UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

***Estudos sobre a Hidroteluração de Álcoois
Propargílicos***

Dissertação de Mestrado

Nathalia Carlos da Silva

Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto

“ Estudo sobre a hidroteluração de
álcoois propargílicos ”

NATHALIA CARLOS DA SILVA

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em Química - Área: Química Orgânica.

Aprovada por:

Prof. Dr. JOÃO VALDIR COMASSETO
IQ - USP
(Orientador e Presidente)

127 p

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ - USP

Prof. Dr. IVAN PÉRSIO DE ARRUDA CÂMPOS
UNIP

SÃO PAULO
13 DE MAIO DE 2004.

2 T
547.05
S5862

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar força e sempre iluminar o caminho a ser seguido.

Ao Prof. Dr. João Valdir Comasseto por sua orientação e por ter me dado a oportunidade de fazer parte do seu grupo durante estes anos, onde tudo que aprendi foi de suma importância para minha formação não só como química, mas também como pessoa.

Aos professores Nicola Petragani, Helena Ferraz, Luiz Fernando e Hélio Stefani pela ajuda, simpatia e agradável convivência durante estes anos.

Aos alunos de graduação que tive a oportunidade de ajudar nas monitorias, pois não há melhor maneira de aprender do que ensinar.

Aos meus queridos colegas de laboratório, Rodrigo, Gilson, Marcelo, Paulão, Ricardo, Fabiano, Lauri, Mauricio, Celso, Eduardo, Mirian, Dennis, Takeo, Leandro, André, Cristiano, Giuliano, Cadu, César, Artur, Fabiano, Nilson, João e todos os outros que por lá passaram pela agradável convivência e pelo carinho que sempre me dispensaram durante estes anos.

Aos amigos do laboratório dos professores Hélio Stefani e Helena Ferraz por toda simpatia e ajuda nestes anos. Em especial ao Diogo, por sua amizade, carinho e parceria não só nestes anos, mas espero que por toda a vida.

Ao Rafael Barrientos Astigarraga, não só por ter me ensinado síntese orgânica e a gostar tanto dela, mas também por nossa amizade.

Especialmente à Priscila Castalani Romeiro, por tudo que tive a imensa sorte de dividir com ela nestes anos, desde momentos de muita alegria até algumas dificuldades do caminho. Obrigada, Pri, por sua amizade, carinho e ajuda!

Aos meus amigos da graduação pela agradável convivência durante estes anos, por todos os momentos ótimos e vitórias que passamos juntos, por todo apoio naquelas horas mais difíceis. Vocês são o bem mais precioso que levo da USP para minha vida.

Em especial ao Paulo Marcelo de Avellar Silva, por todo seu amor, carinho e dedicação, que foram e são muito importantes para mim, como aluna de mestrado e como pessoa. Obrigada pela ajuda e por tudo mais, essa conquista é sua também!

A todos os funcionários do Instituto de Química – USP, em especial ao Alexandre e Nanci, por todo apoio nestes anos de graduação e pós-graduação.

A Patricia Moraes, pela oportunidade de começar a exercer minha profissão e aprender cada vez mais na Clariant. A todos meus amigos de lá, por terem me recebido bem e pela agradável convivência neste tempo.

“ Venham até a borda, ele disse.

Eles disseram: Nós temos medo.

Venham até a borda, ele insistiu.

Eles foram.

Ele os empurrou... Eles voaram.”

(Guillaume Apollinaire)

Ao meu irmão, por seu apoio e carinho incondicionais.

*A minha mãe, por me ensinar que, mesmo com as dificuldades,
a vida é uma dádiva e temos que fazer o melhor dela.*

Ao meu pai, simplesmente por ser meu maior ídolo e exemplo.

ÍNDICE

Abreviações	7
Resumo / Abstract	8
I) Introdução	
I.1) Compostos Organometálicos	13
I.1.1) Aplicações Sintéticas de Compostos Organometálicos	15
I.1.2) Métodos de Obtenção de Ligações Carbono-Metal	17
I.2) Reações de Hidrometalção de Alcinos	22
I.2.1) Hidroaluminação	24
I.2.2) Hidroboração	27
I.2.3) Hidroestanição	32
I.2.4) Hidrozirconação	35
I.2.5) Hidrosililação	38
I.2.6) Hidroteluração	40
I.3) Compostos Organometálicos de Cobre	46
I.3.1) Reações Envolvendo Organometálicos de Cobre	46
I.3.2) Espécies Organometálicas de Cobre	48
I.3.3) Reações entre Cianocupratos e Teluretos Vinílicos	49
II) Resultados e Discussão	
II.1) Hidroteluração de Álcoois Propargílicos	53
II.1.1) Síntese de Álcoois Propargílicos	54
II.1.2) Hidroteluração	56
II.2) Hidroteluração de Álcoois Propargílicos Protegidos	62
II.2.1) Síntese de Álcoois Propargílicos Protegidos	63
II.2.2) Hidroteluração	70
II.3) Hidroteluração Utilizando o Grupo <i>s</i> -Butilteluroato de Lítio	74

II.4) Reações de Transmetalção Envolvendo Teluretos Vinílicos	75
III) Conclusão	81
IV) Parte Experimental	
IV.1) Síntese de 3-hidróxi alcinos 58c e 58d com acetileto de lítio	83
IV.2) Síntese de 3-hidróxi alcinos 58c e 58d com brometo de acetilmagnésio	83
IV.3) Proteção de 3-hidróxi alcinos com TBDMS	84
IV.4) Síntese e proteção do álcool propargílico	84
IV.5) Proteção de 3-hidróxi alcinos com THP	85
IV.6) Preparação do cloreto de tritila (Ph_3CCl)	85
IV.7) Proteção de 3-hidróxi alcinos com $\text{C}(\text{Ph})_3$	86
IV.8) Hidroteluração de 3-hidroxi-alcinos em meio redutor	86
IV.9) Hidroteluração de 3-hidroxi-alcinos em meio não-redutor	86
IV.10) Hidroteluração de alcinos protegidos em meio não-redutor	87
IV.11) Desproteção do grupo TBDMS usando fluoreto de tetrabutylamônio	87
IV.12) Desproteção do grupo TBDMS usando fluoreto de cézio	87
IV.13) Reações de transmetalção entre teluretos vinílicos e cianocupratos de ordem superior	87
V) Dados Espectroscópicos	90
VI) Espectros Seleccionados	100
VII) Referências Bibliográficas	123

Abreviações

B-H = ligação boro hidrogênio

C-C = ligação carbono carbono

C=C = ligação dupla carbono carbono

DHP = dihidropirano

DIBAL = hidreto de diisobutilalumínio

MeLi = metilítio

n-BuLi = *n*-butilítio

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

Sia₂BH = borana diisoamila

s-BuLi = *sec*-butilítio

TBDMS = *terc*-butildimetilsilano

THF = tetrahydrofurano

THP = tetrahidropirano

UV = ultravioleta

Resumo

O trabalho teve por objetivo principal estudar a reação de hidroteluração de 3-hidróxialcinos (álcoois propargílicos), levando à preparação enantiosseletiva de teluretos vinílicos *Z* funcionalizados com uma hidroxila. Tais sistemas são interessantes do ponto de vista sintético, uma vez que muitas moléculas de interesse biológico possuem duplas ligações associadas a hidroxilas em sua estrutura.

Inicialmente, alguns dos álcoois propargílicos foram preparados em laboratório (**Esquema IA**) e, em seguida, submetidos à reação de hidroteluração (**Esquema IB**).

Esquema I

Como resultado da hidroteluração de álcoois propargílicos, obteve-se uma mistura de regioisômeros 1,2-dissubstituído e 1,1-dissubstituído, sendo que a proporção entre eles variou de acordo com o substituinte R (**Tabela I**).

Tabela I

R	1,2 : 1,1
CH ₃	2:3
CH(CH ₃) ₂	2:1
C ₆ H ₅	2:1
H	1:3

Observou-se que quanto mais volumoso o grupo R, maior foi a quantidade do isômero 1,2-dissubstituído (telureto vinílico de interesse) obtida. Assim, decidiu-se proteger os álcoois propargílicos com grupos protetores volumosos e submetê-los à reação de hidroteluração, sendo os resultados obtidos bastante satisfatórios (**Tabela II**).

Tabela II

$\text{Te}^0 \xrightarrow[2) \text{ } \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{C} \equiv \text{C} \\ \text{OP} \end{array}, \text{EtOH, refluxo}]{1) n\text{-BuLi, THF, t.a.}} \begin{array}{c} (n\text{-Bu})\text{Te} \text{---} \text{CH} \text{=CH} \text{---} \text{R} \\ \text{PO} \end{array} + \begin{array}{c} \text{Te}(n\text{-Bu}) \\ \text{C} \text{=C} \\ \text{PO} \end{array}$		
R	P	Proporção (1,2 : 1,1)
CH ₃	H	2:3
CH ₃	TBDMS	10:1
CH ₃	THP	6:1
CH ₃	C(Ph) ₃	*
CH(CH ₃) ₂	TBDMS	>99:<1
C ₆ H ₅	TBDMS	>99:<1

* Não se observou a formação de telureto vinílico mesmo após 24h de reação.

Os melhores resultados foram obtidos ao se proteger a hidroxila com o grupo *t*-butildimetilsilila (TBDMS), na forma de éter de silício e cabe ressaltar que em alguns casos apenas o telureto vinílico de interesse foi obtido. Em seguida, foram feitas diversas tentativas de desproteger os teluretos vinílicos obtidos empregando sais de flúor, mas não foram obtidos resultados satisfatórios, uma vez que não foi possível obter o telureto com a hidroxila desprotegida. No entanto, os resultados obtidos foram muito interessantes, pois pode-se concluir que a regiosseletividade da reação de hidroteluração depende de fatores estéricos e pode ser controlada. Além disso, foram obtidos enantiosseletivamente teluretos vinílicos *Z*, que representam blocos de construção interessantes para aplicação em síntese orgânica.

Abstract

This project consisted in studying the main characteristics of the hidrotelluration reation of 3-hydroxy alkynes (propargylic alcohols), which lead to the enantiosselective preparation of Z-vinyl tellurides. Such structures are quite interesting for organic synthesis, due to the fact that a large number of biologically relevant compounds contains Z double bonds and hydroxyl groups.

Firstly, propargylic alcohols were prepared (**Scheme IA**) and submitted to hidrotelluration reation (**Scheme IB**).

Scheme I

The formation of two isomers was observed as a result of the hydrotelluration of 3-hydroxy alkynes. The ratio between 1,2-disubstituted and 1,1-disubstituted isomers showed to be dependent on the group (R) present in the alkyne structure (**Table I**).

Table I

R	Ratio (1,2 : 1,1)
CH ₃	2:3
CH(CH ₃) ₂	2:1
C ₆ H ₅	2:1
H	1:3

It was observed that more hindered groups lead to the formation of a larger amount of 1,2-disubstituted derivative (desired vinyl telluride). So, the 3-hydroxy alkynes were protected with hindered groups and submitted to hydrotelluration reaction (**Table II**).

Table II

$\text{Te}^0 \xrightarrow[2) \text{ } \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{C} \equiv \text{C} \\ \text{OP} \end{array}, \text{EtOH, reflux}]{1) n\text{-BuLi, THF, t.a.}} \begin{array}{c} (n\text{-Bu})\text{Te} \text{---} \text{CH} \text{=CH} \text{---} \text{R} \\ \text{PO} \end{array} + \begin{array}{c} \text{Te}(n\text{-Bu}) \\ \text{C} \text{=C} \\ \text{PO} \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{C} \text{=C} \end{array}$		
R	P	Ratio (1,2 : 1,1)
CH ₃	H	2:3
CH ₃	TBDMS	10:1
CH ₃	THP	6:1
CH ₃	C(Ph) ₃	*
CH(CH ₃) ₂	TBDMS	>99:<1
C ₆ H ₅	TBDMS	>99:<1

* It was not observed vinyl telluride formation even after reacting for 24h.

The use of TBDMS as protective group generated the best results and it is noteworthy that for some alkynes only the desired vinyl telluride was obtained. The results were interesting and it is noteworthy that in some cases only the desired vinyl telluride was obtained. In the following step, several tries to desprotect the hydroxyl group were performed, by the use of different fluorine salts, but it was not possible to obtain the free hydroxyl group. Even though, relevant results were observed because it was possible to conclude that the regioselectivity of hydrotelluration reaction is sensitive to steric effects and can be controlled. Besides that, a convenient method for the enantioselective preparation of Z vinyl tellurides was described, which are interesting building blocks for organic synthesis.

Introdução

I) Introdução

I.1) Compostos Organometálicos

Compostos organometálicos podem ser definidos como aqueles que possuem um grupo orgânico (**R**) ligado a um metal ou metalóide (**M**), podendo ser representados por **RM**. O uso destes reagentes teve um efeito profundo na síntese orgânica, que pode ser atribuído à suas características únicas, principalmente sua reatividade.¹ Devido ao fato do metal ser mais eletropositivo que o carbono, pode-se esperar que a polarização de um organometálico seja da seguinte forma:

Como consequência, o grupo **R** ligado ao metal **M** poderá reagir com diversos eletrófilos orgânicos, formando ligações carbono-carbono. Esta característica dos organometálicos é de suma importância para a síntese orgânica, pois facilita a construção de esqueletos carbônicos mais complexos a partir de moléculas menores, processo este que seria praticamente inacessível apenas com o emprego de transformações convencionais de grupos funcionais.

Dentre as diferenciadas características dos compostos organometálicos, pode-se destacar suas altas reatividade e seletividade. A alta reatividade é a propriedade mais representativa desta classe de reagentes e, por existirem muitos elementos metálicos diferentes, as reações promovidas por estes são acompanhadas de alta seletividade, através da escolha do organometálico mais apropriado para determinada transformação. Com base nestas propriedades, compostos organometálicos são empregados como catalisadores de diversos tipos e como reagentes sintéticos em várias preparações.

Outro aspecto bastante característico dos organometálicos é sua capacidade de atuar tanto como bom nucleófilo quanto como base eficiente. Na presença de um aldeído, por exemplo, o organometálico poderá: **a)** atacar a carbonila, atuando como nucleófilo e formando uma nova ligação carbono-carbono, ou **b)** atacar o hidrogênio em α à carbonila, atuando como base e formando um enolato (**Esquema 1**). Este comportamento é bastante relevante na determinação de aplicações sintéticas e limitações no uso de organometálicos.

Esquema 1

Já que quase todos os elementos na tabela periódica podem formar compostos com carbono, as propriedades químicas e físicas destes vão depender muito da natureza do elemento ligado ao carbono, sendo que existem diferentes maneiras de tentar explicá-las. Uma delas seria considerar um composto organometálico como um derivado de hidrocarboneto, tendo um metal como grupo funcional. Isto significa abordar o problema sob um ponto de vista orgânico, que explica muitas propriedades dos compostos em questão. Outra abordagem seria a inorgânica, na qual o grupo orgânico de um organometálico seria encarado como um ligante coordenado ao metal através do átomo de carbono. Neste caso, são as propriedades do metal que exercem maior influência no comportamento do reagente, enquanto o grupo orgânico apenas causa algumas modificações, podendo correlacionar diversas propriedades dos organometálicos. Ambas abordagens apresentam pontos fortes e limitações. No entanto, é importante ter em mente o que cada uma pode oferecer em termos de compreensão das propriedades químicas e físicas dos organometálicos.

De maneira simplificada, estes compostos poderiam ser definidos como aqueles que contém pelo menos uma ligação carbono-metal. Entretanto, esta definição não incluiria derivados contendo silício, boro, fósforo ou telúrio, já que estes não são considerados metais. Por este motivo, estes derivados vêm sendo 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.

A química destes reagentes se desenvolveu como uma área extremamente importante da ciência, contando com diversas literaturas especializadas no assunto, bem como times diferenciados de pesquisadores estudando seus diversos aspectos, já que os organometálicos se encontram em uma região de intersecção de diferentes áreas, como orgânica, inorgânica e biológica.

1.1.1) Aplicações Sintéticas de Compostos Organometálicos

Para ilustrar o potencial sintético de reagentes organometálicos vale apresentar alguns exemplos de sínteses consagradas, cujo sucesso está intimamente ligado ao uso desta classe de compostos. As rotas sintéticas que fazem uso destes são inúmeras e, como exemplo, pode-se citar a síntese da isocarbaciclina.² Análogo estável da prostaciclina, a isocarbaciclina apresenta propriedades como inibição da aglutinação das hemácias e relaxação dos vasos sanguíneos da musculatura lisa. Em sua preparação, utiliza-se *n*-BuLi na reação de metalação do intermediário (1), possibilitando a posterior formação da ligação carbono-carbono (**Esquema 2**).

Esquema 2

Reagentes organometálicos também são muito utilizados como catalisadores. O ligante oticamente ativo BINAP complexado com metais de transição como ródio e rutênio constitui um dos exemplos mais relevantes dessa aplicação de compostos organometálicos. Complexos de BINAP são muito empregados em sínteses enantiosseletivas, por levar a formação de produtos com altos excessos enantioméricos, como na preparação do citrônolol.³ (**Esquema 3**). Em etapas do ciclo catalítico dessas transformações ocorrem ligações transientes metal-carbono.

