo da funcionalidade (a), a estabilidade de compostos organolítio diminui quando a funcionalidade tem um caráter de bom grupo abandonador. Esse tipo de problema pode ser contornado, utilizando intermediários organolítio com funcionalidades aniônicas (compare as estruturas 4 e 5), (Figura 2).

⁷ Molander, G. A. Chem. Rev. **1992**, 92, 29.

⁸ (a) Wakefield, B. J., Organolithium Methods; Academic: London 1988; (b) Brandsma, L., Preparative Polar Organometallic Chemistry; Springer: Berlin 1990; (c) Lambert, C.; Schleyer, P. von R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1129; (d) Coldham, I. Contemp. Org. Synth. 1997, 4, 136; (e) Clayden, J. Organolithiums in Selectivity for Synthesis Tetrahedron Organic Chemistry Series; Baldwin, J. E.; Williams, R. M., Eds. Pergamon: Oxford, 2002, 23; (f) The Chemistry of Organolithium Compounds, Rappoport, Z.; Marek, I., Eds., Wiley: New York, 2004.

⁹ (a) Ardeo, A.; Collado, M. I.; Osante, I.; Ruiz, J.; Sotomayor, N.; Lete, E. Targets Heterocycl. Syst. 2001, 5, 393. (b) Afarinkía, K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1999, 1, 2025.

¹⁰ Nájera, C.; Yus, M. Curr. Org. Chem. 2003, 7, 867.

¹¹ (a) Nájera, C.; Yus, M. Trends Org. Chem. 1991, 2, 155; (b) Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. Comprehensive Organometallic Chemistry II Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds. Pergamon: Oxford, 1995, 11, pg.1; (c) Nájera, C.; Yus, M. Recent Res. Dev. Org. Chem. 1997, 1, 67; (d) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lozt, M.; Knochel, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4414.

¹² Yus, M.; Ramón, J. D.; Gómez, I. Tetrahedron 2002, 58, 5163.

$$\begin{bmatrix} X & & & \\$$

Figura 2

A posição relativa entre o grupo funcional e a ligação carbono-lítio, é outro fator importante (b), pois a proximidade entre ambos (n = 0, 1, 2, 3....) na estrutura **6** leva facilmente às correspondentes reações de eliminação nas posições α , β , γ e δ , rendendo carbenos, alguenos ou cicloalcanos, respectivamente.

1.1.3.1 Compostos organolítio α-funcionalizados

Os compostos organolítio α -funcionalizados, podem ser considerados como reagentes do tipo d^1 , de acordo com a nomenclatura que considera sua característica eletrônica doadora e a distância entre o centro carbaniônico e a funcionalidade. Os exemplos mais comuns são os α -oxigenados ou α -nitrogenados. A estrutura simplificada de sistemas com hibridização sp 3 6 e seu equivalente hibridizado sp 2 7 são ilustrados na Figura 3.

Figura 3

1.1.3.1.1 Preparação de compostos organolítio α-funcionalizados sp³

Reagentes alquilítio funcionalizados contendo uma funcionalidade na posição α , podem ser gerados por reação de troca halogênio/lítio ou transmetalação estanho/lítio. Outra forma de preparação desses reagentes , é via desprotonação, porém esse tipo de reação na posição α só é eficiente em casos de sistemas alílicos ou benzílicos (ativados). Outro método de preparação dessas entidades químicas é a reação de troca selênio/lítio, porém esse método apresenta limitações, sendo eficiente apenas, quando um grupo capaz de estabilizar a carga negativa formada estiver diretamente ligado ao carbânion gerado. 14

Sistemas não ativados em condições adequadas, também têm sido empregados na preparação desses reagentes e utilizados na síntese de produtos naturais. Um exemplo recente é a formação do reagente alquilítio quiral **9** (Esquema 10), obtido do carbamato

¹³ Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18, 239.

¹⁴ (a) Reich, H. J.; Bowe, M. D. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8994; (b) Anciaux, A.; Eman, A.; Dumont, T.; Krief, A. Tetrahedron Lett. 1975, 1617; (c) Seebach, D.; Meyer, N.; Beck, A, K. Liebigs Ann. Chem. 1977, 846; (d) Seebach, D.; Beck, A, K. Ang. Chem. Int. Ed. Engl. 1974, 13, 806.

alquílico **8**, via a metodologia de Hoppe,¹⁵ que é utilizado como espécie organometálica precursora da substância **10**, empregada como intermediário sintético na síntese do Japonilure (**11**), importante feromônio produzido industrialmente.¹⁶

Esquema 10

Reagentes oxiranilítio não estabilizados¹⁷ não são facilmente gerados, contudo um exemplo desse tipo de transformação é a geração da espécie organolítio **13** pela dessulfinação de **12** (Esquema 11). A Hidrólise do alquilítio formado leva a síntese do (+)-Disparlure (**14**), feromônio sexual da mariposa cigana.¹⁸

Esquema 11

Outras formas de obtenção de reagentes organolítio α -funcionalizados com hibridização sp³ são conhecidos. Dentre elas podemos destacar: reação de troca boro/lítio, 19 e desprotonação de espécies heterocíclicas. 20 O composto benzilóxi metilítio **15**, que pode ser considerado como um equivalente sintético do ânion "hidroximetilida", pode ser gerado pela reação de troca estanho/lítio da correspondente estanana utilizando n-BuLi. 21 Esse reagente organolítio α -oxigenado tem sido freqüentemente utilizado em síntese de produtos

¹⁵ Hoppe, D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2282.

¹⁶ Papillon, J. P. N.; Taylor, R. J. K. Org. Lett. 2002, 4, 119.

¹⁷ (a) Satoh, T. Chem. Rev. **1996**, *96*, 3303. (b) Dori, E.; Dechoux, L.; Mioskowski, C. Synlett **1998**, 337.

¹⁸ Satoh, T.; Oohara, T.; Ueda, Y.; Yamakawa, K. J. Org. Chem. 1989, 54, 3130.

¹⁹ (a) Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. L. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 1535; (b) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. J. Org. Chem. **1986**, 51, 432.

²⁰ Brüggemann, M.; McDonald, A.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 15284.

²¹ Still, W. C. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1481.

naturais. Um exemplo de seu uso é apresentado no Esquema 12, onde o benzilóxi metilítio **15** é utilizado na síntese da "(+)-Taxusina" (**16**).²²

Esquema 12

Intermediários α-amino alquilítio podem ser preparados pela presença de um grupo funcional capaz de estabilizar a carga negativa formada. Exemplos de grupos funcionais com tal propriedade são: carbamatos e amidas. Esses ânions podem ser também estabilizados por deslocalização da carga negativa em um sistema alílico ou benzílico. O método mais utilizado para gerar esses compostos organolítio é a desprotonação e a transmetalação por troca estanho/lítio.²³ Um exemplo do uso da metodologia de desprotonação estabilizada por dipolo é mostrado no Esquema 13, onde o composto *N*-Bocpiperidina 17 é tratado com s-BuLi rendendo a espécie de lítio 18, que é metilada utilizando sulfato de dimetila, fornecendo após tratamento ácido o alcalóide (+/-)-Solenopsina A (19).²⁴

Esquema 13

1.1.3.1.2 Preparação de compostos organolítio α-funcionalizados sp²

Vinil éteres cíclicos e acíclicos α -litiados, podem ser preparados pela abstração do hidrogênio vinílico α ao heteroátomo com reagentes alquilítio. Essas entidades químicas são equivalentes ao ânion acila. ²⁵ Um exemplo do uso de um reagente viníl éter acíclico é o gerado pela desprotonação do etil viníl éter com t-BuLi gerando o 1-etóxi vinilítio **21**. O reagente vinil lítio assim produzido adiciona-se diastereosseletivamente ao aldeído **20**, fornecendo o álcool **22**. Esse, por sua vez, submetido à reação de metátese, produz o

²² Hara, R.; Furukawa, T.; Kashima, H.; Kusama, H.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3072.

²³ (a) Kessar, S. V.; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 721. (b) Clayden, J. *Synlett* **1998**, 810. (c) Katritzky, A.; Thayumanavan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 716.

²⁴ Beak, P.; Lee, W. K. J. Org. Chem. 1993, 58, 1109.

²⁵ (a) Braun, M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 430. (b) Friesen, R. W. J. Chem Soc. Perkin Trans. 2001, 1969.

derivado heptacíclico **23**, empregado na síntese total do sesquiterpeno lactônico Trilobolida (**24**)²⁶ (Esquema 14).

Esquema 14

Outras formas de obtenção de espécies α -sp² metaladas são: desprotonação de 2,3-di-hidropiranos (**25**) na posição 2 do anel di-hidropirânico,^{78,27} desprotonação de alcoxialenos (**26**)²⁸ e transmetalação estanho/lítio de estanho-sulfonamidas(**27**)²⁹ (Esquema 15).

Esquema 15

1.1.3.2 Compostos organolítio β-funcionalizados

Reagentes organolítio funcionalizados na posição β podem ser genericamente representadas pelas estruturas **28-31** (Figura 4). Todos esses são considerados como

²⁶ Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 5996.

²⁷ Smitt, O.; Högberg, H. E. Synlett **2002**, 1273.

²⁸ (a) Tius, M. A.; Drake, D. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14651; (b) Tius, M. A.; Busch-Petersen, J.; Yamashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4219.

²⁹ Fenster, M. D. B.; Dake, G. R. Org. Lett. 2003, 5, 4313.

reagentes do tipo d^2 . Muitos desses intermediários, podem ser instáveis e os correspondentes produtos de eliminação podem ser formados.

Figura 4

1.1.3.2.1 Preparação de compostos organolítio β-funcionalizados sp³

Reagentes organolítio que possuem um grupo de saída (ou grupo abandonador) não aniônico na posição β em relação ao carbânion, têm grande tendência em sofrer reações de β -eliminação levando a formação de alquenos. Ontudo, quando o átomo de oxigênio tem carga negativa (alcolato), esse tipo de problema é contornado.

Esses compostos são geralmente obtidos por clivagem redutiva de anéis oxirânicos utilizando di-terc-butil-bifenilida de lítio (LiDTBB). Um exemplo é o di-ânion **33**, oriundo do glicidil éter **32** (Esquema 16).³¹

Esquema 16

A β -eliminação comentada anteriormente também pode ser utilizada sinteticamente. Por exemplo, o organolítio β oxigenado **34**, gerado por troca halogênio/lítio com n-BuLi, sofre abertura de anel rendendo o álcool **35** que foi convertido no Attenol A (**36**), um metabólito da *Pinna attenuata* que possui moderada citotoxidade em células P388 (Esquema 17).

Esquema 17

³⁰ (a) Barluenga, J.; Yus, M.; Bernad, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 847; (b) Marguire, A. R. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, **1995**, *I*, 589.

³¹ Conrow, R. E. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5553.

³² Van de Weghe, P.; Aoun, D.; Boiteau, J. G.; Eustache, J. Org. Lett. 2002, 4, 4105.

1.1.3.3 Compostos organolítio γ-funcionalizados com hibridização sp³

Essas espécies podem ser classificadas, como mencionado anteriormente, em reagentes do tipo d^3 , e são ordenadas dependendo da hibridização do carbono ligado diretamente ao átomo de lítio. Nesse caso, a estabilização por complexação interna é possível em muitas estruturas. Na Figura 5 as estruturas **37-40** representam as estruturas dessa classe de compostos.

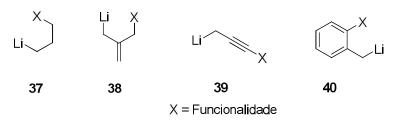
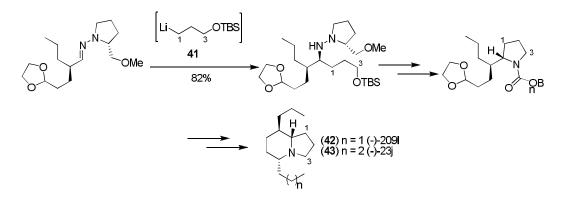


Figura 5

1.1.3.3.1 Preparação de compostos organolítio γ-funcionalizados sp³

Existem diferentes métodos de preparação de reagentes alquilítio γ -funcionalizados. Contudo, a reação de troca halogênio-lítio é a mais freqüentemente utilizada. Em geral o átomo de oxigênio na posição γ está na forma de um éter de silício ou alquílico, acetal ou orto éster. Um exemplo desse tipo é o derivado sililado terc-butil-dimetilsiloxi-3-propanato de lítio **41**, que é obtido pelo tratamento do correspondente iodeto com *t*-BuLi, e empregado na síntese total dos alcalóides **42** (-)-2091 e **43** (-)-23J, substâncias isoladas da pele de sapos tropicais venenosos³³ (Esquema 18).



Esquema 18

³³ Enders, D. Thiebes, C. Synlett **2000**, 1745.

Várias outras espécies organolítio γ -funcionalizadas são utilizadas como reagentes empregados na síntese de várias moléculas com atividade conhecida. ³⁴

A desprotonação direta também é uma forma de preparação desses reagentes. Esse método é empregado tanto para sistemas alílicos quanto propargílicos e benzílicos,³⁵ porém utilizando TMEDA como agente complexante em sistemas desativados.

O reagente benzil litiado **44**, com a função carboxilato na posição γ , foi gerado e utilizado na síntese do composto **45**³⁶ (Esquema 19).

Esquema 19

1.1.3.4 Compostos organolítio δ-funcionalizados

Os compostos organolítio δ -funcionalizados são considerados reagentes d^4 , levando em consideração a mesma regra¹³ já mencionada anteriormente, e também são espécies que apresentam estabilidade extra por complexação intramolecular do átomo de lítio com outros grupos funcionais. Suas estruturas podem ser ilustradas de acordo com o apresentado na Figura 6.

Figura 6

2

³⁴ (a) Fox, M. E.; Li, C.; Marino, Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467; (b) Aigner, J.; Gössinger, E.; Kählig, H.; Menz, G.; Pflugseder, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2226; (c) Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Ann. Chim. Int. Ed.* **1998**, *94*, 56.

³⁵ (a) Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765; (b) Mash, E. A.; Math, S K.; Flann, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2147; (c) Smith, A. B.; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J. D.; Hartz, R. A.; Cho, Y. S.; Cui, H.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228.

³⁶ Smith, A. M.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 5925.

1.1.3.4.1 Preparação de compostos organolítio δ-funcionalizados sp³

Esses compostos são mais comumente preparados, por reação de troca halogênio/lítio utilizando halohidrinas protegidas. Outros métodos de preparação que podem ser empregados são: desprotonação seguida de clivagem redutiva³¹ do hidroxisulfeto **49**, gerando a espécie di-aniônica **50**, e por reação de troca halogênio/lítio do halocetal **51**,³⁷gerando o homoenolato mascarado **52** (Esquema 20).

$$\begin{array}{c}
OH \\
49
\end{array}
 \begin{array}{c}
SPh \\
\hline
2) LiDTBB
\end{array}
 \begin{array}{c}
OLi \\
50
\end{array}
 Li$$

$$\begin{array}{c}
OLi \\
50
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
Li \\
\hline
51
\end{array}$$

Esquema 20

Um exemplo da aplicação sintética de compostos organolítio δ -funcionalizados, é a síntese do antibiótico natural Myxovirescina M_2 (56), que utiliza o reagente alquilítio 53 (de estrutura relativamente complexa), em uma das etapas da síntese de 56 (Esquema 21).

Esquema 21

Dois exemplos de compostos organolítio, um δ nitrogenado **57** e outro δ sililado **58**, foram preparados a partir dos respectivos iodetos³⁹ em reações de troca halogênio/lítio com *t*-BuLi (Figura 7).

³⁷ Meulemans, T. M.; Stork, G. A.; Macaev, F.Z.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. J. Org. Chem. 1999, 64, 9178.

³⁸ (a) Maestro, M. A.; Sefkow, M.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 731; (b) Sefkow, M.; Neidlein, A.; Sommerfeld, T.; Sternfeld, F.; Maestro, M. A.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 719.

³⁹ (a) Comins, D. L.; Libby, A. H.; Al-awar, R. S.; Foti, C. J. J. Org. Chem. **1999**, 64, 2184; (b) Hong, C. Y.; Kishi, Y. J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 9693.

Figura 7

Espécies alilítio e benzilítio δ funcionalizadas, podem ser preparadas pela desprotonação direta utilizando reagentes alquilítio ou metalação redutiva utilizando lítio metálico respectivamente. Vários outros compostos organolítio funcionalizados nas posições ϵ e ζ podem ser empregados como intermediários sintéticos utilizando as mesmas condições e reagentes. ϵ

1.1.4 Preparação de precursores sintéticos de reagentes organolítio

Os precursores sintéticos de reagentes organolítio mais utilizados como mencionado anteriormente são, estananas, halogenetos e calcogenetos, e uma das formas de preparação desses é a submissão de alcenos ou alcinos à reações de hidroestanação, halogenação e hidrocalcogenação respectivamente.

1.1.4.1 Preparação de Organoestananas

A preparação de estananas funcionalizadas pode ser realizada via reação de hidroestanação entre hidreto de tributil estanho (**59**) e um alcino. Esse hidreto pode ser gerado principalmente de duas maneiras: (**a**) a partir de estanho elementar e três equivalentes de cloreto de butila,⁴² seguido de redução com LiAlH₄,⁴³ ou (**b**), a partir de diestananas simétricas, que são preparadas a partir dos cloretos em reação com sódio metálico.⁴⁴ A submissão desses a reações com alcinos ou alcenos ativados, leva a formação de produtos hidroestanilados, porém, em alguns casos há a formação de uma mistura de regioisômeros (Esquema 22).⁴⁵

⁴⁰ (a) Yong, K. H.; Lotoski, J. A.; Chong, J. M. J. Org. Chem. 2001, 66, 8248; (b) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. J. Org. Chem. 1997, 62, 417.

⁴¹ (a) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 13398; (b) Cassayre, J.; Gagosz, F.; Zard, S. Z. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 1783; (c) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K. J. Org. Chem. **2002**, 67, 9115; (d) Yadav, J. S.; Maiti, A. Tetrahedron **2002**, 58, 4955; (e) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Souza, M. A. Org. Lett. **2003**, 5, 265; (f) Kucera, D. J.; O'Connor, S. J.; Overman, L. E. J. Org. Chem. **1993**, 58, 5304; (g) Gronquist, M. R.; Meindwald, J. J. Org. Chem. **2001**, 66, 107; (h) Churcher, I.; Hallett, D.; Magnus, P. J. Am Chem. Soc. **1998**, 120, 10350; (i) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. Chem. Commun. **2002**, 2984; (j) Honda, T.; Ohta, M.; Mizutani, H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1999**, 1, 23.

⁴² Ugo,R.; A. Chiesa.; A. Fusi J. Organomet. Chem. 1987, 330, 25.

⁴³ Greene, F. D.; Lowry, H. N J. Org. Chem. 1967, 32, 882.

⁴⁴ Sawyer, A. K. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 537.

⁴⁵ Quintard, J.; Pereyre, M. J. Organomet. Chem. 1972, 42, 75.

CI
3 equiv.

$$Sn^0$$
 Sn^0
 $(Bu)_3SnCI$
 EWG
 $SnBu_3$
 $SnBu$

Esquema 22

Outros fatores de relevância que devem ser levados em consideração são, a baixa relação de economia de átomos que a preparação desses reagentes possui, e a toxicidade comprovada que esses compostos apresentam.⁴⁶

1.1.4.2 Preparação de Halohidrinas

Outra classe de reagentes também muito utilizada como precursor sintético de intermediários organolítio reativos são os halogenetos, ou haletos orgânicos, porém a preparação destes compostos utilizando halogênio elementar ou alguma fonte de halogênio, também leva a formação de uma mistura de regioisômeros, tendo como outro problema a dificuldade em se controlar reações de mono-halogenação. O Esquema 23 abaixo ilustra como halogenetos podem ser preparados.

N-X ou
$$X_2$$
 EWG $X = I$, Br, CI

Esquema 23

1.1.4.3 Preparação de Organocalcogenetos

Calcogenetos alquílicos ou vinílicos podem ser preparados através da reação de hidrocalcogenação de alcenos ou alcinos a temperatura ambiente, em procedimentos bem mais simples, e utilizando condições reacionais mais brandas. Submetendo-se calcogênios em sua forma elementar a reação direta com um reagente organolítio ou organomagnésio, seguido de adição de uma fonte protônica (água, EtOH etc.), esses intermediários preparados *in situ*, são submetidos à reação com um alceno ou alcino apropriado. Assim

⁴⁶ Barnes, J. M.; Stoner, H. B. *Pharmacol. Rev.* **1959**, *11*, 211.

produtos de mono hidrocalcogenação são preparados com alto grau de regio- e estereosseletividade (Esquema 24).⁴⁷

$$[R-Li] \xrightarrow{Y_0} [RYLi] \xrightarrow{GRE} GRE$$

Y = S, Se, Te

R = alquila, arila

Esquema 24

1.2 Organocalcogenetos

Calcogênios, ou família do oxigênio, consiste nos elementos O, S, Se, Te.

O oxigênio é o elemento de maior destaque deste grupo. Isso é um reflexo da sua grande abundância na Terra e sua valiosa importância para a vida em geral.

O enxofre é outro elemento bastante importante e altamente empregado na indústria em geral. Ele é utilizado na forma de diversos compostos, principalmente, na forma de ácido sulfúrico, que é o produto industrial mais utilizado no mundo.

O selênio é conhecido por ser um importante micronutriente da dieta humana,⁴⁸ apresentar propriedades antivirais e anticarcinogênicas, e por estar presente na selenocisteína, um aminoácido essencial.⁴⁹

O telúrio é conhecido, por apresentar aplicações no tratamento de infecções microbianas antes do descobrimento dos antibióticos.⁵⁰ Porém nos últimos anos, outras atividades biológicas utilizando compostos contendo telúrio foram relatadas referente ao tratamento de doenças infecto contagiosas⁵¹ e neurológicas.⁵²

Esses elementos (O, S, Se, Te) ligados diretamente a dois átomos de carbono através de duas ligações simples, formam uma classe de compostos orgânicos chamada organocalcogenetos (ex. éteres e sulfetos). Esses reagentes são muito úteis em química orgânica sintética, sendo utilizados como organocatalisadores em reações de epoxidação, ⁵³ aziridinação, ⁵⁴ ciclopropanação ⁵⁵ entre outras. ⁵⁶

⁴⁷ (a) Gariani, R. A.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 789; (b) Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311; (c) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A.; Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Zinn, F. K. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2929.

⁴⁸ (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M.; J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 3292; (b) Stapleton, S.; Cell. Mol. Life Sci. 2000, 57, 1823.

⁴⁹ (a) Hatfield, D.L.; Gladyshev, V. N.; Mol. Cel. Biol. **2002**, 22, 3565; (b) Arthur, J. R.; Cell. Life Sci. **2000**, 57, 1825.

⁵⁰ (a) De Meio, R. H.; Henriques, F. C. *J. Biol. Chem.* **1947**, *169*, 609; (b) Fleming, A. *J. Pathol Bacteria* **1932**, *35*, 831; (c) Fleming, A.; Young, M. Y. *J. Pathol. Bacteriol* **1940**, *51*, 29.

⁵¹ (a) Shohat, M.; Mimouni, D.; Ben-Amitai, D.; Sredni, B.; Sredni, D.; Shohat, B.; David, M. *Clin. Exp. Dermatol.* **2005**, *30*, 432; (b) Guest, I.; Uetrecht, J. *Exp Hematol.* **2001**, *29*, 123.

⁵² Persike, D. S.; Oliveira, R. L.; Cunha, R.; Juliano, L.; Silva, I. R.; Rosim, F. E.; Vignoli, T.; Dona, F.; Cavalheiro, E. A.; Fernandes, M. J. S. *Neurobiology of Disease* **2008**, *31*, 120.

⁵³ (a) Furukawa, N.; Okano, K.; Fujihara, H. Nippon Kagaku Kaishi 1987, 1353; (b) Furukawa, N.; Sugihara, Y.; Fujihara, H. J. Org. Chem. 1989, 54, 4222; (c) Briere, J. F.; Takada, H.; Metzner, P. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2005, 180, 965.

⁵⁴ Li, A. H.; Dai, L. X.; Hou, X. L. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1996, 867.

Organocalcogenetos *Z*-vinílicos contendo S, Se e Te são intermediários sintéticos importantes na síntese estereoespecífica de alquenos substituídos.⁵⁷ Devido a sua alta regio-, quimio- e estereosseletividade em reações orgânicas, os organocalcogenetos vinílicos⁵⁸ são os mais intensamente explorados.

Organocalcogenetos alquílicos também tem sido preparados,⁵⁹ e esses utilizados como precursores sintéticos de reagentes organometálicos com hibridização sp³.

Atualmente, métodos de preparação desses compostos em sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida tem despertado especial interesse dos químicos sintéticos, pois esses blocos de construção quirais, podem ser aplicados na preparação de reagentes organometálicos assimétricos e utilizados na preparação de substâncias com interesse biológico de forma enantiosseletiva.

Vários métodos de preparação de organocalcogenetos *O*-funcionalizados quirais são conhecidos. Uma das técnicas que pode ser empregada é o uso de enzimas isoladas em reacões de resolução cinética enzimática⁶⁰ (Esquema 25).

Esquema 25

 ^{55 (}a) Aggarwal, V. K.; Richardson, J. Science of Synthesis; George Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, 2004; Vol. 27, pp
 21; (b) Deng, X. M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X. L.; Liao, W. W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. J. Am. Chem. Soc.
 2006, 128, 9730; (c) Huang, Y. Z; Tang, Y.; Zhou, Z. L.; Xia, W.; Shi, L. P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 893.

⁵⁶ McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K.; Chem. Rev. 2007, 107, 5841.

⁵⁷ Raminelli, C.; Gargalaka, J.; Silveira, C. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8801.

⁵⁸ (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032; (b) Silveira, C. C.; Perin, G.; Jacob, G. G.; Braga, A. L. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2001**, 172, 309; (c) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373; (d) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613; (e) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 66.

 ⁽a) Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 2252; (b) Blanc, D.; Heny, J. C.; Vidal, V. R.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6603; (c) Liu, H.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2022; (d) Paule, S. D.; Jeulin, S.; Vidal, V. R.; Genêt, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 10, 1931; (e) Tranchier, J. P.; Ratovelamanana, V. Virginie; Genet, J. P.; Tong, S; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2951.

⁶⁰ (a) Costa, C. E.; Clososki, G. C.; Barchesi, H. B.; Zanotto, S. A.; Nascimento, M. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3945; (b) Omori, A. T.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1048.

Os hidroxicalcogenetos obtidos por vias biocatalíticas apresentam de bons a excelentes excessos enantioméricos (e.e.), porém, no caso de resolução cinética enzimática, o rendimento teórico máximo de obtenção de cada enantiômero é de 50%.

A química referente a esses reagentes, onde os mesmos são utilizados como precursores sintéticos de reagentes organometálicos será apresentada a seguir. Ênfase será dada à química de compostos orgânicos de telúrio, um dos assuntos principais dessa tese.

1.2.1 Organoteluretos

O elemento Telúrio foi descoberto em 1783, pelo Barão Franz Josef Müller Von Reichenstein em Sibiu, Romênia, ⁶¹ e o primeiro composto orgânico sintetizado contendo um átomo de telúrio em sua estrutura foi o dietil telureto, descrito por Wöhler em 1840. ⁶²

Em 1831, Whöler foi contratado como professor em uma escola industrial recém fundada (Höhere Gewerbeschule) em Cassel. Um pouco antes, em 1828, havia pedido sua nomeação em uma escola similar em Berlim, onde realizou a síntese da uréia, utilizando o sal inorgânico cianato de amônio^{63,64} como precursor. Isso derrubou por vez a teoria da força vital.⁶⁵

Após um século, o primeiro trabalho sistemático descrevendo a química de telúrio em química orgânica foi publicado como parte de um capítulo no Houben-Weyl realizada por Rheinboldt em 1955. Nesse período, poucos trabalhos envolvendo a química de telúrio foram realizados, provavelmente devido a comentários negativos relacionados às propriedades físicas e organolépticas dessa classe de compostos. Hoje, no entanto, sabese que compostos orgânicos de telúrio contendo outro grupo funcional na molécula, usualmente atenua o mau cheiro, e alguns di-organoteluretos não apresentam odor desagradável. Algumas comparações são feitas na Figura 8.

_

⁶¹ Schoen, J. H.; Elkin, E. M. J. Metals 1950, 188, 764.

⁶² Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, *35*, 111.

⁶³ Wöhler, F. Ann. Phys. (Leipzig) 1828, 12, 253.

⁶⁴ Antes da publicação em 22 de fevereiro de 1828, Wöhler escreveu uma carta a seu amigo e antes professor Berzelius informando-o sobre o triunfo......Eu posso fazer a uréia sem necessitar de um rim ou animal inteiro, seja ele um homem ou um cão.

⁶⁵ McMurry, J., *Química orgânica*, Thomson, Tradução da 6ª ed. Americana, **2004**, *I*, capítulo 1, pg, 1. "Os químicos da época acreditavam que compostos orgânicos não podiam ser preparados nem manipulados em laboratório, como os compostos inorgânicos"

⁶⁶Rheinboldt, H. in E. Müller (Ed.) Schwefel, *Selenen und Tellurverbindungen, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart **1955**, vol. IX.

⁶⁷(a) Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, *84*, 69; (b) Heeren, M. *Chem. Zentralbl.* **1861**, 916.

Figura 8

Os dados de toxicidade de compostos orgânicos de telúrio são ainda escassos na literatura, embora alguns autores descrevam que compostos organotelurados sejam menos tóxicos que os análogos de selênio⁶⁸ ou vice-versa.⁶⁹ No entanto, estudos recentes têm demonstrado que compostos de telúrio e selênio apresentam promissora ação farmacológica.⁷⁰

Nos últimos 25 anos essa área da química teve um desenvolvimento muito grande, e vários trabalhos de revisão^{58a,58e,71} e livros^{72,73} relacionados à aplicação de reagentes orgânicos e inorgânicos de telúrio foram publicados.

Apesar do grande desenvolvimento dessa área,^{58e,74} houve poucas aplicações em síntese total das reações, métodos e reagentes descobertos e desenvolvidos. Vale ressaltar também a capacidade dos compostos orgânicos de telúrio em sofrer reações de troca com organometálicos: Te/Li,⁷⁵ Te/Cu,⁷⁶ Te/Mg, Te/Ca e Te/Na⁷⁷, o que lhes confere um importante papel como espécies precursoras de reagentes organometálicos.

⁶⁹ (a) Nogueira, C. W.; Meotti, F. C.; Curte, E.; Pilissão, C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicology* **2003**, *183*, 29; (b) Meotti, F. C.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, *143*, 9; (c) Farina, M.; Soares, F. A.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. Lett.* **2004**, *146*, 227.

⁶⁸Engman, L. Acc. Chem. Res. 1985, 18, 274.

⁷⁰ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Chem. Rev. **2004**, 104, 6255 e referências lá citadas.

⁷¹ (a) Petragnani, N; Comasseto, J. V. Synthesis 1991, 793. (b) Petragnani, N; Comasseto, J. V. Synthesis 1991, 897.

⁷² Petragnani, N. "Tellurium in Organic Synthesis" – Best Synthetic Methods, Academic Press, London, 2007.

⁷³ Petragnani, N. "Tellurium" in "Comprehensive Organometallic Chemistry" Ed. McKillop, Pergamon, 1995, vol. 11.

⁷⁴ (a) Petragnani, N.; Comasseto J. V. *Synthesis* **1986**, 1; (b) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science Publisher: New York, 1974; (c) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Wiley: New York, 1987; Vol. 2; (d) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1986**, 1; (e) Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *67*, 183.

 ⁷⁵ (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2261; (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr. P. G., Silveira, C. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199; (c) Comasseto, J. V. *Quim. Nova* **1993**, *16*, 138; (d) Hiiro, T.; Mogami, T.; Kambe, N.; Fujiwara, S. I.; Sonoda, N., *Angew. Chem.* Int. Ed. Engl. **1987**, *26*, 1187; (e) Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1988**, *7*, 84; (f) Hiiro, T.; Atarashi, Y.; Kambe, N.; Fujiwara, S.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Organometallics* **1990**, *9*, 1355; (g) Kanda, T.; Kato, S.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 71; (h) Kanda, T.; Ando, Y.; Kato, S.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Synlett*, **1995**, 745.

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

⁷⁷ Kanda, T.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. Phosphorus, Sulfur and Silicon 1992, 33, 2261.

Organoteluretos vinílicos submetidos a reações de troca Te/Li produzem os respectivos reagentes organolítio com total retenção da configuração da ligação dupla, fazendo com que essas reações sejam das mais exploradas.^{58a,78}

Várias classes de compostos orgânicos contendo telúrio em sua estrutura são conhecidos,⁷⁹ e os mais importantes estão representados na Figura 9.

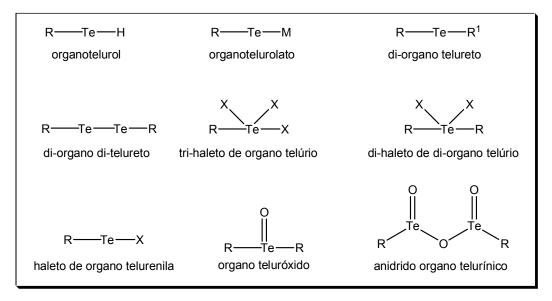


Figura 9

Teluretos contendo outra funcionalidade em sua estrutura podem apresentar maior estabilidade. Um exemplo está ilustrado na Figura 10, onde a carbonila da função aldeído está posicionada de modo a coordenar com o átomo de telúrio na molécula. Isso permitiu o isolamento e caracterização do composto em questão.⁸⁰

Figura 10

⁷⁸(a) Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Clososki, G. C. *Tellurium in Organic Synthesis, Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Knochel, P., Ed.; Elsevier: Oxford, **2006**; Vol. 9, pp 587; (b) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1313.

_

⁷⁹ Irgolic, K. C. in D. Klamann (Ed.) *Organotellurium Compounds, Methods of Organic Chemistry*, Houben-Weyl, vol. 12b, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**.

⁸⁰ Piette, J. L.; Renson, N. Bull. Soc. Chim. Belg. 1971, 80, 669.

1.2.1.1 Reação de organoteluretos com reagentes organometálicos

Dentre as propriedades que os organoteluretos possuem, a transformação mais promissora é a conversão desses substratos em espécies organometálicas pelo tratamento direto com reagentes alquilítio ou com reagentes outras espécies organometálicas facilmente preparadas, ^{58a, 58e,78,81} fazendo com que esse tipo de transformação seja uma das mais exploradas.

A preparação de espécies organometálicas reativas é uma poderosa ferramenta sintética na formação de novas ligações carbono-carbono. Essa é uma das principais características dos teluretos quando comparados com outros calcogenetos, pois nem sulfetos e nem selenetos sofrem esse tipo de reação em condições tão amenas e limpas.

1.2.1.2 Reação de troca Te/Li

A reação de troca telúrio/lítio, é uma das reações de troca metalóide/metal mais rápidas, 82 e estudos de RMN forneceram evidências que essa troca passa por um complexo "ato". 83

Levando em consideração que o átomo de lítio é o metal mais eletropositivo dentre os que têm grande aplicação sintética (Li, Mg, Zn, Cu), a preparação de compostos organolítio propicia fácil acesso a qualquer outro reagente organometálico via reação de transmetalação (Esquema 26).⁸⁴

$$R-Li \xrightarrow{MX_n} R-M + (LiX)$$

M = MgX, CdX, ZnX, CuX, MnX ou CeX

Esquema 26

Um grande número de reagentes organolítio pode ser preparado via reação de troca Te/Li usando organoteluretos.^{85,86}

A conversão de compostos β-butilteluro carbonílicos em seus respectivos cetais, seguida de reação de troca Te/Li, gera espécies organolítio funcionalizadas (Esquema 27). Essas entidades químicas podem ser capturadas *in situ* com benzaldeído ou transformadas

85 (a) Hiiro, T.; Kambe, N; Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1187; (b) Hiiro, T.; Atarashi, Y.; Kambe, N.; Fujiwara, S.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Organometallics* **1990**, *9*, 1355; (c) Kanda, T.; Kato, S.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 71.

⁸¹ Comasseto, J. V.; Barros, S. M.; Berriel, J. N. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7353.

⁸²Reich, J. H.; Green, D. P.; Phillips, N. H,: Borst, J. P.; Reich, I. L. Phosphorus, Sulfur and Silicon 1992, 67, 83.

⁸³ Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L. Angew. Chem. Int. Ed Engl. 2002, 41, 3436.

⁸⁴ Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. Tetrahedron 2003, 59, 9255.

⁸⁶ Kanda, T.; Kato, S.; Sugino, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. J. Organomet. Chem. 1994, 473, 71.

em seus respectivos alquilcianocupratos, pela reação com CuCN.2LiCl, e esses submetidos à reação de adição 1,4- com a 2-cicloexenona.⁸⁷

Esquema 27

Esses resultados mostram que o telureto **64** comporta-se como um equivalente sintético do homoenolato **66** (Figura 11).

Figura 11

Recentemente, trabalhos envolvendo a química de teluretos alquílicos funcionalizados foram desenvolvidos, e a aplicação sintética desses reagentes demonstrada na síntese de algumas substâncias de interesse biológico.

1.2.1.3 Reação de troca Te/M na Síntese de Substâncias Bioativas

A aplicação de teluretos orgânicos na síntese de substâncias bioativas ainda é uma área pouco explorada pelos químicos orgânicos sintéticos. Apesar desses reagentes serem excelentes precursores de reagentes organometálicos, e apresentarem vantagens se comparados com os principais precursores desse tipo de reagente, os teluretos orgânicos ainda são muito pouco utilizados em síntese orgânica.

Recentemente em nosso laboratório, foi idealizada a preparação de algumas substâncias de interesse biológico utilizando reagentes de telúrio em pelo menos uma das etapas de síntese.

_

⁸⁷ Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. J. Braz. Chem Soc. 2005, 16, 11.

A espécie di-aniônica **67a**, preparada através da reação de troca Te/Li do telureto **67**, foi submetida a reação de transmetalação com CeCl₃. O reagente di-lantanídico **69** gerado, foi então submetido a reação com a lactona **70**, levando a formação do espirocetal *E/Z* **71** (Esquema 28),⁸⁸ substância flavorizante presente no rum jamaicano.⁸⁹

Em 2000 o telureto **72** foi submetido a reação de troca Te/Li, e o correspondente reagente vinil lítio gerado capturado com a amida de Weinreb **73**, levando exclusivamente à formação do estereoisômero (*Z*)-**74**. Essa enona foi transformada no composto espiro **75**, um intermediário chave aplicado na tentativa de síntese da (–)-Gymnodimina⁹⁰ **76**, uma importante toxina marinha (Esquema 29).

