

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

RENAN DOS SANTOS FERRARINI

**Organoteluretos Vinílicos e Alquílicos O-
funcionalizados: Aplicação na Síntese Assimétrica de
 γ -Butirolactonas Bioativas e Feromônios**

Versão corrigida da Tese

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
09/11/2011

RENAN DOS SANTOS FERRARINI

**Organoteluretos Vinílicos e Alquílicos O-
funcionalizados: Aplicação na Síntese Assimétrica de
 γ -Butirolactonas Bioativas e Feromônios**

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

Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto

São Paulo
2011



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA



**“Organoteluretos vinílicos e alquílicos *O*-funcionalizados:
aplicação na síntese assimétrica de γ -butirolactonas bioativas
e feromônios”**

RENAN DOS SANTOS FERRARINI

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências – Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. João Valdir Comasseto
(Orientador e Presidente)

Profa. Dra. Liliana Marzorati
IQ – USP

Prof. Dr. Cassius Vinicius Stevani
IQ – USP

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza
UFRJ

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha
UFABC

SÃO PAULO
02 de dezembro de 2011

“Esta parte da minha vida, esta pequena parte, se chama FELICIDADE.”

Chris Gardner em “À procura da Felicidade”

A Deus, acima de tudo, por iluminar meu caminho até o dia de hoje.

A minha família, Edécio, Nadir e Cadu, pelo amor, pelos ensinamentos e por acreditarem em mim. Sem vocês eu não conseguiria chegar até aqui.

A Dona Neide, minha segunda mãe. Obrigado por me acolher e me ajudar nos momentos de dificuldade. Obrigado pelas palavras nos momentos onde eu não sabia o que pensar.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Comasseto, pelas incontáveis oportunidades oferecidas em seu grupo de pesquisa. Hoje saio uma pessoa diferente da que entrou em 2005, pelas coisas que vivenciei em seu laboratório. Agradeço todo o respeito e consideração que sempre teve por mim e desejo o que há de melhor ao senhor.

Ao Professor Alcindo, por me ensinar fazer Síntese Orgânica de bancada, pela oportunidade de trabalhar com seu grupo e pelos vários momentos de descontração.

Ao meu tio Márcio, por me acomodar em sua casa em São Paulo, em um momento onde eu beirava a exaustão pelas viagens diárias de ida e volta para Jundiaí. Cara, um pedaço disso tudo é seu também.

Ao grande amigo Brunão Bassora, por ser um homem exemplar. Mano, obrigado pelas várias cachaças, risadas e momentos inesquecíveis. Se um dia você ler essa tese, saiba que parte dela é sua.

Ao grande amigo Rogério Tico, pela amizade, por todos esses anos de convívio, pelos cafés, pelas colaborações, pelas caronas e por muitas outras coisas. Desejo sucesso total para você e para a Lica, vocês são pessoas raras nesse mundo.

Aos caras das antigas: Zé Fogo, Zink, Fabiano, Mulla, Cadu, Artur, Joelzinho, Fabrício, Pati, Cris, Amarello, Cosmo, Bailarino.

Aos caras atuais: Brunão, ML, Zetão, Rafinha, Tati, Japonês, Mixa, Augusto, Edson, Piovan e Rebeca.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa, por ajudarem a enriquecer esse trabalho.

A Dona Rosa, pessoa simples e sábia e ao Alex, pessoa inteligente e lisa. Peças fundamentais que ajudaram a engrenagem rodar nesses anos.

Aos colegas de graduação, em especial, Rafa, Renatão, Ed, Lys e Thais.

Aos colegas do Laboratório do Professor Leandro H. Andrade.

Aos colegas espalhados em outros laboratórios desse IQ e da USP.

Aos funcionários da Central Analítica, pelo profissionalismo e qualidade nas análises.
Em especial ao Márcio Nardelli, um grande cara.

Aos funcionários das Seções de Graduação e de Pós-Graduação, pelos serviços e favores prestados.

Aos funcionários do Almoxarifado e da Central de Resíduos, em especial ao David e a Patrícia, pelos vários favores.

A FAPESP pela bolsa concedida e ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

Obrigado a todos!

RESUMO

Ferrarini, R. S. **Organoteluretos Vinílicos e Alquílicos O-funcionalizados: Aplicação na Síntese Assimétrica de γ -Butirolactonas Bioativas e Feromônios**. 2011. (196 páginas). Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A presente tese de doutorado descreve a integração de metodologias sintéticas da química de organoteluretos desenvolvidas nos últimos anos pelo grupo. Especialmente a hidroteluração de cetonas α,β -insaturadas, a resolução cinética enzimática de hidróxi-teluretos e a reação de troca Te/Li. Tais metodologias, empregadas em sequência, possibilitaram a obtenção de blocos sintéticos versáteis na preparação de reagentes organometálicos funcionalizados e enantiomericamente enriquecidos. Esse protocolo mostrou-se eficiente na preparação de uma variedade de produtos naturais, como por exemplo, feromônios de insetos-praga e butirolactonas com atividades biológicas relevantes.

O trabalho foi dividido em duas partes. Estudou-se a reatividade e o emprego de organoteluretos alquílicos (sp^3) e vinílicos (sp^2) O-funcionalizados, na síntese dos produtos naturais citados acima.

Na primeira parte do trabalho estudou-se a utilização de organoteluretos vinílicos. Esta classe de compostos foi preparada a partir da hidroteluração de alquinonas, os intermediários carbonílicos foram reduzidos com $NaBH_4$, fornecendo uma mistura racêmica de hidróxi-teluretos vinílicos. Esses compostos foram submetidos à resolução cinética enzimática, empregando a lipase, disponível comercialmente, Novozyme[®] 435. Os resultados, quanto à excessos enantioméricos e rendimentos foram bons, possibilitando a obtenção de hidróxi-teluretos vinílicos enantiomericamente enriquecidos em até 96% e.e. Na etapa seguinte, efetuou-se a reação de troca Te/Li, gerando um reagente organometálico funcionalizado, denominado 1,4-(C,O) diânion vinílico de lítio. Pela eletronegatividade do átomo de lítio possibilitar vários tipos de transmetalagens, esse intermediário é de grande valia em síntese orgânica. Na presença de eletrófilos, como CO_2 , esse diânion apresentou boa reatividade, gerando α -alquil- γ -butenolidas, após hidrólise em meio ácido. Tais butenolidas, constituíram-se como esqueleto avançado na síntese da (+)-Blastimicinona, (-)-Blastimicinolactol, (+)-Antimicinona, (-)-NFX-2 e todos os isômeros da Acaterina, em bons rendimentos globais. Esses compostos apresentam atividades antifúngicas, antitumorais e inibitórias de enzimas relacionadas à Arteriosclerose, respectivamente.

Na segunda parte do trabalho estudou-se a utilização de um organotelureto alquílico em particular. Obtido a partir da hidroteluração da metil-vinil-cetona e redução *in situ*, do intermediário carbonílico. A mistura racêmica obtida foi resolvida através de resolução cinética enzimática, empregando a lipase, disponível comercialmente, Novozyme[®] 435. Os resultados, quanto a excessos enantioméricos e rendimentos foram bons, possibilitando a obtenção dos dois enantiômeros do respectivo hidróxi-telureto alquílico em excessos enantioméricos de até 99%. Na etapa seguinte, efetuou-se a reação de troca Te/Li, gerando um reagente organometálico funcionalizado, denominado 1,4-(C,O) diânion alquílico de lítio que foi transmetalado para uma série organocupratos. Ao reagir-lo com tosilatos específicos e realizar *work-up* com Ac₂O, obteve-se uma série de feromônios de insetos-praga (*C. pisi*, *M. destructor* e *D. muller*) em bons rendimentos.

Palavras-chave: Hidroteluração, Organoteluretos, Troca Te/Li, Organometálicos, Feromônios, γ -Butirolactonas.

ABSTRACT

Ferrarini, R. S. **Vinyl and Alkyl O-functionalized Organotellurides: Application in the Asymmetric Synthesis of Bioactive γ -Butyrolactones and Pheromones.** 2011. (196 pages). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This PhD thesis describes the integration of synthetic methodologies involving organotellurides chemistry developed in recent years by the group, especially hydrotelluration of α,β -unsaturated ketones, enzymatic kinetic resolution of hydroxytellurides and Te/Li exchange reaction. These methods, used together, made it possible to obtain versatile synthetic blocks which were used in the preparation of functionalized and enantiomerically enriched organometallic reagents, featuring a synthetic key step in preparing a variety of natural products, such as Insect Pheromones and Butyrolactones with relevant biological activities.

This work was divided into two parts. We studied the reactivity and the application of alkyl (sp^3) and vinyl (sp^2) O-functionalized organotellurides, in the synthesis of natural products cited above.

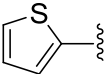

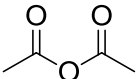

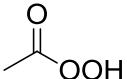
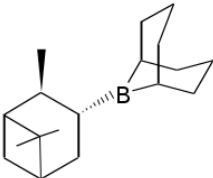
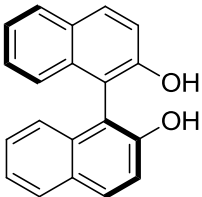
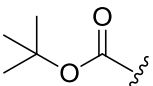
In the first part of the work we studied the use of vinyl organotellurides. This class of compounds was prepared from hydrotelluration of alkynones, carbonyl intermediates were reduced with $NaBH_4$ giving a racemic mixture of hydroxy-vinyl tellurides. These compounds were subjected to enzymatic kinetic resolution, using the lipase Novozyme™ 435. The results, as the yields and enantiomeric excesses were good yielding hydroxy-vinyl tellurides with enantiomeric excesses up to 96%. In the next step we performed the Te/Li exchange reaction, generating a functionalized organometallic reagent, known as lithium 1,4-(C,O) vinyl dianion. According to the characteristics of the electronegative atom of lithium, this intermediate is of great value in organic synthesis. In the presence of electrophiles such as CO_2 showed good reactivity generating α -alkyl- γ -butenolides after acid hydrolysis. Such Butyrolactones constituted themselves as a skeleton for the synthesis of advanced (+)-Blastmycinone, (-)-Blastmycinolactol, (+)-Antimycinone, (-)-NFX-2 and all isomers of Acaterin in good overall yields. These compounds have antifungal and antitumor activity and inhibitory enzymes related to arteriosclerosis, respectively.

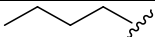
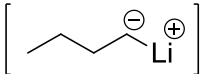
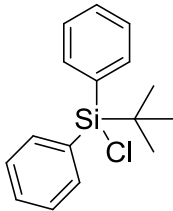
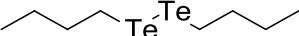

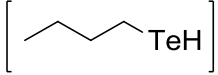
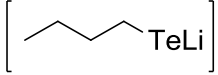
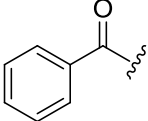
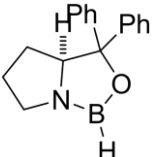
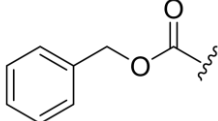
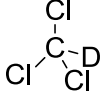
In the second part of the work we studied the use of a specific alkyl organotelluride obtained by hydrotelluration of methyl vinyl ketone and in situ reduction of carbonyl intermediate by $NaBH_4$. The racemic mixture was submitted to enzymatic kinetic resolution using the lipase Novozyme™ 435. The results, as the yields and enantiomeric excesses were good, allowing to

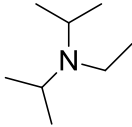
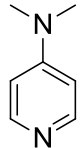
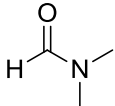
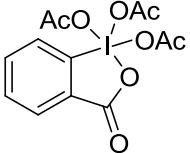





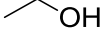
obtain the two enantiomers of the corresponding hydroxy-alkyl telluride with enantiomeric excess of up to 99%. In the next step we performed the Te/Li exchange reaction, generating a functionalized organometallic reagent, known as lithium 1,4- (C,O) alkyl dianion that was used for the transmetallation for several organocuprate which when reacted with tosylates and perform specific work-up provided a number of pheromones of pest insects (*C. pisi*, *M. destructor* and *D. mulleri*) in good yields.

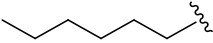
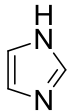



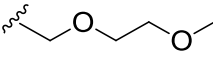
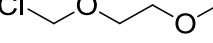
Keywords: Hydrotelluration, Organotellurides, Te/Li Exchange Reaction, Organometallics, Pheromones, γ -Butyrolactones.

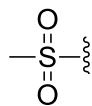
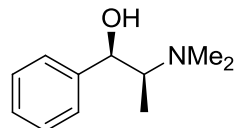
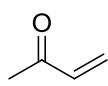
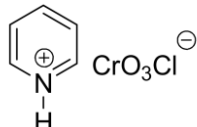
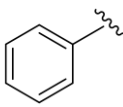
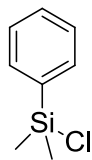
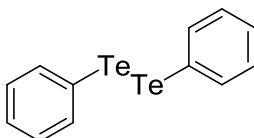
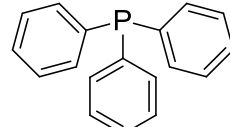
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

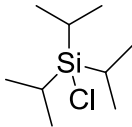

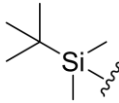
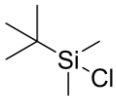
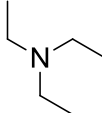


Símbolo ou Sigla	Significado	Estrutura
$[\alpha]_D^T$	Rotação óptica a 589 nm (raia D do espectro do sódio) e uma temperatura T	
(ap)	Aparente	
α	Posição alfa	
β	Posição beta	
γ	Posição gama	
δ	Deslocamento Químico	
λ	Comprimento de Onda	
2-Th	2-Tienila	
Ac	Grupo Acila	
Ac ₂ O	Anidrido Acético	
AcOH	Ácido Acético	
AcOOH	Ácido Peracético	
(R)-Alpine Borana®	B-3-Pinanil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano	
(S)-Binol	(S)-Bi-naftol	
Boc	tert-Butoxicarbonila	

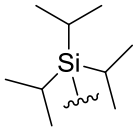
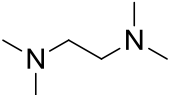
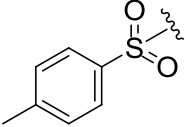
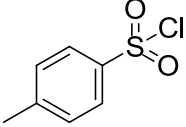
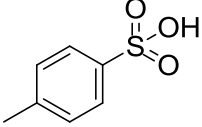
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butila	
ⁿ BuLi	ⁿ Butil-lítio	
^t BuPh ₂ SiCl	Cloreto de <i>terc</i> -butildifenilsilano	
ⁿ Bu ₂ Te ₂	Di- <i>n</i> -butilditelureto	
ⁿ Bu ₂ Te	Di- <i>n</i> -butiltelureto	
ⁿ BuTeH	<i>n</i> -Butiltelurool	
ⁿ BuTeLi	<i>n</i> -Butilteluroolato de Lítio	
Bz	Benzoíla	
°C	Graus Celsius	
<i>c</i>	Concentração	
CAL-B	Lipase de <i>Candida antarctica</i> Fração B	
CAS	Chemical Abstracts Service	
(S)-CBS	Oxazaborolidina de Corey-Bakshi-Shibata	
Cbz	Formiato de Benzila	
CCD	Cromatografia em Camada Delgada	
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado	
CG	Cromatografia Gasosa	
CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas	

Conv.	Conversão	
d	Dubleto	
dd	Duplo Dupleto	
ddd	Duplo Duplo Dupleto	
DIPEA	Diisopropiletilamina	
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil-4-Aminopiridina	
DMF	Dimetilformamida	
DMP	Periodinana de Dess-Martin	
DMS	Dimetilsulfeto	
DMSO	Dimetilsufóxido	
dq	Duplo Quarteto	
dt	Duplo Tripleto	
DHP	Diidropirano	
<i>E</i>	Enantiosseletividade	
e.e.	Excesso Enantiomérico	
ent-	Enantiômero	
Et	Etila	
Et ₂ O	Éter Etilico	
EtOH	Etanol	
E ⁺	Eletrófilo	
Eq.	Equivalente	

EMAR	Espectrometria de Massas de Alta	
	Resolução	
ESI	Ionização por Electrospray	
GRE	Grupo Retirador de Elétrons	
GP	Grupo Protetor	
Hz	Hertz	
h	Hora	
Hept	Hepteto	
ⁿ Hex	<i>n</i> -Hexila	
Im	Imidazol	
IV	Espectroscopia de Infravermelho	
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	
<i>J</i>	Constante de Acoplamento	
kPa	Pascal 10 ³	
LAH	Hidreto de Alumínio e Lítio	LiAlH ₄
m/z	Razão massa/carga	
[M ⁺]	Íon molecular	
[M+H]	Íon molecular mais hidrogênio	
[M+Na]	Íon molecular mais sódio	
m	Multiplete	
Me	Metila	H ₃ C— 
MeCHO	Acetaldeído	
MeCOCl	Cloreto de Acetila	
MEM	2-Metoxietoximetila	
MEMCl	Cloreto de 2-Metoxietoximetila	
MHz	Hertz 10 ⁶	
min	Minuto	

mM	mol.L ⁻¹ (10 ⁻³)	
Ms	Mesila	
<i>N</i> -Me-efedrina	Efedrina <i>N,N</i> -dimetilada	
MVK	Metil-vinil-cetona	
nOe-DIFF	Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy	
PCC	Clorocromato de Piridínio	
p.e.	Ponto de Ebulição	
p.f.	Ponto de Fusão	
Ph	Fenila	
PLU/g	Hidrólise de Unidades de Laureato de Propila por grama	
PhMe ₂ SiCl	Cloreto de Dimetilfenilsilano	
Ph ₂ Te ₂	Difenilditelureto	
ppm	Partes por Milhão	
PPh ₃	Trifenilfosfina	

${}^1\text{Pr}_3\text{SiCl}$	Cloreto de Tri- <i>iso</i> -propilsilano	
Py	Piridina	
q	Quarteto	
quint	Quinteto	
R	Grupo Orgânico	
rac-	Mistura Racêmica	
r.d.	Razão Diastereoisomérica	
R_f	Fator de Retenção	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
s	Singleto	
sext	Sexteto	
sl	Singleto Largo	
t	Tripleto	
t.a.	Temperatura Ambiente	
TBDMS	Grupo <i>tert</i> -Butildimetilsilano	
TBDMSCl	Cloreto de <i>tert</i> -Butildimetilsilano	
TEA	Trietilamina	
THF	Tetraidrofurano	
THP	Tetraidropirano	

TIPS	Grupo Triisopropilsilano	
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletenodiamina	
t_r	Tempo de Retenção	
Ts	Tosila	
TsCl	Cloreto de Tosila	
TsOH	Ácido <i>p</i> -Toluenosulfônico	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura de α , β , γ , δ -lactonas e exemplos de lactonas com atividade biológica.	35
Figura 2. Estruturas de compostos naturais relevantes com a unidade γ -butirolactônica.	36
Figura 3. Estruturas de alguns metabólitos de hidrólise das Antimicinas.	37
Figura 4. Estruturas dos quatro estereoisômeros da Acaterina.	38
Figura 5. (A) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 16 e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 16 e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.	44
Figura 6. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto 16	45
Figura 7. Representação dos problemas de separação dos organoteluretos por cromatografia gasosa.	48
Figura 8. Cromatogramas de determinações dos excessos enantioméricos de 10 , 11 , 10a e 11a	49
Figura 9. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 10 e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 10 e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.	51
Figura 10. Faixa do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 8 . Obs: a faixa espectral equivalente ao composto 7 apresenta deslocamentos, multiplicidades e constante de acoplamentos similares.	57
Figura 11. Espectro de RMN nOe-DIFF de 2	60
Figura 12. Cromatogramas em fase estacionária quiral da mistura racêmica de 1 (<i>rac-1</i>) (direita) e do produto enantiomericamente enriquecido 1 (esquerda).	62
Figura 13. Cromatograma, em fase estacionária quiral, de uma mistura de 28 e 29	67
Figura 14. Cromatogramas, em fase estacionária quiral, de 28a e 29a , obtidos após resolução cinética enzimática de 28	68
Figura 15. Cromatograma, em fase estacionária quiral, de 28b	68
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 27a e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio.	71
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 27a e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio.	74
Figura 18. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 24a e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 24a e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.	76

Figura 19. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto 24a	77
Figura 20. Modelo de redução de 24a com NaBH_4 e Cromatograma da mistura diastereoisomérica 23a (1:1 r.d.).....	78
Figura 21. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 23a e atribuições de alguns sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 23a e atribuições de alguns sinais.	81
Figura 22. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto 23a	82
Figura 23. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 22a e atribuições de alguns sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 22a e atribuições de alguns sinais.	85
Figura 24. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 6a e atribuições dos sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 6a e atribuições dos sinais.	87
Figura 25. Compostos Orgânicos de Telúrio e suas propriedades Organolépticas.	92
Figura 26. Estrutura e Bioatividade do Feromônio (<i>R</i>)-Japonilure.....	96
Figura 27. Estrutura de alguns feromônios historicamente importantes.....	97
Figura 28. Componentes das blendas feromonais de <i>C. pisi</i> , <i>D. mulleri</i> e <i>M. destructor</i>	99
Figura 29. (A) Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 37 e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 37 e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.	103
Figura 30. Espectro de RMN de ^{125}Te (63,2 MHz, CDCl_3) do composto 37	104
Figura 31. (A) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 30a e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 30a e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.	113
Figura 32. Dados de análise polarimétrica de 30a	113
Figura 33. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 31 e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 31 e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.....	116
Figura 34. Dados de análise polarimétrica de 31	117
Figura 35. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 33 e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 33 e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.....	122
Figura 36. Dados de análise polarimétrica de 33	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados de otimização de resolução cinética enzimática de 13 e 14	46
Tabela 2. Resultados de adição de silil-cupratos à β -angelica lactona (AL).....	53
Tabela 3. Eficiência sintética na preparação de 1-4	63
Tabela 4. Resultados de otimização de resolução cinética enzimática de 28	65
Tabela 5. Resultados de otimização da hidrólise enzimática de 29a	66
Tabela 6. Reações de tentativa de redução enantiosseletiva de 24a	83
Tabela 7. Valores de análise polarimétrica de 6a-d	89
Tabela 8. Resolução cinética enzimática de 37	105
Tabela 9. Reações do diânion 37c e derivados de transmetalção com eletrófilos de <i>n</i> -Butila.	106
Tabela 10. Eficiência sintética na preparação de 30 , 30a , 31 , 33 e 34	124

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
LISTA DE FIGURAS	19
LISTA DE TABELAS	21
SUMÁRIO	22
CAPÍTULO I	26
1.1. INTRODUÇÃO	27
1.1.1. A Química de Organoteluretos Vinílicos.....	27
1.1.2. Compostos Organometálicos	32
1.1.3. γ -Butirolactonas.....	35
1.2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS.....	39
1.2.1. Síntese da (+)-Blastimicinona (1), (-)-Blastimicinolactol (2), (+)-Antimicinona (3) e (-)-NFX-2 (4)	39
1.2.2. Síntese dos Quatro Estereoisômeros da Acaterina (6a-d)	40
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
1.3.1. Síntese da (+)-Blastimicinona (1), (-)-Blastimicinolactol (2), (+)-Antimicinona (3) e (-)-NFX-2 (4)	41
1.3.1.1. <i>γ-Butil-teluro-álcoois Alílicos Enantiomericamente Enriquecidos – Aplicação das Reações de Troca Te/Li na Preparação de α-alquil-γ-butenolidas</i>	41
1.3.1.2. <i>Adições 1,4- Diastereosseletivas de Silil-Cupratos e Oxidações de Fleming-Tamao – Preparação de (+)-blastimicinona (1), (-)-blastimicinolactol (2), (+)-antimicinona (3) e (-)-NFX-2 (4).....</i>	52
1.3.2. Síntese dos Quatro Estereoisômeros da Acaterina (6a-d)	64

1.3.2.1. Resolução Cinética Enzimática do 1-Decin-3-ol (28) e Preparação das Alquinonas 24a-b	64
1.3.2.2. Hidroteluração das Alquinonas 25a-b e Redução das γ -butil-teluro-enonas 24a-b – Obtenção dos γ -Butil-teluro-álcoois Alílicos 23a-b	74
1.3.2.3. Reações de Troca Te/Li dos γ -Butil-teluro-álcoois Alílicos 23a-b – Síntese dos quatro Estereoisômeros da Acaterina (6).....	83
1.4. CONCLUSÕES	90
CAPÍTULO II	91
2.1. INTRODUÇÃO	92
2.1.1. Preparação e Aplicação de Organoteluretos Alquílicos.....	92
2.1.2. Feromônios de Insetos Praga	95
2.2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS	100
2.2.1. Síntese dos Feromônios de <i>C. pisi</i> (30) e (31), <i>D. mulleri</i> (30a) e <i>M. destructor</i> (33) e (34).....	100
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	101
2.3.1. Síntese dos Feromônios de <i>C. pisi</i> (30) e (31), <i>D. mulleri</i> (30a) e <i>M. destructor</i> (33) e (34).....	101
2.3.1.1. Preparação de 37a-b e sua Aplicação na Reação de Troca Te/Li – Alquilação de 1,4-(C,O) Diânions Alquílicos.....	101
2.3.1.2. Síntese dos Feromônios de <i>C. pisi</i> , <i>D. mulleri</i> e <i>M. destructor</i> 30, 30a, 31, 33 e 34	110
2.4. CONCLUSÕES	125
CAPÍTULO III	126
3.1. MATERIAIS E MÉTODOS	127
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS REFERENTES AO CAPÍTULO I	128
3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS REFERENTES AO CAPÍTULO II	142

CAPÍTULO IV	147
REFERÊNCIAS.....	181
SÚMULA CURRICULAR	189

O presente trabalho foi desenvolvido pelo doutorando Renan dos Santos Ferrarini sob orientação do Prof. Dr. João Valdir Comasseto. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Síntese e Aplicação de Compostos de Selênio e Telúrio, situado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

CAPÍTULO I

Organoteluretos Vinílicos O-funcionalizados: Aplicação na Síntese Assimétrica de γ -Butirolactonas Bioativas.

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. A Química de Organoteluretos Vinílicos

O elemento telúrio é um metalóide localizado no bloco-*p* da tabela periódica que exibe um caráter duplo (metálico e não-metálico). Industrialmente, o elemento é empregado na preparação de ligas metálicas e painéis solares, devido as suas excelentes propriedades térmicas, ópticas e elétricas.

A preparação do primeiro composto de telúrio foi relatada há mais de 160 anos, com a síntese do telureto de dietila por Wöhler em 1840.¹ A partir dessa data até a metade do século XX, a química dos compostos orgânicos de telúrio permaneceu adormecida, principalmente pelos comentários imprecisos ao respeito do mau cheiro, toxicidade e instabilidade dos compostos de telúrio. No entanto, o desenvolvimento da química do selênio despertou o interesse da comunidade química pelos análogos de telúrio. Nas últimas décadas, alguns grupos de pesquisa, nacionais e internacionais, se destacaram no estudo desse elemento² em áreas distintas da química, como por exemplo: síntese orgânica,³ atividades toxicológicas e farmacológicas⁴ e a química dos materiais⁵. Além disso, recentemente a química de telúrio foi considerada uma área emergente com grande potencial para pesquisas biológicas.⁶

Pela natureza do trabalho, a seguir destacaremos os avanços na pesquisa sobre o átomo de telúrio, na área de síntese orgânica, mais especificamente na classe de organoteluretos vinílicos.

Entre os organoteluretos, os teluretos vinílicos são os mais pesquisados, devido a sua grande aplicabilidade em química orgânica sintética.⁷ Dentre os métodos de preparação de teluretos vinílicos, destaca-se a reação de hidroteluração, que é uma inserção do telúrio, em sua forma nucleofílica, a triplas ligações.

¹ Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, *35*, 111.

² Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2027.

³ a) Comasseto, J. V.; Clososki, G. C. Cunha, R. L. O. R. *Tellurium in Comprehensive Organometallic Chemistry III* **2007**, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H. (eds.), Elsevier: Amsterdam, vol. 9, pp. 587,.; b) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613.; c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66.

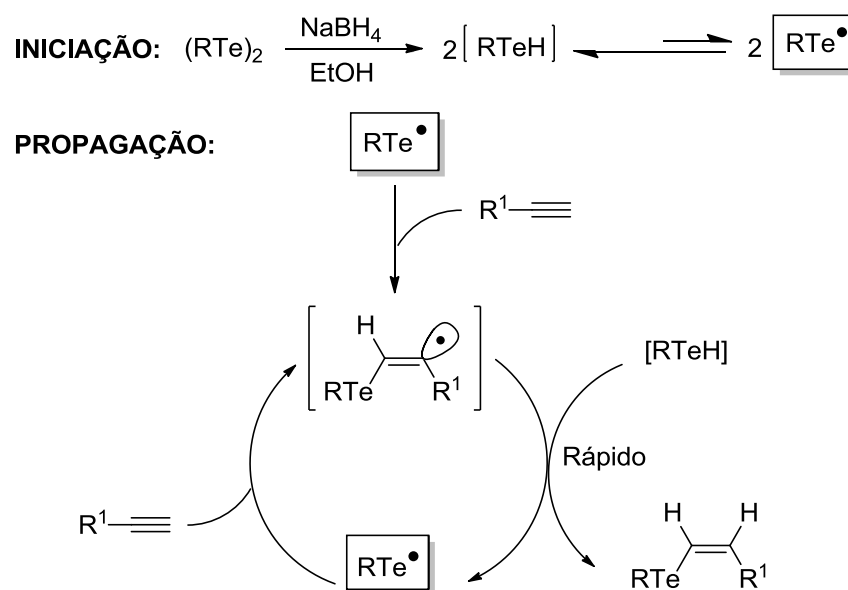
⁴ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

⁵ a) Shen, H.; Wang, H.; Chen, X.; Niu, J. Z.; Xu, W.; Li, X. M.; Jiang, X-D.; Du, Z.; Li, L. S. *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 4756.; b) Rousset, J.; Olsson, P.; McCandless, B.; Lincot, D. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 6550 e referências citadas em ambos os trabalhos.

⁶ Ba, L. A.; Döring, M.; Jamier, V.; Jacob, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4203.

⁷ Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

A hidroteluração de alquinos, como a hidroaluminação,⁸ hidroboração⁹ e a hidrozirconação¹⁰ é um método usual para a preparação de alquenos funcionalizados. Normalmente, a hidrometalação de alquinos fornece *E*-alquenos pela adição *syn* do hidrogênio e do metal à tripla ligação, através de um estado de transição de quatro membros. A hidroteluração de alquinos, por sua vez difere dessas reações, pois o alquino sofre a adição do ânion organoteluroolato através de um mecanismo radicalar (Esquema 1).¹¹ Este tipo de reação leva a formação de teluretos (*Z*)-vinílicos. Esta característica faz da hidroteluração uma reação diferenciada, pela estereosseletividade na preparação de (*Z*)-alquenos.



Nos trabalhos pioneiros, as espécies nucleofílicas de telúrio são geradas *in situ*, por clivagem redutiva dos correspondentes diteluretos de diorganoila com boroidreto de sódio em etanol como solvente. A adição do agente nucleofílico de telúrio à tripla ligação terminal pode levar a mistura de regioisômeros (*syn* e *gem*) (Esquema 2).

⁸ Eisch, J. J. In *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford: Vol. 8, pp 733.

⁹ a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988.; b) Smith, K.; Pelter, A. In *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford: Vol. 8, pp 703.

¹⁰ a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.; b) Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford: Vol. 8, pp 667.

¹¹ Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Miyamoto, S.; Prado, F.; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2006**, *25*, 5059.

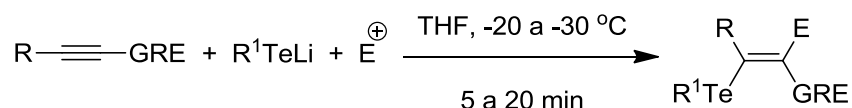
de telúrio com o grupo referido (COOR, CN, SO₂, etc.).¹⁴ Outro desenvolvimento importante nos últimos anos, foi a hidroteluração *in situ*, a partir de telúrio elementar.¹⁵ Nessa reação o organoteluroolato é formado sem a necessidade de manipulação de diteluretos de diorganoila, reagentes com odor desagradável. Para isso usa-se telúrio elementar e ⁿButil-lítio, e posterior adição de solvente prótico, tornando a reação mais rápida, barata e eficiente (Esquema 4).



R= Ph, COOR¹, CN, SO₂, outros

Esquema 4

Uma metodologia análoga de preparação de organoteluretos vinílicos é a eletroteluração, desenvolvida por Marino.¹⁶ Essa é efetuada a partir de organoteluroolato de lítio e um alquino conjugado a um grupo retirador de elétrons. O intermediário aniônico formado pode ser capturado com eletrófilos como aldeídos, cetona, cloretos de trialquilsilanos, entre outros. Esse método pode gerar olefinas tri e tetrassubstituídas que são compostos de difícil obtenção por metodologias tradicionais (Esquema 5).



Esquema 5

Outra abordagem de preparação de organoteluretos vinílicos envolve o uso de reagentes eletrofílicos de telúrio. As duas reações gerais que se destacam são, a Adição de Tetrahaletos de Telúrio a alquinos e a reação de Wittig-Horner com PhTeBr. A primeira reação foi desenvolvida por Petragnani¹⁷ nos anos de 1960, através do tratamento de difenil acetileno com tetracloreto de telúrio (IV) e um *work-up* específico, onde obtinha-se β-clorovinil

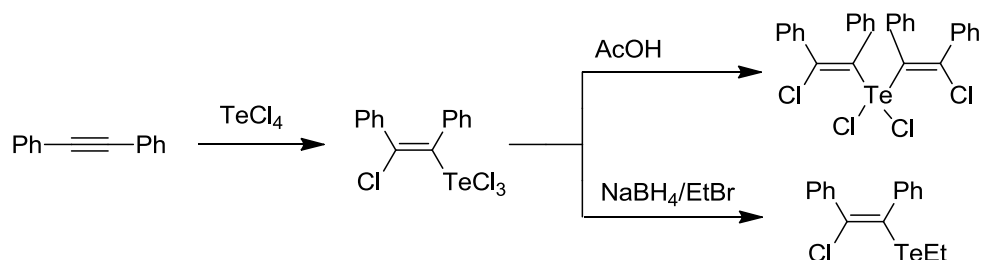
¹⁴ a) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Formiga, H. B.; Silva, N. C.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *623*, 43.; b) Barros, S. M.; Berriel, J.; Comasseto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7353.

¹⁵ Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.

¹⁶ Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291.

¹⁷ a) Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 527.; b) Chieffi, A.; Menezes, P. H. Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 809.

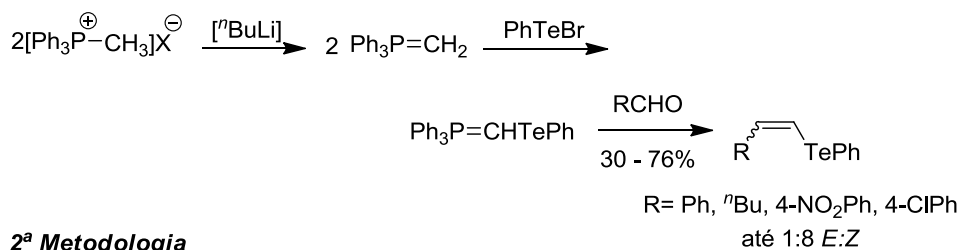
organoteluretos, em uma valência (II) ou (IV) no átomo de telúrio (Esquema 6). Nos anos posteriores, uma série de modificações da reação foram realizadas, com outros tetrahaletos de telúrio e nucleófilos funcionalizados, no entanto a estereo e regioseletividade, na maioria dos casos foi insatisfatória.



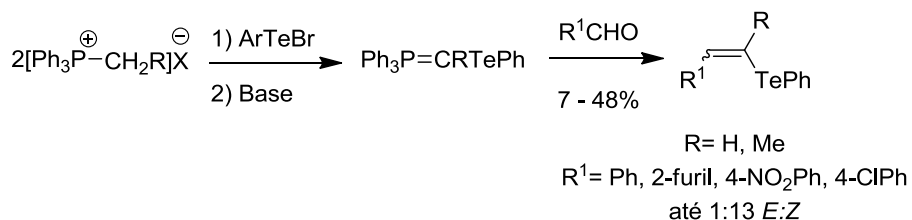
Esquema 6

Outra metodologia é a reação de Wittig-Horner com PhTeBr que foi desenvolvida nos anos de 1990 por Silveira¹⁸, dois métodos foram empregados, a transilação entre um trifenilfosforano e brometo de feniltelurenila e subsequente reação com um aldeído, fornecendo organoteluretos vinílicos com uma estereosseletividade moderada (*E:Z* 1:8). A segunda metodologia consiste na geração de um telurodihaloteluroolato de trifenilfosfônio e reação com um aldeído, fornecendo organoteluretos vinílicos com uma estereosseletividade maior (*E:Z* 1:13) (Esquema 7)

1ª Metodologia



2ª Metodologia

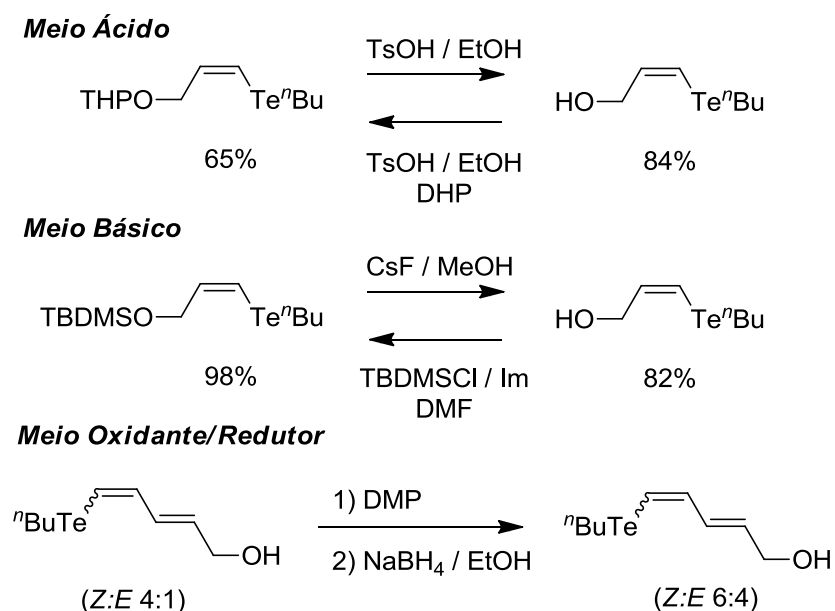


Esquema 7

¹⁸ Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Petragani, N. *Synlett* **1995**, 58.

A estabilidade da ligação C-Te dos organoteluretos vinílicos é um dos grandes atrativos para sua utilização em síntese orgânica, Comasseto e Rahmeier publicaram um importante trabalho¹⁹ em 1997, onde descreveram a utilização desses compostos em diversas condições reacionais, como meios básicos, ácidos e oxidantes/redutores. A ligação em questão manteve-se preservada e em apenas alguns casos verificou-se a isomerização do organotelureto *Z* para o isômero *E* (Esquema 8).

Essa versatilidade foi explorada alguns anos depois para a preparação de feromônios de insetos, que contêm a unidade diênica com estereoquímica (*Z*, *E*).²⁰



Esquema 8

1.1.2. Compostos Organometálicos

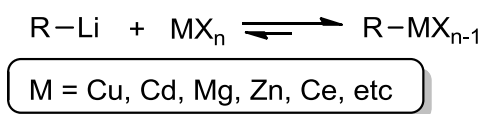
No âmbito da Química Orgânica Sintética, compostos organolítio encontram-se entre os organometálicos mais usados.²¹ Os mesmos podem ser utilizados diretamente na formação de ligações carbono-carbono ou podem ser transformados, via transmetalção, em espécies organometálicas de outros elementos mais eletronegativos do que o lítio. Uma vez que o lítio é

¹⁹ Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 651.

²⁰ Diego, D. G.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7147.

²¹ a) Chinchilla, R.; Nájera, R.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139 e referências citadas.; b) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596.

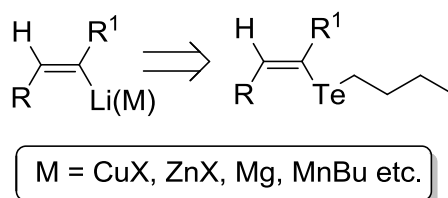
o elemento menos eletronegativo entre aqueles com interesse sintético, sua preparação representa o acesso a praticamente quaisquer dessas espécies organometálicas (Esquema 9).



Esquema 9

Em vista do grande potencial sintético dos compostos organolítio, vários métodos são disponíveis atualmente para a preparação dos mesmos com estruturas mais complexas. Entre os métodos mais utilizados mencionamos a desprotonação de compostos contendo H ácidos e a troca lítio/halogênio ou lítio/metalóide.

Uma alternativa interessante de troca lítio/metalóide consiste no uso de compostos orgânicos de telúrio. A troca telúrio/lítio é uma das mais rápidas entre as reações de troca envolvendo reagentes alquil-lítio.²² Fatores, tais como a elevada estereo e regioseletividade das reações de preparação de teluretos vinílicos, fizeram com que essa rota para compostos organolítio fosse muito explorada para preparação de espécies organometálicas (Esquema 10).²³



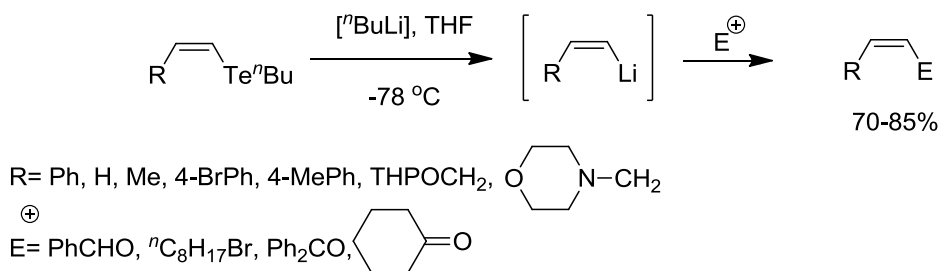
Esquema 10

Um trabalho pioneiro²⁴ sobre a preparação e aplicação de compostos organolítio, através da reação de troca Te/Li foi desenvolvido em nosso laboratório. Foram obtidos diversos reagentes vinil-lítio com estereoquímica Z, que ao reagirem com uma série de eletrófilos, em bons rendimentos, forneceram alquenos com retenção da estereoquímica Z (Esquema 11).

²² a) Reich, H. J., Green, D. P., Phillips, N. H., Borst, J. P., Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, 67, 83.; b) Reich, H. J., Bevan, M. J., Gudmundsson, B. Ö., Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 41, 3436.

²³ Revisões recentes: a) Comasseto, J. V., Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 66.; b) Petragani, N., Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613.; c) Zeni, G., Lüdtke, D. S., Panatieri, R. B., Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032.

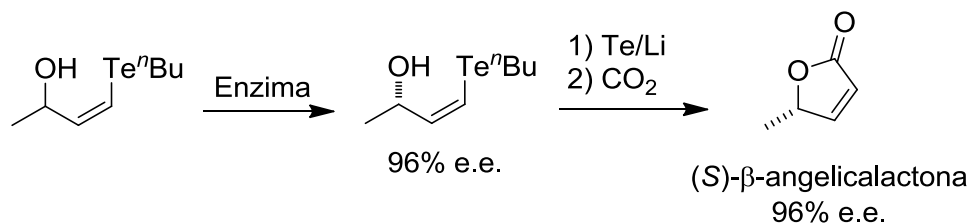
²⁴ Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.



Esquema 11

Alguns anos mais tarde foram realizados estudos de transmetalizações desses reagentes organolítio vinílicos na preparação de reagentes organocobre, que ao serem utilizados em adições conjugadas²⁵ e abertura de epóxidos²⁵, possibilitaram a síntese de moléculas funcionalizadas em poucas etapas sintéticas.

A possibilidade de resolução enzimática de hidróxi-chalcogenetos²⁶ racêmicos, para obtenção desses compostos opticamente ativos complementou a aplicabilidade dessa reação, permitindo o acesso aos reagentes organolítio enantiomericamente enriquecidos, o que abre a perspectiva de sínteses assimétricas²⁷ usando esse protocolo (Esquema 12).



Esquema 12

Reações de troca Te/Li encontram-se hoje bem estabelecidas sob o ponto de vista metodológico. Poucas aplicações sintéticas foram realizadas para a obtenção de produtos naturais para demonstrar sua aplicabilidade sintética. Moléculas como a Macrolactina A e

²⁵ Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975.

²⁶ a) Dos Santos, A. A.; Costa, C. E.; Princival, J. L. Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252.; b) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 473.; c) Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 47.; d) Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Asis, L. F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 55.; e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447.

²⁷ Bassora, B. K.; Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1485.

feromônios de insetos foram sintetizados satisfatoriamente a partir de teluretos vinílicos.^{20,28} Uma das áreas que podem ser exploradas em química orgânica de telúrio, é exatamente a demonstração do grande potencial desses compostos organochalcogênio através de seu uso na síntese de compostos bioativos.

1.1.3. γ -Butirolactonas

As lactonas²⁹ são uma das funções químicas mais encontradas nos produtos naturais, desde compostos de origem animal marinha até fungos, bactérias e plantas terrestres. Suas atividades biológicas vão de função antifúngica/antibiótica até o emprego na indústria como flavorizantes. Estruturalmente, as lactonas com atividade biológica, não seguem uma regra, podendo apresentar unidades de três membros até macrociclos com mais de vinte membros. As lactonas com estrutura mais simplificada, com três, quatro, cinco e seis membros, são classificadas como α , β , γ , δ -lactonas, respectivamente. As γ -lactonas ou γ -butirolactonas são lactonas de cinco membros e se dividem entre as butanolidas (saturadas) e butenolidas (insaturadas), essas duas classes serão abordadas mais profundamente, por fazerem parte dos produtos naturais sintetizados nessa tese (Figura 1).

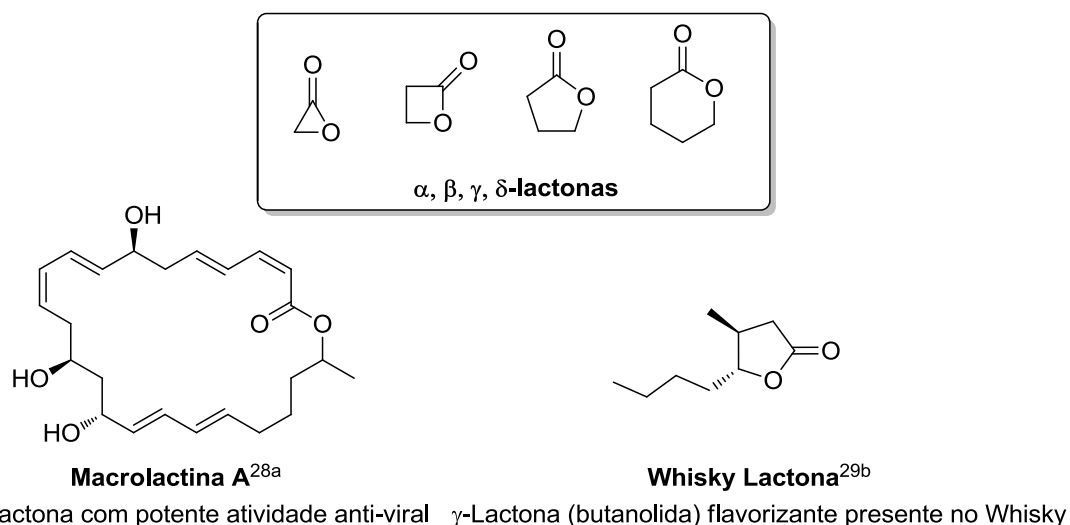


Figura 1. Estrutura de α , β , γ , δ -lactonas e exemplos de lactonas com atividade biológica.

²⁸ a) Marino, J. P., McClure, M. S., Holub, D. P., Comasseto, J. V., Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664.;

b) Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Synlett* **2009**, 7, 1034.

²⁹ a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* **2001**; Wiley-Interscience, 5th edition.; b) Hans-Dieter, B.; Schieberle, P.; Grosch, W. *Food Chemistry*; Springer, **2004**, pp. 383.

O esqueleto γ -butirolactônico representa uma importante estrutura em vários produtos naturais³⁰, como por exemplo, as classes das Antimicinas³¹ e dos *Annonaceous acetogenins*³² (Figura 2). As Antimicinas A₁ e A₃ são os compostos mais importantes dessas classes, metabólitos de *Streptomyces sp.* que apresentam potente atividade anti-fúngica e antitumoral.

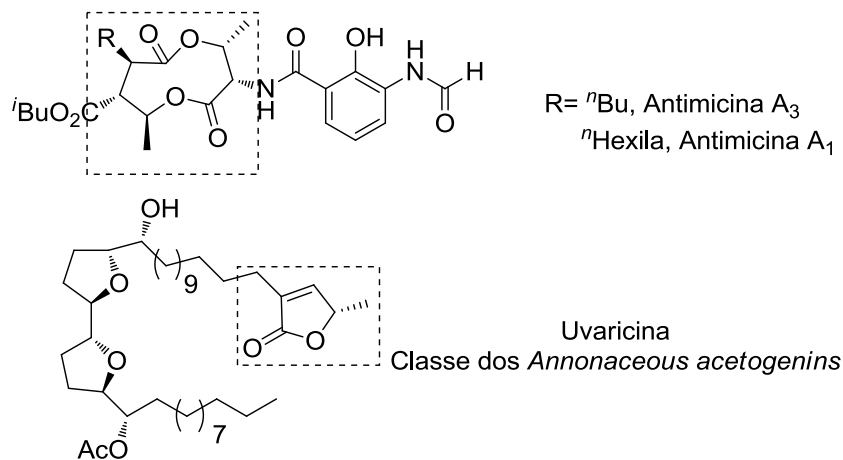


Figura 2. Estruturas de compostos naturais relevantes com a unidade γ -butirolactônica.

Pela complexidade estrutural das Antimicinas, os metabólitos secundários desses compostos, geralmente produtos de hidrólise, também despertam interesse em síntese orgânica. Alguns desses metabólitos possuem em sua estrutura um anel γ -butirolactônico, como por exemplo: (+)-blastimicinona³³, (+)-antimicinona³⁴, (-)-blastimicinolactol⁴, (-)-NFX-2⁶ e (-)-NFX-4³⁵ (Figura 3), compostos que também possuem atividade biológica similar à das antimicinas, além da atividade inseticida. São γ -butirolactonas α,β,γ -trissubstituídas com três

³⁰ a) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365; b) Nagao, Y.; Dai, W. M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211.; c) Lee., E.; Lim, J. L.; Yoon, C. H.; Sung, Y. S.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.

³¹ Antimicinas A₁ e A₃: a) Yonehara, H.; Takeuchi, S. *J. Antibiotics, Ser A* **1958**, *11*, 254.; b) Kinoshita, M.; Wada, M.; Umezawa, S. *J. Antibiotics* **1969**, *22*, 580.; c) Liu, W. C.; van Tamelen, E. E.; Strong, F. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1652.

³² Revisão recente: a) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.

³³ a) van Tamelen, E. E.; Dickie, J. P.; Loomans, M. E.; Dewey, R. S.; Strong, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1639.; b) Birch, A. J.; Cameron, D. W.; Harada, Y.; Richards, R. W. *J. Chem. Soc.* **1961**, 889.; c) Kinoshita, M.; Aburaki, S.; Umezawa, S. *J. Antibiotics* **1972**, *25*, 373.; d) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2946, e referências citadas; e) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 343.

³⁴ Utsu, A. K.; Kato, H.; Kumabe, K.; Harada, Y. *J. Antibiotics, Ser A* **1961**, *14*, 205.

³⁵ a) Li, W.; Nihira, T.; Nishida, T.; Yamada, Y. *J. Ferment. Bioeng.* **1992**, *74*, 214.; b) Nishida, T.; Nihira, T.; Yamada, Y. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6623.

centros estereogênicos com uma orientação “*anti, anti*”. Tais característica proporcionam um desafio interessante na rota sintética proposta para obtenção de um único enantiômero.

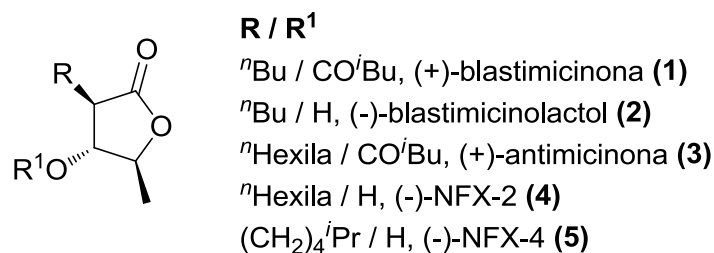


Figura 3. Estruturas de alguns metabólitos de hidrólise das Antimicinas.

Das estruturas descritas na Figura 3, a Blastimicinona (**1**) e seu análogo, Blastimicinolactol (**2**), receberam maior atenção de grupos de pesquisa em síntese orgânica nas últimas décadas. Geralmente, as estratégias de preparação dessas substâncias e γ -butirolactonas α,β,γ -trissubstituídas basearam-se na transformação de produtos naturais quirais³⁶, resoluções enzimáticas³⁷, heterociclações oxidativas³⁸, oxidações de Sharpless³⁹, uso de auxiliares quirais⁴⁰, química de enolatos⁴¹ e utilização de compostos organometálicos elaborados (Al, W, Ti).⁴²

Misturas diastereoisoméricas⁴³, grande número de etapas sintéticas⁴⁴, baixos rendimentos globais e uso de materiais de partida elaborados e com preços elevados são os grandes problemas nas sínteses realizadas.

Outra substância com atividade biológica importante, possuidora de um anel γ -butirolactônico em sua estrutura, é a (-)-Acaterina⁴⁵ (**6a**) (Figura 4), um inibidor da Acil-

³⁶ a) Mulzer, J.; Sali, N.; Hartl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457.; b) Suzuki, Y.; Mori, W.; Ishizone, H.; Naito, K.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4931.; c) Ebata, T.; Matsumoto, K.; Yoshikoshi, H.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Okano, K.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1017.

³⁷ a) Sibi, M.; Gaboury, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5681.; b) Jacobs, H. K.; Mueller, B. H.; Gopalan, A.S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8891.

³⁸ Para revisão veja: Takahata, H. *Yakugaku Zasshi* **1993**, *113*, 737.; a) Peng, Z. H. Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675.

³⁹ a) Uchiyama, H.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *Chem. Lett.* **1985**, 467.; b) Krishna, P. R.; Reddy, V. V. R.; Sharma, G. V. M. *Synthesis* **2004**, *13*, 2107.

⁴⁰ a) Yang, Y. Q.; Wu, Y. K. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1519.; b) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848.

⁴¹ Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940.

⁴² a) Inghardt, T.; Frejd, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6483.; b) Chen, M. J.; Lo, C. Y.; Chin, C. C.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362.; c) Esteve, C.; Ferreró, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5083.

⁴³ Nishide, K.; Aramata, A.; Kamanaka, T.; Inoue, T.; Node, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8337.

⁴⁴ Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1139.

coenzima A Colesterol Acil-transferase (ACAT). Foi primeiramente isolada de uma cultura de *Pseudomonas sp.* Esse tipo de inibidor apresenta função promissora no tratamento de arteriosclerose. Estruturalmente, **6** apresenta um esqueleto butenolídico com uma cadeia alquílica na posição α -carbonílica, característica dos *Annonaceous acetogenins*, classe de compostos com ação antitumoral.

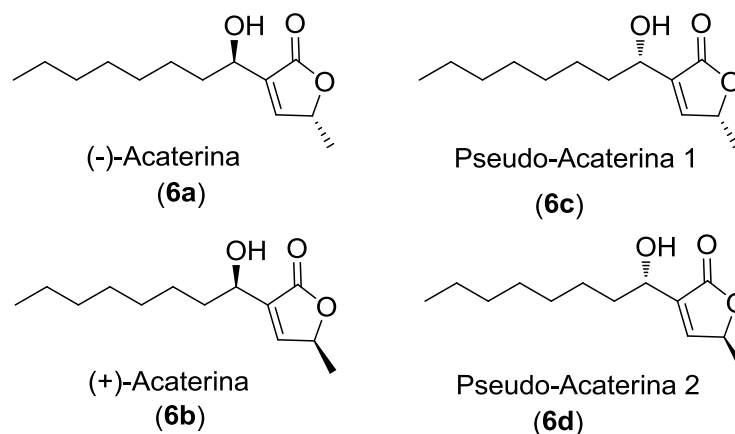


Figura 4. Estruturas dos quatro estereoisômeros da Acaterina.

Dos trabalhos descritos na literatura sobre a síntese da Acaterina, poucos apresentam uma rota para obtenção do produto enantiomericamente enriquecido⁴⁶ e, quando foi o caso, foram empregadas inúmeras etapas sintéticas. Também foram realizadas sínteses de misturas diastereoisoméricas⁴⁷, em rendimentos baixos. Vale destacar alguns ensaios biossintéticos⁴⁸ que auxiliaram na elucidação de mecanismos de biossíntese de **6a-d**.

⁴⁵ Naganuma, S.; Sakai, K.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1216.

⁴⁶ a) Ishigami, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6431.; b) Anand, R. V.; Barktharaman, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5393.

⁴⁷ a) Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261.; b) Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449.

⁴⁸ a) Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5649.; b) Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4223.; c) Nakano, S.; Sakane, W.; Oinaka, H.; Fujimoto, Y. *Bioorg Med. Chem.* **2006**, *14*, 6404.

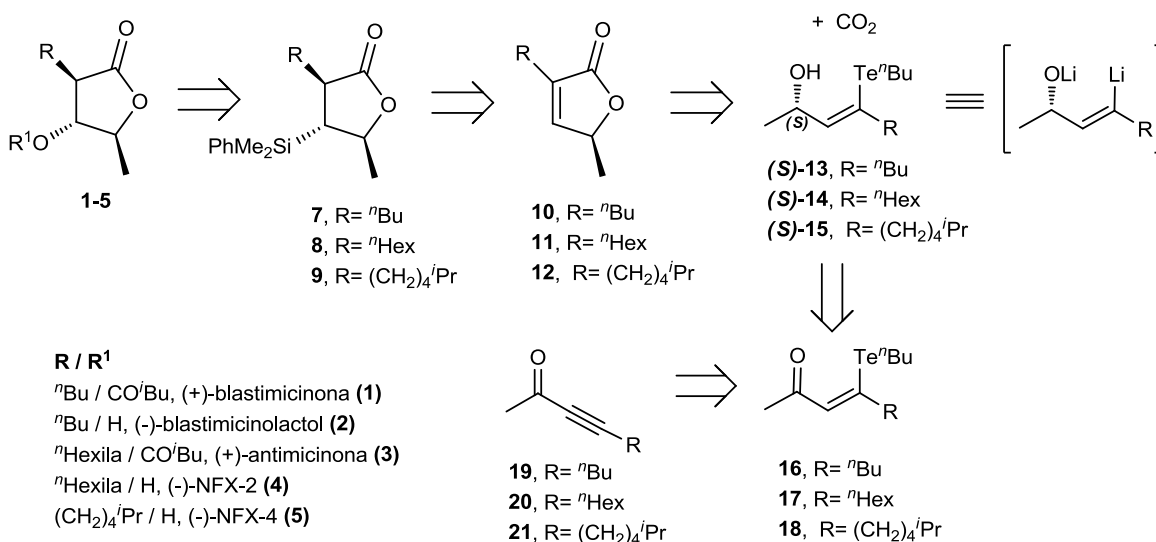
1.2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

1.2.1. Síntese da (+)-Blastimicinona (1), (-)-Blastimicinolactol (2), (+)-Antimicinona (3) e (-)-NFX-2 (4)

Tendo em vista a importância da química de organoteluretos em síntese orgânica, além da sua crescente aplicação na preparação de compostos organolítio funcionalizados e a possibilidade de resolução enzimática de organoteluretos racêmicos, idealizou-se a preparação de lactonas quirais com atividades biológicas, utilizando como etapa chave da síntese a reação de troca Te/Li.

Na primeira parte a ser descrita no Capítulo 1, visou-se a preparação das lactonas α,β,γ -trissubstituída, (+)-blastimicinona (1), (+)-antimicinona (3) e seus derivados 2 e 4, ambos, metabólitos de *Streptomyces sp.*, e que apresentam potente atividade anti-fúngica e anti-tumoral.

A estrutura γ -butirolactônica α,β,γ -trissubstituída dos compostos 1-4 nos fez propor uma análise retrossintética baseada na adição -1,4 diastereosseletiva de silil-cupratos à α -alquil- γ -butenolidas que poderiam ser obtidas a partir de CO_2 e 1,4-(C,O)-diânions vinílicos, oriundos de uma reação de troca Te/Li de γ -butil-teluro-álcoois alílicos. Baseado nesse conceito, apresentamos a análise retrossintética no Esquema 13.

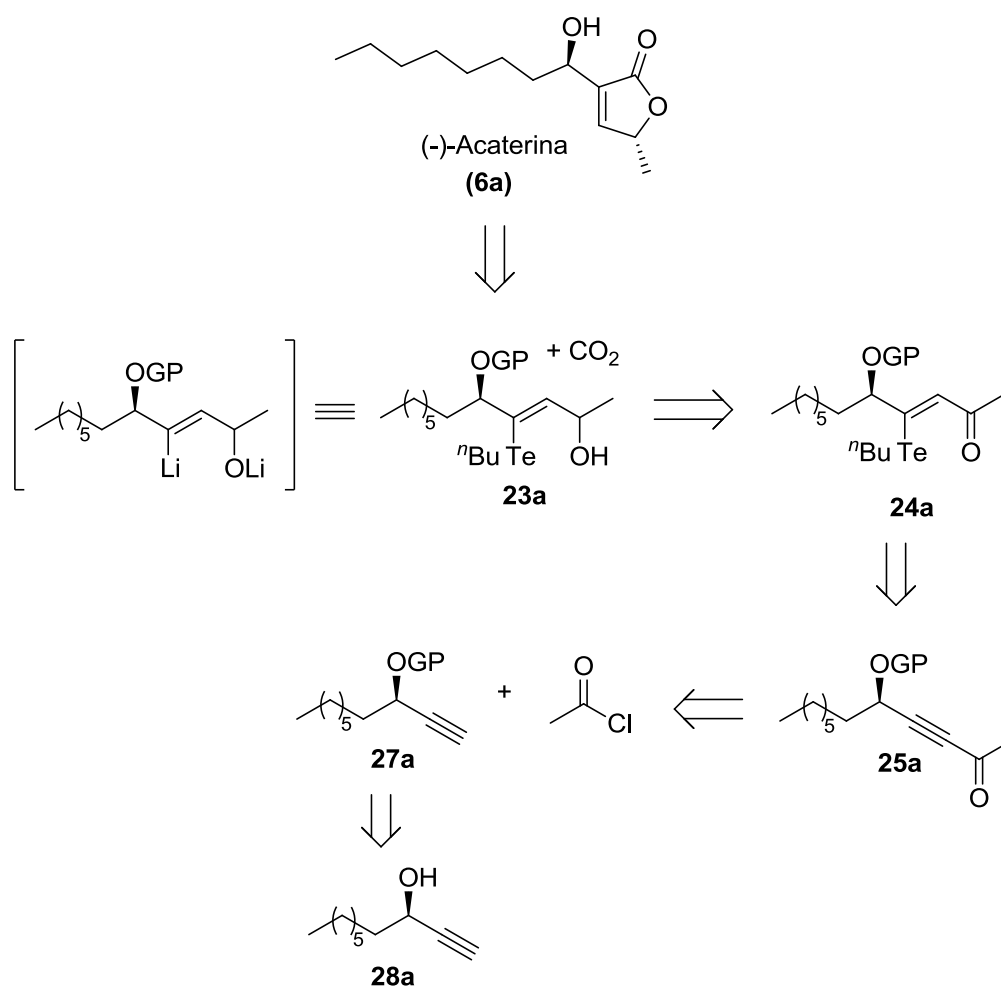


Esquema 13

1.2.2. Síntese dos Quatro Estereoisômeros da Acaterina (6a-d)

Na segunda parte a ser descrita no Capítulo 1, visou-se a preparação da lactona (-)-Acaterina (**6a**), assim como os outros três estereoisômeros. São compostos isolados de culturas de *Pseudomonas sp.* e apresentam atividade inibidora da Acil-coenzima A Colesterol Acil-transferase (ACAT). Esse tipo de inibidor apresenta função promissora no tratamento de arterioesclerose.