Esquema 3

A síntese de produtos de química fina, como fármacos e feromônios, é o principal ramo onde são empregados compostos organometálicos, sendo importante ressaltar não só todo seu desenvolvimento no âmbito acadêmico, mas também sua crescente relevância na indústria química, onde são cada vez mais utilizados na produção de agroquímicos, fármacos e produtos para eletrônica.

1.1.2) Métodos de Formação de Ligações Carbono-Metal

Existe um grande número de métodos empregados na obtenção de compostos organometálicos⁴, que podem ser divididos em duas categorias principais: **a)** sínteses envolvendo os metais no estado elementar e **b)** sínteses envolvendo os compostos metálicos.

a) Sínteses envolvendo metais no estado elementar

Síntese direta: Este é o método mais geral e, provavelmente, o mais importante para preparação de compostos organometálicos, por meio da reação do metal (**M**) com um haleto orgânico (**RX**) (**Esquema 4**).

Esquema 4

As velocidades e os rendimentos das reações são bastante variados, sendo dependentes do metal e do haleto usados, bem como das condições de reação. Quanto mais eletropositivo é o metal, mais rapidamente ocorre a reação e em condições mais suaves. No caso de metalóides, que geralmente formam ligações covalentes mais fortes entre os átomos, as reações requerem condições mais vigorosas. Os haletos mais utilizados são cloretos e brometos e vale ressaltar que haletos alquílicos tendo um hidrogênio em α ao haleto podem sofrer deidrohalogenação na presença de metais ativados, formando olefinas.

Reações entre metal e hidrocarbonetos: Esta reação pode ser usada na preparação de derivados alquílicos e arílicos dos metais alcalinos e alcalinos terrosos mais ativos (**Esquema 5**).

Esquema 5

Existem outros métodos para a formação de ligação carbono-metal utilizando metais no estado elementar, como reações entre monóxido de carbono e metais e o emprego de vapores de metais, que embora menos relevantes que os citados anteriormente, têm sido amplamente estudados.⁵

b) Sínteses envolvendo compostos metálicos

Sínteses utilizando compostos metálicos como materiais de partida são muito comuns e usadas principalmente com os elementos menos eletropositivos e menos reativos. Estes processos podem ser divididos em duas categorias principais: *reações de troca* e *reações de adição*.

Reações de Troca: A tabela a seguir resume os principais tipos de reações de troca empregadas na síntese de compostos organometálicos (**Tabela 1**).¹

Tabela 1: Reações de troca empregadas na síntese de organometálicos

Linha	Reação	Esquema
1	Troca carbono-halogênio	$R-M + M'-X \longrightarrow R-M' + M-X$
2	Troca metal-hidrogênio	$R-M + H-R' \longrightarrow R'-M + R-H$
3	Troca metal-metal	$R-M + M' \longrightarrow R-M' + M$
4	Reações de acoplamento	$A-M + B-X \longrightarrow B-A + M-X$

* R/R' = grupo orgânico, X = halogênio, M/M' = metal, metalóide (podendo estar ligados a outros grupos orgânicos), A/B = grupo orgânico ligado a um metal.

A troca carbono-halogênio (**Tabela 1, linha 1**) é um dos métodos mais utilizados para preparar organometálicos, onde M deve ser mais reativo e menos eletronegativo que M'. Geralmente M é um metal alcalino ou alcalino terroso, mas compostos alquílicos de alumínio ou de zinco podem ser usados se necessária uma reatividade menor (**Esquema 6**).

Esquema 6

Um exemplo representativo da troca metal-hidrogênio (**Tabela 1, linha 2**), geralmente denominada metalação, seria a utilização de *n*-BuLi (**2**) para preparar outros derivados alquílicos litiados (**Esquema 7**). Como o butano (**5**) é um ácido mais fraco que o benzeno (**3**), a reação desloca-se no sentido da formação de butano e fenillítio (**4**). Isso ocorre de maneira similar para muitos outros derivados alquílicos e arílicos, possibilitando a fácil preparação de um amplo espectro de organometálicos de lítio.

Esquema 7

A troca metal-metal (**Tabela 1, linha 3**) é caracterizada pela reação de um organometálico pouco reativo (**6**) com um metal mais ativo (**Zn**), favorecendo a formação de um composto metálico com reatividade maior (**7**) (**Esquema 8**).

Esquema 8

Finalmente, reações de acoplamento (**Tabela 1, linha 4**) são muito usadas na síntese de organometálicos. Uma vantagem deste método é o fato de MX ser um sal iônico, cuja formação é exotérmica (em geral), contribuindo para o deslocamento da reação no sentido dos produtos (**Esquema 9**). Por este motivo, este método é normalmente aplicado em casos onde a formação da ligação entre o metal e o grupo orgânico não é fácil, devido à estrutura ou substituintes do grupo.

Esquema 9

Reações de Adição: A tabela a seguir mostra os principais tipos de reações de adição empregadas na síntese de compostos organometálicos (**Tabela 2**).¹

Tabela 2: Reações de adição empregadas na síntese de organometálicos

Linha	Reação	Esquema
1	Adição oxidativa	$\text{CH}_3\text{PtClL}_2 + \text{CH}_3\text{Cl} \longrightarrow (\text{CH}_3)_2\text{PtCl}_2\text{L}_2$ <p style="text-align: center;">L = ligante</p>
2	Organometalação	$\text{M}-\text{R} + \text{CH}_2=\text{CH}_2 \longrightarrow \text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$
3	Hidrometalação	$\text{M}-\text{H} + \text{CH}_2=\text{CH}_2 \longrightarrow \text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$

A adição oxidativa (**Tabela 2, linha 1**) é muito similar à síntese direta, com a diferença que o metal já está parcialmente oxidado. O metal deve apresentar dois estados de oxidação estáveis, geralmente ocorrendo em metais do grupo IIIA até VIA em seus estados mais baixos de oxidação. Esta metodologia é muito empregada em síntese orgânica, especialmente no caso de metalóides.

A organometalação (**Tabela 2, linha 2**) é caracterizada pela reação de organometálicos mais reativos com a ligação π de olefinas, sendo amplamente investigada para compostos de organoalumínio, que levam à formação de polímeros de cadeia longa (**Esquema 10**).

Esquema 10

A reação de hidrometalação (**Tabela 2, linha 3**) envolve a quebra de uma ligação carbono-carbono e de uma ligação metal-hidrogênio, seguida pela formação de ligações carbono-metal e carbono-hidrogênio. Esta transformação desempenha um papel importante em processos industriais que envolvem o uso de compostos de metais de transição como catalisadores e tem sido amplamente estudada. Por ser a metodologia de hidroteluração de alcinos o foco principal deste trabalho, reações de hidrometalação envolvendo diferentes metais serão descritas em maiores detalhes nas seções a seguir.

1.2) Reações de Hidrometalacão de alcinos

Dentre os inúmeros desafios que os químicos orgânicos sintéticos vêm se deparando ao longo do tempo, destaca-se a síntese de alcenos substituídos. Este tipo de funcionalidade é amplamente encontrado em produtos naturais e compostos de interesse biológico e, por este motivo, a preparação regio e estereosseletiva de alcenos substituídos têm sido muito estudada. Neste âmbito, espécies metálicas alquenílicas vêm recebendo atenção especial, por serem precursores versáteis para a preparação de inúmeros alcenos substituídos.⁶

Compostos metálicos alquenílicos possuem características diferenciadas, pois apresentam uma ligação dupla associada à reatividade de um átomo metálico, o que permite que outras funcionalidades sejam posteriormente introduzidas na molécula. Por estas razões, rotas para a preparação de compostos metálicos alquenílicos vêm sendo desenvolvidas, sendo que as mais populares, até o momento, são a hidrometalacão e carbometalacão de alcinos, tanto terminais quanto internos (**Esquema 11**). Recentemente, a metalometalacão surgiu como meio de preparar uma olefina funcionalizada com dois metais de reatividades diferenciadas, de maneira regio e estereodefinida.⁷

R = organoíla; R¹ = R² = organoíla, H
M = Si, Sn; M¹ = Li, Mg, Al, Cu, B, Zn
M² = Al, Zn, B, Sn, Se, Te; M³ = Cu, Al

(a) = Metalometalacão; (b) = Hidrometalacão; (c) = Carbometalacão

A hidrometalação de alcinos representa a rota mais simples e direta para organometálicos alquênílicos, sendo que existem diversos metais que promovem esta transformação, como boro⁸, alumínio⁹, zircônio¹⁰, estanho¹¹ e telúrio.¹² Na maior parte dos casos, esta transformação apresenta alta estereosseletividade *syn*. Entretanto se observa isomerização em alguns casos, levando à mistura de produtos. Cabe ressaltar ainda que a reação leva a melhores resultados quando catalisada por metais de transição.

Os mecanismos das hidrometalações de alcinos, catalisadas ou não, ainda são objetos de estudo, mas existem algumas proposições consistentes com observações experimentais.⁶ De maneira simplificada, a hidrometalação de alcinos, na ausência de catalisador, envolve duas etapas principais: coordenação reversível do alcino a um orbital vazio do metal e inserção da ligação coordenada metal-hidreto à ligação π do alcino (**Esquema 12**).

Esquema 12

A concentração do intermediário **8** deve diminuir à medida que o tamanho dos substituintes na ligação tripla aumenta, mas este efeito é relativamente pequeno, uma vez que a coordenação ocorre no centro da ligação, onde os efeitos estéricos são poucos pronunciados. De maneira análoga, a concentração de **8** deve aumentar conforme cresce a densidade eletrônica no sistema π , sendo que a presença de substituintes elétron doadores deve favorecer a formação do intermediário **8** e, conseqüentemente, favorecer a reação.

A regioseletividade observada em reações de hidrometalação dependente não só do metal envolvido, mas também de heteroátomos ligados ao sistema π , uma vez que estes o polarizam. No caso de grupos doadores de elétrons, como trialkilsilila, a polarização é governada pela hiperconjugação na ligação σ , resultando em uma estabilização da deficiência eletrônica na posição β em relação à ligação entre o átomo de carbono e o metal (**Figura 1a**). Conseqüentemente, o metal se liga ao carbono vizinho ao grupo silila. Na presença de

doadores mesoméricos, como os átomos de N ou O, o metal irá se ligar ao carbono β , rico em elétrons (**Figura 1b**), enquanto para doadores mesoméricos que apresentam elétrons desemparelhados na terceira camada (átomos de S ou P, por exemplo), a polarização da ligação é contrária à proposta para átomos de N ou O, levando a uma regiosseletividade diferente na reação de hidrometalatação (**Figura 1c**).

Figura 1

Como já mencionado, os mecanismos envolvidos na hidrometalatação de alcinos ainda não são profundamente compreendidos, mas é possível afirmar que fatores como o tipo de metal envolvido na reação e heteroátomos presentes no alcino irão influenciar muito nos resultados obtidos. Por este motivo, tais fatores serão abordados em maiores detalhes, avaliando-se vantagens e limitações encontradas ao se utilizar diferentes metais para promover reações de hidrometalatação.

1.2.1) Hidroaluminação

A adição de hidretos de alquilalumínio a compostos insaturados é denominada hidroaluminação, que após subsequente hidrólise, constitui um método simples e conveniente para a obtenção de alcenos substituídos (**Esquema 13**).⁹ O hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) é o mais empregado neste tipo de transformação.

Esquema 13

A hidroaluminação é uma transformação bastante versátil e os resultados obtidos com o emprego desta metodologia irão depender da natureza dos substituintes do alcino, que podem influenciar tanto na regioquímica quanto na estereoquímica do produto. De maneira geral, a reação funciona bem para acetilenos dissustituídos e quando este é assimétrico, o alumínio deve entrar no carbono menos impedido da ligação (**Esquema 14**).¹³

Esquema 14

R	R ¹		
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	50 %	50 %
Bu	Me	67 %	33 %
Ph	Me	18 %	82 %
Ph	<i>t</i> -Bu	0 %	100 %

A hidroaluminação de acetilenos dissustituídos (ligação tripla interna) leva à formação preferencial (quase exclusiva) do produto de redução *syn* da tripla ligação.¹⁴ No entanto, para acetilenos terminais observa-se tanto o produto de hidroaluminação (**10**) quanto o de desprotonação (**11**) (**Esquema 15**).¹⁵

Esquema 15

O problema foi minimizado com o uso de derivados trimetilsililados de acetilenos terminais, já que estes levam quase exclusivamente à formação de 1,1-dimetaloalcenos (**12**), produto de adição *anti*.¹⁶ Ambos metais podem ser substituídos neste caso, levando à síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos (**13**). O primeiro passo seria aumentar a nucleofilicidade da ligação C-Al, utilizando MeLi e alquilar o alanato formado com retenção de configuração, com o emprego de eletrófilos reativos (**Esquema 16**).

Esquema 16

Estudos mostraram que o produto cinético da hidroaluminação é o resultante da adição *syn* **15**.¹⁷ No entanto, observa-se isomerização rápida para o produto termodinâmico *anti* **17**, o que pode ser atribuído à hiperconjugação no estado de transição **16** que leva ao intermediário **14**, possibilitando a rotação da ligação C-C (**Esquema 17**). Contudo, a velocidade de isomerização pode ser diminuída pela adição de doadores eletrônicos adequados como *N*-metilpirrolidina, resultando na formação do aduto *syn* **15**.

Esquema 17

Do ponto de vista sintético, a hidroaluminação de derivados trimetilsililados representou um avanço grande para a química de compostos de alumínio, por aumentar suas possibilidades de aplicações em rotas sintéticas, principalmente envolvendo olefinas substituídas.

1.2.2) Hidroboração

A hidroboração, descoberta por H.C. Brown em 1959,¹⁸ é a reação mais conhecida envolvendo compostos orgânicos de boro e pode-se afirmar que, dentre as reações de hidrometalação, é a melhor explorada. O principal reagente empregado neste tipo de transformação é a borana **18** (geralmente disponível na forma complexada com THF), que na presença de olefinas forma trialquilboranas **19**, uma vez que ocorrem três adições consecutivas à insaturação (Esquema 18).

Esquema 20

Utilizando-se 9-BBN é possível sintetizar organoboranas contendo uma tripla ligação, uma vez que em sua presença uma olefina sofre hidroboração preferencialmente em relação à tripla ligação, em contraste ao que se observa com outras dialquilboranas (**Esquema 21**).²¹

Esquema 21

As reações entre borana diisoamila (Sia_2BH) e alcinos terminais ou internos em quantidades equimolares procede de maneira satisfatória para gerar a borana vinílica, sendo que a dihidroboração subsequente não ocorre em quantidades significativas mesmo com excesso da borana.¹⁹ Como a dihidroboração é observada ao se tratar alcinos terminais com 9-BBN, o uso de borana diisoamila é uma boa alternativa para sínteses onde seja necessária a hidroboração de 1-alcinos, como por exemplo na preparação de aldeídos (**Esquema 22**).^{19a} Além disso, ao contrário da 9-BBN, a borana diisoamila reduz preferencialmente a ligação tripla de um sistema enínico do que a ligação dupla.

Esquema 22

Além das boranas apresentadas, existem outros tipos de reagentes de boro que são utilizados na hidroboração de alcinos, sendo que cada um apresenta características diferentes, que irão direcionar sua aplicação em sínteses.²² A regiosseletividade da reação está bastante ligada ao tipo de borana usada e, como ilustrado no esquema a seguir, pode ser influenciada tanto por fatores estéricos como eletrônicos.

Esquema 23

Reagente de boro	$n\text{-C}_3\text{H}_7-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$		$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	
	↑	↑	↑	↑
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	40	60	74	26
Sia_2BH	39	61	19	81
9-BBN	22	78	65	35
$\text{Br}_2\text{BH} \cdot \text{SMe}_2$	25	75	64	36
Mes_2BH	10	90	2	98

A adição de B-H a ligação tripla geralmente ocorre de forma *syn*, mas frequentemente observa-se isomerização para o produto *anti*. No caso da hidroboração de 1-(trimetilsil)-1-alcinos, esta isomerização ocorre de maneira muito lenta, possibilitando a obtenção estereosseletiva do produto de adição *syn*, sendo assim muito úteis em rotas sintéticas por levar a produtos e intermediários com estereoquímica definida (**Esquema 24**).

Esquema 24

Compostos orgânicos de boro, podem ser convertidos em produtos com as mais diversas funcionalidades, o que faz esta classe de compostos ser particularmente interessante sob o ponto de vista sintético. Dentre tais transformações, destaca-se a conversão de organometálicos de boro em compostos contendo oxigênio (**Esquema 25**).

Esquema 25

Por ser uma metodologia versátil para a preparação de compostos orgânicos de boro, a hidroboração é muito usada na preparação de fármacos e feromônios. Um bom exemplo é a síntese do bombicol, hormônio sexual dos bichos-da-seda machos, que é obtido através da

hidroboração do composto acetilênico **24** com catecol borana **25**, seguida de acoplamento cruzado com catalisador de paládio (**Esquema 26**).²³

Esquema 26

1.2.3) Hidroestanição

A reação entre acetilenos e hidretos de estanho é denominada hidroestanição, um método eficiente de obter compostos orgânicos de estanho funcionalizados.²⁴ A adição de hidretos de estanho geralmente segue por um mecanismo de reação homolítica em cadeia, promovida por iniciadores ou radiação UV. No caso de um alcino terminal, o radical formado pela adição do estanho ao carbono terminal é mais estável que o formado pela adição no carbono interno, já que o primeiro é estabilizado por ressonância. Desta maneira, a

hidroestanilação de um alcino irá gerar quase exclusivamente o produto com o átomo de estanho ligado ao carbono terminal, sendo assim uma reação altamente regioseletiva.

