

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Síntese de adutos de Michael contendo um grupo
organocalcogênio, sulfetos vinílicos e telurocarboidratos
utilizando PEG-400**

ELTON DE LIMA BORGES

Pelotas, 23 de Fevereiro de 2017.

Elton de Lima Borges

**Síntese de adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio,
sulfetos vinílicos e telurocarboidratos utilizando PEG-400**

Tese de Doutorado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de
Pelotas como requisito final para obtenção
do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 23 de Fevereiro de 2017.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulado **“Síntese de adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio, sulfetos vinílicos e telurocarboidratos utilizando PEG-400”**, de autoria de Elton de Lima Borges.

Banca Examinadora:

.....
Prof. Dr. Gelson Perin – Orientador – UFPel

.....
Prof. Dr. Márcio Santos da Silva – UFABC

.....
Prof. Dr. Diego Alves – UFPel

.....
Dr. José Sebastião dos Santos Neto – UFPel

À minha avó, dona Jujú, pelo imenso carinho e dedicação em todos os momentos da minha vida. Por ter aguentado firme todas as agruras da vida e sempre ensinar o melhor caminho a seguir. Este trabalho é dedicado em especial à ela, que sempre me serviu de inspiração com sua garra, força, determinação, por ser pai e mãe, e por fazer de tudo pela minha educação e a minha felicidade.

*Ao Prof. Perin, meus sinceros agradecimentos
pela orientação durante todos estes anos;
fica expressado aqui o meu reconhecimento pelos
ensinamentos, pela oportunidade concedida e pela
ádua luta em busca de melhorias para os cursos
de química e o nosso grupo de pesquisa.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Perin mais uma vez um agradecimento especial pela orientação, ensinamentos e pela oportunidade concedida de realizar com total liberdade meus trabalhos desenvolvidos no período do meu doutorado.

Ao Prof. Eder pela paciência, amizade, ensinamentos e pela ajuda para eu realizar parte do meu doutorado na Austrália e também por me “abrigar” na Itália.

À Prof.^a Raquel, pelos ensinamentos, amizade, paciência e pelos aconselhamentos durante minha jornada desde o início do meu doutorado, servindo de referência de profissionalismo e humanidade.

Ao Prof. Diego pela amizade, pelos ensinamentos, pela ajuda em diversas vezes durante a realização deste trabalho e resolver muitos problemas que surgiram no meio do caminho.

Ao Prof. Schumacher que se juntou nessa empreitada, obrigado pela paciência e companheirismo e por estar sempre disposto a ajudar.

Ao Prof. Carl Schiesser amizade e ensinamentos no período do meu doutorado sanduíche realizado em Melbourne.

Ao Prof. Claudio Santi pela amizade, ensinamentos sobre quais rumos a química do selênio e telúrio e pela recepção e acolhida na Itália nas vezes que visitei a Universidade de Perugia.

Ao meu amigo Prof. Márcio ao qual tive a honra de acompanhar desde o mestrado até sua formação e hoje docente da UFABC. Muito obrigado pela grande amizade e companheirismo. Por me ajudar a realizar este trabalho e pelas análises de RMN ^1H e ^{13}C .

Ao Alemãozinho-Samuel, pela amizade, dedicação e pelas conversas quando ambos estávamos no exterior realizando o doutorado sanduíche.

Aos colegas Thi (Melhor IC), Neyzinho, Rafaela e a Helen pelo companheirismo, amizade e ajuda indispensável no laboratório durante o período de doutorado.

À minha amiga e colega Yullia Velichenko pela ajuda na minha adaptação em Melbourne, pelo companheirismo e amizade. Obrigado Veliiiiiiiiii!!!!

Às Brunas, Pacheco (duprinha) e Bento (vale dos oitenta anos), pela grande amizade e companherismos nos momentos de corredor, bastidores, troca de pneu, serviços gerais, tocando violino e por aí vai, vocês duas fizeram esta caminhada menos árdua! Muito obrigado!

Aos demais colegas da família LASOL e GPN, que de alguma forma contribuíram com a realização deste trabalho, pela amizade e companheirismo.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e Programa Ciência Sem Fronteiras pelas bolsas e auxílios concedidos.

“O período de maior ganho de conhecimento e experiência é o período de maior dificuldade na vida de cada um”.

Dalai Lama

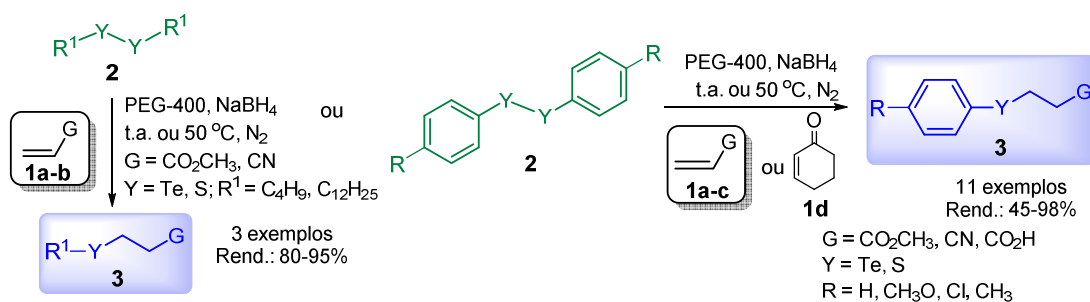
RESUMO

Título: **Síntese de adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio, sulfetos vinílicos e telurocarboidratos utilizando PEG-400**

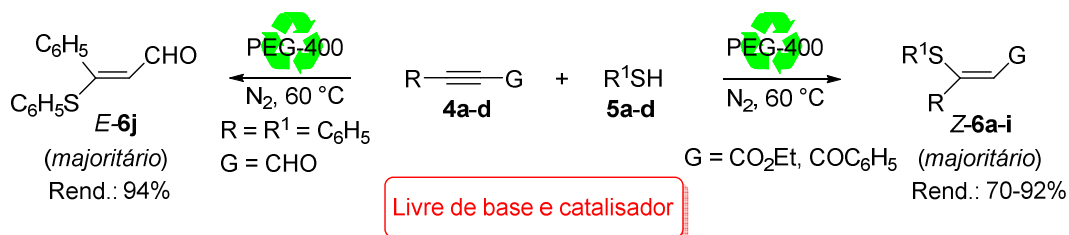
Autor: Elton de Lima Borges

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho, PEG-400 foi utilizado como solvente verde para a síntese de vários adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio na posição β , em rendimentos que variaram de moderados a bons. Este método simples e geral, envolve a reação de dicalcogenetos de diorganoila com compostos α,β -insaturados, utilizando como agente redutor o NaBH_4 (Esquema1).

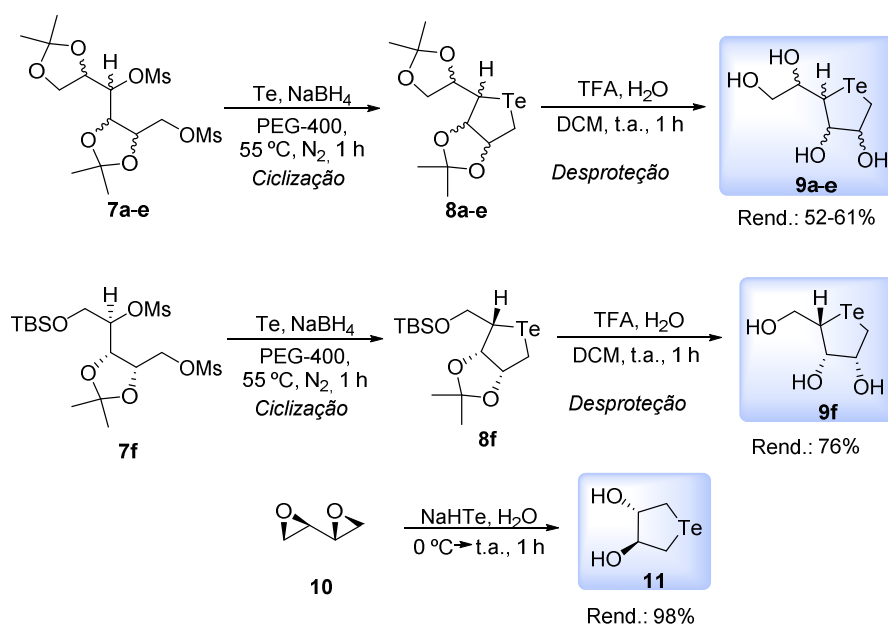


Também foi realizada a síntese de compostos α,β -insaturados contendo o grupo tioorganoil na posição β , utilizando PEG-400 como solvente reciclável em meio livre de aditivos (Esquema 2). Esta metodologia simples fornece os ésteres e cetona em bons rendimentos e preferencialmente de configuração *Z*, com uma relação *Z:E* que variou de 69:31 a 93:7. Apenas na reação com o aldeído ocorreu a formação do estereoisômero *E* majoritariamente em uma relação *Z:E* de 14:86. O PEG-400 foi reutilizado por cinco vezes diretamente e o produto **6a** foi obtido em rendimentos de 87, 85, 80, 73 e 68% respectivamente, formando predominantemente o estereoisômero *Z*-**6a** em uma relação *Z:E* = 86:14 a 80:20.



Esquema 2

Por fim, foi realizada a síntese de telurocarboidratos em duas etapas, onde na primeira etapa de ciclização foi utilizando PEG-400 como solvente e na segunda etapa de desproteção foi utilizado água e diclorometano (DCM) em meio ácido (Esquema 3). Esta metodologia fornece os telurocarboidratos em rendimentos globais que variaram de moderados a bons (52-76%). Adicionalmente, foi sintetizado o trans-3,4-dihidroxitetrahidrotelurofeno **11** a partir do 1,3-butadieno bisepóxido **10**, em um ótimo rendimento de 98% em apenas 1 h de reação (Esquema 3).



Esquema 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química

Pelotas, 23 de Fevereiro de 2017.

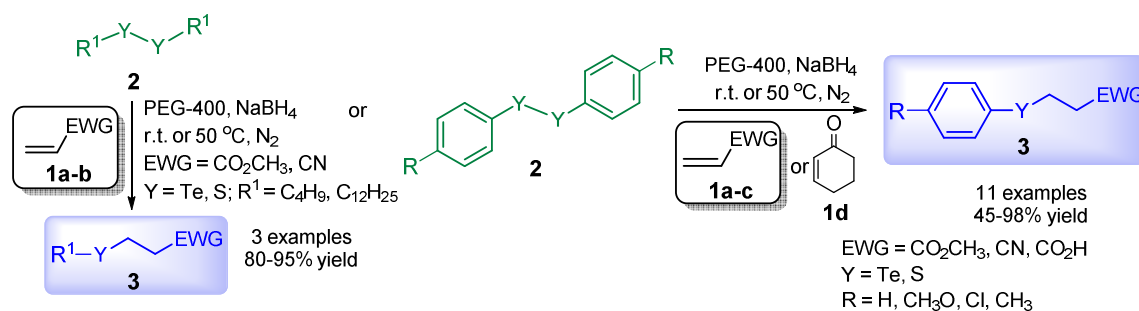
ABSTRACT

Title: **Synthesis of Michael adducts containing an organochalcogen group, vinyl sulphides and tellurium carbohydrates using PEG-400**

Author: Elton de Lima Borges

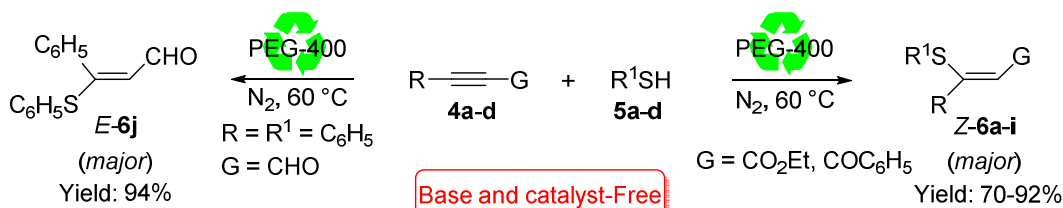
Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this present work, PEG-400 was used as green solvent to synthesized several Michael adducts containing an organochalcogen group in β -position, furnishing the corresponding products in moderate to good yields. This simple and general methodology involves the addition of diorganyl dichalcogenides by reductive cleavage with NaBH₄ to α,β -unsaturated compounds (Scheme 1).



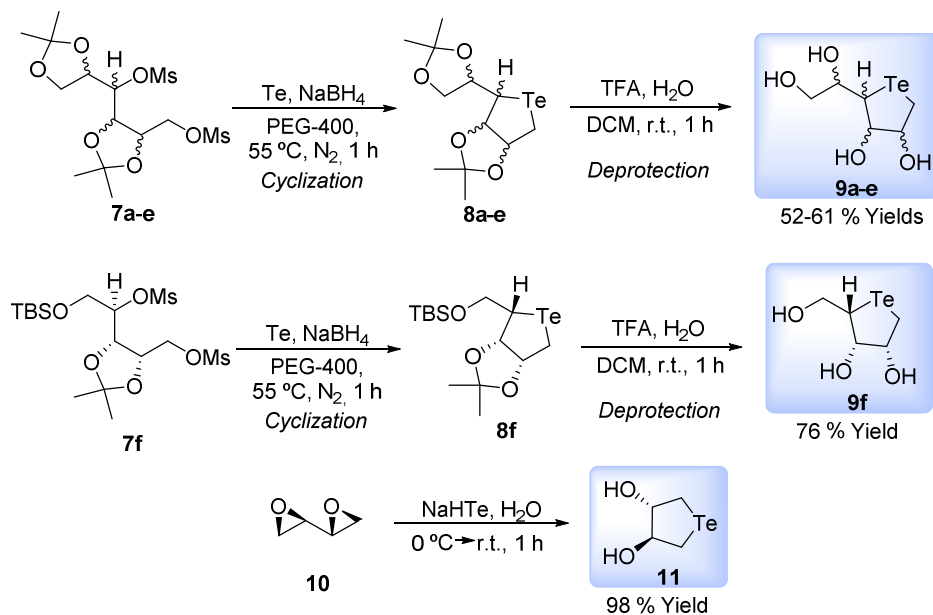
Scheme 1

Additionally, was performed the synthesis of the α,β -unsaturated carbonyl compounds containing the thiolorganyl group at β position using PEG-400 as recyclable solvent in catalyst-free conditions (Scheme 2). This simple protocol afforded the respective alkenyl esters and ketone in good yields and gave predominantly the *Z* configuration in a ratio *Z:E* between 69:31 to 93:17. However, only the alkenyl aldehyde derivative provided the *E* stereoisomer most in a *Z:E* ratio of 14:86. PEG-400 was reused in up 5 successive reactions without previous treatment and the adduct **6a** was obtained in 87, 85, 80, 73 and 68% yields respectively, affording predominantly the (*Z*)-stereoisomer **6a** in a *Z:E* ratio = 86:14 to 80:20.



Scheme 2

Finally, was performed the sythesis of Te-carbohydrates in two steps. The cyclization was the first step and was used PEG-400 as solvent. The deprotection was the second step and was performed using water and dichloromethane (DCM) in acid media (Scheme 3). This methodology afforded Te-carbohydrates in moderate to good yields (52-76 %). Additionally, trans-dihydroxytellurothane **14** was synthesized by addition of an aqueous solution of NaHTe, generated in situ from NaBH₄, to 1,3-butadiene bisepoxide **10** to give trans-3,4-dihydroxytetrahydro tellurophene **11** in excellent yield of 98% in a reaction time of 1 h (Scheme 3).



Scheme 3

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	vi
<i>Resumo</i>	ix
<i>Lista de Tabelas</i>	xv
<i>Lista de Figuras</i>	xviii
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
 Capítulo 1: Revisão da Literatura	8
1.1. Propriedades e utilização do PEG-400.....	9
1.2. Adição nucleofílica de telúrio e enxofre à alquenos deficientes de elétrons.....	14
1.3. Sulfetos vinílicos.....	16
1.4. Importância e alguns aspectos das reações envolvendo carboidratos e calcogênios.....	22
 Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	26
2.1. Síntese de adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio utilizando PEG-400.....	27
2.2. PEG-400 promovendo a síntese de sulfetos vinílicos.....	36
2.3. Síntese de telurocarboidratos usando PEG-400 como solvente.....	43
 Considerações Finais	53
 Capítulo 3: Parte Experimental	56
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	57
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	57
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	57
3.1.3. Solventes e Reagentes.....	58
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	58
3.2.1. Procedimento geral para a preparação do ditelureto de diorganoila (2a, 2b, 2c e 2d).....	58
3.2.2. Procedimento para a preparação do ditelureto de dibutila (2e).....	59

3.2.3. Procedimento geral para a preparação dos adutos de Michael utilizando PEG-400 (3a-i).....	59
3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos adutos de Michael utilizando PEG-400 (3j-n).....	62
3.2.5. Procedimento para a preparação <i>one pot</i> do 3-feniltiopropano hidrazida(50).....	63
3.2.6. Procedimento geral para a preparação de alquinos α - β -insaturados (4a-4b)	64
3.2.7. Procedimento geral para a preparação dos sulfetos vinílicos utilizando PEG-400 (6a-g).....	64
3.2.8. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (9a) a partir da D-manose (60).....	69
3.2.9. Procedimento Geral E: síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (9a)	73
3.2.10. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (9b) a partir da L-manose (64).....	74
3.2.11. Síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-di-O-hidroxi-L-mannitol (66).....	74
3.2.12. Síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-L-mannitol (7b).....	75
3.2.13. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (8b).....	76
3.2.14. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (9b).....	77
3.2.15. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (9c) a partir do ácido D-gulônico-1,4-lactona (67).....	77
3.2.16. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-D-gulitol (69).....	78
3.2.17. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-D-gulitol (7c).....	79
3.2.18. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (8c).....	79
3.2.19. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (9c).....	80
3.2.20 Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (9d) a partir do ácido L-ascórbico (70).....	81
3.2.21. Síntese da 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-L-gulono- γ -lactona (72).....	81

3.2.22. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-L-gulitol (73).....	82
3.2.23. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-L-gulitol (7d).....	82
3.2.24. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (8d).....	82
3.2.25. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (9d).....	83
3.2.26 Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol 9e e do 1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (79).....	82
3.2.27. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-D-alitol (7e).....	84
3.2.28. Síntese do 2,3;4,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (8e).....	85
3.2.29. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (9e).....	85
3.2.30. Síntese do 2,3;4,5-di-isopropilideno-1,6-bis(metanosulfonil)-D,L-galactitol (77).....	86
3.2.31. Síntese do 2,3;4,5-di-O-isopropilideno-1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (78).....	86
3.2.32. Síntese do 1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (79).....	87
3.2.33. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-lixitol (9f)...	87
3.2.34. Síntese do 5-O-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-2,3-di-O-isopropilideno-L-arabitol (82).....	88
3.2.35. Síntese do 5-O-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-1,4-bis(metanosulfonil)-2,3-di-O-isopropilideno-L-arabitol (7f).....	88
3.2.36. Síntese do 1,4-anidro-5-O-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-2,3-di-O-isopropilideno-4-teluro-L-lixitol (8f).....	89
3.2.37. Síntese do 1,4-anidro-2,3-di-O-isopropilideno-4-teluro-L-lixitol (83).....	90
3.2.38. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-lixitol (9f).....	90
3.2.39 Procedimento para a síntese do D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telurana (11).....	91
Referências Bibliográficas	92

Capítulo 4: Espectros Seleccionados	98
Anexos	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudo das condições reacionais para a síntese do 3-fenilteluropropanoato de metila 3a	28
Tabela 2 -	Síntese de compostos β -organocalcogênios 3a-n	29
Tabela 3 -	Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 7a	37
Tabela 4 -	Síntese de sulfetos vinílicos 7a-g	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do Ebselen.....	5
Figura 2 -	Estrutura do 1,4-dideoxi-4-seleno-D-talitol.....	5
Figura 3 -	Reutilização do PEG-400.....	12
Figura 4 -	Estrutura do tenoxicam.....	14
Figura 5 -	Sulfetos vinílicos que possuem atividade biológica.....	17
Figura 6 -	Estrutura da Rifampicina.....	17
Figura 7 -	Estrutura do 1,3,5-trimetóxi-2-[2-(4-metóxi-3-nitrobenzil sulfonilvinil)]benzeno.....	18
Figura 8 -	Compostos organosselênio com propriedades antioxidantes.....	24
Figura 9 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 300 MHz.....	32
Figura 10 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 75 MHz.....	33
Figura 11 -	Efeito de anisotropia magnética.....	34
Figura 12 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz...	34
Figura 13 -	Espectro de massas do composto 3a	35
Figura 14 -	Espectro de RMN de ^1H do composto (<i>Z</i>)- 6a + (<i>E</i>)- 6a em CDCl_3 a 300 MHz.....	40
Figura 15 -	Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 6a na região dos aromáticos.....	41
Figura 16 -	Análise de CG da mistura de isômeros (<i>Z</i>)- 6a e (<i>E</i>)- 6a	42
Figura 17 -	Espectro de massas do composto (<i>Z</i>)- 6a	42
Figura 18 -	Moléculas análogas ao seleno-talitol e demais telurocarboidratos.....	44
Figura 19 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 300 MHz....	99
Figura 20 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz..	100
Figura 21 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz...	101
Figura 22 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz..	102
Figura 23 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz...	103
Figura 24 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz..	104
Figura 25 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 300 MHz...	105
Figura 26 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 75 MHz....	106

Figura 27 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 400 MHz...	107
Figura 28 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz..	108
Figura 29 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 300 MHz...	109
Figura 30 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 75 MHz....	110
Figura 31 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 400 MHz...	111
Figura 32 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz..	112
Figura 33 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 300 MHz...	113
Figura 34-	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 75 MHz....	114
Figura 35 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz...	115
Figura 36 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz...	116
Figura 37 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz...	117
Figura 38 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz...	118
Figura 39 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz...	119
Figura 40 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz..	120
Figura 41 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz...	121
Figura 42 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz...	122
Figura 43 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz..	123
Figura 44 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz.	124
Figura 45 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz..	125
Figura 46 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz..	126
Figura 47 -	Espectro de RMN ^1H do composto 59 em DMSO a 300 MHz..	127
Figura 48 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 59 em DMSO a 75 MHz...	128
Figura 49 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 500 MHz..	129
Figura 50 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 125 MHz..	130
Figura 51 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6b em CDCl_3 a 300 MHz..	131
Figura 52 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b em CDCl_3 a 75 MHz...	132
Figura 53 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6c em CDCl_3 a 300 MHz..	133
Figura 54 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c em CDCl_3 a 75 MHz...	134
Figura 55 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6d em CDCl_3 a 300 MHz..	135
Figura 56 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d em CDCl_3 a 75 MHz...	136
Figura 57 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6e em CDCl_3 a 300 MHz..	137
Figura 58 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e em CDCl_3 a 75 MHz...	138
Figura 59 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6f em CDCl_3 a 500 MHz..	139

Figura 60 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f em CDCl_3 a 125 MHz...	140
Figura 61 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6g em CDCl_3 a 300 MHz..	141
Figura 62 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g em CDCl_3 a 75 MHz...	142
Figura 63-	Espectro de RMN ^1H do composto 6h em CDCl_3 a 500 MHz..	143
Figura 64 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6h em CDCl_3 a 125 MHz..	144
Figura 65 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6i em CDCl_3 a 300 MHz..	145
Figura 66 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6i em CDCl_3 a 75 MHz...	146
Figura 67 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6j em CDCl_3 a 300 MHz..	147
Figura 68 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6j em CDCl_3 a 125 MHz...	148
Figura 69 -	Espectro de RMN ^1H do composto 8a em CDCl_3 a 400 MHz..	149
Figura 70 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a em CDCl_3 a 100 MHz..	150
Figura 71 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9a em CDCl_3 a 400 MHz...	151
Figura 72 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em CDCl_3 a 100 MHz..	152
Figura 73 -	Espectro de RMN ^{125}Te do composto 9a em CD_3OD a 158 MHz..	153
Figura 74 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3 a 400 MHz..	154
Figura 75 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz..	155
Figura 76 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11 em CDCl_3 a 500 MHz..	156
Figura 77 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 em CDCl_3 a 125 MHz..	157
Figura 78 -	Espectro de RMN ^{125}Te do composto 11 em CD_3OD a 158 MHz..	158

Introdução e Objetivos

Nos últimos anos a busca por reações mais seguras vem crescendo, no sentido de utilizar condições mais brandas, solventes alternativos, sendo eles de fonte renovável ou não, e de baixa toxicidade. A questão ambiental nunca esteve tão em destaque no mundo inteiro e a comunidade química, assim como em diversas áreas, reconhece cada vez mais a necessidade da pesquisa voltada à sustentabilidade, onde os “12 Princípios da Química Verde” são considerados hoje em dia uma condição essencial para nortear a busca por processos químicos sustentáveis.¹

Nesta linha, o PEG-400 (polietilenoglicol de massa molar 400) é um polímero líquido de aspecto viscoso e claro, solúvel em uma variedade de solventes orgânicos, inclusive em água. É uma substância que apresenta baixo custo de mercado, não tóxica, de baixa volatilidade, pode ser usado como solvente não-iônico, é termicamente estável e em alguns casos pode ser recuperado.² Na síntese orgânica, pode ser utilizado como solvente ou suporte em várias transformações orgânicas, como por exemplo, em reações de acoplamento cruzado³ e em reações de adição de Michael de aminas a alcenos conjugados.⁴

Por outro lado, a química relacionada aos organocalcogênios (S, Se, Te) é de grande interesse na química orgânica. Além de permitirem a formação de novas ligações carbono-carbono,⁵ a adição de espécies nucleofílicas de telúrio e enxofre a alcenos deficientes de elétrons representa um método muito útil para a formação de nova ligação carbono-calcogênio em síntese orgânica. No que diz respeito a compostos orgânicos de enxofre, vários métodos foram descritos utilizando os tióis disponíveis comercialmente para a formação de ligação C-S através da Adição de Michael.⁶ Porém, a síntese dos compostos β -

¹ (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123; (b) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) Matlack, A. S. *Introduction to Green Chemistry*, MarcelDekker, New York, 2001; (d) Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Editions, Cambridge, 2002; (e) Poliakov, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. *Science*, **2002**, 297, 807.

² Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, 10, 13.

³ Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, 3, 146.

⁴ Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, 8, 356.

⁵ (a) Ogawa, A.; Doi, M.; Ogawa, I.; Hirao, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2027; (b) Ogawa, A.; Ogawa, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7682.

⁶ (a) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109; (b) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4971; (c) Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7375; (d) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.;

telurocarbonílicos não foi extensivamente estudada, uma vez que a geração e utilização dos análogos teluróis não é muito usual. Cabe ressaltar que ambos os adutos, β -tio e β -telurocarbonílicos, são interessantes intermediários na síntese orgânica, como por exemplo, na síntese de sulfonas e sulfóxidos,⁷ na síntese total de geraldin A⁸ e para a preparação de tetrazóis com atividade antifúngica.⁹

Já os sulfetos vinílicos, compostos que apresentam um átomo de enxofre diretamente ligado ao carbono sp^2 , vêm recebendo destaque por serem intermediários chaves em síntese orgânica¹⁰ e por serem utilizados na formação de novas ligações carbono-carbono.¹¹ Porém, a maioria das metodologias para a síntese destes compostos descreve o uso de bases, metais de transição como Co (II),¹² catalisadores de cobre^{13,14} e a utilização de solventes orgânicos voláteis como diclometano¹⁵ e dioxano.¹⁶

Recentemente o nosso grupo de pesquisa descreveu a simples clivagem de disseleneto de diorganoíla utilizando $NaBH_4$ /PEG-400 e posterior adição de Michael em alcenos deficientes de elétrons, obtendo os adutos de Michael em bons rendimentos.¹⁷ Por outro lado, nosso grupo de pesquisa vem atuando de maneira efetiva no desenvolvimento de metodologias mais limpas e alternativas

Kuo, C.-W.; Lu, C.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1863; (e) Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1200; (f) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafari, H.; Bolourtchian, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2*, 43; (g) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4272; (h) Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763; (i) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93; (j) Gaggero, N.; Albanese, D. C. M.; Celentano, G.; Banfi, S.; Aresi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1231; (k) Azizi, N.; Saki, E.; Edrisi, M. C. *R. Chim.* **2011**, *14*, 973; (l) Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2712.

⁷ (a) Hussain, S.; Bharadwaj, S. K.; Pandey, R.; Chaudhuri, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3319; (b) Reddy, C. V.; Verkade, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 233.

⁸ Goff, G. L.; Roulland, E.; Ouazzani, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5299.

⁹ Líbero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.

¹⁰ Aucagne, V.; Lorin, C.; Tatibouët, A.; Rollin, P. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 4349.

¹¹ (a) Vogel, P.; Dubbaka, R. S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, *44*, 7674; (b) Zhu, G. Yang, Z.; Chen, X.; Wei, K.; Xia, S.; Renwei, Z.; Luo, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2175.

¹² Chen, C.; Wong, Y.; Jayanth, T. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613.

¹³ Li, J.; Wang, Z.; Tang, R.; Luo, P.; Deng, C.; Zhong, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670.

¹⁴ Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M.Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5005.

¹⁵ Downey, W. C.; Craciun, S. Nefereu, A. M.; Vivaldo, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E. W.; Sault, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5763.

¹⁶ Cook, J. M.; Kabir, S. M.; Namjoshi, O. A.; Verma, R.; Polanoski, R.; Kreguer, S. M.; Sherman, D.; Rott, M. A.; Schwan, W. R.; Monte, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4178.

¹⁷ Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Nobre, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1718.

aos métodos tradicionais para a síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados. Em 2005 nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de β -fenilcalcogenoésteres α,β -insaturados a partir da adição de dicalcogenetos de difenila a alquinos elétron-deficientes, utilizando $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$ sob irradiação de micro-ondas.¹⁸ Foram obtidos sulfetos, selenetos e teluretos vinílicos funcionalizados com rendimentos de 50 a 83%, com predominância do isômero de configuração Z. Já em 2007, Lenardão e colaboradores¹⁹ descreveram a síntese de sulfetos a partir da hidrocalcogenação de alquinos contendo aceptores de Michael (éster, cetona e nitrila), em meio livre de solvente e utilizando $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$ sob irradiação de micro-ondas. Em 2010,²⁰ nós descrevemos a síntese de sulfetos vinílicos a partir da hidrotiolação de fenilselenoalquinos, utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em meio livre de solvente. A metodologia proporcionou a síntese de vários sulfetos vinílicos com bons rendimentos e também boa seletividade para o isômero Z.

Por fim, os estudos relacionados a compostos orgânicos de selênio que vem crescendo nos últimos anos, aliado ao fato de ser um elemento biológico essencial em comparação com o telúrio. O selênio presente em diversas enzimas, mais especificamente, faz parte do sítio ativo da glutathione peroxidase (GPx), que são selenoenzimas antioxidantes que protegem vários organismos do stress oxidativo, catalisando a redução de peróxidos através da glutathione (GSH).²¹ Pode estar relacionado com alguns processos biológicos como por exemplo, a prevenção do câncer²² e até mesmo fazer parte da regulação imunológica na reprodução masculina.²³

Baseado nisso, muitos esforços tem sido realizado para sintetizar compostos que possuam a capacidade de mimetizar os efeitos destas enzimas. Assim,

¹⁸ Perin, G.; Jacob, R. G.; Azambuja, F.; Botteselle, G. V.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1679.

¹⁹ Perin, G.; Lenardão, E. J. Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Azambuja, F.; Jacob, R. G.; Santos, P. C. *S. J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 943.

²⁰ Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Lara, R. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2125.

²¹ Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 16257.

²² Clark, L. C.; Turnbull, B. W.; Combs, G. F.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, 276, 1957.

²³ (a) Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.; Flohe, L. *Science* **1999**, 285, 1393; (b) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*; Plenum Press: New York, 1983.

diversos compostos orgânicos de selênio tem sido sintetizados,²⁴ dentre eles o que mais vem se destacando é o Ebselen (**Figura 1**), por possuir propriedades anti-inflamatórias e ser mimético da GPx.²⁵ Porém, muitos desses compostos sintetizados apresentam baixa solubilidade em água, o que torna em alguns casos inviável o seu uso em sistemas que necessitam de meio aquoso. Assim, uma alternativa para minimizar este problema são os selenocarboidratos ou telurocarboidratos.

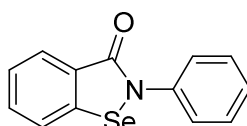


Figura 1. Estrutura do Ebselen.

Entretanto, metodologias eficientes para a adição de átomos de selênio em carboidratos ainda são limitadas, frente à importância destes compostos²⁶ bem como para a síntese de compostos contendo o átomo de telúrio. Mais recentemente, importantes efeitos antioxidantes foram associados a selenocarboidratos,²⁷ onde observou-se que compostos derivados da modificação estrutural de carboidratos simples, como o 1,4-dideoxi-4-seleno-D-talitol (Figura 2) exibiram a capacidade de diminuir os danos oxidativos a proteínas, induzidos por ácido hipocloroso (HOCl), ácido hipobromoso (HOBr) e ácido hipotiocianoso (HOSCN).

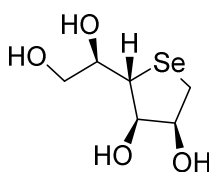


Figura 2. Estrutura do 1,4-dideoxi-4-seleno-D-talitol.

Neste contexto, dando continuidade aos estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa, o foco deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia

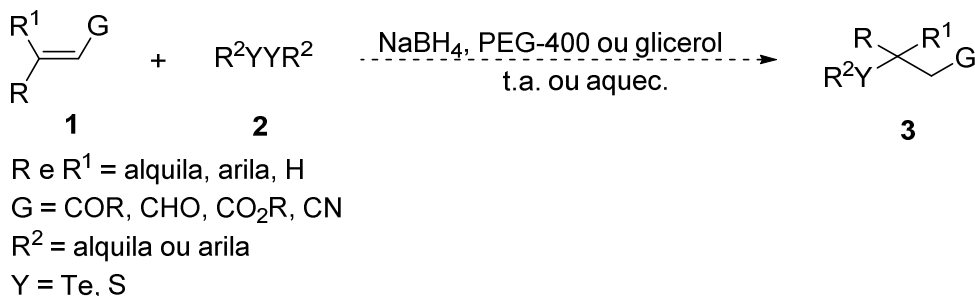
²⁴ Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Ver.* **2000**, 29, 347.

²⁵ Schewe, T. *Gen. Pharmacol.* **1995**, 26, 1153.

²⁶ Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3441.

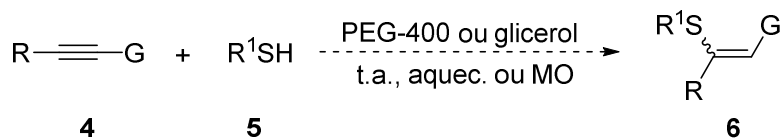
²⁷ Storkey, C.; Pattison, D. I.; White, J. M.; Schiesser, C.; Davies, M. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, 25, 2589.

sintética alternativa para a obtenção de compostos α,β -insaturados com um grupo organocalcogênio na posição β , utilizando polietilenoglicol (PEG-400) ou glicerol como solventes recicláveis (Esquema 4).



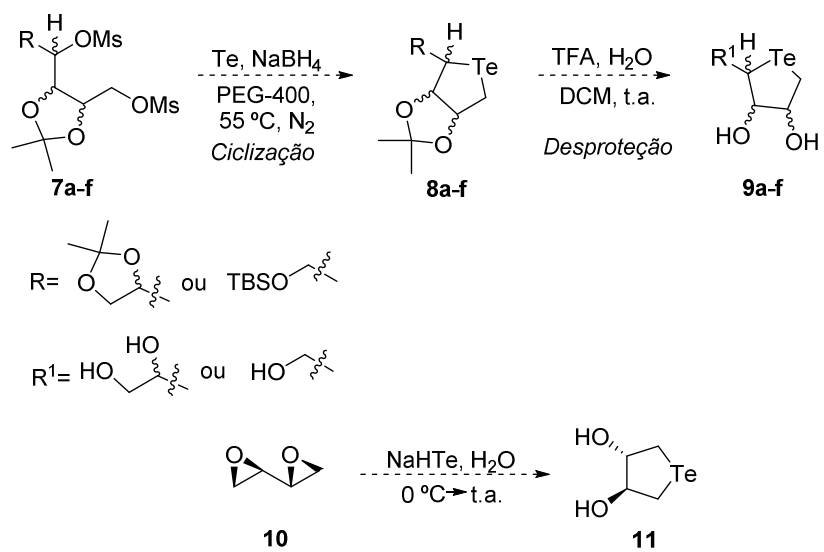
Esquema 4

Além disto, buscou-se desenvolver uma nova metodologia para a síntese de compostos α,β -insaturados contendo o grupo tioorganoil na posição β , utilizando PEG-400 como solvente reciclável em meio livre de aditivos e fazer testes comparativos em presença de micro-ondas ou aquecimento convencional (Esquema 5).



Esquema 5

Por fim, como complemento deste trabalho, dando continuidade aos estudos realizados pelo grupo de pesquisa do Prof. Carl Schiesser em parceria com o nosso grupo de pesquisa, buscou-se desenvolver inicialmente uma metodologia sintética alternativa para obtenção de telurocarboidratos utilizando PEG-400 como solvente na etapa de ciclização e por fim as desproteções utilizando H_2O e DCM em meio ácido (Esquema 6). Adicionalmente, sintetizar o composto **11** a partir do 1,3-butadieno bisepóxido **10**, utilizando água como solvente (Esquema 6).



Esquema 6

Capítulo 1

Revisão da Literatura

Neste capítulo serão abordados algumas particularidades sobre o PEG-400 que o tornam um solvente atrativo em síntese orgânica e como vem crescendo o seu uso e estudos relacionados com solubilidade e aplicações nas mais diversas áreas.

Em um segundo momento, serão discutidos algumas reações de adições nucleofílicas de espécies de enfore e telúrio à alquenos deficientes de elétrons, porém devido ao grande número de metodologias sobre adições de tióis (Página 15), serão discutidos somente alguns exemplos de interesse e a aplicação de ambos. Por outro lado, devido a adição de teluróis não ser trivial, serão abordados de forma mais completa.

Seguindo, algumas considerações a respeito de sulfetos vinílicos serão abordadas e devido a popularidade de metodologias que fornecem espécies vinílicas de calcogênio, serão revisados alguns métodos de forma resumida pertinentes a preparação dos sulfetos vinílicos.

Neste capítulo também será abordado algumas considerações a respeito da química dos selenocarboidratos e telurocarboidratos enfatizando na aplicação e a síntese desses compostos.

1.1. Propriedades e utilização do PEG-400

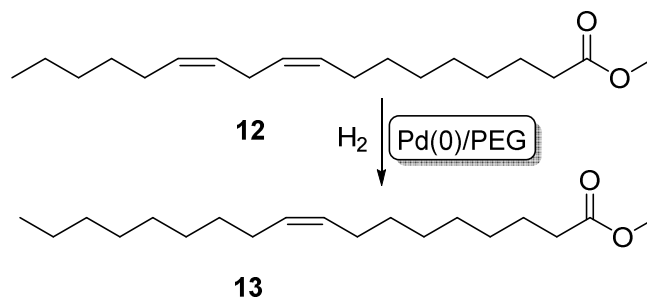
Este tópico se intitula como propriedades e utilização do PEG-400, justamente para que possamos abordar alguns aspectos deste solvente verde, mostrando assim sua utilização multifacetada.

O polietileno glicol de massa molar igual a 400 (PEG-400) é um polímero líquido, de aspecto viscoso e claro, solúvel em uma variedade de solventes orgânicos, inclusive em água. É um composto que apresenta baixo custo de mercado, não tóxico, de baixa volatilidade. Termicamente estável, pode ser algumas vezes recuperado, e é muito utilizado na formação de compostos bioconjugados, em composições farmacêuticas, aditivo alimentar²⁸ e como solvente líquido não iônico. Em síntese pode ser usado tanto como solvente ou como suporte para várias transformações orgânicas.^{29,30}

²⁸ Code of Federal Regulations, Title 21, Vol. 3, CITE21CFR172.820; FDA, 2001.

²⁹ Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, 3, 146.

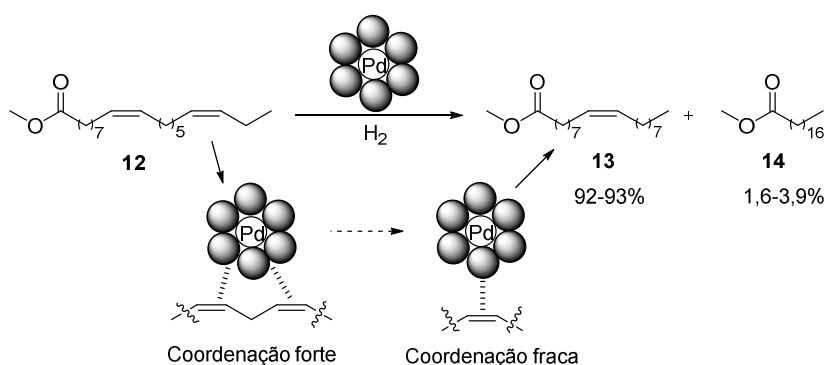
Recentemente, foi descrito o uso do PEG (400-4000) como suporte para nanopartículas de Pd, atuando além de suporte como ativador do Pd. Este sistema PEG/Pd(0) foi utilizado na hidrogenação parcial seletiva do linoleato de metila **12** (Esquema 7).³¹



Esquema 7

Os autores relatam que o PEG atua como agente redutor do Pd(OAc)₂ (acetato de paládio), esta mudança de Pd(II) para Pd(0) é observada pela mudança da coloração amarelada inicial da solução, tornando-se castanha e finalmente cinzenta escura sugerindo a formação de Pd(0). Eles ainda relatam que a estrutura formada pelo Pd(0) e o PEG é estável, assim os catalisadores nano-Pd preparados, podem ser preservados por meses sem alterações de propriedades.

Por fim, com base nos resultados experimentais, os autores propuseram que a seletividade para a hidrogenação parcial seletiva se deve ao fato da coordenação das nanopartículas de Pd (~ 4 nm) ocorrerem mais fortemente com as duplas ligações carbono-carbono em linoleato de metila (Esquema 8).

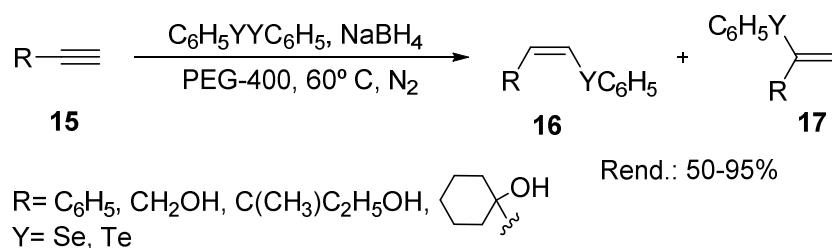


Esquema 8

³⁰ Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, *8*, 356.

³¹ Liu, W.; Xu, L.; Lu, G.; Zhang, H. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 1368.

Na síntese de organocalcogenetos vinílicos o PEG-400 foi utilizado como solvente para a síntese de vários selenetos e teluretos de alquenila, em bons rendimentos e alta seletividade, pela hidrocalkogenação de alcinos terminais (Esquema 9). As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram gerados *in situ* a partir da reação dos respectivos dicalcogenetos de difenila com NaBH₄ inicialmente a temperatura ambiente e sendo aumentada gradativamente até 60 °C. Este método simples forneceu os correspondentes calcogenetos de alquenila preferencialmente de configuração Z, com tempos reacionais um pouco menores do que os encontrados na literatura (0,5 à 1,5 h). Neste trabalho foi possível reutilizar o meio reacional, realizando a extração dos produtos com éter etílico, e o PEG-400 pode ser reutilizado por até 4 vezes, sem que houvesse a necessidade de um tratamento prévio (Figura 3).³²



Esquema 9

Este protocolo foi estendido também para a reação de alquinoís com disseleneto de difenila e ditelureto de difenila. Para o álcool propargílico, uma mistura de produtos Markovnikov e *anti*-Markovnikov foram obtidos, com predominância do isômero de configuração Z. Os autores observaram que existe uma influência de fatores estéricos, devido ao fato da relação isomérica obtida na formação dos produtos, bem como o aumento do tempo reacional proporcionalmente ao tamanho do substituinte R.

³² Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221.

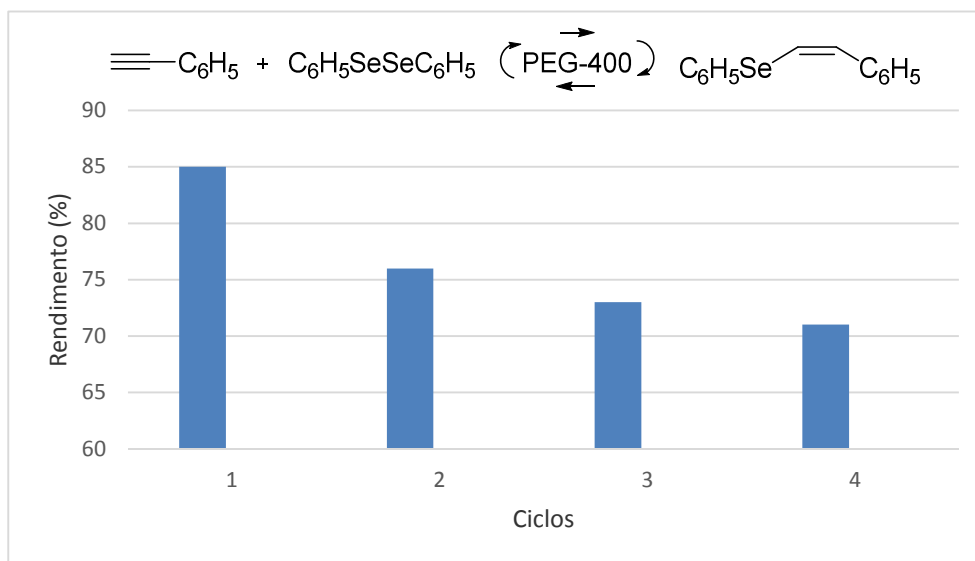
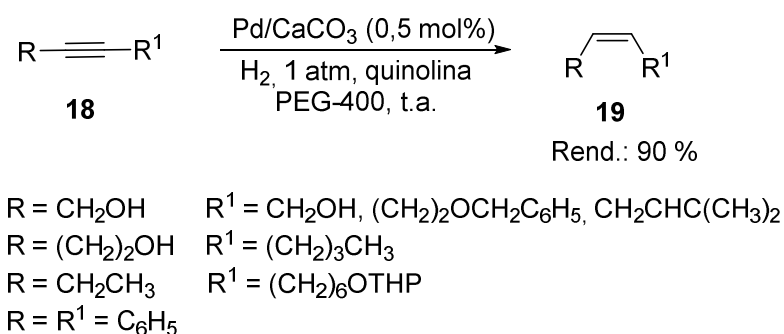


Figura 3. Reutilização do PEG-400.

O PEG-400 e o catalisador heterogêneo Lindlar, paládio suportado em carbonato de cálcio (Pd/CaCO_3), foram utilizados como meio reciclável para a redução seletiva de alquinos a olefinas de configuração *cis*. Este meio reacional pode ser reciclado por até cinco vezes sem perda significativa de sua atividade (Esquema 10).³³



Esquema 10

Nesta reação foram adicionadas duas gotas de quinolina pois ela serve como uma espécie de controle, desativando o catalisador e aumentando assim a

³³ Chandrashekar, G.; Narsihmulu, Ch.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2421.

sua seletividade. Esta reação de hidrogenação mostrou-se seletiva perante alquinos que continham grupos sensíveis, como um grupo benziloxi e uma olefina.

O reaproveitamento do meio reacional PEG/catalisador, foi feito após a extração do produto com éter etílico. Após agitação deste por 5 min, resfriou-se a reação em banho de gelo, e o PEG se solidificou retendo o catalisador no estado sólido. Por simples decantação do éter, pode-se separar e extrair completamente o produto, e a reutilização do meio reacional (PEG e catalisador solidificados) foi realizada após aquecido deste à temperatura ambiente até que acontecesse a sua liquefação. Para testar a efetividade deste método, sem a possível contaminação pelos produtos formados, fez-se um experimento utilizando, depois da quinta reutilização do meio reacional numa reação de redução de difenilacetileno a *cis*-estilbeno, um substrato diferente foi adicionado (3-octin-1-butanol). A reação foi novamente sujeita a hidrogenação, sem a alteração do catalisador e do solvente, e após 5 h o produto reduzido correspondente (3*Z*)-octen-1-ol, foi obtido em rendimento de mais de 85% sem contaminação pelo *cis*-estilbeno.

Os autores acreditam que a eficiência da sequência pode ser atribuída à alta solubilidade do hidrogênio em PEG em relação a outros solventes utilizados convencionalmente, e pela conservação eficiente do catalisador pelo PEG durante a extração dos produtos com éter, devido à solidificação do meio.

Além disso, vem sendo demonstrado o potencial do PEG-400 para potencializar o poder de solubilização de vários fármacos solúveis tais como meloxicam, paracetamol, silimarina, sulfadiazina, piroxicam, indometacina, naproxeno e a tadalafil.³⁴ Recentemente, por exemplo, foi descrito o uso de um sistema binário de solventes (PEG-400 e H₂O) em diferentes temperaturas para aumentar a solubilidade do tenoxicam (Figura 4).³⁵ Este anti-inflamatório, segundo os autores, possui uma baixa solubilidade em água e poucos estudos foram

³⁴ (a) Shakeel, F.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Chem. Thermodyn.* **2015**, *82*, 156; (b) Ahumada, E. A.; Delgado, D. R.; Martínez, F. *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *332*, 120; (c) Shakeel, F.; Anwer, M. K.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2015**, *41*, 1819; (d) Jimenez, D. M.; Cardenas, Z. J.; Martinez, F. *J. Mol. Liq.* **2016**, *216*, 239; (e) Soltanpour, S.; Shekarriz, A. H. *Phys. Chem. Liq.* **2015**, *53*, 748; (f) Shakeel, F.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A.; Haq, N. *J. Mol. Liq.* **2013**, *188*, 28; (g) Soltanpour, S.; Gharagozlu, A. *J. Solut. Chem.* **2015**, *44*, 1407; (h) Shakeel, F.; El-Badry, M.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2014**, *24*, 539.

³⁵ Shakeel, F.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Mol. Liq.* **2016**, *213*, 221.

descritos sobre o uso de misturas de co-solventes com a água. Neste estudo foi constatado o aumento da solubilidade, com o aumento da temperatura e da fração mássica do PEG-400 na mistura binária. Por fim, foi observado que a concentração de tenoxicam era maior em PEG-400 puro e mais baixo em água pura em diversas temperaturas testadas.

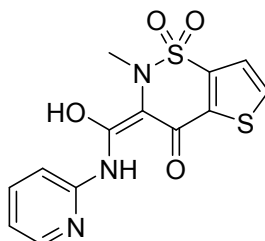


Figura 4. Estrutura química do tenoxicam.

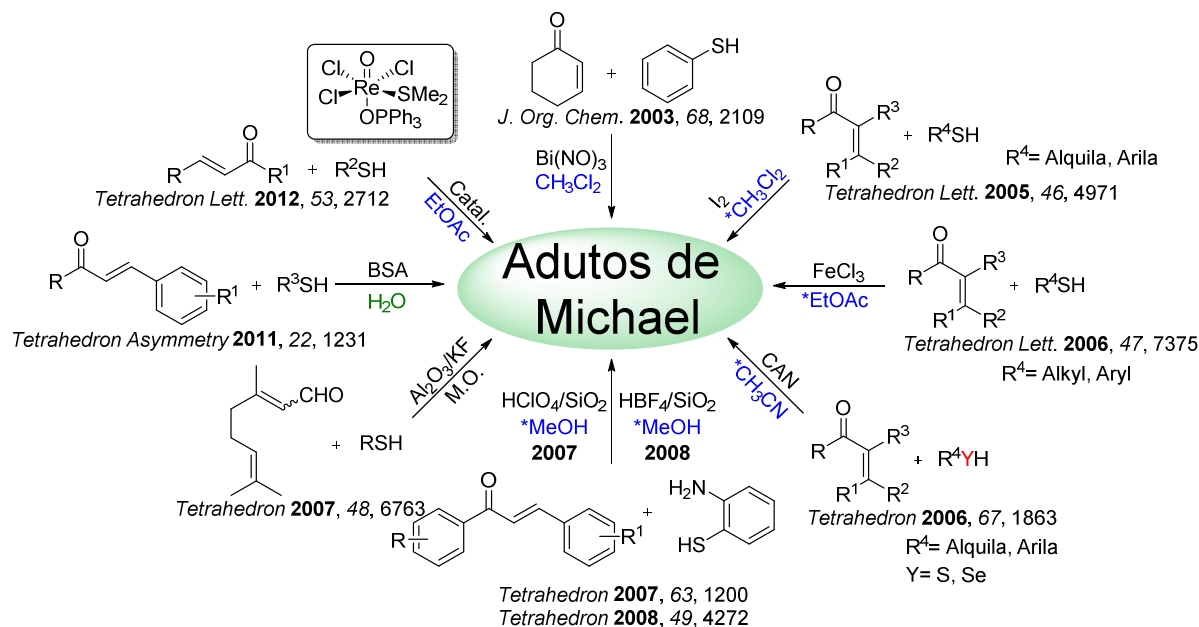
Baseado, no que foi abordado, foi possível observar a versatilidade deste polímero (PEG), bem como o fato de que o mesmo vem atraindo muita atenção devido ao seu uso como solvente em síntese orgânica, substituindo em muitos casos os compostos orgânicos voláteis (COVs). Além disso, se mostra eficiente em várias áreas do conhecimento e por ser mais seguro devido a baixa toxicidade e tensão de vapor, e por ser em alguns casos fonte prótica, ainda é justificável a busca por mais estudos e descobertas a respeito deste solvente considerado verde.

1.2. Adições nucleofílicas de telúrio e enxofre à alquenos deficientes de elétrons

As adições de espécies nucleofílicas de telúrio e enxofre à alquenos deficientes de elétrons vem sendo considerado um método usual para a formação de novas ligações carbono-calcogênio em síntese orgânica. No que diz respeito aos compostos organo-enxofre, diversas metodologias foram descritas utilizando tiois disponíveis comercialmente nas tio-adições de Michael para formar novas ligações C-S (Esquema 11).³⁶ É possível observar que dentre as reações

³⁶ (a) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109; (b) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4971; (c) Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7375; (d) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.;

demonstradas no Esquema 11, a maioria utilizam os chamados COVs, catalisadores caros, e no caso das reações em meio livre de solvente, pelo menos um dos reagentes precisa ser líquido.



Esquema 11

Dentre os métodos para a formação das ligações C-Te dos compostos de interesse, os mais comuns descritos na literatura são via adição de Michael através da geração de espécies nucleofílicas de telúrio geradas *in situ* utilizando $\text{C}_6\text{H}_5\text{TeSiMe}_3/\text{SmI}_2$,³⁷ $(\text{ArTe})_2/\text{Sm}/\text{ZrCl}_4$,³⁸ $\text{BuLi}/\text{Te}/\text{EtOH}$,³⁹ $(\text{ArTe})_2/\text{Zn}/\text{ZrCl}_4$ ⁴⁰ e $\text{Te}/\text{BuLi}/\text{H}_2\text{O}$ ⁴¹ (Esquema 12). No entanto, a maioria destes métodos apresentam algumas desvantagens, tais como a utilização de bases fortes, a adição de

Kuo, C.-W.; Lu, C.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1863; (e) Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1200; (f) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafari, H.; Bolourtchian, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 43; (g) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4272; (h) Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6763; (i) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 93; (j) Gaggero, N.; Albanese, D. C. M.; Celentano, G.; Banfi, S.; Aresi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22, 1231; (k) Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2712.

³⁷ Zhang, S.; Zhang, Y. *Heteroat. Chem.* **1999**, 10, 471.

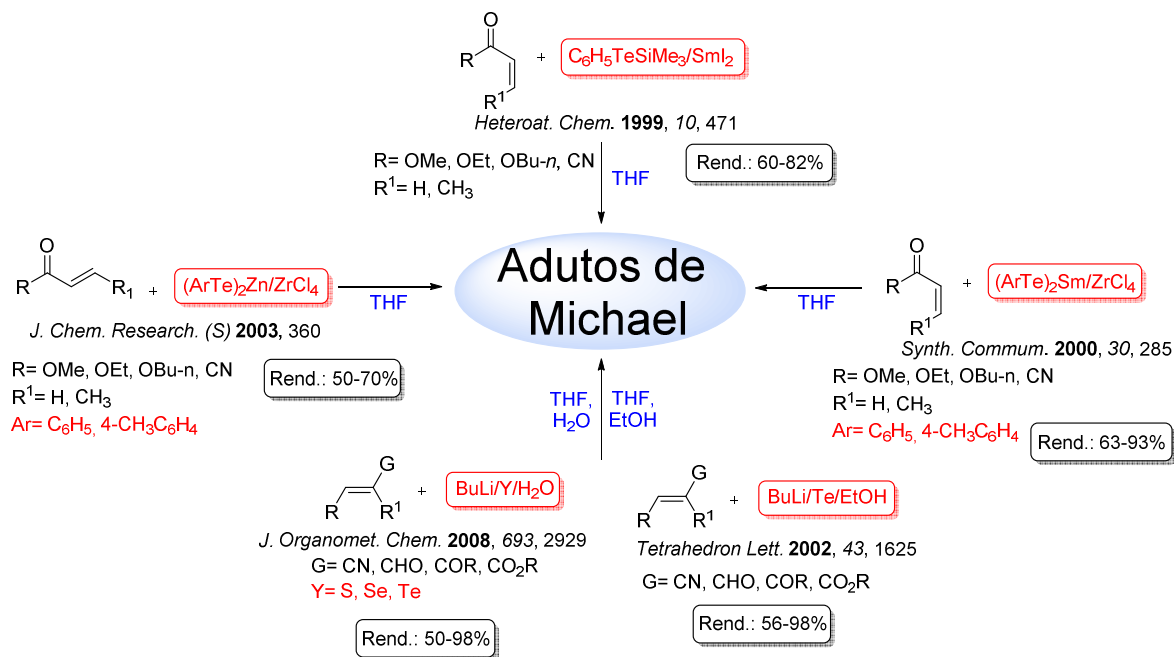
³⁸ Zhang, S.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 285.