A estrutura butenolídica do composto **6a** e seus estereoisômeros **6b-d**, nos fez propor uma análise retrossintética baseada na adição 1,4-(C,O)-diânicos vinílicos à CO₂, esses diânicos seriam oriundos de uma reação de troca Te/Li de γ -butil-teluro-álcoois alílicos. Baseado nesse conceito, apresentamos a análise retrossintética no Esquema 14.



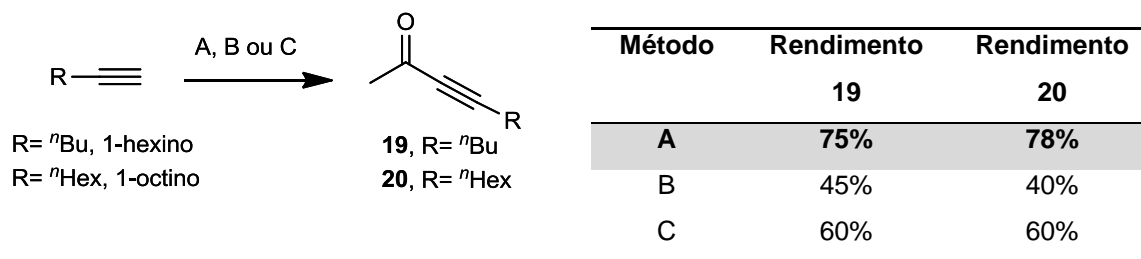
Esquema 14

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.3.1. Síntese da (+)-Blastimicinona (1), (-)-Blastimicinolactol (2), (+)-Antimicinona (3) e (-)-NFX-2 (4)

1.3.1.1. γ -Butil-teluro-álcoois Alílicos Enantiomericamente Enriquecidos – Aplicação das Reações de Troca Te/Li na Preparação de α -alquil- γ -butenolidas

As alquinonas **19** e **20** foram preparadas, em bons rendimentos, a partir de 1-hexino e 1-octino, respectivamente, através da desprotonação do alquino com n Butil-lítio, transmetalacão com cloreto de zinco⁴⁹ e adição de cloreto de acetila. Alternativamente, as alquinonas mencionadas, foram preparadas por adição dos correspondentes acetiletos de lítio à anidrido acético ou por adição à acetaldeído, seguido de oxidação dos álcoois correspondentes. Porém as duas últimas rotas de preparação forneceram **19** e **20** em rendimentos mais baixos e com maior número de impurezas (Esquema 15).



A: [n BuLi], ZnCl₂, MeCOCl, -70 °C a t.a.

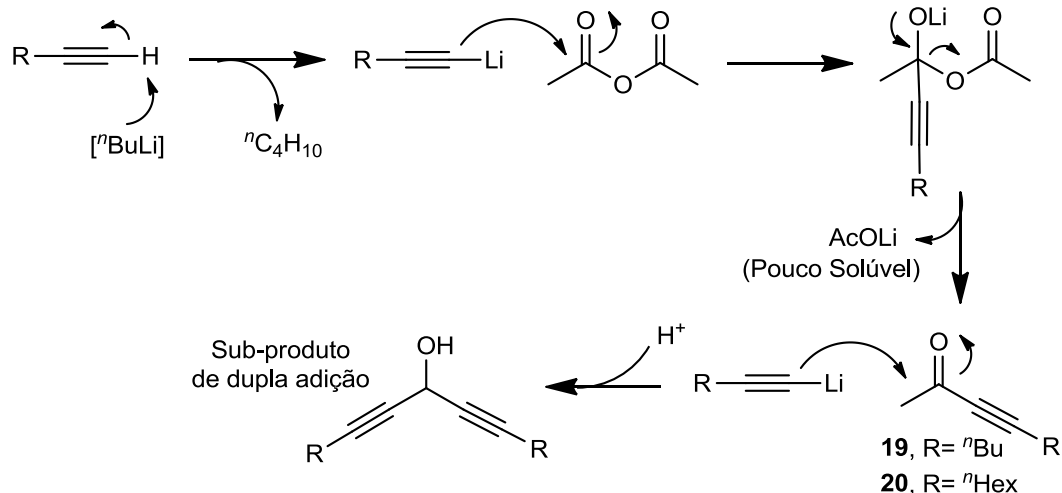
B: [n BuLi], Ac₂O, -70 °C a t.a.

C: 1) [n BuLi], MeCHO; H₃O⁺, -70 °C a t.a.; 2) Oxidação com Cromo (VI)

Esquema 15

Os baixos rendimentos obtidos, via rota B, provavelmente, justificam-se pela formação de acetato de lítio (subproduto), pouco solúvel em THF. Uma mistura com característica gelatinosa foi formada, dificultando a agitação. Dentre as três rotas, B foi a que gerou maior quantidade de subprodutos, como por exemplo, produto de dupla adição do acetilato de lítio, que poderia ser consequência de agitação ineficaz (Esquema 16). Os baixos rendimentos obtidos, via rota C, justificam-se por ser um protocolo envolvendo mais de uma etapa.

⁴⁹ Composto adquirido da Vetec®, seco à 140 °C em sistema de alto vácuo (0,2 mmHg) por 4 horas e utilizado na forma de uma solução 1,0 mol.L⁻¹ em THF.



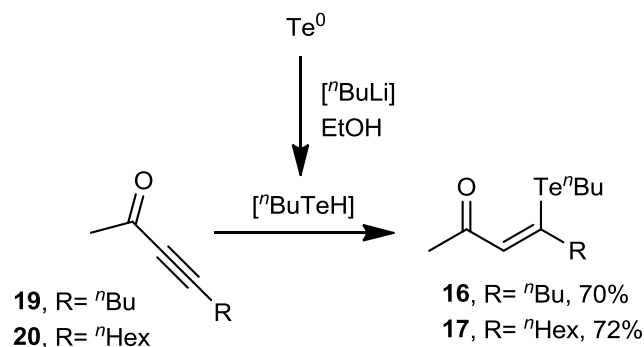
Esquema 16

As alquinonas **19** e **20** foram preparadas em escala de 15-20 g e utilizadas na etapa sintética seguinte, sem purificação prévia, visto que as análises por cromatografia gasosa apontaram a presença de poucas impurezas. Testes posteriores indicaram um aumento pouco significativo de rendimento, quando **19** e **20** foram empregados em sua forma pura.

A hidroteluração de álcoois propargílicos levaria a mistura de regioisômeros, o que não ocorre na hidroteluração de alquinonas. A hidroteluração de alquinonas produz apenas o regioisômero do tipo γ -butil-teluro-enona.⁵⁰

*n*Butiltelurool, foi preparado pela adição de *n*Butil-lítio à telúrio elementar, formando uma mistura amarelada no ponto estequiométrico, correspondente à *n*Butilteluroolato de lítio. Etanol anidro e deoxigenado foi adicionado como fonte protônica na preparação do *n*Butiltelurool, a mistura final apresentou leve mudança de coloração para laranja. As alquinonas **19** e **20** foram adicionadas, separadamente, ao meio reacional descrito. As reações procederam-se à temperatura ambiente em poucos minutos. As γ -butil-teluro-enonas **16** e **17** foram isoladas, por cromatografia em sílica *flash*, em 70% e 72% de rendimento, respectivamente, tais compostos apresentam uma coloração característica amarelo intenso (Esquema 17).

⁵⁰ Dos Santos, A. A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Junior, J. C. F.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9173.



Esquema 17

As formações dos produtos **16** e **17** foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C . A seguir apresentaremos uma discussão apenas sobre os espectros de **16**, pois a análise referente a **17** é similar. Os sinais dos hidrogênios (H_f , H_g , H_i , H_j), entre 0,9 e 1,6 ppm são provenientes de partes dos grupos butila. Outros importantes sinais são o singlete em 2,25 ppm, que caracteriza os hidrogênios α -carbonílicos (H_a) e o singlete em 7,25 ppm, que refere-se ao hidrogênio vinílico (H_c). Os sinais restantes (H_h e H_e), ambos na forma de um tripleto entre 2,0 e 2,5 ppm são os hidrogênios metilênicos α -Te e α -vinila, respectivamente (Figura 5A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto apresenta alguns sinais importantes, por exemplo, o sinal referente à carbonila de cetona em 196 ppm (C_b), os sinais dos carbonos da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$), em 158 e 126 ppm, respectivamente (C_d e C_c). Também verificamos a presença de nove sinais de carbonos alifáticos, entre 5 e 40 ppm (C_a e C_{e-j}), que contemplam as duas cadeias butílicas existentes no composto e o carbono α -carbonílico (Figura 5B).

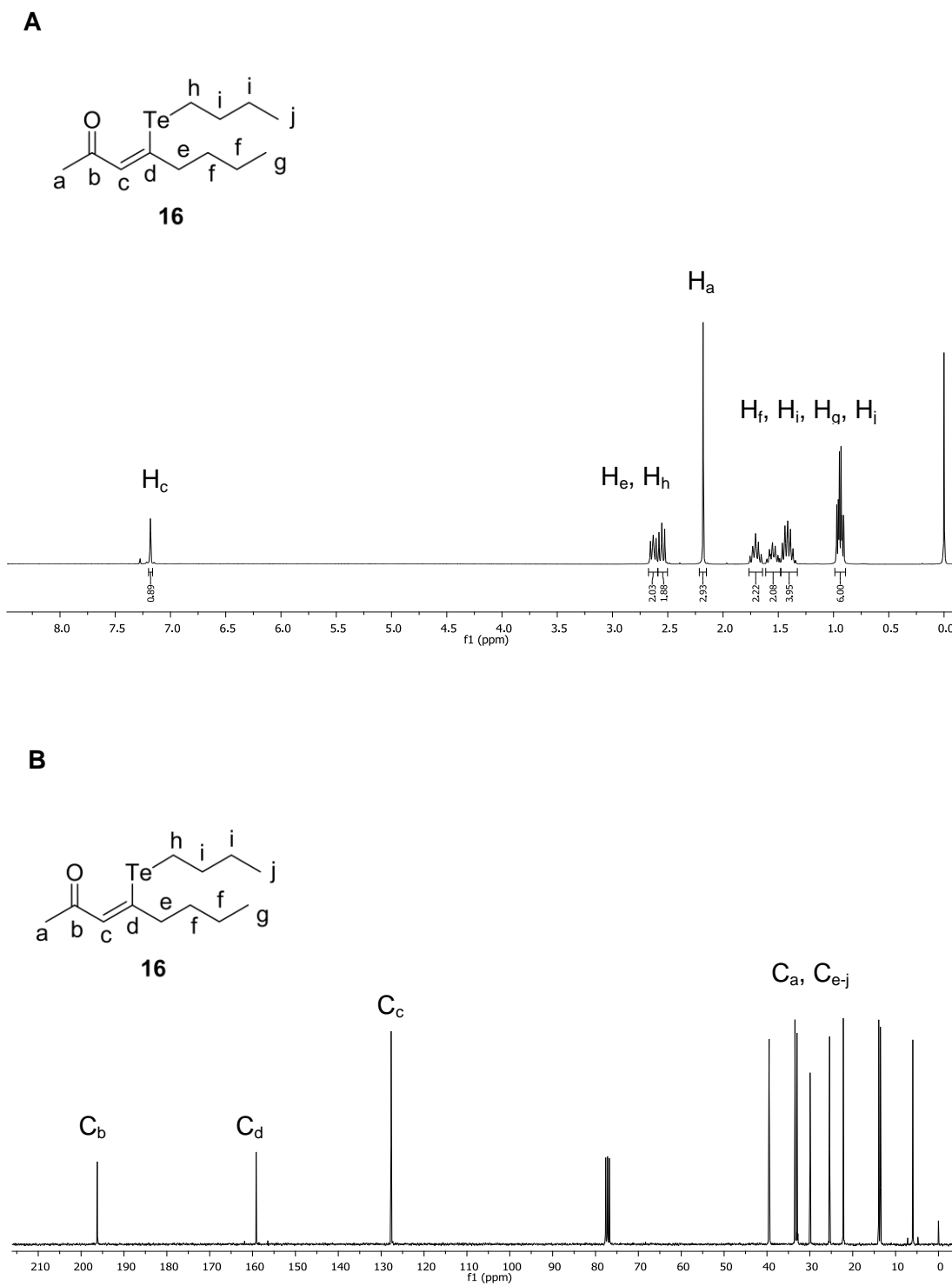


Figura 5. (A) Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **16** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **16** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

A inserção do átomo de telúrio, na preparação de **16** foi confirmada por RMN de ^{125}Te . Na figura 6, o sinal em aproximadamente 625 ppm refere-se ao átomo de chalcogênio. O deslocamento está de acordo com dados da literatura^{27,50,51} para essa classe de compostos.

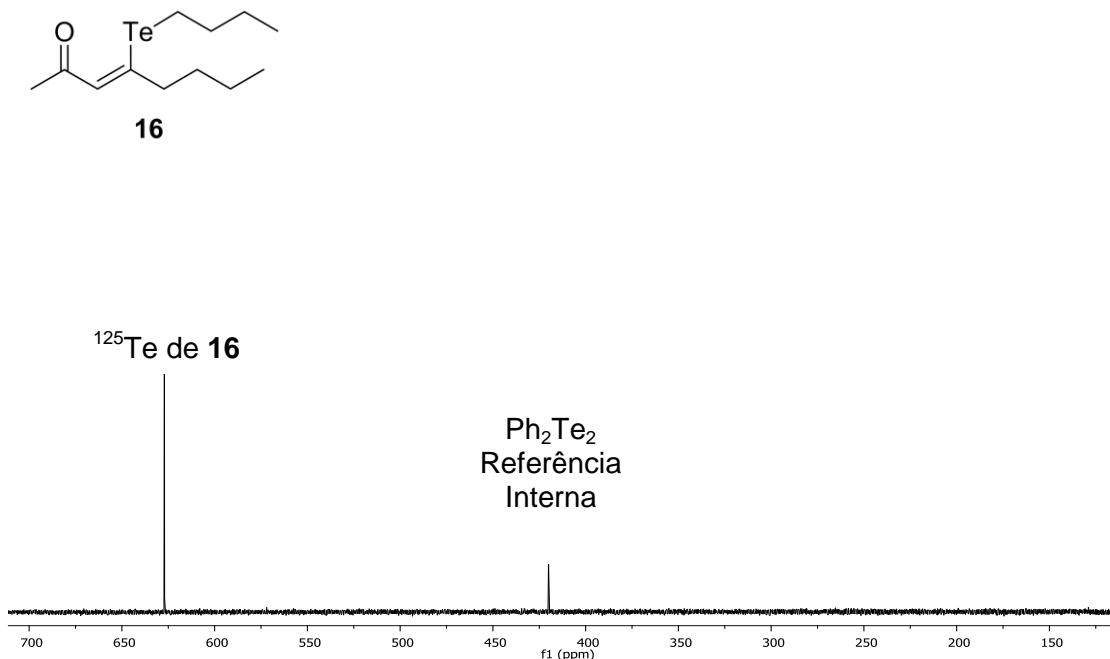
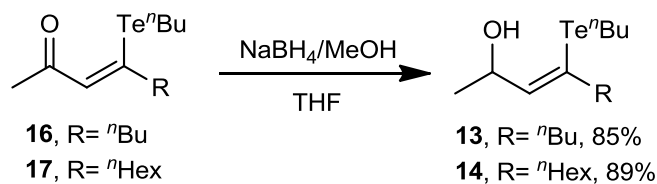


Figura 6. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto **16**.

Quando foi utilizado etanol não-deoxigenado, a mistura final apresentou coloração avermelhada, devido a formação de ${}^n\text{Bu}_2\text{Te}_2$, e os rendimentos finais foram prejudicados.

Os compostos **16** e **17** foram solubilizados em THF e reduzidos, aos correspondentes γ -butil-teluro-álcoois alílicos **13** e **14**, pela adição de solução metanólica de NaBH_4 à $0\text{ }^\circ\text{C}$. As reações procederam-se em 30 minutos. Os γ -butil-teluro-álcoois alílicos **13** e **14** foram purificados por cromatografia em sílica *flash* com 85% e 89% de rendimento, respectivamente (Esquema 18).

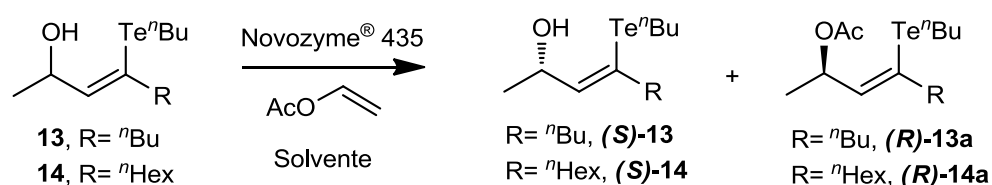


Esquema 18

⁵¹ Ferrarini, R. S.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6843.

Alternativamente, as γ -butil-teluro-enonas **16** e **17** foram reduzidas, sem purificação prévia, no entanto, o rendimento final foi comprometido. A presença de ${}^n\text{Bu}_2\text{Te}_2$ (subproduto da hidroteluração) associado ao NaBH_4 , leva a formação de ${}^n\text{Butilteluroolato}$ de sódio, um agente redutor de dupla ligação (C=C).

Seguindo o protocolo sintético proposto, os γ -butil-teluro-álcoois alílicos **13** e **14** foram resolvidos enzimaticamente utilizando-se a lipase comercial Novozyme[®] 435, acetato de vinila como agente acetilante e um meio de solvente orgânico. O Esquema 19 e a Tabela 1 sumarizam algumas das condições empregadas e os resultados obtidos nas reações de otimização do processo.



Esquema 19

Tabela 1. Resultados de otimização de resolução cinética enzimática de **13** e **14**.

Telureto	Solvente	T (h)	Conv. ^a (%)	e.e. (S) ^b (%)	e.e. (R) ^b (%)	Rend. (%) ^e (S)/(R)	E
13	Hexano ^c	27	49	94	96	29/30	174
14	Hexano ^c	46	50	96	96	30/32	193
13	Hexano/THF (9:1) ^c	35	49	82	84	24/24	29
14	Hexano/THF (9:1) ^c	60	50	80	81	21/22	23
13	Hexano^{c,d}	27	50	94	95	34/33	139
14	Hexano^{c,d}	46	50	96	95	33/33	153

^aConversões teóricas calculadas via software com base nos excessos enantioméricos.

^bExcessos enantioméricos determinados por cromatografia gasosa em coluna quirál, após derivatização às correspondentes lactonas **10**, **11**, **10a** e **11a**.

^cTodas as reações foram realizadas à 34 °C.

^dReações realizadas na ausência de luz e oxigênio.

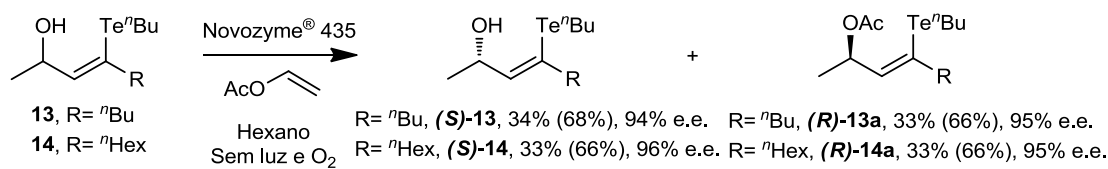
^eReações de resolução cinética enzimática apresentam um rendimento máximo de 50%, para cada enantiômero.

Um dos maiores desafios encontrados durante os testes de resolução cinética enzimática foi elevar os rendimentos químicos. Visualmente observava-se que após algum

tempo de reação o meio apresentava sinais de decomposição dos organoteluretos, como por exemplo, precipitação de telúrio elementar e sais/óxidos de telúrio nas paredes do frasco reacional, além de escurecimento da solução inicial.

A estabilidade de organoteluretos em THF é maior do que em hexano, no entanto, a adição desse solvente não minimizou a decomposição dos compostos em questão, e causou o aumento do tempo de reação e diminuição dos rendimentos e excessos enantioméricos (Tabela 1). Alguns outros testes, não relatados, variaram a quantidade de agente acetilante e temperatura, no entanto não foram observadas mudanças significativas.

Baseado na literatura recente,⁵² uma alternativa mais efetiva para contornar esse problema de decomposição, foi realizar a reação em um sistema sem oxigênio e luz, que combinados catalisam a decomposição de organoteluretos em produtos oxidados. Essa condição aumentou os rendimentos e preservou os excessos enantioméricos bons (Tabela 1, entrada em destaque, Esquema 20).



Esquema 20

Geralmente, resoluções cinéticas enzimáticas são acompanhadas, pelos excessos enantioméricos determinados ao decorrer do processo, visando obter a maior pureza enantiomérica de cada enantiômero, e conseqüentemente uma conversão máxima do composto de partida (aquiral) nos produtos (enantiomericamente enriquecidos). No caso estudado, as inúmeras tentativas de separação dos compostos por cromatografia gasosa com fase estacionária quiral, variando todos os parâmetros do equipamento, não foram eficazes.

Na injeção dos padrões racêmicos, foi observada uma separação ineficaz dos produtos na forma de álcool ((**R,S**)-**13** e (**R,S**)-**14**). No caso dos produtos acetilados ((**R,S**)-**13a** e (**R,S**)-**14a**), ocorreu decomposição térmica dos organoteluretos, fornecendo razões enantioméricas diferentes de 50:50 e mais sinais cromatográficos do que o esperado (Figura 7).

⁵² Ouchi, A.; Hyugano, T.; Liu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4870.

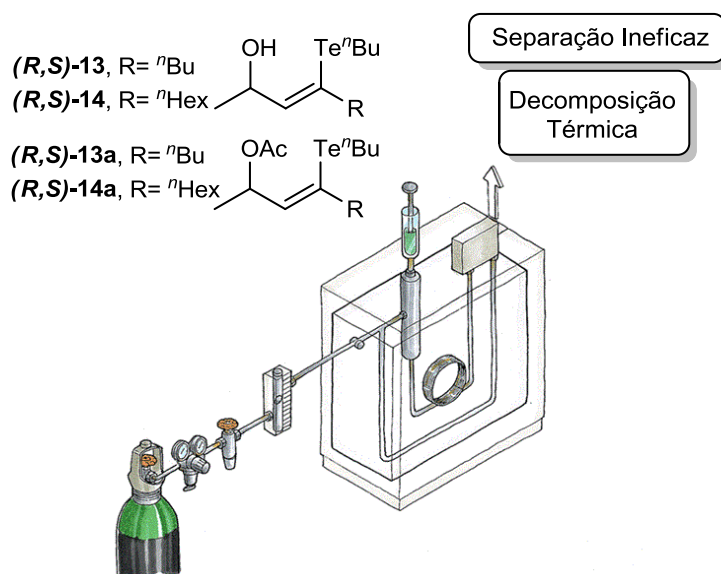


Figura 7. Representação dos problemas de separação dos organoteluretos por cromatografia gasosa.

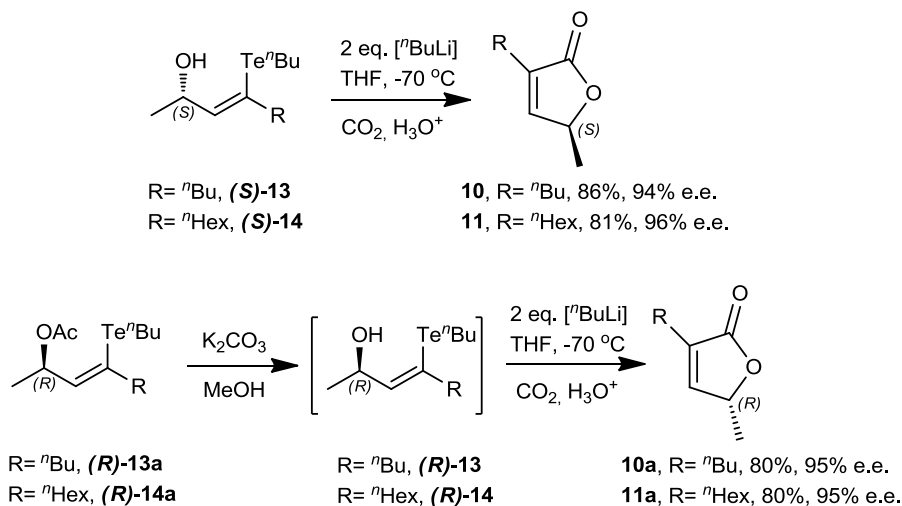
As determinações dos tempos de reação das resoluções cinéticas enzimáticas foram baseadas na conversão de 50% de **13** e **14** em (R) -**13a** e (R) -**14a**, respectivamente. Esta quantificação foi realizada pelo método de padrão interno com a técnica de cromatografia gasosa com fase estacionária aquiral, utilizando alíquotas retiradas com intervalos de tempo de 1 hora. Ao final da reação as misturas foram filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica *flash*. Por esse protocolo foram obtidos os compostos (S) -**13**, (S) -**14**, (R) -**13a** e (R) -**14a**, em suas formas isoladas e enantiomericamente enriquecidas.

Os excessos enantioméricos foram determinados por cromatografia gasosa com fase estacionária quiral,⁵³ após a derivatização às correspondentes lactonas **10**, **11**, **10a** e **11a**. Essa derivatização foi realizada por reação de troca Te/Li seguido de adição de CO₂ e hidrólise ácida. Como esse tipo de reação não acarreta em racemização,²⁷ assumiu-se que os excessos enantioméricos dos organoteluretos são iguais aos das correspondentes lactonas (Esquema 21 e Figura 8). Os compostos (R) -**13a** e (R) -**14a**, foram previamente hidrolisados em metanol e K₂CO₃, fornecendo (R) -**13** e (R) -**14**, que foram empregados, sem purificação, à reação de troca Te/Li, visando a obtenção de **10a** e **11a**. Seguindo essa metodologia foram obtidos os dois

⁵³ Coluna Supelco® Gamma DEX 120 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Gás de arrastes: H₂, Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Rampa de Aquecimento: 90 °C (20 minutos) – 1 °C/minuto – 120 ° (50 minutos). Tempos de Retenção: **10**= 32,54 min; **10a**= 34,54 min; **11**= 62,49 min e **11a**= 64,19 min.

enantiômeros das α -alquil- γ -butenolidas idealizadas (alquil = n Bu e n Hexila), em bons rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 20).

O CO₂ utilizado foi de origem comercial (Air Products®), adquirido na forma de gás comprimido ultrapuro e anidro (< 12 ppm de água). A pureza e umidade do gás em questão afeta diretamente o rendimento da reação. Quando a geração de CO₂ foi realizada por aquecimento de gelo seco ou através de CaCO₃ em meio ácido, os rendimentos obtidos caíram.



Esquema 21

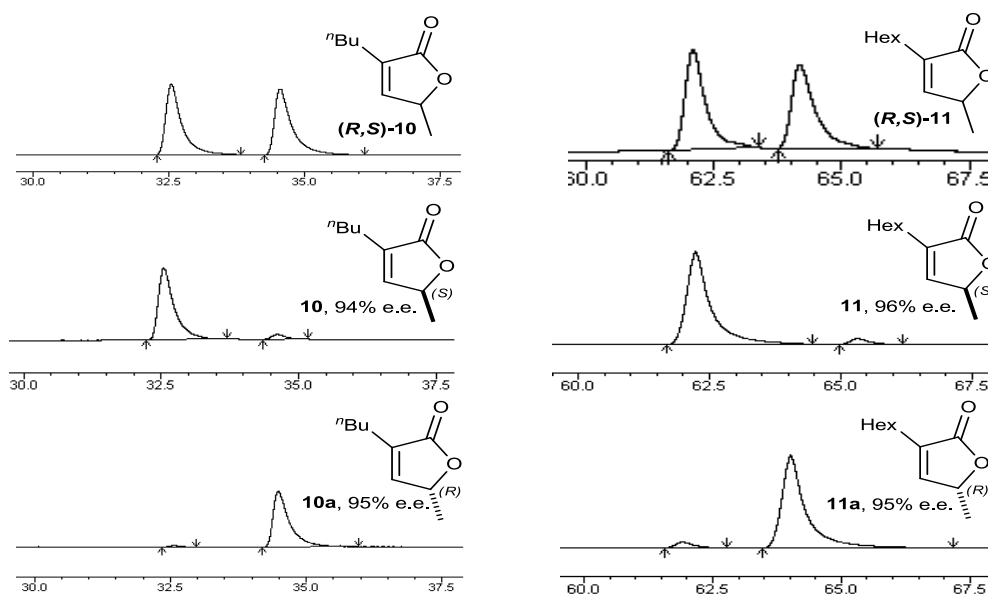
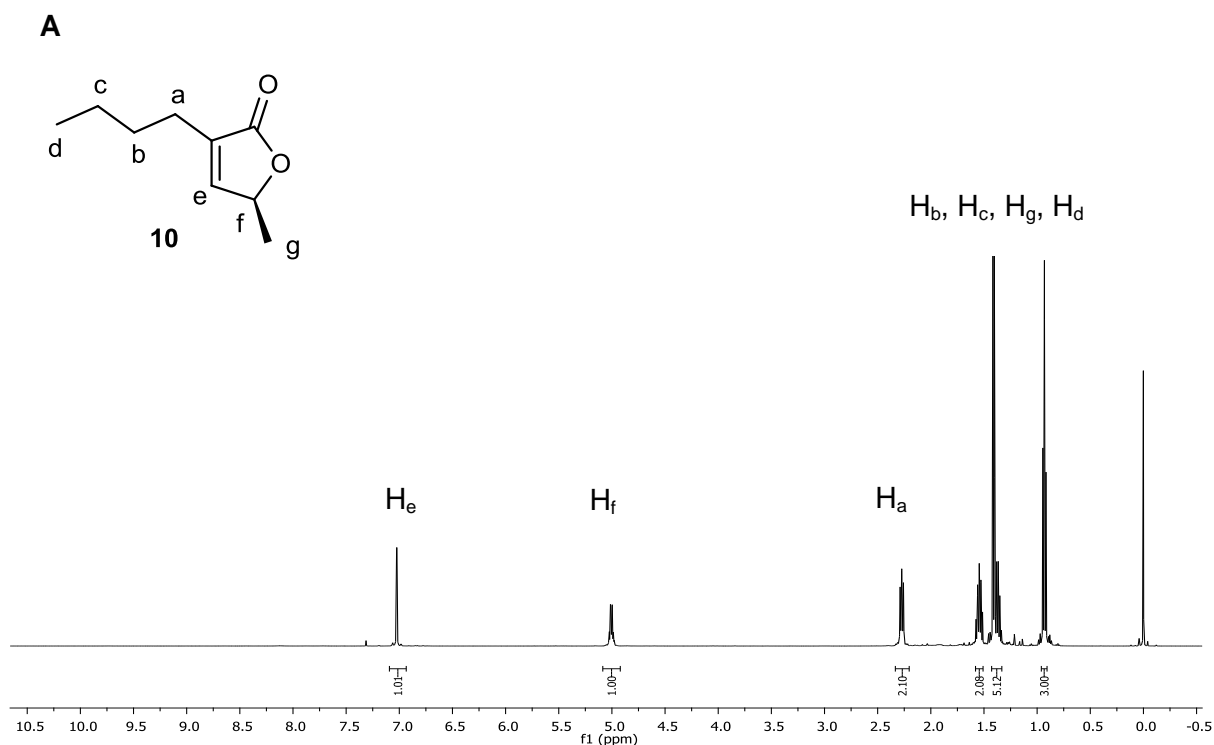


Figura 8. Cromatogramas de determinações dos excessos enantioméricos de **10**, **11**, **10a** e **11a**.

Estruturalmente, as formações dos produtos **10**, **10a**, **11** e **11a** foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C . A seguir apresentaremos uma discussão apenas sobre os espectros de **10**, pois a análise referente aos outros compostos é similar.

No espectro de RMN de ^1H Os sinais dos hidrogênios (H_b , H_c , H_d , H_g), entre 0,9 e 1,6 ppm, região de alifáticos, são provenientes de parte do grupo butila e da metila α -carbinólica. Outro importante sinal é o tripleto em 2,3 ppm, referente aos hidrogênios diastereotópicos H_a , que acoplam com H_b , apresentando uma multiplicidade pouco definida. Completam o espectro o hidrogênio carbinólico H_f , em 5 ppm na forma de um duplo quarteto, pois acopla com H_g e H_e por último o hidrogênio vinílico H_e , como dubleto em 7 ppm (Figura 9A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto apresenta alguns sinais importantes, por exemplo, o sinal referente à carbonila de éster em 175 ppm (C_e), os sinais dos carbonos da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$), em 150 e 135 ppm, respectivamente (C_g e C_f). Em 77 ppm, parcialmente encoberto pelo sinal do solvente deuterado, aparece o carbono carbinólico C_h . Completam os carbonos restantes da molécula os cinco sinais de carbonos alifáticos, entre 15 e 30 ppm (C_{a-d} e C_i) (Figura 9B).



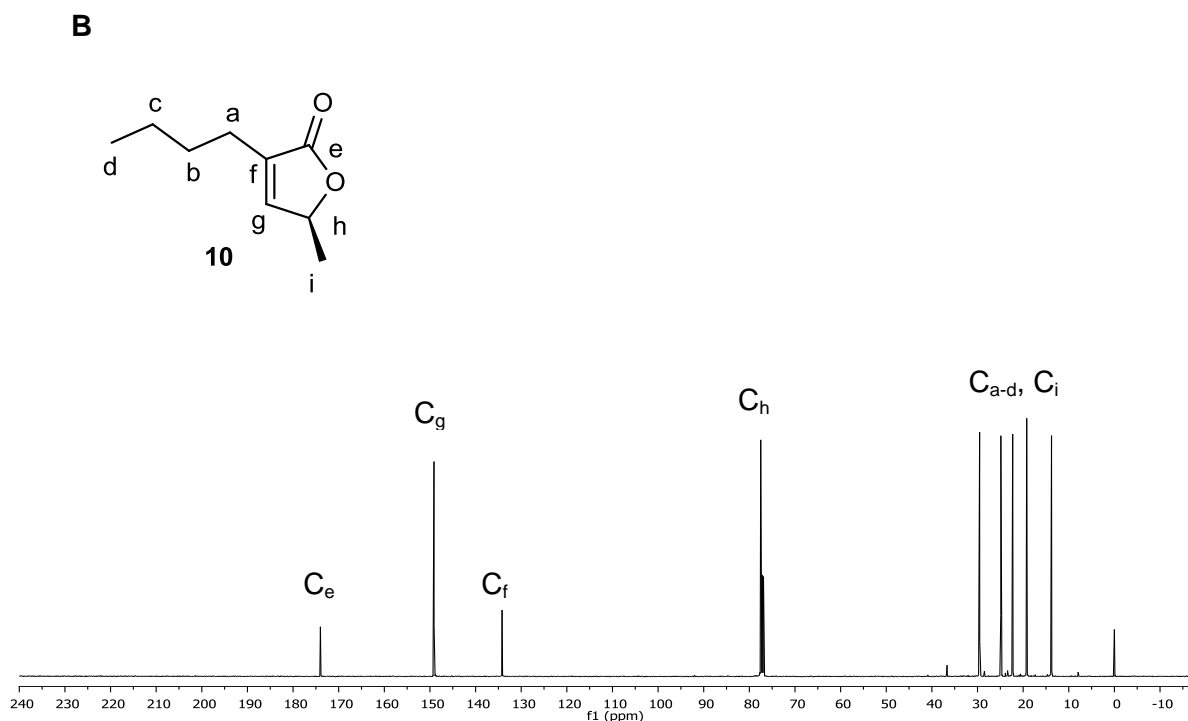
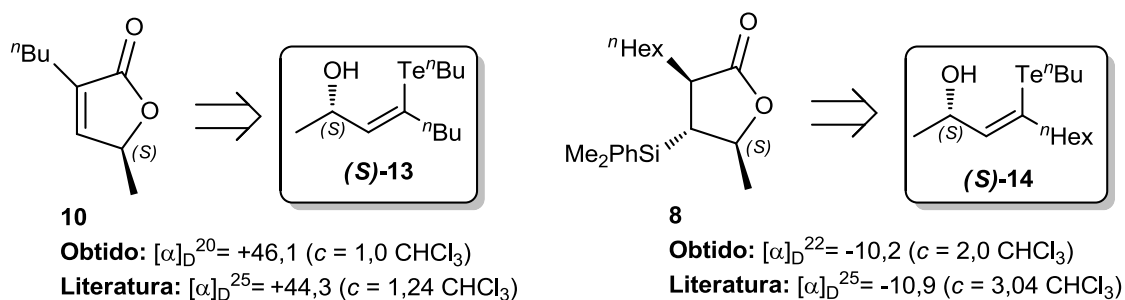


Figura 9. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **10** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **10** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

As configurações absolutas dos organoteluretos **(S)-13** e **(R)-13a** foram obtidas por comparação com dados de análise polarimétrica, presentes na literatura⁵⁴, das α -alquil- γ -butenolidas correspondentes. As configurações absolutas dos organoteluretos **(S)-14** e **(R)-14a**, foram obtidas por comparação de dados de análise polarimétrica, presentes na literatura⁵⁵, do silil-derivado **8**, obtido na sequência sintética proposta (Esquema 22).



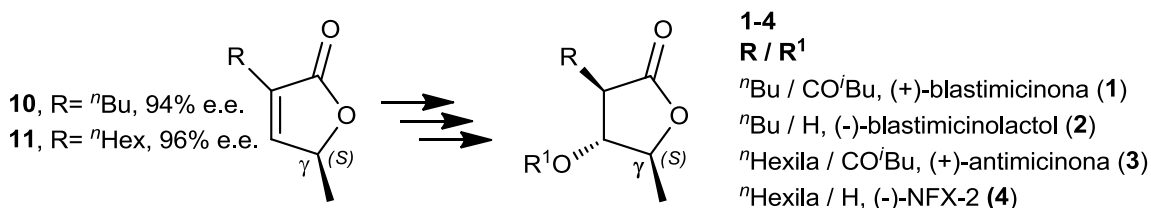
Esquema 22

⁵⁴ He, Y-T.; Yang, H. N.; Yao, Z-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8805.

⁵⁵ Berkenbusch, T.; Bruckner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11461.

1.3.1.2. Adições 1,4- Diastereosseletivas de Silil-Cupratos e Oxidações de Fleming-Tamao – Preparação de (+)-blastimicinona (**1**), (-)-blastimicinolactol (**2**), (+)-antimicinona (**3**) e (-)-NFX-2 (**4**)

As α -alquil- γ -butenolidas (**10**, **10a**, **11** e **11a**) constituem um interessante bloco de síntese. Poucos trabalhos na literatura^{54,56} descrevem a obtenção dessa classe de compostos em bons rendimentos e excessos enantioméricos. Desses quatro compostos, apenas os estereoisômeros **10** e **11** foram utilizados para a sequência sintética, pois possuem a metila na posição gama com a configuração (S). Tal estereoquímica é a encontrada nas moléculas-alvo **1-4** (Esquema 23).

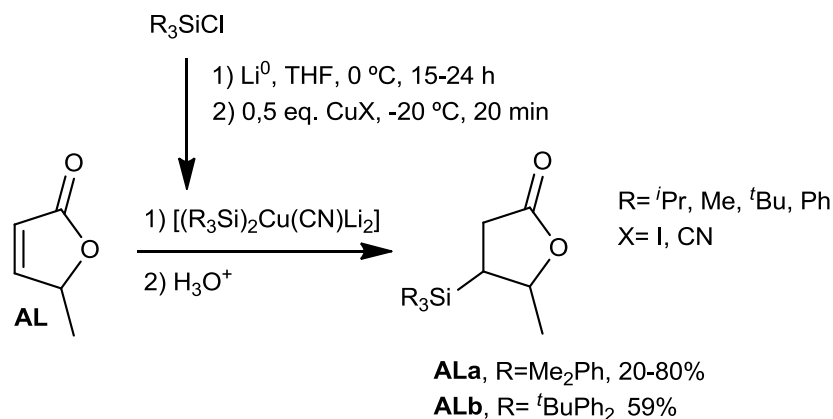


Esquema 23

A próxima etapa sintética previa a adição 1,4- *trans*-seletiva de $[(R_3Si)_2Cu(CN)Li_2]$ à **10** e **11**. Os testes de otimização das condições reacionais foram realizados com um substrato comercial de estrutura similar, a β -angelica lactona (**AL**). Foi pretendido preservar **10** e **11**, de possíveis baixos rendimentos de reação e perdas de material, visto que esses compostos foram preparados numa escala de 500 mg.

Os testes de otimização foram realizados variando-se três parâmetros experimentais: grupos ligados ao átomo de silício, lítio utilizado na reação de troca Cl/Li e sal de cobre (I). Os resultados foram baseados apenas em termos de rendimento químico, pois (**AL**) era uma mistura racêmica e não possuía um substituinte α -carbonílico como **10** e **11**, para avaliar possíveis razões diastereoisoméricas (*trans*, *trans*). Abaixo estão apresentados o Esquema 24 e a Tabela 2, ilustrando os estudos realizados.

⁵⁶ a) Pashkovsky, F. S.; Katok, Y. M.; Khlebnicova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3657.; b) Nasman, J-A. H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786.; c) Corbera, J.; Font, J.; Monsalvatje, M.; Ortuño, R. M.; Sánchez-Ferrando, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4393.; d) Rezanka, T.; Sigler, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4277.; e) Manzer, L. E.; *App. Catalysis A: General* **2004**, *272*, 249.; f) Chiacchio, U.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Uccella, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5695.; g) Yu, W-Y.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5684.; h) Guntrum, E.; Kuhn, W.; Sponlein, W.; Jager, V. *Synthesis* **1986**, *11*, 921.; i) Khan, H. A.; Peterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5083.; j) Cowell, A.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 133.



Esquema 24

Tabela 2. Resultados de adição de silil-cupratos à β -angelica lactona (**AL**).

Entrada	Cloreto de Silano	Lítio	Sal de Cobre	Rendimento ^a
1	Me ₂ PhSiCl	Pedaços	CuCN	20%
2	Me₂PhSiCl	Suspensão^b	CuCN	80%
3	<i>t</i> BuPh ₂ SiCl	Suspensão ^b	CuCN	59%
4	<i>i</i> Pr ₃ SiCl	Suspensão ^b	CuCN	traços
5	Me ₂ PhSiCl	Suspensão ^b	CuI	50%

^a Rendimento isolado.

^b Suspensão em óleo mineral (30% *m:m*) dopado com sódio.

A reação de troca Cl/Li dos cloretos de silanos utilizados constitui uma inversão de polaridade do átomo de silício, tal transformação é baseada em uma adição oxidativa do átomo de lítio. Acredita-se que PhMe₂SiLi é formado por uma reação de troca Cl/Li e reage com outra molécula de PhMe₂SiCl formando o disilano PhMe₂SiSiMe₂Ph, que sofre uma clivagem da ligação Si-Si pelo lítio elementar presente no meio, fornecendo uma solução marrom contendo PhMe₂SiLi. A reação ainda não teve seu mecanismo completamente elucidado, apenas algumas proposições foram feitas baseadas em estudos de RMN de ⁷Li e ²⁹Si (Esquema 25).⁵⁷

⁵⁷ Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 7, 1209.



Esquema 25

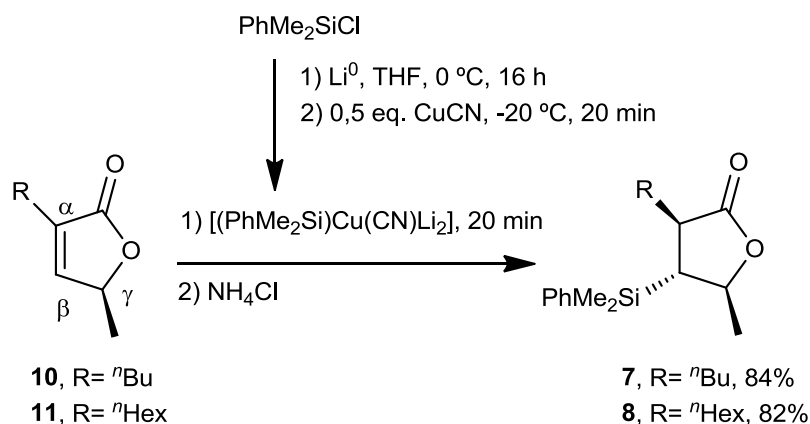
Um fator importante nos estudos realizados foi a granulometria do lítio utilizado. As reações de troca Cl/Li mais eficientes foram realizadas com o metal pulverizado, em forma de dispersão em óleo mineral, acredita-se que a maior área superficial torna-o mais reativo.

Quanto aos cloretos de silano utilizados, justificam-se os resultados encontrados, baseando-se na eletronegatividade do Si, relativamente baixa, essa característica propicia uma deslocalização do par eletrônico pelos grupos ligados ao Si. Substituintes aromáticos favorecem uma estabilização mais eficaz dessa carga, por isso acredita-se que os silanos contendo ligantes aromáticos forneceram melhores rendimentos (Tabela 2 – entradas 2, 3 e 5). Acreditamos que fatores estéricos envolvendo o $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$ diminuíram os rendimentos, quando esse substrato foi utilizado.

O teste final foi o emprego de CuI (Tabela 2 - entrada 5) no lugar de CuCN, na melhor condição encontrada até então (Tabela 2 – entrada 2). Os cupratos preparados a partir de haletos de cobre (I) são conhecidos como cupratos de Gilman; constituem a primeira classe de reagentes organocobre desenvolvida.⁵⁸ Mais tarde foram desenvolvidos os cianocupratos, que apresentam algumas vantagens importantes em relação aos cupratos de Gilman, como por exemplo, maior reatividade em adições 1,4- e maior estabilidade térmica. Os melhores resultados obtidos com cianocupratos foram justificados por essas premissas.

As α -alquil- γ -butenolidas **10** e **11** foram empregadas nas condições consideradas otimizadas, descritas na entrada 2 da Tabela 2. As reações de adição 1,4- dos cianocupratos preparados ocorreram rapidamente, e os intermediários de reação foram capturados com H^+ na posição alfa. Foram obtidos bons rendimentos para os substratos utilizados (Esquema 26)

⁵⁸ Para organocobre veja: Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents A Practical Approach* **1994**, Oxford University Press: New York e referências contidas.



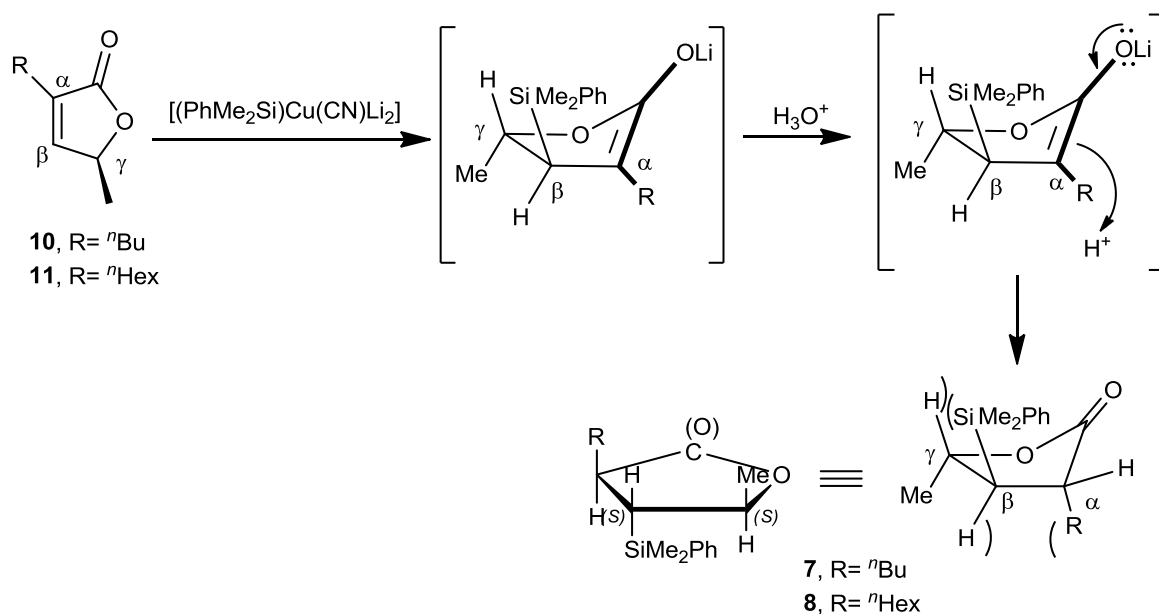
Esquema 26

A transferência desse silil-cuprato ocorreu eficientemente, porque essa classe de compostos geralmente apresenta estabilidade térmica e alta reatividade, devido a fraca ligação Cu-Si. Esse tipo de adição 1,4- possui características atraentes, como a possibilidade de oxidação da ligação C-Si para C-OH e o controle estereosseletivo.

Esse controle estereosseletivo^{55,59} foi explorado na síntese proposta. O sistema quase planar butenolídico, como nos compostos **10** e **11**, induziram uma adição do silil-cuprato na posição beta com uma orientação *anti* à metila na posição gama. Esse fenômeno de estereoindução é baseado no impedimento estérico do ligante Me₂PhSi. O enolato formado apresenta um grupo alquila na posição alfa, o *quenching* reacional com uma fonte protônica restaura o anel lactônico, capturando o hidrogênio na posição alfa e direcionando o grupo alquila para a face menos impedida, ou seja, *anti* ao ligante Me₂PhSi presente na posição beta (Esquema 27).⁶⁰

⁵⁹ a) Fleming, I.; Reddy, N. L.; Takaki, K.; Ware, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1472.; b) Harcken, C.; Rank, E.; Bruckner, R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2342.

⁶⁰ Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry* **2002**; Wiley-VCH Verlag: Dortmund; pp.79.



Esquema 27

Ao final da reação as misturas foram extraídas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica *flash*. As estereoquímicas relativas (*trans, trans*) de **7** e **8** foram confirmadas por RMN ¹H, baseadas nas constantes de acoplamento entre os hidrogênios H_a, H_b e H_c, onde foram obtidos valores similares ao descrito na literatura⁵⁵ para as mesmas moléculas. H_a apresenta multiplicidade do tipo *ddd* (duplo duplo dubleto), devido seu acoplamento com H_b e com os hidrogênios diastereotópicos do CH₂ do substituinte alquila R. H_b apresenta uma multiplicidade do tipo *dd* (duplo dubleto), devido seu acoplamento com H_c e H_a. H_c se apresenta na forma de um *dq* (duplo quarteto), devido seu acoplamento com H_b e com os hidrogênios da metila carbinólica (Figura 10).

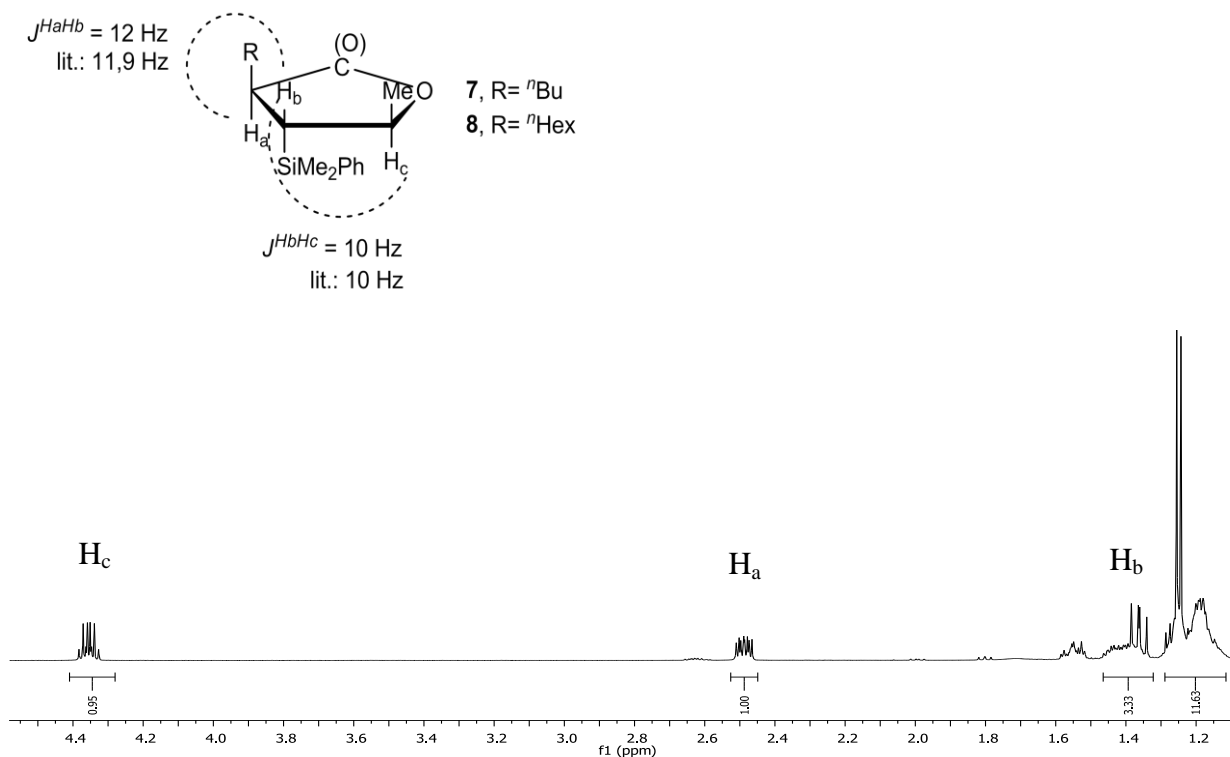
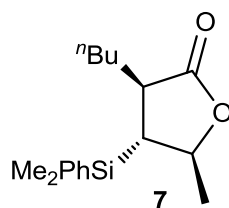
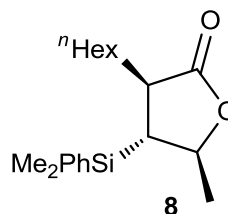


Figura 10. Faixa do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **8**. Obs: a faixa espectral equivalente ao composto **7** apresenta deslocamentos, multiplicidades e constante de acoplamentos similares.

As configurações absolutas dos compostos **7** e **8**, foram confirmadas por comparação de dados de análise polarimétrica, presentes na literatura⁵⁵ (Esquema 28).



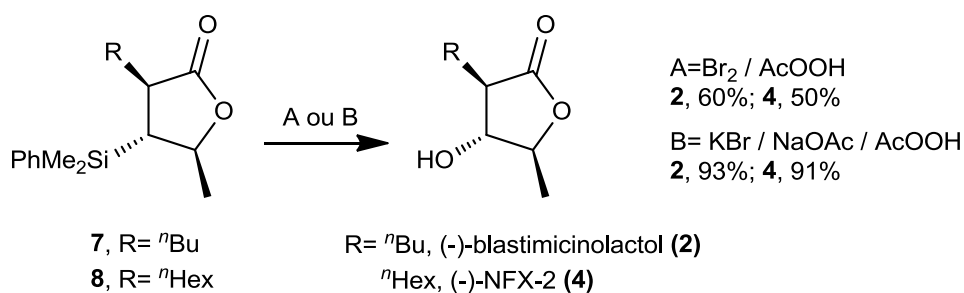
Obtido: $[\alpha]_D^{21} = -9,7$ ($c = 1,5 \text{ CHCl}_3$)
Literatura: $[\alpha]_D^{25} = -9,48$ ($c = 3,13 \text{ CHCl}_3$)



Obtido: $[\alpha]_D^{22} = -10,2$ ($c = 2,0 \text{ CHCl}_3$)
Literatura: $[\alpha]_D^{25} = -10,9$ ($c = 3,04 \text{ CHCl}_3$)

Esquema 28

Após confirmação da configuração dos centros estereogênicos, os compostos **7** e **8** foram submetidos à oxidação de Fleming-Tamao⁶¹, a oxidação da ligação C-Si a uma ligação C-OH. Dois sistemas foram empregados para otimização das condições de reação, A= Br₂/AcOOH e B= KBr/NaOAc/AcOOH. Os melhores resultados foram obtidos utilizando o sistema B, provavelmente pelas condições mais brandas, onde o Br₂ é gerado *in situ* em menores concentrações. Os metabólitos (-)-blastimicinolactol (**2**) e o (-)-NFX-2 (**4**) foram isolados por cromatografia em sílica *flash* em rendimentos praticamente quantitativos (Esquema 29).

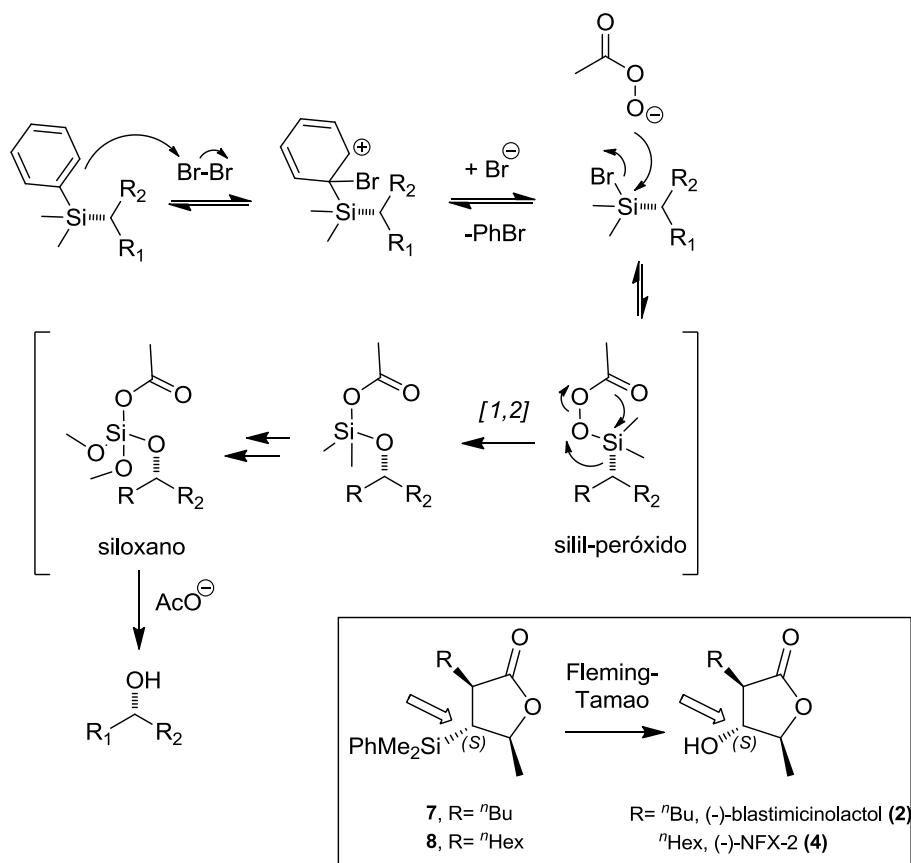


Esquema 29

Apesar de submeter ligações com estereoquímica definida à reações de oxidação, as configurações dos centros foram mantidas, pois o mecanismo de reação proposto⁶², baseia-se em uma etapa-chave onde ocorre um rearranjo do tipo [1,2]-alquil, similar ao que ocorre na reação de Baeyer-Villiger (Esquema 30).

⁶¹ a) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4229.; b) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 317.

⁶² Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**; Elsevier Academic Press: San Diego; pp. 174.



Esquema 30

As estereoquímicas relativas (*trans*, *trans*) de **2** e **4** foram confirmadas por RMN ¹H nOe-DIFF. Esse tipo de experimento de ressonância magnética é o mais utilizado para determinar interações espaciais entre prótons. A técnica baseia-se na irradiação do núcleo do hidrogênio a ter a estereoquímica determinada e observa-se o aumento do sinal (fase positiva) do hidrogênio vizinho, caso ocorra interação, evidenciando uma estereoquímica *syn* (cis). No caso de diminuição do sinal (fase negativa), a estereoquímica é *anti* (trans). O caso de uma estereoquímica *anti* normalmente é referido como não observado efeito nOe.⁶³

Para as moléculas em questão, **2** e **4**, decidiu-se irradiar o hidrogênio H_b, pois dessa forma, obteríamos a informação desse centro em relação aos outros dois centros vizinhos, que contem os hidrogênios H_a e H_c (Figura 11).

⁶³ Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. *Organic Structure Analysis* **1998**; Oxford University Press: New York; pp. 184.

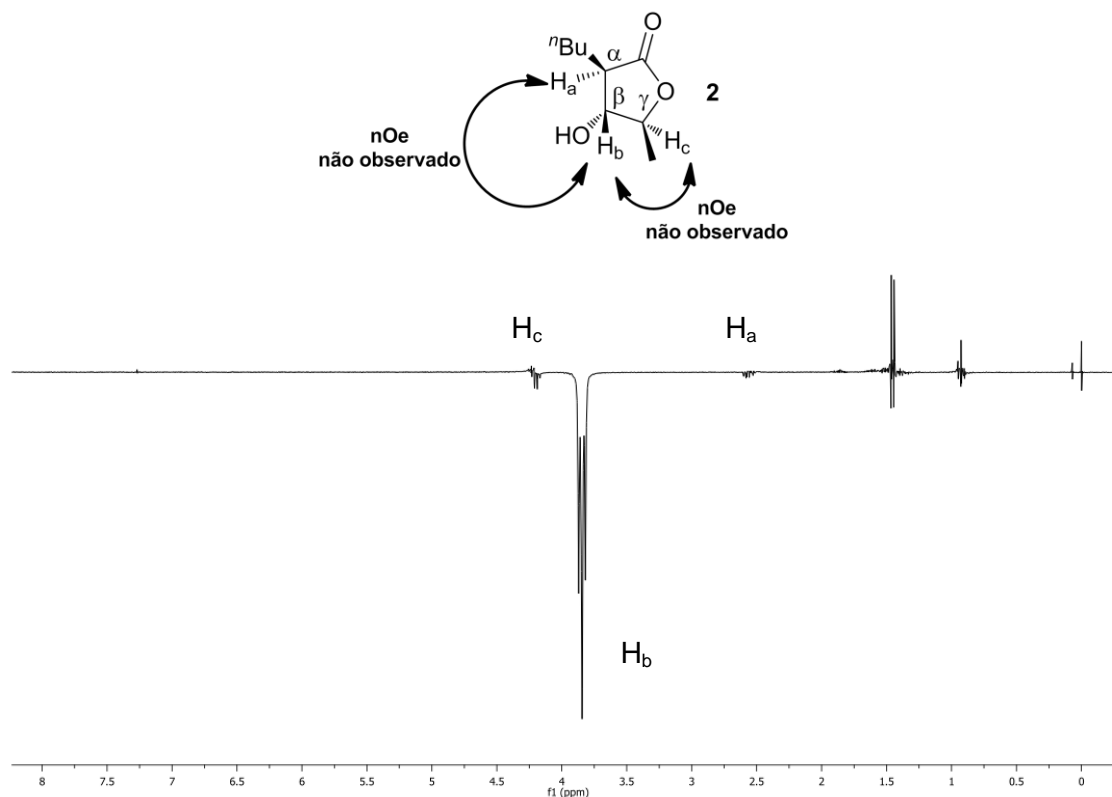
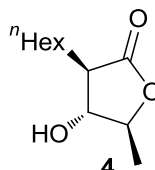
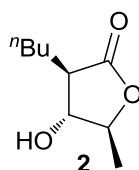


Figura 11. Espectro de RMN nOe-DIFF de **2**.

Como pode-se observar, os hidrogênios H_c e H_a , não apresentaram efeito nOe, ao irradiarmos o hidrogênio H_b e apresentaram-se em fase negativa. Essa análise confirma a estereoquímica relativa *trans,trans* dos centros α , β , γ . O espectro para o composto **4**, apresenta característica similar e não será apresentado.

As configurações absolutas dos compostos **2** e **4**, foram confirmadas por comparação de dados de análise polarimétrica, presentes na literatura⁵⁵ (Esquema 31).



Obtido: $[\alpha]_D^{22} = -16,0$ ($c = 1,0$ CHCl_3)

Literatura: $[\alpha]_D^{25} = -17,1$ ($c = 1,47$ CHCl_3)

Obtido: $[\alpha]_D^{22} = -14,8$ ($c = 2,0$ CHCl_3)

Literatura: $[\alpha]_D^{25} = -13,2$ ($c = 2,08$ CHCl_3)

Esquema 31

processos empregados. Os resultados obtidos demonstraram a manutenção dos excessos enantioméricos dos compostos de partida quirais, as lactonas **10** e **11** (Figura 12).

