

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Área de Fármacos e Medicamentos

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENVOLVENDO C2-  
GLICOSÍDEOS

MARIANA POMPILIO DARBEM

Tese apresentada a Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2021

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Área de Fármacos e Medicamentos

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENVOLVENDO C2-  
GLICOSÍDEOS

MARIANA POMPILIO DARBEM

Versão corrigida

Tese apresentada a Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo  
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

D213r Darbem, Mariana Pompilio  
Reações de acoplamento carbonilativo envolvendo  
C2-glicosídeos / Mariana Pompilio Darbem. - São  
Paulo, 2021.  
305 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Farmácia.

Orientador: Stefani, Hélio Alexandre

1. Reações de acoplamento carbonilativo. 2. C2-  
Glicosídeos. 3. Ésteres Gluicais. 4. Amidogluicais. 5.  
Glico-Alquinonas. I. T. II. Stefani, Hélio  
Alexandre, orientador.



Universidade de São Paulo

ATA DE DEFESA

Aluno: 9138 - 10201604 - 1 / Página 1 de 1

Ata de defesa de Tese do(a) Senhor(a) Mariana Pompílio Darbem Rocha no Programa: FÁRMACO e Medicamentos, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 22 dias do mês de julho de 2021, no(a) realizou-se a Defesa da Tese do(a) Senhor(a) Mariana Pompílio Darbem Rocha, apresentada para a obtenção do título de Doutora intitulada:

"Reações de acoplamento carbonilativo envolvendo C2-glicosídeos"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra ao candidato para exposição e a seguir aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da CPG	Resultado
Helio Alexandre Stefani	Presidente	FCF - USP	Não Votante
Antonio Luiz Braga	Titular	UFSC - Externo	<u>Aprovada</u>
Nelson Luis de Campos Domingues	Titular	FUFGD - Externo	<u>Aprovada</u>
Alcindo Aparecido dos Santos	Titular	IQ - USP	<u>Aprovado</u>

Resultado Final: Aprovada

Parecer da Comissão Julgadora \*

Eu, Sandra Lara Sandra Lara, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 22 dias do mês de julho de 2021.

p/ Antonio Luiz Braga  
p/ Alcindo Aparecido dos Santos

p/ Nelson Luis de Campos Domingues  
Helio Alexandre Stefani  
Presidente da Comissão Julgadora

\* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

A defesa foi homologada pela Comissão de Pós-Graduação em \_\_\_\_\_ e, portanto, o(a) aluno(a) \_\_\_\_\_ jus ao título de Doutora em Ciências obtido no Programa FÁRMACO e Medicamentos - Área de concentração: Insumos Farmacêuticos.

[Assinatura]  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação



***Dedico todo esforço que tive, para finalizar esse trabalho, ao meu querido avô Augusto Pompilio (in memoriam) que não pôde vivenciar esse momento, mas que batalhou ao meu lado até a sua partida.”***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Ao professor Hélio Stefani, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade.

Aos meus pais, avós que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Ao meu esposo Jobson, que acima de tudo é um grande amigo, sempre presente nos momentos difíceis com uma palavra de incentivo.

Aos colegas de laboratório com quem convivi ao longo desses anos, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica; Antônio, Arthur, Carlos Henrique, Isadora, Joel, Karinna Kano, Karine Prado, Rodrigo, Evelin, entre outros que passaram por minha vida e deixaram saudade.

Aos funcionários da FCF, em especial David Lima, Inês e Mônica que sempre se mostraram dispostos a me auxiliar.

Aos nossos parceiros de pesquisa que foram essenciais para elaboração desse trabalho, Pesquisador Dr. Daniel C. Pimenta (Instituto Butantã), Prof.<sup>a</sup> Juliana Mozer Sciani (Universidade São Francisco), Prof.<sup>a</sup> Kelly Ishida (ICB-USP), Prof. Julio Zukerman-Schpector (UFSCAR), Robert A. Burrow (UFMS) obrigada pela parceria e disponibilidade.

Aos professores que se disponibilizaram na correção dessa tese, Prof. Antonio Luiz Braga, Prof. Alcindo Aparecido dos Santos, Prof. Nelson Luís de Campos Domingues, gratidão.

A Universidade de São Paulo, a Faculdade de Ciências Farmacêuticas, e todo seu corpo docente que foram essenciais no meu processo de formação profissional.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos nos primeiros meses do curso de doutorado.

A agência de fomento FAPESP que financiou o projeto (2016/24396-9) e possibilitou a realização deste trabalho.

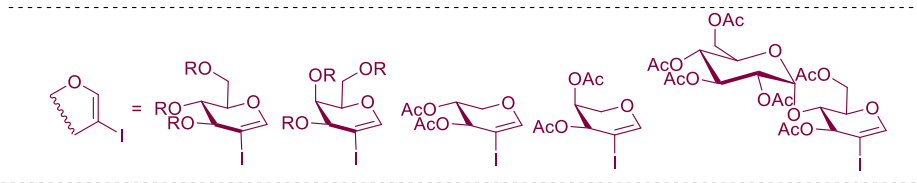
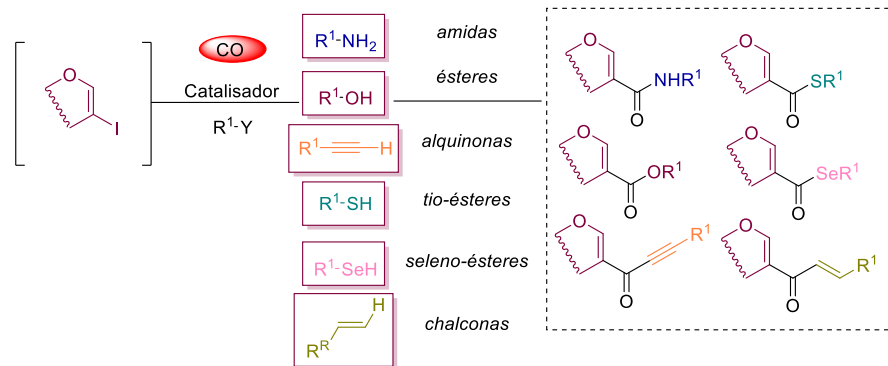
A todos envolvidos, muito obrigada!

***“Aqueles que se sentem satisfeitos  
sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos  
são os únicos benfeitores do mundo.”  
(Walter S. Landor)”***

## RESUMO

Darbem, M.P. **Reações de acoplamento carbonilativo envolvendo C2-glicosídeos. 2021.** 305 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Derivados de açúcares  $\alpha,\beta$ -insaturados são particularmente valiosos, pois são propensos a sofrer várias transformações químicas. Neste contexto, muitos produtos naturais podem ser sintetizados seguindo-se diversas estratégias. Inspirados pela rica química dos glicais neste trabalho relatam-se metodologias de funcionalização de glicais na síntese carbonilativa de amidoglucais, ésteres glucais, glico-alquinonas, glicotioésteres, glico-selenoésteres, glico-chalconas, os quais podem ser atraentes para estudo de suas atividades biológicas. Essa tese foi dividida em 6 capítulos e visou a utilização da hexacarbonila de molibidênio  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como fonte sólida de monóxido de carbono. No primeiro capítulo são apresentados a síntese dos materiais de partida. No segundo capítulo são descritos a obtenção de amidoglucais e ésteres glucais a partir do 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal como substrato. A viabilidade sintética desta metodologia foi mostrada com rendimentos satisfatórios, 29 compostos foram obtidos com rendimentos que variaram de 40-98%. O capítulo 3 é voltado para a síntese de D-glicoalquinonas, na qual relatou-se que a metodologia descrita mostrou várias vantagens, como tempos de reação mais curtos, temperaturas mais amenas e um procedimento *one pot*. Foi possível a obtenção de 18 compostos com rendimentos entre (43-99%), com uma funcionalização adicional para a obtenção de D-glico-1,2,3-triazóis. No capítulo 4, a síntese de tioésteres e seleno-ésteres foram retratadas, 23 tioésteres e 6 seleno-ésteres foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes. Alguns compostos derivados do tioéster foram submetidos a testes biológicos em células tumorais e testes preliminares se mostraram promissores. Neste capítulo a metodologia apresentada foi o primeiro exemplo de acoplamento carbonilativo de espécies nucleofílicas de selênio com nucleófilos de carbono (2-iodoglicais). O capítulo 5 é dedicado à síntese de 2-cetoglicosídeos através da reação carbonilativa de Heck catalizada por Pd. Diferentes 2-iodoglicais foram compatíveis com as condições reacionais e um total de 19 diferentes enonas foram sintetizadas com até 89% de rendimento. E por fim no capítulo 6 foi desenvolvido um protocolo simples para obtenção de glico-alquinonas desprotegidas com rendimentos moderados a excelente através do uso do  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como catalisador, além de glico-flavonas a partir da ciclização com  $\text{AuCl}_3$ , com rendimentos entre (44-77%). As glico-flavonas são compostos com potenciais atividade contra Alzheimer.

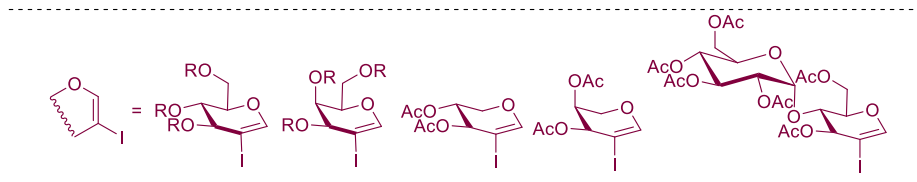
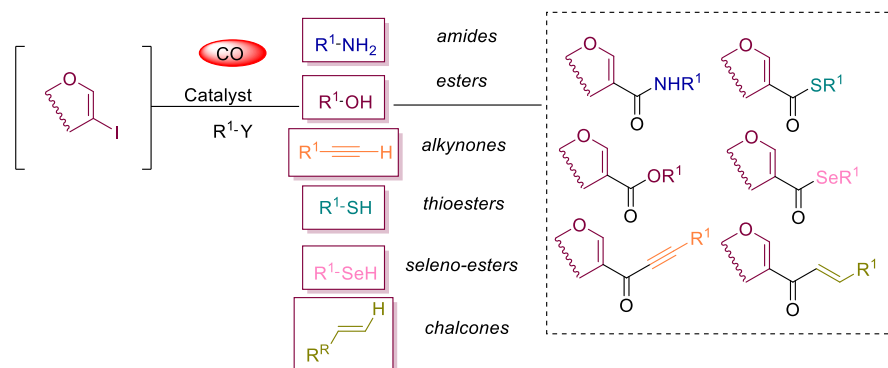


**Palavras-chave:** C2-glicosídeos, Acoplamento Carbonilativo, Ésteres Gluciais, Amidoglucais, Glico-Alquinonas, Glico-Flavonas.

## ABSTRACT

Darbem, M.P. **Carbonylative coupling reactions involving C2-glycosides**. 2021. 305p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 20121

$\alpha,\beta$ -unsaturated sugars derivatives are particularly valuable, and they are prone to undergo various chemical transformations. In this context, many natural products can be synthesized following different strategies. Inspired by the rich chemistry of glycols, this work reports methodologies for the functionalization of glycols in the carbonylative synthesis of amidoglycols, glucal esters, glycoalkynones, glyco-thioesters, glyco-selenoesters and glyco-chalcones, which can be attractive to study their biological activities. This thesis was divided into 6 chapters and aimed at the use of molybdenum hexacarbonyl  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  as a solid source of carbon monoxide. In the first chapter the synthesis of the starting materials is presented. The second chapter describes how to obtain amidoglucal and glucal esters from 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal as a substrate. The synthetic viability of this methodology was shown with satisfactory yields, 29 compounds were obtained with yields that varied from 40-98%. Chapter 3 is dedicated to the synthesis of D-glycoalkynones, the methodology, showed advantages over several others reported in the literature, such as shorter reaction times, milder temperatures in a one pot procedure. It was possible to obtain 18 compounds with yields between 43-99%, with an additional functionalization to obtain D-glyco-1,2,3-triazoles. In chapter 4, the synthesis of thioesters and selenoesters were depicted, 23 thioesters and 6 selenoesters were obtained with moderate to excellent yields. Some compounds derived from thioester have been subjected to biological tests on tumor cells and preliminary tests have shown promise. In this chapter the methodology presented was the first example of carbonylative coupling of nucleophilic species of selenium with carbon nucleophiles (2-iodoglycol). Chapter 5 is dedicated to the synthesis of 2-ketoglycosides through the Heck carbonylative reaction catalyzed by Pd. Different 2-iodoglycols were compatible with the reaction conditions and a total of 19 different enones were synthesized with up to 89% yield. Finally, in Chapter 6, a simple protocol was developed to obtain unprotected glyco-alkynones with moderate to excellent yields through the use of  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  as a catalyst, in addition to glyco-flavones from the cyclization with  $\text{AuCl}_3$ , with yields between (44-77%). Glyco-flavones are compounds with potential activity against Alzheimer's.



**Keywords:** C2-glycosides, Carbonylation Coupling, Esters Glycals, Amidoglucals, Glyco-Alkynones, Glyco-Flavones.

## Lista de Esquemas

Esquema 1- Formação de amida e éster a partir de haletos orgânicos. ....	24
Esquema 2- 2-Iodo-glicais em reação de acoplamento cruzado. ....	25
Esquema 3- a) Trabalho pioneiro de Corey e Hegedus. b) Trabalho carbonilativo de Heck.....	26
Esquema 4- Formação de amida e éster a partir de haletos orgânicos. ....	31
Esquema 5- Aminocarbonilação e alcoxicarbonilação de haleto de arila.....	31
Esquema 6- Reações de carbonilação multicomponente na obtenção de <i>N</i> -acilguanidinas. ....	32
Esquema 7- Aminocarbonilação de brometos heteroarílicos.....	32
Esquema 8- Acoplamento carbonilativo de Stille do 1-estanolglucal e derivados do 5-bromo-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5- en-2-ila.....	33
Esquema 9- Acoplamento carbonilativo de Stille entre o 1-estanolglucal e o cloreto de 1-naftaleno sulfonila.....	34
Esquema 10- Obtenção de amidoglucais a partir do 2-iodo-D-glucal. ....	34
Esquema 11- Métodos tradicionais para sínteses de alquinonas. ....	36
Esquema 12- Acoplamento carbonilativo de Sonogashira na síntese de alquinonas.....	37
Esquema 13- Alquinilação de derivados do 3-iodo-indol.....	37
Esquema 14 - Alquinilação de iodetos de arila e alquinos $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . ....	38
Esquema 15- Síntese de alquinonas, 2- flavonas e quinolin-4(1 <i>H</i> )-onas.....	38
Esquema 16- Regioisômeros obtidos <i>vi</i> acicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen.....	39
Esquema 17- Mecanismo simplificado da formação do núcleo 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído.....	40
Esquema 18 - Reação de carbonilação com álcoois alílicos. ....	42
Esquema 19- Reação de três componentes de dienos conjugados. ....	43
Esquema 20- Reação de dupla carbonilação de eninóis.....	43
Esquema 21-Tiocarbonilação de vinilciclopropanos (VCPs).....	43
Esquema 22- Primeiros exemplos de tiocarbonilação de iodetos de arila e tióis. ....	44
Esquema 23- Reações de carbonilação com nucleófilos derivados de tióis, aminas e álcoois.....	44
Esquema 24- Reações de aminação e alcóxicarbonilação e papel do DMAP nas reações de aminocarbonilação.....	45
Esquema 25- Tiocarbonilação de iodetos/brometos/cloretos de arila /vinila catalisada por Pd com nucleófilos de enxofre.....	46
Esquema 26- Seleno-ésteres e tioésteres a partir de ácidos carboxílicos. ....	49
Esquema 27-Seleno-ésteres a partir de composto organolítico. ....	49
Esquema 28- Acoplamento carbonilativo de Stille com fenilseleneto de tributilestanho e iodetos de arila. .....	49
Esquema 29- Síntese de seleno-ésteres como precursor da síntese de peptídeos. ....	50



Esquema 30- Uso de líquido iônico na síntese de tio- e seleno-ésteres. ....	50
Esquema 31- Rongalite na clivagem de calcogênios para síntese de tio- e seleno-ésteres. ....	50
Esquema 32- Alguns métodos de obtenção de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas. ....	54
Esquema 33- Reação de Heck carbonilativa para obtenção de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas. ....	55
Esquema 34- Reação de Heck carbonilativa de maneira "one-pot". ....	55
Esquema 35 - Obtenção de chalconas utilizando cloreto de metil-fluoreno-9-carbonila como fonte de monóxido de carbono. ....	56
Esquema 36- Acoplamento de Heck carbonilativo com brometos de arila, estireno e CO (10 bar). ....	56
Esquema 37- Síntese carbonilativa catalisada por paládio de 1,3-cetoaldeídos monoprotetidos. ....	57
Esquema 38- Reação de acoplamento de Heck carbonilativa entre brometos de arila e éteres de vinila. ....	57
Esquema 39- Ciclização de haletos de alquila através da reação de Heck carbonilativa. ....	58
Esquema 40- Reação de Mizoroki-Heck carbonilativa com iodetos de alquila e alcenos. ....	58
Esquema 41- Síntese de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas por carbonilação de vinil e triflatos e nonaflatos. ....	58
Esquema 42 - Objetivos 1,2,3 das reações de acoplamento carbonilativo e funcionalização dos C2-glicosídeos. ....	60
Esquema 43-Fluxograma das etapas da síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal. ....	61
Esquema 44- Mecanismo de acetilação da D-glicose. ....	62
Esquema 45- Mecanismo de bromação da D-glicose. ....	62
Esquema 46- Mecanismo da etapa final de eliminação para formação do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal. ....	63
Esquema 47- Glicais sintetizados. ....	63
Esquema 48- Síntese dos 2-iodo-glicais. ....	64
Esquema 49- Estudo do escopo reacional entre o 2-iodo-D-Glucal e várias aminas. ....	70
Esquema 50- Ésteres gluciais obtidos por reação de acoplamento carbonilativo. ....	72
Esquema 51- Avaliação do perfil quimiosseletivo. ....	76
Esquema 52- Reação de acoplamento carbonilativo de Sonogashira de 2-iodo-D-glucal e alquinos terminais. ....	84
Esquema 53- Síntese de glico 1,2,3-triazóis. ....	86
Esquema 54- Escopo da reação de tiocarbonilação. ....	90
Esquema 55- Reações de tio-carbonilação inviáveis. ....	92
Esquema 56- Alcoxycarbonilação do o 2-iodo-tri-O-acetil-D-glucal (escala de reação, 0,2 mmol de 28q). ....	92
Esquema 57- Reação de acoplamento carbonilativo com difenil disseleneto usando PdCl <sub>2</sub> (dppf) e zinco. ....	93
Esquema 58- Síntese de seleno-éster a partir do 2-iodo-D-glucal na presença de Rongalite® e monóxido de carbono. ....	93
Esquema 59- Escopo da reação de selenocarbonilação. ....	94
Esquema 60- Compostos 28w e 28z desprotegidos. ....	95
Esquema 61- Mecanismo de reação proposto para a carbonilação com calcogênios e 2-iodo-D-glicais. ....	95

Esquema 62- Proposta mecanística da reação de Heck carbonilativa.....	104
Esquema 63- Rota para a obtenção de compostos C-cetoglicosídeos $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	105
Esquema 64- Produtos secundários da reação carbonilativa de Heck. ....	107
Esquema 65- Escopo da reação de Heck carbonilativa com diferentes olefinas e 2-iodoglicais. ....	110
Esquema 66- Escopo da reação utilizando diferentes 2-iodoglicais. ....	112
Esquema 67- Desproteção do 2-cetoglicosídeo 42l. ....	113
Esquema 68- Desproteção da D-glico-alquinona 24a. ....	117
Esquema 69- Síntese dos 2-iodoglicais, 47-50. ....	118
Esquema 70- Escopo das reações de alquinilação com D-glicais. ....	120
Esquema 71- Experimento controle com TEMPO. ....	121
Esquema 72- Mecanismo proposto para alquinilação catalisada com $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . ....	123
Esquema 73- Ciclização com $\text{AuCl}_3$ para obtenção de glico-flavonas. ....	124
Esquema 74- Mecanismo de ciclização com $\text{AuCl}_3$ para obtenção de glico-flavonas. ....	125
Esquema 75- Preparo do tri-O-acetil-D-glucal. ....	127
Esquema 76- Iodação e desproteção dos glicais. ....	128
Esquema 77- Síntese de amidoglucal e éster glucal. ....	130
Esquema 78- Síntese de glico-alquinonas. ....	137
Esquema 79- Síntese dos triazóis glico-substituídos. ....	142
Esquema 80- Síntese dos tioésteres e seleno-ésteres. ....	144
Esquema 81- Desproteção dos tioésteres. ....	151
Esquema 82- Síntese dos cetoglicosídeos. ....	152
Esquema 83- Síntese das glico-alquinonas desprotegidas. ....	158
Esquema 84- Ciclização das glico-alquinonas desprotegidas. ....	161

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Condições para otimização reacional.....	66
Tabela 2- Triagem das condições reacionais para o acoplamento carbonilativo de Sonogashira. ....	79
Tabela 3- Otimização das condições reacionais. ....	88
Tabela 4- Valores de IC <sub>50</sub> (µM).....	96
Tabela 5- Otimização das condições reacionais da reação de Heck carbonilativa.....	106
Tabela 6- Otimização das condições reacionais de alquilação. ....	119

## Lista de Figuras

Figura 1- Fármacos contendo uma unidade glicosídica. ....	22
Figura 2- Salicilina, O-glicosídeo (analgésico), Dapagliflozina, C-glicosídeo (antidiabético).....	23
Figura 3- Mecanismo geral para reações de acoplamento carbonilativo. ....	27
Figura 4- Medicamentos disponíveis comercialmente que possuem o grupo amida. ....	30
Figura 5- Alquinonas biologicamente ativas.....	35
Figura 6- Compostos com atividade biológica contendo o núcleo 1,2,3-triazólico.....	39
Figura 7- Exemplos de triazóis substituídos com glicosídeos biologicamente ativos.....	40
Figura 8- Estruturas de algumas flavonas com atividade biológica.....	41
Figura 9- Tioésteres na formação de outros grupos funcionais. ....	46
Figura 10- Polítiosacarídeo obtido a partir do 2-iodo-D-glucal. ....	47
Figura 11- Exemplos de moléculas contendo grupo seleno-éster. ....	48
Figura 12- Chalconas biologicamente ativas.....	52
Figura 13- Diversas transformações em cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas. ....	53
Figura 14- Reações de carbonilação para obtenção de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas. ....	54
Figura 15- Estrutura da $\alpha$ (-)-dinemasona B e C. ....	59
Figura 16- Proposta mecanística para a formação do 2-iodo-D-glucal. ....	65
Figura 17- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (A) e $^{13}\text{C}$ (B) para o composto 20a.....	69
Figura 18- Mecanismo simplificado da obtenção do produto lateral E. ....	73
Figura 19- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (A) e $^{13}\text{C}$ (B) e massas (C) para o composto E.....	75
Figura 20- Mecanismo proposto para a reação de acoplamento carbonilativo.....	76
Figura 21- Espectros de EMAR-IES dos intermediários I e II. ....	77
Figura 22- Mecanismo proposto para reações de acoplamento carbonilativo de Sonogashira. ....	81
Figura 23- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (A) e $^{13}\text{C}$ (B) para o composto 24a.....	83
Figura 24- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (A) e $^{13}\text{C}$ (B) para o composto 42a.....	109
Figura 25- RMN de $^1\text{H}$ dos compostos (43h e 44) a partir da 2-iodo-L-arabinose (17).....	113
Figura 26- Mecanismo proposto para reação de Heck carbonilativa. ....	114
Figura 27- Espectro de Massas gerado pelo NIST para o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . ....	122
Figura 28- Espectros de EMAR-IES do intermediário I. ....	123

## Lista de gráficos

Gráfico 1- Composto 28a, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 2- Composto 28c, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 3- Composto 28h, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 4- Composto 28k, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 5- Composto 28m, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 6- Composto 28q, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	97
Gráfico 7- Composto 28r, crescimento celular (%) versus concentração $\mu\text{M}$ . .....	98
Gráfico 8- Avaliação da atividade oxidante pelo método DPPH. ....	99
Gráfico 9- Avaliação da atividade oxidante pelo método PFRAP. ....	99
Gráfico 10- Capacidade antioxidante dos compostos 28c e 28p (tratamento). ....	100
Gráfico 11- Capacidade antioxidante dos compostos 28c e 28p (prevenção). ....	101

## Lista de abreviaturas e siglas

ACN	Acetonitrila
CCD	Cromatografia em camada delgada
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	Diisopropiletilamina
DME	Dimetóxietano
DMF	Dimetilformamida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	1,1-Difenil-2-picrilhidrazila
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
EMAR-IES	Espectrometria de massas de alta resolução- Ionização por elétron spray
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridínio 3-óxido hexafluorofosfato
HbSS	Hanks' Balanced Salt Solution
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LISF	Líquido iônico com sal de fosfônio
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
PFRAP	Poder antioxidante de redução do ferro
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -Pentametildietilenotriamina
ppm	Parte por milhão
R	Grupamento orgânico
R-N <sub>3</sub>	Azida orgânica
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RNA	Ácido ribonucleico
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamônio
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-Piperidiniloxil
THF	Tetraidrofurano

TDV  
SET  
VCPs  
X  
 $\delta$

Tempo de voo  
Single-Electron-Transfer  
Vinilciclopropanos  
Halogênio  
Deslocamento químico

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	22
1.1 Carboidratos .....	22
1.2 Acoplamento carbonilativo.....	26
1.3 Fontes de monóxido de carbono .....	27
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	30
2.1 Amidas e Ésteres .....	30
2.2 Alquinonas.....	34
2.3 1,2,3-Triazóis e Flavonas .....	38
2.4 Tioésteres.....	42
2.5 Seleno-ésteres.....	47
2.6 Acoplamento carbonilativo de Heck.....	51
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	60
<b>Capítulo 1</b> .....	61
<b>4 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA</b> .....	61
<b>Capítulo 2</b> .....	66
<b>5 AMIDAS E ÉSTERES</b> .....	66
5.1 Conclusão.....	78
<b>Capítulo 3</b> .....	79
<b>6 ALQUINONAS</b> .....	79
6.1 Conclusão.....	87
<b>Capítulo 4</b> .....	88
<b>7 TIO-ÉSTER E SELENOÉSTER</b> .....	88
7.1 Avaliação da atividade biológica para os tioésteres: Ensaio de viabilidade celular em células tumorais pelo método do MTT .....	96
7.2 Ensaio antioxidante.....	98
7.3 Atividade hemolítica – hemácias saudáveis.....	100
7.4 Atividade hemolítica – estresse oxidativo .....	100
7.5 Conclusão.....	101
<b>Capítulo 5</b> .....	103
<b>8 CETONAS <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas</b> .....	103



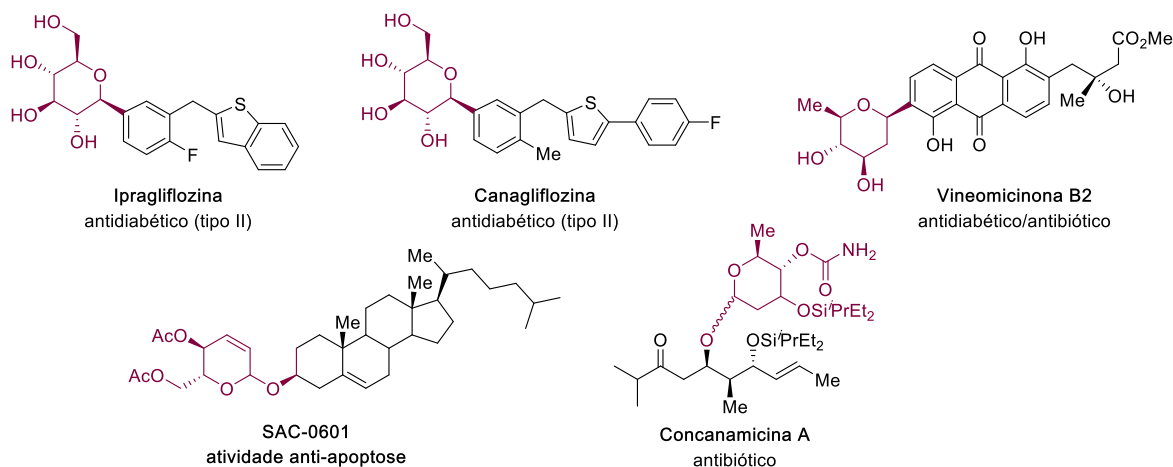
8.1 Conclusão.....	115
<b>Capítulo 6</b> .....	116
<b>9 GLICO-ALQUINONAS DESPROTEGIDAS E GLICO-FLAVONAS</b> .....	116
9.1 Conclusão.....	125
<b>10 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	127
10.1 Métodos gerais .....	127
10.2 Síntese dos materiais de partida .....	127
10.3 Procedimento geral para a amidação e esterificação carbonilativa .....	130
10.4 Procedimento geral para reação carbonilativa de Sonogashira .....	137
10.5 Síntese dos triazóis glico-substituídos .....	142
10.6 Procedimento das reações de tiocarbonilação e selenocarbonilação de 2-iodoglicais .....	144
10.7 Síntese do Selenol .....	144
10.8 Procedimento para desproteção dos tioésteres .....	151
10.9 Procedimento geral: Reação de Heck carbonilativa .....	152
10.10 Procedimento: Desproteção .....	153
10.11 Glico-alquinonas desprotegidas.....	158
10.12 Glico-flavona: Ciclização .....	161
<b>11 ESPECTROS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C E <sup>19</sup>F</b> .....	164
<b>12 FICHA DO ALUNO</b> .....	298
<b>13 ARTIGOS</b> .....	303

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Carboidratos

Os carboidratos também chamados de açúcares e/ou sacarídeos têm sido encontrados em fontes naturais e são abundantes em biomoléculas como amido, celulose, pectina, quitina.<sup>1</sup> Além de serem encontrados em glicoproteínas, bactérias e células eucariontes que também são componentes-chaves do RNA e DNA.<sup>1</sup> Também definidos como poliidroxialdeídos ou poliidroxicetonas possuem fórmula empírica  $[CH_2O]_n$ , que originalmente sugerem “hidratos” de carbono.<sup>2</sup>

Os monossacarídeos consistem-se em apenas uma unidade poliidroxialdeídica sendo a glicose a mais abundante.<sup>1</sup> O baixo custo dos mesmos, a abundância comercial e os centros estereogênicos definidos se tornam uma abordagem atraente para a obtenção de compostos naturais, fármacos, antibióticos, vacinas, etc (Figura 1).<sup>3,4,5</sup>



**Figura 1-** Farmácos contendo uma unidade glicosídica.

<sup>1</sup> D. Horton. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press: **2004** Vol. 59 [1st ed.] pg 10.

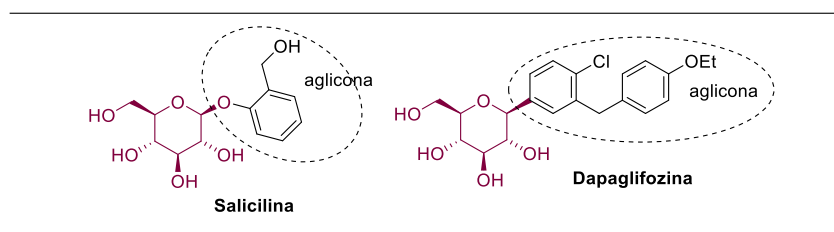
<sup>2</sup> A. L. Lehninger. *Bioquímica*. Tradução da 2ª edição Americana. Copyright: 1976, by WORTH Publishers, Inc. pag 169.

<sup>3</sup> F. W. Lichtenthaler, *ACS Symp. Ser.* **2003**, 841, 47-83.

<sup>4</sup> (a) Q. Vicens, E. Westhof, *Biopolymers* **2003**, 70, 42-57. (b) L. Schofield, M. C. Hewitt, K. Evans, M. A. Siomos, P. H. Seeberger, *Nature* **2002**, 418, 785-789.

<sup>5</sup> S. Barroso, S. Lemaire, V. Farina, A. K. Steib, R. Blanc, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2804-2816.

Na família dos carboidratos, encontram-se os C-, N-, S- e O-glicosídeos e estes são representados pela união de uma unidade de sacarídeo, geralmente um monossacarídeo (glicona) e uma unidade não glicosídica (aglicona) que se unem através de uma ligação glicosídica (Figura 2).<sup>6,7</sup>



**Figura 2-** Salicilina, O-glicosídeo (analgésico), Dapaglifozina, C-glicosídeo (antidiabético).

A ligação glicosídica aumenta a estabilidade dessas moléculas em relação à hidrólise *in vivo* pelas enzimas, tornando-as importantes em várias aplicações medicinais.<sup>8</sup> Um importante, glicol é o D-glucal, composto  $\alpha,\beta$ -insaturado, que foi sintetizado pela primeira vez em 1913, por Emil Fischer e Zach a partir da D- glicose.<sup>9,10</sup> Esses núcleos são particularmente importantes, pois são propensos a sofrer várias transformações químicas, além de ter várias aplicações, incluindo a síntese de produtos naturais,<sup>11</sup> inibidores enzimáticos,<sup>12</sup> ligantes quirais,<sup>13</sup> etc.

<sup>6</sup> P. M. Dewik, Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. 2ed., Chichester, John Wiley& Sons: UK, 2002.

<sup>7</sup> A. L. de Moura, L. M. A. de Lima, G.B. Bezerra, J. J. R. de Freitas, M.F. Belian, C. S. Ramos, R. A. Avelino, J.R. de F. Filho, *Química Nova* **2018**, *41*, 550-566.

<sup>8</sup> (a) Y. Yang, B. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281-12356. (b) D.-C. Xiong, C. Gao, W. Li, Y. Wang, Q. Li, X.-S. Ye, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 798-806.

<sup>9</sup> E. Fischer, K. Zach, *Sitzber. Kgl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, *16*, 311-317.

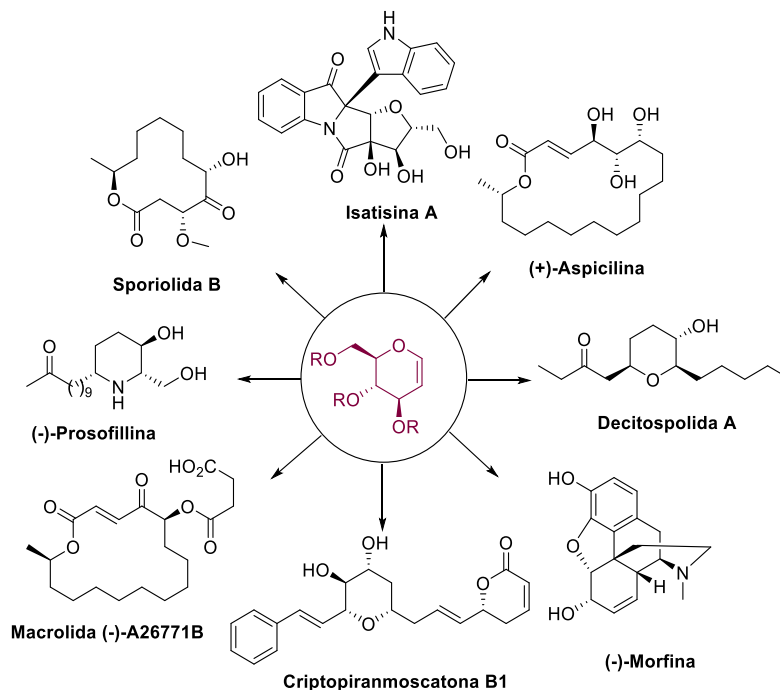
<sup>10</sup> (a) E. Fischer, *Ber.* **1914**, *47*, 196-210.

<sup>11</sup> (a) D. Waschke, J. Thimm, J. Thiem, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3628-3631. (b) P. Ghosal, V. Kumar, A. K. Shaw, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7504-7509. (c) H. P. Kokatla, R. Lahiri, P. K. Kancharla, V. R. Doddi, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4608-4611.

<sup>12</sup> (a) S. Lee, S. Maharjan, K. Kim, N. Kim, H. Choi, Y. Kwon, Y. Suh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7102-7105. (b) H. Dohi, R. Périon, M. Durka, M. Bosco, Y. Roué, F. Moreau, S. Grizot, A. Ducruix, S. Escaich, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9530-9539.

<sup>13</sup> (a) S. Castillón, C. Claver, Y. Díaz, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 702-713. (b) D. Steinborn, H. Junicke, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4283-4318.

Estão descritos na literatura muitos produtos naturais sintetizados a partir do D-glucal seguindo-se uma gama diversificada de estratégias de síntese para cada molécula-alvo (Esquema 1).<sup>14</sup>



**Esquema 1-** Formação de amida e éster a partir de haletos orgânicos.

Dada à importância dessas moléculas, muitas metodologias para a funcionalização dos glicais com base em diferentes estratégias foram desenvolvidas ao longo dos anos, como por exemplo, os glicosídeos halogenados.<sup>15,16</sup> Essa classe de compostos é especialmente importante, pois permite a conexão modular de vários grupos contendo carbono e heteroátomo por meio das reações de acoplamento cruzado. As reações de Suzuki-Miyaura,<sup>17</sup> Heck,<sup>16</sup> Sonogashira<sup>18</sup> e Buchwald-Hartwig-

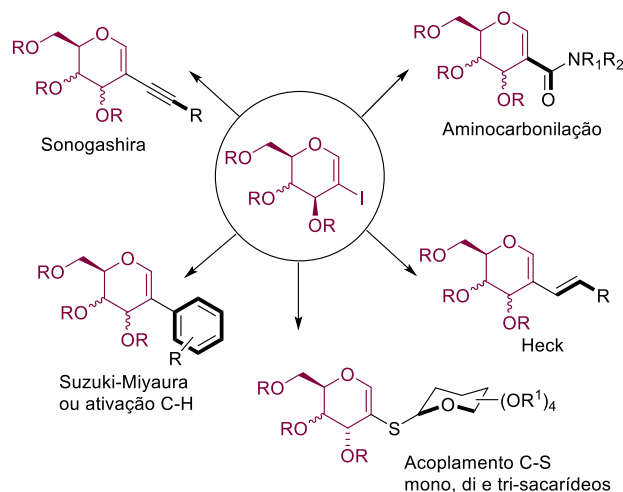
<sup>14</sup> (a) M. Xiao, W. Wu, L. Wei, X. Jin, X. Yao, Z. Xie, *Tetrahedron* **2015**, *17*, 3705-3714. (b) P. Saidhareddy, A. Sama, A. K. Shaw, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4253-4259. (c) Q. Chen, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2007**, *13*, 1405-1411. (d) H. -H. Tso, H. Tsay, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6869-6870. (e) P. Saidhareddy, A. K. Shaw, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29114-29120. (f) G. Sabitha, S. Siva, S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6259-6261. (g) H. Tanimoto, R. Saito, N. Chida, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358-362. (h) M. Pazó, A. Zúñiga, M. Pérez, G. Gómez, Y. Fall, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3774-3776. (i) B. Julien, Z. Q. Tian, R. Reid, C. D. Reeves, *Chem. Bio.* **2006**, *13*, 1277-1286.

<sup>15</sup> (a) S. Lemaire, I. N. Houpis, T. Xiao, J. Li, E. Digard, C. Gozlan, R. Liu, A. Gavryushin, C. Diene, Y. Wang, V. Farina, P. Knochel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1480-1483. (b) D. Mukherjee, S. K. Sarkar, U. S. Chowdhury, S. C. Taneja, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 663-667.

<sup>16</sup> S. Dharuman, Y. D. Vankar, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1172-1175.

<sup>17</sup> I. Cobo, M. I. Matheu, S. Castillon, O. Boutureira, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1728-1731.

Migita<sup>19</sup> e aminocarbonilação<sup>20</sup> são alguns exemplos de reações já descritas com 2-iodo-glicais (Esquema 2).



**Esquema 2-** 2-Iodo-glicais em reação de acoplamento cruzado.

Considerando a grande variedade de transformações que os glicais podem propiciar, é interessante o estudo e desenvolvimento de novas metodologias para funcionalizá-los com grupos relevantes para a química orgânica sintética. Nesse contexto, as reações carbonilativas ganham destaque, pois através de fontes baratas de CO é possível realizar a funcionalização de moléculas com grupos que contém carbonila (éster, tio éster, amidas, cetonas, etc.). Dessa forma, a carbonilação por metais de transição se torna uma importante ferramenta para a síntese de compostos carbonilados. Assim, neste trabalho será apresentada a funcionalização de 2-iodoglicais a obtenção de diversos compostos carbonilados.

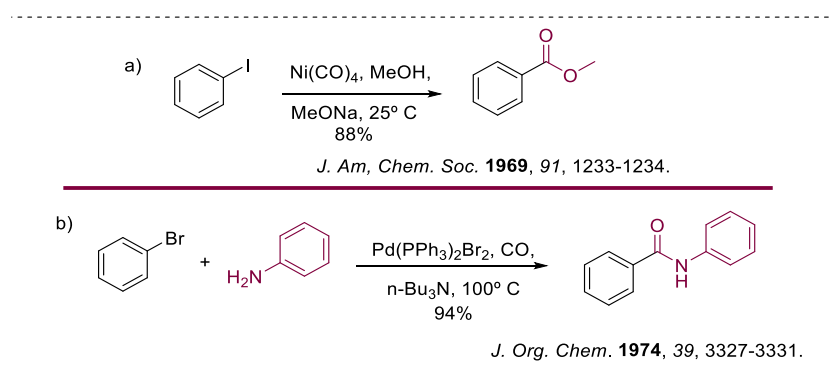
<sup>18</sup> A. Shamim, S. N. Vasconcelos, B. Ali, L. S. Madureira, J. Zukerman-Schpector, H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5836-5842.

<sup>19</sup> R. A. A. AL-Shuaeeb, D. Montoir, M. Alami, S. Messaoudi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6720-6728.

<sup>20</sup> A. Bordessa, A. Ferry, N. Lubin-Germain, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12459-12465.

## 1.2 Acoplamento carbonilativo

Em 1969, Corey e Hegedus<sup>21</sup> mostraram a formação do éster benzoato de metila a partir de tetracarbonila de níquel na presença de metóxido de sódio ou potássio; assim como, em 1974, Heck e colaboradores<sup>22a</sup> reforçaram o resultado inicial de Corey com o trabalho pioneiro sobre hidróxi e aminocarbonilação de iodetos e brometos arílicos, catalisados por paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (Esquema 3). Logo em seguida, em 1982, o acoplamento carbonilativo com olefinas catalisadas por paládio também foi relatado,<sup>23</sup> e desde então, esse tipo de reação tem sido foco de pesquisadores e vários procedimentos são descritos utilizando monóxido de carbono (CO) como ferramenta útil para introduzir um grupo carbonila em determinada molécula.<sup>22b</sup>



**Esquema 3-** a) Trabalho pioneiro de Corey e Hegedus. b) Trabalho carbonilativo de Heck.

O mecanismo geral da reação de acoplamento cruzado carbonilativo, catalisada por paládio, envolve a etapa de adição oxidativa, na qual o eletrófilo (haleto orgânico, triflato, etc.) adiciona-se ao catalisador de paládio (0), a fim de formar um complexo de paládio (II), por meio da adição das espécies R e X ao metal (Figura 3, I). É importante mencionar que o catalisador de paládio ativo em reações de acoplamento cruzado é o paládio em seu estado de oxidação zero, Pd(0); no entanto, o uso de catalisadores com Pd(II) é mais amplo que Pd(0). Dessa forma, quando catalisadores de paládio (II) são

<sup>21</sup> E. J. Corey, L.S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1233-1234.

<sup>22</sup> (a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331. b) M. Mamone, J. Aziz, J. Le Bescont, S. Piguel, *Synthesis* **2018**, *50*, 1521-1526.

<sup>23</sup> A. Sen, T.-W. Lai, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3520-3522.

utilizados, estes são convertidos por alguma espécie presente na reação (solvente, monóxido de carbono, ligante, etc.), para a espécie de paládio (0).<sup>24</sup>

Em seguida ocorre a coordenação do CO ao paládio (Figura 3, II) que é considerada uma troca dissociativa com um ânion fracamente ligado como o haleto, triflato ou tosilato. Com os grupos CO e o eletrófilo em uma configuração *cis*, o grupo R migra para o carbono do CO e um complexo de acilpaládio é formado (Figura 3, III). Na etapa de transmetalção, uma espécie organometálica (R'M) substitui sua parte orgânica R', com o halogeneto (X<sup>-</sup>) no centro metálico, gerando outro intermediário (Figura 3, IV) com duas espécies orgânicas ligadas ao paládio, que finalmente via uma etapa de eliminação reductiva (Figura 3, V), leva ao Pd(0) dando continuidade ao ciclo catalítico, e as duas porções orgânicas são acopladas gerando o produto (RCOR').<sup>24</sup>

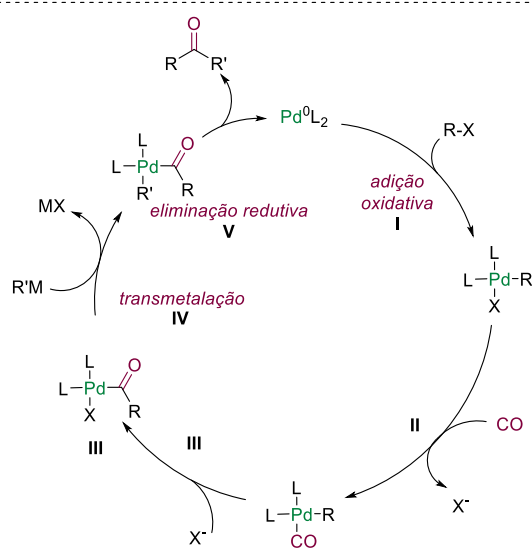


Figura 3- Mecanismo geral para reações de acoplamento carbonilativo.

### 1.3 Fontes de monóxido de carbono

A carbonilação é um processo importante na indústria química, pois através desta reação é possível introduzir carbonilas em olefinas, as quais compõem as

<sup>24</sup> László Kollár, Modern Carbonylation Methods, Wiley-Interscience: Hungary, 2008.

matérias-primas básicas no fornecimento de produtos importantes, como por exemplo, aldeídos, álcoois e ácidos carboxílicos.<sup>25</sup>

Apesar da variedade de aplicações industriais, as reações com monóxido de carbono são relativamente subutilizadas em laboratórios. Isso pode ser explicado pela relutância geral de químicos orgânicos sintéticos no uso de gases como reagentes em equipamentos de alta pressão, embora um grande número de carbonilações catalíticas ocorram a baixas pressões (<5 bar) ou mesmo à pressão ambiente.<sup>25</sup> Este inconveniente em conjunto com questões de segurança relacionadas ao monóxido de carbono levou ao desenvolvimento de complexos metálicos carbonílicos e ao uso de reagentes químicos como, por exemplo, o ácido fórmico, como fonte de monóxido de carbono, pois são mais seguros e de fácil manuseio.<sup>26</sup>

Os complexos carbonílicos “metálicos” liberam monóxido de carbono durante seu aquecimento *in situ*.<sup>27</sup> Portanto, encontram-se na literatura diversos complexos carbonílicos, como por exemplo, Mo(CO)<sub>6</sub>, Cr(CO)<sub>6</sub>, W(CO)<sub>6</sub>, Ni(CO)<sub>4</sub>, Fe(CO)<sub>5</sub>.<sup>28</sup>

Dentre as carbonilas metálicas citadas, o Mo(CO)<sub>6</sub> tem se destacado nas reações de acoplamento carbonilativo, pois apresenta vantagens em relação ao custo e facilidade de manipulação. Em contrapartida, por exemplo, o Ni(CO)<sub>4</sub><sup>27</sup> tem baixo ponto de ebulição e é documentado como sendo extremamente tóxico, já outros complexos como o Fe(CO)<sub>5</sub> e Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, não são tão usuais nas reações carbonilativas.<sup>29</sup> Stokes e colaboradores relataram o uso de Mo(CO)<sub>6</sub> e Mo(CO)<sub>5</sub>Cl.NEt<sub>4</sub> nas reações aminocarbonilativas. Estas mostraram resultados mais satisfatórios em comparação a outros complexos como Cr(CO)<sub>6</sub>, Cr(CO)<sub>5</sub>Cl. NEt<sub>4</sub>, W(CO)<sub>6</sub> e W(CO)<sub>5</sub>Cl.NEt<sub>4</sub>.<sup>30</sup>

De acordo com a literatura, as reações de carbonilação, com metais de transição como fonte sólida de monóxido de carbono, são geralmente dependentes de dois parâmetros: temperatura e solvente. A temperatura de liberação térmica para o

<sup>25</sup> J.B. Peng, F.-P. Wu, X.-F. Wu, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 2090-2127.

<sup>26</sup> (a) F.-P. Wu, J.-B. Peng, X. Qi, X.-F. Wu, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4924-4928. (b) X. Qi, C.-L. Li, L.-B. Jiang, W.-Q. Zhang, X.-F. Wu, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3099-3107. (c) F.-P. Wu, J.-B. Peng, L.-S. Meng, X. Qi, X.-F. Wu, *ChemCatChem.* **2017**, *9*, 3121-3124.

<sup>27</sup> N.F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109-111.

<sup>28</sup> A. Wieckowska, R. Fransson, L. R. Odell and M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 978-981.

<sup>29</sup> W. Ren, M. Yamane, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8410-8415.

<sup>30</sup> B. Roberts, D. Liptrot, L. Alcaraz, T. Luker, M. J. Stocks, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4280-4283.



hexacarbonila de molibdênio  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  é  $150^\circ\text{C}$ , para uma liberação lenta e  $210^\circ\text{C}$  para uma liberação instantânea.<sup>27,29</sup>

A liberação do monóxido de carbono nos complexos carbonílicos ocorre por vários meios, por exemplo, pela troca de ligantes de CO com a base<sup>31</sup> do meio reacional  $[(\text{CO})_5\text{MCINEt}_4]$ , outros ligantes<sup>32,33</sup> $[\text{LM}(\text{CO})_4, \text{X}]^-$  assim como pelo próprio solvente<sup>34,35</sup> $[(\text{MeCN})_3\text{M}(\text{CO})_3]$  sendo (X = Cl, Br; M = Mo, Cr, W).

---

<sup>31</sup> W. Ren, M. Yamane, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8410–8415.

<sup>32</sup> W. A. Schenk, *J. Organom. Chem.* 1979, 179, 253-261.

<sup>33</sup> J. R. Zoeller, N. L. Buchanan, T. J. Dickson, K. K. Ramming, *Catal. Today* **1999**, 49, 431-440.

<sup>34</sup> K. Yamazaki, Y. Kondo, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 121-125.

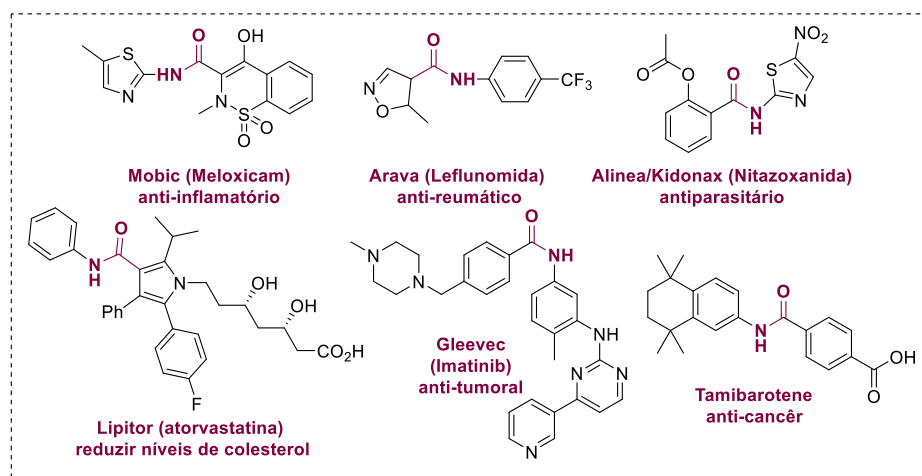
<sup>35</sup> S. A. Keppie, M. F. Lappert. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 19, P5-P6.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Amidas e Ésteres

Ácidos carboxílicos e seus derivados, tais como ésteres e amidas, são intermediários importantes e são encontrados extensivamente em produtos farmacêuticos, perfumes, corantes e outros produtos químicos.<sup>36</sup>

Grupos amidas estão presentes em sistemas biológicos e compostos sintéticos que se apresentam como medicamentos, agroquímicos e polímeros. De fato, cerca de 25% dos medicamentos disponíveis comercialmente têm uma ligação amídica em sua estrutura, um dos motivos está principalmente ligado à sua capacidade única de ligação de hidrogênio<sup>22b</sup> (Figura 4).



**Figura 4-** Medicamentos disponíveis comercialmente que possuem o grupo amida.

Ésteres, por sua vez, são também importantes precursores para fármacos e agroquímicos, enquanto os ésteres fenílicos são amplamente utilizados em cristais líquidos, perfumes, fotossensibilizadores e compostos biologicamente ativos.<sup>37</sup>

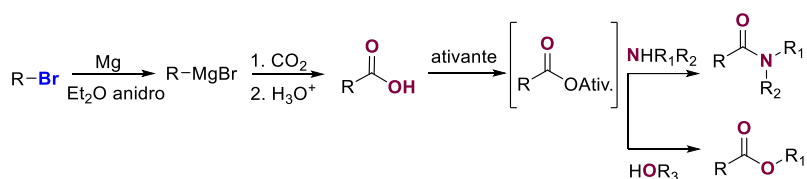
Tradicionalmente, haletos de arila/vinila são convertidos em amidas e/ou ésteres por meio da reação de Grignard seguido da reação com dióxido de carbono.<sup>38</sup> Obtido o ácido carboxílico e por intermédio de agentes ativantes (ECD, HOBT, DIC, HATU, etc.),

<sup>36</sup> C. Shao, A. Lu, X. Wang, B. Zhou, X. Guan, Y. Zhang. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5033-5040.

<sup>37</sup> M. V. Khedkar, T. Sasaki, B. M. Bhanage, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 287-293.

<sup>38</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. Copyright: Oxford University Press, **2014**, pg 219.

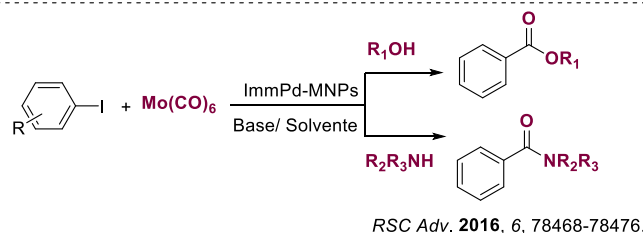
aminas/álcoois agem como nucleófilos para a formação das respectivas amidas e ésteres. No entanto, essa estratégia de síntese apresenta desvantagens, como por exemplo, a produção de resíduos e o grande número de etapas reacionais<sup>22b,38</sup> (Esquema 4).



**Esquema 4-** Formação de amida e éster a partir de haletos orgânicos.

Outra estratégia de grande importância para a síntese de amidas e ésteres é por meio do acoplamento carbonilativo a partir de haletos de arila/vinila, um método direto e que tolera uma gama de substratos.<sup>39</sup> Nos últimos anos diversos grupos de pesquisa têm trabalhado na síntese de amidas e ésteres por meio do acoplamento carbonilativo.<sup>40</sup>

Em 2016, Iranpoor e colaboradores<sup>41</sup> contribuíram com o trabalho de caracterização de um complexo de paládio suportado em quitosana e suas aplicações em alcoxicarbonilação e aminocarbonilação de iodetos arílicos com álcoois e aminas na presença de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . O catalisador denominado ImmPd(0)-MNPs se mostrou bastante estável e com potencial para reutilização (Esquema 5).



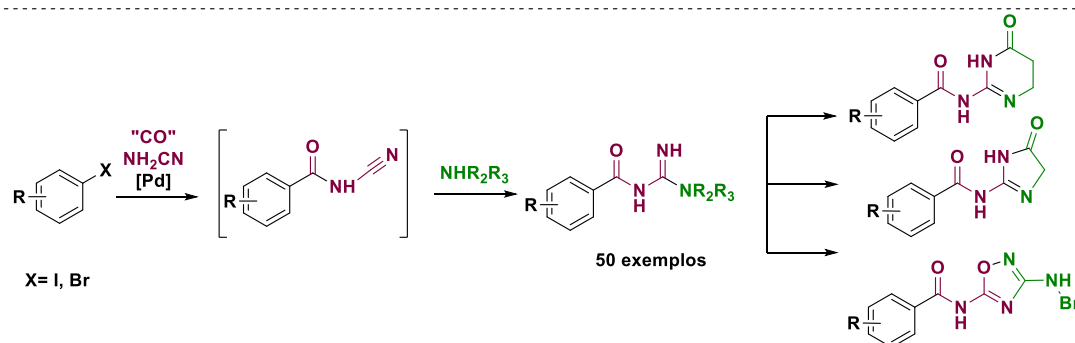
**Esquema 5-** Aminocarbonilação e alcoxicarbonilação de haleto de arila.

<sup>39</sup> (a) L. Akerbladh, L.S. Schembri, M. Larhed, L.R. Odell, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12520-12529. (b) J.-B. Peng, F.-P. Wu, D. Li, X. Qi, J. Ying, X.-F. Wu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6788-6792. (c) J.-B. Peng, H.-Q. Geng, D. Li, X. Qi, J. Ying, X.-F. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4988-4991. (d) A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594-605. (e) S. Y. Chow, M. Y. Stevens, L. Akerbladh, S. Bergman, L. R. Odell, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9155-9161.

<sup>40</sup> (a) W. Fang, Q. Deng, M. Xu, T. Tu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3678-3681. (b) D. U. Nielsen, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. M. Gogsig, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4454-4457. (c) R. S. Mane, B. M. Bhanage, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1223-1228.

<sup>41</sup> A.-R. Hajipour, Z. Tavangar-Rizi, N. Iranpoor, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 78468-78476.

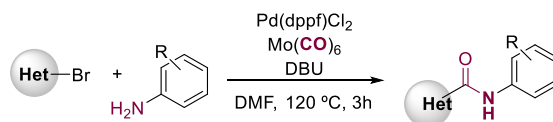
Em continuação aos trabalhos de acoplamento carbonilativo, Odell e colaboradores<sup>39a</sup> em 2017, por meio de reações de carbonilação multicomponente, sintetizaram uma grande variedade de *N*-acilguanidinas. Para isso, o intermediário *N*-cianobenzamida foi obtido através da adição de uma amina ao carbono da nitrila, gerando assim mais de 50 compostos com rendimentos de até 94%. Para destacar a versatilidade das *N*-acilguanidinas, foram sintetizados anéis heterocíclicos contendo nitrogênio (Esquema 6).



*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12520- 12529.

**Esquema 6-** Reações de carbonilação multicomponente na obtenção de *N*-acilguanidinas.

No ano de 2018, Piguel e colaboradores<sup>22b</sup> descreveram um trabalho sobre aminocarbonilação de brometos heteroarílicos com a *p*-anisidina, obtendo 21 exemplos com rendimentos entre 18-82%. Nessa metodologia foi utilizado  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como fonte sólida de monóxido de carbono e DBU como base (Esquema 7).



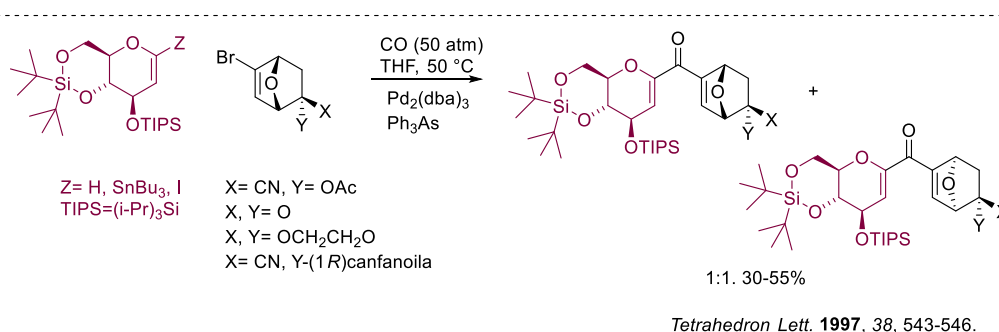
R= Me, Hal, CN, CO<sub>2</sub>Et, etc.

*Synthesis* **2018**, *50*, 1521-1526.

**Esquema 7-** Aminocarbonilação de brometos heteroarílicos.

Considerando o interesse na química do D-glucal e outros glicais,<sup>42</sup> é importante ressaltar os primeiros relatos de acoplamento carbonilativo envolvendo o acoplamento carbonilativo de glicosídeos.

Em 1997, o acoplamento carbonilativo de Stille com C1-glicosídeos foi realizado por Vogel e Jeanneret,<sup>43</sup> que utilizaram derivados do 1-estanolglucal que foi carbonilado e acoplado a derivados do 5-bromo-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-en-2-ila sob atmosfera de CO (50 atm) e na presença de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e Ph<sub>3</sub>As. O acoplamento carbonilativo de Stille também foi realizado entre iodoglucais e tributil (vinil) estanano ou tributil (fur-2-il) estanano. Uma dienona conjugada também foi obtida através do acoplamento de um 1-estanolglucal com o derivado do 1-iodoglucais (Esquema 8).



**Esquema 8-** Acoplamento carbonilativo de Stille do 1-estanolglucal e derivados do 5-bromo-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5- en-2-ila.

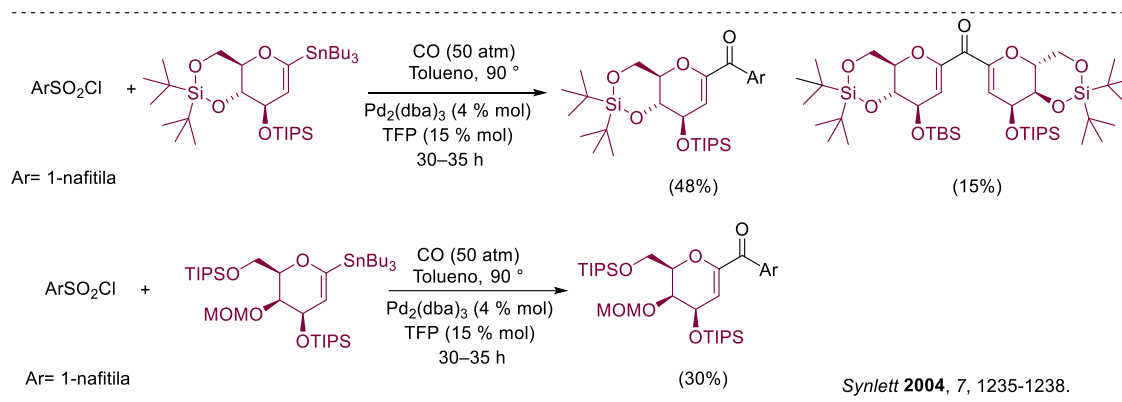
Em 2004, Vogel e colaboradores<sup>44</sup> descreveram o acoplamento carbonilativo de derivados de glucal e galactal com cloretos de arenosulfonila para a obtenção de C1-glicosídeos. Em casos com o D-glucal protegido com TIPS observou-se a formação do produto lateral derivado de homoacoplamento, já no caso do derivado do D-galactal não se observou. Os autores suspeitaram que o grupo protetor pudesse gerar impedimento

<sup>42</sup> (a) A. S. Vieira, P. F. Fiorante, T. L. S. Hough, F. P. Ferreira, D. S. Ludtke, H. A. Stefani, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215-5218. (b) A. Shamim, F. B. Souza, G. H. G. Trossini, F. M. Gatti, H. A. Stefani, *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 423-434. (c) A. Shamim, S. N. S. Vasconcelos, B. Ali, L. S. Madureira, J. Zukerman-Schpector, H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5836-5842. (d) A. Shamim, C. S. Barbeiro, B. Ali, H. A. Stefani, *Chem. Select* **2016**, *1*, 5653-5659. (e) A. Shamim, F. B. Souza, S. N. S. Vasconcelos, H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 884-888. (f) A. Shamim, S. N. S. Vasconcelos, I. M. de Oliveira, J. S. Reis, D. C. Pimenta, J. Zukerman-Schpector, H. A. Stefani, *Synthesis* **2017**, *49*, 5183-5196.

<sup>43</sup> V. Jeanneret, L. Meerpoel, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543-546.

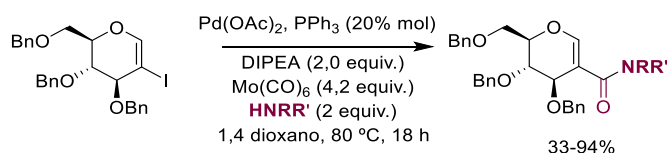
<sup>44</sup> S. R. Dubbaka, P. Steunenber, P. Vogel, *Synlett* **2004**, *7*, 1235-1238.

estérico ou conformacional dificultando a coordenação do monóxido de carbono (Esquema 9).



**Esquema 9-** Acoplamento carbonilativo de Stille entre o 1-estanolglucal e o cloreto de 1-naftaleno sulfonila.

Em 2016, foi descrito o primeiro acoplamento carbonilativo de C2-glicosídeos na formação de amidoglicais por Lubin-Germain e colaboradores,<sup>20</sup> no qual a abordagem apresentada foi a partir do 2-iodo-D-glucal benzilado, sendo possível a obtenção de vários exemplos de amidoglicais com bons rendimentos (Esquema 10).



*J. Org. Chem.* 2016, 81, 12459-12465.

**Esquema 10-** Obtenção de amidoglicais a partir do 2-iodo-D-glucal.

No capítulo 2 desta tese será explorada a síntese de derivados de amidoglicais. E na seção a seguir um breve histórico da evolução dos métodos de preparação de alquinonas incluindo as reações de acoplamento carbonilativo.

## 2.2 Alquinonas

Alquinonas são amplamente utilizadas em síntese orgânica, pois a partir delas é possível sintetizar compostos heterocíclicos de valor medicinal, moléculas

biologicamente ativas, além de realizar outras funcionalizações.<sup>45</sup> Essas moléculas também são importantes intermediários na síntese de produtos naturais<sup>46,47</sup>(Figura 5).

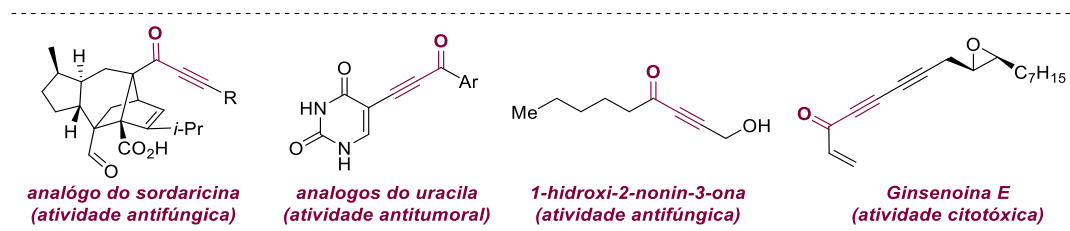


Figura 5- Alquinonas biologicamente ativas.

Consequentemente, uma rica variedade de metodologias visando sua síntese são descritas na literatura, algumas das quais envolvem a adição de alquinos terminais borilados a cloretos de acila,<sup>48</sup> ativação C-H de aldeídos pela adição nucleofílica de alquinos, acoplamento de Sonogashira com cloretos de acila<sup>49</sup> ou a oxidação de álcoois propargílicos<sup>50</sup> (Esquema 11).

<sup>45</sup> (a) M. C. Bagley, J. W. Dale, J. Bower, *Synlett* **2001**, 7, 1149-1151. (b) C. G. Lee, K. Y. Lee, S. Lee, J. N Kim, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8705-8710. (d) H. Liu, H. Jiang, M. Zhang, W. Yao, Q. Zhu, Z. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3805-3809. (c) J. D. Kirkham, S. J. Edeson, S. Strokes, J. P. Harrity, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5354-5357. (d) M. S. Mohamed Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4487-4489.

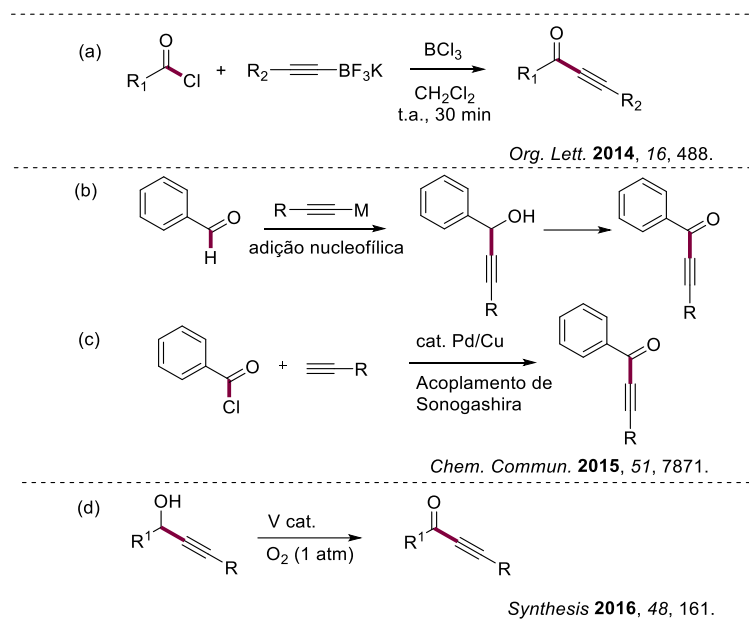
<sup>46</sup> (a) N. G. Kundu, B. Das, P. Spears, A. Majumdar, S.-I. Kang, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1975-1979. (b) N. G. Kundu, J. S. Mahanty, C. Chowdhury, S. K. Dasgupta, B. Das, C. P. Spears, J. Balzarini, C. De, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 389-398. (c) C. A. Quesnelle, P. Gill, M. Dodier, D. St. Laurent, M. Serrano-Wu, A. Marinier, A. Martel, C. E. Mazzucco, T. M. Stickle, J. F. Barret, D. M. Vyas, B. N. Balasubramanian, *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2003**, 13, 519-524. (d) D. V. Kuklev, A. J. Domb, V. M. Dembitsky, *Phytomedicine* **2013**, 20, 1145-1159.

<sup>47</sup> (a) A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951-6956. (b) C. J. Forsyth, J. Xu, S. T. Nguyen, I. A. Samdal, L. R. Briggs, T. Rundberget, M. Sandvik, C. O. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15114-15116. (c) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, H. Böckemeier, H. Laatsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5875-5878. (d) K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4708-4711.

<sup>48</sup> C. Taylor, Y. Bolshan, *Org. Lett.* **2014**, 16, 488-491.

<sup>49</sup> W. Ai, Y. Wu, H. Tang, X. Yang, Y. Yang, Y. Li, B. Zhou, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7871-7874.

<sup>50</sup> (a) Y. Maeda, N. Kakiuchi, S. Matsumura, T. Nishimura, T. Kawamura, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6718-6724. (b) R. E. Whittaker, A. Dermencib, G. Dong, *Synthesis* **2016**, 48, 161-183.

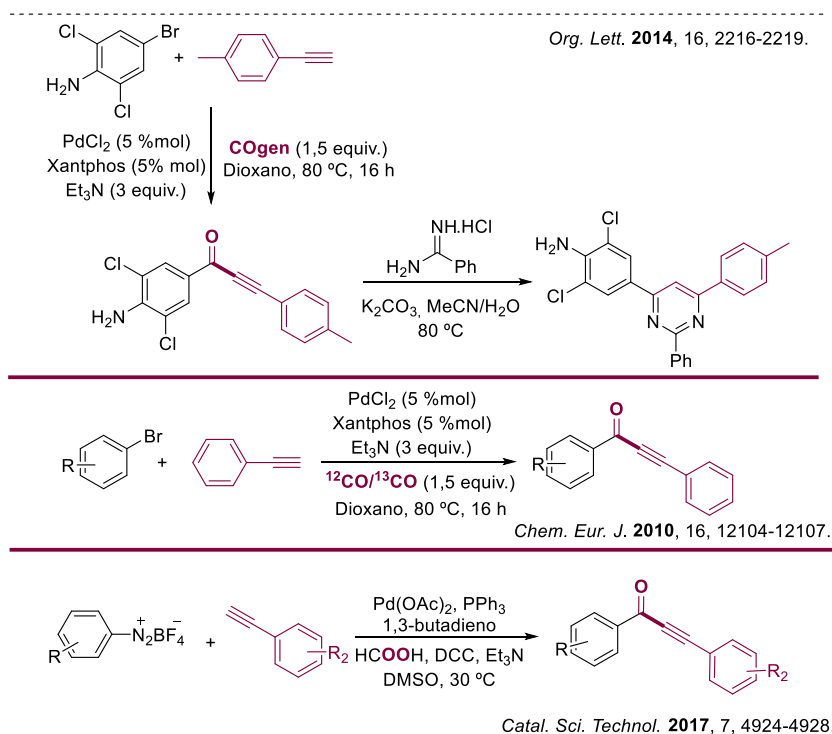


**Esquema 11-** Métodos tradicionais para sínteses de alquinonas.

No entanto, essas metodologias apresentam algumas desvantagens, como a geração excessiva de resíduos químicos, instabilidade de alguns dos substratos e baixa tolerância a diversos grupos funcionais. Já o acoplamento carbonilativo de Sonogashira catalisado por Pd, por outro lado, oferece uma rota atraente para a formação de alquinonas em condições mais brandas, com economia atômica e tolerante a diferentes grupos funcionais.<sup>51</sup> No esquema **12** são apresentados exemplos de acoplamento carbonilativo de Sonogashira para a síntese de alquinonas.

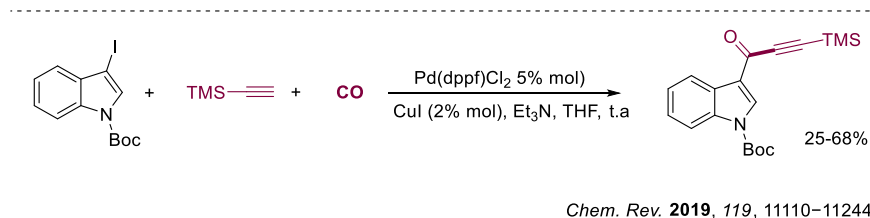
<sup>51</sup> (a) K. T. Neumann, S. R. Laursen, A. T. Lindhardt, B. Bang-Andersen, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2216-2219. (b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12104-12107. (c) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, G. Sanzi, *Synlett* **1995**, 823-824. (d) L. Delaude, A. M. Masdeu, H. Alper, *Synthesis* **1994**, 1149-1151.





**Esquema 12-** Acoplamento carbonilativo de Sonogashira na síntese de alquinonas.

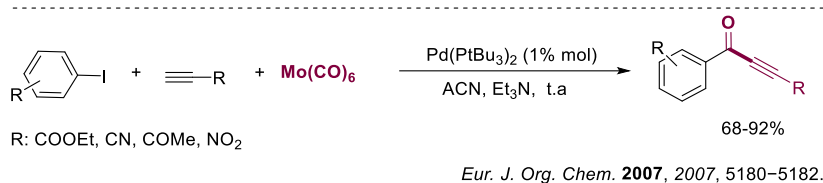
Em continuação aos trabalhos de acoplamento carbonilativo descritos na literatura, Muller e colaboradores realizaram o alquinilação de derivados do 3-iodo-indol com (trimetilsilil) acetileno usando 5%mol de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> com 2%mol de CuI, Et<sub>3</sub>N em THF (Esquema **13**).<sup>52a</sup>



**Esquema 13-** Alquinilação de derivados do 3-iodo-indol.

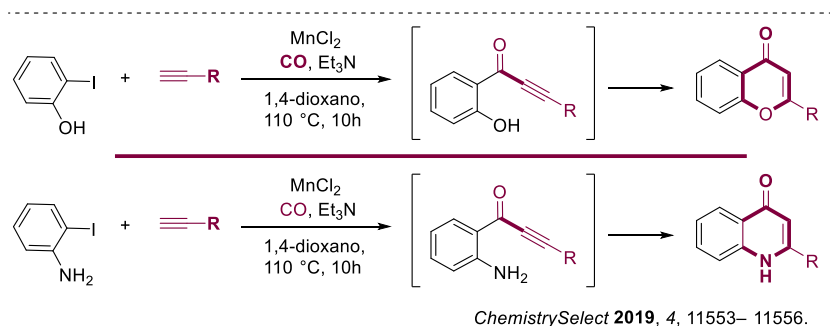
O acoplamento de Sonogashira sem cobre, de iodetos de arilae alquinos usando Mo(CO)<sub>6</sub> foi descrito por Iizuka e Kondo.<sup>52b</sup> A reação foi realizada em temperatura ambiente utilizando Pd (tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> e Et<sub>3</sub>N em acetonitrila, que é um solvente eficiente para liberação de CO (Esquema **14**).

<sup>52</sup> (a) C. Najera, L. K. Sydnes, M. J. Yus, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11110-11244. (b) M. Iizuka, Y. Kondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5180-5182.



**Esquema 14** - Alquinilação de iodetos de arila e alquinos Mo(CO)<sub>6</sub>.

Em 2019, Sridhar e colaboradores desenvolveram um protocolo sintético simples do acoplamento carbonilativo de Sonogashira com iodetos de arila, alquinos terminais aromáticos e CO (2 atm) usando cloreto de manganês (MnCl<sub>2</sub>) como catalisador, para a obtenção de alquinonas, 2-flavonas e quinolin-4(1H)-onas substituídas (Esquema 15).<sup>53</sup>



**Esquema 15**- Síntese de alquinonas, 2- flavonas e quinolin-4(1H)-onas.

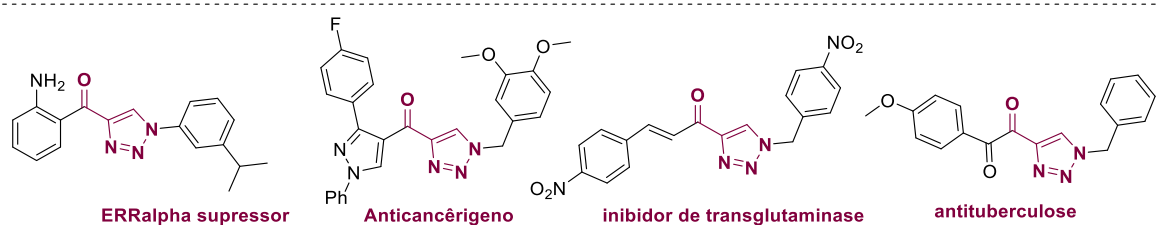
No capítulo 3 e 6 desta tese serão relatadas a síntese de D-glico-alquinonas a partir do acoplamento carbonilativo.

### 2.3 1,2,3-Triazóis e Flavonas

Na última década, a química de compostos contendo núcleos triazólicos tem atraído muita atenção de químicos orgânicos devido às suas propriedades, tais como anticancerígenas, antifúngicas, antibacterianas, antituberculose e inibidores do HIV<sup>54</sup> (Figura 6).

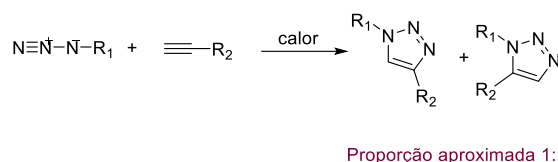
<sup>53</sup> P. K. Lakshmi, S. V. Markandeya, C. Sridhar, R. K. Babu, *ChemistrySelect* **2019**, 4, 11553–11556.

<sup>54</sup> (a) J. Thomas, V. Goyvaerts, S. Liekens, W. Dehaen, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9966-9970. (b) A. Oikawa, G. Kindaichi, Y. Shimotori, M. Hoshi, *Tetrahedron* **2016**, 72, 4205-4213. (c) T. Lessing, T. J. J. Müller, *Appl. Sci.* **2015**, 5, 1803-1836. (d) S. Hassana, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 617-666. (e) S. Hwang, H. Bae, S. Kim, S. Kim, *Tetrahedron* **2012**, 68, 1460-1465.



**Figura 6-** Compostos com atividade biológica contendo o núcleo 1,2,3-triazólico.

O 1,2,3-triazol é um heterocíclico de origem sintética. Um dos métodos clássicos para sua obtenção é a cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alquinos. Originalmente, em 1893, essa reação foi observada por Michael,<sup>55</sup> e em 1967, desenvolvida por Huisgen.<sup>56</sup> No entanto, esta reação concertada apresentava vários problemas como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas e formação de mistura de regioisômerotriazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Esquema 16).



**Esquema 16-** Regioisômeros obtidos *viacicloadição térmica [3+2]* clássica de Huisgen.

Em 2001, Karl Barry Sharpless e colaboradores<sup>57</sup> desenvolveram uma cicloadição do tipo Huisgen com alta regioseletividade e alto rendimento, através de catálise por cobre denominada reação “click”. Desde então, através desta estratégia, numerosas reações deste tipo foram realizadas e várias modificações foram relatadas.<sup>54</sup>

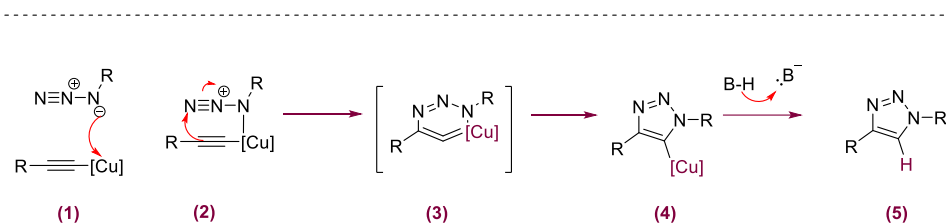
Simplificadamente, o esquema 17 mostra o mecanismo da formação do núcleo 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído. O alquino na presença de Cu(I) forma o acetileno de cobre (1), que se complexa no nitrogênio nucleofílico da azida (2), e favorece o ataque do carbono β-vinilidênico do acetileno de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico da azida orgânica, com formação da ligação C-N e obtenção do metalociclo instável (3). A contração do anel leva à formação da triazolila de cobre (4), que sofre protonólise

<sup>55</sup> A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94-95.

<sup>56</sup> R. Huisgen, G. Szeimies, L. Moebius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.

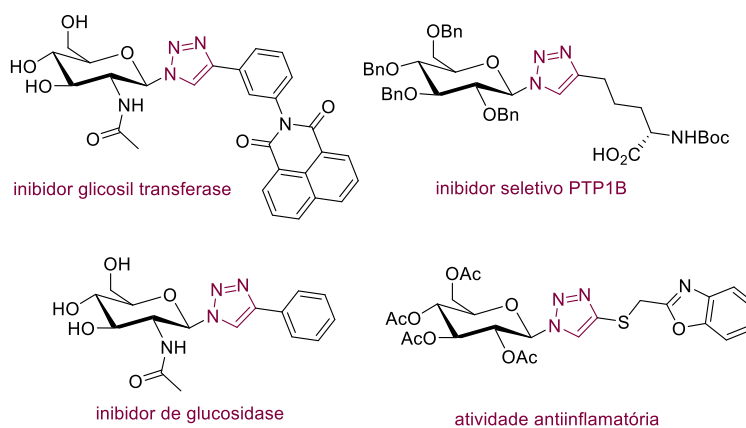
<sup>57</sup> H. C. Kolb, M.G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.

para formação do núcleo 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído (**5**) (Esquema 17). Apesar de este mecanismo simplificado esclarecer as etapas principais envolvendo a formação e quebra de ligações, considerações teóricas e experimentais mostram que a reação é mais complexa do que isso e pode envolver intermediários de cobre dinucleares.<sup>58</sup>



**Esquema 17-** Mecanismo simplificado da formação do núcleo 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído.

A reação e click chemistry é importante para a química de carboidratos, sendo uma ferramenta útil para ligar uma molécula de açúcar a um núcleo triazólico, aumentando assim a hidrofiliicidade e biodisponibilidade desses fragmentos<sup>59,60</sup> (Figura 7).



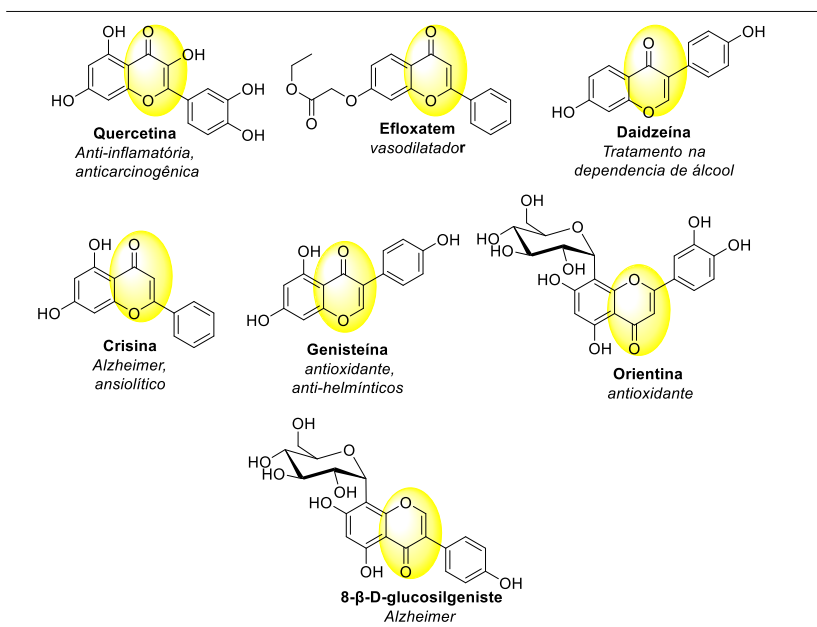
**Figura 7-** Exemplos de triazóis substituídos com glicosídeos biologicamente ativos.

<sup>58</sup> L. B. O. Freitas, F. A. Ruela, G. R. Pereira, R. B. Alves, R. P. Freitas, L. J. F. dos Santos, *Química Nova* **2011**, *34*, 1791-1804.

<sup>59</sup> (a) T. Li, L. Guo, Y. Zhan, J. Wang, Z. Li, L. Lin, Z. Zhang, J. Lin, W. Zhao, J. Li, P. G. Wang, *Carbohydr Res.* **2011**, *346*, 1083-1092. (b) C. J. Carroux, J. Moeker, J. Motte, M. Lopez, L. F. Bornaghi, K. Katneni, S. A. Poulsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 455-459. (c) R. A. Youcef, M. dos Santos, S. Roussel, J.-P. Baltaze, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4318-4323.

<sup>60</sup> (a) A. L. Garner, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 653-6539. (b) V. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, X. Chen, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086-3240. (c) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905-4979. (d) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

Outro heterociclo que pode ser obtido a partir das alquinonas que apresenta diversas atividades biológicas é a flavona.<sup>61</sup> Alguns exemplos de compostos com atividades anticâncer,<sup>62</sup> doença de Alzheimer<sup>63</sup> produtos naturais<sup>64</sup> são relatados na Figura 8.



**Figura 8-** Estruturas de algumas flavonas com atividade biológica.

Tendo em vista o interesse na química das reações carbonílica envolvendo glicosídeos, nos capítulos 3 e 6 da presente tese, uma das vertentes de funcionalizações serão a síntese de triazóis D-glico-substituídos *via* reações de *click* e ciclização com AuCl<sub>3</sub> para obtenção de glico-flavonas.

Na seção a seguir é apresentado um breve histórico da obtenção de tioésteres a partir das reações de carbonilação.

<sup>61</sup> (a) K. Alok, Pratap V. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8523-8538. (b) P. C.Ferriola, V. Cody, E. Middleton, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 1617-1624. (c) A. G. Golub, V. G.Bdzhola, O.V. Ostrynska, I.V. Kyshenia, V. M Sapelkin, A. O. Prykhod'ko, O. P Kukharenko, S. M. Yarmoluk, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6681-6689. (d) X. Zhu, L. K. I. Wong, K.-F. Chan, J. Cui, M. C. Law, T. C. Chong, X. Hu, L. M. C. Chow, T. H. J. Chan *Med.Chem.* **2019** *62* (18), 8578-8608.

<sup>62</sup> (a) N. Zhang, J. Yang, K. Li, J. Luo, S. Yang, J.-R Song., C. Chen, W.-D. Pan, *Molecules* **2019**, *24*, 2723. (b) H.E. Ahmed, K.-T. Hassan, Y. S. Lee, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111965.

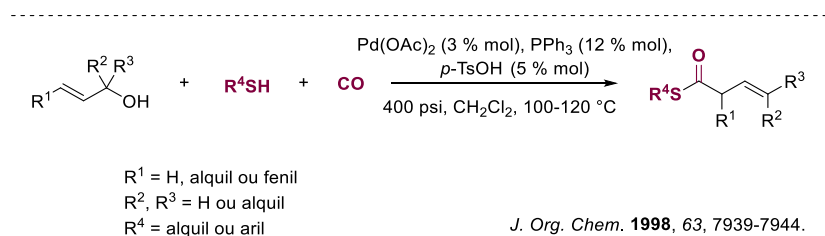
<sup>63</sup> A. M. de Matos, A. Martins, T. Man, D. Evans, M. Walter, M. C. Oliveira, Ó. López, J. G. F.-Bolaños, P. Dätwyler, B. Ernst, M. P. Macedo, M. A. Contino, N.A. Colabufo, A. P. Raute, *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 98.

<sup>64</sup> S. Tiana, T. Luoa, Y. Zhub, J.-P. Wan, *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3073-3082.

## 2.4 Tioésteres

Nos últimos 20 anos, H. Alper e colaboradores têm desenvolvido um extenso número de reações de tiocarbonilação a partir de compostos insaturados.<sup>65</sup> É possível observar nos esquemas a seguir algumas das reações desenvolvidas pelos mesmos.

Em 1998, os autores desenvolveram a reação entre álcoois alílicos e tióis utilizando monóxido de carbono na presença de quantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub> (3%mol), trifenilfosfina (12%mol) e *p*-TsOH (5%mol) o qual, proporcionou tioésteres β,γ-insaturados com rendimentos de bons a excelentes. A função do *p*-TsOH é protonar o grupo hidroxila do substrato, eliminando H<sub>2</sub>O para formar o complexo de paládio π-allil levando a alta regioseletividade do carbono terminal alílico menos impedido do substrato para gerar os produtos derivados dos tioésteres. Este procedimento de carbonilação foi prontamente aplicado a uma variedade de álcoois alílicos e tióis aromáticos e alifáticos<sup>66</sup> (Esquema 18).



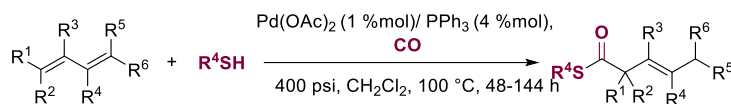
**Esquema 18** - Reação de carbonilação com álcoois alílicos.

Dois anos depois, Alper e colaboradores publicaram a reação de três componentes de dienos conjugados, tióis e monóxido de carbono fornecendo tioésteres β,γ-insaturados como os únicos produtos. Um sistema catalítico com Pd(OAc)<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> mostrou excelente atividade catalítica. A tiocarbonilação foi realizada sob uma atmosfera de monóxido de carbono (400 psi) a 110 °C em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por 60h. Uma grande variedade de tioésteres foi sintetizada com rendimentos bons a excelentes e a

<sup>65</sup> (a) W. J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3422-3423. (b) W. J. Xiao, G. Vasapollo, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2609-2612. (c) W. J. Xiao, G. Vasapollo, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2080-2084. (d) W. J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9646-9652. (e) W. J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6229-6233. (f) W. J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1802-1807. (g) H. Cao, W. J. Xiao, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1807-1812.

<sup>66</sup> W. J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7939-7944.

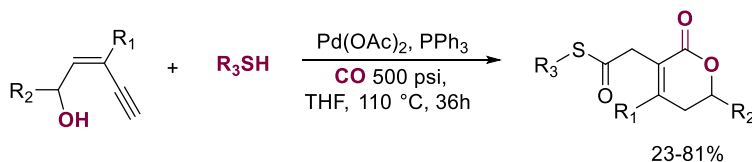
tiocarbonilação, que é aplicável a uma grande variedade de dienos conjugados ocorrendo com alta regioseletividade<sup>67</sup>(Esquema 19).



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = \text{H, alquil, aril, cicloalquil}$  *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4138-4144.

**Esquema 19-** Reação de três componentes de dienos conjugados.

Mais tarde, em 2006, a reação de dupla carbonilação de eninóis com tióis forneceram lactonas funcionalizadas contendo a função tioéster em excelente seletividade de com rendimentos de moderados a bons (23-81%)<sup>68</sup> (Esquema 20).

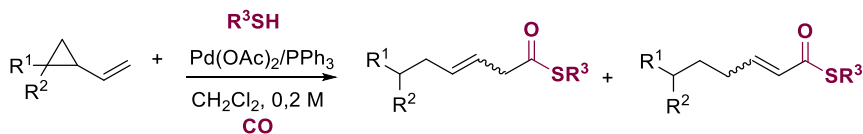


$R^1, R^2, R^3 = \text{H, alquil ou aril}$

*Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1807-1812.

**Esquema 20-** Reação de dupla carbonilação de eninóis.

Tiocarbonilação de vinilciclopropanos (VCPs) com abertura de anel catalisada por paládio com tióis e monóxido de carbono também foi descrita, e forneceu os tioésteres insaturados correspondentes com rendimentos moderados a excelentes<sup>69</sup> (Esquema 21).



$R^1, R^2, R^3 = \text{H, alquil ou aril}$

*J. Org. Chem.* **2009**, 74, 888-890.

**Esquema 21-** Tiocarbonilação de vinilciclopropanos (VCPs).

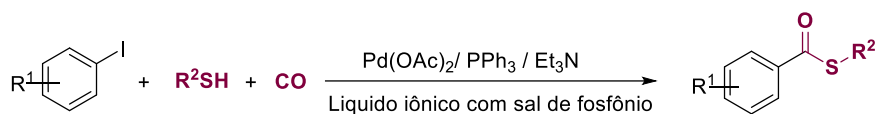
Em 2009, o mesmo grupo de Alper e colaboradores descreveram os primeiros exemplos de tiocarbonilação de iodetos de arila e tióis para formar tioésteres, empregando (5%mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, trifetilfosfina e um líquido iônico com sal de fosfônio

<sup>67</sup> W. J. Xiao, G. Vasapollo, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4138-4144.

<sup>68</sup> H. Cao, W. J. Xiao, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1807-1812.

<sup>69</sup> C. F. Li, J. W. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 888-890.

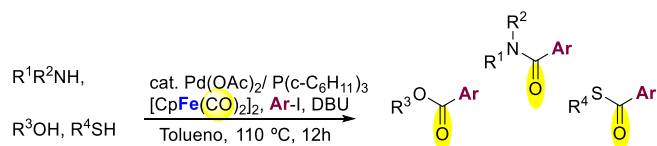
(LISF), o hexafluorofosfato de tri-hexil(tetradecil) fosfônio que se mostrou particularmente eficaz para a reação de carbonilação, além da possibilidade da reciclagem do líquido iônico contendo o catalisador ativo de Pd<sup>70</sup> (Esquema 22).



*J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3530-3534.

**Esquema 22-** Primeiros exemplos de tiocarbonilação de iodetos de arila e tióis.

Mais tarde, em 2011, outro protocolo foi publicado por Oshima e colaboradores<sup>71</sup> como parte de um estudo mecanístico para reações de alcóxicarbonilação em um sistema catalítico envolvendo o ([CpFe(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) [bis(ciclopentadienildicarbonila de ferro II)] que serviu como fonte de monóxido de carbono, na presença de DBU e sob catalise de paládio fornecendo benzamidas, ésteres e tioésteres com bons rendimentos (Esquema 23).



*Chem. Lett.* **2011**, 40, 904-906.

**Esquema 23-** Reações de carbonilação com nucleófilos derivados de tióis, aminas e alcóis.

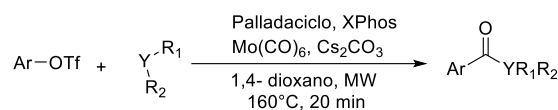
Em 2008, Odell e Larhed<sup>72</sup> publicaram carbonilações catalisadas por paládio com triflatos de arila usando Mo(CO)<sub>6</sub> como fonte sólida de monóxido de carbono com aminas e alcoóis em 20 min de irradiação de microondas. Para o caso de aminas mais fracamente nucleofílicas ou impedidas estericamente, uma quantidade catalítica de DMAP como aditivo promoveu as reações de acoplamento carbonilativo. O DMAP atuou como um agente de transferência de acila que reage com as espécies de aril-paládio gerado a partir da inserção de CO no complexo I de adição oxidativa, o intermediário aril-piridínio II resultante sai do ciclo catalítico e é atacado pela amina para produção da arilamina desejada (Esquema 24).

<sup>70</sup> H. Cao, L. Mcnamee, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3530-3534.

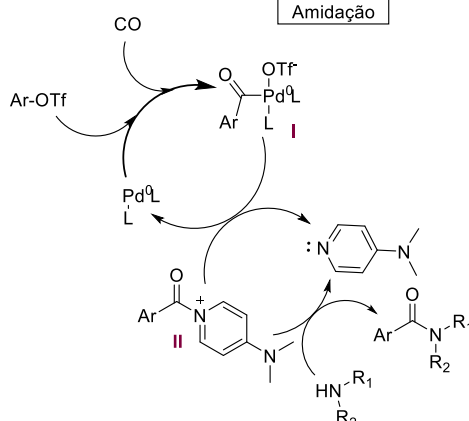
<sup>71</sup> N. Ryotaro; Y. Hideki, K. Oshima. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 904-906.

<sup>72</sup> L. R. Odell, J. S., Larhed, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6115-6118.





Y: NH, O.



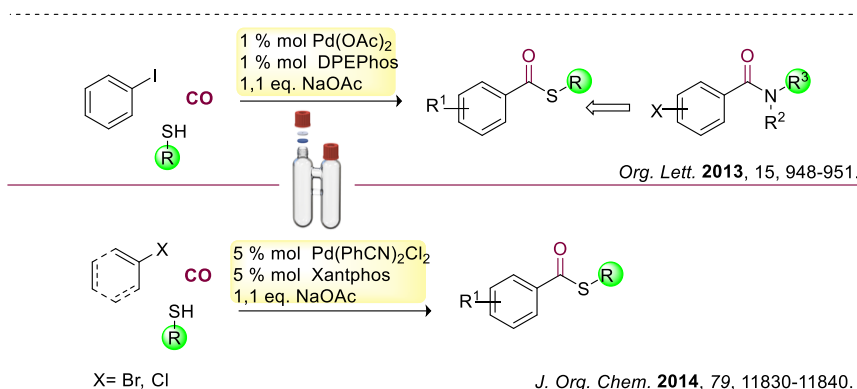
*Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6115-6118.

**Esquema 24-** Reações de aminação e alcóxicarbonilação e papel do DMAP nas reações de aminocarbonilação.

Posteriormente, em 2013 e 2014, Skrydstrup e colaboradores<sup>73a</sup> publicaram um protocolo geral para reação de tiocarbonilação catalisada por Pd com iodetos/brometos/cloretos de arila /vinila e monóxido de carbono. No caso dos iodetos de arila, empregou-se um sistema catalítico com baixa percentagem de catalisador Pd(OAc)<sub>2</sub> (1%mol), ligante DPEphos (1%mol), juntamente com uma base fraca, NaOAc, e dimetóxietano (DME) ou anisol como solvente (Esquema 25).

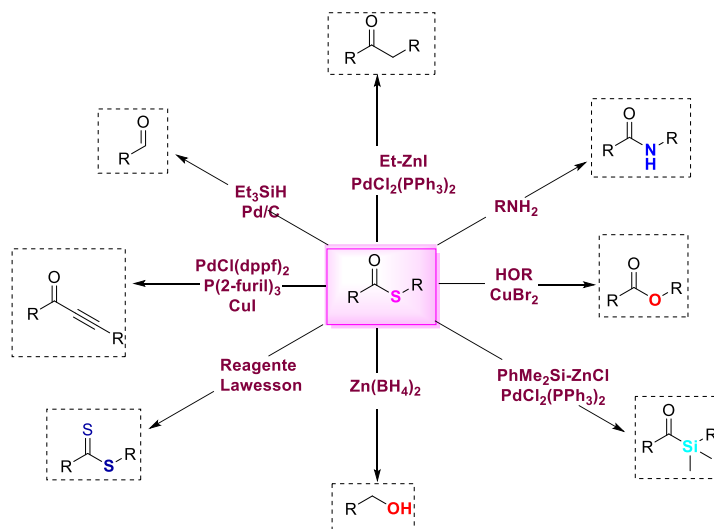
Já para os brometos de arila, vinila e benzila, bem como cloretos de arila, o protocolo de tiocarbonilação foi a combinação de Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5%mol), XantPhos (5%mol), NaOAc (1,1 equiv.) e anisol. O monóxido de carbono foi produzido a partir de um precursor sólido, o cloreto de metilfluoreno-9-carbonil (COgen), por descarboxilação a partir de um recipiente com duas saídas (COware). Haletos de arila, ricos e deficientes em elétrons, mostraram-se eficazes para esses acoplamentos com aril e alquil-tióis. A escolha dos ligantes metálicos e do solvente foi crucial para a eficiência e quimioseletividade dessas transformações<sup>73b</sup> (Esquema 25).

<sup>73</sup> (a) M. N. Burhardt, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 948-951. (b) M. N. Burhardt, A. Ahlburg, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11830-11840.



**Esquema 25-** Tiocarbonilação de iodetos/brometos/cloretos de arila /vinila catalisada por Pd com nucleófilos de enxofre.

Após a breve revisão sobre as reações de carbonilação, é importante salientar que os tioésteres são usados para formar outros compostos carbonílicos, como cetonas,<sup>74</sup> ésteres,<sup>75</sup> amidas<sup>76</sup>, acetilenos<sup>77</sup>, aldeídos<sup>78</sup>, acilsilanos<sup>79</sup> e álcoois.<sup>80</sup> Dessa forma, a investigação e síntese carbonilativa desses núcleos é uma ferramenta versátil para obtenção de tioésteres, e uma ponte para a possível transformação em outros compostos carbonílicos, como exemplificado na (Figura 9).



**Figura 9-** Tioésteres na formação de outros grupos funcionais.

- <sup>74</sup> (a) R. J. Anderson, C. A. Henrick, L. D. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3654–3655. (b) N. Yoshikai, R. Iida, E. Nakamura, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1063–1072.
- <sup>75</sup> S. Kim, J. I. Lee, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1712–1716.
- <sup>76</sup> M. Ueda, K. Seki, Y. Imai, *Synthesis (Stuttg)* **1981**, 991–993.
- <sup>77</sup> H. Tokuyama, T. Miyazaki, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synlett* **2003**, *10*, 1512–1514.
- <sup>78</sup> T. Fukuyama, S. C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- <sup>79</sup> H. Azuma, K. Okano, H. Tokuyama, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 959–961.
- <sup>80</sup> K. Hiyoshizo, N. Yoshimura, Y. Ushio, T. Ohtsuka, M. Ochi, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1003-1004.

De outro lado, os tiosacarídeos são uma classe valiosa de carboidratos empregados como substratos importantes em vários estudos medicinais e biológicos<sup>19</sup> (Figura 10). Além disso, os recentes avanços na glicobiologia ajudaram a entender sobre a necessidade da síntese de carboidratos com centros estruturalmente definidos.<sup>81</sup>

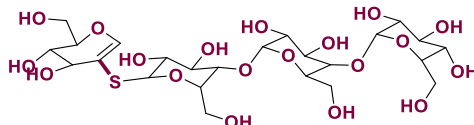


Figura 10- Polítiosacarídeo obtido a partir do 2-iodo-D-glucal.

Os carboidratos organossulfurados em C1-glicosídeos foram bastante estudados pelo grupo do pesquisador Samir Messaoudi.<sup>19</sup> Porém, a química de carboidratos sulfurados em C2-glicosídeos é pouco explorada. Tendo isso em vista e nosso interesse na química dos glicosídeos, a tio-carbonilação dos glicais é uma estratégia promissora para a química dos carboidratos. Dessa forma, no capítulo 4 desta tese serão apresentados os estudos da tio-carbonilação de glicais. Na seção a seguir é apresentado um breve histórico das estratégias de obtenção dos seleno-ésteres.

## 2.5 Seleno-ésteres

Os seleno-ésteres são intermediários atraentes para muitas reações orgânicas. Eles têm sido aplicados para transferência do grupo acila, na síntese de compostos carbonílicos. Na figura 11, alguns exemplos de importantes compostos com grupo seleno-éster são exemplificados.<sup>82,83</sup>

<sup>81</sup> M. Samuni-Blank, I. Izhaki, M. D. Dearing, Y. Gerchman, B. Trabelcy, A. Lotan, W. H. Karasov, Z. Arad, *Curr. Biol.* **2012**, *22*, 1218–1220.

<sup>82</sup> G. Tabarelli, E. E. Alberto, A. M. Deobald, G. Marin, O. E. D. Rodrigues, Luciano Dornelles, A. L. Braga, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728–5731.

<sup>83</sup> L. Sancineto, J. P. Vargas, B. Monti, M. Arca, V. Lippolis, G. Perin, E. J. Lenardao, C. Santi, *Molecules* **2017**, *22*, 953–966.

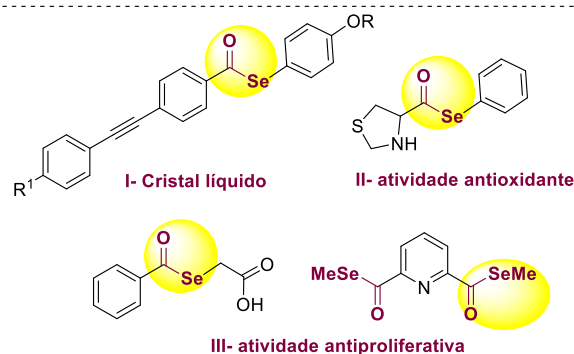


Figura 11- Exemplos de moléculas contendo grupo seleno-éster.

Entre as estratégias para a preparação de seleno-ésteres, vale mencionar o uso de selênio nucleofílico reagindo com grupos como: cloreto de ácido,<sup>83</sup> ácidos carboxílicos,<sup>84</sup> enol-ésteres,<sup>85</sup> anidridos<sup>86</sup> e monóxido de carbono.<sup>87</sup>

Embora alguns métodos sintéticos de seleno-ésteres tenham sido relatados,<sup>88</sup> existem algumas desvantagens no emprego das espécies nucleofílicas de selênio: (a) são instáveis no ar e na umidade; (b) a dificuldade de preparação; (c) a utilização de cloretos de ácidos que são facilmente hidrolisados pela água; e (d) condições de reação fortemente básicas ou ácidas.<sup>87</sup>

Dentre os métodos tradicionais de obtenção de tioésteres, Williams e colaboradores<sup>84</sup> em 1978 descreveram a obtenção de seleno-ésteres através do tratamento de ácido carboxílicos com selenocianato de fenila e tiocianato de fenila com tri-butilfosfina, fornecendo os respectivos ésteres de benzenoselenol e ésteres de benzenotiól (Esquema 26).

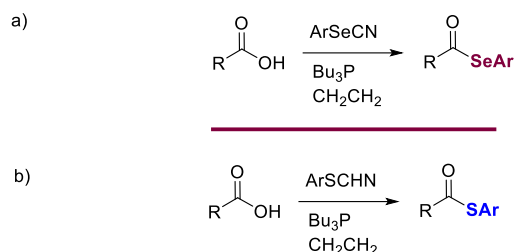
<sup>84</sup> P. A. Grieco, Y. Yokoyama, E. Williams, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1283–1285.

<sup>85</sup> H.-J. Gais and T. Lied, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1978**, *17*, 267–268.

<sup>86</sup> A. Temperini, F. Piazzolla, L. Minuti, M. Curini, C. Siciliano, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588–4603.

<sup>87</sup> Y. Nishiyama, K. Tokunaga, H. Kawamatsu, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1507–1509.

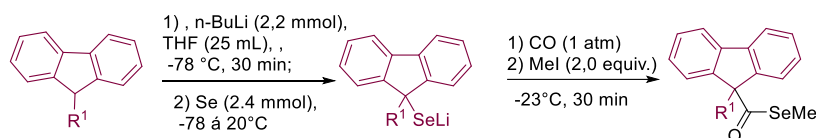
<sup>88</sup> H. Maeda, S. I. Fujiwara, T. Shin-Ike, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8160–8161.



*J. Org. Chem.* **1978**, 6, 1283-1285.

**Esquema 26-** Seleno-ésteres e tioésteres a partir de ácidos carboxílicos.

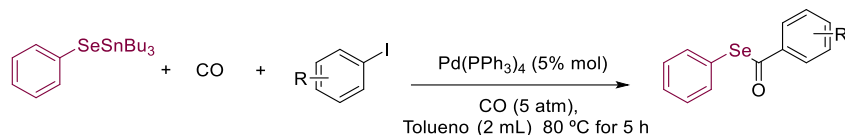
Posteriormente, em 1996, Sonoda e colaboradores<sup>88</sup> realizaram a síntese de seleno-ésteres com monóxido de carbono (quantidade estequiométrica), compostos de organolítio, iodometano e selênio elementar. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 27).



*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8160-8161.

**Esquema 27-** Seleno-ésteres a partir de composto organolítio.

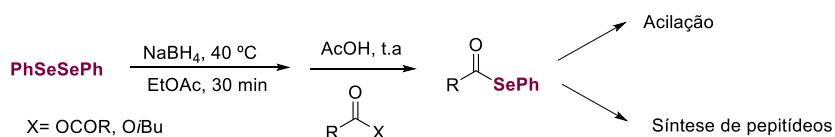
Mais tarde, em 2002, Sonoda<sup>87</sup> e colaboradores verificaram a eficácia do acoplamento de três componentes, entre o fenilseleneto de tributilestanho, iodetos de arila e monóxido de carbono, catalisados por paládio para fornecer os seleno-ésteres correspondentes com rendimentos de 41-89% (Esquema 28).



*Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1507-1509.

**Esquema 28-** Acoplamento carbonilativo de Stille com fenilseleneto de tributilestanho e iodetos de arila.

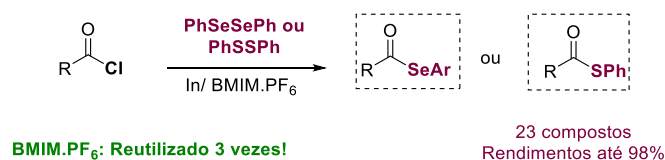
Um procedimento prático para a síntese de seleno-ésteres de fenila foi descrito por Siciliano e colaboradores<sup>86</sup> a partir de vários anidridos e disseleneto de difenila. Este método foi realizado isento de metais de transição e forneceram seleno-ésteres que posteriormente foram utilizados na síntese de oligopeptídeos (Esquema 29).



*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588–4603.

**Esquema 29-** Síntese de seleno-ésteres como precursor da síntese de peptídeos.

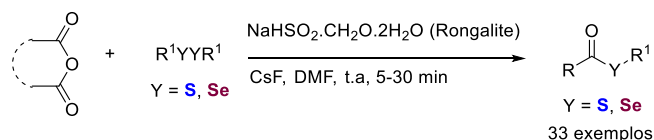
Braga e colaboradores<sup>82</sup> também descreveram a síntese de tio e seleno-ésteres a partir de cloretos de acila, disselenetos ou dissulfetos empregando líquido iônico como solvente (BMIM.PF<sub>6</sub>) e o metal índio, que é um agente redutor que foi importante para melhorar os rendimentos e diminuir os tempos reacionais. Além disso, o líquido iônico pode ser reutilizado por três vezes (Esquema 30).



*Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728-5731.

**Esquema 30-** Uso de líquido iônico na síntese de tio- e seleno-ésteres.

Foi descrito em 2010 o uso de Rongalite® para promover a clivagem de disselenetos e dissulfetos gerando ânions de calcogenolatos *in situ* que reagem com anidridos na presença de CsF, proporcionando tioésteres e seleno-ésteres com bons e excelentes rendimentos<sup>89</sup> (Esquema 31).



*Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384-7388.

**Esquema 31-** Rongalite na clivagem de calcogênios para síntese de tio- e seleno-ésteres.

Visto a escassez dos estudos das reações de tio- e seleno-carbonilação, investigar esse tipo de reação se torna um desafio interessante.<sup>87,88,90</sup> Uma possível

<sup>89</sup> W. Dana, H. Deng, J. Chen, M. Liu, J. Ding, H. Wu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384-7388.

<sup>90</sup> N. Iranpoor, H. Firouzabadi, E. Etemadi-Davan, A. Nematollahi., H. R. Firouzi, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 50

explicação para essa escassez na literatura é a tendência de os tióis envenenarem catalisadores de Pd.<sup>91</sup>

Portanto, nesta tese, no capítulo **4**, serão retratados estudos das reações de acoplamento cruzado tiocarbonilativo e selenocarbonilativo utilizando fonte sólida de monóxido de carbono, através da catálise por metal de transição, utilizando catalisadores paládio. O estudo das reações de selenocarbonilação de 2-iodoglicais foi desafiador, uma vez que esse tipo de acoplamento carbonilativo de selenóis até o momento da execução deste trabalho não havia sido relatado.

Na seção que segue, foi realizada uma revisão do acoplamento carbonilativo de Heck, visto que no capítulo **5** trata-se dos estudos do acoplamento carbonilativo de Heck.

## 2.6 Acoplamento carbonilativo de Heck

A reação de Heck carbonilativa muitas vezes pode ser confundida com a chamada carbonilação de Heck<sup>92</sup>, este último termo é usado para reação de alcóxicarbonilação catalisada por paládio e haletos de arila.

A reação de Heck carbonilativa pode ser empregada na obtenção das aril-vinil-cetonas, mais conhecida como chalconas, a mesma encontra-se presente em numerosos compostos biologicamente ativos, assim como, alguns produtos farmacêuticos. Chalconas podem exibir múltiplas atividades biológicas, incluindo anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, analgésica, antipirética, anti-hepatotóxica, antimalárica e antialérgica (Figura **12**).<sup>93a-b</sup>

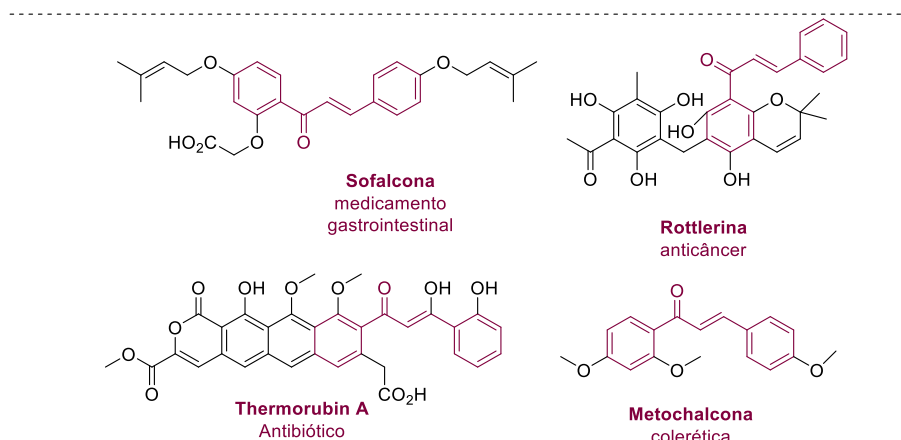
---

6445–6452.

<sup>91</sup> G. Mann, D. Baranano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205–9219.

<sup>92</sup> (a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326. (b) A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–3331.

<sup>93</sup> (a) X.-F. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14596–14602. (b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5284–5288.



**Figura 12-** Chalconas biologicamente ativas.

As cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas representam uma classe de intermediários valiosos em síntese orgânica que continua a atrair o interesse de pesquisadores acadêmicos e industriais para várias aplicações.<sup>94,95</sup> Na Figura 13 é exibida uma ampla gama de produtos que podem ser obtidos através das diversas transformações em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, reações como por exemplo, adição de Michael,<sup>96</sup> adição conjugada,<sup>97</sup> reação de Diels Alder,<sup>98</sup> reação de Morita Baylis-Hillman,<sup>99</sup> adição 1,2,<sup>100</sup> hidrogenação,<sup>101</sup> alquilação de FriedelCrafts,<sup>102</sup> hidroalcóxilação,<sup>103</sup> epoxidação.<sup>104</sup>

<sup>94</sup> (a) Fukuda, H. Hashimoto, H. Tobita, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 80-83. (b) Y. Hayashi, N. Umekubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1958-1962. (c) A. Lator, S. Gaillard, A. Poater, J. L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5770-5774.

<sup>95</sup> S. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5938-5941.

<sup>96</sup> J.-S. Li, H.-F. Cui, K.-F. Zhang, J. Nie, J.-A. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2545-2552.

<sup>97</sup> M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313-1317.

<sup>98</sup> V. Eschenbrenner-Lux, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11146-11157.

<sup>99</sup> Y. Wei and M. Shi, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690.

<sup>100</sup> S. Crotti, G. Belletti, N. Di Iorio, E. Marotta, A. Mazzanti, P. Righi, G. Bencivenni, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 33451-33458.

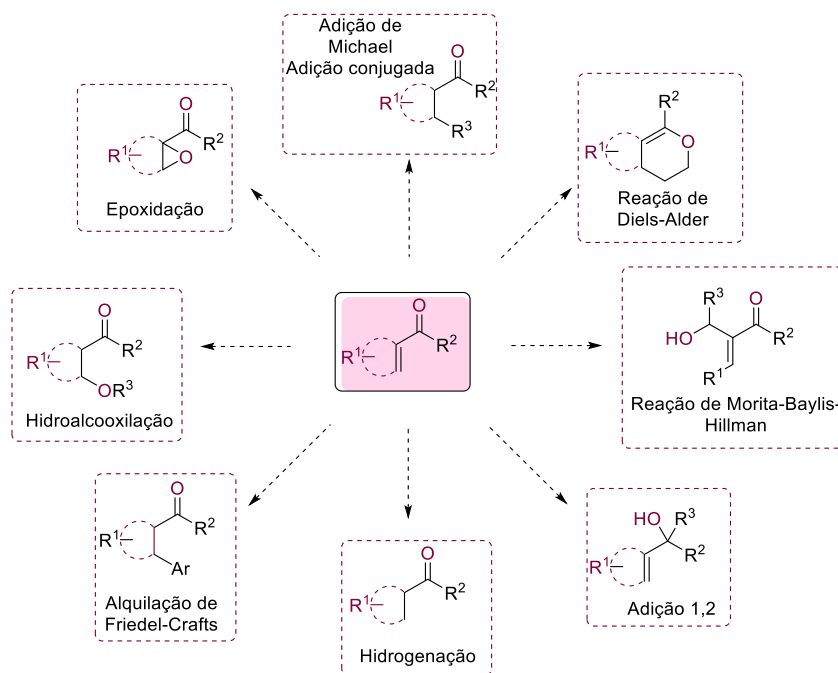
<sup>101</sup> N. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.

<sup>102</sup> T. Sakamoto, J. Itoh, K. Mori, T. Akiyama, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5448-5454.

<sup>103</sup> J.-J. Yun, M.-L. Zhi, W.-X. Shi, X.-Q. Chu, Z.-L. Shen, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2632-2637.

<sup>104</sup> M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329-2330.





**Figura 13-** Diversas transformações em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

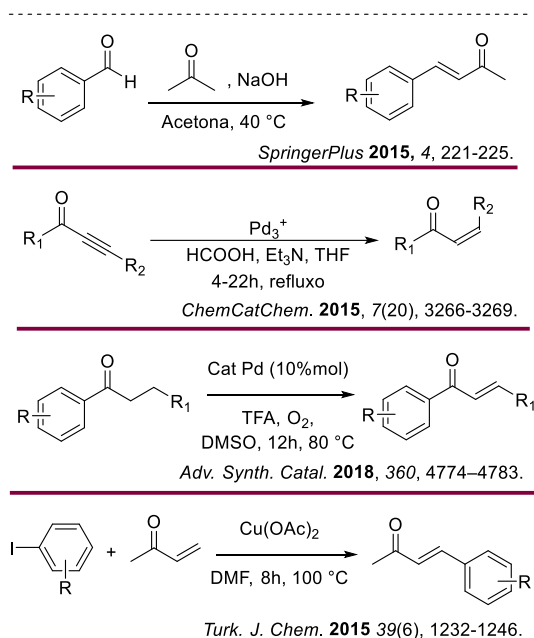
Tradicionalmente cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas podem ser sintetizadas por reações como acondenação de Claisen-Schmidt,<sup>105</sup> redução de alquinos internos,<sup>106</sup> de hidrogenação de cetonas,<sup>107</sup> reação de Mizoroki-Heck,<sup>108</sup> etc. (Esquema 32).

<sup>105</sup> A. Rayar, M.S.-I. Veitia, C. Ferroud, *SpringerPlus*, **2015**, *4*, 221-225.

<sup>106</sup> P.-A. Deyris, T. Caneque, Y. Wang, P. Retailleau, F. Bigi, R. Maggi, G. Maestri, M. Malacria, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 3266–3269.

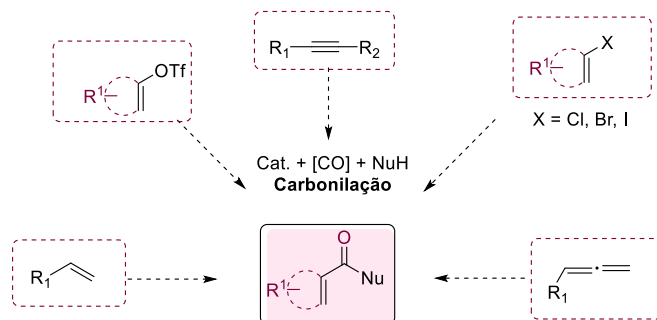
<sup>107</sup> G.-F. Pan, X.-Q. Zhu, R.-L. Guo, Y.-R. Gao, Y.-Q. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4774–4783.

<sup>108</sup> S. S. Miri, M. Khoobi, F. Ashouri, F. Jafarpour, P. R. Ranjbar, A. Shafiee, *Turk. J. Chem.* **2015**, *39*(6), 1232-1246.



**Esquema 32-** Alguns métodos de obtenção de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

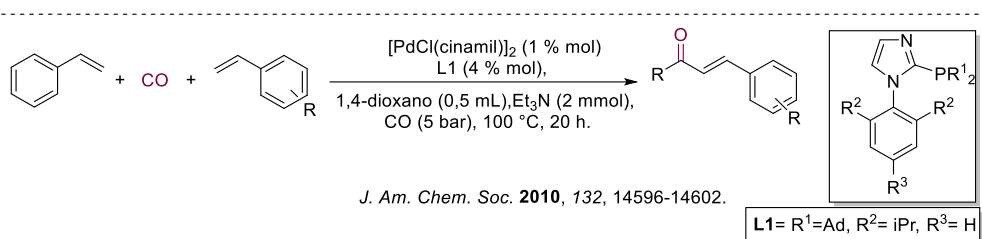
Entre as metodologias conhecidas para obtenção dos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, incluindo aldeídos, cetonas, ésteres, amidas e ácidos carboxílicos, as reações de carbonilação representam um meio significativo para obtenção dos mesmos<sup>109</sup> (Figura 14).



**Figura 14-** Reações de carbonilação para obtenção de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

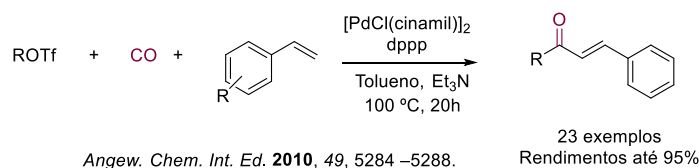
Dentre as reações Heck carbonilativa em 2010 Beller e colaboradores<sup>93a</sup> publicaram um eficiente protocolo com brometos e iodetos de arila. Realizaram o acoplamento carbonilativo com vários alquenos alifáticos e aromáticos, obtendo então uma variedade de chalconas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com (41-90%) de rendimento (Esquema 33).

<sup>109</sup> S. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 3187-3210.



**Esquema 33-** Reação de Heck carbonilativa para obtenção de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

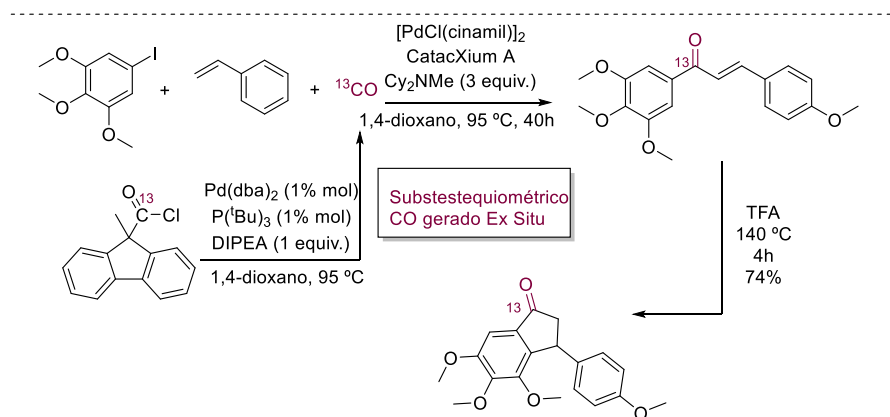
No mesmo ano, Beller e colaboradores<sup>93b</sup> também desenvolveram a primeira reação de Heck carbonilativa com triflatos de arila e vinila e aromáticos com olefinas de maneira “one-pot”. Utilizaram monóxido de carbono (10 bar) e obtiveram compostos derivados das chalconas em bons rendimentos. Os mesmos representam blocos de construção úteis para a síntese de numerosos compostos biologicamente ativos (Esquema 34).



**Esquema 34-** Reação de Heck carbonilativa de maneira “one-pot”.

Em 2011, Skrydstrup e colaboradores<sup>110</sup> relataram a reação carbonilativa de Heck empregando um sistema para geração do CO, *ex situ*, a partir do cloreto de metil-fluoreno-9-carbonila, que é um sólido cristalino estável, sendo uma fonte de monóxido de carbono sem metal de transição. Esse estudo apresentou-se vantajoso, pois até aquele momento havia apenas a utilização de monóxido de carbono sob altas pressões. No esquema 35 encontra-se explicitado o sistema para obtenção de derivados de chalconas com bons rendimentos.

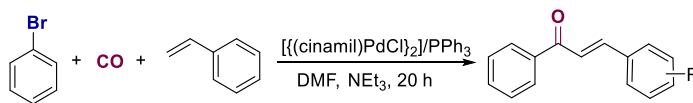
<sup>110</sup> P. Hermange, T. M. Gogsig, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2444-2447.



Org. Lett. 2011, 13, 2444-2447.

**Esquema 35** - Obtenção de chalconas utilizando cloreto de metil-fluoreno-9-carbonila como fonte de monóxido de carbono.

Em 2012, Beller e colaboradores<sup>111</sup> descreveram reações de acoplamento de Heck carbonilativo catalisadas por paládio, de brometos de arila com estirenos e monóxido de carbono (10bar). Aplicando um sistema catalisador/ligante  $[(\text{cinamil})\text{PdCl}]_2/\text{PPh}_3$ , mais de 20 chalconas com vários grupos funcionais foram sintetizadas com bons rendimentos. O mecanismo desta reação de acoplamento foi estudado por cálculos computacionais detalhados que mostraram que a etapa de carbonilação é reversível, assim como a regioseletividade favorecida para olefina *E* em comparação a *Z*, devido a menores energias livres de Gibbs na formação da chalcona *E* (Esquema 34).



ChemCatChem. 2011, 3, 726-733.

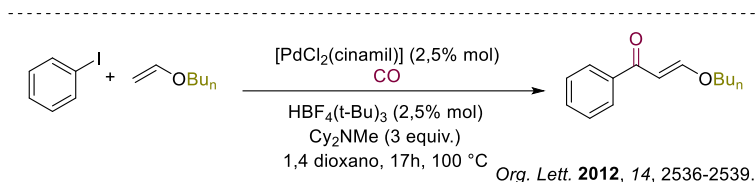
**Esquema 36**- Acoplamento de Heck carbonilativo com brometos de arila, estireno e CO (10 bar).

Ainda no mesmo ano, o grupo de Skrydstrup<sup>112</sup> publicou a síntese carbonilativa catalisada por paládio de 1,3-cetoaldeídos monoprotetidos a partir de iodetos de arila e éteres de vinila, utilizando quantidades estequiométricas de monóxido de carbono. Além disso, os autores realizaram a funcionalizaçãodos 1,3-cetoaldeídos com

<sup>111</sup> X.-F. Wu, H. Jiao, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem*. 2011, 5, 726 - 733.

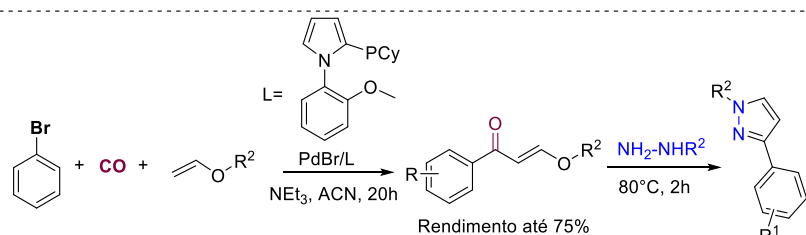
<sup>112</sup> T.M. Gogsig, D. U. Nielsen, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* 2012, 14, 2536-2539.

nucleófilos de aminas, para obtenção de núcleos de pirazóis, isoxazóis e pirimidinas (Esquema 37).



**Esquema 37-** Síntese carbonilativa catalisada por paládio de 1,3-cetoaldeídos monoprotetidos.

Beller e colaboradores<sup>113</sup> em continuação aos trabalhos desenvolvidos anteriormente publicaram a primeira reação de acoplamento de Heck carbonilativa entre brometos de arila e éteres de vinila levando a obtenção de 1-aryl-3-alcóxi-2-propenonas (Esquema 38). Com base nessa metodologia de acoplamento, também foi realizada a síntese *one pot* de pirazóis aril substituídos.

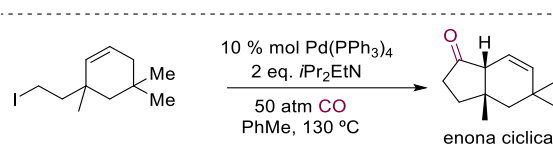


**Esquema 38-** Reação de acoplamento de Heck carbonilativa entre brometos de arila e éteres de vinila.

Alexanian e colaboradores,<sup>114</sup> por sua vez, descreveram a ciclização de haletos de alquila através da reação de Heck carbonilativa. O tratamento de uma variedade de iodetos de alquila primários e secundários com Pd(0) sob pressão de CO formaram uma variedade de enonas sinteticamente versáteis. A reatividade descrita representa um exemplo raro de uma ciclização do tipo Mizoroki-Heck catalisada por paládio envolvendo halogenetos de alquila com hidrogênios  $\beta$  não ativados (Esquema 39).

<sup>113</sup> J. Schranck, X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4827–4831.

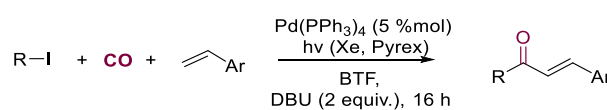
<sup>114</sup> K. S. Bloome, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12823–12825.



*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12823–12825.

**Esquema 39-** Ciclização de haletos de alquila através da reação de Heck carbonilativa.

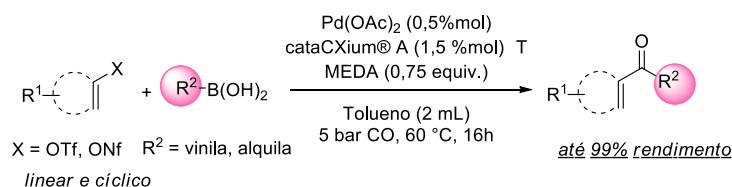
Em 2015, Ryu e colaboradores<sup>115</sup> descreveram a reação carbonilativa de Mizoroki-Heck com iodetos de alquila e alcenos através de um sistema com Pd como catalisador, fotoradiação, usando DBU como base, dando origem a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas *via* SET (Esquema 40).



*Org. Lett.* **2015**, *17*, 4952–4955.

**Esquema 40-** Reação de Mizoroki-Heck carbonilativa com iodetos de alquila e alcenos.

Recentemente, em 2019, Beller e colaboradores<sup>95</sup> publicaram um procedimento de reação carbonilativa para a síntese de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando acetato de paládio em combinação com o ligante monodentado cataCXium®. Uma variedade de cetonas alifáticas, hetero-aromáticas e divinil cetonas podem ser facilmente acessadas, assim como derivado de um produto natural em bons rendimentos (Esquema 41).



*Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5938–5941.

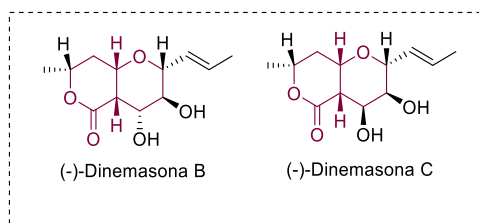
**Esquema 41-** Síntese de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas por carbonilação de vinil e triflatos e nonaflatos.

No que tange os compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados que apresentam unidade glicosídica em sua estrutura e importante atividade medicinal, a(-)- dinemasona B e C se destacam (Figura 15). Uma notável abordagem é ilustrada por Li e colaboradores<sup>116</sup> em que uma

<sup>115</sup> S. Sumino, T. Ui, Y. Hamada, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4952–4955.

<sup>116</sup> X. Xue, W. Li, Z. Yin, X. Meng, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5228–5230.

ciclização de Nazarov do intermediário glico-enona é a etapa-chave na formação da estrutura cíclica fundida. Estratégias sintéticas semelhantes podem se beneficiar significativamente de um protocolo geral e simples para acessar C-glicosídeos contendo cetonas conjugadas.



**Figura 15-** Estrutura da a(-)-dinemasona B e C.

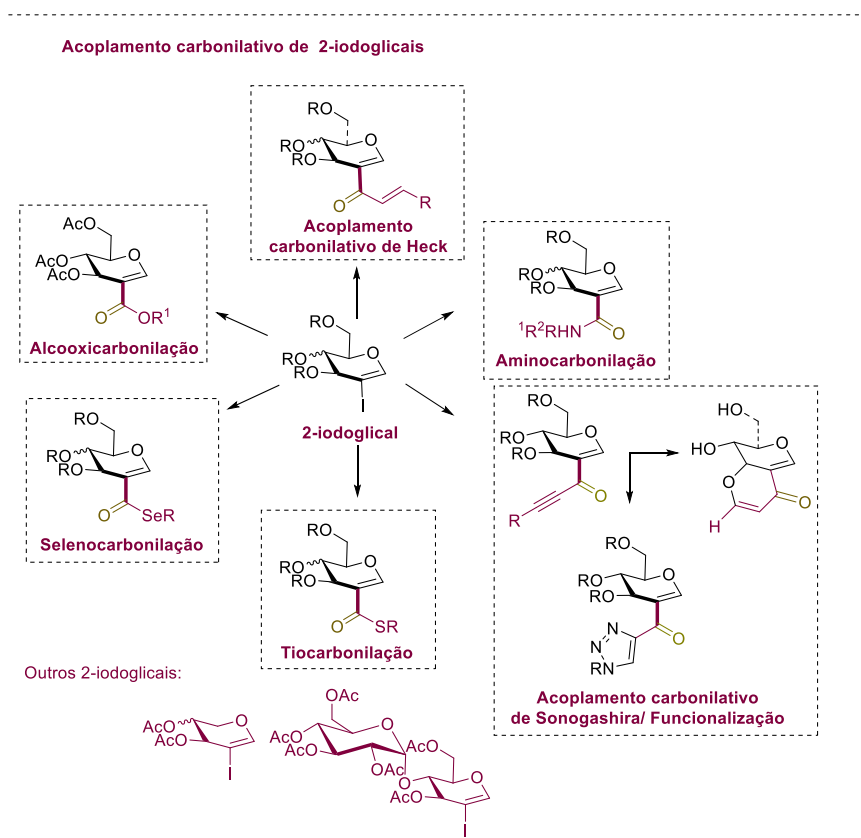
Considerando que nos propusemos a investigar a síntese de C2-cetoglicosídeos através da reação de Heck carbonilativa, no capítulo 5 serão apresentados o trabalho desenvolvido para obtenção dos 2-cetoglicosídeos  $\alpha,\beta$ -insaturados, que podem servir como bloco de construção para outras transformações importantes.

### 3 OBJETIVOS

Visando aumentar o escopo das reações de acoplamento carbonilativo envolvendo C2-glicosídeos, os objetivos desta tese são:

- 1) Desenvolver uma metodologia de síntese empregando reações de acoplamento carbonilativo na obtenção de C2-glicosídeos derivados do D-glucal, D-galactal, D-maltose, L- arabinose, D-xilose, etc.
- 2) Obter amidoglucais, ésteres glucais, glico-alquinonas, glico-tioésteres, glico-seleno-ésteres, glico-chalconas e glico-flavonas.
- 3) Funcionalizar as glico-alquinonas para obtenção de 1,2,3-triazóis e glico-flavonas.
- 4) Avaliar a atividade biológica da biblioteca dos compostos obtidos.

No esquema **42** estão apresentadas as metodologias propostas.



**Esquema 42** - Objetivos 1,2,3 das reações de acoplamento carbonilativo e funcionalização dos C2-glicosídeos.

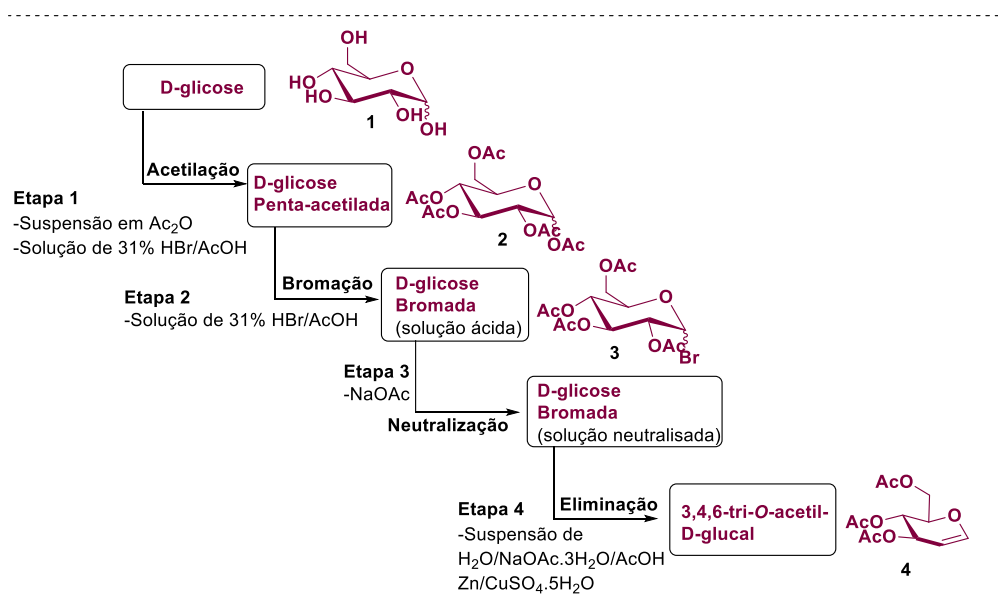


# Capítulo 1

## 4 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

➤ Neste capítulo serão apresentadas as sínteses dos materiais de partida.

O 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal é um importante precursor para a síntese dos C2-glicosídeos funcionalizados. Shull e colaboradores,<sup>117</sup> em 1996, desenvolveram a síntese do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal. Nesta abordagem utilizaram a D-glicose como substrato realizando sucessivamente as seguintes reações: acetilação (1), bromação (2), neutralização (3) e eliminação (4) (Esquema 43).

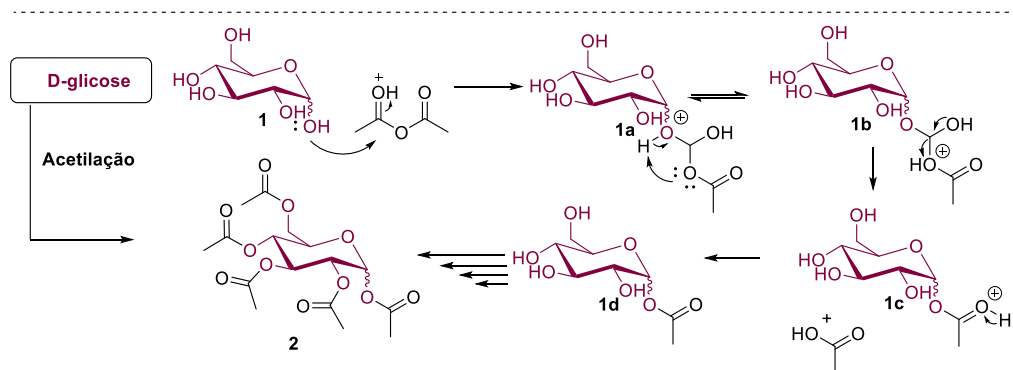


**Esquema 43**-Fluxograma das etapas da síntese do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

O mecanismo de cada etapa reacional será descrito a seguir. Inicialmente, o esquema 43 mostra a etapa de acetilação, para a formação da D-glicose pentaacetilada 2 no qual o anidrido abstrai um próton da solução reacional, facilitando o ataque do par eletrônico do oxigênio da D-glicose 1 ao anidrido levando ao intermediário 1a. A estrutura de ressonância do intermediário 1a, leva ao intermediário 1b este por sua vez

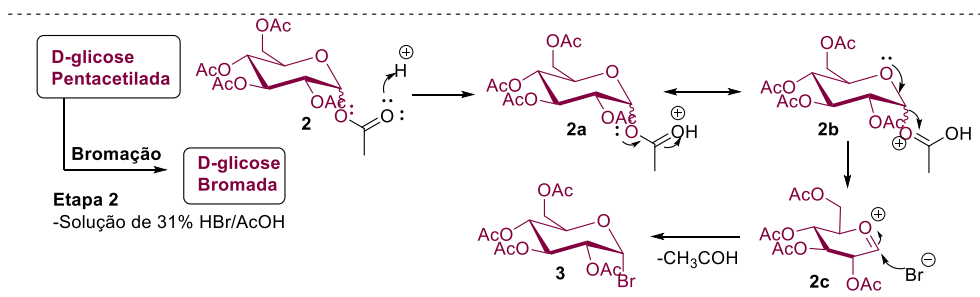
<sup>117</sup> B. K. Shull, Z. Wu, M. Korreda, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955-964.

se rearranja para eliminação de ácido acético e leva à formação do primeiro intermediário monoacetilado **1d**. A etapa de acetilação ocorre mais quatro vezes nas outras hidroxilas a fim de obter a D-glicose pentaacetilada **2**.



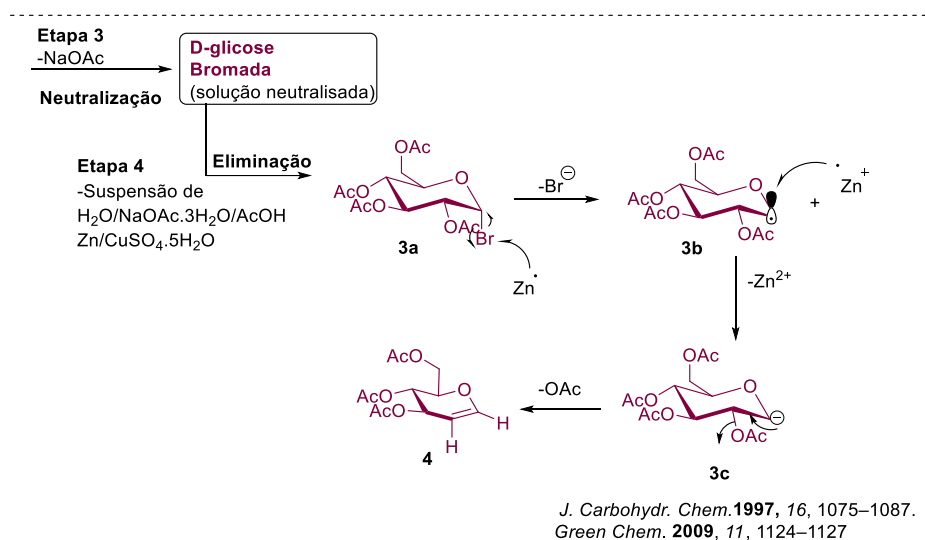
Esquema 44- Mecanismo de acetilação da D-glicose.

Na etapa de bromação (Esquema 45), o par de elétrons do grupo acila abstrai um próton do meio reacional formando o intermediário **2a**. Este por sua vez tem uma estrutura de ressonância **2b** que favorece a eliminação de ácido acético através da movimentação eletrônica do par eletrônico do oxigênio do glicosídeo. O intermediário **2c** formado sofre o ataque do Br<sup>-</sup> e, conseqüentemente, ocorre a formação da D-glicose bromada **3**. É importante salientar que, segundo Shull e colaboradores,<sup>117</sup> utiliza-se uma grande quantidade de HBr, pois o mesmo tem função da bromação do glicosídeo, e não como um catalisador do meio reacional. Essa etapa é mais lenta e necessita de maiores cuidados no manuseio do ácido.



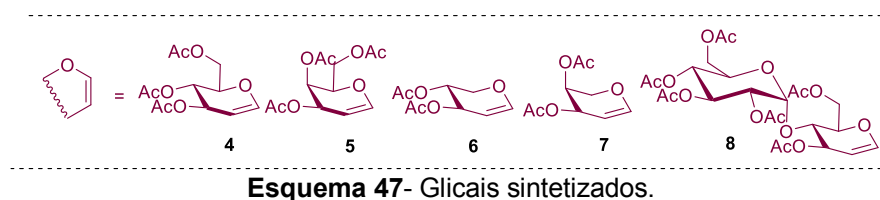
Esquema 45- Mecanismo de bromação da D-glicose.

Por fim, o mecanismo da etapa final de eliminação do brometo para a formação do composto **4** é descrito no Esquema **46**. Segundo Shao e colaboradores<sup>118</sup>, o mecanismo consiste inicialmente formação do radical anomérico **3b**. O brometo de glicosídeo **3a** na presença de zinco gerando o radical **3b** e uma redução adicional gera o ânion anomérico **3c**, que leva a eliminação concomitante com o substituinte em C2 proporcionando o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal **4**.



**Esquema 46-** Mecanismo da etapa final de eliminação para formação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

Neste trabalho foram sintetizados uma série de glicais seguindo a metodologia de síntese descrita por Shull e colaboradores.<sup>117</sup> Os mesmos são mostrados no esquema **47**.

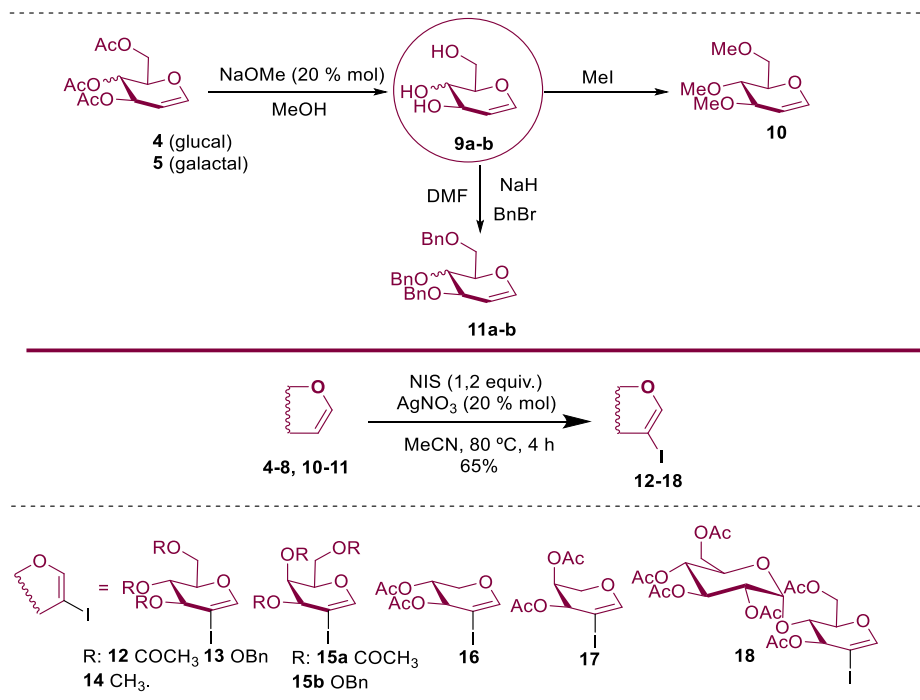


Com a obtenção do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal realizou-se a mudança do grupo protetor através da reação de desproteção com metóxido de sódio e metanol<sup>119</sup> com sucessivas reações com brometo de benzila<sup>119</sup> para obtenção do 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glucal **11** e com iodeto de metila para obtenção do 3,4,6-tri-*O*-metil-D-glucal **10**. Com os

<sup>118</sup> J. Zhao, S. Wei, X. Maa, H. Shao, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1124–1127.

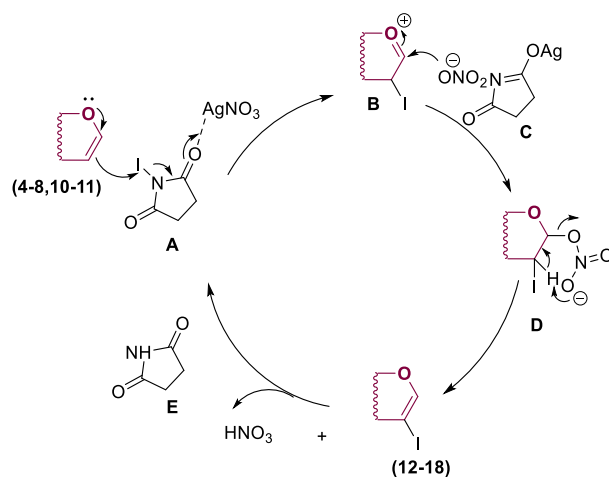
<sup>119</sup> V. Bussolo Di, M. Caselli, M. Pineschi, P. Crotti, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2173–2176.

glicais **4-8**, **10-11** em mãos, a síntese dos 2-iodo-glicais (**12-18**) foi realizada utilizando a *N*-iodossuccinimida (NIS) e AgNO<sub>3</sub> em acetonitrila (Esquema 48).<sup>16</sup>



Esquema 48- Síntese dos 2-iodo-glicais.

Um mecanismo plausível para a formação dos 2-iodo-glicais (**12-18**) é mostrado na Figura 16. Inicialmente a *N*-iodossuccinimida age como um eletrófilo na presença de AgNO<sub>3</sub> que reage com a ligação dupla dos D-glicais (**4-8**, **10-11**) gerando o íon oxônio, intermediário **B**; assim, como a formação da espécie **C**. O íon nitrato reage com **B** para dar outro intermediário **D**, que intramolecularmente, sobre condições de aquecimento abstrai um próton do carbono C-2, produzindo os respectivos 2-iodo-D-glicais (**12-18**) e ácido nítrico. A succinimida de prata **E** reage então com o ácido nítrico, regenerando então o AgNO<sub>3</sub> retomando o ciclo catalítico.<sup>16</sup>



**Figura 16-** Proposta mecanística para a formação do 2-iodo-D-glucal.

Com a obtenção dos materiais de partida derivados dos 2-iodo-glicais (**12-18**), os próximos capítulos desta tese retratarão a funcionalização desses núcleos a partir de diversas reações carbonílicas.

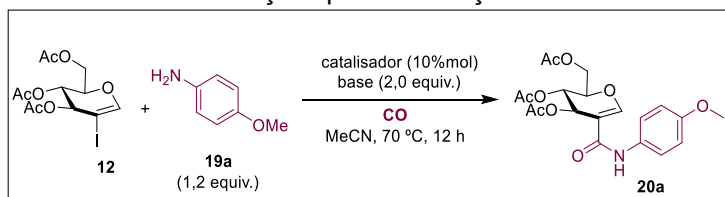
## Capítulo 2

### 5 AMIDAS E ÉSTERES

- Neste capítulo serão apresentados os resultados dos estudos para as reações de aminocarbonilação e alcooxicarbonilação.

Após a obtenção do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **12**, foram realizadas uma série de reações para encontrar a melhor condição para a obtenção do amidoglucal **20a**. A partir do nucleófilo *p*-anisidina **19a**, o estudo de diversos parâmetros reacionais foi realizado, incluindo influência do solvente, efeito da temperatura, concentração do substrato, eficiência do catalisador e fonte de monóxido de carbono (Tabela 1).

Tabela 1- Condições para otimização reacional.