88 Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. Tetrahedron, 2007, 63, 5167.

⁸⁹ Heide, R.; Schaap, H.; Wobben, H. J.; De Valois, P. J.; Timmer, R. Flavor Constituents in Rum; Qual. Foods Beverages: Chem. Technol. (Proc. 2nd Symp. Int. Flavor Conf.); Academic Press: New York, 1981, 1, 183.

⁹⁰ Yang, J.; Cohn, T.; Romo, D. Org. Lett. 2000, 2, 763.

A preparação de reagentes organocobre, através da reação de troca direta Te/Cu, é uma técnica bem estabelecida.⁹¹ Um exemplo de aplicação sintética desse tipo de reagente oriundo de um telureto é a síntese da macrolactona **81** (Esquema 30).

O cianocuprato (*Z*)-vinílico **78**, preparado a partir do telureto diênico **77**, foi gerado "in situ" e capturado com o epóxido **79**. O diol **80** produzido, foi utilizado como bloco de construção quiral na síntese enantiosseletiva da (-)-Macrolactina A (**81**),⁹² uma macrolactona com atividade biológica pronunciada.

Recentemente, o telureto (*S*)-**67**, obtido via resolução cinética enzimática, foi submetido à reação de troca Te/Li seguido de reação com CuCN, levando a formação do cianocuprato **67h**. Esse cuprato gerado em um único frasco reacional foi aplicado diretamente na síntese de vários feromônios de insetos (Esquema 31).⁹³

^{91 (}a) Tucci, F. C.; Chiefi, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5721; (b) Tucci, F. C.; Chiefi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. J. Org. Chem. 1996, 61, 4975; (c) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Sumida, C. Y.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7717; (d) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Moraes, D. N.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 265; (e) Moraes, D. N.; Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* 2000, 56, 3327; (f) Castelani, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* 2003, 22, 2108. (g) Castelani, P.; Comasseto, J. V. J. Braz. Chem. Soc. 2004, 15, 461.

⁹² Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1664.

⁹³ Ferrarini, S. R.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. Tetrahedron: Asymmetry 2009, 20, 2043.

Com o exposto pode-se notar que nos últimos 10 anos o emprego de organoteluretos em etapas importantes de síntese de substâncias de interesse biológico tem aumentando consideravelmente.



OBJETIVOS 47

Um dos objetivos deste trabalho foi preparar γ -hidroxiteluretos alquílicos e vinílicos, e utilizar esses compostos como precursores sintéticos de vários tipos de reagentes organometálicos funcionalizados.

A aplicação desses reagentes na síntese de moléculas bioativas foi idealizada a fim de se demonstrar a aplicabilidade de reagentes de telúrio em síntese orgânica, pois a utilização dos mesmos em rotas sintéticas, ainda é uma prática incipiente (Esquema 32).

OBJETIVOS 48

Outro objetivo, foi a preparação de calcogenetos com alto grau de pureza óptica. Com essa finalidade, idealizou-se a preparação dos mesmos a partir do PHB, um biopolímero enantiomericamente puro. O telureto enantiopuro, oriundo desse polímero foi aplicado na síntese formal e enantiosseletiva na Pirenoforina (Esquema 33).

Esquema 33

Por fim, foi estudado o comportamento de teluretos frente a reações pericíclicas. Esses estudos foram feitos explorando reações de Diels-Alder (Esquema 34).

Diels-Alder

Esquema 34

3.1 Preparação de Teluretos Alquílicos Funcionalizados

Em 1987, Uemura e colaboradores relataram a preparação de organoteluretos funcionalizados pela reação de nitrilas e ésteres α,β -insaturados com difenil ditelureto e borohidreto de sódio (Esquema 35). Essas reações foram feitas em soluções etanólicas levando a formação dos respectivos β -fenil teluroésteres e nitrilas em rendimentos entre 31-71%

GRE a PhTe GRE

R = H, CH₃
GRE = CN, CO₂Et

a:
$$(PhTe)_2/NaBH_4$$
EtOH

Esquema 35

Em 2002 foi desenvolvido pelo nosso grupo um método de preparação de teluretos funcionalizados, 95 em meio não redutor, por reações do tipo Michael entre "butiltelurol" (gerado *in situ*, reagindo-se *n*-BuLi com telúrio elementar, seguido de fonte protônica) e compostos carbonílicos α , β -insaturados. O método é bem geral e permite a preparação de β -teluro cetonas, ésteres e nitrilas em bons rendimentos (Esquema 36).

Esquema 36

Em 2005, desenvolvemos um protocolo que permite a preparação de compostos similares, ou ainda a obtenção de derivados dos mesmos em uma única etapa reacional. Esse método foi intensamente explorado e será discutido nos próximos tópicos.

3.1.1 Preparação da 4-butilteluro-2-butanona (87)

O Esquema 37 abaixo, ilustra a reação de hidroteluração entre metil vinil cetona (MVK) e "n-butiltelurol", que consiste na adição 1,4 do reagente de telúrio ao aceptor de Michael para obtenção da butiltelurocetona 87.

⁹⁴ Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. Nippon Kagaku Kaishi 1987, 1469.

⁹⁵ Zinn, F. K.; Righi, V. E.; Luque, S. C.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 1625.

$$\begin{array}{c|c}
 & \text{Te}^{0} \\
 & \downarrow 1. \text{ n-BuLi, THF} \\
 & 2. 2, 4 \text{ eq. H}_{2}\text{O} \\
 & \downarrow \\
 & \text{(MVK)} \\
\hline
 & 83\% \\
\hline
 & 87 \\
\end{array}$$
TeBu

Esquema 37

Essa reação foi realizada sob atmosfera inerte (N_2) , empregando solventes e substratos desgaseificados. Nessas condições a telurocetona **87** foi isolada em 83% de rendimento.

A caracterização desse composto foi feita via RMN de ¹H e ¹³C. A Figura 12 apresenta o espectro de RMN ¹³C do composto isolado, onde se observa um sinal com deslocamento químico em 207,8 ppm referente ao carbono carbonílico da cetona. Outros sinais característicos são os sinais que aparecem com deslocamentos químicos em -7,2 e 3,1 ppm, esses sinais são referentes aos dois carbonos CH₂ ligados diretamente ao átomo de telúrio.

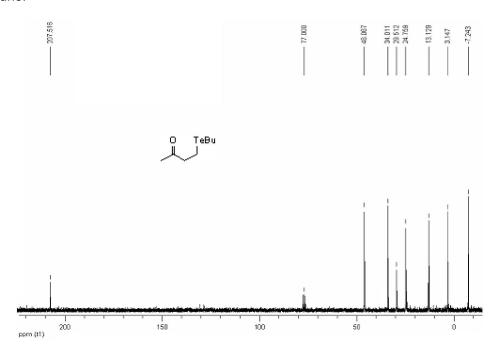


Figura 12

Analisando a ampliação dos sinais do espectro de RMN ¹H do composto **87** (Figura 13), pôde-se observar dois tripletos, um com deslocamento químico em 0,92 ppm que corresponde aos hidrogênios da metila do grupamento butila e outro em 3,03 ppm que corresponde aos hidrogênios α-carbonílicos. Outros sinais característicos são um

sextupleto em 1,38 ppm, um quintupleto em 1,73 ppm e um singleto em 2,15 ppm, que correspondem a dois CH_2 do grupamento butila e aos hidrogênios da metila ligada diretamente ao carbono carbonólico respectivamente.

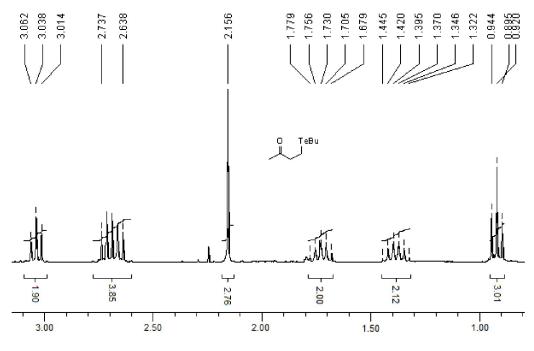


Figura 13

3.1.2 Preparação do 4-butilteluro-2-butanol (67)

O composto **87** foi submetido à reação de redução da carbonila utilizando borohidreto de sódio em MeOH. O álcool correspondente **67** foi obtido em um rendimento isolado de 89% (Esquema 38).

Esquema 38

A reação de redução utilizando o sistema NaBH₄-MeOH foi feita à temperatura ambiente, e o andamento da reação acompanhado por CCD. Após a adição de borohidreto, observou-se o consumo total do material de partida e formação do produto em 30 minutos.

Dos sinais referentes ao espectro de RMN ¹³C, do composto **67**, o que evidencia a transformação de grupo funcional é o sinal com deslocamento em 69,1 ppm, que corresponde ao carbono carbinólico do hidroxitelureto **67**. Outros sinais característicos são os sinais dos carbonos ligados diretamente ao átomo de telúrio, que tem deslocamentos

químicos em -2,3 e 2,7 ppm, respectivamente (Figura 14). O baixo deslocamento químico desses carbonos ligados diretamente ao átomo de telúrio pode ser atribuído à blindagem exercida pelos elétrons e pelo volume que esse átomo tem.

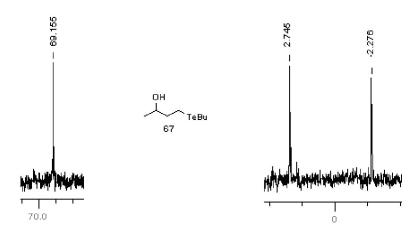


Figura 14

3.1.3 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-2-butanol (67)

Durante o andamento de nossos trabalhos, também foram feitas reações de hidroteluração utilizando o método desenvolvido por Uemura⁹⁴ e colaboradores. Nessas reações, como mencionado anteriormente, que utilizam diorganoil diteluretos na presença de NaBH₄ como agente redutor, foi observada, em pequena proporção a formação de outra espécie orgânica de telúrio um pouco mais polar que o telureto **87**. Tratava-se do produto de redução da cetona formada, o álcool **67**.

Em 2005, idealizamos um método de preparação do composto **67** em uma única etapa sintética, adicionando-se NaBH₄ ao meio reacional após a reação de hidroteluração entre metil vinil cetona e "*n*-butiltelurol". ⁹⁶ A reação foi monitorada por CCD. O Esquema 40 representa a reação de hidroteluração seguida de redução com NaBH₄.

Esquema 40

Nesse método, após adicionar o agente redutor, aqueceu-se o sistema até refluxo para acelerar a reação de redução do composto carbonílico. Isso pôde ser previsto devido

⁹⁶ Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4423.

ao fato de o sistema de redução utilizado anteriormente (NaBH₄-MeOH) ser "mais reativo", por isso realizado à temperatura ambiente. Com isso, o produto da reação foi obtido em apenas uma etapa reacional e o produto isolado em 76% de rendimento. Testou-se também a adição de NaBH₄-MeOH na etapa de redução, porém, sob essas condições, o telureto **67** foi isolado em menor rendimento.

Atualmente, esse procedimento é realizado sem a necessidade de aquecimento. Quando quantidades catalíticas de LiCl são adicionadas, forma-se "in situ" LiBH₄, um agente redutor mais solúvel em THF do que seu análogo de sódio. Utilizando esse método o hidroxitelureto **67** foi obtido em um rendimento global de 88% (Esquema 41).⁹⁷

Esquema 41

A ampliação do espectro de RMN 1 H do composto **67**, mostra um sextupleto correspondente ao hidrogênio carbinólico H_{2} e um dubleto que corresponde aos hidrogênios da metila ligada ao carbono carbinólico H_{1} (Figura 15)

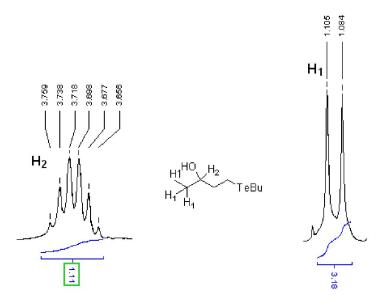


Figura 15

.

⁹⁷ Resultados ainda não publicados.

3.1.4 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-1-propanol (88)

Seguindo o mesmo raciocínio, foi desenvolvido um método de preparação do hidroxitelureto **88**, utilizando acrilato de metila como aceptor de Michael na etapa de hidroteluração com "*n*-butiltelurol".

O hidroxitelureto **88** foi obtido em 78% de rendimento, por redução do intermediário reacional (β-butilteluroéster A), utilizando na etapa de redução hidreto de alumínio e lítio (Esquema 42).

Esquema 42

A reação foi conduzida sem isolamento do β -butilteluroéster (**A**) por questões meramente práticas, pois o mesmo é estável e, em outras ocasiões, este e outros produtos similares foram preparados e isolados.

Na etapa de redução, o LiAlH₄ foi adicionado cuidadosamente e em pequenas porções, pois o meio reacional continha água remanescente do processo de hidroteluração.

Por análise do espectro de RMN-DEPT-135 do hidroxitelureto **88** (Figura 16 **A**), observa-se um carbono carbinólico primário em 63,8 ppm, e os dados de RMN ¹H mostram um tripleto com deslocamento químico em 3,66 ppm correspondente aos dois hidrogênios carbinólicos da molécula (Figura 16 **B**).

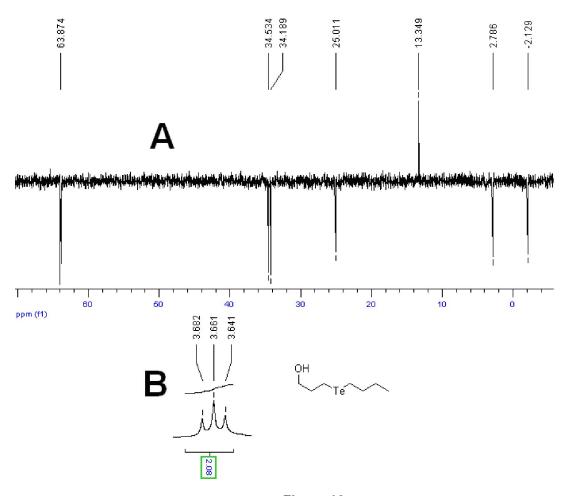


Figura 16

3.1.4.1 Preparação das vinil cetonas 92-94

A preparação de hidroxiteluretos consiste na reação de adição 1,4- entre um organotelurol e um aceptor de Michael seguido de redução da carbonila. Como nem todos os aceptores de Michael a serem utilizados na preparação dos reagentes de telúrio são disponíveis comercialmente, ou não dispúnhamos dos mesmos em nosso laboratório, uma rota abreviada de preparação dessas enonas foi idealizada.

Esse método consiste na reação de adição 1,2- de um reagente organolítio, ou um reagente de Grignard frente à acroleína. O produto gerado, um álcool alílico, é então submetido á uma oxidação alílica.

Após reação de adição 1,2- do organometálico à carbonila da acroleína, o bruto reacional foi extraído e submetido à oxidação com MnO_2 sem prévia purificação. Com isso vinil cetonas foram obtidas em bons rendimentos isolados, mostrando que o método adotado é geral e permite a preparação de variados tipos de cetonas α,β -insaturadas (Esquema 43).

Esquema 43

Com essa metodologia diferentes exemplos de vinil cetonas foram preparadas, e então submetidas à reação de hidroteluração, utilizando butiltelurol gerado *in situ*, como discutido no item **3.1.3**. Dessa forma alguns hidroxiteluretos foram preparados em uma única etapa reacional. Os rendimentos e condições experimentais estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Reação	Substrato	Redutor	Produto	Rendimento (%)
1	68	NaBH₄/LiCl	OH 99 TeBu	80
2	90	NaBH₄/LiCl	OH 100 Te ⁿ⁻ Bu	81
3	90		OH 101 Te ^{sec} -Bu	77
4	91	NaBH₄/LiCl	OH 102 TeBu	73

A preparação dos compostos **101** e **107** com o grupamento *sec*-butiltelurenila foi necessária, devido aos isômeros contendo o grupamento *n*-butiltelurenila apresentarem um equilíbrio entre as espécies organometálicas geradas, quando esses foram submetidos à reação de troca com *sec*-BuLi. Essa e outras particularidades serão discutidas no item **3.3**.

3.1.5 Preparação de hidroxicalcogenetos enantiopuros

Como mencionado anteriormente, nosso grupo vem nos últimos anos preparando calcogenetos O-funcionalizados em sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida através de rotas biocatalíticas.

Aqui será apresentada, uma forma alternativa de obtenção desses em sua forma enantiomericamente pura. Para isso, uma rota sintética foi idealizada onde, um precursor desses reagentes com alto grau de pureza óptica e de baixo custo fosse utilizado como material de partida.

Foi desenvolvida então uma forma alternativa de preparação desses, utilizando o biopolímero polihidroxibutirato (PHB) como material de partida. O Esquema 44 mostra a análise retrossintética idealizada.

O PHB é um biopolímero produzido em larga escala por bactérias. Este fenômeno é conhecido desde 1926.⁹⁹ Atualmente, o PHB é produzido industrialmente utilizando a bactéria *Alcaligenes eutrophus*, recentemente chamada *Cupriavidus necator.*¹⁰⁰ O PHB produzido comercialmente por esse processo, tem sido aplicado em diversas áreas, dentre as principais podem-se citar: sacolas poliméricas biodegradáveis, suporte para medicamentos, industria alimentícia e industria de tintas¹⁰¹. Uma das características desse biopolímero, é sua pureza óptica (≥99,9%).

Esquema 44

Essa rota sintética permitiu preparar calcogenetos em sua forma enantiopura, a partir de um material de partida barato e de fácil acesso.¹⁰²

⁹⁸(a) Pouton, C. W.; Akhtar, S.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *18*, 133; (b) Freier, T.; Kunze, C.; Nischan, C.; Kramer, S.; Sternberg, K.; Sab, M.; Hopt, U. T.; Schmitz, K. P. *Biomaterials* **2002**, *23*, 2469.

⁹⁹ Lemoigne, M. Bull. Soc. Chem. Biol. 1926, 8, 770.

¹⁰⁰ Vandamme, P.; Coenye, T. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2004, 54, 2285.

¹⁰¹ Anderson, A. J.; Dawes, E. A. *Microbiol. Rev.* **1990**, *54*, 450.

¹⁰² Este biopolímero é produzido pela PHB Brasil, utilizando micro-organismos e glicose como fonte de carbono.

Os (R)-hidroxicalcogenetos **67, 111-115** foram preparados, submetendo o tosilato (R)-**110**, preparado pela tosilação regiosseletiva do diol **109**, ¹⁰³ à reação com calcogenolato de lítio ou magnésio (Esquema 45).

Esquema 45

Os calcogenolatos de lítio ou magnésio utilizados foram gerados *in situ* pela reação direta entre o calcogênioo em sua forma elementar e *n*-BuLi ou fenil Grignard respectivamente. As características de baixa basicidade e alta nucleofilicidade dos calcogenolatos, permitiram realizar as reações de substituição com **110** sem proteção da hidroxila. O método de preparação de organocalcogenolatos partindo de calcogênio elementar e um reagente organometálico foi escolhido, devido ao método que consiste do sistema dicalcogeneto/NaBH₄ levar a formação de subprodutos cíclicos¹⁰⁴ via substituição, e olefinas¹⁰⁵ via eliminação, ambos por reações intramoleculares (Esquema 46).

Esquema 46

¹⁰³Kabalka, G. W.; Varm, M.; Varma, R. S. J. Org. Chem. 1986, 51, 2386.

¹⁰⁴Fleming, F. F.; Gutipati, S.; Vu, V. A.; Mycka, R. J.; Knochel, P. Organic Lett. **2007**, *9*, 4507.

¹⁰⁵Maguire, A. R. *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*; Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Oxford, **1995**; *Vol. 1*; pp 589.

Com a metodologia escolhida, os calcogenetos **67**, **111-115** foram então preparados de forma *one pot*.

3.1.6 Preparação dos (R)-3-hidroxibutilcalcogenetos 67, 111 e 112

O hidroxitelureto **67** foi preparado com rendimento isolado de 86%, quando **110** foi submetido à reação com 1,1 equivalente de *n*-butiltelurolato. Essa reação foi feita, utilizando THF como solvente à temperatura ambiente. A reação se comporta de forma extremamente limpa, não sendo observado nenhum tipo de subproduto por análise de CCD (forma com a qual essas reações foram acompanhadas).

O mesmo procedimento experimental foi utilizado na preparação do hidroxiseleneto **111** em um rendimento de 79%, utilizando *n*-butilselenolato como nucleófilo e o hidroxisulfeto **112** em 62% quando se utilizou *n*-butiltiolato como nucleófilo.

3.1.7 Preparação dos (R)-3-hidroxifenilcalcogenetos 113-115

Os fenilcalcogenolatos foram preparados, tratando-se S, Se e Te em sua forma elementar com o brometo de fenilmagnésio. Quando **110** foi adicionado à um balão contendo feniltelurolato em THF, o composto **113** foi obtido em um rendimento de 89%. Os hidroxicalcogenetos **114** e **115** foram preparados utilizando o mesmo procedimento, sendo obtidos em rendimentos de 87% e 83% respectivamente. Na tabela 2 estão representados esses resultados.

Tabela 2

Entrada	Υ	Metal	R	Produto	Rendimento
1	Te	Li	<i>n</i> -Bu	67	88%
2	Se	Li	<i>n</i> -Bu	111	79%
3	S	Li	<i>n</i> -Bu	112	62%
4	Te	MgBr	Ph	113	89%
5	Se	MgBr	Ph	114	87%
6	S	MgBr	Ph	115	83%

Dessa forma, os isômeros (*R*)- dos hidroxicalcogenetos foram obtidos em bons rendimentos isolados. A seguir, será apresentada a inversão de configuração do centro estereogênico dos (*R*)-hidroxicalcogenetos **67**, **111-115**. Essa operação foi realizada empregando a reação de inversão de Mitsunobu. Com isso os antípodas correspondentes dos isômeros (*R*)- dos calcogenetos puderam ser obtidos. Com esse procedimento, ambos os enantiômeros foram preparados.

3.1.8 Preparação dos (S)-3-hidroxibutilcalcogenetos 67, 111-115

Os (*R*)-3-hidroxicalcogenetos **67, 111-115** foram submetidos à reação de Mitsunobu. ¹⁰⁶ Esta reação foi realizada utilizando THF anidro como solvente a 0 °C. Nessas condições, os acetatos **116-121** foram isolados e obtidos em bons rendimentos 73-87% (Esquema 47).

Esquema 47

Os acetatos obtidos da reação de Mitsunobu foram então submetidos a hidrolise, utilizando MeOH na presença de K₂CO₃, fornecendo os respectivos isômeros (S). Os isômeros obtidos dessas reações foram submetidos à análise polarimétrica (Tabela 3), e os valores de desvio óptico comprovaram total inversão do centro esterogênico nas condições reacionais empregadas.

Tabela 3. Comparação dos dados de desvio óptico dos isômeros (R) e (S)

Entrada	Isômero (<i>R</i>)	Isômero (S)
1	OH R) TeBu $[\alpha]_D^{24} = +7.7 (c = 1, CHCl_3)$	OH (s) TeBu $[\alpha]_D^{24} = -7.7 \ (c = 1, CHCl_3)$
2	OH (R) SeBu $[\alpha]_D^{25} = +6,3 \ (c = 1, CHCl_3)$	OH (s) SeBu $[\alpha]_D^{25} = -6,3 \ (c = 1, CHCl_3)$
3	OH R) SBu $[\alpha]_D^{23} = +8.5 (c = 1, CHCl_3)$	OH (s) SBu $[\alpha]_D^{23} = -8,5 \ (c = 1, \text{CHCI}_3)$

¹⁰⁶(a) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935; (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28; (c) Martins, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017.

4	OH (R) TePh	OH (S) TePh
	$[\alpha]_D^{24} = +9.8 (c = 1, CHCl_3)$	$[\alpha]_D^{24} = -9.8 \ (c = 1, \text{CHCl}_3)$
5	OH (R) SePh $[\alpha]_D^{25} = +42.7 \ (c = 1, CHCl_3)$	OH (s) SePh $[\alpha]_{D}^{25} = -42.7 (c = 1, CHCl_{3})$
6	OH (R) SPh $[\alpha]_D^{24} = +30,1 \ (c = 1, CHCl_3)$	OH (s) SPh $[\alpha]_{D}^{24} = -30,1 (c = 1, CHCl_{3})$

3.1.8.1 Determinação do e.e. dos (R)- e (S)-3-Hidroxicalcogenetos 67, 111-115

Os excessos enantioméricos dos hidroxicalcogenetos foram calculados de forma indireta. Os alcoóis foram convertidos em seus respectivos acetatos (116-121), e então analisados por cromatografia à gás utilizando fase estacionária quiral. Todos os compostos em sua forma enantiomericamente pura foram comparados com seus respectivos racematos, preparados previamente. Isso se fez necessário devido à baixa resolução quando os alcoóis foram submetidos à análise cromatográfica. O excesso enantiomérico calculado para 116 foi de \geq 99.9% (Figura 17), e o valor da análise polarimétrica [α]_D²⁵ = -7.9 (c 1.0, CH₂Cl₂) foi comparado com valor da literatura [α]_D²² = +7.0 (c 1.0, CH₂Cl₂) e.e. \geq 99% para o isômero (S).^{59a}

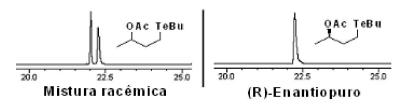


Figura 17

Assim, ambos os enantiômeros dos hidroxicalcogenetos enantiopuros puderam ser preparados.

A importância do e.e. dos compostos obtidos por esse método será demonstrada, empregando o telureto (*R*)-67 enantiopuro na preparação de um intermediário avançado utilizado na síntese da (-)-Pirenoforina (item 3.6.3).

3.2 Preparação de Teluretos Vinílicos

3.2.1 Preparação de teluretos vinílicos funcionalizados

Compostos carbonílicos α,β -insaturados, contendo um grupamento butiltelurenila com configuração Z na posição 4, podem ser preparados regio- e estereosseletivamente através de reação de hidroteluração de ligações triplas ativadas, ^{58e,107} ou por reação de substituição de haletos, triflatos, fosfatos e acetatos vinílicos, ¹⁰⁸ quando estes possuem um grupo estabilizador de elétrons na posição β (Esquema 49).

Esquema 49

A regio- e estereosseletividade observada em reações de hidroteluração frente a sistemas alquinílicos ativados, deve-se à adição *anti* do reagente de telúrio. O mecanismo desta reação foi estudado recentemente e comprovou-se que o mesmo envolve um intermediário radicalar.

3.2.1.1 Preparação dos teluretos 127 e 128.

Seguindo o procedimento ilustrado no item **3.2.1**, que consiste na hidroteluração de compostos carbonílicos contendo uma tripla ligação na posição α , foram preparados os teluretos **127** e **128** (Esquema 50).

O TeBu

"[BuTeLi/
$$H_2O$$
]"

R

(125) R = Me
(126) R = OEt
(128) R = OEt, 88%

Esquema 50

¹⁰⁷ Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. J. Braz. Chem. Soc. 2001, 12, 586 e referencias lá citadas

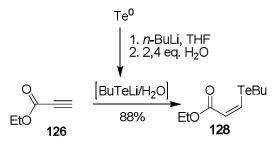
¹⁰⁸ (a) Minkin, V. J.; Sadekov, I. D.; Rivkin, B. B.; Zakharov, A. V.; Nivorozhkin, V. L.; Kompan, O. E.; Struchkov, Y. T. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *536*, 233; (b) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Sumida, C. Y.; Zuckerman, S. J.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1051; (c) Castelani, P.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2319.

¹⁰⁹ (a) Zeni, G.; Barros, O. S. R.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, *33*, 1258; (b) Marino, J. P.; Nguyen, H. N.*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291-6296; (c) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Comasseto, J. V.; Formiga, H. B.; da Silva, N. C.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *623*, 43.

¹¹⁰ Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O; Miyamoto, S.; Prado, F.; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2006**, *25*, 5059.

Dentre as duas metodologias mencionadas no item **3.2.1** (Esquema 49), optou-se pela reação de hidroteluração, pois alquinonas e ésteres alquinílicos são disponíveis comercialmente, ou podem ser facilmente preparados em laboratório. Outra vantagem é que pelo método desenvolvido pelo nosso grupo, o "butiltelurol", pode ser gerado *in situ*^{47b,95} e a reação é realizada de forma *one pot*.

O esquema 51 abaixo, ilustra a reação de hidroteluração entre propiolato de etila (126) e "n-butiltelurol", que consiste na adição 1,4- do reagente de telúrio ao aceptor de Michael para obtenção do telureto 128.



Esquema 51

Essa reação foi realizada sob atmosfera inerte (N_2) , empregando solventes e substratos desgaseificados. Nessas condições, o telureto **128** foi isolado em um rendimento de 88%.

A caracterização de **128** foi feita via RMN de ¹H e ¹³C. A Figura 18 a seguir, apresenta o espectro de RMN ¹³C do composto isolado.



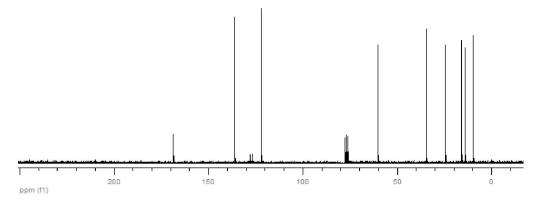


Figura 18

Analisando o espectro de ¹³C, pôde-se observar um sinal com deslocamento químico em 168 ppm, referente ao carbono carboxílico da função éster, e outros dois sinais com deslocamento químico em 122 e 136 ppm referentes aos carbonos olefínicos.

Analisando o espectro de RMN ¹H (Figura 19) do composto **128**, pôde-se dentre os principais sinais observar dois tripletos, um com deslocamento químico em 0,92 ppm que corresponde aos hidrogênios da metila do grupamento butiltelurenila, e outro com deslocamento químico em 2,58 ppm que corresponde ao CH₂ ligado diretamente ao átomo de telúrio. Outros sinais característicos são os dois dubletos com deslocamentos químicos em 6,90 e 8,44 ppm que apresentam constantes de acoplamento de 9,6 Hz, referentes aos hidrogênios vinílicos *Cis*.

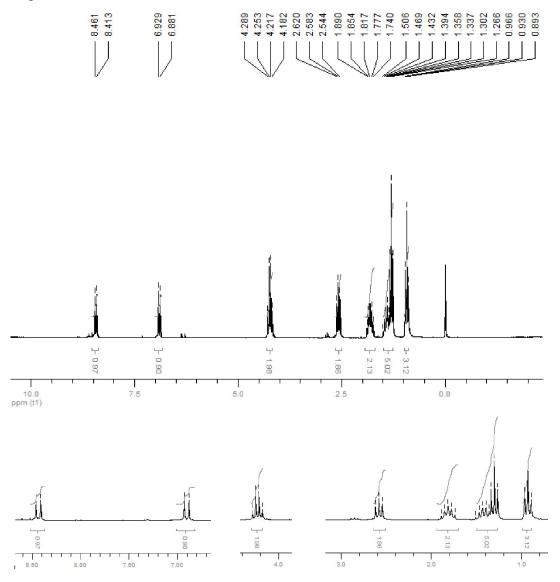


Figura 19

3.2.1.2 Preparação dos teluretos 129-132.

Para dar início aos estudos referentes à reação de Diels-Alder, teluretos com o átomo de telúrio em seu estado de oxidação IV também foram preparados. Com isso dois tipos de teluretos vinílicos poderiam ser aplicados nesse tipo de reação.

A seguir será discutida a preparação de teluretos com o telúrio em seu estado de oxidação IV.

Os compostos 127 e 128, servem como precursores diretos de compostos carbonílicos contendo um grupamento butil di-halogenotelurenila ou mono-halogenotelurenila na posição β (Esquema 54). Esses compostos podem ser obtidos pela oxidação de teluretos na presença de halogênios.

$$(131) \ R = Me \\ (132) \ R = OEt$$

$$(138) \ R = OEt$$

$$(128) \ R = OEt$$

$$(129) \ R = Me \\ (130) \ R = OEt$$

Esquema 54

O Composto **127**, foi submetido à reação de oxidação na presença de Br₂, utilizando CH₂Cl₂ como solvente à temperatura ambiente. Nessa reação, o que se pôde observar, foi total consumo do material de partida **127** e formação de um composto contendo telúrio em sua estrutura, ¹¹¹ com polaridade um pouco maior (análise em CCD). Porém, analisando por CG/MS o produto isolado, observou-se um composto com massa equivalente à perda de brometo de butila. Tratava-se do composto **131** (Esquema 55).

O Té
$$Br$$

$$CH_2Cl_2/t.a.$$
89%
$$CH_2Cl_2/t.a.$$

$$Result | Br_2|$$

$$Result | Br_3|$$

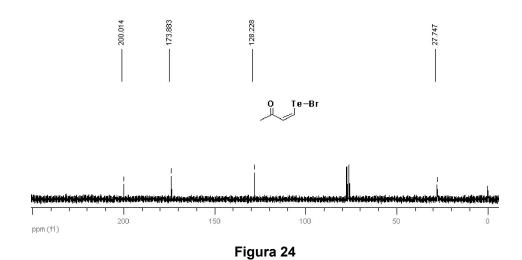
$$Result | Br_3$$

Esquema 55

Esses compostos funcionalizados de telúrio contendo halogênios ligados diretamente ao átomo do metalóide são estáveis, e podem ser manipulados facilmente sem maiores cuidados em laboratório. Isso pode ser explicado, pela presença da função carbonila em sua estrutura, grupo capaz de coordenar com o átomo de telúrio.¹¹² O composto **131**, foi caracterizado por análise de RMN ¹³C (Figura 24) e ¹H (Figura 25).

¹¹¹ Compostos contendo telúrio em sua estrutura absorvem bem no UV. Com isso, essas reações com teluretos são fáceis de serem acompanhadas.

¹¹² (a) Petragnani, N. "*Tellurium*" in "*Comprehensive Organometallic Chemistry*" Ed. McKillop, Pergamon, **1995**, vol. 11; (b) Irgolic, K. C. in D. Klamann (Ed.) *Organotellurium Compounds, Methods of Organic Chemistry*, Houben-Weyl, vol. E12b, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**; (c) Piette, J. L.; Renson, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1971**, *80*, 669.



Dos sinais referentes ao espectro de RMN ¹³C, pode-se observar apenas quatro carbonos presentes na estrutura do composto. Desses, o carbono com deslocamento químico em 200 ppm corresponde ao carbono da carbonila da cetona, e os dois carbonos com deslocamentos químicos em 173 e 128 ppm, correspondem aos carbonos olefínicos.

A ampliação dos sinais de RMN ¹H do composto **131**, apresentam apenas dois tipos de hidrogênio na molécula. Um deles apresenta um singleto com deslocamento químico em 2,45 ppm, que refere-se aos hidrogênios da metila, e outros dois dubletos com deslocamentos em 7,97 e 11,0 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos.

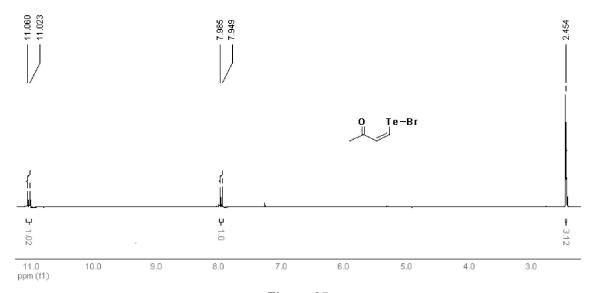


Figura 25

Como nas condições descritas anteriormente não foi obtido o composto de telúrio IV, e sim o produto reduzido de telúrio após perda do grupamento butila, concluiu-se que o composto oxidado estava sendo formado, mas por reação térmica, o mesmo estava sendo convertido no composto 131, pela perda de brometo de butila, formando um composto de telúrio II novamente (Esquema 56).

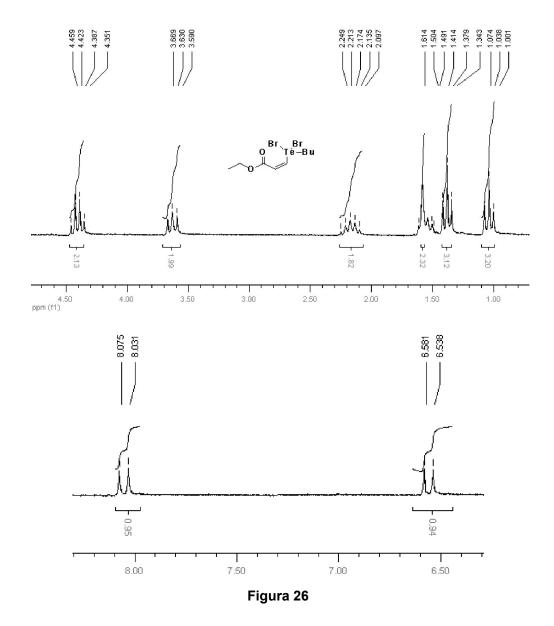
Em vista disso, idealizaram-se condições mais brandas e um solvente em que o produto oxidado **129** fosse insolúvel, podendo assim ser obtido por precipitação. Dessa forma, poderíamos obter os compostos de Te (IV) sem a necessidade de mudar a estratégia sintética adotada.

O butilteluro éster **128**, também foi submetido à reação de oxidação na presença de bromo, porém adotando solventes e condições diferentes. O composto **128** foi submetido à reação de oxidação na presença de Br₂, utilizando *n*-hexano como solvente à temperatura de 0°C. Após dez minutos de reação houve precipitação de um sólido. Com isso o bruto reacional foi filtrado, e após recristalização numa mistura de n-hexano/CH₂Cl₂ o composto **130** foi isolado, e obtido em um rendimento de 92% (Esquema 57).

Esquema 57

O composto **130** (estável) foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C.

A ampliação dos sinais de RMN ¹H do composto **130** (Figura 26), apresenta claramente a presença do grupamento butila na estrutura do composto. Dos sinais observados, podemos destacar um tripleto com deslocamento químico em 1,03 ppm, que refere-se aos hidrogênios da metila, um quintupleto e um tripleto com deslocamentos químicos em 2,1 e 3,6 ppm referentes aos hidrogênios CH₂ do grupamento butila. Dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos do composto **130**, pode-se observar dois dubletos com deslocamentos químicos em 6,56 e 8,05 ppm.