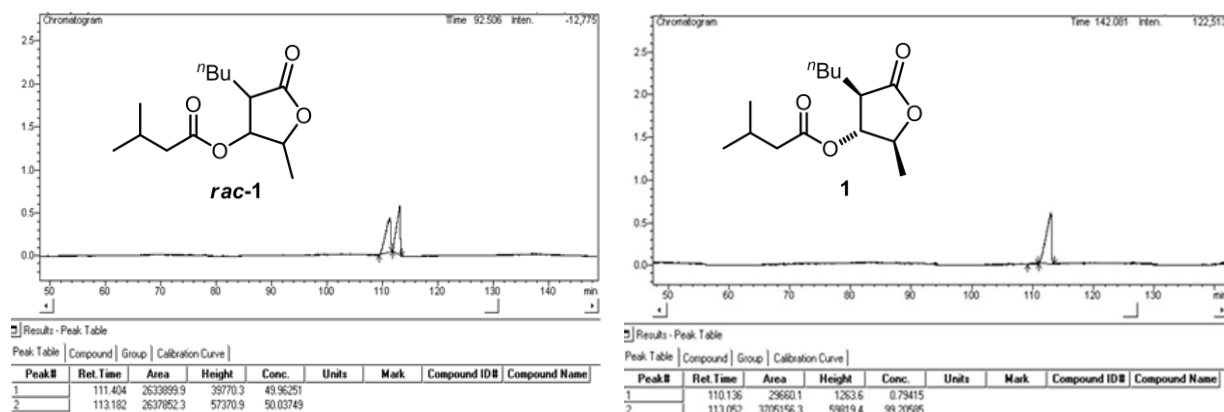


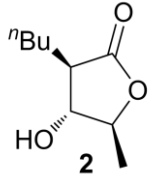
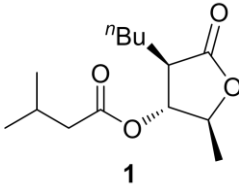
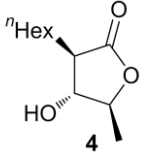
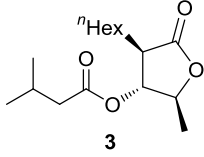
Figura 12. Cromatogramas em fase estacionária quiral da mistura racêmica de **1** (*rac-1*) (direita) e do produto enantiomericamente enriquecido **1** (esquerda). *Os cromatogramas referente ao composto **3** são similares.

É importante ressaltar que todas as reações mostradas neste item 1.3.1., foram realizadas previamente com substratos em suas formas racêmicas, para obtenção de padrões cromatográficos e otimizações de alguns processos.

Para justificar a viabilidade da rota sintética proposta para obtenção dos metabólitos de interesse **1-4** estão sumarizadas na Tabela 3 algumas sínteses descritas na literatura para os mesmos substratos.

⁶⁵ CG-quiral [Coluna Supelco® Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), Gás de Arraste: H₂, Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: T_i 90 °C (20 min) - 1 °C/min - T_f 120 °C (100 min)] t_R: *ent-1*= 111,40 min, **1**= 113,18 min, *ent-3*= 261,37 min e **3**= 263,59 min.

Tabela 3. Eficiência sintética na preparação de 1-4.

Metabólito	Referência	Número de Etapas Sintéticas	Rendimento Global ^a
 2	Síntese Realizada^a	6	27%
	39b	10	< 12%
	42b	10	21%
	55	4	23%
	42a	8	21%
	66	6	24%
	67	8	7%
 1	Síntese Realizada^a	7	26%
	39b	11	< 11%
	38a	13	13%
	42b	11	19%
	55	5	10%
	42a	9	16%
	66	7	23%
	68	7	21%
	68	9	5%
 4	Síntese Realizada^a	6	26%
	42b	10	21%
	55	4	16%
 3	Síntese Realizada^a	7	25%
	42b	11	18%
	55	5	15%

^a Os rendimentos das sínteses realizadas, foram calculados baseando-se em um rendimento corrigido da resolução cinética enzimática, visto que o rendimento máximo que poderia ser obtido era 50%.

⁶⁶ Sayo, N.; Nakai, E-i.; Nakai, T. *Chemistry Lett.* **1985**, 1723

⁶⁷ Fujisawa, T.; Kohama, Hiroshima, K.; Tajima, K.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5155.

⁶⁸ Mulzer, J.; Schulze, T.; Strecker, A.; Denzer, W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4098.

Observa-se que a preparação dos metabólitos **1-4** apresentou bons rendimentos globais, os maiores entre as rotas sintéticas mencionadas. Acreditamos que o abreviado número de etapas sintéticas, aliado a reações já bem desenvolvidas no laboratório, propiciaram o relativo êxito na preparação dos compostos de interesse.

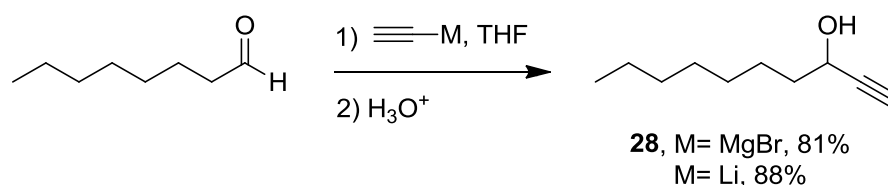
O trabalho realizado enriquece o conhecimento em relação à obtenção das substâncias **3** e **4**, que até o momento apresentam poucas sínteses descritas na literatura.

1.3.2. Síntese dos Quatro Estereoisômeros da Acaterina (6a-d)

1.3.2.1. Resolução Cinética Enzimática do 1-Decin-3-ol (**28**) e Preparação das Alquinonas **24a-b**

É importante ressaltar que nesta tese serão mostrados os resultados relativos à preparação da Acaterina e seus estereoisômeros, em suas formas enantiomericamente enriquecidas, porém previamente foi realizada toda a rota sintética com materiais racêmicos, com o objetivo de se obter padrões cromatográficos e para otimização de algumas reações.

O material de partida idealizado na rota sintética mostrada no Esquema 8, foi o álcool propargílico 1-decin-3-ol (**28**). Por tratar-se de um composto não disponível comercialmente, esse material foi sintetizado em escala de 20-25g a partir de brometo de etinilmagnésio⁶⁹ ou acetileto de lítio⁷⁰, em uma reação de adição nucleofílica 1,2- ao octanaldeído (Esquema 34).



Esquema 34

As duas metodologias forneceram rendimentos similares, porém o arranjo experimental utilizando brometo de etinilmagnésio mostrou-se mais simples, além dos custos para a preparação desse reagente de Grignard serem menores do que para a preparação do acetileto de lítio. O composto **28** foi purificado por destilação à pressão reduzida (p.e.: 44-46 °C, 1,5

⁶⁹ Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry* **1988**; Elsevier: Amsterdam, 2nd edition.

⁷⁰ Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J-M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3515.

mmHg), fornecendo uma pureza cromatográfica acima de 98%, suficiente para a próxima etapa sintética.

A inserção de quiralidade na síntese da Acaterina ocorreu na etapa que será descrita a seguir. Através de uma resolução cinética enzimática do 1-decin-3-ol (**28**), seguida de uma separação dos compostos **28a** e **29a** e posterior hidrólise enzimática do composto **29a**, foram obtidos os dois enantiômeros do composto **28** em altos excessos enantioméricos.

Baseados em trabalhos anteriores do grupo⁷¹, foi utilizado como biocatalisador a lipase, disponível comercialmente, Novozyme[®] 435, acetato de vinila como agente acetilante e hexano como solvente. Inicialmente, efetuou-se uma reação teste, com o objetivo de determinar o tempo ótimo de reação, ou seja, onde ocorrem os máximos de excessos enantioméricos e conversão para os produtos de reação (Tabela 4 e Esquema 35).

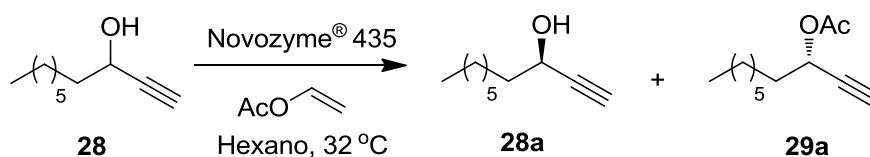


Tabela 4. Resultados de otimização de resolução cinética enzimática de **28**.

Entrada	Tempo (horas)	Conv. (%) ^a	e.e. 28 ^b (%)	e.e. 29 ^b (%)	<i>E</i>
1	0,5	24	32,2	>99	>200
2	1	37	56,6	98,2	176
3	1,5	44	75,5	98,6	>200
4	2	47	87,6	98	>200
5	2,5	49	93	96	167
6	3	51	97,8	95,9	>200
7	3,5	49	>99	94,3	>200
8	4	49	>99	94	>200
9	4,5	51	98,8	94	148

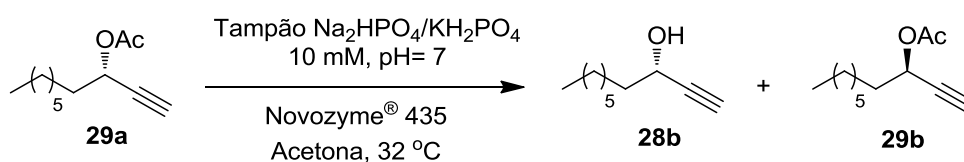
^aConversões teóricas calculadas via software com base nos excessos enantioméricos.

^bExcessos enantioméricos determinados por cromatografia gasosa em coluna quiral.

⁷¹ Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H. Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117.

Baseados nos excessos enantioméricos e conversões descritos na tabela 4, julgamos que o tempo otimizado para a resolução de **28**, seria de 3,5 horas (Tabela 4 - entrada 7). O enantiômero **28a** pode ser obtido com elevada pureza óptica, excesso enantioméricos >99%, suficiente para o prosseguimento da síntese idealizada.

O excesso enantiomérico de 94% para o acetato **29a** pode ser elevado posteriormente. Após a separação dos substratos por cromatografia em coluna de sílica *flash*, o composto **29a** foi submetido a uma hidrólise enzimática, em meio aquoso, com o biocatalisador reaproveitado da reação anterior. Essa reação também foi otimizada com base nos excessos enantioméricos de **28b** (Tabela 5 e Esquema 36).



Esquema 36

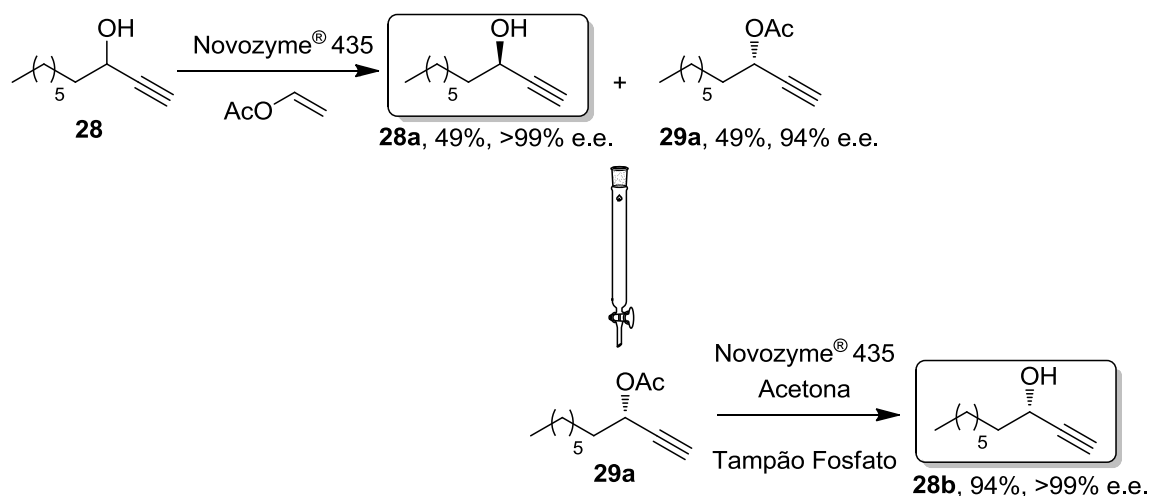
Tabela 5. Resultados de otimização da hidrólise enzimática de **29a**.

Entrada	Tempo (horas)	e.e. 28b ^a (%)	e.e. 29b ^b (%)
1	2	98,9	-
2	2,5	98,2	-
3	3	99,8	-
4	3,5	99,9	-

^aExcessos enantioméricos determinados por cromatografia gasosa em coluna quirais.

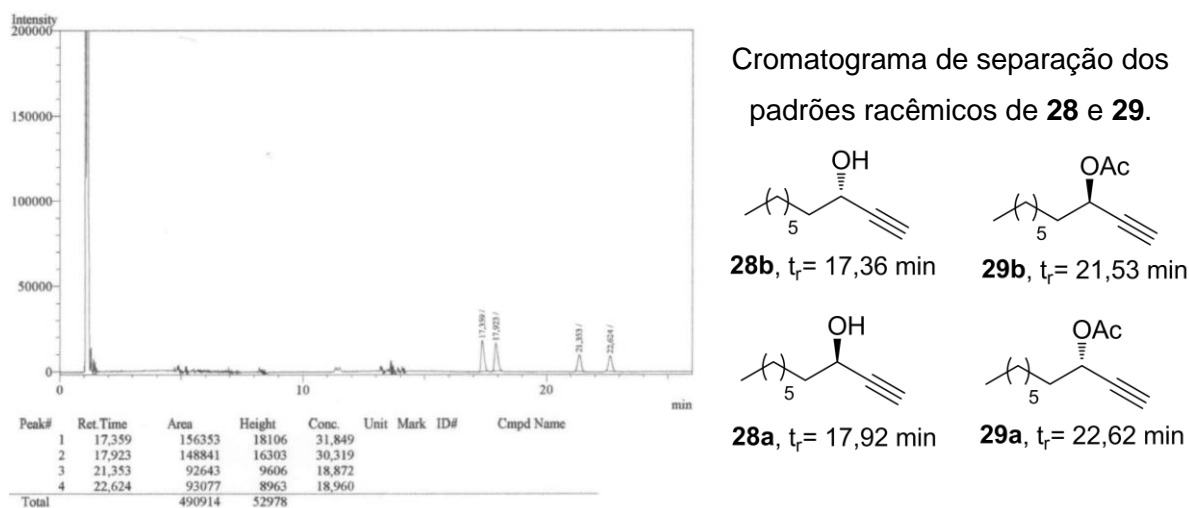
^bDevido aos limites de detecção da técnica, não foi possível quantificar os excessos enantioméricos de **29b**.

Após 3,5 horas de reação, o acetato **29a** foi hidrolisado ao álcool **28b** que apresentou um excesso enantiomérico >99% (Tabela 5 - entrada 4). Seguindo esse protocolo, os dois enantiômeros de **28**, puderam ser obtidos com alto grau de pureza óptica. Essa sistemática foi empregada em escala reacional maior (12 g) e o comportamento observado anteriormente foi mantido (Esquema 37). Os rendimentos químicos dos produtos de interesse foram determinados e mostraram-se bons.

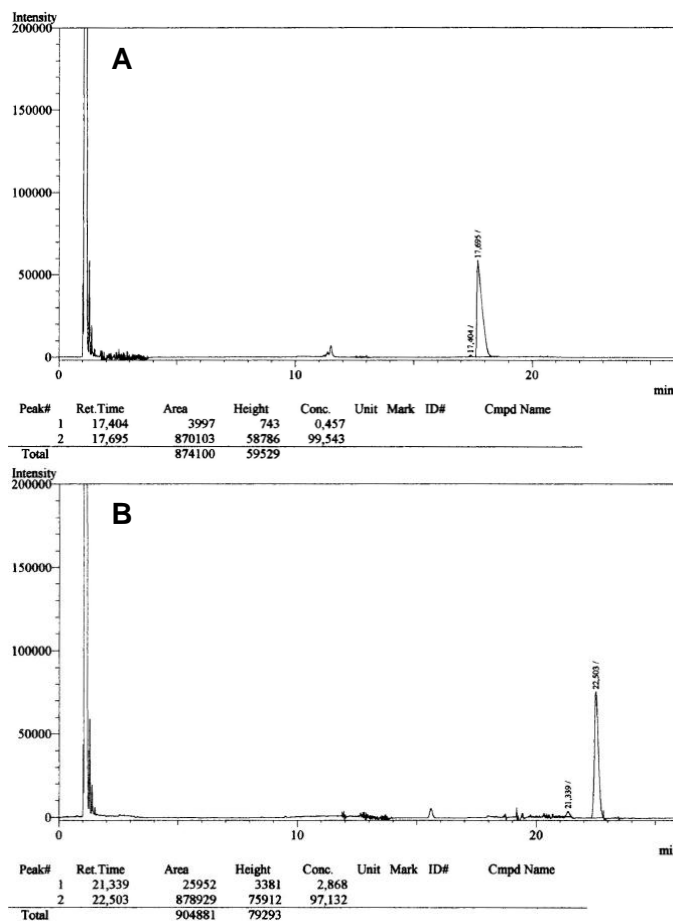


Esquema 37

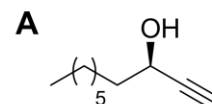
Em todos os experimentos realizados, foi utilizada a cromatografia gasosa com fase estacionária quiral⁷² para realizar as quantificações de excessos enantioméricos. Nas Figuras 13, 14 e 15 são ilustrados alguns cromatogramas importantes do estudo de resolução cinética enzimática de **28**.

Figura 13. Cromatograma, em fase estacionária quiral, de uma mistura de **28** e **29**.

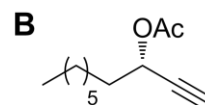
⁷² Método empregado: Coluna Supelco[®] Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Gás de arrastes: H₂, Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Rampa de Aquecimento: isotérmica 100 °C. Tempos de Retenção: **28a**= 17,92 min; **28b**= 17,36 min; **29a**= 22,62 min e **29b**= 21,35 min.



Cromatogramas da Resolução Cinética Enzimática de **28**, após separação dos substratos por cromatografia em coluna de sílica *flash*.

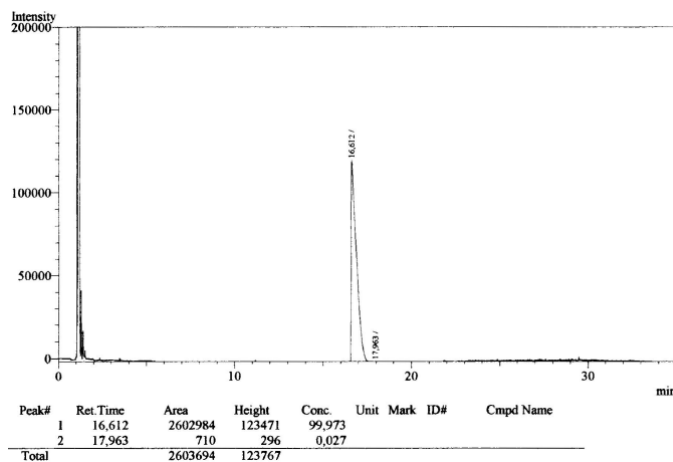


28a, $t_r = 17,69$ min, >99% e.e.

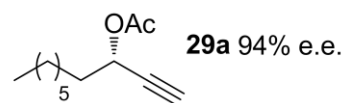


29a, $t_r = 22,50$ min, 94% e.e.

Figura 14. Cromatogramas, em fase estacionária quiral, de **28a** e **29a**, obtidos após resolução cinética enzimática de **28**.



Cromatogramas da Hidrólise de **28b**, após hidrólise enzimática de **29a**.



Hidrólise Enzimática

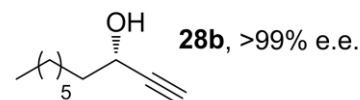
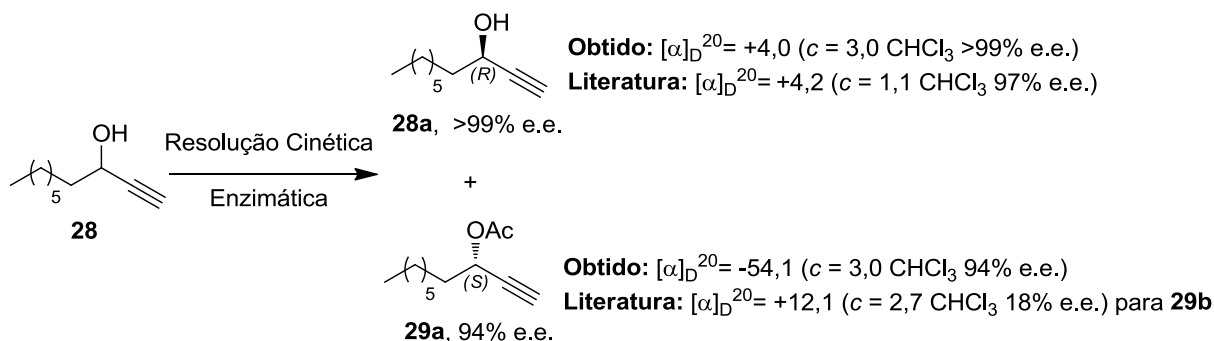


Figura 15. Cromatograma, em fase estacionária quiral, de **28b**.

As configurações absolutas dos compostos **28a-b** e **29a-b** foram determinadas com base em dados de análise polarimétrica e comparação com dados da literatura (Esquema 38).^{73,74}



Esquema 38

Baseado nos valores de análise polarimétrica, determinou-se que o álcool **28a**, proveniente da resolução cinética enzimática, tem configuração (*R*) e o outro substrato da reação, o acetato **29a**, tem a configuração (*S*). Consequentemente deduziu-se a configuração dos substratos **28b** e **29b**.

Com o isolamento dos enantiômeros **28a** e **28b**, as rotas sintéticas foram efetuadas separadamente, mas com etapas sintéticas equivalentes. A partir desse ponto serão descritos os resultados referentes aos procedimentos com **28a**, no entanto, serão mencionados também os rendimentos quando se utilizou **28b** como material de partida. Quando for o caso de alguma observação experimental importante será descrita uma comparação entre as duas rotas. Tal escolha baseou-se no fato que o composto **28a** daria origem ao isômero natural da Acaterina (**6a**).

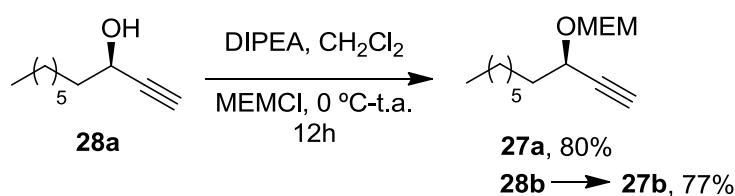
A rota sintética proposta previa o uso de reagentes organometálicos e algumas condições de extração e purificação com acidez moderada. Portanto, julgamos ser necessária a proteção da hidroxila de **28a-b** com o grupo protetor MEM (2-metoxietoximetil),⁷⁵ suficientemente inerte nas condições mencionadas e com desproteção em condições brandas (ácidos de Lewis, p.ex.: TiCl_4 , ZnBr_2), as quais provavelmente não afetariam as funcionalidades dos intermediários na etapa de desproteção.

⁷³ Fu, R.; Chen, J.; Guo, L-C.; Ye, J-L.; Ruan, Y-P.; Huang, P-Q. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5242.

⁷⁴ Glanzer, B. I.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5791.

⁷⁵ Corey, E. J.; Grass, J-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809.

O álcool **28a** foi solubilizado em uma solução de CH_2Cl_2 contendo 1,5 eq. de DIPEA, MEMCI foi adicionado lentamente à $0\text{ }^\circ\text{C}$. A reação ocorreu em 12 horas, e após o consumo do material **28a**, visualizado por CCD, procedeu-se a extração com $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ e a purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash*. Os compostos **27a-b** foram obtidos em bons rendimentos químicos (Esquema 39).



Esquema 39

A formação do produto foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H , os sinais de 3,4 ppm a 5 ppm se referem aos hidrogênios carbinólicos, provenientes do grupo MEM ($\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_c, \text{H}_d, \text{H}_e$) e ao hidrogênio carbinólico (H_f). Em 2,4 ppm situa-se o sinal referente ao hidrogênio acetilênico (H_g), desdobrado em um dubleto, que acoplou a longa distância com H_f , com uma constante de 2,1 Hz. A mesma constante foi encontrada no duplo tripleto, em 4,35 ppm, referente ao hidrogênio H_f . Os sinais restantes, de 0,8 a 1,8 ppm, são os hidrogênios da cadeia alquílica ($\text{H}_h, \text{H}_i, \text{H}_j$ e H_k) (Figura 16). As demais multiplicidades estão de acordo com o esperado.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto apresenta sinais com deslocamentos característicos dos carbonos presentes na molécula e não será discutido em mais detalhes.

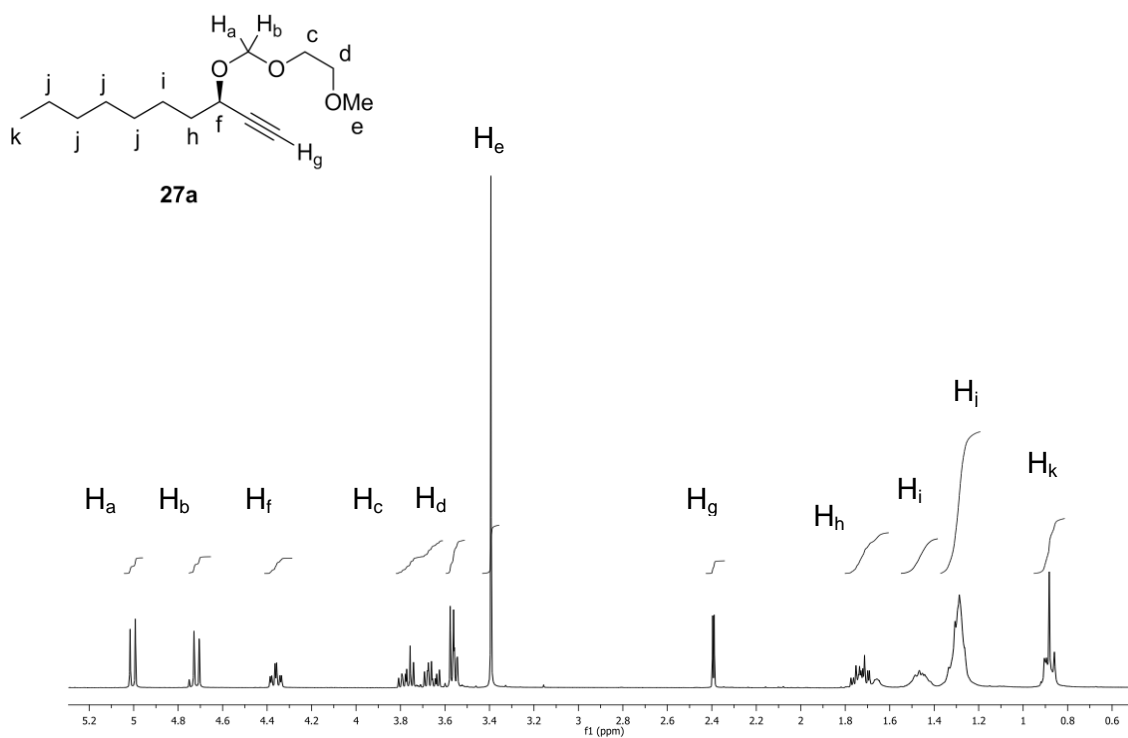
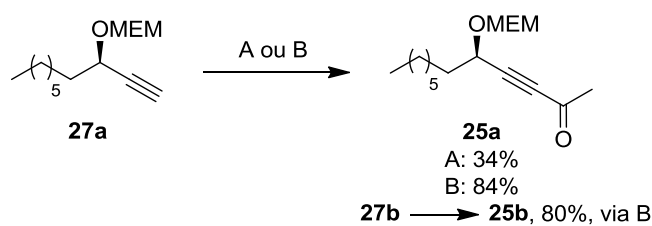


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **27a** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio

Após a obtenção de **27a** foram executadas duas condições para a acilação da tripla ligação terminal de **27a**, visando a preparação da alquinonas **25a**. A primeira tentativa baseou-se na desprotonação da porção acetilênica com n -Butil-lítio, base suficientemente forte para abstrair um hidrogênio ligado a um carbono sp, seguido de transmetalização com ZnCl_2 ⁴⁹ e adição do organozinco formado ao cloreto de acetila. A segunda tentativa baseou-se na desprotonação da porção acetilênica com n -Butil-lítio, e adição do organolítio formado ao acetaldeído, seguido de extração ácida e oxidação do intermediário **26a** com reagentes de cromo (Esquema 40).



A: [n -BuLi], ZnCl_2 , MeCOCl , -70°C a t.a.

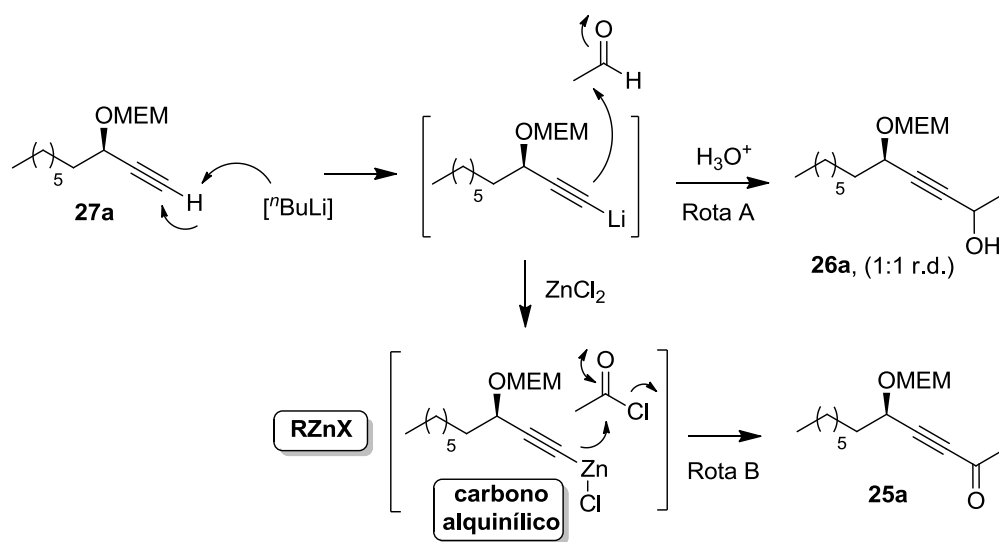
B: 1) [n -BuLi], MeCHO ; H_3O^+ , -70°C a t.a.; 2) Oxidação com Cromo (VI)

Esquema 40

Os melhores rendimentos foram obtidos utilizando-se o protocolo B. Apesar de aumentar uma etapa sintética, esse procedimento forneceu as alquinonas **25a-b** em rendimentos muito superiores aos obtidos com o protocolo A.

É conhecido na literatura⁷⁶, que os reagentes organozinco podem ser de três tipos: Haletos de Organozinco ($RZnX$), Diorganozinco (R^1ZnR^2) e Zincatos $R^1(R^2)(R^3)ZnM$. A reatividade dos haletos de organozinco depende da eletronegatividade do carbono ligado ao zinco. A modulação dessa eletronegatividade pode polarizar a ligação C-Zn, conferindo caráter mais iônico ou covalente à ligação.

A sequência de reatividade relatada é: **alquinil** < alquil < alquenil < aril < benzil < alil, para o tipo de carbono ligado ao zinco e $RZnX < R_2Zn < R_3ZnMgX < R_3ZnLi$, para a classe de reagente organozinco. Portanto, acreditamos que pelo reagente utilizado se enquadrar nos dois extremos de menor reatividade, justificam-se os baixos rendimentos (Esquema 41).



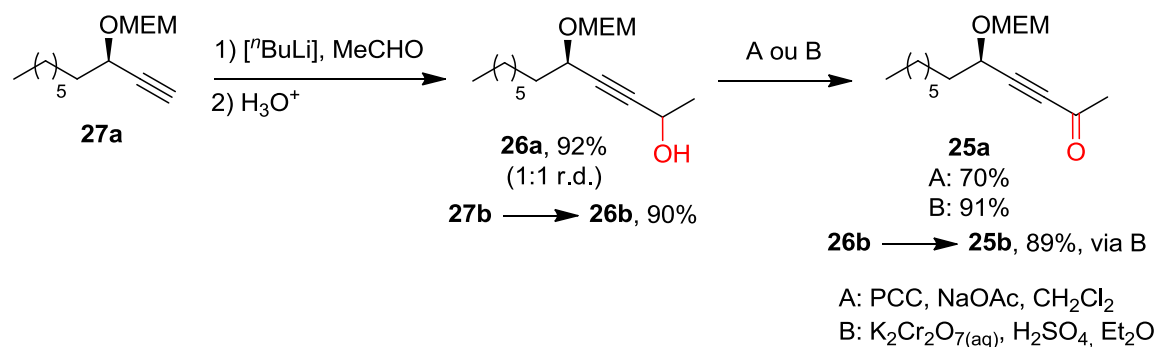
Esquema 41

Pela rota escolhida, geraram-se os intermediários **26a-b**, que não tiveram seus pares diastereoisoméricos separados⁷⁷, pois esses substratos seriam oxidados às alquinonas **25a-b**, e

⁷⁶ Knochel, P. *Handbook of Functionalized Organometallics* 2005; Wiley-VCH: Weinheim, vol. 1.

⁷⁷ As misturas diastereoisoméricas **26a** e **26b** foram quantificadas por cromatografia gasosa, fornecendo um valor de razão diastereoisomérica (r.d. ~1:1). O método empregado foi: Coluna J&W Scientific® DB-35 (30 m x 0,25 mm x 0,15 μ m). Gás de arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Rampa de Aquecimento: 60 °C – 10 °C/min – 230 °C (20 min). Tempos de Retenção: $t_r^1 = 14,65$ min; $t_r^2 = 14,78$ min. Essa quantificação também foi efetuada pelo espectro de RMN de 1H , através da integração referente aos hidrogênios da metoxila do grupo protetor MEM. Pode-se visualizar dois singletos, praticamente resolvidos, na faixa de 3,40-

consequentemente perderiam a quiralidade desse novo centro gerado anteriormente. Dos reagentes de cromo utilizados, PCC (clorocromato de piridínio)⁷⁸ e $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ⁷⁸ (Reagente de Jones), o que se mostrou mais eficaz, em termos de velocidade de reação e rendimento, foi este último (Esquema 42).



A formação do produto **25a** foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H , os sinais dos hidrogênios carbinólicos (H_a , H_b , H_c , H_d , e H_e) são provenientes do grupo protetor MEM. O hidrogênio H_f , apresentado na forma de um tripleto em 4,5 ppm, acopla com os hidrogênios H_h , com uma constante de 6,7 Hz. Outro importante sinal, é o singlete em 2,4 ppm, que caracteriza os hidrogênios α -carbonílicos (H_g), e confirma a acilação do material de partida **27a**. Os sinais restantes, de 0,8 a 1,8 ppm, são os hidrogênios da cadeia alquílica (H_h , H_i , H_j e H_k) (Figura 17). As demais multiplicidades estão de acordo com o esperado. O espectro de RMN de ^{13}C do composto apresenta sinais com deslocamentos característicos dos carbonos presentes na molécula e não será discutido em mais detalhes.

3,45 ppm, a integração distinta revelou uma proporção (1:1). No caso de apenas um diastereoisômero presente, esperava-se apenas um singlete.

⁷⁸ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* **1989**; Longman Scientific & Technical: Harlow,

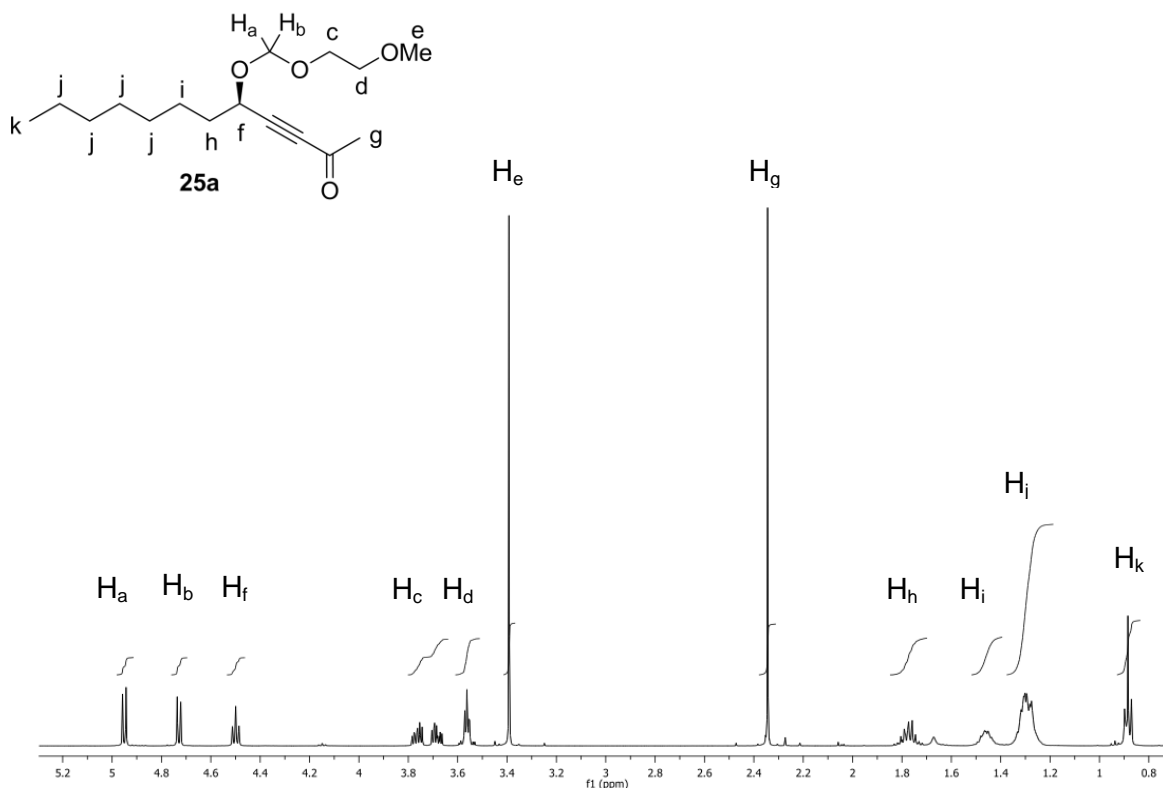


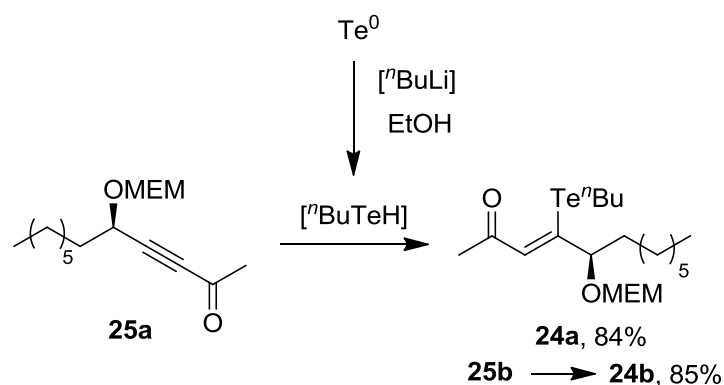
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **27a** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio.

Nesse item 1.3.2.1. relatamos a preparação das alquinonas **25a** e **25b**, em suas formas enantiomericamente enriquecidas. Utilizamos como material de partida o álcool **28**, e empregando sua resolução cinética enzimática, foi inserida a quiralidade no processo sintético de obtenção dos isômeros **6a-d** da Acaterina. As alquinonas **25a-b**, foram obtidas em bons rendimentos globais, em uma escala de 5-7 g, suficiente para o avanço da rota proposta.

1.3.2.2. Hidroteluração das Alquinonas **25a-b** e Redução das γ -butil-teluro-enonas **24a-b** – Obtenção dos γ -Butil-teluro-álcoois Alílicos **23a-b**

n Butilteluro, foi preparado pela adição de n Butil-lítio à telúrio elementar, formado uma mistura amarelada no ponto estequiométrico, correspondente à n Butilteluroato de lítio. Etanol seco e deoxigenado foi adicionado como fonte protônica na preparação do n Butilteluro; a mistura final apresentou leve mudança de coloração para laranja. A alquinona **25a** foi adicionada ao meio reacional descrito. A reação ocorreu à temperatura ambiente em poucos minutos. A γ -butil-teluro-enona **24a** foi isolada por cromatografia em coluna de sílica *flash*, em 84% de ren-

dimento. Esse composto apresenta uma coloração característica amarelo intenso, assim como os derivados **16** e **17**, preparados em uma etapa anterior do projeto (Esquema 43).



Esquema 43

A formação do produto **24a** foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . Os sinais de hidrogênios (H_e , H_f , H_g , H_h) são provenientes do grupo protetor MEM. O hidrogênio H_i , apresentado na forma de um duplo dubleto em 4,6 ppm, acopla com os hidrogênios diastereotópicos H_j , com constantes de 9 e 3,5 Hz. Outros importantes sinais são, o singlete em 2,25 ppm, que caracteriza os hidrogênios α -carbonílicos (H_a) e o singlete em 7,5 ppm, que refere-se ao hidrogênio vinílico (H_c). Os sinais restantes (H_j , H_k , H_l e H_m), de 0,8 a 2,0 ppm, são os hidrogênios das cadeias alquílicas (Figura 18A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto apresenta alguns sinais importantes, por exemplo, o sinal referente à carbonila de cetona em 196 ppm (C_b), os sinais dos carbonos da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$), em 158 e 126 ppm, respectivamente (C_d e C_c). Também verificamos a presença de cinco sinais de carbonos carbinólicos, referentes ao grupo protetor MEM e ao carbono C_i , na faixa de 59 a 94 ppm. O sinal em 38 ppm é atribuído ao carbono C_a (α -carbonílico). O conjunto de sinais restantes, entre 5 e 40 ppm (C_{j-m}), contempla as duas cadeias alquílicas existentes no composto (Figura 18B).

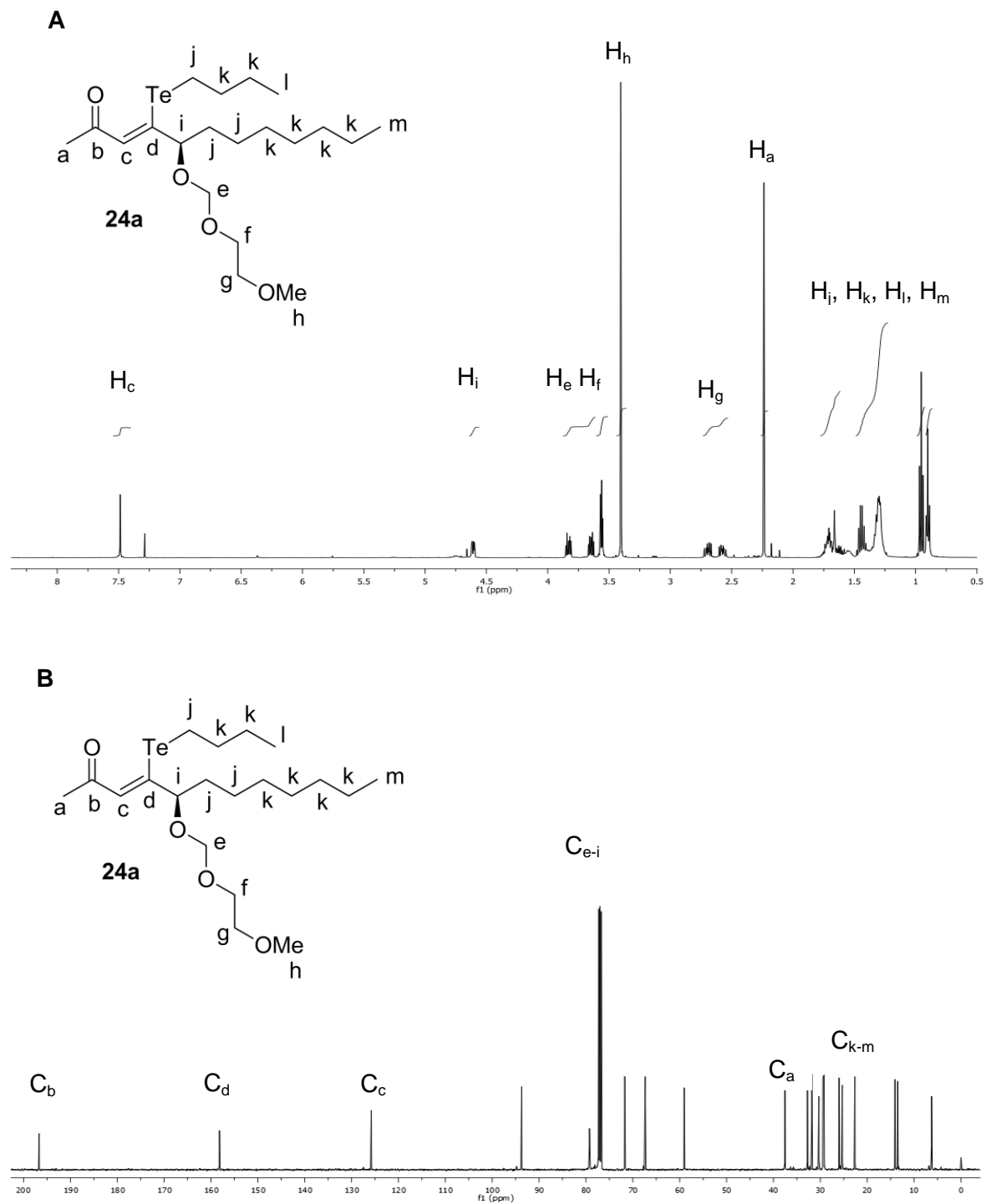


Figura 18. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **24a** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **24a** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

Outra análise de RMN que auxiliou na confirmação da estrutura de **24a** foi o espectro de ^{125}Te . Nesta técnica, provamos que ocorreu a inserção do átomo de Te na molécula. Na figura 19, o sinal em aproximadamente 615 ppm refere-se ao átomo de chalcogênio. O deslocamento está de acordo com dados da literatura,^{27,50,51} para essa classe de compostos.

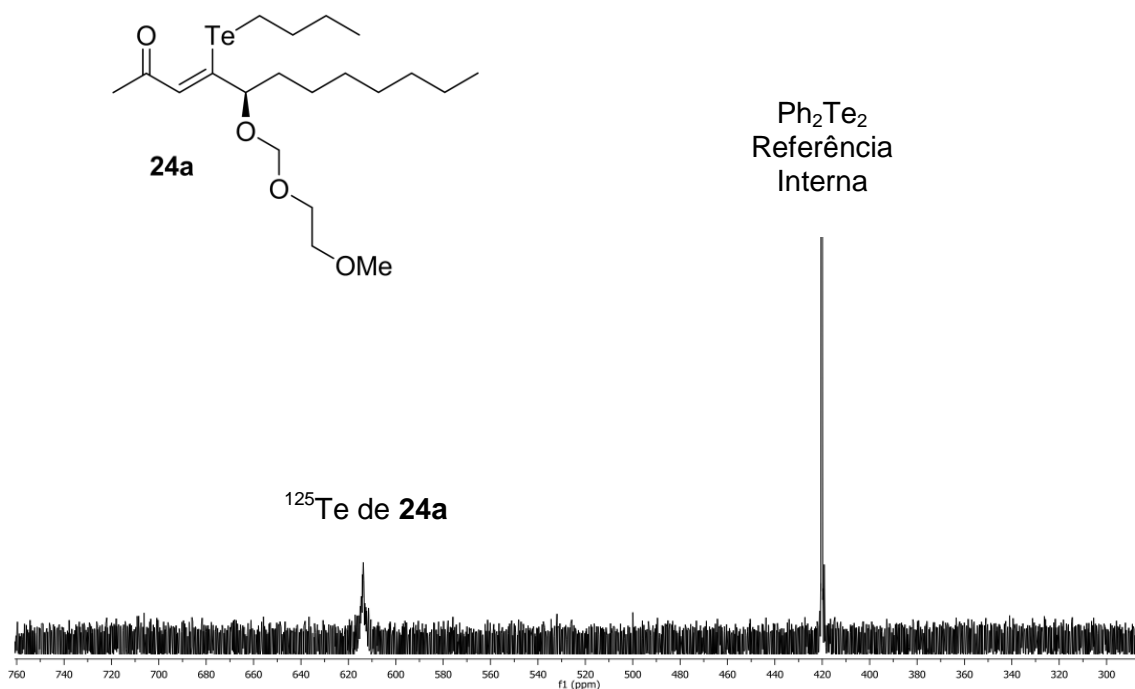
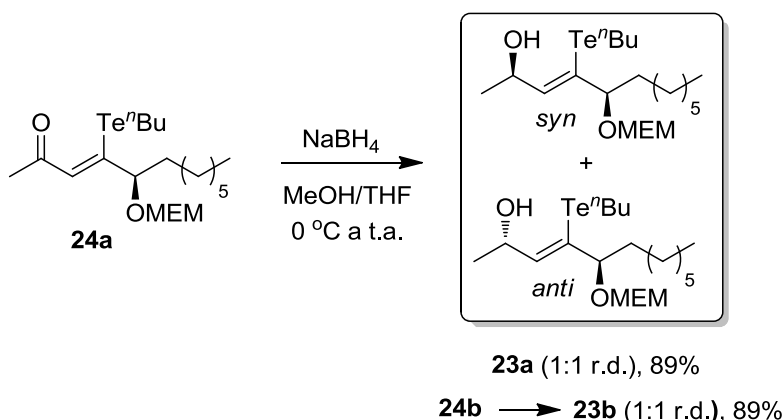


Figura 19. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto **24a**.

O γ -butil-teluro-álcool alílico **23a** foi preparado, na forma de um par diastereoisomérico, em uma razão diastereoisomérica de aproximadamente (1:1) (*anti:syn*). Foi adotada uma redução quimiosseletiva do grupo carbonílico da γ -butil-teluro-enona **24a**, utilizando uma solução metanólica de NaBH_4 .^{27,50} O composto **23a** foi isolado por cromatografia em coluna de sílica *flash*, em 89% de rendimento (Esquema 44).



Esquema 44

Por se tratar de um redutor sem quiralidade e com volume estérico pequeno, o NaBH_4 , não foi estereosseletivo na reação realizada. O centro estereogênico definido da molécula **24a** também não induziu quiralidade, pois se encontrava a algumas ligações de distância do sítio reativo. Pelo modelo proposto na Figura 20, acreditamos que o ataque do hidreto acontece pela face *re* ou *si* da carbonila, sem nenhuma diferenciação, fornecendo o produto **23a** na forma de uma mistura diastereoisomérica (1:1).⁷⁹

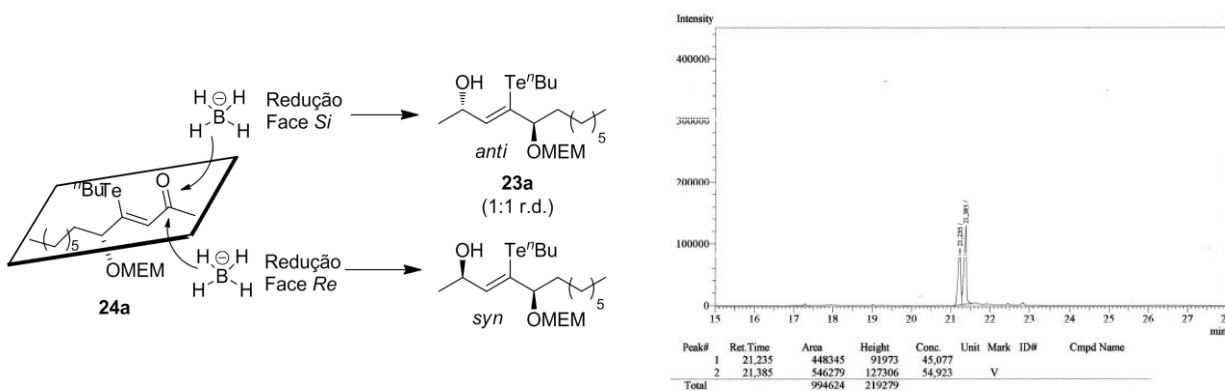
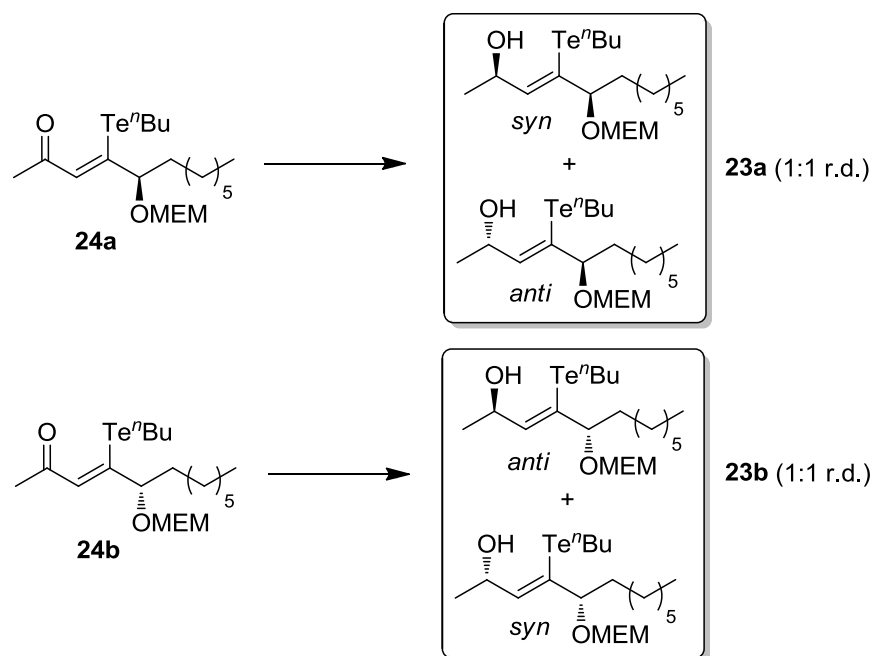


Figura 20. Modelo de redução de **24a** com NaBH_4 e Cromatograma da mistura diastereoisomérica **23a** (1:1 r.d.).

⁷⁹ As misturas diastereoisoméricas **23a** e **23b** foram quantificadas por cromatografia gasosa, fornecendo um valor de razão diastereoisomérica (r.d. ~1:1). O método empregado foi: Coluna J&W Scientific® DB-35 (30 m x 0,25 mm x 0,15 μm). Gás de arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Rampa de Aquecimento: 60 °C – 10 °C/min – 230 °C (20 min). Tempos de Retenção: $t_r^1 = 21,24$ min; $t_r^2 = 21,39$ min.

As mesmas observações foram realizadas quando se trabalhou com o enantiômero **24b**, originando então a mistura **23b**, em proporções diastereoisoméricas equivalentes (Esquema 45). As separações das misturas **23a** e **23b** não foram realizadas porque o método de purificação mais viável para essa classe de compostos (cromatografia em coluna de sílica *flash*) acarretou em decomposição das espécies em produtos não identificados.

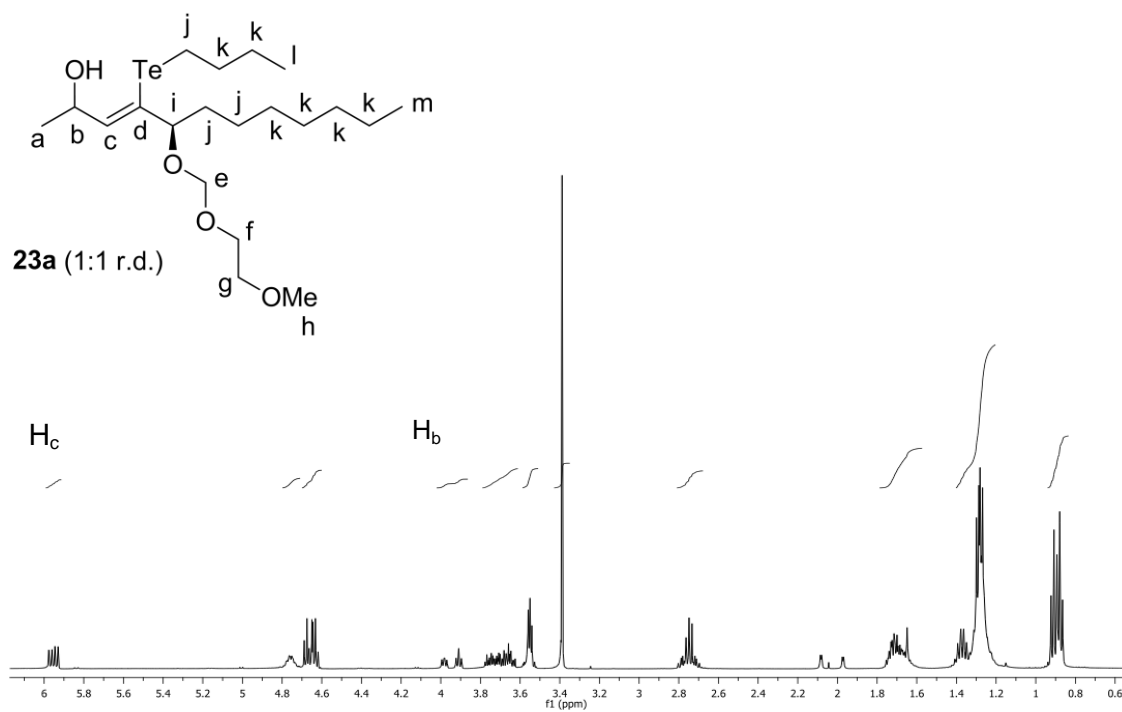


Esquema 45

A formação do produto **23a** foi confirmada por espectroscopia de IV, pelo desaparecimento da banda em 1644 cm^{-1} , referente à carbonila ($\text{C}=\text{O}$), presente em **24a**. Outras análises que auxiliaram na confirmação da estrutura foram os RMN de ^1H e ^{13}C . Por se tratar de uma mistura diastereoisomérica, vários sinais em ambos os espectros, aparecem duplicados e/ou com multiplicidades indefinidas. Portanto nos deteremos a discutir apenas alguns sinais que confirmam a redução da carbonila de **24a**.

No espectro de RMN de ^1H , destacamos o hidrogênio vinílico H_c , que apesar de não ter participado da reação, sofreu uma blindagem maior, deslocando-se para 5,9 ppm, em contraste com o derivado carbonílico do composto de partida **24a**, que apresentava-se no espectro, em 7,5 ppm. Outro importante sinal, é referente ao hidrogênio H_b , incorporado na adição do hidreto, esse sinal aparece entre 3,9 e 4 ppm. Apresentado na forma de dois multipletos, acreditamos que cada um dos sinais são provenientes dos diferentes diastereoisômeros (Figura 21A).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto, o desaparecimento do sinal referente à carbonila de cetona do material de partida foi o indício mais importante que ocorreu a redução. Outra observação importante foi o aparecimento de mais sinais na região de carbonos carbinólicos 60-95 ppm, pois ao reduzir o grupo cetona para um álcool, é formado esse tipo de centro (Figura 21B).

A

B

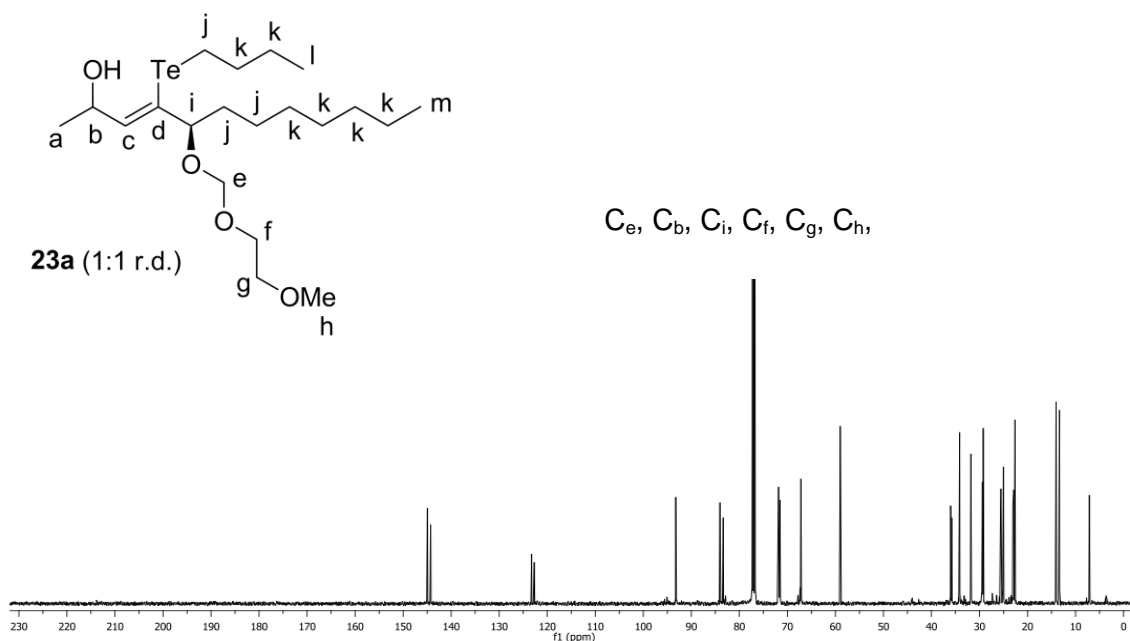


Figura 21. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **23a** e atribuições de alguns sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **23a** e atribuições de alguns sinais.

Outra análise de RMN que auxiliou na confirmação da estrutura de **23a** foi o espectro de ^{125}Te . Nesta técnica, provamos que ocorreu a inserção do átomo de Te na molécula. Na figura 22, os sinais em aproximadamente 190 e 205 ppm referem-se ao átomo de chalcogênio, presente em cada um dos diastereoisômeros. O deslocamento está de acordo com dados da literatura^{27,50} para essa classe de compostos.

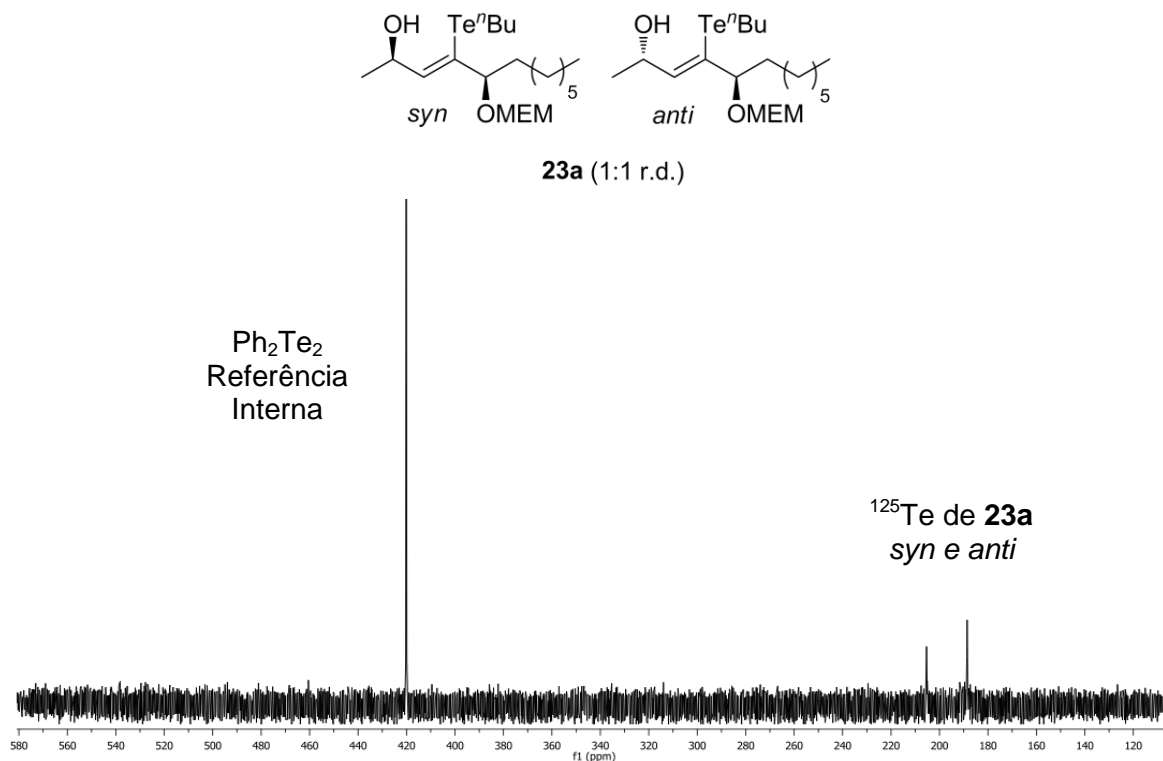
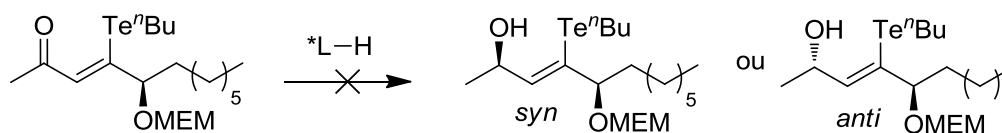


Figura 22. Espectro de RMN de ^{125}Te (157,9 MHz, CDCl_3) do composto **23a**.