A hidroestanilação de alcinos é um dos métodos mais populares para a preparação de estananos vinílicas, que têm sido cada vez mais importantes como intermediários em síntese orgânica.¹¹ A reação segue estereoquímica *anti*, mas sob condições apropriadas, como hidreto de estanho em excesso e iniciadores de radicais livres, o produto cinético (*Z*) tende a isomerizar para o isômero mais estável (*E*), que é obtido em alto grau de pureza (ca. 90%) (**Esquema 27**).

Esquema 27

Tanto a regioseletividade quanto a estereosseletividade da hidroestanilação são afetadas pela presença de grupos funcionais no alcino submetido à reação. Mostramos alguns exemplos no esquema a seguir.²⁵

Esquema 28

Neste âmbito, cabe ressaltar a hidroestanilação de éteres e álcoois acetilênicos, que apresentam resultados satisfatórios de compostos vinílicos com configuração definida. No caso de éteres, a reação feita com excesso de hidreto de tributilestano forma preferencialmente o derivado com átomo de estanho substituído no carbono terminal (**26**), na configuração *E* (**Esquema 29**). Observa-se a formação de pequena quantidade do produto com o estanho substituído no carbono interno (**27**), principalmente se o grupo éter está ligado ao carbono propargílico. No entanto, em alcinos com o grupo éter distante da tripla ligação (**28**) a adição de tributilestano ocorre quase exclusivamente na posição terminal, sendo que a proporção entre os isômeros *Z* e *E* irá variar com as condições experimentais.

Esquema 29

A hidroestanilação de álcoois acetilênicos é menos seletiva. Na reação do álcool propargílico é possível observar a formação dos isômeros *E* e *Z*, provenientes da adição ao carbono terminal, e o derivado geminal, pela adição ao carbono interno da tripla.²⁶ A substituição de grupos alquílicos no carbono propargílico faz com que a adição seja quase exclusiva ao carbono terminal, com formação preferencial do isômero *E* (**29**) (**Esquema 30**). Por outro lado, o uso de acetilenos dissustituídos (**30**) gera exclusivamente álcoois alílicos com tributilestano na posição α em relação à hidroxila, com maior quantidade do isômero *Z*.

Esquema 30

1.2.4) Hidrozirconação

A hidrozirconação de compostos insaturados é uma reação importante para a síntese orgânica por diversas razões, dentre as quais pode-se destacar condições amenas de reação, eficiência e possibilidade de controlar tanto a regioquímica como a estereoquímica da adição do zircônio a insaturação.²⁷ O reagente empregado na transformação é o complexo de zircônio **31**. Na presença deste, alcinos formam zirconatos vinílicos **32**, que podem ser empregados com sucesso na formação de ligações carbono-carbono, através do acoplamento com cianocupratos de ordem superior **33**, seguido de adição do tipo Michael a cetonas α,β -insaturadas **34** (**Esquema 31**). Em geral, o produto da hidrozirconação não é isolado, sendo a solução deste em benzeno ou tolueno (solventes comumente usados na reação) caracterizada por RMN e o produto usado diretamente em transformações subsequentes, como no caso do acoplamento com cianocupratos citado anteriormente.

Esquema 31

Alcinos são mais reativos frente a hidrozirconação que alcenos. Por este motivo, a reação tanto de eninos²⁸ quanto de alcinos contendo uma nitrila²⁹ com hidreto de zirconoceno leva a produtos com zircônio adicionado apenas à ligação tripla (em alcenos iria ocorrer adição na ligação C≡N) (**Esquema 32**). De maneira análoga, a hidrozirconação de ésteres alquínicos é possível, especialmente se o éster possui um grupo estericamente impedido, para dirigir a adição do complexo de zircônio à tripla ligação.³⁰

Esquema 32

A hidrozirconação de alcinos é uma reação altamente regioseletiva e parece ser dirigida basicamente por fatores estéricos. Assim, alcinos terminais sempre irão resultar em zirconatos alquênílicos terminais e alcinos dissustituídos assimétricos levam a produtos com o zircônio ligado preferencialmente ao átomo de carbono menos impedido estericamente. Além disso, a reação também apresenta alta estereosseletividade, uma vez que a adição do hidreto de zirconoceno à tripla ligação segue, preferencialmente, mecanismo *syn*.³¹

Por suas características diferenciadas, utilizar zirconatos vinílicos como intermediários em síntese orgânica apresenta vantagens, que podem ser convenientemente aproveitadas, por exemplo, na síntese de prostaglandinas. Uma rota para a preparação de tais compostos envolve a adição conjugada de cupratos vinílicos funcionalizados **36** a ciclopentenona substituída **37**. Preparando-se o cianocuprato de ordem superior (**36**) a partir de zirconatos vinílicos **35**, obtém-se prostaglandinas protegidas e enantiomericamente enriquecidas **38** em uma única operação, que faz uso da quimio e estereosseletividade da hidrozirconação (**Esquema 33**).

Esquema 33

I.2.5) Hidrosililação

A reação na qual silanos são adicionados a compostos insaturados é denominada hidrosililação.³² Sob o ponto de vista comercial, esta reação é muito importante por ser o processo de síntese de diversos intermediários orgânicos de silício, que são amplamente utilizados nas indústrias eletrônica, de construção, alimentícia, de plásticos, de papéis e de cosméticos, além de serem empregados em tratamentos médicos.³³

Na ausência de catalisadores, esta reação ocorre a altas temperaturas e pressões, mas geralmente emprega-se catálise fotoquímica, por peróxidos, por aminas terciárias ou por metais de transição para favorecer a reação.³⁴ O mecanismo da hidrosililação varia de acordo com alguns fatores, como solvente e temperatura de reação, mas irá depender principalmente do tipo de catálise empregada.

Na presença de peróxidos, radiação UV ou raios γ (iniciadores de reações radicalares), a ligação Si-H é quebrada de maneira homolítica, gerando um radical silila **39**, que se adiciona à ligação tripla. A estabilidade deste radical formado (**40**) irá determinar a regioselectividade da reação. O radical **40** irá remover um hidrogênio de uma outra molécula de silano, completando o ciclo catalítico e regenerando o radical silila **39** (Esquema 34).³⁵

Esquema 34

Por outro lado, o mecanismo de reações de hidrosililação catalisadas por metais de transição pode ser racionalizado de acordo com o ciclo catalítico apresentado a seguir

(Esquema 35). Inicialmente o alcino coordena ao metal de transição, formando o complexo **41**, que sofre adição oxidativa à ligação Si-H para gerar o complexo **42**. Em seguida, o alcino é inserido na ligação M-H do complexo **42** para gerar um complexo metálico alquênico (**43**), que interage com outra molécula de alcino, induzindo o acoplamento dos ligantes alquênico e silílico e regenerando o complexo **41**.³⁶

Tipicamente, obtêm-se misturas de régio e estereoisômeros como resultado da hidrosililação. No entanto, empregando catálise por metais de transição a tendência é que ocorra adição *syn*, levando a bons resultados com relação a régio e estereoquímica. Um dos catalisadores mais usados é o ácido cloroplático. O esquema a seguir ilustra seu emprego na hidrosililação de alcinos de trimetilsilila, que ocorre de maneira altamente regiosseletiva, já que nova ligação C-Si irá se formar no átomo de carbono mais distante do grupo silano terminal (**Esquema 36**). Cabe ressaltar que isto ocorre de maneira oposta ao observado para a maioria das hidrometalações de 1-(trimetilsilil)-1-alcinos, nas quais o metal entra no carbono adjacente ao grupo silila.⁶

Esquema 36

A hidrosililação de alcinos deficientes em elétrons, como o fenilacetileno, pode ser catalisada por aminas terciárias, sendo a adição nucleofílica do ânion triclorossilíco **44** à insaturação o mecanismo proposto para a reação (**Esquema 37**).³⁷

Esquema 37

1.2.6) Hidroteluração

A reação entre uma olefina ou um alcino e um ânion telurolato em meio prótico é denominada hidroteluração. A transformação é altamente estereosseletiva, gerando apenas teluretos vinílicos **46** com a configuração *Z* na dupla ligação.¹² Além disso, os teluretos obtidos são “estereoquimicamente estáveis”, uma vez que evidências de isomerização para a olefina *E* não foram relatadas até hoje. Por ser muito susceptível a oxidação, o ânion telurolato (**45**) é gerado *in situ* pela adição de *n*-BuLi a telúrio elementar (**Esquema 38, rota a**)³⁸ ou pela redução do ditelureto de dialquila correspondente (**Esquema 38, rota b**)¹².

Esquema 38

Teluretos vinílicos **46**, produtos da reação de hidroteluração, destacam-se dentre as diversas classes de compostos orgânicos de telúrio por apresentarem a reatividade peculiar do átomo de telúrio, associada a uma ligação dupla, sendo capazes de participar no processo de formação de ligação C-C de forma altamente estereosseletiva. Além disso, também apresentam vantagens frente a outros metais (metalóides) empregados em reações de hidrometalção de alcinos. Reações como hidroboração,⁸ hidroaluminação,⁹ hidrozirconação,¹⁰ hidroestanição,¹¹ e hidrosililação³² são rotas conhecidas para uma enorme variedade de compostos organometálicos que, em sua maioria, apresentam configuração *E* na dupla ligação, ou misturas de estereoisômeros. No entanto, a hidroteluração de alcinos gera unicamente teluretos vinílicos *Z*, sendo inclusive uma rota vantajosa para chegar a outros organometálicos com esta configuração, como cianocupratos vinílicos de ordem superior (seção I.3.3).³⁹ A configuração *Z* da dupla ligação do telureto vinílico é mantida na troca de ligantes e não se observa inversão, o que torna este método interessante para a síntese de moléculas que contenham insaturações com esta geometria.

Sínteses de sistemas deste tipo já foram alvos de estudos em nosso laboratório, como a preparação da (-)-*Macrolactina A*,⁴⁰ um composto com ação antiviral e citotóxica, e o *Siphonodiol*,⁴¹ um metabólito bioativo oriundo de organismos marinhos (Figura 2). Assim, pode-se afirmar que teluretos vinílicos apresentam um grande potencial sintético, justificando o crescente interesse dos químicos orgânicos sintéticos nesta área da química.

Figura 2: moléculas com insaturações de configuração Z.

O tempo e a regiosseletividade da reação de hidroteluração são dependentes da estrutura do alcino e do ânion telurolato.⁴² Ânions telurolatos de alquila reagem mais rapidamente que os correspondentes telurolatos de arila, enquanto dialcinos conjugados apresentam velocidade de reação ainda maior. Alcinos conjugados a sistemas insaturados apresentam maior regiosseletividade, formando-se apenas o telureto vinílico substituído no C1 (**Tabela 3, itens 1-4**). No entanto, alcinos contendo grupos eletrodoadores no C3 (**Tabela 3, item 5**) apresentam menor regiosseletividade, ocorrendo formação do derivado geminal **47b**.

Tabela 3: hidroteluração de alcinos

$\text{RTeTeR} \xrightarrow[\text{N}_2, \text{t.a.}]{\text{NaBH}_4 / \text{EtOH}} [\text{RTeNa}] \xrightarrow[\text{refluxo}]{\text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{H}} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{RTe} \quad \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$						
Item	R	R ¹	Tempo de reação (h)	Produto	Rendimento (%)	Referência
1	Ph	Ph	20		93	43
2	<i>n</i> -Bu	Ph	1,7		93	44
3	<i>n</i> -Bu		0,25		89	45
4	<i>n</i> -Bu		5		83	43
5	<i>n</i> -Bu		5	 47a:47b (9:1)	80	46

A reatividade de compostos orgânicos de telúrio está associada principalmente com a capacidade do metalóide de estabilizar cargas adjacentes positivas ou negativas, enfraquecendo a ligação C-Te. Na reação entre teluretos vinílicos e nucleófilos como RM (R = alquila, arila; M = Li, MgX, CuX) não se observa reação tipo Michael nem desprotonação em α , ocorrendo apenas clivagem da ligação C-Te, que leva a organometálicos vinílicos sinteticamente interessantes.⁴⁷

Quanto ao mecanismo das reações de hidroteluração, o modelo proposto mais adequado seria o ataque do ânion formado **48** ao alcino **49**, seguido da captura de próton do solvente. Em nosso laboratório, foi realizada uma tentativa de elucidar o mecanismo da reação, utilizando óxido de deutério no lugar de etanol.⁴⁸ (**Esquema 39**). Verificou-se, no entanto, a

formação de teluretos vinílicos com átomos de deutério ligados a C1 e C2, que não está de acordo com o mecanismo proposto.

Esquema 39

Recentemente, foi publicado na literatura um estudo envolvendo este mecanismo,⁴⁹ no qual realizaram-se experimentos para determinar se o hidrogênio seria proveniente do etanol (solvente) ou do NaBH_4 (agente redutor) utilizados na reação (**Esquema 40**). Como esperado, quando o fenilacetileno foi tratado com ditelureto de dibutila em presença de NaBD_4 e etanol, não se observou formação de nenhum produto deuterado (**Esquema 40, rota a**). Por outro lado, tanto um alceno dideuterado **50** quanto um monodeuterado **51** foram verificados com a utilização de NaBH_4 e etanol deuterado (**Esquema 40, rota b**). Acredita-se que o produto dideuterado resulta do fenilacetileno deuterado (**52**), que sofreu uma troca do hidrogênio acetilênico por deutério. Esta proposição pôde ser confirmada mediante o tratamento de fenilacetileno com NaBH_4 e etanol deuterado antes de submetê-lo à reação de hidroteluração (**Esquema 40, rota c**).

Esquema 40

Com base nestes experimentos, que indicaram a fonte de hidrogênio da reação como sendo o solvente prótico e não o hidreto do agente redutor (NaBH_4), uma nova metodologia para a síntese de alcinos tri- e tetrasubstituídos foi desenvolvida. Esta rota consiste em trocar o solvente prótico por eletrófilos mais elaborados, aumentando a versatilidade da reação de hidroteluração (**Esquema 41**).

Esquema 41

Este é mais um exemplo que, juntamente com os demais discutidos, demonstra o enorme potencial sintético dos compostos orgânicos de telúrio e confirma o crescente interesse dos químicos orgânicos sintéticos nesta área da química. A transformação sintética mais importante envolvendo compostos de telúrio em geral seria a conversão de teluretos vinílicos em compostos organometálicos reativos. Esta conversão é realizada através da reação entre teluretos vinílicos e reagentes de alquilítio⁵⁰ ou espécies organometálicas de cobre.⁴³ Por este motivo, nas seções seguintes desta tese será feita uma breve revisão sobre compostos organometálicos de cobre.

I.3) Compostos Organometálicos de Cobre

Reagentes organometálicos de cobre são uma ferramenta indispensável na síntese orgânica, sendo empregados em uma enorme variedade de reações que envolvem a formação de ligações carbono-carbono. Estas transformações, em sua imensa maioria, são caracterizadas por altas quimo, regio e estereosseletividades.⁵¹

Espécies orgânicas de cobre têm sido largamente empregadas na preparação de inúmeros produtos naturais e compostos biologicamente ativos.⁵² A síntese da prostaglandina E₂ (**54**) é um exemplo da importância desta classe de compostos na obtenção de moléculas de interesse biológico, envolvendo uma espécie enantiomericamente pura de cobre **53** na etapa chave do processo (**Esquema 42**).

Esquema 42

I.3.1) Reações Envolvendo Organometálicos de Cobre

A química de compostos orgânicos de cobre é bastante abrangente, apresentando um amplo espectro de espécies reativas e de aplicações sintéticas, dentre as quais cabe ressaltar as reações de adição conjugada à sistemas α,β -insaturados.⁵¹ Uma vasta quantidade de “aceptores

de Michael” são compatíveis com esta metodologia, sendo que recentemente o desenvolvimento de processos assimétricos tem recebido atenção especial⁵³ (**Esquema 43**).

Esquema 43

No entanto, adições conjugadas de cupratos tanto a aldeídos α,β-insaturados como a amidas α,β-insaturadas representam uma limitação da metodologia, devido à competição com a reação de adição 1,2 no caso dos primeiros e à baixa reatividade das últimas. Para a maioria dos casos, este problema foi contornado mediante a utilização de haletos de trimetilsilano na reação de adição conjugada.⁵⁴

1.3.2) Espécies Organometálicas de Cobre

Atualmente são conhecidas diversas espécies de cobre, que diferem entre si em vários aspectos, como o tipo de ligante presente em sua estrutura, sua reatividade e por serem usadas de maneira catalítica ou em quantidades estequiométricas na reação. Consequentemente, cada classe encontra diferentes aplicações dentro da síntese orgânica e o sucesso de transformações envolvendo organometálicos de cobre está, em geral, intimamente ligada a escolha da espécie certa. Na tabela a seguir são apresentados os principais tipos de reagentes organometálicos de cobre.⁵⁵

Tabela 4: Tipos de reagentes organometálicos de cobre.