Em condições já bem estabelecidas, o telureto **128** foi então submetido à reação de oxidação com bromo, utilizando dois tipos de solvente, CH_2CI_2 e n-hexano. Assim os haloteluretos **130** e **132** puderam ser preparados, cada um utilizando uma condição diferente (Esquema 58), e ambos purificados por recristalização em hex/ CH_2CI_2 (Figura 27).

Esquema 58



Figura 27. Cristais de (da esquerda para direita) 132 e 130

Com isso, todos os compostos vinílicos que serão aplicados em reações pericíclicias no item **3.5.1** foram preparados de forma direta e de fácil purificação.

3.2.1.3 Preparação do (Z)-3-(butilteluro)-(3)-(trimetilsilil) acrilato de etila (135).

A preparação do telureto **135**, consiste na hidroteluração do 3-trimetil-silil propiolato de etila (**134**), composto preparado pela reação direta entre propiolato de etila e brometo de etilmagnésio ou BuLi, e posterior tratamento do anion alquinílico gerado com cloreto de trimetilsilano¹¹³ (Esquema 59).

A reação de hidroteluração ocorreu de maneira regiosseletiva, e em bom rendimento químico (74%). Porém, não foi observado uma excelente estereosseletividade, como é comumente esperado para este tipo de reação, quando a hidrocalcogenação de triplas disubstituídas leva a formação de apenas um esteroisômero.¹¹⁴

Na tentativa de se otimizar esse resultado, a reação de hidroteluração foi realizada em diversas condições, e a melhor condição encontrada foi quando a reação foi realizada à temperatura de -40 °C. Com essa condição a mistura dos isômeros Z/E foi observada numa proporção de 8:1 (Tabela 4).

¹¹³ Dunn, P. J.; Rees, C. W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1987, 1585.

¹¹⁴ Bassora, B. K.; Da Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 1485.

Entrada	Temperatura (°C)	Produto (Razão Z/E)	Rendimento
1	t.a.	135 (3:1)	74%
2	-10	135 (4:1)	74%
3	-20	135 (5:1)	72%
4	-40	135 (8:1)	79%
5	-78	135 (8·1)	79%

Tabela 4

3.2.1.4 Preparação do (Z)-3-(butilteluro)-(3)-(trimetilsilil)-2-propen-1-ol (136).

O hidroxitelureto vinílico **136** foi preparado pela redução direta do seu respectivo éster **135**, utilizando diversas condições experimentais. A melhor condição experimental encontrada para este tipo de transformação química, foi quando DIBAL-H foi empregado (Esquema 60).

Esquema 60

A diferença no rendimento desta reação, pode ser explicada pela instabilidade do intermediário gerado na etapa de redução (um teluroaldeído) (Esquema 61). Na adição do hidreto, quando a reação foi feita com (a) LiAlH₄, o que se observou foi o consumo do material de partida (éster), e aparecimento de dibutil ditelureto. Já quando a reação foi realizada utilizando o sistema NaBH₄/LiCl (b), observou-se pouco consumo do material de partida e formação do álcool esperado, porém em baixo rendimento.

Esquema 61

Trabalhos recentes realizados pelo nosso grupo, mostram que alguns aldeídos contendo telúrio em sua estrutura apresentaram baixa estabilidade, por isso estes compostos são isolados na sua forma reduzida (álcool).^{47c}

Nesta reação, quando DIBAL-H foi empregado como agente redutor, e a temperatura foi mantida à -78 °C, observou-se total consumo do material de partida e obtenção do hidroxitelureto **136** (estável) em bom rendimento (79%).

O composto **136**, foi caracterizado por análise de RMN ¹H (Figura 28) e ¹³C (Figura 29). Como pode-se observar no espectro de RMN ¹H abaixo, a proporção entre os isômeros *E/Z* do produto reduzido continuou a mesma (8:1).

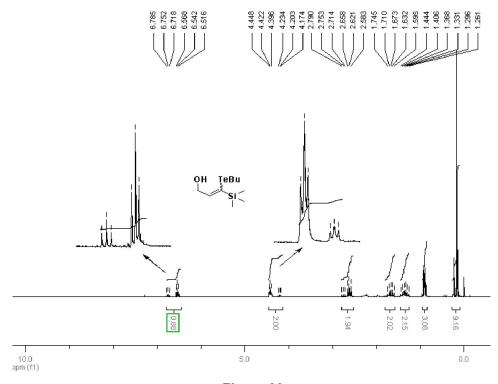


Figura 28

A ampliação dos sinais do espectro de RMN ¹H mostra quatro tripletos, dois deles correspondentes a mistura diastereoisomérica dos hidrogênios carbinólicos, que aparecem com deslocamentos químicos em 4,2 e 4,4 ppm, e dois tripletos correspondentes ao hidrogênio vinílico, com deslocamentos em 6,5 e 6,7 ppm.

Dos sinais de RMN ¹³C correspondentes ao composto **136**, os pares de diastereoisômeros podem ser também observados nos carbonos dos grupos: CH₂ ligados diretamente ao átomo de telúrio (-1,0 e 0,7 ppm); grupos CH₂ carbinólicos (64,1 e 68,6 ppm) e grupo CH vinílico (149,2 e 151.1 ppm).

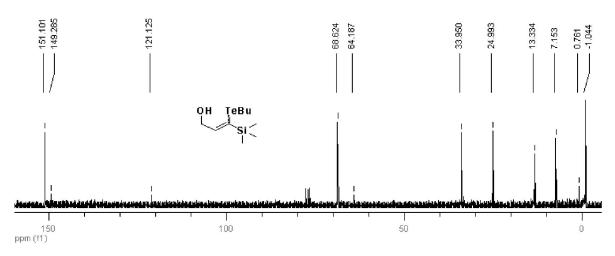


Figura 29

Como o composto **136** foi isolado e sua estrutura determinada por análise de RMN ¹H e ¹³C, havia também a necessidade de saber qual isômero tinha sido formado preferencialmente. Dessa forma, o mesmo foi submetido à reação de troca Te/Li seguida de hidrólise, para formação do álcool alílico **137** (Esquema 62).

Esquema 62

Após adição do primeiro equivalente de *n*-BuLi, observou-se a formação do álcool de partida por análise em CG/MS. Com isso o primeiro equivalente do reagente alquilítio agiu como base, abstraindo o hidrogênio ácido do álcool para formação do respectivo alcoolato. É importante salientar, que não houve reação de troca Te/Li até total adição do primeiro equivalente de reagente alquilítio, comprovando assim que a reação ácido base ocorre preferencialmente. Quando adicionou-se o segundo equivalente de *n*-BuLi, observou-se total consumo do telureto, e formação de dibutil telureto, comprovando assim que a reação de troca metalóide metal foi efetivamente realizada. Sendo assim, o segundo equivalente age como nucleófilo, promovendo a reação de troca Te/Li, formando a espécie di-aniônica desejada.

Após hidrólise da espécie di-aniônica gerada, o bruto reacional foi purificado em coluna de sílica, e o composto **137** foi isolado em um rendimento de 89%.

Em todos os casos, o solvente utilizado foi THF e a temperatura mantida à -78 °C.

O Composto **137** foi então caracterizado por análise de RMN ¹H (Figura 30) e ¹³C (Figura 31).

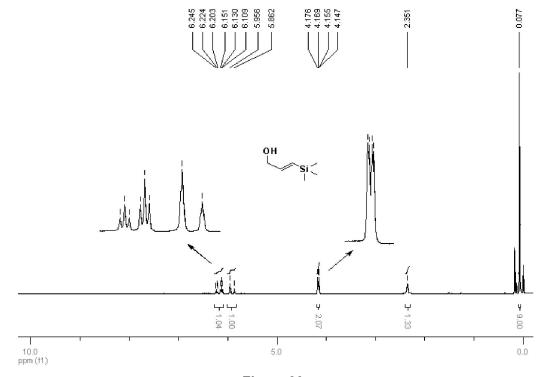


Figura 30

A ampliação dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos mostra um dubleto com deslocamento químico em 5,9 ppm (J = 18.8 Hz) e um duplo tripleto com deslocamento em 6,17 ppm (J = 18.8 e 4.2 Hz), ambos acoplando entre si. A ampliação dos sinais correspondentes aos hidrogênios carbinólicos apresenta um duplo dubleto com deslocamento químico em 4,16 ppm (J = 4.2 e 1.4 Hz). O aparecimento do segundo dubleto referente aos hidrogênios carbinólicos correspondente ao acoplamento com o hidrogênio da hidroxila. Porém, o sinal referente ao hidrogênio da hidroxila não apresenta um dubleto com 1.4 Hz, e sim um singleto alargado. Isso pode ser justificado pela largura do sinal referente a hidrogênios desta natureza (OH).

A ampliação dos sinais do espectro de RMN ¹³C (Figura 31), mostra apenas um sinal para o carbono carbinólico com deslocamento químico de 65,3 ppm, e dois sinais referentes aos carbonos vinílicos, com deslocamentos em 129,3 e 144,7 ppm.

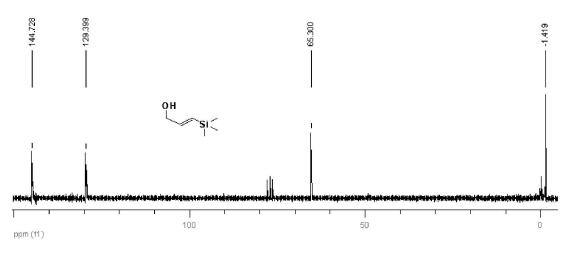


Figura 31

Como pôde-se observar, um único isômero foi obtido após hidrólise da espécie dianiônica gerada.

A isomerização da dupla ligação por via aniônica (Esquema 63) foi prevista, ¹¹⁵ e estudos de espécies semelhantes contendo grupamentos silila nesta posição já foram relatados. ¹¹⁶

Informações estruturais de espécies aniônicas estabilizadas do tipo C-O-funcionalizadas, já foram relatadas. No entanto, pouco sabe-se da estrutura de espécies contendo uma funcionalidade aniônica nestas posições, apesar desses intermediários serem muito empregado em síntese orgânica. 118,119

Com a metodologia de preparação de espécies orgânicas de telúrio contendo o grupamento trimetilsilila desenvolvida, outros exemplos de hidroxiteluretos sililfuncionalizados foram preparados (Tabela 5). Para isso as melhores condições experimentais empregadas na preparação de **136** foram utilizadas.

¹¹⁵ Jenkins, P. R. Organometallic Reagents in Synthesis, Oxford University Press: Oxford, 1994, Metallated alkenes, 30.

¹¹⁶ Yamago, S.; Fujita, K.; Miyoshi, M.; Kotani, M.; Yoshida, J. Organic Lett. 2005, 7, 909.

¹¹⁷ (a) Seebach, D. Angew. Chem. 1988, 100, 1685; (b) Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1988, 27, 1624.

¹¹⁸ Boche, G.; Opel, A.; Marsh, M.; Harms, K.; Haller, F.; Lohrenz, J. C. W.; Thümmler, C.; Koch, W. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2265 e referências lá citadas.

¹¹⁹ Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. Tetrahedron. Lett. **1997**, 38, 4837.

Como nem todas as silil alquinonas utilizadas como aceptores de Michael nessas reações são disponíveis comercialmente, um método geral de preparação destes compostos foi desenvolvido. Esse método consiste na reação de adição 1,2- do anion 139, proveniente da desprotonação do hidrogênio da tripla ligação do trimetilsilil acetileno (138) com *n*-BuLi, com aldeídos, seguido de oxidação dos alcoóis propargílicos correspondentes utilizando MnO₂ ou PCC (Esquema 64).

Após a reação de adição 1,2- o bruto reacional foi extraído, e purificado por destilação em um destilador horizontal. A reação de oxidação dos alcoóis propargílicos foi feita empregando-se MnO_2 (quando R = aromático), ou PCC (quando R = alquila). Assim as alquinonas **140-143** foram preparadas em bons rendimentos após purificação por destilação à pressão reduzida.

Esquema 64

As alquinonas **140-143** foram submetidas à reação de hidroteluração, seguido da redução da carbonila utilizando DIBAL-H de forma one pot (Esquema 65).

Te⁰

1)
$$n$$
-BuLi
2) H_2O

O

1) [BuTeLi/ H_2O]
OH TeBu
R
TMS

(144) $R = Ph$; (88%)
(145) $R = 2$ -furila; (90%)
(146) $R = CH_3$; (70%)
(147) $R = i$ -prop. (85%)

Esquema 65

Esses reagentes serão empregados em estudos referentes à reação tipo "Brook", como será discutido no **item 3.4.1**, e como mencionado anteriormente, o equilíbrio que

favorece a formação de apenas um isômero será utilizado na preparação de enedióis (**item 3.4.2**).

3.3 Preparação de Reagentes Organometálicos γ-Funcionalizados

Um dos objetivos do trabalho é a preparação de 1,4-di-ânions a partir de hidroxiteluretos, sendo esses alguílicos ou vinílicos.

Assim, os teluretos preparados de acordo com os procedimentos apresentados, foram submetidos a reações com reagentes alquilítio. Aqui discutiremos os resultados obtidos desses estudos.

Nessas reações, o primeiro equivalente do reagente alquilítio age como base, abstraindo o hidrogênio ácido do álcool para formação do respectivo alcoolato metálico, e o segundo equivalente age como nucleófilo, promovendo a reação de troca Te/Li (através de um intermediário "ATO"), formando as espécies di-aniônicas de interesse (Esquema 66).

Esquema 66

Em 2005, os primeiros estudos referentes à reação de troca Te/Li do hidroxitelureto **67** foram realizados utilizando dois equivalentes de *n*-BuLi, e para comprovar sua reatividade, aldeídos e cetonas foram empregados como eletrófilos. Assim foram preparados 1,4 dióis em bons rendimentos (Esquema 67). ⁹⁶

Esquema 67

Esse primeiro estudo foi de fundamental importância para o andamento do projeto, pois os reagentes di-aniônicos, preparados pela reação de troca Te/Li, foram utilizados como material de partida na preparação de todas as espécies organometálicas desta tese. Esses tópicos serão discutidos a seguir.

3.3.1 Preparação de reagentes funcionalizados de Zinco

Como mencionado anteriormente, teluretos são interessantes candidatos a espécies precursoras de reagentes organolítio, e suas reações com reagentes alquilítio são limpas e rápidas. Em função disso, testou-se a reatividade da espécie di-aniônica **67a** (geradas *in situ* por reação de troca Te/Li) na preparação de reagentes organozinco funcionalizados.

A preparação dos reagentes organozinco foi feita submetendo reagentes organolítio a reação de transmetalação com ZnCl₂. Os reagentes de zinco funcionalizados, foram preparados obedecendo três estequiometrias distintas, e o comportamento dos mesmos frente à eletrófilos como cloretos de ácidos foram então testados.

As condições experimentais e os rendimentos calculados para os produtos isolados, foram realizados utilizando cloreto de benzoila como eletrófilo padrão, e este foi o procedimento adotado até otimização das condições.

A reação de troca Te/Li foi acompanhada por análise em CCD, retirando-se alíquotas do meio reacional utilizando um capilar após a adição de cada equivalente de reagente alquilítio. Após a adição de 1 equivalente de *n*-BuLi, não se observou o consumo do hidroxitelureto de partida. Contudo, após a adição do segundo equivalente de *n*-BuLi, observou-se total consumo do hidroxitelureto e formação de Bu₂Te. Isso comprova que a reação ácido/base ocorre antes da reação de troca Te/Li.

Em todas as reações de troca Te/Li o solvente utilizado foi THF. Quando éter etílico foi utilizado como solvente, não foi observada essa reação.

O di-ânion **67a**, preparado de acordo com o procedimento descrito no Esquema 66, foi submetido à reação de transmetalação com cloreto de zinco (solução 1 Mol/L em THF), e diversas estequiometrias de sal de zinco foram testadas (Esquema 68).

A reatividade desses reagentes de zinco preparados foram testadas utilizando cloreto de benzoíla como eletrófilo padrão, e o resultado do comportamento dessas diferentes espécies está ilustrado no esquema 69 abaixo.

Esquema 69

O meio reacional contendo o reagente mono-organozinco **67b**, foi resfriado à -78 ⁰C, e a ele foi adicionado cloreto de benzoíla. Nessas condições não foi observada a formação de **149**; então deixou-se a temperatura subir até atingir temperatura ambiente. Mesmo assim nada do produto de acilação foi observado.

Então, condições mais enérgicas foram empregadas, aquecendo-se o meio reacional até atingir refluxo. Porém, o que se observou foi o escurecimento do meio reacional, e após extração da reação, o que se obteve foi apenas o produto de hidrólise do di-ânion gerado (2-butanol) e ácido benzóico. Isso pode ser explicado, devido a estabilidade do reagente de zinco gerado, pois espécies di-aniônicas com possibilidade de complexação interna na molécula, tendem a formar espécies estáveis e pouco reativas (Esquema 70).

Esquema 70

Mudando a estequiometria do reagente de zinco, prepararam-se então os di-ânions 67c e 67d. Para isso adicionou-se um equivalente de cloreto de zinco, e dois e três equivalentes do reagente organolítio 67a, respectivamente. Esses reagentes foram então submetidos à reação com cloreto de benzoíla, podendo-se então observar a formação do produto 149 (hidroxicetona). Apesar dos reagentes organozinco 67c e 67d apresentarem reatividade frente ao cloreto de benzoíla, observou-se que muito material de partida (cloreto

de benzoíla) permanecia inerte no meio reacional. Assim o rendimento isolado do produto nessas reações não passou de 25% (Esquema 69).

Esse estudo comprova também que não há um equilíbrio químico entre as espécies organometálicas geradas, pois o reagente organolítio **67a** é capaz de adicionar em carbonila de aldeídos e cetonas⁹⁶ (Esquema 71).

Esquema 71

3.3.1.1 Preparação do metilzincato misto 67e

Como os reagentes de zinco preparados nas estequiometrias descritas anteriormente não apresentaram boa reatividade frente ao cloreto de benzoila em nenhuma das três reações testadas, aventou-se a possibilidade de preparação de um reagente organoilzincato misto. Esse reagente mostrou-se mais reativo frente ao cloreto de benzoila se comparado com seus análogos não mistos, e o que pôde-se observar foi o total consumo do cloreto de ácido no meio reacional.

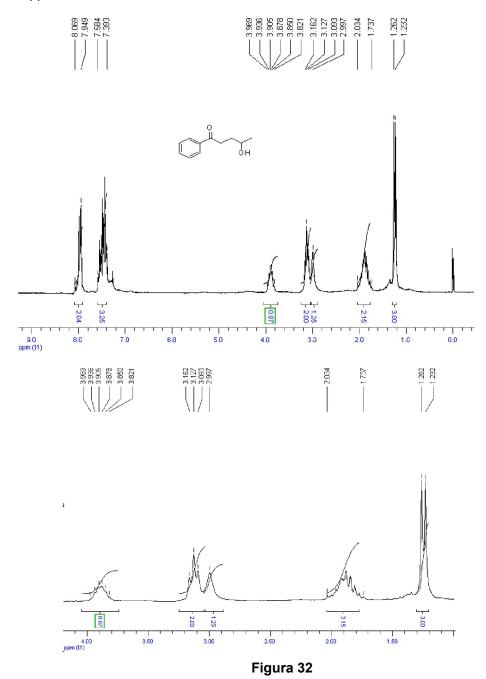
O zincato misto **67e** foi preparado, adicionando-se um equivalente de MeLi à solução contendo o di-organoilzinco **67c** gerado "in situ" (Esquema 72). Esse reagente foi então submetido à reação de acilação na presença de cloreto de benzoila, levando a formação da hidroxicetona **149** em 70% de rendimento isolado.

Esquema 72

A hidroxicetona **149** foi caracterizada via análise de RMN de ¹H e ¹³C, e a ampliação do espectro de RMN ¹H (Figura 32), mostra que dentre os principais sinais, pode-se destacar um dubleto, referente aos hidrogênios da metila ligada ao carbono carbinólico, com deslocamento químico em 1,25 ppm, um tripleto correspondente aos hidrogênios do CH₂ ligado diretamente ao carbono da carbonila com deslocamento químico em 3,1 ppm e um

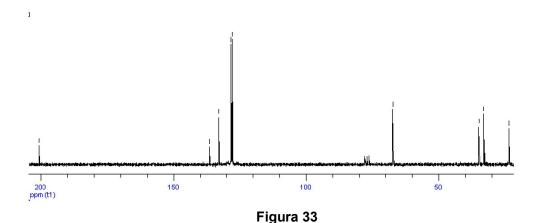
¹²⁰ Knochel, P.; Singer, R. D. Chem. Rev. 1993, 93, 2117.

sextupleto, correspondente aos sinais do hidrogênio carbinólico com deslocamento químico em 3,89 ppm.



A ampliação dos sinais do espectro de RMN ¹³C da hidroxicetona **149** (Figura 33), apresenta um sinal característico aparecendo em 67,1 ppm, correspondente ao CH carbinólico e um sinal com deslocamento em 200,7 ppm que corresponde ao sinal do carbono carbonílico da função cetona.





Para verificar se a espécie di-aniônica **67e** apresentava o mesmo comportamento frente à diferentes eletrófilos, outros cloretos de ácido foram utilizados nessas reações.

Apesar de a maioria dos cloretos de ácido utilizados nas reações de acilação serem comercialmente disponíveis, os mesmos foram preparados no laboratório. Para isso utilizaram-se os ácidos carboxílicos correspondentes e um reagente halogenante em condições apropriadas (Esquema 73).

Esquema 73

Como o melhor rendimento encontrado para as reações de acilação dos reagentes de zinco à carbonila dos cloretos de ácido, foi obtido quando utilizamos a espécie mista de zinco (di-organoil-metilzincato) **67e**, este reagente foi escolhido como espécie reativa, e alguns exemplos de hidroxicetonas foram preparados a partir da reação da mesma com os cloretos de ácidos preparados (Tabela 5).

Tabela 5

Reação	Substrato	Di-ânion	Produto	Rendimento
1	O CI 148	(67e)	0 149 OH	70%
2	O CI 156	(67e)	0 166 OH	62%
3	F CI	(67e)	F 167 OH	67%
4	O CI	(67e)	0 168 OH	66%

5
$$CI$$
 (67e) CI (67

Os resultados apresentados na Tabela 5 permitem concluir que a espécie di-aniônica 67e formada apresenta boa reatividade frente à compostos carbonílicos do tipo cloreto de ácido, e em nenhum caso foi observado produto de adição de metila ao composto carbonílico. Isso comprova que a reação de transmetalação Li/Zn é irreversível nas condições experimentais empregadas, e não existe um equilíbrio entre as espécies organometálicas geradas no meio reacional (Esquema 74).

Esquema 74

Um dado importante a ser ressaltado, é que as reações de troca Te/Li são reações extremamente limpas, não levando a formação de subprodutos, o que facilita por exemplo o acompanhamento da reação via CCD.

Com relação a diferença de reatividade entre as espécies de zinco empregadas, o que se pôde concluir foi que o metilzincato misto **67e** apresenta maior reatividade frente ao cloreto de benzoila se comparado com seus análogos mono e di-alguilzinco.

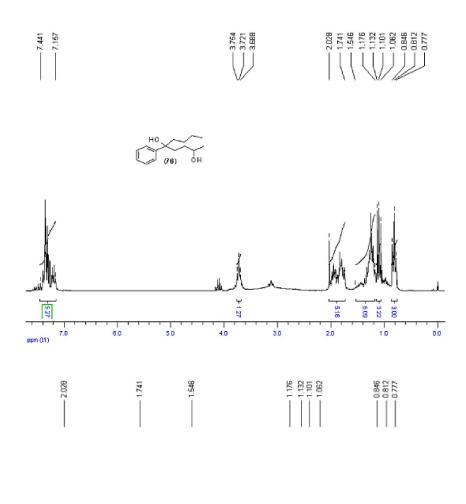
Essa maior reatividade do zincato misto **67e** pode ser explicada, pela formação de um complexo "ato", em que um par de elétrons a mais está localizado no átomo de zinco, conferindo uma maior nucleofilicidade aos substituintes orgânicos ligados à ele diretamente.

3.3.1.2 Preparação do butilzincato misto 67f

Como havíamos testado o grupamento metila como ligante não transferível no zincato misto **67e**, e esse se comportou de modo eficiente (transferindo apenas o grupamento desejado), testamos também o emprego do grupamento *n*-butila na tentativa de preparar o zincato misto **67f**, esperando-se que este reagente contendo agora um grupamento *n*-butila como ligante não transferível, tivesse o mesmo comportamento observado anteriormente para o metilzincato misto **67e**.

Estudos recentes mostraram que teluretos podem ser submetidos à reação de troca Te/Li na presença de sais inorgânicos, e que a reação de troca ocorre mais rapidamente que a reação de transmetalação entre BuLi e o sal inorgânico. 88 Com isso, o telureto 67 foi então submetido à reação de troca Te/Li, na presença de cloreto de zinco, e a entidade organometálica gerada, capturada com cloreto de benzoíla. A reação foi acompanhada, até que todo o cloreto de benzoila fosse consumido, e o que se pôde observar (via CCD), foi a presença de dois produtos com polaridade muito próxima. O bruto reacional foi então purificado em coluna de sílica e os produtos identificados. Tratava-se do produto desejado e do produto de dupla adição à carbonila, porém com dois grupamentos diferentes sendo transferidos (Esquema 75).

A ampliação dos sinais do espectro de ¹H do produto isolado, mostra um tripleto com deslocamento em 0,81 ppm. Essa multiplicidade é referente aos hidrogênios da metila do grupamento butila. Também aparecem com deslocamentos em 1,08 e 1,15 ppm dois dubletos, e esses são referentes ao grupamento metila ligado ao carbono carbinólico (Figura 34).



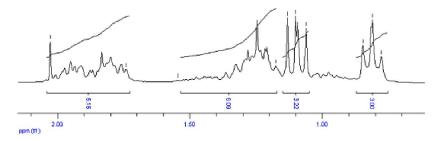


Figura 34

Essa duplicação no número de sinais referentes ao segundo grupamento metila, é referente a mistura diastereoisomérica gerada, pois mais um centro estereogênico foi gerado na molécula (centro quaternário). A explicação para que esta metila tenha seus sinais duplicados, enquanto a outra não, é a maior proximidade desta ao centro estereogênico.

A ampliação dos sinais do espectro de ¹³C, mostra bem esta duplicação no número de sinais correspondentes à mistura diastereoisomérica formada (Figura 35).

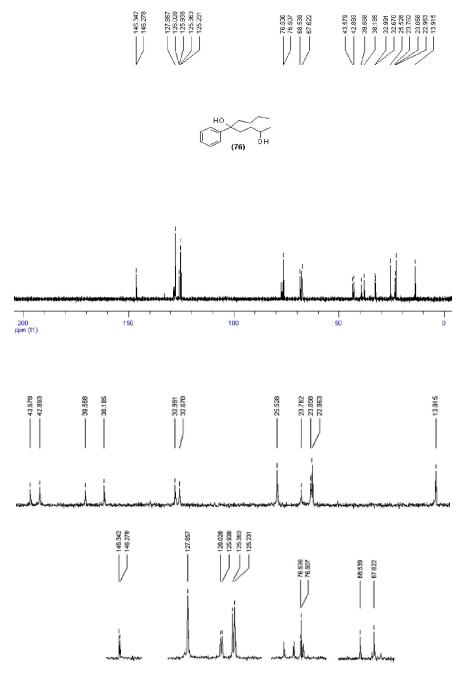


Figura 35

Como pode ser notado, existem dois tipos de carbonos carbinólicos presentes na molécula, dois sinais referentes ao carbono carbinólico CH, com deslocamentos químicos em 67,6 e 68,5 ppm, e dois sinais correspondentes ao carbono carbinólico do centro quaternário, com deslocamentos em 76,50 e 76,53 ppm.

Com este resultado, utilizaram-se várias estequiometrias de cloreto de zinco e *n*-BuLi, na tentativa de se obter apenas a hidroxicetona desejada, e o resultado deste estudo esta ilustrado na tabela 6 a seguir.

Tabela 6

Reação	Reação (67): ZnCl ₂ : n-BuLi Estequiometria		Hidroxicetona
1	1 : 1 : 2	1/3	36%
2	2:1:4	1 / 1,7	32%
3	3:1:6	2,3 / 1	42%

Como o melhor resultado obtido foi encontrado para a estequiometria 3:1:6 (Reação 3), e mesmo assim insatisfatório, realizamos e reação de formação do butilzincato misto de maneira convencional, ou seja primeiro preparando o di-ânion **67a**, e depois tratando o mesmo com ZnCl₂ seguido de n-BuLi. Assim, o zincato **67f** foi preparado, e a reação desse frente ao cloreto de benzoíla observada (Esquema 76).

Esquema 76

Outros reagentes organozinco foram preparados no intuito de se economizar um equivalente da entidade di-aniônica empregada. Um desses reagentes foi a espécie organozinco **67g**. Esse reagente químico utilizou dois equivalentes do grupamento metila e um equivalente do grupamento 2-butanoato. A seguir, serão apresentados esses estudos.

3.3.1.3 Preparação do butilzincato misto 67g

O di-ânion **67g** foi preparado, submetendo o telureto **67** a reação com 2 equivalentes de *n*-BuLi seguido da adição de 1 equivalente de ZnCl₂ e subseqüente tratamento com 2 equivalentes de MeLi. No entanto, após captura deste com cloreto de benzoila, acetofenona e o álcol **182** foram obtidos em baixo rendimento (Esquema 77).

Esquema 77

Em resumo ao estudo realizado com todas as estequiometrias e ligantes não transferíveis nesses tipos de reação, pôde-se concluir que a espécie organozinco que apresentou melhor reatividade frente à cloreto de ácido, foi a que utilizou dois equivalentes de grupamento 2-butanoato e um equivalente de MeLi (ex. **67e**).

É importante salientar que nenhum estudo espectroscópico das entidades organometálicas geradas foi realizado, e as estruturas propostas levam em consideração apenas a estequiometria básica dos reagentes empregados.

Para demonstrar a aplicabilidade de teluretos como equivalentes sintéticos de espécies organozinco em geral, outros exemplos de teluretos foram utilizados na preparação de diferentes entidades di-aniônicas, utilizando zinco como contra íon. Para isso, as mesmas condições empregadas na preparação **67e** foram utilizadas na formação dos outros reagentes de zinco. O eletrófilo padrão para essas reações continuou sendo o cloreto de benzoíla (Tabela 7).

Tabela 7

Reação	Telureto	Di-ânion*	Produto	Rendimento
1	101	OLi 101e 2Zn(Me)Li	175 OH	60%
2	104	Li-OZn(Me)Li 2 S 104e	0 S 176 OH	65%
3	105	Li-OZn(Me)Li 2 105e	0 177 OH	68%
4	67	Li-OZn(Me)Li 2 67e	0 149 OH	70%
5	88	Li-OZn(Me)Li 2 88e	O 168 OH	62%
6	107	Li-OZn(Me)Li 2 107e	O 179 OH	62%
7	108	Li-OZn(Me)Li 2 108e	0 180 OH	76%

Dentre os organometálicos preparados, duas mudanças foram feitas na preparação dos zincatos **101e** e **107e**. Utilizou-se *terc*-butilítio na reação de troca Te/Li, e o telureto utilizado continha o grupamento *sec*-butiltelurenila (Esquema 78).

Esquema 78

Essas mudanças fizeram-se necessárias, devido ao rápido equilíbrio observado entre as espécies organometálicas geradas quando o telureto continha o grupamento *n*-butiltelurenila (Esquema 79).

Esquema 79

3.3.2 Preparação de cianocupratos funcionalizados

Com o método de preparação de reagentes funcionalizados de lítio e zinco bem estabelecidos, testou-se também a interconversão de teluretos em suas respectivas espécies organometálicas de cobre, em especial cianocupratos.

A reação de formação dos cupratos foi realizada a -78 °C, utilizando-se o di-ânion **67a**, e meio equivalente de cianeto de cobre. O cianeto de cobre foi utilizado em duas

formas: Uma espécie solúvel de cobre em THF (CuCN.2LiCl) e outra insolúvel (CuCN suspensão).

Como havíamos submetido os cianocupratos funcionalizados em reações de adição 1,4- anteriormente,88 e esses mostraram-se eficientes, testamos sua reatividade frente à carbonila de cloretos de ácido. Para isso, adotou-se a mesma sistemática utilizada na preparação das hidroxicetonas via reação de acilação da carbonila do cloreto de benzoíla com zincatos (Item 3.3.1), só que agora utilizando um reagente de cobre (Esquema 80)

Esquema 80

O produto de acilação da reação de **67h** e cloreto de benzoila foi isolado após purificação em coluna de sílica, e o rendimento desse tipo de reagente frente ao cloreto de benzoíla mostrou-se muito semelhante ao observando para os reagentes de zinco.

Para mostrar a aplicabilidade de teluretos como equivalentes sintéticos, agora de reagentes de cobre, os mesmos teluretos utilizados na preparação de espécies de zinco foram utilizados na preparação de cianocupratos. Os resultados obtidos dessas reações mostraram-se muito parecidos com os observados quando zincatos foram utilizados. A Tabela 8 ilustra os reagentes organometálicos gerados, e os respectivos rendimentos isolados dos produtos obtidos.

Tabela 8

Reação	Telureto	Cianocuprato	Produto	Rendimento
1	101	OLi 101h 2CuCNLi ₂	175 OH	58%
2	104	Li-OCuCNLi ₂ 2 S 104h	0 S 176 OH	73%
3	105	Li-OCuCNLi ₂	0 177 OH	77%
4	88	Li-OCuCNLi ₂ 2 88h] O 178 OH	67%
5	107	Li-OCuCNLi ₂ 2 107h	O OH	67%
6	108	Li-OCuCNLi ₂ 2 108h] 0 180 OH	63%
7	67	Li-OCuCNLi ₂] O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	65%

8	67	67h	0 166 OH	68%
9	67	67h	F 167 OH	72%
10	67	67h	0 168 OH	64%
11	67	67h	O OH 0 169	66%
12	67	67h	O OH OH 170	52%
13	67	67h	0 8 171 OH	79%
14	67	67h	0 172 OH	76%
15	67	67h	173 OH	68

Com isso, pôde-se concluir que tanto as espécies funcionalizadas de zinco quanto as de cobre apresentam boa reatividade frente a carbonila de cloretos de ácido. Isso desde que sejam preparados os respectivos di-ânions em suas estequiometrias reativas.

3.3.3 Adição direta de reagentes organolítio à benzonitrila

Após estabelecermos as melhores condições de reação para a preparação das hidroxicetonas via reagentes de zinco e cobre, aventamos a possibilidade da reação direta entre o reagente organolítio **67a** e um composto carbonílico que pudesse ser um bom equivalente sintético de uma carbonila. Com isso, submetemos o di-ânion **67a** à reação com benzonitrila. Nitrilas são bons precursores sintéticos de compostos carbonílicos, e tendem a sofrer apenas reações de mono adição quando submetidas à reação com reagentes organometálicos, pois o intermediário dessas reações é uma imina de lítio (Esquema 81).

Esquema 81

A reação de adição dos di-ânions tendo lítio como contra-íon à carbonila da benzonitrila foi realizada à -78 °C, e o produto de adição obtido em bons rendimentos. Nessa reação, nenhum aditivo ou agente complexante de cátions foi adicionado, mostrando que, apesar destes di-ânions apresentarem estabilização por complexação interna, os mesmos mostraram-se extremamente reativos frente à carbonila da benzonitrila.

A utilização de reagentes organolítio di-aniônicos frente a benzonitrila na preparação de hidroxicetonas, mostrou-se uma alternativa interessante, pois apenas um equivalente de reagente organometálico é utilizado nessas reações, economizando um equivalente do grupamento 2-butanolato.

3.3.4 Síntese enantiosseletiva do (R)-(-)-4-hidroxi-1-fenil-1-pentanona (149)

Estudos recentes realizados pelo grupo, ¹²¹ mostram que calcogenetos podem ser empregados em reações promovidas por enzimas de forma enantiosseletiva. Esses trabalhos comprovam que lipases toleram bem substratos sintéticos contendo um átomo de selênio em sua estrutura, e a resolução cinética enzimática desses compostos utilizando solvente orgânico se mostra eficiente. ^{60a} Com base nisso, o (*R*)-hidroxitelureto **67** foi preparado, utilizando a enzima CAL-B[®] (*Candida antartica* fração B) em solvente orgânico, de acordo com a literatura (Esquema 82). ^{59a}

Esquema 82

Com o (*R*)-hidroxitelureto **67** obtido em sua forma enantiomericamente enriquecida, o mesmo foi utilizado como bloco de construção na síntese enantiosseletiva da (*R*)-hidroxicetona **149** (Esquema 83).

Esquema 83

É importante salientar que o excesso enantiomérico da hidroxicetona obtida na síntese enantiosseletiva foi mantido (Figura 36). Isso é interessante principalmente do ponto de vista farmacocinético, pois pode-se observar por exemplo a atividade biológica desempenhada por cada isômero isolado, uma vez que a hidroxicetona **149** preparada em sua forma racêmica, apresenta atividade anticarcinogênica frente ao câncer de pulmão. 123

¹²¹ (a) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 473; (b) Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 47; (c) Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Assis, L. F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 55.

Estudo da velocidade com que fármacos atingem o sitio de ação e são eliminados do organismo. Basicamente estuda os processos metabólicos de absorção, distribuição e eliminação, e esses processos podem ser diferentes para isômeros de uma mesma substância.

¹²³ (a) Desai, D.; Nunes, M.; Chang, L.; Lin, J.; Jiao, D.; Amin, S. *Cancer Lett.* **1995**, *97*, 155-162; (b) Desai, D.; Chang, L.; Amin, S. *Cancer Lett.* **1996**, *108*, 263.

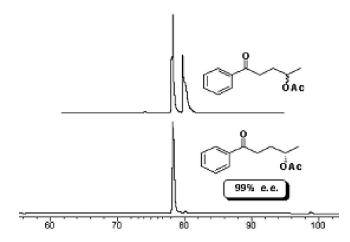


Figura 36 - Análise em CG quiral. Coluna β -ciclodextrina

Estudos com relação à esta substância em sua forma racêmica mostram que a mesma apresenta alta atividade anticarcinogênica, porém apresenta também alta toxicidade. Nenhum estudo de atividade biológica de ambos os enantiômeros separados foi realizado até o momento. Sendo assim, como esse método permite a preparação dos isômeros separadamente, testes de atividade dos mesmos em sua forma isolada poderiam ser realizados.