Visando aumentar os rendimentos globais de obtenção dos compostos **23a-b**, idealizamos uma redução enantiosseletiva de **24a-b**, com o objetivo de obter apenas um dos compostos das misturas **23a-b**. Algumas metodologias clássicas⁸⁰ desse tipo de redução utilizam hidretos com ligantes quirais, objetivando a indução de um enantiômero do produto. Os resultados obtidos não foram satisfatórios, na maioria dos casos ocorreu a decomposição do organotelureto. Em nenhum dos casos observamos a formação do produto esperado, por comparação com padrões (Esquema 46 e Tabela 6).



24a
*L= *N*-Me-efedrina, CBS, BinoI, Alpine Borana®

Esquema 46

⁸⁰ Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 7, 605.

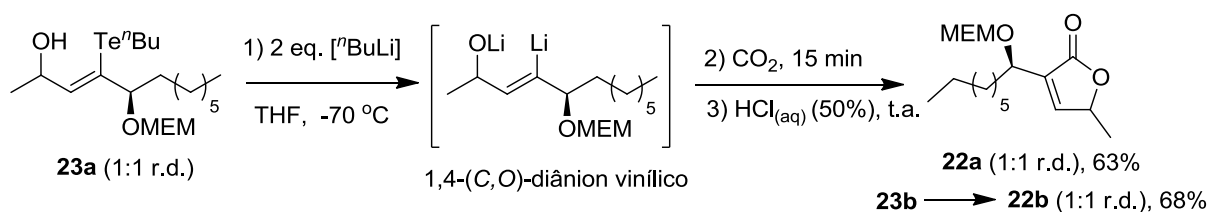
Tabela 6. Reações de tentativa de redução enantiosseletiva de **24a**.

Ligante (*L)	Fonte de Hidreto	Resultado
<i>N</i> -Me-efedrina ⁸¹	LAH	Decomposição
<i>N</i> -Me-efedrina	NaBH ₄	Recuperação do Material de Partida
(<i>S</i>)-CBS-oxazoborolidina ⁸²	BH ₃	Decomposição
(<i>S</i>)-Binol ⁸³	LAH	Decomposição
(<i>R</i>)-Alpine Borana® ⁸⁴	BH ₃	Recuperação do Material de Partida

1.3.2.3. Reações de Troca Te/Li dos γ -Butil-teluro-álcoois Alílicos **23a-b** – Síntese dos quatro Estereoisômeros da Acaterina (**6**)

Os γ -butil-teluro-álcoois alílicos **23a-b**, foram submetidos, separadamente, a reação de troca Te/Li²³, gerando 1,4-(C,O)-diânions vinílicos, que foram bons nucleófilos frente a CO₂. Após o *work-up* ácido, ocorreu a protonação e concomitante lactonização do sistema, fornecendo os análogos da Acaterina **22a-b** (Esquema 47).

É importante ressaltar que a pureza do CO₂ utilizado afeta diretamente esse tipo de reação.²⁷ Para tal utilizou-se CO₂ de origem comercial (Air Products®), adquirido na forma de gás comprimido ultrapuro e anidro (< 12 ppm de água).

**Esquema 47**

⁸¹ Jacquet, I.; Vigneron J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 24, 2065.

⁸² Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1906.

⁸³ Noyori, R. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 2315.

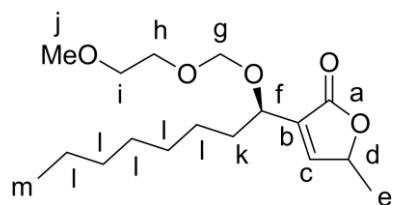
⁸⁴ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Aldrichim. Acta* **1979**, 12, 13.

Os análogos **22a-b** foram obtidos em rendimentos bons. Com o objetivo de aumentar os rendimentos, variou-se a condição de lactonização, testando outros sistemas: (a) ácido *p*-tolueno sulfônico / tolueno / refluxo; (b) ácido trifluoro acético / THF / água e (c) BF₃.Et₂O / THF. No entanto não se obteve sucesso, em alguns casos, ocorreu a formação de muitos subprodutos.

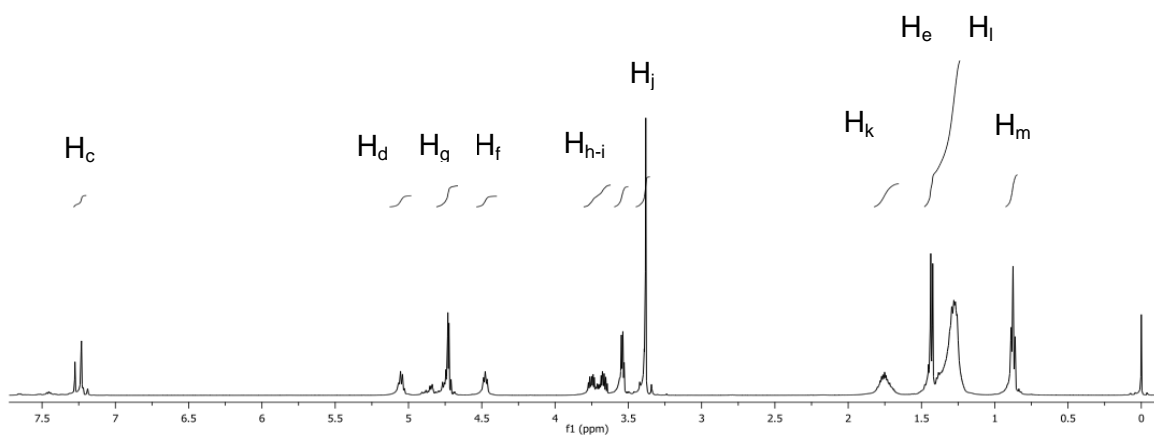
A estrutura do produto **22a** foi confirmada por RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H alguns sinais importantes, são os hidrogênios H_e, na forma de um dubleto, em 1,5 ppm, que acoplam com o hidrogênio carbinólico H_d (5,1 ppm), com uma constante de 7 Hz. Outro sinal importante é o singleto, em 7,2 ppm, referente ao hidrogênio vinílico H_c. Os sinais mais blindados (0,8-1,8 ppm) são os hidrogênios alquílicos H_k, H_l e H_m. Os sinais entre 3,4 e 5 ppm, são os hidrogênios carbinólicos do grupo protetor MEM, H_g, H_h, H_i e H_j e o hidrogênio H_f, referente ao centro estereogênico definido (Figura 23A).

No espectro de RMN de ¹³C, figura 23B, visualizamos o sinal de carbonila de éster, em 172 ppm, referente ao carbono C_a. Os carbonos vinílicos C_c e C_b, em respectivamente 150 e 135 ppm. Os sinais de carbonos carbinólicos (C_d, C_f, C_g, C_h, C_i, C_j), entre 60 e 95 ppm e os carbonos alquílicos (C_e, C_k, C_l, C_m), entre 5 e 35 ppm.

A



22a (1:1 r.d.)



B

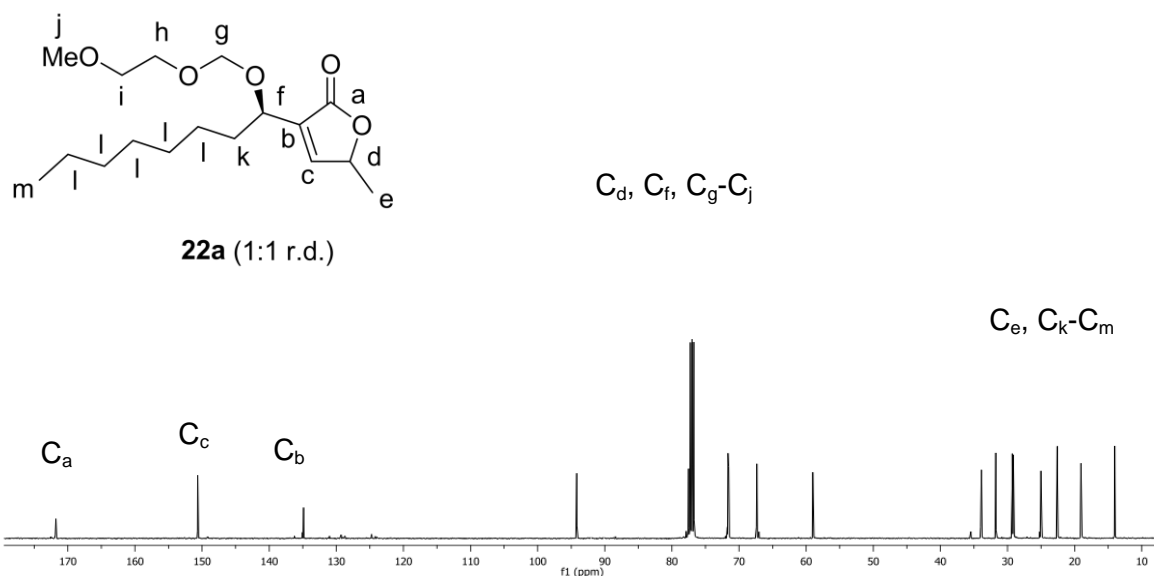
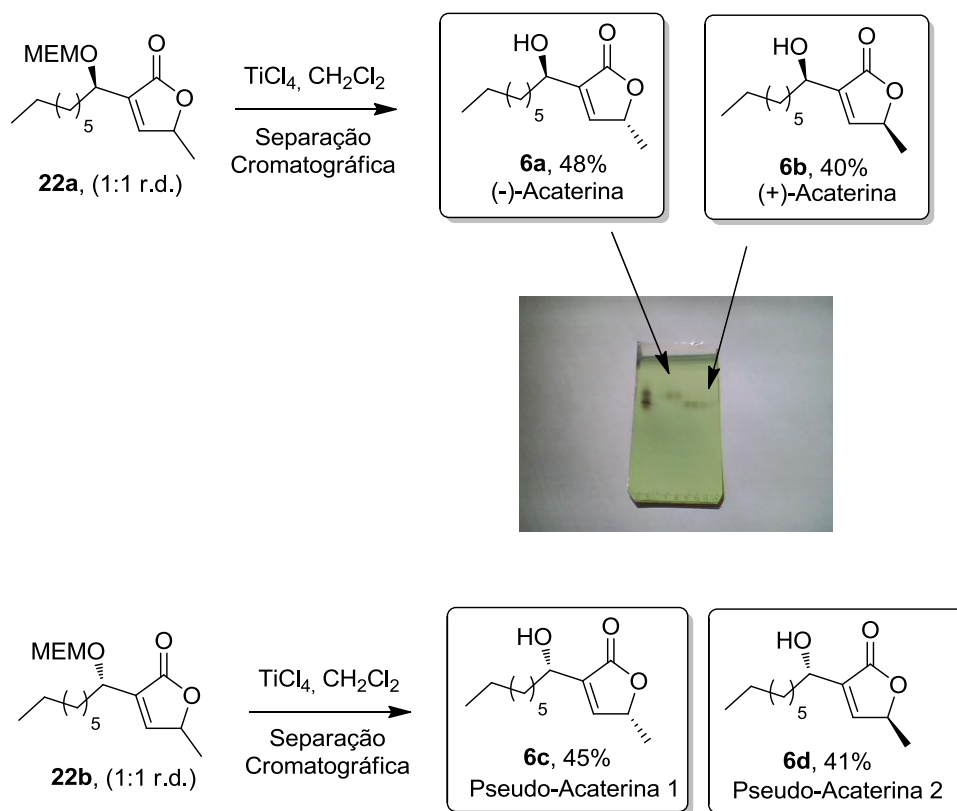


Figura 23. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **22a** e atribuições de alguns sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **22a** e atribuições de alguns sinais.

Após a obtenção dos intermediários sintéticos avançados **22a-b**, foi realizada a desproteção do grupo MEM. Essa reação já era descrita na literatura^{46b}, utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis. Por se tratar de um reagente de manipulação perigosa, resolvemos empregar outro ácido de Lewis (ZnBr_2), porém os rendimentos não foram bons em comparação aos resultados obtidos com TiCl_4 (Esquema 48).

Ao realizar a extração e purificação dessa etapa, através de cromatografia em coluna de sílica *flash*, utilizando uma mistura (1:1) (Acetato de Etila : Hexano) como eluente, foi possível o isolamento de todos os estereoisômeros da Acaterina (**6a-d**) em bons rendimentos.



* Os estereoisômeros **6d-c** foram isolados pela mesma técnica, demonstrando valores de R_f similares aos apresentados na figura da CCD acima.

Esquema 48

As estruturas dos produtos **6a-d** foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Por se tratarem de enantiômeros / diastereoisômeros, os espectros obtidos foram similares, apenas algumas pequenas variações de deslocamento foram observadas, portanto serão descritos os dados obtidos no espectro de **6a**.

No espectro de RMN de ^1H alguns sinais importantes são os hidrogênios H_e , na forma de um dubleto, em 1,5 ppm, que acoplam com o hidrogênio carbinólico H_d (5,1 ppm), com uma constante de 6,8 Hz. Outro sinal importante é o singlet_(ap), em 7,1 ppm, referente ao hidrogênio vinílico H_c . Os sinais mais blindados (0,8-1,8 ppm) são os hidrogênios alquílicos H_g , H_h e H_i . O sinal em 4,5 ppm referente ao hidrogênio carbinólico H_f , apresentado na forma de um duplo tripleto pois acopla com os hidrogênios diastereotópicos H_g e com H_c , a longa distância, com constantes de acoplamento 1,5 e 6,4 Hz. Por último atribuímos o multipletto em 5,1 ppm, como o hidrogênio carbinólico H_d (Figura 24A).

No espectro de RMN de ^{13}C , figura 24B, visualizamos o sinal de carbonila de éster, em 172 ppm, referente ao carbono C_a . Os carbonos vinílicos C_c e C_b , em respectivamente 149 e

137 ppm. Os sinais de carbonos carbinólicos (C_f e C_d), em respectivamente 67 e 78 ppm. Os demais sinais, entre 14 e 36 ppm, são referentes aos carbonos alquílicos (C_e , C_g , C_h , C_i).

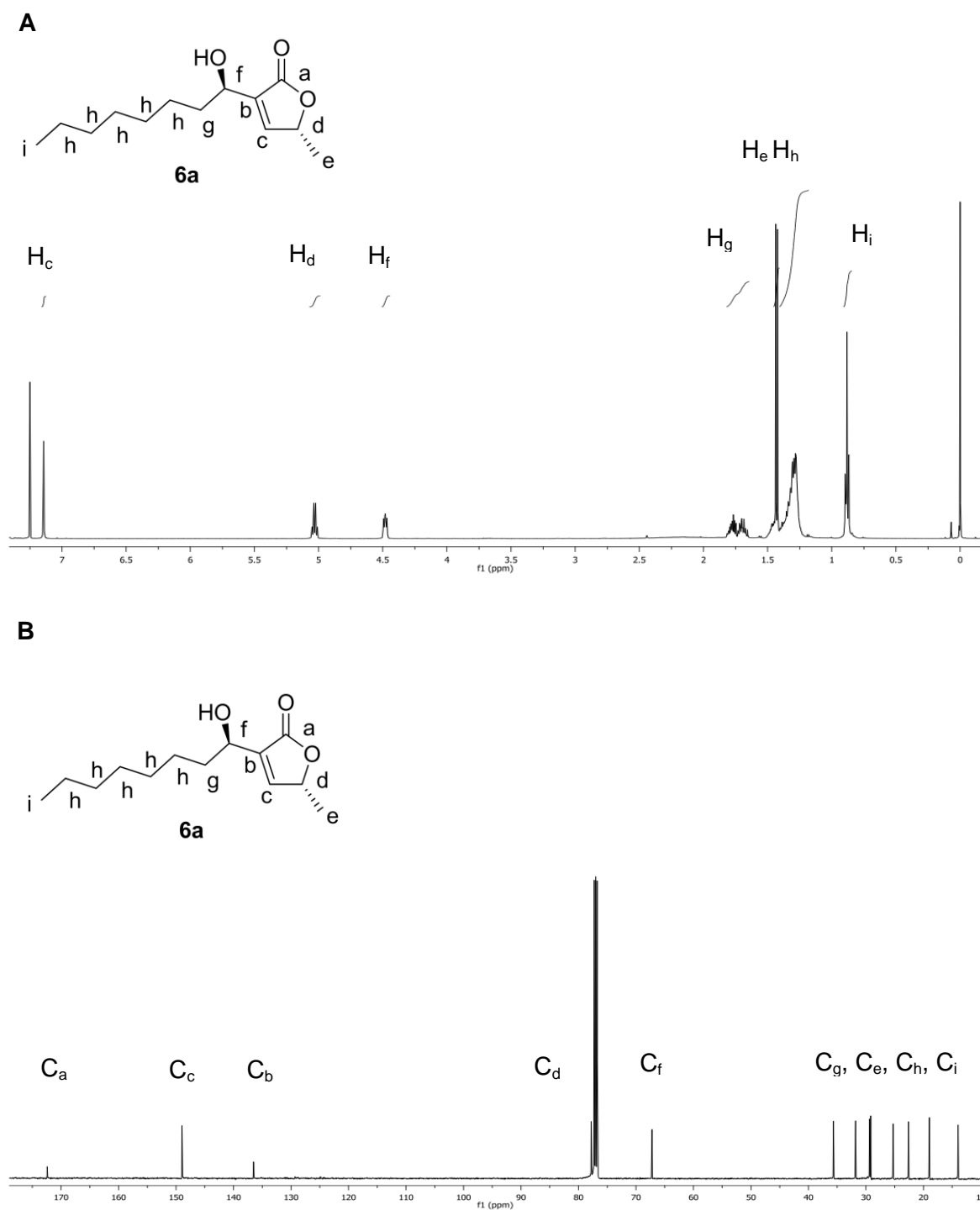


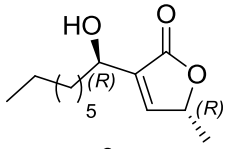
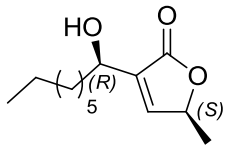
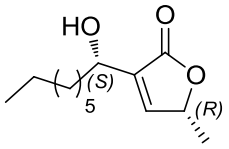
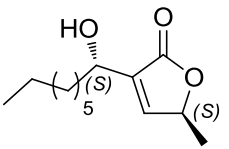
Figura 24. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **6a** e atribuições dos sinais. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **6a** e atribuições dos sinais.

As configurações absolutas dos compostos **6a**, **6b**, **6c** e **6d** foram determinadas com base em dados de análise polarimétrica e comparação com dados da literatura (Tabela 7).

A preparação dos compostos **6a-d** apresentou bons rendimentos globais (Tabela 7). Acreditamos que o abreviado número de etapas sintéticas, aliado a reações já bem desenvolvidas no laboratório, propiciaram o relativo êxito na preparação dos compostos de interesse.

O trabalho realizado enriquece o conhecimento em relação à obtenção das substâncias **6b-d**, que até o momento apresentam poucas sínteses descritas na literatura.

Tabela 7. Valores de análise polarimétrica de **6a-d**.

Estereoisômero	Configuração Absoluta	$[\alpha]_D$ Literatura ^{46a}	$[\alpha]_D$ Obtido	Rendimento Global ^{a,b}
 <p>6a (-)-Acaterina</p>	(R, R)	$[\alpha]_D^{20} = -19,7$ (c= 0,61 CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20} = -19,0$ (c= 1,0 CHCl ₃)	15%
 <p>6b (+)-Acaterina</p>	(R, S)	$[\alpha]_D^{21} = +62,6$ (c= 1,06 CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20} = +60,1$ (c= 1,0 CHCl ₃)	13%
 <p>6c Pseudo-Acaterina 1</p>	(S, R)	$[\alpha]_D^{20} = -63,7$ (c= 0,53 CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20} = -59,7$ (c= 1,0 CHCl ₃)	14%
 <p>6d Pseudo-Acaterina 2</p>	(S, S)	$[\alpha]_D^{19} = +19,6$ (c= 1,04 CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20} = +20,2$ (c= 1,0 CHCl ₃)	13%

^aRendimentos calculados considerando-se os álcoois **28a-b** como material de partida.

^bDeve-se lembrar que na última etapa sintética o rendimento máximo é 50%, pois efetuou-se uma separação de um par de diastereoisômeros

1.4. CONCLUSÕES

Foi demonstrada a versatilidade de γ -butil-teluro-álcoois alílicos, obtidos em bons rendimentos químicos através de reações já bem estabelecidas, através de reagentes de fácil disponibilidade e baixo custo. A possibilidade de resolução cinética enzimática desses γ -butil-teluro-álcoois alílicos com CAL-B, uma das enzimas mais difundidas na literatura e comercialmente disponível, possibilitou a obtenção desses compostos enriquecidos enantiomericamente.

Na etapa chave, a reação de troca Te/Li, foram obtidos 1,4-(C,O)-diânions, enantiomericamente enriquecidos, que constituíram-se em versáteis blocos sintéticos. Tal ferramenta sintética, quando submetida à reação com um eletrófilo como CO₂ e posterior hidrólise ácida, forneceu α -alquil- γ -butenolidas. Esses importantes foram submetidos à reações de adição 1,4-diaстереosseletivas, utilizando cupratos mistos. Os compostos obtidos apresentaram altas razões diastereoisoméricas, favorecendo os produtos com orientação *trans*, *trans*. Quando oxidados, esses compostos forneceram dois dos metabólitos de interesse, **2** e **4**, que originaram os outros dois derivados **1** e **3**.

Os rendimentos globais e números de etapas sintéticas mostraram a eficiência das sínteses realizadas em comparação com a literatura. As altas diastereosseletividades também constituíram outro atrativo no estudo realizado.

Quanto a síntese dos quatro isômeros da Acaterina, a possibilidade de resolução cinética enzimática, para preparação dos álcoois propargílicos **28a-b**, com CAL-B, possibilitou a obtenção de materiais de partida enantiopuros em escala multigramas.

Como na síntese dos metabólitos **1-4**, a reação de troca Te/Li, foi a etapa chave, fornecendo as α -alquil- γ -butenolidas **22a-b** funcionalizadas. Importantes blocos sintéticos, que encontraram uma de suas aplicabilidades na síntese total de inúmeros metabólitos, dentre eles, os quatro estereoisômeros da Acaterina **6a-b**. Esses estereoisômeros puderam ser isolados, facilmente, por cromatografia em coluna de sílica *flash*, constituindo um trabalho pioneiro de síntese de todos os isômeros em suas formas enantiopuras.

Os rendimentos globais e números de etapas sintéticas mostraram a eficiência das sínteses realizadas. As altas diastereosseletividades também constituíram outro atrativo no estudo realizado.

CAPÍTULO II

Organoteluretos Alquílicos O-funcionalizados: Aplicação na Síntese Assimétrica de Feromônios.

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. Preparação e Aplicação de Organoteluretos Alquílicos

Diferentemente dos organoteluretos vinílicos, os organoteluretos alquílicos funcionalizados foram muito pouco explorados sob o aspecto da metodologia sintética. Essa falta de dados sobre essa classe de compostos deve-se principalmente a comentários inexatos encontrados na literatura⁸⁵ sobre a instabilidade de derivados alquílicos de telúrio frente ao ar e à luz, bem como a seu mau cheiro.

Em trabalhos recentes de nosso laboratório, preparamos teluretos alquílicos funcionalizados⁸⁶ e constatamos que os mesmos podem ser manipulados na presença de ar e de luz, podendo ser purificados por cromatografia em placa e em coluna, sem ocorrer decomposição instantânea. Com relação às propriedades organolépticas, verificamos que a maioria deles não apresenta mau odor (Figura 25). Atualmente já existem estudos na literatura sobre a estabilidade dos compostos de telúrio, o que tem permitido seu manuseio com técnicas mais adequadas.^{19,52}

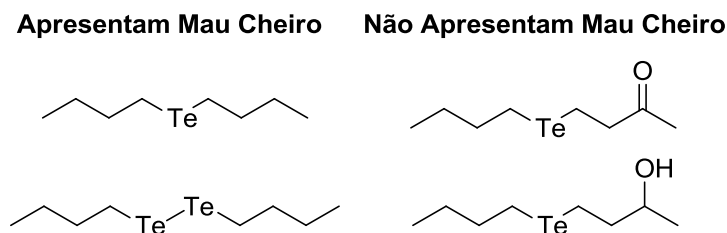


Figura 25. Compostos Orgânicos de Telúrio e suas propriedades Organolépticas.

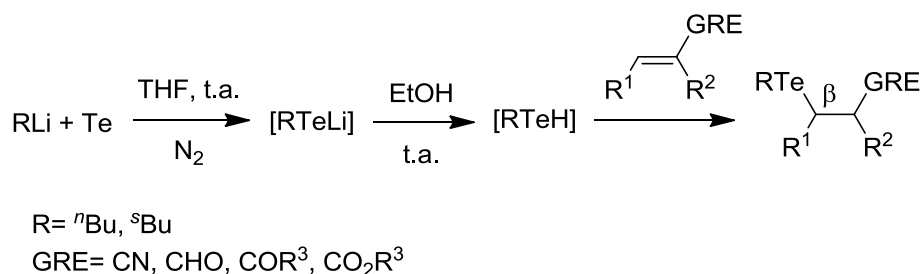
Assim como no caso dos organoteluretos vinílicos, a classe alquílica desses compostos é, predominantemente, obtida por adição nucleofílica de espécies orgânicas de telúrio (organoiltelurolos) a insaturações ativadas ou por substituições nucleofílicas, também por essa mesma espécie do chalcogênio. Pelo tamanho e distribuição eletrônica do átomo de telúrio, os organoiltelurolos metálicos apresentam como principal característica uma baixa basicidade e elevada nucleofilicidade. Este tipo de característica faz com que os mesmos sejam

⁸⁵ Seebach, D.; Beck, A. K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 314.

⁸⁶ a) Zinn, F. K.; Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2929.; b) Zinn, F. K.; Righi, V. E.; Luque, S. C.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1625.; c) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4423.

facilmente incorporados em vários tipos de substratos, funcionalizando-os eficientemente. A seguir ilustraremos algumas das reações citadas, que originaram blocos sintéticos funcionalizados pela inserção do átomo de telúrio.

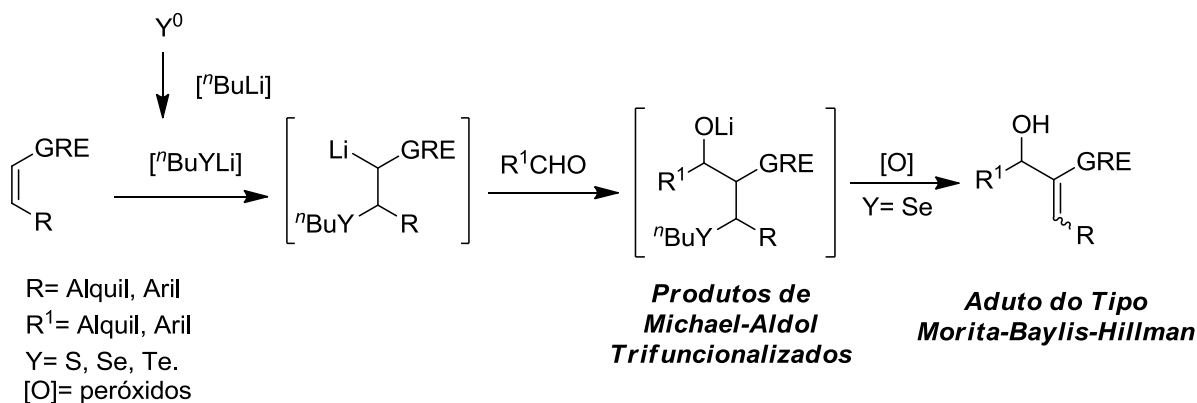
A reação pioneira, desenvolvida por Comasseto e Zinn^{86b}, tratava da hidroteluração de olefinas ativadas por grupos retiradores de elétrons. Obteve-se uma grande variedade de compostos β-teluro funcionalizados, entre eles cetonas que puderam ser convertidas em cetais, que quando submetidos a reação de troca Te/Li forneceram um importante *synthon* β-lítio carbonílico (Esquema 49).



Esquema 49

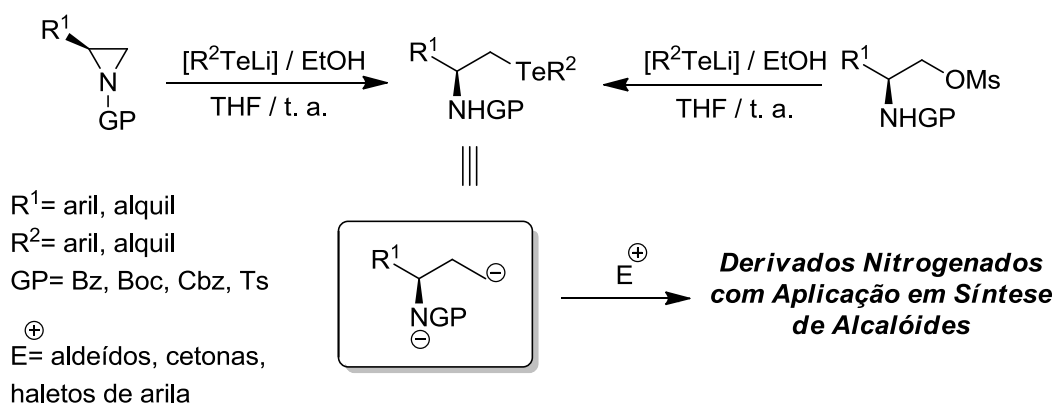
Uma metodologia muito eficiente de obtenção de produtos de Michael-Aldol trifuncionalizados foi desenvolvida por Comasseto e Keppler⁸⁷, consistia em uma reação multicomponentes empregando alquiltelurolos de lítio (Esquema 50). A reação foi realizada de maneira *one-pot*, evitando a manuseio de diteluretos de dialquila e originando produtos com grau elevado de funcionalização. Ainda dentro da química de organochalcogentes, essa reação tem o atrativo de fornecer adutos de Morita-Baylis-Hillman de forma muito eficiente, quando o mesmo processo foi realizado com selênio.

⁸⁷ Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Lopes, D. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2181.



Esquema 50

Recentemente, Comasseto e Vargas⁸⁸ publicaram a abertura de aziridinas quirais, derivadas de aminoácidos naturais, por meio organoilteluroatos de lítio, levou a β -aminoteluretos alquílicos quirais (Esquema 51). A reação mostrou-se eficiente, com bons rendimentos e regiosseletividade. A transformação foi realizada sob condições brandas e sem a necessidade de preparação prévia de diteluretos de diorganoila. Outra possibilidade é a reação de substituição nucleofílica empregando também organoilteluroatos metálicos em presença de etanol. Os organoteluretos alquílicos nitrogenados sintetizados foram submetidos a reação de litiação redutiva, levando a reagentes organolítico. Os mesmos mostraram-se eficientes perante diferentes eletrófilos (aldeídos, cetonas e brometos/iodetos de arila).^{88b}

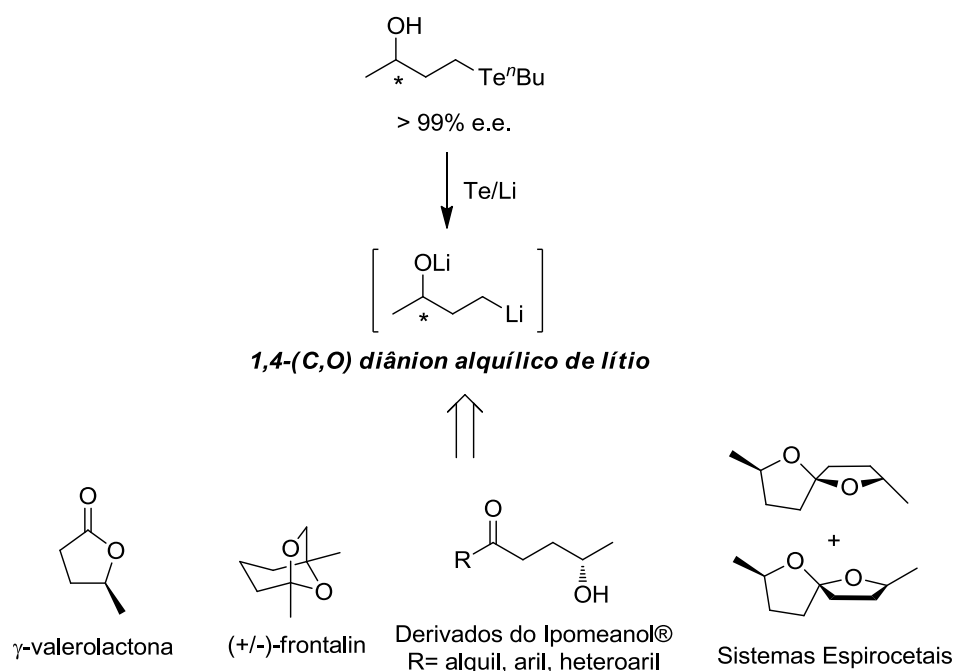


Esquema 51

A parte metodológica de obtenção de organoteluretos alquílicos bem estabelecida, fez com que essa classe de compostos fosse alvo de pesquisa aplicada nos últimos anos. Apoiado

⁸⁸ a) Vargas, F.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 12.; b) Vargas, F.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2072.

principalmente pela possibilidade de obtenção de organoteluretos enantiomericamente enriquecidos^{26a,89} e pela reação de troca Te/Li, foram desenvolvidas rotas sintéticas eficientes para obtenção de compostos bioativos. Dentre eles, a γ -valerolactona⁹⁰, o frontalin⁹¹, o (+)-*endo*-brevicomín,⁹² derivados do Ipomeanol®⁹³ e sistemas espirocetais⁹³ (Esquema 52). Essas propostas sintéticas sempre foram baseadas na obtenção de 1,4-(C,O) diânions alquílicos de lítio, um tipo de reagente organometálico de grande versatilidade.



Esquema 52

2.1.2. Feromônios de Insetos Praga

O domínio de tecnologias quirais visando a produção de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas é uma das vertentes mais intensamente investigadas pelos químicos orgânicos de síntese. A importância do domínio de tais tecnologias é clara, pois em particular a vida depende da quiralidade molecular, pois muitos fenômenos fisiológicos surgem a partir de interações específicas, em que sítios moleculares “reconhecem” as substâncias quirais, podendo resultar em diferentes funções. Exemplos do relacionamento

⁸⁹ Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Oliveira, M. S. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2699.

⁹⁰ Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5167.

⁹¹ Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.

⁹² Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.

⁹³ Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6368.

entre atividade biológica e quiralidade molecular são observados em semioquímicos, substâncias responsáveis pela comunicação entre indivíduos.⁹⁴ O (*R*)-Japonilure, é um feromônio sexual produzido por fêmeas do besouro japonês (*Popillia japonica*). Em ensaios de bioatividade, esta substância apresentou apenas 2/3 da atividade quando a pureza óptica da blenda feromonal foi de 99%⁹⁵ (Figura 26).

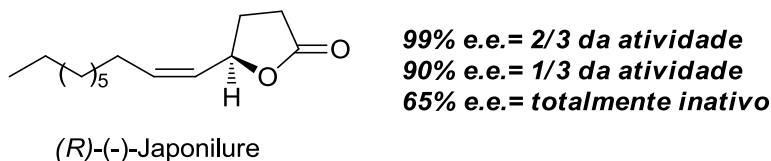


Figura 26. Estrutura e Bioatividade do Feromônio (*R*)-Japonilure.

O Brasil, um país tipicamente agrícola, é responsável por grande parte da produção agrícola mundial. Contudo, para não perder espaços no mercado globalizado, o Brasil precisará ampliar seus investimentos em pesquisa agrícola, buscando, entre outros, a redução das perdas de recursos pelo uso inadequado de insumos e contaminação ambiental. Das exigências sanitárias mundiais, o uso abusivo de agrotóxicos e pesticidas é um dos principais responsáveis pela inadequação do produto agrícola ao consumo.

O uso de feromônios para o monitoramento e controle populacional de pragas agrícolas é uma das principais medidas do “Manejo Integrado de Pragas” (MIP).⁹⁶ Sua utilização é especialmente interessante, pois os feromônios são substâncias altamente específicas,⁹⁷ não tóxicas e de grande abrangência territorial. Já há algum tempo, em países como o Japão e Estados Unidos, a “taxa populacional saudável”⁹⁸ de determinado inseto-praga é garantida pelo uso de feromônios.⁹⁹

Os insetos são os seres vivos que mais utilizam os odores para desempenhar suas funções vitais (localização de presas, defesa e agressividade, seleção de plantas hospedeiras, escolha dos locais para oviposição, corte e acasalamento). Essa comunicação pode ser

⁹⁴ Dos Santos, A.A. Tese de Doutorado, “Métodos em Organometálicos (Cu, Zn) e Síntese de Semioquímicos”, UFPR/UHH, 2003.

⁹⁵ Tumlinson, J.H., Klein, M.G., Doolittle, R.E., Ladd, T.L., Proveaux, A.T. *Science* **1977**, 197, 789.

⁹⁶ Nome dado ao conjunto de ações destinados ao monitoramento populacional de insetos-praga em uma determinada cultura.

⁹⁷ Atuam somente sobre os indivíduos da espécie produtora.

⁹⁸ Entende-se por taxa populacional saudável, aquela que garante o equilíbrio ecológico daquele ecossistema.

⁹⁹ a) Senda, S.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 2595; b) Henrick, C.A. *Tetrahedron* **1977**, 33, 1845.; c) Carney, R.L. **1976**, *US Pat.* 3 948 803.

efetuada entre organismos da mesma espécie (feromônios - substâncias secretadas por um indivíduo e recebidas por um segundo, provocando uma reação específica ou um processo de desenvolvimento fisiológico específico) ou entre espécies diferentes (caïromônios, alomônios). Os feromônios sexuais e de agregação são os mais frequentes em pragas dos produtos armazenados e têm sido mais estudados, pois se enquadram melhor em estratégias de controle de pragas.¹⁰⁰

O comportamento sexual dos animais e insetos, em especial a atração exercida pelas fêmeas sobre os machos de uma mesma espécie, sempre despertou a curiosidade de pesquisadores das mais diversas áreas do conhecimento. O interesse científico pela comunicação olfativa evidenciou-se nos anos de 1950, através do isolamento e identificação química do primeiro feromônio sexual de inseto. Em um trabalho realizado ao longo de vinte anos e utilizando milhares de insetos para este fim, os pesquisadores extraíram cerca de 12 mg de um feromônio da mariposa do bicho-da-seda *Bombyx mori*.¹⁰¹ A substância foi identificada como sendo o (10*E*,12*Z*)-hexadeca-10,12-dien-1-ol (Bombicol), e é produzida pela mariposa-fêmea para atrair os machos para o acasalamento.

No final dos anos de 1960 foram isolados e identificados os primeiros feromônios quirais, como por exemplo, o acetal cíclico *exo*-brevicomín, feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus brevicomis*. Desde então, centenas de feromônios têm sido isolados e caracterizados, com estruturas que vão desde álcoois e hidrocarbonetos de estrutura simples, até compostos polifuncionais mais complexos, como a periplanona-*B*, feromônio sexual da barata *Periplaneta americana* (Figura 27).¹⁰²

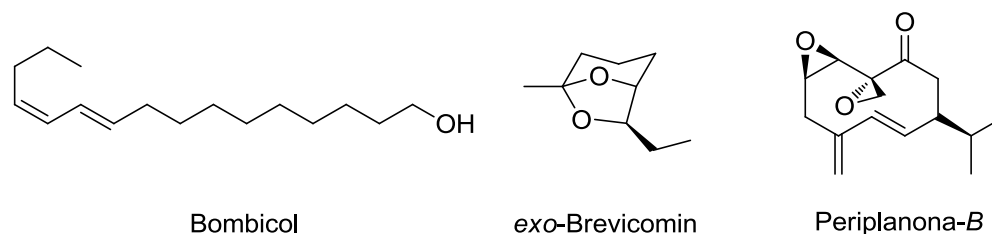


Figura 27. Estrutura de alguns feromônios historicamente importantes.

Muitos feromônios de insetos apresentam uma cadeia hidrocarbônica longa com uma funcionalidade oxigenada (álcoois ou ésteres) e esse centro funcional costuma ser quiral.

¹⁰⁰ Moreira, M. A. B.; Zarbin, P. H. G.; Coracini, M. D. A. *Química Nova* **2005**, 28, 472.

¹⁰¹ Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D.; Hecker, E. *Naturforsch.* **1959**, 14, 283.

¹⁰² Ferreira, J. T. B.; Correia, A. G.; Vieira, P. C. *Produtos Naturais no Controle de Insetos* **2001**; Editora da UFS-Car; São Carlos.

Normalmente esses compostos não são estruturalmente complexos, porém a configuração absoluta desse centro ou a geometria de uma eventual instauração fortemente atreladas a bioatividade do composto.

O “mosquito da ervilha”, *Contarinia pisi* (Diptera: Cecidomyiidae) é uma peste das plantações do nordeste da Europa que causa um grande impacto econômico para os agricultores.¹⁰³ A blenda feromonal da fêmea consiste de uma mistura de três compostos quirais, (2*S*,11*S*)-diacetoxitridecano (**32**), (2*S*,12*S*)-diacetoxitridecano (**31**) e 2-acetoxitridecano (**30**).¹⁰⁴ Experimentos de campo e de laboratório mostraram uma forte dependência na razão quantitativa e na pureza óptica desses compostos quando submetidos a ensaios de atração do macho da espécie.¹⁰⁵ O enantiômero *S* do acetato **30** é também um dos componentes dos feromônios de agregação da mosca da fruta, *Drosophila mulleri*,¹⁰⁶ um inseto presente em grande extensão territorial do planeta.

O acetato insaturado **34** foi identificado por Foster em 1991 como um dos feromônios sexuais do inseto *Mayetiola destructor*,¹⁰⁷ uma das pestes mais devastadoras da cultura do trigo, nos Estados Unidos e norte da África.¹⁰⁸ No entanto testes específicos de atração do macho da espécie utilizando um extrato da blenda feromonal da fêmea mostraram resultados insignificantes.¹⁰⁹ Recentemente Hillbur¹¹⁰ identificou outros constituintes menores da blenda feromonal de *M. destructor* e formulou uma mistura, a partir de amostras sintéticas, dos compostos (**30a**, **33**, **34**, **35** e **36**), que ao ser submetida aos testes de atração mostrou bons resultados (Figura 28).

¹⁰³ a) Wall, C.; Pickett, J. A.; Garthwaite, D. G.; Morris, N. *Entomol. Appl.* **1985**, *39*, 11.; b) Pillon, O.; Thieuleux, J. *Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent* **1995**, *60*, 645.

¹⁰⁴ Hillbur, Y.; Anderson, P.; Arn, H.; Bengtsson, M.; Löfqvist, J.; Biddle, A. J.; Smitt, O.; Högberg, H. –E.; Plass, E.; Franke, S.; Francke, W. *Naturwissenschaften* **1999**, *86*, 292.

¹⁰⁵ Hillbur, Y.; El-Sayed, A.; Bengtsson, M.; Löfqvist, J.; Biddle, A.; Plass, E.; Francke, W. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1941.

¹⁰⁶ Bartelt, R. J.; Schaner, A. M.; Jackson, L. L. *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 399.

¹⁰⁷ Millar, J. G.; Foster, S. P.; Harris, M. O. *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 2437.

¹⁰⁸ a) Gagné, R. J. *The Plant-feeding Gall Midges of North America*. Cornell University Press, Ithaca, 1989.; b) El Bouhssini, M.; Nsarellah, M. N.; Nachit, M. M.; Bentika, A.; Benlahbib, O.; Lhaloui, S. *Genet. Resour. Crop Evol.* **1999**, *46*, 107.; c) Berzonsky, W. A.; Ding, H.; Haley, S. D.; Harris, M. O.; Lamb, R. J.; McKenzie, r. I. H.; Ohm, H. W.; Patterson, F. L.; Peairs, F. B.; Porter, D. R.; Ratcliffe, R. H.; Shanower, T. G. *Plant Breed Rev.* **2003**, *22*, 221.; d) Harris, M. O.; Stuart, J. J.; Mohan, M.; Nair, S.; Lamb, R. J. Rohfritsch, O. *Annu. Rev. Entomol.* **2003**, *48*, 549.

¹⁰⁹ a) Harris, M. O.; Foster, S. P. *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 2421.; b) Harris, M. O.; Foster, S. P. Gall midges, pp. 27, in J. Hardie, and A. K. Minks (eds.). *Pheromones of Non-Lepidopteran Insects Associated with Agricultural Plants*. CAB International, Oxford, UK.

¹¹⁰ Anderson, M. N.; Haftmann, J.; Stuart, J. J.; Cambron, S. E.; Harris, M. O.; Foster, S. P.; Franke, S.; Francke, W.; Hillbur, Y. *J. Chem. Ecol.* **2009**, *35*, 81.

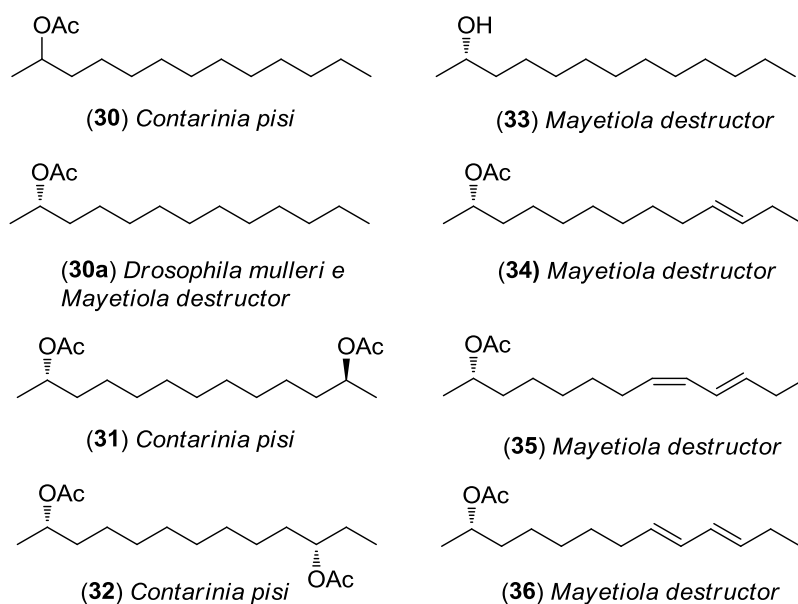


Figura 28. Componentes das blendas feromonais de *C. pisi*, *D. mulleri* e *M. destructor*.

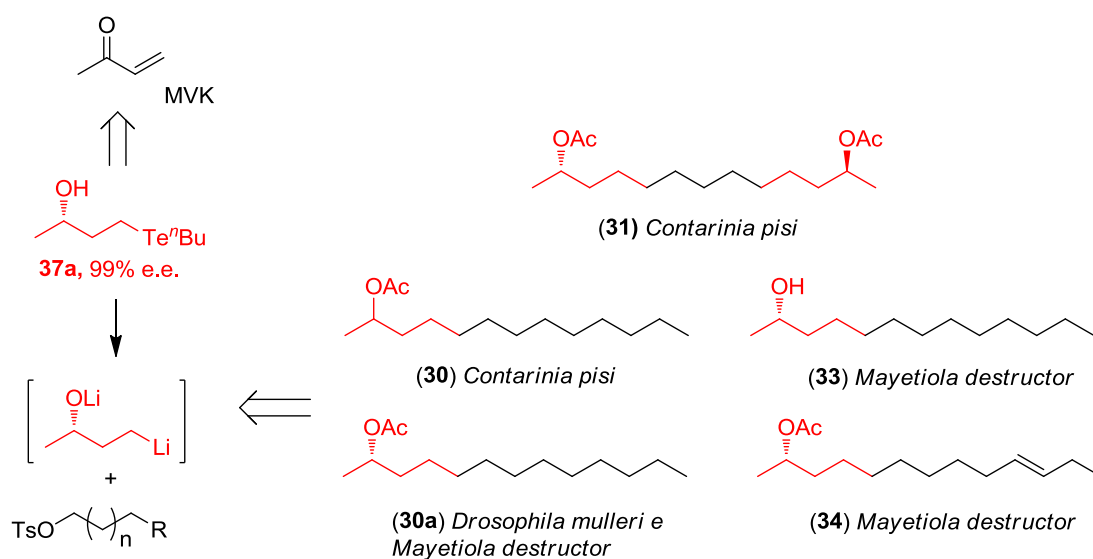
Dos poucos trabalhos descritos na literatura (Tabela 10) sobre a parte sintética de **30**, **31**, **30a**, **33** e **34**, normalmente objetivou-se a obtenção dos compostos para a comparação com os extratos naturais. Poucos grupos consolidados de pesquisa em síntese orgânica deram importância a essas estruturas, na maioria das sínteses descritas os rendimentos globais foram baixos e a pureza óptica não ultrapassou 98% e.e., o que pode ser um grande problema para determinação da bioatividade, conforme discutido anteriormente.

2.2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

2.2.1. Síntese dos Feromônios de *C. pisi* (30) e (31), *D. mulleri* (30a) e *M. destructor* (33) e (34)

Nesse segundo capítulo da tese, serão descritos resultados referentes à aplicação de um organotelureto alquílico específico, **37**, obtido por hidroteluração da metil-vinil-cetona e redução *in situ*, do intermediário carbonílico **38** por NaBH₄. A mistura racêmica obtida foi resolvida por resolução cinética enzimática, empregando a lipase disponível comercialmente, Novozyme[®] 435. Os resultados, quanto a excessos enantioméricos e rendimentos foram bons, possibilitando a obtenção dos dois enantiômeros do respectivo hidróxi-telureto alquílico, em suas formas enantiomericamente enriquecidos, (**37a-b**), com excessos enantioméricos de até 99%. Na etapa seguinte, idealizou-se a reação de troca Te/Li, para geração de um reagente 1,4-(C,O) diânion alquílico de lítio que ao reagir com eletrófilos alquilantes (tosilatos, iodetos ou brometos) específicos dariam origem a uma série de feromônios de insetos-praga (*C. pisi*, *M. destructor* e *D. mulleri*) **30**, **31**, **30a**, **33** e **34** (Esquema 53).

Com essa rota sintética seria possível obter essa série de feromônios em duas ou três etapas reacionais e com excessos enantioméricos maiores que 99%, visto que o organotelureto **37** é um composto obtido por protocolos já bem estabelecidos dentro do nosso grupo de pesquisa.



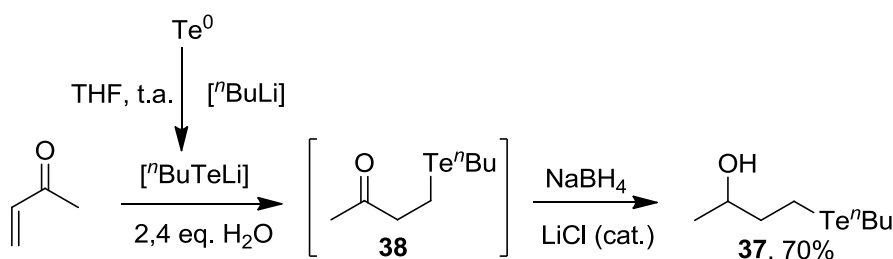
Esquema 53

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1. Síntese dos Feromônios de *C. pisi* (30) e (31), *D. mulleri* (30a) e *M. destructor* (33) e (34)

2.3.1.1. Preparação de **37a-b** e sua Aplicação na Reação de Troca Te/Li – Alquilação de 1,4-(C,O) Diânions Alquílicos

ⁿButilteluro foi preparado pela adição de ⁿButil-lítio à telúrio elementar, formado uma mistura amarelada no ponto estequiométrico, correspondente à ⁿButilteluroolato de lítio. Água deoxygenada foi adicionada como fonte protônica para preparação do ⁿButilteluro, a mistura final apresentou leve mudança de coloração para laranja. MVK foi adicionada, a hidroteluração ocorreu rapidamente, e por análise em CCD acompanhou-se a formação da β-butilteluro cetona **38**. O meio reacional foi resfriado a 0 °C, e em seguida adicionaram-se porções de borohidreto de sódio, e uma quantidade catalítica de cloreto de lítio; esse sal tem a função de tornar o hidreto mais solúvel em THF. A redução ocorreu em poucos minutos, e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica *flash*. É importante ressaltar que quando a reação prossegue sem o cloreto de lítio, é necessário aquecimento por várias horas (Esquema 54).^{26a,89}



Esquema 54

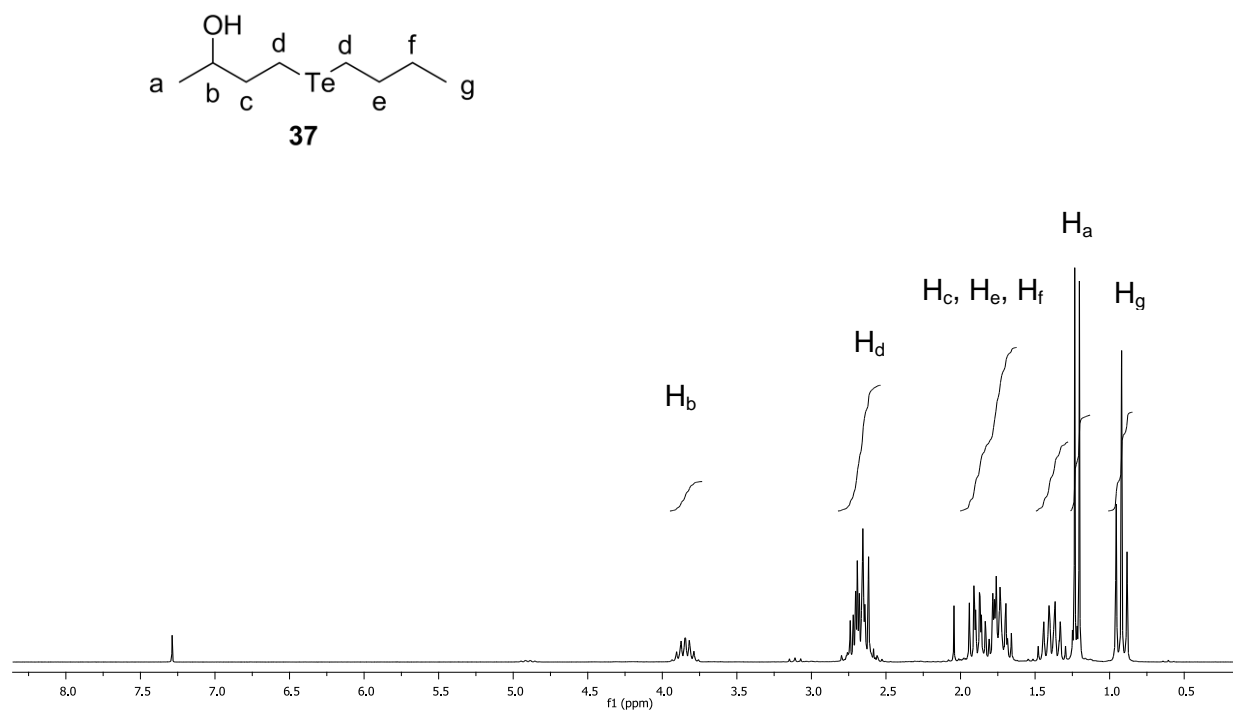
Alternativamente, a β-butiltelurocetona **38** também foi purificada e posteriormente submetida à reação de redução do grupo carbonila, fornecendo o hidróxi-telureto **37**, no entanto, os rendimentos mostraram-se similares, o que ao lado da relativa instabilidade da cetona, torna mais conveniente a reação “*one-pot*”.

A estrutura do composto **37** foi confirmada por RMN de ¹H e ¹³C. A seguir apresentaremos uma discussão sobre os espectros de **37**.

No espectro de RMN de ^1H , os sinais dos hidrogênios H_a (dubleto em 1,3 ppm) e H_g (tripleto em 0,9 ppm) contemplam as metilas da estrutura de **37**. O sexteto em 1,4 ppm caracteriza os hidrogênios H_f . O conjunto de multipletos entre 1,7 ppm e 2,7 ppm, são os hidrogênios H_c , H_e e H_d , respectivamente, referentes as posições α - e β -telúrio. Finalizando a interpretação do espectro, em 3,8 ppm encontra-se o hidrogênio carbinólico H_b , na forma de um sexteto, acoplado com os núcleos H_a e H_c (Figura 29A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **37** apresenta alguns sinais característicos, por exemplo, o sinal referente ao carbono carbinólico C_b em 69 ppm (C_b), os sinais dos carbonos ligados ao telúrio, que exerce um blindagem importante, em -4 e 4 ppm, respectivamente (C_e e C_d). Também verificamos a presença de cinco sinais de carbonos alifáticos, entre 12 e 41 ppm (C_a , C_c , C_{f-h}) (Figura 29B).

A



B

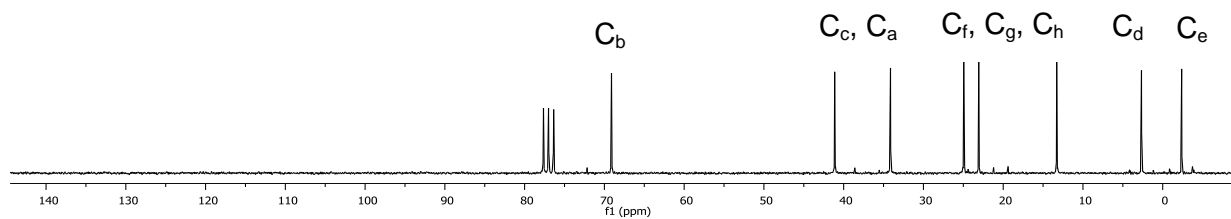
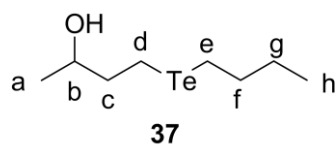


Figura 29. (A) Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **37** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **37** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

A inserção do átomo de telúrio, na estrutura de **37** foi confirmada por RMN de ^{125}Te . Na figura 30, o sinal em aproximadamente 226 ppm refere-se ao átomo de chalcogênio.

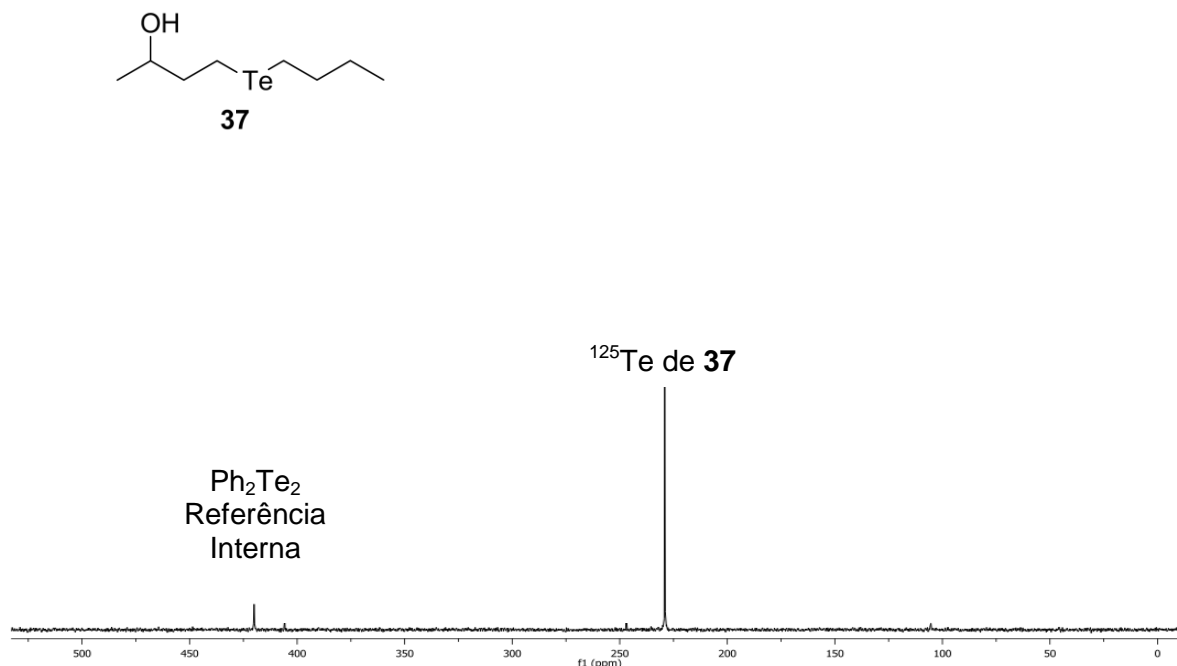
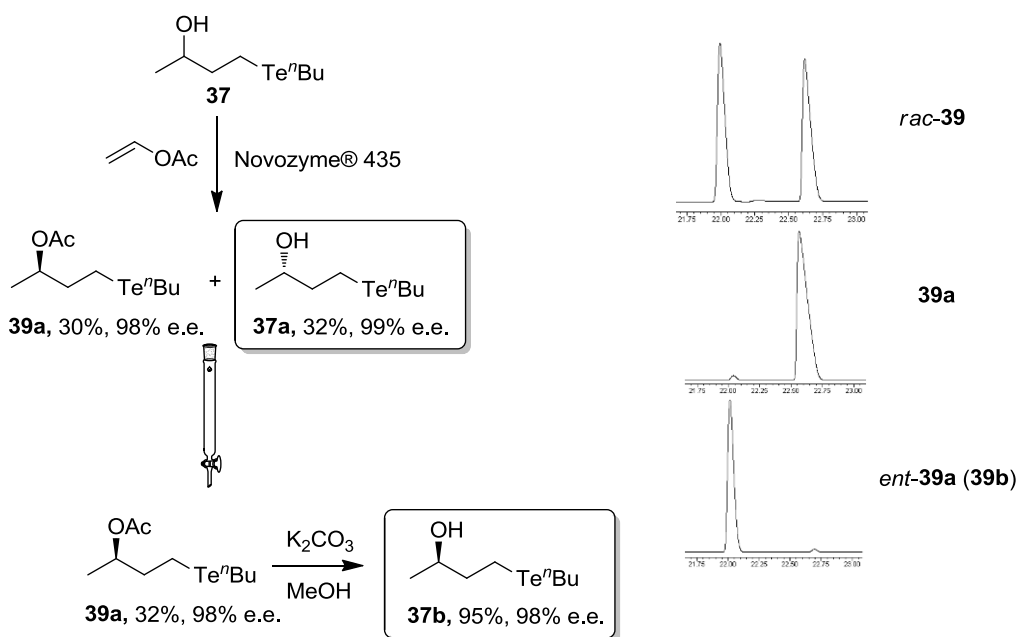


Figura 30. Espectro de RMN de ^{125}Te (63,2 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

Estudos realizados em nosso grupo mostraram que a enzima Novozyme[®] 435 pode ser uma alternativa interessante para obtenção de hidróxi-teluretos enantiomericamente enriquecidos, como por exemplo, os γ -butil-teluro-álcoois alílicos **13** e **14**. Os primeiros trabalhos^{26a} sobre esse assunto descreviam exatamente a resolução cinética enzimática dos enantiômeros de **37**, ou seja, esse substrato já tinha um protocolo de obtenção, em suas formas enantiomericamente enriquecidas, bem estabelecido.

Atualmente essa reação é realizada de maneira eficiente e rápida no laboratório, possibilitando a obtenção dos enantiômeros **37a-b** em escala multigramas. Nesse trabalho apenas descreveremos brevemente como é realizado o processo de obtenção desses compostos. Seguindo o protocolo sintético, o composto **37** foi resolvido enzimaticamente utilizando-se a lipase, disponível comercialmente, Novozyme[®] 435, acetato de vinila como agente acetilante e um meio de solvente orgânico. O Esquema 54 e a Tabela 8 resumizam as condições empregadas e os resultados obtidos.