³⁹ Zinn, F. K.; Righi, V. E.; Luque, S. C.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1625.

⁴⁰ Tian, F.; Zhang, S.; Wang, Y. *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 360.

⁴¹ Comasseto, J. V.; Gariani, R. A.; Princival, J. L.; Santos, A. A.; Zinn, F. K. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2929.

quantidades estequiométricas de t-BuOH ou n-BuOH, extração ácida e reagentes caros. Em outros casos, a preparação das espécies nucleofílicas envolve várias etapas, tornando-as moroso e de alto custo estas metodologias. Além de escassos, esses métodos fazem uso intensivo também dos COVs como solvente. Nesse sentido, o desenvolvimento de métodos práticos, seletivos e eficientes para preparar compostos de β -organitelturocarbonila são de grande valia.



Esquema 12

1.3. Sulfetos vinílicos

Como já foi mencionado, os compostos que apresentam um átomo de enxofre diretamente ligado ao carbono sp^2 são chamados de sulfetos vinílicos. Esta classe de compostos vem se destacando por exemplo, por possuírem importantes propriedades biológicas, sendo eles de ocorrência natural⁴² ou sintéticos (Figura 5).^{43,44} A Benziltioacrilidona **20** (Figura 5), por exemplo, tem a unidade básica de um sulfeto vinílico, é um pigmento amarelo natural, extraído de

⁴² Lam, H. W.; Cooke, P. A.; Pattenden, G.; Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghe, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 847.

⁴³ Kabir, M. S.; Namjoshi, O. A.; Verma, R.; Polanowski, R.; Krueger, S. M.; Sherman, D.; Rott, M. A.; Schwan, W. R.; Monte, A.; Cook, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4178.

⁴⁴ Pallela, V. R.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Akula, B.; Subbaiah, D. R. C. V.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1964.

uma esponja marinha da espécie *Crella spinulata*, encontrada na Grande Barreira de Corais, no norte da Austrália. Devido sua alta absorção de raios ultra violeta (UV), ela pode atuar como protetor contra os efeitos nocivos causados pela exposição da esponja aos raios UV.⁴¹

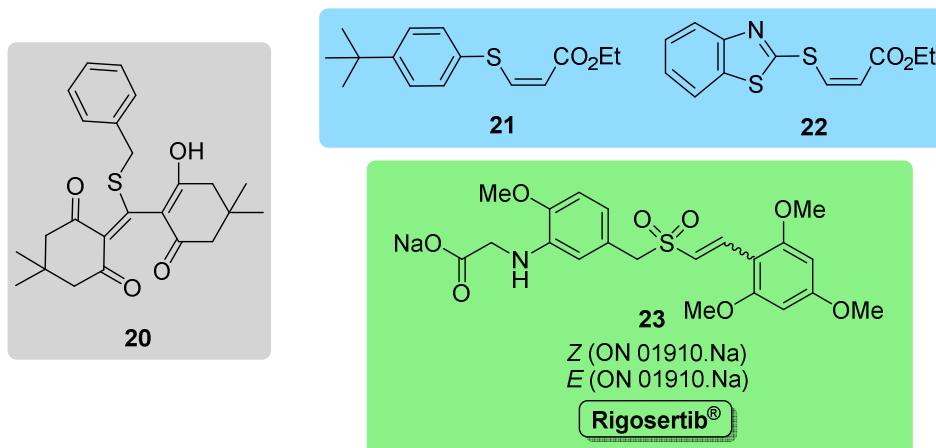


Figura 5. Sulfetos vinílicos que possuem atividade biológica.

Os sulfetos vinílicos **21** e **22** (Figura 5),⁴² se mostraram promissores nos resultados obtidos dos ensaios *in vitro*, sugerindo que poderiam potencialmente ser desenvolvidos como alternativas viáveis às terapias atuais de primeira linha, utilizadas no tratamento da tuberculose (TB) e outras infecções menos comuns causadas por espécies de *Mycobacterium*.

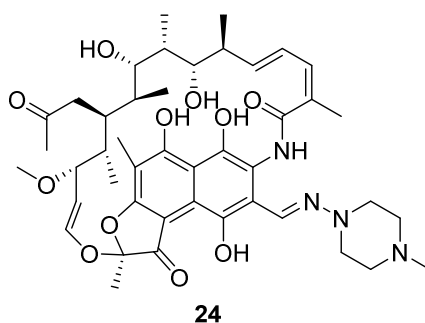


Figura 6. Estrutura da Rifampicina.⁴⁵

Além disso, estas moléculas pequenas (compostos **21** e **22**) são muito mais fáceis de sintetizar, quando comparado por exemplo com a rifampicina **24**

⁴⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/24899363#section=Top>. Acessado em: 08/02/2017.

que é um dos agentes empregados na terapia da TB de primeira linha, disponíveis no mercado (Figura 6).

Os isômeros (*Z*) e (*E*)- ON 01910.Na (Rigosertib®) **23** (Figura 5), derivados dos (*Z*) e (*E*)-sulfetos vinílicos **25** (Figura 7), foram sintetizados pela hidrotiolação do 1,3,5-trimetóxiifenilacetileno. Esta classe de composto oriundos de sulfetos vinílicos vem sendo utilizada como agente anticâncer, bem como antitumoral e no tratamento da leucemia. Além disso, já está em fase III dos estudos clínicos em pacientes terminais, apresentando também baixa toxicidade em vários modelos xenográficos de tumores pré-clínicos.⁴³

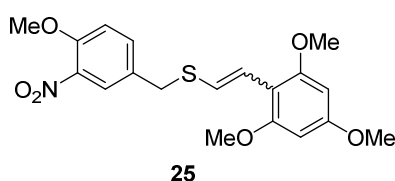


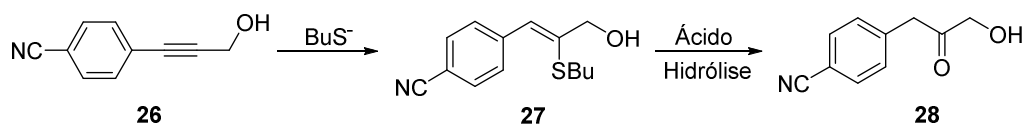
Figura 7. Estrutura do 1,3,5-trimetóxi-2-[2-(4-metóxi-3-nitrobenzilsulfanil)vinil]benzeno **25**.

Adicionalmente, alguns sulfetos de vinílicos podem ser utilizados como blocos de construção para peptidomiméticos contendo vinil-sulfona que demonstraram, por exemplo, um poderoso efeito de morte contra *Trypanosoma brucei brucei* com baixos níveis de citotoxicidade.⁴⁶

Além de possuírem propriedades biológicas, os sulfetos vinílicos têm uma grande importância na química, servindo como uma ferramenta bastante útil em síntese orgânica. Os grupos organilênxofre servem como função auxiliar em algumas seqüências sintéticas, podendo por exemplo, em cetonas (Esquema 13).^{47,15} Nesta metodologia, se dividiu em duas etapas, onde a primeira, foi empregado o uso de base e solventes voláteis na síntese de sulfetos vinílicos e a segunda etapa do trabalho consistia na síntese de hidroxicetonas a partir dos sulfetos vinílicos obtidos, sendo uma ferramenta interessante para se chegar ao intermediário de interesse farmacêutico 4-cianobenzilcetona **28** (Esquema 13).

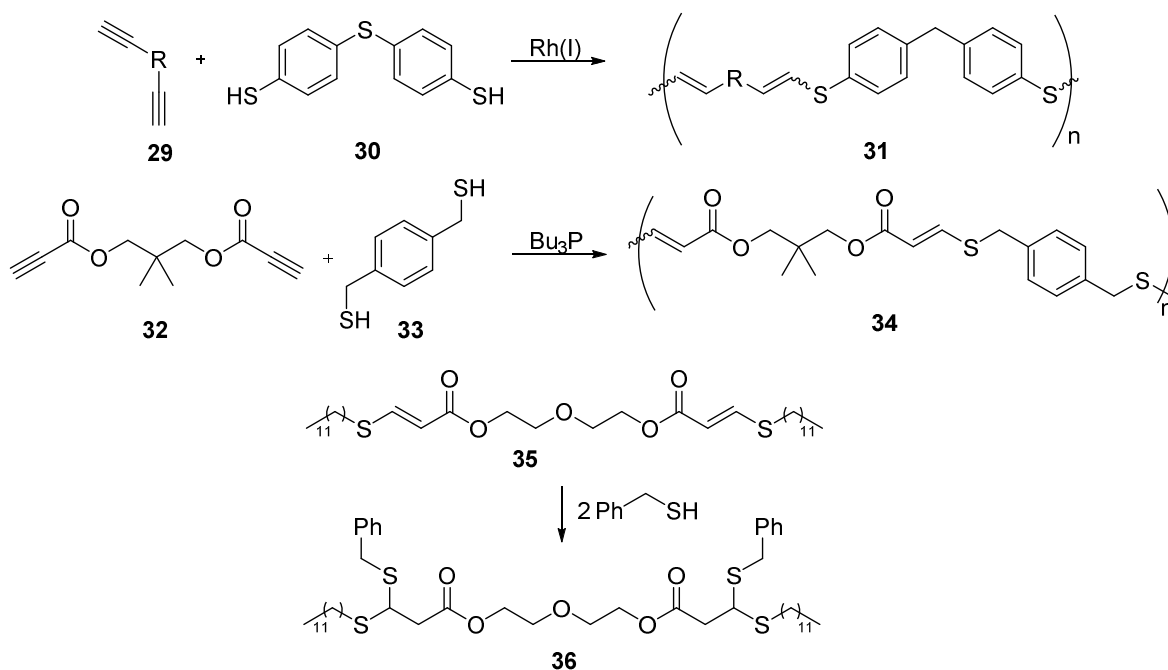
⁴⁶ Dunny, E.; Doherty, W.; Evans, P.; Malthouse, J. P. G.; Nolan, D.; Knox, A. J. S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6638.

⁴⁷ Waters, M. S.; Cowen, J. A.; McWilliams, J. C.; Maligres, P. E.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141.



Esquema 13

Na ciência dos materiais, os sulfetos vinílicos são utilizados na construção de macromoléculas complexas.⁴⁸ Por exemplo, os compostos **31** e **34**, que são polímeros contendo a estrutura do sulfeto vinílico, são sintetizados a partir da reação de polimerização utilizando o 4,4'-tiodibenzenotiol **30** (Esquema 14). Ou também, servindo como intermediário para síntese para macromoléculas mais complexas incorporando mais duas moléculas de benzenotiol **36** (Esquema 14).^{47a}



Esquema 14

Uma classe muito atrativa de sulfetos vinílicos funcionalizados são aqueles que contêm um grupo carbonila (éster, cetona ou aldeído) e muitas das

⁴⁸ (a) Nair, D. P.; Podgo'rski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. *Chem. Mater.* **2014**, 26, 724; (b) Lowe, A. B. *Polymer* **2014**, 55, 5517; (c) Truong, V. X.; Dove, A. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4132.

metodologias para a sua síntese envolvem catálise utilizando metal de transição^{15,49} ou condições básicas.⁵⁰

Embora pouco explorada, uma maneira econômica altamente atômica de preparar sulfetos β -carbonilvinílicos é a reação tiol-Michael (tiol-ino) de tióis ou aniões tiolatos com alquinos deficientes de elétrons.^{51,52} Apesar de ser um protocolo átomo-econômico, envolve o uso de bases fortes e solventes voláteis e são eficazes principalmente para ácidos carboxílicos e ésteres, com poucos exemplos usando etinil cetona como material de partida.⁵⁰

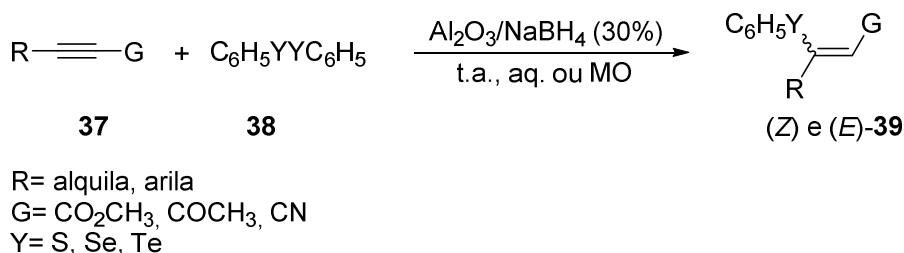
Por outro lado, na tentativa de contornar as limitações e desvantagens dos métodos convencionais utilizando bases fortes e os COVs. E também com o intuito de expandir e difundir a utilização de processos mais verdes para a síntese de sulfetos vinílicos, em 2007, Lenardão e colaboradores¹⁹ (Esquema 15), descreveram a síntese de sulfetos a partir da hidrocalcogenação de alquinos contendo aceptores de Michael (éster, cetona e nitrila), em meio livre de solvente, utilizando $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$ e radiação de micro-ondas. Neste trabalho foram sintetizado alguns exemplos de sulfetos vinílicos em rendimentos que variaram de 31 a 92%. Mesmo sendo uma metodologia mais verde, em alguns casos, a irradiação de micro-ondas não foi tão efetiva, e alguns rendimentos foram melhores sob aquecimento convencional. Outro fator importante é que neste tipo de catálise heterogênea uma das limitações é que pelo menos um dos reagentes tem que estar do estado líquido.

⁴⁹ (a) Ananikov, V. P.; Malyshev, D. A.; Beletskaya, I. P.; Aleksandrov, G. G.; Eremenko, I. L. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1993; (b) Dondoni, A.; Marra, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3955; (c) Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205; (d) Weiss, C. J.; Marks, T. J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6576.

⁵⁰ (a) Downey, C. W.; Craciun, S.; Neferu, A. M.; Vivello, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E. W.; Sault, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5763; (b) Sarrafi, Y.; Sadatshahi, M.; Alimohammadi, K.; Tajbakhsh, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2851; (c) Truce, W. E.; Heine, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5311; (d) Wadsworth, D. H.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4611.

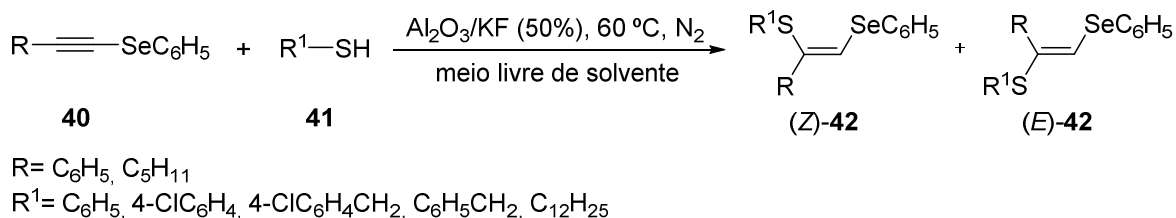
⁵¹ Nishio, T.; Omote, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 934.

⁵² Downey, C. W.; Craciun, S.; Vivello, C. A.; Neferu, A. M.; Mueller, C. J.; Corsi, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5766.



Esquema 15

Por fim, em 2010, descrevemos a síntese de sulfetos vinílicos a partir da hidrotiolacção de fenilselenoalquinos, utilizando KF/Al₂O₃ em meio livre de solvente. A metodologia proporcionou a síntese de vários sulfetos vinílicos em bons rendimentos e boa seletividade para o isômero Z (Esquema 16).²⁰ O método se mostrou geral e permitiu a preparação seletiva de (Z)-1-fenilseleno-2-organotio-1-alquenos a partir de tióis aromáticos e alifáticos em bons rendimentos. A presença do grupamento organosselênio direcionou a regioquímica da adição do tiol e o sistema catalítico pode ser reutilizado mais quatro vezes sem tratamento prévio.



Esquema 16

Levando em consideração o que foi abordado, e até onde sabemos, não foi descrita a hidrotiolacção direta de alquinos na literatura contendo um grupo retirador de elétrons, sem o uso de catalisador ou base. Nesse sentido, o estudo de novos solventes alternativos e reciclável em substituição a compostos voláteis e perigosos, na síntese de compostos β-ariltio-α,β-insaturados é de grande importância no que diz respeito aos princípios da química verde.

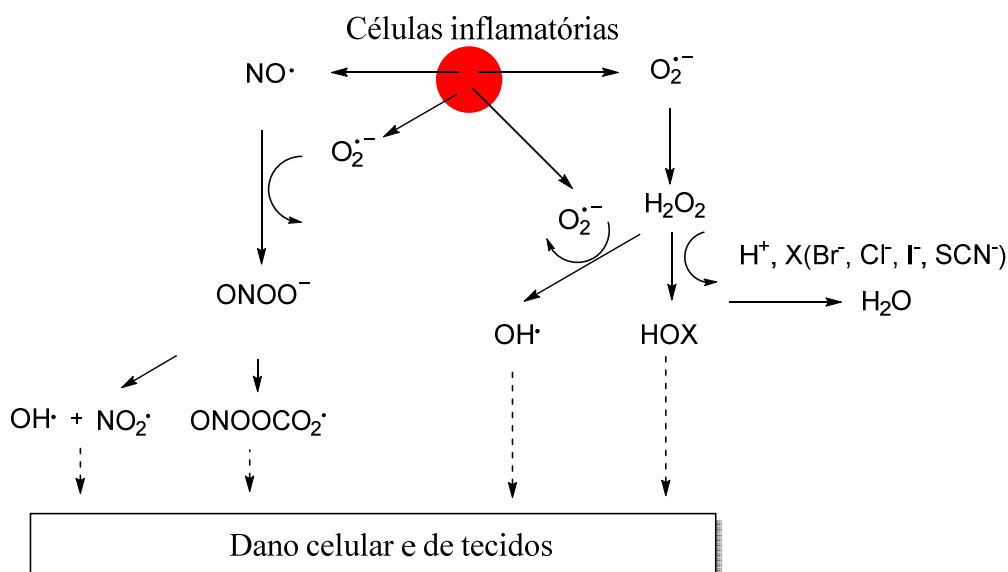
1.4. Importância e alguns aspectos das reações envolvendo carboidratos e calcogênios

O estresse oxidativo é causado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs, respectivamente). Este aumento no estresse oxidativo pode ser causado não somente pelas espécies ERO e ERN, mas também pela diminuição na eficiência de inibidores ou sistemas de limpeza (*Scavenger systems*). Assim, estresse oxidativo pode ser propagado por vários estressores metabólicos, causando dano aos tecidos e morte celular, resultando simultaneamente no aumento da produção de radicais livres. Os EROS e ERNs podem ser produzidos por fatores endógenos e exógenos, sendo o primeiro causado pelo metabolismo regular, síntese do óxido nítrico e a degradação oxidativa de lipídeos (peroxidação lipídica). Já os fatores exógenos são causados por exemplo, pela irradiação (UV, X e raios γ), poluição atmosférica e fumaça de cigarro.⁵³

O superóxido é produzido por células inflamatórias, por exemplo, nos pulmões com a respiração mitocondrial, assim a fumaça de cigarro, pode diretamente produzir e estimular células inflamatórias à produzir superóxidos. Estes podem reagir com óxido nítrico para formar o respectivo peróxinitrito ($O=NOO^-$), então peróxicarboxinitrito ($ONOOOCO_2$), o qual é uma potente molécula nitrante na presença de concentração fisiológica de CO_2/HCO_3^- ou OH e nitrito (NO_2^-) (Esquema 17).⁵⁴ Por outro lado, H_2O_2 pode utilizar haletos ou pseudo-haletos como substrato para fazer oxidantes altamente reativos, como os ácidos hipohalosos (HOX , $X= Br^-, Cl^-, I^-, SCN^-$) (Esquema 17).

⁵³ (a) Baynes, J. *Diabetes* **1991**, 40, 405; (b) Bayir, H. *Crit. Care Med(supp.)* **2005**, 33, S498; (c) Davies, M. *Biochimica et Biophysica Acta* **2005**, 1703, 93.

⁵⁴ (a) Wolff, S.; Dean, R. *Biochem. J.* **1987**, 245, 243; (b) Maritim, A.; Sanders, R.; Watkins, J. J. *Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, 17, 24; (c) Jiang, Z.-Y.; Woolard, A.; Wolff, S. *FEBS Lett.* **1990**, 268, 69.



Esquema 17

Em contrapartida, compostos organosselênio tem sido largamente estudados por seus usos como antioxidante, anti-inflamatório, neuroprotetor, agente quimioprotetivo e em sua grande maioria apresenta propriedades antioxidantes (Figura 8). O Ebselen é um dos mais importantes e famosos dos compostos organosselênio da Figura 3 pois é um mimético da glutathione peroxidase (GPx) que já está em fase 3 dos estudos clínicos para acidente vascular cerebral (AVC) e está atualmente sendo analisado como um mimético não tóxico do lítio para o transtorno bipolar (Figura 8).⁵⁵ Porém, muitos desses compostos sintetizados apresentam baixa solubilidade em água, o que torna em alguns casos inviável o seu uso em sistemas que necessitam de meio aquoso.

⁵⁵ Singh, N.; Halliday, A.; Thomas, J.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E.; Aley, P.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S.; Churchill, G. *Nat. Comm.* **2013**, *4*, 1332.

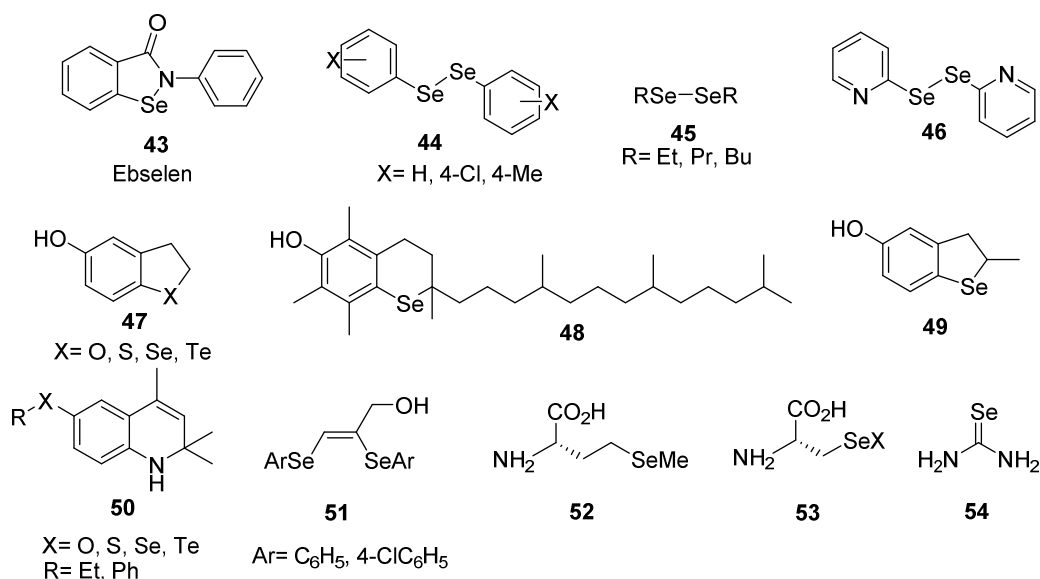


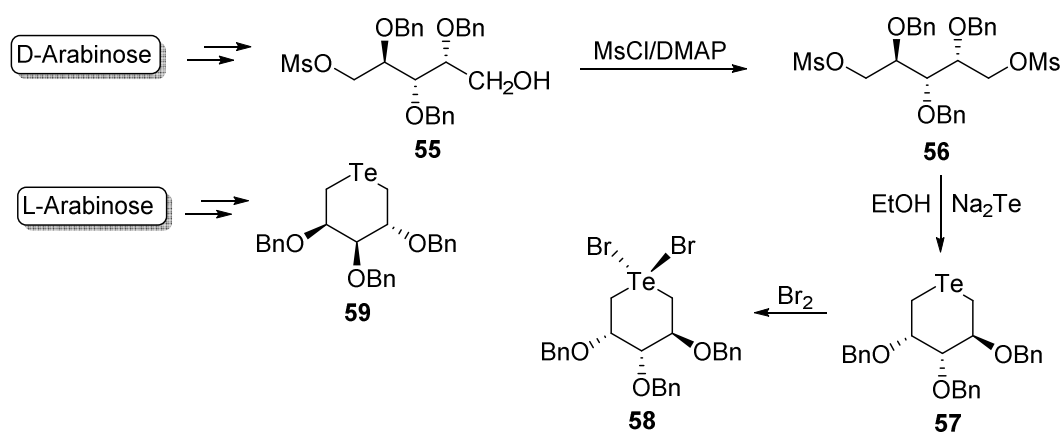
Figura 8. Compostos organoselênio com propriedades antioxidantes.

Baseado nisso, Schiesser e colaboradores,²⁷ descreveram importantes efeitos antioxidantes que foram associados a selenocarboidratos derivados da modificação estrutural de carboidratos simples, como o 1,4-dideoxi-4-seleno-D-talitol (Figura 2, Página 5) que é solúvel em água e exibiu a capacidade de diminuir os danos oxidativos a proteínas, induzidos por ácido hipocloroso (HOCl), ácido hipobromoso (HOBr) e ácido hipotiocianoso (HOSCN).

No que diz respeito à síntese de telurocarboidratos, o material publicado disponível é escasso, sendo pouco descrito sobre a sua síntese e as propriedades biológicas. Scheisser e Nguyen⁵⁶ descreveram a preparação do 2,3,4-Tri-*O*-benzil-1,5-dideoxi-5-teluro-D-arabinose **57** e do 2,3,4-Tri-*O*-benzil-1,5-dideoxi-5-teluro-L-arabinose **59** utilizando Na₂Te em EtOH (Esquema 18). Entretanto, foi mencionado no artigo somente que estavam sendo realizados testes sobre as propriedades antioxidantes e a síntese de outros telurocarboidratos.

Aliado a idéia, de novos carboidratos contendo Te, solúveis em água e seus análogos, ao fato de pouca literatura a respeito, justifica a síntese e estudo desta classe de compostos.

⁵⁶ Nguyen, O. T. K.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3799.



Esquema 18

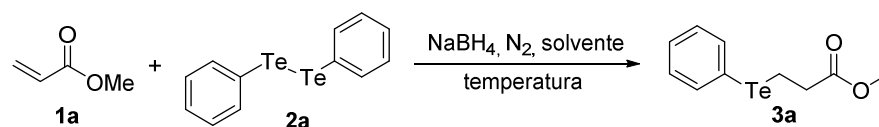
Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

Dando continuidade à linha de pesquisa adotada pelo nosso grupo, que trabalha não somente com compostos organocalcogênicos, mas também possui como meta o estudo de metodologias menos agressivas ao meio ambiente, e baseado no que foi descrito no Capítulo 1. Nesta discussão de resultados serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio na posição β a partir de compostos α,β -insaturados, utilizando NaBH_4 e PEG-400 como solvente. Posteriormente, serão discutidos os resultados obtidos para a síntese de sulfetos vinílicos, via adição de tióis a alquinos α,β -insaturados, utilizando PEG-400 como solvente reciclável. E por fim, serão discutidos os resultados obtidos na modalidade doutorado sanduíche no exterior (SWE) com vigência de 01/04/2015 até 31/03/2016, na Universidade de Melbourne- Victoria- Austrália, no laboratório de pesquisa Bio21, sob a orientação do Prof. Dr. Carl Schiesser, para a síntese de telurocarboidratos, a partir de açúcares comerciais, via ciclização utilizando telúrio elementar e PEG-400 como solvente desta etapa, para posterior etapa de desproteção utilizando DCM e água em meio ácido.

2.1. Síntese de Adutos de Michael contendo um grupo organocalcogênio utilizando PEG-400

Inicialmente, foi realizado o estudo para determinar as condições reacionais para obtenção de compostos carbonílicos β funcionalizados de forma geral e em bons rendimentos. Para isso, foi realizada a reação entre o acrilato de metila **1a** e o ditelureto de difenila **2a** (Esquema 19).



Esquema 19

Foram variados a temperatura, as quantidades de acrilato de metila e ditelureto de difenila, o tempo reacional e o tipo de solvente. Quando a espécie nucleofílica de telúrio foi gerada utilizando 0,25 mmol de ditelureto de difenila **2a** e NaBH_4 em PEG-400, na presença de 0,5 mmol de acrilato de metila **1a**, sob atmosfera inerte de nitrogênio (N_2) à temperatura ambiente, o produto desejado

3a foi obtido com rendimento de 42% após 1 hora de reação (Tabela 1, Linha 1). Com o aumento da temperatura para 50 °C observou-se que ocorreu diminuição do rendimento do produto **3a** (Tabela 1, Linha 2). Posteriormente, foram realizadas experimentos variando a quantidade de **1a** e **2a**, mantendo a temperatura ambiente (Tabela 1, Linhas 3-5).

Utilizando excesso do composto **2a** (0,5 mmol), não houve um aumento no rendimento do composto **3a** (Tabela 1, Linha 3). No entanto, em outro experimento, observou-se que usando 1,0 mmol do acrilato **1a**, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 75% (Tabela 1, Linha 4). Por fim, aumentando ainda mais a quantidade do acrilato de metila **1a**, o produto foi obtido com rendimento semelhante (Tabela 1, Linha 5).

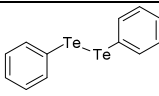
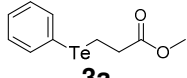
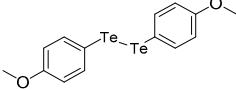
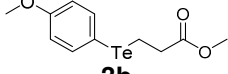
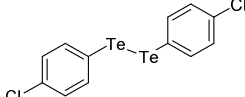
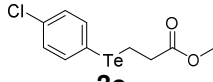
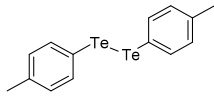
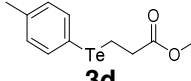
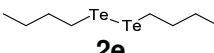
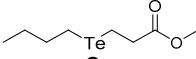
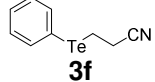
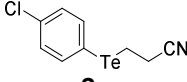
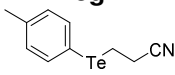
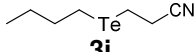
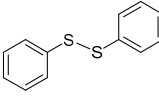
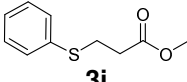
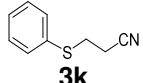
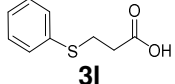
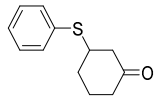
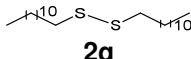
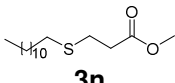
Tabela 1. Estudo das condições reacionais para a síntese do 3-fenilteluropropanoato de metila **3a**.^a

Linha	1a (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	0,5	PEG-400	1,0	42
2	0,5	PEG-400	1,0	30 ^c
3	0,5	PEG-400	1,0	32 ^d
4	1,0	PEG-400	1,0	75
5	1,5	PEG-400	1,0	76
6	1,0	PEG-400	0,5	60
7	1,0	PEG-400	1,5	50
8	1,0	Etanol	1,0	45
9	1,0	Glicerol	1,0	traços
10	1,0	Etanol/THF	1,0	65

^a Reação realizada na presença de **1a**, **2a** (0,25 mmol), NaBH₄ (0,6 mmol), solvente (3,5 mL) sob atmosfera de N₂ e à temperatura ambiente. ^b Rendimentos do produto isolado por placa preparativa em cromatografia em camada delgada (hexano/EtOAc). ^c Reação realizada a 50 °C. ^d Reação realizada utilizando 0,5 mmol de **2a** e 1,2 mmol de NaBH₄.

Após, foi verificado a influência do tempo reacional e observou-se que em tempos menores ou maiores ocorreu um decréscimo nos rendimentos do produto (Tabela 1, Linhas 6 e 7). Quando a reação foi realizada mantendo-se sob agitação por 1,5 h, foi observada a mudança de coloração do meio reacional, que ficou mais avermelhado e foi recuperada uma grande quantidade de ditelureto de difenila.

Tabela 2. Síntese de compostos β -organocalcogênios **3a-i**^a e **3j-n**^b.

Linha	Alquenos 1	(R ¹ Y) ₂ 2	Produto 3	Rend. (%) ^c
1	 1a	 2a	 3a	75
2	1a	 2b	 3b	80
3	1a	 2c	 3c	51
4	1a	 2d	 3d	69
5	1a	 2e	 3e	80
6	 1b	2a	 3f	73
7	1b	2b	 3g	60
8	1b	2c	 3h	71
9	1b	2d	 3i	95
10	1a	 2f	 3j	87
11	1b	2f	 3k	98
12	 1c	2f	 3l	45
13	 1d	2f	 3m	75
14	1a	 2g	 3n	82

^a Reação realizada entre **1** (1,0 mmol) e **2** (0,25 mmol) na presença de NaBH₄ (0,6 mmol) e PEG-400 (3,5 mL) sob atmosfera de N₂, a temperatura ambiente por 1h. ^b Reação realizada entre **1** (0,5 mmol) e **2** (0,6 mmol) na presença de NaBH₄ (0,6 mmol) e PEG-400 (3,5 mL) sob atmosfera de N₂, a temperatura de 50 °C. ^c Rendimentos dos produtos isolados por placa preparativa em cromatografia em camada delgada (**3a-i**) e por coluna cromatográfica (**3j-n**) (hexano/AcOEt).

A fim de comprovar a eficácia de outros solventes, a reação foi realizada também em etanol, glicerol e na presença de uma mistura de etanol/THF (1:1), porém os resultados não foram satisfatórios e o produto foi obtido com baixos rendimentos (Tabela 1, Linhas 8-10). O rendimento satisfatório foi obtido com a mistura de etanol/THF, porém ainda inferior a reação realizada na presença de PEG-400 (Tabela 1, Linha 4 versus Linha 10).

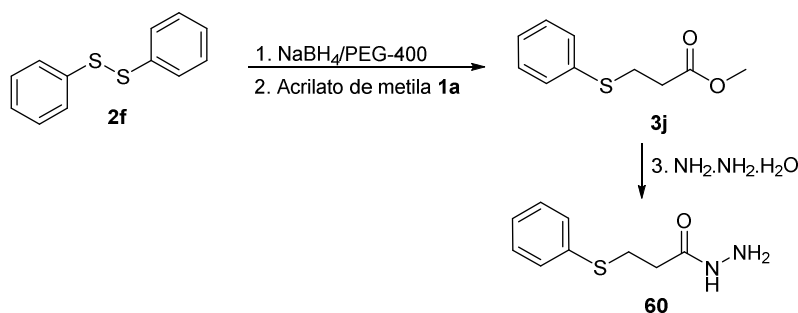
Após determinar a melhor condição reacional, o método foi estendido para outros diteluretos, onde na maioria dos casos a reação ocorreu de forma efetiva, formando os respectivos ésteres e nitrilas **3a-h** em bons rendimentos (Tabela 2).

Observou-se que a presença de grupos retiradores de elétrons e grupos doadores de elétrons, no ditelureto de diarila, afeta a reatividade das espécies de telúrio (Tabela 2, Linhas 2-4 e 7-8). Assim, quando foi utilizado o ditelureto **2b** foi obtido o composto 3-(4-metoxifenilteluro)propanoato de metila **3b** em 80% de rendimento (Tabela 2, Linha 2). Quando o ditelureto **2c** foi utilizado, foram obtidos respectivamente o 3-(4-clorofenilteluro)propanoato de metila **3c** e o 3-(4-clorofenilteluro)propanonitrila **3g** em 51 e 60 % de rendimento, respectivamente (Linhas 3 e 7). Da mesma forma, quando o ditelureto **2d** foi usado, foram obtidos bons rendimentos de **3d** e **3h** (Linhas 4 e 8). Utilizando o ditelureto de dibutila **2e**, os respectivos 3-butilteluropropanoato de metila **3e** e 3-butilteluropropanonitrila **3i**, foram obtidos em 80 e 95 % de rendimento (Tabela 2, Linhas 5 e 9).

Com o objetivo de obter os produtos derivados do dissulfeto de difenila, algumas condições reacionais foram avaliadas, como a temperatura e a quantidade dos reagentes. Os melhores resultados foram obtidos quando o NaBH₄ (0,6 mmol) foi adicionado a uma mistura de PEG-400 e dissulfeto de difenila **2f** (0,6 mmol) e a mistura reacional agitada por 40 minutos à temperatura ambiente. Após, o acrilato de metila **1a** (0,5 mmol) foi adicionado e a temperatura foi aumentada lentamente até 50 °C. Em seguida, a mistura reacional foi agitada por mais 2 h, obtendo-se o 3-feniltiopropanoato de metila **3j** com rendimento de 87% (Tabela 2, Linha 10). Quando foi utilizada uma quantidade menor do composto **2f** (0,25 mmol), foi observada uma diminuição no rendimento para 35%. Num outro experimento, foi utilizado 0,5 mmol do composto **2f** e o produto foi obtido em 55% de rendimento, demonstrando que é necessário utilizar excesso da espécie nucleofílica de enxofre. As melhores condições foram estendidas aos

outros compostos α,β -insaturados (Tabela 2, Linhas 11-14). Cabe salientar que também foi possível obter os produtos utilizando um ácido carboxílico **1c** e uma cetona **1d**, porém em rendimentos menores (Tabela 2, Linhas 12 e 13).

Além disso, devido ao nosso interesse nas aplicações sintéticas de compostos contendo um grupo organocalcogênio, foi realizada a síntese da hidrazida **4a**, membro de uma classe de compostos que ganharam importância por causa de suas atividades biológicas e farmacológicas⁵⁷ (Esquema 20). Recentemente, hidrazidas contendo o grupo organo enxofre ou telúrio, foram usadas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis⁵⁸ e da Cy-NTe, uma sonda fluorescente reversível na região próximo do infravermelho, para avaliar o estado ONOO redox/GSH em células *in vivo*.⁵⁹ Assim, após a síntese do 3-feniltiopropanoato de metila **3j**, foi adicionado a hidrazina e a mistura mantida sob agitação magnética por mais 2,5 h à temperatura de 50 °C. O produto, 3-feniltiopropano hidrazida **60** foi obtido em 86% de rendimento (Esquema 20).



Esquema 20

Os compostos foram purificados por placa preparativa cromatográfica em camada delgada (**3a-i**), coluna cromatográfica (**3j-n**) ou recristalização (**60**). Os produtos foram caracterizados por meio de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), Espectrometria de Massas (EM) e os produtos inéditos foram também caracterizados por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR). A título de exemplo, discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas para o composto **3a**.

⁵⁷ Pickardt, M.; Larbig, G.; Khlistunova, I.; Coksezen, A.; Meyer, B.; Mandelkow, E.-M.; Schmidt, B.; Mandelkow, E. *Biochem.* **2007**, *46*, 10016.

⁵⁸ Pardeshi, S. P.; Patil, S. S.; Patil, A. A.; Bobade, V. D. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 3399.

⁵⁹ Yu, F.; Li, P.; Wang, B.; Han, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7674.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 9), observa-se na faixa de 7,73-7,77 ppm um multipeto referente aos 2 hidrogênios da posição *orto* e em 7,18-7,33 ppm outro multipeto referente aos outros três hidrogênios da fenila. Já em 3,66 ppm temos um singlete referente aos 3 hidrogênios da metoxila do éster. Por fim, em 3,00-3,05 ppm e 2,89-2,94 ppm podemos observar dois multipletos referentes aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos α e β carbonílicos.

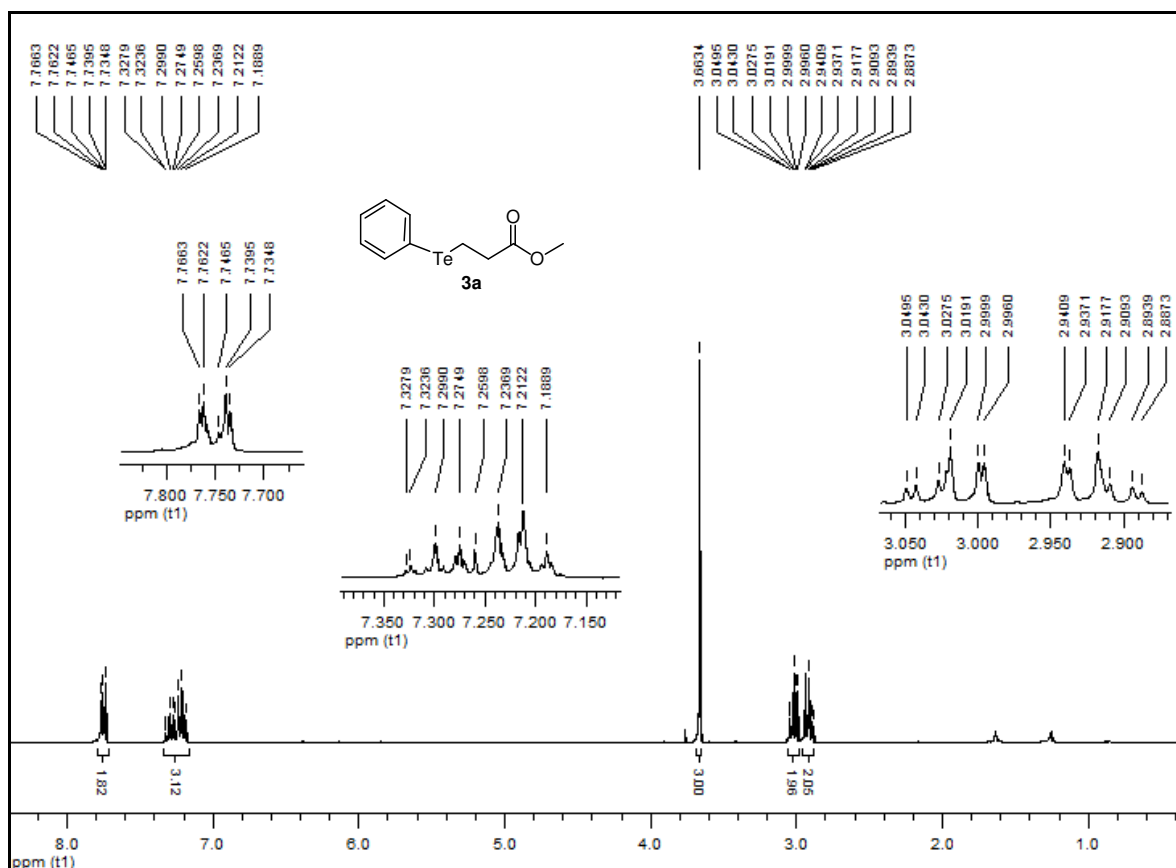


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (Figura 10), observam-se os 8 sinais referentes a todos os carbonos da molécula, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 173,6 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-2. Nos deslocamentos de 138,8 (C-6 e C-6'); 129,2 (C-7 e C-7'); 127,9 (C-8) e 111,5 (C-5) ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes no anel aromático da molécula. No deslocamento químico de 51,8 ppm encontra-se o carbono C-1 correspondente a metoxila ($\text{O}-\text{CH}_3$). Por fim, em campo mais alto, no deslocamento químico de 36,6 e 0,44 ppm, encontram-se os sinais relativos referentes aos carbonos C-3 e C-4, respectivamente.

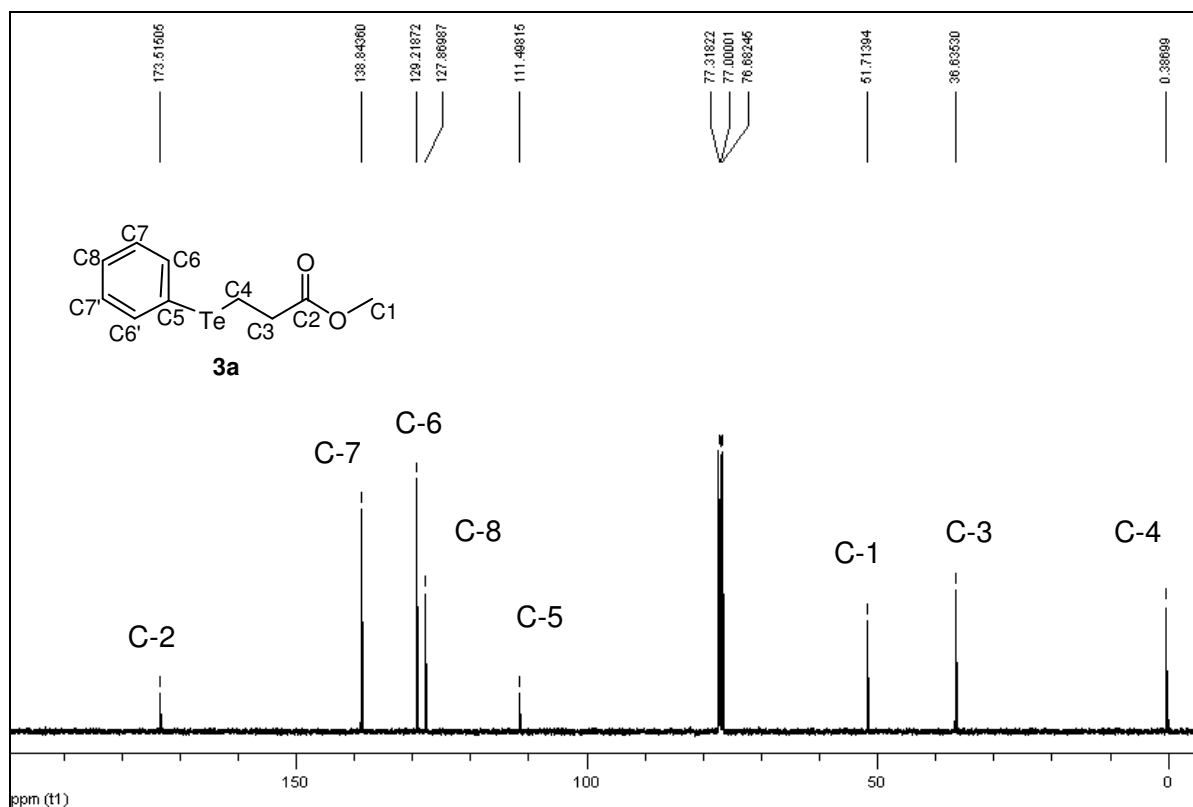


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 75 MHz.

Uma possível explicação para os grupos metilênicos α ou β ao átomo de telúrio (Figura 9) apresentar desdobramentos nos sinais e também o C-4 estar na região próximo de zero (Figura 10), é o efeito da anisotropia diamagnética (Figura 11). Este efeito é causado pelo volume do átomo de telúrio, pois quando a molécula se orienta de tal maneira que o campo magnético aplicado seja perpendicular ao plano da ligação C-Te, os elétrons deste átomo volumoso podem circular com maior mobilidade. Este movimento forma uma espécie de corrente diamagnética local gerando um campo magnético anisotrópico contrário ao campo magnético aplicado. Assim, os prótons situados fora da região cônica estão um pouco mais desblindados e os que se encontram dentro estão mais blindados.⁶⁰

⁶⁰ Paiva, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy*, 2nd Ed., Sanders College Publishing, USA, 1996.

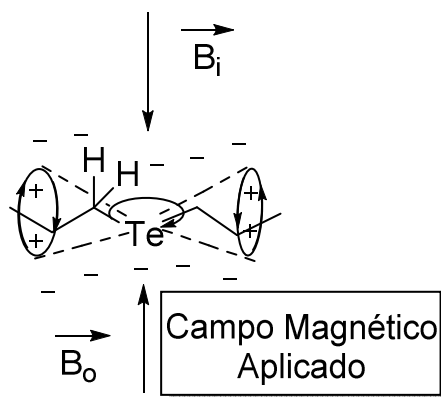


Figura 11. Efeito de anisotropia magnética.

No caso dos átomos de carbono vizinho ao telúrio (C-5 e C-4) que se encontram no interior da região cônica (Figura 11), eles sofrem o efeito de blindagem e apresentam o sinal de deslocamento químico em campo mais alto, quando comparado com os átomos de carbono (C-5 e C-4) do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3j** (Figura 12).

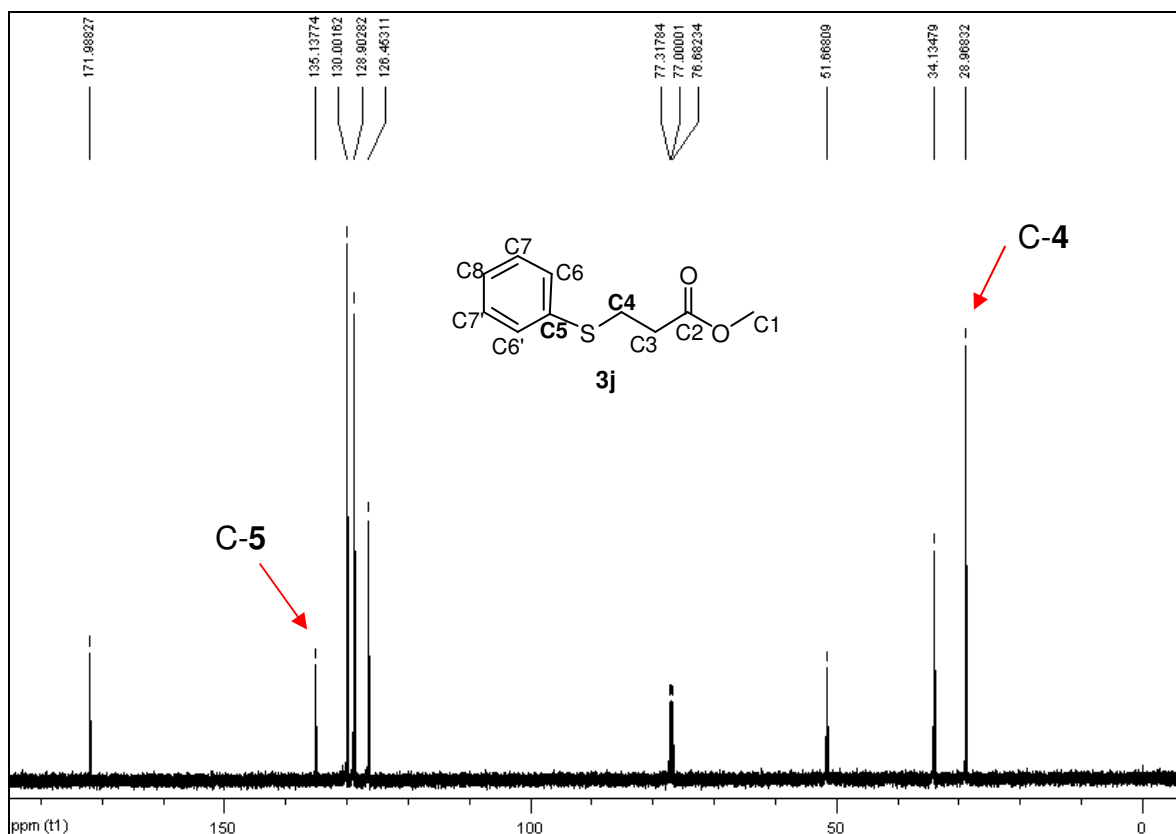


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz.

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 13), observa-se o íon molecular M^+ de 294 com intensidade de 31%. Ainda, foi observado com m/z 259 o fragmento referente à saída de TeC_6H_5 , com intensidade de 26%. O pico base com m/z 87 é referente à quebra da molécula com a saída de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, com 100% de intensidade. Por fim, observa-se o fragmento m/z 77 com 86 % de intensidade mostrando a presença de anel aromático na molécula.

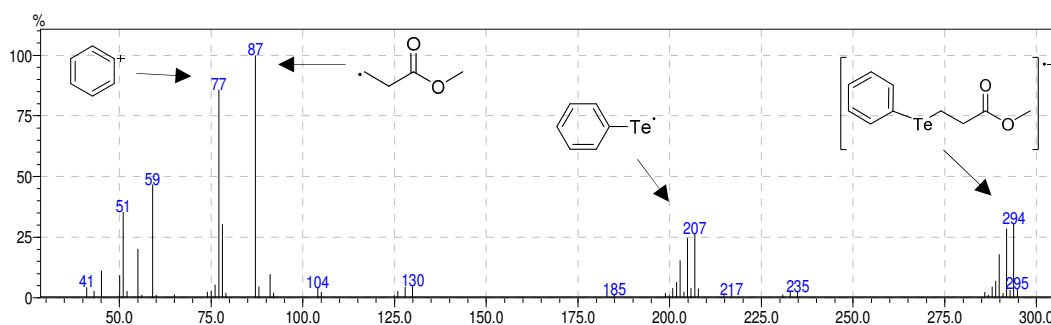
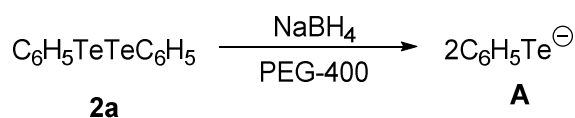


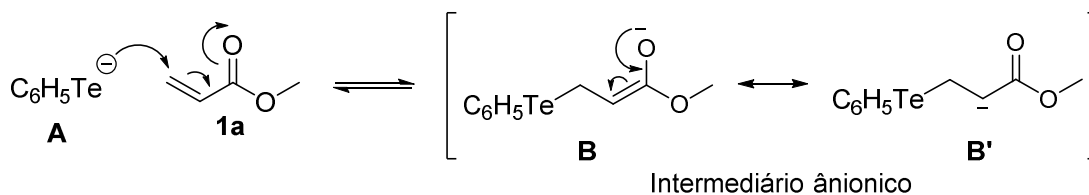
Figura 13. Espectro de massas do composto **3a**.

Um possível mecanismo para explicar a formação dos compostos **3a-n** está baseado nas adições nucleofílicas de Michael que será dividido em três etapas, utilizado como exemplo o acrilato de metila **1a** e o ditelureto de difenila **2a** (Esquema 21). A primeira etapa da reação é a formação do ânion calcogenolato **A**. Em seguida ocorre o ataque nucleofílico ao carbono β do aceptor de Michael, formando o intermediário aniônico **B** e **B'**. Por fim, este intermediário aniônico abstrai um próton do meio reacional, formando o aduto de Michael **3a** (Esquema 21).

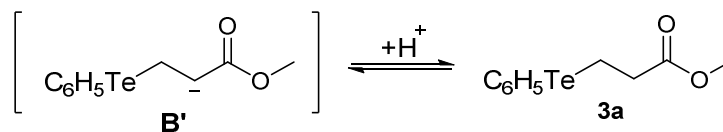
Primeira Etapa: Formação do ânion telurolato.



Segunda Etapa: Ataque nucleofílico ao carbono do aceptor.



Terceira Etapa: Abstração de um próton do meio reacional.



Esquema 21

2.2. PEG-400 promovendo a síntese de sulfetos vinílicos

Após a preparação dos materiais de partida foi realizado o estudo para determinar as melhores condições da reação de adição de tióis a alquinos, utilizando fenilpropiolato de etila **4a** e tiofenol **5a**. Adicionalmente, os resultados dos estudos a fim de encontrar uma condição otimizada estão sumarizados a seguir (Tabela 3).

Foi examinada a influência da temperatura e o melhor solvente para a síntese (Tabela 3). Como o objetivo do trabalho é a síntese de ésteres α,β -insaturados contendo o grupo tioorganoil na posição β dentro dos princípios da química verde, inicialmente foram realizados testes utilizando glicerol e PEG-400 como solventes (Tabela 3, Linhas 1-4). Observou-se que utilizando o glicerol à temperatura ambiente não houve a formação do produto desejado e devido à alta viscosidade do glicerol não ocorreu nem à solubilização dos materiais de partida (Tabela 3, Linha 1). Quando foi utilizado glicerol e aquecido o meio reacional à temperatura de 90 °C, ocorreu uma melhora na solubilidade dos reagentes, porém ainda não foi observada a formação do produto desejado (Tabela 3, Linha 2). Quando a reação foi realizada à temperatura ambiente em PEG-400, foi observado o consumo lento dos materiais de partida, sendo obtido um rendimento de 47% em 24 horas de reação. Ainda, ocorreu a formação de grande quantidade de dissulfeto de difenila e o produto foi obtido com baixa seletividade (Tabela 3, Linha 3). Utilizando PEG-400 em vez de glicerol, a reação prosseguiu lentamente à temperatura ambiente fornecendo os adutos (*Z*) e (*E*)-**6a** com 47% de rendimento após 24 h (Tabela 3, entrada 3). Quando a reação foi realizada à 40 °C utilizando PEG-400, obteve-se uma mistura dos adutos (*Z*) e (*E*)-**6a** com um rendimento de 79% (proporção *Z*:*E* = 88:12) após 5 h (Tabela 3, Entrada 4). Depois disso, a reação foi realizada à 60 e 80 °C e observou-se em ambos os

casos um aumento significativo no rendimento (Tabela 3, Linhas 5 e 6). No entanto, quando a reação foi realizada à 80 °C, a seletividade diminuiu drasticamente, proporcionando um rendimento de 84% dos adutos (*Z*) e (*E*)-**6a** numa proporção *Z*:*E* de 56:44 (Tabela 3, entrada 6). Outros solventes foram testados, como etanol e tetra-hidrofurano (THF), porém os resultados obtidos foram insatisfatórios (Tabela 3, Linhas 7-8). Por fim, foi realizado um teste na ausência de solvente, mantendo-se o meio reacional sob agitação por 5 horas, porém o produto foi obtido com apenas 14% de rendimento e foi recuperada grande quantidade de dissulfeto de difenila (Tabela 3, Linha 9). Estes resultados indicam que PEG-400 está de alguma forma ativando o acceptor de Michael e facilitando o ataque pelo tiol.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos (*Z*) e (*E*)-**6a**.^a

$\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\equiv\text{CO}_2\text{Et} + \text{C}_6\text{H}_5\text{SH} \xrightarrow[\text{t.a., temperatura, N}_2]{\text{Solvente}} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{S} \quad \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$					
	4a	5a		(Z)-6a + (E)-6a	
Linha	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rel. (<i>Z</i> / <i>E</i>) ^b	Rend. (%) ^c
1	Glicerol	t.a.	24	-	-
2	Glicerol	90	7	-	-
3	PEG-400	t.a.	24	46:54	47
4	PEG-400	40	5	88:12	79
5	PEG-400	60	5	83:17	87
6	PEG-400	80	5	56:44	84
7	Etanol	Refluxo	5	54:46	25
8	THF	Refluxo	5	90:10	51
9	-	60	8	88:12	14

^a Reações realizadas usando **4a** (0,5 mmol), **5a** (0,5 mmol) e solvente (1,5 mL). ^b Relação de isômeros determinada por CG/MS. ^c Rendimento referente à mistura de isômeros isolados.