Em resumo aos itens **3.3.3** e **3.3.4**, esse método permitu o acesso rápido e direto aos análogos do Ipomeanol (Figura 37) a partir de nitrilas aromáticas (Esquema 81).

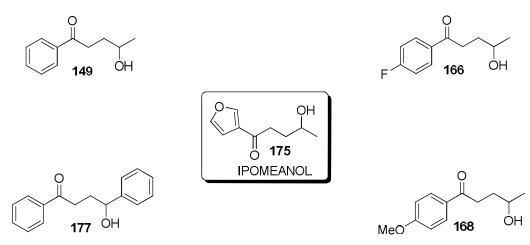


Figura 37 - Análogos do Ipomeanol

3.4 Preparação de Reagentes Organolítio Silil Funcionalizados

Um dos objetivos desse trabalho foi preparar hidroxiteluretos C-Si-funcionalizados e submete-los à reação de troca Te/Li. Assim o comportamento desses intermediários em reações do tipo Brook seria observado frente a alguns eletrófilos.

No início dos estudos destas reações, submetemos o hidroxitelureto **136** à reação com dois equivalentes de *n*-BuLi, seguido de hidrólise (Esquema 62). Essa primeira reação foi realizada a fim de se determinar o isômero preferencialmente formado na reação de troca Te/Li. Aqui serão discutidos os resultados obtidos desses estudos, e o comportamento dessas entidades organometálicas geradas em rearranjos aniônicos do tipo Brook.

3.4.1 Reagentes Silil-Funcionalizados de telúrio em Reações do tipo Brook

O rearranjo de Brook, que consiste na migração intramolecular de um grupamento silila ligado a um átomo de carbono para um átomo de oxigênio foi inicialmente estudada por Brook nas décadas de 50 e 60.¹²⁴ Já a migração do grupo silila do átomo de oxigênio para o átomo de carbono, foi estudada por Speier¹²⁵ e West¹²⁶, e é conhecida hoje como rearranjo de retro-Brook.

O mecanismo do rearranjo de Brook tem duas etapas principais, a formação de uma porção aniônica no mesmo substrato que contem o grupamento silila, e a formação de um intermediário cíclico "ato", o qual por rearranjo leva a formação da uma espécie organometálica (Esquema 84).

Esquema 84

¹²⁴ (a) Brook, A. G. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1886; (b) Brook, A. G.; Warner, C. M.; McGriksin, M. E. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 981; (c) Brook, A. G.; Schwartz, N. V. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 2435; (d) Brook, A. G.; Iachia, B. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 827.

¹²⁵ Speier, J. L. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1003.

¹²⁶ West, R.; Lowe, R.; Stewart, H. F.; Wright, A. J. Am. Chem.Soc. 1971, 93, 282.

Rearranjos de Brook e retro-Brook têm sido utilizados em síntese na preparação de algumas moléculas de interesse, ¹²⁷ porém apenas em 2005 um trabalho envolvendo este tipo de rearranjo utilizando um organotelureto foi publicado. ¹²⁸

A reação entre o hidroxitelureto **136** e um equivalente de *n*-BuLi foi realizada à -78 °C utilizando THF como solvente. Essa seqüência levou a formação do alcoolato **186**, que foi submetido à condições de rearranjo de Brook utilizando agentes seqüestradores de cátions (HMPA, TMEDA, Crown 16:8), na tentativa de deixar o alcoolato mais reativo (Esquema 85).

Esquema 85

A tentativa de se transformar o reagente **186** na espécie **187** foi acompanhada por CCD e CG, pois ambos os produtos de hidrólise do reagente organometálico já haviam sido preparados previamente. Após varias tentativas sob diferentes condições (Esquema 86), não foi observado nenhum tipo de reação, e após hidrólise do meio reacional o que se obteve foi o hidroxitelureto **136**.

Esquema 86

¹²⁷ (a) Jankowski, P.; Raubo, P.; Wicha, J. *Synlett* **1994**, 985; (b) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M.; Goh, J. B.; Zhang, C. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4213.

¹²⁸ Yamago, S.; Fujita, K.; Miyoshi, M.; Kotani, M.; Yoshida, J. Org. Lett. **2005**, 7, 909.

Uma hipótese para a não ocorrência deste rearranjo é a configuração da dupla ligação. A geometria da dupla ligação é preferencialmente (*Z*) (Esquema 62), o que não permitiria a aproximação do oxigênio do alcoolato ao grupamento silila, impossibilitando assim o ataque nucleofílico do oxigênio e formação do intermediário pentacovalente de silício (Esquema 84). Porém, como a proporção dos isômeros de **136** era de 8:1 (*Z:E*), essa reação foi realizada a fim de se obter pelo menos o rearranjo do isômero *E* do telureto **136**.

Como nenhum produto de rearranjo foi observado para **186**, testou-se a possibilidade de reação da entidade di-aniônica (*Z*)-**136a** (gerada a partir da adição de 2 eq. de *n*-BuLi), pois essa poderia sofrer isomerização da dupla ligação e formar o isômero (*E*)-**136a**. Assim seria possível observar o éter de silício vinílico **195** como produto, após hidrólise (Esquema 87).

Esquema 87

O hidroxitelureto **136** foi submetido à reação com dois equivalentes de *n*-BuLi, e as mesmas condições experimentais utilizadas anteriormente na tentativa de rearranjo para o reagente **136a** foram empregadas. Como nenhum produto de rearranjo foi observado, optou-se por estudar a entidade di-aniônica **136a** gerada, pois essa poderia apresentar reatividade frente à compostos carbonílicos.

É importante salientar que nenhum subproduto foi formado na tentativa de rearranjo destes reagentes, o que mostra que o reagente di-aniônico gerado é estável, e o dibutil telureto (gerado *in situ*) não participa de nenhuma reação paralela, permanecendo inerte no meio reacional.

Sendo assim, para verificarmos se a entidade di-aniônica gerada era reativa, testouse a captura com benzaldeído como eletrófilo padrão. Porém, o que se observou foi a redução da carbonila do aldeído, levando a formação de álcool benzílico e formação do diol 197 em um rendimento de 46% após purificação em coluna de gel de sílica (Esquema 88).

Esquema 88

Com este resultado, pôde-se concluir que a entidade di-aniônica **136a** tendo lítio como contra-íon estava agindo como agente redutor nestas condições, levando à formação do álcool benzílico **196** e do álcool silil propargílico **198** preferencialmente como produtos (Esquema 89).

Na tentativa de minimizar o produto de redução e otimizar as condições para obtenção do enediol **197**, submeteu-se a entidade di-aniônica **136a** a reação de transmetalação utilizando CeCl₃. Essa e outras mudanças serão discutidas no item **3.4.2** a seguir.

3.4.2 Reação de Transmetalação Li/Ce

Compostos organometálicos da série dos lantanídeos têm sido aplicados em síntese orgânica ao longo dos últimos 20 anos como uma alternativa sintética importante na síntese de substâncias orgânicas.⁷ Dentre os reagentes organometálicos da série dos lantanídeos, os organocério tem maior aplicação, e a forma mais comum de obtenção dessas espécies é por reação de transmetalação com reagentes organolítio ou organomagnésio.¹³⁰

De modo similar ao comentado para reagentes organozinco e organocobre, aqui será apresentado um método que permite a preparação de reagentes organocério funcionalizados reativos, e sua aplicação na preparação de enedióis com a dupla ligação die tri-substituída.

¹²⁹ Jenkins, P. R. *Organometallic Reagents in Synthesis*, Oxford University Press: Oxford, **1994**, Metallated alkenes, 7.

¹³⁰ Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. Tetrahedron, **1999**, *55*, 3803.

Com isso, a entidade di-litiada **136a** foi submetida a reações de transmetalação com dois equivalentes de CeCl₃, gerando o reagente organocério funcionalizado **136b**. Essa reação foi realizada entre -78 °C e -40 °C e, após 30 minutos, benzaldeído foi adicionado ao meio reacional. Após total consumo do benzaldeído (reação acompanhada por CG), nada do produto de redução foi observado, e o enediol **197** foi obtido em um rendimento isolado de 79% (Esquema 90).

O di-ânion **136b** foi preparado adicionando-se dois equivalentes CeCl₃ ao di-ânion **136a**. No entanto, a presença de CeCl₃ em THF leva a formação de uma suspensão, que dificulta a retirada de alíquotas para o acompanhamento da reação. Com isso, idealizou-se a adição de **136a** diretamente à um balão contendo a mistura de benzaldeído e CeCl₃. Este procedimento foi realizado e o rendimento do produto **197** foi o mesmo (Esquema 91).

Esquema 91

No intuito de se aumentar o rendimento do produto de adição 1,2-, testou-se a reação de adição entre o di-ânion **136a** e benzaldeído na presença de CeCl₃, em diferentes estequiometrias do sal lantanídico. Porém, o que se observou foi que a primeira condição empregada era a que apresentava o melhor rendimento (Tabela 9).

 $^{^{131}}$ A mistura de benzaldeído e CeCl $_3$ em THF, leva a formação de uma solução de cor amarelada. Isso deve-se à complexação do CeCl $_3$ com a carbonila.

Tabela 9

Reação	Di-ânion	CeCl ₃	Produto	Rendimento
1	OLI LI TMS 136a	2 equiv.	HO TMS	79%
2	136a	1,5 equiv.	197	70%
3	136a	1 equiv.	197	63%
4	136a	0,5 equiv.	197	57%
5	136a	-	197	46%
6	Cl ₂ Ce-O CeCl ₂ TMS 136b	-	197	79%

Com as condições reacionais otimizadas, o enediol **197** foi então caracterizado por análise de RMN ¹H (Figura 38) e ¹³C (Figura 39), e o que pôde-se observar, foi a formação de apenas um isômero, que por analogia ao item **3.2.1.6** (Esquema 62) prevê-se uma dupla ligação com a configuração (*E*).

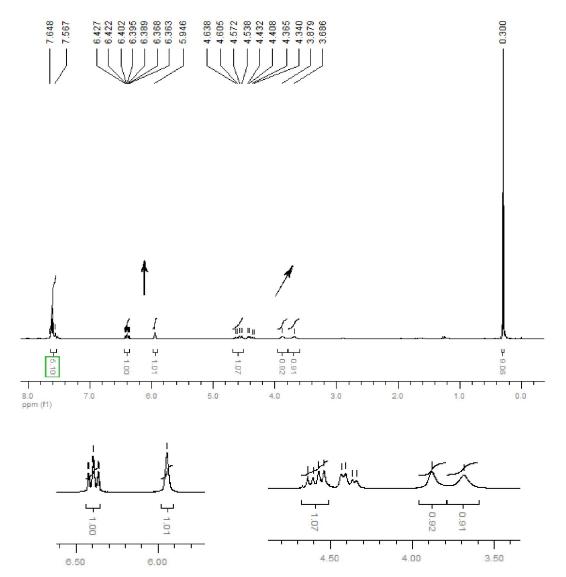


Figura 38

A ampliação dos sinais de RMN 1 H do composto **197**, mostra dois duplos dubletos, referentes a cada um dos hidrogênio do CH $_2$ carbinólico. Estes sinais aparecem com deslocamentos químicos em 4,38 ppm (J^2 = 13.6 e J^3 = 5,0 Hz) e 4,58 ppm (J^2 = 13.6 e J^3 = 6,4 Hz). Como pôde-se observar, a constante de acoplamento entre os hidrogênios carbinólicos e o hidrogênio vinílico são diferentes. Com isso, o sinal correspondente ao hidrogênio vinílico, aparece como um duplo duplo dubleto, com deslocamento químico em 6,39 ppm. O aparecimento de três constantes de acoplamento diferentes, deve-se aos dois acoplamentos J^3 como mencionado anteriormente, mais um acoplamento J^4 em "W" (acoplamento alílico) com o hidrogênio carbinólico benzílico. Com isso, os valores das constantes de acoplamento são: J^3 = 6,4, J^3 = 5,0 e J^4 = 1Hz respectivamente).

A ampliação do espectro de RMN ¹³C, mostra dois carbonos carbinólicos com deslocamentos químicos em 59,6 e 73,0 ppm, e dois sinais referentes aos carbonos

olefínicos, com deslocamentos em 142,7 e 146,5 ppm. Como pôde-se observar, nenhum sinal de 13 C foi duplicado, o que comprova que não há formação da mistura dos isômeros (E)-(Z) no meio reacional.

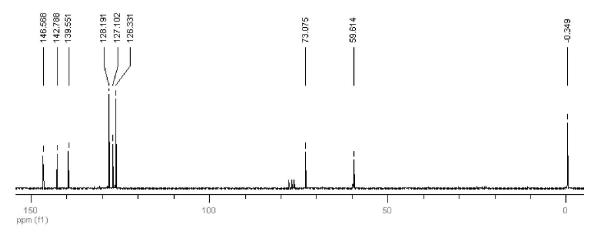


Figura 39

Após otimização das condições de reação entre a espécie di-litiada **136a** e benzaldeído (na presença de CeCl₃), outros exemplos de aldeídos foram utilizados como eletrófilos. Com isso silil-enedióis com a dupla tri-substituída foram preparados (Tabela 10).

Tabela 10

Reação	Substrato*	Di-ânion	Produto	Rendimento
1	185	OLi Li TMS 136a	HO TMS	79%
2	201	13 6 a	HO TMS 204	86%
3	202	136a	OH OH TMS	72%
4	203	136a	HO TMS	81%

^{*}Junto ao substrato (aldeído), dois equivalentes de CeCl₃ foram adicionados.

A reatividade do di-ânion **136a** e **136b** frente à acetofenona (**207**) também foi testada. No entanto, os mesmos não se mostraram bons nucleófilos frente à este tipo de eletrófilo, e nada do produto de adição 1,2- do di-ânion à carbonila da cetona foi observado. A única semelhança com o estudo anterior mostrado para aldeídos foi a redução da carbonila da acetofenona, quando a espécie de lítio foi usada, levando a formação do álcool metilbenzílico **208** (Esquema 92).

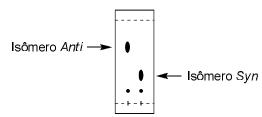
Com as melhores condições experimentais encontradas, outros hidroxiteluretos foram submetidos à reação de troca Te/Li, e esses submetidos à reação de adição 1,2- com benzaldeído como eletrófilo padrão na presença de CeCl₃. Assim, pôde-se observar a real aplicabilidade desses reagentes nesse tipo de transformação química. Na tabela 11, estão representados os resultados obtidos dessas reações.

Tabela 11

Reação	Substrato*	Di-ânion	Produto	Rendimento
1	А	OLI LI TMS	H H H T T T T T T T T T T T T T T T T T	63% 32:68 <i>Syn</i> :Anti
2	Α	OLi Li TMS 211	H H O O O T	77% 41:59 Syn:Anti
3	А	OLi Li TMS	H H O O TMS	84% 39:61 Syn:Anti

^{*}A:Junto ao substrato (benzaldeído), dois equivalentes de CeCl₃ foram adicionados.

A reação de adição 1,2- dos di-ânions **210-212** à carbonila do benzaldeído produz enedióis com dois centros estereogênicos (reações 1-3, Tabela 11). Os isômeros de cada um desses compostos foram separados por cromatografia em coluna de gel de sílica (a figura 40 ilustra a CCD, com a diferença de polaridade entre os isômeros), e a proporção *Syn:Anti* foi determinada por RMN ¹H.



(Figura 40) – Mistura de solventes 3:1/AcOEt:n-Hexano

O esquema 93, mostra os quatro possíveis isômeros (*E*) de **215**, já que não houve formação dos isômeros *Z* do compostos, como discutido anteriormente.

Esquema 93

Os isômeros foram caracterizados separadamente por RMN 1 H e 13 C. A ampliação dos sinais do espectro de RMN 1 H (500 MHz) dos compostos *Syn-*215 (Figura 41), mostra dois dubletos com deslocamentos químicos em δ 0,95 e δ 1,03 referentes aos hidrogênios das metilas do grupamento isopropila. Outro sinal característico é um octupleto, com deslocamento químico em δ 1,76 ppm, que refere-se ao hidrogênio do grupamento isopropila, ligado diretamente ao carbono carbinólico.

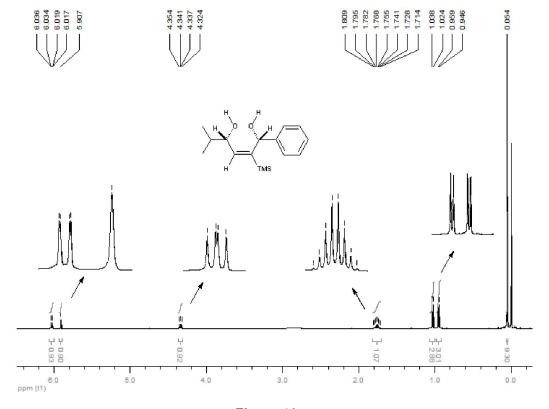


Figura 41

Com relação aos hidrogênios carbinólicos, pôde-se observar um único singleto para o hidrogênio carbinólico benzílico, que apresenta deslocamento químico em 5,9 ppm, e apenas um duplo dubleto para o outro hidrogênio carbinólico com deslocamento químico em 4,33 ppm, e com constantes de acoplamento de 8,5 e 6,5 Hz.

Para o hidrogênio vinílico, que apresenta deslocamento químico de δ 6,0 ppm, um duplo dubleto é observado com constantes de acoplamento de 8,5 e 1,0 Hz. Essa multiplicidade, é devida ao acoplamento J^3 = 8,5 Hz com o hidrogênio carbinólico, e acoplamento J^4 em "W" (acoplamento alílico) com o hidrogênio carbinólico benzílico 1,0 Hz.

Dos sinais correspondentes ao espectro de RMN ¹³C do isômero *Syn* **215** (Figura 42), podemos destacar o aparecimento de apenas dois carbonos carbinólicos, um alquílico e um benzílico com deslocamentos químicos em 72,5 e 72,6 ppm. Como pôde-se observar, nenhum sinal de ¹³C foi duplicado, o que comprova que não há mistura dos isômeros (*E*)-(*Z*) após purificação.

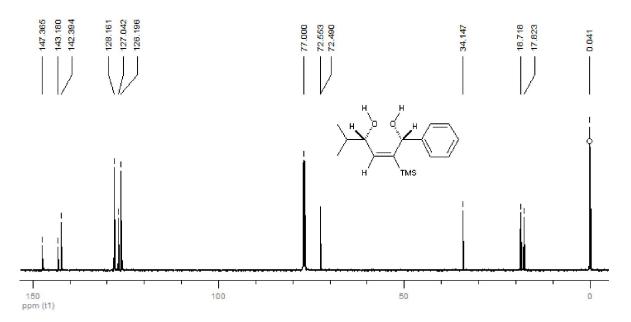


Figura 42

A confirmação da estereoquímica relativa dos isômeros foi feita através de experimento nOe. A figura 43 ilustra como os núcleos irradiados e o ganho observado na intensidade dos sinais confirmou a estereoquímica relativa entre os isômeros.

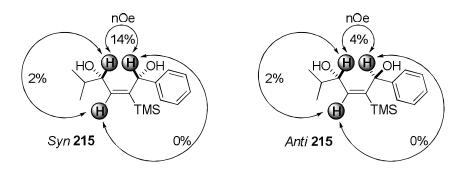


Figura 43

O experimento nOe foi realizado em um equipamento de 500 MHz, irradiando-se os dois hidrogênios carbinólicos e o hidrogênio vinílico de ambos os isômeros de **215**. Quando o hidrogênio carbinólico alquílico dos isômeros *Syn* foi irradiado, dois hidrogênios apresentaram ganho de intensidade, o hidrogênio vinílico (2%) e o outro hidrogênio carbinólico benzílico (14%). No entanto quando o hidrogênio carbinólico do isômero *Anti* foi irradiado, o hidrogênio vinílico apresentou o mesmo ganho de intensidade (2%), enquanto o hidrogênio carbinólico benzílico obteve um ganho de apenas 4%.

Com esses resultados pode-se concluir que só houve a formação do isômero (*E*), pois não há proximidade espacial entre os hidrogênios vinílicos e carbinólicos benzílicos de **215**. Também é possível demonstrar a diferença do efeito nOe nos isômeros *Syn* e *Anti*, de modo que a proximidade dos hidrogênios no isômero *Syn* apresentam um ganho 3,5 vezes maior.

O uso de teluretos na preparação deste tipo de reagente, apresenta algumas vantagens se comparado com métodos descritos na literatura, a utilização de reagentes organolítio mais brandos (ordem de reatividade: ^{t-}BuLi> ^{sec-}BuLi> ⁿ⁻BuLi), e a formação de um único isômero.

Em comparação com métodos da literatura, o tratamento de éteres propargílicos com ^{t-}BuLi produz um organometálico com 2 sítios reativos, e o tratamento do mesmo com aldeídos leva a formação de uma mistura de régio-isômeros, onde apenas o produto minoritário pode ser convertido no produto de interesse (Esquema 94). ¹³²

¹³² Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. Chem. Lett. 1982, 1029.

Esquema 94

Como mencionado, esse tipo de problema pode ser contornado utilizando um telureto como equivalente sintético desse tipo de reagente.

3.5 Reagentes Funcionalizados de Telúrio em Reações Pericíclicas

Reações pericíclicas incluem uma grande variedade de transformações químicas. Dentre as mais conhecidas podem-se citar: rearranjo de Cope, rearranjo de Claisen e reação de Diels-Alder. O termo Reação Pericíclica, é empregado para "reações em que há uma reorganização concertada de ligações químicas, tendo como intermediário uma espécie cíclica". 133

3.5.1. Reagentes Funcionalizados de Telúrio em Reação de Diels-Alder

3.5.1.1 Reagentes de Telúrio II

O início dos estudos envolvendo reações de Diels-Alder foi realizado, utilizando teluretos com o telúrio em seu estado de oxidação II. Essa espécie poderia agir como dienófilo capaz de realizar a reação pericíclica com ciclopentadieno (dieno padrão para esse tipo de reação). Com isso poder-se-iam preparar teluretos com o átomo de telúrio ligado à carbonos quaternários, que são de difícil acesso, e verificar a reatividade de teluretos nesse tipo de reação pericíclica (Esquema 95).

$$\begin{array}{c|c}
Condições
\end{array}$$

Esquema 95

¹³³ Muller, P. Pure & Appl. Chem. **1994**, 66, 1077.

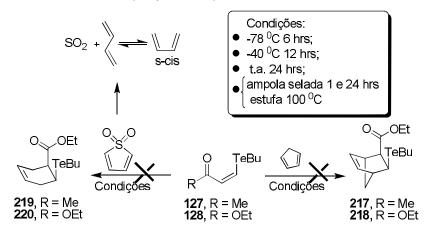
O átomo de telúrio no seu estado de oxidação II é um injetor de elétrons, assim a posição 4 da enona estaria desativada e a reação de Diels-Alder teria a ordem inversa de reação. No entanto, testaram-se essas reações com compostos de telúrio II, no intuito de se observar também a estabilidade de compostos de telúrio frente a essas condições reacionais.

O telureto **123** foi submetido à reação de Diels-Alder, conduzida em diversas condições. Porém, nada do produto esperado foi obtido. A única reação de cicloadição observada foi a formação do dímero do ciclopentadieno (Esquema 96).

Esquema 96

Como em nenhum dos casos foi possível obter o produto de Diels-Alder, pensou-se em trocar o dienófilo (telureto), pois no caso do telureto **123**, a dupla ligação é tri-substituída, e como o átomo de telúrio é volumoso, o andamento da reação poderia estar comprometido por impedimento estérico.

Os teluretos **127** e **128** foram então submetido às mesmas condições reacionais, porém utilizando além do ciclopentadieno, o sulfolano, que por reação térmica gera um equivalente de butadieno *in situ* (Esquema 97).



Esquema 97

Varias condições e solventes foram testados e um resumo dos experimentos esta ilustrado na Tabela 12.

Tabela 12

Solvente	Temp. ⁰ C	A.L.	Telureto	Dieno	Produto (%)
THF	-78	BF ₃ .Et ₂ O	123	Ср	0
THF	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O	123	Ср	decomposição
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AICl ₃	123	Ср	decomposição
THF	-78	AICI ₃	123	Ср	0
THF	t.a.	AICI ₃	123	Ср	0
CH ₂ Cl ₂	-78	AICI ₃	123	Ср	0
CH ₂ Cl ₂	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AICl ₃	123	Ср	decomposição
MeOH	-78 até refluxo		123	Ср	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O	127/128	Ср	decomposição
THF	t.a.	AICI ₃	127/128	Ср	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O/ AICl ₃	127/128	Ср	decomposição
CH ₂ Cl ₂	-78	AICI ₃	127/128	Ср	0
CH ₂ Cl ₂	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AICl ₃	127/128	Ср	decomposição
MeOH	-78 até refluxo		123	Ср	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O	127/128	butadieno	decomposição
THF	t.a.	AICI ₃	127/128	butadieno	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O/ AICl ₃	127/128	butadieno	decomposição
CH ₂ Cl ₂	-78	AICI ₃	127/128	butadieno	0
CH ₂ Cl ₂	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AICl ₃	127/128	butadieno	decomposição
MeOH	-78 até refluxo		127/128	butadieno	0

Como pode-se observar, nenhuma espécie contendo telúrio em seu estado de oxidação II foi eficiente nas reações de Diels-Alder. No item **3.5.1.2** será discutido o emprego de compostos de telúrio IV em reações de Diels-Alder.

3.5.1.2 Reagentes de Telúrio IV

Em condições já bem estabelecidas, podem-se preparar os compostos **130** e **132**, que correspondem à mono e di-bromoteluretos com estado de oxidação (II) e (IV) respectivamente (Esquema 98).

Esquema 98

Apesar de o átomo de telúrio em **132** estar no estado de oxidação (II), portanto ser injetor de elétrons (o que diminuiria a reatividade por oferecer uma demanda inversa de elétrons para este tipo de reação), testou-se seu comportamento neste tipo de reação, pois nenhum estudo reacional envolvendo este tipo de composto foi relatado na literatura.

Os compostos **130** e **132** foram submetidos à reação de Diels-Alder empregando-se variadas condições (Tabela 13). Em todos os testes, o que pode-se observar foi total consumo do dieno (levando a formação do dímero do ciclopentadieno) e não consumo dos teluretos (Esquema 99).

Tabela 13

Solvente	Temp.⁰C	A.L.	Telureto	Produto (%)
THF	-78	BF ₃ .Et ₂ O	130	0
THF	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O	130	decomposição
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AlCl ₃	130	decomposição
THF	-78	AICI ₃	130	0
THF	t.a.	AICI ₃	130	0
CH ₂ Cl ₂	-78	AICI ₃	130	0
CH ₂ Cl ₂	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AICl ₃	130	decomposição
MeOH	-78 até refluxo		130	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O	132	decomposição
THF	t.a.	AICI ₃	132	0
THF	-78 até t.a.	BF ₃ .Et ₂ O/ AlCl ₃	132	decomposição
CH ₂ Cl ₂	-78	AICI ₃	132	0
CH ₂ Cl ₂	t.a.	BF ₃ .Et ₂ O / AlCl ₃	132	decomposição

Como pôde-se observar, nenhuma espécie de telúrio foi eficiente em reações de Diels-Alder.

3.6 TELURETOS ALQUÍLICOS NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

3.6 Teluretos Alquílicos na Síntese de Substâncias Bioativas

Neste tópico serão apresentados os resultados obtidos da aplicação de teluretos C,O- funcionalizados, na preparação de moléculas com atividade biológica pronunciada. Essa parte do trabalho está dividida em três partes.

Na primeira parte (item **3.6.1**) será discutida a síntese da Frontalina¹³⁴ (feromônio de agregação secretado por besouros da família *Dentroctonus*). Na seqüência, será apresentada a preparação do *Exo/Endo-*brevicomina (item **3.6.2**) (feromônios de agregação dos besouros *Dendroctonus brevicomis* e *Dryocoetus autographus*), ambos sintetizados à partir do mesmo telureto, o cetal **89**. Os resultados referentes aos itens **3.6.1** e **3.6.2**, foram obtidos por um aluno de Iniciação Científica sob minha co-orientação. Esse aluno mostrou excelente desempenho nesse período, e atualmente é aluno de Pós-Graduação do grupo. 137

Por último será apresentada a síntese formal e enantiosseletiva na (-)-Pirenoforina. Essa síntese formal foi realizada utilizando como material de partida o (*R*)-(+)-hidroxitelureto **67**, preparado a partir do biopolímero enantiopuro PHB.

A etapa chave na síntese desses compostos será a reação de troca Te/Li⁸² dos respectivos teluretos funcionalizados **89** e (+)-**67** (Esquema 99)

¹³⁴ Para review veja: Francke, W.; Schröder, W. Cur. Org. Chem. 1999, 3, 407.

¹³⁵ A mesma substância foi também isolada de outras fontes naturais tais como, glândulas temporais de elefantes asiáticos (Rasmussen, L. E. L.; Lazar, J.; Greenwood, D. R. *Biochem. Soc., Trans.* **2003**, *31*, 137); casca de árvores angiospermas (Huber, D. P. W.; Gries, R.; Borden, J. H.; Pierce, H. D. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 805).

¹³⁶ (a) Silverstein, R. M.; Science **1968**, 159, 873; (b) Mori, K. Tetrahedron **1974**, 30, 4223; (c) Haberkern, K.E.; Raffa, K.F. J. Chem. Ecol. **2003**, 29(7), 1651.

¹³⁷ Aluno de Doutorado Renan S. Ferrarini, projeto FAPESP 08/58129-0

3.6.1 Preparação do epóxido 231

Como não dispúnhamos do epóxido **231**, que é comercial, e trata-se do material de partida para essa síntese, preparamos esse substrato através de uma reação de epoxidação do álcool alílico **230**.

O álcool **230** também foi preparado, e duas rotas sintéticas foram aplicadas para sua obtenção: **(A)** redução do álcool propargílico com LiAlH₄, e **(B)** através de reação de adição 1,2- com brometo de vinilmagnésio ao propanal. Esta última maneira apresentou-se mais adequada para se preparar o composto em grande escala, por apresentar melhor rendimento e maior facilidade no acompanhamento da reação. (Esquema 100).

Esquema 100

Seguindo a rota sintética proposta, o álcool alílico **230** foi oxidado ao epóxido **231** utilizando *m*-CPBA como agente oxidante, e diclorometano como solvente à temperatura ambiente. Como a reação de epoxidação se processou de forma extremamente limpa, apesar de lenta, uma simples lavagem do sistema reacional com NaHCO₃ seguido da concentração do bruto reacional foram necessários para dar inicio à próxima etapa.

O epóxido **231** foi então submetido à reação de eterificação, por tratamento do mesmo com etil vinil éter, na presença de PPTS¹³⁸ de forma catalítica. O Esquema 101 ilustra a seqüência sintética adotada na preparação de **232**.

OH 2) Etil-vinil-éter, PPTS, CH₂Cl₂

$$CH_2Cl_2$$

$$CH_2Cl_2$$

$$61\%$$
OEE
$$232$$

$$EE = \sqrt[3]{2}$$

Esquema 101

 $^{^{138}}$ p-tolueno sulfonato de piridínio. Sal orgânico preparado a partir de p-TSA (5g) e piridina (10mL); recristalizado de acetona em rendimento quantitativo.

3.6.1.1 Preparação da (+/-)-Frontalina (224)

Para demonstrar a aplicabilidade sintética de organoteluretos alquílicos, foi proposta a utilização do telureto **89** como material de partida na análise retrossintética da substância (+/-)-Frontalina (**224**). Essa substância apresenta atividade biológica, sendo responsável por ser feromônio de agregação produzido pela espécie *Dendroctonus* spp.¹³⁹ Essa substância poderia ser obtida pela cetalização intramolecular do ceto-diol **223** catalisada por ácido. O composto **223** poderia ser preparado pela abertura do epóxido **222**, ou pela reação de substituição do tosilato **221**, seguido de di-hidroxilação da olefina (Esquema 102).

Esquema 102

3.6.1.2 Preparação da (+/-)-Frontalina via Abertura do Epóxido 221a

O telurocetal **89**, preparado como descrito no item **3.1.9**, foi submetido à reação de troca do átomo de telúrio por lítio, de modo a produzir o homoenolato mascarado de lítio correspondente **89a**. A formação do homoenolato mascarado de lítio foi acompanhada via CCD, observando-se o consumo do telureto de partida. A solução do telureto **89** inicialmente amarela torna-se gradativamente mais clara com a adição do alquilítio.

O homoenolato mascarado **89a** foi então submetido à reação de transmetalação com vários sais metálicos, gerando *in situ* reagentes organometálicos de magnésio (reagentes de Grignard) e cupratos.

¹³⁹ Kinzer, G. W.; Fentiman, F. A.; Page, F. T.; Foltz, R. L.; Vite, J. P.; Pitman, G. G. Nature 1969, 221, 477.

A reatividade de **89a** frente a vários epóxidos foi observada utilizando alguns exemplos de sais metálicos, e os primeiros testes foram realizados utilizando os epóxidos com o grupo hidroxila protegido (Esquema 103).

Esquema 103

A discussão dos resultados obtidos na preparação de organometálicos contendo uma função cetal e reatividade desses frente à epóxidos será apresentada a seguir.

3.6.1.3 Preparação de Reagentes de Cobre

Como discutido anteriormente, o potencial de espécies organolítio geradas a partir de teluretos, pôde ser observado através das entidades di-aniônicas preparadas.

A baixa eletronegatividade do átomo de lítio, propicia a transmetalação do mesmo por vários metais. Aqui será demonstrado o emprego de reagentes organolítio, oriundos do telureto **89**, na preparação do homoenolato mascarado de lítio **89a**, e o mesmo utilizado na geração de varias espécies de cobre.

Dentre as diversas estequiometrias conhecidas de cupratos¹⁴⁰, as mais estudadas foram os cianocupratos de ordem superior do tipo $(R_2Cu(CN)Li_2)$ e alguns cupratos mistos de ordem inferior (RR'CuLi).

Os cianocupratos de ordem superior preparados, foram gerados de duas maneiras distintas. Primeiramente gerou-se o homoenolato mascarado de lítio **89a** e então adicionou-se lentamente à -78 °C CuCN.2LiCl,¹⁴¹ um sal misto solúvel em THF (Esquema 104).

_

¹⁴⁰ Lipshutz, B. H. Synlett 1990, 119.

¹⁴¹ Preparado a partir de dois equivalentes de cloreto de lítio, seco por 6 horas a 130 °C sob vácuo e um equivalente de cianeto de cobre seco sob vácuo por 2 horas. A solução é feita em THF 0,5 mol.L⁻¹ (em relação ao cobre) e estocada sob atmosfera inerte e ao abrigo de luz.

Esquema 104

Outro reagente de cobre preparado, foi o cianocuprato de ordem superior **89e**. Esse reagente foi gerado adicionando-se o cianocuprato (ThCu(CN)Li) disponível comercialmente e facilmente preparado, ao reagente organolítio **89a**. O tienilcianocuprato, em reação com o organolítio **89a**, leva a formação do cuprato de ordem superior com a vantagem de economizarmos um equivalente do homoenolato, devido ao ligante não transferível 2-Th (Esquema 105).

Esquema 105

Apesar de cupratos de ordem superior serem mais intensamente empregados em reações de abertura de epóxidos¹⁴², foram preparados e testados também alguns cupratos mistos de ordem inferior (Esquema 106).¹⁴³

¹⁴² (a) Lipshutz, B. H.; Koslowski, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2305; (b) Herr, R. W.; Wieland, D. M.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *72*, 3813.

¹⁴³ Esse tipo de reagente é também conhecido como cuprato de Gilman.

Toda essa metodologia de cupratos foi testada em substratos padrão, no tipo de reação em que os organometálicos seriam empregados na síntese dos feromônios Frontalina e Exo/Endo-brevicomina. O tienilcianocuprato de ordem superior 89e e o sililcuprato misto de ordem inferior 89g foram empregados. Ambos mostraram boa reatividade frente ao alil glicidil éter (221b), e ao óxido de estireno (221c) fornecendo os alcoóis 223g e 223e respectivamente como produto de abertura (Esquema 107).

Outro tipo de reação testada, foi a tentativa de conversão do telureto **89** em espécies de cobre, via troca Te/Cu direta, que apresentaria a vantagem de não precisar gerar o homoenolato de lítio previamente, pois é sabido que teluretos vinílicos são capazes de realizar esse tipo de reação. ^{92,144} Utilizando o mesmo cianocuprato de ordem inferior usado nas reações de troca Te/Cu para teluretos vinílicos, empregou-se o cetal **89**. As condições reacionais variaram de -70 °C até 0 °C durante duas horas. Não se verificou troca Te/Cu (via CCD e CG, por eventual formação de Bu₂Te). Ao deixarmos a reação à temperatura ambiente, o cuprato de ordem inferior se decompôs e só foi possível recuperar material de partida (Esquema 108).

Esquema 108

_

¹⁴⁴ (a) Comasseto, J.V.; Berriel, J.N. Synth. Commun. **1990**, 20, 1681.

Vale ressaltar que a preparação de todos os tipos de cupratos apresentados foi realizada em um sistema de reação totalmente anidro e na ausência de oxigênio, pois essa classe de organometálicos é muito sensível à umidade e oxigênio. A ausência dessas condições ocasionava rapidamente, precipitações, escurecimento da solução ou não consumo de sais inorgânicos de partida.

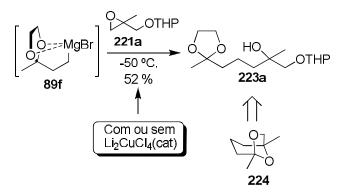
3.6.1.4 Preparação de Reagentes de Grignard

Outro tipo de reagente organometálico estudado foi o reagente de Grignard **89f**, que apresenta estrutura geral (RMgX). Esse tipo de reagente também é muito usado na formação de ligações carbono-carbono, porém apresentam menor quimiosseletividade em reações deste tipo se comparado à química de cupratos.

Com isso, o homoenolato mascarado de lítio **89a**, oriundo do cetal **89**, foi submetido a reação de transmetalação com brometo de magnésio. A reação ocorre rapidamente à temperatura ambiente, consumindo todo o sal inorgânico (Esquema 109).

Esquema 109

O reagente de Grignard **89f**, foi submetido à reação de abertura do epóxido **221a** na presença de Li₂CuCl₄. ¹⁴⁵ O reagente **89f** mostrou-se reativo frente ao epóxido, levando a formação do produto de abertura em um rendimento de 52%. Essa reação também foi testada na ausência de Li₂CuCl₄, e o rendimento do produto obtido foi o mesmo (Esquema 110). O produto gerado nesta etapa é intermediário direto na síntese da Frontalina (**224**).