Esquema 54

Tabela 8. Resolução cinética enzimática de **37**.

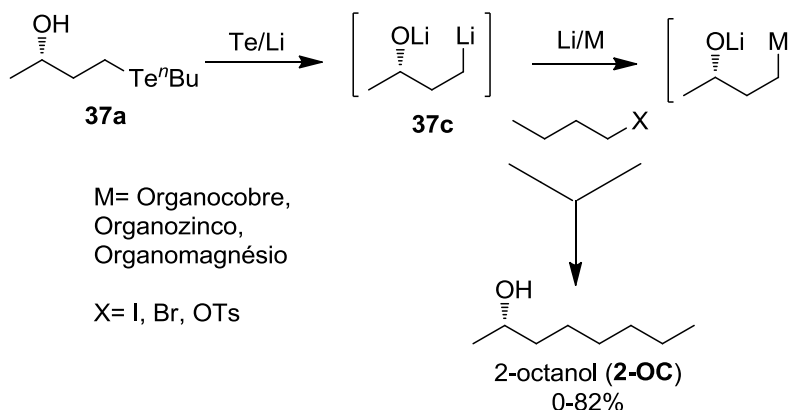
Solvente	Tempo (h)	Conversão (%)	Rendimento		e.e.		<i>E</i>
			37a (%)	39a (%)	37a (%)	39a (%)	
THF	12	50	32	30	99	98	>200

Os excessos enantioméricos foram determinados por cromatografia gasosa em fase estacionária quiral,¹¹¹ derivatizando o hidróxi-telureto **37** ao seu correspondente acetato **39**, como padrão racêmico, e o composto **37a** ao seu correspondente acetato **39b** (Esquema 54). A configuração absoluta foi determinada com base nos valores de análise polarimétrica, presentes na literatura.^{26a}

A próxima etapa dessa parte do trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia, onde se empregou o organotelureto **37a** na reação de troca Te/Li e posterior alquilação do intermediário 1,4-(C,O)-dianiónico com eletrófilos de *n*-Butila (tosilatos e haletos), visando a obtenção do 2-octanol (**2-OC**), um padrão cromatográfico comercial. Essas reações tinham o

¹¹¹ Coluna Supelco® Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Gás de arrastes: H₂, Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Rampa de Aquecimento: 60 °C – 5 °C/minuto – 190° (50 minutos). Tempos de Retenção: **39a**= 22,63 min; **39b**= 22,09 min.

propósito de obter uma condição ótima de alquilação de **37a** (Esquema 55), para posteriormente empregar eletrófilos específicos, que originariam os feromônios de agregação **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**.



Esquema 55

O potencial sintético do diânion **37c** é interessante, principalmente pela baixa eletronegatividade do átomo de lítio, o que possibilita sua transmetalção por variados metais. Variando-se o grupo de saída (I, Br, Cl, OTs) do eletrófilo e utilizando-se sais metálicos específicos na transmetalção de **37c**, foi possível realizar um estudo detalhado de otimização da reação proposta no Esquema 55. Na Tabela 9 resumizamos os testes mais importantes que foram realizados.

Tabela 9. Reações do diânion **37c** e derivados de transmetalção com eletrófilos de *n*-Butila.

	X	Organometálico ^a	Solvente	Condições	Rendimento (%)
1	Br	RLi	THF	-70 °C, 30 min, 1,5 eq.	0%
2	Br	RMgBr	THF	-70 °C a t.a., 1 h, 2 eq.	10% ^b
3	Br	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF/Et ₂ O	-70 a -10 °C, 7 h, 3 eq.	30%
4	Br	R ₂ CuBr.DMS	THF/Et ₂ O	-70 °C a t.a., 10 h, 3 eq.	20%
5	Br	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-70 °C, 4 h, 2 eq.	41%
6	Cl	RZnCl	THF	-70 a -40 °C, 10 h, 3 eq.	traços ^a
7	I	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-70 a -10 °C, 5 h, 3 eq.	19%
8	I	RLi/CuI (5 mol%)	THF	-70 a -40 °C, 10 h, 3 eq.	0%

9	I	RLi	THF	-70 °C, 1h, 2 eq.	0%
10	I	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-70 °C, 3 h, 3 eq.	19%
11	OTs	RLi	THF	-70 °C, 1h, 2 eq.	traços ^a
12	OTs	RCu(2-Th)(CN)Li ₂	THF	-70 °C, 3 h, 2 eq.	50%
13	OTs	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-70 a -10 °C, 2 h, 3 eq.	43%
14	OTs	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF/Et ₂ O	-70 a -10 °C, 2 h, 4,5 eq.	56%
15	OTs	R₂Cu(CN)Li₂	THF	-70 °C, 6 h, 2 eq.	82%
16	OTs	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-70 °C, 6 h, 3 eq.	80%
17	OTs	R ₂ Cu(CN)Li ₂	THF	-105 °C, 6 h, 3 eq.	65%
18	OTs	RMgBr	THF	-20 °C, 3 h, 3,5 eq.	7%
19	OTs	RZnCl	THF	-70 a 0 °C, 6 h, 3 eq	traços ^a

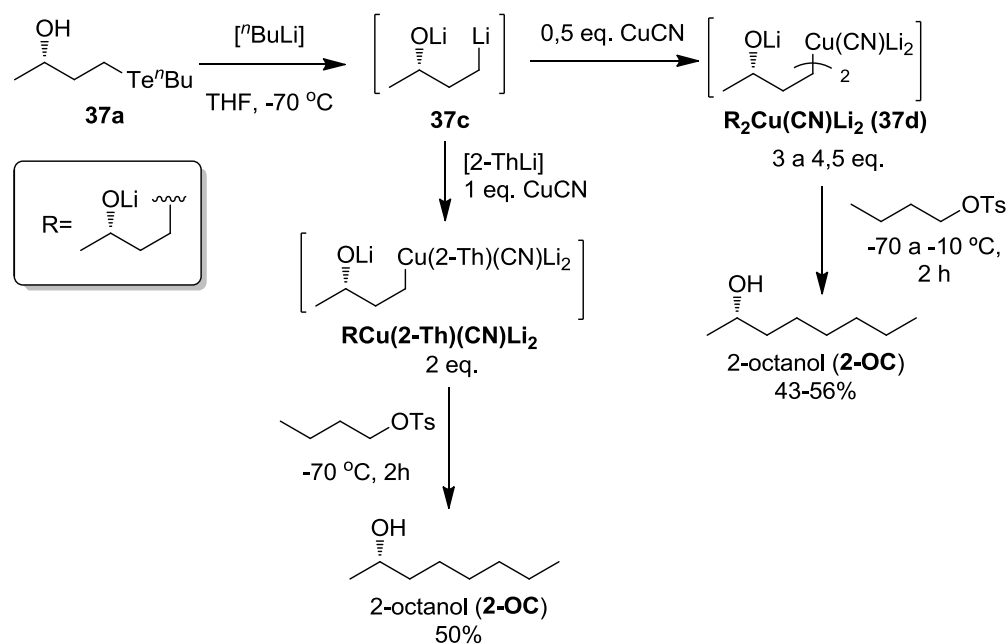
^a A designação R consiste, estruturalmente, na cadeia carbônica proveniente de **37c**.

^b Determinado por Cromatografia Gasosa.

As reações com o derivado **37c** e os eletrófilos bromados, iodados e tosilados de *n*-Butila (entradas 1, 9 e 11, respectivamente - Tabela 9) não forneceram o produto desejado. O comportamento observado foi similar nas reações com os derivados transmetalado para reagentes organomagnésio (entradas 2 e 18 – Tabela 9) e organozinco (entradas 6 e 19 – Tabela 9). Na maioria dessas reações constatamos a presença de sub-produtos, entre eles derivados de eliminação, identificados por espectrometria de massas.

A seguir daremos mais ênfase em uma classe especial de reagentes organometálicos, os reagentes organocobre, que são espécies que costumam apresentar melhores resultados em formação de ligação C-C por substituição nucleofílica.

As reações entre organocupratos de ordem superior (entradas 3, 4 e 5 – Tabela 9) e brometo de *n*-butila, forneceram o produto **2-OC** em rendimentos baixos. Porém nessas reações foi possível isolar o composto esperado pela primeira vez. Essas observações nos levaram a voltar os estudos para a utilização de reagentes organocobre. Ao substituir o brometo de *n*-butila por iodeto de *n*-butila esperava-se um acréscimo no rendimento da reação, no entanto os resultados foram similares (entradas 7 e 10 – Tabela 9). Ao variar brometo de *n*-butila por tosilato de *n*-butila ocorreu uma melhora de reatividade em termos de subprodutos reacionais, sobretudo com o uso de organocupratos de ordem superior (Entradas 12 a 14 – Tabela 9), os rendimentos obtidos na preparação de **2-OC** também foram superiores aos obtidos com o brometo de *n*-butila (Esquema 56).



Esquema 56

A necessidade de utilização de grandes excessos de **37a** constituiu uma desvantagem na metodologia de preparação de reagentes de organocupratos de ordem superior, visto que há a necessidade de se utilizar pelo menos dois equivalentes de **37a**, para preparar o reagente organocobre. Teoricamente apenas um desses equivalente é transferido ao eletrófilo. Se ainda considerarmos que as condições requerem também um excesso do reagente organocobre frente ao eletrófilo a metodologia torna-se mais desvantajosa (Esquema 56 e Tabela 9 – Entradas 3, 7, 10, 13 e 14).

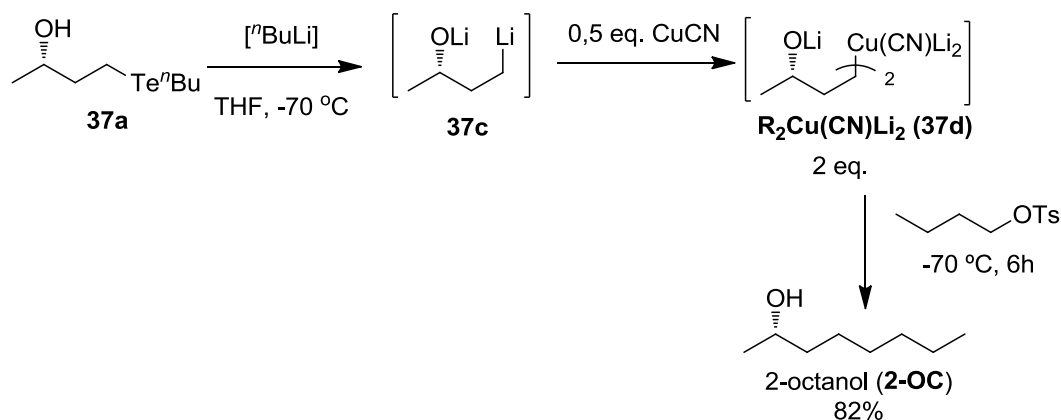
Para tentar contornar esse problema, resolvemos preparar organocupratos de ordem superior com um ligante “de sacrifício” que não é transferido ao eletrófilo adicionado. Esses são os chamados ligantes não-transferíveis ou *dummy*.⁵⁸ Dessa forma, podemos trabalhar com cupratos de ordem superior, que possuem maior reatividade, e concomitantemente gerar uma economia no ligante transferível, oriundo de **37a**.

Entre esses tipos de ligantes testados, o grupo 2-tienila (2-Th)¹¹² (Entrada 12 – Tabela 9), foi o que mostrou um resultado relativamente positivo, porém em termos de rendimentos ficou aquém do esperado. Outros testes realizados fizeram uso de ligantes derivados do 1-pentino¹¹³, trimetilsililacetileno, imidazol⁵⁸ e DMSO⁵⁸, em nenhuma dessas reações foi obtido o **2-OC**.

¹¹² Lipshutz, B.H.; Koerner, M.; Parker, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 945.

¹¹³ Corey, E.J.; Beames, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7210.

Após trabalhar nas variáveis de classe de reagente organometálico, eletrófilo e relação equimolar, propusemos alguns testes finais que visavam modificar as condições de preparação dos organocupratos, em especial os do tipo $R_2Cu(CN)Li_2$ (**37d**). É de conhecimento⁵⁸ que reagentes organocobre são termicamente instáveis, e na melhor condição até então encontrada, a temperatura do meio variava entre $-70\text{ }^\circ\text{C}$ e $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (Entrada 14 – Tabela 9). Ao submeter a transmetalização de **37c** com meio equivalente de cianeto de cobre (I) e manter a temperatura constante em $-70\text{ }^\circ\text{C}$ com posterior adição de tosilato de *n*-butila e controle durante seis horas, isolamos **2-OC** em 82% de rendimento (Entrada 15 – Tabela 9). Essa reação ainda apresentou a vantagem de utilizar apenas dois equivalentes do organocuprato de ordem superior (Esquema 57).



Esquema 57

Ao realizar a mesma reação em temperatura mais baixa, $-105\text{ }^\circ\text{C}$, o produto **2-OC** foi isolado em 65% de rendimento (Entrada 17 – Tabela 9), o que nos fez acreditar que a formação do organocuprato de ordem superior não foi completa. Um teste final (Entrada 16 – Tabela 9) foi manter a temperatura de formação em $-70\text{ }^\circ\text{C}$, mas utilizar três equivalentes em relação ao tosilato de *n*-butila, no entanto o resultado foi similar ao descrito no Esquema 57.

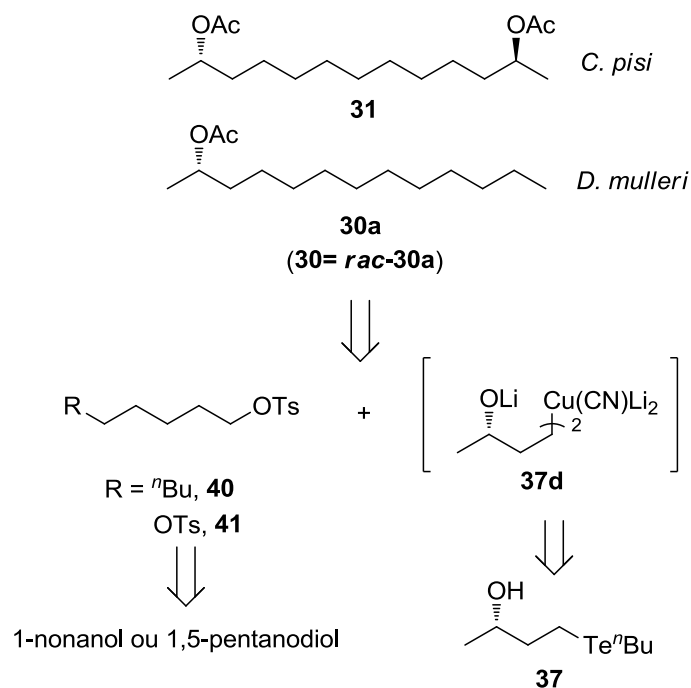
Para complementar esse estudo, e baseados em trabalhos do laboratório,¹¹⁴ realizamos a tentativa de conversão de **37a** diretamente em um reagente organocobre, através de uma reação de troca Te/Cu, utilizando $Bu_2Cu(CN)Li_2$, um reagente comercial. Tínhamos como objetivo suprimir a etapa de troca Te/Li, porém ao contrário das ligações Te-C(sp^2) a ligação Te-C(sp^3) mostrou-se inerte a reação de troca com cobre.

¹¹⁴ Toledo, F.T.; Cunha, R.L.O.R.; Raminelli, C.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 873.

Ao final desse estudo metodológico, consideramos que a condição ideal para alquilação de 1,4-(C,O)-diânion alquílico de lítio **37c** requer a transmetalização para o organocuprato de ordem superior, do tipo $R_2Cu(CN)Li_2$ (**37d**), utilizando como solvente o THF e com um controle rígido da temperatura de transmetalização em $-70\text{ }^\circ\text{C}$, também é necessária a utilização de dois equivalentes do reagente organocobre e o melhor alquilante é um derivado tosilado (Entrada 15 – Tabela 9). No próximo item iremos expor os resultados quanto a aplicação dessas condições com tosilatos que originariam os feromônios **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**.

2.3.1.2. Síntese dos Feromônios de *C. pisi*, *D. mulleri* e *M. destructor* **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**.

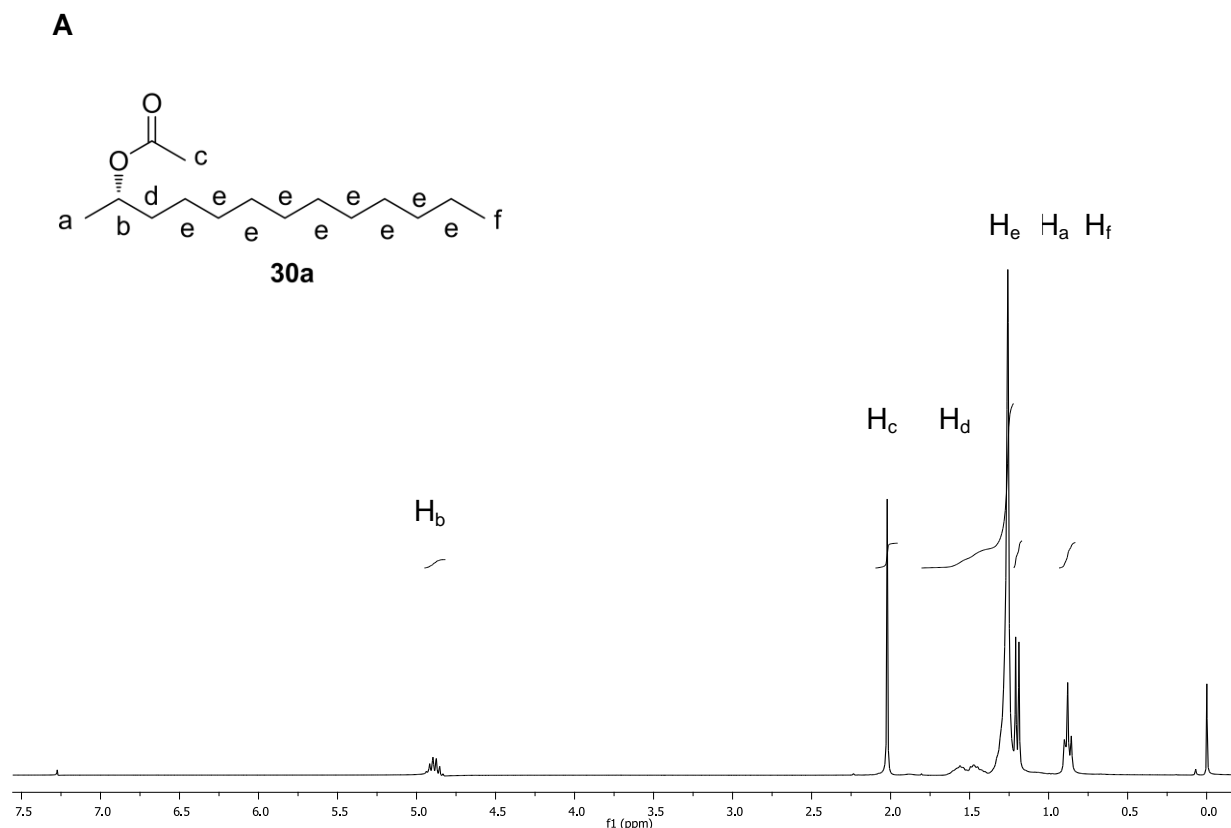
Seguindo o protocolo proposto, a síntese dos feromônios de agregação de *C. pisi* e *D. mulleri*, os acetatos **30**, **30a** e **31**, baseou-se na C-alquilação entre o reagente organocobre **37d** e os tosilatos **40** e **41**, que foram obtidos, respectivamente, do 1-nonanol e 1,5-pentanodiol, reagentes disponíveis comercialmente (Esquema 58).



Esquema 58

No espectro de RMN de ^1H , o tripleto em 0,9 ppm refere-se aos hidrogênios H_f , que acomplam com os hidrogênios do metileno adjacente, em 1,2 ppm, o sinal na forma de um dubleto é referente aos hidrogênios H_a , que acomplam com o hidrogênio carbinólico H_b . O multipletto entre 1,3 e 1,5 ppm é um sinal com deslocamento e multiplicidade típicos dos hidrogênios alquílicos H_e , um pouco mais desblindado, em 1,5 ppm, encontra-se um multipletto que contempla os hidrogênios diastereotópicos H_d . Em 2,0 ppm, com deslocamento típico de hidrogênios de metilas α -carbonílicas apresentam-se os hidrogênios H_c , oriundos do grupo acetila. Por último, em 4,8 ppm visualizamos o sexteto, com deslocamento de hidrogênio carbinólico, H_b (Figura 31A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **30a** apresenta alguns sinais característicos, por exemplo, o sinal referente à carbonila de éster C_d , do grupo acetila, em 170 ppm. Destacamos também a presença de um sinal de carbono carbinólico, em 70 ppm, referente a C_b . Também verificamos a presença de um sinal em 36 ppm, região típica de carbonos α -carbonílicos, presentes na estrutura e denominado como C_e . Em 32 ppm, encontra-se o carbono C_a , em um deslocamento típico de núcleos α -carbinólicos. Os demais sinais entre 14 e 30 ppm, completam a estrutura (C_c e C_{f-o}), em uma região do espectro que engloba carbonos alquílicos (Figura 31B).



B

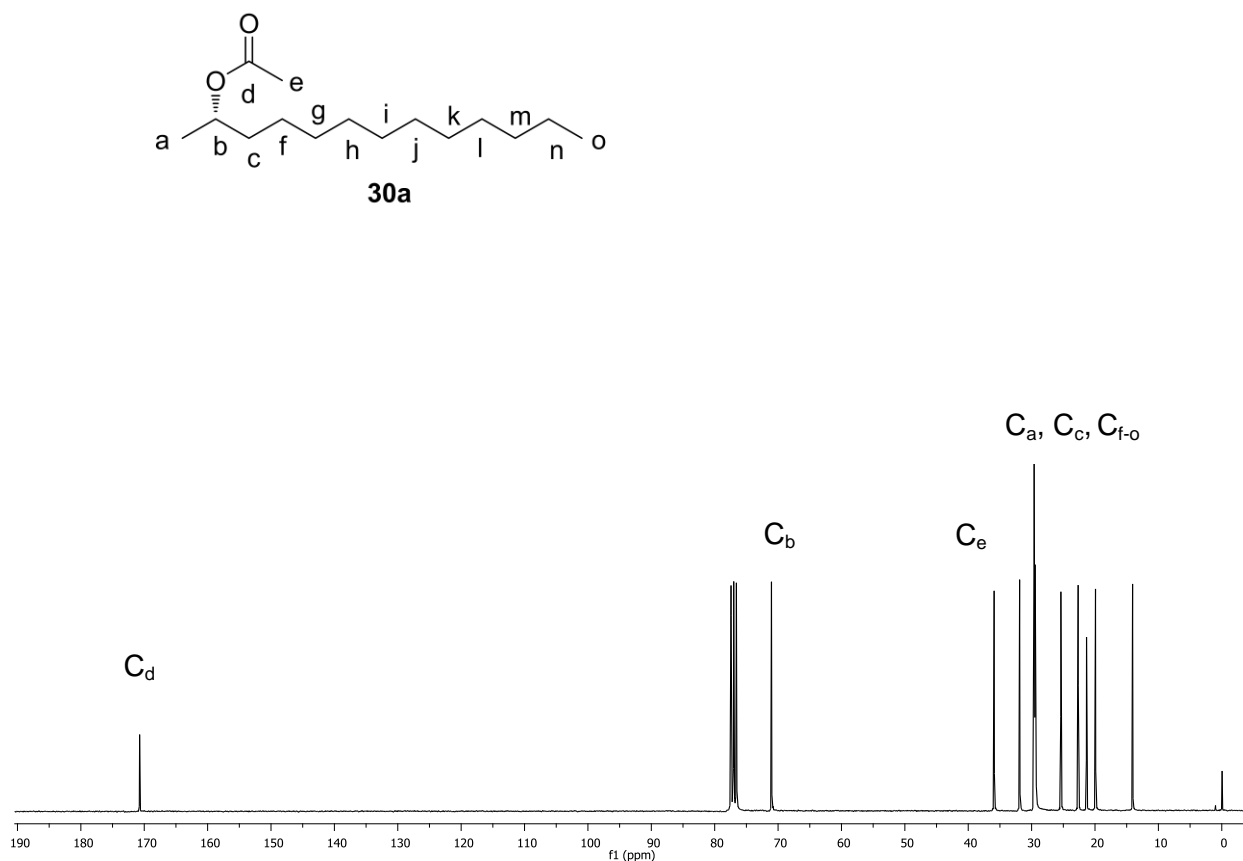
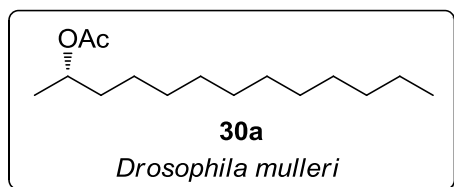


Figura 31. (A) Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **30a** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **30a** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

A configuração absoluta do composto **30a** foi confirmada, por comparação, com dados de análise de polarimétrica, presentes na literatura¹¹⁶ (Figura 32).

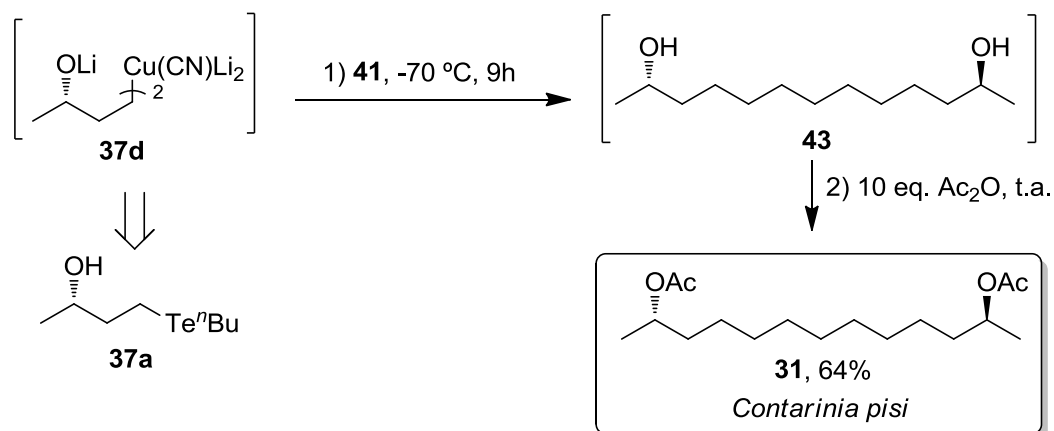


Obtido: $[\alpha]_D^{20} = +4,5$ ($c = 1,0$ *n*Hexano 99% e.e.)
Literatura: $[\alpha]_D^{23} = +4,31$ ($c = 0,95$ *n*Hexano 93,5% e.e.)

Figura 32. Dados de análise polarimétrica de **30a**.

¹¹⁶ Enders, D.; Plant, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *11*, 1241.

Seguindo a preparação dos feromônios propostos, centramos os trabalhos na síntese de outra blenda feromonal de *C. pisi*, o diacetato **31**. Com o ditosilato **41**, previamente preparado, realizamos a preparação do organocuprato **37d**, agora utilizado em quatro equivalentes, pois pretendíamos a dupla alquilação com **41**. A reação ocorreu em nove horas, com conversão completa de **41** em **43**. Realizamos o *work-up* da reação com um excesso de anidrido acético, isolando o produto diacetilado **31**, por coluna cromatográfica de sílica *flash* em 64% de rendimento. Essa modificação final visou obter o produto mais fácil de ser purificado, visto que dióis costumam ser muito polares e de purificação cromatográfica lenta (Esquema 61).



Esquema 61

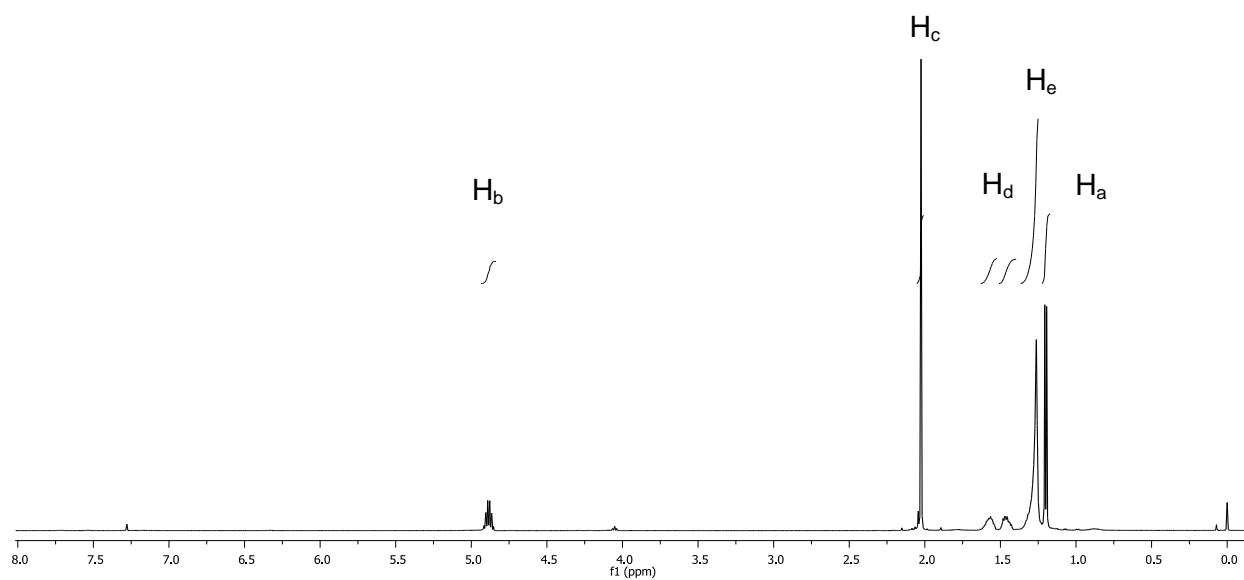
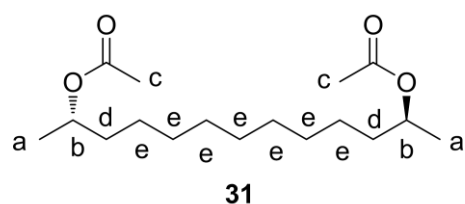
A estrutura do composto **31** foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . A seguir apresentaremos uma discussão sobre os espectros de **31**. Por se tratar de uma molécula simétrica o espectro é relativamente simples, e principalmente no espectro de RMN de ^{13}C , encontraremos menos sinais que o número total de carbonos da molécula.

No espectro de RMN de ^1H , em 1,1 ppm o sinal na forma de um dubleto é referente aos hidrogênios H_a , que acomplam com o hidrogênio carbinólico H_b . O multipletto entre 1,3 e 1,4 ppm é um sinal com deslocamento e multiplicidade típicos dos hidrogênios alquílicos H_e , um pouco mais desblindado, entre 1,5 e 1,6 ppm, encontram-se dois multipletos que contemplam os hidrogênios diastereotópicos H_d . Em 2,0 ppm, com deslocamento típico de hidrogênios de metilas α -carbonílicas apresentam-se os hidrogênios H_c , oriundos dos grupos acetila. Por último, em 4,8 ppm visualizamos o sexteto, com deslocamento de hidrogênio carbinólico, H_b (Figura 33A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **31** apresenta alguns sinais característicos, por exemplo, o sinal referente às carbonilas de éster C_c , dos grupos acetila, em 170 ppm.

Destacamos também a presença de um sinal de carbono carbinólico, em 70 ppm, referente aos carbonos C_b . Também verificamos a presença de um sinal em 36 ppm, região típica de carbonos α -carbonílicos, presentes na estrutura e denominado como C_d . Em 29 ppm, encontram-se os carbonos C_a , em um deslocamento típico de núcleos α -carbinólicos, da mesma forma que os carbono C_e , em 25 ppm. Os demais sinais, entre 19 e 23 ppm, completam a estrutura (C_{f-g}), em uma região do espectro que engloba carbonos alquílicos (Figura 33B).

A



B

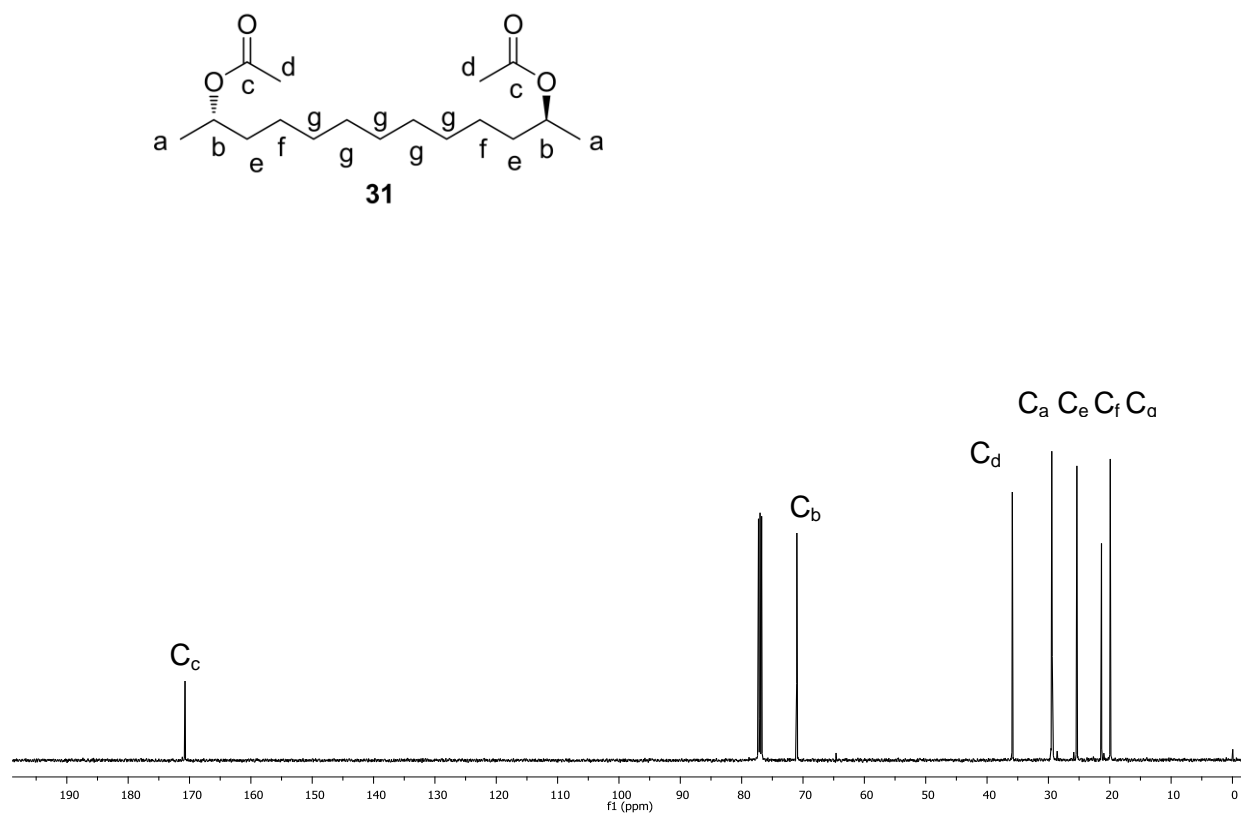
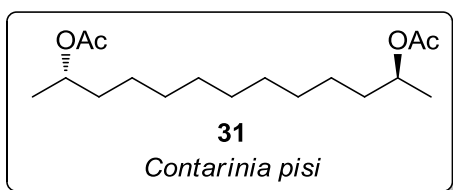


Figura 33. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **31** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

A dupla alquilação de **37d** também foi confirmada por análise de espectrometria de massas, onde observamos o íon molecular, $[\text{M}^+]$ $m/z = 300$, do composto **31**.

A configuração absoluta do composto **31** foi confirmada, por comparação, com dados de análise de polarimétrica, presentes na literatura¹¹⁷ (Figura 34).

¹¹⁷ Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779.

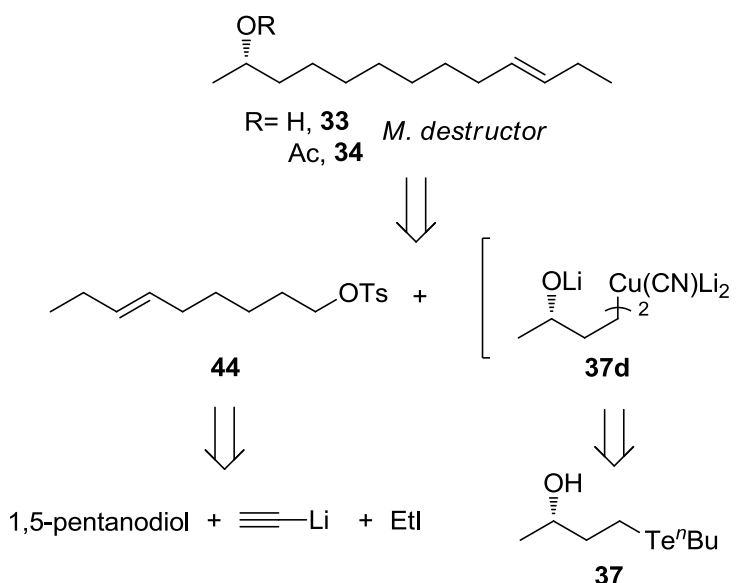


Obtido: $[\alpha]_D^{20} = +2,0$ ($c = 1,2$ CHCl_3 99% e.e.)

Literatura: $[\alpha]_D^{20} = +1,8$ ($c = 1,21$ CHCl_3 e.e. não fornecido)

Figura 34. Dados de análise polarimétrica de **31**.

Seguindo o protocolo proposto, a síntese dos feromônios de agregação de *M. destructor*, o álcool **33** e o correspondente acetato **34**, basearam-se na C-alkilação entre o reagente organocobre **37d** e o tosilato **44**, que foi obtido, em algumas etapas sintéticas, empregando 1,5-pentanodiol, acetileto de lítio e iodeto de etila, como matérias-primas principais (Esquema 62).

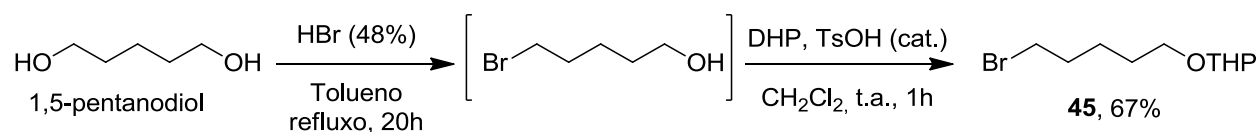


Esquema 62

O tosilato **44** foi preparado a partir do 1,5-pentanodiol, por monobromação com ácido bromídrico.¹¹⁸ O bruto reacional foi extraído, concentrado e submetido a proteção da hidroxila com DHP,¹¹⁹ fornecendo o bromo-DHP-éter **45**, que foi purificado por destilação a pressão reduzida com um rendimento global após duas etapas de 67% (Esquema 63).

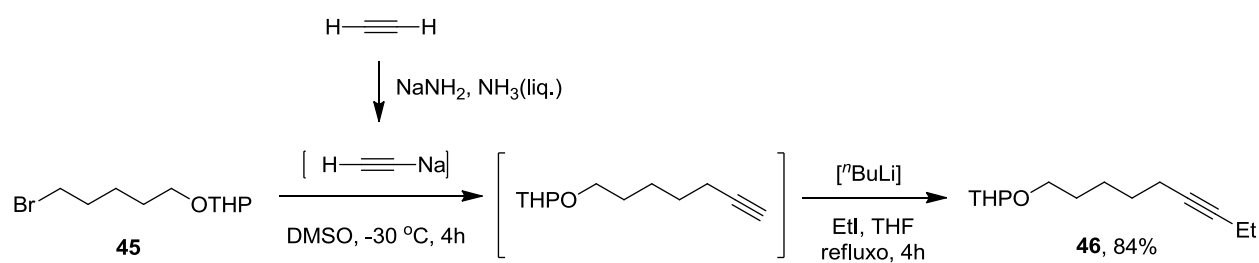
¹¹⁸ Chong, J.M.; Heuft, M.A.; Rabbat, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5837.

¹¹⁹ Wuts, P.G.M.; Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis* **2007**; Fourth Edition, John Wiley & Sons, New York.



Esquema 63

O composto **45** teve sua cadeia carbônica homologada com acetileno de lítio, gerado em um sistema de amônia líquida / amideto de sódio / acetileno.¹²⁰ O bruto reacional foi extraído, concentrado e submetido a alquilação da porção acetilênica terminal, onde utilizamos ⁿButil-lítio como base, para a abstração do hidrogênio e iodeto de etila, sob refluxo, como agente alquilante.¹²¹ Após purificação por coluna cromatográfica de sílica *flash*, obtivemos o DHP-éter-alquinílico **46** com um rendimento global de 84%, após duas etapas sintéticas (Esquema 64).



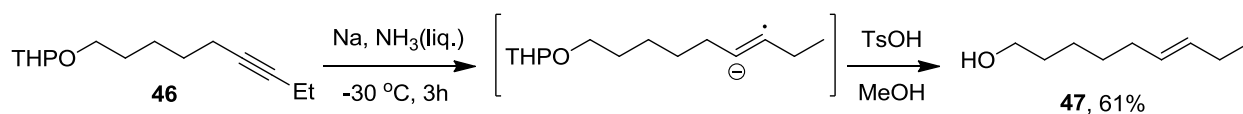
Esquema 64

O DHP-éter-alquinílico **46** teve a sua tripla ligação reduzida, de forma estereosseletiva, a correspondente olefina *E*, pela Redução de Birch.¹²² Utilizou-se amônia líquida como solvente e sódio elementar, gerando *in situ*, sódio radicalar, que doa um elétron a tripla ligação, gerando um ânion radical, com configuração *trans*, o *work-up* final da reação é realizado com uma fonte protônica, gerando a olefina dissustituída na forma *trans* ou *E*. No caso da reação realizada, a fonte protônica foi uma solução de TsOH em metanol, juntamente com aquecimento do meio reacional. Esse *work-up* nos forneceu, após purificação por coluna cromatográfica de sílica *flash*, o (*E*)-non-6-en-1-ol (**47**) em 61% de rendimento, após duas etapas (Esquema 65).

¹²⁰ Bestmann, H.J.; Gunawardena, N.E. *Synthesis* **1992**, *12*, 1239.

¹²¹ Buck, M.; Chong, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5825.

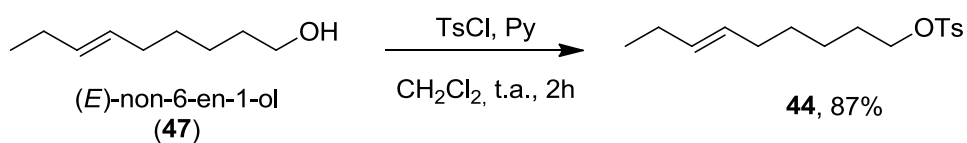
¹²² a) Schwarz, M.; Waters, R.M. *Synthesis* **1972**, *10*, 567.; b) Warthen, J.D.; Jacobson, M. *Synthesis* **1973**, *10*, 616.



Esquema 65

A estereoquímica de **47** foi posteriormente determinada por RMN de ^1H , baseando-se no acoplamento entre os hidrogênios vinílicos, com um valor de 15,5 Hz, típico de acoplamento do tipo *trans* (entre 14-18 Hz). Outra análise que confirmou a estereoquímica foi a espectroscopia de IV, o espectro apresentou uma banda de absorção em 965 cm^{-1} , característica de uma deformação angular simétrica fora do plano da ligação C-H em sistemas *trans*-dissubstituídos.¹²³ Duplas ligações *cis*-dissubstituídas não apresentam essa banda.

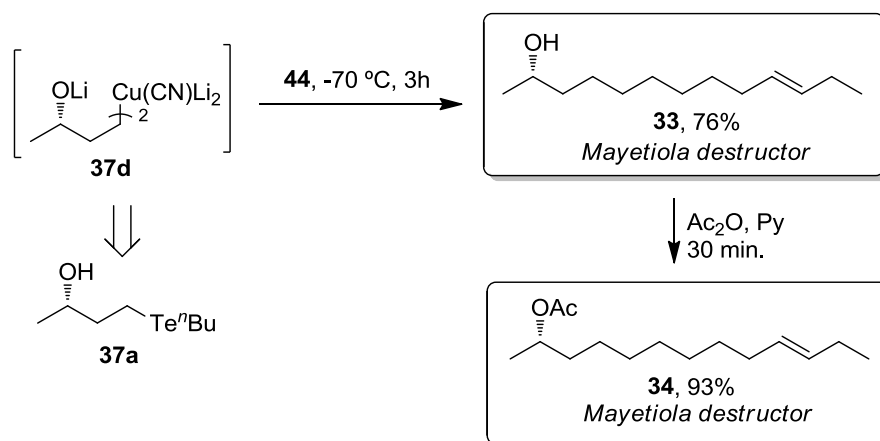
A preparação do tosilato **44** foi realizada por procedimentos clássicos da literatura,¹¹⁵ utilizando TsCl, piridina como solvente e o álcool **47**. O produto **44** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, fornecendo rendimento de 87% (Esquema 66).



Esquema 66

As sínteses dos feromônios de *M. destructor*, o álcool **33** e o acetato **34** foram realizadas na condição otimizada, até então empregada. Com o ditosilato **44**, previamente sintetizado, realizamos a preparação do organocuprato **37d**, ao reagir esses dois compostos, a C-alkilação ocorreu em três horas, com conversão completa de **44** em **33**. Esse composto foi isolado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, em 76% de rendimento. Posteriormente, **33** foi acetilado, utilizando-se anidrido acético e piridina, fornecendo a outra blenda feromonal de *M. destructor* **34**, em 93% de rendimento (Esquema 67).

¹²³ Silverstein, R.M.; Webster, F.X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* 2000; LTC: Rio de Janeiro.



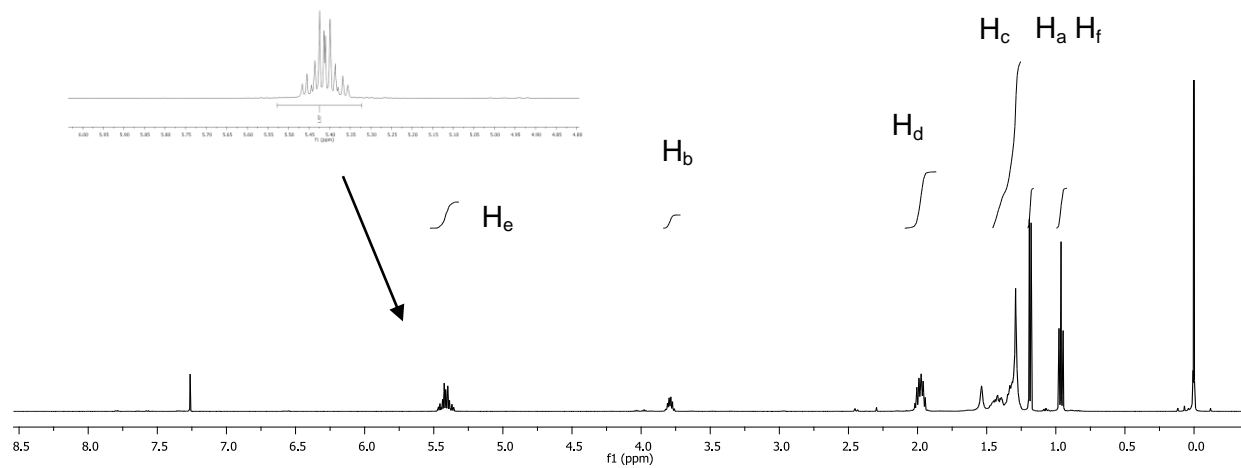
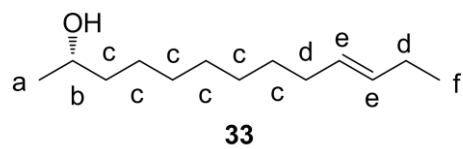
Esquema 67

A estrutura do composto **33** foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C . A seguir apresentaremos uma discussão apenas sobre os espectros de **33**, visto que o derivado **34** apresenta um perfil com características similares, tais análises são apresentadas no Capítulo IV.

No espectro de RMN de ^1H , o sinal mais blindado, o tripleto em 0,9 ppm refere-se aos hidrogênios H_f , que acoplam com os dois núcleos α -vinílicos H_d . Em 1,2 ppm o sinal na forma de um dubleto é referente aos hidrogênios H_a , que acomplam com o hidrogênio carbinólico H_b . O multipletto entre 1,3 e 1,5 ppm é um sinal com deslocamento e multiplicidade típicos dos hidrogênios alquílicos H_c . Um pouco mais desblindado, em 2 ppm, encontra-se um multipletto que contempla os quatro hidrogênios metilênicos α -vinílicos H_d . Em 3,8 ppm visualizamos o sexteto, com deslocamento de hidrogênio carbinólico, H_b . O sinal mais desblindado do espectro são dois duplo tripletos coalescentes, em 5,4 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos H_e , o cálculo das constantes nos forneceu um $J_{trans} = 15\text{ Hz}$, confirmando a estereoquímica *E* da instauração (Figura 35A).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **33** apresenta alguns sinais característicos, por exemplo, o sinal referente aos carbonos vinílicos, em 132 e 129 ppm, respectivamente C_h e C_i . Em 68 ppm destacamos o carbono carbinólico C_b . Em 40 e 33 ppm apresentam-se respectivamente, C_g e C_j , com deslocamento típico de carbonos α -vinílicos. Os demais sinais (C_d , C_e , C_f , C_c , C_a e C_k), entre 14 e 30 ppm, em uma região do espectro que engloba carbonos alquílicos, completando a estrutura (Figura 35B).

A



B

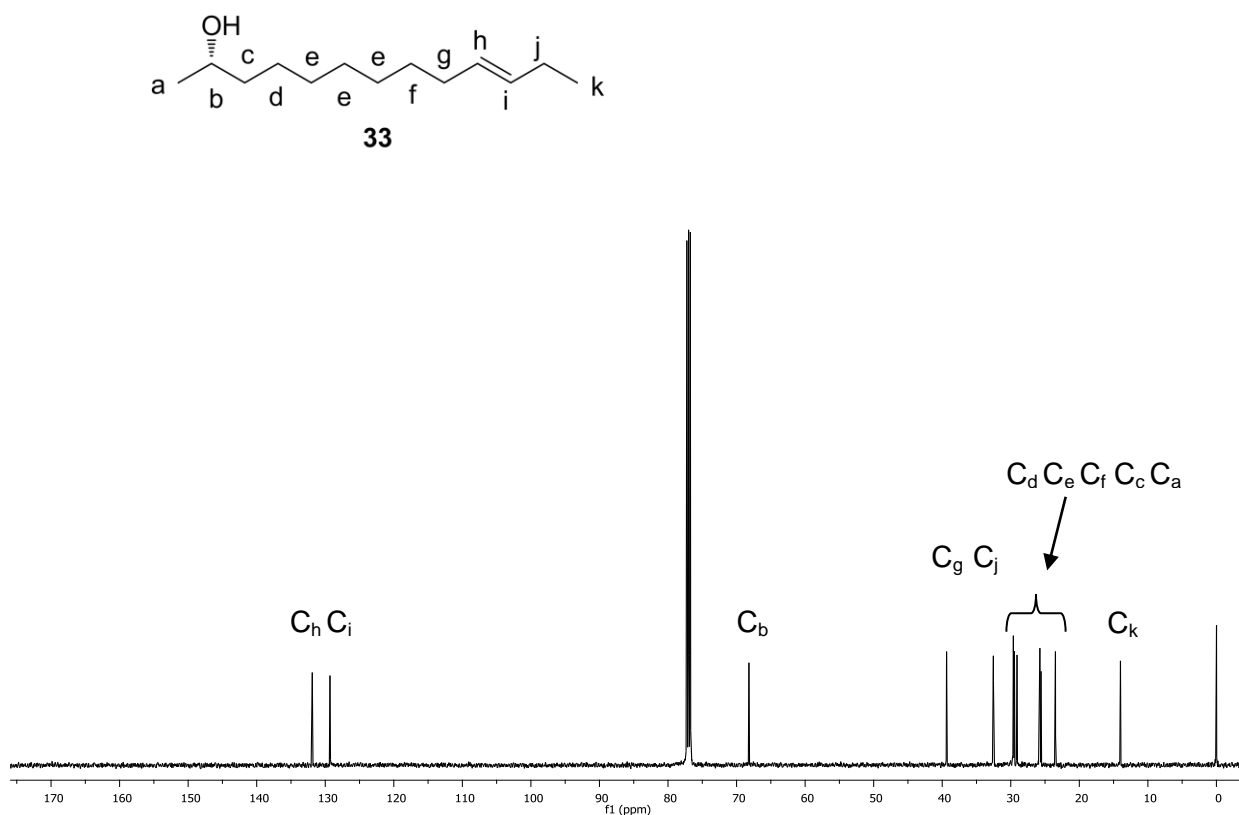
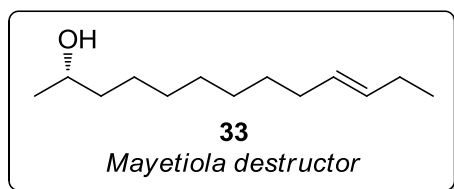


Figura 35. (A) Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **33** e atribuições dos sinais referentes a cada hidrogênio. (B) Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **33** e atribuições dos sinais referentes a cada carbono.

A configuração absoluta do composto **33** foi confirmada, por comparação, com dados de análise de polarimétrica, presentes na literatura¹²⁴ (Figura 36).



Obtido: $[\alpha]_D^{20} = +6,8$ ($c = 1,0$ CHCl_3 99% e.e.)

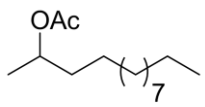
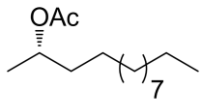
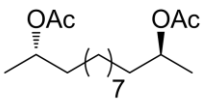
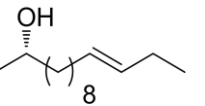
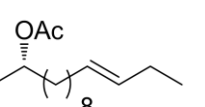
Literatura: $[\alpha]_D^{22} = +6,38$ ($c = 0,89$ CHCl_3 95,5% e.e.)

Figura 36. Dados de análise polarimétrica de **33**.

¹²⁴ Takeuchi, Y.; Mori, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1967.

É importante ressaltar que todas as reações mostradas neste item 2.3.1.2., foram realizadas previamente com o substrato **37**, em suas formas racêmicas para obtenção de padrões cromatográficos. Quando realizamos a síntese assimétrica, empregamos apenas o enantiômero **37a** do organotelureto, o qual originaria os produtos com a configuração absoluta esperada. Na Tabela 10 demonstramos a viabilidade da rota sintética realizada para obtenção dos feromônios de **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**, comparando com algumas sínteses descritas na literatura para os mesmo substratos, em termos de rendimentos globais e pureza óptica.

Tabela 10. Eficiência sintética na preparação de **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**.

Feromônio	Referência	Etapas Sintéticas	Rendimento Global ^a
	Síntese Realizada^a	3	36%
 (30) Contarinia pisi		--	--
	Síntese Realizada^a	3	36% (99% e.e.)
 (30a) Drosophila mulleri e Mayetiola destructor	116	7	48% (93,5% e.e.)
	125	5	43% (98% e.e.)
	126	4	12% (90% e.e.)
	127	4	12% (50% e.e.)
	Síntese Realizada^a	3	29% (99% e.e.)
 (31) Contarinia pisi	128	3	12% (e.e. não fornecido)
	Síntese Realizada^a	3	34% (99% e.e.)
 (33) Mayetiola destructor	129	4	Não fornecido
	124	7	16% (95,5% e.e.)
	Síntese Realizada^a	4	32% (99% e.e.)
 (34) Mayetiola destructor	129	5	Não fornecido
	124	8	13% (95,5% e.e.)
	130	6	34% (96,4% e.e.)

^a Os rendimentos das sínteses realizadas, foram calculados baseando-se em um rendimento corrigido da resolução cinética enzimática de **37**, visto que o rendimento máximo que poderia ser obtido era 50%.

¹²⁵ Hintze, F.; Hoppe, D. *Synthesis* **1992**, 1216.

¹²⁶ Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2441.

¹²⁷ Ishmuratov, G. Y.; Kharisov, R. Y.; Botsman, O. V.; Zorin, V. V.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 1899.

¹²⁸ Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 779.

¹²⁹ Foster, S. P.; Harris, M. O.; Millar, J. G. *Naturwissenschaften* **1991**, 78, 130.

¹³⁰ Kharisov, R. Y.; Pethukova, N. I.; Davletova, A. R.; Ishmuratova, N. M.; Zorin, V. V.; Ishmuratov, G. Y.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Prod.* **2000**, 36, 210.

2.4. CONCLUSÕES

O organotelureto alquílico empregado, **37a**, mostrou boa reatividade na reação de troca Te/Li, gerando um reagente organometálico funcionalizado de lítio (1,4-(C,O)-dianiônico) bastante versátil, devido às características do metal (baixa eletronegatividade).

Tal característica possibilita a geração de praticamente qualquer outro reagente organometálico, via reação de transmetalização, com um sal metálico apropriado. Dentre os organometálicos oriundos do organotelureto **37a**, os organocupratos de ordem superior, em especial **37d**, mostraram melhor reatividade perante substratos eletrofílicos, em reações de substituição nucleofílica. Outro fator importante observado foi a necessidade de um controle rígido da temperatura de formação desses cianocupratos, não podendo ultrapassar -70 °C, de modo a minimizar a decomposição do reagente organocobre formado.

A possibilidade de obtenção do organotelureto, em questão, em suas formas enantiomericamente enriquecidas mostrou-se uma boa ferramenta na preparação de reagentes organocobre funcionalizados e com centros estereogênicos definidos. Tais características foram fundamentais na preparação de produtos com atividade biológica, como os feromônios de agregação de *C. pisi*, *D. mulleri* e *M. destructor*, respectivamente, **30**, **30a**, **31**, **33** e **34**, com uma pureza óptica até então não alcançada em sínteses realizadas anteriormente.

CAPÍTULO III

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes usados foram previamente purificados e secos de acordo com a literatura.¹³¹ O THF usado foi destilado sob sódio, benzofenona e nitrogênio, imediatamente antes do uso. O ⁿButil-lítio foi titulado com *iso*-propanol anidro, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador.¹³² O nitrogênio ou argônio gasoso usado nas atmosferas de reações foi deoxigenado e seco. Telúrio elementar de 200 mesh, Cianeto de Cobre (I) 99% e Lítio elementar (30% *m:m* disperso em óleo mineral e dopado com sódio) foram obtidos da Aldrich Chemical Co. O ⁿButil-lítio utilizado foi obtido da Merck KGaA, Chemetall GmbH ou Acros Organics. O dióxido de carbono foi obtido da Air Products® na forma de gás comprimido anidro e ultrapuro.

Nas cromatografias em coluna foi utilizada sílica gel *flash* Acros Organics (230 – 400 mesh). A sílica Kieselgel 60 FP254 da Merck foi utilizada na confecção de placas preparativas.

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram efetuadas empregando-se as cromatoplasmas comerciais da Merck (E. Merck, tipo 5544, 0,2 mm) as quais foram reveladas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) ou ainda iodo, solução de vanilina em uma mistura de ácido sulfúrico-etanol (6% vanilina *m/v*, 4% ácido sulfúrico e 10% água, *v/v* em etanol), solução de *p*-anisaldeído em ácido sulfúrico-etanol (8% *p*-anisaldeído *m/v*, 4% ácido sulfúrico, 1% ácido acético, *v/v* em etanol) ou solução aquosa de permanganato de potássio em meio básico (1% KMnO_4 , 2% NaOH , *m/v* em água). As análises por cromatografia a gás (CG) foram efetuadas nos cromatógrafos SHIMADZU GC-2010 e SHIMADZU GC-2014, equipados com um detector de ionização em chama (FID). O gás de arraste foi nitrogênio ou hidrogênio (colunas quirais) e as colunas empregadas foram: J&W Scientific® DB-35 (30 m x 0,25 mm x 0,15 μm); SUPELCO® Gamma DEX 120 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm); SUPELCO® Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H) e ressonância magnética nuclear de ¹³C (RMN ¹³C) foram registrados em espectrômetros Bruker DPX-300 (300 MHz, ¹H, 75 MHz, ¹³C), Bruker DRX-500 (500 MHz, ¹H; 125 MHz, ¹³C), Varian-Inova (300 MHz, ¹H, 75 MHz, ¹³C) ou Bruker Avance III 200 (200 MHz, ¹H; 50 MHz, ¹³C). Todos utilizando padrão interno tetrametilsilano (TMS) e como solvente CDCl_3 . Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹²⁵Te RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-500 (157,9

¹³¹ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* 1980; Pergamon Press: London.

¹³² Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* 1976, 9, 165.

MHz, ^{125}Te) ou Bruker Avance III 200 (63,2 MHz, ^{125}Te), usando-se CDCl_3 como solvente e Ph_2Te_2 como padrão interno de deslocamento.

Os valores de rotação óptica dos compostos quirais foram obtidos em um polarímetro PerkinElmer 343 empregando celas de 5 mm ou 1 cm de caminho óptico. Os pontos de fusão foram obtidos em um equipamento Buchi *Melting Point* B-545. Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um instrumento Shimadzu CG-MS-17A/QP5050A. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bomem MB-100. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um instrumento Bruker Daltonics MicroTOF. Os nomes IUPAC dos compostos foram obtidos utilizando-se o software ChemDraw, versão 9.0. Os espectros de RMN foram processados utilizando-se o software MestreNova.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS REFERENTES AO CAPÍTULO I

3.2.1. Procedimento geral para hidroteluração de alquinonas

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se telúrio elementar (30 mmol; 4,08 g;) e THF (70 mL). A suspensão foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, lentamente, n -Butil lítio (32 mmol; 26,7 mL de uma solução 1,20 mol.L⁻¹ em hexano), formando-se uma solução amarela clara de n -butilteluroolato de lítio. Após 5 min, elevou-se a temperatura ambiente e adicionou-se etanol (72 mmol; 4,2 mL). Em seguida adicionou-se a alquinona **13** (30 mmol; 3,72 g) na forma pura. Após 30 min, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (70 mL) e lavada com água (20 mL), depois lavada com solução saturada de NaCl (20 mL) e seca com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (20:1).

(Z)-4-(butiltelanil)oct-3-en-2-ona (16): (rendimento, 70%, 6,51 g); óleo amarelo: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,41 (hept_(ap), $J = 7,3$ Hz, 4H); 1,52-1,60 (m, 2H); 1,70 (quint_(ap), $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 5,9; 13,5; 13,9; 22,2; 25,4; 29,9; 32,9; 33,4; 39,5; 127,6; 159,1; 196,2; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 627,0; IV cm^{-1} (filme) 2958; 2928; 2869; 1644; 1522; 1208; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OTeNa}$ 335,0630 [M+Na], encontrado 335,0692 [M+Na].

(Z)-4-(butiltelanil)dec-3-en-2-ona (17): (rendimento, 72%, 7,29 g); óleo amarelo: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,88-0,96 (m, 6H); 1,32-1,49 (m, 8H); 1,51-1,61 (m, 2H); 1,70 (quint, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 6,0; 13,5; 14,0; 22,6; 25,4; 28,8; 29,9; 31,4; 31,6; 32,9; 39,8; 127,7; 159,3; 196,3; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 626,9; IV cm^{-1} (filme) 2957; 2928; 2857; 1644; 1521; 1359; 1202; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OTeNa}$ 363,0943 [M+Na], encontrado 363,0938 [M+Na].

3.2.2. Procedimento geral para redução de teluro-enonas: preparação de γ -alquil-teluro-álcoois alílicos

Em um balão com capacidade para 100 mL munido de agitação magnética, adicionou-se a teluro-enona **11** (20 mmol; 6,19 g) e THF (35 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução de NaBH_4 (80 mmol; 3,12 g) em 10 mL de metanol. Após todo o consumo do material de partida, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (30 mL) e depois seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(Z)-4-(butiltelanil)oct-3-en-2-ol (13): (rendimento, 85%, 5,30 g); óleo laranja: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,28-1,40 (m, 4H); 1,48 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,72 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 2,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,68 (dt, $J = 7,7$, 3,9 Hz, 2H); 4,56 (quint_(ap), $J = 6,3$ Hz, 1H); 5,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 5,3; 13,4; 13,9; 21,8; 23,0; 25,1; 31,9; 34,2; 41,5; 71,7; 121,5; 140,5; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 265,8; IV cm^{-1} (filme) 3339; 2959; 2927; 2871; 1460; 1054; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OTeNa}$ 337,0787 [M+Na], encontrado 337,0782 [M+Na].