Entrada <sup>a</sup>	Catalisador	Fonte de (CO)	Base	Solvente	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	60
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub>	CO <sup>b</sup>	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	58
3	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	70
4	Pd(acac) <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	55
5	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	87
6	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	DCC	CH <sub>3</sub> CN	65
7	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	NMM	CH <sub>3</sub> CN	60
8	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	58
9	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	40
10	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	DIPEA	DMF	75
11	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	DIPEA	Tolueno	60
12	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b</sup>	DIPEA	MeOH	30
13	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b,c</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	60
14	PdCl <sub>2</sub>	CO <sup>b,d</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	42
<b>15</b>	<b>PdCl<sub>2</sub></b>	<b>Mo(CO)<sub>6</sub><sup>e</sup></b>	<b>DIPEA</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>98</b>
16	PdCl <sub>2</sub>	Mo(CO) <sub>6</sub> <sup>e,f</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	62
17	PdCl <sub>2</sub>	Mo(CO) <sub>6</sub> <sup>e,h</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	30
18	PdCl <sub>2</sub>	Mo(CO) <sub>6</sub> <sup>g</sup>	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	40

<sup>a</sup> Condições de reação: catalisador (10%mol), *p*-anisidina (1,2 equiv.), base (2 equiv.), solvente (4 mL).<sup>b</sup> CO (1 atm).  
<sup>c</sup> Execução da reação à temperatura ambiente. <sup>d</sup> Reação executada com 2 equiv. de *p*-anisidina. <sup>e</sup> 1 equiv. de Mo(CO)<sub>6</sub>, 5h tempo reacional. <sup>f</sup> Reação sob irradiação de micro-ondas (70° C, 180 min). <sup>g</sup> 0,5 equivalentes de Mo(CO)<sub>6</sub> utilizados, <sup>h</sup> reação sob banho de ultrassom (40 °C, 180 min).

O estudo da melhor condição reacional iniciou-se com a variação do catalisador, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, trietilamina como base em acetonitrila e monóxido de carbono como fonte de carbonila. Esta triagem levou a formação do produto **20a** em um rendimento de 70% (Entrada **3**), visto que a melhor escolha dentre as fontes de paládio estudadas foi o PdCl<sub>2</sub> (Entradas **2-4**).

A avaliação da melhor base foi então realizada. Bases orgânicas (DIPEA, DCC, NMM) e inorgânicas foram selecionadas (NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), e DIPEA (Entradas **5**) foi a mais eficiente do grupo estudado, com 87% de rendimento. Em seguida, testou-se diferentes solventes (DMF, tolueno, MeOH, CH<sub>3</sub>CN), (Entradas **10-12**). Todavia, o que manteve o melhor rendimento continuou sendo a ACN, por mais que o DMF também tenha apresentado bom rendimento (Entrada **10**).

A fim de examinar o efeito da temperatura e a concentração do nucleófilo (*p*-anisidina), a reação foi executada à temperatura ambiente (Entrada **13**), sendo o rendimento diminuído para 60%. O aumento da quantidade de *p*-anisidina (Entrada **14**) levou a uma diminuição dos rendimentos e à formação de subprodutos, como o provável envenenamento do catalisador utilizado.

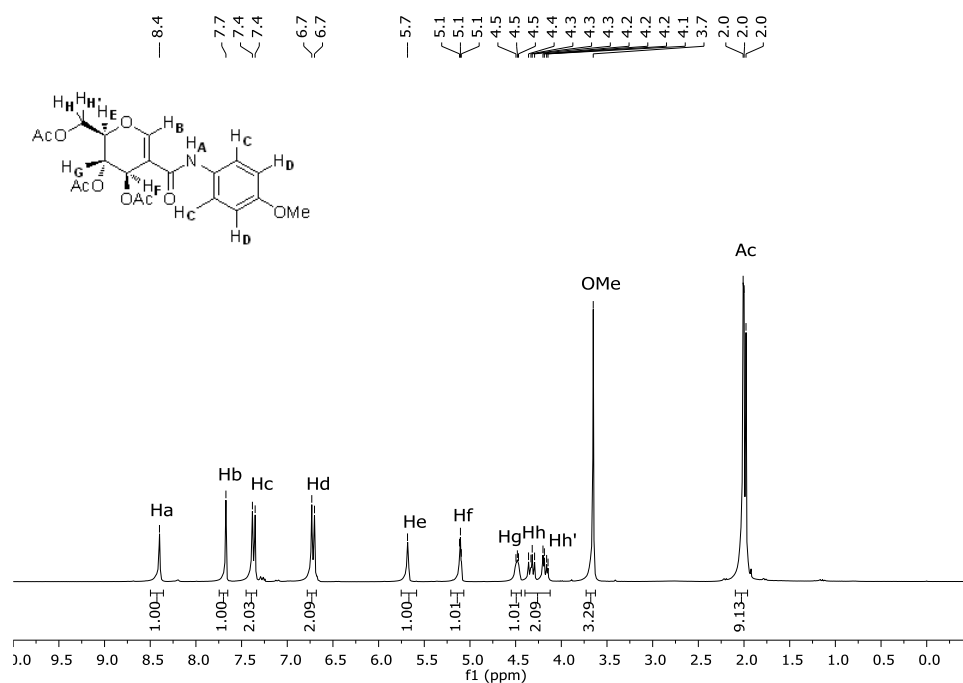
Com intuito de se investigar o comportamento reacional com a utilização de fontes de monóxido de carbono sólido, tendo em vista sua praticidade e segurança, empregou-se então o Mo(CO)<sub>6</sub>, 1 equiv., e esta alteração foi benéfica para a reação, fornecendo o produto **4a** com um rendimento de 98% num tempo reacional de 5h (Entrada **15**).

Na tentativa de reduzir o tempo reacional, avaliou-se a reação sob irradiação de micro-ondas (180 min); no entanto, foi obtido um rendimento consideravelmente menor (Entrada **14**). A reação foi realizada sob banho de ultrassom, entretanto, foi isolado apenas 20% de produto **20a** (Entrada **15**).

Os resultados estão alinhados com o estudo que descreve o mecanismo do Mo(CO)<sub>6</sub> sendo dependente da temperatura e solvente<sup>29b</sup>: na tabela **1**, as entradas **13** e **17** confirmam que quando o Mo(CO)<sub>6</sub> é utilizado a uma menor temperatura no equipamento de ultrassom os rendimentos decaem, já com o monóxido de carbono (gasoso) à temperatura ambiente, os rendimentos são maiores. Isso ocorre devido à liberação de monóxido de carbono no complexo de Mo(CO)<sub>6</sub> depender de maiores

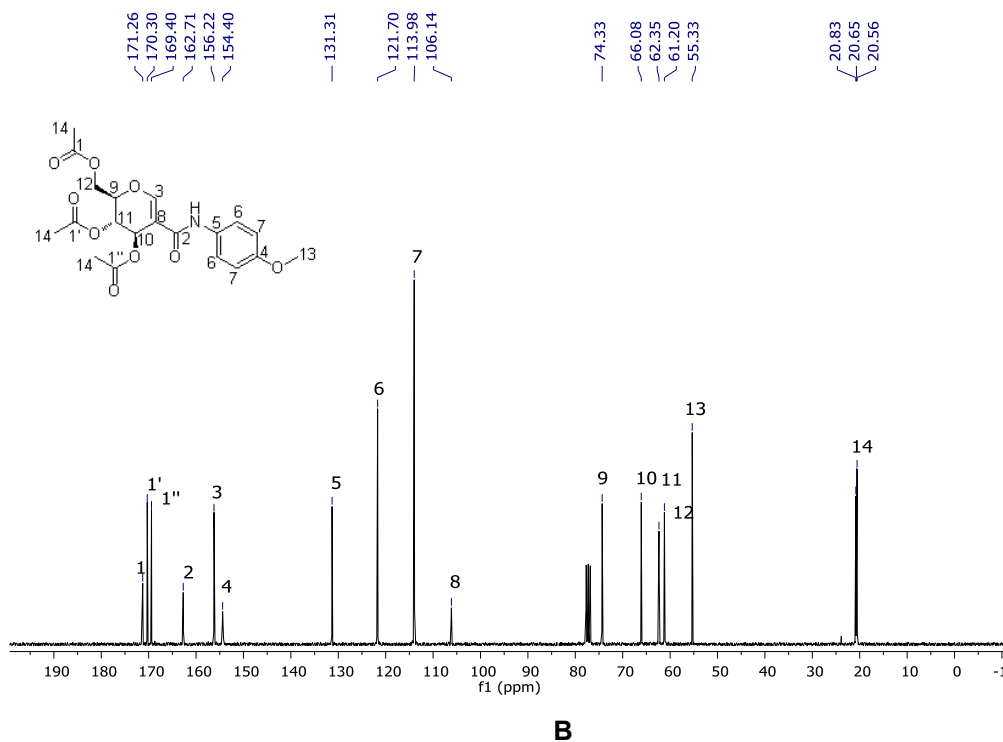
temperaturas e influência do solvente para que ocorra a troca de ligantes e a liberação do monóxido de carbono.

A formação do produto **20a** foi indicada pela presença dos picos em torno de 6,70-7,38 ppm no RMN de  $^1\text{H}$ , referente aos hidrogênios do anel aromático e pela presença dos hidrogênios da metoxila em 3,65 ppm que foi incorporada no produto. No tocante às regiões entre 6,70-8,40 ppm também pode ser observado um singlete em 8,40 ppm (1H) referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da amida, seguido do singlete em 7,67 ppm (1H) do hidrogênio vinílico do glicosídeo; assim, como o restante dos picos em 4,15-5,68 ppm (5H). Indo para a região de campo alto do espectro, em 3,65 ppm (3H) se encontra o singlete da metoxila e em 1,98-2,01 ppm (9H) os singletos dos grupos acetilas. Este fato também pode ser confirmado pelos correspondentes picos de átomos de carbono pela análise do RMN de  $^{13}\text{C}$ , principalmente através do pico em 162,7 ppm referente à nova carbonila adicionada à molécula (Figura 17) e pelo valor da  $m/z$  no EMAR (seção 11).



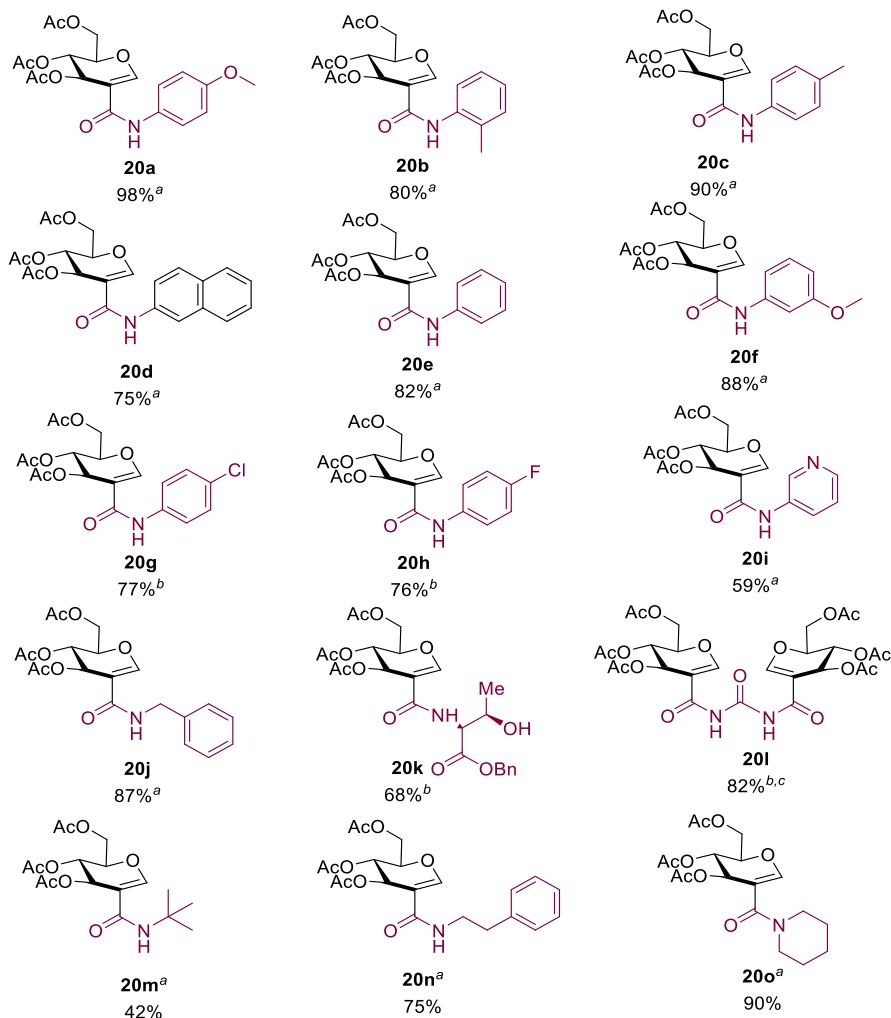
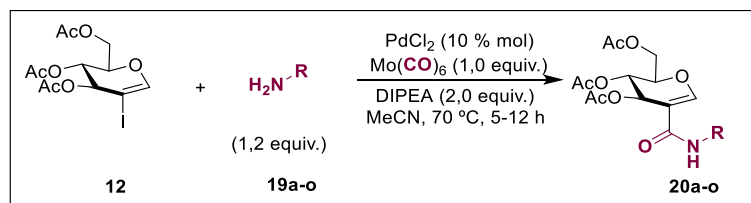
**A**





**B**  
Figura 17- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (A) e  $^{13}\text{C}$  (B) para o composto **20a**.

Com as melhores condições reacionais em mãos para a síntese de amidoglucais, decidiu-se então investigar o escopo da reação utilizando-se diferentes aminas como nucleófilo a fim de se obter diferentes derivados de amidoglucais (Esquema 49).



<sup>a</sup>Tempo reacional: 5 h. <sup>b</sup> Tempo reacional: 12 h. <sup>c</sup> R-NH<sub>2</sub> (2,4 equiv.)

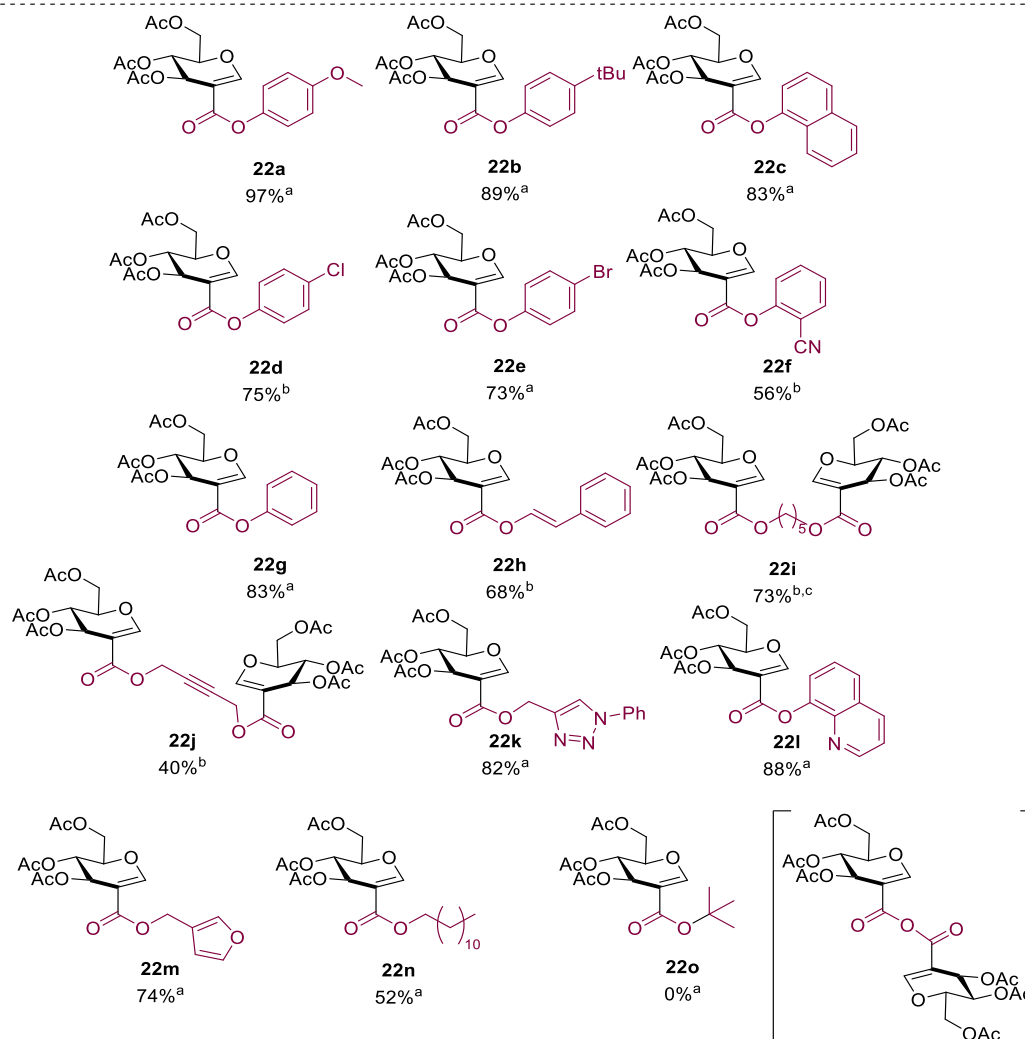
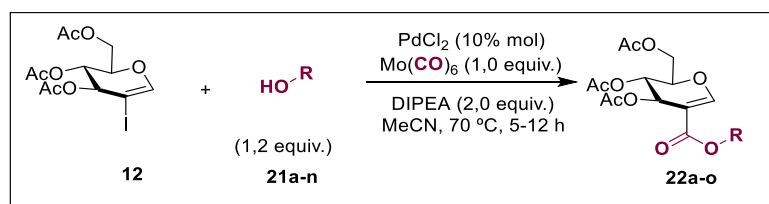
**Esquema 49-** Estudo do escopo reacional entre o 2-iodo-D-Glucal e várias aminas.

Foram obtidos 15 exemplos de amidoglucais funcionalizados com grupos aromáticos e alifáticos, variando-se os substituintes ricos em elétrons (**20a-d**), neutros (**20e**), pobres em elétrons (**20f-h**) e heteroaromáticos (**20i**). Observou-se que todos os

nucleófilos utilizados derivados de diferentes aminas foram tolerados e forneceram os derivados dos amidoglucais em bons rendimentos, por exemplo, compostos **20a** e **20c** com 98% e 90% de rendimento, respectivamente.

O produto derivado da benzilamina forneceu o produto desejado em 87% e o derivado da treonina **19k** também apresentou bom desempenho sob as condições de reação, permitindo a formação de **20k** em rendimento razoável, o que mostra uma preferência pela porção amino mais nucleofílica ao invés do álcool. A uréia também foi testada, fornecendo o produto **20l** altamente funcionalizado em 82%, após 12 horas reacionais. Finalmente, aminas alifáticas foram utilizadas e os produtos (**20m-o**) foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes.

Em seguida, encorajados pelos resultados apresentados no Esquema **49**, sintetizou-se ésteres glucais empregando nucleófilos derivados de álcoois e fenóis.



<sup>a</sup> Tempo Reacional: 5 h. <sup>b</sup> Tempo Reacional: 12 h. <sup>c</sup> R-OH (2,4 equiv.)

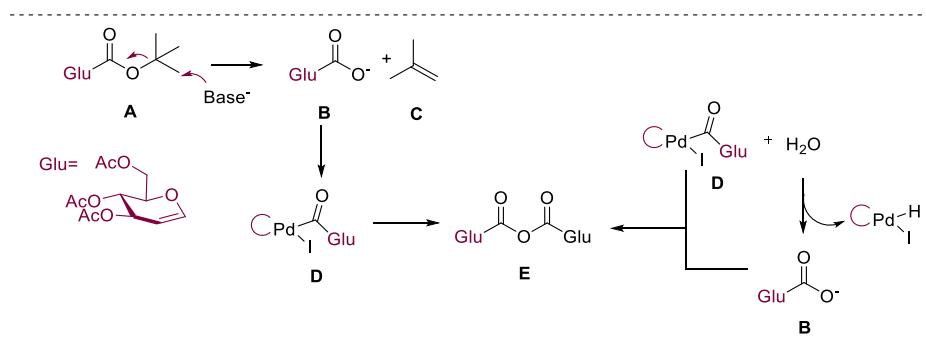
**Esquema 50-** Ésteres glucais obtidos por reação de acoplamento carbonilativo.

Inicialmente, recorrendo ao uso das mesmas condições reacionais utilizadas para a síntese de amidoglucais, [PdCl<sub>2</sub>,(10%mol), Mo(CO)<sub>6</sub>, DIPEA e ACN], testou-se o 4-metóxfenol (Esquema 50, 21a), e obteve-se o produto derivado éster glucal em excelentes rendimentos e curto tempo reacional.

Posteriormente, uma variedade de fenóis foi testada, dentre eles, com substituintes doadores e retiradores de elétrons, os quais permitiram a formação de produtos com razoáveis a bons rendimentos (**22a-g**). Alguns álcoois necessitaram de tempos de reação prolongados, como por exemplo, o álcool alílico **21h** e os dióis **21i** e **21j**; porém, ainda foram obtidos com bons rendimentos (**22h-j**). Os álcoois contendo grupos heteroaromáticos também tiveram um bom desempenho nessas condições reacionais, fornecendo **22k-m** em bons rendimentos.

Os álcoois alifáticos, por outro lado, foram substratos mais desafiadores, por exemplo, o dodecanol **21n** resultou no correspondente éster com 52% de rendimento, já o *tert*-butanol não produziu o éster **22o**; no entanto, formou o anidrido simétrico equivalente. Isso pode ocorrer por dois mecanismos diferentes. A primeira proposta se baseia na formação do produto **22o** e conseqüentemente a eliminação de isobutileno (**C**) pelo excesso de base no meio reacional, formando então o carboxilato (**B**).

Entretanto, a outra proposta, observada por Martin-Matute colaboradores,<sup>120</sup> se dá pela água sub-estequiométrica da reação, que contribui para a formação do íon carboxilato (**B**), seguida pela formação do anidrido simétrico (**E**). As duas propostas estão apresentadas de forma resumida na Figura 18. O ciclo catalítico para a reação de carbonilação com maiores detalhes está mostrado na Figura 20.

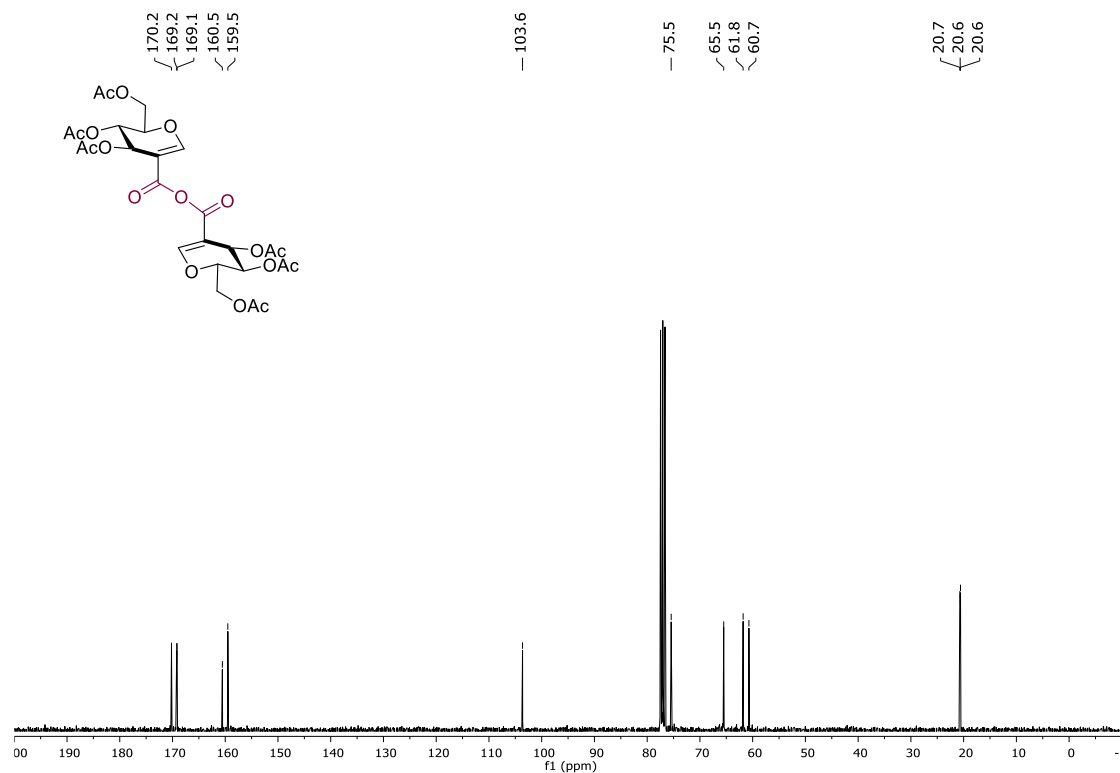


**Figura 18-** Mecanismo simplificado da obtenção do produto lateral E.

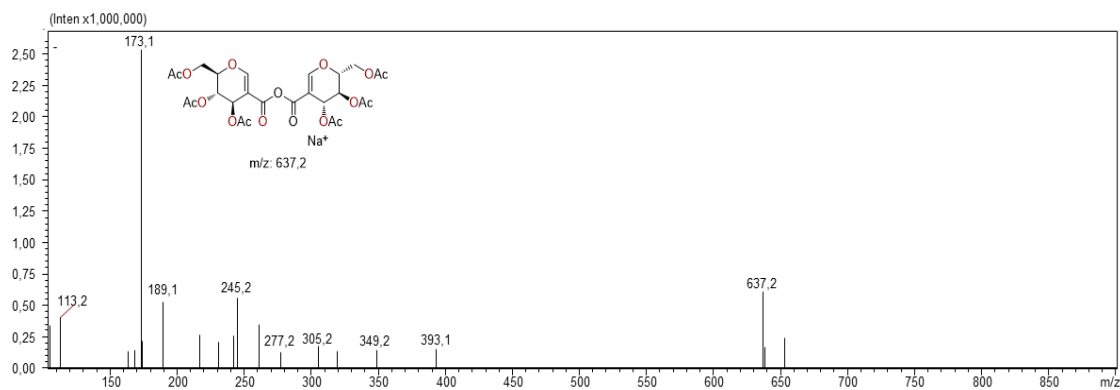
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e a EMBR ( $m/z = 637,2$ ) (Figura 18- **A**, **B** e **C**) confirmaram a obtenção do anidrido simétrico. Na Figura 19, **A**, no RMN de  $^1\text{H}$ , se

<sup>120</sup> (a) M. V. Solano, G. G. M.V. Pascanu, A. K. Inge, B. Martin-Matute, *ChemCatChem*. **2018**, *10*, 1089 – 1095. (b) Ver mecanismo em: Y. Li, D. Xue, C. Wang, Z.-Tie L. J. Xiao, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1320–1322.





**B**

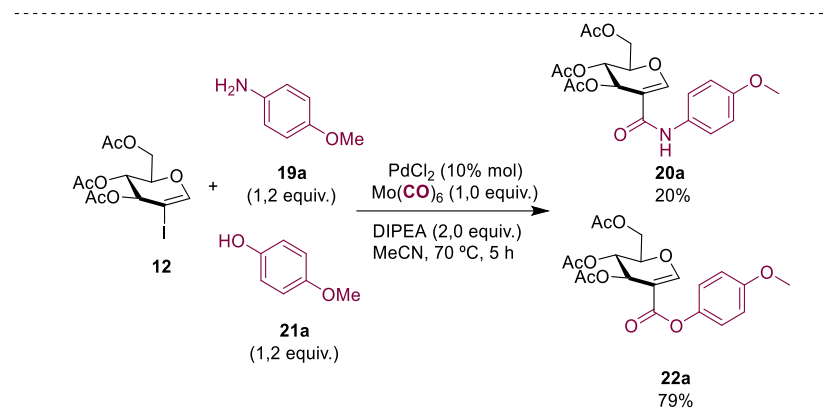


**C**

**Figura 19-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (A) e  $^{13}\text{C}$  (B) e massas (C) para o composto E.

A fim de compreender o perfil quimiosseletivo da reação de acoplamento carbonilativo na síntese de amidoglucais e ésteres glucais, foi realizado um experimento de competição entre a *p*-anisidina **19a** e 4-metoxifenol **21a** (Esquema **51**). Obteve-se uma mistura de aproximadamente 4: 1 do éster glugal **22a** e amidoglucal **20a**, sugerindo uma taxa de reação mais rápida para os fenóis. Isso possivelmente é

causado pela desprotonação parcial do 4-metóxfenol, que aumenta sua nucleofilicidade e facilita a coordenação com o centro metálico do paládio.<sup>121,122</sup>



Esquema 51- Avaliação do perfil quimiosseletivo.

Finalmente, uma proposta mecanística baseada em análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) é mostrada na Figura 20.

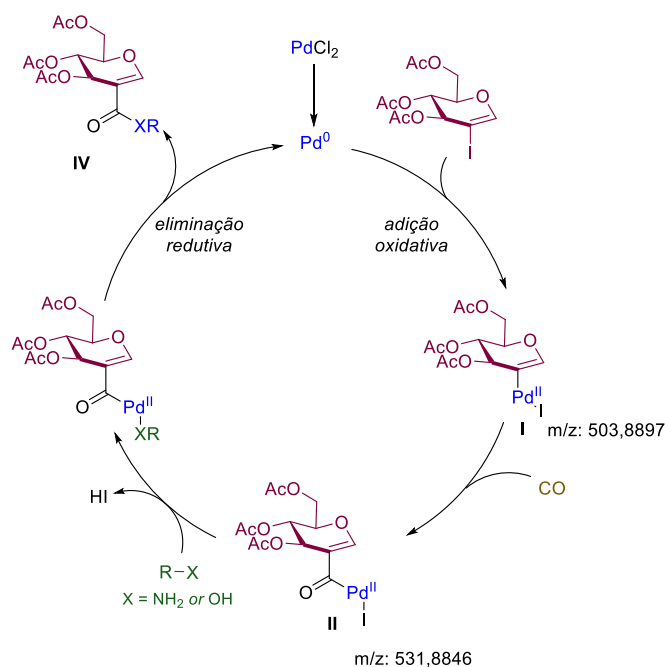


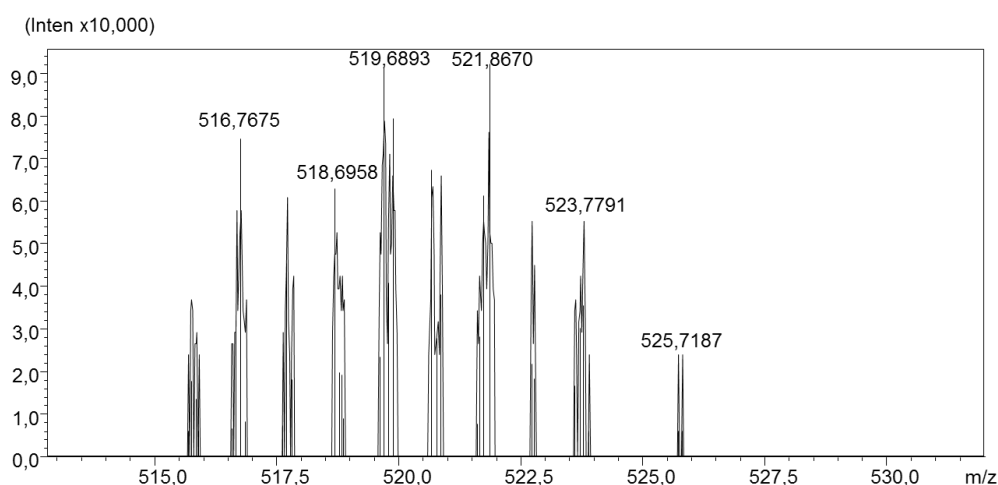
Figura 20- Mecanismo proposto para a reação de acoplamento carbonilativo.

<sup>121</sup> J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168-15169.

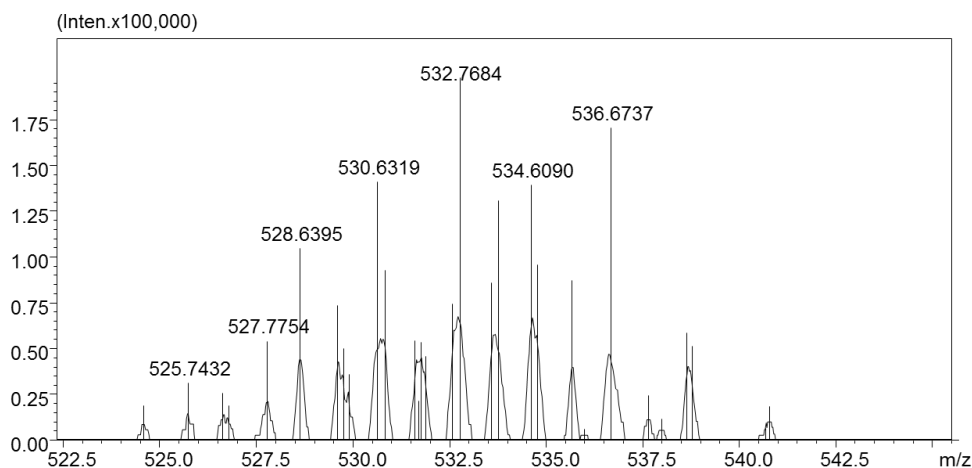
<sup>122</sup> G. Tony, D. Mathieu, M. Valentin, P. Anthony, B. Valérie, P. Patrick, C. Stefan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6408-6422.



O ciclo catalítico inicia-se com a formação da espécie de Pd<sup>0</sup> (obtida *in situ* pela redução do PdCl<sub>2</sub>), que ativa a ligação C-I do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal no passo de adição oxidativa para gerar um complexo Pd(II), (complexo I, Figura 20). Essa espécie foi detectada por EMAR-IES m/z = 503,8897 (complexo I, Figura 21-A). A seguir, ocorre a inserção do CO no complexo I e formação da ligação C-C que também foi detectada por EMAR-IES (m/z = 531,8644) (complexo II, Figura 21-B).<sup>123,124</sup> Em seguida, a adição nucleofílica leva ao complexo metalo-glicál III, seguido por eliminação redutiva para produzir o produto carbonilado IV, regenerando o catalisador ativo no ciclo catalítico.



**A-** Complexo I - Calculado para fragmento C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>IO<sub>9</sub>Pd (M + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: 521,8997; encontrado: 521,8670.



**B-** Complexo II - Calculado para fragmento C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>IO<sub>8</sub>Pd (M + H)<sup>+</sup>: 532,8919; encontrado: 532,7684.

**Figura 21-** Espectros de EMAR-IES dos intermediários I e II.

<sup>123</sup> J. Wannberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5750-5753.

<sup>124</sup> N. Iranpoor, H. Firouzabadi, E. Davan, A. Nematollahi, A. R. Firouzi, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 6445-6452.

## 5.1 Conclusão

Nesta etapa do trabalho foi desenvolvido um método eficiente para a preparação de amidoglucais, éster glucais, via reação de carbonilação empregando-se o 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como uma fonte sólida e segura de monóxido de carbono.

Realizou-se uma triagem das melhores condições reacionais e observou-se que com a utilização do catalisador cloreto de Paládio, sem a necessidade de utilização de ligantes. Assim, a metodologia mostrou-se eficiente, obtendo-se compostos com rendimentos entre 40-98%.

Um experimento para compreender o perfil quimiosseletivo da reação de acoplamento carbonilativo de amidoglucais e ésteres glucais foi realizado, e foi possível observar que a taxa de reação para a formação do ésterglucal **22a** foi mais rápida do que para o amidoglucal **20a**.

A proposta de mecanismo para as reações de aminocarbonilação e alcooxicarbonilação foi confirmada através da EMAR-IES com a interceptação de duas espécies detectadas pelo mesmo.

Todos os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio, de carbono e espectrometria de massas de alta resolução. Assim, os resultados obtidos nesse trabalho foram publicados no *New Journal of Chemistry* **2019**, 43, 696-699.

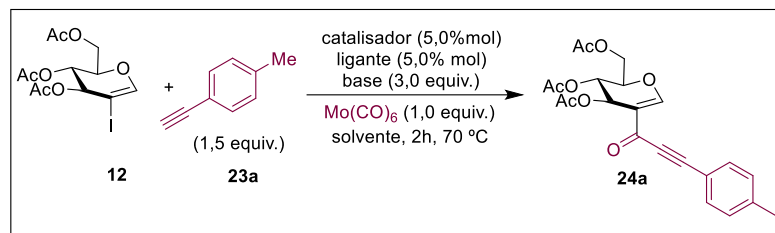
## Capítulo 3

### 6 ALQUINONAS

➤ Neste capítulo serão apresentadas as sínteses carbonilativas de Sonogashira.

Com o intuito de continuar os estudos para a formação de ligações C2-glicosídicas, uma das vertentes deste trabalho é o acoplamento carbonilativo de Sonogashira para a obtenção de glico-alquinonas a partir do 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **12** e alquinos terminais. Dessa forma, iniciou-se a padronização das condições reacionais com o estudo do efeito do catalisador, base e do solvente para esse tipo de reação. As reações foram acompanhadas por CCD para se assegurar a conversão completa do material de partida **12** (Tabela 2).

**Tabela 2-** Triagem das condições reacionais para o acoplamento carbonilativo de Sonogashira.



Entrada <sup>[a]</sup>	Pd /ligante (5%mol)	Base (3,0 equiv.)	Solvente	Tempo	Rend (%)
<b>Efeito do catalisador</b>					
1	$\text{PdCl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	12	66
2	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	12	58
3	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2/\text{Xantphos}$	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	12	73
4	$\text{Pd}(\text{Prol})_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	12	63
5	PEPPSI-iPr	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	12	75
6	$\text{PdCl}_2/\text{Xantphos}$	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	2	99
<b>Efeito da Base</b>					
7	$\text{PdCl}_2/\text{Xantphos}$	DIPEA	1,4-dioxano	16	55
8	$\text{PdCl}_2/\text{Xantphos}$	DBU	1,4-dioxano	16	43

9	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	NaOAc	1,4-dioxano	16	32
10	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-dioxano	16	25
<b>Efeito do solvente</b>					
11	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	Et <sub>3</sub> N	tolueno	16	55
12	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	Et <sub>3</sub> N	THF	16	43
13	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	Et <sub>3</sub> N	DMF	16	32
14	PdCl <sub>2</sub> /Xantphos	Et <sub>3</sub> N	MeCN	16	25

<sup>[a]</sup> **Condição reacional:** **12** (0,2 mmol), catalisador (5%mol), ligante (5%mol), 4-etiniltolueno (1,5 equiv.), base (3,0 equiv.), solvente (3 mL).

O estudo da melhor condição reacional iniciou-se com a variação do catalisador PdCl<sub>2</sub>, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e Pd(Prol)<sub>2</sub> (Tabela 2, entradas 1, 2 e 4, respectivamente) que levaram à formação da glico-alquinona **24a** em rendimentos moderados e baixo tempo reacional. Catalisadores contendo ligantes que são ricos em elétrons e estericamente impedidos, como Xantphos e PEPPSI-iPr,<sup>125</sup> forneceram a alquinona **24a** com um rendimento de bom a quantitativo (Tabela 2, entradas 3, 5 e 6), sendo a combinação PdCl<sub>2</sub>/ Xantphos a melhor.

A razão para a alta eficiência do Xantphos ainda não é totalmente clara, no entanto segundo Buchwald e colaboradores,<sup>126</sup> ligantes empregados na química de carbonilação precisam ser doadores de elétrons o suficiente para promover a adição oxidativa e evitar a precipitação de *Pd-Black* ou a formação de clusters de Pd-carbonila<sup>127</sup> (envenenamento do catalisador por múltiplos ligantes CO). Para prevenir esses envenenamentos, ligantes bidentados são os mais indicados devido a sua capacidade de evitar esse tipo de ocorrência. Xantphos é um ligante bidentado que foi desenvolvido por Leeuwen e colaboradores<sup>128</sup> para a reação de hidroformilação e tem sido amplamente utilizado para a formação de ligação C-N catalisados por Pd.

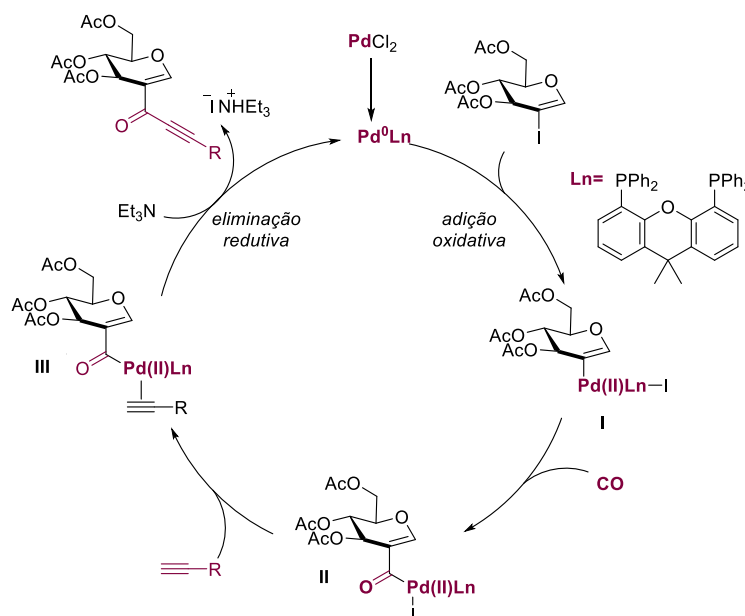
<sup>125</sup> N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3805-3807.

<sup>126</sup> J. R. Martinelli, D. A. Watson, D. M. M. Freckmann, T. E. Barder, S.L. Buchwald. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7102-7107. (b) L. M. Klingensmith, E. R. Strieter; T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2006**, 25, 82-91.

<sup>127</sup> T. A. Stromnova, I. I. Moiseev. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 485-514.

<sup>128</sup> M. Kranenburg, Y. E. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, 14, 3081-3089.

Um provável mecanismo é exemplificado na Figura 22. Inicialmente, há formação da espécie ativa do catalisador Pd(0) que pode ser gerada por redução *in situ* pelo ligante Xantphos formando a espécie de paládio ativa no meio reacional. Posteriormente, ocorre à adição do 2-iodo-glucal, que é a etapa mais lenta da reação, subsequentemente ocorre a inserção de CO no complexo para fornecer o intermediário acil paládio (II) seguido da inserção do alquino que é desprotonado pela Et<sub>3</sub>N, sendo esta última eliminada do ciclo catalítico como Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>I<sup>-</sup>. Finalmente, ocorre a eliminação redutiva gerando o produto desejado.



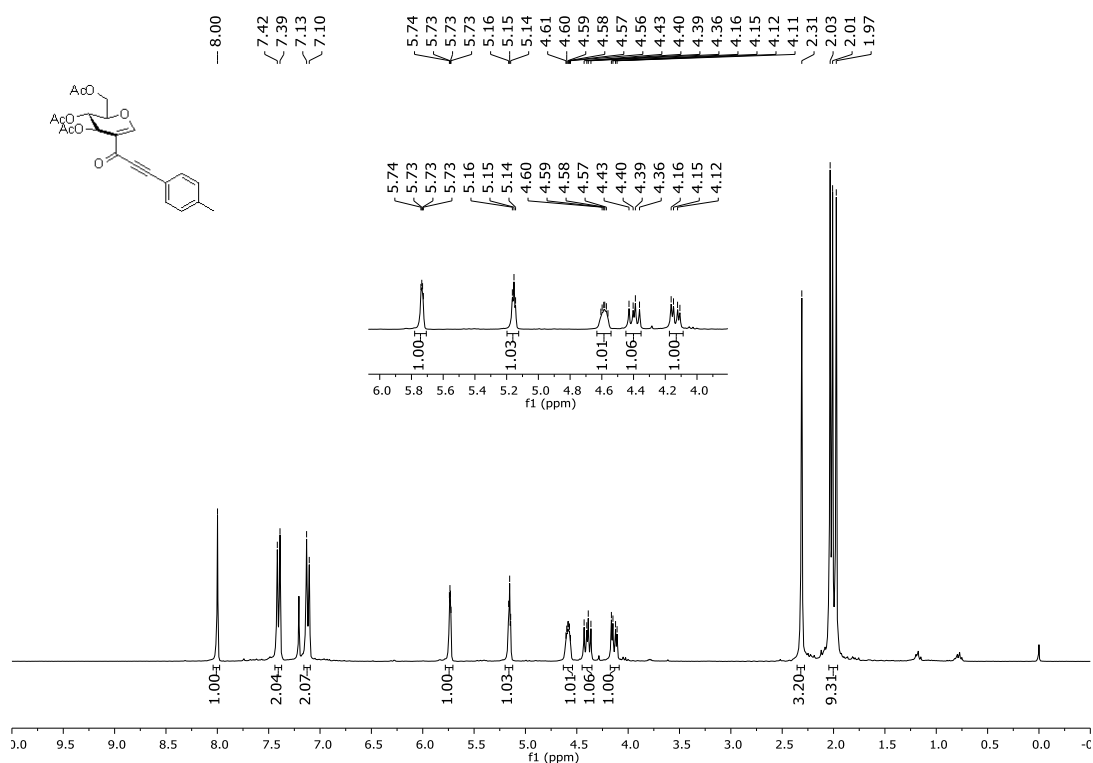
**Figura 22-** Mecanismo proposto para reações de acoplamento carbonilativo de Sonogashira.

Continuando com os estudos de padronização, a fim de examinar o efeito da base nesse tipo de reação, foram testadas bases orgânicas e inorgânicas tais como DIPEA, DBU, NaOAc e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, as quais forneceram **24a** com rendimentos mais baixos. Por exemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proporcionou o produto desejado em apenas 25%, já a Et<sub>3</sub>N foi a base que forneceu rendimento quantitativo em 1,4-dioxano. A Et<sub>3</sub>N além de agir como base no meio reacional, pode auxiliar na conversão do catalisador de Pd(II) em Pd(0).<sup>129</sup>

<sup>129</sup> C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818-1826.

Diferentes solventes (tolueno, THF, DMF, ACN) também foram selecionados. No entanto, apenas rendimentos de modestos a baixos de **24a** foram obtidos. O melhor solvente continuou sendo o 1,4-dioxano (Entrada **6**, Tabela **2**).

A fim de confirmar a obtenção do composto **24a**, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura **23, A**), é possível observar em 8,00 ppm um singlete referente ao hidrogênio vinílico C-2, os dubletos na região de 7,42-7,10 ppm referente aos hidrogênios (C-H) do anel aromático com constante de acoplamento de 7,8 ppm. Os sinais dos açúcares são observados em 5,74-4,11 ppm e os singletos das acetilas em 2,03-1,97 ppm.



**A**

Concomitantemente, o RMN de  $^{13}\text{C}$  corrobora o RMN de  $^1\text{H}$  (Figura **23B**) mostra o pico da nova carbonila formada na região de 174,5 ppm, além das demais carboxilas do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal em 170,2-169,1 ppm. O próximo sinal é o pico do carbono vinílico C-2, em 160,7 ppm. Posteriormente, encontram-se os picos referentes aos anéis aromáticos em 141,3-116,7 ppm, assim como os dois picos dos carbonos quaternários da ligação tripla em 91,4-84,2 ppm.

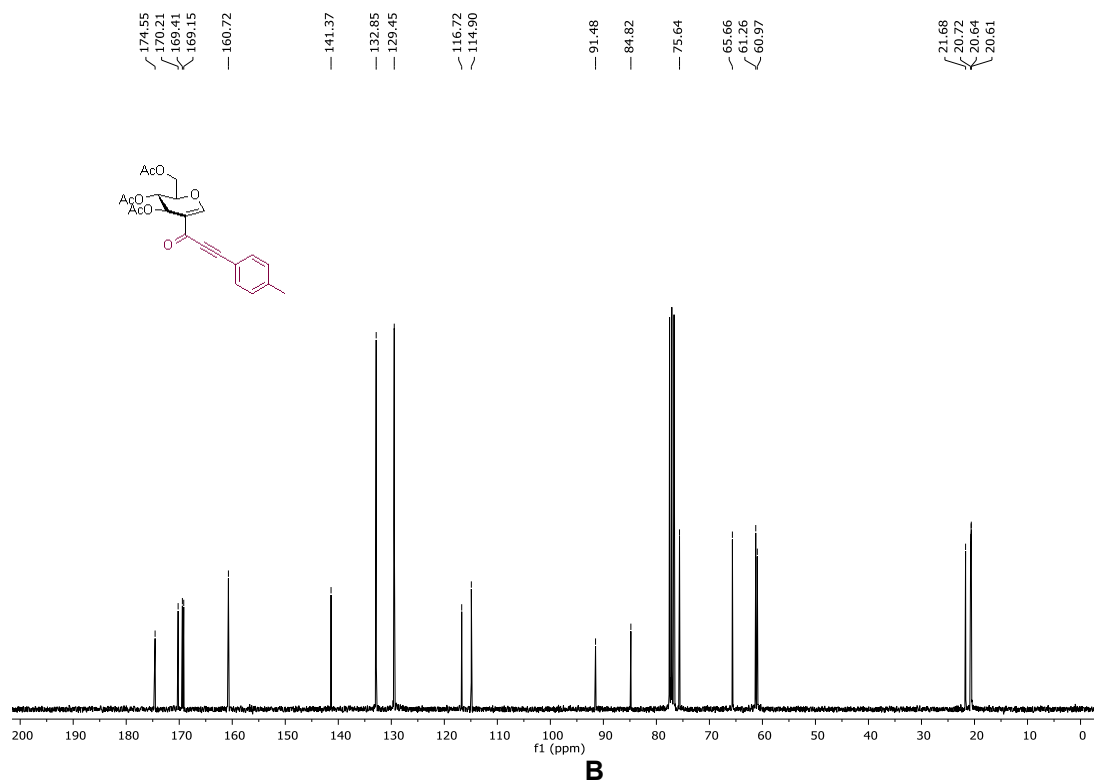
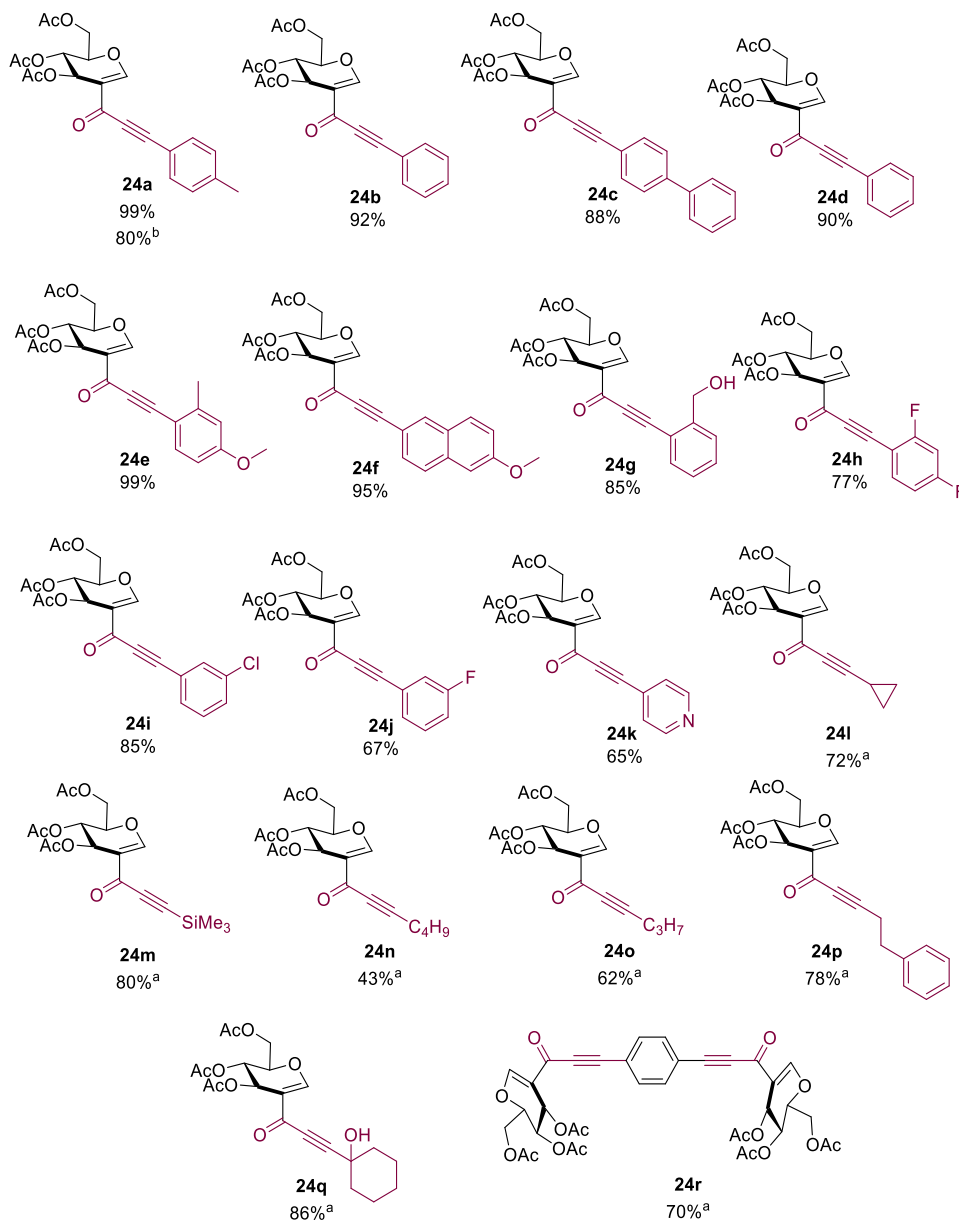
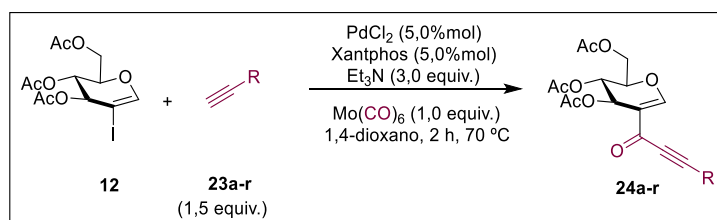


Figura 23- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (A) e  $^{13}\text{C}$  (B) para o composto **24a**.

Com as condições reacionais otimizadas, outros grupos funcionais foram testados a fim de se avaliar o alcance desta reação (Esquema 52).



**Condição Reacional:** 12 (0,2 mmol), alquino terminal (1,5 equiv.),  $\text{PdCl}_2$  (5,0 %mol), Xantphos (5,0%mol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,0 equiv.),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (1,0 equiv.), 1,4-dioxano, 2 h, 70 °C. <sup>a</sup> Tempo Reacional: 4 h. <sup>b</sup> Reação em escala de grama.

**Esquema 52-** Reação de acoplamento carbonilativo de Sonogashira de 2-iodo-D-glucal e alquinos terminais.



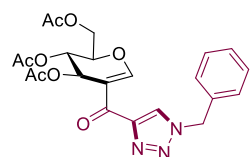
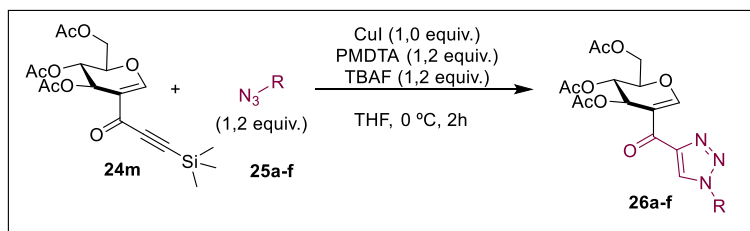
Observou-se que alquinos terminais portadores de grupos eletronicamente neutros e grupos doadores de elétrons forneceram as alquinonas desejadas com rendimentos de bons a excelentes (**24a-g**). Grupos retiradores de elétrons, tais como substituinte flúor e cloro levaram **24h** e **24i** em bons rendimentos, enquanto **23j** meta-fluorado levou a **24j** em 67%. A incorporação de um substituinte heteroaromático também foi tolerada e a alquinona **24k** foi obtida com um rendimento de 65%. Os grupos ciclopropila e SiMe<sub>3</sub> mostraram ser estáveis nas condições reacionais, sendo os produtos **24l** e **24m** isolados em 72% e 80%, respectivamente. Ambos são úteis para posteriores funcionalizações.<sup>130</sup>

A incorporação de alquinos alquílicos, **23n** e **23o** forneceram alquinonas em rendimentos moderados; enquanto **23p** e **23q**, contendo álcool terciário, proporcionaram **24p** e **24q** com bons rendimentos (78% e 86%). Finalmente, submetendo-se o 1,4-dietinilbenzeno **23r** às condições reacionais, obteve-se a alquinona simétrica **24r** em 70% de rendimento.

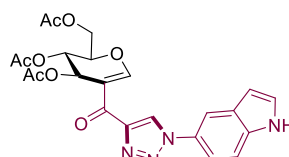
A fim de mostrar a utilidade desta metodologia, decidimos explorar a formação de 1,2,3-triazóis através da reação de 'Click'. O alquino **24m** forneceu os triazóis **26-f** na presença de azidas orgânicas, PMDTA e iodeto de cobre (condições encontradas após uma triagem rápida).<sup>131</sup> Diversos grupos foram tolerados na posição 1 do anel recém-formado: substituinte benzílico (**26a**, 67%), substituintes heteroaromáticos (**26b**, 72% e **26c**, 70%), substituinte neutro **26d**, 65%, retirador de elétron **26e**, 58% e doador de elétron (**26f**, 86%) (Esquema **53**).

<sup>130</sup> (a) G. Fumagalli, S. Stanton, J. F. Bower, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9404-9432. (b) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804-818. (c) Z.-B. Zhu, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534-5563. (d) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179.

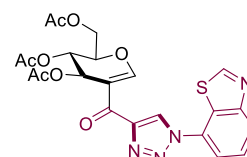
<sup>131</sup> (a) H. A. Stefani, N. C. S. Silva, F. Manarin, D. S. Lüdtkke, J. Zukerman-Schpector, L. S. Madureira, E. R. T. Tiekink, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1742-1747. (b) H. A. Stefani, S. N. S. Vasconcelos, F. Manarin, D. M. Leal, F. B. Souza, L. S. Madureira, J. Zukerman-Schpector, M. N. Eberlin, M. N. Godoi, R. S. Galaverna, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3780-3785.



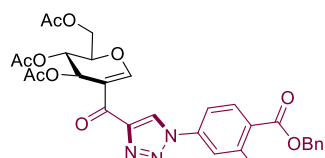
**26a**  
67%



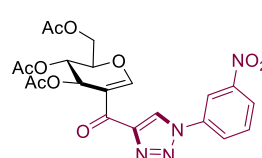
**26b**  
72%



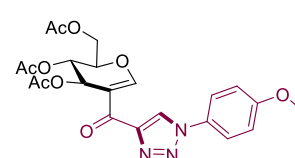
**26c**  
70%



**26d**  
65%



**26e**  
58%



**26f**  
86%

Condição reacional: CuI (1,0 equiv.), RN<sub>3</sub> (1,2 equiv.), PMDTA (1,2 equiv.), TBAF (1,2 equiv.), THF (3 mL), 0 °C, 2h.

**Esquema 53- Síntese de glico 1,2,3-triazóis.**

## 6.1 Conclusão

Em conclusão, a metodologia para a síntese D-glicoalquinonas e D-glico-1,2,3-triazóis, empregando-se o 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal mostrou vantagens sobre várias outras relatadas na literatura, como tempos de reação mais curtos, uso de apenas um equivalente de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  e temperaturas mais amenas em um procedimento *one pot*.

O catalisador que mais se destacou foi o cloreto de paládio, e o melhor ligante apresentado foi o Xantphos, levando a produtos com rendimentos moderados a excelentes. As condições da reação mostraram-se compatíveis com a presença de importantes grupos funcionais, como alcanos, alcenos, alquinos e haletos de arila.

Foi possível uma funcionalização adicional da alquinona **24m** com a síntese de D-glico-1,2,3-triazóis **26a-f** rendimentos moderados, mostrando uma das aplicações potenciais das alquinonas obtidas.

Todos os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e espectrometria de massas. Por fim, a biblioteca de compostos obtida foi enviada para testes de atividade biológica. Os resultados desses testes serão ainda avaliados em conjunto com grupos de pesquisa parceiros.

Com esses resultados em mãos, foram publicados, fornecendo a publicação: *RSC Adv.* **2019**, 9, 9468-9474.

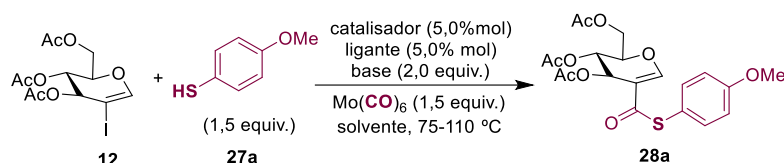
# Capítulo 4

## 7 TIO-ÉSTER E SELENOÉSTER

➤ Neste capítulo serão apresentadas as sínteses das reações de tiocarbonilação e selenocarbonilação.

O estudo da reação de tiocarbonilação iniciou-se com a triagem das condições reacionais com diferentes catalisadores de Pd, ligantes, bases, solventes e temperatura a partir do 2-iodo-tri-O-acetil-D-glucal (**12**) e *p*-metoxi-tiofenol (**27a**) (Tabela 3).

Tabela 3- Otimização das condições reacionais.



Entrada	Pd /ligante (5 %mol)	Base (2,0 equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Temp (°C)	Rend (%)
<b>Efeito do catalisador</b>						
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /XantPhos	NaOAc	anisol	5	90	93
2	Pd(dba) <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	anisol	5	90	95
3	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	anisol	5	90	98
<b>Efeito do ligante</b>						
4	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .DCM	NaOAc	anisol	5	90	75
5	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /SPhos	NaOAc	anisol	5	90	0
6	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /RuPhos	NaOAc	anisol	5	90	0
7	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DpePhos	NaOAc	anisol	5	90	0
<b>Efeito da temperatura</b>						
8	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	anisol	18	75	50
9	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	anisol	5	110	72
<b>Effect of base</b>						
10	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	DABCO	anisol	5	90	0
11	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	Et <sub>3</sub> N	anisol	5	90	78

12	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	anisol	5	90	79
<b>Efeito do solvente</b>						
13	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	tolueno	5	90	81
14	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	THF	5	90	75
15	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /XantPhos	NaOAc	ACN	5	90	0

Condição reacional: **12** (0,25 mmol).

Iniciou-se a triagem das condições da reação testando-se diferentes fontes de paládio em combinação com o ligante bidentado XantPhos e anisol como solvente.<sup>132</sup> Observou-se que o complexo de paládio, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> levou a excelente rendimentos de **30a** dando o produto carbonilado em 98% (Entrada **3**).

Diferentes ligantes foram então investigados e, enquanto a fosfina bidentada rica em elétrons, dppf entregava **28a** em 75%, ligantes monodentados como SPhos, RuPhos e DpePhos inibiram completamente a reação (Entradas **4-7**). A razão para essa tendência ainda não está clara. No entanto, especula-se que a natureza bidentada de XanPhos e dppf pode facilitar a eliminação redutiva, diminuindo a energia do intermediário, conforme observado por Hartwig e colaboradores.<sup>133</sup>

Em seguida, o efeito da temperatura da reação foi examinado: a 110 °C, **28a** foi obtido com um rendimento de 72%, enquanto que a 75 °C foi isolado em apenas 50% (entradas **8 a 9**). A parte do estudo das bases orgânicas e inorgânicas mostrou que o NaOAc foi a melhor opção para a reação de tiocarbonilação (Entrada **1**). No entanto, bases como Et<sub>3</sub>N e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> também se mostraram ativas e forneceram **28a** em bons rendimentos (Entradas **11-12**).

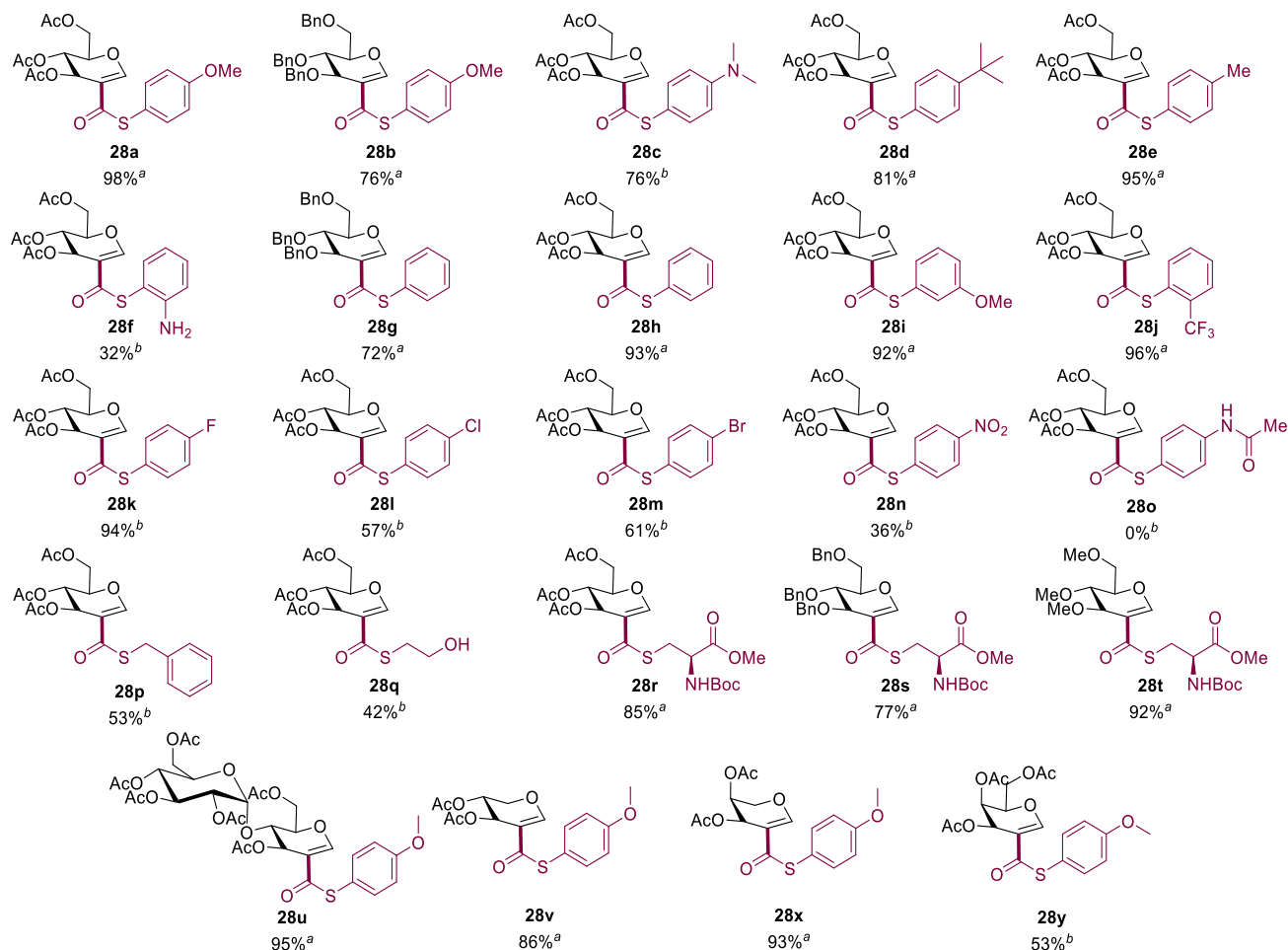
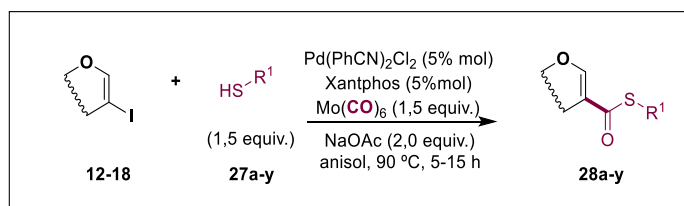
Finalmente, o solvente da reação foi investigado. O tolueno e o THF deram **28a** com bons rendimentos (Entradas **13 a 14**), enquanto a ACN teve um efeito negativo no progresso da reação e nenhum produto carbonilado foi observado (Entrada **15**). Solventes polares como, por exemplo, a ACN, pode interferir na formação de intermediários organometálicos no mecanismo reacional, devido à coordenação no centro metálico do complexo. Já solventes apolares solvatam o material de partida e os

<sup>132</sup> M. N. Burhardt, A. Ahlburg, T. Skydstrup, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11830-11840.

<sup>133</sup> (a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370. (b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3694-3703.

intermediários, sem interromper ativamente as transformações químicas envolvidas no ciclo catalítico.

Com as melhores condições estabelecidas, examinou-se a versatilidade da reação de tiocarbonilação para diferentes tióis e 2-iodoglicais (Esquema 54).



Condições de reação: 0,25 mmol (12-18). <sup>a</sup> Tempo de reação: 5 h. <sup>b</sup> Tempo de reação: 15 h.

**Esquema 54-** Escopo da reação de tiocarbonilação.

Os tióis portadores de grupos doadores de elétrons foram bem tolerados para os 2-iodoglicais **12** e **13**. Grupos doadores moderados como grupos *tert*-butila e metila

também forneceram tioésteres **28d** e **28e** com 81% e 95% de rendimento, respectivamente, e o aminotiol **27f** deu o produto **28f** com apenas 32% de rendimento. Esse desempenho reduzido é provavelmente a consequência da quelação do centro de metal de Pd do catalisador com **27f**.<sup>134</sup>

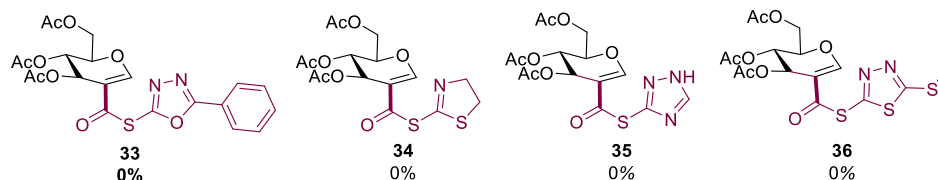
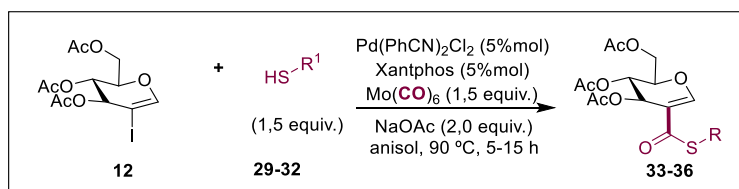
O tiofenol, por outro lado, participou eficientemente dessa reação com **12** e **13** e os produtos **28g** e **28h** foram isolados com rendimentos de 72% e 93%, respectivamente. Também substituintes retiradores de elétrons no tiol **27i-k** foram bem tolerados levando aos produtos carbonilados **28i-k** com excelentes rendimentos. No caso dos tiofenóis **27l-m**, observamos um rendimento ligeiramente reduzido de **28l-m**, possivelmente devido à adição oxidativa competitiva do catalisador metálico. O *p*-nitrotiofenol levou a obtenção de **28m** com rendimento de 61% e o tiofenol **27o** contendo acetamida não foi suficientemente nucleofílico para obtenção do tioéster **28o**, possivelmente devido à coordenação competitiva do Pd com esse substrato.<sup>135</sup>

Ainda na classe dos tióis aromáticos, o tiol benzílico **27p** também foi passível dessa metodologia e **28p** foi obtido com 53% de rendimento. Da classe dos tióis alifáticos **27q** também foi possível a obtenção do tioéster **28q** com funcionalidade de álcool em 42%. Um derivado de cisteína protegido por *Boc* provou ser um nucleófilo eficiente no acoplamento carbonilativo produzindo os produtos **28r-t** com rendimentos de bons a excelente para três diferentes 2-iodoglicais (**13-15**), demonstrando que diferentes grupos protetores no glicol não afetaram significativamente o resultado da reação. Finalmente, diferentes derivados de açúcares (glicose, xilose, arabinose e galactose) foram testados, fornecendo tio ésteres **28u-y** com rendimentos razoáveis a bons.

Tióis como o 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **29**, 4,5-di-hidrotiazol-2-tiol **30**, 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol **31** e 5-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol **32**, foram utilizados; porém, não foi possível a obtenção dos produtos (**33-36**), apenas material de partida foi recuperado do meio reacional. Os tióis **29-32** são compostos bem polares e apresentam nucleofilicidade menor quando comparados com os tióis aromáticos e alifáticos **27a-y** (Esquema **55**).

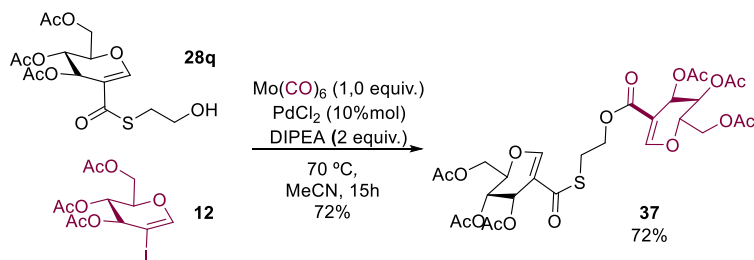
<sup>134</sup> (a) S. Bharti, M. Choudhary, B. Mohan, S. P. Rawat, S. R. Sharma, *J. Mol. Struct.* **2018**, *1164*, 137-154. (b) R. Lertlapwasin, N. Bhawawet, A. Imym, S. Fuangswasdi, *Sep. Pur. Tech.* **2010**, *72*, 70-76.

<sup>135</sup> S. Durand, G. Jugie, J.-P. Laurent, *Transition Met. Chem.* **1982**, *7*, 310-312.



**Esquema 55-** Reações de tio-carbonilação inviáveis.

Em continuação aos estudos, a formação de **28q** possibilitou mostrar a versatilidade dessa metodologia em relação aos 2-iodoglicais. E para demonstrar esse recurso, o tioéster **28q** foi então submetido a condições de alcóxicarbonilação relatadas anteriormente no capítulo 2 desta tese,<sup>136</sup> fornecendo o composto **37** com ótimo rendimento (Esquema 56).



**Esquema 56-** Alcoxycarbonilação do o 2-iodo-tri-O-acetil-D-glucal (escala de reação, 0,2 mmol de **28q**).

Com o sucesso obtido nas reações de tiocarbonilação, decidiu-se estudar a síntese carbonilativa de seleno-glicosídeos. Inicialmente, o 2-iodo-tri-O-acetil-D-glucal (**12**) foi submetido a algumas reações; porém, sem sucesso para obtenção dos derivados carbonilados almejados (Esquema 55-56).

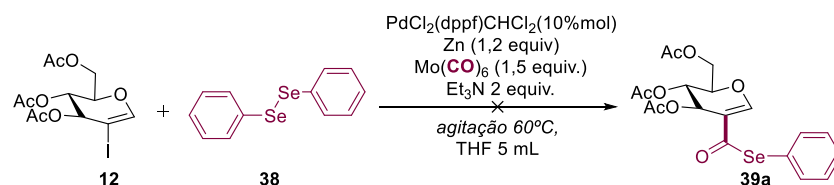
No caso do esquema **57**, testou-se a reação de acoplamento carbonilativo com difenil disseleneto **38** usando PdCl<sub>2</sub> (dppf) e zinco. Metodologia esta publicada em 2006 por Fukuzawa e colaboradores,<sup>137</sup> na qual utiliza-se o zinco para clivagem da ligação

<sup>136</sup> M. P. Darbem, K. S. Kanno, I. M. de Oliveira, C. H. A. Esteves, D. C. Pimenta, H. A. Stefani, *New J. Chem.* **2019**, 43, 696-699.

<sup>137</sup> S. Fukuzawa, D. Tanihara, S. Kikuchi, *Synlett* **2006**, 13, 2145-2147.

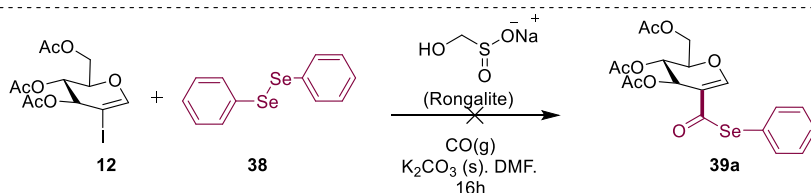


Se-Se e obtenção do selenolato de fenila, o qual reagiria como nucleófico da reação. Porém, essa metodologia não foi eficiente para as reação de carbonilação e vários subprodutos foram obtidos.



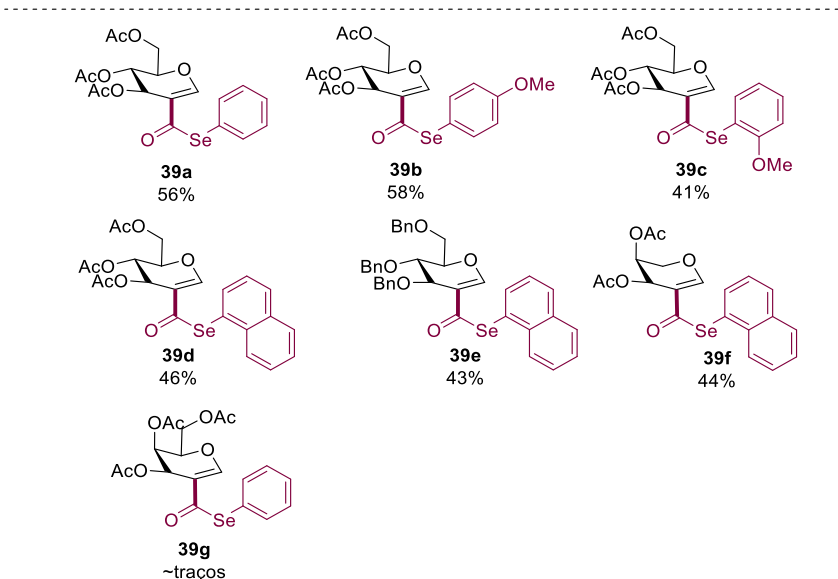
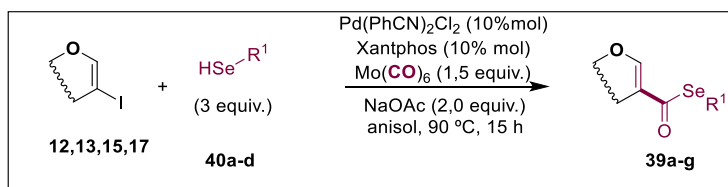
**Esquema 57-** Reação de acoplamento carbonilativo com difenil disseleneto usando PdCl<sub>2</sub> (dppf) e zinco.

Outra abordagem realizada para o preparo dos seleno-ésteres foi a utilização de Rongalite<sup>®</sup>, o qual segundo Chen e colaboradores,<sup>89</sup> promove a clivagem de disselenetos gerando ânions de calcogenolatos *in situ* que evitam o uso de selenóis, pois os mesmos são facilmente oxidados e apresentam um forte odor. Infelizmente, conforme mostrado no Esquema 58, o uso de Rongalite não promoveu a formação do produto desejado, e sim de diversos produtos laterais.



**Esquema 58-** Síntese de seleno-éster a partir do 2-iodo-D-glucal na presença de Rongalite<sup>®</sup> e monóxido de carbono.

A partir dos resultados insatisfatórios apresentados nos Esquemas 55 e 56, decidiu-se fazer o uso de selenóis como nucleófilo em condições semelhantes da tiocarbonilação (Esquema 59).



Condições de reação: 0,2 mmol (12,13,15,17). Tempo de reação: 15h.

**Esquema 59-** Escopo da reação de selenocarbonilação.

Satisfatoriamente, cinco exemplos de seleno-ésteres foram obtidos com rendimentos moderados (**39a-f**) após 15h de reação. Acredita-se que os rendimentos reduzidos são causados pela oxidação dos selenóis em disselenetos.<sup>138</sup> No entanto, essa metodologia representa, até onde se sabe, o primeiro exemplo de acoplamento carbonilativo usando selenóis como nucleófilo para a síntese dos seleno-ésteres.

Para demonstrar ainda mais a utilidade da metodologia para a química dos açúcares, realizou-se as desproteções de **28b** e **28g** usando  $\text{BCl}_3$  em 1 mol/L de tolueno, obtendo os produtos desprotegidos **28w** e **28z** com rendimentos razoáveis (Esquema **60**).

<sup>138</sup> P. Zhong, M.-P. Guo, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1507-1510.



## 7.1 Avaliação da atividade biológica para os tioésteres: Ensaio de viabilidade celular em células tumorais pelo método do MTT

Os compostos **28a-e**, **28h-m**, **28p-t** foram submetidos a ensaios biológicos pela Prof. Dra. Juliana Mozer Sciani da Universidade São Francisco. Células tumorais como Glioblastoma (U251), Mama (MCF-7), Ovário resistente (ADR-RES) e Não-tumoral (pele queratinócitos) foram testadas.

Após 48 horas de incubação dos compostos com as células, a viabilidade celular foi avaliada. Na tabela abaixo estão os valores de IC<sub>50</sub>, ou seja, a quantidade do composto que dizimou 50% das células. Em vermelho estão os valores menores que 50%, que representam uma boa atividade antitumoral (quanto menor o valor, melhor a atividade). Os valores >100 não representam atividade importante (Tabela 4).

**Tabela 4-** Valores de IC<sub>50</sub> (µM)

Compostos	U251	MCF-7	ADR-RES	HaCat
<b>28a</b>	>100	63.30	>100	>100
<b>28c</b>	49.90	22.97	>100	>100
<b>28h</b>	14.54	14.82	26.31	20.16
<b>28k</b>	14.47	48.38	>100	34.26
<b>28m</b>	18.17	>100	>100	87.51
<b>28q</b>	>100	>100	>100	97.82
<b>28r</b>	61.49	58.95	>100	>100

Glioblastoma (U251), Mama (MCF-7), Ovário resistente (ADR-RES) e Não-tumoral (pele queratinócitos).

Amostras que tiveram atividade em um só tipo celular (**28k** e **28m**) representam uma atividade seletiva, enquanto a **28h** teve atividade em todos os tipos de células, incluindo uma que não é tumoral. A seguir estão os gráficos dos valores de crescimento celular para cada concentração testada, e a partir do gráfico foi calculado o IC<sub>50</sub>, que se encontra na Tabela 4.

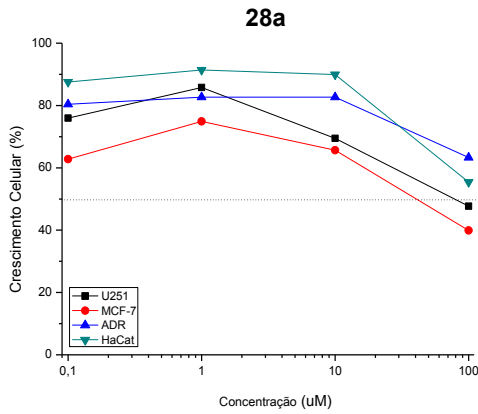


Gráfico 1- Composto 28a, crescimento celular (%) versus concentração μM.

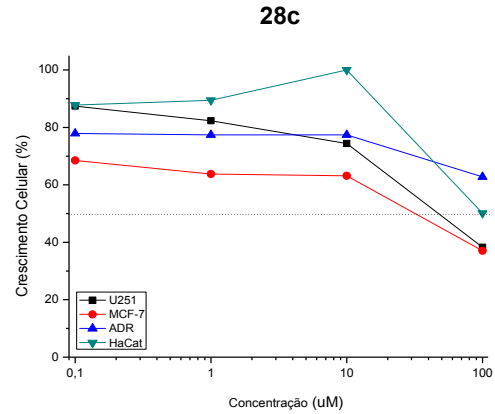


Gráfico 2- Composto 28c, crescimento celular (%) versus concentração μM.

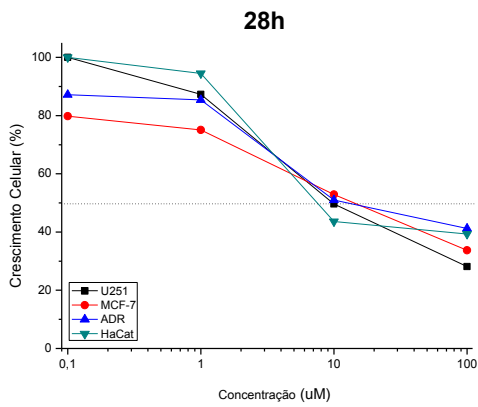


Gráfico 3- Composto 28h, crescimento celular (%) versus concentração μM.

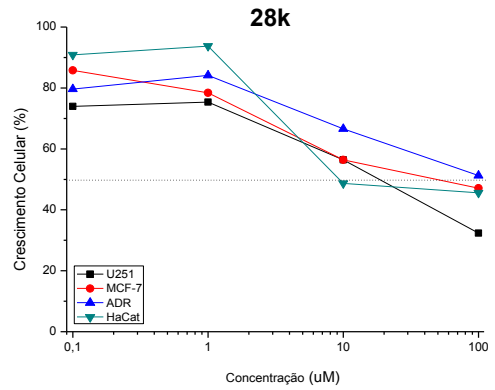


Gráfico 4- Composto 28k, crescimento celular (%) versus concentração μM.

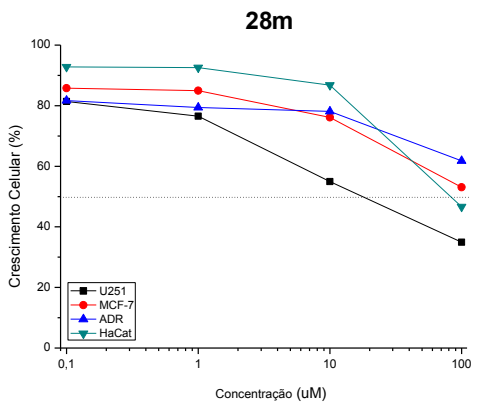


Gráfico 5- Composto 28m, crescimento celular (%) versus concentração μM.

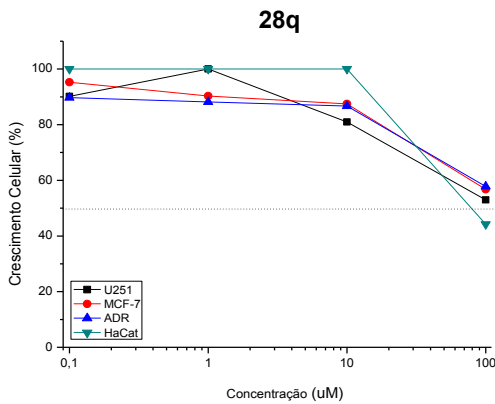
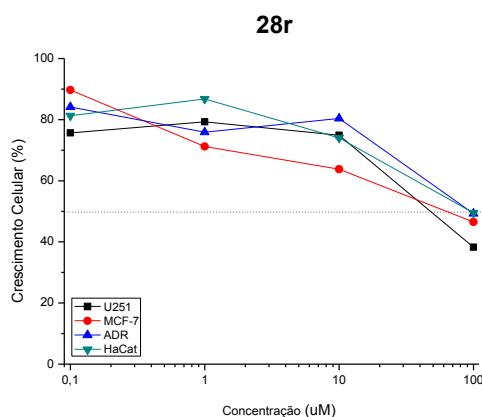


Gráfico 6- Composto 28q, crescimento celular (%) versus concentração μM.



**Gráfico 7-** Composto **28r**, crescimento celular (%) versus concentração  $\mu\text{M}$ .

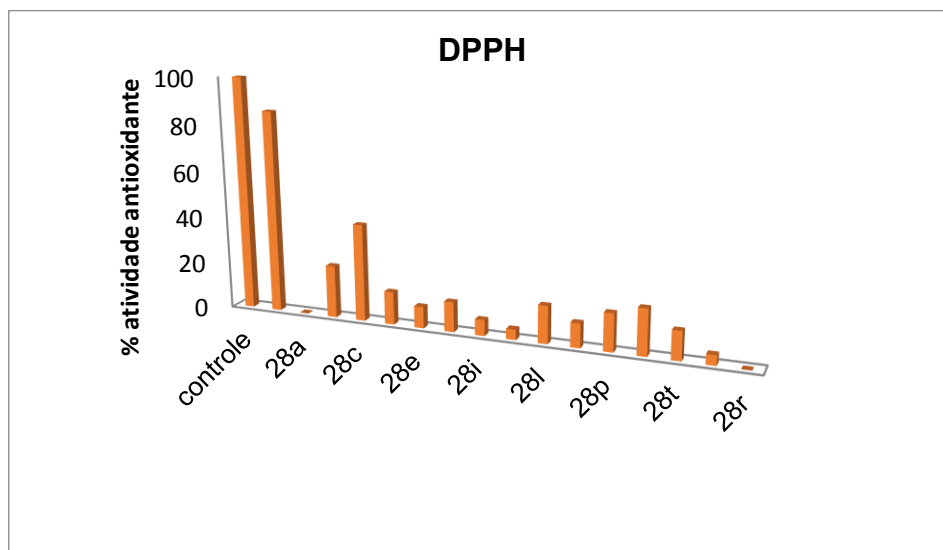
A molécula **28c**, que foi ativa em tumor de mama e glioblastoma, foi avaliada quanto à sua farmacocinética. Foi visto, em modelos computacionais, que ela não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, não sendo apropriada para o tratamento do glioblastoma. Sendo assim, é uma alternativa para o tratamento de câncer de mama. Além disso, não inibe a maioria das enzimas hepáticas, o que mostra que pouco potencial de interação medicamentosa, e não apresenta violações para um potencial medicamento.

## 7.2 Ensaio antioxidante

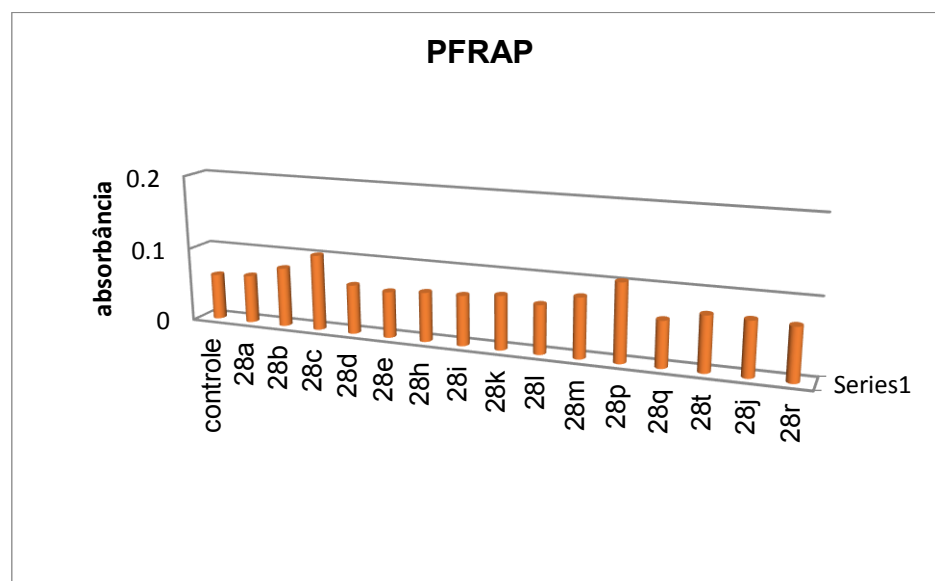
Os compostos foram testados quanto à atividade antioxidante, que pode ser um mecanismo importante para modelos de tumores, doenças neurodegenerativas e anemia falciforme.

Foi determinada atividade antioxidante por dois métodos: DPPH e PFRAP. Esse tipo de atividade pode representar um mecanismo importante para modelos de tumores e doenças neurodegenerativas

Pelo DPPH foi observada maior atividade com o composto **28c** (40%), que também foi ativo no teste do PFRAP. Esse mesmo composto teve atividade em tumor de mama, e a atividade antioxidante pode ser o mecanismo de ação. Além desse, destaca-se o composto **28p**. A seguir encontram-se os gráficos com os valores de porcentagem de atividade, comparado ao controle e ao ácido ascórbico, um conhecido antioxidante (Gráficos **8** e **9**).



**Gráfico 8-** Avaliação da atividade oxidante pelo método DPPH.



**Gráfico 9-** Avaliação da atividade oxidante pelo método PFRAP.

### 7.3 Atividade hemolítica – hemácias saudáveis

Os compostos selecionados (**28c** e **28p**) foram avaliados quanto à sua capacidade de hemólise. Nenhum dos compostos, nas concentrações testadas, lisaram as células sanguíneas.

### 7.4 Atividade hemolítica – estresse oxidativo

Foi avaliada a capacidade antioxidante dos compostos em reverter à hemólise causada por estresse oxidativo, induzido por peróxido de hidrogênio (efeito tratamento). Esse é um fenômeno que ocorre em pacientes com anemia falciforme, e o tratamento com antioxidantes está começando a ser considerado.

Ainda foi verificado se os compostos poderiam causar algum efeito preventivo na liberação de espécies reativas de oxigênio (incubação da amostra antes da ação do peróxido de hidrogênio).

Observou-se que o composto **28c** e **28p** foram efetivos em diminuir a hemólise por causar um efeito de tratamento (provavelmente por sequestrar elétrons antes do dano às células). Com relação ao efeito preventivo, ou seja, a administração das moléculas antes da indução do estresse oxidativo, as moléculas foram ainda mais ativas, causando menor hemólise das células (Gráficos **10** e **11**).

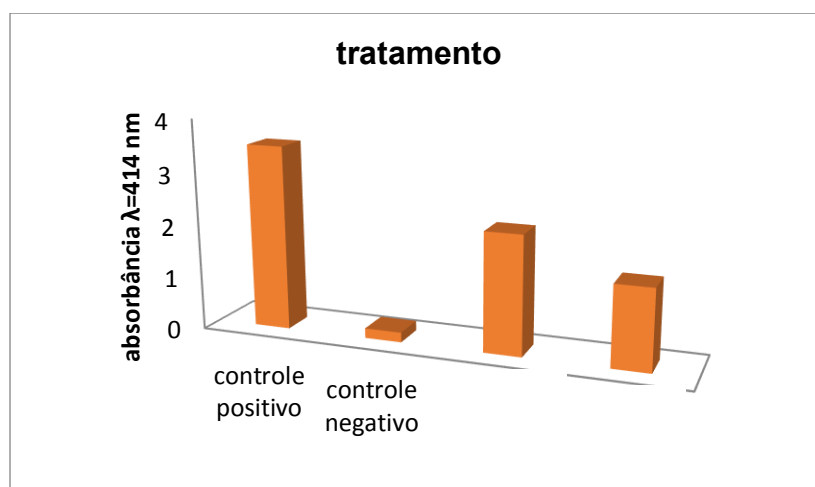


Gráfico 10- Capacidade antioxidante dos compostos **28c** e **28p** (tratamento).



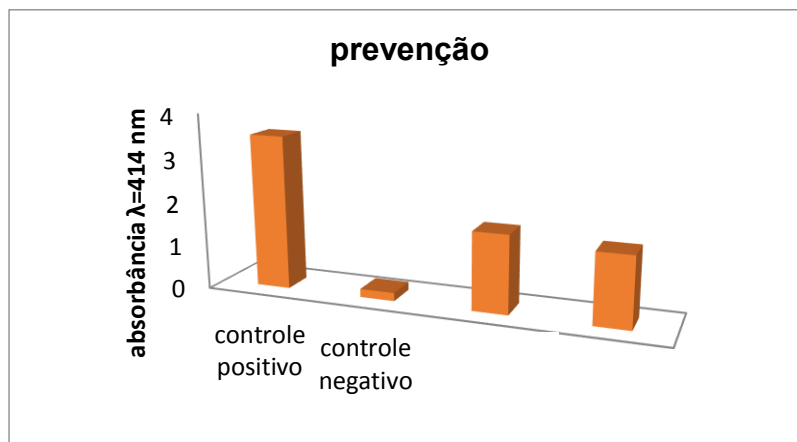


Gráfico 11- Capacidade antioxidante dos compostos **28c** e **28p** (prevenção).

Os estudos estão em andamento e as mesmas moléculas serão testadas em hemácias de pacientes com anemia falciforme HbSS, para verificar se essa atividade se reproduz em uma condição real.

## 7.5 Conclusão

Em conclusão, foi desenvolvida a síntese de glico-tioésteres e glico-selenoésteres através de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio. Empregaram-se diferentes 2-iodo-glicais, e utilizou-se  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como uma fonte sólida de monóxido de carbono em um procedimento *one pot*. A metodologia mostrou viabilidade sintética com a obtenção de rendimentos moderados a excelentes. O catalisador que mais se destacou foi o  $\text{Pd}(\text{CNPh})_2\text{Cl}_2$  concomitantemente com o ligante XantPhos para as reações de tiocarbonilação e selenocarbonilação.

Tióis com grupos mais elaborados como 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **29**, 4,5-dihidrotiazol-2-tiol **30**, 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol **31** e 5-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol **32** não se mostraram eficazes, assim como a obtenção de selenoésteres a partir da disselenetos.

No entanto, as condições da reação mostraram-se compatíveis com a presença de importantes grupos funcionais, como grupos  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ , haletos,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ , cisteína com grupo de proteção  $\text{Boc}_2$ . A metodologia descrita mostrou vantagens na formação de tioésteres à pressão ambiente, com tempos de reação relativamente curtos, 5h no

caso dos tioésteres e 15h para os seleno-ésteres. Além disso, o primeiro exemplo de acoplamento carbonilativo de espécies de selênio, como eletrófilos de carbono (2-iodoglicais), foi realizado. No total, 23 tioésteres e 6 seleno-ésteres foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes

Por fim, a biblioteca de compostos (tioésteres, **28a-e**, **28h-m**, **28p-t**) obtida foi submetida para testes de atividade biológica em células tumorais. Os resultados desses testes preliminares se mostraram interessantes para os compostos **28c**, **28h**, **28k** e **28m**. No caso dos compostos **28c** e **28p**, estes foram efetivos em diminuir a hemólise por causar um efeito de tratamento e serão testadas em hemácias de pacientes com anemia falciforme HbSS, para verificar se essa atividade se reproduz em uma condição real.

Em resumo, este trabalho apresentou uma metodologia útil para a síntese de C2-glicosídeos contendo calcogênios com alta tolerância a grupos funcionais.

Os resultados deste trabalho foram e publicados na revista *ChemCatChem*. **2020**, *12*, 576-583.

## Capítulo 5

### 8 CETONAS $\alpha,\beta$ -insaturadas

- *Neste capítulo será apresentada a síntese da reação de Heck carbonilativa.*

A reação de Heck carbonilativa é uma ferramenta importante na obtenção de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, como por exemplo, chalconas (1,3-diarilpropenonas). Esses compostos estão presentes em vários produtos naturais com interessantes atividades biológicas, incluindo anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica, antimicrobiana, analgésica, antipirética, antimalárica e antialérgica.<sup>93b</sup>

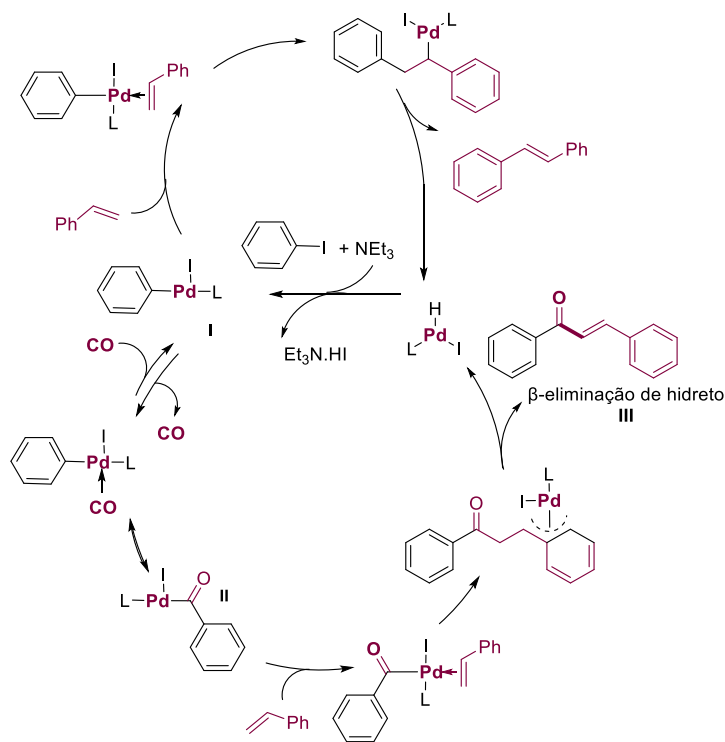
No passado, chalconas eram comumente sintetizadas através da condensação aldólica entre aldeídos aromáticos e cetonas (Condensação de Claisen-Schmidt).<sup>139</sup> Infelizmente, esse tipo de procedimento faz o uso de bases fortes. Obviamente, o acoplamento carbonilativo catalisado por paládio com olefinas representa uma vantagem promissora na síntese desses compostos.<sup>140</sup>

A proposta mecanística da vinilação carbonilativa/ Reação de Heck carbonilativa foi muito bem descrita pelo grupo de pesquisa do Prof. Beller em 2010.<sup>93b</sup> (Esquema **62**).

---

<sup>139</sup> S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, S. She, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1961-1966.

<sup>140</sup> C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4257-4263.



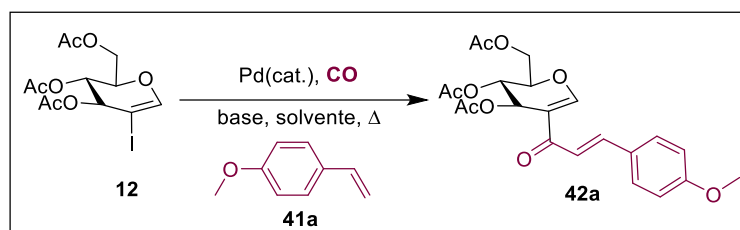
**Esquema 62-** Proposta mecanística da reação de Heck carbonilativa.

O processo mecanístico consiste inicialmente na redução do Pd(II) pelo CO, formando o complexo I (complexo estável, isolado, e confirmado por RMN e raio-x). Subsequentemente, a inserção do monóxido de carbono leva ao intermediário acilpaládio II, um sólido marrom, também caracterizado por raio-X. A coordenação e inserção do alqueno seguido da β-eliminação de hidreto produz a chalcona desejada e finalmente, a espécie de paládio ativa é regenerada pela reação com Et<sub>3</sub>N para completar o ciclo catalítico.<sup>93a</sup>

A formação de produtos secundários como benzamida e anidrido ácido podem ocorrer pela decomposição da Et<sub>3</sub>N<sup>141</sup> e traços de água. A formação do (*E*)-estilbeno pode ser explicada pela direta inserção da olefina no complexo I ou através da reversível descarboxilação do complexo II, e subsequente inserção da olefina. Aparentemente, a inserção do estireno na espécie de paládio é a etapa limitante dessa reação

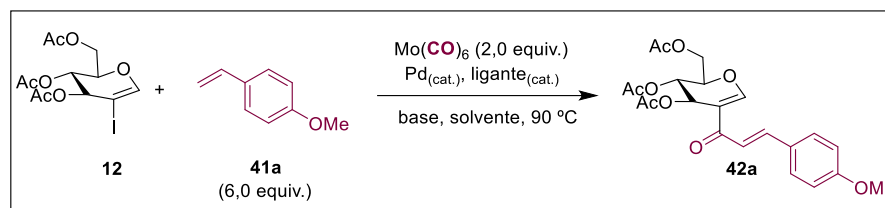
<sup>141</sup> E.-I. Negish, C. Coperet, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904-5918.

A proposta do uso do 2-iodo-3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**12**) como substrato teve como objetivo final a obtenção de compostos C-cetoglicosídeos  $\alpha,\beta$ -insaturados, além da possibilidade de funcionalização dos mesmos (Esquema **63**).



**Esquema 63-** Rota para a obtenção de compostos C-cetoglicosídeos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Portanto, iniciou-se os estudos das melhores condições reacionais para a reação de carbonilação de Heck, entre o 2-iodo-3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**12**) e o *p*-metóxiestireno (**41a**), variando parâmetros como catalisador, ligante, solvente, base, temperatura, fonte de monóxido de carbono, de acordo com as condições mostradas na Tabela **5**.

**Tabela 5-** Otimização das condições reacionais da reação de Heck carbonilativa.


Entrada	Pd (%mol)	Ligante (%)	Base	Solvente	Rend
<b>Efeito da fonte de Pd</b>					
1	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	58%
2	[(cinamil)PdCl] <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	43%
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	20%
4	$\text{PdCl}_2$ (5,0)	XPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	0%
<b>Efeito do Ligante</b>					
6	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	CatacXium A (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	41%
7	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	RuPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	26%
8	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	BrettPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	35%
9	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	SPhos (8,0)	DIPEA	1,4-dioxano	23%
<b>Efeito do Solvente</b>					
10	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	Tolueno	0%
11	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	DMF	0%
12	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	DIPEA	THF	0%
<b>Efeito da base</b>					
13	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	$\text{Et}_3\text{N}$	1,4-dioxano	39%
14	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (8,0)	NaOAc	1,4-dioxano	0%
<b>Efeito do ratio catalisador/ligante</b>					
15	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (5,0)	DIPEA	1,4-dioxano	54%
16	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (2,5)	DIPEA	1,4-dioxano	68%
<b>Efeito da concentração da olefina</b>					
17 <sup>a</sup>	( $\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) <sub>2</sub> (2,5)	XPhos (2,5)	DIPEA	1,4-dioxano	21%

Condição reacional: 0,1 mmol (**12**). <sup>[a]</sup> 3,0 equiv. de **41a**.

Empregando-se o  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como fonte de CO, cloreto de alil paládio (II), XPhos e DIPEA em 1,4-dioxano, condição previamente descrita por Skrydstrup e colaboradores<sup>142</sup> levou-se à chalcona **42a** com 58% de rendimento (Entrada **1**). Outras fontes de paládio testadas foram menos eficazes para a transformação desejada (Entradas **2-4**).

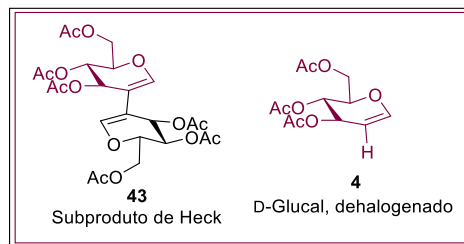
Notou-se que catalisadores como  $\{(\text{cinamil})\text{PdCl}\}_2$ ,  $(\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl})_2$  são comumente utilizados para esse tipo de reação carbonilativa de Heck.<sup>110,111,112</sup> Catalisadores com essas características são mais ativos, pois facilitam a etapa de eliminação redutiva por

<sup>142</sup> H. Yin, D. U. Nielsen, M. K. Johansen, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2982-2987.

aproximar os ligantes presentes no complexo de Pd, forçando a formação da ligação C-C desejada.<sup>143</sup>

Em seguida, examinou-se uma variedade de ligantes de fosfina e foi possível observar que ligantes bidentados com substituintes de coordenação, como BrettPhos, RuPhos e SPhos, apresentaram-se menos ativos (Entradas **6–9**) com uma quantidade significativa do produto de acoplamento Heck não carbonilativo.

Uma mudança do solvente (Entradas **10-12**) interrompeu completamente a reação, e um único produto observado foi o dímero glicálico (Esquema **64**); possivelmente, formado pela desalogenação<sup>144</sup> do 2-iodo-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (**12**) formando o produto desalogenado (**4**) seguido pela reação de acoplamento cruzado catalisado por Pd com outra molécula de **12**,<sup>145</sup> obtendo, assim, o produto secundário **43** (Esquema **64**). Na entrada **4**, da tabela **5** também foi observado o produto **43**.



**Esquema 64-** Produtos secundários da reação carbonilativa de Heck.

Analisando o efeito da base, observou-se que a Et<sub>3</sub>N levou **42a** em menores rendimentos, enquanto o uso da base inorgânica NaOAc não forneceu o produto **42a** (Entradas **13-14**). Também se investigou o efeito da concentração do catalisador/ligante no resultado da reação e observou-se que a proporção de 2:1 catalisador/ligante foi a melhor, fornecendo o produto em 68% (Entrada **16**). Este efeito benéfico foi observado

<sup>143</sup> (a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478. (b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369–7370. (c) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3694–3703. (d) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370.

<sup>144</sup> (a) Z. Wang, Z. Ma, Y. Yang, M. Liang, W. Huang, Z. Shen, *Synthetic Commun.* **2015**, *45*, 863-867. (b) K. Kaneko, M. Kimura, H. Takayama, F. F. Wong, *J. Het. Chem.* **2012**, *49*, 183-189. (c) J. Moon, S. J Lee, *Organometal. Chem.* **2009**, *693*, 473-477. (d) J. Chen, Y. Zhang, L. Yang, X. Zhang, J. Liu, L. Li, H. Zhang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4266-4270. (e) M. S. Viciu, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 3607-3612.

<sup>145</sup> (a) N. Hussain, M. B. Tatina, D. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2666-2677. (b) Y. Bai, J. Zeng, S. Cai, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4394-4397.

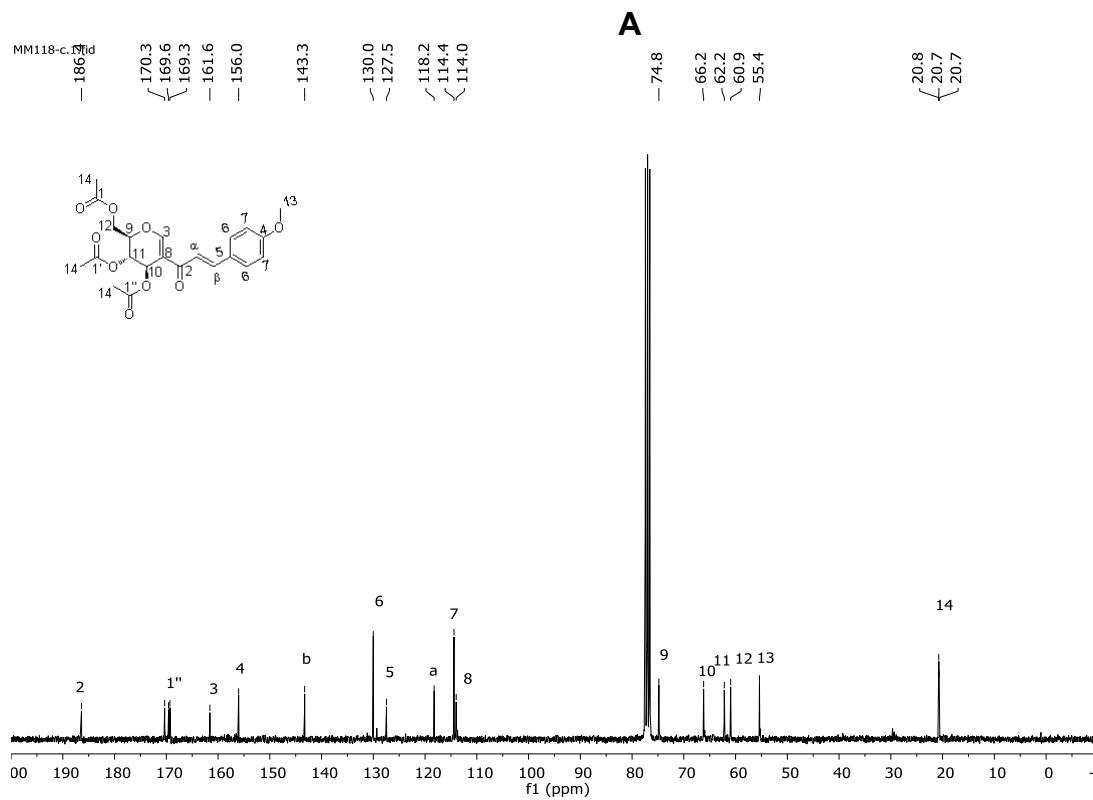
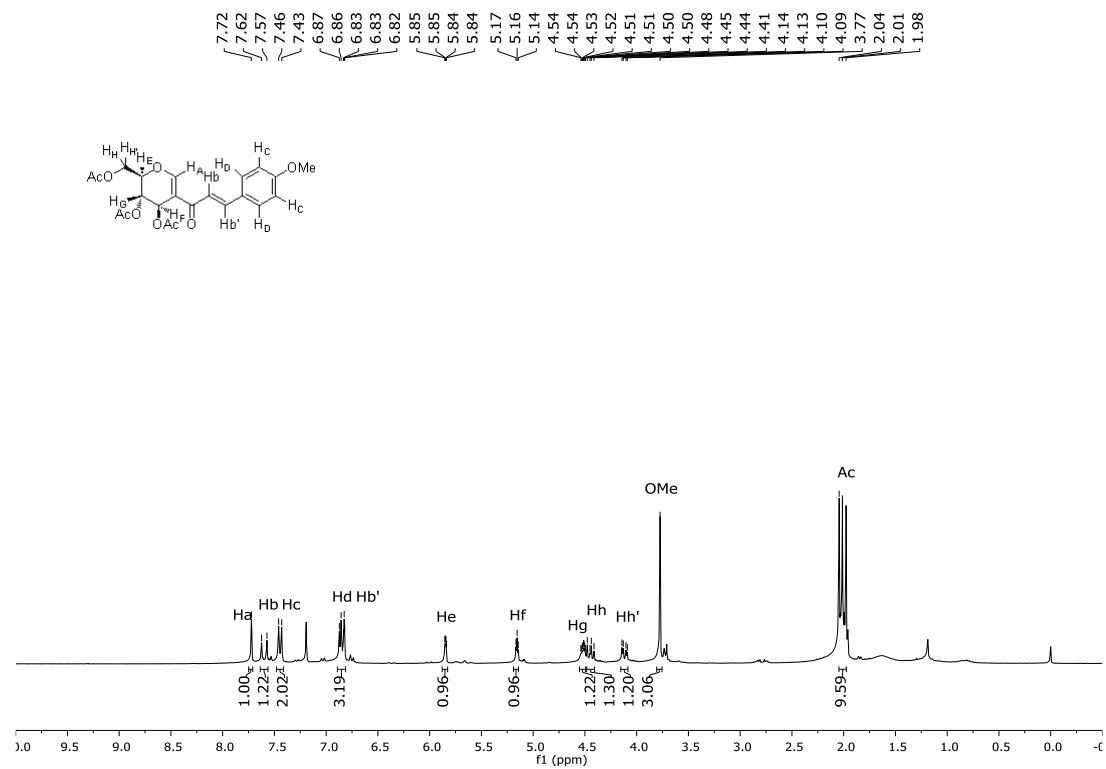
anteriormente por Skrydstrup e colaboradores<sup>112</sup> que observaram em concentrações mais baixas do ligante de fosfina, taxas mais rápidas de inserção de CO.

Finalmente, com a redução nos equivalentes de olefina 3,0 equiv. (Entrada **17**) foi prejudicial para o rendimento da reação, com **41a** sendo isolado em apenas 21%. Isso corrobora com o que foi descrito por Beller e colaboradores<sup>93b</sup> no qual afirma que menor concentração da olefina pode levar a menores rendimentos.

A formação do produto **41a** foi indicada pela presença do singlete em 7,72 ppm (1H) do hidrogênio vinílico do glicosídeo, assim como o restante dos picos em 5,85 – 4,10 ppm (5H) referentes aos outros hidrogênios do glicosídeo. Na região de 7,60 ppm (1H), o dubleto com constante de acoplamento de 15,5 Hz referente ao hidrogênio  $\alpha$  da ligação dupla formada, indicando também uma isomeria *E*.

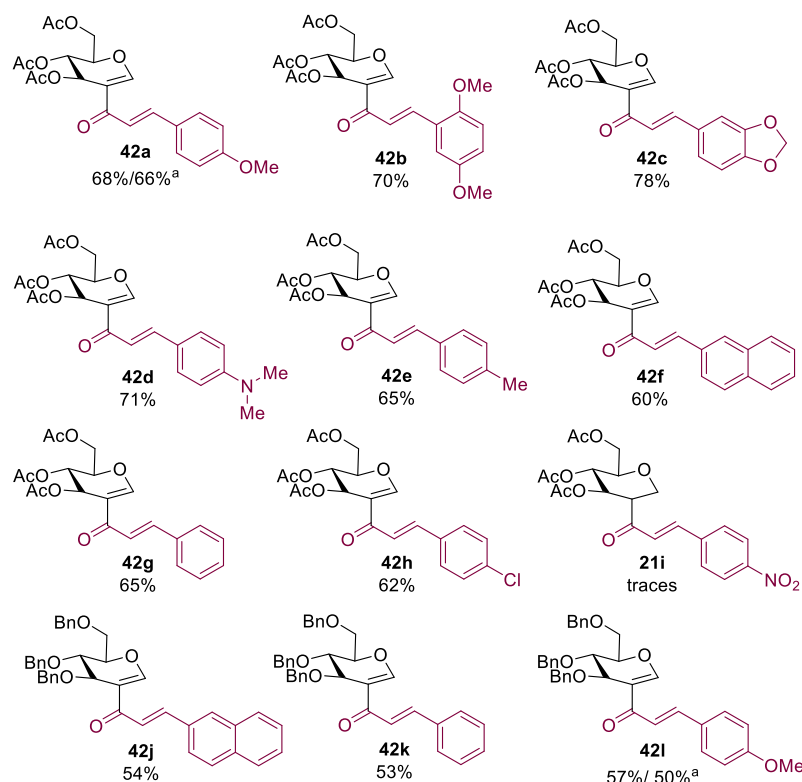
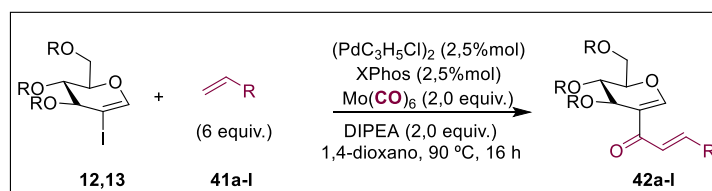
Na região de 7,46 – 7,43 ppm (2H) pode ser observado o dubleto dos hidrogênios do anel aromático com  $J = 8,8$  Hz, seguido na região de 6,90 – 6,75 ppm (3H) referente aos outros dois hidrogênios do anel aromático juntamente com o hidrogênio  $\beta$  sobreposto. Averiguando a região de campo alto do espectro se encontra o singlete da metoxila, em 3,77 ppm (3H) e em 2,04 – 1,98 ppm (9H) os singletos dos hidrogênios das acetilas. Este fato também pode ser confirmado pelos correspondentes picos de átomos de carbono pela análise do RMN de  $^{13}\text{C}$ ; principalmente, através do pico em 186,3 ppm referente à nova carbonila adicionada à molécula (Figura **24 A/B**) e pelo valor da  $m/z$  no EMAR-IES (seção **11**).





**B**  
Figura 24- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (A) e  $^{13}\text{C}$  (B) para o composto 42a.

Dessa forma, com as condições ideais estabelecidas, a qual compreende a utilização de  $(\text{PdC}_3\text{H}_5\text{Cl})_2$  (2,5%mol), XPhos (2,5%mol), DIPEA (2 equiv.),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (2 equiv.) e 1,4-dioxano a 90 °C, os estudos a seguir envolveram o escopo do substrato (Esquema 65).



Condições reacionais: 0,15 mmol (**12,13**). <sup>[a]</sup>Reação na escala de grama.

**Esquema 65-** Escopo da reação de Heck carbonilativa com diferentes olefinas e 2-iodoglucosais.

As reações de Heck carbonilativa realizadas com olefinas contendo grupos neutros e ricos em elétrons (**42a-g**) acarretaram em moderados a bons rendimentos. A reação também funciona bem com o 4-cloroestireno, que proporcionou o 2-cetoglicosídeo **42h** com 60% de rendimento, este por sua vez pode ser utilizado em outras transformações catalisadas por Pd.

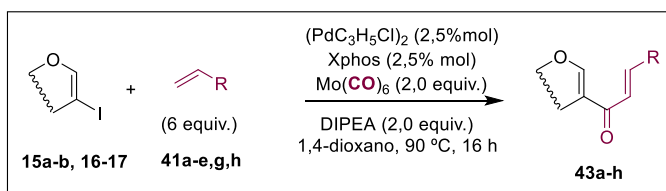
A olefina **41i** deficiente em elétrons, por outro lado, forneceu apenas traços do produto **42i**, um resultado alinhado com o escopo publicado anteriormente para esse tipo de reação de acoplamento carbonilativo.<sup>93</sup>

Também com o intuito de testar se o grupo protetor OBn exerceu alguma influência no resultado da reação, submeteu-se o tri-*O*-benzil-2-iodo-*D*-glucal **13** nas mesmas condições e obteve-se as chalconas **42j-l** com rendimentos moderados e menores quando comparados ao tri-*O*-acetil-2-iodo-*D*-glucal. Isso ocorre, pois quando se utilizou o composto **13** houve maior formação do produto desalogenado.<sup>146</sup> Essa metodologia se mostrou eficiente para a reação na escala de grama, obtendo os 2-cetoglicosídeos **42a** e **42l** com rendimentos semelhantes ao obtido na escala de 0,15 mmol.

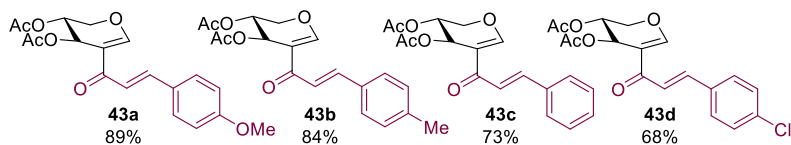
Expandindo a generalidade desse protocolo testou-se essa reação com 2-iodoglicais adicionais (Esquema **66**). O di-*O*-acetil-2-iodo-*D*-xilal (**16**) produziu as chalconas **43a-d** com rendimentos superiores aos obtidos com os **42a-b** (Esquema **63**). Por outro lado, tri-*O*-acetil-2-iodo-*D*-galactal (**15a**), tri-*O*-benzil-2-iodo-*D*-galactal (**15b**) e di-*O*-acetil-2-iodo-*L*-arabinal (**17**) deramos 2-cetoglicósidos **43e-h** com rendimentos significativamente mais baixos (28-47%). Para estes substratos, foram observadas quantidades substanciais dos produtos de acoplamento de Heck. Estes resultados estão de acordo com os estudos de DFT realizados por Beller e colaboradores que encontraram uma diferença na barreira energética entre o Heck carbonilativo e os caminhos normais de Heck de apenas 1,16 kcal / mol.<sup>111</sup>

---

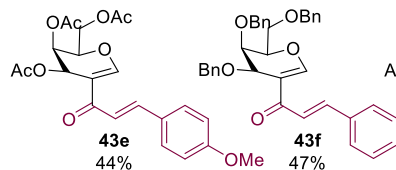
<sup>146</sup> (a) M. S. Viciu, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 3607-3612, (b) J. Moon, S. Lee, *J. Organometal. Chem.* **2009**, *693*, 473-477, (c) J. Chen, Y. Zhang, L. Yang, X. Zhang, J. Liu, L. Li, H. Zhang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4266-4270, (d) Z. Wang, Z. Ma, Y. Yang, M. Liang, W. Huang, Z. Shen, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 863-867. (e) C.-Y. Kimura, Y.-Y. Huang, W.-N. Su, K. Kaneko, M. Kimura, H. Takayama, F. F. Wong, *J. Het. Chem.* **2012**, *49*, 183-189.



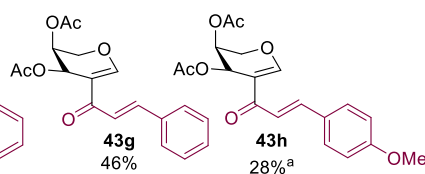
*D-xilal* (**16**)



*D-galactal* (**15a,b**)



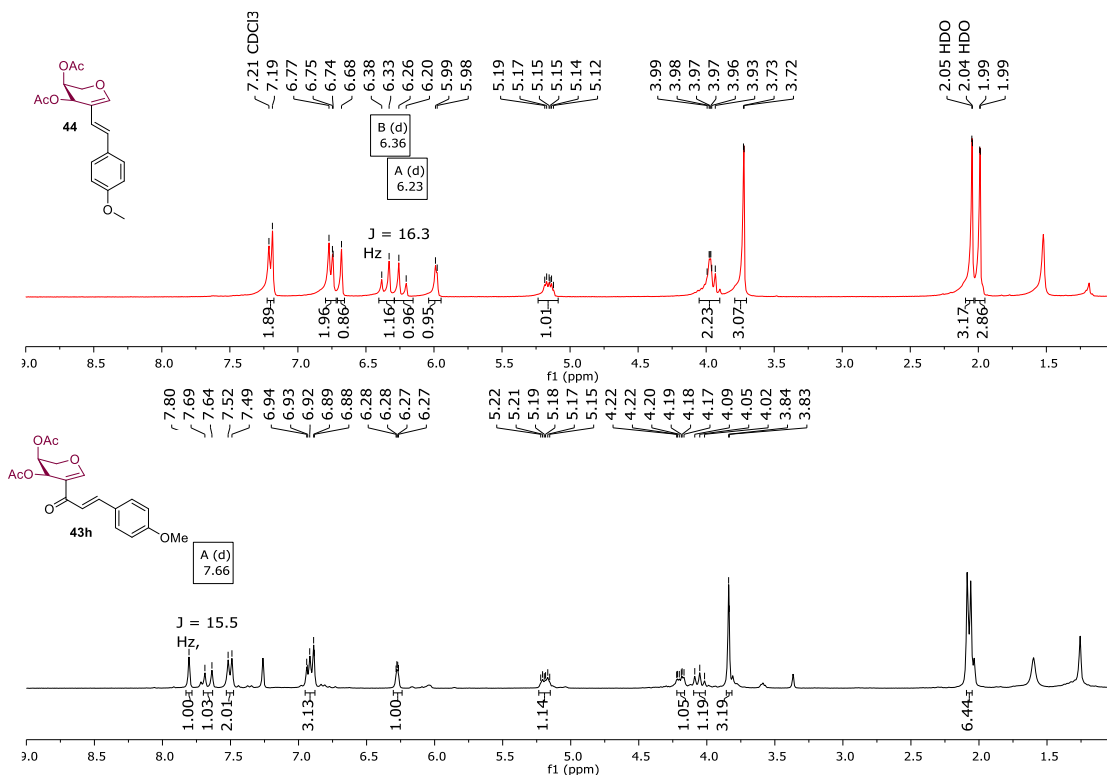
*L-arabinal* (**17**)



Condições reacionais: 0,15 mmol (**15a-b,16,17**).<sup>[a]</sup>chalcona **43h** formada como produto minoritário e **44** marjoritário.

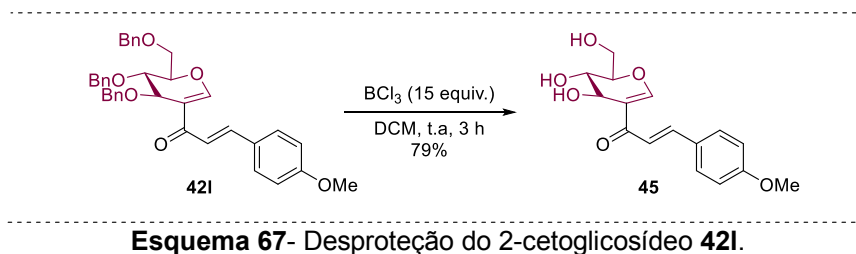
**Esquema 66**- Escopo da reação utilizando diferentes 2-iodoglicais.

Observou-se que o produto **43h** foi formado como produto minoritário, sendo o produto **44** o subproduto de Heck não carbonilado majoritário. Dessa forma, o di-O-acetil-2-iodo-L-arabina **17** favorece a formação do produto de Heck. Na figura **25**, pode-se observar que o RMN de  $^1\text{H}$  os compostos obtidos consistem no isômero *E*, o qual apresenta para **43h** constantes de acoplamento de  $J = 16,3$  Hz e para o subproduto **44a** constante de acoplamento de  $J = 15,5$  Hz. A preferência pela formação do isômero *E* foi muito bem descrita por M. Beller e colaboradores,<sup>111</sup> os quais afirmaram que a barreira energética da  $\beta$ -eliminação de hidreto para a formação do produto *E* é menor que para o produto *Z*, sendo cineticamente favorável sua obtenção.



**Figura 25-** RMN de <sup>1</sup>H dos compostos (**43h** e **44**) a partir da 2-iodo-L-arabinose (**17**).

Finalmente, a fim de expandir a utilidade desse protocolo sintético, desprotegeu-se o composto **42i** com o ácido de Lewis BCl<sub>3</sub><sup>20</sup> o qual forneceu o 2-cetoglicosídeo **45** em 79% de rendimento (Esquema **67**).



**Esquema 67-** Desproteção do 2-cetoglicosídeo **42i**.

Em estudos mecanísticos publicados anteriormente<sup>93</sup> mostram que a reação carbonilativa de Heck provavelmente siga o ciclo catalítico **I** desenhado na Figura **26**.

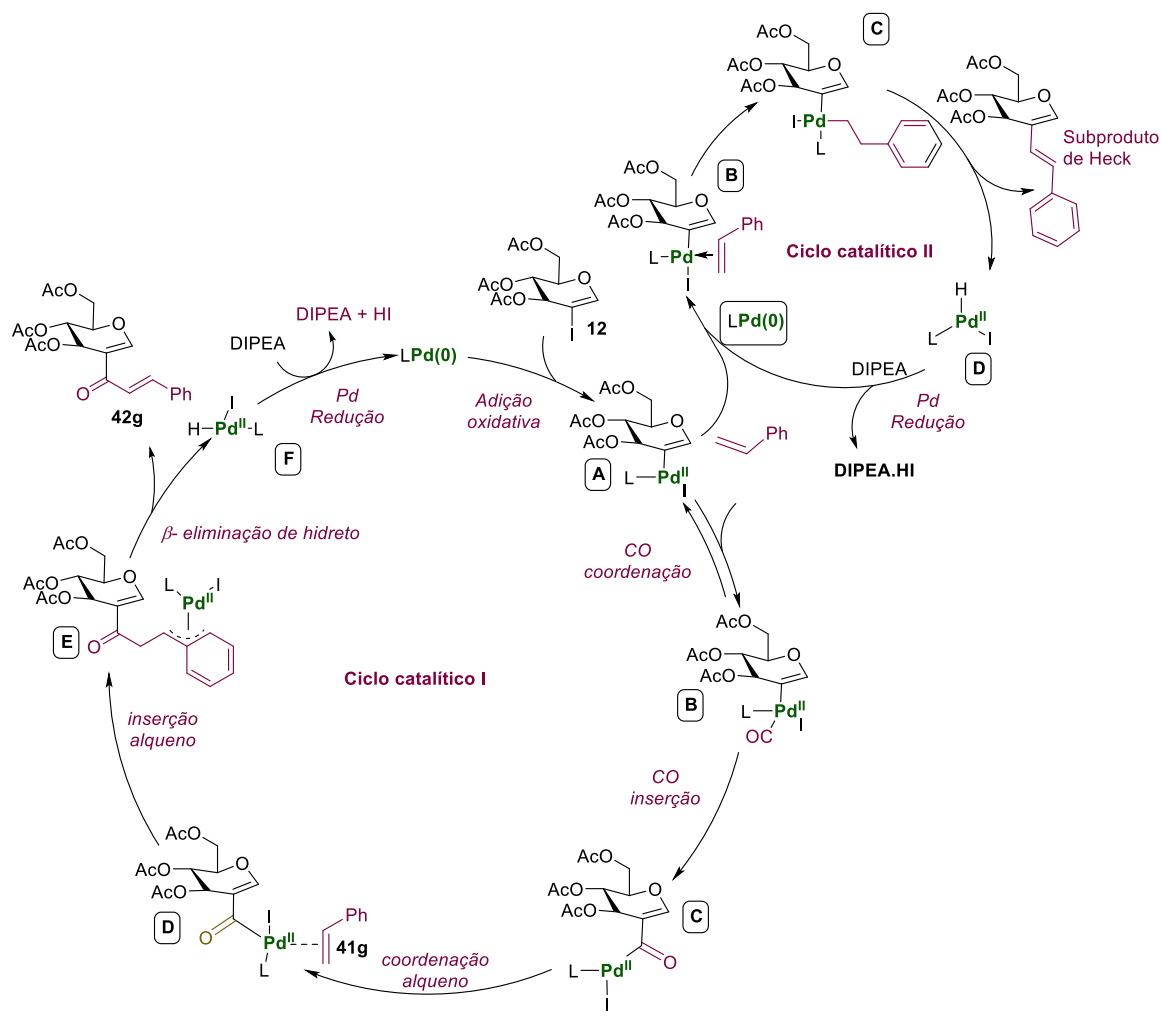


Figura 26- Mecanismo proposto para reação de Heck carbonilativa.

A adição oxidativa de 2-iodoglucose **12** ao paládio gera **A**, que pode coordenar-se reversivelmente com monóxido de carbono e, em seguida, *via* inserção de CO, gera o intermediário acilpaládio **C**. Nesse estágio, a coordenação e inserção do alqueno levam ao complexo **E**. Finalmente, a β-eliminação de hidreto fornece o 2-cetoglicosídeo **42g** e a base orgânica completa o ciclo catalítico, regenerando as espécies de Pd(0).

É digno de nota que M. Beller e colaboradores<sup>111</sup> descreveram as energias livre de Gibbs através de cálculos computacionais de cada etapa do mecanismo da reação de Heck carbonilativa para haletos orgânicos e o estireno. Observaram que a etapa de β-eliminação de hidreto é uma etapa endergônica, (PdL(H)(I) a PdL e HI), ainda mais endergônica que o passo de adição oxidativa. Acrescentando o fato que a energia de transição para a formação dos complexos **B** do ciclo catalítico II para a formação do

produto de Heck é de maior energia que o complexo de paládio **C** com a carbonila no ciclo catalítico **I**, pois a mesma estabiliza os complexos formados favorecendo a formação a formação do composto carbonilado.

## 8.1 Conclusão

Em resumo, desenvolvemos uma abordagem para a síntese de 2-cetoglicosídeos através da reação carbonilativa Heck catalisada por Pd. Uma variedade de 2-iodoglicais foi compatível com as condições reacionais e um total de **19** enonas diferentes foram sintetizadas com até 89% de rendimento. Este protocolo sintético oferece um novo protocolo para obtenção de 2-cetoglicosídeos  $\alpha,\beta$ -insaturados que podem ser úteis para aplicações futuras como moléculas biologicamente ativas ou intermediários reativos de interesse sintético.

Todos os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e espectrometria de massas de alta resolução.

Vale salientar, que estes resultados foram publicados na revista *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5220–5226.

## Capítulo 6

### 9 GLICO-ALQUINONAS DESPROTEGIDAS E GLICO-FLAVONAS

- Neste capítulo serão apresentadas a síntese de glico-alquinonas desprotegidas sob catálise de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  e a ciclização para obtenção de glico-flavonas.

Nas últimas décadas as reações carbonílicas têm sido realizadas em sua maioria sob catálise do metal nobre paládio, usando fonte gasosa ou sólida de monóxido de carbono.<sup>147,27</sup> No entanto, para evitar o uso do convencional catalisador de paládio, Yamane e colaboradores<sup>31,148</sup> reportaram à carbamilação e alcoóxicarbonilação de haletos de arila a partir do uso da hexacarbonila de molibidênio como catalisador e não apenas como fonte de monóxido de carbono; assim, como tem sido empregado até aquele momento. Posteriormente, a acilação iminocarbonílica de *NH*-sulfoximinas com iodetos de arila,<sup>149</sup> derivados de bis( $\gamma$ -lactama),<sup>150</sup> indanona e tretalona<sup>151</sup> foram também descritas.

No capítulo 3 do presente trabalho relatou-se o uso da hexacarbonila de molibidênio como fonte sólida de monóxido de carbono para obtenção de derivados da D-glico-alquinona com posterior funcionalização levando a grupos triazóis.<sup>152</sup> Entretanto, açúcares com grupos protetores muitas vezes pode se tornar um desafio para sua remoção; isso ocorre, pois são usualmente desprotegidos em meio básico ou de Pd/H o que pode deteriorar suas funções insaturadas.<sup>119</sup> Com o intuito de verificar se a possibilidade de desproteção dos compostos desenvolvidos no capítulo 3, realizou-se a

<sup>147</sup> (a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326. (b) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. J. Kohlpaintner, *Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *104*, 17-85. (c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009. (d) L. R., Odell, F. Russo M. Larhed, *Synlett* **2012**, *23*, 685-698. (e) M. Beller, X.-F. Wu, *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions: Carbonylative Activation of C-X Bonds*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2013**. (f) J-B Peng, F-P. Wu, X.-F. Wu, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, *4*, 2090-2127.

<sup>148</sup> (a) W. Ren, M. Yamane *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3017-3020. (b) W. Ren, A. Emi, M. Yamane, *Synthesis* **2011**, *14*, 2303-2309.

<sup>149</sup> S. Baranwal, S. Gupta, S. Sabiah, J. Kandasamy, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2218-2227.

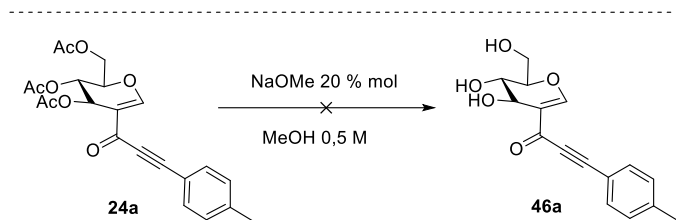
<sup>150</sup> J. Takaya, K. Sangu, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7090-7093.

<sup>151</sup> K. Sangu, T. Watanabe, J. Takaya, N. Iwasawa, *Synlett* **2007**, *6*, 929-933.

<sup>152</sup> M. P. Darbem C. H. A. Esteves, I. M. Oliveira, J. S. Reis, D. C. Pimenta, H. A. Stefani, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 9468-9474.



tentativa de desproteção do composto **24a**. No entanto, não houve sucesso. A CCD mostrou a formação de diversos subprodutos, indicando a degradação do mesmo (Esquema **68**).



**Esquema 68-** Desproteção da D-glico-alquinona **24a**.

A maioria das reações envolvendo 2-iodoglicais são realizadas com glicais protegidos<sup>153</sup> exceto exemplos de tiolação descrito por Messaoudi e colaboradores<sup>154</sup> e cianação por Lubin-Germain.<sup>155</sup> Dessa forma, o desenvolvimento de rotas alternativas para a preparação de glico-alquinonas desprotegidas é uma alternativa plausível para a posterior obtenção de flavonas.<sup>156</sup>

Até o presente momento da execução deste trabalho, reações carbonílicas para obter derivados de alquinonas na presença de molibidênio como catalisador não haviam sido descritas.

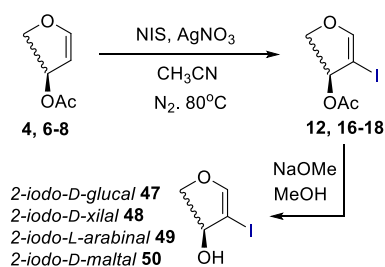
Portanto, iniciaram-se os estudos com as reações de iodação<sup>16</sup> e subsequente desproteção<sup>119</sup> de (**4, 6-8**) para obtenção dos 2-iodo-D-glicais (**47-50**) (Esquema **69**).

<sup>153</sup> (a) A. Bordessa, A. Ferry, N. Lubin-Germain, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12459-12465. (b) de M. Robichon, A. Bordessa, N. Lubin-Germain, A. Ferry *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3328-3339. (c) H. A. Esteves, M. P. Darbem, D. C. Pimenta, H. A. Stefan, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7384-7388. (d) D. N. Hussain, A. Ahmed, D. Mukherjee, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 882-897. (e) A. K. Singh, V. K. Kanaujiya, V. Tiwari, S. Sabiah, J. Kandasamy, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7650-7655. (f) M. P. Darbem, K. S. Kanno, I. M. de Oliveira, A. C. H. Esteves, D. C. Pimenta, H. A. Stefani, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 696-699. (g) M. P. Darbem, H. A. Esteves, I. M. de Oliveira, D. C. Pimenta, H. A. Stefani, *ChemCatChem.* **2020**, *12*, 576-583. (h) M. P. Darbem, H. A. Esteves, I. M. de Oliveira, H. A. Stefani, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5220-5226.

<sup>154</sup> R. A. A. Al-Shuaeeb, D. Montoir, M. Alami, S. Messaoudi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6720-6728.

<sup>155</sup> (a) M. Malinowski, T. V. Tran, de M. Robichon, N. Lubin-Germain, A. Ferry, *Adv.Synth.Catal.* **2020**, *362*, 1184-1189. (b) M. Malinowski, C. Banoun, M. de Robichon, N. Lubin-Germain, A. Ferry, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1521-1524.

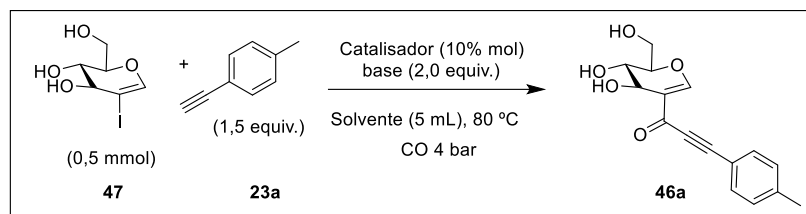
<sup>156</sup> (a) T. Yatabe, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew.Chem.Int. Ed.* **2015**, *54*, 13302-13306. (b) C. Jiang, Z. Xiong, S. Jin, P. Gao, Y. Tang, Y. Wang, C. Du, X. Wang, Y. Liu, B. Lin, Y. Liu, M. Cheng, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11516-11519.



**Esquema 69-** Síntese dos 2-iodoglicais, **47-50**.

Com o glicol desprotegido em mãos, iniciou-se a otimização das condições de reação. Foi utilizado 4-etilnitroto **23a**, 2-iodo-D-gluca **47** na presença de quantidade catalítica de metais como Mo, Pd, Sn, Fe, Ni e Mn, com diferentes solventes e bases a fim de estabelecer um método eficiente.

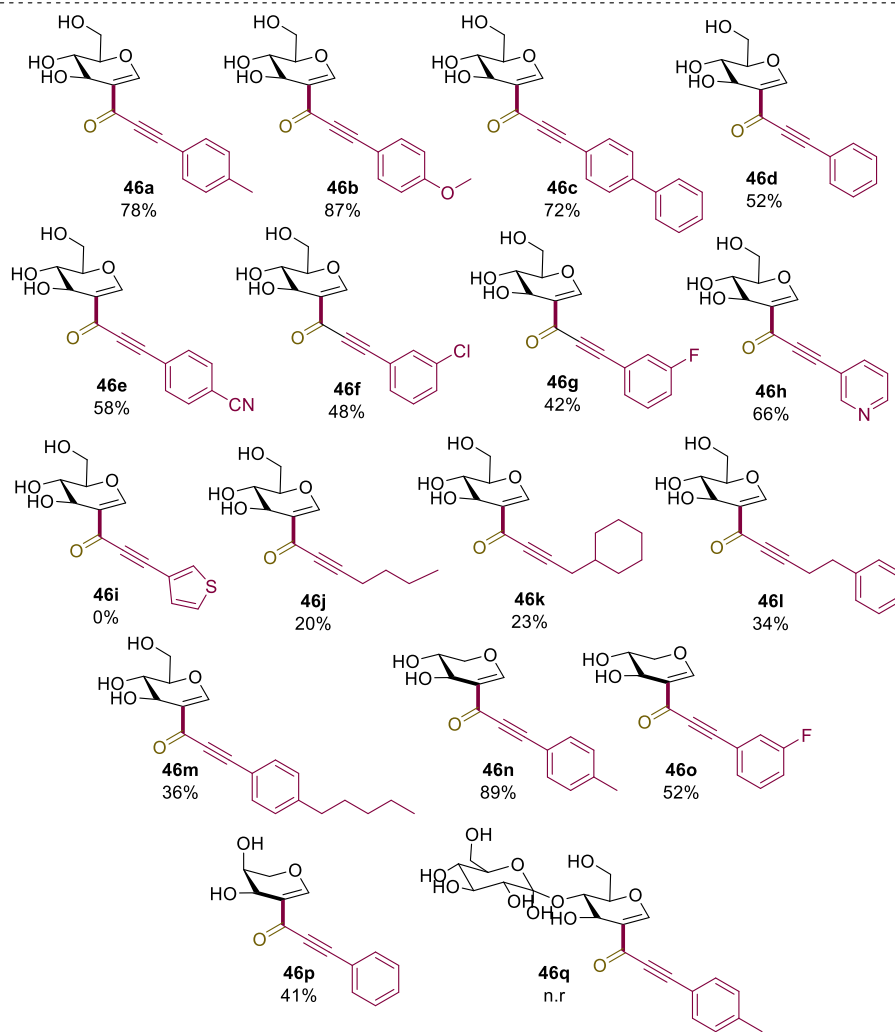
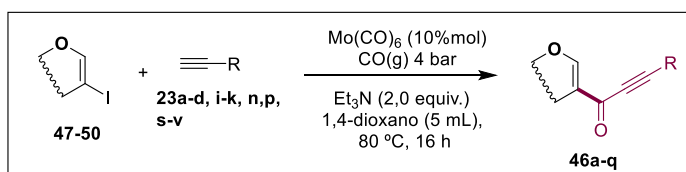
Inicialmente, na Tabela **6** realizou-se a reação na presença da hexacarbonila de molibdênio 10%mol, Et<sub>3</sub>N e 1,4-dioxano à pressão ambiente, mas não foi observado nenhum produto (Entrada **1**). Assim, a reação foi realizada nas mesmas condições sob atmosfera de monóxido de carbono (4 bar) e, observou-se 78% de rendimento do produto desejado (Entrada **2**). Em seguida, outros sais de molibdênio foram investigados como MoO<sub>4</sub>(Na)<sub>2</sub> que levou a 58% de rendimento, enquanto com Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>.4H<sub>2</sub>O não foi observado o produto desejado.

**Tabela 6-** Otimização das condições reacionais de alquinação.


Entrada <sup>a</sup>	Cat (%mol)	Base	Solvente	Rend
<b>Efeito do catalisador</b>				
1 <sup>b</sup>	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
2	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	78%
3	-	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
4	MoO <sub>4</sub> (Na) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	58%
5	Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> .4 H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
6	MnCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	72%
7 <sup>b</sup>	MnCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
8	SnCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
9	PdCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	64%
10	NiCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
11	FeCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	1,4 dioxano	-
<b>Efeito da base</b>				
12	Mo(CO) <sub>6</sub>	DIPEA	1,4 dioxano	27%
13	Mo(CO) <sub>6</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4 dioxano	-
14	Mo(CO) <sub>6</sub>	DABCO	1,4 dioxano	-
15	Mo(CO) <sub>6</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4 dioxano	-
<b>Efeito do solvente</b>				
16	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	Tolueno	-
17	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	ACN	26%
18	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	THF	28%
19	Mo(CO) <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	DMF	40%
<b>Condições reacionais:</b> <sup>a</sup> <b>47</b> (0,5 mmol), <b>23a</b> (1,5 mmol), Catalisador (10%mol), base (2 mmol), solvente 5 mL, 80 °C, 16h, CO 4 bar, <sup>b</sup> CO, 1 atm.				

Complexos metálicos como SnCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub> e FeCl<sub>2</sub> não forneceram o produto desejado. No entanto, o PdCl<sub>2</sub> levou à formação do produto em 64% do rendimento. Bases inorgânicas como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, não foram eficientes para esse tipo de reação; assim, com a base orgânica, o DABCO, apenas o material de partida foi removido. DIPEA levou a uma conversão de 27% de rendimento (Entrada **12**).

Diferentes solventes foram testados. Tolueno, ACN e DMF não foram tão eficazes e levaram abaixo rendimentos 26-40% (Entrada **16-19**). Além disso, a combinação de Et<sub>3</sub>N e 1,4-dioxano se mostraram cruciais para a reatividade, fornecendo o produto em 78% rendimento (Entrada **2**). Com a obtenção de uma condição favorável para esse tipo de transformação, o escopo com diferentes alquinos foi investigado (Esquema **70**).



Condições reacionais: 47-50 (0,5 mmol), 23a-d, i-k, n,p, s-v (1,5 mmol),  $\text{Mo(CO)}_6$  (10%mol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mmol), 1,4 dioxano (5 mL),  $\text{CO}$  4 atm,  $80^\circ\text{C}$ , 16h.

**Esquema 70-** Escopo das reações de alquinição com D-glicais.

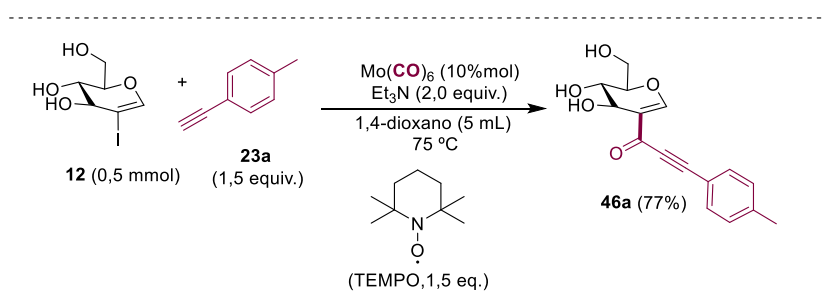
Os alquinos que possuem grupos doadores (por exemplo, **-Me**, **-OCH<sub>3</sub>**) na posição *para*- **23a-b** foram mais eficientes resultando em alquinonas com rendimentos entre 78%-87% e rendimentos moderados com alquinos contendo grupo com substituintes neutros **23c-d**. Observou-se que alquinos contendo grupos retiradores de elétrons não são tão ativos, fornecendo o produto desejado com rendimentos menores (43-58%) **46e-g**. Além disso, o alquino contendo heterocíclico com seis membros (por

exemplo, piridina), deu o produto **46h** em 66%; enquanto, o substituinte heterocíclicocom cinco membros (por exemplo, tiofeno) não forneceu o produto **46i**, apenas o material de partida foi recuperado.

Por outro lado, os grupos alquílicos foram tolerados dando os produtos correspondentes **46j-l**, porém em rendimentos relativamente baixos devido à diminuição dos efeitos eletrônicos. Também se testou diferentes 2-iodoglicais, para observar se ocorre alguma influência no resultado da reação. Portanto, o 2-iodo-D-xilal **48** forneceu o produto em rendimentos significativamente maiores, **46n**, 89%. Em consequências dos efeitos de retiradores de elétrons por efeito indutivo, o substituinte **-F** na posição *meta* diminuiu os rendimentos para 52%. Já o 2-iodo-L-arabinal **49** deu rendimentos moderados **47p**, 42%.

A 2-iodo-D-maltose **50** que apresenta seis grupos hidroxila livres não forneceu o produto **46q**. A ausência de reatividade pode estar correlacionada com o aumento do efeito estérico, sua poucasolubilidade em 1,4-dioxano ou possível redução da densidade eletrônica da dupla ligação do C2-glicosídeo.<sup>157</sup>

Um experimento controle foi realizado para elucidar o mecanismo dessa reação. Utilizou-se o composto radical livre, TEMPO, a fim de detectar a presença de radicais no meio reacional; assim, como ocorre no mecanismo com o complexo de MnCl<sub>2</sub>.<sup>53,158</sup> Entretanto,este experimento mostrou que o mecanismo ocorre de forma heterolítica, obteve-se **46a** com 77% de rendimento (Esquema **71**).



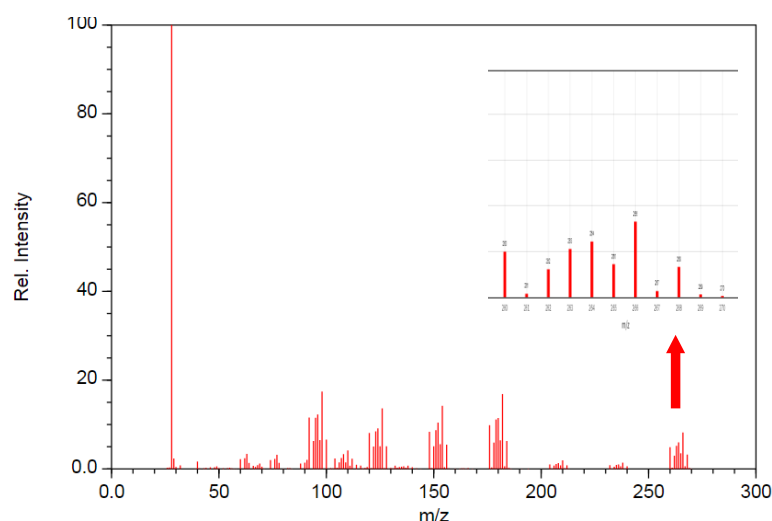
Esquema 71- Experimento controle com TEMPO.

<sup>157</sup> D. R. Mootoo, P.Konradsson, U. Udodong, B. O. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583–5584.

<sup>158</sup> (a) M.Caitlin, McMahon, Matthew, S. Renn, E.J. Alexanian, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4148–4150. (b) R. Pye Dominic, C. Li-Jie, N. P. Mankad, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4750–4755.

Um mecanismo para esse tipo de abordagem foi proposto com auxílio do EMAR-IES, a fim de detectar fragmentos dos complexos formados no meio reacional para auxiliá-la elaboração do mecanismo (Esquema 72). O molibdênio pode ser detectado pela Ionização Eletrospray de Alta Resolução, reconhecido por seu padrão isotópico específico, sete isótopos de Mo<sup>92</sup> a Mo<sup>100</sup> com Mo<sup>98</sup> sendo o mais abundante. (<sup>92</sup>Mo - 14,65%, <sup>94</sup>Mo - 9,19%, <sup>95</sup>Mo - 15,87%, <sup>96</sup>Mo - 16,67%, <sup>97</sup>Mo - 9,58%, <sup>98</sup>Mo - 24,29%, <sup>100</sup>Mo - 9,74%).<sup>159</sup>

Dessa forma, o Molibdênio com seus diversos isótopos em diferentes proporções, deu origem a um padrão isotópico distinto. O padrão isotópico se assemelha a um singlete, pico pequeno, quarteto, pico pequeno, singlete. O padrão isotópico para o Mo(CO)<sub>6</sub> é mostrado na Figura 27.