Esquema 110

-

¹⁴⁵ Tamura, M.; Kochi, J. Synthesis **1971**, 303..

3.6.1.5 Preparação dos Epóxidos 221

Como não tínhamos disponível os epóxidos utilizados nos testes de abertura, duas rotas foram utilizadas na tentativa de obtenção desses eletrófilos.

A preparação do epóxido **221d** ocorre, porém a cinética lenta e volatilidade do produto final tornaram-se os principais inconvenientes. Outros trabalhos já relataram esses problemas. Ao protegermos a hidroxila do álcool e efetuarmos a epoxidação, o produto **221a** foi obtido em rendimento de 83% (Esquema 111).

Esquema 111

Com o epóxido **221a** preparado, e todas as condições experimentais de preparação dos reagentes organometálicos otimizadas, ^{140,147} uma série de reações foram testadas (Tabela 14).

Tabela 14

Reação	Sal Metálico	Aditivo	Epóxido (R / R¹)	Produto
1	Li (89a)	HMPA	THP / Me (221a)	0%
2	½ CuBr.DMS (89b)		221a	0%
3	½ CuCN.2LiCl (89c)		221a	0%
4	89c	BF ₃ .Et ₂ O	221a	0%
5	89c	BF ₃ .Et ₂ O, TMSCI	221a	35%
6	(89c)	HMPA	221a	<10%
7	CuCN.2LiCl (89d)		221a	0%
8	(2-Th)Cu(CN)Li (89e)	BF ₃ .Et ₂ O, TMSCI	221a	<10%
9	MgBr ₂ (89f)		221a	52%
10	(89f)	Li ₂ CuCl ₄	221a	52%
11	TMSCECCu (89g)		221a	0%
12	(89g)		Alil / H (221b)	60%
13	89e		Óxido de Estireno 221c	62%

¹⁴⁶ Wershofen, S.; Claben, A.; Scharf, H, D. Liebigs Ann. Chem. 1989, 9.

¹⁴⁷ Para cupratos veja: (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672; (b) Lipshutz, B. H. *Synthesis*, **1987**, 325; (c) Taylor, R.J.K. "*Organocopper Reagents A Practical Approach*"; Oxford University Press, New York, **1994** e referências lá citadas; (d) Lipshutz, B. H.; James, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7585; (e) Knochel, P.; Betzemeier, B. In *Modern Organocopper Chemistry*, Krause, N. (Ed.); Wiley-VCH: Weinheim, **2002** e referências lá citadas.

Analisando o estrutura da Frontalina (R=H e R1=Me) (Esquema 102), o melhor resultado obtido foi quando o reagente de Grignard **89f** foi utilizado como espécie organometálica, frente ao epóxido **221a** (reações 9, 10, Tabela 14). Porém o produto isolado foi obtido em um rendimento de apenas 52%.

Apesar do epóxido 221a, precursor direto do ceto-diol 223, não apresentar excelente reatividade frente à espécies organometálicas de lítio ou cobre oriundas de 89, outros epóxidos foram testados frente a esses reagentes, no intuito de se observar se era o reagente gerado, ou o substrato eletrofílico que apresentava baixa reatividade. Assim, os organometálicos 89g e 89e foram submetidos à reação com os epóxidos 221b e 221c respectivamente. A reatividade desses organometálicos com os epóxidos (reações 12 e 13) apresentaram resultados satisfatórios. Sendo assim, a baixa reatividade apresentada na tabela 14 refere-se ao substrato eletrofílico empregado, e não as espécies organometálicas geradas in situ. Isso muito provavelmente deve-se à característica estrutural do epóxido 221a.

No intuito de se otimizar o rendimento global, alternativamente outra rota sintética foi adotada para a preparação da Frontalina. Essa rota foi antecipadamente idealizada como mostrado no esquema **101**, onde duas análises retrossintéticas de **223** foram realizadas.

3.6.1.6 Preparação da (+/-)-Frontalina via Substituição do Tosilato Alílico 222

Sabe-se que tosilatos são bons grupos de saída, e apresentam boa reatividade em reações de substituição frente a determinados nucleófilos. 148 Com isso, o tosilato alílico 222, preparado em bom rendimento, 149 foi submetido à reação de substituição frente ao tienilcianocuprato de ordem superior 89e. Após total consumo do material de partida (222) (reação acompanhada por CCD), o produto de substituição 226, foi obtido em um rendimento de 83%, mostrando que o cuprato 89e, apesar de não ser suficientemente reativo em reações de abertura de epóxidos, se comporta de maneira efetiva frente ao tosilato alílico 222. (Esquema 112).

¹⁴⁸ (a)Lipshutz, B. H. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.; (b) Lipshutz, B. H.; Wihelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.; (c) Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253.

¹⁴⁹ Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183.

Esquema 112

É importante salientar, que o processo de substituição do tosilato pode ser realizado de duas formas, por existirem dois centros eletrofílicos e reativos da molécula. Porém, os dois tipos de substituição nucleofílica possíveis, S_N2 (substituição do grupo tosilato) e S_N2 ′ (ataque na dupla ligação e eliminação de tosilato), levam a formação do mesmo produto de interesse.

A ceto-olefina **226** então preparada, foi submetida à reação de di-hidroxilação fornecendo o 1,2 diol **223**. Essa reação foi realizada empregando-se OsO₄ como agente oxidante em quantidades catalíticas, e óxido de *N*-metil-morfolina (NMO) como agente reoxidante do catalisador. Outros meios de oxidação como, por exemplo, permanganato de potássio em meio básico à 0 °C ou ácido monoperftálico, foram empregados, porém não foram capazes de realizar a oxidação, sendo recuperado todo material de partida.

Após consumo de **226**, o meio reacional contendo o diol **223** não isolado, foi concentrado, e o bruto reacional então diluído em diclorometano, onde uma quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico foi adicionada. Após 2 horas de reação, a desproteção da carbonila, seguida de outra reação de cetalização em meio ácido foi comprovada por CCD. Assim o feromônio **224** foi obtido em um rendimento de 79% para essas três etapas realizadas concomitantemente.¹⁵¹ O esquema 113 ilustra como todo esse procedimento foi realizado.

¹⁵⁰ Sharpless, K. B.; Teranishi, A.Y.; Backvall, J. E. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3120.

¹⁵¹ Rendimento determinado por CG, tendo como padrão interno um espirocetal de estrutura e peso molecular semelhante.

Esquema 113

O feromônio foi purificado em coluna cromatográfica utilizando clorofórmio como eluente, e as frações recolhidas concentradas por destilação do solvente devido à volatilidade característica desses compostos. Mesmo com esse cuidado, o rendimento isolado calculado para essa substância caiu para 42%.

3.6.1.7 Preparação da (+) e (-)-Frontalina

Na tentativa de se obter o feromônio em sua forma opticamente ativa, uma análise retrossintética foi idealizada, e a etapa de dessimetrização para a síntese enantiosseletiva escolhida, foi uma oxidação assimétrica da porção olefínica de **226**. Para isso poderia-se empregar uma di-hidroxilação de Sharpless¹⁵² (Esquema 114).

$$(+)-Frontalina 224$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(R)-223$$

$$(S)-223$$

$$(S)-223$$

$$(S)-223$$

$$(S)-223$$

Esquema 114

¹⁵² 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.* **1992**, *57*, 2768.

3.6.1.7.1 Di-hidroxilação de Sharpless

A di-hidroxilação de Sharpless pode ser realizada, utilizando-se AD-mix α ou β (indutores de quiralidade). Dessa forma, pôde-se planejar a estereoquímica desejada para o diol **223** a fim de se obter apenas um dos isômeros de forma seletiva (Esquema 115).

Por cima ataque-beta

OH OH

$$R_2$$
 R_1

OH OH

 R_2
 R_1
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_2
 R_1
 R_2
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_4
 R_5
 R_1
 R_4
 R_5
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_5
 R_4
 R_5
 R_5
 R_7
 R_7
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9

Após sistematizarmos as melhores condições com os substratos racêmicos, a olefina $\bf 226$ foi submetida a reação der oxidação de forma enantiosseletiva. Para isso, foram empregados AD-mix α ou β (indutores de quiralidade), um preparado de sais inorgânicos de ósmio e um ligante quiral, assim a estereoquímica foi definida com base na literatura. 153

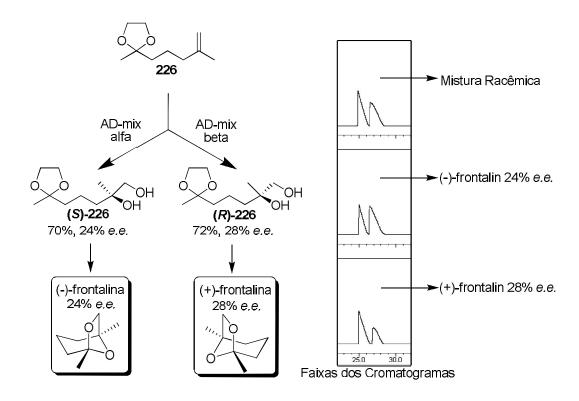
Após submeter **226** à reação com β-AD-mix, o diol foi obtido em um rendimento químico de 72%, e esse submetido a reação de cetalização para formação do feromônio Frontalina **224** para determinação do e.e. ¹⁵⁴ Isso foi feito, devido a baixa resolução obtida na separação quando o diol foi analisado em coluna quiral.

Submetendo **226** a reação de di-hidroxilação utilizando α-AD-mix, o rendimento químico e o excesso enantiomérico para obtenção do antípoda permaneceram praticamente os mesmos.

Os dióis foram hidrolisados separadamente gerando a (-) e (+)-Frontalina, que apresentaram e.e. de 24% e 28% respectivamente. O esquema 116 ilustra todo esse estudo.

¹⁵³ (a) Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2005**.; (b) Braulio, S.; Soderquist, J.A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5844.

 $^{^{154}}$ Coluna β- ciclodextrina (BETA DEX TM 120). Rampa: temperatura inicial 40 °C, gradiente de 3 °C por minuto até 180 °C, com uma pressão de gás de arraste de 120 kPa.



Esquema 116

A baixa enantiosseletividade dessa reação pode ser explicada, pelo fato de o ligante não ter grande capacidade de diferenciar os grupos alquílicos (R_1 e R_2) ligados à dupla ligação. Segundo a literatura, ¹⁴⁷ dos vários tipos de olefínas, as terminais são as que apresentam os menores excessos enantioméricos frente a este tipo de reação.

A estereoquímica dos enantiômeros da Frontalina foi definida com base nos valores de análise polarimétrica em comparação com dados da literatura. (Tabela 15).

Tabela 15

Enantiômero	[α] _D ²⁰ observado	[α] _D ²⁰ literatura	
	(condições)	(condições)	
(1S, 5R)-Frontalina	-11,4° (<i>c</i> = 0,5, éter etílico, 24% e.e.).	-19° (<i>c</i> = 0,54, éter etílico, 35% e.e.). ^{40b}	
(1R, 5S)-Frontalina	+12,8° (<i>c</i> = 1,0, éter etílico, 28% e.e.).	+54,1° (<i>c</i> = 4,5, éter etílico, 95% e.e.). ¹⁵⁵	

Como os excessos enantioméricos calculados 156 foram baixos (24% – 28%), esse trabalho foi publicado em sua forma racêmica. 157

¹⁵⁵ Ibrahim, N.; Eggimann, T.; Dixon, E.A.; Wieser, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1503.

¹⁵⁶ Excessos enantioméricos determinados por cromatografia a gás utilizando fase estacionária quiral.

Dentre as várias sínteses publicadas desta molécula, podemos destacar que essa mostrou-se uma forma eficiente e direta de preparação do feromônio, pois apresenta menos etapas sintéticas e um dos melhores rendimentos globais, 65%.

3.6.2 Síntese da (+/-)-(*Exo/Endo*)-Brevicomina (234)

Seguindo o mesmo raciocínio sintético adotado na preparação da (±)-Frontalina, a partir da abertura de epóxidos, uma análise retrossintética do feromônio (*Exo/Endo*)-Brevicomina em sua forma racêmica foi idealizada (Esquema 117).

Esquema 117

Dois fatores eram determinantes para que a síntese fosse realizada de forma eficiente e o composto obtido em bom rendimento químico: (a) o epóxido ser preparado de forma simples e eficiente, e (b) a entidade organometálica escolhida apresentar boa reatividade frente ao substrato oxirânico preparado.¹⁵⁸

Levando em consideração que a reatividade do cianocuprato **89e** apresentou o melhor resultado frente a reação de abertura de epóxidos no estudo anterior, esse foi o reagente de escolha para dar início aos estudos.

Como mencionado anteriormente, o tienilcianocuprato de ordem superior **89e** foi o reagente de escolha para esse tipo de reação. O epóxido **232** foi então submetido à reação de abertura frente a **89e**, e em poucos minutos foi observado total consumo do material de partida e formação de um único produto majoritário mais polar. Apesar de a reação ser realizada à baixa temperatura (-78 °C), os reagentes mostraram uma reatividade bastante alta.

¹⁵⁷ Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8933.

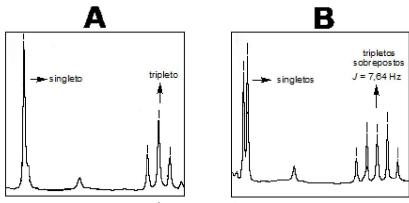
¹⁵⁸ Como discutido para a síntese da Frontalina, a espécie organometálica reativa nas reações de substituição não era tão efetiva frente abertura de epóxidos.

Por se tratar de uma reação-teste, extraímos a fase orgânica, diluímos o bruto em diclorometano e adicionamos HCl 10% (v:v) aquoso, após 5 horas notamos o consumo do produto apolar e formação do (*Exo-Endo*)-brevicomina. Após purificação em coluna de gel de sílica, o feromônio em sua forma racêmica foi obtido em um rendimento de 44%.

A fim de otimizar os resultados obtidos acima, repetiu-se a reação, porém adicionando-se um excesso do cianocuprato (2,0 equivalentes) em relação à **232**, e após isolarmos o feromônio, o rendimento obtido foi de 70% (Esquema 118).

Esquema 118

A purificação do feromônio foi realizada em coluna cromatográfica tendo como eluente clorofórmio, dessa forma foi possível separar eficientemente os pares de diastereoisômeros, (+/-)-(*Exo*)-brevicomina e (+/-)-(*Endo*)-brevicomina. A ampliação dos sinais de RMN ¹H do feromônio **234** (Figura 44) comprova a separação da mistura diastereoisomérica formada.



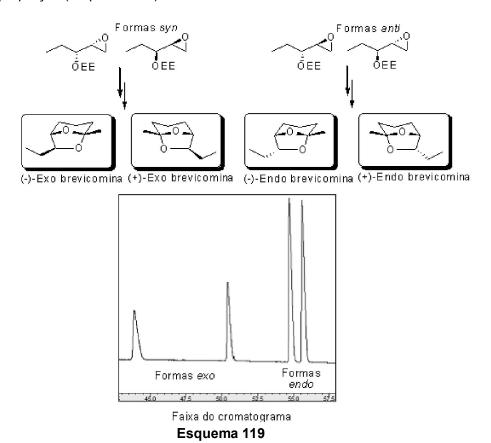
A = Faixa do Espectro de RMN ¹H da Mistura racêmica do (endo) brevicomin (200 MHz) B = Faixa do Espectro de RMN ¹H da Mistura dos pares diasterecisoméricos (200 MHz)

Figura 44

Como pôde-se observar na ampliação de sinais de RMN de ¹H, na mistura dos diastereoisômeros é possível observar dois tripletos e dois singletos, correspondentes aos

hidrogênios do CH₃ ligado ao carbono do cetal e do CH₃ ligado ao CH₂, respectivamente, enquanto que para o diastereoisômero puro separado, apenas um tripleto e um singleto foram observados.

Numa etapa seguinte, com um dos diastereoisômeros em mãos, comparamos por CCD e cromatografia gasosa em fase estacionária quiral, a mistura diastereoisomérica e a forma enantiomericamente enriquecida da (+)-(*Endo*)-brevicomina. Dessa forma pôde-se constatar que a forma *Endo* é mais polar que a forma *Exo* do feromônio. Na mistura também foi observado um pequeno excesso diastereoisomérico (*d.e.*) de 32,9%, por cromatografia gasosa em fase estacionária quiral. Segundo a literatura, a reação de epoxidação do álcool alílico 230, gera diastereoisômeros, e quando realizada com *m*-CPBA é diastereosseletiva. Ocorre a predominância da forma *anti* em relação à formas *Syn*, essa relação é de (62:38), aproximadamente o excesso diastereoisomérico obtido. Termodinamicamente menos energéticos, portanto mais estáveis, as formas *anti* são obtidas em maior proporção (Esquema 119).



 159 Coluna β- ciclodextrina (BETA DEXTM120). Rampa: temperatura inicial 40 °C por 40 minutos, gradiente de 2 °C / minuto até 180 °C, com uma pressão de gás de arraste de 120 kPa.

¹⁶⁰ Tanaka, Shin; Yamamoto, Hisashi; Nozaki, Hitosi; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254.

3.6.2 Epoxidação de Sharpless - Síntese da (+)-(Endo)-Brevicomina

Após estabelecermos as melhores condições de preparação do feromônio em sua forma racêmica, uma forma de preparação de **234** em sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida foi idealizada. O epóxido **231**, material de partida apresenta dois centros estereogênicos, sendo assim, era necessário um método de preparação que tivesse o controle dos dois centros quirais.

Com isso, uma forma simples e direta de preparação desse epóxido em sua forma enantiosseletiva seria submeter o álcool alílico **230** à uma epoxidação assimétrica de Sharpless, ¹⁶¹ assim cada um dos isômeros da forma *Endo* do feromônio **234** poderia ser preparado de forma enantiosseletiva (Esquema 120).

Esquema 120

A epoxidação assimétrica de **230**, já descrita na literatura, ¹⁶² foi realizada. A única modificação empregada foi a troca de di-isopropiltartarato por di-etiltartarato, com essa mudança uma diferença observada foi o maior tempo de reação, relato de acordo com informações da literatura. ¹⁶³ Com isso apenas um dos enantiômeros de **231** foi preparado, e esse aplicado na preparação da (+)-Endo-brevicomina.

O composto **230** foi submetido à reação de epoxidação de Sharpless, e apenas o isômero *Anti-***231** foi obtido. A reação processou-se lentamente e o composto obtido em baixo rendimento (10%), porém o produto apresentou bom excesso enantiomérico. O Baixo

¹⁶¹ Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5765.

¹⁶² Mori, K.; Seu Y-B. Tetrahedron 1985, 41, 3429.

¹⁶³ Martin, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6237.

rendimento químico pode ser explicado devido ao rearranjo de Payne, ¹⁶⁴ onde o epóxido **231** estabelece um equilíbrio com a epóxido **235** (Esquema 121).

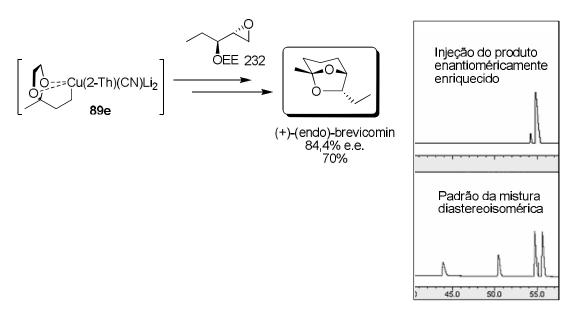
Esquema 121

Como havíamos preparado o epóxido **231** em sua forma racêmica, e submetido o mesmo à reação de proteção sem isolamento, o mesmo procedimento foi realizado na preparação do epóxido **232** em sua forma quiral, com isso o epóxido foi obtido em um rendimento global de 17% (Esquema 122).

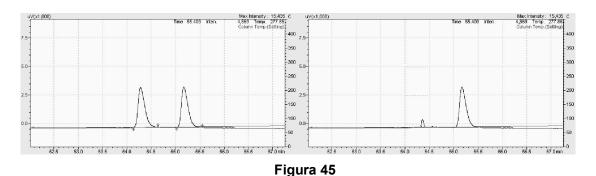
Esquema 122

Com o epóxido **232** obtido em sua forma quiral, o mesmo foi submetido as mesmas condições empregadas utilizando o **232** em sua forma racêmica. O epóxido **232** foi submetido à reação de abertura com o cianocuprato **89e**, e o feromônio majoritariamente em sua forma (+)-(*Endo*), foi obtido com um excesso enantiomérico calculado de 84,4 % (Esquema 123 e Figura 45).

¹⁶⁴ (a) Soulié, J.; Boyer, T.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 625; (b) Soulié, J.; Péricaud, F.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1367.



Esquema 123



A estereoquímica do diatereoisômero em questão foi confirmada com base nos valores de análise polarimétrica em comparação com dados da literatura (Tabela 16).

Tabela 16

Diastereoisômero	[α] _D ²⁰ observado (condições)	[α] _D ²⁰ literatura (condições)
(+)-(Endo)-	+69,3° (c= 1,0, éter etílico, 84,4%	+79,8° (c= 1,05, éter etílico,
brevicomina	e.e.).	>98% <i>e.e.</i>). ¹⁶⁵
(-)-(Endo)-		-79,5° (c= 1,17, éter etílico,
brevicomina		>98% <i>e.e.</i>). ⁵⁰
(+)-(Exo)-		+67° (c= 2,0, éter etílico, 98-
brevicomina		99% e.e.). ⁵¹
(-)-(Exo)-		-69,7° (c= 3,6, éter etílico, 98-
brevicomina		99% <i>e.e.</i>). ¹⁶⁶

¹⁶⁵ Redlich, H.; Bruns, W.; Francke, W.; Schurig, V.; Payne, T.L.; Vité, J.P. Tetrahedron 1987, 43, 2029.

Dentre as vantagens dessa síntese, podemos citar seu número abreviado de etapas sintéticas, e boa pureza ótica. Vale ressaltar que foi sintetizado um dos quatro isômeros possíveis dessa molécula, pois a vertente principal foi mostrar a aplicação de organoteluretos alquílicos na síntese dessa substâncias.

3.6.3 Síntese Formal e Enantiosseletiva da (R,R)-(-)-Pirenoforina (243)

Em função dos resultados apresentados no item **3.1.5**, onde hidroxicalcogenetos foram preparados em sua forma enantiomericamente pura, e no item **3.3** onde teluretos foram transformados em espécies organometálicas reativas de zinco e cobre, nessa última parte será demonstrada a aplicação sintética desses trabalhos sistemáticos na preparação da (-)-Pirenoforina (**243**).

Como realizado nas sínteses dos feromônios Frontalina e Brevicomina, uma análise retrossintética foi idealizada para a síntese dessa macromolécula, utilizando um telureto como material de partida (Esquema 124).

Esquema 124

O raciocínio da proposta sintética adotada teve a seguinte seqüência lógica: (A) A macrolactona 243 é um dímero de 239, e a obtenção de 239 entiomericamente puro, levaria a preparação de apenas um isômero de 243. (B) o ácido 239 poderia ser preparado através da clivagem oxidativa da olefina terminal de 173. (C) A hidroxicetona 173 já havia sido preparada em sua forma racêmica no item 3.3.1.1 através da química de zincatos provenientes de um organotelureto, portanto essa parte do trabalho já estava com suas

¹⁶⁶ Mulzer, J., Angermann, A.; Munch, W. Liebigs Ann. Chem. 1986, 825.

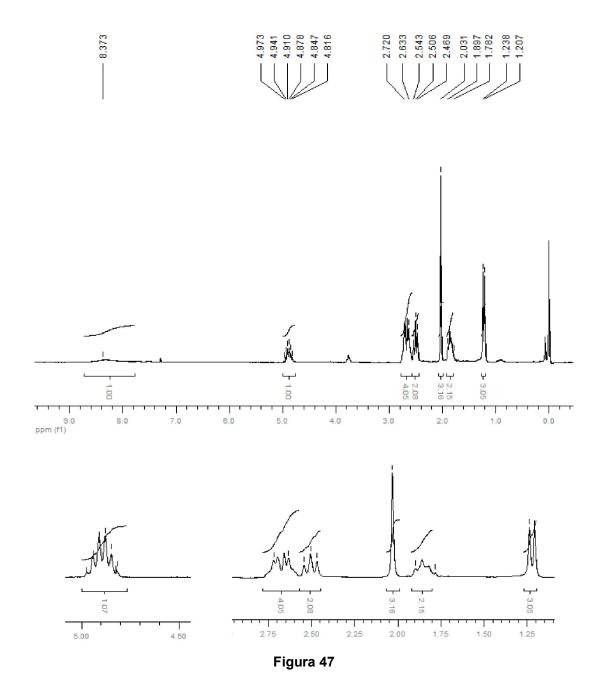
condições otimizadas. (**D**) O telureto **67**, seria preparado a partir do PHB como descrito no item **3.1.5**.

Como discutido no item **3.3.1** a (+/-)-hidroxicetona **173** foi obtida em rendimentos químicos isolados de 65% e 68 % utilizando cupratos e zincatos, respectivamente. Com isso, o composto (*R*)-**173** agora em sua forma enantiomericamente pura, foi preparado utilizando as mesmas condições descritas anteriormente, e o produto tratado com anidrido acético e DMAP, levando a formação do acetato **236** em um rendimento isolado de 89%. O acetato por sua vez foi submetido a uma reação de clivagem oxidativa da olefina promovida por RuCl₃.H₂O e NalO₄, levando a obtenção do ácido **237** em um rendimento de 96% (Esquema 125).

(**Esquema 125**) - Reagentes: (a) Ac_2O , DMAP, CH_2CI_2 / t.a.; 89%; (b) $RuCI_3.3H_2O$, $NaIO_4$, 2:2:3 / $MeCN-EtOAc-H_2O$, 96%;

A reação de clivagem oxidativa de **236** foi realizada à temperatura ambiente, e o consumo do material de partida acompanhado por CCD. Em apenas 10 minutos de reação todo o material de partida foi consumido, e o composto (*R*)-**237** purificado em coluna de gel de sílica.

A ampliação dos sinais do espectro de RMN ¹H do composto **237**, mostra dentre os principais sinais, um dubleto com deslocamento químico em 1,22 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila ligados ao carbono carbinólico, um singleto com deslocamento químico em 2,04 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila do acetato e um sextupleto que refere-se ao hidrogênio carbinólico (Figura 47).



Dos sinais de RMN ¹³C de **237**, três sinais referentes à carbonos de carbonila são característicos. Um com deslocamento químico em 207,8 ppm referente à carbonila da função cetona, e outros dois com deslocamentos químicos em 170,9 e 177,9 que correspondem aos carbonos carboxílicos do éster e do ácido respectivamente. Outro sinal característico é o que aparece com deslocamento químico em 70,1 referente ao carbono carbinólico (Figura 48).



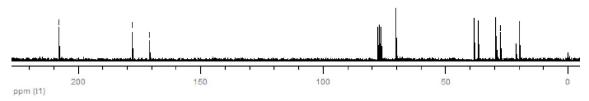


Figura 48

A primeira tentativa de macrolactonização foi realizada, submetendo-se o ácido 237 à reação de hidrólise em meio básico, seguido de acidificação do meio reacional com H₂SO₄. Após a reação de saponificação (reação acompanhada por CCD), observou-se o consumo do acetato de partida e, após adição do ácido, houve a formação de um produto mais apolar do que 237 na placa de CCD. Acreditava-se que esse poderia corresponder a macrolactona 243. Porém, após análise o produto isolado por RMN ¹H, o que havia sido formando se revelou ser a espirolida 245, proveniente da lactonização intramolecular do emicetal 244 formado em meio ácido (Esquema 126).

Esquema 126

Como a preparação de **245** levou a formação de mais um centro estereogênico na molécula (centro quaternário espiro), houve duplicação dos sinais na análises feitas por RMN ¹H e ¹³C, e preferência na formação de um dos distereoisômeros numa relação 3:2.

A figura 49, mostra a ampliação dos sinais referentes ao espectro de RMN ¹H, onde pôde-se observar a mistura dos diastereoisômeros formados.

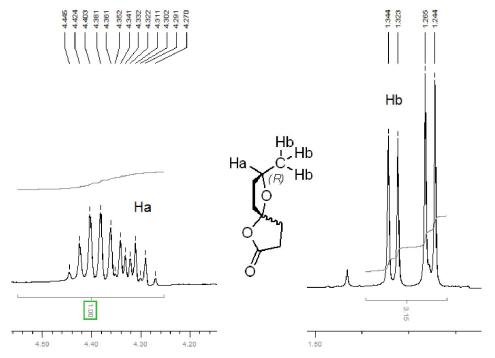
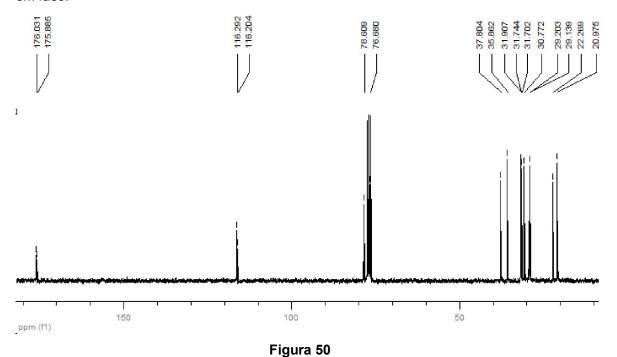


Figura 49

Observando os sinais referentes aos hidrogênios da metila (**Hb**), dois dubletos aparecem com constantes de acoplamento de 6,3 Hz, numa proporção de 3:2. O hidrogênio carbinólico (**Ha**) apresenta uma multiplicidade de sextupleto com constante de acoplamento

de 6,3 Hz para um isômero, e um duplo quintupleto com constantes de acoplamento de 6,3 e 6,0 Hz para outro.

No espectro de RMN ¹³C de **245** (Figura 50) pode-se observar a duplicação de todos os sinais, com destaque para os carbonos de cetal do centro espiro que aparecem com deslocamentos químicos em 116,2 e 116,3 ppm. Esse espectro em comparação com a figura 51 (Espectro DEPT-135), mostra a supressão dos sinais quaternários (carboxila e cetal) e comprova os sinais do carbono da metila (CH₃) e o sinal do carbono carbinólico (CH) em fase.



ppm (f1)

Figura 51

Nenhum dos intermediários **237-245** foram relatados na literatura, com isso, apesar do produto **245** não ser alvo da rota sintética inicial, o composto **237** mostrou-se ser um bom precursor sintético de espirolidas, uma vez que esses compostos foram isolados em um rendimento de 89%.

Com o exposto acima, o ácido **237** foi submetido a reação de cetalização, utilizando etilenoglicol em benzeno, em um aparato Dean-Stark. Esse sistema leva a remoção de água gerada como produto de reação, deslocando o equilíbrio no sentido de formação dos produtos.

A reação de cetalização de **237** para **238** foi realizada, e o cetal **238** obtido foi então submetido as mesmas condições de espirocetalização de **237**, onde não foi observada a hidrólise do cetal e formação da espirolida **245** (Esquema 127). Sendo assim, essa transformação de grupo funcional permitiu a proteção da carbonila de forma eficaz. O composto **238** preparado já é um intermediário avançado na síntese da (-)-Pirenoforina. ¹⁶⁷

(Esquema 127) – Reagentes: (a) etilenoglicol, *p*-TSA, benzeno / refluxo, 67%; (b) referência 163.

A síntese formal da (-)-Pirenoforina foi realizada com a preparação do composto 238 em um número reduzido de etapas sintéticas. Essa rota mostrou ser um método extremamente simples e direto de preparação do precursor dessa macrolactona, se comparado a outras rotas adotadas recentemente na preparação enantiosseletiva da mesma, principalmente se levado em consideração o número de etapas sintéticas e seu rendimento global.

_

¹⁶⁷Wakamatsu, T.; Yamada, S.; Ozaki, Y.; Ban, Y. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1989.

Futuramente, a síntese de **243** deverá ser finalizada utilizando um método já descrito na literatura, e bem conhecido pelo grupo, onde **241** será submetido à uma reação de eliminação via selenóxido (Esquema 128).

Esquema 128

É importante salientar que esse foi o primeiro exemplo, de aplicação de um telureto alquílico na síntese formal de uma macromolécula, isso demonstra a real aplicabilidade de reagentes de telúrio em síntese orgânica.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Organoteluretos γ -funcionalizados foram preparados em bons rendimentos químicos, em apenas uma etapa reacional, utilizando telúrio elementar como material de partida.

Os estudos realizados de aplicação sintética desses compostos, nos permitem concluir que os mesmos são bons precursores de espécies 1,4-di-aniônicas. As entidades di-litiadas vinílicas preparadas foram convertidas em seus derivados de cério. A reação desses di-ânions com aldeídos permitiu a preparação de enedióis trisubstituídos em bons rendimentos químicos e alta diastereosseletividade.

Os reagentes organolítio alquílicos foram empregados na preparação de cianocupratos, reagentes de Grignard e diferentes estequiometrias de reagentes de zinco, ambos apresentando boa reatividade frente a variados tipos de eletrófilos.

Esses estudos permitiram a preparação de espécies di-aniônicas funcionalizadas que puderam ser transferidas a diferentes eletrófilos. A reatividade dessas espécies foi "modulada" por uso de contra-íons apropriados: Li, CeCl₂, "Zn" e "Cu".

Os reagentes organocobre e organozinco preparados a partir de teluretos alquílicos, foram utilizados na síntese das moléculas bioativas: Frontalina, Brevicomina e Pirenoforina.

Hidroxicalcogenetos foram preparados de forma enantiopura, apresentando excelentes excessos enantioméricos. Sendo que o telureto **67** convertido em diversos tipos de organometálicos, pela reação desse com dois equivalentes de reagente alquilítio seguido de transmetalação não afetou o centro estereogênico, pois os *e.e.* dos produtos obtidos dessas reações foram conservados.

De maneira geral, pode-se concluir que esse trabalho contribuiu para um melhor entendimento da reatividade de espécies organometálicas di-aniônicas, utilizando um telureto como material de partida.

Isso abre perspectivas para que outros substratos contendo telúrio em sua estrutura possam ser empregados como fontes de reagentes organometálicos funcionalizados, e que os mesmos permitam a introdução de "fragmentos" mais complexos em substratos eletrofílicos, demonstrando assim que a química de organoteluretos tem grande aplicabilidade em síntese orgânica.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

GENERALIDADES

As análises de RMN ¹H a 300 MHz, RMN ¹³C a 75 MHz e ¹²⁵Te foram realizadas em um espectrômetro VARIAN UNIT PLUS-300; RMN ¹H a 200 MHz e RMN ¹³C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] AC 200.

As análises de cromatografia gasosa foram feitas em equipamentos Shimadzu $^{\$}$ GC2014 e GC2010, ambos utilizando detector por ionização em chama (FID) e N_2 como gás de arraste.

As análises de massa foram realizadas em um equipamento Shimadzu QP 5050A MS/MS acoplado a um CG, utilizando He como gás de arraste.

A coluna utilizada para as análises de CG e CG/MS foi a DB-5 VARIAN® (5%-Phenylmethylpolysiloxane), com as dimensões 25 m X 0.25 mm X 0.25 μ m.

A coluna quiral utilizada para as análises foi a VARIAN® ChromopackTM Chirasil-Dex CB (β -ciclodextrina) com as dimensões 25 m X 0.25 mm X 0.25 μ m.

Os ângulos de desvio óptico foram medidos em um polarímetro digital da marca Perkin Elmer modelo 343.

Os solventes utilizados foram de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com a literatura. 168

As purificações em coluna de sílica foram feitas utilizando sílica gel 70-230 mesh ASTM Merck[®].

As análises em CCD foram feitas utilizando cromatoplacas de alumínio AL TLC 20 X 20 cm, sílica gel F₂₅₄ Merck[®], e os sistemas de revelação empregados foram: Câmara de lodo molecular e solução contendo 1g de vanilina, 1 mL de H₂SO₄ e 100 mL de MeOH.

As cromatoplacas com indicador de fluorescência foram reveladas utilizando uma lâmpada U.V. com emissão em 254 nm.

As purificações em coluna utilizando gel de sílica, foram realizadas conforme descrição da literatura. 169

Os procedimentos experimentais relatados referem-se aos melhores resultados obtidos.

¹⁶⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals Pergamon Press, New York 1988.

¹⁶⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923.

5.1 Procedimento geral de preparação das vinil cetonas 92-94

Preparação da vinil cetona 92

Em um balão previamente aquecido em estufa e resfriado sob atmosfera de nitrogênio anidro, preparou-se uma solução contendo furano (1,02g; 15 mmol) em THF (30 mL). Essa solução foi então resfriada à -78°C e a ela foi adicionado *n*-butilítio (11,42 mL; 16 mmol; 1,4 mol / L em hexano) lentamente. Após agitação por 30 minutos, acroleína (0,84 mL, 15 mmol) foi adicionada e a reação foi deixada atingir a temperatura ambiente. Para extração adicionou-se sol. sat. NH₄Cl (10mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa lavada com acetato de etila (2 X 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotatório. O bruto reacional foi então diluído em CHCl₃ (30 mL) e 13 g (150 mmol) de MnO₂ foram adicionadas. Após 2 horas de reação à temperatura ambiente a suspensão foi filtrada em gel de sílica, e filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por destilação a pressão reduzida. Obtiveram-se 1,46 g (80%) do furano **92**.

CAS NR 14123-26-3

O mesmo procedimento foi adotado na preparação de **93**, utilizando tiofeno no lugar de furano. Assim **93** foi obtido em um rendimento de 83%.

CAS NR 13191-29-2

Preparação da vinil cetona 94

Em um balão previamente aquecido em estufa e resfriado sob atmosfera de nitrogênio anidro, preparou-se uma solução contendo acroleína (1,68g; 30 mmol) em THF (50 mL). Essa solução foi então resfriada à -78°C e a ela foi adicionado lentamente brometo de fenilmagnésio 30 mL (30 mmol, 1,0 mol / L em THF). A reação foi deixada sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Para extração adicionou-se sol. sat. NH₄Cl (20mL). As fases foram separadas em funil de separação, e a fase aquosa foi lavada com acetato de

etila (2 X 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotatório. O bruto reacional foi então diluído em $CHCl_3$ (50 mL) e 26 g (300 mmol) de MnO_2 foram adicionadas. Após 2 horas de reação à temperatura ambiente a suspensão foi filtrada em gel de sílica, e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi purificado por destilação a pressão reduzida. Obtiveram-se 3,05 g (77%) de **94**.