(Z)-4-(butiltelanil)dec-3-en-2-ol (14): (rendimento, 89%, 6,05 g); óleo laranja: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,28-1,32 (m, 6H); 1,39 (quint_(ap), $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,67-1,77 (m, 4H); 2,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,68 (dt, $J = 7,4$, 4,5 Hz, 2H); 4,56 (quint_(ap), $J = 6,4$ Hz, 1H); 5,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 5,3; 13,4; 14,1; 22,6; 23,1; 25,2; 28,5; 29,8; 31,7; 34,3; 41,9; 71,8; 121,9; 140,4; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl_3 ,

Ph_2Te_2) 265,8; IV cm^{-1} (filme) 3320; 2958; 2926; 2855; 1461; 1056; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{OTeNa}$ 365,1100 [M+Na], encontrado 365,1092 [M+Na].

3.2.3. Procedimento geral para resolução cinética enzimática de γ -alquil-teluro-álcoois alílicos

Em um erlenmeyer de 250 mL provido de revestimento contra luminosidade, adicionou-se o γ -alquil-teluro-álcool alílico **9** (10 mmol; 3,12 g) e *n*-hexano (100 mL), previamente seco e deoxigenado. Em seguida adicionou-se 1,00 g da lipase Novozyme[®] 435 (10.000 PLU.g⁻¹). A solução resultante foi purgada com gás argônio e adicionou-se acetato de vinila (130 mmol; 12,0 mL). A solução final foi mantida sob agitação orbital (180 rpm) a 34 °C durante 27 horas. Ao final da reação a enzima foi removida por filtração simples e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

(S,Z)-4-(butiltelanil)oct-3-en-2-ol (S)-(13): (rendimento, 34%, 1,06 g); óleo laranja: mesmos dados espectroscópicos de **9**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6,1$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$ 94% e.e.).

Acetato de (R,Z)-4-(butiltelanil)oct-3-en-2-ila (R)-(13a): (rendimento, 33%, 1,17 g); óleo laranja: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,32-1,42 (m, 4H); 1,44-1,57 (m, 2H); 1,72 (quint_(ap), $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,69 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 5,33-5,60 (m, 1H); 5,67 (d_(ap), $J = 8,0$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 5,3; 13,4; 13,9; 20,6; 21,3; 21,8; 25,1; 31,9; 34,2; 41,7; 75,2; 123,6; 136,4; 170,1; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 279,5; IV cm^{-1} (filme) 2959; 2929; 2871; 1739; 1369; 1239; 1044; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{TeNa}$ 379,0892 [M+Na], encontrado 379,0882 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13,5$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$ 96% e.e.).

(S,Z)-4-(butiltelanil)dec-3-en-2-ol (S)-(14): (rendimento, 33%, 1,12 g); óleo laranja: mesmos dados espectroscópicos de **10**; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9,9$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$ 96% e.e.).

Acetato de (R,Z)-4-(butiltelanil)dec-3-en-2-ila (R)-(14a): (rendimento, 33%, 1,26 g); óleo laranja: δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,86-0,93 (m, 6H); 1,27-1,29 (m, 9H); 1,35 (sext_(ap), $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,50-1,54 (m, 2H); 1,72 (quint_(ap), $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,33-5,60 (m, 1H); 5,67 (d_(ap), $J = 8,0$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) 5,3; 13,4; 14,0;

20,6; 21,3; 22,6; 25,1; 28,4; 29,7; 31,6; 34,1; 41,9; 75,2; 123,6; 136,3; 170,0; δ_{Te} (157,9 MHz, $CDCl_3$, Ph_2Te_2) 281,7; IV cm^{-1} (filme) 2928; 2856; 1739; 1370; 1239; 1044; EMAR (ESI) calculado para $C_{16}H_{30}O_2TeNa$ 407,1205 [M+Na], encontrado 407,1205 [M+Na]; $[\alpha]_D^{20} +16,0$ ($c = 1,0$ $CHCl_3$ 96% e.e.).

3.2.4. Procedimento geral para reação de troca Te/Li de γ -alquil-teluro-álcoois alílicos: Preparação de α -alquil- γ -butenolidas

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se o γ -alquil-teluro-álcool alílico (**S**)-**9** (3 mmol; 0,94 g) e THF (15 mL). A solução foi resfriada a -70 °C e adicionou-se, lentamente, n Butil-lítio (6 mmol; 4,8 mL de uma solução $1,25$ mol.L $^{-1}$ em hexano). A reação de troca Te/Li foi acompanhada por CCD através de alíquotas retiradas do meio reacional, após o consumo do material de partida, inseriu-se CO_2 gasoso e seco, via seringa, o borbulhamento do gás foi mantido por 20 minutos. O meio reacional resultante foi elevado a temperatura ambiente e então adicionou-se solução aquosa de HCl (1:1) (25 mL). Após 20 minutos, a mistura reacional foi extraída, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (4 x 20 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com soluções saturadas de $NaHCO_3$ (30 mL) e NaCl (30 mL) e seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(S)-3-butil-5-metilfuran-2(5H)-ona (10): (rendimento, 86%, 0,39 g); líquido incolor: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,37 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,55 (quint, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,26-2,29 (m, 2H); 5,04 (dq, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H); 7,02 ($d_{(ap)}$, $J = 1,5$ Hz, 1H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 13,8; 19,2; 22,3; 24,9; 29,5; 77,5; 134,2; 149,1; 174,0; IV cm^{-1} (filme) 2960; 2933; 1754; 1320; 1085; 1028; $[\alpha]_D^{20} +46,1$ ($c = 1,0$ $CHCl_3$ 94% e.e.); CG-quiral [Coluna Supelco[®] Gamma DEX 120, Gás de Arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: Ti 90 °C (20 min) - 1 °C/min - Tf 120 °C (50 min)] t_R : (**10**) 32,54 min e (**10a**) 34,54 min; CAS [98587-10-1].

(S)-3-hexil-5-metilfuran-2(5H)-ona (11): (rendimento, 81%, 0,44 g); líquido incolor: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,27-1,37 (m, 6H); 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,55 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,23-2,29 (m, 2H); 4,99 (dq, $J = 6,9, 1,5$ Hz, 1H); 7,01 ($d_{(ap)}$, $J = 1,5$ Hz, 1H); δ_C (75

MHz, CDCl_3) 14,0; 19,2; 22,5; 35,2; 27,4; 28,9; 31,5; 77,5; 134,3; 149,0; 173,9; IV cm^{-1} (filme) 2930; 2859; 1755; 1462; 1319; 1118; 1074; 1027; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 183,1385 [M+H], encontrado 183,1381 [M+H]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +42,4$ ($c = 1,0$ CHCl_3 96% e.e.); CG-quiral [Coluna Supelco® Gamma DEX 120, Gás de Arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: T_i 90 °C (20 min) - 1 °C/min - T_f 120 °C (50 min)] t_{R} : (11) 62,49 min e (11a) 64,19 min.

3.2.5. Procedimento geral para adição 1,4- *trans*-seletiva de $(\text{Me}_2\text{PhSi}_2)_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ à α -alquil- γ -butenolidas

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se lítio elementar em óleo mineral dopado com 0,5% de sódio (40,4 mmol; 1,00 g de uma mistura 30% *m:m*), lavou-se o sólido com hexano (25 mL). O sólido resultante foi suspenso em THF (16 mL) e resfriado a 0 °C. Adicionou-se, lentamente, PhMe_2SiCl (9,12 mmol; 1,52 mL), a reação foi mantida nessa temperatura por 16 horas. Em outro balão de duas bocas capacidade para 100 mL munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se CuCN (4,2 mmol; 0,40 g) e THF (16 mL) e resfriou-se a -70 °C. A mistura resultante do primeiro balão foi canulada sob a suspensão de CuCN e a temperatura foi elevada à 0 °C e mantida por 20 minutos. Em seguida, resfriou-se o meio a -70 °C e adicionou-se a α -alquil- γ -butenolida **7** (2 mmol; 0,31 g) em solução feita com 5 mL de THF, após 20 minutos, elevou-se o meio reacional à temperatura ambiente e adicionou-se solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL). A mistura reacional foi extraída, a fase aquosa foi lavada com éter etílico (4 x 20 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL) e seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

(3S,4R,5S)-3-butil-4-(dimetil(fenil)silil)-5-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona (7): (rendimento, 84%, 0,48 g); óleo incolor: δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 0,39 (s, 6H); 0,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,15-1,28 [(m, 7H); 1,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H)]; 1,35-1,45 [(m, 3H); 1,37 (dd, $J = 12,0, 10,0$ Hz, 1H)]; 2,49 (ddd, $J = 12,0, 6,5, 4,0$ Hz, 1H); 4,35 (dq, $J = 10,0, 6,5$ Hz, 1H); 7,34-7,42 (m, 3H); 7,44-7,52 (m, 2H); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) -4,5; -4,4; 13,8; 22,2; 22,7; 28,0; 29,9; 35,5; 43,3; 77,4 128,2; 129,8;

133,7; 135,7; 179,4; IV cm^{-1} (filme) 2958; 2932; 2867; 1767; 1255; 1187; 1113; 1051; 839; 702; $[\alpha]_D^{21}$ -9,7 ($c = 1,5 \text{ CHCl}_3$); CAS [214210-35-2].

(3S,4R,5S)-4-(dimetil(fenil)silil)-3-hexil-5-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona (8): (rendimento, 0,52 g, 82%); óleo incolor: δ_H (500 MHz, CDCl_3) 0,39 (s, 6H); 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,13-1,55 [(m, 14H); 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,36 (dd, $J = 12,0, 10,0$ Hz, 1H)]; 2,49 (ddd, $J = 12,0, 6,5, 4,0$ Hz, 1H); 4,36 (dq, $J = 10,0, 6,5$ Hz, 1H); 7,36-7,42 (m, 3H); 7,45-7,49 (m, 2H); δ_C (125 MHz, CDCl_3) - 4,2; 4,1; 14,0; 22,2; 22,6; 25,8; 29,2; 30,3; 31,6; 35,6; 43,4; 77,4; 128,2; 129,9; 133,7; 135,7; 179,4; IV cm^{-1} (filme) 2956; 2929; 2857; 1767; 1255; 1186; 1113; 1050; 839; 702; $[\alpha]_D^{22}$ -10,2 ($c = 2,0 \text{ CHCl}_3$); CAS [214210-36-3].

3.2.6. Procedimento geral para oxidação de Fleming-Tamao: preparação do (-)-blatimicinolactol (2) e do (-)-NFX-2 (4)

Em um balão com capacidade para 25 mL munido de agitação magnética, adicionou-se a lactona **5** (0,76 mmol; 0,22 g), ácido acético (2 mL), brometo de potássio (1,8 mmol; 0,21 g) e acetato de sódio anidro (2,36 mmol; 0,19 g). A mistura resultante foi resfriada à 0 °C e adicionou-se, lentamente, ácido peracético (2,0 mL de uma solução 30% v:v em ácido acético). A mistura resultante foi agitada, em temperatura ambiente, por 2 horas e posteriormente diluída com 10 mL de acetato de etila, então adicionou-se solução aquosa saturada de NaI (15 mL) e posteriormente solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). A mistura foi extraída, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (4 x 10 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) e seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (2:1).

(3R,4R,5S)-3-butil-4-hidróxi-5-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona; (-)-blatimicinolactol (2): (rendimento, 93%, 0,12 g); sólido branco: δ_H (300 MHz, CDCl_3) 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,43-1,61 [(m, 8H); 1,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)]; 1,83-1,92 (m, 2H); 2,56 (ddd, $J = 8,7, 6,6, 6,0$ Hz, 1H); 3,83 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 1H); 4,20 (quint_(ap), $J = 6,6$ Hz, 1H); δ_C (75 MHz, CDCl_3) 13,8; 18,3; 22,7; 28,2; 28,9; 48,7; 78,9; 80,3; 176,6; IV cm^{-1} (KBr) 3493; 2953; 2864; 1734; 1469; 1285; 1053; 854; 652; $[\alpha]_D^{22}$ -16,0 ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$); P.F.: 46,3-46,6 °C; CAS [34867-17-9].

(3R,4R,5S)-3-hexil-4-hidróxi-5-metil-dihidrofuran-2(3H)-ona; (-)-NFX-2 (4): (rendimento, 91%, 0,14 g); sólido branco: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 0,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,27-1,66 [(m, 12H); 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)]; 1,81-1,92 (m, 1H); 2,03 (sl, 1H); 2,55 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 5,4$ Hz, 1H); 3,84 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 1H); 4,20 (quint_(ap), $J = 6,2$ Hz, 1H); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) 14,0; 18,3; 22,6; 26,7; 28,5; 29,2; 31,6; 48,7; 79,1; 79,9; 176,0; IV cm^{-1} (KBr) 3439; 2951; 2849; 1734; 1467; 1274; 1187; 1059; 969; 856; 653; $[\alpha]_D^{22}$ -14,8 ($c = 2,0$ $CHCl_3$); P.F.: 56,2-56,6 °C; CAS [137171-29-0].

3.2.7. Procedimento geral para esterificação com cloreto de *iso*-valeroíla: preparação da (+)-blastimicinona (1) e da (+)-antimicinona (3)

Em um balão com capacidade para 15 mL munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se o (-)-blastimicinolactol (2) (0,47 mmol; 0,080 g) e piridina (10 mL). A mistura resultante foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, lentamente, cloreto de *iso*-valeroíla (2,43 mmol; 0,30 mL). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, por 6 horas e posteriormente diluída com 10 mL de acetato de etila e extraída com solução aquosa saturada de $CuSO_4$ (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

3-metilbutanoato de (2S,3R,4R)-4-butil-2-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ila; (+)-blastimicinona (1): (rendimento, 96%, 0,12 g); líquido incolor: δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 1,32-1,49 [(m, 7H); 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)]; 1,61-1,68 (m, 1H); 1,84-1,88 (m, 1H); 2,07-2,16 (m, 1H); 2,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,69 (dt, $J = 8,1, 6,0$ Hz, 1H); 4,37 (dq, $J = 6,6, 4,8$ Hz, 1H); 4,95 (dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1H); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) 13,8; 19,5; 22,3; 22,4; 25,7; 28,9; 29,0; 43,2; 46,5; 78,5; 79,4; 172,4; 175,9; IV cm^{-1} (filme) 2960; 2874; 1785; 1468; 1181; 1040; $[\alpha]_D^{22}$ +11,8 ($c = 1,2$ $CHCl_3$ >97% e.e.); CG-quiral [Coluna Supelco® Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), Gás de Arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: T_i 90 °C (20 min) - 1 °C/min - T_f 120 °C (100 min)] t_R : *ent*-(1) 111,404 min e (1) 113,182 min; CAS [27981-25-5].

3-metilbutanoato (2S,3R,4R)-4-hexil-2-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-ila 3-metilbutanoate; (+)-antimicinona (3): (rendimento, 96%, 0,13 g); líquido incolor: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,88 (t, $J =$

7,0 Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 1,26-1,45 (m, 8H); 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,59-1,67 (m, 1H); 1,84-1,89 (m, 1H); 2,11-2,15 (m, 1H); 2,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,69 (dt, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H); 4,36 (dq, $J = 7,0, 5,0$ Hz, 1H); 4,94 (dd, $J = 5,5, 5,0$ Hz, 1H); δ_c (125 MHz, CDCl_3) 13,9; 19,3; 22,2; 22,4; 25,6; 26,7; 28,8; 29,2; 31,4; 43,0; 46,4; 78,3; 79,3; 172,3; 175,8; IV cm^{-1} (filme) 2959; 2872; 1786; 1743; 1467; 1182; 1120; 1040; $[\alpha]_D^{20} +10,1$ ($c = 1,5 \text{ CHCl}_3 >97\%$ e.e.); CG-quiral [Coluna Supelco[®] Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), Gás de Arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: T_i 90 °C (20 min) - 1 °C/min - T_f 120 °C (100 min)] t_R : *ent*-(**3**) 261,365 min e (**3**) 263,599 min; CAS [132864-91-6].

3.2.8. Procedimento geral para resolução cinética enzimática de álcoois propargílicos – Preparação de 28a e 29a

Em quatro erlenmeyers de 250 mL, adicionou-se o álcool propargílico **28** (20 mmol em cada; 3,08 g) e *n*-hexano (100 mL em cada), previamente seco e deoxigenado. Em seguida, adicionou-se 0,84 g da lipase Novozyme[®] 435, em cada (10.000 PLU.g⁻¹). As soluções resultantes foram purgadas com gás argônio e então adicionou-se acetato de vinila (62,5 mmol em cada; 5,0 mL). As soluções foram mantidas sob agitação orbital (180 rpm) a 32 °C durante 3,5 horas. Ao final da reação a enzima foi removida por filtração simples e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

(R)-dec-1-in-3-ol (28a): (rendimento, 49%, 6,04 g); líquido incolor; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,23-1,35 (m, 8H); 1,41-1,48 (m, 2H); 1,65-1,77 (m, 2H); 2,33-2,39 (m, 1H); 2,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,36 (dt, $J = 5,0; 2,5$ Hz, 1H); δ_c (125 MHz, CDCl_3) 13,9; 22,5. 24,9; 29,12; 29,14; 31,7; 37,5; 62,2; 72,7; 85,0; IV cm^{-1} (filme) 3311,9; 2926,5; 2857,4; 1466,4; 1046,2; 1022,9; 654,7; 627,7; $[\alpha]_D^{20} +4,0$ ($c = 3,0 \text{ CHCl}_3 >99\%$ e.e.); CAS [74867-41-7].

Acetato de (S)-dec-1-in-3-ila (29a): (rendimento, 49%, 7,68 g); líquido incolor; δ_H (500 MHz, CDCl_3) 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,27-1,31 (m, 8H); 1,43 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,74-1,79 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 5,33 (dt, $J = 7,0; 2,0$ Hz, 1H); δ_c (125 MHz, CDCl_3) 14,0; 20,9; 22,6; 24,8; 29,0; 29,1; 31,7; 34,5; 63,8; 73,3; 81,3; 169,9; IV cm^{-1} (filme) 3312,3; 2928,8; 2123,6; 1744,7; 1372,0; 1233,2; 1022,8; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ 219,1361 [M+Na], encontrado 219,1359 [M+Na]; $[\alpha]_D^{20} -54,1$ ($c = 3,0 \text{ CHCl}_3 94\%$ e.e.).

3.2.9. Procedimento geral para hidrólise enzimática de acetatos propargílicos – Preparação de 28b

Em quatro erlenmeyers de 250 mL, adicionou-se o acetato propargílico **29a** (10 mmol em cada; 1,96 g) e acetona (10 mL em cada). Em seguida, a cada recipiente, adicionou-se 1,0 g da lipase Novozyme[®] 435 recuperada da reação anterior (10.000 PLU.g⁻¹). Na solução resultante adicionou-se um tampão aquoso Na₂HPO₄/KH₂PO₄ (10 mM - pH 7, 100 mL, em cada). As soluções foram mantidas sob agitação orbital (180 rpm) a 32 °C durante 3,5 horas. Ao final da reação a enzima foi removida por filtração simples. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 70 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (50 mL) e depois seco com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

(S)-dec-1-in-3-ol (28b): (rendimento, 94%, 5,79 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **28a**; $[\alpha]_D^{20}$ -4,9 ($c = 3,0$ CHCl₃ >99% e.e.); CAS [74867-42-8].

3.2.10. Procedimento geral para proteção de álcoois com MEMCI – Preparação de 27a-b

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o álcool propargílico **28a** (39 mmol; 6,0 g;), CH₂Cl₂ (80 mL) e diisopropiletil amina (57,2 mmol; 9,8 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e então adicionou-se, lentamente, MEMCI (57,2 mmol; 6,6 mL). Após 10 minutos, a solução foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por um período overnight. A reação foi extraída com solução aquosa 5% de HCl (20 mL), a fase aquosa resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (50 mL) e depois seco com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(R)-3-((2-metoxietoxi)metoxi)dec-1-ino (27a): (rendimento, 80%, 7,56 g); líquido incolor; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,26-1,33 (m, 8H); 1,44-1,51 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 2H); 2,39 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,54-3,56 (m, 2H); 3,62-3,67 (m, 1H); 3,74-3,80 (m, 1H); 4,35 (dt, $J = 6,6; 2,1$ Hz, 1H); 4,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 5,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); δ_C (125 MHz,

CDCl_3) 14,1; 22,7; 25,2; 29,2; 29,3; 31,8; 35,6; 59,0; 65,6; 67,2; 71,7; 73,4; 82,7; 93,2; IV cm^{-1} (filme) 3310,7; 29,27,5; 2111,7; 1466,8; 1100,6; 1036,1; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ 265,1779 [M+Na], encontrado 265,1769 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +106,1$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$).

(S)-3-((2-metoxietoxi)metoxi)dec-1-ino (27b): (rendimento, 77%, 7,28 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **27a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -108,4$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$).

3.2.11. Procedimento geral para preparação de alquinonas via oxidação de Jones – Preparação de 25a-b

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o MEM-éter **27a** (21,8 mmol; 5,28 g) e THF (80 mL). A solução foi resfriada a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se, lentamente, n -Butil-lítio (22 mmol; 18,6 mL de uma solução $1,18 \text{ mol.L}^{-1}$ em hexano), o meio reacional foi aquecido até temperatura ambiente e mantido sob agitação por 20 minutos. Após esse tempo, resfriou-se o meio reacional novamente até $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se acetaldeído (79,7 mmol; 4,5 mL). Após a adição a mistura reacional foi aquecida até temperatura ambiente e mantida sob agitação por 10 minutos. A reação foi extraída com solução aquosa 5% de HCl (20 mL), a fase aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 40 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (50 mL) e depois seco com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (3:1).

Oxidação de Jones – Preparação das Alquinonas 25a-b

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, munido de agitação magnética e funil de adição de líquidos, adicionou-se o álcool propargílico **26a**, proveniente da reação anterior, (18,2 mmol; 5,19 g) e éter etílico (40 mL). A solução foi resfriada à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se, lentamente via funil, uma solução de ácido crômico, preparado a partir de dicromato de potássio (25 mmol, 7,35 g em 20 mL de água) e ácido sulfúrico (89 mmol; 4,9 mL em 30 mL de água). Após o final da adição, o meio reacional foi aquecido até temperatura ambiente e mantido sob agitação por 5 horas. A reação foi diluída com éter etílico (100 mL) e extraída com água (40 mL), a fase aquosa resultante foi extraída com éter etílico (3 x 40 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 (50 mL) e depois

seco com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(5R)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-in-2-ol (26a): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 92%, 4,75 g); líquido incolor; δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 0,88 (t, $J= 7,2$ Hz, 3H); 1,24-1,29 (m, 16H); 1,39-1,50 [(m, 10H); 1,43 (t, $J= 6,6$ Hz, 3H); 1,44 (t, $J= 6,6$ Hz, 3H)]; 1,67-1,78 (m, 4H); 3,39 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,57-3,59; (m, 4H); 3,68-3,80 (m, 4H); 4,32-4,37 (m, 2H); 4,51-4,57 (m, 2H); 4,74 (d, $J= 2,5$ Hz, 1H); 4,75 (d, $J= 2,5$ Hz, 1H); 4,97 (d, $J= 1,0$ Hz, 1H); 4,98 (d, $J= 1,0$ Hz, 1H); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 14,1; 22,6; 24,27; 24,34; 25,3; 29,2; 31,8; 35,69; 35,72; 58,20; 58,22; 59,0; 66,4; 66,5; 67,3; 71,89; 71,91; 82,91; 82,94; 87,43; 87,47; 93,8; 93,9; IV cm^{-1} (filme) 3463,5; 2928,9; 2209,9; 1731; 1682,3; 1459,3; 1223,9; 1032,7; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ 309,2042 [M+Na], encontrado 309,2030 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +96,0$ ($c= 1,0$ CHCl_3).

(5S)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-in-2-ol (26b): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 90%, 4,67 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **26a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -99,8$ ($c= 1,0$ CHCl_3).

(R)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-in-2-ona (25a): (rendimento, 91%, 4,70 g); líquido incolor; δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 0,88 (t, $J= 7,2$ Hz, 3H); 1,28-1,32 (m, 8H); 1,45-1,48 (m, 2H); 1,72-1,83 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 3,55-3,57 (m, 2H); 3,66-3,70 (m 1H); 3,74-3,78 (m, 1H); 4,99 (t, $J= 6,7$ Hz, 1H); 4,72 (d, $J= 7,2$ Hz, 1H); 4,95 (d, $J= 7,2$ Hz, 1H); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 14,1; 22,6; 25,2; 29,1; 29,2; 31,8; 32,7; 34,9; 59,0; 65,6; 67,4; 71,7; 84,7; 90,4; 93,6; 184,1; IV cm^{-1} (filme) 2928,9; 2210; 1717,2; 1459,9; 1224,3; 1031; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 307,1886 [M+Na], encontrado 307,1876 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +138,9$ ($c= 1,0$ CHCl_3).

(S)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-in-2-ona (25b): (rendimento, 89%, 4,59 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **25a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -145,7$ ($c= 1,0$ CHCl_3).

3.2.12. Procedimento geral para hidroteluração de alquinonas – Preparação de 24a-b

Em um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se telúrio elementar (14,6 mmol; 1,86 g) e THF (60 mL). A suspensão foi resfriada a 0 °C e adicionou-se,

lentamente, ⁿButil-lítio (14,6 mmol; 12,4 mL de uma solução 1,18 mol.L⁻¹ em hexano), formando-se uma mistura amarela clara de ⁿbutilteluroolato de lítio. Após 5 min, elevou-se à temperatura ambiente e adicionou-se etanol (37,9 mmol; 2,2 mL). Em seguida adicionou-se a alquinona **25a** (11,2 mmol; 3,19 g). Após 30 min, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (70 mL) e lavada com água (20 mL), depois lavada com solução saturada de NaCl (20 mL) e seca com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(R,Z)-4-(butilteluro)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-en-2-ona (24a): (rendimento, 84%, 4,47 g); óleo amarelo: δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,27-1,46 (m, 12H); 1,56-1,72 (m, 6H); 2,22 (s, 3H); 2,53-2,58 (m, 1H); 2,65-2,71 (m, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,54 (t_(ap), $J = 5,0$ Hz, 2H); 3,61-3,65 (m, 1H); 3,79-3,84 (m, 1H); 4,59 (dd, $J = 9,0; 3,5$ Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 6,2; 13,5; 14,0; 22,6; 25,3; 26,0; 29,2; 29,4; 30,8; 31,8; 32,7; 37,5; 59,0; 67,4; 71,7; 79,2; 93,7; 125,8; 158,2; 196,7; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl₃, Ph₂Te₂) 615,5; IV cm⁻¹ (filme) 2955; 2856,7; 1644,2; 1524,1; 1463,2; 1359,7; 1194,5; 1107,9; 1023; EMAR (ESI) calculado para C₂₀H₃₈O₄TeNa 495,1730 [M+Na], encontrado 495,1725 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +167,1$ (c= 1,0 CHCl₃).

(S,Z)-4-(butilteluro)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-en-2-ona (24b): (rendimento, 85%, 4,52 g); óleo amarelo; mesmos dados espectroscópicos de **24a**; δ_{Te} (157,9 MHz, CDCl₃, Ph₂Te₂) 617,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -173,7$ (c= 1,0 CHCl₃).

3.2.13. Procedimento geral para redução de teluro-enonas: preparação de γ -alquil-teluro-álcoois alílicos 23a-b

Em um balão com capacidade para 100 mL munido de agitação magnética, adicionou-se a teluro-enona **24a** (9 mmol; 4,23 g) e THF (30 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução de NaBH₄ (10 mmol; 0,39 g) em 10 mL de metanol. Após todo o consumo do material de partida, constatado por CCD, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL), o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (30 mL) e depois seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e

o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

(5*R,Z*)-4-(butilteluro)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-en-2-ol (23a): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 89%, 3,78 g); óleo laranja: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,80-0,85 (m, 12H); 1,14-1,34 (m 30H); 1,56-1,68 (m, 10H); 2,60-2,73 (m, 4H); 3,32 (s, 6H); 3,47-3,49 (m, 4H); 3,56-3,71 (m, 4H); 3,84 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 3,91 (dd, $J = 7,0; 5,5$ Hz, 1H); 4,55-4,62 (m, 4H); 4,68-4,69 (m, 2H); 5,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 7,08; 7,11; 13,4; 14,1; 22,6; 22,9; 23,0; 25,0; 25,5; 25,6; 29,2; 29,4; 29,42; 31,79; 31,80; 34,1; 35,8; 36,0; 59,0; 67,15; 67,18; 71,5; 71,79; 71,84; 71,9; 83,4; 84,0; 93,16; 93,25; 122,7; 123,3; 144,2; 144,9; δ_{Te} (157,9 MHz, $CDCl_3$, Ph_2Te_2) 190,5; 207,3; IV cm^{-1} (filme) 3438,3; 2926,8; 1621,5; 1457,9; 1260,7; 1104,9; 1032,9; 799,1; EMAR (ESI) calculado para $C_{20}H_{40}O_4TeNa$ 497,1887 [M+Na], encontrado 497,1883 [M+Na]; $[\alpha]_D^{20}$ -23,9 ($c = 1,0$ $CHCl_3$).

(5*S,Z*)-4-(butilteluro)-5-((2-metoxietoxi)metoxi)dodec-3-en-2-ol (23b): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 89%, 3,78 g) óleo laranja; mesmos dados espectroscópicos de **23a**; δ_{Te} (157,9 MHz, $CDCl_3$, Ph_2Te_2) 191,2; 207,3; $[\alpha]_D^{20}$ +20,0 ($c = 1,0$ $CHCl_3$).

3.2.14. Procedimento geral para reação de troca Te/Li de γ -alquil-teluro-álcoois alílicos: Preparação de α -alquil- γ -butenolidas 22a-b

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se o γ -alquil-teluro-álcool alílico **23a** (3 mmol; 1,42 g) e THF (15 mL). A solução foi resfriada a -78 °C e adicionou-se, lentamente, *n*-Butil lítio (6 mmol; 4,8 mL de uma solução 1,25 mol.L⁻¹ em hexano). A reação de troca Te/Li foi acompanhada por CCD através de alíquotas retiradas do meio reacional, após o consumo do material de partida, inseriu-se CO₂ gasoso e seco, via seringa, o borbulhamento do gás foi mantido por 20 minutos. O meio reacional resultante foi elevado à temperatura ambiente e então adicionou-se solução aquosa de HCl (1:1) (25 mL). Após 20 minutos, a mistura reacional foi extraída, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (4 x 20 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com soluções saturadas de NaHCO₃ (30 mL) e NaCl (30 mL) e seco com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (2:1).

3-((R)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)octil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (22a): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 63%, 1,19 g); líquido incolor: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,88 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,27-1,45 [(m, 13H); 1,43 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)]; 1,74-1,77 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,64-3,77 (m, 2H); 4,48 (t, $J=6,5$ Hz, 1H); 4,71-4,77 (m, 2H); 5,03-5,05 (m, 1H); 7,23 (s, 1H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 14,0; 19,1; 22,6; 25,0; 29,1; 31,7; 33,9; 59,0; 67,4; 71,5; 71,7; 77,5; 94,2; 134,9; 150,7; 171,8; IV cm^{-1} (filme) 2928,5; 1755,6; 1456,7; 1319,3; 1200,9; 1025; EMAR (ESI) calculado para $C_{17}H_{30}O_5Na$ 337,1991 [M+Na], encontrado 337,1997 [M+Na]; $[\alpha]_D^{20}$ -96,8 ($c=1,0$ $CHCl_3$).

3-((S)-1-((2-metoxietoxi)metoxi)octil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (22b): mistura 1:1 de diastereoisômeros; (rendimento, 68%, 1,28 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **22a**; $[\alpha]_D^{20}$ +102,8 ($c=1,0$ $CHCl_3$).

3.2.15 Procedimento geral para desproteção do grupo MEM: Preparação dos estereoisômeros da Acaterina 6a-d

Em um balão de duas bocas com capacidade para 25 mL, munido de agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se a lactona **22a** (1 mmol; 0,31 g) e CH_2Cl_2 (7 mL). A solução foi resfriada a -78 °C e $TiCl_4$ (10 mmol; 10 mL de uma solução $1,0$ mol.L⁻¹ em CH_2Cl_2) foi adicionado lentamente. O meio reacional resultante foi elevado à temperatura ambiente e mantido, sob agitação, por 10 horas. A mistura reacional foi extraída com solução saturada de cloreto de amônio (10 mL). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) O combinado de fases orgânicas foi seco com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (1:1).

(R)-3-((R)-1-hidroxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona; (-)-Acaterina (6a): (rendimento, 48%, 0,109 g); líquido incolor: δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,88 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); 1,24-1,41 (m, 10H); 1,43 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 1,66-1,70 (m, 1H); 1,71-1,76 (m, 1H); 4,48 (dt, $J=6,4; 1,5$ Hz, 1H); 5,01-5,05 (m, 1H); 7,14 ($s_{(ap)}$, 1H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 14,0; 18,9; 22,6; 25,3; 29,2; 29,4; 31,8; 35,7; 67,2; 77,8; 136,6; 149,0; 172,5; IV cm^{-1} (filme) 3464,9; 2928,9; 1741,8; 1465,5; $[\alpha]_D^{20}$ -19,0 ($c=1,0$ $CHCl_3$); CAS [144398-20-9].

(S)-3-((R)-1-hidroxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona; (+)-Acaterina (6b): (rendimento, 40%, 0,091 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **6a**; $[\alpha]_D^{20} +60,1$ ($c= 1,0$ CHCl₃); CAS [165880-42-2].

(R)-3-((S)-1-hidroxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona; pseudo-Acaterina 1 (6c): (rendimento, 45%, 0,102 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **6a**; $[\alpha]_D^{20} -59,7$ ($c= 1,0$ CHCl₃); CAS [165880-41-1].

(S)-3-((S)-1-hidroxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona; pseudo-Acaterina 2 (6d): (rendimento, 41%, 0,093 g); líquido incolor; mesmos dados espectroscópicos de **6a**; $[\alpha]_D^{20} +20,2$ ($c= 1,0$ CHCl₃); CAS [165880-39-7].

3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS REFERENTES AO CAPÍTULO II

3.3.1. Procedimento geral para hidroteluração de compostos carbonílicos α,β -insaturados – Redução “*one pot*” ao hidróxi-telureto 37

Em um balão de duas bocas com capacidade para 500 mL seco, provido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma suspensão de telúrio elementar (100 mmol; 12,8 g) em THF (200 mL). Adicionou-se lentamente ⁿButil-ítio (95 mmol; 71,4 mL de 1,4 mol.L⁻¹ solução em hexano) à temperatura ambiente, até a formação de uma solução amarelo-claro de butilteluroolato de lítio. Após 5 minutos, adicionou-se água deoxigenada (240 mmol; 4,3 mL) à 0 °C, a solução final apresentou coloração marrom claro. Após 30 minutos, adicionou-se rapidamente e à temperatura ambiente o composto carbonílico apropriado, no caso, metil-vinil cetona (95 mmol; 6,65 g). A reação foi acompanhada por CCD. Após 30 minutos adicionou-se 1,0 g de cloreto de lítio, resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se borohidreto de sódio (95 mmol; 3,61 g) em porções. Após adicionar todo o hidreto elevou-se a temperatura do meio reacional à 25 °C e a redução foi acompanhada por CCD. Após a redução completa, adicionou-se lentamente solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída e lavada com 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, as fases aquosas combinadas foram extraídas com (3 X 50 mL) de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, a mistura foi filtrada e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna

cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (4:1).

4-(butiltelanil)butan-2-ol (37): (rendimento, 70%, 17,3 g); óleo amarelo; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,18 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 1,35 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,64-1,75 (m, 2H); 1,81-1,89 (m, 2H); 2,55-2,69 (m, 4H); 3,80 (sext, $J = 6$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) -2,3; 2,7; 13,3; 23,2; 25,0; 34,2; 41,2; 69,1; δ_{Te} (157,79 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 251,43; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{OTeNa}$ 283,0318 [M+Na], encontrado 283,0319 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7,3$ ($c = 1,5$ CH_2Cl_2 99% e.e.).

3.3.2. Resolução cinética enzimática do hidróxi-telureto 37 utilizando Novozyme[®] 435

Em um erlenmeyer com capacidade para 500 mL foram adicionados nesta ordem: hidróxi-telureto **37** (10 mmol; 2,58 g), THF seco e deoxigenado (200 mL), enzima Novozyme[®] 435 (10.000 PLU.g⁻¹)[®] (1,0 g) e acetato de vinila (30 mmol; 2,8 mL). O meio reacional foi deixado sob agitação orbital por um período de 12 h a 30 °C. Após esse período o sistema foi filtrado e o solvente evaporado em um evaporador rotatório. O bruto reacional foi purificado em sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1) como eluente.

(S)-4-(butiltelanil)butan-2-ol (37a): (rendimento, 32%, 0,83 g); óleo amarelo; mesmos dados espectroscópicos de **37**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7,3$ ($c = 1,5$ CH_2Cl_2 99% e.e.).

Acetato de (R)-4-(butiltelanil)butan-2-ila (39a): (rendimento, 30%, 0,90 g); óleo amarelo; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,38 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,72 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,87-2,11 (m, 2H); 2,49-2,67 (m, 4H) 3,97 (sext, $J = 6,3$ Hz, 1H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) -3,6; 2,8; 13,4; 19,5; 21,3; 25,0; 34,2; 38,8; 72,2, 170,6; δ_{Te} (157,79 MHz, CDCl_3 , Ph_2Te_2) 270,15; EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{TeNa}$ 325,0423 [M+Na], encontrado 325,0427 [M+Na]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +18$ ($c = 1,0$ CH_2Cl_2 98% e.e.); CG-quiral [Coluna Supelco[®] Beta DEX 110 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), Gás de Arraste: H_2 , Temperatura do Injetor: 275 °C, Temperatura do Detector: 275 °C, Pressão: 100 kPa, Método: T_{i} 60 °C - 5 °C/min - T_{f} 190 °C (50 min)] t_{R} : (**39a**) 22,63 min e (**39b**) ou (**ent-39a**) 22,09 min.

3.3.3. Procedimento geral para tosilação de álcoois primários – Preparação de 40, 41 e 44

Em um balão de 25 mL munido de agitação magnética e funil de adição de líquidos, adicionou-se 1-nonanol (3 mmol; 0,43 g), ou 1,5-pentanodiol (3 mmol; 0,31 g), ou (*E*)-non-6-en-1-ol (**47**) (3 mmol; 0,43 g) e 6 mL de diclorometano, a solução resultante foi resfriada a 0 °C e então uma solução de cloreto de tosila (4,5 mmol; 0,86 g) em 6 mL de piridina, foi adicionada durante 1 hora, a temperatura constante. Após a total adição, o meio foi aquecido à temperatura ambiente e mantido sob agitação por 2 a 10 horas. Então adicionamos 30 mL de água e agitamos a mistura por 20 minutos. A mistura foi extraída e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de sulfato de cobre (II) (4 x 20 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL). A fase aquosa combinada foi lavada com éter etílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, a mistura foi filtrada e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1), para os compostos **40** e **44**. O tosilato **41** foi purificado por recristalização em hexano.

4-metilbenzenosulfonato de nonila (40): (rendimento, 87%, 2,59 g); líquido viscoso incolor; δ_H (200 MHz, $CDCl_3$) 0,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H); 1,22-1,32 (m, 12H); 1,56-1,68 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 4,01 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 7,32-7,36 (m, 2H); 7,77-7,81 (m, 2H); δ_C (50 MHz, $CDCl_3$) 21,4; 22,5; 25,1; 28,6; 28,7; 29,0; 29,1; 31,6; 70,6; 127,7; 129,7; 133,0; 144,5; CG-MS m/z (intensidade relativa) 298 (M^+ , 1); 173 (33); 155 (19); 126 (18); 98 (16); 91 (39); 83 (18); 69 (45); 55 (100); CAS [67334-34-3].

4-metilbenzenosulfonato de 5-(metileno-*p*-tolilsulfiniloxi)pentila (41): (rendimento, 88%, 0,77 g); sólido branco; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,29-1,40 (m, 2H); 1,56-1,65 (m, 4H); 2,45 (s, 6H); 3,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H); 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) 21,6; 28,1; 69,9; 127,8; 129,8; 132,9; 144,8; P.F.: 77,3 - 77,4 °C; CAS [24293-28-5].

4-metilbenzenosulfonato de (*E*)-non-6-enila (44): (rendimento, 79%, 0,70 g); líquido incolor; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,27-1,34 (m, 4H); 1,59-1,68 (m, 2H); 1,89-2,04 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 4,02 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 5,27-5,46 (m, 2H); 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) 13,9; 21,6; 24,8; 25,6; 28,7; 28,9; 32,2; 70,6; 127,9; 128,6; 129,8; 132,4; 133,3; 144,6; CG-MS m/z (intensidade relativa) 296 (M^+ , <1); 173 (7); 155 (9); 124

(58); 107 (4); 95 (85); 91 (57); 82 (95); 68 (100); 55 (32); 41 (60); I.V. cm^{-1} (filme) 2932; 1598; 1461; 1361; 1176; 1098; 965; 815; 664; CAS [86548-29-0].

3.3.4. Procedimento para troca Te/Li – Formação de **37c** e transmetalção para o organocuprato de ordem superior **37d** – Procedimento geral para preparação dos feromônios de *C. pisi*, *D. mulleri* e *M. destructor* (**30**, **30a**, **31**, **33** e **34**)

Em um balão de duas bocas com capacidade para 25 mL, seco, sob atmosfera de nitrogênio e munido de agitação magnética foi adicionado o hidróxi-telureto **37a** (4 mmol; 1,03 g) e 8 mL de THF anidro, a solução foi resfriada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se ⁿButil-lítio ($1,9\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ solução em hexano; 8 mmol; 4,2 mL). Em outro balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética, flambado e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado cianeto de cobre (I) (179 mg; 2 mmol) e suspenso em 6 mL de THF anidro. A mistura foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o conteúdo do outro balão, di-ânion **37c**, foi canulado. A mistura resultante foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, por vinte minutos ou até consumo do sal e formação de uma solução amarela. Então, nessa temperatura, adicionou-se lentamente o tosilato **40** (1 mmol; 0,29 g) em 1 mL de THF, a mistura foi mantida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 5 horas e retirada do banho de resfriamento após consumo do tosilato. A reação foi extraída com 30 mL de uma solução aquosa composta por soluções de NH_4Cl : NH_4OH (3:1, v:v), a fase aquosa foi lavada com (3 x 20 mL) de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, a mistura foi filtrada e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura hexano / acetato de etila (9:1).

Observações:

- No caso da preparação de **31**, a quantidade dos reagentes para formação de **37d**, foram dobradas, pois tratava-se de uma dupla alquilação;
- As purificações de todos os feromônios foram realizadas utilizando-se sempre o mesmo eluente;
- Quando foi o caso, com o bruto reacional concentrado realizou-se a acetilação utilizando dez equivalentes de anidrido acético em relação a massa bruta, utilizando-se 5 mL de piridina como solvente.

Acetato de (2S)-tridecanoíla (30a): (rendimento, 0,19 g, 80%); líquido incolor; δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 0,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,26-1,60 (m, 20H); 2,02 (s, 3H); 4,88 (sext, $J = 6,3$ Hz, 1H); δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) 14,1; 19,9; 21,3; 22,7; 25,4; 29,3; 29,4; 29,5; 29,55; 29,6; 31,9; 35,9; 71,0; 170,7; CG-MS m/z (intensidade relativa) 207 (1); 182 (8); 111 (8); 97 (16); 87 (21); 83 (15); 71 (10); 69 (20); 57 (20); 43 (100); I.V. cm^{-1} (filme) 2926; 2855; 1734; 1464; 1372; 1244; 1022; $[\alpha]_D^{20} +4,5$ ($c = 1,0$ Hexano 99% e.e.); CAS [120876-13-3].

Acetato de tridecanoíla (30): mesmas características físico-químicas e mesmos dados espectroscópicos de **30a**, com exceção da análise polarimétrica que não apresenta desvio, pois o composto trata-se de uma mistura racêmica; CAS [41015-28-5].

Diacetato de (2S,12S)-tridecano-2,12-diíla (31): (rendimento, 0,19 g, 64%); líquido incolor; δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 1,21 (d, $J = 6$ Hz, 6H); 1,24-1,39 (m, 14H); 1,42-1,49 (m, 2H); 1,53-1,63 (m, 2H); 2,02 (s, 6H); 4,87 (sext, $J = 6$ Hz, 2H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 19,9; 21,4; 25,4; 29,4; 29,5; 35,9; 71,0; 170,7; CG-MS m/z (intensidade relativa) 300 (M^+ , <1); 257 (3); 197 (1); 180 (5); 138 (5); 110 (2); 96 (15); 87 (10); 68 (2); 55 (4); 43 (100); $[\alpha]_D^{20} +2,0$ ($c = 1,2$ $CHCl_3$ 99% e.e.); CAS [228550-82-1].

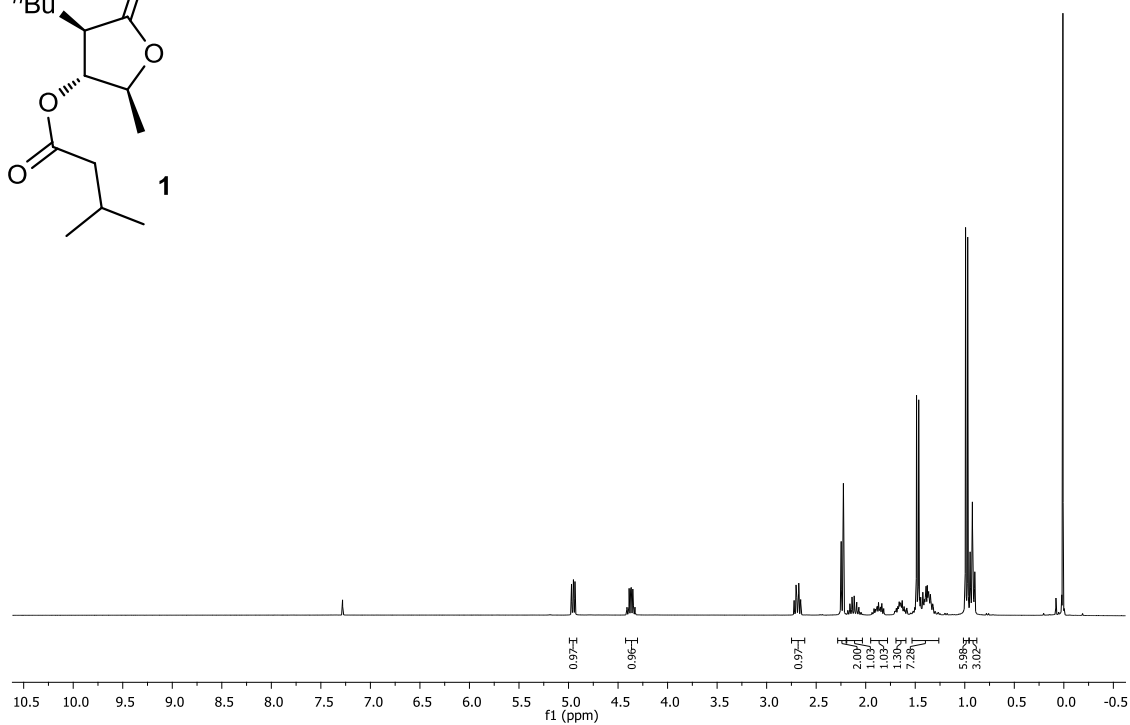
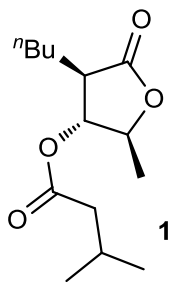
(S,E)-tridec-10-en-2-ol (33): (rendimento, 0,15 g, 76%); líquido incolor; δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,19 (d, $J = 6$ Hz, 3H); 1,29-1,47 (m, 12H); 1,95-2,02 (m, 4 H); 3,79 (sext, $J = 6$ Hz, 1H); 5,37 (dt, $J = 15, 5,5$, Hz, 1H); 5,47 (dt, $J = 15, 5,5$, Hz, 1H); δ_C (125 MHz, $CDCl_3$) 13,9; 23,5; 25,6; 25,8; 29,1; 29,5; 29,6; 29,7; 32,5; 39,4; 68,2; 129,3; 131,9; CG-MS m/z (intensidade relativa) 198 (M^+ , 2); 180 (4) 151 (2); 138 (6); 109 (16); 95 (42); 82 (78); 68 (100); 55 (70); 41 (92); I.V. cm^{-1} (filme) 3361; 2963; 2927; 2854; 1461; 1374; 965; $[\alpha]_D^{20} +6,8$ ($c = 1,0$ $CHCl_3$ 99% e.e.); CAS [139343-64-9].

Acetato de (S,E)-tridec-10-en-2-íla (34): (rendimento, 0,11 g, 93%); líquido incolor; δ_H (200 MHz, $CDCl_3$) 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,27-1,42 (m, 12H); 1,92-1,98 (m, 4 H); 2,02 (s, 3H); 4,88 (sext, $J = 6,1$ Hz, 1H); 5,29-5,51 (m, 2H); δ_H (50 MHz, $CDCl_3$) 13,9; 19,9; 21,4; 25,4; 25,6; 29,0; 29,4; 29,6; 29,7; 32,5; 35,9; 71,1; 129,3; 131,9; 170,8; $[\alpha]_D^{22} +0,95$ ($c = 1,02$ $CHCl_3$ 99% e.e.); CAS [134862-25-2].

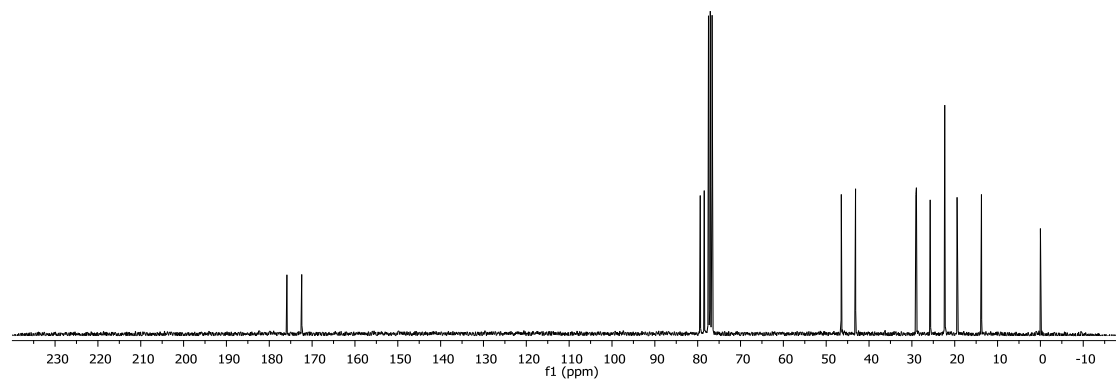
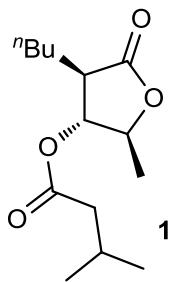
CAPÍTULO IV

Espectros Seleccionados

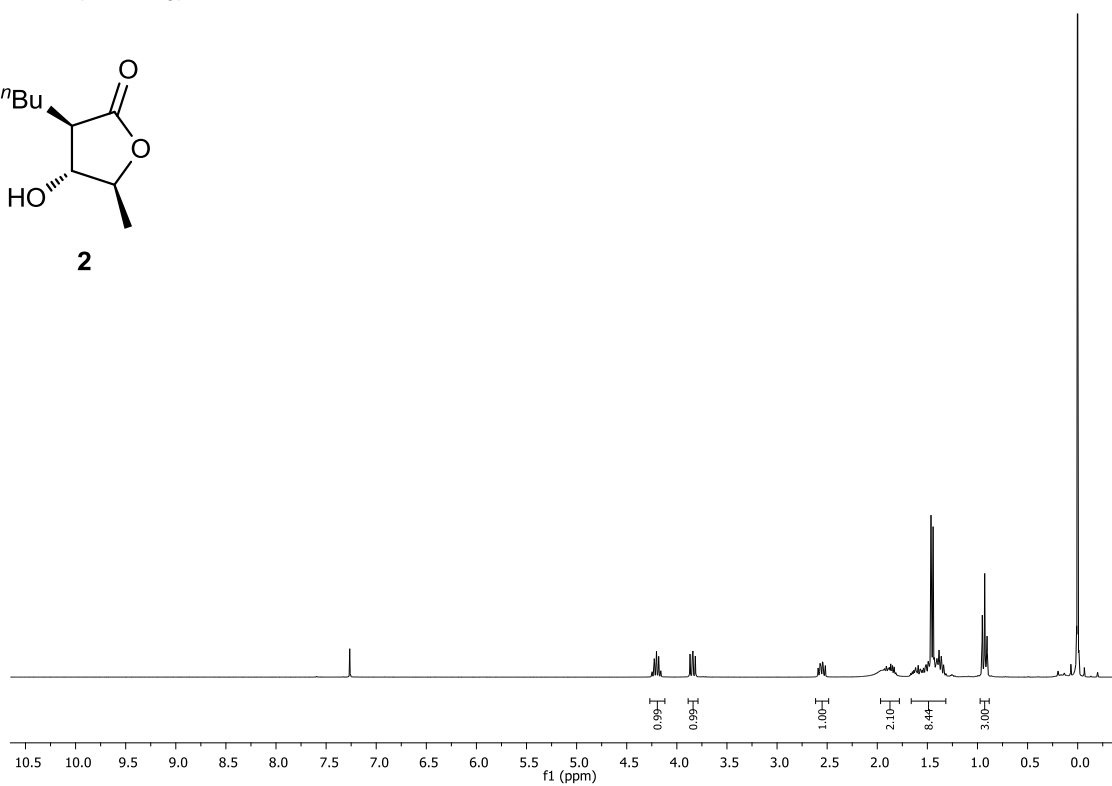
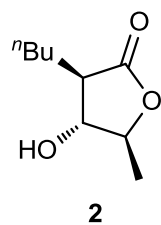
1, ^1H RMN, CDCl_3 , 300 MHz



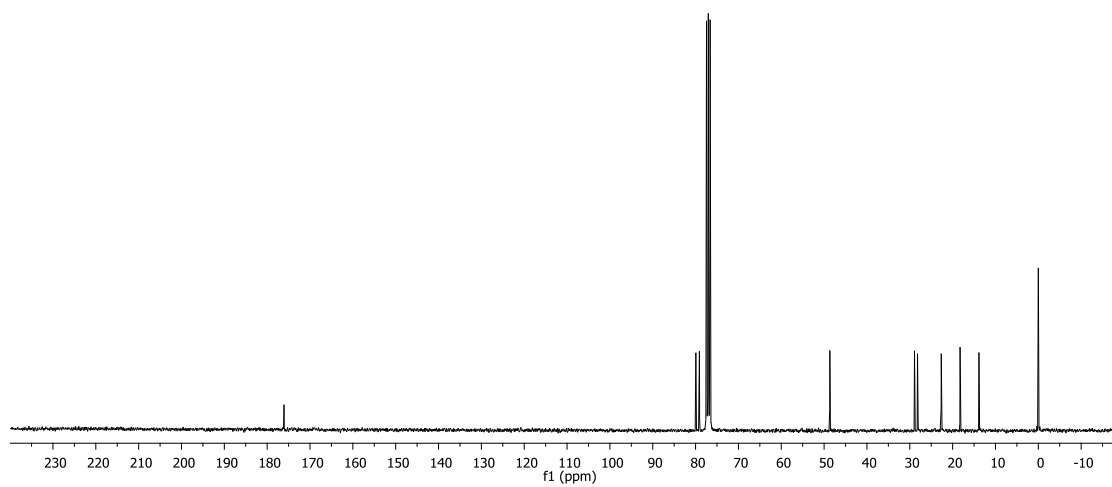
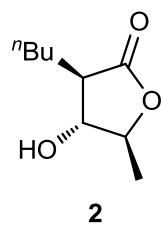
1, ^{13}C RMN, CDCl_3 , 75 MHz

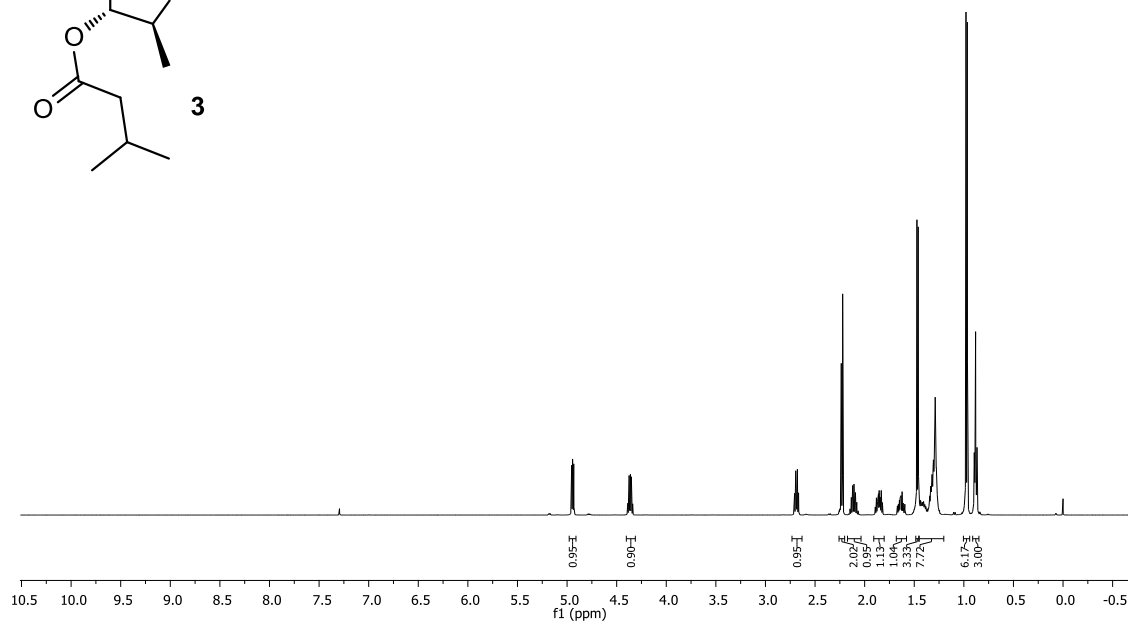
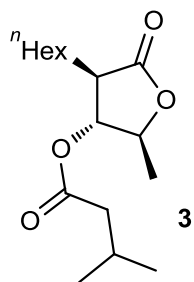
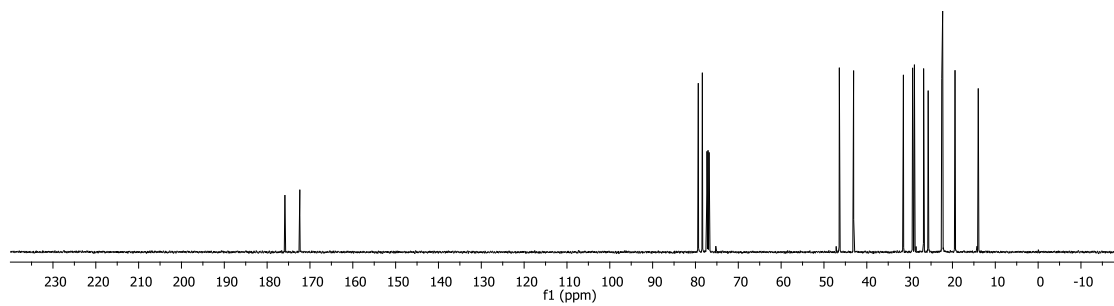
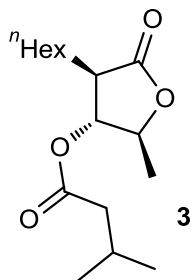


2, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz

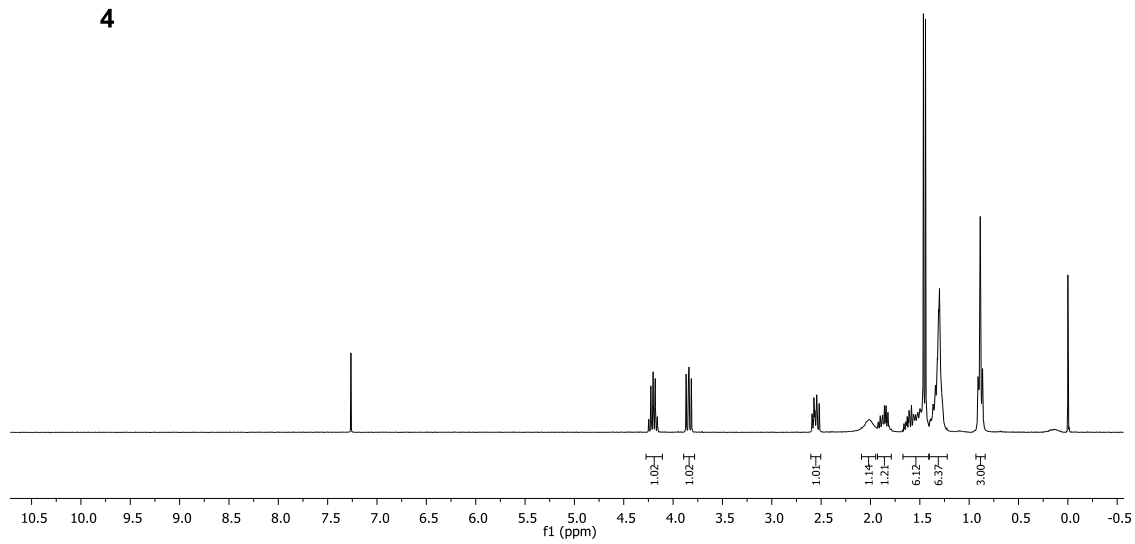
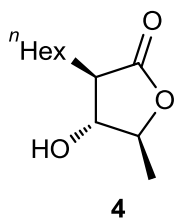


2, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz

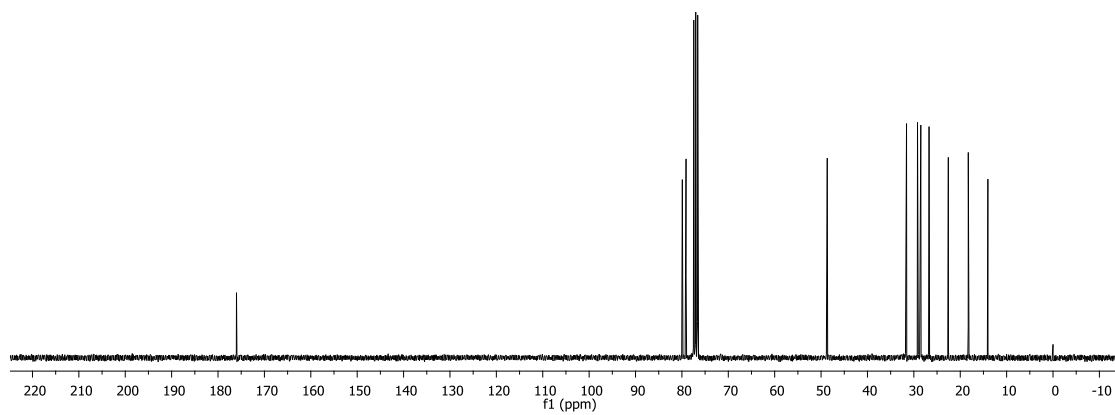
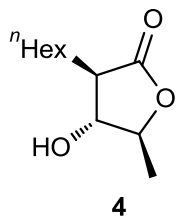