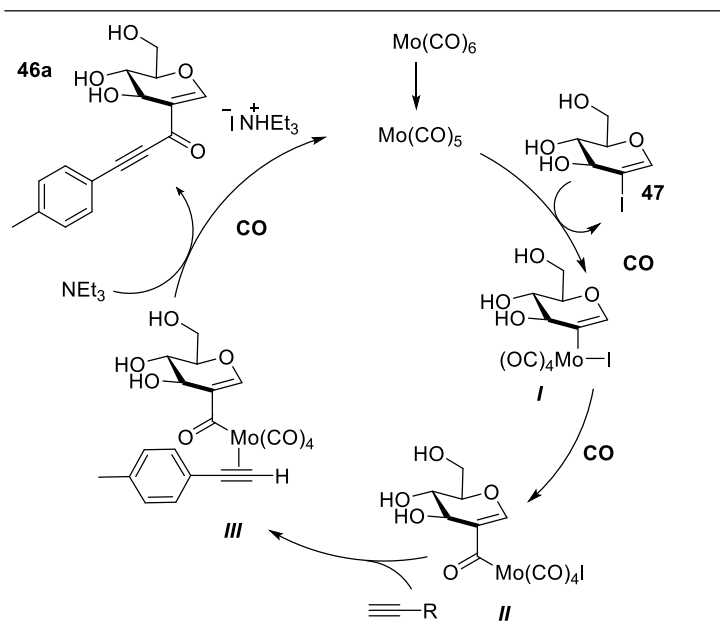
**Figura 27-** Espectro de Massas gerado pelo NIST para o Mo(CO)<sub>6</sub>.

**Fonte:** NIST Chemistry WebBook (<https://webbook.nist.gov/chemistry>).

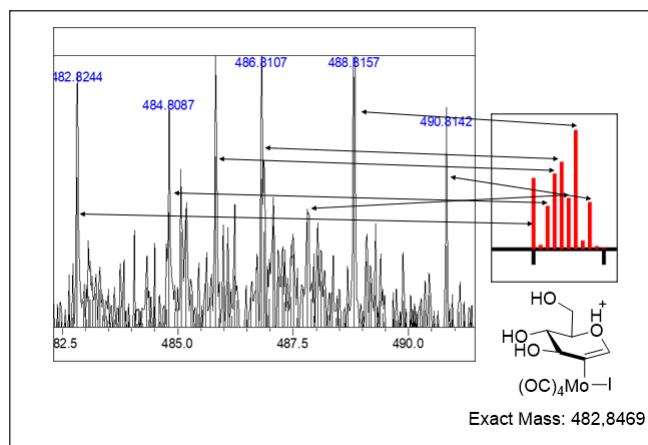
A proposta mecanística envolve, a princípio, a dissociação da hexacarbonila de molibdênio com a perda de um ligante de monóxido de carbono gerando Mo(CO)<sub>5</sub>. Em seguida, ocorre a adição oxidativa do 2-iodo-D-glucal 47 para formar glucal-molibdênio (II) (Complexo I detectado no EMAR-IES m/z: 482,8469). Na sequência, ocorre a coordenação com o monóxido de carbono, levando ao complexo intermediário de acilmolibdênio (Complexo II). Neste estágio, ocorre a coordenação do alquino

<sup>159</sup> D.H.Danga, W. Wang, R. D. Evans, *Talanta*, **2020**, 209, 120585.

gerando o complexo **III** seguido pela eliminação redutiva para fornecer o produto desejado **46a** (Esquema 72).



Esquema 72- Mecanismo proposto para alquinição catalisada com  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ .

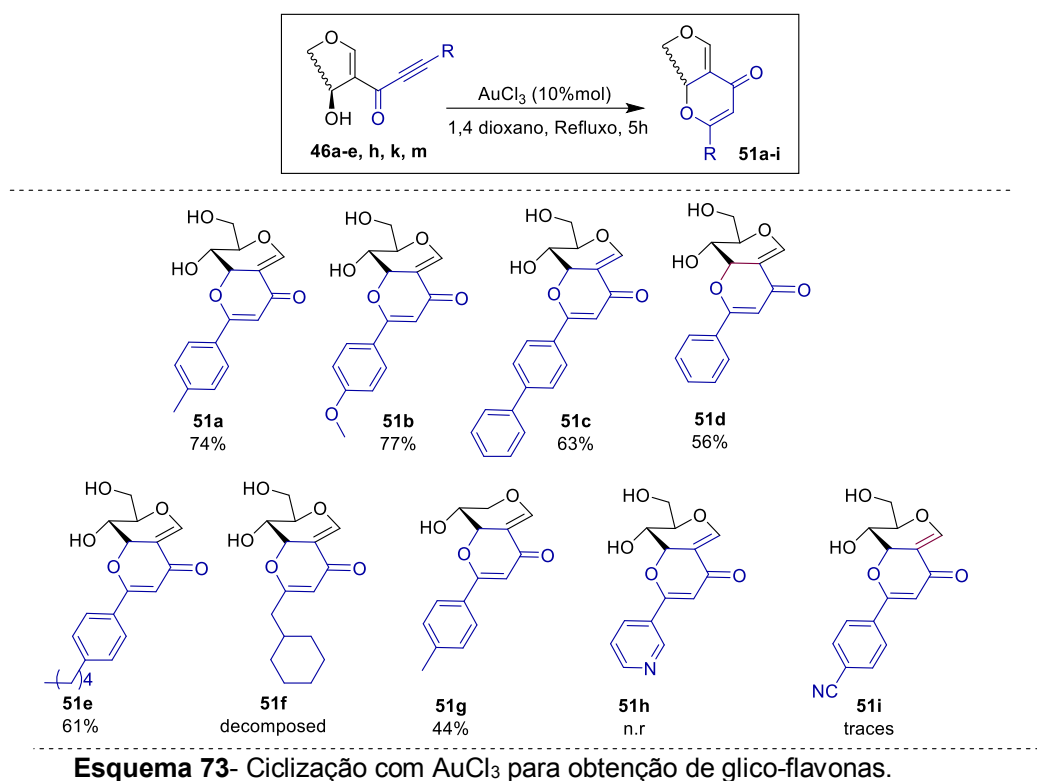


**Complexo I** - Calculado para fragmento  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_8 + \text{Mo}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 482,8469; encontrado: 482,8244.

**Figura 28**- Espectros de EMAR-IES do intermediário I.

Finalmente, a fim de verificar a aplicação para as glico-alquinonas obtidas, realizou-se um protocolo previamente descrito por nosso grupo em 2015<sup>160</sup> usando cloreto de ouro (III) em 1,4-dioxano em refluxo para promover a ciclização nucleofílica 6-*endo*-dig,<sup>161</sup> para obter glico-flavonas (Esquema 73).

Glicosidações catalisadas por ouro se tornaram populares, pois o mesmo ácido de Lewis apresenta alta alcinofilicidade e a capacidade de produzir ácido de Brønsted quando reagem com álcoois.<sup>162</sup>



As reações de ciclização das alquinonas **46a-e, h, k, m** para obtenção das glico-flavonas **51a-g** foram eficientes com rendimentos moderados a bons (44%-77%). Observou-se que alquinos contendo grupos doadores de elétrons teve a reatividade aumentada **51a-b**, já com a presença do grupo **-CN** no anel aromático apenas traços do

<sup>160</sup> A. Shamim, S. N. S. Vasconcelos, B. Ali, L. S. Madureira, J. Zukerman-Schpector, H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5836–5842.

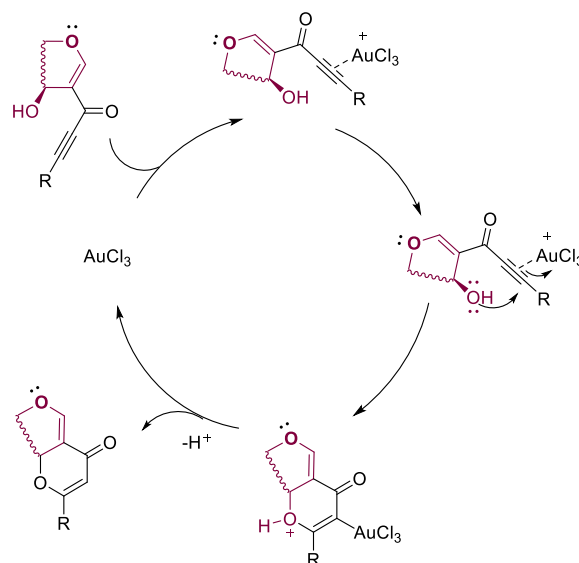
<sup>161</sup> (a) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980. (b) K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput Mol Sci.* **2016**, *6*, 487–514. (c) K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono, H. Uno, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1819–1823.

<sup>162</sup> Srinivas Hotha, *Gold-catalyzed methodologies in carbohydrate syntheses*, **2020**, Department of Chemistry, Indian Institute of Science Education & Research, Pune, India.



produto **51i**, foi encontrado assim com o grupo hetero-aromático **46h**. Isso ocorre provavelmente devido à rigidez do grupo hidroxila alílico para atacar a ligação tripla da alquinona.<sup>160</sup>

Observou-se que no caso **51f** ocorre a decomposição do produto **46e** e nenhum produto de ciclização foi observado. Um mecanismo simples foi elaborado para essa transformação e está descrito no Esquema 74.



Esquema 74- Mecanismo de ciclização com  $\text{AuCl}_3$  para obtenção de glico-flavonas.

## 9.1 Conclusão

Foi desenvolvido um protocolo simples para a obtenção de glico-alquinonas a partir de glicais desprotegidos. Obteve-se as glico-alquinonas **46a-q** com rendimentos moderados a excelente em ausência do metal nobre paládio, mas sim com o uso da hexacarbonila de molibdênio como catalisador, o que é um avanço na síntese desses compostos, uma vez que a desproteção das glico-alquinonas descritas no capítulo 3 mostrou-se inviável.

Um mecanismo foi elaborado para as reações de alquinilação carbonilativas através da captura de uma espécie importante no EMAR-IES. Também foram sintetizados derivados de glico-flavonas **51a-g** a partir da ciclização com  $\text{AuCl}_3$  com

rendimentos de (44-77%), os mesmos são potenciais compostos com atividades contra Alzheimer.

Os estudos das atividades biológicas serão investigados com parcerias com outros pesquisadores.

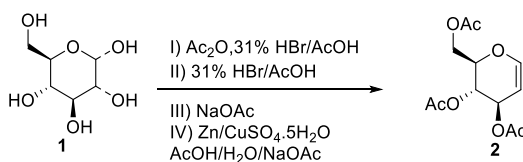
Por fim, o artigo proveniente do trabalho desenvolvido neste capítulo foi submetido para ACS catalysis.

## 10 PARTE EXPERIMENTAL

### 10.1 Métodos gerais

Todos os compostos foram identificados por métodos analíticos usuais: RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , IV e EMAR (IES-TDV). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram medidos em  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{MeOD}_4$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{THF-d}_8$  em um instrumento Bruker DPX-300. Os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  foram referenciados em ppm em relação ao padrão interno do TMS (0,00 ppm) ou no pico residual de clorofórmio (7,26 ppm). As abreviações para denotar a multiplicidade são: m (multiplete), s (singlete), d (dubleto), t (tripleto) e dd (dubleto de dupletos). O deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  foi relatado em ppm em relação ao pico residual de  $\text{CDCl}_3$  a 77,16 ppm. Os espectros de IR foram medidos em um Agilent Technologies Cary 630 e relatados em comprimentos de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram registrados em um Shimadzu LCMS-TOF, usando IES com solução de acetonitrila /  $\text{H}_2\text{O}$  a 50% e ácido fórmico a 0,1% como método de ionização. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada usando sílica gel UV254 e 0,20 mm de espessura. As placas de CCD foram reveladas sob luz ultravioleta, coradas com iodo ou solução ácida de vanilina. As rotações óticas foram obtidas em uma célula de 200 mm em um polarímetro Anton Paar MCP 200 a 589 nm.  $[\alpha]$  é relatado em  $\text{deg.cm}^3/\text{g}^{-1}.\text{dm}^{-1}$  e cé expresso em  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$ . Os solventes foram purificados por destilação ou utilizados sem qualquer purificação no caso de material de qualidade HPLC. Alguns produtos foram purificados no colunador automático (Biotage, IsoleraOne) utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh - Merck).

### 10.2 Síntese dos materiais de partida<sup>117</sup>



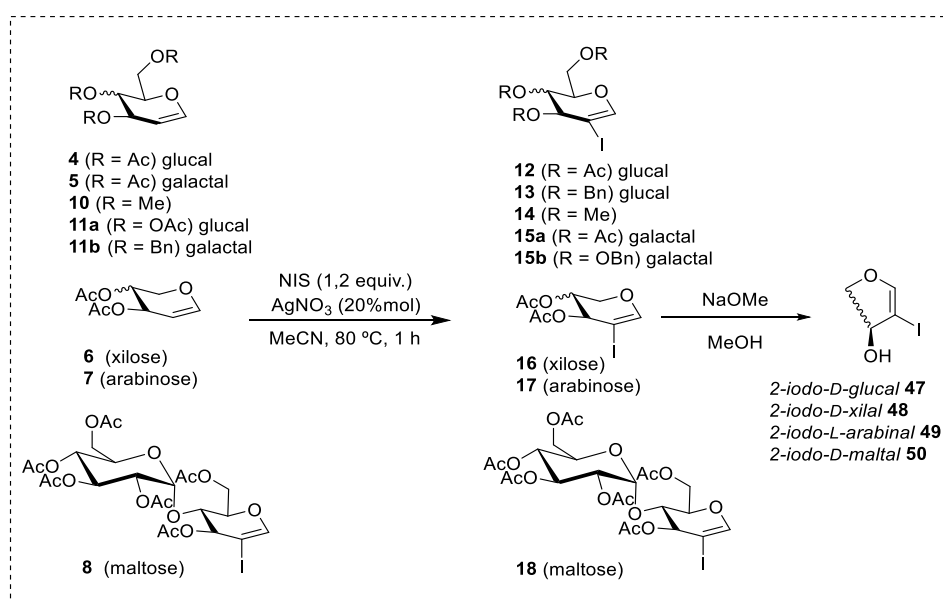
Esquema 75- Preparo do tri-O-acetil-D-glucal.

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL preparou-se uma suspensão de D-glicose **1** (5,0 g; 27,8 mmol) em anidrido acético (18,0 g; 16,7 mL; 7,0 mmol equiv.). Posteriormente, foi adicionado uma solução de 31%  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  (2,5 mL de  $\text{HBr}$  48% em 10,0 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) na temperatura ambiente sob forte agitação durante 1 hora. Após esse tempo, mais solução 31%  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  (15,0 mL de  $\text{HBr}$  48% em 60,0 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) foi acrescida à mistura reacional e manteve-se à temperatura ambiente sob agitação durante 8 horas. Em seguida, foi adicionado acetato de sódio anidro (10 g; 121,9 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Após a neutralização, foi adicionado a essa mistura reacional uma suspensão preparada em um segundobalão: água (50,0 mL), acetato de sódio tri-hidratado (47,3 g; 347,3 mmol), ácido acético (75,0 mL),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1,6 g; 6,31 mmol) e zinco sólido (50 g; 765 mmol), sendo esta

suspensão mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 1 hora e 30 minutos. A parte sólida foi removida por filtração a vácuo, sendo lavada com acetato de etila (200 mL) e depois com água (200 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com soluções saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), e NaCl (100 mL), sendo posteriormente seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi filtrado e rota evaporado, sendo o produto final purificado por cromatografia em coluna usando o sistema de solventes hexano/acetato de etila (9:1) obtendo um rendimento de 98% de produto puro

Para outros açúcares (**5-8**) realizou-se o mesmo procedimento, nas mesmas proporções do caso da D-glicose **1**, obtendo **5** (69%), **6** (45%), **7** (40%), **8** (65%) de rendimento.<sup>117</sup>

➤ *Iodação e desproteção dos glicais.*

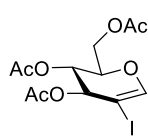


Esquema 76- Iodação e desproteção dos glicais.

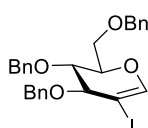
Em um tubo de reação seco com capacidade para 15 mL foram adicionados o correspondente glicol protegido **4-8**, **10-11a-b** (2,0 mmol, 1,0 equiv.), *N*-iodosuccinimida (540 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.), AgNO<sub>3</sub> (70 mg, 0,4 mmol, 20 % mol) e MeCN grau HPLC (6 mL). A mistura foi agitada a 70 °C de 1-5 h sob N<sub>2</sub>, seguida por filtração com Celite®. A fase orgânica foi extraída com sulfato de sódio e EtOAc, posteriormente evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando hexano e acetato de etila como eluente (8: 2) para os compostos **12**, **13** e **15a**, eluente (9: 1) para **13**, **15b**, **16** e **17**, eluente (6: 4) para **18**.<sup>16</sup>

Em seguida, os 2-iodo-glicais (**12,16-18**) foram desprotegidos usando metóxido de sódio (21,6 mg, 0,4 mmol). Foi adicionado a uma solução de glicol O-protegido (**12,16-18**) (4 mmol) em MeOH (0,5 M) (8 mL) e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A evaporação do solvente orgânico proporcionou os produtos (**47-50**) praticamente puros. No entanto, os glicais necessitam de alta pureza para uma boa eficiência reacional. Dessa forma, o resíduo foi purificado

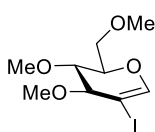
por cromatografia em coluna de cromatografia flash usando uma mistura de gradiente de DCM/metanol (90% a 10%).<sup>119</sup>



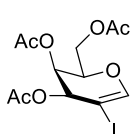
O produto **12** foi obtido como um sólido amarelo (501 mg, 1,26 mmol, 63%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,79 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,5, 170,0, 169,4, 149,5, 74,2, 70,8, 67,8, 66,4, 61,1, 21,0, 20,8, 20,8. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>



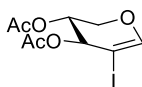
O produto **13** foi obtido como um sólido amarelo (661 mg, 1,22 mmol, 61%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,40 - 7,22 (m, 15H), 6,73 (s, 1H), 4,69 (dd, *J* = 11,3, 3,1 Hz, 2H), 4,60 (dd, *J* = 11,3, 2,2 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 6,5, 5,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,7, 3,9 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148,6, 138,0, 137,8, 137,8, 128,6, 128,5, 128,5, 128,3, 128,1, 128,1, 128,0, 127,8, 79,1, 76,7, 74,3, 73,6, 73,3, 72,4, 70,4, 68,0. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>



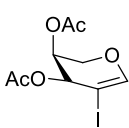
O produto **14** foi obtido como um óleo amarelo (364 mg, 1,16 mmol, 58%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,65 (s, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148,4, 80,7, 76,4, 75,7, 70,6, 70,3, 59,3, 59,0, 57,5. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>



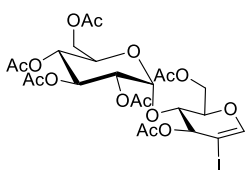
O produto **15a** foi obtido como um sólido branco (310 mg, 0,77 mmol, 78%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,672 (s, 1H), 5,58 - 5,51 (m, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,3, 169,9, 169,8, 149,2, 73,2, 67,1, 66,9, 64,4, 61,4, 20,6, 20,5, 20,5. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>



O produto **16** foi obtido como um sólido amarelo (364 mg, 1,12 mmol, 58%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,89 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169,5, 169,3, 151,3, 69,1, 68,1, 63,7, 63,0, 20,8, 20,8. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>

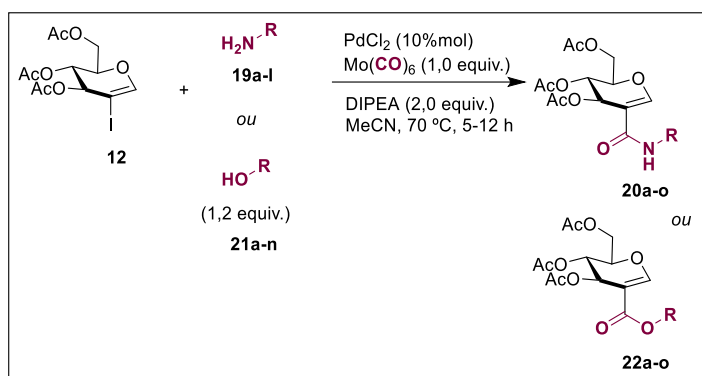


O produto **17** foi obtido como um sólido amarelo (290 mg, 0,88 mmol, 89%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,73 (s, 1H), 5,61 - 5,51 (m, 1H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 3,9, 1,3 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,0, 169,3, 150,9, 68,5, 65,9, 63,3, 62,5, 20,6, 20,5. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>



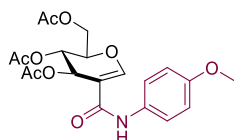
O produto **18** foi obtido como um sólido branco (439 mg, 0,64 mmol, 64%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,83 (s, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,06 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 2,15 - 2,10 (m, 12H), 2,06 - 2,03 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,5, 170,3, 170,2, 170,0, 169,8, 169,5, 148,7, 96,4, 74,1, 73,7, 70,6, 70,2, 69,8, 68,8, 68,2, 64,4, 61,8, 60,9, 20,8, 20,7, 20,6, 20,6, 20,6, 20,5. Os dados espectroscópicos são consistentes com os relatados na literatura.<sup>16</sup>

### 10.3 Procedimento geral para a amidação e esterificação carbonilativa

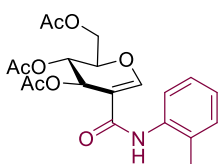


Esquema 77- Síntese de amidoglucal e éster glucal.

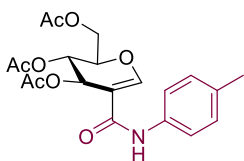
Em um tubo de ensaio equipado com uma barra magnética, adicionou-se o iodo D-glucal tri-O-acetilado (0,5 mmol), acetonitrila (4,0 mL), PdCl<sub>2</sub> (10 % mol), Mo(CO)<sub>6</sub> (0,5 mmol, 1 equiv.), amina ou álcool (0,6 mmol, 1,2 equiv.) e, por fim, a base DIPEA (1,0 mmol). Selou-se o tubo com um septo e inseriu-se uma agulha com uma bexiga acoplada ao mesmo para diminuir a pressão gerada por gases dentro do tubo reacional. A mistura reacional foi agitada vigorosamente a 70°C de 5-12 horas dependendo do substrato. No caso dos produtos derivados dos amidoglucais, lavou-se o produto com HCl 1 M de modo a remover qualquer excesso do material de partida da amina presente. Para os ésteres glucais, a mistura resultante foi lavada com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi então combinada e evaporada. Purificaram-se os produtos por cromatografia flash utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente (6/4)



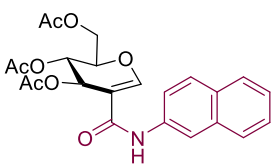
O produto **20a** foi obtido como um óleo amarelo (206 mg, 0,49 mmol, Rendimento, 98%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,40 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,10 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,41 - 4,10 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171,2, 170,3, 169,4, 162,7, 156,2, 154,4, 131,3, 121,7, 113,9, 106,1, 74,3, 66,0, 62,3, 61,2, 55,3, 20,8, 20,6, 20,5. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3225, 2896, 2862, 2743, 1682, 1601, 1549, 1460, 1138, 1177, 989, 802. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>9</sub>Na<sup>+</sup>] 444,1271, encontrado 444,1268.



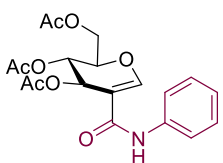
O produto **20b** foi obtido como um óleo amarelo (162 mg, 0,40 mmol, Rendimento, 80%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,76 (s, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,15 (t,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J$  = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,8, 170,3, 169,4, 163,1, 155,1, 137,7, 134,7, 130,3, 128,9, 125,0, 124,3, 105,7, 74,4, 66,2, 62,6, 61,1, 20,8, 20,7, 20,6, 17,9. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3252, 2977, 2918, 1687, 1460, 1326, 1184, 1153, 1017, 994. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 428,1321, encontrado 428,1317.



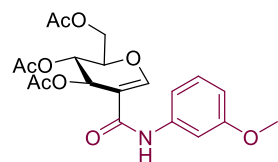
O produto **20c** foi obtido como um óleo amarelo (182 mg, 0,45 mmol, Rendimento, 90%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,43 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,4, 170,3, 169,4, 162,6, 155,0, 135,6, 133,7, 129,3, 120,0, 105,9, 74,3, 66,1, 62,3, 61,2, 20,9, 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3260, 1682, 1601, 1547, 1462, 1324, 1143, 1179, 1013, 989, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 428,1321, encontrado 421,1323.



O produto **20d** foi obtido como um óleo amarelo (165 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 75%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,52 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 3H), 5,71 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 5,10 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 4,17 (dd,  $J$  = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 1,99 (q,  $J$  = 6,5, 6,0 Hz, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,7, 170,4, 169,5, 163,1, 155,5, 135,7, 133,9, 130,6, 128,6, 127,7, 127,5, 126,4, 124,9, 120,1, 116,9, 106,0, 74,5, 66,2, 62,3, 61,3, 21,0, 20,8, 20,7. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3200, 1670, 1575, 1460, 1324, 1175, 1151, 1117, 991, 853, 724. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 464,1316, encontrado 464,1318.

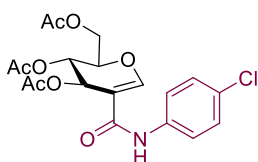


O produto **20e** foi obtido como um óleo amarelo (160 mg, 0,41 mmol, Rendimento, 82%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,45 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (dd,  $J$  = 8,8, 6,9 Hz, 2H), 7,04 - 6,91 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J$  = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 5,11 (t,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,44 - 4,14 (m, 2H), 2,13-1,89 (m, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,4, 170,3, 169,4, 162,8, 155,2, 138,1, 128,8, 124,1, 120,0, 105,9, 74,4, 66,1, 62,2, 61,2, 20,9, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3220, 2872, 1682, 1601, 1486, 1397, 1324, 1177, 1143, 989, 735, 709. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 414,1169, encontrado 414,1158.

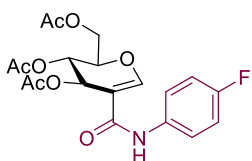


O produto **20f** foi obtido como um óleo amarelo (185 mg, 0,43 mmol, Rendimento, 88%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 - 6,90 (m, 2H), 6,54 (dd,  $J$  = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,39- 4,08

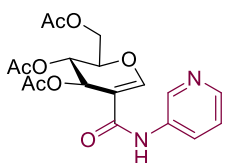
(m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,14-1,91 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,3, 170,3, 169,4, 162,8, 160,0, 154,9, 139,4, 129,5, 112,1, 110,0, 106,0, 105,6, 74,4, 66,0, 62,2, 61,2, 55,1, 20,8, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3220, 2862, 1682, 1611, 1601, 1547, 1493, 1324, 1179, 989, 883, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_9\text{Na}^+$ ] 444,1271, encontrado 444,1243.



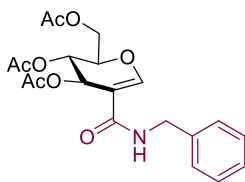
O produto **20g** foi obtido como um óleo amarelo (165 mg, 0,39 mmol, Rendimento, 77%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,56 (s, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,17 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42-4,19 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,7, 170,3, 169,4, 162,7, 155,7, 136,8, 128,9, 128,8, 121,1, 105,5, 74,5, 66,0, 62,1, 61,2, 20,9, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3222, 2872, 1685, 1611, 1544, 1443, 1145, 1162, 991, 981, 883, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_8\text{Na}^+$ ] 448,0775, encontrado 448,0770.



O produto **20h** foi obtido como um óleo amarelo (155 mg, 0,38 mmol, Rendimento, 76%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (dd,  $J$  = 8,9, 5,0 Hz, 2H), 6,99 - 6,80 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J$  = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 5,11 (t,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35 (dd,  $J$  = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 2,13-1,97 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,6, 170,3, 169,4, 162,8, 159,22 (d,  $J$  = 243,2 Hz), 155,3, 134,2, 121,74 (d,  $J$  = 7,7 Hz), 115,44 (d,  $J$  = 22,4 Hz), 105,6, 74,47, 66,04, 62,21, 61,23, 20,91, 20,70, 20,61. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3200, 2978, 1685, 1601, 1562, 1493, 1458, 1324, 1168, 1145, 989, 806. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_8\text{Na}^+$ ] 448,1069, encontrado 448,1068.

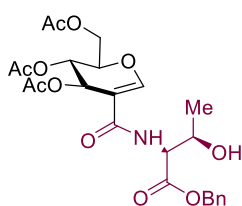


O produto **20i** foi obtido como um óleo amarelo (114 mg, 0,29 mmol, Rendimento, 59%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 - 7,14 (m, 2H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,41 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 5,74 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,56 (dd,  $J$  = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,16 (dd,  $J$  = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,3, 169,5, 169,3, 164,7, 157,3, 133,7, 128,1, 125,6, 115,9, 111,4, 102,7, 74,8, 66,0, 62,5, 60,9, 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3287, 2994, 1680, 1577, 1432, 1326, 1173, 1153, 1099, 991, 704. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 415,1112, encontrado 428,1121.

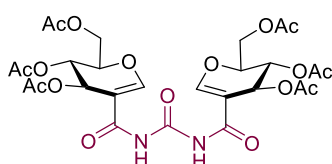


O produto **20j** foi obtido como um óleo amarelo (176 mg, 0,43 mmol, Rendimento, 87%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,57 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 5H), 6,69 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 5,57 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (t,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,25 (dd,  $J$  = 9,0, 3,3 Hz, 2H), 4,14 (dd,  $J$  = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,08 - 1,87 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,7, 170,2, 169,3, 164,5, 153,7, 138,3, 128,5, 127,6, 127,3, 105,8, 74,1, 66,2, 62,5, 61,0, 43,4, 20,6, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3115, 2931, 2883, 1680, 1601, 1486, 1324, 1145, 1177, 1108, 989, 950, 678. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 428,1316, encontrado 428,1311.

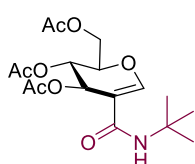




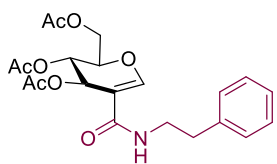
O produto **20k** foi obtido como um óleo amarelo (172 mg, 0,34 mmol, Rendimento, 68%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 5H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,12 (s, 2H). 4,60 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,13 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,7 170,6, 170,3, 169,3, 165,2, 154,3, 135,3, 128,5, 128,3, 128,2, 128,0, 105,6, 74,3, 67,2, 66,2, 62,7, 61,0, 57,7, 20,8, 20,7, 20,6, 20,0. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3319, 2875, 1680, 1601, 1475, 1326, 1177, 1119, 1015, 989, 883, 709, 678. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>Na<sup>+</sup>] 530,1633, encontrado 530,1628.



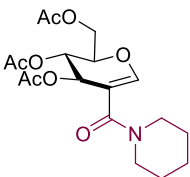
O produto **20i** foi obtido como um óleo amarelo (269 mg, 0,41 mmol, Rendimento, 82%). (2,4 equiv. de amina foi usado). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,70 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 4,8 Hz, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,3, 169,7, 169,3, 166,1, 155,8, 155,4, 106,1, 74,6, 65,6, 61,7, 61,0, 20,7, 20,6, 20,5. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3215, 3115, 187, 1682, 1654, 1579, 1454, 1324, 1177, 1153, 1011, 991, 737. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub>Na<sup>+</sup>] 679,1593, encontrado 428,1591.



O produto **20m** foi obtido como um óleo incolor (78 mg, 0,21 mmol, Rendimento, 42%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 7,61 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,61 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,44 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,10 (s, 9H), 1,36 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,8, 170,3, 169,4, 163,74, 153,4, 106,5, 74,0, 66,4, 62,7, 61,1, 51,4, 28,7, 20,8, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3274, 2872, 1685, 1601, 1559, 1484, 1158, 1182, 1017, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 394,1472 encontrado 394,1423.

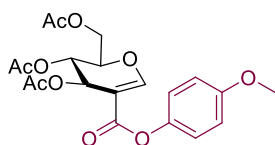


O produto **20n** foi obtido como um óleo incolor (157 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 75%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 7,64 (s, 1H), 7,38 - 7,06 (m, 5H), 6,31 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,52 (dt, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,71-3,33 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170,7, 170,3, 169,3, 164,7, 153,9, 138,8, 128,6, 128,5, 126,4, 105,4, 74,1, 66,1, 62,3, 61,1, 40,7, 35,3, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3270, 2872, 1680, 1602, 1554, 1485, 1159, 1180, 1015, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 442,1472 encontrado 442,1389

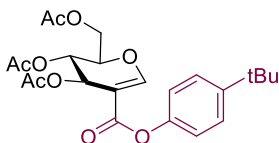


O produto **20o** foi obtido como um óleo incolor (172 mg, 0,45 mmol, Rendimento, 90%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 6,63 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 3,63-

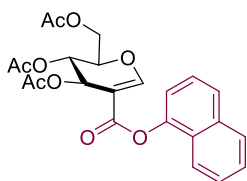
3,32 (m, 4H), 2,19-1,81 (m, 9H), 1,71 - 1,45 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,3, 169,5, 169,5, 165,8, 146,4, 107,9, 74,2, 66,6, 66,4, 60,9, 46,0, 26,09, 24,5, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2842, 2764, 1682, 1566, 1387, 1324, 1177, 1141, 989, 881, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 406,1472 encontrado 406,1410.



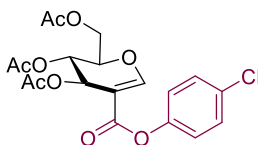
O produto **22a** foi obtido como um óleo incolor (205 mg, 0,48 mmol, Rendimento, 97%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (s, 1H), 7,02-6,70 (m, 4H), 5,75-5,66 (m, 1H), 5,14 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 169,2, 169,1, 164,0, 157,4, 157,2, 143,8, 122,2, 114,3, 103,5, 74,9, 65,9, 62,3, 60,8, 55,5, 20,6, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2916, 2747, 1682, 1579, 1179, 1149, 991, 728. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 445,1105, encontrado 445,1101.



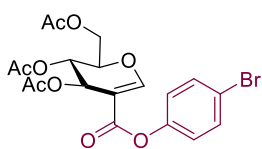
O produto **22b** foi obtido como um óleo amarelo (199 mg, 0,44 mmol, Rendimento, 89%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,89 (s, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,75 (dd,  $J$  = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J$  = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 12,0, 4,3 Hz, 1H), 2,05 (d,  $J$  = 14,7 Hz, 9H), 1,30 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,4, 170,2, 169,2, 169,1, 163,8, 157,5, 148,6, 148,0, 126,2, 120,8, 103,6, 74,9, 65,9, 62,3, 60,8, 34,4, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2866, 1672, 1579, 1460, 1324, 1151, 1132, 992, 843, 706. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 471,1626, encontrado. 471.1622.



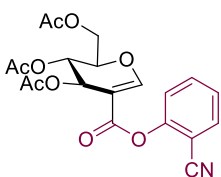
O produto **22c** foi obtido como um óleo incolor (183 mg, 0,41 mmol, Rendimento, 83%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (t,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 5,73 (dd,  $J$  = 3,1, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (dd,  $J$  = 3,7, 2,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,42 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 1H), 4,13 (dd,  $J$  = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 1,97 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 169,3, 169,2, 163,8, 157,8, 148,1, 133,7, 131,4, 129,3, 127,7, 127,6, 126,5, 125,7, 121,0, 118,5, 103,6, 75,0, 65,9, 62,3, 60,8 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670, 1575, 1460, 1324, 1175, 1151, 1117, 991, 853, 724. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 465,1162, encontrado 465,1150.



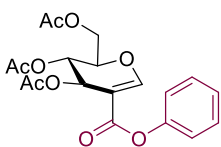
O produto **22d** foi obtido como um óleo incolor (160 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 75%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (s, 1H), 7,25 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 5,68 (dd,  $J$  = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,46 - 4,38. (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,01 m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168,5, 167,5, 167,4, 161,7, 156,2, 147,1, 129,3, 127,6, 121,1, 101,5, 73,3, 64,1, 60,4, 59,0, 18,9, 18,9, 18,8. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2872, 1685, 1611, 1544, 1443, 1145, 1162, 991, 981, 883, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}_9\text{Na}^+$ ] 449,0615, encontrado 449,0610.



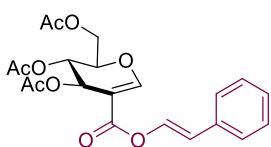
O produto **22e** foi obtido como um óleo incolor (173 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 73%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (s, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 5,70 - 5,63 (m, 1H). 5,15 (t,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 1,99 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168,5, 167,5, 167,4, 161,6, 156,3, 147,8, 130,6, 121,7, 117,0, 101,5, 73,4, 64,1, 60,4, 59,1, 19,0, 18,9, 18,8. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1672, 1575, 1436, 1324, 1177, 1127, 1145, 992, 978, 842, 732. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{H}^+$ ] 471,0212, encontrado 471,0219.



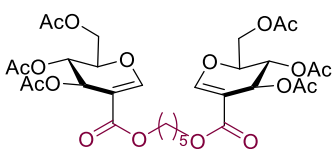
O produto **22f** foi obtido como um óleo incolor (116 mg, 0,28 mmol, Rendimento, 56%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,96 (s, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 5,72 (dd,  $J$  = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 2,02 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,5, 169,7, 169,3, 162,7, 159,1, 151,9, 134,0, 133,2, 126,3, 123,3, 120,2, 106,7, 102,5, 75,3, 65,6, 62,0, 60,8, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2160, 1680, 1574, 1553, 1406, 1326, 1141, 1158, 989, 734. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{Na}^+$ ] 440,0958, encontrado 440,0981.



O produto **22g** foi obtido como um óleo incolor (162 mg, 0,41 mmol, Rendimento, 83%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,15 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,43 (td,  $J$  = 9,2, 7,8, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,19-1,87 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 169,3, 169,1, 163,7, 157,6, 150,4, 129,3, 125,7, 121,5, 103,5, 75,0, 65,8, 62,2, 60,8, 20,7, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670, 1577, 1441, 1324, 1177, 1145, 1127, 991, 883. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 415,1005, encontrado. 415.1010.

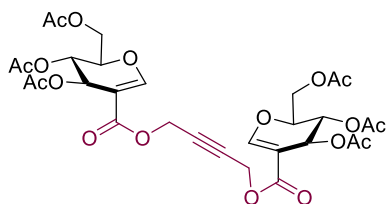


O produto **22h** foi obtido como um óleo amarelo (147 mg, 0,34 mmol, Rendimento, 68%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,67 (s, 1H), 7,40 - 7,05 (m, 5H), 6,63 - 6,47 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,63 (dd,  $J$  = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 5,10 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,61 (m, 2H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,37 (d,  $J$  = 19,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,02 (m, 1H), 2,08 - 1,84 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 169,4, 169,2, 165,0, 156,5, 136,1, 134,1, 128,6, 128,0, 126,5, 123,0, 103,9, 74,6, 66,0, 64,9, 62,3, 60,8, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2924, 1685, 1654, 1579, 1324, 1177, 1151, 1015, 991, 724, 674. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 455,1318, found 455,1315.



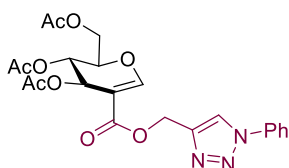
O produto **22i** foi obtido como um óleo incolor (257 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 73%). (2,4 equiv. de amina foi utilizado). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,65 - 5,50 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 4,65 - 4,45 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 4H), 3,55 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,12-1,89 (m, 18H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,32 (dd,  $J$  = 7,4, 3,8 Hz, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 170,1, 169,3,

169,2, 169,1, 169,0, 165,3, 160,5, 159,5, 156,2, 103,8, 103,5, 75,4, 74,5, 65,9, 65,3, 64,4, 62,3, 62,2, 61,7, 60,8, 60,6, 32,4, 28,5, 25,6, 25,3, 20,6, 20,6, 20,6, 20,5, 20,5, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2840, 1682, 1648, 1572, 1326, 1177, 1151, 978, 853, 745, 715. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{Na}^+]$  737,2269, encontrado 737,2265.



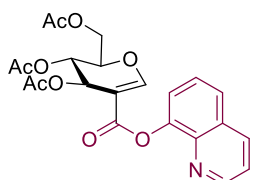
O produto **22j** foi obtido sob a forma de um óleo incolor (136 mg, 0,20 mmol, Rendimento, 40%). Utilizou-se 2,4 equiv. de amina) **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,68 (s, 2H), 5,66 - 5,56 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,01 (m, 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2,

170,2, 169,4, 169,3, 169,2, 169,2, 164,5, 164,4, 157,1, 157,1, 103,4, 103,3, 85,2, 80,7, 79,4, 74,8, 65,9, 65,8, 62,2, 62,1, 60,7, 52,2, 51,9, 50,8, 20,7, 20,7, 20,6, 20,6, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2868, 1682, 1663, 1577, 1324, 1177, 1153, 1015, 989, 933, 737. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{18}\text{Na}^+]$  705,1643, encontrado 705,1631.



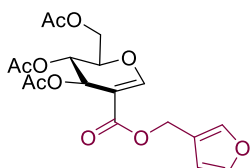
O produto **22k** foi obtido como um óleo incolor. (193 mg, 0,41 mmol, Rendimento, 82%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,02 (s, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 7,56 - 7,26 (m, 4H), 5,64 (s, 2H), 5,43 - 5,20 (m, 1H), 5,18- 5,04 (m, 1H), 4,60-4,44 (m, 1H), 4,43-4,02 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,8, 170,2, 169,4, 169,1, 165,0, 157,0, 137,7, 128,9, 122,1, 121,7, 120,5, 103,5, 74,8, 65,9, 62,1, 61,2, 60,8, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2870, 1916, 1877, 1682, 1663, 1579, 1324, 1177, 1153, 1011, 991, 881, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}^+]$  496,0809, encontrado 496,0805.



O produto **22l** foi obtido como um óleo amarelo. (195 mg, 0,44 mmol, Rendimento, 88%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,80 (dd,  $J$  = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,14 - 7,94 (m, 2H), 7,62 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (dd,  $J$  = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 5,83 (dd,  $J$  = 3,3, 1,5 Hz, 1H), 5,20 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 4,58 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J$  = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 2,13-

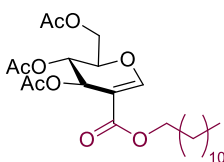
1,94 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,3, 169,4, 169,3, 163,9, 158,0, 150,3, 146,9, 141,1, 136,1, 129,5, 126,1, 125,8, 121,7, 121,6, 103,6, 75,0, 66,1, 62,6, 60,9, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2900, 1680, 1579, 1452, 1177, 1153, 1128, 991, 730, 761, 707. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_9\text{H}^+]$  443,1216, encontrado 443,1213.



O produto **22m** foi obtido como um óleo incolor (146 mg, 0,37 mmol, Rendimento, 74%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,72 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,39 (dd,  $J$  = 12,7, 3,0 Hz, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 2H), 5,04 (d,  $J$  = 13,0 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J$  = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd,  $J$  = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 2,15-1,93 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,2, 169,3,

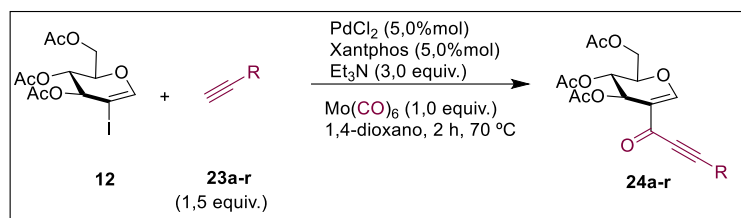
169,2, 164,8, 156,7, 149,4, 143,2, 110,6, 110,6, 103,7, 74,7, 66,0, 62,3, 60,8, 57,9,

20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2870, 1685, 1654, 1579, 1579, 1324, 1177, 1151, 985, 726. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 419,0954 encontrado 419,0876.



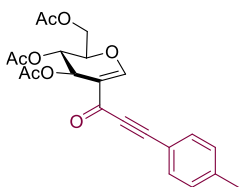
O produto **22n** foi obtido como um óleo incolor (103 mg, 0,24 mmol, Rendimento, 48%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,70 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77-4,49 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 1H), 4,35 - 4,03 (m, 2H), 2,25-2,02 (m, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,28 (m, 19H), 1,00 - 0,73 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,25, 169,30, 169,21, 165,34, 156,13, 104,04, 74,58, 66,07, 64,65, 62,35, 60,88, 31,88, 29,60, 29,59, 29,56, 29,50, 29,30, 29,24, 28,64, 25,91 22,64, 20,74, 20,70, 20,61, 14,06. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2829, 2760, 1689, 1657, 1583, 1326, 1179, 1153, 1017, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 507,2565, encontrado 507,2551.

#### 10.4 Procedimento geral para reação carbonilativa de Sonogashira



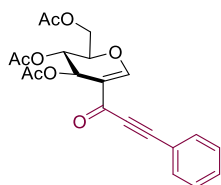
Esquema 78- Síntese de glico-alkinonas.

Em um tubo de ensaio equipado com uma barra magnética adicionou-se o iodo D-glucal tri-O-acetilado **12** (0,2 mmol),  $\text{PdCl}_2$  (5%mol), Xantphos (5%mol)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (0,2 mmol, 1 equiv.), o alquino **23a-r** (0,3 mmol, 1,5 equiv.) e, por fim, a base  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,6 mmol, 3 equiv.) em 1,4-dioxano (3 mL). Selou-se o tubo com um septo e inseriu-se uma agulha com uma bexiga acoplada ao mesmo. A mistura reacional foi agitada vigorosamente a 70 °C de 2-4 horas, dependendo do substrato. Após o término da reação, a mistura resultante foi lavada com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi então combinada e evaporada. Purificaram-se os produtos por cromatografia flash utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente (7/3).

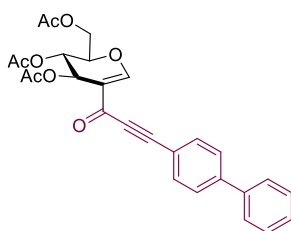


O produto **24a** foi obtido como um óleo amarelo (83 mg, 0,20 mmol, Rendimento, 99%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,00 (s, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 5,73 (dd,  $J$  = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J$  = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J$  = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,5, 170,2, 169,4, 169,1, 160,7, 141,3, 132,8, 129,4, 116,7, 114,9, 91,4, 84,8, 75,6, 65,6, 61,2, 60,9, 21,6, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2877, 2112, 1685, 1564, 1177, 1328, 1197, 1154, 1143, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 437,1212, encontrado 437,1212.

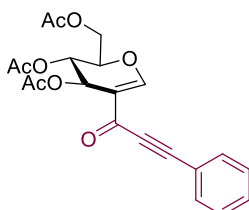




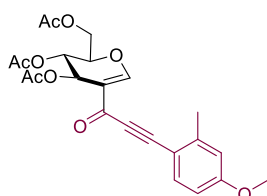
O produto **24b** foi obtido como um óleo amarelo (72 mg, 0,18 mmol, Rendimento, 92%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,08 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 5,82 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,74-4,60 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J$  = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,18-2,01 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,4, 170,2, 169,4, 169,1, 160,9, 132,8, 130,6, 128,6, 119,8, 114,9, 90,8, 84,9, 75,6, 65,6, 61,2, 60,9, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2959, 2864, 2127, 1682, 1566, 1324, 1266, 1175, 1151, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 423,1056, encontrado 423,1051.



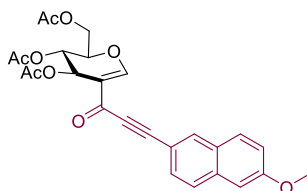
O produto **24c** foi obtido como um óleo amarelo (84 mg, 0,18 mmol, Rendimento, 88%). **RMN de  $^1\text{H}$** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,10 (s, 1H), 7,74 - 7,53 (m, 6H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 5,24 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,75- 4,64 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J$  = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 4,22 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,4, 170,2, 169,4, 169,1, 160,8, 143,5, 139,7, 133,3, 128,9, 128,1, 127,3, 127,1, 118,5, 114,9, 90,9, 85,7, 75,7, 65,6, 61,2, 60,9, 20,7, 20,6, 20, 6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2959, 2931, 2123, 1685, 1566, 1438, 1324, 1264, 1175, 1151, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 499,1363, encontrado 499,1361.



O produto **24d** foi obtido como um óleo amarelo (78 mg, 0,18 mmol, Rendimento, 90%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,06 (s, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J$  = 12,1, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,19-1,99 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,5, 170,2, 169,4, 169,1, 161,6, 160,3, 134,8, 114,7, 114,4, 111,6, 91,9, 84,8, 75,5, 65,7, 61,3, 60,9, 55,4, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2866, 2747, 2119, 1685, 1549, 1460, 1175, 1151, 1134, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 453,1156, encontrado 453,1159.

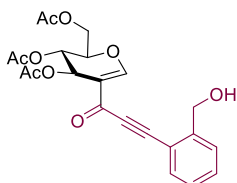


O produto **24e** foi obtido como um óleo amarelo (88 mg, 0,19 mmol, Rendimento, 99%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,88 (s, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,61 - 6,47 (m, 2H), 5,67 - 5,59 (m, 1H), 5,05 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,80 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,5, 170,2, 169,4, 169,1, 161,5, 160,4, 144,1, 135,2, 115,4, 115,0, 111,8, 111,6, 90,8, 88,4, 75,6, 65,6, 61,2, 60,9, 55,3, 21,0, 20,7, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2821, 2756, 2112, 1685, 1566, 1549, 1324, 1259, 1179, 1151, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 467,1313, encontrado 453,1311.

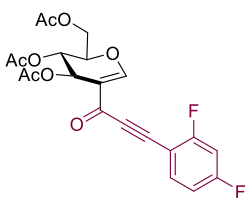


O produto **24f** foi obtido como um óleo amarelo (91 mg, 0,19 mmol, Rendimento, 95%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,45 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J$  = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H),

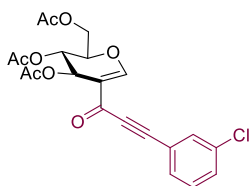
5,85 - 5,70 (m, 1H), 5,28 - 5,06 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,52 - 4,35 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,19 - 1,96 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,5, 170,2, 169,4, 169,2, 160,7, 159,3, 135,4, 133,9, 129,7, 128,9, 128,1, 127,2, 119,9, 114,9, 114,4, 105,9, 92,1, 85,0, 75,6, 65,7, 61,3, 61,0, 55,4, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2913, 2866, 2117, 1680, 1560, 1436, 1324, 1177, 1151, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 503,1313, encontrado 503,1312.



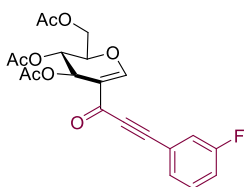
O produto **24g** foi obtido como um óleo amarelo (73 mg, 0,17 mmol, Rendimento, 85%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J$  = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J$  = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171,5, 170,3, 169,6, 169,3, 154,2, 144,0, 131,9, 130,9, 128,3, 128,0, 120,4, 114,5, 96,0, 90,3, 74,3, 73,9, 66,2, 62,5, 61,0, 20,7 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2861, 2080, 1680, 1574, 1527, 1324, 1177, 1145, 981, 732. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 453,1156, encontrado 453,1156.



O produto **24h** foi obtido como um óleo amarelo (67 mg, 0,15 mmol, Rendimento, 77%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,93 (s, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 1H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 5,63 - 5,56 (m, 1H), 5,05 (t,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 3,94 (m 1H), 2,01-1,79 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,9, 170,2, 169,3, 169,1, 164,4, 164,3 (dd,  $J$  = 253,5 Hz,  $J$  = 7,5 Hz), 161,6, 135,7, 135,6, 115,0, 112,3, 112,2 ( dd  $J$  = 22,2 Hz, 3,3 Hz), 105,2 (dd,  $J$  = 3,7 Hz), 104,7 (t,  $J$  = 24,7 Hz) 89,4, 75,7, 65,5, 61,0, 60,9, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2976, 2136, 1685, 1560, 1456, 1326, 1175, 1151, 992, 937, 711. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 436,0862, encontrado 436,0869.

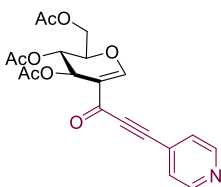


O produto **24i** foi obtido como um óleo amarelo (74 mg, 0,17 mmol, Rendimento, 85%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,56-4,42 (m, 1H), 4,23 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 2,22-1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,1, 170,2, 169,3, 169,1, 161,2, 134,5, 132,4, 130,9, 130,8, 129,9, 121,5, 114,9, 88,7, 85,5, 75,8, 65,5, 61,0, 60,9, 20,7, 20,6 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2130, 1682, 1562, 1426, 1365, 1266, 1173, 1151, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_8\text{Na}^+$ ] 457,0661, encontrado 457,0660.

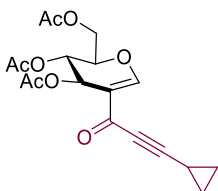


O produto **24j** foi obtido como um óleo amarelo (56 mg, 0,13 mmol, Rendimento, 67%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,07 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,07 (m, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,82 - 4,64 (m, 1H). , 4,49 (dd,  $J$  = 12,1, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 2,18-2,01 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,1, 170,2, 169,3, 169,12, 162,53 (d,  $J$  = 246,7 Hz), 161,1, 130,4 (d,  $J$  = 8,5 Hz), 128,7 (d,  $J$  = 3,2 Hz), 121,6 (d,  $J$  = 9,3 Hz), 119,4 (d,  $J$  = 23,3 Hz), 118,1 (d,  $J$  = 21,2 Hz), 114,9, 88,9 (d,  $J$  = 3,4 Hz),

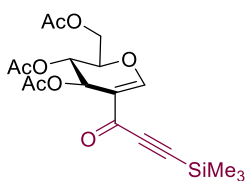
85,2, 75,8, 65,5, 61,0 60,9, 20,7, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2970, 2132, 1685, 1564, 1326, 1268, 1177, 1151, 1113, 985, 849. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FO}_8\text{Na}^+$ ] 441,0956, encontrado 441,0956.



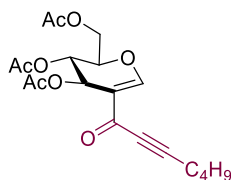
O produto **24k** foi obtido como um óleo amarelo (52 mg, 0,13 mmol, Rendimento, 65%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,74 (s, 1H), 8,60 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 1H), 7,28 (dd,  $J$  = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J$  = 12,2, 7,9 Hz, 1H), 4,13 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09-1,90 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,9, 170,2, 169,3, 169,1, 161,3, 153,0, 150,6, 139,6, 123,2, 117,2, 114,9, 87,5, 86,8, 75,8, 65,5, 61,0, 60,8, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2859, 2119, 1680, 1566, 1326, 1181, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 424,1003, encontrado 444,1002.



O produto **24l** foi obtido como um óleo amarelo (53 mg, 0,14 mmol, Rendimento, 72%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,90 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,44 (dd,  $J$  = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 4,19 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 2,19 - 1,91 (m, 9H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,07 - 0,86 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,8, 174,8, 170,5, 169,7, 169,5, 160,8, 115,1, 98,5, 75,8, 66,0, 61,5, 61,3, 21,0, 21,0, 20,9, 9,8, 9,8. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2915, 2138, 1682, 1566, 1365, 1175, 1149, 991, 864. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 387,1050, encontrado 387,1051.

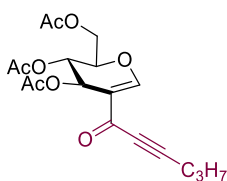


O produto **24m** foi obtido como um óleo amarelo (64 mg, 0,16 mmol, Rendimento, 80%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (s, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 5,02 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J$  = 12,2, 7,9 Hz, 1H), 4,01 (dd,  $J$  = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 9H), 0,08 (s, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,8, 170,9, 170,03, 169,8, 162,1, 115,6, 99,7, 98,6, 76,4, 66,3, 61,7, 61,7, 21,4, 21,3, 21,3, 0,0. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2864, 2028, 1914, 1685, 1566, 1324, 1261, 1175, 1151, 987, 817. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{SiNa}^+$ ] 419,1333, encontrado 419,1335.

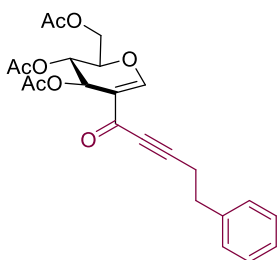


O produto **24n** foi obtido como um óleo amarelo (53 mg, 0,14 mmol, Rendimento, 70%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,95 (s, 1H), 5,73 (dd,  $J$  = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 5,19 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,45 (dd,  $J$  = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,39 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 2,18-1,96 (m, 9H), 1,69-1,36 (m, 4H), 0,94 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,7, 170,2, 169,3, 169,1, 160,7, 114,9, 94,1, 77,0, 75,5, 65,6, 61,1, 60,9, 29,7, 22,0, 20,7, 20,6, 20,6, 18,6, 13,4. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2838, 2862, 2147, 1685, 1566, 1365, 1324, 1175, 1149, 991, 864. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 403,1363, encontrado 403,1361.

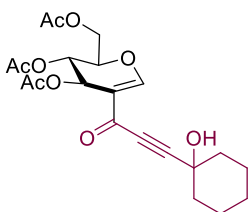




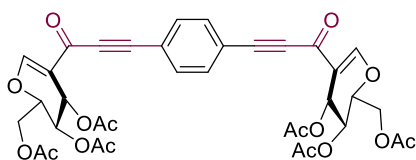
O produto **24o** foi obtido como um óleo amarelo (45 mg, 0,12 mmol, Rendimento, 62%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,76 (s, 1H), 5,53 (dd, *J* = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,94-1,81 (m, 9H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,7, 170,2, 169,3, 169,1, 160,7, 114,9, 93,9, 77,8, 75,5, 65,6, 61,1, 60,9, 21,2, 20,8, 20,7, 20,6, 20,6, 13,5. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2916, 2879, 1680, 1560, 1141989, 836, 724. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 389,1207, encontrado 403,1361.



O produto **24p** foi obtido sob a forma de um óleo amarelo (67 mg, 0,15 mmol, Rendimento, 78%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,61 (s, 1H), 7,32 - 7,11 (m, 5H), 5,65 - 5,52 (m, 1H), 5,16 - 5,04 (m, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,5, 170,2, 169,3, 169,1, 161,1, 139,5, 128,5, 128,3, 126,7, 114,9, 92,7, 78,3, 75,4, 65,6, 60,9, 60,8, 33,8, 21,0, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2926, 2840, 2149, 1685, 1566, 1324, 1261, 1175, 1151, 1017, 991, 678. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 451,1363, encontrado 451,1361.

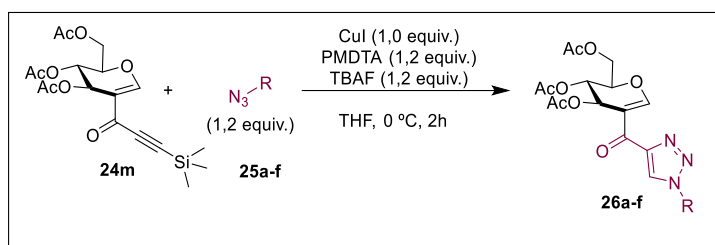


O produto **24q** foi obtido como um óleo amarelo (73 mg, 0,17 mmol, Rendimento, 86%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,91 (s, 1H), 5,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,12 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 12,2, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 9H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,72-1,43 (m, 8H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,3, 170,2, 169,5, 169,1, 161,0, 114,7, 95,5, 79,9, 75,6, 65,5, 61,1, 60,9, 39,1, 39,1, 24,9, 22,9, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3363, 2840, 2766, 2136, 1691, 1568, 1326, 1182, 1156, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>Na<sup>+</sup>] 445,1469, encontrado 445,1467.



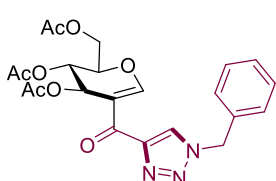
O produto **24r** foi obtido como um óleo amarelo (101 mg, 0,14 mmol, Rendimento, 70%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,07 (s, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 4H), 5,95 - 5,73 (m, 2H), 5,29 - 5,10 (m, 2H), 4,77 - 4,58 (m, 2H), 4,58 - 4,46 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 9,7, 5,6 Hz, 2H), 2,25 - 1,97 (m, 18H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,0, 170,2, 169,3, 169,1, 161,2, 132,8, 122,0, 114,9, 89,0, 87,0, 75,8, 65,5, 61,0, 60,8, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2870, 2129, 1685, 1564, 1324, 1264, 1177, 1151, 989. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>16</sub>Na<sup>+</sup>] 745,1739, encontrado 745,1735.

## 10.5 Síntese dos triazóis glico-substituídos

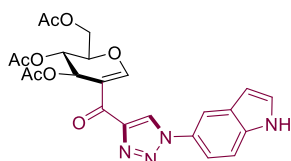


Esquema 79- Síntese dos triazóis glico-substituídos.

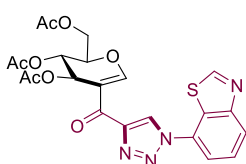
Em um tubo de ensaio equipado com uma barra magnética sob atmosfera de  $N_2$  adicionou-se  $CuI$  (48 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), THF (4 mL), azida orgânica (0,3 mmol, 1,2 equiv.), acetileno (0,25 mmol, 1 equiv.) e PMDETA (62  $\mu L$ , 1,2 equiv.). Agitou-se a mistura reacional a 0 °C por 2 horas. Após o término reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila e solução aquosa de  $NaCl$ , a fase orgânica foi coletada, seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o bruto reacional por cromatografia flash (acetato de etila/ hexano, 4:6).



O produto **26a** foi obtido como um óleo amarelo (61 mg, 0,13 mmol, Rendimento, 67%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m 5H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,55 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,64 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,23 (dd,  $J$  = 12,2, 4,7 Hz, 1H), 2,19-2,05 (m, 9H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 180,3, 169,3, 168,4, 168,2, 161,0, 132,6, 128,3, 128,1, 127,3, 126,5, 126,5, 111,5, 73,6, 64,9, 60,5, 60,1, 53,4, 19,7, 19,6, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) = 3261, 2866, 2836, 1680, 1560, 1475, 1324, 1179, 1149, 989, 706. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $C_{22}H_{23}N_3O_8Na^+$ ] 480,1377, encontrado 480,1375.

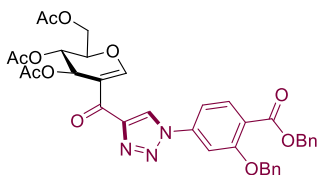


O produto **26b** foi obtido como um óleo amarelo (69 mg, 0,14 mmol, Rendimento, 72%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,30 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 6,68-6,52 (m, 1H), 5,97-5,84 (m, 1H), 5,23 (t,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 9H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 181,5, 170,3, 169,5, 169,3, 162,0, 148,1, 135,90, 128,1, 126,7, 126,2, 126,2, 115,5, 113,5, 112,6, 112,1, 103,5, 74,7, 66,0, 61,6, 61,2 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) = 2834, 2862, 2779, 1682, 1560, 1475, 1460, 1324, 1162, 1011, 989, 700. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $C_{23}H_{22}N_4O_8Na^+$ ] 505,1330, encontrado 505,1329.

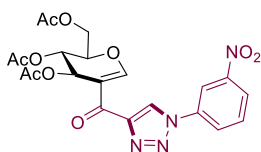


O produto **26c** foi obtido como um óleo amarelo (70 mg, 0,14 mmol, Rendimento, 70%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9,13 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 5,93 - 5,89 (m, 1H), 5,24 - 5,22 (m, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J$  = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J$  = 12,0, 4,5

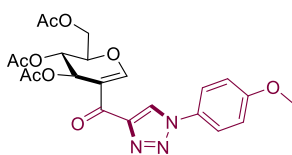
Hz, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 181,1, 170,3, 169,4, 169,2, 162,2, 162,1, 156,2, 148,6, 135,2, 126,0, 124,9, 120,0, 119,3, 115,1, 112,7, 74,8, 65,9, 61,5, 61,1, 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2985, 2864, 2037, 1687, 1562, 1186, 1154, 994, 838, 855. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{SNa}^+$ ] 523,0894, encontrado 523,0890.



O produto **26d** foi obtido como um óleo amarelo (89 mg, 0,13 mmol, Rendimento, 65%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 11H), 6,28 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,85 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,68 - 4,54 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,18 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201,9, 180,2, 170,4, 169,8, 169,1, 164,9, 163,5, 159,3, 139,6, 135,6, 135,5, 133,7, 128,7, 128,5, 128,2, 128,2, 128,2, 127,2, 125,6, 121,5, 113,7, 112,7, 111,6, 105,9, 71,8, 71,1, 67,1, 65,3, 61,1, 60,5, 20,8, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2967, 2931, 1687, 1559, 1195, 1169, 1046, 998. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Na}^+$ ] 706,2007, encontrado 706,2004.

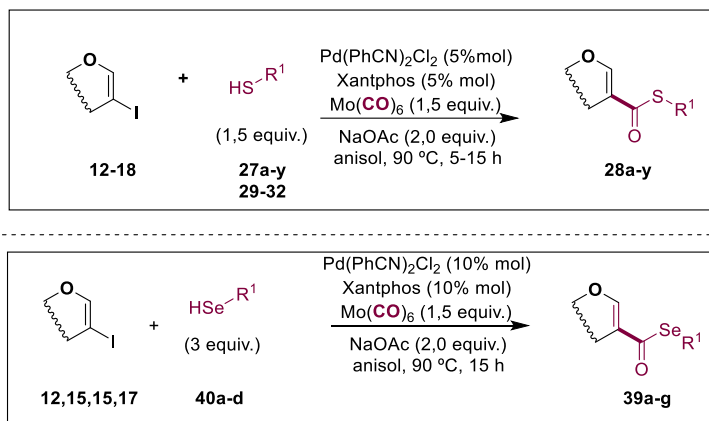


O produto **26e** foi obtido sob a forma de um óleo amarelo (57 mg, 0,12 mmol, Rendimento, 58%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,07 (s, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,30 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,28 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,19 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180,1, 170,4, 169,8, 169,1, 163,6, 137,0, 131,2, 126,0, 125,7, 123,9, 115,8, 115,8, 113,7, 112,7, 74,9, 71,8, 61,5, 61,1, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2868, 1687, 1562, 1486, 1309, 1188, 1171, 994, 717. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 511,1072, encontrado 511,1071.



O produto **26f** foi obtido sob a forma de um óleo amarelo (57 mg, 0,12 mmol, Rendimento, 58%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,07 (s, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,30 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,28 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,19 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180,1, 170,4, 169,8, 169,1, 163,6, 137,0, 131,2, 126,0, 125,7, 123,9, 115,8, 115,8, 113,7, 112,7, 74,9, 71,8, 61,5, 61,1, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2868, 1687, 1562, 1486, 1309, 1188, 1171, 994, 717. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 511,1072, encontrado 511,1071.


## 10.6 Procedimento das reações de tiocarbonilação e selenocarbonilação de 2-iodoglicais



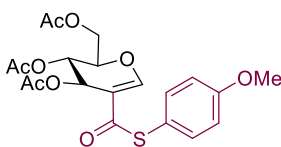
Esquema 80- Síntese dos tioésteres e seleno-ésteres.

A um tubo de ensaio seco com uma barra agitadora magnética foi adicionado o glicol protegido **12-18** (0,25 mmol para tióis e 0,20 mmol para selenóis), Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 %mol para tióis e 10 %mol para selenóis), XantPhos (5 %mol para tióis e 10 %mol para selenóis), Mo(CO)<sub>6</sub> (0,38 mmol, 1,5 equiv.) e NaOAc (0,5 mmol, 2 equiv.). Posteriormente, fechou-se com um septo, inseriu-se uma agulha, deixou-se o tubo sob vácuo alguns minutos e ambientou-se o sistema com monóxido de carbono. Em seguida, com uma microsseringa adicionou-se o tiol **28a-y**, **29-32** (0,38 mmol, 1,5 equiv.) ou selenol **40a-d** (0,38 mmol, 1,5 equiv.) e anisol (2,5 mL). A mistura de reação foi agitada vigorosamente a 90°C por 5 a 15 h. A cada alíquota retirada para realizar TLC, inseriu-se uma bexiga de CO acoplada em uma seringa para que não ocorresse perda significativa do gás. A mistura resultante foi lavada com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram então combinadas e evaporadas. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando hexano e acetato de etila como eluente (7:3).

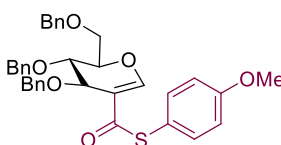
## 10.7 Síntese do Selenol


 Adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (23 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.) a uma solução ou suspensão em agitação com EtOH (2 mL) a 0°C sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) e fenil disseleneto (0,2 mmol, 1,0 equiv.). Após 15 minutos, foi adicionado ácido cítrico (192 mg, 1,0 mmol, 5,0 equiv.) e a mistura reacional foi agitada durante 5 minutos. Posteriormente, a mistura foi então diluída com Et<sub>2</sub>O (5 mL) e H<sub>2</sub>O (3 mL). As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aq. de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) e comsalmoura (2 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob vácuo para proporcionar os selenóis **40a-d**, puro o suficiente para serem utilizados sem purificação adicional.<sup>163</sup>

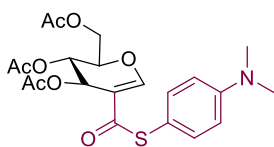
<sup>163</sup> A. Angeli, D. Tanini, A. Nocentini, A. Capperucci, M. Ferraroni, P. Gratteri, C. T. Supuran, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 648-651.



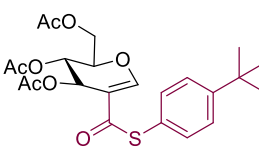
O produto **28a** foi obtido como um óleo amarelo (107 mg, 0,245 mmol, 98%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,82 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,72 - 5,59 (m, 1H), 5,12 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 187,1, 170,2, 169,2, 169,1, 160,8, 155,5, 136,7, 116,8, 114,9, 112,2, 75,0, 65,8, 62,0, 60,8, 55,3, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2911, 2864, 1685, 1611, 1574, 1171, 1151, 992, 827, 804. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>SNa<sup>+</sup>] 461,08767, encontrado 461,08762. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



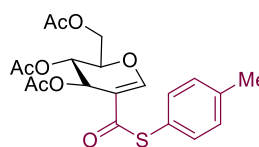
O produto **28b** foi obtido como um óleo amarelo (111 mg, 0,190 mmol, 76%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,78 (s, 1H), 7,40 - 7,11 (m, 17H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,29 (m, 6H), 3,79 - 3,50 (m, 5H), 3,55 (dd, *J* = 10,6, 5,0 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188,9, 160,6, 155,2, 138,0, 137,7, 137,3, 136,9, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 128,0, 127,8, 127,8, 127,7, 127,7, 117,9, 114,8, 114,4, 77,7, 73,3, 72,6, 71,6, 71,4, 68,2, 67,9, 55,3. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2959, 2928, 2766, 1601, 1566, 1540, 1445, 1248, 1136, 1052, 994. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>SNa<sup>+</sup>] 605,1968, encontrado 605,1997. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +36,2 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **28c** foi obtido como um óleo amarelo (86 mg, 0,190 mmol, 76%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,82 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,71 - 5,63 (m, 1H), 5,17 - 5,02 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 11,9, 4,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,09 - 1,88 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188,2, 170,2, 169,3, 169,2, 155,2, 151,2, 136,3, 112,7, 112,2, 110,6, 74,9, 65,9, 62,1, 60,8, 40,1, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2861, 2829, 2762, 1685, 1609, 1574, 1460, 1322, 1173, 1149, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>SNa<sup>+</sup>], 474,1193 encontrado 474,1156. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37,2 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).

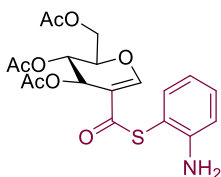


O produto **28d** foi obtido como um óleo amarelo (94 mg, 0,202 mmol, 81%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,92 (s, 1H), 7,55 - 7,29 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 9H), 1,32 (s, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186,6, 170,2, 169,2, 169,1, 155,6, 152,8, 134,8, 126,3, 122,8, 112,3, 75,0, 65,8, 62,0, 60,8, 34,7, 31,1, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2862, 1693, 1575, 1350, 1326, 1181, 1153, 1020, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>SNa<sup>+</sup>] 487,1397, encontrado 487,1383. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).

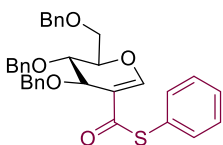


O produto **28e** foi obtido como um sólido amarelo (100 mg, 0,237 mmol, 95%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,90 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,74 (t, *J* = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 5,19 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H),

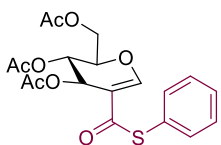
2,15 - 2,00 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,7, 170,2, 169,2, 169,1, 155,6, 139,8, 135,1, 130,0, 122,8, 112,2, 75,0, 65,8, 62,0, 60,8, 21,3, 20,7, 20,7, 20,6. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{SNa}^+]$  445,0927, encontrado 445,0918.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +(0,05, \text{CHCl}_3)$ .



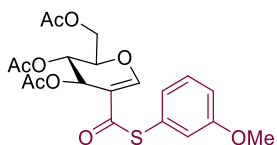
O produto **28f** foi obtido como um sólido amarelo (34 mg, 0,08 mmol, 32%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (td,  $J$  = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 5,95 (dd,  $J$  = 3,4, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (t,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,20 (dd,  $J$  = 11,7, 4,0 Hz, 1H), 2,07-1,98 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 182,6, 170,3, 169,8, 169,3, 153,4, 149,5, 133,4, 126,1, 124,8, 122,6, 121,2, 108,1, 74,5, 66,6, 64,3, 61,0, 20,8, 20,8, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3258, 3152, 1685, 1586, 1326, 1145, 1062, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_8\text{Na}^+]$  446,0880, encontrado 446,0872.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +33,6$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **28g** foi obtido como um óleo incolor (99 mg, 0,18 mmol, 72%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,80 (s, 1H), 7,47 - 7,13 (m, 20H), 4,61 - 4,34 (m, 7H), 3,76 - 3,53 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187,9, 155,3, 138,0, 137,7, 137,3, 135,3, 129,2, 129,0, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 128,0, 128,0, 127,8, 127,7, 127,7, 127,7, 127,4, 114,4, 77,7, 73,3, 72,6, 71,6, 71,4, 68,1, 67,9. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2968, 2937, 2772, 1604, 1569, 1540, 1443, 1228, 1115, 1005, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{SNa}^+]$  575,1863, encontrado 575,1858.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +35,2$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

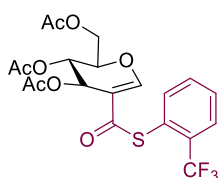


O produto **28h** foi obtido como um óleo amarelo (95 mg, 0,232 mmol, 93%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,67 (t,  $J$  = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (t,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 1H), 4,41 (dd,  $J$  = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J$  = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,2, 170,2, 169,2, 169,1, 155,7, 135,1, 129,5, 129,1, 126,4, 112,2, 75,1, 65,8, 62,0, 60,8, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2961, 2916, 1687, 1611, 1574, 1549, 1395, 1326, 1173, 1153, 1018, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado 431,0771, encontrado 431,0767.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +38,4$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

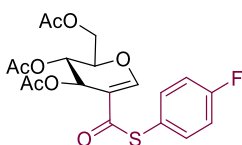


O produto **28i** foi obtido como um óleo amarelo (101 mg, 0,230, 92%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,83 (s, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 3H), 5,66 (dd,  $J$  = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (t,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,55 (m,  $J$  = 6,0, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 4,40 (dd,  $J$  = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J$  = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,1, 169,2, 168,2, 168,1, 158,8, 154,7, 128,9, 126,4, 126,3, 119,3, 114,6, 111,2, 74,1, 64,8, 60,9, 59,8, 54,3, 19,7, 19,6, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2916, 2868, 2745, 1685, 1611, 1574, 1324, 1169, 1147, 991, 840. **EMAR** (IES-TDV) calculado 461,0877, encontrado 461,0883.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +37,8$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

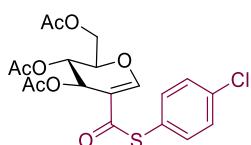




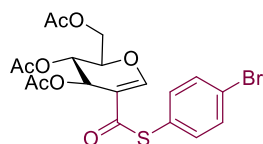
O produto **28j** foi obtido como um óleo amarelo (114 mg, 0,240 mmol, 96%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 5,67 (dd, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 12,1, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 183,8, 169,2, 168,3, 168,1, 155,1, 138,6, 132,5 (q, *J* = 30,1 Hz), 131,1, 129,0, 126,1 (q, *J* = 5,4 Hz), 124,2, 120,3, 111,3, 74,3, 64,8, 61,2, 59,7, 19,6, 19,5, 19,5. **RMN de <sup>19</sup>F** (282 MHz, THF-d<sub>8</sub>): = -61,1. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2846, 1693, 1622, 1575, 1551, 1272, 1179, 1158, 1002. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup>] 499,0644, encontrado 499,0625. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 36,8 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



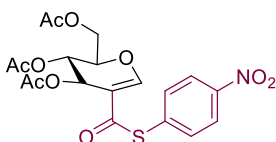
O produto **28k** foi obtido como um óleo amarelo (100 mg, 0,235, 94%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,90 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 5,20 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186,1, 170,2, 169,2, 169,1, 163,5 (d, *J* = 250,2 Hz), 155,9, 137,2 (d, *J* = 8,6 Hz), 121,7 (d, *J* = 3,3 Hz), 116,4 (d, *J* = 22,1 Hz), 112,1, 75,2, 65,7, 61,9, 60,7, 20,6, 20,6, 20,5. **RMN de <sup>19</sup>F** (282 MHz, THF-d<sub>8</sub>): = - 113,2. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2924, 1685, 1574, 1443, 1324, 1169, 1149, 992, 806. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 449,0676, encontrado 449,0680. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 35,2 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **28l** foi obtido como um óleo incolor (63 mg, 0,142 mmol, 57%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,82 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 5,66 (dd, *J* = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 5,12 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 12,1, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,6, 170,2, 169,2, 169,1, 156,0, 136,3, 136,0, 129,4, 124,9, 112,1, 75,2, 65,7, 61,9, 60,7, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2915, 1689, 1574, 1549, 1430, 1326, 1173, 1154, 994, 983, 825. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>8</sub>SNa<sup>+</sup>] 465,0381, encontrado 465,0385. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 36,2 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).

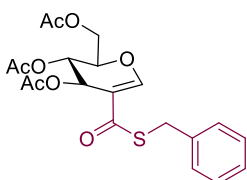


O produto **28m** foi obtido como um sólido amarelo (74 mg, 0,152 mmol, 61%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,74 (dd, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 12,1, 7,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 9H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,5, 170,2, 169,2, 169,1, 156,0, 136,6, 132,4, 125,5, 124,3, 112,1, 75,2, 65,8, 61,9, 60,7, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2862, 2834, 1681, 1613, 1574, 1549, 1326, 1179, 1156, 996, 827, 791. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup>] 508,9818, encontrado 508,9883. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 36,8 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).

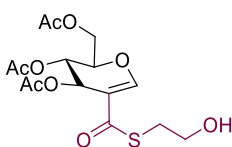


O produto **28n** foi obtido como um sólido marrom (41 mg, 0,09 mmol, 36%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,81 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,72 - 5,60 (m, 1H), 5,11 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H),

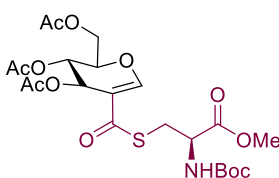
4,19 - 4,01 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187,9, 170,2, 169,3, 169,2, 155,3, 148,0, 136,6, 133,8, 125,7, 115,3, 74,9, 65,9, 62,0, 60,8, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2820, 1568, 1542, 1685, 1447, 1192, 1140, 1013, 802. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_{10}\text{SNa}^+$ ] 476,0621, encontrado 437,0622.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +26,0$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



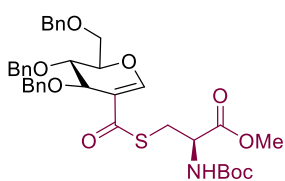
O produto **28p** foi obtido como um óleo amarelo (56 mg, 0,13 mmol, 53%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,69 (s, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 5H), 5,75 - 5,63 (m, 1H), 5,09 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187,4, 170,2, 169,3, 169,1, 155,1, 137,4, 128,9, 128,6, 127,3, 112,3, 75,0, 65,8, 62,0, 60,8, 32,5, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2931, 1689, 1601, 1575, 1549, 1177, 1153, 1020, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{SNa}^+$ ] 445,0927, encontrado 445,0920.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +34,0$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **28q** foi obtido como um óleo incolor (40 mg, 0,11 mmol, 42%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,81 (s, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 5,17 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,45 (dd,  $J$  = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J$  = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 3,79 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,17 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,3, 170,2, 169,3, 169,1, 155,5, 112,4, 77,4, 75,0, 65,8, 61,9, 60,8, 31,3, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3330, 3244, 2844, 1687, 1600, 1575, 1547, 1326, 1153, 1177, 1017, 994. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{SNa}^+$ ] 399,0720, encontrado 399,0729.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +34,8$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

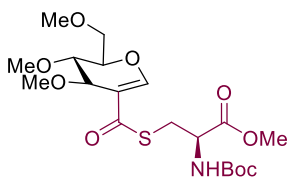


O produto **28r** foi obtido como um óleo amarelo (113 mg, 0,212 mmol, 85%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,72 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,11 (t,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,59 - 4,31 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,68 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 3H), 3,37 (t,  $J$  = 4,3 Hz, 2H), 2,02 (m, 9H), 1,37 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,8, 170,8, 170,1, 169,2, 169,1, 155,7, 155,0, 112,3, 80,1, 75,1, 65,7, 61,9, 60,7, 53,2, 52,5, 30,3, 28,2, 20,6, 20,6, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3267, 2877, 1687, 1661, 1587, 1549, 1324, 1153, 1175, 994, 836. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}\text{SNa}^+$ ] 556,1459, encontrado 556,1490.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +33,8$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

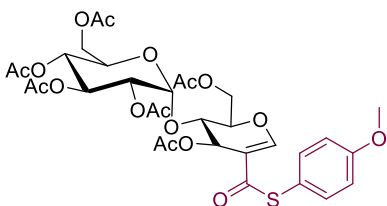


O produto **28s** foi obtido como um óleo amarelo (130 mg, 0,192 mmol, 77%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,66 (s, 1H), 7,34 - 7,09 (m, 15H), 4,64 - 4,29 (m, 10H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,35 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,7, 171,1, 155,4, 155,1, 137,8, 137,7, 137,3, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,7, 114,4, 80,1, 77,6, 77,3, 73,3, 72,3, 71,5, 71,1, 68,0, 67,8, 53,5, 52,5, 30,3, 28,2. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3254, 2929, 2853, 2877, 1689, 1657, 1601, 1449, 1158, 1035, 678. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{SNa}^+$ ] 700,2551, encontrado 700,2516.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +33,4$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

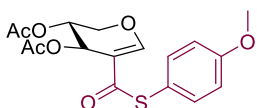




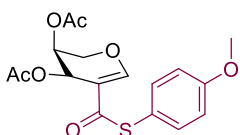
O produto **28t** foi obtido como um óleo amarelo (103 mg, 0,230 mmol, 92%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,03 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,90 (dd,  $J$  = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 4H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 11H), 1,45 - 1,42 (s, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,4, 171,1, 170,8, 137,8, 137,3, 94,7, 80,2, 71,9, 71,1, 68,2, 59,3, 57,1, 56,2, 52,6, 52,5, 41,3, 30,7. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3226, 2879, 2855, 2736, 1689, 1654, 1618, 1460, 1451, 1123, 1023, 1017. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_9\text{SNa}^+$ ] 472,1611, encontrado 472,1618.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +25,2 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



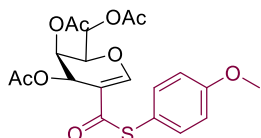
O produto **28u** foi obtido como um sólido amarelo (172 mg, 0,237 mmol, 95%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,85 (s, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 2H), 5,02 - 4,90 (m, 1H), 4,86 - 4,63 (m, 2H), 4,33 (t,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187,4, 170,5, 170,2, 170,1, 170,0, 169,6, 169,5, 160,8, 155,3, 136,7, 116,9, 114,9, 111,5, 97,0, 75,8, 72,7, 70,1, 69,9, 68,4, 68,2, 61,9, 61,7, 60,8, 55,3, 20,7, 20,6, 20,6, 20,6, 20,5, 20,4. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2864, 1687, 1605, 1572, 1542, 1442, 1184, 1154, 1004, 992. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{17}\text{SNa}^+$ ] 749,1722, encontrado 749,1696.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +2,00 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **28v** foi obtido como um óleo amarelo (78 mg, 0,215 mmol, 86%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,90 (s, 1H), 7,28 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 5,61 (t,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 4,37 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 3,98 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187,5, 169,4, 169,0, 160,7, 157,8, 136,7, 117,1, 114,8, 112,0, 65,3, 64,7, 61,0, 55,3, 20,9, 20,8. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2884, 1689, 1605, 1557, 1442, 1174, 1152, 1001, 990. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{SNa}^+$ ] 389,0665, encontrado 389,0669.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -210 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

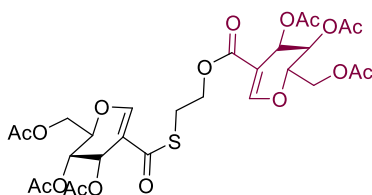


O produto **28x** foi obtido como um óleo amarelo (90 mg, 0,245 mmol, 93%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,77 (s, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 6,04 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,8, 169,6, 169,3, 160,7, 157,6, 136,4, 117,0, 114,8, 112,7, 65,1, 63,0, 60,8, 55,3, 20,8, 20,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2949, 2852, 2878, 1686, 1657, 1605, 1447, 1158, 1035. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{SNa}^+$ ] 389,0665, encontrado 389,0661.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -176 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

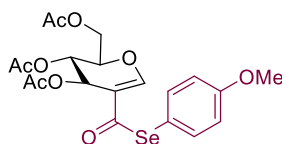


O produto **28y** foi obtido como um óleo amarelo (58 mg, 0,132 mmol, 53%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,73 (s, 1H), 7,25 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 5,99 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 1H), 5,37 (t,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 4,30 - 4,18 (m,

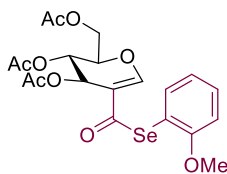
1H), 3,75 (s, 3H), 2,20 - 1,98 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,5, 169,5, 168,7, 168,3, 159,8, 154,3, 135,7, 115,9, 113,9, 112,3, 73,2, 63,6, 60,3, 60,1, 54,3, 19,7, 19,6, 19,5. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2948, 2859, 1689, 1657, 1607, 1449, 1150, 1001. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{SNa}^+$ ] 461,0877, encontrado 461,0863.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +42,0 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



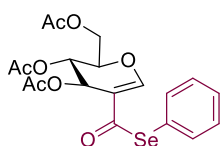
O produto **37** foi sintetizado em uma escala de 0,20 mmol de acordo com um procedimento descrito na seção 10.3 para amidação de glicais.<sup>136</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (97 mg, 0,144 mmol, 72%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,74 (s, 2H), 5,71 - 5,63 (m, 2H), 5,10 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,38 (dd,  $J$  = 12,2, 7,7 Hz, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,72 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,10 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 2,06 - 1,97 (m 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,3, 170,2, 169,3, 169,2, 169,1, 155,5, 112,4, 75,0, 65,8, 61,9, 60,8, 31,2, 20,7, 20,6, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2872, 1685, 1601, 1549, 1326, 1175, 1151, 1015, 992, 836. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{17}\text{SNa}^+$ ] 472,1611, encontrado 472,1618.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +35,6 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **39a** foi obtido como um óleo amarelo (56 mg, 0,116 mmol, 58%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,77 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,63 (dd,  $J$  = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J$  = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dd,  $J$  = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,9, 170,2, 169,2, 169,1, 160,5, 156,6, 137,9, 115,2, 115,1, 114,3, 75,3, 65,8, 62,1, 60,7, 55,2, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2862, 2747, 1685, 1631, 1574, 1443, 1324, 1177, 1154, 1136, 992, 799. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{SeNa}^+$ ] 509,0321, encontrado 509,0316.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +33,2 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

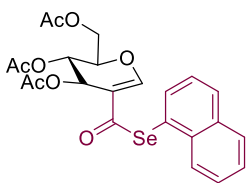


O produto **39b** foi obtido como um sólido amarelo (39 mg, 0,08 mmol, 41%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,33 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 5,11 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,39 (dd,  $J$  = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J$  = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,21 - 1,86 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,2, 169,2, 168,3, 168,1, 158,1, 155,5, 137,3, 130,2, 120,4, 113,6, 113,1, 110,3, 74,3, 64,9, 61,2, 59,8, 55,0, 19,7, 19,7, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2877, 2112, 1685, 1564, 1177, 1328, 1197, 1154, 1143, 991. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{SeNa}^+$ ] 509,0321, encontrado 509,0326.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +32,6 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

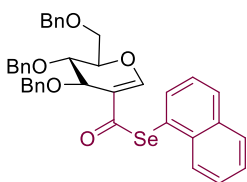


O produto **39c** foi obtido como um óleo amarelo (51 mg, 0,112 mmol, 56%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,79 (s, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,56 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,40 (dd,  $J$  = 12,1, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J$  = 11,9, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,0, 170,2, 169,2, 169,1, 156,7, 136,3, 129,3, 129,0, 124,9, 114,3, 75,4, 65,8, 62,1,

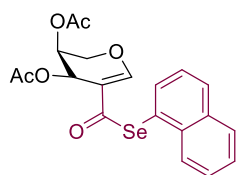
60,7, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2861, 2827, 2762, 1691, 1629, 1574, 1326, 1184, 1158, 1018, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{SeNa}^+$ ] 479,0216, encontrado 479,0207.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +34,0$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **39d** foi obtido como um óleo amarelo (46 mg, 0,09 mmol, 46%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,07$  (s, 1H), 7,98 - 7,72 (m, 4H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J = 12,2, 8,0$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 12,2, 4,6$  Hz, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 188,2, 170,2, 169,2, 169,1, 156,8, 136,2, 133,8, 133,2, 132,2, 132,7, 128,7, 127,8, 127,8, 126,9, 126,4, 122,2, 114,4, 75,4, 65,8, 62,1, 60,7, 20,7, 20,7, 20,6$ . **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2862, 2821, 2756, 1689, 1629, 1574. 1326, 1182, 1156, 1018, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{SeNa}^+$ ] 529,0372, encontrado 529,0378.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +32,8$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

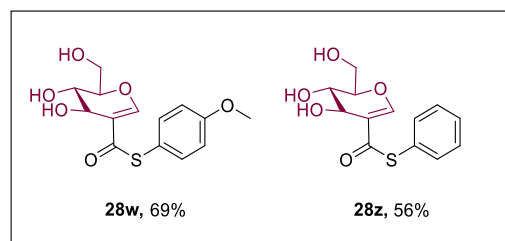


O produto **39e** foi obtido como um óleo amarelo (56 mg, 0,09 mmol, 43%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,02$  (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,53 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 15H), 4,60 - 4,35 (m, 7H), 3,82 - 3,69 (m, 3H), 3,57 (dd,  $J = 10,7, 5,0$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 189,8, 156,6, 137,8, 137,6, 137,2, 136,2, 133,9, 133,1, 133,0, 133,0, 128,5, 128,5, 128,5, 128,4, 128,4, 128,4, 128,3, 128,3, 128,0, 127,8, 127,8, 127,7, 127,7, 126,7, 126,2, 123,1, 116,4, 78,1, 73,3, 72,5, 71,6, 71,3, 68,1, 68,1$ . **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SeNa}^+$ ] 673,1464, encontrado 673,1466.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +34,4$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).



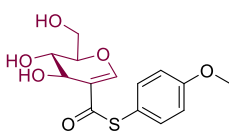
O produto **39f** foi obtido como um óleo amarelo (38 mg, 0,09 mmol, 44%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,05$  (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 9,4$  Hz, 3H), 7,51 (m, 4H), 6,22 - 6,05 (m, 1H), 5,63 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 3,94 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 187,8, 169,7, 169,3, 158,5, 150,9, 136,2, 132,7, 127,8, 127,7, 127,7, 126,8, 126,5, 126,5, 126,4, 126,3, 114,9, 68,5, 65,9, 65,1, 20,8, 20,7$ . **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2876, 2826, 2755, 1689, 1627, 1574. 1321, 1182, 1155, 1020, 990. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{SeNa}^+$ ] 457,0161, encontrado 457,0164.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +4,00$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 10.8 Procedimento para desproteção dos tioésteres



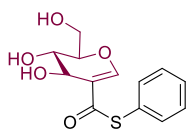
Esquema 81- Desproteção dos tioésteres.

Os tioésteres **28w** e **28z** (0,173 mmol, 1,0 equiv.) foram dissolvidos em diclorometano seco (1,1 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. Solução de BCl<sub>3</sub> 1,0 M em tolueno (2,6 mL, 15 equiv., 2,6 mmol) foi adicionada gota a gota, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3h. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando diclorometano e metanol como eluente (96:4).



O produto **28w** foi obtido como um óleo amarelo (37 mg, 0,117 mmol, 69%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,28 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H).

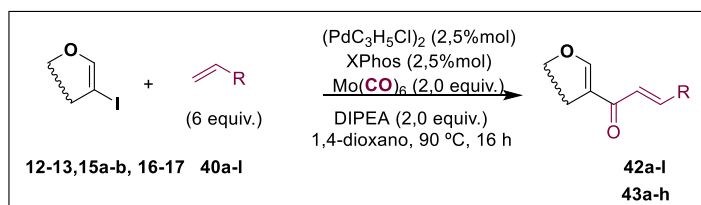
**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 183,0, 159,8, 154,7, 144,5, 135,4, 113,9, 104,6, 76,0, 67,1, 67,1, 63,8, 54,3. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3330, 3024, 2954, 2910, 2832, 1688, 1615, 1557, 1454, 1190, 1027, 982, 697. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>SNa<sup>+</sup>] 335,0560, encontrado 335,0557. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +46,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **28z** foi obtido como um óleo amarelo (27 mg, 0,096 mmol, 56%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,03 (s, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,22 - 5,13 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 2,72 (s, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,4, 143,1, 138,4, 134,4, 132,4, 127,1, 126,7,

103,0, 92,1, 68,1, 65,5, 61,6, 59,7. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3323, 3015, 2945, 2909, 2823, 1684, 1615, 1557, 1454, 1192, 1092, 988, 697. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>SNa<sup>+</sup>] 305,0454, encontrado 305,0449. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +46,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).

## 10.9 Procedimento geral: Reação de Heck carbonilativa



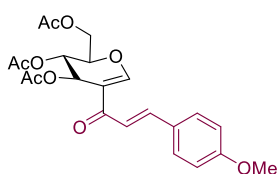
Esquema 82- Síntese dos ceto-glicosídeos.

A um tubo de ensaio seco com capacidade de 10-mL foi adicionado o 2-iodo-glicol protegido (**12**, **13**, **15a-b**, **16**, **17**) (0,15 mmol, 1,0 equiv.), (PdC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Cl)<sub>2</sub> (1,4 mg, 3,8%mol, 2,5 %mol), XPhos (1,8 mg, 3,8 %mol, 2,5 %mol), Mo(CO)<sub>6</sub> (79 mg, 0,30 mmol, 2,0 equiv.) e DIPEA (52 μL, 0,30 mmol, 2,0 equiv.). Posteriormente, fechou-se com um septo, inseriu-se uma agulha, deixou-se o tubo sob vácuo alguns minutos e ambientou-se o sistema com nitrogênio. Em seguida, com uma microsseringa, adicionou-se a olefina correspondente (0,9 mmol, 6,0 equiv.) e 1,4-dioxano (2,0 mL). A mistura de reação foi agitada vigorosamente a 90°C por 16 h. A mistura resultante foi evaporada e

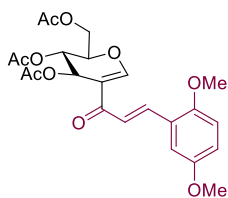
o bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando gradiente de acetato de etila (10% a 30%) em hexano.

### 10.10 Procedimento: Desproteção

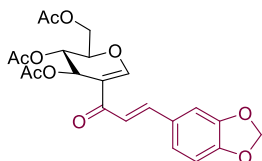
A um tubo seco de 10-mL foram adicionados o C-cetoglicosídeo **42i** (127 mg, 0,220 mmol, 1 equiv.) e diclorometano seco (1,1 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de  $\text{BCl}_3$  1,0 M em DCM (3,3 mL, 15 equiv., 3,3 mmol) foi adicionada gota a gota, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3h. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash utilizando uma mistura de metanol (4%) em diclorometano.



O produto **42a** foi obtido como um óleo amarelo (44,1 mg, 0,102 mmol, 68%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,72 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 6,90 – 6,75 (m, 3H), 5,85 (dd,  $J$  = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (t,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 2H), 4,12 (dd,  $J$  = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,15 – 1,96 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,4, 170,3, 169,5, 169,3, 161,5, 156,0, 143,3, 130,0, 127,5, 118,2, 114,4, 114,0, 74,8, 66,2, 62,2, 60,9, 55,4, 20,8, 20,7, 20,7. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2861, 1689, 1553, 1464, 1326, 1190, 1002. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}^+$ ] 455,1313, encontrado 455,1318.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +6,0 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ )

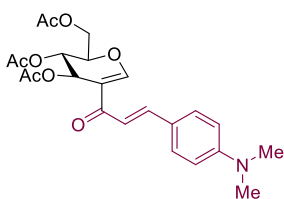


O produto **42b** foi obtido como um óleo amarelo (48,5 mg, 0,105 mmol, 70%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,85 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 6,98 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,16 (t,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 2H), 4,13 (dd,  $J$  = 11,9, 4,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,03 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,8, 169,3, 168,6, 168,3, 155,3, 152,5, 152,3, 137,9, 123,3, 120,7, 116,1, 113,1, 113,0, 111,5, 73,8, 65,2, 61,2, 60,0, 55,1, 54,8, 19,8, 19,7, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2855, 2821, 2756, 1687, 1574, 1443, 1326, 1182, 1151, 1013, 994. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 485,1418, encontrado 485,1424.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -22,8 (0,26,  $\text{CHCl}_3$ ).

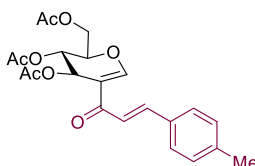


O produto **42c** foi obtido como um sólido amarelo (52,5 mg, 0,117 mmol, 78%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,78 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,90 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 5,21 (t,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,3, 170,3, 169,5, 169,3, 156,2, 149,8, 148,4, 143,3, 129,2, 124,9, 118,6, 114,0, 108,6, 106,5, 101,6, 74,9, 66,1, 62,1, 60,9, 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2859, 2820, 1687, 1598, 1572, 1540, 1456, 1443, 1186, 1151, 1002. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ] 469,1105, encontrado 469,1112.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -53,3 (0,21,  $\text{CHCl}_3$ ).

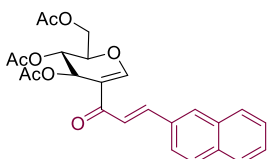




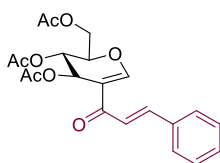
O produto **42d** foi obtido como um óleo amarelo (47,2 mg, 0,106 mmol, 71%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,70 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 15,0 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (d,  $J$  = 15,3 Hz, 1H), 6,64 – 6,56 (m, 2H), 5,90 – 5,84 (m, 1H), 5,15 (t,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 4,45 (m,  $J$  = 19,4, 6,7 Hz, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,99 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,4, 169,3, 168,6, 168,4, 154,3, 150,1, 143,3, 129,2, 121,5, 114,3, 113,0, 110,8, 73,7, 65,3, 61,4, 60,0, 39,1, 19,8, 19,7, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2861, 2829, 2712, 1689, 1574, 1559, 1527, 1475, 1186, 1145, 996, 791. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Na}^+$ ] 468,1629, encontrado 468,1629.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -115,5 (0,84,  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **42e** foi obtido como um óleo amarelo (40,6 mg, 0,097 mmol, 65%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,81 (s, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 15,4 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H), 7,00 (d,  $J$  = 15,4 Hz, 1H), 5,98 – 5,81 (m, 1H), 5,24 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,39 (m, 2H), 4,29 – 4,02 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 – 1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,4, 170,3, 169,5, 169,3, 156,3, 143,5, 140,9, 132,0, 129,7, 128,3, 119,5, 114,0, 74,9, 66,1, 62,1, 60,9, 21,5, 20,8, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2857, 2827, 2760, 1685, 1601, 1572, 1546, 1464, 1324, 1179, 1143, 991, 788. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 439,1363, encontrado 439,1369.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -30,5 (0,21,  $\text{CHCl}_3$ ).

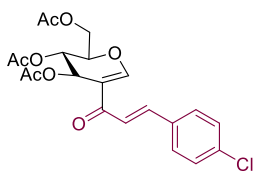


O produto **42f** foi obtido como um sólido amarelo (40,7 mg, 0,09 mmol, 60%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,90 (s, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 5H), 7,62 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 7,08 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 5,87 (dd,  $J$  = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 4,60 – 4,31 (m, 2H), 4,13 (dd,  $J$  = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,3, 169,3, 168,5, 168,2, 155,4, 142,5, 133,3, 132,3, 131,2, 129,3, 127,7, 127,5, 126,7, 126,3, 125,7, 122,5, 119,6, 113,1, 73,9, 65,1, 61,0, 59,9, 19,7, 19,7, 19,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2859, 2827, 2773, 2758, 1685, 1601, 1572, 1540, 1460, 1324, 1179, 1149, 992, 951, 728. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 475,1363, encontrado 475,1365.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -29,4 (0,17,  $\text{CHCl}_3$ ).

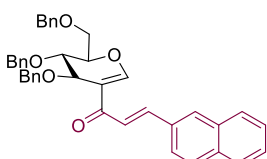


O produto **42g** foi obtido como um sólido amarelo (131 mg, 0,325 mmol, 65%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,81 (s, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 6,7, 3,0 Hz, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,03 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 5,87 (dd,  $J$  = 3,1, 1,6 Hz, 1H), 5,19 (t,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J$  = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J$  = 11,9, 4,0 Hz, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,4, 170,3, 169,5, 169,3, 156,6, 143,3, 134,7, 130,4, 128,9, 128,3, 120,5, 114,1, 74,9, 66,1, 62,0, 60,9, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2859, 2829, 1685, 1601, 1572, 1542, 1404, 1324, 1272, 1177, 1149, 992, 950, 881, 851, 743, 617, 567. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}^+$ ] 425,1207, encontrado 425,1222.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -30,2 (0,25,  $\text{CHCl}_3$ ). Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado.<sup>164</sup>

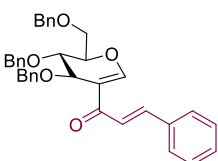
<sup>164</sup> M. Robichon, A. Bordessa, N. Lubin-Germain, A. Ferry, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3328-3339.



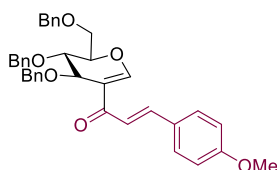
O produto **42h** foi obtido como um sólido amarelo (135 mg, 0,310 mmol, 62%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,81 (s, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 5,88 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 5,21 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (q,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J$  = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 4,16 (dd,  $J$  = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,1, 170,3, 169,5, 169,3, 156,6, 141,9, 136,3, 133,2, 129,4, 129,2, 121,0, 114,0, 75,00, 66,1, 61,9, 60,9, 20,7, 20,7, 20,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2857, 2827, 2756, 1689, 1572, 1553, 1445, 1326, 1184, 1153, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_8\text{Na}^+$ ] 459,0817, encontrado 459,0829.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -39,5$  (0,20  $\text{CHCl}_3$ ).



O produto **42j** foi obtido como um óleo amarelo (48,3 mg, 0,081 mmol, 54%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 – 7,10 (m, 23H), 4,64 – 4,57 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,45 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (q,  $J$  = 3,3, 2,3 Hz, 1H), 3,75 (t,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 3,68 (dd,  $J$  = 10,7, 7,6 Hz, 1H), 3,55 (dd,  $J$  = 10,6, 5,0 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 183,4, 158,6, 138,0, 137,7, 137,3, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 127,8, 127,8, 126,2, 125,9, 125,9, 125,4, 125,2, 121,3, 117,8, 117,8, 79,0, 73,4, 72,6, 71,6, 71,3, 68,2, 67,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2964, 2930, 2820, 1710, 1650, 1598, 1570, 1523, 1462, 1156, 1037, 998. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}^+$ ] 619,2455, encontrado 619,2459.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -20,2$  (0,55,  $\text{CHCl}_3$ ).

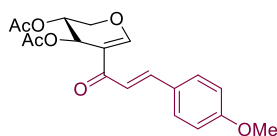


O produto **42k** foi obtido como um óleo amarelo (145 mg, 0,265 mmol, 53%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,88 (s, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J$  = 6,8, 2,9 Hz, 2H), 7,52 – 7,25 (m, 18H), 7,17 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 4,78 – 4,53 (m, 8H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,74 (dd,  $J$  = 10,8, 4,6 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,4, 156,5, 142,3, 138,4, 137,8, 137,5, 135,1, 130,1, 128,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,1, 127,9, 127,9, 127,8, 127,8, 121,4, 116,2, 77,7, 73,4, 72,6, 71,6, 71,5, 68,5, 66,9. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3030, 2968, 2934, 2814, 1710, 1654, 1580, 1568, 1520, 1458, 1156, 1132, 1052, 1032, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}^+$ ] 569,2298, encontrado 569,2296.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -37,0$  (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ). Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado.<sup>164</sup>

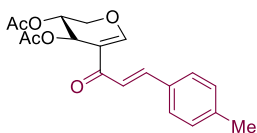


O produto **42l** foi obtido como um óleo amarelo (164 mg, 0,285 mmol, 57%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (s, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 15,4 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 15H), 7,04 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 6,94 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,77 – 4,49 (m, 8H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (dd,  $J$  = 10,7, 4,4 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,4, 161,3, 156,1, 142,1, 138,4, 137,9, 137,6, 129,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,8, 127,7, 119,1, 116,2, 114,4, 77,6, 73,4, 72,5, 71,6, 71,5, 68,5, 67,0, 55,4. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 2985, 2943, 2841, 1716, 1658, 1568, 1508, 1438, 1165,

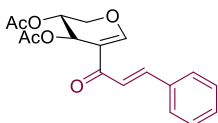
1001, 996. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>] 599,2404, encontrado 599,2406. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -40,0 (0,23, CHCl<sub>3</sub>).



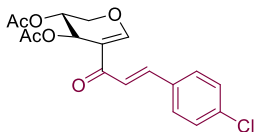
O produto **43a** foi obtido como um sólido amarelo (48,1 mg, 0,133 mmol, 89%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,04 – 6,86 (m, 3H), 5,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186,7, 169,6, 169,3, 161,5, 158,5, 143,0, 130,0, 127,6, 118,1, 114,4, 113,6, 65,5, 64,5, 60,7, 55,4, 21,0, 20,8. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2857, 2829, 2747, 1680, 1596, 1568, 1538, 1521, 1462, 1326, 1179, 1156, 1136, 992, 802, 780. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>] 383,1101, encontrado 383,1111. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -137,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **43b** foi obtido como um óleo amarelo (43,3 mg, 0,126 mmol, 84%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 7H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,7, 168,6, 168,2, 157,7, 142,3, 139,8, 131,1, 128,7, 127,3, 118,5, 112,7, 64,5, 63,6, 59,7, 20,5, 19,9, 19,8. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2857, 2827, 2758, 1685, 1600, 1570, 1466, 1326, 1287, 1182, 1160, 1043, 992, 883, 788. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>] 367,1152, encontrado 367,1153. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -94,4 (0,09, CHCl<sub>3</sub>).

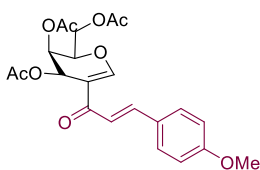


O produto **43c** foi obtido como um óleo amarelo (36,2 mg, 0,109 mmol, 73%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,6, 168,6, 168,2, 157,9, 142,2, 133,9, 129,3, 127,9, 127,5, 127,4, 127,2, 119,5, 112,7, 64,5, 63,6, 59,6, 19,9, 19,8. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2857, 2821, 2756, 1685, 1600, 1549, 1326, 1182, 1160, 994, 883, 743. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>] 353,0996, encontrado 353,0999. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -173,6 (0,07, CHCl<sub>3</sub>).

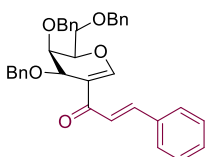


O produto **43d** foi obtido como um óleo amarelo (124 mg, 0,340 mmol, 68%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,83 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,06 – 5,00 (m, 1H), 4,44 (dt, *J* = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 12,6, 1,5 Hz, 1H), 2,05 (s, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186,4, 169,6, 169,3, 159,1, 141,7, 136,2, 133,29, 129,4, 129,2, 120,8, 113,7, 65,3, 64,6, 60,5, 21,0, 20,9. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2864, 2838, 1685, 1572, 1445, 1328, 1182, 1162, 994, 795. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>] 387,0606, encontrado 387,0601. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -175,0 (0,07, CHCl<sub>3</sub>).

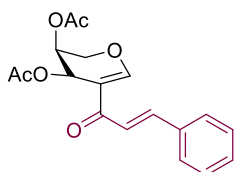




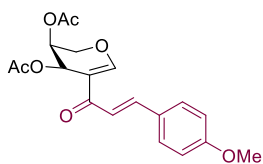
O produto **43e** foi obtido como um sólido amarelo (28,5 mg, 0,066 mmol, 44%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 3H), 6,21 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 5,1, 2,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 2H), 4,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,12 – 2,10 (m, 6H), 2,04 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,9, 170,5, 170,0, 169,5, 161,6, 155,7, 143,3, 130,0, 127,41, 118,6, 115,0, 114,4, 74,0, 64,9, 61,4, 61,2, 55,4, 20,7, 20,6, 20,5. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2857, 2821, 2756, 1687, 1600, 1570, 1542, 1464, 1326, 1188, 1136, 1009, 998, 804. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>Na<sup>+</sup>] 455,1313, encontrado 455,1324. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -13,6 (0,11, CHCl<sub>3</sub>).



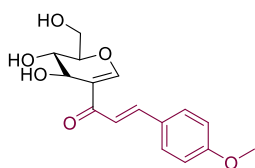
O produto **43f** foi obtido como um óleo amarelo (128 mg, 0,235 mmol, 47%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 18H), 7,04 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,87 – 4,49 (m, 8H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* = 5,5, 3,5 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 187,7, 156,2, 142,6, 139,0, 138,1, 137,6, 134,9, 130,2, 128,9, 128,6, 128,4, 128,2, 128,0, 127,9, 127,7, 127,7, 127,6, 127,6, 127,3, 121,6, 117,7, 77,2, 74,1, 73,8, 73,4, 71,6, 68,5, 66,3. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3029, 2864, 1658, 1568, 1559, 1466, 1330, 1136, 1052, 998. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>] 569,2298, encontrado 569,2304. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -39,6 (0,55, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **43g** foi obtido como um sólido amarelo (76 mg, 0,23 mmol, 46%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,8, 2,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 5,17 (ddd, *J* = 11,4, 4,6, 3,4 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 4,05 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,06 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,9, 170,0, 169,5, 158,8, 143,4, 134,7, 130,4, 128,9, 128,3, 120,5, 114,4, 65,4, 62,8, 60,6, 20,9, 20,7. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2935, 2898, 2795, 1685, 1582, 1564, 1462, 1335, 1203, 1110, 965. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>] 353,0996 encontrado 353,0999. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -258,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).

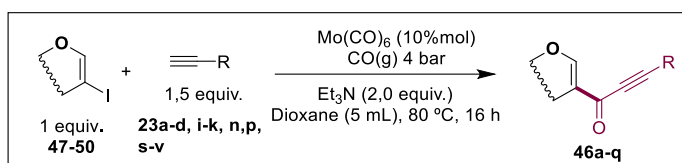


O produto **43h** foi obtido como um óleo amarelo (50 mg, 0,14 mmol, 28%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 3H), 6,25 (dd, *J* = 3,6, 1,5 Hz, 1H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 10,3, 4,8, 1,6 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,05 (m, *J* = 8,7 Hz, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185,9, 170,0, 169,5, 161,5, 158,4, 143,2, 130,0, 127,4, 118,2, 114,4, 114,3, 65,5, 62,7, 60,7, 55,4, 20,9, 20,7. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 2857, 2820, 2775, 1685, 1598, 1568, 1544, 1523, 1464, 1326, 1197, 1179, 1160, 1138, 983, 804, 771. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>] 383,1101, encontrado 383,1110. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -374,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



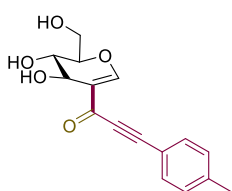
O produto **45** foi obtido como um sólido amarelo (53,2 mg, 0,173 mmol, 79%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,53 (s, 1H), 7,84 – 7,70 (m, 3H), 7,37 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,77 (q,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,83 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,39 (q,  $J$  = 1,7 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 185,1, 162,0, 148,0, 143,4, 130,1, 129,0, 127,2, 120,2, 114,1, 67,9, 67,8, 64,1, 54,5, 50,6. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3321, 3304, 3287, 2855, 2754, 1663, 1601, 1538, 1464, 1214, 1138, 1004. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}^+$ ] 329,0995, encontrado 329,0992.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +14,0 (0,05,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 10.11 Glico-alkinonas desprotegidas

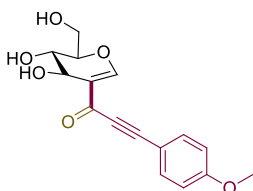


**Esquema 83-** Síntese das glico-alkinonas desprotegidas.

A um reator de 600 mL, de aço inoxidável com capacidade de pressão (1 a 100 bar) foi adicionado o correspondente a 2-iodoglicol **47-50** (0,5 mmol, 1,0 equiv.),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (0,05 mmol, 10 % mol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (139  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol, 2,0 equiv.), 1,4-dioxano (5 mL) e o correspondente alquino **23a-d, i-k, n, p, s-v** (0,75 mmol, 1,5 equiv.). O reator foi fechado com 6 parafusos e com 4 bar de pressão de monóxido de carbono foi pressurizado. Posteriormente, foi deixado *overnight* sob agitação e aquecimento no banho de silicone a 80°C. A mistura resultante foi evaporada e o resíduo purificado na coluna cromatográfica usando gradiente de 0- 10% em MeOH em DCM.

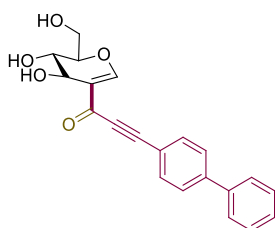


O produto **46a** foi obtido como um sólido branco (112,4 mg, 0,39 mmol, 78%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{MeOD}_4$ ):  $\delta$  = 8,04 (s, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 5H), 7,19 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 5H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 3H), 3,74 (dd,  $J$  = 12,7, 3,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{MeOD}_4$ ):  $\delta$  = 178,6, 163,5, 142,7, 133,8, 130,6, 120,2, 118,2, 91,7, 85,8, 83,7, 68,9, 63,7, 62,0, 21,7. **IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3227, 2820, 2756, 2125, 1562, 1270, 1177, 1156, 1032, 987, 789. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$ ], 311,0890, encontrado 311,0894.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +15,0 (0,1,  $\text{CHCl}_3$ ).

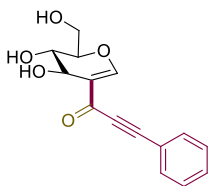


O produto **46b** foi obtido como um sólido amarelo (132,4 mg, 0,435 mmol, 87%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,03 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 5,27 – 5,17 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 176,3, 161,6, 161,5, 135,2, 119,4, 115,1, 111,7, 89,9, 85,6, 83,4, 67,3, 61,3, 60,6, 55,9. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3227, 2834, 2747, 2117, 1549, 1534, 1460, 1253,

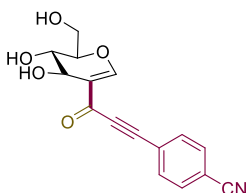
1212, 1156, 808. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[C_{16}H_{16}O_6 + H^+]$  345,1697, encontrado 345,1691.  $[\alpha]^{20}_D = +29,0$  (0,1,  $CHCl_3$ ).



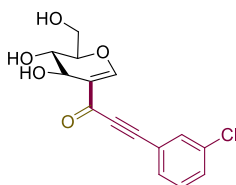
O produto **46c** foi obtido como um sólido amarelo (126,1 mg, 0,36 mmol, 72%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8,14$  (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 21,9$  Hz, 6H), 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,45 – 5,21 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,35 (d,  $J = 10,5$  Hz, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,71 (m, 1H), 3,65 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 176,1$ , 162,0, 142,6, 139,3, 129,6, 128,7, 127,5, 127,3, 119,5, 119,00, 88,9, 86,7, 83,54, 67,3, 61,2, 60,7. **IV** ( $\nu, cm^{-1}$ ) = 3232, 2844, 2747, 2115, 1546, 1544, 1460, 1260, 1210, 1115, 810. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[C_{21}H_{18}O_5Na^+]$  373,1046, encontrado 373,1042.  $[\alpha]^{20}_D = +7,0$  (0,05,  $CHCl_3$ ).



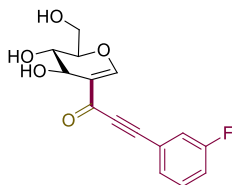
O produto **46d** foi obtido como um sólido amarelo (71,3 mg, 0,26 mmol, 52%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8,24$  (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 5,45 (d,  $J = 17,9$  Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,03 – 3,74 (m, 3H), 3,60 (s, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 175,7$ , 161,5, 132,6, 130,6, 128,9, 119,5, 119,0, 88,5, 85,5, 83,0, 66,8, 60,8, 60,2. **IV** ( $\nu, cm^{-1}$ ) = 3298, 2853, 2129, 1557, 1443, 1272, 1160, 994, 735, 670. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[C_{15}H_{14}O_5Na^+]$  297,0733, encontrado 297,0733.  $[\alpha]^{20}_D = +24,0$  (0,1,  $CHCl_3$ ).



O produto **46e** foi obtido como um sólido branco (86,8 mg, 0,29 mmol, 58%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8,14$  (s, 1H), 7,91 (dd,  $J = 6,1$  Hz, 4H), 5,34 – 5,28 (m, 1H), 5,26 – 5,23 (m, 1H), 4,92 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,72 (q,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 175,2$ , 162,3, 133,3, 132,6, 124,5, 119,1, 118,1, 112,7, 88,0, 86,0, 83,2, 66,7, 60,5, 60,1. **IV** ( $\nu, cm^{-1}$ ) = 3237, 3220, 2825, 2157, 1687, 1564, 1538, 1268, 1175, 985, 821. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[C_{16}H_{13}NO_5Na^+]$  322,0686, encontrado 322,0683.  $[\alpha]^{20}_D = +12,0$  (0,1,  $CHCl_3$ ).

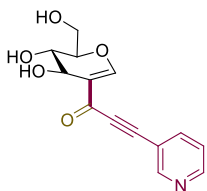


O produto **46f** foi obtido como um sólido branco (74,1 mg, 0,24 mmol, 48%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $MeOD_4$ ):  $\delta = 8,21$  (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,51 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,06 – 3,87 (m, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $MeOD_4$ ):  $\delta = 176,6$ , 162,6, 134,3, 131,9, 130,7, 130,5, 130,1, 121,9, 118,9, 87,5, 85,3, 82,4, 67,4, 62,2, 60,6. **IV** ( $\nu, cm^{-1}$ ) = 3255, 2831, 2132, 1426, 1363, 1272, 1162, 1061, 985, 763. **EMAR** (IES-TDV) calculado  $[C_{15}H_{13}ClO_5Na^+]$  331,0344, encontrado 331,0346.  $[\alpha]^{20}_D = -20,0$  (0,1,  $CHCl_3$ ).

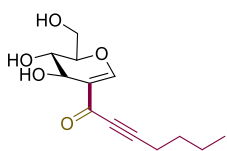


O produto **46g** foi obtido como um sólido branco (61,4 mg, 0,21 mmol, 42%). **RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $MeOD_4$ ):  $\delta = 8,26$  (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 4,61 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,15 – 3,93 (m, 3H), 3,47 (dd,  $J = 11,6, 8,9$  Hz,

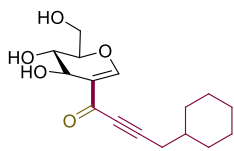
1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 178,1, 164,1, 163,1 (d, *J* = 144,1 Hz), 132,1 (d, *J* = 8,6 Hz), 130,0 (d, *J* = 3,1 Hz), 123,3 (d, *J* = 9,5 Hz), 120,4 (d, *J* = 9,0 Hz), 120,1, 119,1 (d, *J* = 21,5 Hz), 89,2, 86,5, 83,9, 68,9, 63,7, 62,1. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3226, 2836, 2129, 1527, 1428, 1384, 1158, 979. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>] 315,0639, encontrado 315,0648. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -143,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



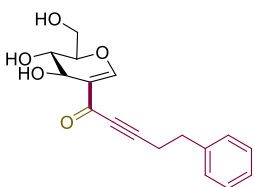
O produto **46h** foi obtido como um sólido amarelo (90,8 mg, 0,33 mmol, 66%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,85 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,26 (dd, *J* = 22,0, 4,1 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 175,8, 162,6, 153,3, 151,0, 140,5, 124,1, 119,5, 117,4, 88,4, 85,5, 83,6, 67,2, 61,1, 60,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3138, 2037, 1933, 1536, 1493, 1510, 1151, 987. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>] 276,0866, encontrado 276,0867. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -67,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



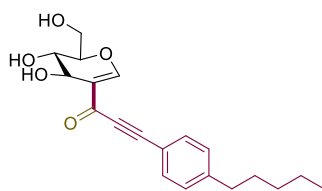
O produto **46j** foi obtido como um sólido branco (25,4 mg, 0,1 mmol, 20%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,05 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 3H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 160,9, 146,6, 81,1, 78,7, 72,1, 68,5, 66,4, 61,3, 59,5, 28,6, 20,6, 16,6, 11,3. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3206, 2836, 2761, 2129, 1598, 1536, 1411, 1250, 1100, 980. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>] 277,1046, encontrado 277,1040. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +58,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



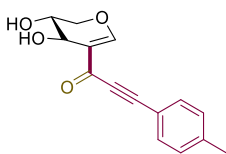
O produto **46k** foi obtido como um sólido amarelo (33 mg, 0,115 mmol, 23%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,05 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,05 – 3,83 (m, 5H), 2,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 6H), 1,41 – 1,09 (m, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 178,9, 163,3, 120,2, 93,7, 83,6, 79,8, 68,8, 63,7, 62,0, 38,3, 33,8, 27,2, 27,2, 27,2. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3209, 2823, 2757, 2136, 1566, 1529, 1402, 1259, 1177, 979, 806. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>] 295,1540, encontrado 295,1546. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +26,0 (0,05, CHCl<sub>3</sub>).



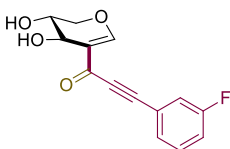
O produto **46l** foi obtido como um sólido amarelo (51,4 mg, 0,17 mmol, 34%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,68 (s, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 5,17 (m, 2H), 4,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 175,8, 160,9, 140,0, 128,4, 128,3, 126,3, 118,8, 91,4, 82,8, 78,4, 66,7, 60,5, 60,1, 33,1, 19,9. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3204, 2835, 2767, 2133, 1564, 1533, 1412, 1250, 1170, 810. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>] 325,1046, encontrado 325,1048. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +62,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



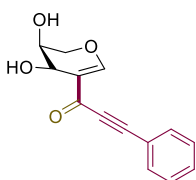
O produto **46m** foi obtido como um sólido amarelo (58,5 mg, 0.17 mmol, 34%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,20 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,07 – 3,85 (m, 3H), 3,41 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 177,2, 162,1, 146,2, 132,5, 128,6, 118,8, 117,1, 90,3, 84,4, 82,3, 67,5, 62,4, 60,6, 35,5, 31,1, 30,6, 22,1, 12,9. **IR** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3210, 2842 2769, 2130, 1568, 1529, 1410, 1215, 1160, 960. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>] 345,1697, encontrado 345,1699. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +36,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **46n** foi obtido como um sólido branco (115 mg, 0,445 mmol, 89%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,49 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 178,6, 164,8, 142,8, 133,9, 130,7, 120,1, 118,3, 91,9, 86,0, 68,8, 67,2, 61,1, 21,8. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3274, 2123, 1551, 1203, 1166, 1015, 991, 966, 799. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>] 281,0784, encontrado 281,0781. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -194,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).

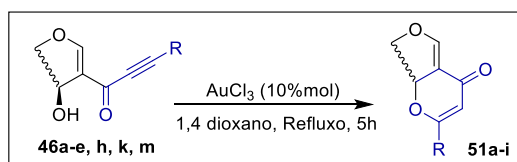


O produto **46o** foi obtido como um sólido branco (68 mg, 0,26 mmol, 52%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,24 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,96 (s, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 176,7, 163,8, 162,4 (d, *J* = 246,5 Hz), 160,7, 130,5 (d, *J* = 8,6 Hz) 128,5 (d, *J* = 3,1 Hz) 121,9 (d, *J* = 9,5 Hz), 118,7 (d, *J* = 3,1 Hz), 117,5 (d, *J* = 21,5 Hz), 87,8, 85,0, 67,4, 65,8, 59,6. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3265, 2130, 1536, 1440, 1380, 1275, 1210, 1156, 980, 860. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>] 263,0714, encontrado 263,0717 [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -168,0.



O produto **46p** foi obtido como um sólido amarelo (50 mg, 0,205 mmol, 41%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,14 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,92 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 176,1, 163,7, 148,8, 132,5, 130,4, 128,5, 119,9, 89,8, 84,9, 69,8, 66,5, 64,2. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3278, 2823, 2130, 1559, 1344, 1276, 1164, 1030, 959, 735). **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>] 245,0808, encontrado 245,0806. [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -159,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).

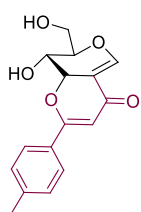
## 10.12 Glico-flavona: Ciclização



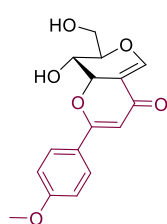
Esquema 84- Ciclização das glico-alkinonas desprotegidas.



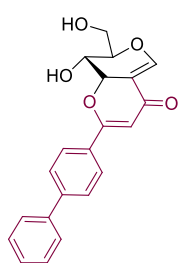
A um tubo de 10 mL foi adicionado a glico-alquinona (**46a-e, h, k, m**) (0,2 mmol, 1,0 equiv.) e o AuCl<sub>3</sub> (0,02 mmol, 6 mg). O tubo foi lacrado com um septo e ambientado com N<sub>2</sub>. 1,4-dioxano seco (2 mL) foi adicionado e a reação foi agitada vigorosamente a 80°C por 3h. O bruto reacional foi purificado na coluna cromatográfica fase usando gradiente de 0-10% em MeOH em DCM.



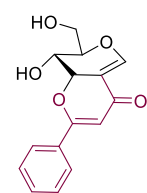
O produto **51a** foi obtido como um sólido branco (43 mg, 0,148 mmol, 74%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 17,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 181,6, 168,0, 151,0, 142,2, 130,1, 129,8, 126,8, 108,9, 102,4, 80,8, 79,4, 64,7, 59,9, 21,5. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3306, 2829, 1600, 1538, 1460, 1341, 1210, 1143, 1095, 1026, 808. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>] 289,1071, encontrado 289,1072. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -344,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



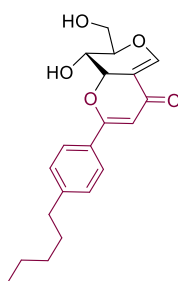
O produto **51b** foi obtido como um sólido amarelo (47 mg, 0,154 mmol, 77%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 22,9, 10,7 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 184,9, 171,5, 164,4, 152,8, 129,8, 126,00, 115,2, 109,8, 101,7, 81,7, 80,5, 66,2, 61,3, 56,0. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3306, 2829, 1600, 1538, 1460, 1341, 1210, 1143, 1095, 1026, 808. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>+H<sup>+</sup>]305,1020, encontrado 305,1024. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -194,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **51c** foi obtido como um sólido amarelo (44 mg, 0,126 mmol, 63%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,45 – 7,26 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 181,6, 167,5, 151,2, 143,5, 139,4, 131,8, 129,5, 128,7, 127,5, 127,5, 127,3, 108,9, 103,1, 80,8, 79,5, 64,8, 59,9. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3229, 2827, 2758, 1601, 1538, 1367, 1210, 1032, 1022, 747, 676. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>] 351,1227, encontrado 351,1227. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -249,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).

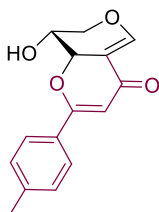


O produto **51d** foi obtido como um sólido branco (30,7 mg, 0,112 mmol, 56%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 8,42 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 7,56 – 7,34 (m, 3H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,90 – 3,74 (m, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD): δ = 183,1, 158,0, 150,1, 132,8, 130,8, 128,6, 128,4, 106,9, 140,4, 80,4, 79,5, 67,9, 64,0. **IV** (ν, cm<sup>-1</sup>) = 3308, 2836, 1605, 1542, 1466, 1344, 1200, 1140, 1015, 890. **EMAR** (IES-TDV) calculado [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>]: 275,0914, encontrado 275,0920. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -359,0 (0,1, CHCl<sub>3</sub>).



O produto **51e** foi obtido como um sólido amarelo (42 mg, 0,122 mmol, 61%). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>): δ = 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,53 (t,

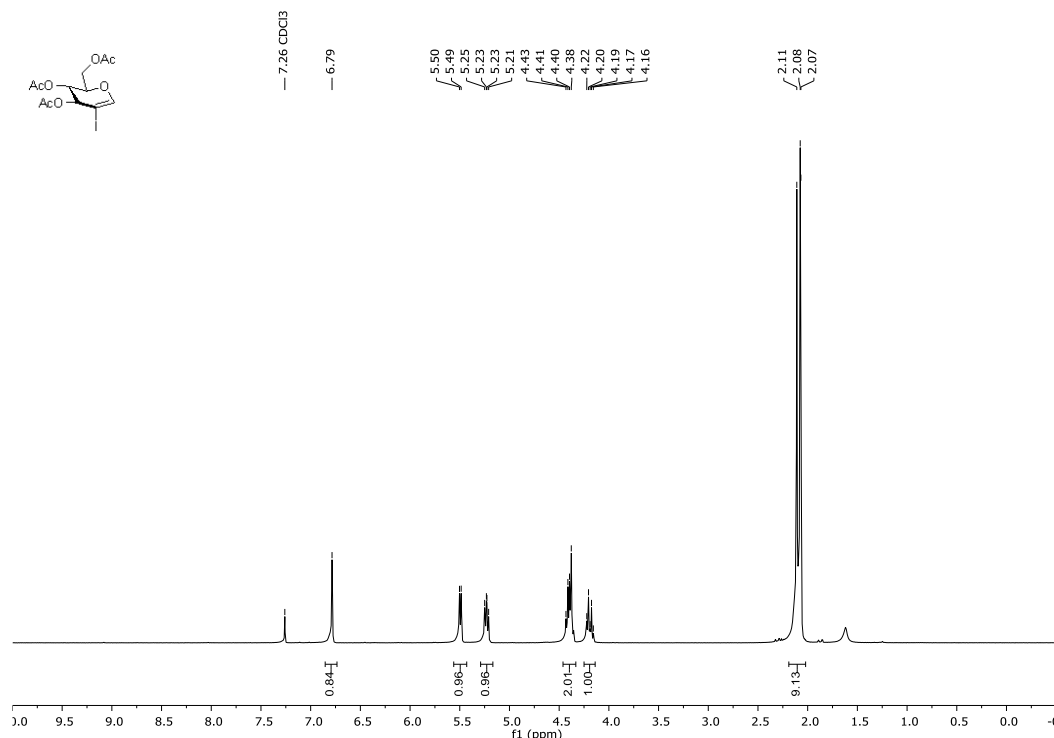
$J = 7,8$  Hz, 2H), 1,28 – 1,19 (m, 4H), 0,80 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, MeOD):  $\delta = 183,0, 169,7, 151,0, 147,0, 129,4, 128,0, 126,0, 107,8, 100,7, 79,8, 78,6, 64,2, 59,3, 34,9, 30,6, 30,1, 21,6, 12,4$ . **IV** ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ) = 3215, 2829, 2762, 1603, 1540, 1369, 1208, 1030, 1018, 780. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{H}^+$ ]: 345,1697, encontrado 345,1691.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -169,0$  (0,1,  $\text{CHCl}_3$ ).



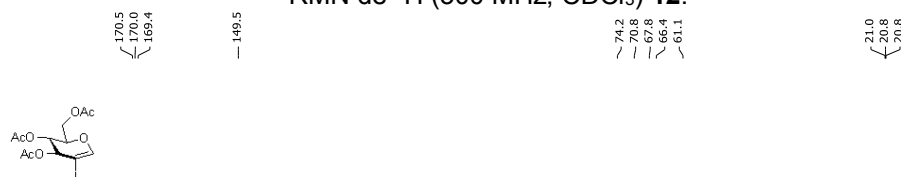
O produto **51g** foi obtido como um sólido amarelo (23 mg, 0,088 mmol, 44%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{MeOD}_4$ ):  $\delta = 7,82$  (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,01 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, MeOD):  $\delta = 185,1, 171,5, 153,5, 144,0, 131,0, 130,5, 127,8, 109,8, 102,7, 80,0, 69,8, 66,2, 21,5$ . **IV** ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ) = 3309, 2858, 1620, 1542, 1460, 1344, 1200, 1141, 1080, 810. **EMAR** (IES-TDV) calculado [ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4 + \text{H}^+$ ] 259,0965, encontrado 259,0964.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -194,0$  (0,1,  $\text{CHCl}_3$ ).

# 11 ESPECTROS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ E

$^{19}\text{F}$

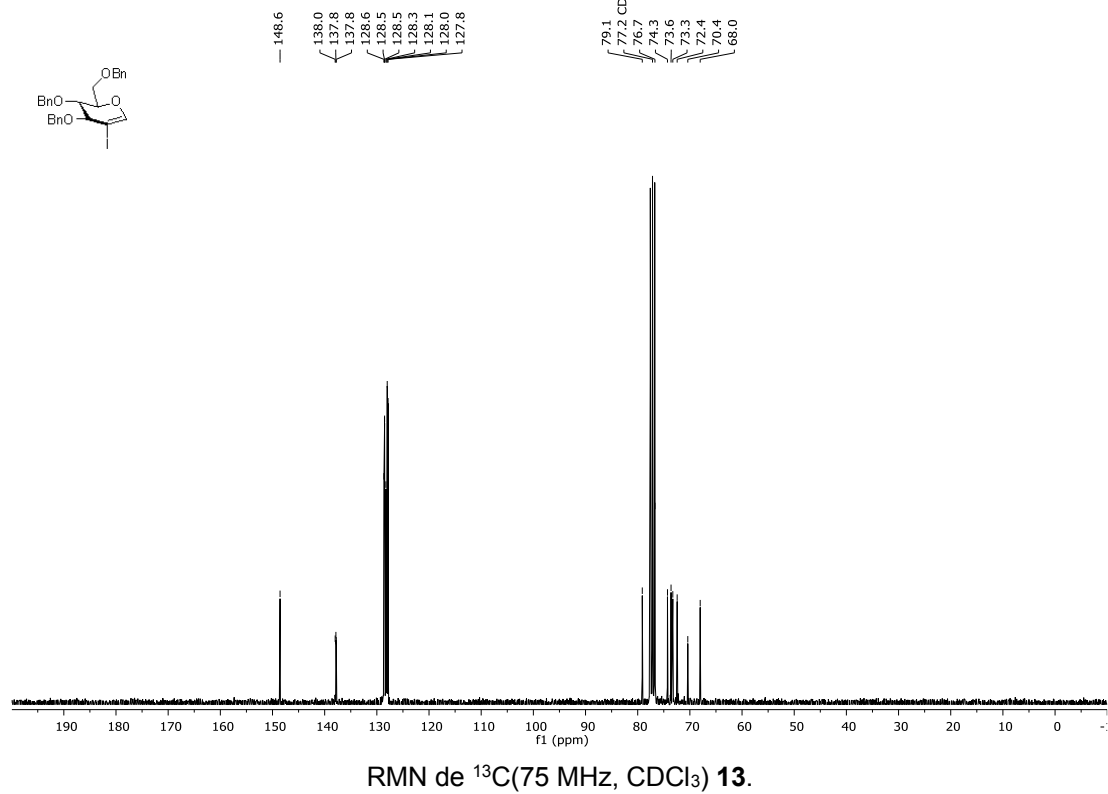
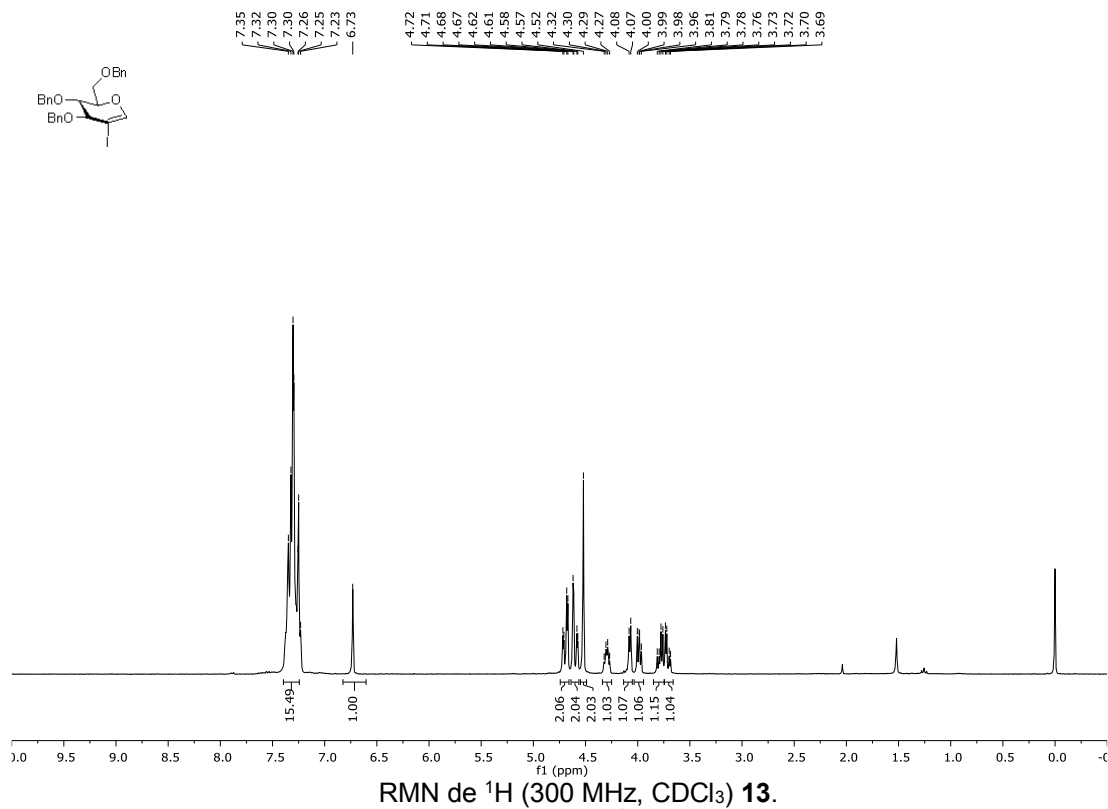


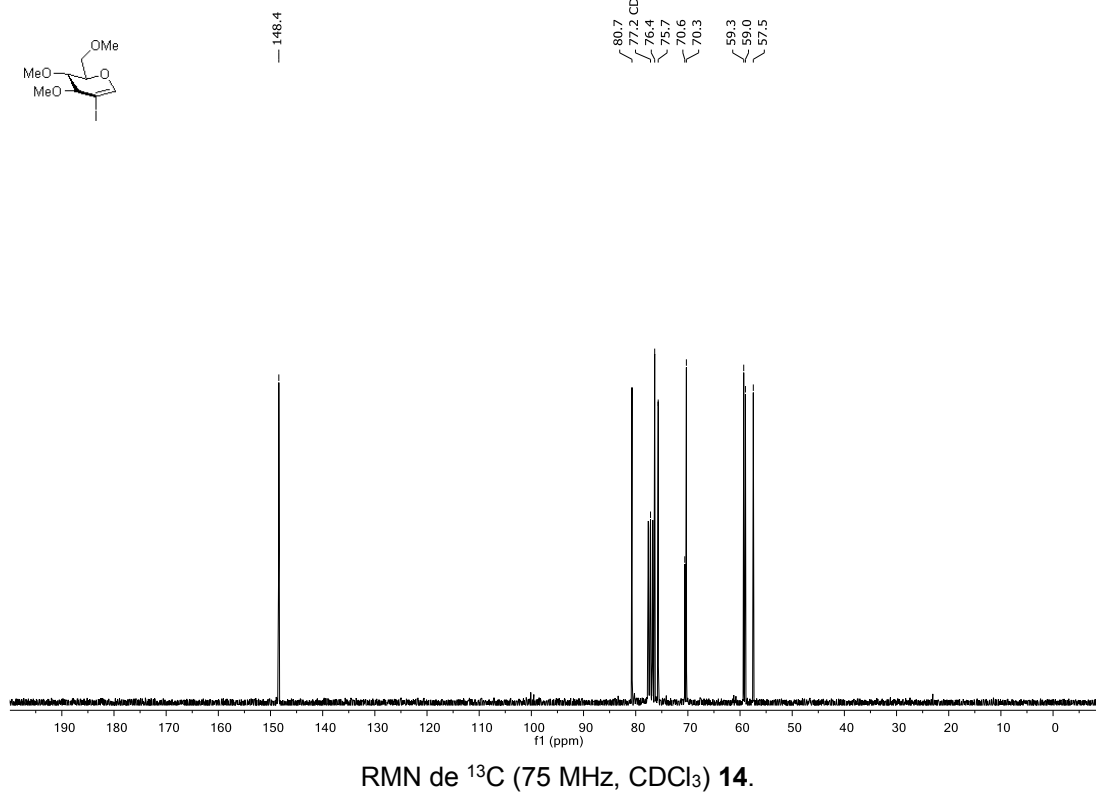
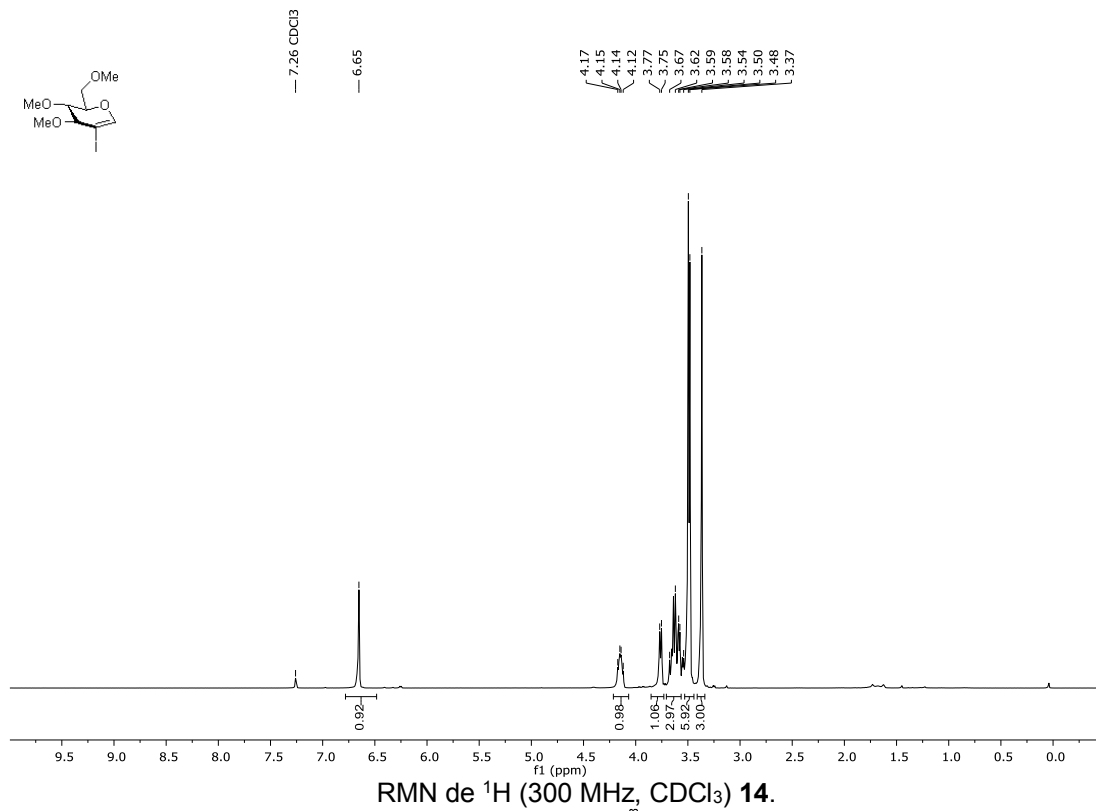
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12.

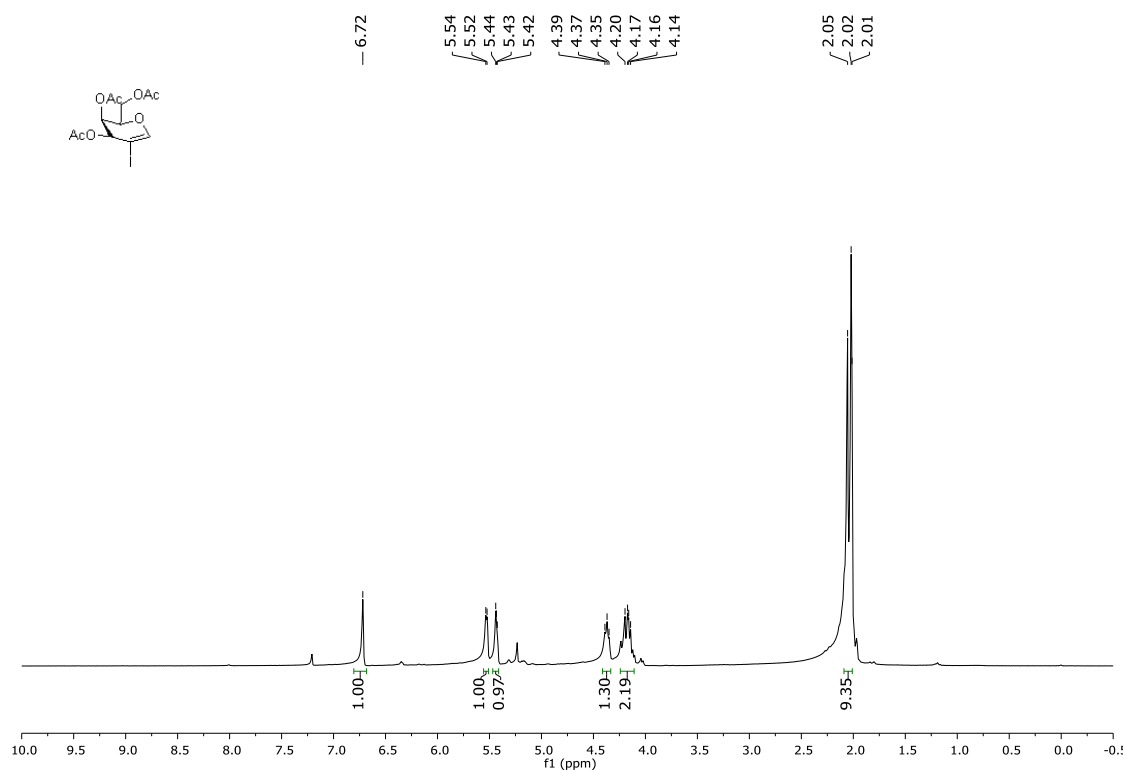


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12.