CAS NR: 768-03-6

5.2 Preparação da 4-butilteluro-2-butanona (87)

Reação de hidroteluração entre Metil vinil cetona (MVK) e "n-butiltelurol"

À uma suspensão de Te° (0,638 g, 5 mmol) em THF (10 mL), a temperatura ambiente, foi adicionado lentamente *n*-BuLi (2,96 mL; 5mmol; 1,69 mol/L em hexano). À solução amarela resultante, foi adicionada água desgaseificada (0,225 mL; 12,5 mmol). A mistura foi refrigerada com banho de gelo e metil vinil cetona (MVK) (0,415 mL; 5 mmol) foi adicionada numa porção. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 30 min. Após esse tempo adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (10 mL) seguida da adição de acetato de etila (5mL). As fases foram então separadas e a fase orgânica foi lavada com sol. sat. de cloreto de amônio (2X 5mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e os solventes removidos em evaporador rotatório. O material resultante foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando uma mistura de cicloexano : acetato de etila (10:1) previamente desgaseificados. Obtiveram-se 1,07 g (83%) de 87.

Dados analíticos do 4-butilteluro-2-butanona (87):

¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); 1,38 (sext, J = 7.4Hz, 2H); 1,73 (quint, J = 7.4 Hz, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,64-2.73 (m 4H); 3,03 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

¹³**C RMN** (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -7,0; 3,4; 13,3; 25,0; 29,8; 34,3; 46,4; 207,8.

GCMS: m/z (intensidade relativa) 258 (M⁺, 7%); 71 (40%); 57 (24%); 55 (26%); 43 (100%).

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 0 C Ph₂Te₂, ppm) δ 302,45.

5.3 Preparação do 4-butilteluro-2-butanol (67)

Redução do composto 87 com NaBH₄

Em um balão com capacidade para 20 mL foram adicionados 0,767 g (3 mmol) do composto 87 e 5 mL de MeOH. A solução foi mantida sob agitação por 5 min. e à ela foram adicionadas 0,114 g (3 mmol) de NaBH $_4$. O meio reacional foi deixado sob agitação por um período de 30 min. Após consumo da cetona 87, foram adicionados seqüencialmente H_2O (3 mL), sol. sat. de NH $_4CI$ (3 mL) e acetato de etila (5mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase orgânica foi lavada com sol sat. de NH $_4CI$ (2 x 3mL). A fase aquosa resultante foi lavada com acetato de etila (2 x 3mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio, concentradas e purificadas em coluna de gel de sílica, utilizando cicloexano : AcOEt / 4:1. Obtiveram-se 0,688 g (89%) do 4-butilteluro-2-butanol 63.

Dados analíticos do 4-butilteluro-2-butanol (67):

¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,89 (t, J³ = 7,5 Hz, 3H); 1,18 (d, J³ = 6 Hz, 3H); 1,35 (sext, J³ = 7,5 Hz, 2H); 1,64-1,75 (m, 2H); 1,81-1,89 (m 2H); 2,55-2,69 (m, 4H); 3,80 (sext, J³ = 6Hz, 1H).

¹³**C RMN** (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -2,3; 2,7; 13,3; 23,2; 25,0, 34,2; 41,2; 69,1.

GCMS: m/z (intensidade relativa) 260 (M^{+2} , 13%); 258 (M^{+} 13%); 256 (7%); 255 (3%); 254 (2%); 215 (3%); 215 (3%); 186 (8%); 72 (5%); 57 (73%); 55 (100%); 45 (44%).

IR (cm⁻¹): 3373; 2959; 2929; 2863; 1457; 1371; 1323; 1159; 1057; 911; 564.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 251,43.

5.4 Preparação "one pot" do 4-butilteluro-2-butanol (67)

À uma suspensão de Te° (5,104 g; 40 mmol) em THF (80 mL), a temperatura ambiente, foi adicionada lentamente solução de n-BuLi (23,67 mL; 40mmol; 1,69 mol/L em hexano). À solução amarela resultante, foi adicionada água (1,8 mL; 100 mmol). A mistura

foi refrigerada com banho de gelo e metil vinil cetona (MVK) (3,32 mL; 40 mmol) foi adicionada numa porção. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 30 min. Após esse tempo NaBH₄ (1,52 g; 40 mmol) foi adicionado, seguido da adição de 30 mg de LiCl. Após 20 min. água (20 mL) foi adicionada lentamente num período de 20 min. Quando a evolução de gás cessou, foram adicionados mais 40 mL de água. A mistura foi vigorosamente agitada e então as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com sol. sat. de NH₄Cl (2 x 10 mL). A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio, filtrada e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O material resultante foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano : acetato de etila (4:1). Obtiveram-se 9,2 g (74%) do hidroxitelureto 67.

O mesmo procedimento experimental adotado na preparação de **67** foi empregado na síntese dos hidroxiteluretos **99-108**.

Dados analíticos de 99:

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,90-0,96 (m, 9H); 1,35-1,53 (m, 4H); 1,70-1,85 (m, 4H); 2,41-2,49 (m, 1H); 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,26 (tt, J = 13,2 e 3,6 Hz, 1H); 3,69-3,81 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,03; 2,27; 12,4; 13,4; 24,9; 25,2; 25,3; 25,6; 32,6; 32,9; 34,3; 34,5; 46,0; 47,8; 48,7; 67,9; 68,2.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₂H₂₄NaOTe [M+Na]⁺: 337,0787, observado: 337,0789.

IR (cm⁻¹): 3364, 2953, 2924, 2870, 1581, 1462, 1062, 1020.

 $^{\textbf{125}}\textbf{Te NMR} \; (157,79 \; \text{MHz}, \; \text{CDCI}_{3}, \; 25^{0} \text{C Ph}_{2} \text{Te}_{2}, \; \text{ppm}) \; \; \delta \; 403,6; \; 409,3.$

Dados analíticos de 100:

¹**H RMN**: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,32-1,52 (m, 4H); 1,66-1,95 (m, 6H); 2,39-2,47 (m, 1H); (dt, J = 7,8 e 0,8Hz, 2H); 2,92 (dd, J = 13,5 e 3,6 Hz, 1H); 3,48-3,58 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,05; 3,15; 13,4; 23,2; 25,1; 31,4; 33,0; 34,3; 34,6; 34,7; 36,7; 41,1; 43,2; 68,0; 71,8.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₂H₂₄NaOTe [M+Na]⁺: 337,0787, observado: 337,0788.

IR (cm⁻¹): 3360, 2953, 2928, 2869, 1458, 1363, 1058, 1036.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 294,2; 321,4.

Dados analíticos de 102:

¹**H RMN**: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,92 (t, J = 7.5 Hz, 3H); 1,21-1,80 (m, 10H); 1,99-2,10 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,68 (dd, J = 7.8 e 7,5 Hz, 2H); 3,08 (tt, J = 12.6 e 3,6 Hz, 1H); 3,52-3,64 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,06; 2,3; 13,3; 15,7; 22,6; 25,2; 26,1; 34,5; 34,9; 35,7; 43,3; 45,8; 68,3; 71,0.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₀H₂₀NaOTe [M+Na]⁺: 309,0474, observado: 309,0475.

IR (cm⁻¹): 3343, 2954, 2927, 2869, 2853, 1457, 1445, 1047, 949.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 424,2.

Dados analíticos de 103:

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,90 (t, J = 7,02 Hz, 3H); 1,37 (sext., J = 7,02 Hz, 2H); 1,71 (quint., J = 7,02 Hz, 2H); 2,26 (t, J = 7,02 Hz, 2H); 2,50-2,70 (m, 2H); 2,63 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 4,72 (t, J = 6,58 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 3,08 Hz, 1H); 6,32 (dd, J = 3,08 e 1,76 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 1,76 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -3,0; 2,7; 13,2; 24,9; 34,0; 37,6; 68,6; 106,0; 110,0; 141,8; 155,9.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₁₈NaO₂Te [M+Na]⁺: 335,0267, observado: 335,0262.

IR (cm⁻¹): 3346, 2957, 2926, 2869, 1503, 1460, 1153, 1008, 880, 734, 598.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 231,1.

Dados analíticos de 104:

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,90 (t, J³ = 7,4 Hz, 3H); 1,36 (sext, J³ = 7,4 Hz, 2H); 1,70 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 2,15-2,39 (m, 2H); 2,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 2,59-2,68 (m, 4H); 4,92-5,01 (m, 1H); 6,92-6,96 (m, 2H); 7,24 (dd, J = 4,4 e 1,8 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -2,7; 2,9; 13,3; 25,0; 34,1; 41,2; 71,3; 123,9; 124,6; 126,6; 147,8.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₁₈NaOSTe [M+Na]⁺: 351,0038, observado: 351,0024.

IR (cm⁻¹): 3388; 3101; 3069; 2956; 2926; 2868; 1460; 1440; 1232; 1181; 1023; 988; 698.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 0 C Ph₂Te₂, ppm) δ 229,3.

Dados analíticos de 105:

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,89 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,35 (sext., J = 7,46 Hz, 2H); 1,69 (quint., J = 7,46 Hz, 2H); 2,10-2,31 (m, 2H); 2,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 2,57-2,67 (m, 2H); 2,61 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 4,65-4,73 (m, 1H); 7,26-7,36 (m, 5H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -2,4; 2,7; 13,3; 25,0; 34,1; 41,0; 75,4; 125,8; 127,5; 128,4; 143,9.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₃H₂₀NaOTe [M+Na]⁺: 345,0474, observado:345,0466.

IR (cm⁻¹): 3381; 3083; 3061; 3027; 2957; 2927; 2870; 2857; 1492; 1452; 1025; 991; 761; 700.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 0 C Ph₂Te₂, ppm) δ 230,0.

Dados analíticos de 106:

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,91 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,38 (sext. J = 7,46 Hz, 2H); 1,69 (d, J = 7,02 Hz, 3H); 1,85-1,95 (m, 4H); 2,67 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 3,30 (sext. J = 7,02 Hz, 1H); 3,75 (qt. J = 7,02 Hz, 2H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,5; 13,1; 13,4; 25,2; 25,3; 34,4; 42,3; 62,3.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₁₈NaO₂Te [M+Na]⁺: 283,0318, observado:283,0304.

IR (cm⁻¹): 3364; 2955; 2925; 2868; 1458; 1034; 1012.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 401,8.

Dados analíticos de 108:



¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,88 (t, J³ = 7,4 Hz, 3H); 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,34 (sext, J³ = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,77-1,94 (m, 1H); 2,26 (s, 1H); 2,55 (dd, J = 7,0 e 11,9 Hz, 1H); 2,60 (t, J³ = 7,4 Hz, 2H); 2,74 (dd, J = 5,7 e 11,9 Hz, 1H); 3,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 3,2; 8,2; 13,3; 18,5; 24,9; 34,1; 37,2; 68,2.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₁₈NaO₂Te [M+Na]⁺: 283,0318, observado:283,0307.

IR (cm⁻¹): 3337; 2956; 2924; 2869; 1459; 1164; 1040.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 161,6.

5.5 Preparação "one pot" do 3-butilteluro-1-propanol (88)

À uma suspensão de Te° (3,828 g, 30 mmol) em THF (60 mL), à temperatura ambiente, foi adicionada lentamente solução de *n*-BuLi (17,75 mL, 30 mmol, 1,69 mol/L em hexano). À solução amarela resultante, foi adicionada água (1,35 mL, 75 mmol). A mistura foi refrigerada com banho de gelo e acrilato de metila (2,70 mL, 30 mmol) foi adicionado numa porção. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 30 min. Após esse tempo LiAlH₄ (3,42 g, 90 mmol) foi adicionado em três porções: 0,47; 1,0 e 1,95 g respectivamente. Então o meio reacional foi aquecido em um banho de óleo até leve

refluxo e a reação de redução foi acompanhada por CCD (20 min.). O sistema foi resfriado e água (10 mL) foi adicionada lentamente durante 30 min., até que todo o hidreto do meio reacional fosse consumido.

O resíduo formado foi filtrado e lavado com éter etílico (2 X 30 mL). A fase orgânica foi lavada com sol. sat. NH_4CI (2 x 10 mL) e as fases foram separadas em funil de separação. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 20mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio, filtradas e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O material resultante foi submetido à purificação em coluna cromatográfica utilizando uma mistura de acetato de etila : cicloexano (3:1). Obtiveram-se 5,75 g (78%) do 3-butilteluro-1-propanol 88.

Dados analíticos do 3-butilteluro-1-propanol (88):



¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,89 (t, J³ = 7,2 Hz, 3H); 1,36 (sext, J³ = 7,2 Hz, 2H); 1,70 (quint, J³ = 7,5 Hz, 2H); 1,91-2,00 (m, 3H); 2,63 (t, J³ = 7,5 Hz); 2,66 (t, J³ = 7,5 Hz); 3,66 (t, J³ = 6,3 Hz).

¹³**C RMN** (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ -2,1; 2,8; 13,3; 25.0; 34,2; 34,6; 63,9.

GCMS: m/z (intensidade relativa) 246 (M⁺², 26%); 244 (M⁺ 24%); 242 (15%); 240 (3%); 188 (6%); 186 (7%); 172 (23%); 170 (23%); 168 (13%); 144 (4%); 142 (2%); 130 (6%); 126 (4%); 57 (100%); 41 (86%).

IR (cm⁻¹): 3373; 2959; 2925; 2866; 1458; 1371; 1329; 1157; 1057; 912; 568.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDC₃, 25°C Ph₂Te₂, ppm) δ 244,45.

5.6 Preparação "one pot" do 3-(sec-butilteluro)-1-butanol (107)

Utilizou-se o mesmo procedimento experimental desenvolvido para preparar o composto **67**, utilizando *sec*-butilítio (12,5 mL, 10 mmol, 0,8 mol / L em hexano) ao invés de *n*-butilitio, e 2-butenaldeído (0,7 g, 10 mmol). Foram obtidos 2,15 g (83%) do 3-(sec-butilteluro)-1-butanol **107**.

Dados analíticos do 3-(sec-butilteluro)-2-butanol (107):

¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,98 (t, J³ = 7,2 Hz, 3H); 1,68 (d, J³ = 7,2Hz); 1,69 (d, J³ = 7,2Hz); 1,73 (d, J³ = 7,2Hz); 1,74 (d, J³ = 7,2Hz);1,67-1,75 (m, 2H); 1,91-1,99 (m, 2H); 3,23 (sext, J³ = 7,2 Hz, 1H); 3,34 (sext, J³ = 7,2 Hz, 1H); 3,77 (t, J³ = 6,3 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,7; 13,9; 21,1; 24,7; 24,8; 25,7; 25,8; 33,2; 33,3; 42,6; 42,7; 62,4.

GCMS: m/z (intensidade relativa) 260 (14%); 258 (13%); 256 (7%); 186 (15%); 184 (13%); 181 (3%); 180 (2%); 57 (90%); 56 (12%); 55 (100%).

IR (cm⁻¹): 3366; 2957; 2916; 2870; 1455; 1375; 1042; 1006.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25⁰C Ph₂Te₂, ppm) δ 56,45.

O mesmo procedimento experimental empregado na preparação de **107**, foi utilizado na síntese do composto **101**

Dados analíticos de 101:

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,95-1,01 (m, 6H); 1,09 (s, 3H); 1,29-1,56 (m, 2H); 1,64-1,89 (m, 7H); 1,96-2,08 (m, 2H); 2,43-2,51 (m, 1H); 2,89 (dd, J = 13,5 e 3,9 Hz 1H); [3,12 (sext, J = 6,9 Hz); 3,13 (sext, J = 6,9 Hz) 1H]; 3,46-3,57 (m, 1H).

¹³**C RMN** (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,8; 13,9; 21,0; 23,4; 23,5; 24,6; 24,7; 31,3; 33,0; 33,1; 33,2; 34,5; 34,6; 34,8; 34,9; 36,7; 36,8; 43,2; 44,2; 44,3; 71,7; 71,8; 71,9.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₂H₂₄NaOTe [M+Na]⁺: 337,0789, observado: 309,0774.

IR (cm⁻¹): 3342, 2953, 2932, 2865, 1455, 1364, 1052, 949.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 $^{\circ}$ C Ph₂Te₂, ppm) δ 324,7; 329,9; 331,1; 498.9.

5.7 Procedimento geral de preparação do di-ânion 67a

Reação de troca Te / Li

Em um balão previamente seco em estufa e resfriado sob atmosfera de nitrogênio anidro, preparou-se uma solução contendo 4 mmol do hidroxitelureto **67** em THF (8 mL). Essa solução foi então resfriada à -78°C e a ela foi adicionado *n*-butilítio (5,72 mL; 8 mmol; 1,4 mol / L em hexano) lentamente até total consumo do hidroxitelureto **67**, o que foi acompanhado por CCD.

5.8 Procedimento geral de preparação de reagentes de zinco funcionalizados

Estes reagentes de zinco foram preparados obedecendo três estequiometrias diferentes, e o rendimento dos produtos isolados dessas reações foram calculados utilizando cloreto de benzoila como eletrófilo padrão até otimização dos resultados.

Transmetalação Li/Zn

5.8.1 Preparação do di-ânion 67b

Estequiometria → 1:1 / di-ânion (67a) : ZnCl₂

À um balão resfriado à -78 °C contendo 2 mmoL da espécie di-aniônica **67a**, gerada como descrito anteriormente, foi adicionado cloreto de zinco (2 mL; 2 mmol; 1 mol/L solução em THF anidro) lentamente. A solução foi então deixada sob agitação e a temperatura foi deixada atingir 0 °C, permanecendo sob agitação por um período adicional de 30 min.

5.8.2 Preparação do di-ânion 67c

Estequiometria → 2:1 / di-ânion (67a) : ZnCl₂

O mesmo procedimento experimental adotado no item **5.8.1** foi utilizado na preparação do di-ânion **67c**, com uma única diferença, 0,5 equivalente de cloreto de zinco (1 mL; 1 mmol; 1 mol/L solução em THF anidro) foram usados.

5.8.3 Preparação do di-ânion 67d

Estequiometria → 3:1 / di-ânion (67a) : ZnCl₂

Aqui também adotou-se o mesmo procedimento, porém utilizando-se agora, 0,33 equivalentes de cloreto de zinco (0,33 mL; 0,33 mmol; 1 mol/L solução em THF anidro), para 1 mmol do di-ânion **67a**.

5.8.4 Preparação do di-ânion 67e

Estequiometria → 2:1:1 / di-ânion (67a) : ZnCl₂ : MeLi

À um balão resfriado a -78 °C contendo 2 mmoL da espécie di-aniônica **67a**, foi adicionado lentamente cloreto de zinco (1 mL; 1 mmol; 1 mol/L solução em THF anidro). A solução gerada foi agitada até a temperatura atingir 0 °C. A seguir deixou-se sob agitação por um período adicional de 30 min. Então MeLi (1 mL, 1 mmol, 1 mol/L solução em hexano) foi adicionado, e a solução foi deixada sob agitação por um período de 45 minutos à 0 °C.

5.8.5 Preparação do di-ânion 67f

Estequiometria → 2:1:1 / di-ânion (67a) : ZnCl₂ : n-BuLi

À um balão resfriado a -78 °C contendo 2 mmoL da espécie di-aniônica **67a**, gerada como descrito anteriormente, foi adicionado lentamente cloreto de zinco (1 mL; 1 mmol; 1 mol/L solução em THF anidro). A solução gerada foi então deixada sob agitação e a temperatura foi deixada atingir 0 °C, mantendo-se em agitação por um período adicional de 30 min. Então foi adicionado *n*-BuLi (0,59 mL; 1 mmol; 1,69 mol/L solução em hexano), e a solução foi agitada por 45 minutos a 0 °C.

5.9 Procedimento geral de preparação de cianocupratos funcionalizados

5.9.1 Preparação do di-ânion 67h com CuCN

Estequiometria → 2:1 / di-ânion (67a) : CuCN

Em um balão com capacidade para 25 mL previamente seco, foram adicionados CuCN (0,089 g; 1 mmol) e THF seco (2 mL). Essa suspensão foi resfriada à -78 °C e a ela foi então transferido via cânula o di-ânion **67a** (2 mmol). A solução gerada foi deixada sob agitação a -78 °C, até que todo o sal de cobre fosse consumido (aproximadamente 1 h).

5.9.2 Preparação do di-ânion 67h com CuCN.2LiCl

A um balão contendo LiCl (0,168 g; 4 mmol) e CuCN (0,178 g; 2 mmol) ambos em condições anidras, foi adicionado THF seco (10mL). Esta suspensão foi deixada em agitação por 10 min., até formação de uma solução levemente amarelada. Esta solução formada foi resfriada à -78°C e à ela foram transferidos via cânula 4 mmol de **67a**. O meio reacional foi deixado sob agitação a mesma temperatura por 1h.

5.10 Procedimento geral de preparação de 1,4-hidroxicetonas

5.10.1. Acilação de cloretos de acido com reagentes de Zn ou Cu

Todos os compostos γ -hidroxicarbonílicos foram preparados utilizando as mesmas condições, a única variável nestas reações foi o tipo de reagente organometálico utilizado.

Em um balão, resfriado à -78 °C, contendo 5 mmol de reagente funcionalizado de zinco 67e (item 5.8.4) ou cobre 67h (item 5.9.1), foram adicionados rapidamente 4 mmol de cloreto de ácido. O meio reacional foi deixado sob agitação até que todo o material de partida fosse consumido. A reação foi acompanhada analisando o ácido correspondente via CG. Após total consumo do cloreto de ácido adicionaram-se uma solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e solução saturada de NaHCO₃. A fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi então concentrada em evaporador rotatório, e o bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica, utilizando-se a mistura de solventes: n-hexano : AcOEt / 2:1 como eluentes.

A seguir, serão apresentados os dados analíticos observados para as hidroxicetonas preparadas. Todos os compostos aqui apresentados foram purificados em coluna de gel de sílica, utilizando a mistura de solventes *n*-hexano:acetato de etila / 2:1 como eluente.

Dados analíticos do 4-hidróxi-1-fenilpropano-1-ona (149):

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,24 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,77-2,03 (*m*, 2H); 2,99 (s, 1H); 3,12 (*t*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,89 (sex*t*, J³ = 6,1 Hz, 1H); 7,4-8,0 (*m*, 5H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,5; 32,9; 34,7; 67,1; 127,9; 128,4; 132,9; 136,6; 200,8. **GCMS:** m/z (intensidade relativa) 160 (60%); 115 (68%); 105 (100%); 77 (65%); 50 (60%); 43 (36%).

CAS: 27927-59-9

Dados analíticos do 1-(4-fluorofenil)-4-hidróxipentan-1-ona (166):

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,25 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,73-2,0 (*m*, 2H); 2,4 (*s*, 1H); 3,1 (*t*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,89 (*sext*, J³ = 6,1 Hz, 1H); 7,1 (*t*, J³ = 8,8 Hz, 2H); 8,0 (*dd*, J³ = 8,8 Hz e J⁴ = 5,7 Hz, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,7; 33,0; 34,7; 67,3; 115,4; 115,8; 130,6; 130,8; 163,1; 168,2; 199,1.

CAS: 61191-93-3

Dados analíticos do 1-(3-fluorofenil)-4-hidróxipentan-1-ona (167):

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,25 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,73-2,0 (*m*, 2H); 2,4 (s, 1H); 3,1 (*t*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,89 (sex*t*, J³ = 6,1 Hz, 1H); 7,1 (*t*, J³ = 8,8 Hz, 2H); 8,0 (*dd*, J³ = 8,8 Hz e J⁴ = 5,7 Hz, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,7; 33,0; 34,7; 67,3; 115,4; 115,8; 130,6; 130,8; 163,1; 168,2; 199,1.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₁₃FNaO2 [M+Na]⁺: 219,0797, observado: 219,0791.

Dados analíticos do 4-hidroxi-1-(3-metoxifenil)pentan-1-ona (168):

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,24 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,76-2,0 (*m*, 2H); 3,1 (*t*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,86 (*s*, 4H); 6,92 (*d*, J³ = 8,8 Hz, 2H); 7,96 (*d*, J³ = 8,8 Hz, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,4; 33,1; 34,4; 55,2; 67,2; 113,5; 129,7; 130,2; 163,3; 199,4.

CAS: 171979-02-5

Dados analíticos do 1-(furan-2-il)-4-hidroxipentan-1-ona (169):

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,23 (*d*, J³ = 6,6 Hz, 3H); 1,71-1,94 (*m*, 2H); 2,6 (s, 1H); 2,98 (*t*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,87 (*sext*, J³ = 6,1 Hz, 1H); 6,54 (*dd*, J³ = 3,5 e J³ = 1,74 Hz, 1H); 7,23 (*d*, J³ = 3,5 Hz, 1H); 7,6 (s, 1H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,4; 32,8; 34,6; 67,1; 112,1; 117,2; 146,4; 152,5; 189,9.

CAS: 58307-51-0

Dados analíticos do 1-(furan-2-il)-6-hidroxihept-1-em-3-ona (170):

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,23 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,74-1,89 (m, 2H); 2,78 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,85 (sext, J³ = 6,1 Hz, 1H); 6,49 (dd, J³ = 3,1 e J³ = 1,74 Hz, 1H); 6,6-6,7 (m, 2H); 7,3-7,4 (m, 1H) 7,5 (d, J³ = 1,32 Hz, 1H).

¹³**C RMN:** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,6; 33,0; 37,6; 67,4; 112,5; 115,8; 123,2; 128,9; 145,0; 151,0; 200,4.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{11}H_{15}O3$ [M+H]⁺: 195,1021, observado: 195,1013.

Dados analíticos do 2-hidroxitetradecan-5-ona (171):

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,88 (t, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,20 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H);1,26 (s, 14H); 1,64-1,8 (m, 2H); 2,1 (s, 1H); 2,43 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 2,56 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 6,79 (sext, J³ = 6,1 Hz, 1H).

¹³**C RMN:** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,9; 22,5; 23,5; 23,8; 29,1; 29,3; 31,7; 32,5; 38,9; 42,8; 67,2; 212,1.

IR (cm⁻¹): 3248; 2851; 1615; 1490; 1373; 1047; 722.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{14}H_{29}O2$ [M+H]⁺: 229,2168, observado:229,2171.

Dados analíticos do 2-hidroxiundecan-5-ona (172):

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,88 (t, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,20 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H);1,27 (s, 8H); 1,64-1,8 (m, 2H); 2,43 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 2,56 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,79 (sext, J³ = 6,1 Hz, 1H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,9; 22,4; 23,5; 23,7; 28,8; 31,5; 32,5; 38,9; 42,8; 67,3; 212,1.

IR (cm⁻¹): 3248; 2849; 1613; 1490; 1373; 1045; 719.

CAS: 49580-96-3

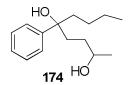
Dados analíticos do 8-hidroxinon-1-en-5-ona (173):

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,18 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,60-1,80 (*m*, 2H); 2,2-2,6 (*m*, 6H); 3,79 (sext, J³ = 6,1 Hz, 1H); 4,9-5,0 (*m*, 2H); 5,7-5,9 (*m*, 1H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,6; 27,7; 32,5; 39,1; 41,8; 67,3; 115,2; 137,0; 199,6.

CAS: 343270-18-8

Dados analíticos para a mistura diastereoisomérica do 5-fenil-2,5-nonanodiol (174):



¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,81 (t, J³ = 7,0 Hz, 3H); 1,07 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,12 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,17-1,36 (m, 5H); 1,74-2,0 (m, 5H); 3,65-3,75 (m, 1H); 7,1-7,5 (m, 5H). ¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,9; 22,9; 23,0; 23,7; 25,5; 32,6; 33,0; 38,2; 39,5; 42,9; 43,6; 67,6; 68,5; 76,5; 76,6; 125,2; 125,4; 125,9; 126,0; 127,9; 146,3; 146,4.

Dados analíticos do 4-hidroxi-1-fenilbutan-1-ona (178):

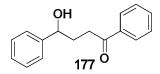
¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,00 (*quint*, J³ = 6,6 Hz, 2H); 2,27 (s, 1H); 3,10 (d, J³ = 6,6 Hz, 2H); 3,6-3,8 (m, 2H); 7,3-8,0 (m, 5H).

¹³**C RMN:** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 26,7; 35,2; 62,0; 128,0; 128,5; 132,6; 133,0; 200,6.

IR (cm⁻¹): 3243; 3057; 3025; 2929; 2875; 1613; 1489; 1368; 1045.

CAS: 39755-03-8

Dados analíticos de 177:



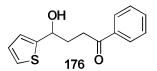
¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,16-2,23 (m, 2H); 2,78 (s, 1H); 3,09 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 4,80 (t, J³ = 6,1 Hz, 1H). 7,24-7,54 (m, 8H); 7,90-7,94 (m, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 33,0; 34,7; 73,4; 125,7; 127,5; 128,0; 128,4; 128,5; 133,0; 136,7; 144,3; 200,5.

IR (cm⁻¹): 3243; 3057; 3027; 2932; 2889; 1679; 1448; 1014; 1005; 735; 698; 550.

CAS:7472-58-4

Dados analíticos de 176:



¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,28 (*quart*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 3,0 (s, 1H); 3,14 (t, J³ = 7,0 Hz, 2H); 5,0 (t, J = 6,5 Hz, 1H); 6,92-6,96 (t, 2H); 7,22 (t, J = 1,3 e 4,4 Hz, 1H); 7,24-7,55 (t, 3H); 7,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 33,1; 34,6; 69,4; 123,5; 124,4; 126,6; 128,0; 128,5; 133,1; 136,6; 148,3; 200,3.

IR (cm⁻¹): 3426; 309; 3086; 2947; 2928; 2896; 2865; 1678; 1595; 1578; 1449; 1372; 1321; 1203; 1010; 984; 850; 747; 708.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₄H₁₄SO₂ [M+Na]⁺: 269,0612, observado:269,0601.

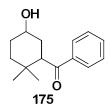
Dados analíticos de 180:

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,02 (*d*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 2,02 (*s*, 1H); 2,40 (*oct*, J³ = 7,0 Hz, 1H); 3,02 (*ddd*, J = 6,6; 16,2 e 60,5 Hz, 2H); 3,62 (*ddd*, J = 5,2; 10,5 e 25,9 Hz, 2H); 7,43-7,61 (*m*, 3H); 7,99 (*d*, J = 7,0 Hz, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 17,0; 32,3; 42,6; 67,8; 128,4; 128,5; 133,0; 137,0; 200,6.

CAS NR 125781-36-4

Dados analíticos de 175:



¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,88 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,25 (s, 1H); 1,39-1,51 (m, 4H); 1,85 (t, J³ = 5,4 Hz , 2H); 3,40 (dd, J = 4,8 e 5,2 Hz, 2H); 3,69-3,79 (m, 1H); 7,43-7,58 (m, 3H); 7,90-7,93 (m, 2H).

¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 21,7; 30,6; 31,1; 33,3; 33,8; 39,2; 50,2; 69,8; 128,2; 128,6; 132,9; 138,6; 203,3.

IR (cm⁻¹): 3064; 2924; 2856; 1661; 1448; 1367; 1066; 691.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{15}H_{20}NaO_2$ [M+Na]⁺: 255,1361, observado: 255,1355.

Dados analíticos de 179:

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,02 (*d*, J³ = 7,0 Hz, 2H); 2,02 (*s*, 1H); 2,40 (*oct*, J³ = 7,0 Hz, 1H); 3,02 (*ddd*, J = 6,6; 16,2 e 60,5 Hz, 2H); 3,62 (*ddd*, J = 5,2; 10,5 e 25,9 Hz, 2H); 7,43-7,61 (*m*, 3H); 7,99 (*d*, J = 7,0 Hz, 2H).

¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 17,0; 32,3; 42,6; 67,8; 128,4; 128,5; 133,0; 137,0; 200,6. **IR** (cm⁻¹): 3495; 3062; 2961; 2931; 2874; 1684; 1598; 1451; 1278; 1023; 757; 696.

CAS NR 125781-36-4

5.11 Preparação dos (R)-hidroxicalcogenetos enantiopuros

5.11.1 Preparação do (R)-1,3-butanodiol 109

À uma suspensão de LiAIH₄ (20 g; 0,526 mol) em THF anidro (1000 mL) sob atmosfera de nitrogênio resfriada à 0 $^{\circ}$ C, foi cuidadosamente adicionado PHB (60 g, 0,700 mol). A mistura reacional foi deixada sob agitação por 2 h à temperatura ambiente e aquecida até leve refluxo, deixando em agitação por um período adicional de 5 h. A mistura foi resfriada à 0 $^{\circ}$ C e foram então adicionados nesta ordem: éter etílico (400 mL), H₂O (20 mL), NaOH (solução 10% m/v) 60 mL e H₂O (20 mL). O bruto reacional foi filtrado em gel de sílica e o solido foi lavado com éter etílico (2 X 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O bruto reacional foi destilado sob vácuo (30 mmHg / 40 $^{\circ}$ C). Obtiveram-se 52 g (0,584 mol) (84%) de **109**.

Dados analíticos de 109:

¹**H NMR** (300 MHz; CDCl₃) δ 1,17 (3H, d, J = 5,2 Hz); 1,6 (2H, q. J = 5,2 Hz); 3,65-3,81 (1H, m); 4,05 (2H, t, J = 5,2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ 23,4; 40,0; 60,6; 67,1.

IR (film) cm⁻¹: 3362, 2967, 2964, 1134, 1088, 1054.

MS m/z (rel int.) 91 [M+1] (58), 90 [M+] (10), 85 (1), 73 (16), 72 (22), 67 (1), 61 (3), 57 (20), 55 (32).

CAS: 6290-03-5.

5.11.2 Preparação do (R)-tosilato 110

À uma solução do diol **109** (20 g; 0,22 mol) em CHCl₃ anidro (460 mL) resfriada à 0 °C foi adicionada piridina (54 mL). Essa solução foi deixada sob agitação magnética por 15 minutos e à ela foi adicionada uma solução de cloreto de tosila (4 mol L⁻¹; 58g; 0,242 mol) em CHCl₃ (cerca de 1,5 h). Depois de 3 h, adicionou-se H₂O gelada (100 mL) e solução saturada de CuSO₄, a fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl (2 X 20 mL) e seca com MgSO₄. O bruto reacional foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel utilizando CH₂Cl₂ como eluente. Obtiveram-se 30 g (56%) do tosilato **110**.

Dados analíticos de 110:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz); 1,67-1,89 (2H, m); 2,45 (3H, s); 3,91-3,95 (3H, m); 7,27-7,83 (4H, m).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 9,8; 11,7; 26,0; 52,3; 56,0; 116,0; 118,0; 121,2; 133,0 IR (film) cm⁻¹: 3540, 3416, 2969, 2928, 1354, 1189, 1175, 1096.

MS m/z (rel. int.) 245 [M+1] (14), 227 (36), 200 (3), 172 (100), 155 (28), 135 (6), 108 (32), 91 (71), 65 (35).

CAS NR 75351-36-9.

5.11.3. Procedimento geral de preparação dos (R)-3-Hidroxicalcogenetos

Uma solução de *n*-butilítio em hexano (1.4 mol L⁻¹, 7.14 mL, 10 mmol) ou brometo de fenilmagnésio (1.0 mol L⁻¹, 10 mL, 10 mmol), foi adicionada à uma suspensão do calcogênio em sua forma elementar (10 mmol) em THF anidro (50 mL) sob atmosfera de nitrogênio. Após 5 minutos (*R*)-**110** 2,44 g (10 mmol) foi adicionado. Após total consumo do material de partida (reação monitorada por CCD),a mistura reacional foi diluída com H₂O (5 mL) e tratada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 20 mL), as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ e concentrada. O bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica utilizando hexano/acetato de etila (4:1) como eluente.

Dados analíticos de 112:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,30–1,46 (2H, m); 1,50-1,62 (2H, m); 1,73 (2H, sext, J = 7,0 Hz); 2,02 (1H, s); 2,53 (2H, t, J = 7,4 Hz); 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz); 3,95 (1H, sext, J = 6,1 Hz).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 12,6; 21,9; 23,4; 28,7; 31,6; 31,7; 38,1; 67,4.

IR (film) cm⁻¹: 3376, 2960, 2929, 2872, 1461, 1374, 1272, 1124, 1053, 946, 746, 664.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_8H_{18}NaOS [M+Na]^+$: 185.0976, observado: 185.0974.

 $[\alpha]_D^{24} = -11.5$ (c 1.8, CHCl₃); e.e. >99.9%.

Dados analíticos de 111:

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) δ 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,4 (2H, sext, J = 7,0 Hz); 1,57-1,85 (4H, m); 2.0 (1H, s); 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz); 2,64 (2H, t, J = 7,4 Hz); 3,91 (1H, sext, J = 6,1 Hz).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 13,5; 19,9; 22,9; 23,3; 23,7; 32,5; 39,2; 67,8.

IR (film) cm⁻¹: 3369, 2960, 2928, 2871, 1460, 1375, 1256, 1194, 1121, 1050, 939, 842, 737.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_8H_{18}NaOSe [M+Na]^+$: 233.0421, observado: 233.0420. $[\alpha]_D^{25} = -7.6$ (*c* 2.15, CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

Dados analíticos de 67:



¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 0,85 (3H, t, J = 6,2 Hz); 1,13 (3H, d, J = 6,3 Hz); 1,31 (2H, sext, J = 7,2 Hz); 1,65 (2H, quint, J = 7,2 Hz); 1,76–1,85 (2H, m); 2,53–2,69 (4H, m); 3,75 (1H, sext, J = 6 Hz).

¹³**C NMR** (50 MHz; CDCl₃) δ 2,3; 2,7; 13,4; 23,2; 25,0; 34,2; 41,1; 69,1.

¹²⁵**Te NMR** (157 MHz, 300 K, CDCl₃) δ 251.43.

MS m/z (rel int.) 260 [M^++2] (13), 258 [M+] (13), 256 (7), 255 (3), 254 (2), 215 (3), 186 (8), 72 (5), 57 (73), 55 (100), 45 (44).

 $[\alpha]_0^{25} = -7.9$ (c 1.0, CH₂Cl₂); e.e. >99.9%.

CAS NR. 943643-07-0

Dados analíticos de 115:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,69-1,79 (2H, m); 2,25 (1H, s); 2,89–3,12 (2H, m); 3,9 (1H, sext, J = 6,1 Hz).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 23,4; 30,0; 38,0; 66,7; 125,8; 128,8; 128,9; 136,3.

IR (film) cm⁻¹ 3364, 3058, 2966, 2928, 2876, 1457, 1479, 1374, 1274, 1123, 740, 692, 477.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{10}H_{14}NaOS$ [M+Na]⁺: 205.0663, observado: 205.0663.