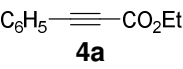
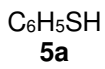
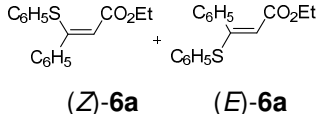
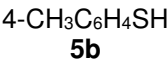
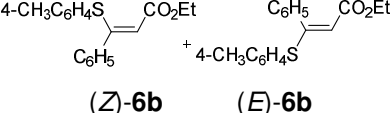
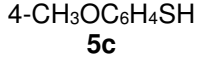
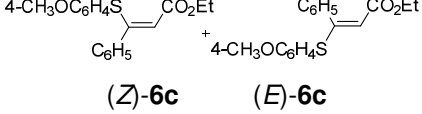
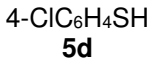
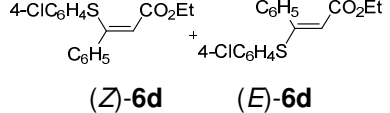
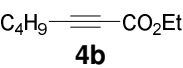
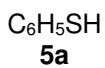
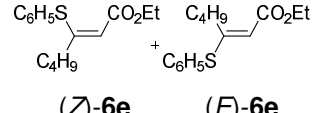
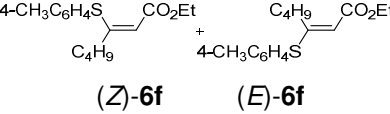
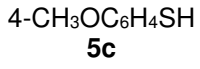
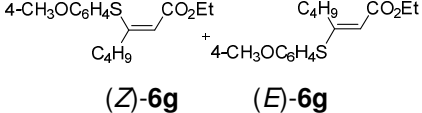
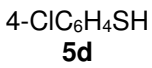
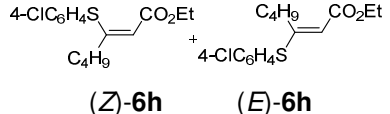
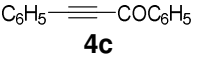
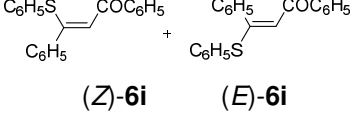
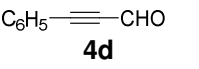
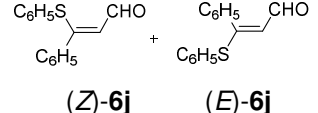
Após determinar as melhores condições reacionais, a metodologia foi estendida para outros tióis e outro alquino contendo um grupo alquílico ligado à tripla ligação (Tabela 4). Inicialmente, foi realizada a reação entre os tióis aromáticos **5b-d** com o fenilpropiolato de etila **4a** (Tabela 4, Linhas 2-7). Neste estudo foi observado que o *p*-metilbenzenotiol **5b** e o *p*-metoxibenzenotiol **5c**, que apresentam grupos eletro-doadores ligados ao anel aromático, forneceram os produtos **6b** e **6c** com melhores rendimentos comparado com a reação do *p*-clorobenzenotiol **5d** (Tabela 4, Linhas 2-4). No entanto, estes grupos não

afetaram a seletividade da adição, proporcionando predominantemente o estereoisômero *Z* em todos os casos. Em seguida foram realizadas as reações entre os tióis aromáticos e o butilpropiolato de etila **4b** (Tabela 4, Linhas 5-8). Foi possível observar na Tabela 2 que esta nova metodologia também pode ser usada para o alquinil éster **5b**, fornecendo os compostos **6e-h** em bons rendimentos após um tempo reacional entre 4,5 à 8 h formando predominantemente o estereoisômero *Z* (Tabela 4, Linhas 5-8). Podemos observar nos resultados obtidos, pode indicar que a reação é sensível ao caráter nucleofílico das espécies de tióis, dos quais tióis ricos em elétrons se mostraram mais reativos. Além disso, para todos os produtos obtidos a partir de 3-butilpropiolato de etila **4b**, os estereoisômeros *Z* foram facilmente separados por cromatografia em coluna.

O método foi estendido com sucesso para 1,3-difenilprop-2-ino-1-ona **4c** e 3-fenilpropionaldeído **4d**, que reagiu com benzenotiol **5a** fornecendo os adutos (*Z*) e (*E*)-**6i** e (*Z*) e (*E*)-**6j** com bons rendimentos (Tabela 4, Linhas 9 e 10). A reação com a cetona forneceu o produto com baixa seletividade e o melhor resultado foi obtido com o aldeído **4d** formando predominantemente o estereoisômero *E* com um rendimento de 94% após 1 h (Tabela 4, Linha 10).

Realizou-se um estudo da reutilização de PEG-400 para a reação entre 3-fenilpropiolato de etila **4a** e o benzenotiol **5a**. Após o término da reação, o produto foi extraído com hexano e o PEG-400 remanescente foi reutilizado diretamente em uma nova reação. Observou-se, que um bom nível de eficiência foi mantido mesmo após 5 reações sucessivas. Os adutos (*Z*) e (*E*)-**6a** foram obtidos em rendimentos de 87, 85, 80, 73 e 68% respectivamente, fornecendo predominantemente o estereoisômero *Z*-**6a** numa proporção *Z*:*E* = 86:14 a 80:20.

Tabela 4. Síntese de sulfetos vinílicos 6a-g.^a

Linha	Alquino 4	Tiol 5	Produto 6	Rel. (Z:E) ^b	Tempo (h)	Rend. (%) ^c
1	 4a	 5a	 (Z)-6a (E)-6a	86:14	5	87
2	4a	 5b	 (Z)-6b (E)-6b	66:34	4	90
3	4a	 5c	 (Z)-6c (E)-6c	72:28	6	92
4	4a	 5d	 (Z)-6d (E)-6d	83:17	7	84
5	 4b	 5a	 (Z)-6e (E)-6e	86:14	6	82
6	4b	5b	 (Z)-6f (E)-6f	86:14	5	85
7	4b	 5c	 (Z)-6g (E)-6g	93:17	4,5	85
8	4b	 5d	 (Z)-6h (E)-6h	77:23	8	70
9	 4c	5a	 (Z)-6i (E)-6i	69:31	2,5	90
10	 4d	5a	 (Z)-6j (E)-6j	14:86	1	94

^a As reações foram realizadas utilizando 0,5 mmol do alquino **4** e 0,5 mmol do tiol **5** na presença de 1,5 mL de PEG-400 a 60°C e sob atmosfera de N₂. ^b Relação de isômeros determinada por CG/MS e RMN ¹H. ^c Rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e o composto **6a** foi caracterizado por meio de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C) e Espectrometria de Massas (EM). A título de exemplo, discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de massas para a mistura de isômeros dos composto (*Z*)-**6a** e (*E*)-**6a**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 14), observa-se dois tripletos, um com deslocamento químico de 0,99 ppm e o outro com deslocamento químico de 1,34 ppm. O primeiro tripleto refere-se aos três hidrogênios da metila do isômero *E* e o segundo referente aos três hidrogênios da metila do isômero *Z*. Já com deslocamento químico de 3,91 ppm um quarteto referente ao isômero *E* e o outro quarteto com deslocamento químico de 4,28 ppm referente isômero *Z*, ambos sinais são aos dois hidrogênios da etila vizinho ao átomo de oxigênio ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Outros dois singletos são observado na região de 5,39 e 6,08 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos dos isômeros *E* e *Z* respectivamente.

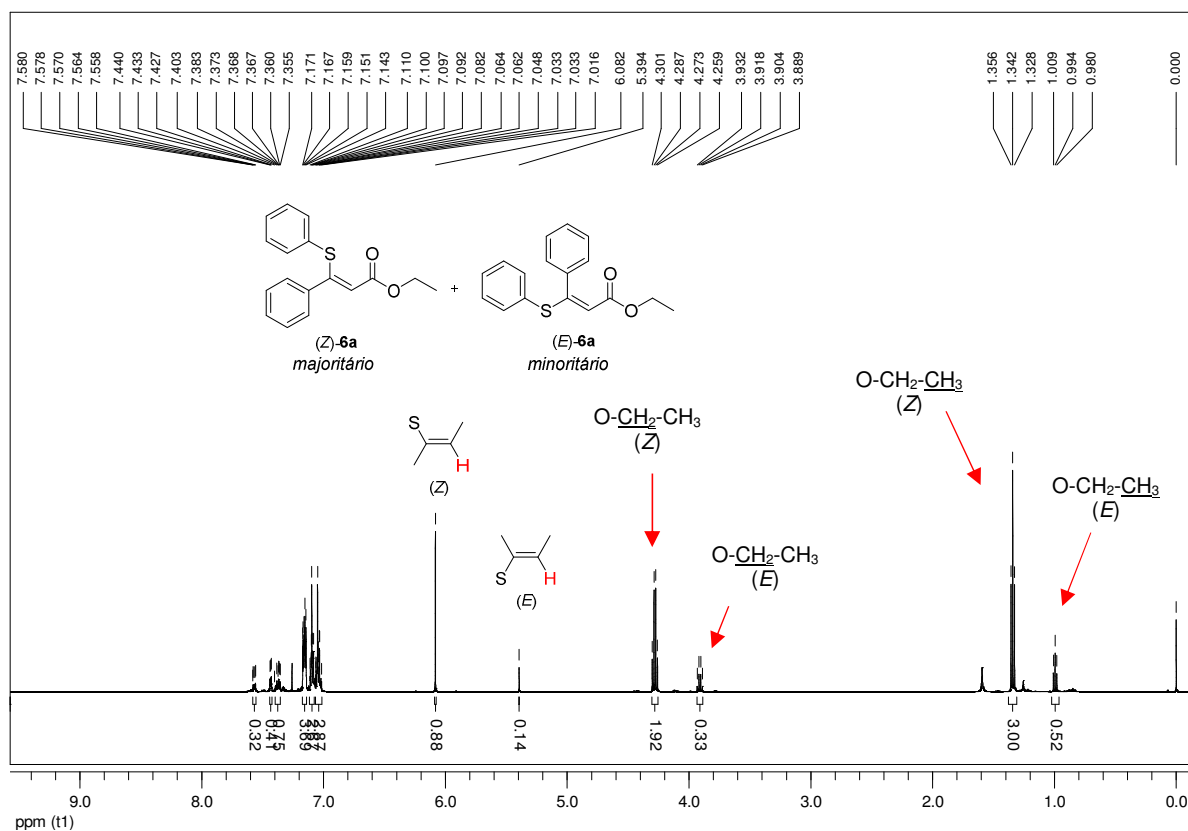


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H dos compostos (*Z*) e (*E*)-**6a** em CDCl_3 a 300 MHz.

Por fim, nas faixas entre 7,02-7,11 e 7,13-7,17 ppm, dois multipletos referentes aos 10 hidrogênios ligados aos anéis aromáticos referentes ao composto (Z)-**6a**, pode ser observado também na região entre 7,36-7,44 e 7,56-7,58 ppm multipletos referentes aos 10 hidrogênios ligados aos anéis aromáticos referente ao composto (E)-**6a** (Figura 15).

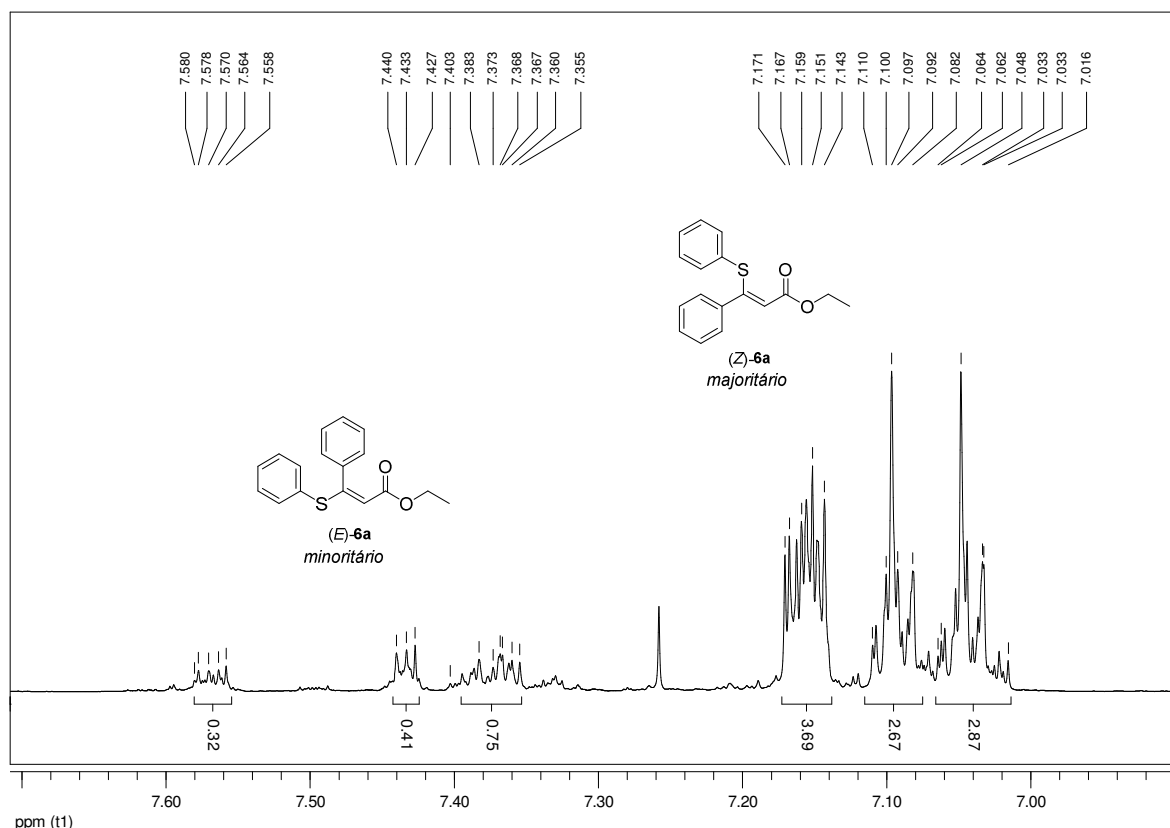


Figura 15. Ampliação do espectro de RMN ^1H dos compostos (Z) e (E)-**6a** na região dos aromáticos.

Para determinar a relação isomérica do produto formado, realizou-se uma análise por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas, onde observou-se a formação preferencialmente do isômero de configuração Z com relação Z:E de 83:17 (Figura 16).

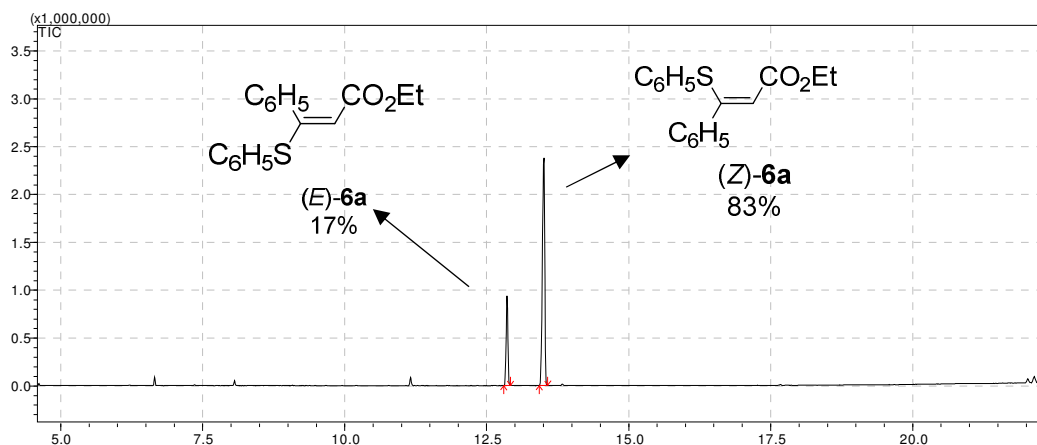


Figura 16. Análise de CG/MS da mistura de isômeros (Z)-**6a** e (E)-**6a**.

No espectro de massas do composto **6a** (Figura 17), observa-se o íon molecular M^+ de 284 m/z com intensidade de 9%. Também foi observado, em m/z 239 o fragmento referente à saída de OC_2H_5 , com intensidade de 18%. O pico base que tem fragmento m/z 211 com intensidade de 100%, é referente à quebra da molécula com a saída de $CO_2CH_2CH_3$. Outro pico com intensidade de 26% pode ser o fragmento $(C_6H_5C_2H_2)$ referente a uma nova quebra da molécula restando o fragmento m/z 103. Por fim, observa-se o fragmento de m/z 77 com intensidade de 17% mostrando a presença do anel aromático.

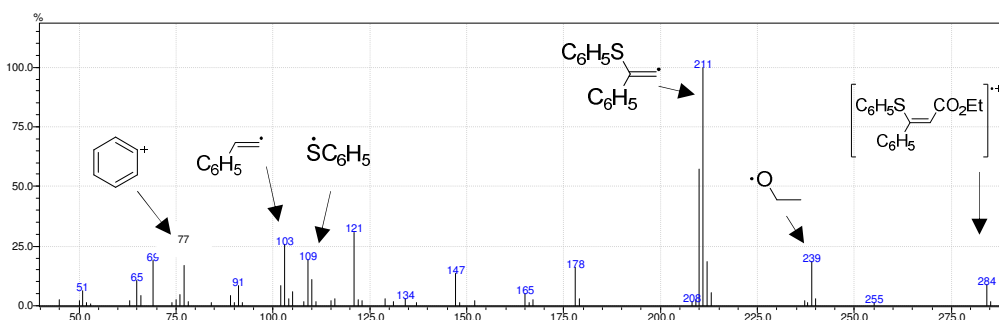
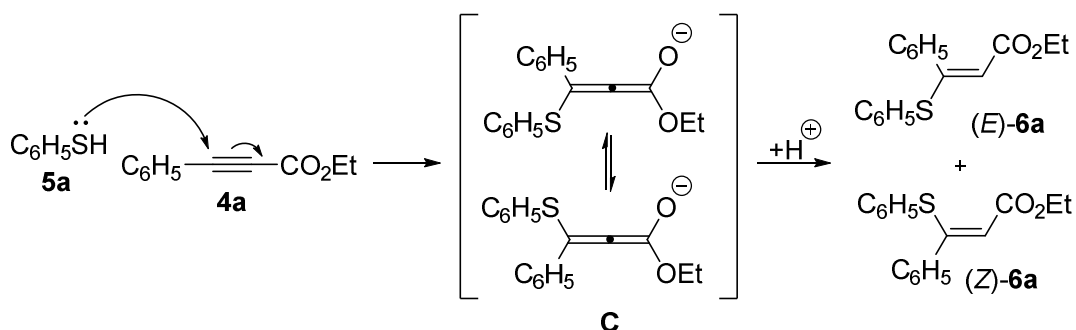


Figura 17. Espectro de massas do composto (Z)-**6a**.

Um possível mecanismo para explicar a formação dos compostos **6a-n** está baseado no mecanismo proposto por Dove e Thuong⁶¹ para a adição de tióis à alquinos terminais α,β -insaturados na presença de base. Neste artigo os autores descrevem que a formação majoritário do produto *cis* ocorre em função da base

⁶¹ Thuong, V. X.; Dove, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4132.

utilizada e da polaridade do solvente. Porém, na metodologia empregada nesta síntese não foi utilizado aditivos, então provavelmente a formação do produto de configuração *Z* majoritariamente deve ser em função da interação entre o PEG-400 e o intermediário formado. Foi utilizado como exemplo para o mecanismo proposto, o benzenotiol **5a** e o fenilpropiolato de etila **4a**. Neste caso ocorre o ataque nucleofílico do benzenotiol **5a** ao carbono da tripla **4a** na posição β carbonila. O fenilpropiolato **4a** atua com uma espécie de aceptor de Michael, formando o intermediário **C** que por sua vez, abstrai um próton do meio reacional, formando os sulfetos vinílicos (*Z*)-**6a** e (*E*)-**6a** (Esquema 22).



Esquema 22

2.3. Síntese de telurocarboidratos usando PEG-400 como solvente

Serão apresentados a seguir os resultados obtidos durante o meu período de doutorado sanduíche através de uma bolsa concedida no Programa Ciência Sem Fronteiras/CNPq – Cronograma 03/2014. Este estudo foi realizado na Universidade de Melbourne (The University of Melbourne - ARC Centre of Excellence for Free Radical Chemistry and Biotechnology, Melbourne – Australia). Serão descritos e discutidos os resultados obtidos na síntese de novos carboidratos contendo átomos de telúrio com possíveis aplicações biológicas. O objetivo inicial deste projeto era sintetizar uma variedade de carboidratos contendo enxofre, selênio ou telúrio para possíveis usos no tratamento do stress oxidativo e avaliação destes como compostos anti-inflamatórios. Porém, parte deste trabalho já estava sendo desenvolvido pelo grupo do Prof. Carl Schiesser, então como continuação do trabalho iniciado anteriormente, optamos por

sintetizar os análogos telurocarboidratos, variando a estereoquímica e a funcionalidade (Figura 18), com intuito de realizar alguns testes relacionados com stress oxidativo e sua utilização como inibidor e/ou dispersante de biofilmes. As metodologias descritas para a síntese dos telurocarboidratos utilizaram carboidratos de fontes comercialmente disponíveis, como material de partida. Foi seguido uma sequência sintética anteriormente estabelecida e exemplificada na preparação de 1,2-anidro-4-seleno-D-talitol,²⁷ porém foram realizadas algumas modificações para síntese dos carboidratos análogos contendo telúrio como serão discutidas posteriormente ao longo do texto.

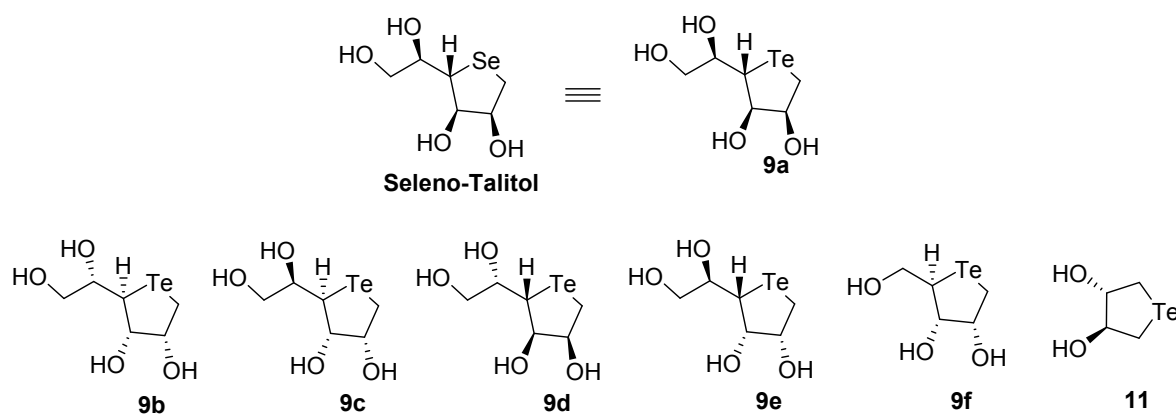
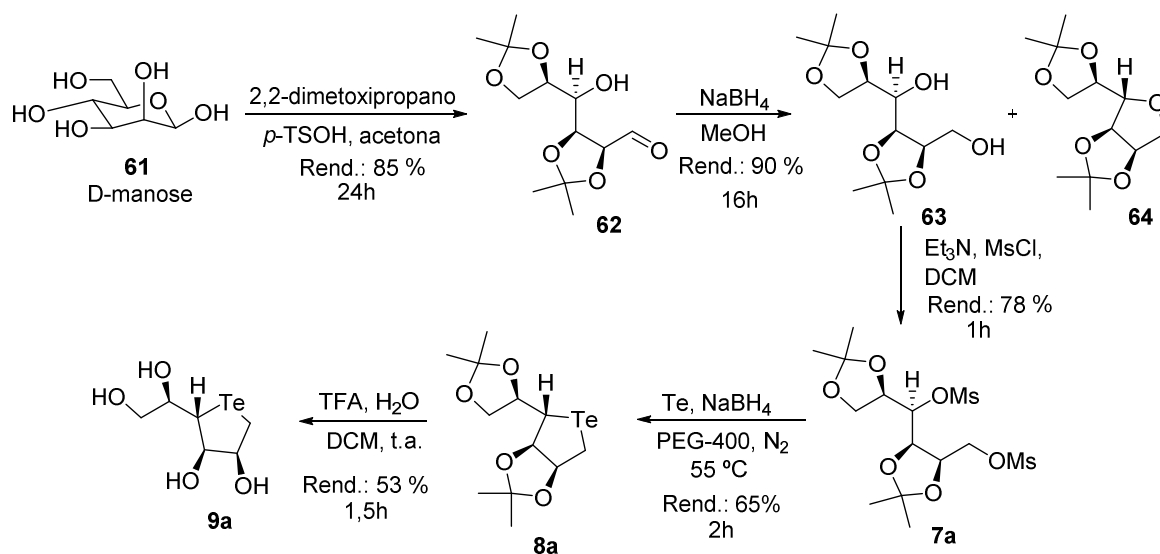


Figura 18. Moléculas análogas ao Seleno-Talitol e demais telurocarboidratos.

2.3.1. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (9a)

Na síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (Esquema 23), foi seguida a metodologia descrita anteriormente,⁸ porém modificada em algumas etapas. Primeiramente foi preparado o aldeído **62**, partindo da D-manose **61**, utilizando 2,2-dimetoxipropano em acetona na presença de ácido *p*-toluenossulfônico. A reação ficou sob agitação durante 24 horas, o produto **62** foi obtido em um rendimento de 85%. Entretanto, nesta etapa foi realizado uma modificação onde se realizou uma recristalização, pois o procedimento descrito na literatura, utilizava diretamente o aldeído, porém foi observado através de experimentos realizados que nas etapas seguintes ocorria uma maior formação de subprodutos.



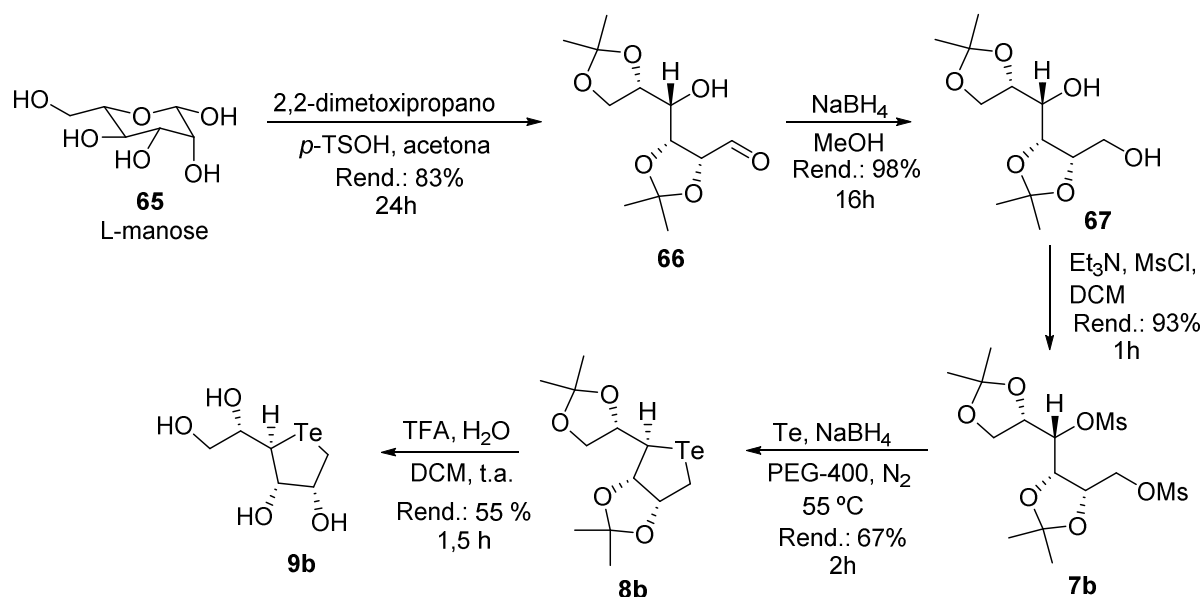
Esquema 23. Síntese do 1,2-anidro-4-teluro-D-talitol **9a**.

Na etapa seguinte foi realizada a redução do aldeído utilizando hidreto de sódio e boro (NaBH₄) e metanol (MeOH) como solvente, fornecendo o produto **63** em apenas 30% de rendimento. O baixo rendimento foi atribuído a formação do subproduto deoximanotiol **64** e perdas na extração. Então foi realizado novamente o experimento utilizando uma quantidade menor de NaBH₄ e na extração foi utilizado ao invés de água destilada uma solução saturada de NaCl, e foi adicionado excesso de NaCl (*salting out*), o que aumentou o rendimento significativamente para 90%. Na etapa seguinte, para a formação do dimesitalo **7a**, foram utilizados inicialmente o cloreto de mesila (MsCl), 4-dimetilaminopiridina, piridina em dicloro metano (DCM), a reação foi mantida a 0 °C por 30 minutos e por mais 6 horas a temperatura ambiente fornecendo o produto **7a** em 55% de rendimento. Na tentativa de aumentar o rendimento, modificamos esta metodologia, e ao invés de utilizar o protocolo anterior que utilizava piridina e o 4-dimetilaminopiridina, foi utilizado trietilamina como base e DCM como solvente por 2h, aumentando o rendimento para 78%. A etapa de inserção do átomo de telúrio ainda não havia sido descrito na literatura, então foi realizado um estudo de reação, onde inicialmente utilizando o dimesitalo **7a**, que foi adicionado à uma mistura de telúrio elementar, NaBH₄ e etanol (inicialmente mantido sob banho de gelo na formação da espécie nucleofílica) à temperatura de 55 °C por duas horas, formando o produto **8a** em apenas 10% de rendimento. Entretanto, quando foi utilizado outro solvente hidroxilado, neste caso o

polietilenoglicol (PEG-400) como solvente, inicialmente à temperatura ambiente (clivagem), e depois foi mantido à temperatura de 55 °C por 2 horas, fornecendo o produto **8a** em 65% de rendimento. Foi realizado um teste mantendo a reação sob temperatura ambiente ao invés de aquecimento porém não foi observada a formação do produto em quantidades significativas. Após esta otimização o produto **8a** foi desprotegido em meio ácido, utilizando o ácido trifluoroacético (TFA), em uma mistura de diclorometano e água (50%), fornecendo o 1,2-anidro-4-teluro-D-talitol **9a**, após 1,5 horas de reação em 53% de rendimento.

2.3.2. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (**9b**)

Na síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol **9b** (Esquema 24), da mesma forma como foi descrito na síntese do composto **9a**, foi primeiramente preparado o aldeído **66**, partindo da L-manose **65**, utilizando 2,2-dimetoxipropano, acetona e ácido *p*-toluenossulfônico, a reação ficou sob agitação durante 24 horas.

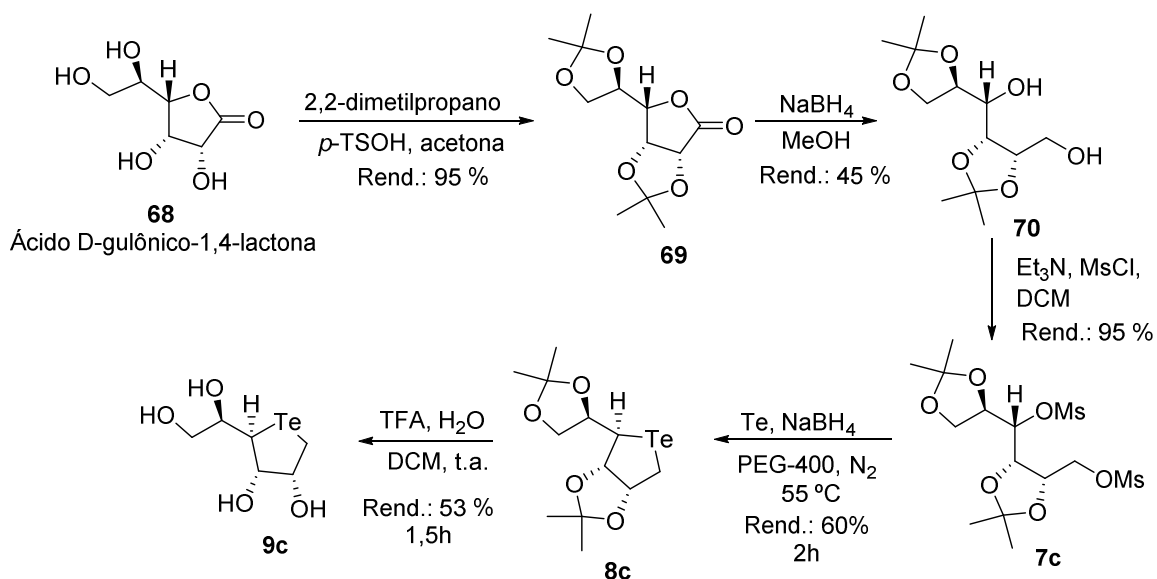


O produto **66** foi obtido em um rendimento de 83%. Entretanto, na etapa seguinte, onde foi realizada a redução do aldeído utilizando NaBH₄ e metanol, forneceu o produto **67** em 98% de rendimento. Na etapa seguinte, para a formação do dimesitalo **7b**, também foi observado um acréscimo no rendimento quando comparado com o derivado da D-manose, onde o produto **7b** foi obtido

em 93% de rendimento. Seguindo a condição estudada anteriormente para a inserção do átomo de telúrio, utilizando NaBH₄ e PEG-400, o produto **8b** foi obtido em 67% de rendimento. A desproteção foi realizada em meio ácido, utilizando o ácido trifluoroacético, em uma mistura de diclorometano e água como descrito na etapa anterior, fornecendo o 1,2-anidro-4-teluro-L-talitol **9b**, após 1,5 horas de reação em 55% de rendimento.

2.3.3. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (**9c**)

Na síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol **9c** (Esquema 25), seguindo o procedimento de Pinto e colaboradores,¹⁰ na primeira etapa de proteção, foi primeiramente preparado o composto **69**, partindo do ácido D-gulônico-1,4-lactona **68**, utilizando 2,2-dimetilpropano, acetona e ácido *p*-toluenossulfônico, a reação ocorreu mais lentamente e por isso foi deixada sob agitação durante 4 dias.



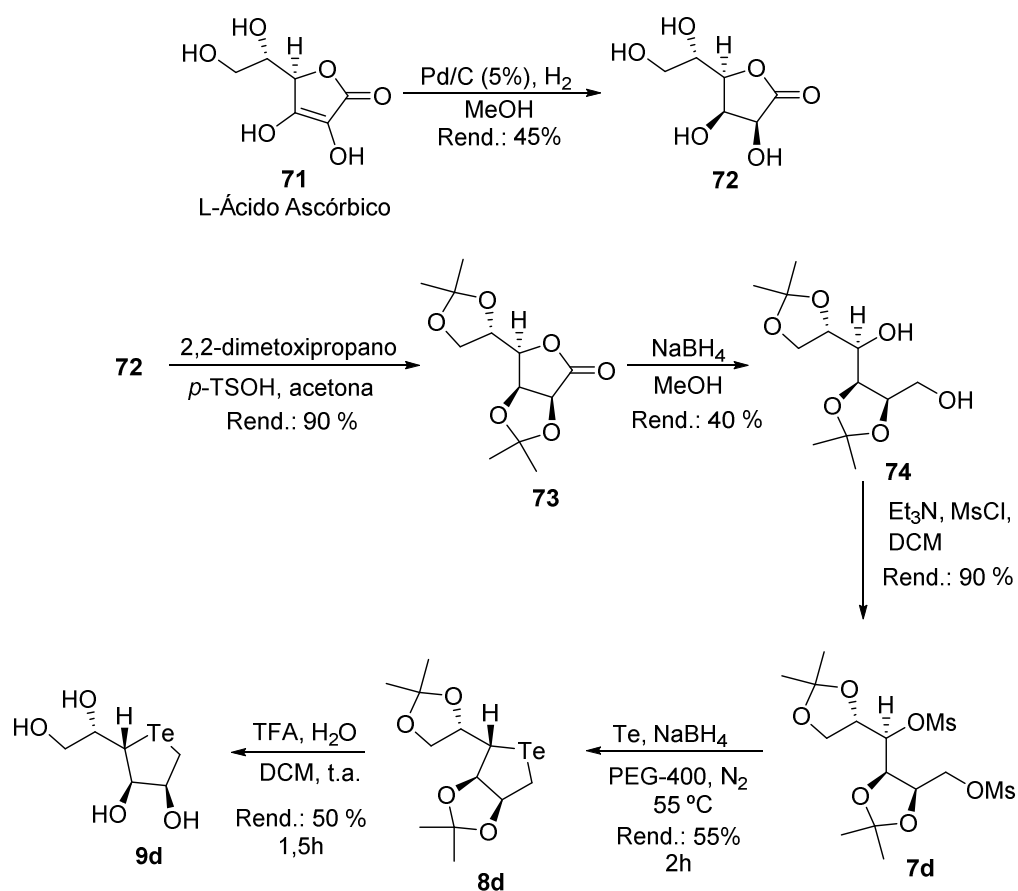
Esquema 25. Síntese do 1,2-anidro-4-teluro-D-alitol **9c**.

O produto **69** foi obtido em um rendimento de 95%. Na etapa seguinte, onde foi realizada a redução da lactona utilizando NaBH₄ e MeOH, forneceu o produto **70** em 45% de rendimento, bem menor quando comparado com os exemplos anteriores, provavelmente em função da lactona ser menos reativa frente ao NaBH₄. Na etapa seguinte, para a formação do dimesilato **7c**, foi

utilizado a mesma metodologia descrita anteriormente e foi obtido em 95% de rendimento semelhante aos dimesilatos descritos. De forma similar, na etapa de inserção do átomo de telúrio, o produto **8c** foi obtido com rendimento de 60%. A desproteção foi realizada em meio ácido, utilizando a mesma condição descrita anteriormente, fornecendo o 1,2-anidro-4-teluro-D-alitol **9c**, após 1,5 horas de reação em 50% de rendimento.

2.3.4. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (**9d**)

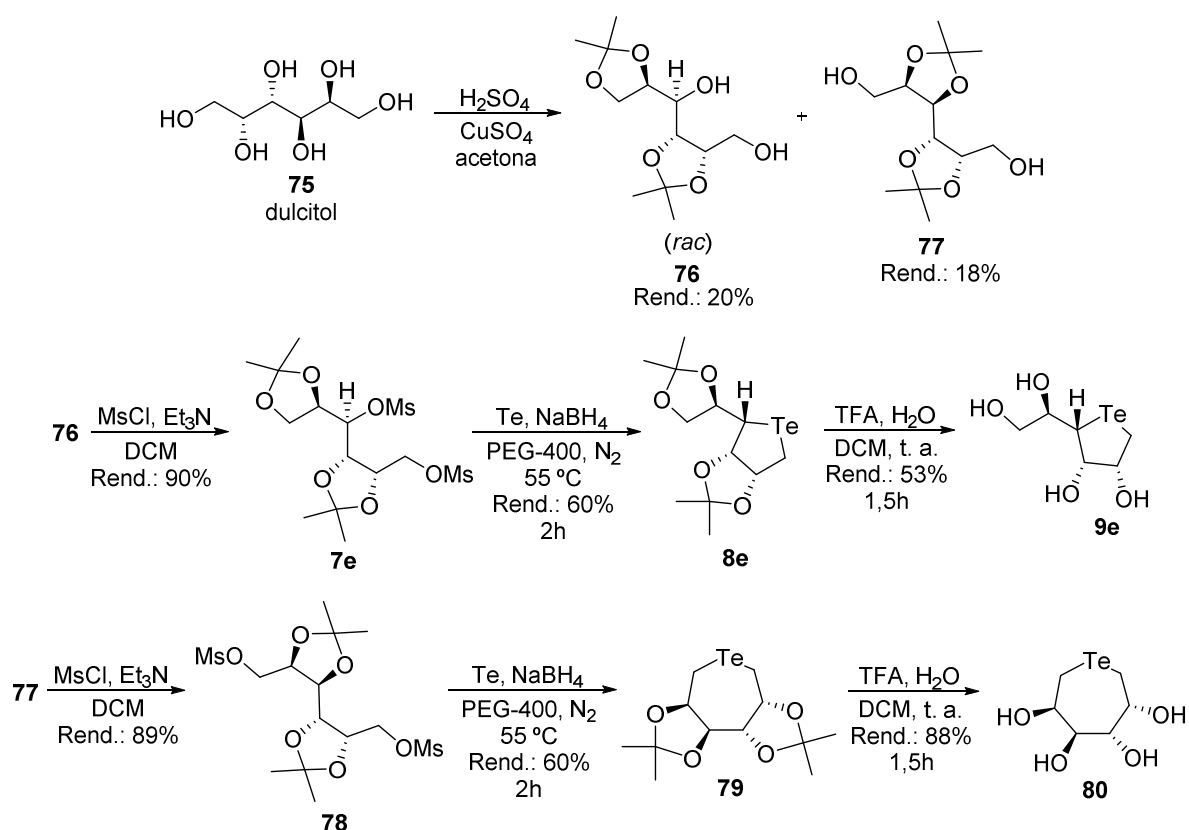
Na síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol **9d** (Esquema 26), foi realizado inicialmente uma hidrogenação utilizando Pd/C como catalisador, seguindo o procedimento descrito por Andrews e colaboradores,¹¹ utilizando o L-ácido ascórbico **71** em um reator contendo hidrogênio (H₂) à temperatura ambiente por 24h, o composto **72** foi obtido em 45% de rendimento, e o material de partida foi recuperado para reutilização.



Esquema 26. Síntese do 1,2-anidro-4-teluro-L-alitol **9d**.

Na etapa de proteção, foi novamente utilizado o 2,2-dimetoxipropano, acetona e ácido *p*-toluenossulfônico, a reação ocorreu mais rapidamente quando comparado com o método de Pinto e colaboradores¹⁰ e por isso foi deixada sob agitação por 24h. O produto **73** foi obtido em um rendimento de 90%. Na etapa seguinte, a redução da lactona, forneceu o produto **74** em 40% de rendimento, este baixo rendimento já era esperado devido a menor reatividade da lactona. Para a formação do dimesitalo **7d**, foi utilizado a mesma metodologia descrita anteriormente e forneceu o produto desejado em 90% de rendimento. A inserção do átomo de telúrio forneceu o produto **8d** com rendimento de 55% e a desproteção subsequente, forneceu o 1,2-anidro-4-teluro-L-alitol **9d**, após 1,5 horas de reação em 50% de rendimento.

2.3.5. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (**9e**)



Esquema 27. Síntese do 1,2-anidro-4-teluro-D,L-gulitol **9e**.

Partindo do dulcitol (galactitol) **75**, para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-talitol **9e** (Esquema 27), inicialmente foi preparado o diol **76**, utilizando ácido

sulfúrico, sulfato de cobre e acetona, seguindo a metodologia descrita por Sebryakov e colaboradores¹² a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 8 dias. O composto **76** foi obtido em um baixo rendimento de apenas 20%, porém foi observado também a formação do isômero **77** em um rendimento de 18%. Os isômeros foram separados por recristalização, onde o primeiro a recristalizar foi o composto **76**, após foi evaporado o solvente até ser reduzido o volume a metade para recristalizar o composto **77**, ambos os compostos são sólidos e de coloração branca. Neste caso não foi necessário fazer a redução, e para a formação do dimesitalo **7e**, foi utilizado a metodologia descrita anteriormente, utilizando cloreto de mesila na presença de base, o produto **7e** foi obtido em 90% de rendimento. Assim como nos exemplos anteriores a inserção do átomo de telúrio, foi realizada utilizando NaBH₄ e PEG-400, o produto **8e** foi obtido em 60% de rendimento e a desproteção em meio ácido, forneceu o 1,2-anidro-4-teluro-D,L-gulitol **9e**, após 1,5 horas de reação em 53% de rendimento.

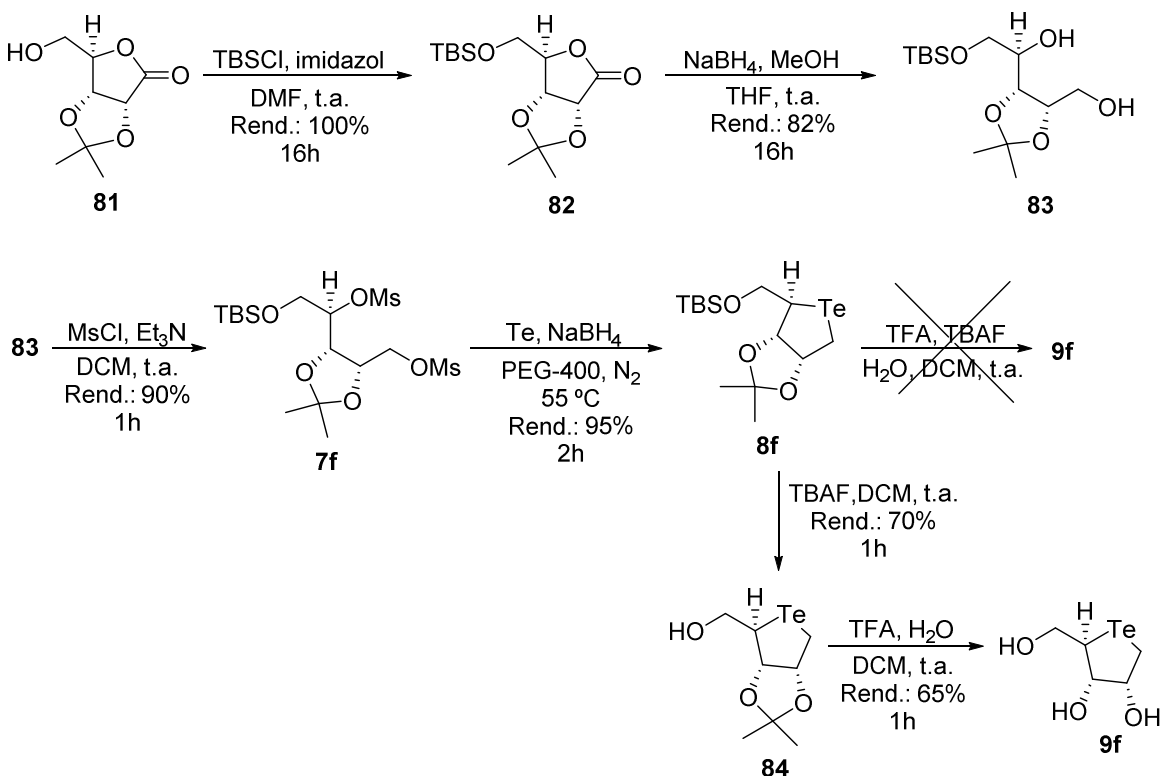
Como foi obtido o diol **77**, resolvemos sintetizar um carboidrato análogo aos demais, porém com um anel de 7 membros, então foi realizado a síntese do 1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol **80**, onde inicialmente o diol **77** reagiu com o cloreto de mesila em meio básico, da mesma forma que os exemplos anteriores, fornecendo o dimesilato **78** em 89% de rendimento. Após a purificação, o dimesilato **78** foi adicionado à uma mistura de telúrio, NaBH₄ e PEG-400, fornecendo o composto **79** em 60% de rendimento. Porém na etapa de desproteção em meio ácido, ambos os compostos **79** e **80** se mostraram mais estáveis as condições reacionais bem como o produto **80** é mais estável que os demais sendo obtido em um rendimento de 88% em 1,5 h.

2.3.6. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-lixitol (**9f**)

Um outro análogo aos carboidratos foi sintetizado partindo do 2,3-isopropilideno-D-ribono-1,4-lactona **81** para fornecer o 1,4-anidro-4-teluro-D-ribitol **9f** (Esquema 28). Inicialmente foi realizada a proteção da hidroxila remanescente da lactona **81** utilizando neste caso o cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBSCl) em um rendimento quantitativo formando o composto **82** em 100% de conversão. Na

etapa seguinte foi realizada a redução da lactona formando o diol **83** em 82% de rendimento que foi mesilado utilizando MsCl em meio básico fornecendo o composto **7f** em 90% de rendimento.

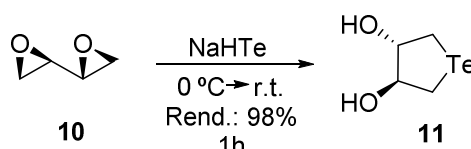
A inserção do átomo de telúrio forneceu o produto **8f** com rendimento de 95%, mostrando que este é mais estável que os outros análogos. Na etapa de desproteção foi realizado um primeiro teste utilizando fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF), TFA, H₂O e DCM, fornecendo o produto que foi impossível de separar do TBAF, pois o mesmo também é solúvel em água. Então, realizamos a desproteção em duas etapas, onde na primeira etapa foi removido o grupo (TBS), fornecendo o composto **84** que é solúvel em acetato de etila, neste caso foi possível separar o produto por uma simples extração lavando a fase orgânica dissolvida em acetato de etila com água destilada. O composto **84** foi desprotegido utilizando a metodologia descrita anteriormente utilizando TFA, H₂O e DCM fornecendo o produto **9f** em 65% de rendimento mostrando que este produto também é mais estável ao meio ácido.



Esquema 28. Síntese do 1,2-anidro-4-teluro-L-lixitol **9f**.

2.3.7. Síntese do D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telulolana (**11**)

Por fim, o ultimo análogo dos carboidratos foi sintetizado partindo do 1,3-butadieno diepóxido **10** para fornecer o D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telulolana **11** (Esquema 29). Esta reação foi baseada na metodologia descrita por Klayman e Griffin,¹³ onde é adicionado o NaBH₄ em solução aquosa à uma solução de telúrio elementar e água. Porém os autores descrevem neste artigo que o telúrio reage lentamente com o NaBH₄ e que não ocorre reação se utilizado etanol, devido este problema os autores só realizaram a reação utilizando selênio elementar. Este problema foi solucionado, pela adição de um excesso de NaBH₄ após misturar as duas soluções. Com isso a reação tornou-se mais vigorosa, e foi possível observar a evolução da reação, onde a solução que inicialmente continha ainda telúrio elementar e apresentava uma coloração escura, passou para violeta e posteriormente o meio reacional ficou totalmente incolor. Neste momento foi adicionado o 1,3-butadieno diepóxido **10**, fornecendo o produto em um rendimento quase quantitativo fornecendo o produto desejado **11** em 98 % após 1h de reação.



Esquema 29. Síntese do D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telulolana **11**.

Considerações Finais

Considerando-se os objetivos que foram propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos nos experimentos realizados, foi possível fazer algumas considerações pertinentes frente ao estudo realizado.

Os resultados obtidos demonstram que o uso do sistema $(R\text{Te})_2/\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$ ou $(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2/\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$ para gerar as espécies nucleofílicas de calcogênio (Te/S) e adicioná-los à alcenos deficientes de elétrons, permitiu o desenvolvimento de uma nova metodologia para obtenção de vários adutos de Michael de forma simples, em bons rendimentos e em curtos tempos reacionais. Além disto, foi realizada uma aplicação sintética para um dos compostos obtidos, permitindo a preparação, a partir do 3-feniltiopropanoato de metila **3j** derivado do acrilato de metila, a respectiva hidrazida **59** em “one pot” com um excelente rendimento e em curto tempo reacional. Estes resultados foram publicados na revista *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 5652 (Anexo).

No estudo da síntese de sulfetos vinílicos, pode-se concluir que a metodologia sintética proposta para preparação dos sulfetos vinílicos utilizando PEG-400 como solvente reciclável, por meio da adição de tióis a alquinos mostrou-se bastante eficaz, uma vez que os produtos foram sintetizados em baixos tempos reacionais e bons rendimentos, sem a utilização de catalisador ou aditivo. O PEG-400 foi reutilizado por 5 ciclos sem tratamento prévio e sem perder a efetividade, demonstrando as vantagens deste solvente considerado verde. Estes resultados foram publicados na revista *Journal of Environmental Chemical Engineering* **2016**, 4, 2004 (Anexo).

Considerando-se os objetivos propostos no Programa Ciência Sem Fronteiras, e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos, pois foi desenvolvida durante o período de doutorado sanduíche uma metodologia sintética para a síntese de novos telurocarboidratos. Além de inéditos, alguns dos compostos foram encaminhados para a realização de testes de atividade biológica no laboratório do Prof. Michael J. Davies, em Copenhagen-Dinamarca. As reações foram realizadas seguindo diversas metodologias, porém a inserção do átomo de telúrio utilizando PEG-400 como solvente, além de nova se mostrou efetiva, e foram obtidos melhores resultados quando comparado com o etanol que é solvente convencional para este tipo de reação. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes dependendo do

substrato utilizado, e em todos os casos em tempos reacionais curtos quando comparado com os análogos contendo selênio. Após o término da caracterização dos demais telurocarboidratos sintetizados e a obtenção dos dados dos testes biológicos, os resultados deste estudo serão enviados para publicação em alguma revista especializada da área.

Capítulo 3

Parte Experimental

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 300 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM e Central Analítica - USP). Os espectros dos experimentos realizados na Austrália, foram obtidos em espectrômetros Varian Inova (400 MHz e 500 MHz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 ou DMSO (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas (EM) de baixa resolução foram obtidos em um aparelho de espectroscopia de massas por impacto eletrônico de marca Shimadzu (QP 2010) da Central Analítica do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia LTQ Orbitrap Discovery mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre - RS. O outro aparelho de espectroscopia utilizado durante o período no exterior, foi um Finnigan LTQ-FT San Jose, CA da Universidade de Melbourne, Austrália.

3.1.3. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Alguns materiais de partida foram sintetizados e serão descritos a seguir nos procedimentos experimentais, e os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes hexano/acetato de etila. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos diteluretos de diorganoila **2a**, **2b**, **2c** e **2d**.

Em um balão de 3 bocas de 1 L, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética, funil de adição e atmosfera de nitrogênio, colocou-se magnésio (0,2 mol; 6,75 g) em aparas, alguns cristais de iodo e THF (150 mL). Em seguida adicionou-se o respectivo brometo de diarila (0,26 mol) em 100 mL de THF. Após praticamente todo o magnésio ter sido consumido, adicionou-se em pequenas porções, telúrio elementar (0,26 mol; 33,77 g). Deixou-se sob agitação até consumir todo o telúrio. Em seguida resfriou-se a mistura reacional em um banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio até a neutralização da solução. Deixou-se a mistura sob agitação durante 24 horas para que ocorresse a oxidação a ditelureto de diarila. Extraíram-se várias vezes com porções de aproximadamente 100 mL de acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em hexano. Rendimento: **2a**= 43,0 g (52%), **2b**= 49,3 g (58%), **2c**= 64,6 g (67%) e **2d**= 53,0 g (60%).

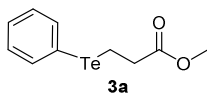
3.2.2. Procedimento geral para a preparação de Ditelureto de Dibutila (2e).

Em um balão de 250 mL contendo uma suspensão finamente dividida de telúrio elementar (2,2 g; 22 mmol) em THF (65 mL) foi adicionado butilítio (17 mL, 24,2 mmol) em pequenas porções, sob atmosfera de nitrogênio (N₂) à 0 °C. Após todo o telúrio ser consumido, a mistura reacional foi resfriada à 0 °C, e então o sistema foi aberto e adicionado água (70 mL) lentamente mantendo a agitação para a oxidação e formação do ditelureto de dibutila. O produto foi extraído com acetato de etila (200 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 100 mL), seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. Rendimento: 3,05g (75%).

3.2.3. Procedimento geral para a preparação dos adutos de Michael utilizando PEG-400 (3a-i).

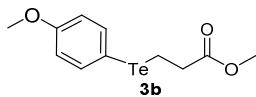
Em um balão de 10 mL, munido de agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, colocou-se o solvente PEG-400 (3 mL). Adicionou-se o respectivo ditelureto de diorganoila **2a-e** (0,25 mmol), deixou-se agitando até homogeneizar a mistura e em seguida adicionou-se o hidreto de boro e sódio (0,6 mmol; 0,023 g) e deixou-se agitando à temperatura ambiente por 30 min até a mudança de cor. Após adicionou-se o acrilato de metila **1a** ou acrilonitrila **1b** (1 mmol) e a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por um período de 1 hora. Extraíu-se a reação com acetato de etila (20 mL) e água destilada (15 mL), secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por placa preparativa em cromatografia em camada delgada usando como eluente hexano ou uma mistura de hexano e acetato de etila.

A seguir são descritos os dados espectrais de todos os compostos obtidos:

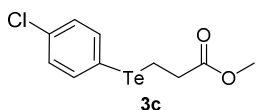


3-fenilteluropropanoato de metila 3a: Rend.: 0,110 g (75%); Óleo Alaranjado; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7,73-7,77 (m, 2H); 7,18-7,33 (m, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,00-3,05 (m, 2H); 2,89-2,94 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz,

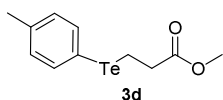
CDCl₃), δ (ppm): 173,6; 138,8; 129,2; 127,9; 111,5; 51,8; 36,6; 0,44. EM: m/z (int. rel.) 294 (M⁺, 30,6); 207 (26,3); 87 (100,0); 77 (85,8).



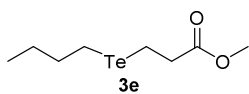
3-(4-metoxifenilteluro)propanoato de metila 3b: Rend.: 0,130 g (80%); Óleo Alaranjado; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,68-7,72 (m, 2H); 6,75-6,78 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,92-2,96 (m, 2H); 2,83-2,87 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 173,5; 160,0; 141,4; 115,3; 100,4; 55,1; 51,7; 36,6; 0,54. EM: m/z (int. rel.) 324 (85,3); 237 (99,5); 108 (86,0); 87,0 (100,0). EMAR (IES): m/z calculado, C₁₁H₁₄O₃Te [M]⁺: 324,0005; encontrado: 324,0000.



3-(4-clorofenilteluro)propanoato de metila 3c: Rend.: 0,084 g (51%); Óleo Alaranjado; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,66 (dt, J = 8,5 e 2,4 Hz, 2H); 7,18 (dt, J = 8,5 e 2,4 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,99-3,03 (m, 2H); 2,88-2,92 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 173,4; 140,3; 134,5; 129,5; 109,1; 51,8; 36,5; 0,94. EM: m/z (int. rel.) 328 (M⁺, 27,4); 241 (25,4); 111,0 (20,3); 87,0 (100,0).