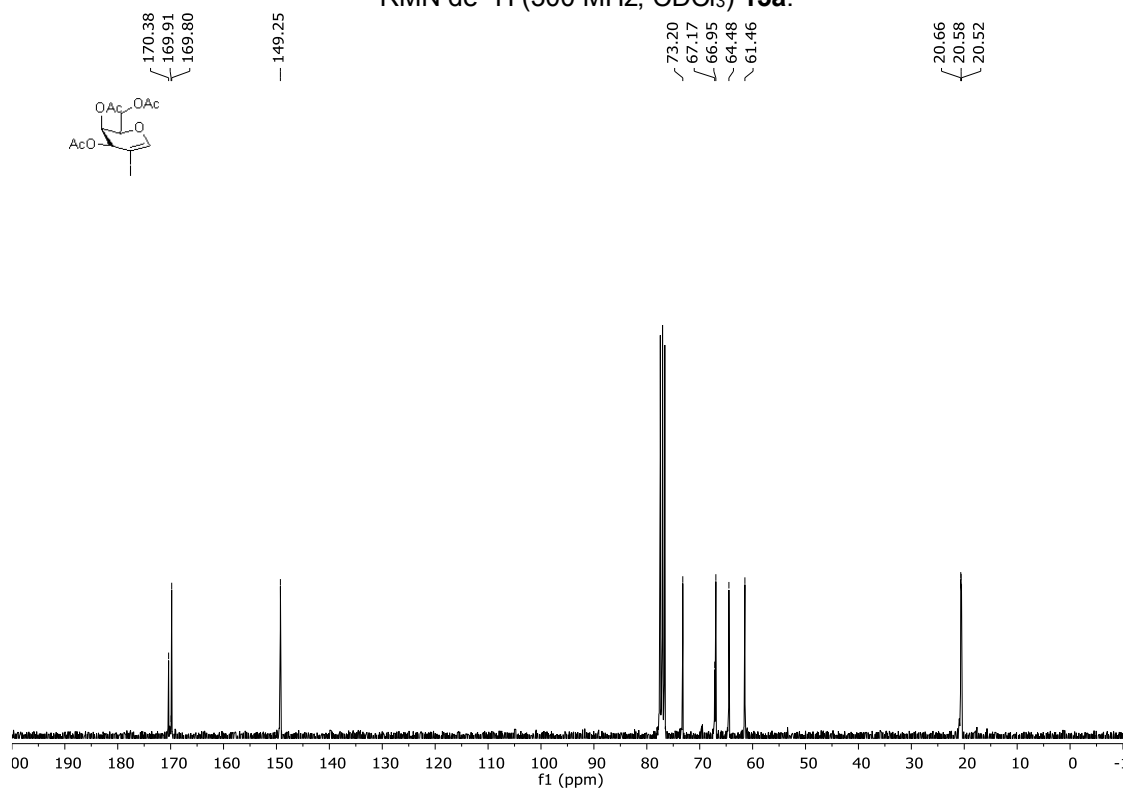




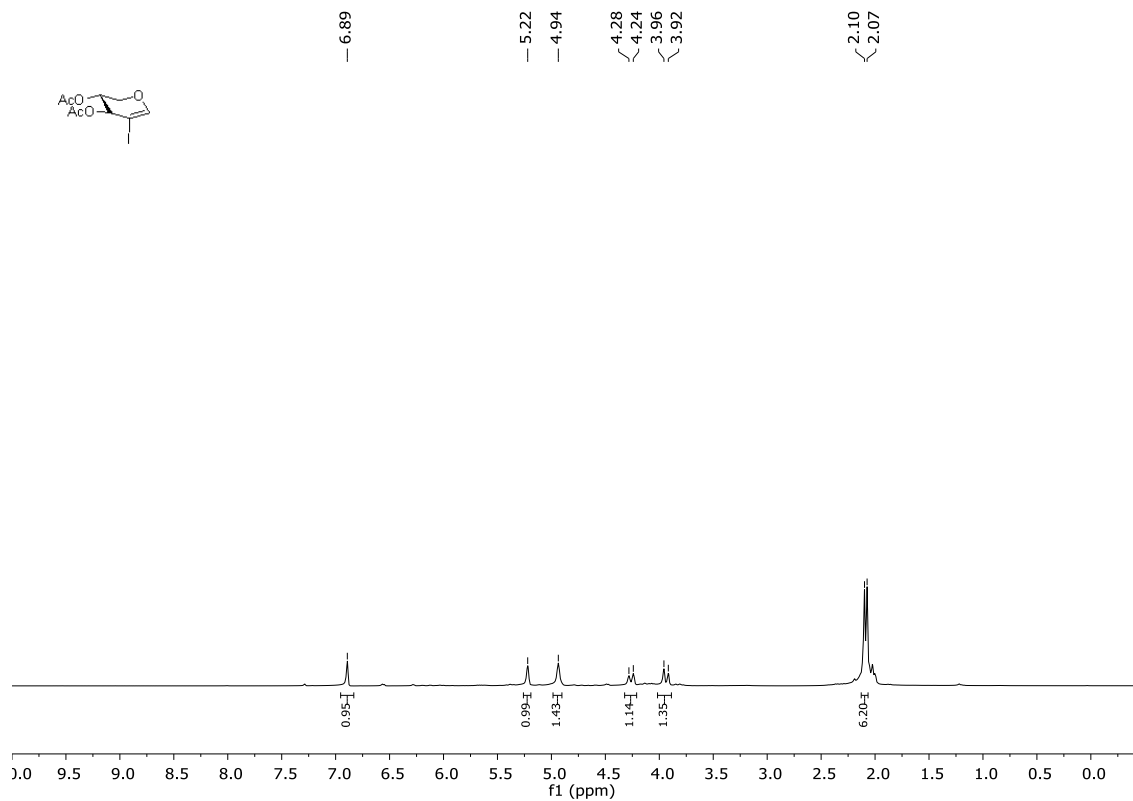




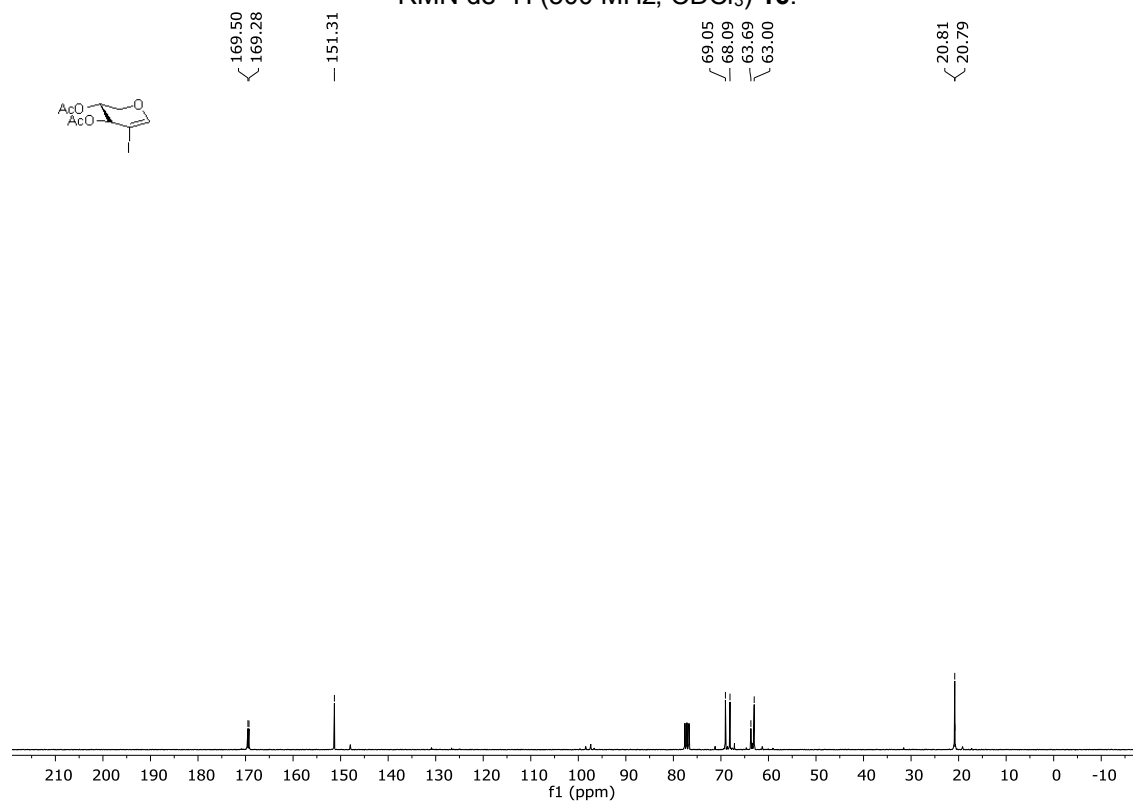
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **15a**.



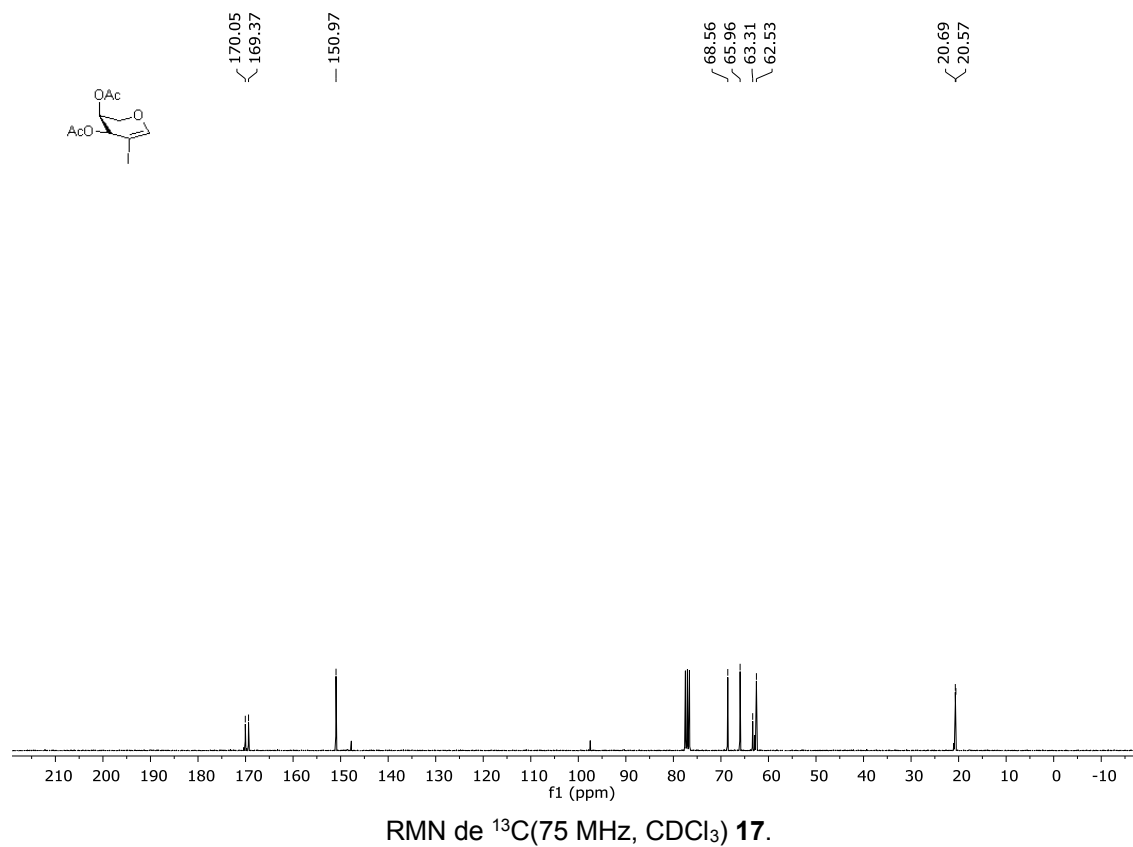
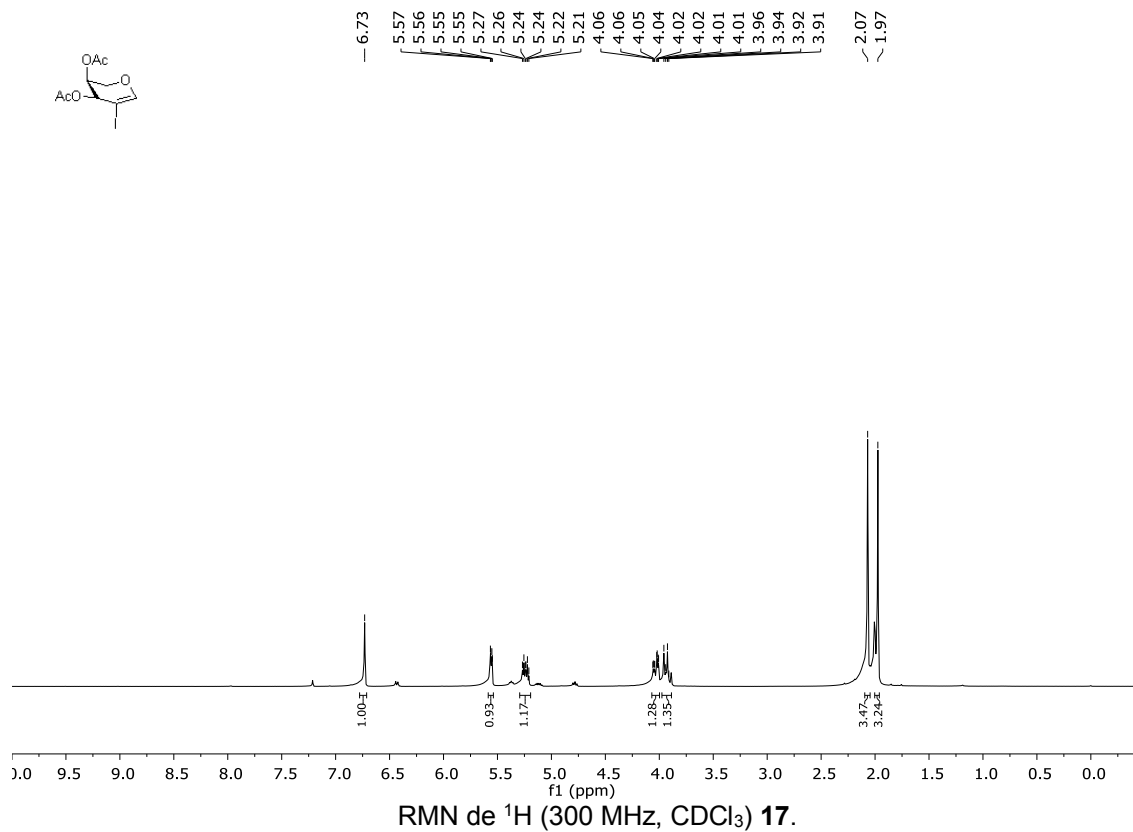
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **15a**.

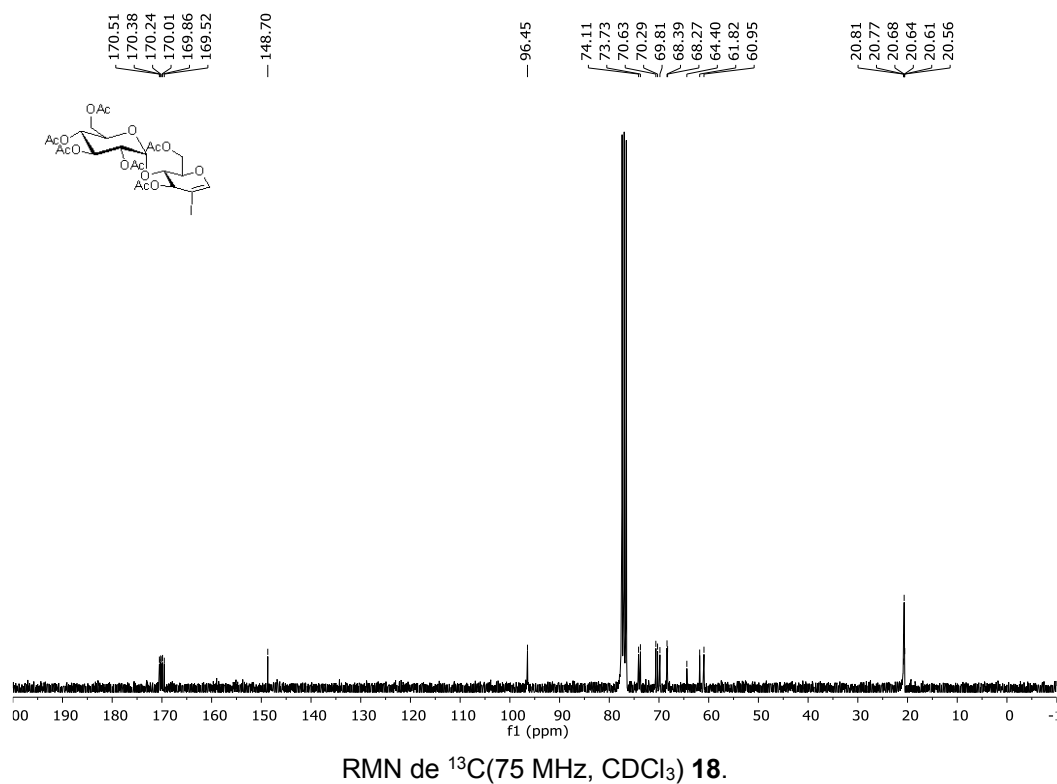
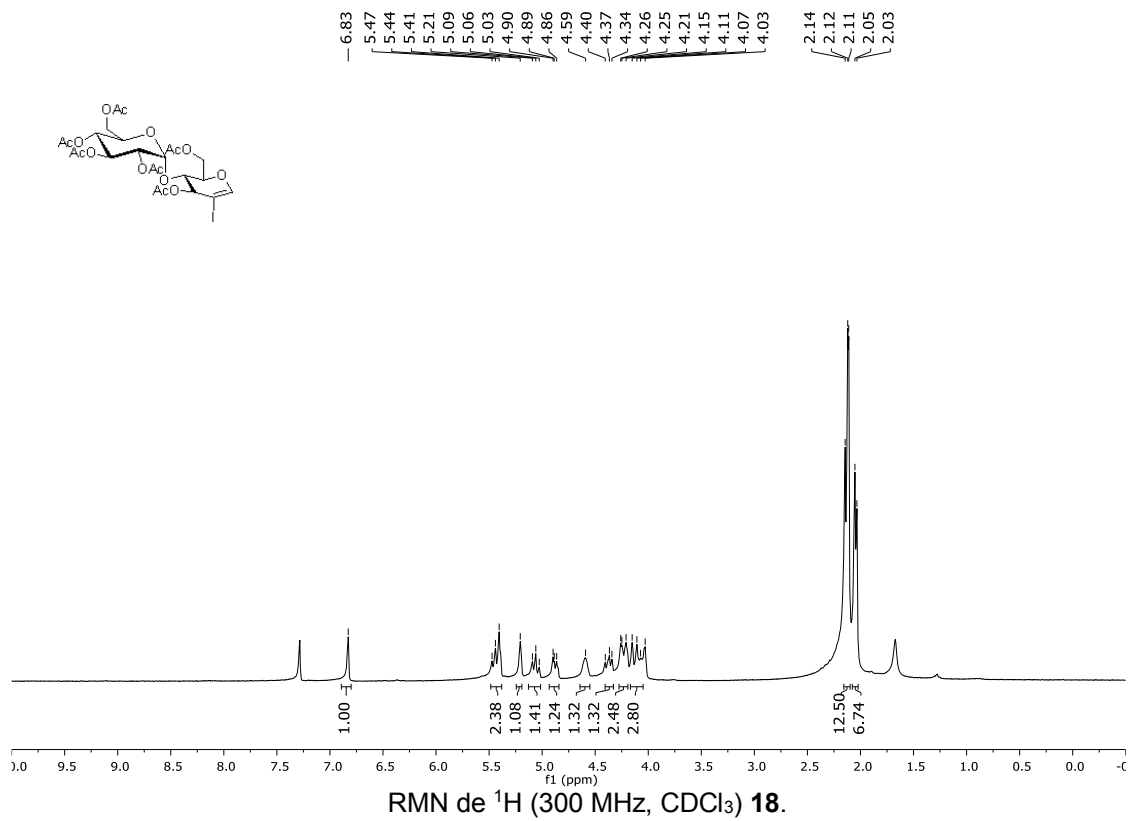


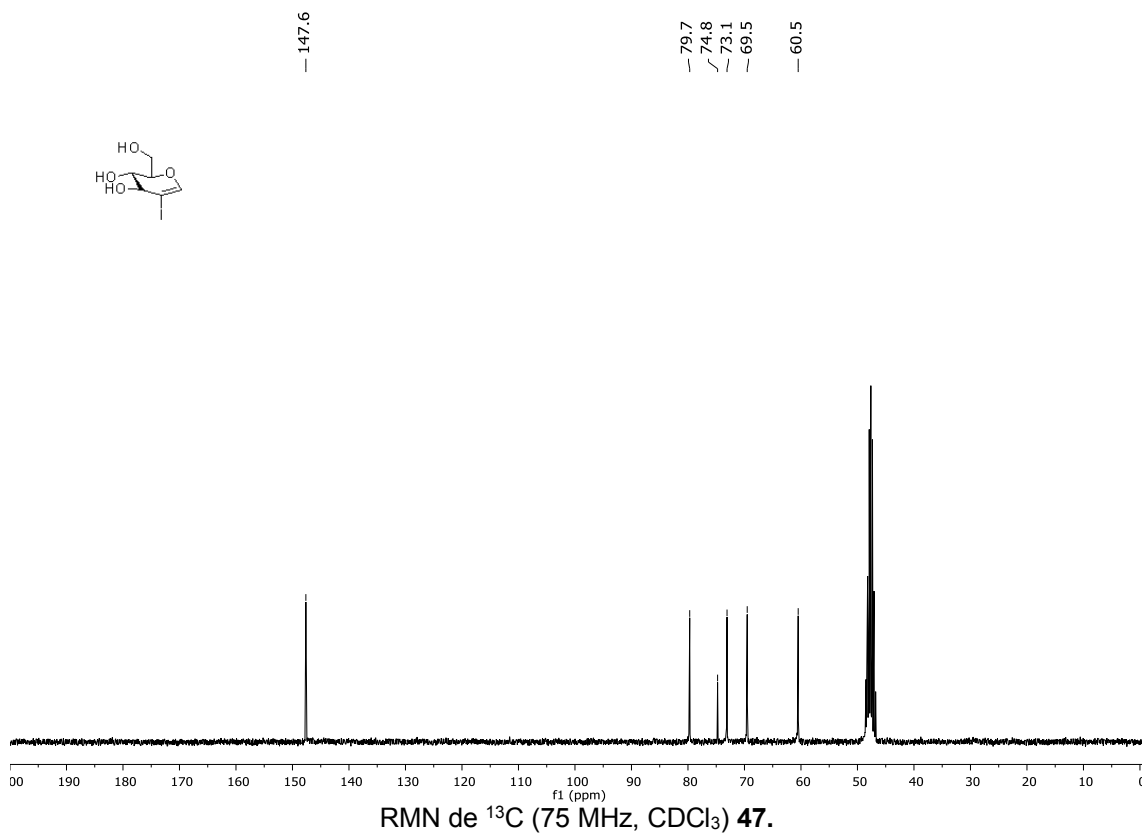
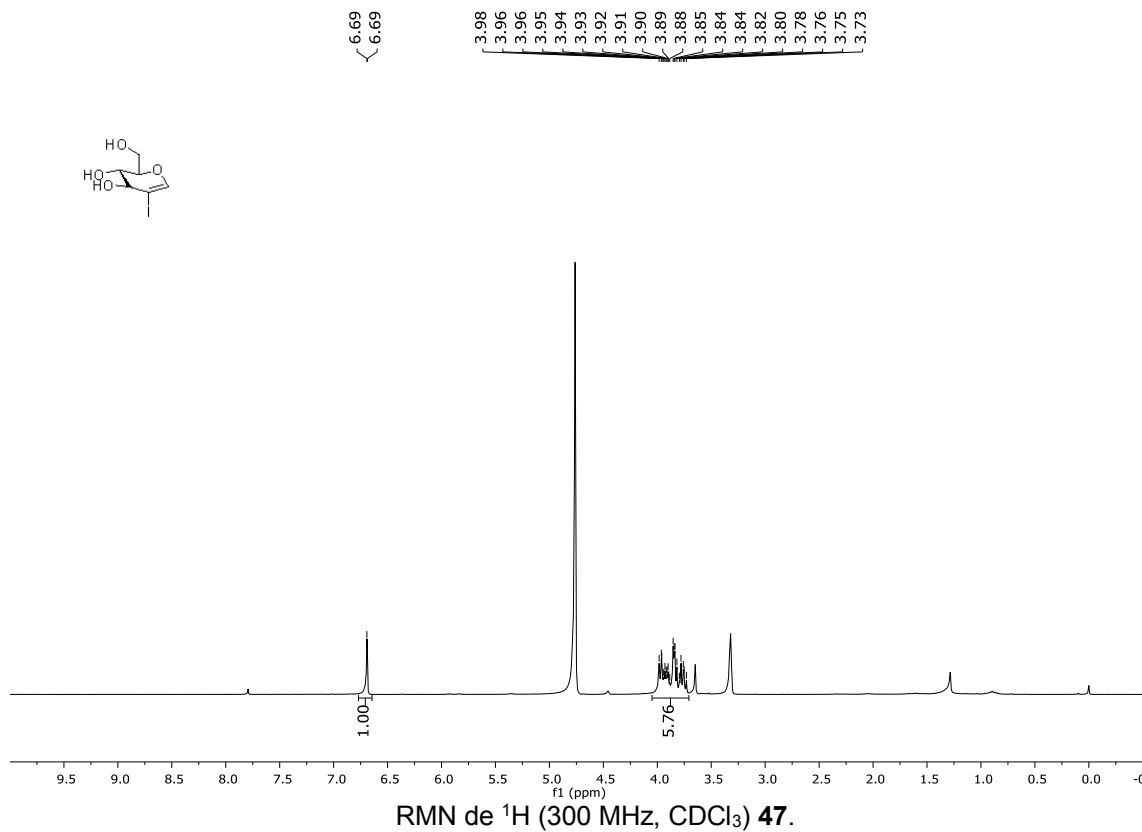
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **16**.

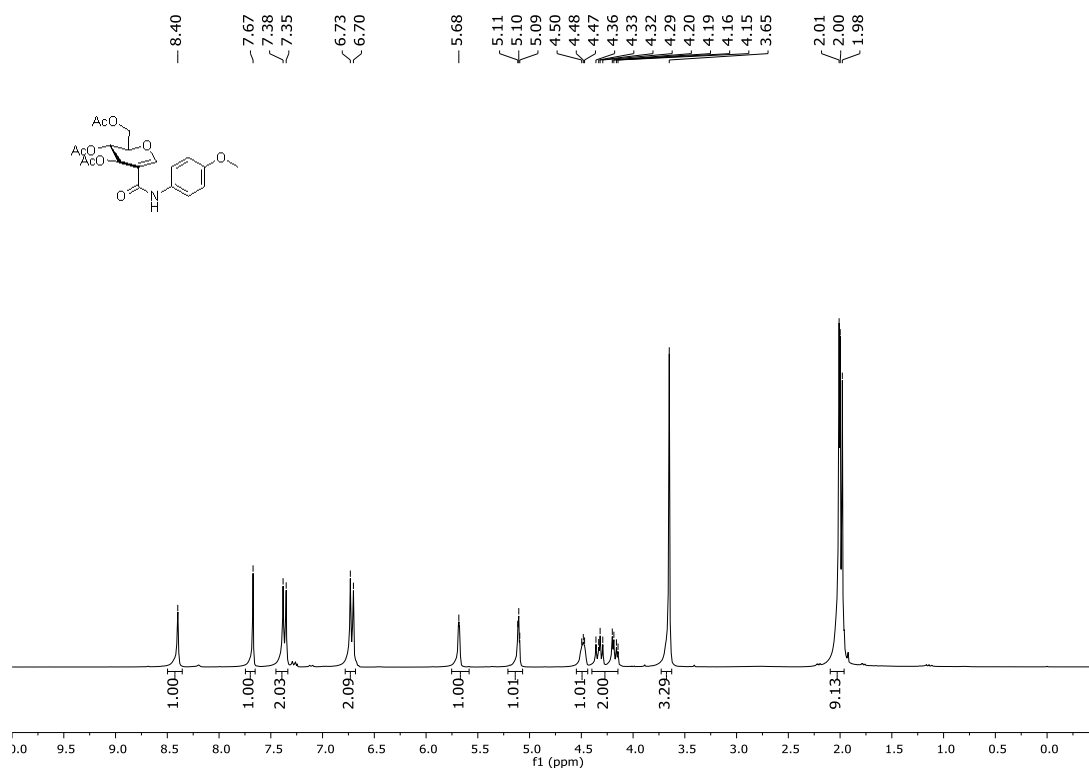


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **16**.

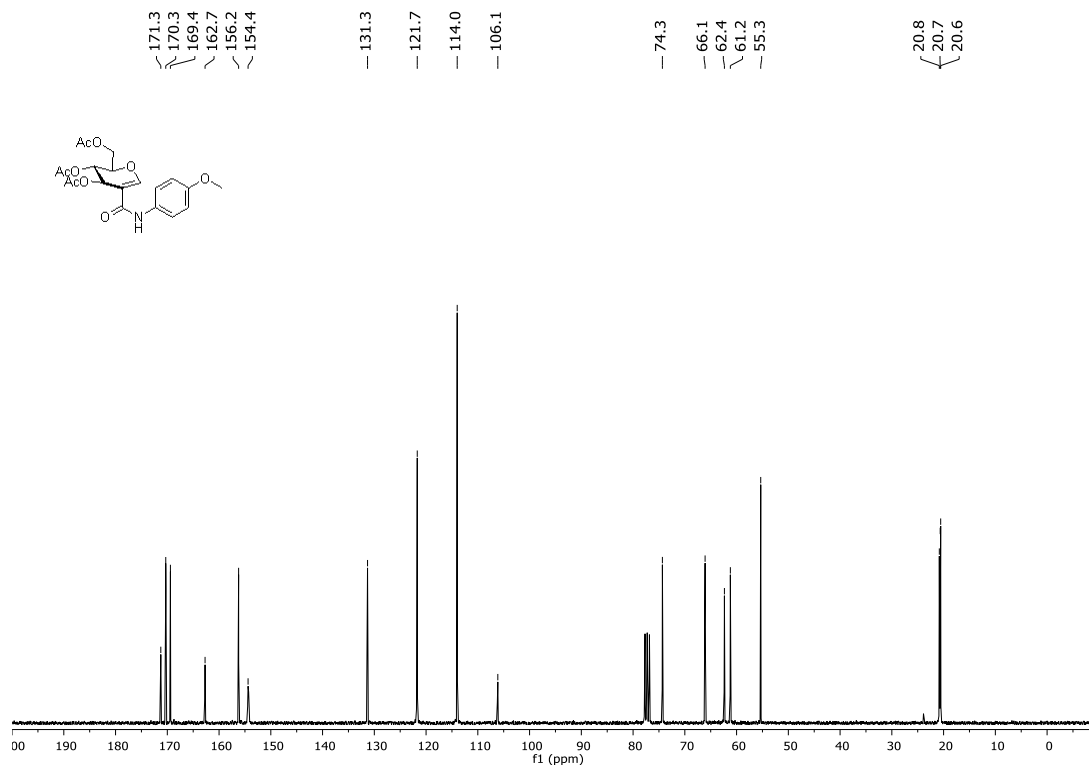






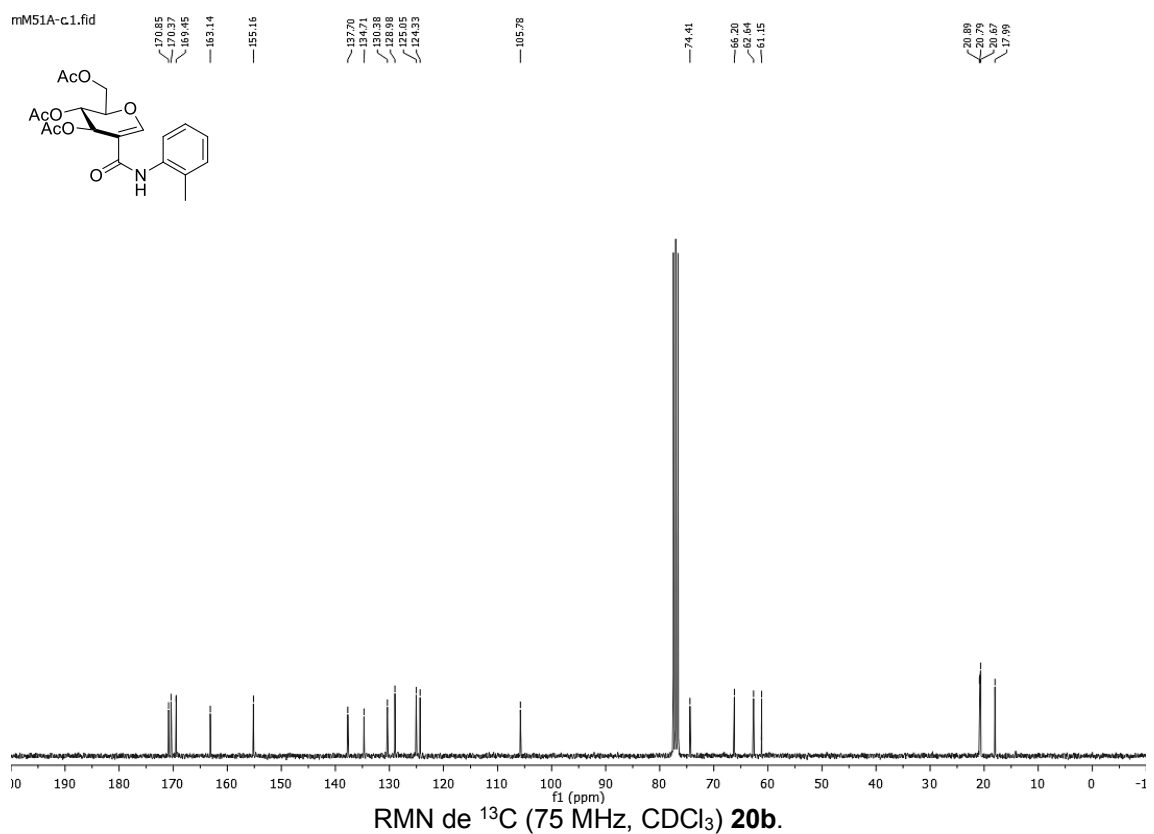
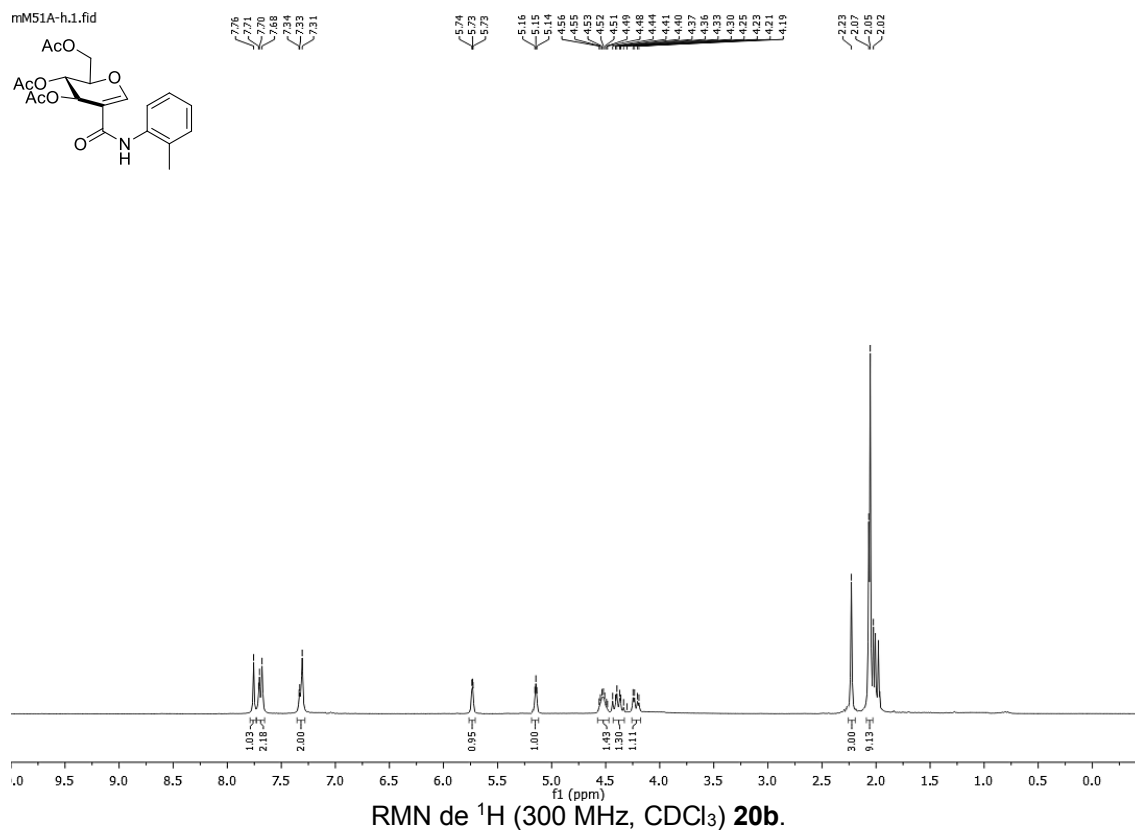


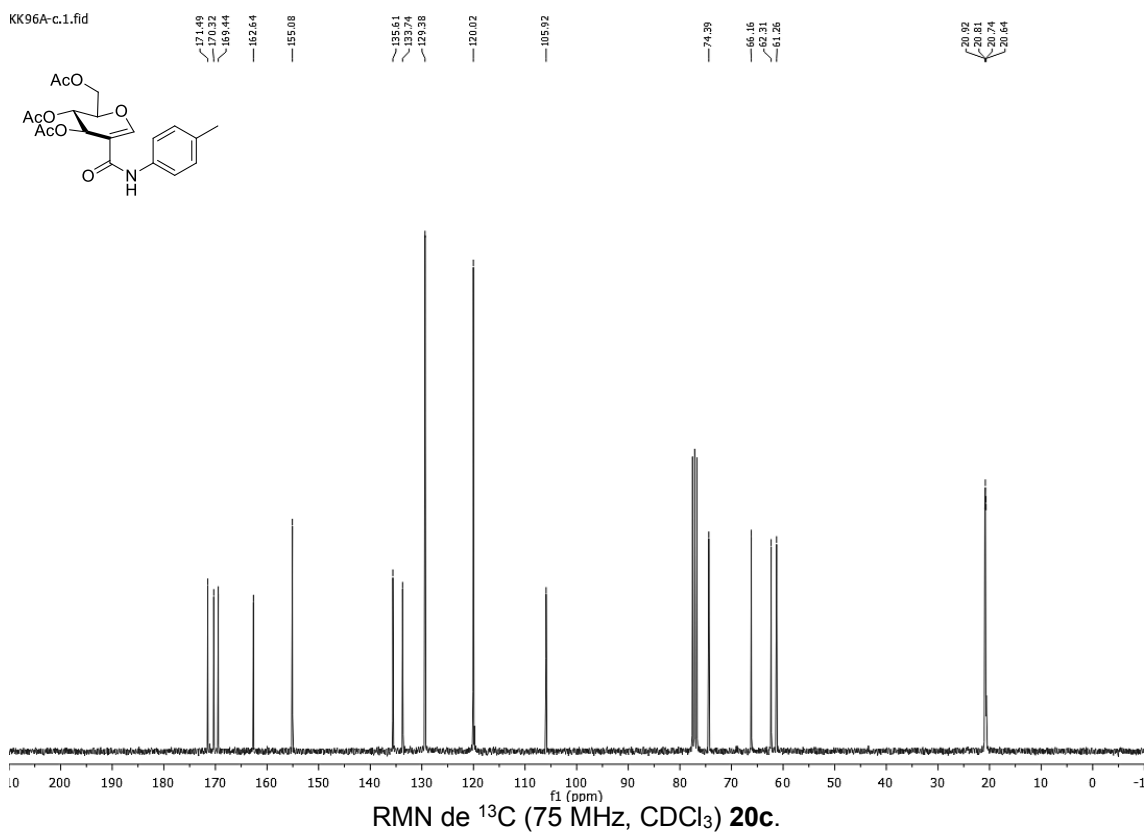
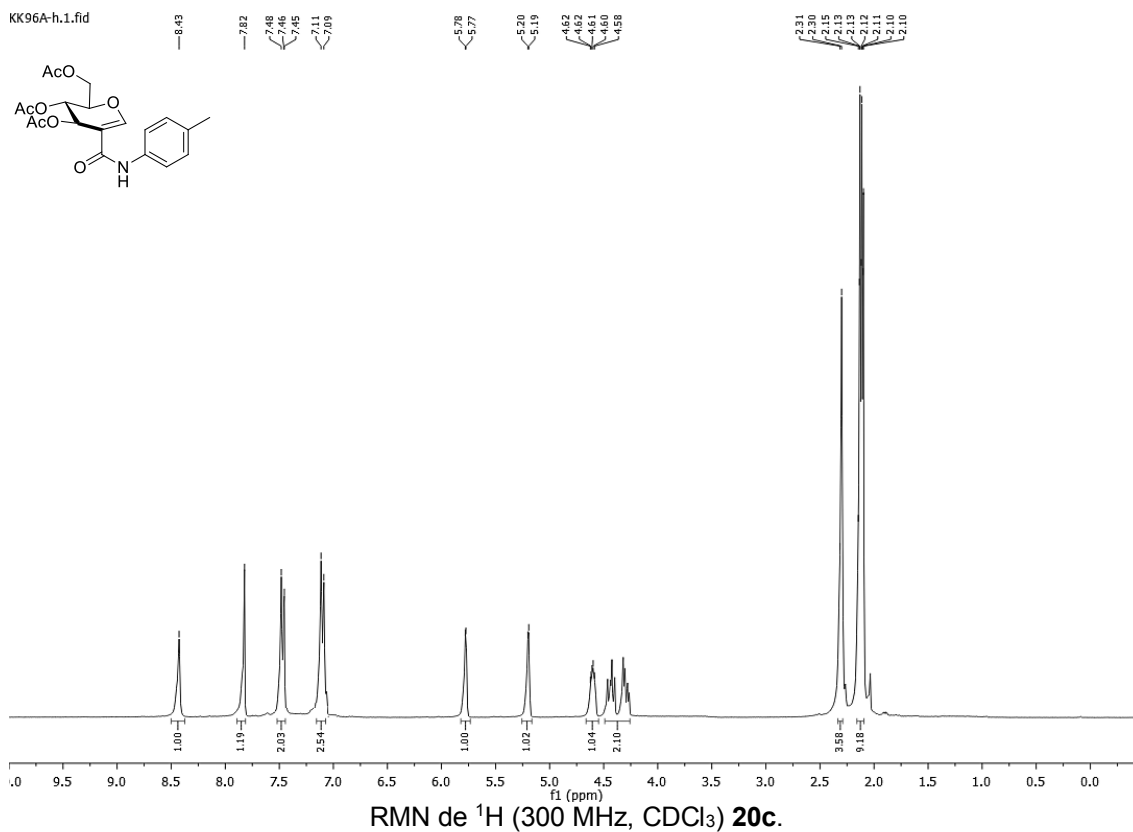
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20a.

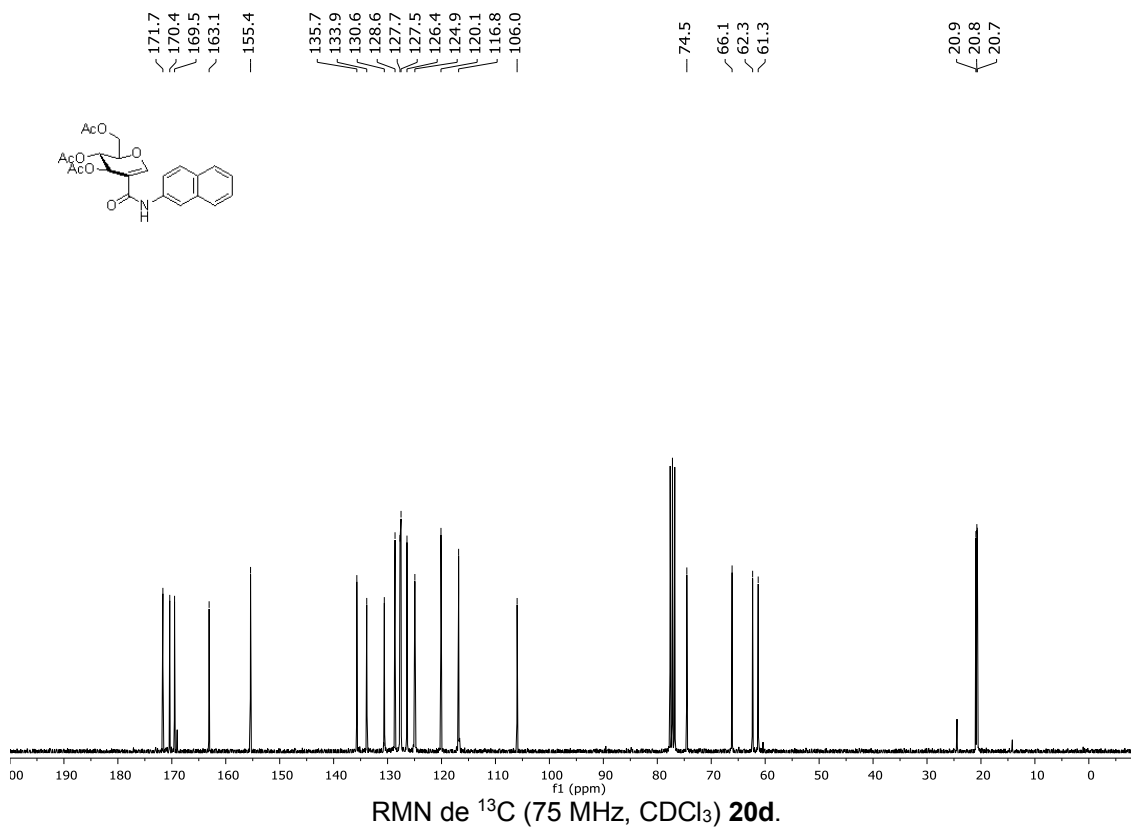
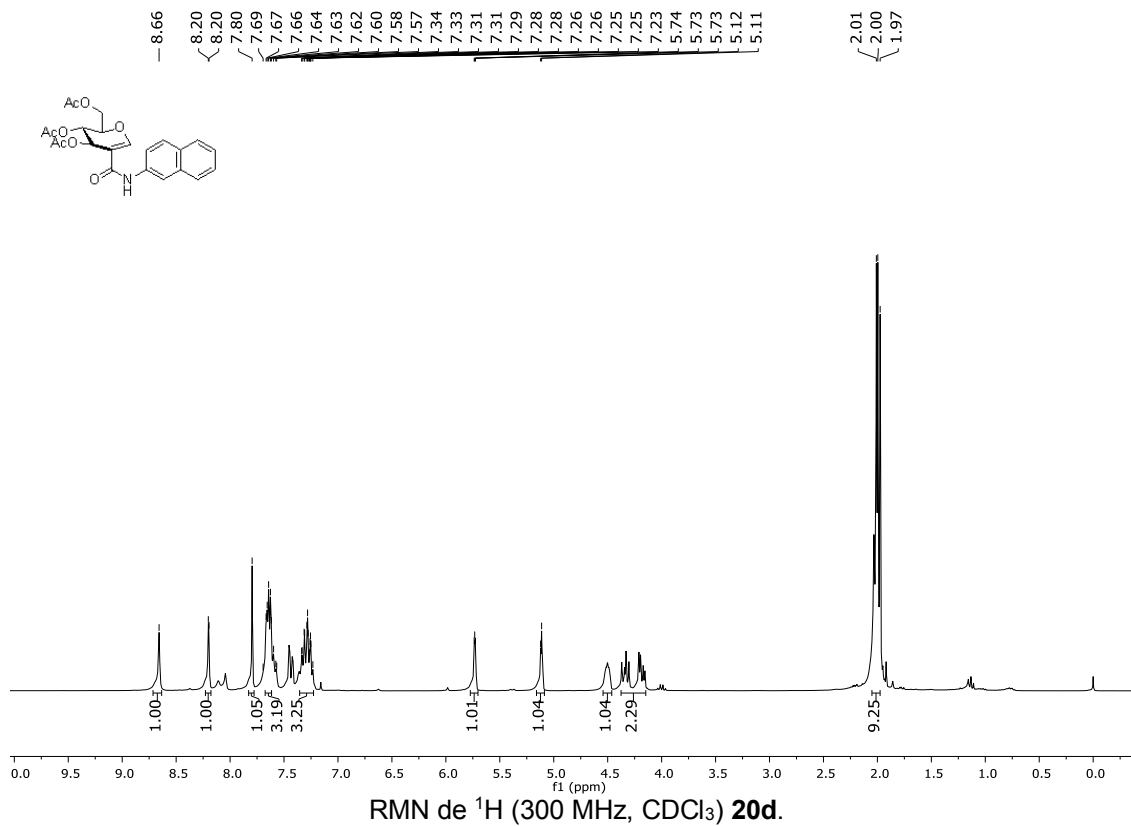


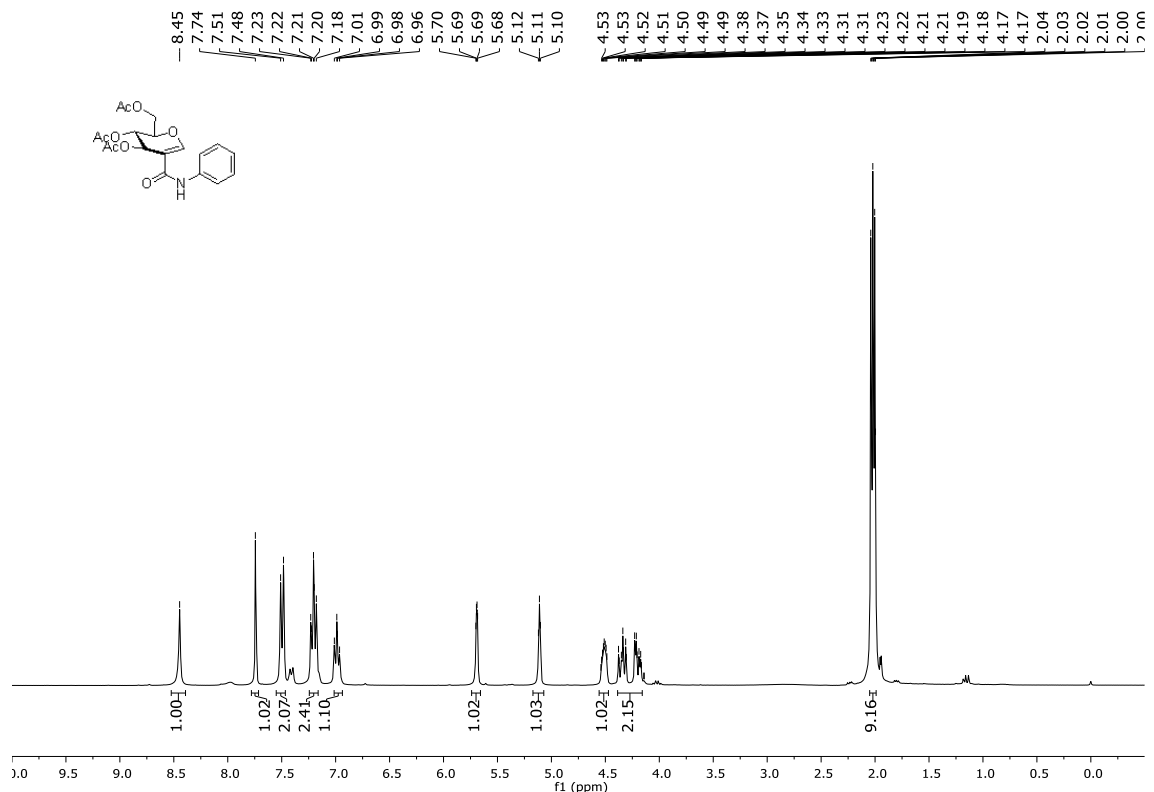
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20a.



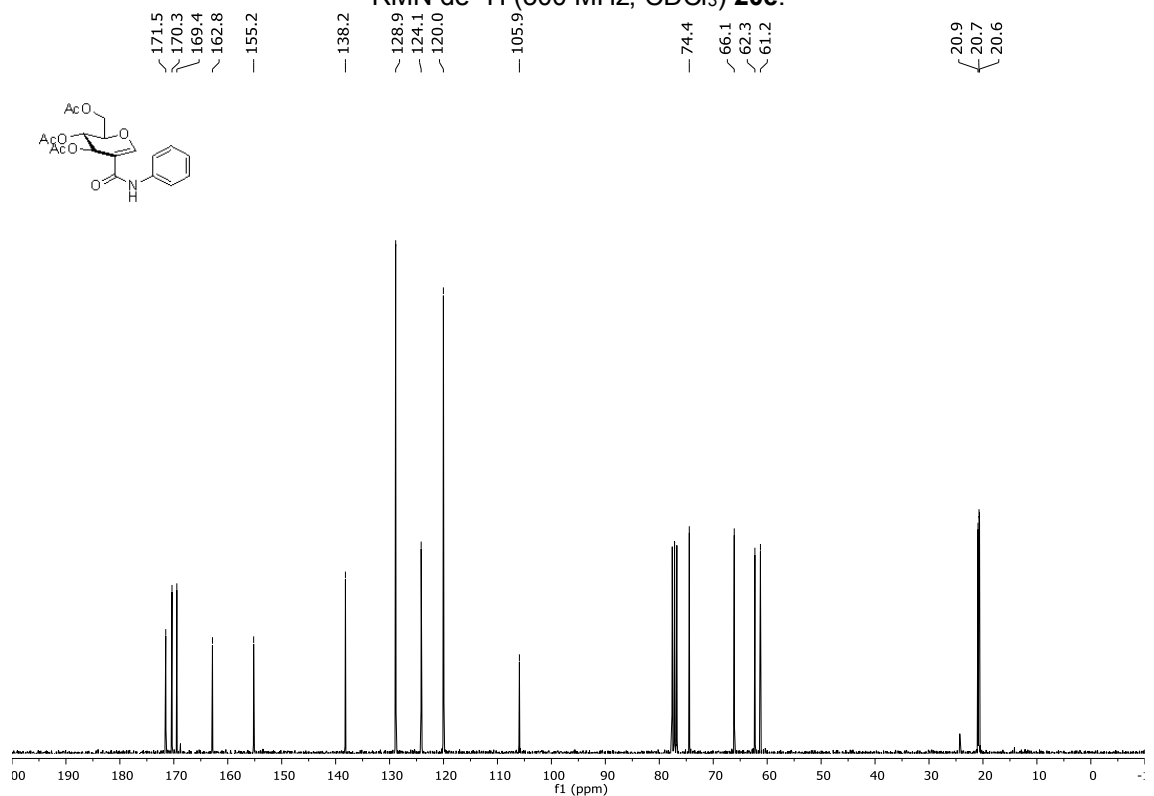




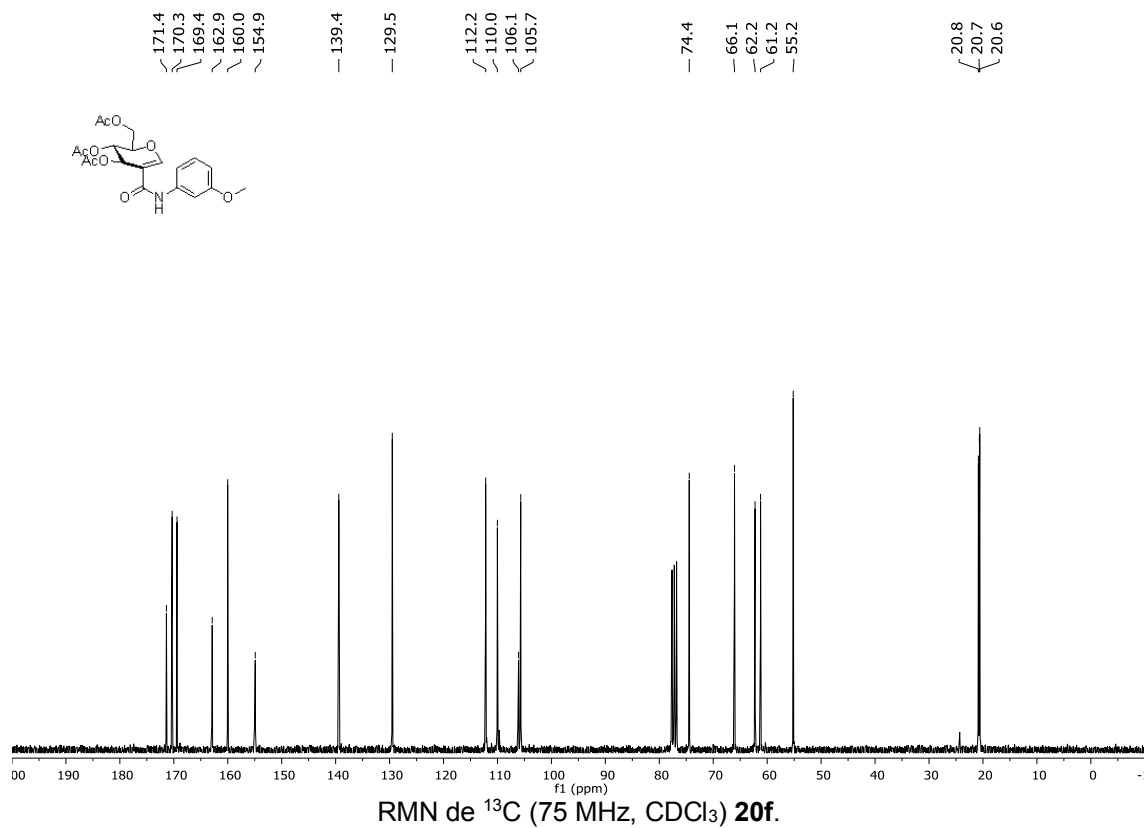
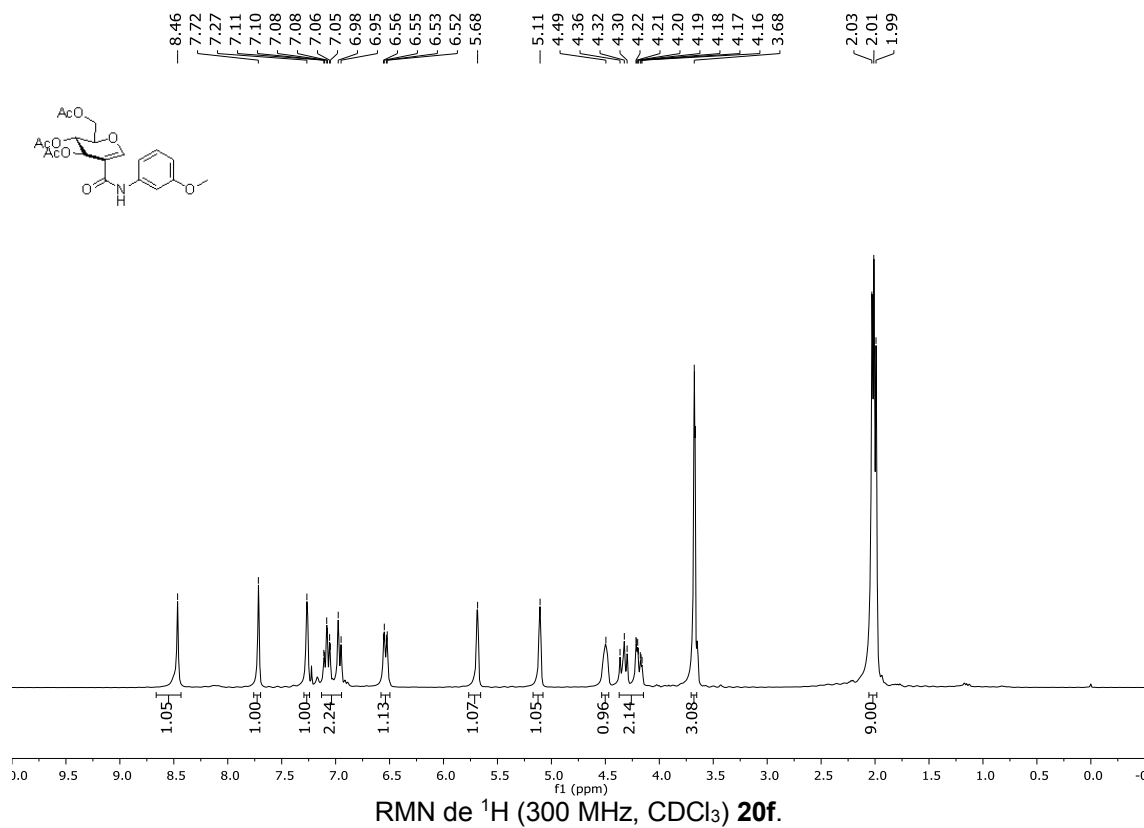


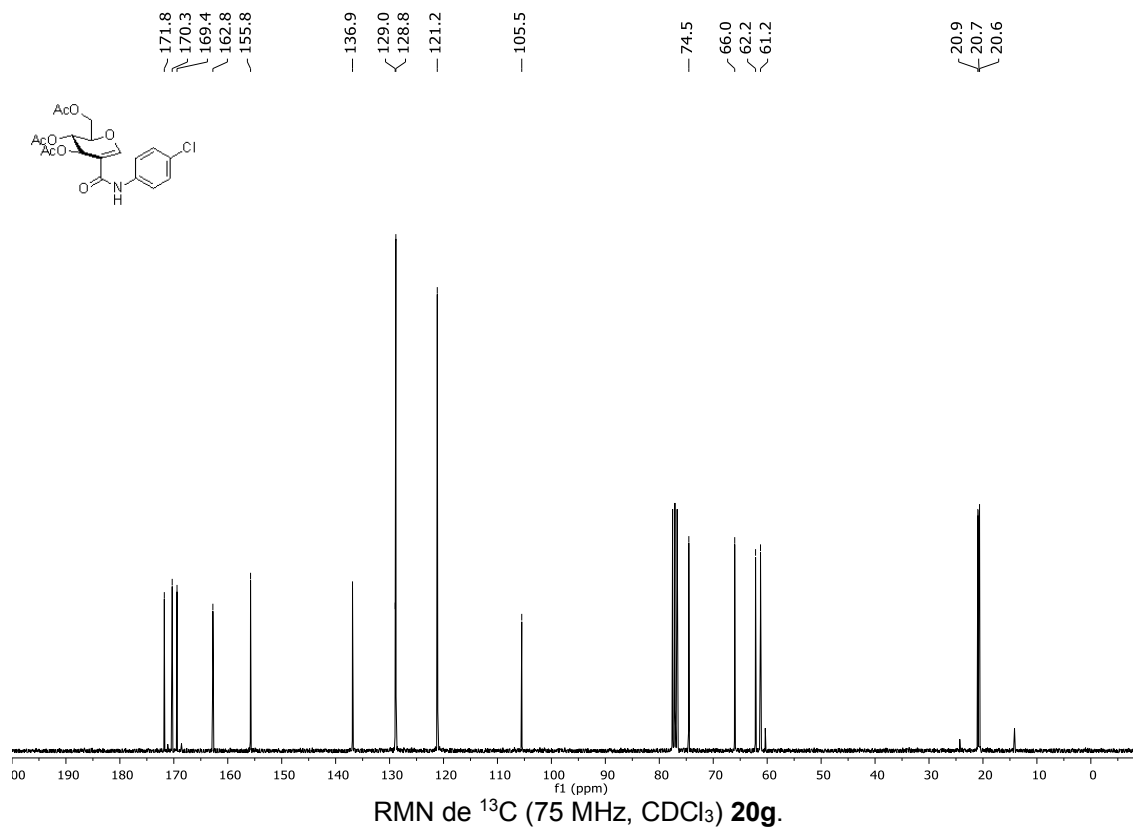
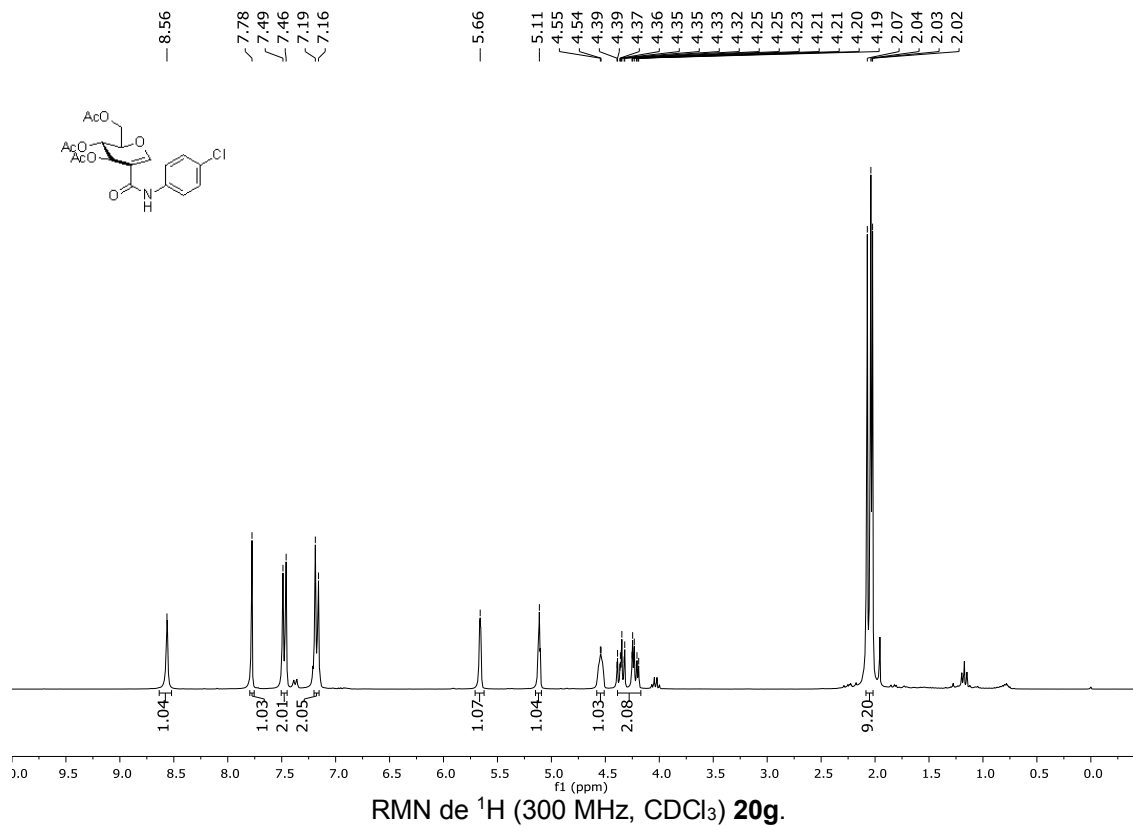


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20e.

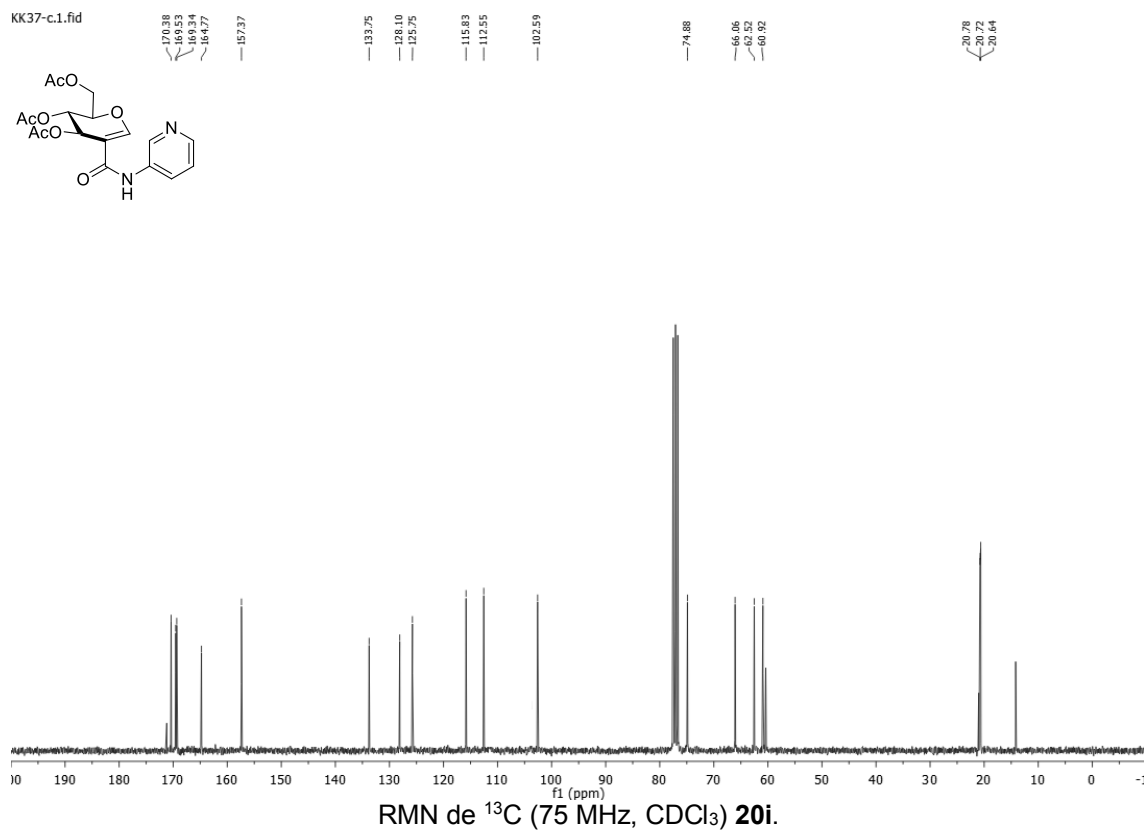
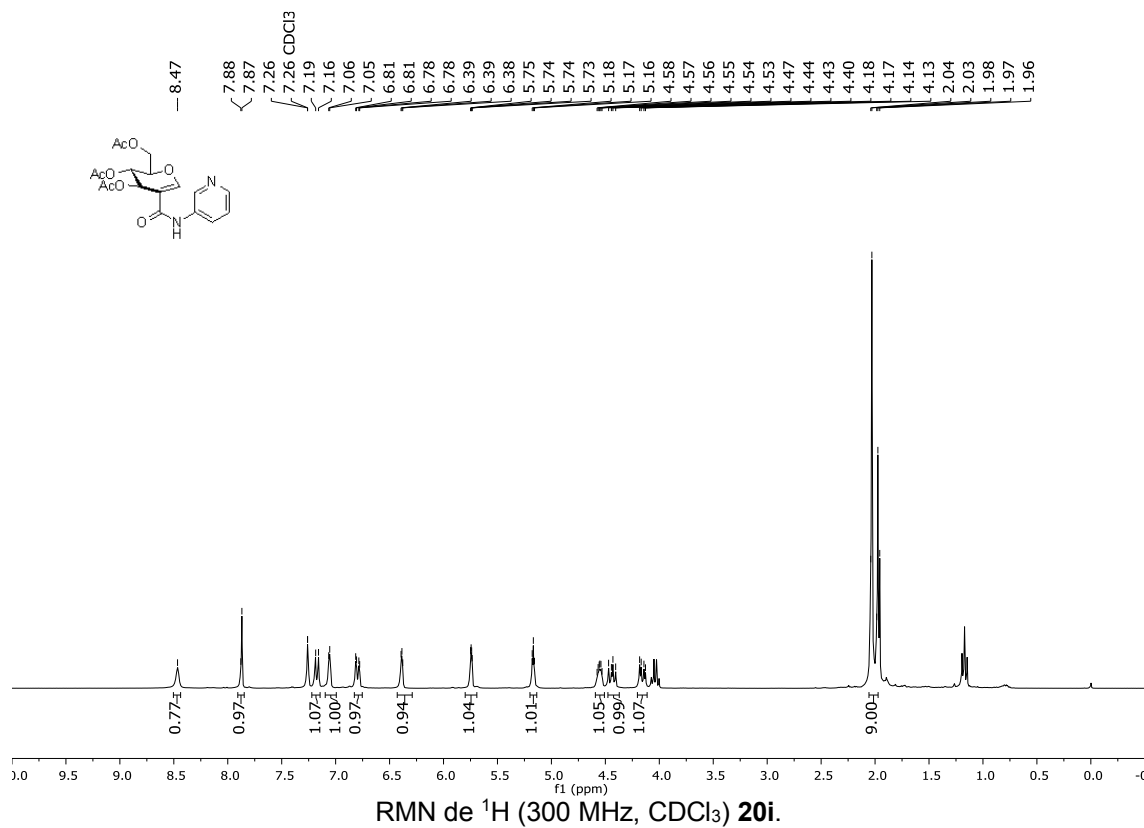


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 20e.

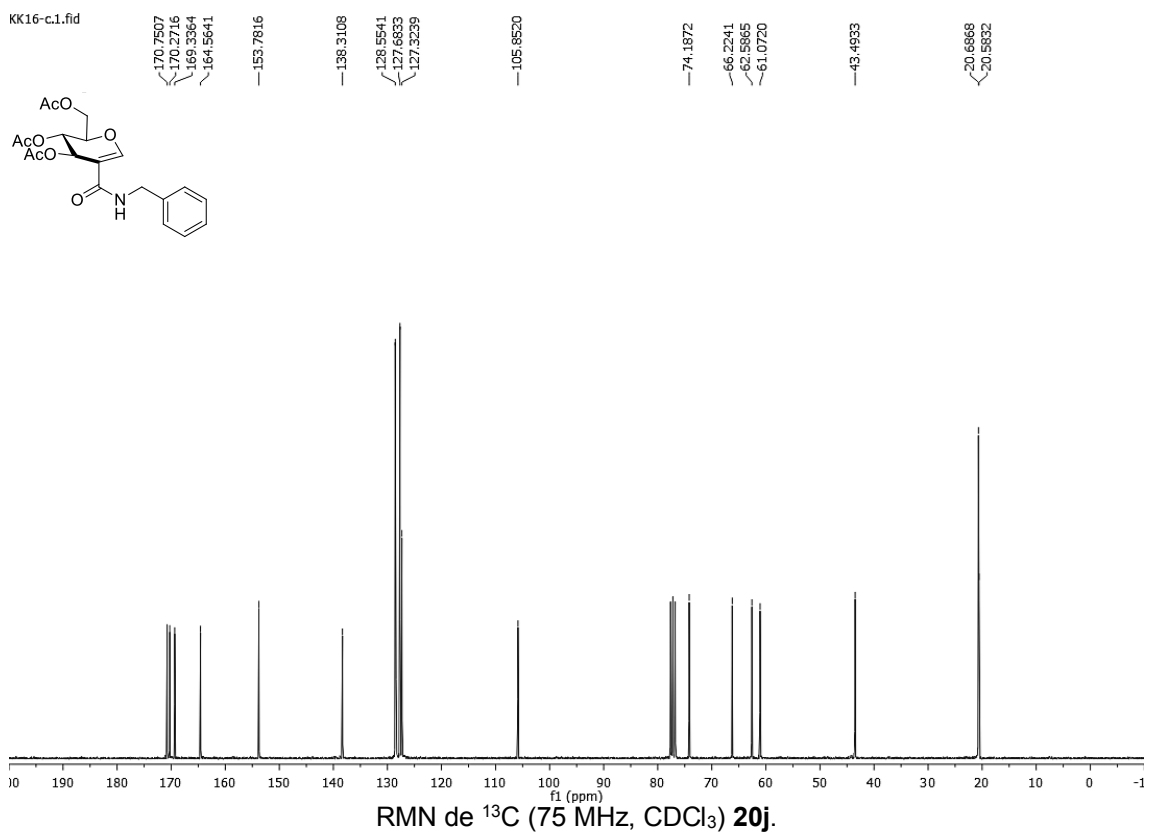
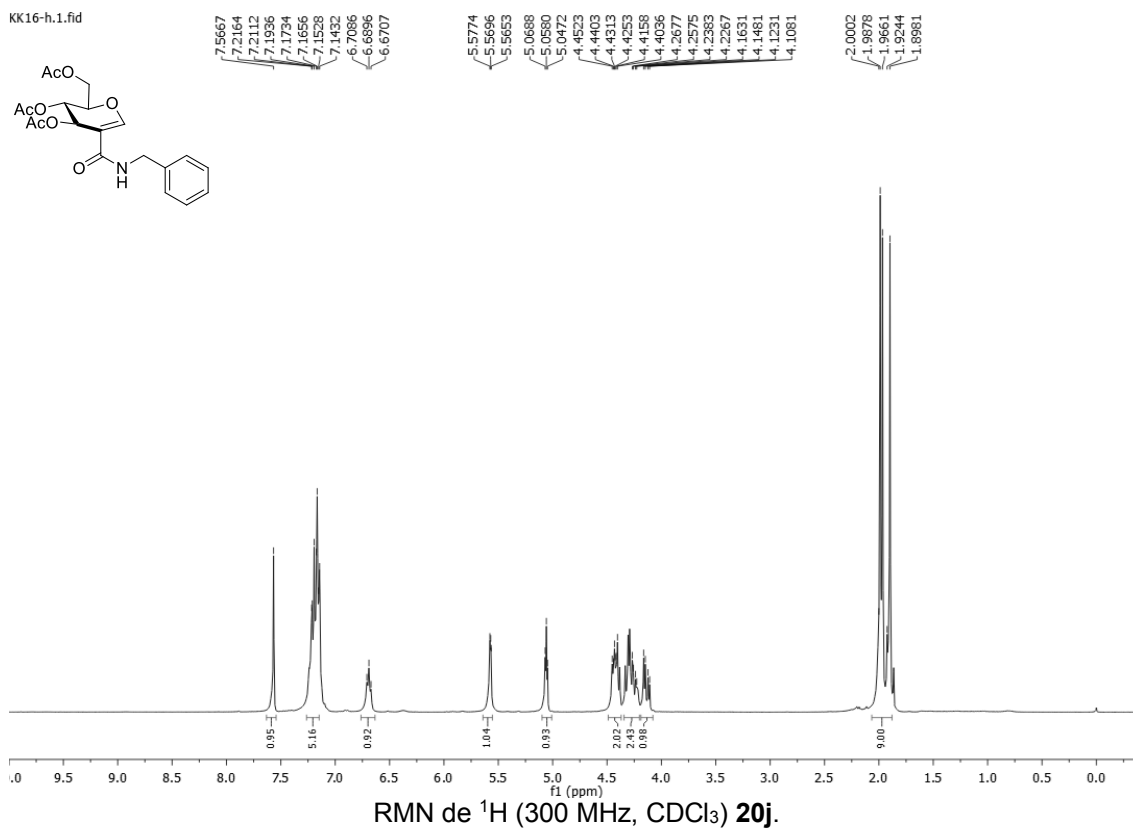


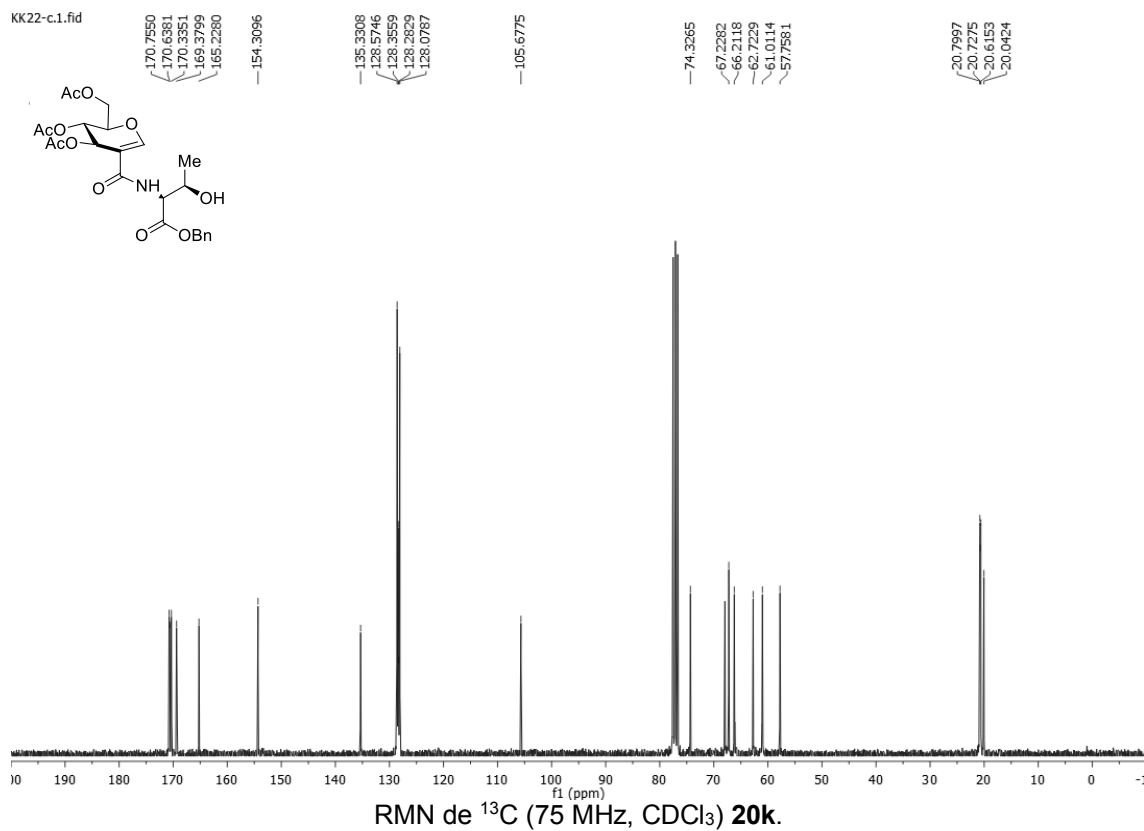
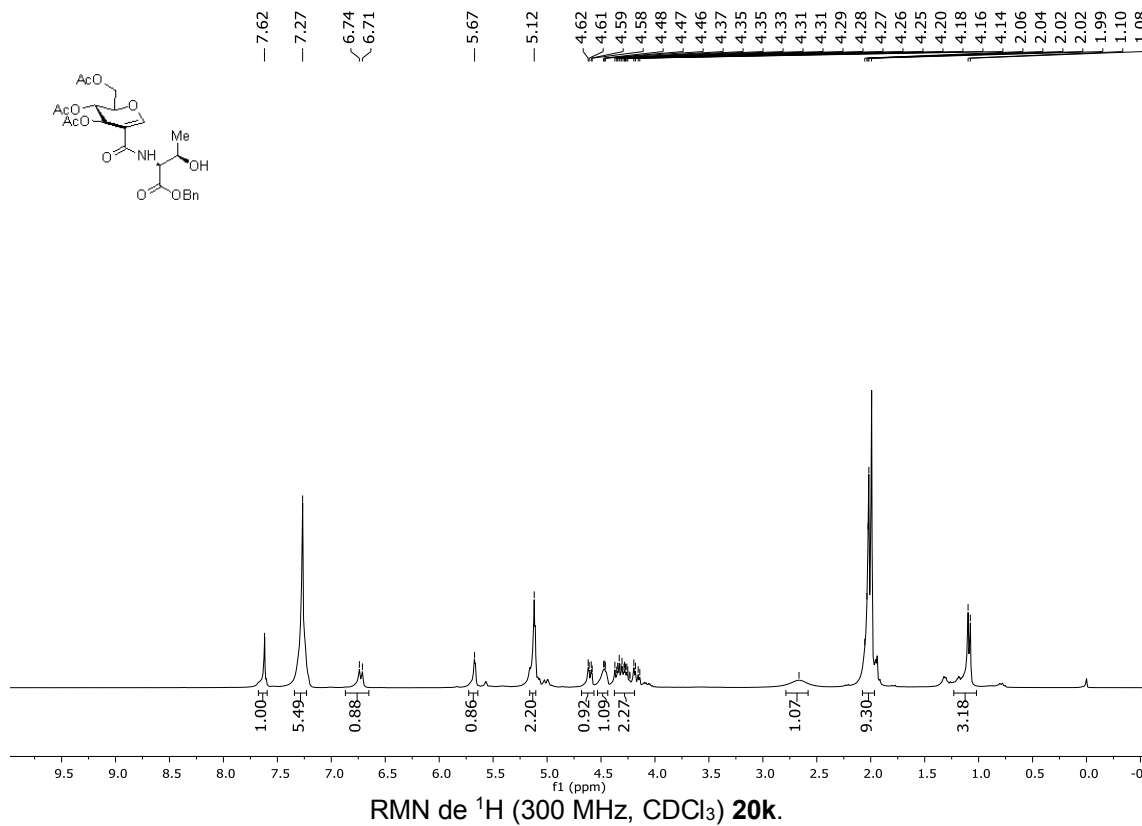


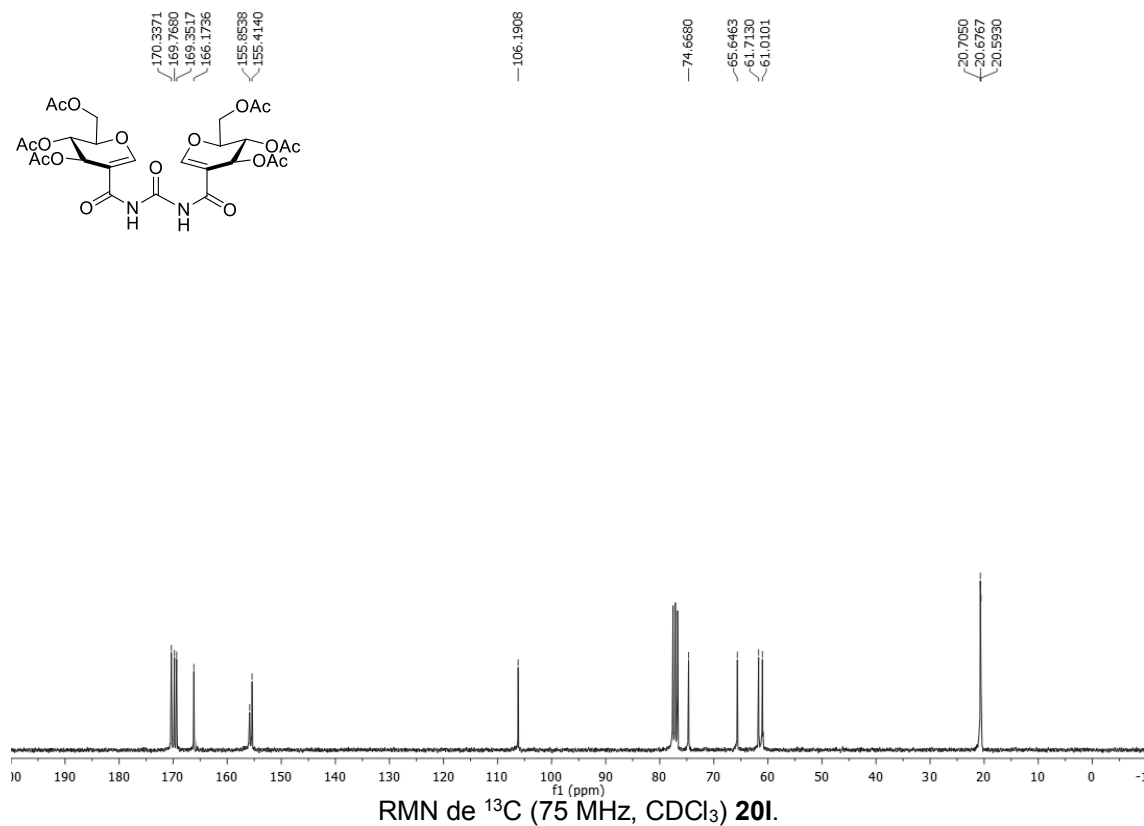
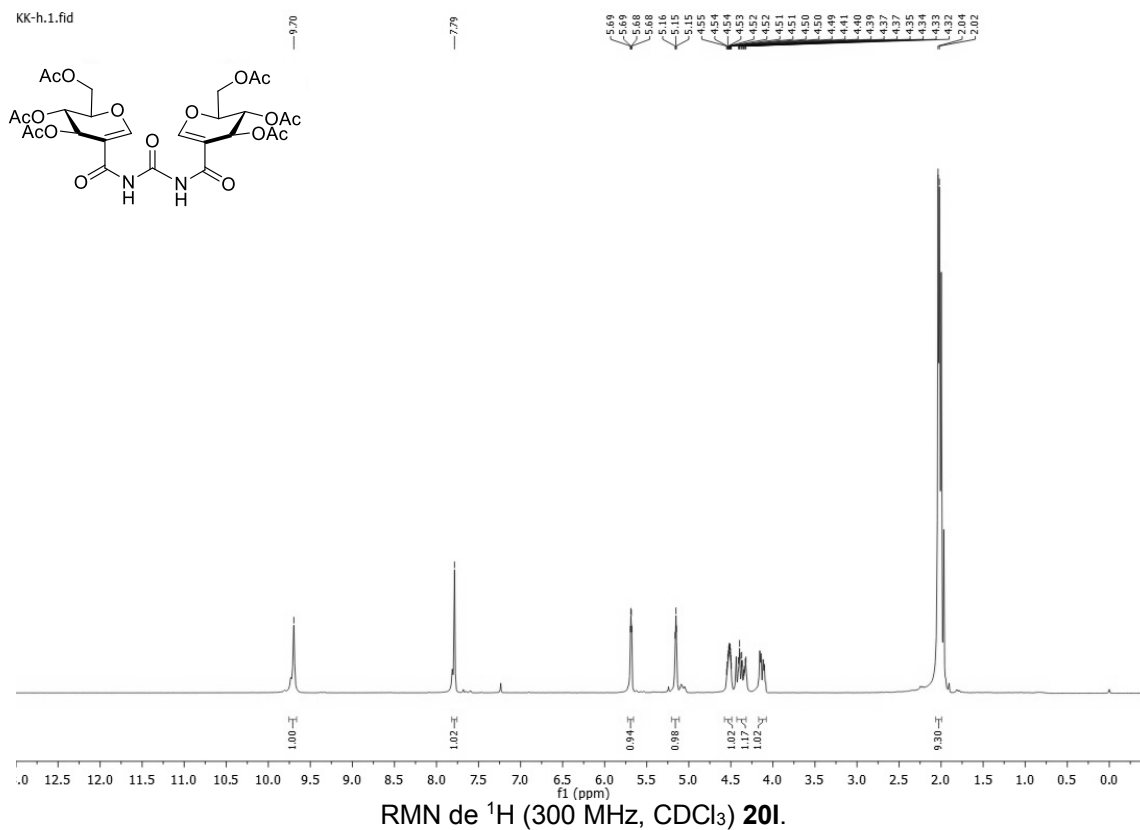


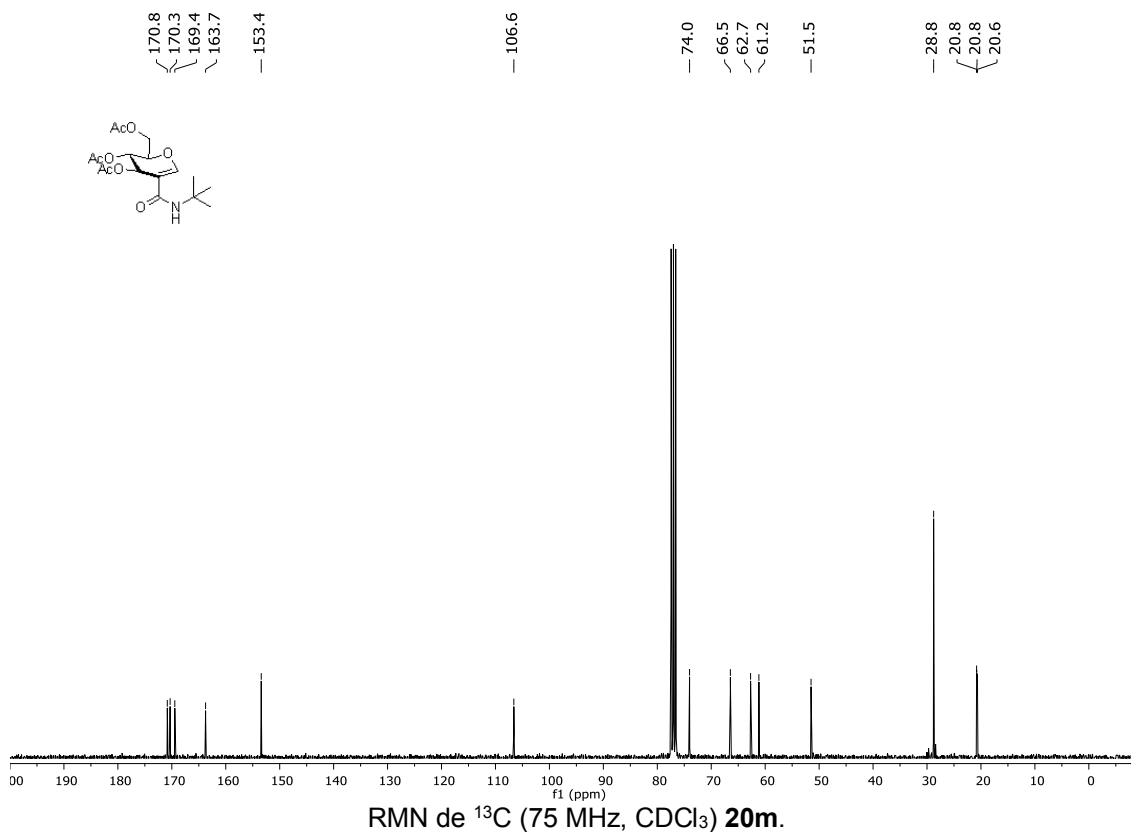
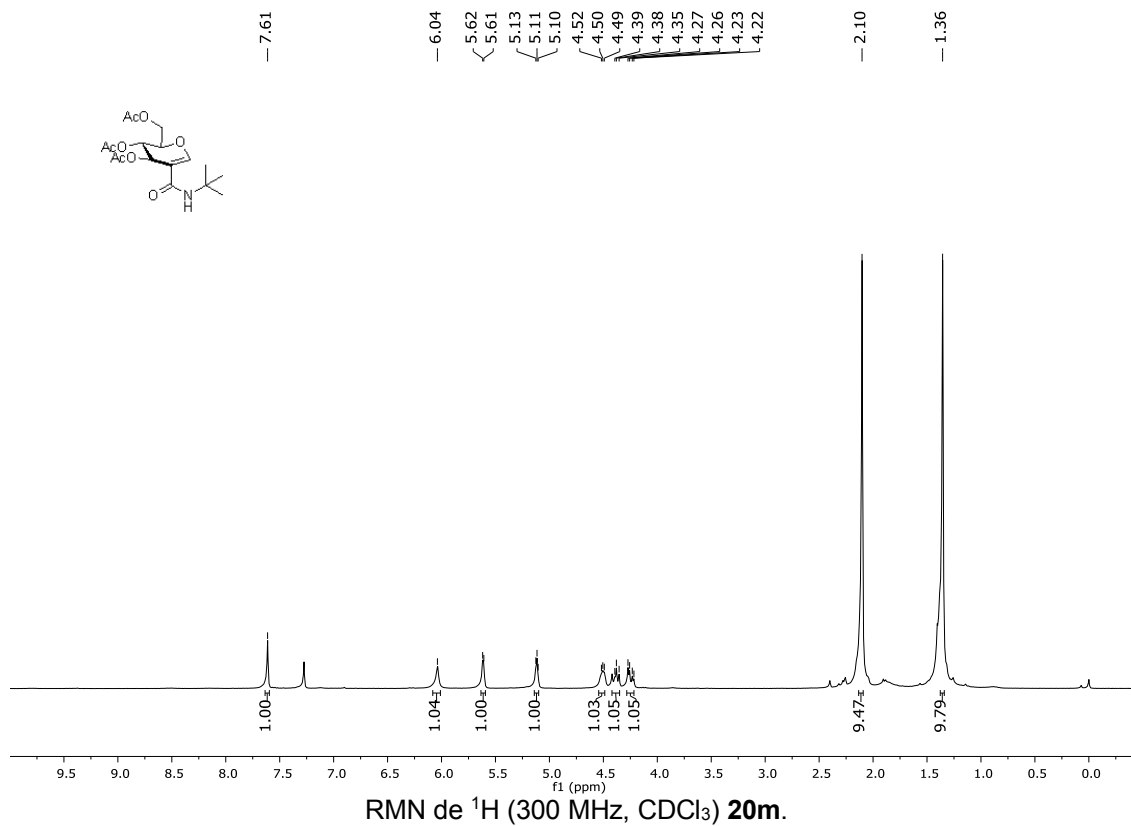


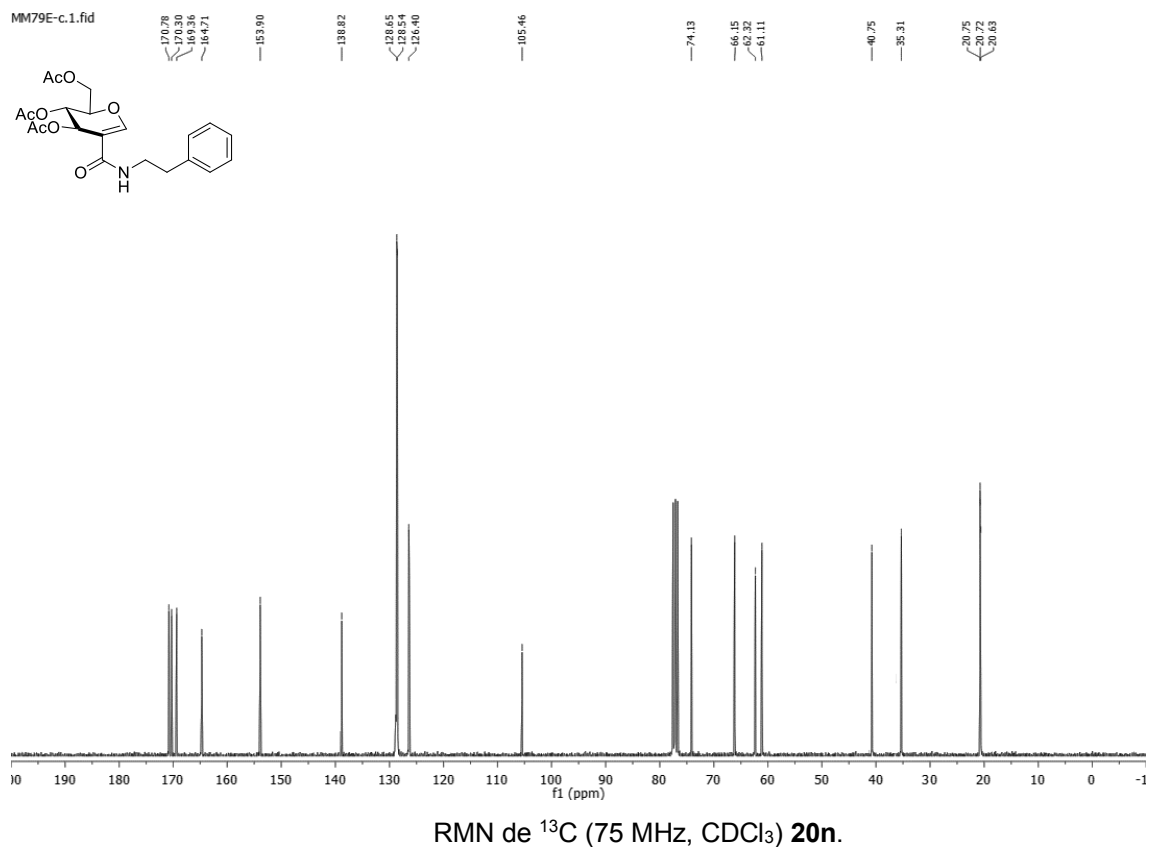
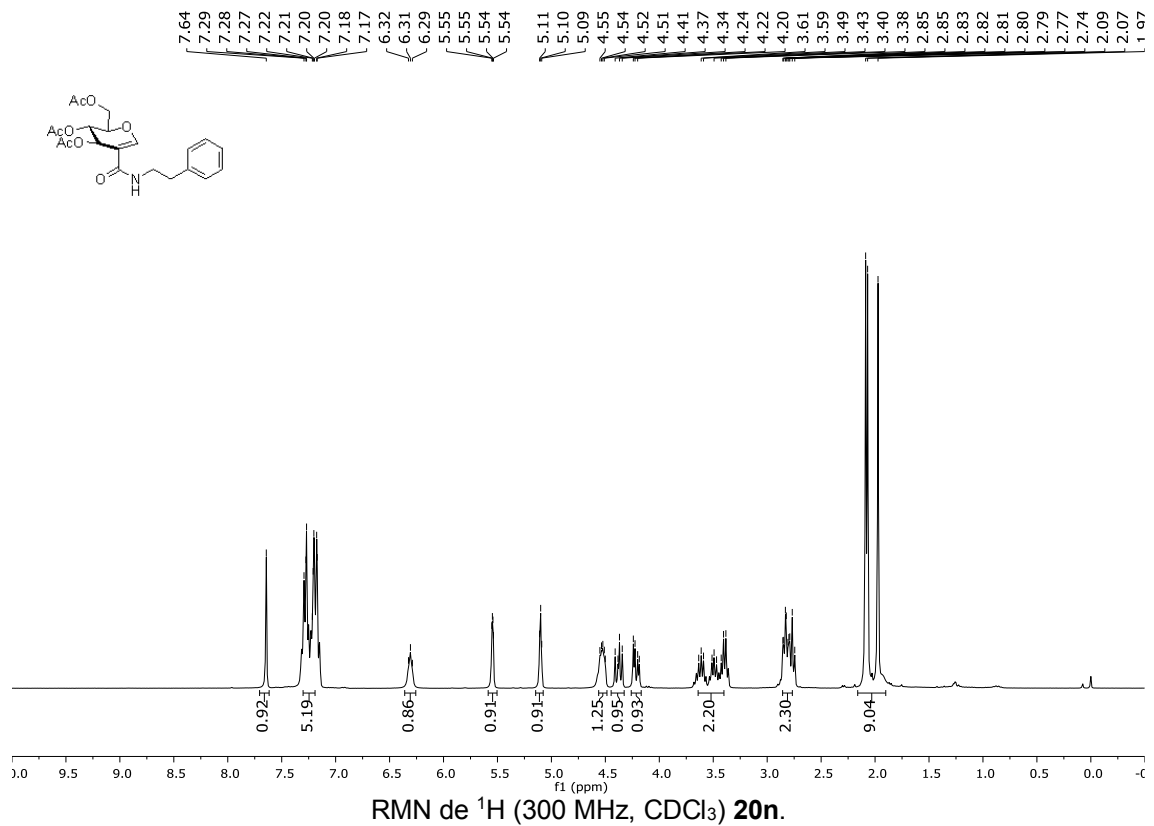


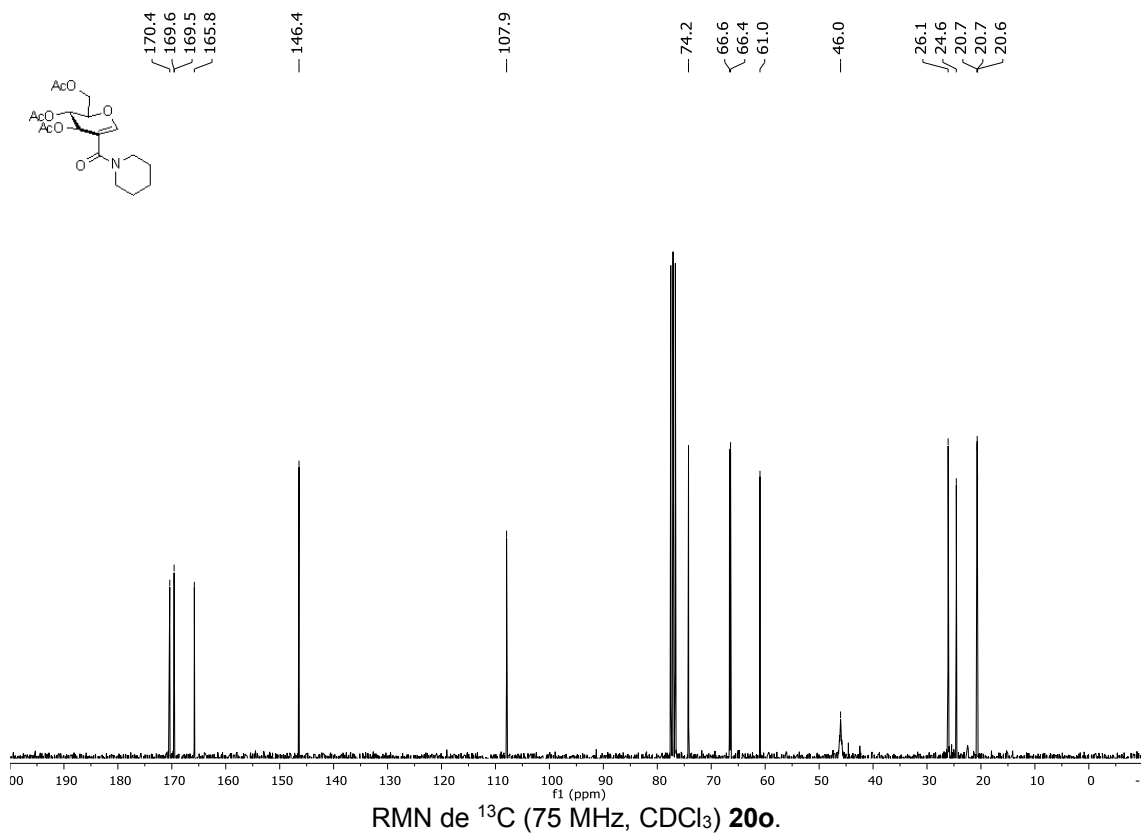
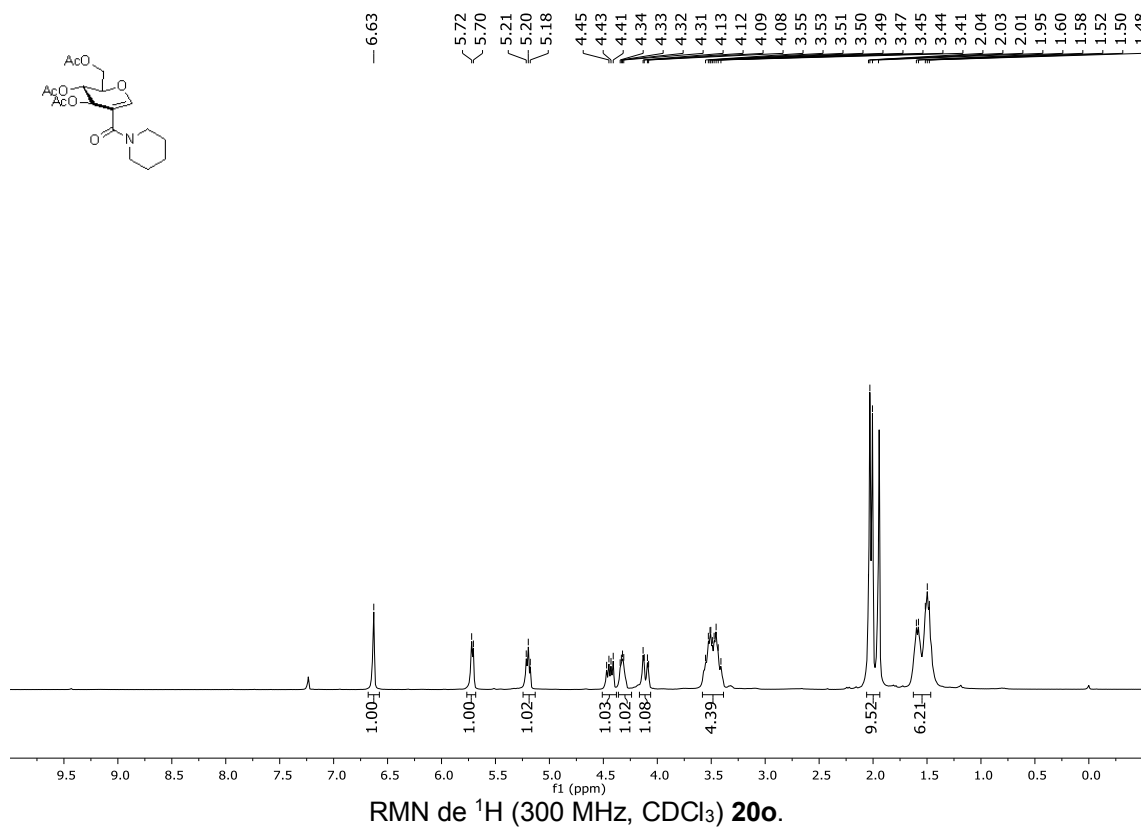


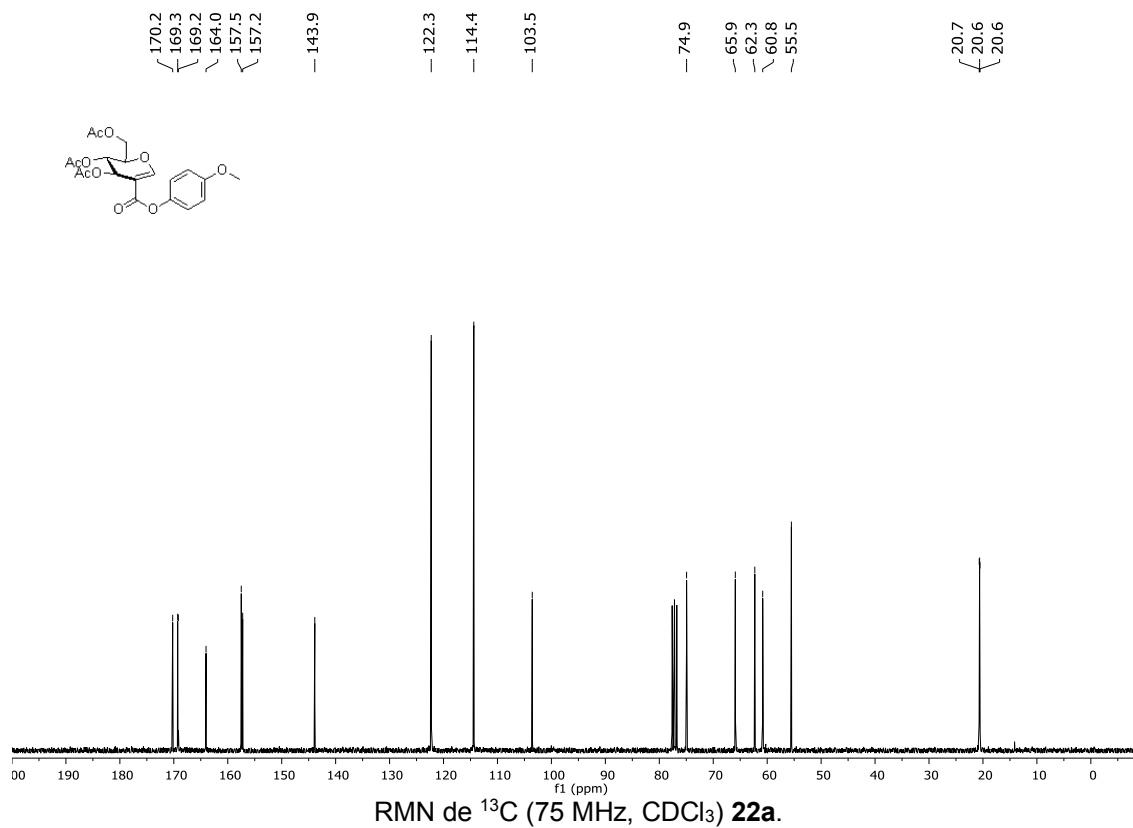
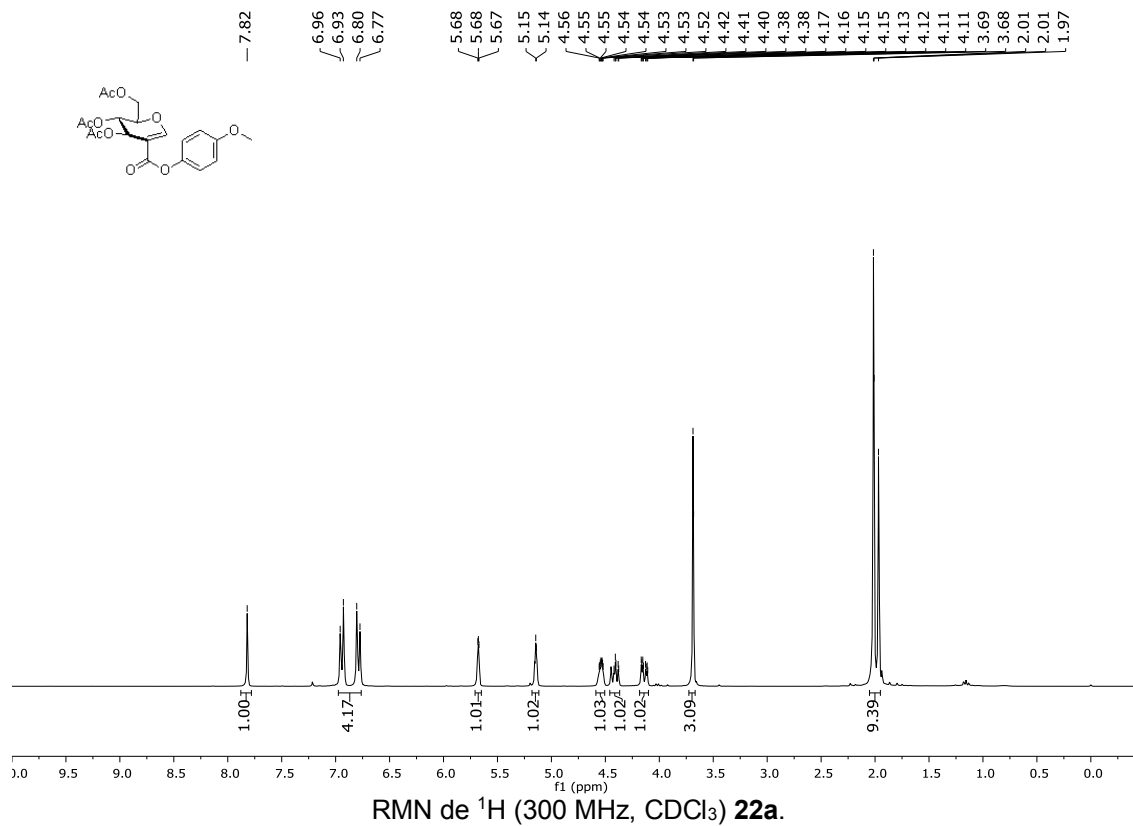


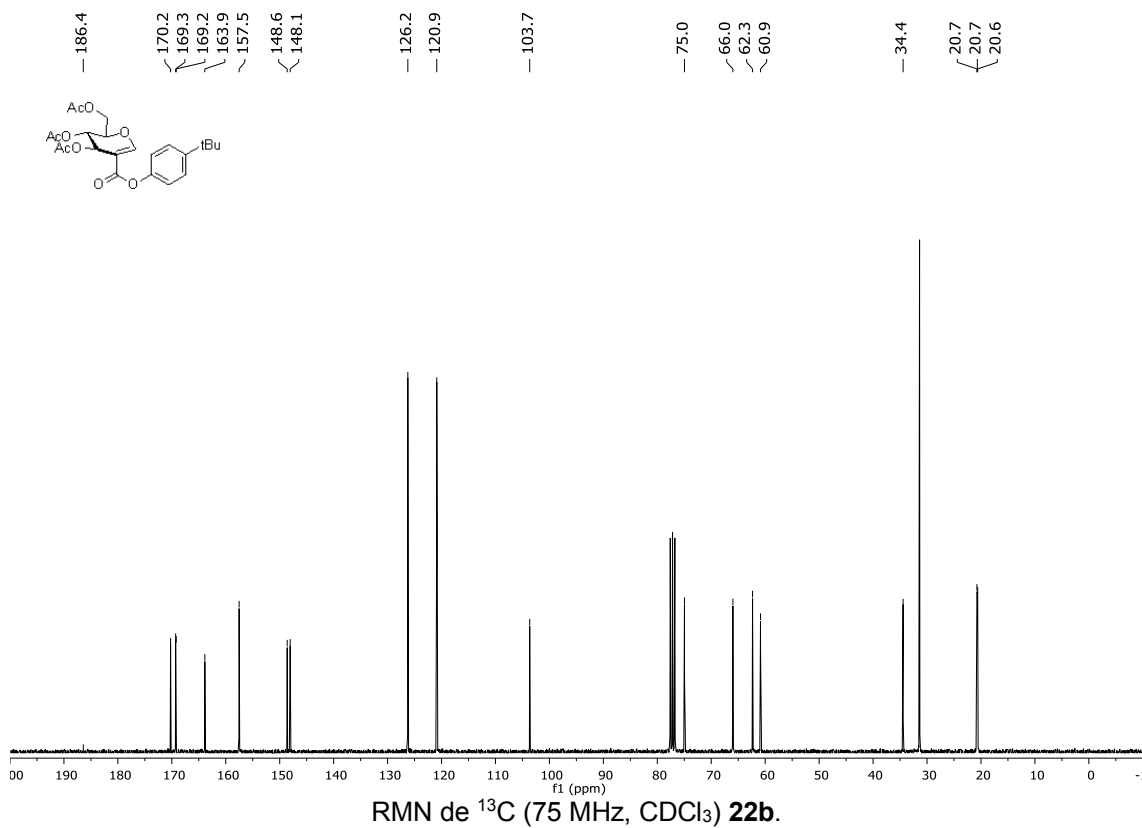
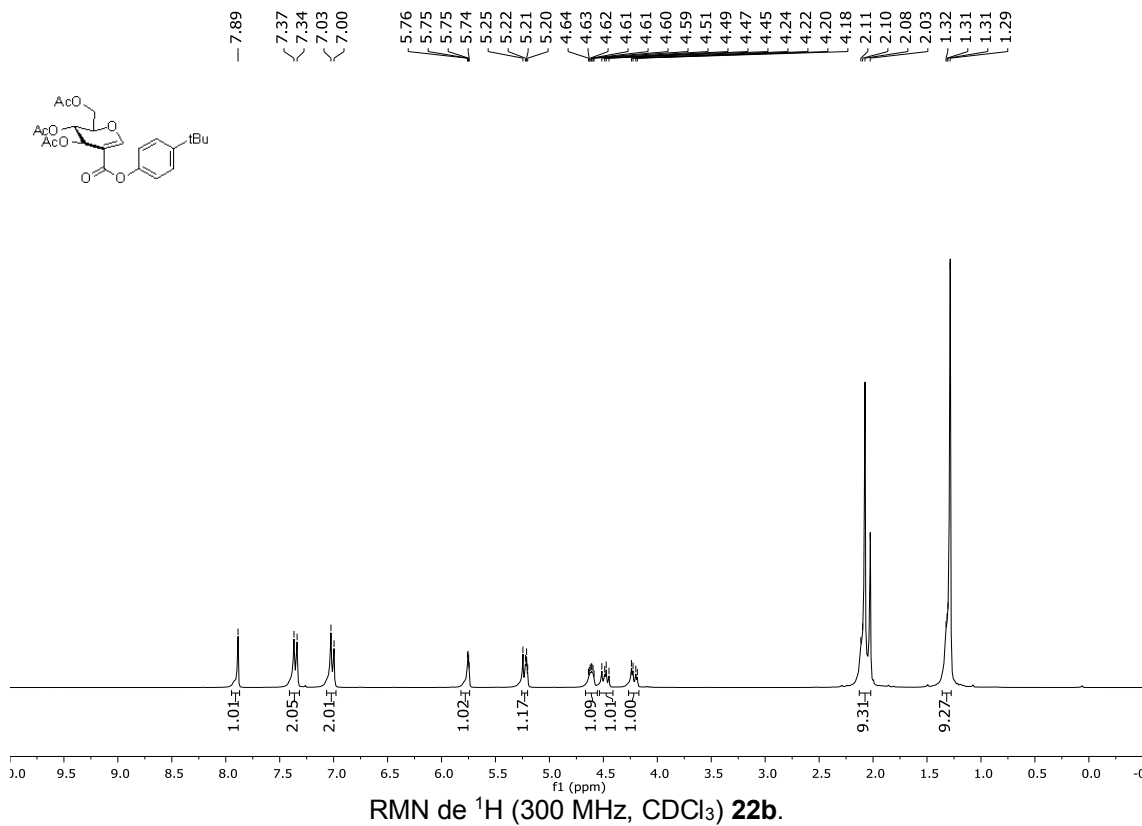




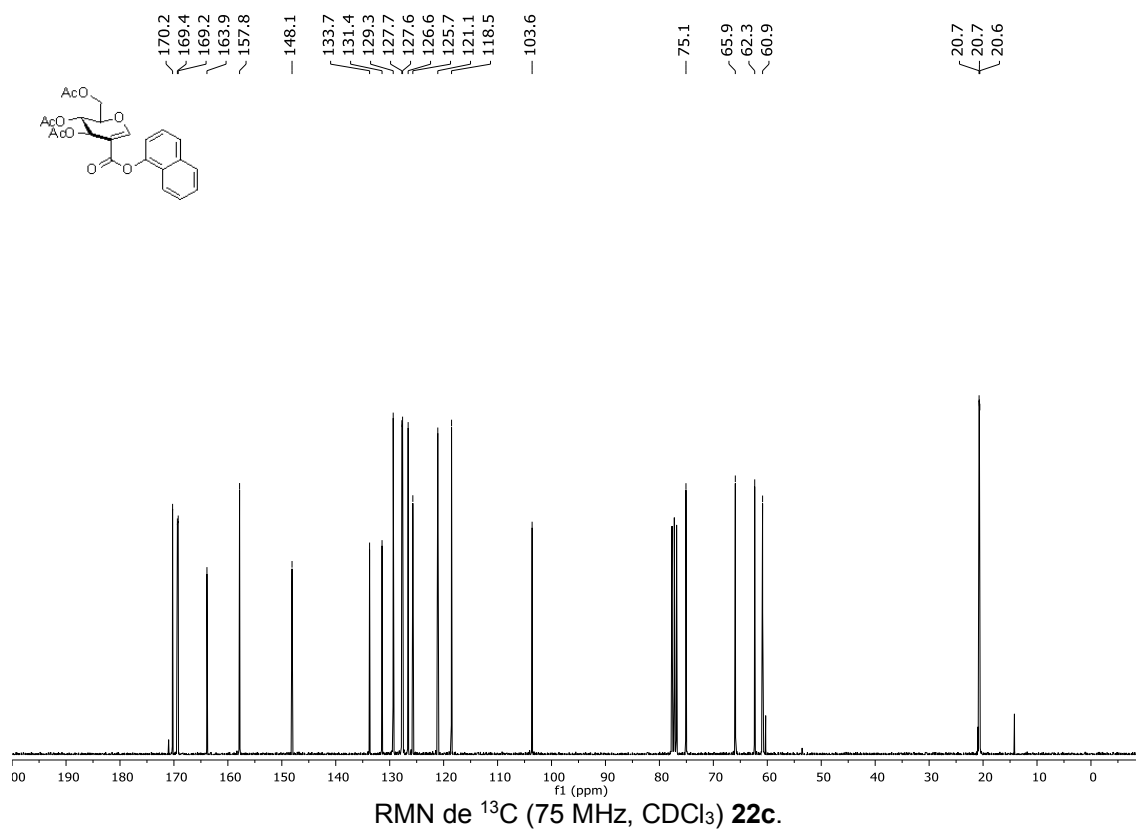
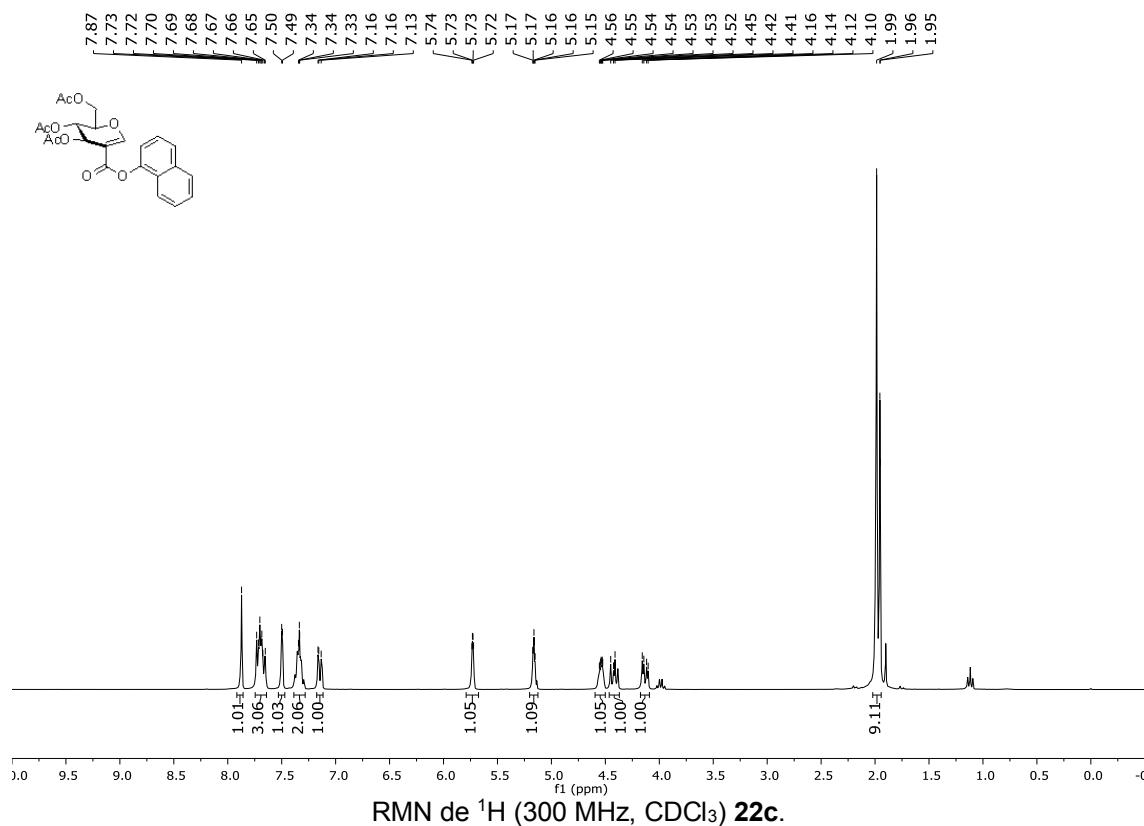


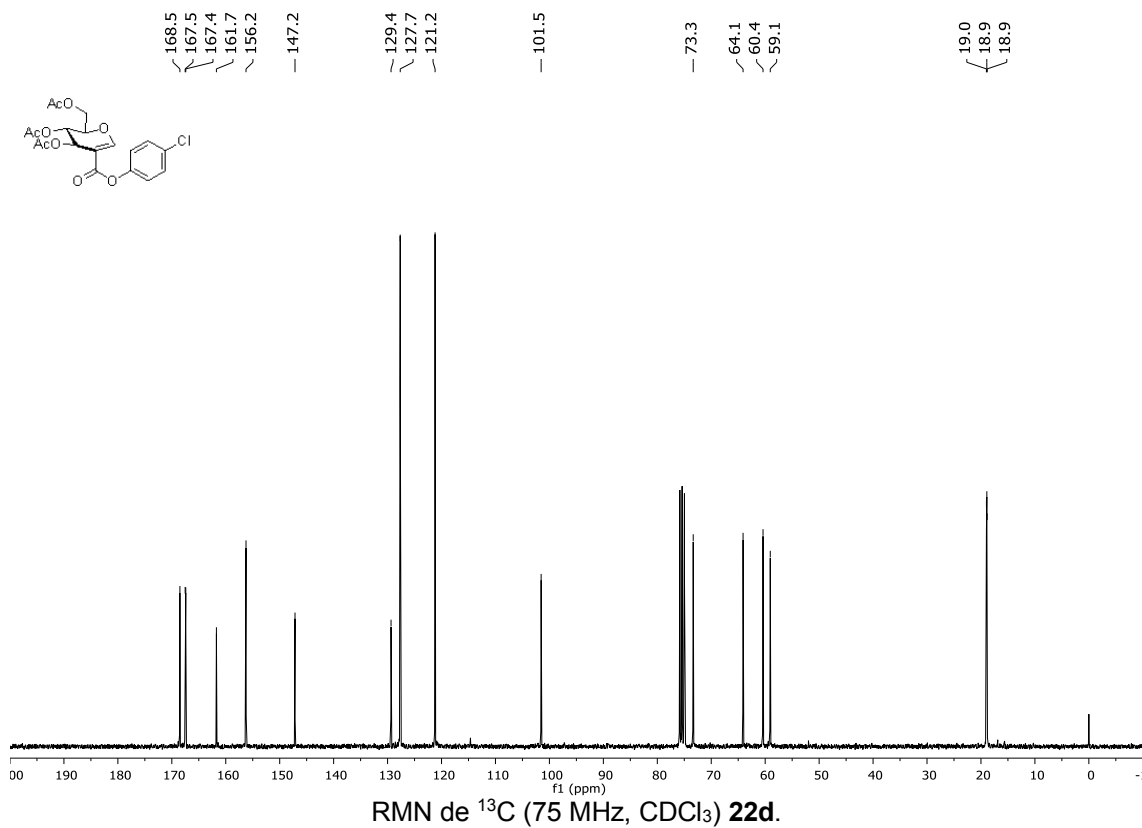
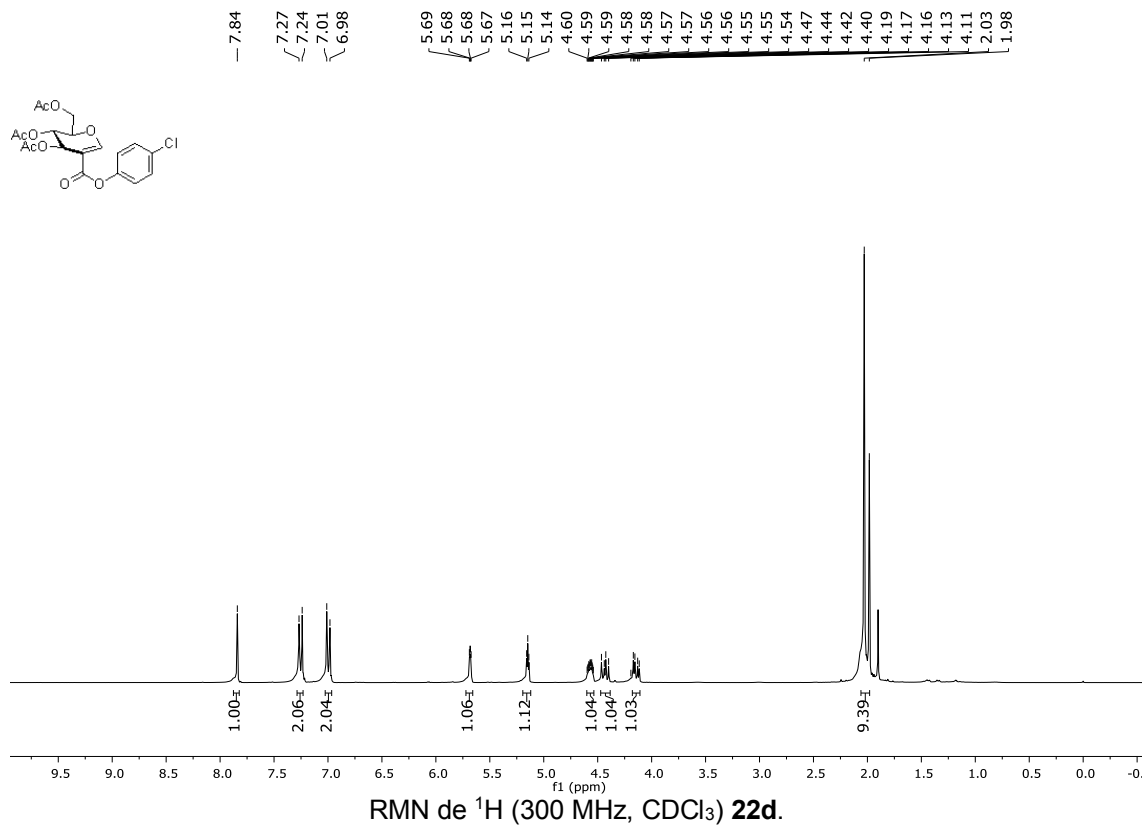


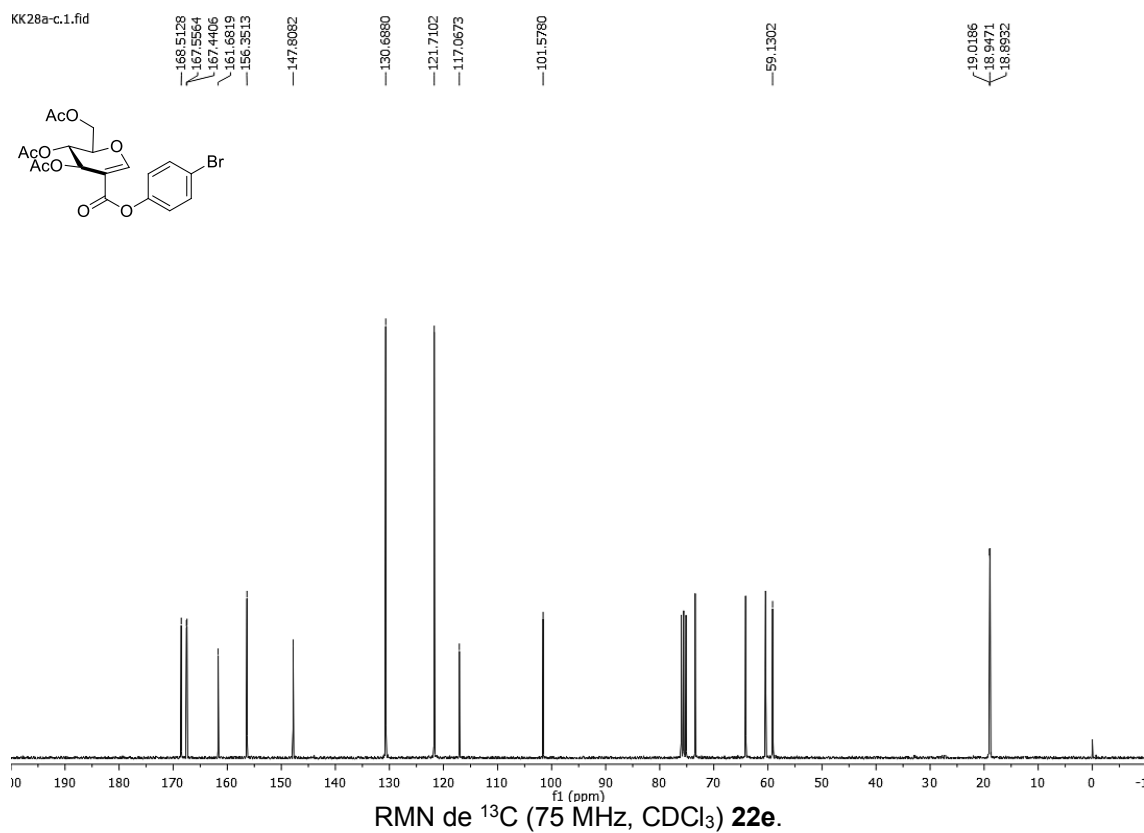
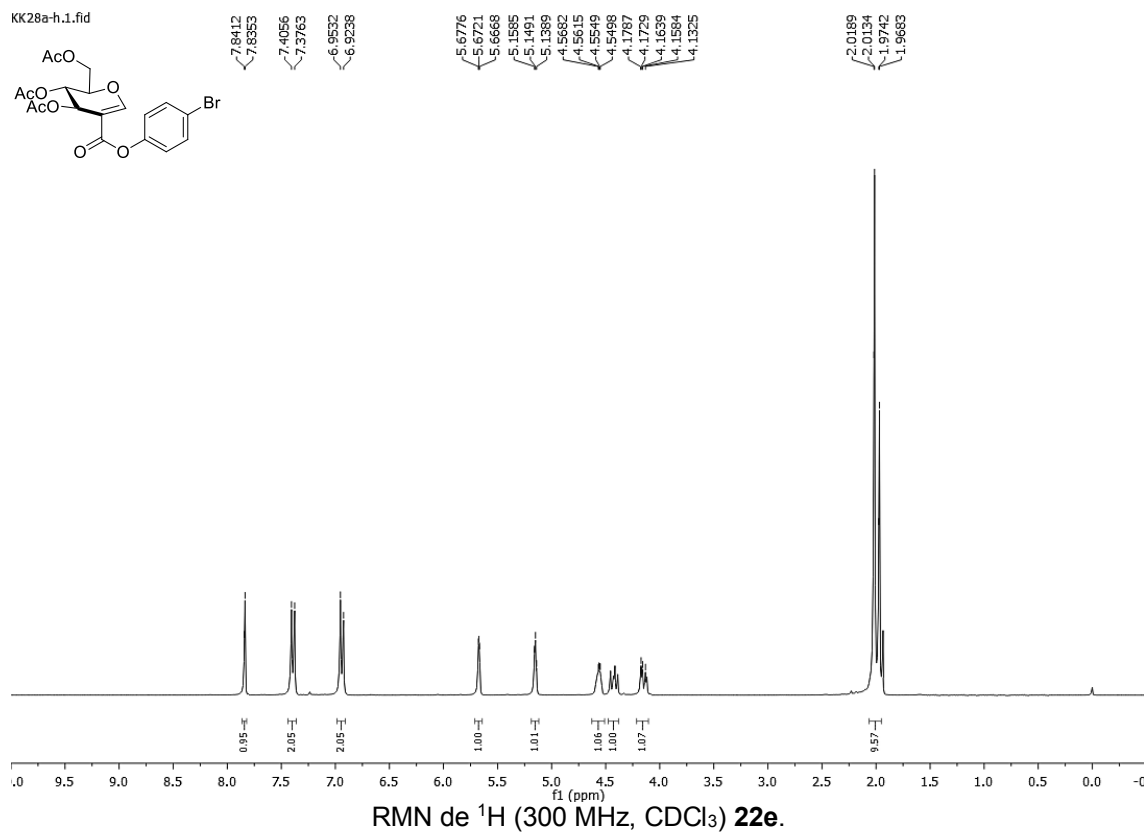


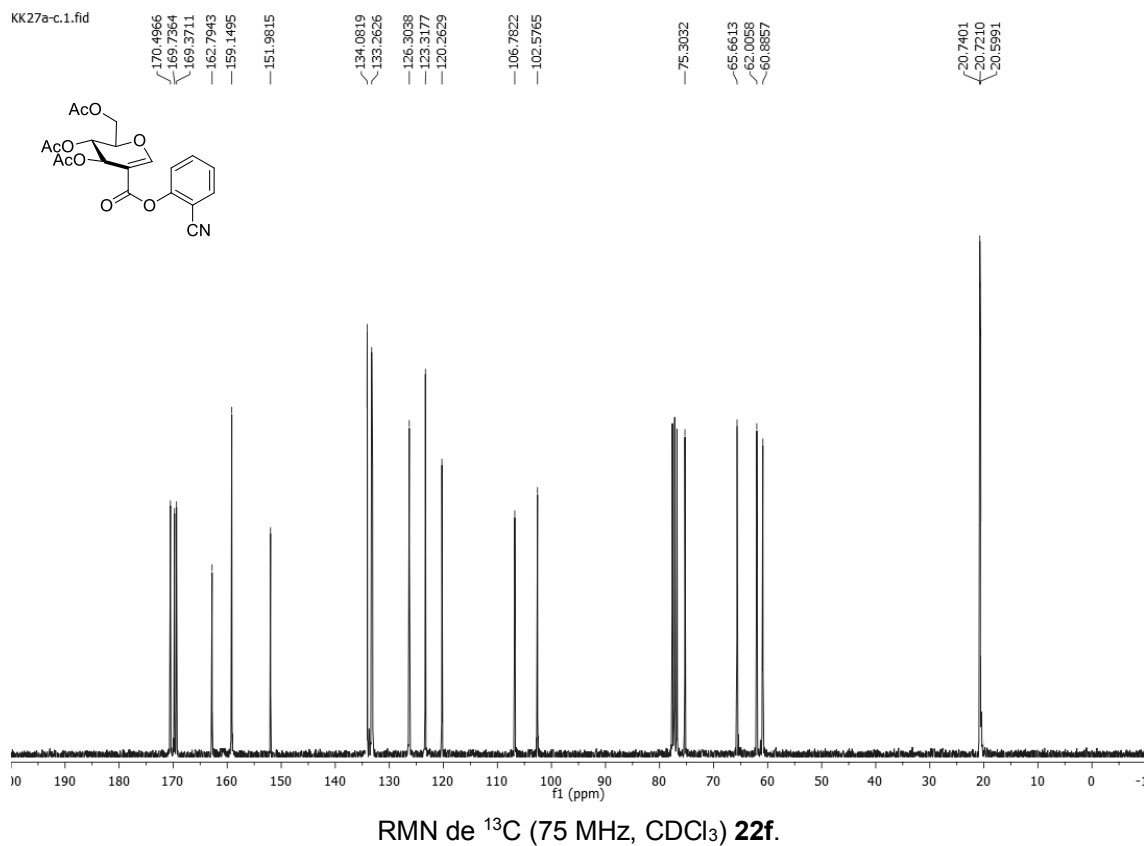
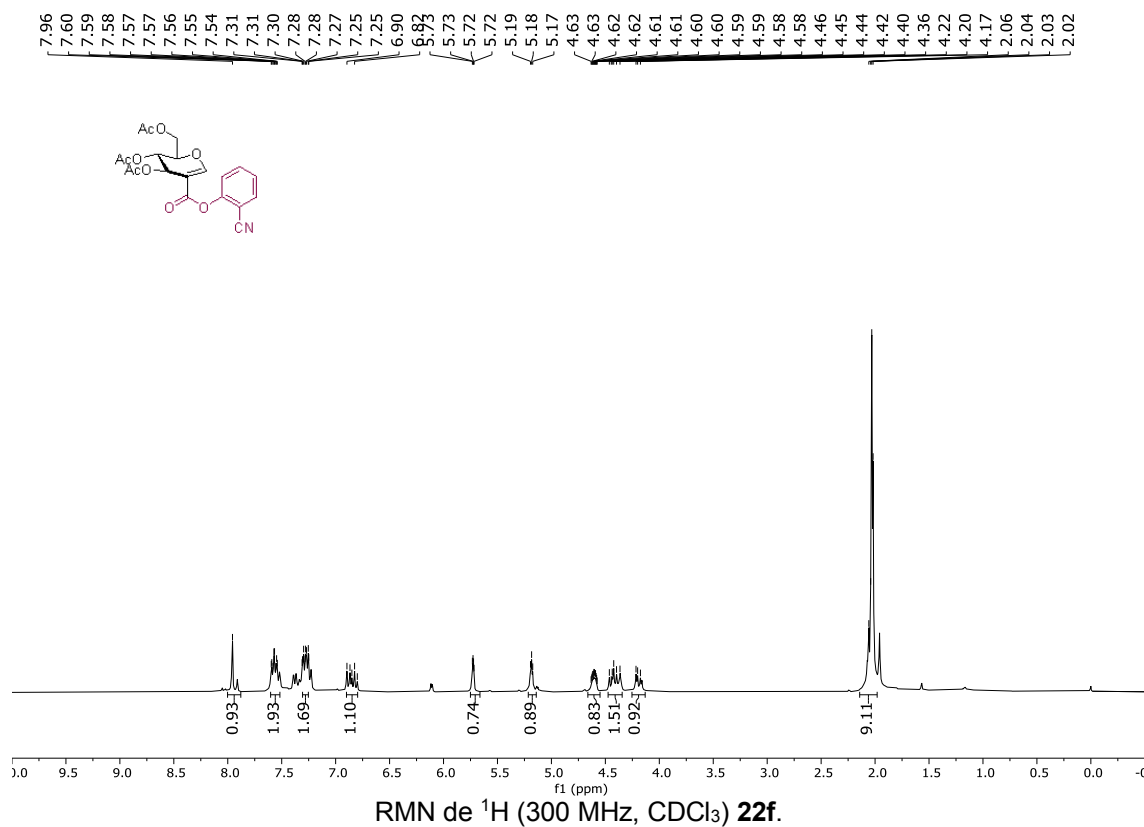


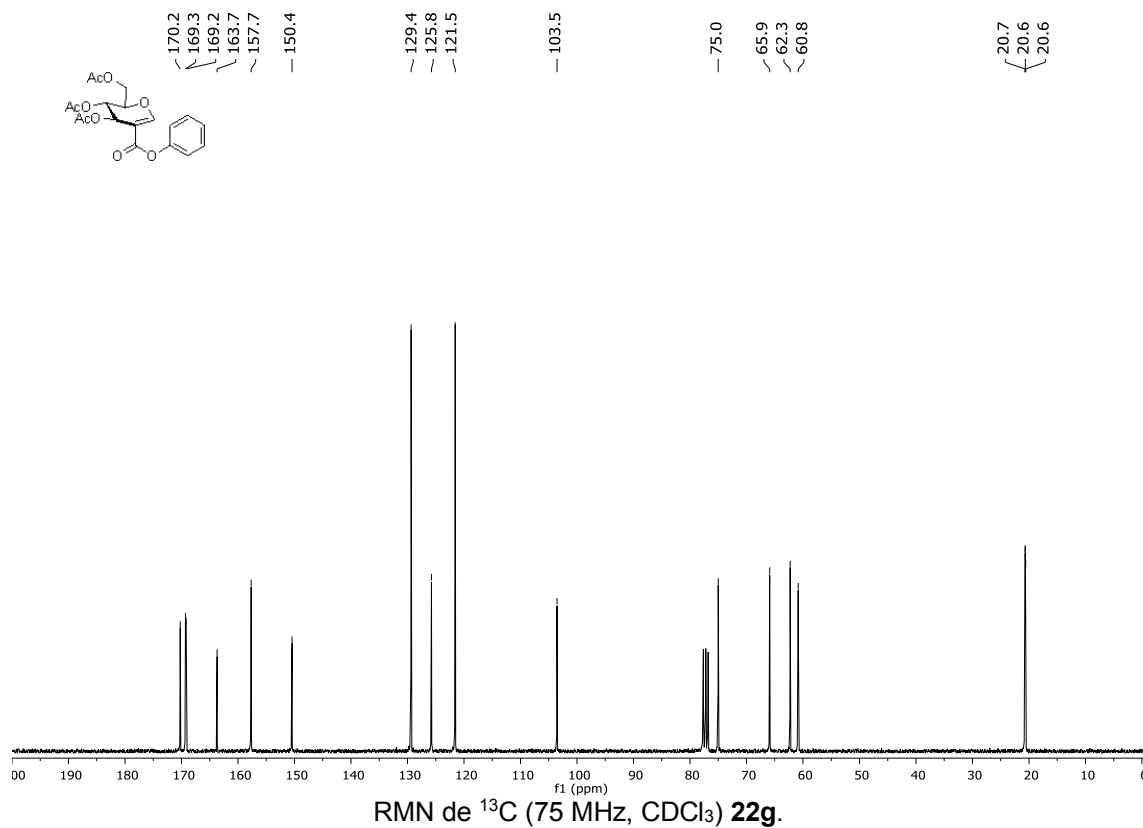
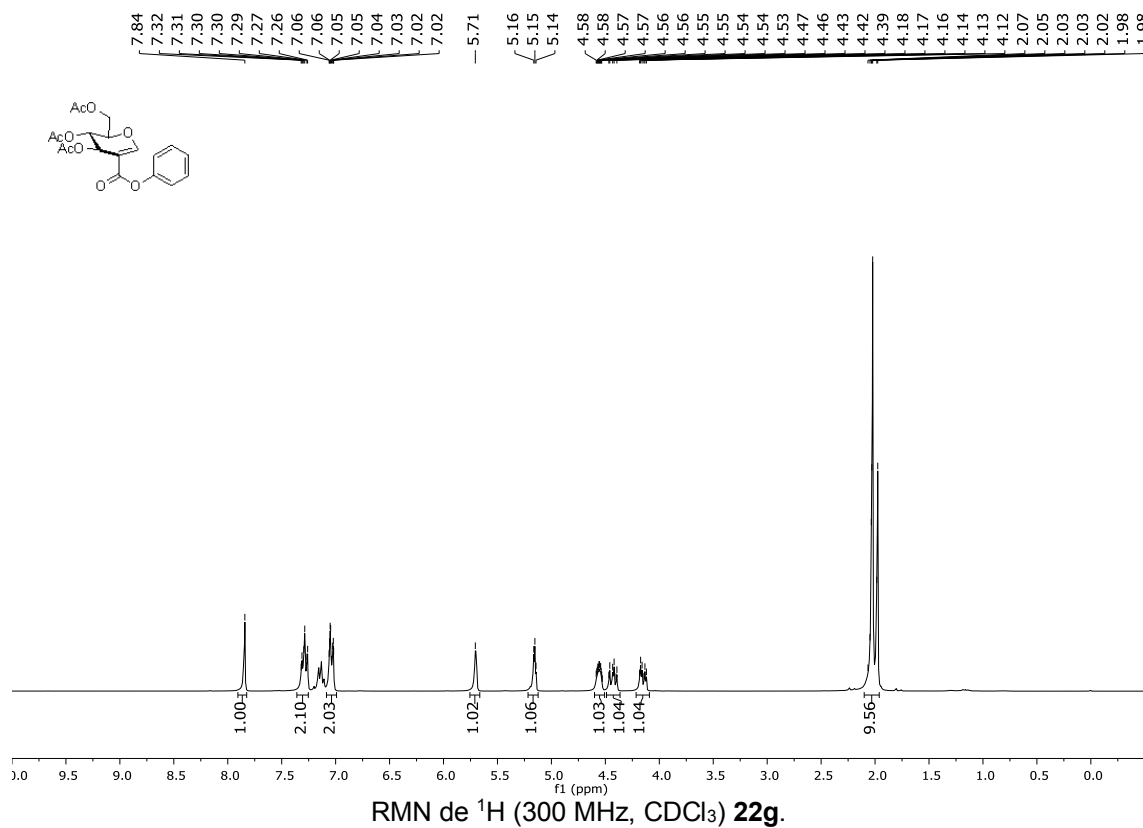


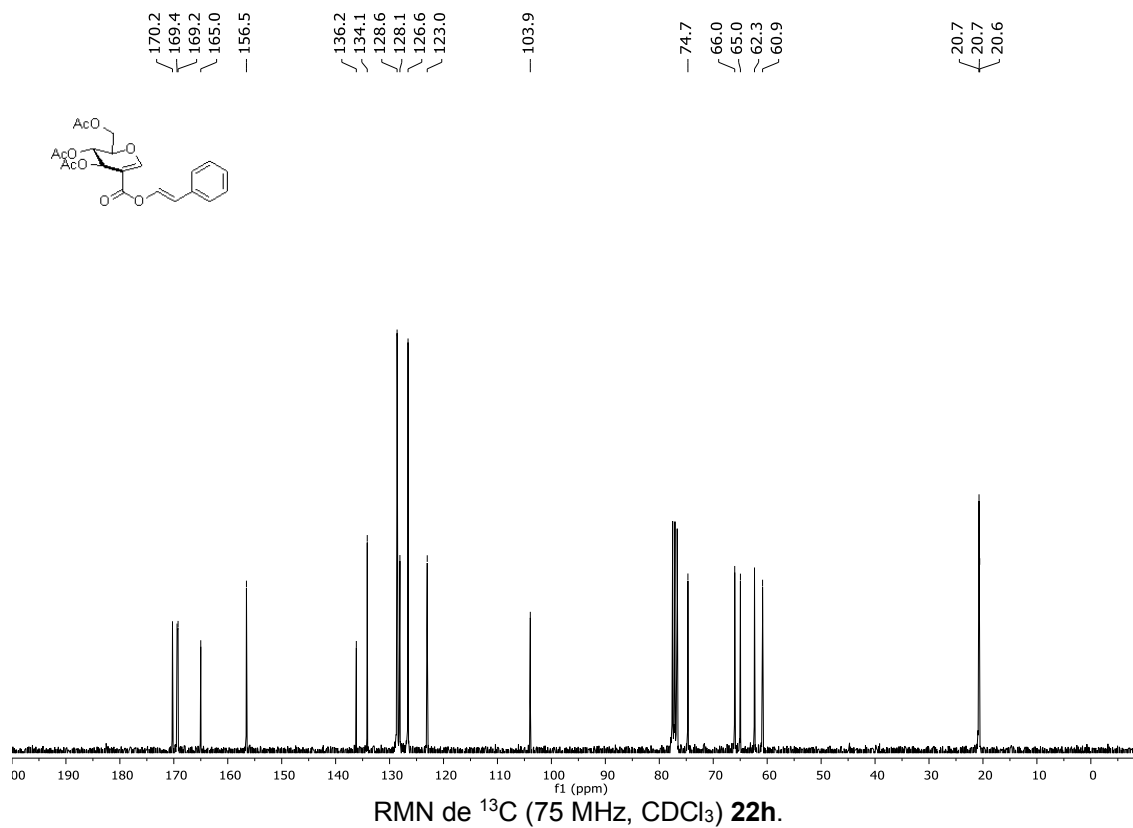
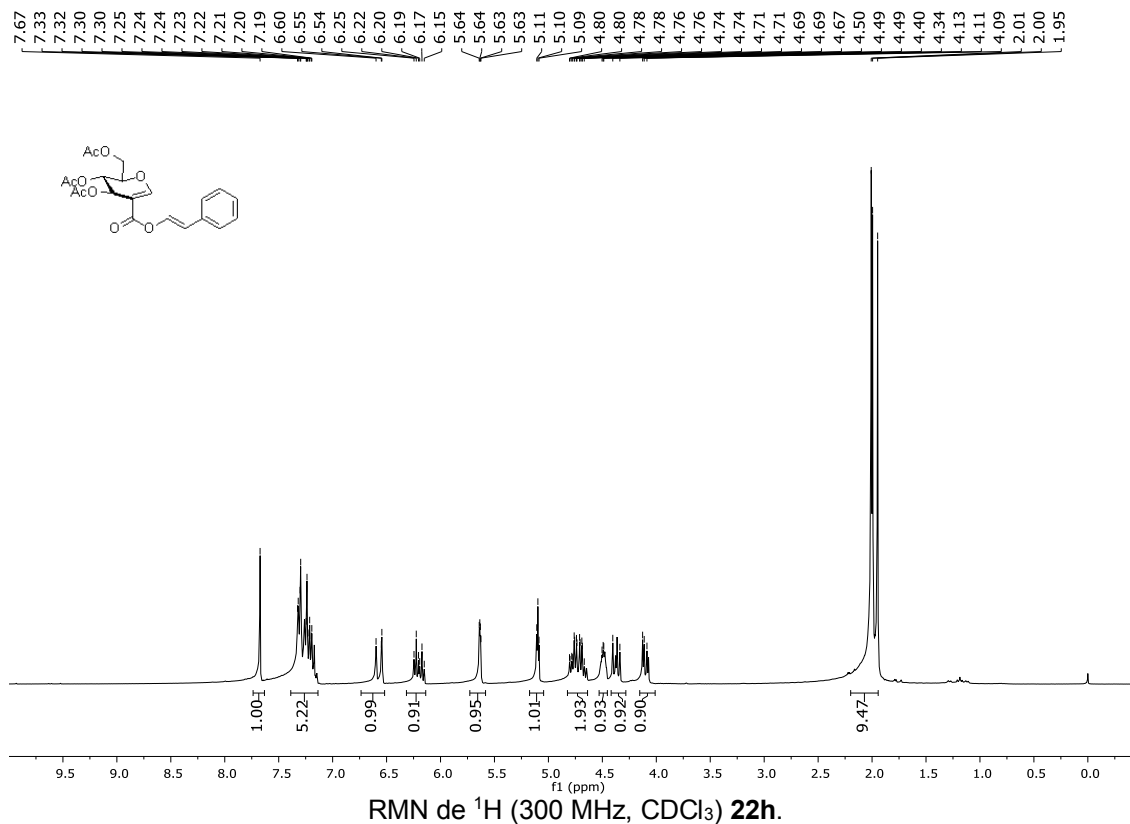