 $[\alpha]_D^{25} = -21.1$ (c 9.55, CHCl₃); e.e. >99.9%.

CAS NR. 134641-08-0

Dados analíticos de 114:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,75–1,86 (2H, m); 2,07 (1H, s); 2,91-3,04 (2H, m); 3,9 (1H, sext, J = 6,1 Hz); 7,22-7,27 (3H, m); 7,46-7,51 (2H, m).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 23,4; 23,9; 39,0; 67,5; 126,7; 129,0; 132,4; 134,9.

IR (film) cm⁻¹: 3366, 3070, 3056, 2967, 2929, 1578, 1477, 1437, 1120, 1072, 1023, 937, 841, 735, 691, 670, 465.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{10}H_{14}NaOSe [M+Na]^+$: 253.0108, observado: 253.0103. $[\alpha]_D^{24} = -17.4 \ (c \ 4.0, \ CHCl_3); e.e. >99.9\%.$

Dados analíticos de 113:



¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,2 (3H, d, J = 6,2 Hz); 1,65 (1H, d, J = 4,8 Hz); 1,87-1,98 (2H, m); 2,83-3,00 (2H, m); 3,84 (1H, hept, J = 6,2 Hz); 7,19-7,27 (3H, m); 7,69-7,74 (2H, m).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 4,0; 23,1; 40,7; 69,1; 127,5; 129,1; 138,2; 140.2

IR (film) cm⁻¹: 3365, 3064, 3051, 2965, 2926, 1574, 1474, 1433, 1373, 1161, 1116, 1062, 1018, 928, 837, 732, 691, 654, 454.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{10}H_{14}NaOTe [M+Na]^+$: 303.005, observado: 303.007. $[\alpha]_D^{25} = -8.57 (c 17.0, CHCl_3)$; **e.e. >99.9%.**

5.11.4. Procedimento geral de preparação dos (S)-3-acetatos enantiopuros

À uma solução dos alcoóis (*R*)-**67, 11-115** (2 mmol) diluídos em CH₂Cl₂ anidro(10 mL) sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados DMAP (0.1 mmol) e anidrido acético (0.2 mL, 2.1 mmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação por 1 h. Então adicionou-se HCl aquoso (10% v/v, 1 mL) e o meio reacional foi extraído com acetato de etila (3 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com MgSO₄. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica utilizando a mistura hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

Dados analíticos de 118:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,29-1,60 (4H, m); 1,71-1,94 (2H, m); 2,04 (3H, s); 2,47-2,54 (4H, m); 5,0 (1H, sext, J = 6,1 Hz).

¹³**C NMR** (50 MHz; CDCl₃) δ 13,6; 19,8; 21,2; 21,9; 27,8; 31,6; 31,7; 35,9; 69,9; 170,6.

IR (film) cm⁻¹ 2958, 2931, 2872, 1738, 1461, 1373, 1244, 1050, 1025, 953.

HRMS (ESI) m/z; calç. para $C_{10}H_{20}NaO_2S$ [M+Na]⁺: 227.1082, observado: 227.1082. [α]_D¹⁹ = +3.5 (*c* 1.0, CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

Dados analíticos de 117:



¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz); 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,40 (2H, sext, J = 7,0 Hz); 1,64 (2H, quint., J = 7,0 Hz); 1,74-1,98 (2H, m); 2,04 3H, s); 2,48-2,59 (4H, m); 5,0 (1H, sext, J = 6.1 Hz).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 13,5; 18,8; 19,6; 21,2; 22,9; 23,7; 32,5; 36,9; 70,6; 170,5.

IR (film) cm⁻¹ 2959, 2930, 1738, 1460, 1372, 1242, 1030, 951.

HRMS (ESI) m/z; calç. para $C_{10}H_{20}NaO_2S$ [M+Na]⁺: 275.0526, observado: 275.0517. $[\alpha]_D^{24}$ = +11.5 (*c* 7.6, CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

Dados analíticos de 116:



¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz); 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz); 1,38 (2H, sext, J = 7,5 Hz); 1,72 (2H, quint, J = 7,5 Hz); 2,04 (3H, s); 1,87–2,11 (2H, m); 2,49–2,67 (4H, m). ¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃) δ -3,6; 2,8; 13,4; 19,5; 21,3; 25,0; 34,2; 38,8; 72,2; 170,6.

¹²⁵**Te NMR** (157 MHz, 300 K, CDCl₃) δ 270.15.

MS m/z (rel int.) 302 (M⁺, 7%); 300 (M 7%); 298 (4%); 186 (2%); 185 (3%); 184 (2%); 183 (3%); 115 (45%); 55 (100%). **e.e.** >99.9%

CAS NR. 915040-57-2.

Dados analíticos de 121:

¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,71-1,95 (2H, m); 2,03 (3H, s); 2,80-3,02 (2H, m); 5,0 (1H, sext. J = 6,6 Hz); 7,17-7,35 (5H, m).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 19,8; 21,2; 29,5; 35,4; 69,7; 126,0; 128,8; 129,1; 136,0; 170,5.

IR (film) cm⁻¹ 3074, 3058, 3019, 2976, 2934, 2873, 1736, 1584, 1480, 1439, 1372, 1244, 1129, 1053, 1025, 953, 739, 691, 608, 475.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{12}H_{16}NaO_2S$ [M+Na]⁺: 247.0769, observado: 247.0753. $[\alpha]_D^{24}$ = -1.0 (*c* 1.9, CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

CAS NR. 110920-29-1

Dados analíticos de 120:



¹**H NMR** (200 MHz; CDCl₃) δ 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,72-1,94 (2H, m); 2,01 (3H, s); 2,77-2,99 (2H, m); 5,0 (1H, sext, J = 6,1 Hz).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ 19,7; 21,2; 23,1; 36,4; 70,5; 126,8; 129,0; 132,5; 135,2; 170,5. IR (film) cm⁻¹ 3071, 3057, 3016, 2976, 2935, 2874, 1736, 1579, 1478, 1437, 1372, 1242, 1128, 1042, 1023, 950, 737, 691, 608, 464.

HRMS (ESI) m/z; calç. para $C_{10}H_{20}NaO_2S$ [M+Na]⁺: 295.0213, observado: 295.0207. $[\alpha]_D^{26}$ = +5.3 (*c* 2.13, CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

CAS NR. 96004-31-3

Dados analíticos de 119:



693, 608, 454.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) δ 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz); 1,94-2,12 (2H, m); 2,00 (2H, s); 2,73-2,95 (2H, m); 4,9 (1H, sext., J = 6,1 Hz); 7,16-7,32 (3H, m); 7,68-7,73 (2H, m).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) δ2,7; 19,4; 21,2; 38,1; 72,0; 127,6; 129,1; 138,2; 140,4; 170,5. IR (film) cm⁻¹: 3065, 2975, 2934, 1735, 1574, 1474, 1433, 1372, 1243, 1126, 1022, 949, 733,

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{12}H_{16}NaO_2Te [M+Na]^+$: 345.0110, observado: 345.0106. $[\alpha]_D^{24} = +14.33 (c 5.5 CHCl_3)$; e.e. >99.9%.

5.12 Preparação do acetato 236

Em um balão com capacidade para 25 mL foram adicionados a hidroxicetona **173** (0,71 g; 5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), anidrido acético (0,56 g; 5,5 mmol) e DMAP (12 mg; 0,1 mmol). O sistema foi deixado sob agitação por um período de 30 min., até que todo o material de partida fosse consumido (reação acompanhada via CCD). Então adicionaram-se solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e acetato de etila (5mL). As fases formadas foram separadas em funil de extração, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 3mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório. O bruto reacional foi filtrado em gel de sílica utilizando *n*-hexano como eluente, rendendo 0,881 g (89%) do acetato **236**.

Dados analíticos de 236:

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,18 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,60-1,80 (*m*, 2H); 2,2-2,6 (*m*, 6H); 3,79 (sext, J³ = 6,1 Hz, 1H); 4,9-5,0 (*m*, 2H); 5,7-5,9 (*m*, 1H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,6; 27,7; 32,5; 39,1; 41,8; 67,3; 115,2; 137,0; 199,6.

IR (film) cm⁻¹: 3079; 2979; 2935; 1736; 1717; 1373; 1245.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{11}H_{18}NaO_3$ [M+Na]⁺:221,1154, observado:221,1151. [α]_D²⁴ = -4,4 (c 5.0 CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

5.13 Preparação do ácido 237

Em um balão com capacidade para 15 mL, foram adicionados o acetato 236 (0,198 g; 1 mmol), MeCN (2 mL), AcOEt (2 mL) e H_2O (3 mL). À esta solução formada, foi então adicionado RuCl3.3 H_2O (5 mg; 0,024 mmol) e $NalO_4$ (0,97 g; 4,5 mmol). O meio reacional foi deixado sob agitação, até que todo material de partida fosse consumido (10 minutos). O bruto reacional foi então filtrado em coluna de gel de sílica, utilizando um gradiente de solventes [(AcOEt : n-hexano (1:1; 2:1)] e depois AcOEt puro. O produto foi concentrado, fornecendo 207 mg (96%) do ácido 237.

Dados analíticos de 237:

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,22 (*d*, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,78-1,89 (*m*, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,50 (*t*, J³ = 7,46 Hz, 2H); 2,63-2,72 (*m*, 4H); 4,89 (*sext*, J = 6,1 Hz, 1H); 8,3 (s, 1H).

¹³**C RMN:** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 19,9; 21,2; 27,6;29,4; 36,7; 38,4; 70,1; 170,9; 177,9; 207,8.

IR (film) cm⁻¹: 3557; 3239; 2979; 2935; 2653; 1715; 1416; 1378; 1268; 1020; 951; 843; 612. **HRMS** (ESI) m/z; calc. para $C_{10}H_{16}NaO_5$ [M+Na]⁺: 239,0895, observado: 239,0895. $[\alpha]_D^{24} = -1,2$ (*c* 2,5 CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

5.14 Preparação do cetal 240

Em um balão de duas bocas equipado com um aparelho Dean-Stark e condensador para refluxo foram adicionados o ácido **22** (2.5 mmol), benzeno (10 mL), etilenoglicol (4 mmol, 0.22 mL) e *p*-TSA (20 mg). A mistura reacional foi aquecida ate leve refluxo sob atmosfera de nitrogênio onde permaneceu sob agitação por 5 h. A mistura reacional foi filtrada e o resíduo foi lavado com acetato de etila. O solvente foi removido à pressão reduzida em evaporador rotatório e o bruto reacional foi submetido à reação com LiOH (5%). Após 10 minutos de reação, o meio foi acidificado com HCl 5% até pH 6. Então o meio reacional foi extraído com THF (3X5 mL), e o bruto reacional foi concentrado em um evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica, usando acetato de etila como eluente. Obtiveram-se 0.435 g (67%) do cetal **240**.

Dados analíticos de 240:

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,19 (d, J³ = 6,1 Hz, 3H); 1,47-1,61 (m, 2H); 1,68-1,80 (m, 2H); 2,01 (t, J³ = 7,46 Hz, 2H); 2,41 (t J = 7,46Hz, 2H); 3,79 (sext, J = 6,1 Hz, 1H); 3,97 (s, 4H).

¹³**C RMN**: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23,2; 28,5; 31,6; 32,9; 33,2; 64,9; 67,9; 110,6; 178,2. $[\alpha]_D^{24} = -2,1$ (c 2,1 CHCl₃); **e.e.** >99.9%.

5.15 Preparação da espirolida 245

À uma solução do acetato **237** (0.497 g; 2.3 mmol) em uma mistura THF-água (10:1) (10 mL) foi adicionado LiOH (0.166 g, 6.92 mmol). A reação foi deixada sob agitação por 30 minutos. Ao meio reacional foi adicionado H_2SO_4 concentrado até atingir pH2. Após 10 minutos, o bruto reacional foi extraído com acetato de etila (3 X 10 mL), seco com MgSO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obtiveram-se 0,319 g (89%) de **245**.

Dados analíticos de 245:

¹**H RMN:** (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ [1,25 (d, J³ = 6,3 Hz); e 1,33 (d, J³ = 6,3 Hz), 3H]; 1,54-1,88 (m, 1H); 1,96-2,4 (m, 4H); 2,46-2,57 (m, 1H); 2,72-2,85 (m, 1H); [4,32 (d.quint. J³ = 6,3 e 9,6Hz) e 4,39 (sext. J³ = 6,3Hz), 1H].

¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 21,0; 22,2; 29,1; 29,2; 30,7; 31,7; 31,74; 31,9; 35,8; 37,8; 76,7; 78,6; 116,2; 116,3; 175,8; 176,0.

CAS: 71443-21-5

5.16 Preparação do álcool alílico 1-penten-3-ol (230)

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, seco sob atmosfera de nitrogênio, resfriado à -78 °C e acoplado à um dedo frio, adicionou-se THF seco (10 mL). Nesse sistema borbulhou-se brometo de vinila (gasoso a temperatura ambiente) através de uma agulha diretamente dentro do THF, até o volume desejado, (medido através de uma seringa). Para condensar 300 mmol (21,1 mL) do haleto, o tempo necessário foi de aproximadamente 1 hora a um fluxo de saída do gás de forma segura. Em outro balão de duas bocas, seco, com capacidade para 1L, com agitação magnética, sob atmosfera inerte e com um dedo frio a – 78 °C, adicionou-se magnésio metálico em raspas (6,2 g; 280 mmol). Então, adicionou-se THF seco (300 mL) e 1,2-dibromoetano (1 mL). O brometo de vinila condensado foi transferido via cânula para o balão contendo magnésio, e o sistema foi aquecido lentamente até leve refluxo. Depois do consumo total do magnésio metálico, esse reagente de Grignard foi resfriado à -50 °C e adicionado à ele rapidamente propanal recémdestilado (15,1 g; 260 mmol). A temperatura do meio reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente lentamente. O meio reacional foi acidificado com solução aquosa de HCl 10% (v:v) (50 mL) e extraído com NaCl (aq) e a fase aquosa foi lavada com éter etílico (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada e o bruto foi concentrado por destilação. O álcool foi purificado por destilação a pressão reduzida (74-78 °C; 300 mmHg), apresentando odor irritante. Foram obtidos 20,4 g (91%) de 230.

CAS: 616-25-1

5.17 Procedimento geral de epoxidação de álcool alílico 230 com m-CPBA

Em um balão de uma boca com capacidade para 100 mL sob agitação magnética adicionaram-se ácido *m*-cloroperbenzóico (7,8 g; 45 mmol) e diclorometano (150 mL). O sistema foi resfriado à 0°C, e a ele foi adicionada lentamente uma solução do álcool alílico 230 (15 mmol) em 10 mL de diclorometano. Após total consumo do material de partida, adiciononaram-se 3 g de iodeto de sódio, e o meio reacional foi deixado sob agitação por 1 hora. Então adicionaram-se 50 mL de uma solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio. Por fim, 5 g de carbonato de potássio foram adicionadas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

CAS: 4798-48-5

5.18 Preparação do tosilato 222

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, seco, munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se o 2-metilprop-2-en-1-ol (225) (3,6 g; 50 mmol), tolueno (50 mL), trietilamina (14 mL; 100 mmol) e hidrocloreto de trimetilamina (4,3 g; 45 mmol). Em outro balão preparou-se uma solução de cloreto de tosila (14,3 g; 75 mmol) em 75 mL de tolueno, e a mesma foi canulada à 0° para o balão contendo 225. Depois de 10 minutos a temperatura do meio reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente, deixando-se sob agitação por mais 2 horas. Em seguida 300 mL de água foram adicionados e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 40 mL), e reunida à fase contendo o bruto reacional; ambas foram secas com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em um evaporador rotatório e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1). Obtiveram-se 10,7 g (95%) de 222.

Dados analíticos de 222:

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 4,93-4,95 (m, 1H); 4,97-4,99 (m, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H); 7,77-7,81 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144,7; 137,8; 133,1; 129,7; 127,7; 115,5; 73,6; 21,5; 18,9;

CG-MS: m/z (intensidade relativa) 226 (M^+ , 0,8); 154 (11); 90 (100); 70 (47); 64 (56); 62 (16); 53 (23); 50 (15); 40 (36).

I.V. (filme) v_{max}/ cm^{-1} :2980; 2924; 1658; 1597; 1451; 1364; 1175; 1097; 988; 935; 814; 663; 574; 557.

CAS: 20443-62-3

5.20 Preparação do epóxido 232 via epoxidação de Sharpless

Em um balão de duas bocas com capacidade para 2 L, seco, provido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o álcool alílico **230** (8,6 g; 100 mmol), solubilizados em 1 L de diclorometano anidro. Após resfriar o sistema à -20 °C, adicionou-se L-(+)-dietil tartarato (24,7 g; 120 mmol) e depois, bem lentamente, o tetra isopropóxido de titânio (IV) (29,8 mL; 100 mmol), a mistura foi agitada por 30 minutos. De maneira lenta, adicionou-se *t*-butil-hidroperóxido (5,5 mol.L⁻¹ em decano; 18,2 mL; 100 mmol). A reação foi deixada sob agitação nessa temperatura durante seis dias.

Após esse período, adicionaram-se 1 L de diclorometano e 100 mL de uma solução aquosa saturada de sulfato de sódio. Após agitar duas horas, o meio reacional foi filtrado em um funil de placa sinterizada contendo sílica, sob vácuo. O bruto reacional foi então transferido para um balão e a ele adicionaram-se 1,0 g de piridínio-p-tolueno sulfonato e 300 mL de etil vinil éter, deixando esse sistema em agitação por 12 horas. Então, adicionaram-se 100 mL de solução saturada de cloreto de sódio, e a fase orgânica foi separada e extraída com acetato de etila (3X30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (19:1), fornecendo 2,9 g (17%) de 232.

5.21 Preparação dos cupratos mistos de ordem inferior

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, provido de agitação magnética, flambado e sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se trimetil silil acetileno (0,5 g; 5 mmol) e 25 mL de THF anidro. Após resfriar o sistema à -78 °C, adicionou-se lentamente *n*-Butilítio (1,4 mol.L⁻¹ solução em hexano; 2 mL, 4,5 mmol). Em outro balão de duas bocas com capacidade para 100 mL, munido de agitação magnética, flambado e sob atmosfera de nitrogênio preparou-se uma suspensão de iodeto de cobre (I) (857 mg; 4, mmol) ou brometo de cobre (I) complexado com dimetil sulfeto (CuBr.DMS) (925 mg; 4,5 mmol) em 20 mL de éter etílico anidro, também à -78 °C. Após 5 minutos, o acetileto de lítio foi transferido via cânula, e o meio reacional foi deixado a mesma temperatura por 10 minutos, então deixou-se a temperatura atingir 0 °C, deixando-se sob agitação durante 1 hora. Em outro balão de duas bocas com capacidade para 100 mL, munido de agitação magnética, seco e sob atmosfera de nitrogênio foi preparado o organolítio 89a pela reação entre o telurocetal 89 e *n*-Butilítio. O cuprato acetilênico gerado anteriormente foi então transferido para esse balão contendo 89a, e o sistema foi deixado em agitação por 30 minutos à -40 °C.

5.22 Preparação do tienilcianocuprato 89e

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, provido de agitação magnética, flambado e sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se tiofeno (1,0 g; 12 mmol) e 15 mL de THF anidro. Após resfriar o sistema à -78 °C, adicionou-se *n*-Butilítio (1,4 mol.L⁻¹ solução em hexano; 8,2 mL, 11,5 mmol) lentamente. Em outro balão de duas bocas de 100 mL, munido de agitação magnética, flambado e sob atmosfera de nitrogênio, suspendeu-se cianeto de cobre (I) (985 mg; 11 mmol) em THF (15 mL). O reagente tienilítio gerado anteriormente foi transferido via cânula para o balão contendo a suspensão do sal de cobre à -78 °C. Deixou-se a temperatura chegar à -10 °C, quando foi possível observar o consumo de todo o sal, fornecendo uma solução amarela. Em um terceiro balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, munido de agitação magnética, seco e sob atmosfera de nitrogênio, preparou-se **89a** em THF. A esse balão contendo **89a** foi transferido o cianocuprato de ordem inferior gerado anteriormente. Assim, a temperatura foi deixada atingir lentamente 0 °C, onde **89e** foi gerado.

5.23 Reação do tienilcianocuprato 89e com o tosilato 222

À uma solução contendo o cuprato **89e** (7 mmol) resfriado a -50 °C, adicionou-se a tosil olefina **(222)** (1,13 g; 5 mmol). O meio reacional foi mantido a essa temperatura por 15 minutos, deixando-se então atingir t.a. lentamente, até total consumo de **222** (reação acompanhada por CCD). Após atingir a t.a., adicionaram-se 20 mL de uma mistura (3:1) de cloreto de amônio saturado / hidróxido de amônio e 20 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi separada e lavada com 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio. As fases aquosas foram então extraídas com acetato de etila (3X20 mL), e as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório, e o bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1). Obtiveram-se 0,71 g (83%) de **222**.

Dados analíticos de 226

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (s, 3H); 1,47-1,68 (m, 4H); 1,71 (s, 3H); 2,02 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,94 (s, 2H); 4,67 (s, 1H); 4,70 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,6; 110,0; 109,9; 64,6; 38,6; 37,8; 23,7; 22,2; 22,0.

CG-MS: m/z (intensidade relativa) 170 (M⁺, 0,1); 155 (15); 127 (3); 115 (8); 99 (72); 87 (100); 59 (72); 55 (71).

I.V. (filme) v_{max}/ cm^{-1} : 2948; 1648; 1453; 1375; 1217; 1132; 1066; 946; 886.

CAS: 38237-34-2

5.24 Procedimento geral para di-hidroxilação com AD-mix

Em um balão com capacidade para 25 mL provido de agitação magnética, adicionaram-se água (5 mL), terc-butanol (5 mL) e AD-mix α ou β (1,4 g). Após deixar o meio reacional em agitação por 5 minutos a t.a., observou-se a formação de duas fases. Em seguida o sistema foi resfriado à 0 0 C e a ele adicionou-se a olefina **226** (0,218 g; 1 mmol). Após 6 horas de reação, adicionaram-se 1,5 g de sulfito de sódio. Adicionaram-se então 10 mL de acetato de etila e a fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e concentradas Os solventes foram removidos em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (1:1).

Dados analíticos do (-)-(S)-2-metil-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pentano-1,2-diol:

RMN ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,42-1,51 (m, 4H); 1,65 (t, J= 7,5 Hz, 2H); 2,52 (s, 2H); 3,39 (d, J= 11 Hz, 1H); 3,46 (d, J= 11 Hz, 1H); 3,91-3,97 (m, 4H); **RMN** ¹³**C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 110,0; 72,8; 69,6; 64,5; 39,4; 38,5; 23,7; 23,0; 18,2; **CG-MS:** m/z (intensidade relativa) 189 (M-Me⁺, 0,1); 87 (100); 71 (22); 59 (10); **I.V.** (filme) v_{max}/cm^{-1} : 3420; 2977; 2955; 1653; 1462; 1378; 1258; 1219; 1115; 1054; 947; 870. **[α]**_D ²⁰ -0,51° (c= 4,0, éter etílico, 24% e.e.) {ref.: ¹⁷⁰ [α]_D -2,1° (c= 1,0, éter etílico, 88% e.e.)}.

Dados analíticos do (+)-(R)-2-metil-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pentano-1,2-diol:

RMN ¹**H**; **RMN** ¹³**C**; **CG-MS**; **I.V.**; idênticos ao seu enantiômero, **(S)-226**, descrito acima; $[\alpha]_D^{20} + 0.60^\circ$ (c = 4.5, éter etílico, 28% e.e.).

5.25 Preparação da (+) e (-) Frontalina

À uma solução contendo o diol (+) ou (-) **226** (5 mmol) em diclorometano (10 mL), foi adicionado *p*-TSA (catalítico). O sistema foi deixado sob agitação à t.a. até que todo o material de partida (**226**) fosse consumido. Após esse período, adicionaram-se 5 mL de uma solução de NaHCO₃ 5%, seguido da adição de éter etílico (5 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi removido por destilação e o bruto reacional foi purificado em coluna de sílica, utilizando-se clorofórmio como eluente.

¹⁷⁰ Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. Eur. J. Org. Chem. 2003, 2745.

Dados analíticos do (-)-(1S,5R)-1,5-dimetil-6,8-dioxo-biciclo[3.2.1]octano:



RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,51-1,68 (m, 5H); 1,82-1,92 (m, 1H); 3,45 (*dd*, J = 1,5 Hz, J = 6,7 Hz, 1H); 3,91(*d*, J = 6,7 Hz, 1H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 108,0; 79,9; 74,1; 34,5; 33,9; 24,6; 23,0; 18,0;

CG-MS: m/z (intensidade relativa) 142 (M⁺, 17); 112 (29); 100 (92); 72 (100); **I.V.** (filme) v_{max}/cm^{-1} : 2935; 2876; 1464; 1379; 1259; 1237; 1105; 1032; 1001; 851; $\mathbf{Gq_{D}^{20}}$ -11,4° (c= 0,5, éter etílico, 24% e.e.).

Dados analíticos do (+)-(1R,5S)-1,5-dimetil-6,8-dioxo-biciclo[3.2.1]octano:



RMN ¹H; RMN ¹³C; CG-MS; I.V. idênticos ao seu enantiômero, (-)-224, descrito acima; $[\alpha]_D^{20}$ +12,8° (c= 1,0, éter etílico, 28% e.e.).

5.26 Preparação da (+/-) e (-) Endo-Brevicomina

À uma solução contendo o cuprato **89e** (7 mmol) em THF resfriado a -78 °C, adicionou-se o epóxido (**232**) (5 mmol). O meio reacional foi mantido a essa temperatura por 30 minutos, e a reação de abertura do epóxido foi acompanhada via CCD.

Após total consumo do material de partida, adicionaram-se 10 mL de uma mistura (3:1) cloreto de amônio saturado / hidróxido de amônio ao meio reacional. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório. O bruto reacional então foi diluído em diclorometano (10 mL) e a ele foi adicionado *p*-TSA (catalítico). A reação foi deixada em agitação por um período de 2 horas até que se verificou total consumo do material de partida e formação do produto de interesse **234**. Ao meio reacional foram adicionados 3 mL de uma solução saturada de NaHCO₃, e 2 ml de éter etílico. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi concentrada por destilação do solvente. O bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica, utilizando-se clorofórmio como eluente.

Dados analíticos do (±)-(Exo/Endo)-7-etil-5-metil-6,8-dioxo-biciclo[3.2.1]octano:



(+/-)-(exo/endo) 234

RMN ¹**H** (diastereoisômeros) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, J= 7,4 Hz, 3H); 0,98 (t, J= 7,4 Hz, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,46-1,96 (m, 8H); 3,9-4,0 (m, 1H); 4,1-4,2 (m, 1H).

RMN ¹³**C** (diastereoisômeros) (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 107,6; 106,9; 81,6; 81,1; 78,2; 76,5; 34,9; 34,4; 25,0; 23,6; 21,8 17,5; 17,1; 10,9; 9,7.

CG-MS: m/z (intensidade relativa) 156 (M^+ ,1); 114 (18); 98 (20); 86 (13); 81 (10); 71 (15); 68 (13); 57 (9); 43 (100).

I.V. (filme) v_{max} / cm⁻¹: 2937; 2876; 1464; 1379; 1259; 1194; 1173; 1105; 1032; 1001; 901; 851; 809; 606.

Dados analíticos do (+)-(1R,5S,7S)-(endo)-7-etil-5-metil-6,8-dioxo-biciclo[3.2.1]octane:



RMN ¹**H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,99 (t, J= 7,6 Hz, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,52-1,96 (m, 8H); 3,99 (dt, J_1 = 4,2 Hz, J_2 = 7,6 Hz, 1H); 4,1-4.2 (m, 1H).

RMN ¹³**C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 106,9; 81,6; 76,5; 34,4; 25,0; 23,6; 21,8; 17,5; 10,9.

CG-MS; **I.V.**; idênticos à mistura diastereoisomérica (+/-)-(Exo/Endo)-234, descrito acima; $[\alpha]_D^{20}$ +69,3° (c= 1,0, éter etílico, 84,4% e.e.).

5.27 Preparação do acrilato (Z)-3-bromoteluro de etila 131

Reação de oxidação com Br₂ em CH₂Cl₂

Em um balão com capacidade para 20 mL foi adicionado o telureto vinílico **127** (0,768 g, 3 mmol) e CH₂Cl₂ (5 mL). A solução foi mantida sob agitação por 5 min. e à ela foi adicionada lentamente uma solução de Br₂ em CH₂Cl₂ (3 mmol, solução 1 Mol.L⁻¹). O meio reacional foi deixado sob agitação por um período de 30 min. Após consumo do telureto **127**, foi adicionada solução saturada de Na₂SO₃ (0,5 mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa resultante foi lavada com acetato de etila (2 x 3mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio, concentradas e purificadas em coluna de sílica gel, utilizando n-hexano : AcOEt / 20:1. Obtiveram-se 0,74 g (89%) do telureto **131**.

Dados analíticos do acrilato (Z)-3-bromoteluro de etila 131:

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,45 (s, 3H); 7,96 (d, J³ = 7.0 Hz, 1H); 11,04 (d, J³ = 7,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 27,7; 128,2; 173,9; 200,0.

5.28 Preparação do telureto 130

Reação de oxidação com Br₂ em n-hexano

Em um balão com capacidade para 20 mL foram adicionados o telureto **128** (0,858 g, 3 mmol) e n-hexano (5 mL). A solução foi resfriada à 0 $^{\circ}$ C e deixada sob agitação por 5 min., quando então foi adicionada lentamente uma solução de Br₂ em n-hexano (3 mmol, solução 1 Mol.L⁻¹). O meio reacional foi deixado sob agitação por um período de 20 min., tendo-se observado um produto de precipitação. O bruto reacional foi então filtrado, e o sólido resultante foi recristalizado numa mistura n-hexano/CH₂Cl₂. Obtiveram-se 1,22 g (92%) do telureto **130**.

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1,03 (t, $J^3 = 7.0$ Hz, 3H); 1,38 (t, $J^3 = 7.4$ Hz, 3H); 1,50-1,61 (m, 4H); 2,17 (quint, $J^3 = 7.4$ Hz, 2H); 3,63 (t, $J_3 = 7.9$ Hz, 2H); 4,4 (qd, $J^3 = 7.0$ Hz, 2H); 6,55 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J^3 = 8.8$ Hz, 1H).

¹³**C RMN** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 13,4; 14,0; 24,3; 27,0; 44,5; 62,9; 126,5; 135,7; 165,7.

5.29 Procedimento geral de preparação do hidroxitelureto 136

Em um balão com capacidade para 20 mL foram adicionados o telureto **135** (1,79 g; 5 mmol) e THF anidro (10 mL). A solução foi então resfriada à -78 °C e à ela foi adicionado DIBAL-H (11 mL; solução 1 Mol.L⁻¹; 11 mmol). O meio reacional foi deixado sob agitação até que todo o material de partida fosse consumido (cerca de 30 min.) Após consumo do teluroester, o banho de gelo foi retirado, e deixou-se a temperatura do meio reacional atingir a temperatura ambiente. Após isso, foram adicionados cuidadosamente EtOH até que não houvesse mais hidreto ativo no meio reacional. Ao bruto reacional foram adicionados H₂O (3 mL), sol. sat. de NH₄Cl (3 mL) e acetato de etila (5mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase orgânica foi lavada com sol sat. de NH₄Cl (2 x 10mL). A fase aquosa resultante foi lavada com acetato de etila (2 x 10mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio, concentradas e purificadas em coluna de gel de sílica, utilizando *n*-hexano : AcOEt / 4:1. Obtiveram-se 1,25 g (79%) do hidroxitelureto **136**.

Dados analíticos da mistura diastereoisomérica do hidroxitelureto 136

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,16 e 0,23 (s, 9H); 0,89 e 0,92 (t, J³ = 7,0 Hz, 3H); 1,35 (sext, J³ = 7.0 Hz, 2H); 1,67 (quint, J³ = 7.0 Hz, 2H); 2,62 e 2,75 (t, J³ = 7.4Hz, 2H); 4,20 e 4,42 (t, J³ = 5,2 Hz, 2H); 6,54 e 6,75 (t, J³ = 5,2 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -1,0; 0,7; 7,1; 7,4; 13,3; 24,9; 25,2; 33,0; 33,9; 64,2; 68,6; 121.1; 149.3; 151.1.

IR (film) cm⁻¹: 3310; 2957; 2927; 2871; 1462; 1245; 1036; 880; 838.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₀H₂₂NaOSiTe [M+Na]⁺: 339,0400, observado: 339,0392.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25⁰C Ph₂Te₂, ppm) δ 187,2; 190.

O Mesmo procedimento experimental utilizado na síntese de **136**, foi empregado na preparação dos sililteluretos **140-142**.

Dados analíticos de 140

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ {[0,11 (s) e 0,16 (s)] 9H}; (s, 9H); {[0,88 (t, J = 7,46 Hz) e 0,92 (t, J = 7,46 Hz)] 3H}; 1,23-1,48 (m, 2H)1,61-1,84 (m, 2H); 2,55-2,78 (m, 2H); {[5,1 (d, J³ = 9,6 Hz) e 5,8 (d, J = 7,4 Hz) 2H]}; {[6,49 (d, J = 7,56 Hz) e 7,27 (d, J = 9,6 Hz) 1H]}; 7,25-7,45 (m, 5H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -1,6; -0,7; 4,0; 7,47; 7,65; 13,3; 13,4; 25,1; 25,2; 34,1; 34,3; 42,1; 74,6; 79,3; 122,4; 125,6; 126,5; 127,4; 127,6; 128,4; 128,6; 142,6; 145,3; 152,9. IR (film) cm⁻¹: 3396; 3084; 3061; 3028; 2956; 2928; 2872; 1491; 1452; 1245; 1009; 837; 749; 699.

HRMS (ESI) m/z; calc. para $C_{16}H_{26}NaOSiTe [M+Na]^+$: 415,0713, observado: 415, 0709. ¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25°C Ph₂Te₂, ppm) δ 200,1; 230,3

Dados analíticos de 142

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,16 (s, 9H); 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,32 (sext. J = 7,0 Hz, 2H); 1,70 (quint. J = 7,0 Hz, 2H); 2,19 (d, J = 3 Hz, 1H); 2,67 (t, 7,4 Hz, 2H); 4,73-4,87 (m, 1H); 6,28 (d, J = 7,46 Hz, 1H) .

¹³**C RMN** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,9; 7,2; 13,3; 22,5; 25,0; 34,1; 73,5; 119,8; 155,3.

IR (film) cm⁻¹: 3310; 2957; 2927; 2873; 1466; 1242; 1034; 880; 830.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₁H₂₄NaOSiTe [M+Na]⁺: 353,0556, observado: 353, 0551.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 0 C Ph₂Te₂, ppm) δ 191.

Dados analíticos de 142

¹**H RMN:** (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,17 (s, 9H); 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 0,91 (d, J = 7,4 Hz, 3H); 0,98 (d, J = 7,4 Hz, 3H); 1,36 (sext. J = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (quint. J = 7,4 Hz, 2H); 1,78 (oct, J = 7,4 Hz, 1H); 2,25 (s, 1H);2,62-2,72 (m, 2H); 4,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,6; 7,0; 13,2; 17,7; 18,6; 24,9; 33,6; 34,0; 81,4; 122,0; 153,2.

IR (film) cm⁻¹: 3310; 2957; 2925; 2878; 1463; 1242; 1032; 880; 828.

HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₃H₂₈NaOSiTe [M+Na]⁺: 381,0869, observado: 381,0866.

¹²⁵**Te NMR** (157,79 MHz, CDCl₃, 25 0 C Ph₂Te₂, ppm) δ 193,6

5.30 Procedimento geral de preparação de enedióis

5.30.1 Procedimento geral de preparação do di-ânion 136b

Reação de transmetalação Li/Ce (III)

Em um balão previamente seco em estufa e resfriado sob atmosfera de nitrogênio anidro, preparou-se uma solução contendo 3 mmol do hidroxitelureto **136** em THF (8 mL). Essa solução foi então resfriada à -78°C e a ela foi adicionado *n*-butilítio (5,72 mL, 6 mmol, 1,4 mol / L em hexano) lentamente até total consumo do hidroxitelureto **136**, o nque foi acompanhado por CCD. Então o meio reacional contendo o di-ânion **136b** foi transferido via cânula, para um balão contendo CeCl₃ (anidro)¹³⁰ (0,73 g, 3 mol) em THF (10 mL). Uma suspensão foi formada. Esta suspensão foi deixada em agitação por um período de 30 min. à -78°C. O meio reacional foi deixado sob agitação por mais 1h à -40°C para total transmetalação Li/Ce. A solução apresentou coloração castanha.

5.30.2 Reação do di-ânion 136a com benzaldeído

Em um balão previamente seco com capacidade para 25 mL, foram adicionados benzaldeído (0,318 g, 3 mmol), THF seco (3 mL) e CeCl₃ (0,732). Essa suspensão foi deixada sob agitação, até se formar uma solução de cor amarelo claro. Esta solução foi então resfriada à -78 °C e à ela foi adicionado o di-ânion **136a** (4 mmol). O meio reacional foi deixado sob agitação por um período de 30 min. à -78 °C e deixou-se atingir t.a. Para extração adicionou-se sol. sat. NH₄Cl (4mL). As fases foram separadas em funil de separação, e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 X 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano ; AcOEt (4:1), obtendo-se 0,56 g (79%) do enediol **197**.

Dados analíticos do enediol 197

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,29 (s, 9H); 3,68 (s, 1H); 3,87 (s, 1H); 4,38 (dd, $J^2 = 13.6 \text{ e } J^3 = 5,0 \text{ Hz 1H}$); 4,58 (dd, $J^2 = 13.6 \text{ e } J^3 = 6.4 \text{ Hz 1H}$); 5,94 (s, 1H); 6,39 (ddd, $J^3 = 6,4 \text{ e } 5,0$; e $J^4 = 1 \text{Hz}$, 1H); 7,52-7,62 (m, 5H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,37; 59,6; 73,0; 126,3; 127,1; 128,2; 139,5; 142,8; 146,5.

Dados analíticos do enediol 204

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,07(s, 9H); 2,68 (s, 1H); 3,35 (s, 1H); 4,23 (*m*, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,06-6.15 (s, 1H); 6,29-6,31 (*m*, 1H); 7,36 (*d*, $J^3 = 0,88$ Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,7; 60,0; 67,8; 106,8; 110,2; 140,5; 142,1; 143,8; 155,4.