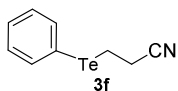


3-(4-metilfenilteluro)propanoato de metila 3d: Rend.: 0,106 g (69%); Óleo Alaranjado; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,95-3,00 (m, 2H); 2,85-2,91 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 173,6; 139,2; 137,9; 130,1; 107,2; 51,7; 36,6; 21,2; 0,35. EM: m/z (int. rel.) 308 (M⁺, 44,6); 221 (32,8); 91 (100,0); 87 (79,7).

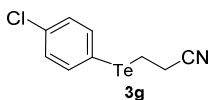


3-butilteluropropanoato de metila 3e: Rend.: 0,110 g (80%); Óleo Alaranjado; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3,69 (s, 3H); 2,86-2,90 (m, 2H); 2,77-2,81 (m, 2H); 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,73 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,39

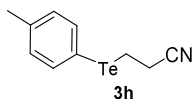
(sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173,5; 51,6; 37,2; 34,2; 25,0; 13,2; 3,3; -6,0. EM: m/z (int. rel.) 274 (M^+ , 32,6); 215 (27,4); 186 (33,9); 158 (27,8); 87 (28,0); 57 (100,0).



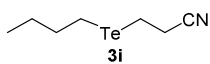
3-fenilteluropropanonitrila 3f: Rend.: 0,095 g (73%); Óleo Alaranjado; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,77-7,81 (m, 2H); 7,33-7,38 (m, 1H); 7,22-7,28 (m, 2H); 3,01-2,96 (m, 2H); 2,83-2,77 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 139,4; 129,5; 128,6; 119,9; 109,9; 20,5; -0,60. EM: m/z (int. rel.) 261 (M^+ , 44,7); 207 (53,0); 77 (100,0); 51 (48,4).



3-(4-clorofenilteluro)propanonitrila 3g: Rend.: 0,089 g (60%); Óleo Alaranjado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 140,9; 135,3; 129,8; 119,7; 107,4; 20,5; -0,07. EM: m/z (int. rel.) 295 (M^+ , 35,1); 241 (82,4); 111 (53,5); 75 (100,0); 50 (38,6).



3-(4-metilfenilteluro)propanonitrila 3h: Rend.: 0,098 g (71%); Óleo Alaranjado; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): δ 7,68 (dt, $J = 8,0$ e 1,9 Hz, 2H); 7,05-7,08 (m, 2H); 2,90-2,96 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 139,8; 138,8; 130,4; 120,0; 105,8; 21,2; 20,4; -0,73. EM: m/z (int. rel.) 275 (M^+ , 36,8); 221 (54,8); 91 (100,0).

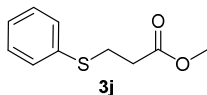


3-butilteluropropanonitrila 3i: Rend.: 0,114 g (95%); Óleo Alaranjado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 2,88-2,92 (m, 2H); 2,77-2,81 (m, 4H); 1,76 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 119,9; 34,0; 24,9; 21,4; 13,3; 4,2; -7,0. EM: m/z (int. rel.) 241 (M^+ , 31,5); 185 (24,0); 157 (22,3); 57 (100,0); 54 (43,6); 41 (97,1).

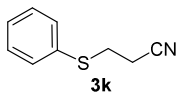
3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos adutos de Michael utilizando PEG-400 (3j-n).

Em um vial de 10 mL, munido de agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, colocou-se o solvente polietilenoglicol (PEG-400) (3,5 mL). Adicionou-se o respectivo dissulfeto de diorganoila **2f-g** (0,6 mmol), deixou-se agitando até homogeneizar a mistura, em seguida adicionou-se o hidreto de boro e sódio (0,6 mmol; 0,023 g) e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 30 min neste caso houve somente desprendimento de gás com a evolução da reação, sem mudança de cor. Após adicionou-se o respectivo alceno **1a-d** (0,5 mmol) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 50 °C por um período de 2 horas. Extraíu-se a reação com acetato de etila (20 mL) e água destilada (15 mL), secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente hexano ou uma mistura de hexano e acetato de etila.

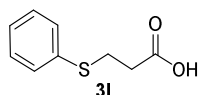
A seguir são descritos os dados espectrais de todos os compostos obtidos:



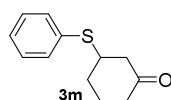
3-feniltiopropanoato de metila 3j: Rend.: 0,085 g (87%); Óleo Incolor; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,34-7,37 (m, 2H); 7,25-7,30 (m, 3H); 7,17-7,21 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 172,0; 135,1; 130,0; 128,9; 126,5; 51,7; 51,6; 34,1; 29,0.



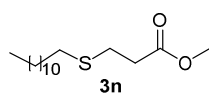
3-feniltiopropanonitrila 3k: Rend.: 0,080 g (98%); Óleo Incolor; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,39-7,42 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 4H); 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133,1; 131,3; 129,3; 127,6; 117,9; 30,1; 18,1.



Ácido 3-feniltiopropânico 3l: Rend.: 0,033 g (36%); Sólido Branco; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10,5 (largo, 1H); 7,36-7,38 (m, 2H); 7,27-7,31 (m, 2H); 7,19- 7,24 (m, 1H); 3,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 178,0; 134,9; 130,3; 129,0; 126,7; 34,2; 28,8. EM: m/z (int. rel.) 308 (M^+ , 44,6); 221 (32,8); 91 (100,0); 87 (79,7).



3-feniltiociclohexanona (3m): Rend.: 0,077 g (75%). Óleo Incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,42-7,40 (m, 2H); 7,32-7,24 (m, 3H); 3,46-3,39 (m, 1H); 2,69-2,64 (m, 1H); 2,39-2,24 (m, 3H); 2,15-2,09 (m, 2H); 1,77-1,66 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 208,4; 133,0; 132,9; 128,9; 127,5; 47,5; 45,9; 40,6; 31,0; 23,8. EM: m/z (int. rel.) 208 ($\text{M}^+ + 2$; 38,5); 110 (100,0); 81 (39,3).



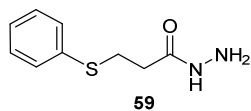
3-dodeciltiopropanoato de metila 3n: Rend.: 0,118 g (82%). Óleo Incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 3,69 (s, 3H); 2,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,58 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,39-1,25 (m, 18H); 0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 172,3; 51,6; 34,8; 32,3; 31,9 29,6 (2C); 29,59; 29,56; 29,5; 29,3; 29,2; 28,9; 27,1; 22,6; 14,0. EM: m/z (int. rel.) 288 (21,0); 201 (100,0); 87 (25,3).

3.2.5. Procedimento geral para a preparação one pot do 3-feniltiopropano hidrazida (59).

Após a preparação do composto **3j** (0,5 mmol) como descrito no método acima, foi adicionado ao meio reacional com auxílio de uma seringa a hidrazina (0,6 mmol), e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 50 °C por mais 2,5 h. Resfriou-se a reação à temperatura ambiente e extraíu-se a reação com acetato de etila (10 mL) e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o

solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização usando hexano.

A seguir são descritos os dados espectrais do composto obtido:



3-feniltiopropano hidrazida 59: Rend.: 0,084 g (86%). Sólido branco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ (ppm): 9,04 (s largo, 1H); 7,14-7,35 (m, 5H); 4,19 (m, 2H); 3,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6); δ (ppm): 169,8; 136,1; 129,3; 128,3; 125,9; 33,4; 28,3. EM: m/z (int. rel.) 196 (47,9); 123 (100,0); 109 (57,1); 87 (20,0).

3.2.6. Procedimento geral para a preparação de alquinos α,β -insaturados

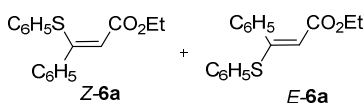
Em um balão de duas bocas de 250 mL, funil de adição de líquidos, sob atmosfera inerte (N_2) e agitação magnética, adicionou-se o respectivo alquino (50 mmol), *n*-butillítio (50 mmol) em 35 mL de tetrahidrofurano (THF) a temperatura de -35 °C por aproximadamente 30 minutos. Logo após, adicionou-se lentamente uma solução de etilcloroformiato (100 mmol) em 10 mL de THF, e mantida a baixa temperatura por 1 hora. Após o tempo reacional, adicionou-se 100 mL de solução saturada de NH_4Cl e a extração foi efetuada com acetado de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca com sulfato de magnésio e teve o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto por destilação horizontal. Rendimento **4a**: 4,5 g (52%). Rendimento **4b**: 5,0 g (65%).

3.2.7. Procedimento geral para a preparação dos sulfetos vinílicos utilizando PEG-400 (6a-g)

Em um frasco de 5 mL adicionou-se o respectivo alquino **4a-b** (0,5 mmol), o PEG-400 (1,5 mL) e o respectivo tiol **6a-d** (0,5 mmol). Deixou-se sob agitação magnética, atmosfera inerte de nitrogênio (N_2) e a temperatura de 60 °C. Após o término da reação e o arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (4x 10 mL). A mistura orgânica foi

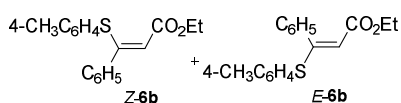
sucessivamente lavada com água destilada (3x 10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada por evaporação sob pressão reduzida para obtenção de um óleo ou sólido contendo o produto e os materiais de partida remanescentes. A seguir, o produto foi isolado por coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano como eluente. A relação de isômeros foi determinada por cromatografia gasosa.

A seguir são descritos os dados espectrais de todos os compostos obtidos:



Etil 3-fenil-3-(fenilmercapto)propanoato (6a): Rend.:

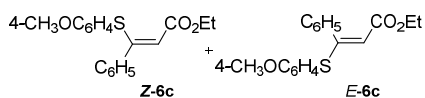
0,124 g (87%); relação *Z:E* = 86:14; Sólido amarelo. Isômero *Z*: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 7,17-7,14 (m, 4H); 7,11-7,02 (m, 6 H); 6,08 (s, 1H); 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Isômero *E*: 7,58-7,56 (m, 2H); 7,44-7,43 (m, 3H); 7,39-7,35 (m, 5H); 5,39 (s, 1H); 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômeros *Z* + *E*: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 165,7; 164,5; 160,5; 159,1; 138,2; 136,8; 135,3; 133,9; 132,3; 129,9; 129,8; 129,7; 128,8; 128,7; 128,3; 128,3; 127,8; 127,7; 127,6; 116,2; 111,9; 60,2; 59,7; 14,3; 13,8. Isômero *Z*: EM: m/z (int. rel.) 284 (11,4); 239 (20,2); 211 (100,0); 109 (21,2); 103 (25,9); 77 (16,9). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 284 (8,9); 239 (18,3); 211 (100,0); 109 (19,6); 103 (25,7); 77 (16,9). EMAR (IES): m/z calculado $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285,0949; encontrado: 285,0943.



Etil 3-fenil-3-(4-metilfenilmercapto)propanoato (6b): Rend.:

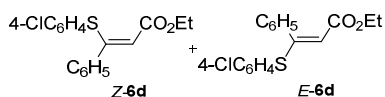
0,134 g (90%); relação *Z:E* = 66:34; Sólido amarelo; isômero *Z*: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,16-7,07 (m, 5H); 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,05 (s, 1H); 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,17 (s, 3H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômero *E*: 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,40-7,34 (m, 5H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,34 (s, 1H); 3,90 (q, J = 7,1, 2H); 2,39 (s, 3H); 0,99 (t, J = 7,1 Hz). Isômeros *Z* + *E*: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 165,8; 164,6; 161,2; 159,8; 140,2; 138,3; 137,7; 137,0; 135,3; 133,9; 130,6; 129,1; 128,8; 128,7; 128,6; 128,3; 128,2; 127,8; 127,6; 126,4; 115,7; 111,5; 60,2; 59,6; 21,3; 20,9; 14,3; 13,8.

Isômero *Z*: EM: m/z (int. rel.) 298 (11,7); 253 (17,7); 225 (100,0); 121 (56,6); 103 (33,8); 91 (41,0); 77 (35,5). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 298 (9,0); 253 (15,3); 225 (100,0); 121 (61,9); 103 (41,7); 91 (52,2); 77 (51,7). EMAR (IES): m/z calculado $C_{18}H_{18}O_2S$ $[M+H]^+$: 299,1106; encontrado: 299,1099.



Etil 3-fenil-3-(4-metoxifenilmercapto)propanoato

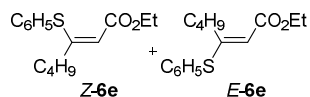
(6c): Rend.: 0,144 g (92%); rel. *Z:E* = 72:28; Sólido amarelo; isômero *Z*: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,11-7,06 (m, 5H); 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,00 (s, 1H); 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômero *E*: 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,40-7,34 (m, 5H); 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,30 (s, 1H); 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômeros *Z* + *E*: RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 165,9; 164,6; 161,8; 160,9; 160,7; 159,4; 138,2; 137,1; 136,9; 135,9; 128,8; 128,6; 128,2; 128,1; 127,8; 127,6; 122,7; 120,4; 115,4; 115,1; 113,9; 111,3; 60,2; 59,6; 55,3; 55,1; 14,3; 13,8. Isômero *Z*: EM: m/z (int. rel.) 314 (23,7); 269 (16,9); 241 (74,5); 140 (47,8); 121 (100,0); 103 (52,7); 77 (51,8). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 314 (16,7); 269 (6,2); 241 (66,9); 140 (49,4); 121 (100,0); 103 (63,0); 77 (69,7). EMAR (IES): m/z calculado $C_{18}H_{18}O_3S$ $[M+H]^+$: 315,1055; encontrado: 315,1050.



Etil 3-fenil-3-(4-clorofenilmercapto)propanoato

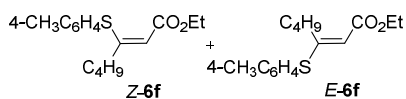
(6d): Rend.: 0,134 g (84%); relação *Z:E* = 83:17; Sólido amarelo; Isômero *Z*: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,18-7,12 (m, 5H); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,10 (s, 1H); 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômero *E*: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,38-7,36 (m, 5H); 5,42 (s, 1H); 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isômeros *Z* + *E*: RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 165,6; 164,3; 159,7; 158,1; 137,8; 136,5; 136,4; 134,9; 133,8; 131,0; 129,9; 129,0; 128,6; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 127,8; 116,7; 112,5; 60,3; 59,8; 14,3; 13,8. Isômero *Z*: EM: m/z (int. rel.) 318 (5,3); 273 (13,2); 245 (64,2); 210 (56,5); 121 (89,1); 108 (73,5); 103 (100,0); 77 (67,7). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 318 (12,7); 273 (21,0); 245

(83,5); 210 (66,9); 121 (100,0); 108 (61,7); 103 (95,4); 77 (52,5). EMAR (IES): m/z calculado $C_{17}H_{15}ClO_2S$ $[M+H]^+$: 319,0560; encontrado: 319,0556.



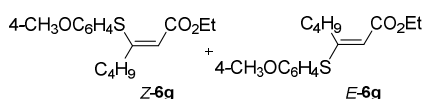
Etil 3-butil-3-(fenilmercapto)propanoato (6e): Rend.:

0,108 g (82%); relação $Z:E$ = 86:14; Óleo amarelado; isômero Z : RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,57-7,53 (m, 2H); 7,40-7,36 (m, 3H); 5,84 (s, 1H); 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,35-1,28 (m, 5H); 1,11-1,04 (m, 2H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 166,3; 162,1; 135,9; 130,8; 129,2; 128,9; 111,5; 59,9; 36,3; 31,3; 21,9; 14,34; 13,5. EM: m/z (int. rel.) 264 (27,1); 219 (33,3); 191 (27,1); 134 (98,1); 109 (100,0); 81 (90,0); 77 (33,2). Isômero E : EM: m/z (int. rel.) 264 (25,0); 219 (37,1); 191 (27,7); 134 (89,3); 109 (100,0); 81 (93,7); 77 (40,2). EMAR (IES): m/z calculado $C_{15}H_{20}O_2S$ $[M+H]^+$: 265,1262; encontrado: 265,1257.



Etil 3-butil-3-(4-metilfenilmercapto)propanoato

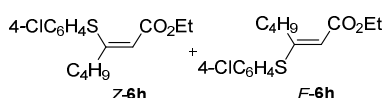
(6f): Rend.: 0,118 g (85%); Relação $Z:E$ = 86:14; Óleo amarelado; isômero Z : RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz), δ (ppm): 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,82 (s, 1H); 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,37-1,29 (m, 5H); 1,08 (sex, J = 7,4 Hz, 2H); 0,71 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 166,3; 162,8; 139,5; 135,9; 129,7; 127,1; 111,1; 59,8; 36,15; 31,3; 21,9; 21,2; 14,4; 13,5. EM: m/z (int. rel.) 278 (69,9); 236 (74,7); 205 (43,0); 148 (90,8); 124 (100,0); 91 (46,8); 81 (37,7). Isômero E : EM: m/z (int. rel.) 278 (46,3); 236 (61,4); 205 (37,8); 148 (87,9); 124 (100,0); 91 (60,7); 81 (47,7). EMAR (IES): m/z calculado $C_{16}H_{22}O_2S$ $[M+H]^+$: 279,1419; encontrado: 279,1413.



Etil 3-butil-3-(4-metoxifenilmercapto)propanoato

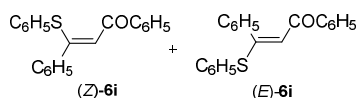
(6g): Rend.: 0,125 g (85%); relação $Z:E$ = 93:17; Óleo amarelado; isômero Z : RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,81 (s, 1H); 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,38-

1,28 (m, 5H); 1,10 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 166,3; 163,4; 160,5; 137,5; 121,3; 114,5; 110,7; 59,7; 55,3; 36,0; 31,3; 21,9; 14,3; 13,5. EM: m/z (int. rel.) 294 (38,1); 252 (29,7); 165 (28,4); 140 (100,0); 125 (19,1); 81 (23,4). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 294 (36,5); 252 (28,7); 165 (26,1); 140 (100,0); 125 (18,5); 81 (22,7). EMAR (IES): m/z calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295,1368; encontrado: 295,1361.



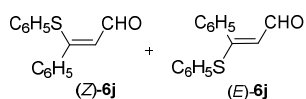
Etil 3-butil-3-(4-clorofenilmercapto)propanoato

(6h): Rend.: 0,104 g (70%); relação *Z:E*= 77:23; Óleo amarelado; isômero *Z*: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,86 (s, 1H); 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,36-1,29 (m, 5H); 1,11 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 166,2; 160,9; 137,0; 135,6; 129,4; 129,2; 112,1; 59,9; 36,2; 31,1; 21,8; 14,3; 13,5. EM: m/z (int. rel.) 298 (31,5); 256 (65,3); 253 (38,3); 225 (25,5); 144 (47,1); 109 (64,7); 88 (85,4); 81 (100,0). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 298 (52,9); 256 (96,1); 253 (51,9); 225 (36,1); 144 (58,6); 109 (75,6); 88 (100,0); 81 (96,1). EMAR (IES): m/z calculado $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,0873; encontrado: 299,0868.



1,3-difenil-3-fenilmercaptoprop-2-en-1-ona (6i):

Rend.: 0,142 g (90%); relação *Z:E*= 69:31; Sólido amarelo; Isômeros *Z + E*: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8,07-7,10 (m, 30H), 7,23 (s, 1H, isômero *Z*), 6,36 (s, 1H, isômero *E*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 188,7; 188,5; 162,2; 160,4; 138,6; 138,5; 138,3; 136,8; 135,2; 134,2; 132,6; 132,4; 132,2; 130,3; 129,8; 129,8; 129,1; 128,8; 128,6; 128,5; 128,3; 128,3; 128,2; 128,1; 128,0; 127,8; 127,7; 119,67; 117,9. Isômero *Z*: EM: m/z (int. rel.) 316 (12,8); 239 (13,5); 211 (53,5); 105 (100,0); 77 (72,9). Isômero *E*: EM: m/z (int. rel.) 316 (11,8); 239 (12,9); 211 (52,5); 105 (100,0); 77 (73,3). EMAR (IES): m/z calculado $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317,1000; encontrado: 317,0992.



3-fenil-3-fenilmercaptopropenal (6j): Rend.: 0,113 g

(94%); relação *Z:E* = 14:86; Sólido amarelo; Isômero *Z*: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 10H); 6,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 190,4; 159,0; 136,9; 132,3; 131,2; 131,1; 130,3; 128,9; 128,6; 128,5; 127,4. EM: m/z (int. rel.) 240 (24,2); 211 (19,6); 110 (33,2); 102 (100,0); 77 (56,0). Isômero *E*: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 9,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,59-7,51 (m, 4H); 7,49-7,44 (m, 6H); 5,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 189,8; 168,9; 135,3; 134,5; 130,3; 130,2; 129,9; 129,4; 128,7; 128,4; 123,2. EM: m/z (int. rel.) 240 (26,9); 211 (21,5); 110 (32,2); 102 (100,0); 77 (57,9).

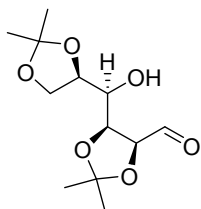
3.2.8, Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol a partir da D-manose (61)

Procedimento Geral A: síntese da 2,3;4,6-bis(di-O-isopropilideno)-D-manopirranose (62)

Em um balão de 500 mL, foram adicionados a D-manose **61** (10 g, 55,5 mmol) e o ácido *p*-toluenossulfônico (1,06 g, 5,55 mmol) em acetona (200 mL) e foi acoplado a este balão um funil de adição de líquidos. Nesta mistura foi adicionado o 2,2-dimetoxipropano (50 mL) gota a gota durante 30 minutos sob banho de gelo (0 °C). A suspensão foi mantida à temperatura ambiente por 24h. A solução resultante de coloração amarelo claro foi então neutralizada pela adição de bicarbonato de sódio (2 g). A mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelado. A este óleo foram adicionados água destilada (200 mL) e acetato de etila (200 mL), a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila-EtOAc (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 80 mL) e foram secas sobre MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, formando um sólido amarelado. Este foi recristalizado, utilizando uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo, onde foi obtido o composto **62** como

um sólido branco. Rendimento: 8,25 g (85%). R_f= 0,21 (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **62** teve sua estrutura comprovada por análises de EM, RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:

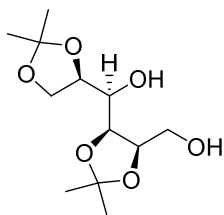


62 Sólido branco; RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 5,35 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H); 4,78 (dd, *J*= 5,9 e 3,7 Hz, 1H); 4,58 (d, *J*= 5,9 Hz, 1H); 4,38 (ddd, *J*= 6,9 e 6,2 e 4,9 Hz, 1H); 4,15 (dd, *J*= 7,1 e 3,6 Hz, 1H); 4,07-4,02 (m, 2H); 3,62-3,60 (m, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz); δ (ppm): 112,7; 109,2; 101,3; 85,6; 80,2; 79,7; 73,4; 66,6; 26,9; 25,9; 25,2; 24,5. EM (IES⁺) *m/z* 261;

Procedimento Geral B: síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-di-O-hidroxi-D-mannitol (**63**)

Em um balão de 500 mL, foi adicionado o composto **62** (8,3 g, 31,8 mmol) em MeOH (200 mL) e o meio reacional foi colocado sob banho de gelo (0 °C). NaBH₄ (1,80 g, 47,6 mmol) foi adicionado em pequenas porções durante 30 minutos. A reação foi mantida à temperatura ambiente por 16h, e após o tempo reacional o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi dissolvida em EtOAc (200 mL) e foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, formando um sólido branco. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (30, 40 e 50% EtOAc/éter petróleo). Rendimento: 7,65 g (90%). R_f= 0,38 (EtOAc/éter de petróleo 40%), foi obtido um sólido branco.

O composto **63** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



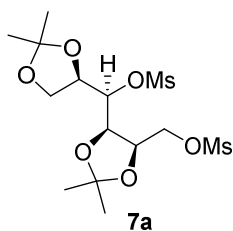
63

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,39 (dd, $J= 7,3$ e $1,6$ Hz, 1H); 4,31 (dt, $J= 7,3$ e $4,5$ Hz, 1H); 4,12 (dd, $J= 8,0$ e $5,8$ Hz, 1H); 4,08-4,00 (m, 2H); 3,92-3,79 (m, 2H); 3,58 (ddd, $J= 7,8$ e $6,3$ e $1,5$ Hz, 1H); 3,10 (d, $J= 6,3$ Hz, 1H); 2,64 (t, $J= 6,1$ Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 109,6; 108,5; 77,4; 76,2; 75,8; 70,4; 67,8; 61,2; 26,94; 26,92; 25,4; 24,9. EM (IES^+) m/z 263;

Procedimento Geral C: síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-D-mannitol (7a)

Em um balão de 500 mL, foram adicionados o composto **63** (8,5 g, 32,4 mmol), Et_3N (13,5 mL) e DCM (200 mL). Logo em seguida foi adicionado MsCl (7,5 mL, 97,2 mmol) sob banho de gelo (0°C), é possível observar a liberação de gás. A reação foi mantida à temperatura ambiente de 0°C por 15 minutos, após este período a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1h. A mistura reacional foi recebida em água destilada (100 mL) e extraído com DCM (3 X 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo um resíduo amarelo. Este foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc /éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. Rendimento: 10,6 g (78%). $R_f= 0,68$ (EtOAc /éter de petróleo 40%).

O composto **7a** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

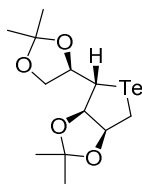


7a RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,48-4,35 (m, 4H); 4,23-4,10 (m, 2H); 4,02 (dd, $J = 8,1$ e $6,6$ Hz, 1H); 3,14 (s, 3H); 3,09 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 110,8; 109,9; 78,8; 76,9; 75,1; 75,0; 68,0; 67,4; 39,4; 37,8; 27,4; 26,2; 25,9; 25,3.

Procedimento Geral D: síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (**8a**)

Em um balão de duas bocas de 25 mL, foram adicionados o telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol) e o PEG-400 (5 mL), logo após foi adicionado NaBH_4 (0,076 g, 2 mmol) sob atmosfera inerte de nitrogênio. A temperatura da reação foi aumentada lentamente até $55\text{ }^\circ\text{C}$ e foi possível observar após uma hora o desaparecimento da cor escura, indicando a formação da espécie nucleofílica. Em seguida, foi adicionado o composto **7a** (0,2405 g, 0,5 mmol) com auxílio de uma seringa e a reação foi mantida a temperatura de $55\text{ }^\circ\text{C}$ por mais 1h. Foi removido o aquecimento e logo em seguida a reação foi diluída com água destilada (20 mL) e EtOAc (30 mL). A fase orgânica foi separada e mais uma vez foi lavada a fase aquosa com água destilada (30 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução de NaCl (30 mL), seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo um resíduo laranja. Este foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (25% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1163 g (65%). $R_f = 0,55$ (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **8a** teve sua estrutura comprovada por análises de EM, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

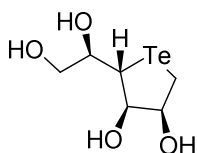


8a RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,98-4,94 (m, 1H); 4,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,15-4,10 (m, 2H); 3,69-3,65 (m, 1H); 3,38 (dd, J = 11,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 11,4 e 4,4 Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 111,1; 109,4; 90,4; 87,1; 79,2; 70,5; 36,6; 27,7; 26,7; 25,6; 25,1; 6,3. EM (IES $^+$) m/z 358.

3.2.9. Procedimento Geral E: síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-talitol (9a)

Em um balão de 10 mL, foram adicionados o composto **8a** (0,3580 g, 1 mmol) e DCM (5 mL), o meio reacional foi resfriado utilizando banho de gelo (0 °C). Logo em seguida foram adicionados água destilada (0,2 mL) e ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL). Foi retirado o banho de gelo e a reação ficou sob agitação à temperatura ambiente por 1h. A reação foi neutralizada adicionando aos poucos bicarbonato de sódio- NaHCO_3 até que o pH da reação estivesse entre 6-7. Então a reação bruta foi filtrada, seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. E o produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (25% MeOH/EtOAc), o produto **9a** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1474 g (53%). R_f = 0,50 (EtOAc/MeOH 4:1).

O composto **9a** teve sua estrutura comprovada por análises de EM, rotação ótica, RMN ^1H , ^{13}C e ^{125}Te conforme dados descritos:



9a $[\alpha]_D^{20}$ – 42,09 (c 1, MeOH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ (ppm): 4,51 (q, J = 3,5 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 8,5 e 5,4 Hz, 1H); 3,98 (dd, J = 8,5 e 2,8 Hz, 1H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,52 (dd, J = 11,2 e 4,9 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 11,2 e 5,2 Hz, 1H); 3,23 (dd, J = 10,7 e 4,4 Hz, 1H); 2,80 (dd, J = 10,7 e 3,4 Hz e 1H). RMN

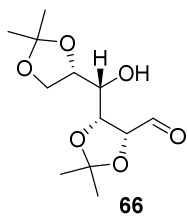
^{13}C (CD_3OD , 100 MHz), δ (ppm): 111,1; 109,4; 90,4; 87,1; 79,2; 70,5; 36,6; 27,7; 26,7; 25,6; 25,1; 6,3. RMN ^{125}Te (CD_3OD , 158 MHz, padrão= ditelureto de difenila), δ (ppm): 201,8. EM (IES^+) m/z 278;

3.2.10. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (9b) a partir da L-manose (65)

Síntese da 2,3;4,6-bis(di-O-isopropilideno)-L-manopiranosose (66)

O composto **66**, foi preparando seguindo o **procedimento geral A** descrito anteriormente, utilizando a L-manose **65** (10 g, 55,5 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (1,06 g, 5,55 mmol), 2,2-dimetoxipropano (50 mL) em acetona (200 mL). A suspensão foi mantida à temperatura ambiente por 24h. O composto **66** é um sólido branco. Rendimento: 8,05 g (83%). R_f = 0,21 (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **66** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:



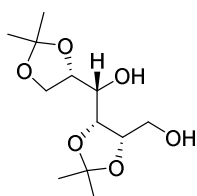
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 5,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 4,82 (dd, J = 5,9 e 3,7 Hz, 1H); 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,19 (dd, J = 7,2 e 3,7 Hz, 1H); 4,07-4,02 (m, 2H); 2,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 112,7; 109,1; 101,4; 85,5; 80,4; 79,7; 73,3; 66,7; 26,9; 25,9; 25,2; 24,5. EM (ESI^+) m/z 261.

3.2.11. Síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-di-O-hidroxi-L-mannitol (67)

O composto **67**, foi preparando seguindo o **procedimento geral B** descrito anteriormente, utilizando o composto **66** (5,6 g, 21,5 mmol) e NaBH_4 (0,814 g, 21,5 mmol) em MeOH (100 mL). O produto foi purificado por coluna

cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (30% EtOAc/éter petróleo), fornecendo o composto **67** como um sólido branco $R_f = 0,38$ (40% EtOAc/éter de petróleo). Rendimento: 5,78 g (98%).

O composto **67** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

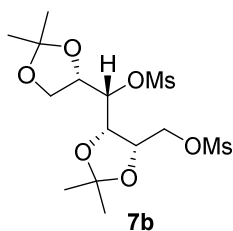


67 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,39 (dd, $J = 7,2$ e $1,3$ Hz, 1H); 4,30 (dt, $J = 7,3$ e $4,5$ Hz, 1H); 4,13-4,00 (m, 3H); 3,92-3,80 (m, 2H); 3,58 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 109,5; 108,4; 77,0; 76,1; 75,7; 70,3; 67,4; 61,1; 26,83; 26,81; 25,3; 24,8.

3.2.12. Síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-L-mannitol (**7b**)

O composto **7b**, foi preparando seguindo o **procedimento geral C** descrito anteriormente, utilizando o composto **67** (3,0 g, 11,4 mmol), Et_3N (4,8 mL, 34,3 mmol), MsCl (2,7 mL, 34,3 mmol) e DCM (60 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (20% EtOAc/éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. $R_f = 0,68$ (EtOAc/éter de petróleo 40%). Rendimento: 4,5 g (93%).

O composto **7b** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

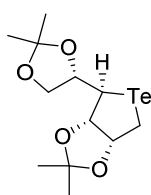


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,50-4,32 (m, 4H); 4,24-4,12 (m, 2H); 4,01 (dd, $J = 7,7$ e $6,7$ Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 110,8; 109,8; 78,8; 76,8; 75,0; 74,9; 68,0; 67,3; 39,4; 37,8; 27,3; 26,1; 25,8; 25,2.

3.2.13. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (**8b**)

O composto **8b**, foi preparando seguindo o **procedimento geral D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol), composto **7b** (0,2090 g, 0,5 mmol), NaBH_4 (0,076 g, 2 mmol) e PEG-400 (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (25% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,2398 g (67%). $R_f = 0,55$ (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **8b** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

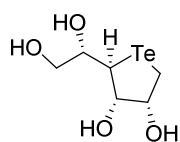


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,98-4,94 (m, 1H); 4,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,15-4,10 (m, 2H); 3,69-3,65 (m, 1H); 3,38 (dd, $J = 11,4$ e $6,2$ Hz, 1H); 3,30 (dd, $J = 11,4$ e $4,4$ Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 111,1; 109,4; 90,4; 87,1; 79,2; 70,5; 36,6; 27,7; 26,7; 25,6; 25,1; 6,3.

3.2.14. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-talitol (9b)

O composto **9b**, foi preparando seguindo o **procedimento geral E** descrito anteriormente, utilizando o composto **8b** (0,3580 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (25% MeOH/EtOAc), o produto **9b** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1529 g (57%). R_f= 0,50 (EtOAc/MeOH 4:1).

O composto **9b** teve sua estrutura comprovada por análises de rotação ótica, RMN ¹H, ¹³C e ¹²⁵Te conforme dados descritos:



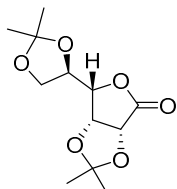
9b $[\alpha]_D^{20} + 35,66$ (c 1, MeOH); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ (ppm): 4,51 (q, J = 3,5 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 8,5 e 5,4 Hz, 1H); 3,98 (dd, J = 8,5 e 2,8 Hz, 1H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,52 (dd, J = 11,2 e 4,9 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 11,2 e 5,2 Hz, 1H); 3,23 (dd, J = 10,7 e 4,4 Hz, 1H); 2,80 (dd, J = 10,7 e 3,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz), δ (ppm): 111,1; 109,4; 90,4; 87,1; 79,2; 70,5; 36,6; 27,7; 26,7; 25,6; 25,1; 6,3. RMN ¹²⁵Te (CD₃OD, 158 MHz, padrão= ditelureto de difenila), δ (ppm): 201,8.

3.2.15. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (9c) a partir do ácido D-gulônico-1,4-lactona (68)

Síntese da 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-D-gulono-γ-lactona (69)

O composto **69**, foi preparando seguindo o **procedimento geral A** descrito anteriormente, utilizando o ácido D-gulônico-1,4-lactona **68** (10 g, 56,1 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (0,2 g, 1,12 mmol), 2,2-dimetoxipropano (40 mL) em acetona (200 mL). A suspensão foi mantida à temperatura ambiente por 4 dias. O composto **69** é um sólido branco que foi recristalizado utilizando uma mistura de EtOAc e hexano. Rendimento: 13,8 g 95%). R_f= 0,68 (EtOAc/hexano 1:1).

O composto **69** teve sua estrutura comprovada por análises de EM, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:



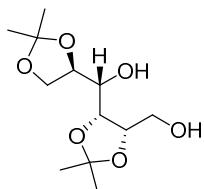
69

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 4,74 (dd, J = 5,6 e 3,4 Hz, 1H); 4,48-4,39 (m, 2H); 4,22 (dd, J = 8,7 e 6,1 Hz, 1H); 3,81 (dd, J = 8,8 e 5,6 Hz, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 173,0; 114,9; 110,6; 81,0; 76,2; 75,9; 75,4; 65,4; 26,9; 26,8; 26,0; 25,4. EM (IES^+) m/z 259 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3.2.16. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-D-gulitol (**70**)

O composto **70**, foi preparando seguindo o **procedimento geral B** descrito anteriormente, utilizando o composto **69** (10,0 g, 38,7 mmol) e NaBH_4 (2,2 g, 58,1 mmol) em MeOH (200 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo), fornecendo o composto **70** como um líquido amarelado. R_f = 0,43 (EtOAc/éter de petróleo 1:1). Rendimento: 4,6 g (45%).

O composto **70** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:



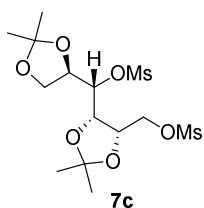
70

RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz), δ (ppm): 4,30-4,20 (m, 2H); 4,11 (dd, J = 6,8 e 2,7 Hz, 1H); 4,07 (dd, J = 8,3 e 6,5 Hz, 1H); 3,85 (dd, J = 8,3 e 6,7 Hz, 1H); 3,82-3,78 (m, 3H); 3,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 2,71 (sl, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ 109,9; 108,8; 77,6; 76,9; 76,2; 69,8; 66,1; 61,3; 27,2; 26,7; 25,4; 25,2. EM (IES^+) m/z 263 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3.2.17. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-D-gulitol (**7c**)

O composto **7c**, foi preparando seguindo o **procedimento geral C** descrito anteriormente, utilizando o composto **70** (4,2 g, 15,9 mmol), Et₃N (6,7 mL, 47,8 mmol), MsCl (3,7 mL, 47,8 mmol) e DCM (200 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. R_f= 0,53 (EtOAc/éter de petróleo 40%). Rendimento: 4,5 g (93%).

O composto **7c** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:

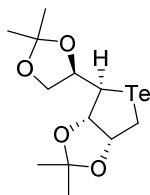


RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 4,82 (dd, J = 6,7 e 4,9 Hz, 1H); 4,46 (dd, J = 10,9 e 5,8 Hz, 1H); 4,43-4,36 (m, 4H); 4,15-4,10 (m, 1H); 3,99 (dd, J = 8,9 e 6,6 Hz, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,38 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 110,6; 109,9; 78,7; 75,1; 74,8; 74,5; 67,6; 65,6; 39,2; 37,7; 27,4; 26,1; 25,5; 25,3.

3.2.18. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (**8c**)

O composto **8c**, foi preparando seguindo o **procedimento geral D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol), composto **7c** (0,2090 g, 0,5 mmol), NaBH₄ (0,076 g, 2 mmol) e PEG-400 (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (25% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1074 g (60%). R_f= 0,55 (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **8c** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:

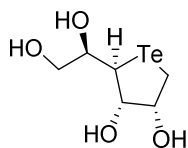


8c RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,95 (td, J = 5,4 e 2,8 Hz, 1H); 4,77 (dd, J = 5,5 e 2,5 Hz, 1H); 4,26-4,18 (m, 2H); 4,02 (dd, J = 8,9 e 2,4 Hz, 1H); 3,67-3,61 (m, 1H); 3,57 (dd, J = 11,9 e 5,2 Hz, 1H); 3,25 (dd, J = 11,9 e 2,7 Hz, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 110,4; 109,9; 88,9; 87,1; 79,0; 70,7; 37,4; 27,0; 26,9; 25,7; 24,8; 9,9.

3.2.19. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D-alitol (**9c**)

O composto **9c**, foi preparando seguindo o procedimento geral **E** descrito anteriormente, utilizando o composto **8c** (0,3580 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (25% MeOH/EtOAc), o produto **9c** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1421 g (53%). R_f = 0,50 (EtOAc/MeOH 4:1).

O composto **9c** teve sua estrutura comprovada por análises de rotação ótica, RMN ^1H e ^{125}Te conforme dados descritos:



9c $[\alpha]_D^{20} + 57,07$ (c 1, MeOH); RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ (ppm): 4,45-4,43 (m, 1H); 4,22 (dd, J = 3,1 e 2,8 Hz, 1H); 3,94-3,87 (m, 2H); 3,53 (dd, J = 11,1 e 3,6 Hz, 1H); 3,46 (dd, J = 11,1 e 5,4 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 10,3 e 4,8 Hz, 1H); 2,97 (dd, J = 10,3 e 5,1 Hz, 1H). RMN ^{125}Te (CD_3OD , 158 MHz) δ (ppm): 259,2.

3.2.20 Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (9d) a partir do ácido L-ascórbico (71)

Síntese do ácido-L-gulônico (72)

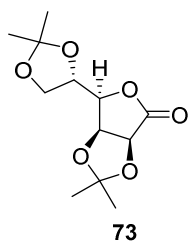
Em um erlenmeyer de 50 mL, foram adicionados o ácido L-ascórbico **71** (5 g, 28,1 mmol) e Pd/C (5%) (0,9524 g) em MeOH (35 mL). Este erlenmeyer foi colocado em um reator de hidrogenação, onde foi deixado sob agitação magnética à 50 °C e 50 psi por 24h sob atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional filtrada para remoção do catalizador e o solvente removido sob pressão reduzida.

O composto **72** foi recristalizado, utilizando uma mistura de MeOH e acetato de etila, onde foi obtido um sólido branco, que foi utilizado diretamente na etapa seguinte de mesilação. Rendimento: 2,25 g (45%).

3.2.21. Síntese da 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-L-gulono-γ-lactona (73)

O composto **73**, foi preparando seguindo o procedimento geral A descrito anteriormente, utilizando o composto **72** (2,25 g, 12,6 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (0,045 g, 0,25 mmol), 2,2-dimetoxipropano (9 mL) em acetona (45 mL). A suspensão foi mantida à temperatura ambiente por 4 dias. O composto **73** é um sólido branco que foi recristalizado utilizando uma mistura de EtOAc e hexano. Rendimento: 2,93 g 90%). R_f= 0,68 (EtOAc/hexano 1:1).

O composto **73** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 4,83 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 4,74-4,69 (m, 1H); 4,42 (sl, 2H); 4,21-4,18 (m, 1H); 3,82-3,80 (m, 1H); 1,45 (sl, 6H);

1,37 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 173,0; 114,6; 110,4; 80,8; 75,9; 75,7; 75,1; 65,1; 26,7; 26,6; 25,7; 25,1.

3.2.22. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-L-gulitol (74)

O composto **74**, foi preparando seguindo o procedimento geral **B** descrito anteriormente, utilizando o composto **73** (2,93 g, 11,3 mmol) e NaBH_4 (0,639 g, 16,9 mmol) em MeOH (60 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo), fornecendo o composto **74** como um líquido amarelado. R_f = 0,43 (EtOAc/éter de petróleo 1:1). Rendimento: 1,18 g (40%).

3.2.23. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-L-gulitol (7d)

O composto **7d**, foi preparando seguindo o procedimento geral **C** descrito anteriormente, utilizando o composto **74** (1,18 g, 4,5 mmol), Et_3N (2 mL, 13,5 mmol), MsCl (1 mL, 13,5 mmol) e DCM (60 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. R_f = 0,53 (EtOAc/éter de petróleo 40%). Rendimento: 1,69 g (90%).

3.2.24. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (8d)

O composto **8d**, foi preparando seguindo o procedimento geral **D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol), composto **7d** (0,2090 g, 0,5 mmol), NaBH_4 (0,076 g, 2 mmol) e PEG-400 (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (25% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,098 g (55%). R_f = 0,55 (EtOAc/éter de petróleo 20%).

3.2.25. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-alitol (**9d**)

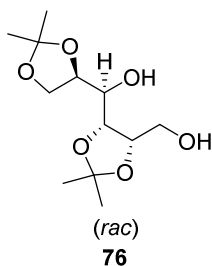
O composto **9d**, foi preparando seguindo o procedimento geral **E** descrito anteriormente, utilizando o composto **8d** (0,3580 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (25% MeOH/EtOAc), o produto **9d** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1389 g (50%). R_f= 0,50 (EtOAc/MeOH 4:1).

3.2.26 Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (**9e**) e do 1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (**80**)

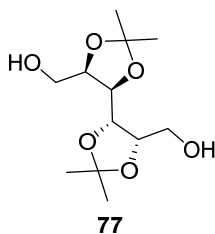
Síntese do 2,3;5,6-di-isopropilideno-1,4-di-O-hidroxi-D-alitol (**76**) e do 2,3;4,5-di-isopropilideno-1,6-di-O-hidroxi-D-alitol (**77**)

Em um balão de 250 mL, foram adicionados a Dulcitol **75** (5 g, 27,5 mmol), CuSO₄ anidro (8,4 g, 52,8 mmol) e ácido sulfúrico (0,1 mL) em acetona (100 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 dias. A solução resultante foi filtrada e então neutralizada pela adição de K₂CO₃ (5 g), que ficou sob agitação por 1 h. A mistura foi filtrada novamente e resfriada utilizando banho de gelo (0 °C). O primeiro composto a recrystalizar foi separado por filtração, fornecendo o composto **76** que é um sólido branco (1,46 g, 20%). A solução remanescente foi evaporada até reduzir o volume do solvente pela metade e então foi resfriado novamente e o segundo composto foi recrystalizado e separado por filtração, fornecendo o diol simétrico **77** que é um sólido branco (1,31 g, 18%).

Os compostos **76** e **77** tiveram as suas estruturas comprovadas por análises de RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



Composto **76**: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,25 (td, J = 6,5 e 4,8 Hz, 1H); 4,08 (ddd, J = 9,5 e 8,1 e 5,6 Hz, 2H); 3,92 (dd, J = 8,6 e 6,4 Hz, 1H); 3,83-3,78 (m, 2H); 3,73 (dd, J = 8,6 e 7,8 Hz, 1H); 3,53-3,48 (m, 1H); 2,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 2,53 (dd, J = 7,7 e 4,9 Hz, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,38 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 109,52; 109,50; 81,2; 78,6; 76,6; 73,4; 66,4; 63,2; 27,2; 27,0; 26,7; 25,3.

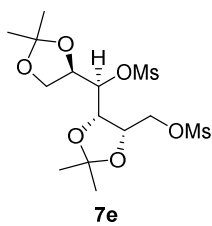


Composto **77**: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,07 (ddd, J = 9,5 e 4,4 e 2,1 Hz, 2H); 3,88-3,71 (m, 6H); 2,26 (dd, J = 8,8 e 4,2 Hz, 2H); 1,42 (s, 6H); 1,39 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 110,1; 81,4; 79,0; 62,6; 27,1; 27,0.

3.2.27. Síntese do 2,3;5,6-di-O-isopropilideno-1,4-bis(metanosulfonil)-D-alitol (**7e**)

O composto **7e**, foi preparado seguindo o procedimento geral **C** descrito anteriormente, utilizando o composto **76** (1,46 g, 5,5 mmol), Et_3N (2,3 mL, 16,5 mmol), MsCl (1,3 mL, 16,5 mmol) e DCM (70 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc /éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. R_f = 0,37 (EtOAc /éter de petróleo 10%). Rendimento: 2,07 g (90%).

O composto **7e** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:



7e RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,70 (dd, J = 7,4 e 5,5 Hz, 1H); 4,54 (dd, J = 11,1 e 2,1 Hz, 1H); 4,44-4,37 (m, 2H); 4,29 (dd, J = 12,1 e 6,1 Hz, 1H); 4,12 (dd, J = 9,2 e 6,6 Hz, 1H); 4,03 (dt, J = 9,1 e 6,8 Hz, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,43 (s, 6H); 1,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 110,9; 110,1; 82,0; 77,2; 76,2; 75,7; 74,7; 69,1; 66,1; 39,3; 37,7; 27,0; 26,9; 26,3; 25,5.

3.2.28. Síntese do 2,3;4,6-di-O-isopropilideno-1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (**8e**)

O composto **8e**, foi preparando seguindo o procedimento geral **D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol), composto **7e** (0,2090 g, 0,5 mmol), NaBH_4 (0,076 g, 2 mmol) e PEG-400 (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (15% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,2147 g (60%). R_f = 0,80 (EtOAc/éter de petróleo 15%).

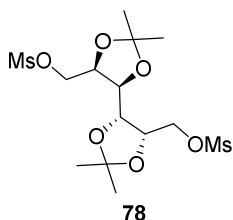
3.2.29. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-D,L-gulitol (**9e**)

O composto **9e**, foi preparando seguindo o procedimento geral **E** descrito anteriormente, utilizando o composto **8e** (0,3580 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (25% MeOH/EtOAc), o produto **9e** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,1421 g (53%). R_f = 0,50 (EtOAc/MeOH 4:1).

3.2.30. Síntese do 2,3;4,5-di-isopropilideno-1,6-bis(metanosulfonil)-D,L-galactitol (78)

O composto **78**, foi preparando seguindo o procedimento geral **C** descrito anteriormente, utilizando o composto **77** (1,31 g, 4,93 mmol), Et₃N (2,1 mL, 14,8 mmol), MsCl (1,2 mL, 14,8 mmol) e DCM (65 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40, 50 e 60% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo claro. R_f= 0,37 (EtOAc/éter de petróleo 40%). Rendimento: 1,83 g (89%).

O composto **78** teve sua estrutura comprovada por análises de RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 4,51 (dd, J = 11,3 e 2,4 Hz, 2H); 4,32 (dd, J = 11,3 e 5,3 Hz, 1H); 4,21 (ddd, J = 7,6 e 5,2 e 2,3 Hz, 1H); 3,83-3,71 (m, 2H); 3,70 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 1,39 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 111,2; 78,8; 77,5; 68,7; 37,9; 27,1; 27,0.

3.2.31. Síntese do 2,3;4,5-di-O-isopropilideno-1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (79)

O composto **79**, foi preparando seguindo o procedimento geral **D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,0974 g, 0,75 mmol), composto **78** (0,2090 g, 0,5 mmol), NaBH₄ (0,076 g, 2 mmol) e PEG-400 (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (20% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido laranja claro. Rendimento: 0,2147 g (60%). R_f= 0,60 (EtOAc/éter de petróleo 25%).

3.2.32. Síntese do 1,6-anidro-6-teluro-D,L-galactitol (**80**)

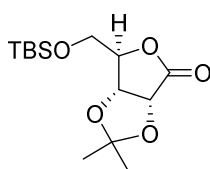
O composto **80**, foi preparando seguindo o procedimento geral **E** descrito anteriormente, utilizando o composto **79** (0,3580 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (5% MeOH/EtOAc), o produto **80** é um sólido laranja. Rendimento: 0,2359 g (53%). $R_f = 0,45$ (EtOAc/MeOH 4:1).

3.2.33. Procedimento para a síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-lixitol (**9f**)

Síntese do 5-O-(tert-butildimetilsilil)2,3-di-O-isopropilideno-D-ribono-1,4-lactona (**82**)

Em um balão de 25 mL, foram adicionados cloreto de t-butildimetilsilano (1,6 g, 10,6 mmol), 2,3-isopropilideno-D-ribono-1,4-lactona **81** (1,0 g, 5,31 mmol) e imidazol (0,73 g, 10,6 mmol) em dimetilformamida (DMF) (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 h. Após o término da reação foi adicionado H₂O (10 mL) e a reação foi extraída com DCM (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, formando um óleo incolor, que após colocado na bomba de auto vácuo se tornou um sólido branco que não foi purificado para posterior utilização. Rendimento: (1,6 g, quantitativo). R_f 0,86 (30% EtOAc/éter de petróleo).

O composto **82** teve a sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



82

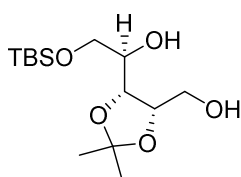
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 4,72 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H); 4,60 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 11,3$ e 2,1 Hz, 1H); 3,80 (dd, $J = 11,3$ e 1,4 Hz, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,05 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃,

100 MHz), δ (ppm): 174,3; 113,1; 82,4; 78,6; 75,9; 63,1; 26,9; 25,9; 25,7; 18,4; -5,5; -5,6. EM (IES⁺) m/z 303 [M + H]⁺.

3.2.34. Síntese do 5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-2,3-di-O-isopropilideno-L-arabitol (**83**)

O composto **83**, foi preparando seguindo o procedimento geral **B** descrito anteriormente, utilizando o composto **82** (1,6 g, 5,29 mmol) e NaBH₄ (0,05 g, 1,32 mmol) em uma mistura de THF (7 mL) e MeOH (16 mL) após a adição do NaBH₄ a reação foi deixada a temperatura ambiente sob agitação magnética por 16h. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (20% EtOAc/éter petróleo), fornecendo o composto **83**, o qual é um sólido branco. R_f= 0,26 (20% EtOAc/éter de petróleo). Rendimento: 1,33 g (82%).

O composto **83** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



83

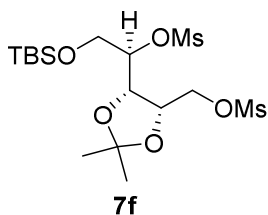
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4,37 (dt, J = 7,7 e 5,5 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 9,6 e 6,0 Hz, 1H); 3,92-3,84 (m, 2H); 3,83-3,74 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 9,9 e 6,0 Hz, 1H); 3,15 (dd, J = 8,9 e 4,9 Hz, 1H); 3,03 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,10 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ 243,4; 108,7; 77,7; 76,7; 69,6; 64,5; 61,0; 28,0; 26,0; 25,4; 18,5; -5,2; -5,3. EM (IES⁺) m/z 307 [M + H]⁺.

3.2.35. Síntese do 5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-1,4-bis(metanosulfonil)-2,3-di-O-isopropilideno-L-arabitol (**7f**)

O composto **7f**, foi preparando seguindo o procedimento geral **C** descrito anteriormente, utilizando o composto **83** (1,33 g, 4,4 mmol), Et₃N (1,82 mL, 13,1 mmol), MsCl (1,0 mL, 12,9 mmol) e DCM (27 mL). O produto foi purificado por

coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo), o produto é um óleo amarelado. $R_f = 0,66$ (EtOAc/éter de petróleo 40%). Rendimento: 1,83 g (90%).

O composto **7f** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:

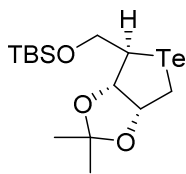


RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,81 (ddd, $J = 7,1$ e $4,2$ e $2,8$ Hz, 1H); 4,52 (dd, $J = 10,7$ e $3,4$ Hz, 1H); 4,48-4,44 (m, 1H); 4,36 (dt, $J = 10,6$ e $6,3$ Hz, 2H); 4,07 (dd, $J = 12,1$ e $2,8$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 12,1$ e $4,2$ Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,1 (s, 3H); 0,09 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 109,6; 79,8; 75,2; 74,2; 68,7; 62,8; 39,4; 37,7; 27,7; 25,9; 25,5; 18,5; 5,35, -5,4. EM (IES $^+$) m/z 463 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3.2.36. Síntese do 1,4-anidro-5-O-(tert-butildimetilsilil)-2,3-di-O-isopropilideno-4-teluro-L-lixitol (**8f**)

O composto **8f**, foi preparando seguindo o procedimento geral **D** descrito anteriormente, utilizando telúrio elementar (0,3896 g, 3,0 mmol), composto **7f** (0,9260 g, 2,0 mmol), NaBH_4 (0,304 g, 8 mmol) e PEG-400 (20 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (15% EtOAc/éter petróleo), o produto é um sólido amarelo. Rendimento: 0,7636 g (95%). $R_f = 0,50$ (EtOAc/éter de petróleo 20%).

O composto **8f** teve sua estrutura comprovada por análises de MS, RMN ^1H e ^{13}C conforme dados descritos:



8f

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 4,85 (dt, $J = 5,3$ e $2,5$ Hz, 1H); 4,62 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H); 4,36 (ddd, $J = 7,2$ e $4,4$ e $2,8$ Hz, 1H); 4,13-4,09 (m, 1H); 3,83 (dd, $J = 10,0$ e $8,6$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 12,0$ e $5,3$ Hz, 1H); 3,13 (dd, $J = 12,0$ e $2,5$ Hz, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,06 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 109,8; 87,4; 84,8; 63,9; 36,1; 26,5; 25,9; 24,7; 18,2; 9,8; -5,30; -5,33. EM (IES^+) m/z 402 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3.2.37. Síntese do 1,4-anidro-2,3-di-O-isopropilideno-4-teluro-L-lixitol (**84**)

Em um balão de 50 mL, foram adicionados composto **8f** (0,7636 g, 1,89 mmol) e DCM (15 mL) e foi acoplado a este balão um funil de adição de líquidos. Nesta mistura foi adicionado o fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 2,1 mL, 2,1 mmol) gota a gota durante à temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e após a adição, a suspensão foi mantida à temperatura ambiente por 1h. Então, foi adicionado H_2O (30 mL) e a reação foi extraída com DCM (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando a mistura acetato de etila e éter de petróleo (40% EtOAc/éter petróleo) fornecendo o composto **84**, o qual é um sólido branco. Rendimento: 0,3810 g, (70%). Rf 0,40 (40% EtOAc/éter de petróleo).

3.2.38. Síntese do 1,4-anidro-4-teluro-L-lixitol (**9f**)

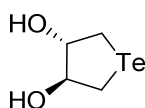
O composto **9f**, foi preparando seguindo o procedimento geral **E** descrito anteriormente, utilizando o composto **84** (0,3810 g, 1 mmol), água destilada (0,2 mL), ácido trifluoroacético-TFA (0,2 mL) e DCM (5 mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando uma mistura de metanol em acetato de etila (10% MeOH/EtOAc), o produto **9f** é um sólido amarelo. Rendimento: 0,0661 g (65%). Rf= 0,30 (EtOAc/MeOH 9:1).

3.2.39 Procedimento para a síntese do D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telurana (11)

Síntese do D,L-trans-3,4-dihidroxi-1-telurana (11)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, foram adicionados telúrio elementar (1,299 g, 10,0 mmol) e H₂O (10 mL). A esta suspensão foi adicionado NaBH₄ (0,836 g, 22 mmol) em H₂O (10 mL) e a reação ficou sob agitação magnética, atmosfera inerte (N₂) e à temperatura ambiente por 1h. Então foi adicionado em pequenas porções NaBH₄ (0,304g, 8 mmol). Quando a solução ficou incolor, foi adicionado o 1,3-butadieno diepóxido **10** (0,7 mL, 8,45 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 1h, e após a mistura reacional foi dissolvida em EtOAc (50 mL) e foi lavada com solução de NaCl (2 x 50 mL), que foi preparada adicionando uma grande quantidade de NaCl em H₂O, até não solubilizar mais e apresentar corpo de fundo (salting out). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada sob celite e o solvente evaporado sob pressão reduzida, formando um sólido amarelo. O produto foi analisado por RMN de ¹H e ¹³C, o que confirmou seu grau de pureza. Rendimento: 1,8405 g (98%). R_f= 0,50 (EtOAc).