Tipo	Reação	Observações
Espécies catalíticas de cobre	$\text{RMgX (ou RLi)} + 25 \text{ mol\% CuX}$	R = alquila, arila, vinila CuX = CuI ou CuBr.SMe ₂ CuZ = CuSPh ou CuOt-Bu RM = RLi ou RMgX
Reagentes mono-organocobre	$\text{RM} + \text{CuX} \rightarrow \text{RCu}$	
Homocupratos	$2 \text{ RM} + \text{CuX} \rightarrow \text{R}_2\text{CuM}$	
Heterocupratos	$\text{RM} + \text{CuZ} \rightarrow \text{RCu(Z)M}$	
Homocupratos de ordem superior	$3 \text{ RLi} + 2 \text{ CuI} \rightarrow \text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$ $5 \text{ RLi} + 3 \text{ CuI} \rightarrow \text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$	
Cianocupratos de ordem superior	$2 \text{ RM} + \text{CuCN} \rightarrow \text{R}_2\text{Cu(CN)M}_2$	

Reações envolvendo reagentes de Grignard catalisadas por compostos de cobre apresentam vantagens como fácil preparação e pouca quantidade do reagente de cobre, sendo muito utilizados em substituições alquílicas e processos de adição conjugada.

Dentre os reagentes de organocobre, um dos tipos mais utilizados são os homocupratos, por apresentarem maior nucleofilicidade e estabilidade se comparados a seus correspondentes mono-organocobre, além de formarem soluções mais homogêneas, levando a resultados mais reprodutíveis. Já as espécies denominadas heterocupratos apresentam maior estabilidade térmica que homocupratos e, apesar de serem menos reativos que estes, também são muito eficientes em reações de transferência de grupos orgânicos.

Existem poucos relatos sobre a utilização de homocupratos de ordem superior em sínteses. No entanto, heterocupratos de ordem superior representam uma ferramenta sintética bastante versátil, por serem facilmente preparados, relativamente estáveis e apresentarem reatividade similar a dos homocupratos.

Cianocupratos de ordem superior $[R_2Cu(CN)Li_2]$ apresentam reatividade diferenciada em relação a seus análogos de ordem inferior (R_2CuLi), fato que pode ser explicado pela possível formação de uma estrutura onde existiriam três ligantes na esfera de coordenação da espécie de cobre (I). Esta classe de compostos apresenta estabilidade considerável, em relação a derivados de ordem inferior e homocupratos, além de suas reações serem altamente seletivas. Aparentemente, a existência do grupo cianeto no cluster do cuprato tem grande influência na reatividade dos cianocupratos de ordem superior. Como exemplo, a presença do grupo CN comprovadamente aumenta a diastereosseletividade em diversos processos de adição conjugada a compostos α,β -insaturados.⁵⁶ Além disso, cianocupratos de ordem superior apresentam maior reatividade frente a reações de substituição de haletos de alquila⁵⁷ e aberturas de epóxidos⁵⁸ que outras espécies de cobre (**Esquema 44**). Ainda geram ótimos resultados em reações de transmetalração com outras espécies organometálicas, como teluretos vinílicos, reação bastante explorada em nosso grupo.

1.3.3) Reações entre cianocupratos e teluretos vinílicos

A conversão de teluretos vinílicos em compostos organometálicos reativos é considerada a transformação sintética mais importante envolvendo compostos de telúrio. Esta conversão é realizada através da reação entre teluretos vinílicos **55** e reagentes de alquilítio **56**

disponíveis comercialmente⁵⁰ ou espécies organometálicas de cobre **57** de fácil preparação⁴³ (**Esquema 45**)

Esquema 45

Atualmente teluretos vinílicos são facilmente preparados e obtidos com a estereoquímica da dupla ligação definida. Desta maneira, sua transformação em compostos organometálicos reativos é uma ferramenta sintética excepcional que permite a formação de ligações carbono-carbono de maneira estereosseletiva. A transmetalção de teluretos vinílicos com cianocupratos de ordem superior é uma reação versátil, na qual diferentes ligantes intransferíveis tem sido utilizados.⁴³ A reação ocorre com retenção de configuração na dupla ligação, sendo que os cianocupratos vinílicos *Z* reagem com enonas desimpedidas de maneira convencional e com enonas impedidas, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gerando cetonas 4-vinil substituídas com a configuração *Z* na olefina.

Cianocupratos vinílicos *Z* também reagem com epóxidos para gerar álcoois homoalílicos com a configuração *Z* na olefina (**Esquema 46**). Como a configuração da ligação dupla é mantida na transformação, esta representa uma ótima ferramenta para ser utilizada em sínteses enantiosseletivas.^{43,59}

Esquema 46

Cabe ressaltar ainda que esta transformação (abertura de epóxidos) foi empregada com sucesso na síntese da (-)-Macrolactina A.⁴⁰ A sequência envolveu a preparação do telureto vinílico **59**, por meio da hidroteluração estereosseletiva do (*E*)-2-penten-4-in-1-ol **58**, protegido na forma de éter silílico. Em seguida, o telureto vinílico **59** foi submetido à transmetalção com o cianocuprato de ordem superior, na qual a configuração da dupla ligação se manteve. A posterior adição do epóxido **60** levou à formação do 1,3-diol **61** na configuração *anti*, que após algumas transformações leva a um dos fragmentos chave (**62**) para a preparação da (-)-Macrolactina A.

Esquema 47

Resultados e Discussão

II) Resultados e Discussão

O objetivo inicial deste trabalho foi estudar a hidroteluração de álcoois propargílicos, obtendo-se teluretos vinílicos funcionalizados com uma hidroxila no C3, que seriam posteriormente utilizados em reações de transmetalração com cianocupratos de ordem superior.

A etapa inicial do trabalho consistiu em preparar os álcoois propargílicos (seção II.1.1) que seriam submetidos às reações de hidroteluração e estas, por sua vez, constituíram a etapa seguinte do trabalho (seção II.1.2). Em vista dos resultados obtidos, decidiu-se preparar álcoois propargílicos *O*-protegidos (seção II.2.1) e submetê-los às reações de hidroteluração (seção II.2.2). Em seguida, iniciaram-se estudos acerca da transmetalração entre os teluretos vinílicos obtidos e cianocupratos de ordem superior (seção II.4).

II.1) Hidroteluração de Álcoois Propargílicos

A hidroteluração dos álcoois propargílicos (3-hidróxi alcinos) **63**, levando a teluretos vinílicos funcionalizados com uma hidroxila **64**, apresentou aspectos interessantes que foram objeto de estudo ao longo do período do Mestrado em questão e serão discutidos a seguir (**Esquema 48**).

Esquema 48

II.1.1) Síntese de álcoois propargílicos

Derivados de álcoois propargílicos foram importantes para a realização deste estudo, portanto sua preparação será descrita em detalhes nesta seção.

Álcoois propargílicos representam uma classe de compostos sinteticamente promissores, já que possuem uma hidroxila em sua estrutura, funcionalidade largamente encontrada em moléculas bioativas. Alguns dos derivados utilizados encontravam-se disponíveis comercialmente (**Figura 3**, **63a,d,e**), mas tanto o composto **63b** como o **63c** foram preparados, pois o primeiro não foi encontrado em catálogos de reagentes⁶⁰ e o custo do último era um pouco elevado.

Figura 3: álcoois propargílicos

Inicialmente, os derivados do álcool propargílico **63b** e **63c** foram preparados baseando-se no procedimento descrito por Mortier e col.⁶¹ Esta metodologia consiste em adicionar lentamente *n*-BuLi sobre uma solução saturada de acetileno em THF à 0°C, ocorrendo formação do acetileto de lítio **65**, que em seguida é capturado pelo aldeído correspondente (**Esquema 49**).

Esquema 49

O monoacetileto de lítio **65** é um intermediário muito utilizado em reações de alquilação,⁶² embora sofra desproporcionamento para carbeto de lítio (**66**) e acetileno, mesmo a temperaturas abaixo de 0°C. Isso faz com que seja necessário utilizar agentes complexantes ou solventes adequados para aumentar sua estabilidade, o que muitas vezes representa uma limitação para o emprego do intermediário **65** em reações como as citadas acima.

Na preparação do 3-hidróxi alcino **63b** e **63c**, a adição de *n*-BuLi sobre acetileno em THF à 0°C gera o intermediário **65** e, conforme esperado, observa-se desproporcionamento como citado anteriormente. O resultado é uma solução turva, uma vez que o aduto **66** é insolúvel em THF. No entanto, a adição do aldeído provoca o deslocamento do equilíbrio devido ao consumo do acetileto de lítio **65**, formando o álcool propargílico **63** em bons rendimentos (**Tabela 5**). Os produtos obtidos foram caracterizados por ¹H-RMN.

Tabela 5: Preparação de álcoois propargílicos.

Item	R	Rendimento (%)
1	CH(CH ₂) ₃	80
2	C ₆ H ₅	82

A estabilidade do acetileto **65** é maior em temperaturas mais baixas, por isso a reação também foi feita a -78°C, seguida da adição do eletrófilo à mesma temperatura, deixando-se reagir por 1h à 0°C e por 40 min à temperatura ambiente. Os rendimentos da reação foram similares (83%), embora tenha se observado a formação de uma solução mais límpida após a adição de *n*-BuLi, fato que pode ser explicado pela maior estabilidade do acetileto de lítio (**65**) nesta temperatura, formando uma quantidade menor de **66** (desproporcionamento). Com isso, optou-se por fazer a reação à -78°C, pois acredita-se que a formação de quantidades maiores do precipitado foi responsável por pequenos problemas observados durante o procedimento, como o entupimento da seringa usada na adição de *n*-BuLi. No entanto, ambos procedimentos são adequados para a obtenção de álcoois propargílicos em rendimentos satisfatórios.

Uma alternativa para a síntese dos álcoois **63** é o uso de reagentes de Grignard. Esta representa uma rota interessante, pois não faz uso de *n*-BuLi, um reagente relativamente caro

e altamente reativo, envolvendo maior periculosidade em seu manuseio. O procedimento adotado consistiu na passagem de uma corrente de acetileno por uma solução de brometo de *n*-butilmagnésio em THF, seguido de captura do acetileto formado **67** pelo eletrófilo (aldeído) correspondente⁶³ (Esquema 50).

Esquema 50

O procedimento não apresentou dificuldades que impossibilitassem sua realização, mas o rendimento obtido foi menor (60%) que o observado na reação com acetileto de lítio (ca. 80%). Entretanto, representa uma boa alternativa para sintetizar 3-hidróxi alcinos **63** em escala maior (em torno de 200 mmol), pois evita o manuseio de quantidades maiores de *n*-BuLi. Além disso, a escolha dessa nova rota possibilitou o contato com reagentes de Grignard, que são intermediários largamente utilizados em síntese orgânica.⁶⁴

II.1.2) Hidroteluração

Dentre os compostos orgânicos de telúrio, os teluretos vinílicos são um dos mais estudados e recentemente têm sido empregados em sínteses de moléculas bioativas.^{40,41} A hidroteluração de alcinos é o método mais utilizado para gerar estes teluretos, sendo uma metodologia largamente empregada em nosso laboratório.^{12,42}

II.1.2.1) Hidroteluração em meio redutor

A etapa seguinte no desenvolvimento do projeto foi a preparação de teluretos vinílicos a partir da hidroteluração de derivados do álcool propargílico (**63**). A reação de hidroteluração envolve a redução de ditelureto de dibutila com boroidreto de sódio, formando o ânion

telurolato **68**, cuja adição ao alcino forma o telureto vinílico **64a** exclusivamente na configuração *Z*, sem que se observe isomerização para a olefina *E* (**Esquema 51**).¹² A alta estereosseletividade pode ser considerada como aspecto mais interessante da reação de hidroteluração, já que outras reações de hidrometalação levam, em sua maioria, a misturas de estereoisômeros ou organometálicos vinílicos na configuração *E*.⁸⁻¹¹

Esquema 51

Na maioria dos casos, a reação em questão também é altamente regioseletiva.^{12,42} Entretanto, esse fato não foi observado na hidroteluração do derivado **63a**. O resultado desta transformação foi uma mistura de produtos, que após análises de ¹H e ¹³C RMN e cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM), verificou-se ser composta pelo telureto vinílico **64a** (esperado) e pelo regioisômero **69a**.

Embora não seja trivial caracterizar com precisão uma mistura de compostos, foi possível determinar a composição desta, pois os isômeros apresentavam características estruturais bem definidas, que possibilitaram a sua identificação. A análise do espectro de massas (**Figura 7 - seção VI**) revelou que a mistura era composta de dois isômeros e o espectro de ¹H RMN (**Figura 7 – seção VI**) possibilitou a identificação de 4 (quatro) sinais diferentes na região correspondente aos hidrogênios ligados a átomos de carbono sp².⁶⁵ Os sinais em 6,69 e 6,29 ppm, ambos sendo duplo-dubletos, foram atribuídos aos prótons vinílicos (H_a e H_b – **Figura 4**) do isômero **64a** e os sinais em 6,12 e 5,39 ppm aos hidrogênios geminais (H_{a'} e H_{b'} – **Figura 4**) do isômero **69a**.

Figura 4: Espectro de ^1H RMN 300 MHz da mistura de compostos **64a** e **69a**.

A formação do regioisômero **69a** pode ser atribuída à presença da hidroxila no C3 do alcino de partida **63a**, que contribui para a adição do ânion telurolato de butila ao átomo de carbono mais substituído da tripla ligação (C2), formando produtos 2,2 dissustituídos. Resultados análogos já foram reportados pelo nosso grupo (Tabela 3, item 5).⁴⁶ De acordo com este trabalho, a hidroteluração de alcinos contendo heteroátomos no C3 apresenta regiosseletividade menor, comparado a derivados acetilênicos conjugados.

Existem poucos dados consistentes acerca do mecanismo da reação de hidroteluração, sendo difícil estabelecer uma explicação para o resultado observado (Esquema 51).

Foram realizadas diversas tentativas de separar a mistura por coluna cromatográfica em sílica com diferentes eluentes (hexano/acetato de etila, hexano/éter), que não foram bem sucedidas. Por se tratar de moléculas com estruturas muito semelhantes, os isômeros **64a** e **69a** apresentam valores muito próximos de R_f , dificultando a purificação e fazendo com que a metodologia seja inadequada para aplicação em sínteses.

Apesar da baixa regiosseletividade observada, a hidroteluração de álcoois propargílicos revelou-se como uma reação interessante, que merecia um estudo mais detalhado, a fim de verificar se o mesmo resultado era obtido com derivados análogos e se,

mediante mudanças nas condições de reação, seria possível obter o telureto vinílico de interesse **64** como único isômero.

II.1.2.2) Hidroteluração em meio não redutor

A hidroteluração em meio redutor, método utilizado para a síntese dos teluretos vinílicos em questão, é uma reação de fácil execução e, de maneira geral, os produtos são obtidos em bons rendimentos. Entretanto, como a grande maioria das metodologias sintéticas, apresenta vantagens e desvantagens. O uso de ditelureto de dibutila representa uma limitação para o processo, porque além de não ser um reagente estável por longos períodos de tempo, apresenta odor muito desagradável.

Em vista destes problemas, foi desenvolvida uma nova metodologia para a hidroteluração de alcinos em nosso laboratório, que evita o uso de ditelureto de dibutila, sendo ainda mais prática e segura.³⁸ Os teluretos vinílicos foram obtidos em rendimentos semelhantes aos observados com o método anterior, mediante a adição de *n*-BuLi a uma suspensão de telúrio elementar em THF, seguida da adição de uma solução do alcino correspondente em EtOH (**Esquema 38, rota a**).

Utilizando-se esta nova metodologia, foram sintetizados alguns teluretos vinílicos, partindo de derivados do álcool propargílico **63**. Álcoois com diferentes substituintes no C3 foram empregados para verificar a influência da estrutura do alcino na regiosseletividade da reação de hidroteluração (**Esquema 52**).

Esquema 52

Os resultados obtidos mostraram que tanto o rendimento da reação como a proporção entre os isômeros formados **64** e **69** variam de acordo com a estrutura do alcino utilizado (**Tabela 6**).

Tabela 6: Hidroteluração de álcoois propargílicos.

Item	Substrato	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)	Telureto Vinílico	Proporção (64:69)
1	63a	6h	74	64a	2:3
2	63b	6h	60	64b	2:1
3	63c	6h	60	64c	2:1
4	63d	4h	80	64d	1:3

A mistura de isômeros obtida em cada reação foi submetida a análises por técnicas convencionais de caracterização, sendo estas ^1H e ^{13}C RMN, infravermelho, espectro de massas e análise elementar. Cabe ressaltar que a presença do regioisômero **69** na mistura obtida da reação de hidroteluração foi facilmente detectada por meio dos espectros de ^1H RMN, como demonstrado na tabela a seguir (**Tabela 7**)

Tabela 7: Análises de RMN da mistura de teluretos **64** e **69**.