Dados analíticos do enediol 205

¹**H RMN:** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,16 (s, 9H); 4,24 (*dd*, J^2 = 14,0 e J^3 = 4.8 Hz, 1H); 4,37(*dd*, J^2 = 14,0 e J^3 = 6.6 Hz, 1H); 5,22 (*d*, J^3 = 6.1 Hz, 1H); 6,00 (*t*, J^3 = 5.2 Hz, 1H); 6,21 (*dd*, J^3 = 15.8 e 6.58 Hz, 1H); 6,53 (*d*, J^3 = 15.8 Hz, 1H); 7,20-7,38 (*m*, 5H).

¹³**C RMN** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,24; 60,1; 73,2; 126,4; 127,7; 128,5; 128,7; 130,0; 130,8; 136,5; 139,7.

Dados analíticos do enediol 206

206

¹**H RMN**: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,14 (s, 9H); 0,88 (t, J³ = 6.6 Hz, 3H); 1,27(m, 12H); 2,37 (m, 2H); 3,52 (t, J³ = 7.9 Hz, 1H); 4,16 (dd, J² = 13.6 e J³ = 4.8 Hz, 1H); 4,32 (dd, J² = 13.6 e J³ = 6.6 Hz, 1H); 4,53 (d, J³ = 6.6 Hz, 1H); 5,89 (t, J³ = 5.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,06; 14,0; 22,6; 26,2; 29,3; 29,4; 31,77; 37,5; 59,7; 72,7; 138,5; 147,6.

Dados analíticos do enediol Syn 215:

¹**H RMN:** (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,05 (s, 9H); 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,76 (oct. J = 6,8 Hz, 1H); 4,34 (dd, J = 8,2 e 6,6 Hz, 1H); 5,90 (s, 1H); 6,02 (dd, J = 8,2 e 1,0 Hz, 1H); 7,27-7,40 (m, 5H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,21; 0,26; 18,0; 18,9; 34,3; 72,7; 72,8; 126,4; 127,3; 128,4; 142,6; 143,4; 147,6.

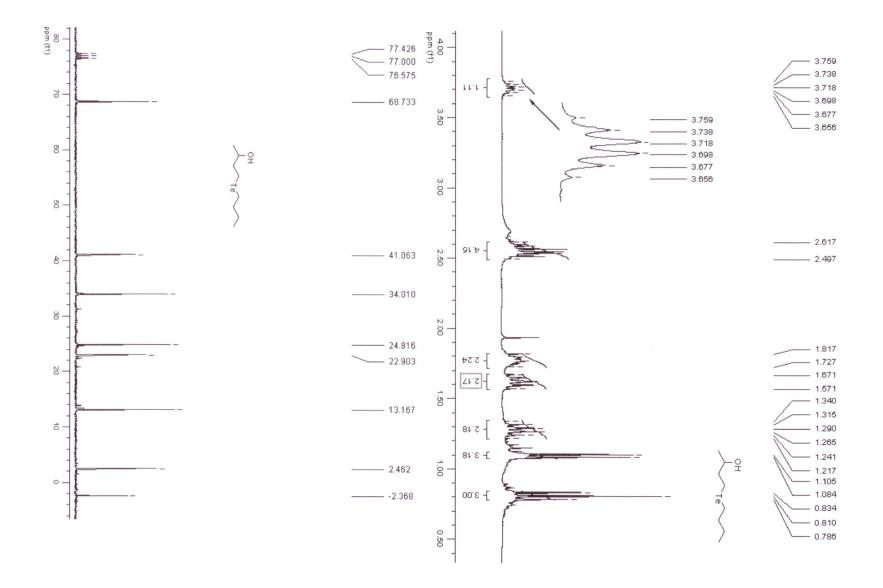
IR (film) cm⁻¹: 3399; 3087; 3062; 3029; 2957; 2895; 2847; 1604; 1494; 1469; 1450; 1247; 1032; 1011; 839,7; 759; 751; 699.

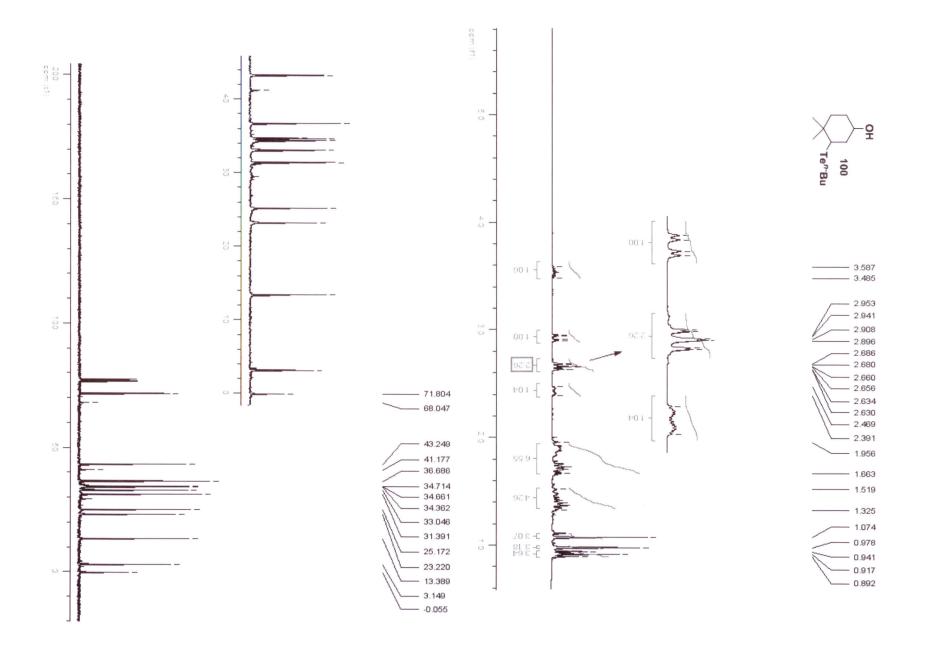
HRMS (ESI) m/z; calc. para C₁₃H₂₈NaOSiTe [M+Na]⁺: 301,1600, observado: 301,1535.

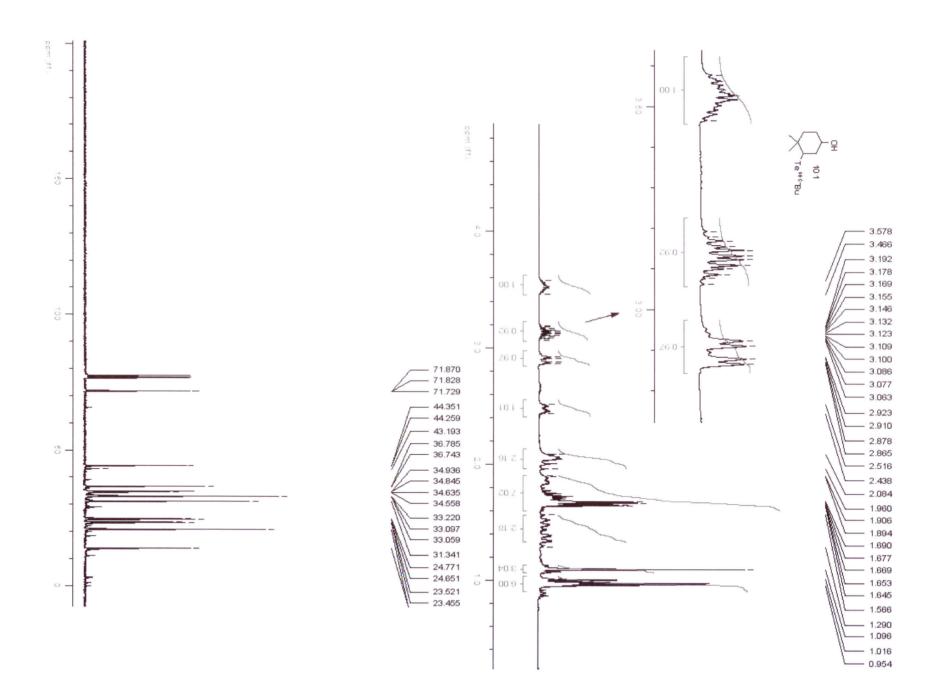
Dados analíticos do enediol Anti 215:

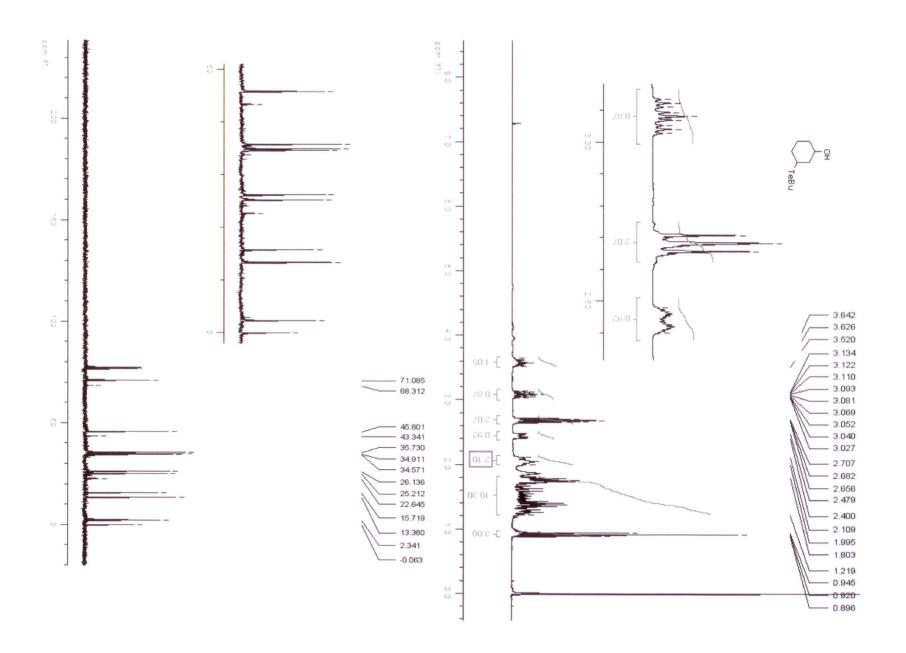
¹**H RMN:** (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,04 (s, 9H); 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,70 (oct. J = 6,6 Hz, 1H); 4,09 (dd, J = 8,4 e 6,6 Hz, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,94 (dd, J = 8,4 e 1,2 Hz, 1H); 7,29-7,40 (m, 5H).

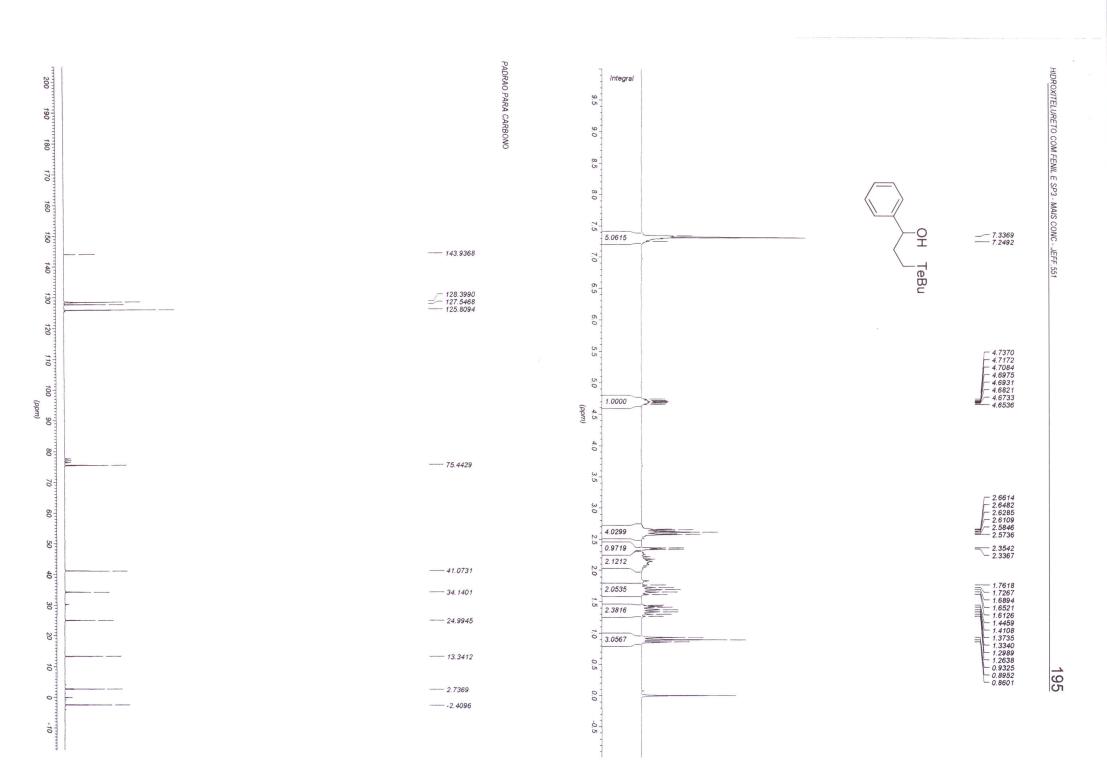
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ -0,3; -0,02; 18,0; 18,3; 34,0; 73,3; 73,4; 126,4; 127,2; 128,3; 142,4; 143,4; 147,3.





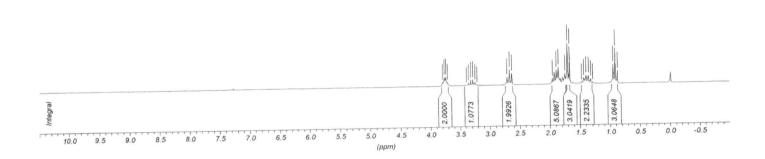






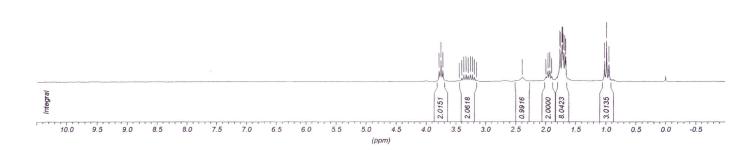
3.7867 3.7867 3.3282 3.3282 3.32846 3.22846 3.2172 3.2172 3.2172 1.48891 1.7487 1.7487 1.7487 1.3262 1.3262 1.3262 1.3262 1.3262

OH TeBu



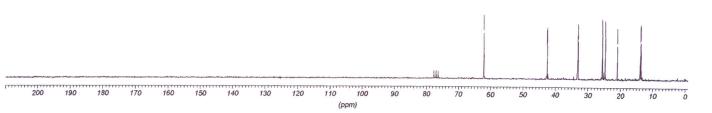
n-butil hidroxi telureto do meta acrilato - jeff.614

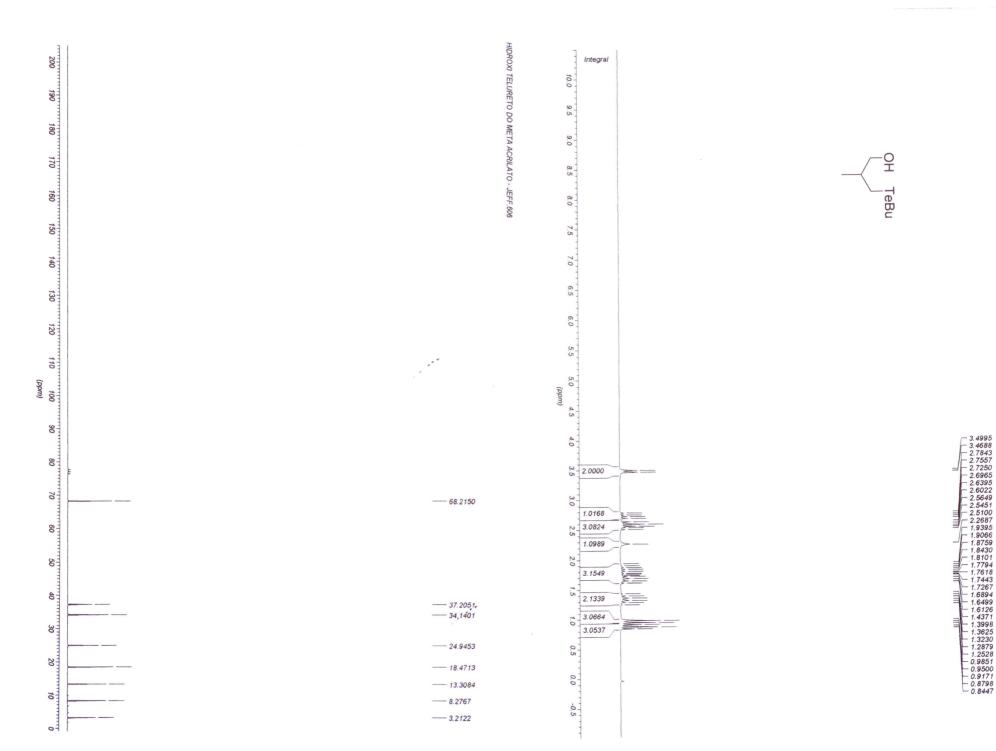
- 62.3637 - 42.3024 - 34.4352 - 25.2568 - 13.3904 - 13.3904 - 13.3904 - 2.5074



(ppm)

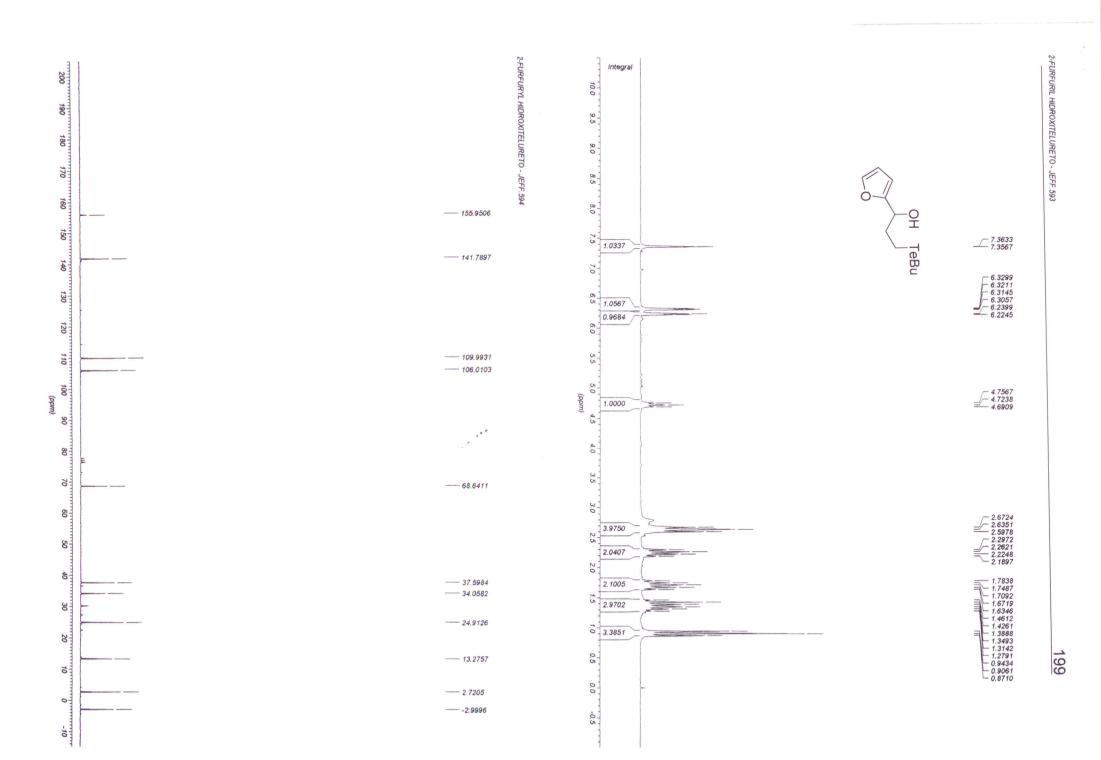
SECBUTIL HIDROXITELURETO DO 2-NUTENOATO - JEFF. 608



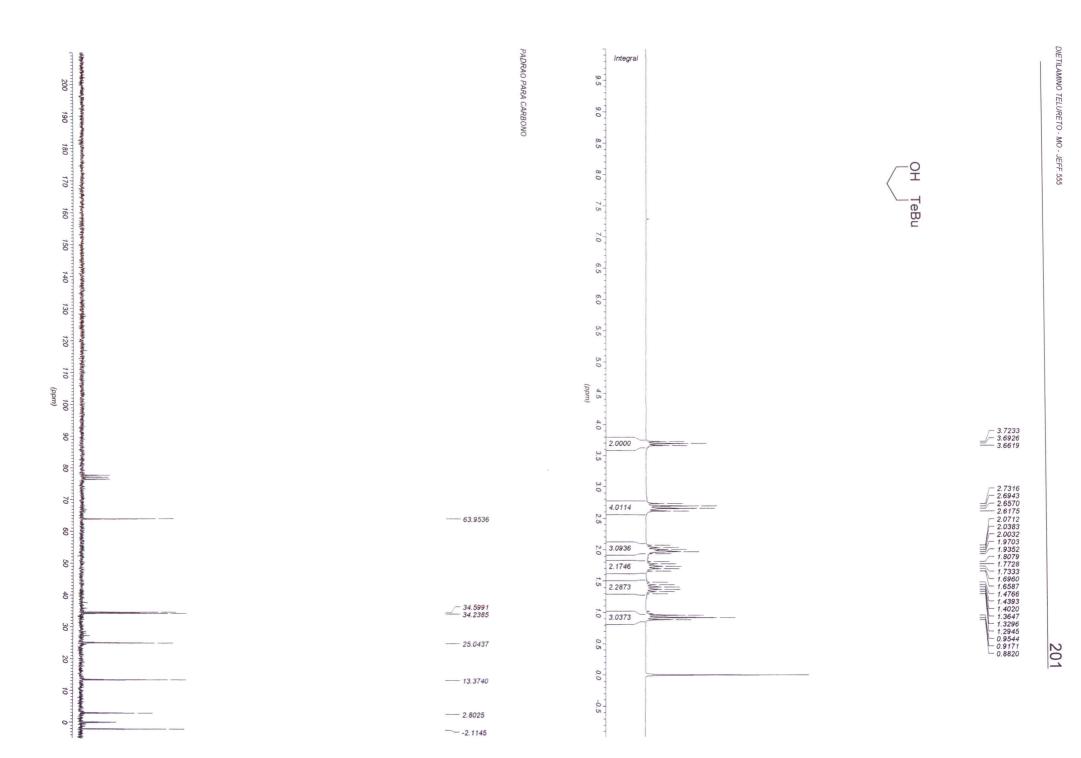


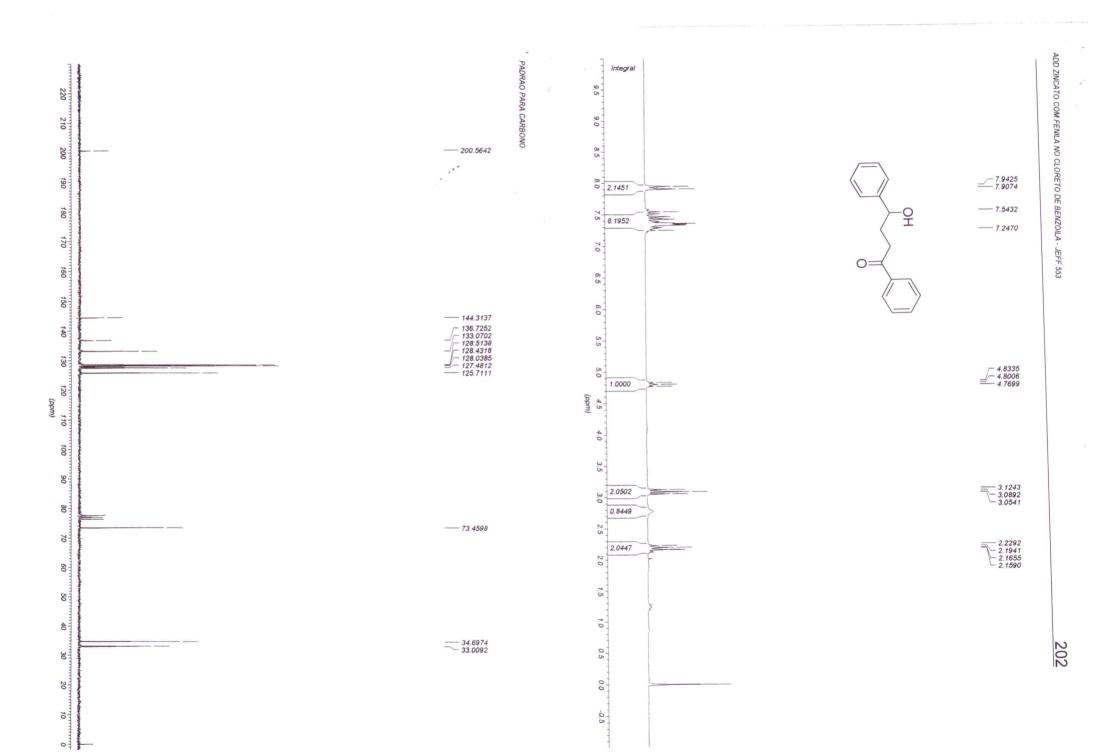
HIDROXITELURETO DO META ACRILATO - JEFF.605

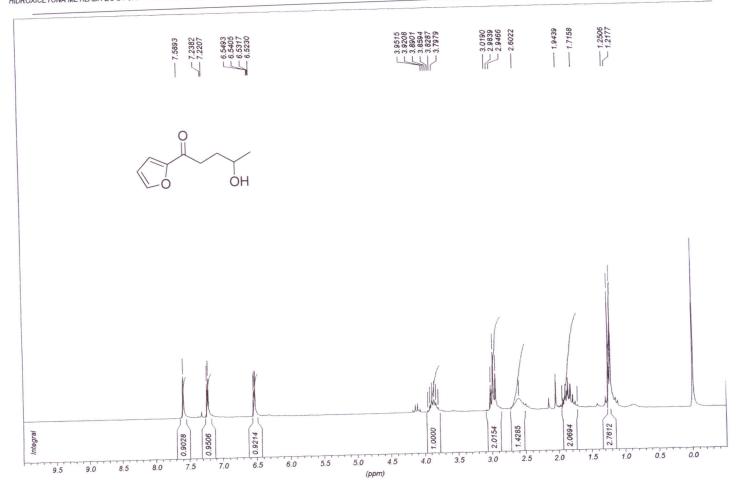
198



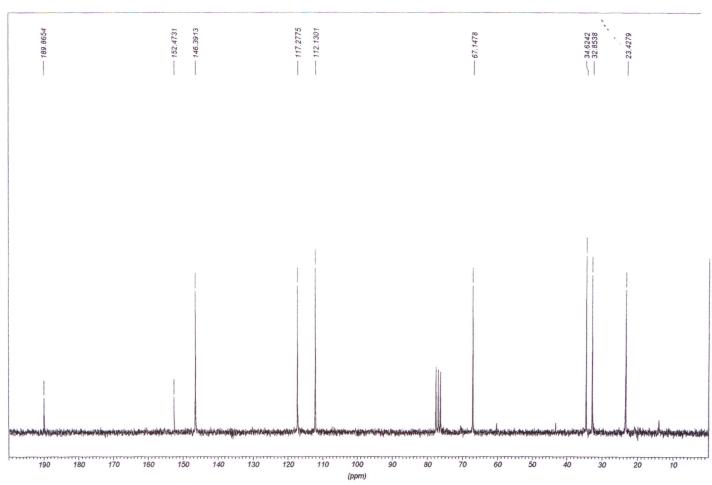
HIDROXITELURETO COM 2-TH -

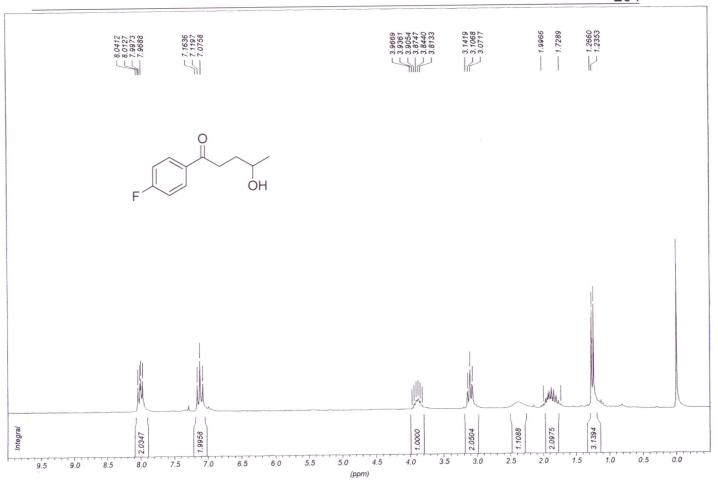




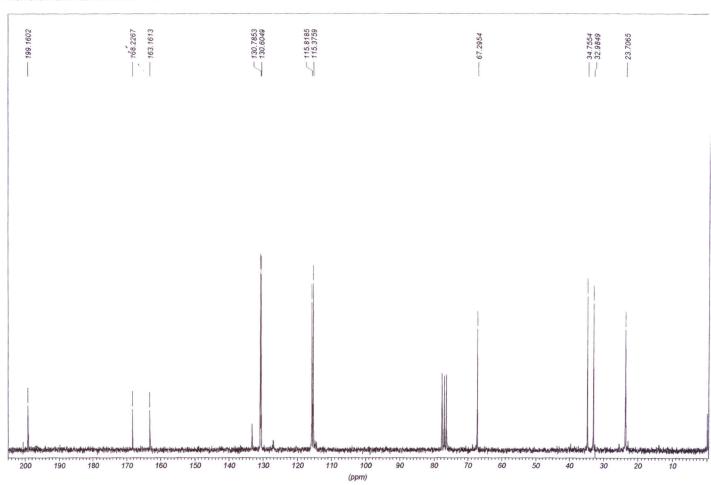


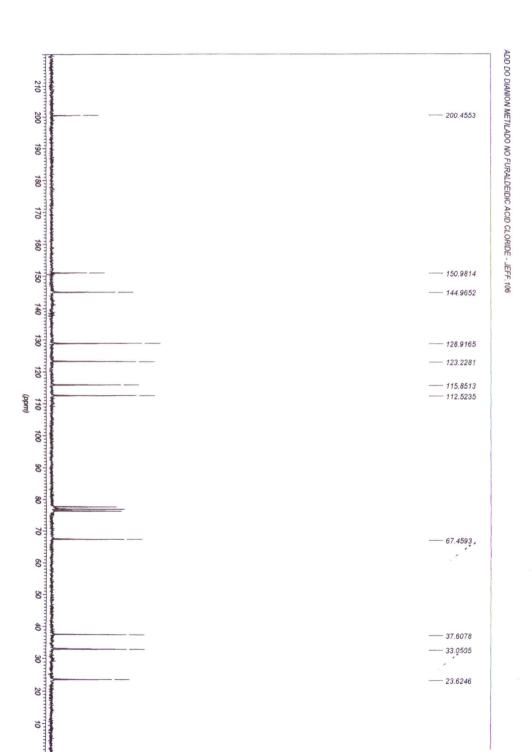
HIDROXICETONA METILADA DO 2-FUROIC ACID CHLORIDE - JEF. 118

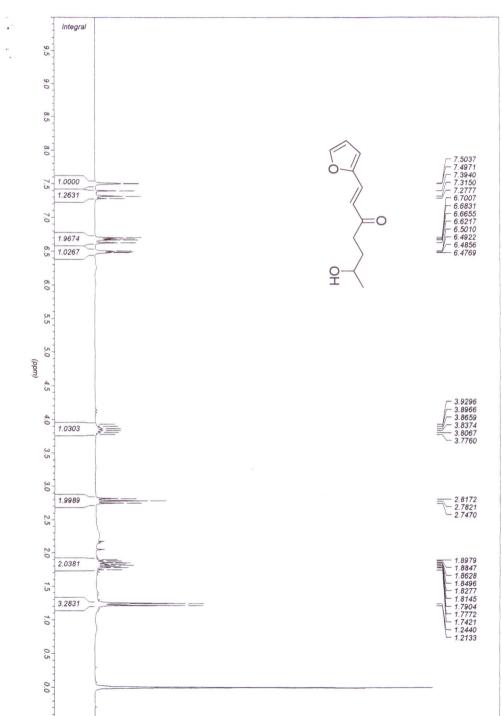


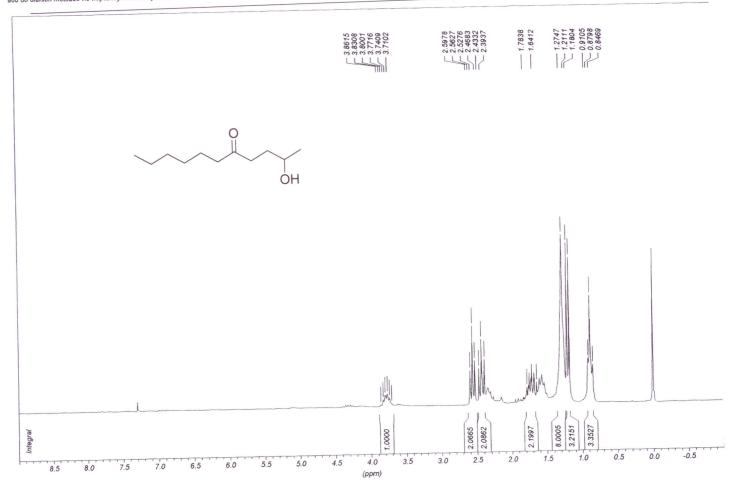


PARA FLUOR HIDROXICETONA METILADA - JEFF. 112

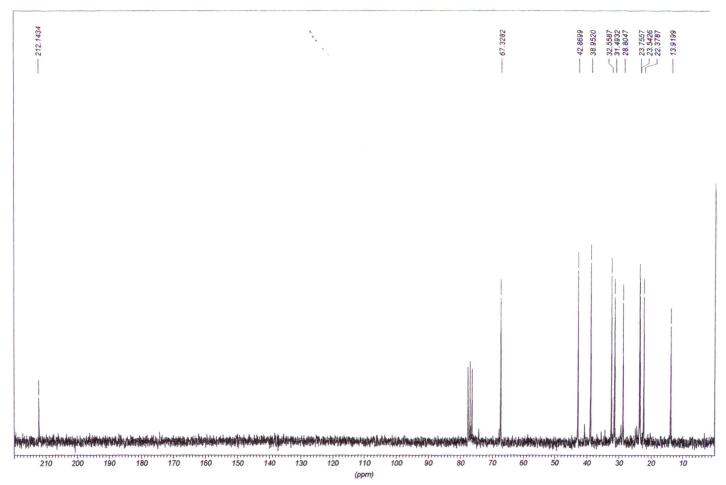


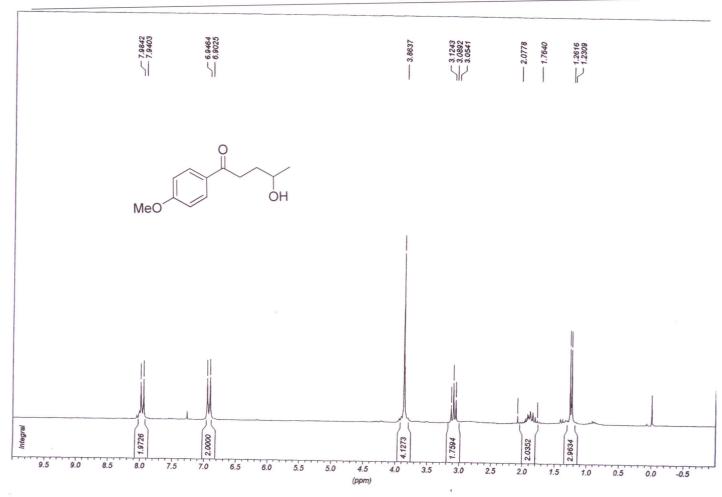




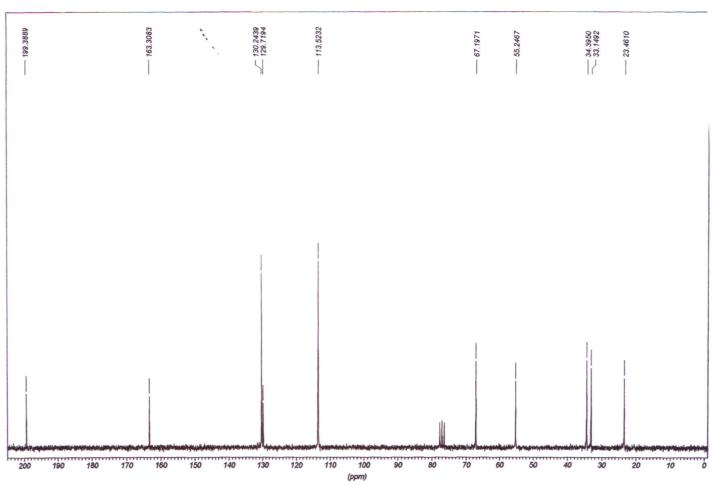


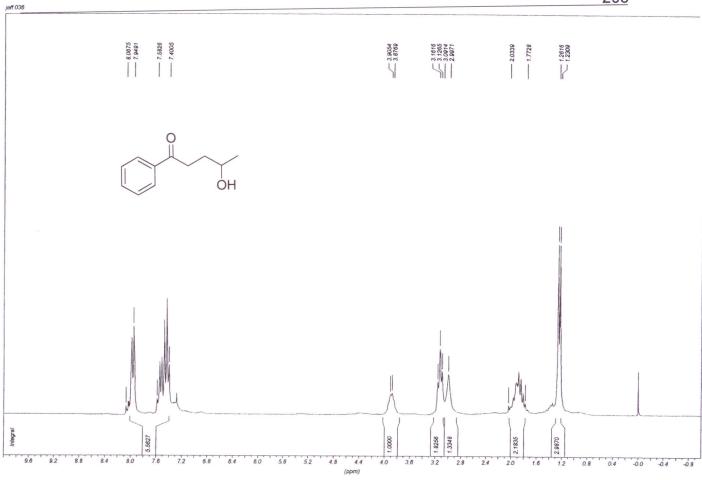
ADD DO DIANION METILADO NO HETANOYL CLORIDE - JEFF. 100





PARA METOXI HIDROXICETONA METILADA - JEFF. 051





add. 1.2- do dianion metilado no cloreto de benzoila, na presença de cloreto de zinco