3, ^1H RMN, CDCl_3 , 500 MHz**3**, ^{13}C RMN, CDCl_3 , 125 MHz

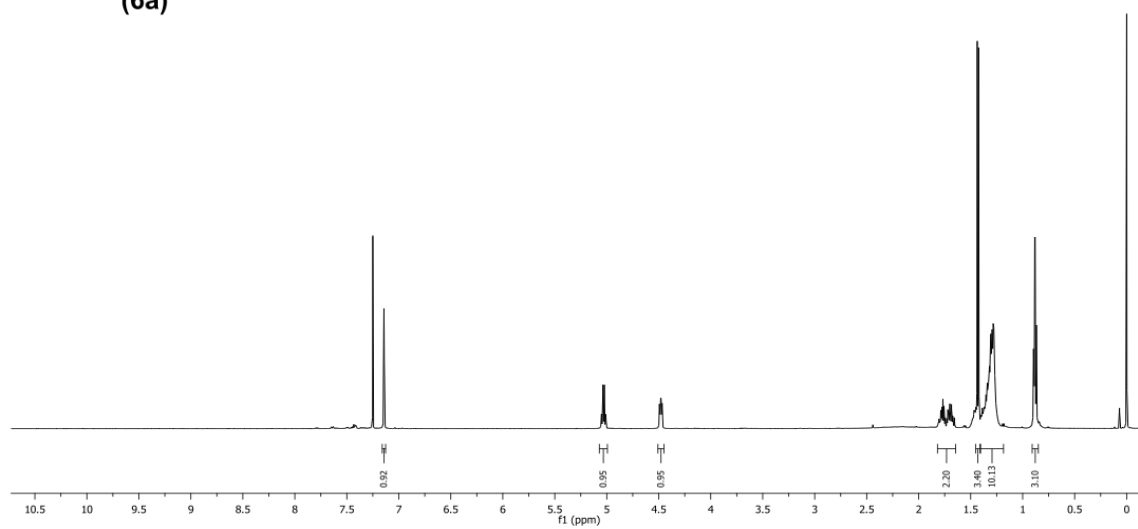
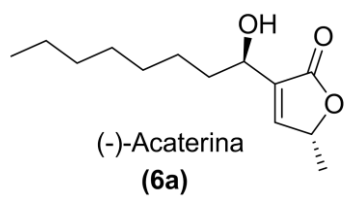
4, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



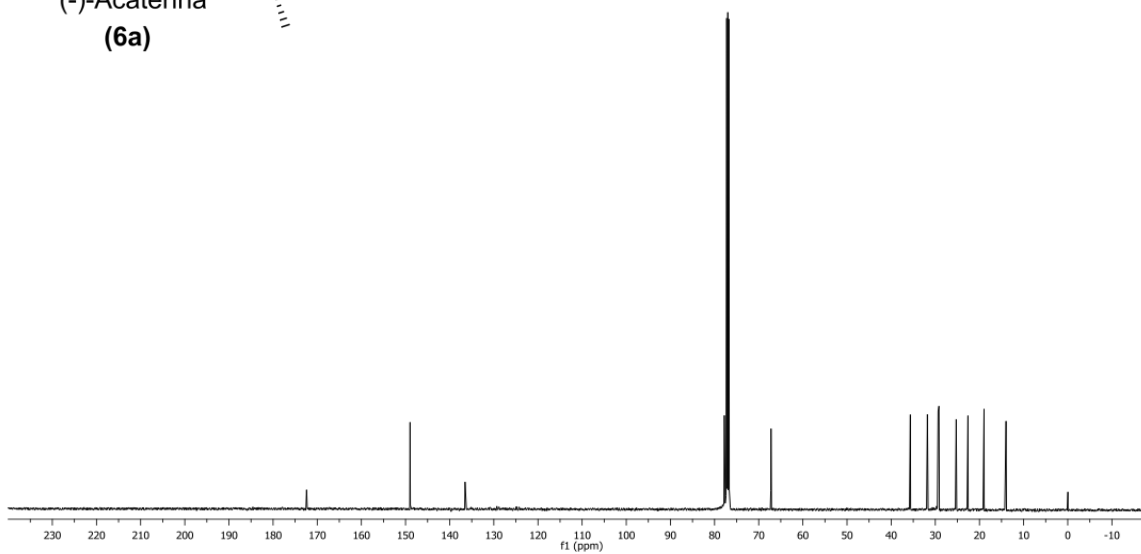
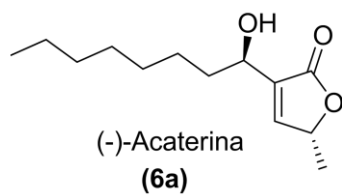
4, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



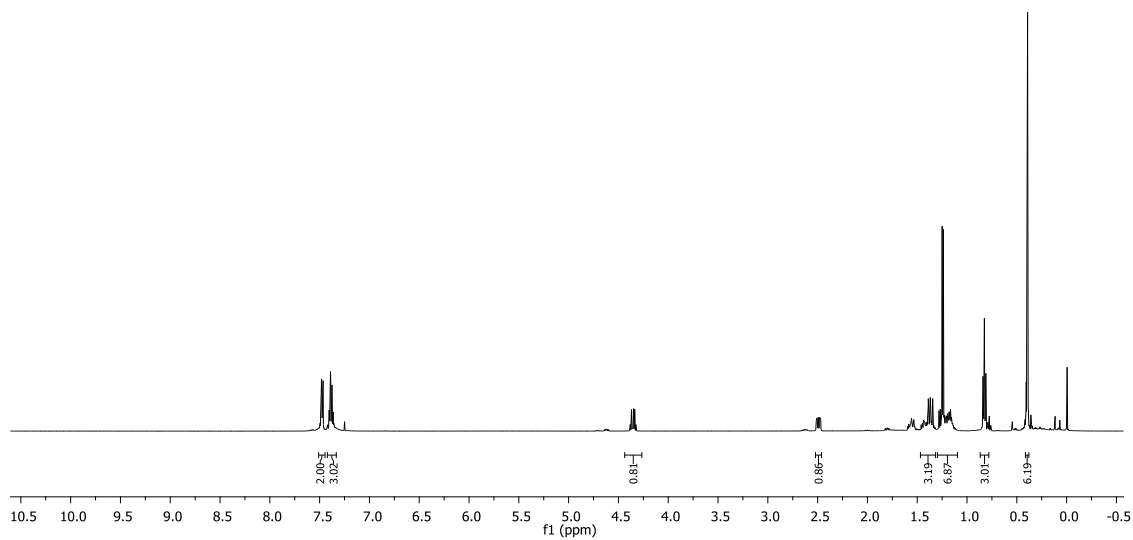
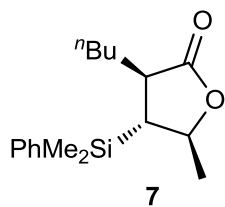
6a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



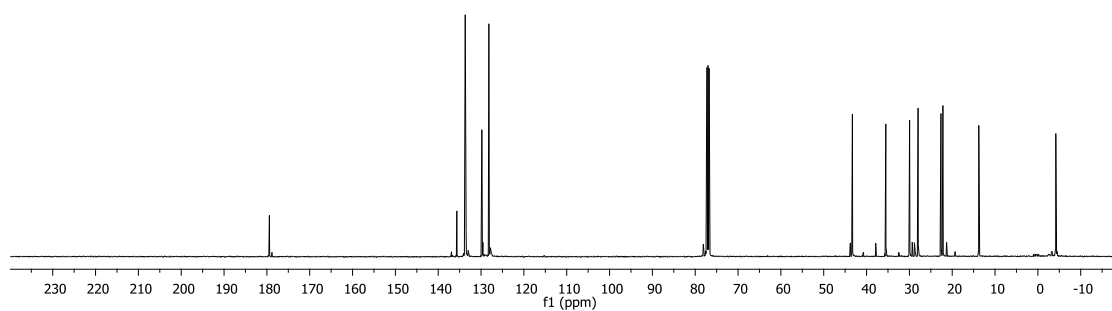
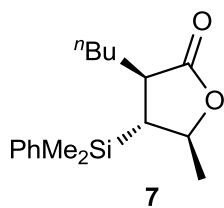
6a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



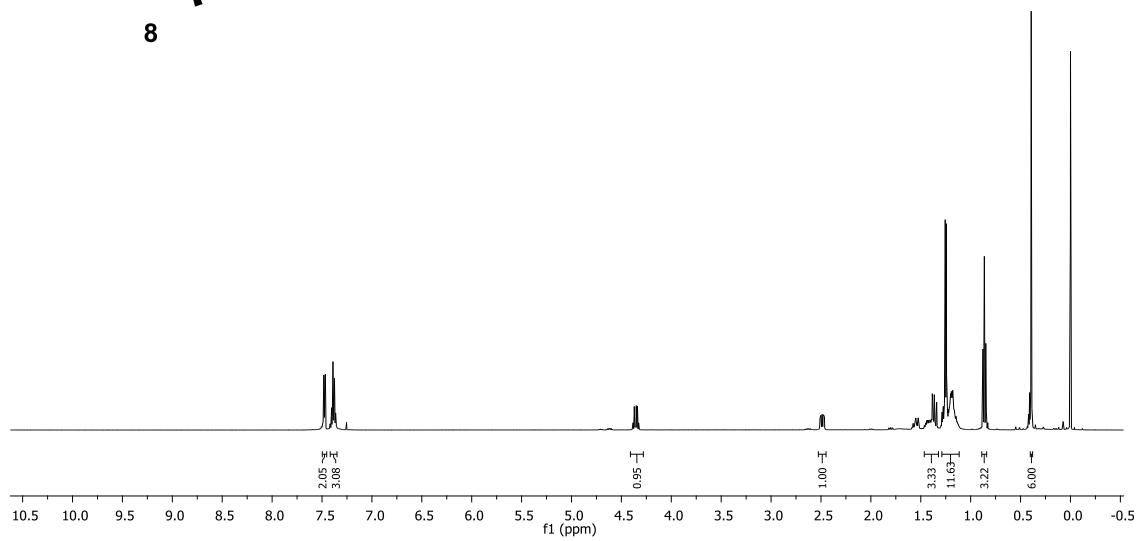
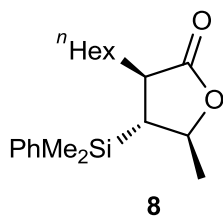
7, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



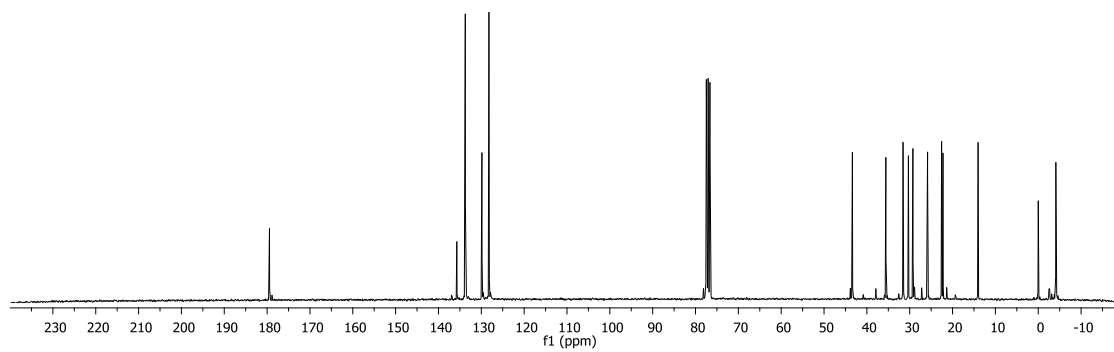
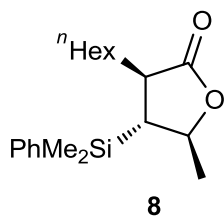
7, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



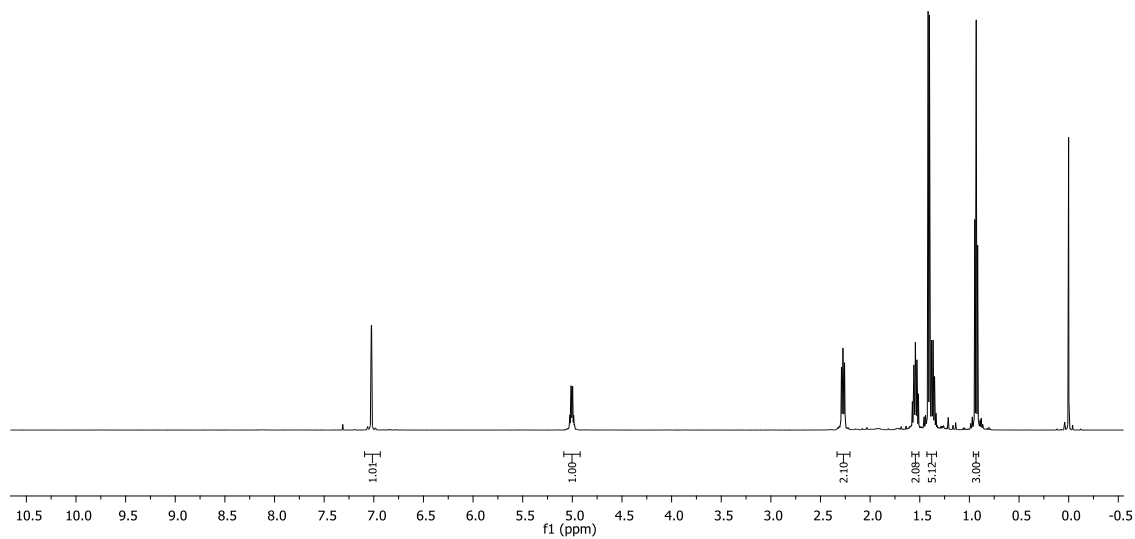
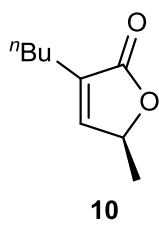
8, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



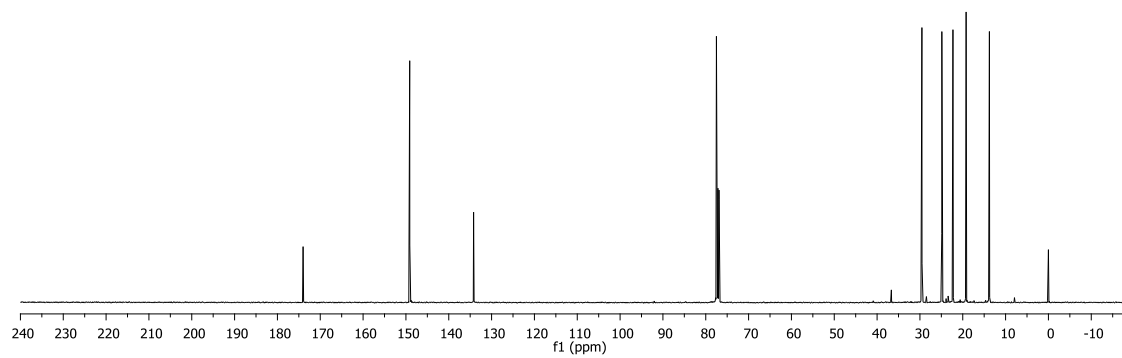
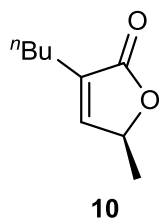
8, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



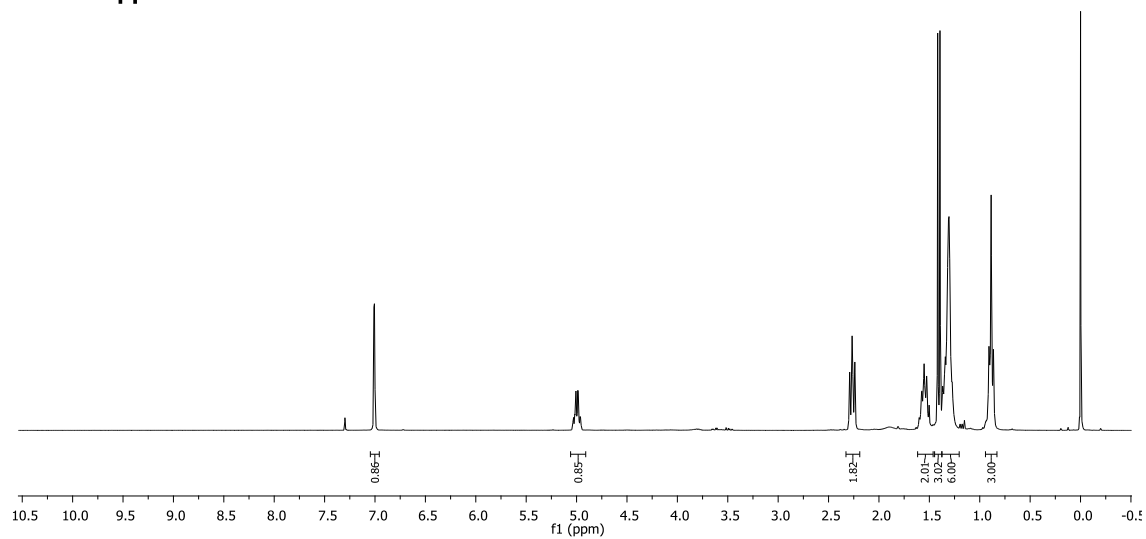
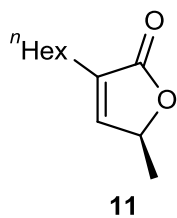
10, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



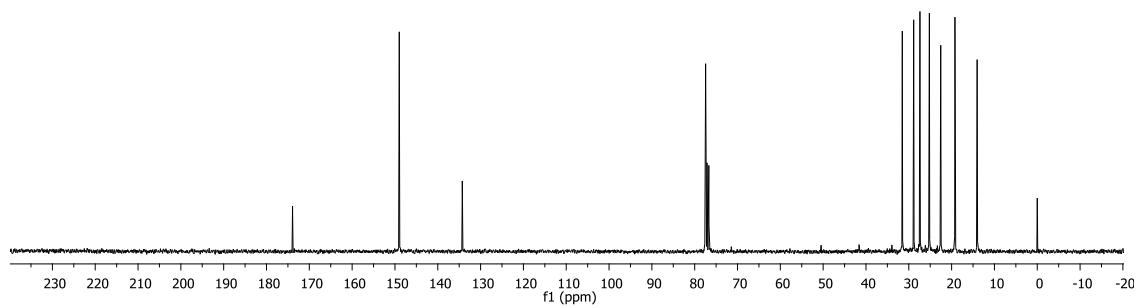
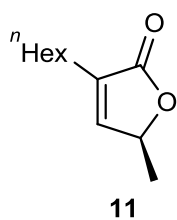
10, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



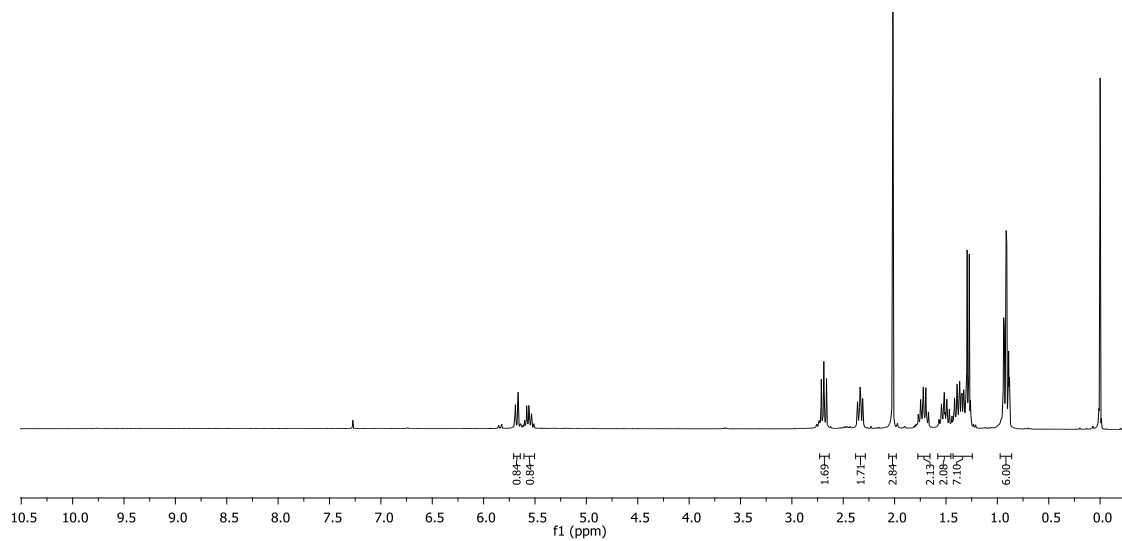
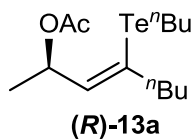
11, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



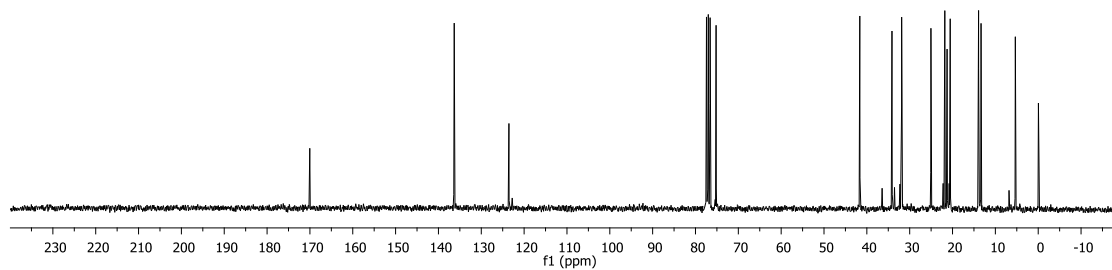
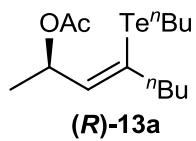
11, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



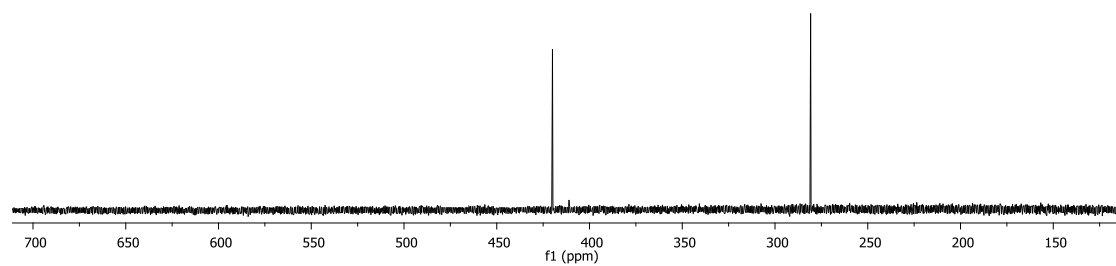
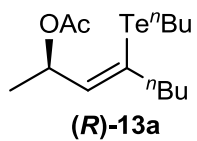
(R)-13a, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



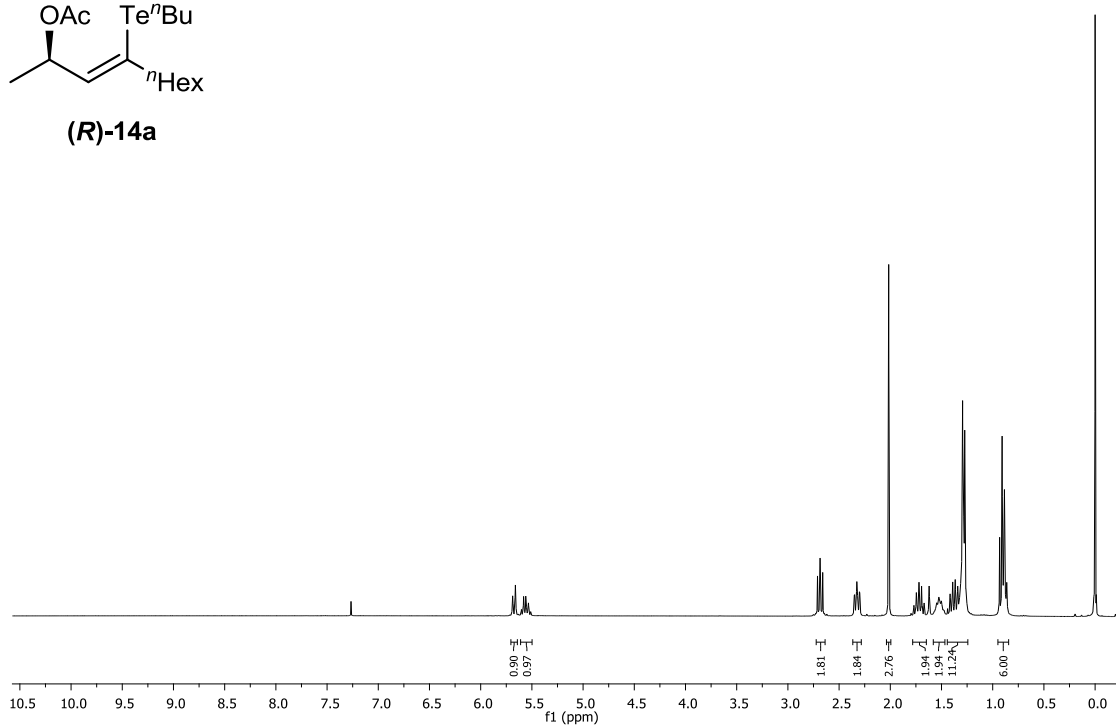
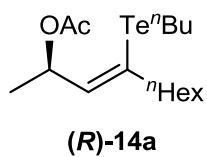
(R)-13a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



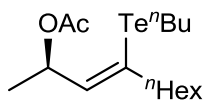
(R)-13a, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



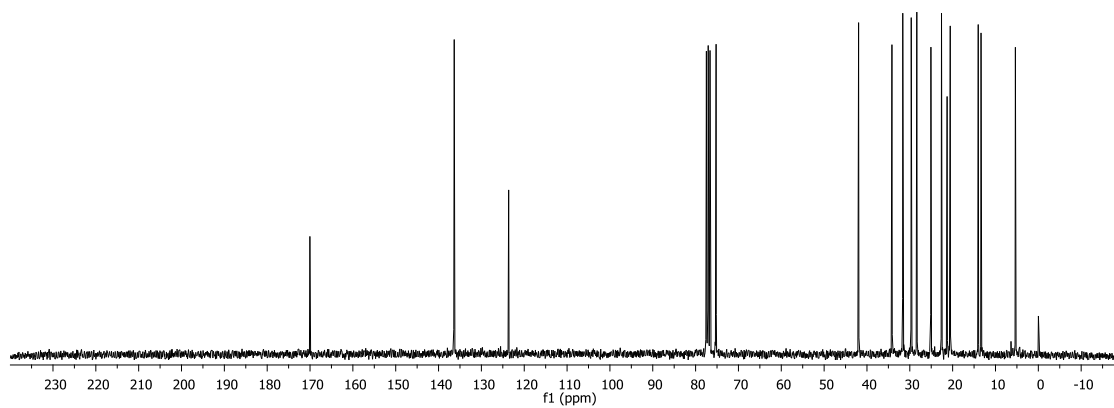
(R)-14a, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



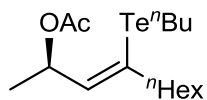
(R)-14a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



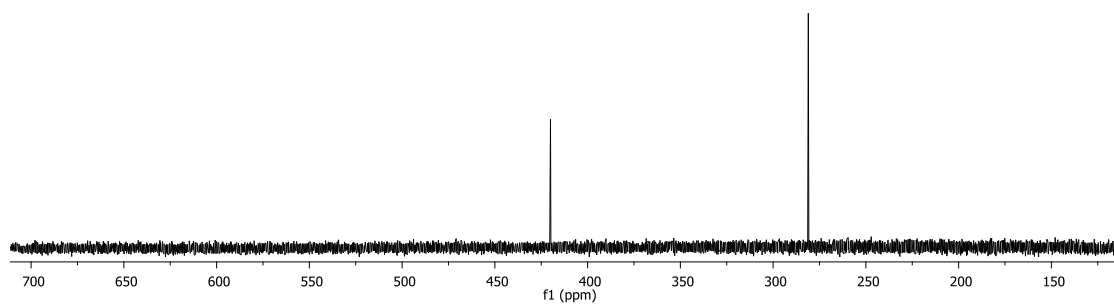
(R)-14a



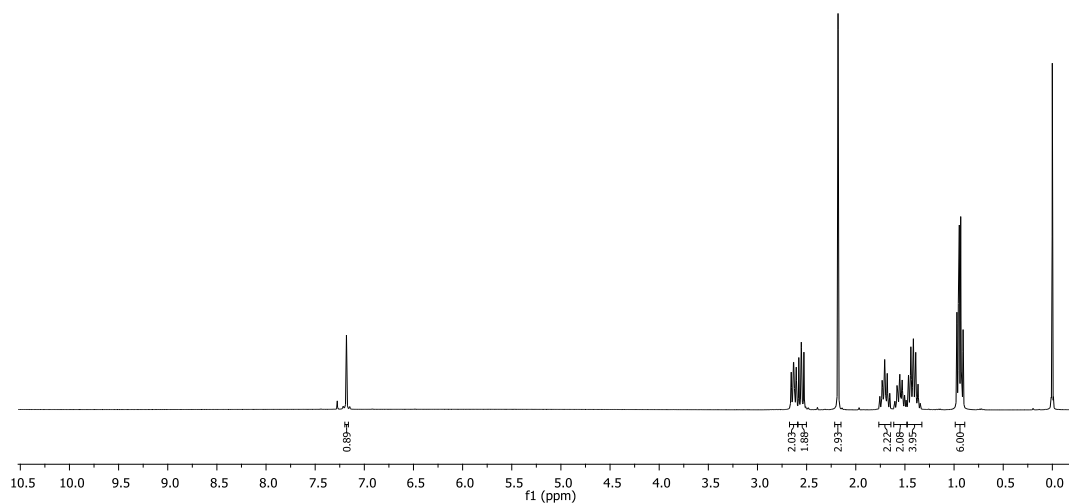
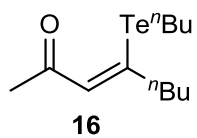
(R)-14a, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



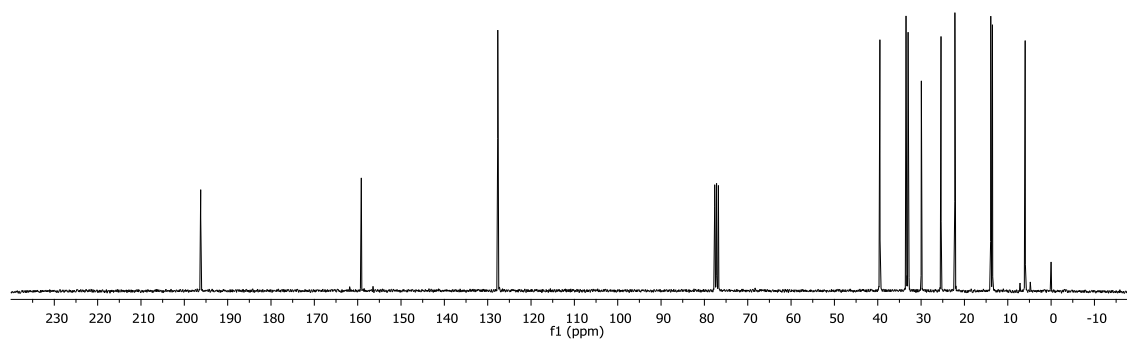
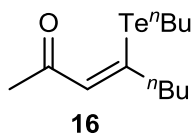
(R)-14a



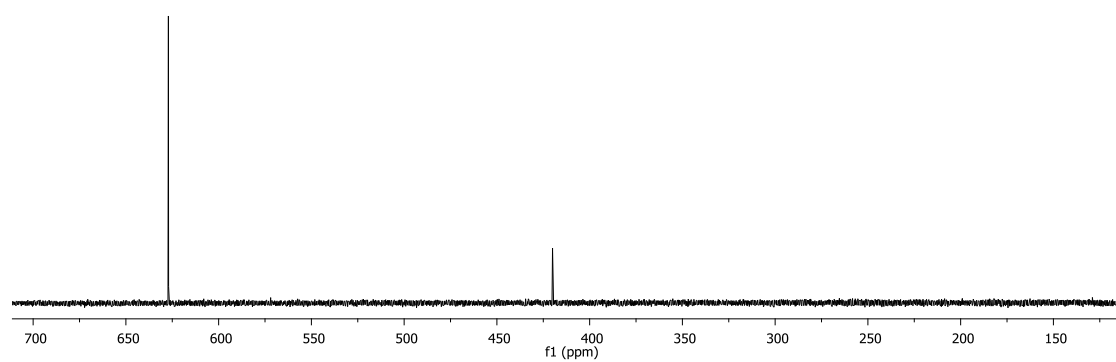
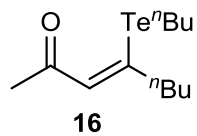
16, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



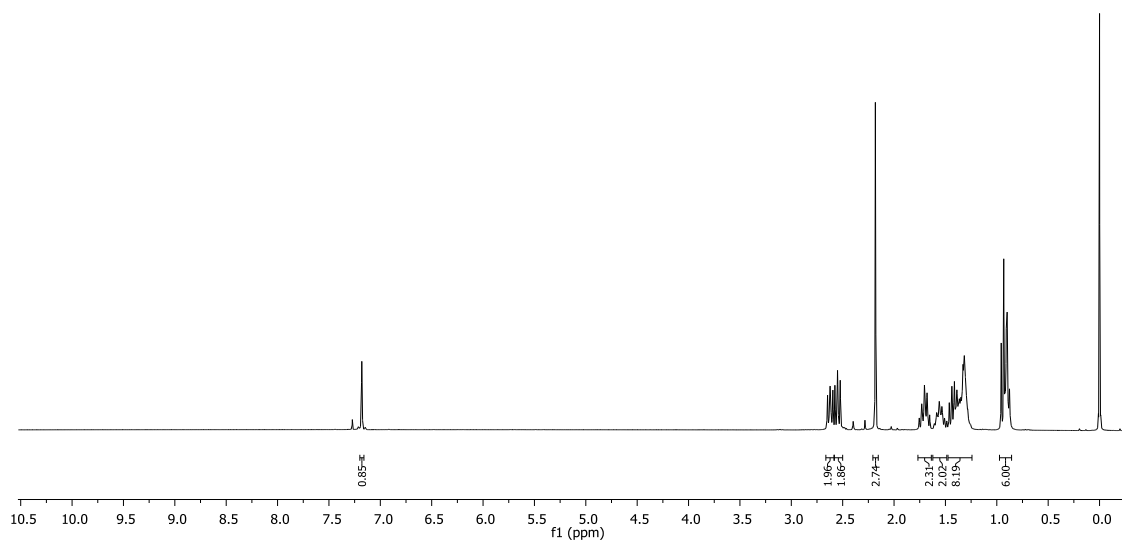
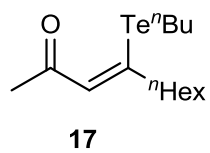
16, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



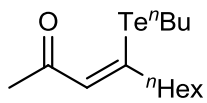
16, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



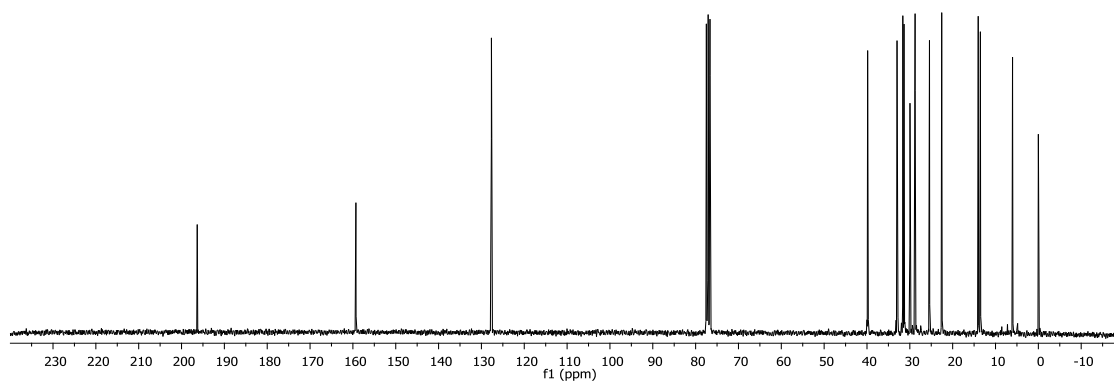
17, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



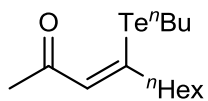
17, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



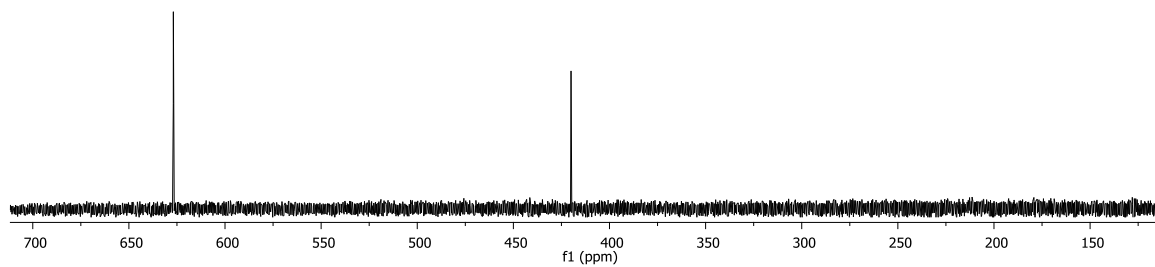
17



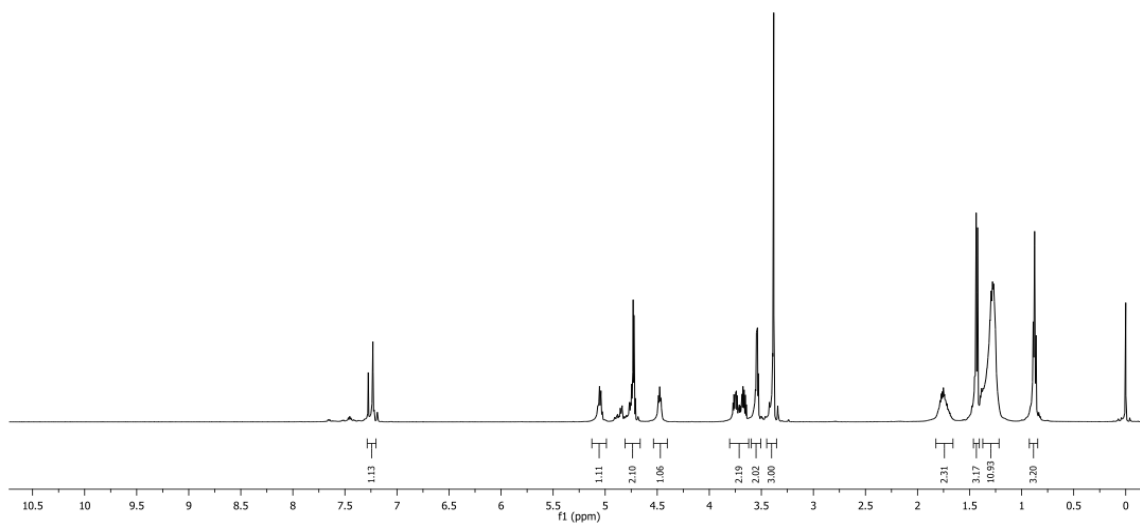
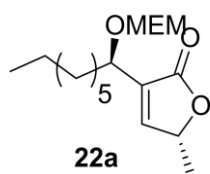
17, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



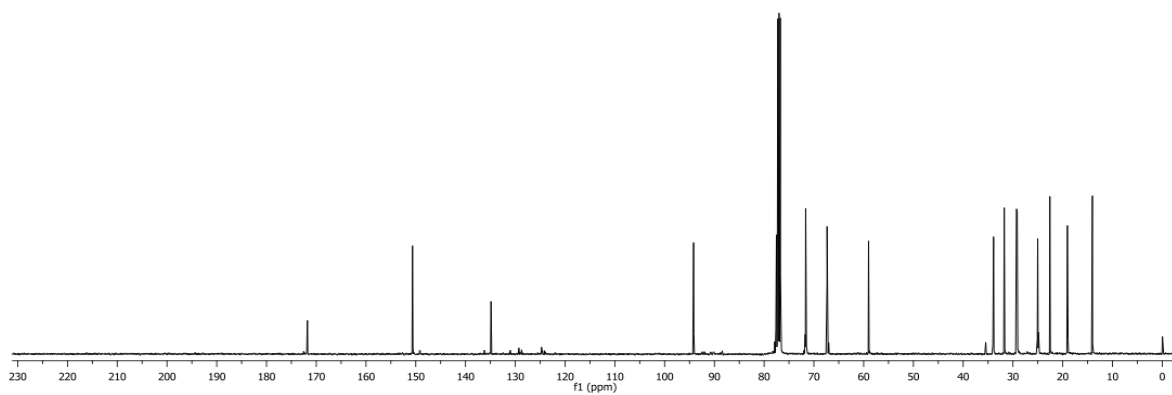
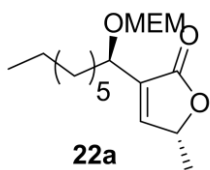
17

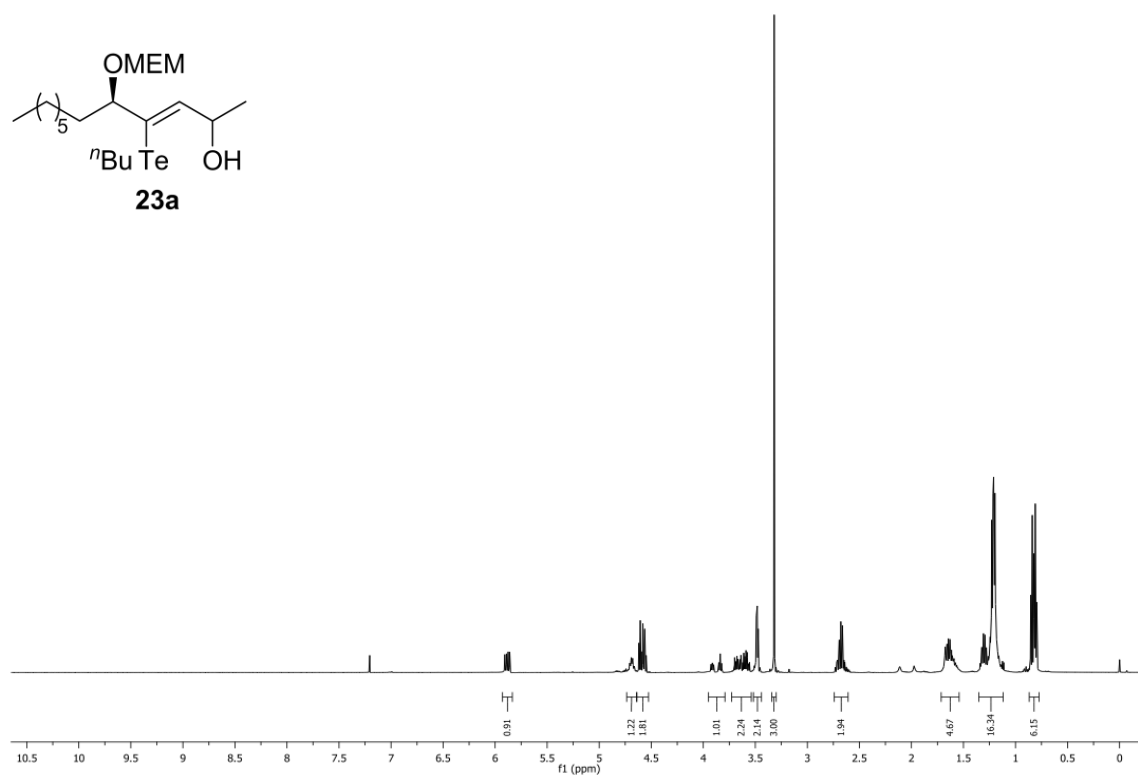
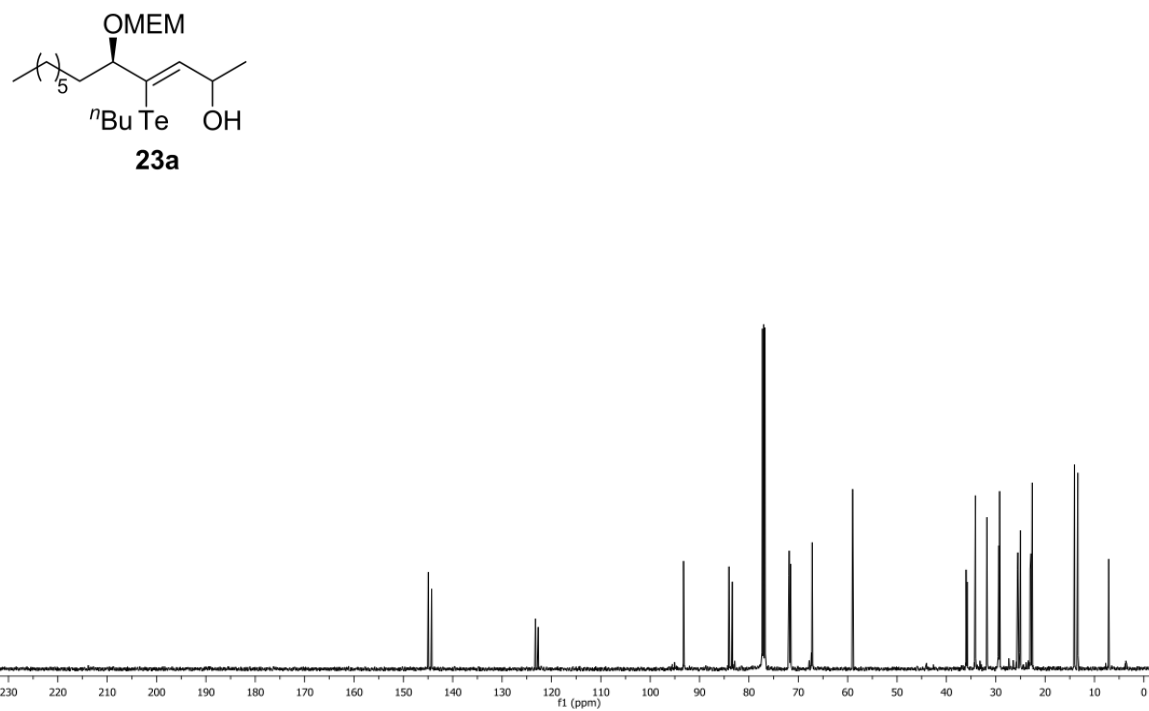


22a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz

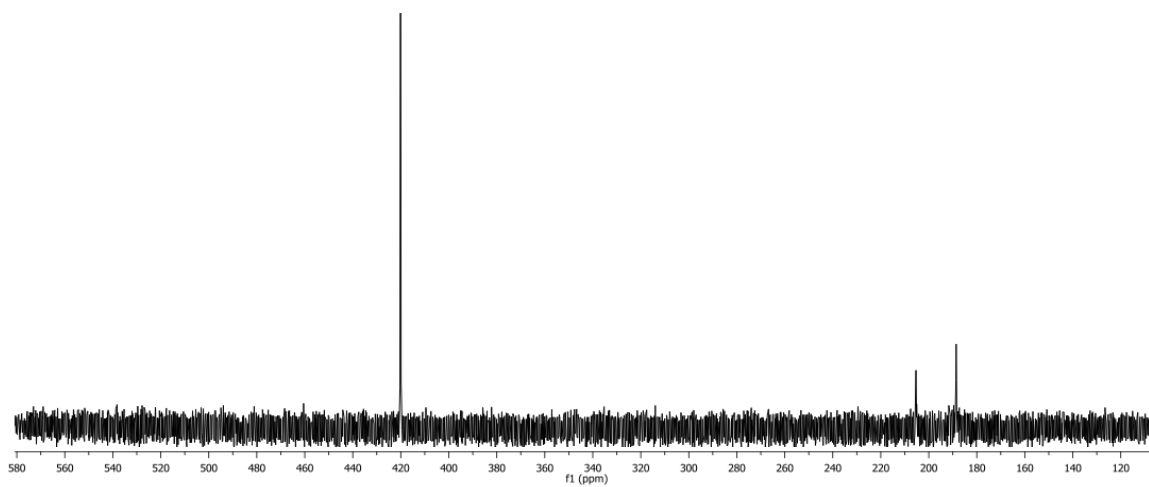
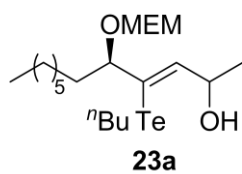


22a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz

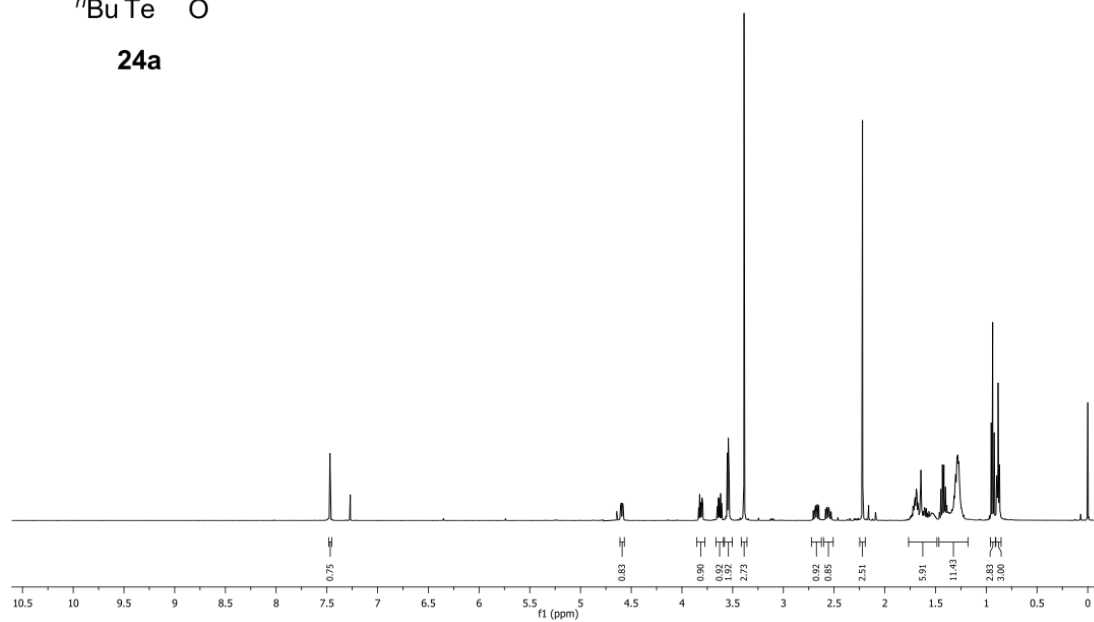
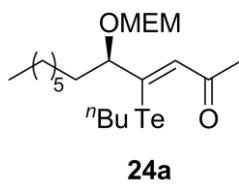


23a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz**23a**, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz

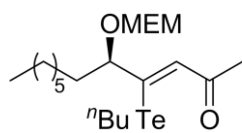
23a, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



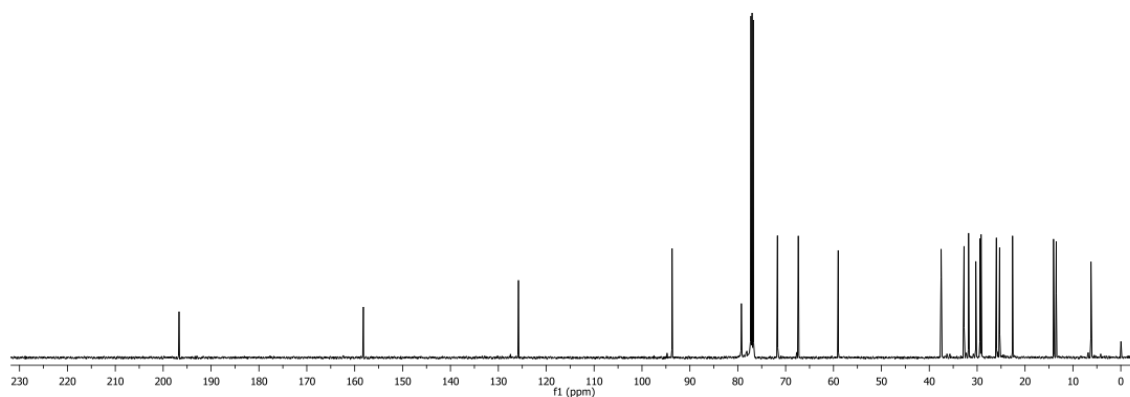
24a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



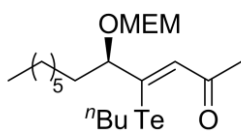
24a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



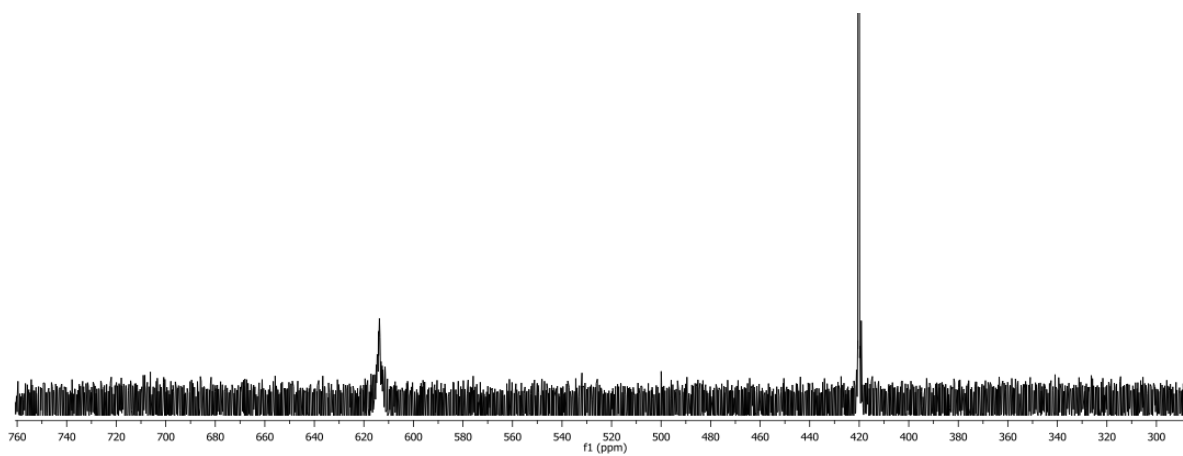
24a



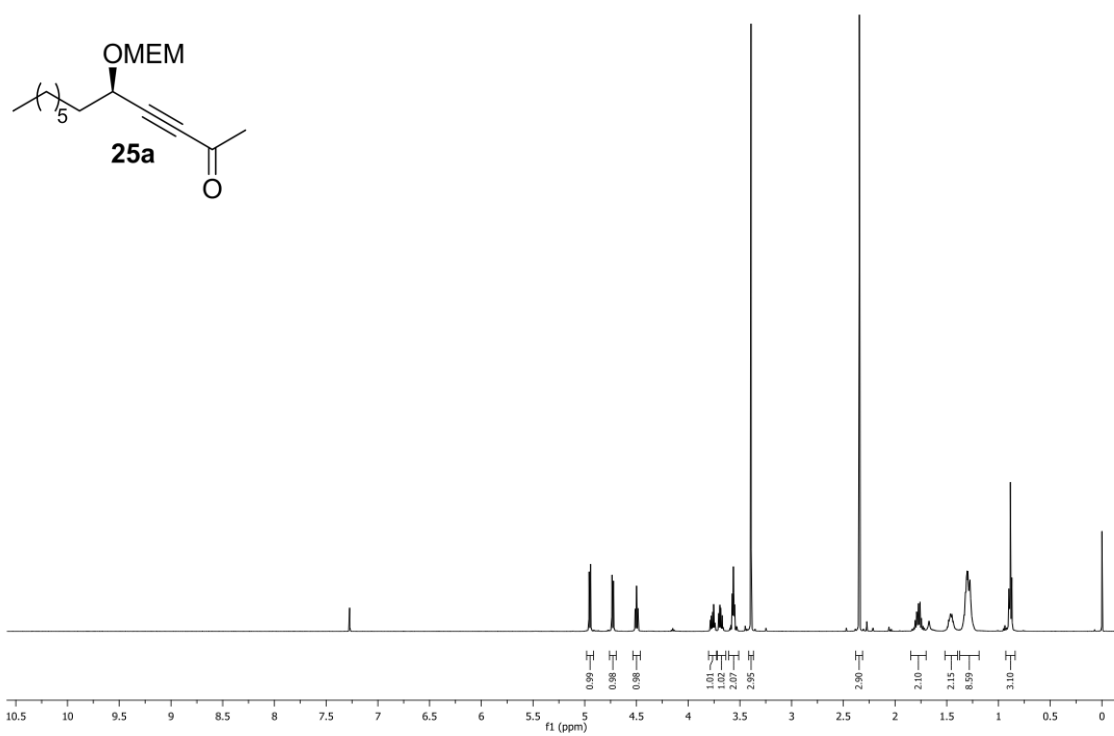
24a, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 157,9 MHz



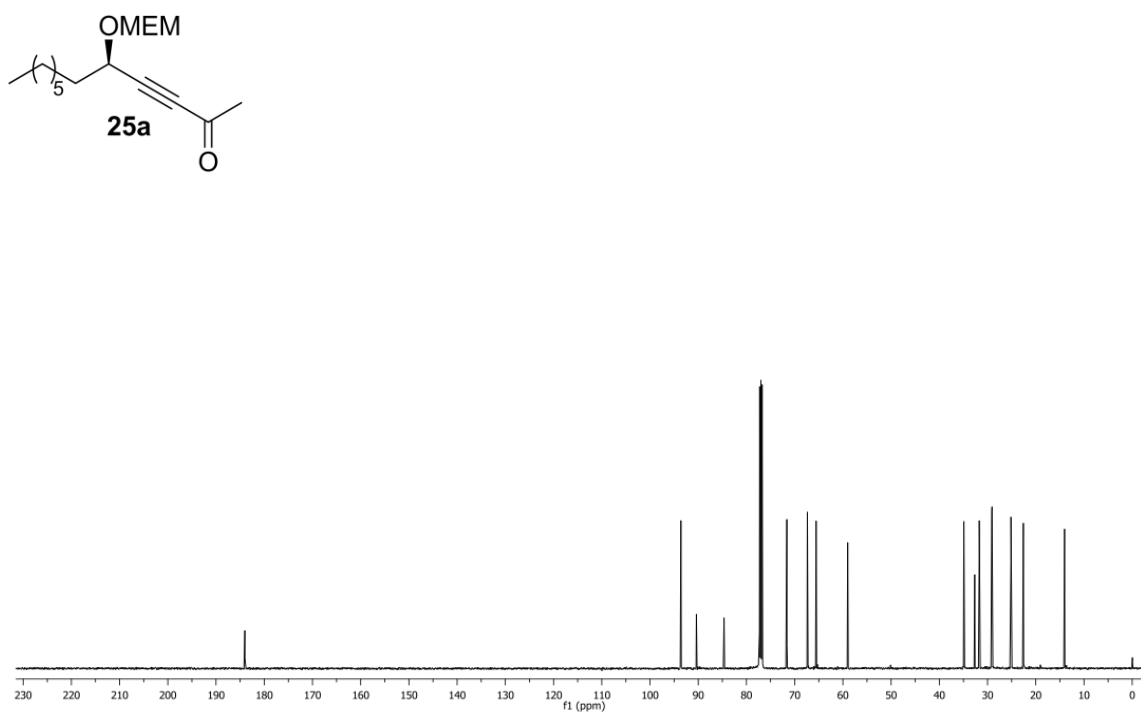
24a



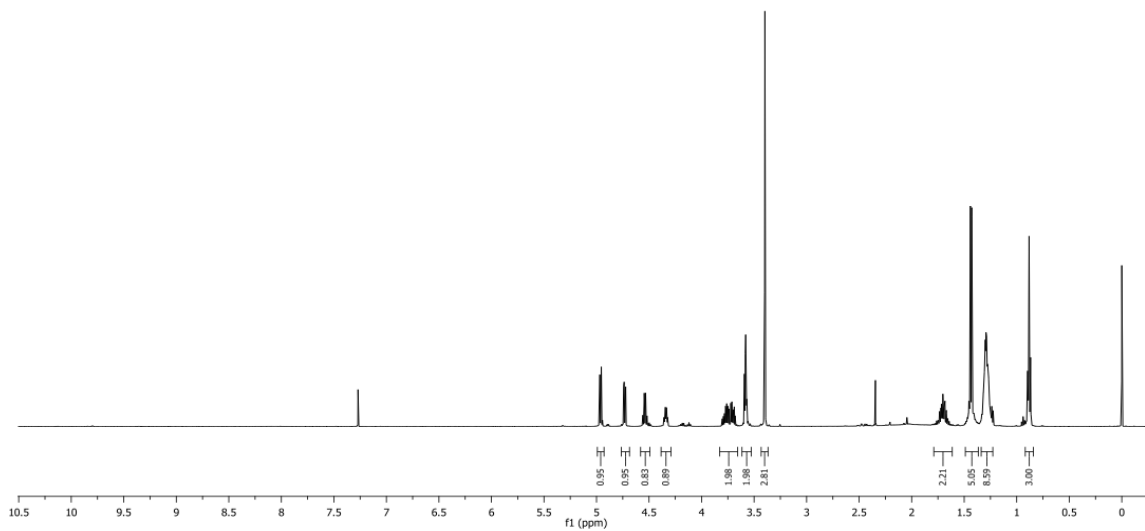
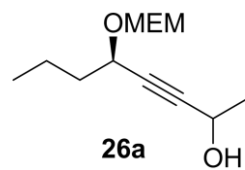
25a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



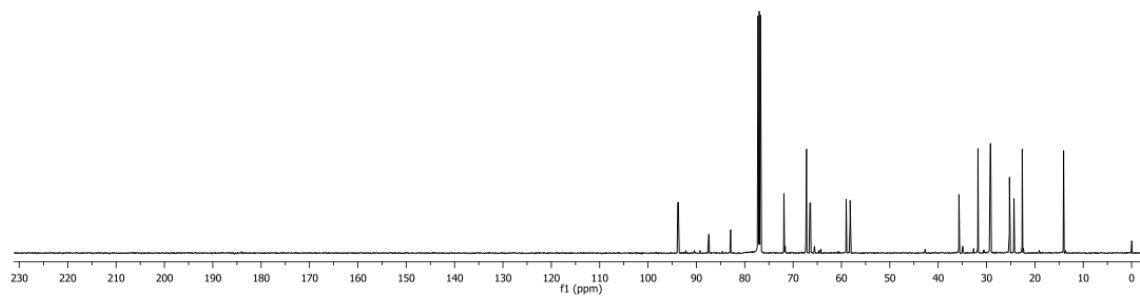
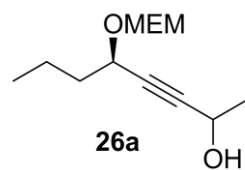
25a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



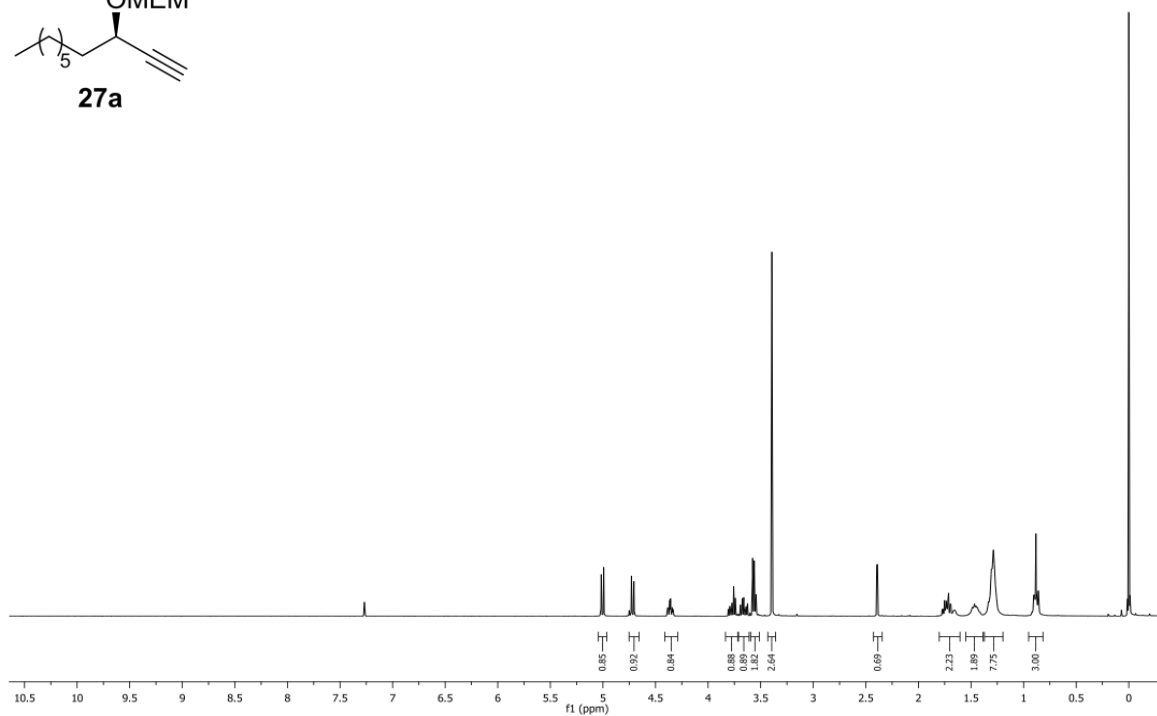
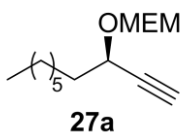
26a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