Telureto	¹ H RMN (ppm)	
	H _a /H _{a'}	H _b /H _{b'}
64a	6,69 (dd, J = 9,6; J = 0,9; 1H)	6,29 (dd, J = 9,8; J = 6,8; 1H)
69a	6,12 (d, J = 0,9; 1,5H)	5,39 (s, 1,5H)
64b	6,82 (dd, J = 9,8; J = 0,8; 1H)	6,28 (dd, J = 9,8; J = 7,1; 1H)
69b	6,11 (d, J = 0,9; 1H)	5,47 (s, 1H)
64c	6,86 (dd, J = 9,6; J = 1,2; 1H)	6,48 (dd, J = 9,9; J = 6,6; 1H)
69c	6,29 (d, J = 1,2; 0,5H)	5,62 (d, J = 1,2; 0,5H)
64d	6,77 (ddd, J = 9,6; J = 1,2; J = 1,5; 0,4H)	6,40 (ddd, J = 9,6; J = 5,2; J = 5,4; 0,4H)
69d	6,16 (dd, J = 1,8; J = 1,5; 1H)	5,52 (dd, J = 1,5; J = 1,2; 1H)

Analisando os resultados obtidos com a hidroteluração dos álcoois propargílicos **63**, observou-se que quanto mais volumoso o substituinte (R), maior foi quantidade obtida do isômero de interesse **64**. Com isso, inferiu-se que a regioseletividade da reação poderia ser sensível a fatores estéricos e uma nova rota para a preparação de teluretos vinílicos funcionalizados com uma hidroxila no C3 foi idealizada. Esta rota consistiu em proteger a hidroxila dos álcoois propargílicos de partida com grupos protetores relativamente volumosos antes de submetê-los à reação de hidroteluração. Em seguida, seria realizada a hidroteluração dos alcinos protegidos, da qual esperava-se obter apenas o telureto vinílico Z 1,2-dissubstituído, com a hidroxila protegida. Este, por sua vez, sofreria reação de desproteção, dando origem ao composto **64**.

II.2) Hidroteluração de Álcoois Propargílicos Protegidos

Grupos protetores são muito utilizados em síntese orgânica, pois a imensa maioria de moléculas alvo contém mais de um grupo funcional, sendo possível que estas funcionalidades interajam com reagentes usados ao longo da rota sintética, dificultando ou mesmo impossibilitando seu uso na preparação da molécula de interesse. Os grupos protetores têm a função de “bloquear” temporariamente uma posição reativa, de maneira que ela não interfira em transformações desejadas.⁶⁶

Para a proteção de um álcool, funcionalidade que se deseja mascarar neste trabalho, existem inúmeros grupos protetores disponíveis,⁶⁷ sendo que foram escolhidos aqueles que conferissem impedimento estérico ao alcino. O intuito de utilizar álcoois propargílicos protegidos foi verificar a influência de diferentes grupos impedidos ligados à hidroxila na regioseletividade da reação de hidroteluração. Posteriormente verificou-se que o TBDMSCl foi o grupo protetor que apresentou melhores resultados, sendo utilizado na proteção dos derivados propargílicos que foram submetidos à reação de hidroteluração e comparados com os resultados obtidos anteriormente (seção II.1.2.2). Por este motivo a proteção dos alcinos **63a-c** com TBDMSCl é descrita, enquanto para outros grupos protetores somente a proteção do derivado **63a** é mencionada, uma vez que este foi escolhido como referência para determinar qual o melhor grupo protetor a ser empregado.

II.2.1) Síntese de Álcoois Propargílicos Protegidos

II.2.1.1) Proteção de Álcoois Propargílicos na Forma de Éteres de Silício

Uma das maneiras mais utilizadas para proteger álcoois é transformá-los em éteres de silício. Dentre estes, os derivados *t*-butildimetilsilila são os mais populares por serem relativamente fáceis de introduzir e remover, além de serem bastante estáveis frente a diversas condições de reação, inclusive na presença de compostos organometálicos.⁶⁸

Nesta etapa do trabalho foi escolhido o derivado *t*-butildimetilsilila (TBDMS) para proteger as hidroxilas dos álcoois propargílicos em questão. Este grupo foi selecionado por ser bastante volumoso e acessível. Além disso, existem diversas metodologias descritas para proteção de hidroxilas utilizando este grupo, sendo procedimentos geralmente simples.^{68a}

Uma característica importante de um grupo protetor é a sua fácil remoção, usando condições suaves e reagentes que não ataquem outros centros da molécula em questão. A princípio, o grupo TBDMSCl preencheria estes requisitos, já que sua clivagem poderia ser conseguida mediante reação com sais de flúor.^{68a}

Para a proteção dos álcoois propargílicos **63**, empregou-se a metodologia descrita por Corey e col.^{68a} A reação envolve a adição do cloreto de *t*-butildimetilsilila (TBDMSCl) sobre uma solução do substrato **63** em uma mistura de THF e DMF (1:1), na presença de imidazol (Esquema 53).

Esquema 53

R = CH₃ (**a**), CH(CH₃)₂ (**b**), C₆H₅ (**c**)

TBDMS = *t*-butil-dimetilsilila

A reação forneceu os éteres de silício **70**, na forma de óleos viscosos. O produto foi purificado por destilação horizontal, mas não foi possível recolher grandes quantidades do produto puro, diminuindo em demasia o rendimento da reação. Os maiores contaminantes da

mistura eram DMF, que por ser um solvente pouco volátil não era totalmente destilado no evaporador rotatório, e derivados de silício, gerados como subproduto na reação (71) (Esquema 54).

Esquema 54

Para minimizar a quantidade destes contaminantes no produto final, a mistura reacional foi lavada exaustivamente com água durante a extração da reação. Verificou-se que a relação produto/impurezas aumentou bastante na mistura obtida da reação e a purificação foi mais simples, fornecendo os produtos em bons rendimentos (**Tabela 8**). Os alcinos obtidos foram caracterizados por ^1H -RMN.

Tabela 8: Álcoois propargílicos protegidos

Ítem	R	Rendimento (%)
1	CH ₃	80
2	CH(CH ₂) ₃	73
3	C ₆ H ₅	71

Síntese e proteção de álcoois propargílicos

No caso do derivado **70c**, cujo álcool propargílico de partida era preparado no laboratório, a sequência para obtê-lo envolve a reação de acetileto de lítio **65** com o aldeído apropriado (**Esquema 55a**)⁶¹ e, em seguida, proteção do álcool propargílico obtido **63c** com cloreto de *t*-butildimetilsilano (TBDMSCl), na presença de imidazol (**Esquema 55b**).^{68a} Analisando-se estas transformações, decidiu-se tentar sintetizar o derivado **70c** unindo as transformações **a** e **b** em uma única etapa.

Esquema 55

A formação do álcool propargílico **63c** deve ocorrer através do ataque do acetileto de lítio **65** ao carbono carbonílico do aldeído, deficiente em elétrons. Isso leva à formação do intermediário **72**, que ao ser protonado gera o álcool propargílico **63c** (**Esquema 56**).

Esquema 56

Na reação de proteção da hidroxila, inicialmente deve ocorrer a formação do N-dimetil-*t*-butilsililimidazol (**73**), cujo ácido conjugado acredita-se ser um poderoso agente sililante, sofrendo ataque da hidroxila em seguida (**Esquema 57**).^{68a} Tentativas de realizar a proteção na presença de outras bases nitrogenadas ou mesmo com excesso de TBDMSCl foram infrutíferas, sugerindo que o imidazol seja um substrato chave na transformação.

Esquema 57

Assim, analisando as duas transformações envolvidas na preparação do álcool propargílico protegido **70c**, decidiu-se adicionar o grupo protetor em seguida à formação do intermediário **72** (**Esquema 56**), pois como o átomo de oxigênio não estaria protonado, o ataque ao átomo de silício do grupo protetor seria facilitado. Para tal, procedeu-se a reação entre acetileno de lítio e benzaldeído em sistema previamente flambado, evitando a presença de umidade e, em seguida, adicionou-se o grupo protetor dissolvido em THF (**Esquema 58**).

Esquema 58

A metodologia apresentou bons resultados, embora se tenha observado a formação de uma pequena quantidade do álcool propargílico desprotegido (**63c**). Então, decidiu-se realizar outras tentativas, colocando-se Et_3N após a adição do grupo protetor (**Tabela 9**).

Tabela 9: Síntese do álcool propargílico protegido **70c**.

Reação	Rendimento	Porcentagens cromatográficas	
		álcool protegido	álcool desprotegido
Sem Et_3N	38%	56%	17%
Com Et_3N	70%	90%	Não foi observado

Desta maneira, a rota descrita no **Esquema 58** representa uma alternativa interessante para a obtenção de álcoois propargílicos protegidos, seguindo a linha dos chamados “processos tandem”,⁶⁹ já que dois passos de uma transformação foram realizadas em uma única etapa, facilitando a purificação do produto final e aumentando o rendimento global (70% contra 57% das duas etapas convencionais), além de evitar etapas de extração e purificação, representando uma melhoria significativa para o processo. Cabe mencionar, ainda, que a proteção de álcoois secundários não apresenta resultados tão satisfatórios quanto de primários, fato que pode ser atribuído à existência de maior impedimento estérico na hidroxila de álcoois secundários. Considerando este aspecto, a metodologia descrita anteriormente também apresenta vantagens, pois apesar de ser um álcool secundário, o átomo de oxigênio no intermediário **72** encontra-se desprotonado, o que deve facilitar o ataque deste

ao átomo de silício do grupo protetor, já que mesmo sem a presença de imidazol foram obtidos bons rendimentos.

Na etapa subsequente, os álcoois propargílicos protegidos **70** foram submetidos à reação de hidroteluração, como será descrito posteriormente (seção II.2.2).

II.2.1.2) Proteção de álcoois propargílicos na forma de éteres tetraidropiranílicos

O grupo tetraidropiranila também é muito utilizado em síntese orgânica por apresentar baixo custo, ser fácil de colocar e remover, além de ser estável frente à maioria de reagentes que não sejam ácidos.⁶⁷ Por este motivo, este grupo também foi utilizado na proteção do álcool propargílico **63a**, para verificar qual seria sua influência na regioseletividade da reação de hidroteluração.

A metodologia usada para a proteção envolve a adição de diidropirano (DHP) sobre uma solução do alcino **63a** em hexano, na presença de Amberlyst® (resina de troca iônica de SO₃H)⁷⁰ (Esquema 59).

Esquema 59

A purificação foi feita por destilação horizontal e o produto foi obtido em bom rendimento (70%). O procedimento para preparação de éteres tetraidropiranílicos revelou-se muito simples, pois envolve condições brandas (temperatura ambiente e 2 horas de reação) e o produto é facilmente isolado da mistura reacional. Entretanto, o uso do grupo THP apresenta o inconveniente de formar diastereoisômeros, uma vez que o substrato de partida possui um

centro estereogênico, dificultando a análise do espectro de ^1H RMN, uma vez que muitos sinais aparecem sobrepostos (**Figura 18 – Seção VI**).

II.2.1.2) Proteção de álcoois propargílicos na forma de éteres trifenilmetílicos

Outro grupo protetor testado foi o cloreto de tritila (Ph_3CCl), por ser bastante volumoso. O procedimento utilizado para a reação de proteção consistia em adicionar Ph_3CCl sobre uma solução do álcool **63a** em diclorometano (CH_2Cl_2), na presença de trietilamina (Et_3N) e dimetilaminopiridina (DMAP)⁷¹ (**Esquema 60**).

Esquema 60

A princípio, o rendimento da reação foi baixo, e verificou-se a presença de grande quantidade de trifenilmetanol na mistura de produtos isolados da reação. Uma possível explicação para este fato seria que o Ph_3CCl não é muito estável frente à umidade, sofrendo facilmente hidrólise para gerar trifenilmetanol e ácido clorídrico. Assim, concluiu-se que o Ph_3CCl não poderia ser estocado por longos períodos de tempo e verificou-se a necessidade de sintetizá-lo para ser usado logo em seguida. Para tal fim, adotou-se um procedimento que envolveu a adição de cloreto de acetila sobre trifenilmetanol em benzeno.⁷² O isolamento e manuseio do produto foram rápidos, para evitar ao máximo o contato com umidade (**Esquema 61**).

Esquema 61

O produto foi obtido com alto grau de pureza e em bom rendimento (85%), sendo em seguida empregado na reação de proteção (**Esquema 60**). Como resultado desta última, obteve-se uma mistura de produtos, sendo que o álcool propargílico protegido foi isolado em rendimento satisfatório (65%) por cristalização em etanol.

II.2.2) Síntese de teluretos vinílicos com a hidroxila protegida

Na etapa seguinte do trabalho, os alcinos protegidos **70a**, **73** e **74** foram submetidos à reação de hidroteluração, empregando a metodologia que evita o uso de ditelureto de dibutila, descrita anteriormente (**Esquema 62**).³⁸

Foram obtidos resultados diferentes para cada grupo protetor utilizado, mostrados na **Tabela 10**.

Tabela 10: Hidroteluração de álcoois propargílicos protegidos

Item	Substrato	Tempo de reação (h)	Rendimento o (%)	Telureto Vinílico	Proporção 75:76
1	63a	8h	74	64a	2:3 (64a:69a)
2	70a	8h	74	75a	10:1
3	73	8h	73	75d	6:1
4	74	Após 24h não houve consumo do material de partida	-	75e	-

A regiosseletividade apresentou variação de acordo com o grupo protetor utilizado na síntese do substrato correspondente (**Tabela 10**). Os melhores resultados foram obtidos para o éter de silício **70a**, uma vez que observou-se a formação de pouca quantidade do regioisômero **75a** (**Tabela 10, item 2**). Esse fato pode ser explicado pela presença de um grupo volumoso na molécula, que dificultou o ataque do butilteluroolato de lítio (**68**) ao alcino. Como o C2 da tripla ligação está mais próximo de grupo protetor, deve sofrer um efeito maior do impedimento estérico, que dificulta o ataque neste centro, diminuindo assim, a formação do regioisômero **76a**.

Para o derivado do éter tetraidropiranílico **73** foi observada a formação de uma quantidade maior do regioisômero **75d** em relação ao álcool propargílico protegido com TBDMS (**Tabela 10, item 3**). Neste caso, a presença do grupo protetor, embora relativamente volumoso, foi menos eficiente para dificultar o ataque ao C2. Além de não ter evitado a formação do regioisômero **75d**, o grupo THP apresentou outro aspecto negativo como grupo protetor, que foi a introdução de um novo centro quiral na molécula. Isso acarretou a formação de diastereoisômeros, dificultando a análise dos espectros da mistura de produtos

75d e **76d** (**Figura 37 – Seção VII**). Na região dos hidrogênios ligados a olefinas foi possível identificar 5 (cinco) grupos diferentes de sinais, sendo 4 (quatro) referentes ao telureto vinílico 1,2-dissubstituído e um referente ao isômero geminal. Os sinais em 6,79 e 6,13; 6,67 e 6,31 ppm indicam a presença de dois teluretos vinílicos na mistura, que devem ser dois diastereoisômeros do composto **75d**. Para confirmar a composição da mistura de isômeros foram realizados espectros de RMN bidimensional HxH (**Figura 38 – seção VI**) e CxH da mistura.

A reação utilizando o substrato **74** não apresentou resultados satisfatórios, pois após 24h de refluxo não se observou formação do produto esperado **75e**, nem do regioisômero **76e**. (**Tabela 10, item 4**). Após a extração da reação verificou-se a presença do material de partida (**74**) na mistura de produtos isolada da reação. Uma possível explicação seria que o éter trifenilmetílico **74** apresenta um grupo muito volumoso em sua estrutura, impossibilitando o ataque do ânion **68** à tripla ligação.

Em vistas destes resultados, decidiu-se proceder a hidroteluração de outros derivados do álcool propargílico protegidos com TBDMS, para verificar se resultados semelhantes seriam obtidos (**Esquema 63**).

Os teluretos vinílicos foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 11**) e a formação dos regioisômeros correspondentes não foi observada para os derivados **70b** e **70c**.

Tabela 11: Hidroteluração de álcoois propargílicos protegidos com TBDMS

Item	R	Rendimento (%)
1	CH ₃	74
2	CH(CH ₂) ₃	72
3	C ₆ H ₅	72

Os produtos foram caracterizados pelas técnicas convencionais de análise e por ¹²⁵Te RMN (Tabela 12). Nos espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN não foram observados sinais referentes aos hidrogênios geminais de possíveis regioisômeros no caso dos compostos **75b** e **75c**. Nos espectros de ¹²⁵Te observou-se que os valores de deslocamento químico de telúrio obtidos foram menores que para os derivados sem proteção na hidroxila.

Tabela 12: Teluretos vinílicos com a hidroxila protegida

Telureto	¹ H RMN δ (ppm)		¹²⁵ Te RMN δ (ppm)
	Ha	Hb
75a	6,54 (dd, J = 9,8; J = 0,8, 1H)	6,23 (dd, J = 9,8; J = 7,0, 1H)	265
75b	6,67 (dd, J = 9,9; J = 0,6, 1H)	6,28 (dd, J = 9,6; J = 8,1, 1H)	267
75c	6,68 (dd, J = 9,6; J = 0,7, 1H)	6,33 (dd, J = 9,6; J = 7,6, 1H)	278

A etapa seguinte consistiu em testar condições para realizar a desproteção dos teluretos vinílicos obtidos. A primeira tentativa foi utilizar fluoreto de tetrabutylamônio

(TBAF) em THF (**Esquema 64, rota a**).^{68a} Através desta rota não foi possível obter o telureto vinílico **64** e como produtos da transformação observou-se uma mistura de $(\text{BuTe})_2$ e do alcino **70**. A formação destes produtos pode ser explicada pelo ataque do íon fluoreto ao próton vinílico, já que o primeiro pode atuar como uma base forte em condições anidras, gerando o alcino e o ânion telurolato de *n*-butila, que é facilmente oxidado a ditelureto de dibutila. A desproteção com CsF também não foi eficiente, recuperando-se o material de partida mesmo após 24h de reação.