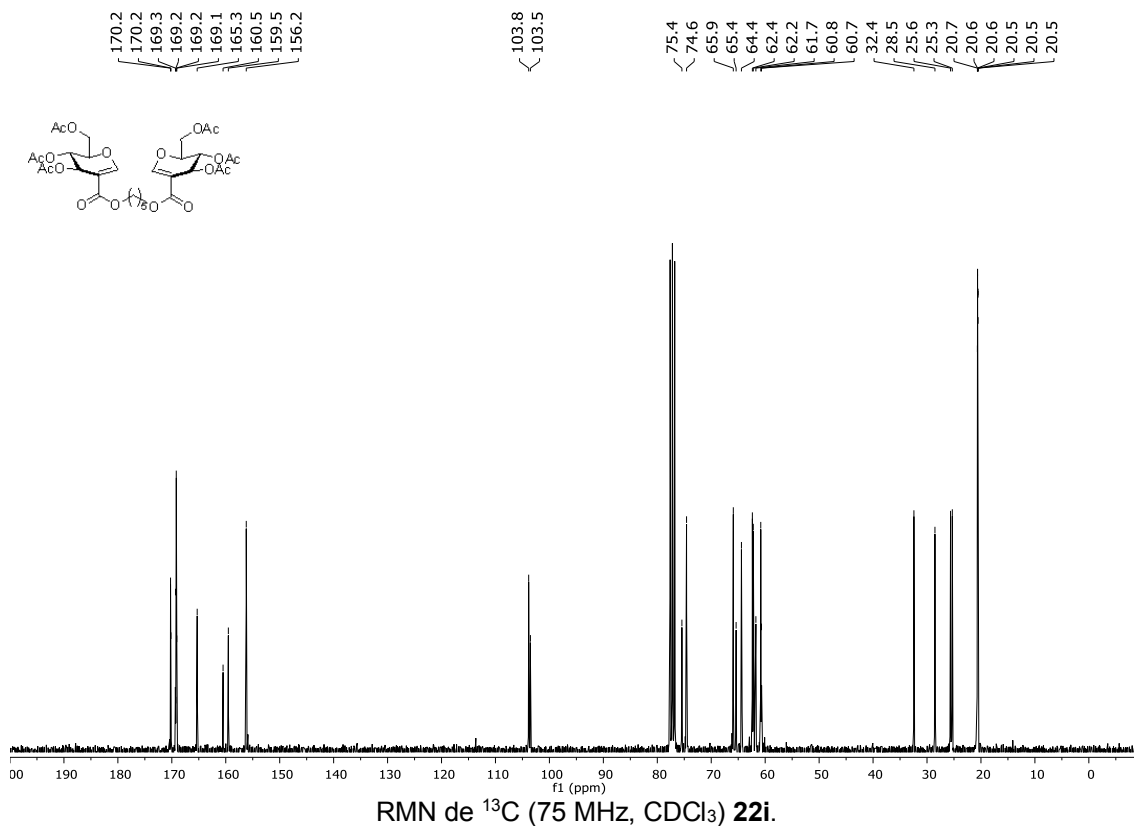
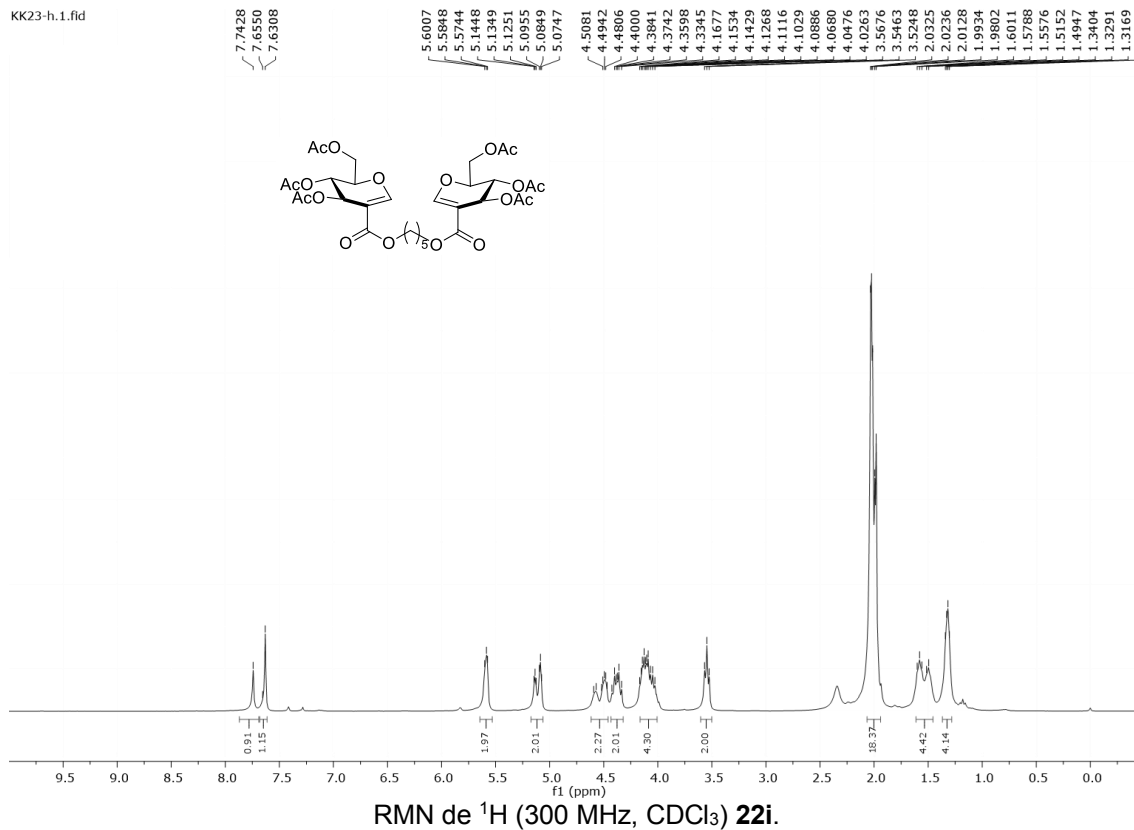


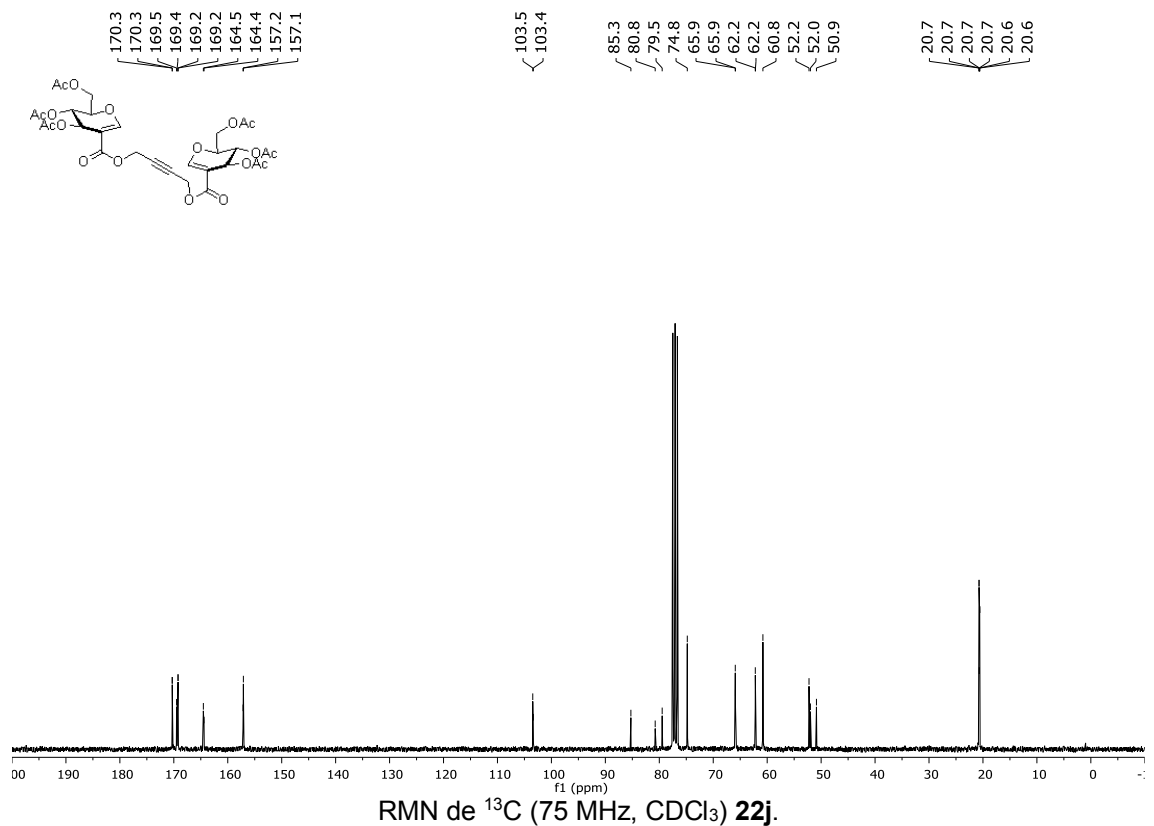
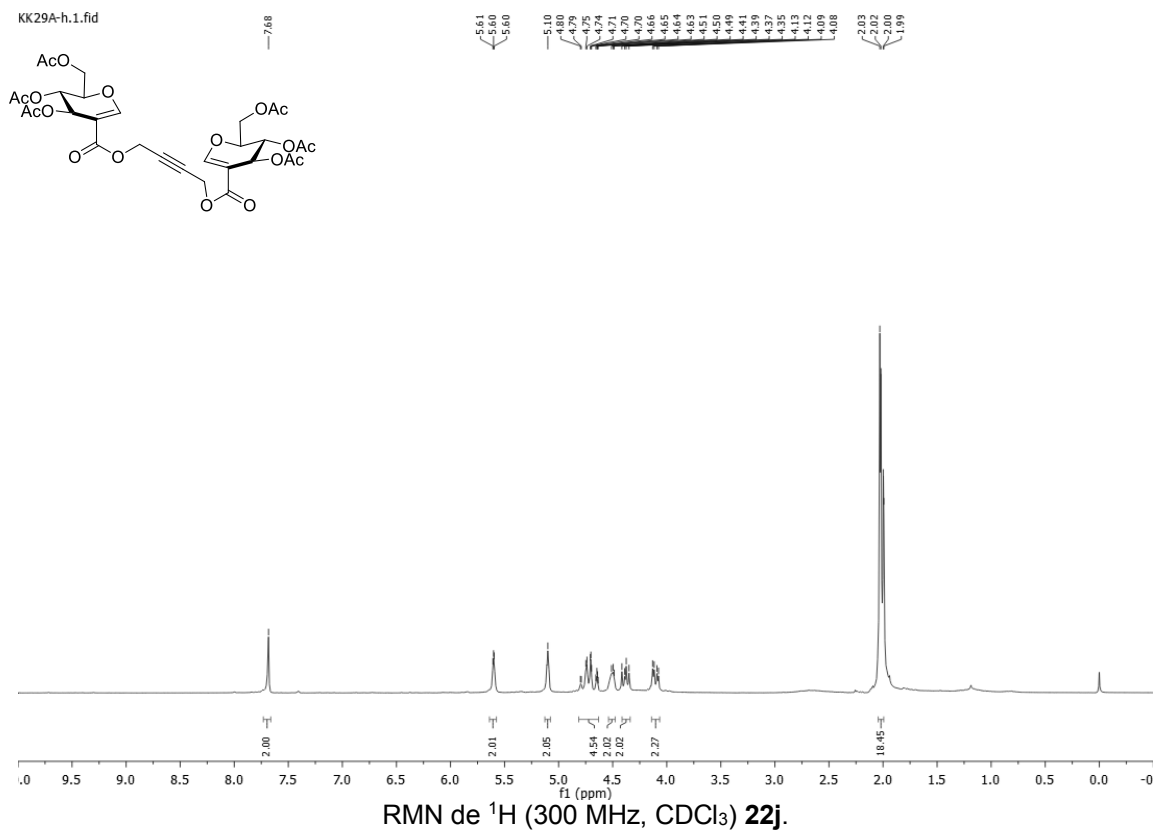




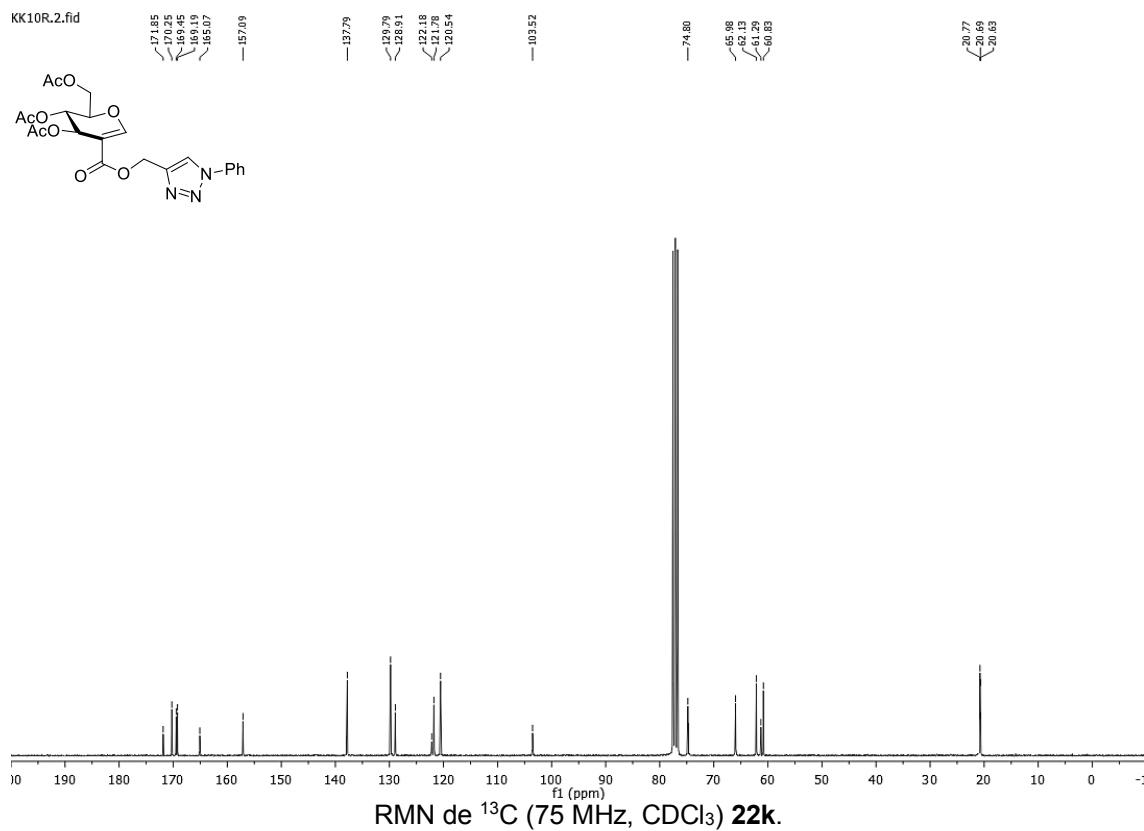
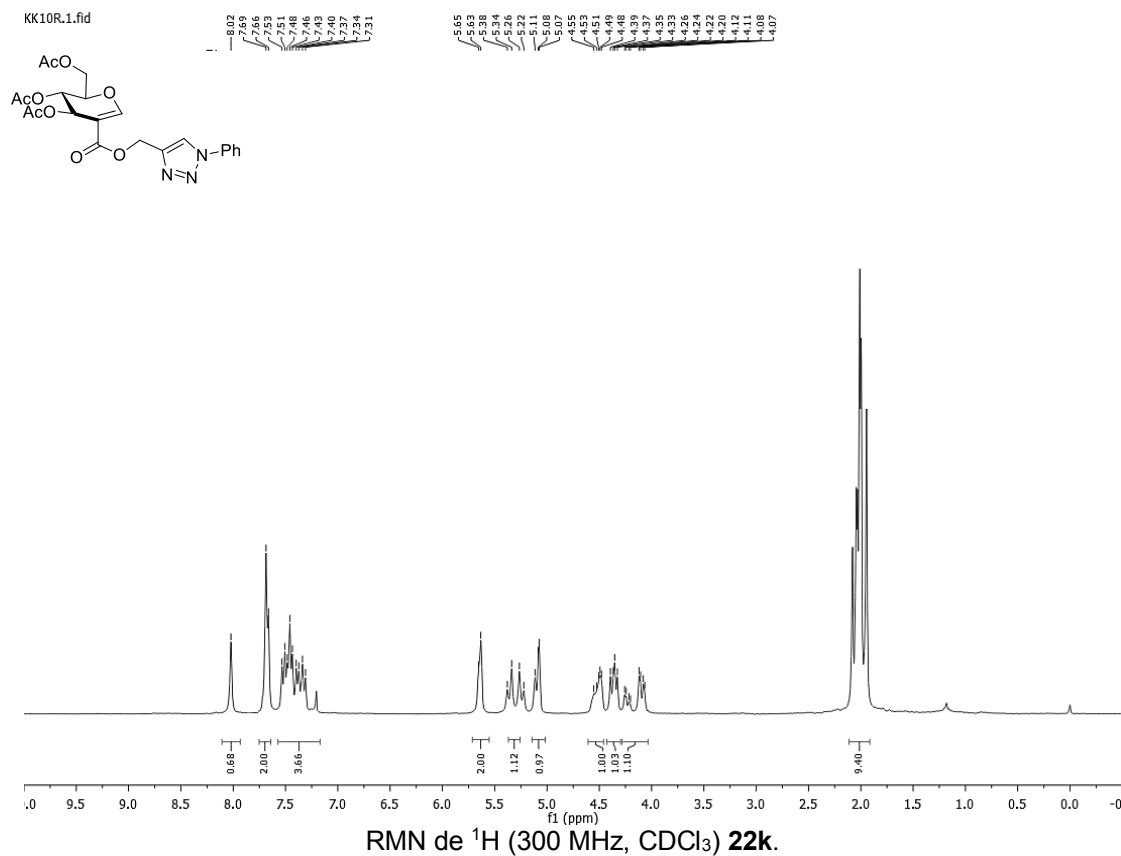


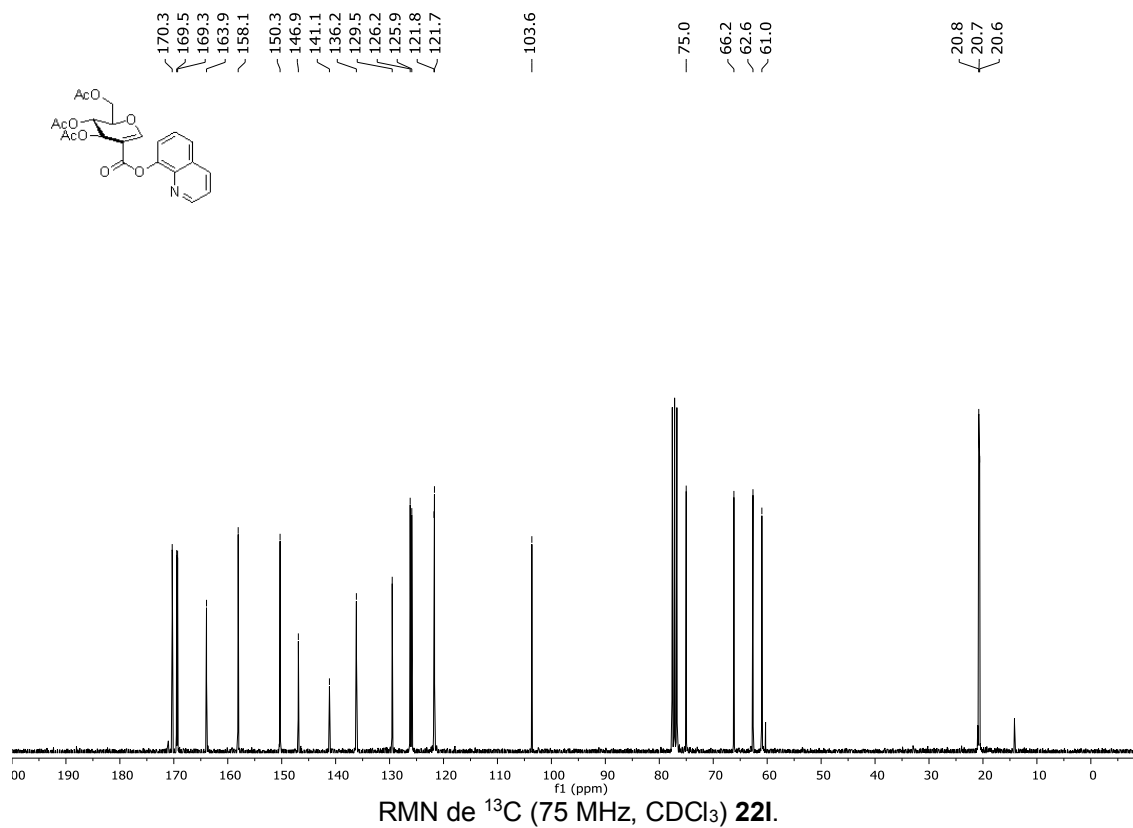
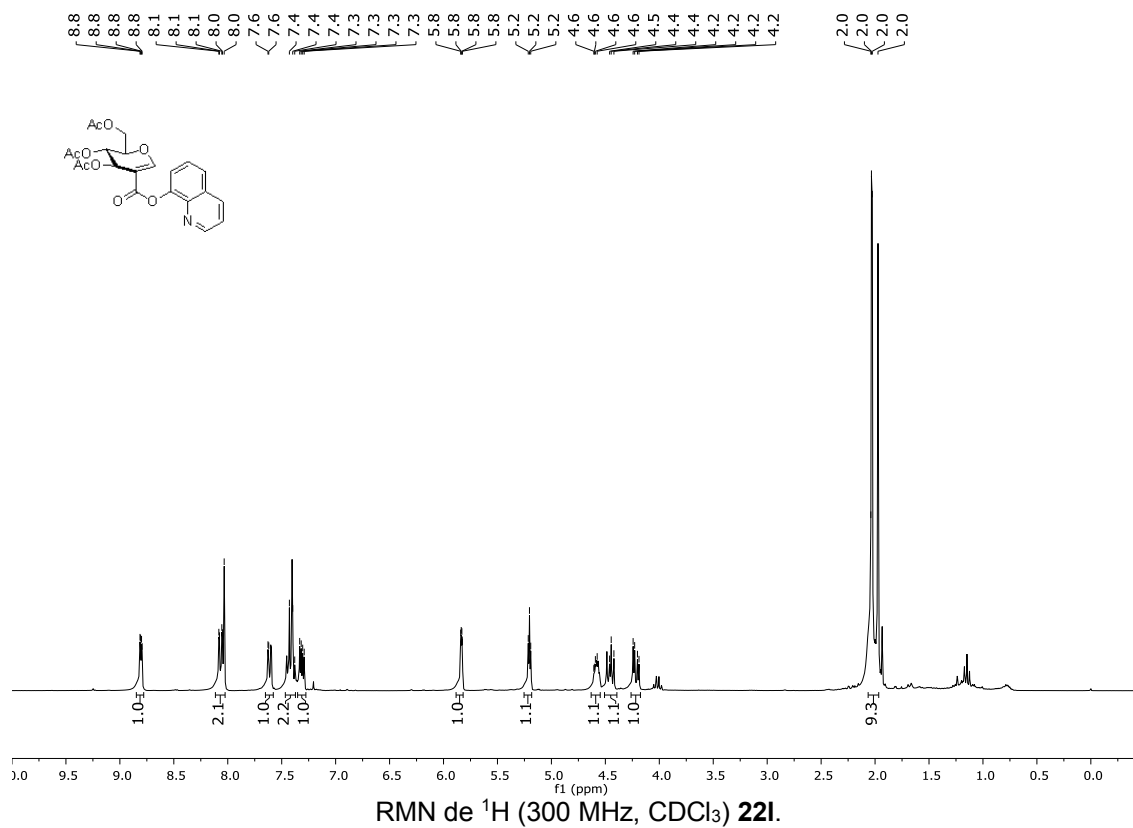
KK23-h.1.fid

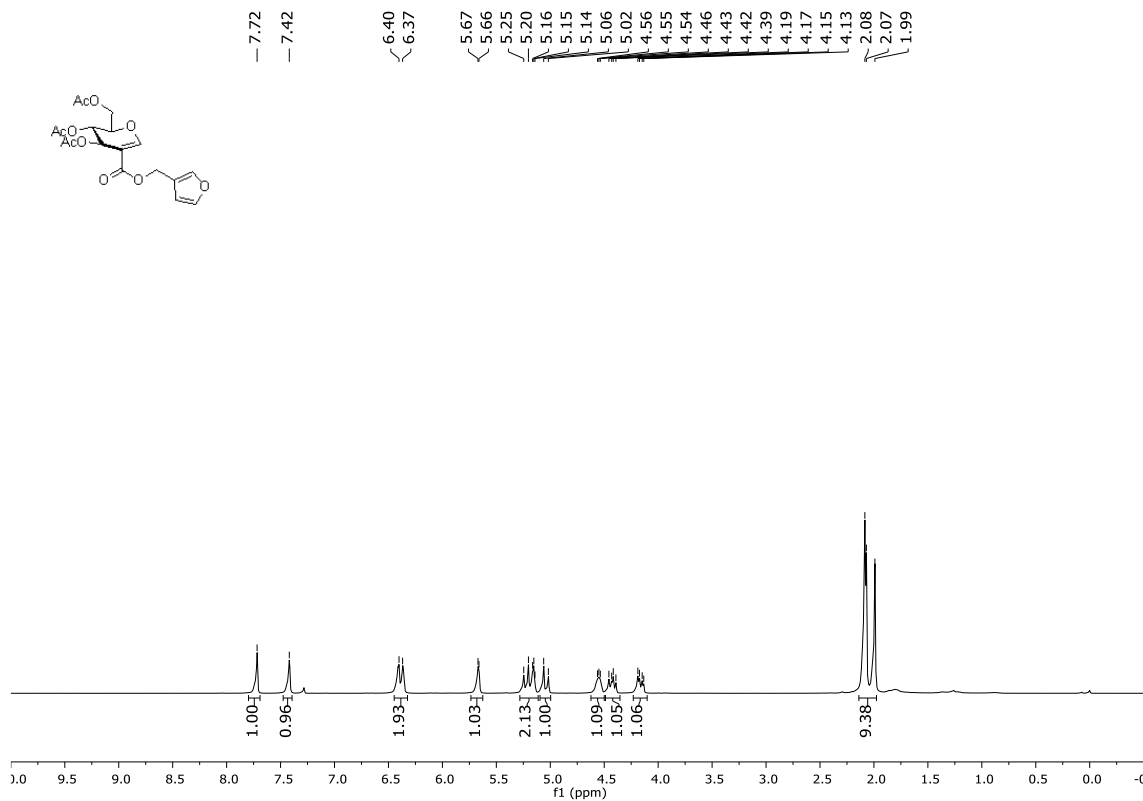




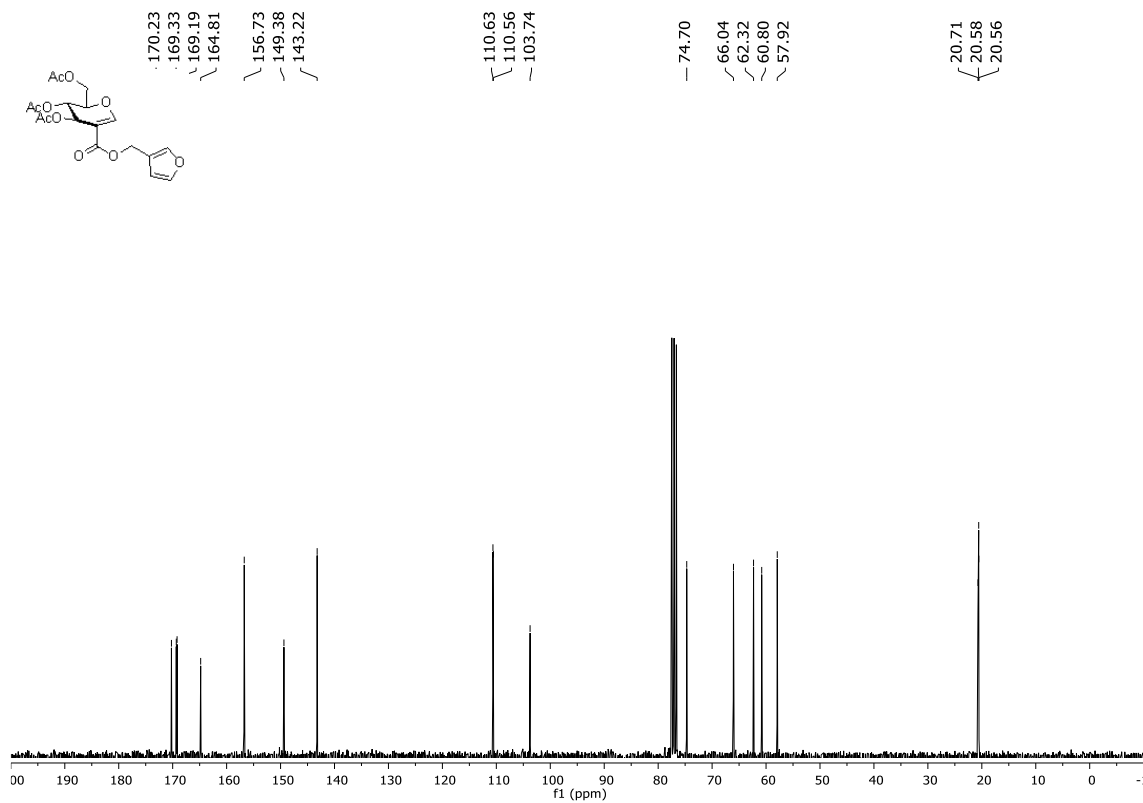




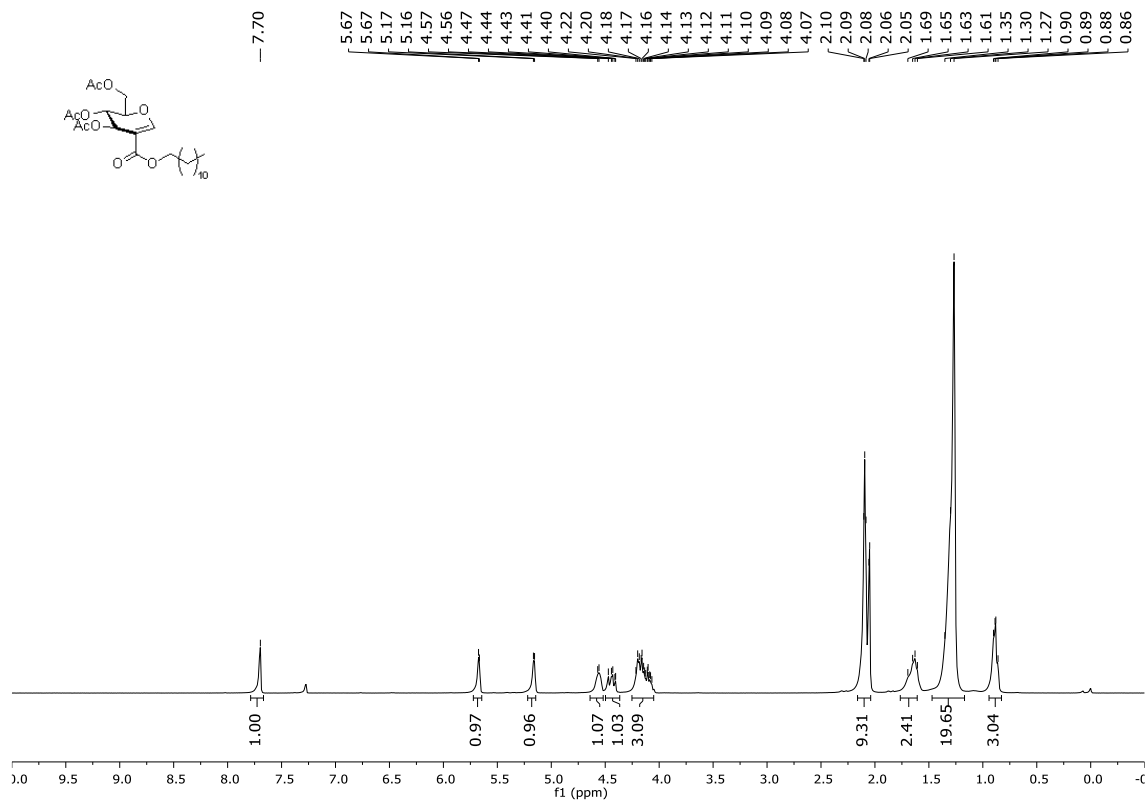




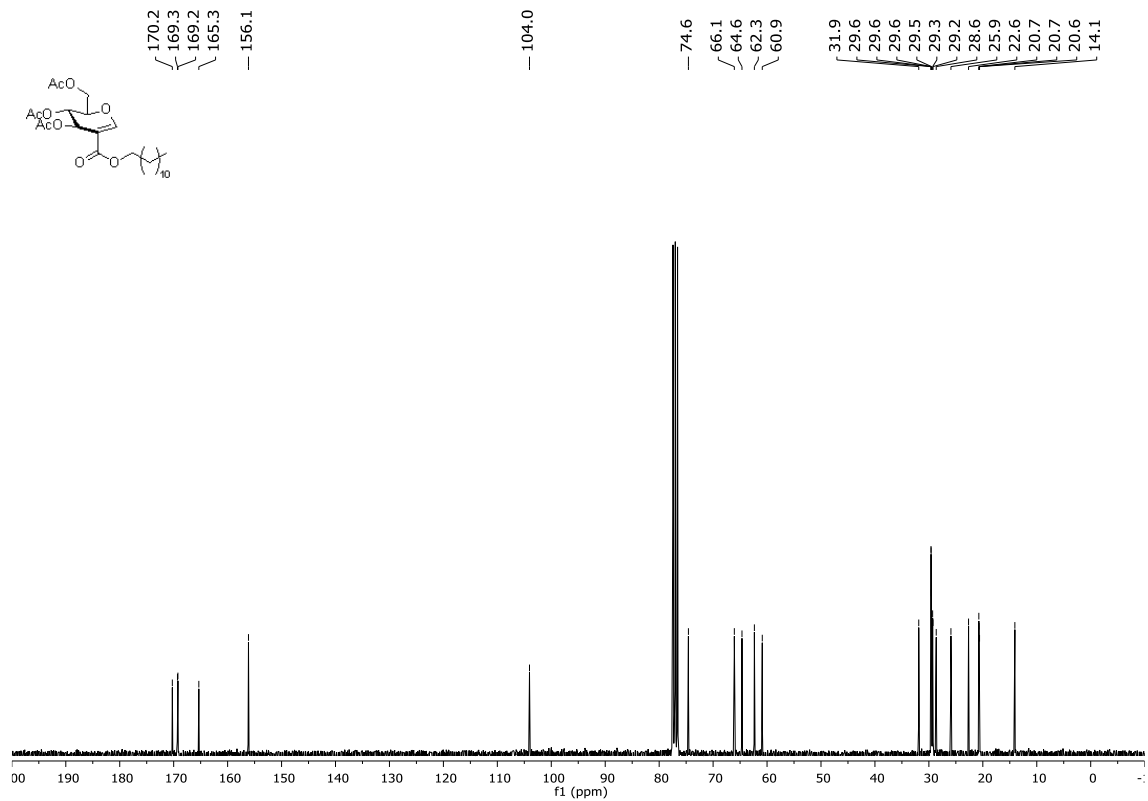
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **22m**.



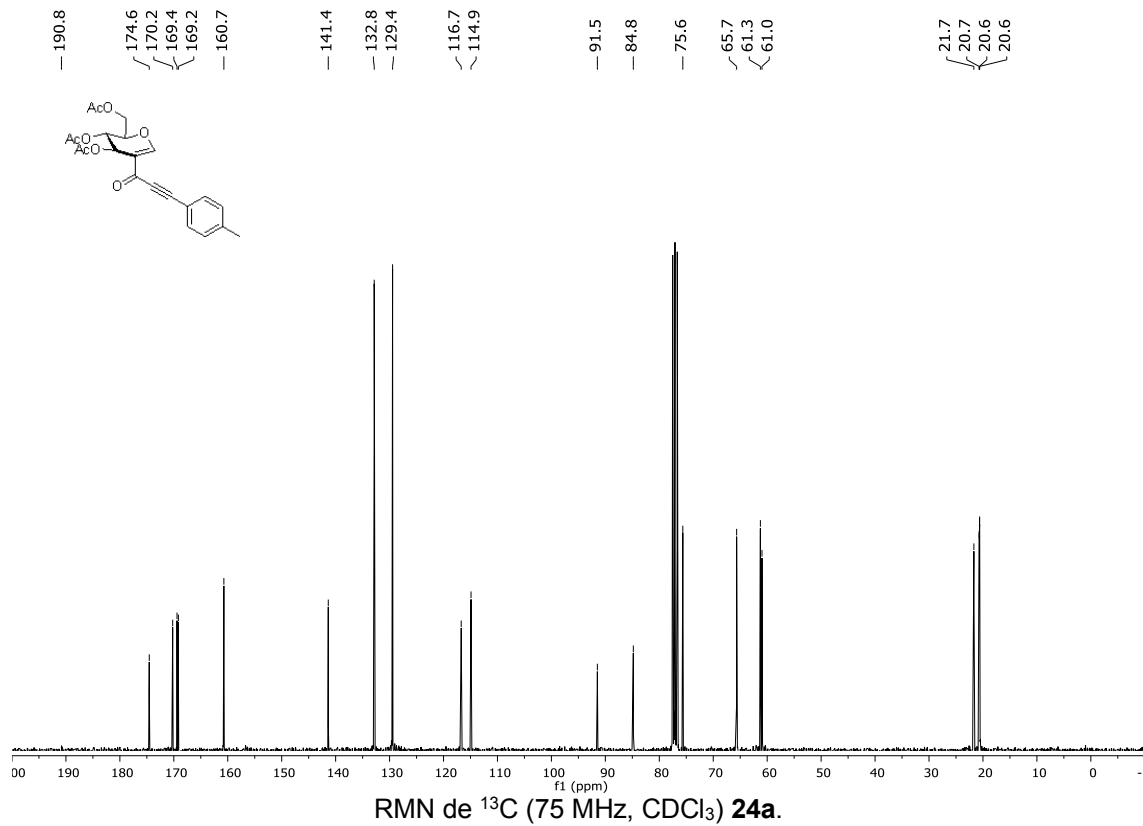
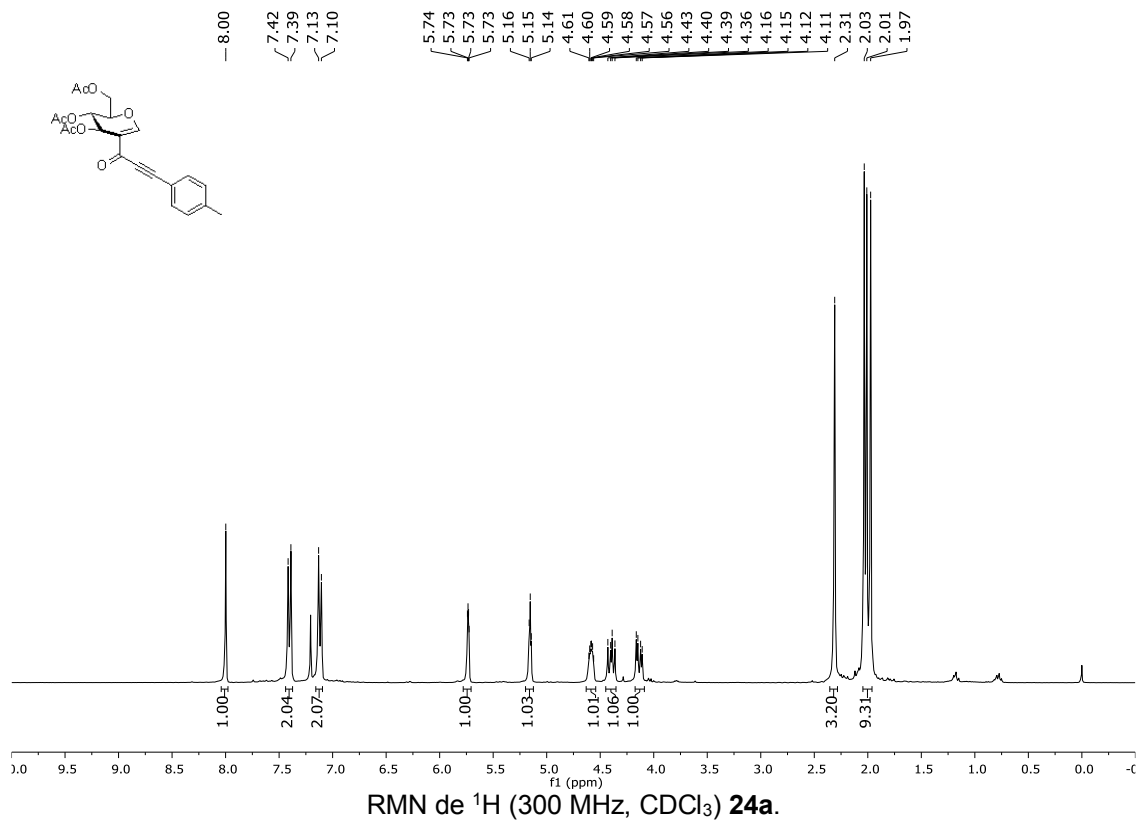
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **22m**.

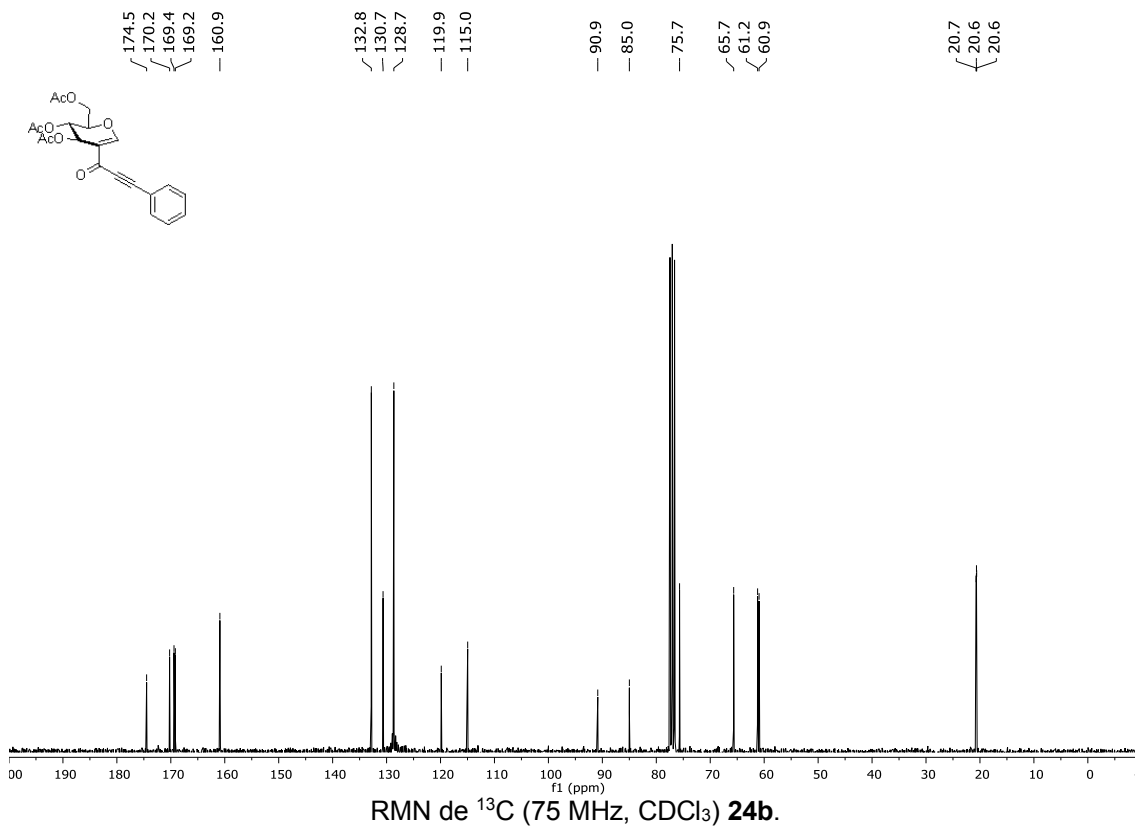
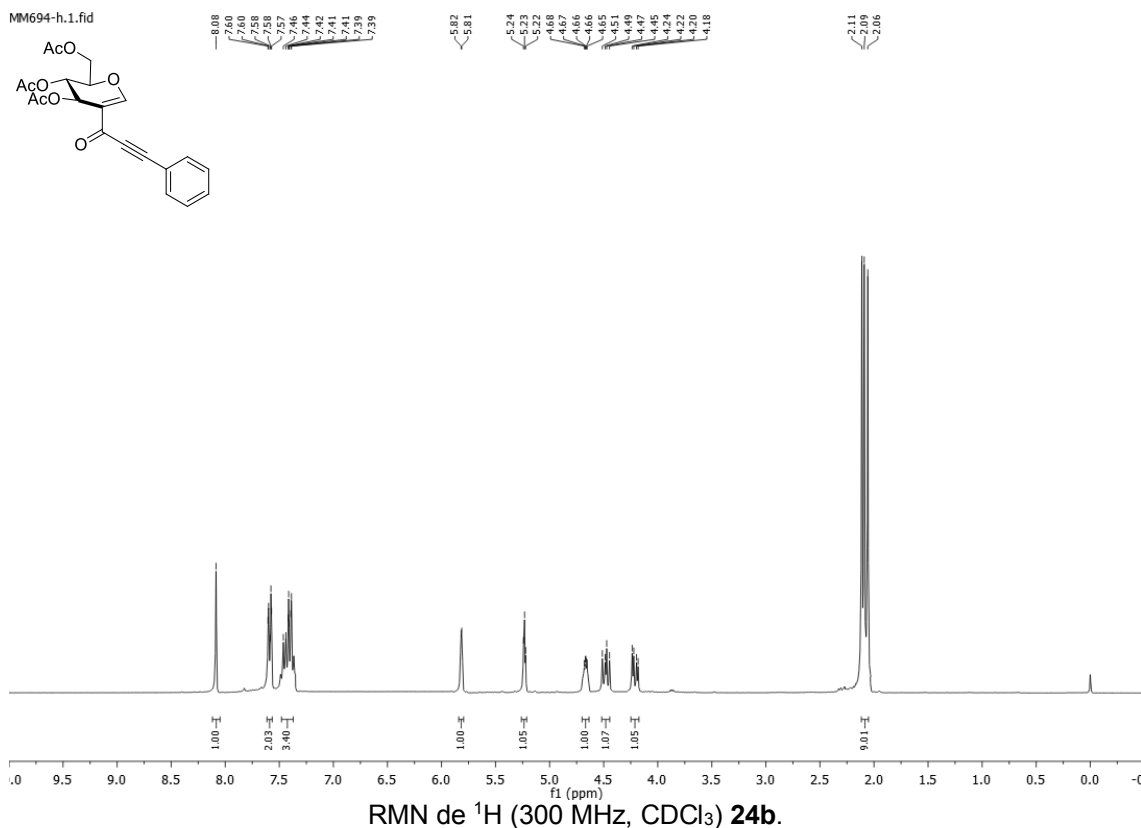


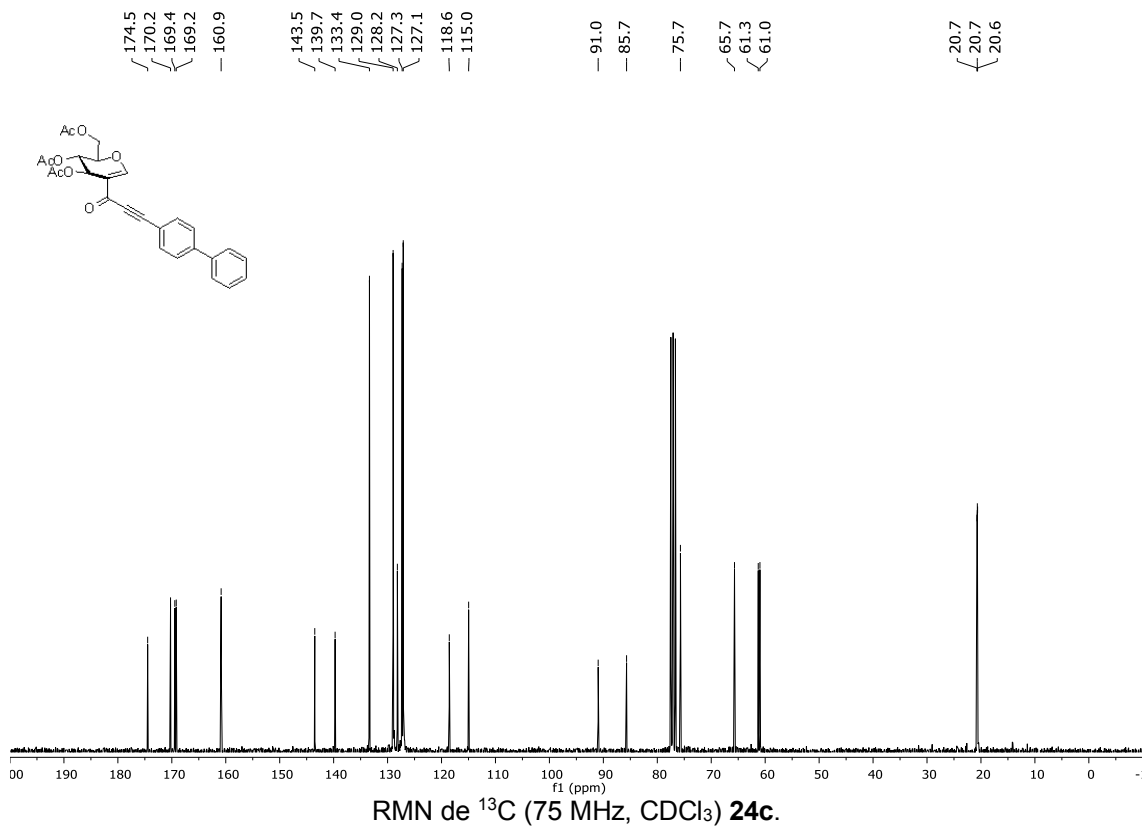
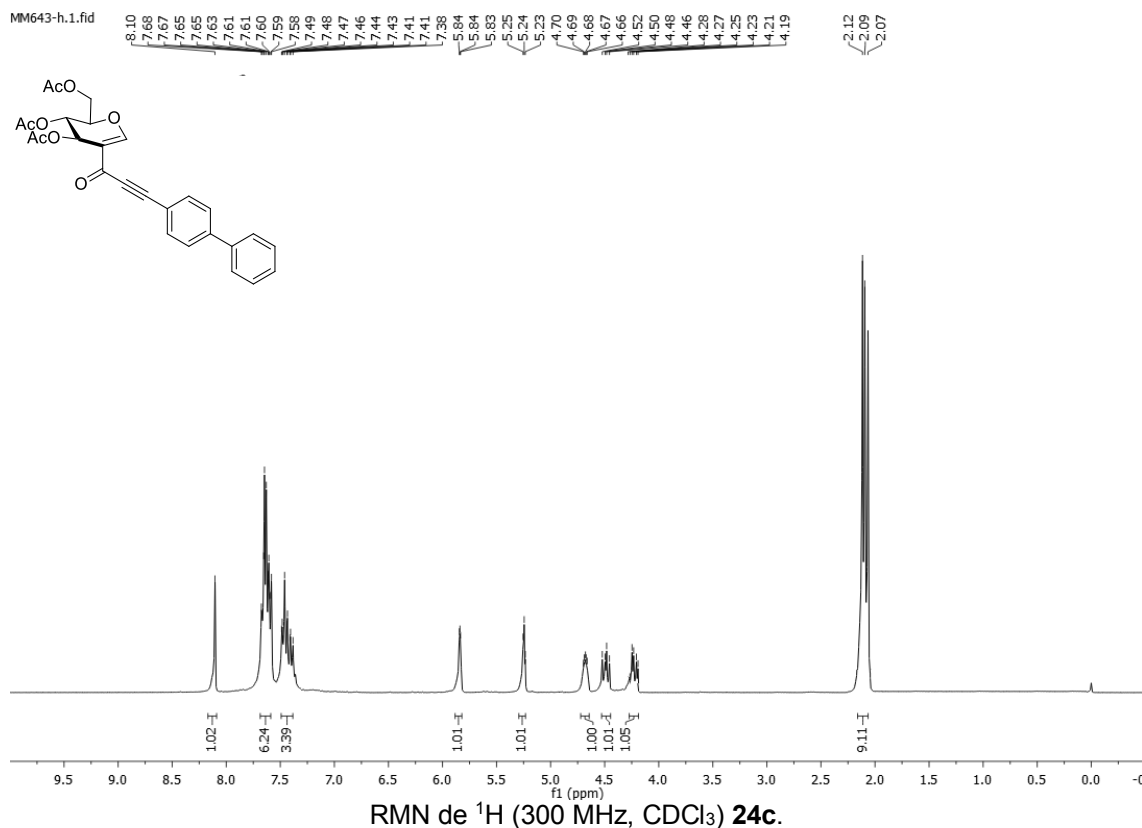
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **22n**.

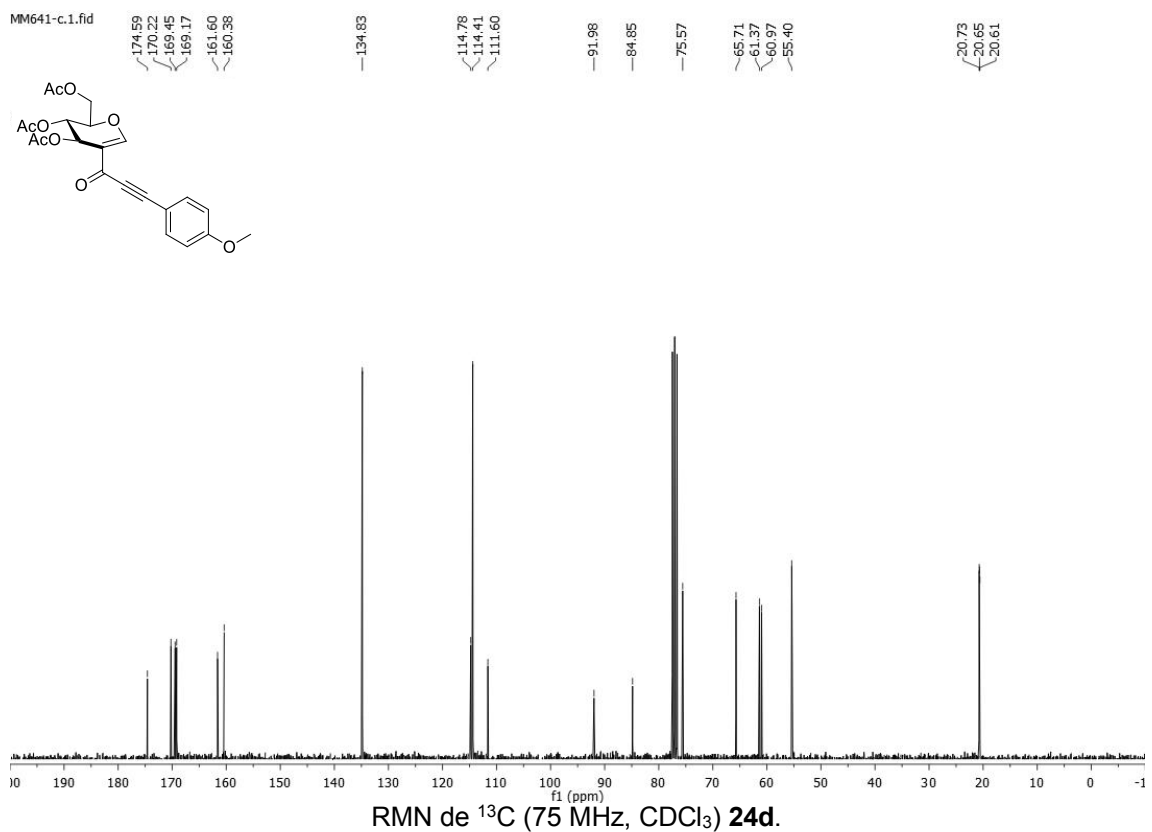
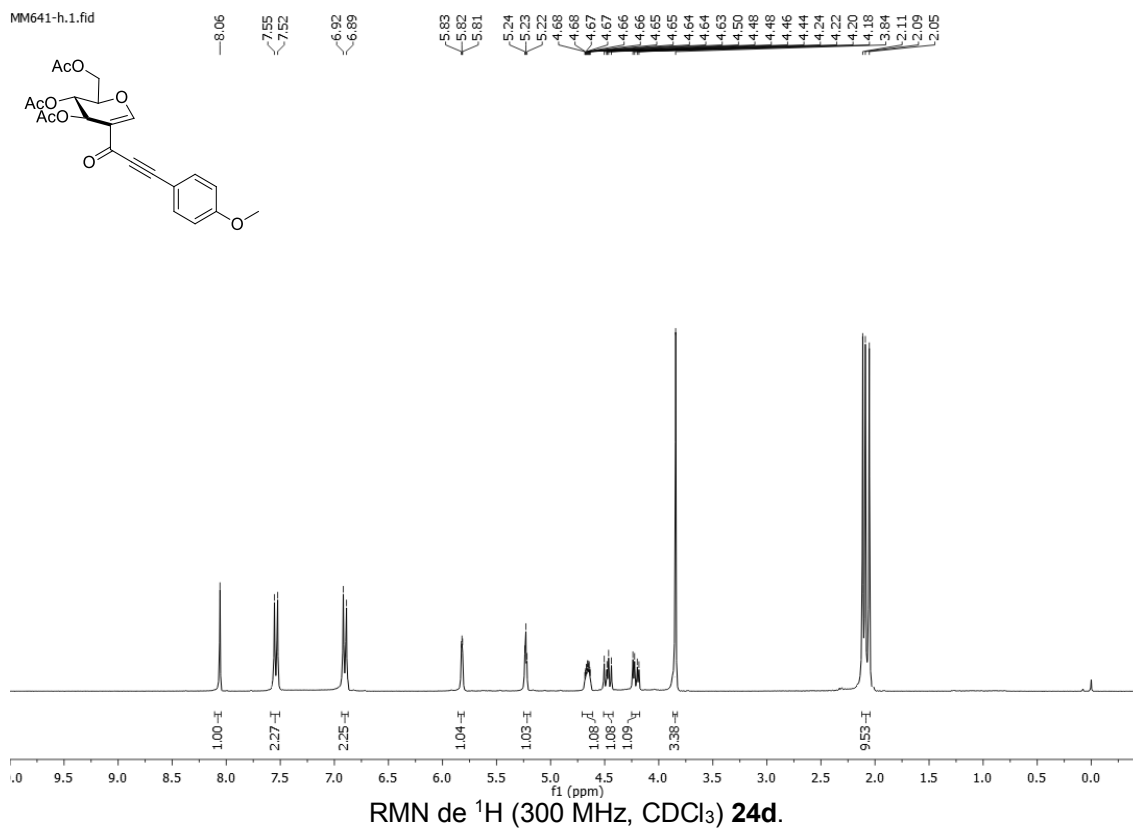


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **22n**.



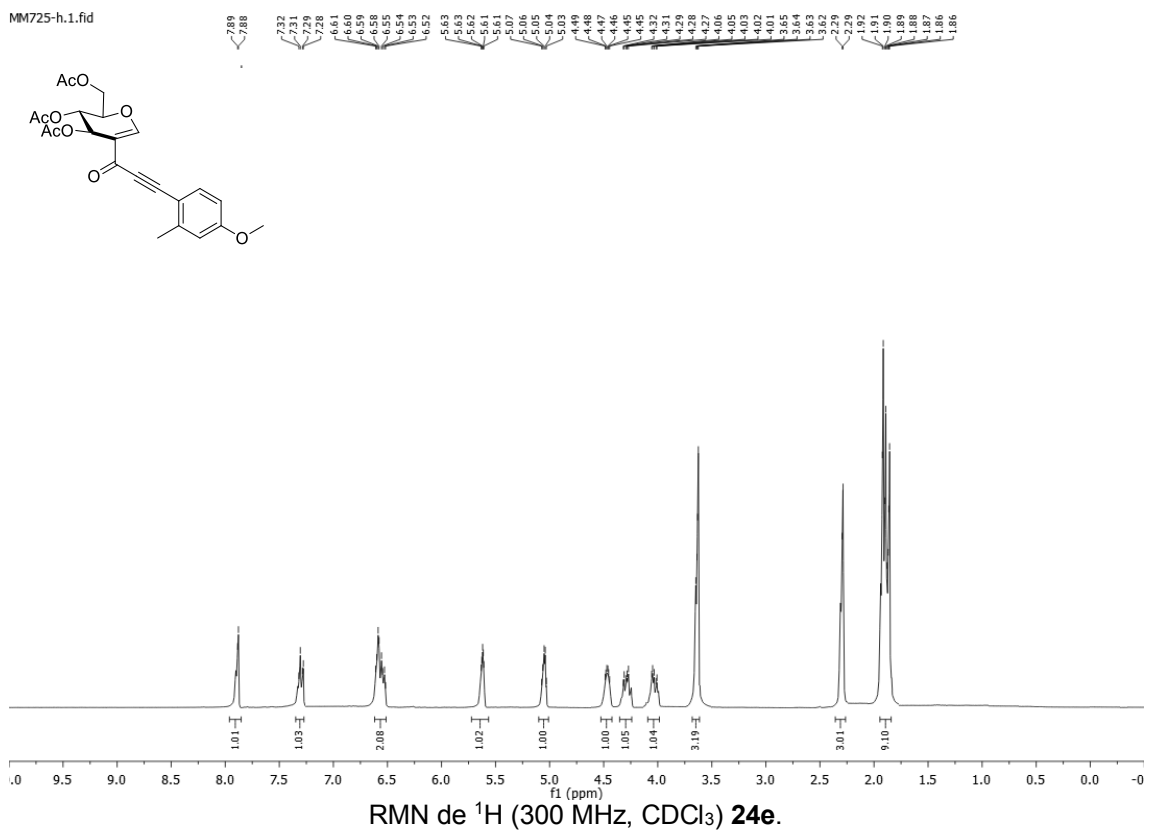
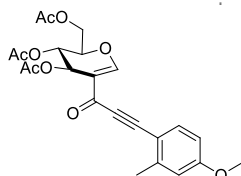




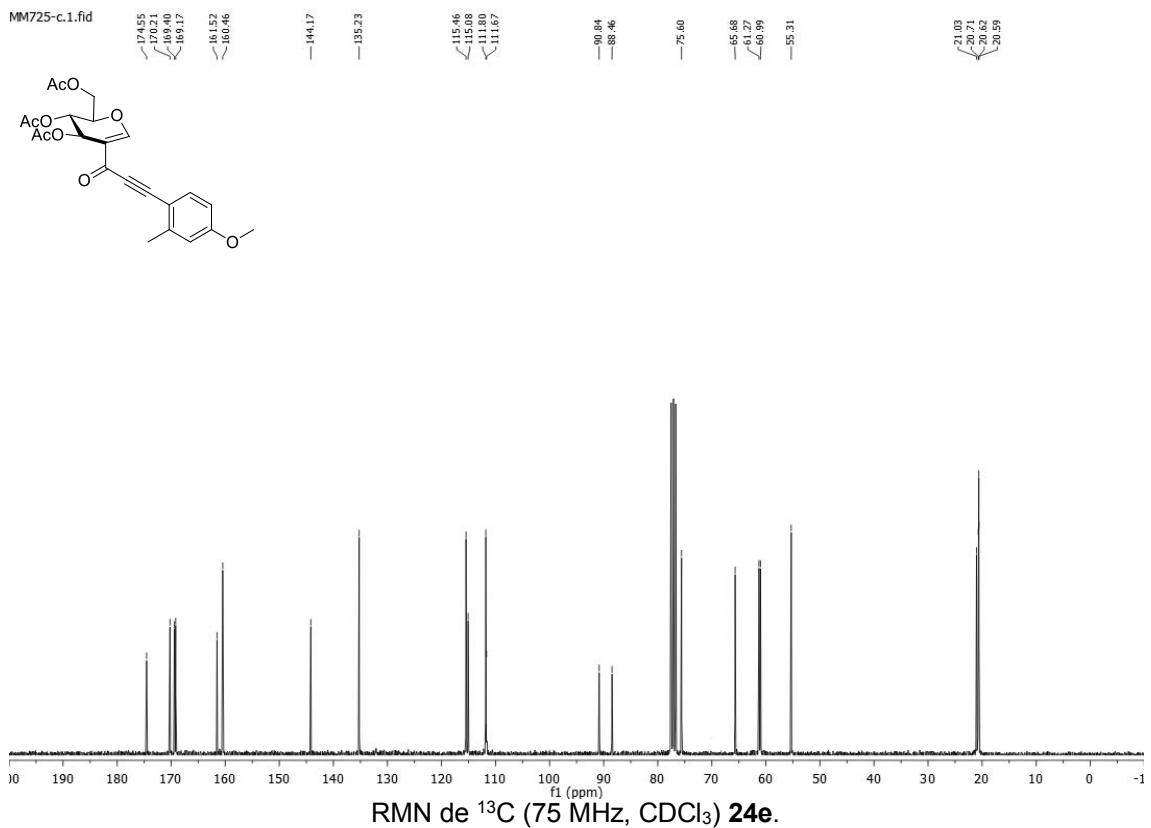
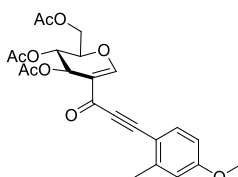


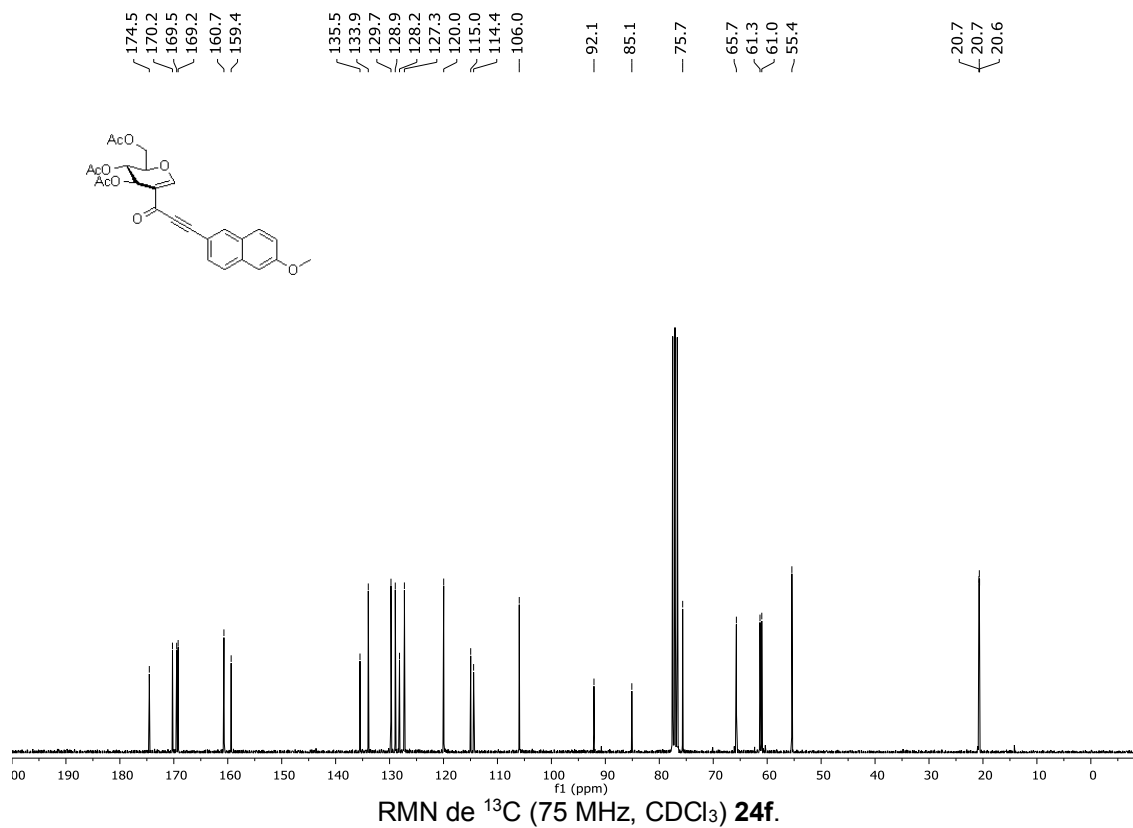
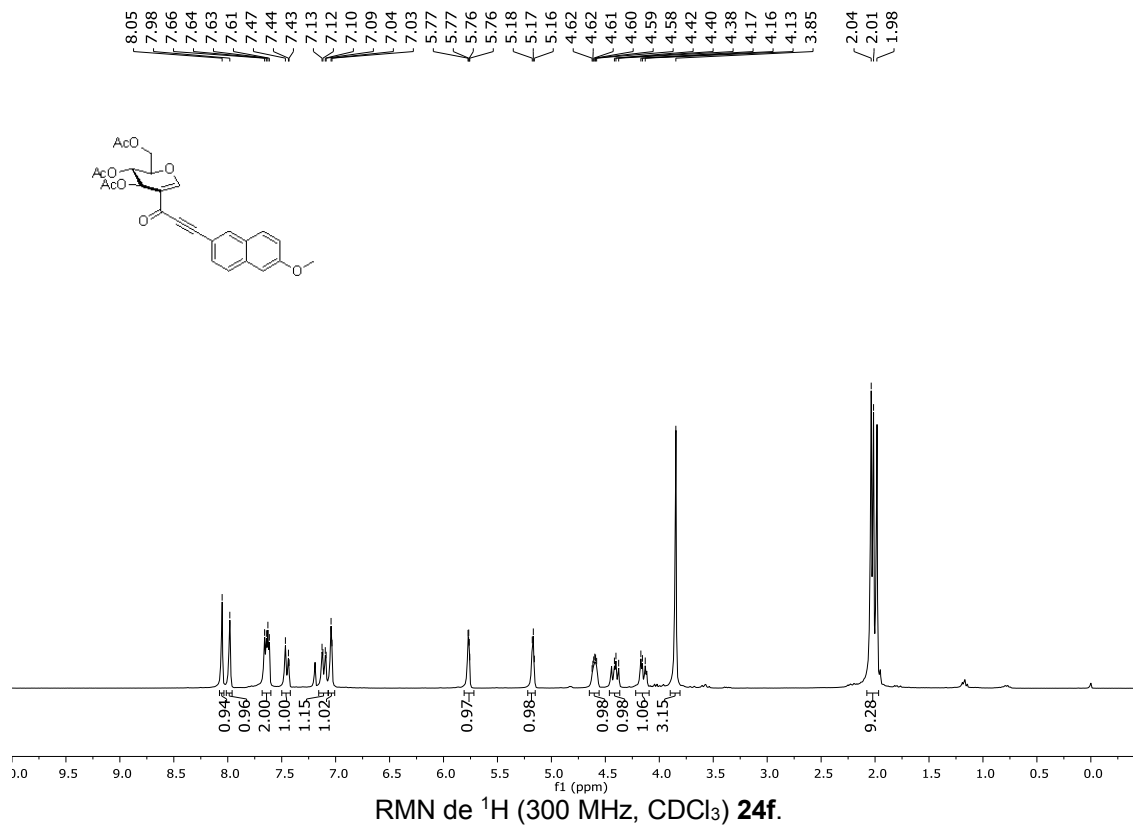


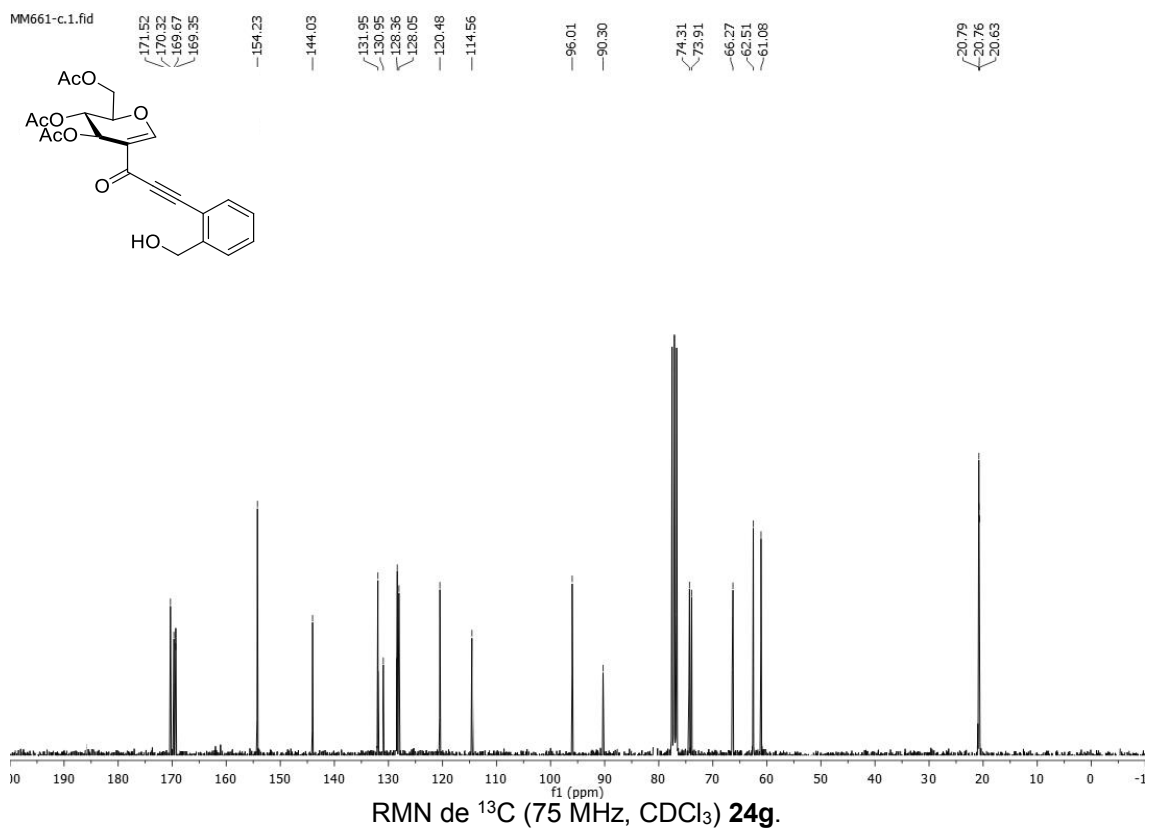
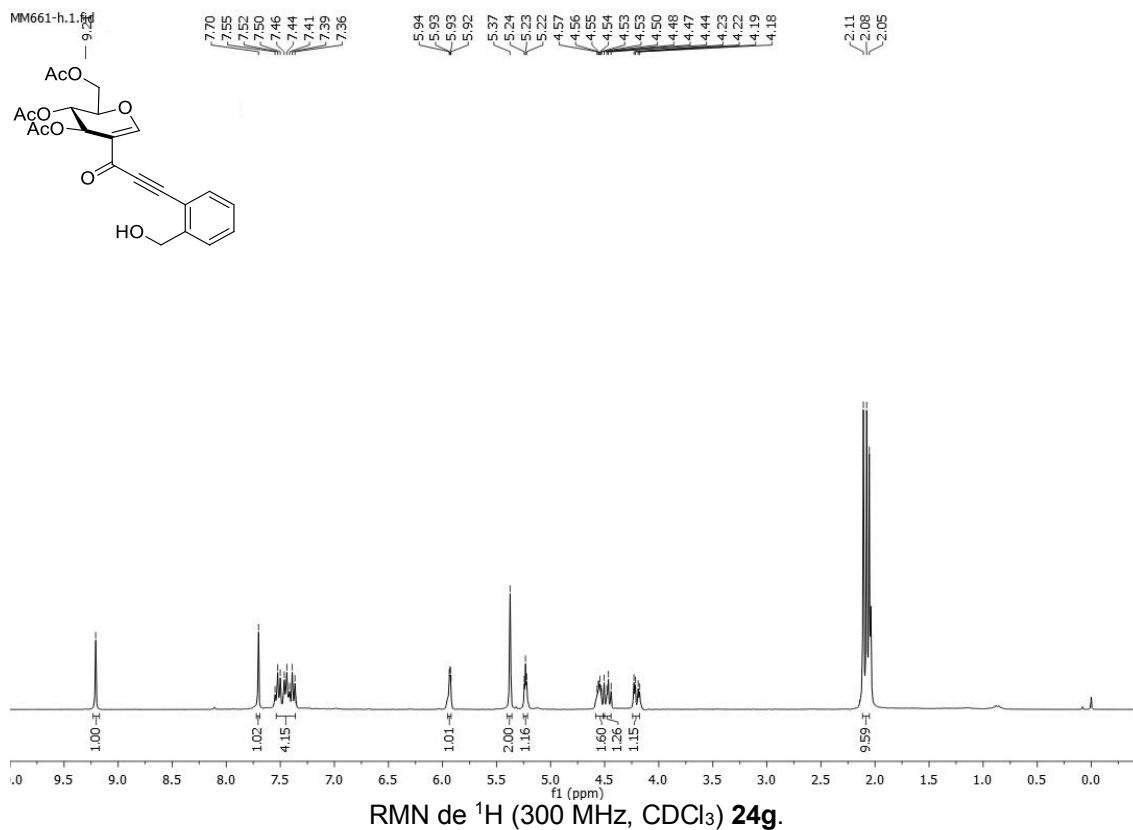
MM725-h.1.fid

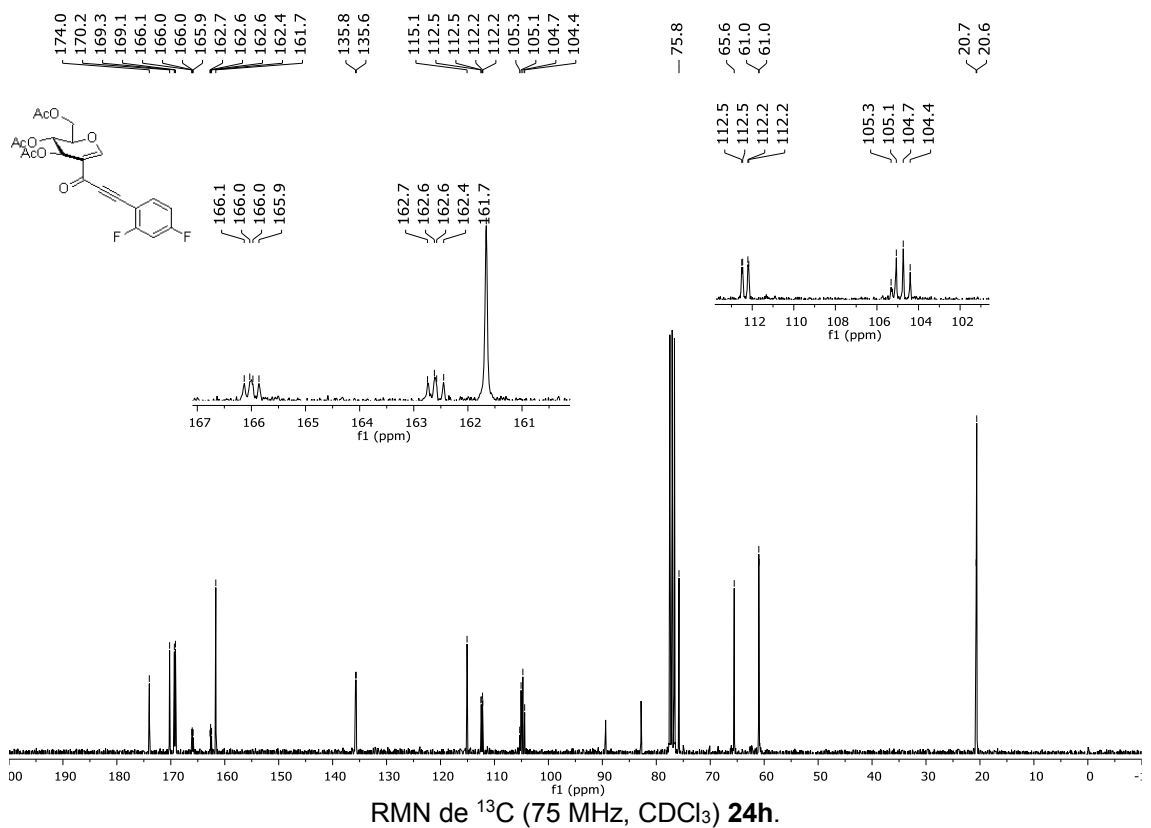
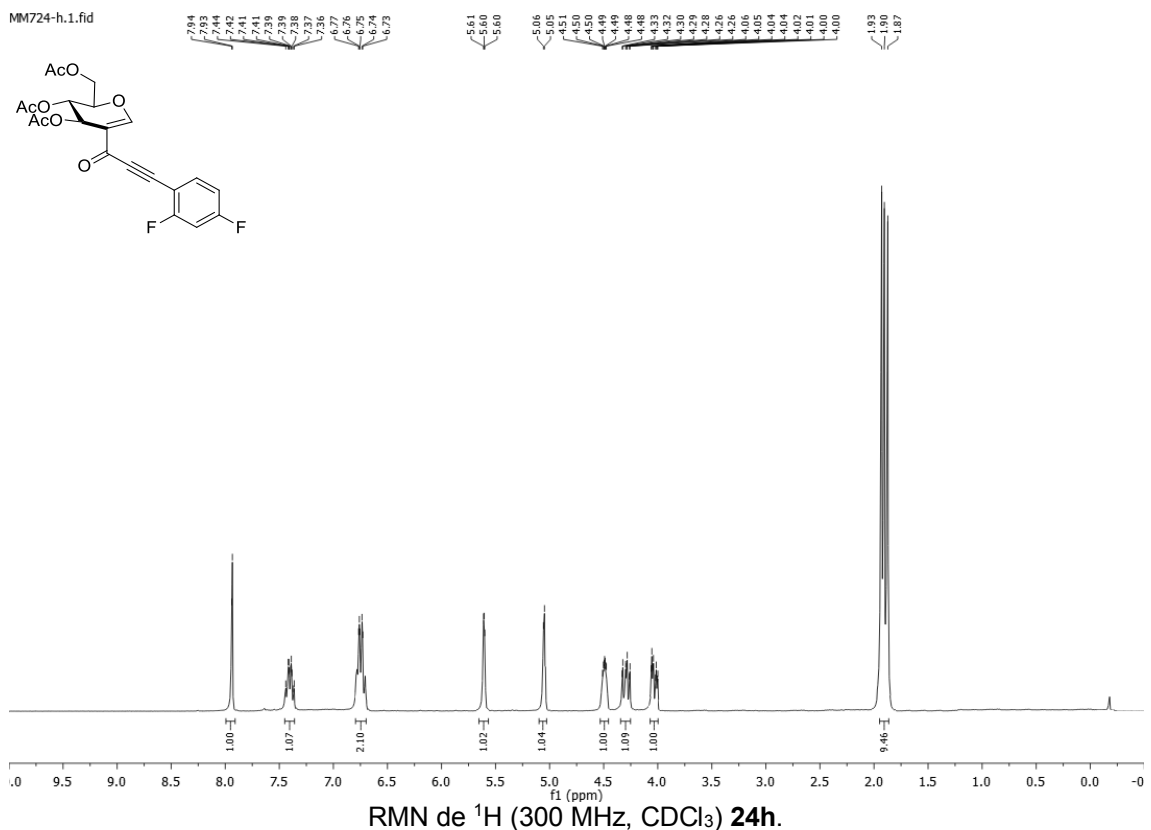


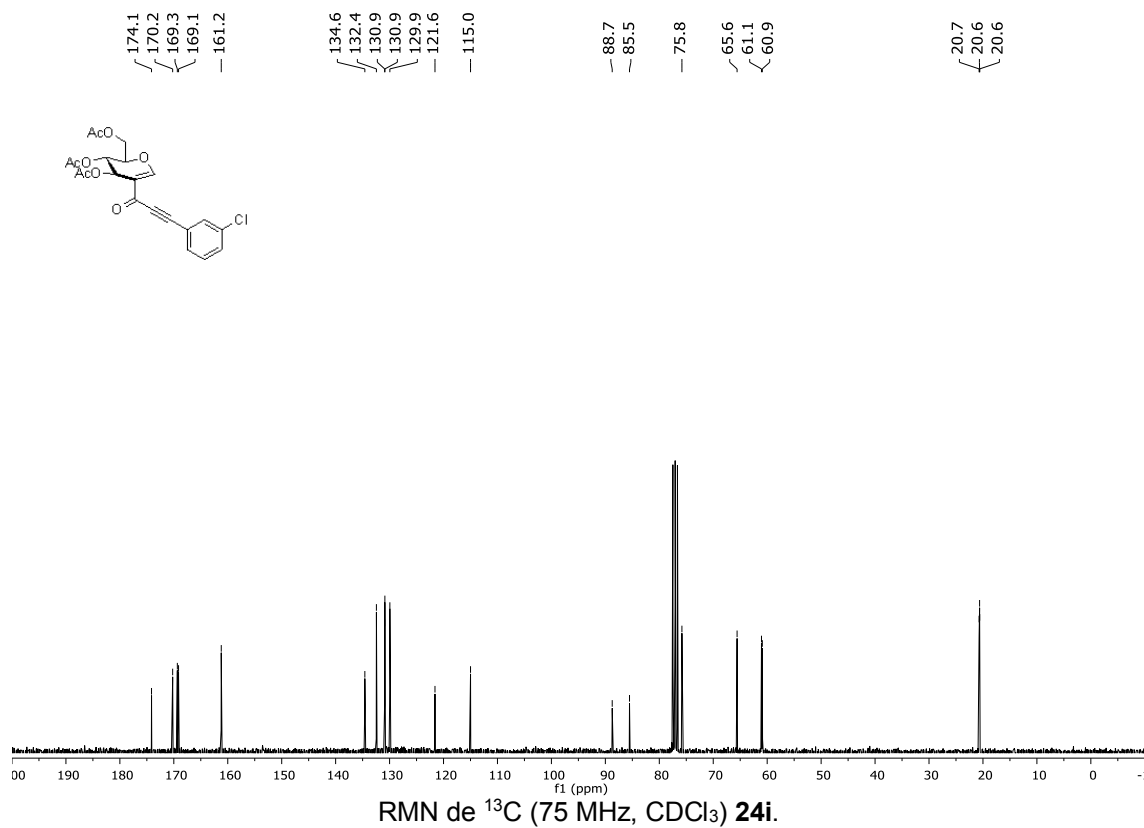
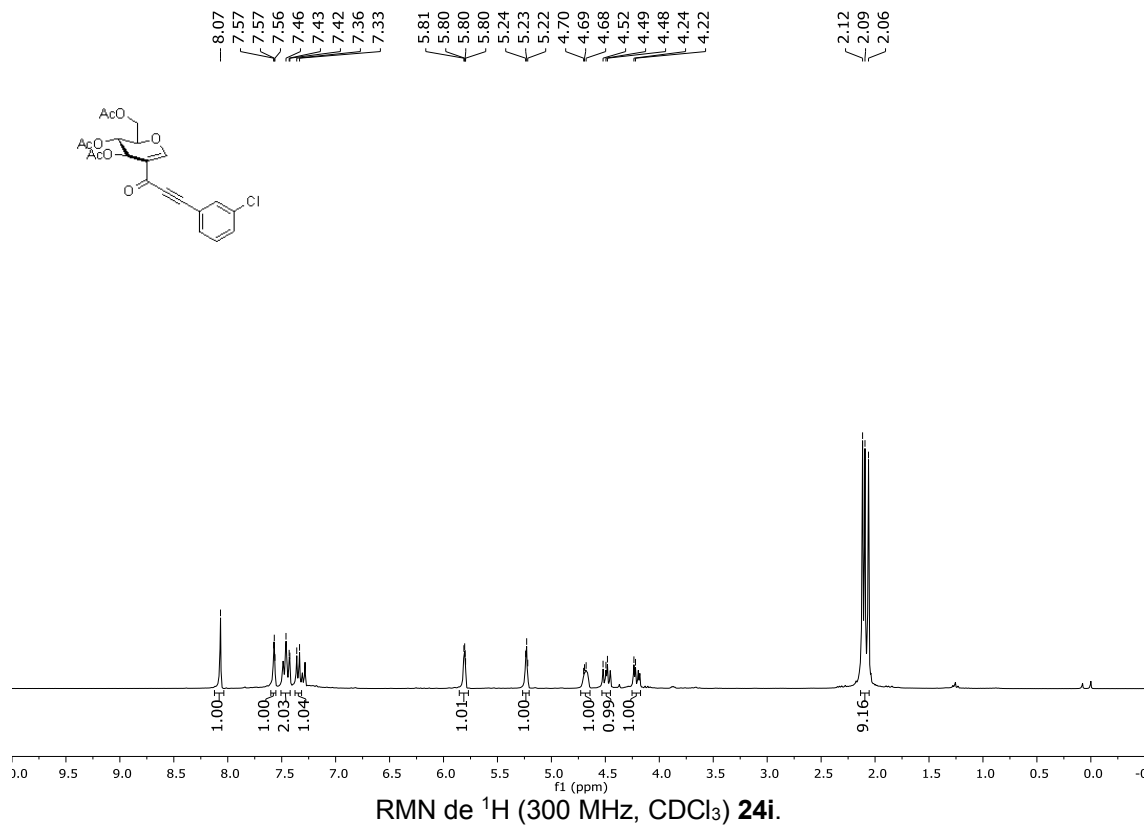
MM725-c.1.fid

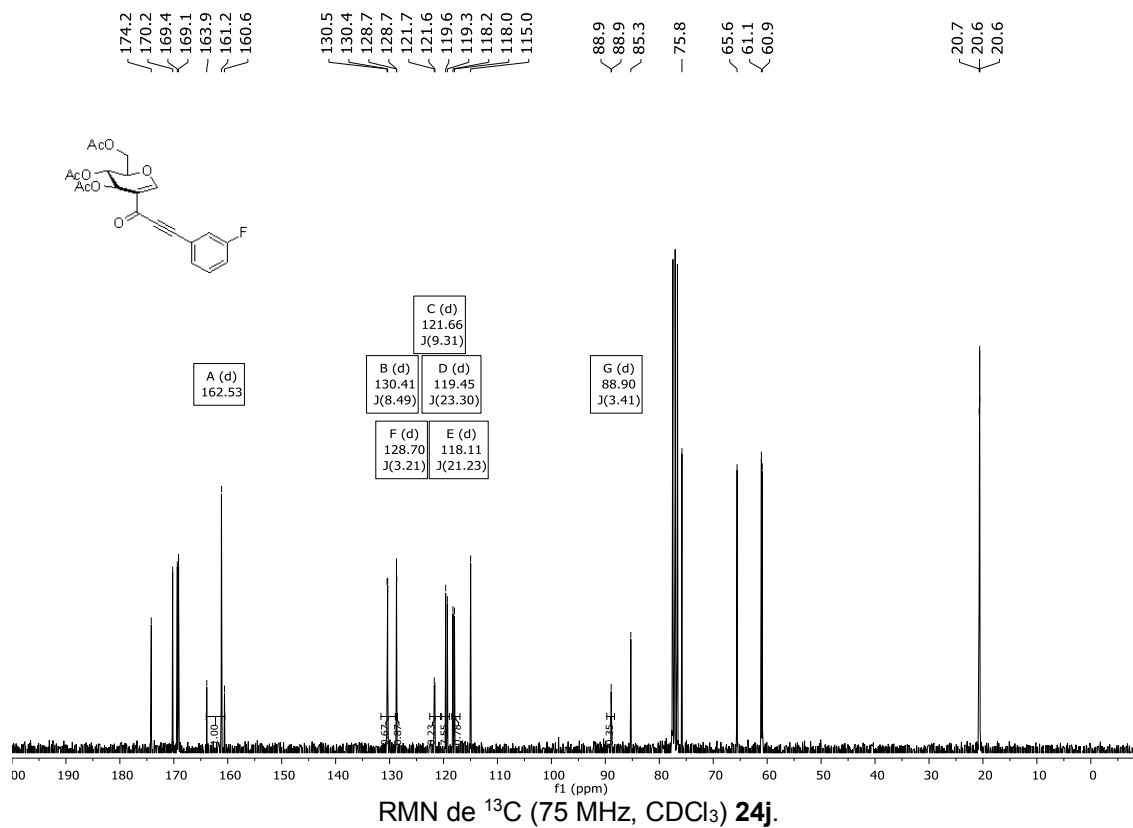
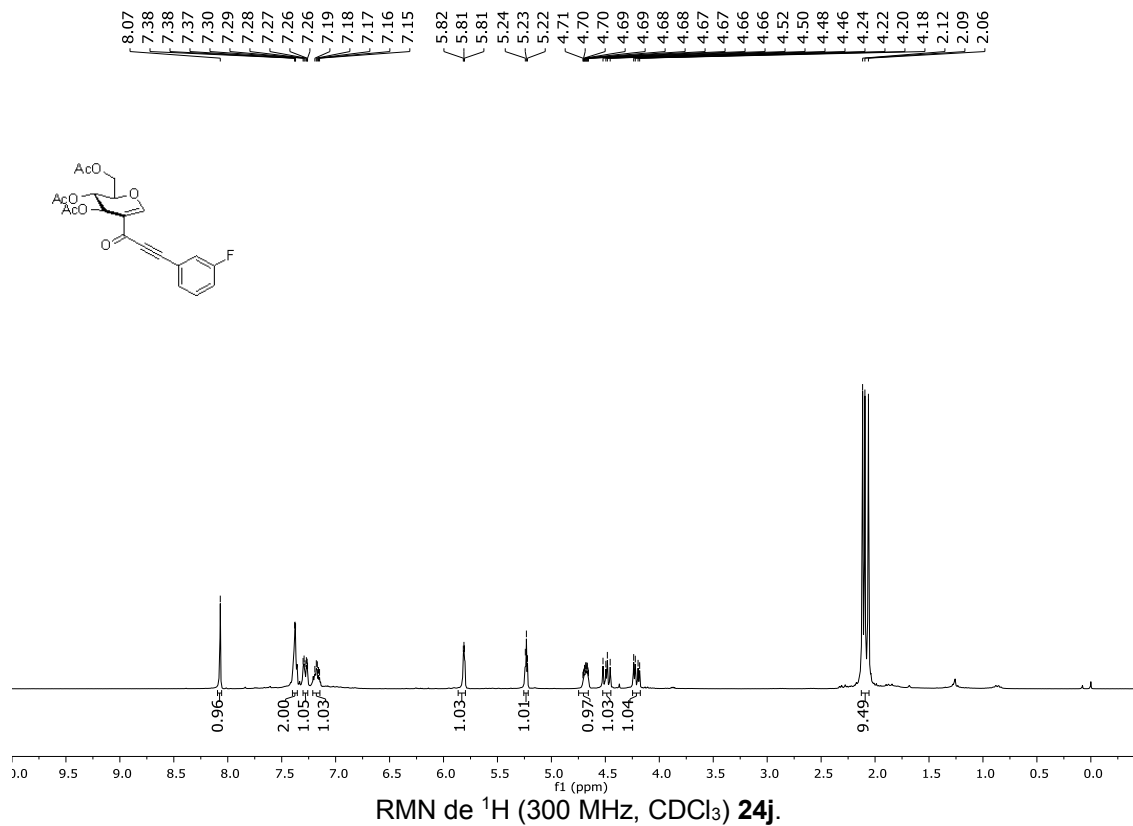


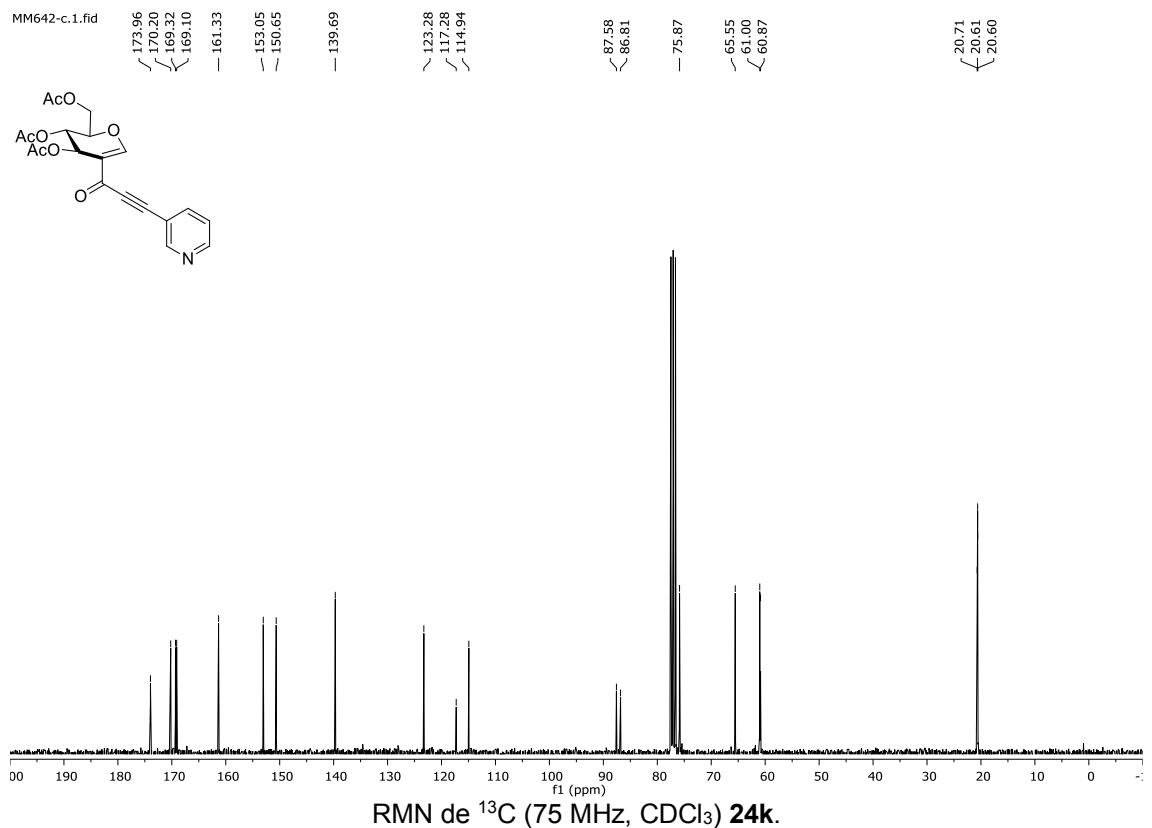
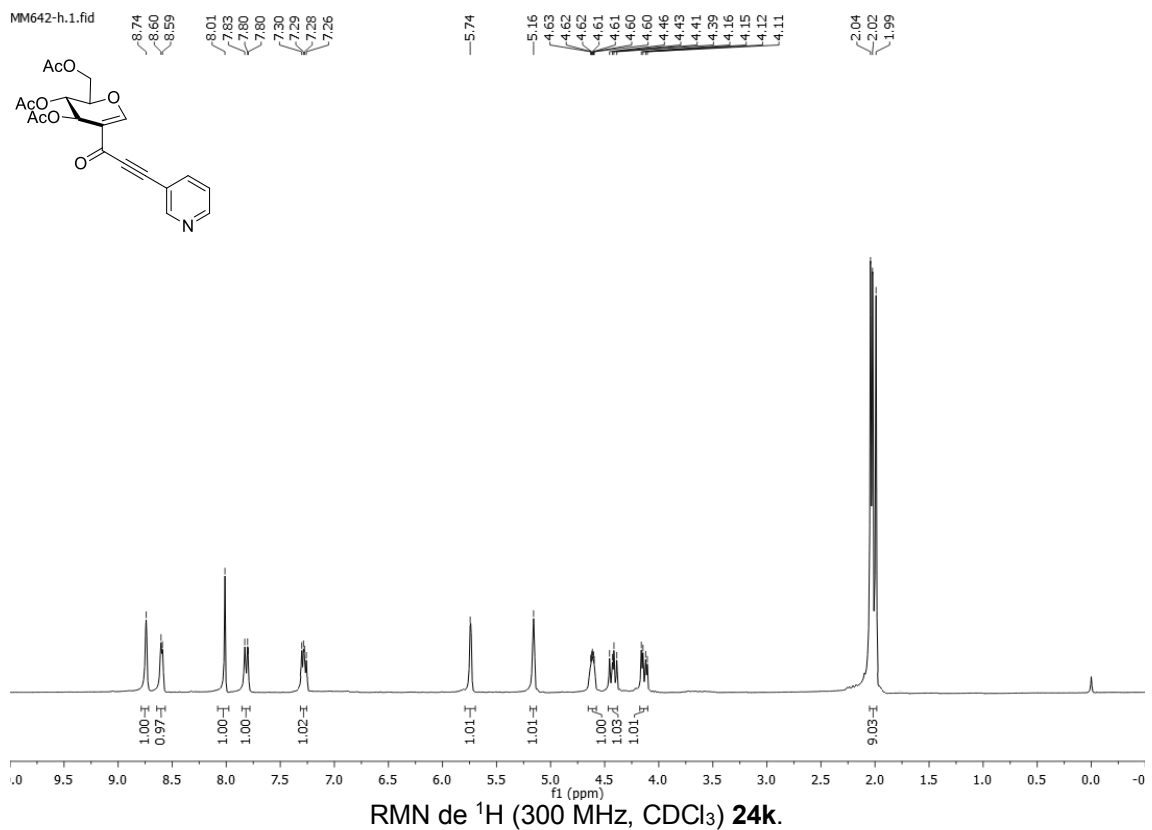


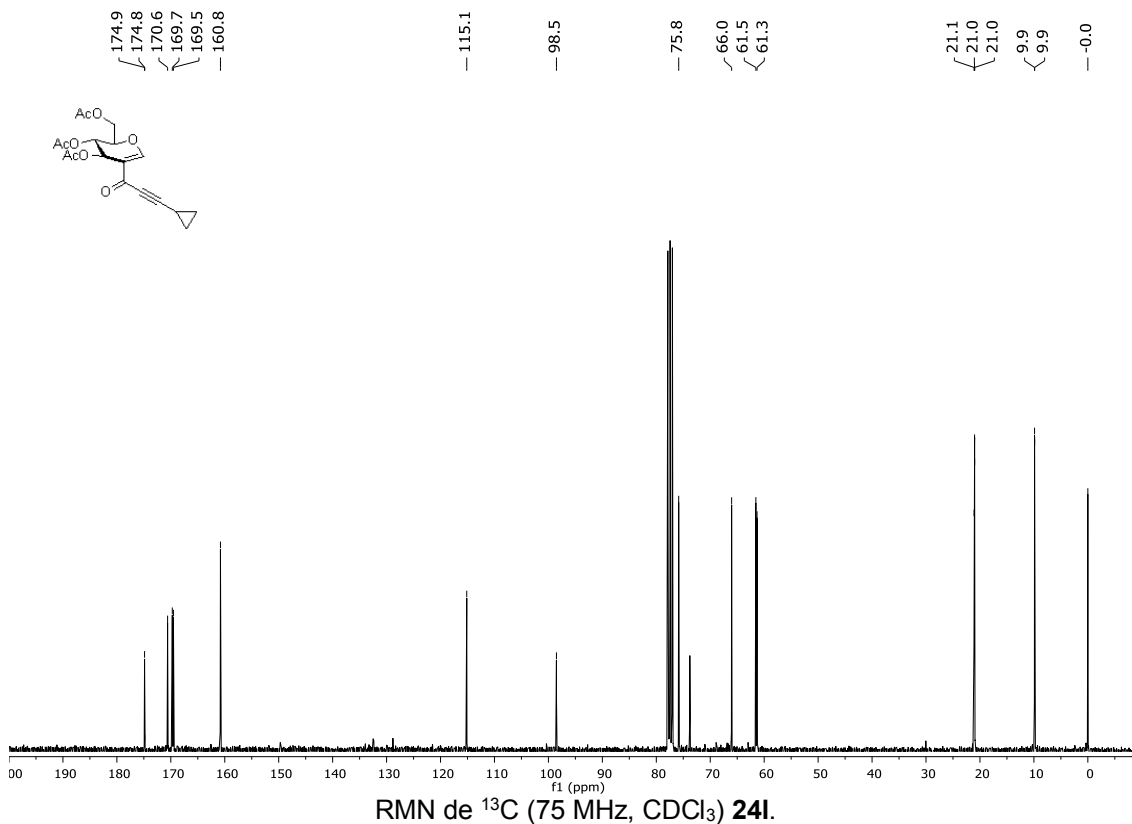
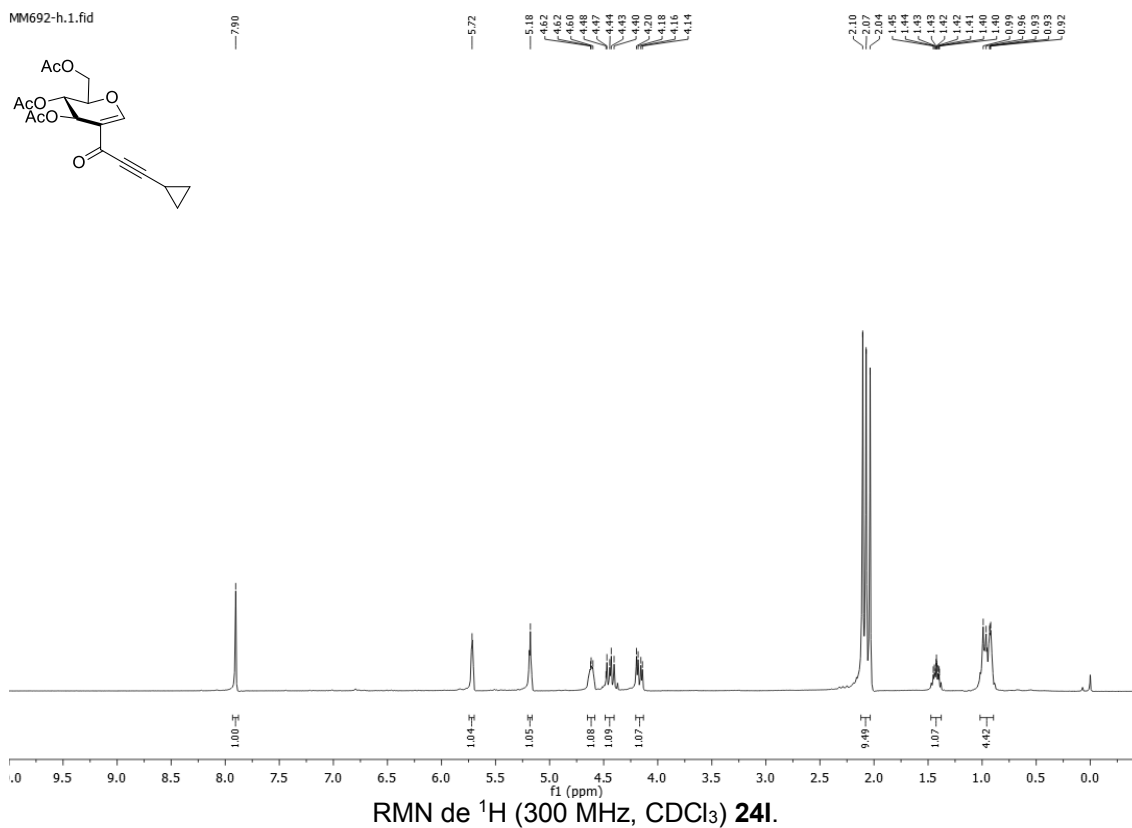




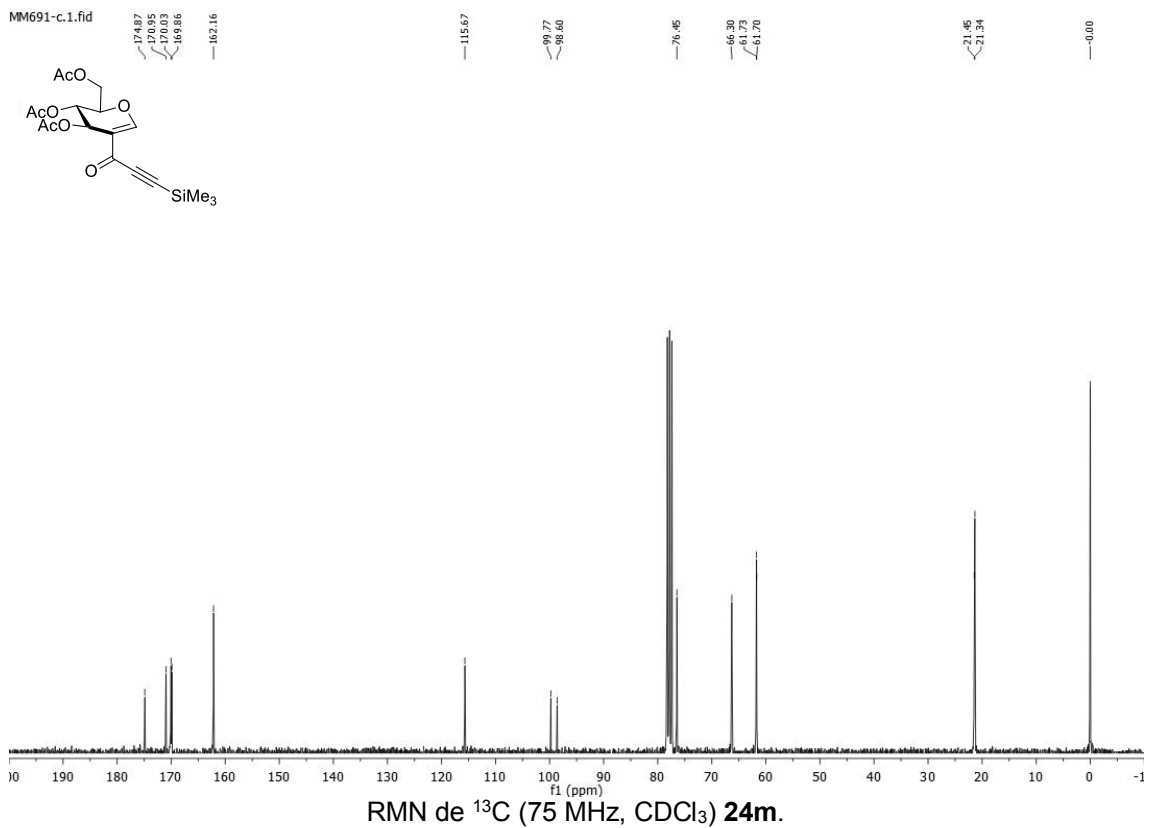
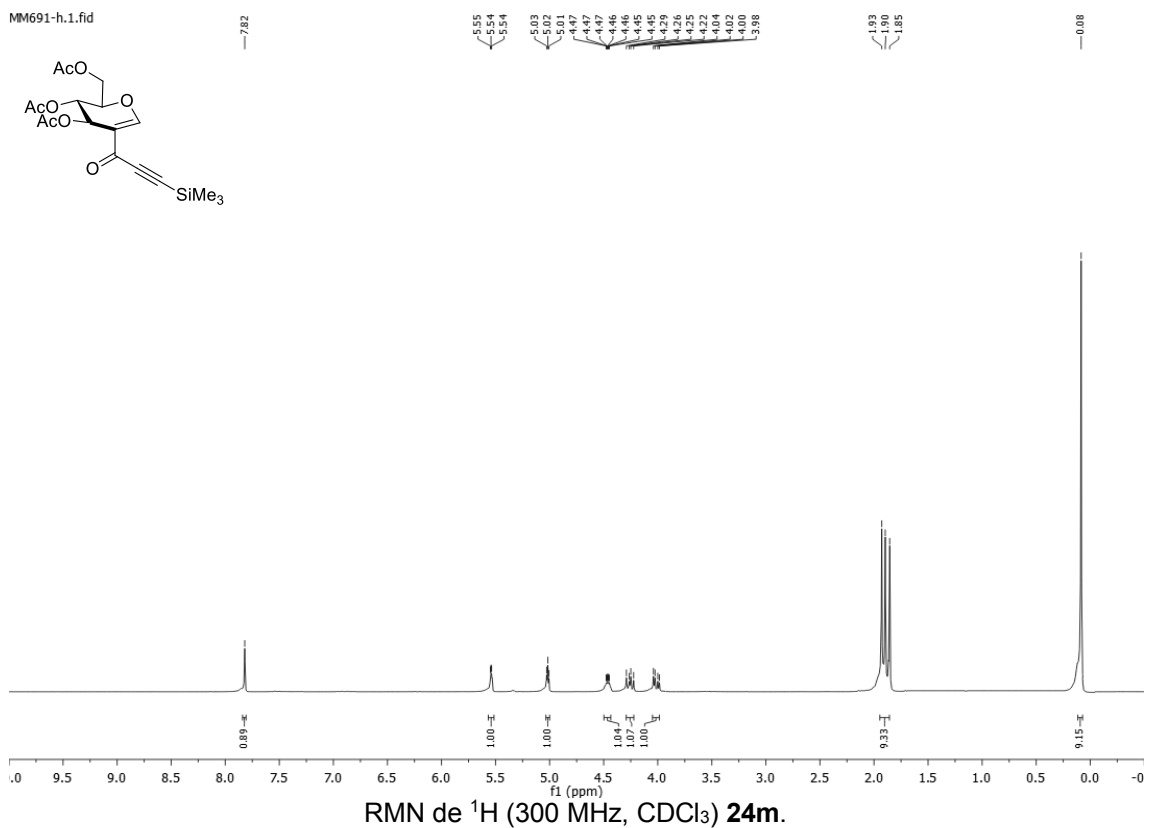




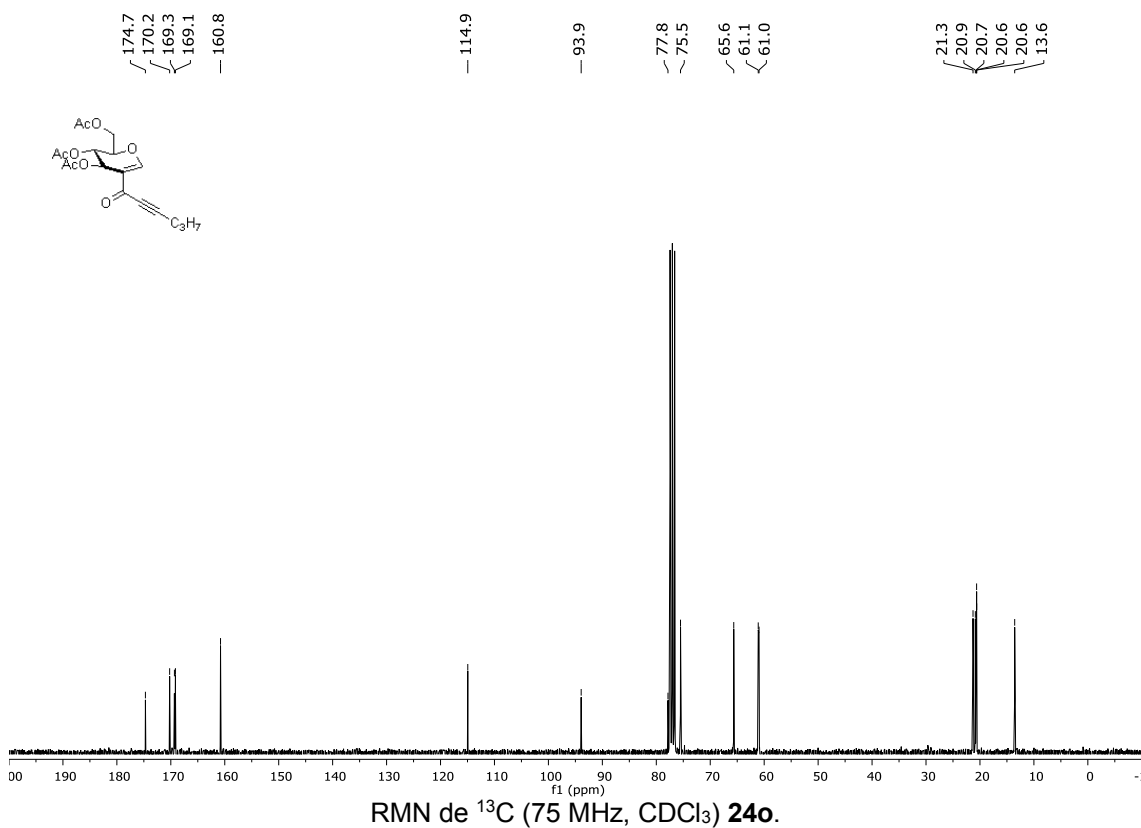
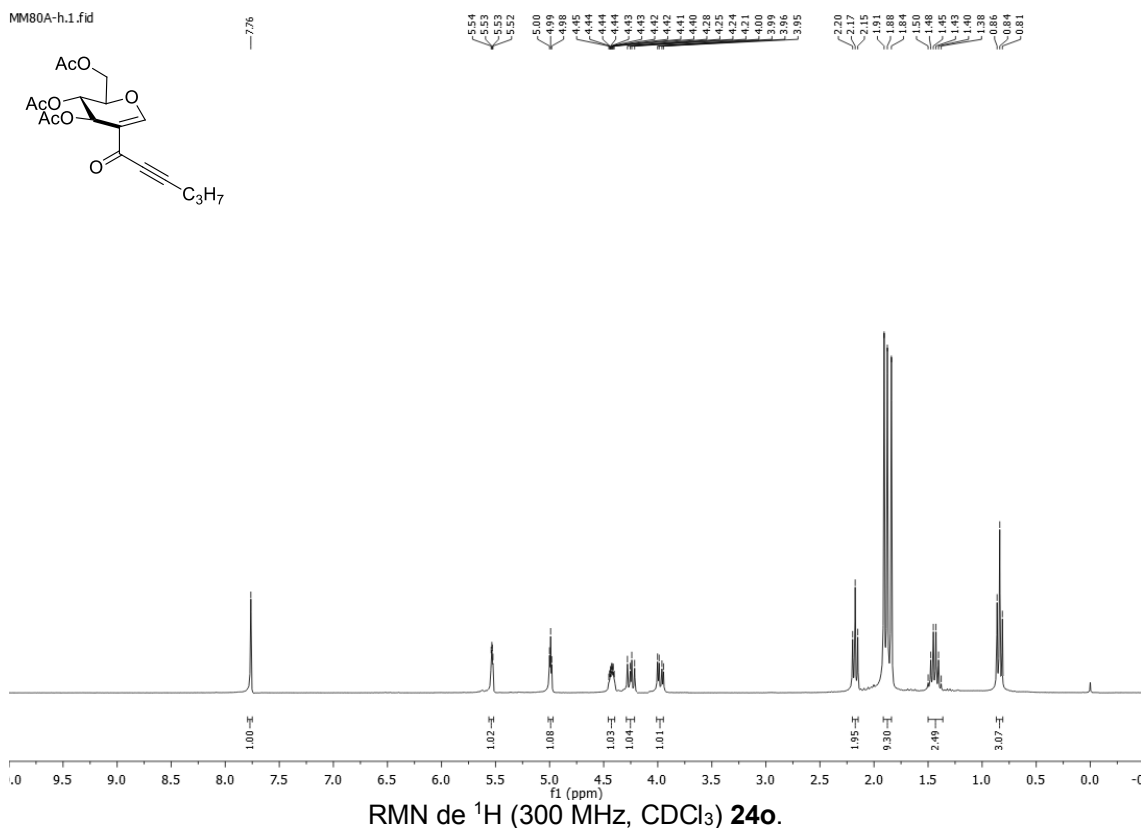


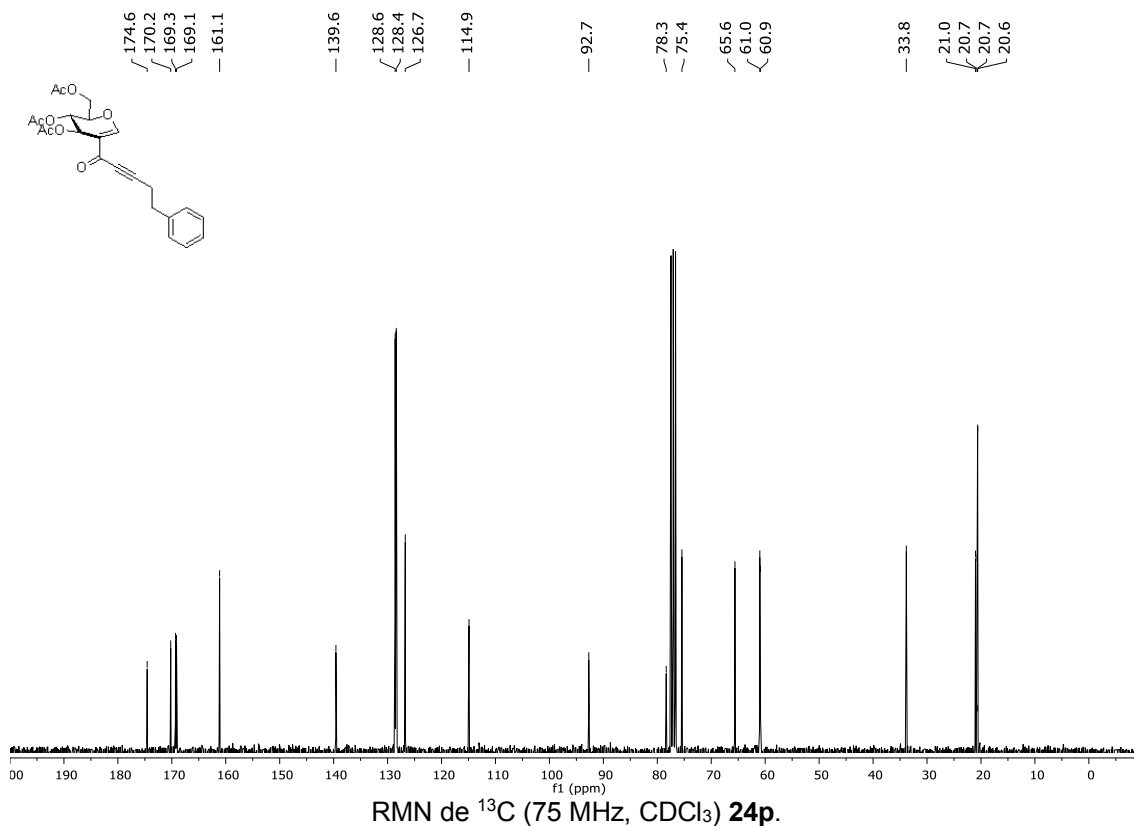
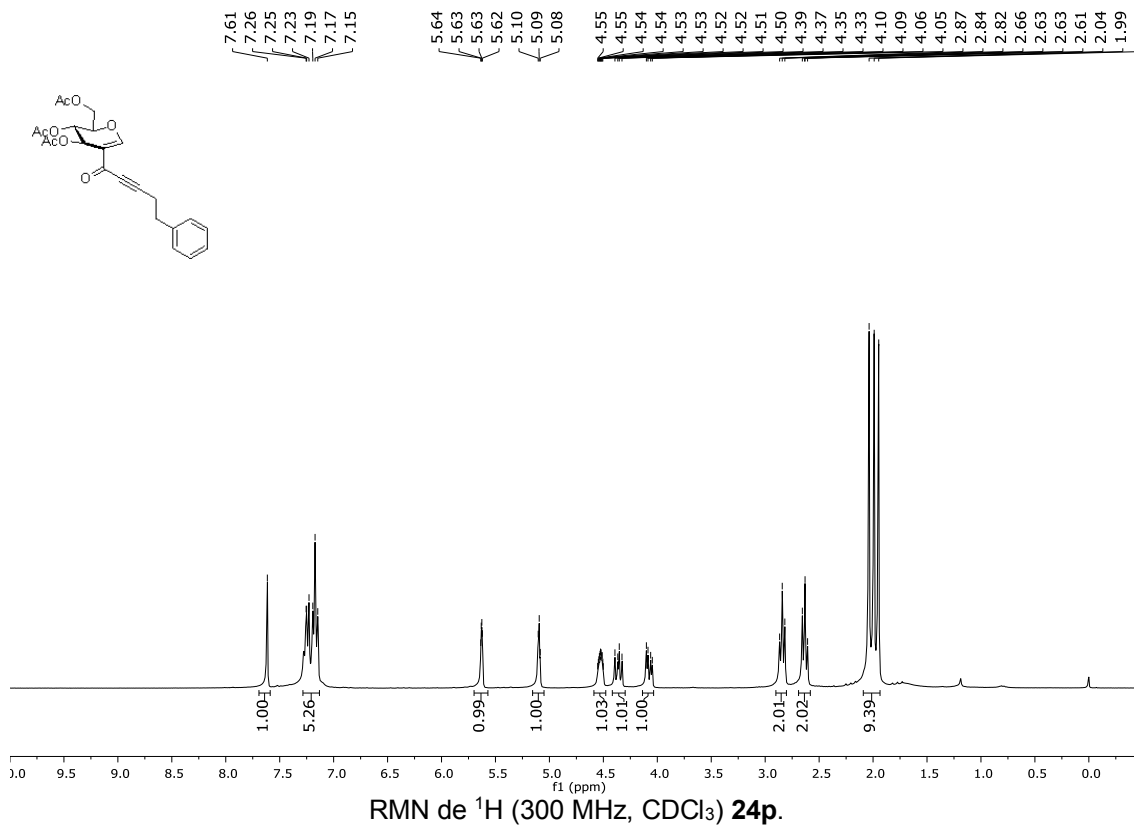




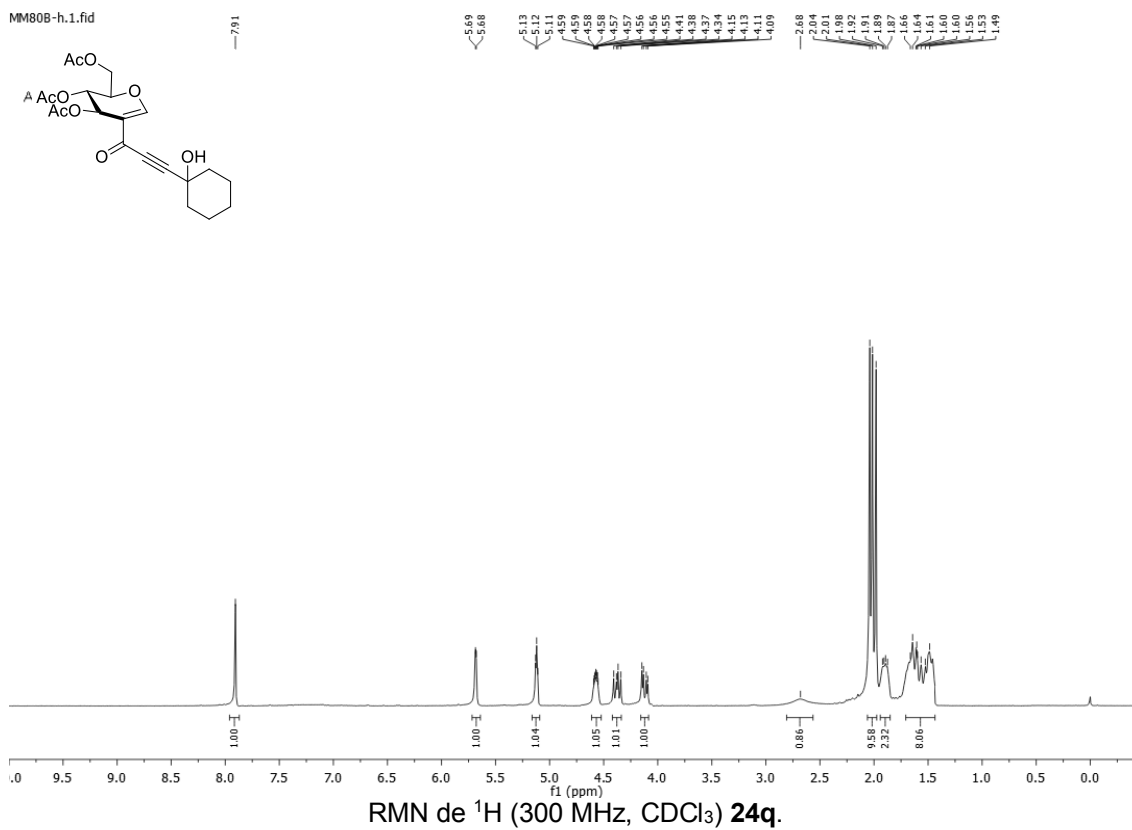
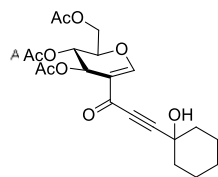




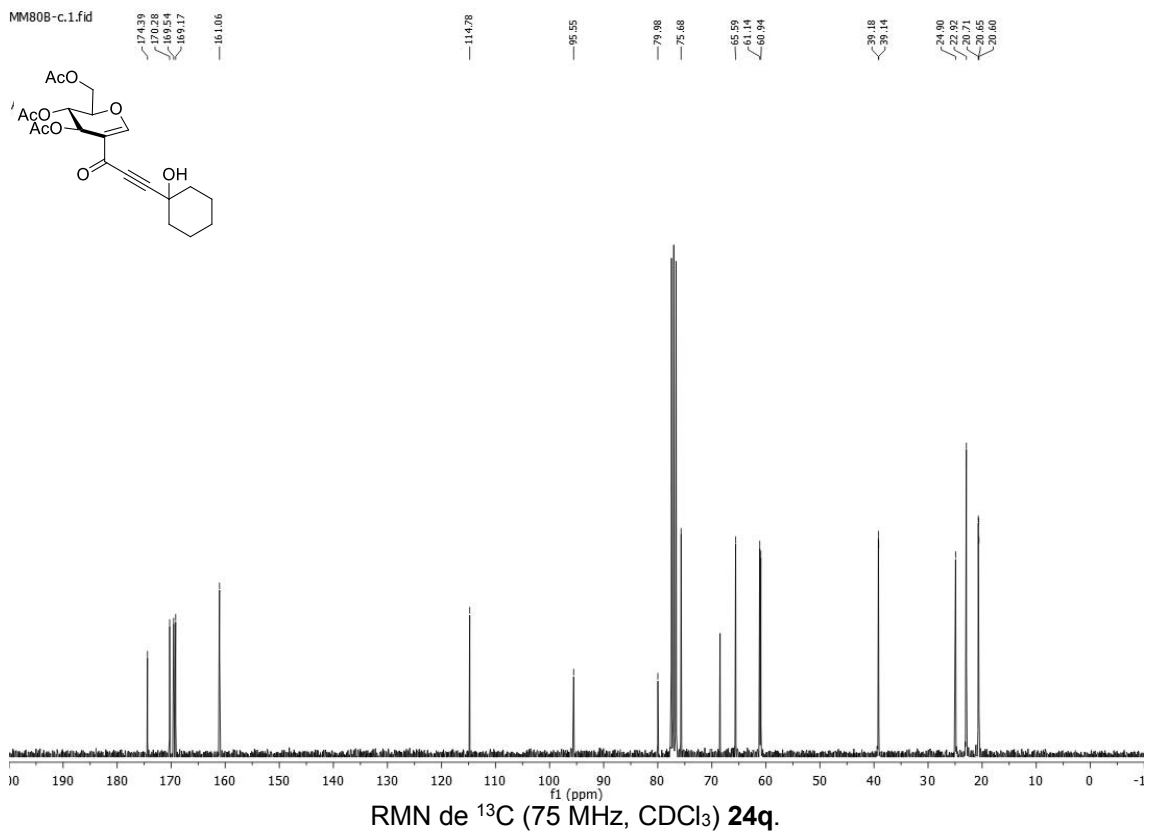
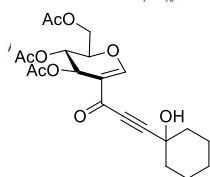


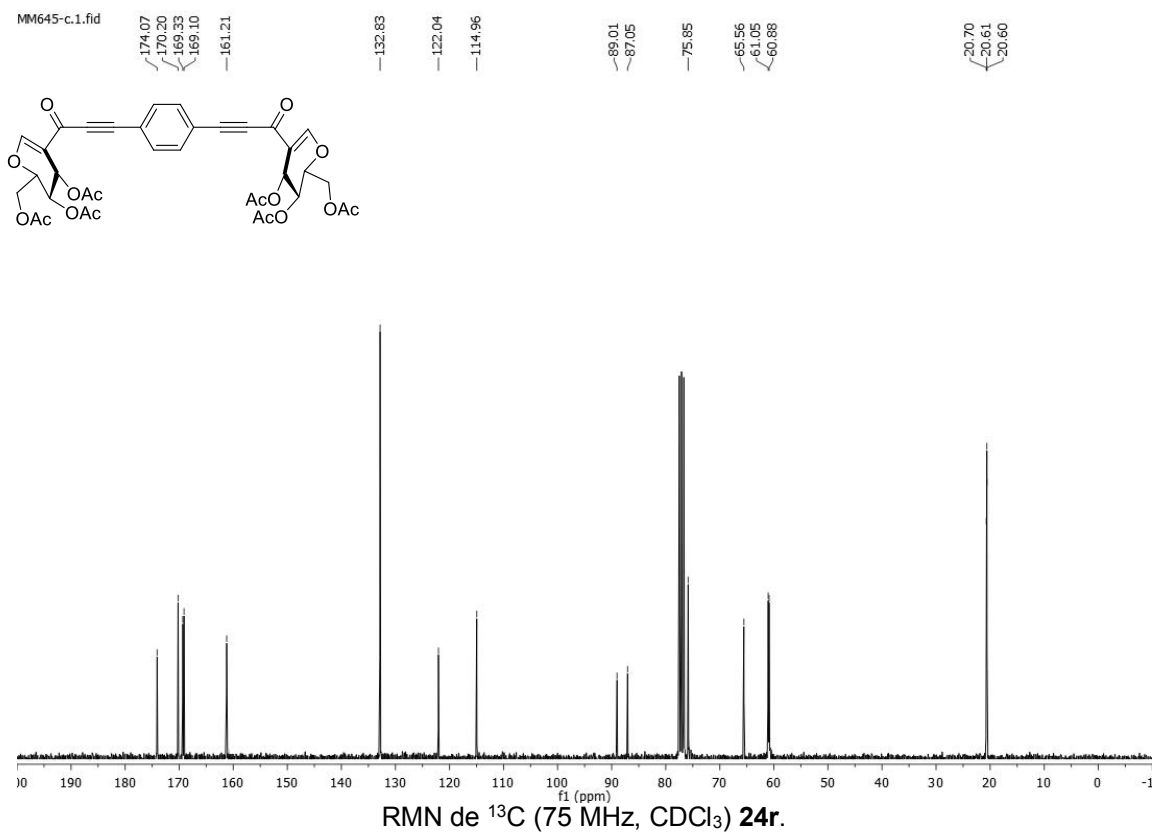
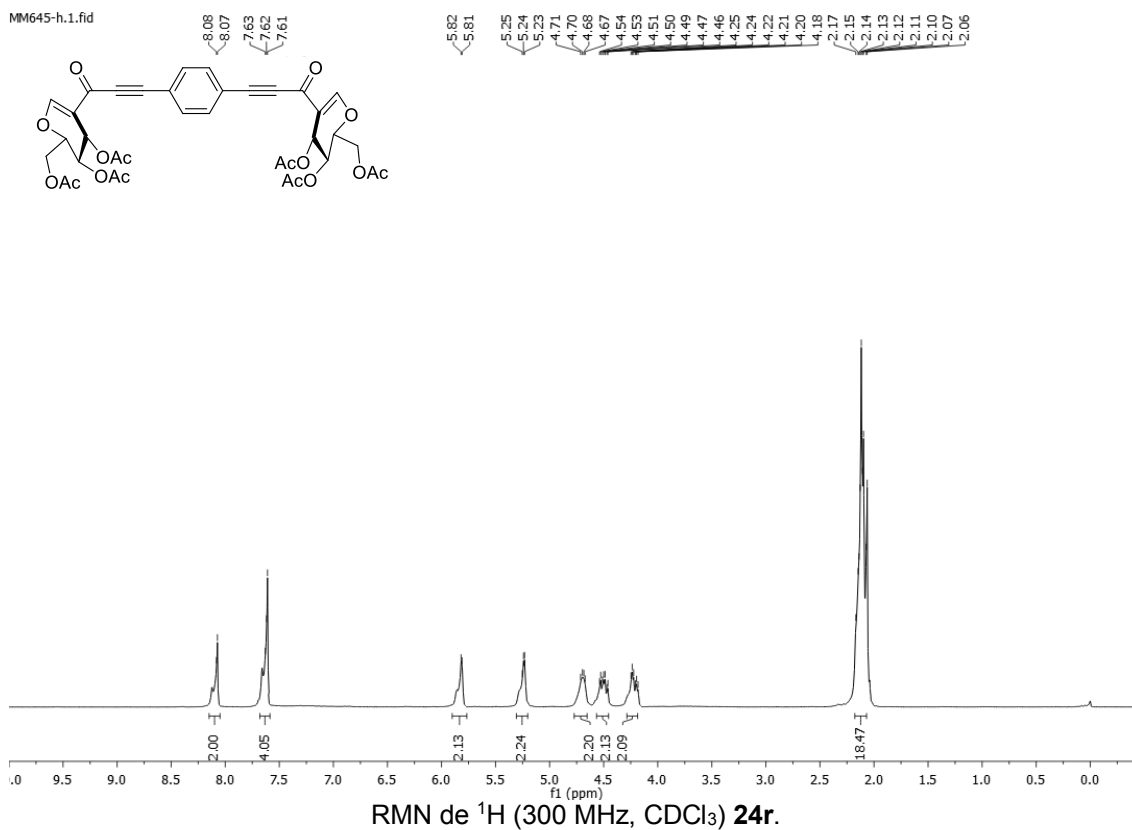


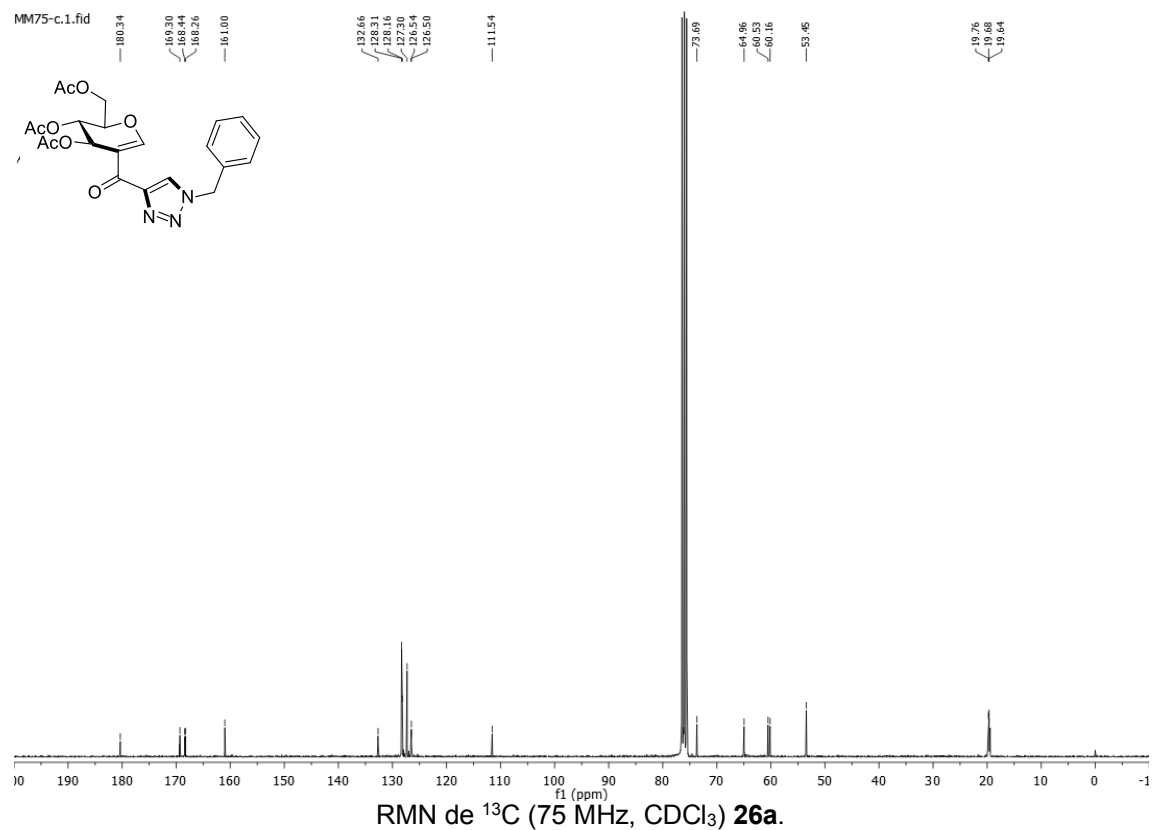
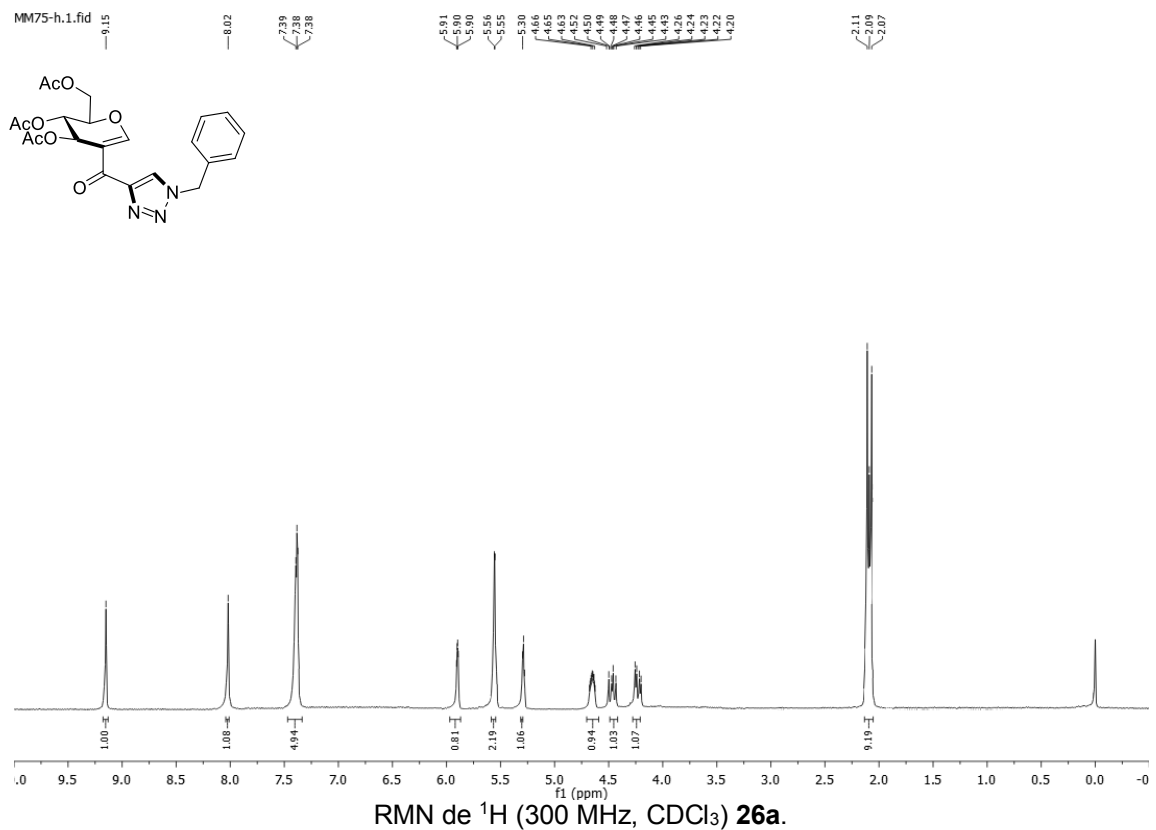
MM80B-h.1.fid

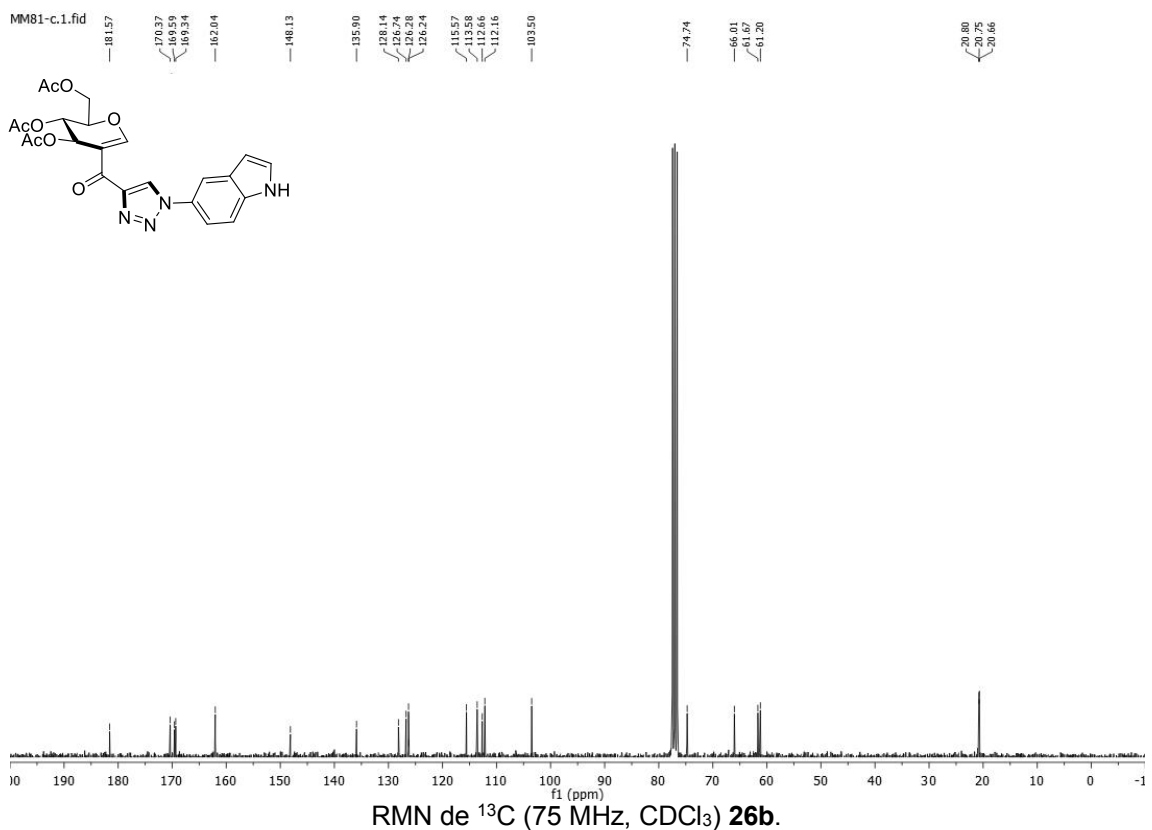
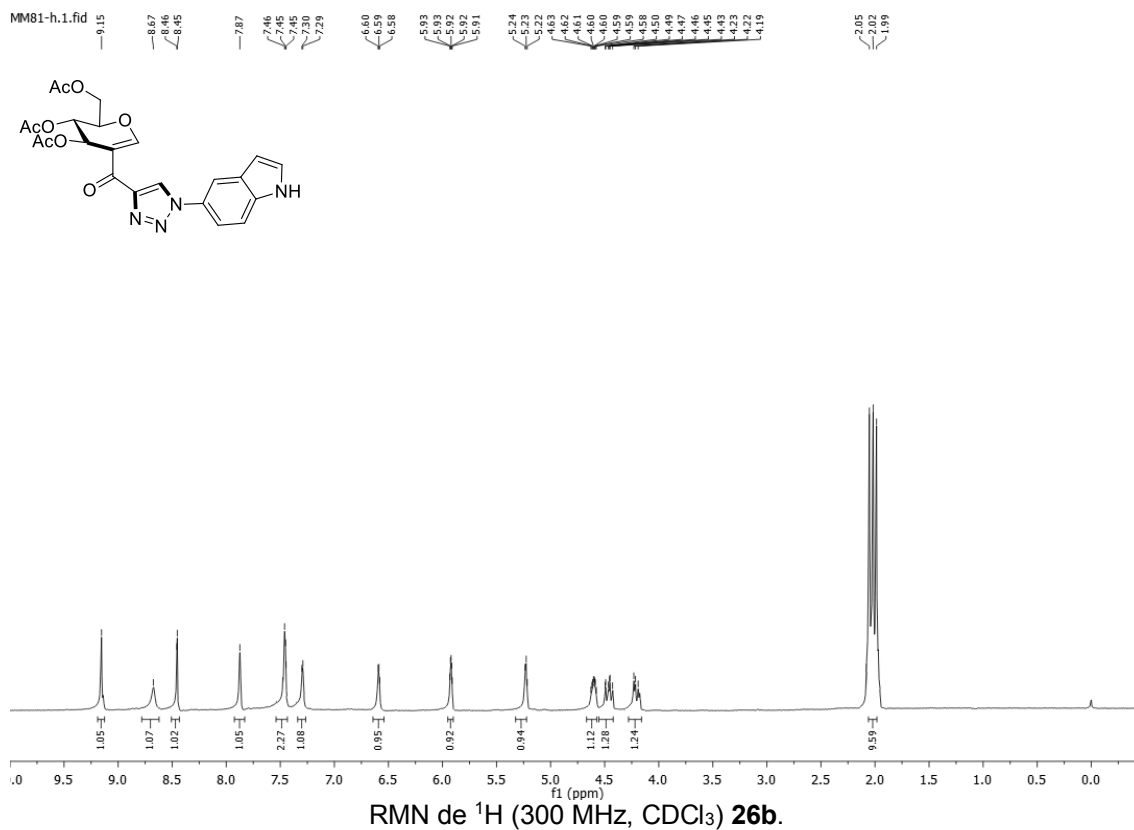


MM80B-c.1.fid

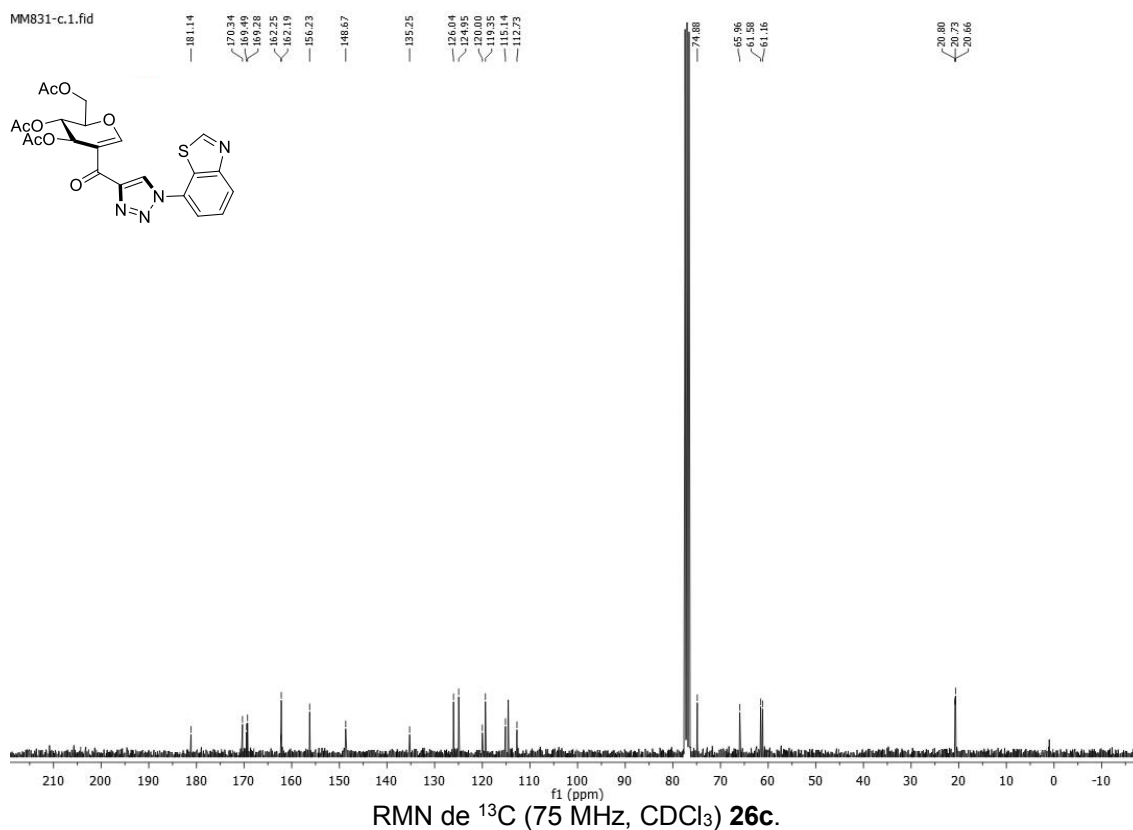
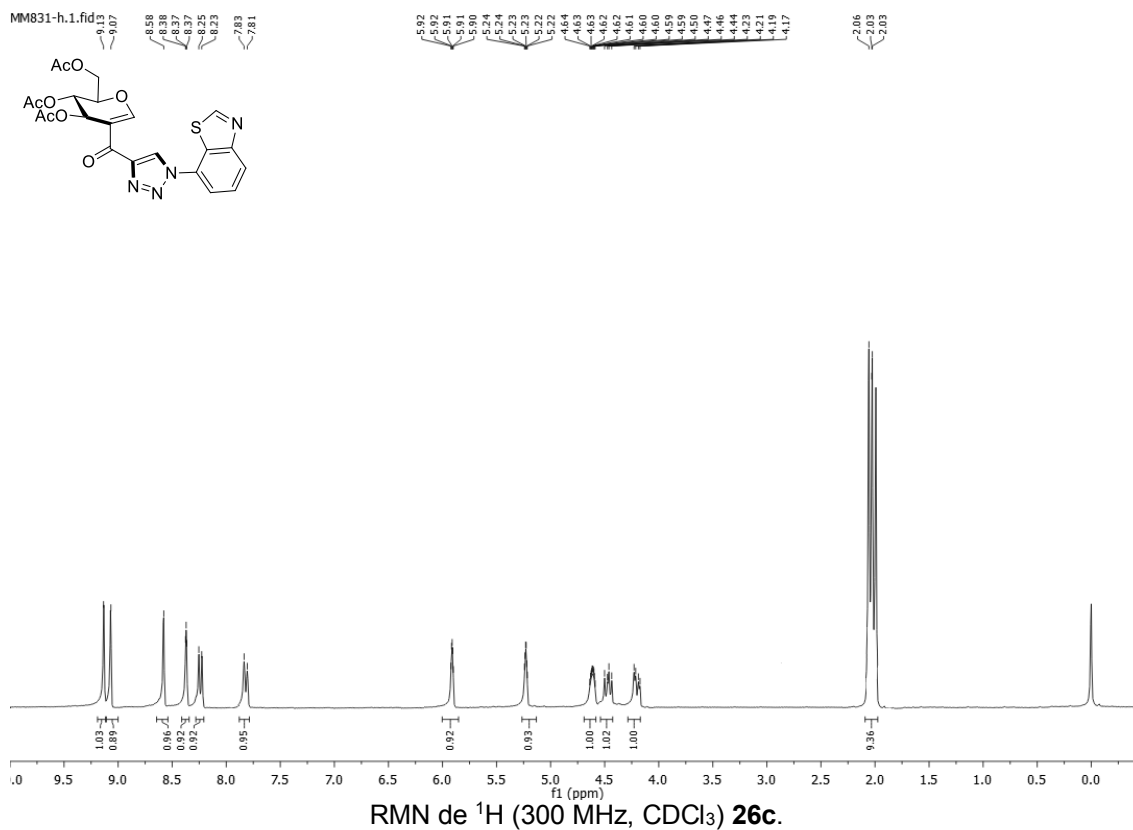