O composto **11** teve sua estrutura comprovada por análises de HRMS, RMN ¹H e ¹³C conforme dados descritos:



11 RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 4,02-3,97 (m, 2H); 3,29 (dd, J = 10,1 e 4,9 Hz, 2H); 3,12 (dd, J = 10,1 e 6,8 Hz, 2H); 2,06 (d, J = 4,6 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 80,1; 4,85. RMN ¹²⁵Te (CD₃OD, 158 MHz, padrão= ditelureto de difenila) δ (ppm): 112,1. EMAR (IES⁺) calculado: 324,86224; encontrado: 324,86245 [M + Ag]⁺.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

- 1- (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123. (b) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**. (c) Matlack, A. S.; *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **2001**. (d) Lancaster, M.; *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Editions, Cambridge, **2002**. (e) Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T.; *Science*, **2002**, 297, 807.
- 2- Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, 10, 13.
- 3- Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, 3, 146.
- 4- Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, 8, 356.
- 5- (a) Ogawa, A.; Doi, M.; Ogawa, I.; Hirao, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2027; (b) Ogawa, A.; Ogawa, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7682.
- 6- (a) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109. (b) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4971. (c) Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7375. (d) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C.-W.; Lu, C.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1863. (e) Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1200. (f) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafari, H.; Bolourtchian, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 43. (g) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4272. (h) Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6763. (i) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 93. (j) Gaggero, N.; Albanese, D. C. M.; Celentano, G.; Banfi, S.; Aresi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22, 1231. (k) Azizi, N.; Saki, E.; Edrisi, M. *C. R. Chim.* **2011**, 14, 973. (l) Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2712.
- 7- (a) Hussain, S.; Bharadwaj, S. K.; Pandey, R.; Chaudhuri, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3319. (b) Reddy, C. V.; Verkade, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 272, 233.
8. Goff, G. L.; Roulland, E.; Ouazzani, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5299.

9. Líbero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.
- 10- Aucagne, V.; Lorin, C.; Tatibouët, A.; Rollin, P. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 4349.
- 11- (a) Vogel, P.; Dubbaka, R. S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, *44*, 7674. (b) Zhu, G. Yang, Z.; Chen, X.; Wei, K.; Xia, S.; Renwei, Z.; Luo, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2175.
- 12- Li, J.; Wang, Z.; Tang, R.; Luo, P.; Deng, C.; Zhong, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670.
- 13- Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M.Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5005.
- 14- Chen, C.; Wong, Y.; Jayanth, T. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613.
- 15- Downey, W. C.; Craciun, S. Nefereu, A. M.; Viveló, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E. W.; Sault, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5763.
- 16- Cook, J. M.; Kabir, S. M.; Namjoshi, O. A.; Verma, R.; Polanoski, R.; Kreguer, S. M.; Sherman, D.; Rott, M. A.; Schwan, W. R.; Monte, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4178.
- 17- Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Nobre, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1718.
- 18- Perin, G.; Jacob, R. G.; Azambuza, F.; Botteselle, G. V.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1679.
- 19- Perin, G.; Lenardão, E. J. Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Azambuza, F.; Jacob, R. G.; Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 943.
- 20- Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Lara, R. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2125.
- 21- Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 16257.
- 22- Clark, L. C.; Turnbull, B. W.; Combs, G. F.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957.

- 23- (a) Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.; Flohe, L. *Science* **1999**, *285*, 1393; (b) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*; Plenum Press: New York, 1983.
- 24- Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Ver.* **2000**, *29*, 347.
- 25- Schewe, T. *Gen. Pharmacol.* **1995**, *26*, 1153.
- 26- Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441.
- 27- Storkey, C.; Pattison, D. I.; White, J. M.; Schiesser, C.; Davies, M. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 2589.
- 28- Code of Federal Regulations, Title 21, Vol. 3, CITE21CFR172.820; FDA, 2001.
- 29- Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, *3*, 146.
- 30- Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, *8*, 356.
- 31- Liu, W.; Xu, L.; Lu, G.; Zhang, H. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 1368.
- 32- Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 221.
- 33- Chandrashekar, G.; Narsihmulu, Ch.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2421.31.
- 34- (a) Shakeel, F.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Chem. Thermodyn.* **2015**, *82*, 156; (b) Ahumada, E. A.; Delgado, D. R.; Martínez, F. *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *332*, 120; (c) Shakeel, F.; Anwer, M. K.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2015**, *41*, 1819; (d) Jimenez, D. M.; Cardenas, Z. J.; Martinez, F. *J. Mol. Liq.* **2016**, *216*, 239; (e) Soltanpour, S.; Shekarriz, A. H. *Phys. Chem. Liq.* **2015**, *53*, 748; (f) Shakeel, F.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A.; Haq, N. *J. Mol. Liq.* **2013**, *188*, 28; (g) Soltanpour, S.; Gharagozlu, A. *J. Solut. Chem.* **2015**, *44*, 1407; (h) Shakeel, F.; El-Badry, M.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2014**, *24*, 539.
- 35- Shakeel, F.; Haq, N.; Alanazi, F. K.; Alsarra, I. A. *J. Mol. Liq.* **2016**, *213*, 221..
- 36- (a) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109; (b) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4971; (c) Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Lu, C.; Wu, P.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7375; (d) Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C.-W.; Lu, C.; Liu, J.-T.;

- Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1863; (e) Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1200; (f) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2*, 43; (g) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4272; (h) Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763; (i) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93; (j) Gaggero, N.; Albanese, D. C. M.; Celentano, G.; Banfi, S.; Aresi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1231; (k) Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2712.
- 37- Zhang, S.; Zhang, Y. *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 471.
- 38- Zhang, S.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 285.
- 39- Zinn, F. K.; Righi, V. E.; Luque, S. C.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1625.
- 40- Tian, F.; Zhang, S.; Wang, Y. J. *Chem. Res. (S)* **2003**, 360.
- 41- Comasseto, J. V.; Gariani, R. A.; Princival, J. L.; Santos, A. A.; Zinn, F. K. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2929.
- 42- Lam, H. W.; Cooke, P. A.; Pattenden, G.; Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghe, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 847.
- 43- Kabir, M. S.; Namjoshi, O. A.; Verma, R.; Polanowski, R.; Krueger, S. M.; Sherman, D.; Rott, M. A.; Schwan, W. R.; Monte, A.; Cook, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4178.
- 44- Pallela, V. R.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Akula, B.; Subbaiah, D. R. C. V.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1964.
- 45-<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/24899363#section=Top>. Acessado em: 08/02/2017.
- 46- Dunny, E.; Doherty, W.; Evans, P.; Malthouse, J. P. G.; Nolan, D.; Knox, A. J. *S. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6638.
- 47- Waters, M. S.; Cowen, J. A.; McWilliams, J. C.; Maligres, P. E.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141.
- 48- (a) Nair, D. P.; Podgo'rski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724; (b) Lowe, A. B. *Polymer* **2014**, *55*, 5517; (c) Truong, V. X.; Dove, A. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4132.

- 49- (a) Ananikov, V. P.; Malyshev, D. A.; Beletskaya, I. P.; Aleksandrov, G. G.; Eremenko, I. L. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1993; (b) Dondoni, A.; Marra, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3955; (c) Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3205; (d) Weiss, C. J.; Marks, T. J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6576..
- 50- (a) Downey, C. W.; Craciun, S.; Neferu, A. M.; Vivello, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E. W.; Sault, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5763; (b) Sarrafi, Y.; Sadatshahahi, M.; Alimohammadi, K.; Tajbakhsh, M. *Green Chem.* **2011**, 13, 2851; (c) Truce, W. E.; Heine, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5311; (d) Wadsworth, D. H.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4611.
- 51- Nishio, T.; Omote, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 934.
- 52- Downey, C. W.; Craciun, S.; Vivello, C. A.; Neferu, A. M.; Mueller, C. J.; Corsi, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5766.
- 53- (a) Baynes, J. *Diabetes* **1991**, 40, 405; (b) Bayir, H. *Crit. Care Med(supp.)* **2005**, 33, S498; (c) Davies, M. *Biochimica et Biophysica Acta* **2005**, 1703, 93.
- 54- (a) Wolff, S.; Dean, R. *Biochem. J.* **1987**, 245, 243; (b) Maritim, A.; Sanders, R.; Watkins, J. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, 17, 24; (c) Jiang, Z.-Y.; Woolard, A.; Wolff, S. *FEBS Lett.* **1990**, 268, 69.
- 55- Singh, N.; Halliday, A.; Thomas, J.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E.; Aley, P.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S.; Churchill, G. *Nat. Comm.* **2013**, 4, 1332.
- 56- Nguyen, O. T. K.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3799.
- 57- Pickardt, M.; Larbig, G.; Khlistunova, I.; Coksezen, A.; Meyer, B.; Mandelkow, E.-M.; Schmidt, B.; Mandelkow, E. *Biochem.* **2007**, 46, 10016.
- 58- Pardeshi, S. P.; Patil, S. S.; Patil, A. A.; Bobade, V. D. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 3399.
- 59- Yu, F.; Li, P.; Wang, B.; Han, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7674.
- 60- Paiva, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy*, 2nd Ed., Sanders College Publishing, USA, **1996**.
- 61- Thuong, V. X.; Dove, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4132.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

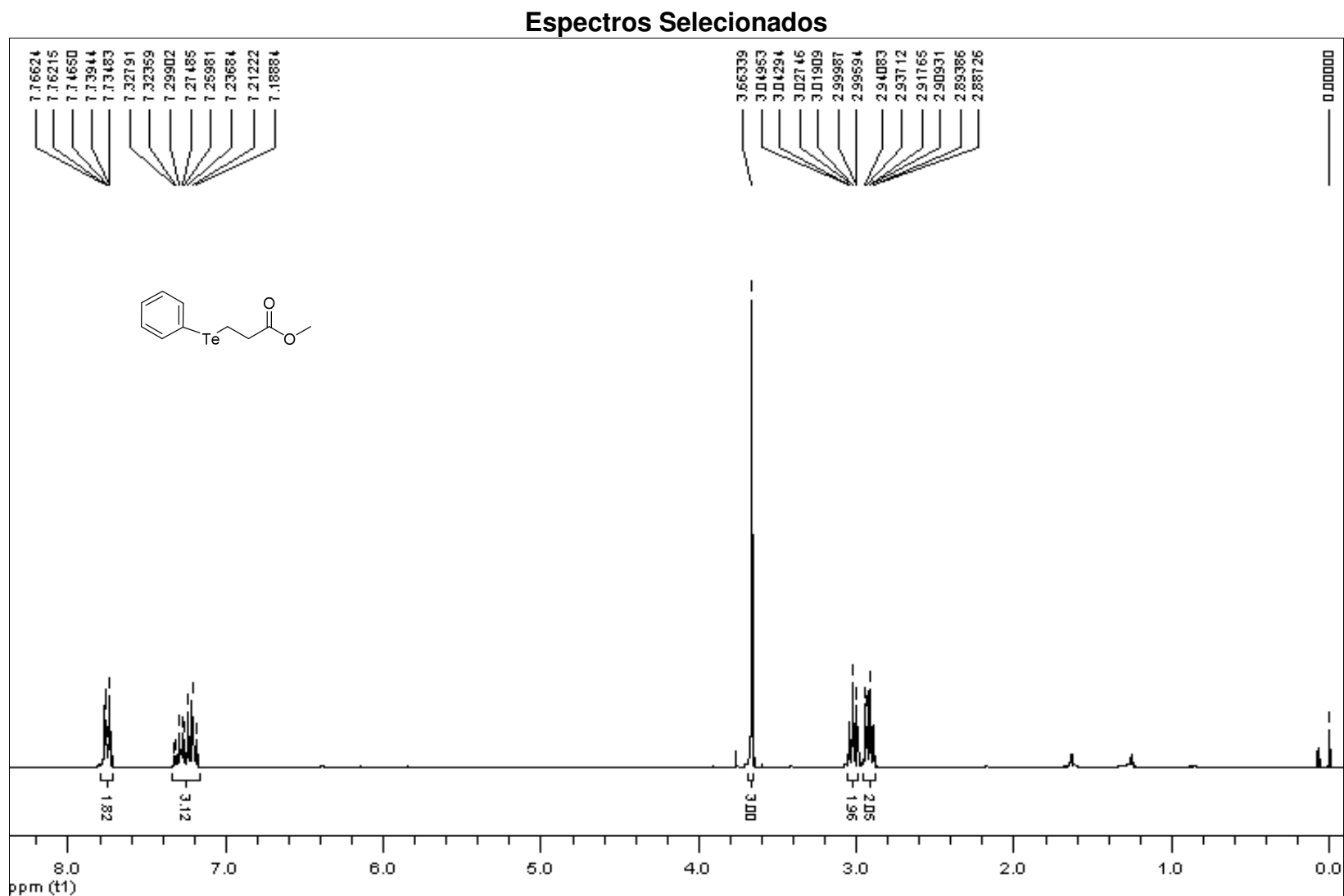


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

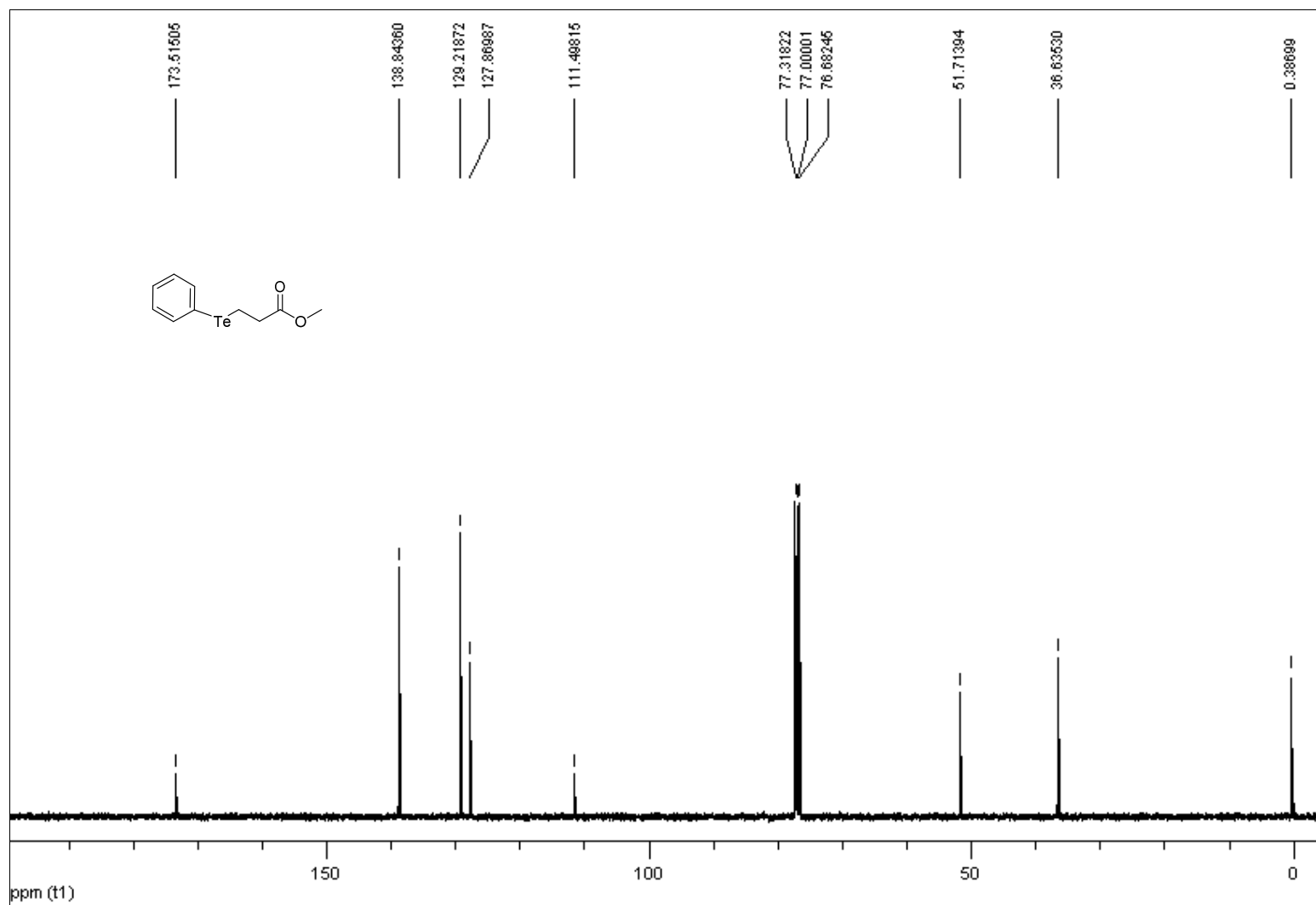


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** em CDCl₃ a 100 MHz.

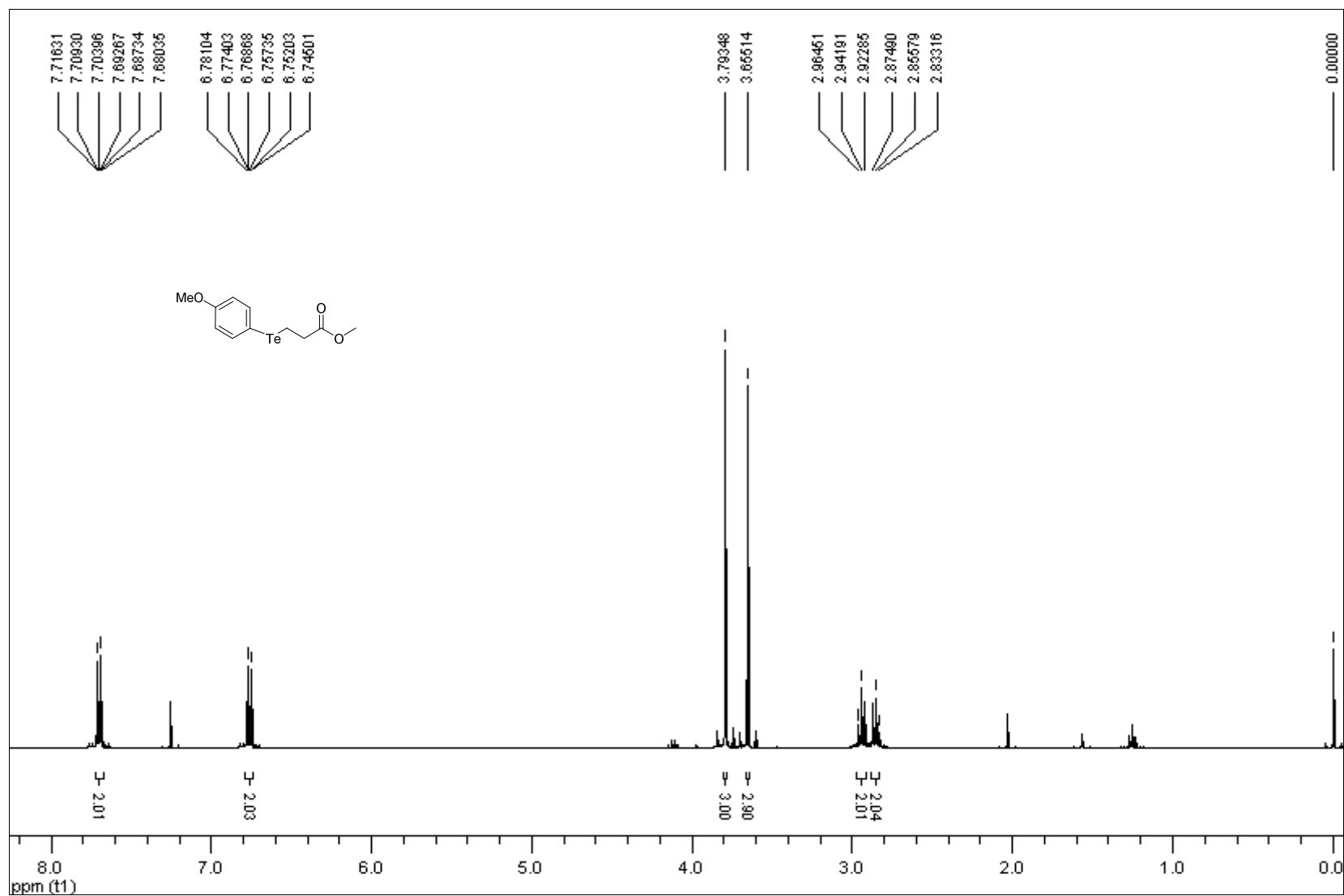


Figura 21. Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz.

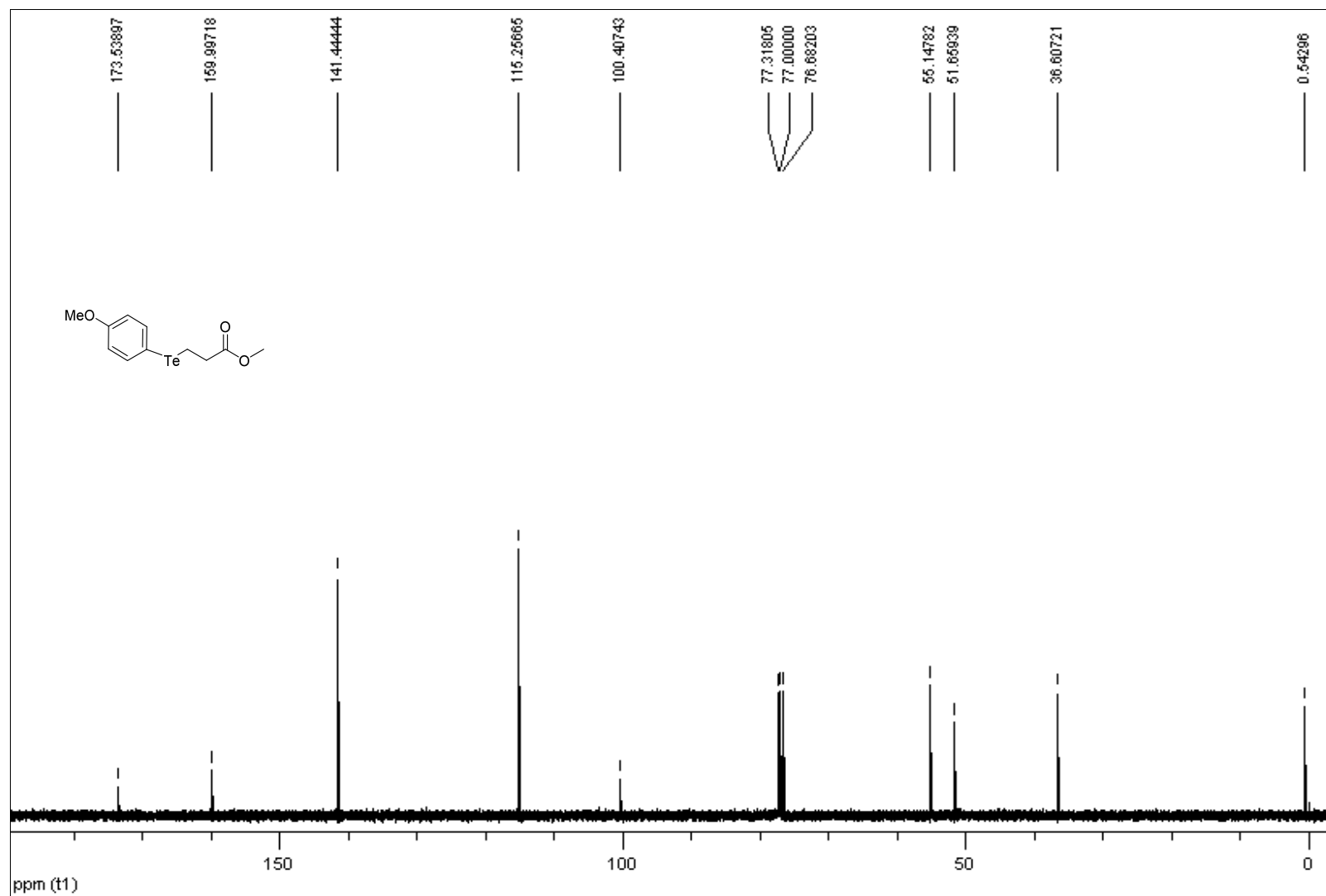


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.

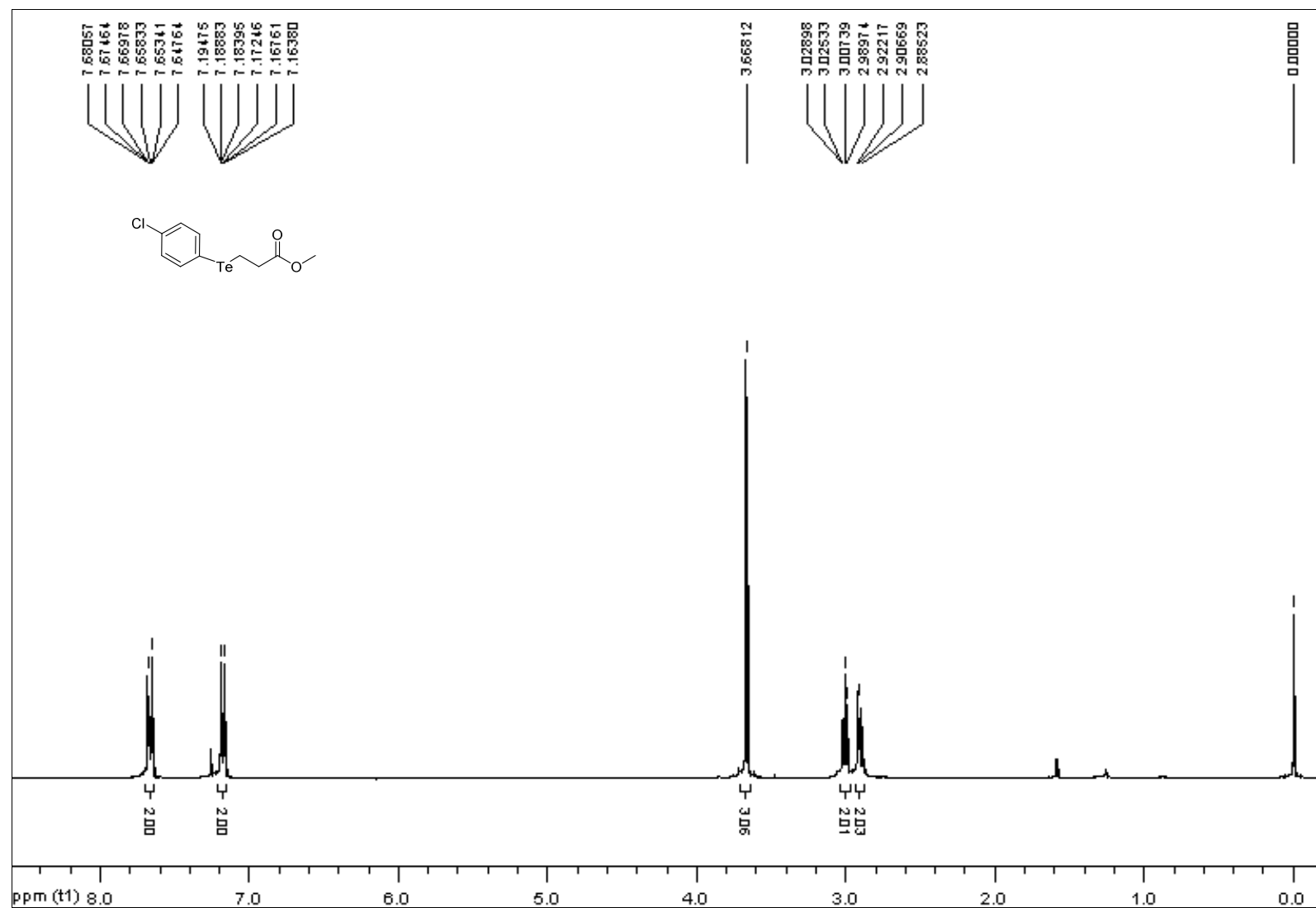


Figura 23. Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 400 MHz.

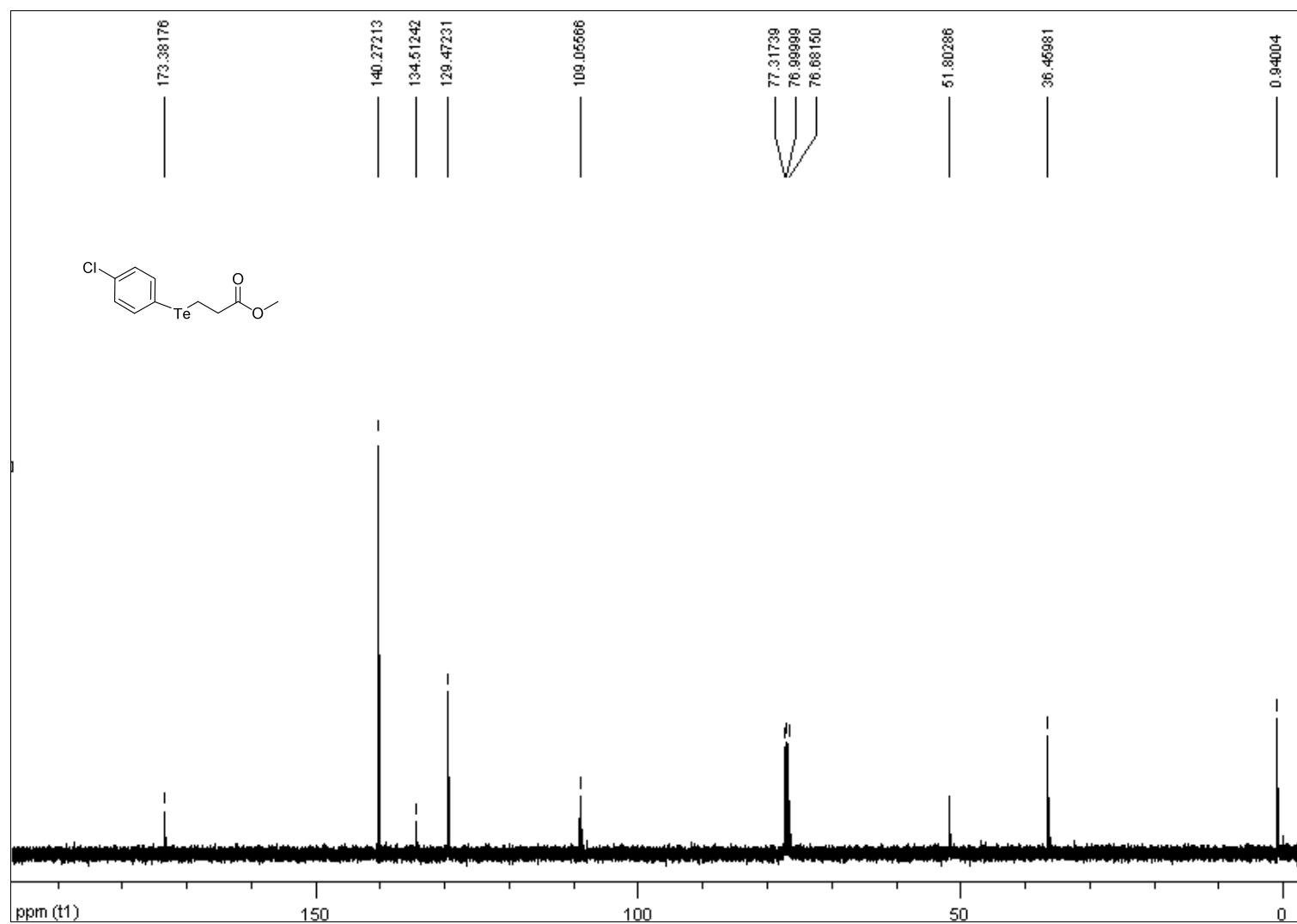


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** em CDCl₃ a 100 MHz.

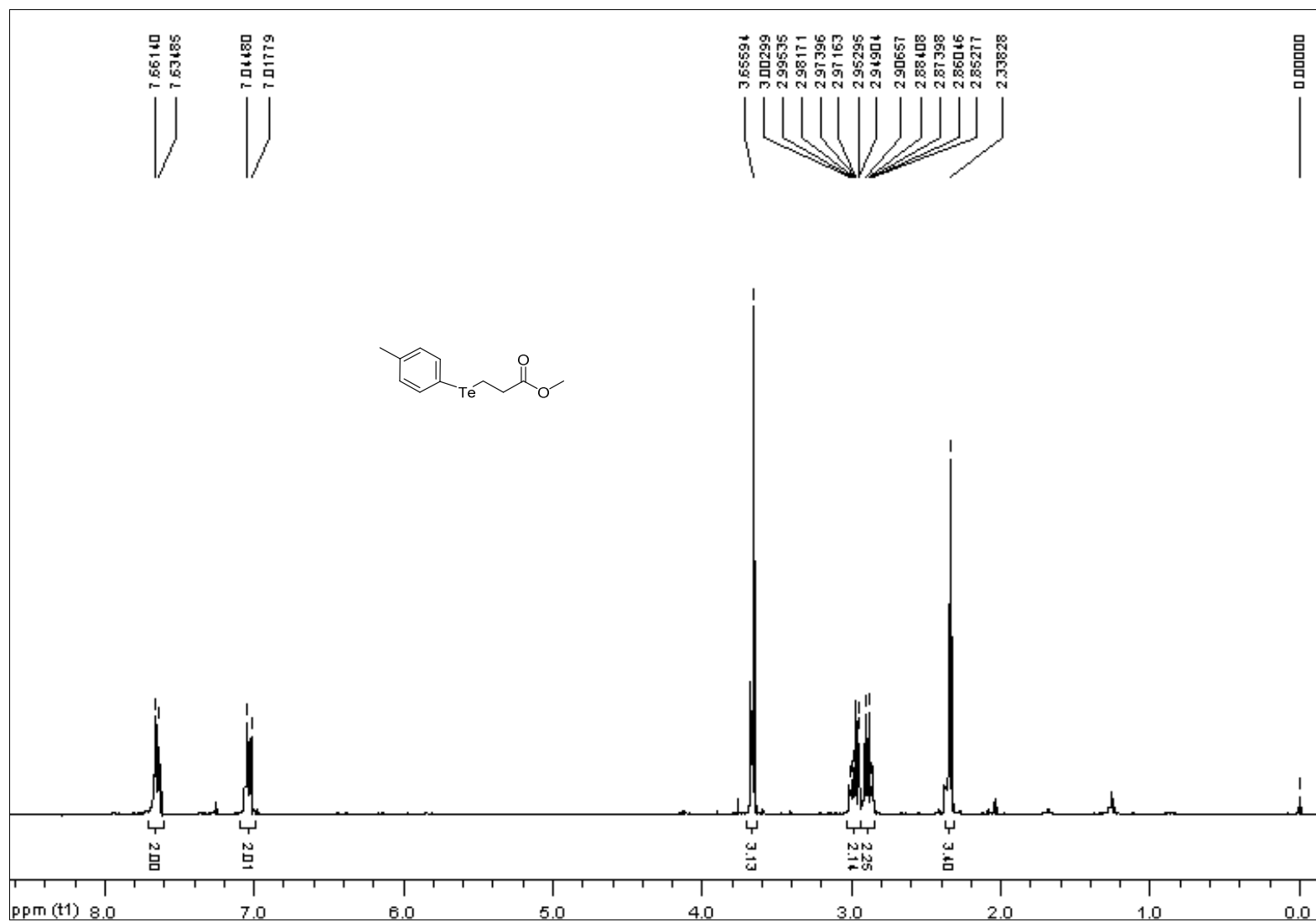


Figura 25. Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 300 MHz.

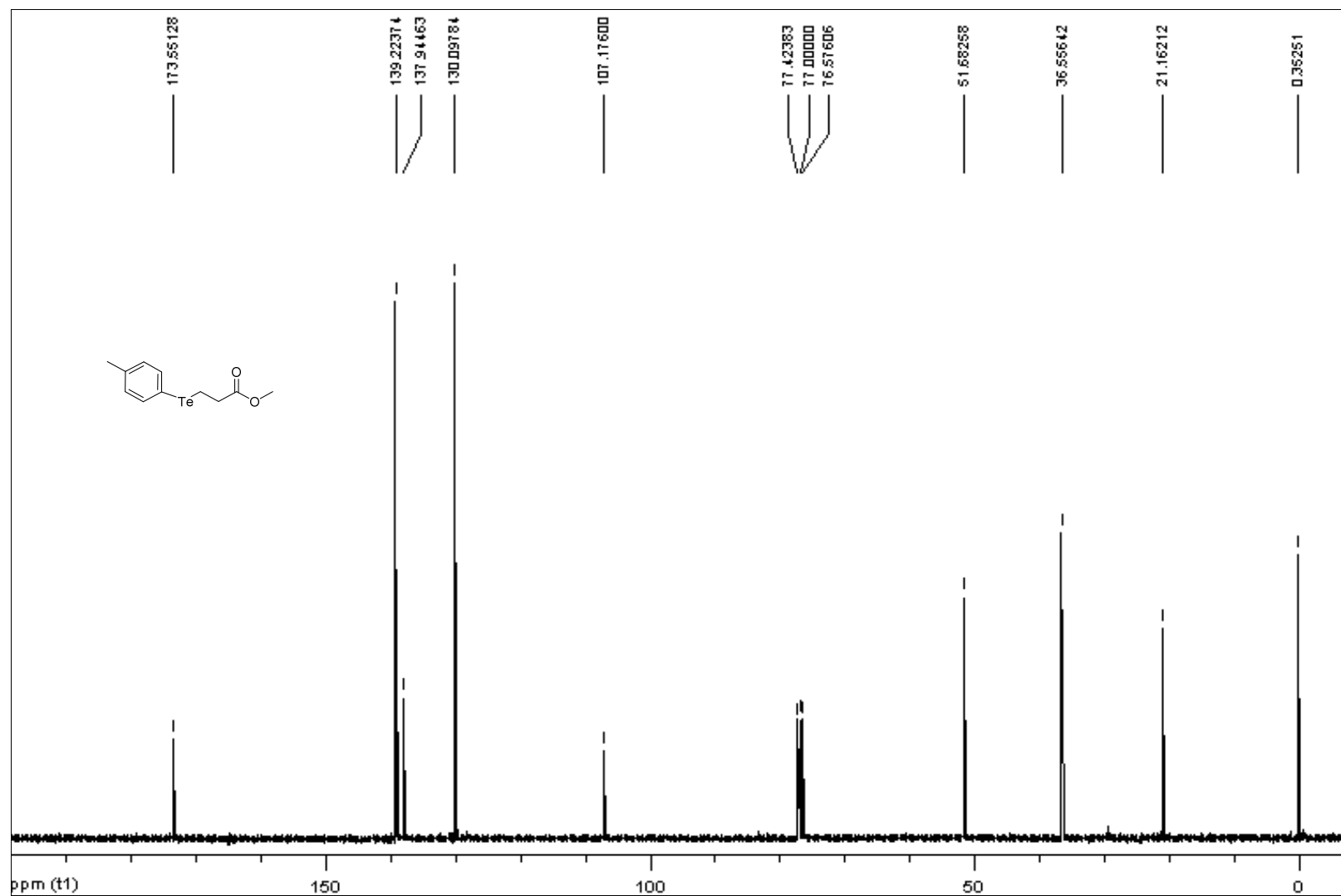


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 75 MHz.

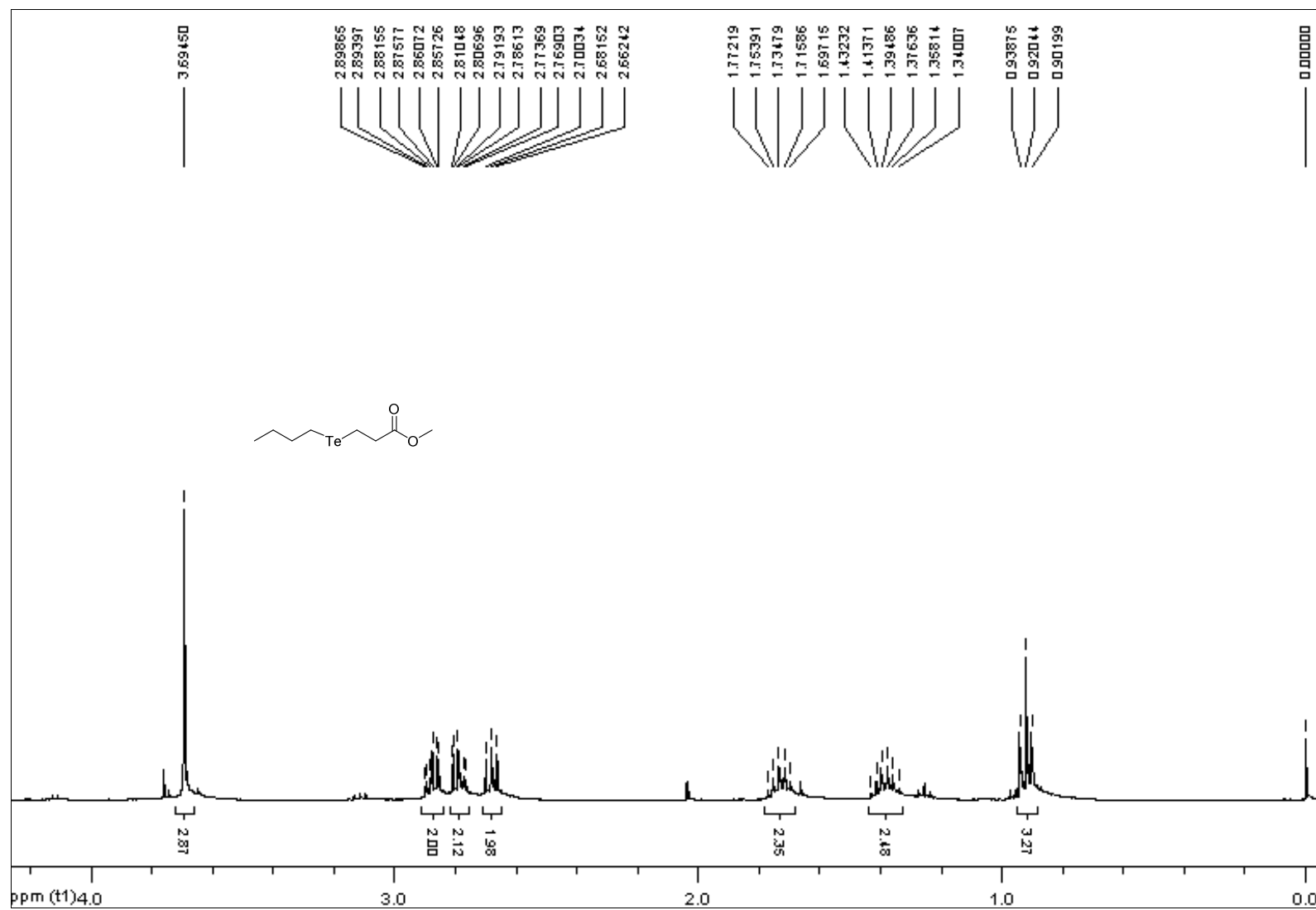


Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 400 MHz.

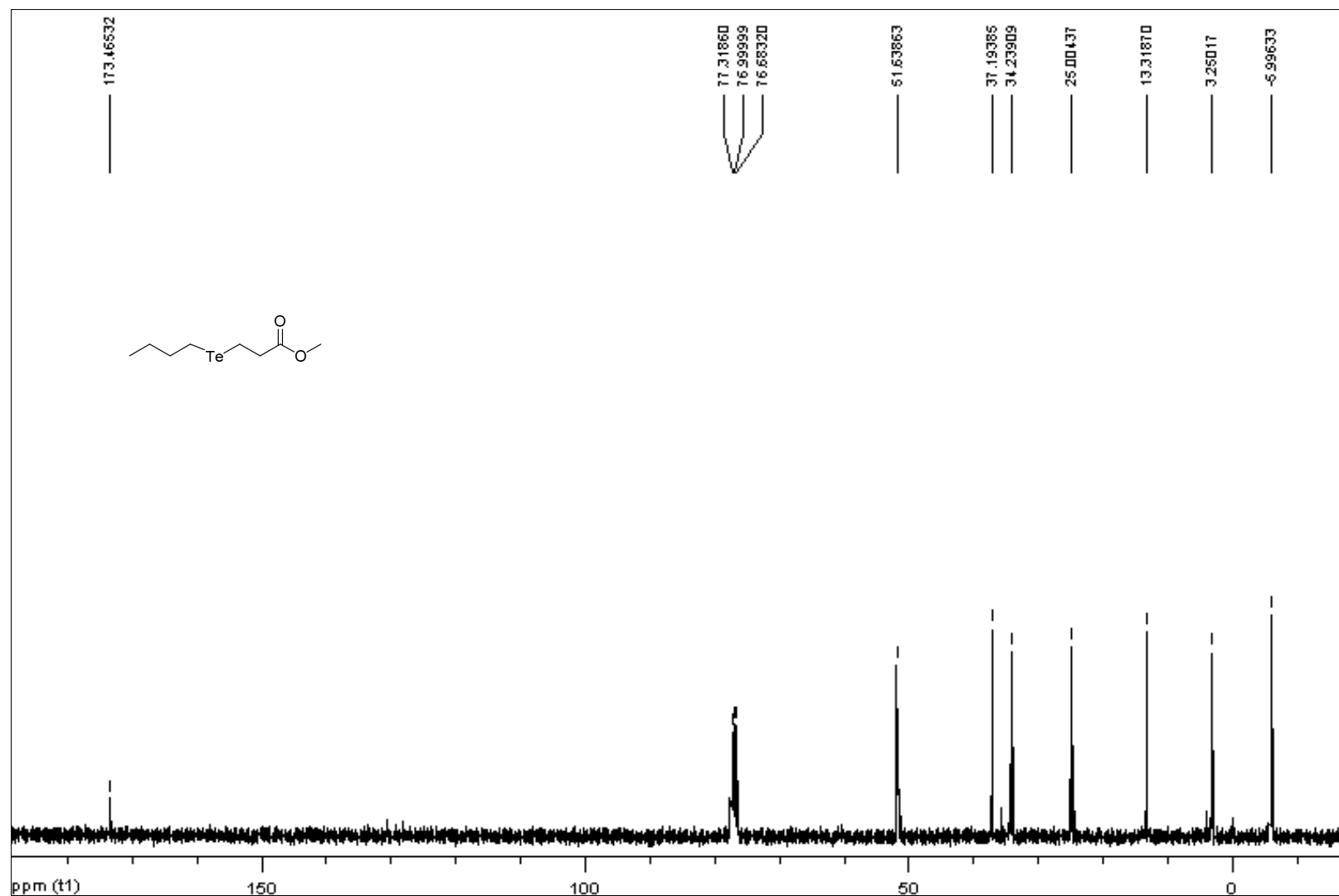


Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** em CDCl₃ a 100 MHz.

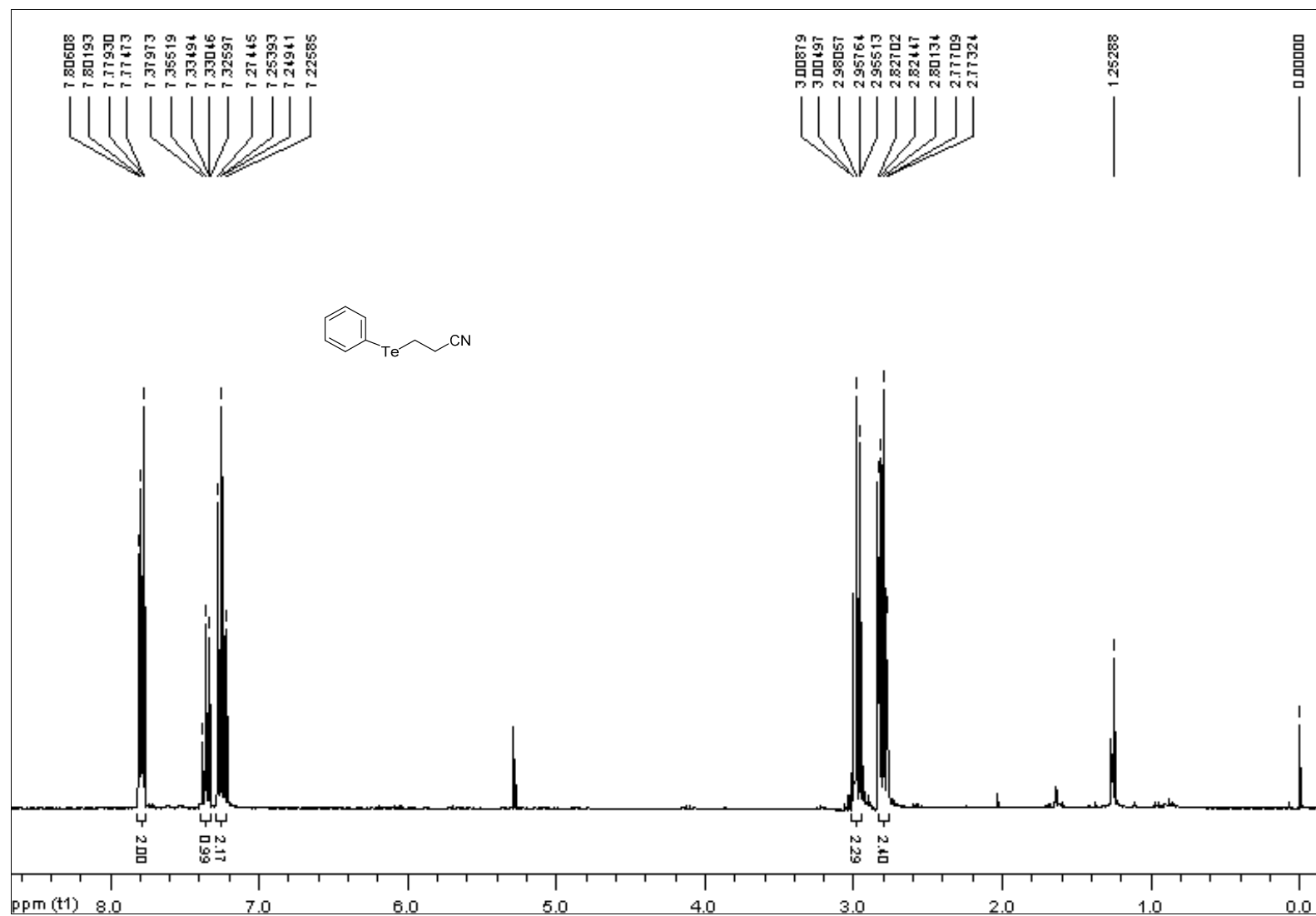


Figura 29. Espectro de RMN ¹H do composto **3f** em CDCl₃ a 300 MHz.

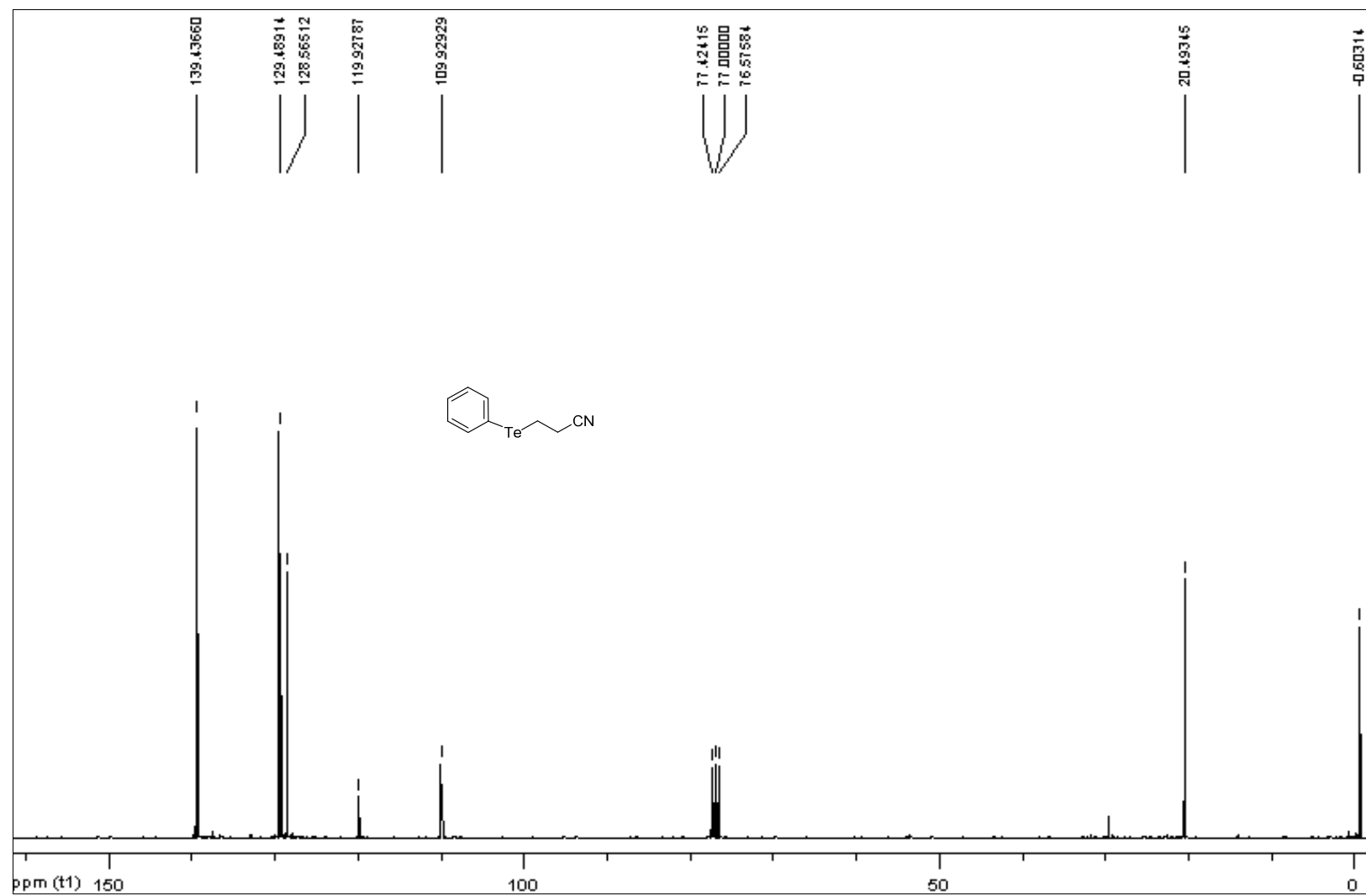


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** em CDCl₃ a 75 MHz.

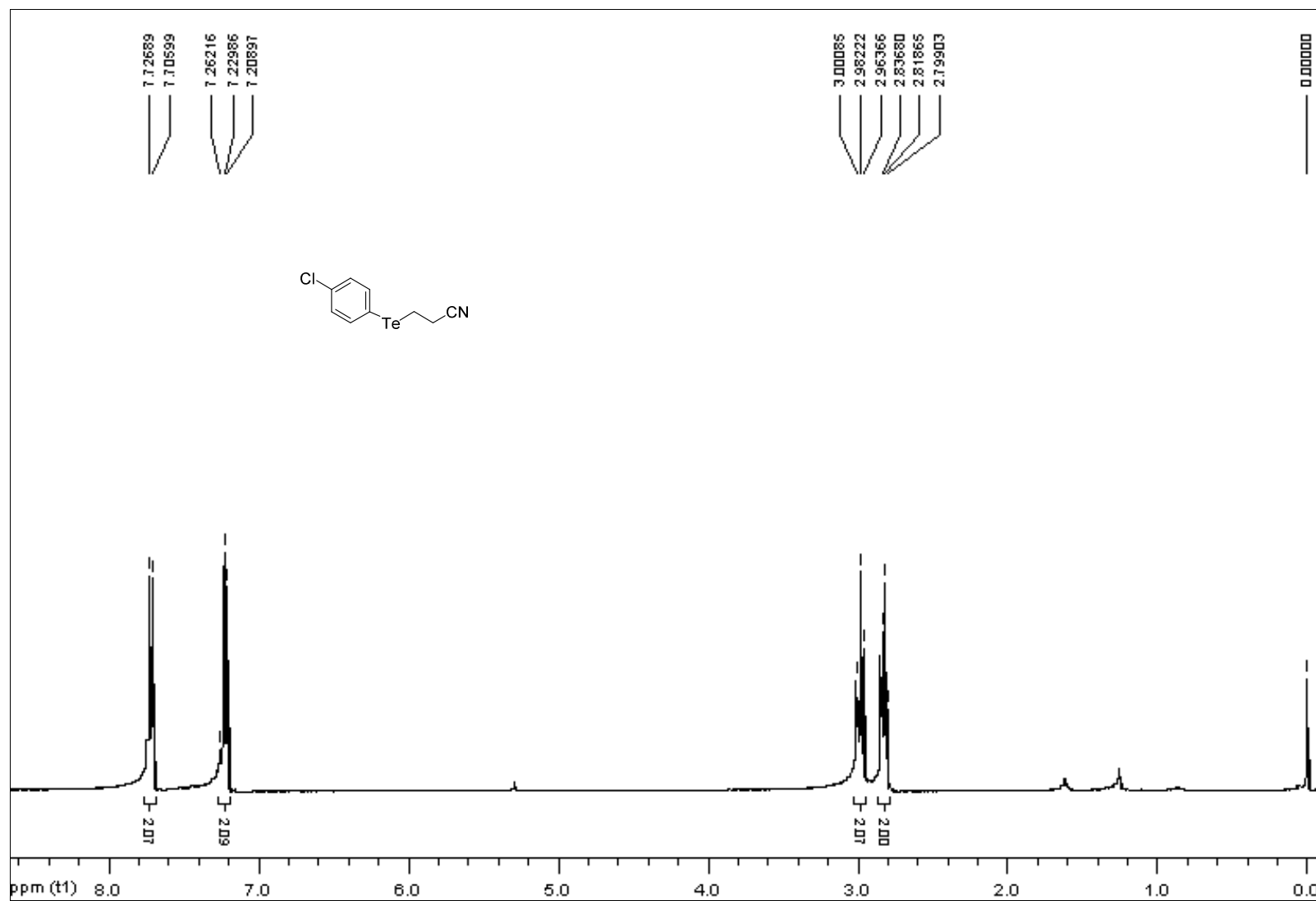


Figura 31. Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 400 MHz.