Esquema 64

II.3) Hidroteluração utilizando o grupo *s*-butiltelurolato de lítio

Para tentar obter mais dados acerca da influência de fatores estéricos na hidroteluração de álcoois propargílicos decidiu-se usar um grupo mais volumoso ligado ao átomo de telúrio, como *s*-butila ou *t*-butila, evitando até a etapa de desproteção. Em vista disso, procedeu-se a reação de hidroteluração em meio não redutor, adicionando-se *s*-BuLi à uma suspensão de telúrio elementar em THF e, em seguida, uma solução do alcino **63a** em etanol (**Esquema 65**).³⁸

Esquema 65

A mistura resultante foi caracterizada por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/MS) e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (^1H e ^{13}C RMN). Aparentemente, os resultados desta transformação não foram muito satisfatórios, pois se observou a formação de uma quantidade significativa do isômero geminal **74**. Infelizmente, o mecanismo da reação de hidroteluração ainda não foi elucidado, impossibilitando uma interpretação correta dos dados obtidos para os sistemas em questão. No entanto, os resultados indicam que a regioseletividade da hidroteluração não é influenciada somente por fatores estéricos, já que a substituição do grupo *n*-Bu pelo *s*-Bu (mais impedido estericamente) não diminuiu a formação do produto 2,2-dissubstituído, como seria esperado considerando-se apenas interações estéricas.

II.4) Reações de transmetalização envolvendo teluretos vinílicos

Teluretos vinílicos, obtidos de maneira altamente estereosseletiva, são excelentes precursores de cianocupratos de ordem superior, proporcionando uma rota única para a obtenção de cupratos vinílicos *Z* através da reação de transmetalização, uma vez que não se observa isomerização da dupla ligação na troca de ligantes.⁴³ A captura destes com cetonas α,β -insaturadas ou epóxidos é uma maneira efetiva de se obter, respectivamente, cetonas 4-vinil substituídas e álcoois homoalílicos com a configuração *Z* na dupla ligação.

Considerando esta peculiaridade dos compostos de telúrio, foram realizados estudos da reatividade dos teluretos vinílicos **75** em reações de transmetalização com cianocupratos de ordem superior. Para tal, adotou-se um procedimento já bastante utilizado em nosso grupo, adicionando-se MeLi a uma suspensão de CuCN em THF, a -78°C e, em seguida, adicionou-se o telureto **75**, à temperatura ambiente, acompanhando seu consumo por TLC. Após verificar que todo telureto havia sido consumido, adicionou-se a cetona α,β -insaturada, a -78°C (**Esquema 66**).⁴³

Esquema 66

Como resultado da reação obteve-se um óleo viscoso e amarelado, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, com hexano/acetato de etila (9:1) como eluente e o produto obtido foi caracterizado por CG/MS e ¹H RMN, que indicaram a presença do aduto de homoacoplamento **80**.

A formação de produtos de homoacoplamento pode ser observada em reações de transmetalização, principalmente devido à presença de O₂ no sistema reacional. Em geral, procedimentos que envolvem reagentes de cobre requerem cuidados especiais, como a total ausência de oxigênio e umidade, por estes não serem muito estáveis em tais condições.⁵⁵ Em vista disso, a vidraria utilizada nas reações foi bem flambada sob nitrogênio e a adição de MeLi para a formação do cianocuprato **79** foi bastante controlada para evitar sua decomposição. Assim, neste caso, a formação do produto de homoacoplamento não deve ser devido à presença de O₂ na reação.

Analisando a transformação em questão (**Esquema 66**), alguns fatos chamaram a atenção, principalmente o rápido consumo do telureto **75** durante a etapa de transmetalização, que ocorreu em apenas 10 minutos, enquanto o tempo das transmetalizações envolvendo teluretos vinílicos varia de 45 a 60 minutos.⁴³

Em vista destes resultados, decidiu-se realizar um estudo mais cuidadoso, variando algumas condições de reação e utilizando outros ligantes para a formação do cianocuprato de ordem superior, a fim de tentar racionalizar os resultados obtidos. Então, a primeira tentativa foi utilizar *n*-BuLi como ligante no cluster do cuprato, empregando o mesmo procedimento descrito anteriormente para sua preparação (**Esquema 67**).

Esquema 67

Aparentemente os resultados foram similares aos obtidos com o cianocuprato **79**, pois análises de CG da mistura obtida na reação revelou a presença do produto de homoacoplamento **80a**. Entretanto, este não era o produto majoritário da reação, pois se observou a presença do produto de adição conjugada da *n*-butila à ciclohexenona, em porcentagens similares ao composto **80a**. Assim, os resultados iniciais das transformações envolvendo teluretos vinílicos e cianocupratos de ordem superior estão resumidos na tabela a seguir (Tabela 13).

Tabela 13: Transmetalção entre teluretos vinílicos e cianocupratos de ordem superior

$n\text{-BuTe} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH=CH} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{OP} \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ cyclohexenone, } -78^\circ\text{C, 20 min}]{1) \text{ L}_2\text{Cu(CN)Li}_2, \text{ THF, t.a.}} \begin{array}{ccc} \text{80} & \text{82} & \text{83} \end{array}$					R = CH ₃ , C ₆ H ₅ P = TBDMS L = CH ₃ , <i>n</i> -C ₄ H ₉		
Linha	R	L	Tempo (min)	Rendimento	Espécies observadas ^a		
1	CH ₃	CH ₃	10	53%	4	1	- ^b
2	CH ₃	CH ₃	45	55%	5	1	- ^b
3	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	10	47%	1	-	1
4	C ₆ H ₅	CH ₃	15	48%	1	-	- ^b

^a Proporções cromatográficas. ^b produto volátil, difícil afirmar que este não foi observado.

Embora não se tenha obtido o produto desejado, os resultados verificados foram interessantes, pois obtiveram-se sistemas dienínicos funcionalizados, que são muito relevantes

do ponto de vista sintético. Encontrou-se certa dificuldade quanto à reprodutibilidade do método, que pode ser atribuída à degradação do MeLi, levando a resultados confusos e dificultando a racionalização da metodologia.

Para tentar obter o produto desejado **82** decidiu-se realizar a transmetalização a -78°C , uma vez que se observou rápido consumo do telureto **75** nas transmetalizações realizadas à temperatura ambiente. Assim, esperava-se que o telureto fosse menos reativo em temperaturas mais baixas e não levasse ao produto de homoacoplamento. Para tal, adotou-se o mesmo procedimento, adicionando-se o telureto **75** a uma solução do cuprato **79** em THF a -78°C , seguido da adição da 2-ciclohexenona (**Esquema 68**).

Esquema 68

Como resultado da reação, obteve-se novamente um óleo viscoso e amarelado, que foi inicialmente caracterizado por CG/MS, revelando a presença de uma grande quantidade do produto **82**, embora ainda se tenha verificado a formação do dieno **80**, em menor quantidade. A mistura resultante da reação foi purificada por cromatografia em coluna de sílica flash com hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto obtido foi caracterizado por ^1H e ^{13}C RMN, mas a formação de diastereômeros dificulta uma correta interpretação dos espectros, já que estes apresentam sinais sobrepostos, ou muito próximos. No entanto, é possível observar bem a presença dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos e ao hidrogênio próximo ao grupo protetor.

Foram realizadas outras tentativas para minimizar a formação do produto de homoacoplamento, como proteger o sistema de reação da luz e adicionar a 2-ciclohexenona juntamente com o telureto vinílico **75a**, mas os resultados obtidos não foram muito entusiasmantes. A reação na ausência da luz não apresentou resultados diferentes: observou-se o produto desejado **82**, mas não se evitou a formação do composto **80**. Por outro lado, ao

adicionar a cetona junto com o telureto **75a**, verificou-se que após uma hora de reação o telureto não foi consumido e mesmo deixando o sistema atingir a temperatura ambiente, não houve o consumo total. Observou-se a formação dos compostos **80** e **82**, mas em quantidades pouco significativas.

Em linhas gerais, a reação de transmetalção entre cianocupratos de ordem superior e teluretos vinílicos funcionalizados **75** é uma metodologia promissora, pois leva à construção de sistemas interessantes do ponto de vista sintético, contendo uma insaturação com geometria *Z* e uma hidroxila.

Conclusão

III) Conclusão

O trabalho teve por objetivo estudar a hidroteluração de alcinos funcionalizados com uma hidroxila no C3 (álcoois propargílicos), uma vez que pouco se conhecia sobre este tipo de transformação. Como resultado inicial, observou-se a formação não só telureto vinílico 1,2 dissustituído, mas também a do regioisômero 2,2-dissustituído. Nesta etapa, foi possível observar que alcinos contendo grupos mais volumosos no C3 favoreceram a formação do derivado 1,2-dissustituído, quando submetidos à hidroteluração. Ao proteger a hidroxila (ligada ao C3) com grupos relativamente volumosos antes de submeter os álcoois propargílicos à reação de hidroteluração, verificou-se que a presença de tais grupos na estrutura do alcino também favorecia a formação do derivado 1,2-dissustituído. Assim, concluiu-se que a presença de grupos volumosos no alcino efetivamente aumenta a regioseletividade da reação.

Cabe ressaltar que este trabalho permitiu a síntese enantiosseletiva de teluretos vinílicos funcionalizados com uma hidroxila, que constituem blocos de construção quirais interessantes, uma vez que duplas ligações associadas a hidroxilas são comumente encontradas em moléculas de interesse.

Além disso, os resultados obtidos neste trabalho tem sido aplicados em tese de doutorado, que se encontra em desenvolvimento em nosso laboratório (**Esquema 69**).⁷³

Esquema 69

Parte Experimental

IV) Parte Experimental

Os reagentes comerciais empregados nas preparações apresentadas a seguir foram adequadamente purificados, bem como os solventes, tratados e secos segundo procedimentos convencionais.⁷⁴ Especificamente o THF foi destilado imediatamente antes do uso, sob sódio e benzofenona.

As soluções orgânicas foram evaporadas em um evaporador rotativo Büchi, operando a pressão reduzida. Purificações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) e as análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas cromatográficas de sílica gel 60 F₂₅₄. Ainda foram realizadas análises por cromatografia gasosa, em um aparelho HP-5890-II equipado com coluna de capilar de fenilmetilsilicone de 25m de comprimento e 0,53mm de diâmetro.

Os espectros de RMN foram obtidos em aparelho Brucker AC-200, DRX-500 ou Varian AC-300, enquanto os de massa em um aparelho CG-MS HP 5890/5988 A e INCOS-50 da Finigan. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram feitos em aparelho FT-IR e as análises elementares de CHN em um aparelho 2400 CHN, ambos da Perkin Elmer. As medidas de ponto de fusão foram realizadas em aparelho B-545 da Büchi.

Vale ressaltar que as análises elementares, os espectros de IV e RMN foram obtidos na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

IV.1) Síntese de álcoois propargílicos com acetileto de lítio

Em um balão de três bocas, sob nitrogênio, adicionou-se THF seco (130 mL) e passou-se uma corrente de acetileno por 15 min a -78°C. Em seguida, gotejou-se lentamente (durante 20 min) *n*-BuLi (24 mL, 1,39 M, 33 mmol), com a seringa imersa na solução. Então se iniciou a adição lenta (por 20 min) do aldeído correspondente (30 mmol) dissolvido em THF seco (40 mL), a 0°C. A reação foi mantida sob agitação por 1 h a 0°C. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se água e a extração foi feita com éter (3 x 80mL), sendo a fase orgânica lavada com NaCl saturada. Usou-se MgSO₄ para secagem, filtrou-se a mistura e evaporou-se

o solvente. Os 3-hidróxi alcinos foram purificados por destilação sob pressão reduzida. Rendimento: 80-82%.

IV.2) Síntese de álcoois propargílicos com brometo de acetilmagnésio

Primeiramente foi preparada uma solução de brometo de *n*-butilmagnésio em THF em um balão de 500 mL sob nitrogênio, da seguinte maneira: adição de 41,4 mL de uma solução 1:1 (v/v) de brometo de *n*-butila (21,4 mL, 200mmol) em THF (20mL) sobre uma suspensão de magnésio metálico (4,8g, 200mmol) em THF (230 mL). Em seguida, passou-se uma corrente de acetileno na solução resultante por 30 min a -78°C . A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1h. Então, adicionou-se o aldeído correspondente (200 mmol) e manteve-se a agitação por 1h. Adicionou-se água e a extração foi feita com éter etílico (3 x 100mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , evaporada e o produto foi purificado por destilação sob pressão reduzida. Rendimento: 60%.

IV.3) Proteção de álcoois propargílicos com TBDMS

Em um balão contendo 100 mL de uma mistura 1:1 (v/v) DMF/THF foi adicionado o álcool propargílico correspondente (40 mmol), imidazol (120 mmol) e TBDMSCl (56 mmol). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 h. Em seguida, extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl . A solução foi seca MgSO_4 , filtrada evaporada. O produto obtido foi purificado por destilação horizontal sob pressão reduzida. Rendimentos: 71-80%.

IV.4) Síntese e proteção de álcool propargílico (“one-pot”)

Inicialmente montou-se o sistema para borbulhar acetileno em um balão de três bocas, sob nitrogênio e flambou-se a vidraria. Após o resfriamento, adicionou-se THF seco (90 mL)

e passou-se uma corrente de acetileno por 15 min a -78°C . Em seguida, gotejou-se lentamente (durante 20 min) *n*-BuLi (15,6 mL, 1,42 M, 22 mmol), com a seringa imersa na solução. Então se iniciou a adição lenta (por 20 min) do benzaldeído (2,12 g, 20 mmol) dissolvido em THF seco (20 mL), a 0°C . A reação foi mantida sob agitação por 3 horas a 0°C . Em seguida, com o sistema à temperatura ambiente, adicionou-se TBDMSCl (4,2 g, 28 mmol) dissolvido em THF (10 mL) e Et_3N (2 mL), mantendo-se a agitação durante a noite. Após este período, adicionou-se água à mistura reacional e a extração foi feita com acetato de etila (3 x 80mL), sendo a fase orgânica lavada com água. Usou-se MgSO_4 para secagem, filtrou-se a mistura e evaporou-se o solvente. O álcool propargílico protegido **70c** foi purificado por destilação sob pressão reduzida. Rendimento: 3,4 g (70%).

IV.5) Proteção de álcool propargílico com THP

Em um balão foram colocados hexano seco (9mL), o alcino **63a** (2,1g; 30mmol) e DHP (3,28mL; 36mmol). A esta mistura adicionou-se Amberlyst® e a reação foi mantida sob agitação por 1h à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi filtrada, evaporou-se o solvente e o produto foi purificado por destilação horizontal a pressão reduzida. Rendimento: 3,2 g (70%).

IV.6) Preparação do cloreto de tritila (Ph_3CCl)

Em um balão de 50mL, equipado com um condensador de refluxo, foram adicionados trifenilclorometano (18,2g; 70 mmol) e benzeno (6 mL). A mistura foi aquecida e iniciou-se a adição de cloreto de acetila (11 mL, 155 mmol), em pequenas porções. A reação foi mantida em refluxo por 30 min. Após este tempo, o sistema foi resfriado sob uma corrente d'água e foram adicionados 60 mL de éter de petróleo à mistura reacional, que foi resfriada em banho de gelo por 2 horas. Em seguida, a mistura foi rapidamente filtrada e o sólido obtido lavado com éter de petróleo e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 16,5 g (85%).

IV.7) Proteção de álcool propargílico com cloreto de tritila

Em um balão de 100mL contendo o alcino **63a** (1,4g; 20mmol) em diclorometano seco (50 mL) foram adicionados trifenilclorometano (6,13g; 22mmol), DMAP (0,097g; 0,8mmol) e trietilamina (5mL). A reação foi mantida em refluxo por 18h e, em seguida, verteu-se a mistura reacional sobre uma composição de água e gelo e extraiu-se com diclorometano (3 x 30mL). O produto obtido foi cristalizado em etanol, levando ao produto puro. Rendimento: 4,0 g (65%).

IV.8) Hidroteluração de álcoois propargílicos em meio redutor

Em um balão de 3 bocas (50 mL), sob nitrogênio, acrescentou-se etanol anidro (32 mL), o alcino **63a** (8mmol) e ditelureto de dibutila (1,32g; 3,6mmol). Em seguida iniciou-se a adição lenta de NaBH₄ (0,33g; 8,8mmol). A reação foi mantida em refluxo por 4h. Evaporou-se o etanol e extraiu-se a reação com NH₄Cl e acetato de etila (3 x 10mL). Usou-se MgSO₄ para secagem e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. Rendimento: 1,33 g (72%).