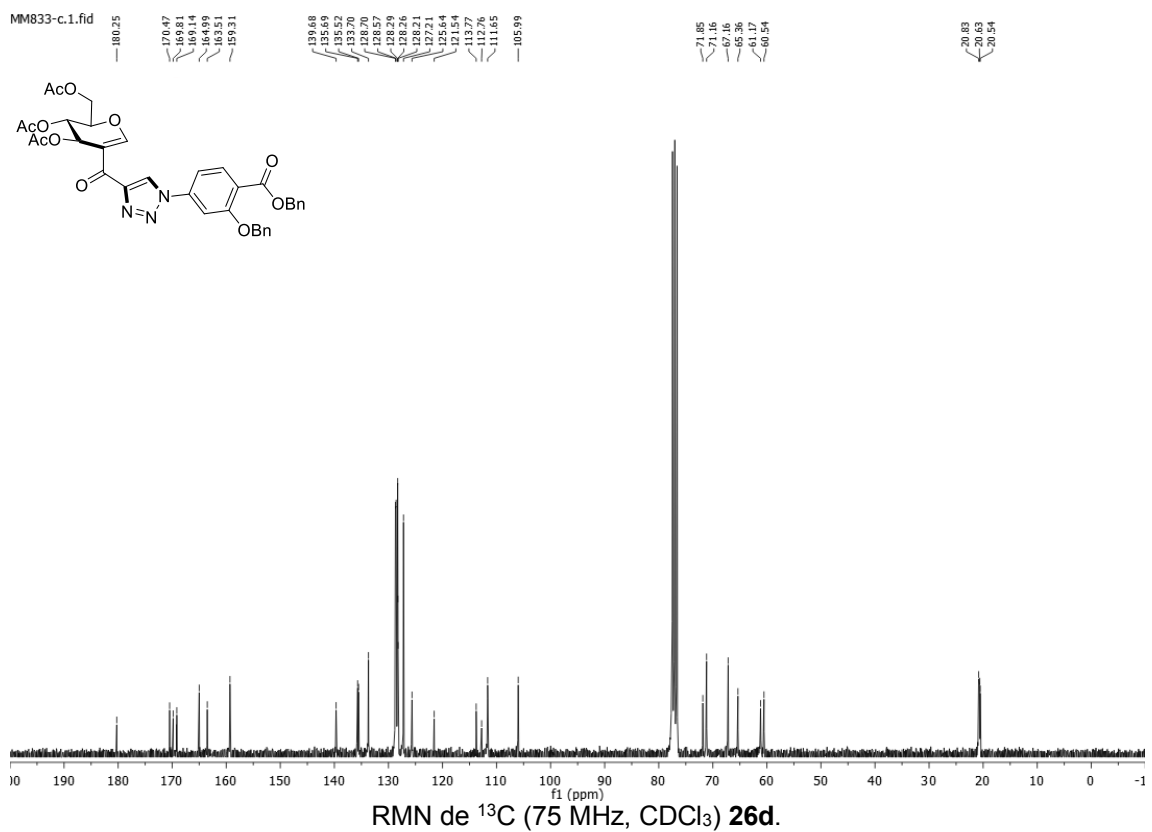
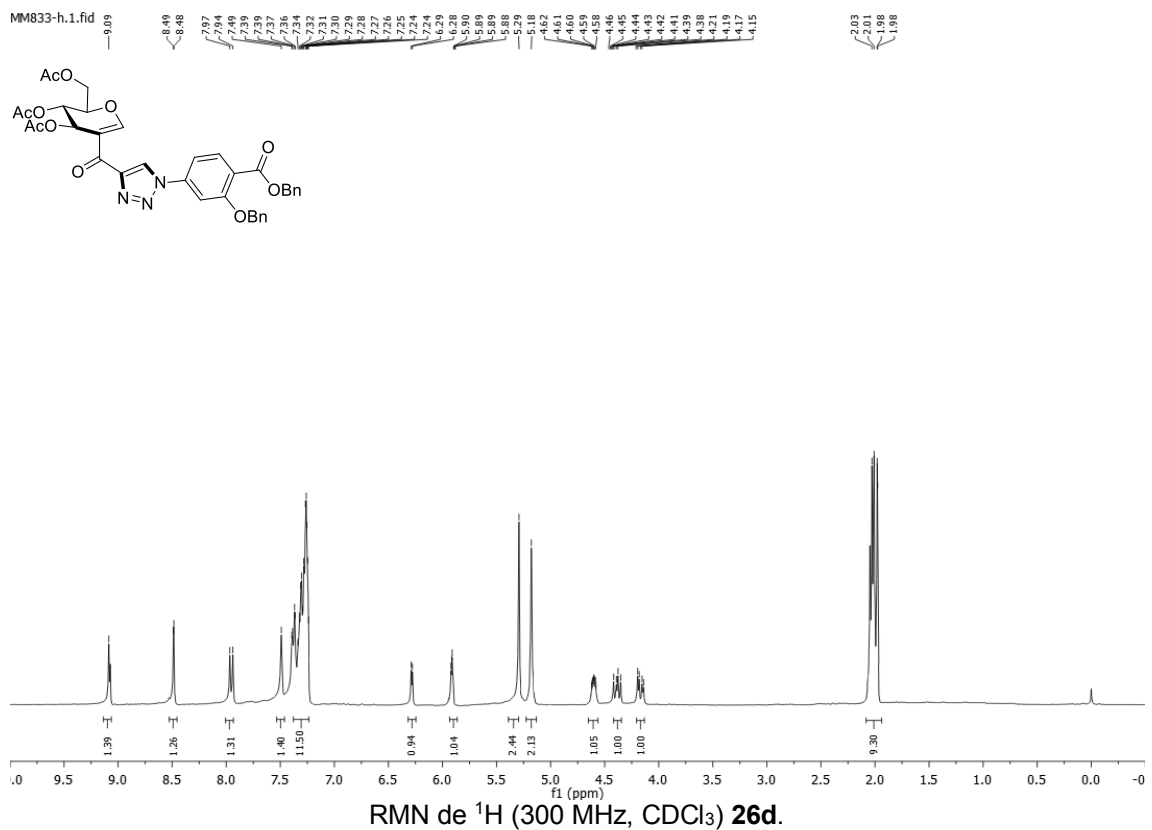


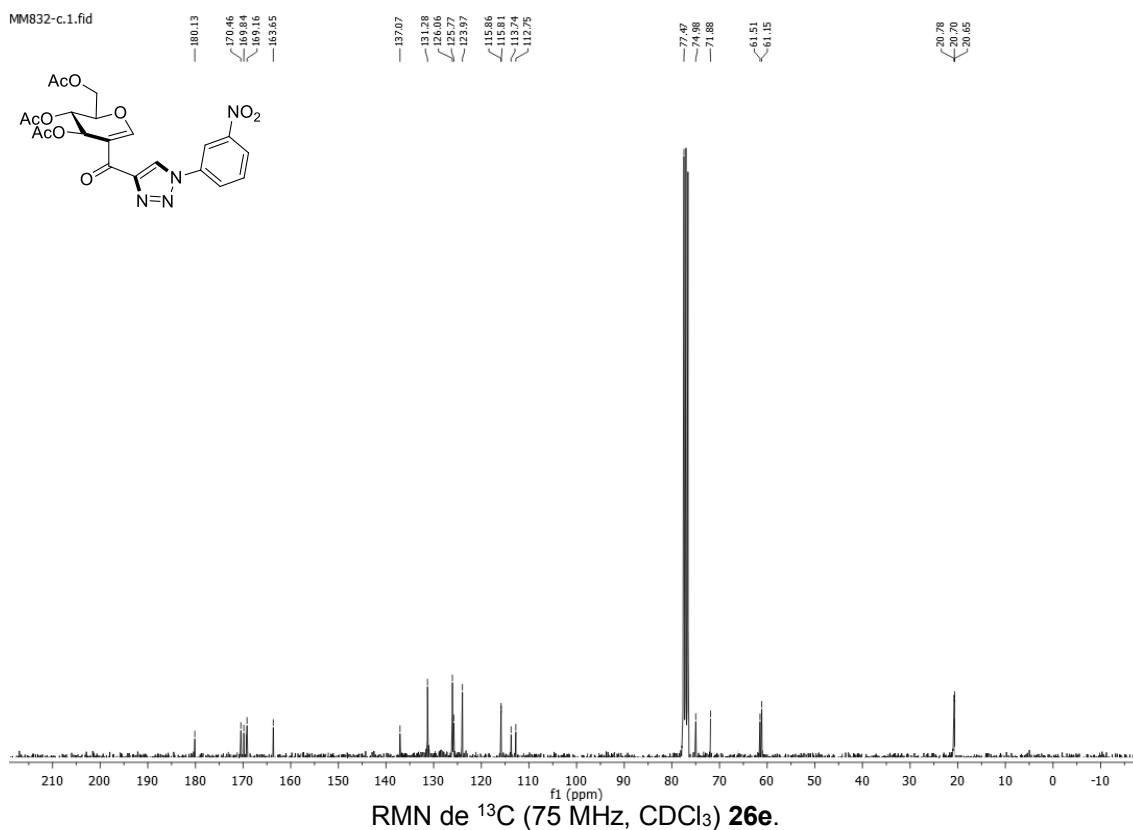
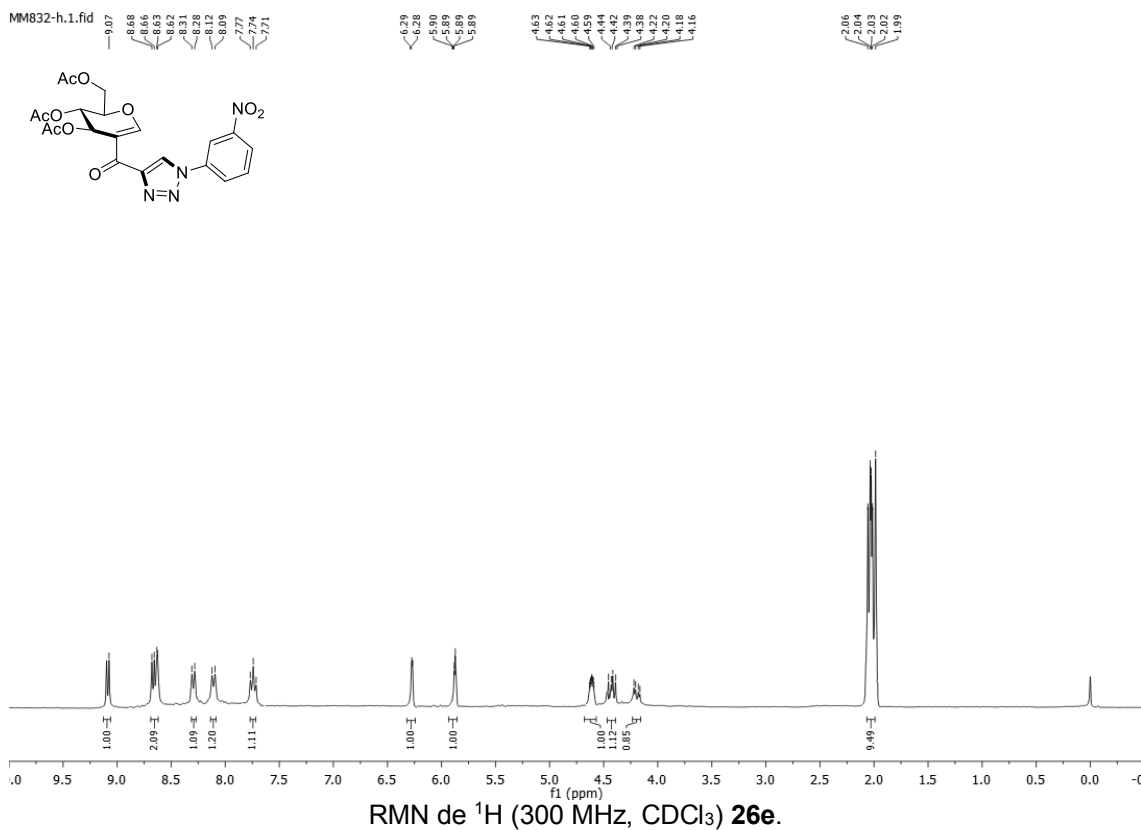


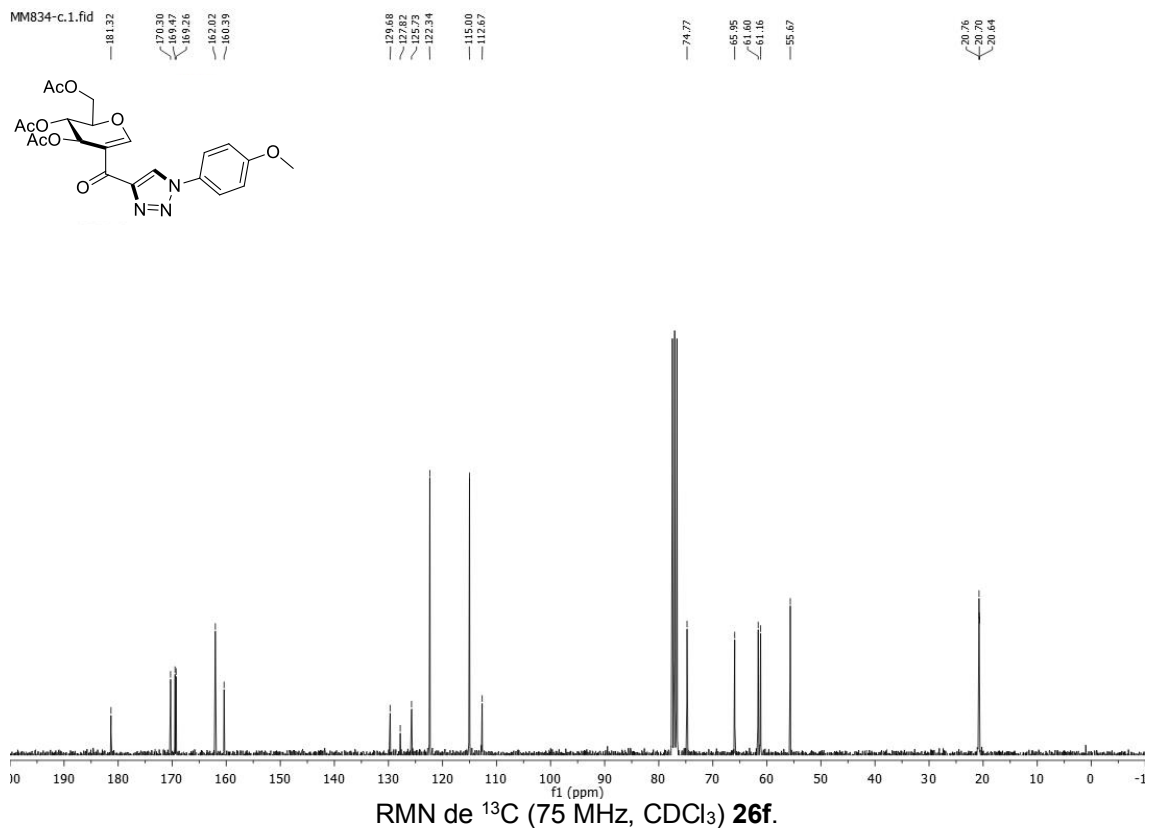
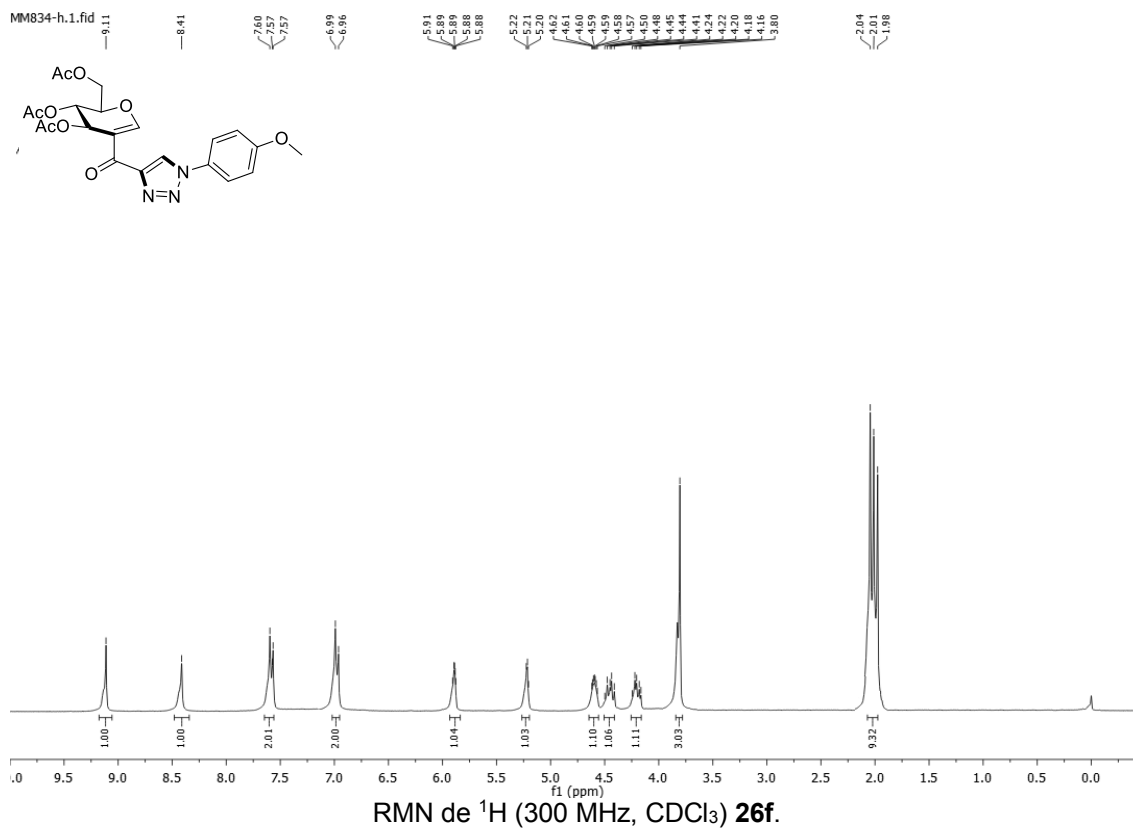


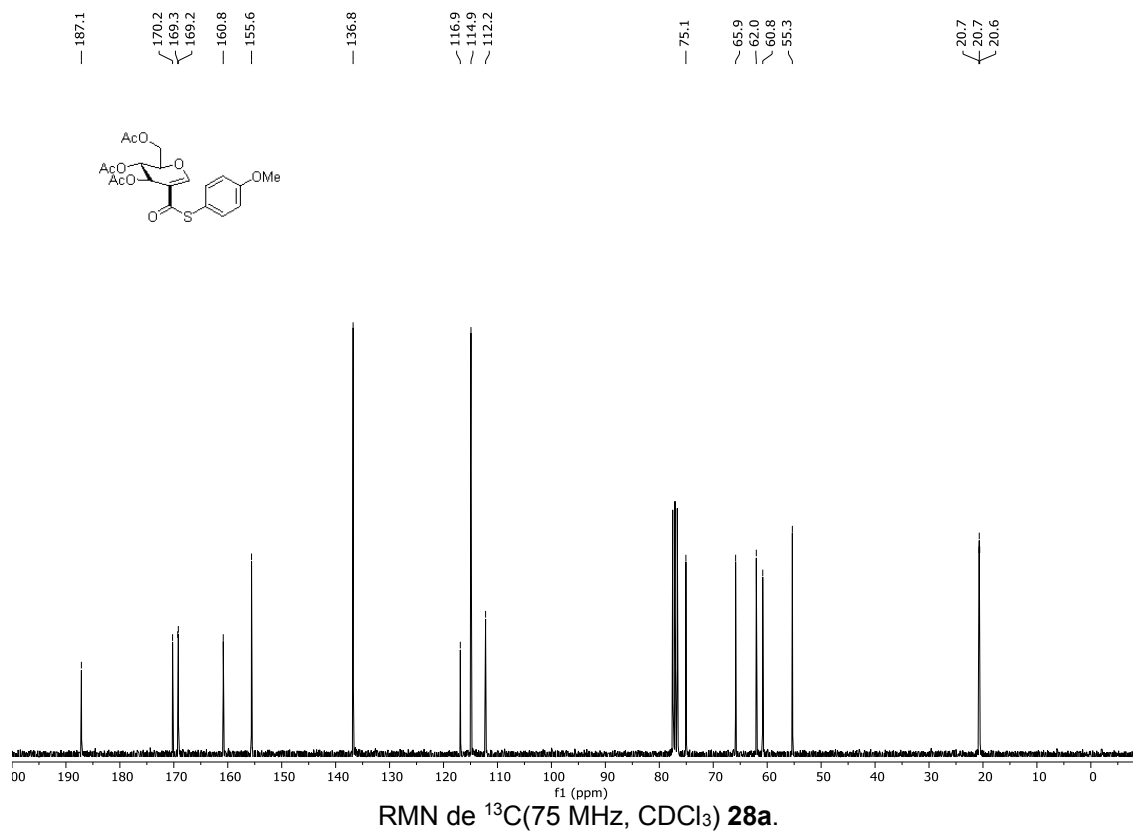
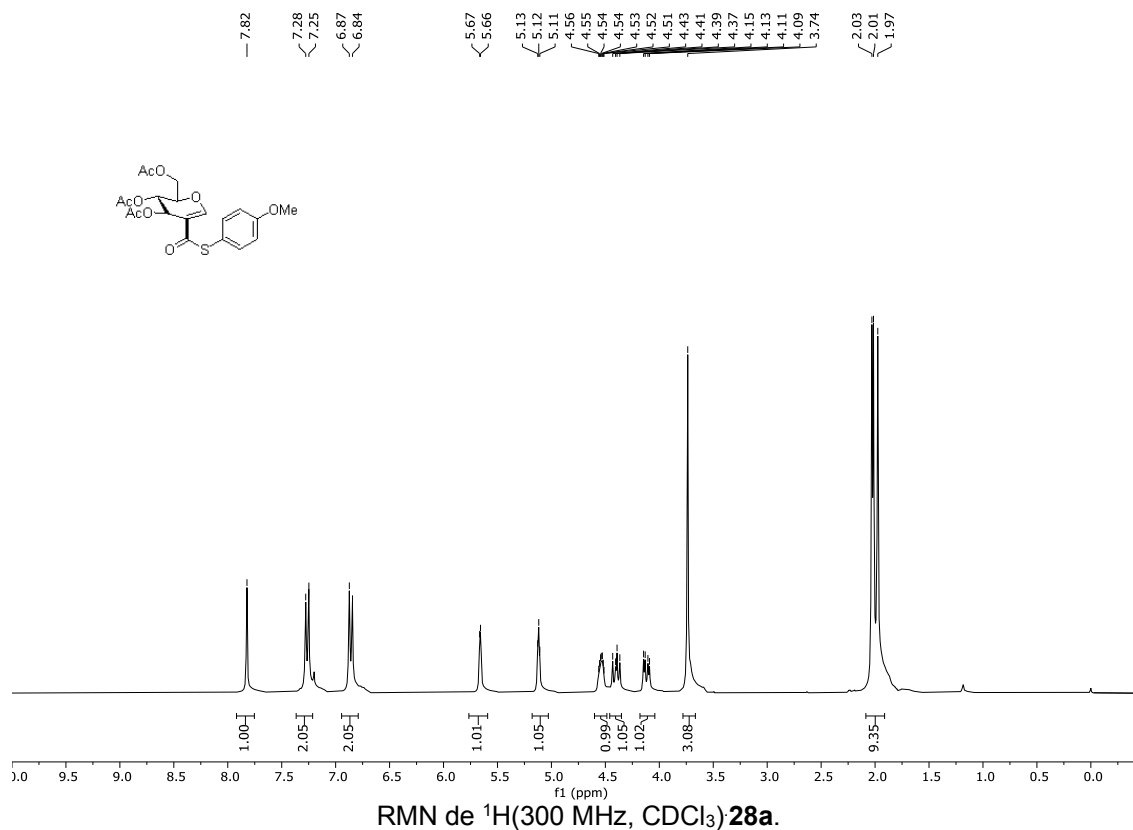




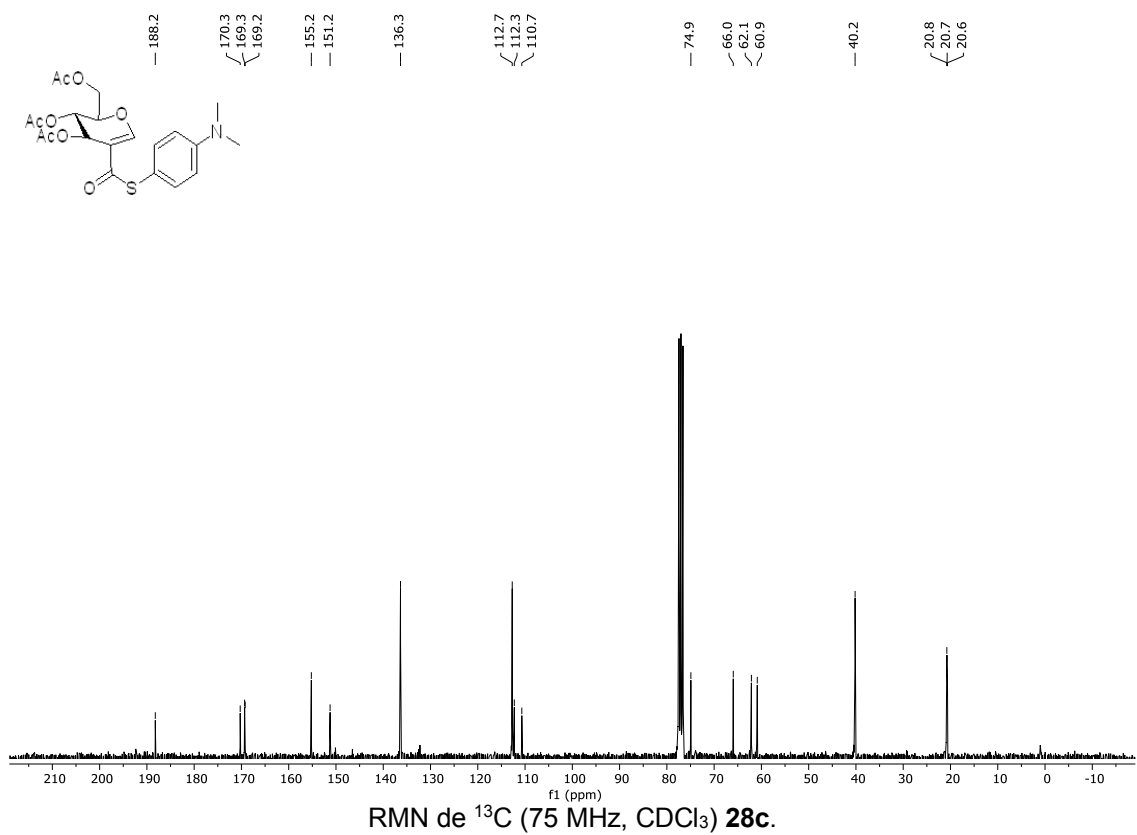
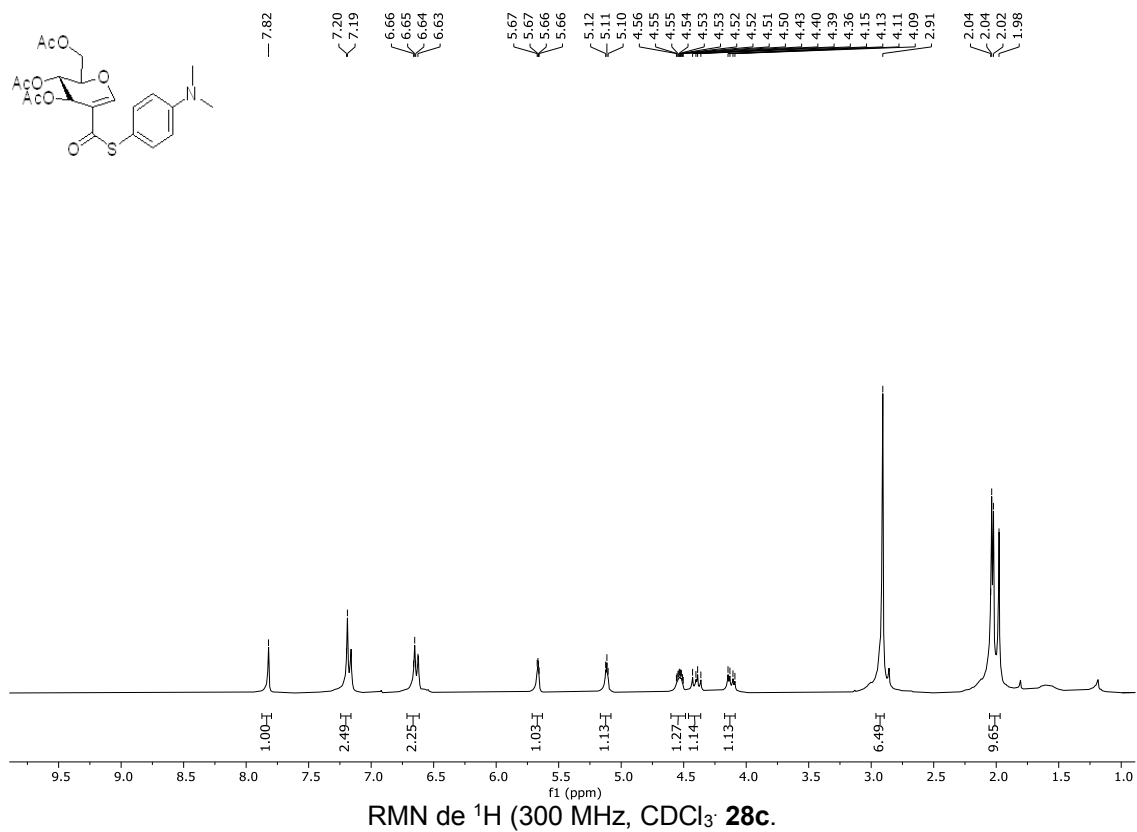


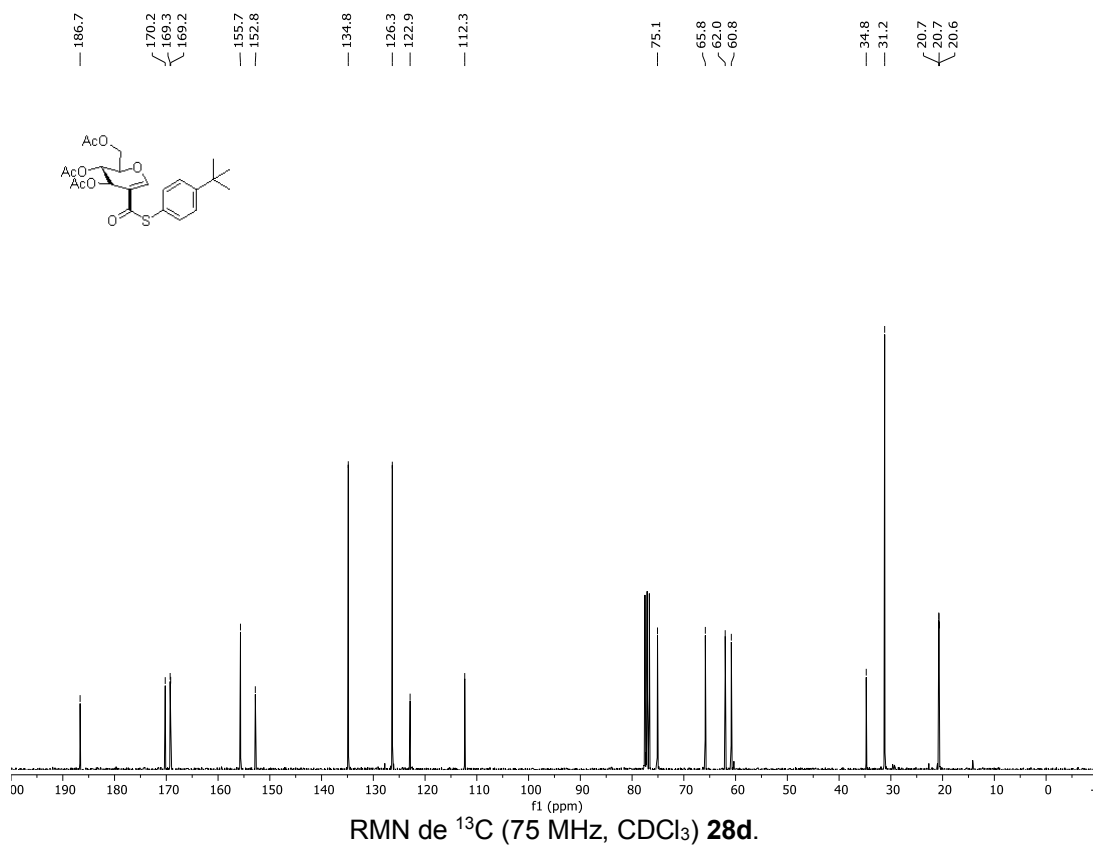
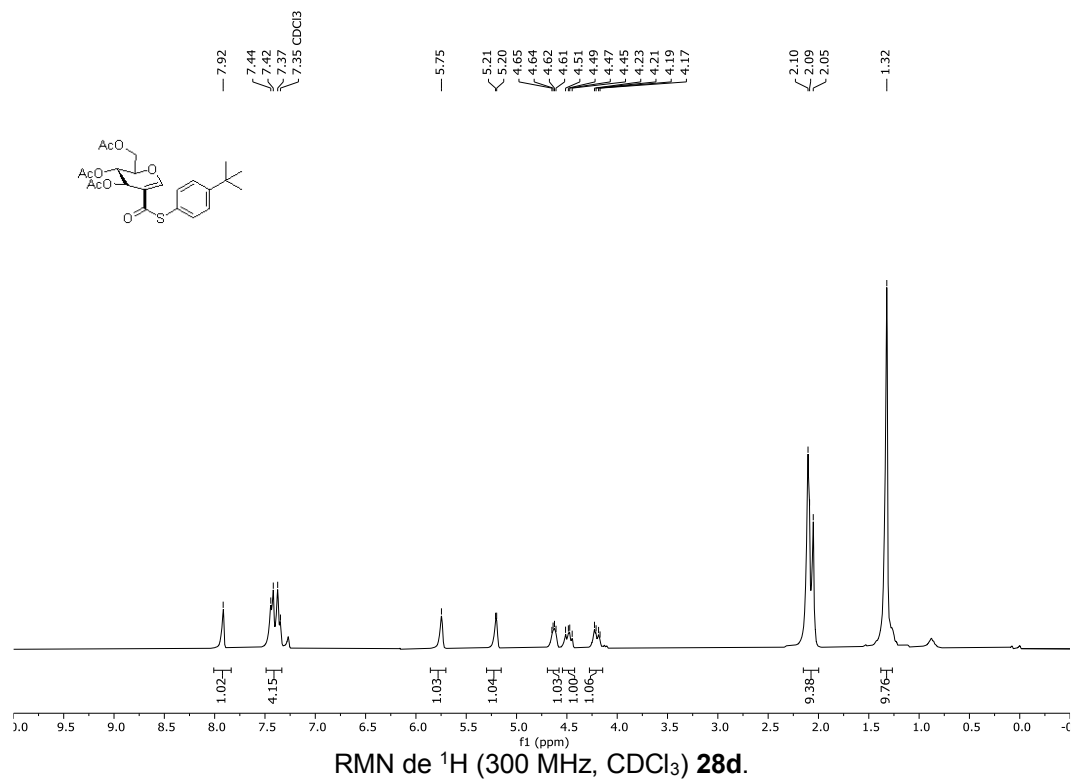




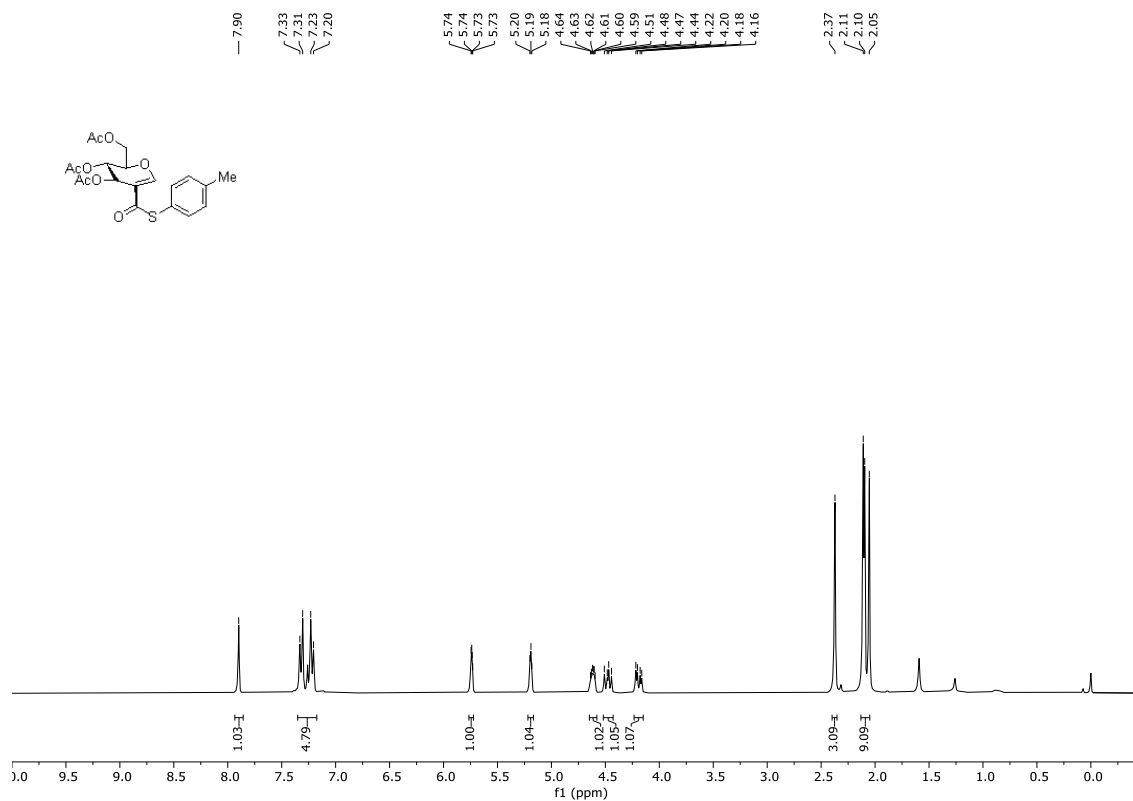




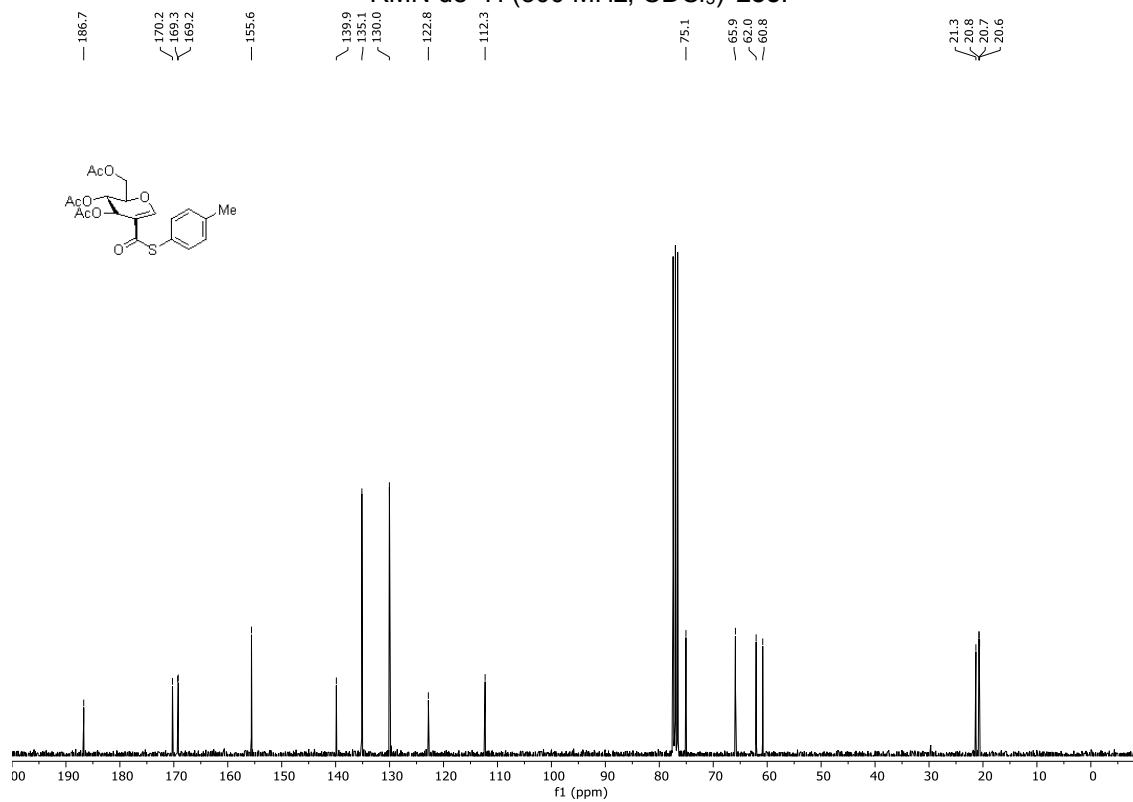




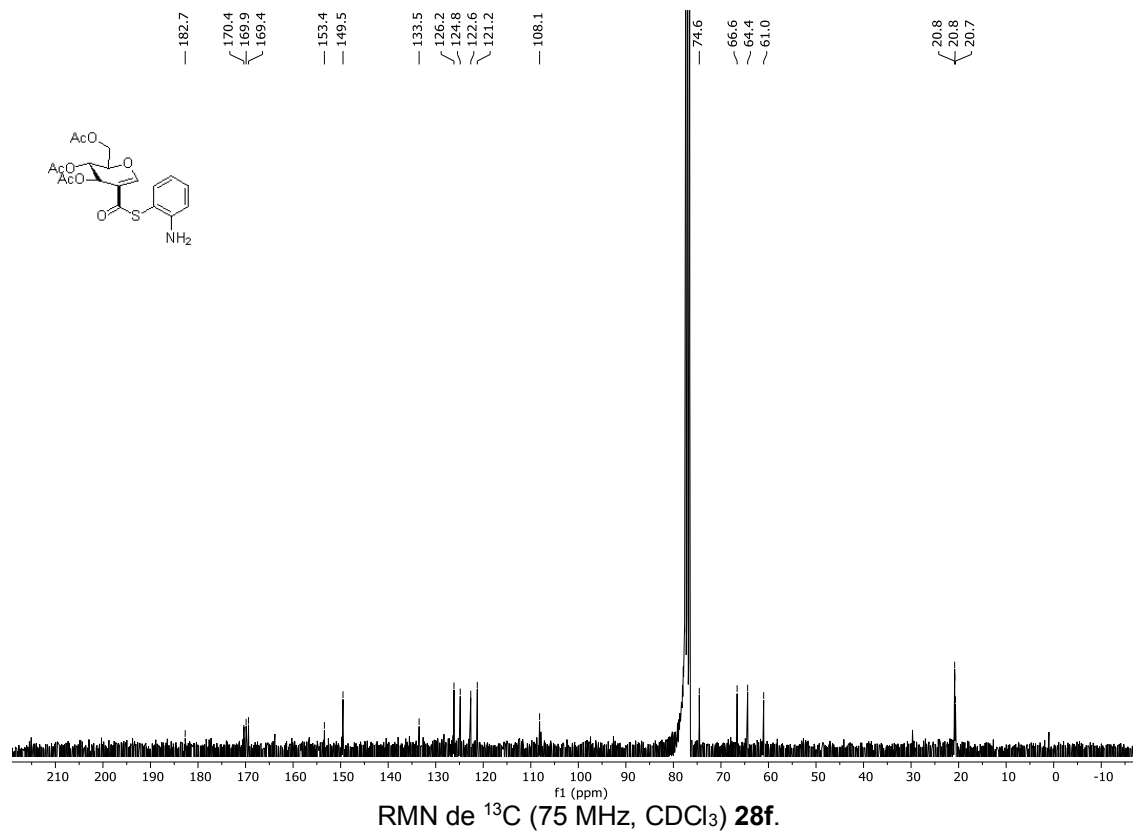
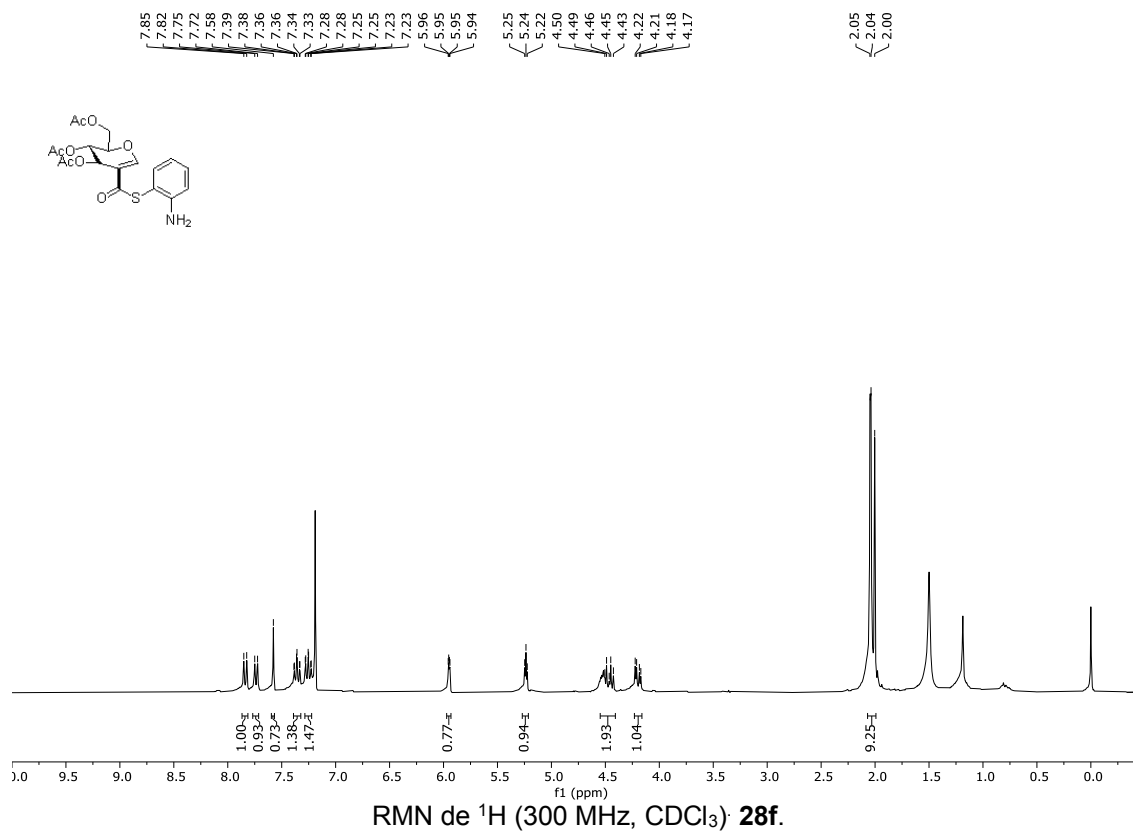


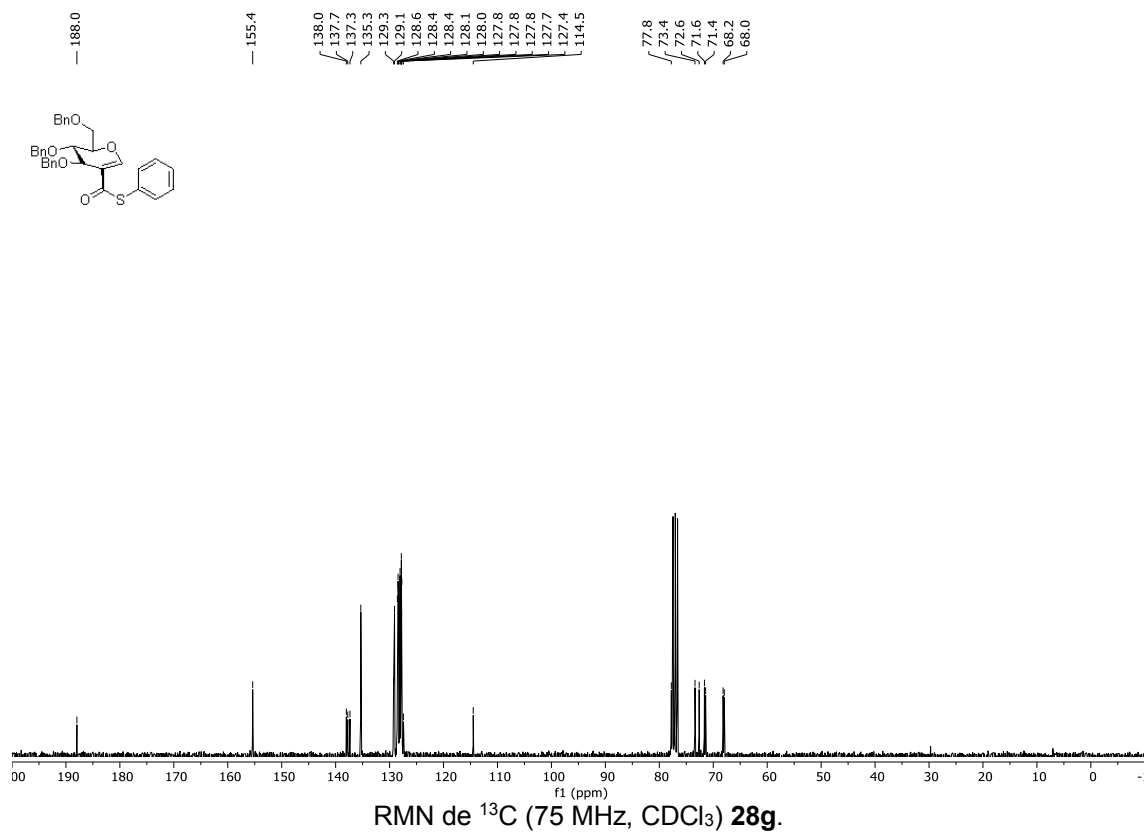
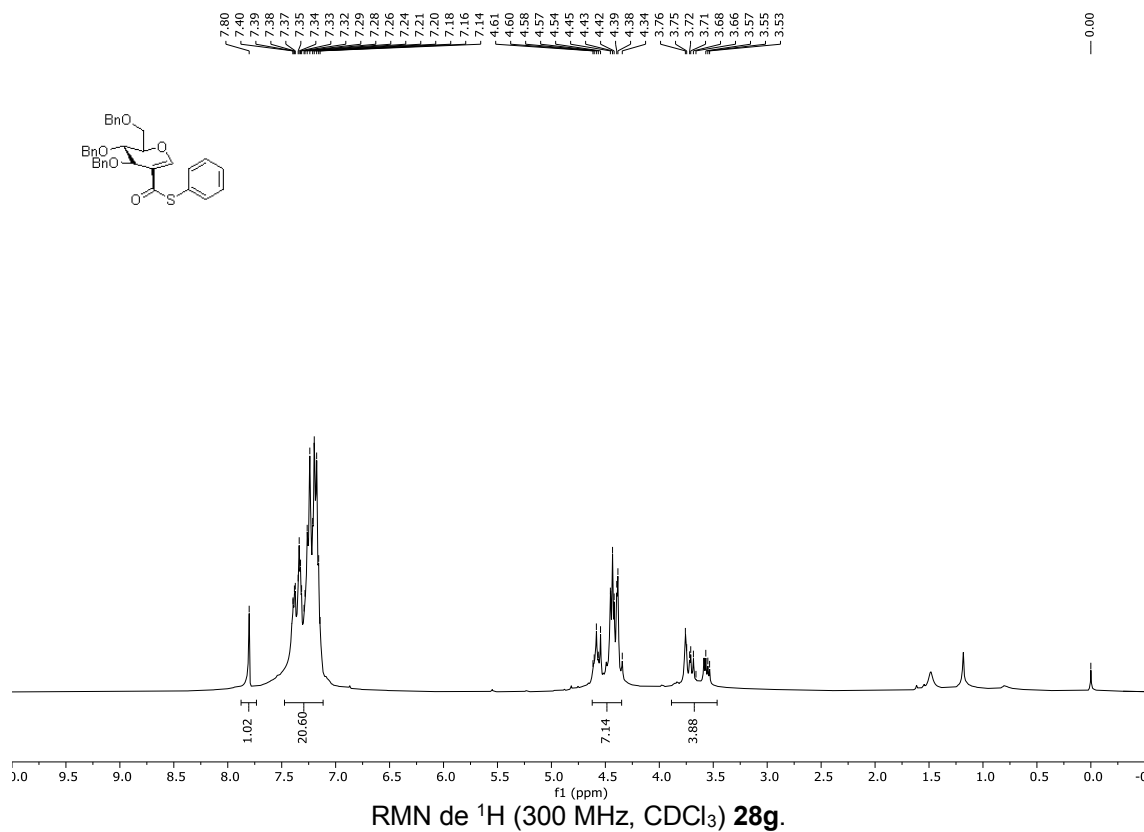


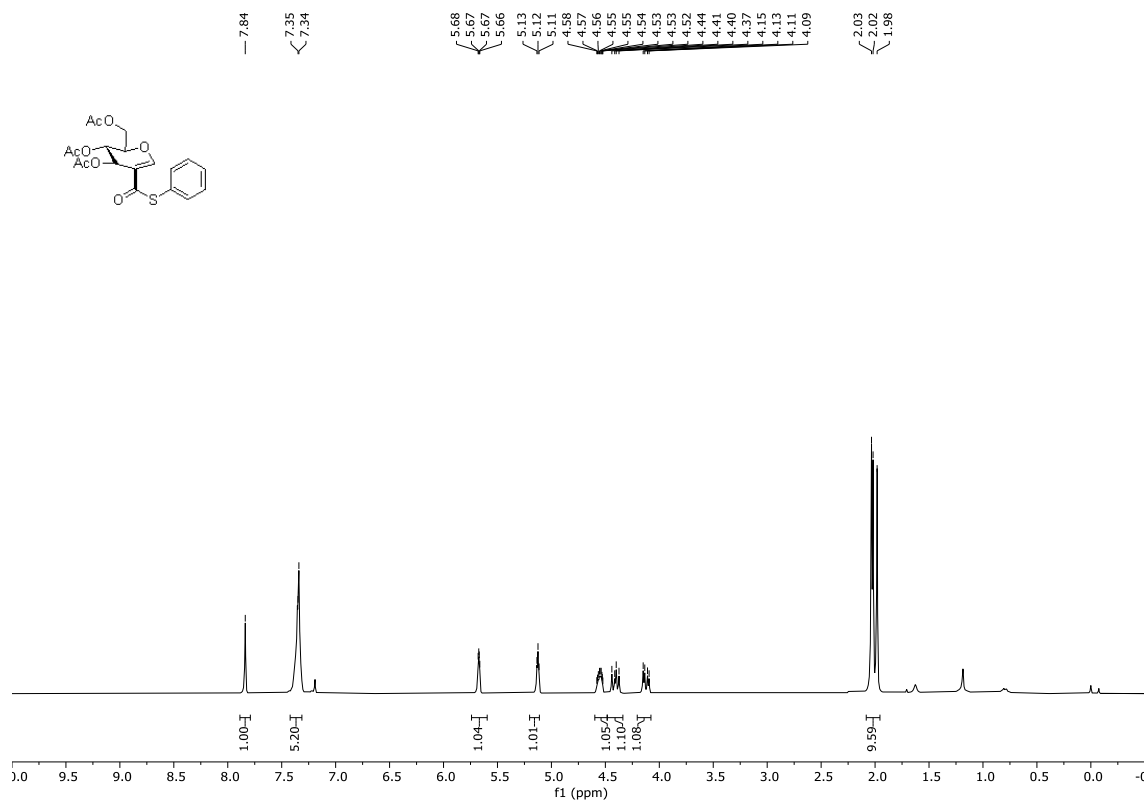
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28e.



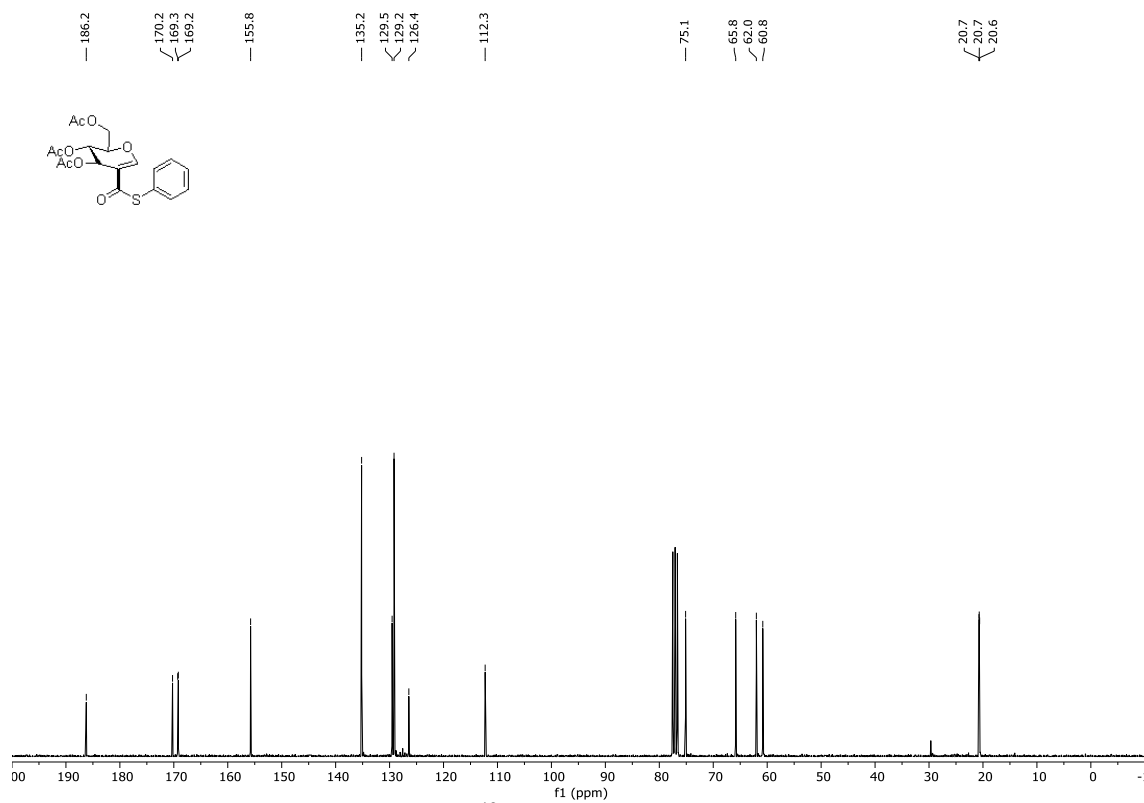
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28e.



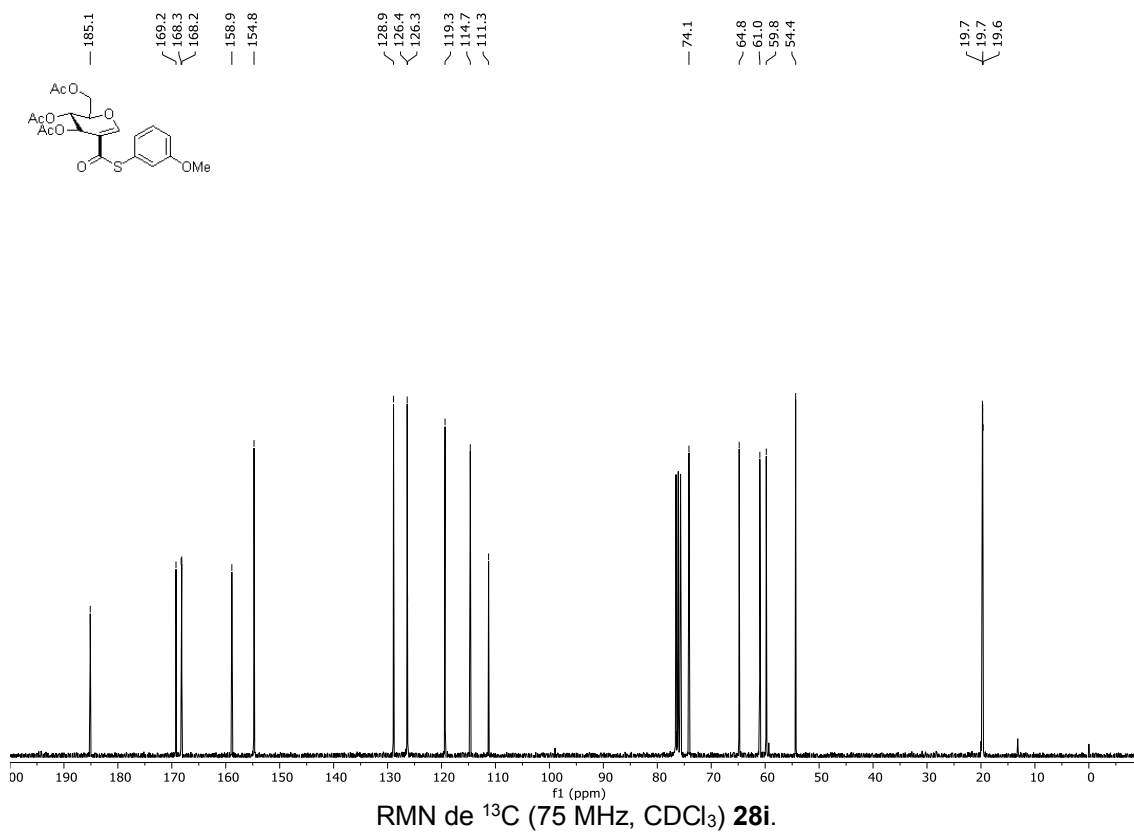
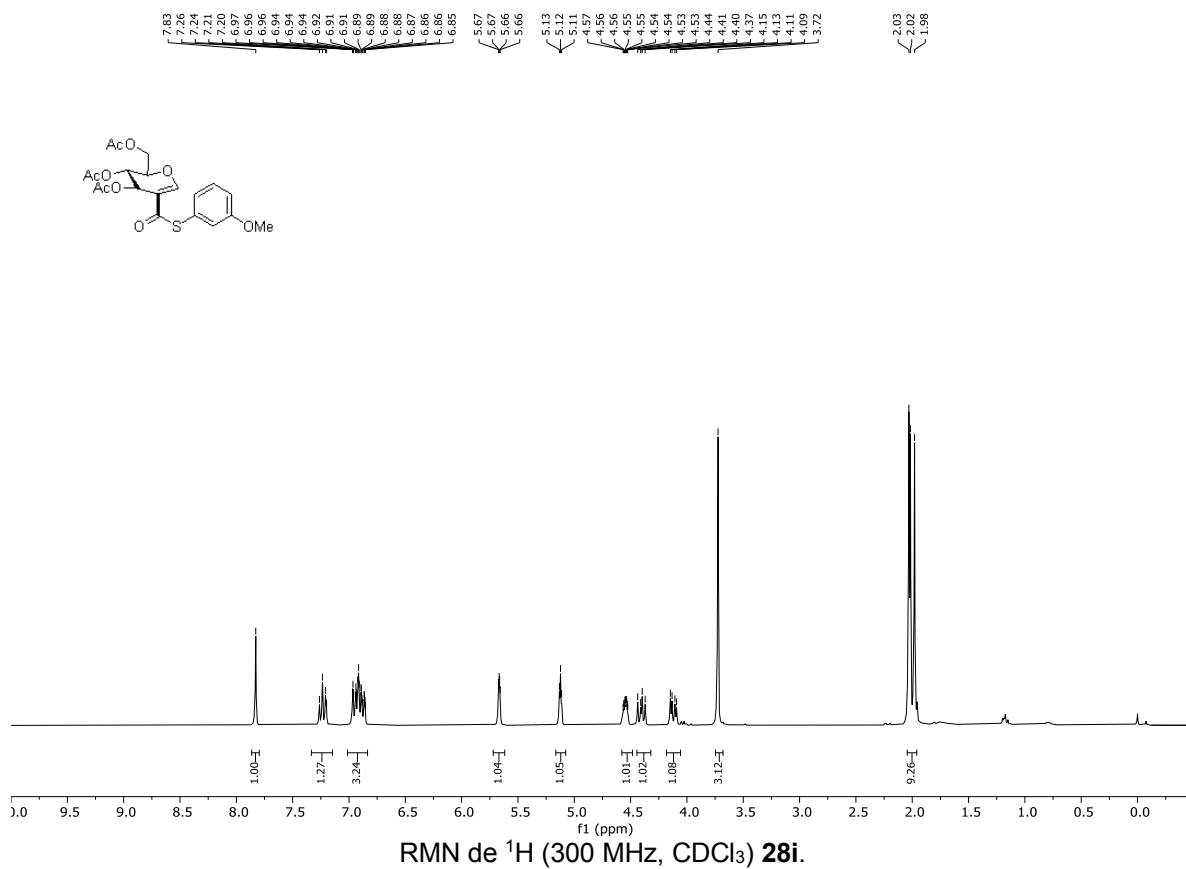


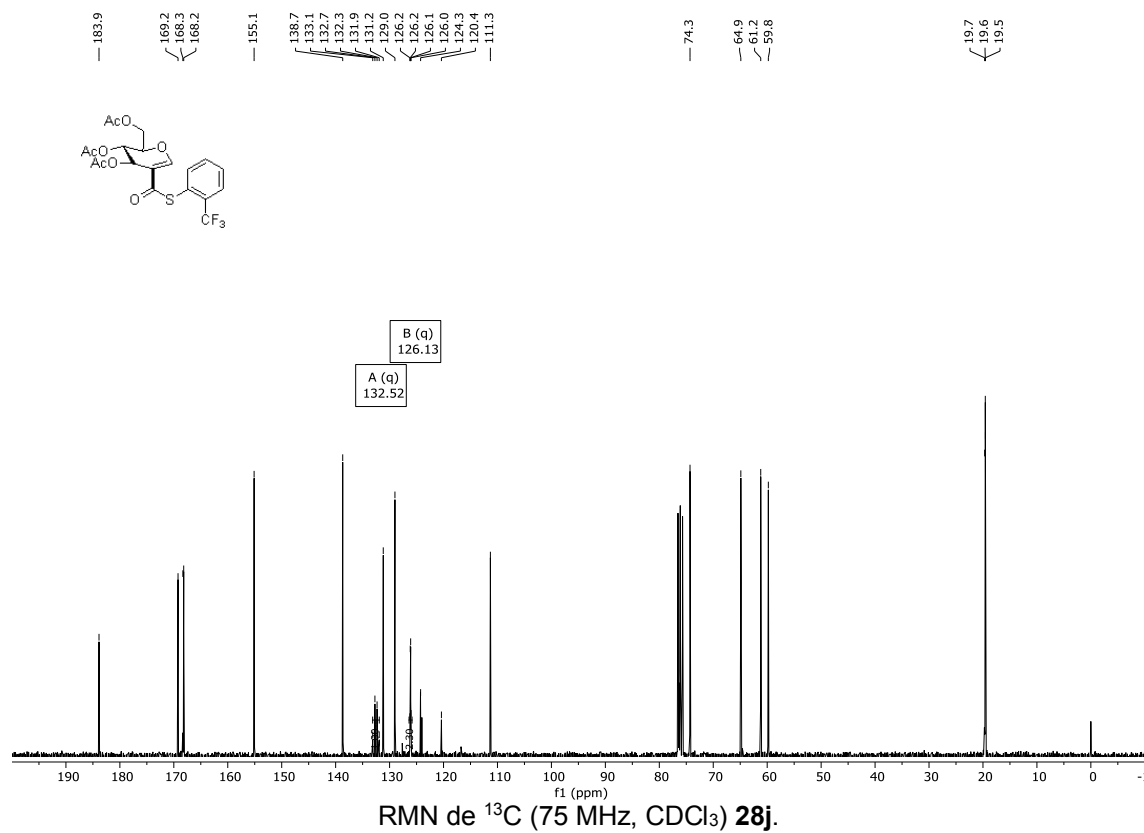
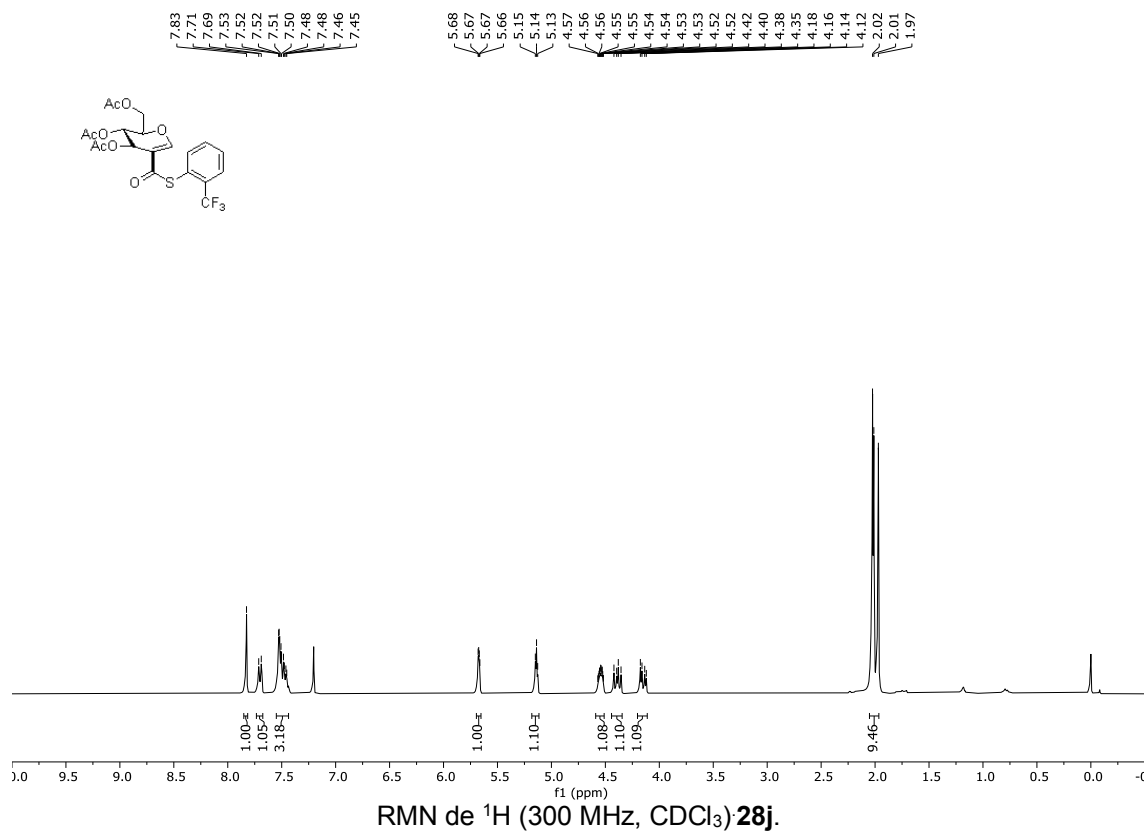


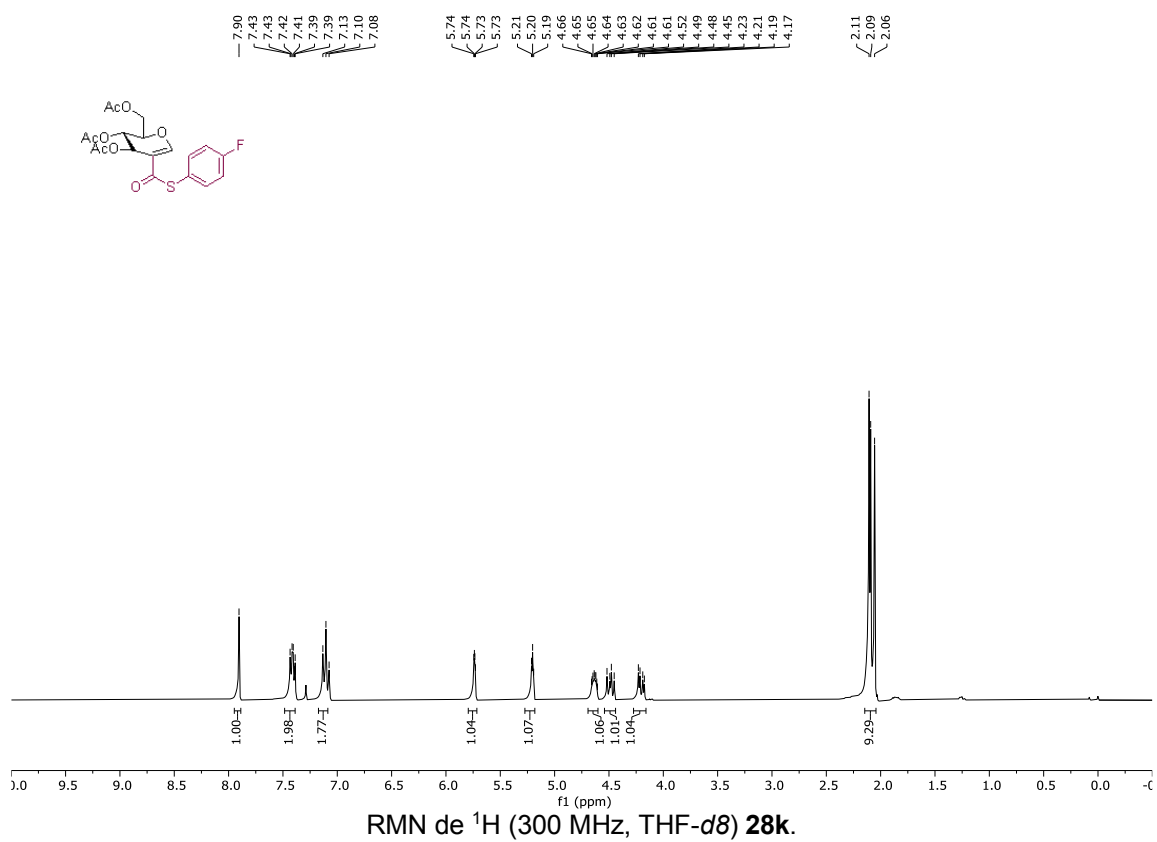
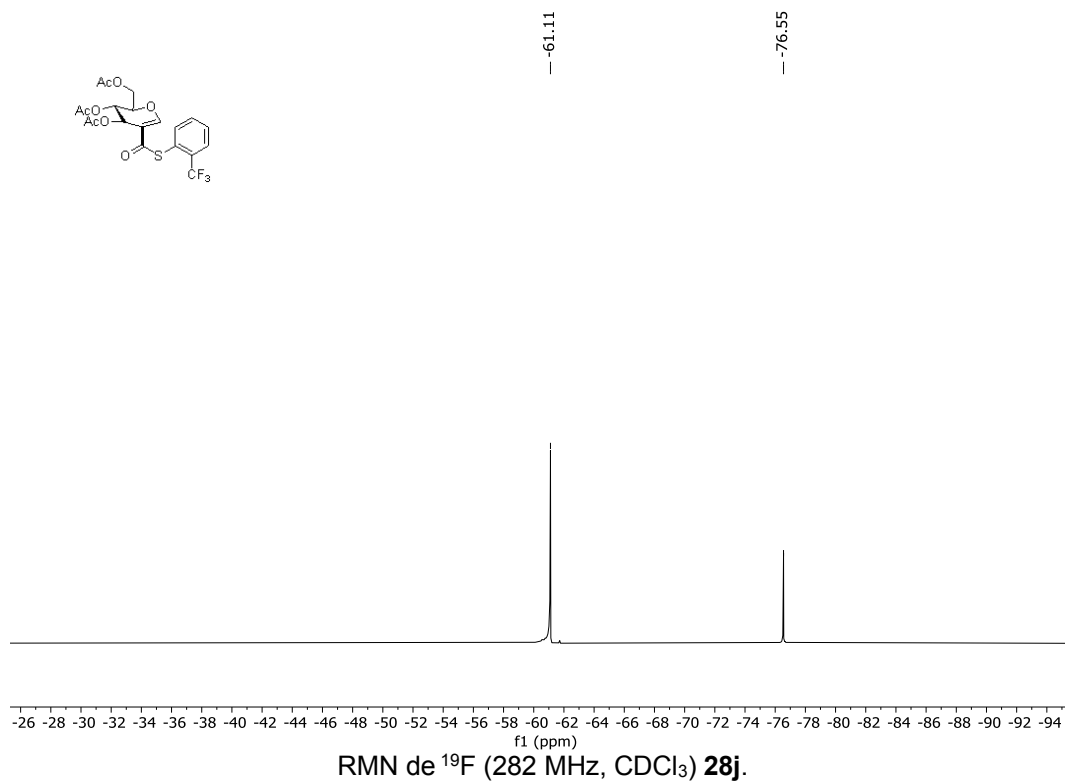
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28h.

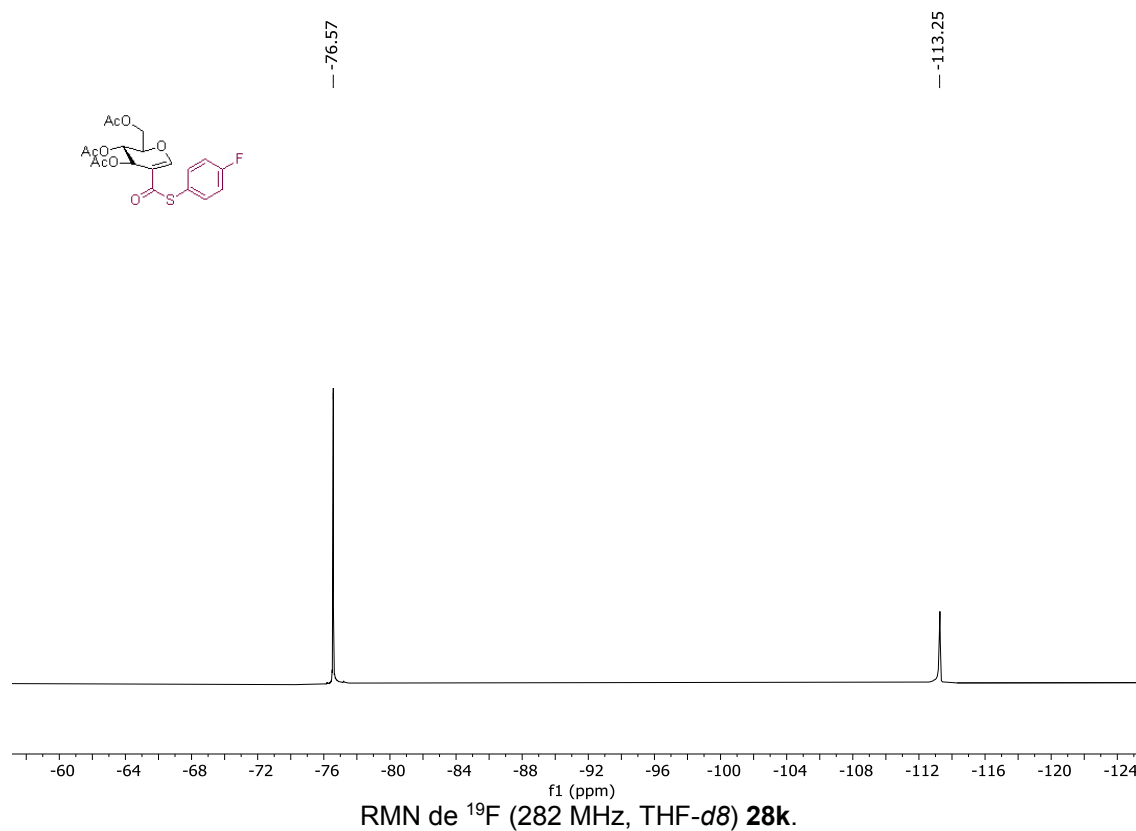
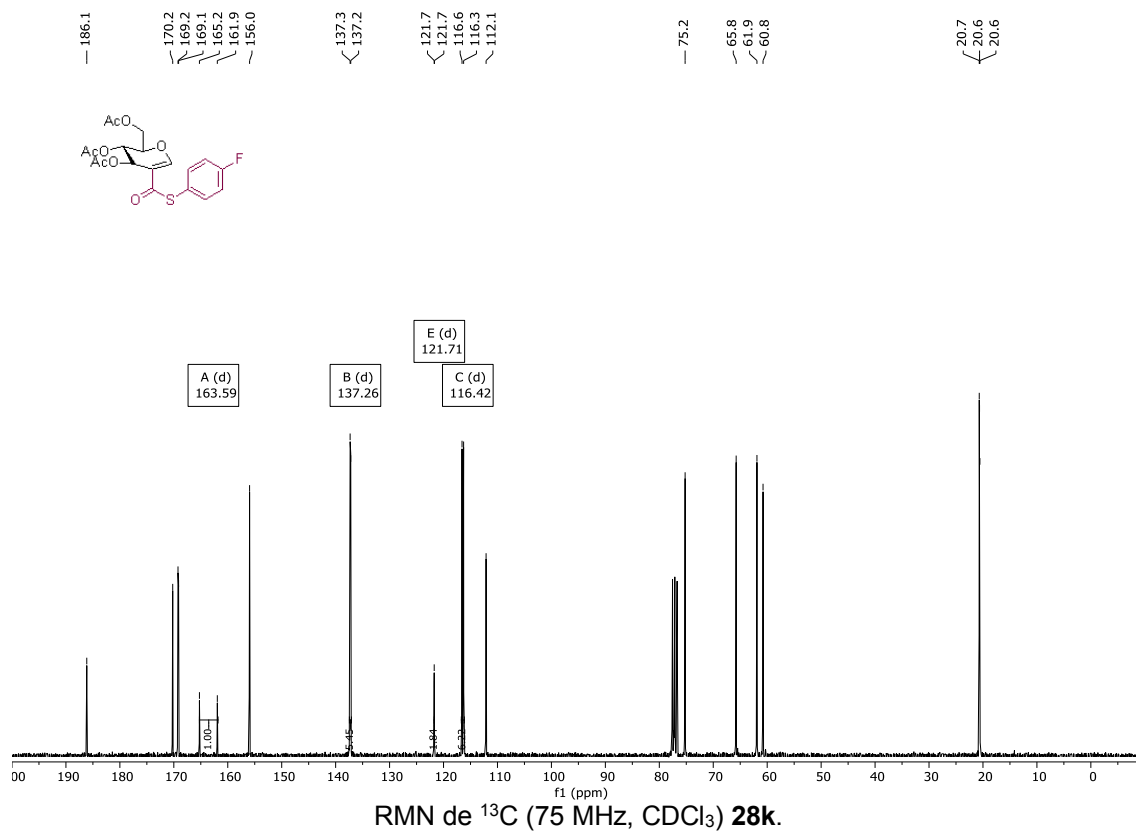


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28h.

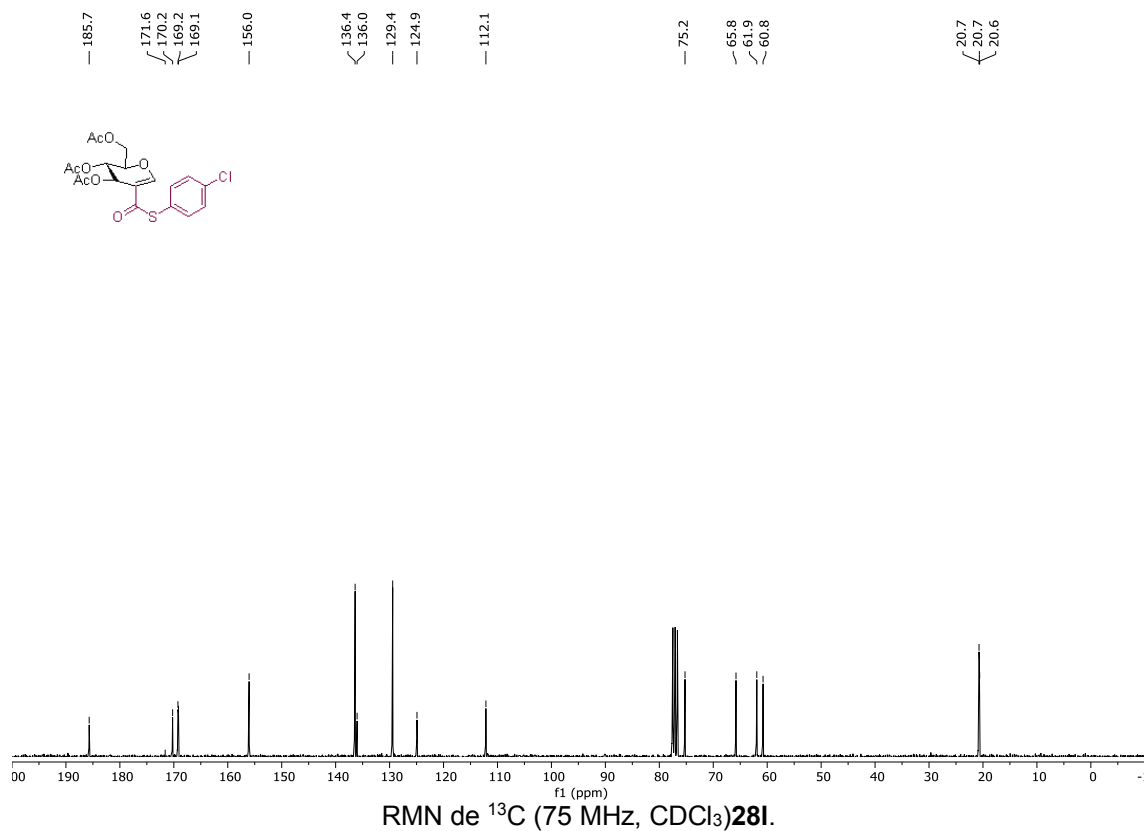
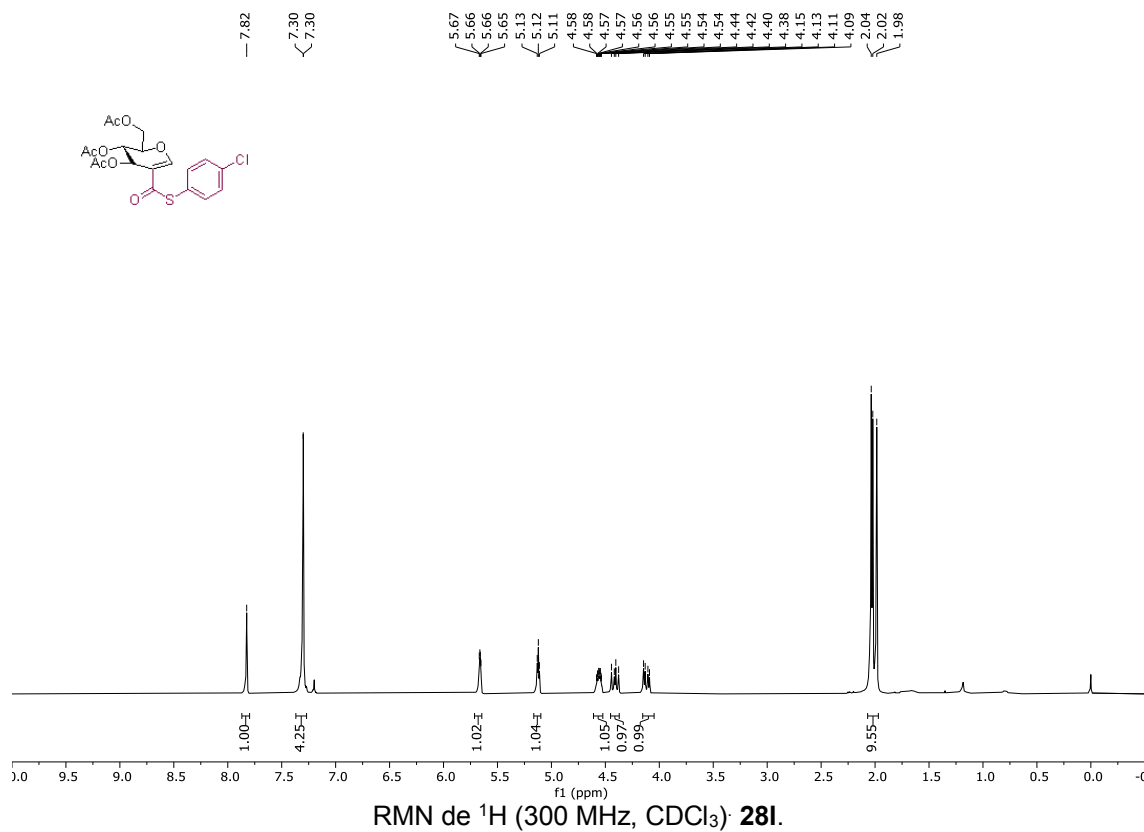


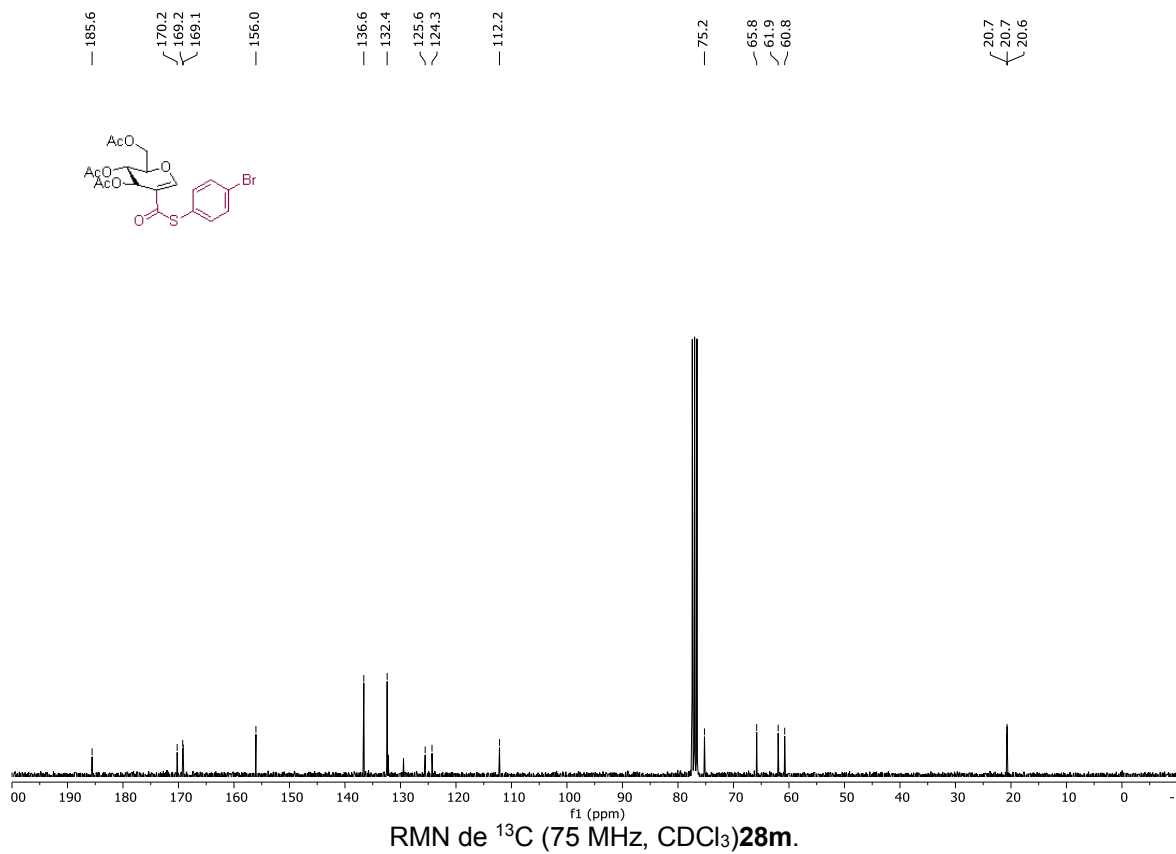
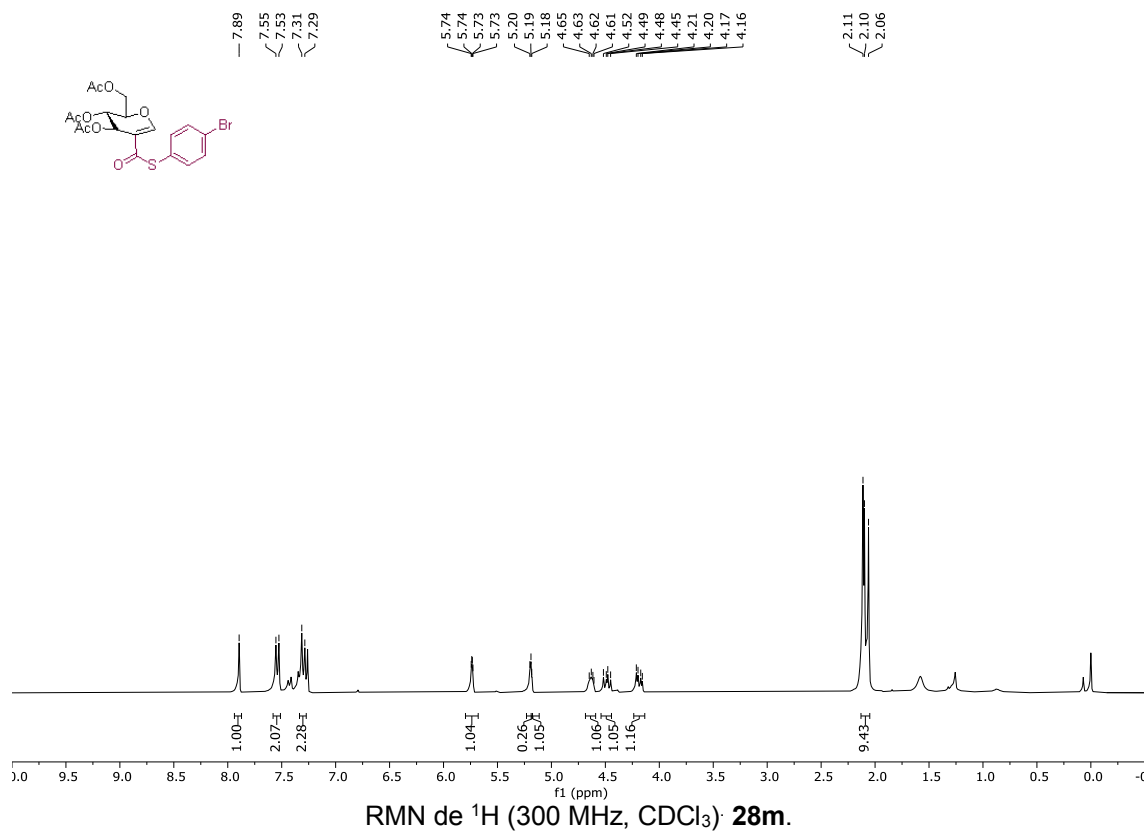


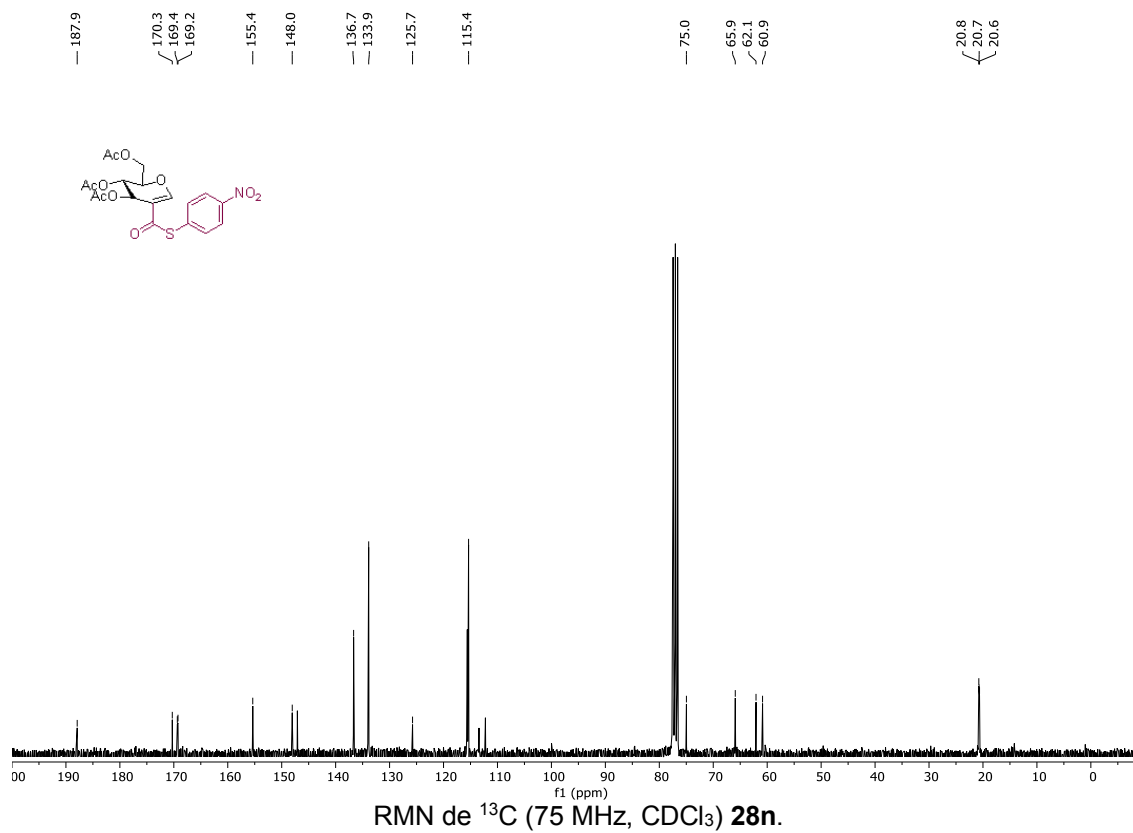
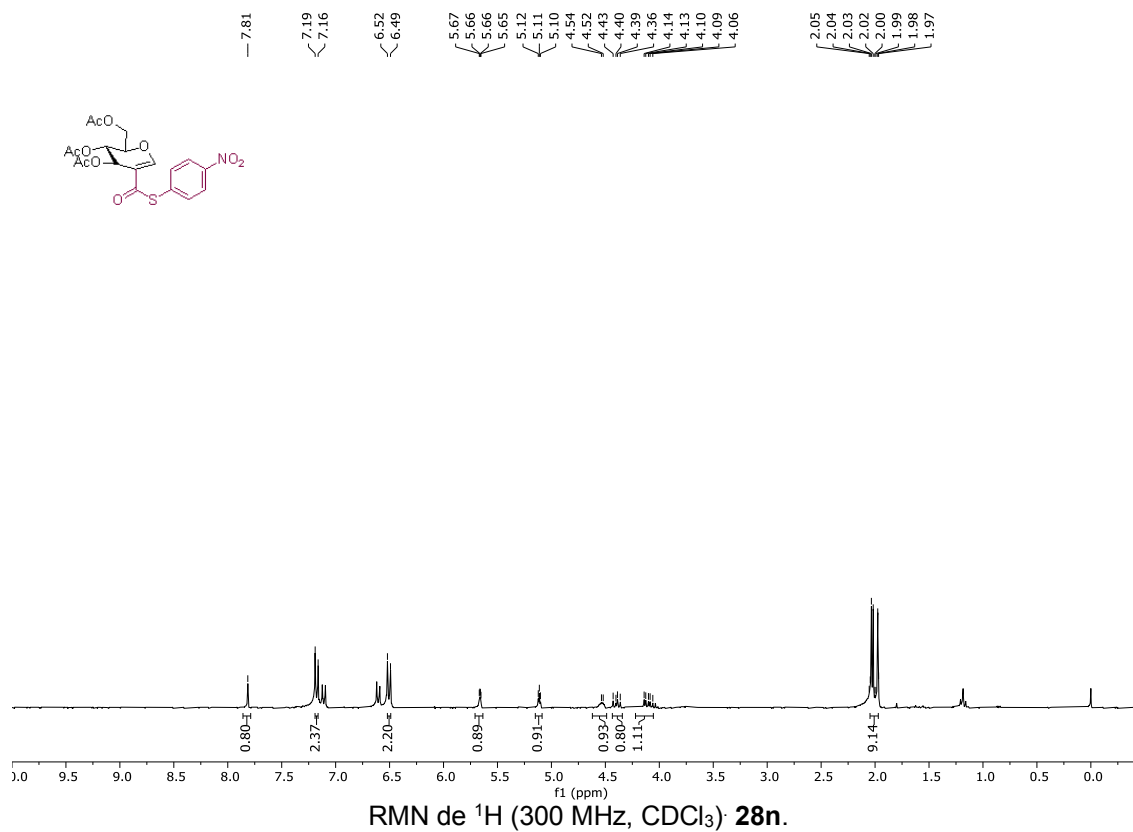


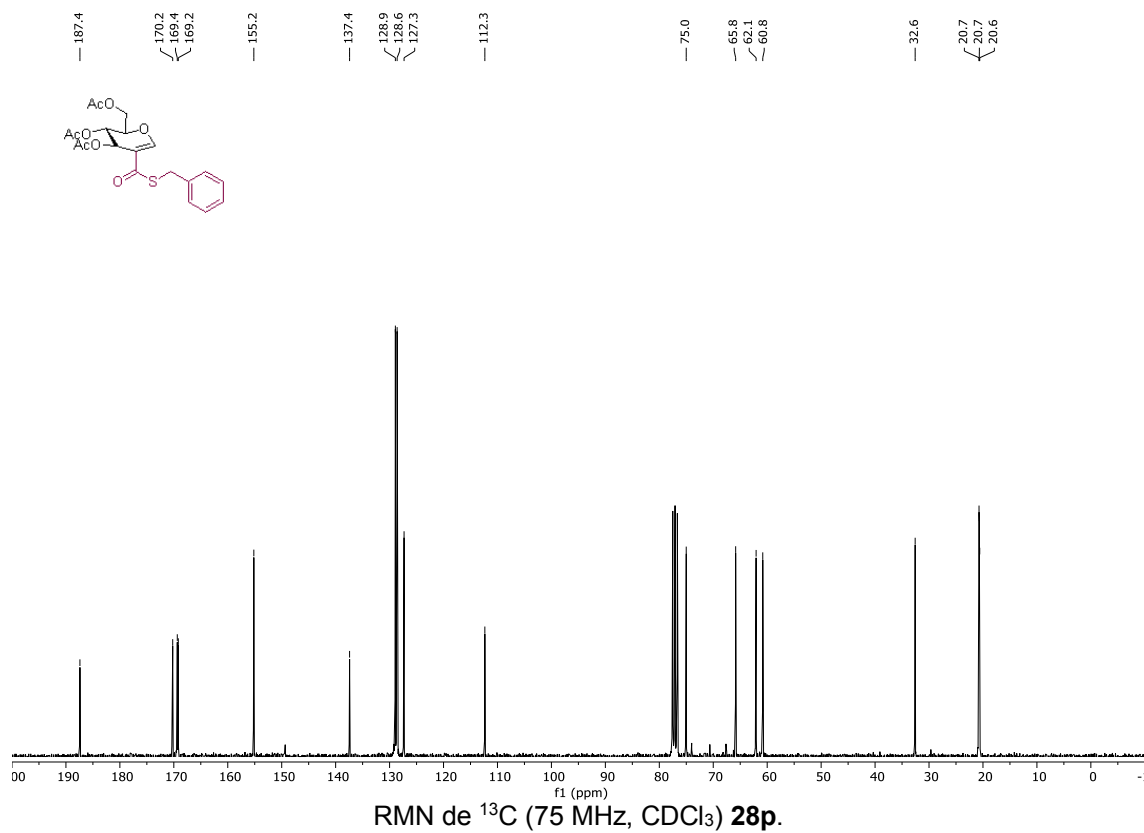
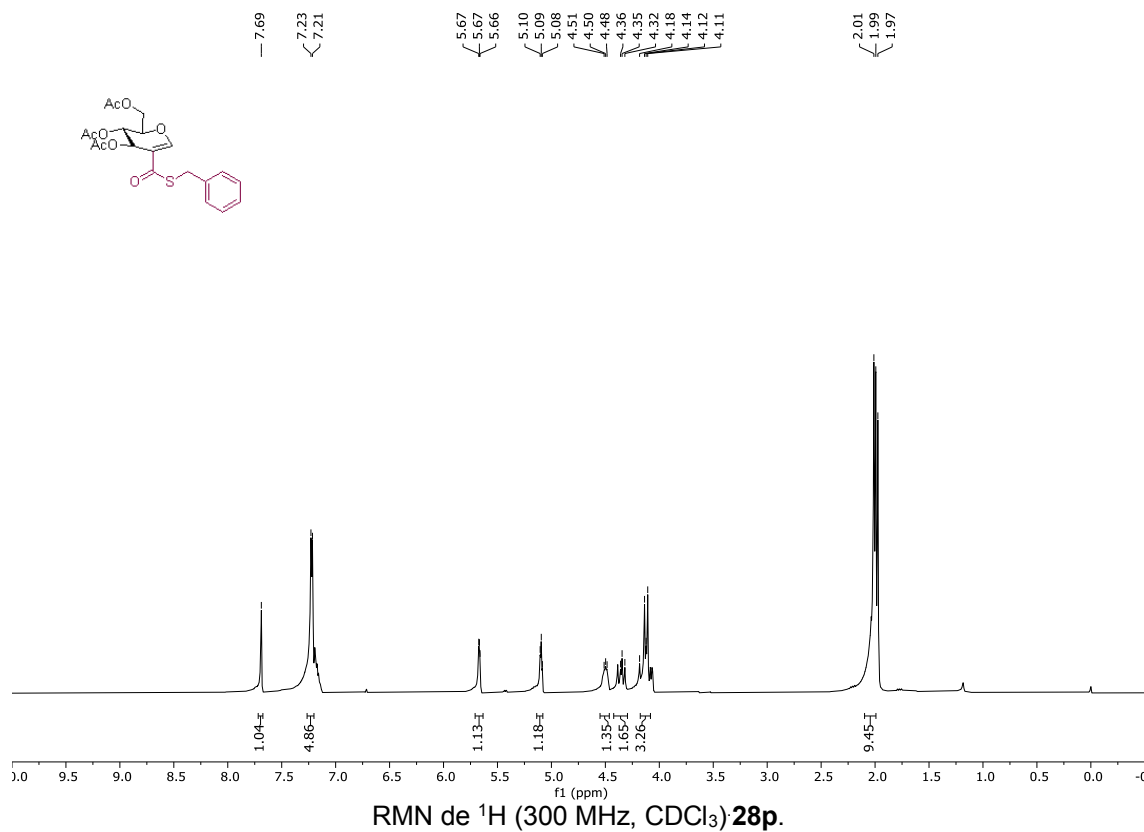


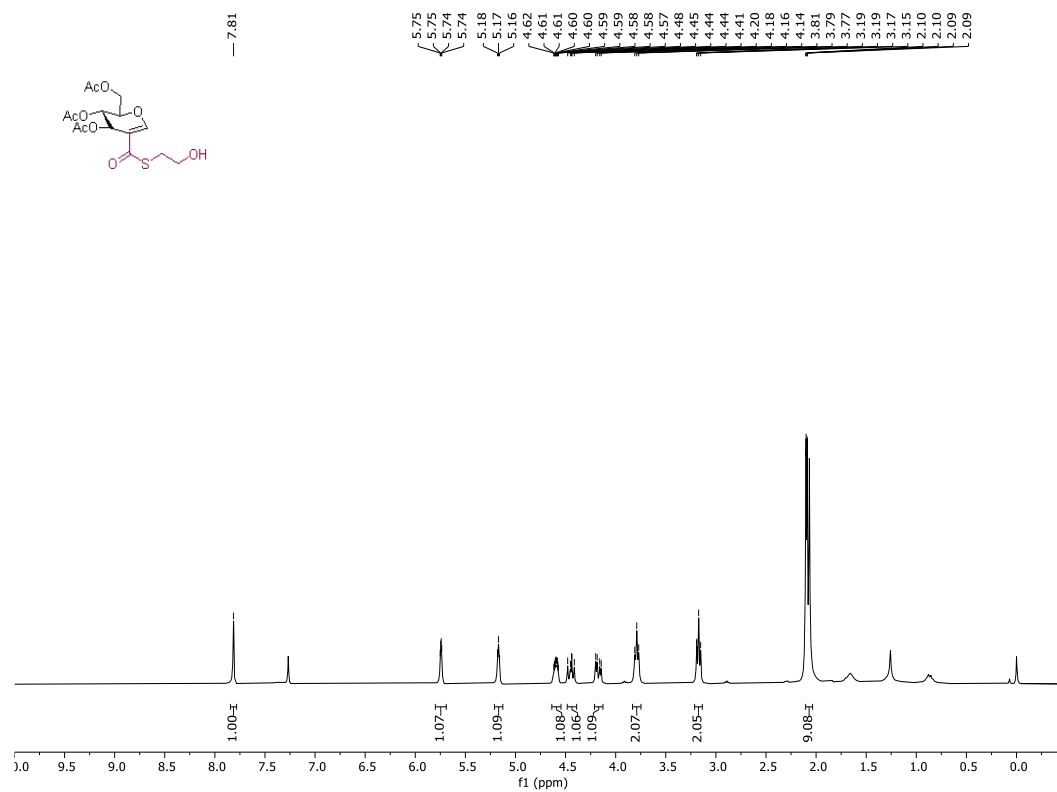




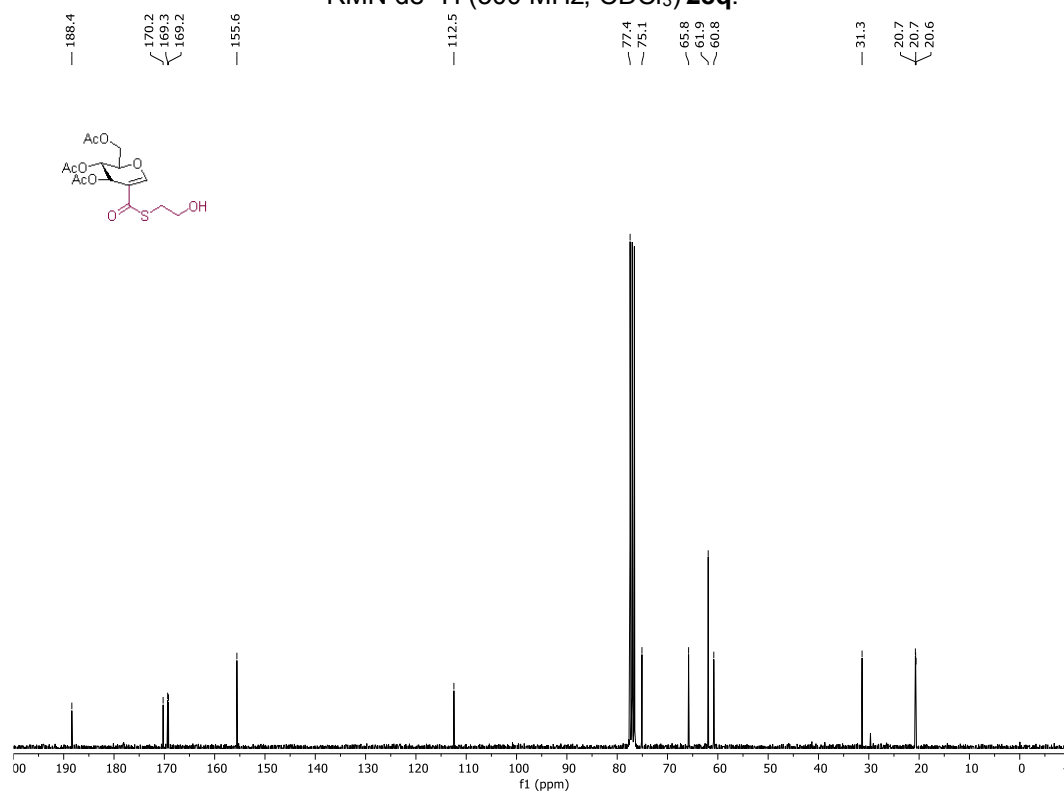




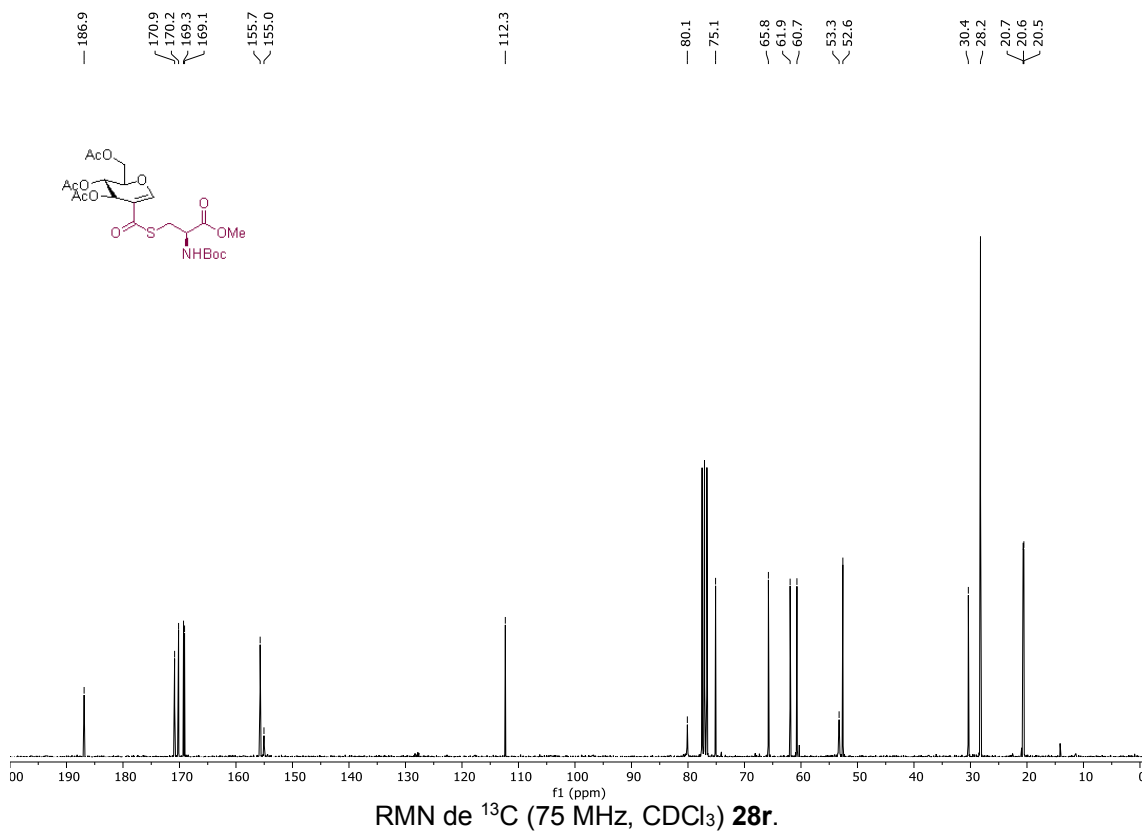
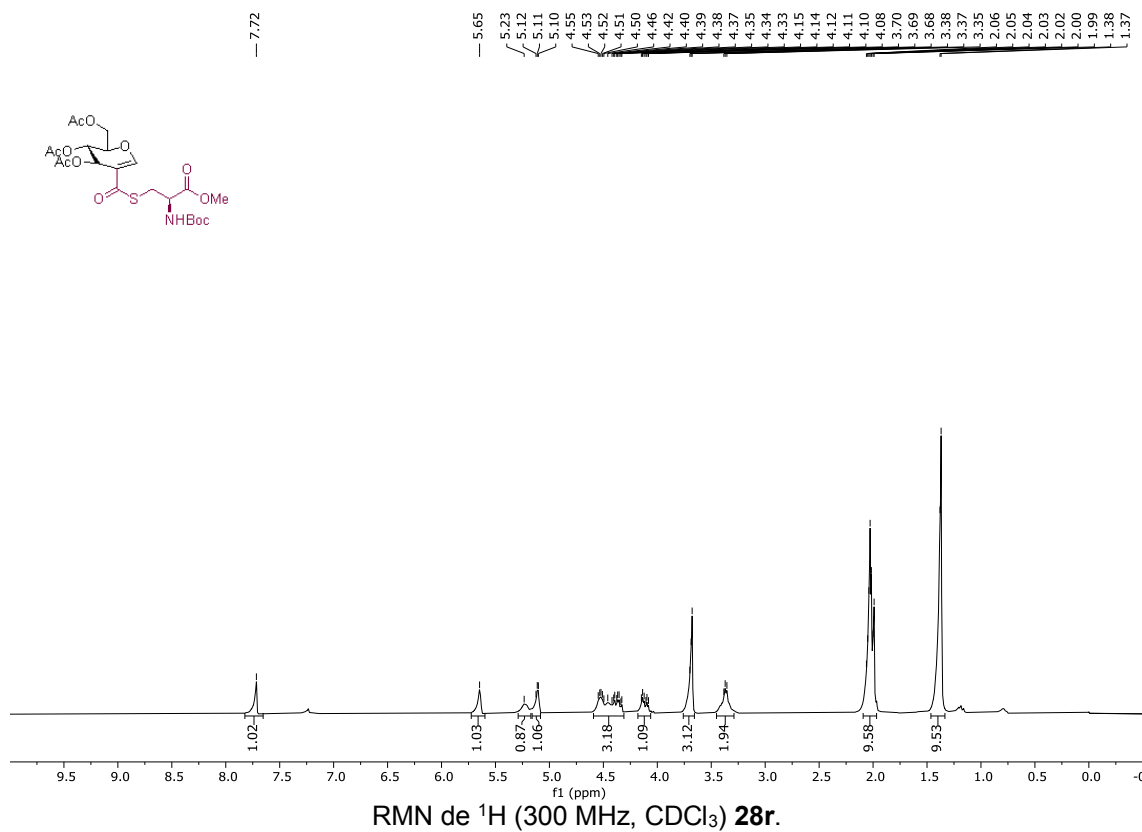


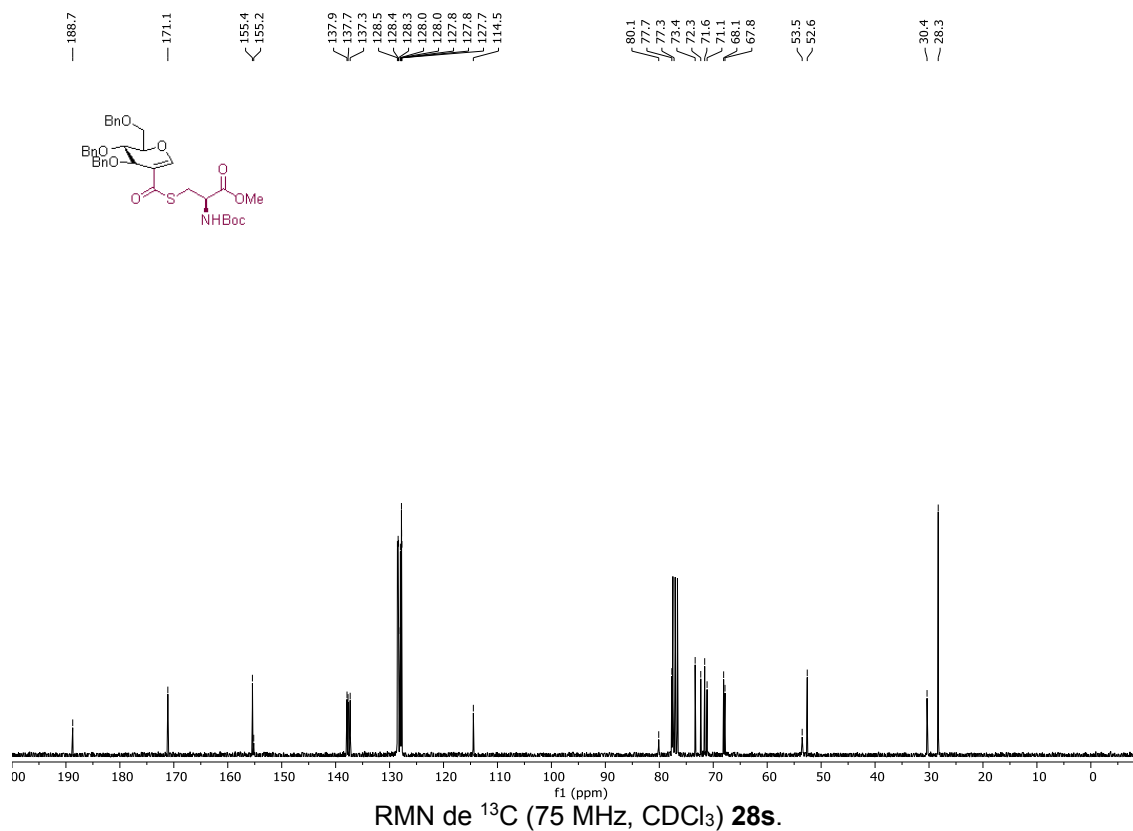
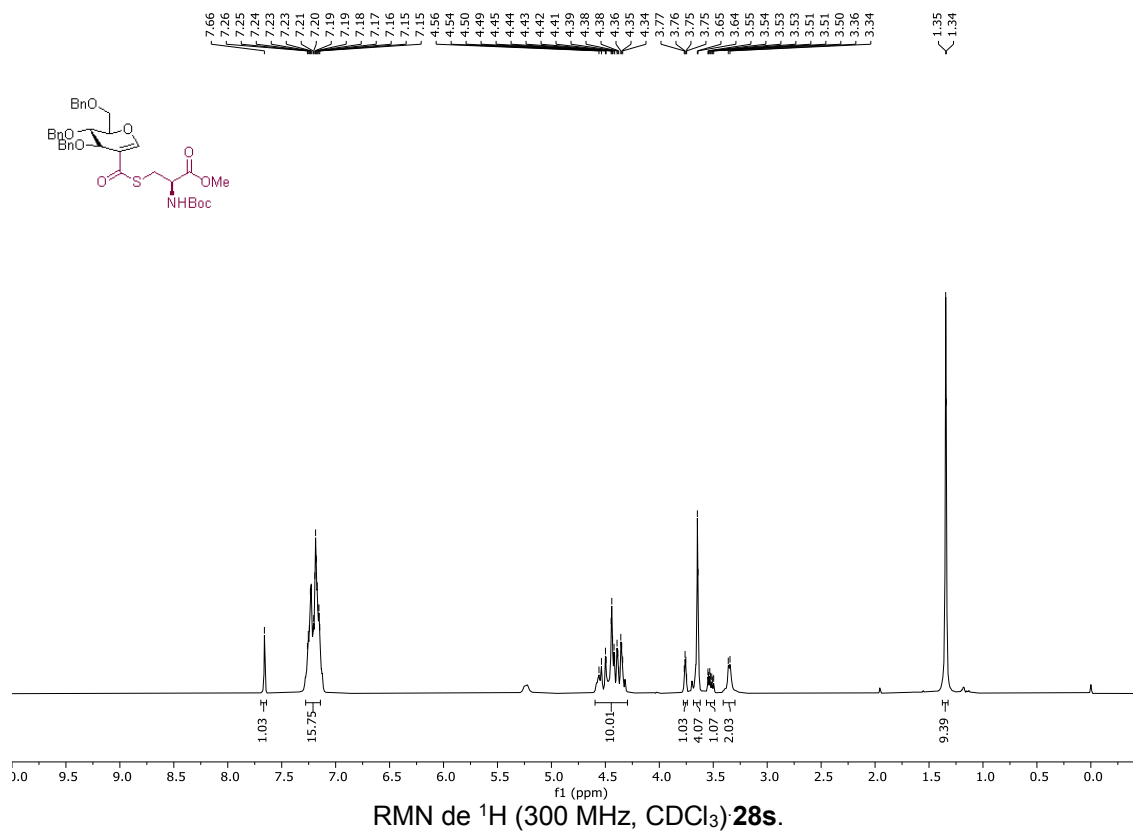


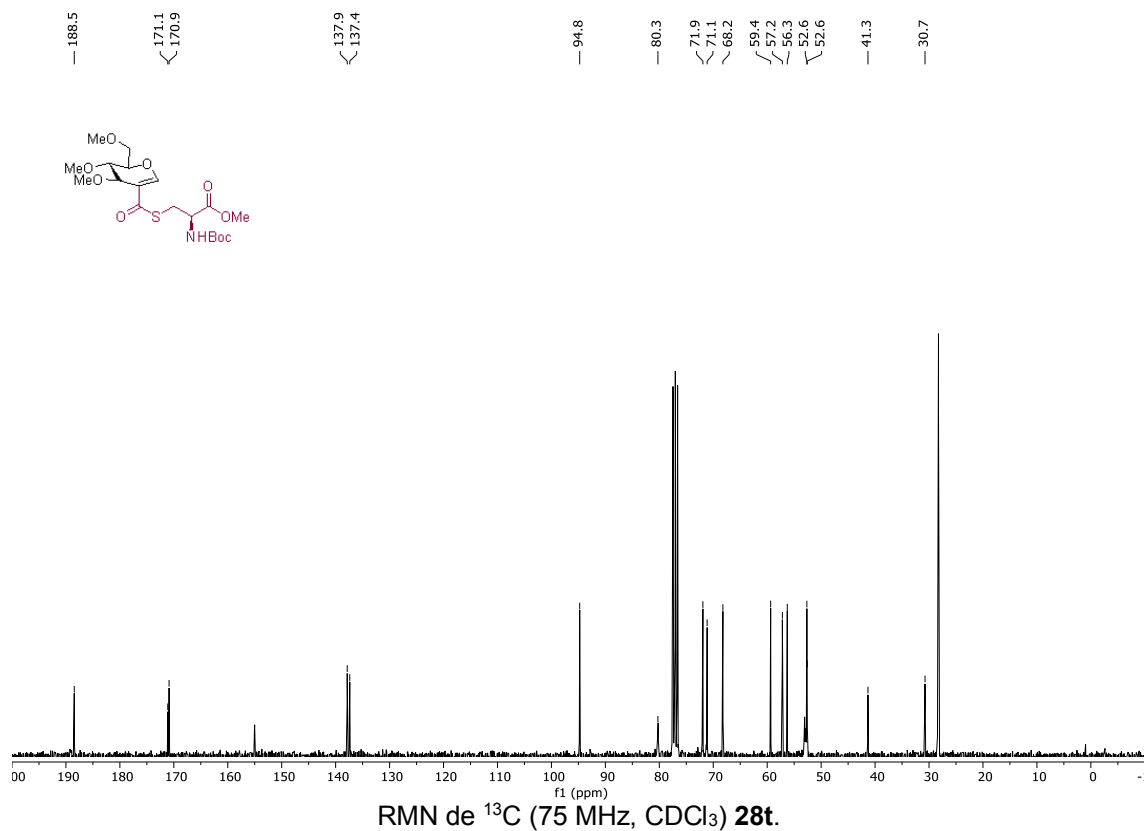
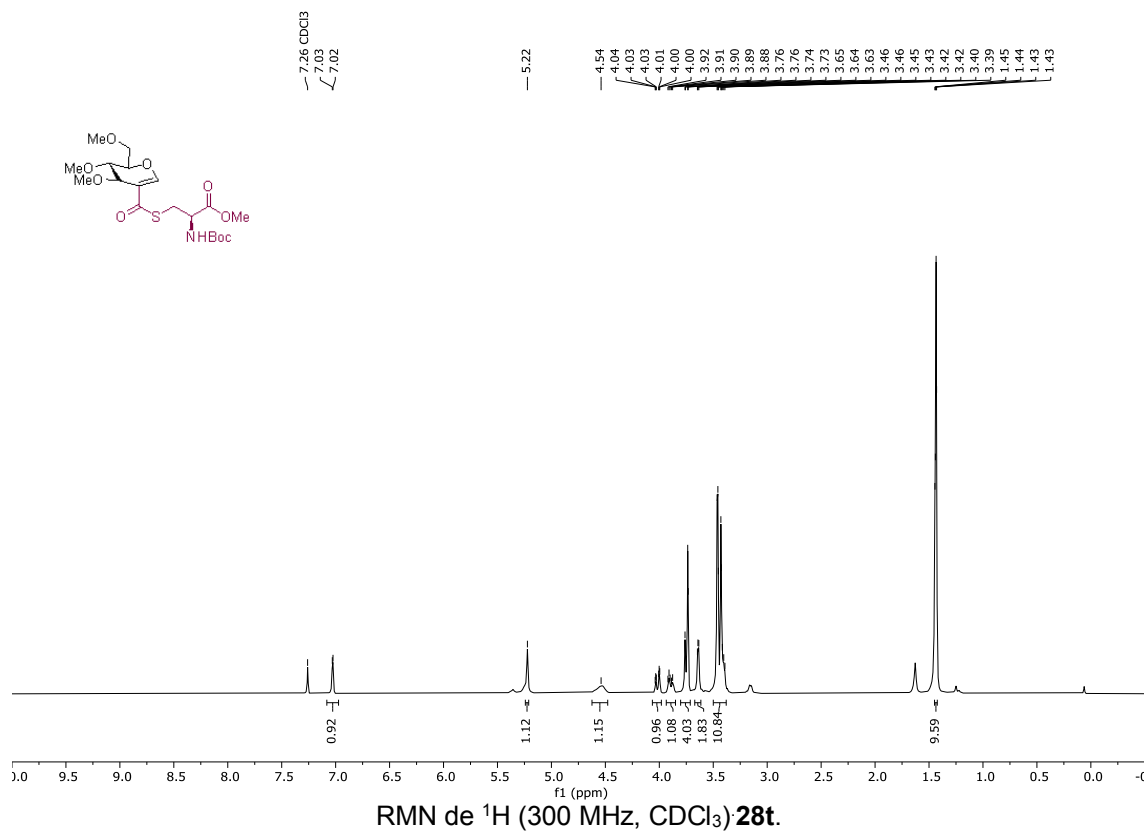
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28q.



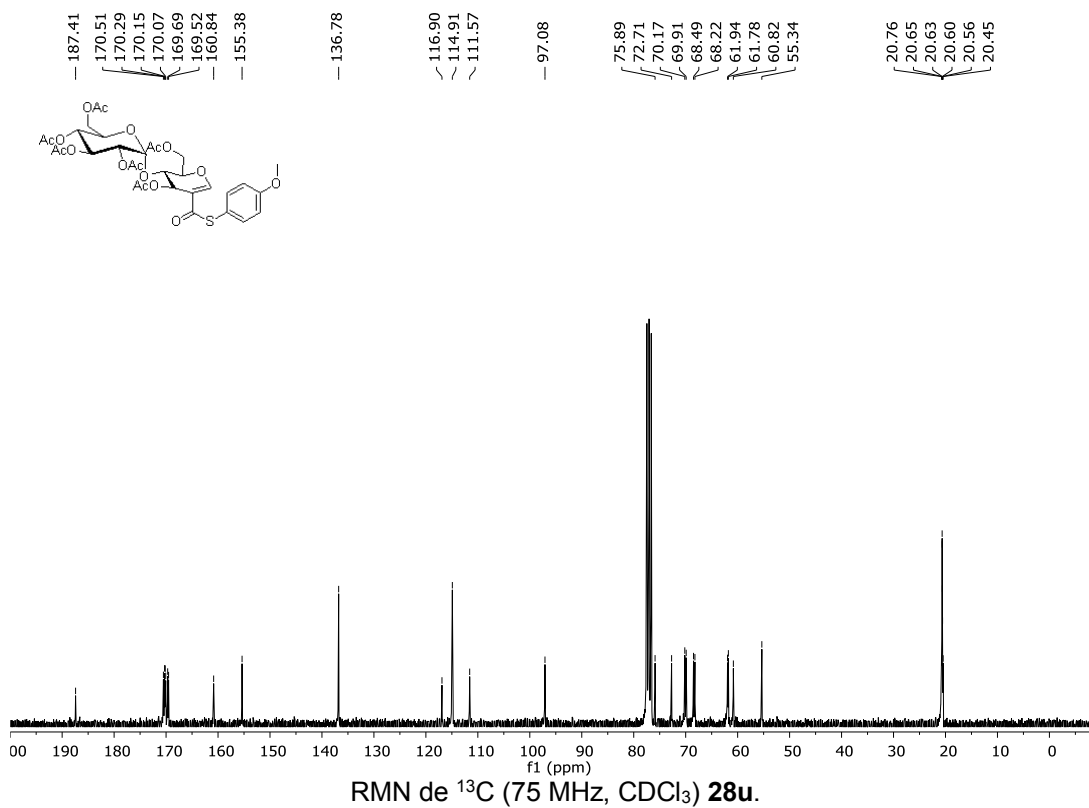
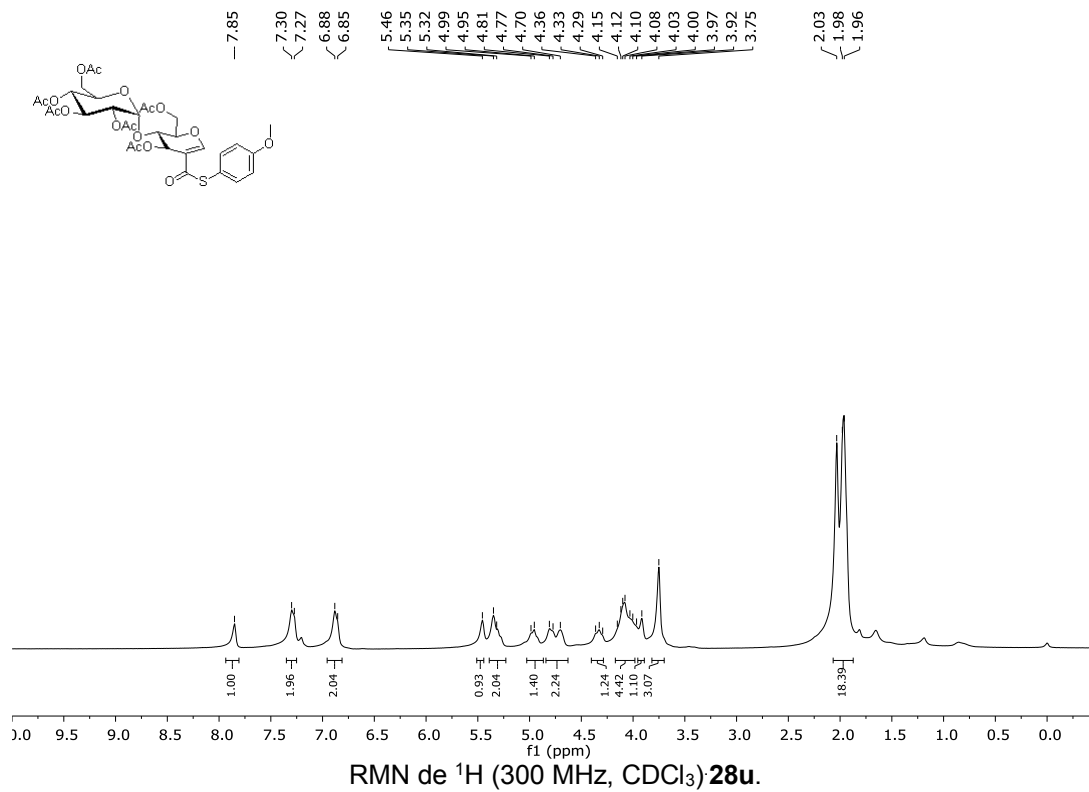
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 28q.