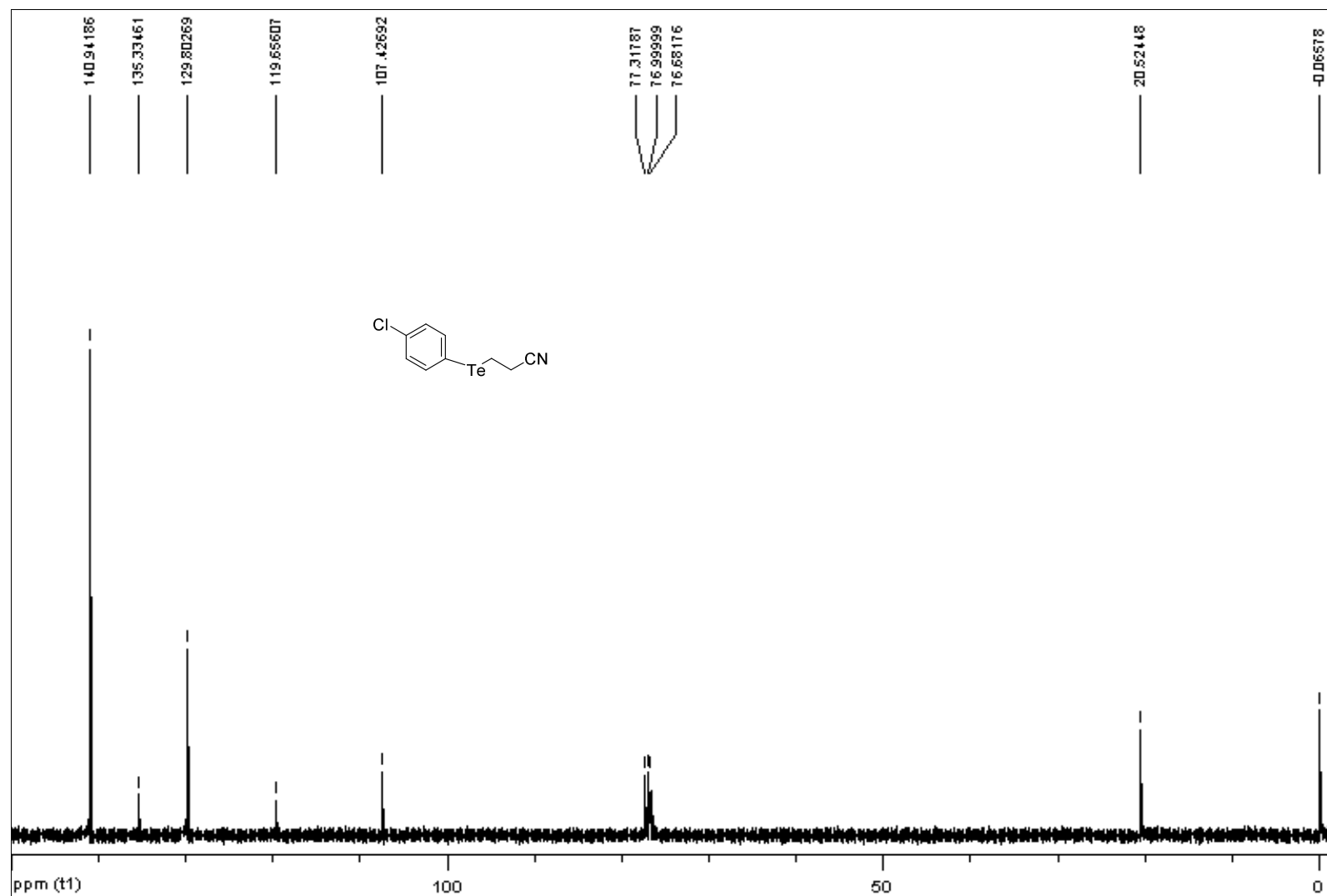


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 100 MHz.

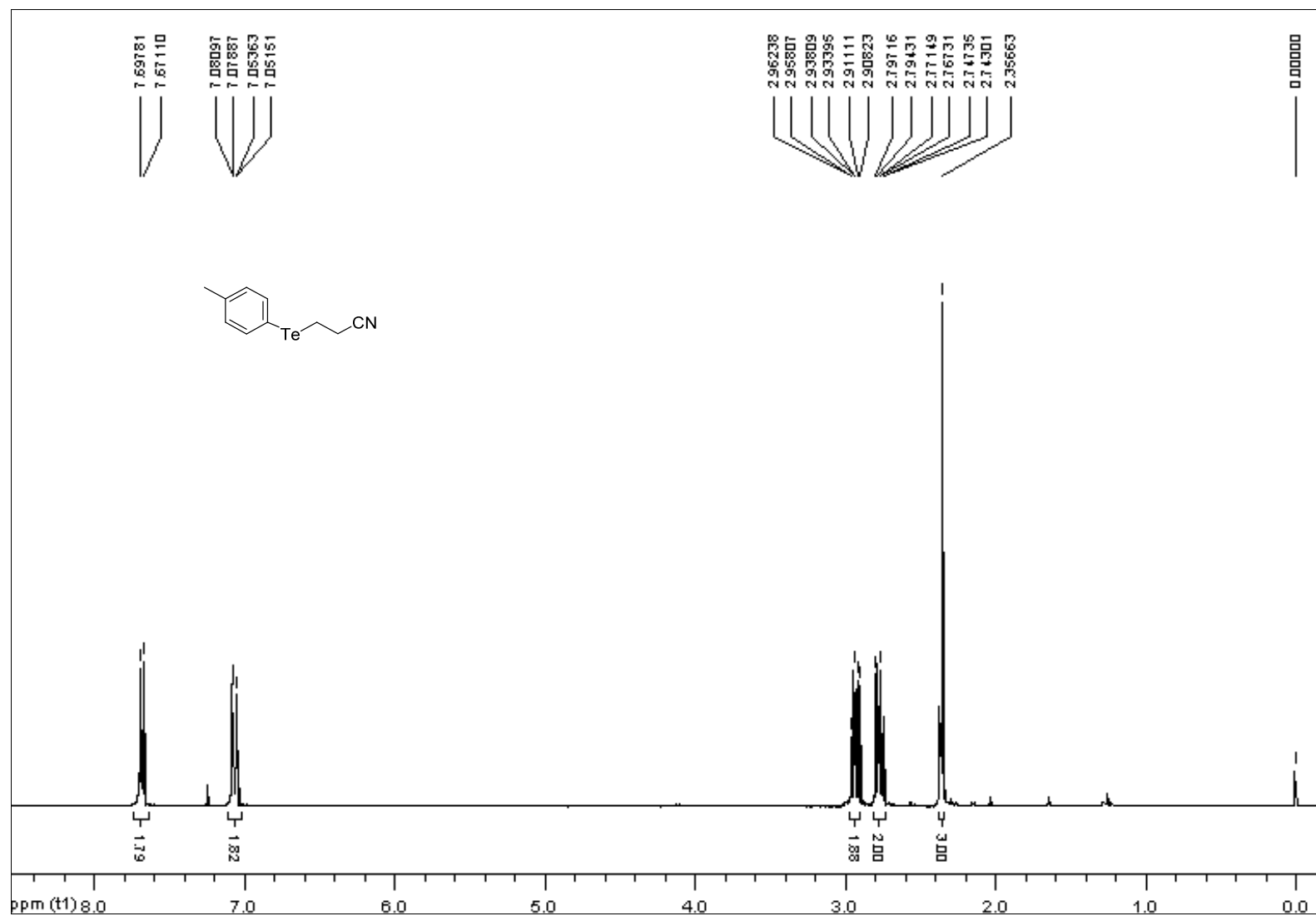


Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto **3h** em CDCl₃ a 300 MHz.

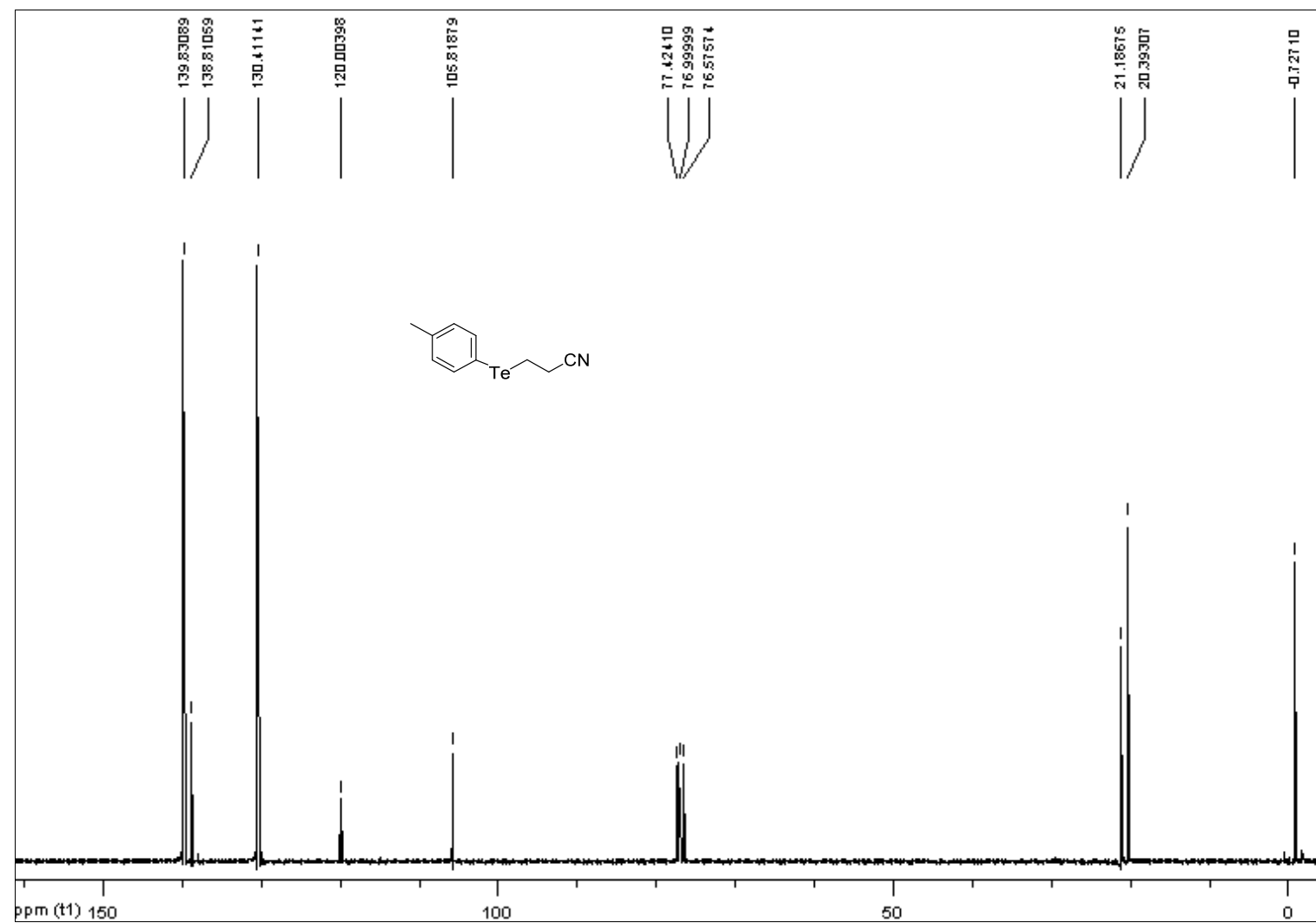


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** em CDCl₃ a 75 MHz.

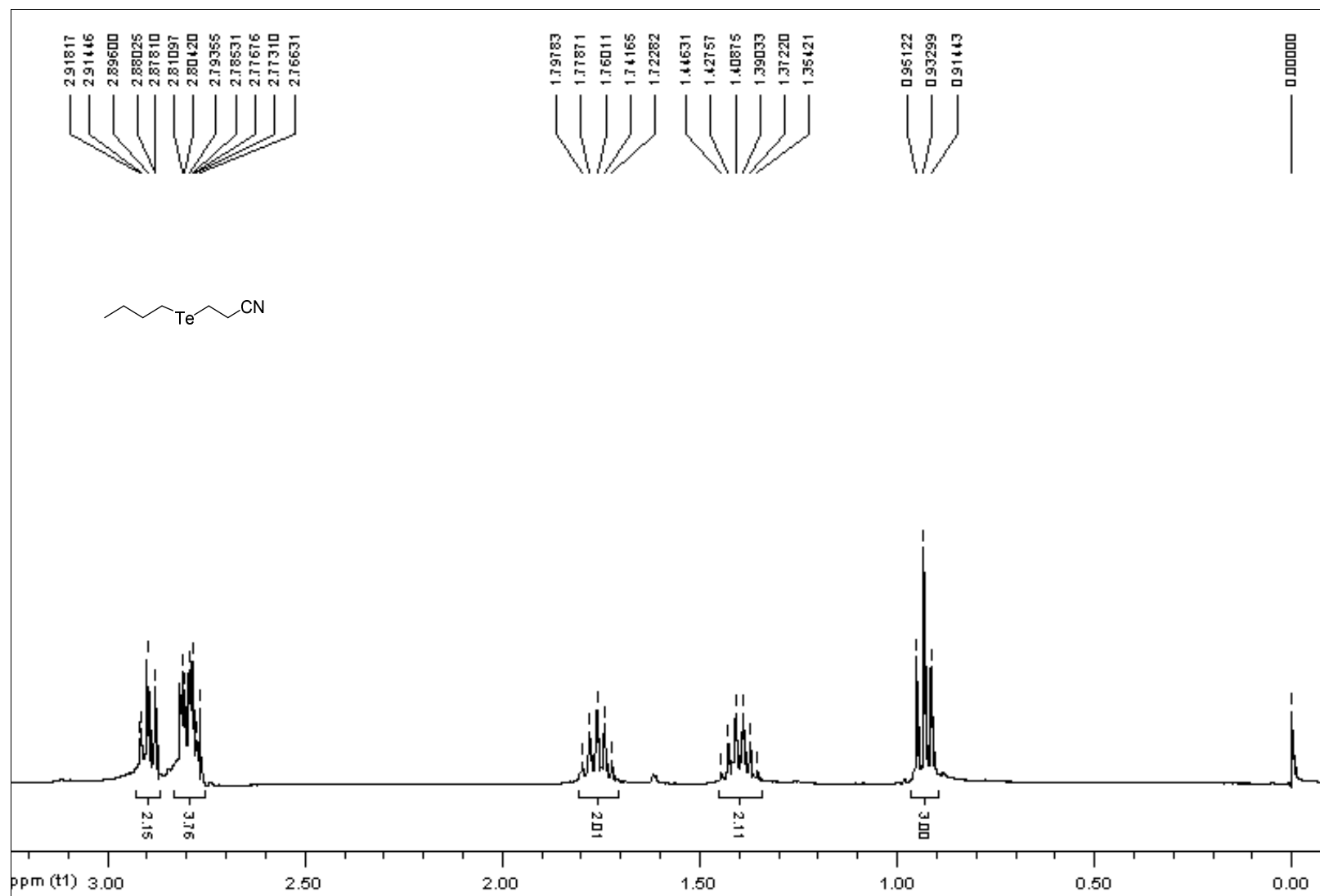


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz.

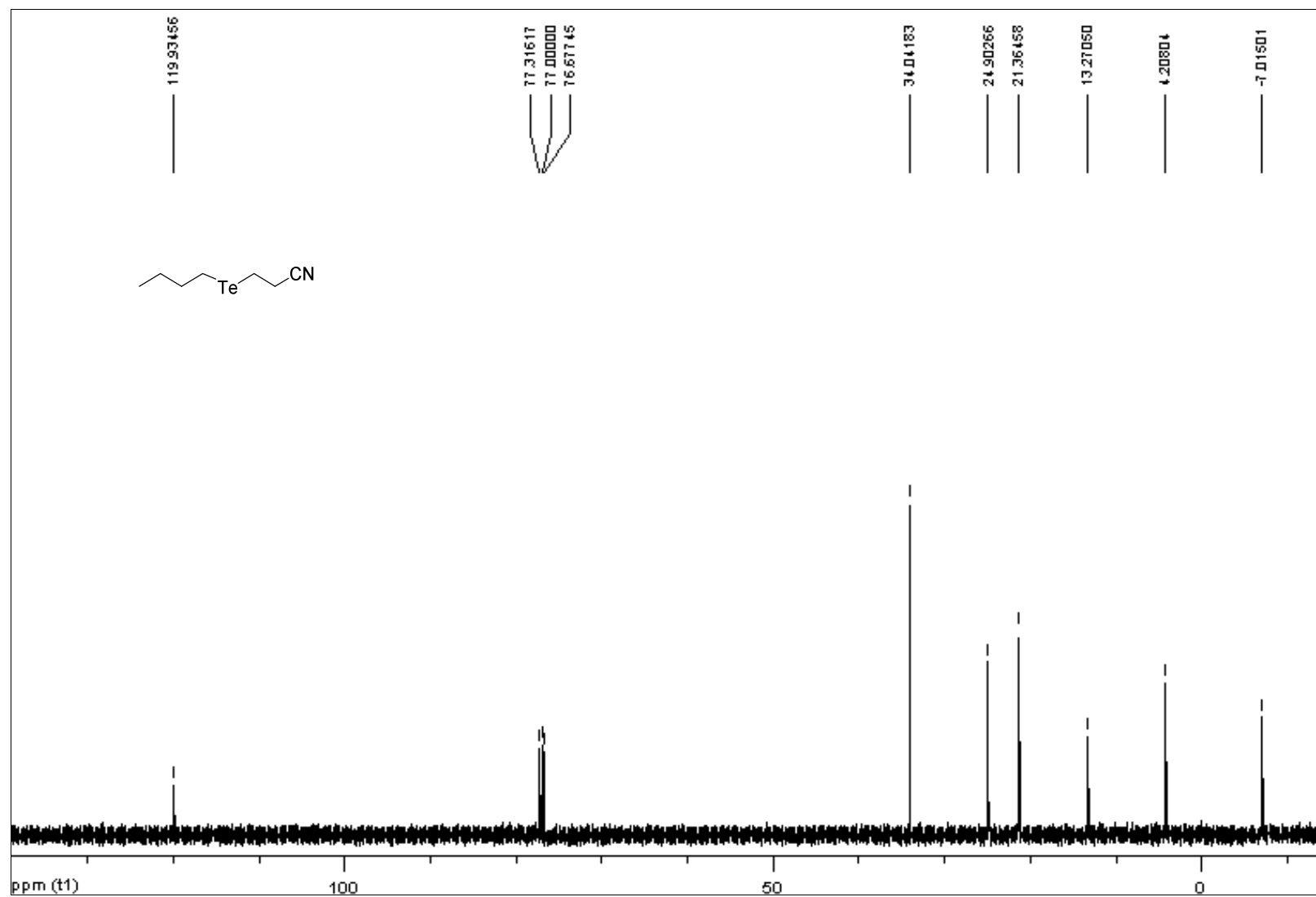


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C do composto **3i** em CDCl₃ a 100 MHz.

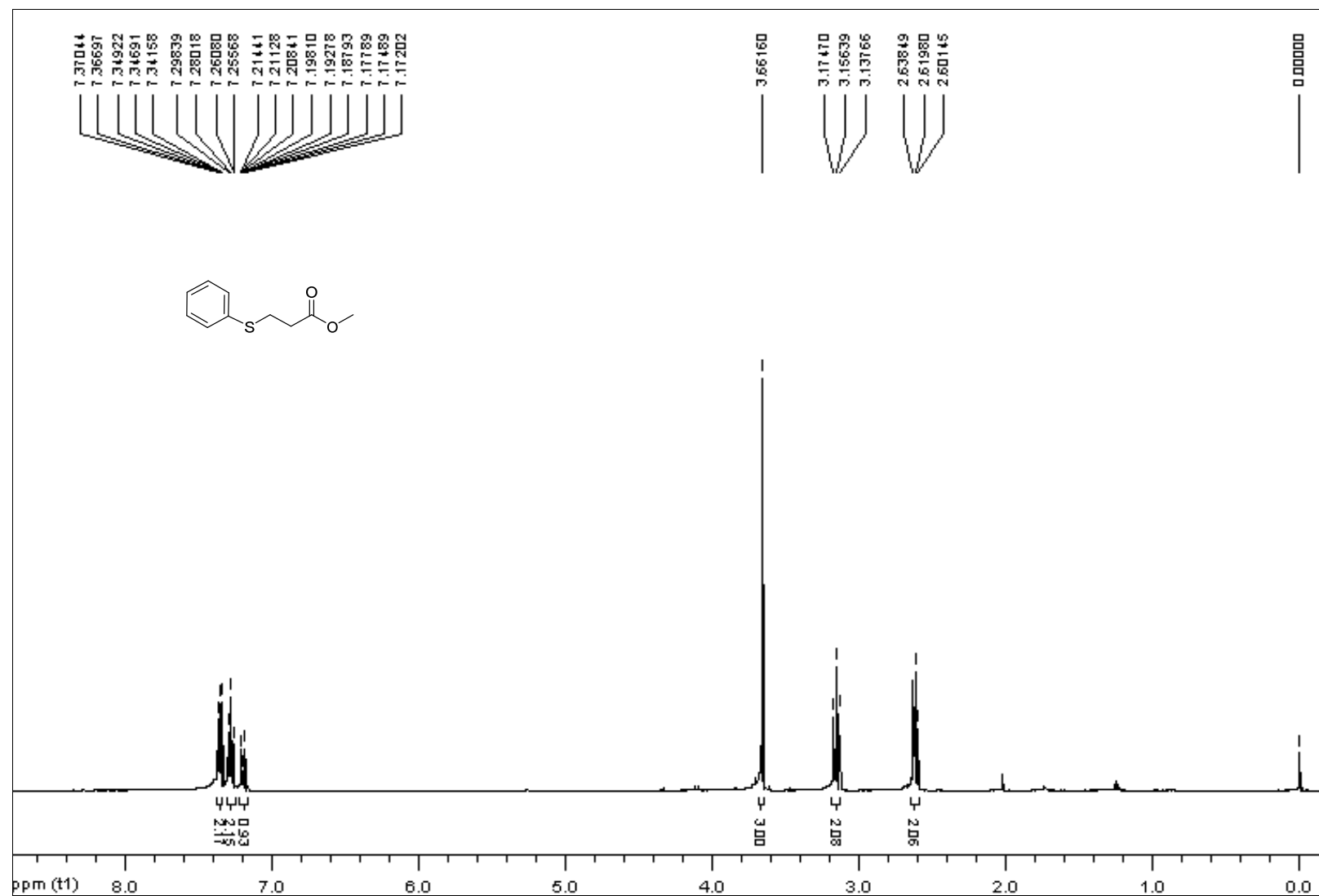


Figura 37. Espectro de RMN ¹H do composto **3j** em CDCl₃ a 400 MHz.

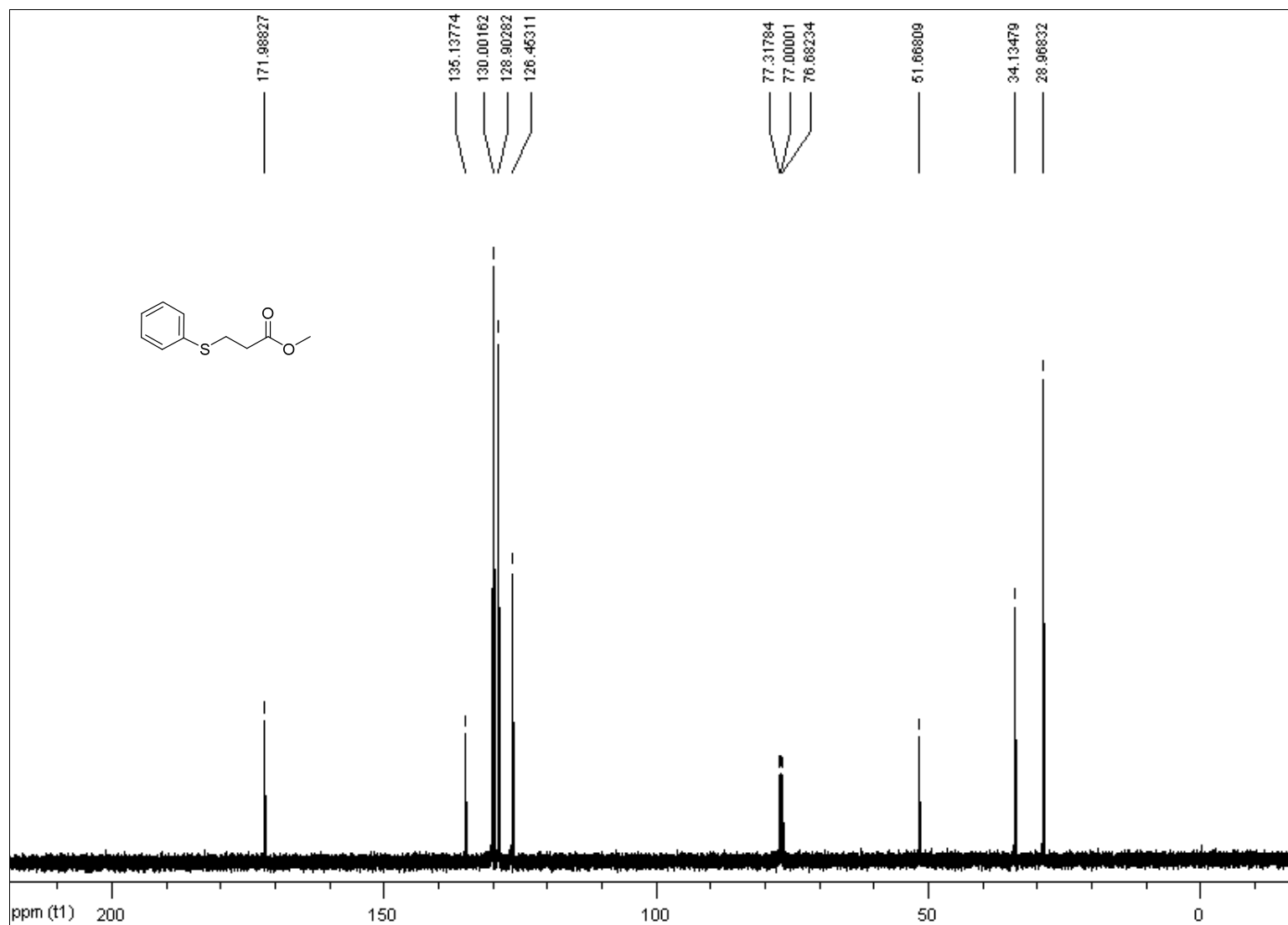


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C do composto **3j** em CDCl₃ a 100 MHz.

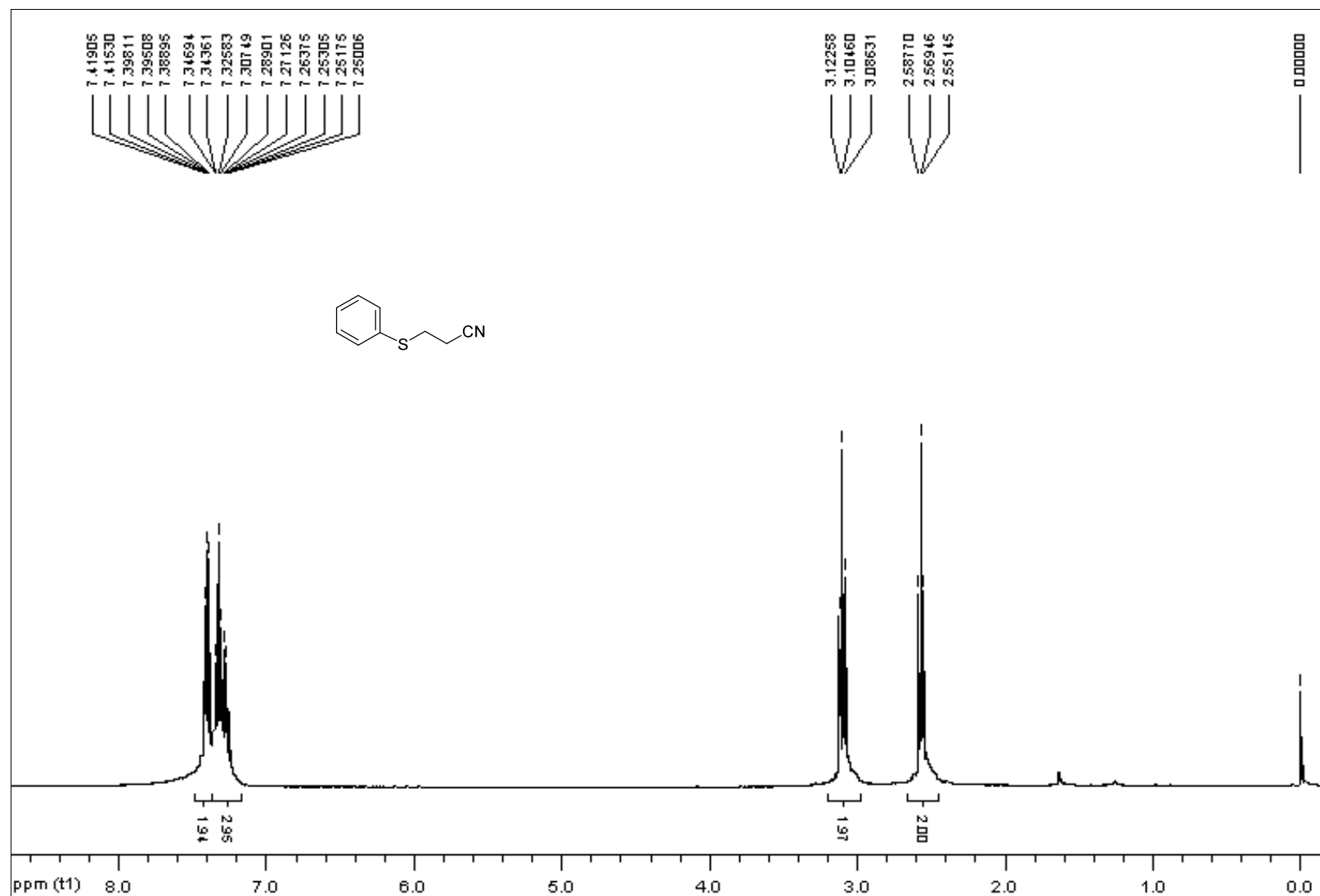


Figura 39. Espectro de RMN ¹H do composto **3k** em CDCl₃ a 400 MHz.

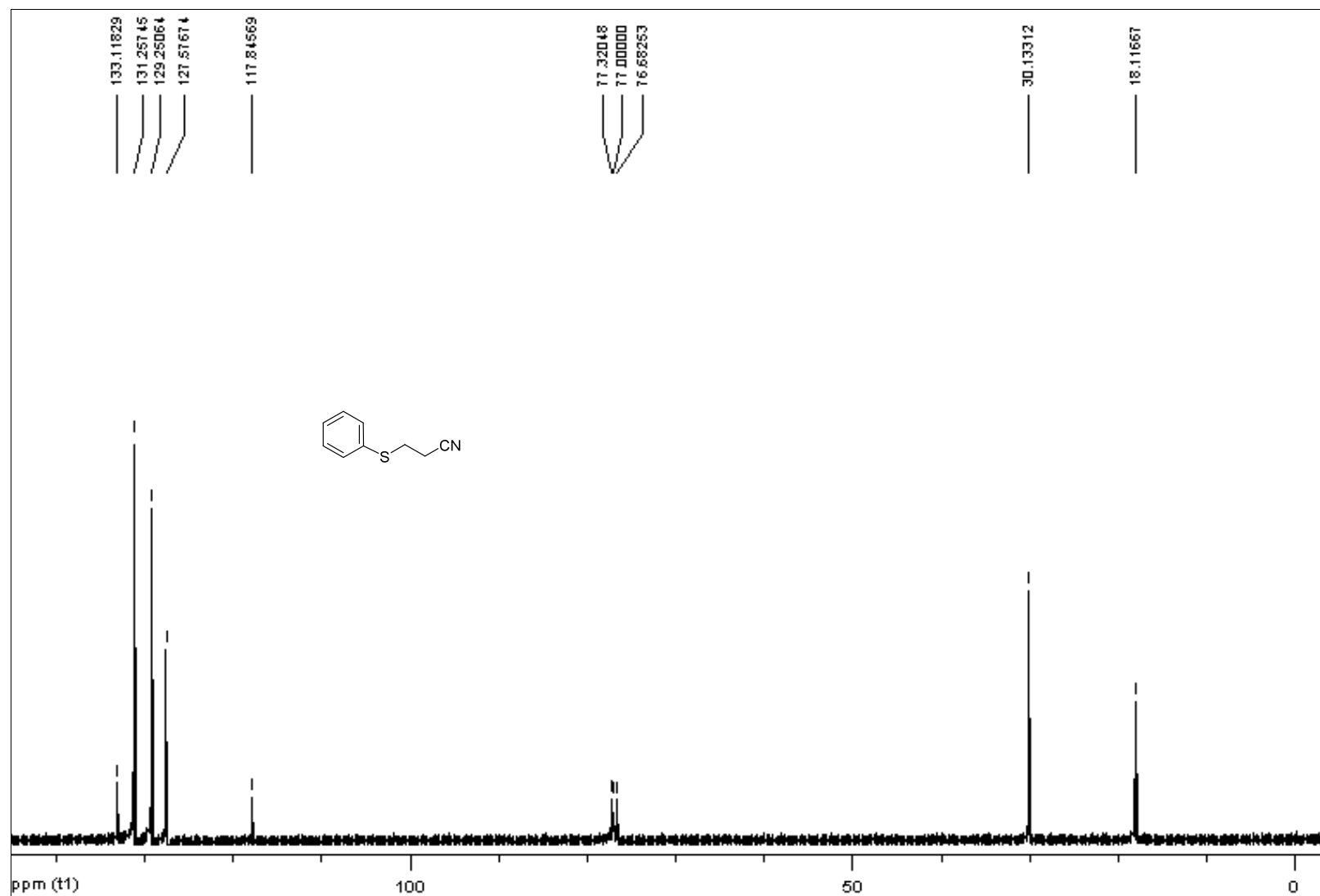


Figura 40. Espectro de RMN ¹³C do composto **3k** em CDCl₃ a 100 MHz.

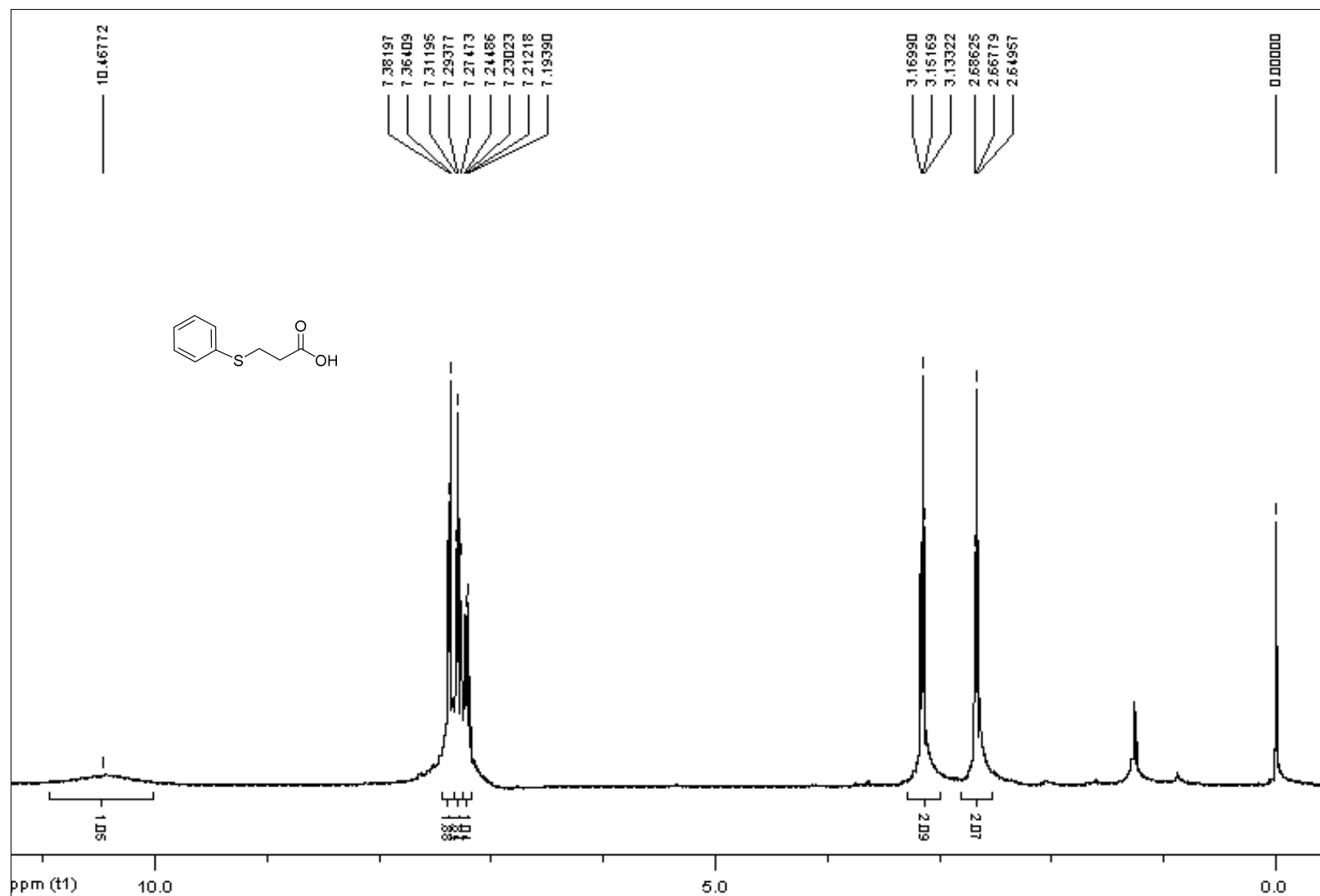


Figura 41. Espectro de RMN ¹H do composto **3l** em CDCl₃ a 400 MHz.

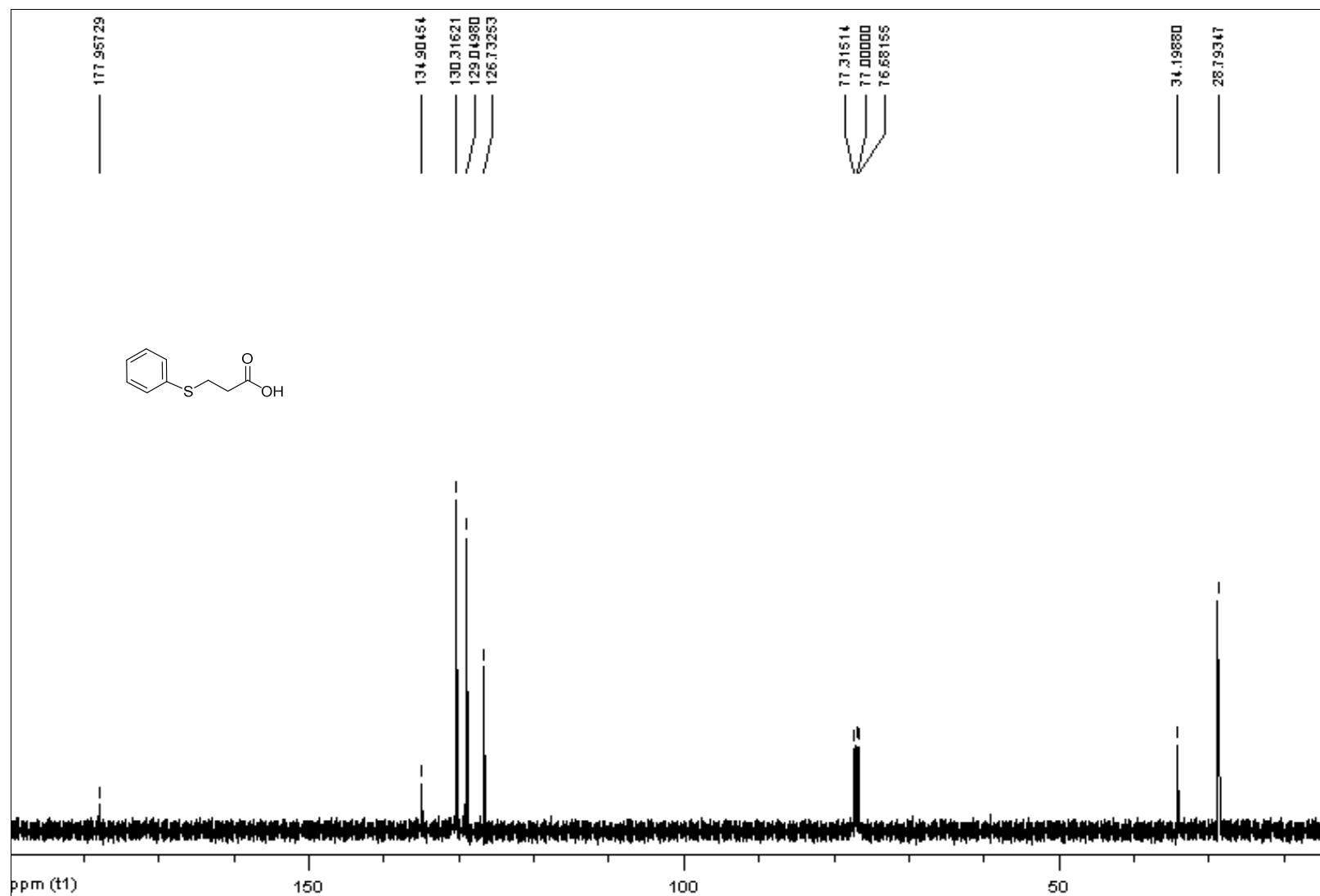


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C do composto **3I** em CDCl₃ a 100 MHz.

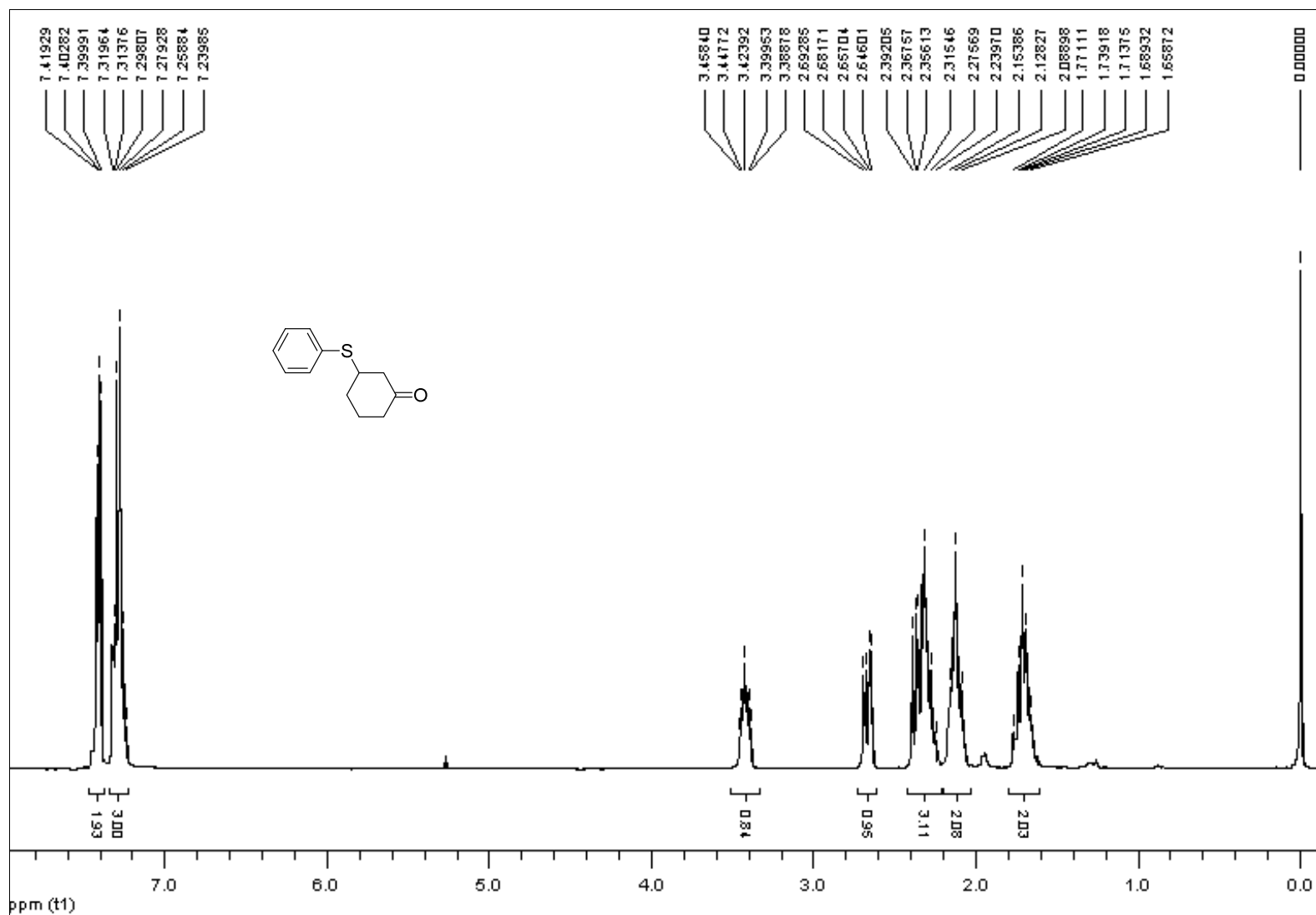


Figura 43. Espectro de RMN ¹H do composto **3m** em CDCl₃ a 400 MHz.

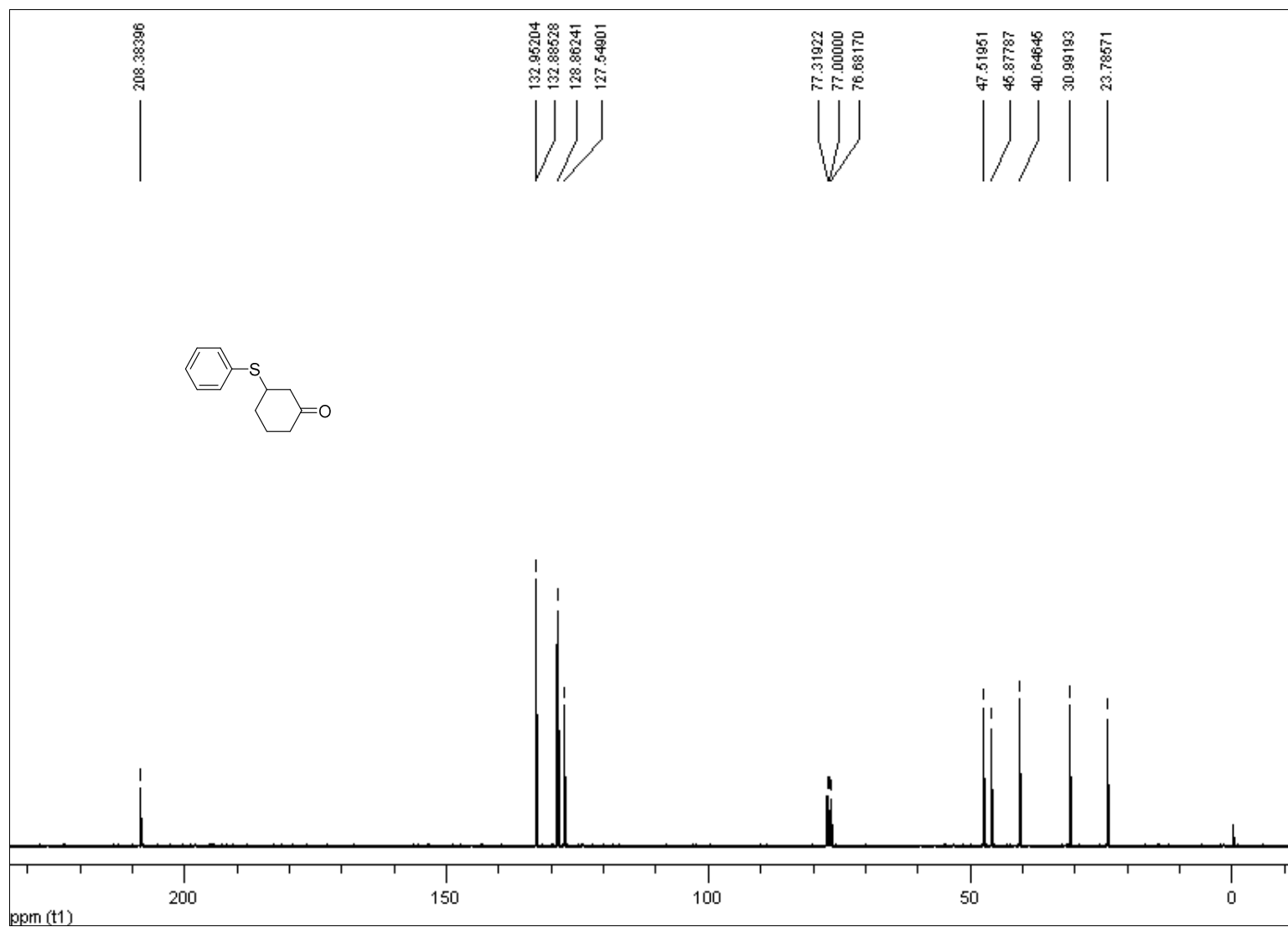


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C do composto **3m** em CDCl₃ a 100 MHz.

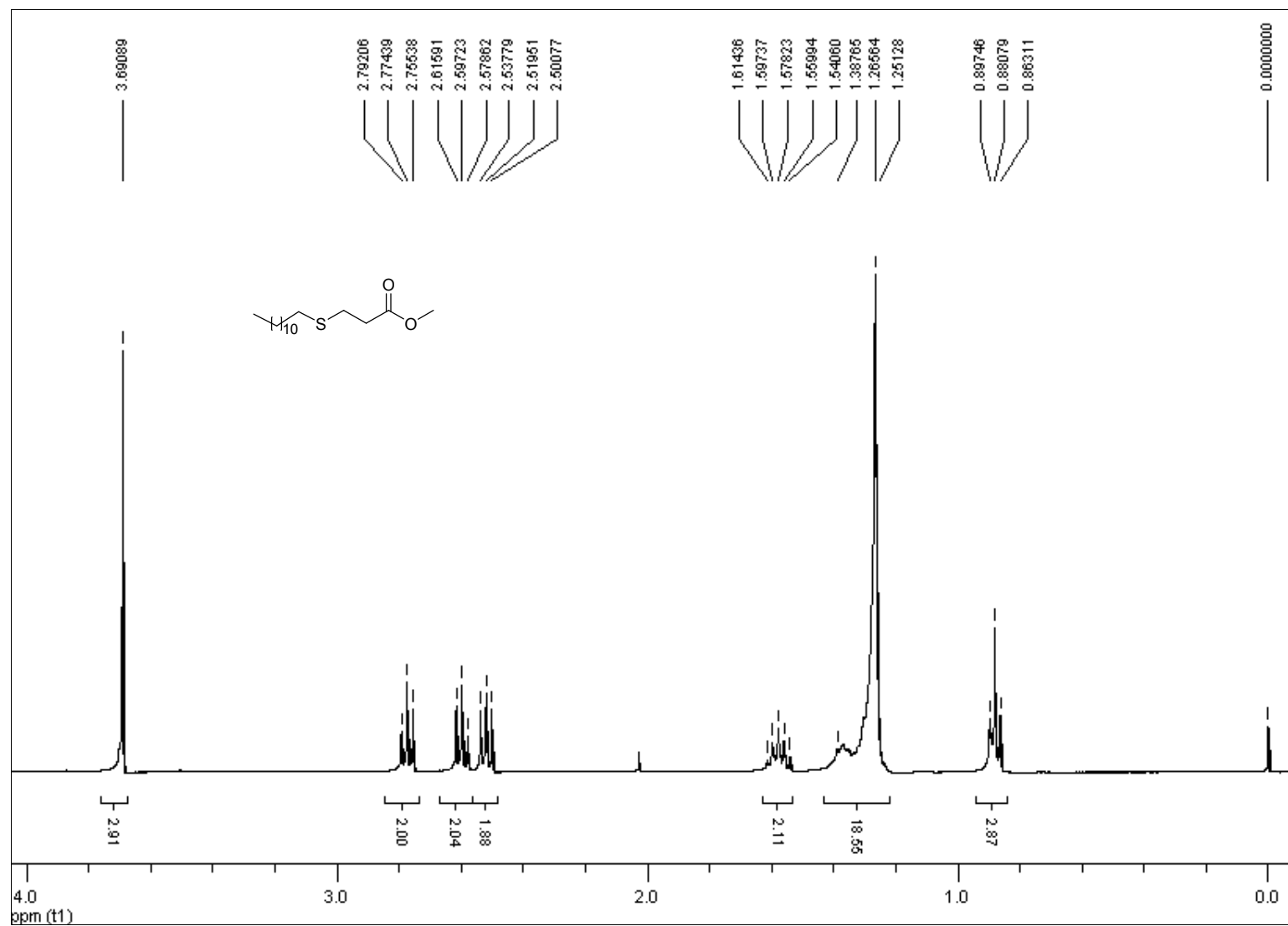


Figura 45. Espectro de RMN ¹H do composto **3n** em CDCl₃ a 400 MHz.

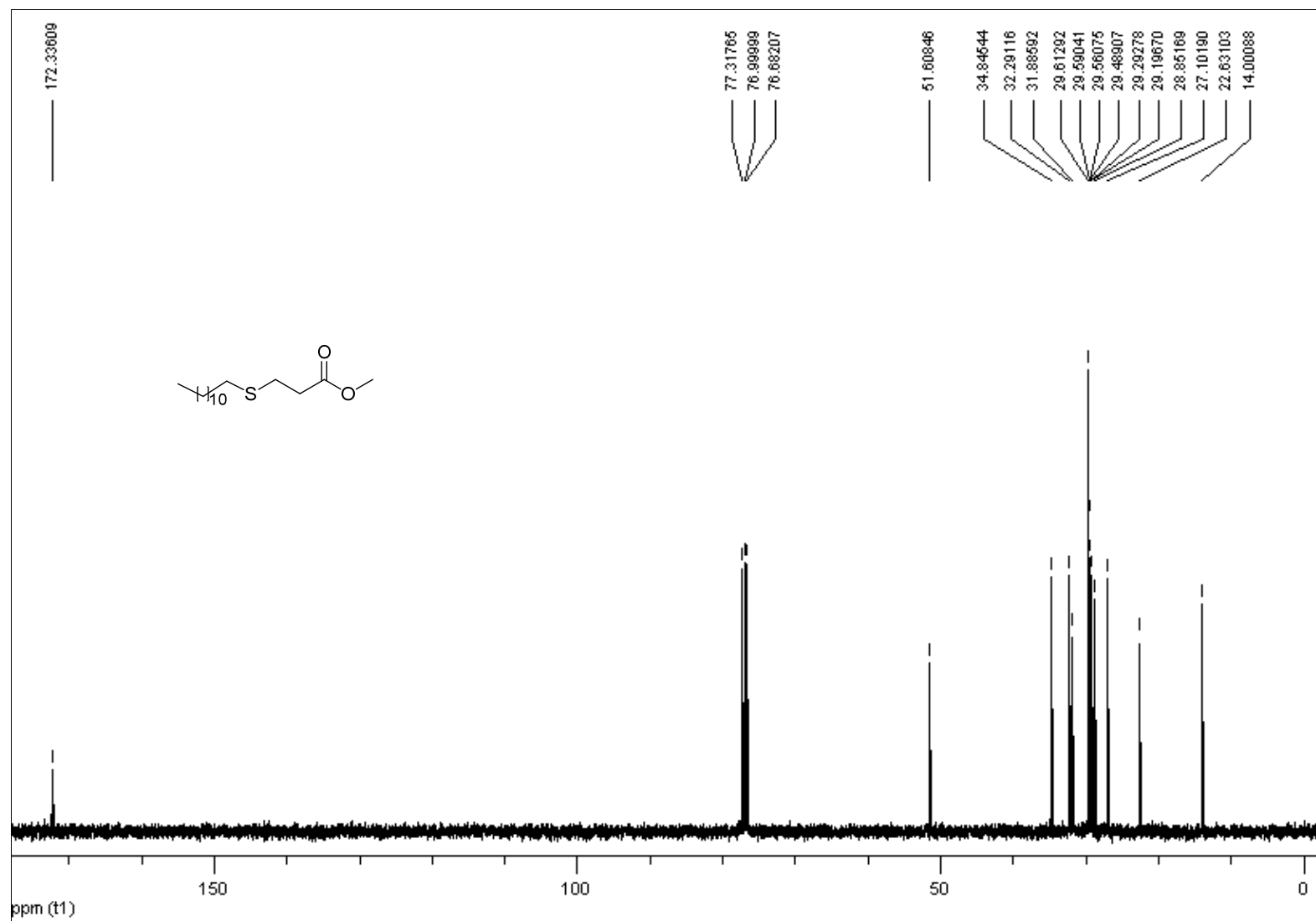


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C do composto **3n** em CDCl₃ a 100 MHz.