IV.9) Hidroteluração de álcoois propargílicos em meio não-redutor

Em um balão de 2 bocas adicionou-se telúrio elementar (0,254g; 2mmol) e THF (10mL), sob nitrogênio. Adicionou-se lentamente *n*-BuLi ou *s*-BuLi (2,2mmol) e, em seguida, o alcino **63** (2 mmol) dissolvido em etanol (6 mmol). A reação foi mantida em refluxo por 6h e extraída com solução de NH₄Cl saturada e acetato de etila (3 x 10mL). A solução foi seca e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. Rendimento: 60-80%.

IV.10) Hidroteluração de álcoois propargílicos protegidos em meio não-redutor

O procedimento anterior (IV.9) foi adotado para os alcinos **70**, **73** e **74**, mantendo-se a reação por 8h (24h para o alcino **74**) em refluxo. A purificação foi feita em coluna cromatográfica em sílica gel, empregando hexano como eluente. Rendimento: 73-74%.

IV.11) Desproteção do grupo TBDMS usando fluoreto de tetrabutilamônio

Em um balão de 50mL contendo uma solução do telureto vinílico (1,3g; 3mmol) em THF seco (20 mL) adicionou-se TBAF (4mL; 4mmol de uma solução 1M em THF) a 0°C. A agitação foi mantida por 1h a 0°C e em seguida, por 1h30 a temperatura ambiente. Adicionou-se água e a extração foi feita com acetato de etila (3 x 10 mL). Ainda lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, a solução orgânica foi seca e evaporada.

VI.12) Desproteção do grupo TBDMS usando fluoreto de cério

Em um balão de 50mL contendo uma solução do telureto vinílico (1,9g; 2mmol) em metanol seco (20 mL) adicionou-se CsF (0,45g; 3mmol). A mistura foi mantida em refluxo por 24h. Adicionou-se água e a extração foi feita com acetato de etila (3 x 10 mL). Ainda lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, a solução orgânica foi seca e evaporada.

III.13) Reações de transmetalção entre teluretos vinílicos e cianocupratos de ordem superior

Em um balão de 2 bocas colocou-se CuCN previamente seco e flambou-se o sistema sob nitrogênio. Após resfriar, adicionou-se THF seco (5 mL) e o alquilítrio (2,2 mmol), a -78°C, que após a adição foi retirado, mantendo a mistura reacional sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se o telureto vinílico **75** (1 mmol) na

temperatura apropriada e seu consumo foi acompanhado por TLC. Após o consumo do telureto, adicionou-se a 2-ciclohexenona a -78°C e manteve-se a agitação por 20 minutos nesta temperatura. Adicionou-se uma mistura de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ saturada (4:1) à mistura reacional, lavando-se com esta até que não fosse mais obtida uma coloração azul na fase aquosa. Esta foi extraída com acetato de etila (3 x 10mL) e os extratos orgânicos foram lavados com uma solução 10% (v/v) de NaOCl e, em seguida, com solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. A purificação dos produtos foi feita em coluna cromatográfica de sílica *flash* (230-400 mesh), com hexano/acetato de etila (9:1) ou hexano/éter etílico (7:3). Rendimento: 45-55%.

Dados

Espectroscópicos

V) Dados Espectroscópicos

Composto **63b**

CAS R.N.: 565-68-4

4-metil-1-pentin-3-ol

F.M.: C₆H₁₀O

M.M.: 98,14

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,18 (dd, J = 5,7; J = 2,1; 1H); 2,46 (d, J = 2,1; 1H); 1,91 (m, 1H); 1,01 (t, 6H).

Composto **63c**

CAS R.N.: 4187-87-5

1-fenil-2-propin-1-ol

F.M.: C₉H₈O

M.M.: 132,16

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,53-7,56(m, 2H); 7,35-7,43 (m, 3H); 5,46 (d, J = 2,1; 1H); 2,71 (d, J = 7,1; 1H).

Mistura dos compostos **64a** e **69a**

4-butiltelanil-but-3-en-2-ol (**64a**)

3-butiltelanil-but-3-en-2-ol (**69a**)

F.M.: C₈H₁₆OTe

M.M.: 255,81

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,69 (dd, J = 9,6; J = 0,9; 1H); 6,28 (dd, J = 9,6; J = 6,9; 1H); 6,12 (d, J = 0,9; 1,5H); 5,40 (s, 1,5H); 4,33 (qui, J = 6,3; 1H); 4,22 (qua, J = 5,7; 1,5H); 2,73 (t, J = 7,9; 3H); 2,65 (t, J = 7,5; 2H); 1,77 (m, 5H); 1,39 (m, 5H); 1,33 (d, J = 6,3; 4,5H); 1,27 (d, J = 6,6; 3H); 0,92 (t, J = 7,2; 7,5H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141,96; 135,64; 120,74; 103,16; 74,11; 70,48; 34,00;

33,42; 25,08; 24,86; 23,77; 22,37; 13,29; 7,05; 6,37. **I.V.** (filme) ν 3387, 2959, 2926, 2866, 1597, 1455, 1370, 1177 cm^{-1} . **CG/EM** m/z (int.rel.) 258 (13), 184 (21), 71 (30), 57 (100) / 258 (13), 184 (7,5), 71 (100), 57 (60). **Análise elementar (CHN)** calculada para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OTe}$ (%): C 37,56; H 6,30. Obtido: C 37,75; H 6,12.

Mistura dos compostos **64b** e **69b**

1-butiltelanil-4-metil-pent-1-en-3-ol (**64b**)

2-butiltelanil-4-metil-pent-1-en-3-ol (**69b**)

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OTe}$

M.M.: 283,86

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,82 (dd; $J = 9,8$; $J = 0,8$; 1H); 6,28 (dd, $J = 9,8$; $J = 7,1$; 1H); 6,11 (d; $J = 0,95$; 1H); 5,48 (s, 1H); 3,90 (dd, $J = 6,50$, $J = 6,48$; 1H); 3,53 (d, $J = 7,1$; 1H); 2,75 (dt, $J = 7,5$; $J = 3,0$; 2H); 2,65 (dt, $J = 7,5$; $J = 1,9$; 2H); 1,78 (m, 6H); 1,40 (m; 4H); 1,00 (d, $J = 6,6$; 3H); 0,96 (d, $J = 6,7$; 6H); 0,92 (m, 9H); 0,86 (d, $J = 6,7$; 4H). **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139,31; 133,87; 122,15; 105,66; 84,09; 79,23; 34,07; 33,82; 33,49; 33,40; 25,17; 24,94; 19,52; 18,15; 17,84; 17,74; 13,35; 7,14; 6,43. **I.V.** (filme) ν (cm^{-1}) 3429, 3060, 2958, 2927, 2870, 1598, 1463, 1380, 1030, 1009. **CG/EM** m/z (int.rel.) 284 (11), 282 (7), 185 (13), 183 (9), 99 (10), 81 (87), 57 (100); 284 (7), 282 (4), 185 (11), 183 (7), 99 (6), 81 (16), 57 (100). **Análise elementar (CHN)** calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OTe}$ (%): C 42,31; H 7,10. Obtido: C 42,59; H 6,61.

Mistura dos compostos **64c** e **69c**

3-butiltelanil-1-fenil-prop-2-en-1-ol (**64c**)

2-butiltelanil-1-fenil-prop-2-en-1-ol (**69c**)

F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OTe}$

M.M.: 317,88

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,34 (m, 7,5H); 6,86 (dd, $J = 9,9$; $J = 1,5$; 1H); 6,48 (dd, $J =$

9,9; J = 6,6; 1H); 6,29 (d, J = 1,2; 0,5H); 5,62 (d, J = 1,2; 0,5H); 5,26 (d, J = 6,3; 1H); 5,20 (d, J = 3,6; 0,5H); 2,67 (t, J = 7,2; 3H); 2,57 (t, J = 7,5; 1,5H); 2,46 (d, J = 5,1; 0,5H); 2,16 (d, J = 2,7; 1H); 1,79 (m, 4H); 1,66 (m, 2H) 1,40 (m, 5H); 0,93 (t, J = 7,5; 4H); 0,87 (t, J = 7,2; 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142,47; 140,10; 132,70; 128,59; 128,30; 127,82; 127,75; 126,44; 126,23; 123,57; 105,04; 79,81; 76,44; 34,26; 33,64; 25,27; 25,15; 13,54; 7,70; 7,32. **I.V.** (filme) ν (cm^{-1}) 3397, 3084, 3061, 3025, 2957; 2925, 2870, 2857, 1596, 1491, 1454, 1377, 1035, 761, 699. **CG/EM** m/z (int.rel.) (%) 320 (18), 318 (17), 204 (28), 115 (100), 89 (8), 77 (47), 57 (62) / 320 (13), 318 (13); 261 (25), 149 (20), 131 (88), 115 (100), 91 (7), 77 (88), 57 (72). **Análise elementar (CHN)** calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OTe}$ (%): C 49,12; H 5,71. Obtido: C 49,36; H 5,46.

Mistura dos compostos **64d** e **69d**

3-butiltelanil-prop-2-en-1-ol (**64d**)

2-butiltelanil-prop-2-en-1-ol (**69d**)

F.M.: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OTe}$

M.M.: 241,78

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,77 (ddd, J = 9,6; J = 1,2; J = 1,5; 0,4H); 6,40 (ddd, J = 9,6; J = 5,2; J = 5,4; 0,4H); 6,16 (dd, J = 1,6; J = 1,5; 1H); 5,52 (dd, J = 1,35; J = 1,2; 1H); 4,19 (s, 1H); 4,11 (dd, J = 3,6; J = 3,3; 0,4H); 2,72 (t, J = 7,5; 2H); 2,60 (t, J = 4,8; 0,8H); 1,74 (m, 2,8H); 1,36 (m, 2,8H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137,37; 127,06; 122,72; 104,61; 70,06; 64,86; 33,98; 33,72; 24,99; 24,83; 13,26; 7,10; 6,06.

Composto **70a**

t-butil-(1-metil-prop-2-inilóxi)dimetilsilano

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OSi}$

M.M.: 184,4

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4,41 (dq, J = 6,6; J = 2,1; 1H); 2,27 (d, J = 2,1; 1H); 1,32 (d, J = 6,3; 3H); 0,8 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); 0,02 (s, 3H). **CG/EM** m/z (int.rel.) (%) 184 (0,5); 169 (2,2); 127 (77); 113 (3,8); 101 (20); 83 (100); 75 (30); 57 (4); 45 (15).

Composto **70b**

tert-butil-(1-isopropil-prop-2-inilóxi)dimetilsilano

F.M.: C₁₂H₂₄OSi

M.M.: 212,40

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,09 (dd, J = 5,7; J = 2,1; 1H); 2,33 (d, J = 1,8; 1H); 1,80 (m, 1H); 0,94 (d, J = 6,0; 3H); 0,96 (d, J = 5,7; 3H); 0,89 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,08 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 84,58; 72,51; 68,14; 35,19; 25,77; 18,22; 17,89, 17,68; -4,58; -5,19.

Composto **70b**

tert-butil-(1-isopropil-prop-2-inilóxi)dimetilsilano

F.M.: C₁₂H₂₄OSi

M.M.: 212,40

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,09 (dd, J = 5,7; J = 2,1; 1H); 2,33 (d, J = 1,8; 1H); 1,80 (m, 1H); 0,94 (d, J = 6,0; 3H); 0,96 (d, J = 5,7; 3H); 0,89 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,08 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 84,58; 72,51; 68,14; 35,19; 25,77; 18,22; 17,89, 17,68; -4,58; -5,19.

Composto **70c**

tert-butil-(1-fenil-prop-2-inilóxi) dimetilsilano

F.M.: C₁₅H₂₂OSi

M.M.: 246,42

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,47-7,50 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 3H); 5,47 (d, J = 2,1, 1H); 2,54 (d, J = 2,1, 1H); 0,92 (s, 9H); 0,16 (s, 3H); 0,13 (s, 1H). CG/EM m/z (int. rel.) 231 (1,2), 190 (18), 189 (100), 115 (80), 105 (5,3), 83 (41), 57 (8,5).

Composto 73

CAS R.N.: 57188-99-5

2-(1-metil-prop-2-ínilóxi)tetraidropirano

F.M.: C₉H₁₄O₂

M.M.: 154,20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,87 (t, J = 3,9; 1H); 4,70 (t, J = 3,3; 0,2H) 4,43-4,50 (m, 1H); 4,34-4,41 (m, 0,2H); 3,87-3,94 (m, 0,2H); 3,70-3,78 (m, 1H); 3,42-3,49 (m, 1,2H); 2,38 (d, J = 2,4; 0,2H); 2,33 (d, J = 2,1, 1H); 1,66-1,77 (m, 2,4H); 1,44-1,56 (m, 4,8H); 1,39 (d, J = 6,9; 3H); 1,37 (d, J = 6,6, 3H).

Composto 74

F.M.: C₂₃H₂₀O

M.M.: 312,41

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,50-7,55 (m, 6H); 7,20-7,32 (m, 9H); 4,16-4,23 (dq, J = 6,3; J = 1,8; 1H); 2,09 (d, J = 2,1; 1H); 1,19 (d, J = 6,3; 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144,36; 129,00; 127,92; 127,72; 127,25; 127,08; 71,71; 60,44; 23,40. CG/EM m/z (int.rel.) 312 (1,4), 243 (23), 183 (22), 165 (24); 105 (100), 77 (30).

Composto 75a

t-butil-(3-butiltelanil-1-metilalilóxi)-
dimetilsilano

F.M.: C₁₄H₃₀OSiTe

M.M.: 370,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,54 (dd, J = 9,9; J = 0,6; 1H); 6,23 (dd, J = 9,9; J = 7,2; 1H); 4,28 (dt, J = 6,7; J = 0,9; 1H); 2,63 (dt, J = 7,8; J = 3,6; 2H); 1,75 (quint, J = 7,2; 2H); 1,38 (sext, J = 7,5; 2H); 1,18 (d, J = 6,6; 3H); 0,89 (s, 9H); 0,08 (s, 3H); 0,07 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143,93; 100,18; 71,99; 34,12; 25,99; 24,92; 23,42; 18,20; 13,32; 6,84; -4,32; -4,63. I.V. (filme) ν (cm⁻¹) 2958, 2929, 2886, 2857, 1640, 1463, 1200,

1117, 1092. **CG/EM** m/z (int.rel.) (%) 372 (6), 370 (5), 315 (13), 241 (12), 185 (22), 181 (11), 183 (15), 127 (100), 75 (47), 73 (59), 57 (18), 55 (20). **Análise elementar (CHN)** calculada para $C_{14}H_{30}OSiTe$: C 45,44; H 8,17. Obtido: C 45,38; H 8,05.

Composto 75b

t-butil-(3-butiltelanil-1-*i*-propilalilóxi)-
dimetilsilano

F.M.: $C_{16}H_{34}OSiTe$

M.M.: 398,13

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6,67 (dd, $J = 9,6$; $J = 0,6$; 1H); 6,17 (dd, $J = 9,6$; $J = 8,1$; 1H); 3,78 (dd, $J = 7,9$; $J = 5,7$; 1H); 2,65 (m, 2H); 1,76 (quint, $J = 7,5$; 2H); 1,70 (m, 1H); 1,39 (dq, $J = 7,2$; $J = 7,5$; 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$; 3H); 0,86 (d, $J = 6,9$; 6H); 0,89 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,04 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 142,00; 102,97; 80,65; 34,88; 34,11; 25,93; 24,88; 18,42; 18,15; 17,92; 13,30; 6,88; -4,02; -4,81. **I.V.** (filme) ν (cm^{-1}) 2957, 2929, 2886, 2857, 1598, 1465, 1125, 1069. **CG/EM** m/z (int.rel.) (%) 398 (2), 357 (28), 355 (24), 155 (23), 115 (5), 81 (15), 75 (36), 73 (100), 57 (19), 55 (11). **Análise elementar (CHN)** calculada para $C_{16}H_{34}OSiTe$: C 48,27; H 8,61. Obtido: C 48,45; H 8,21.

Composto 75c

t-butil-(3-butiltelanil-1-fenilalilóxi)-
dimetilsilano

F.M.: $C_{19}H_{32}OSiTe$

M.M.: 432,14

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,38-7,37 (m, 2H); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,21-7,24 (m, 1H); 6,68 (dd, $J = 9,6$; $J = 0,6$; 1H); 6,33 (dd, $J = 9,6$; $J = 7,6$; 1H); 5,21 (d, $J = 7,6$; 1H); 2,64-2,74 (m, 2H); 1,79 (dt, $J = 7,5$; $J = 7,4$; 2H); 1,40 (dq, $J = 7,5$; $J = 7,4$; 2H); 0,92 (t, $J = 4,1$; 3H); 0,92 (s, 9H); 0,11 (s, 3H); 0,08 (s, 3H). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 143,53; 142,50; 128,26; 127,09; 125,77; 102,18; 34,11; 25,99; 24,95; 18,29; 13,40; 7,36; -4,19; -4,62. **I.V.** (filme) ν (cm^{-1}) 3062, 3025, 2956, 2929, 2888, 2857, 1597, 1463, 1254, 1089, 1066, 868,

838. **Análise elementar (CHN)** calculada para $C_{19}H_{32}OSiTe$: C 52,81; H 7,46. Obtido: C 53,15; H 7,27.