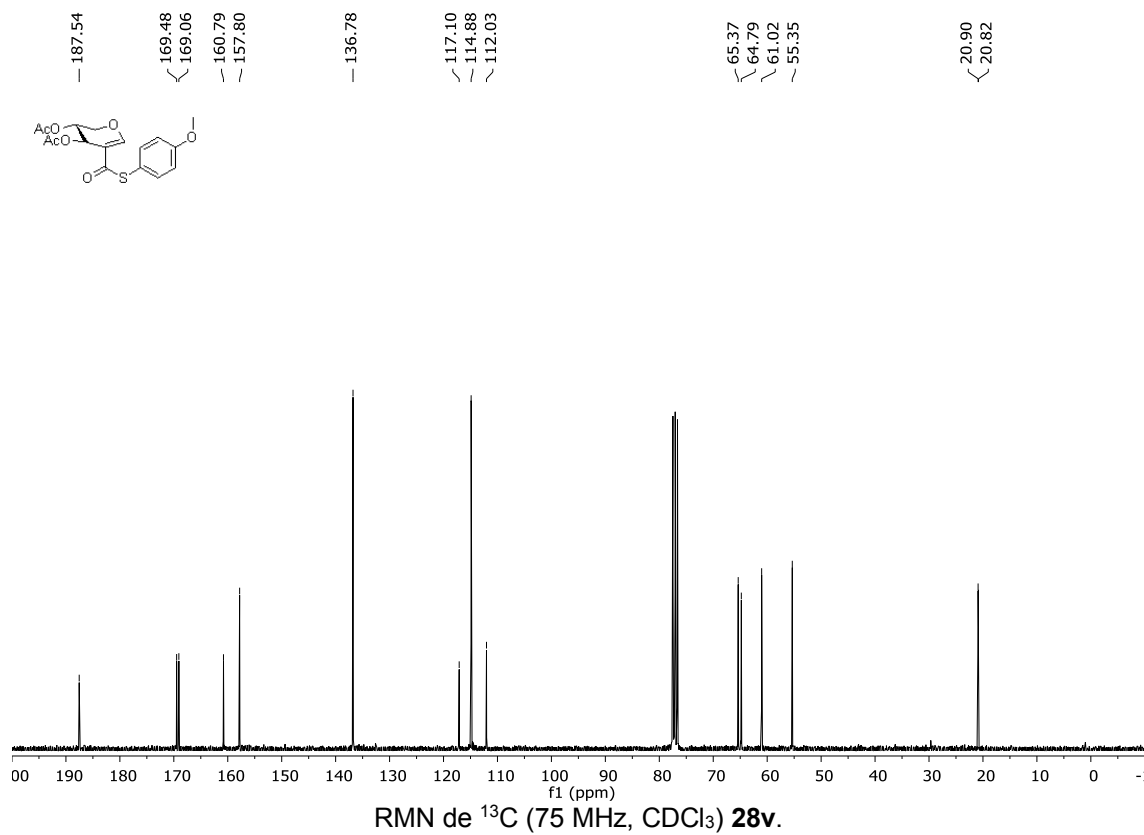
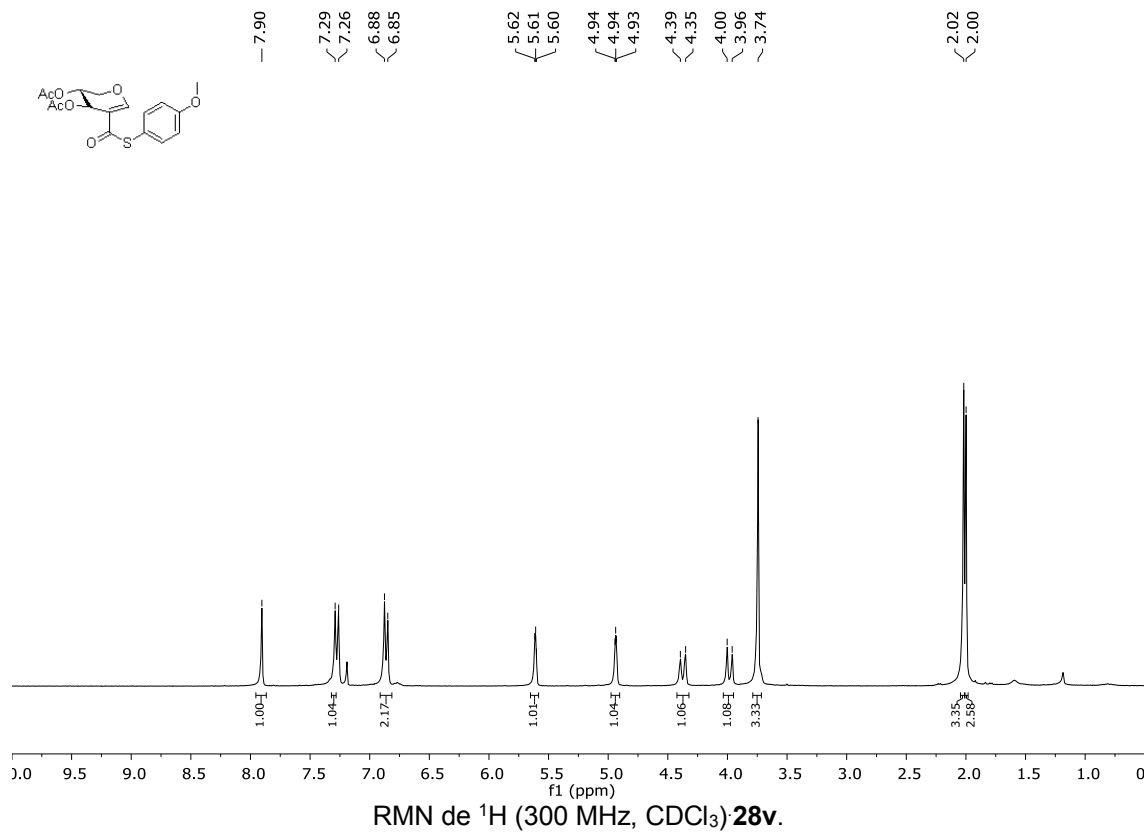


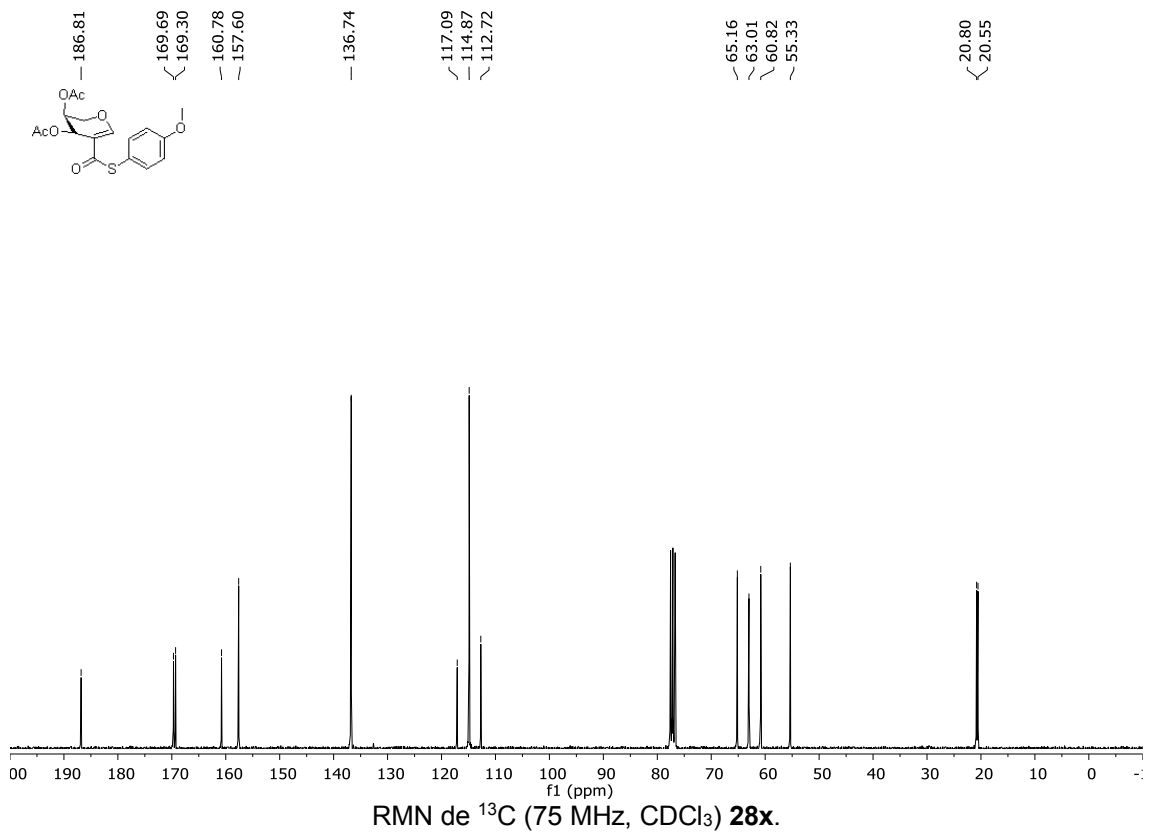
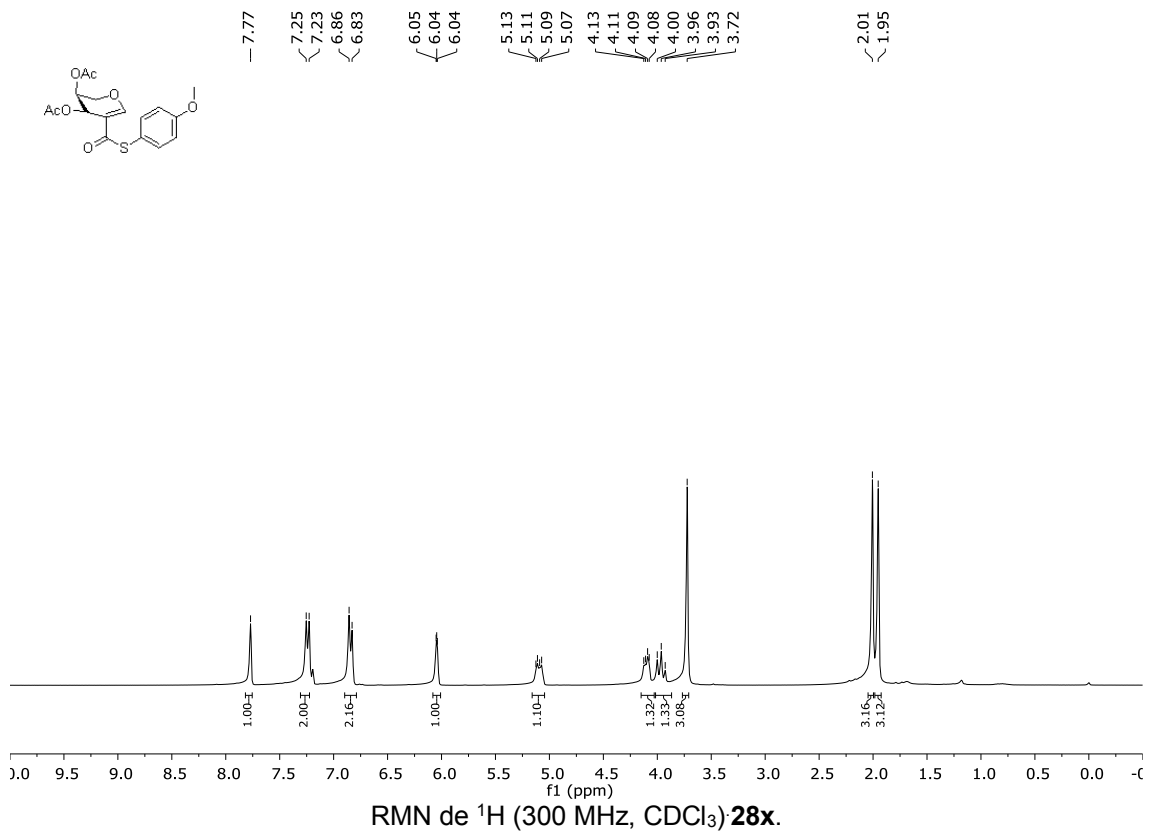


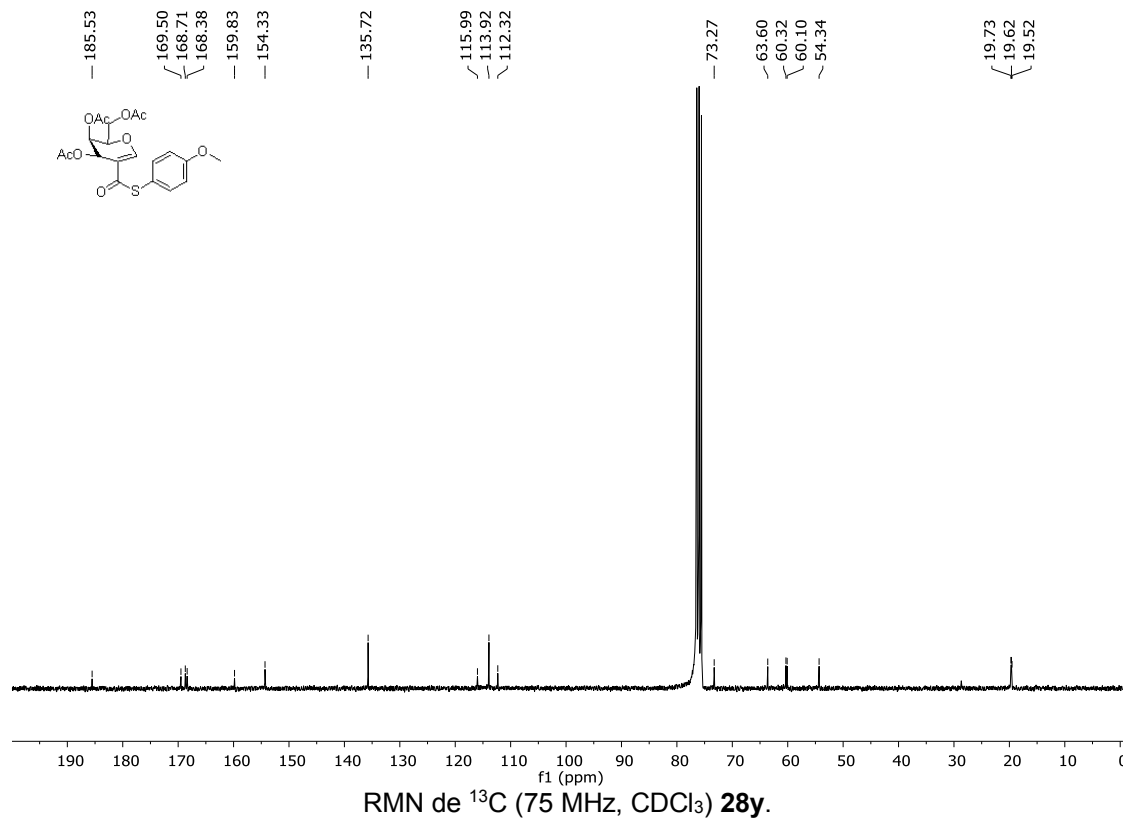
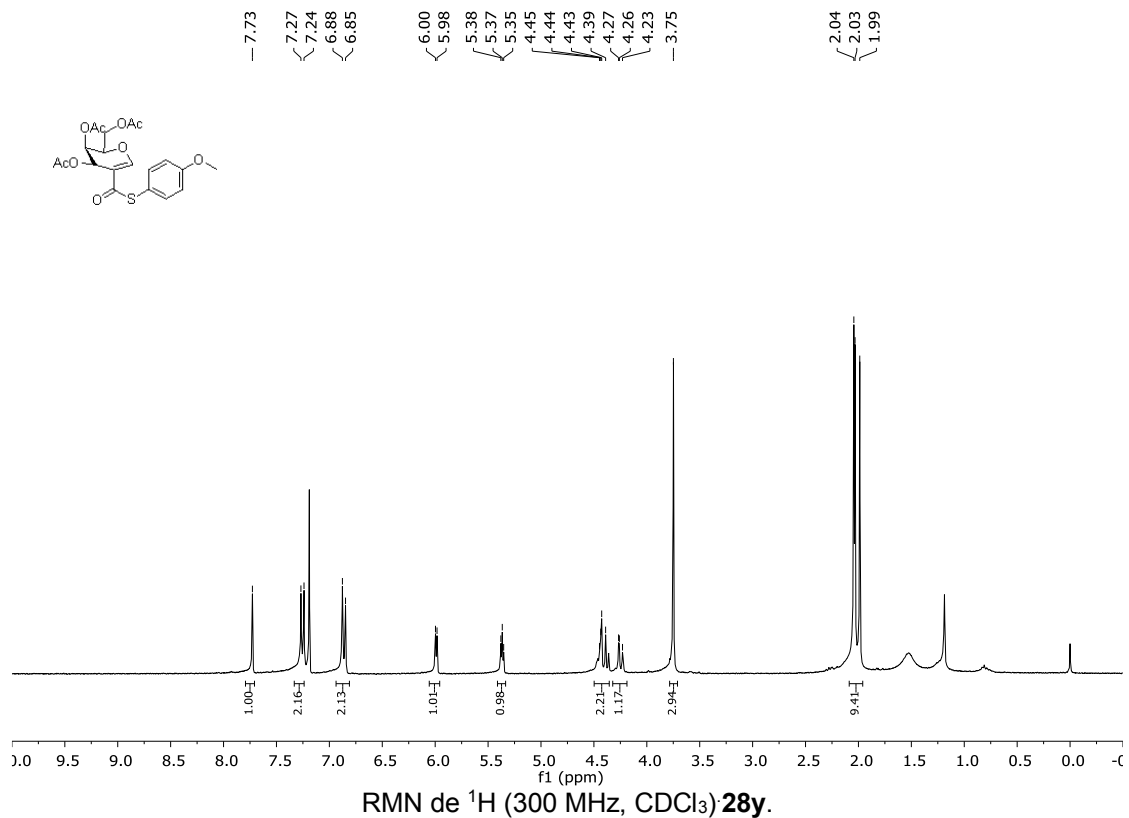


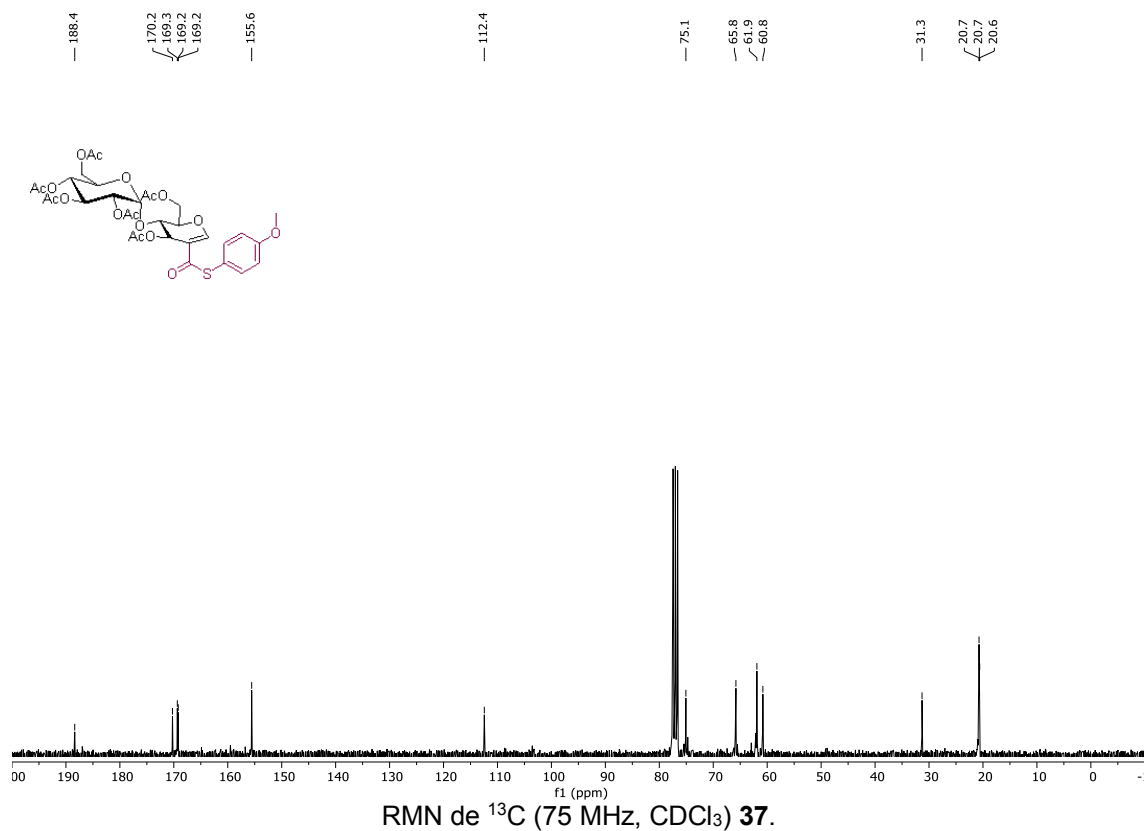
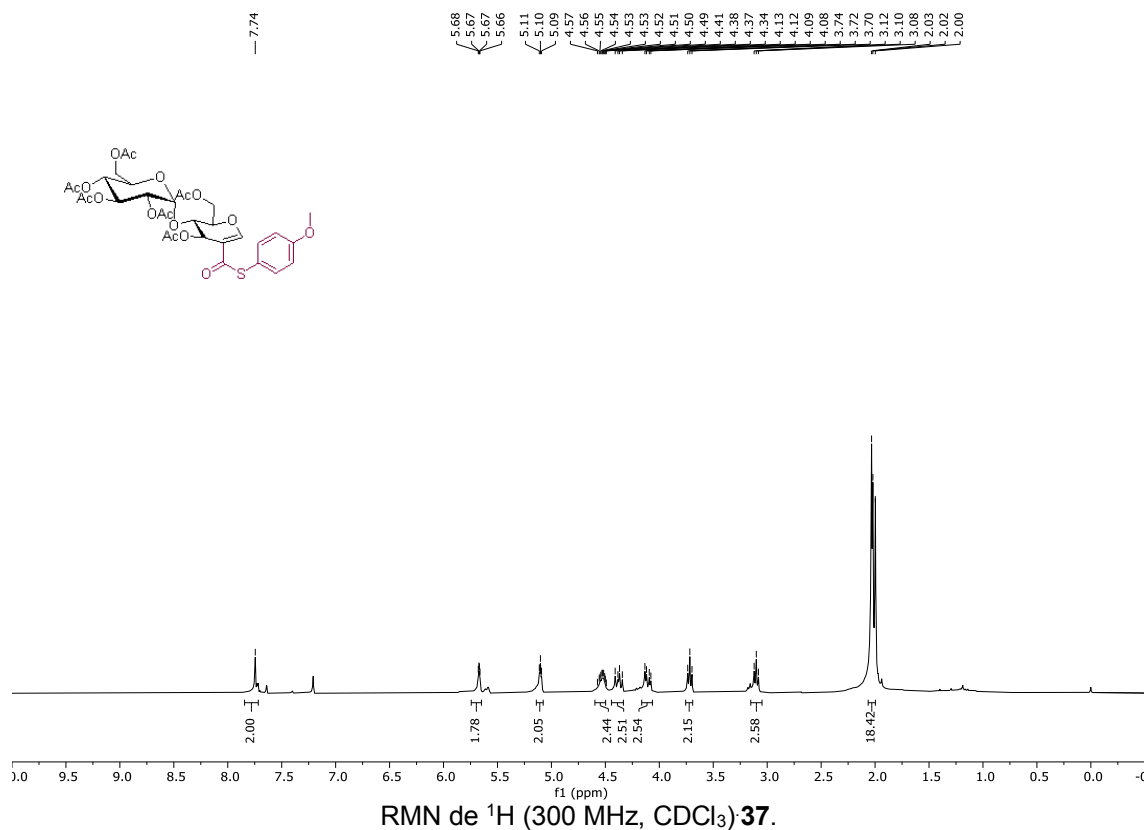


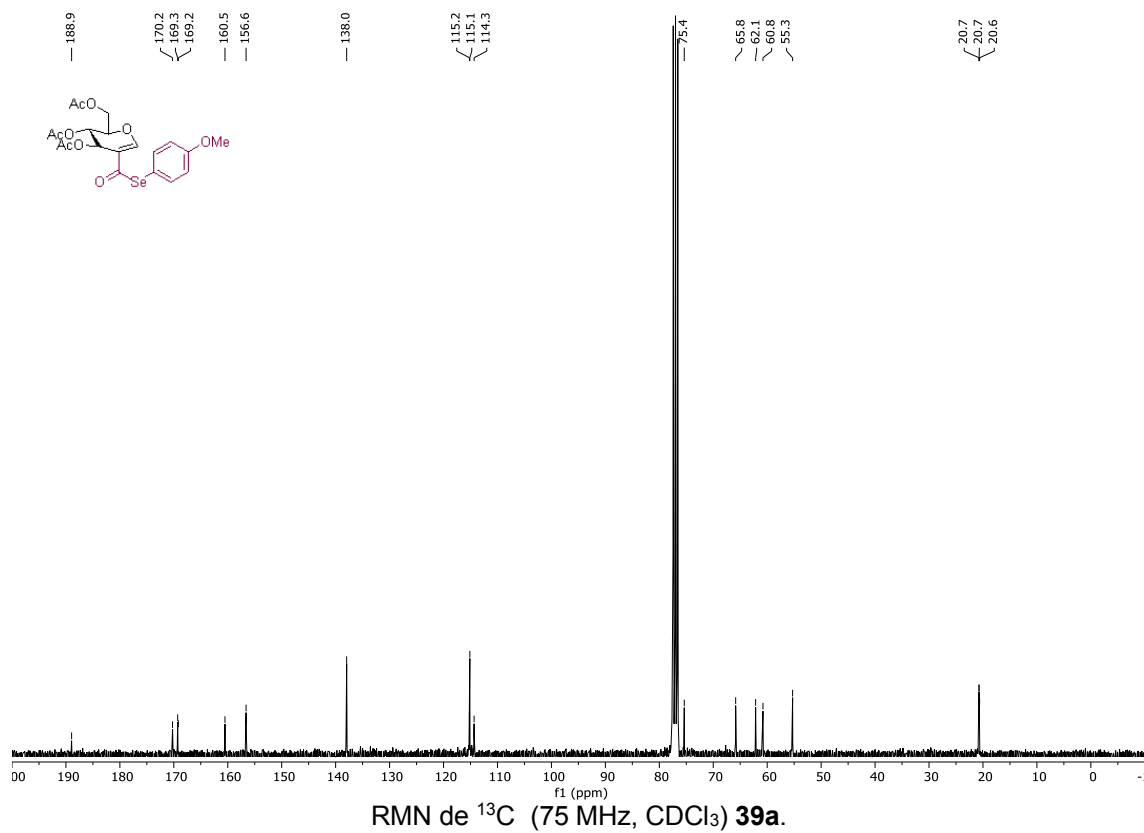
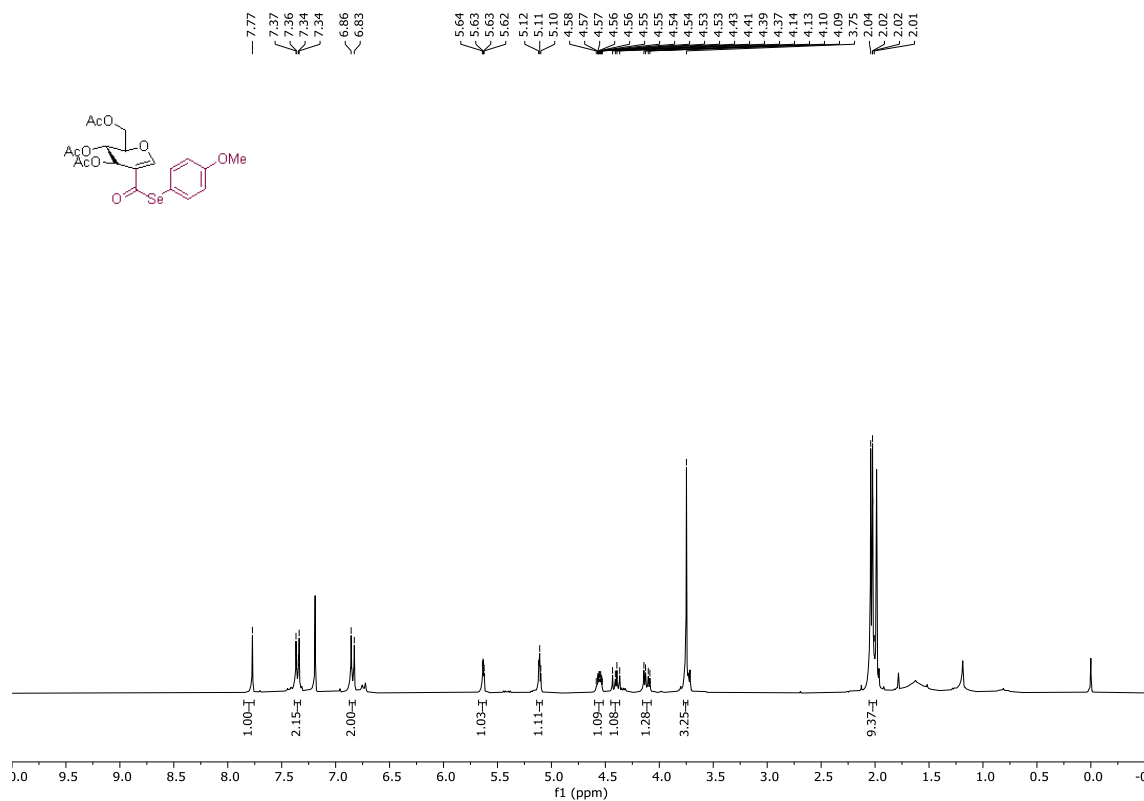


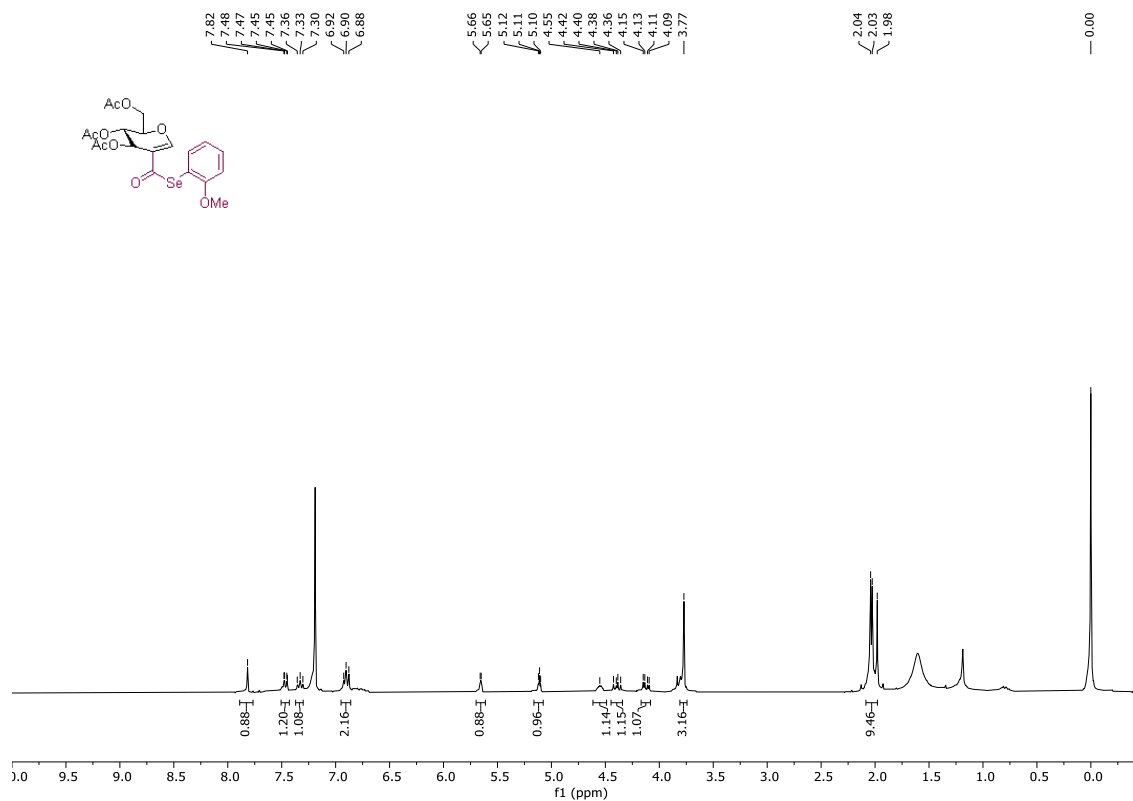




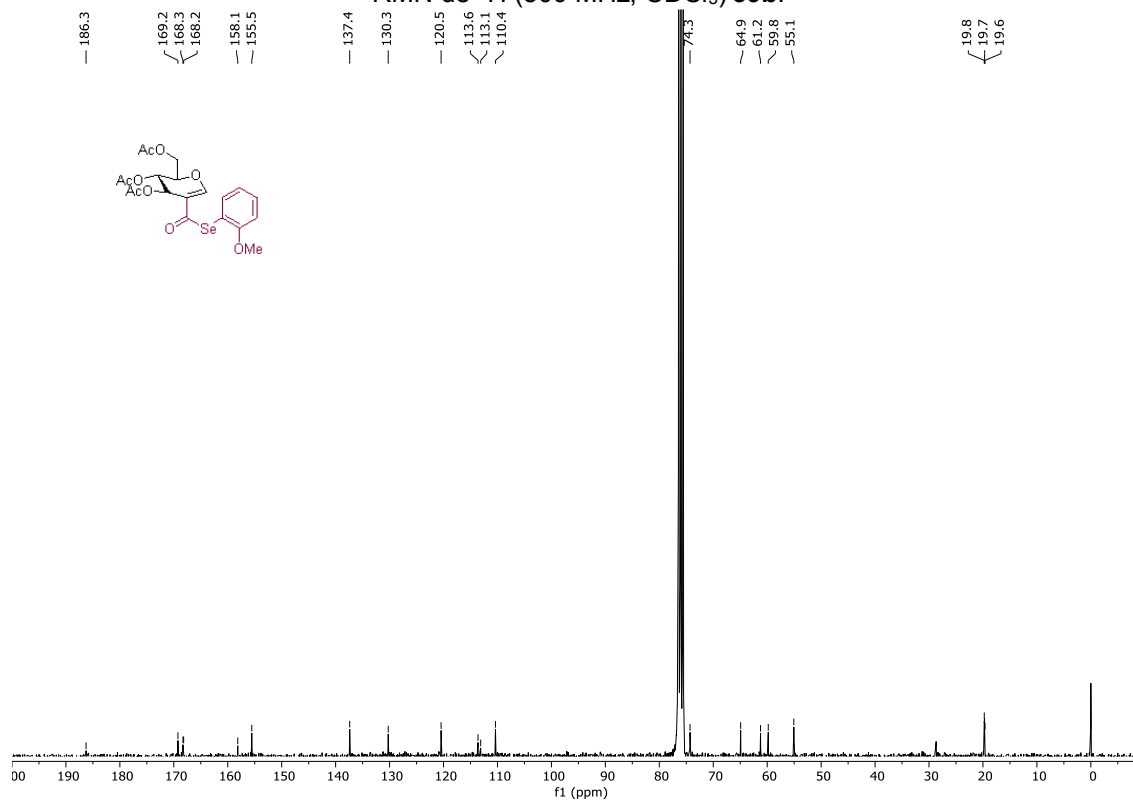




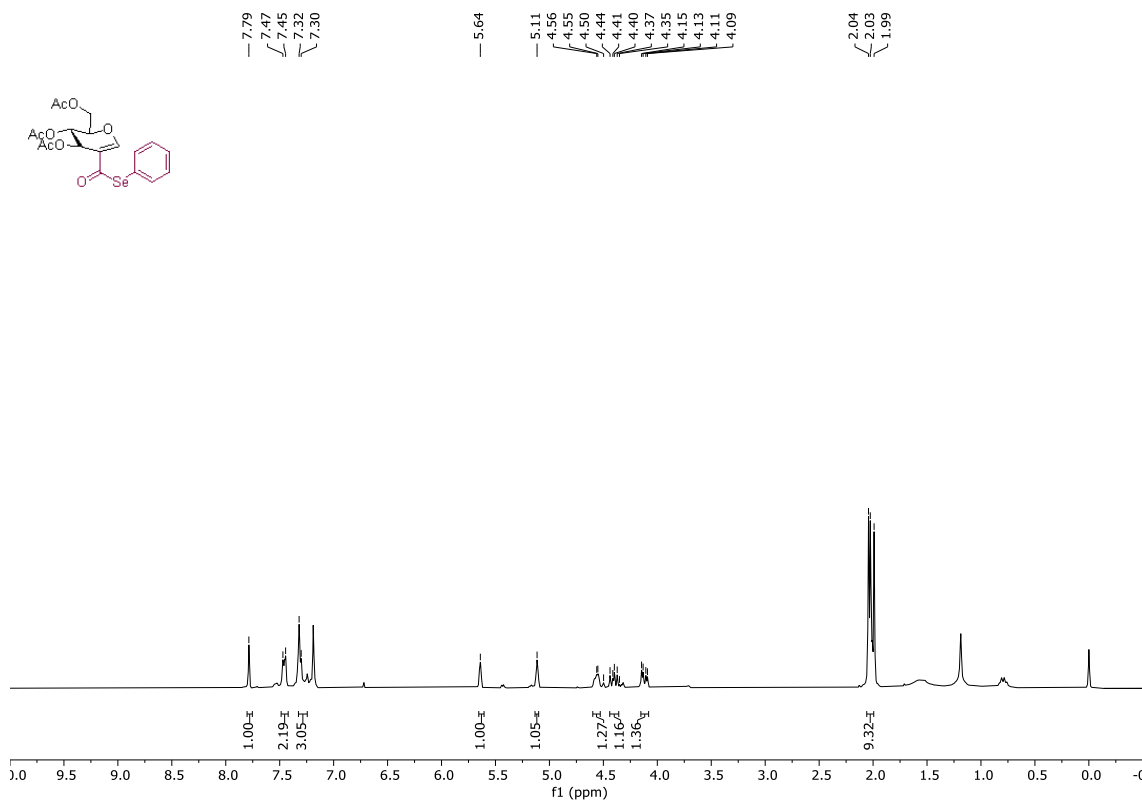




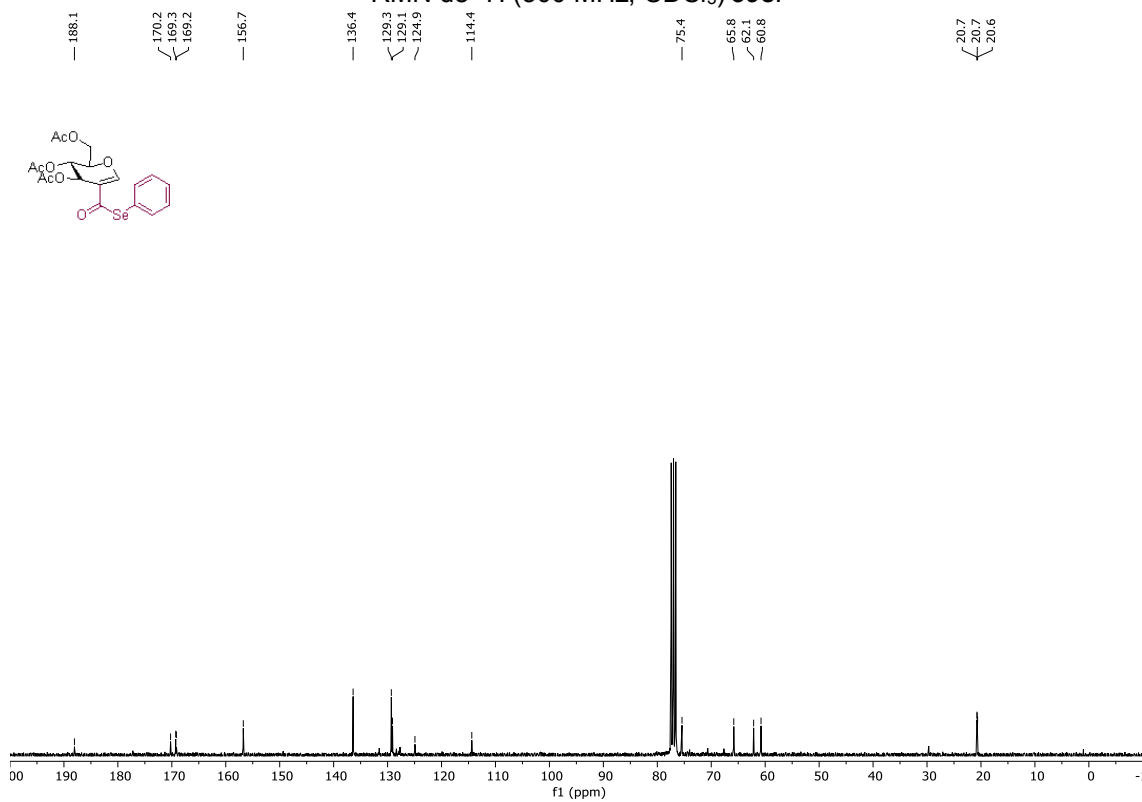
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39b**.



RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39b**.

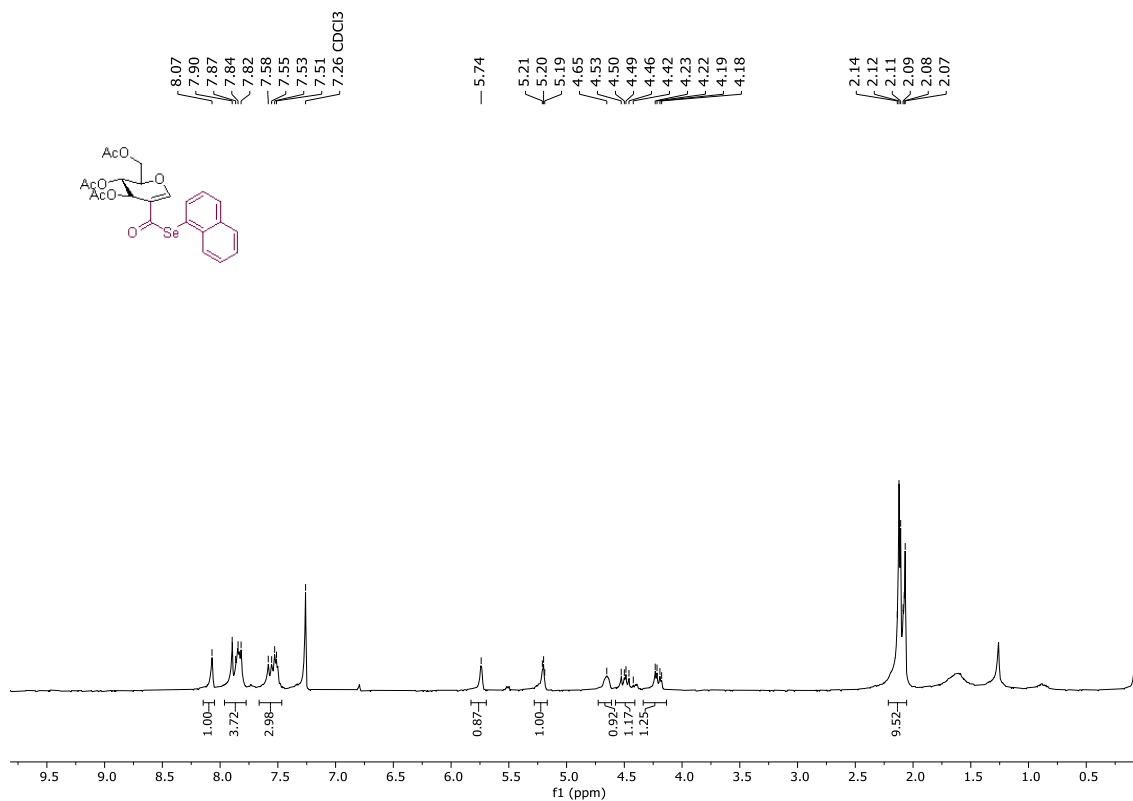


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39c**.

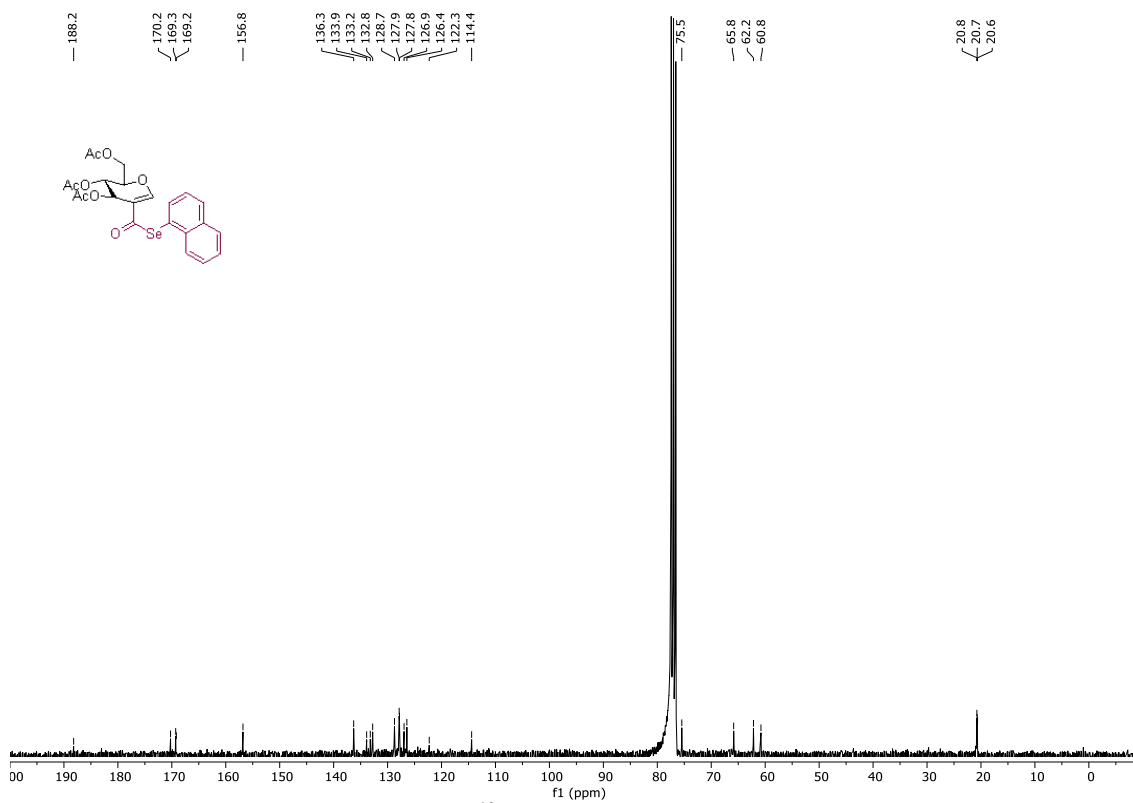


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39c**.

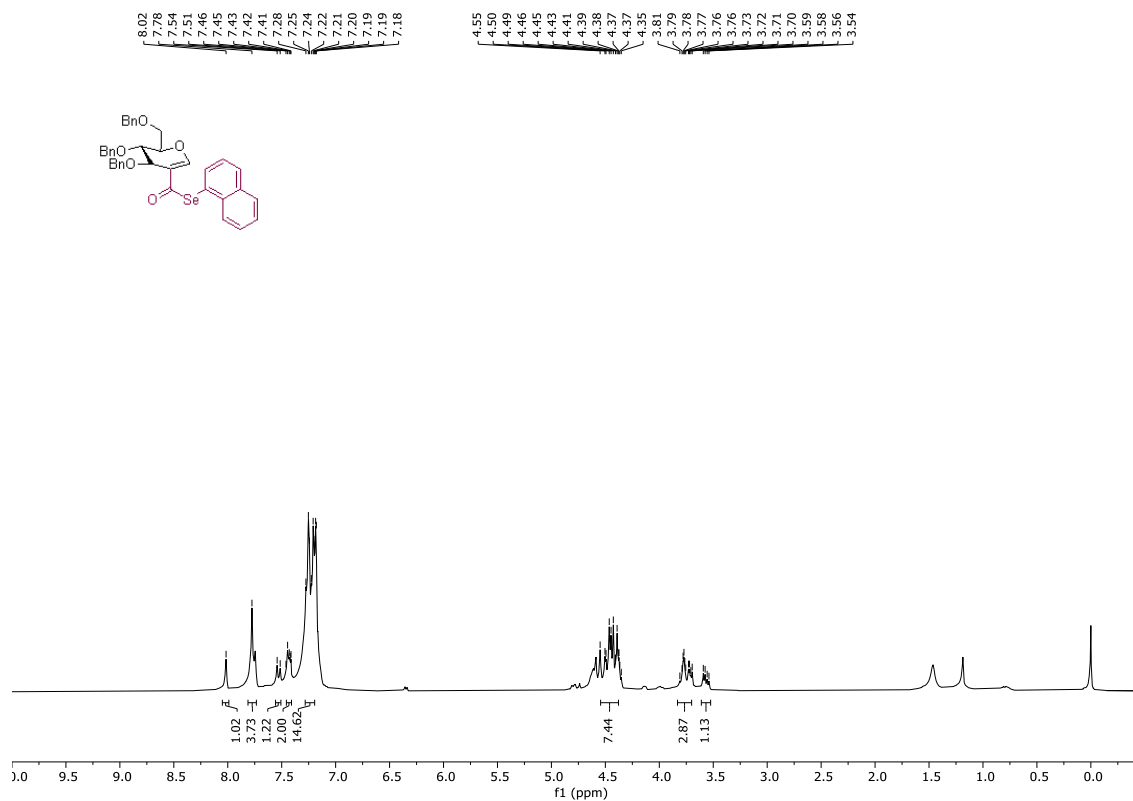




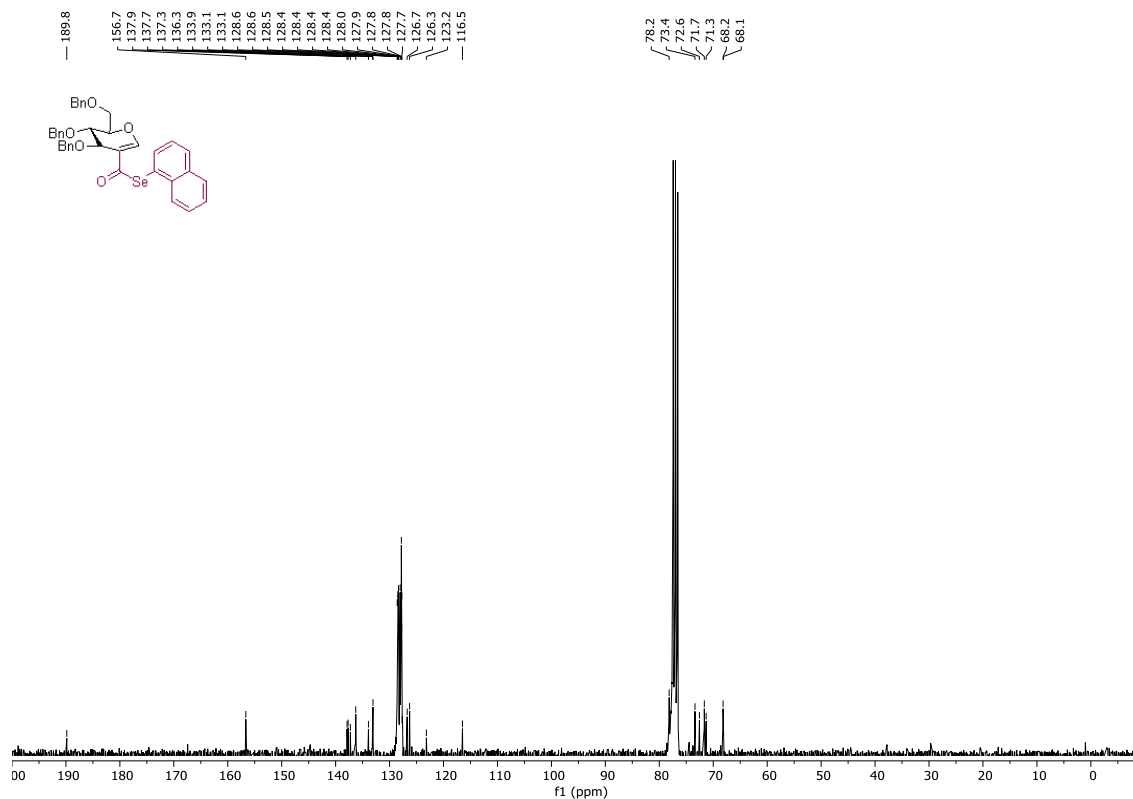
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 39d.



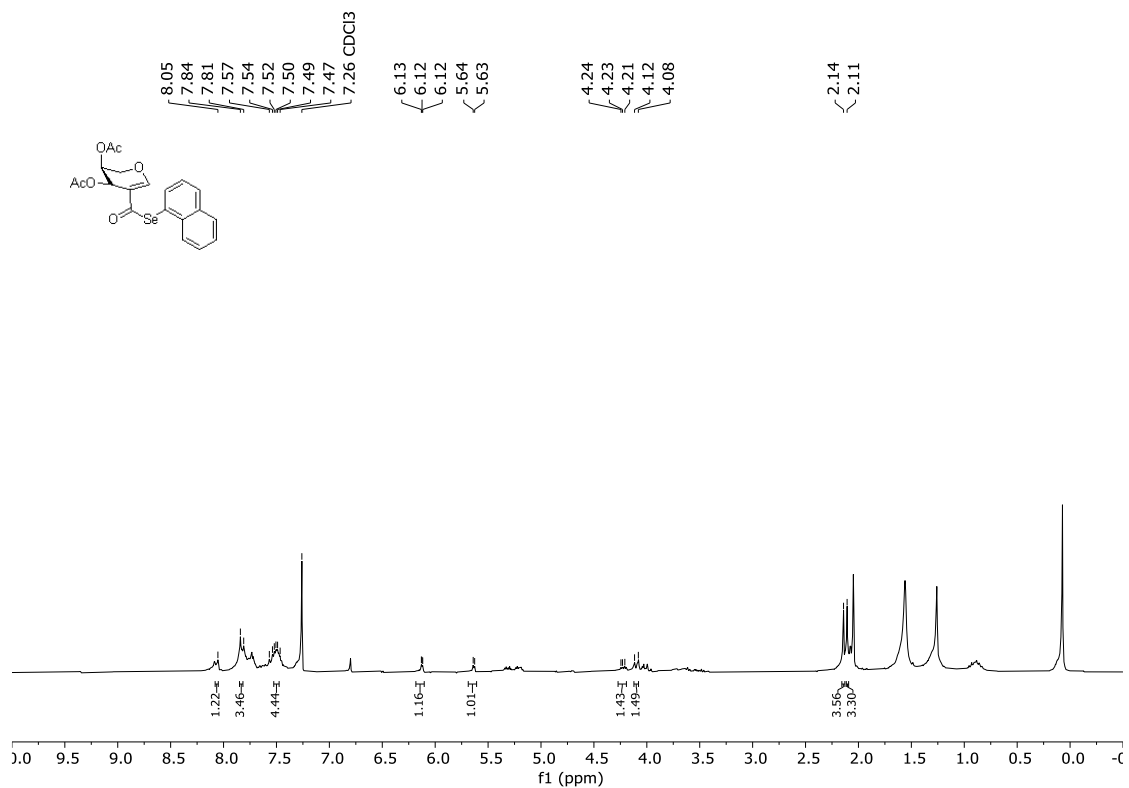
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 39d.



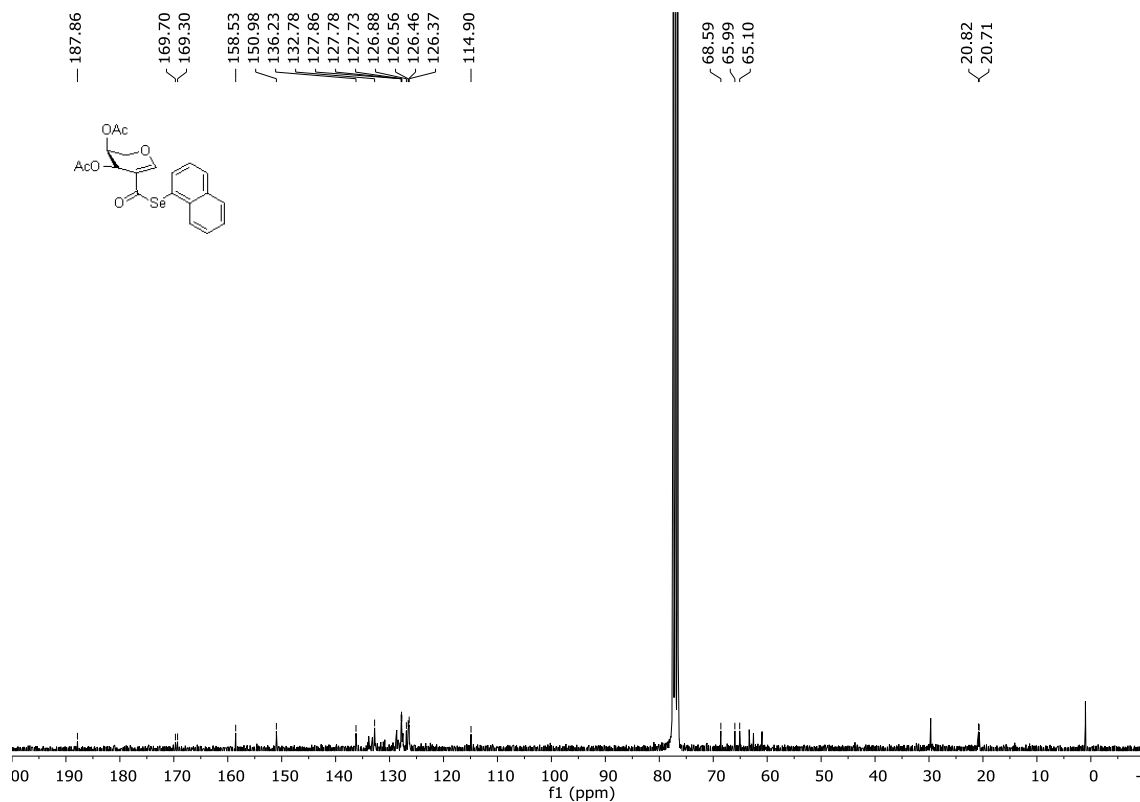
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39e**.



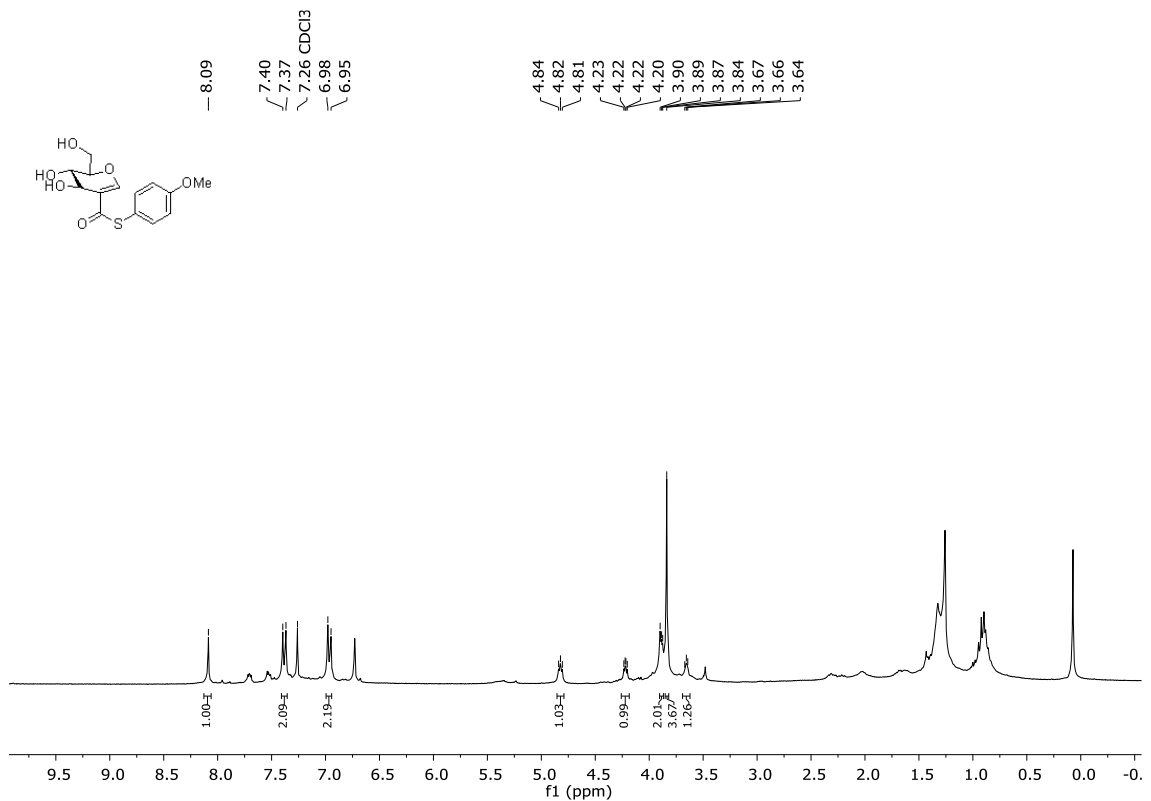
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **39e**.



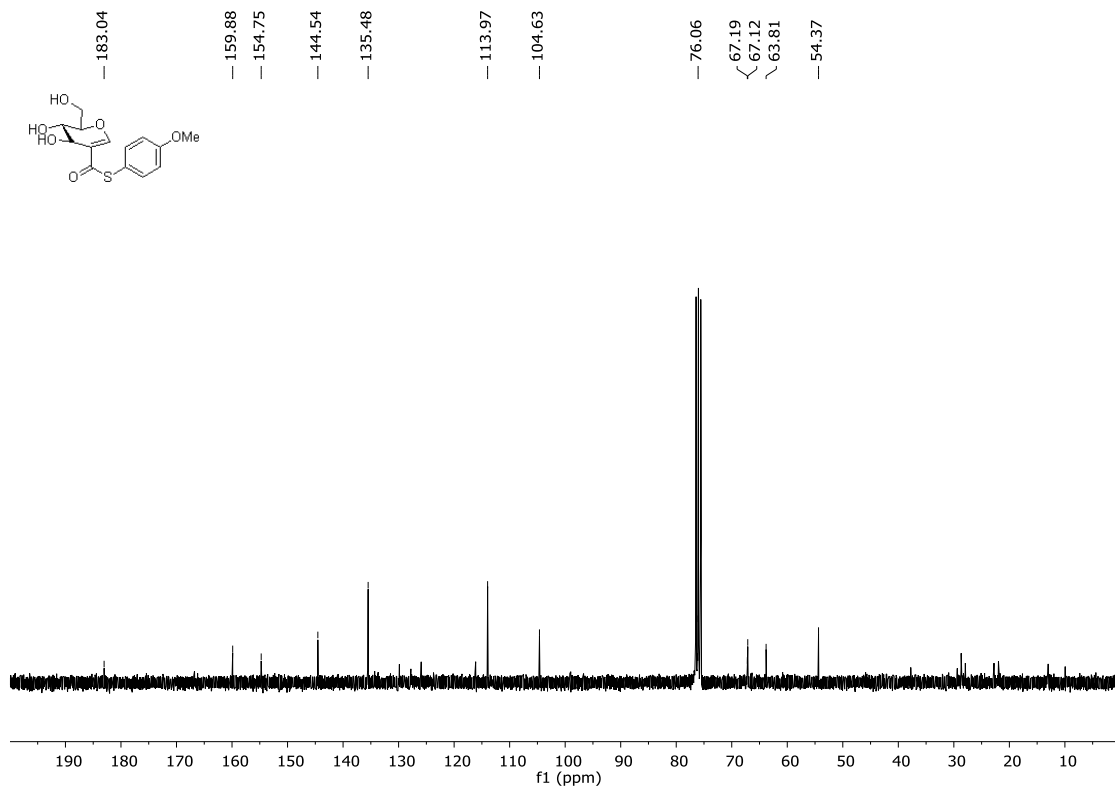
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **39f**.



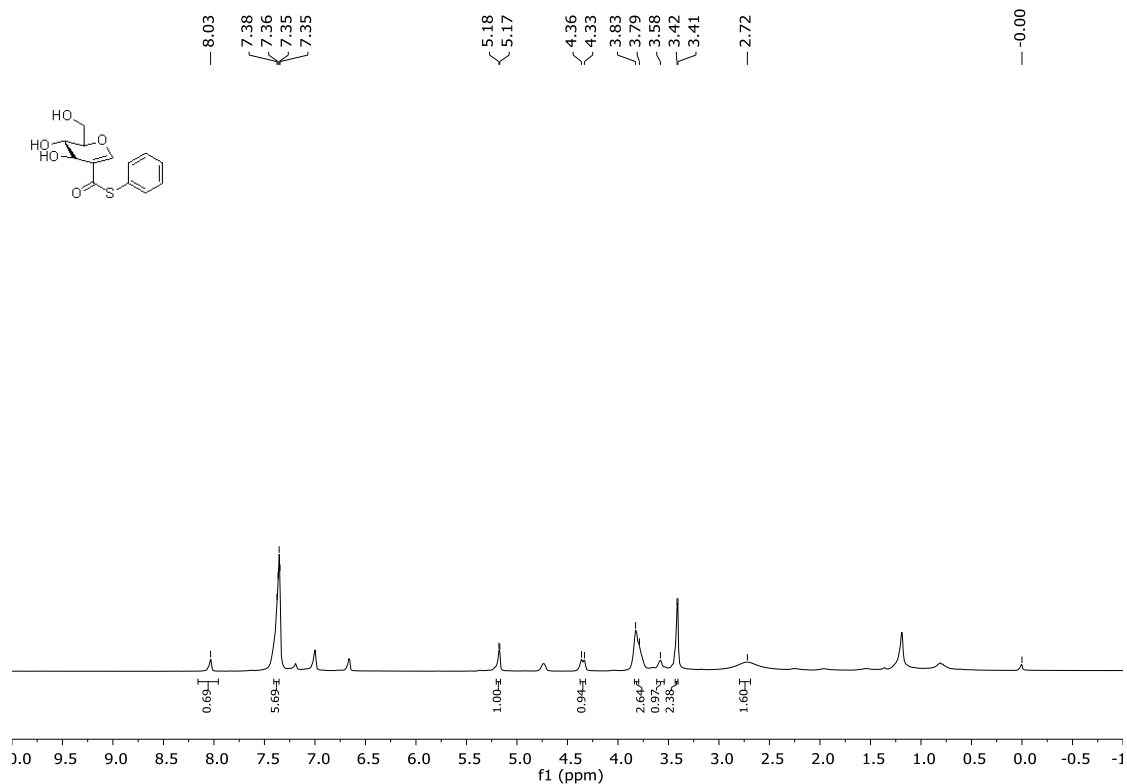
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **39f**.



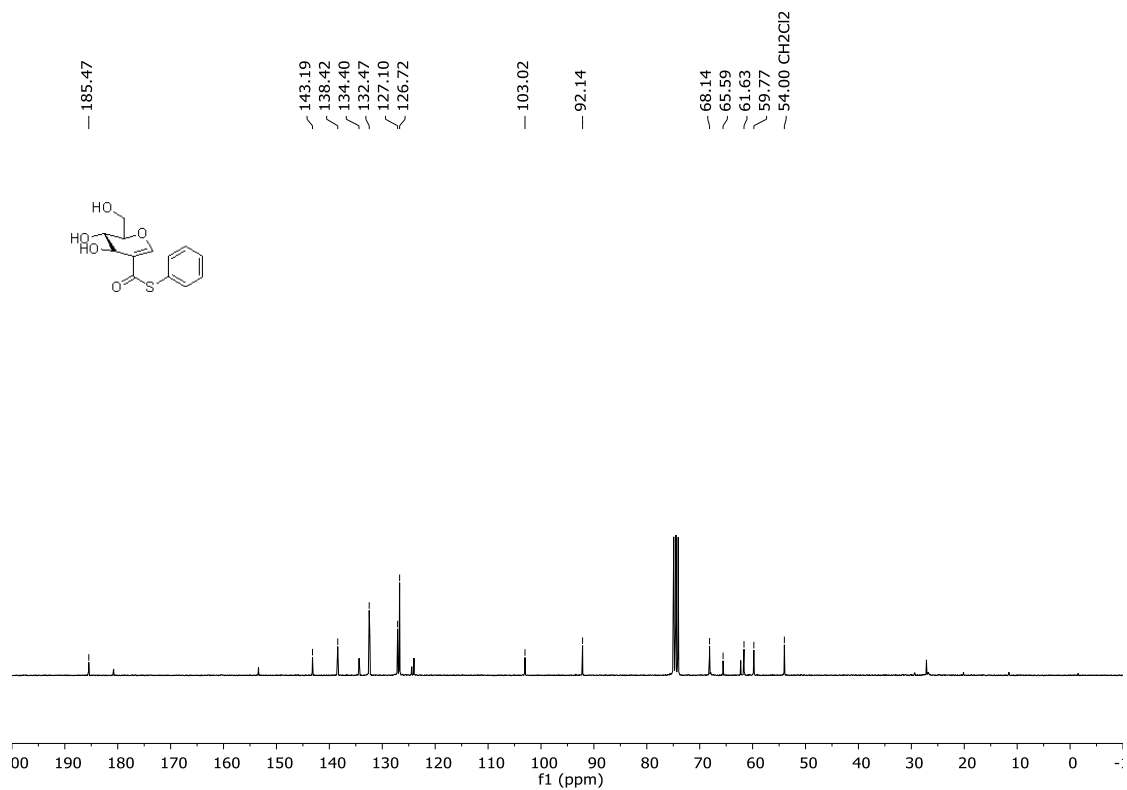
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **28w**.



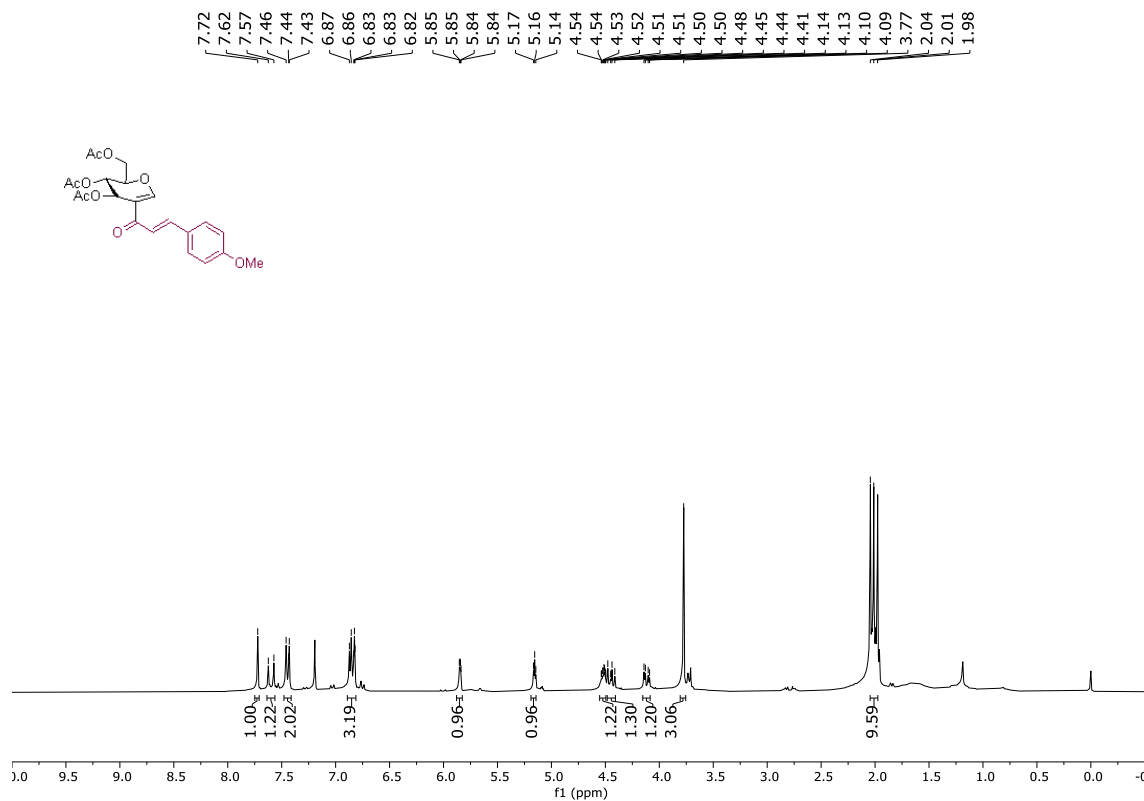
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **28w**.



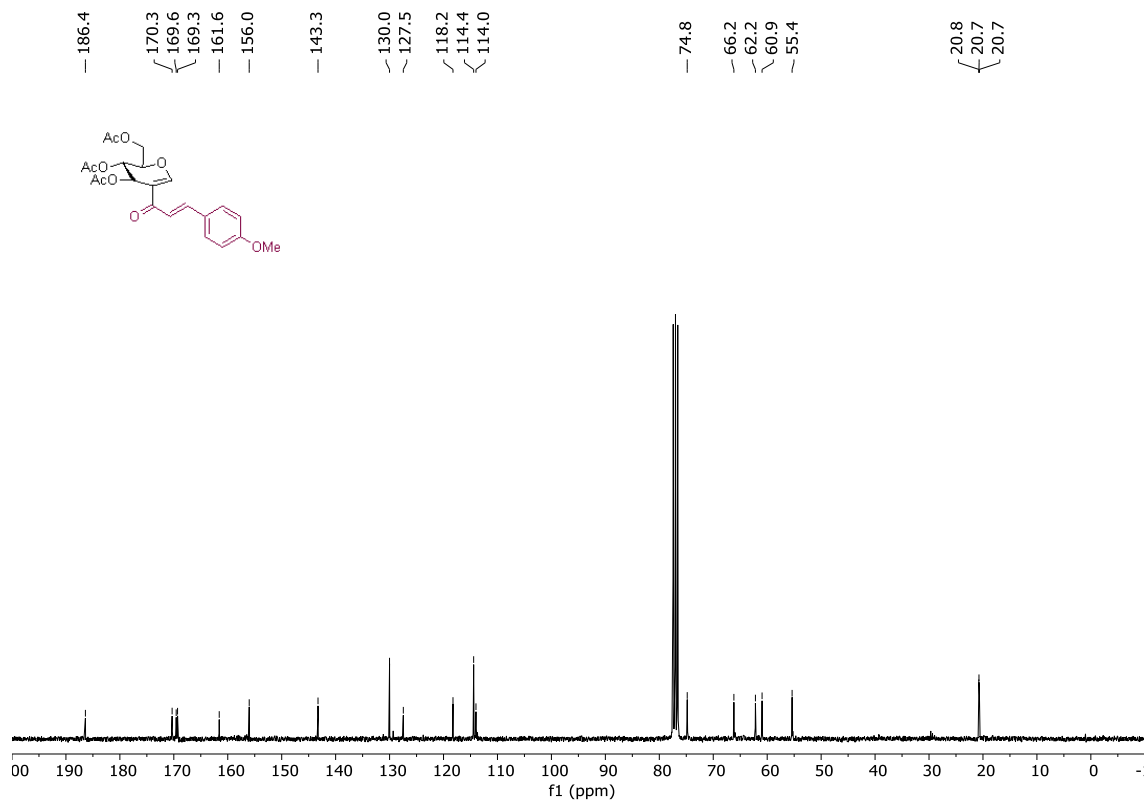
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **28z**.



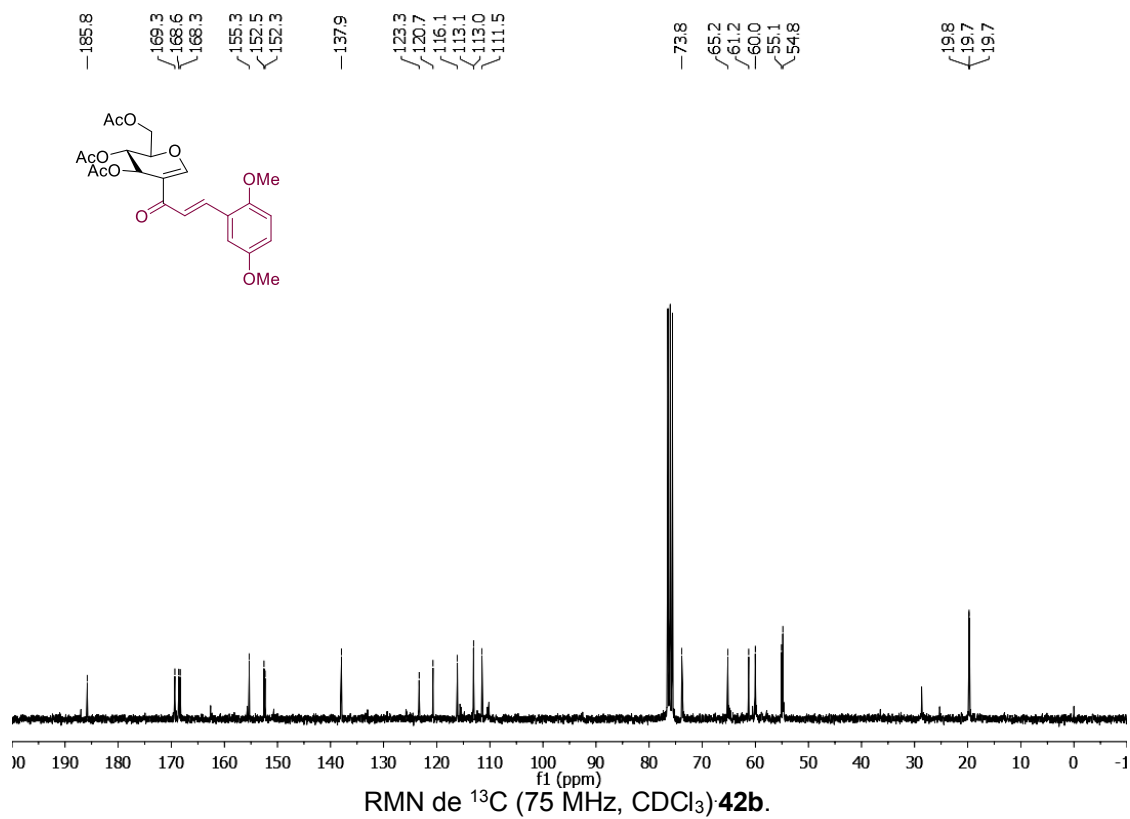
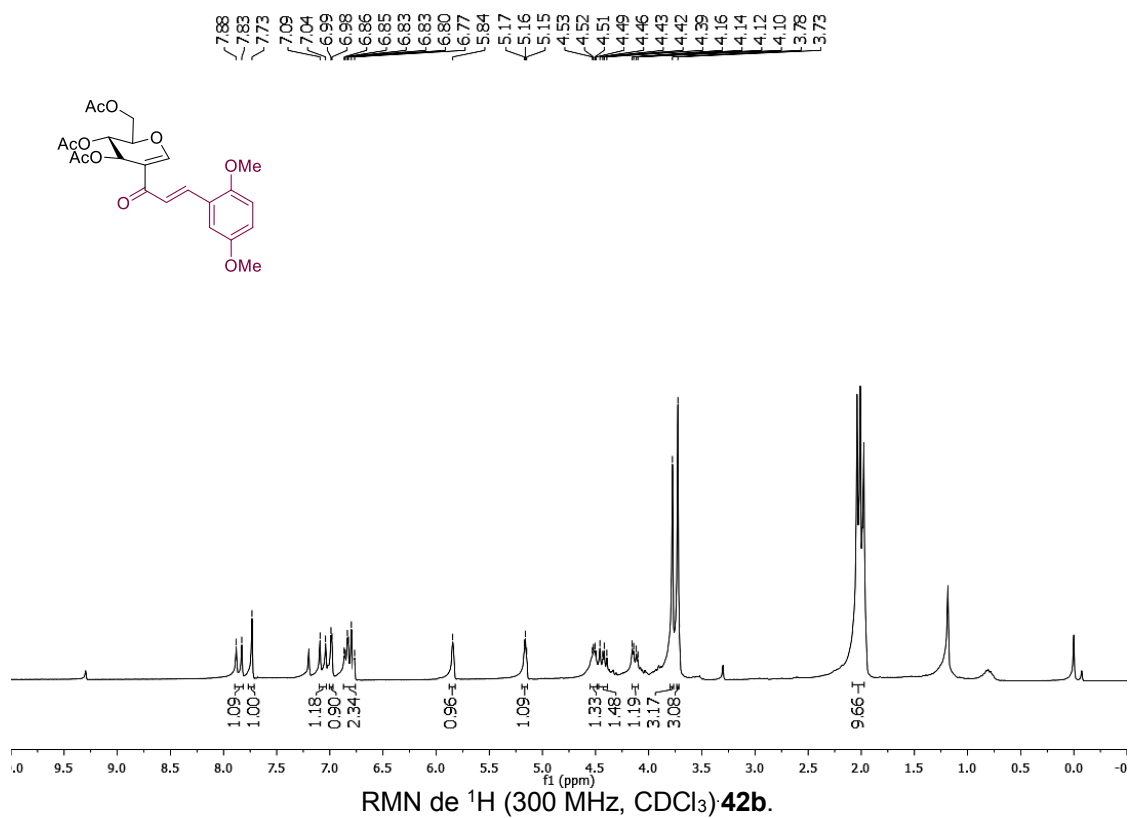
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **28z**.

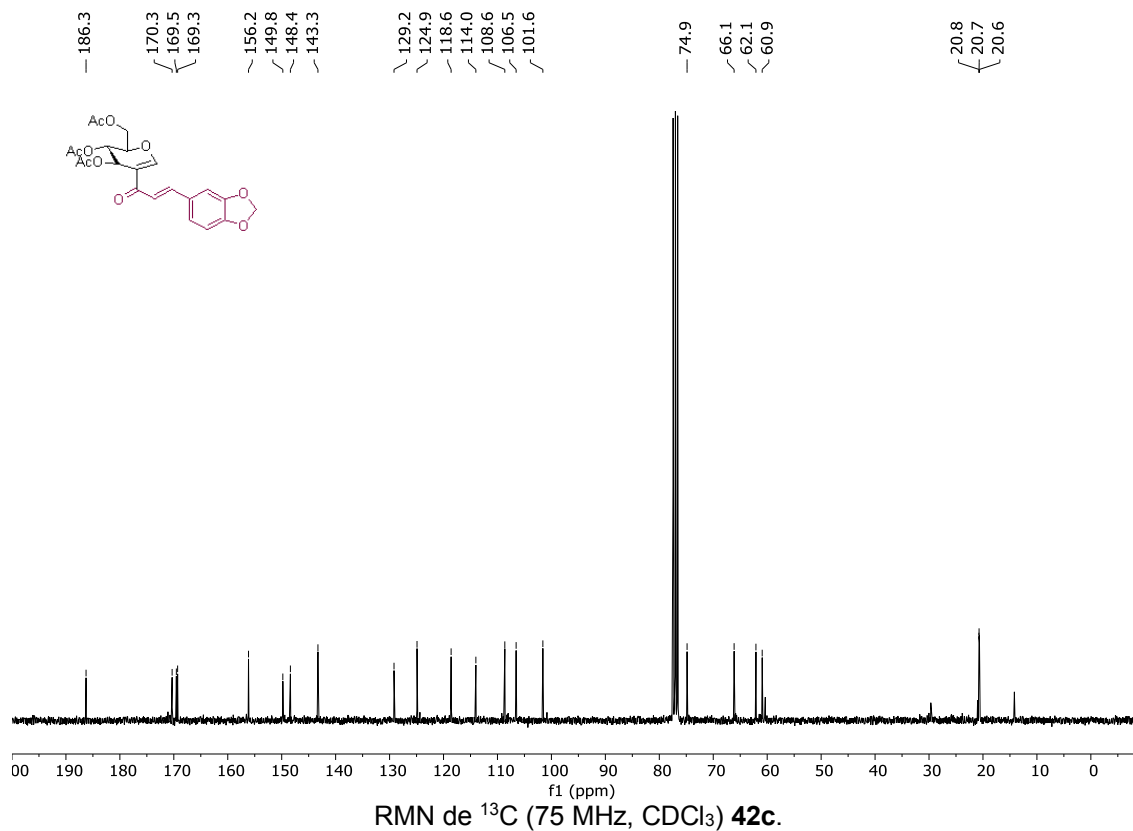
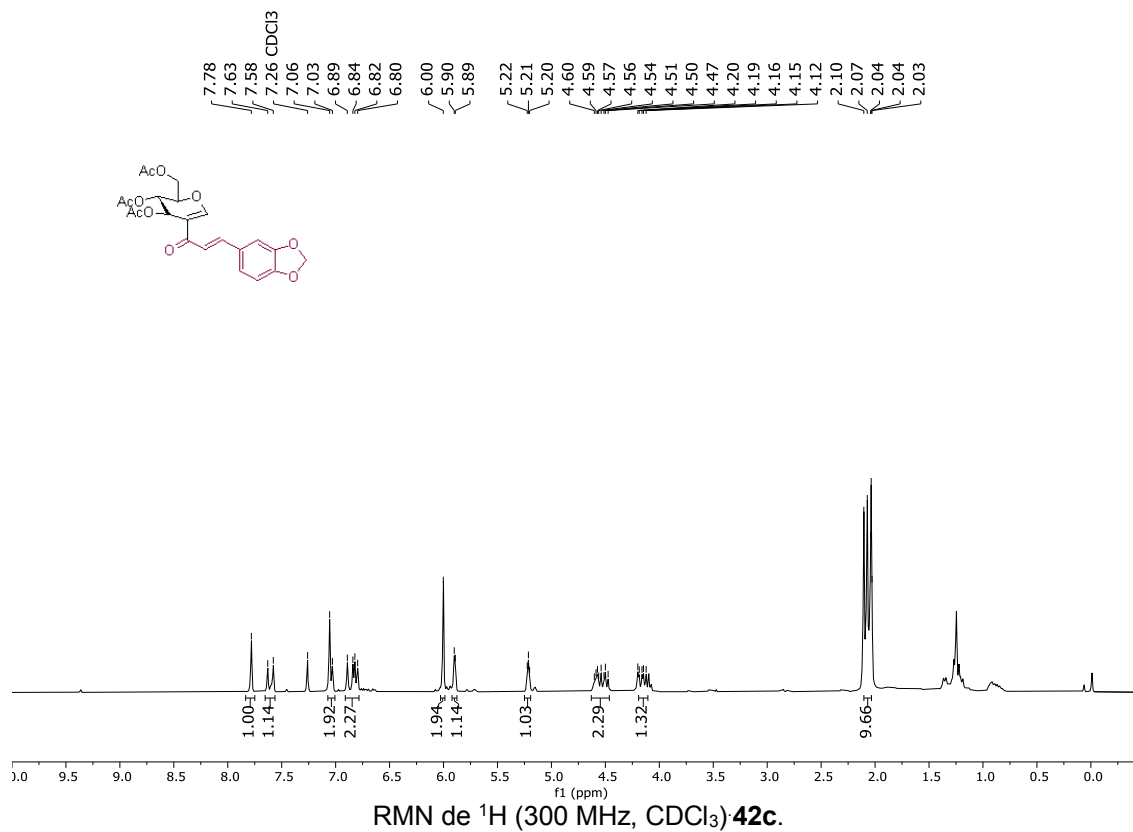


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 42a.

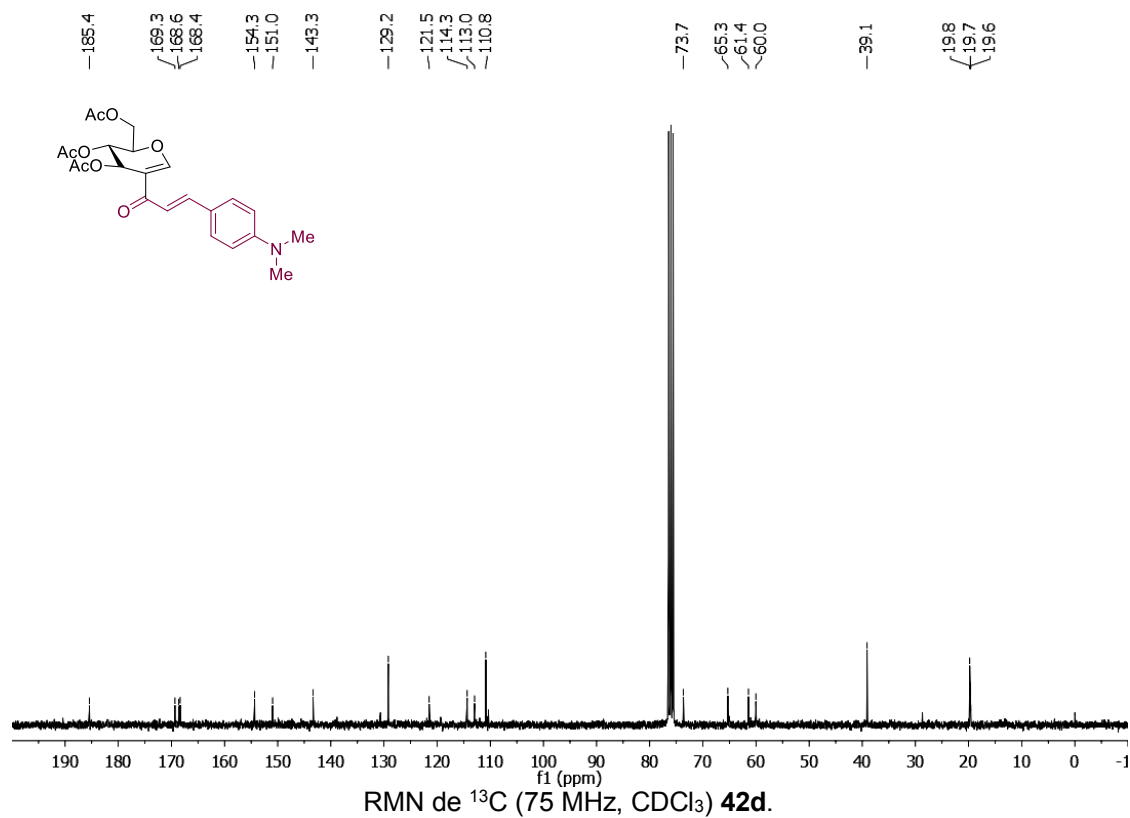
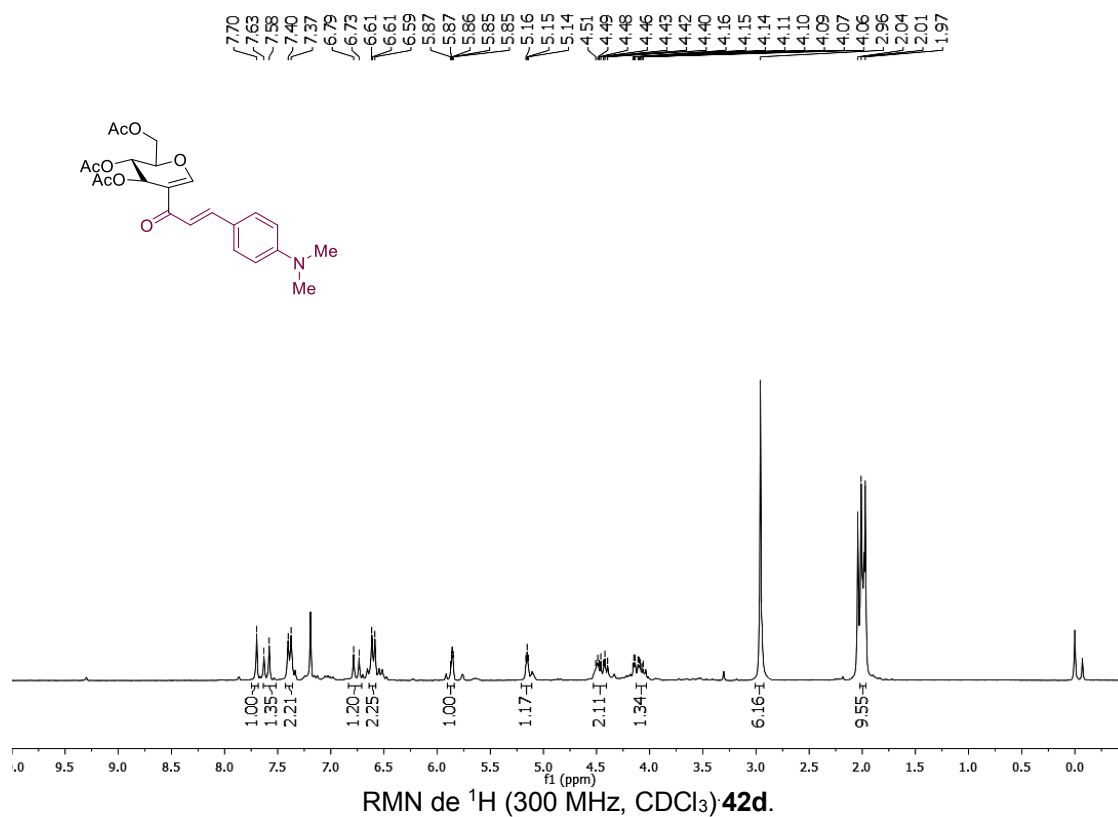


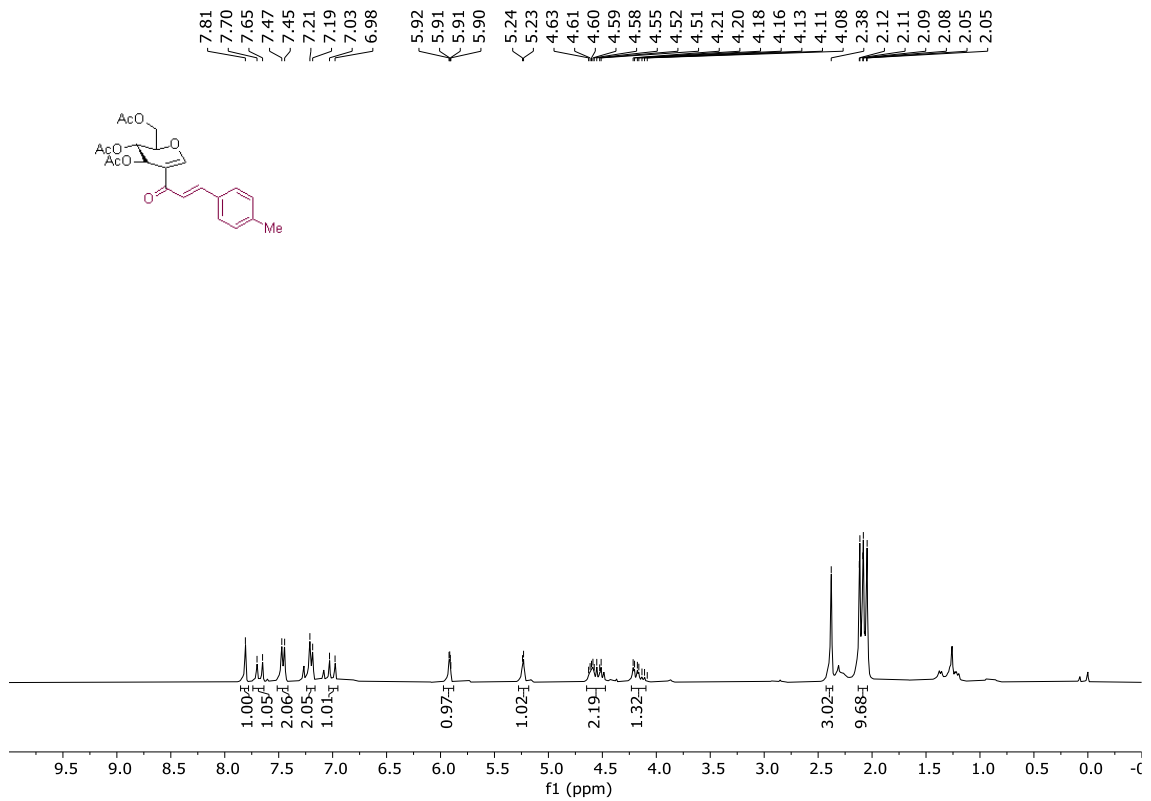
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 42a.



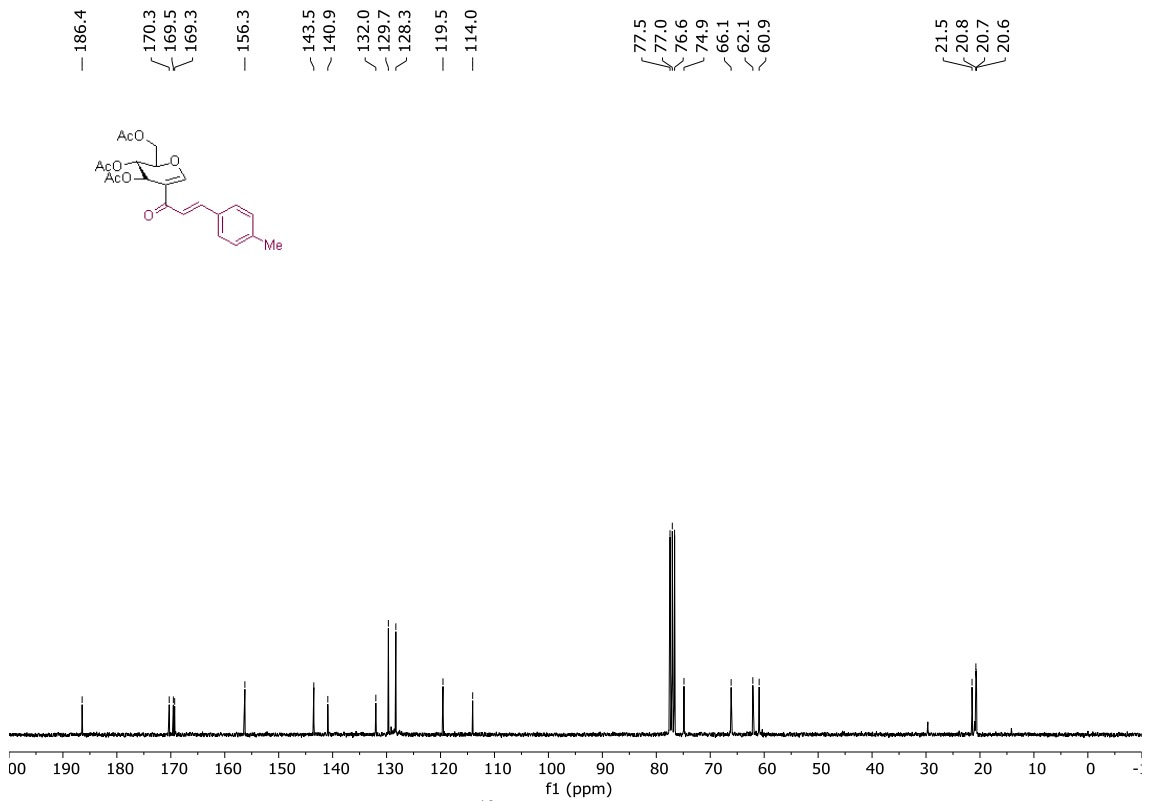




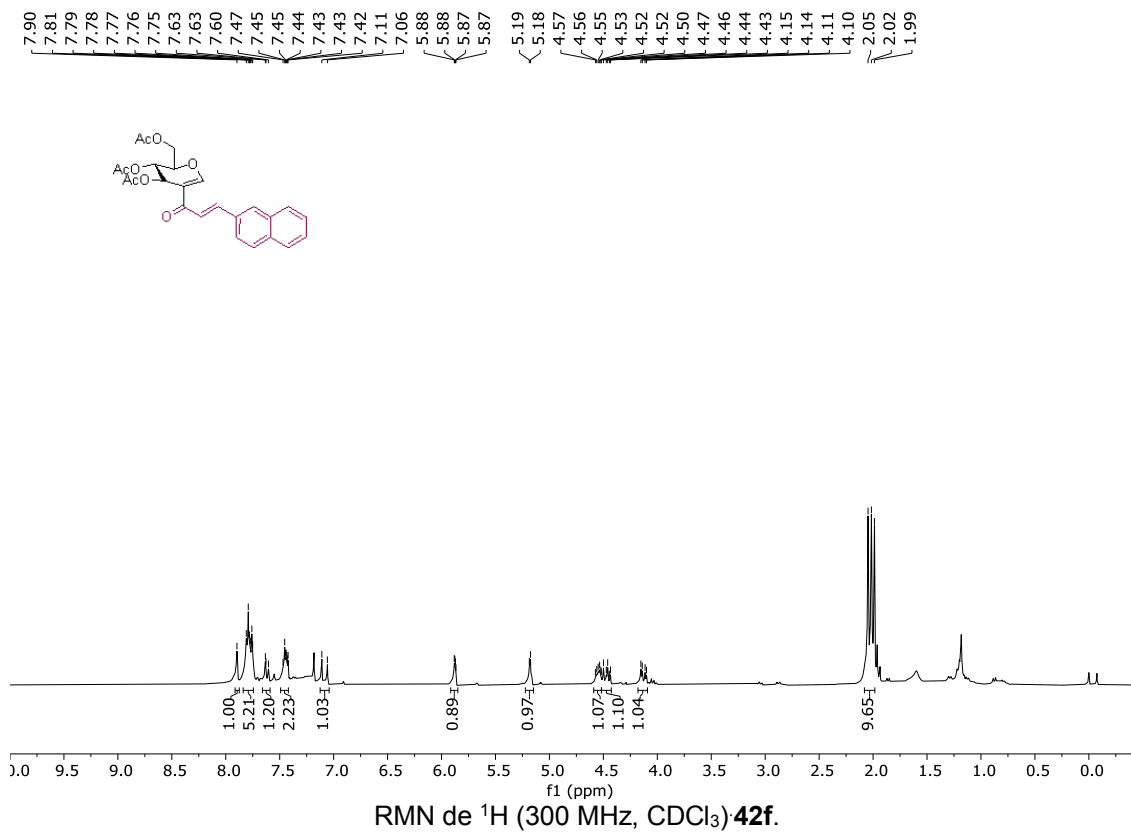




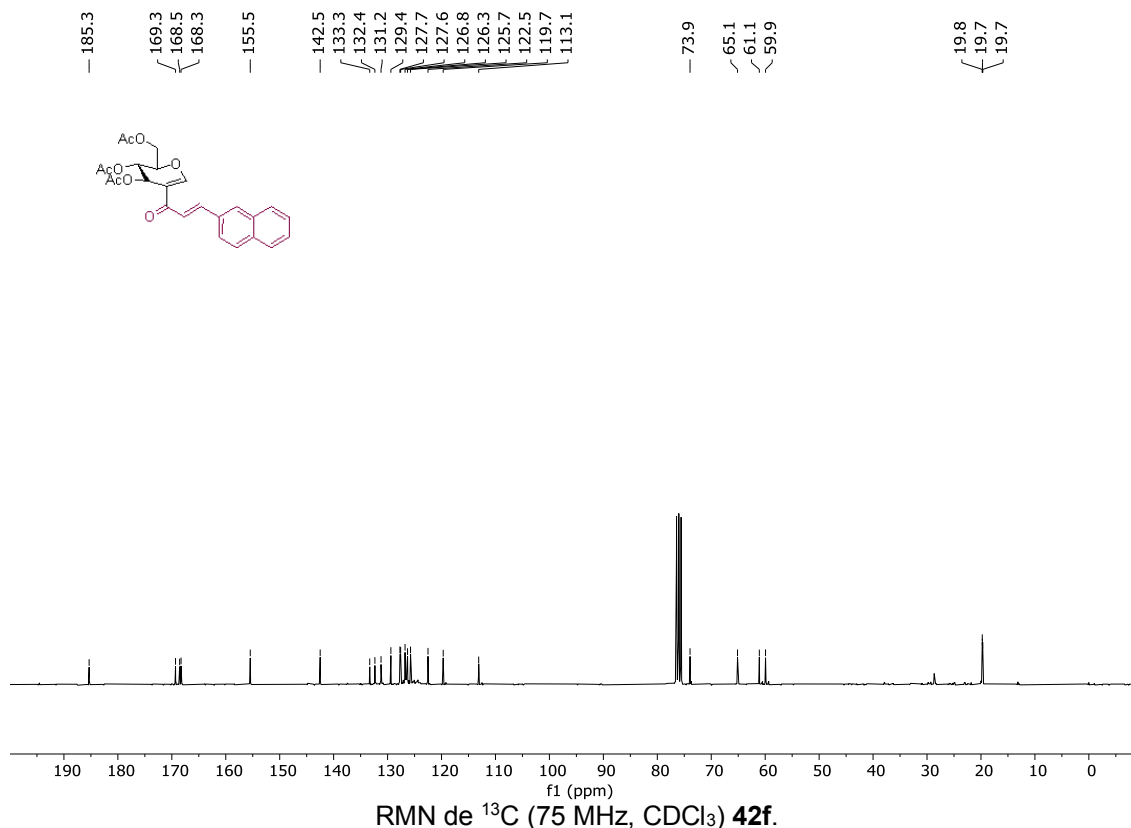
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 42e.



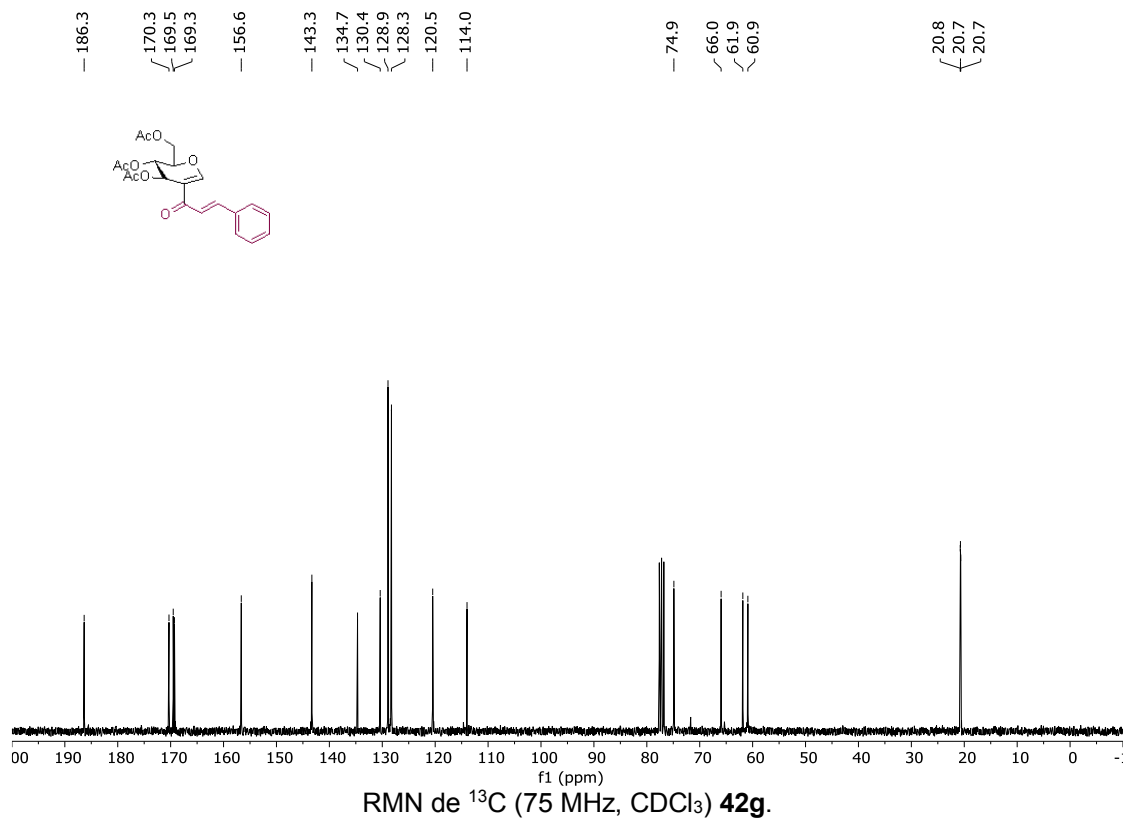
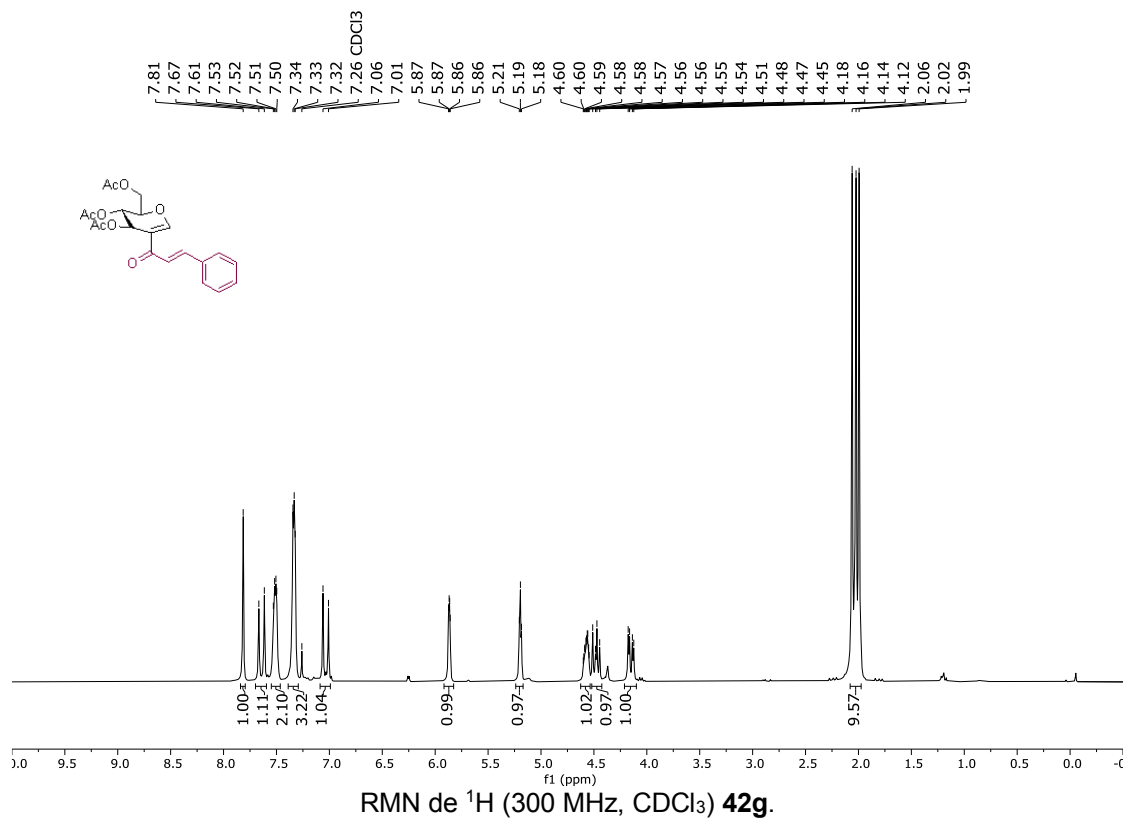
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 42e.

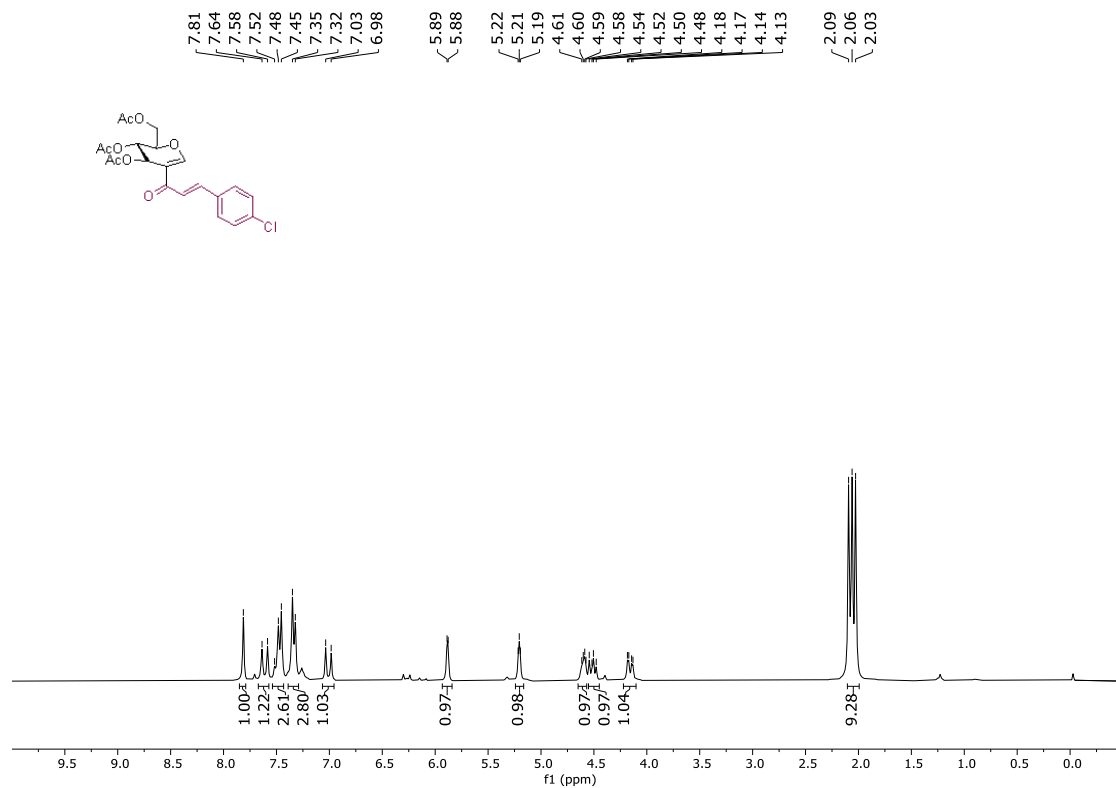


RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 42f.

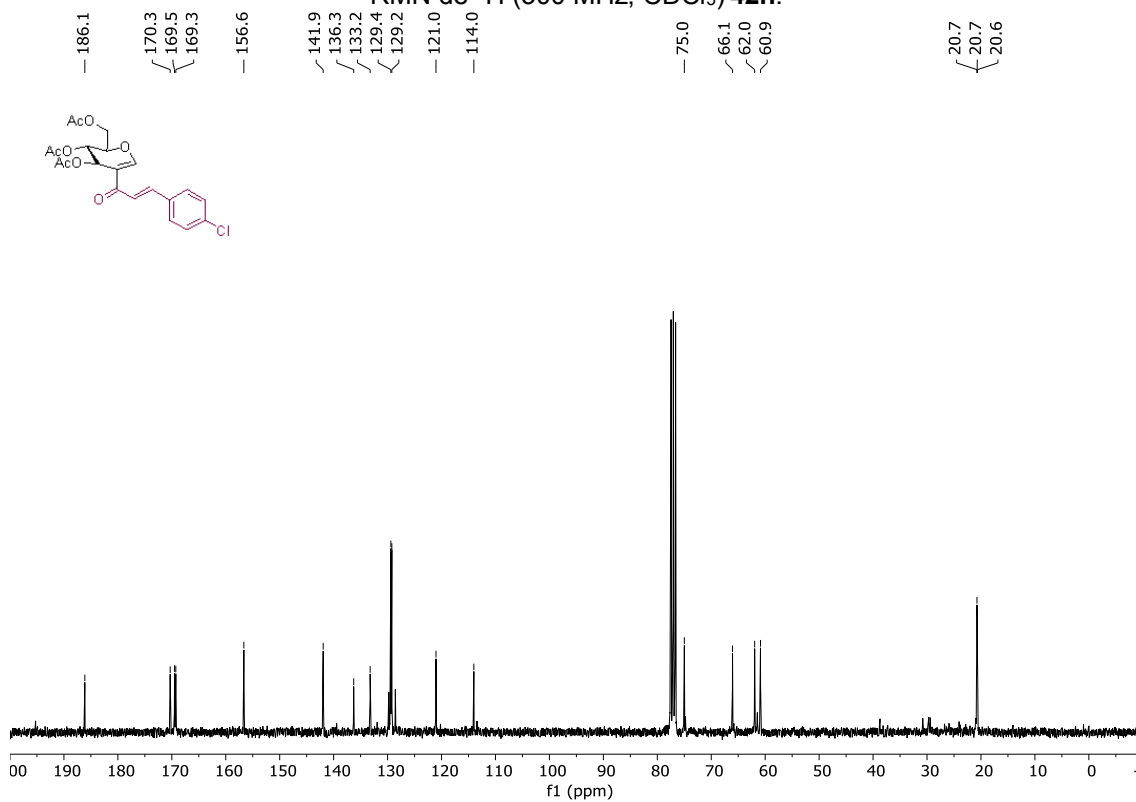


RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 42f.

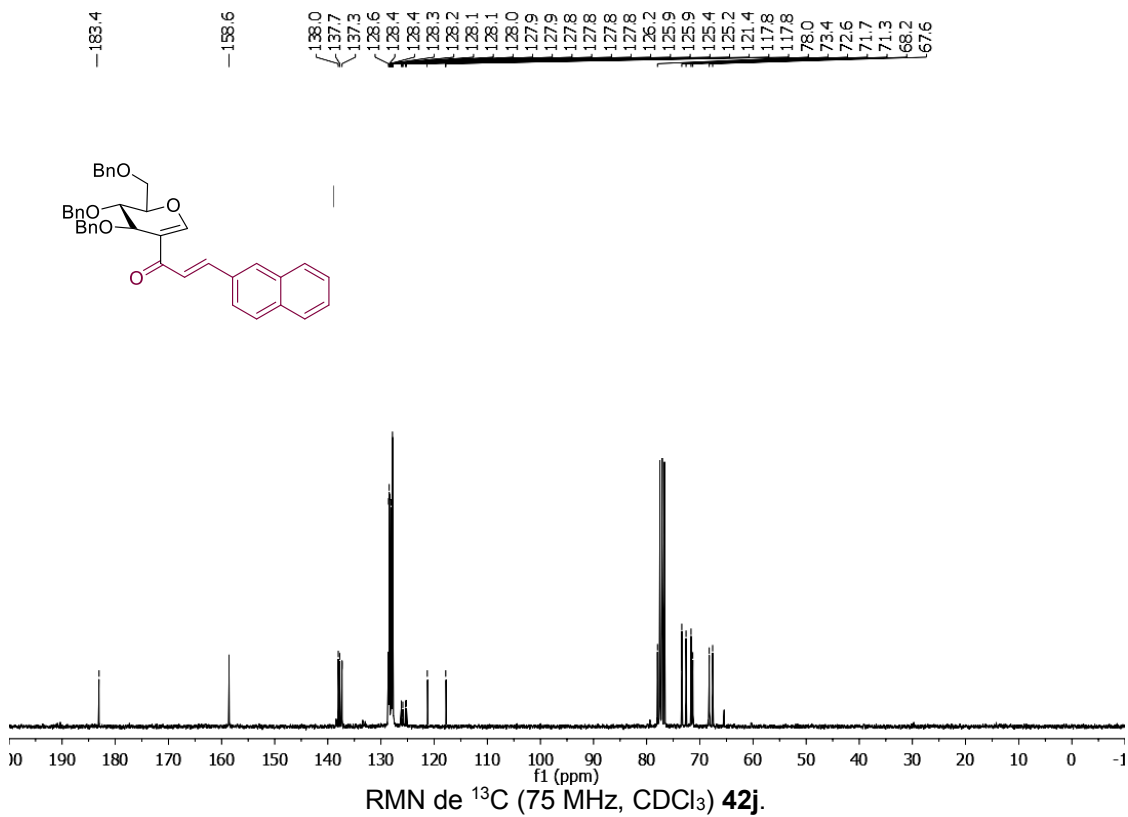
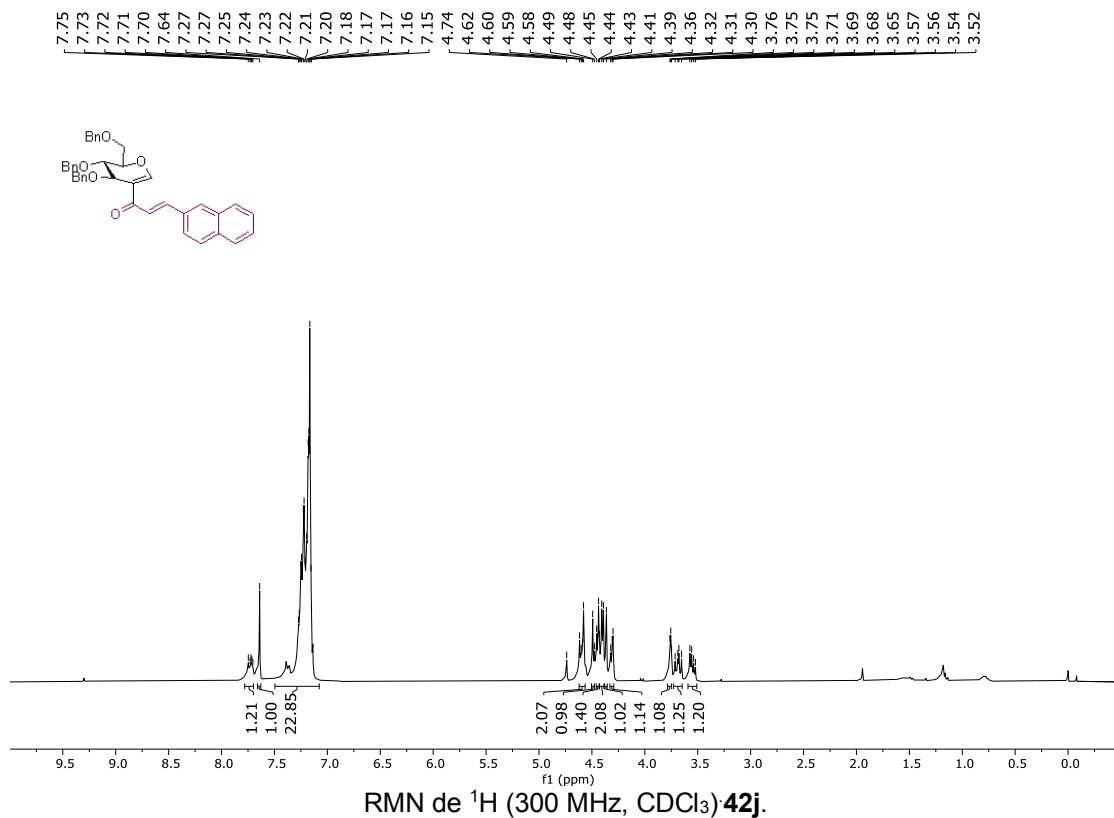


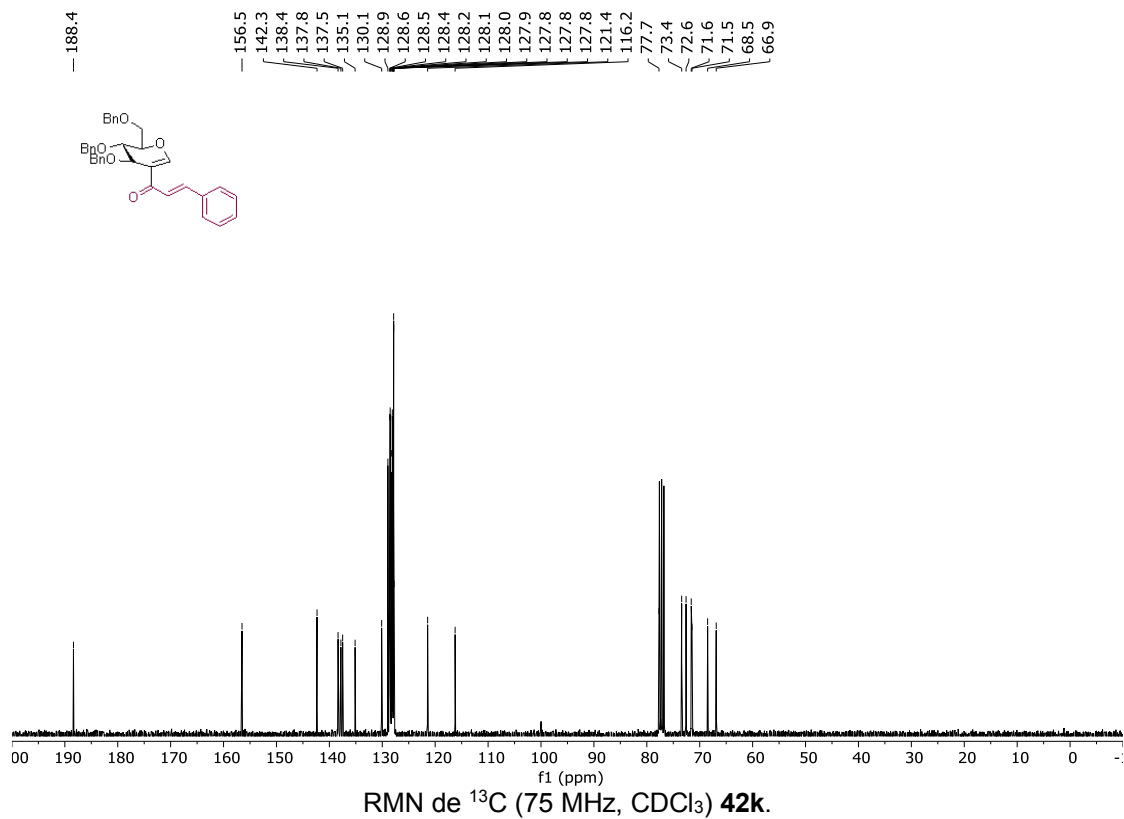
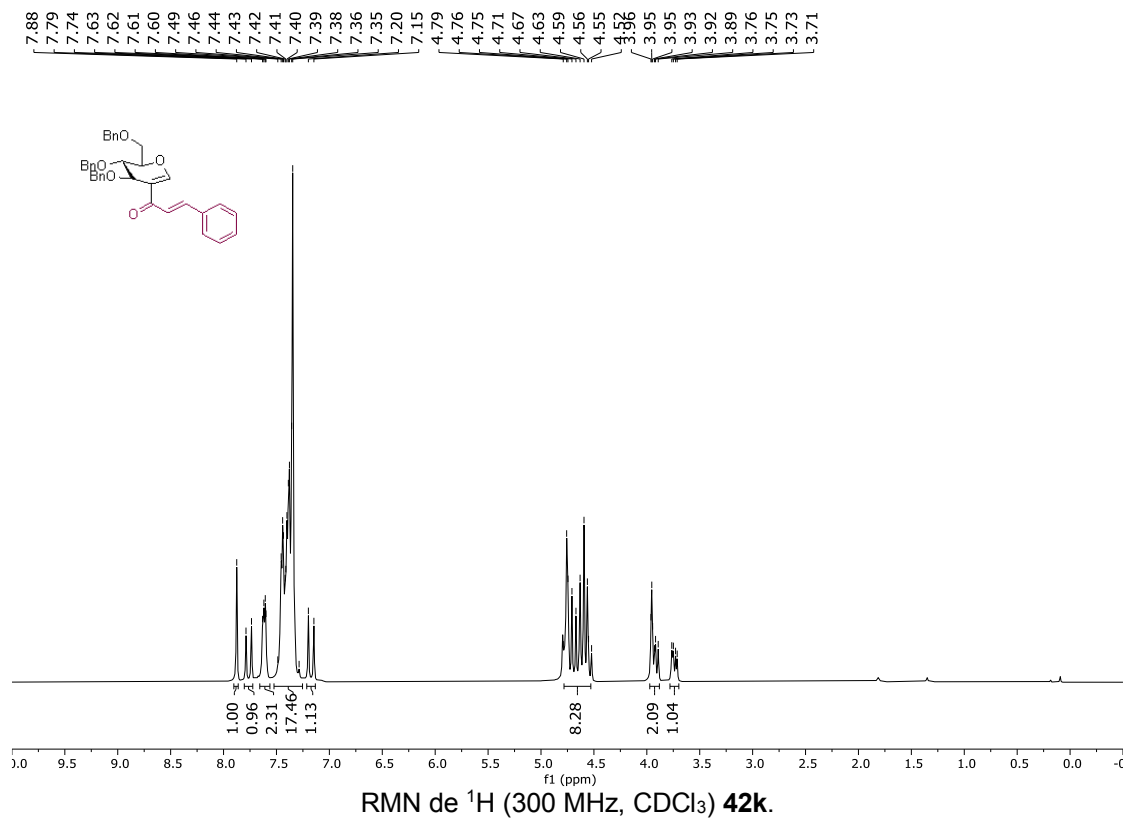


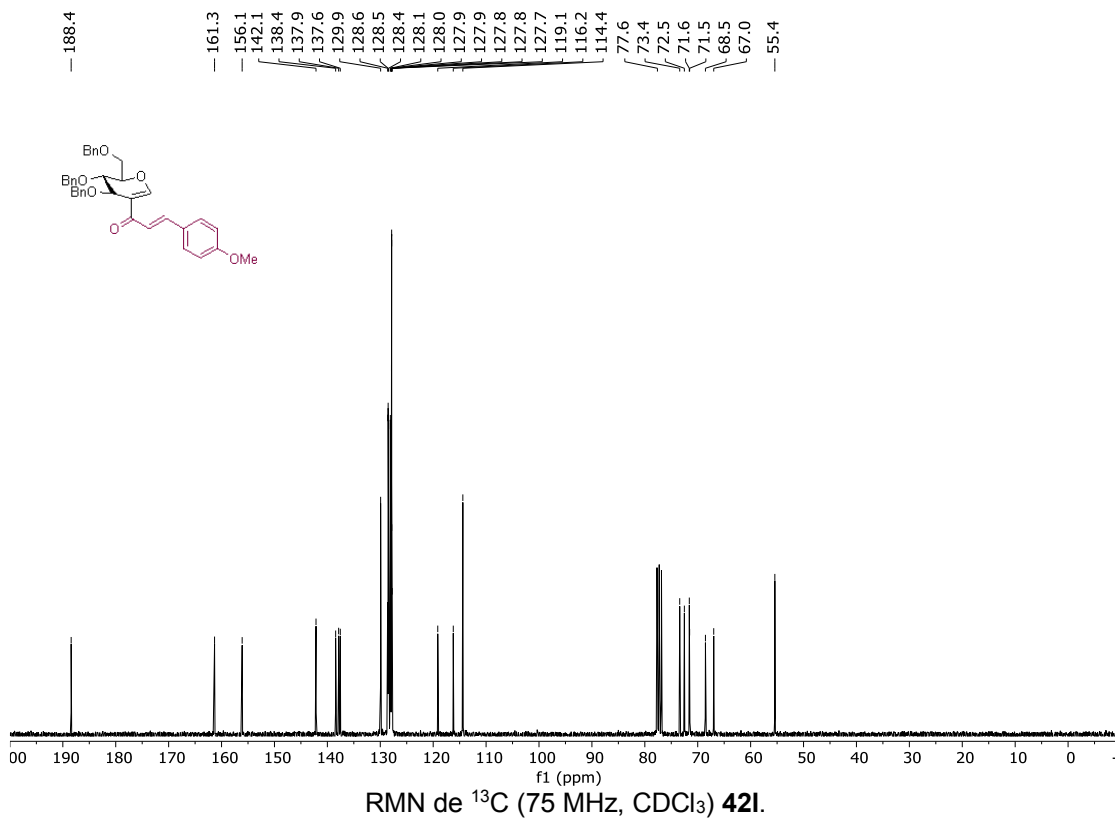
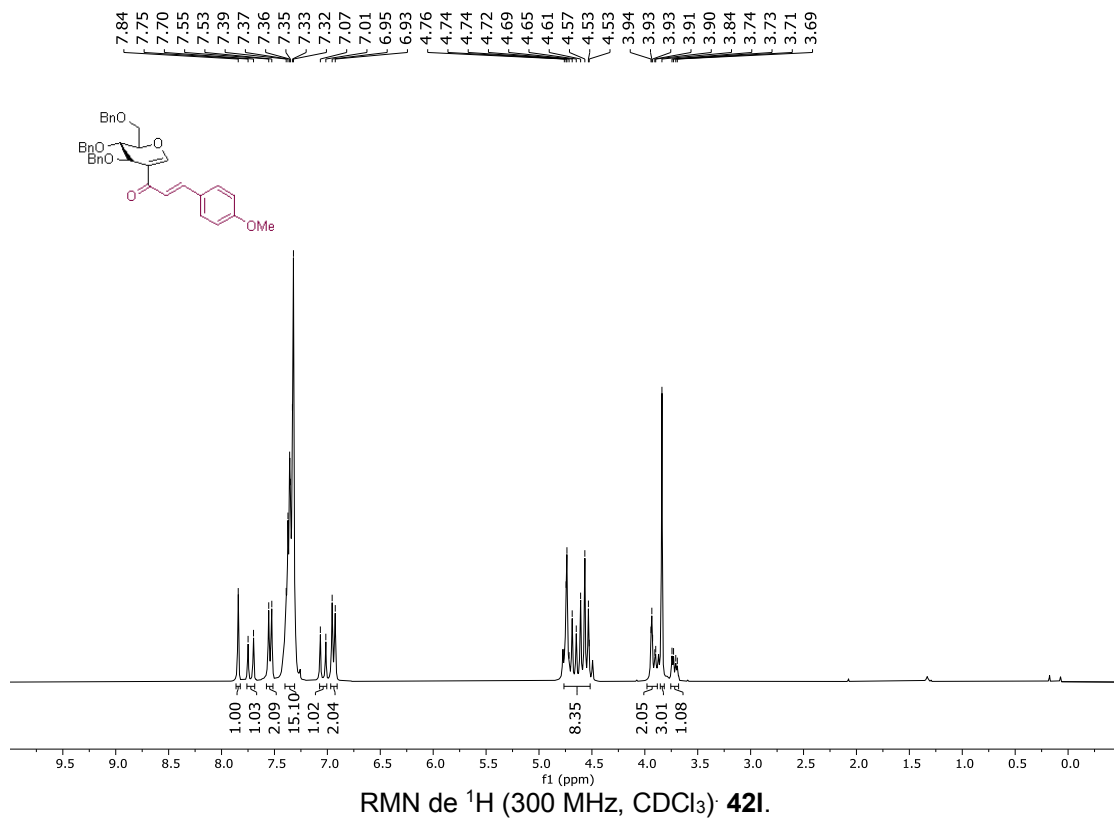
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 42h.



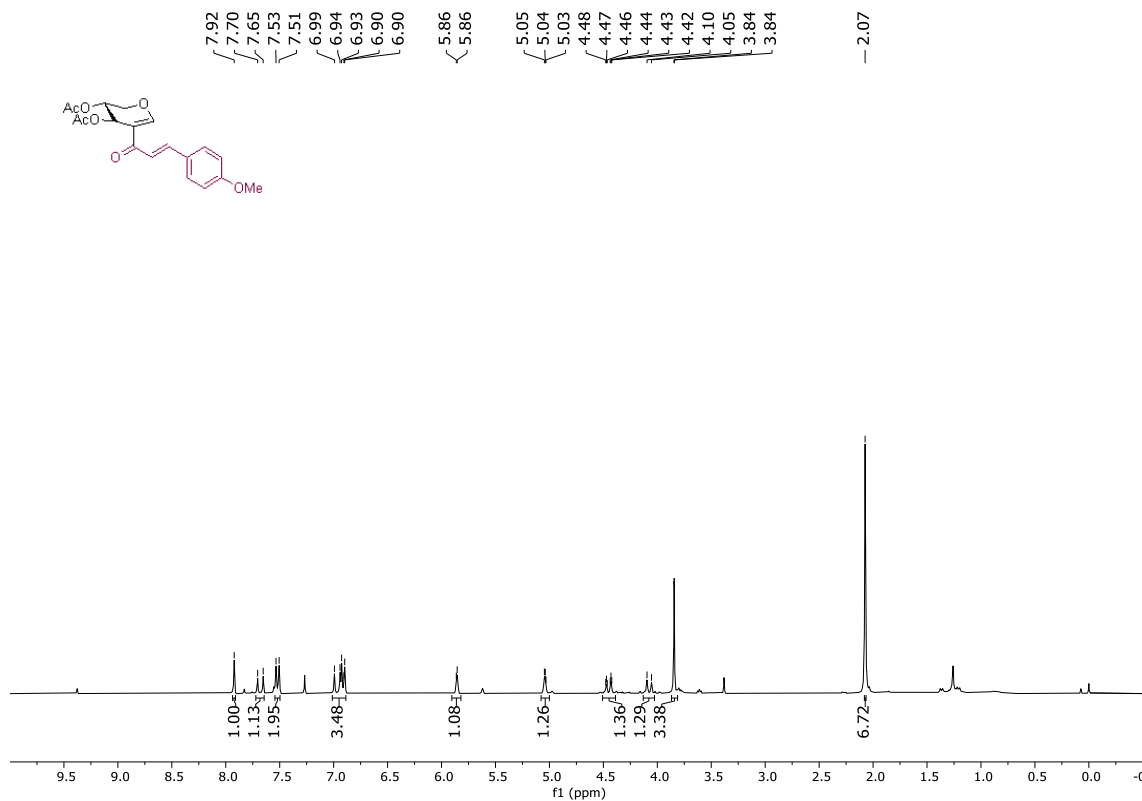
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 42h.



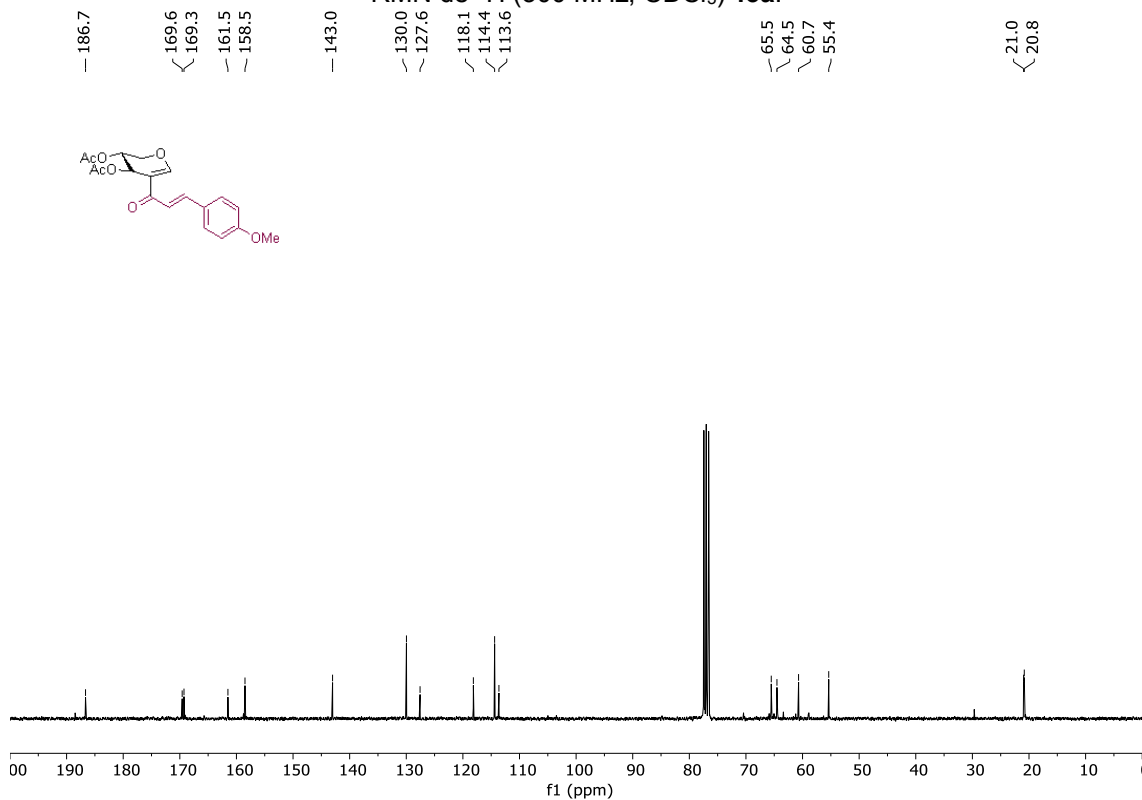




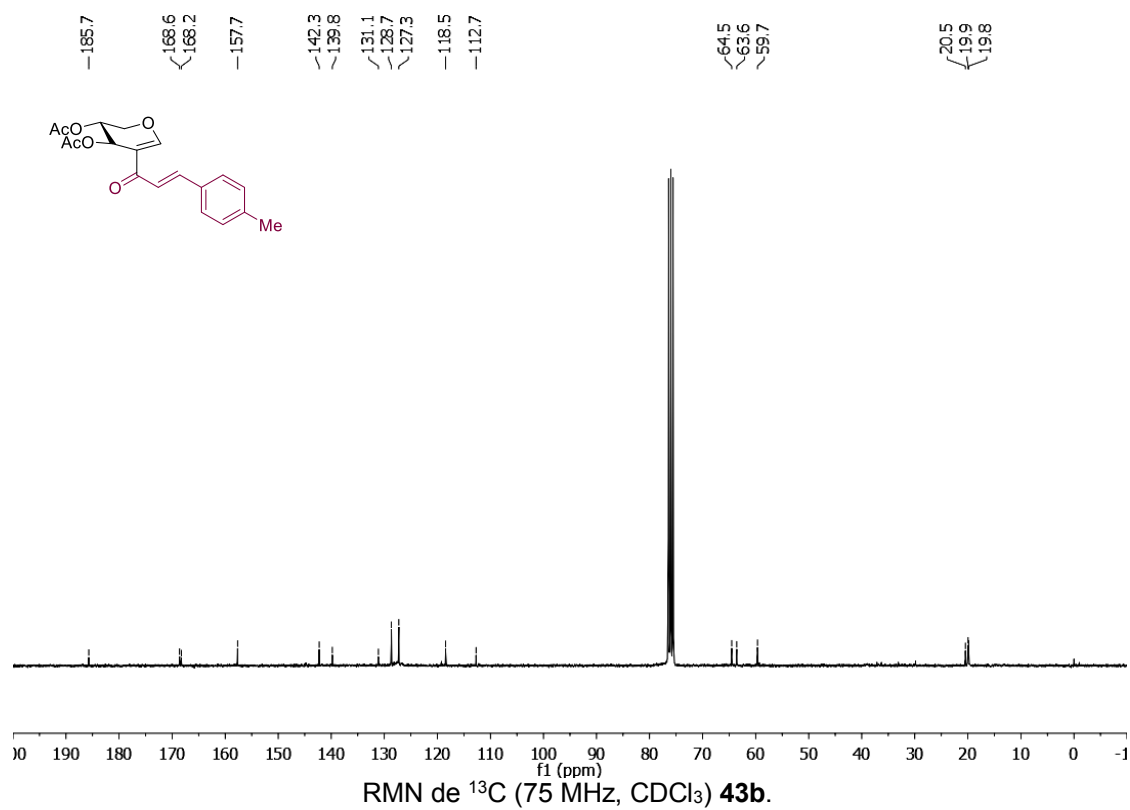
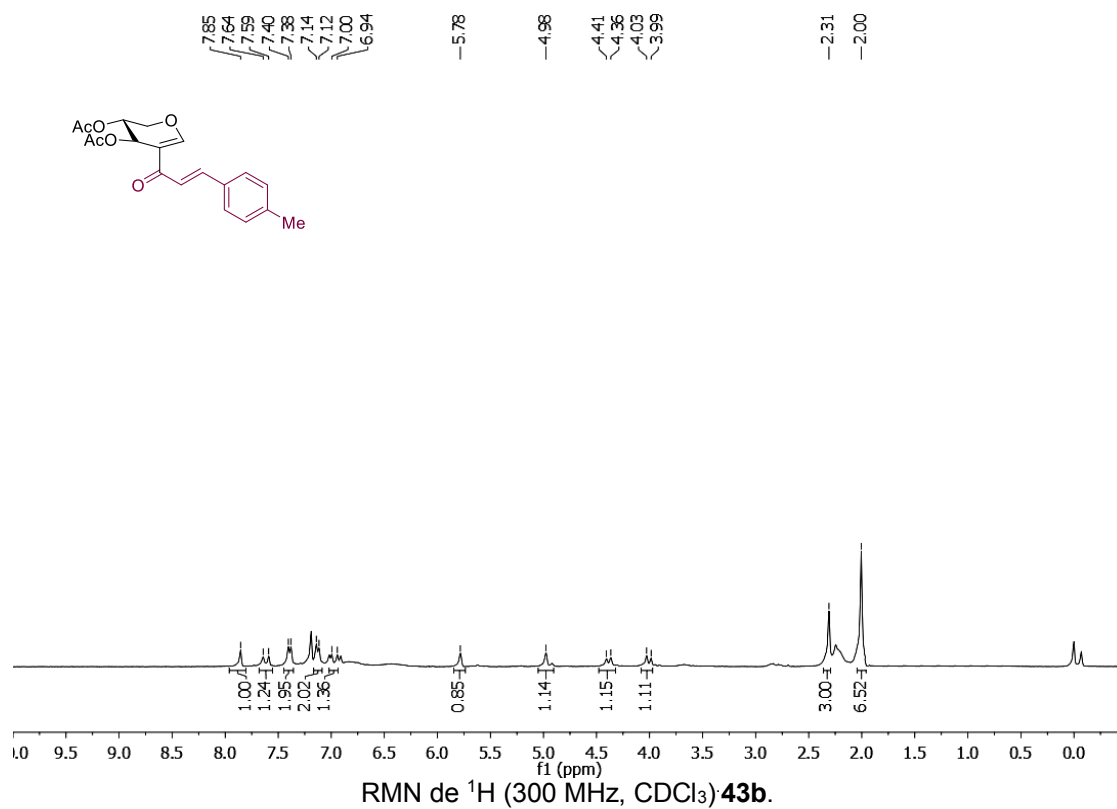


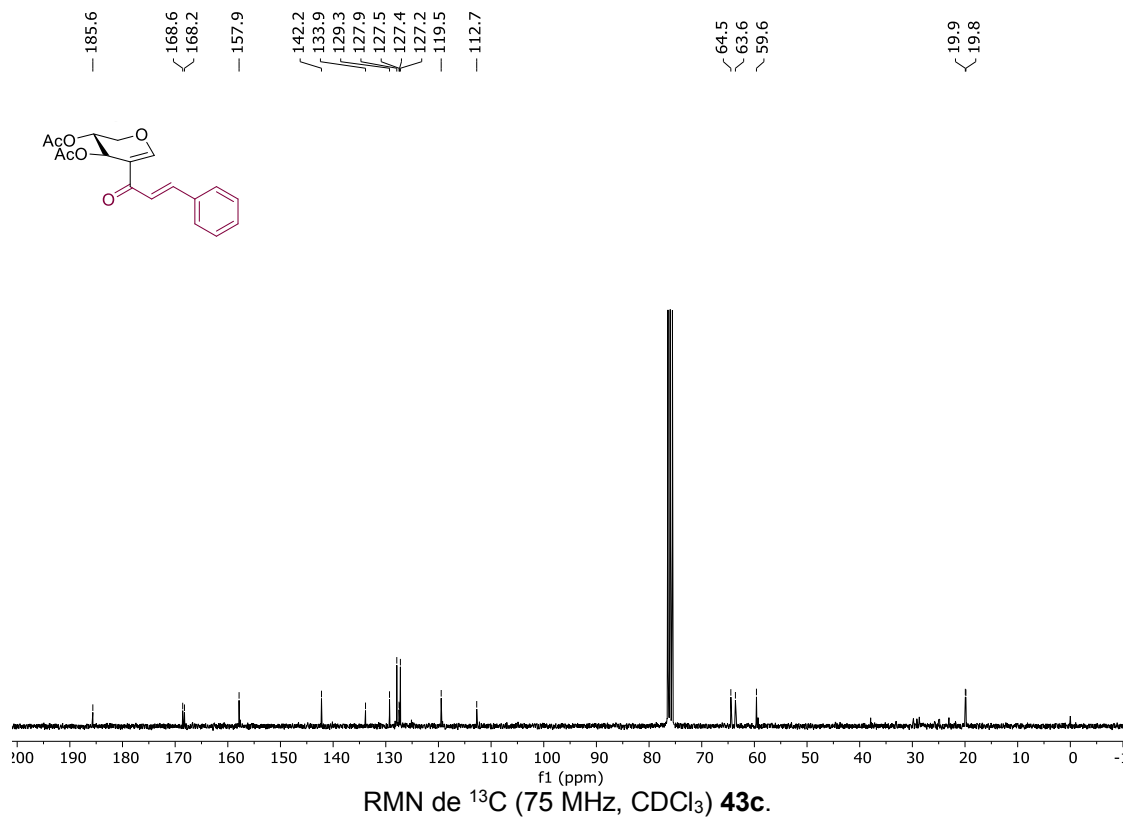
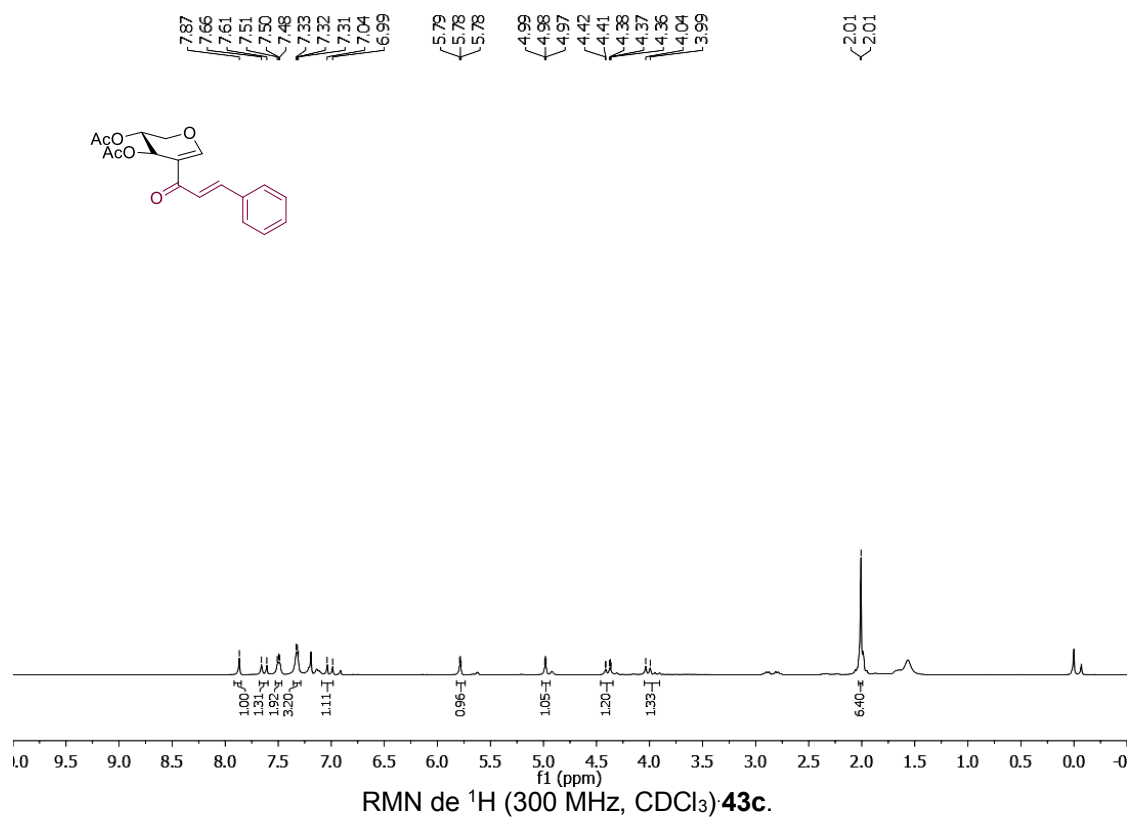


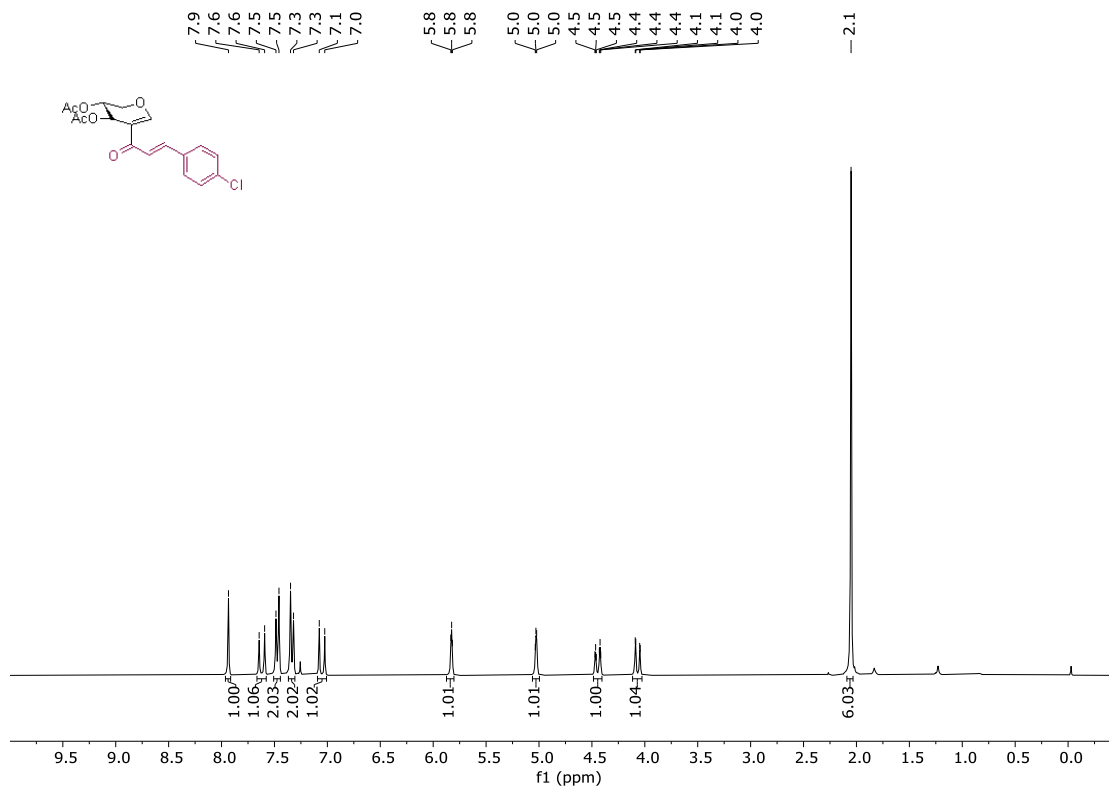
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 43a.



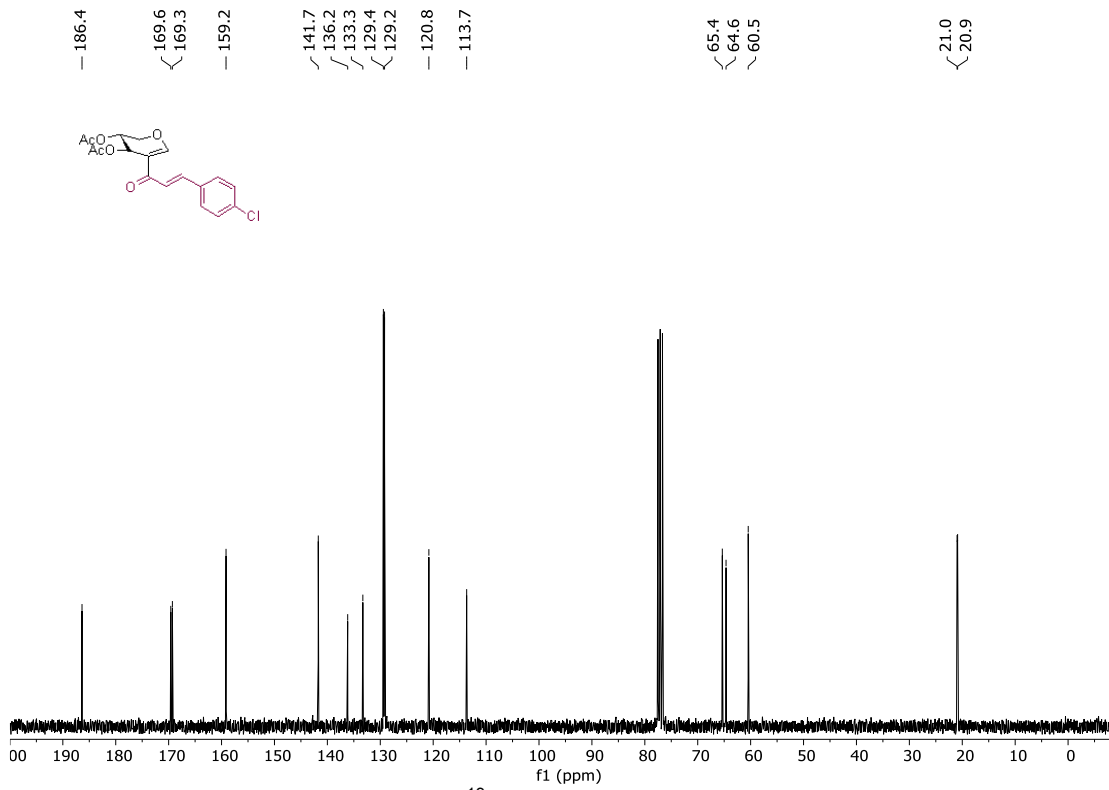
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 43a.



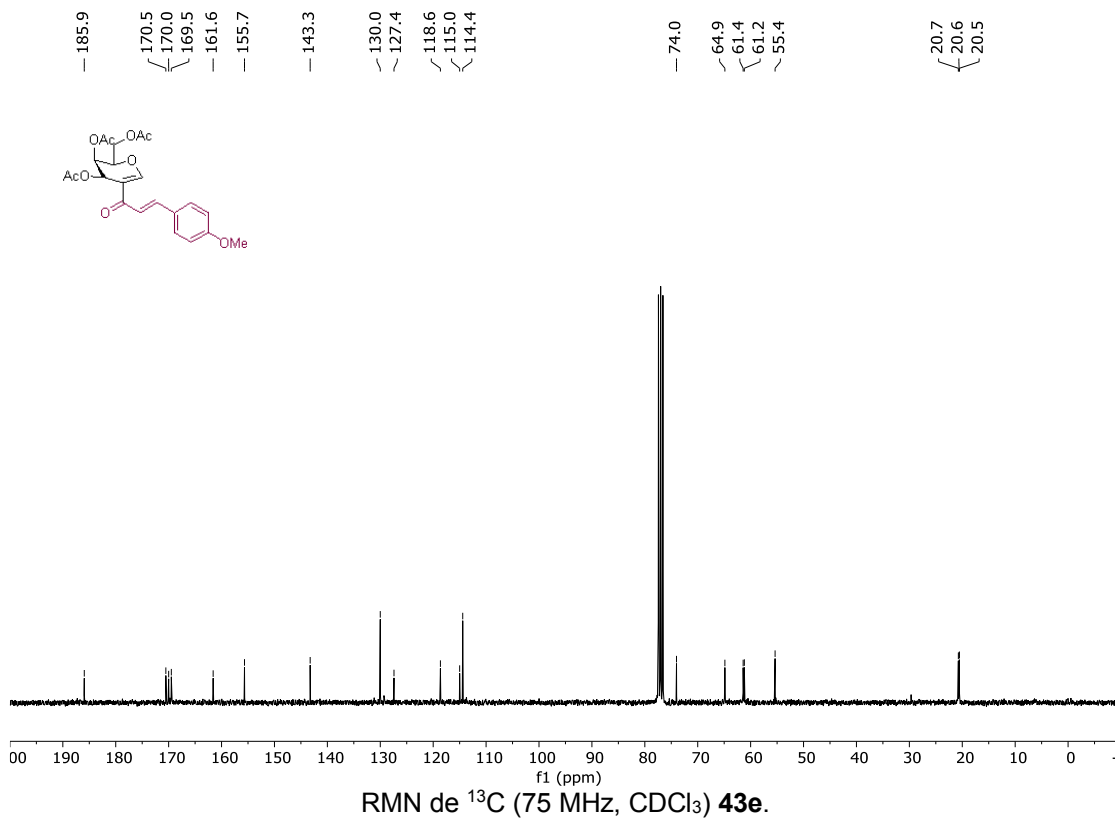
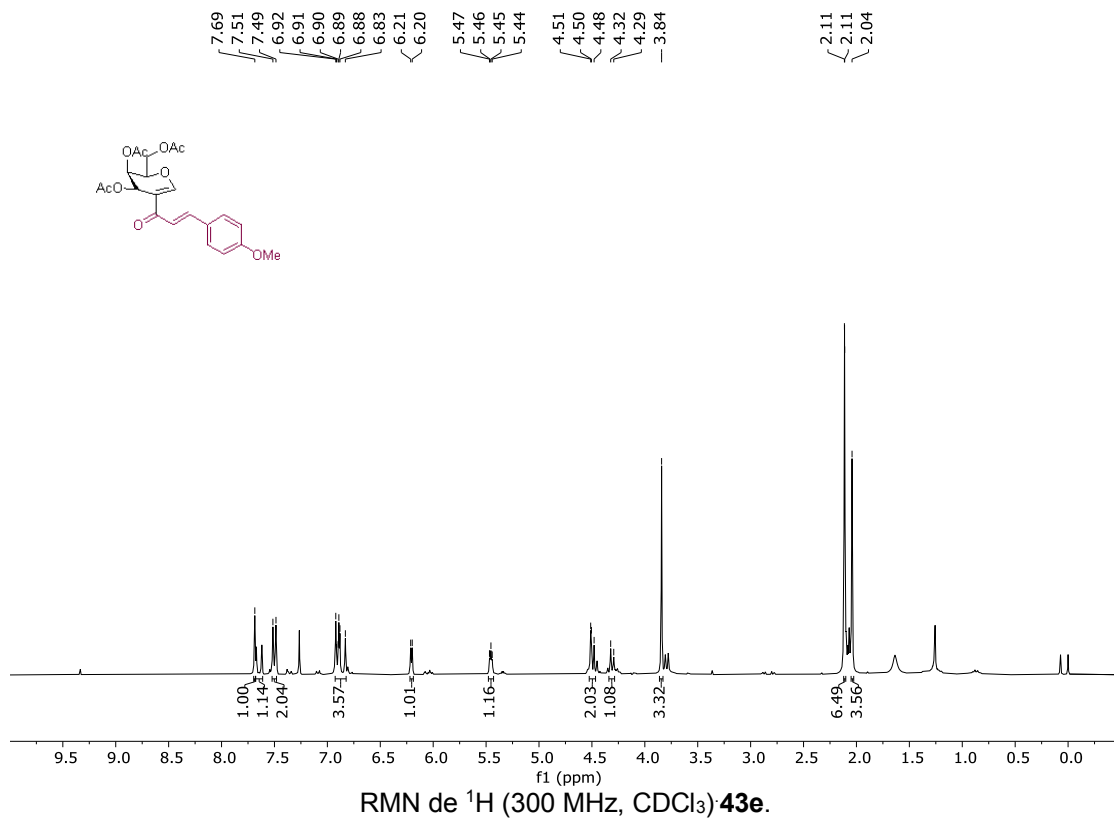


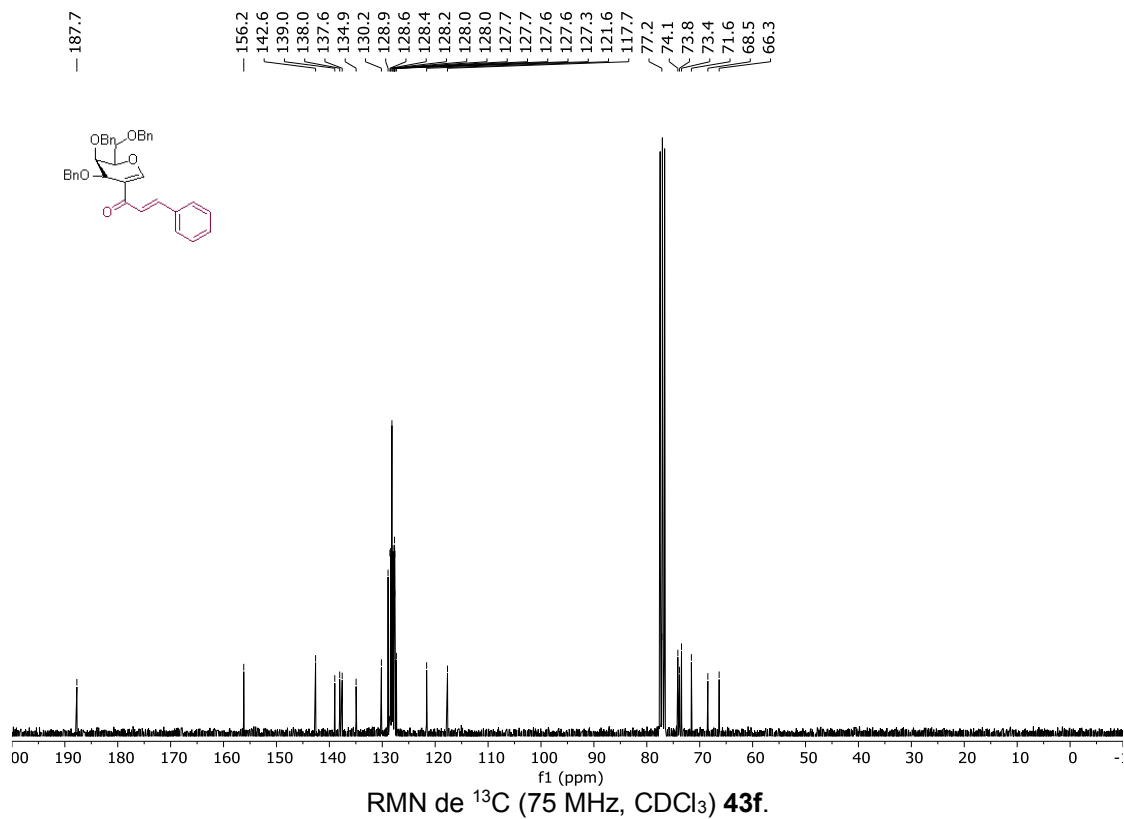
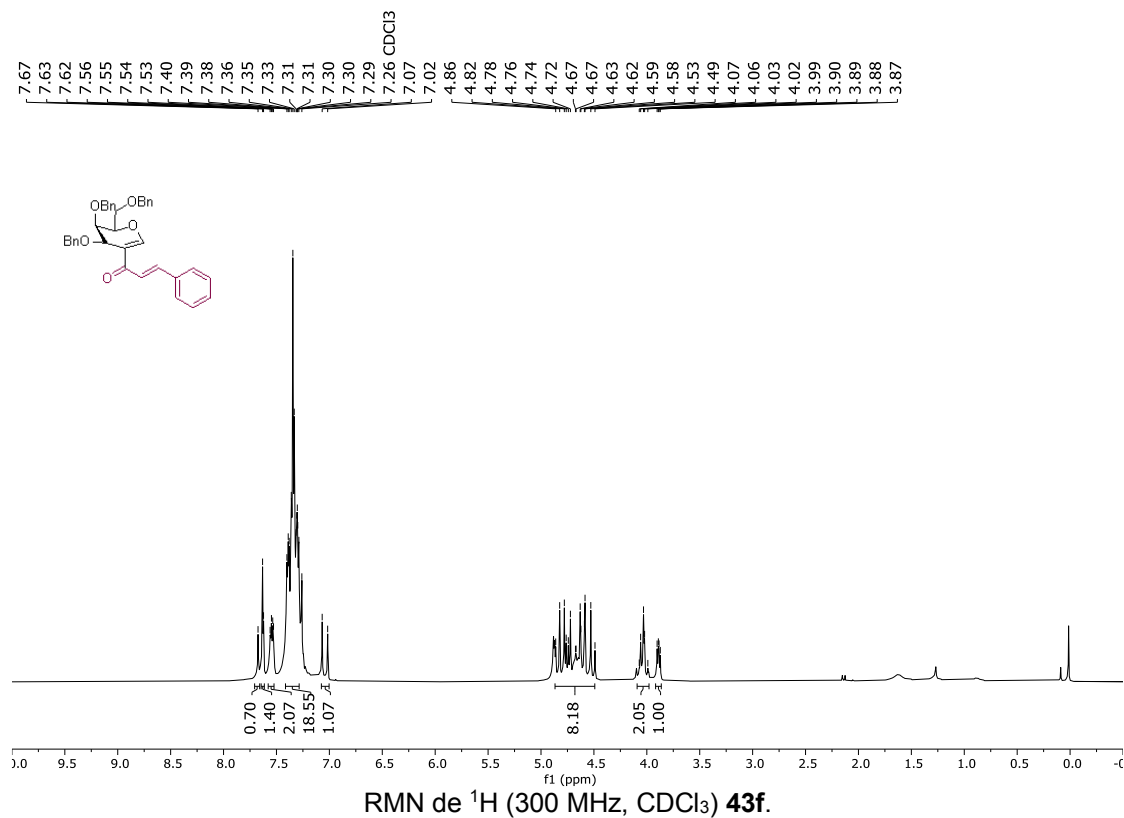


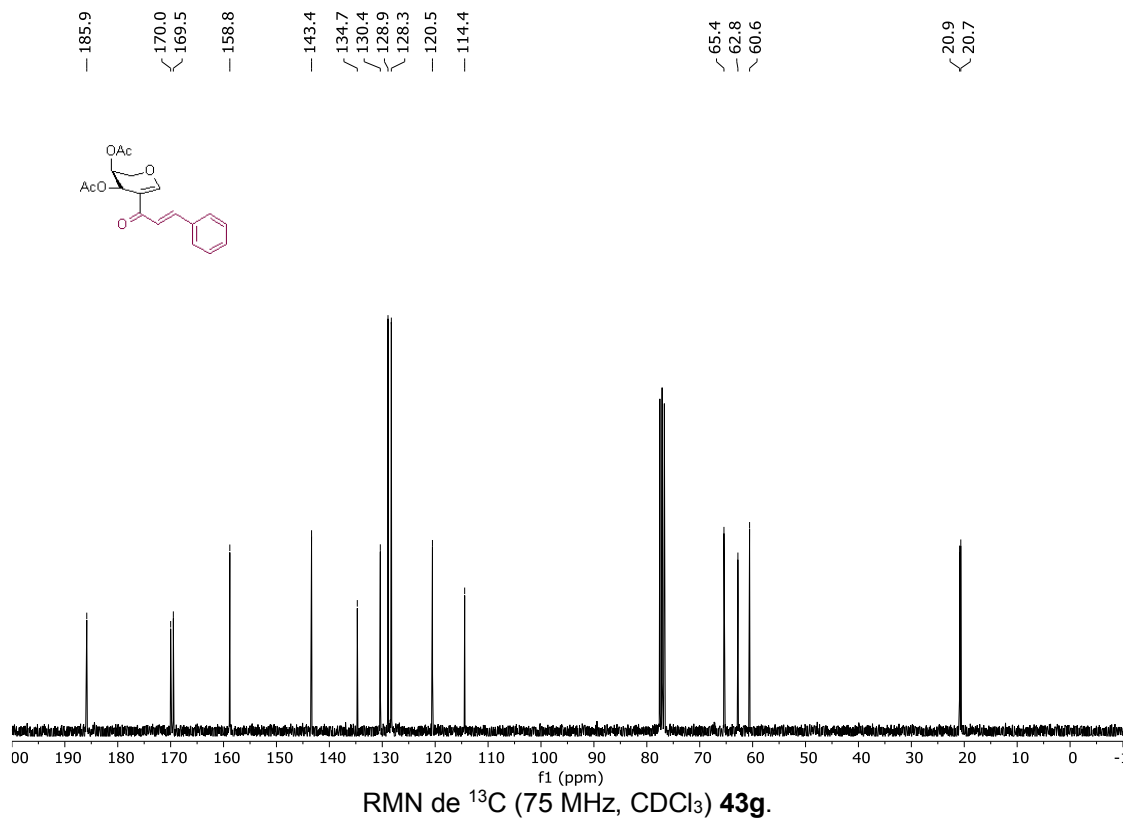
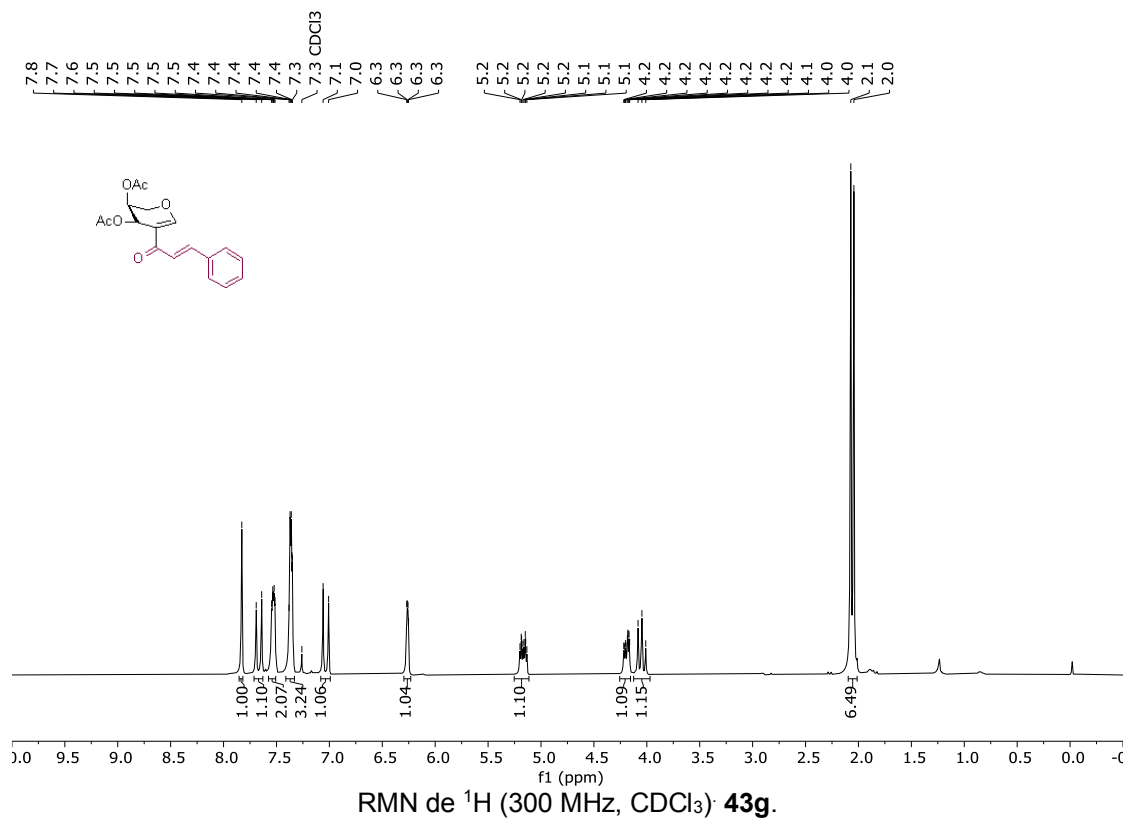
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **43d**.