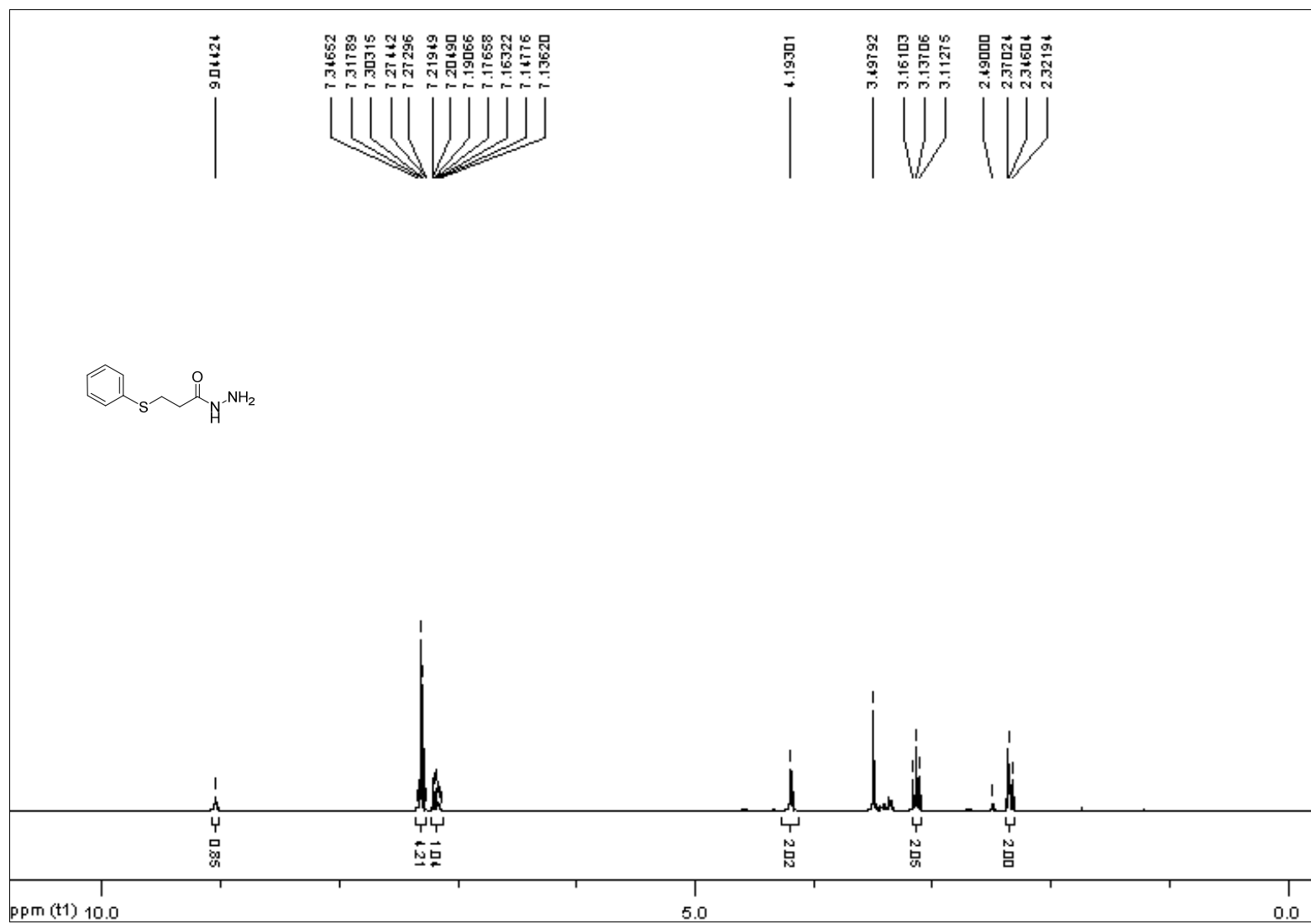


Figura 47. Espectro de RMN ¹H do composto **50** em DMSO-*d*₆ a 300 MHz.

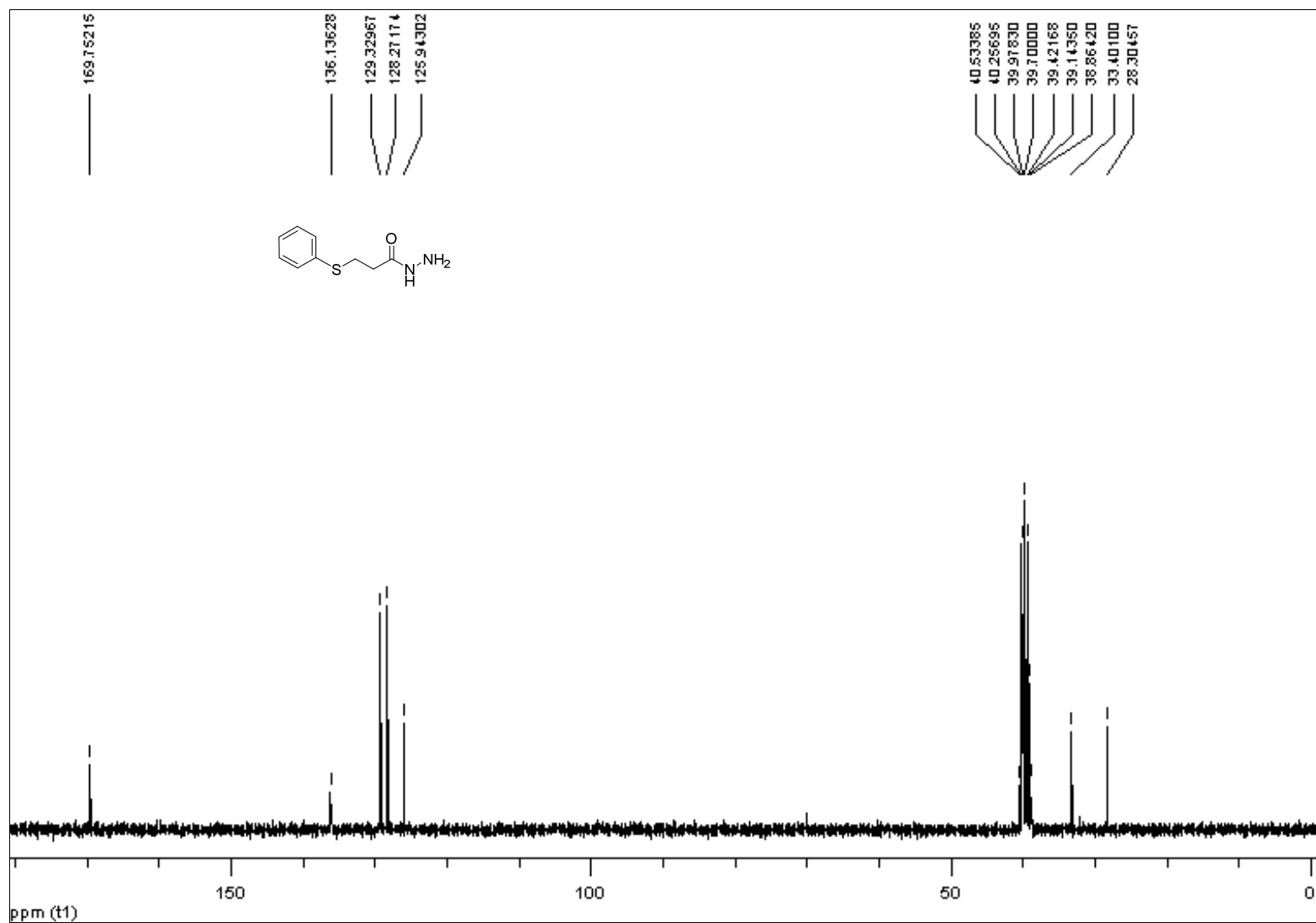


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **50** em $\text{DMSO-}d_6$ a 75 MHz.

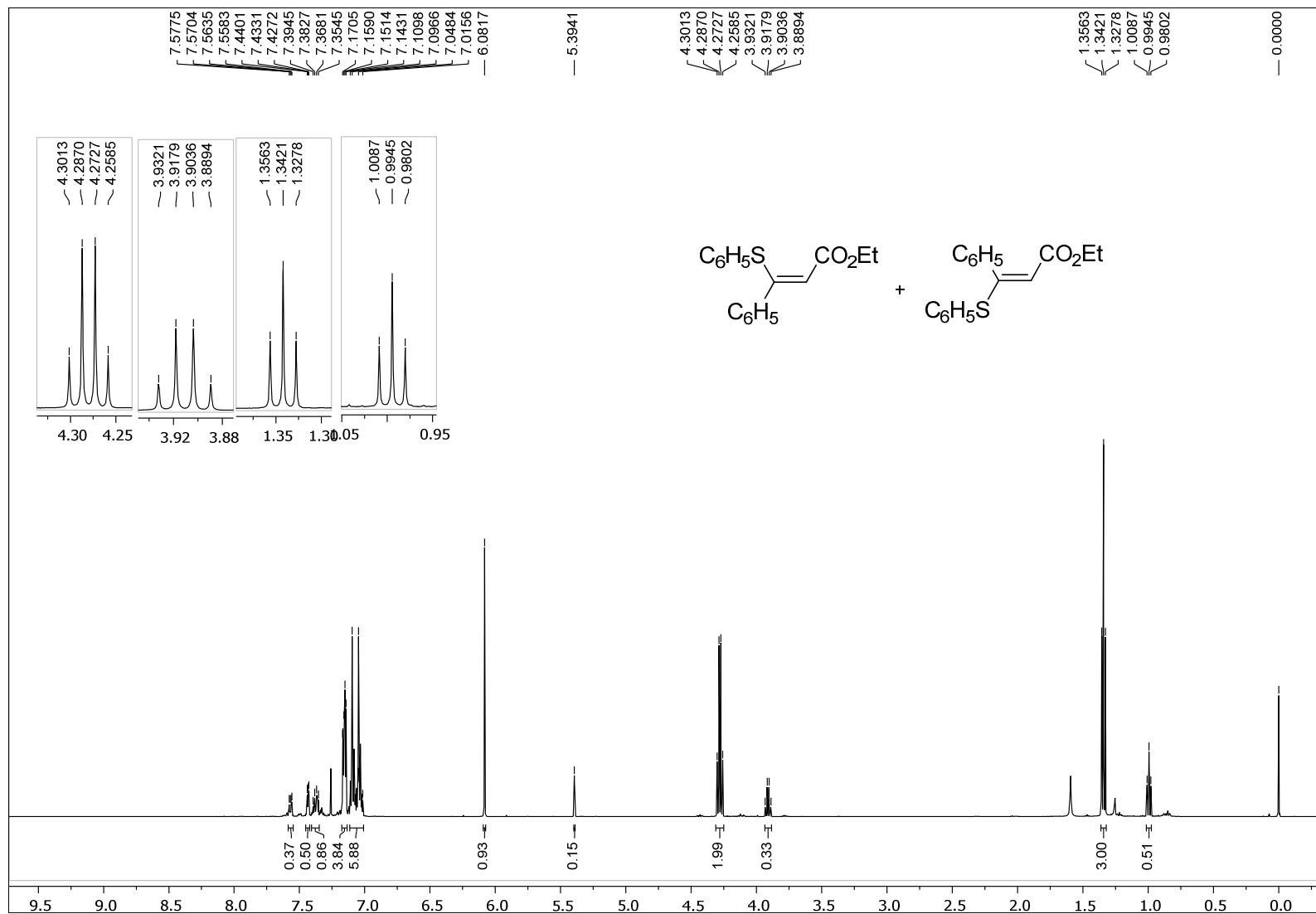


Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 500 MHz.

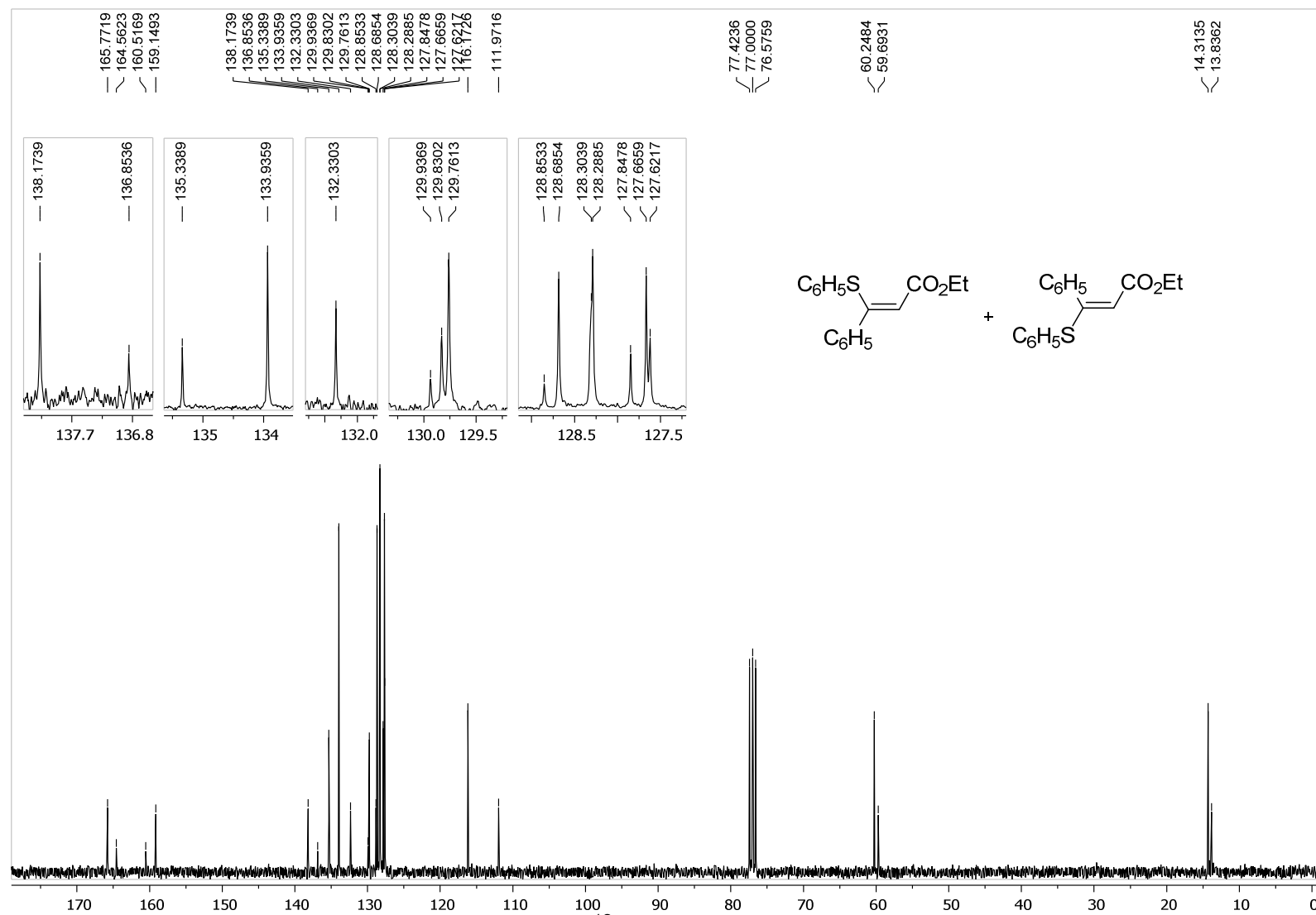


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 125 MHz.

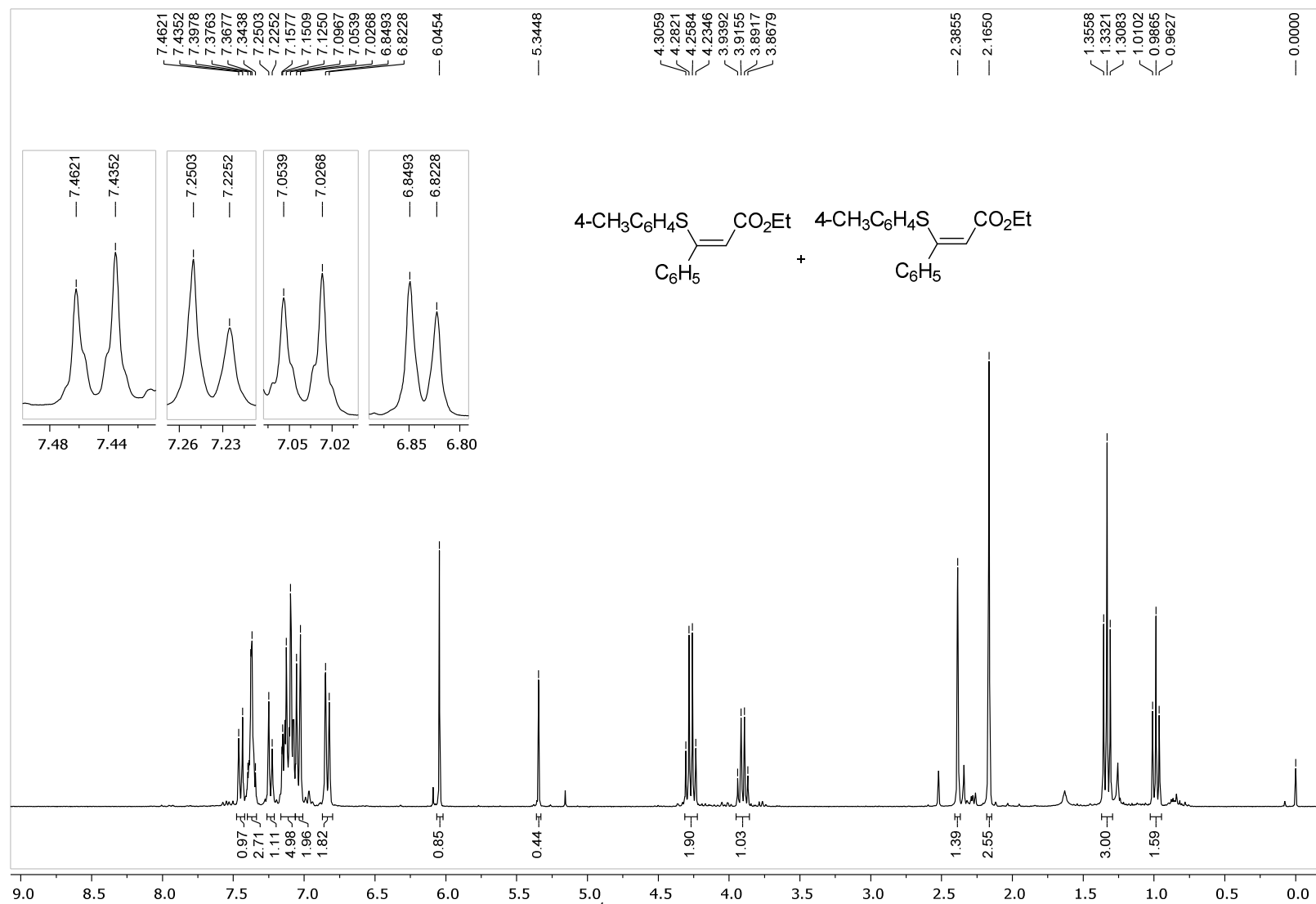


Figura 51. Espectro de RMN ¹H do composto **6b** em CDCl₃ a 300 MHz.

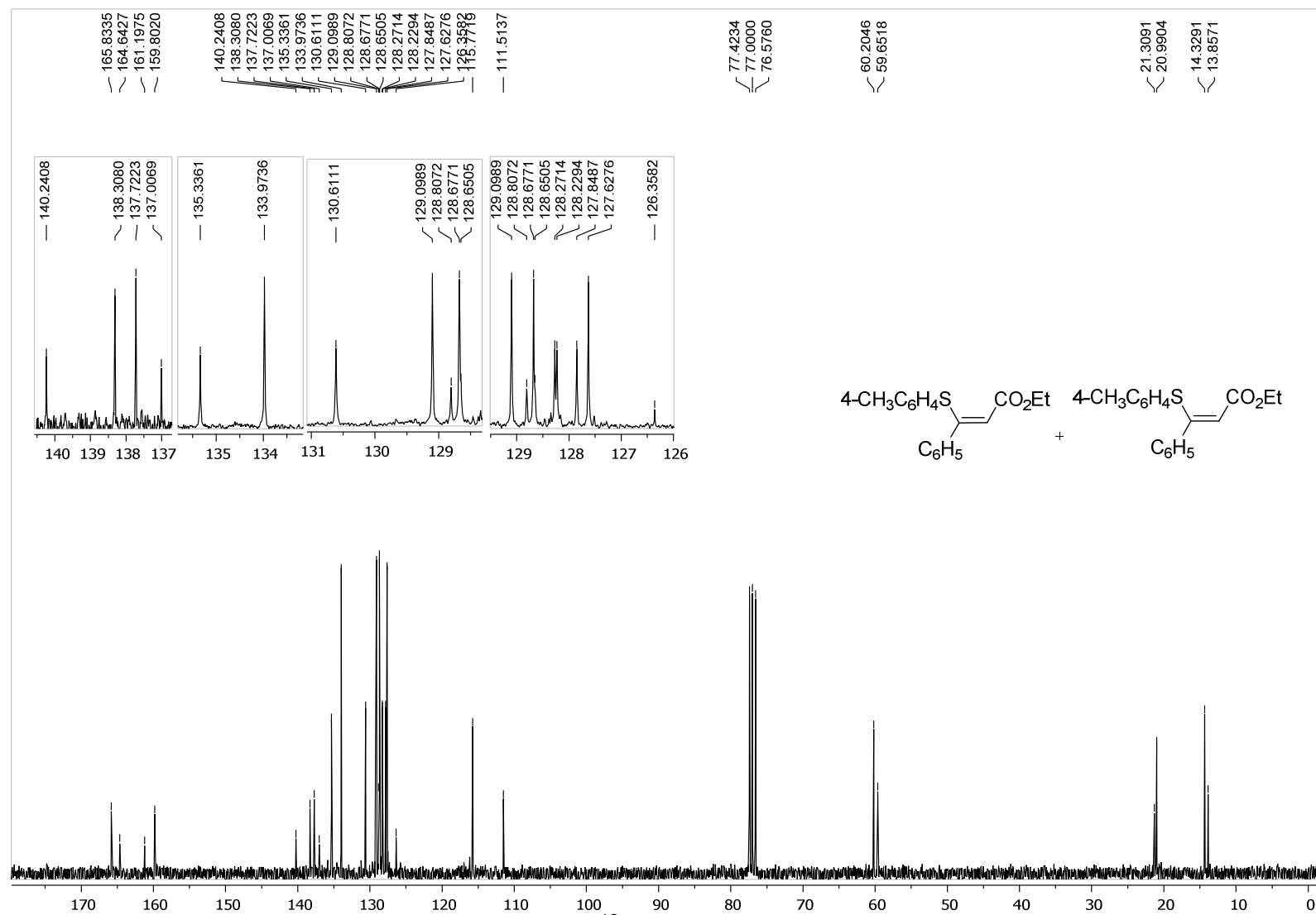


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 75 MHz.

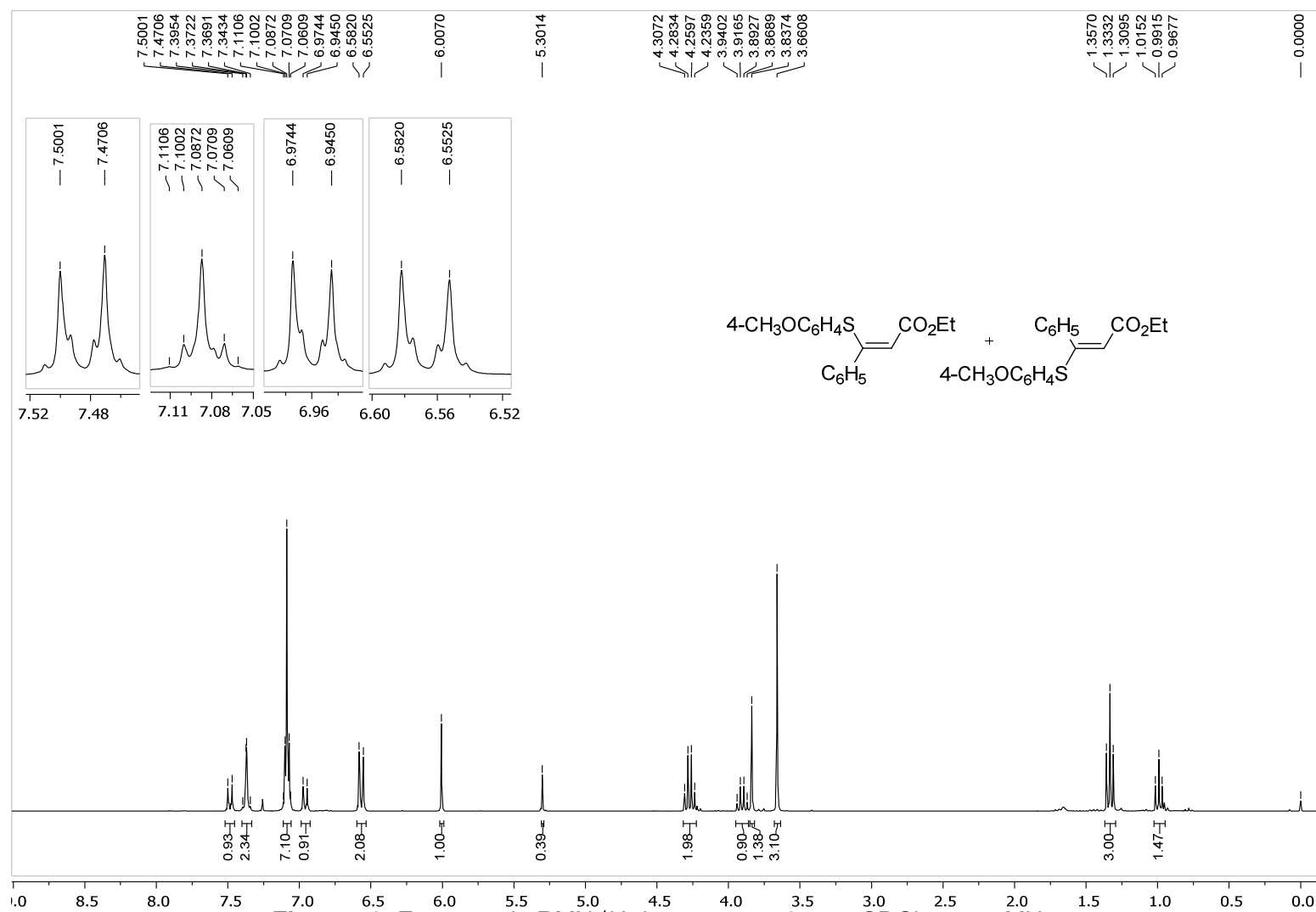


Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 300 MHz.

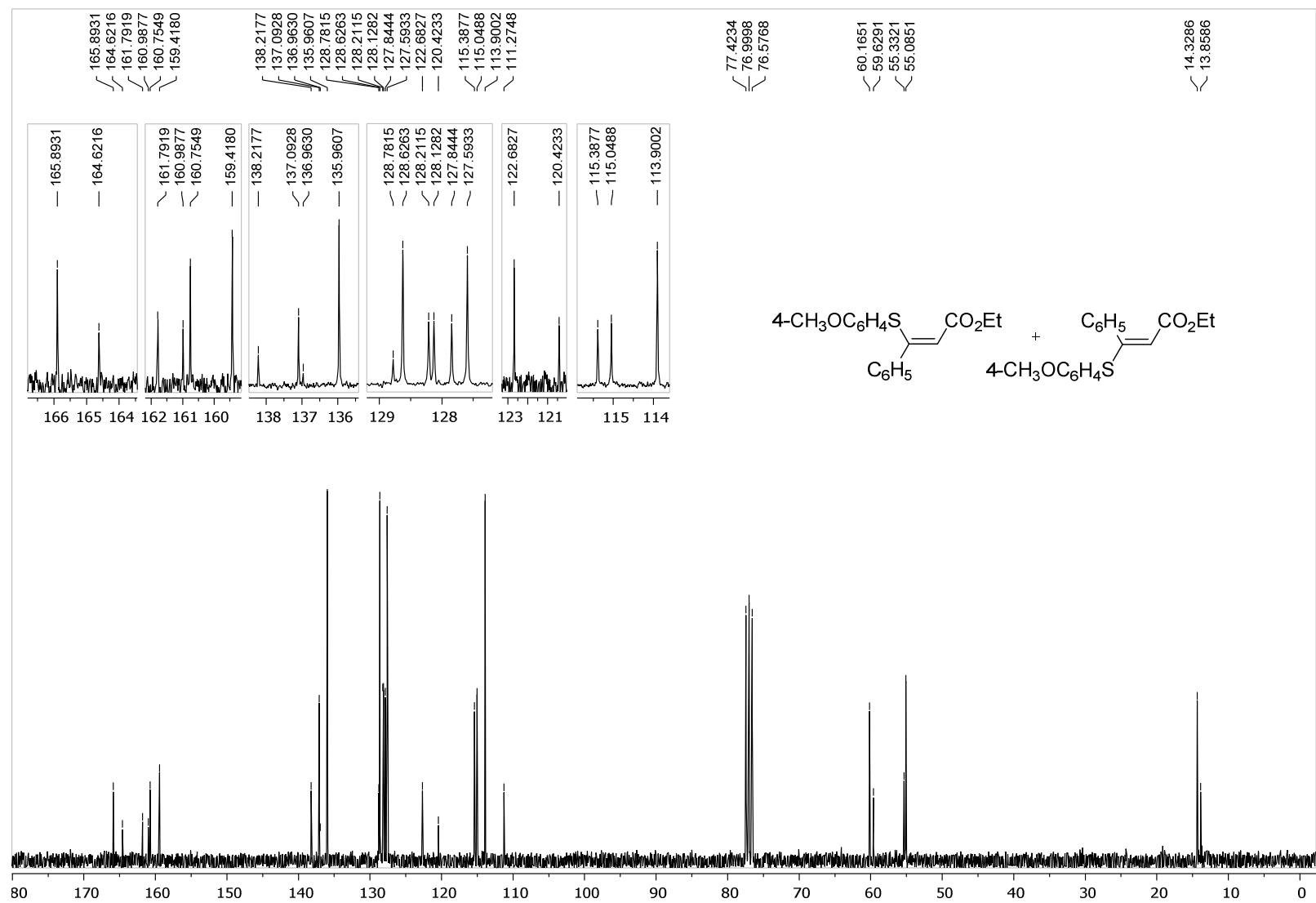


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 75 MHz.

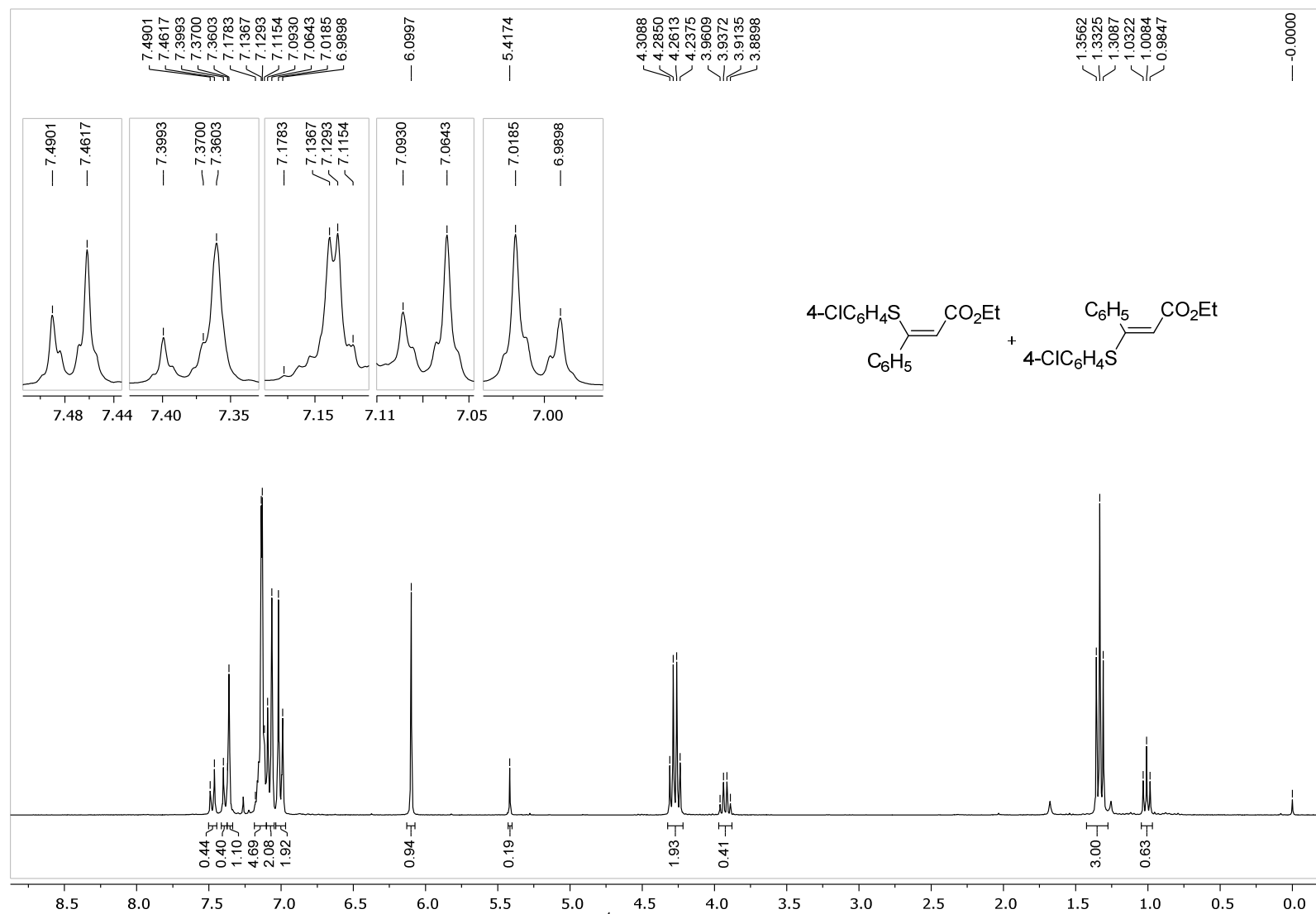
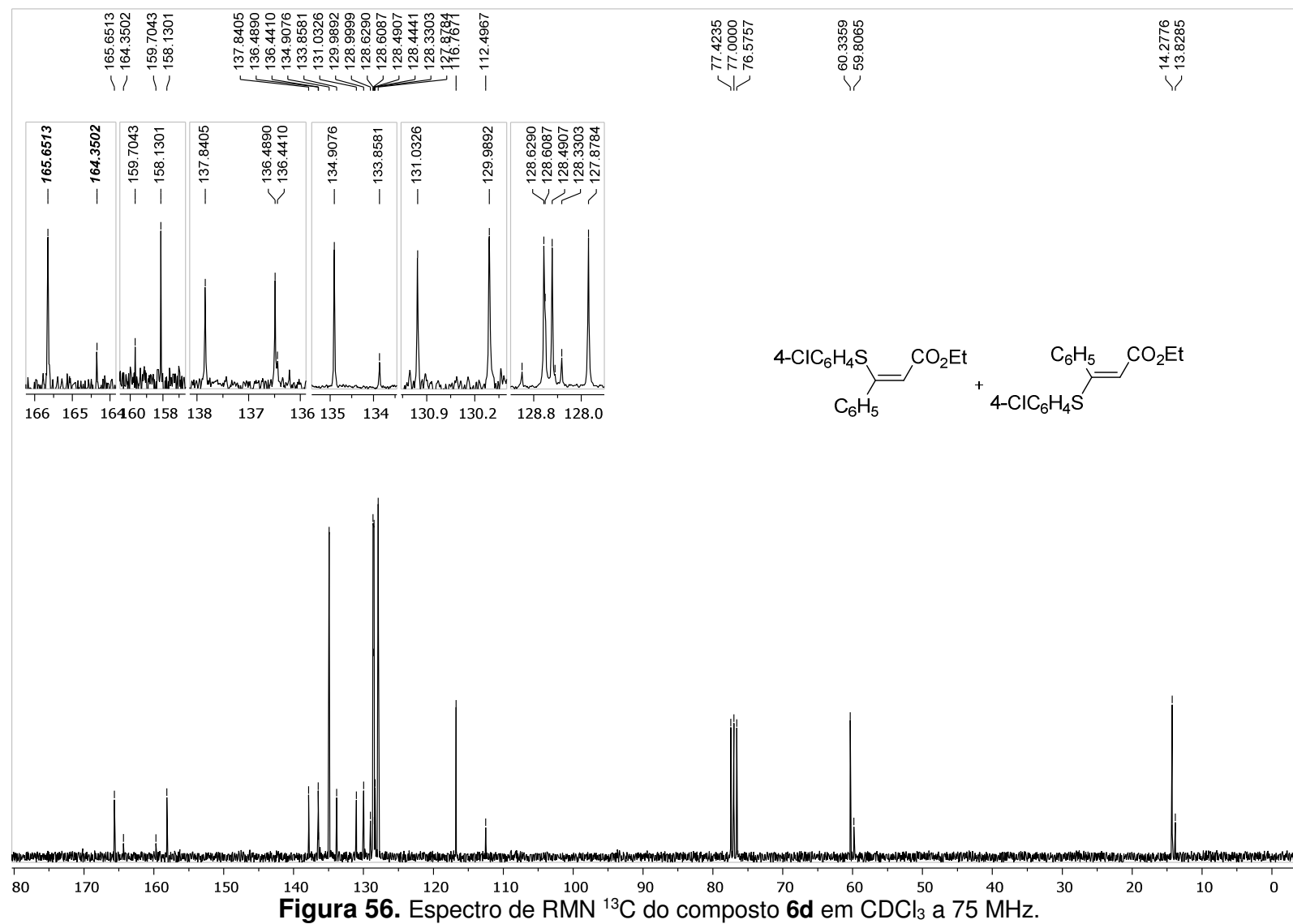


Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em CDCl_3 a 300 MHz.



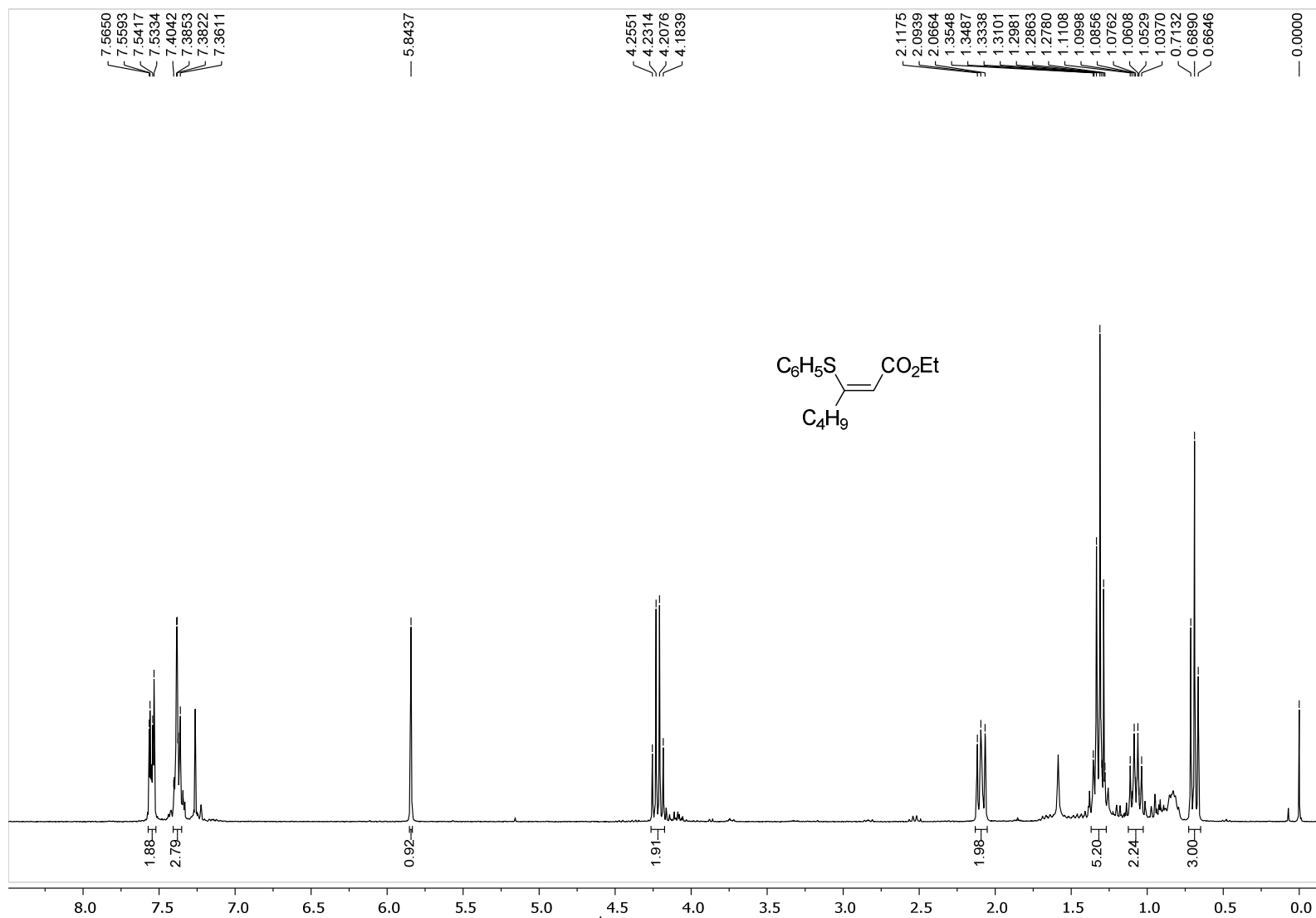
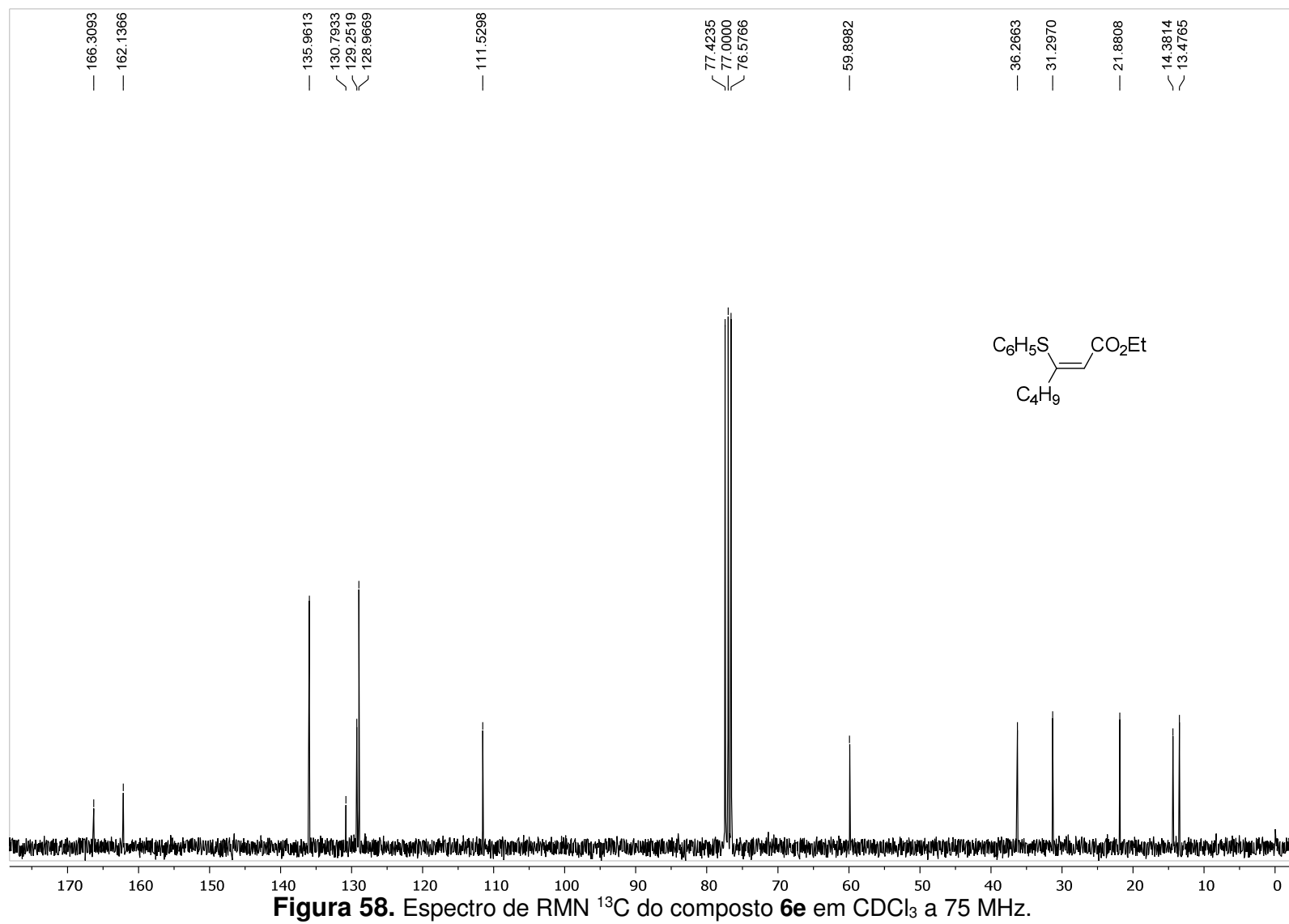


Figura 57. Espectro de RMN ¹H do composto **6e** em CDCl₃ a 300 MHz.



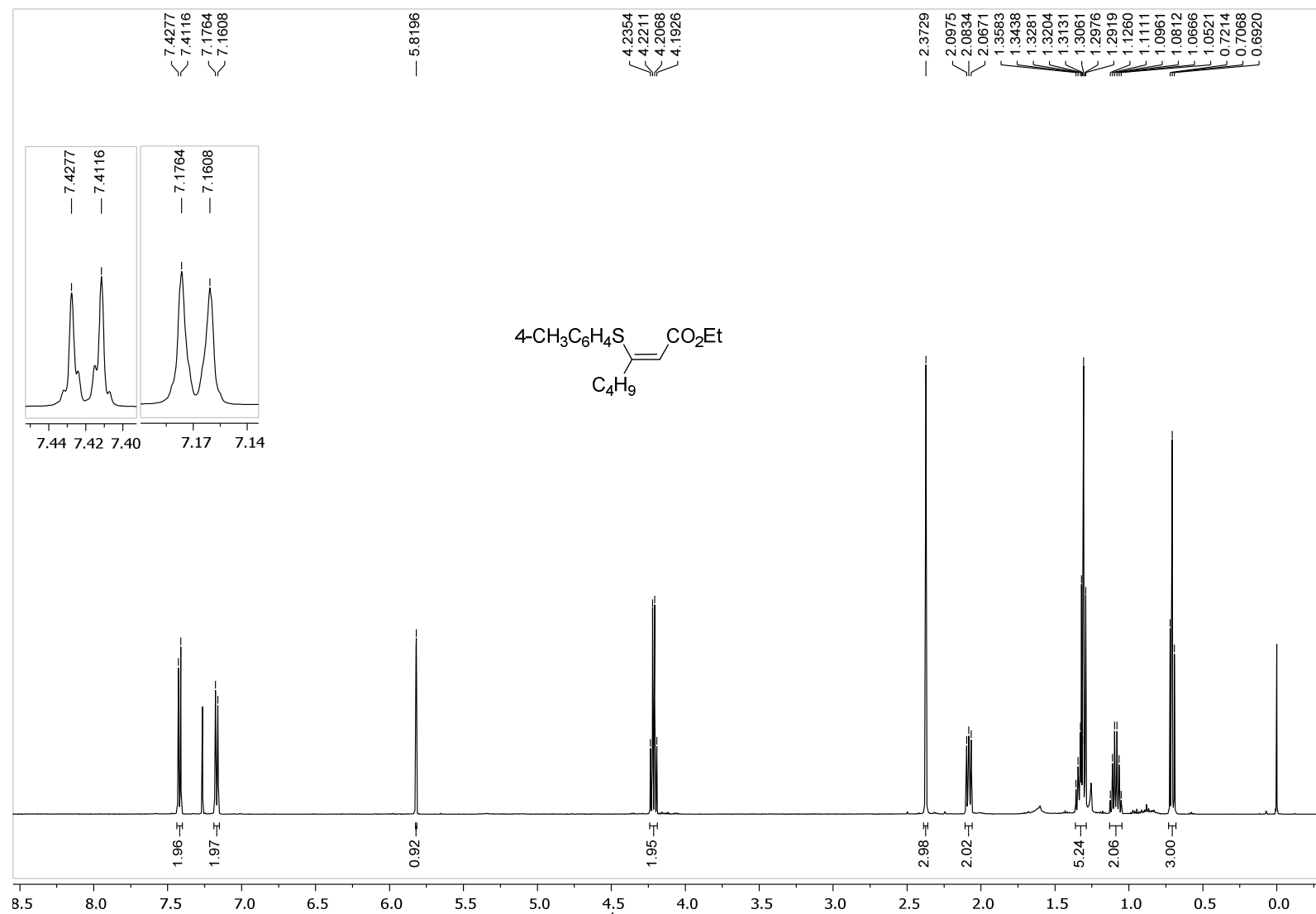
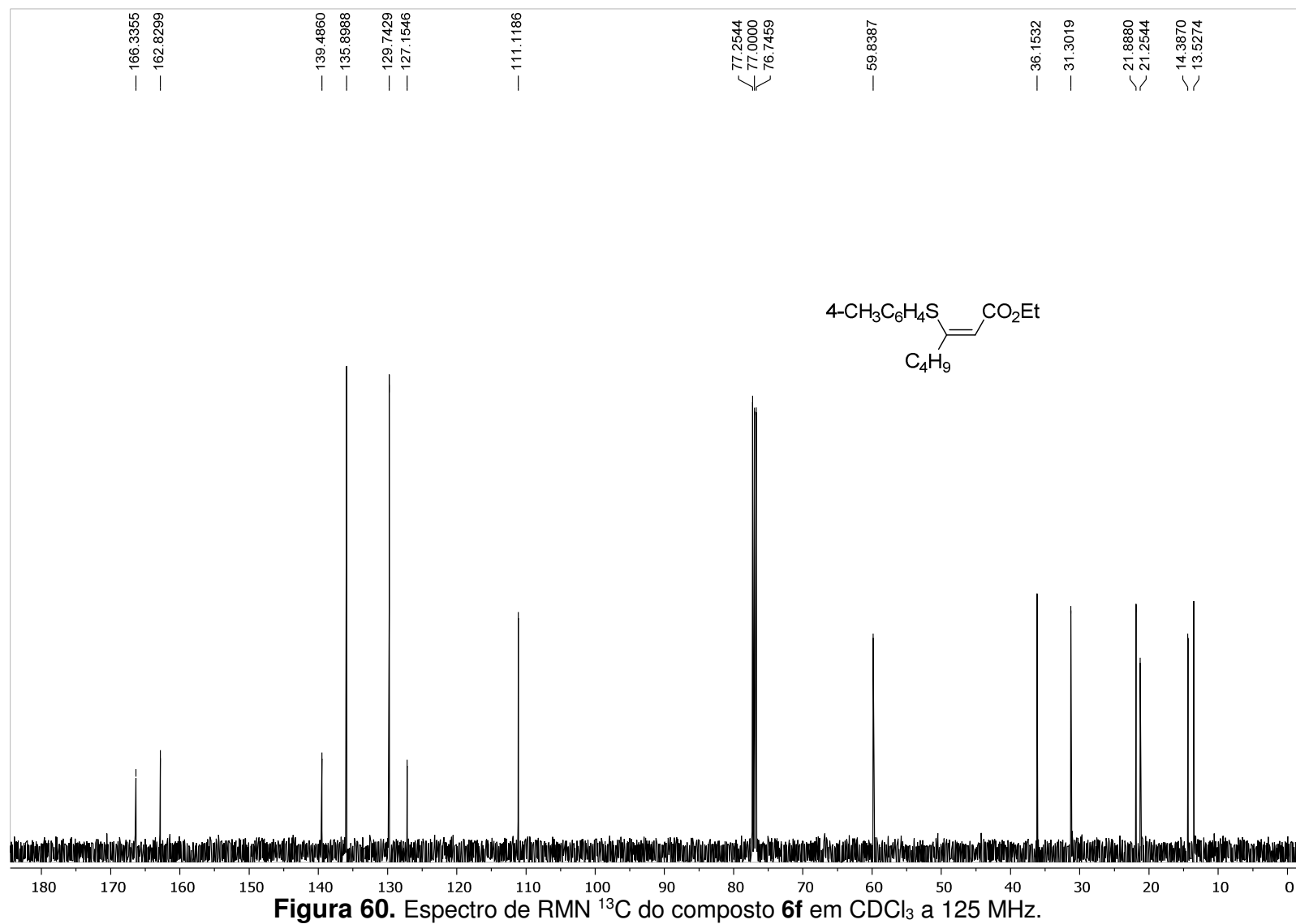


Figura 59. Espectro de RMN ¹H do composto **6f** em CDCl₃ a 500 MHz.



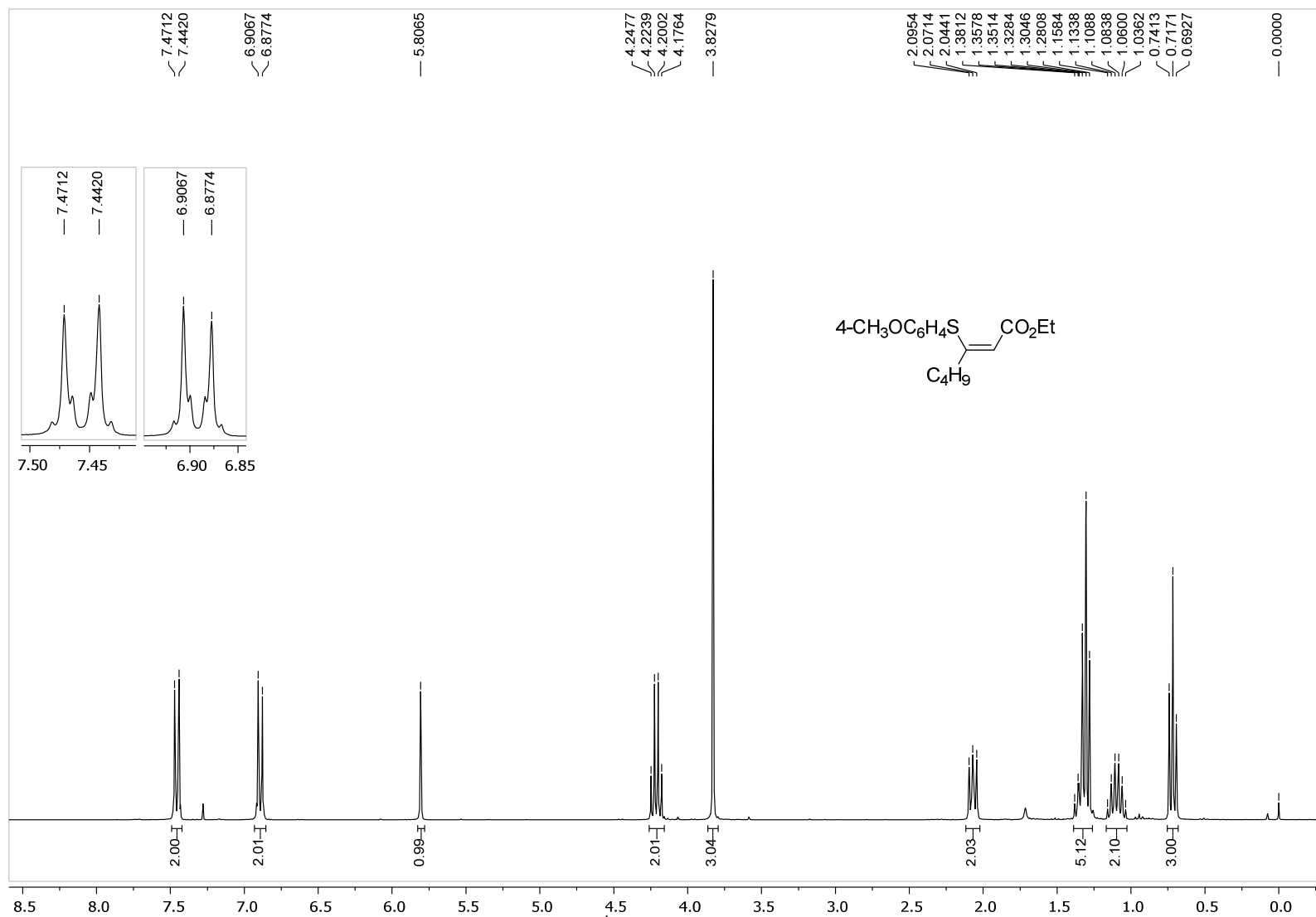
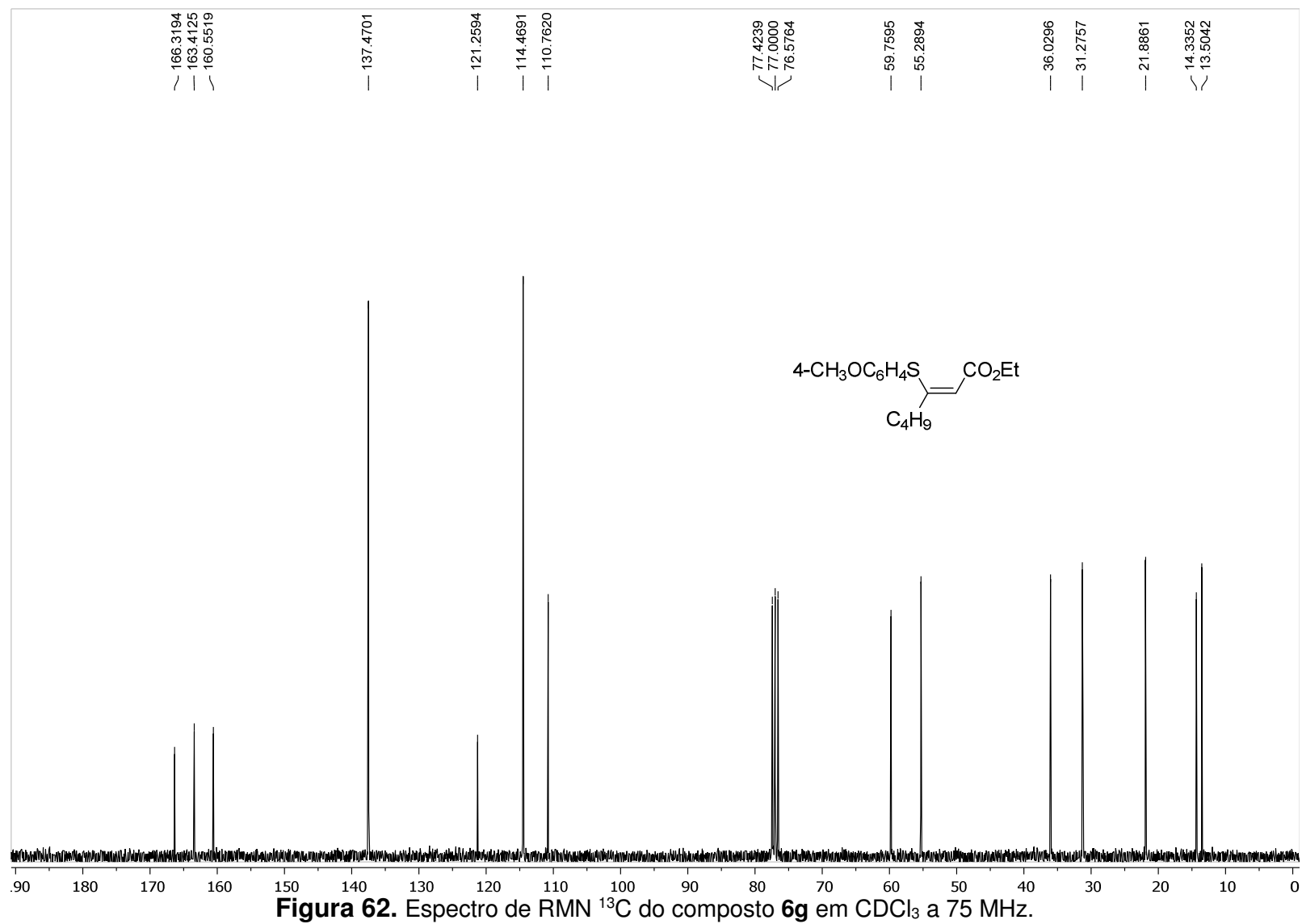


Figura 61. Espectro de RMN ¹H do composto **6g** em CDCl₃ a 300 MHz.