Mistura dos composto **75d** e **76d**

F.M.: $C_{13}H_{24}O_2Te$

M.M.: 339,93

2-(3-butiltelanil-1-metilalilóxi)-
tetraidropirano (**75d**)

2-(2-butiltelanil-1-metilalilóxi)-
tetraidropirano (**76d**)

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

6,79 (dd, $J = 9,7$; $J = 0,6$, 1H); 6,67 (dd, $J = 9,8$; $J = 0,9$, 0,2H); 6,31 (dd, $J = 9,8$; $J = 7,1$, 0,2H); 6,13 (dd, $J = 9,7$; $J = 7,9$, 1H); 6,09 (d, $J = 1,0$, 0,2H); 6,08 (d, $J = 1,0$, 0,2H); 4,71 (dd, $J = 4,4$; $J = 3,1$, 0,2H); 4,61 (dd, $J = 4,5$; $J = 3,0$, 0,2H); 4,59 (dd, $J = 6,5$; $J = 0,6$, 1H); 4,34 (ddt, $J = 7,8$; $J = 6,5$; $J = 0,6$, 1H); 4,30-4,26 (m, 0,4H). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 145,00; 140,08; 134,26; 120,21; 105,54; 102,40; 96,66; 96,49; 96,05; 74,47; 73,68; 63,07; 62,62; 62,55; 34,14; 33,38; 30,95; 30,86; 30,64; 25,49; 25,39; 25,31; 25,98; 22,90; 20,53; 20,03; 19,75; 19,59; 19,40; 13,43; 6,92; 6,80; 5,20. I.V. (filme) ν (cm^{-1}) 2954, 2929, 2870, 1598, 1462, 1454, 1368, 1201, 1121, 1077, 1034, 1021, 986. CG/EM m/z (int.rel.) (%) 340 (6), 256 (3), 242 (10) 184 (17), 85 (70), 67 (25), 57 (100) / 340 (5), 256 (8), 201 (10), 182 (6), 85 (87). **Análise elementar (CHN)** calculada para $C_{13}H_{24}O_2Te$: C 45,93; H 7,12. Obtido: C 45,91; H 6,83.

Mistura dos compostos 77 e 78

4-*s*-butiltelanil-but-3-en-2-ol (77)

3-*s*-butiltelanil-but-3-en-2-ol (78)

F.M.: C₈H₁₆OTe

M.M.: 255,81

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,78 (dd, J = 9,8; J = 0,9; 0,4H); 6,32 (dd, J = 9,8; J = 6,9; 0,4H); 6,27 (dd, J = 1,2; J = 0,9; 1H); 5,58 (t, J = 0,9; 1H);

4,36 (t, J = 6,6; 0,4H); 4,18 (t, J = 5,4; 1H); 3,32 (dsext, J = 6,9; J = 7,2; 1H); 3,16 (sext, J = 6,9; 0,4H) 1,70-1,83 (m, 2,8H); 1,67 (dd, J = 6,9; J = 7,2; 4,2H); 1,32 (dd, J = 6,3; J = 0,6; 3H); 1,27 (d, J = 6,3; 1,2H); (dt, J = 7,2; J = 7,5; 4,2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142,85; 142,82; 135,37; 124,43; 124,38; 102,88; 74,61; 74,59; 70,92; 32,57; 32,52; 24,88; 24,80; 23,49; 22,51; 13,99; 13,86.

Composto 80a

2,7-Bis-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-octa-3,5-dieno

F.M.: C₂₀H₄₂O₂Si₂

M.M.: 370

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,33 (dd, J = 14,0; J = 9,2; 1H); 5,61 (d, J = 14,0; 1H); 4,42 (dd, J = 8,5; J = 6,6; 1H); 1,26 (d, J = 6,2; 3H); 0,89 (s, 9H); 0,12 (d, J = 1,76; 6H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152,05; 127,81; 68,59; 26,30; 23,23; 16,54; -3,90; -3,93. CG/EM m/z (int. rel.) 187 (1), 169 (1), 154 (2), 129 (14), 111 (49), 101 (35), 87 (4), 75 (100), 73 (16), 61 (23), 45 (18), 43 (18).

Composto 80c

1,6-Bis-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-1,6-bis-fenil-hexa-2,4-dieno

F.M.: C₃₀H₄₆O₂Si₂

M.M.: 494

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ

(ppm) 7,24-7,34 (m, 3H); 7,17-7,22 (m, 3H); 6,43 (dd, J = 14,4; J = 9,3; 1H); 5,69 (dd, J = 14,4; J = 0,9; 1H); 5,23 (d, J = 9,3; 1H); 0,85 (s, 9H); 0,13 (s, 3H); 0,09 (s, 3H). **CG/EM** m/z (int. rel.) 232 (1), 189 (1), 173 (7), 159 (1), 145 (8), 131 (1), 115 (3), 105 (1), 91 (2), 75 (100), 57 (6), 45 (4), 43 (4).

Composto 82

3-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-but-1-enil]-ciclohexanona

F.M.: C₁₆H₃₀O₂Si

M.M.: 282

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,38 (ddd, J = 10,9; J = 8,5; J = 0,9; 1H); 5,14 (ddd, J = 10,5; J = 9,9; J = 1,2; 1H); 4,50-4,59 (m, 1H); 2,68-2,82 (m, 1H); 1,16 (d, J = 6,0; 3H); 0,86 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); 0,02 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 210,73; 134,95; 130,48; 64,96; 48,08; 41,10; 37,93; 31,55; 25,79; 25,24; 25,20; 18,14; -4,55; -4,68. **CG/EM** m/z (int. rel.) 281 (1), 267 (1), 225 (37), 181 (8), 167 (8), 143 (5), 133 (19), 115 (13), 105 (24), 91 (16), 75 (100), 55 (18). **Análise elementar** calculada para C₁₆H₃₀O₂Si: C 68,03; H 10,70. Obtido: C 67,60; H 10,36.

Espectros
Seleccionados

VI) Espectros Seleccionados

Figura 5: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto **63b** em CDCl₃.

Figura 6: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto **63c** em CDCl₃.

Base Peak : 53.05 (1952182)

Figura 7: Espectro de massas da mistura dos compostos **64a** e **69a**.

Figura 8: Espectro de infravermelho da mistura de compostos 64a e 69a.

Figura 9: Espectro de ^1H RMN 300 MHz da mistura de compostos 64a e 69a em CDCl_3 .

Figura 10: Espectro de ^{13}C RMN 75MHz da mistura dos compostos 64a e 69a em CDCl_3 .

Figura 11: Espectro de infravermelho da mistura de compostos 64b e 69b.

Figura 12: Espectro de ^1H RMN 500 MHz da mistura de compostos **64b** e **69b**.

Figura 13: Espectro de ^{13}C RMN 75 MHz da mistura de compostos **64d** e **69d** em CDCl_3 .

Line#:1 R.Time:4.1(Scan#:137)
 MassPeaks:78 BasePeak:83(1533484)
 RawMode:Single 4.1(137)
 BG Mode:None

Figura 14: Espectro de massas do composto 70a.

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 400A-280 "100val"
 Relax. delay 1.800 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 4.880 sec
 Width 1000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9466900 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 32788
 Total time 2 min, 43 sec

Figura 15: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto 70a em CDCl₃.

Figura 16: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto **70b** em CDCl₃.

Figura 17: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto **70c** em CDCl₃.

Figura 18: Espectro de ^1H RMN 300 MHz do composto 73 em CDCl_3 .

Figura 19: Espectro de ^1H RMN 300 MHz do composto 74 em CDCl_3 .

Figura 20: Espectro de ^{13}C RMN 75 MHz do composto **74** em CDCl_3 .

Figura 21: Espectro de massas do composto 75a.

Figura 26: Espectro de massas do composto **75b**.

Figura 27: Espectro de infravermelho do composto **75b**.

11. *How many times have you been hospitalized in the last 12 months?*

1. *Phragmites* spp. (Cyperaceae)

Figura 30: Espectro de ^{125}Te RMN 158 MHz do composto 75b em CDCl_3 .

Line#:1 R.Time:21.2(Scan#:2067)
 MassPeaks:84 BasePeak:115(130830)
 RawMode:Averaged 21.1-21.3(2047-2076)
 BG Mode:None

Figura 31: Espectro de massas do composto 75c.

Figura 34: Espectro de ^{13}C RMN 125 MHz do composto **75c** em CDCl_3 .

Figura 35: Espectro de ^{125}Te RMN 158 MHz do composto **75c** em CDCl_3 .

Figura 36: Espectro de infravermelho da mistura de compostos 75d e 76d.

Figura 37: Espectro de ^1H RMN 500 MHz da mistura de compostos 75d e 76d em CDCl_3 .

Figura 38: Espectro de RMN bidimensional 300 MHz H x H da mistura de compostos **75d** e **76d** em CDCl_3 .

Figura 39: Espectro de ^1H RMN 300 MHz da mistura de compostos **77** e **78** em CDCl_3 .

Figura 40: Espectro de ^{13}C RMN 75 MHz da mistura dos compostos **77** e **78** em CDCl_3 .

Figura 41: Espectro de ¹H RMN 200 MHz do composto **80a** em CDCl₃.

Figura 42: Espectro de ¹H RMN 300 MHz do composto **80b** em CDCl₃.

Figura 43: Espectro de massas do composto 82.

Figura 44: Espectro de ^1H RMN 300 MHz do composto 82 em CDCl_3 .

Figura 45: Espectro de ^{13}C RMN 75 MHz do composto **82** em CDCl_3 .

Referências
Bibliográficas

1. Jenkins, P.R. em *"Organometallic Reagents in Synthesis"* Oxford University Press: Oxford, **1992**, Introdução.
2. Omae, I. em *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons Inc.: Chichester, **1999**, capítulo 3.
3. Noyori, R. e col. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
4. Thayer, J.S. em *Organometallic Chemistry – an Overview*; VCH Publishers: New York, **1987**, capítulo 2.
5. a) Turney, T.W.; Timms, P.L.; *Adv. Organometal. Chem.* **1977**, *15*, 53. b) Dagani, R.; *Chem. Eng. News* **1985**, abril, 23.
6. Casson, S.; Kocienski, P. em *"Organometallic Reagents in Organic Synthesis"* Academic Press: Londres; Bateson, J.H.; Mitchell, M.B. (eds) **1994**, capítulo 7.
7. Sharma, S.; Oehlschlager, A.C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5064.
8. Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H.C. em *Borane Reagents*, Academia Press: San Diego, Katritzky, A.R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C.W. (eds), **1988**, capítulo 3.
9. a) Eisch, J.J.; Gopal, H.; Rhee, S.-G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2064. b) Eisch, J.J. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; Trost, B.M.; Fleming, I. (eds); **1991**, vol. 8, capítulo 3.11.
10. Wipf, P. e Nunes, R.L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1269.
11. Pereyre, M.; Quintard, J.P.; Rahm, A. em *Tin in Organic Synthesis*; Butterworths: London, **1986**.
12. Comasseto, J.V.; Ling, L.W.; Petragani, N.; Stefani, H.A.; *Synthesis* **1997**, *4*, 373.
13. Jenkins, P.R. em *Organometallic Reagents in Synthesis*, Oxford University Press: Oxford, EUA, **1992**, capítulo 2.
14. Eisch, J.J.; Kaska, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2213.
15. Lehmkuhl, H.; Ziegler, K.; Gellert, H.G. em *Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie*, Band XIII/4, Müller, E. (Ed.), George Thieme: Stuttgart, **1970**.
16. Eisch, J.J.; Foxton, M.W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3520.
17. Eisch, J.J.; Damasevitz, G.A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2214.

18. Brown, H.C.; Subba Rao, B.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6434.
19. A) Brown, H.C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834. B) Zweifel, G.; Clark, G.M.; Polston, N.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3395.
20. Brown, H.C.; Scouten, C.G.; Liotta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 96.
21. Brown, C.A.; Coleman, R.A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2328.
22. Labinger, J.A. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; Trost, B.M.; Fleming, I. (eds); **1982**, vol. 8, capítulo 3.10.
23. Midland, M.M.; Kwon, Y.C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 229.
24. Kuivila, H.G. *Synthesis* **1970**, 499.
25. A) Corey, E.J.; Willians, D.R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3847. B) Wollenberg, R.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 717. C) Corey, E.J.; Wollenberg, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581. D) Mitchell, T.N.; Amamria, A.J. *Organometal. Chem.* **1983**, 252, 47.
26. Jung, M.E.; Light, L.A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851.
27. Para uma revisão sobre o assunto: A) Neigish, E.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, 1. B) Neigish, E.; Takahashi, T. *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 31.
28. Fryzuk, M.D.; Bates, G.S.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1537.
29. Vincent, P.; Beaucourt, J.P.; Pichat, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 63.
30. Schwartz, J.; Loots, M.J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.
31. Labinger, J.A. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; Trost, B.M.; Fleming, I. (eds); **1991**, vol. 8, capítulo 3.9.
32. Denmark, S.E.; Ober, M.H. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75.
33. A) Omae, I. em *Applications of Organometallic Compounds*; John Wiley & Sons Inc.: Chichester, **1999**, capítulo 8. B) *New silicone and its Applications*, Toshiba Silicone Co. Ttd., **1994**. C) Ojima, I. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, John Wiley, Chichester, **1989**.
34. Hiyama, T. e Kusumoto, T. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *8*, 763.
35. Choo, K.Y.; Gaspar, P.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1284.

36. A) Harrod, J.F.; Chalk, A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1776. B) Chalk, A.J.; Harrod, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16. C) Harrod, J.F.; Chalk, A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1133. D) Harrod, J.F.; Chalk, A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3491.
37. A) Benkeser, R.A. e col. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 697. B) Berstein, S.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 699.
38. Zeni, G.; Formiga, H.B.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.
39. Comasseto, J. V.; Berriel, J. N. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1681.
40. Marino, J.P.; McClure, M.S.; Holub, D.P.; Comasseto, J.V.; Tucci, F.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *8*, 1664.
41. Ellensohn, R. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, São Paulo, **2000**.
42. Comasseto, J.V. e Barrientos-Astigarraga, R.E.; *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66.
43. Tucci, F.C.; Chieffi, A.; Comasseto, J.V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975.
44. Comasseto, J.V. et al., *J. Organomet. Chem.* **1986**, *308*, 211.
45. Dabdoub, M.J. e Dabdoub, V.B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9839.
46. Comasseto, J.V. et al, *Organometallics* **1989**, *8*, 1661.
47. Comasseto, J.V.; *Rev. Heteroatom Chem.* **1993**, *9*, 61.
48. Formiga, H.B. , Comasseto, J.V. et al, *8th Internacional Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium – Book of Abstracts* **2000**, 38.
49. Marino, J.P. e Nguyen, H.N.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291.
50. Reich, H.J.; Green, D.P.; Phillips, N.H.; Borst, J.P.; Reich, I.L. *Phosphorous Sulfur Silicon Rel. Elem.* **1992**, *67*, 83.
51. A) Livro do Krause B) Posner, G.H. *Org. React.* **1972**, *19*, 1.
52. Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135.
53. Schmalz, H.G. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, Capítulo 1.5.
54. a) Nakamura, E. *Synlett* **1991**, 539. b) Lee, V.J. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, Capítulos 1.2 e 1.3.

55. Taylor, R.J.K. em *Organocopper Reagents*; Harwood, L.M., Moody, C.J., eds; Oxford University Press: Nova Iorque, **1994**; capítulo 1.
56. Stolze, D.A. e col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4081.
57. a) Lipshutz, B.H. e col. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928. b) Lipshutz, B.H. e col. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672.
58. Lipshutz, B.H. e col. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305.
59. Marino, J.P.; Tucci, F.C.; Comasseto, J.V. *Synlett* **1993**, 761.
60. Foram consultados os catálogos de reagentes das empresas Aldrich e Acros.
61. Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J-M. *J. Org.Chem.* **1998**, 63, 3515.
62. Patai, S., Ed. *The Chemistry of Carbon-Carbon Triple Bond*; Wiley: Nova Iorque, **1978**.
63. Brandsman, L. "*Preparative Acetylenic Chemistry*"; Elsevier: Nova Iorque, **1971**.
64. Para uma revisão sobre o assunto: Silverman, G.S.; Rakita, P.E. (eds.) In "*Handbook of Grignard Reagents*", Marcel Dekker, INC: New York, **1996**.
65. Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S. In "*Introduction to Spectroscopy*", Saunders College Publishing: Orlando, **1996**.
66. Para uma revisão sobre o assunto: Smith, M.B. In "*Organic Synthesis*", McGraw-Hill: New York, **2002**.
67. Para uma revisão sobre o assunto: Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. In "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley & Sons: New York, **1991**.
68. a) Corey, E.J.; Verkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190. b) Chaudhary, S.K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 99.
69. Para uma revisão sobre o assunto: a) Parsons, P.J. e col. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195. b) Brunce, R.A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103.
70. Bongini, A. et al. *Synthesis* **1979**, 618.
71. Chaudhary, S.K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 95.
72. Bachmann, W.E. "*Organic Synthesis*" vol. 3, 841.
- 73 Raminelli, C. "*Tese de Doutorado*", IQ-USP, em andamento.

-
74. Perrin, D. D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: London, **1980**.