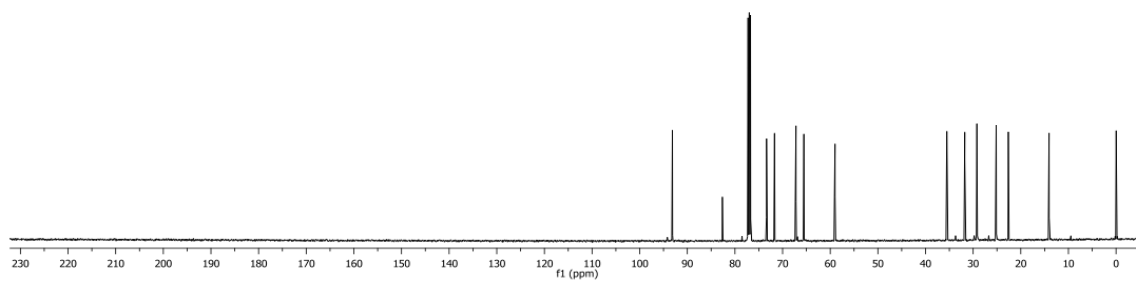
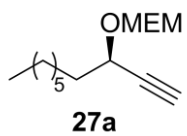
26a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



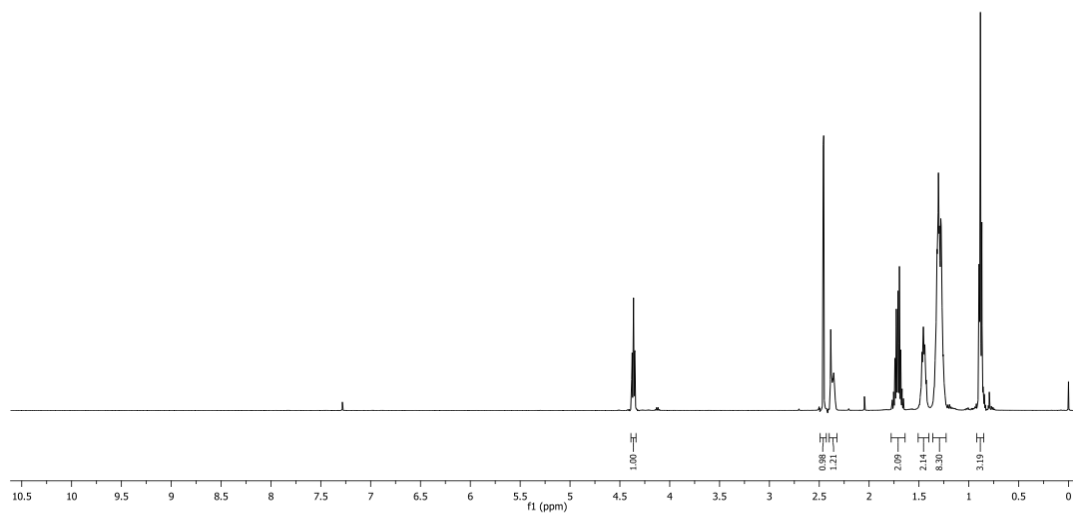
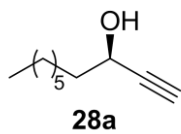
27a, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



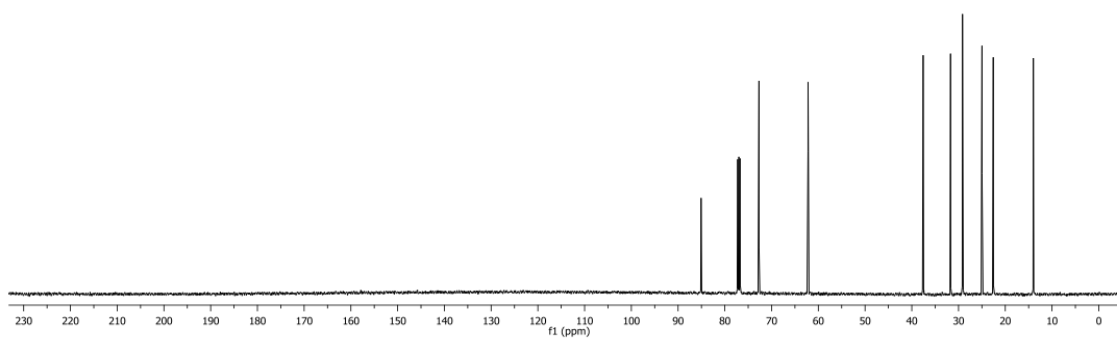
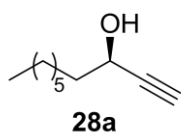
27a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



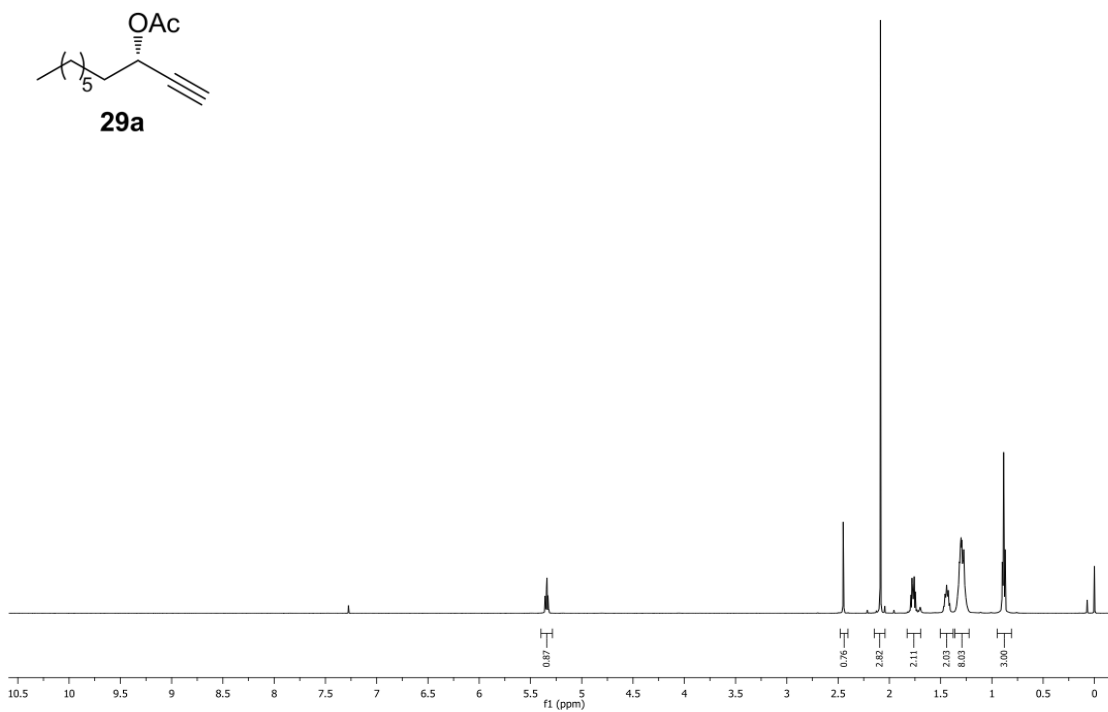
28a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



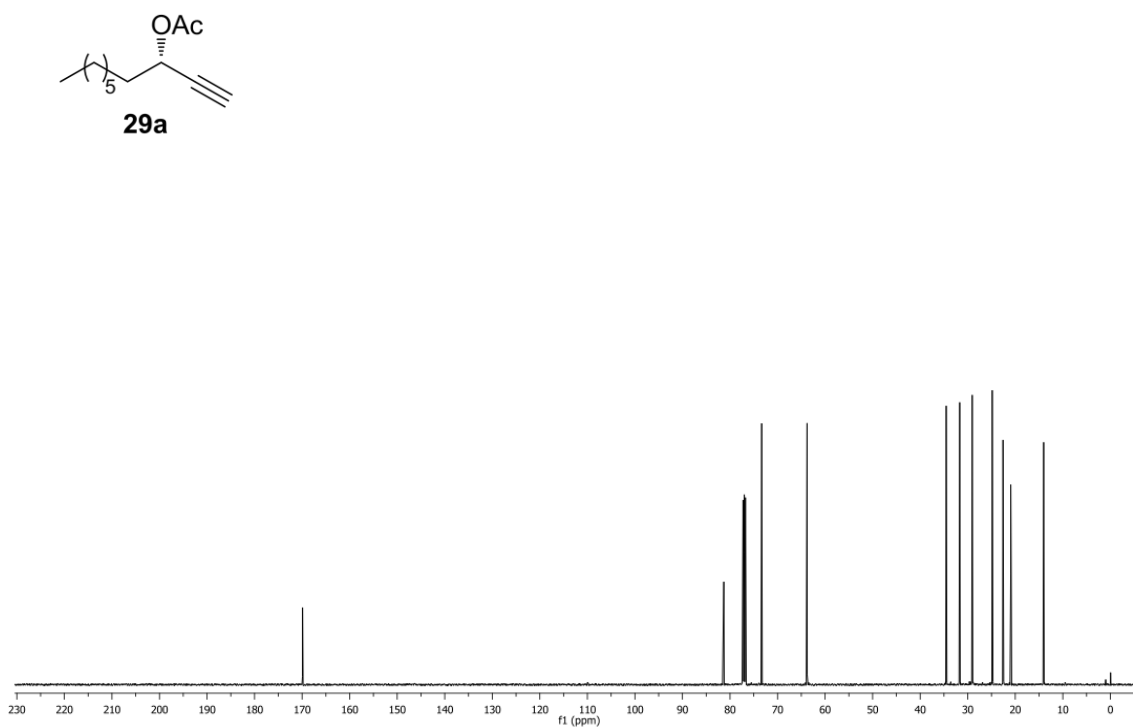
28a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



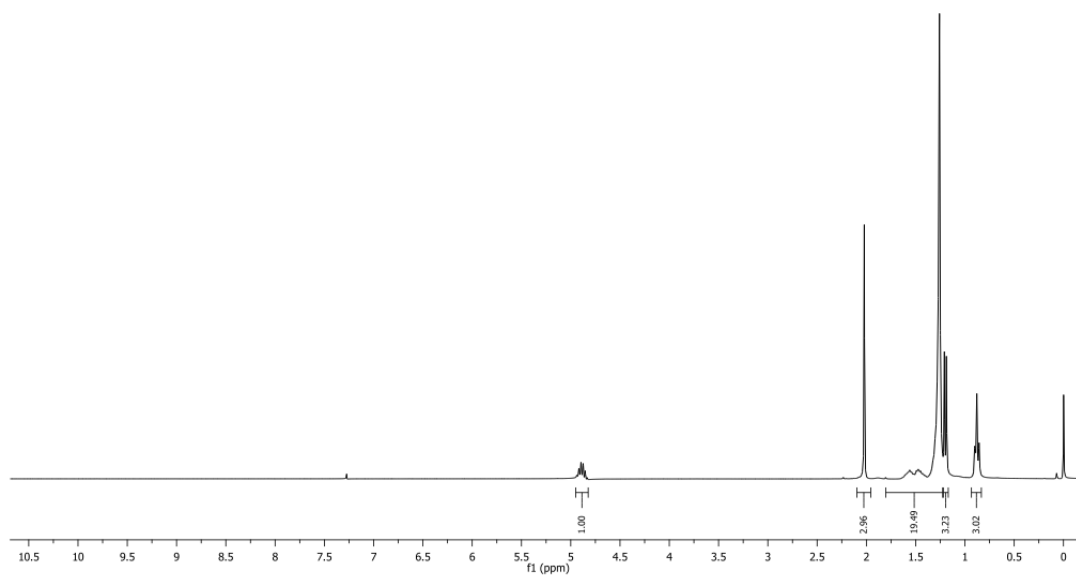
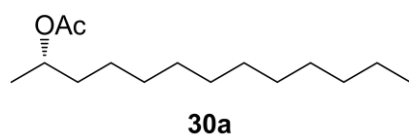
29a, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



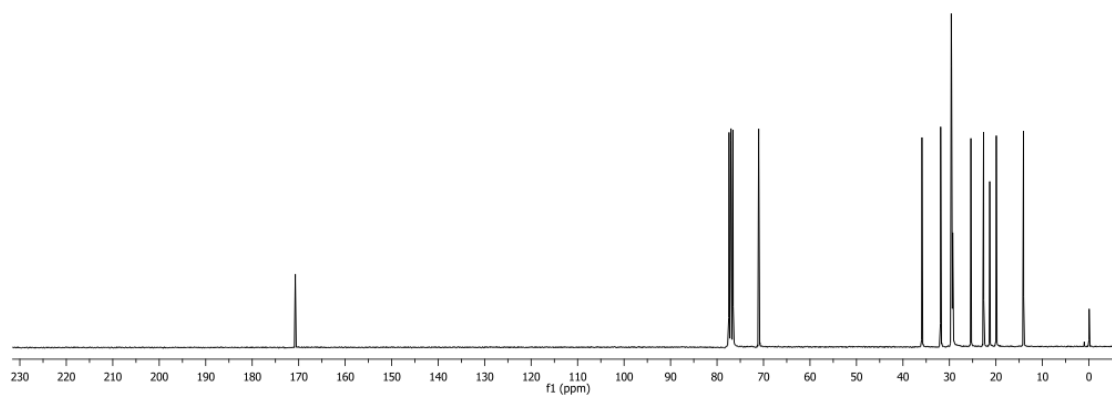
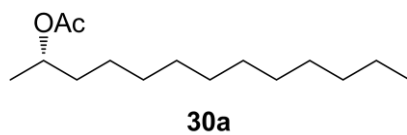
29a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



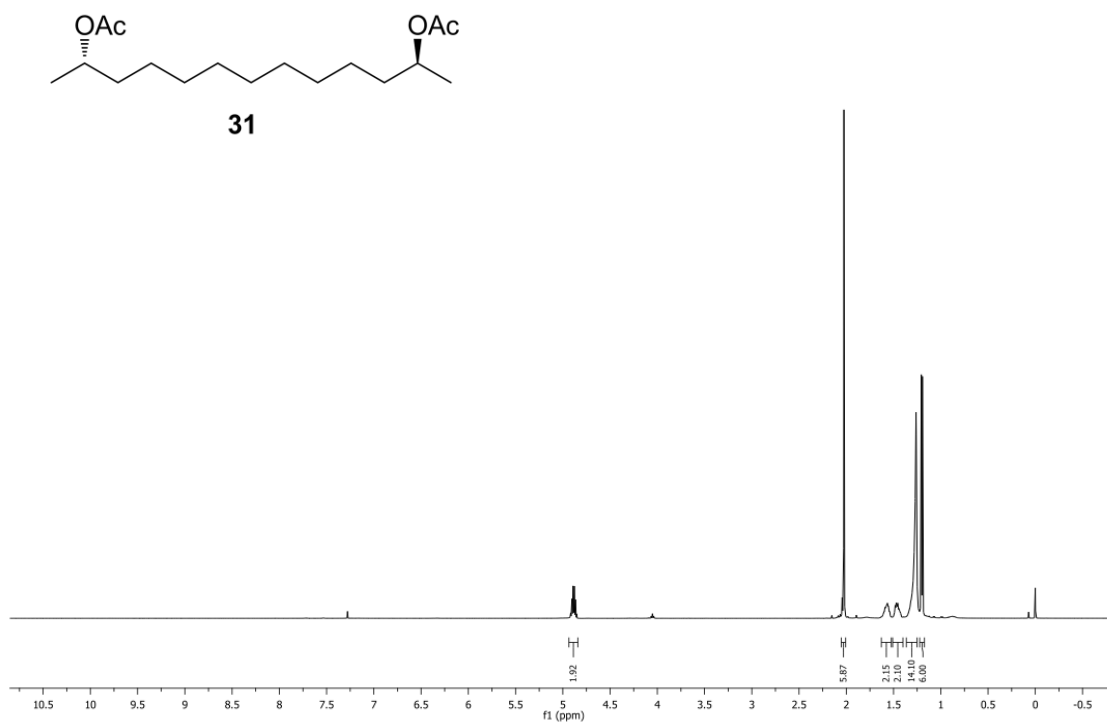
30a, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



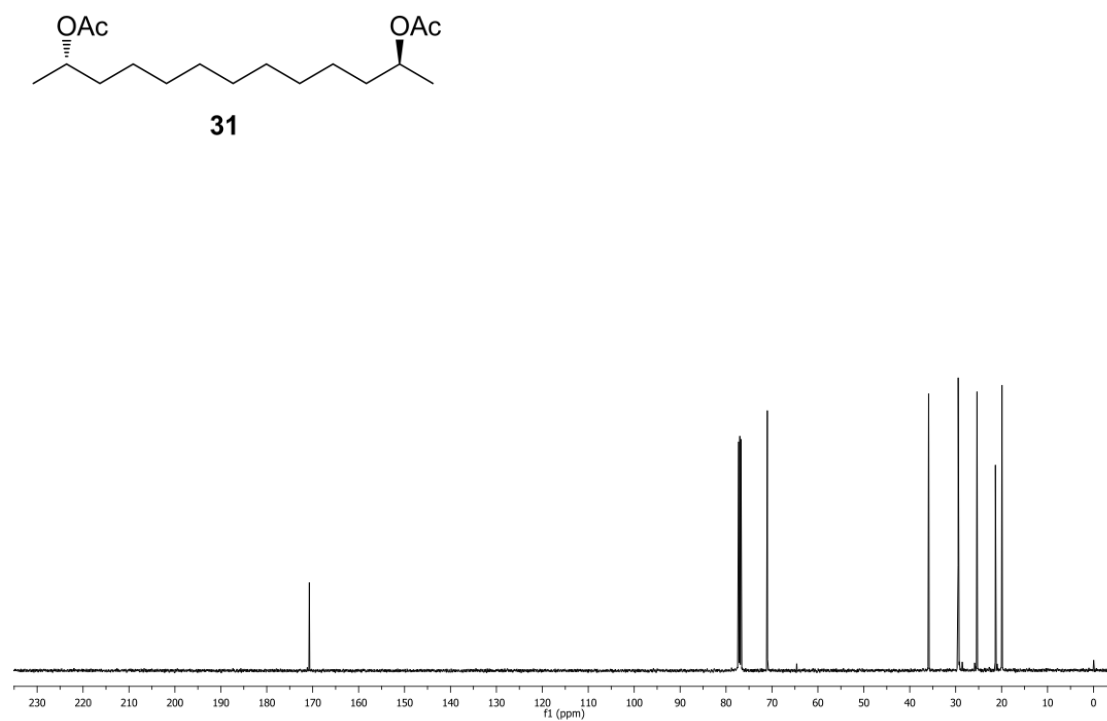
30a, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



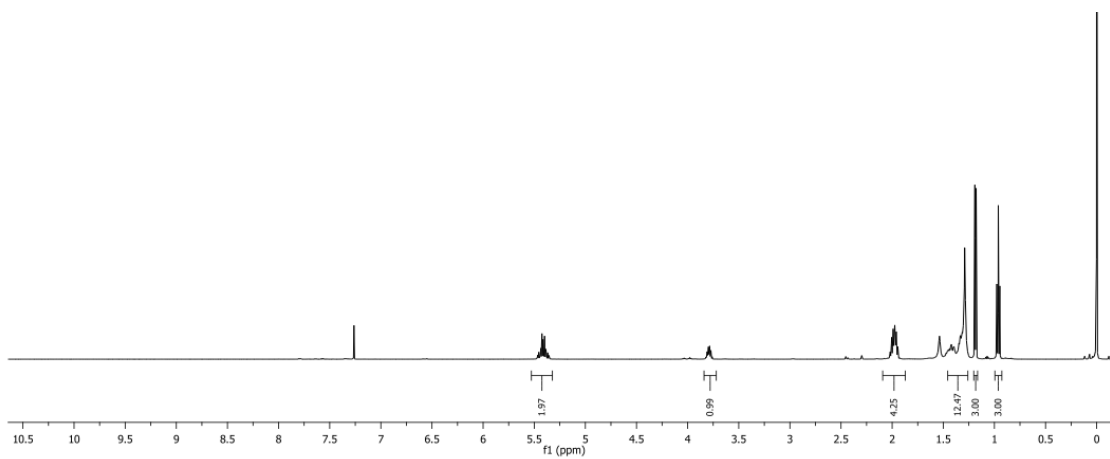
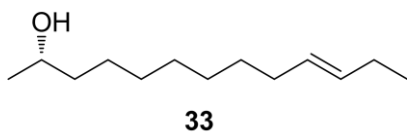
31, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



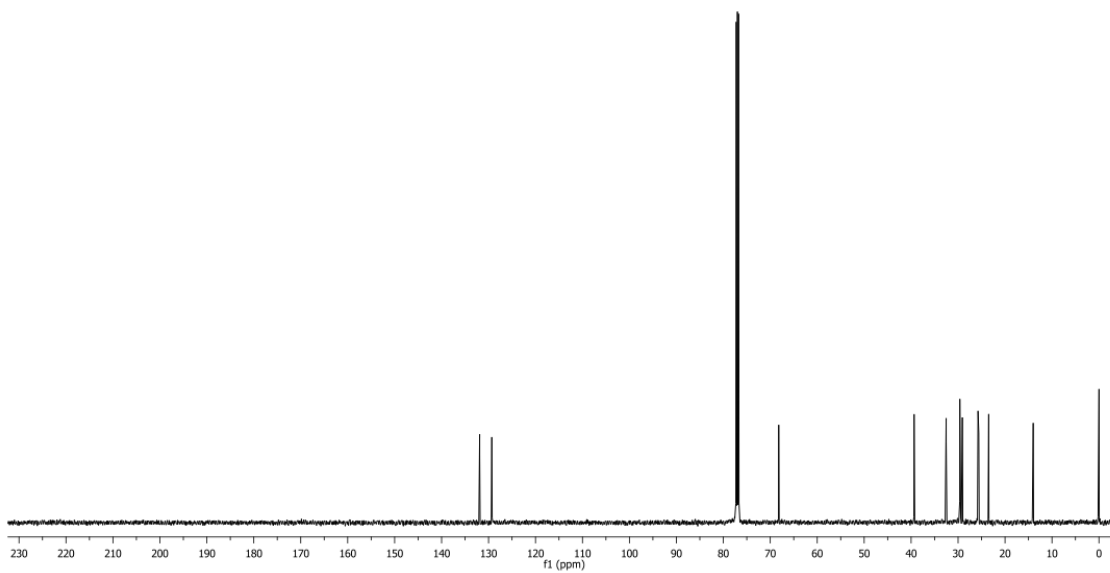
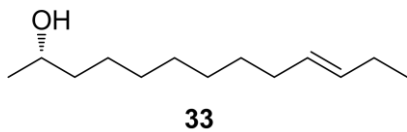
31, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



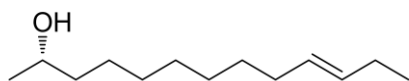
33, RMN ^1H , CDCl_3 , 500 MHz



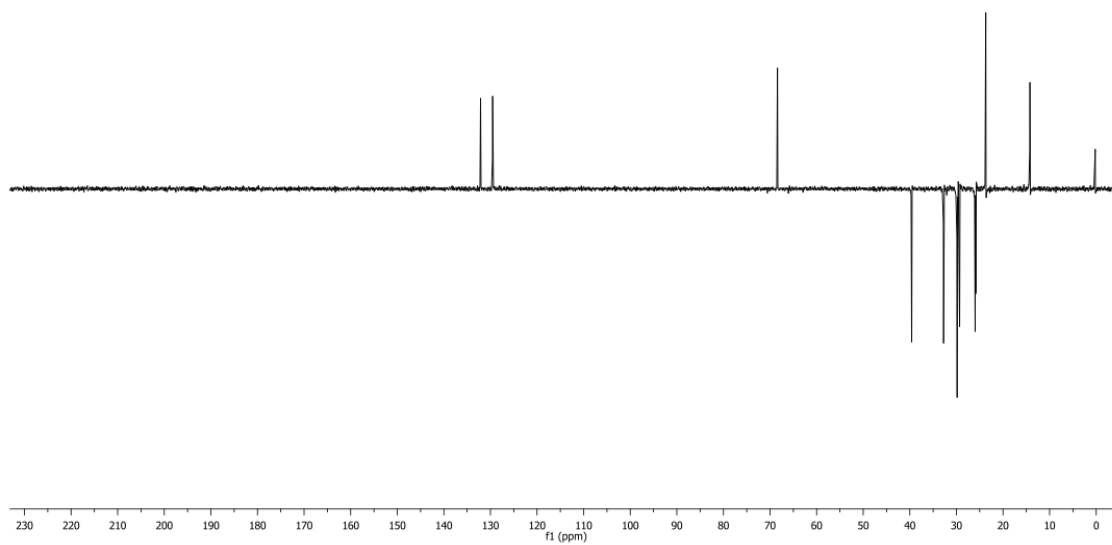
33, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



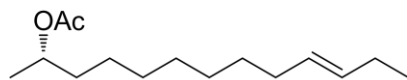
33, RMN DEPT ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz



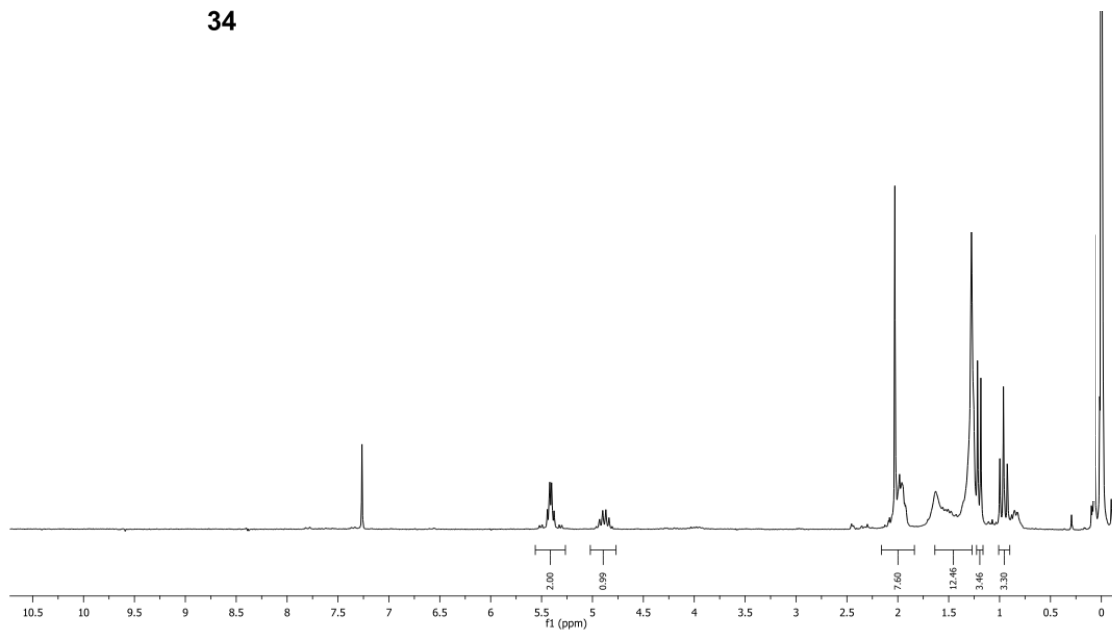
33



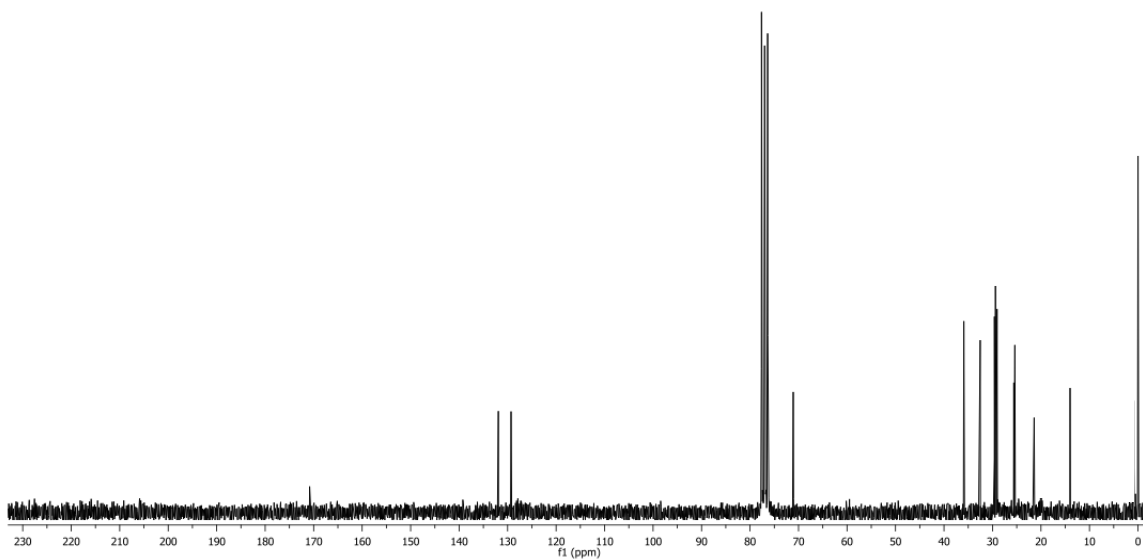
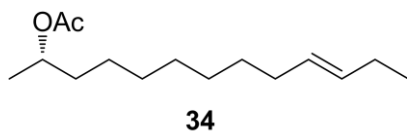
34, RMN ^1H , CDCl_3 , 200 MHz



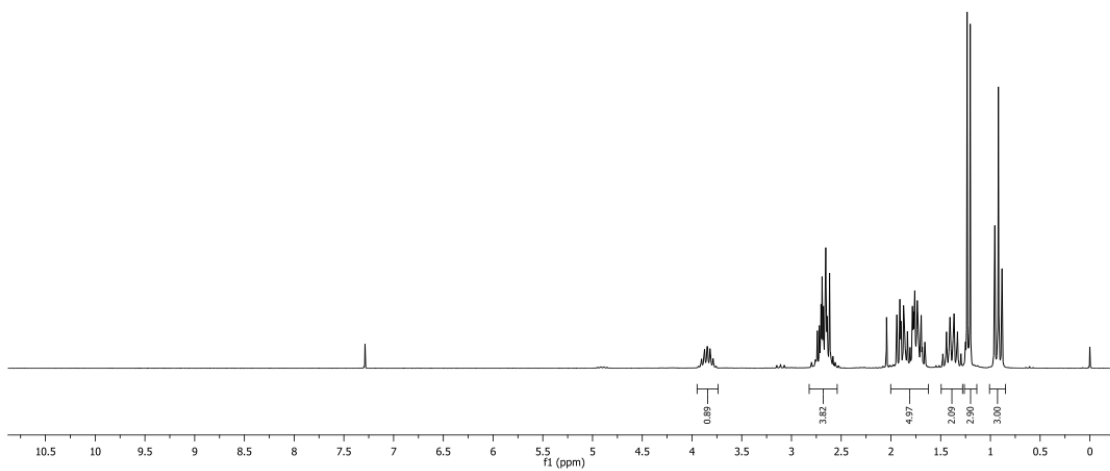
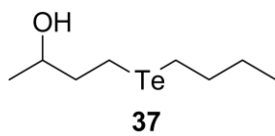
34



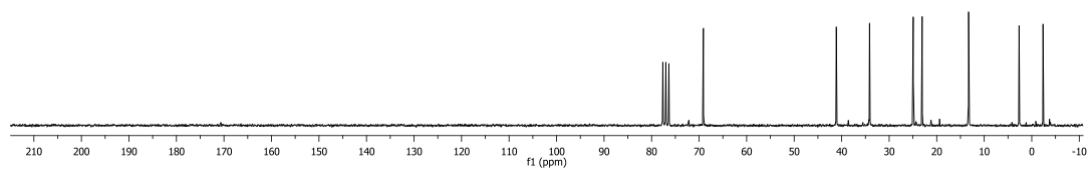
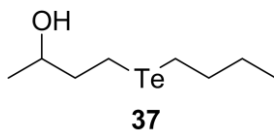
34, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz



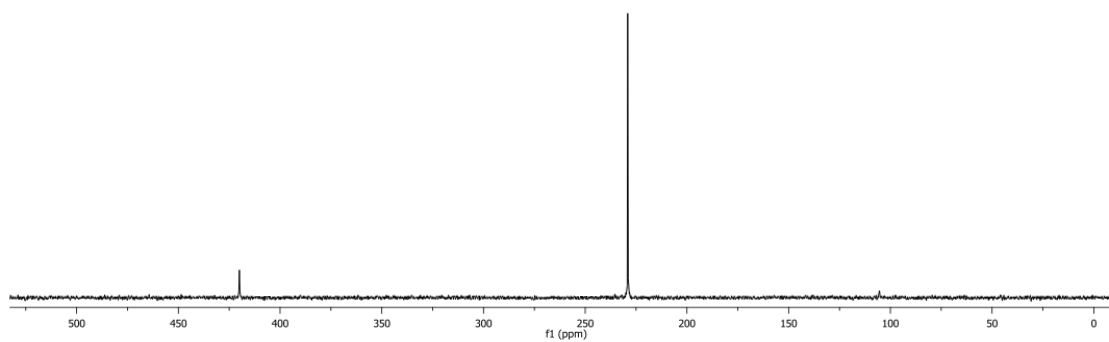
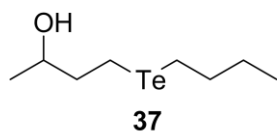
37, RMN ^1H , CDCl_3 , 200 MHz



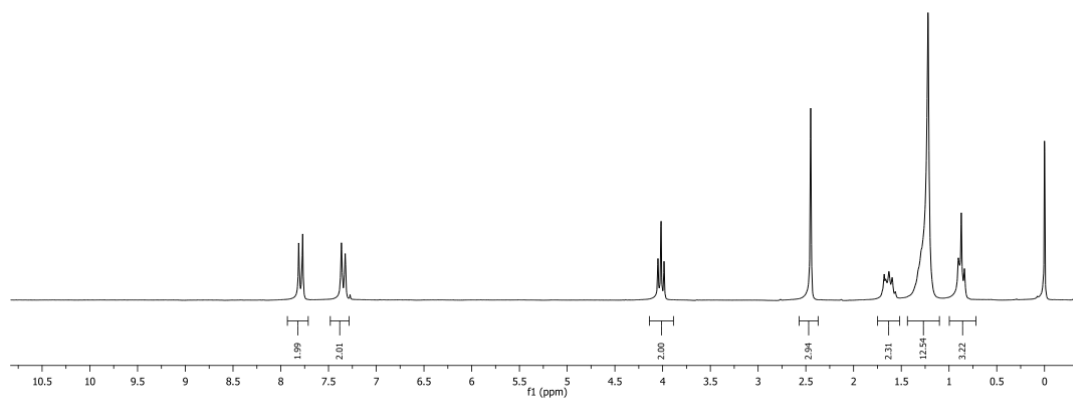
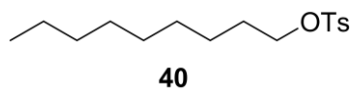
37, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz



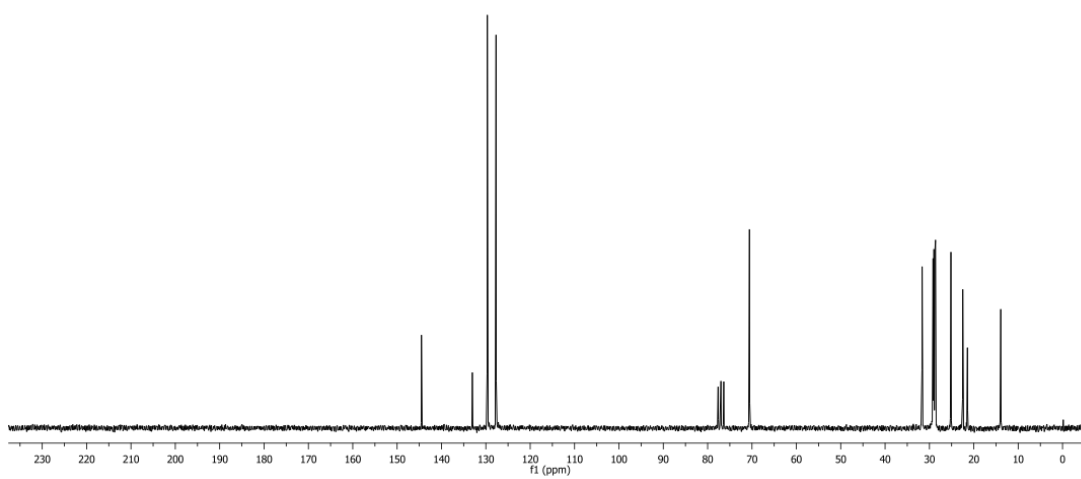
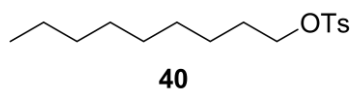
37, RMN ^{125}Te , CDCl_3 , 63,2 MHz



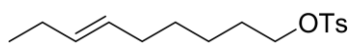
40, RMN ^1H , CDCl_3 , 200 MHz



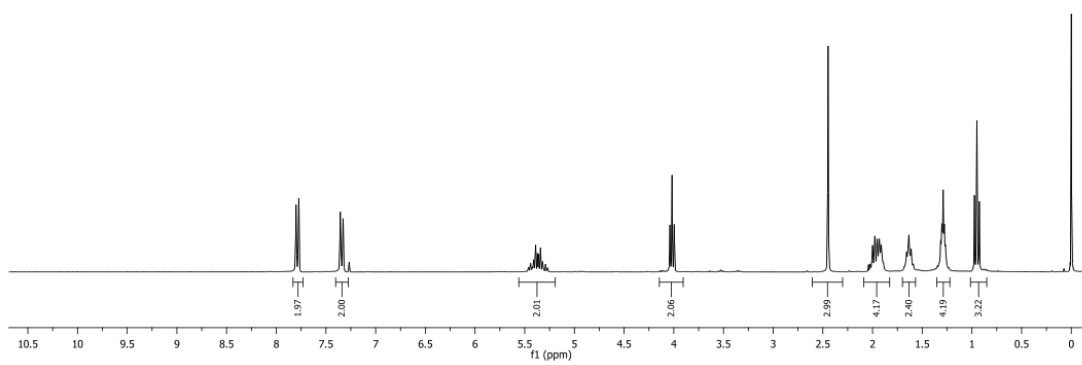
40, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz



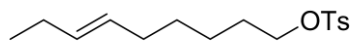
44, RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz



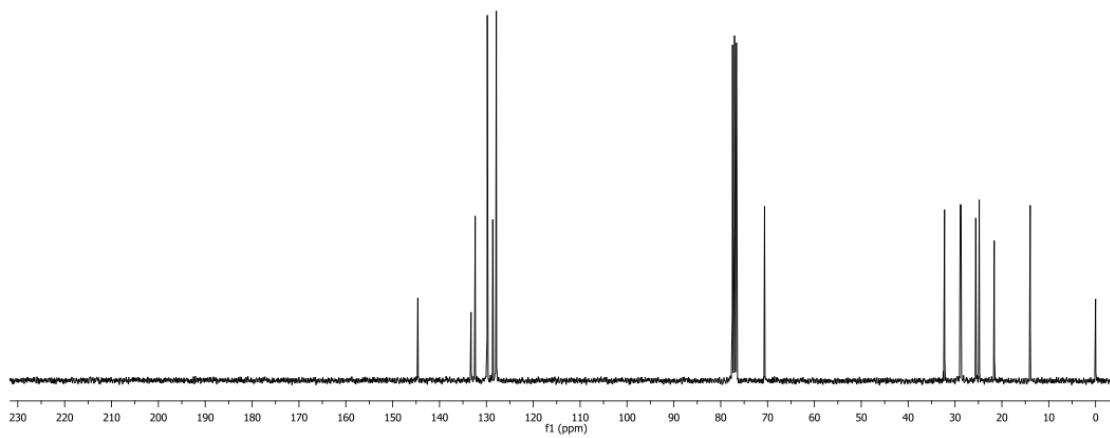
44



44, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz



44



REFERÊNCIAS

1. Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.
2. Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027.
3. a) Comasseto, J. V.; Clososki, G. C. Cunha, R. L. O. R. *Tellurium in Comprehensive Organometallic Chemistry II* **2007**, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H. (eds.), Elsevier: Amsterdam, vol. 9, pp. 587.; b) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613.; c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 66.
4. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
5. a) Shen, H.; Wang, H.; Chen, X.; Niu, J. Z.; Xu, W.; Li, X. M.; Jiang, X-D.; Du, Z.; Li, L. *S. Chem. Mater.* **2010**, 22, 4756.; b) Rousset, J.; Olsson, P.; McCandless, B.; Lincot, D. *Chem. Mater.* **2008**, 20, 6550 e referências citadas em ambos os trabalhos.
6. Ba, L. A.; Döring, M.; Jamier, V.; Jacob, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4203.
7. Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032
8. Eisch, J. J. In *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, Vol. 8, pp 733.
9. a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988.; b) Smith, K.; Pelter, A. In *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, Vol. 8, pp 703.
10. a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.; b) Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 667.
11. Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Miyamoto, S.; Prado, F.; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2006**, 25, 5059.
12. Menezes, P. H.; Comasseto, J. V.; Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 362.
13. Zeni, G.; Barros, O. S. R.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1258.
14. a) Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Formiga, H. B.; Silva, N. C.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 623, 43.; b) Barros, S. M.; Berriel, J.; Comasseto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.
15. Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1311.
16. Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291.

17. a) Campos, M. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 527.; b) Chieffi, A.; Menezes, P. H. Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 809.
18. Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L.; Petragnani, N. *Synlett* **1995**, 58.
19. Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 651.
20. Diego, D. G.; Cunha, R. L. O. R.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7147.
21. a) Chinchilla, R.; Nájera, R.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139 e referências citadas.; b) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596.
22. a) Reich, H. J., Green, D. P., Phillips, N. H., Borst, J. P., Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, *67*, 83.; b) Reich, H. J., Bevan, M. J., Gudmundsson, B. Ö., Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *41*, 3436.
23. Revisões recentes: a) Comasseto, J. V., Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66.; b) Petragnani, N., Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613.; c) Zeni, G., Lüdtke, D. S., Panatieri, R. B., Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.
24. Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7353.
25. Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975.
26. a) Dos Santos, A. A.; Costa, C. E.; Princival, J. L. Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252.; b) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 473.; c) Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 47.; d) Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Asis, L. F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 55.; e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447.
27. Bassora, B. K.; Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1485.
28. a) Marino, J. P., McClure, M. S., Holub, D. P., Comasseto, J. V., Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.; b) Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Synlett* **2009**, *7*, 1034.
29. a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* **2001**; Wiley-Interscience, 5th edition.; b) Hans-Dieter, B.; Schieberle, P.; Grosch, W. *Food Chemistry*; Springer, 2004, p. 383.
30. a) Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365; b) Nagao, Y.; Dai, W. M.; Ochiai, M.; Shiro, M. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211.; c) Lee, E.; Lim, J. L.; Yoon, C. H.; Sung, Y. S.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.

31. Antimicinas A₁ e A₃: a) Yonehara, H.; Takeuchi, S. *J. Antibiotics, Ser A* **1958**, *11*, 254.; b) Kinoshita, M.; Wada, M.; Umezawa, S. *J. Antibiotics* **1969**, *22*, 580.; c) Liu, W. C.; van Tamelen, E. E.; Strong, F. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1652.
32. Revisão recente: a) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.
33. a) van Tamelen, E. E.; Dickie, J. P.; Loomans, M. E.; Dewey, R. S.; Strong, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1639.; b) Birch, A. J.; Cameron, D. W.; Harada, Y.; Richards, R. W. *J. Chem. Soc.* **1961**, 889.; c) Kinoshita, M.; Aburaki, S.; Umezawa, S. *J. Antibiotics* **1972**, *25*, 373.; d) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2946, e referências citadas; e) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 343.
34. Utsu, A. K.; Kato, H.; Kumabe, K.; Harada, Y. *J. Antibiotics, Ser A* **1961**, *14*, 205.
35. a) Li, W.; Nihira, T.; Nishida, T.; Yamada, Y. *J. Ferment. Bioeng.* **1992**, *74*, 214.; b) Nishida, T.; Nihira, T.; Yamada, Y. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6623.
36. a) Mulzer, J.; Sali, N.; Hartl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457.; b) Suzuki, Y.; Mori, W.; Ishizone, H.; Naito, K.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4931.; c) Ebata, T.; Matsumoto, K.; Yoshikoshi, H.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Okano, K.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1017.
37. a) Sibi, M.; Gaboury, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5681.; b) Jacobs, H. K.; Mueller, B. H.; Gopalan, A.S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8891.
38. Para revisão veja: Takahata, H. *Yakugaku Zasshi* **1993**, *113*, 737.; a) Peng, Z. H. Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 675.
39. a) Uchiyama, H.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *Chem. Lett.* **1985**, 467.; b) Krishna, P. R.; Reddy, V. V. R.; Sharma, G. V. M. *Synthesis* **2004**, *13*, 2107.
40. a) Yang, Y. Q.; Wu, Y. K. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1519.; b) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848.
41. Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940.
42. a) Inghardt, T.; Frejd, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6483.; b) Chen, M. J.; Lo, C. Y.; Chin, C. C.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362.; c) Esteve, C.; Ferreró, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5083.
43. Nishide, K.; Aramata, A.; Kamanaka, T.; Inoue, T.; Node, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8337.
44. Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1139.
45. Naganuma, S.; Sakai, K.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 1216.

46. a) Ishigami, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6431.; b) Anand, R. V.; Barktharaman, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5393.
47. a) Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261.; b) Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449.
48. a) Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5649.; b) Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4223.; c) Nakano, S.; Sakane, W.; Oinaka, H.; Fujimoto, Y. *Bioorg Med. Chem.* **2006**, *14*, 6404.
49. Nota de rodapé com detalhe experimental.
50. Dos Santos, A. A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Junior, J. C. F.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9173.
51. Ferrarini, R. S.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6843.
52. Ouchi, A.; Hyugano, T.; Liu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4870.
53. Nota de rodapé com detalhe experimental.
54. He, Y-T.; Yang, H. N.; Yao, Z-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8805.
55. Berkenbusch, T.; Bruckner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11461.
56. a) Pashkovsky, F. S.; Katok, Y. M.; Khlebnicova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3657.; b) Nasman, J-A. H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786.; c) Corbera, J.; Font, J.; Monsalvatje, M.; Ortuño, R. M.; Sánchez-Ferrando, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4393.; d) Rezanka, T.; Sigler, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4277.; e) Manzer, L. E.; *App. Catalysis A: General* **2004**, *272*, 249.; f) Chiacchio, U.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Uccella, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5695.; g) Yu, W-Y.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5684.; h) Guntrum, E.; Kuhn, W.; Sponlein, W.; Jager, V. *Synthesis* **1986**, *11*, 921.; i) Khan, H. A.; Peterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5083.; j) Cowell, A.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 133.
57. Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *7*, 1209.
58. Para organocobre veja: Taylor, R.J.K. *Organocopper Reagents A Practical Approach* **1994**; Oxford University Press: New York e referências contidas.
59. a) Fleming, I.; Reddy, N. L.; Takaki, K.; Ware, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1472.; b) Harcken, C.; Rank, E.; Bruckner, R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2342.
60. Krause, N. “*Modern Organocopper Chemistry*”; Wiley-VCH Verlag: Dortmund, **2002**; 79-134.
61. a) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229.; b) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 317.

62. Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**; Elsevier Academic Press: San Diego; pp.174.
63. Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. *Organic Structure Analysis* **1998**; Oxford University Press: New York; pp. 184.
64. Nota de rodapé com detalhe experimental.
65. Nota de rodapé com detalhe experimental.
66. Sayo, N.; Nakai, E-i.; Nakai, T. *Chemistry Lett.* **1985**, 1723
67. Fujisawa, T.; Kohama, Hiroshima, K.; Tajima, K.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5155.
68. Mulzer, J.; Schulze, T.; Strecker, A.; Denzer, W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4098.
69. Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry* **1988**; Elsevier: Amsterdam; 2nd edition.
70. Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J-M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3515.
71. Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H. Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3117.
72. Nota de rodapé com detalhe experimental.
73. Fu, R.; Chen, J.; Guo, L-C.; Ye, J-L.; Ruan, Y-P.; Huang, P-Q. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5242.
74. Glanzer, B. I.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5791.
75. Corey, E. J.; Grass, J-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 11, 809.
76. Knochel, P. *Handbook of Functionalized Organometallics* **2005**; Wiley-VCH: Weinheim; vol. 1.
77. Nota de rodapé com detalhe experimental.
78. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tathcell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* **1989**; Longman Scientific & Technical: Harlow, 5th edition.
79. Nota de rodapé com detalhe experimental.
80. Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 7, 605.
81. Jacquet, I.; Vigneron J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 24, 2065.
82. Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1906.
83. Noyori, R. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 2315.
84. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Aldrichim. Acta* **1979**, 12, 13.
85. Seebach, D.; Beck, A. K. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 314.
86. a) Zinn, F. K.; Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2929.; b) Zinn, F. K.; Righi, V. E.; Luque, S. C.; Formiga,

- H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1625.; c) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4423.
87. Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Lopes, D. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2181.
88. a) Vargas, F.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 12.; b) Vargas, F.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2072.
89. Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Oliveira, M. S. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2699.
90. Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5167.
91. Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.
92. Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.
93. Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6368.
94. Dos Santos, A.A. Tese de Doutorado, "Métodos em Organometálicos (Cu, Zn) e Síntese de Semioquímicos", UFPR/UHH, **2003**.
95. Tumlinson, J.H., Klein, M.G., Doolittle, R.E., Ladd, T.L., Proveaux, A.T. *Science* **1977**, *197*, 789.
96. Nota de rodapé com detalhe experimental.
97. Nota de rodapé com detalhe experimental.
98. Nota de rodapé com detalhe experimental.
99. a) Senda, S.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2595; b) Henrick, C.A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1845.; c) Carney, R.L. **1976**, *US Pat.* 3 948 803.
100. Moreira, M. A. B.; Zarbin, P. H. G.; Coracini, M. D. A. *Química Nova* **2005**, *28*, 472.
101. Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D.; Hecker, E. *Naturforsch.* **1959**, *14*, 283.
102. Ferreira, J. T. B.; Correia, A. G.; Vieira, P. C. *Produtos Naturais no Controle de Insetos* **2001**; Editora da UFSCar; São Carlos.
103. a) Wall, C.; Pickett, J. A.; Garthwaite, D. G.; Morris, N. *Entomol. Appl.* **1985**, *39*, 11.; b) Pillon, O.; Thieuleux, J. *Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent* **1995**, *60*, 645.
104. Hillbur, Y.; Anderson, P.; Arn, H.; Bengtsson, M.; Löfqvist, J.; Biddle, A. J.; Smitt, O.; Högberg, H. –E.; Plass, E.; Franke, S.; Francke, W. *Naturwissenschaften* **1999**, *86*, 292.
105. Hillbur, Y.; El-Sayed, A.; Bengtsson, M.; Löfqvist, J.; Biddle, A.; Plass, E.; Francke, W. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1941.

106. Bartelt, R. J.; Schaner, A. M.; Jackson, L. L. *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 399.
107. Millar, J. G.; Foster, S. P.; Harris, M. O. *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 2437.
108. a) Gagné, R. J. *The Plant-feeding Gall Midges of North America* **1989**. Cornell University Press, Ithaca.; b) El Bouhssini, M.; Nsarellah, M. N.; Nachit, M. M.; Bentika, A.; Benlahbib, O; Lhaloui, S. *Genet. Resour. Crop Evol.* **1999**, *46*, 107.; c) Berzonsky, W. A.; Ding, H.; Haley, S. D., Harris, M. O.; Lamb, R. J.; McKenzie, r. I. H.; Ohm, H. W.; Patterson, F. L.; Peairs, F. B.; Porter, D. R.; Ratcliffe, R. H.; Shanower, T. G. *Plant Breed Rev.* **2003**, *22*, 221.; d) Harris, M. O.; Stuart, J. J.; Mohan, M.; Nair, S.; Lamb, R. J. Rohfritsch, O. *Annu. Rev. Entomol.* **2003**, *48*, 549.
109. a) Harris, M. O.; Foster, S. P. *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 2421.; b) Harris, M. O.; Foster, S. P. Gall midges, pp. 27, in J. Hardie, and A. K. Minks (eds.). *Pheromones of Non-Lepidopteran Insects Associated with Agricultural Plants*. CAB International, Oxford, UK.
110. Anderson, M. N.; Haftmann, J.; Stuart, J. J.; Cambron, S. E.; Harris, M. O.; Foster, S. P.; Franke, S.; Francke, W.; Hillbur, Y. *J. Chem. Ecol.* **2009**, *35*, 81.
111. Nota de rodapé com detalhe experimental.
112. Lipshutz, B.H.; Koerner, M.; Parker, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945.
113. Corey, E.J.; Beames, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210.
114. Toledo, F.T.; Cunha, R.L.O.R.; Raminelli, C.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 873.
115. Iwata, M.; Kuzuhara, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2153.
116. Enders, D.; Plant, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *11*, 1241.
117. Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779.
118. Chong, J.M.; Heuft, M.A.; Rabbat, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5837.
119. Wuts, P.G.M.; Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis* **2007** Fourth Edition, John Wiley & Sons, New York.
120. Bestmann, H.J.; Gunawardena, N.E. *Synthesis* **1992**, *12*, 1239.
121. Buck, M.; Chong, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5825.
122. a) Schwarz, M.; Waters, R.M. *Synthesis* **1972**, *10*, 567.; b) Warthen, J.D.; Jacobson, M. *Synthesis* **1973**, *10*, 616.
123. Silverstein, R.M.; Webster, F.X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**; LTC: Rio de Janeiro.
124. Takeuchi, Y.; Mori, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1967.
125. Hintze, F.; Hoppe, D. *Synthesis* **1992**, 1216.
126. Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2441.

127. Ishmuratov, G. Y.; Kharisov, R. Y.; Botsman, O. V.; Zorin, V. V.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 1899.
128. Chow, S.; Kitching, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 779.
129. Foster, S. P.; Harris, M. O.; Millar, J. G. *Naturwissenschaften* **1991**, *78*, 130.
130. Kharisov, R. Y.; Pethukova, N. I.; Davletova, A. R.; Ishmuratova, N. M.; Zorin, V. V.; Ishmuratov, G. Y.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Prod.* **2000**, *36*, 210.
131. Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**; Pergamon Press: London.
132. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *9*, 165.

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome em Citações Bibliográficas: FERRARINI, R. S.; Ferrarini, Renan S.; Ferrarini, R. S.

Sexo: Masculino

Idade: 26 anos

Endereço Profissional: Universidade de São Paulo

Av. Professor Lineu Prestes, 748 B11 Sala 1160

05508-900 - São Paulo, SP - Brasil

Telefone: (11) 3091 1180

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0166643111950304>

Atuação Profissional

2011-Presente Pesquisador Jr.
Biolab Sanus Farmacêutica.
São Paulo/SP.

Formação e Titulação

Formação Concluída

1992-1999 Ensino Fundamental.
E.E. "Paulo Mendes Silva".
Jundiaí/SP.

2000-2002 Ensino Médio.
E.E. "Paulo Mendes Silva".
Jundiaí/SP.

2004-2008 Bacharelado em Química – Habilitação Ambiental.
Instituto de Química - Universidade de São Paulo (IQ-USP).
São Paulo/SP.

Titulação em Andamento

2009-2011 Doutoramento Direto em Química, com ênfase em Síntese Orgânica.
Instituto de Química - Universidade de São Paulo (IQ-USP), (término
12/2011).
São Paulo/SP.

Publicações

Artigos Científicos

- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A. ; COMASSETO, J. V. Tellurium in organic synthesis: a new approach to trisubstituted γ -butyrolactones with *trans-trans* relative stereochemistry. Total enantioselective synthesis of (-)-Blastmycinolactol, (+)-Blastmycinone, (-)-NFX-2 and (+)-Antimycinone. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6843-6846.
- FERRARINI, R. S.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A. Tellurium in organic synthesis: the enantioselective synthesis of the pheromone blend components of *Mayetiola destructor*, *Drosophila mulleri* and *Contarinia pisi*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2043-2047.
- FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A. A Concise Enantioselective Synthesis of (+)-endo-Brevicommin Accomplished by a Tellurium/Metal Exchange Reaction. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2008**, *19*, 811-812.
- DOS SANTOS, A. A.; FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; COMASSETO, J. V. Organotellurides as a source of organometallics: application in the synthesis of (+/-)-frontalin. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8933-8935.

Comunicações em Congressos

- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Total Synthesis of Four Stereoisomers of Acaterin through a Te/Li Exchange Protocol. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília.
- GARIANI, R. A.; FERRARINI, R. S.; SILVA, M. S.; TOLEDO, F. T.; SOUSA, B. A.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Cross-Coupling Reaction of Organotellurides with Grignard Compounds Catalyzed by MnCl₂/CuI. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Resolução Cinética Enzimática de γ -Butil-Teluro-Álcoois Alílicos: Aplicação na Síntese Total da (+)-Blastimicinona, (+)-Antimicinona e Análogos. In: V Workshop de Biocatálise e Biotransformação, 2010, Maringá.
- GARIANI, R. A.; FERRARINI, R. S.; SILVA, M. S.; TOLEDO, F. T.; SOUSA, B. A.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Reação de Acoplamento entre Organoteluretos e Reagentes de Grignard Empregando MnCl₂/CuI. In: III Encontro sobre Selênio e Telúrio, 2010, Florianópolis. p. 113.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Compostos Orgânicos de Telúrio na Síntese de Moléculas Bioativas. In: III Encontro sobre Selênio e Telúrio, 2010, Florianópolis. Compostos Orgânicos de Telúrio na Síntese de Moléculas Bioativas, 2010.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Resolução Cinética Enzimática de γ -Butil-Teluro-Álcoois Alílicos: Aplicação na Síntese Total da (+)-Blastimicinona, (+)-Antimicinona e Análogos. In: IV Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, 2010, Montevideo. p. 103.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Synthesis of Pheromones through C-alkylation using Te/Li exchange and transmetallation reactions. In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro.

- REIS, J. S.; FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Enzymatic Kinetic Resolution of Alkynyl Hydroxyesters. In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro.
- BRONDANI, P. B.; FERRARINI, R. S.; GARIANI, R. A.; BASSORA, B. K.; COMASSETO, J. V.; DOS SANTOS, A. A. Enzymatic Resolution of γ -Hydroxy Vinyl Tellurides: Route to Chiral Lactones. In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro.
- PRINCIVAL, J. L.; FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Functionalized organotellurides: Their application in the synthesis of bioactive compounds. In: Modern Synthetic Methods & Chiral Europe, 2008, Vilamoura.
- PRINCIVAL, J. L.; FERRARINI, R. S.; REIS, J. S.; COMASSETO, J. V. Resolução Cinética Enzimática de Hidroxiésteres Alquínílicos. In: IV Workshop de Biocatálise e Biotransformação, 2008, São Carlos.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Troca Te/Li em Hidróxi-teluretos Alquílicos: Aplicação em Reações de C-alquilação para Síntese de Feromônios. In: 25a Semana da Química IQUSP, 2008, São Paulo.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organoteluretos Funcionalizados na Síntese de Feromônios de Insetos-Praga. In: 16º SIICUSP, 2008, São Paulo.
- FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organoteluretos funcionalizados na síntese do (+) e (-)-endo-brevicomín. In: XV Encontro de Química da Região Sul, 2007, Ponta Grossa.
- FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Functionalized Organotellurides in the Synthesis of (+) and (-)-endo-brevicomín. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema. p. PS39.
- MULLA, R. C.; FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; COMASSETO, J. V. Kinetic Resolution of Alkynyl Hydroxyesters and Their Application as Chiral Building Blocks of Bioactive Lactones. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema. p. PS102.

- FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organoteluretos funcionalizados na síntese do (+)- e (-)-endo-brevicomín. In: XXIV Semana da Química IQUSP, 2007, São Paulo.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COSTA, C. E.; COMASSETO, J. V. Resolução e aplicação de teluretos orgânicos na síntese de feromônios de inseto-praga. In: III Workshop de Biocatálise e II Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, 2006, São Paulo. p. 45.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organoteluretos como precursores de Organometálicos: Aplicação na Síntese do Frontalin. In: 14o SIICUSP, 2006, São Paulo.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organotelluride as a Source of Organometallics: Application in the Synthesis of Frontalin. In: 16th International Conference on Organic Synthesis, 2006, Mérida. p. 260.
- FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Organoteluretos como precursores de Organometálicos: Aplicação na Síntese do Frontalin. In: I Encontro sobre Selênio e Telúrio, 2006, Bento Gonçalves.

Participações em Congressos

- 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Brasília, Brasil, 2011.
- III Encontro sobre Selênio e Telúrio, Florianópolis, Brasil, 2010.
- IV Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, Montevideo, Uruguai, 2010.
- 3^a Escola Superior em Síntese Orgânica, Ribeirão Preto, Brasil, 2010.
- 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro, Brasil, 2009.
- 16^o SIICUSP, São Paulo, Brasil, 2008.
- 25^a Semana da Química IQUSP, São Paulo, Brasil, 2008.

- XV Encontro de Química da Região Sul, Ponta Grossa, Brasil, 2007.
- 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Itapema, Brasil, 2007.
- XXIV Semana da Química IQUSP, São Paulo, Brasil, 2007.
- 14^o SIICUSP, São Paulo, Brasil, 2006.
- III Workshop de Biocatálise e II Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, São Paulo, Brasil, 2006.
- I Encontro sobre Selênio e Telúrio, Bento Gonçalves, Brasil, 2006.
- XXIII Semana da Química IQUSP, São Paulo, Brasil, 2006.

Atividades Didáticas

- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL0314-Química Orgânica Experimental. IQ-USP, 2011.
- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL0314-Química Orgânica Experimental. IQ-USP, 2010.
- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL4310-Química Orgânica I. IQ-USP, 2010.
- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL0607-Química Básica. IQ-USP, 2009.
- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL3204-Química Ambiental I. IQ-USP, 2009.
- FERRARINI, R. S. Monitoria para Curso de Graduação QFL0341-Química Orgânica I. IQ-USP, 2008.

Prêmios

- 2008 – 1º Melhor Pôster - XXV Semana da Química (IQ-USP) - FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. *Troca Te/Li em Hidróxi-Teluretos Alquílicos: Aplicação em reações de C-alkilação para síntese de feromônios.*
- 2007 – 3º Melhor Pôster - XXIV Semana da Química (IQ-USP) - FERRARINI, R. S.; PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. *Organoteluretos funcionalizados na síntese do (+)- e (-)-endo-brevicomín.*

Bolsas Obtidas

- | | |
|--------------------|--|
| 2009 - 2013 | <p>Emprego da Reação de Troca Te / Li na Preparação de Butirolactonas Biologicamente Ativas.</p> <p><i>Situação:</i> Em andamento; <i>Natureza:</i> Pesquisa.</p> <p><i>Integrante:</i> Renan dos Santos Ferrarini.</p> <p><i>Financiador:</i> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo .</p> |
| 2007 - 2009 | <p>Aplicação de teluretos orgânicos alquílicos na síntese de feromônios de insetos praga.</p> <p><i>Situação:</i> Concluído; <i>Natureza:</i> Pesquisa.</p> <p><i>Integrante:</i> Renan dos Santos Ferrarini.</p> <p><i>Financiador:</i> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Bolsa.</p> |
| 2006 - 2007 | <p>Aplicação de organoteluretos na síntese de feromônios de insetos-praga.</p> <p><i>Situação:</i> Concluído; <i>Natureza:</i> Pesquisa.</p> <p><i>Integrante:</i> Renan dos Santos Ferrarini.</p> <p><i>Financiador:</i> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.</p> |

Idiomas

Inglês: Compreende Bem, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

Espanhol: Compreende Bem, Fala Pouco, Lê Bem, Escreve Pouco.