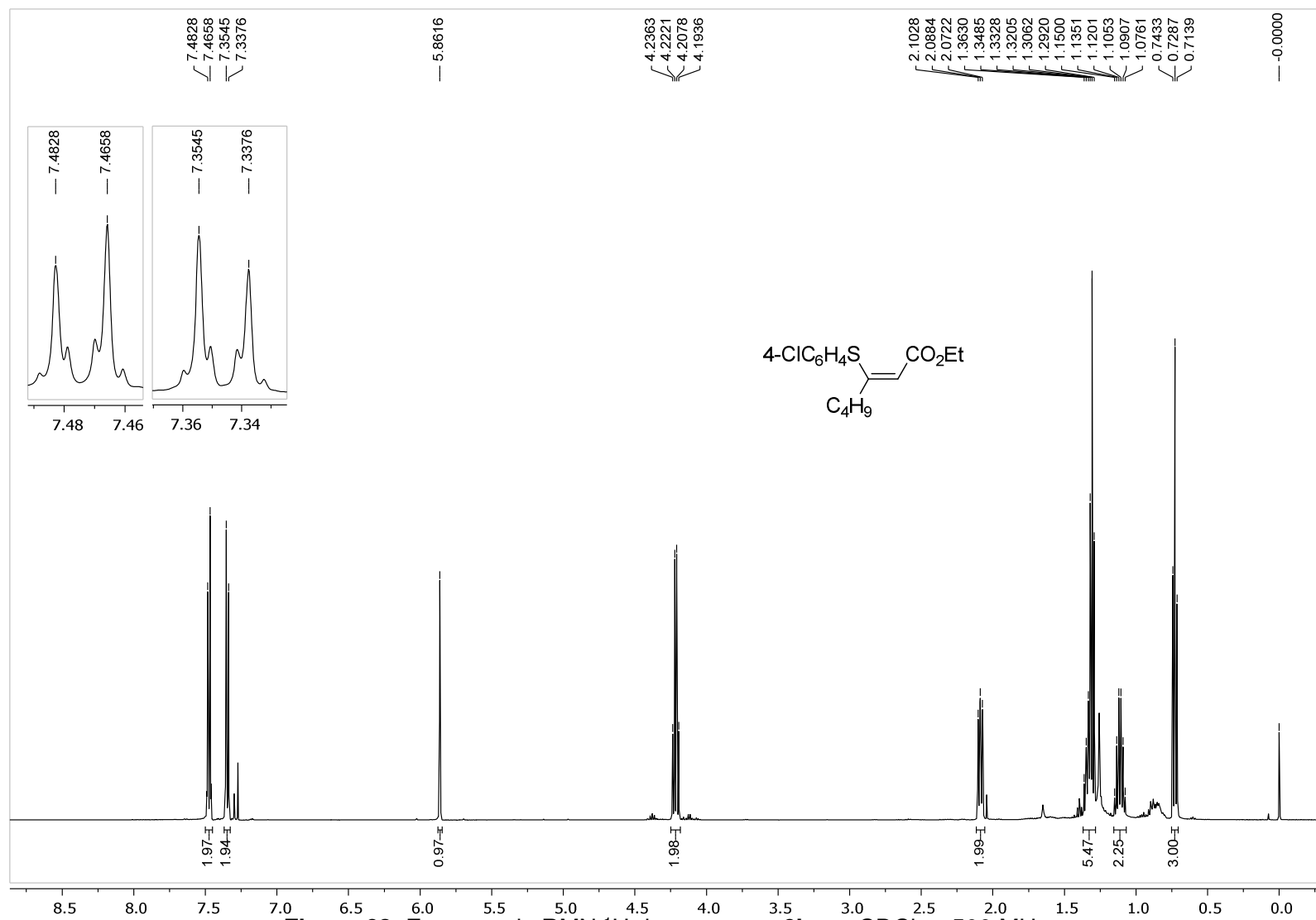


Figura 63. Espectro de RMN ^1H do composto **6h** em CDCl_3 a 500 MHz.

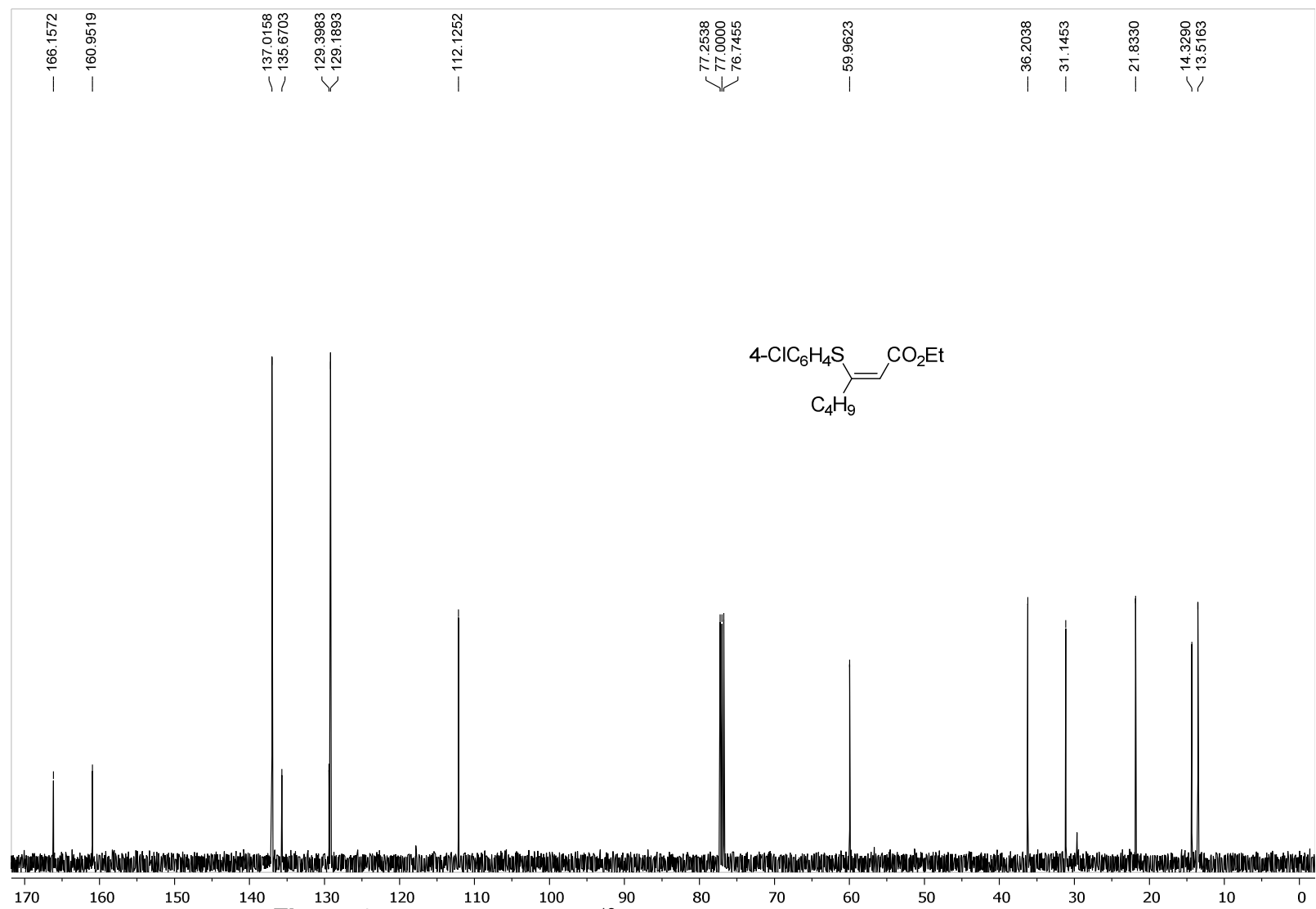


Figura 64. Espectro de RMN ¹³C do composto **6h** em CDCl₃ a 125 MHz.

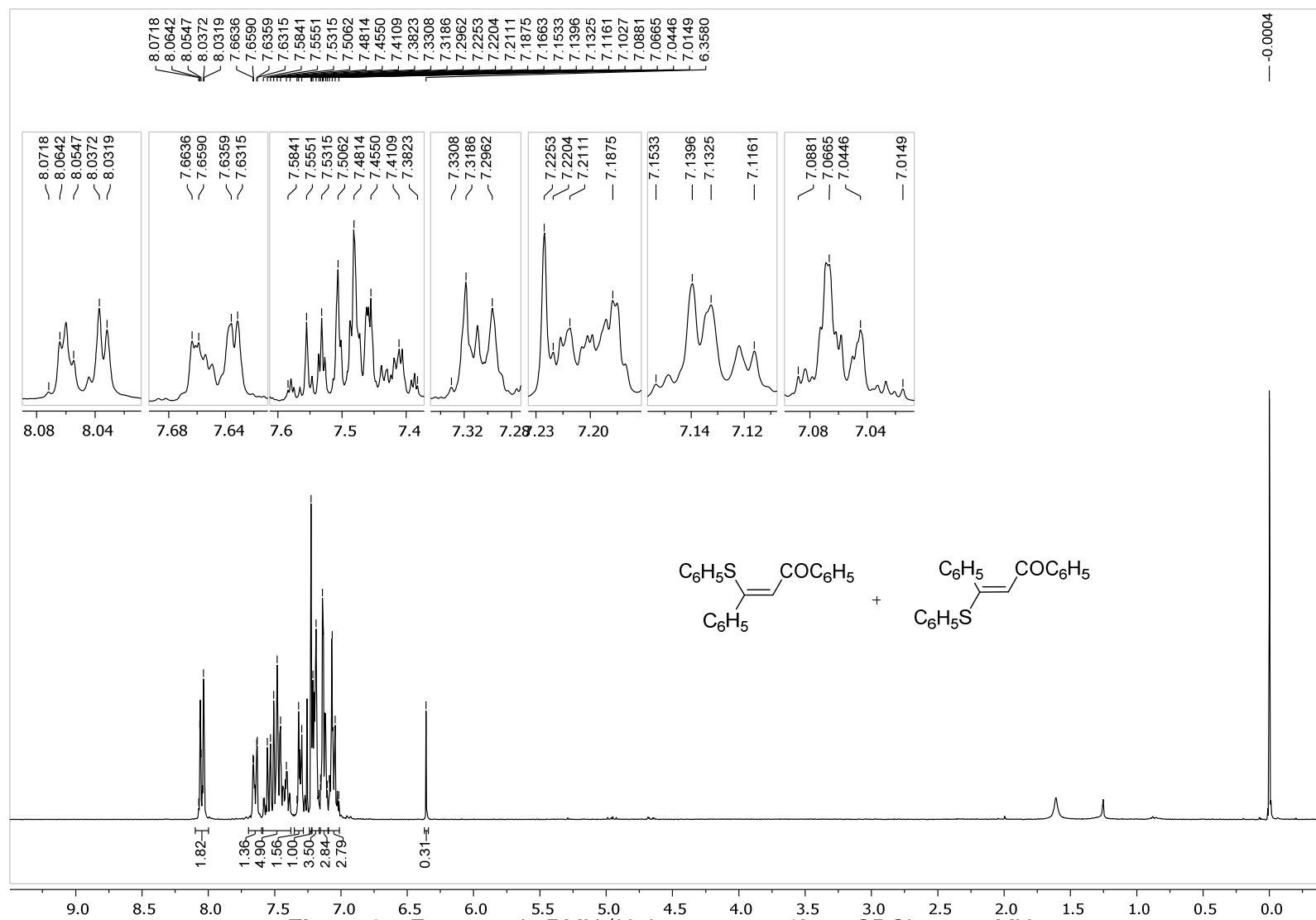


Figura 65. Espectro de RMN ^1H do composto **6i** em CDCl_3 a 300 MHz.

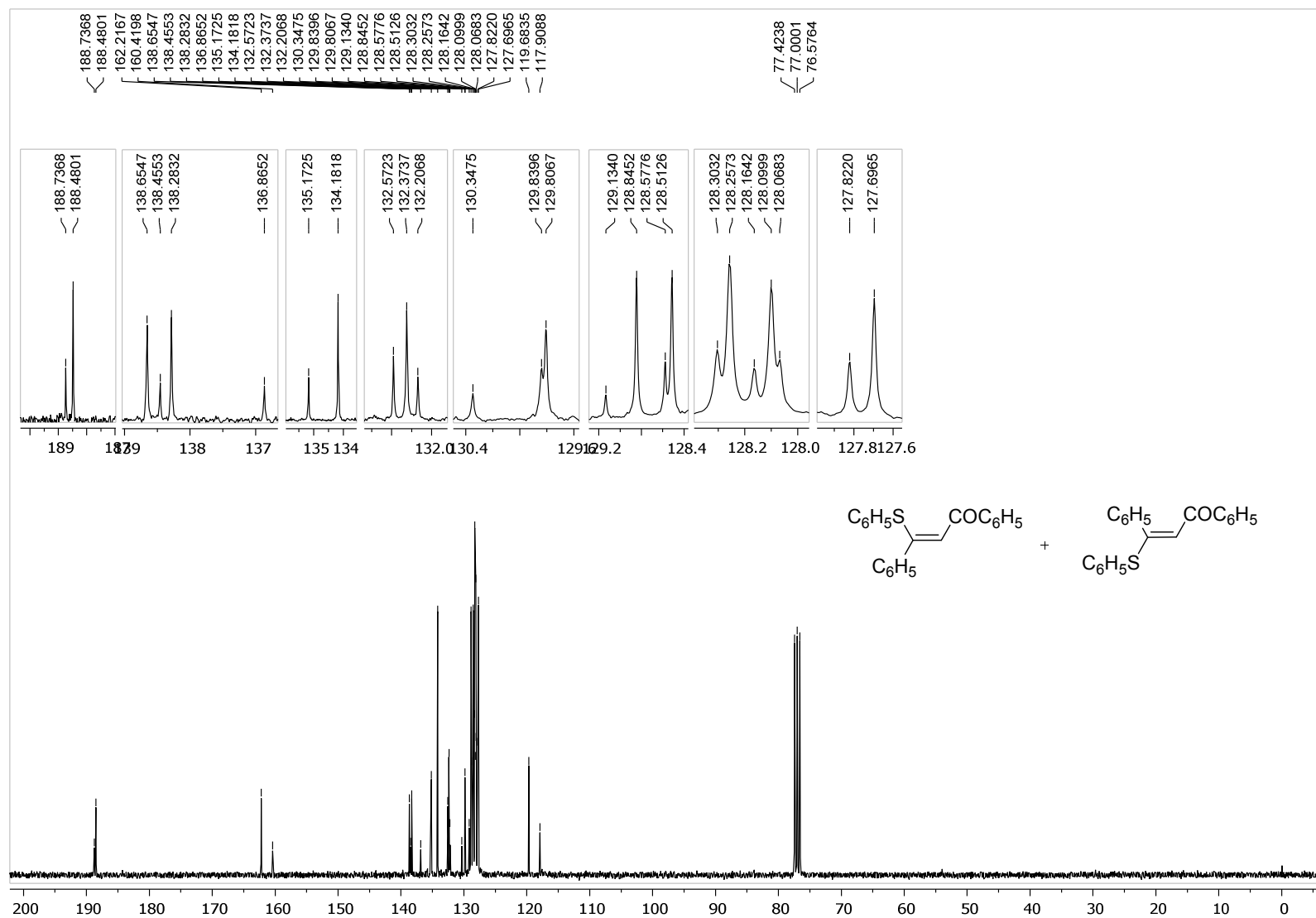


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6i** em CDCl_3 a 75 MHz.

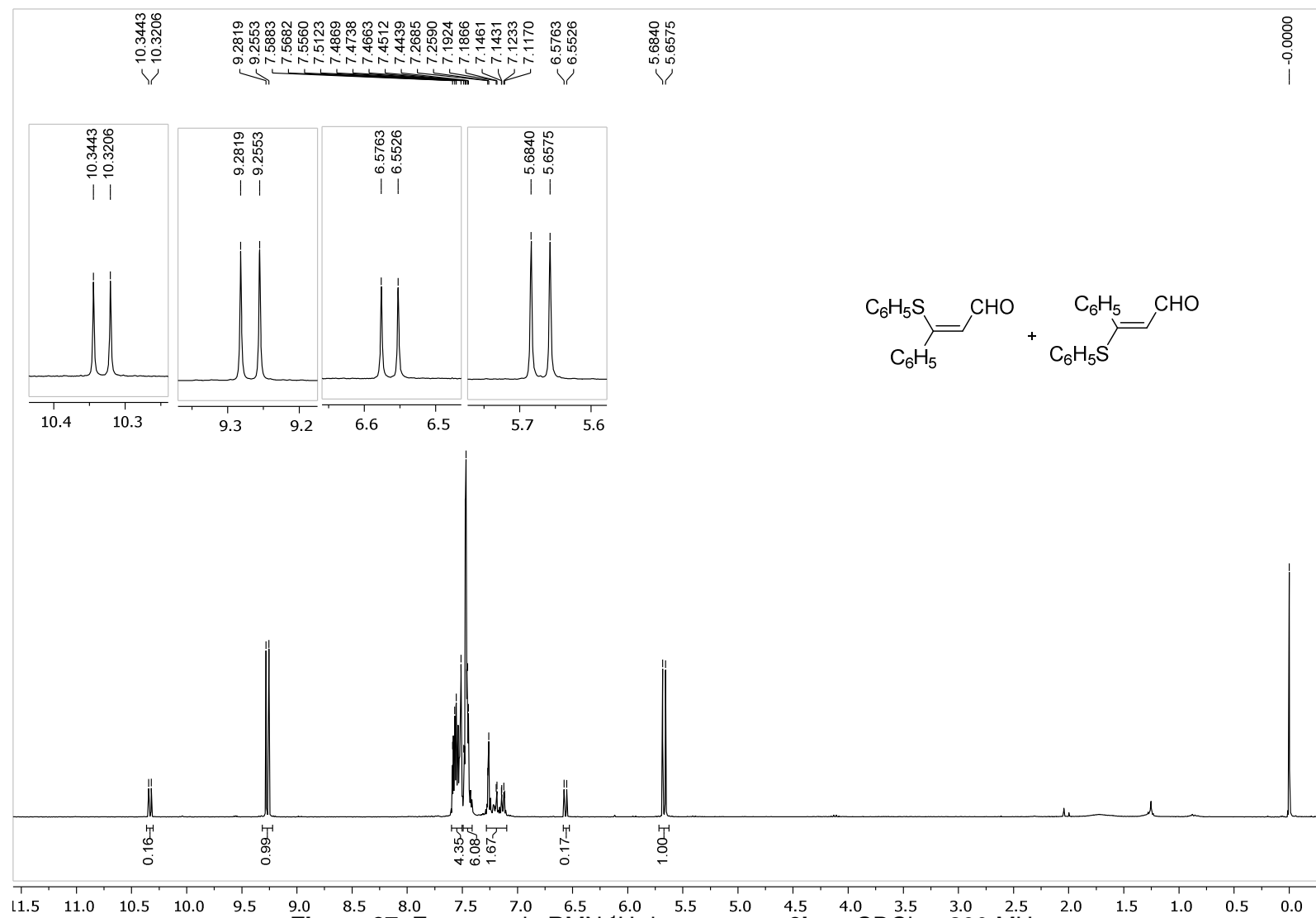


Figura 67. Espectro de RMN ^1H do composto **6j** em CDCl_3 a 300 MHz.

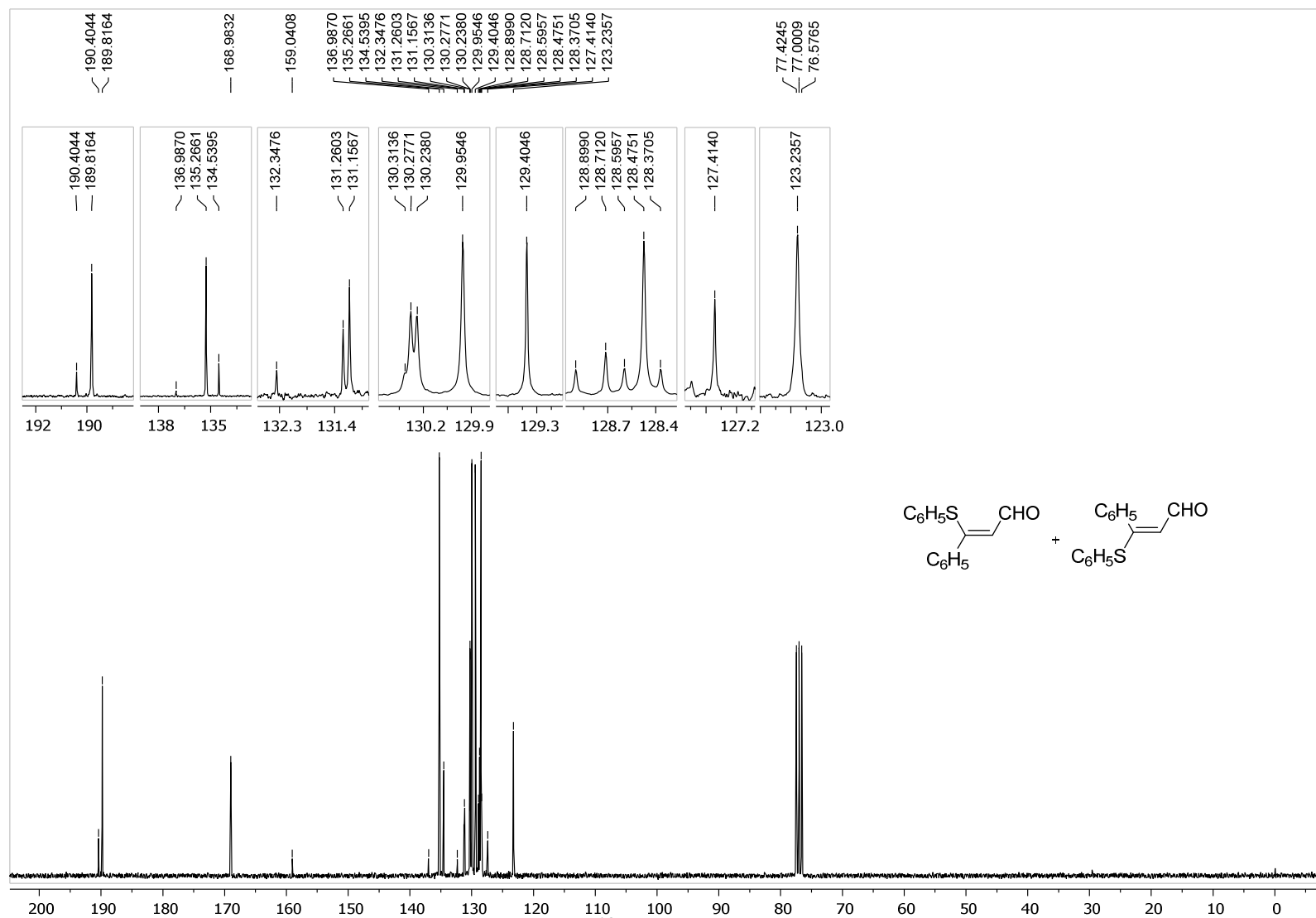


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6j** em CDCl_3 a 125 MHz.

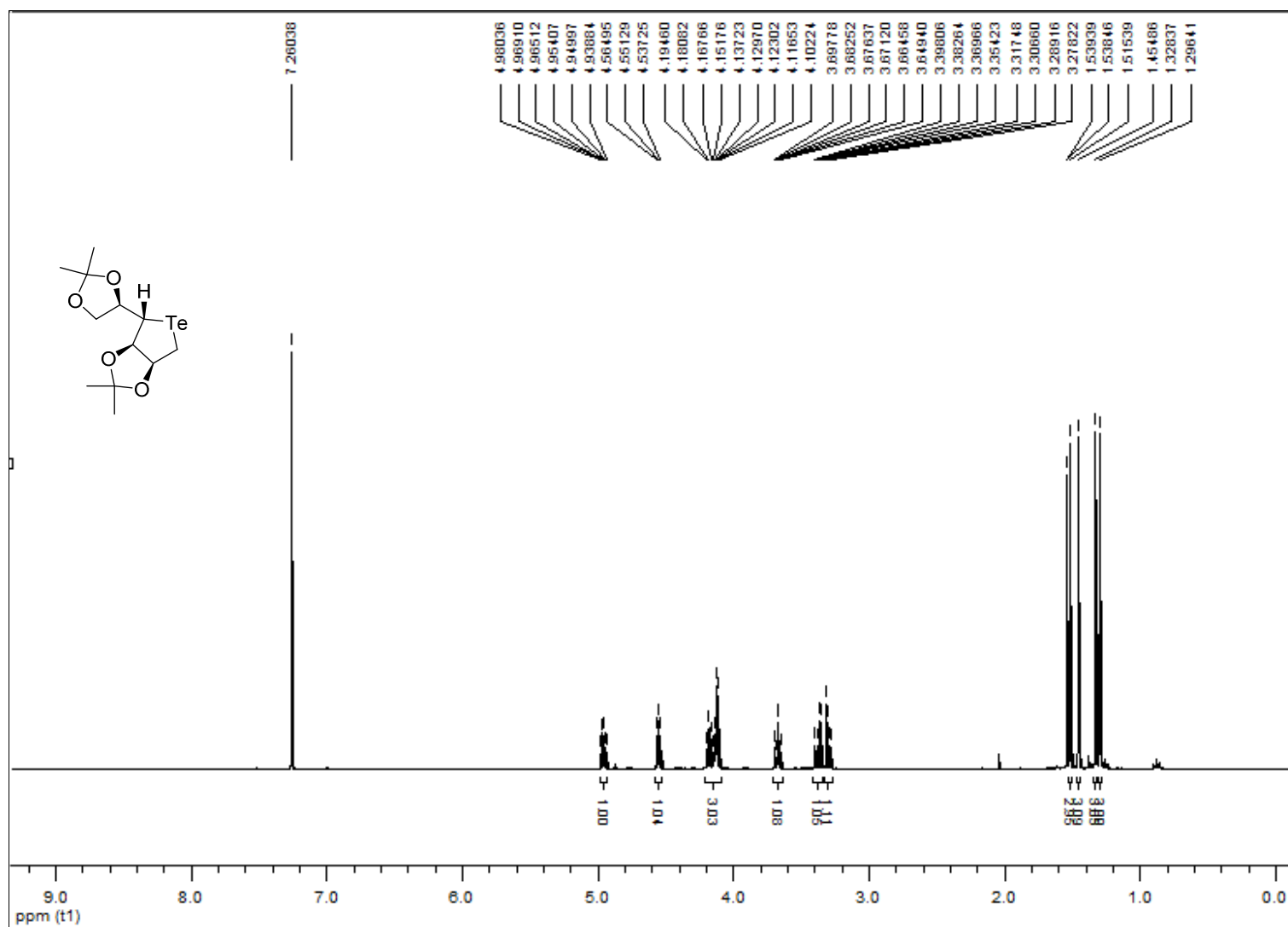


Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 400 MHz.

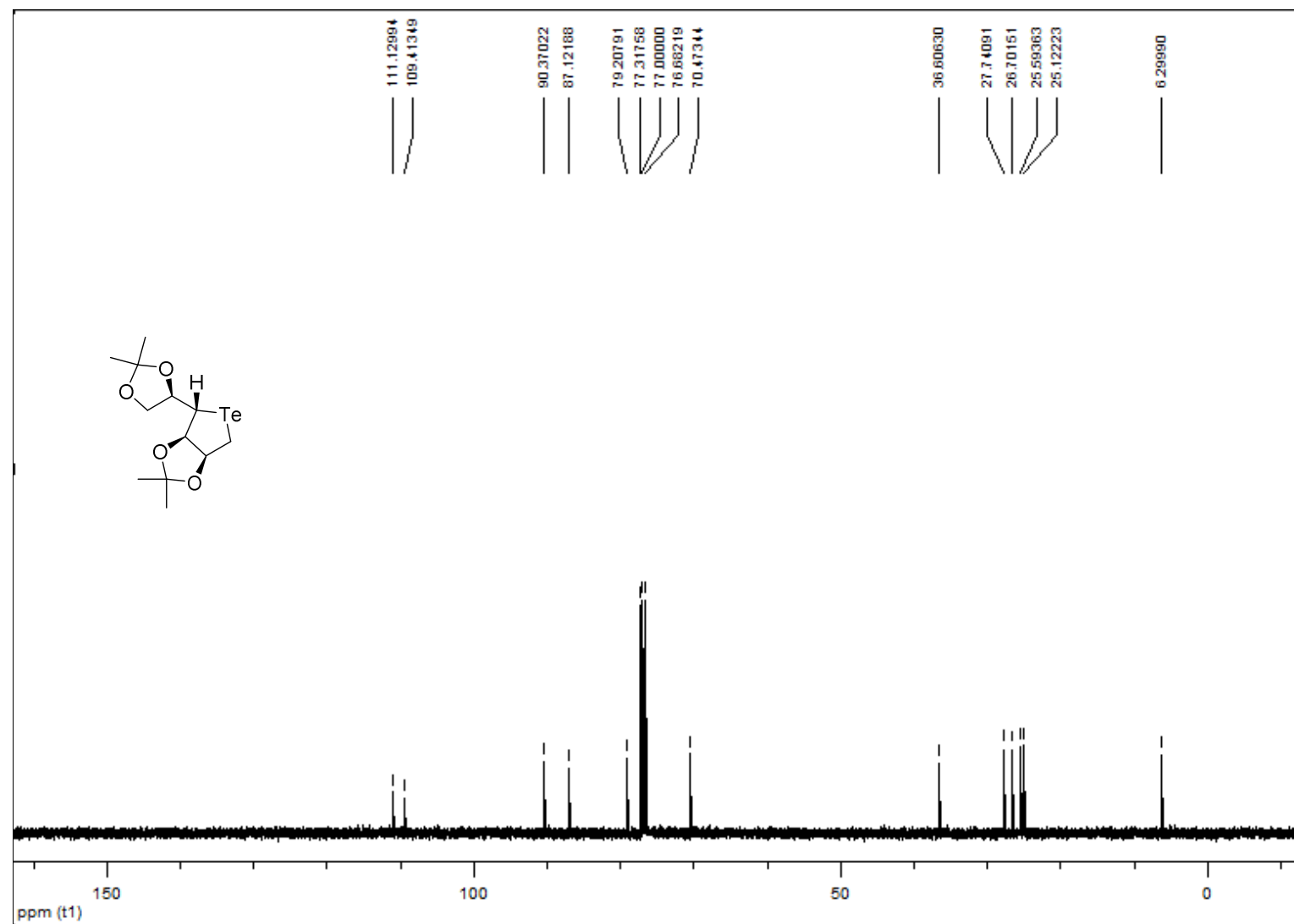


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em CDCl_3 a 100 MHz.

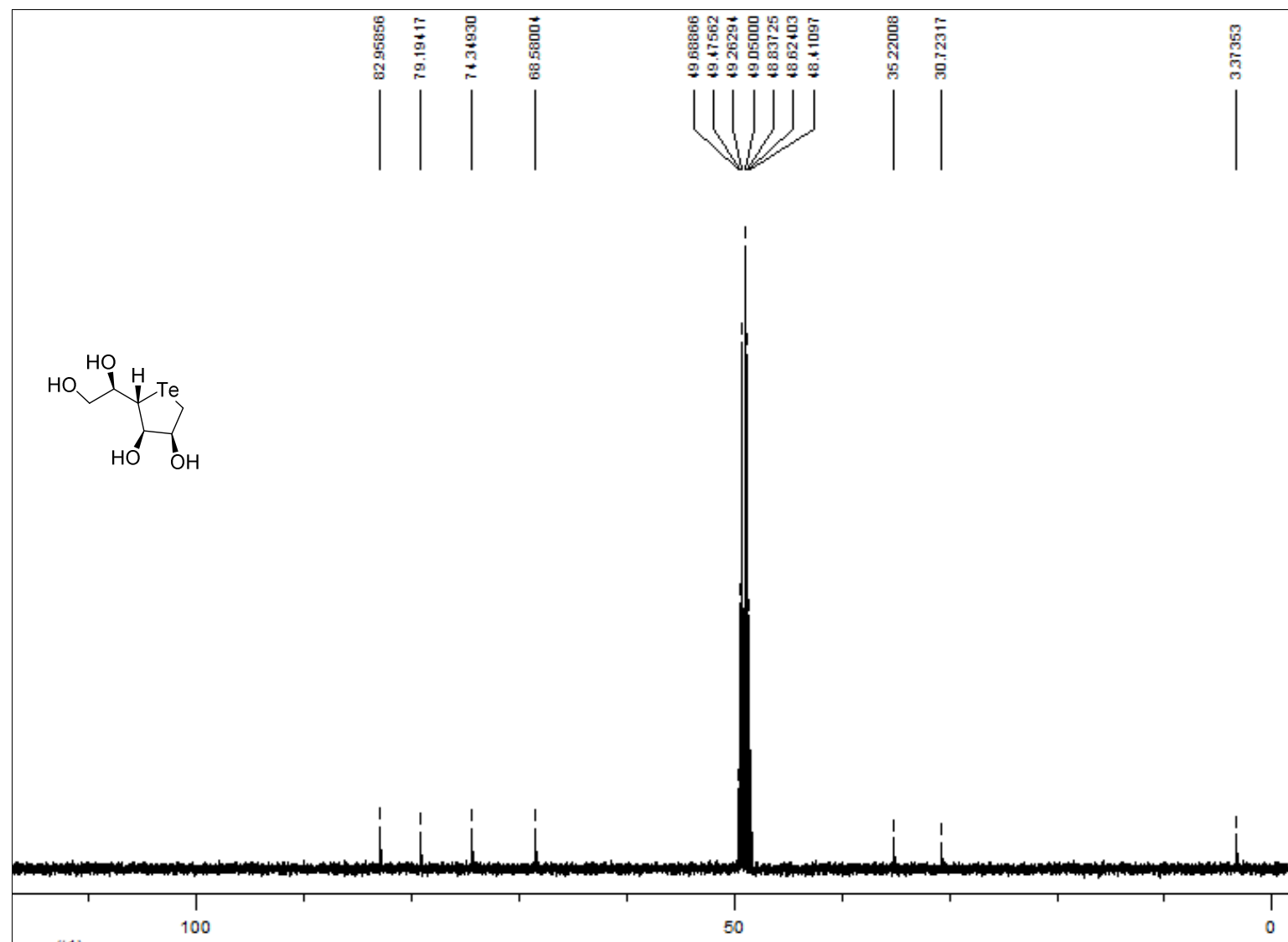


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 100 MHz.

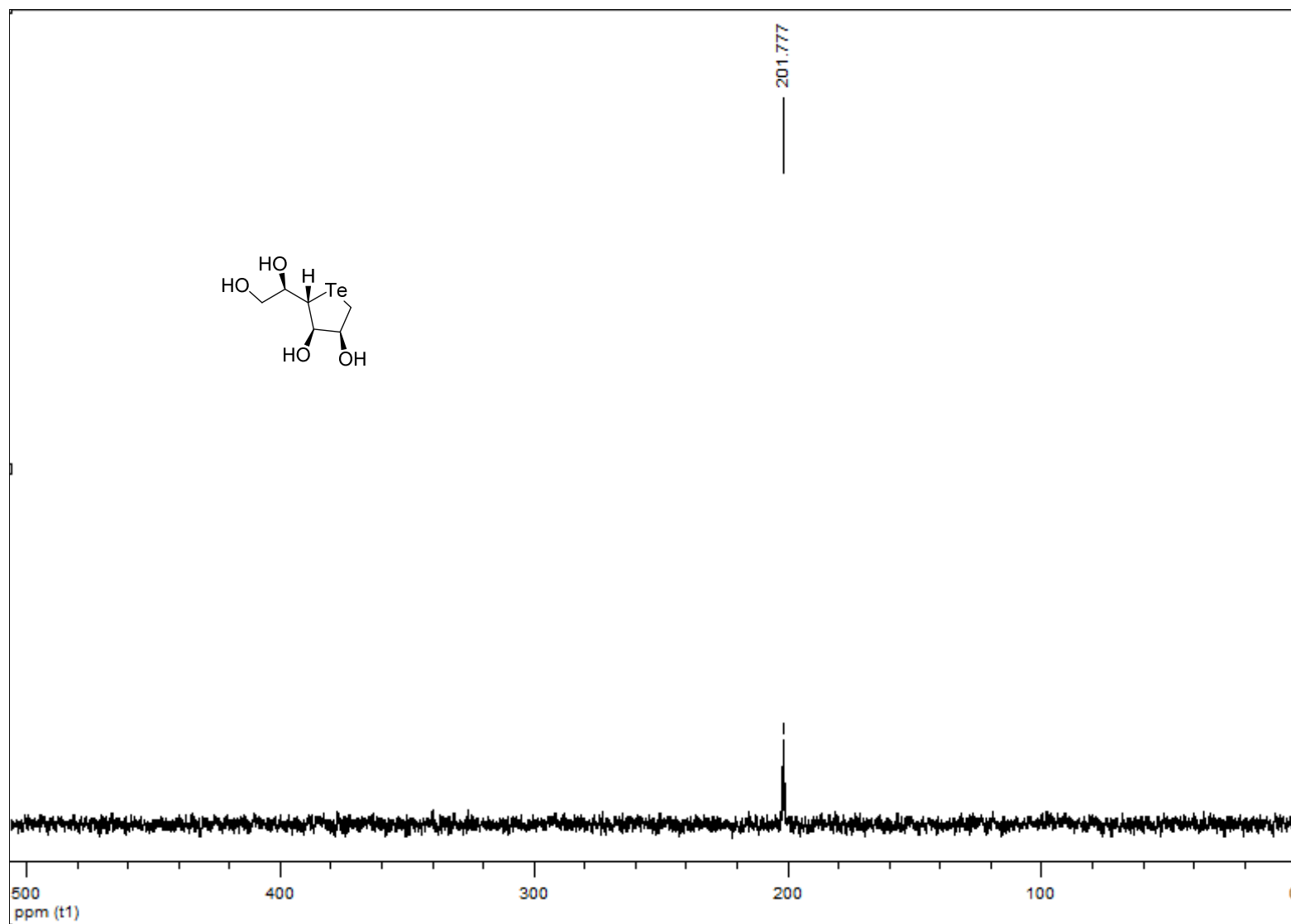


Figura 73. Espectro de RMN ^{125}Te do composto **9a** em CDCl_3 a 158 MHz.

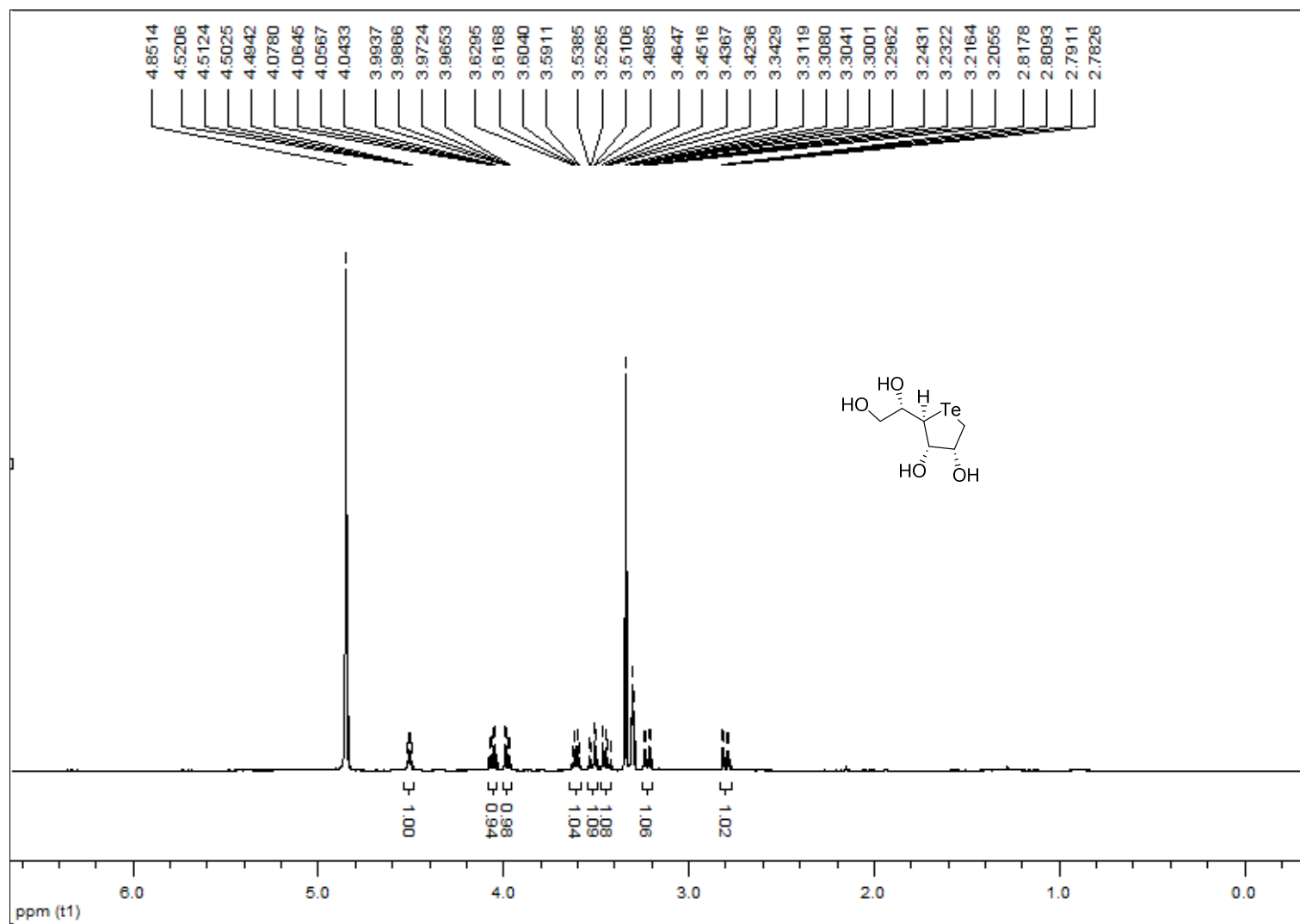


Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 400 MHz.

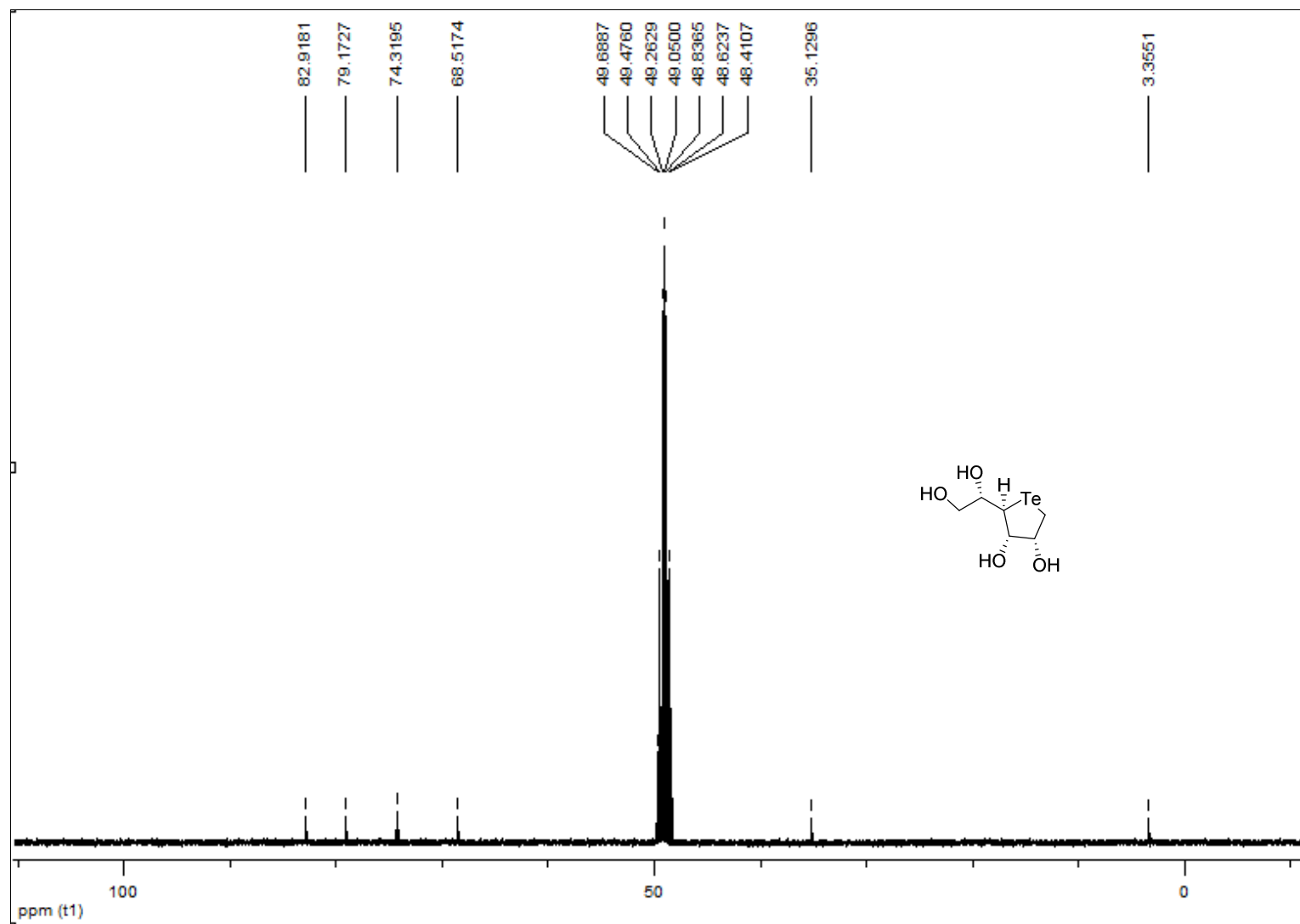


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz.

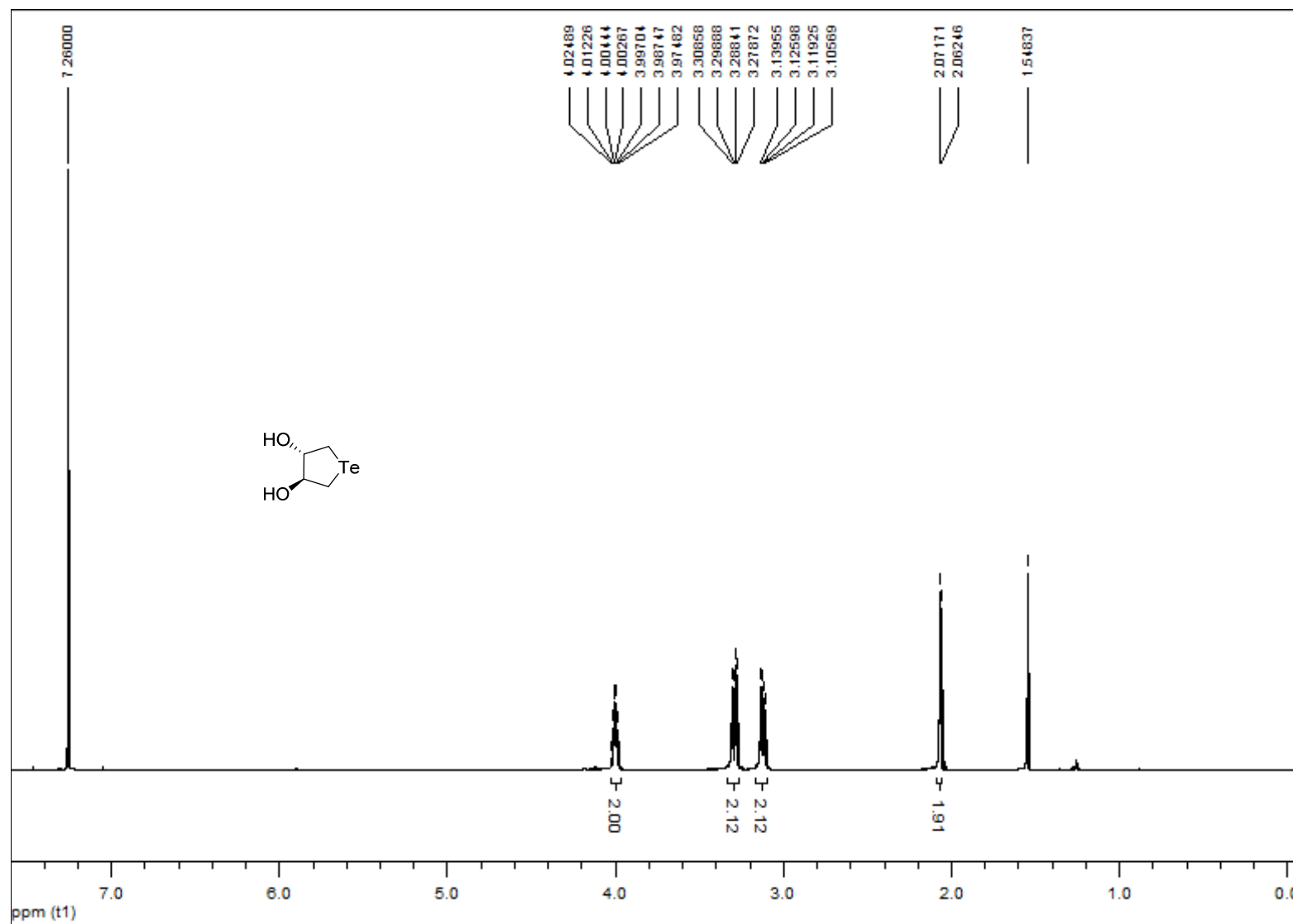


Figura 76. Espectro de RMN ¹H do composto 11 em CDCl₃ a 500 MHz.

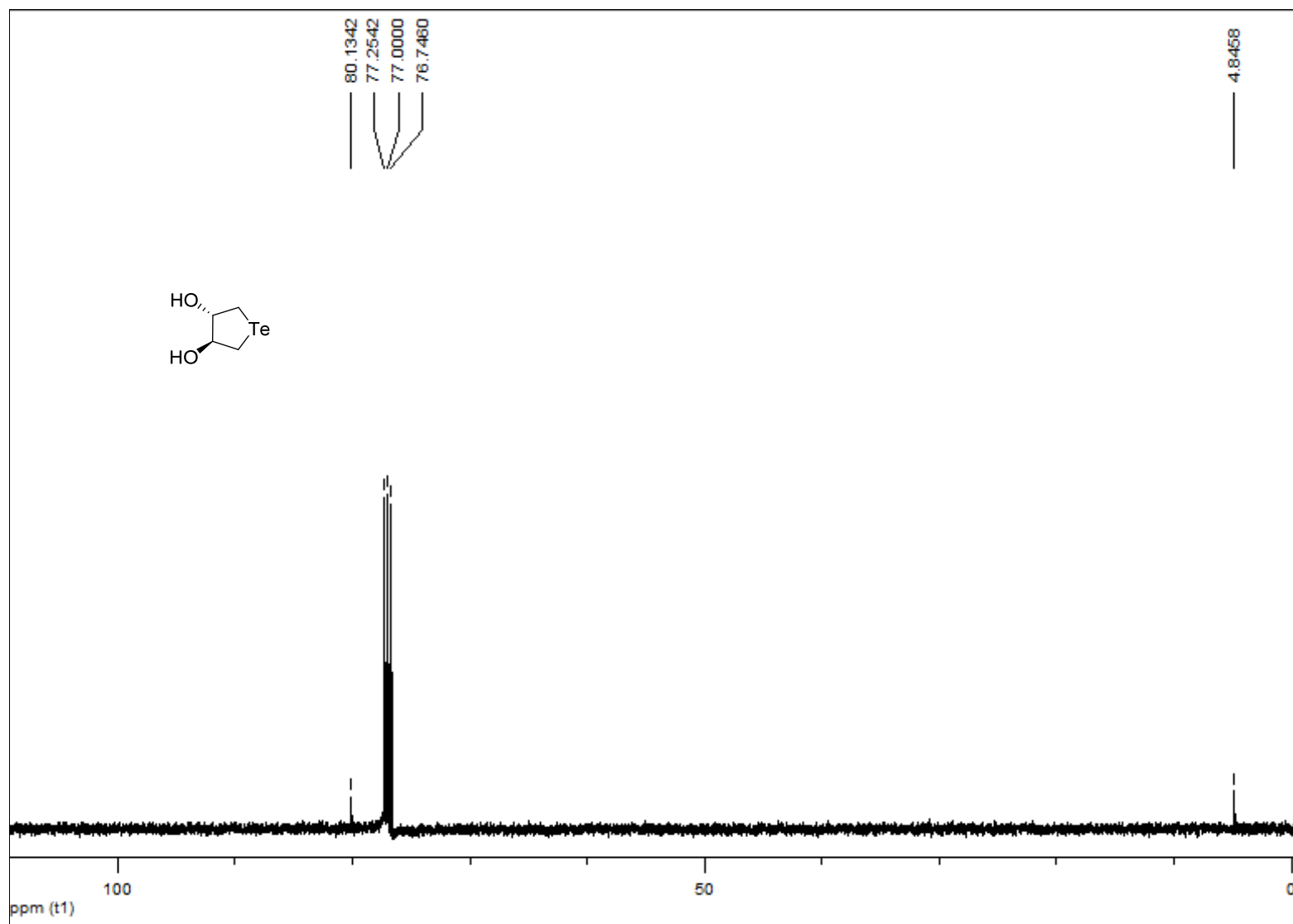


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 125 MHz.

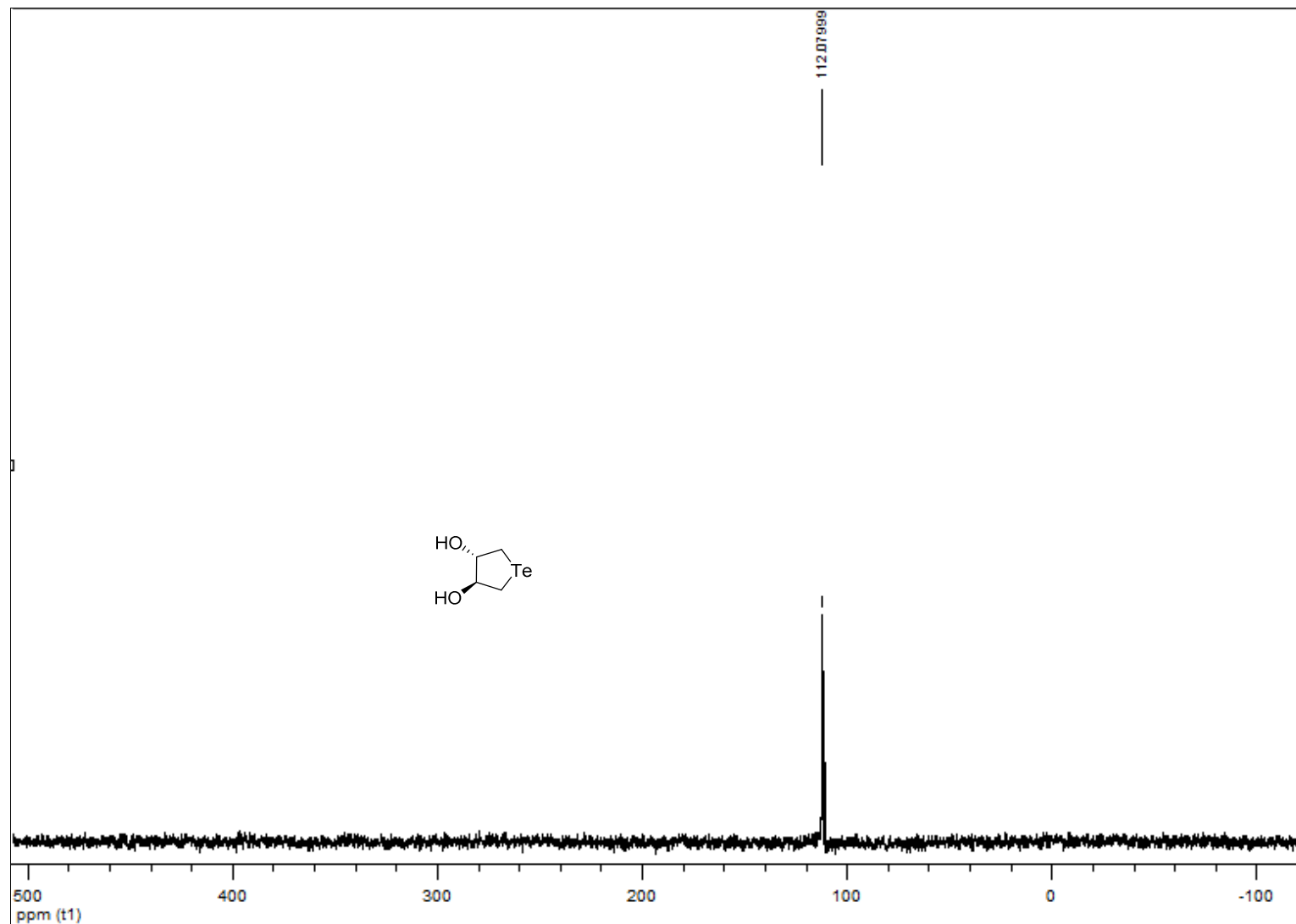


Figura 78. Espectro de RMN ^{125}Te do composto **11** em CDCl_3 a 158 MHz.

Anexos