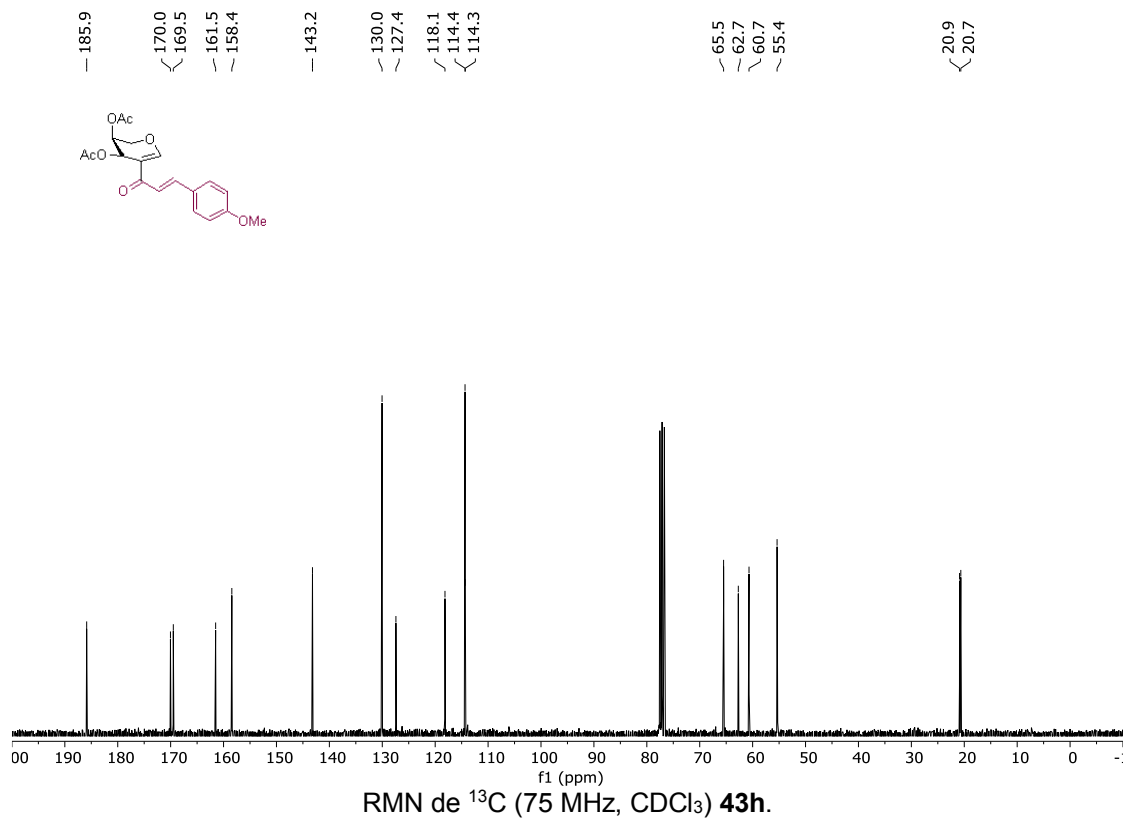
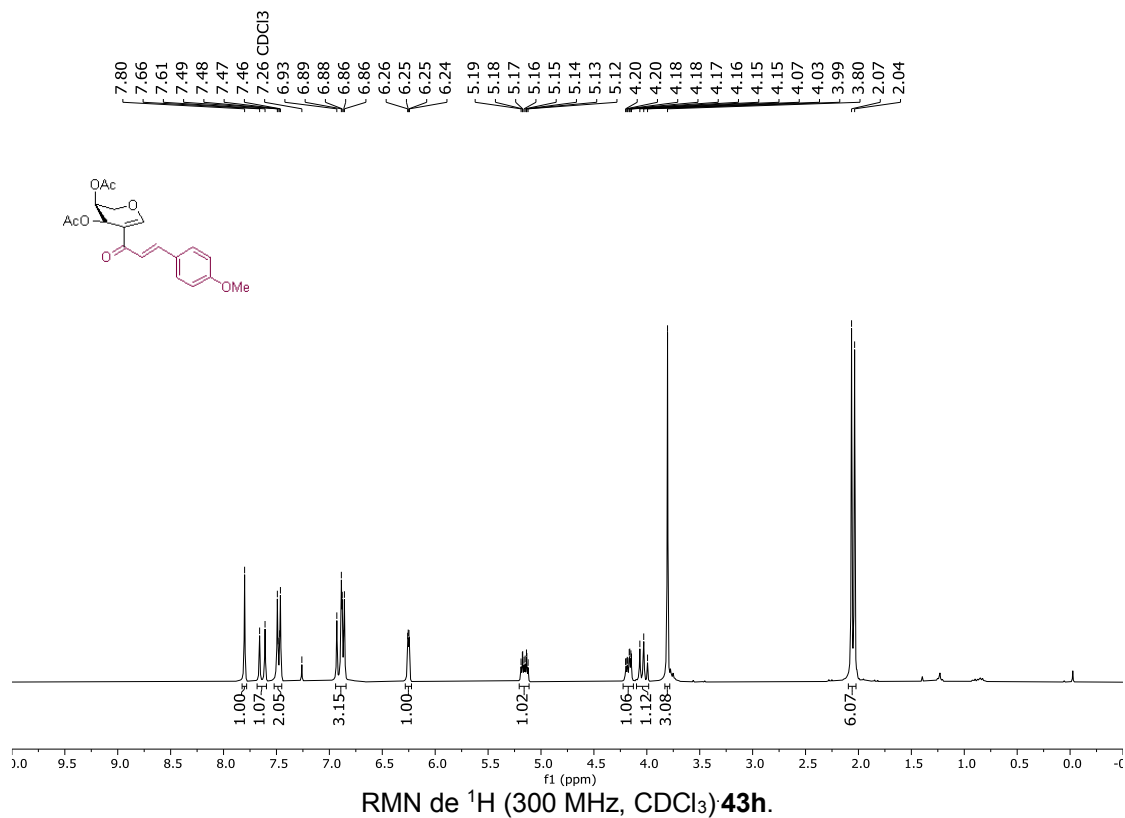


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **43d**.

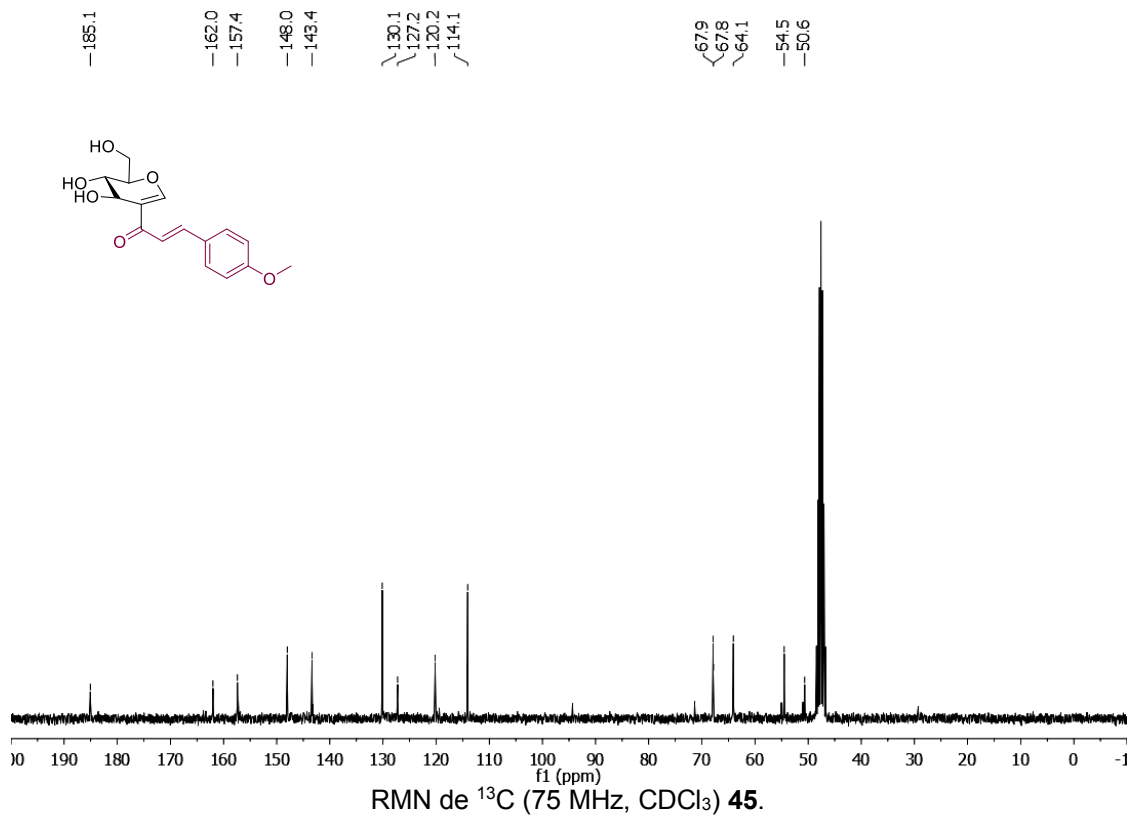
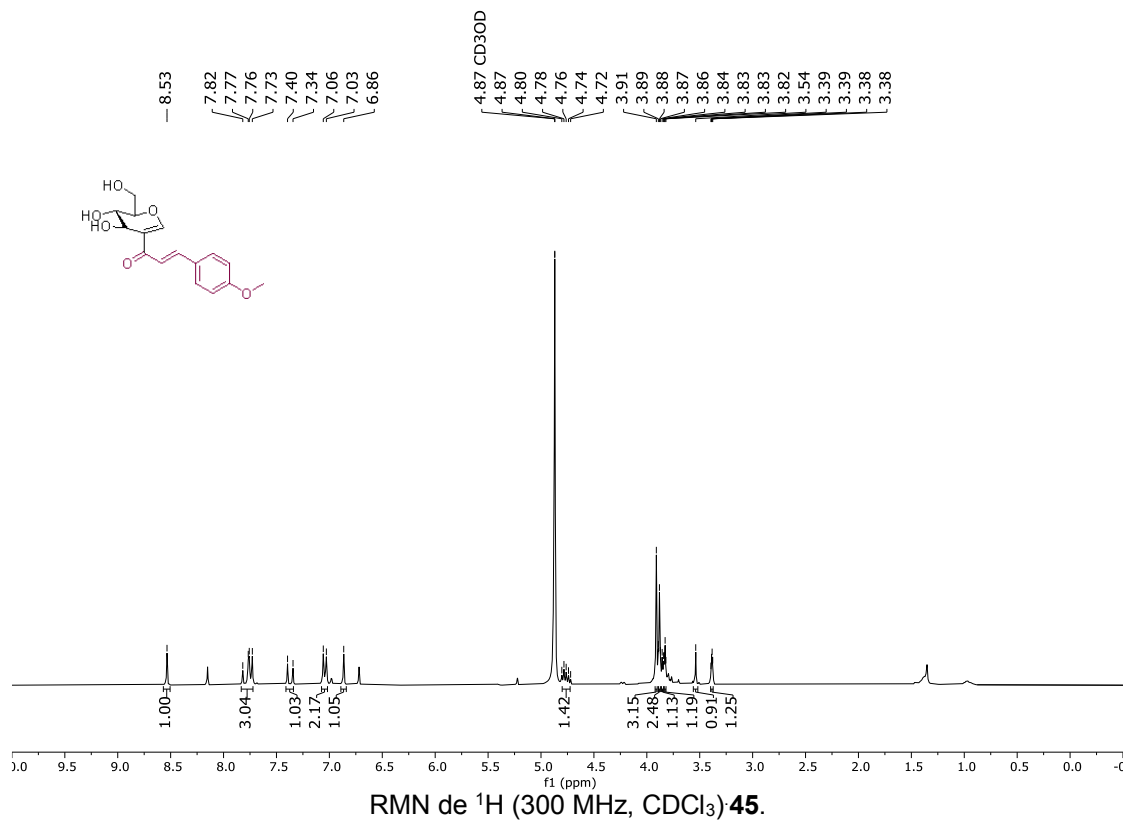


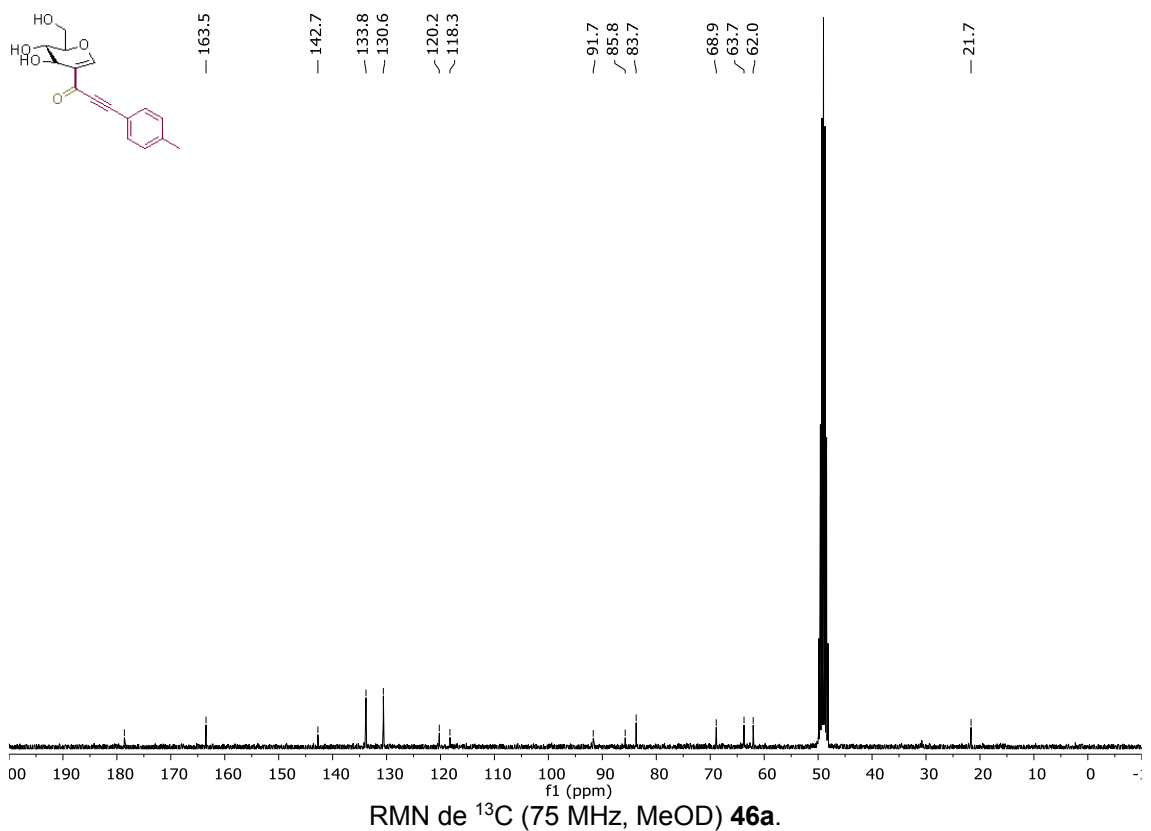
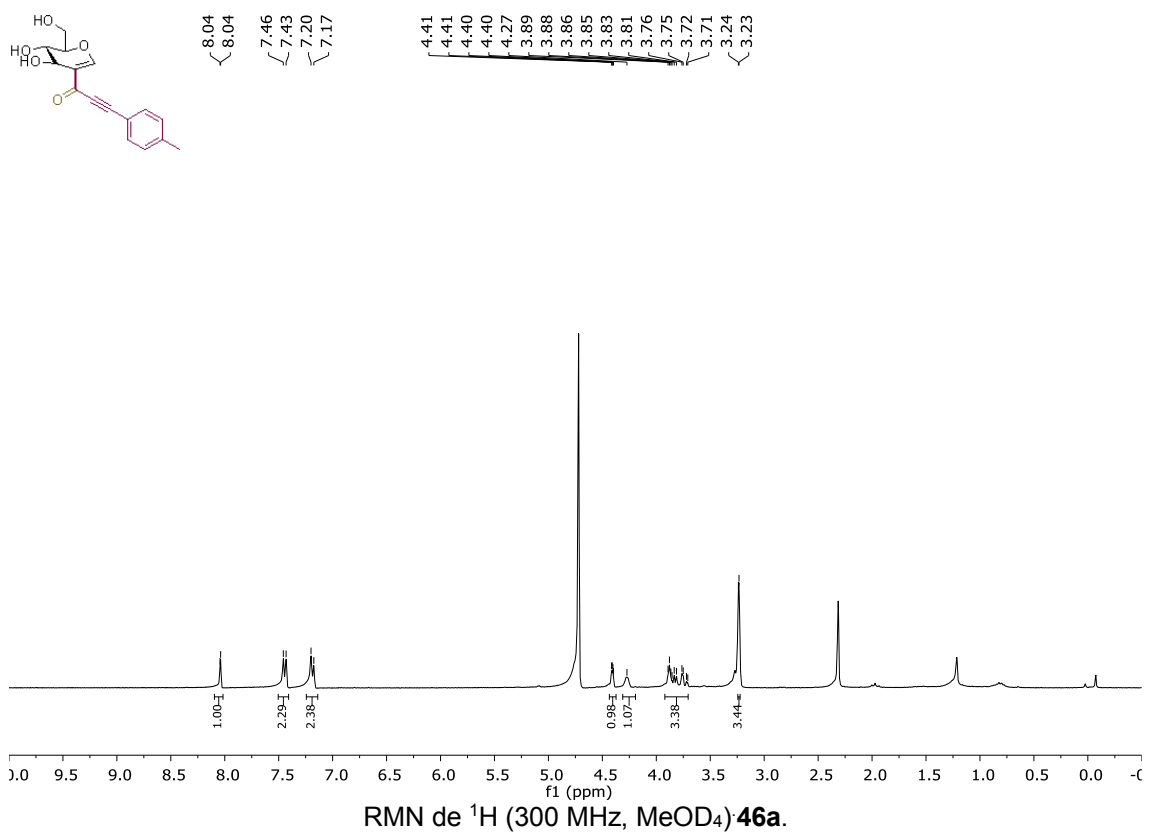


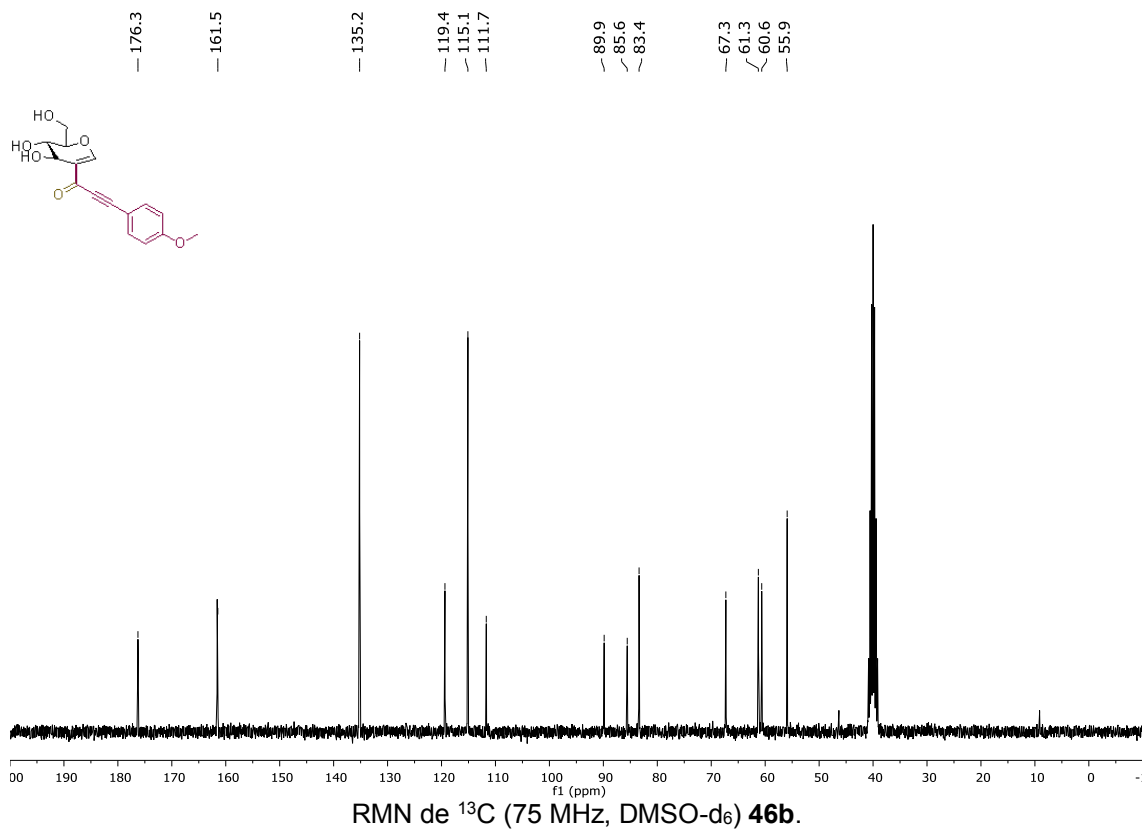
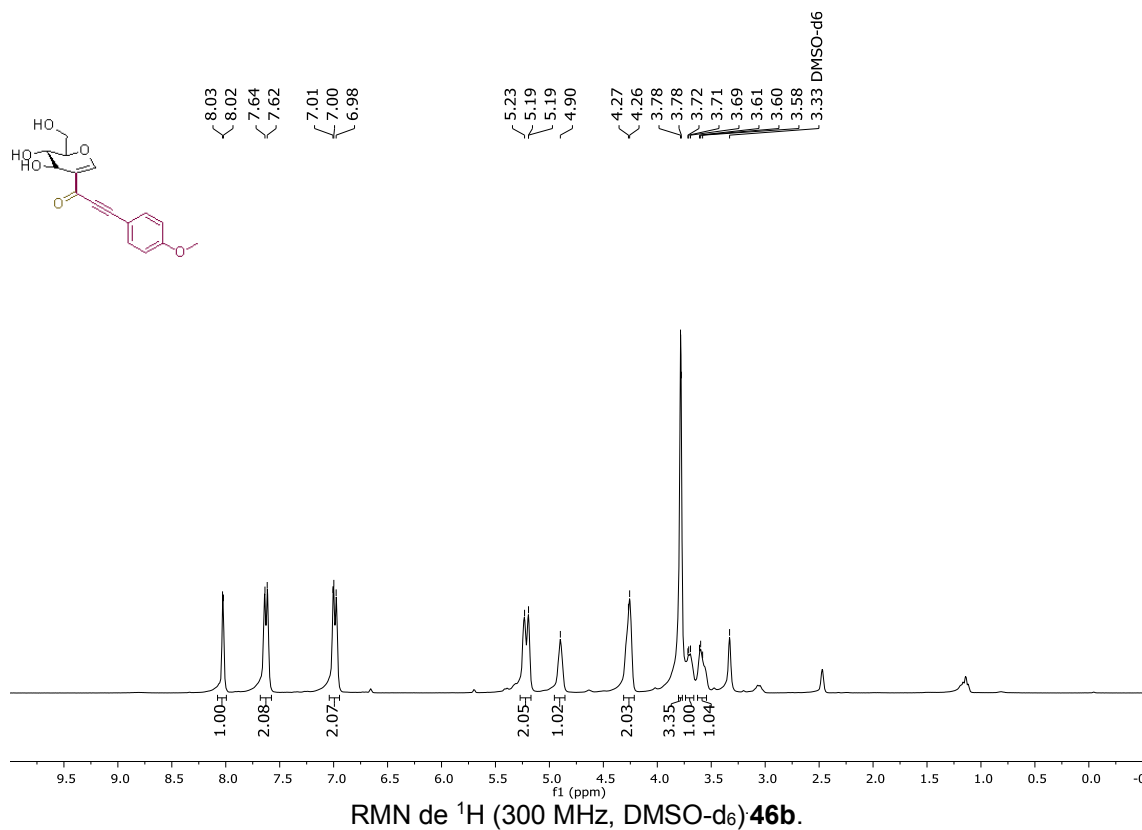


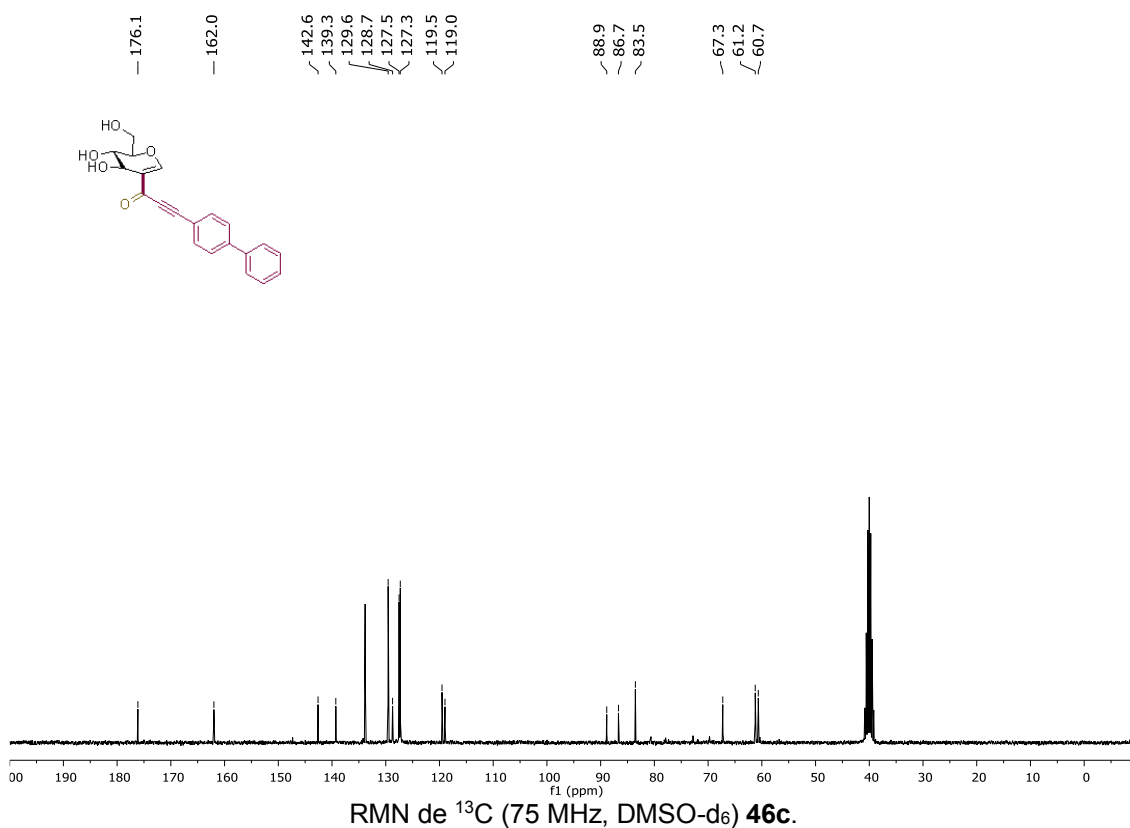
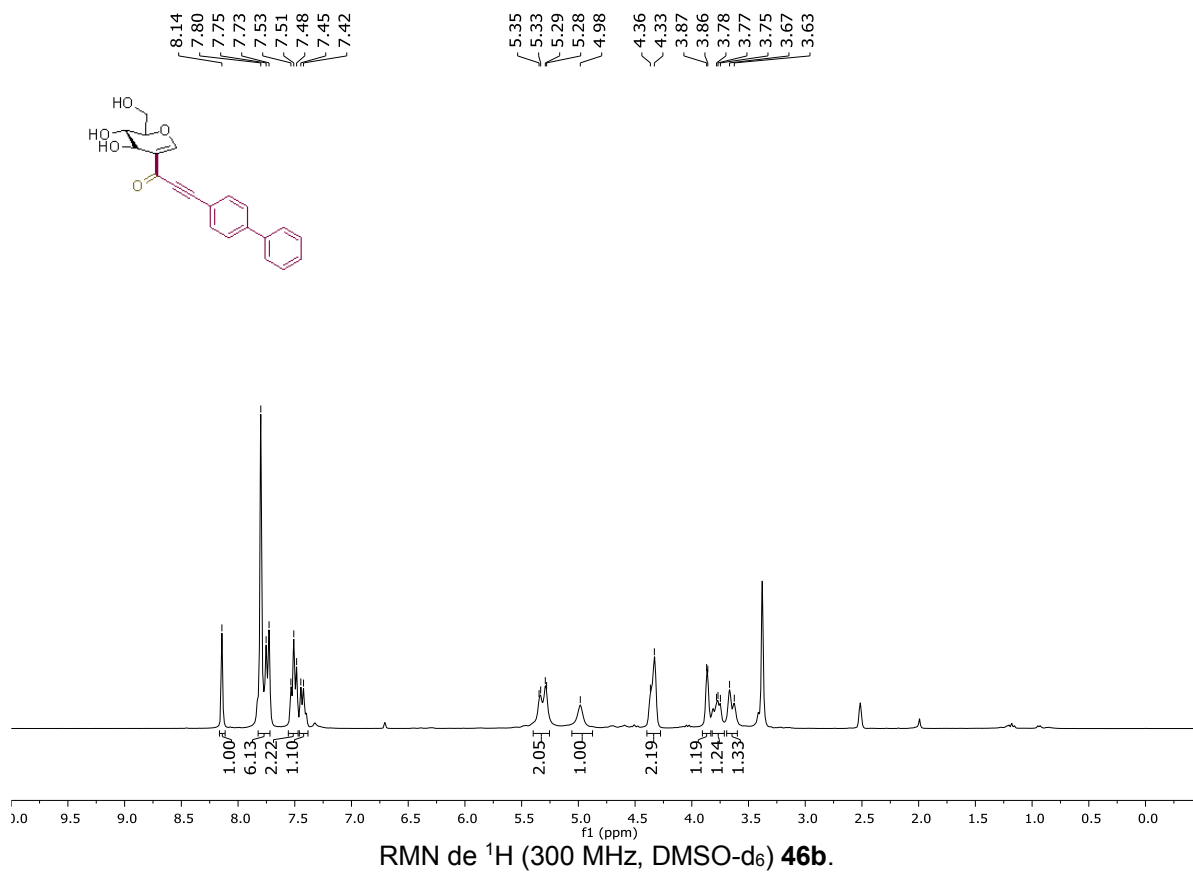


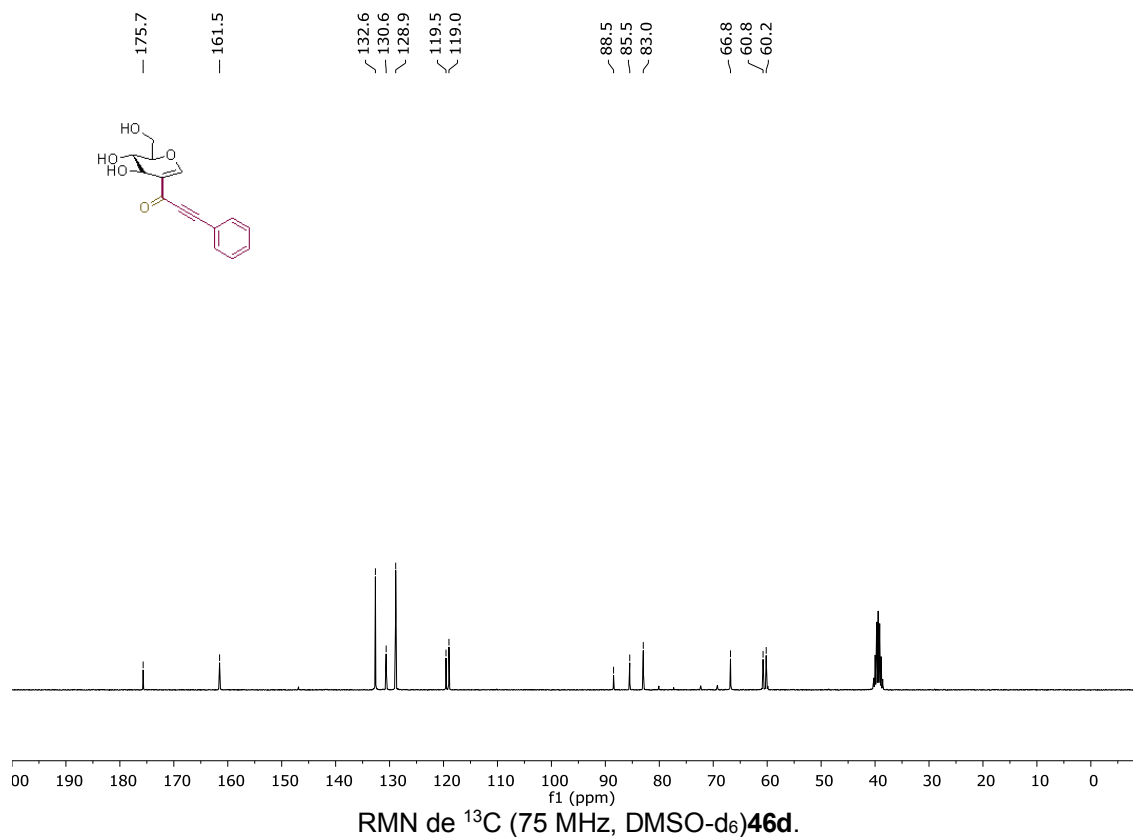
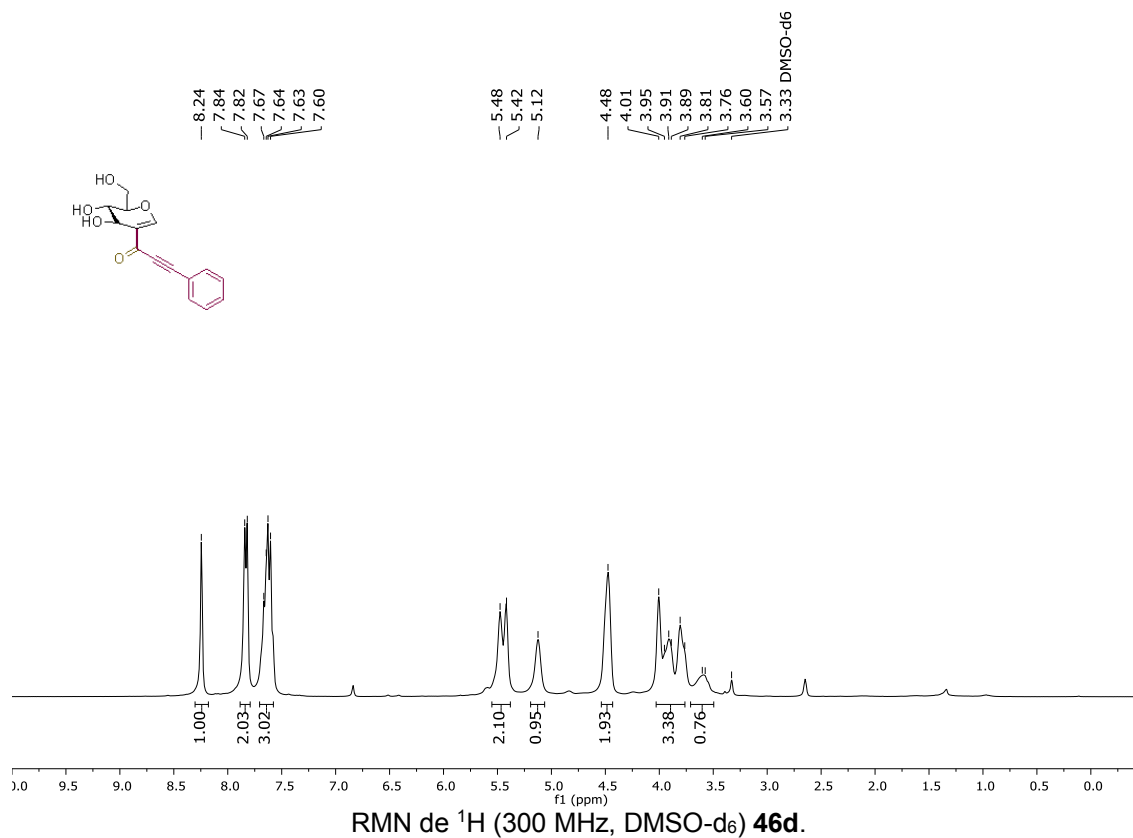




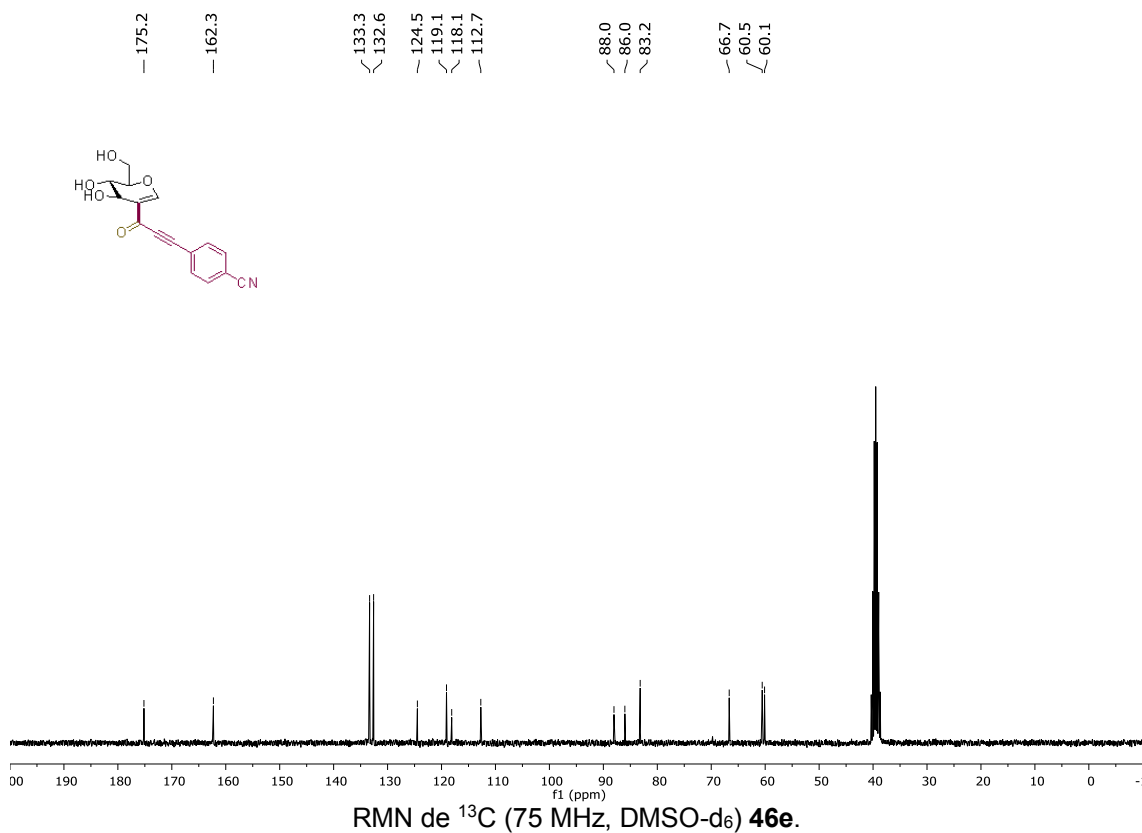
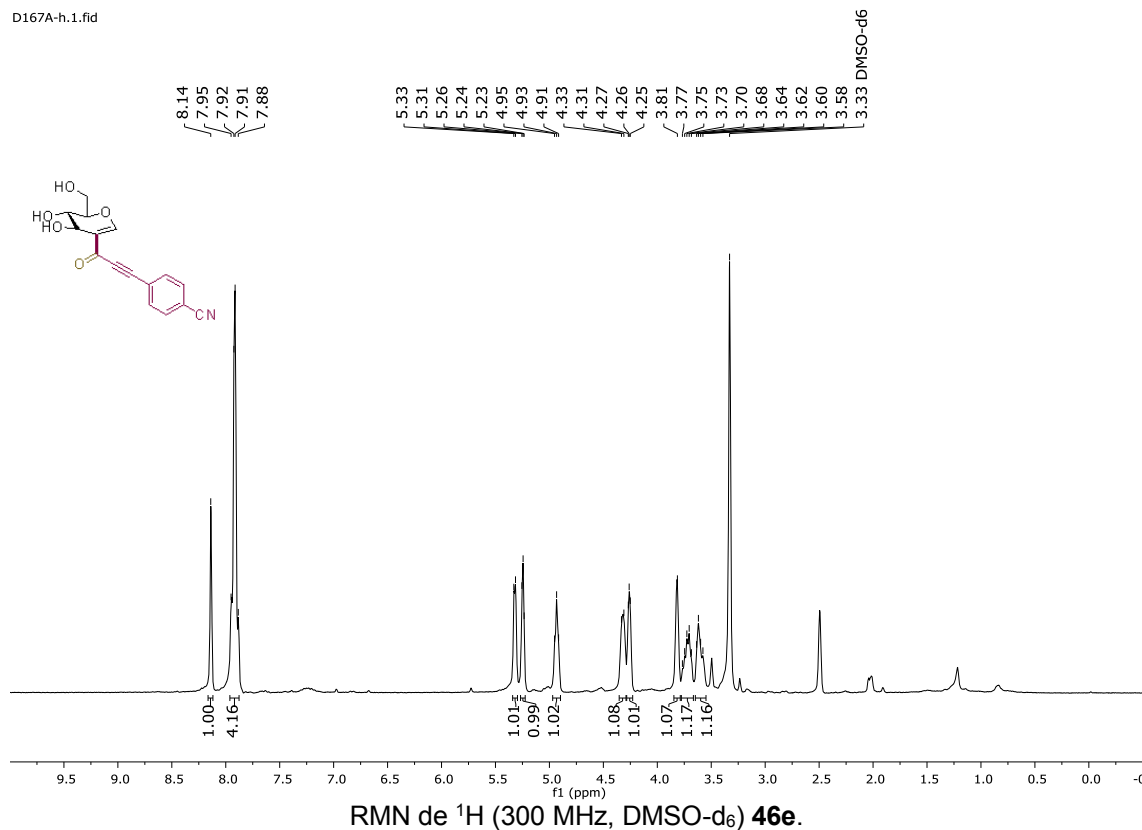


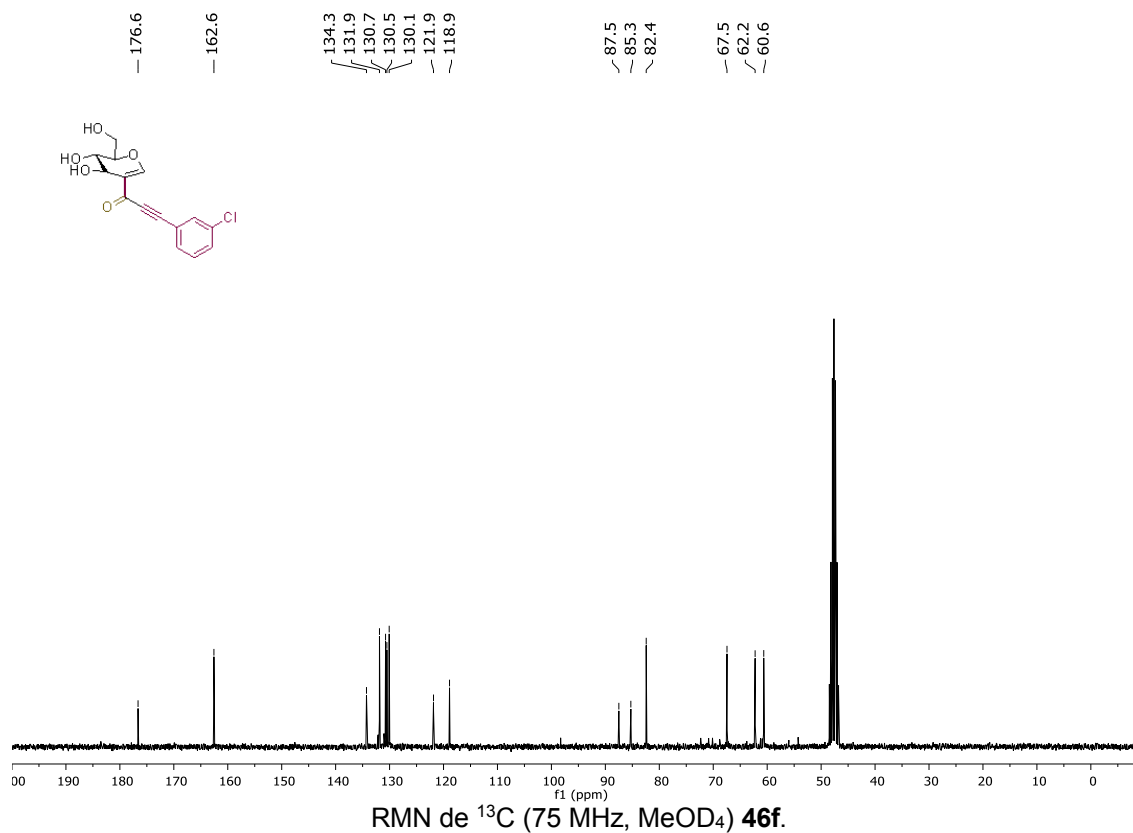
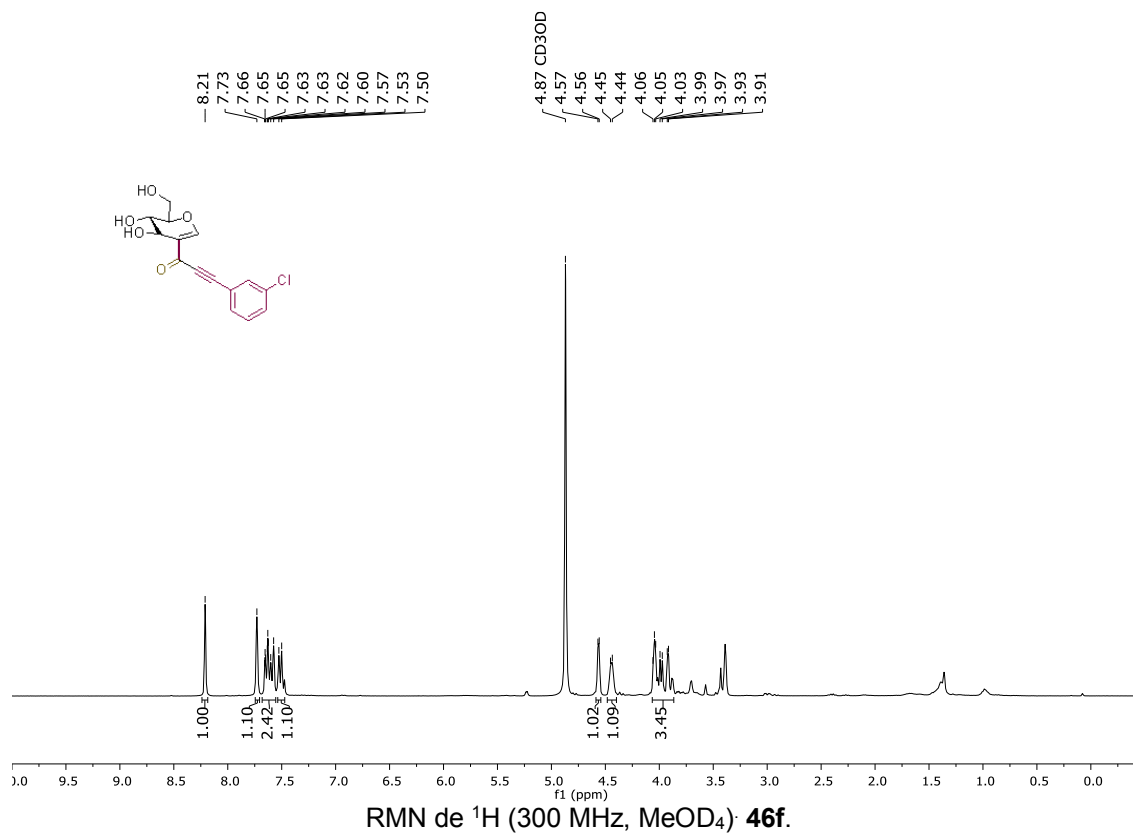


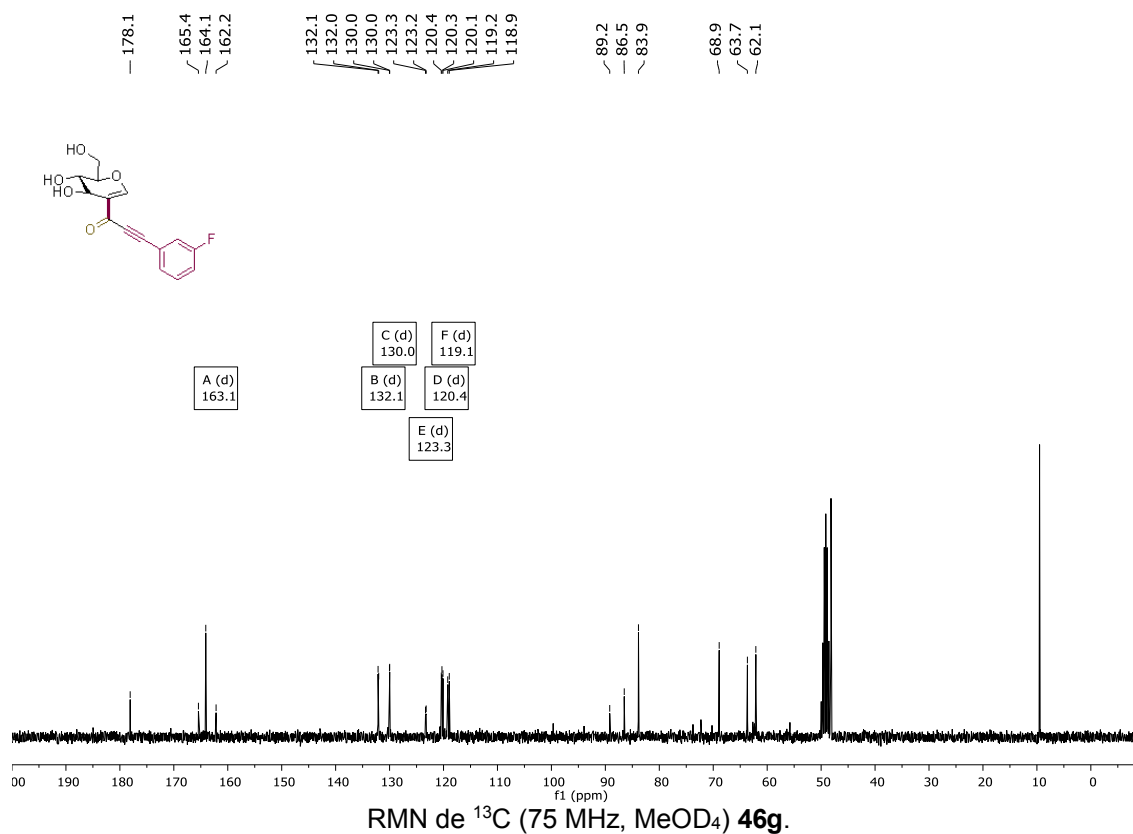
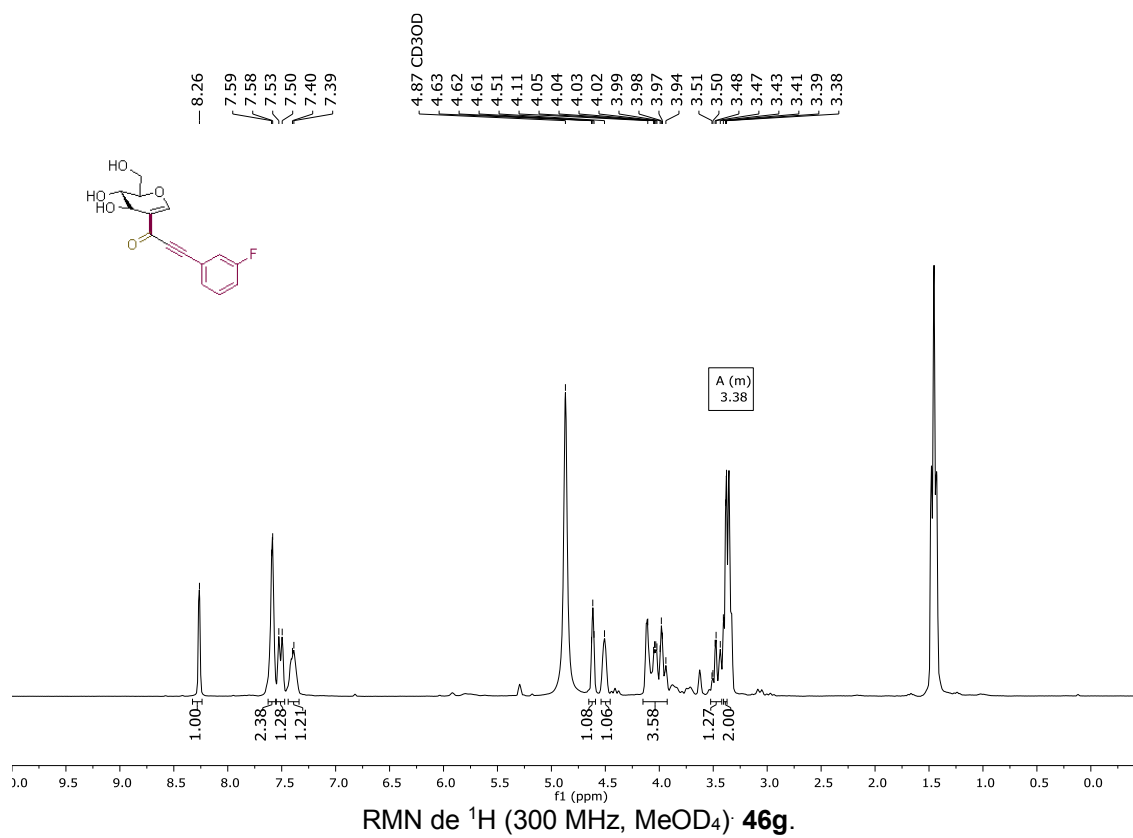




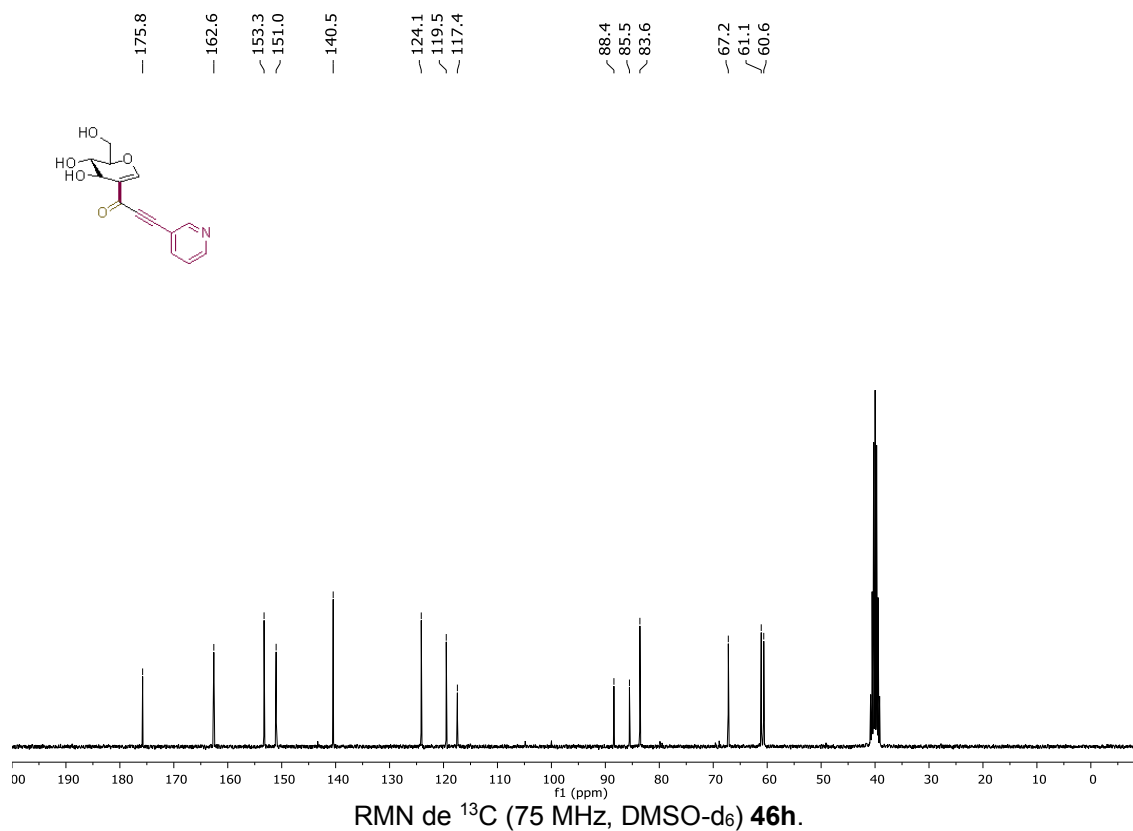
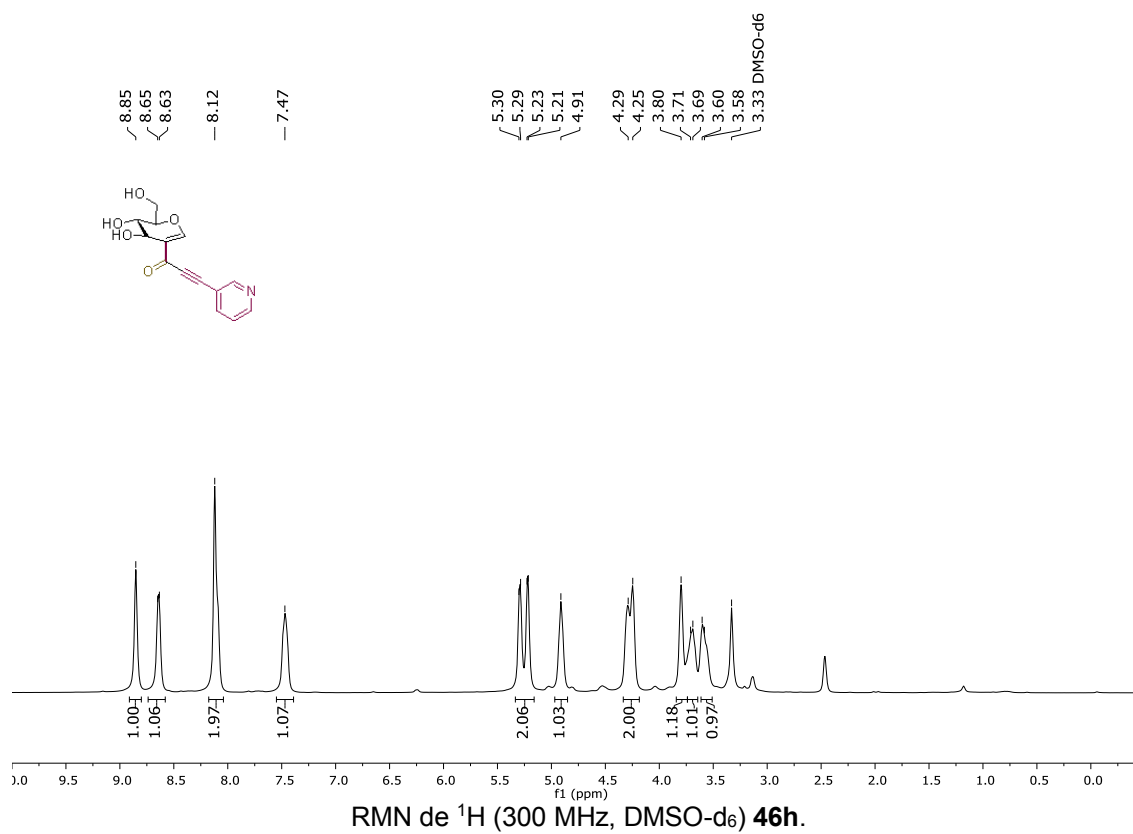
D167A-h.1.fid

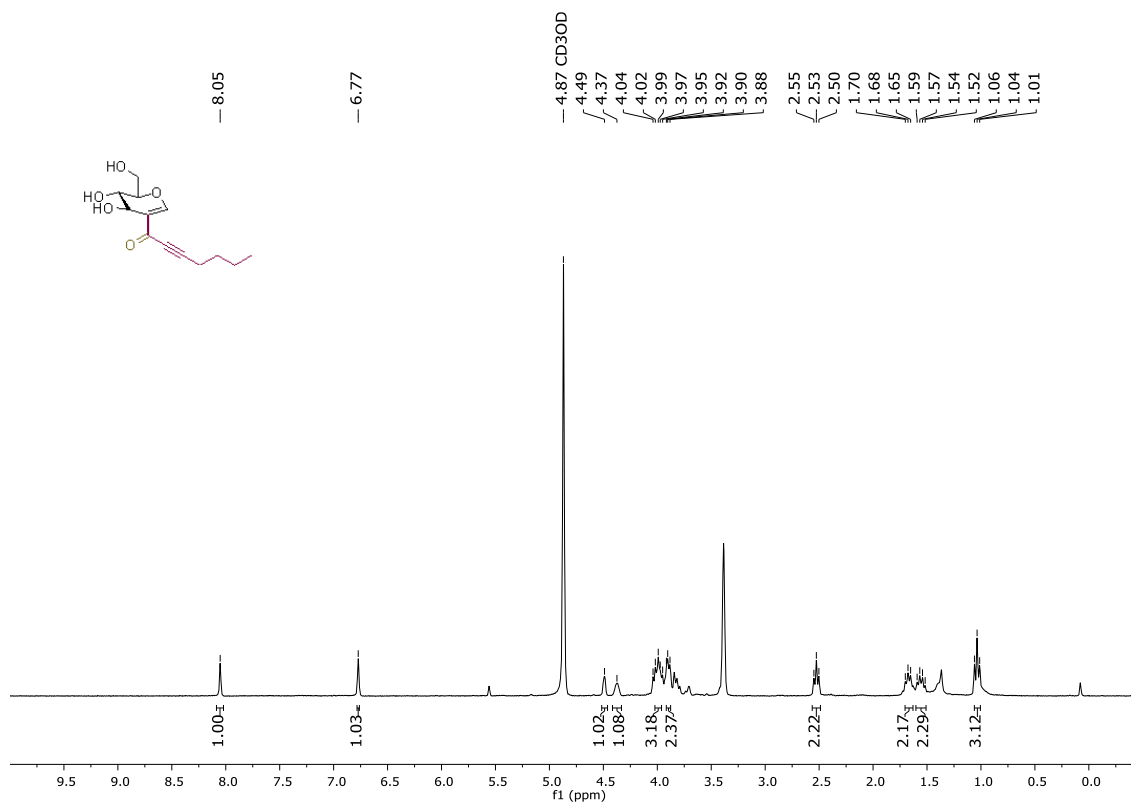




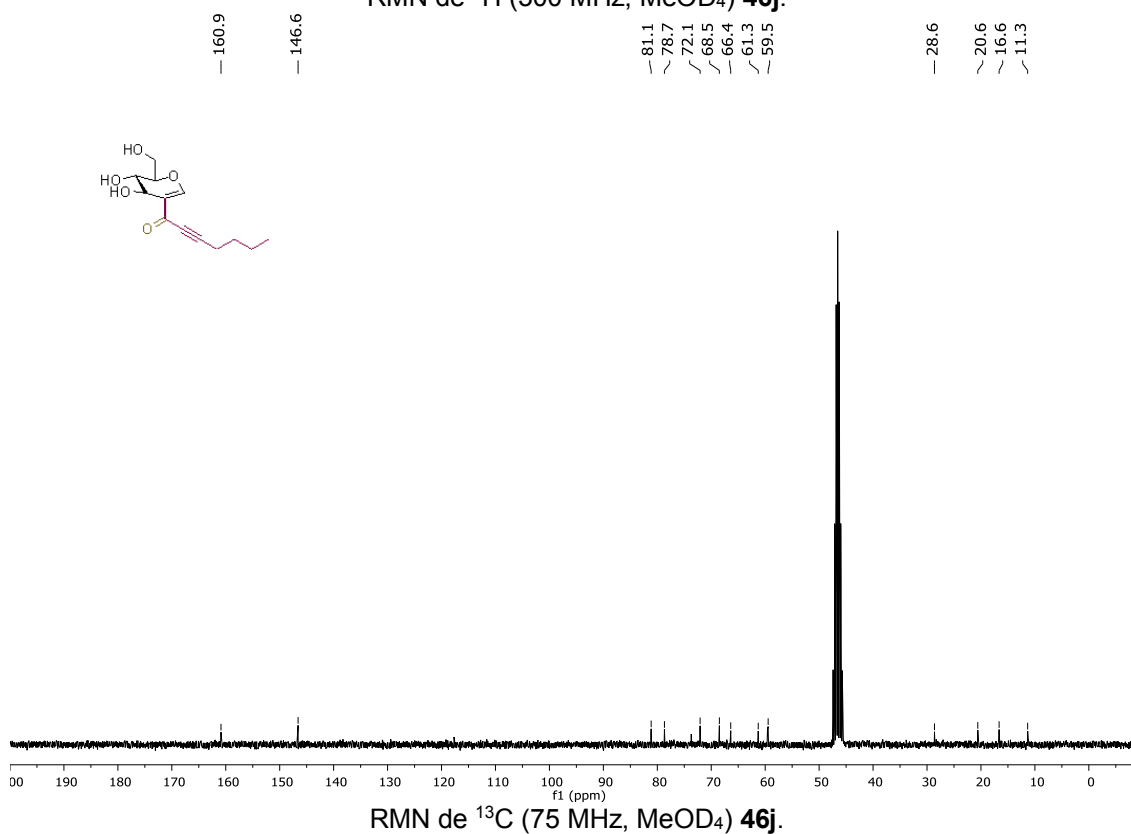




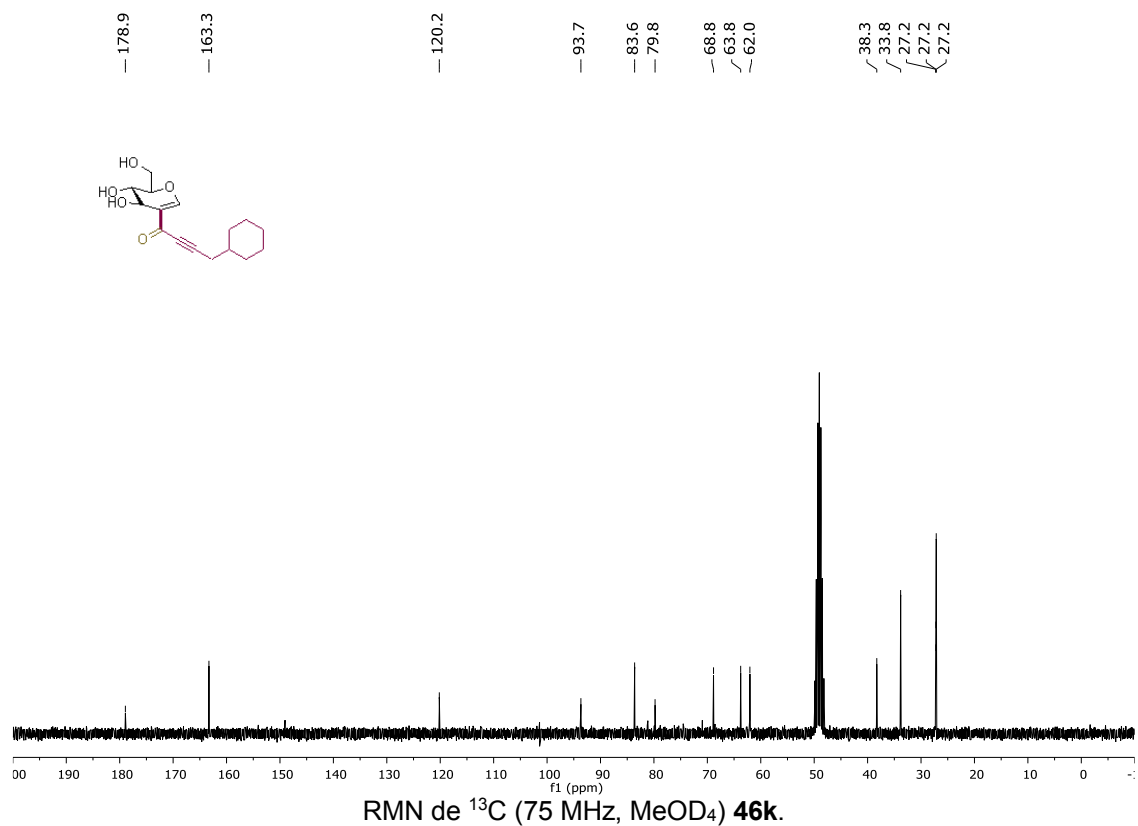
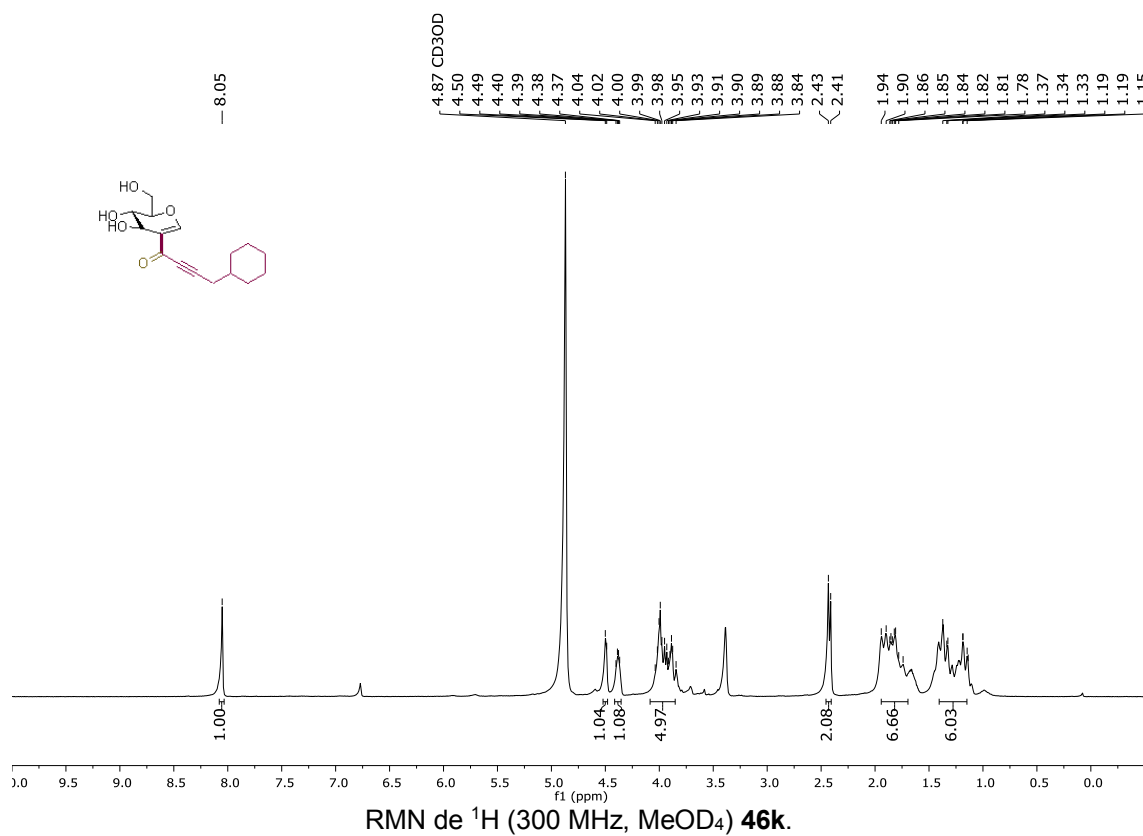


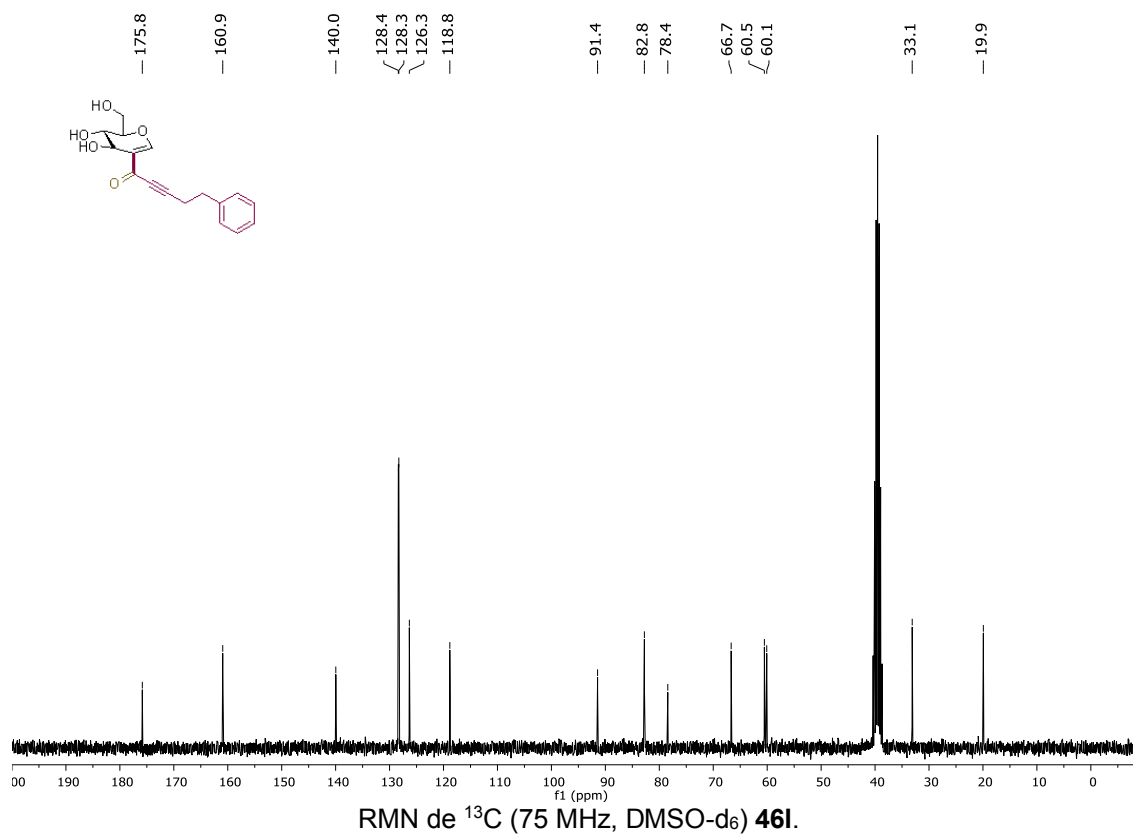
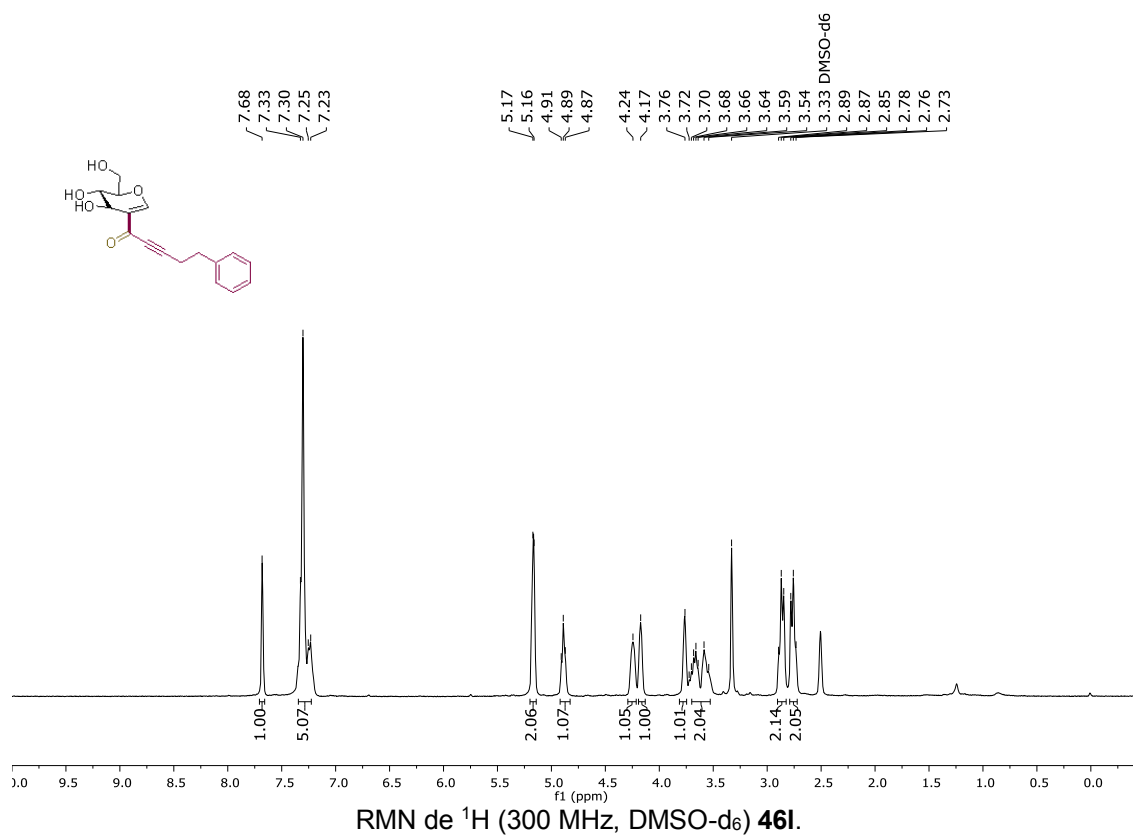


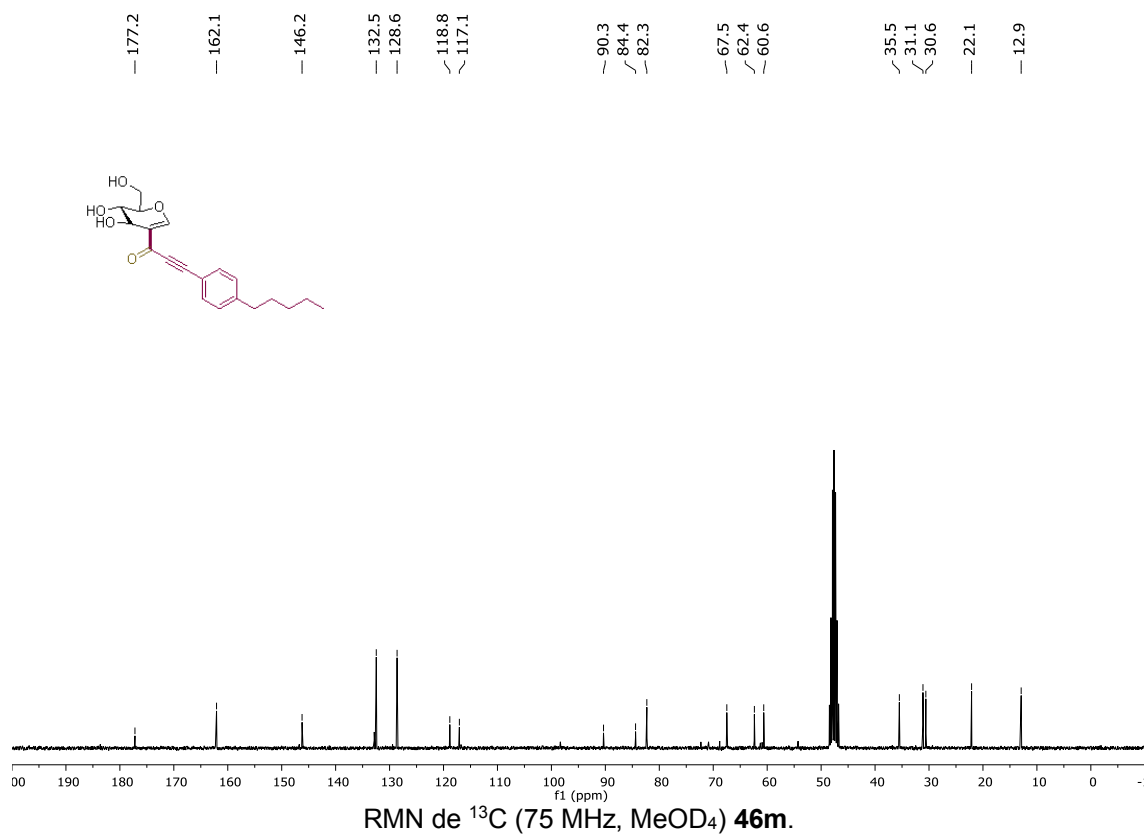
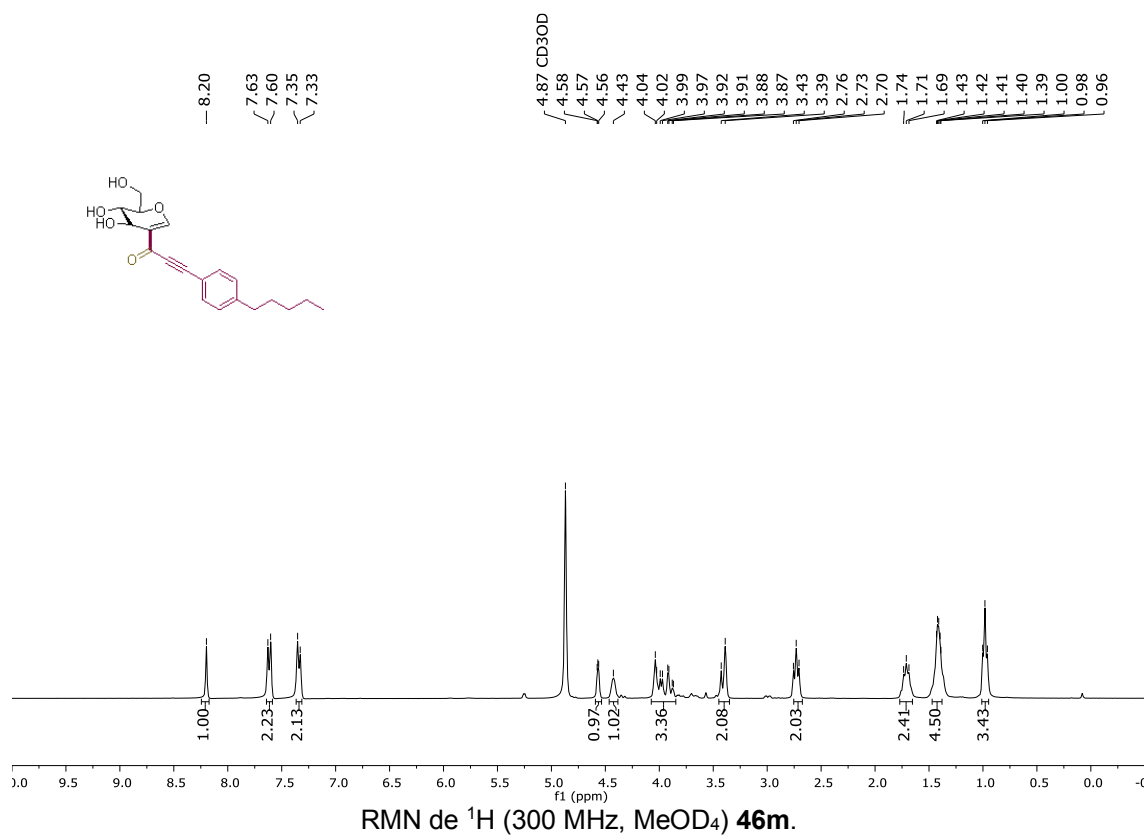
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD<sub>4</sub>) 46j.

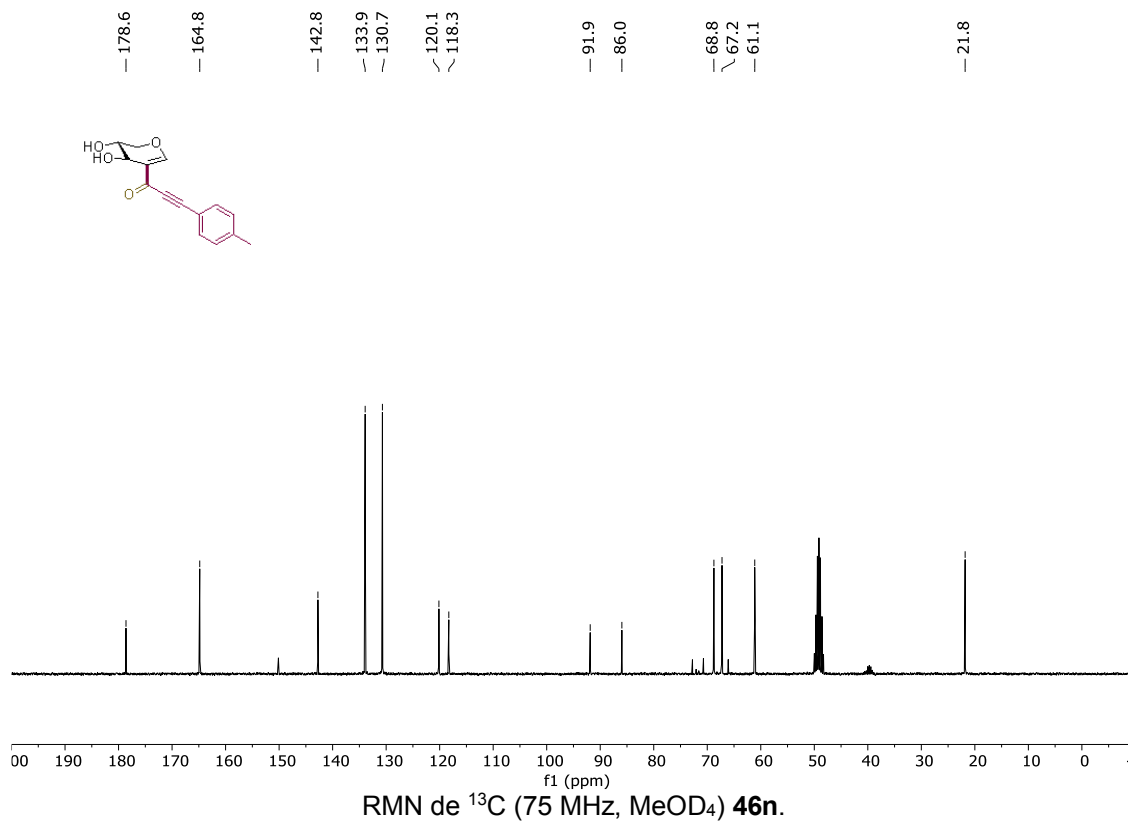
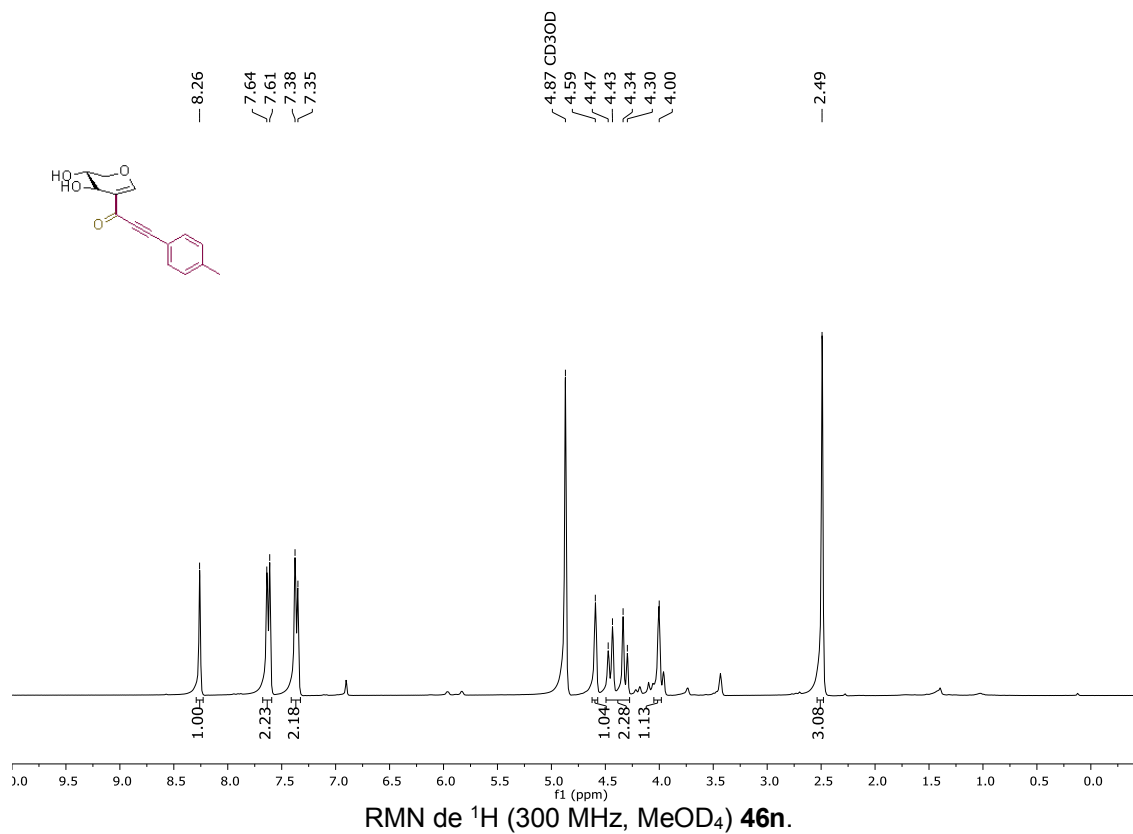


RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOD<sub>4</sub>) 46j.

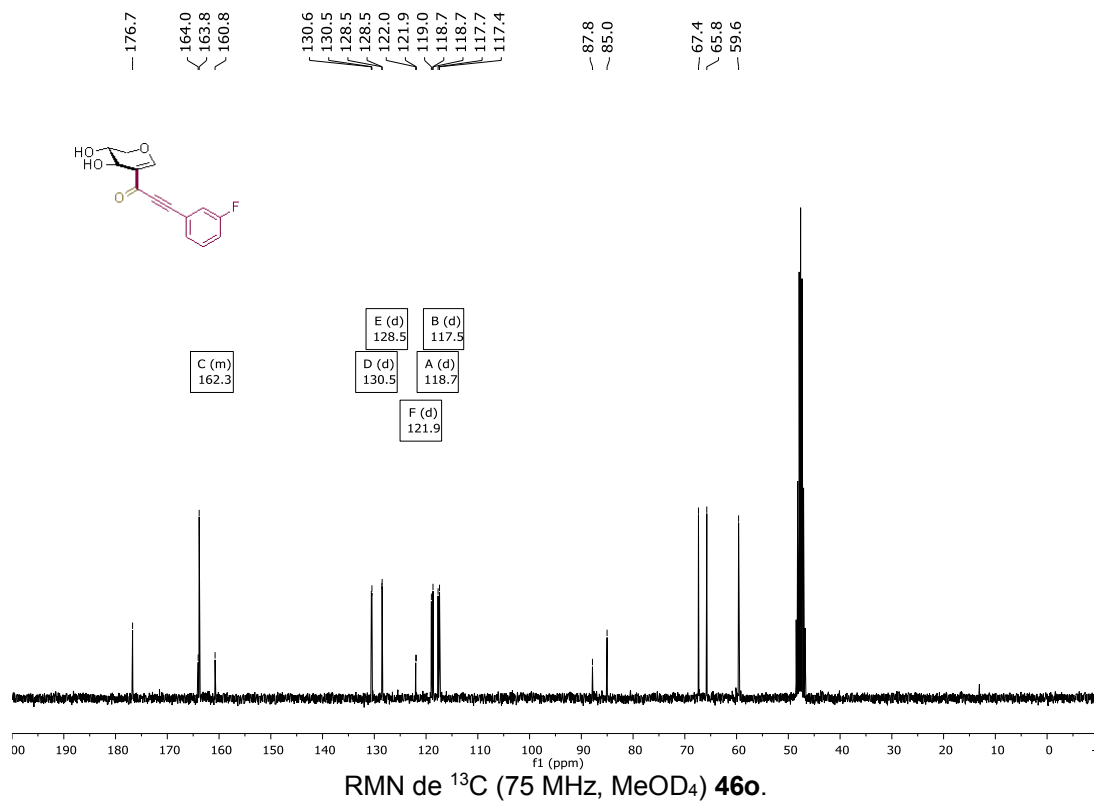
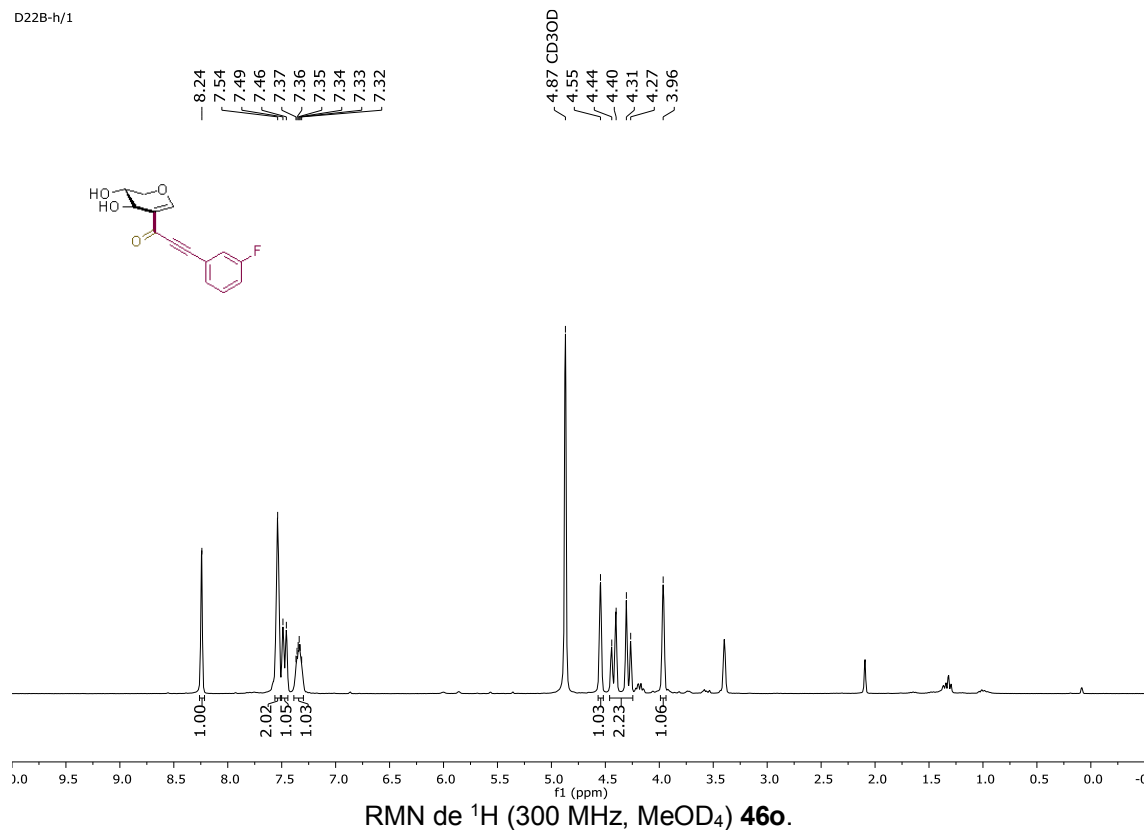


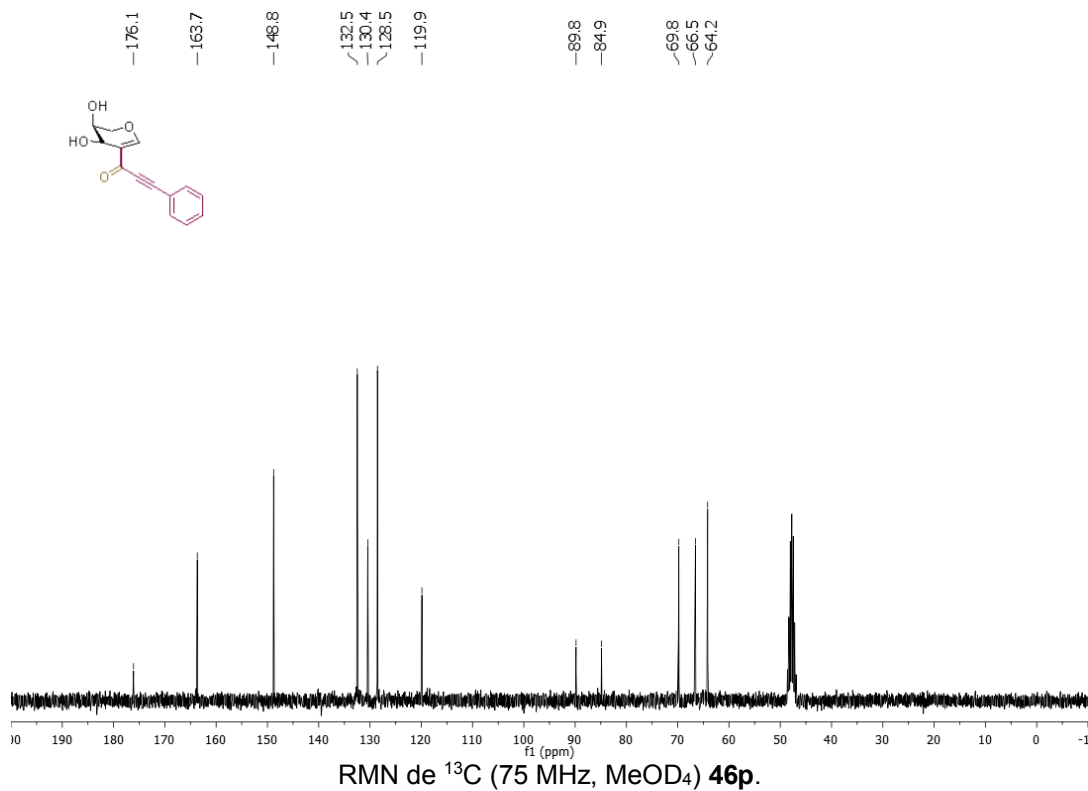
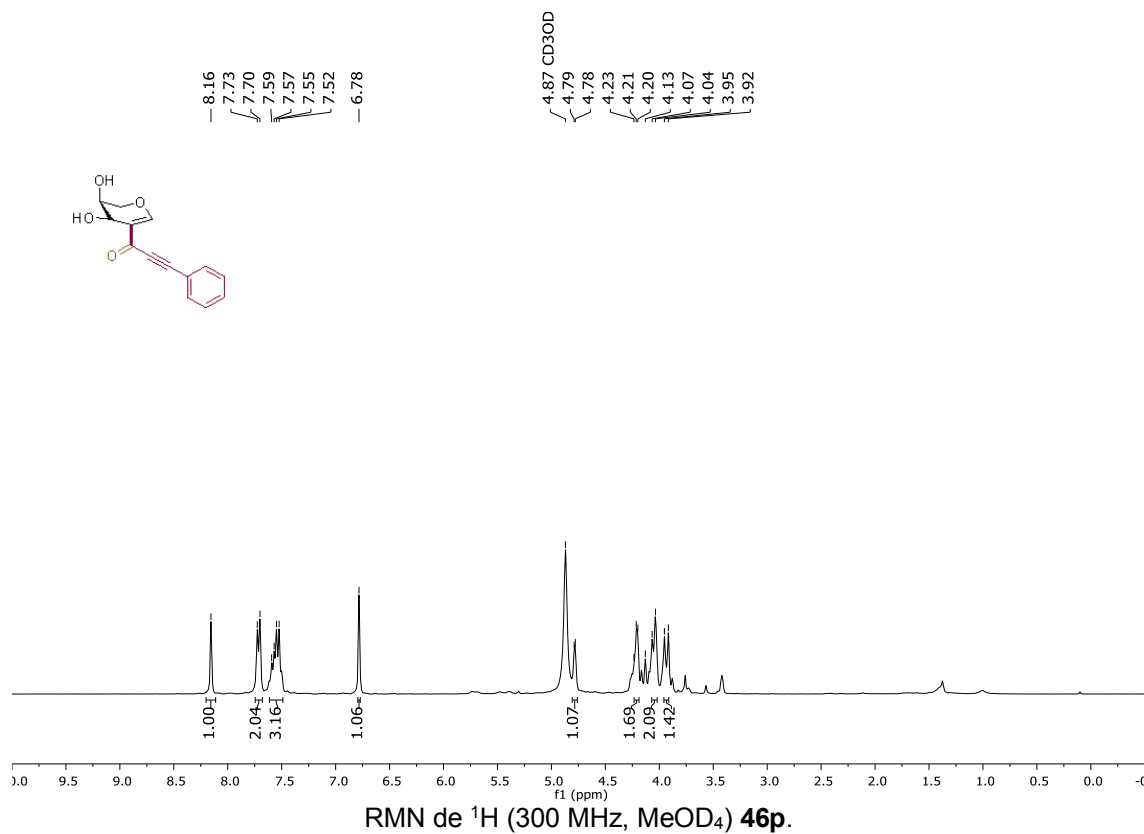






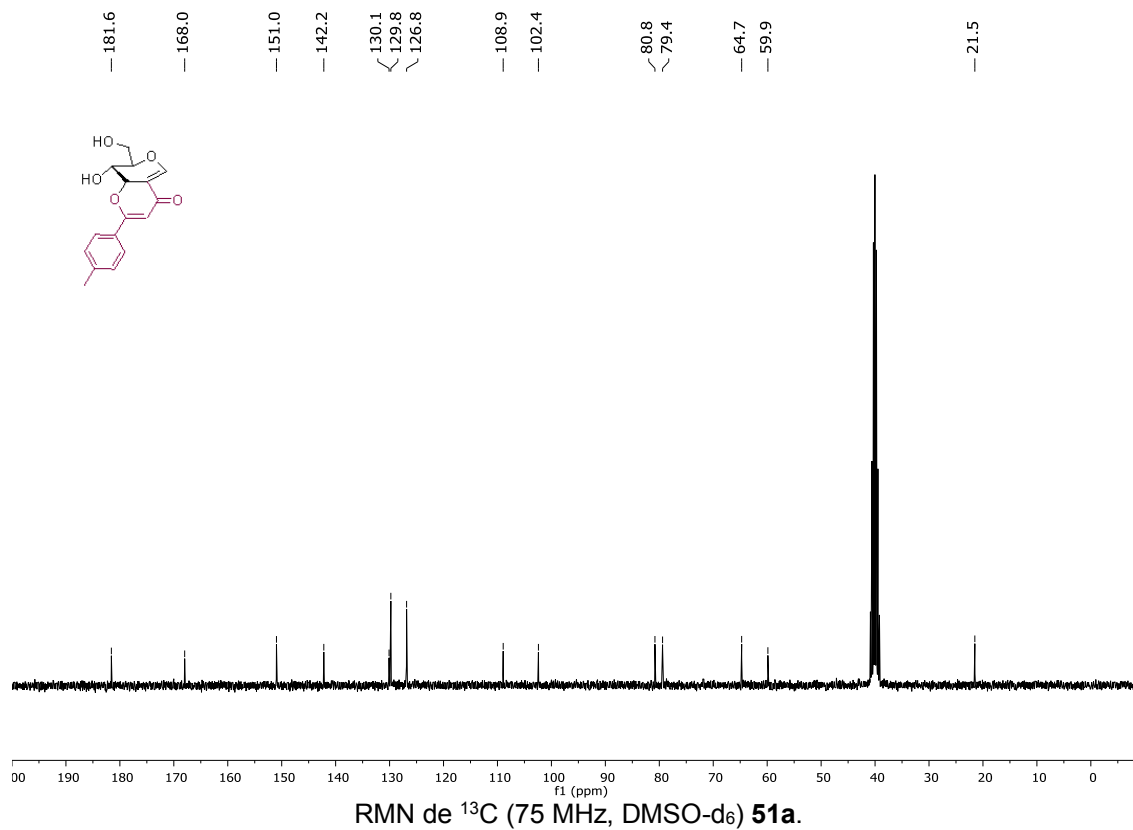
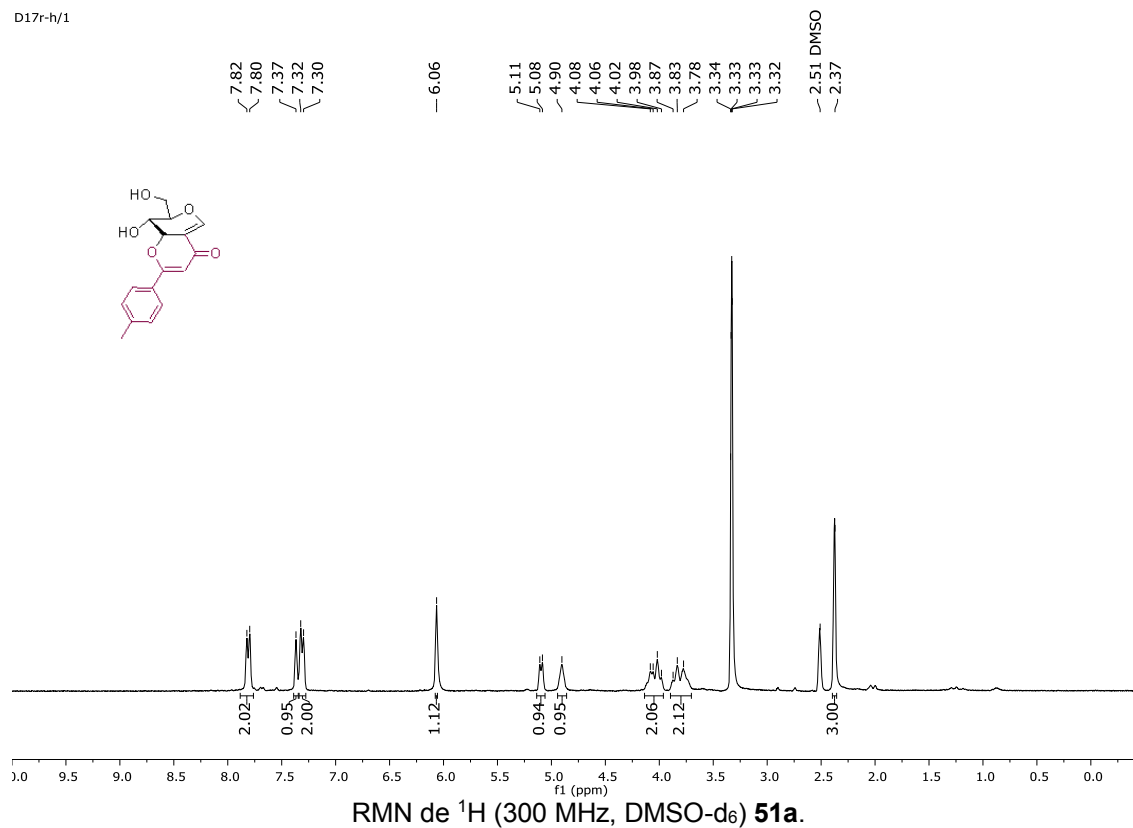
D22B-h/1

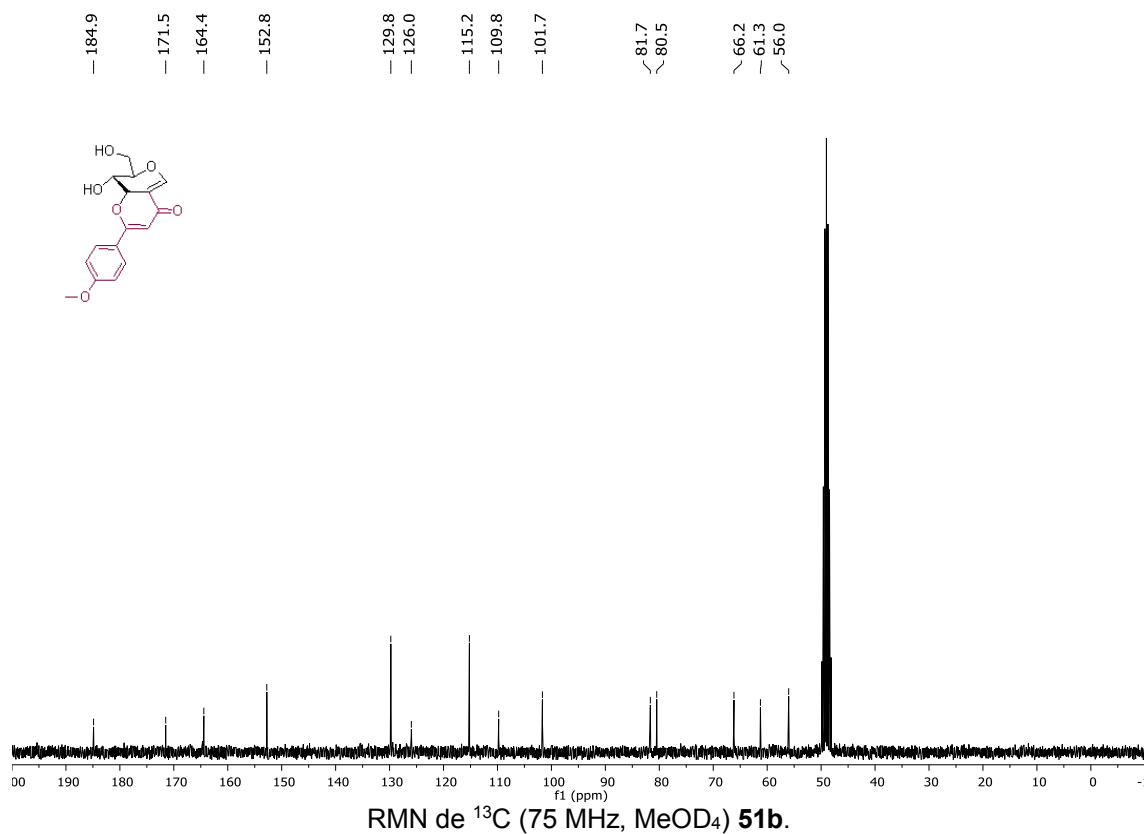
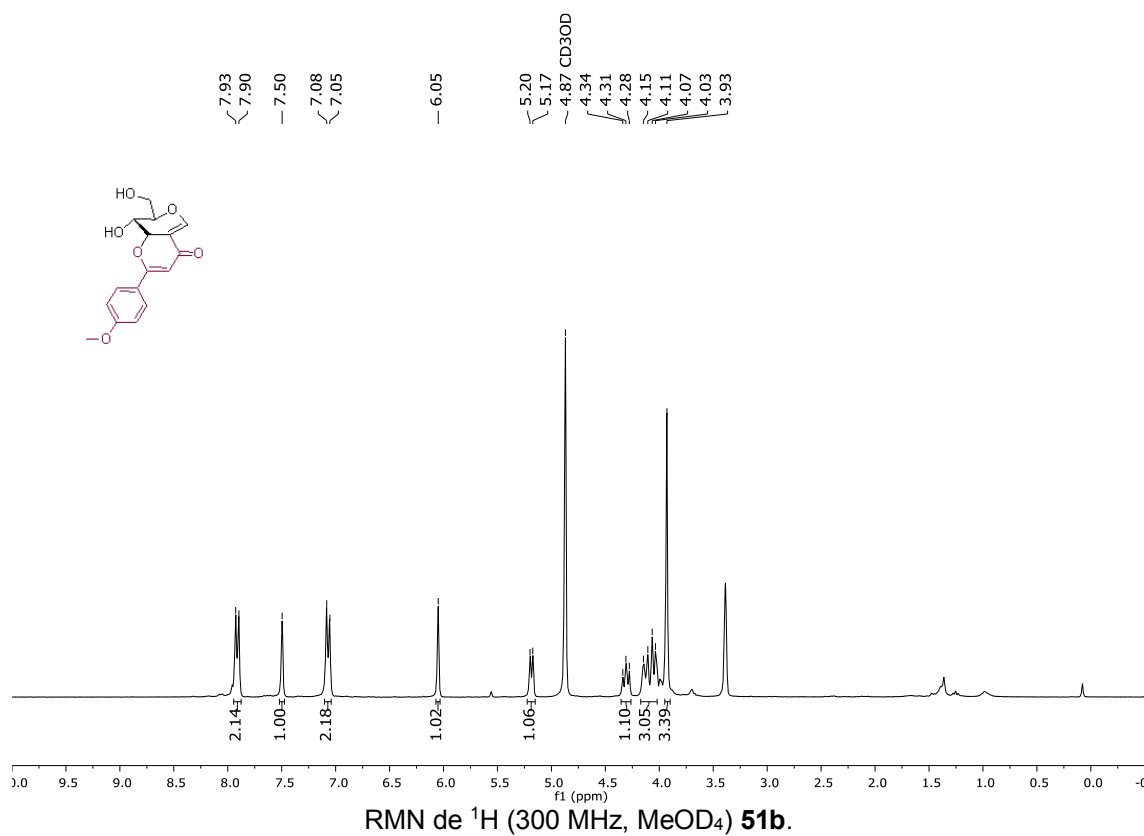


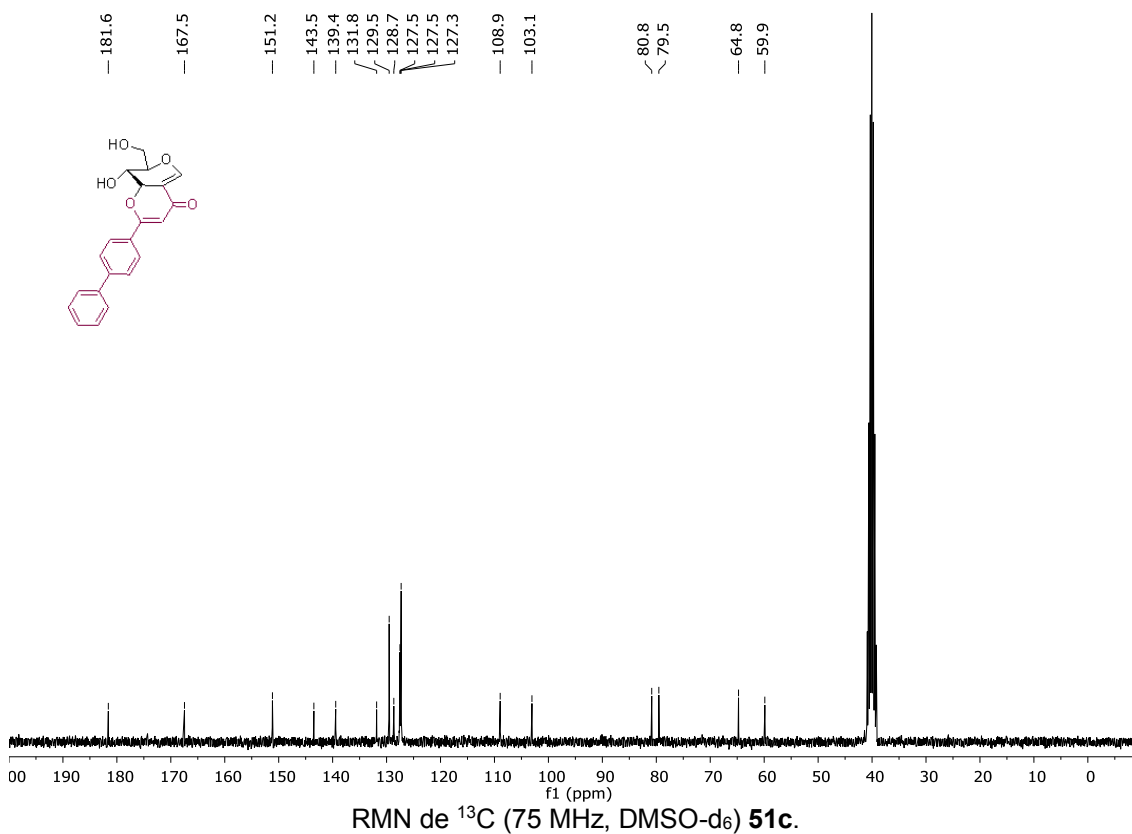
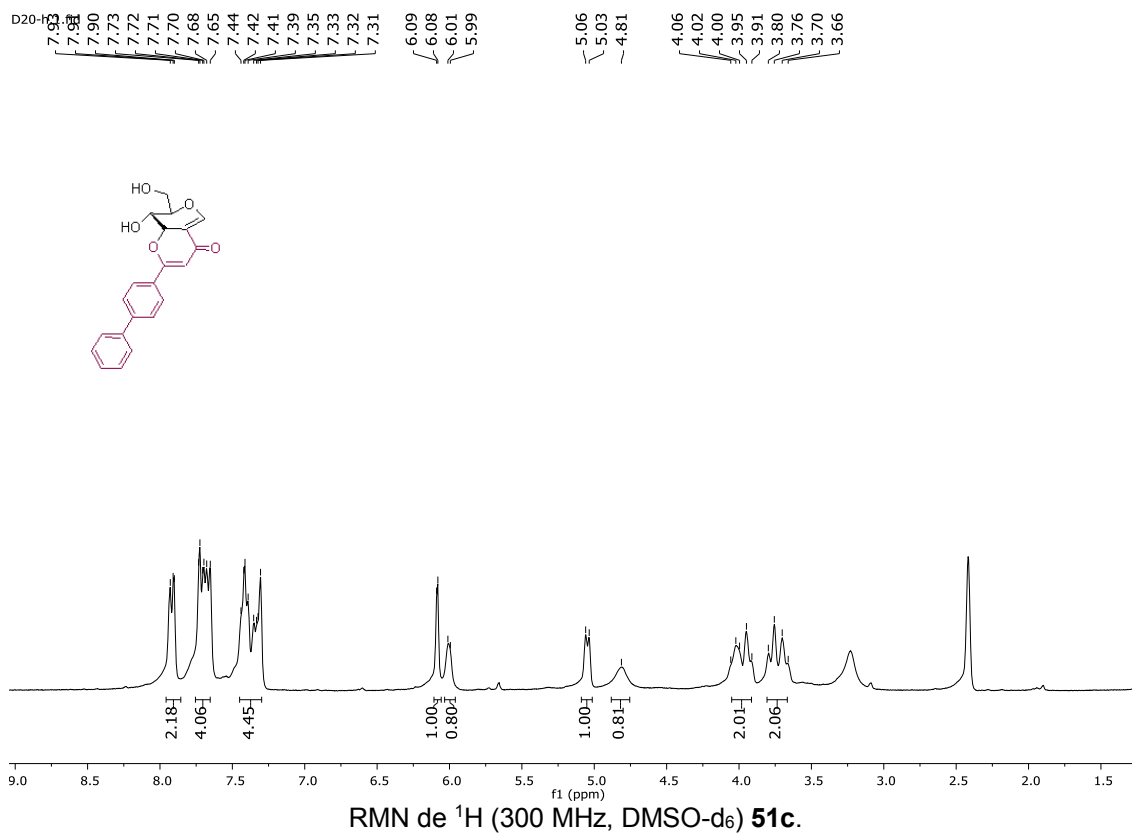




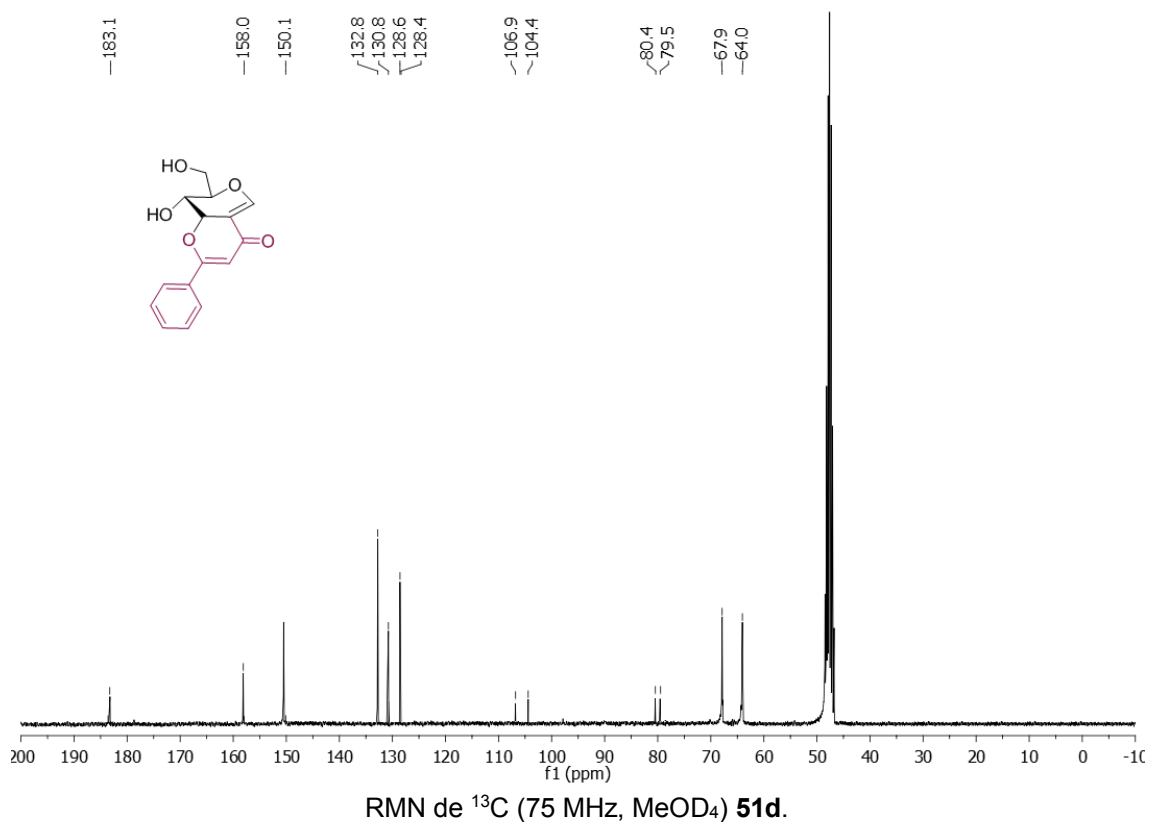
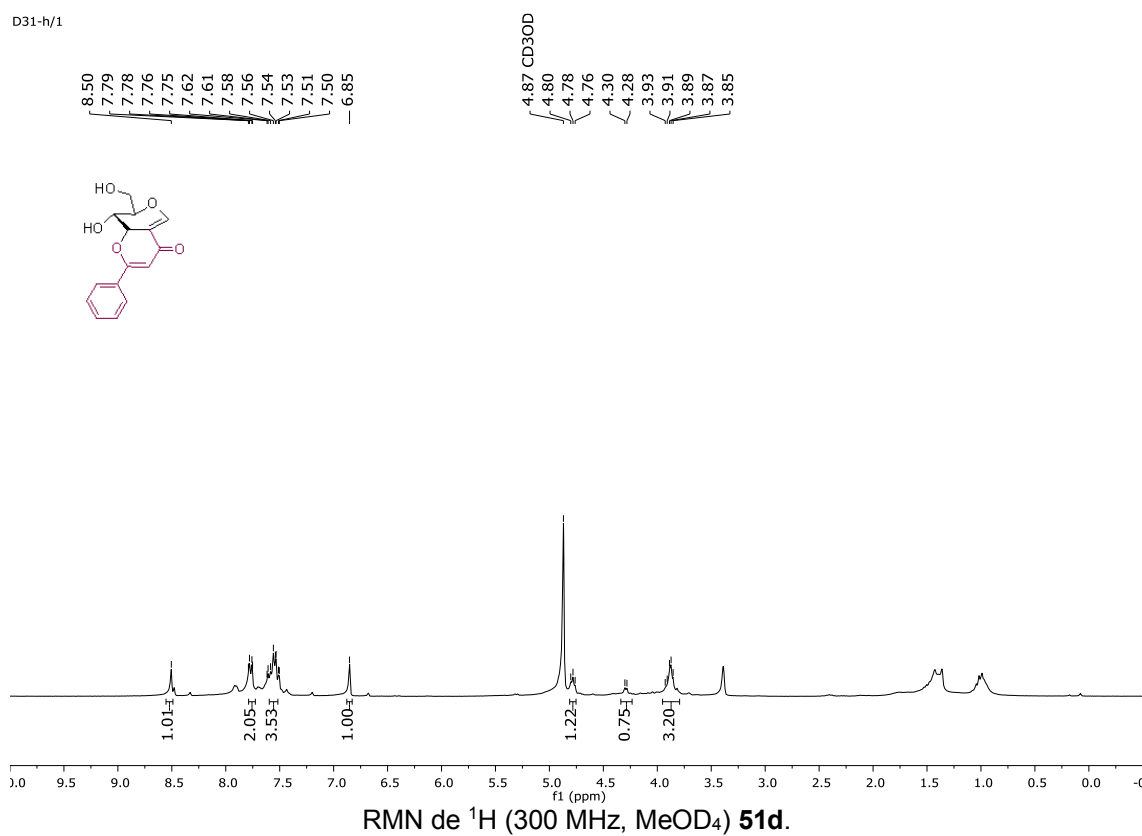
D17r-h/1

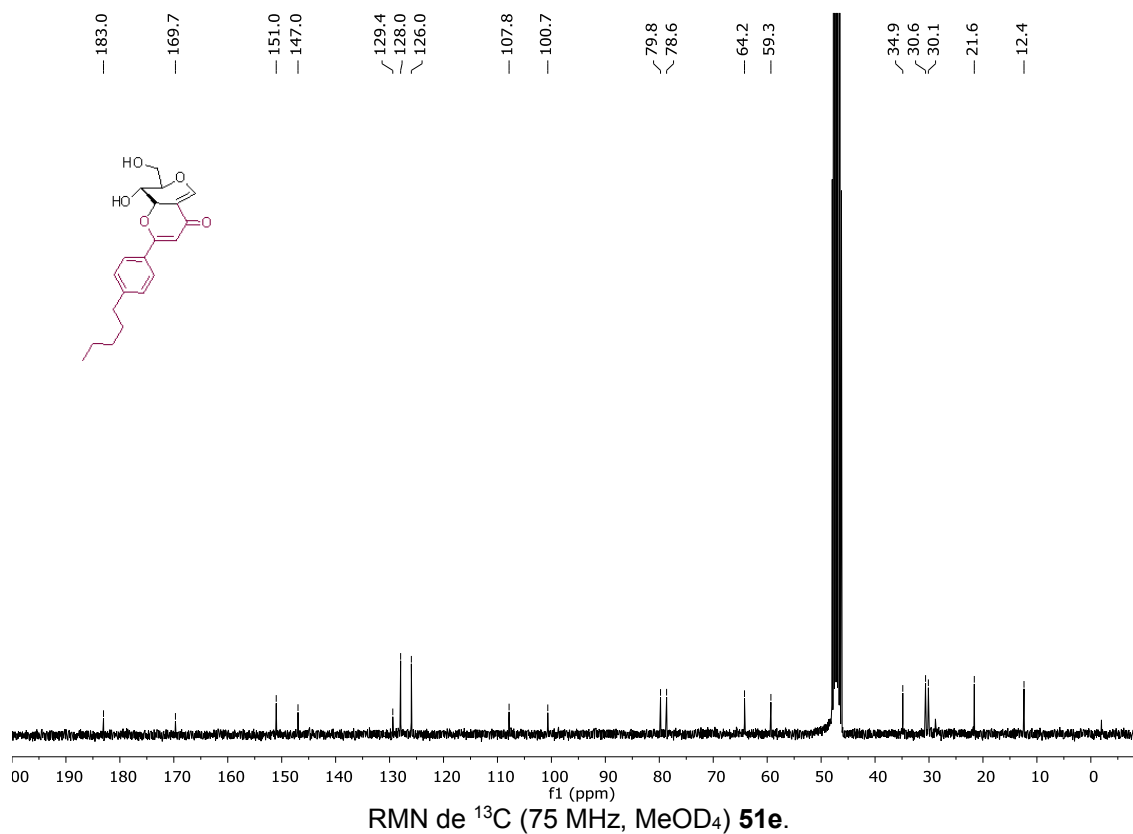
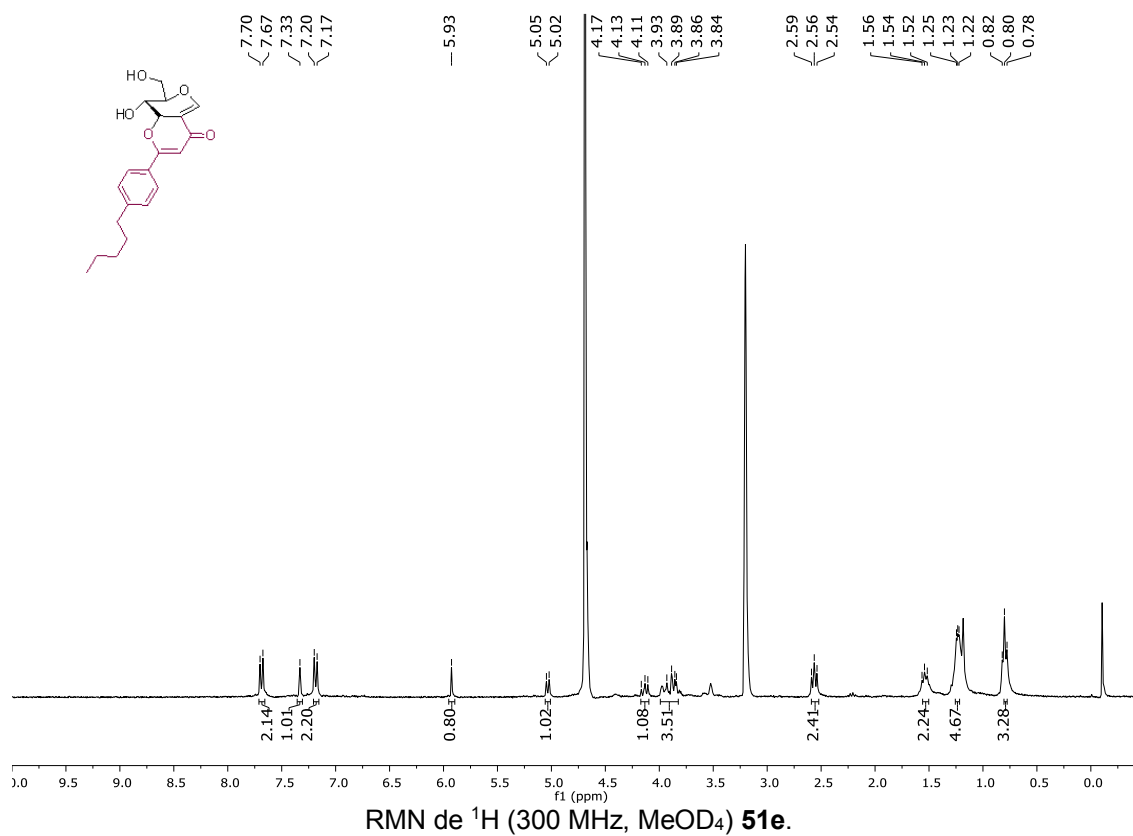




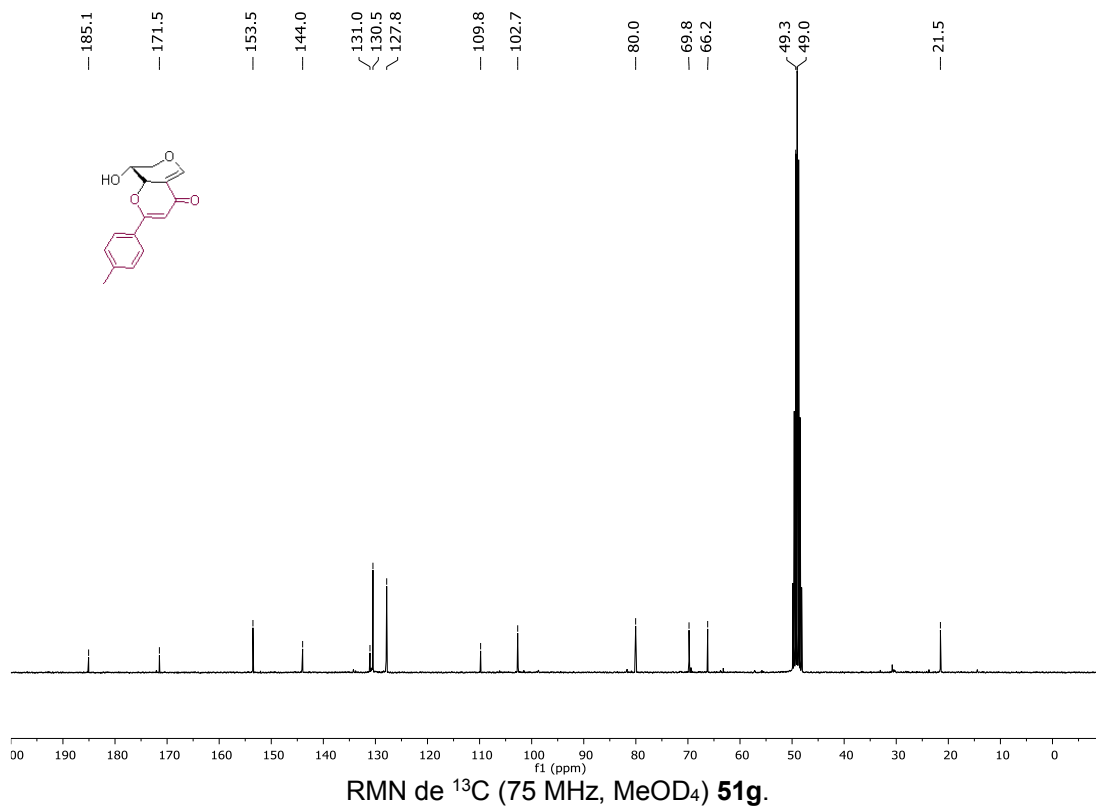
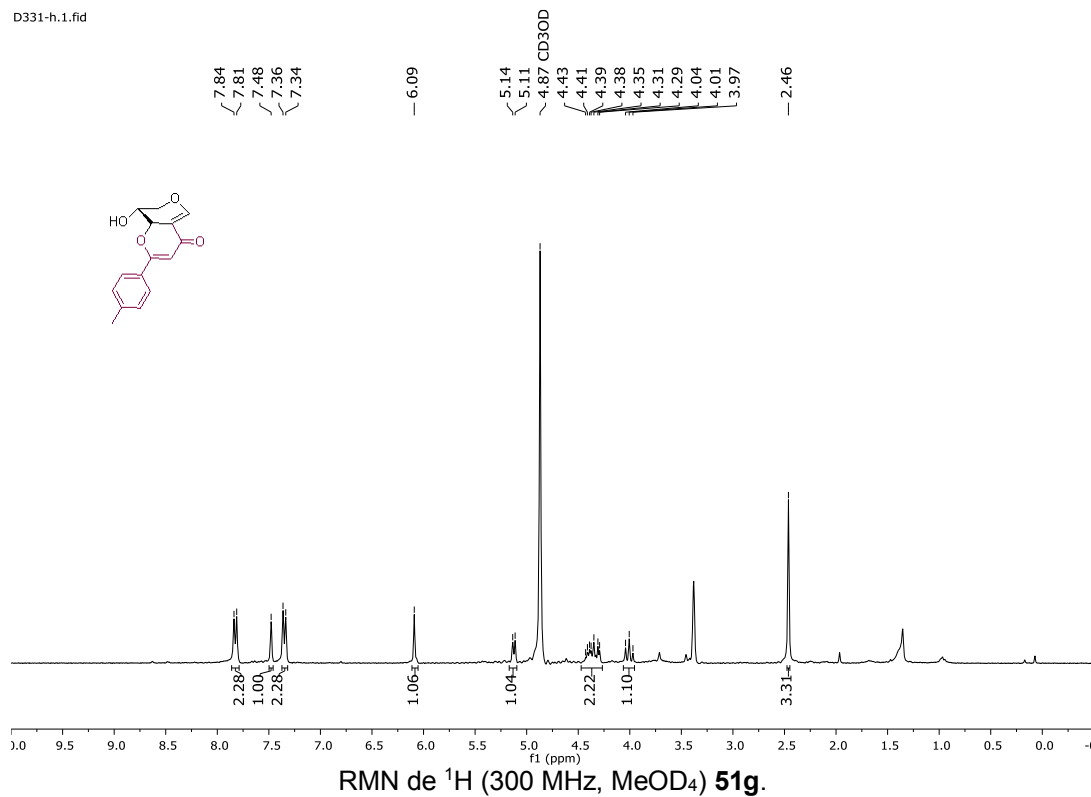


D31-h/1





D331-h.1.fid



12 FICHA DO ALUNO

9138 - 10201604 / 1 - Mariana Pompílio Darbem Rocha

**Email:** marianadarbem@usp.br  
**Data de Nascimento:** 14/02/1992  
**Cédula de Identidade:** RG - 1.872.841 - MS  
**Local de Nascimento:** Estado do Mato Grosso do Sul  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Graduação:** Bacharel em Química - Universidade Federal da Grande Dourados - Mato Grosso do Sul - Brasil - 2014  
**Mestrado:** Mestre em Química - Área: Química (1) - Universidade Federal da Grande Dourados - Mato Grosso do Sul - Brasil - 2016

**Curso:** Doutorado  
**Programa:** Fármaco e Medicamentos  
**Área:** Insumos Farmacêuticos  
**Data de Matrícula:** 06/02/2017  
**Início da Contagem de Prazo:** 06/02/2017  
**Data Limite para o Depósito:** 05/08/2021  
**Orientador:** Prof(a). Dr(a). Helio Alexandre Stefani - 06/02/2017 até 22/07/2021 Email: hstefani@usp.br  
**Proficiência em Línguas:**  
Inglês, Aprovado em 06/02/2017  
**Data de Aprovação no Exame de Qualificação:** Aprovado em 12/04/2019

**Data do Depósito do Trabalho:** 10/05/2021  
**Título do Trabalho:** "Reações de acoplamento carbonilativo envolvendo C2-glicosídeos"  
**Data Máxima para Aprovação da Banca:** 24/06/2021  
**Data de Aprovação da Banca:** 12/05/2021  
**Data Máxima para Defesa:** 25/08/2021  
**Data da Defesa:** 22/07/2021  
**Resultado da Defesa:** Aprovado

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor de 20/04/2013 até 28/03/2018).

**Última ocorrência:** Matrícula de Acompanhamento em 15/03/2021

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5712-7/2	Introdução à Síntese de Fármacos	06/03/2017	15/05/2017	150	10	100	A	N	Concluída
QFL5947-3/1	Conceitos Básicos de Espectroscopia (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	17/08/2017	29/11/2017	150	10	100	A	N	Concluída
FBA5728-4/6	Aprimoramento Pedagógico	03/04/2018	30/04/2018	60	4	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Simpósio 19th Tetrahedron Symposium de 26 - 29 Junho 2018, Riva del Garda, Italia. (2)	26/06/2018	29/06/2018	-	1	-	-	-	-
FBF5779-3/4	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	15/03/2019	17/05/2019	90	6	88	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Simpósio " 20th Tetrahedron Symposium 18 - 21 Junho de 2019" , Bangkok, Tailândia. (2)	18/06/2019	21/06/2019	-	1	-	-	-	-
Atividade do Programa	estágio supervisionado do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE) (2)	01/07/2019	30/11/2019	-	1	-	-	-	-
FBF5838-1/1	Tópicos Avançados em Fármaco e Medicamentos (Bioorganic Chemistry) (3)	29/10/2019	04/11/2019	30	2	100	A	N	Concluída
Atividade do Programa	publicação de Artigo: "Artigo: ", $\beta$ -Unsaturated 2-Ketoglycosides via PdCatalyzed Carbonylative	16/06/2020	16/06/2020	-	2	-	-	-	-



Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
	Heck Reaction of 2-Iodoglycals (European Journal of Organic Chemistry), <a href="https://doi.org/10.1002/ejoc.202000846">https://doi.org/10.1002/ejoc.202000846</a> (2)								
Atividade do Programa	publicação de Artigo: "Palladium-Catalyzed Thio- and Selenocarbonylation of 2-Iodoglycals (ChemCatChem), <a href="https://doi.org/10.1002/cctc.201901403">https://doi.org/10.1002/cctc.201901403</a> . Mariana P. Darbem, Henrique A. Esteves, Isadora M. de Oliveira, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani ChemCatChem. 2020, 12, 576583. (2)	18/12/2020	18/12/2020	-	2	-	-	-	-

**Disciplinas:**

**Estágios:**

**Total:**

**Créditos Atribuídos à Tese:**

167

**Observações:**

1) Curso com validade nacional, de acordo com o disposto na Portaria nº 1.325, de 21.09.2011.

**Observações:**

2) Créditos atribuídos de acordo com o Artigo 64 do Regimento de Pós-Graduação e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 14/04/2021

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

3) Disciplina(s) cursada(s) voluntariamente pelo(a) candidato(a) após ter cumprido as exigências regulamentares

**Conceito a partir de 02/01/1997:**

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

**Comissão julgadora da tese de doutorado:**

NUSP	Nome	Vínculo	Função
58231	Helio Alexandre Stefani	FCF - USP	Presidente
100721	Antonio Luiz Braga	UFSC - Externo	

**Comissão julgadora da tese de doutorado:**

NUSP	Nome	Vínculo	Função
3667010	Nelson Luis de Campos Domingues	FUFGD - Externo	
5090592	Alcindo Aparecido Benito dos Santos	IQ - USP	

**Este documento eletrônico dispensa carimbo e assinatura. Sua autenticidade pode ser comprovada fornecendo-se o código de controle na seguinte página da Universidade de São Paulo: <https://uspdigital.usp.br/iddigital>**

Documento emitido às 12:44:12 horas do dia 04/08/2021 (hora e data de Brasília)

Código de controle: LWX5-7VBW-YZH7-RKIL

Código de controle válido até: 04/09/2021

## 13 ARTIGOS

# Palladium-Catalyzed Thio- and Selenocarbonylation of 2-Iodoglycals

Mariana P. Darbem,<sup>[a]</sup> Henrique A. Esteves,<sup>[a]</sup> Isadora M. de Oliveira,<sup>[b]</sup> Daniel C. Pimenta,<sup>[c]</sup> and Hélio A. Stefani<sup>\*[a]</sup>

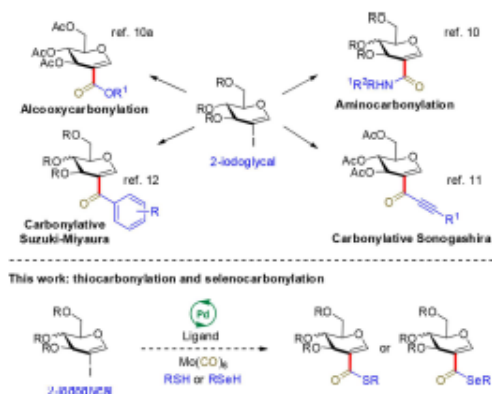
The carbonylative cross-coupling reactions of 2-iodoglycals with thiols and selenols in the presence of molybdenum hexacarbonyl as a solid source of carbon monoxide is described. This methodology permitted the synthesis of 29 C2-glycosides

bearing thioester and selenoester functionalities in moderate to excellent yields and high functional group tolerance. Moreover, this communication describes the first catalytic carbonylative coupling reaction of selenols with a carbon electrophile.

C2-Glycosides are a class of carbohydrates in which a sugar derivative is connected to an aglycone through a C–C bond. This modification increases the stability of these molecules towards hydrolysis by enzymes *in vivo*, making them important surrogates of natural O-glycosides in a variety of medicinal applications.<sup>[1]</sup>

Inspired by these features, many methodologies for the synthesis of C2-glycosides based on different strategies have been developed over the years, such as radical coupling,<sup>[2]</sup> Michael addition<sup>[3]</sup> and the use of pre-functionalized substrates, e.g., glycosyl halide<sup>[4]</sup> or 2-iodoglycals. This last class of compounds is especially important as it allows the modular connection of several carbon and heteroatom-containing groups via cross-coupling chemistry. Suzuki-Miyaura,<sup>[5]</sup> Heck,<sup>[6]</sup> Sonogashira<sup>[7]</sup> and Buchwald-Hartwig-Migita<sup>[8]</sup> reactions are some of those already described for 2-iodoglycals.

Our group and others, on the other hand, have adopted a slightly different approach for this substrate using carbonylative coupling reactions, which allows a straightforward formation of useful carbon-containing functional groups in a mild and



Scheme 1. Carbonylative functionalizations of 2-iodoglycals.

**Glycosides**

## $\alpha,\beta$ -Unsaturated 2-Ketoglycosides via Pd-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of 2-Iodoglycals

Mariana P. Darbem,<sup>[a]</sup> Henrique A. Esteves,<sup>[b]</sup> Isadora M. de Oliveira,<sup>[b]</sup> and Hélio A. Stefani<sup>\*[a]</sup>

**Abstract:** The synthesis of C-glycosides is of great importance in the field of carbohydrate chemistry given its ubiquity in biologically active molecules. Herein, we describe a protocol for the Pd-catalyzed carbonylative Heck reaction of activated

olefins and 2-iodoglycals. A variety of  $\alpha,\beta$ -unsaturated 2-ketoglycosides were obtained in up to 89 % yield using D-glucal, D-galactal, D-xylal, and L-arabinal derivatives.



## RSC Advances

PAPER

[View Article Online](#)  
[View Journal](#) | [View Issue](#)



Cite this: *RSC Adv.*, 2019, 9, 9468

Received 21st January 2019  
Accepted 14th March 2019

DOI: 10.1039/c9ra00523d  
[rsc.li/rsc-advances](http://rsc.li/rsc-advances)

## Synthesis of D-glyco-alkynone derivatives via carbonylative Sonogashira reaction†

Mariana P. Darbem,<sup>a</sup> C. Henrique A. Esteves,<sup>a</sup> Isadora M. de Oliveira,<sup>b</sup> Joel S. Reis,<sup>a</sup> Daniel C. Pimenta<sup>c</sup> and Hélio A. Stefani<sup>id</sup> <sup>\*a</sup>

A carbonylative Sonogashira coupling approach to the synthesis of glyco-alkynones is described. Eighteen examples were obtained in moderate to nearly quantitative yields under mild conditions employing Mo(CO)<sub>6</sub> as a safe carbon monoxide source. Functionalization of the alkynyl moiety via cycloaddition with organic azides provided six examples of glyco-triazoles.

NJC

PAPER




Cite this: *New J. Chem.*, 2019,  
43, 696

Received 6th September 2018,  
Accepted 29th November 2018

DOI: 10.1039/c8nj04540b

rsc.li/njc

## Synthesis of amidoglucals and glucal esters *via* carbonylative coupling reactions of 2-iodoglucal using $\text{Mo}(\text{CO})_6$ as a CO source†

Mariana P. Darbem,<sup>a</sup> Karina S. Kanno,<sup>a</sup> Isadora M. de Oliveira,<sup>b</sup>  
C. Henrique A. Esteves,<sup>a</sup> Daniel C. Pimenta<sup>c</sup> and Hélio A. Stefani \*<sup>a</sup>

The synthesis of amidoglucals and glucal esters in good to high yields using 2-iodo-3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal as a substrate,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  as a carbon monoxide source and  $\text{PdCl}_2$  as a catalyst is reported. This procedure shows advantages when compared to other published methodologies, as it is carried out in one pot relying on short reaction times at mild temperatures, under ligand-free conditions and with only one equivalent of  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ .