

BIBLIOTECA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
Universidade de São Paulo:

L. 19.858

Recebido em 27/02/02

19/02

NÃO LICACS

**Universidade de São Paulo**

**Instituto de Química**

**Síntese e Aplicações de Teluretos Vinílicos**

**Marcelo Aguiar de Araujo**

**Tese de Doutorado**

**Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto.**

**São Paulo - 2000**

# “Síntese e Aplicações de Teluretos Vinílicos”

MARCELO AGUIAR DE ARAÚJO

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO  
DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS - ÁREA: QUÍMICA ORGÂNICA.

**Aprovado por:**

---

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

---

**Prof. Dr. JOSEF WILHELM BAADER**  
**IQ - USP**

---

**Prof. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA**  
**IQ - UNICAMP**

---

**Prof. Dr. FÁBIO SIMONELLI**  
**UFPR**

---

**Prof. Dr. HÉLIO ALEXANDRE STEFANI**  
**FCF - USP**

**SÃO PAULO**  
**15 DE SETEMBRO DE 2000.**

**“A minha família e amigos”**

# **Agradecimentos**

## Agradecimentos

Agradeço de coração a minha família que mesmo longe fez com que eu me sentisse em casa.

Agradeço ao Prof. Dr João Valdir Comasseto, pela excelente orientação durante estes anos, pelas ótimas oportunidades que me ofereceu e a transparência de como ele conduziu todo o doutorado.

Agradeço aos meus parceiros de laboratório no decorrer de todos estes anos. Ao companheiros de “buteco” e farra: Maleita, Betão, Paulão, Luis, Duxo, Cassias, Bóia, Fabiano, Rodrigo e muitos outros.

Agradeço ao pessoal de Nottingham, que me acolheu muito bem, fazendo-me sentir no meu próprio país (Cliff, Steven, Johnny, Ashar, John, Tereza, Nico, Steve) e principalmente ao Prof. Dr. Nigel Simpkins.

Ao pessoal do laboratório vizinho, especialmente a Professora Dr<sup>a</sup> Helena Ferraz, pela sua amizade nestes anos.

Ao pessoal da Central Analítica, do xerox, almoxarifado, administrativo e todos aqueles que porventura fizeram parte do meu dia a dia.

Ao CNPq, Capes e Fapesp.

À Universidade de São Paulo e aos grupos que tive a oportunidade de fazer parte, pois escola melhor que esta nem mesmo procurando eu conseguiria uma igual.

A Milenia Agrociências pela oportunidade do primeiro emprego.

Ahhhh, ao inventor da cerveja, uísque, vodka, ao meu fusca (branco sem assoalho), ao futebol e o pessoal que lá se encontrava todas as terças e quintas. Ao PETAR, aos churrascos....

Enfim, obrigado por tudo.

## ABREVIATURAS

DNA = Ácido Desoxiribonucléico.

IPA = Álcool Isopropílico.

Bn = Benzila.

TBDMS = t-Butildimetilsilano.

COD = 1,5-Ciclooctadieno.

MsCl = Cloreto de mesila.

GC/MS = Cromatografia gasosa e espectroscopia de massa.

CLAE = Cromatografia líquida de alta eficiência.

DHP = Diidropirano.

E.e = Excesso enantiomérico.

Ph = Fenil.

GF = Grupo funcional.

HMPA = Hexametilfosforamida.

NaOBr = Hipobromito de sódio.

Imid = Imidazol.

IV = Infra vermelho.

PMB = p-Metoxibenzila.

MPTAH-1 = (1R,2R,3S,4S-3)-[(1-metil-pirrol-2-il) metilamino]-1,7,7,-  
trimetilbicyclo [2.2.1]-heptan-2-ol.

NBS = N-Bromosuccinimida.

Py = Piridina.

Redto = Rendimento.

RMN = Ressonância magnética nuclear.

( $\alpha_D$ ) = Rotação ótica.

Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> = Tetrakis trifosfino paládio (0).

TMEDA = Tetrametila etileno diamina.

TIPS = Triisopropilsilano.

THF = Tetraidrofurano.

THP = Tetraidropirano.

2-Th = 2- Tienila.

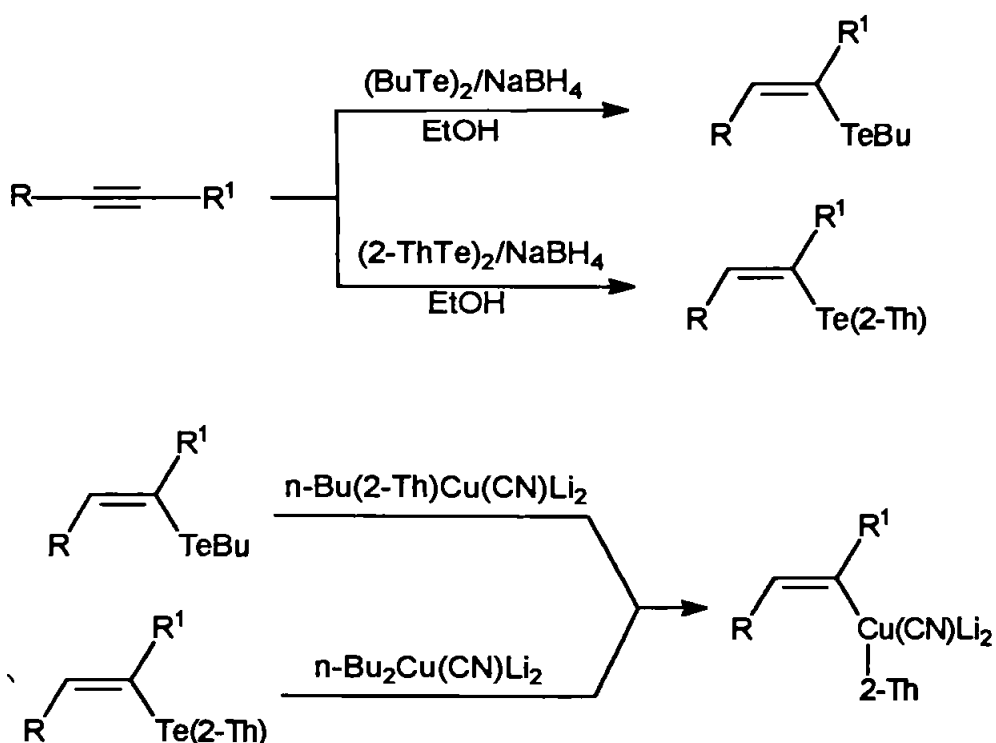
Bu<sub>3</sub>Sn = Tributilestanho.

# **RESUMO**

## RESUMO

A presente tese relata a preparação de alguns teluretos vinílicos e sua transformação em Z-vinilcianocupratos de ordem superior (Esquema I).

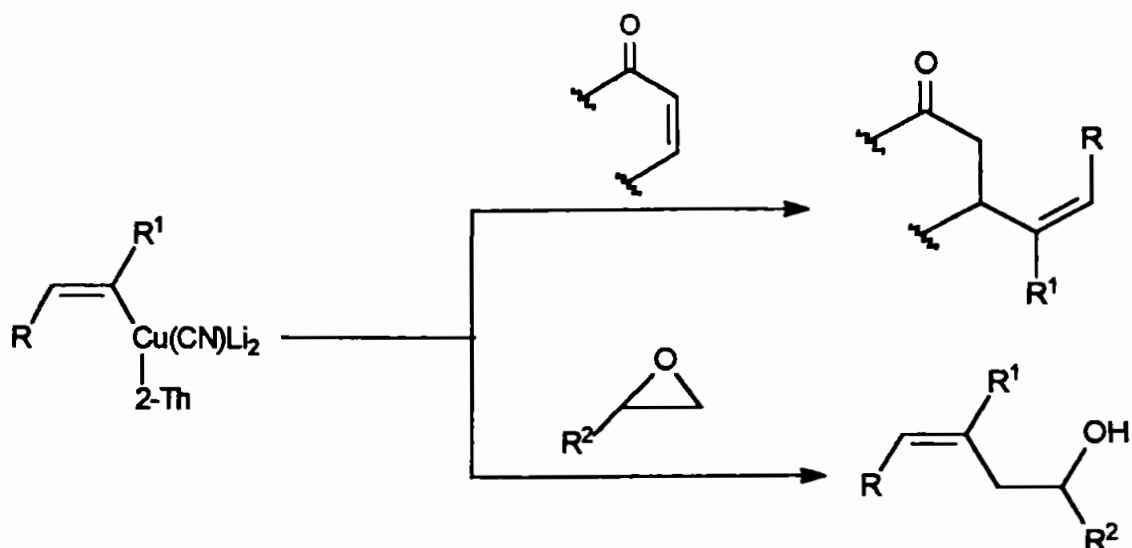
### Esquema I



Foram estudadas as reações desses cianocupratos com enonas e epóxidos na formação dos respectivos produtos (Esquema II).

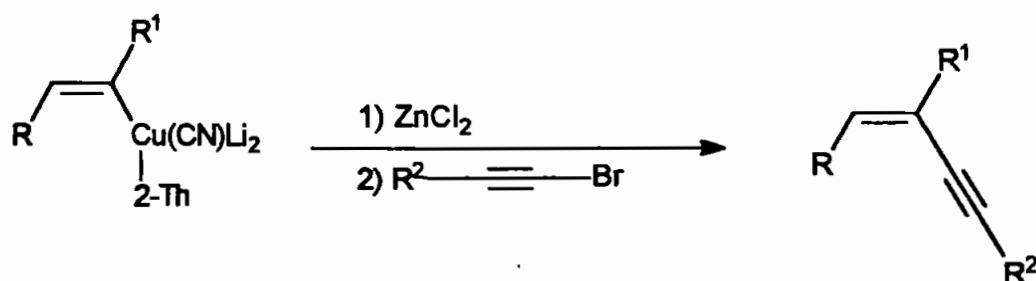


### Esquema II



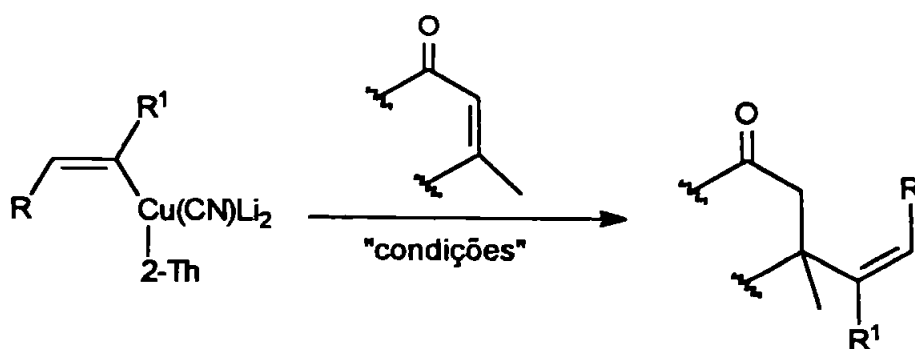
Enquanto que a reação dos cianocupratos vinílicos com bromoalquinos levou a formação de sistemas enínicos e enediínicos de configuração **Z**, unidades estruturais presentes em importantes classes de produtos naturais (Esquema III).

### Esquema III



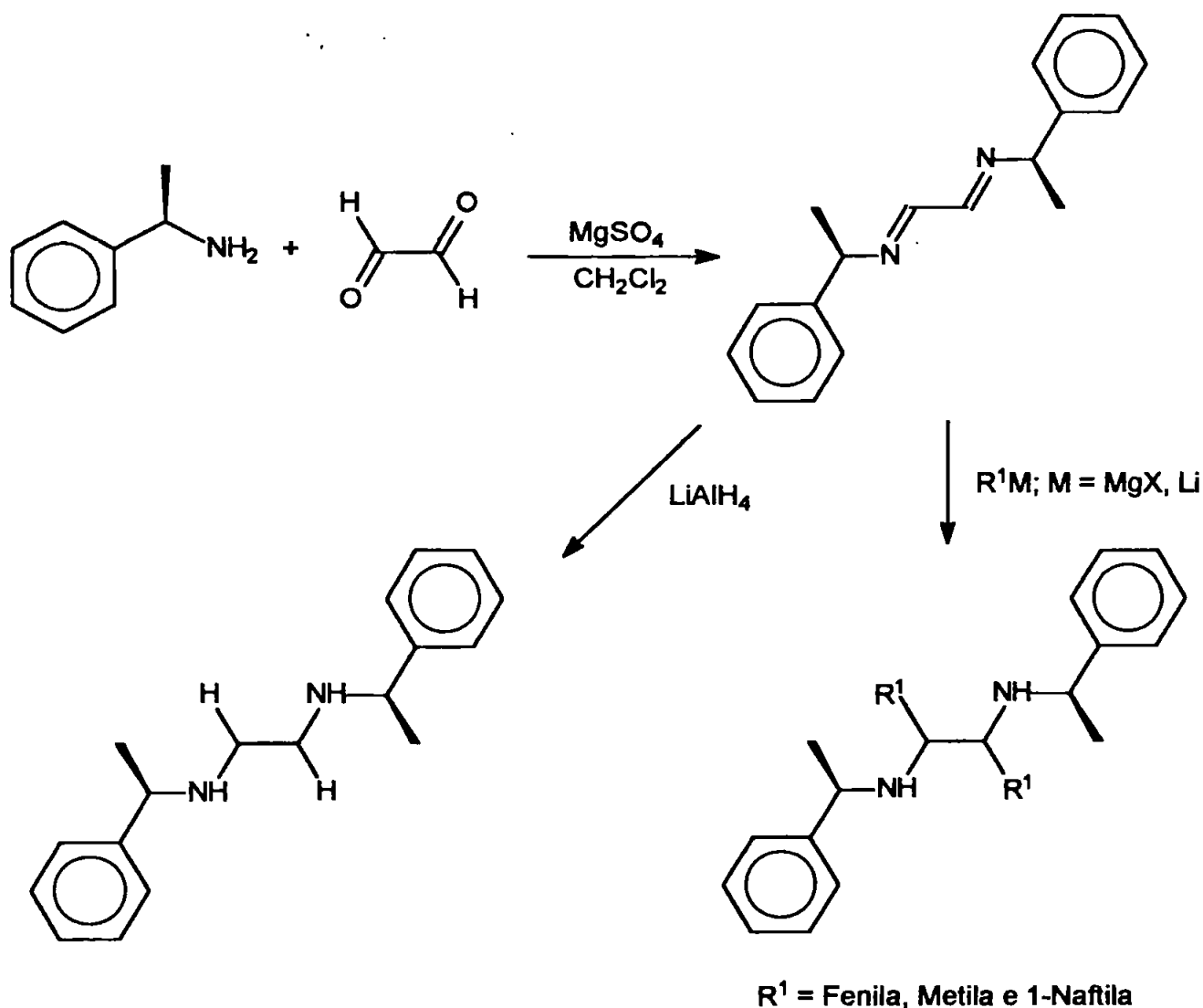
Foram estudadas as reações de cianocupratos vinílicos **Z**, derivados de teluretos de **Z**-vinil tienila e butila com enonas impedidas, comparando-se a reatividade dos cupratos gerados de diferentes formas, na presença e na ausência de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Esquema IV).

### Esquema IV

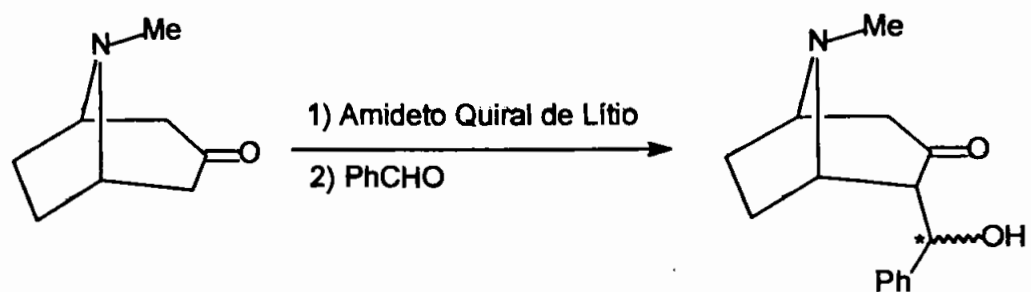
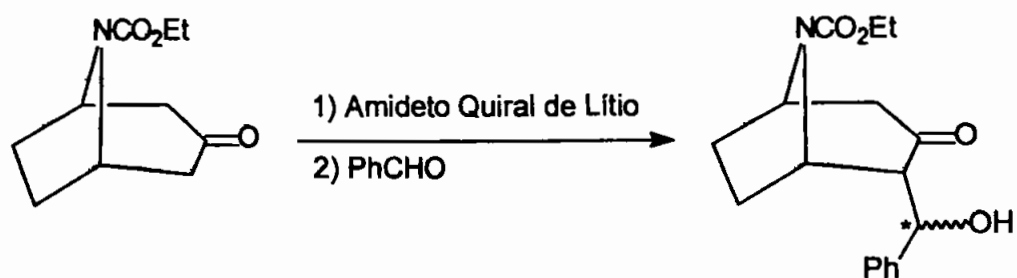
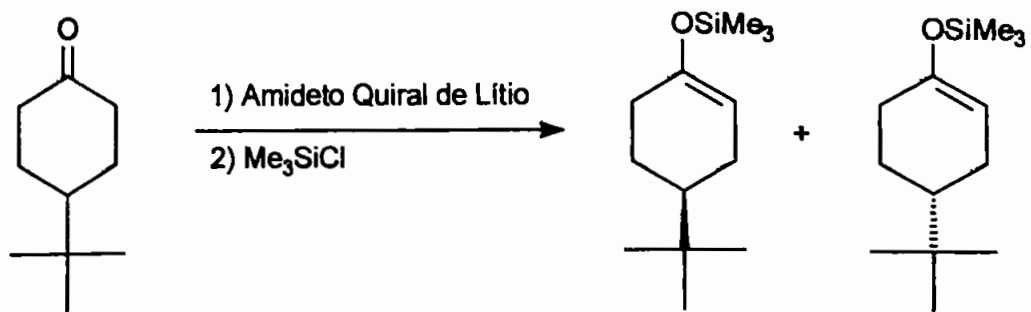


Parte desta tese foi desenvolvida na Universidade de Nottingham, no laboratório do Professor Dr. Nigel Simpkins. Essa parte do trabalho teve como objetivo a síntese de diaminas quirais (Esquema V) e seu uso na funcionalização enantiosseletiva de cetonas pró-quirais (Esquema VI). Essas aminas foram usadas também em tentativas de adições assimétricas 1,4 de cianocupratos vinílicos **Z** a enonas (Esquema VII).

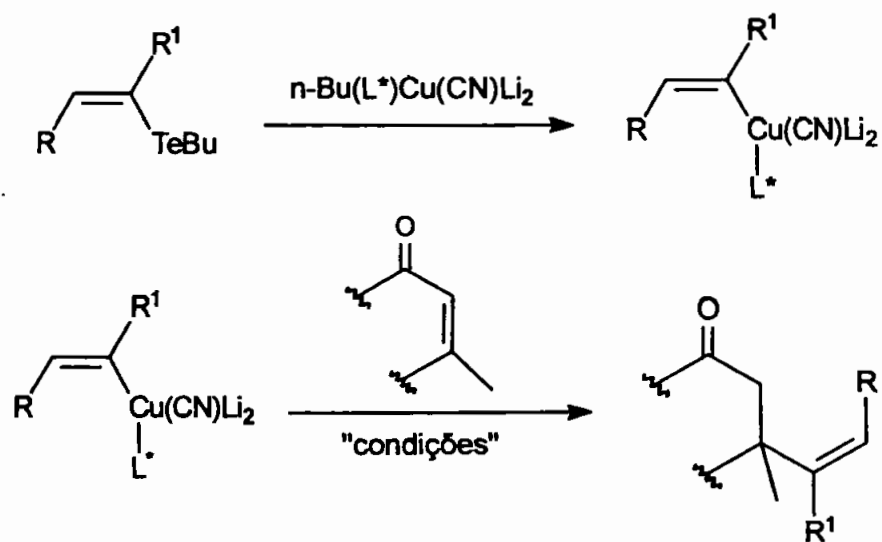
### Esquema V



### Esquema VI



### Esquema VII



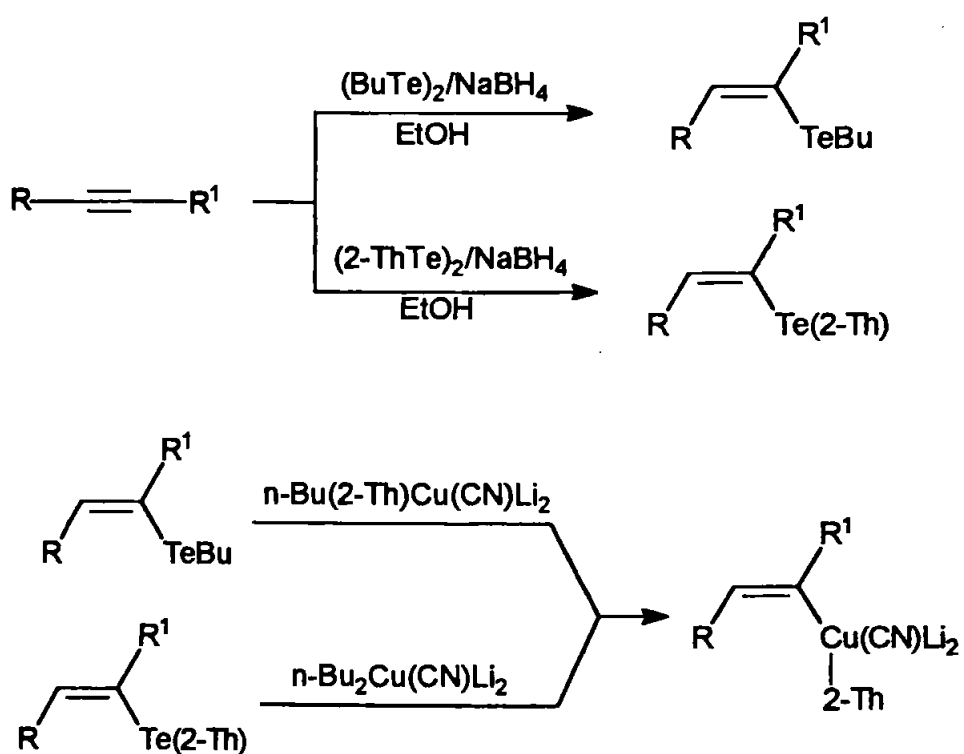
$\text{L}^*$  = Aminas e Diaminas Quirais

# **SUMMARY**

## SUMMARY

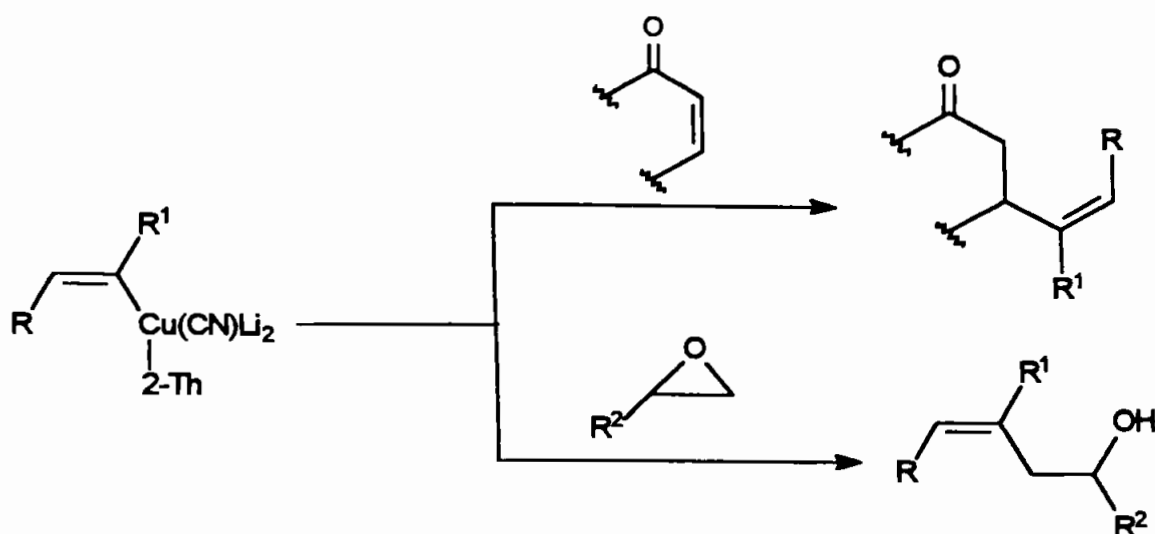
This thesis describes the preparation of some vinylic tellurides and their transformation into *Z*-vinylic higher order cyanocuprates (Scheme I).

### Scheme I



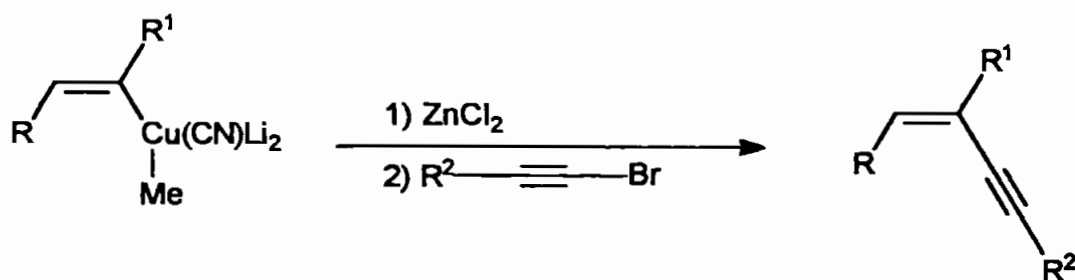
The reactions of these cuprates with enones and epoxides were studied (Scheme II).

### Scheme II



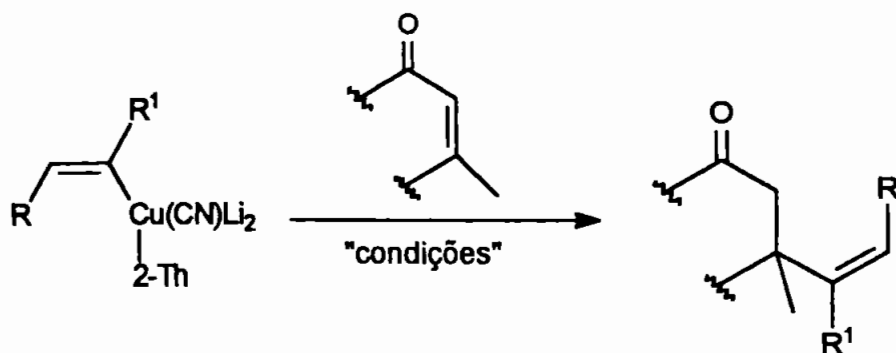
The reaction of vinylcyanocuprates with bromoalkynes generated *Z*-enyynes and *Z*-enediynes, present in important classes of natural products (Scheme III).

### Scheme III



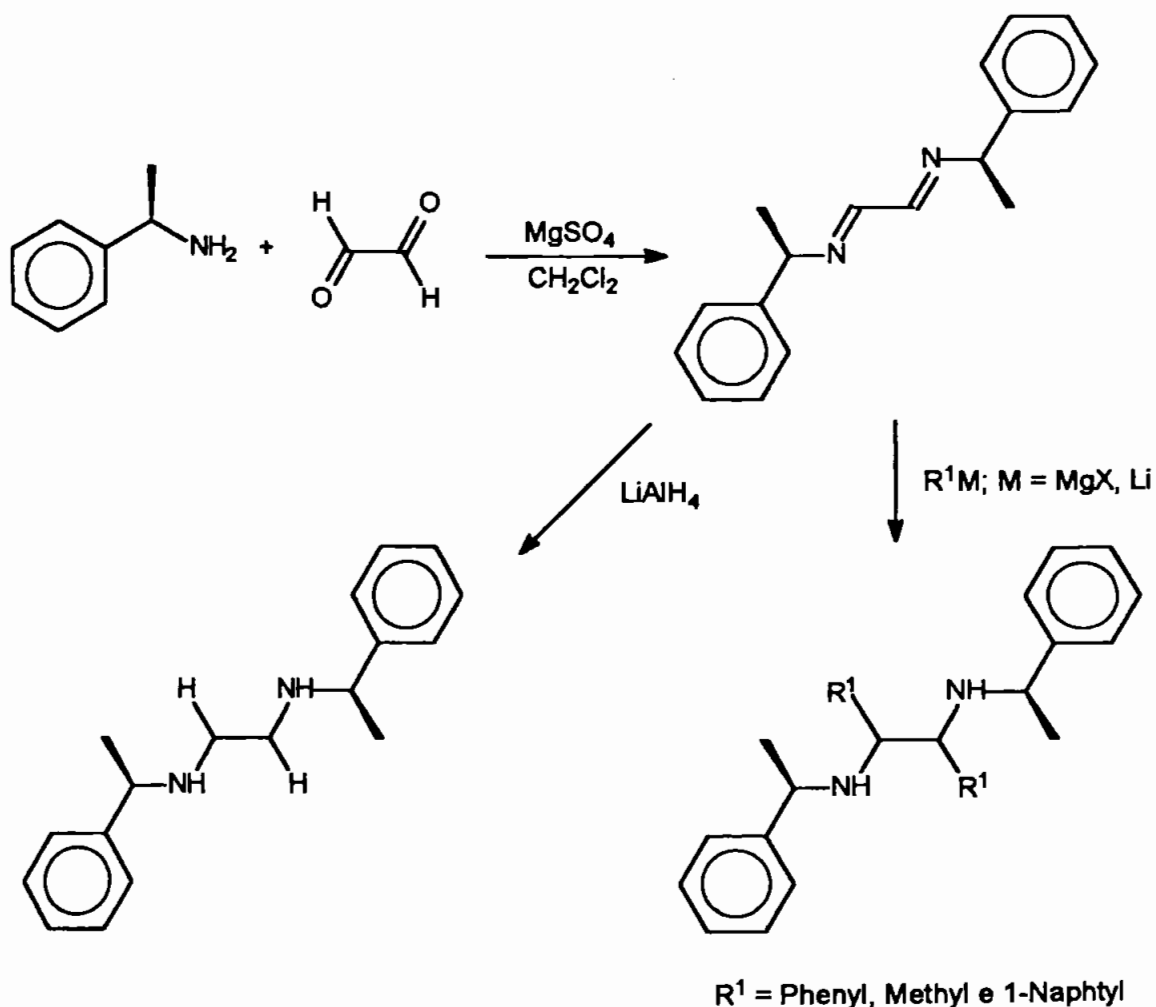
The reaction of *Z*-vinylcyanocuprates, derived from *Z*-vinyl-thienyl and butyl tellurides, with hindered enones were studied. The reactivity of the cuprates generated in different ways, in the presence and in the absence of BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O was investigated (Scheme IV).

### Scheme IV

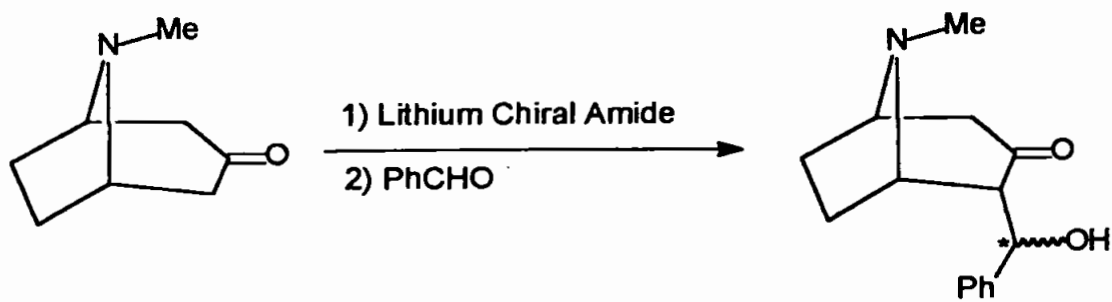
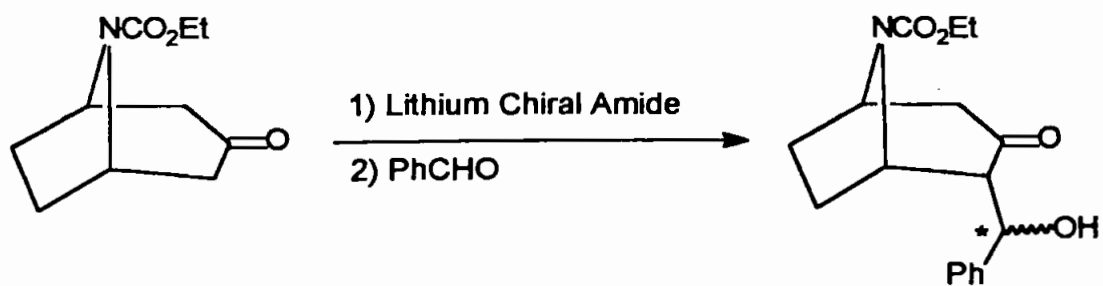
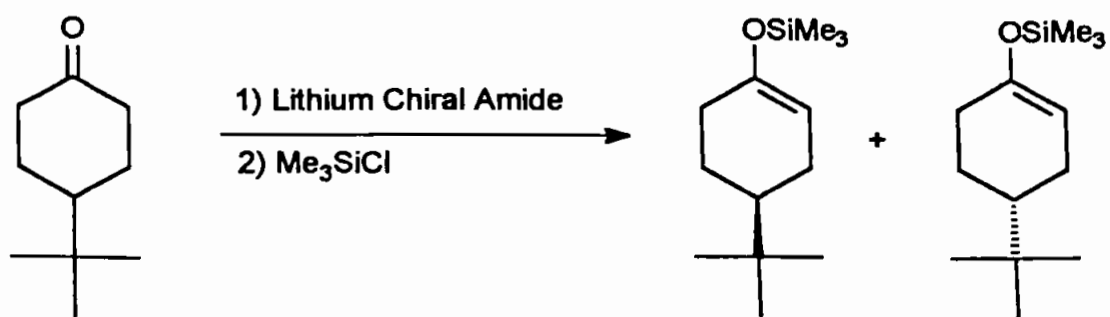


Part of this thesis was developed at the University of Nottingham, under the supervision of Professor Nigel Simpkins. This part of the work dealt with the synthesis of chiral diamines (Scheme v) and their use in the stereoselective functionalization of pro-chiral ketones (Scheme VI). These amines were used in attempted asymmetric 1,4-addition of Z-cyanocuprates to enones (Scheme VII).

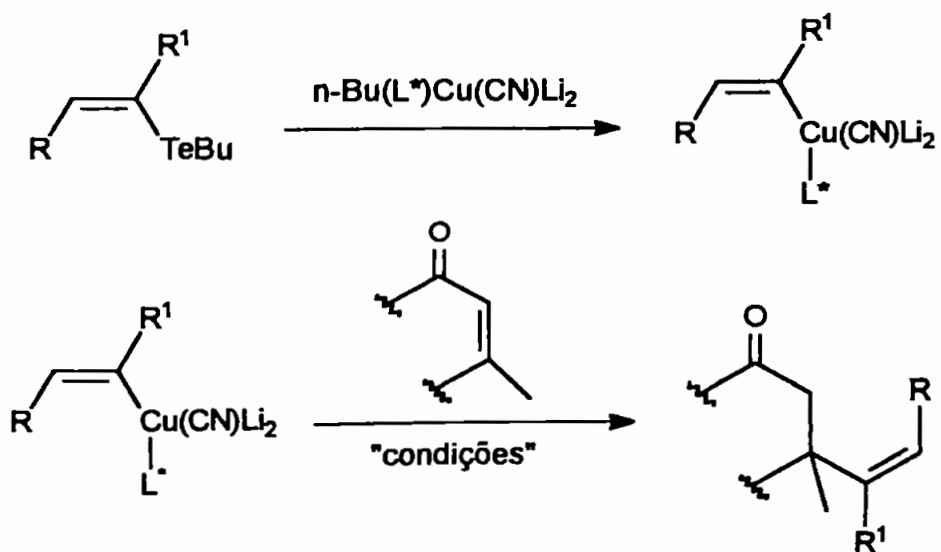
### Scheme v



Scheme VI



Scheme VII



$\text{L}^*$  = Chiral Amines and Diamines



# Índice

## Índice

### Introdução

#### **1 – Sistemas Enediínicos**

- 1.1 – Introdução ..... 18
- 1.2 – Metodologias para obtenção de Sistemas Enediínicos ..... 22

#### **2 – Compostos Orgânicos de Cobre**

- 2.1 - Introdução ..... 27
- 2.2 – Seletividade na transferência de ligantes ..... 29
- 2.3 – Adição a Enonas ..... 30
- 2.4 – Abertura de Epóxidos ..... 32
- 2.5 – Mecanismos propostos para a reação de adição de Cupratos a sistemas conjugados ..... 34
- 2.6 – Reações de organocupratos na presença de aditivos ..... 37

#### **3 – Química Assimétrica de Cupratos**

- 3.1 - Introdução ..... 41
- 3.2 – Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes aquirais a substratos quirais ..... 42
- 3.2.1 – Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas ..... 42
- 3.2.2 – Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a ésteres  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados ..... 44
- 3.2.3 – Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a amidas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas ..... 45
- 3.3 – Adição conjugada enantiosseletiva de reagentes quirais a substratos pró-quirais ..... 47

#### **4 – Compostos Orgânicos de Zinco**

- 4.1 - Introdução ..... 52
- 4.2 – Preparação de compostos orgânicos de zinco por oxidação oxidativa ..... 53

4.3 – Preparação dos compostos orgânicos de zinco pela reação de transmetalção-----	56
4.4 – Reatividade dos compostos orgânicos mistos de zinco e cobre--	59
<b>5 – Amidetos Quirais de Lítio</b>	
5.1- Introdução-----	65
5.2 – Desprotonação de cetonas pró-quirais-----	65
5.3 – Resolução cinética-----	69
5.4 – Efeitos causados por sais nas reações de desprotonação enantiosseletiva de cetonas pró-quirais-----	71

### Discussão dos Resultados

#### **6 – Resultados e Discussão**

6.1 – Introdução-----	74
-----------------------	----

#### **1ª Parte – Preparação dos alquinos, dialquinos e bromo alquinos**

1 - Introdução-----	75
2 – Preparação dos alquinos precursores dos teluretos vinílicos-----	75
3 – Preparação dos dialquinos precursores dos teluroeninos-----	77
4 – Preparação de bromoalquinos-----	78

#### **2ª Parte – Preparação dos Teluretos de Butil Vinila**

1 - Introdução-----	79
2 – Preparação do telureto de bis-estirila-----	79
3 – Preparação dos teluretos de butil vinila-----	80
4 – Preparação dos teluretos enínicos de butila-----	81

### **3ª Parte – Estudo da Reatividade dos Teluretos de Butil Vinila frente a Reações com Bromo Acetilenos na formação de Sistemas Enínicos e Enedínicos**

1 - Introdução	84
2 – Síntese de sistemas enínicos pela reação entre cianocupratos vinílicos, gerados a partir de teluretos vinílicos, e bromoalquinos	86
3 – Síntese de sistemas enediínicos pela reação entre cianocupratos vinílicos, gerados a partir de teluretos vinílicos, e bromoalquinos	93

### **4ª Parte – Estudo da Reatividade dos Teluretos Vinílicos de Butila e Tienila frente a Reações de Adição 1,4 a Enonas e Abertura de Epóxidos**

1 – Introdução	100
2 – Síntese dos teluretos de vinil tienila	102
3 – Estudo da reatividade dos teluretos de vinil tienila e vinil butila frente a reações de transmetalização	106

### **5ª Parte – Estudo Visando a Síntese de Diaminas Quirais Simétricas e Aplicabilidade nas Reações de Desprotonação de Cetonas Pró-quirais.**

1 - Introdução	114
2 – Síntese de diaminas simétricas	116
3 – Aplicação das diaminas quirais como amidetos quirais de lítio na reação de desprotonação estereosseletiva de cetonas pró-quirais e bicíclicas	120

### **6ª Parte: Estudo da Estereosseletividade das Aminas e Diaminas Quirais como Ligantes na Química Assimétrica de Cupratos.**

1 - Introdução	130
2 - Síntese de aminas quirais simétricas	133
3- Estudo na reatividade de teluretos vinílico em química assimétrica de cupratos	134

### **Conclusão**

<b>Conclusão</b>	<b>141</b>
------------------	------------

<b>7 – Procedimentos Experimentais e Dados Espectroscópicos</b>	
7.1 – Introdução	143
7.2 – Preparação dos compostos acetilênicos	144
7.2.1 – Preparação da N-propargil morfolina	144
7.2.2 - Preparação do 2-penten-4-in-1-ol	145
7.2.3 – Preparação dos éteres tetraidropiranos	146
7.2.4 - Preparação do 1,4-difenil-1,3-butadiino e 1,6-dimorfolino-2,4-hexadiino	146
7.2.5 - Preparação de 2,4-hexadiino	147
7.3 - Preparação de haloalquinos	148
7.3.1 - Obtenção do bromo fenil	148
7.3.2 - Obtenção do 1-bromo heptino	148
7.2.4 - Obtenção do 2-(3-bromo-2-propiniloxi)tetrahidro-2H-pirano	149
7.4 - Preparação dos teluretos vinílicos e seus respectivos materiais de partida	150
7.4.1 - Preparação do ditelureto de dibutila	150
7.4.2 - Preparação dos teluretos vinílicos de butila	150
7.4.3 - Preparação do 1-iodo-1-hexino	153
7.4.4 - Preparação do 2-metil-3,5-decadiino-2-ol	153
7.4.5 - Preparação do telureto enínico (145)	154
7.4.6 - Proteção de álcoois como éter de silício	155
7.4.7 - Obtenção do ditelureto de ditienila	156
7.4.8 - Obtenção dos teluretos de vinil-tienila	156
7.5 - Reações de transmetalização entre teluretos de vinil butila e cianocupratos de ordem superior	160

7.5.1 - Preparação do cuprato vinílico de ordem superior e posterior captura por haloalquino, usados na preparação dos sistemas enínicos e enediínicos	160
7.5.2 - Reação de transmetalção entre o telureto de vinil-tienila e dibutilcianocupratos de ordem inferior	168
7.5.3 - Reação de transmetalção entre os teluretos de vinil butila e 2-tienil-butilcianocuprato de lítio de ordem superior	169
7.6 - Síntese de aminas quirais simétricas	175
7.6.1 - Preparação da imina quiral	175
7.6.2 - Preparação da Amina Quiral Simétrica	176
7.6.3 - Preparação do respectivo Sal da Amina Quiral	176
7.7 - Preparação das diaminas quirais simétricas	177
7.7.1 - Preparação da <i>N-N'</i> -bis-[( <i>R</i> )-1-feniletil]-1,2-etano-diimina	177
7.7.2 - Preparação da <i>N-N'</i> -bis-[( <i>R</i> )-1-feniletil]-1,2-etileno-diamina	178
7.7.3 - Preparação da <i>N-N''</i> - bis-[( <i>R</i> )-1-feniletil]-1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -difeniletilenodiamina	179
7.7.4 - <i>N-N''</i> -bis-[( <i>R</i> )-1-feniletil]-1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -butanodiamina	180
7.7.5 - Preparação da <i>N-N''</i> - bis-[( <i>R</i> )-1-feniletil]-1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -Di-(1-naftil) etilenodiamina	181
7.8 - Estudo da estereosseletividade dos amidetos quirais de lítio nas reações de desprotonação de cetonas pró-quirais	182
7.8.1 - Preparação da 4- <i>tert</i> -butil-1-trimetilsililoxiciclohex-1-eno usando amidetos quirais monolitiados	182
7.8.2 - Preparação da 4- <i>tert</i> -butil-1-trimetilsililoxiciclohex-1-eno usando amidetos quirais dilitiados	184
7.8.3 - Preparação da 4- <i>tert</i> -butil-1-trimetilsililoxiciclohex-1-eno usando amidetos quirais monolitiados na presença de LiCl	185
7.8.4 - Preparação da 4- <i>tert</i> -butil-1-trimetilsililoxiciclohex-1-eno usando amidetos quirais dilitiados, na presença de LiCl	186
7.8.5 - Reação de desprotonação estereosseletiva das cetonas,	

na obtenção dos sistemas bicíclicos-----	187
7.8.5.a - Usando amidetos quirais monolitiados-----	187
7.8.5.b - Usando amidetos quirais dilitiados-----	188
7.9- Estudo da reatividade de teluretos vinílico em química assimétrica de cupratos-----	189
7.9.1 - Reação de Adição de Cupratos Vinílicos a Enonas $\alpha$ - $\beta$ - insaturadas na presença de Amidetos Quirais-----	189
Método A-----	191
Método B-----	191
<b>8 – Dados Espectroscópicos</b>	
8 - Dados Espectroscópicos-----	193
<b>9 - Referências Bibliográficas</b>	
8 – Referências Bibliográficas-----	252

# **1 - Sistemas Enediínicos**



# **1 - SISTEMAS ENEDIÍNICOS**

## **1.1 - Introdução.**

Os estudos sobre sistemas enediínicos começaram a ser realizados na década de 80 após coleta de solo perto de uma auto-estrada no estado do Texas. O estudo desta amostra identificou uma bactéria da família das Micronospora Calichenospora. A cultura destas bactérias em laboratório produziu, junto com uma série de outros compostos, uma substância principal que foi nomeada mais tarde de Calicheamicina.

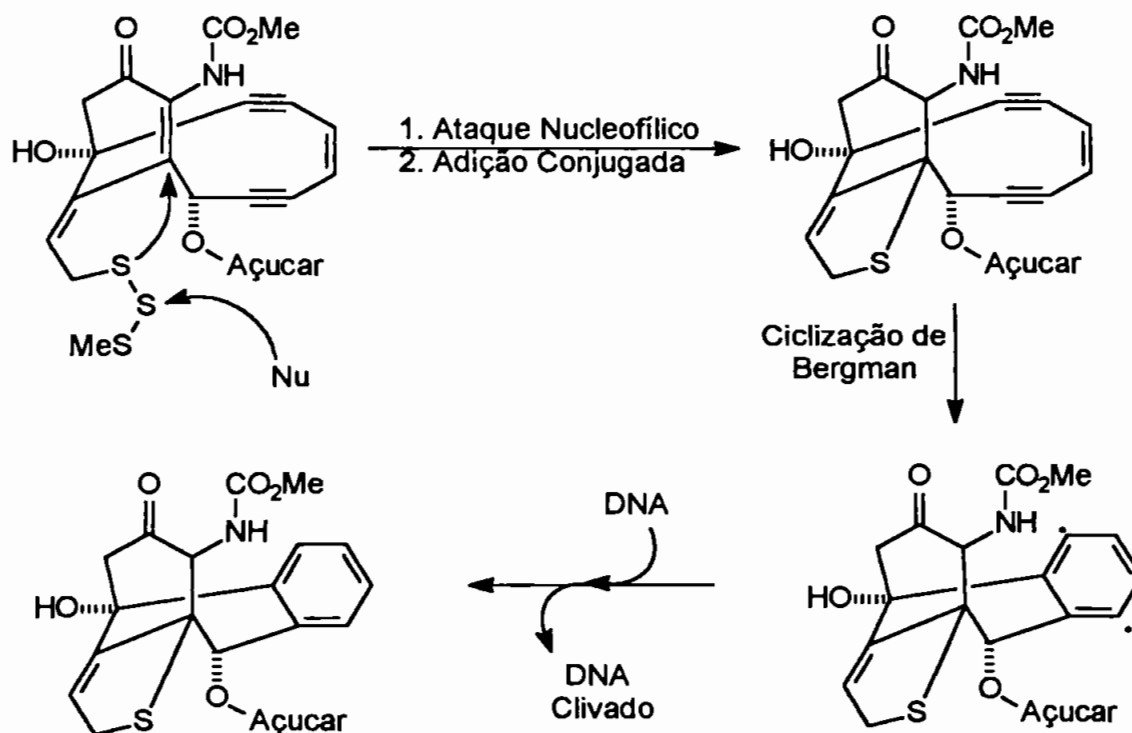
Investigações mais apuradas demonstraram que as Calicheamicinas são potencialmente eficazes no combate a tumores celulares<sup>1</sup>, agindo como pró-drogas naturais, isto é, passam por um estado de ativação antes de exporem sua atividade biológica.

O grande interesse por esta nova classe de compostos levou ao estudo e elucidação de sua estrutura, bem como seu mecanismo de ação. As Calicheamicinas possuem uma estrutura que exhibe três principais características: (1) segmento enediínico (chamado de dispositivo molecular), (2) grupamento trissulfeto (dispositivo de disparo) e (3) a cadeia oligossacarídica (grupo de saída).

O mecanismo de ação desta classe de compostos envolve: (1) ativação inicial por um ataque nucleofílico ao trissulfeto (grupamento de disparo), (2) adição conjugada intramolecular do íon tiolato formado à enona para a formação do anel tensionado de dez membros que após (3) cicloaromatização de Bergman<sup>2</sup>, ocorre a formação do diradical altamente reativo, que ataca o DNA e causa a morte da célula (Esquema 1)<sup>3</sup>.

O sistema enediínico presente na Calicheamicina diminui a energia de ativação na formação do diradical pela formação de um anel estável de dez membros e pela formação da ligação dupla na configuração certa para que ocorra o ataque do trissulfeto à enona.

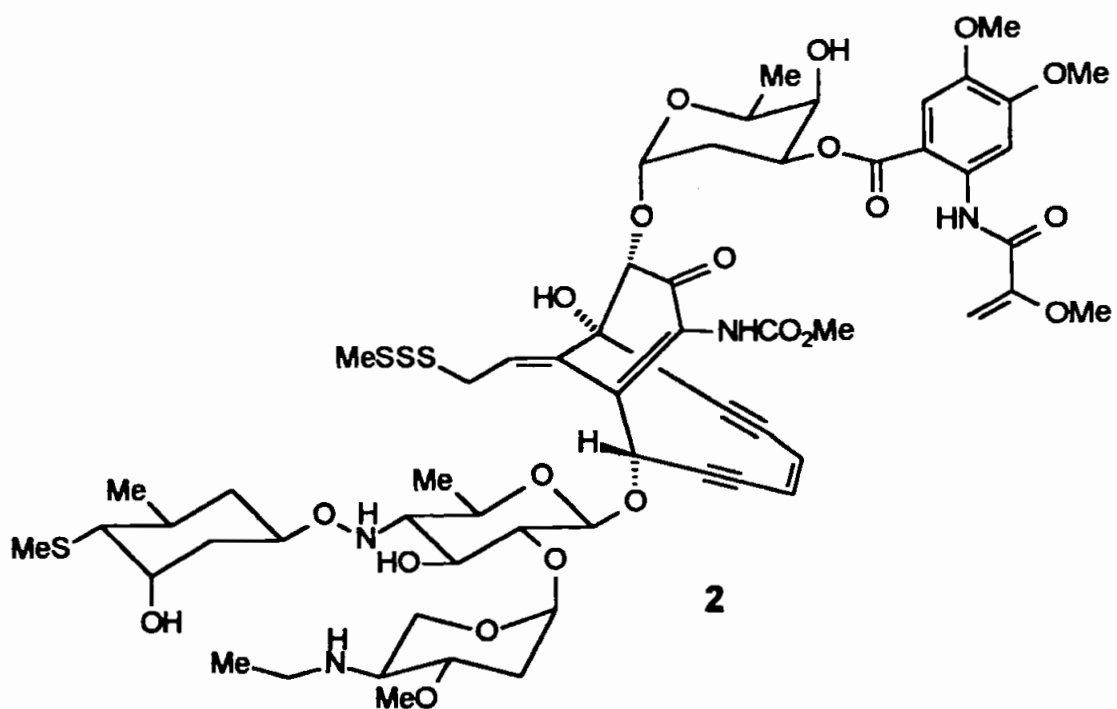
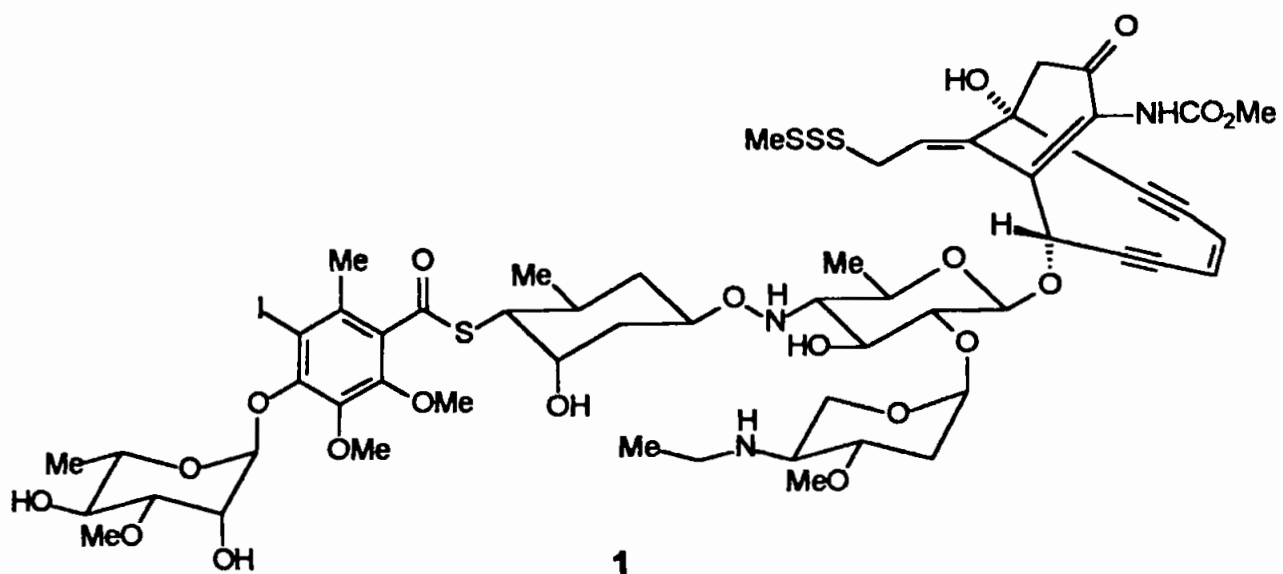
Esquema 1. Mecanismo de clivagem do DNA pela calicheamicina (1).

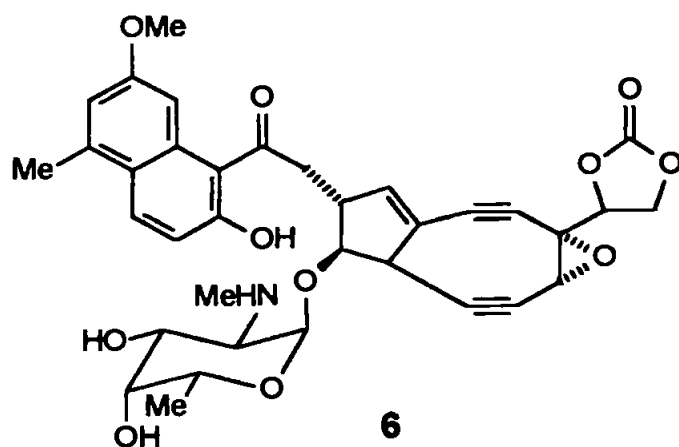
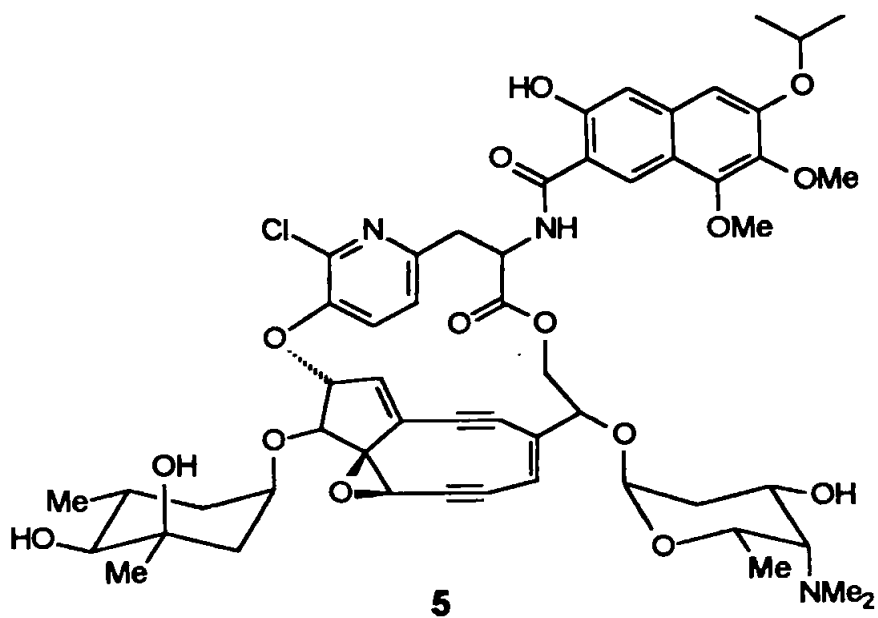
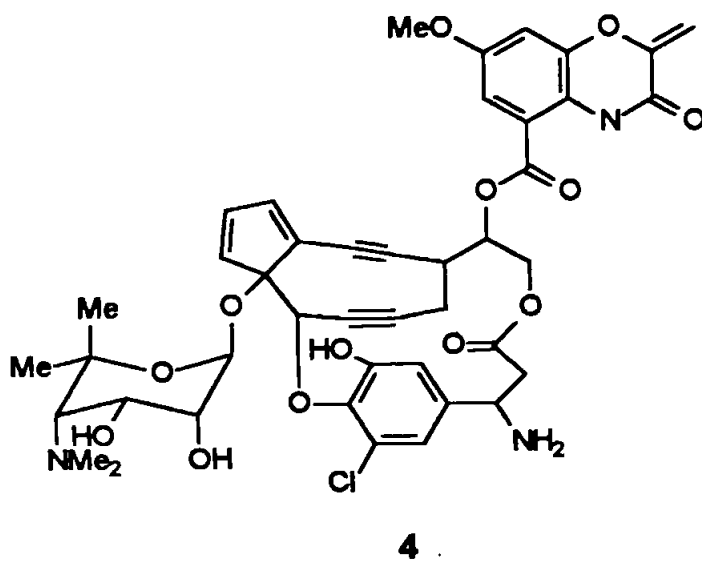
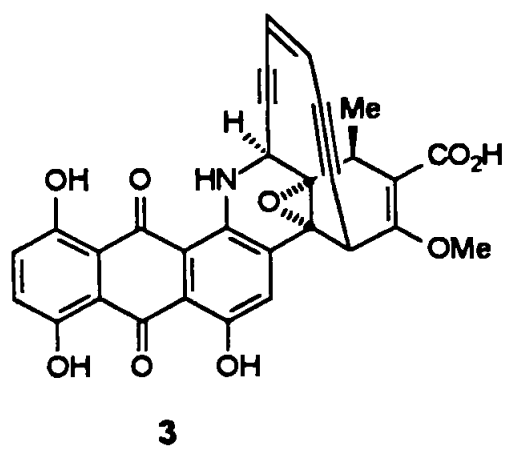


A arquitetura molecular da Calicheamicina e sua atividade biológica, bem como o seu mecanismo de ação fez com que um grande número de pesquisadores passassem a se interessar por sua síntese e pelo estudo de sua atividade.

A característica estrutural comum dessa família consiste em sistemas insaturados conjugados constituídos de 2 ligações triplas conjugadas a uma ligação dupla com estereoquímica Z, chamados de antibióticos antitumorais enediínicos<sup>1</sup>. Esta classe de compostos inclui as calicheamicinas<sup>4</sup> (1), mencionada acima, Esperamicinas<sup>5</sup> (2), Dinemicina A<sup>6</sup> (3), C-1027 Cromófora<sup>7</sup> (4), Kedardicina<sup>8,9</sup> (5) e a Neocarzinostatina Cromófora<sup>10</sup> (6). O composto 6 apesar de não apresentar um sistema Z enediínico, se inclui nesta família por apresentar um mecanismo de ação similar ao dos outros sistemas (Esquema 2).

## Esquema 2





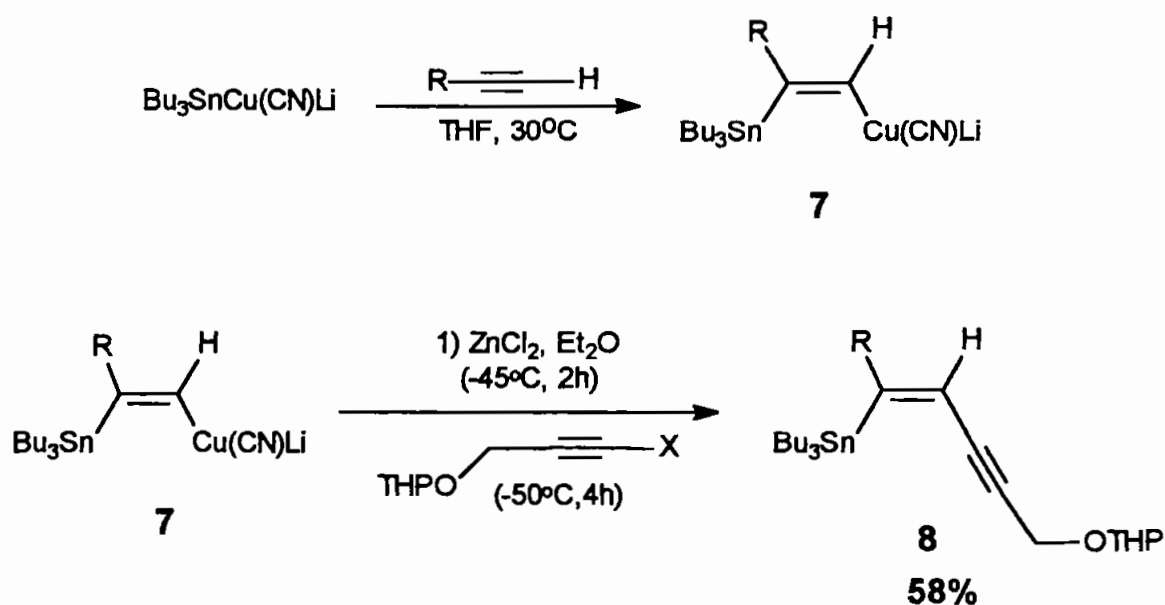
## 1.2 - Metodologias para obtenção de sistemas enediínicos

Em vista da importância dos antibióticos enediínicos, vários métodos de preparação desses sistemas foram desenvolvidos nos últimos anos. A seguir resumimos alguns dos métodos descritos na literatura que levam a formação dos mesmos, destacando aqueles que usam uma abordagem semelhante a que usaremos neste trabalho.

### 1.2.1 - Estanilação de alquinos terminais ou dissustituídos seguido de acoplamento com haloacetilenos<sup>11</sup>

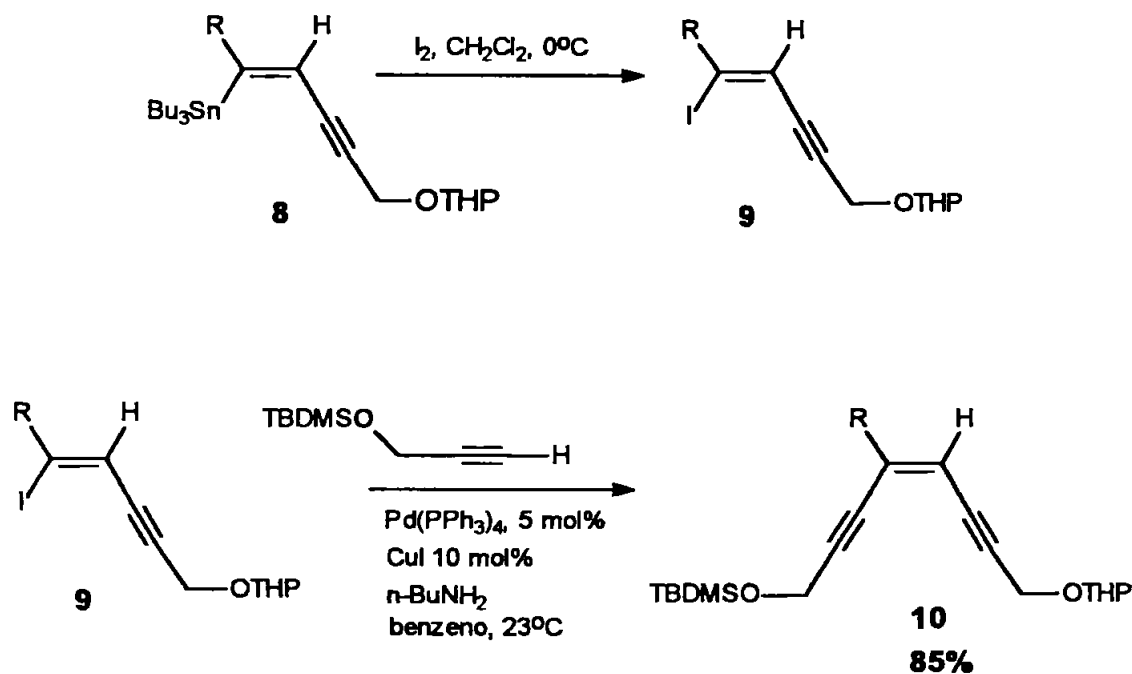
Alquinos terminais após reagirem com o estanilcuprato levam a formação do estanilvinilcuprato correspondente **7**, que por tratamento "*in situ*" com 1-haloalquinos e em presença de ZnCl<sub>2</sub> (1M, em éter) levou ao estanil-enino **8** em elevada estereo e regioseletividade *syn* (Esquema 3)<sup>11</sup>.

Esquema 3



O composto **9** foi obtido pela reação de iododestanição de **8**. Posterior reação de acoplamento do composto **9** com alquinos terminais catalisada por Pd (0) levou ao sistema enediínico **10** (Esquema 4).

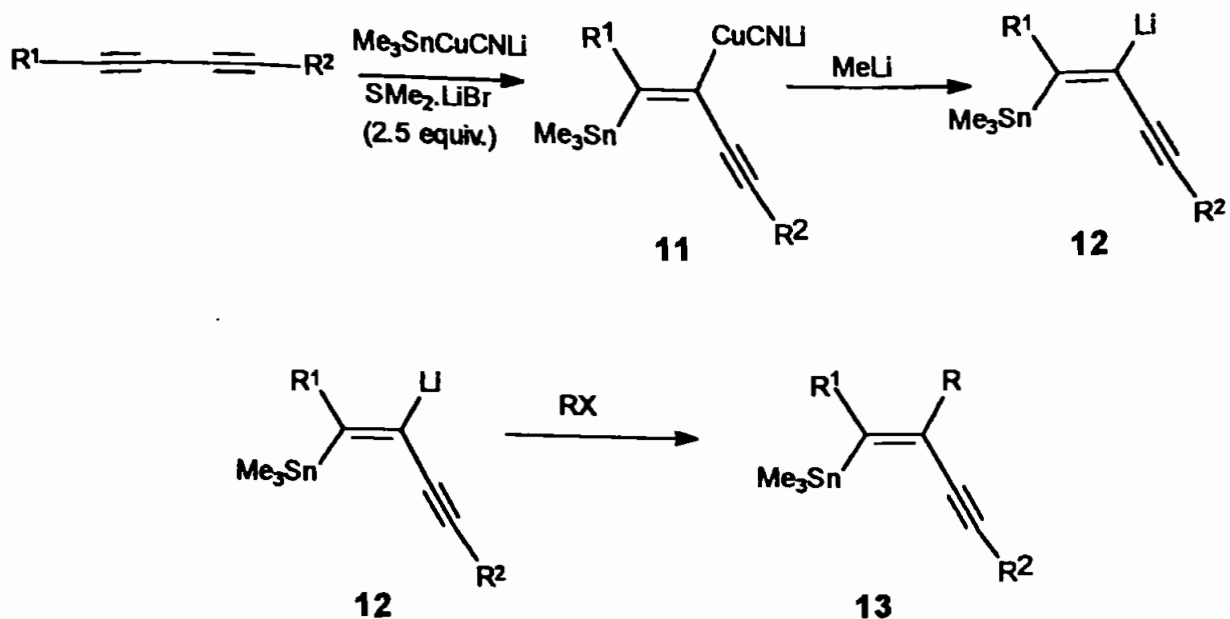
Esquema 4



### 1.2.2 - Síntese estereosseletiva de enediinos di-, tri-, e tetrassubstituídos a partir de (E)- bis (trimetilestanil) enino<sup>12</sup>.

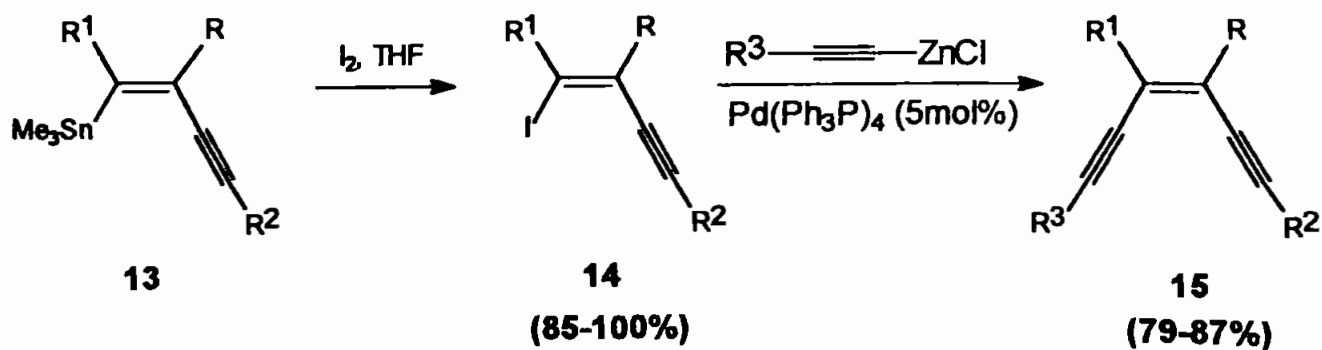
A reação de diacetilenos preparados por método descrito na literatura<sup>13</sup>, com (trimetil-estaniil)-cobre ocorre de maneira química e regioseletiva na formação do enino correspondente (E)-bis-(trimetil-estaniil) **11**. Reação de transmetalacão do composto **11** com metil lítio, levou ao reagente eninil-lítio correspondente **12**, que foi capturado por haleto de alquila na formação do estanilenino **13** (Esquema 5)<sup>12</sup>.

### Esquema 5



O composto **13**, quando tratado com uma solução de iodo em THF a  $0^\circ\text{C}$  leva ao iodeto enínico **14**, que em presença de  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (5mol%) e acetilato de zinco (preparado pela reação entre acetilato de lítio e cloreto de zinco anidro), levou ao composto enediínico (**15**) de configuração *Z* (Esquema 6).

### Esquema 6



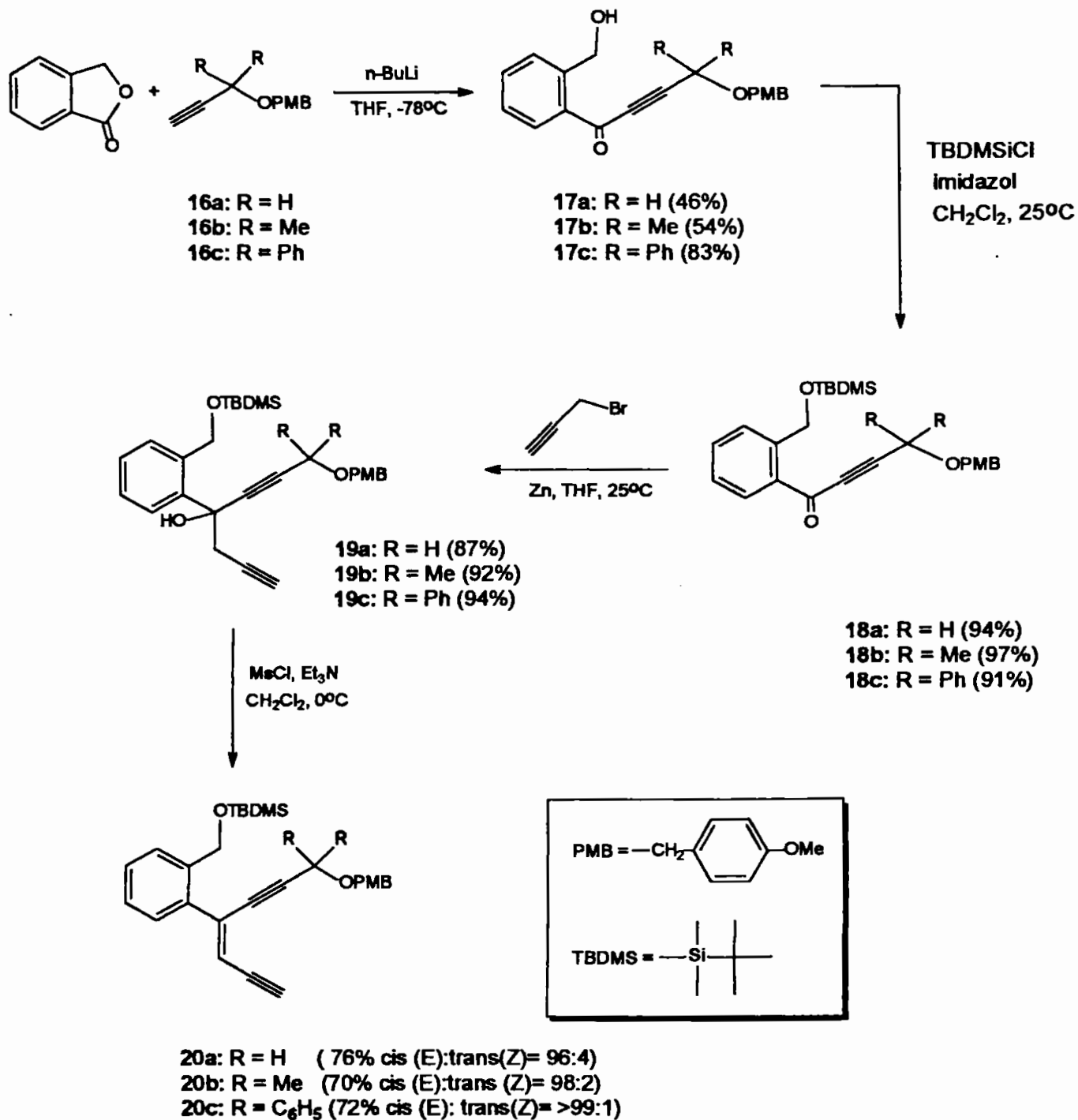
### 1.2.3 - Síntese de enediinos conjugados acíclicos via eliminação de um álcool terciário<sup>14</sup>.

A eliminação de um álcool terciário do tipo **19.a-c**, ocorre via eliminação antiperiplanar e o estado de transição da eliminação do álcool terciário **19.a-c** depende de algumas interações gauche entre os grupos fenila e etinila presentes na molécula. Partindo-se destas considerações, foi estudado o possível produto da eliminação do composto **19.a-c**, mudando-se os grupamentos R presentes na molécula, a fim de se obter predominantemente o isômero (E) cis-enediínico **20.a-c**.

Tratamento de 3-(4-metoxibenziloxi) propino<sup>15</sup> **16.a-c** com n-butil lítio, seguido por reação com ftalida leva ao produto **17.a-c**. As hidroxilas dos compostos **17.a-c** foram protegidas com cloreto de terc-butildimetilsilano (TBDMSCI), levando a **18.a-c**. Estes compostos foram condensados com brometo de propargila para a obtenção dos álcoois terciários **19.a-c**, respectivamente. Após tratamento dos compostos **19.a-c** com cloreto de mesila e trietilamina, foram obtidos os compostos enediínicos **20.a-c** de configuração E (Esquema 7).



## Esquema 7



## **2 - Compostos Orgânicos de Cobre**

## **2- COMPOSTOS ORGÂNICOS DE COBRE**

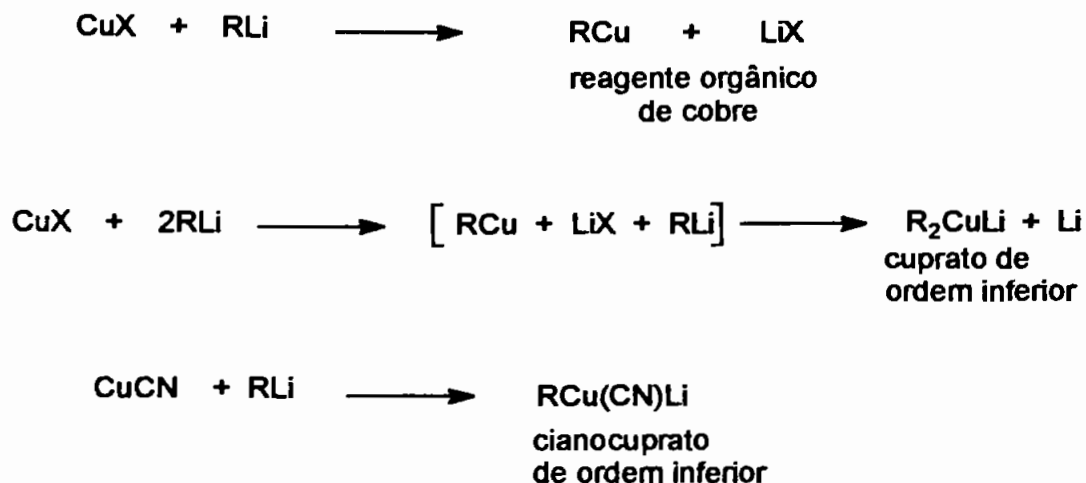
### **2.1 – Introdução**

Os derivados orgânicos de cobre encontram-se entre os mais utilizados em química orgânica sintética<sup>16</sup>.

Os mesmos são responsáveis por inúmeras transformações que levam a formação de ligações carbono-carbono. Entre essas transformações podemos citar reações de substituição em centros primários, secundários, terciários, vinílicos, arílicos, acetilênicos, abertura de epóxidos, adições conjugadas à aceptores de Michael e substituições tipo  $S_N2'$  em sistemas alílicos e propargílicos.

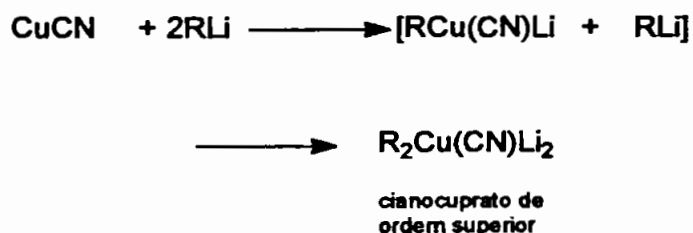
Reagentes orgânicos de lítio ou magnésio (Grignard) reagem com haletos de cobre (I) na formação de reagentes neutros de cobre (RCu) ou a sais monoaniônicos de cobre (I), chamados de "cupratos de ordem inferior"<sup>17</sup>. O uso de CuCN como fonte de cobre (I) na formação da espécie de ordem inferior oferece algumas vantagens em relação aos haletos de cobre. Apenas 1 equivalente do reagente do organo lítio é necessário para formação da espécie de ordem inferior, já que o grupo ciano atua como ligante por si só, não havendo a necessidade do uso de 2 equivalentes do reagente de lítio utilizados nas reações envolvendo haletos de cobre (Esquema 8).

### Esquema 8



Compostos orgânicos de cobre podem ser preparados pela adição de 2 equivalentes de um composto orgânico de lítio ao CuCN. O composto assim formado foi chamado de "cuprato de ordem superior"<sup>18</sup>(Esquema 9).

### Esquema 9



O nome "cianocupratos de ordem superior" serve não somente para diferenciar essas espécies dos reagentes neutros orgânicos de cobre e dos cupratos de ordem inferior, mas também para salientar a maior reatividade destes frente a uma série de substratos, tais como enonas e epóxidos.

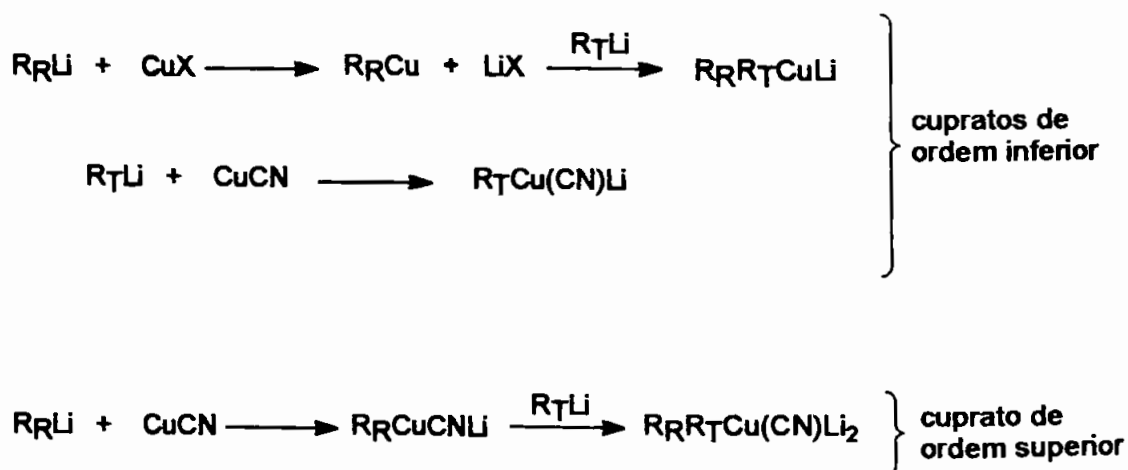
## 2.2 - Seletividade na transferência de ligantes.

A maioria das reações envolvendo reagentes orgânicos de cobre consomem apenas um dos grupamentos R pertencente ao complexo de cobre, enquanto que o outro ligante residual tende a ser hidrolisado na extração, contribuindo para que o processo seja pouco atrativo.

Com o intuito de solucionar esse problema, foram desenvolvidos ligantes residuais ( $R_R$ ) que permanecem ligados ao cobre, enquanto que ligantes transferíveis ( $R_T$ ) são transferidos seletivamente<sup>17</sup>. Dessa maneira evita-se que ligantes sejam perdidos.

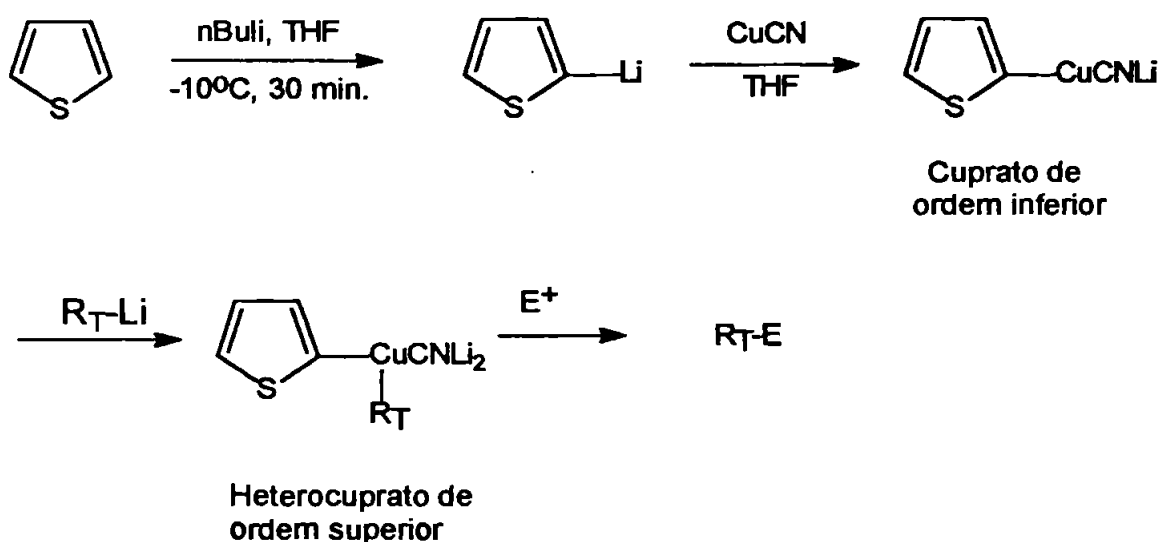
Os ligantes residuais ( $R_R$ ) mais utilizados são acetilenos metalados ou ânions de compostos heteroaromáticos, que através da ligação de retrodoação ao átomo de cobre, permanecem fortemente ligados ao metal. O grupo ciano, presente tanto nos cianocupratos de ordem superior como nos de ordem inferior, também se comporta como  $R_R$ , e essa é uma das razões pelas quais o uso de  $CuCN$  é vantajoso em relação ao uso de haletos de cobre na formação dos reagentes orgânicos de cobre (Esquema 10).

Esquema 10



Lipshutz e colaboradores propuseram o uso de 2-lítio-tiofeno (2-tienila) como ligante não transferível em cupratos de ordem superior<sup>19</sup>. Esse ligante supera todos os demais previamente usados [pentinil<sup>20</sup>, terc-butóxi<sup>21</sup>, (3-metil-3-metóxibutinil)<sup>22</sup>, terc-butiletinil<sup>23</sup>], devido ao seu preço e por ser formado quantitativamente por metalação do tiofeno por n-butil lítio em THF ou éter etílico<sup>24</sup>. A adição do ânion 2-tienila à uma suspensão de CuCN em um solvente etéreo, fornece uma solução homogênea do cuprato de ordem inferior (2-Th)Cu(CN)Li, que ao ser tratado com um equivalente de R<sub>T</sub>Li, dá origem ao cuprato misto R<sub>T</sub>-Cu(2-Th)(CN)Li<sub>2</sub>. Esse cianocuprato de ordem superior misto reage com eletrófilos, liberando seletivamente o grupo R<sub>T</sub> (Esquema 11).

Esquema 11.



### 2.3 - Adição a enonas.

Adição conjugada de reagentes organometálicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (adição de Michael), promovida por sais de Cu (I) é uma reação importante na formação de novas ligações carbono-carbono.

Algumas variáveis devem ser consideradas ao se efetuar uma reação de Michael. A escolha do reagente de cobre é uma delas, já que estes apresentam reatividades diferentes e podem fornecer subprodutos

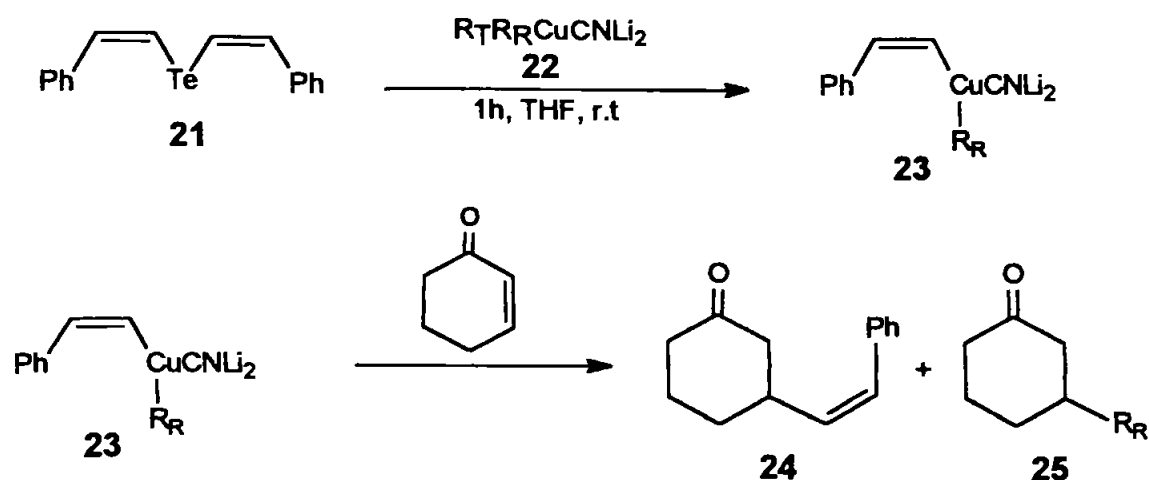
indesejáveis ao final da reação, tais como produtos de adição 1,2. A escolha de um determinado aditivo, compatível com o cuprato em questão, também pode ser decisivo no aumento da reatividade ou na estabilização do cuprato<sup>17</sup>.

Cupratos de ordem inferior são geralmente escolhidos para realizar adições-1,4 a enonas<sup>17</sup>. Entretanto, quando o substrato possui uma estrutura que dificulte sua reação de Michael com esses cupratos, os reagentes de ordem superior quase sempre aparecem como a melhor alternativa a ser seguida<sup>24</sup>, por serem mais reativos que seus análogos "inferiores", e por serem capazes de reagir com enonas  $\beta,\beta$ -dissubstituídas em THF, e fornecer altos rendimentos da cetona alquilada<sup>25</sup>.

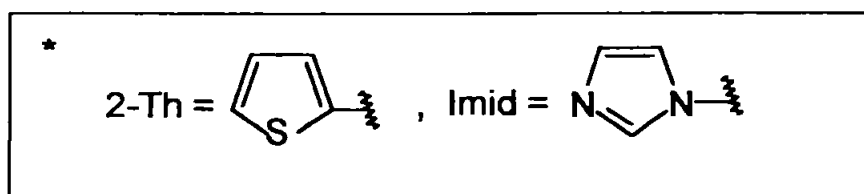
Um estudo interessante foi realizado por nosso grupo sobre a reatividade de cianocupratos vinílicos de ordem superior do tipo **23** frente a reações com enonas, levando aos produtos de adição 1,4 **24** e **25**. O cianocuprato vinílico **23** foi obtido pela reação de transmetalização entre o telureto de bis estirila **21** e cianocupratos de ordem superior **22** (Esquema 12).

Pelo estudo mencionado acima, foi observado que os grupos metila, 2-tienila e imidazoila são os melhores  $R_R$  para a reação de Michael<sup>26</sup>. O cuprato misto contendo o grupo metila como  $R_R$  sempre fornece o produto de adição 1,4 (**24**) em altos rendimentos, embora algumas vezes tenha sido observada a transferência de  $R_R$  ao substrato na formação de **25**. Entretanto os cupratos mistos contendo os ligante 2-tienila ou imidazoila apresentaram-se bem mais seletivos, não levando a transferência de  $R_R$ . Porém o uso de  $Bu_2CuCNLi_2$  levou a formação do produto **25** em 23 % de rendimento (Esquema 12)

## Esquema 12



$R_T$	$R_R$	Produto 24	Produto 25
n-Bu	2-Th <sup>*</sup>	82%	-
n-Bu	Imid <sup>*</sup>	88%	-
Me	Me	90%	traços
n-Bu	n-Bu	75%	23%

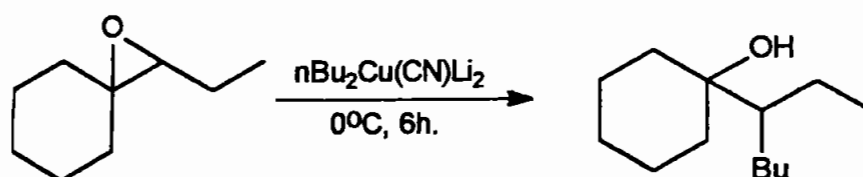


### 2.4 - Abertura de epóxidos.

Embora cupratos de ordem inferior sejam reagentes eficientes na reação de abertura de epóxidos<sup>17</sup>, a mesma efetuada com cianocupratos de ordem superior costuma fornecer produtos em maior rendimento sob condições mais suaves<sup>27</sup>. Geralmente a reação ocorre no carbono menos substituído do epóxido, sendo, dessa maneira, possível prever a regioquímica do produto final (Equação 1).



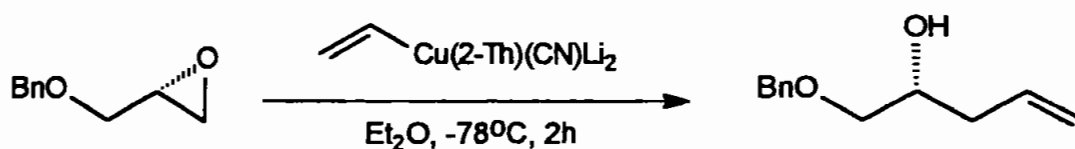
Equação 1



O grupo metila é um  $R_R$  bastante deficiente, sendo transferido preferencialmente quando o cuprato contém os grupos fenila ou vinila<sup>25</sup>. O grupo fenila, por sua vez, apresenta uma tendência a atuar como  $R_R$ .

O uso do ligante 2-tienila soluciona os problemas de falta de seletividade dos grupos metila e fenila como  $R_R$ . Quando 2-tienila é usado como  $R_R$ , observa-se exclusiva abertura de epóxido por parte do ligante  $R_T$  (Equação 2).

Equação 2



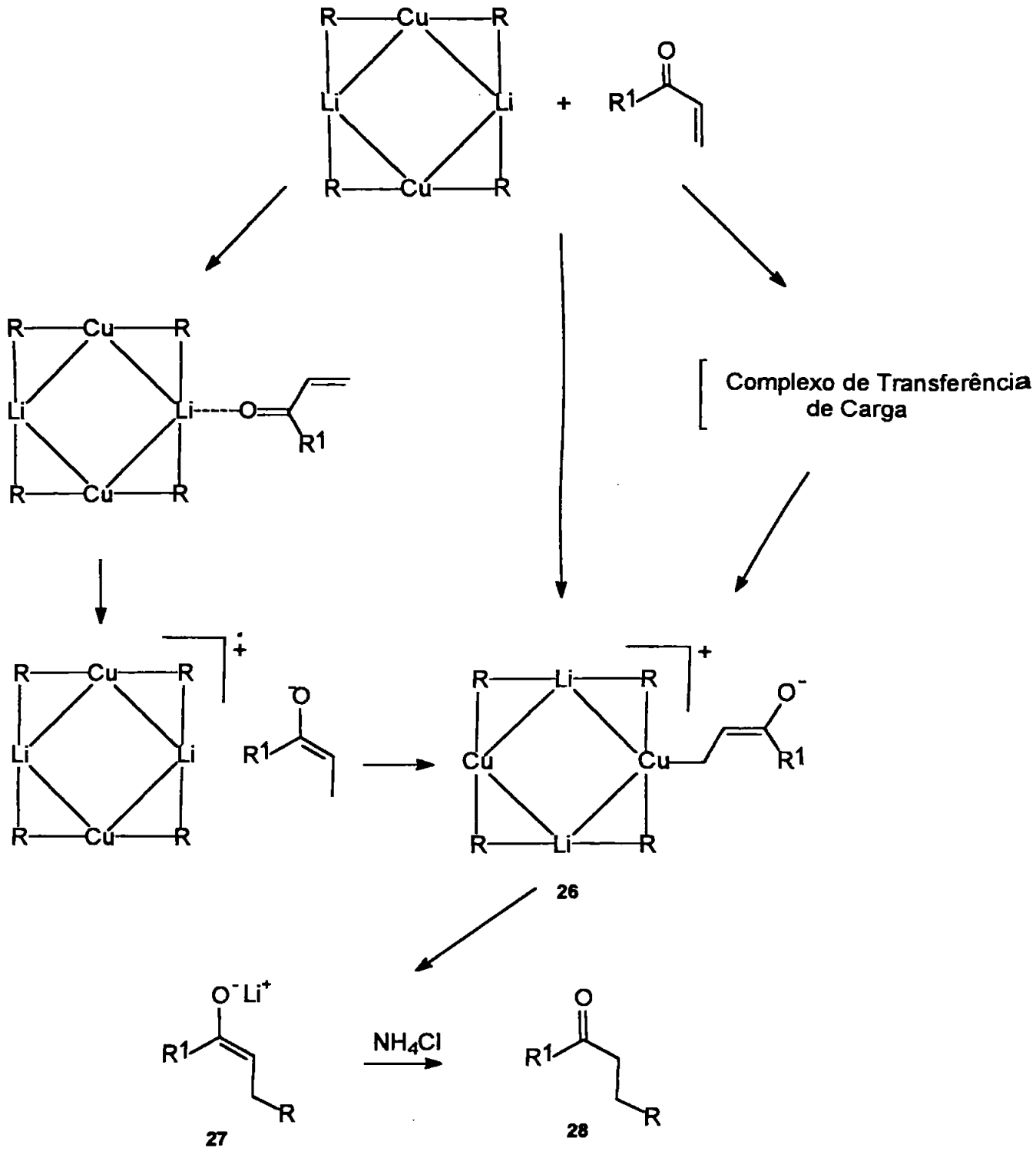
## 2.5 - Mecanismos propostos para a reação de adição de cupratos a sistemas conjugados.

Vários estudos mecanísticos foram propostos nas últimas décadas, porém a maior parte baseia-se nas reações dos cupratos do tipo  $R_2CuLi$  e a presença de aditivos ( $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $Me_3SiCl$ ) normalmente usados neste tipo de reação, dificulta ainda mais estes estudos.

Um dos mecanismos propostos envolve primeiramente a aproximação do cuprato à enona para que ocorra a transferência de um elétron do cuprato à enona (ou enolato), seguida pela formação de uma ligação cobre-carbono do tipo **26**, onde o cobre passa de  $Cu^I \rightarrow Cu^{III}$ , ou seja, sofre uma adição oxidativa. A eliminação redutiva ( $Cu^{III} \rightarrow Cu^I$ ) do complexo **26** pela transferência de um de seus ligantes a posição  $\beta$  da enona, leva a formação do enolato **27**, que após hidrólise forma o produto de adição 1,4 (**28**) (Esquema 13).

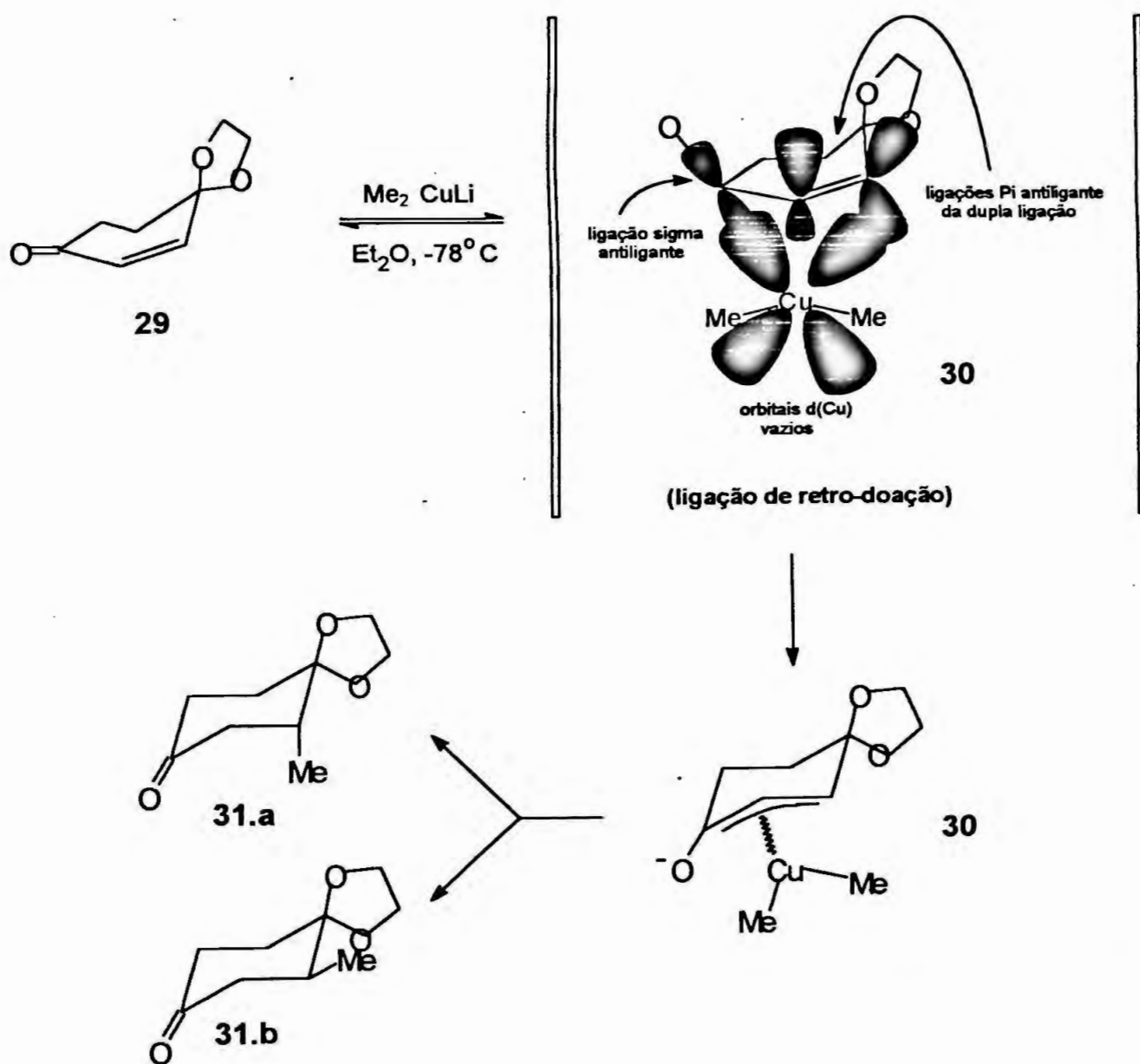
Dados cinéticos desta reação evidenciam a existência de um equilíbrio intermolecular entre a enona e o intermediário de  $Cu(III)$ , fazendo com que ocorra a aproximação do cobre ao carbono  $\beta$  do enolato e do lítio ao oxigênio carbonílico, favorecendo a formação exclusiva do produto de adição 1,4 (Esquema 13)<sup>28</sup>.

Esquema 13



Estudos espectroscópicos da reação entre cupratos de ordem inferior e a enona **29**, sugerem o mecanismo que envolve a aproximação do tipo **30**, entre os orbitais  $d$  do metal e os orbitais  $p$  antiligantes da enona (Esquema 14). Após a formação da ligação  $\rho\pi^*-d\pi^*$  (adição oxidativa) e consequentemente eliminação redutiva do cobre, ocorre a formação do produto de adição 1,4 (**31.a** ou **31.b**)<sup>29</sup>.

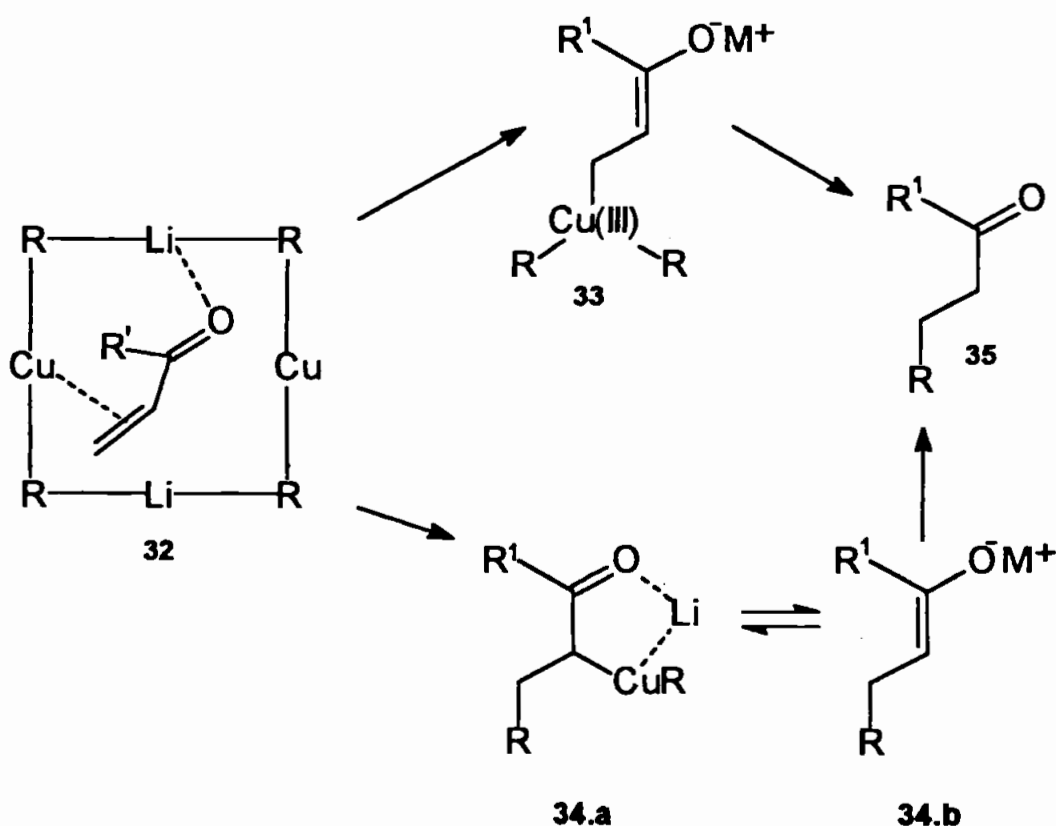
Esquema 14



Outra proposta mecanística para a reação de adição conjugada de cupratos de lítio a cetonas ou ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados envolve inicialmente a aproximação do Cu(I) à olefina e do lítio ao oxigênio, para que ocorra a formação do complexo **32** estável a baixas temperaturas.

Solventes e ligantes pouco eletrodoadores favorecem a formação do complexo **32**. Porém, o aumento da temperatura leva a formação do complexo de Cu(III) **33**, que após hidrólise leva ao composto **35**. O complexo **33** leva a formação do aduto **34**, desde que ocorra (antes da hidrólise) uma rápida migração, do cobre ao oxigênio (**34.a**  $\rightarrow$  **34.b**, onde  $M = \text{CuR}$ ) (Esquema 15)<sup>30</sup>.

Esquema 15



## 2.6 - Reações de reagentes orgânicos de cobre na presença de aditivos

Compostos contendo fósforo (por exemplo, fosfinas e fosfitos) têm sido utilizados nas reações de cupratos de ordem inferior para solubilizar e estabilizar ligantes do sal de Cu(I), aumentando a velocidade da reação. A

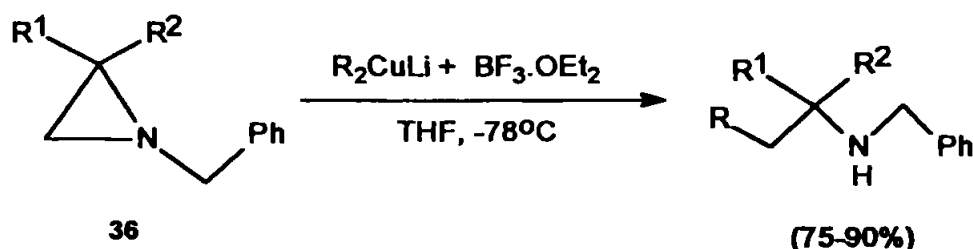
aparente compatibilidade de espécies eletrofílicas, tais como,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  e  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  com cupratos de Gilman ( $\text{R}_n\text{CuX}_{n-1}$ , onde X = haleto e n = número de equivalentes do contra íon) aumenta significativamente a importância destes aditivos.

Reações de substituição de cupratos de ordem inferior na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a baixas temperaturas mostram-se bastante efetivas na abertura de compostos cíclicos contendo nitrogênio e oxigênio.

Por exemplo, a abertura do óxido do cicloexeno pelo cuprato de dipentil lítio na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , processa-se em 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  com rendimento de 92%<sup>31</sup>. Entretanto, homo ou heterocupratos de lítio na ausência de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  necessitam altas temperaturas e um longo período de reação.

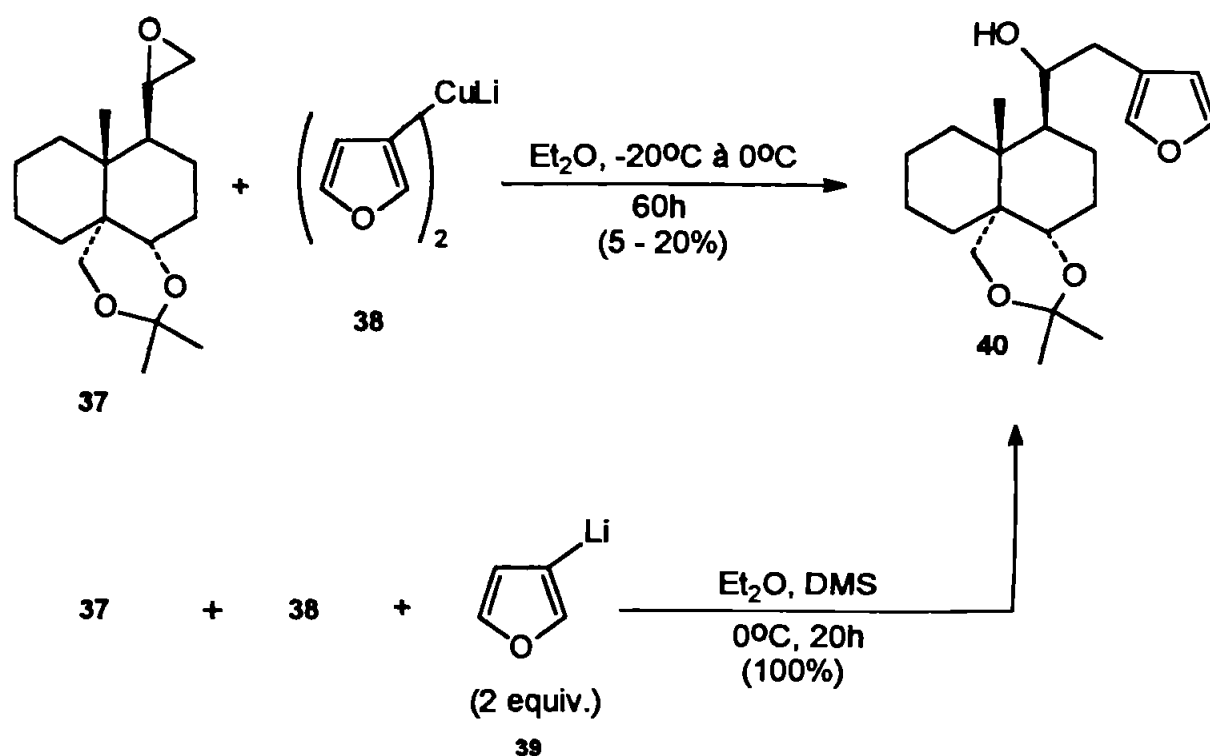
Aziridinas (**36**) também sofrem alquilação com diorganocupratos de lítio na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>32</sup> em altos rendimentos (75-90%)(Equação 3). Porém, a ausência deste aditivo no meio reacional leva a rendimentos inferiores a 10%.

Equação 3



Outro reagente que pode ser considerado como aditivo quando adicionado a uma solução de  $\text{R}_2\text{CuLi}$  é o próprio reagente de alquil lítio. A reação entre o epóxido **37** e o homocuprato de lítio **38**, na presença de dois equivalentes adicionais do 3-furil lítio **39** leva ao composto **40** em rendimento de 100%. Entretanto a ausência do reagente de alquil lítio **39** faz com que o rendimento máximo alcance 20% (Esquema 16)<sup>33</sup>.

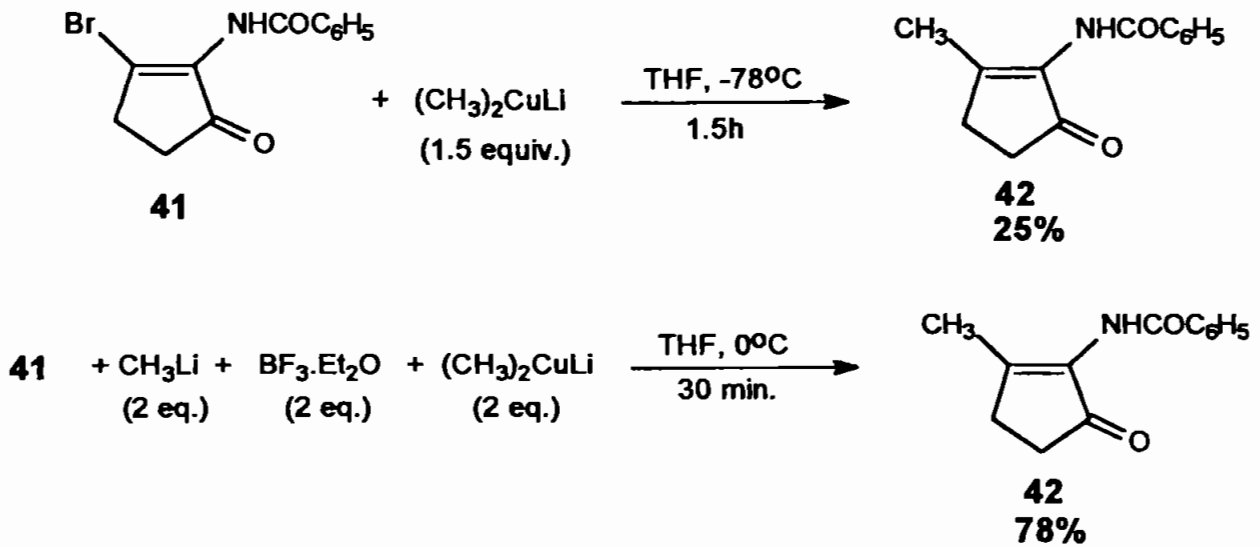
### Esquema 16



Tributil fosfina ( $\text{Bu}_3\text{P}$ ) é normalmente usada como ligante do sal de  $\text{CuI}$ , mantendo a homogeneidade do complexo de cobre durante a reação e agindo como aditivo na reação de adição de  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$  à óxidos de fosfinas alênicos<sup>34</sup> e cetonas<sup>35</sup>.

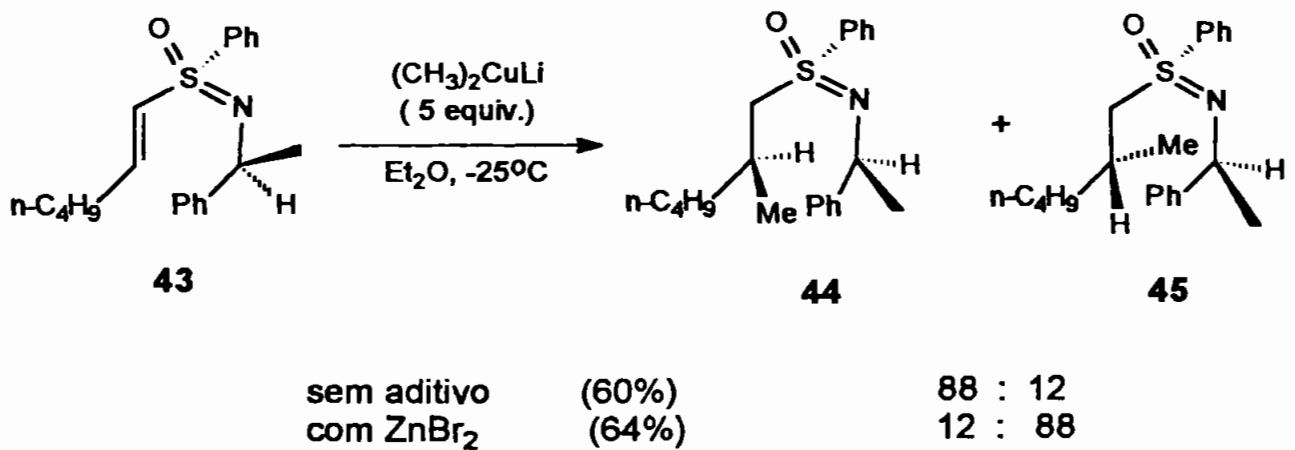
O melhor aditivo usado as reações de substituição a enonas do tipo 41 usando  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , foi o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . No exemplo abaixo, juntamente com metil-lítio (2 equivalentes) estes aditivos alteram a velocidade e o rendimento da formação de 42 (Esquema 17)<sup>36</sup>.

### Esquema 17



Brometo de zinco atua em reações de adição do dialquil cuprato de lítio à vinil sulfóximinas<sup>37</sup> (**43**). Quando a reação se processa com brometo de zinco pré-misturado com o substrato, a proporção **44:45** é invertida com relação ao resultado obtido na reação efetuada na ausência de aditivo (Esquema 18).

### Esquema 18





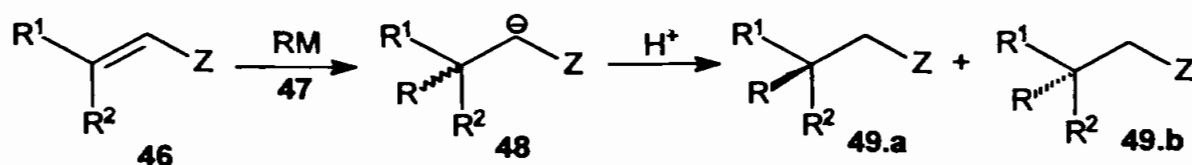
### **3 - Química Assimétrica de Cupratos**

### 3 - QUÍMICA ASSIMÉTRICA DE CUPRATOS

#### 3.1 - Introdução

Adição conjugada de reagentes organometálicos a substratos orgânicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados é um importante método na obtenção de esqueletos orgânicos<sup>16,38</sup>. Este tipo de reação envolve a adição do reagente organometálico **47** ao carbono  $\beta$  elétron deficiente, da dupla ligação do composto **46**, levando a formação de um carbânion estabilizado **48**. Posterior protonação do intermediário **48** leva a formação do produto  $\beta$  substituído **49.a-b** (Esquema 19).

Esquema 19



Z = COR, CHO, COOR, CONR, CN, SOR, SO<sub>2</sub>R, etc...  
M = Li, MgX, "Cu".

Reações de adição conjugada permitem a introdução de grupamentos orgânicos a um substrato com alta regio- e quimiosseletividade, transformando um carbono  $sp^2$  em um carbono  $sp^3$  pela simples adição de um grupamento R derivado de um reagente organometálico. Quando esta transformação é feita com substratos  $\alpha$ , $\beta$ -insaturados contendo diferentes substituintes na posição  $\beta$  ( $R_1 \neq R_2$ ), a reação gera um centro estereogênico em  $\beta$ <sup>39</sup>.

Adições enantiosseletivas a esses substratos podem ser realizadas de dois modos: (a) pela adição de um reagente aquiral a um substrato quiral ou, (b) pela reação de um reagente quiral com um substrato pró-quiral.

A seguir serão exemplificados alguns métodos de obtenção de compostos enantiomericamente enriquecidos. Os exemplos citados mostram que a simples

mudança de um reagente organometálico ou auxiliar (ligante) quiral pode levar aos mesmos produtos enantioméricamente enriquecidos, porém de diferentes configurações (R/S).

O primeiro tópico a ser discutido nesta parte da tese envolve a adição de reagentes aquirais a substratos quirais  $\alpha,\beta$ -insaturados e a segunda envolve a adição de reagentes quirais a substratos pró-quirais.

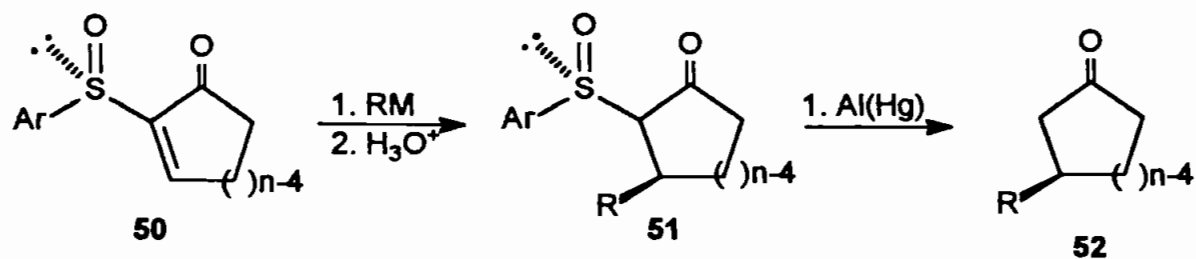
### 3.2 - Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes aquirais a substratos quirais

Para melhor exemplificar estas reações, foram coletados alguns dados na literatura envolvendo a adição diastereosseletiva de reagentes organometálicos a substratos quirais, tais como, cetonas, ésteres e amidas  $\alpha,\beta$ -insaturados.

#### 3.2.1 - Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a cetonas quirais $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Posner e colaboradores<sup>40</sup> desenvolveram um dos primeiros métodos para sintetizar cetonas cíclicas enantiomericamente enriquecidas do tipo **52**. De acordo com este método (S)-2(arilsulfinil)-2-cicloalquenonas (**50**) foram tratadas com reagentes organometálicos para a formação do composto **51**, que após redução por amálgama de Al levaram aos produtos de adição conjugada **52** em altos excessos enantioméricos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a (R)-2-arilsulfínil-2-cicloalquenonas (**50**).



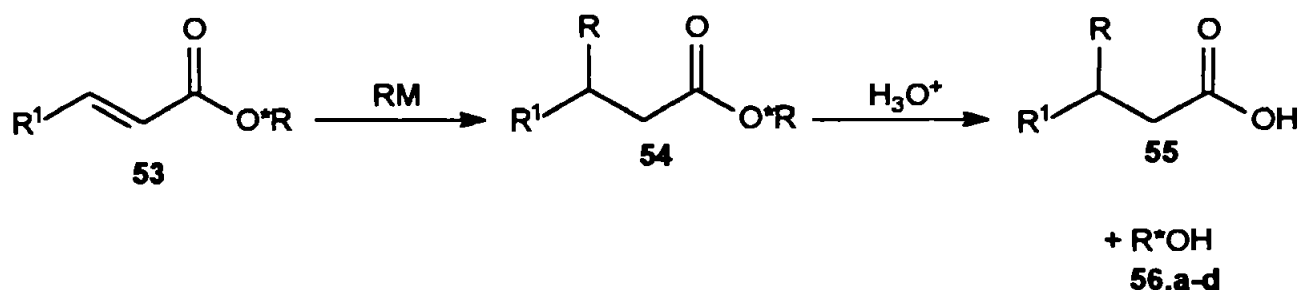
item	n	Ar	RM	REDTO (%)	ee (%)	Config. (R/S)
1.	5	p-Tol	Me <sub>2</sub> Mg	60	97	S
2.	5	p-Tol	Et <sub>2</sub> Mg	81	81	S
3.	5	p-Tol	Ph <sub>2</sub> Mg	72	97	S
4.	5	p-Tol	MeMgCl	91	>98	S
5.	5	p-Tol	ZnBr <sub>2</sub> / <i>t</i> BuMgCl	98	86	R
6.	5	p-Tol	ZnBr <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> =CHMgBr	75	99	R
7.	5	p-Tol	( <i>i</i> PrO) <sub>3</sub> TiEt	67	>98	R
8.	6	p-Tol	Me <sub>2</sub> Mg	50	79	S
9.	6	p-Tol	( <i>i</i> PrO) <sub>3</sub> TiCl/ MeLi	74	87	S
10.	6	p-Tol	( <i>i</i> PrO) <sub>3</sub> TiCl/ EtMgBr	65	90	R
11.	5	p-Anisol	ZnBr <sub>2</sub> / TolMgBr	90	69	R
12.	5	p-Tol	ZnBr <sub>2</sub> / TolMgBr	90	58	R

O estudo mostrado acima exemplifica claramente que compostos organometálicos podem se comportar de maneira diferente frente a estas reações pela simples mudança de um dos grupos envolvidos na síntese.

### 3.2.2 - Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos a ésteres quirais $\alpha,\beta$ -insaturados.

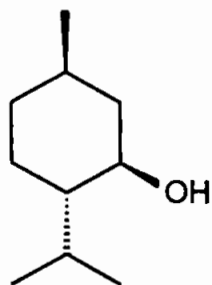
Ésteres quirais  $\alpha,\beta$ -insaturados (**53**) foram preparados pela reação de esterificação entre os álcoois do tipo **56.a-d** e ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. A reação dos ésteres **53** com reagentes orgânicos de cobre (I) levaram aos produtos do tipo **54** que após hidrólise formaram os adutos quirais **55** (tabela 2)<sup>41</sup>.

**Tabela 2:** Adição conjugada diastereosseletiva de compostos orgânicos de cobre(I) a ésteres quirais (**53**).

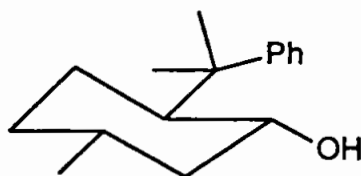


item	R <sub>1</sub>	R*OH	RM	Redto (%)	ee (%)	Config. (R/S)
1.	Me	<u>56.a</u>	PhMgBr/ cat. CuCl	50	68	R
2.	Ph	<u>56.a</u>	n-BuMgCl/ CuCl	61	27	R
3.	Ph	<u>56.b</u>	PhMe <sub>2</sub> SiCuLi <sub>2</sub> CN	82	20	R
4.	Me	<u>56.b</u>	PhCuBF <sub>3</sub>	76	>99	R
5.	n-Bu	<u>56.c</u>	LiCu(CN)MeBF <sub>3</sub>	80	82	R
6.	i-Pr	<u>56.d</u>	MeCuBF <sub>3</sub>	92	99	R
7.	Me	<u>56.d</u>	Ph <sub>2</sub> CuLi	66	88	R
8.	Et	<u>56.e</u>	PhLi	31	82	S
9.	Me	<u>56.e</u>	PhMgBr/ CuI	46	56	R

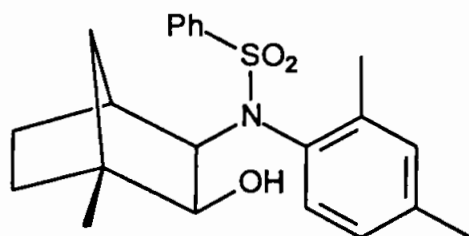
RO\*H =



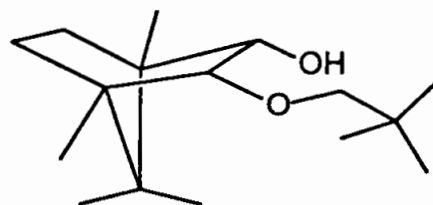
56.a



56.b



56.c

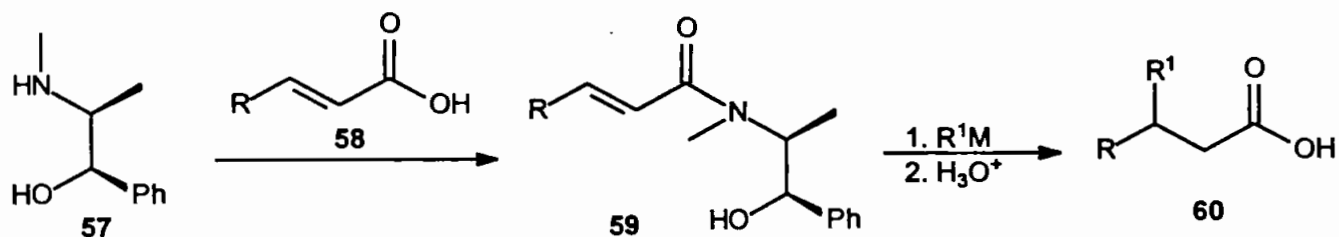


56.d

### 3.2.3 - Adição conjugada diastereosseletiva de reagentes organometálicos à amidas quirais $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas.

Mukaiyama e Iwasawa obtiveram ácidos carboxílicos  $\beta,\beta$ -dissubstituídos (**60**) em bons rendimentos e alta enantiosseletividade, pela reação entre reagentes de Grignard ( $R^1M$ ) e amidas quirais  $\alpha,\beta$ -insaturadas **59** derivadas da L-efedrina (**57**) e do ácido **58** (Tabela 3)<sup>42</sup>.

**Tabela 3:** Adição conjugada diastereosseletiva a amidas quirais  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**59**), derivadas da L-efedrina (**57**).



item	R	R <sub>1</sub> M	Solvente	Rendimento (%)	ee (%)	Conf. (R/S)
1	Me	n-BuMgBr	Et <sub>2</sub> O	53	85	S
2	Me	PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	55	95	R
3	Me	EtMgBr	Et <sub>2</sub> O	58	98	S
4	Me	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> MgBr	Et <sub>2</sub> O	63	91	S
5	Ph	n-BuMgBr	Et <sub>2</sub> O	63	99	S
6	Et	n-BuMgBr	Et <sub>2</sub> O	44	79	S
7	n-Bu	PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	54	99	R
8	n-Bu	PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	61	99	R
9	Ph	EtMgBr	Et <sub>2</sub> O	47	98	S
10	Et	PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	62	93	R
11	Me	n-BuMgBr	Me <sub>2</sub> O	52	19	S
12	Me	n-BuMgBr	THF	66	22	S
13	Me	n-BuMgBr	Tolueno	57	48	S
14	Me	n-BuLi	Et <sub>2</sub> O	58	28	S
15	Me	n-BuMgCl	Et <sub>2</sub> O	73	72	S
16	Me	n-BuMgI	Et <sub>2</sub> O	71	34	S

A diastereosseletividade desta reação deve-se a formação do complexo **61** após desprotonação do álcool **59** pelo reagente de Grignard, favorecendo o ataque nucleofílico do grupamento R<sup>1</sup> proveniente do reagente organometálico, a uma das faces da ligação dupla (figura 1).

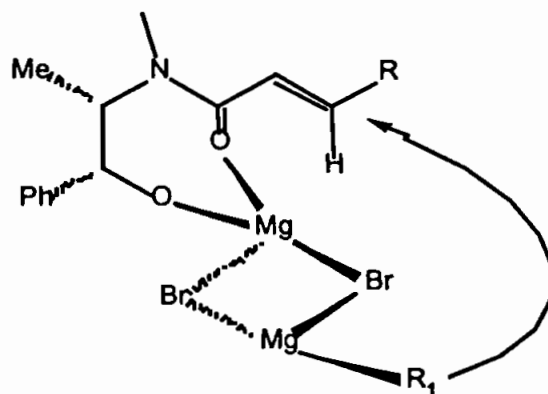


Figura 1. Complexo **61**.

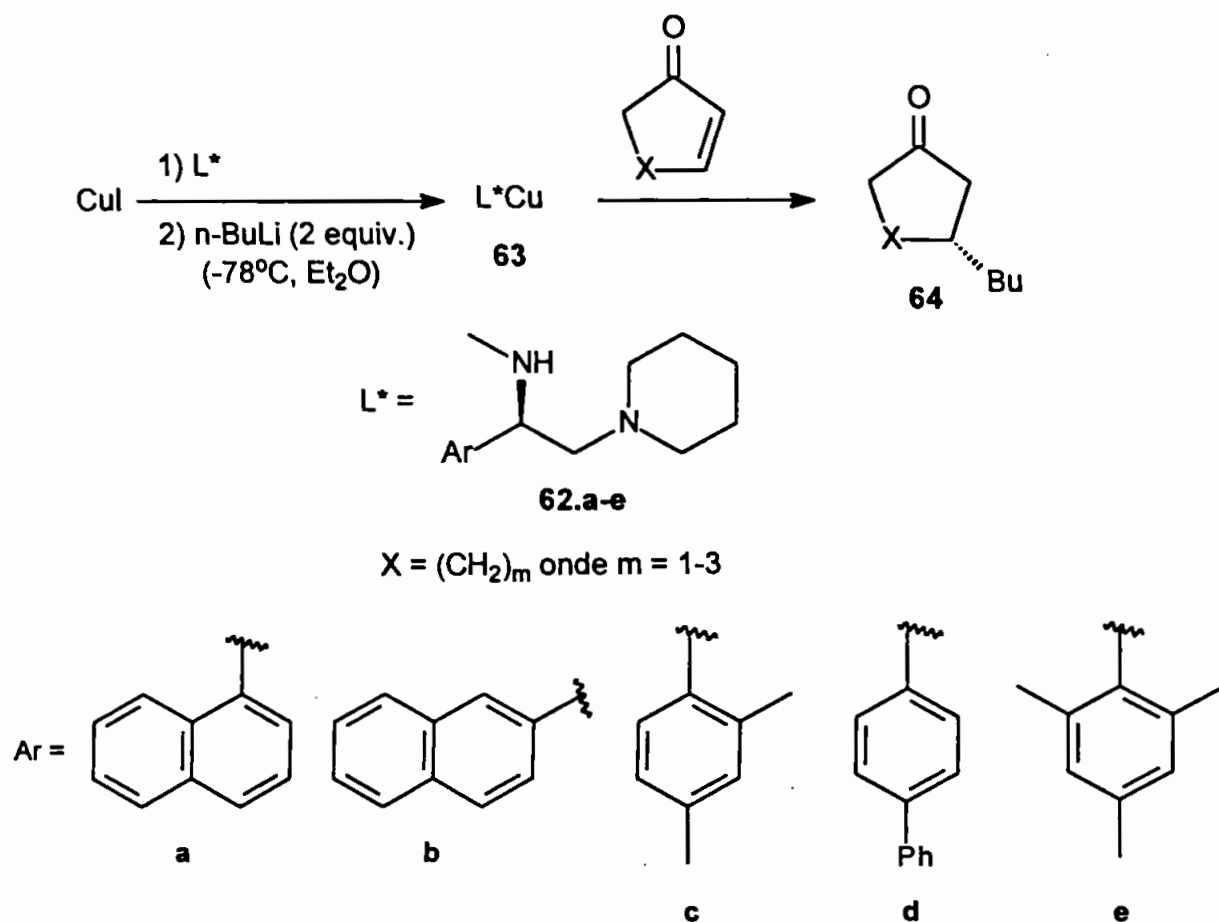
### 3.3 - Adição conjugada enantiosseletiva de reagentes quirais a substratos pró-quirais

Levando-se em conta as propostas mecanísticas para a adição 1,4 de cupratos a enonas (ver item 2.5, página 34), podemos considerar que reagentes de cobre contendo ligantes quirais podem interagir de forma enantiosseletiva com uma das fases da enona, levando a um enantiômero preferencialmente<sup>43</sup>

Rossiter e colaboradores<sup>44</sup>, estudando a química assimétrica de cupratos, sintetizaram cupratos quirais **63** pela reação entre Cu(I) e (*S*)-*N*-metil-1-aryl-2-(1-piperidinil) etanoamina (**62a-e**). Esses cupratos ao reagirem com enonas, transferiram o grupo butila, levando ao produto de adição 1,4 com enantiosseletividades variáveis, dependendo do grupo arila do ligante **62** (Tabela 4).



**Tabela 4.** Adição conjugada enantiosseletiva de cupratos orgânicos a enonas cíclicas.



Item	Ligante	2-ciclopentanona		2-ciclohexanona		2-cicloheptanona	
		ee (%)	Redto (%)	ee (%)	Redto (%)	ee (%)	Redto (%)
1.	62.a	10	58	60	50	73	44
2.	62.b	44	65	85	70	95	60
3.	62.c	40	59	74	55	90	61
4.	62.d	37	47	65	47	65	84
5.	62.e	18	50	45	35	30	59

A baixa estereosseletividade na reação envolvendo cupratos quirais contendo ligantes com grupamentos arilas o-substituídos (**62.c** e **62.e**) indica que o aumento do volume impede tanto a formação do cuprato quiral **63** (Figura 2), como

a aproximação da enona ao cuprato para que ocorra a adição conjugada. O mesmo argumento explica a maior enantiosseletividade do ligante **62.b** contendo o grupamento  $\beta$ -naftila como grupo substituinte em relação ao ligante **62.a**, contendo o  $\alpha$ -naftila.

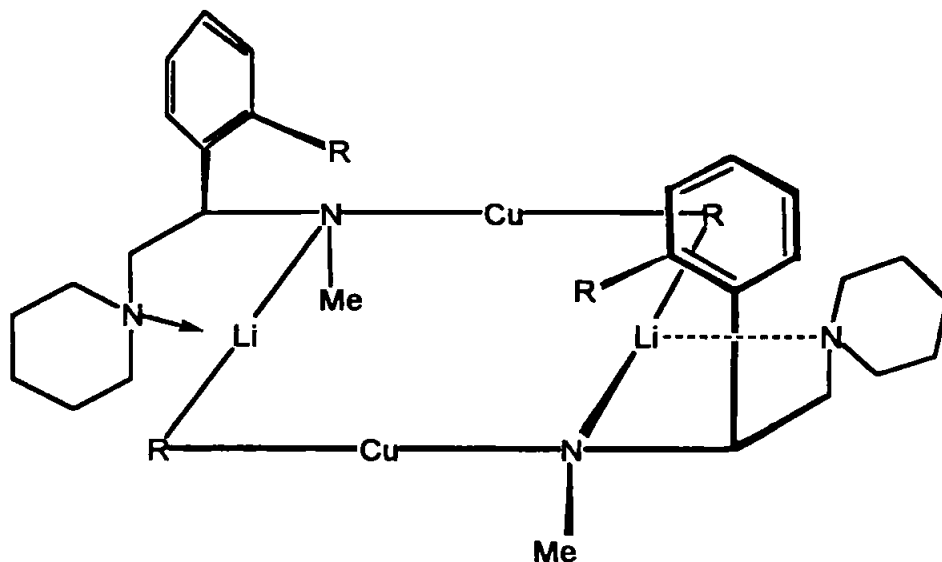
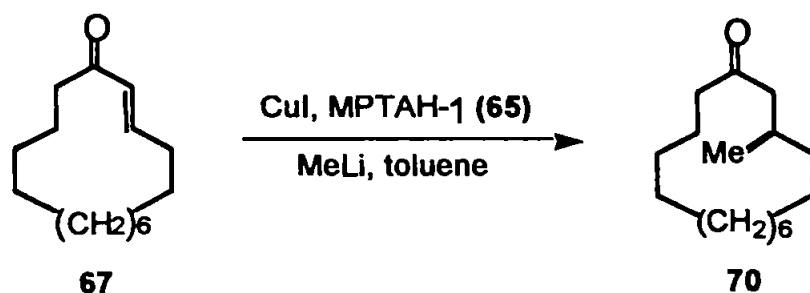


Figura 2. Estrutura dos cupratos quirais do tipo **63**

Tanaka e colaboradores<sup>45</sup> estudaram as reações de adição conjugada enantiosseletiva de Metil Lítio a (E)-ciclopentadec-2-enona (**67**) catalisada pelo complexo de cobre **69** derivado da (1R,2R,3S,4S)-3-[(1-metil-pirrol-2-il) metilamino]-1,7,7,-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (MPTAH-1)(**65**), na formação do produto **68** (Tabela 5).

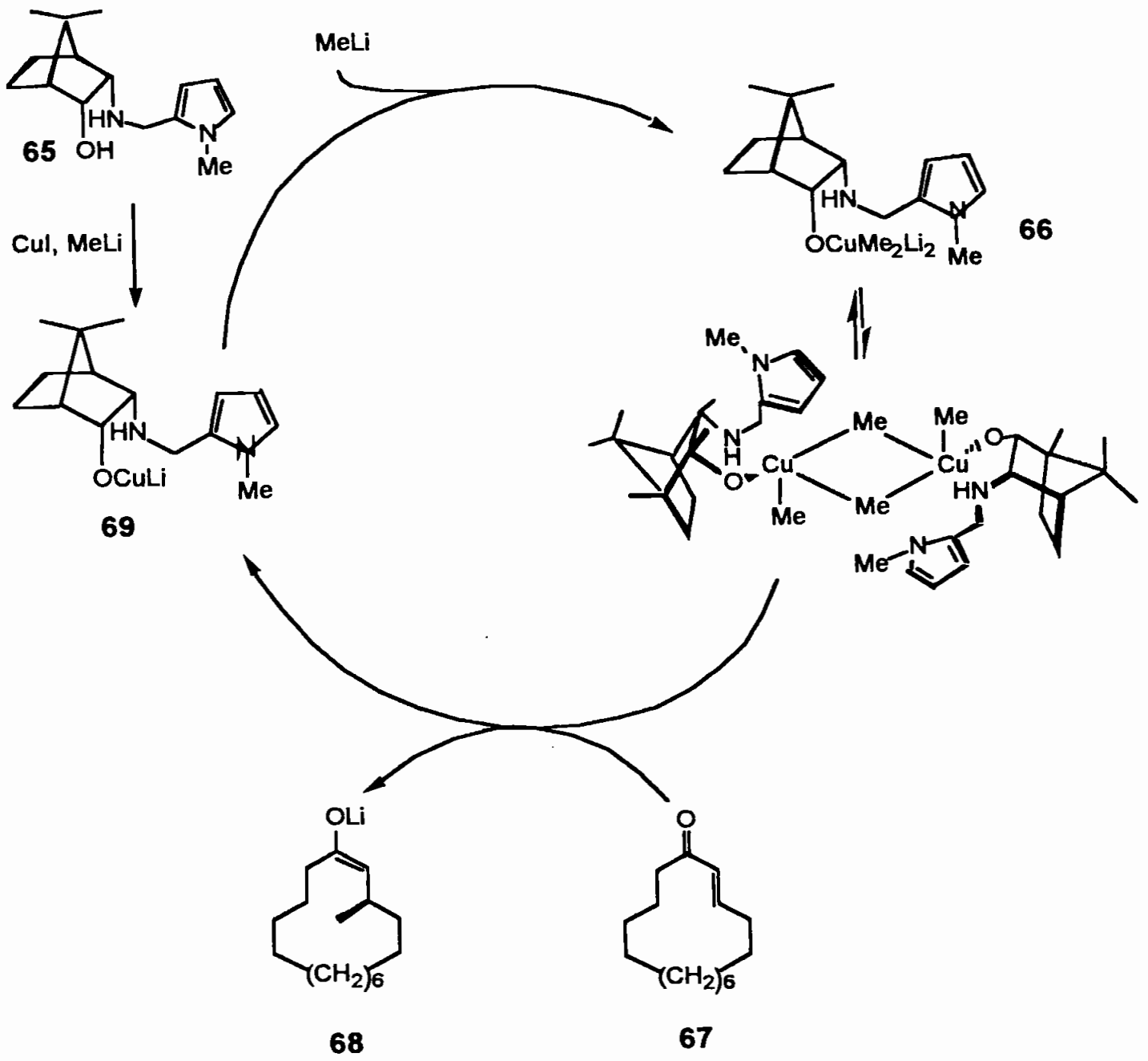
**Tabela 5.** Adição conjugada de metil lítio a ciclopentadec-2-enona (**67**), usando MPTAH-1 (**65**) como ligante.



Item	MPTH-1 (equiv.)	CuI (equiv.)	Aditivo (equiv.)	Redto (%)	Ee (%)
1.	1.10	1.10	THF (10 equiv.)	80	91
2.	0.50	0.50	nenhum	83	42
3.	0.50	0.50	nenhum	78	73
4.	0.55	0.50	nenhum	79	76
5.	0.55	0.50	Me <sub>3</sub> SiCl (5.0 equiv.)	70	56
6.	0.33	0.33	nenhum	76	54
7.	0.37	0.33	nenhum	83	68
8.	0.28	0.25	nenhum	70	41
9.	0.22	0.20	nenhum	68	47

O mecanismo da reação acima descrita envolve inicialmente a formação do complexo de cobre **69**, pela reação entre MPTAH-1 (**65**) e metil lítio na presença de CuI(I). O complexo **69** foi tratado com metil lítio para a formação do intermediário **66**, que na presença da enona **67** leva a formação do enolato de lítio **68**, regenerando o complexo **69** e fechando o ciclo catalítico (Esquema 20).

Esquema 20



## 4 - COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ZINCO

### 4.1 - Introdução

Compostos orgânicos de zinco são conhecidos por mais de 150 anos. Entretanto, sua aplicação em síntese orgânica esteve limitada a reações de ciclopropanação<sup>46</sup> e reações de Aldol<sup>47</sup> devido a sua baixa reatividade. Esses reagentes foram substituídos por reagentes mais reativos, tais como reagentes orgânicos de magnésio e lítio, que são altamente reativos, porém estes compostos apresentam algumas desvantagens, tal como a baixa quimiosseletividade e a preparação de derivados contendo grupamentos R funcionalizados.

A solução para este problema foi encontrado entre 1970 e 1980, pela reação de transmetalção entre os compostos orgânicos de magnésio ou lítio com sais de cobre<sup>48</sup> ou titânio<sup>49</sup>, levando a reagentes altamente quimiosseletivos. Infelizmente, estes organometálicos de cobre ou titânio, provenientes de compostos orgânicos de magnésio ou lítio, ainda não poderiam ser preparados na presença de grupos funcionais.

Por outro lado, compostos orgânicos de zinco<sup>50</sup> são ótimos precursores de reagentes orgânicos de cobre funcionalizados, devido ao alto caráter covalente da ligação carbono-zinco, tolerando a preparação de compostos orgânicos de zinco na presença de grupamentos R altamente funcionalizados<sup>51</sup>.

As classes mais importantes de compostos orgânicos de zinco são: haletos orgânicos de zinco ( $RZnX$ ) e os compostos diorgânicos de zinco ( $R_2Zn$ ), e podem ser preparados pela adição oxidativa de zinco metálico a haletos orgânicos ou pela reação de transmetalção entre compostos orgânicos de lítio ou de Grignard (Esquema 21).

## Esquema 21

### Adição Oxidativa



X = Cl, Br e I  
GF = Grupo funcional  
R = Cadeia alifática

### Reação de Transmetalção



M = Li e Mg (preferencialmente)  
X = Cl, Br e I  
R = Cadeia alifática

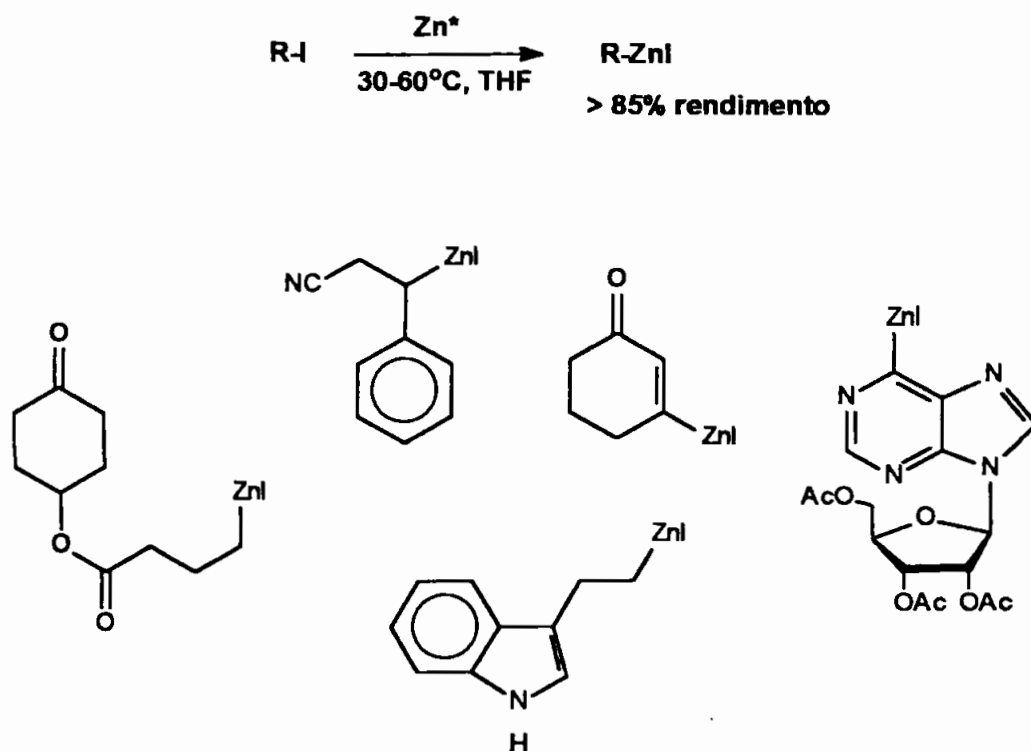
A seguir, serão citados alguns exemplos de preparação de compostos orgânicos de zinco via adição oxidativa ou por reação de transmetalção, bem como sua aplicação na formação de ligações carbono-carbono.

#### 4.2 - Preparação de compostos orgânicos de zinco por adição oxidativa.

Reagentes orgânicos de zinco podem ser preparados pela inserção direta de zinco ativado a ligações I-C de iodetos de alquila. Este método permite a preparação dos compostos orgânicos de zinco na presença de quase todos os grupos funcionais. Com iodetos de alquila, as reações de inserção podem ser feitas pela adição de uma solução 3M do iodeto de alquila em THF à uma suspensão contendo zinco em pó (3.0 equivalentes) em THF e a 40°C. Iodetos de alquila secundários reagem com zinco em pó a 25°C, enquanto que brometos alílicos sofrem inserção de zinco a 0°C. A inserção de zinco à ligação sp<sup>2</sup>-I é usualmente mais difícil e requer tempos mais prolongados de reação, temperaturas elevadas e o uso de solventes polares ou co-solventes. O zinco

usado nestas reações deve ser previamente ativado pelo tratamento com 3 mol% de 1,2-dibromoetano e 3 mol% de  $\text{TMSCl}^{52}$  (Esquema 22)<sup>53</sup>.

### Esquema 22

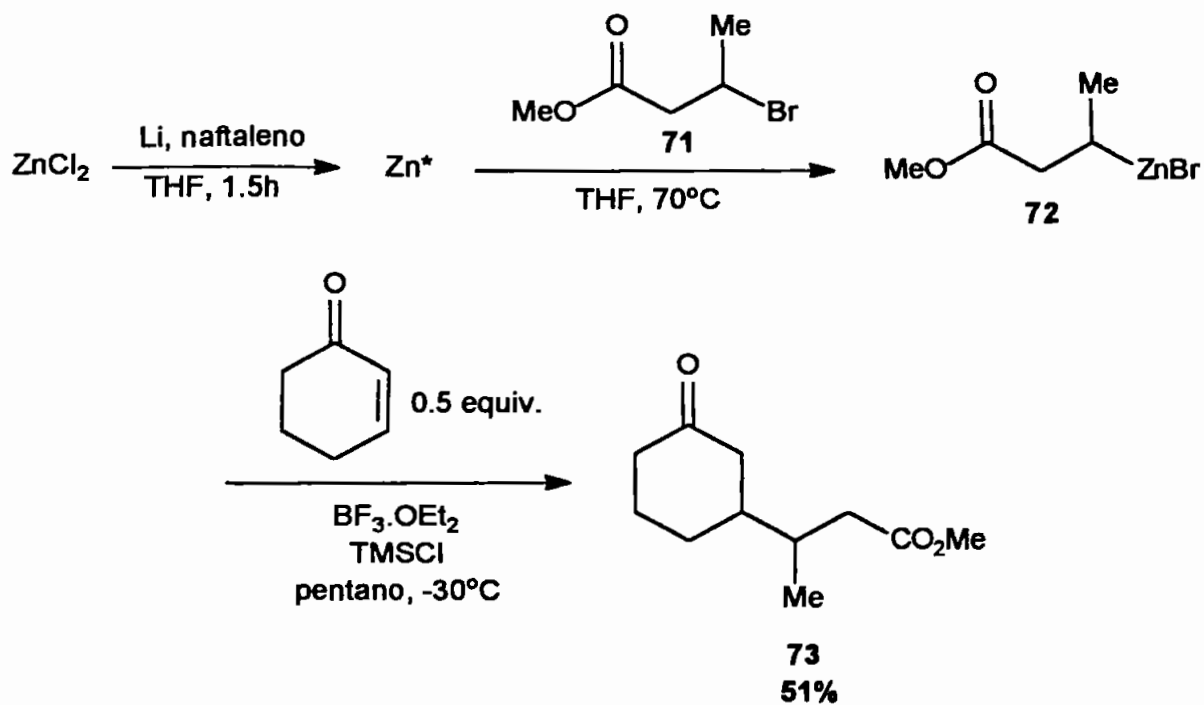


$\text{Zn}^*$  = Zinco ativado por 1,2 dibromoetano (3 mol%) e  $\text{TMSCl}$  (3 mol%)

Alternativamente, zinco numa forma reativa (Zinco de Rieke) pode ser preparado pela reação entre  $\text{ZnCl}_2$  e lítio finamente dividido na presença de naftaleno. Zinco de Rieke pode reagir com iodetos ou brometos de arila e brometos terciários<sup>54</sup>.

Por exemplo, 3-bromo butirato de metila (**71**) reage com zinco ativado por lítio e naftaleno sob refluxo (1.5 horas), levando ao reagente orgânico de zinco **72**. Este, na presença da ciclohexanona e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , levou a formação do aduto de Michael **73** (Esquema 23)<sup>54</sup>.

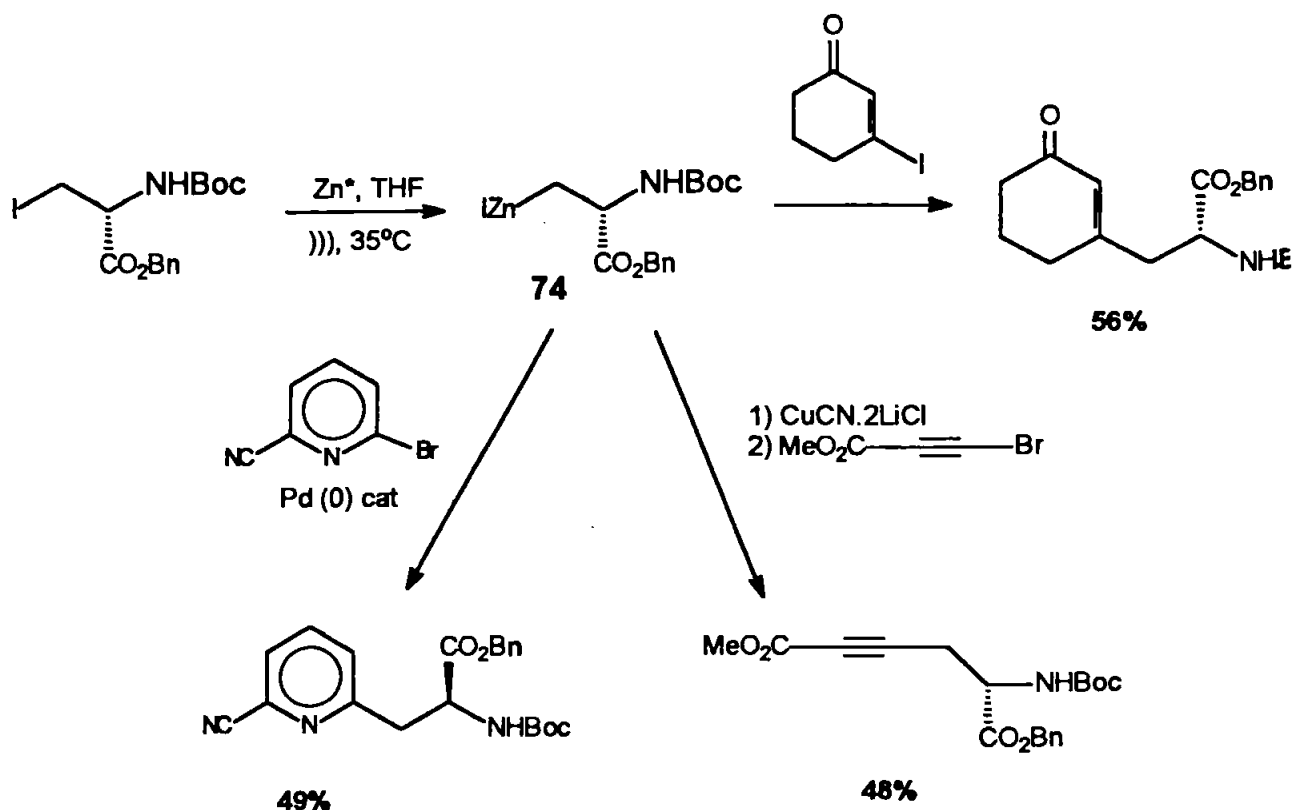
### Esquema 23



A inserção direta de zinco a iodetos alquílicos foi usada na síntese de diversos derivados de serina (**74**). Os exemplos abaixo exemplificam a aplicação desse organometálico (Esquema 24)<sup>55</sup>.



## Esquema 24



### 4.3 - Preparação dos compostos orgânicos de zinco pela reação de transmetalização

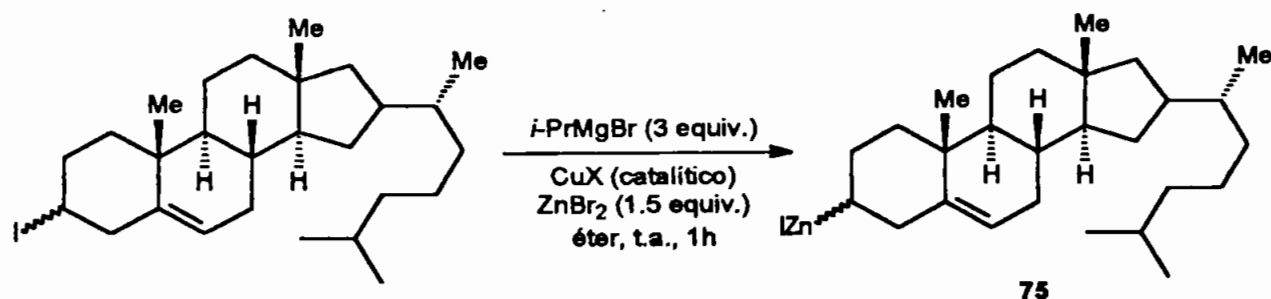
Reações de transmetalização envolvem a troca de dois metais devido a eletronegatividade de cada um deles. Por exemplo  $\text{M}^1$  e  $\text{M}^2$ . O papel do  $\text{M}^1$  (menos eletronegativo) é converter um substrato orgânico altamente funcionalizado  $\text{GF-RX}$  ( $\text{GF}$  = grupo funcional) em um organometálico relativamente estável e não reativo, do tipo  $\text{GF-R-M}^1$ . Este reagente ( $\text{GF-R-M}^1$ ) pode então ser transmetalado por um segundo metal  $\text{M}^2$  (mais eletronegativo do que  $\text{M}^1$ ), formando um reagente organometálico reativo  $\text{GF-R-M}^2$  e podendo assim desta forma reagir eficientemente com uma variedade de eletrófilos orgânicos.

O parágrafo acima descreve sucintamente a rota usual na preparação de compostos organometálicos, onde por exemplo  $M^1 = \text{Zinco}$  e  $M^2 = \text{Cobre}$ .

Compostos diorgânicos de zinco são mais reativos do que compostos orgânicos halogenados e podem ser facilmente transmetalados. Recentemente três métodos vêm sendo aplicados na síntese destes reagentes.

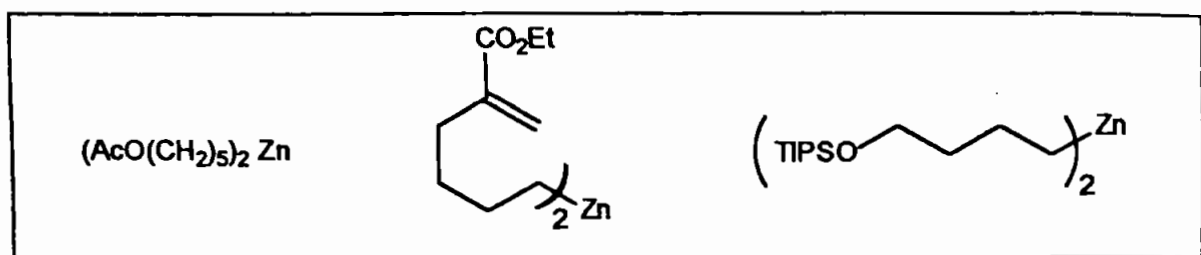
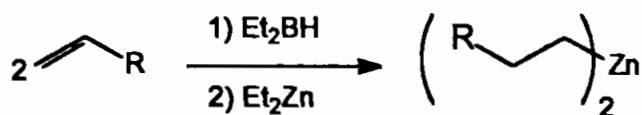
O primeiro método envolve a reação de troca entre iodo e zinco<sup>56</sup>. Esta reação é aplicada a iodetos alquílicos primários e secundários com  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ou  $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$  na presença de quantidade catalítica de sal de cobre (I). A reação de troca com  $\text{Et}_2\text{Zn}$  requer temperaturas em torno de  $50^\circ\text{C}$  e intervalos entre 3h a 12h. Porém, condições mais suaves podem ser aplicadas pela geração "in situ" do  $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ , preparado pela reação entre  $\text{ZnBr}_2$  (0.5 equivalentes) e  $i\text{-PrMgBr}$  (1.0 equivalente). A reação ocorre rapidamente e permite a preparação de reagentes de zinco do tipo **75** (Esquema 25).

Esquema 25



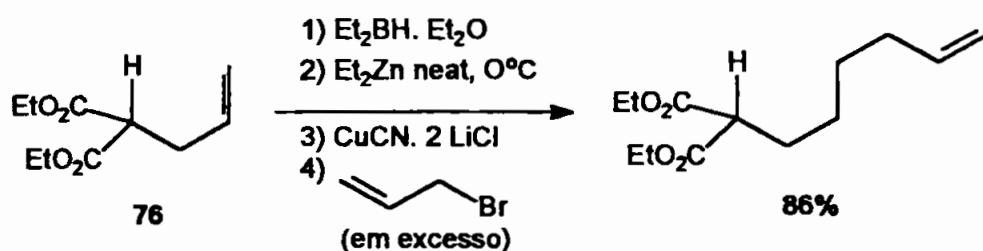
O segundo método envolve a reação de transmetalção entre boro e zinco e o uso de olefinas funcionalizadas como material de partida. Após reação de hidroboração com  $\text{Et}_2\text{BH}$ , o composto orgânico de boro é tratado com  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ou  $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$  e uma grande variedade de compostos diorgânicos polifuncionais de zinco pode ser preparada seguindo esta metodologia (Esquema 26)<sup>57</sup>.

## Esquema 26



Importantes substratos contendo hidrogênios ácidos, tais como alquilidenomalonatos **76**, são facilmente convertidos aos respectivos compostos orgânicos de zinco e podem ser alquilados em bons rendimentos (Equação 4)<sup>58</sup>.

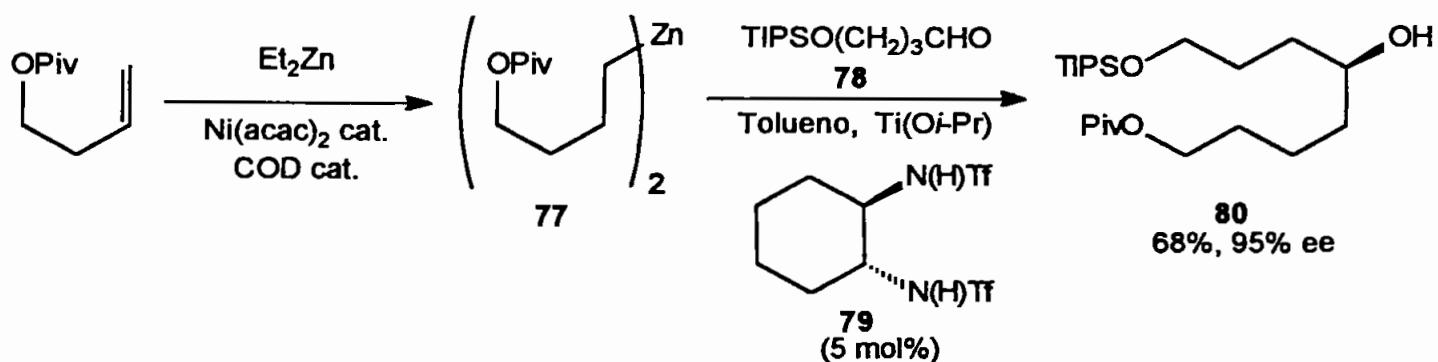
### Equação 4



A troca boro-zinco ocorre em condições brandas ( $0^\circ\text{C}$ ) para compostos alquílicos primários e requer poucos minutos, ao contrário das horas necessárias no caso das reações de troca iodo-zinco.

O terceiro método, envolve a hidrozinconização catalisada por níquel. Esta reação constitui um bom método na síntese assimétrica de álcoois do tipo **80** pela reação entre o composto diorgânico de zinco **77** e o aldeído **78**, na presença de uma diamina quiral **79** (Esquema 27)<sup>59</sup>.

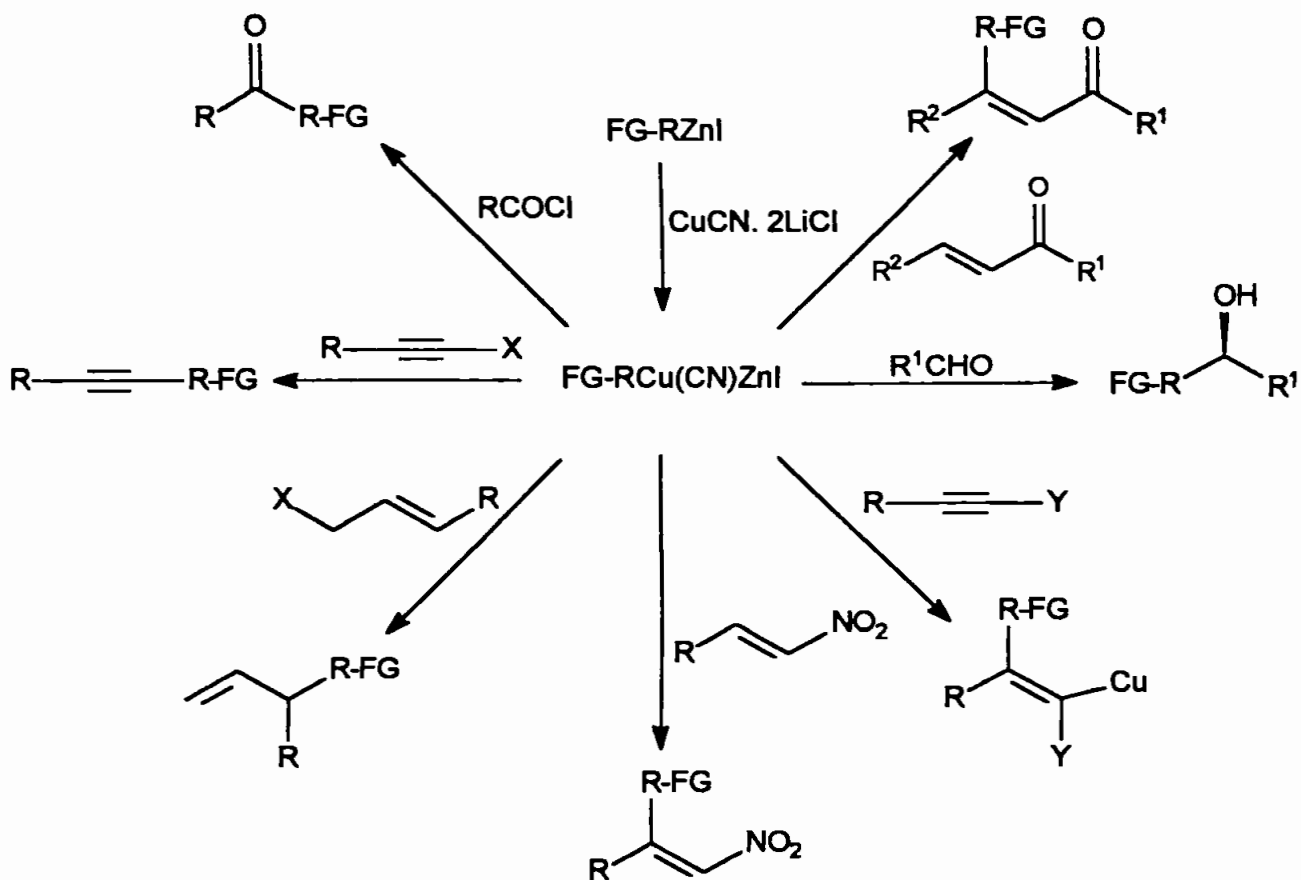
Esquema 27



#### 4.4 – Reatividade dos compostos orgânicos mistos de zinco e cobre

A reatividade dos haletos orgânicos de zinco pode ser drasticamente aumentada pela adição de sais de cobre, como o sal solúvel de cobre CuCN.2LiCl<sup>60</sup>. Entretanto a natureza exata do reagente organometálico resultante não é conhecida e os novos reagentes de cobre são descritos como RCu(CN)ZnI. Estes reagentes possuem reatividade similar a dos compostos derivados de cobre obtidos a partir de reagentes orgânicos de lítio e magnésio<sup>61</sup>, porém apresentam estruturas altamente funcionalizadas (Esquema 28).

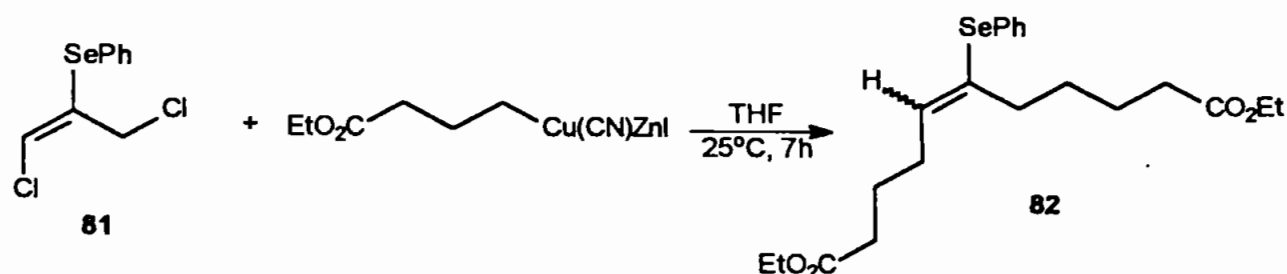
### Esquema 28



Compostos mistos de cobre e zinco são facilmente preparados pela reação entre compostos orgânicos de zinco (preparados pelos métodos descritos acima) e  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  em THF a diversas temperaturas, dependendo do derivado de zinco.  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  pode ser preparado pela simples mistura de 1.0 equivalente de  $\text{CuCN}$  e 2.0 equivalentes de  $\text{LiCl}$  previamente secos sob vácuo e aquecimento<sup>62</sup>.

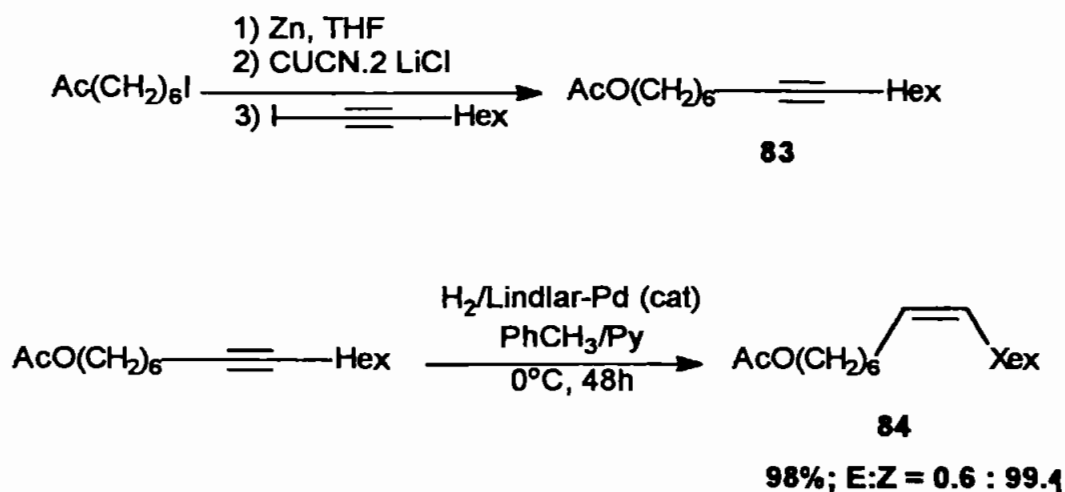
Reações de acoplamento de reagentes mistos de zinco e cobre com haletos de alila ocorrem em altos rendimentos. Reação entre 1,3-dicloropropenes 2-substituídos **81** com compostos mistos de zinco e cobre levam a formação de produtos do tipo **82** (Esquema 29).

Esquema 29



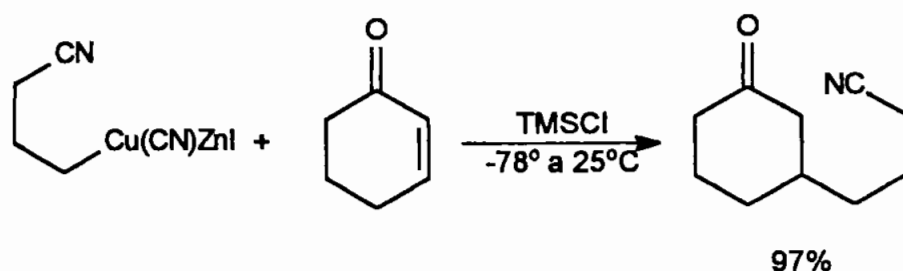
Reagentes mistos de cobre e zinco reagem eficientemente com 1-bromo ou 1-iodo alquinos, levando a alquinos funcionalizados **83**. Esta reação ocorre a baixas temperaturas ( $-65^{\circ}\text{C}$  a  $-55^{\circ}\text{C}$ ) e tem sido aplicada na síntese de ferômonios (**84**) (Esquema 30)<sup>63</sup>.

Esquema 30



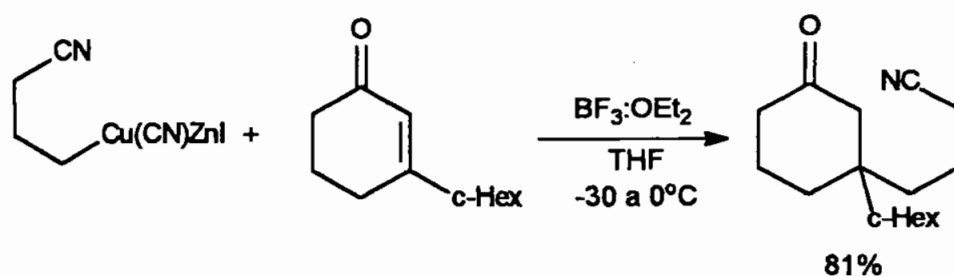
Reagentes mistos de cobre e zinco, preparados pela reação de transmetalização entre reagentes orgânicos de zinco e CuCN. 2LiCl, reagem com enonas  $\beta$ -monosubstituídas na presença de cloreto de trimetil silano, levando seletivamente aos adutos de adição 1,4 (Esquema 31)<sup>64</sup>

Esquema 31



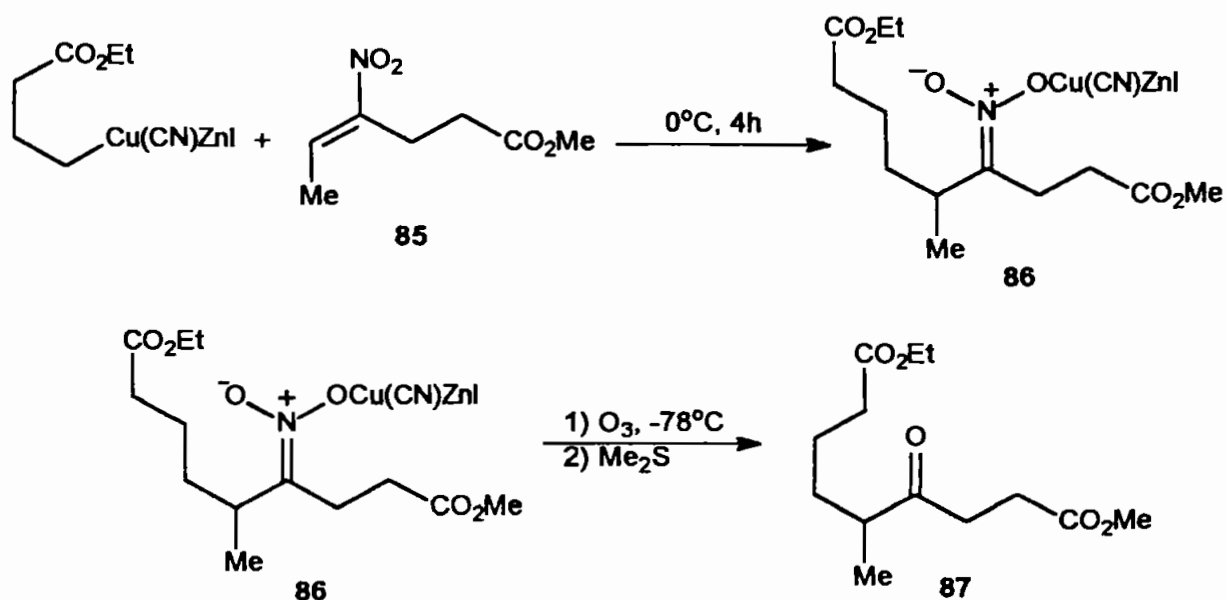
A adição a enonas  $\beta$ -disubstituídas requer o uso de solvente polar (HMPA) ou adição de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para que a reação ocorra (Esquema 32)<sup>65</sup>.

Esquema 32



Nitro olefinas **85** são excelentes aceptores de Michael e reagem com uma variedade de nucleófilos. Porém, reagentes alquílicos de lítio e cupratos de lítio ao reagirem com nitro olefinas levam a formação de polímeros. Compostos organometálicos mistos de zinco e cobre, ao contrário reagem com uma variedade de nitro olefinas, levando aos nitro compostos polifuncionalizados correspondentes em excelentes rendimentos. O composto intermediário, nitroato de zinco e cobre **86** pode ser oxidado com ozônio, levando a cetonas polifuncionalizadas, do tipo **87** (Esquema 33)<sup>65</sup>.

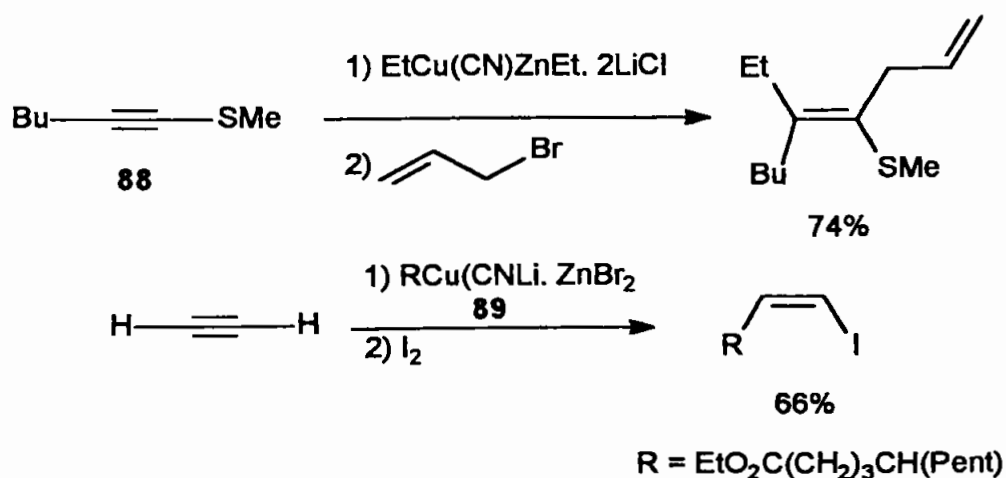
### Esquema 33



Reagentes mistos de cobre e zinco podem reagir com 1-tiometil alquinos **88**, produzindo compostos alquênlicos de zinco e cobre trissubstituídos que reagem facilmente com brometos de alila<sup>66</sup>.

A adição a alquinos não ativados não ocorre. Porém reagentes de cobre e zinco secundários (**89**) reagem com acetileno e posterior reação com iodo leva ao iodeto olefínico correspondente em 66% de rendimento (Esquema 35)<sup>67</sup>.

### Esquema 34

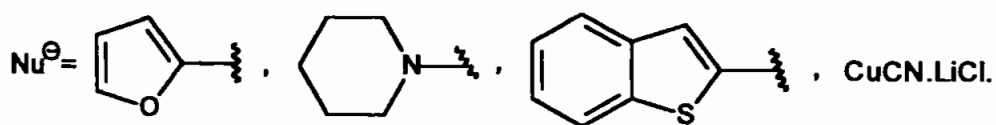
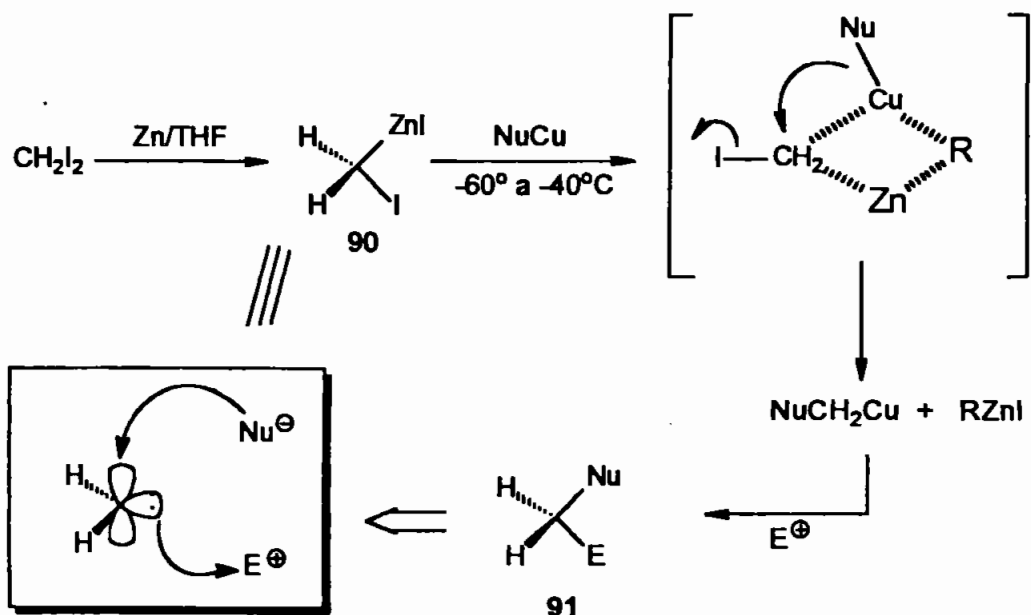




Compostos orgânicos de zinco preparados pela reação entre e zinco metálico e diiodometano, via adição oxidativa, podem ser usados como precursores de carbenos **90**, pois podem reagir com nucleófilos (provenientes de compostos orgânicos de cobre) e eletrófilos (brometos de alila, enonas e bromo alquinos) sem quem seja necessário o "work-up" da reação.

Devido a sua natureza, compostos do tipo **90** levam a formação de produtos do tipo **91** (esquema 35)<sup>68</sup>.

Esquema 35



$\text{E}^\oplus =$  Brometos de alila, enonas e bromo acetilenos.

## **5 - Amidetos Quirais de Lítio**

## 5 - AMIDETOS QUIRAIS DE LÍLIO

### 5.1 – Introdução

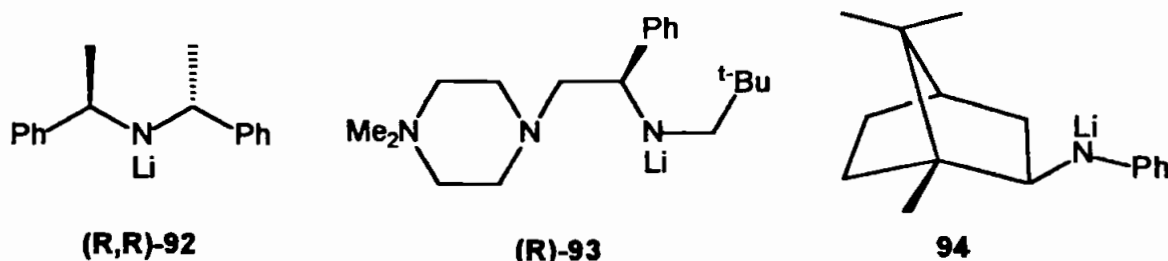
Amidetos quirais de lítio são usados como bases na desprotonação estereosseletiva de centros pró-quirais em condições cinéticas, influenciando na estereoquímica do produto formado<sup>69</sup>.

A seguir discutiremos o uso de amidetos quirais de lítio em reações de desprotonação estereosseletiva e resolução cinética de cetonas pró-quirais. No final deste capítulo mostraremos a importância da presença de sais nas reações de desprotonação estereosseletiva.

### 5.2 - Desprotonação de cetonas pró-quirais.

Amidetos quirais de lítio (**(R,R)**-92, **(R)**-93 e **94** têm sido usados como bases nas reações de desprotonação estereosseletiva de cetonas pró-quirais (Esquema 36).

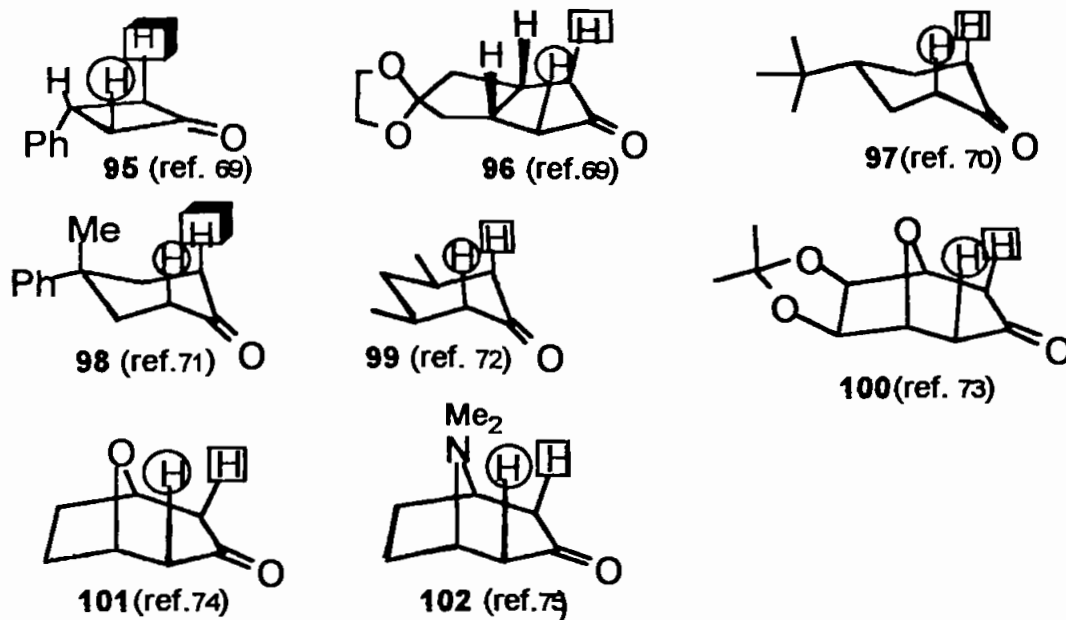
Esquema 36






Reações de desprotonação estereosseletiva de cetonas pró-quirais exigem a remoção preferencial de um dos dois prótons  $\alpha$  axialmente orientados, quebrando o plano de simetria e formando um enolato enantiomericamente enriquecido. No esquema 37 são mostradas algumas cetonas pró-quirais e o próton preferencialmente removido pelos amidetos quirais de lítio (**(R,R)**-92, **(R)**-93 e **94** (Esquema 37). Pelo esquema abaixo podemos ver que amidetos interagem diferentemente com a mesma cetona, removendo diferentes prótons axiais

enantiotópicos, influenciando na estereoquímica do produto final da reação.

esquema 37

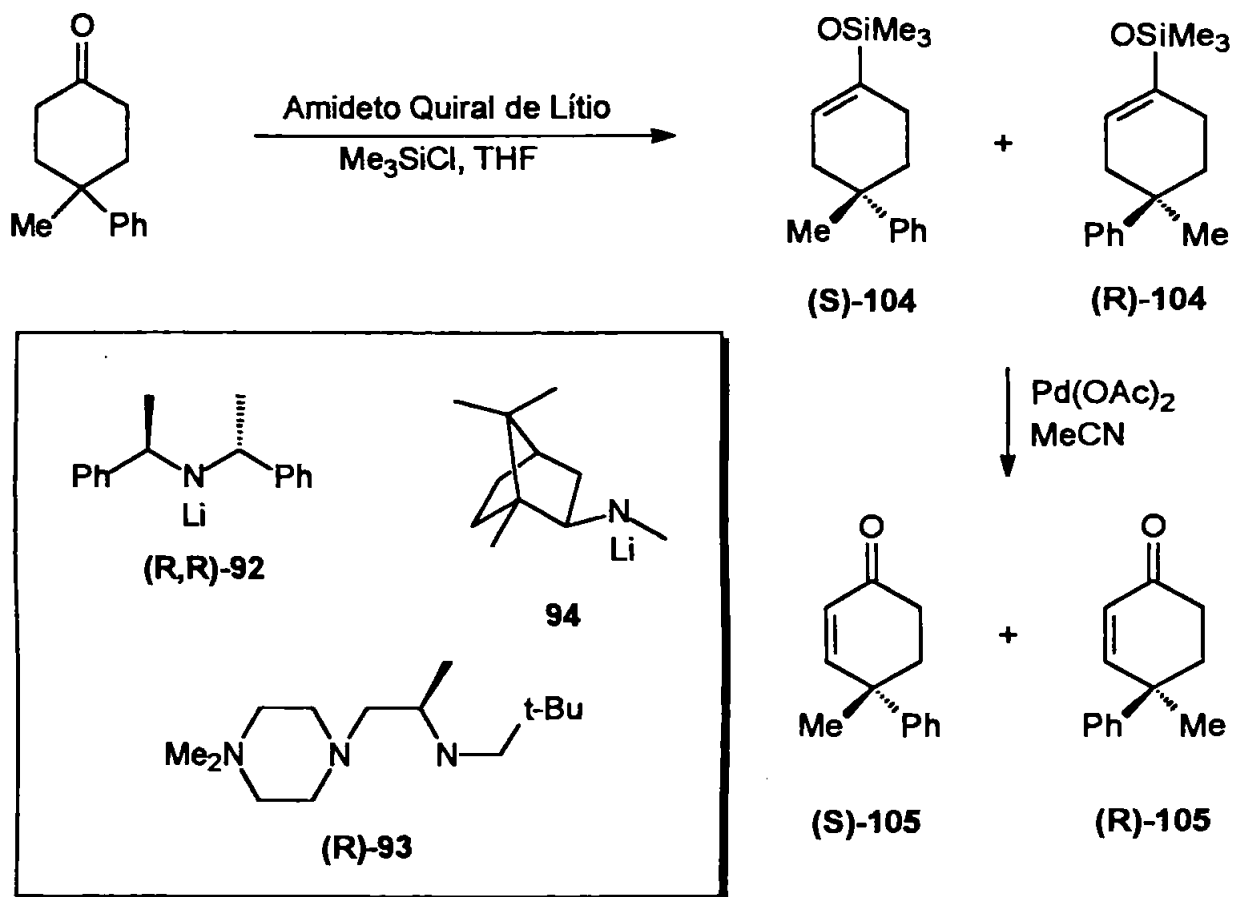


-  próton seletivamente removido pela base (R,R)- 92.
-  próton seletivamente removido pela base (R,R)- 92 e 94.
-  próton seletivamente removido pela base (R)- 93.

A base (R)-94 remove enantiosseletivamente os prótons indicados por um círculo dos anéis de 4-, 5-, 6- e 7 membros (94, 96-102), enquanto que a base (R,R)-92 remove preferencialmente os prótons que estão indicados por um quadrado. Amidetos quirais de lítio (R,R)-92 e (R)-93 apresentam seletividades opostas na desprotonação, como foi mostrado acima para as cetonas 96, 97, 99-102.

Para melhor exemplificar, Honda e colaboradores<sup>72</sup> sintetizaram a enona quiral 105 pela reação de desprotonação estereosseletiva. Ciclohexanona 4-4-dissubstituída 103 foram levados aos compostos de silício 104, usando os amidetos quirais de lítio (R,R)-92, (R)-93 e 94 na presença de cloreto de trimetil silano (Me<sub>3</sub>SiCl). Os compostos de silício 104 foram tratados com Pd(OAc)<sub>2</sub> em CH<sub>3</sub>CN fornecendo a enona quiral 105 (Tabela 6).

**Tabela 6.** Desprotonação enantiosseletiva da cetona **103** pelas bases quirais **(R,R)-92**, **(R)-93** e **94**.

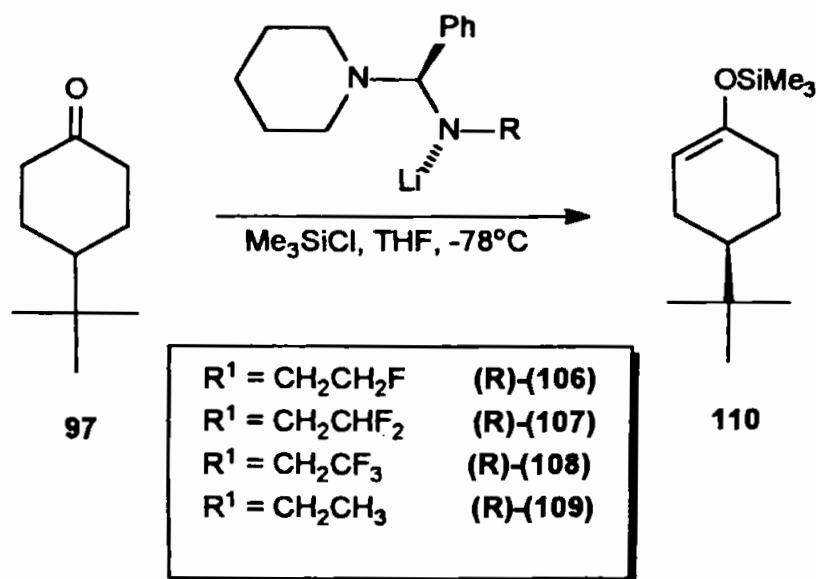


Amideto Quiral de Lítio	Temperatura ( °C)	Rendimento (%)	Configuração (R/S)	ee (%) <b>105</b>
<b>(R)-93</b>	-100	66	(R)	66
<b>(R,R)-92</b>	-100	81	(S)	71
<b>94</b>	-78	80	(S)	38

O excesso enantiomérico da enona **105** foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a configuração absoluta do produto foi confirmada por comparação da rotação ótica ( $\alpha_D$ ) da enona **105** com o valor encontrado na literatura<sup>73</sup>.

Na procura de dados que esclareçam o mecanismo das reações de desprotonação enantiosseletiva de cetonas pró-quirais, Koga e colaboradores<sup>76</sup> sintetizaram amidetos quirais de lítio contendo átomos de flúor. As bases quirais **106-109** foram usadas na reação de desprotonação da 4-terc-butil-ciclohexanona (**97**) para a formação do respectivo enolato, que na presença de Me<sub>3</sub>SiCl levou ao composto de sílcio **110**. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 7.

**Tabela 7.** Reação de desprotonação da 4-terc-butilciclohexanona (**97**) pelos amidetos quirais de lítio **106-109**.



Item	Amideto Quiral	R <sup>1</sup>	HMPA (equiv.)	Redto (%)	Pureza Ótica (%) (R)-(7)
1.	<b>106</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	0	85	69
2.	<b>106</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	1.2	67	85
3.	<b>107</b>	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	0	93	77
4.	<b>107</b>	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	1.2	92	89
5.	<b>108</b>	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>3</sub>	0	88	84
6.	<b>108</b>	-CH <sub>2</sub> CHF <sub>3</sub>	1.2	74	87
7.	<b>109</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	86	52
8.	<b>109</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.2	93	78

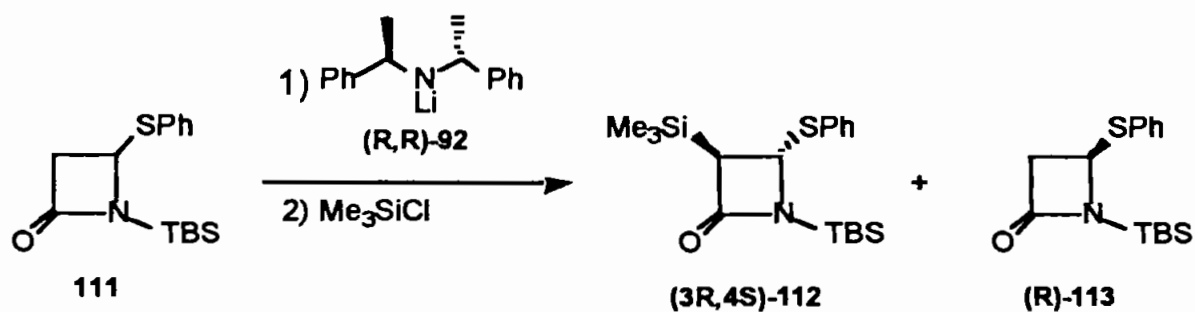
A razão da superioridade destes amidetos quirais contendo átomos de flúor presentes no amideto não se deve ao aumento do volume comparado com a mesma base sem átomos de flúor, e nem porque o flúor age como ligante interno, formando junto ao lítio um quelante adicional. Koga sugere que a interação eletrostática formada entre a carga parcial negativa do flúor e a carga positiva do lítio fixam a conformação monomérica da base, aumentando a estereosseletividade dos amidetos quirais fluorados. Tais constatações podem ser confirmadas pela análise dos dados da tabela 7. A pureza ótica determinada para os compostos de silício na ausência de HMPA, aumenta com o número de átomos de flúor ligados a base quiral (ítems 1, 3 e 5), enquanto que os valores da pureza ótica não sofrem alteração nos ítems 2, 4 e 6, devido ao poder quelante do HMPA presente no meio, mantendo a mesma estrutura conformacional e tornando a enantiosseletividade independente do número de átomos de flúor presentes no amideto.

### 5.3 - Resolução cinética.

Amidetos quirais de lítio têm sido usados para diferenciar a reatividade de enantiômeros pelo processo de resolução cinética na desprotonação incompleta de uma mistura racêmica, convertendo o enantiômero mais reativo em seu respectivo enolato, enquanto que o enantiômero menos reativo é regenerado como material de partida na sua forma não racêmica.

A resolução cinética da  $\beta$ -lactama **111** usando o amideto quiral de lítio **(R,R)-92** foi investigada por Simpkins e Coggins na obtenção da  $\alpha$ -siliil- $\beta$ -lactama **(3R,4S)-112** e da  $\beta$ -lactama **(R)-113** em suas formas enantiomericamente enriquecidas. O estudo foi baseado no efeito causado pela alteração da quantidade do amideto quiral de lítio **(R,R)-92** usado na reação em relação a enantiosseletividade e conversão dos produtos obtidos **(3R,4S)-112** e **(R)-113** (Tabela 8)<sup>77</sup>.

**Tabela 8.** Desprotonação da  $\beta$ -lactama **111** usando o amideto quiral de lítio (**R,R**)-**92** como base.

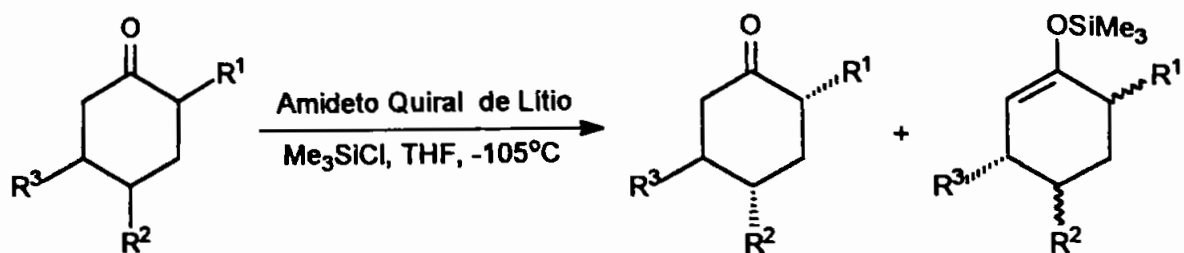


Conversão (%)	ee (%) <b>(3R,4S)</b> - <b>112</b>	ee (%) <b>(R)</b> - <b>113</b>
19	72	16
45	61	51
70	31	88

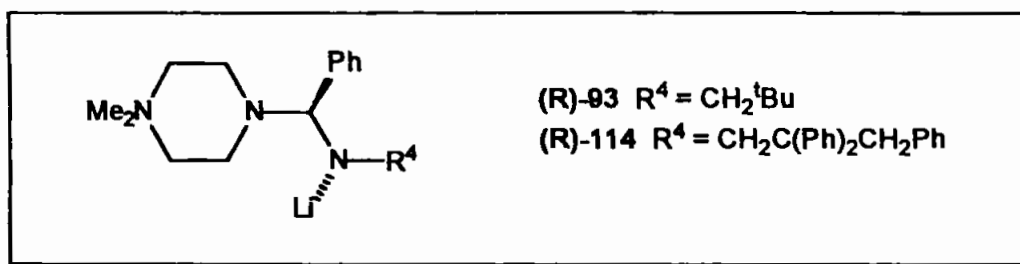
Koga e colaboradores<sup>76</sup> realizaram experimentos similares de resolução cinética, porém usando diferentes amidetos quirais de lítio (**R**)-**93**, (**R**)-**114** na desprotonação das ciclohexanonas trissubstituídas **115-117**. Os resultados estão mostrados na tabela 9 e no esquema 38.



Esquema 38.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
115	Ph	H	H	(S)-118	(S)-121
116	Me	<sup>t</sup> Bu	H	(2R,4R)-119	(4S,6S)-122
117	<sup>i</sup> Pr	H	Me	(2R,5R)-120	(3S,6R)-123



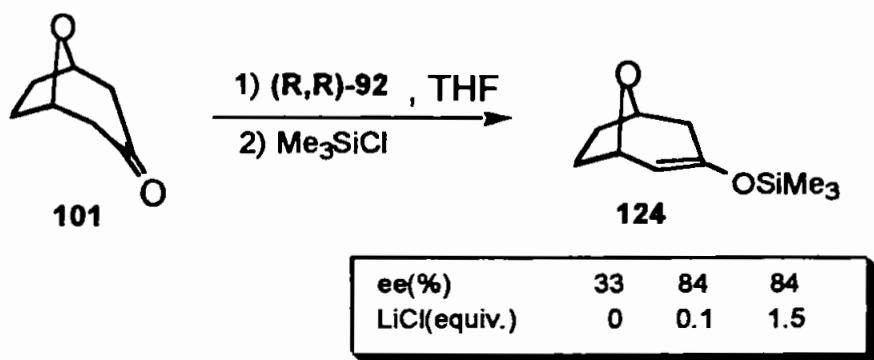
**Tabela 9.** Desprotonação das cetonas **115**, **116** e **117** usando os amidetos quirais de lítio **(R)-93** e **(R)-114** como base.

Item	Cetona	Amideto Quiral	Cetona Recuperada		Enol de Silício	
			Redto (%)	ee(%)	Redto (%)	ee(%)
1.	56	(R)-93	(S)-118		(R)-121	
			66	90	51	94
2.	57	(R)-114	(2R,4R)-119		(4S,6S)-122	
			48	93	52	90
3.	58	(R)-93	(2S,5R)-120		(3S,6S)-123	
			42	94	54	76

#### 5.4 - Efeitos causados por sais nas reações de desprotonação enantiosseletiva de cetonas pró-quirais.

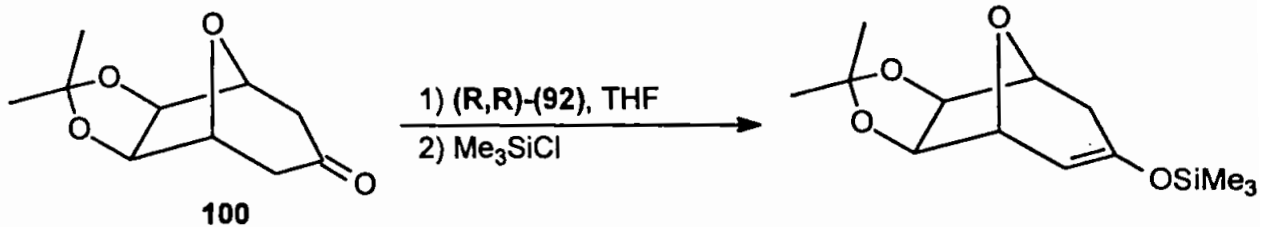
A adição de sais de lítio às reações de desprotonação de cetonas pró-quirais, modifica consideravelmente os níveis de estereosseletividade<sup>74</sup>. Bunn e Simpkins investigaram o efeito causado pela adição de LiCl na desprotonação enantiosseletiva de cetonas pró-quirais. O excesso enantiomérico do enol de silício **124** derivado da reação da oxabicycloctona **101** com a base quiral **(R,R)**-**92** em condições normais é de 33%. Entretanto, o excesso enantiomérico aumentou para 84% pela simples adição de LiCl (Esquema 39).

Esquema 39

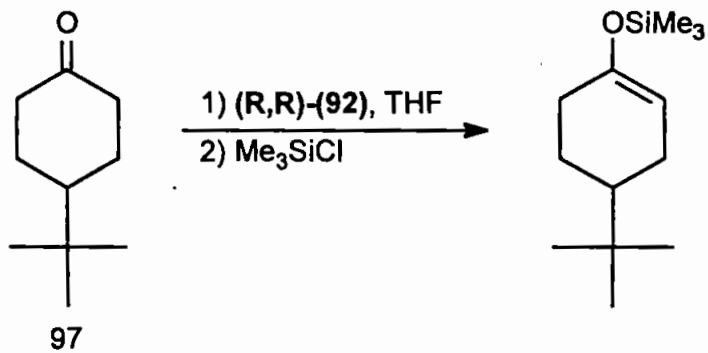


Outros casos que exemplificam o efeito causado pela a adição de sais, podem ser encontrados na reação de desprotonação estereosseletiva das cetonas pró-quirais **97** e **100**, usando o amideto quiral de lítio **(R,R)**-**92** na obtenção dos respectivos compostos de silício, na presença ou não de 0.5 equivalentes de LiCl (Esquema 40).

Esquema 40



ee(%)	27	58
LiCl(equiv.)	0	0.5



ee(%)	23	83
LiCl(equiv.)	0	0.5

## **6. Resultados e Discussão**

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 - Introdução**

O presente capítulo discutirá os resultados obtidos nesta Tese de Doutorado.

O capítulo foi dividido em 6 partes. Cada uma destas partes discutirá o estudo realizado pela classe de compostos preparados.

Os resultados obtidos serão discutidos como mostra a seqüência:

**1ª Parte:** Preparação dos alquinos, dialquinos e bromo alquinos, usados como matéria prima.

**2ª Parte:** Preparação dos Teluretos Vinílicos.

**3ªParte:** Uso de Teluretos de Butil Vinila como precursores de Sistemas Enínicos e Enediínicos.

**4ªParte:** Estudo da Reatividade dos Teluretos Vinílicos de Butila e Tienila frente a Reações de Adição 1,4 a Enonas e Abertura de Epóxidos.

**5ªParte:** Estudo Visando a Síntese de Aminas Quirais Simétricas e sua Aplicação em Reações de Desprotonação de Cetonas Pró-quirais ou Bicíclicas

**6ªParte:** Aminas e Diaminas Quirais como Ligantes na Adição 1,4 Assimétrica de Cupratos a Enonas.

## 1º Parte: Preparação dos alquinos, dialquinos e bromo alquinos.

### 1 – Introdução.

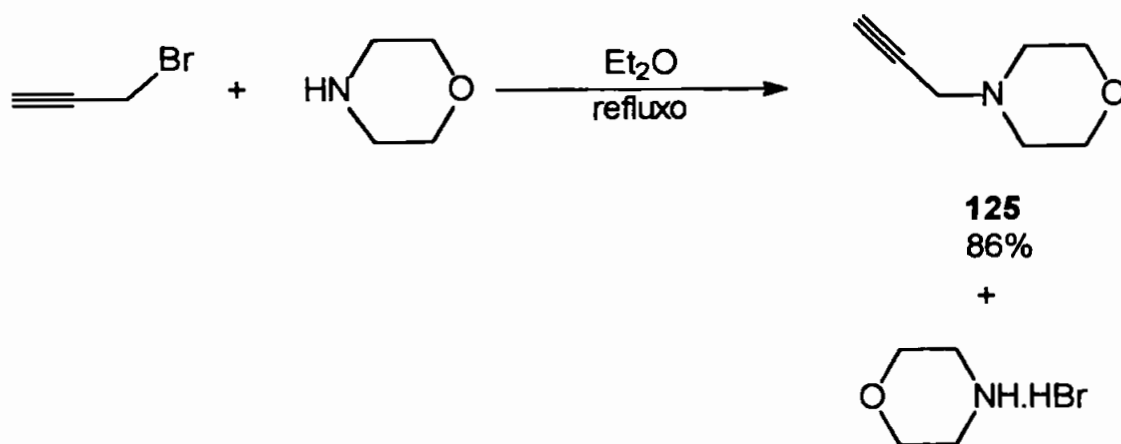
A alquinos, dialquinos e bromo alquinos foram usados como matéria prima na síntese de teluretos vinílicos e sistemas enediínicos.

### 2 – Preparação dos alquinos precursores dos teluretos vinílicos.

Os alquinos usados como precursores dos teluretos vinílicos foram: a N-propargil morfolina **125**, o 2-penten-4-in-1-ol **126** e éteres tetraidropiranílicos **129** e **127**. A preparação de cada um destes reagentes será apresentada a seguir.

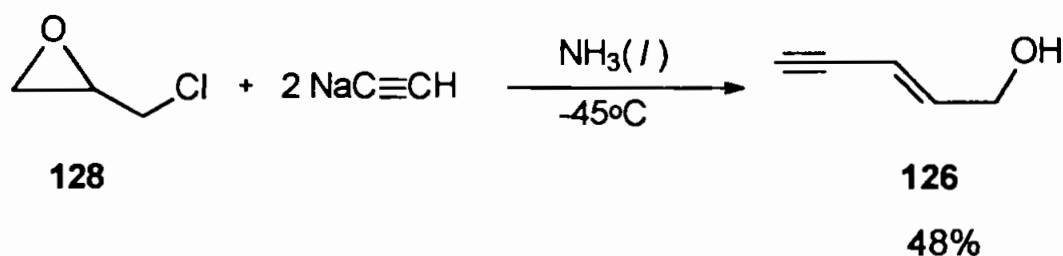
N-propargil morfolina (**125**) foi preparada pela reação entre a morfolina e o brometo de propargila em rendimento de 86%, segundo procedimento descrito na literatura<sup>79</sup> (Equação 5).

Equação 5



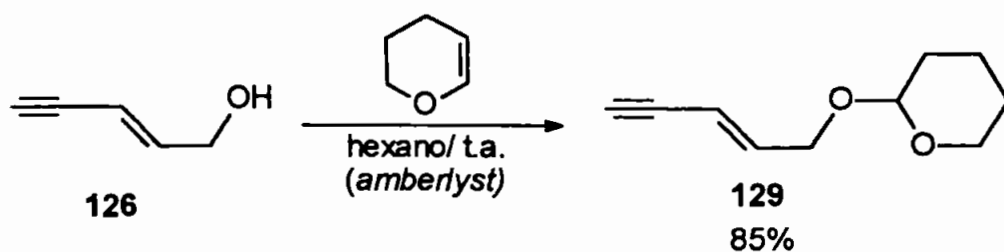
2-Penten-4-in-1-ol (**126**) foi preparado pela reação entre acetileno de sódio e epiclorigrina (**128**) em rendimento de 48%, segundo procedimento descrito na literatura<sup>82</sup> (Equação 6).

Equação 6



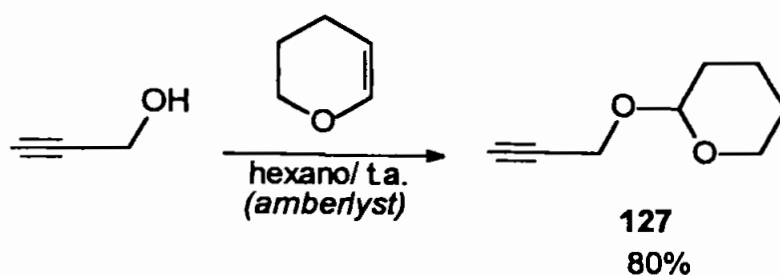
O álcool enínico **126** foi protegido como éter tetraidropiranílico pela reação com diidropirano em presença de uma resina catiônica (Amberlyst), levando a formação **129** em rendimento de 85%, segundo procedimento descrito na literatura<sup>80</sup> (Equação 7).

Equação 7



O éter tetraidropiranílico **127** do álcool propargílico foi preparado pelo mesmo método descrito acima em rendimento de 80% (Equação 8)<sup>80</sup>.

### Equação 8

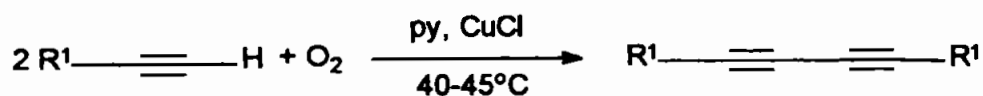


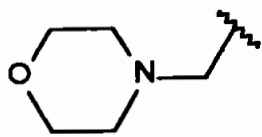
### 3 - Preparação dos diacetilenos precursores dos teluroeninos

1,4-Difenil-1,3-butadiino (**130**), 1,6-dimorfolina-2,4-hexadiino (**131**) e 2,4-hexadiino (**132**) foram preparados como precursores dos teluroeninos (**140**).

1,4-Difenil-1,3-butadiino (**130**) e 1,6-dimorfolina-2,4-hexadiino (**131**) foram preparados pelo acoplamento oxidativo de alquinos terminais em presença de oxigênio ( $\text{O}_{2(\text{g})}$ )<sup>79</sup>.

Tabela 10. Preparação dos dialquinos pelo acoplamento oxidativo de acetilenos terminais.

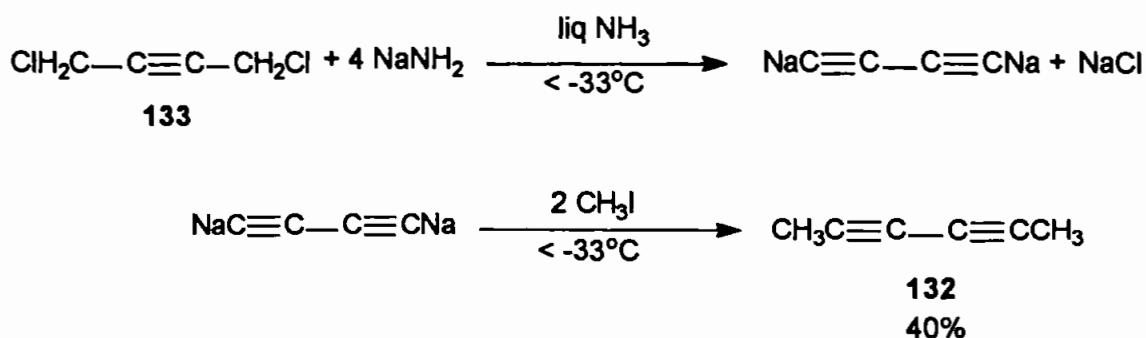


R <sup>1</sup>	Redto(%)
$\text{C}_6\text{H}_5-$ <b>130</b>	80
 <b>131</b>	45

2,4-Hexadiino (**132**) foi preparado através da reação entre 1,4-dicloro-2-butino (**133**) e em rendimento de 40% (Esquema 41)<sup>79</sup>.



### Esquema 41



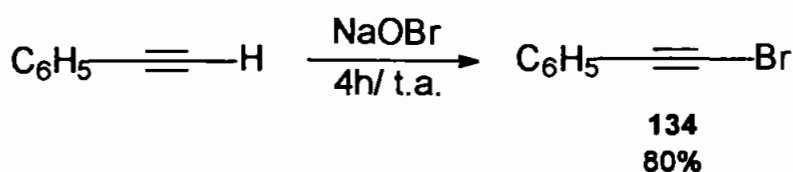
#### 4 - Preparação de bromoalquinos

Dando continuidade a preparação das matérias primas, foi preparada uma série de bromoalquinos, reagentes que foram utilizados na síntese de sistemas enínicos e enediínicos (ver páginas 91 e 95, respectivamente).

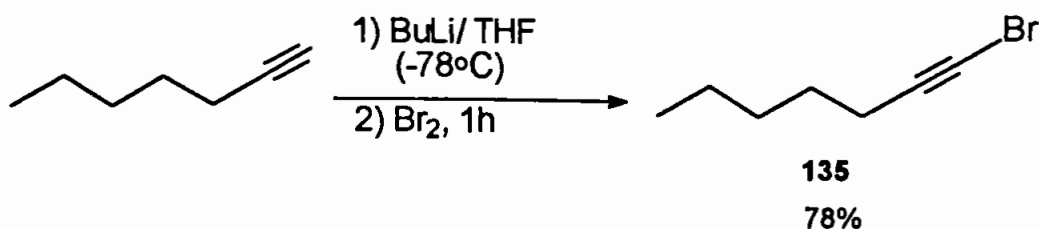
Bromoalquinos são compostos sensíveis a luz e ao calor, o que dificulta sua estocagem e implica a necessidade de sua utilização logo após a purificação.

Os bromoalquinos preparados foram: bromo fenil acetileno<sup>79</sup> (**134**), bromo heptino<sup>79</sup> (**135**) e o 2-(3-bromo-2-propiniloxi)tetrahydro-2H-pirano<sup>89</sup> (**136**), como mostram as equações 9, 10 e 11, respectivamente.

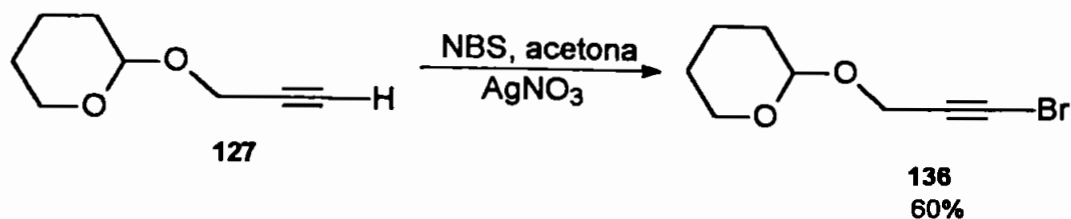
#### Equação 9



#### Equação 10



### Equação 11



## 2º Parte: Preparação dos Teluretos de Butil Vinila

### 1 – Introdução

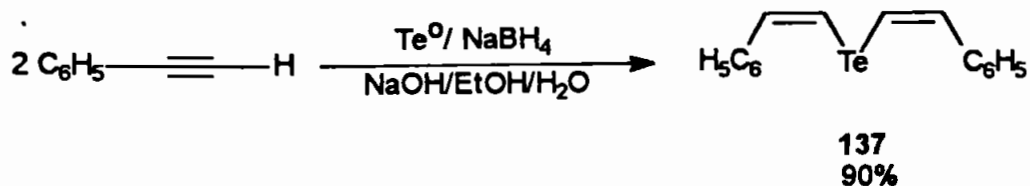
Compostos orgânicos e inorgânicos de telúrio têm sido utilizados em síntese orgânica<sup>82</sup>, sendo que algumas transformações são únicas e vantajosas sobre métodos já consagrados. Teluretos vinílicos, objetos desta tese<sup>83</sup>, podem ser facilmente preparado pela reação de hidroteluração de alquinos<sup>84,85</sup>.

### 2 - Preparação do telureto de bis-estirila

Telureto de bis-estirila<sup>86</sup> (**137**) foi preparado pela reação de hidroteluração do fenil acetileno. A reação de hidroteluração envolve a redução de telúrio elementar por hidreto de boro e sódio em meio alcalino (Equação 12), usando água e etanol como solventes, seguidos por reação com fenil acetileno.

O produto foi obtido em rendimento de 90% após filtração em coluna de gel de sílica e recristalização de etanol (Equação 12).

### Equação 12



### 3 - Preparação dos Teluretos de Butil Vinila

As reação de hidroteluração, neste caso, envolve a redução do ditelureto de dibutila com hidreto de boro e sódio seguido por reação com alquinos em etanol sob refluxo. A reação leva aos teluretos de butil vinila **138.a-d** correspondentes (Tabela 11). Ditelureto de dibutila (**139**) foi preparado pela reação entre telúrio elementar e n-butil-lítio seguida de oxidação pelo ar<sup>89</sup> (Esquema 41).

Esquema 41

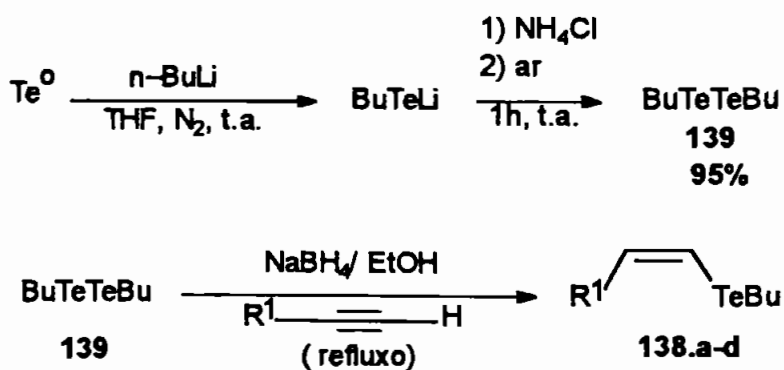
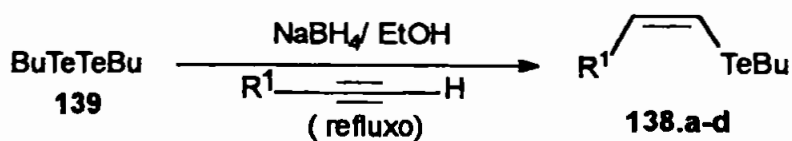
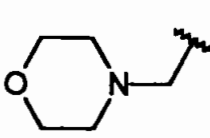
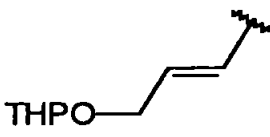


Tabela 11. Preparação dos teluretos de butil vinila



R <sub>1</sub>	Rendimento (%)	Tempo (h)	Eluente (Hexano/ acetato de etila)
 <b>138.a</b>	80	2,5	93:7

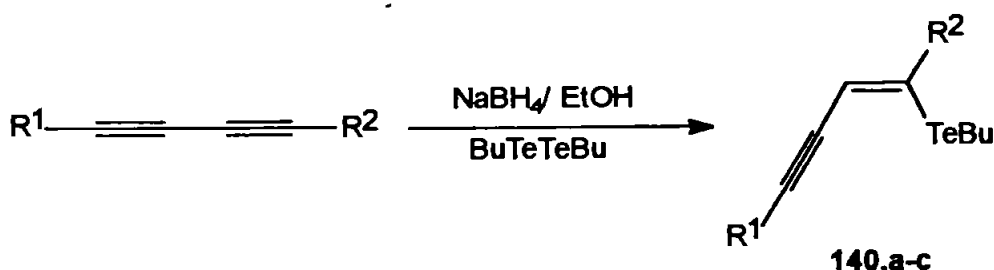
THPO-CH <sub>2</sub> - <b>138.b</b>	73	3,0	95:5
 <b>138.c</b>	78	3,0	95:5
Ph <b>138.d</b>	90	4.0	100:0

- Os rendimentos referem-se aos produtos purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

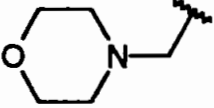
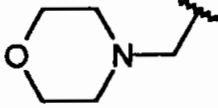
#### 4 - Preparação dos Teluretos Enínicos de Butila

Teluretos enínicos **140.a-c** foram preparados pela mesma metodologia descrita acima para a preparação dos teluretos de vinil butila. O átomo de telúrio liga-se ao carbono menos substituído do diino (Tabela 12).

Tabela 12: Preparação dos teluretos enínicos **140.a-c**.



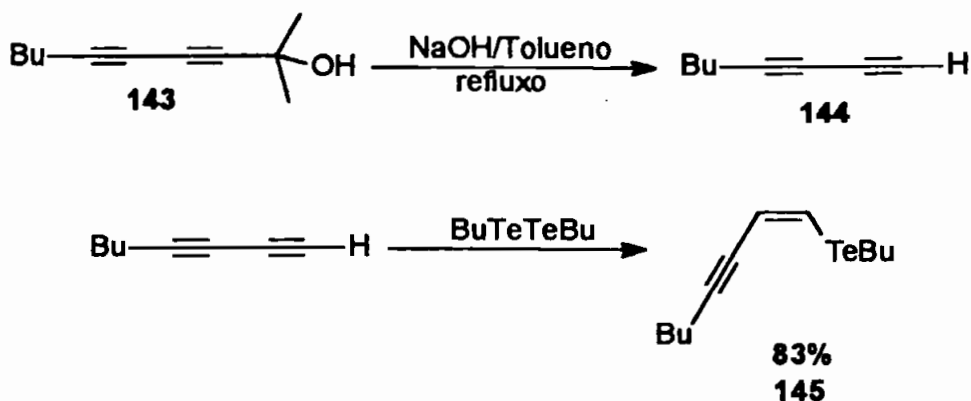
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Redto (%)	Tempo (h)	Eluente (Hexano/ acetato de etila)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <b>140.a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80	3.0	100:0

Me <b>140.b</b>	Me	92	2.5	100:0
 <b>140.c</b>		89	4.0	50:50

Os rendimentos referem-se ao produto purificado por cromatográfica em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

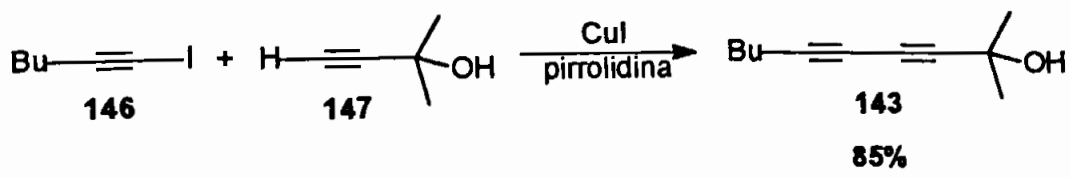
O telureto vinílico **145**, foi preparado pela reação de hidroteluração entre BuTeTeBu (**139**) e 1,3-octadiino (**144**) na presença de NaBH<sub>4</sub> e etanol em rendimento de 83%. 1,3-Octadiino **144** foi preparado "in situ" a partir de 2-metil-3,5-hexadiin-2-ol (**143**) (Esquema 42).

Esquema 42



2-Metil-3,5-hexadiin-2-ol (**143**) foi obtido em rendimento de 85%, pelo acoplamento oxidativo entre e 1-iodo-1-hexino (**146**) e 2-Metil-3-butin-2-ol (**147**) na presença de quantidade catalítica de CuI em pirrolidina (Equação 13)<sup>87</sup>. 1-Iodo-1-hexino (**146**) foi preparado segundo metodologia descrita na literatura<sup>79</sup>.

Equação 13



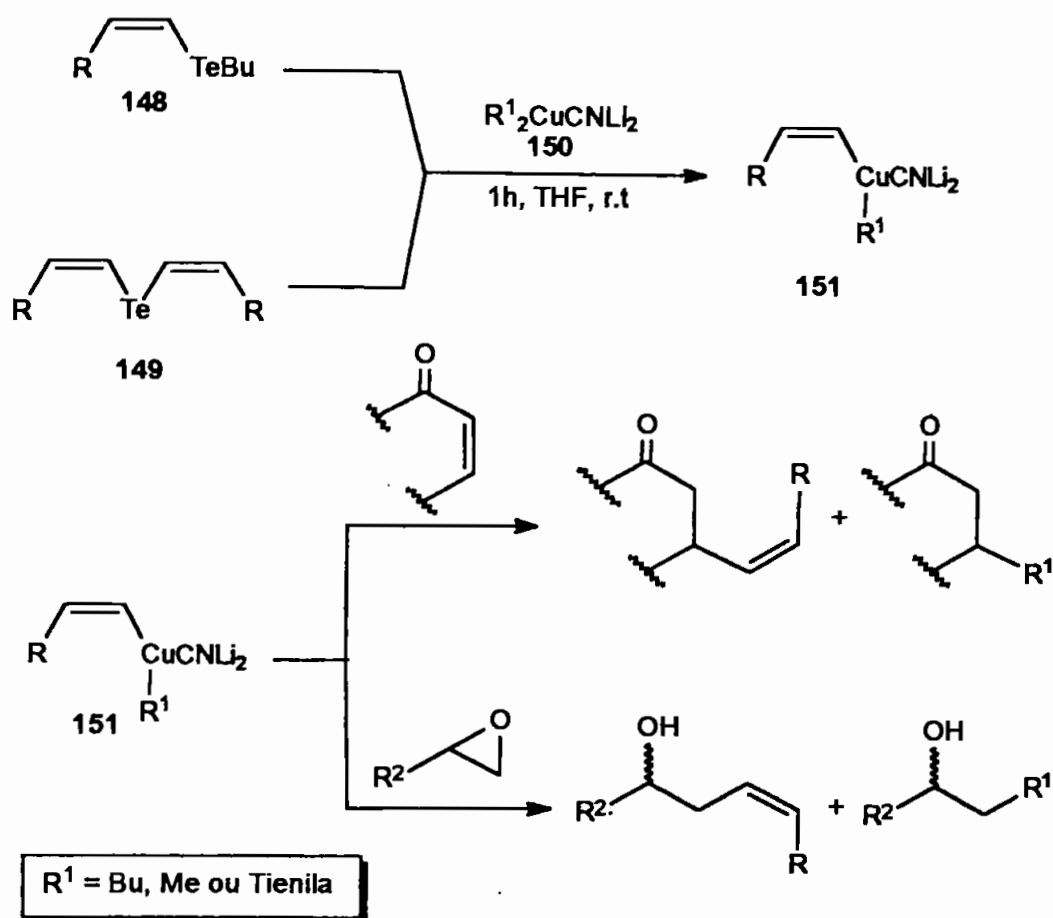
### **3º Parte:** Uso de Teluretos de Butil Vinila como precursores de Sistemas Enínicos e Enediínicos.

#### **1 – Introdução:**

A reatividade dos teluretos vinílicos frente a uma variedade de condições tem sido muito estudado pelo nosso grupo de pesquisa<sup>82</sup>, e no ano em que este projeto de doutorado foi proposto, o laboratório estava investigando o comportamento dos teluretos vinílicos frente a reações de transmetalção com cianocupratos. As reações até então estudadas foram:

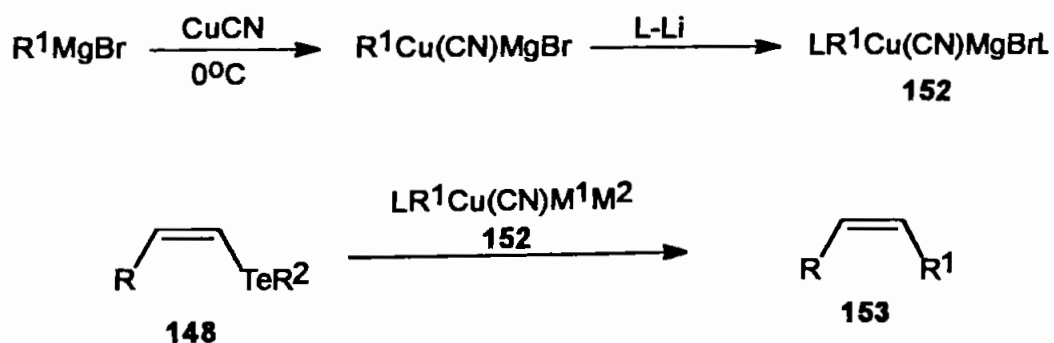
(a) reações de transmetalção entre teluretos vinílicos **(148)** ou bis-vinílicos **(149)** e cianocupratos vinílicos de ordem superior **(150)** na formação dos cianocupratos vinílicos correspondentes **(151)**, que foram capturados por enonas e epóxidos na formação das cetonas 4,5 insaturadas e álcoois homoalílicos, respectivamente (Esquema 43)<sup>83</sup>.

Esquema 43



(b) reação de transmetalção entre teluretos vinílicos (**148**) e cianocupratos de ordem inferior (**152**) na obtenção de produtos do tipo **153**, após transferência do ligante do cuprato à ligação dupla (Esquema 44)<sup>88</sup>.

Esquema 44





Reações de acoplamento mostradas no esquema 44, dependem do contra-íon presente no cianocuprato. Quando  $M^1 = M^2 = \text{MgBr}$  os rendimentos do produto **152** são altos (88-95%), decrescendo quando  $M^1 = \text{Li}$  e  $M^2 = \text{MgBr}$  (60-90%). Porém quando  $M^1 = M^2 = \text{Li}$ , foram notados apenas traços do produto **152**.

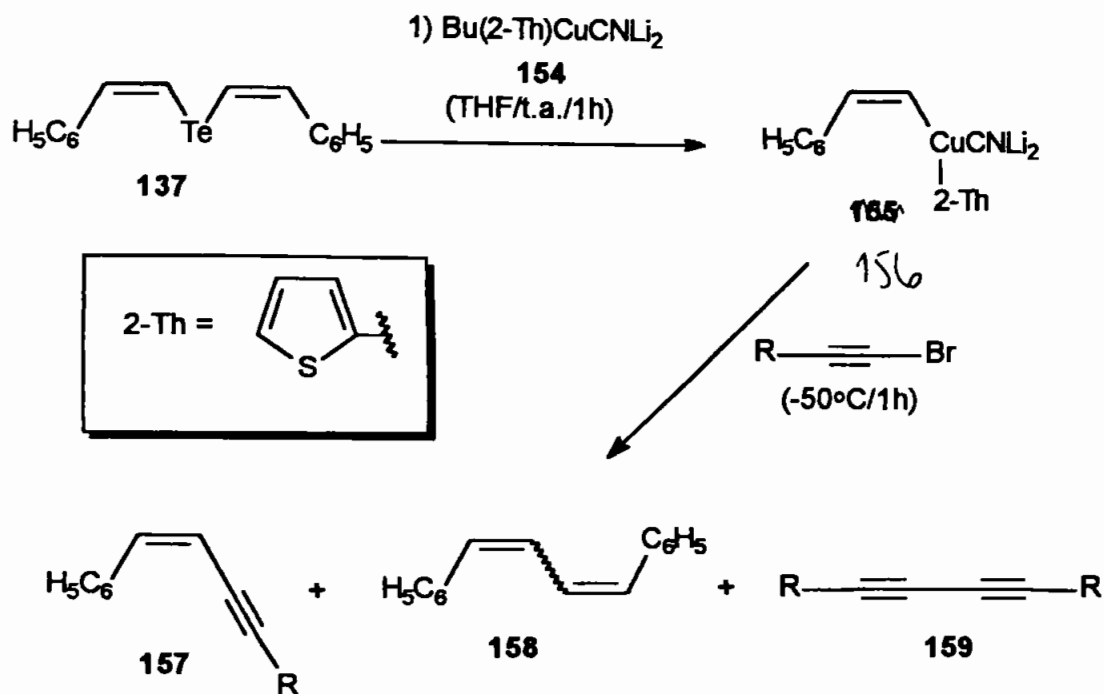
Dando continuidade as investigações já iniciadas por outros estudantes do grupo, a presente tese de doutorado relatará o estudo da reatividade dos cupratos vinílicos gerados pela reação de transmetalização entre teluretos vinílicos e cianocupratos de ordem superior frente a reações de acoplamento com bromoalquinos na formação de sistemas enínicos e enediínicos de configuração **Z**. Os resultados obtidos estão demonstrados abaixo.

## 2 – Síntese de sistemas enínicos pela reação de acoplamento entre cianocupratos vinílicos, gerados a partir de teluretos vinílicos e bromoalquinos

As investigações iniciais foram feitas reagindo-se o telureto de bis-estirila (**137**) com 2-tienil butil cianocuprato de lítio (**154**) ou com dimetil cianocuprato de lítio (**155**) para formar o cianocuprato vinílico de lítio **156**, que por reação com haloalquinos, deveria levar a formação de **157** (Esquema 45).

A escolha do telureto de bis-estirila (**137**) como telureto vinílico e do 2-tienil butil cianocuprato de lítio (**154**) ou dimetil cianocuprato de lítio (**156**) como reagentes precursores de cianocupratos vinílicos no estudo da reação de acoplamento entre o cuprato vinílico gerado e bromo alquinos deve-se aos estudos anteriormente feitos, nos quais esses reagentes mostraram uma boa seletividade e reatividade na transferência de ligantes nas reações de adição 1,4 a enonas. Além disso, o telureto de bis estirila é facilmente preparado em ótimo rendimento (Equação 12, página 79).

### Esquema 45

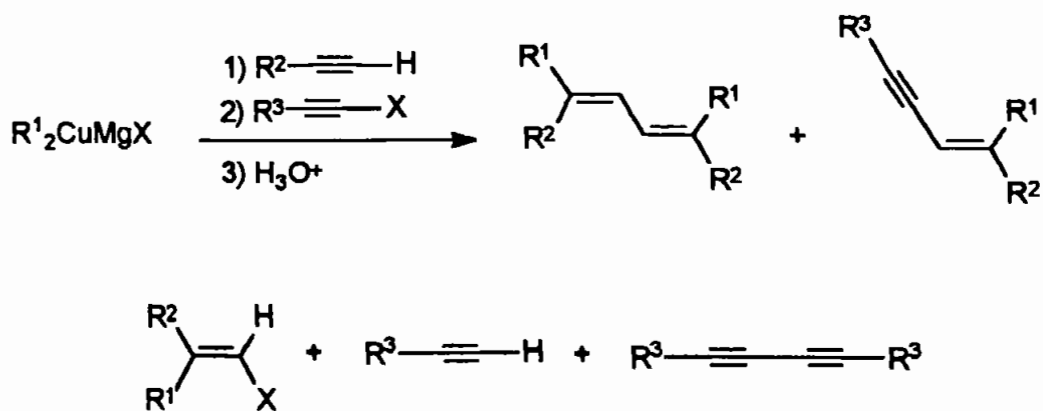


Após as primeiras investigações foi observada a formação de dímeros como subprodutos (identificados pela análise de GC e <sup>1</sup>H RMN). O enino **157**, o dieno **158** e o diino **159** foram obtidos na proporção de (1:2:1), respectivamente.

Testes realizados usando dimetil cianocuprato de lítio (**155**) na reação de transmetalização com o telureto de bis-estirila (**137**) e posterior reação com bromo fenil acetileno também não levou a nenhuma melhoria nos resultados e a formação dos subprodutos acima mencionados persistiu na mesma proporção.

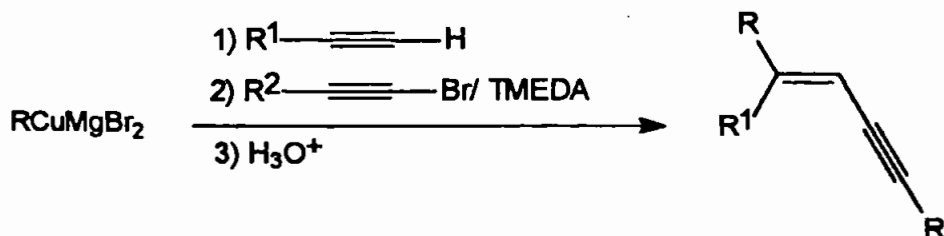
Consultando a literatura em busca de soluções para o problema, foram encontrados resultados experimentais semelhantes (formação de dímeros) em artigo publicado por Alexakis et. al. (Esquema 46)<sup>89</sup>.

### Esquema 46



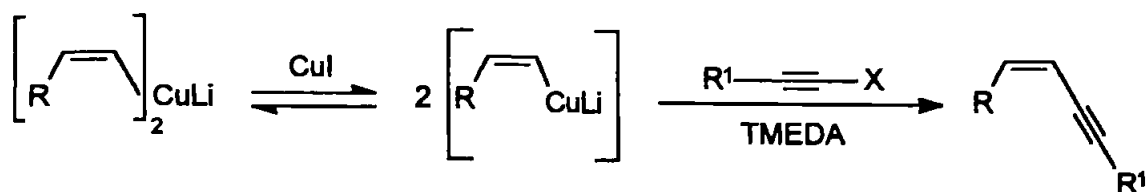
O problema acima descrito foi solucionado pela adição de tetrametiletilenodiamina (TMEDA), usado como co-solvente, à mistura reacional nas reações de acoplamento entre haloalquinos e cupratos vinílicos de magnésio ou lítio<sup>89</sup> (Equação 14).

### Equação 14



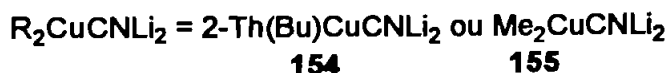
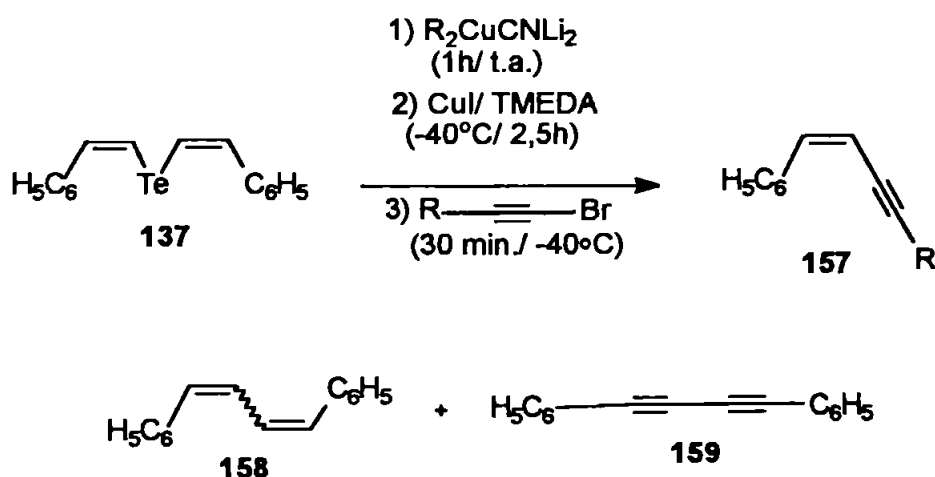
Nas reações de acoplamento entre divinilcupratos de lítio e haloalquinos, sistemas muito similares ao que estávamos estudando, além de TMEDA foi usado CuI em quantidade catalítica e os eninos correspondentes foram obtidos como produtos majoritários (Equação 15).

### Equação 15



Baseados nos resultados acima, aplicamos condições semelhantes ao nosso sistema. Vários experimentos foram feitos, variando-se tempos reacionais, ordem de adição, temperatura e cianocupratos; mesmo assim foi observado por CG e  $^1H$  RMN que ainda estava ocorrendo a formação do enino **157**, do dieno **158** e do diino **159** na proporção de 2:1:1 (Esquema 47).

### Esquema 47

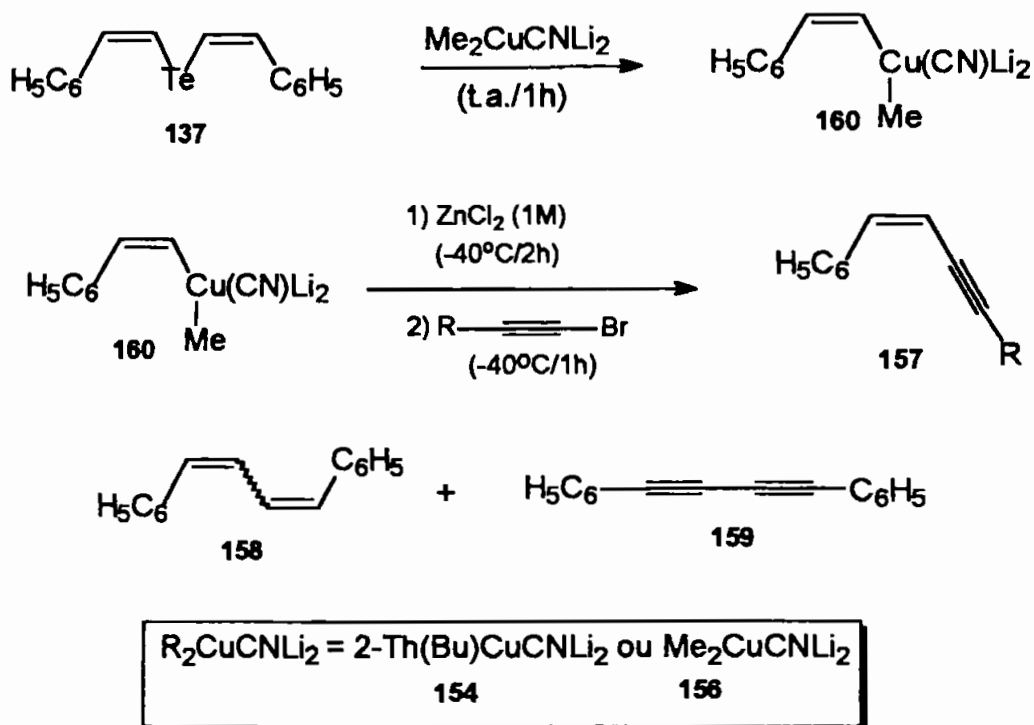


Na tentativa de diminuir a formação de subprodutos, decidimos mudar o sistema  $CuI/TMEDA$  para  $ZnCl_2$  (solução 1.0M em éter), segundo procedimento descrito na literatura<sup>90</sup>. A presença de zinco no meio reacional levaria a um cuprato misto de cobre e zinco, tornando o acoplamento mais seletivo e evitando a formação dos dímeros **158** e **159**.

O cianocuprato vinílico de lítio obtido pela reação de transmetalização entre o telureto de bis-estirila e cianocuprato de lítio de ordem superior (**154** ou **156**) foi tratado com  $ZnCl_2$  (1.0 M em éter) e haloalquinos. A análise por

GC/MS indicou a formação dos produtos **157-159** na proporção de 2:1:1, respectivamente (Esquema 48).

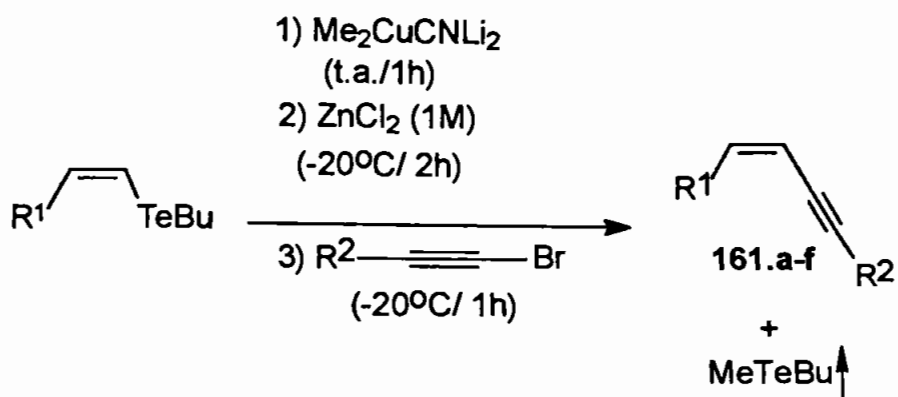
Esquema 48



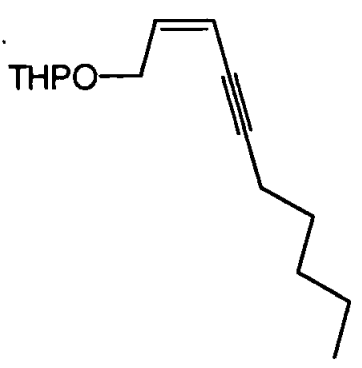
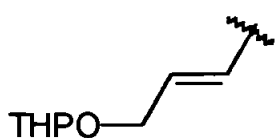
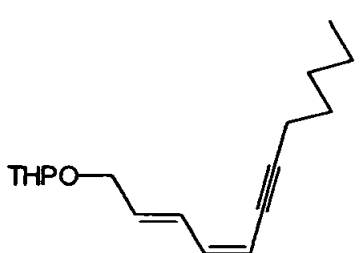
Até o momento, havíamos mudado uma série de condições reacionais, porém sempre usando o telureto de bis estirila **137**. Então, resolvemos testar as mesmas condições para outros teluretos de butil vinila.

O telureto escolhido para as novas investigações foi o telureto de butil 3-propenil-1-morfolina **138.a**, o qual foi transmetalado com dimetil cianocuprato de lítio (**156**), adicionando-se a seguir ao sistema em sequência, o  $\text{ZnCl}_2$  (1.0 M em éter) e os haloalquinos para a formação dos sistemas enínicos correspondentes. Neste caso obtivemos, única e exclusivamente, os sistemas enínicos **161.a-h** esperados com total retenção da configuração da ligação dupla (Tabela 13).

Tabela 13. Preparação dos sistemas enínicos.



R1	R2	Produto	Redto (%)	Eluentes (hexano: acetato de etila)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\square$		85a	90:10
THPO—CH <sub>2</sub> —	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\square$		20b	95:5
	$\text{C}_6\text{H}_5$		52a	95:5
	$\text{C}_5\text{H}_{11}$		65a□	90:10

THPO-CH <sub>2</sub> -	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>161.e</b></p>	13 <sup>b</sup> □	95:5
	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>161.f</b></p>	30 <sup>b</sup> □	95:5

<sup>a</sup>os rendimentos referem-se aos produtos purificados por coluna de gel de sílica, usando uma mistura de solventes de hexano/acetato de etila como eluente. <sup>b</sup>resultados baseados em rendimentos cromatográficos.

O uso de teluretos vinílicos derivados do álcool propargílico (**127**) e 2-penten-4-in-ol (**129**) protegidos como éteres tetraidropiranílicos nas reações de acoplamento não levou a formação dos produtos insaturados **161.b**, **161.c** e **161.e** em bons rendimentos. O ZnCl<sub>2</sub> deve promover a abertura do anel tetraidropiranílico.

A presença de  $ZnCl_2$  foi de extrema importância, pois reações de transmetalção com posterior captura por eletrófilos ocorre via: (a) adição oxidativa, (b) reação de transmetalção e (c) eliminação redutiva. A reatividade decresce junto a fatores estéricos e, a presença de metais que apresentam eletronegatividade intermediária, ajudam de modo que ocorra, após transmetalção, a formação de complexos mistos. Estes complexos mistos diminuem a interação estérica e aumentam a reatividade. Cloreto de zinco atua como o metal de eletronegatividade intermediária, formando um complexo misto de cobre e zinco após reação de transmetalção, podendo nesta forma sofrer eliminação redutiva na presença de eletrófilos fracos (bromo alquinos)<sup>91</sup>. O mesmo não ocorre na ausência de cloreto de zinco, favorecendo a formação de dímeros como foi mostrado nos esquemas 45 a 48.

### 3- Síntese de sistemas enediínicos pela reação de acoplamento entre cianocupratos vinílicos, gerados a partir de teluretos vinílicos, e bromoalquinos

A potente atividade antibiótica antitumoral de substâncias contendo sistemas enediínicos, incentiva a procura de novas metodologias de síntese de tais estruturas.

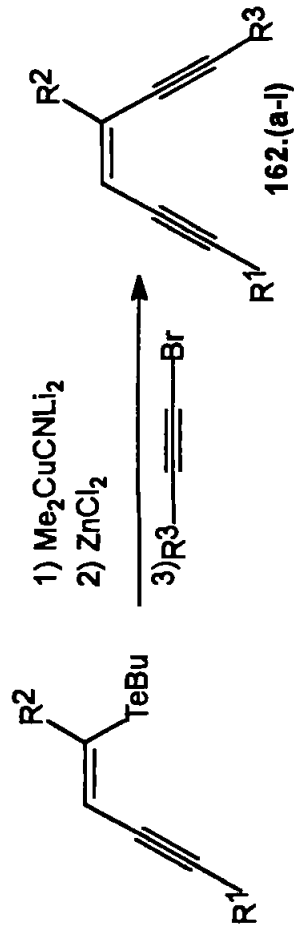
Em vista do sucesso na obtenção de compostos enínicos descrita na página 91, decidimos aplicar a mesma seqüência de reações para a obtenção de sistemas **Z**-enediínicos.

A grande vantagem desta metodologia<sup>92</sup>, frente as outras já desenvolvidas, está na formação exclusiva do composto de configuração **Z** e na grande variedade de sistemas enediínicos que poderiam ser preparados pela simples combinação dos grupamentos presentes nos teluretos enínicos e bromoalquinos.

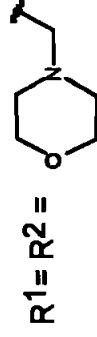
A metodologia envolve primeiramente a preparação do cianocuprato enínico de lítio pela reação de transmetalção entre teluretos enínicos e dimetil cianocuprato de lítio (**156**). O cianocuprato enínico de lítio foi tratado com bromoalquinos, na presença de  $ZnCl_2$  para a obtenção dos respectivos sistemas enediínicos (**162.a-e**)(Tabela 14)<sup>92</sup>.



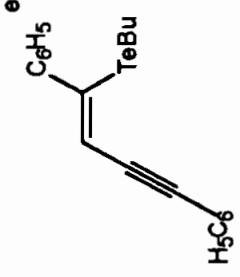

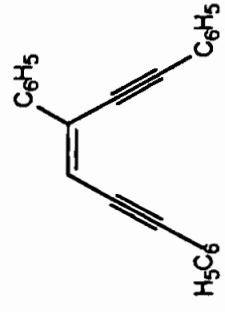


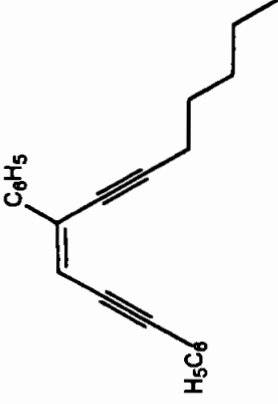
Tabela 14. Preparação dos sistemas enedínicos<sup>92</sup>.

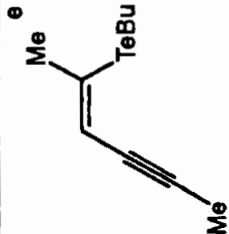
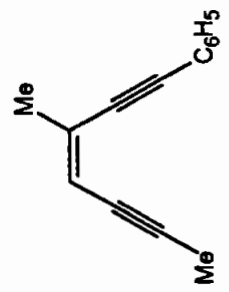
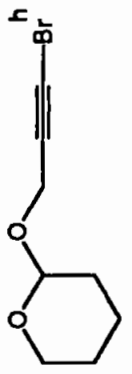
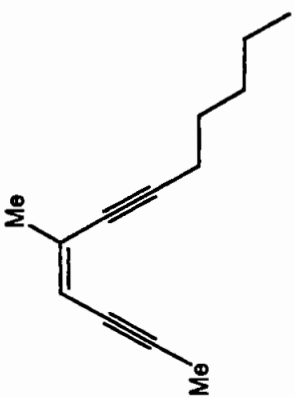


Quando: R<sup>1</sup>= Bu; R<sup>2</sup>= H  
 R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= Me  
 R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= Ph



R<sup>3</sup>= Fenila, Pentila e THPOCH<sub>2</sub>-.

Item	Telureto Enínico	Bromo Acetileno	Sistema Eneiniico <sup>1</sup>	Redto (%)	Eluentes (hexano : acetato de etila: metanol)
1.	 <p style="text-align: center;"><b><u>162</u></b></p>	 <p style="text-align: center;"><b><u>134</u></b></p>	 <p style="text-align: center;"><b><u>162.a</u></b></p>	60 <sup>b</sup>	97 : 3 : 0
2.	 <p style="text-align: center;"><b><u>162</u></b></p>	 <p style="text-align: center;"><b><u>135</u></b></p>	 <p style="text-align: center;"><b><u>162.b</u></b></p>	55 <sup>b</sup>	98 : 2 : 0

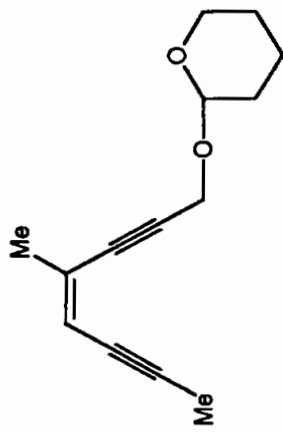
3.	<p><u>140.a</u></p>  <p><u>140.b</u></p>				
4.	<p><u>134</u></p>  <p><u>162.d</u></p>	<p><u>136</u></p>  <p><u>162.c</u></p>	<p>73b</p>	<p>48<sup>d</sup></p>	<p>97 : 3 : 0</p>
5.	<p><u>140.b</u></p>  <p><u>162.e</u></p>		<p>55b</p>		<p>98 : 2 : 0</p>

6.

140.b136

74c

95 : 5 : 0

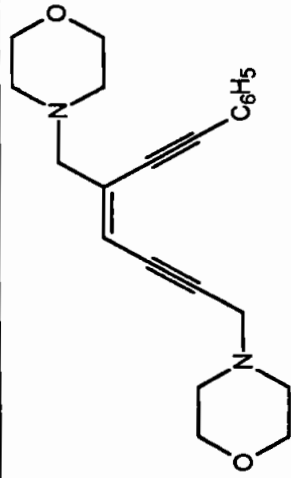


7.

140.d134

66c

0 : 95 : 5

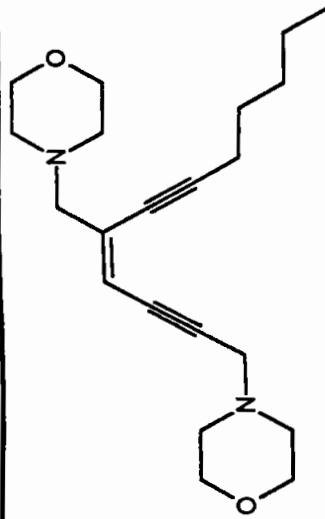


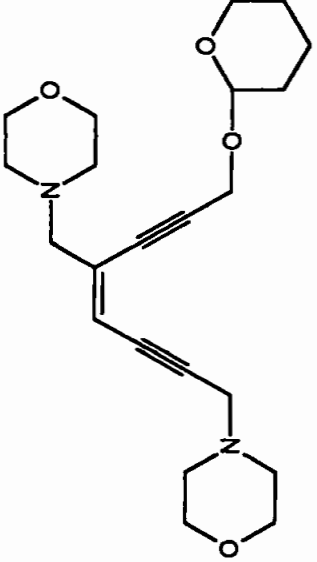
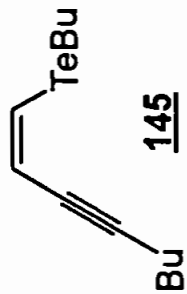
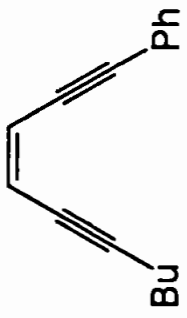
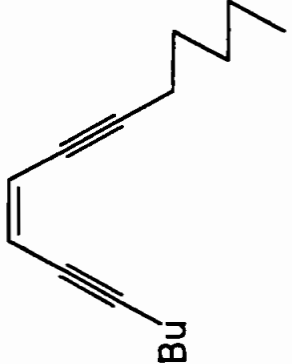
8.

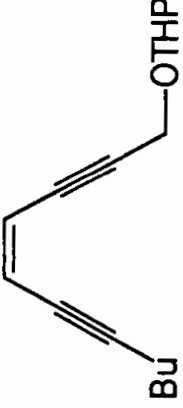
140.d135

55b

0 : 95 : 5



9.	<u>140.d</u>	<u>136</u>	<u>162</u> 	58c	0 : 90 : 10
10.	<u>145</u> 	<u>134</u>	<u>162.j</u> 	80 <sup>b</sup>	100:0:0
11.	<u>145</u>	<u>135</u>	<u>162.k</u> 	78 <sup>b</sup>	100:0:0

12.	<u>145</u>	<u>3c</u>	 <p style="text-align: center;"><u>162.I</u></p>	81 <sup>b</sup>	95:5:0
-----	------------	-----------	--	-----------------	--------

<sup>a</sup> Os rendimentos referem-se aos produtos purificados em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de solventes hexano:acetato de etila:metanol como eluentes; <sup>b</sup> a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , após a reação de transmetalatação e 1 hora a  $-20^{\circ}\text{C}$  após adição do bromo alquino, <sup>c</sup> a mistura reacional foi agitada durante 1,5 horas a  $-20^{\circ}\text{C}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$  após a reação de transmetalatação e 1 hora a mesma temperatura após a adição do bromo alquino; <sup>d</sup> a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$  após reação de transmetalatação e 1 hora a mesma temperatura após a adição do bromo alquino. Reação foi efetuada em escala de 4 mmol; <sup>e</sup> produto preparado pelo método descrito na literatura<sup>79</sup>; <sup>f</sup> preparado pela reação entre fenil acetileno e hipobromito de sódio<sup>79</sup>; <sup>g</sup> preparado pelo tratamento de 1-heptino com n-butil lítio, seguido pela reação com bromo<sup>79</sup>; <sup>h</sup> preparado pela reação entre 2-(3-bromo)-2-propiniloxy-tetraidro-2H-pirano e NBS em acetona na presença de quantidade catalítica de  $\text{AgNO}_3$ <sup>81</sup>.

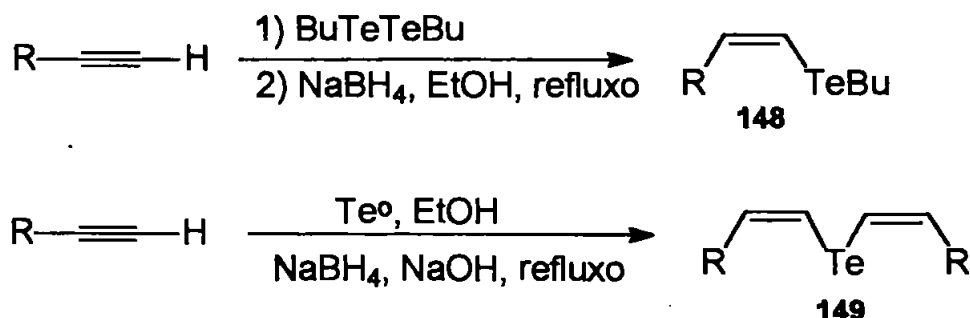
**4º Parte:** Estudo da reatividade dos teluretos vinílicos de butila e tienila frente a reações de adição 1,4 a enonas e abertura de epóxidos.

## 1 – Introdução

Neste capítulo descrevemos a preparação de teluretos de vinil tienila de configuração **Z** e suas reações de transmetalção com cianocupratos de ordem superior, com posterior captura do cianocuprato vinílico formado por enonas ou epóxidos, salientando-se a reação com enonas impedidas.

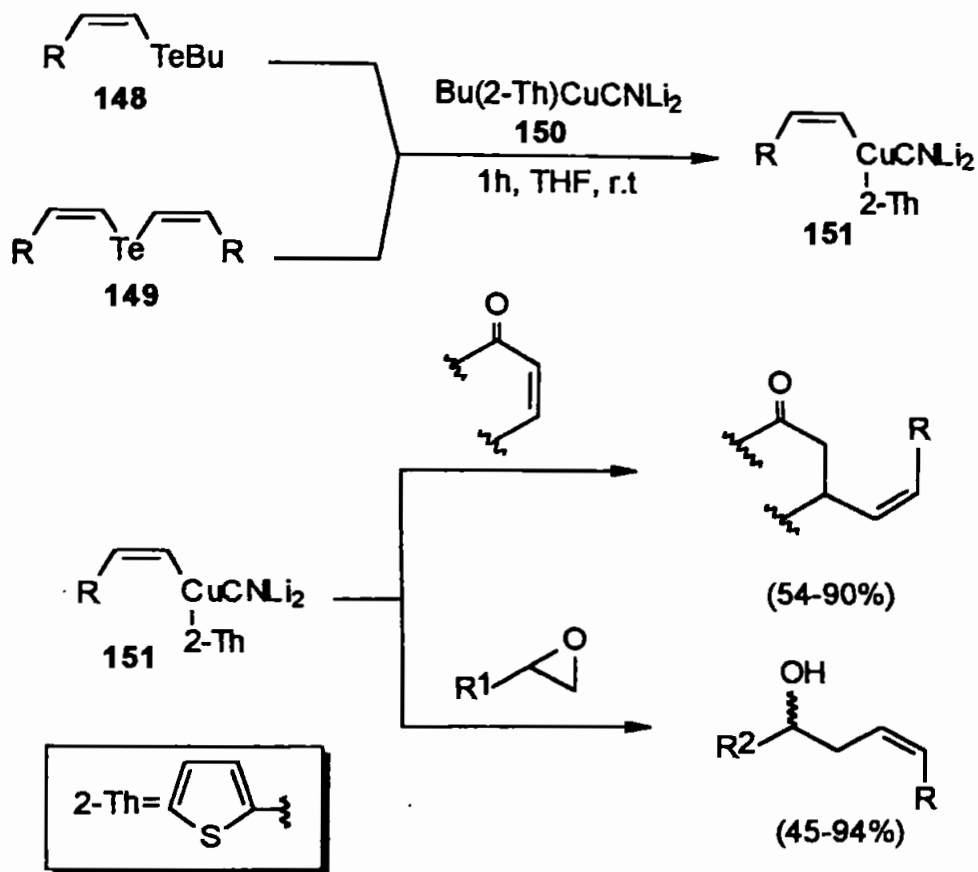
Teluretos Vinílicos de configuração **Z**, tais como, teluretos de butil vinila **148** e teluretos bis-vinílicos **149**, foram preparados pela reação de hidroteluração de acetilenos na presença de NaBH<sub>4</sub>, usando etanol como solvente (Esquema 49)<sup>90</sup>.

Esquema 49



Resultados obtidos em nosso laboratório mostraram que teluretos de butil vinila **148** e bis-vinílicos **149** de configuração **Z** podem ser facilmente transmetalados com n-Bu(2-Th)CuCNLi<sub>2</sub><sup>83</sup> (**150**), levando aos cianocupratos vinílicos **151**, que após reação com enonas ou epóxidos transferiram o grupamento vinila ao substrato (Esquema 50).

Esquema 50

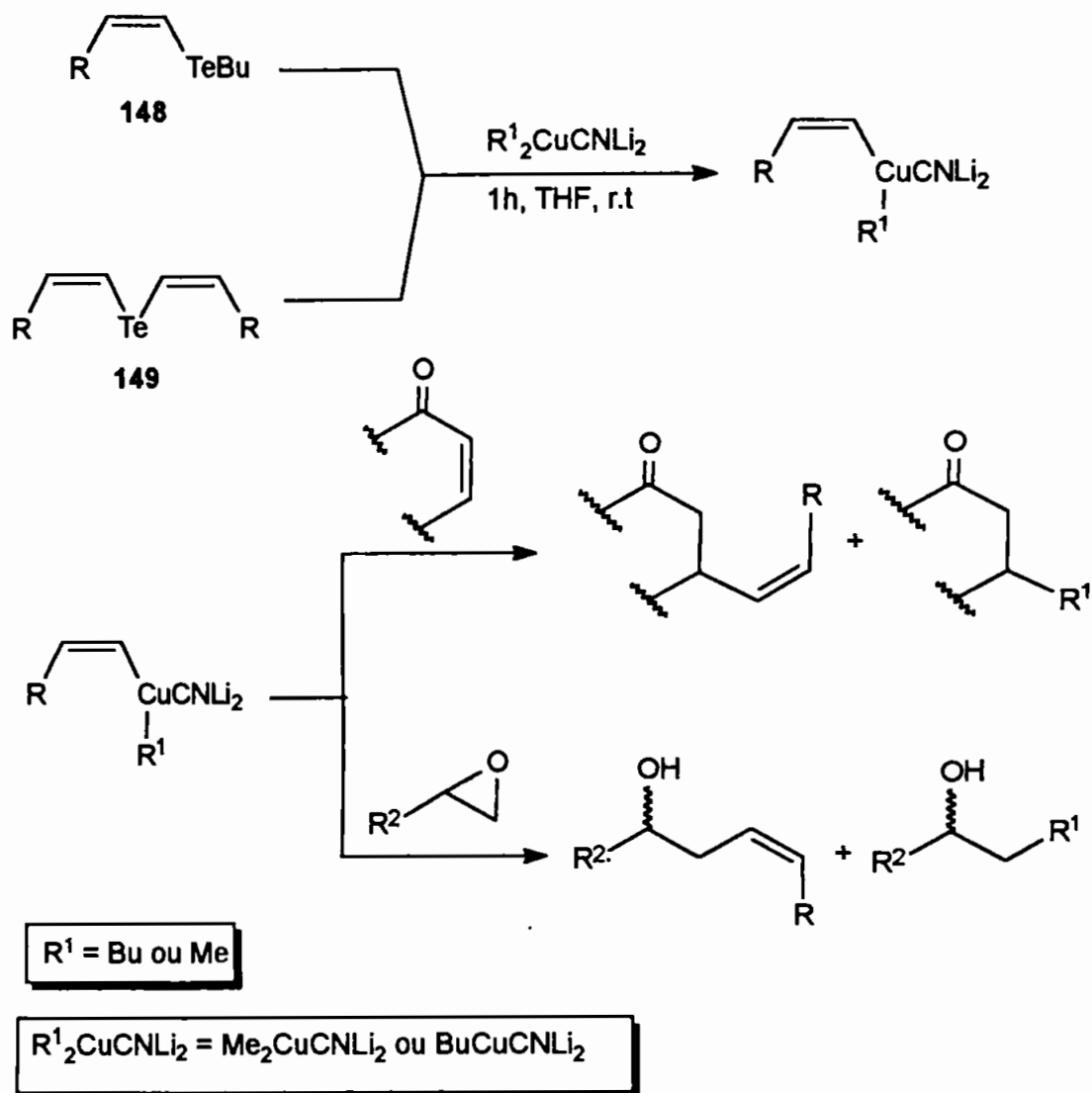


A reação acima levou a formação exclusiva dos produtos da transferência do grupamento vinílico. Cianocupratos de ordem superior do tipo  $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$  (156) e  $\text{Bu}_2\text{CuCNLi}_2$  (164) também foram usados, porém não apresentaram a mesma seletividade na transferência do grupamento vinila ao eletrófilo.

O uso de  $\text{Bu}_2\text{CuCNLi}_2$  como cianocuprato de lítio de ordem superior levou a formação, para alguns exemplos estudados, de até 25% do produto de transferência do grupamento butila, enquanto que o dimetilcianocuprato de lítio de ordem superior (156), levou a traços dos compostos de transferência do grupamento metila a enona ou epóxido (Esquema 51)<sup>63</sup>.



Esquema 51



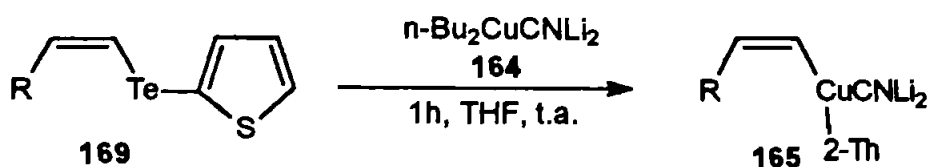
2-Th(Bu)CuCNLi<sub>2</sub> mostrou-se o mais seletivo dos cianocupratos estudados. Esta seletividade é atribuída ao ligante intransferível (2-Th) (Esquema 50).

Em vista disso passamos a investigar a preparação de teluretos de vinil tienila.

## 2 – Síntese dos Teluretos de Vinil Tienila

A importância dos teluretos de vinil tienila prende-se ao fato de os mesmos darem origem, em uma só operação, aos cupratos de vinil tienila, evitando-se a prévia preparação do cianocuprato **150** (Esquema 52).

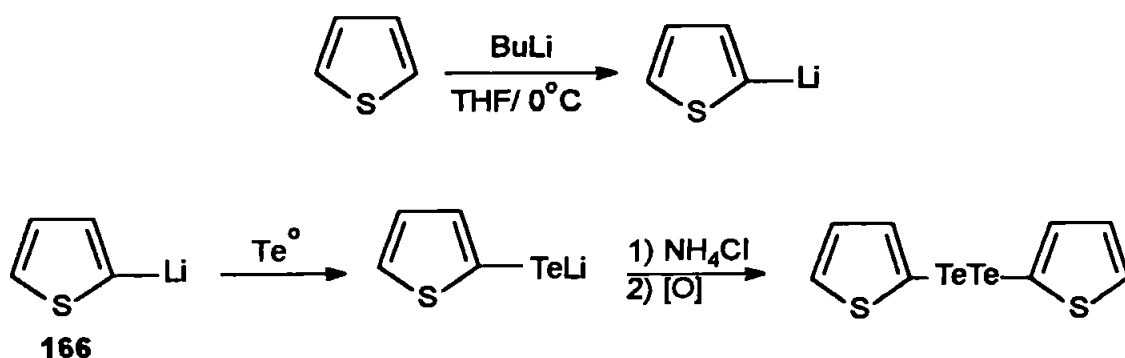
### Esquema 52



Teluretos de vinil tienila **169** foram preparados pela adição lenta de boroidreto de sódio a uma mistura contendo o ditelureto de ditienila (**168**) e acetilenos apropriados em etanol a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio (Tabela 15)<sup>83</sup>.

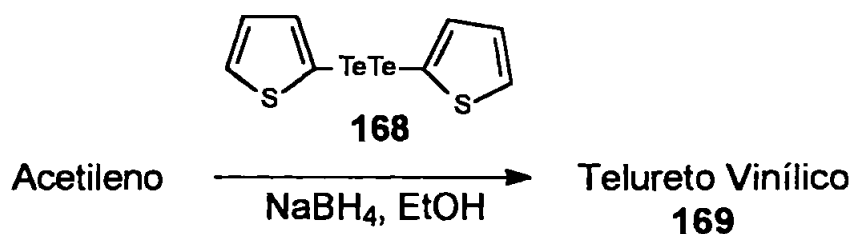
O ditelureto de ditienila (**168**) usado na reação foi preparado pela reação entre telúrio elementar e 2-tienil lítio (**166**) em THF a temperatura ambiente, seguida por oxidação do telurolato **167** formado (Esquema 53). 2-Tienil lítio foi gerado pela desprotonação do tiofeno com butil lítio a 0°C.

### Esquema 53



Ditelureto de Ditienila (**168**) é um sólido vermelho escuro estável ao ar e a temperatura ambiente.

Tabela 15. Preparação dos Teluretos de Vinil-Tienila.



Item	Acetileno	Telureto Vinílico	Tempo de Reação (h)	Redto (%)
1.	Ph	 <u>169.a</u>	3.0	72
2.		 <u>169.b</u>	5.0	30
3.		 <u>169.c</u>	3.0	70
4.		 <u>169.d</u>	4.0	55
5.		 <u>169.e</u>	3.0	65

6.			3.0	73
7.			1.5	73 <sup>b</sup>

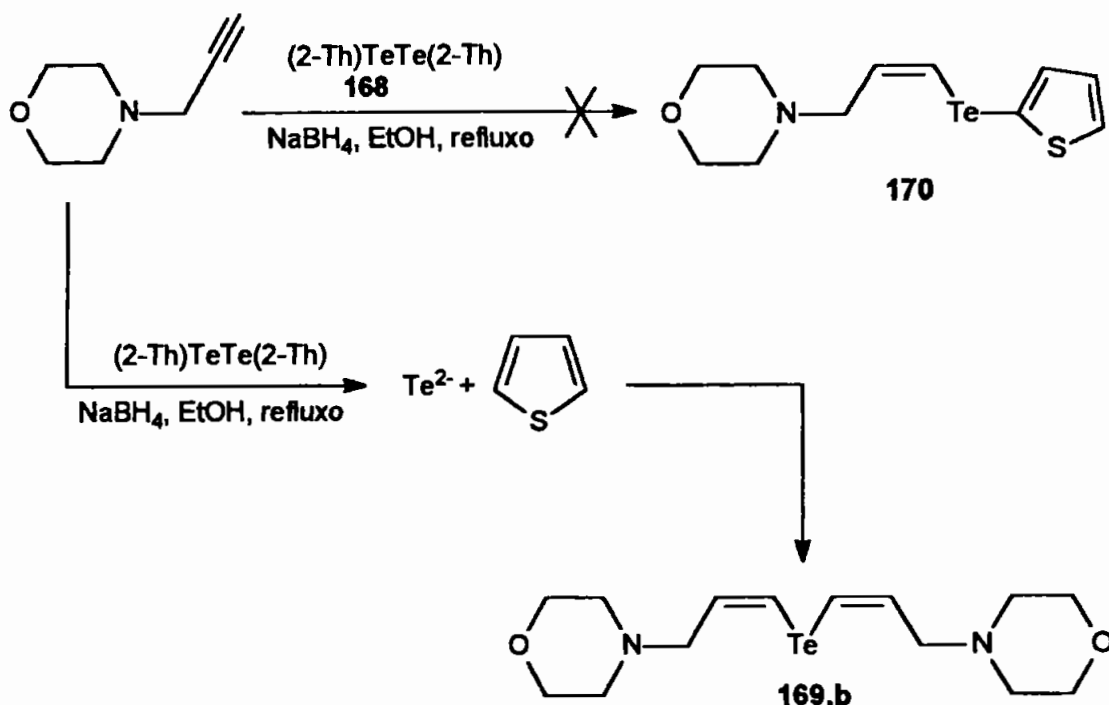
<sup>a</sup> Os rendimentos referem-se aos produtos purificados por cromatografia em gel de sílica usando uma mistura de hexano:acetato de etila como eluente. <sup>b</sup> O 1,3-octadieno (**144**) foi preparado segundo metodologia descrita na página 83.

Os produtos de hidroteluração foram obtidos com estereoquímica **Z**. Alguns alquinos levaram a formação, de pequena quantidade do seus respectivos regioisômeros como subprodutos, o isômero substituído no carbono 2, que pode ser facilmente separado do produto principal por cromatografia em coluna de gel de sílica.

Ditelureto de ditienila (**168**) é instável quando permanece por longos períodos em contato com boroidreto de sódio em etanol sob refluxo. A decomposição foi constatada mantendo-se uma amostra por 5 horas nessas condições e observando-se deposição de telúrio elementar, com perda de 1/3 do peso inicial do ditelureto de ditienila (**168**). Na tentativa de preparação do telureto **170** foi observada a formação do telureto **169.b**. A formação de **169.b** deve-se a instabilidade do ditelureto de ditienila **168** que ao se decompor libera telúrio elementar, dando origem a  $\text{Te}^{2-}$  por reação com  $\text{NaBH}_4$ , o qual reage com 2 equivalentes do alquino (Esquema 54).

Além da baixa estabilidade, foi observado que o ditelureto de ditienila apresenta baixa reatividade frente a reações de hidroteluração com alguns alquinos. O problema foi solucionado pelo uso de excesso (2 a 5 equivalentes) do alquino.

### Esquema 54

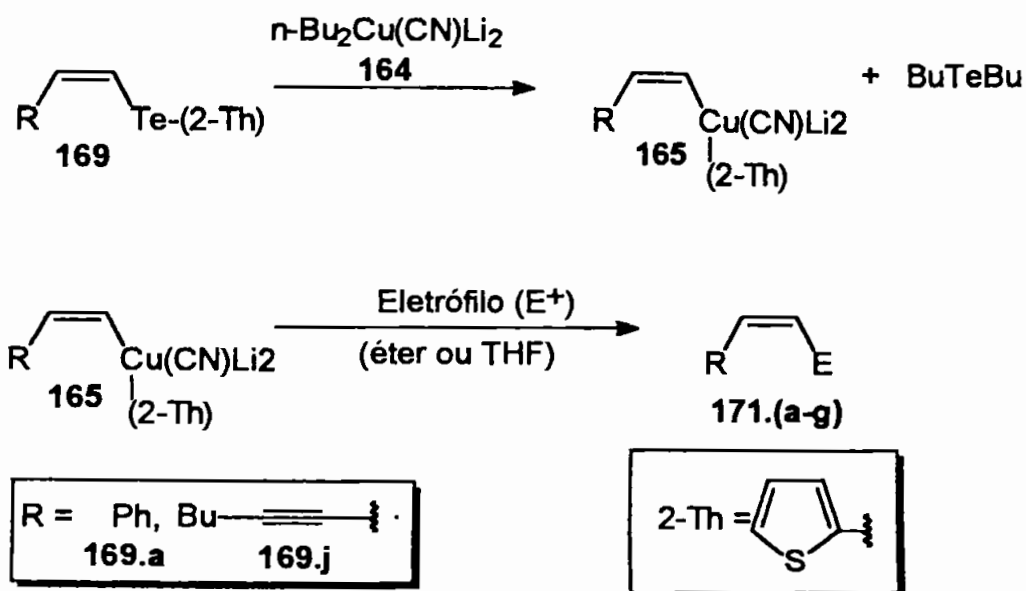


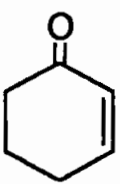
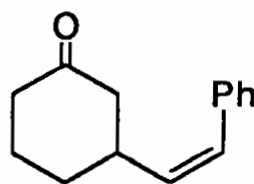
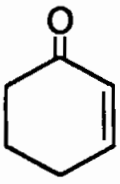
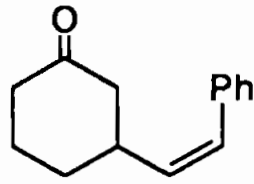

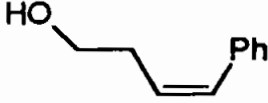

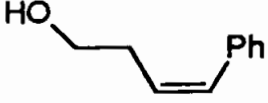
### 3 - Estudo da reatividade dos teluretos de vinil tienila e vinil butila frente a reações de transmetalacão

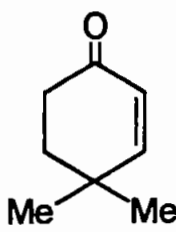
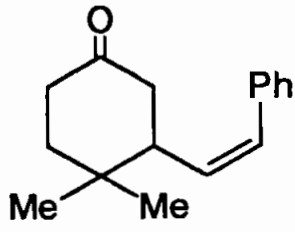
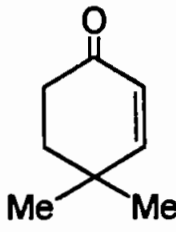
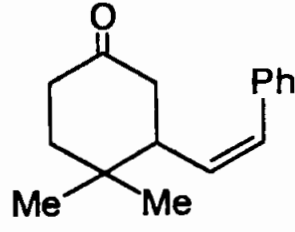
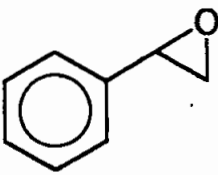
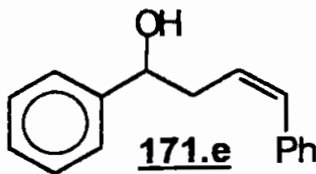
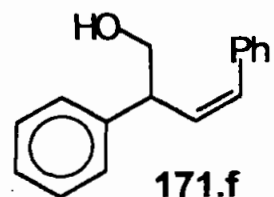
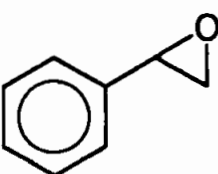
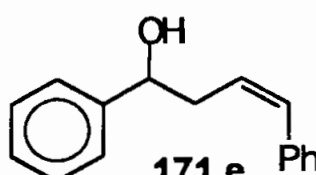
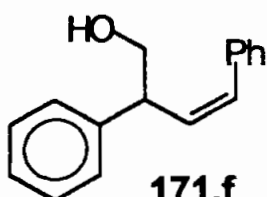
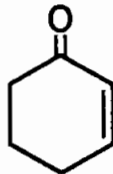
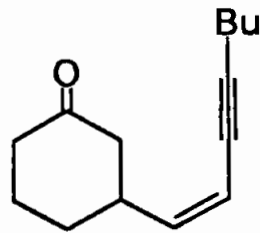
Tendo em mãos um método eficiente de preparação de teluretos de vinil tienila, foi iniciado o estudo da reação de transmetalacão entre os mesmos e dibutil cianocuprato de lítio (**164**).

O telureto de vinil tienila (**169.a** ou **169.j**) foi adicionado a uma solução amarela contendo dibutil cianocuprato de ordem superior **164** em THF ou éter. Imediatamente foi notado o aparecimento de uma coloração vermelha, devida a formação do cianocuprato vinílico de ordem superior **165**. Após uma hora a temperatura ambiente, a solução foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e o eletrófilo foi adicionado. Após 30 minutos a esta temperatura, foi adicionada uma mistura (3:1) de cloreto de amônio/hidróxido de amônio. A extração foi feita pelos métodos usuais e os produtos **171.a-g** foram purificados em coluna de gel de sílica (Tabela 16)<sup>94</sup>.

Tabela 16. Reação de Transmetalização entre Teluretos de Vinil-Tienila (**169.a** e **169.j**) e Dibutil cianocupratos de ordem superior **164**.



Item	Telureto	Eletrófilo	Solvente	Produto	Redto <sup>a</sup> (%)
1.	<b>169.a</b>		THF	 <b>171.a</b>	83
2.	<b>169.a</b>		éter	 <b>171.a</b>	70
3.	<b>169.a</b>		THF	 <b>171.b</b>	90
4.	<b>169.a</b>		éter	 <b>171.b</b>	82

5.	<u>169.a</u>		THF	 <u>171.c</u>	70
6.	<u>169.a</u>		Éter	 <u>171.c</u>	88
7.	<u>169.a</u>		THF	 <u>171.e</u> e  <u>171.f</u>	82
8.	<u>169.a</u>		éter	 <u>171.e</u> e  <u>171.f</u>	80
9.	<u>169.j</u>		THF <sup>a</sup>	 <u>171.g</u>	71

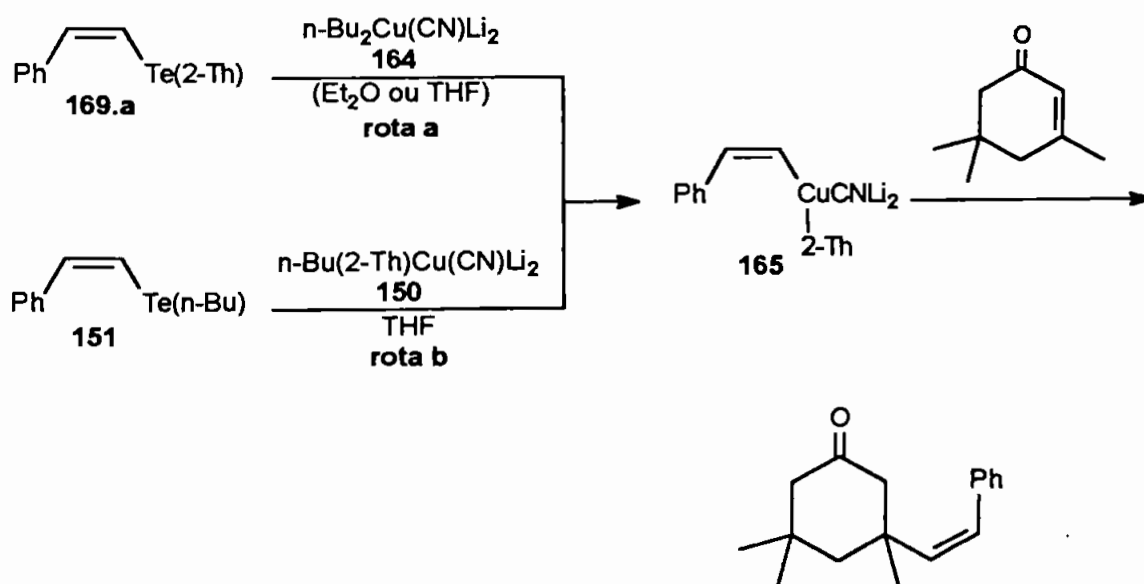
<sup>a</sup>Os rendimentos referem-se aos produtos purificados por cromatografia em gel de sílica.

As reações foram efetuadas apenas com os teluretos de vinil-tienila **169.a** e **169.j** porque apenas estes foram obtidos em larga escala (5.0 a 10.0 mmol). Os outros teluretos de vinil-tienila somente foram obtidos em bons rendimentos quando a reação foi efetuada em pequena escala (1.0 mmol).

Reação do cianocuprato vinílico **164** preparado a partir do telureto **169.a** com óxido de estireno, levou a uma mistura dos álcoois homoalílicos **171.e** e **171.f** em proporção de 1:1 quando a reação foi feita em THF (item 7, Tabela 16), e na proporção 3:2 quando a reação foi efetuada em éter (item 8, Tabela 16).

Nosso grupo até então não havia obtido um método na transmetalização entre teluretos vinílicos e cianocupratos, com posterior captura do cianocuprato vinílico formado por enonas impedidas. Nesta tese equacionamos esse problema pela troca do solvente, THF por éter dietílico ou pela adição de trifluoreto de boro eterato a mistura reacional em tetraidrofurano (Esquema 55).

Esquema 55

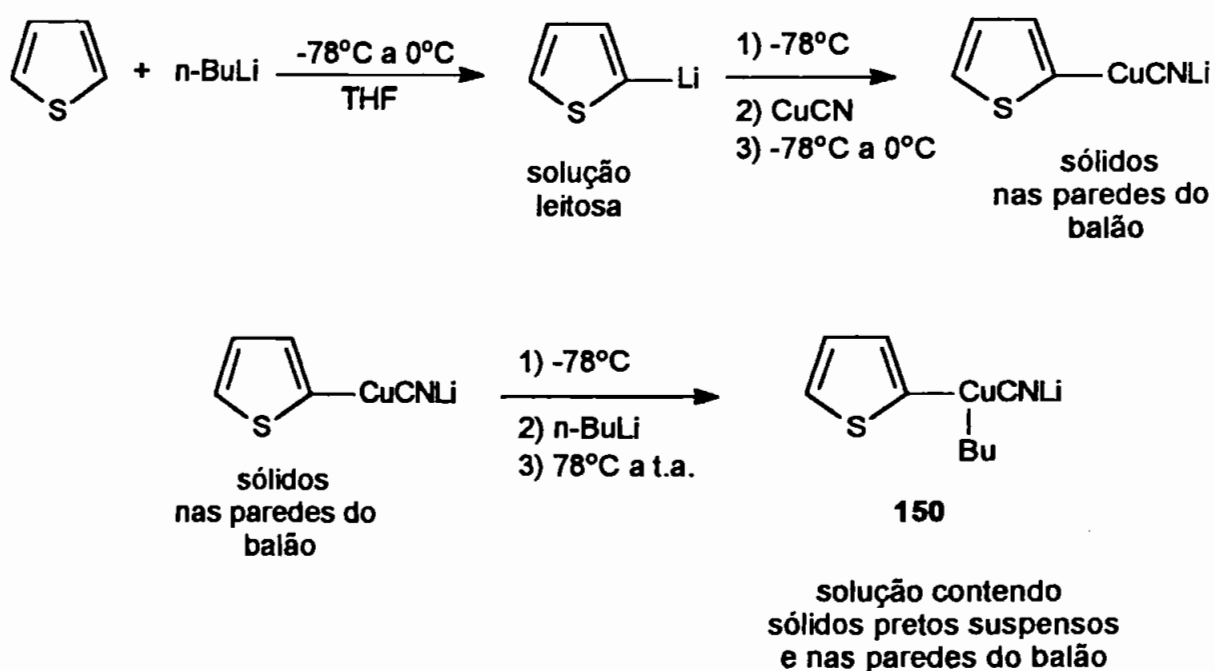




Condições	Rendimento (%)
THF	Traços
THF/BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	66
THF/BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	70
Et <sub>2</sub> O	72

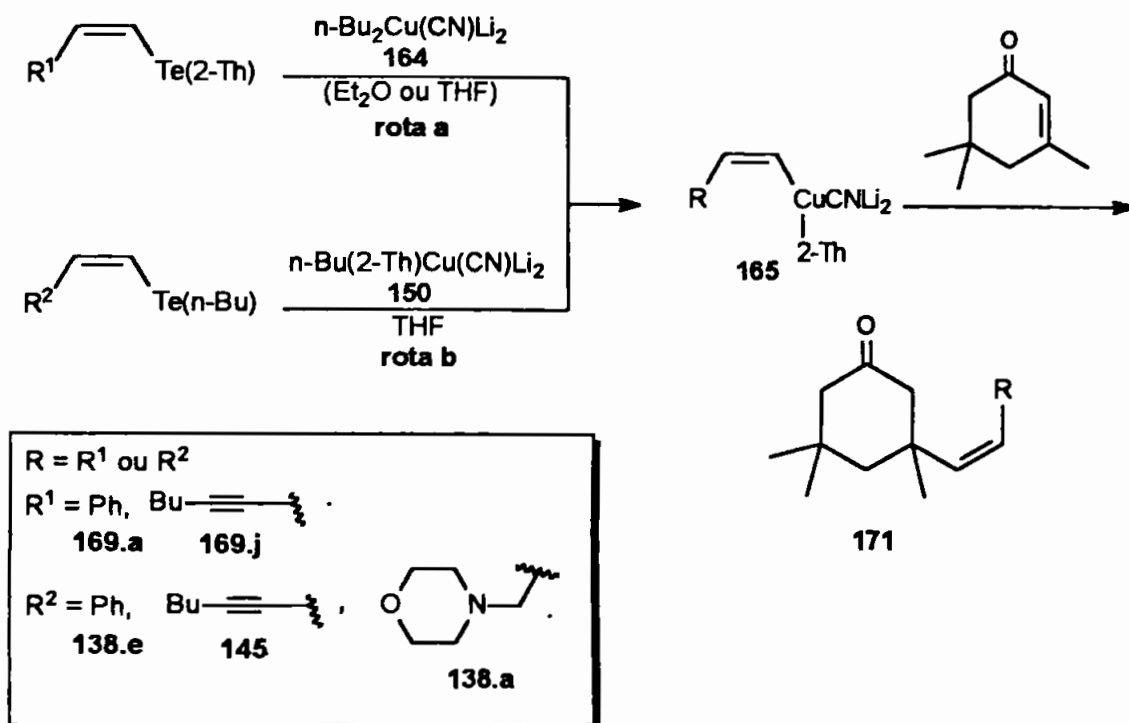
Quando utilizamos teluretos de vinil butila, o uso de éter dietílico não foi possível, em vista da baixa solubilidade do cianocuprato de butil-tienila [Bu(2-Th)Cu(CN)Li<sub>2</sub>] a baixa temperatura nesse solvente, como mostra o esquema 56. Nesse caso usamos tetraidrofurano como solvente e trifluoreto de boro eterato como aditivo.

Esquema 56

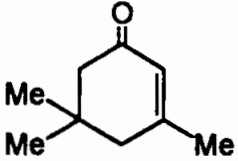
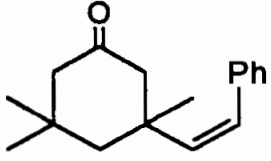
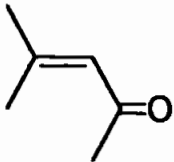
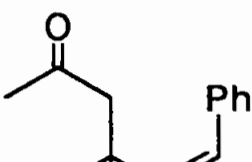
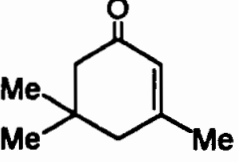
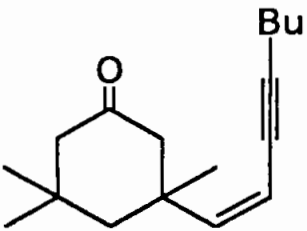
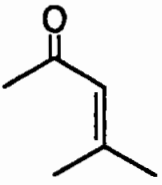
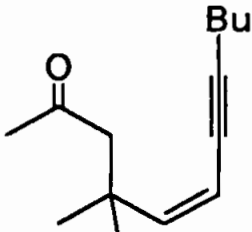
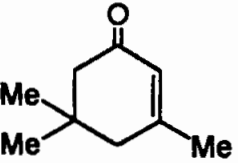
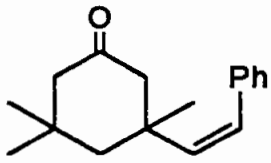
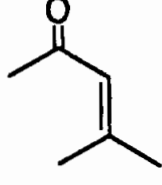
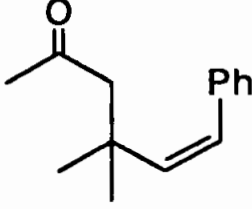


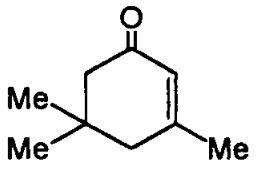
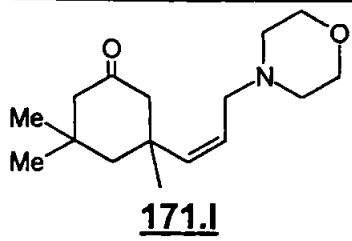
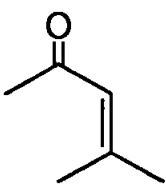
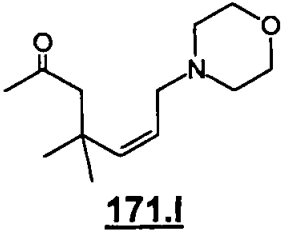
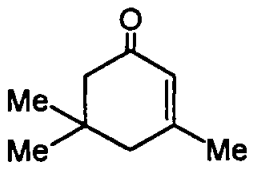
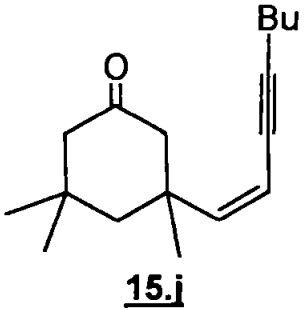
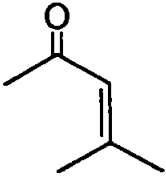
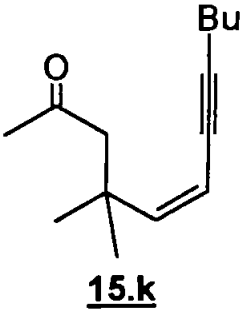
Quando a reação pode ser efetuada em éter dietílico notamos que a presença de trifluoreto de boro eterato não é necessária.

Tabela 18. Reação de transmetalização entre teluretos de vinil-tienila (**169.a** e **169.j**) e dibutil cianocupratos de ordem superior **164**<sup>94</sup>.



Item	Telureto	Eletrófilo	Solvente	Produto	Redto <sup>b</sup> Redto (%)
1	<b>169.a</b>		THF		traços
2	<b>169.a</b>		éter		72
3	<b>169.a</b>		THF <sup>a</sup>		66

4	<u>169.a</u>		éter <sup>a</sup>	 <u>171.h</u>	70
5	<u>169.a</u>		THF	 <u>171.i</u>	50
6	<u>169.j</u>		THF <sup>a</sup>	 <u>171.j</u>	71
7	<u>169.j</u>		THF <sup>a</sup>	 <u>171.k</u>	70
8	<u>138.e</u>		THF	 <u>171.h</u>	65
9.	<u>138.e</u>		THF	 <u>171.i</u>	64

10	<u>138.a</u>		THF	 <u>171.l</u>	75°
11	<u>138.a</u>		THF	 <u>171.l</u>	70°
12	<u>145</u>		THF	 <u>15.j</u>	62
13	<u>145</u>		THF	 <u>15.k</u>	50

<sup>a</sup>Reações feitas na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . <sup>b</sup>Os rendimentos referem-se aos produtos purificados por cromatografia em gel de sílica. <sup>c</sup>A reação foi feita com 2 equivalentes de  $\text{Bu}(2\text{-Th})\text{CuCNLi}_2$ .

Com as modificações introduzidas nesta tese a seqüência transmetalção teluretos vinílicos/adção 1,4 a enonas tornou-se de aplicação geral.

**5ª Parte** - Estudo da síntese de diaminas quirais simétricas e aplicação em reações de desprotonação de cetonas pró-quirais ou bicíclicas

1 - Introdução

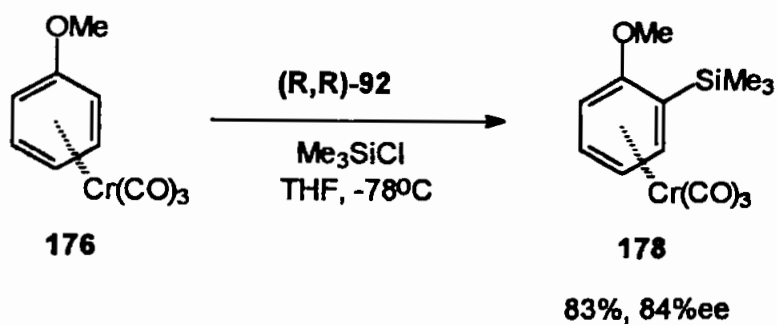
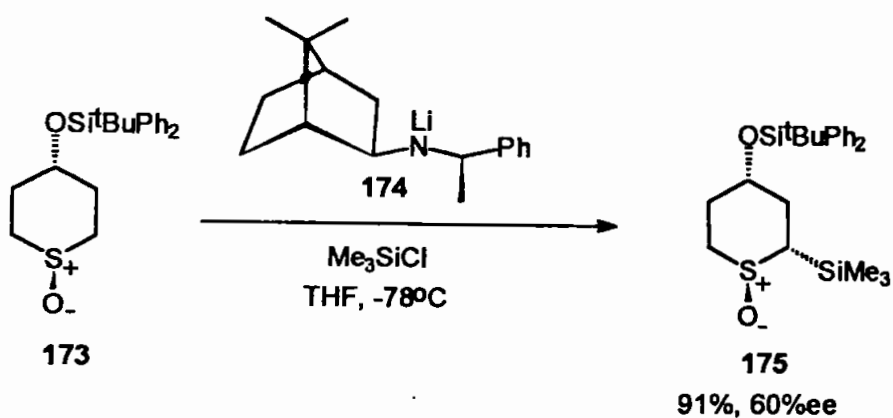
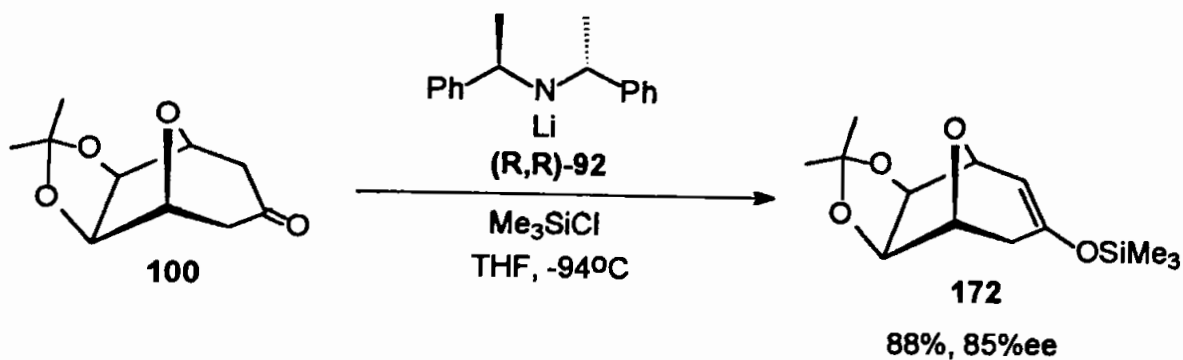
Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos na Universidade de Nottingham, no período de março de 1997 a março de 1998.

O estudo foi desenvolvido em colaboração entre o grupo do Professor Dr Nigel SimpKins e o laboratório do Professor Dr. João Valdir Comasseto, associando metodologias na área da síntese assimétrica e a química de cupratos derivados de teluretos vinílicos.

O objetivo desse estudo foi sintetizar aminas e diaminas quirais e usá-las como bases quirais nas reações de desprotonação de substratos pró-quirais, e como ligantes quirais de cianocupratos de ordem superior.

Nos últimos anos Simpkins e colaboradores desenvolveram diversas reações assimétricas usando amidetos quirais de lítio<sup>95</sup> (**R,R**)-**92**, (**174**). Esses reagentes permitem a discriminação de hidrogênios enantiotópicos, levando a compostos enantiomericamente enriquecidos como **172**, **175** e **178**. A aplicação dos amidetos quirais de lítio envolve principalmente desprotonação de compostos carbonílicos, como por exemplo cetonas bicíclicas **100**<sup>96</sup>. Trabalhos recentes estenderam esta metodologia à sulfóxidos (**173**)<sup>97</sup> e a alguns organometálicos, incluindo complexos de cromo ( $\eta^6$ -arenos) tricarbonílicos do tipo (**176**)<sup>98</sup> (Esquema 57).

### Esquema 57



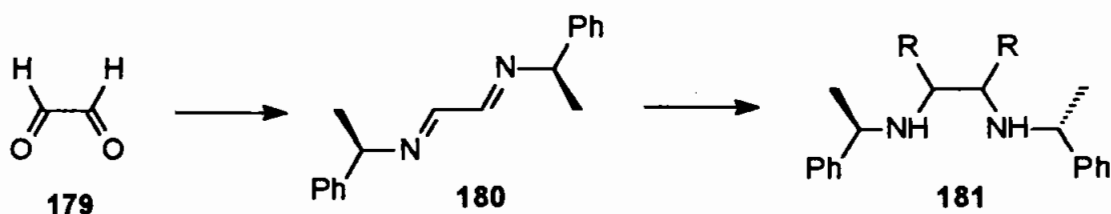
A transformação assimétrica da cetona **100** para o enol de silício **172** é apenas um exemplo do considerável número de reações que têm sido desenvolvido nessa área pelo grupo do Professor Simpkins e por outros grupos de pesquisa. Mais recentemente, foi demonstrada a utilidade da desprotonação assimétrica na síntese total da anatoxina-a, usando uma base quiral como etapa chave da síntese<sup>99</sup>.

## 2 – Síntese de diaminas simétricas

Entre as bases quirais estudadas até o momento, os amidetos quirais de lítio, possuindo simetria C<sub>2</sub>, mostraram-se efetivos devido a presença de sítios de coordenação quirais adicionais, que garantem uma estrutura monomérica quando THF é usado como solvente. Simpkins e colaboradores combinaram a simetria C<sub>2</sub> a sítio(s) adicionais de coordenação de uma base quiral sinteticamente acessível. Essa combinação levou a síntese de diaminas quirais (Esquema 58)<sup>100</sup>.

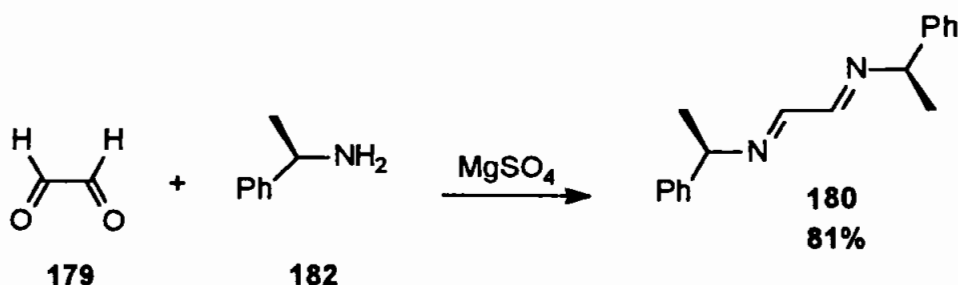
Diaminas quirais **181** podem ser preparadas estereosseletivamente pela adição de reagentes organometálicos à bis-imina **180**, sintetizada a partir do glicoxal (**179**)(Esquema 58)<sup>101</sup>.

Esquema 58



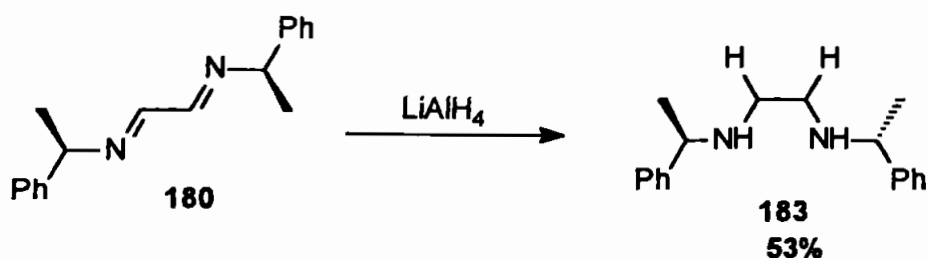
N,N'-Bis[(R)-1-feniletil]-1,2-etano diimina (**180**) foi sintetizada pela reação de adição e eliminação entre glicoxal aquoso (40%) (**179**) e (R)- $\alpha$ -metilbenzilamina (**182**), em rendimento de 81% (Equação 16)<sup>101</sup>.

Equação 16



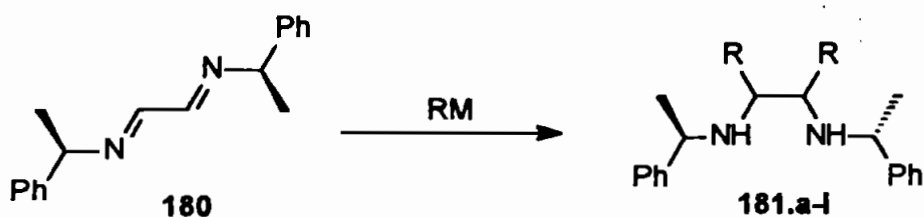
A bis-imina **180** foi reduzida por  $\text{LiAlH}_4$  para a formação do diastereoisômero **183** em rendimento de 53%. (Equação 17).

Equação 17



Outras diaminas do tipo (**181**) foram preparadas pela reação de adição de reagentes organometálicos à bis-imina **180** (Tabela 19).

Tabela 19. Obtenção das Aminas Quirais **181** pela Adição Nucleofílica de Reagentes Organometálicos a Bis-imina **180**.



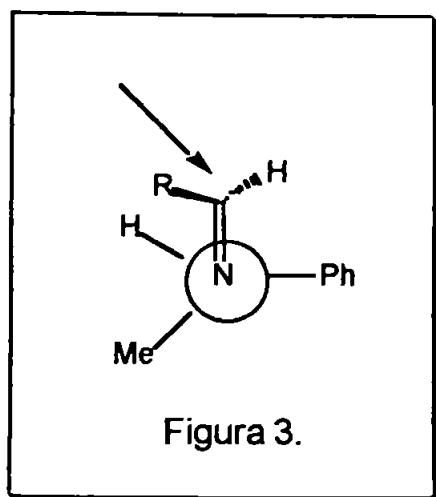
Item	Organometálico (RM)	Solvente	Rendimento (%)
1.	$\text{PhMgCl}$ <b>181.a</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	43a
2.	$\text{MeMgCl}$ <b>181.b</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	31a
3.	$\text{MeMgBr}$ <b>181.c</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	16a



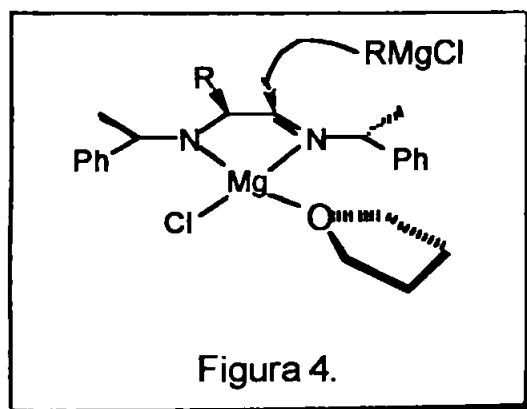
4.	1-NaftilMgBr <u>181.d</u>	Et <sub>2</sub> O	35a
5.	1-NaftilMgBr <u>181.d</u>	THF	4a
6.	2-NaftilMgBr <u>181.e</u>	Et <sub>2</sub> O	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>
7.	<sup>t</sup> -ButilMgBr <u>181.f</u>	THF	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>
8.	<sup>i</sup> -PrMgBr <u>181.g</u>	Et <sub>2</sub> O	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>
9.	<sup>i</sup> -PrMgBr <u>181.g</u>	THF	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>
10.	2-Tienil Lítio <u>181.h</u>	Et <sub>2</sub> O	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>
11.	2-Tienil MgBr <u>181.i</u>	Et <sub>2</sub> O	mistura de diastereoisômeros <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Os rendimentos referem-se aos produtos diastereoisomericamente puros. <sup>b</sup>A mistura de diastereoisômeros foi observada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e os rendimentos não foram determinados devido a dificuldade de separação dos diastereoisômeros formados e porque estávamos investigando estereosseletividade de cada um destes organometálicos na formação de diaminas quirais.

Segundo Yamamoto<sup>102</sup>, a formação diastereosseletiva das diaminas **181.a-c** pode ser explicada inicialmente pela adição do reagente de Grignard a bis-imina pela face menos impedida (Figura 3).



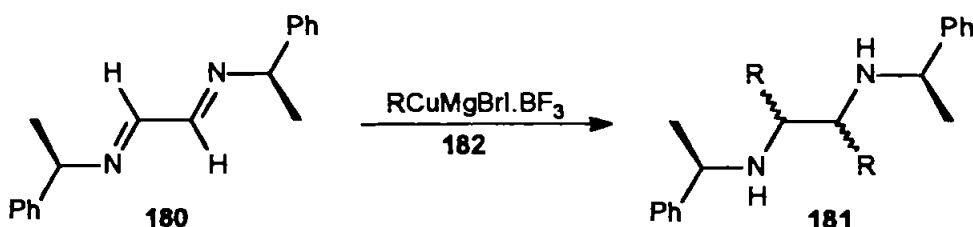
A diastereosseletividade da segunda adição é devida ao estado de transição de cinco membros e posterior adição controlada do reagente de Grignard a face menos impedida pela indução assimétrica 1,2 e 1,3. Indução assimétrica 1,2 é ocasionada pela interação entre o grupo quiral R no carbono  $\alpha$  e os ligantes do reagente organometálico. A indução assimétrica 1,3 é ocasionada pela interação do grupo quiral ligado ao nitrogênio e os ligantes do reagente organometálico<sup>103</sup> (Figura 4).



Diaminas quirais apresentando o grupamento R = isopropila (**181.g**) ou 2-tienila (**181.h** e **181.i**) não foram obtidas estereosseletivamente. Com a finalidade de aumentar a estereosseletividade na obtenção destas aminas (**181.h** e **181.i**) foi investigada a reação descrita na literatura<sup>104</sup> para adição do cuprato **182** a bis-imina **180**. Entretanto, não foi observada a formação dos produtos desejados. Pode-se supor que os produtos **181.h** e **181.i** não se formaram porque os dois átomos de

nitrogênio da bis-imina **180** estão suficientemente próximos para suprimir a aproximação do reagente de cobre e formação de um estado de transição similar ao da figura 4 (Equação 18)

Equação 18



R = isopropila, 2-Th.

### 3 - Aplicação das diaminas quirais como amidetos quirais de lítio na reação de desprotonação estereosseletiva de cetonas pró-quirais e bicíclicas.

Reações de metalação das diaminas **181.a-c** e **183** com n-butil lítio levam a formação dos respectivos amidetos quirais de lítio. Os átomos de nitrogênio das diaminas quirais **181.a-c** e **183** podem ser litiadas uma ou duas vezes, levando aos seus respectivos amidetos quirais monolitiados **183 - 186** e dilitiados **187 - 190**. Os amidetos **183-186** apresentam diferentes enantiosseletividades nas reações de desprotonação estereosseletiva da cetona pró-quiral **97** para a formação dos compostos de sílcio (**S**)-**191** e (**R**)-**191** (Tabela 20).

Os amidetos quirais monolitiados **183 - 186** e dilitiados **187 - 190** foram preparados pela reação entre as diaminas **181.a-c**, **183** e 0.5 ou 1.0 equivalentes de n-butil lítio, respectivamente (Esquema 59).

Esquema 59

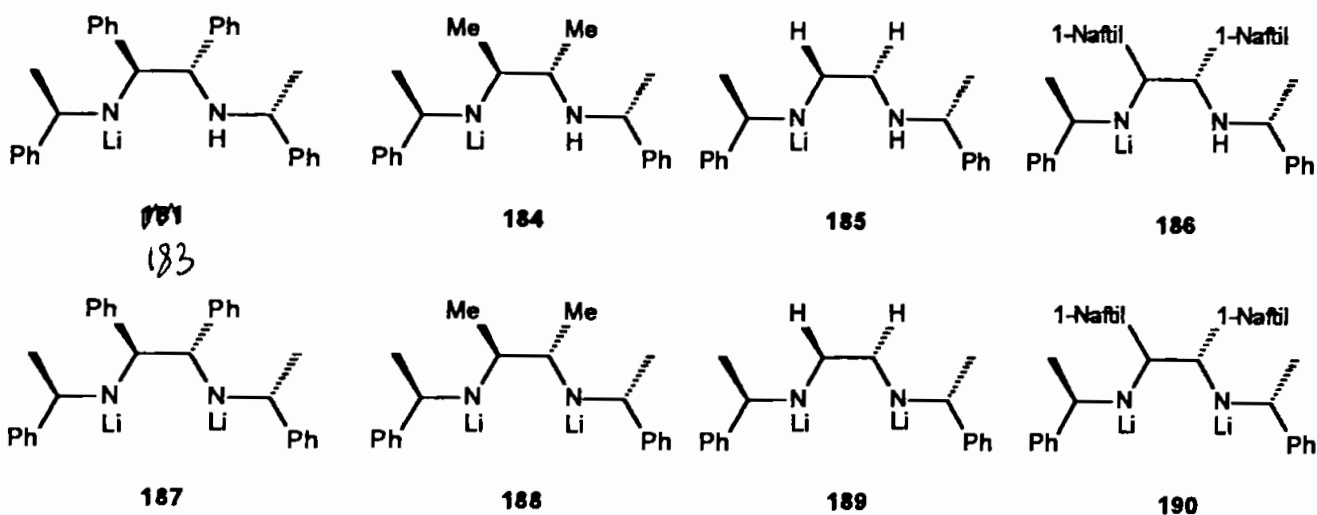
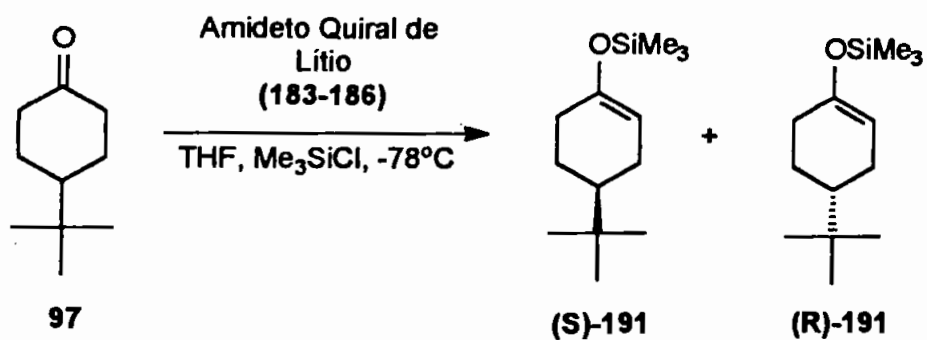


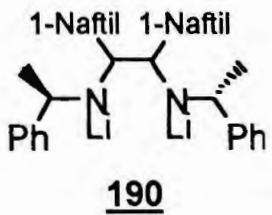
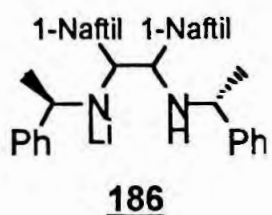
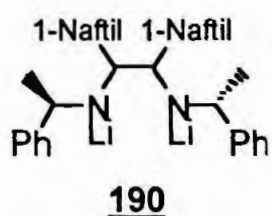
Tabela 20. Reação de Desprotonação Enantioselectiva da Cetona Pró-Quiral 97 por Amidetos de Lítio (183-190)



Item	Amideto Quiral de Lítio	Aditivo	Redto (%)	Pureza Ótica(%)	E.e. <sup>105</sup> (%)	Conf. <sup>105</sup> (R/S)
1.	<p>183</p>	nenhum	58	44	61	R

2.	<p style="text-align: center;"><b><u>187</u></b></p>	nenhum	80	49	<b>62</b>	R
3.	<p style="text-align: center;"><b><u>183</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	70	52	<b>61</b>	R
4.	<p style="text-align: center;"><b><u>187</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	82	37	<b>59</b>	R
5.	<p style="text-align: center;"><b><u>184</u></b></p>	nenhum	45	42	<b>59</b>	R
6.	<p style="text-align: center;"><b><u>188</u></b></p>	nenhum	57	40	<b>48</b>	R
7.	<p style="text-align: center;"><b><u>184</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	66	36	<b>56</b>	R

8.	<p style="text-align: center;"><b>188</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	70	46	<b>55</b>	<b>R</b>
9.	<p style="text-align: center;"><b>185</b></p>	nenhum	54	29	<b>33</b>	<b>S</b>
10.	<p style="text-align: center;"><b>189</b></p>	nenhum	57	29	<b>23</b>	<b>S</b>
11.	<p style="text-align: center;"><b>185</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	54	32	<b>34</b>	<b>S</b>
12.	<p style="text-align: center;"><b>189</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	90	25	<b>26</b>	<b>S</b>
13.	<p style="text-align: center;"><b>186</b></p>	nenhum	34	46	<b>63</b>	<b>R</b>

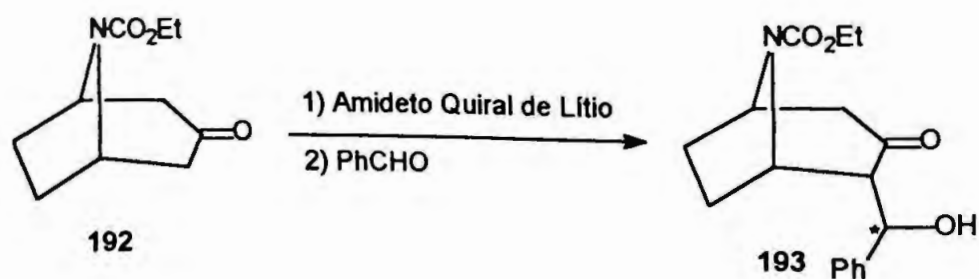
14.	 <p style="text-align: center;"><b>190</b></p>	nenhum	70	51	<b>66</b>	<b>R</b>
15.	 <p style="text-align: center;"><b>186</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	73	48	<b>68</b>	<b>R</b>
16.	 <p style="text-align: center;"><b>190</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	73	62	<b>73</b>	<b>R</b>

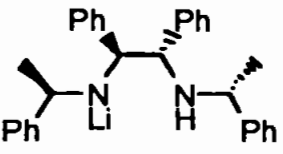
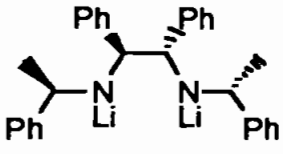
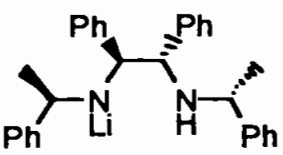
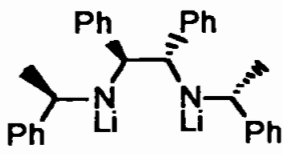
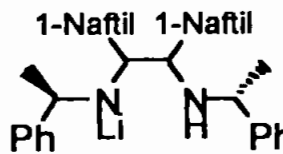
Os excessos enantioméricos foram determinados por cromatografia gasosa em coluna contendo  $\beta$ -ciclodextrina como fase estacionária.

Outras cetonas bicíclicas também foram estudadas frente as reações de desprotonação usando os amidetos quirais de lítio previamente sintetizados.

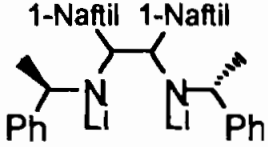
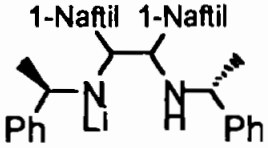
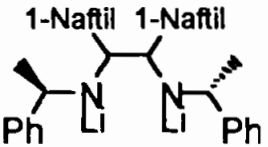
A cetona bicíclica foi desprotonada usando amidetos quirais monolitiados (**183 e 186**) e dilitiados (**187 e 190**) na presença ou não de cloreto de lítio. Os resultados estão mostrados na tabela 21.

Tabela 21. Reação de Desprotonação Enantiosseletiva da Cetona Bicíclica **192** por Amidetos de Lítio (**183, 186, 187 190**).



Item	Amideto Quiral de Lítio	Aditivo	E.e. (%)
1.	 <p style="text-align: center;"><b><u>183</u></b></p>	nenhum	<b>49</b>
2.	 <p style="text-align: center;"><b><u>187</u></b></p>	nenhum	<b>47</b>
3.	 <p style="text-align: center;"><b><u>183</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>66</b>
4.	 <p style="text-align: center;"><b><u>187</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>58</b>
5.	 <p style="text-align: center;"><b><u>186</u></b></p>	nenhum	<b>60</b>

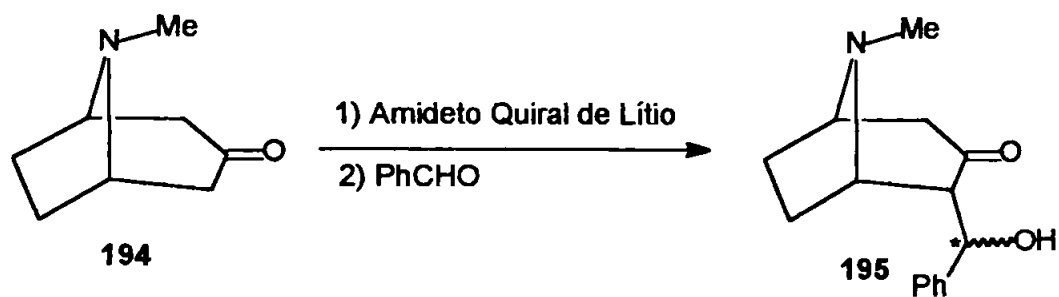


6.	 <p style="text-align: center;"><b><u>190</u></b></p>	nenhum	<b>55</b>
7.	 <p style="text-align: center;"><b><u>186</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>77</b>
8.	 <p style="text-align: center;"><b><u>190</u></b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>67</b>

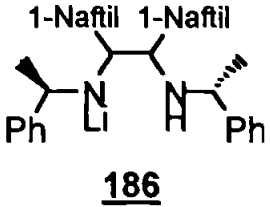
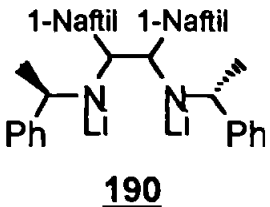
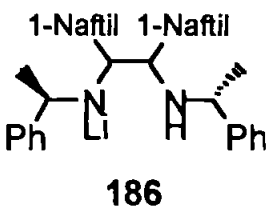
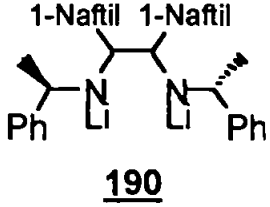
O excesso enantiomérico foi analisado por CLAE usando uma coluna quiral do tipo ChiralCell – OD e uma mistura de IPA:hexano (2.5:97.5) como eluente. O produto foi filtrado em coluna de gel de sílica usando uma mistura de hexano:acetato de etila como eluente(95:5) para remoção da diamina quiral, pois a mesma poderia influenciar a análise por HPLC, desde que esta apresentava a mesma polaridade. Devido a este fato, não obtivemos o rendimento final da reação.

A cetona bicíclica tropinona **194** foi desprotonada usando amidetos quirais monolitiados (**183** e **186**) e dilitiados (**187** e **190**) na presença ou não de cloreto de lítio. Os resultados estão demonstrados na tabela 22.

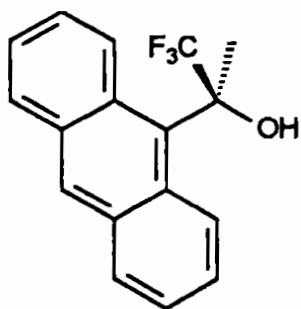
Tabela 22. Reação de Desprotonação Enantiosseletiva da Cetona Bicíclica **194** pelos Amidetos de Lítio **183**, **186**, **187** **190**.



Item	Amideto Quiral de Lítio	Aditivo	E.e. (%)
1.	 <b>183</b>	nenhum	<b>57</b>
2.	 <b>187</b>	nenhum	<b>68</b>
3.	 <b>183</b>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>88</b>
4.	 <b>187</b>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>61</b>

5.	 <p style="text-align: center;"><b>186</b></p>	nenhum	<b>70</b>
6.	 <p style="text-align: center;"><b>190</b></p>	nenhum	<b>62</b>
7.	 <p style="text-align: center;"><b>186</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>83</b>
8.	 <p style="text-align: center;"><b>190</b></p>	LiCl (0.5 equiv.)	<b>91</b>

Os excessos enantioméricos foram determinados usando-se reagente de deslocamento quiral, devido a instabilidade do produto em coluna de gel de sílica e CLAE. A amostra foi preparada pela pesagem de 5 mg de produto a ser analisado e 5 mg do reagente de deslocamento quiral (TFAE, figura 4). As análises foram feitas em um aparelho de ressonância  $^1\text{H}$  RMN – 400 MHz da marca Brücker. Todas as análises foram feitas com um mínimo de 2000 scans.



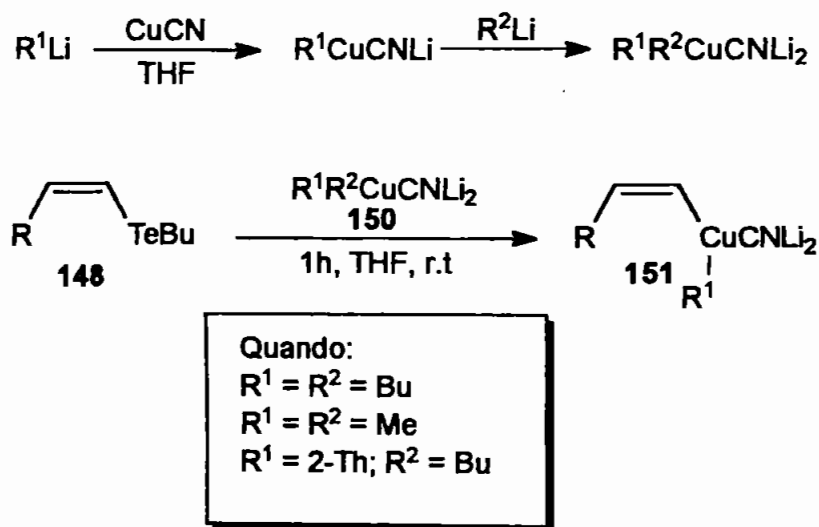
2,2,2-Trifluoro-1-(anthryl)-ethanol  
(TFAE)  
Figura 4.

**6ª Parte:** Estudo da estereosseletividade das aminas e diaminas quirais como ligantes na química assimétrica de cupratos

### 1 – Introdução

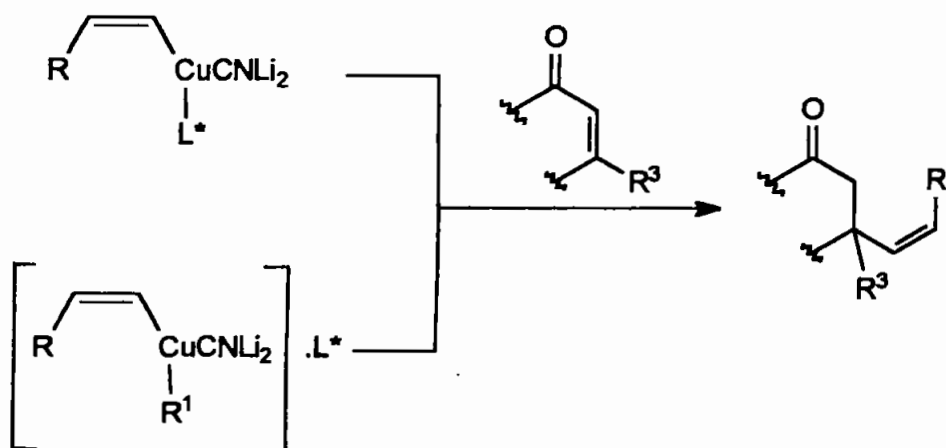
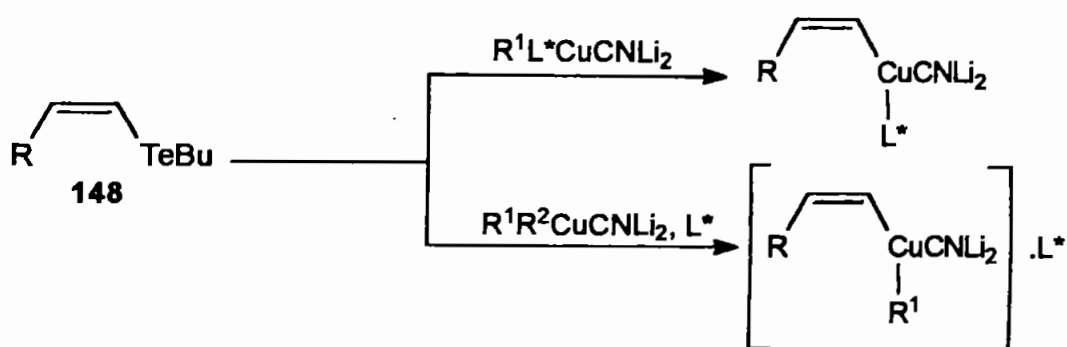
Dando continuidade ao estudo desenvolvido em Nottingham sob orientação do Prof. Dr. Nigel Simpkins foram investigadas modificações nos cianocupratos vinílicos **151** gerados pela reação de transmetalacão entre teluretos vinílicos **148** e cianocupratos de ordem superior **150** (Esquema 59).

Esquema 59



O estudo envolveu algumas modificações nos teluretos vinílicos pelo uso de diaminas quirais simétricas (página 117, 5ª parte) ou aminas quirais simétricas como ligantes do cianocuprato vinílico formado, na tentativa de obter altos níveis de indução assimétrica nas reações de adição 1,4 a enonas (Esquema 60).

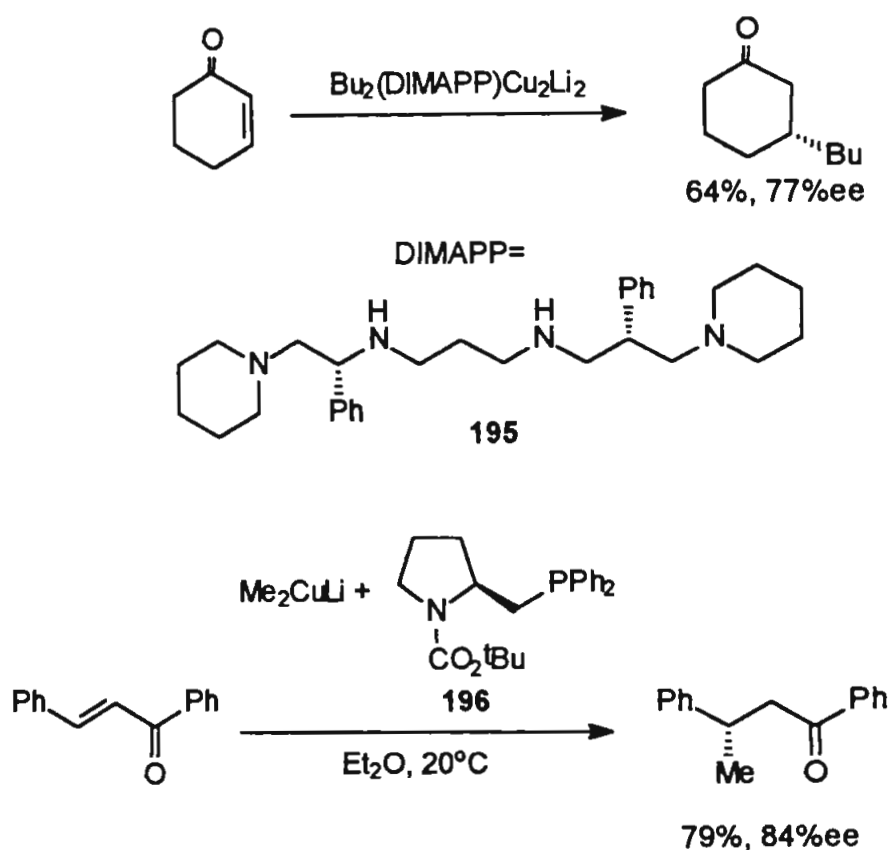
Esquema 60



Quando:  
 $R^1 = R^2 =$  Butila.  
 $R^1 = R^2 =$  Metila.  
 $R^1 = 2$ -Tienila;  $R^2 =$  Butila.  
 $L^* =$  Diaminas ou Aminas Quirais.  
 $R^3 =$  H ou Metila.

Entre os exemplos mais recentes na química assimétrica de cupratos, e possivelmente as mais relevantes para nosso projeto, são as publicações que descrevem o uso de tetraminas<sup>106</sup>, ou amidofosfinas<sup>107</sup> como agentes quirais (Esquema 61).

### Esquema 61



Uma série de tetraminas, incluindo **195**, foram examinadas nas reações de cupratos envolvendo uma variedade de enonas, obtendo-se um bom rendimento<sup>106</sup>. A tetramina **195** foi desprotonada a fim de produzir um ligante duplamente carregado, enquanto que ligantes neutros do tipo **196** também podem ser usados, como é mostrado no esquema 61. A eficiência deste ligante se deve a coordenação seletiva do oxigênio carbonílico com o lítio, e da fosfina com o cobre do cuprato envolvido.

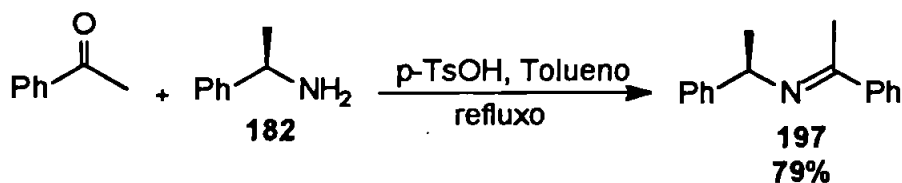
Os resultados acima apresentados, mostram como estes ligantes podem ser usados em cupratos derivados de teluretos, abrangendo o uso de diaminas como ligantes (que foram planejadas para serem usadas como amidetos de lítio) conceitualmente similares à **195**.

## 2. Síntese de aminas quirais simétricas

Aminas quirais simétricas foram preparadas e usadas como ligantes quirais na química assimétrica de cupratos, junto com as diaminas quirais previamente descritas no capítulo anterior, página 117.

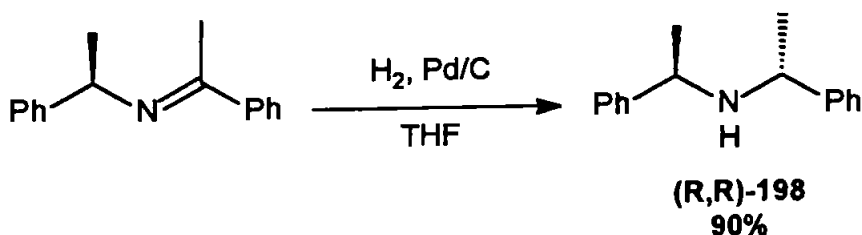
A amina quiral simétrica (**R,R**)-**198** foi sintetizada segundo procedimento descrito na literatura<sup>108</sup>, pelo tratamento da  $\alpha$ -metilbenzilamina **182** com acetofenona na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico em quantidade catalítica e sob refluxo em tolueno, para a obtenção da imina **197** em rendimento de 79% (Equação 19).

Equação 19



A imina (**197**) após hidrogenação catalítica na presença de Pd/C, levou a amina quiral simétrica (**R,R**)-**198** em rendimento de 90% (Equação 20).

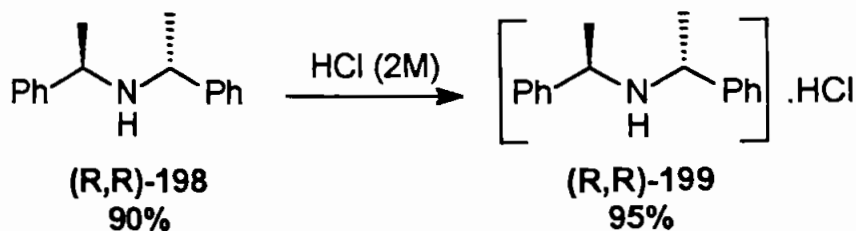
Equação 20



A amina quiral simétrica (**R,R**)-**198** foi tratada com HCl (2N) para a formação do seu respectivo sal (**R,R**)-**199** em rendimento de 95% (Equação 21).

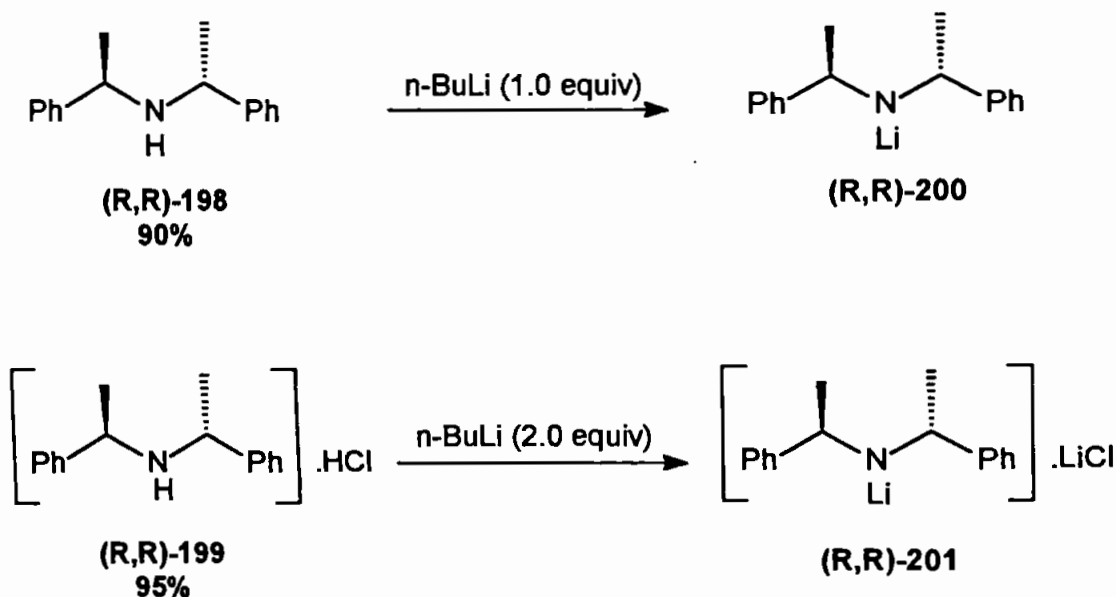


Equação 21



Os amidetos quirais de lítio quirais **(R,R)-200** e **(R,R)-201** foram preparados pela desprotonação da amina quiral **(R,R)-198** e seu respectivo sal **(R,R)-199**, usando 1.0 e 2.0 equivalentes de n-butil lítio, respectivamente (Esquema 62).

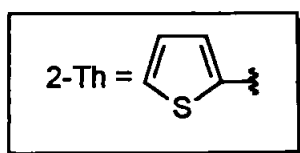
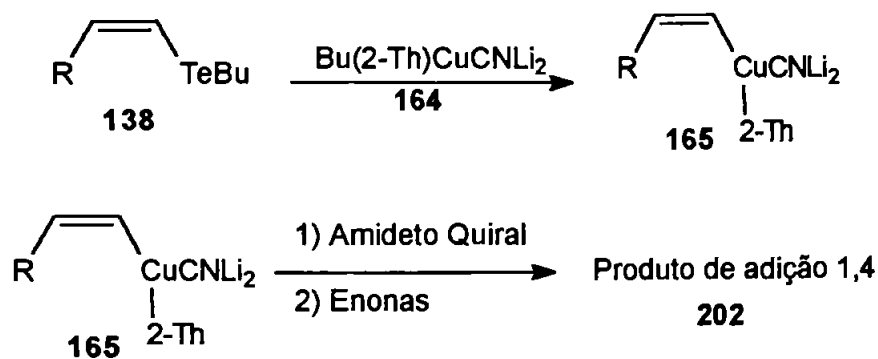
Esquema 62



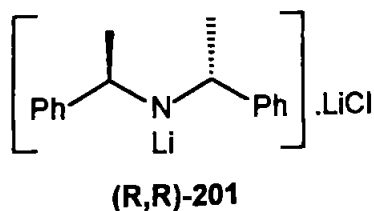
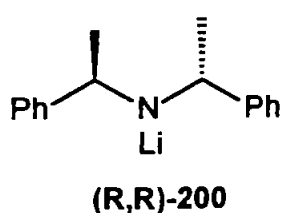
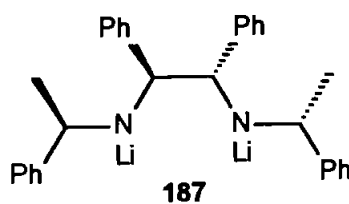
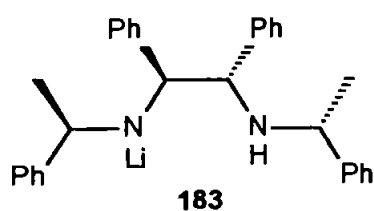
3. Estudo na reatividade de teluretos vinílico em química assimétrica de cupratos

Após a preparação das aminas quirais e seus respectivos amidetos, foi iniciado o estudo da reação de transmetalção entre teluretos vinílicos de configuração **Z** (**138**) e cianocupratos de ordem superior **164** na obtenção do cianocuprato vinílico **165**. O composto **165** foi tratado com enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas na presença dos amidetos quirais **183**, **187**, **(R,R)-200**, **(R,R)-201** na obtenção dos respectivos produtos de adição 1,4 (Tabela 23).

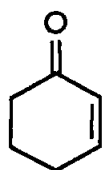
Tabela 23. Reação de Adição de Cupratos Vinílicos **165** a Enonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas na presença de Amidetos Quirais **183**, **187**, (**R,R**)-**200** e (**R,R**)-**201**, usados como ligantes de Indução Assimétrica.



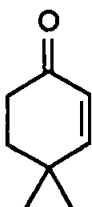
**Amidetos Quirais de Lítio**



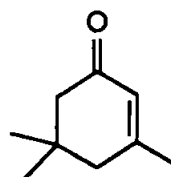
**Enonas**



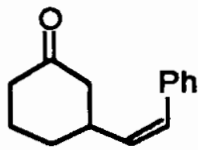
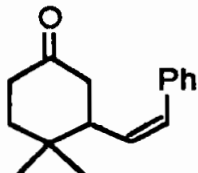
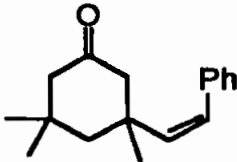
ciclohexazinona


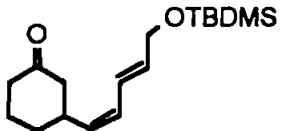







dimetil  
ciclohexazinona



isoforona

Item	R <sup>1</sup>	Amideto Quiral	Aditivo	Produto de Adição 1,4.	Redto (%)
1.	Ph	<u>183</u>	nenhum	 <u>202.a</u>	-
2.	Ph	<u>183</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.a</u>	20
3.	Ph	<u>187</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.a</u>	30
4.	Ph	<u>187</u>	nenhum	 <u>202.b</u>	-
5.	Ph	<u>187</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.b</u>	-
6.	Ph	<u>187</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.b</u>	-
7.	Ph	<u>183</u>	nenhum	 <u>202.c</u>	-

8.	Ph	<u>183</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.c</u>	-
9.	Ph	(R,R)-200	nenhum	<u>202.b</u>	-
10.	Ph	(R,R)-200	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.b</u>	90
11.	Ph	(R,R)-200	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.c</u>	54
12.	TBDMSO- 	<u>187</u>	nenhum	 <u>202.d</u>	-
13.	TBDMSO- 	<u>187</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.d</u>	-
14.	TBDMSO- 	<u>183</u>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.d</u>	-
15.	TBDMSO- 	(R,R)-201	nenhum	<u>202.d</u>	-
16.	TBDMSO- 	(R,R)-201	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.d</u>	-
17.	TBDMSO- 	(R,R)-201	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	<u>202.d</u>	-

Infelizmente não obtivemos os produtos de adição 1,4 (**202**) enantiomericamente enriquecidos, porém podemos afirmar que a reação entre o cianocuprato vinílico **164** e enonas foi favorecida pela adição de  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ . O uso do amideto quiral (**R,R**)-**200** levou a formação do produto de adição 1,4 em ótimos rendimentos (item 10, tabela 22), enquanto que a adição de ligantes (**183**) e (**187**) ao meio reacional não mostraram-se tão reativos devido a formação de um complexo com o cianocuprato vinílico **165**, dificultando a aproximação do cianocuprato vinílico à enona e evitando que a reação ocorra.

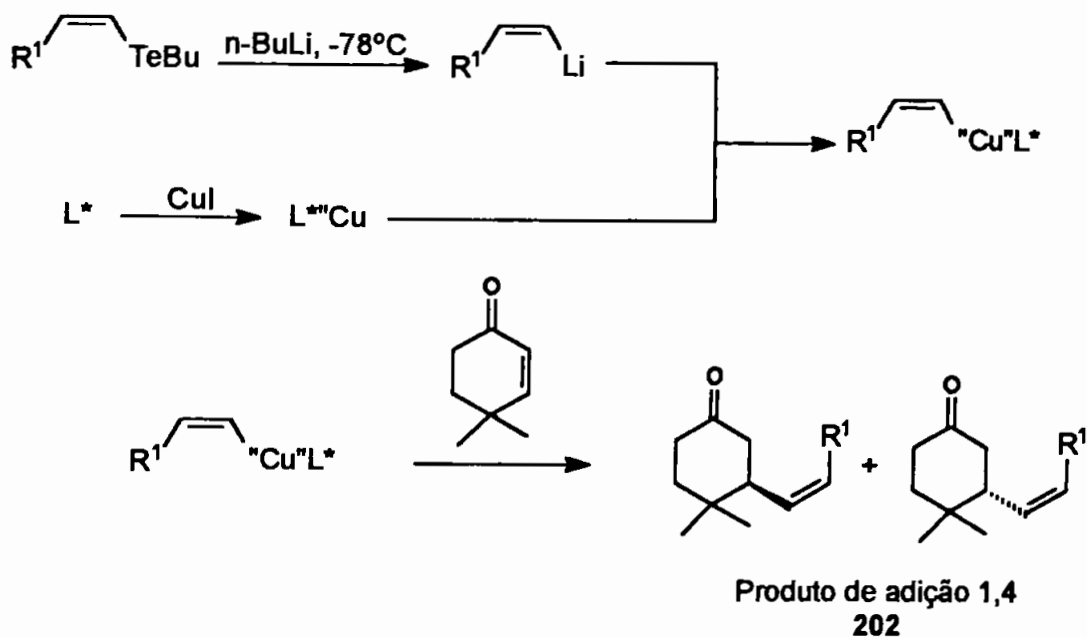
Amidetos quirais (**R,R**)-**200** e (**R,R**)-**201** por serem menos volumosos, permitem que a aproximação do cobre à enona ocorra e forme o produto de adição 1,4. Estas explicações referente ao impedimento estérico poderia explicar o porque da necessidade da adição de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

Reações na presença de um heteroátomo (oxigênio), também foram estudados com o intuito de verificar a interação entre oxigênio, cianocuprato vinílico, ligante quiral e a enona; aumentando a estereosseletividade na formação do produto de adição 1,4 (**202**) enantiomericamente enriquecidas (ítems 12 a 17, Tabela 22). Os testes não levaram a formação do produto desejado, talvez pela baixa reatividade deste tipo de telureto frente a reações de transmetalização e adição a enonas.

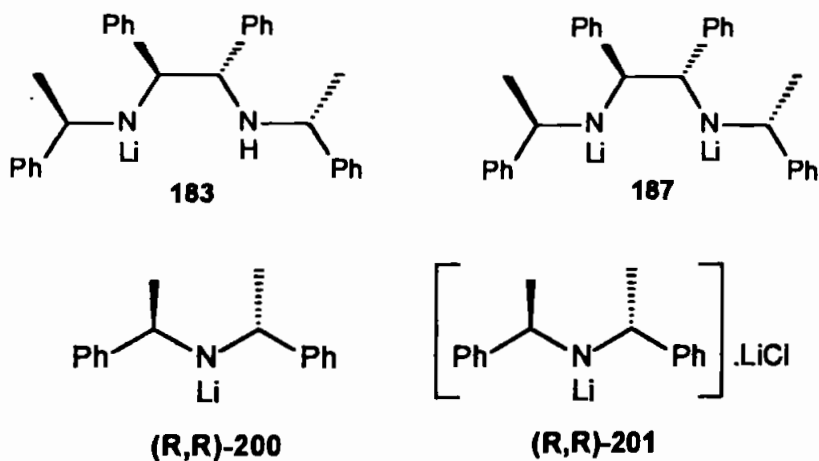
Outro método de obtenção de cupratos vinílicos quirais partindo-se dos teluretos vinílicos 81.a-c foi investigado.

O método envolve a reação de transmetalização entre teluretos vinílicos **138** e n-butil lítio para a formação do vinil lítio **203**. O intermediário **203** na presença do cuprato quiral **204**, preparado pela reação entre  $\text{Cu(I)}$  e amidetos quirais de lítio **183**, **187**, (**R,R**)-**200** e (**R,R**)-**201**, levaria a formação do cuprato vinílico **205**. O composto **205** foi tratado com dimetil ciclohexazinona na obtenção dos adutos de adição 1,4 **205** (Esquema 63).

### Esquema 63



### Amidatos Quirais de Lítio



O método acima descrito teve como objetivo a preparação direta de um cuprato contendo um amideto quiral como ligante, pela reação entre amidetos quirais de lítio e  $CuI$ , seguido pela reação do composto vinílico de lítio gerado pela reação de transmetalração entre teluretos vinílicos e  $n$ -butil lítio. A modificação estrutural poderia também mudar a reatividade e estereosseletividade desses

cupratos frente a reações de adição 1,4 a enonas mostrado no esquema 63 (página 139).

Foram testadas várias condições reacionais (temperatura, adição de LiCl, ordem de adição, diferentes amidetos quirais, boroidreto de sódio e tempos reacionais) e infelizmente, o método não levou ao produto de adição 1,4 do grupamento vinílico a enona, devido a baixa reatividade do cuprato formado.

Todos os experimentos foram acompanhados por cromatografia em camada delgada e os produtos confirmados por  $^1\text{H}$  RMN.

## Conclusão

O trabalho proposto na tese deu continuidade ao estudo já iniciado pelo grupo na síntese de teluretos vinílicos e sua reatividade frente a diferentes eletrófilos. Pela primeira vez, foram investigados os haloalquinos e enonas impedidas como eletrófilos na química de teluretos vinílicos.

Teluretos de vinil tienila também foram sintetizados e mostraram que para determinados casos (contendo apenas hidrocarbonetos em sua molécula), são ótimos precursores de cianocupratos vinílicos de ordem superior contendo um ligante intransferível (2-tienila), gerado "in situ" (página 111, Tabela 18). A aplicação destes teluretos evita a preparação do cianocuprato de ordem superior, 2-Th(Bu)CuCNLi<sub>2</sub> que é muito laborosa. Além disso, a reatividade dos cianocupratos vinílicos gerados a partir de seus respectivos teluretos de vinil butila é mantida frente a reações de adição 1,4 a enonas e abertura de epóxidos e agora aplicável a enonas impedidas.

Cianocupratos vinílicos gerados a partir de teluretos de vinil tienila podem ser preparados em éter etílico, aumentando a reatividade destes frente a enonas impedidas. Enquanto que análogos, preparados a partir de teluretos de vinil butila, não podem ser sintetizados, devido a baixa solubilidade do cianocuprato de ordem superior (2-Th(Bu)CuCNLi<sub>2</sub>) em éter etílico (esquema 56, página 110).

A grande variedade de diinos e haloalquinos usados como material de partida na síntese de sistemas enediínicos (Tabela 14, página 94), viabiliza a síntese de vários sistemas enediínicos pela simples mudança de um dos grupamentos presentes no diino ou no haloalquino, levando a uma metodologia eficiente na preparação de sistemas enedínicos de configuração Z, desde que reações de hidroteluração de diinos levam a dupla ligação de configuração Z.

Diaminas ou aminas quirais foram preparadas na forma diastereomericamente pura, empregando metodologia desenvolvida pelo grupo do Prof. Nigel Simpkins. Tais métodos são simples e de fácil aplicação em síntese orgânica pela facilidade de purificação (cristalização) e síntese (uma única etapa, partindo-se da diimina **180**, página 117, Tabela 19). O uso dessas diaminas como amidetos quirais, evidenciou a importância do grupamento R, quando usadas em



reações de desprotonação enantiosseletiva de cetonas pró-quirais (página 121, Tabela 20) e bicíclicas (Tabelas 21 e 22, páginas 124 e 127 respectivamente). O aumento de volume dos grupamentos R (H, Metil, Ph, 1-Naftil), levou aos produtos em diferentes excessos enantioméricos, onde os grupamentos mais volumosos e a adição de aditivos (LiCl) ao meio mostraram-se mais estereosseletivos. Entretanto, o uso de amidetos monolitiados ou dilitiados não demonstraram considerável diferença na estereosseletividade nas reações de desprotonação.

Os experimentos realizados no estudo de adição assimétrica 1,4 a enonas não levaram ao aduto de adição 1,4 enantiomericamente enriquecido (Tabela 22, página 135 e esquema 63, página 139). Entretanto, muito pouco (ou nada) foi encontrado na literatura sobre adição assimétrica de cianocupratos vinílicos de ordem superior a enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Talvez o uso de teluretos vinílicos contendo grupamentos quirais ou ligantes quirais derivados do tiofeno (na preparação do cianocuprato vinílico de ordem superior), contornem este problema e façam com que a reação de adição assimétrica 1,4 a enonas ocorra com sucesso.

Gostaria de salientar que a experiência de vida, as oportunidades e as amizades observados durante estes cinco anos, jamais seriam possíveis se o estudo de doutorado aqui apresentado não fosse realizado.

## **7 - Procedimentos Experimentais e Dados Espectroscópicos**

## **7 - Procedimentos Experimentais e Dados Espectroscópicos.**

### **7.1 – Introdução.**

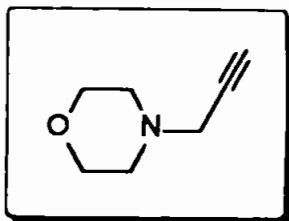
Os espectros de ressonância nuclear magnética de Hidrogênio e Carbono foram registrados nos espectrômetros do tipo Brücker WP 250 (250 MHz), AM 400 (400 MHz), AC 200 (200 MHz). Os deslocamentos químicos estão relatados em partes por milhão em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno. Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho AE1 902, Vg de micromassa 70E, MS-HP 5890/5988 e INCOS-50 da FINGAN. As micro análises foram realizadas no Laboratório Microanalítico da Universidade de São Paulo – USP. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho da Stuart Scientific Company, com termômetro não aferido.

Para concentrar as soluções foi utilizado um rotaevaporador da marca Buchi, operando à pressão reduzida. As cromatografias em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 200-400 *mesh* das firmas Aldrich e Merck. As destilações foram realizadas em um aparelho de destilação horizontal Buchi. Os solventes e reagentes comerciais foram purificados e secos antes do uso conforme métodos usuais<sup>109</sup>. O tetraidrofurano (THF) foi destilado de sódio e benzofenona imediatamente antes do uso. Telúrio elementar (320 Mesh) foi adquirido da firma Aldrich e seco durante 12 horas em estufa a 100°C; CuCN foi adquirido da firma Aldrich e seco durante 15 horas em aparelho de Abderhalden a 70°C usando P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como secante.

Todas as análises foram realizadas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo e no Departamento de Química da Universidade de Nottingham.

## 7.2 - Preparação dos Compostos Acetilênicos

### 7.2.1 - Preparação da N-propargil morfolina (125)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular:  $C_7H_{11}NO$ .

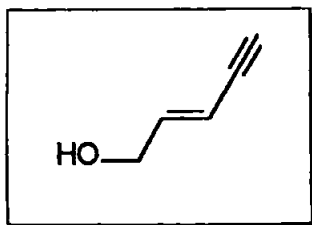
Peso Molecular: 125,17.

Ponto de Ebulição:  $75^{\circ}C/10mmHg$ .

Rendimento: 17,95g (86%).

A uma solução contendo morfolina (31,93g; 367 mmoles) dissolvida em éter etílico anidro (200 mL), a temperatura ambiente, foi adicionado brometo de propargila (19,87g; 167,00 mmoles) lentamente durante 20 minutos. Logo após o início da adição do brometo de propargila foi notada a formação de um sal. A temperatura da mistura reacional atingiu  $35^{\circ}C$  e o termômetro foi trocado por um condensador de refluxo. O meio reacional foi mantido sob refluxo durante uma hora e meia e então resfriado a  $0^{\circ}C$ . O sal foi filtrado usando um funil sinterizado e lavado com éter etílico seco (100mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado por destilação a pressão reduzida.

### 7.2.2 - Preparação do 2-penten-4-in-1-ol (126)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular:  $C_5H_8O$ .

Peso Molecular: 82,10.

Rendimento: 39,40g (48%).

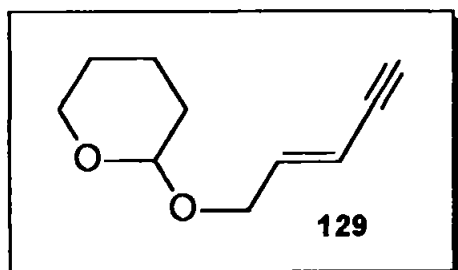
Ponto de Ebulição: 63-70°C/15mmHg.

A uma solução contendo acetileto de sódio (2,0 mol) em amônia líquida (1,5L) a -45°C foi adicionada epicloridrina (92,0g; 1,0 mol) durante 1,5 horas. A temperatura foi mantida a -45°C por mais 1,5 h após o término da adição e então o banho foi removido. A mistura foi agitada vigorosamente por mais 3,0 h. O balão foi aberto e 75 g de cloreto de amônio foram adicionados em porções de 2,0g, mantendo a temperatura inferior a -10°C.

O meio reacional atingiu a temperatura ambiente e após evaporação espontânea da amônia, a massa resultante foi dissolvida em 500 mL de água e oito extrações com éter etílico (80mL) foram feitas. O extrato orgânico foi seco com sulfato de magnésio, filtrado e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por destilação à pressão reduzida.

O enino de configuração trans foi obtido com 98% pureza, determinado por cromatografia gasosa.

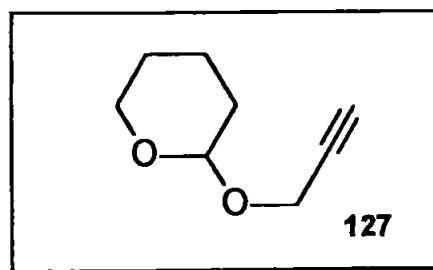
7.2.3 - Reação de Proteção de Álcoois<sup>83</sup> com Diidropirano na presença de Amberlyst, na obtenção dos éteres 129 e 127.



Fórmula Molecular:  $C_{10}H_{14}O_2$ .

Peso Molecular: 166,21.

Rendimento: 20,46g (85%).



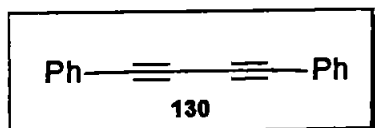
Fórmula Molecular:  $C_8H_{12}O_2$ .

Peso Molecular: 140,18.

Rendimento: 16,24g (80%).

A uma solução contendo o álcool (145,00 mmoles) e diidropirano (14,62g; 174,00 mmoles) dissolvidos em hexano (30mL) a temperatura ambiente, foi adicionado *Amberlyst H<sub>15</sub>* (3,66g; 14,60 mmoles). Após 1h, o meio reacional foi filtrado, o solvente evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica, usando uma mistura de hexano:acetato de etila (97:3) como eluente.

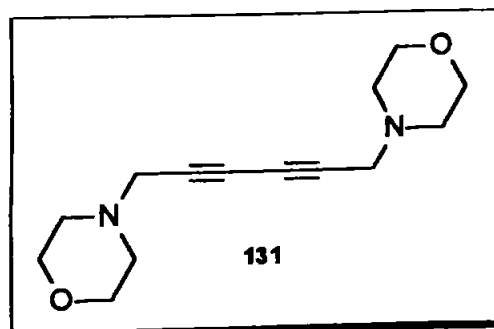
7.2.4 - Preparação do 1,4-difenil-1,3-butadiino (130) e 1,6-dimorfolino-2,4-hexadiíno (131)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular:  $C_{16}H_{10}$ .

Peso Molecular: 202,25.

Rendimento: 161,60g (80%).



Fórmula Molecular:  $C_{14}H_{20}N_2O_2$ .

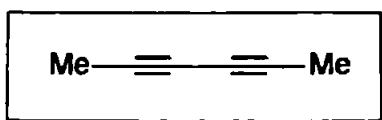
Peso Molecular: 248,32.

Rendimento: 11,16g (45%).

A uma solução contendo 2,0g de Cloreto de Cobre(I) dissolvidos em piridina (120mL) e sob vigorosa agitação, foi adicionado o acetileno terminal (200 mmoles) fenil acetileno ou N-propargil morfolina (125). Logo em seguida, oxigênio foi borbulhado durante 40 minutos, mantendo a temperatura do meio reacional entre 40 a 50°C. Após uma hora, uma mistura (4:1) de solução saturada de cloreto de amônio : cloreto de sódio foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3X50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (5X50mL) para remoção da piridina, secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo.

O resíduo foi purificado por recristalização usando hexano como solvente.

#### 7.2.5 - Preparação de 2,4-hexadiino (132)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

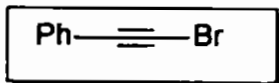
Peso Molecular: 78,11.

Rendimento: 7,80g (40%).

A uma solução contendo sodamida (1 mol) em amônia líquida (700mL), foi adicionado 1,4-dicloro-2-butino (61,5g; 250 mmoles) durante 30 minutos com eficiente agitação, mantendo-se a temperatura entre -40 a -50°C. Após 30 minutos, iodeto de metila (39g; 275 mmoles) foi adicionado durante 30 minutos. Após 15 minutos, éter etílico foi adicionado e o sal formado foi lavado com água (200mL) a 5°C. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3X100mL). A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 3N (1X100mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida, mantendo a temperatura do banho inferior a 60°C. O produto foi purificado por sublimação.

### 7.3 - Preparação de Haloalquinos.

#### 7.3.1 - Obtenção do bromo fenil acetileno (134)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br.

Peso Molecular: 181,03.

p.e. 50<sup>o</sup> C/0,01 mmHg.

Rendimento: 9,0 g (80%).

A uma solução de hidróxido de sódio (13,3g em 50 mL de água) resfriada a 0<sup>o</sup>C, foi adicionado bromo (20g, 125 mmoles). Após alguns minutos foi notado a formação de uma solução amarela. A esta solução foi adicionado fenil acetileno (6,38g; 62,5 mmoles) e a mistura foi mantida sob agitação durante 4,0 horas a temperatura ambiente. A reação foi extraída com éter etílico (4X100mL); a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida e estocado sob proteção da luz.

#### 7.3.2 - Obtenção do 1-bromo heptino (135)<sup>79</sup>.



Fórmula Molecular: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>Br.

Peso Molecular: 175,06.

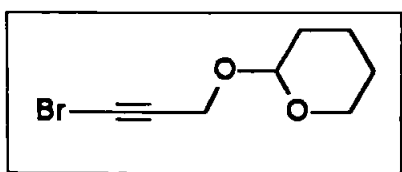
p.e. 40<sup>o</sup>C/ 0,01 mmHg.

Rendimento: 2,8 g ( 78 %).



A uma solução contendo 1-heptino (1,70g, 20 mmoles) em THF (50mL) à -20°C e sob nitrogênio, foi adicionado lentamente n-butil lítio (8,0mL, 20 mmoles de uma solução 2,5 M em hexano). Após uma hora, o meio reacional alcançou a temperatura ambiente. O sistema foi resfriado a -75°C e bromo (3,5g, 22 mmoles) foi adicionado durante 30 minutos. Adicionou-se H<sub>2</sub>O (100 mL). A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3x50mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida.

#### 7.2.4 - Obtenção do 2-(3-bromo-2-propiniloxi)tetrahidro-2H-pirano (136)<sup>81</sup>.



Fórmula Molecular: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 219,07.

p.e. 50°C/0,01 mmHg.

Rendimento: 5,58g (85%).

A uma solução contendo 2-(2-propiniloxi)tetraidro-2H-pirano (127) (4,20g; 30 mmoles) em acetona (300mL) foram adicionados N-bromo succinimida (6,23g; 35 mmoles) e nitrato de prata (0,5g) a temperatura ambiente. Após uma hora de reação, água gelada foi adicionada ao meio reacional e imediatamente foi notada a formação de um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água gelada. O produto foi extraído com acetato de etila (3X50mL), a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em rota evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de hexano:acetato de etila (97:3) como eluente.

## 7.4 - Preparação dos Teluretos Vinílicos e seus respectivos Materiais de Partida.

### 7.4.1 - Preparação do Ditelureto de Dibutila (139).



Fórmula Molecular:  $C_8H_{18}Te_2$ .

Peso Molecular: 369,43.

Rendimento: 3,50g (95%).

A uma suspensão de telúrio elementar (2,55g; 20 mmoles) em THF (50mL) sob nitrogênio, foi adicionado lentamente n-butil lítio (8,33mL, 20 mmoles de uma solução 2,4M em hexano) à  $-78^\circ C$ . O banho foi removido e após 1 hora de reação o balão foi aberto e adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (50mL). O meio reacional foi agitado por uma hora em contato com o ar e a mistura foi diluída com acetato de etila (100mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (3X20mL) e cloreto de sódio (3x20mL), secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo, levando a um óleo vermelho escuro. O produto foi purificado por filtração em coluna de gel de sílica, usando hexano como eluente.

### 7.4.2 - Preparação dos Teluretos Vinílicos de Butila (138.a-d) e os Teluretos Enínicos (140.a-c)<sup>83, 84</sup>.

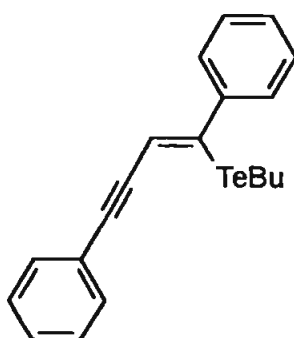
A uma solução contendo o acetileno apropriado (30 mmoles) e ditelureto de dibutila (11,60g; 31,5 mmoles) em etanol (150mL) e a temperatura ambiente, foi adicionado  $NaBH_4$  (1,14g; 30 mmoles) em pequenas porções. Após o término da adição, a cor vermelha do ditelureto de dibutila desapareceu, e a mistura foi refluxada pelo tempo indicado na tabela 11 e 12 páginas 81 e 82, respectivamente.

Após o término da reação, observado por cromatografia em camada delgada, o aquecimento foi desligado e deixou-se que o meio reacional atingisse a

temperatura ambiente. O meio foi diluído com acetato de etila (200mL) e lavado (3x30mL) com solução saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio (1:1). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila como eluente.

Rendimentos ver Tabela 11, página 80 (teluretos vinílicos) e Tabela 12, página 81 (teluretos enínicos).

**(Z)-1-Butiltelanil-1,4-difenil-1-buten-3-ino (140.a)<sup>83</sup>**



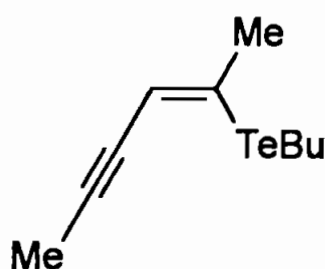
Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{20}Te$ .

Peso Molecular: 387,97.

Rendimento: 9,28g (80%).

**MS m/z:** 390 (14), 334 (3), 231 (2), 202 (100), 145 (5), 126 (5), 77 (7),  $^1H$   
**RMN (200 MHz):**( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,66 – 7,32 (m, 10H), 6,46 (s, 1H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 1,30 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H),  $^{13}C$  **RMN (50 MHz):** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  142,12; 137,13; 131,34; 128,29; 128,03; 123,34; 116,20; 90,36; 33,83; 24,93; 13,24; 8,86.

**Telureto de butil (Z)-2-hexen-3-inil (140.b)<sup>83</sup>**



Fórmula Molecular: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>Te.

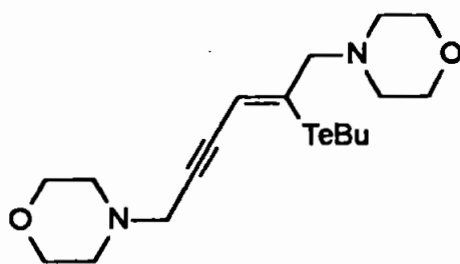
Peso Molecular: 263,83.

Rendimento: 7,28g (92%).

**MS m/z:** 266 (24), 207 (6), 167 (2), 143 (2), 91 (5), 80 (100), 63 (7), 57 (26),

**<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,5 – 5,91 (m, 1H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21 (m, 3H), 1,99 (d, J = 2,6 Hz, 3,0 Hz, 3H), 1,78 (quintet, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (sextet, J = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 128,66; 114,24; 91,09; 79,59; 34,36; 26,87; 25,11; 13,37; 4,78; 4,43.

**(Z)-2-Butyltellanyl-1,6-dimorpholino-2-hexen-4-ino (140.c)<sup>92</sup>**



Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Te.

Peso Molecular: 434,04.

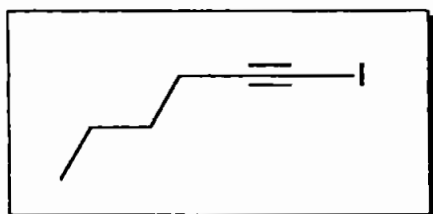
Rendimento: 11,56g (89%).

**MS m/z:** 436(2), 377 (1), 349 (1), 292 (18), 249 (32), 164 (51), 100 (100), 86

(21), 77 (38), 56 (29), **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,27 (s, 1H), 3,66-3,76 (m, 8H), 3,46 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,42 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,79 (quintet, J = 7,3 Hz, 2H), 1,38 (sextet, J = 7,3 Hz,

2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz): ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133,23; 115,24; 90,34; 84,38; 67,54; 66,79; 66,62; 52,96; 52,09; 47,94; 34,12; 25,04; 13,27; 5,51; Anal. Calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Te}$  C, 49,81; H, 6,97; N, 6,45. Observado: C, 49,72; H, 6,81; N, 6,27.

#### 7.4.3 - Preparação do 1-Iodo-1-Hexino (146)<sup>79</sup>.



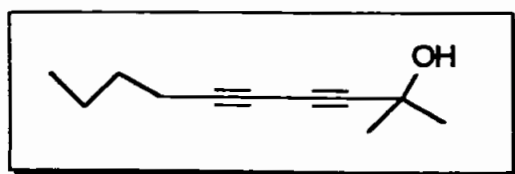
Fórmula Molecular:  $\text{C}_6\text{H}_9\text{I}$ .

Peso Molecular: 208,04.

Rendimento: 8,06g (77%).

A uma solução contendo 1-hexino (5,73mL, 50 mmoles) em THF (70mL), a  $-20^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado lentamente n-butil lítio (34,4 mL, 55,0 mmoles de uma solução 1,6M em hexano). Após uma hora, iodo elementar foi adicionado em uma única vez e a reação foi mantida a  $-20^\circ\text{C}$  durante uma hora, Então, solução saturada de cloreto de amônio (50mL) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada (2X50mL) com solução saturada de cloreto de amônio (1X50mL) e solução 10% de tiosulfato de sódio (50mL). O solvente foi seco, filtrado e evaporado sob vácuo. O resíduo foi mantido sob alto vácuo e a temperatura ambiente para total remoção do 1-hexino não reagido.

#### 7.4.4 - Preparação do 2-Metil-3,5-Decadiino-2-ol (143)<sup>91</sup>.



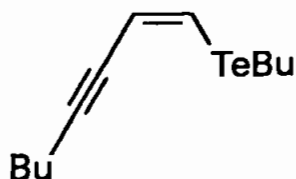
Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{16}O$ .

Peso Molecular: 164,24.

Rendimento: 5,44g (85%).

A uma solução contendo 1-iodo-1-hexino (**146**) (8,07g, 39,0 mmoles) e 2-metil-3-butino-2-ol (**147**) (4,91g; 58,5 mmoles) dissolvidos em pirrolidina (100mL) e a temperatura ambiente foi adicionado lentamente CuI (0,76g, 4,0 mmoles). Após uma hora, solução saturada de  $NH_4Cl$  e  $NH_4OH$  (4:1)(100mL) e éter etílico (150mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de  $NH_4Cl$  e  $NH_4OH$  (4:1)(1X100mL) e solução saturada de Cloreto de Sódio (5X50 mL). O solvente foi seco, filtrado e evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por filtração em coluna de gel de sílica, utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (80:20) como eluente,

#### 7.4.5 - Preparação do telureto de (Z)-1-Octen-3-inoil butila (**145**)<sup>90</sup>.



Fórmula Molecular:  $C_{12}H_{20}Te$ .

Peso Molecular: 291,89.

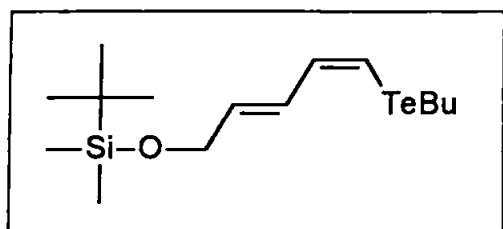
Rendimento: 3,79g (83%).

A uma solução contendo o 2-metil-3,5-decadieno-2-ol (**143**) (3,09g, 18,84 mmoles) dissolvido em tolueno (20 mL) foi adicionado NaOH (0,5g) e a mistura foi refluxada durante 30 minutos. A temperatura do meio reacional atingiu a temperatura ambiente e ditelureto de dibutila (2,90g; 7,85 mmoles) dissolvido em etanol (80 mL) foi adicionado. Após formação de uma mistura homogênea,  $NaBH_4$  (0,71g; 18,8 mmoles) foi adicionado em pequenas porções. Após o término da adição a cor vermelha do ditelureto de dibutila desapareceu, e a mistura foi

refluxada por uma hora. Então a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100mL) e lavada com soluções saturadas de bicarbonato de sódio (3X50mL) e cloreto de sódio (3X50mL). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando hexano como eluente.

**MS**  $m/z$  294 (46), 237 (11), 233 (6), 195 (100), 107 (46), 79 (56), 57 (20),  **$^1\text{H}$  RMN (200 MHz):** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16(d,  $J = 10,30$  Hz, 1H), 6,36(dt,  $J = 10,30$  Hz,  $J = 2,22$  Hz, 1H), 2,74(t,  $J = 7,36$  Hz, 2H), 2,36(td,  $J = 7,30$ ,  $J = 2,22$ , 2H), 1,81(quint,  $J = 7,30$  Hz, 2H), 1,31-1,58(m, 6H), 0,92(t,  $J = 7,30$  Hz, 6H);  **$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz):** 118,0; 117,9; 97,9; 80,8; 34,4; 30,8; 24,9; 22,0; 19,3; 13,6; 13,4. Anal calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Te}$ : C, 48,97, H, 6,85; Observado: C, 49,15, H, 6,59,

#### 7.4.6 - Proteção de álcoois como Éter de Silício<sup>43</sup>



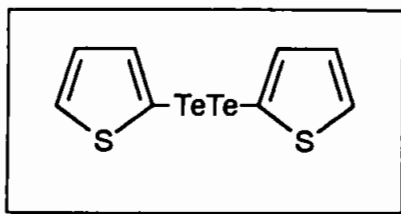
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSiTe}$ .

Peso Molecular: 382,08.

Rendimento: 4,20g (81%).

A uma solução contendo DMF (7,5mL), imidazol (2,3g; 33,8 mmoles) e cloreto de terc-butil dimetil silano (2,4g; 16,22 mmoles) a  $40^\circ\text{C}$ , foi adicionado o telureto vinílico (4,05g, 13,6 mmoles). Após 20 horas a  $40^\circ\text{C}$ , uma solução de bicarbonato de sódio foi adicionada. A fase orgânica foi diluída em acetato de etila (50mL) e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3X50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por filtração em coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

#### 7.4.7 - Obtenção do Ditelureto de Ditiênila (168)<sup>83</sup>.



Fórmula Molecular:  $C_8H_6Te_2$ .

Peso Molecular: 421,45.

Rendimento: 5,05g (80%).

n-Butil lítio (16,5mL; 33 mmoles de uma solução 2,0M em hexano) foi adicionado a um balão de duas bocas sob nitrogênio e a  $-78^{\circ}C$ , contendo tiofeno (3,0g; 33 mmoles) em THF (100mL). A temperatura atingiu  $0^{\circ}C$  e após 30 minutos, a solução amarela formada foi transferida via canula para um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e à  $-78^{\circ}C$ , contendo telúrio elementar (3,81g, 30 mmoles) em THF (100mL). O banho foi removido e após 1 hora de reação a temperatura ambiente, o balão foi aberto e, então foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (100 mL). O meio reacional foi agitado por mais uma hora em contato com o ar e a mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi evaporado e o precipitado vermelho escuro obtido foi purificado por recristalização de etanol.

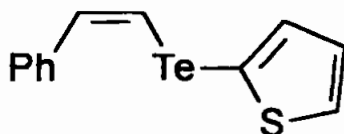
#### 7.4.8 - Obtenção dos teluretos de vinil-tiênila (169.a-g)

A uma solução contendo o acetileno de partida (5 mmoles) e ditelureto de ditiênila (0,21g, 0,5 mmoles) em etanol (25mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado  $NaBH_4$  (0,04g; 1,05 mmol). Após o término da adição a cor vermelha do ditelureto de ditiênila desapareceu, e a mistura foi refluxada por tempo determinado na tabela 15, página 104.



Após o término da reação a mistura foi resfriada até atingir a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (50mL) e lavada sucessivas vezes com soluções saturadas de bicarbonato de sódio (3x25mL) e cloreto de sódio (3X25mL). A fase orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada, O solvente foi evaporado sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura hexano: acetato de etila como eluente (ver Tabela 15, página 105).

**Telureto de (Z)-2-Fenil-1-etenil-2-tienila (169.a)**



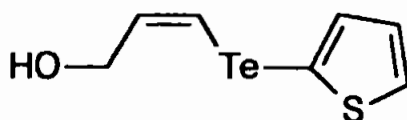
Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>STe,

Peso Molecular: 313,87,

Rendimento: 0,22g (72%),

**MS m/z:** 316 (10,70), 213 (5,56), 186 (100,00), 153 (21,97), 103 (19,72), 84 (11,21), 77 (35,16). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 -7,44(m, 8H), 6,95(d, J = 10,38 Hz, 1H), 6,30(dd, J = 5,11Hz, 3,48 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 111,0; 126,0; 127,1; 127,6; 128,5; 128,9; 134,3; 136,3; 138,8; 140,9. *Anal calcd para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>STe:* C, 45,92, H, 3,21; Observado: C, 46,34, H, 3,32.

**(Z)-3-(2-Tieniltelanil)-2-propen-1-ol (169.c)**



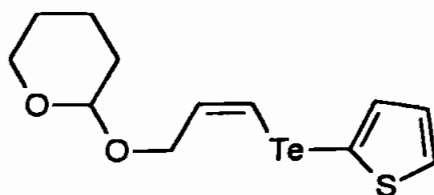
Fórmula Molecular: , C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>OSte.

Peso Molecular: 267,79.

Rendimento: 0,19g (70%).

**MS m/z:** 270 (30,92), 213 (20,42), 186 (14,00), 123 (24,76), 84 (100,00), 57 (32,64). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45(d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,40(d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,95(dd, J = 5,10 Hz, 4,04 Hz, 1H), 6,80(dt, J = 9,87 Hz, 1,64 Hz, 1H), 6,47(dt, J = 9,87, 4,04 Hz, 1H), 4,32(dd, J = 4,04 Hz, 1,63 Hz, 2H), 1,92(s,1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 140,9, 138,8, 136,3 134,3, 128,9, 128,5, 127,6, 127,1, 126,0, 111,0.

**Tetraidro-2H-2-piranyl-(Z)-3-(2-tieniltelanil)-2-propenil éter (169.d)**



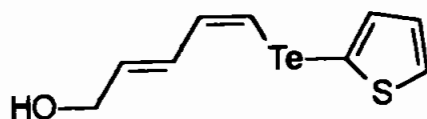
Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub> O<sub>2</sub>STe.

Peso Molecular: 351,91.

Rendimento: 0,19g (55%).

**<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-2,02(m, 6H), 3,50-3,60(m, 1H), 3,81-3,93(m, 1H), 4,04(ddd, J = 14,56 Hz, J = 4,02 Hz, J = 1,74 Hz, 1H), 4,37(ddd, J = 14,56 Hz, J = 3,78 Hz, J = 1,79 Hz, 1H), 4,69(t, J = 3,22 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 10,14 Hz, J = 3,94 Hz, 1H), 6,77(dt, J = 10,14 Hz, J = 1,71 Hz, 1H), 6,94(dd, J = 5,00 Hz, J = 3,40 Hz, 1H), 7,39(d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,44(d, J = 5,00 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 18,8; 25,1; 30,2; 61,5; 67,1; 72,1; 98,1; 106,2; 128,7; 131,2; 133,6; 140,1.

**(2E, 4Z)-5-(2-Tieniltelanil)-2,4-pentadien-1-ol (169.e)**



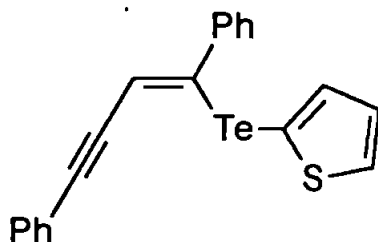
Fórmula Molecular: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>STe.

Peso Molecular: 293,8.

Rendimento: 0,19g(65%).

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz): ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47(d,  $J = 5,10$  Hz, 1H, 7,41(d,  $J = 3,31$  Hz, 1H) , 6,96(dd,  $J = 5,10$  Hz, 3,31 Hz, 1H), 6,73-6,86(m, 1H), 6,27(dd,  $J = 15,38$  Hz, 8,20 Hz, 1H), 5,95(dt,  $J = 15,38$  Hz, 5,49 Hz, 1H), 1,64(s, 1H), 4,17-4,30(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz): 140,87, 136,3, 135,0, 134,3, 130,6, 128,9, 110,2, 106,8, 63,1. Anal calcd para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{STe}$ : C, 36,79, H, 3,43; Observado: C, 37,15, H, 3,56.

**(Z)-1,4-Difenil-1-buten-3-inil 2-tienil (169.f)**



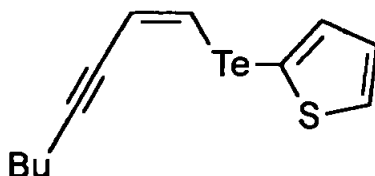
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{STe}$ .

Peso Molecular: 413,99.

Rendimento: 0,30g(73%).

MS  $m/z$ : 286 (27,82), 253 (6,60), 202 (100,00), 126 (3,94), 77 (7,56).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz): ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,33(s, 1H), 6,74(dd,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 3,48$  Hz, 1H), 7,02-7,59(m, 13H). Anal calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{STe}$ : C, 58,03, H, 3,41; Observado: C, 58,03, H, 3,62,

**Telureto de (Z)-1-Octen-3-inil 2-tienila (169.g)**



Fórmula Molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{STe}$ .

Peso Molecular: 317,90.

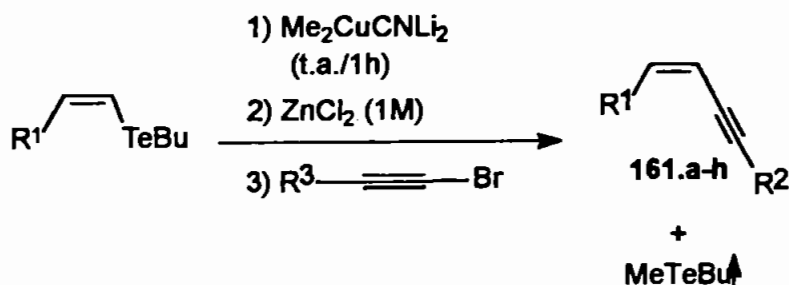
Rendimento: 0,23g(73%).

**MS m/z:** 320 (13), 277 (6), 213 (7), 161 (15), 147 (100), 97 (13), 63 (19). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50(d, J = 5,14 Hz, 1H) , 7,44(d, J = 3,68, 1H), 7,13 (d, J = 9,54 Hz, 1H) , 6,96-7,0(m, 1H), 6,36(d, J = 9,54 Hz, 1H) , 2,40(t, J = 6,62 Hz, 2H), 1,40-1,66(m, 4H), 0,96 (t, J = 6,62 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 141,9, 135,1, 129,6, 123,9, 117,6, 99,7, 99,2, 80,8, 31,3, 22,6, 19,9, 14,2. Anal calcd para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>STe: C, 45,00, H, 4,41; Observado: C, 45,39, H, 4,46.

## 7.5 - Reações de transmetalização entre Teluretos de Vinil Butila e Cianocupratos de Ordem Superior<sup>92</sup>.

7.5.1 - Preparação do cuprato vinílico de ordem superior é posterior captura por haloacetileno, usados na preparação dos sistemas enínicos e enediínicos.

### Preparação de Sistemas Enínicos

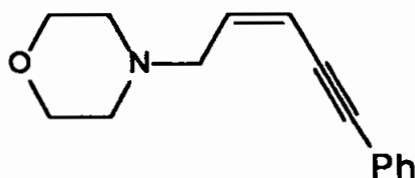


À uma suspensão de CuCN (0,09g; 1,0 mmol, seca sob P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> em *Abderhalden*) em THF (5ml) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a -75°C, foi adicionado metil-lítio (1,67mL, 2,0 mmoles de uma solução 1,20M em éter). A solução homogênea resultante foi agitada por 15 minutos a -75°C e então deixada atingir a temperatura ambiente. O telureto vinílico (1,10 mmoles) dissolvido em THF (2,0mL) foi adicionado e após uma hora o meio reacional foi resfriado a -75°C onde foi adicionado o ZnCl<sub>2</sub> (1,0mL; 1,0 mmol de uma solução 1M em éter). Após 1,0 hora sob agitação, o haloacetileno (1,1 mmoles) dissolvido em THF (1,0mL) foi adicionado e deixado a esta temperatura durante uma hora e, então adicionou-se uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2X50 mL), secada com sulfato de magnésio

anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de hexano:acetato de etila como eluente, indicados na tabela 13, página 91.

Rendimento: ver tabela 13, página 91.

#### 4-((Z)-5-Fenil-2-penten-4-inil) morfolina



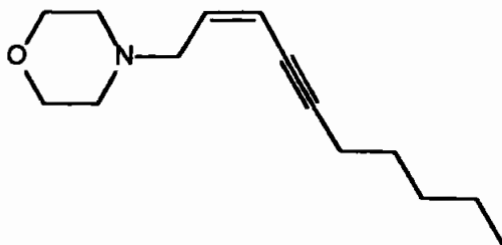
Fórmula Molecular:  $C_{15}H_{17}NO$ .

Peso Molecular: 227,30.

Rendimento: 0,193g (85%).

**MS m/z:** 226 (26), 21 (15), 198 (12), 182 (56), 171 (12), 168 (83), 156 (23), 150 (48), 142 (27), 141 (100), 139 (28), 91 (14), 56 (14).  **$^1H$  RMN (200 MHz):** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,46-7,29 (m, 5H), 6,04 (dt,  $J = 10,90$  Hz, 3,97 Hz, 1H), 5,87 (d,  $J = 10,90$  Hz, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,32 (d,  $J = 3,97$  Hz, 2H), 2,51 (m, 4H).  **$^{13}C$  RMN (50 MHz):** 53,51; 57,71; 66,82; 85,44; 94,74; 112,30; 123,05; 128,2; 131,2; 138,7. Anal. Calcd para  $C_{15}H_{17}NO$  C, 79,23; H, 7,48; N, 6,27. Observado: C, 78,36; H, 7,69; N, 5,90.

#### 4-((Z)-2-Decen-4-inil) morfolina (161.d)



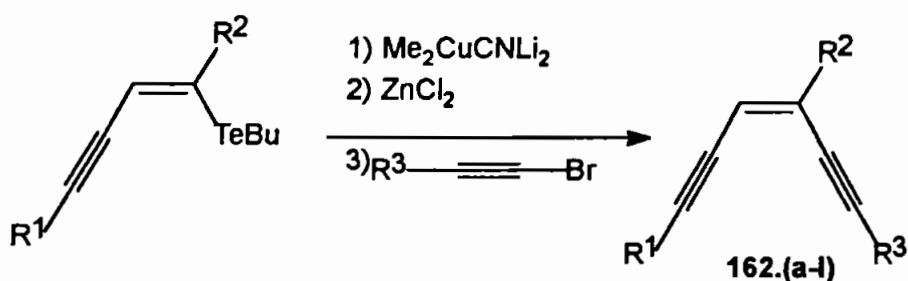
Fórmula Molecular:  $C_{14}H_{23}NO$ .

Peso Molecular: 221,34.

Rendimento: 0,144g (65%).

**MS m/z:** 220 (4), 164 (100), 120 (64), 91 (32), 77 (45), 56 (35). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,89 (dt, J = 10,7, 6,8 Hz, 1H), 5,64 (dt, J = 10,7, 1,2 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,25 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 4,6 Hz, 4H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 137,06; 112,97; 96,25; 92,25; 66,92; 57,60; 53,55; 31,03; 28,37; 22,13; 19,42; 13,97. Anal. Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO C, 75,97; H, 10,47; N, 6,33. Observado: C, 75,62; H, 10,48; N; 6,10.

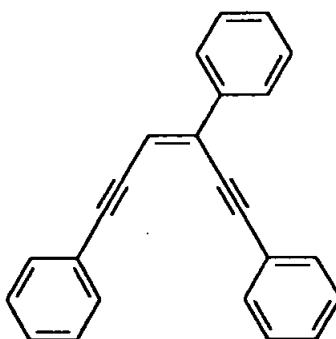
### Preparação de Sistemas Enediínicos<sup>92</sup>



À uma suspensão de CuCN (0,09g; 1,0 mmol, seco sob P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> em *Abderhalden*) em THF (5ml) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a -75°C, foi adicionado metil-lítio (1,67mL, 2,0 mmoles de uma solução 1,20M em éter). A solução homogênea resultante foi agitada por 15 minutos a -75°C e então deixada atingir a temperatura ambiente. O telureto vinílico (1,10 mmoles) dissolvido em THF (2,0mL) foi adicionado e após uma hora o meio reacional foi resfriado a -75°C onde foi adicionado o ZnCl<sub>2</sub> (1,0mL; 1,0 mmol de uma solução 1M em éter). Após 1,0 hora sob agitação, o haloacetileno (1,1 mmoles) dissolvido em THF (1,0mL) foi adicionado e deixado a esta temperatura durante uma hora e, então adicionou-se uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2X50 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica, usando uma mistura de hexano:acetato de etila: metanol indicados na tabela 14, página 95, como eluente.

Rendimentos: ver tabela 14, página 94.

**(E)-1,3,6-Trifenil-3-hexen-1,5-diino (162.a)**



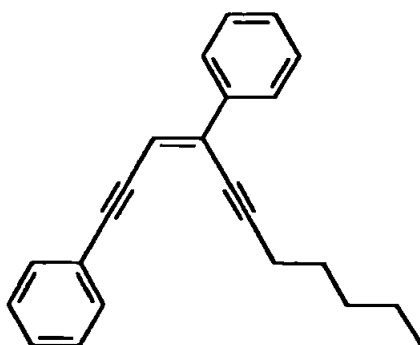
Fórmula Molecular: C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>.

Peso Molecular: 304,39.

Rendimento: 0,182g (60%).

**MS m/z:** 304 (100), 226 (9), 202 (7), 178 (6), 150 (10), 77 (2); **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,63 – 7,50 (m, 4H), 7,40 – 7,31 (m, 9H), 6,60 (s, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 136,71, 133,38, 131,75, 131,61, 128,84, 128,72, 128,59, 128,50, 128,41, 127,97, 126,09, 123,44, 123,11, 113,66, 98,46, 89,02, 87,57. Anal. Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>16</sub> C, 94,70; H, 5,30. Observado: C, 94,43; H, 5,47.

**(E)-1,4-Difenil-3-undecen-1,5-diino (162.b)**



Fórmula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>.

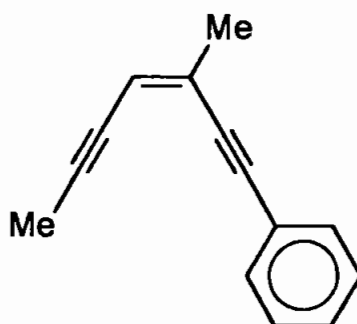
Peso Molecular: 298,42.

Rendimento: 0,164g (55%).

**MS m/z:** 291 (100), 241 (34), 23 (76), 226 (19), 165 (28), 115 (31), 91 (21). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m,

6H), 6,46 (s, 1H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (quintet, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 – 1,28 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz): ( $\text{CDCl}_3$ ). Anal. Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}$  C, 92,57; H, 7,43. Observado: C, 92,41; H, 7,53,

**1-(Z)-3-Metil-3-hepten-1,5-diinil benzeno (162.d)**



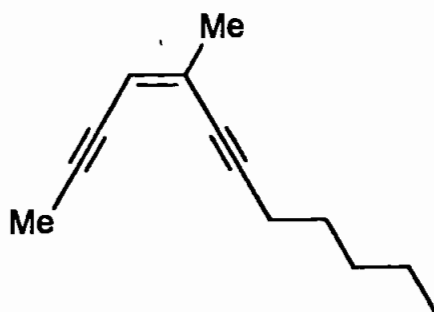
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}$ .

Peso Molecular: 180,24.

Rendimento: 0,132g (73%).

**MS m/z:** 180 (100), 165 (54), 152 (11), 139 (12), 126 (13), 115 (10), 89 (15), 76 (15), 63 (12);  **$^1\text{H}$  RMN (200 MHz):** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 – 7,45 m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 3H), 5,68 – 5,66 (m, 1H), 2,05 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H);  **$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz):** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,64; 128,90; 128,24; 127,17; 123,18; 115,78; 94,93; 91,48; 89,23; 77,93; 22,71; 4,58. Anal. Calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}$  C, 93,29; H, 6,71. Observado: C, 92,89; H, 6,83.

**(Z)-5-Metil-4-dodecen-2,6-diino (162.e)**





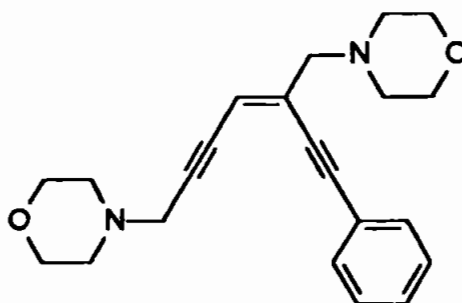
Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>.

Peso Molecular: 174,28.

Rendimento: 0,096g (55%).

**MS m/z:** 174 (75), 145 (28), 129 (41), 115 (93), 105 (40), 91 (100), 77 (34), 65 (21); **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,54 – 5,52 (m, 1H), 2,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 1,83 Hz, 3H), 1,61 – 1,28 (m, 6H), 1,88 (d, J = 0,73 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 129,84; 114,13; 96,71; 89,96; 80,48; 77,95; 30,88; 28,35; 33,27; 22,22; 19,64; 13,96; 4,60. Anal. Calcd para C, 89,59; H, 10,41. Observado: C, 89,84; H, 6,81.

**(E)-7-Morfolino-3-morfolinometil-1-fenil-3-hepten-1,5-diino (162.g)**



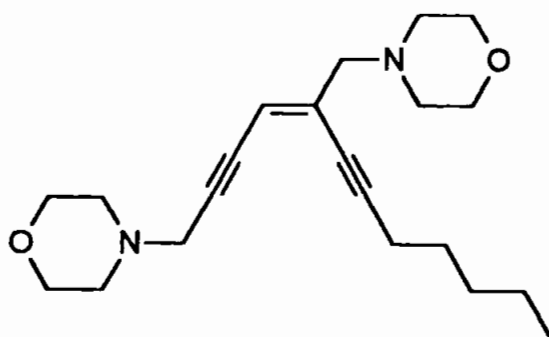
Fórmula Molecular: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 350,46.

Rendimento: 0,231g (66%).

**MS m/z:** 349 (7), 264 (29), 234 (8), 206 (16), 191 (8), 178 (34), 165 (24), 100 (100), 86 (7), 77 (5), 56 (24); **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,27 (m, 5H), 6,01 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 8H), 3,51 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 1,3 Hz), 2,61 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 159,11; 131,68; 131,23; 128,59; 128,28; 122,93; 116,24; 91,41; 88,12; 83,42; 67,00; 66,80; 62,95; 53,28; 52,11; 48,28. Anal. Calcd para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C, 75,40; H, 7,48; N, 7,9. Observado: C, 75,59; H, 7,45; N, 8,01,

**(E)-1-Morfolino-5-morfolinometil-4-dodecen-2,6-diino (162.h)**



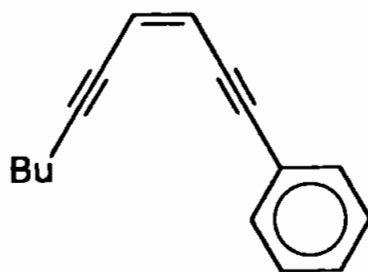
Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 344,49.

Rendimento: 0,190g (55%).

**MS m/z:** 344(4), 257 (43), 228 (11), 214 (6), 173 (7), 156 (6), 143 (7), 129 (9), 115 (15), 100 (100), 86 (9), 77 (9), 55 (10); **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 8H), 3,49 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,47 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,61 – 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 131,91; 114,96; 114,76; 98,48; 89,85; 83,52; 79,35; 66,94; 66,86; 63,36; 53,27; 52,09; 48,19; 30,97; 28,30; 22,17; 19,71; 13,97. Anal. Calcd para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C, 73,22; H, 9,36; N, 8,13. Observado: C, 72,86; H, 9,46; N, 8,30.

**1-(Z)-3-Dece-1,5-diinil)benzeno (162.i)**



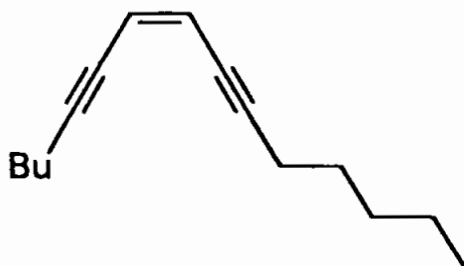
Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>.

Peso Molecular: 208,30.

Rendimento: 0,166g (80%).

**MS m/z:** 208 (55), 178 (100), 165 (96), 139 (23), 115 (35), 91 (15), 63(15). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 5,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,85 (dt, 1H, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 2,44 (td, 2H, J = 6,6, 1,8 Hz, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 4H), 0,0 (t, J = 6,9, 3H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 131,69; 128,64; 128,37; 125,25; 123,26; 120,29; 118,16; 99,47; 87,21; 7,41; 30,73; 29,6; 19,54; 13,60. Anal. Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub> C, 92.26%; H, 7.74. Observado: C, 92,09; H, 7,72.

**(Z)-8-Pentadecen-6,10-diino (162.k)**



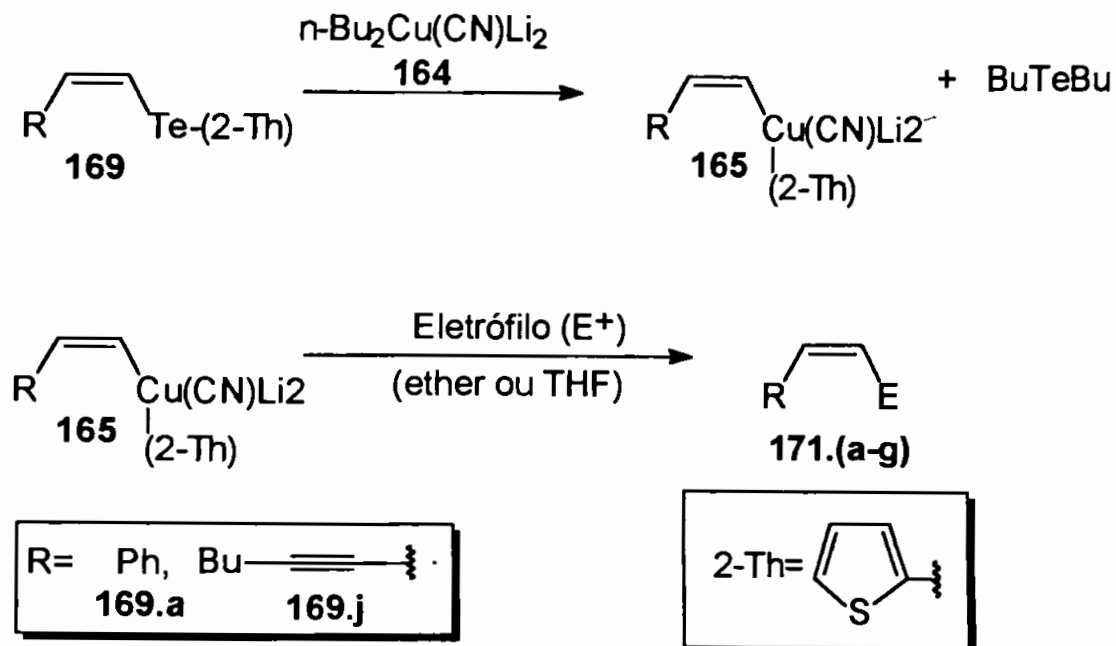
Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>.

Peso Molecular: 202,33.

Rendimento: 0,158g (78%).

**MS m/z:** 202 (34), 145 (26), 131 (68), 117 (87), 103 (32), 91 (100), 77 (37), 63 (15). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,72 (s, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 4H), 1,57 – 1,35 (m, 10H), 0,91 (m, 6H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 118,92; 97,92; 97,83; 78,27; 31,00; 30,71; 22,36; 22,21; 21,87; 19,73; 19,44; 13,94; 13,60.

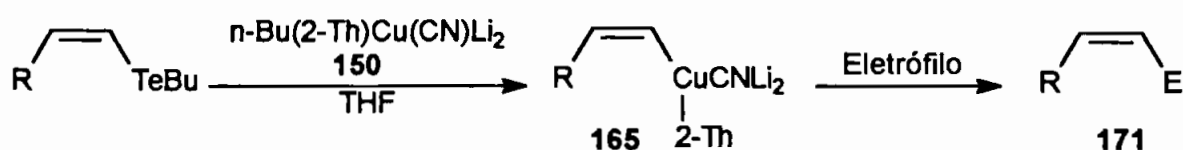
7.5.2 - Reação de transmetalização entre o telureto de vinil-tienila (169.a e 169.j) e dibutilcianocupratos de ordem inferior (164).



A uma suspensão de CuCN (0,18g; 2,0 mmol, seca sob P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> em um *Abderhalden*) em THF (10mL) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio resfriada a -78°C, foi adicionado n-butil lítio (1,67mL; 4,0 mmoles de uma solução 2,4M em hexano). A solução homogênea resultante foi agitada por 15 minutos a -75°C e então deixada atingir a temperatura ambiente, O telureto de vinil-tienila (**169.d** ou **169.j**) (2,10 mmoles) dissolvido em THF (2 mL) foi adicionado e após uma hora a mistura foi resfriada a -75°C e a enona (1,1 mmoles) dissolvida em THF (2,0 mL) foi adicionada. O banho foi retirado e o meio reacional alcançou a temperatura ambiente. Após 15 minutos uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100 mL) foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3X100mL), lavada com cloreto de sódio saturado (2X50 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e os produtos obtidos foram purificados em coluna de gel de sílica usando uma mistura de hexano\acetato de etila como eluente, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0,13mL; 1,1 mmoles) foi adicionado juntamente com a enona para os exemplos que este foi usado.

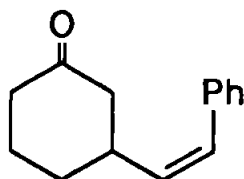
Rendimentos: ver tabelas 16 e 18, página 107 e 111, respectivamente.

7.5.3 - Reação de Transmetalacão entre os Teluretos de Vinil Butila (138 ou 145) e 2-tienil-butilcianocuprato de lítio de ordem superior (150)<sup>97</sup>.



À uma solução contendo Tiofeno (0,20g, 2,2 mmoles) dissolvido em THF (8,0mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ , foi adicionado n-butil lítio (1,37mL, 2,2 mmoles de uma solução 1,6M em hexano). Permitiu-se que o meio reacional atingisse  $-10^{\circ}\text{C}$ , e deixou-se a esta temperatura por 30 minutos. A solução amarela resultante foi adicionada via canula à uma suspensão contendo CuCN (0,18g; 2,0 mmol, seca sob  $\text{P}_2\text{O}_5$  em um *Abderhalden*) em THF (10mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ . O banho foi removido até que a solução tornasse límpida, e então foi adicionado n-butil lítio (1,25mL; 2,0 mmoles de uma solução 1,6 M em hexano). A solução homogênea resultante foi agitada por 15 minutos a  $-75^{\circ}\text{C}$  e então foi deixada atingir a temperatura ambiente. O telureto de vinil-butila (138 ou 145)(2,10 mmoles) foi adicionada e após uma hora a mistura foi resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ . A esta temperatura foram adicionados simultaneamente a enona (1,1 mmoles) e  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1,1 mmoles, somente para os exemplos que requerem a adição de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ). Deixou-se por 15 minutos a esta temperatura, e então deixou-se que o meio reacional atingir a temperatura ambiente. Após 30 minutos foi adicionada uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3X100mL), lavada com cloreto de sódio saturado (2X50mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produtos foram purificados em coluna de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente. Rendimentos ver tabelas 16 e 18, página 107 e 111, respectivamente.

**3-[(Z)-2-Fenyl-1-etenil]-1-ciclohexanona (171.a)**



Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O.

Peso Molecular: 200,28.

Rendimento: ver tabela 16, página 108.

**MS m/z 51:** 56 (9), 77 (13), 91 (100), 115 (30), 129 (48), 157 (8), 200 (23). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16-7,33(m, 5H), 6,41(d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,50(dd, J = 11,5 Hz, 10,3 Hz, 1H), 2,98-3,14(m, 1H), 1,46-2,43(m, 8H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 209,8, 136,5, 134,6, 128,2, 128,0, 127,9, 126,5, 47,2, 40,6, 37,4, 31,1, 24,6. Anal calcd para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O: C, 83,96; H, 8,05; Observado: C, 83,58; H, 8,11.

**(Z)-4-Fenyl-3-buten-1-ol (171.b)**



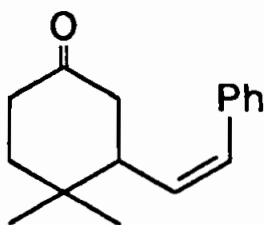
Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O.

Peso Molecular: 148,20.

Rendimento: ver tabela 16, página 108.

**MS m/z:** 148 (16), 117 (100), 91 (25), 77 (6), 51 (6). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,35(m, 5H), 6,60(d, J = 11,76 Hz, 1H), 5,70(dt, J = 11,76 Hz, 7,36 Hz, 1H), 3,76(t, J = 5,88 Hz, 2H), 2,63(tdd, J = 7,36 Hz, 5,88 Hz, 1,46 Hz, 2H), 1,45(s, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 137,8, 132,1, 129,3, 128,8, 127,4, 63,0, 32,5.

**4,4-Dimetil-3-[(Z)-2-fenil-1-etenil]-1-ciclohexanona (171.c)**



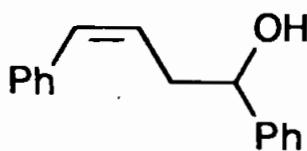
Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O.

Peso Molecular: 228,33.

Rendimento: ver tabela 16, página 108.

**MS m/z:** 228 (66,23), 172 (32,67), 159 (21,41), 129 (49,89), 117 (100,00), 91 (34,22), 77 (9,49), 55 (33,33). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16-7,35(m, 5H), 6,53(d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,53(t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,83-2,97(m, 1H), 2,22-2,51(m, 4H), 1,46-1,85(m, 2H), 0,90(s, 3H), 1,09(s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 210,9; 137,1; 131,7; 130,5; 128,3; 128,2; 126,7; 44,8; 43,6; 39,5; 38,0; 33,0; 28,7; 19,7. Anal calcd para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O: C, 84,16, H, 8,83; Observado: C, 83,91, H, 9,12.

**1,4-Difenil-3-buten-1-ol (171.d)**



Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O.

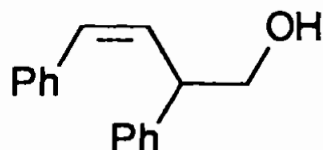
Peso Molecular: 224,30.

Rendimento: ver tabela 16, página 108.

**MS m/z:** 220 (24,10), 191 (100,00), 165 (38,90), 28 (18,07), 115 (61,10), 91 (36,49), 77 (31,15), 51 (47,50). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** CDCl<sub>3</sub> δ 7,20-7,34(m, 10H), 6,54(d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,70(dt, J = 11,7 Hz, 7,0 Hz), 4,76(dd, J = 5,4 Hz, 7,9 Hz,

1H), 2,72-2,84(m, 2H), 2,12(br, 1H). <sup>13</sup>C RMN (50 MHz): 143,8; 137,1; 131,5; 128,6; 128,4; 128,1; 127,8; 127,6; 126,2; 125,8; 74,1; 38,1.

**2,4-Difenil-3-buten-1-ol (171.e)**



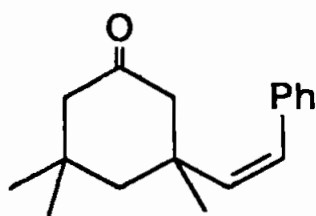
Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O.

Peso Molecular: 224,30.

Rendimento: ver tabela 16, página 108.

**MS m/z:** 220 (24,10), 191 (100,00), 165 (38,90), 128 (18,07), 115 (61,10), 91 (36,49), 77 (31,15), 51 (47,50). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,36(m, 10H) , 6,70(d, J = 11,8 Hz, 1H) , 5,91(dd, J = 10,5 Hz, 11,8 Hz, 1H) , 4,02-4,11(m, 1H) , 3,75-3,79(m, 2H), 1,56(br, 1H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 141,3; 136,7; 131,8; 131,2; 128,8; 128,6; 128,2; 127,7; 127,0; 126,8; 67,4; 46,7.

**3,3,5-Trimetil-5-[(Z)-2-fenil-1-etenil]-1-ciclohexanona (171.f)**



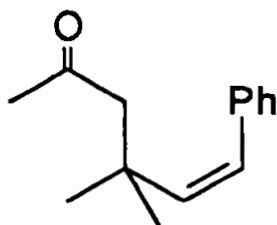
Fórmula Molecular: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O.

Peso Molecular: 242,36.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.



**4-Metil-4-[(Z)-2-fenil-1-etenil]-2-pentanona (171.g)**



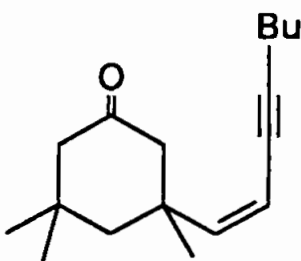
Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O.

Peso Molecular: 202,29.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.

**MS m/z:** 202 (9), 159 (12), 145 (100), 129 (28), 128 (18), 117 (44), 91 (24), 77 (9), 65 (4). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07(s, 6H), 1,90(s, 3H), 5,67(d, J ≅ 12,50 Hz, 1H), 6,47(d, J ≅ 12,50 Hz, 1H), 7,12-7,32(m, 5H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz):** 30,4; 31,9; 36,9; 56,1; 127,1; 128,4; 129,4; 139,6; 140,8; 208,2.

**3,3,5-trimetil-5-[(Z)-1-hexinil -2-etenil]-1-ciclohexanona(171.h)**



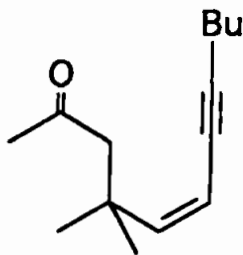
Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O.

Peso Molecular: 246,39.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.

**MS m/z:** 231 (38), 203 (38), 175 (100), 161 (76), 147 (86), 133 (77), 119 (93), 105 (80), 91 (59), 77 (21), 55 (12). *Anal calcd para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O:* C, 82,86; H, 10,64; *Observado:* C, 82,76, H, 10,56.

**4-Metil-4-[(Z)-2-hexinil-1-etenil]-2-pentanona (171.i)**



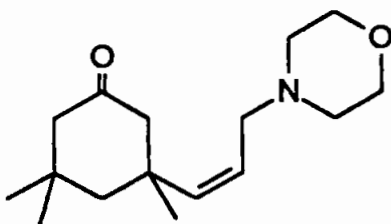
Fórmula Molecular:  $C_{14}H_{22}O$ .

Peso Molecular: 206,32.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.

**MS m/z:** 206 (26), 163 (163), 149 (28), 121 (34), 107 (74), 105 (43), 93 (100), 91 (86), 79 (48), 77 (48), 57 (13).  **$^1H$  RMN (200 MHz):** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5,81(d,  $J = 11,76$  Hz, 1H) , 5,41(dt,  $J =$  ver melhor, 1H), 2,83(s, 3H) , 2,34(td,  $J = 7,34$  Hz, 2,22 Hz, 2H) , 2,12(s, 3H), 1,37-1,57(m, 4H), 1,26(s, 3H), 0,92(t,  $J = 7,34$  Hz, 3H).  **$^{13}C$  RMN (50 MHz):** 208,4; 149,8; 108,3; 97,5; 78,5; 59,9; 36,4; 31,9; 31,2; 28,8; 22,6; 19,9; 14,1. Anal calcd para  $C_{14}H_{22}O$ : C, 81,49; H, 10,75; Observado: C, 81,38, H, 10,51.

**3,3,5-Trimetil-5-[(Z)-3-(N-morfolino)-1-propenil]-1-ciclohexanona (171.k)**



Fórmula Molecular:  $C_{16}H_{27}NO_2$ .

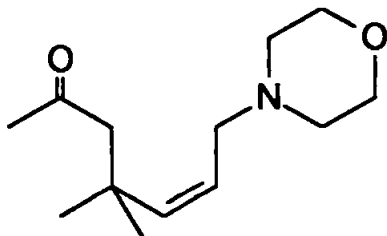
Peso Molecular: 265,39.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.

**MS m/z:** 265 (19), 166 (100), 126 (31), 100 (21), 87 (33), 78 (22), 55 (18).  **$^1H$  RMN (200 MHz):** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5,25 (dt,  $J \cong 12,48$ , 1,84 Hz, 1H), 5,25(dt,  $J \cong 12,48$  Hz, 4,78 Hz, 1H), 3,67(t,  $J = 4,78$  Hz, 4H), 2,95-3,20(m, 2H), 2,40-2,53(m, 3H), 2,02-2,20(m, 3H), 1,88(dt,  $J \cong 13,96$  Hz, 1,46 Hz, 1H), 1,58(d,  $J \cong 13,96$  Hz, 1H), 1,02(s,

3H), 0,93(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz): 211,7; 139,9; 127,2; 67,4; 57,0; 54,7; 54,2; 54,1; 51,5; 41,3; 36,7; 33,2; 31,1; 29,4.

**5-Metil-4-[(Z)-3-(N-morfolino)-1-propenil]-2-pentanona (171.I)**



Fórmula Molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ .

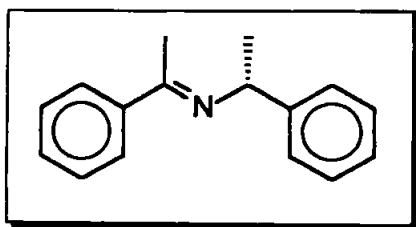
Peso Molecular: 225,33.

Rendimento: ver tabela 18, página 112.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz): ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,53(dt,  $J = 12,3$  Hz, 1,80 Hz, 1H), 5,32 ou 5,25-5,38(sistema AB, 1H), 3,71(t,  $J = 4,64$  Hz, 4H), 3,13(dd,  $J = 6,36$  Hz, 1,80 Hz, 2H), 2,53(s, 3H), 2,46(t,  $J = 4,64$  Hz, 4H), 2,11(s, 3H), 1,20(s, 3H)..  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz): Anal calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C, 82,86; H, 10,64; Observado: C, 82,76; H, 10,56.

**7.6 – Síntese de Aminas Quirais Simétricas**

**7.61 - Preparação da Imina Quiral (197)<sup>108</sup>**



Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$ .

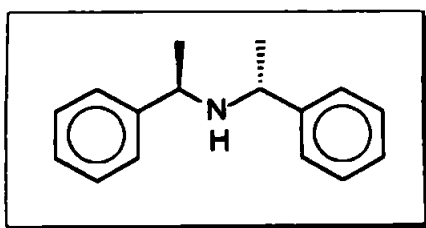
Peso Molecular: 223,31.

Rendimento: 32,23g (79%).

Ponto de Ebulição: 106°C / 0,2 mmHg.

Uma solução contendo (R)-metilbenzilamina (**179**) (24,2g, 0,2 moles) e acetofenona redestilada (24,0g, 0,2 moles) dissolvidos em tolueno (175 mL) e quantidade catalítica de ácido p-tolueno sulfônico (1,0g) adaptada com Dean Stark e sob atmosfera de nitrogênio, foi refluxada durante 3 dias. Após este tempo, 3,2 mL de água foram removidos e a reação foi resfriada em banho de gelo. A fase orgânica foi lavada uma vez com solução diluída e gelada de NaHCO<sub>3</sub> (100mL) e secada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado por destilação.

### 7.6.2 - Preparação da N-bis-[(R)-1-Feniletil] Amina (R,R)-198.



Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N.

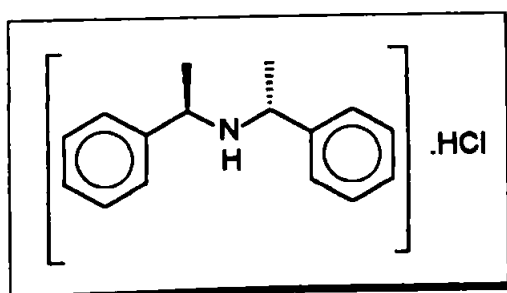
Peso Molecular: 224,32.

Ponto de ebulição: 103-105°C/0,3 mmHg.

Rendimento: 22,27g (90%).

Uma solução contendo a imina quiral (**197**) (24,56g, 0,11 moles) dissolvida em THF (100mL) e 0,5g do catalisador Pd/C (1% Pd em carvão) foi agitada em hidrogenador durante 90 minutos. Após o término da reação o catalisador foi filtrado, o solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado por destilação.

### 7.6.3 - Preparação do respectivo Sal da Amina Quiral (R,R)-199.



Fórmula Molecular:  $C_{16}H_{19}N \cdot HCl$ .

Peso Molecular: 340,57.

Ponto de fusão: O sal não fundiu a temperaturas acima de  $300^{\circ}C$ .

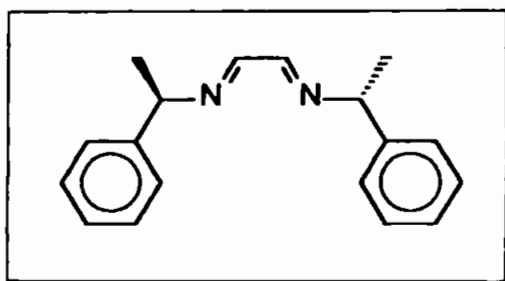
Rendimento: 32,30g (95%).

$[\alpha]_D^{25}$ : -71,8(4,0g/100 mL em etanol).

A uma solução contendo HCl concentrado (10mL) e  $H_2O$  (300mL) sob aquecimento ( $60^{\circ}C$ ) foi lentamente adicionada a amina quiral **(R,R)-198** (22,4g, 0,1 mol). Após término da adição, o aquecimento foi desligado e a solução foi resfriada lentamente a temperatura ambiente. O cristal formado foi filtrado levando ao sal **(R,R)-199**.

## 7.7 - Preparação das Diaminas Quirais Simétricas.

### 7.7.1 - Preparação da *N,N'*-bis-[(R)-1-Feniletil]-1,2-Etano-diimina (180).



Fórmula Molecular:  $C_{18}H_{20}N_2$ .

Peso Molecular: 264,37.

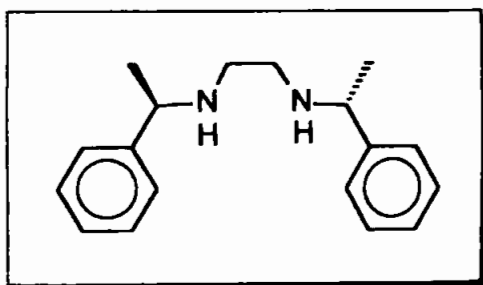
C 81,78% H 7,63% N 10,60% (calculado).

Rendimento: 42,63g (81%).

A uma solução contendo glicoxal (**179**) (29,0 g, 200 mmoles de uma solução 40% em água) em diclorometano (300mL), foi adicionado  $MgSO_4$  até absorção total da água. Ácido fórmico (2mL) foi adicionado, seguido pela adição da  $\alpha$ -Metilbenzilamina (53,3g, 440,5 mmoles).

A solução foi agitada durante 14 horas a temperatura ambiente usando um agitador mecânico. O sulfato de magnésio foi filtrado e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por filtração em coluna de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (80:20) como eluente.

#### 7.7.2 - Preparação da *N-N'*-bis-[(*R*)-1-Feniletil]-1,2-Etileno-diamina (**183**)



Fórmula Molecular:  $C_{18}H_{24}N_2$ .

Peso Molecular: 268,40.

C 80,55% H 9,01% N 10,44% (calculado).

Rendimento: 5,37g (53%).

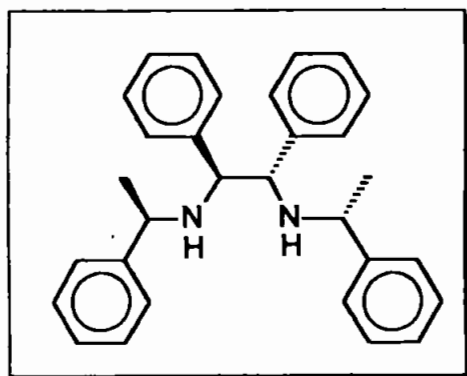
Ponto de ebulição: 180°C/ 1,0 mmHg.

$[\alpha]_D^{25}$ : +70,6 (0,96 g/100 mL em  $CHCl_3$ ).

A uma solução contendo  $LiAlH_4$  (5,80g, 152 mmoles) em THF (100mL) e a 0°C sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética foi adicionada lentamente a bis-imina **180** (10,0g, 37,8 mmoles) dissolvida em THF (50mL), mantendo a temperatura a 0°C. Após 5 minutos e sob vigorosa agitação, a reação foi refluxada durante 3,0 horas. O meio reacional foi resfriado a 0°C e lentamente foi adicionada  $H_2O$  (50mL). O sal remanescente foi filtrado e lavado com éter dietílico (5X50mL). A fase orgânica foi separada e evaporada sob vácuo. O resíduo foi tratado com uma solução de HCl 2M (100mL) e o sal formado foi recristalizado de uma mistura metanol:éter etílico (1:4). O sal foi dissolvido em água e o pH foi ajustado em 11. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3X50mL) e o solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado por destilação.

**MS m/z:** 268 (3,27), 210 (6,37), 149 (12,69), 134 (42,29), 120 (36,24), 105 (100,00), 79 (9,76), 77 (9,10). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,19 (m, 10H), 3,65 (q, J = 6,58 Hz, 2H), 2,54-2,48 (m, 4H), 1,51 (s, 2H), 1,32 (d, J = 6,58 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz):** 146,5; 128,8; 127,3; 55,6; 26,0; 17,1. **IV (KBr)(cm<sup>-1</sup>):** 700, 761, 1122, 1368, 1450, 1492, 230, 2961, 3024, 3060. Massa exata calculada para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>:268,9394, observada: 268,19479.

### 7.7.3 - Preparação da N-N' - bis-[(R)-1-Feniletil]-1S,2S-Difeniletilenodiamina (181.a).



Fórmula Molecular: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 420,59.

Rendimento: 6,82g (43%).

Ponto de Fusão: 114-118°C.

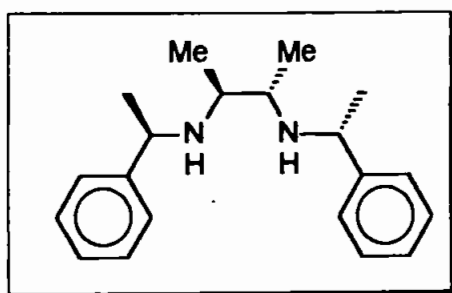
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +206,44 (0,70g/100 mL em CHCl<sub>3</sub>).

A uma solução contendo a bis-imina (**180**)(10,0g, 37,8 mmoles) em éter etílico (100 mL) a -78°C sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foi adicionado durante 90 minutos PhMgCl (reagente de Grignard)(121,0 mmoles). Após o início da adição foi notada a formação de um precipitado branco. Após três horas a -78°C o banho foi retirado e a temperatura do meio reacional alcançou lentamente, no espaço de duas horas a temperatura ambiente. Então a reação foi mantida 15 horas a temperatura ambiente e sob vigorosa agitação. O meio reacional foi resfriado a 0°C e uma solução saturada de cloreto de amônio foi lentamente adicionada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3X60mL) e a fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado sob vácuo.

*N-N'*- bis-[(*R*)-1-Feniletilil]-1*S*,2*S*-Difeniletilenodiamina (**181.a**), foi purificada em coluna de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. O sólido obtido foi recristalizado de hexano, levando ao diastereoisômero puro **181.a**.

**MS m/z**: 422 (57,15), 421 (44,37), 211 (54,24), 210 (100,00), 107 (17,64), 106 (89,21), 105 (88,82), 104 (18,34), 103 (16,48), 79 (25,76), 77 (17,02). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)**: (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-6,89 (m, 20 H), 3,41 (q, J = 6,65 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,65 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz)**: 146,2; 142,2; 128,9; 128,8; 128,5; 128,4; 127,3; 127,2; 66,4; 55,6; 25,8. **IV (KBr)(cm<sup>-1</sup>)**: 629, 698, 771, 1106, 1204, 1376, 1453, 1491, 1601, 2853, 2923, 3024, 3321. Anal calcd para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>: C, 85,67, H, 7,67, N, 6,66; Observado: C, 85,81, H, 7,74, N, 6,67.

#### 7.7.4 - *N-N'*-bis-[(*R*)-1-Feniletilil]-1*S*,2*S*-Butanodiamina (**181.b**).



Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 296,45.

Rendimento: 3,46g (31%).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +122,9 (1,12g/100 mL em CHCl<sub>3</sub>).

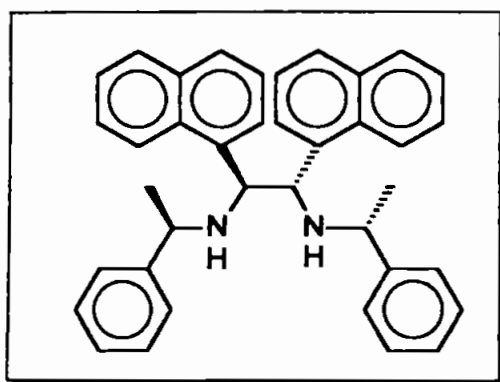
*N-N'*-bis-[(*R*)-1-Feniletilil]-1*S*,2*S*-Butanodiamina (**181.b**) preparada pelo procedimento descrito acima, porém usando MeMgCl como reagente de Grignard, foi dissolvida em uma solução contendo CH<sub>3</sub>OH (50 mL) e ácido clorídrico 2M (50mL), para a formação do respectivo sal, que foi filtrado, lavado com acetona e então recristalizado em uma mistura de metanol:éter etílico (1:4). O sal foi dissolvido em água (50 mL) e NaOH (5M) foi adicionado até pH 11. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (4X50mL), secada com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado sob



vácuo levando ao diastereoisômero puro **181.b**.

**MS** *m/z*: 296 (0,52), 177 (1,59), 147 (100,00), 105 (93,76), 79 (7,12), 44 (65,98). **<sup>1</sup>H RMN (200 MHz)**: (CDCl<sub>3</sub>) δ7,34-7,20 (m, 10H), 3,82 (q, *J* = 6,62 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,62 Hz, 6H), 1,78 (d, *J* = 5,86 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN (50 MHz)**: 146,4; 128,8; 127,2; 127,0; 58,6; 47,8; 24,9. **IV (KBr)(cm<sup>-1</sup>)**: 700, 762, 1131, 01370, 1450, 1492, 1602, 2866, 2933, 2962, 3024, 3061, 3082. Massa exata calculada para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>: 296,22524, observada: 296,22633.

#### 7.7.5 - Preparação da *N-N'* - bis-[(*R*)-1-Feniletil]-1*S*,2*S*-Di-(1-Naftil) etilenodiamina (**181.c**).



Fórmula Molecular: C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>.

Peso Molecular: 520,71.

Rendimento: 0,91g (35%).

Ponto de Fusão: 170-174°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +154,6 (0,57g/100 mL em CHCl<sub>3</sub>).

A uma solução contendo o reagente de Grignard (20 mmoles)(**181.d**) em éter etílico (70 mL) a -78°C, previamente preparado pela reação entre 1-bromo naftaleno e magnésio, sob atmosfera de nitrogênio e agitação mecânica, foi adicionado durante 90 minutos a bis-imina (**180**)(1,32g, 5,0 mmoles) dissolvida em THF (20 mL). Após o início da adição foi notada a formação de um precipitado branco. Após três horas a -78°C o meio reacional atingiu lentamente a temperatura ambiente no espaço de duas horas. Então a reação foi mantida 15 horas a mesma temperatura. O meio reacional foi resfriado a 0°C e solução saturada de cloreto de amônio foi

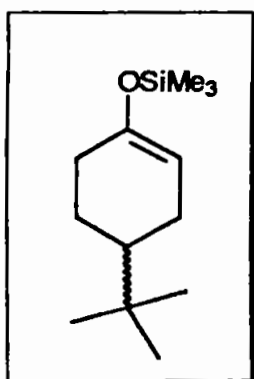
lentamente adicionada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3X60mL) e a fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob vácuo.

O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. O sólido obtido foi recristalizado de uma mistura de hexano:álcool isopropílico (1:1) , levando ao diastereoisômero puro **181.d**.

**MS m/z:** 521 (89,12), 400 (11,59), 307 (13,78), 296 (14,77), 260 (33,34), 156 (25,32), 154 (100,00), 149 (16,62), 139 (15,75), 138 (34,07), 137 (61,24), 136 (71,36), 120 (11,94), 107 (29,93), 105 (64,07), 83 (38,96), 77 (25,25), 71 (48,04), 69 (74,091), 57 (90,22), 55 (76,52). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ7,68-6,70 (m, 24 H), 4,40 (s, 2H), 3,38 (q, J = 6,51 Hz, 6H), 2,30 (s, 1H), 1,23 (d, J = 6,51 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz):** 1146,1; 138,5; 134,3; 132,7; 129,0; 128,6; 128,0; 127,2; 127,1; 125,6; 125,5; 123,8; 56,1; 25,6. **IV (KBr)(cm<sup>-1</sup>):** 632, 702, 763, 781, 801, 1083, 1103, 1198, 1266, 1377, 1460, 1491, 2953, 2922, 3055, 3323. Anal calcd para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>: C, 87,65, H, 6,97, N, 5,38; Observado: C, 87,50, H, 6,94, N, 4,97.

## 7.8 - Estudo da Estereosseletividade dos Amidetos Quirais de Lítio nas Reações de Desprotonação de Cetonas Pró-quirais.

### 7.8.1 - Preparação da 4-*tert*-Butil-1-Trimetilsililoxiciclohex-1-eno (**191**) usando Amidetos Quirais Monolitiados (**183-186**).

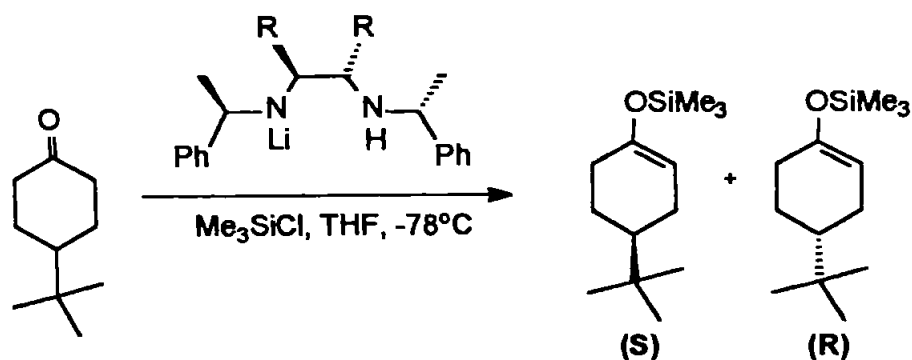
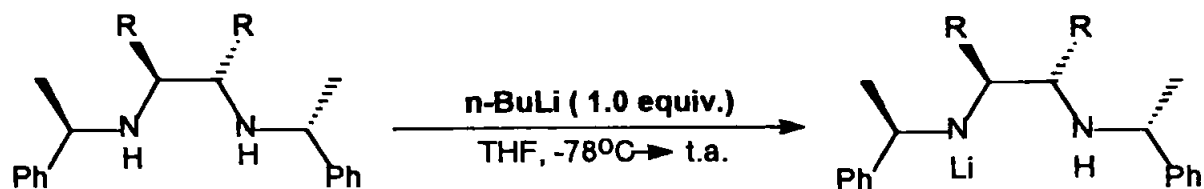


Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>OSi.

Peso Molecular: 226,43.

Rendimento: ver tabela 20, página 118.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ver tabela 20, página 118.



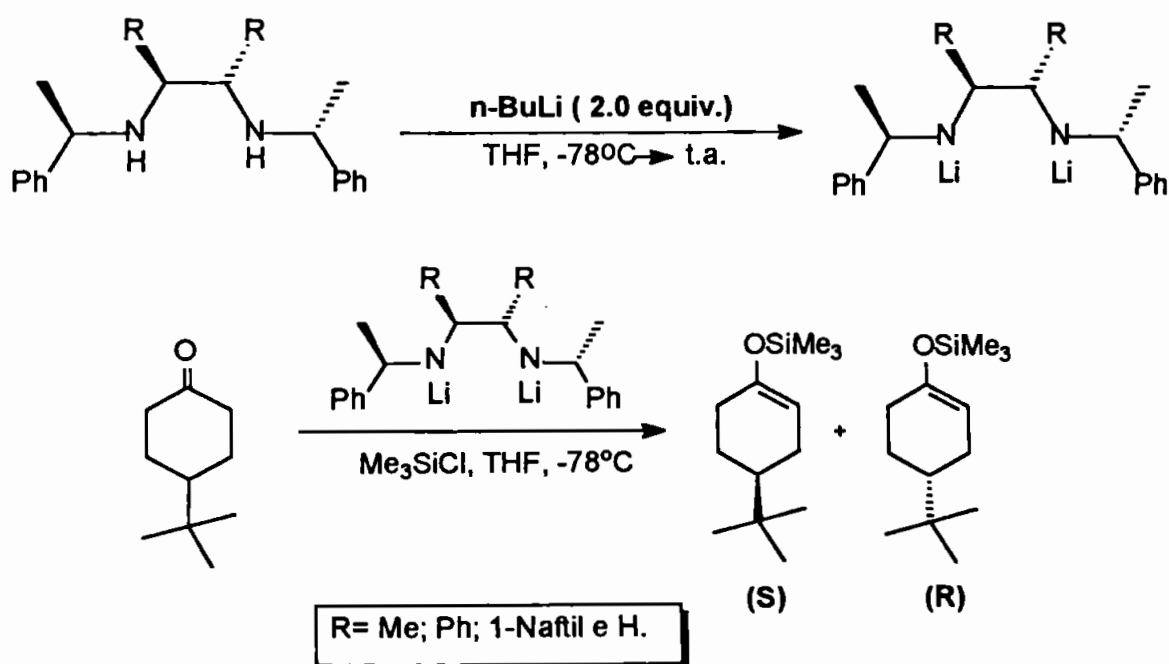
R= Me; Ph; 1-Naftil e H.

A uma solução contendo a diamina (**181.a-c**, **183**) (1,12 mmoles) em THF (10mL), sob atmosfera de nitrogênio e a  $-78^\circ\text{C}$ , *n*-butil lítio (0,70mL, 1,12 mmoles de uma solução 1,6M em hexano) foi adicionado lentamente. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi mantido a esta temperatura durante 15 minutos e então foi resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  e  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (0,47mL, 3,70 mmoles) foi adicionado. Após 2 minutos, 4-*tert*-butilciclohexanona (**97**) (0,17g, 1,08 mmoles) dissolvida em THF (10mL) foi adicionada lentamente (20 minutos) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Trietilamina (1mL) e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20mL) foram adicionados simultaneamente. A fase aquosa foi extraída com éter de petróleo e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica usando éter de petróleo como eluente. Rendimentos, pureza ótica, excessos enantioméricos e

configuração ver tabela 20, página 121 (itens 1, 5, 9 e 13).

**MS m/z:** 226 (7,99), 212 (17,88), 211 (100,00), 170 (22,94), 169 (43,88), 142 (76,10), 127 (73,35), 75 (74,33), 73 (74,96). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz):** (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,88–4,82 (m, 1H), 2,10–1,90 (m, 1H), 1,85–1,70 (m, 1H), 1,35–1,10 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,18 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz):** 150,9; 104,6; 44,7; 32,8; 31,6; 28,1; 25,8; 25,1. **IV (KBr)(cm<sup>-1</sup>):** 755, 847, 893, 962, 1169, 1197, 1251, 1364, 1394, 1470, 1673, 2867, 2957.

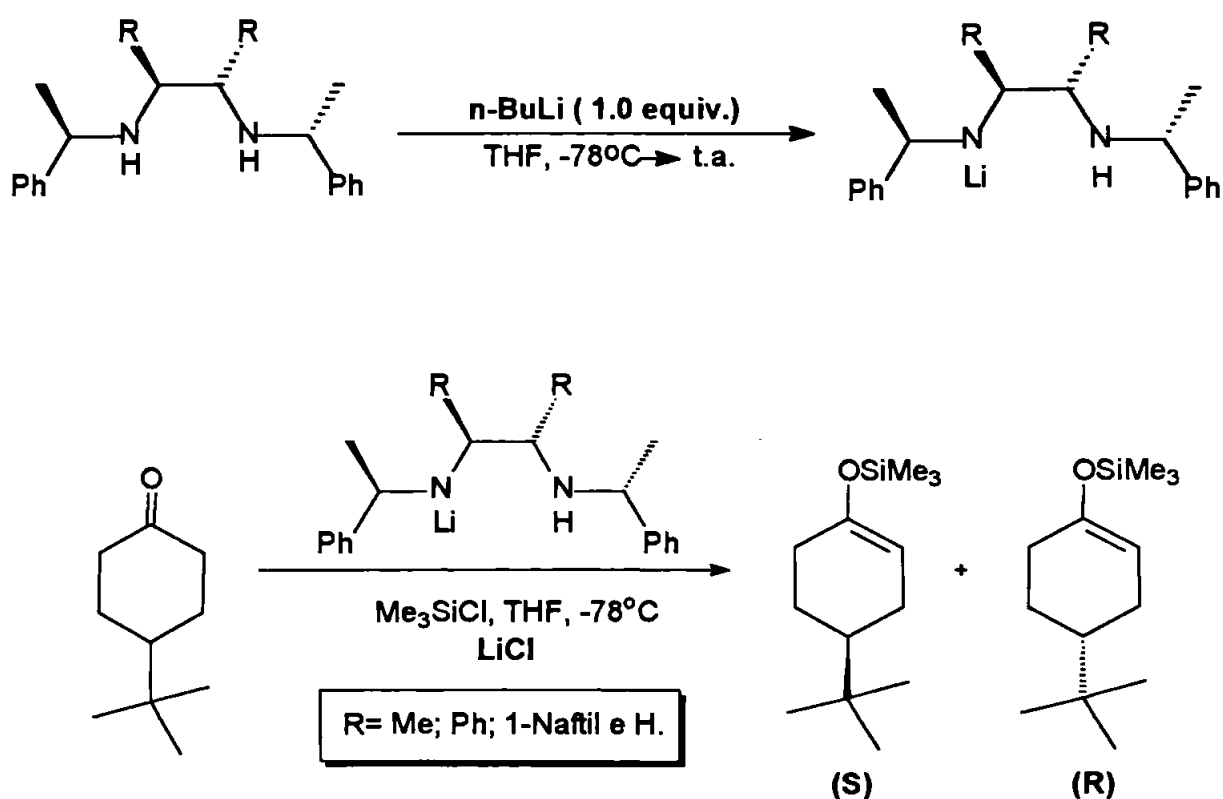
### 7.8.2 - Preparação da 4-*tert*-Butil-1-Trimetilsiloxiciclohex-1-eno (191) usando Amidetos Quirais Dilitiados (187-190).



A uma solução contendo a diamina (181.a-c, 183) (1,12 mmoles) em THF (10mL), sob atmosfera de nitrogênio e a -78°C, *n*-butil lítio (1,4mL, 2,24 mmoles de uma solução 1,6M em hexano) foi adicionado. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi mantido a esta temperatura durante 15 minutos e então foi resfriado a -78°C e Me<sub>3</sub>SiCl (0,47mL, 3,70 mmoles) foi adicionado. Após 2 minutos, 4-*tert*-butilciclohexanona (97) (0,17g, 1,08 mmoles) dissolvida em THF (10mL) foi adicionada lentamente (20 minutos) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Trietilamina (1mL) e solução saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (20mL) foram adicionados simultaneamente e a fase aquosa foi extraída com éter de petróleo e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco com MgSO<sub>4</sub> e evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica usando éter de petróleo como eluente. Rendimentos, pureza ótica, excessos enantioméricos e configuração ver tabela 20, página 121 (itens 2, 6, 10 e 14).

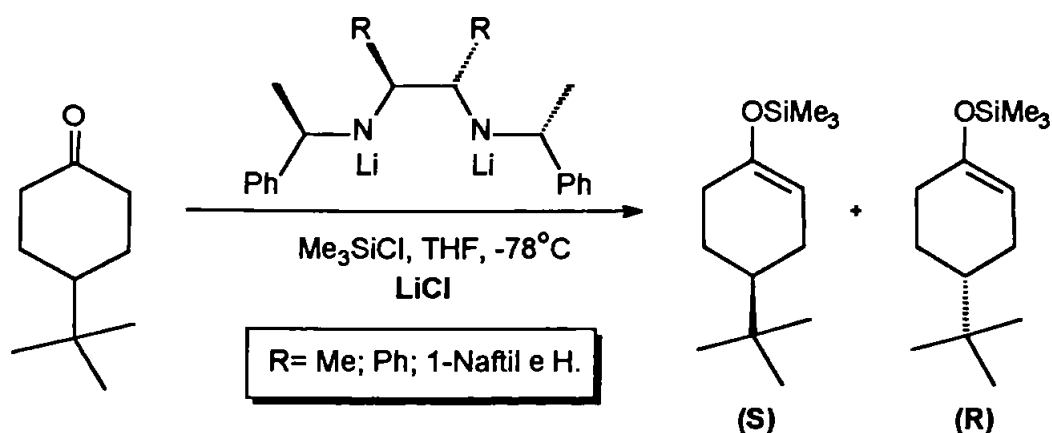
### 7.8.3 - Preparação da 4-*tert*-Butil-1-Trimetilsiloxiciclohex-1-eno (191) usando Amidetos Quirais Monolitiados (183-186), na presença de LiCl.



A uma solução contendo a diamina (**181.a**, **181.b**, **183** ou **181.c**)(1,12 mmoles) em THF (10mL), sob atmosfera de nitrogênio e a -78° C, *n*-butil lítio (0,70mL, 1,12 mmoles de uma solução 1,6 M em hexano) foi adicionado. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi resfriado a -78°C e LiCl (0,03g, 0,5 mmoles) dissolvido em THF (3,0mL) foi adicionado. Após 2 minutos, 4-*tert*-butilciclohexanona (**97**)(0,17g, 1,08 mmoles) dissolvida em THF (5,0mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes da adição de Me<sub>3</sub>SiCl (0,47mL, 3,70 mmoles). Após uma hora, foi adicionada uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20mL). A fase aquosa foi extraída

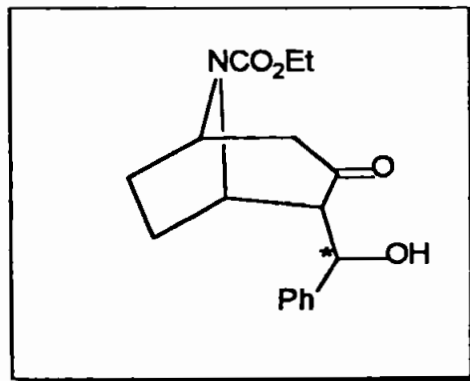
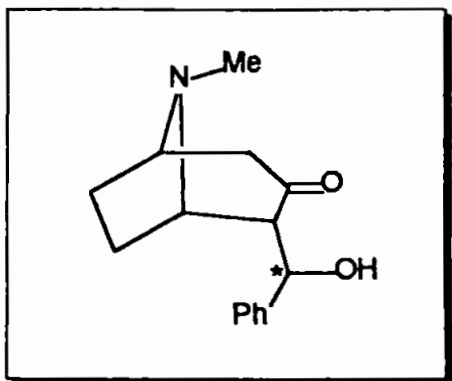
com éter de petróleo e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco com  $MgSO_4$  e evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica utilizando éter de petróleo como eluente, Rendimentos, pureza ótica, excessos enantioméricos e configuração ver tabela 20, página 121 (itens 3, 7, 11 e 15).

7.8.4 - Preparação da 4-*tert*-Butil-1-Trimetilsililoxiciclohex-1-eno (191) usando Amidetos Quirais Dilitiados (187-190), na presença de LiCl.



A uma solução contendo a diamina (181.a-c, 183) (1,12 mmoles) em THF (10mL) sob atmosfera de nitrogênio e a  $-78^\circ\text{C}$ , *n*-butil lítio (1,4mL, 2,24 mmoles de uma solução 1,6 M em hexano) foi adicionado. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  e LiCl (0,03g, 0,5 mmoles) dissolvido em THF (3,0mL) foi adicionado. Após 2 minutos, 4-*tert*-butilciclohexanona (97) (0,17g, 1,08 mmoles) dissolvida em THF (5,0mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por mais 30 minutos antes da adição de  $Me_3SiCl$  (0,47mL, 3,70 mmoles). Após uma hora, foi adicionada uma solução saturada de  $NaHCO_3$  (20mL). A fase aquosa foi extraída com éter de petróleo e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco com  $MgSO_4$  e evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica utilizando éter de petróleo como eluente. Rendimentos, pureza ótica, excessos enantioméricos e configuração ver tabela 20, página 121 (itens 4, 8, 12 e 16).

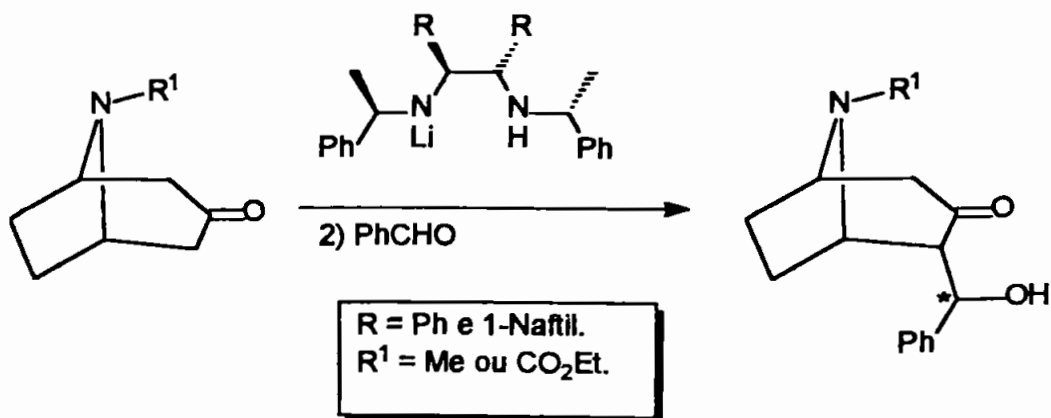
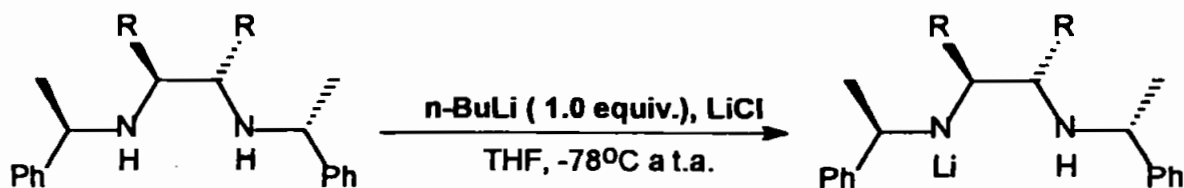
7.8.5 - Reação de Desprotonação Estereosseletiva das Cetonas 192 e 194, na obtenção dos sistemas bicíclicos 193 e 195.



Fórmula Molecular:  $C_{15}H_{19}NO_2$ ,  
Peso Molecular: 245,32

Fórmula Molecular:  $C_{17}H_{21}NO_4$ ,  
Peso Molecular: 303,35

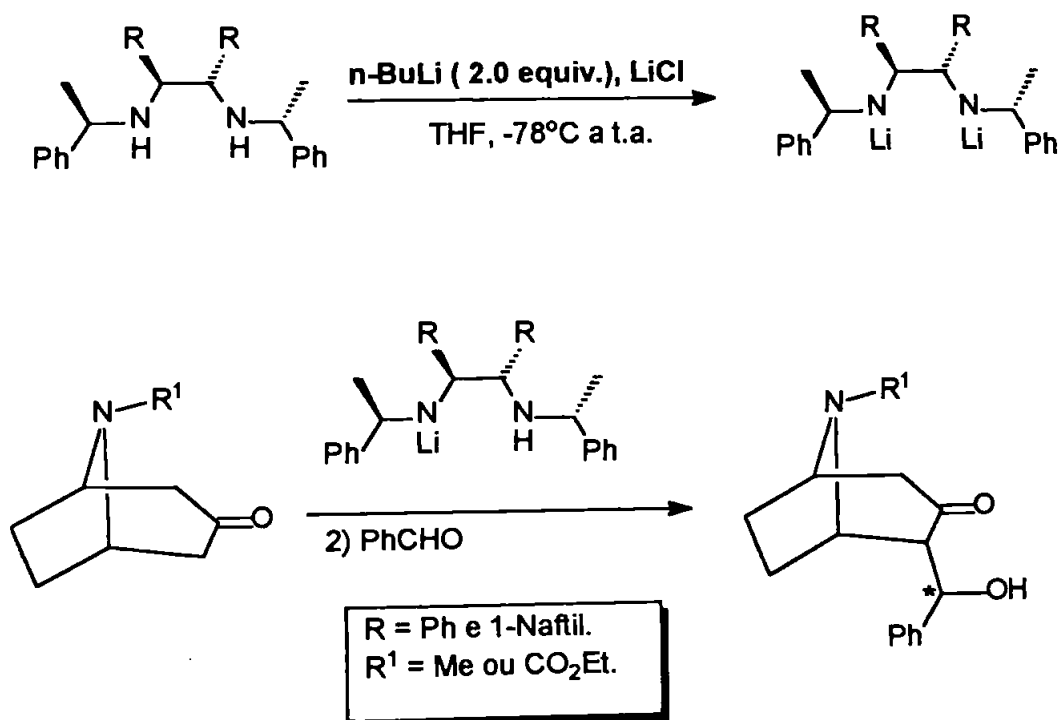
7.8.5.a - Usando amidetos quirais monolitiados (183 e 186).



A uma solução contendo a diamina (**181.a** ou **181.d**)(1,64 mmoles) em THF (10mL) sob atmosfera de nitrogênio e a  $-78^{\circ}\text{C}$ , n-butil lítio ( 1,03 mL, 1,64 mmoles de uma solução 1,6 M em hexano) foi adicionado lentamente. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi mantido a esta temperatura durante 15 minutos e então foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a seguir a cetona (**192** ou **194**)(1,10 mmol) dissolvida em THF (2mL) foi adicionada, Após uma hora, benzaldeído foi adicionado e a mistura reacional mantida a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos. Então uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3X50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporado sob vácuo. Os excessos enantioméricos estão descritos na tabelas 21 e 22, páginas 124 e 127, respectivamente.

Reações similares foram feitas na presença de  $\text{LiCl}$  (24 mg, 0,55 mmoles)(previamente seco a  $100^{\circ}\text{C}$  e sob alto vácuo antes da reação), que foi adicionado a solução do amideto quirais de lítio antes da adição da cetona.

#### 7.8.5.b - Usando amidetos quirais dilitiados (**187** e **190**).



A uma solução contendo a diamina (**181.a** e **181.d**)(1,64 mmoles) em THF (10mL) sob atmosfera de nitrogênio e a  $-78^{\circ}\text{C}$ , n-butil lítio (2,06 mL, 3,28 mmoles de



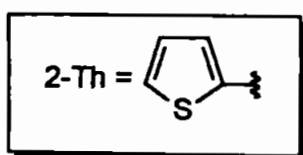
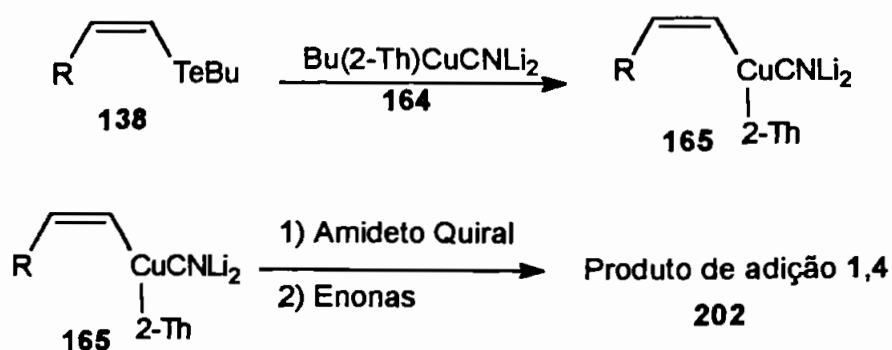
uma solução 1,6 M em hexano) foi adicionado,. Após 5 minutos o banho foi removido e o meio reacional atingiu a temperatura ambiente. O meio foi mantido a esta temperatura durante 15 minutos e foi então resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a seguir a cetona (**192 ou 194**)(1,10 mmol) dissolvida em THF (2mL) foi adicionada. Após uma hora, benzaldeído foi adicionado e a mistura reacional foi agitada e mantida a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos. Então uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  (3X50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (20mL) e bicarbonato de sódio (20mL). O solvente foi seco ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporado sob vácuo.

Reações similares foram feitas na presença de  $\text{LiCl}$  (24 mg, 0,55 mmoles)(previamente seco a  $100^{\circ}\text{C}$  e sob alto vácuo antes da reação), que foi adicionado a solução do amideto quiral de lítio antes da adição da cetona.

## 7.9 - Estudo da reatividade de teluretos vinílico em química assimétrica de cupratos.

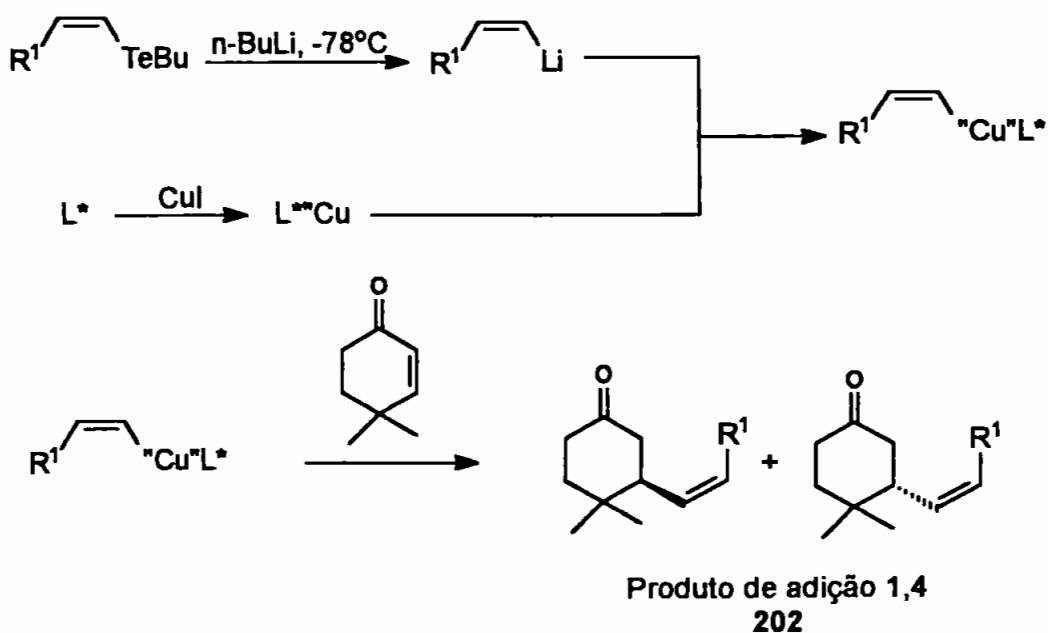
### 7.9.1 - Reação de Adição de Cupratos Vinílicos 165 a Enonas $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas na presença de Amidetos Quirais 183, 187, (R,R)-200 e (R,R)-201, usados como ligantes de Indução Assimétrica.

#### MÉTODO A



À uma solução contendo tiofeno (0,20g, 2,2 mmoles) dissolvido em THF (8,0mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio, resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ , foi adicionado n-butil lítio (1,37mL, 2,2 mmoles de uma solução 1,6M em hexano). Deixou-se que o meio reacional atingir  $-10^{\circ}\text{C}$ , permanecendo a essa temperatura por 30 minutos. A solução amarela resultante foi adicionada via canula à uma suspensão contendo CuCN (0,18g; 2,0 mmol, seca sob  $\text{P}_2\text{O}_5$  em um *Abderhalden*) em THF (10mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ . O banho foi removido até que a solução se tornasse límpida, e então adicionou-se n-butil lítio (1,25mL; 2,0 mmoles de uma solução 1,6 M em hexano). A solução homogênea resultante foi agitada por 15 minutos a  $-75^{\circ}\text{C}$  e então foi deixada atingir a temperatura ambiente. O telureto de vinil-butila (**138** ou **145**) (2,10 mmoles) foi adicionado e após uma hora a mistura foi resfriada a  $-75^{\circ}\text{C}$ . O meio reacional foi novamente resfriado e então transferido via canula a uma solução contendo o amideto quirais pré preparado (ver preparação de amidetos quirais **181.a-b**, **(R,R)-198** e **(R,R)-199**, páginas 117, 133 e 134, respectivamente). A seguir o meio reacional ficou a esta temperatura durante 15 minutos e a esta temperatura foram adicionado simultaneamente a enona (1,1 mmoles) e  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1,1 mmoles, somente para os exemplos que requerem a adição de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ). Deixou-se por 15 minutos a esta temperatura, deixando-se então o meio reacional atingir a temperatura ambiente. A seguir foi adicionada uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, lavada cloreto de sódio saturado (2X50mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produtos foram purificados por coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de hexano\acetato de etila como eluente. Rendimentos: ver tabelas 23, página 135.

## MÉTODO B

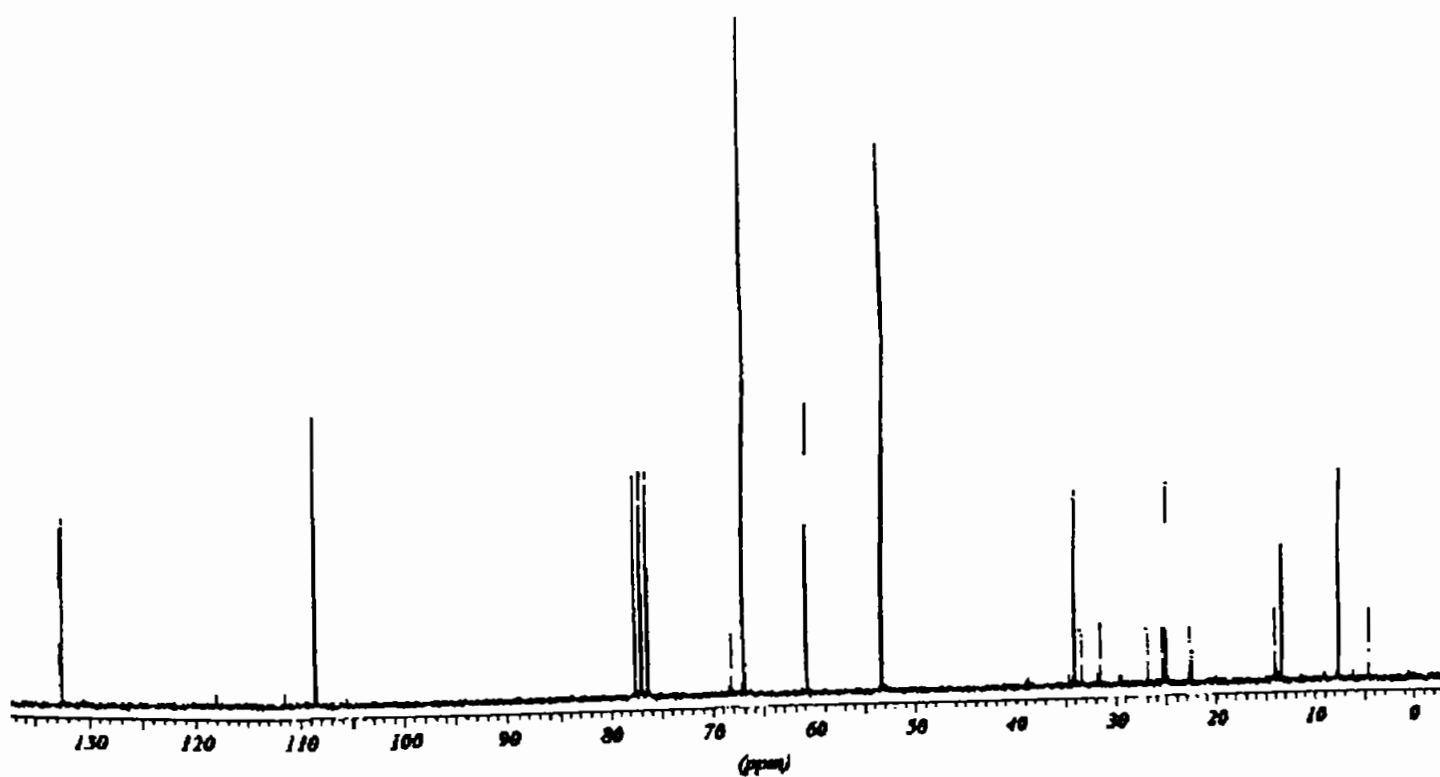
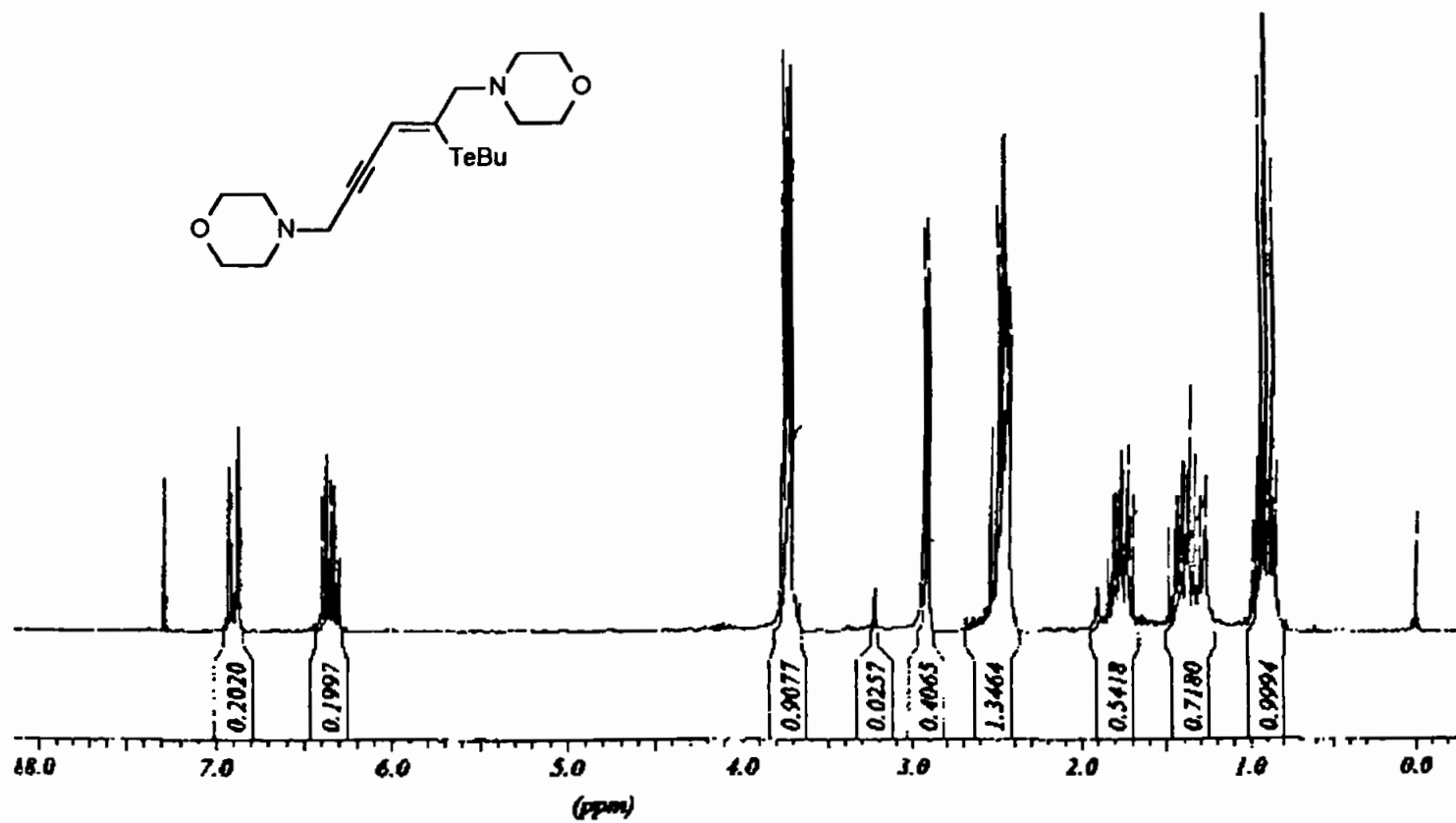
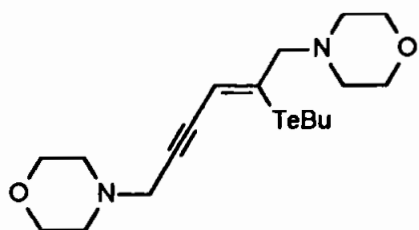


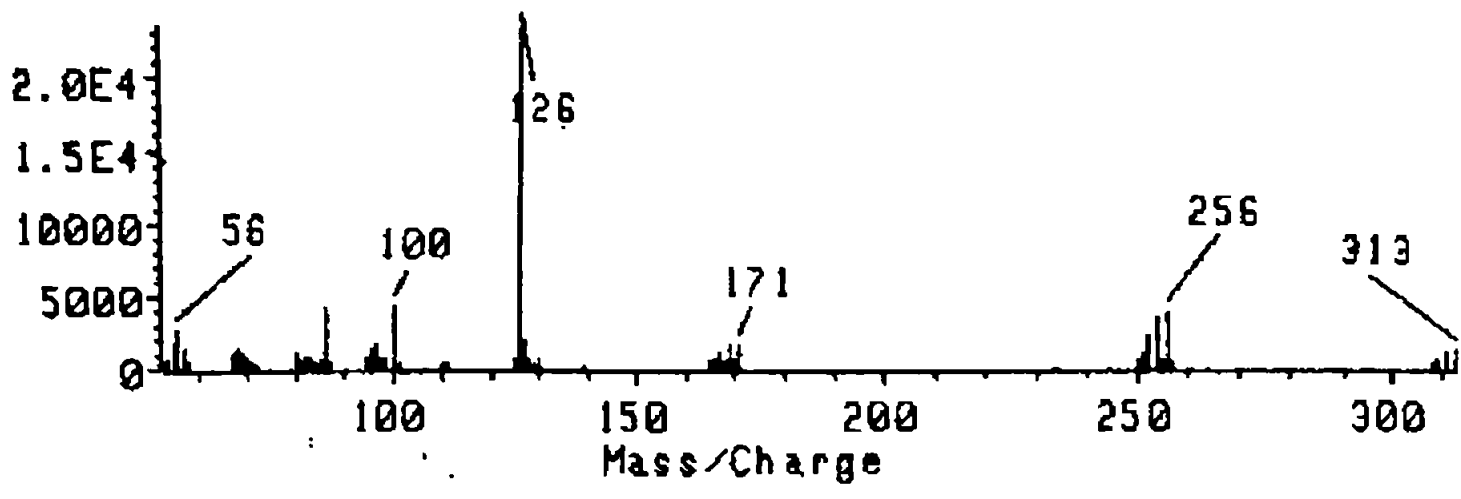
À uma solução contendo o telureto vinílico (2,0 mmol) dissolvido em THF (8,0mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio, resfriada a  $-75^\circ C$ , foi adicionado n-butil lítio (1,37mL, 2,0 mmoles de uma solução 1,6M em hexano). Permitiu-se que o meio reacional atingisse  $-10^\circ C$ , e deixou-se a esta temperatura por 30 minutos. A solução amarela resultante foi adicionada via canula à uma suspensão contendo  $CuX$  ( $X = Cl, CN$  ou  $I$ ) (1,0 mmol, seca sob  $P_2O_5$  em um *Abderhalden*) em THF (10mL) sob agitação magnética, e atmosfera de nitrogênio resfriada a  $-75^\circ C$ . O banho foi removido até que a solução se tornasse límpida. O meio reacional foi novamente resfriado e então transferido via canula a uma solução contendo o amideto quiral pré preparado (ver preparação de **181.a-b**, **(R,R)-198** e **(R,R)-199**, páginas 117, 133 e 134, respectivamente). A seguir manteve-se o meio reacional a esta temperatura por 15 minutos e adicionou-se então simultaneamente, a enona (1,1 mmoles) e  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1,1 mmoles, somente para os exemplos que requerem). Deixou-se por 15 minutos a esta temperatura e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada verificando o desaparecimento da enona, aumentado a temperatura quando a enona não havia sido consumida. Após o término da reação, foi adicionada uma mistura 4:1 de solução saturada de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (100mL). A fase

aquosa foi extraída com acetato de etila, lavada com cloreto de sódio saturado (2X50mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, secado o produto analisado por  $^1\text{H}$  RMN.

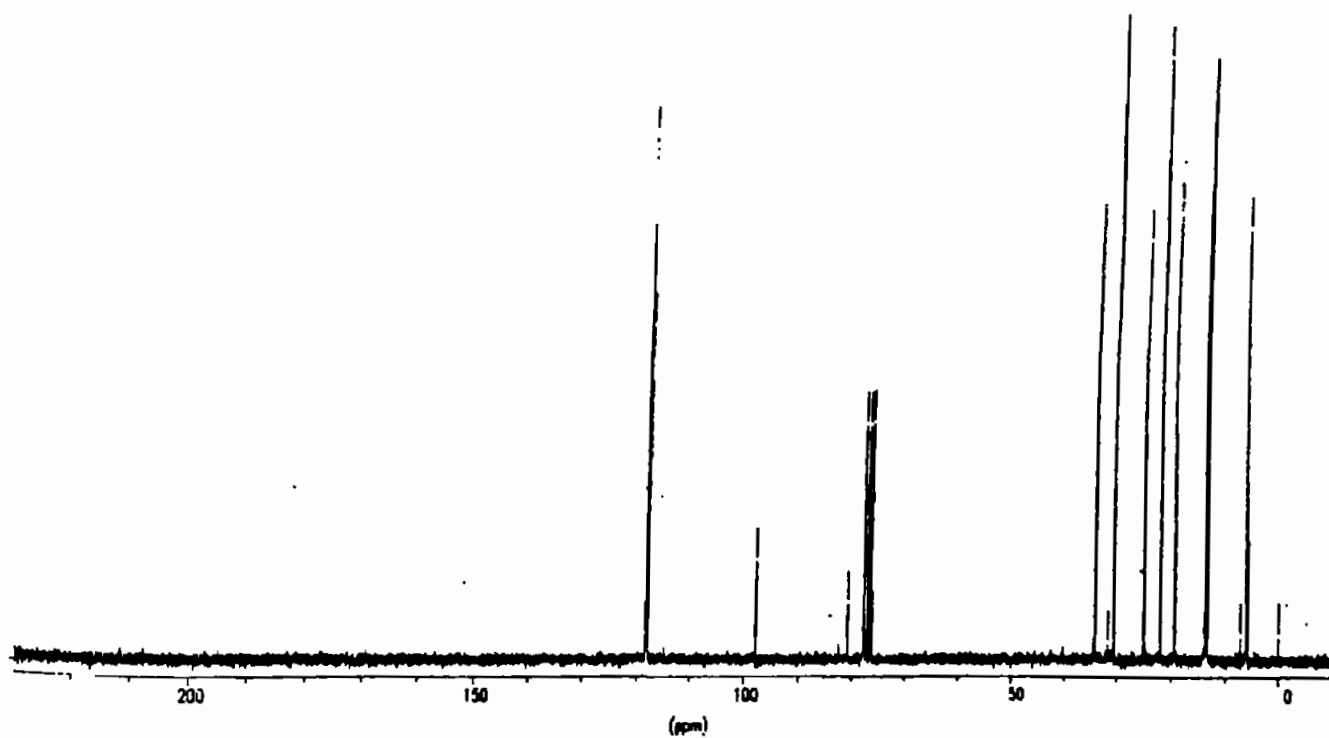
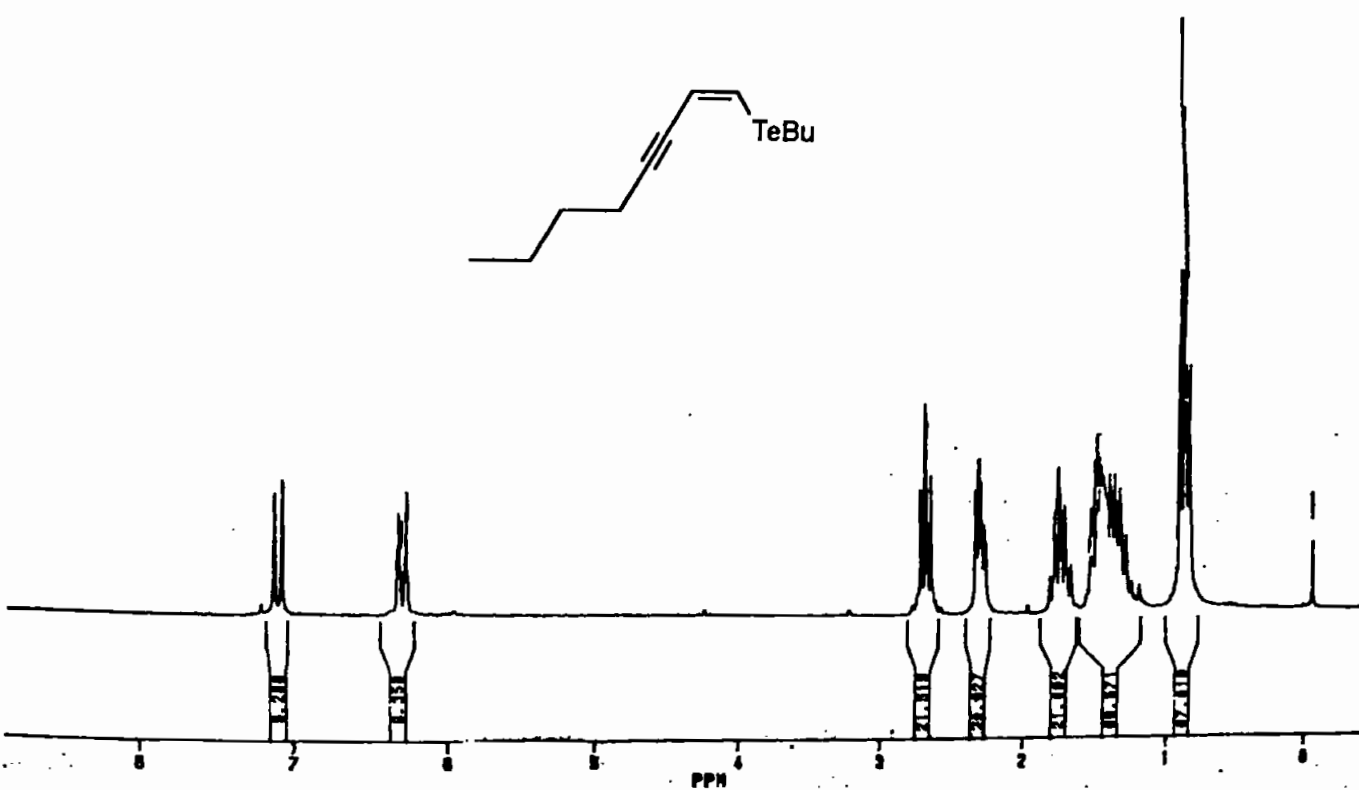
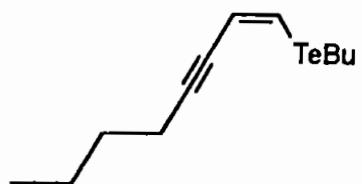
# **Dados Espectroscópicos**

**(Z)-2-Butyltellanil-1,6-dimorpholino-2-hexen-4-ino (140.c)**

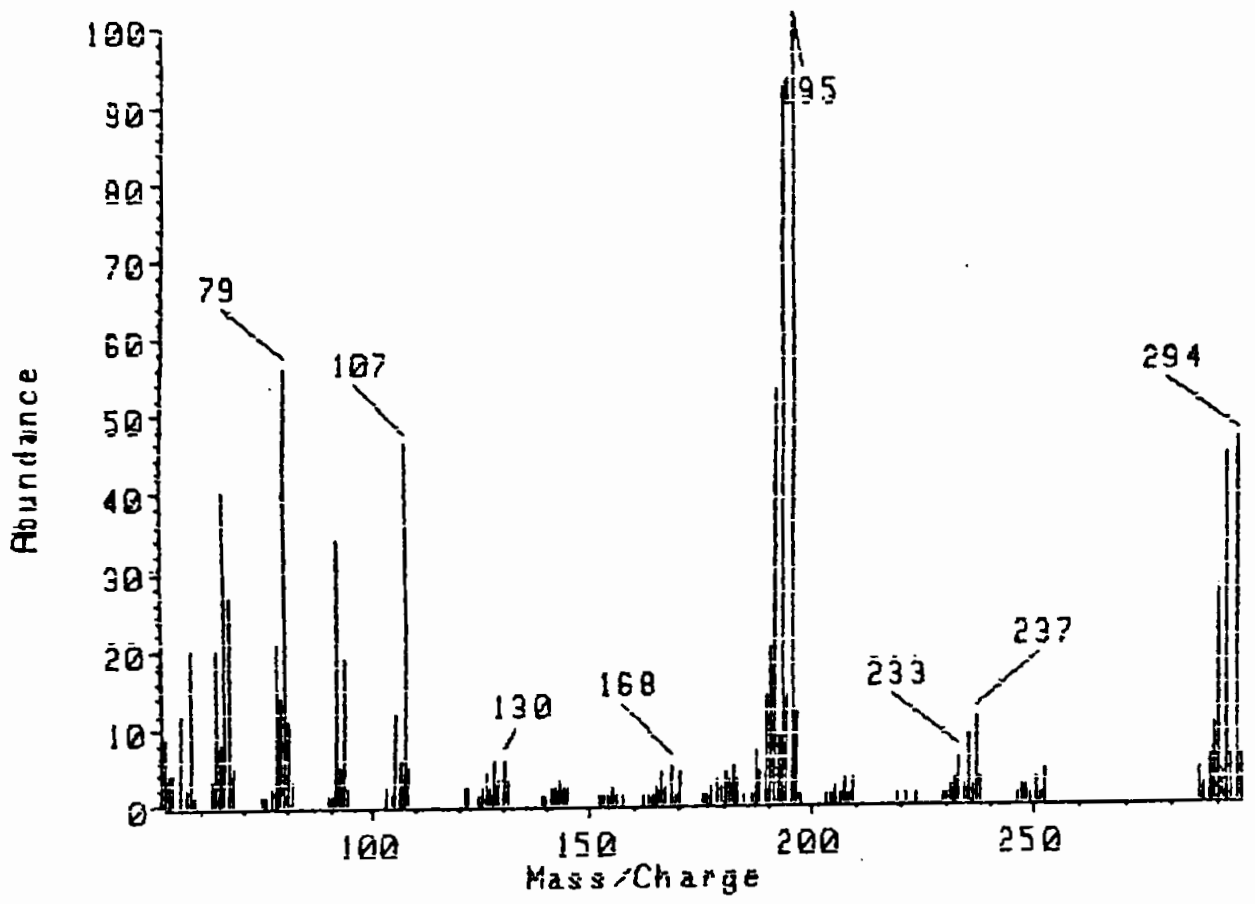




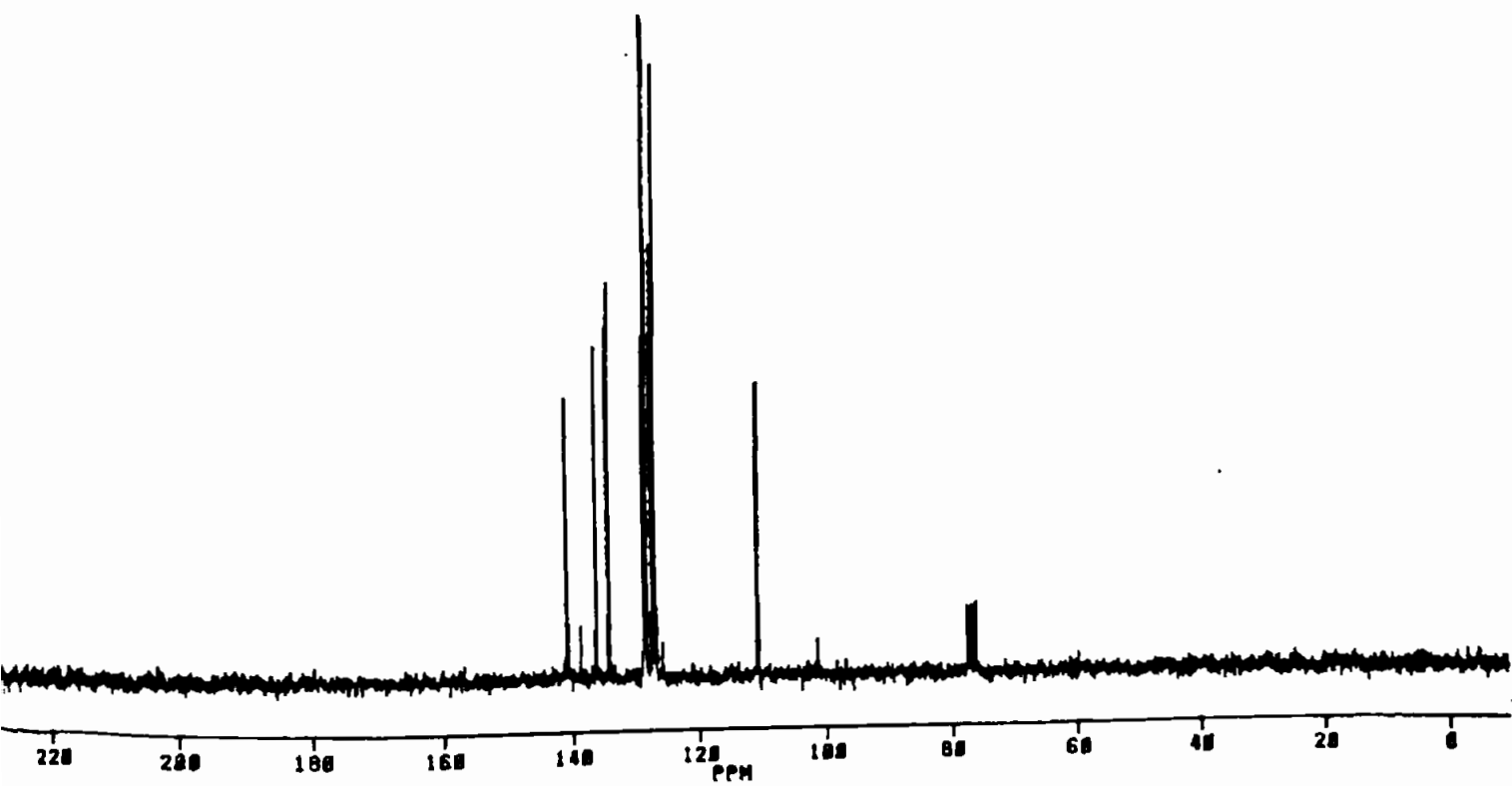
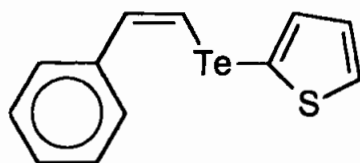
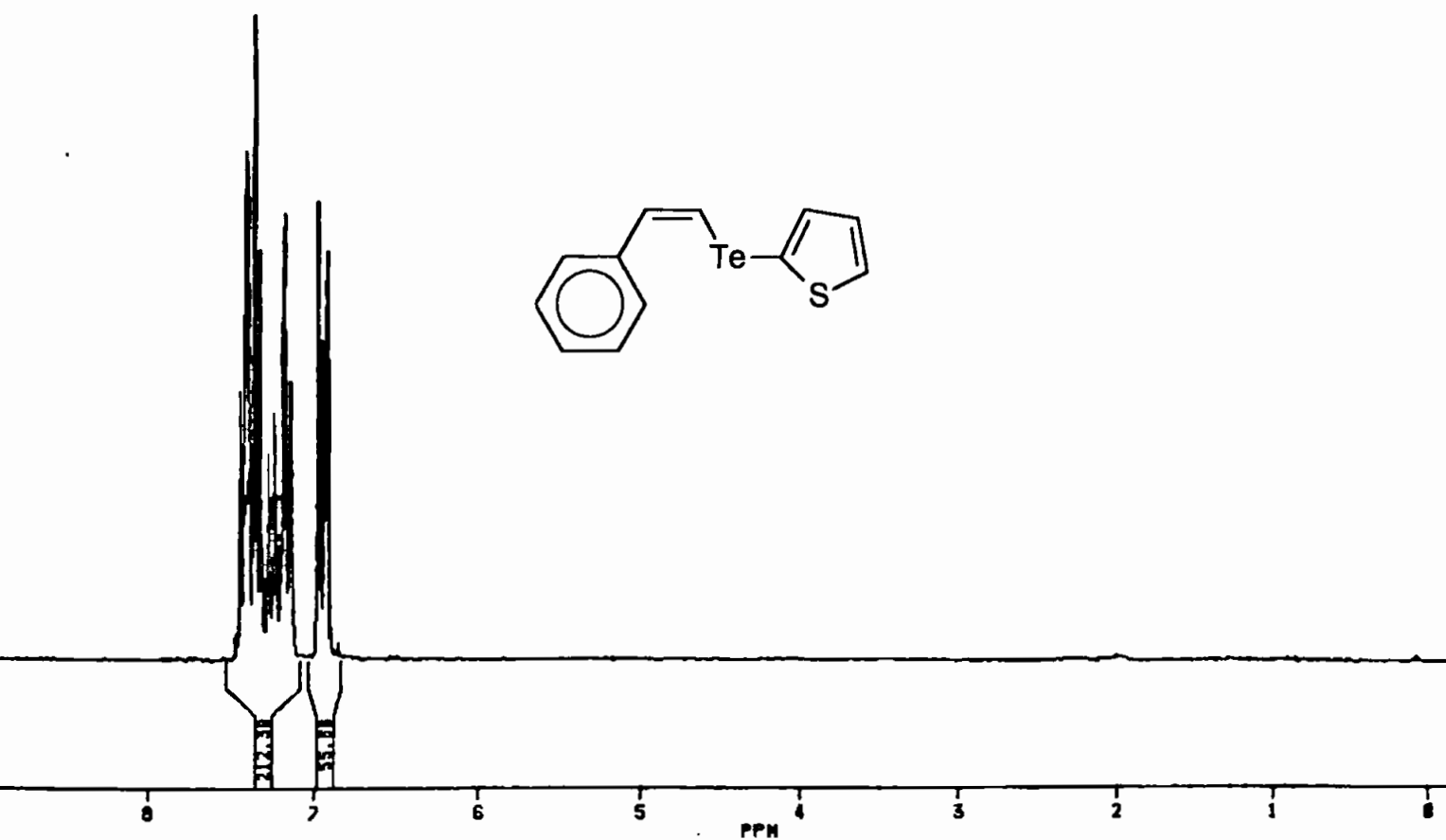
(Z)-1-Octen-3-inil butil telureto

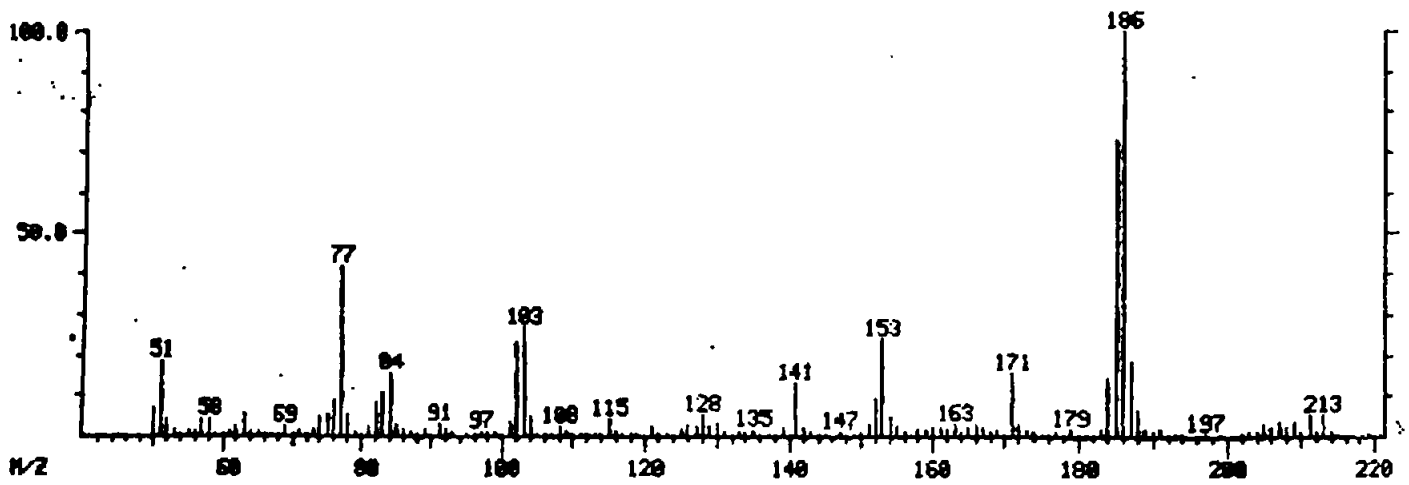
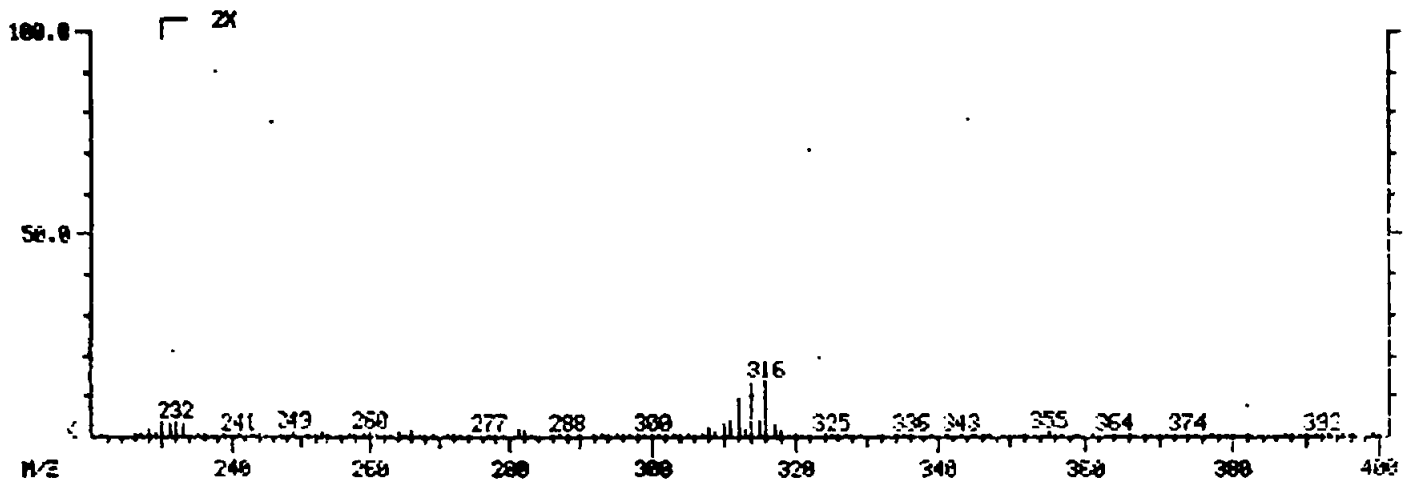




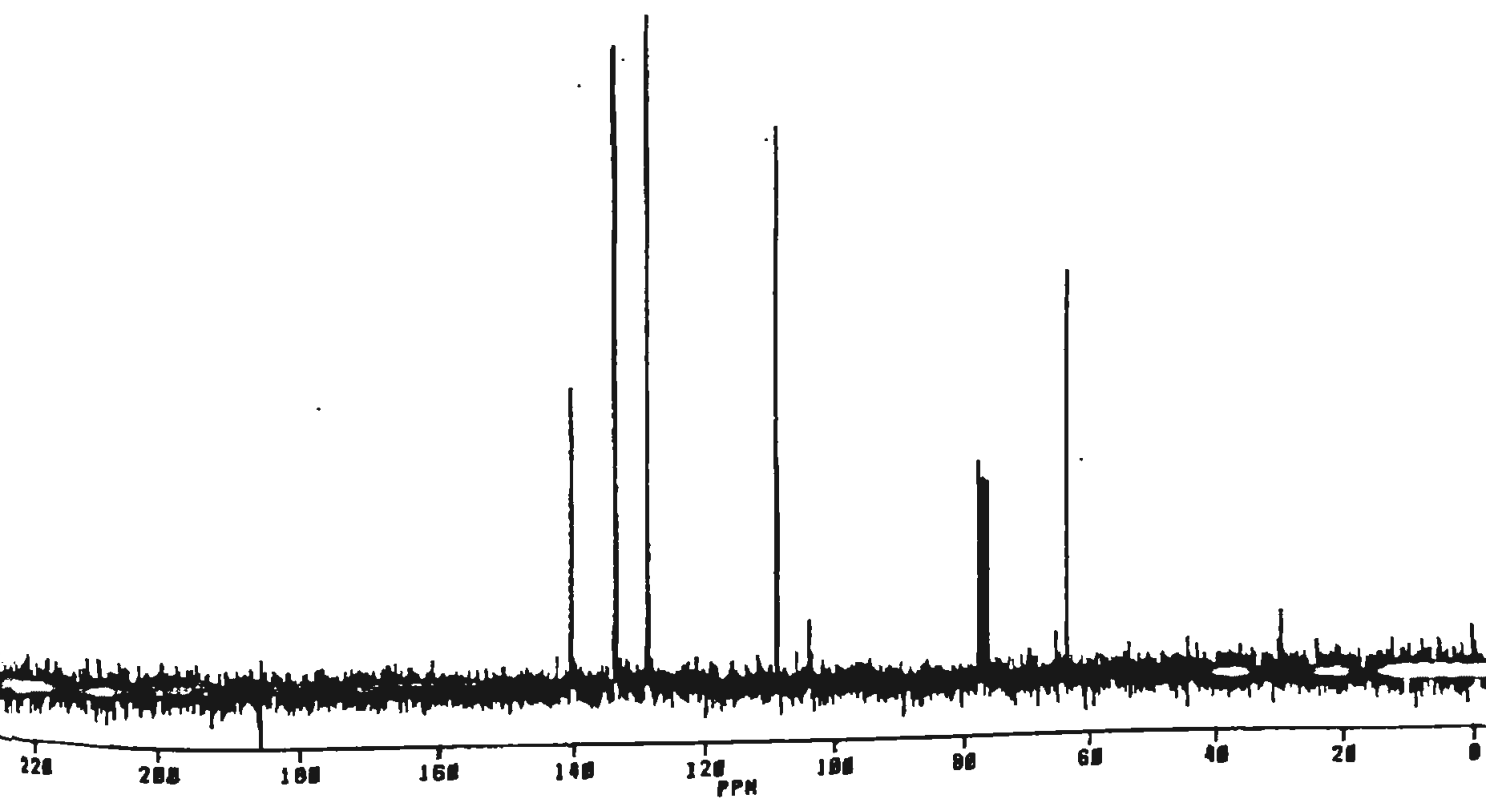
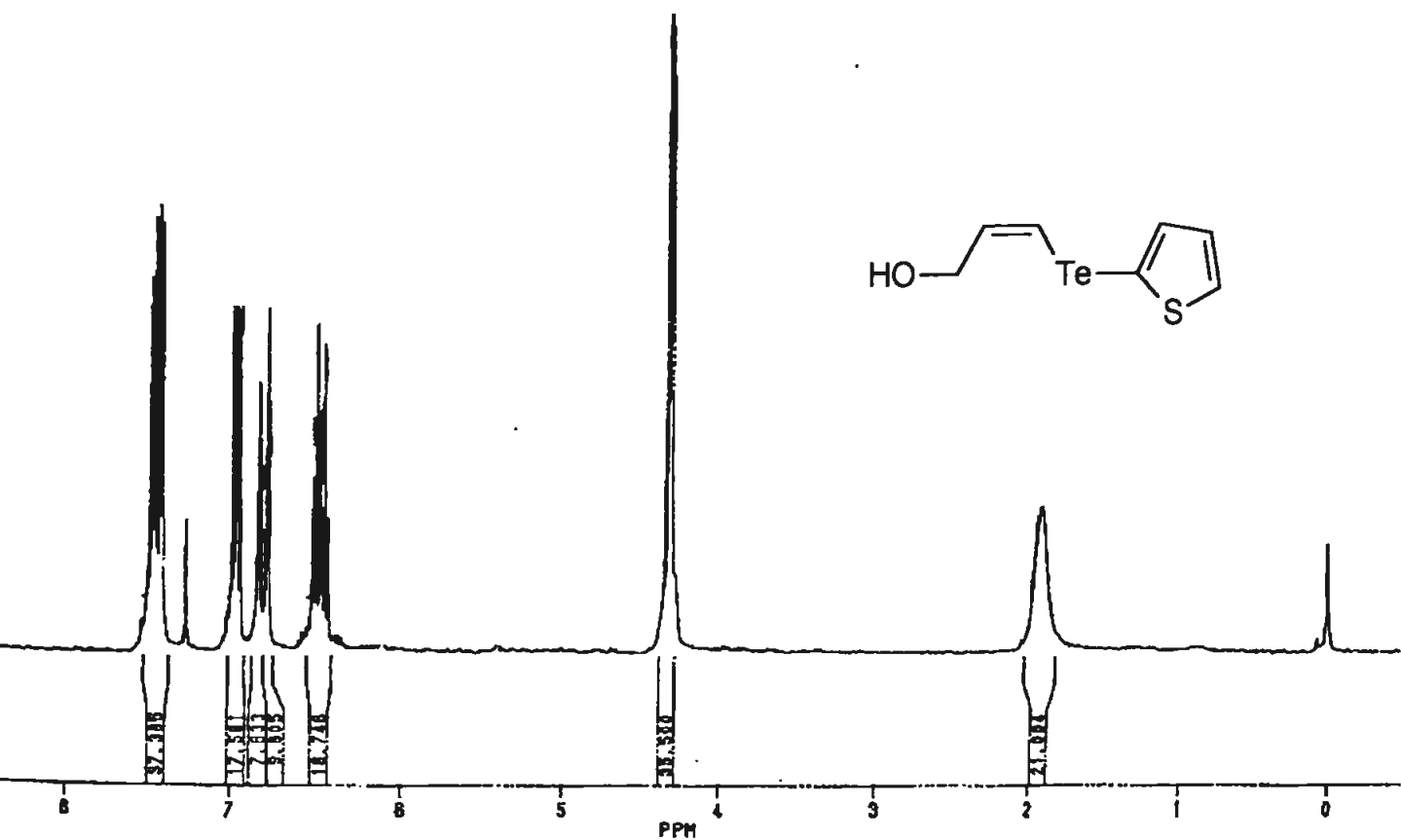


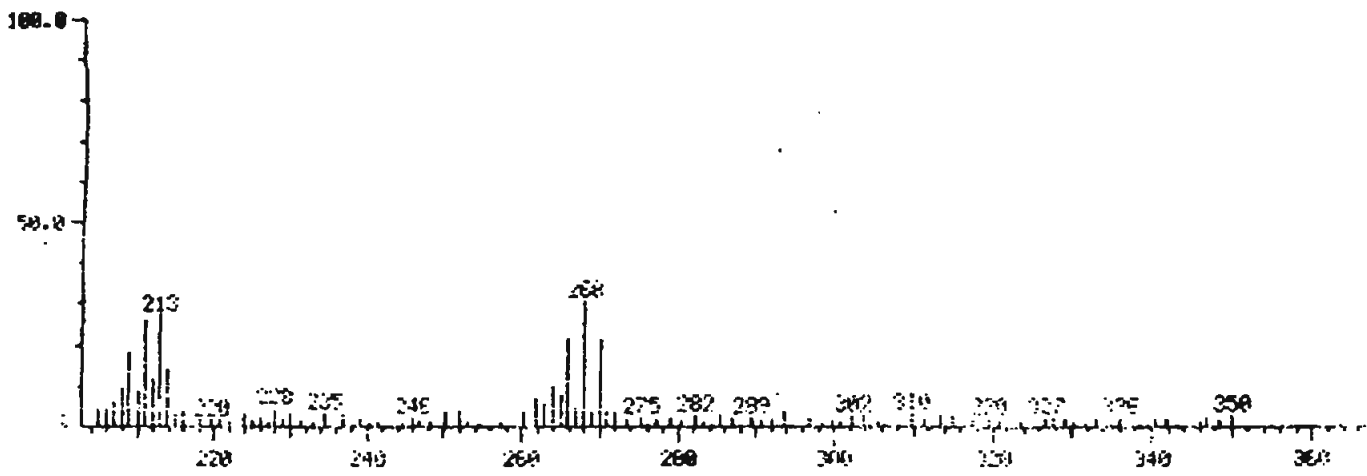
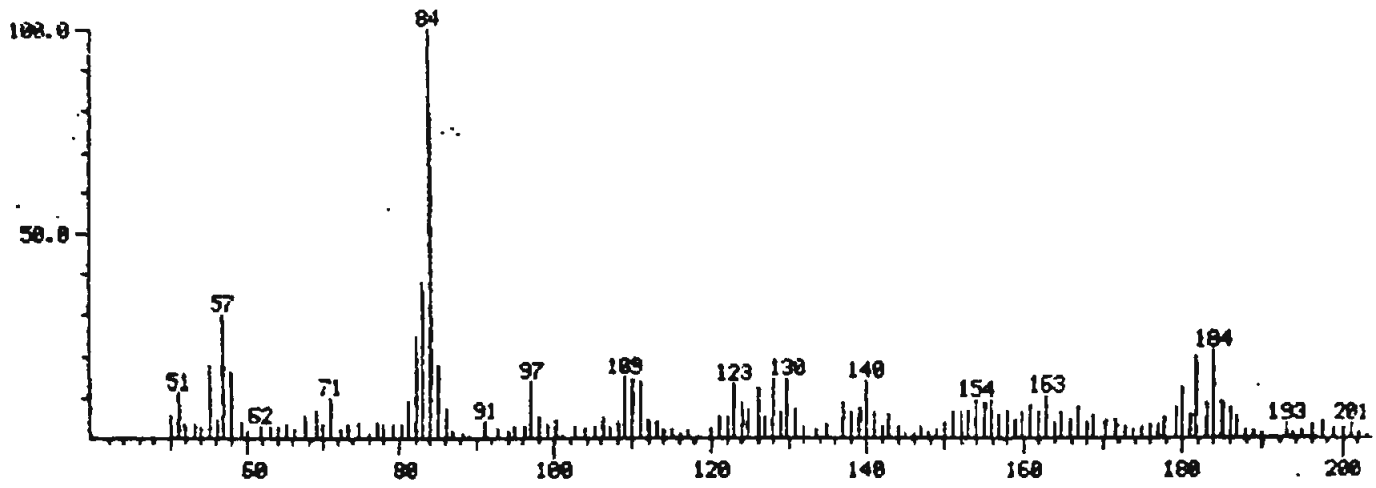
(Z)-3-(2-Tieniltelanil)-2-propen-1-ol (169.c)



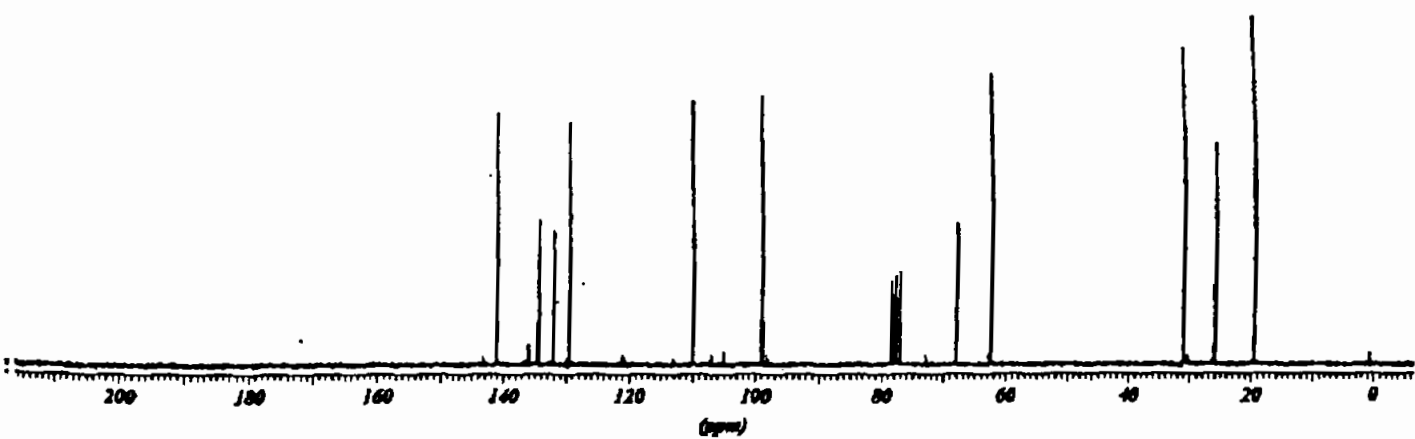
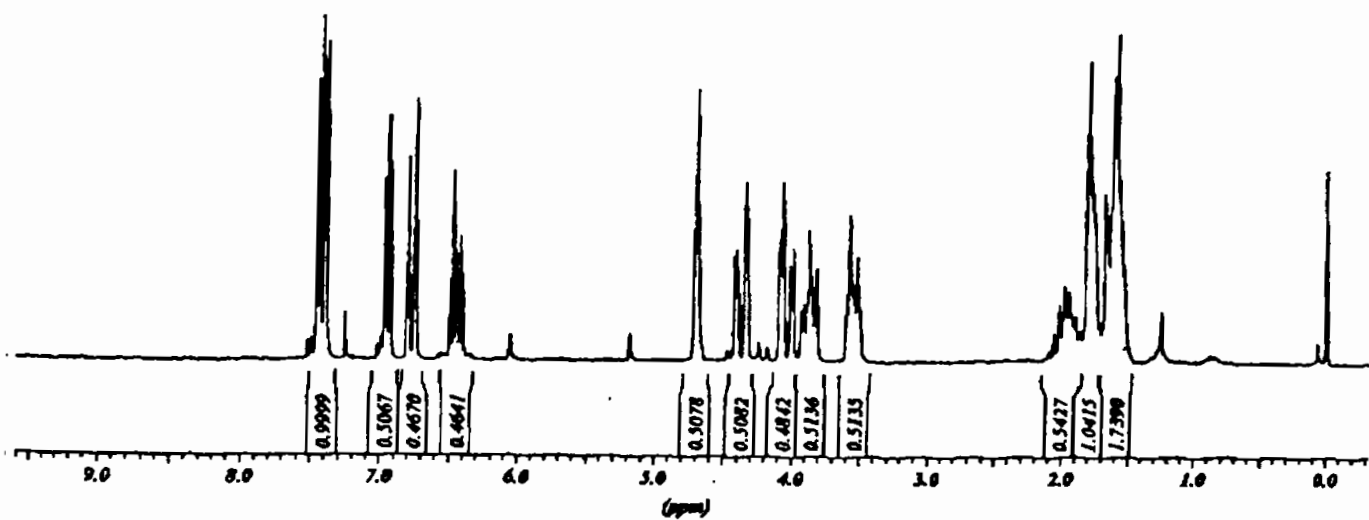
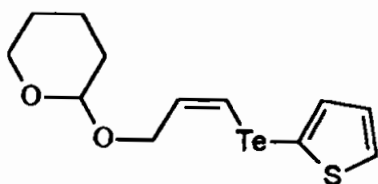


(Z)-3-(2-Thienyltelanyl)-2-propen-1-ol (169.c)

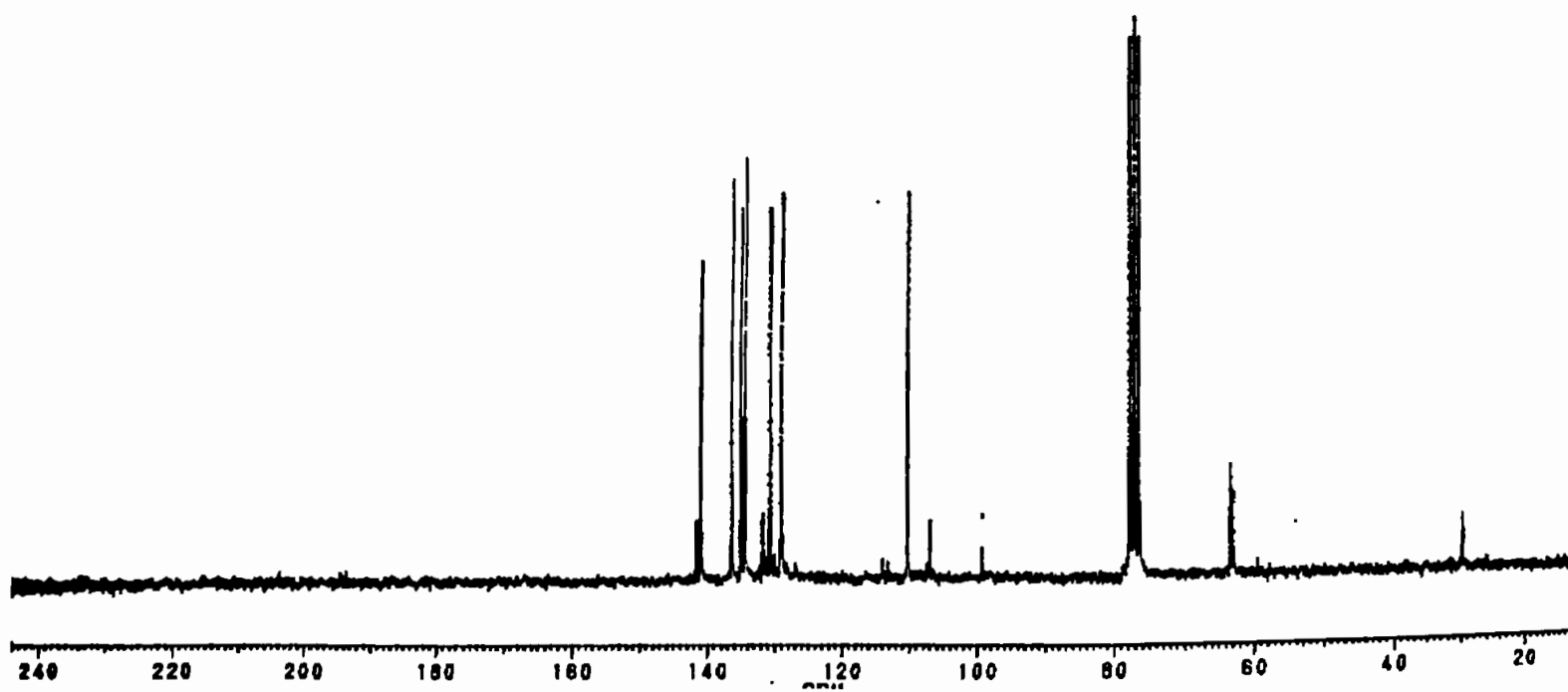
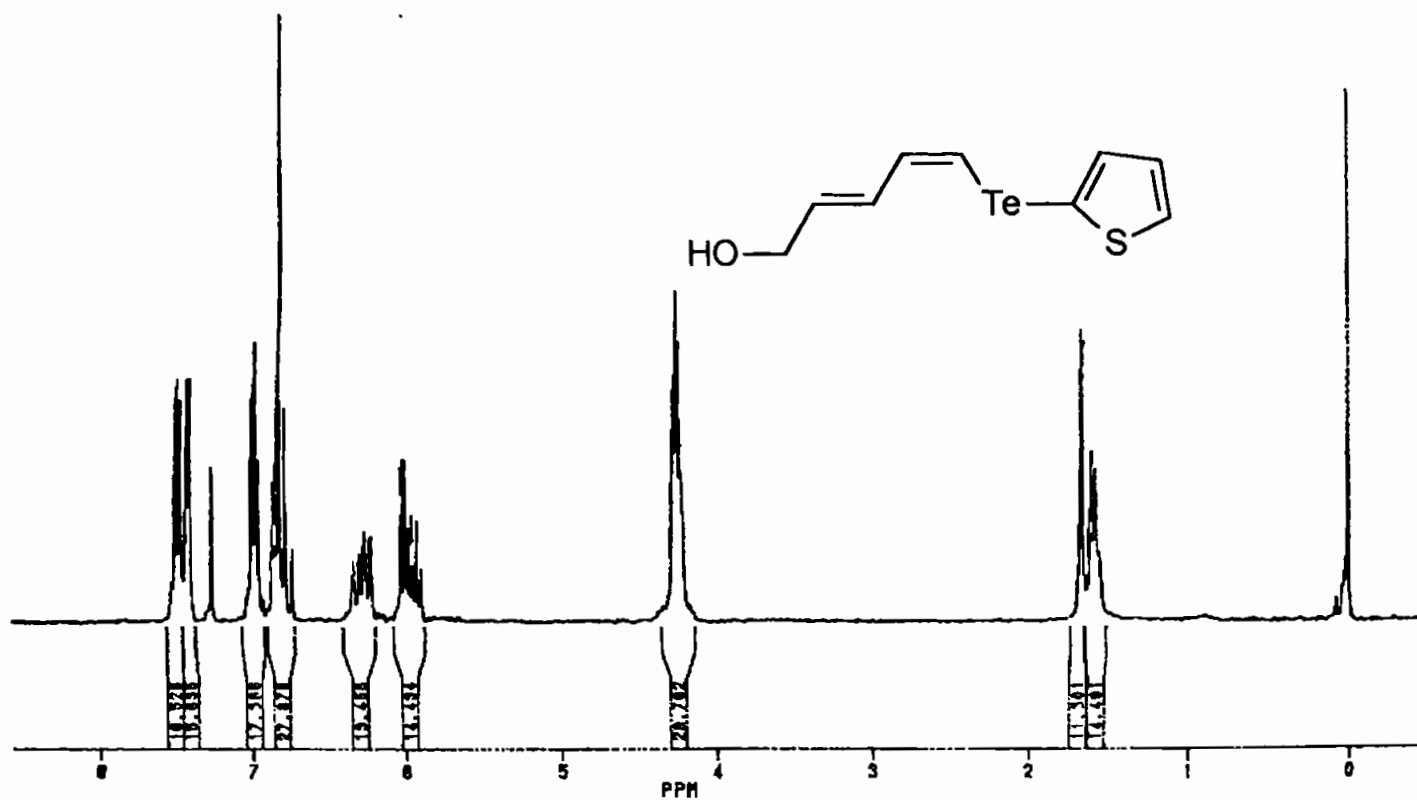


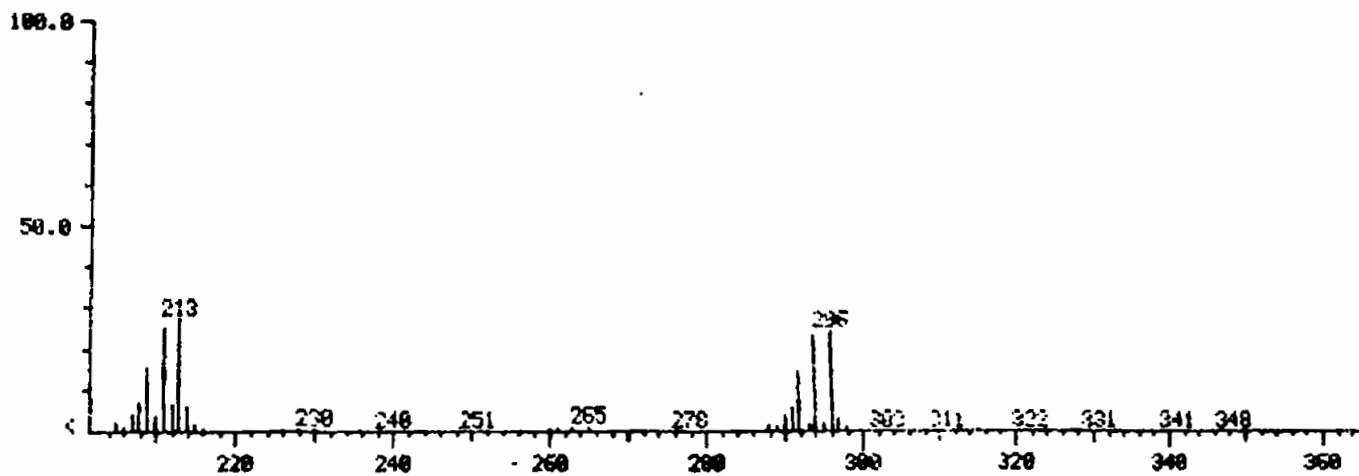
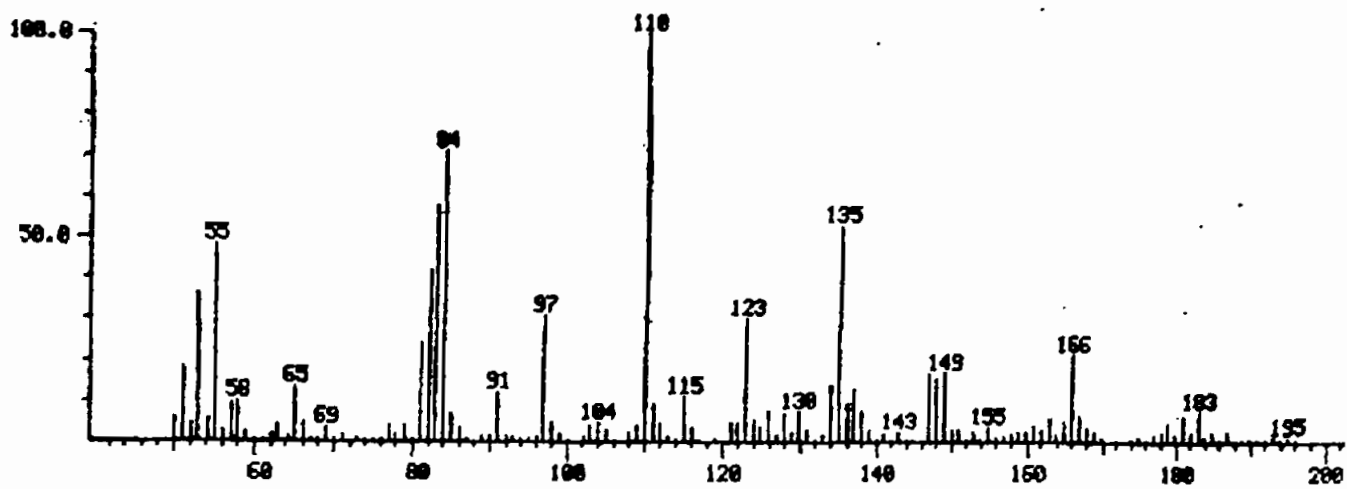


Tetrahydro-2H-2-piranyl-(Z)-3-(2-tieniltelanil)-2-propenil éter (169.d)



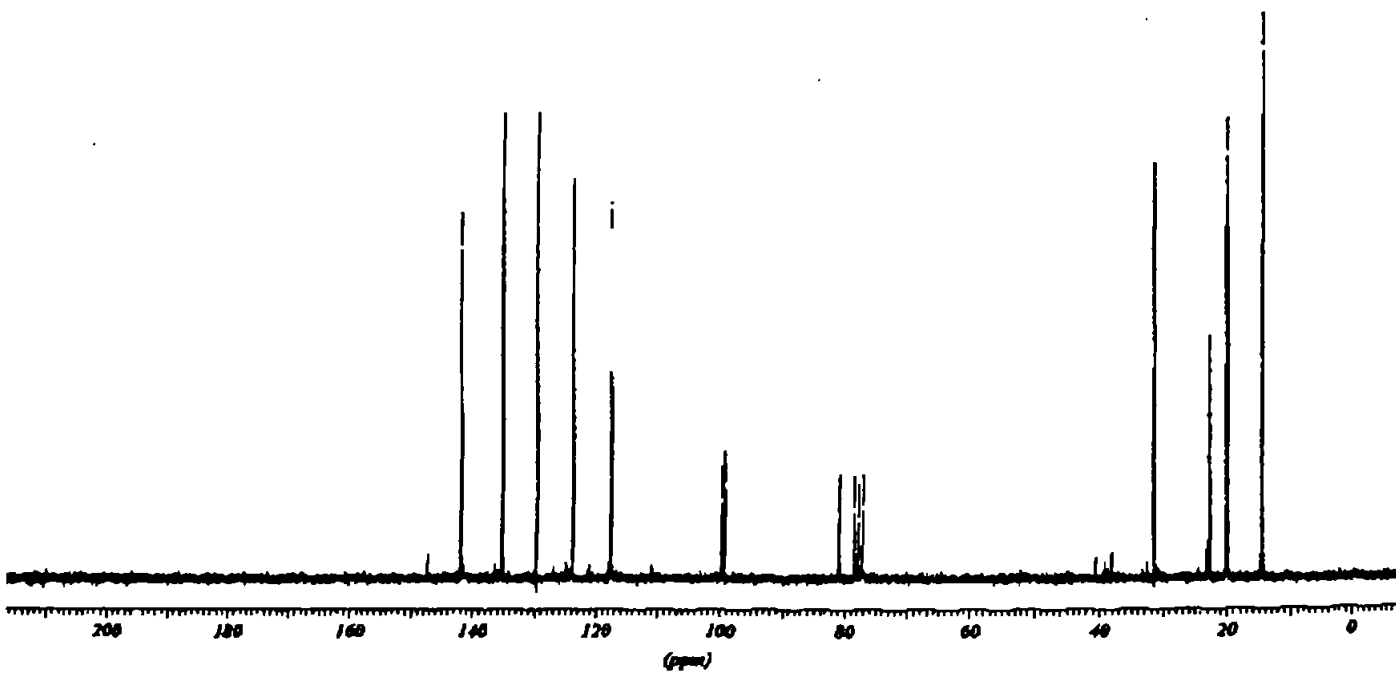
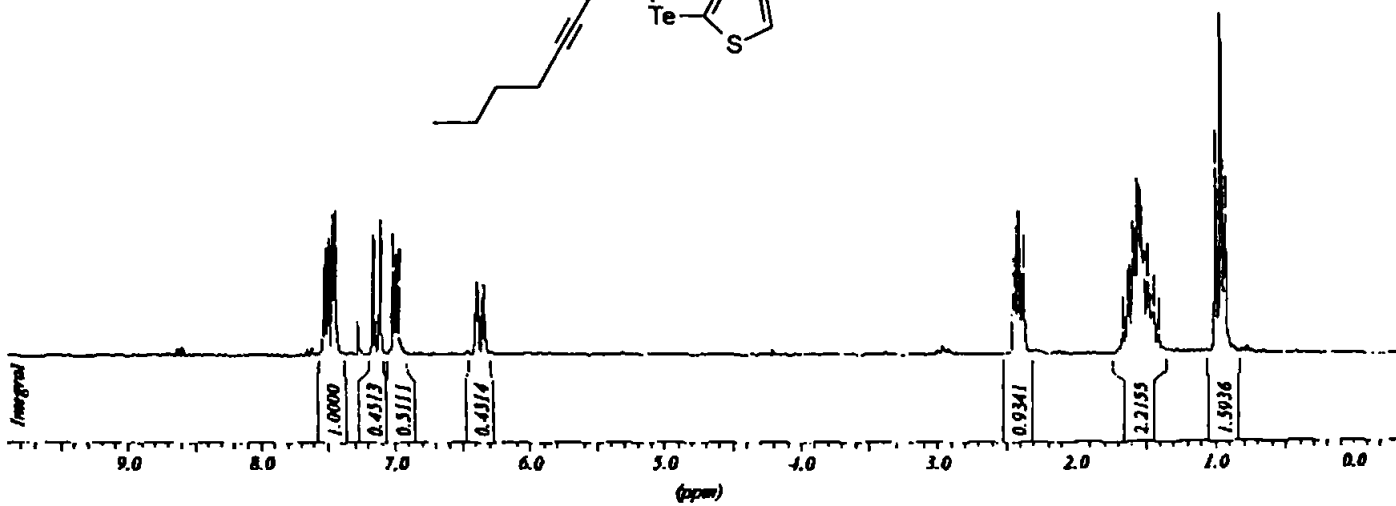
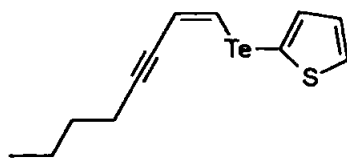
(2E, 4Z)-5-(2-Thienyltelanyl)-2,4-pentadien-1-ol (169.e)

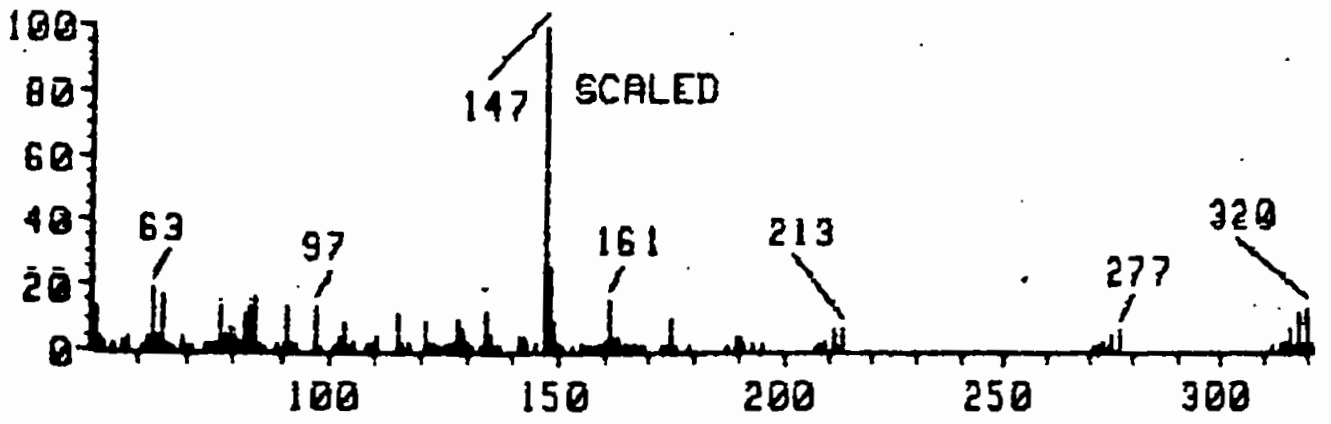




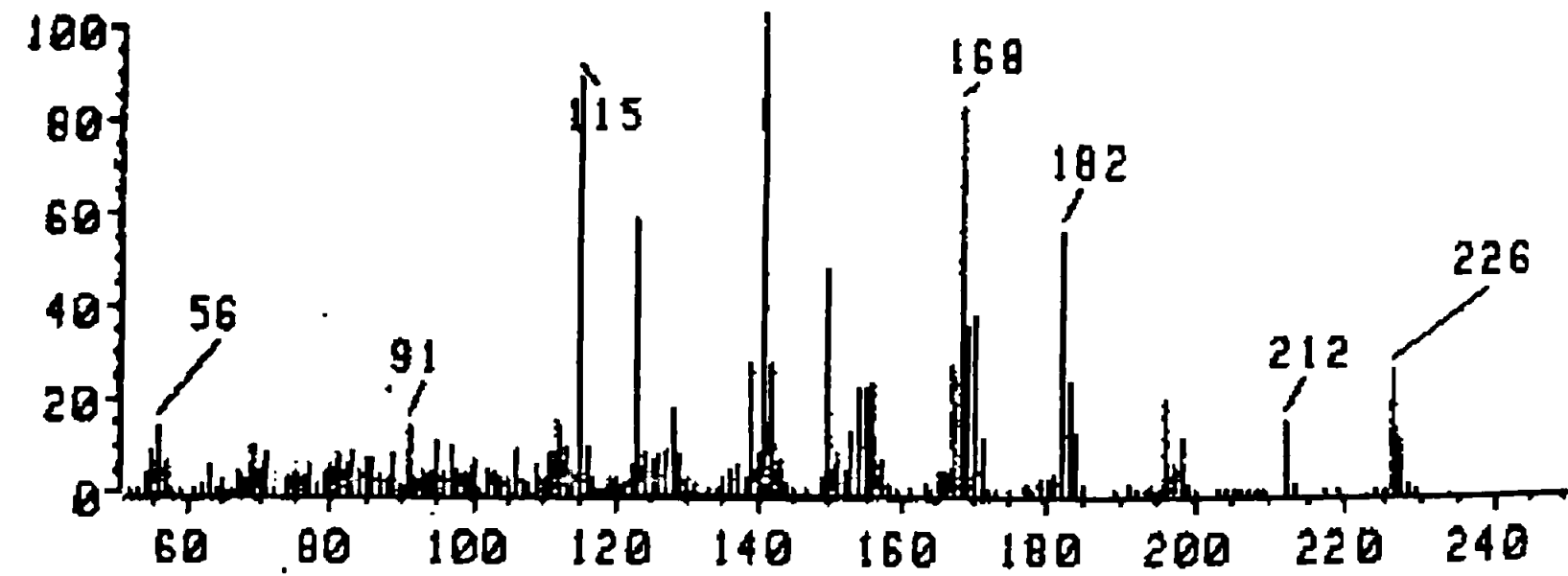
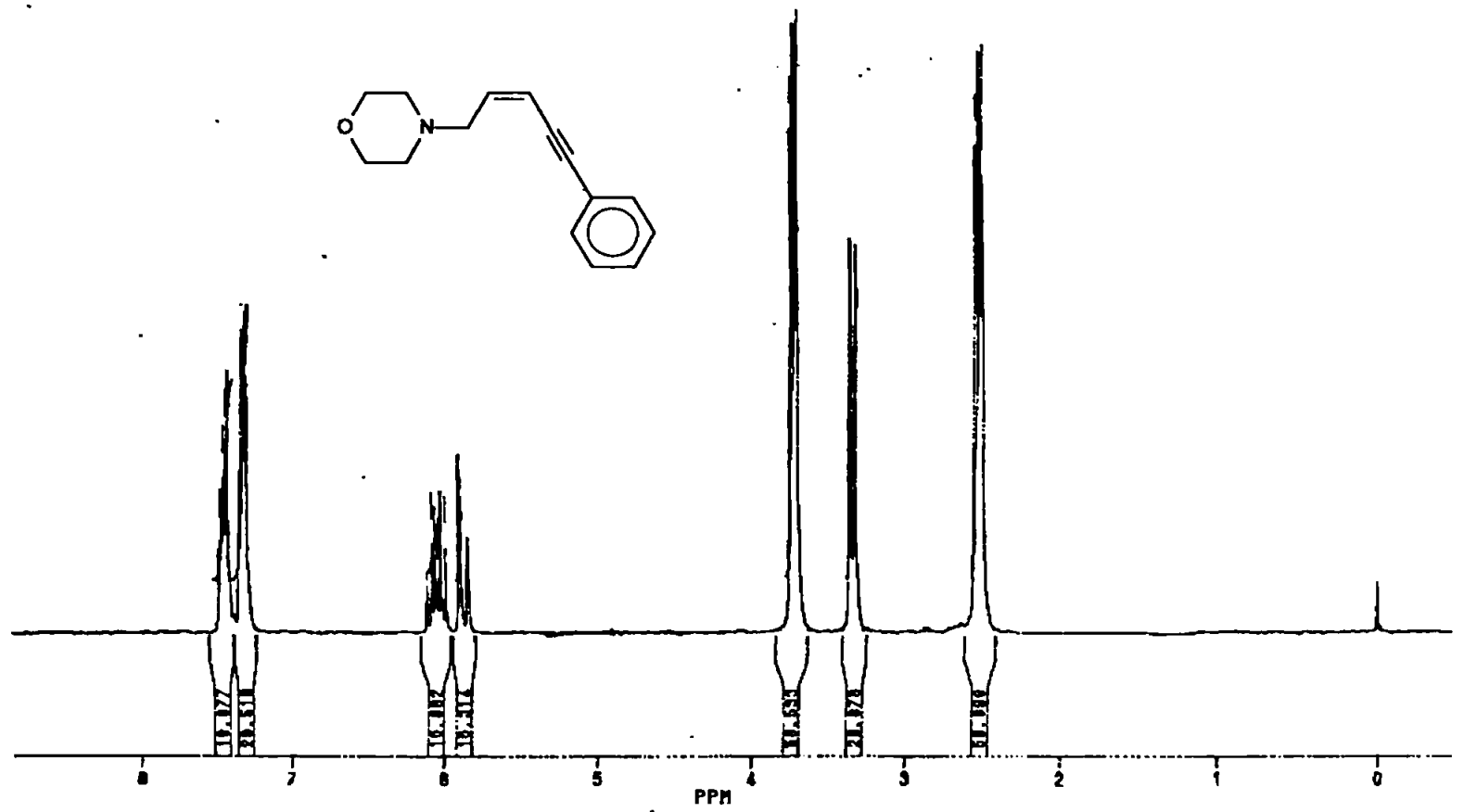
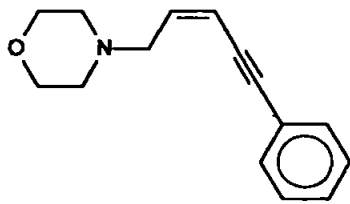


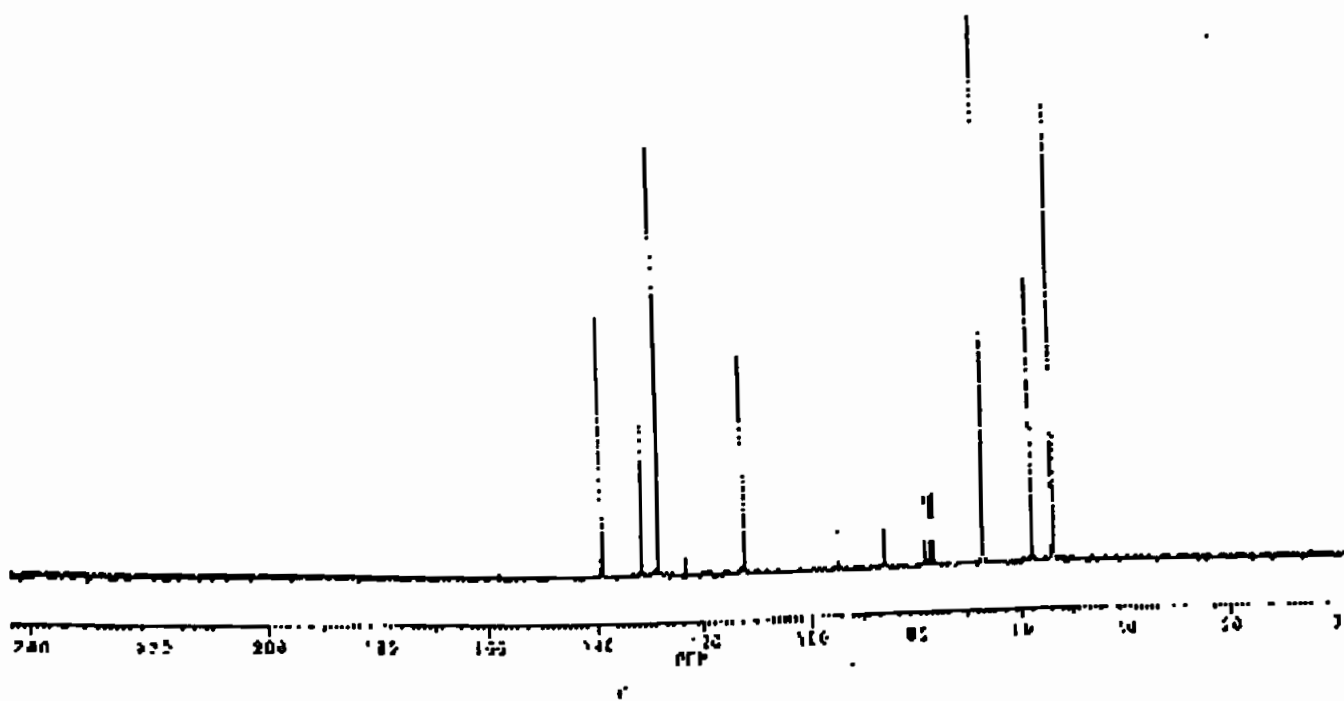
**(Z)-1-Octen-3-inil 2-tienil telureto (169.i)**



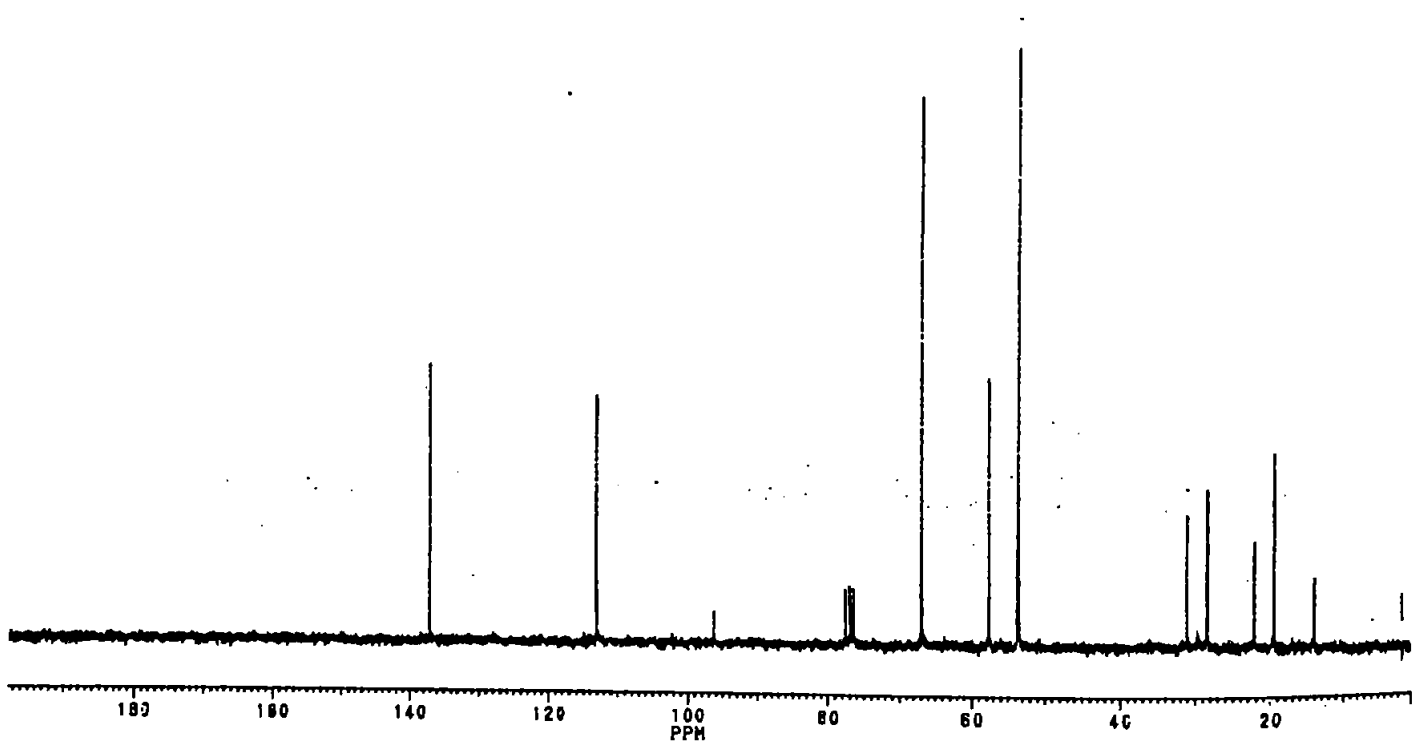
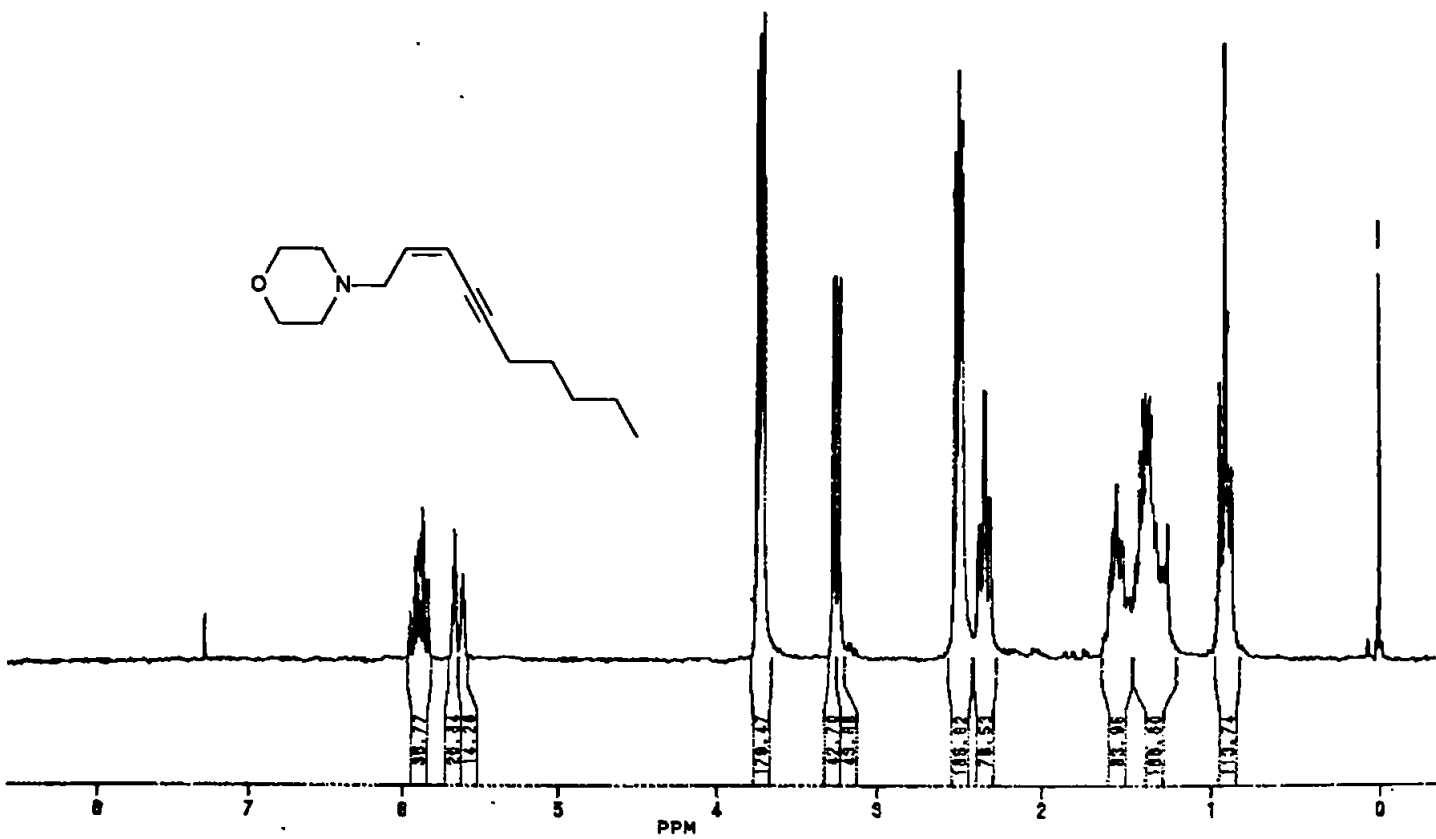
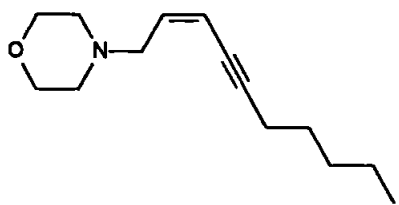


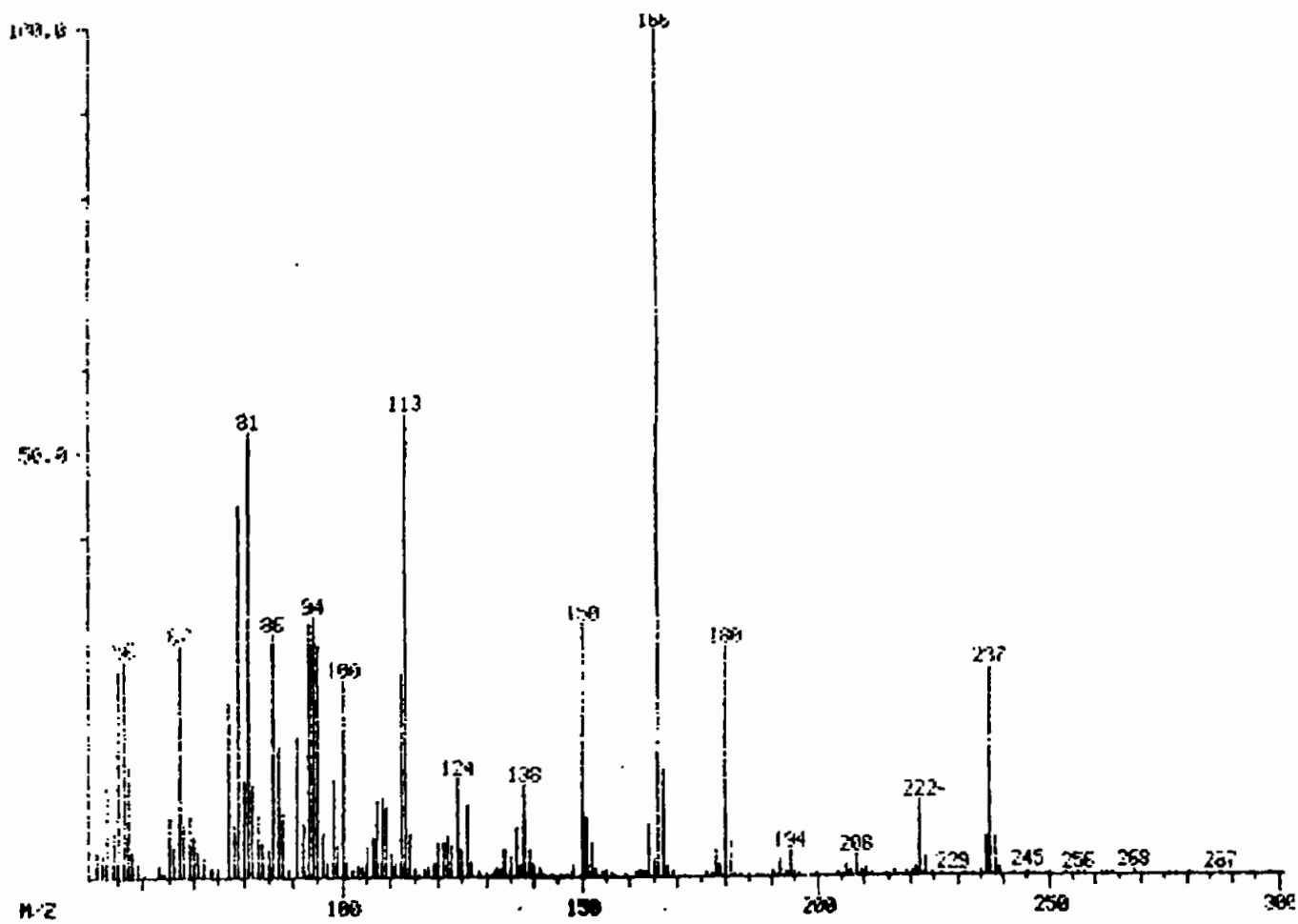
4-(Z)-5-Fenil-2-penten-4-inil) morfolina



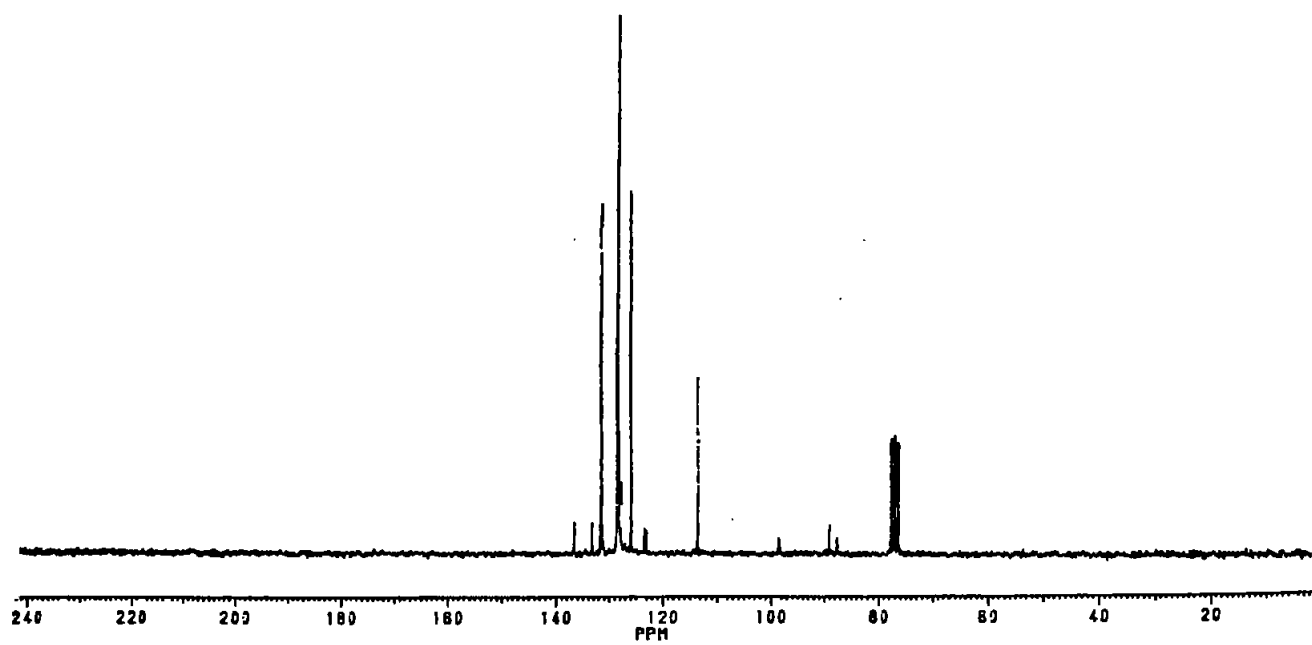
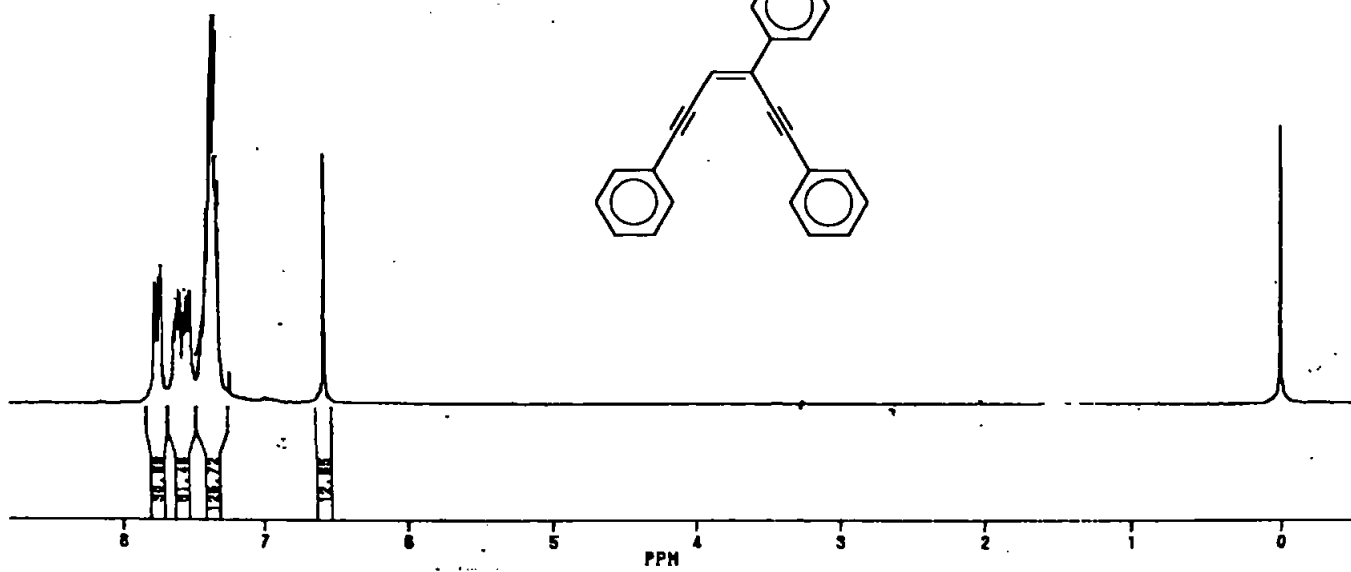
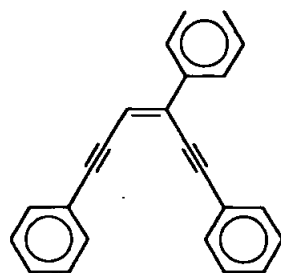


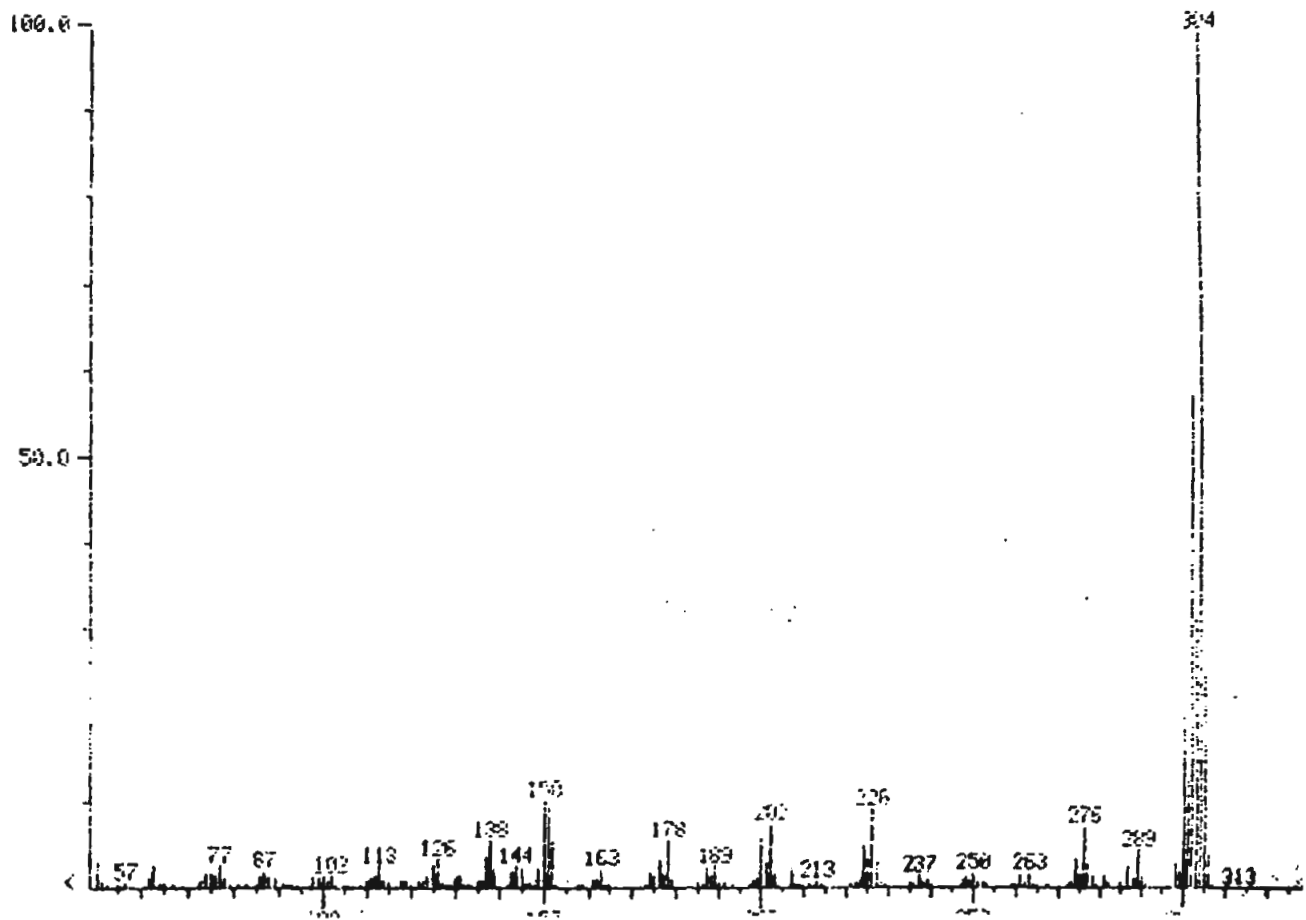
4-(Z)-2-Decen-4-inil) morfolina (161.d)





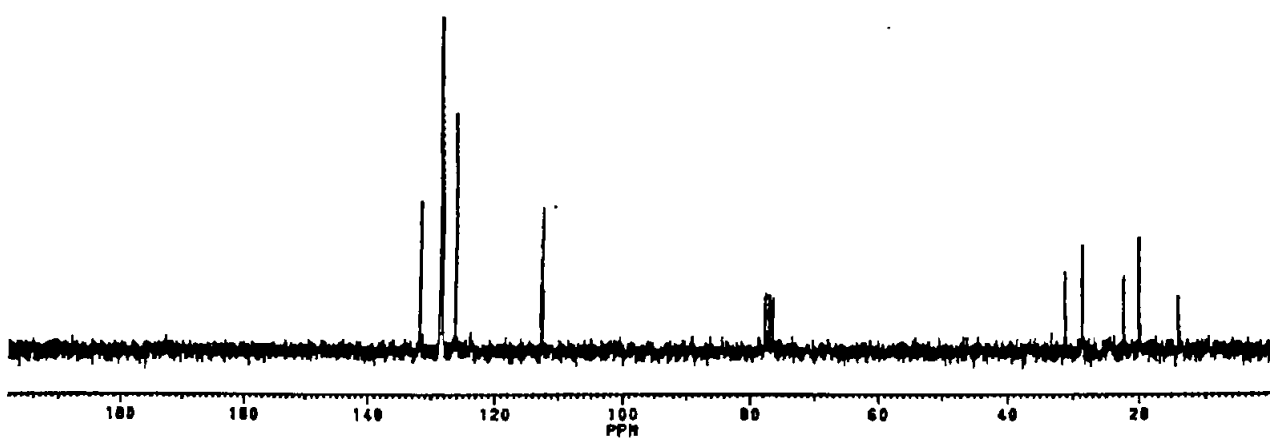
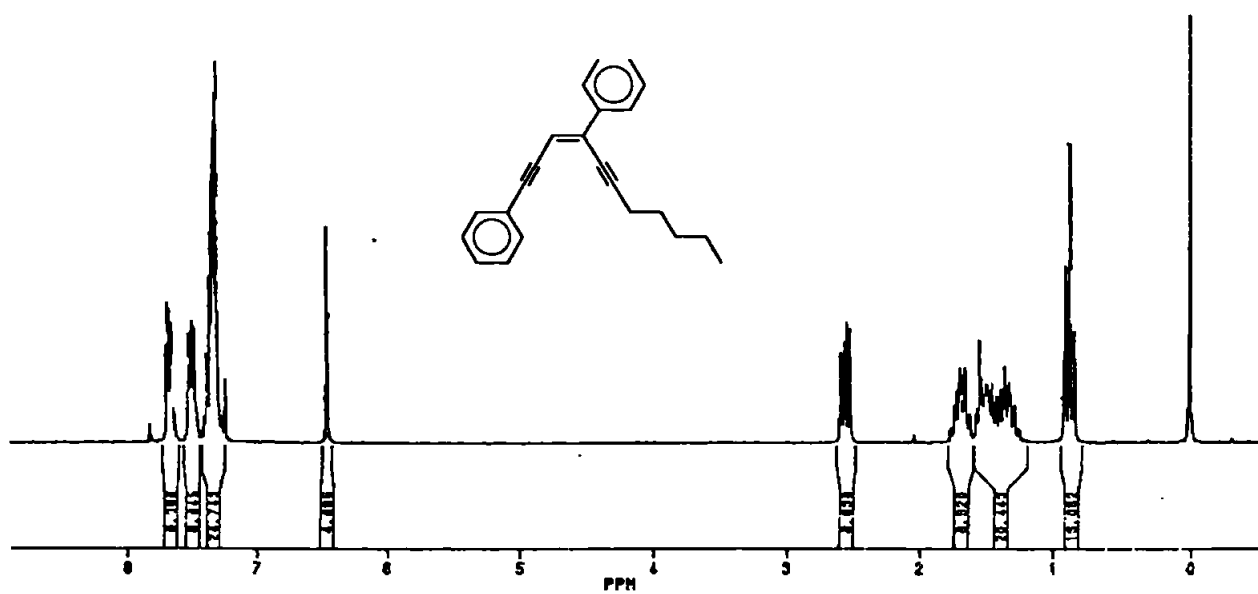
**(E)-1,3,6-Trifenil-3-hexen-1,5-dino (162.a)**

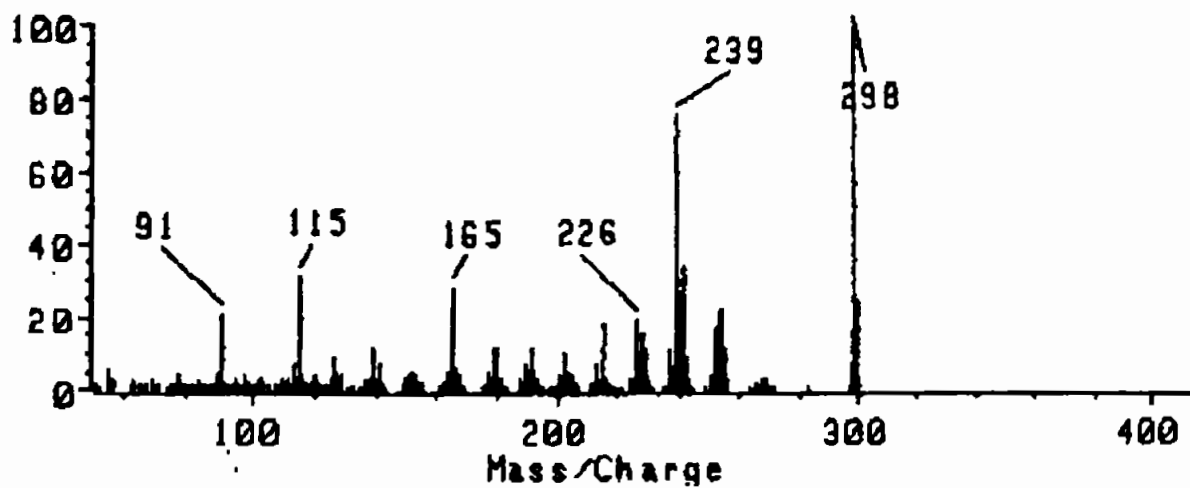




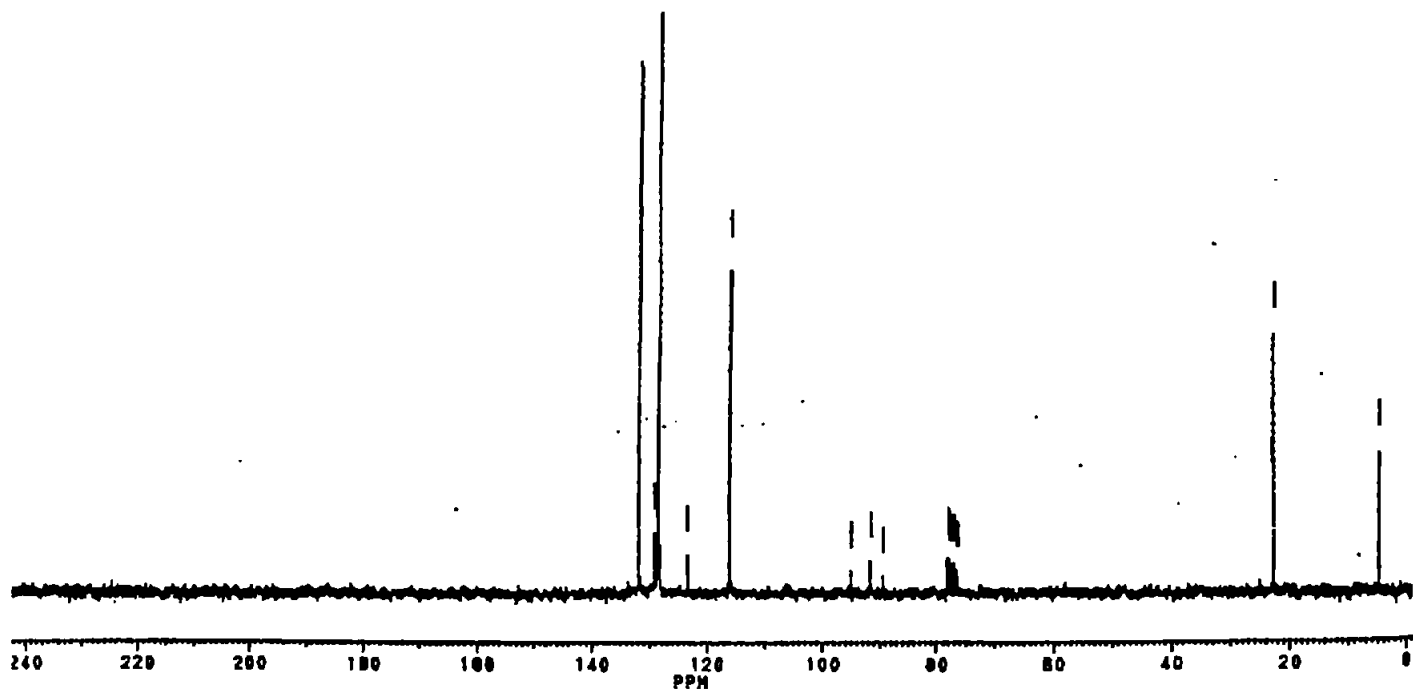
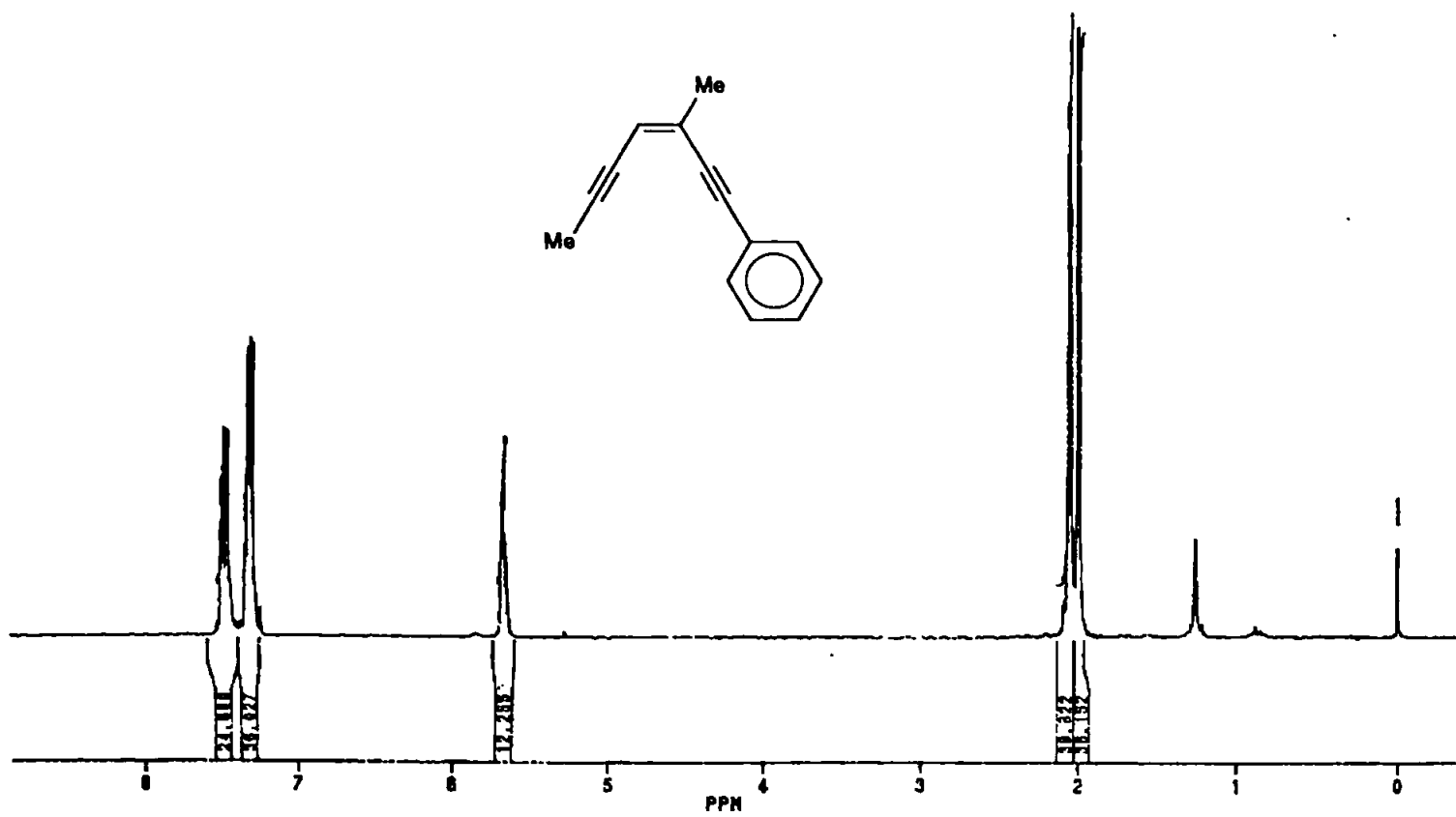
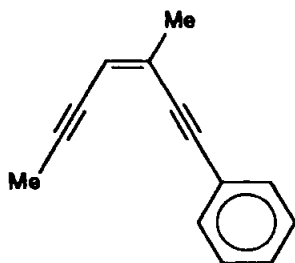


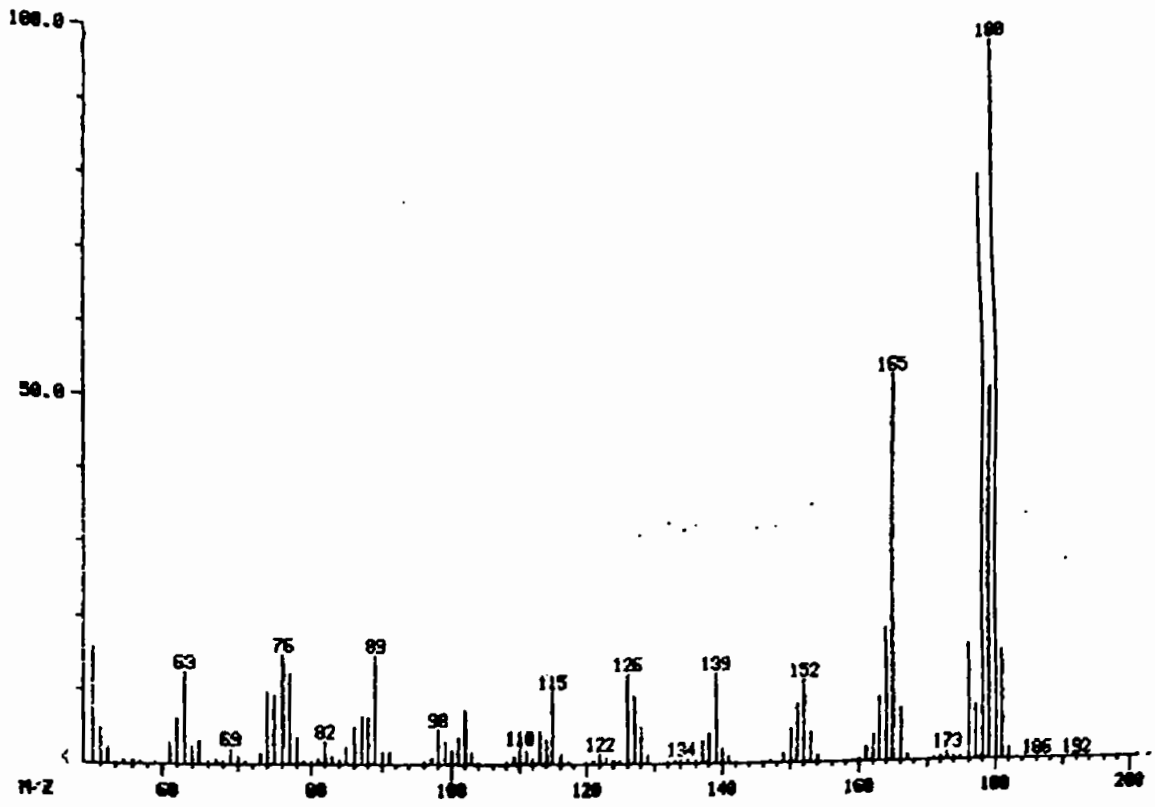
**(E)-1,4-Difenil-3-undecen-1,5-diino (162.b)**



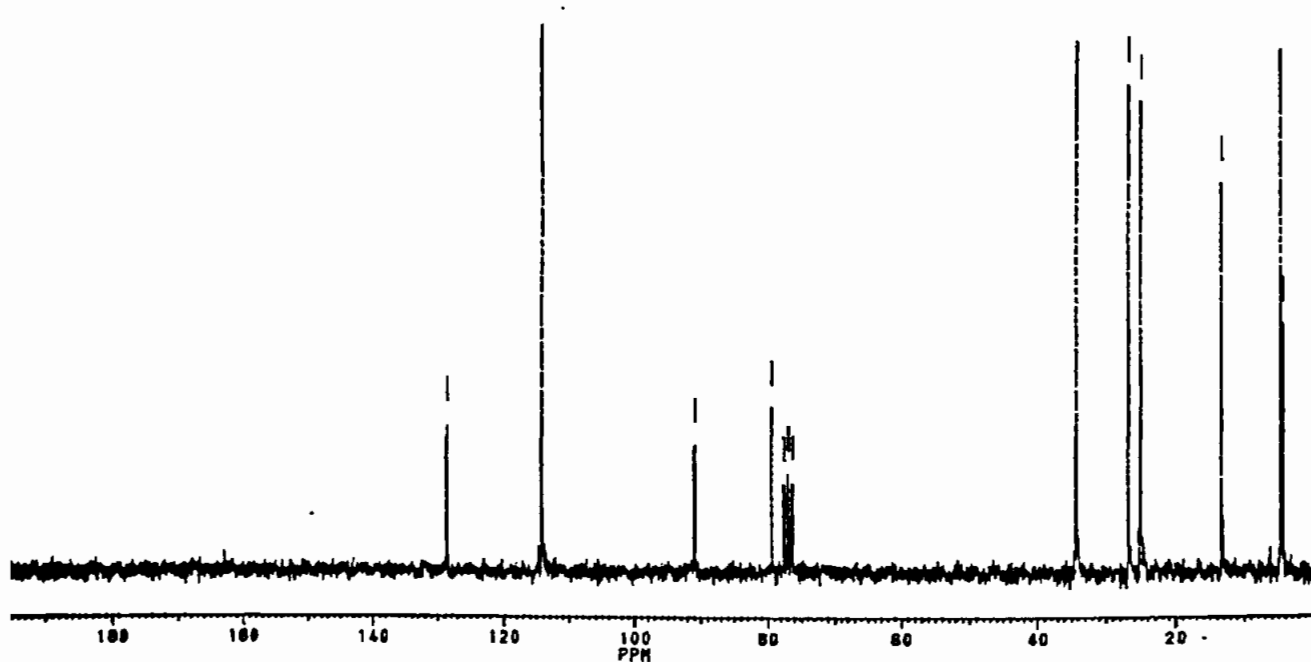
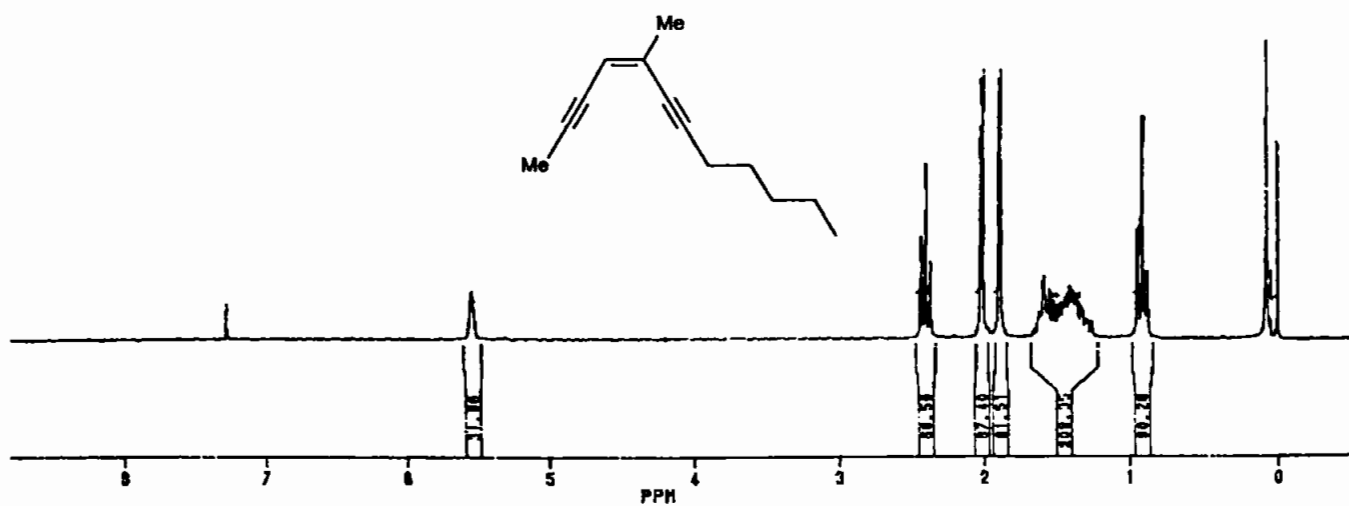


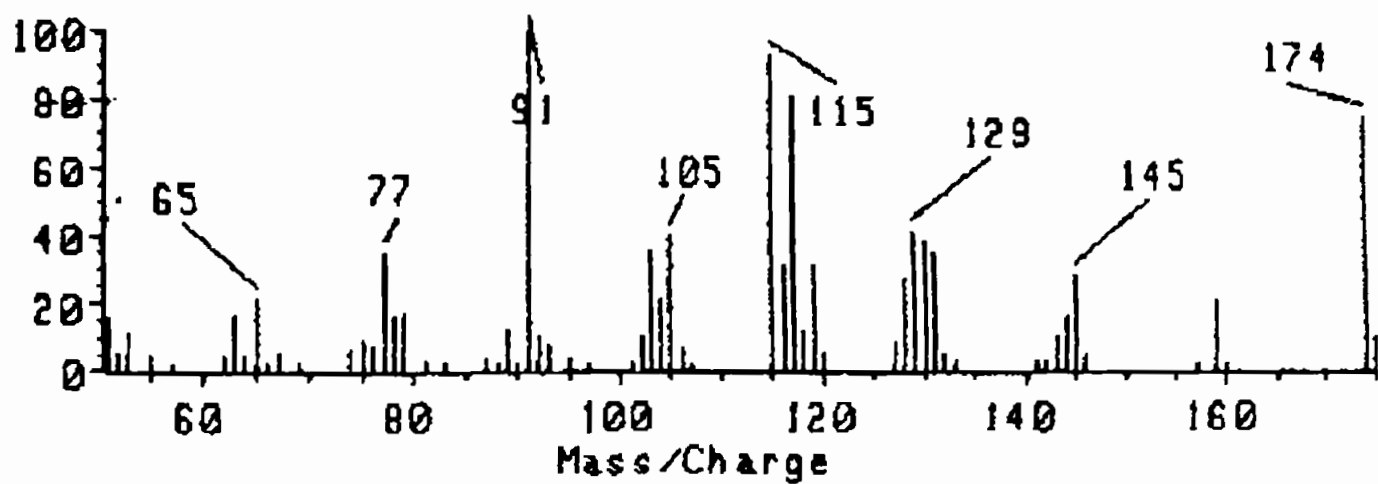
1-(Z)-3-Metil-3-hepten-1,5-diinil benzeno (162.d)



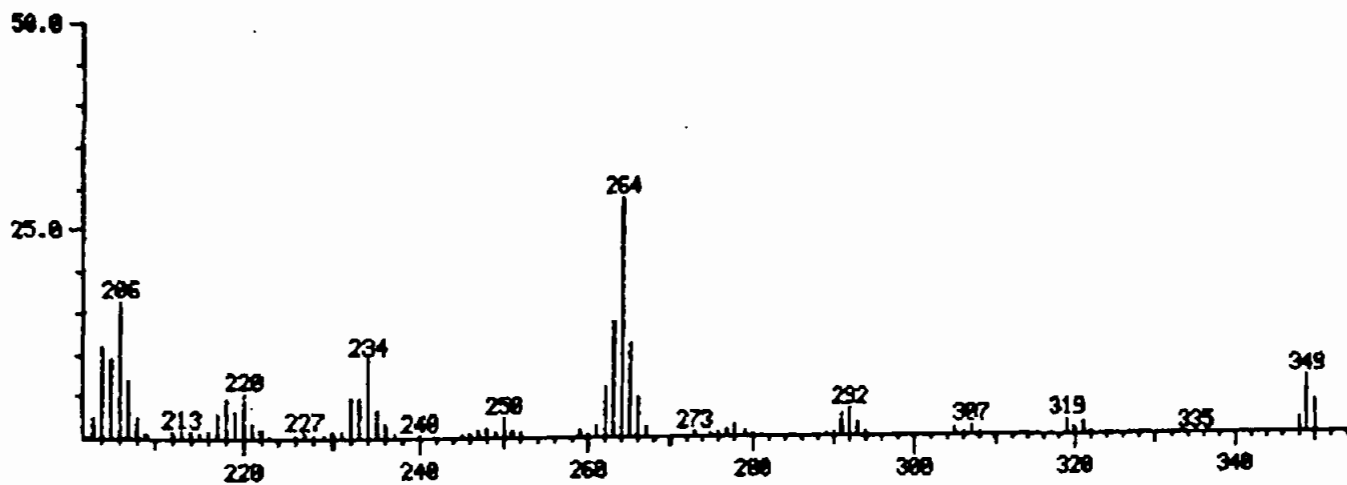
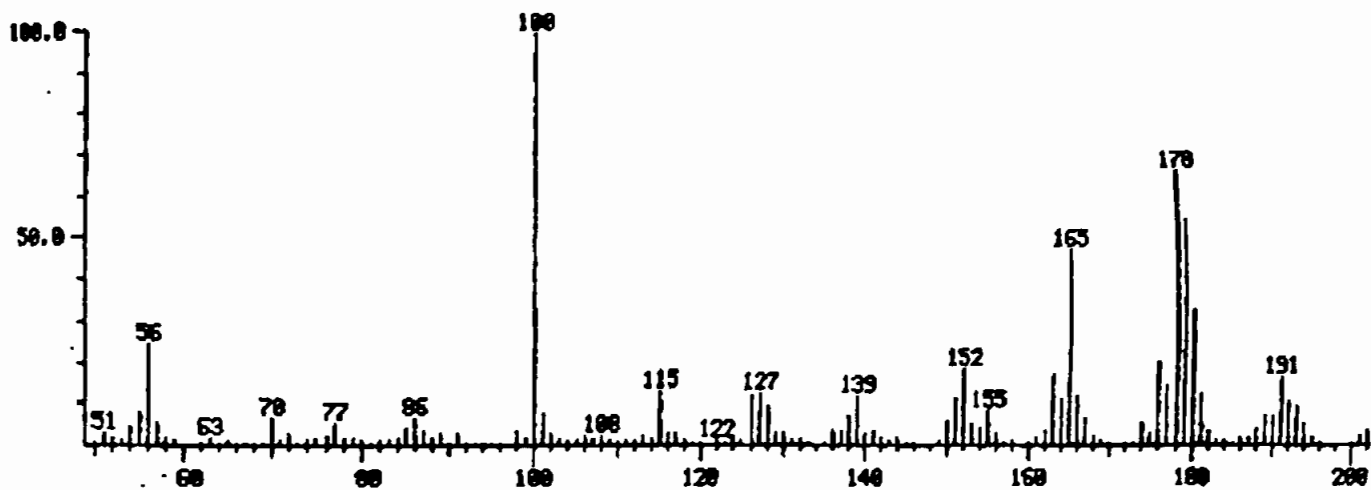


(Z)-5-Metil-4-dodecen-2,6-diino (162.e)



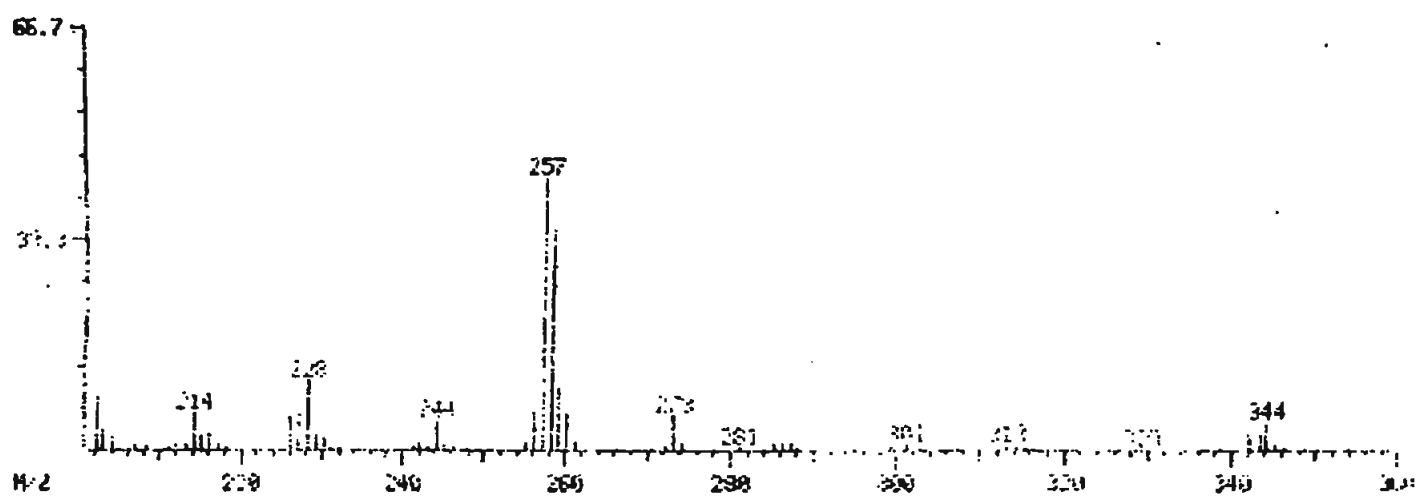
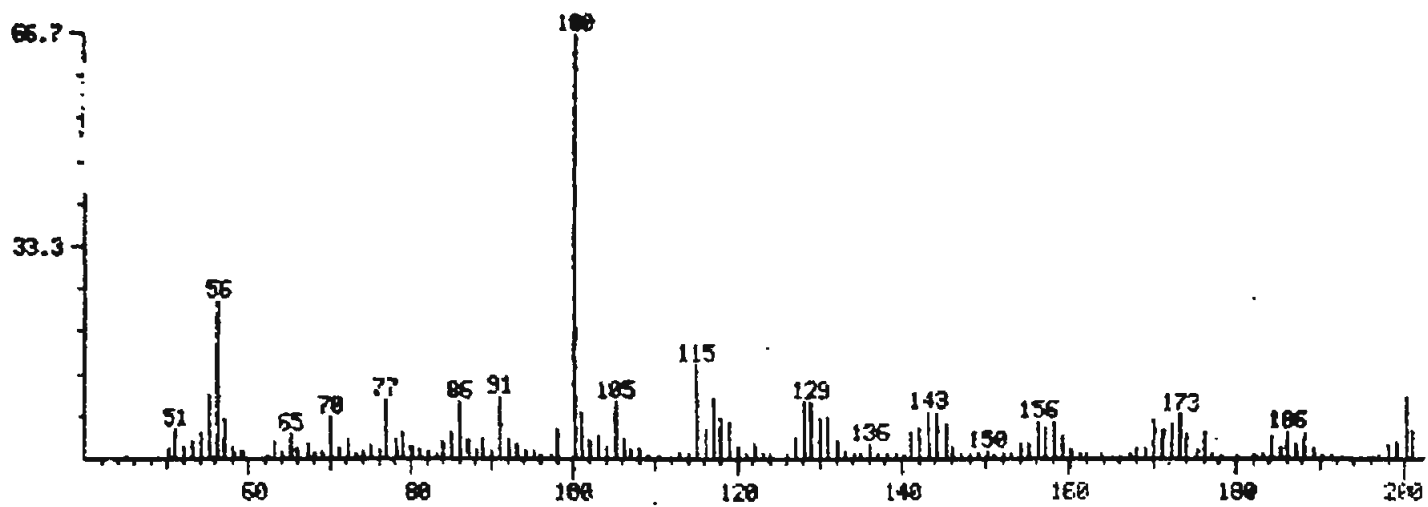




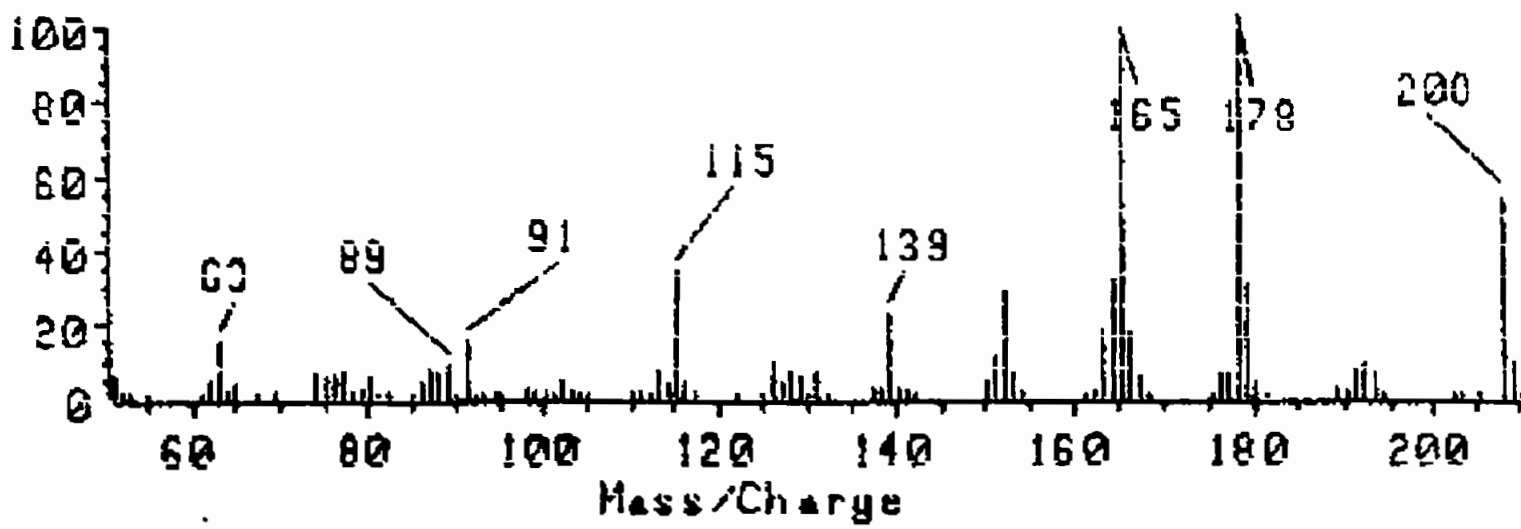




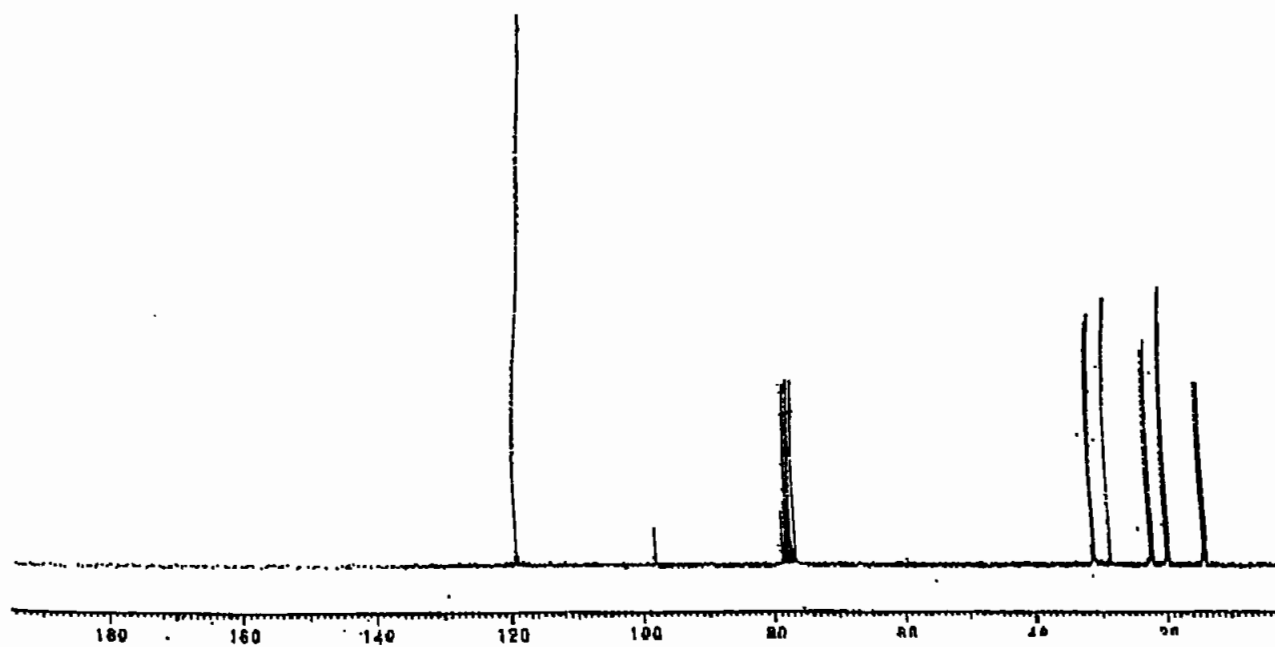
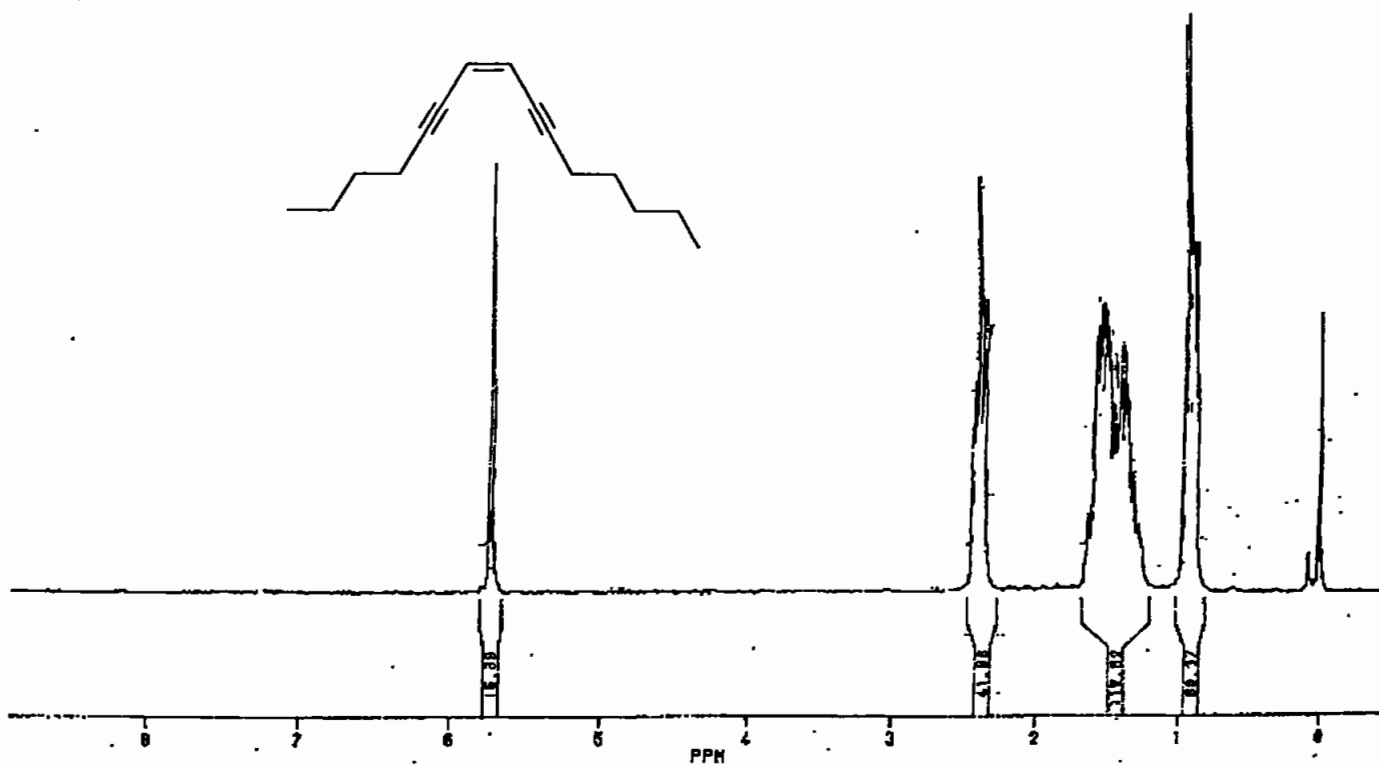
Nota da BCQ: No impresso, não consta a página 220

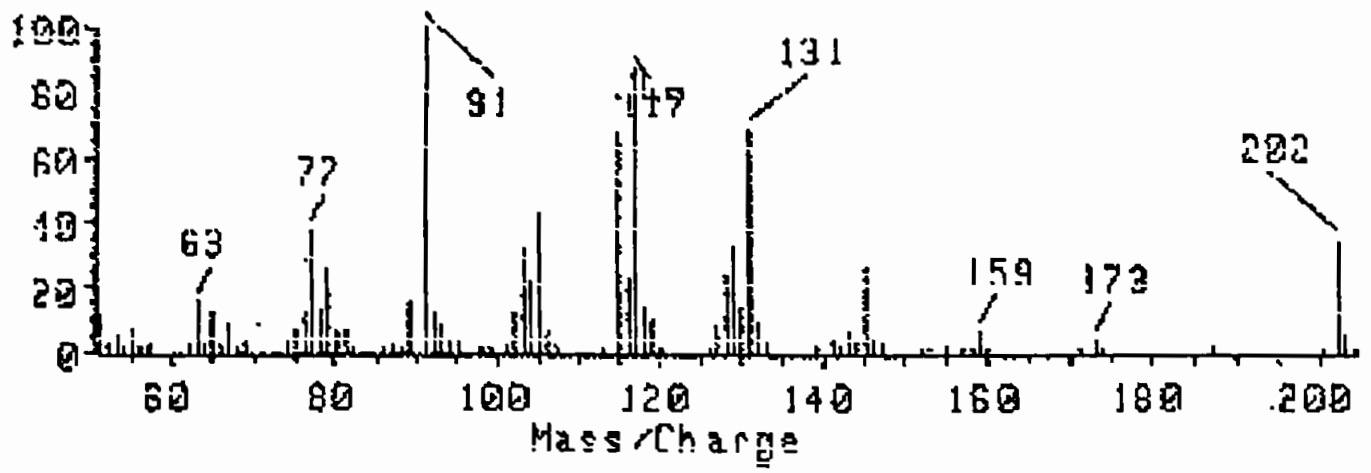




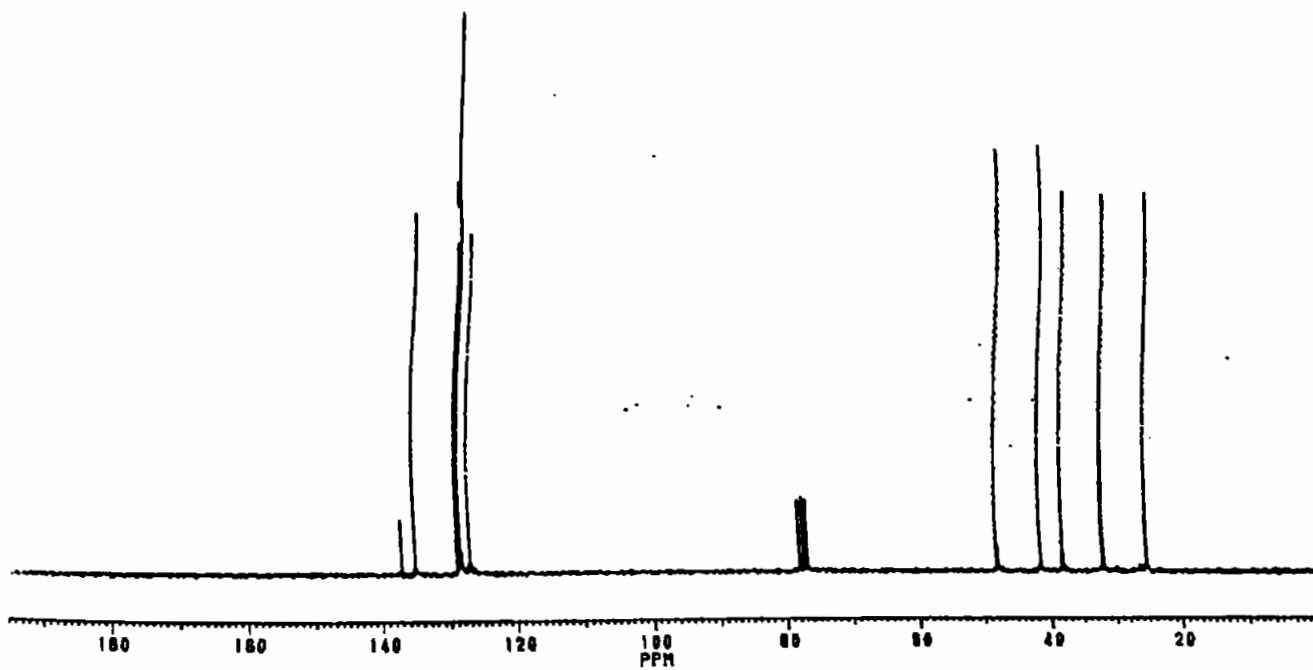
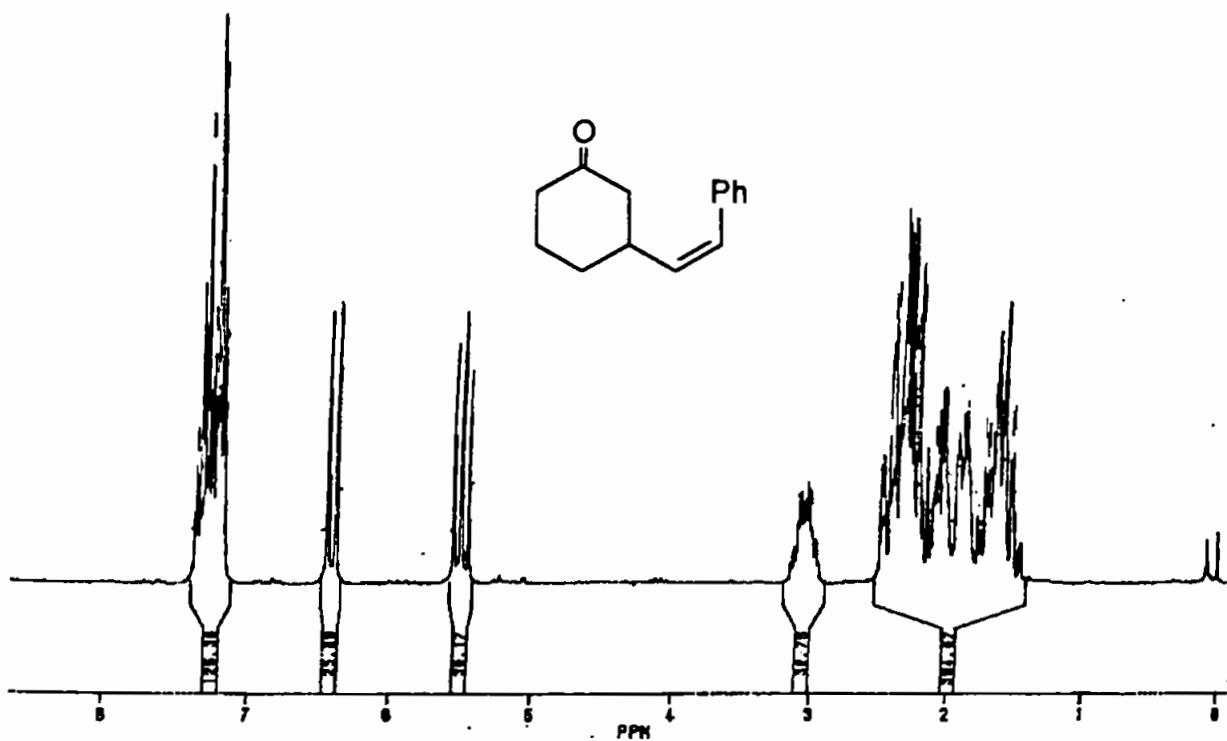


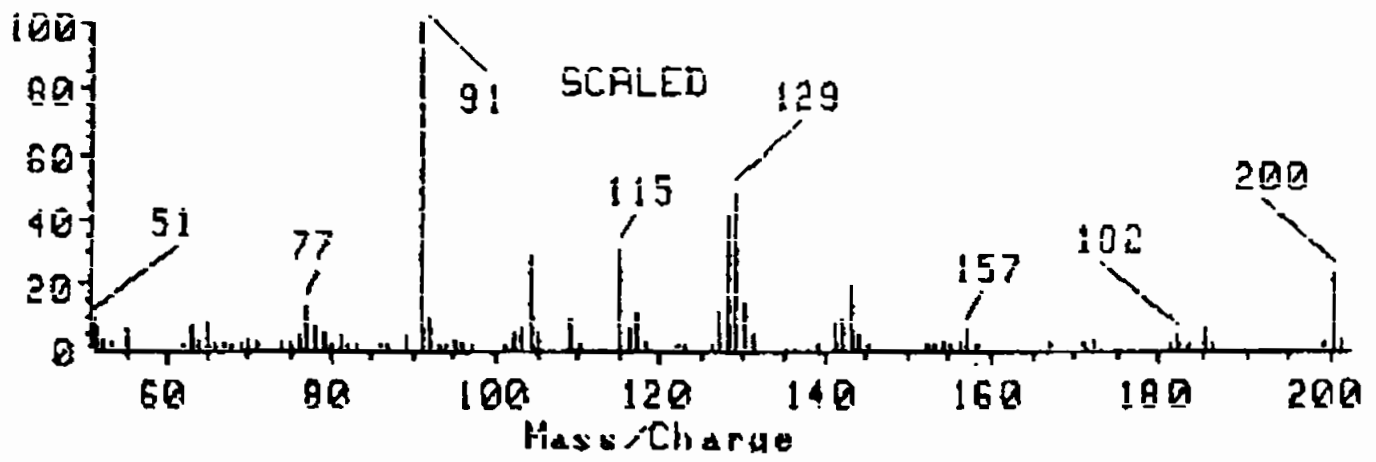
(Z)-8-Pentadecen-6,10-diino (162.k)





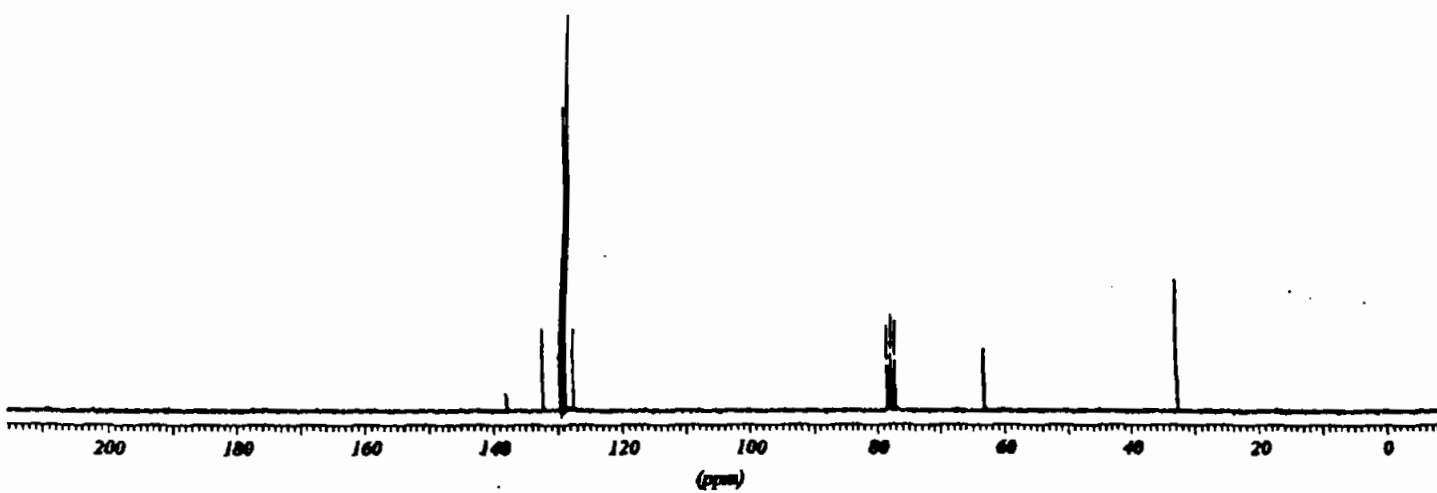
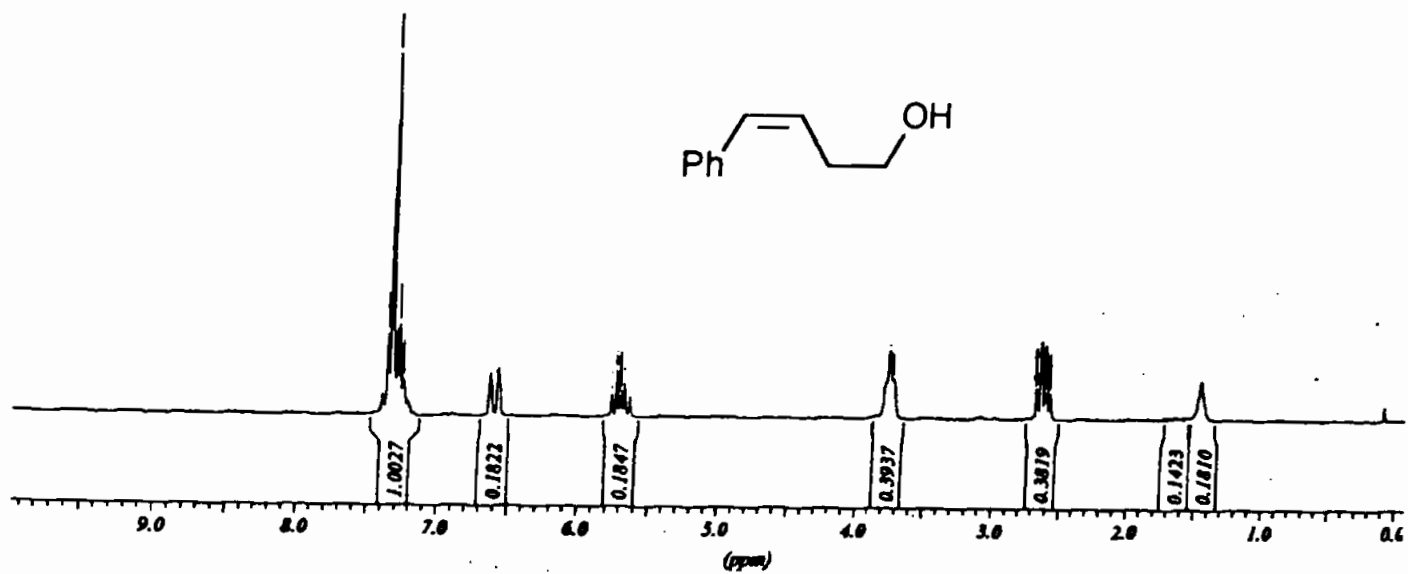
3-[(Z)-2-Fenyl-1-etenil]-1-ciclohexanona (171.a)

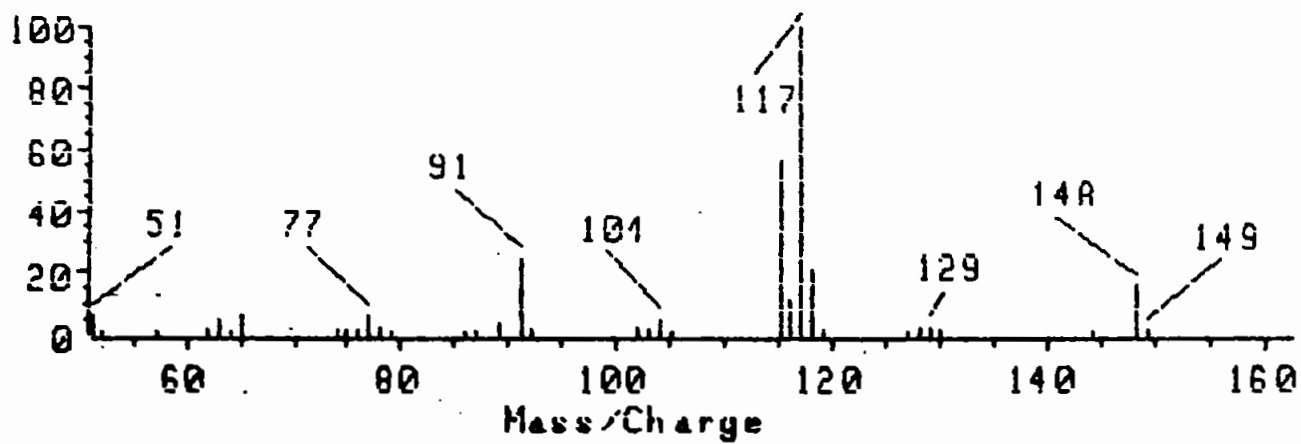




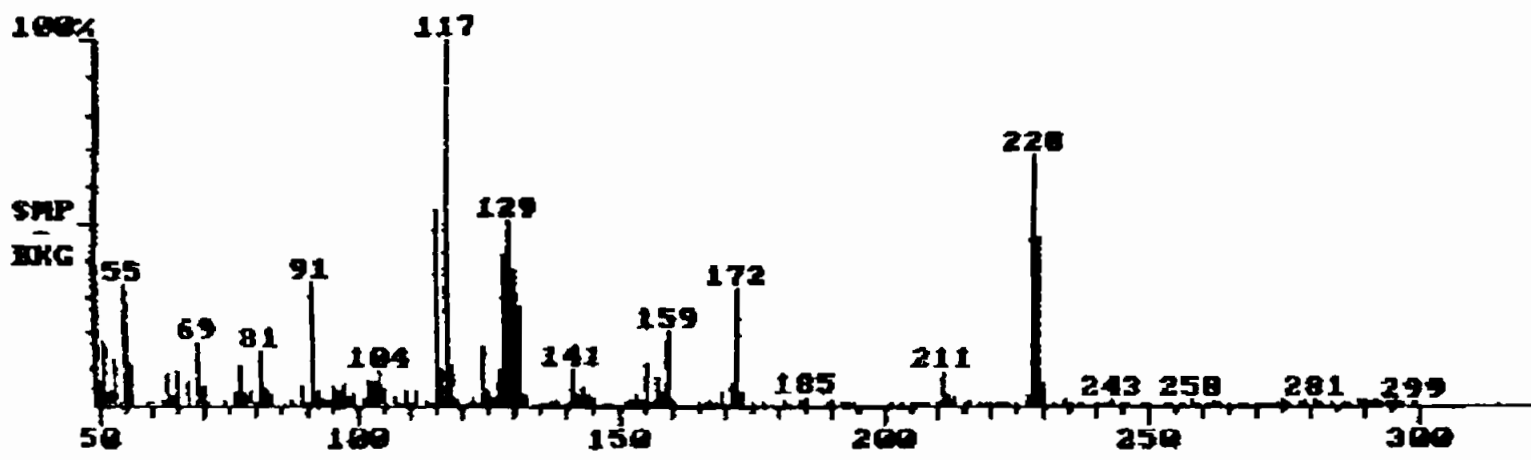


**(Z)-4-Fenyl-3-buten-1-ol (171.b)**

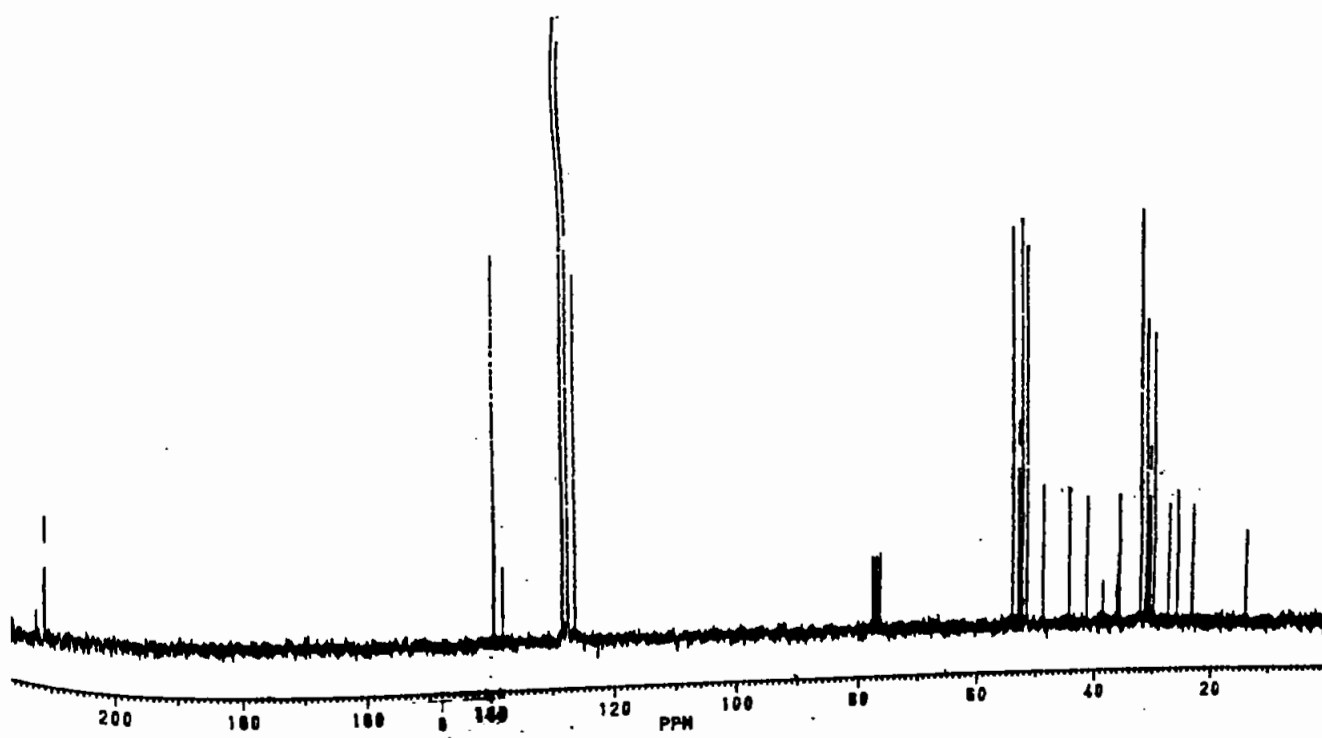
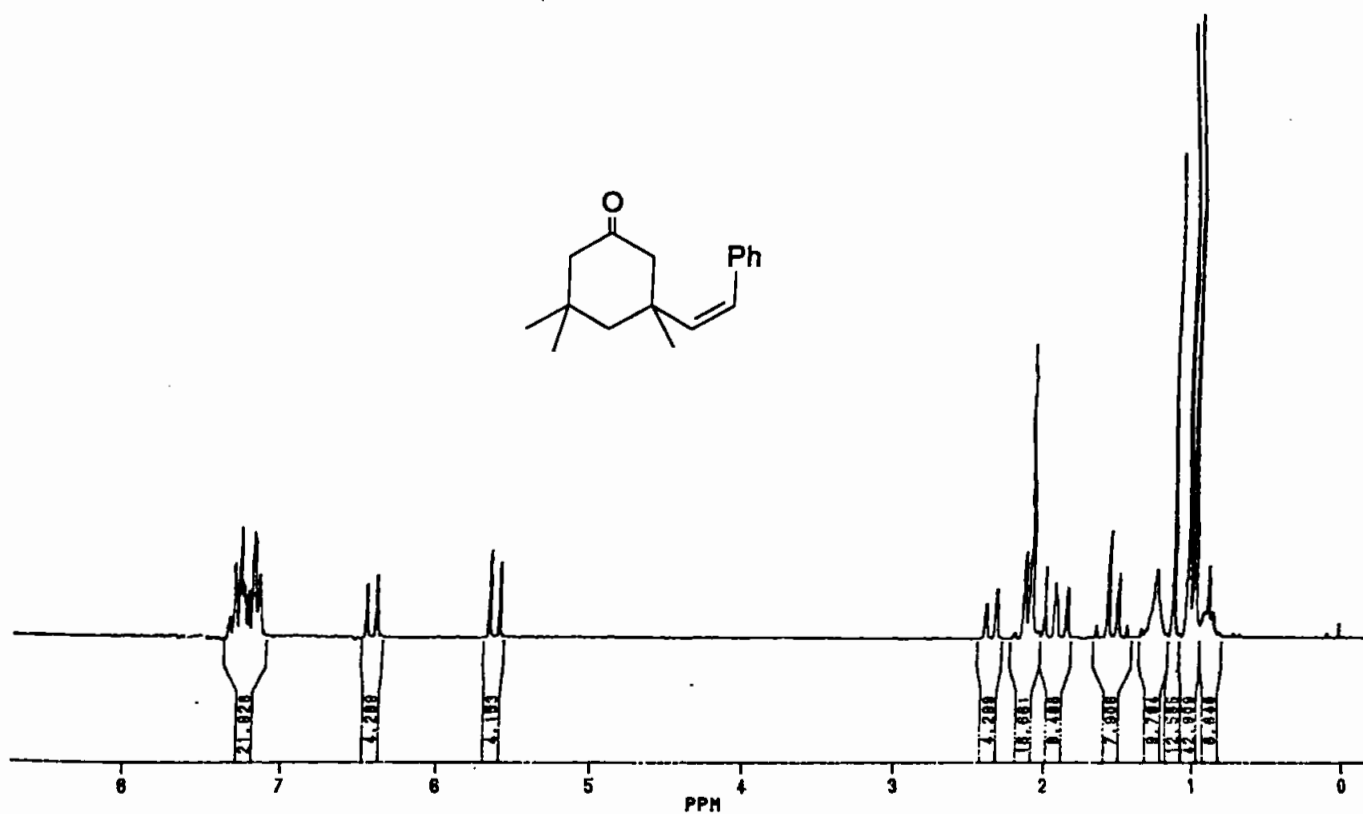
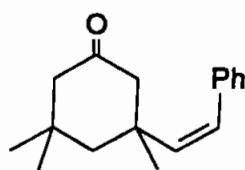


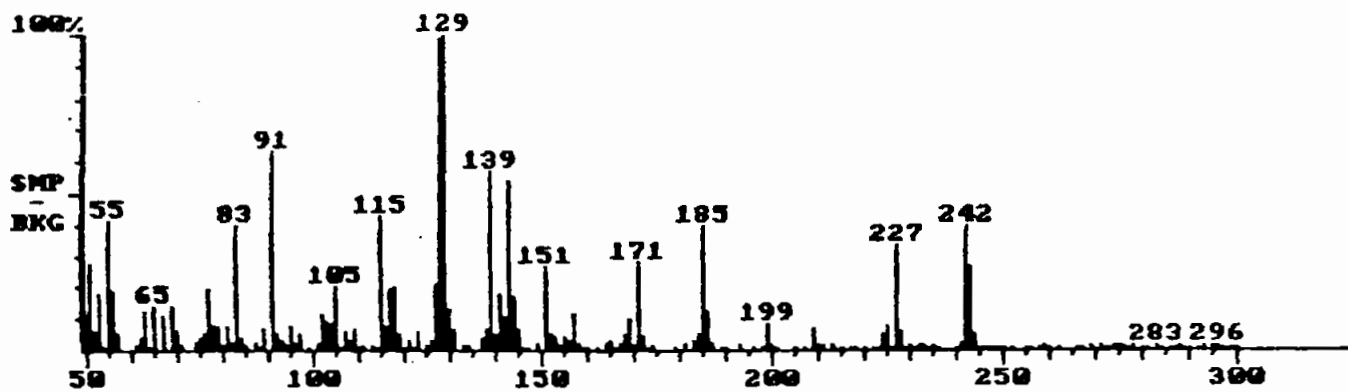




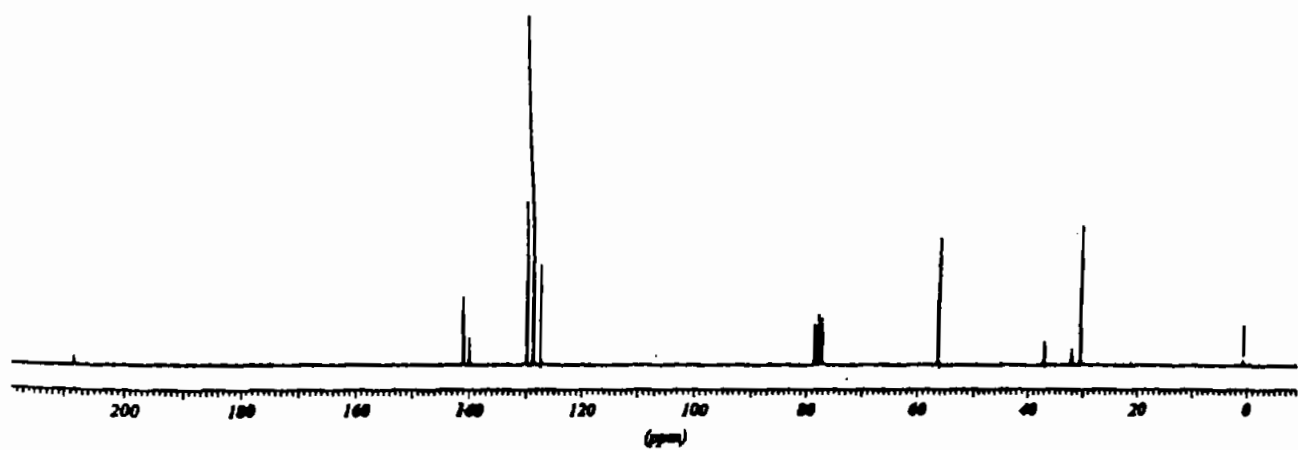
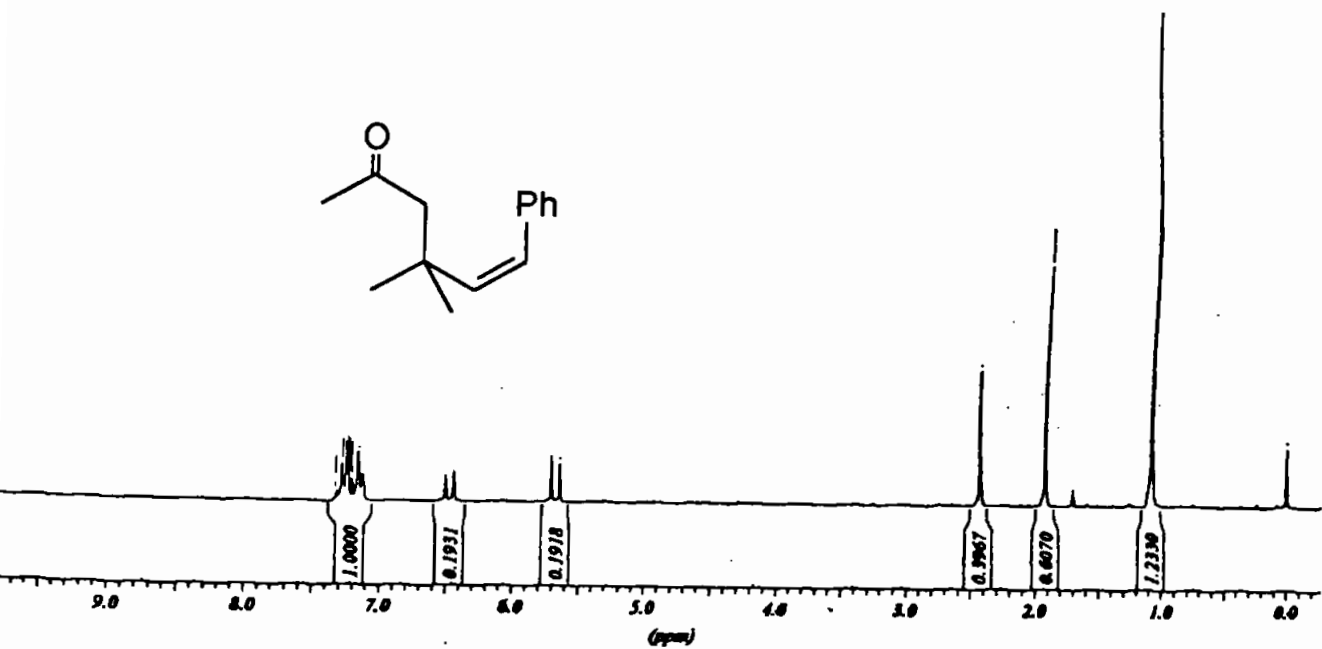
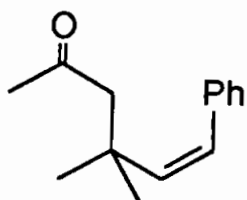


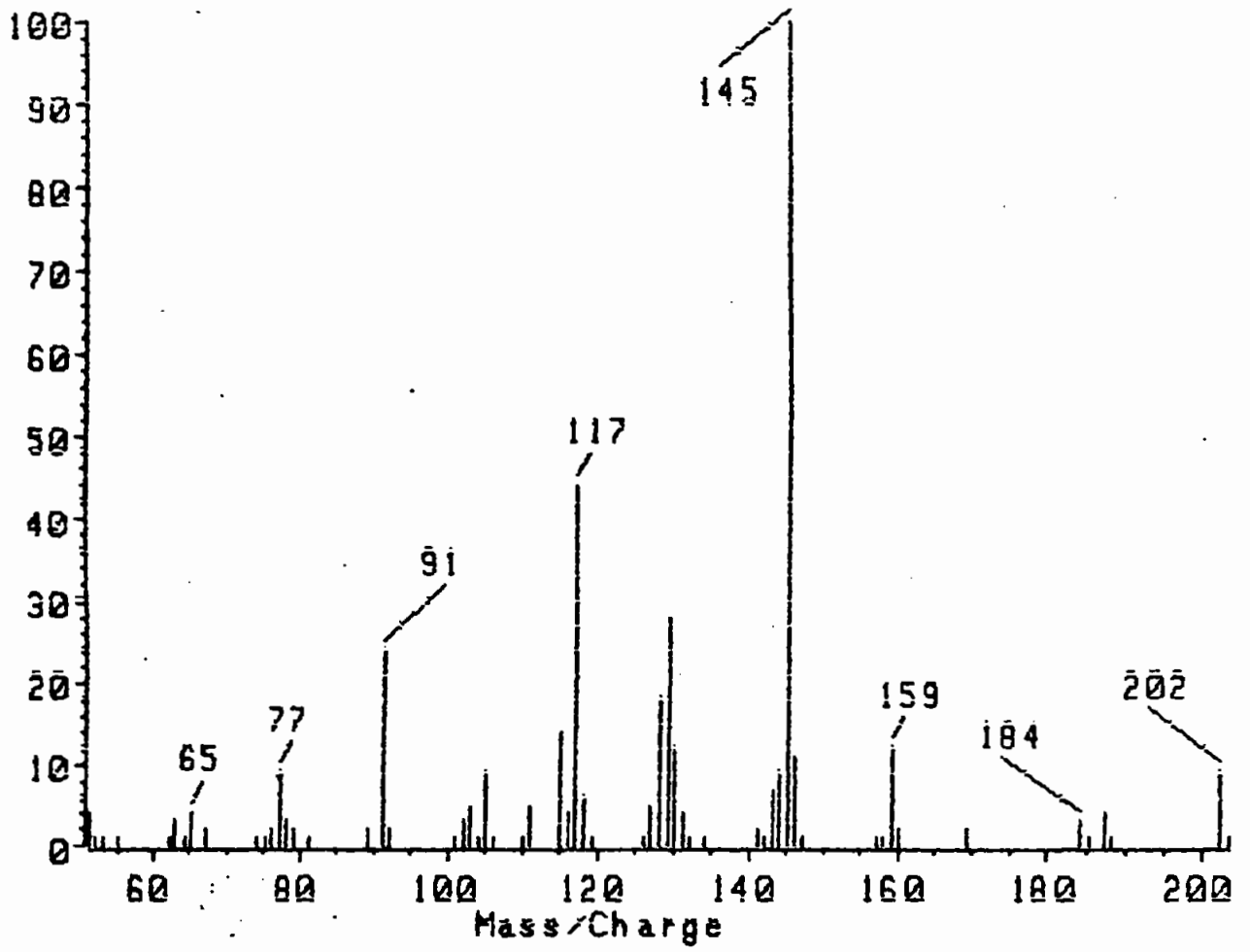
**3,3,5-Trimetil-5-[(Z)-2-fenil-1-etenil]-1-ciclohexanona (171.f)**





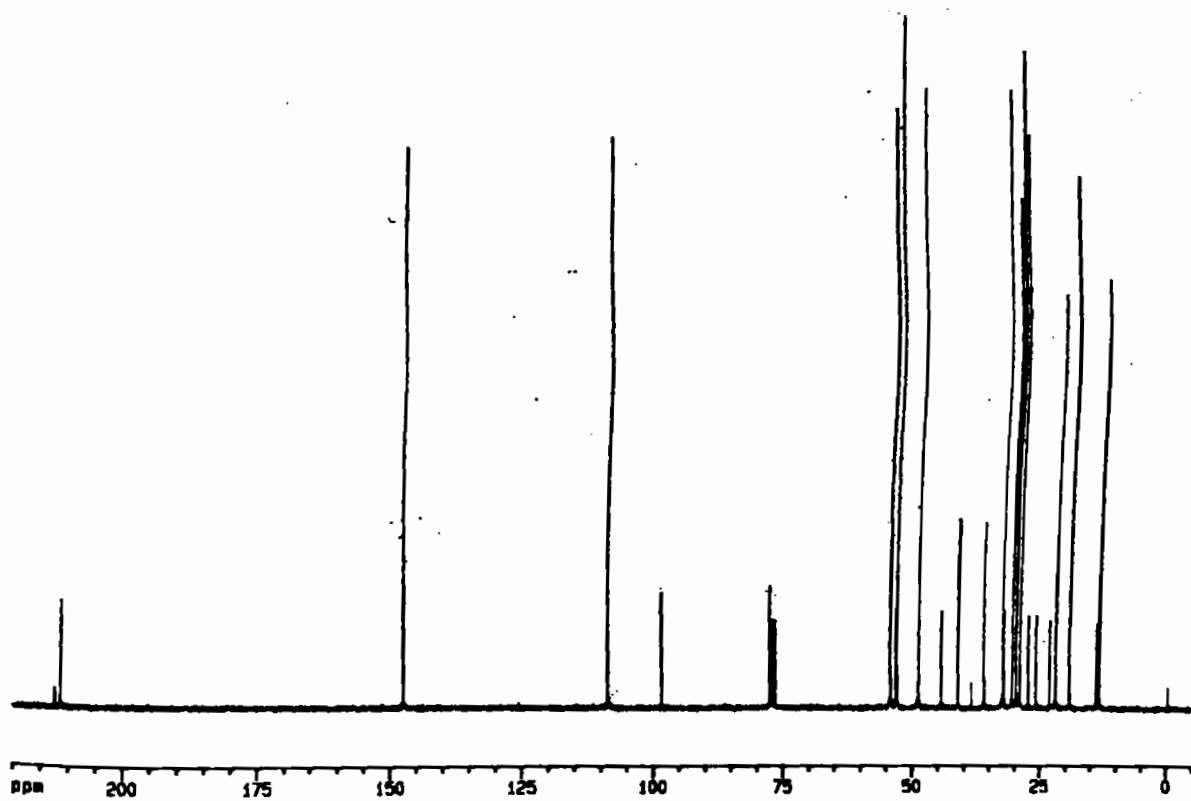
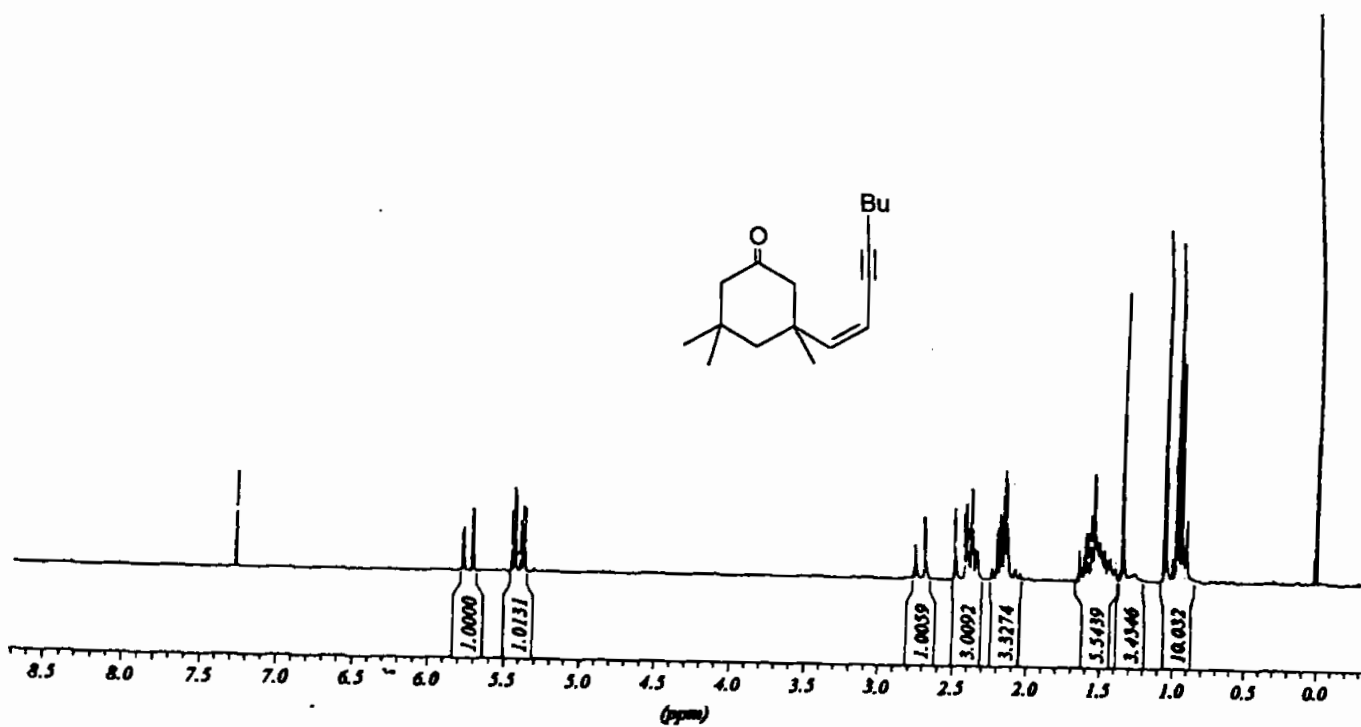
4-Metil-4-[(Z)-2-fenil-1-etenil]-2-pentanona (171.g)

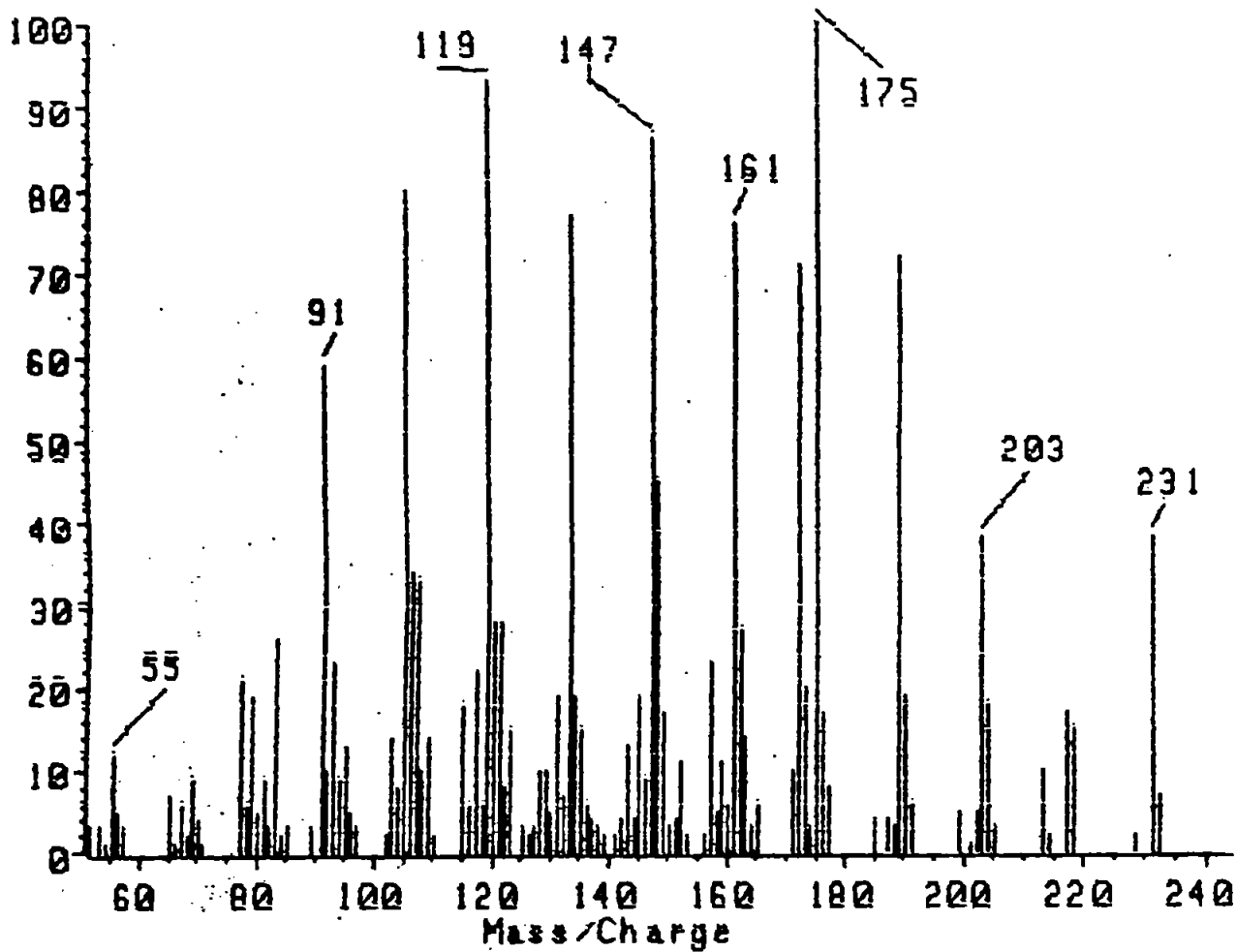




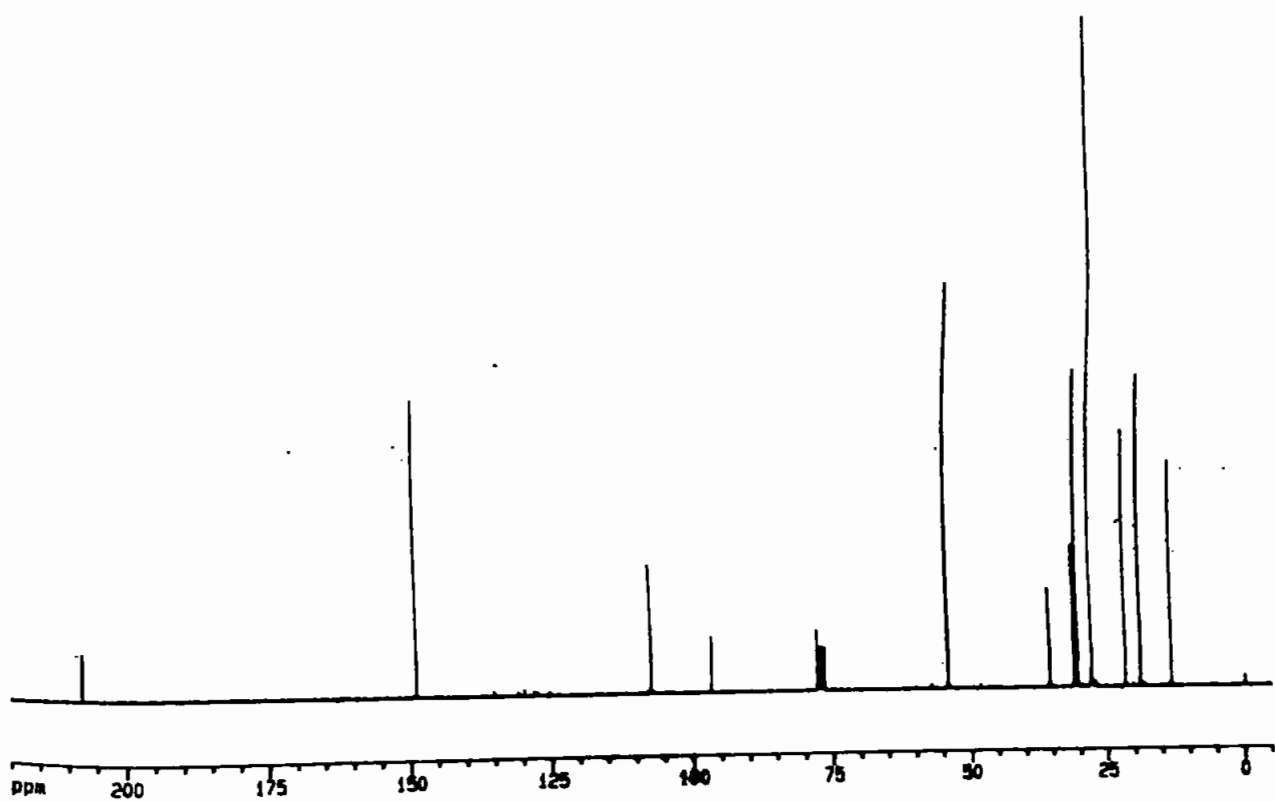
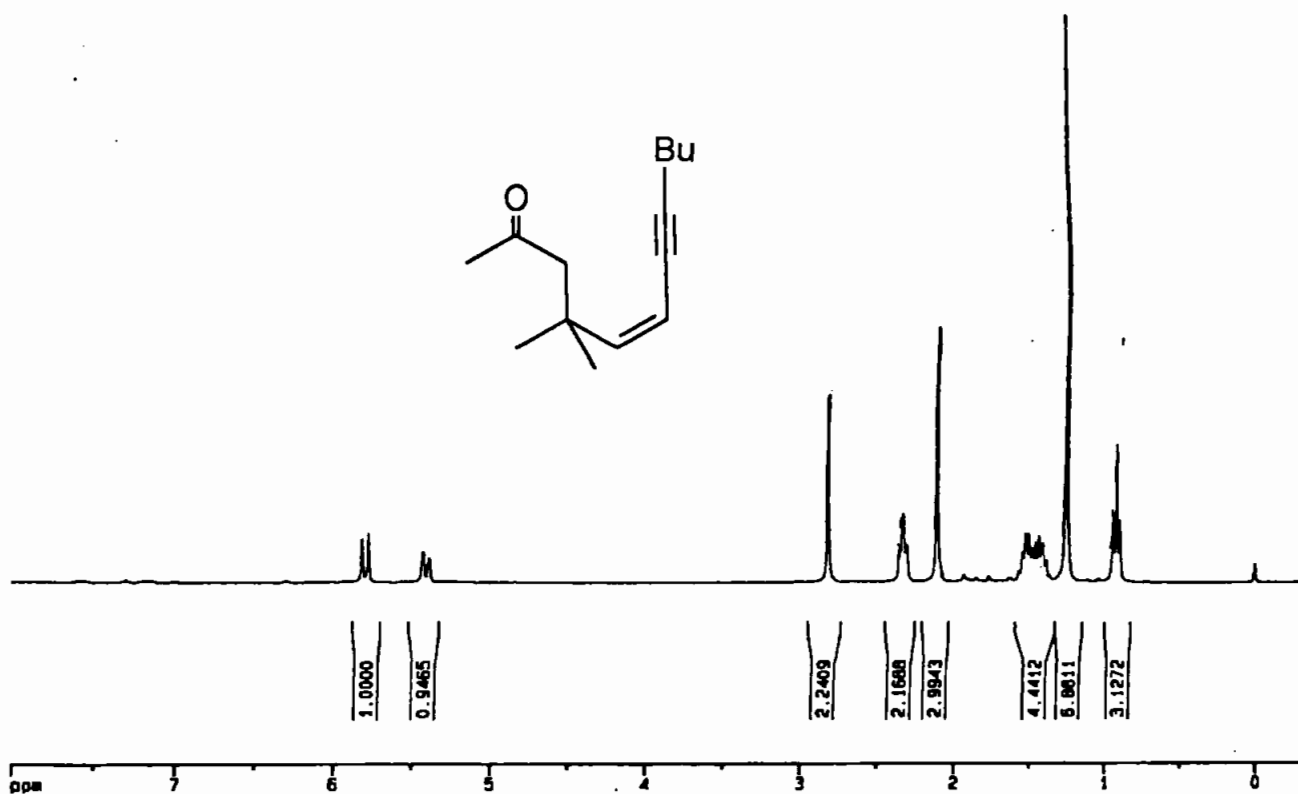


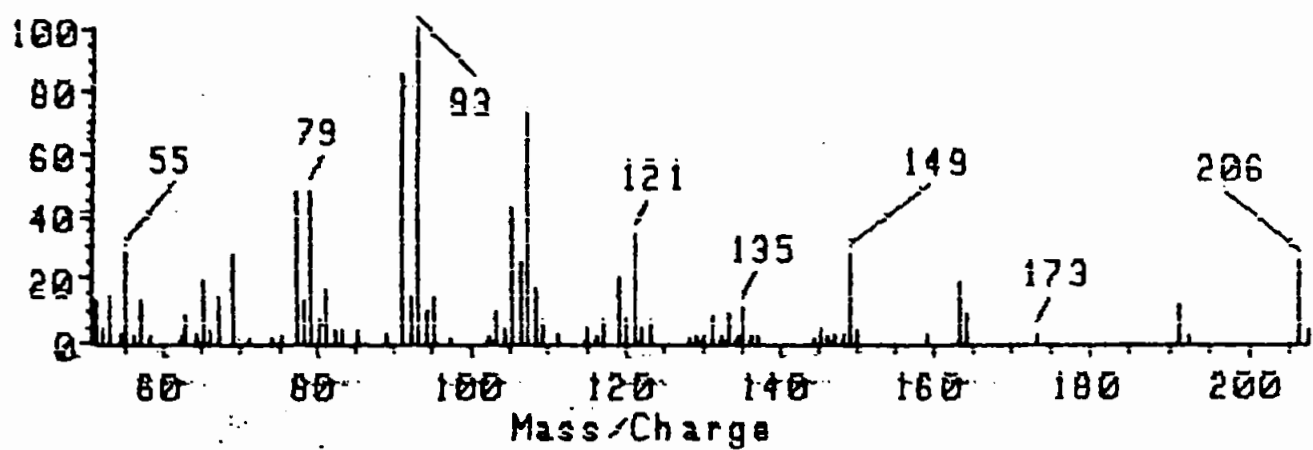
3,3,5-trimetil-5-[(Z)-1-hexinil -2-etenil]-1-ciclohexanona (171.h)



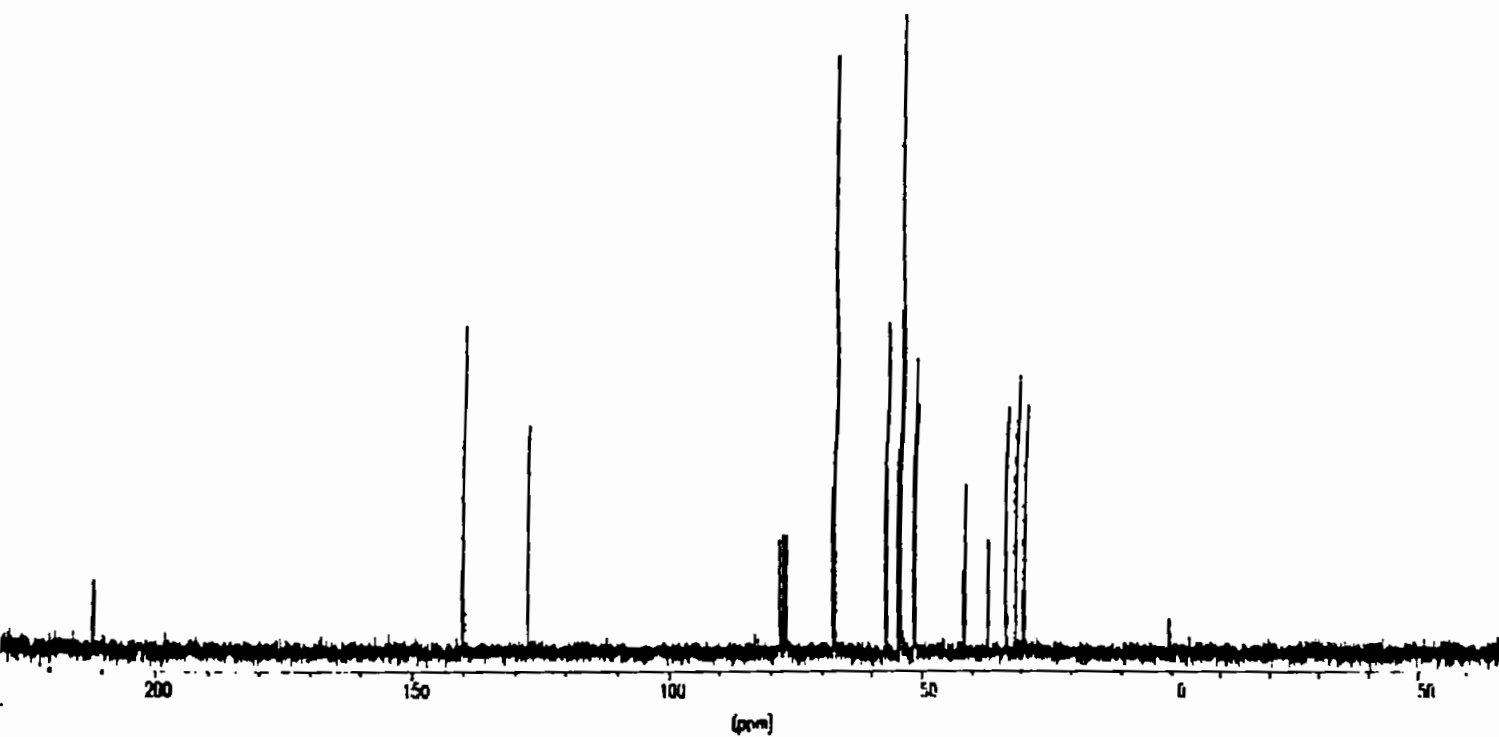
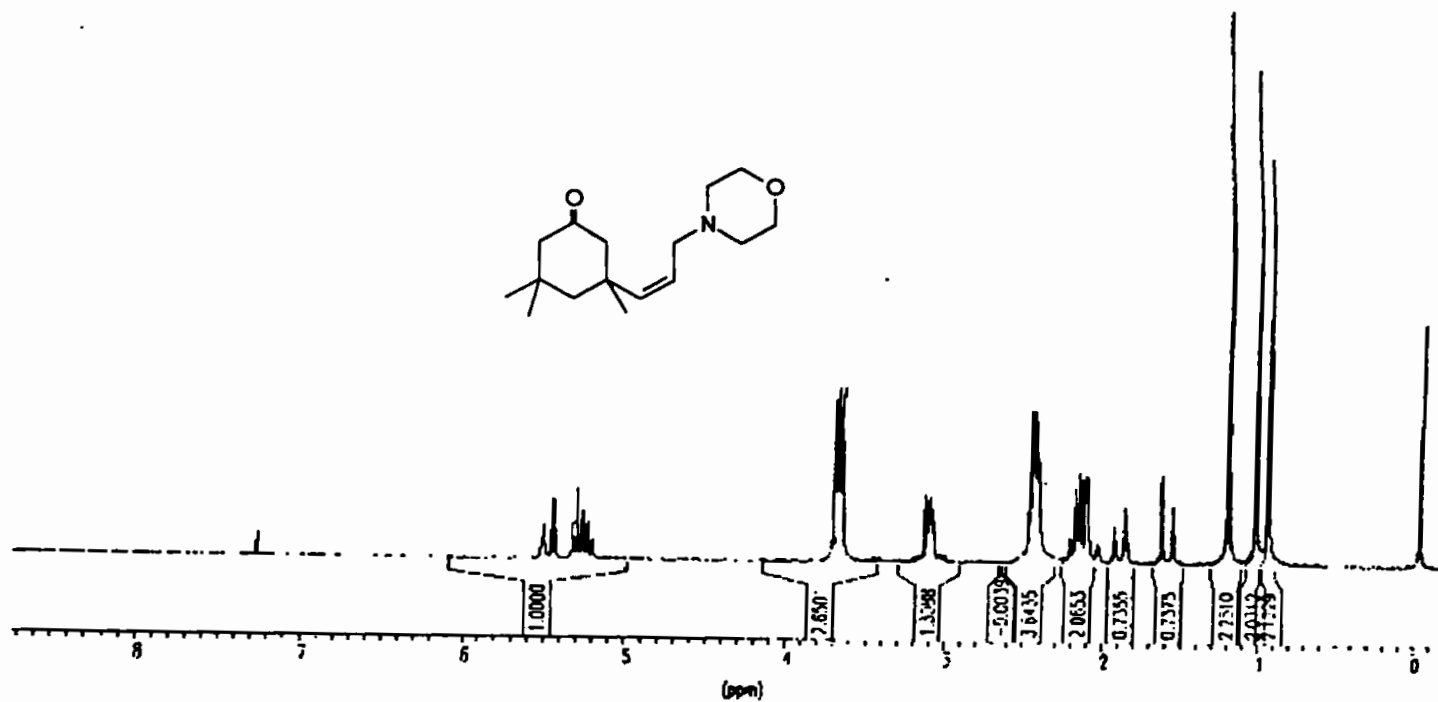
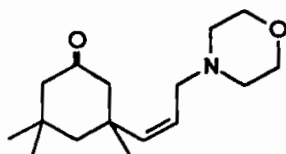


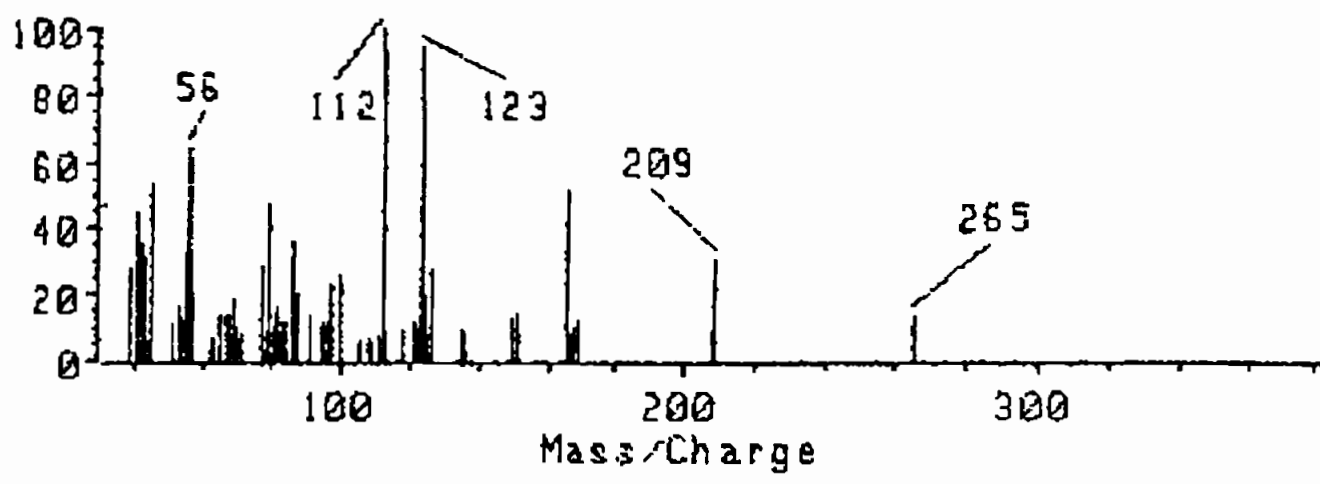
**4-Metil-4-[(Z)-2-hexinil-1-etenil]-2-pentanona (171.i)**



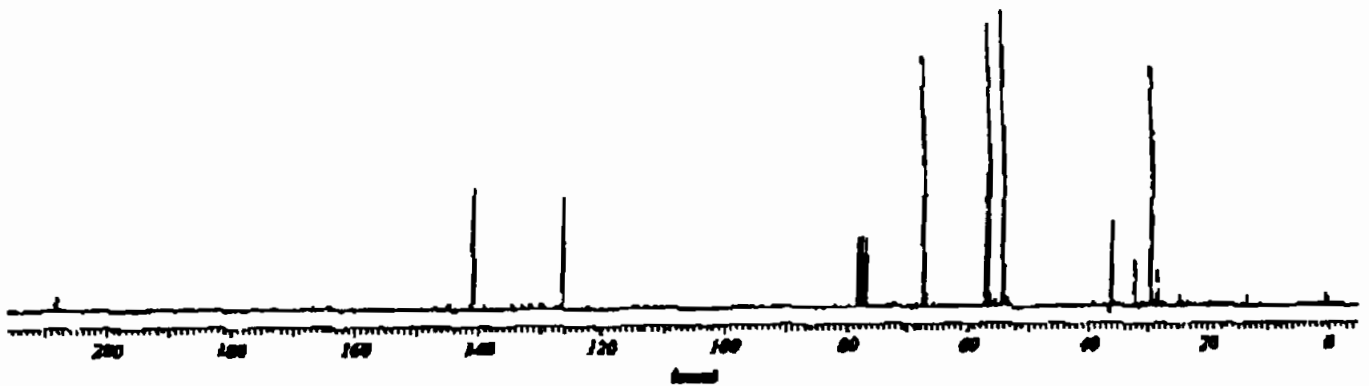
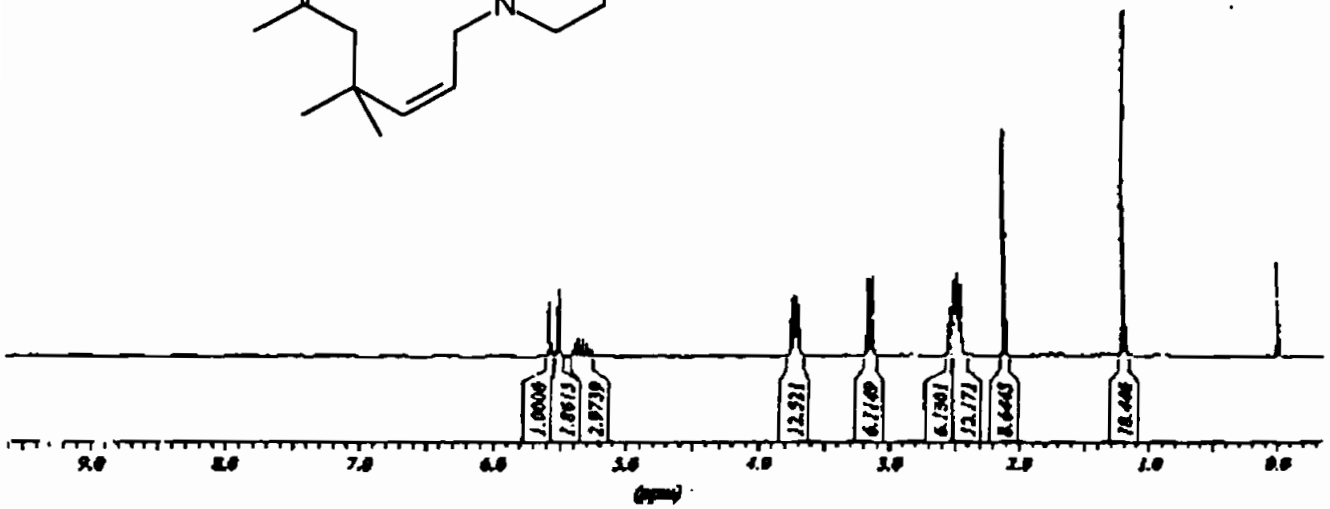
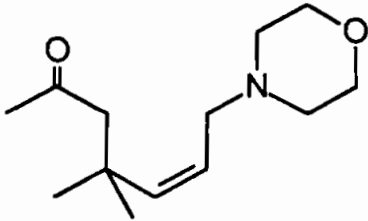


**3,3,5-Trimetil-5-[(Z)-3-(N-morfolino)-1-propenil]-1-ciclohexanona (171.k)**

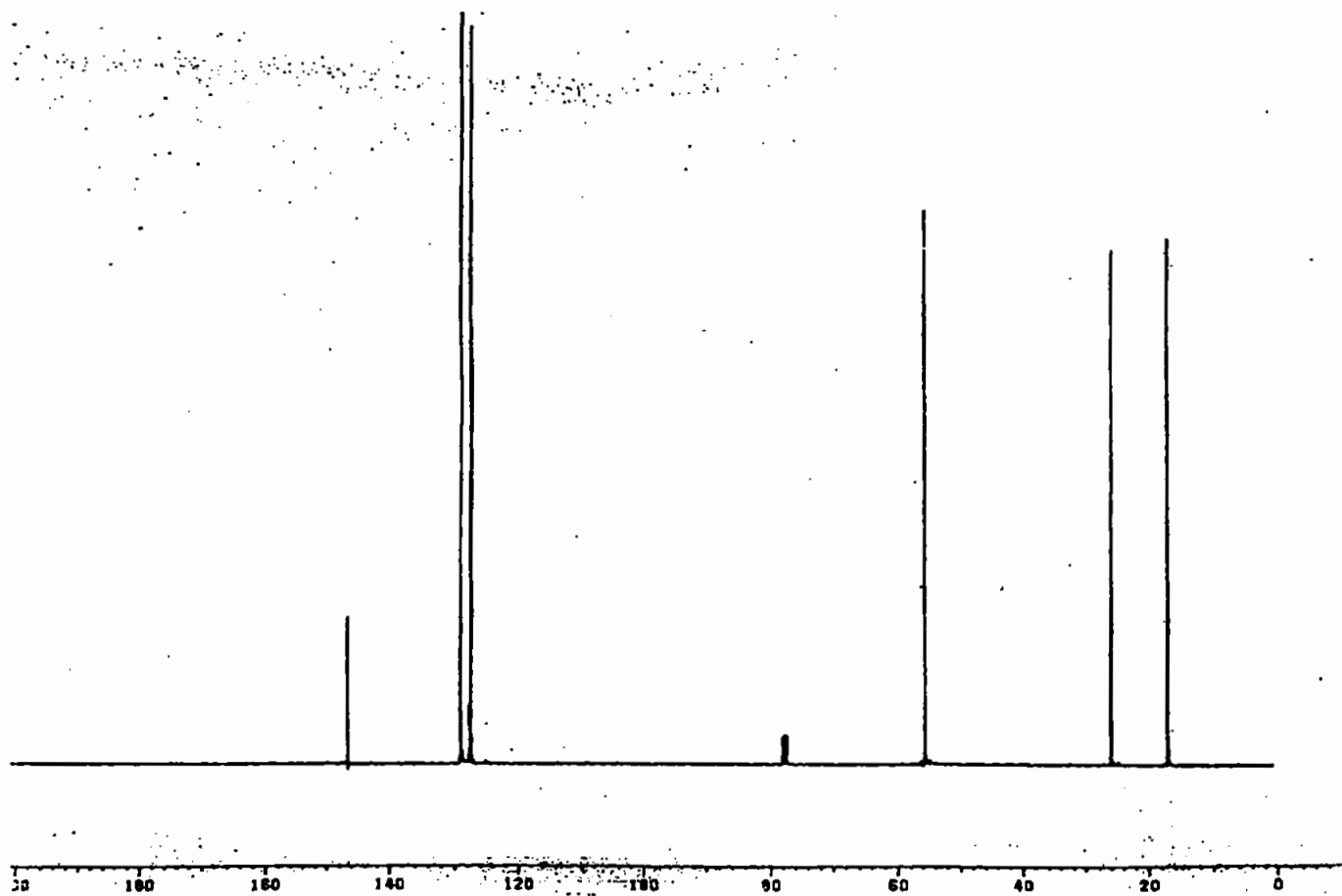
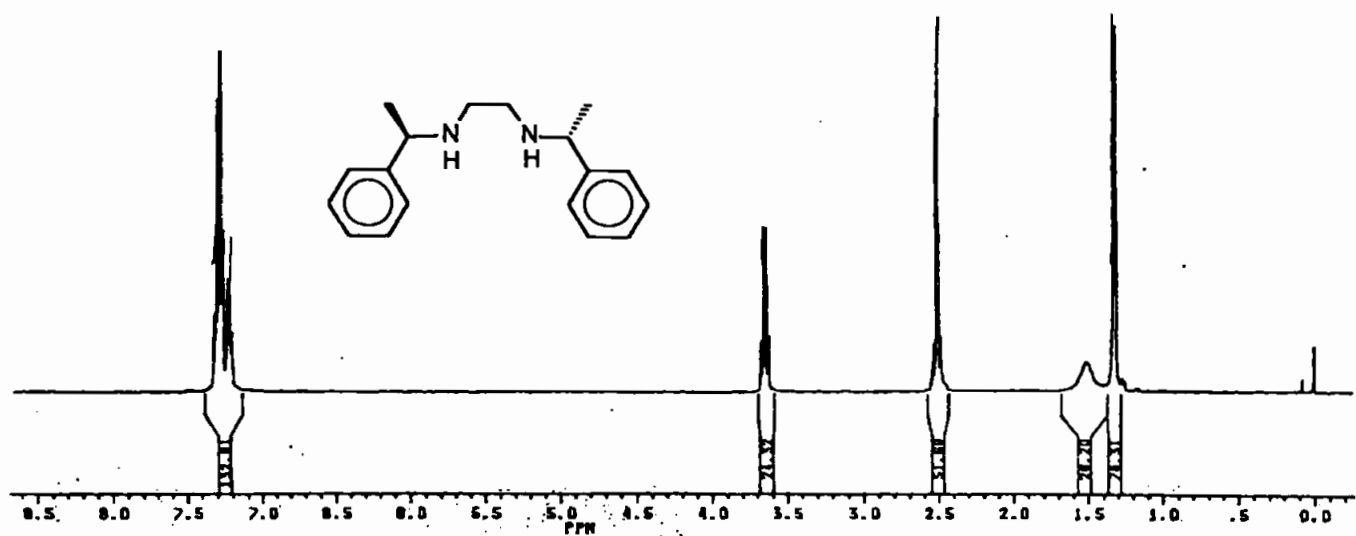




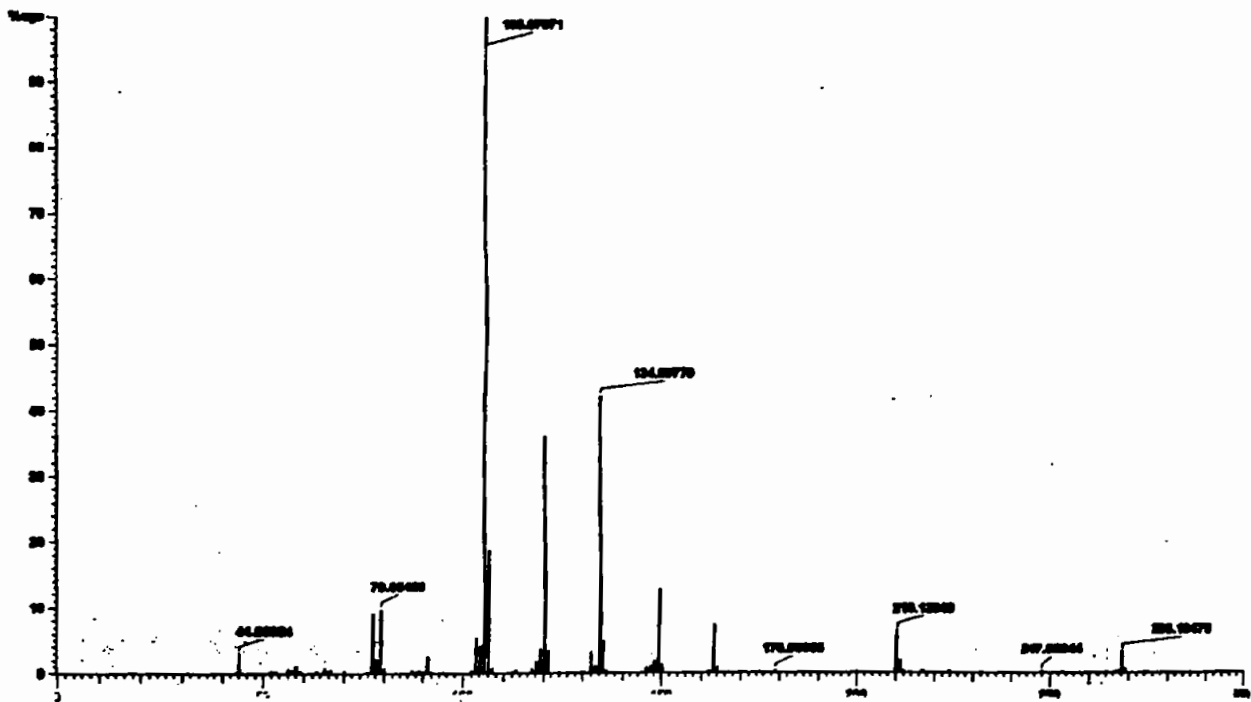
5-Metil-4-[(Z)-3-(N-morfolino)-1-propenil]-2-pentanona (171.I)



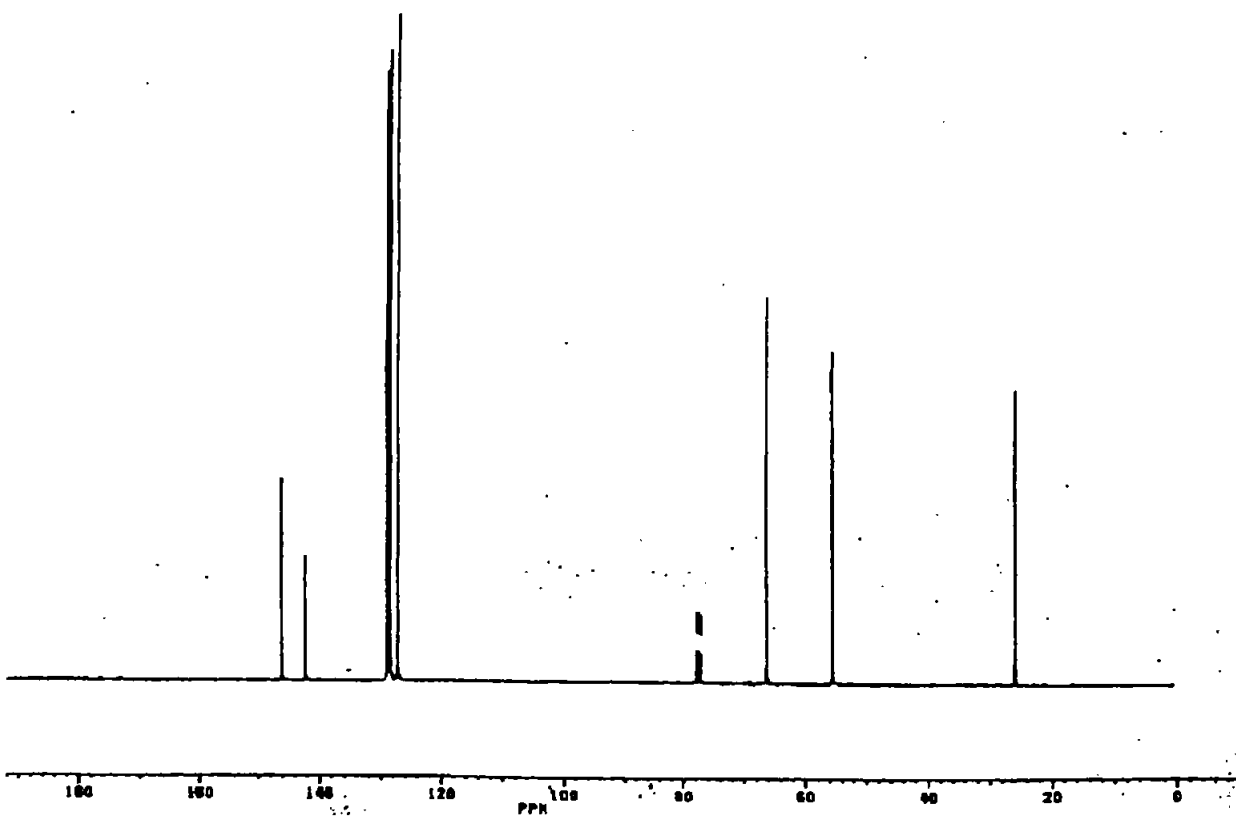
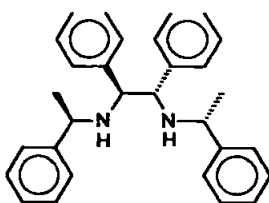
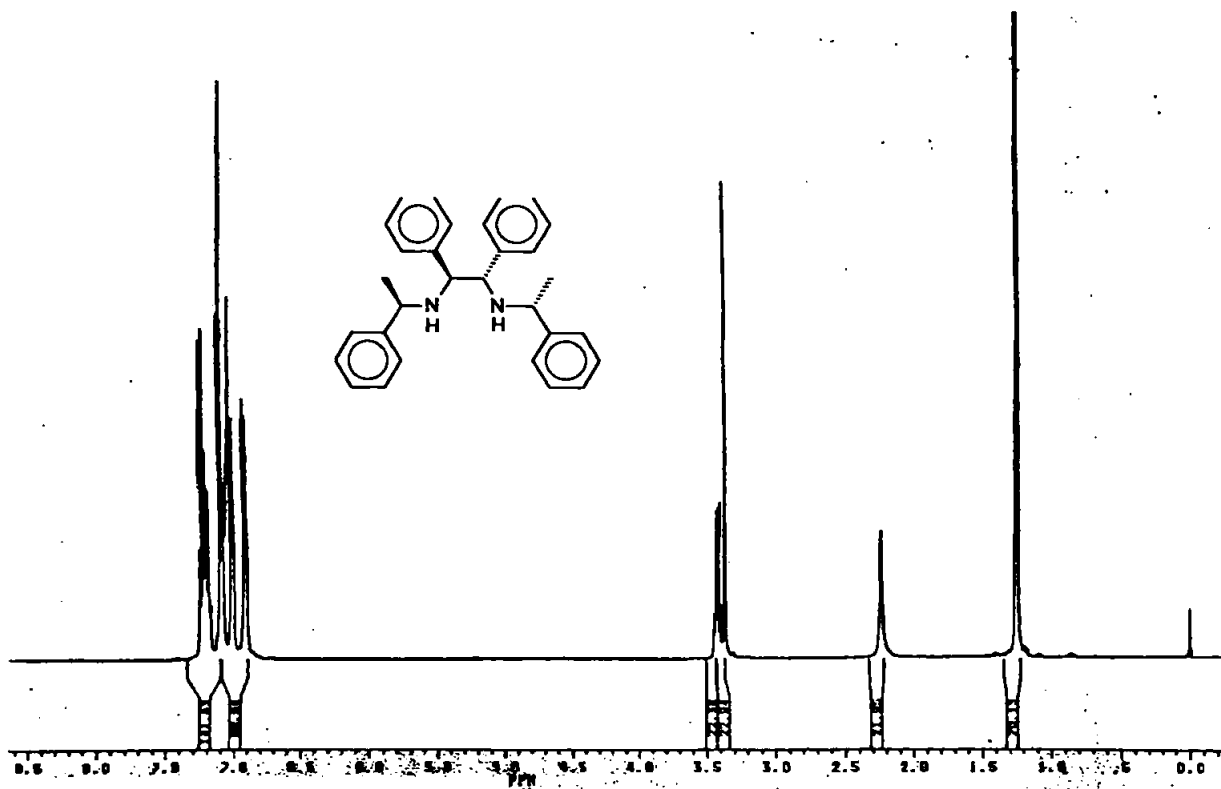
**N-N'-bis-[(R)-1-Feniletil]-1,2-Etileno-diamina (183)**

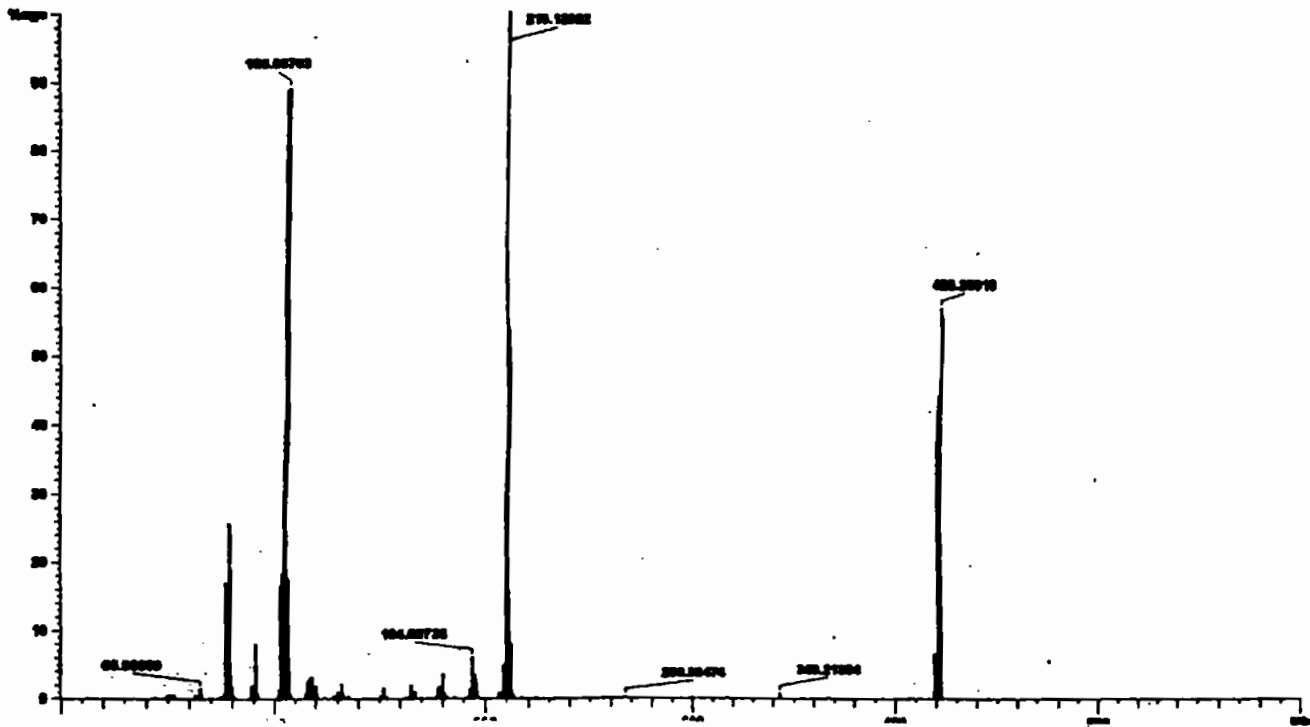




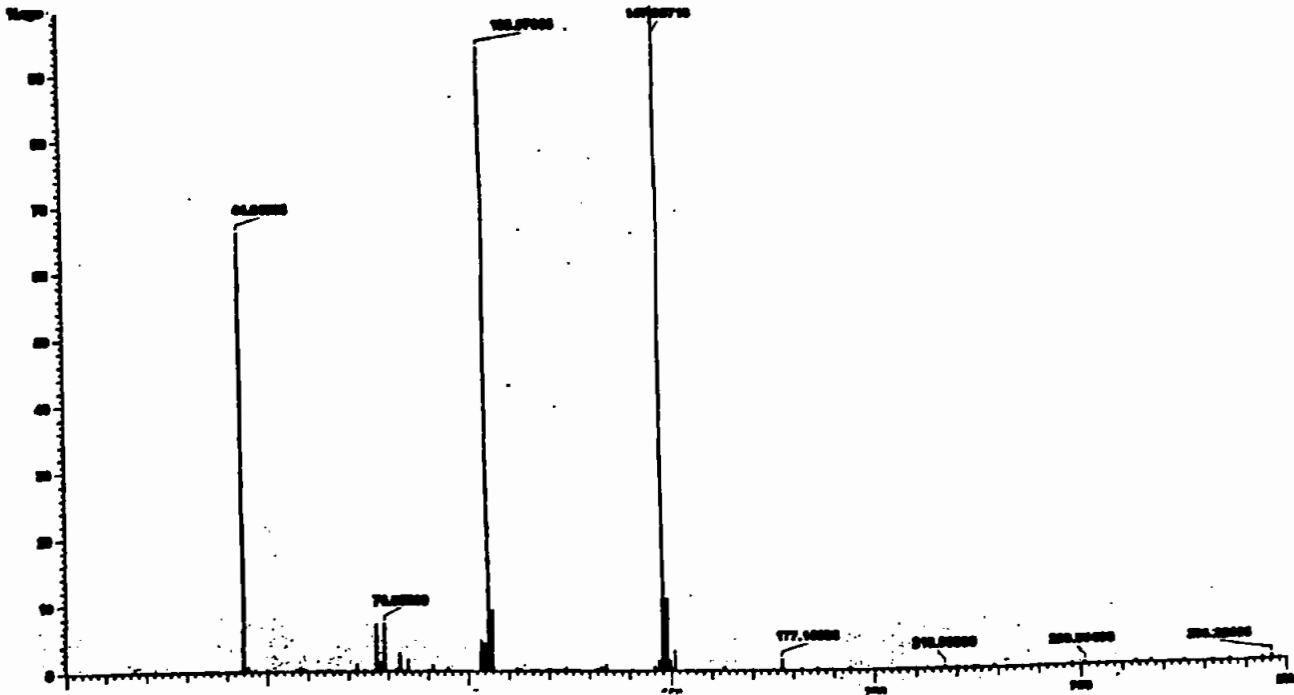
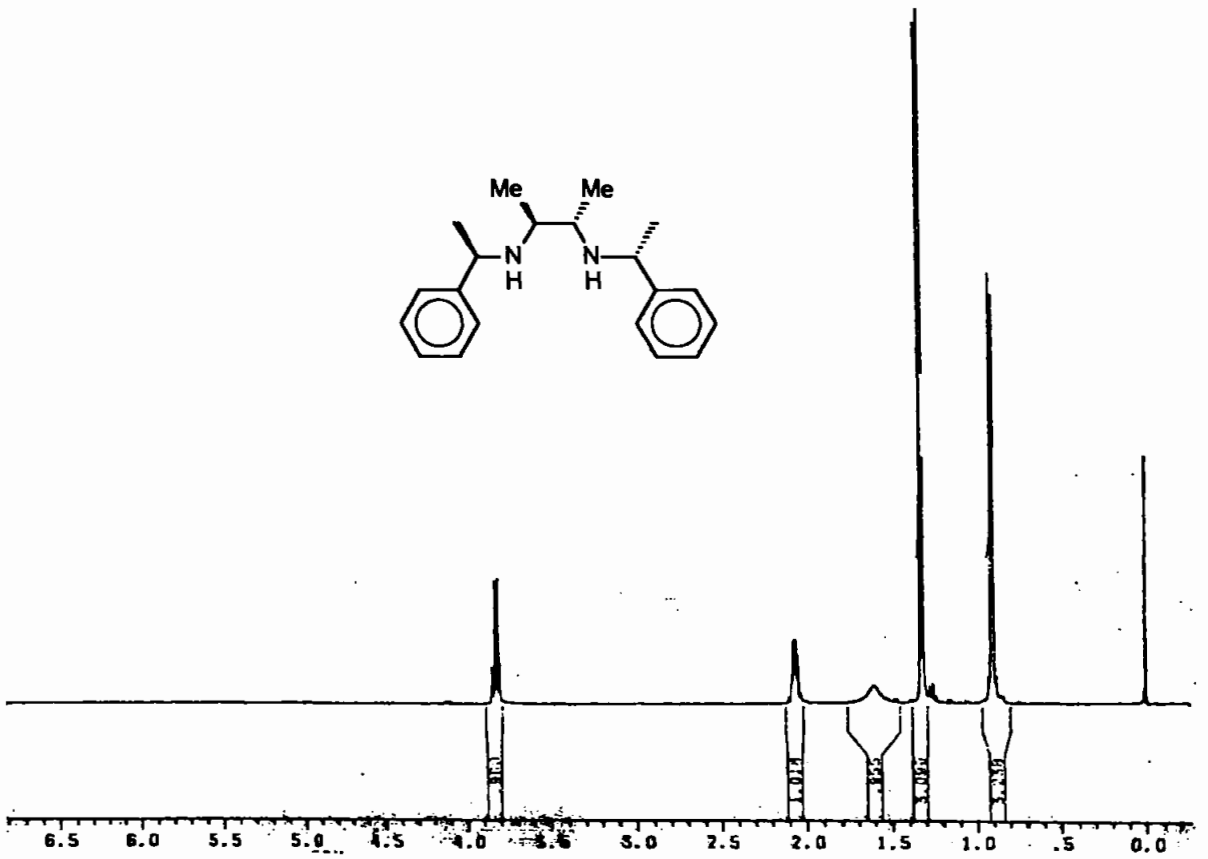
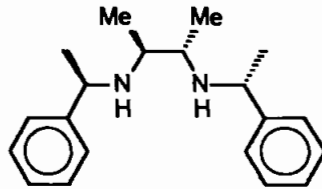


**N-N<sup>o</sup> - bis-[(R)-1-Feniletil]-1S,2S-Difeniletilenodiamina (181.a).**

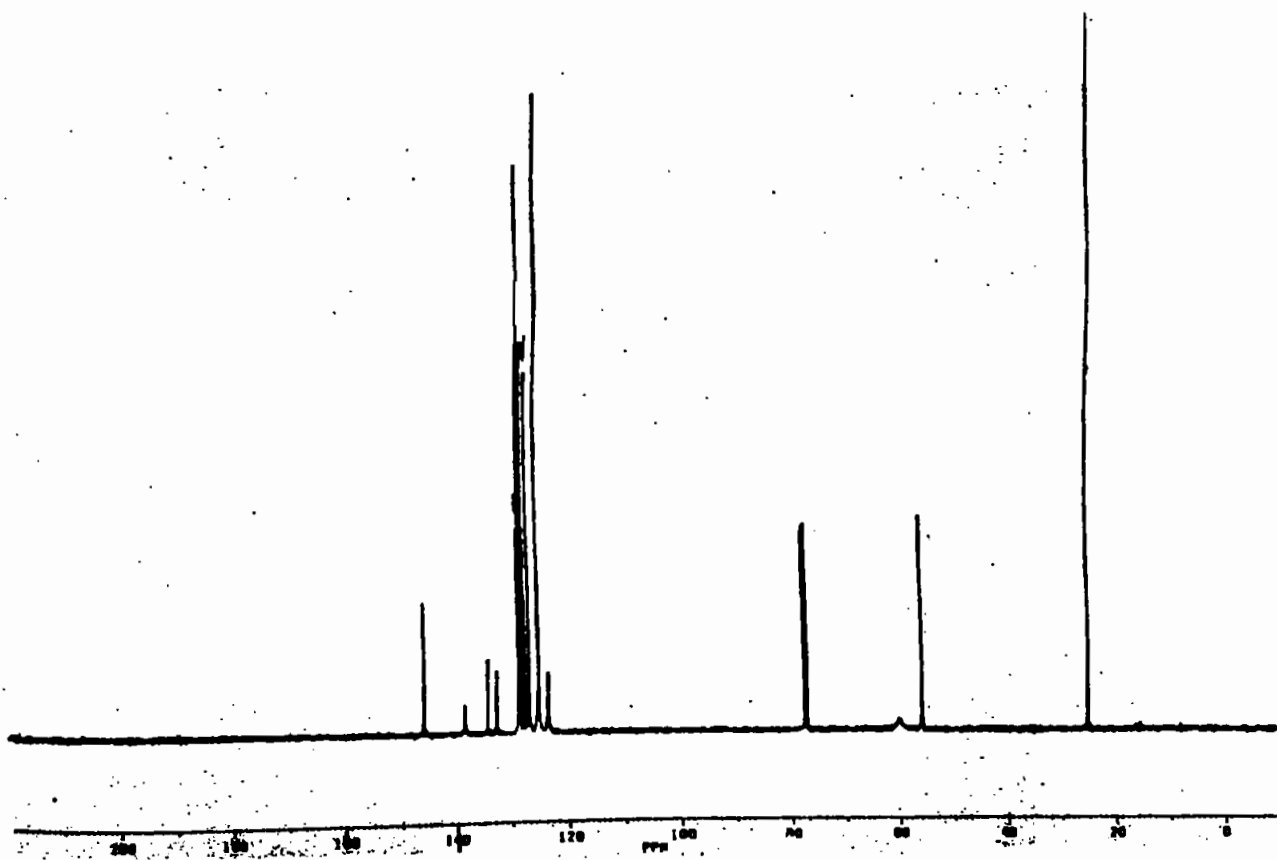
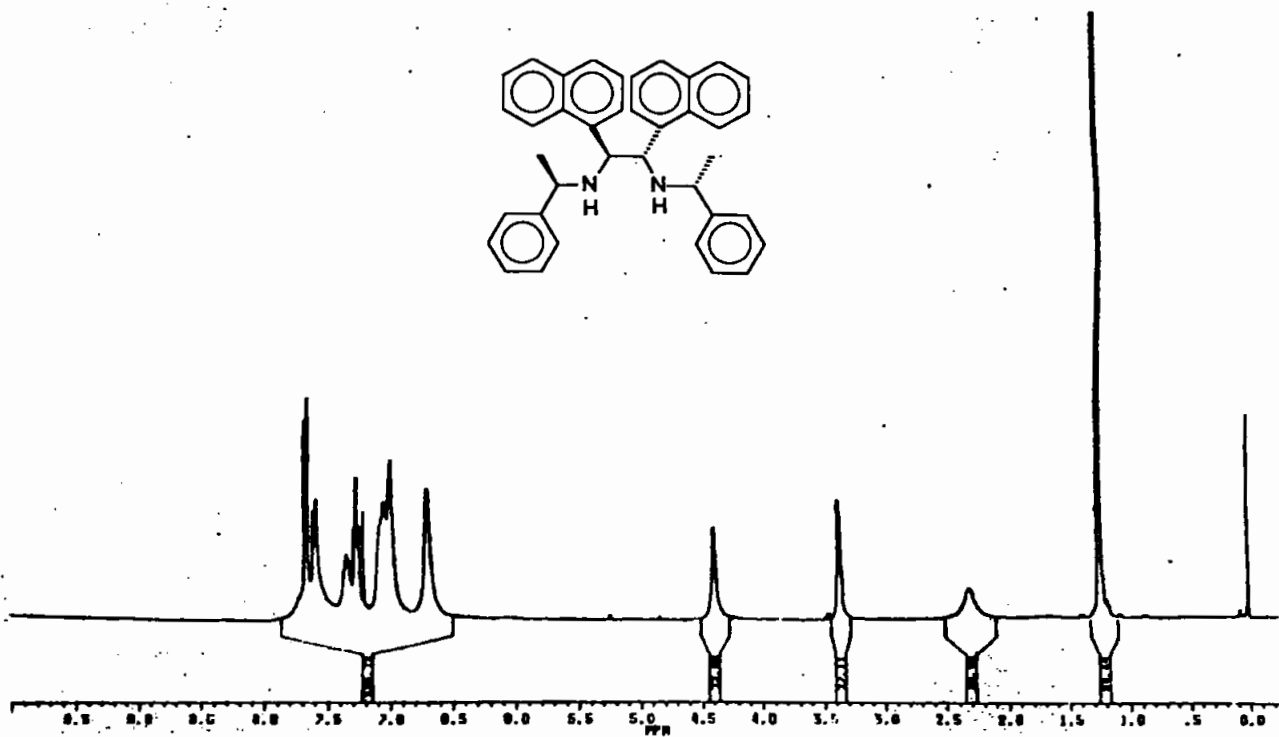
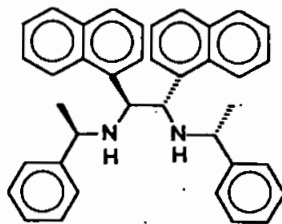


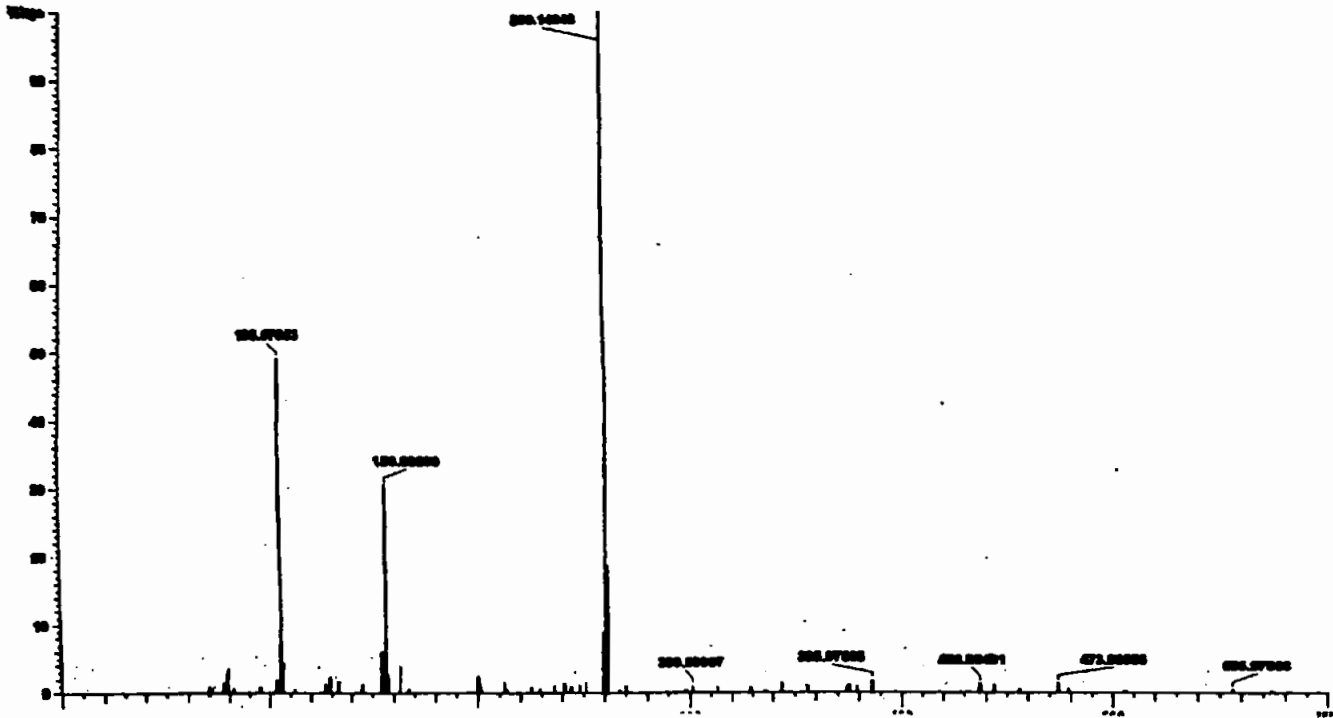


*N-N'*-bis-[(*R*)-1-Feniletil]-1*S*,2*S*-Butanodiamina (181.b).

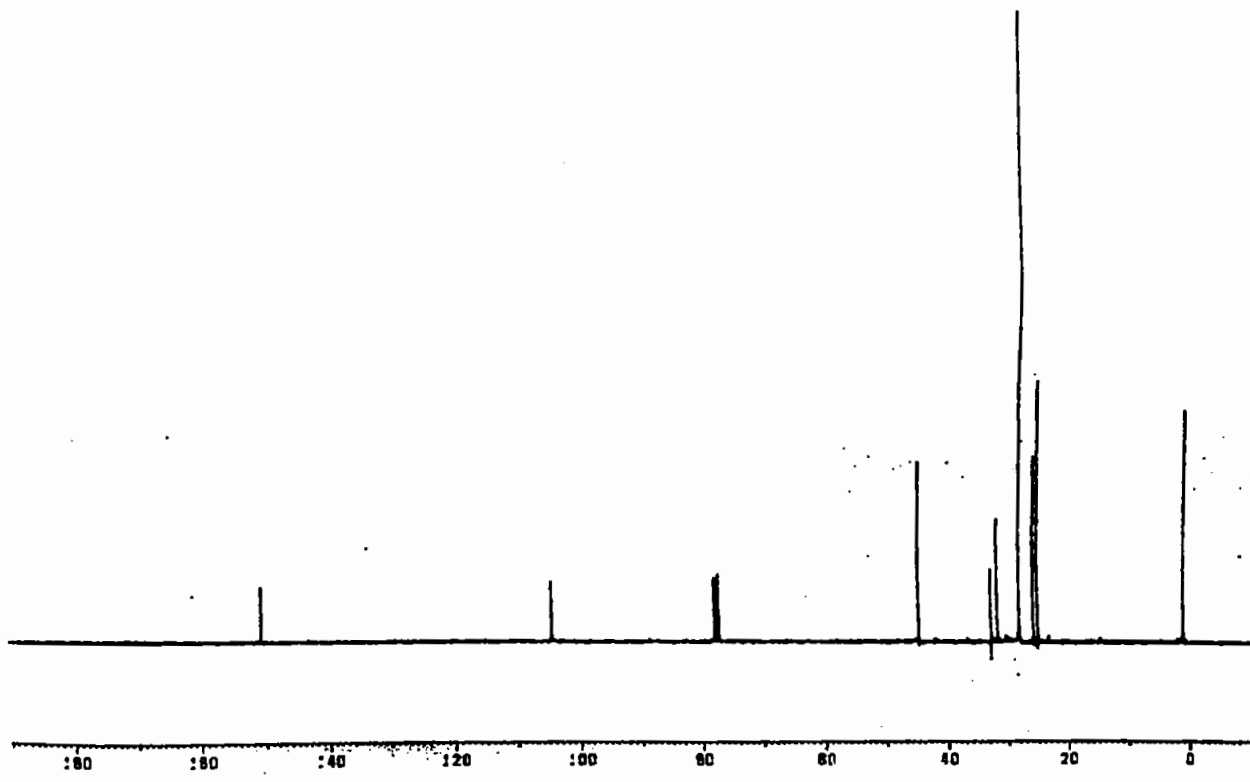
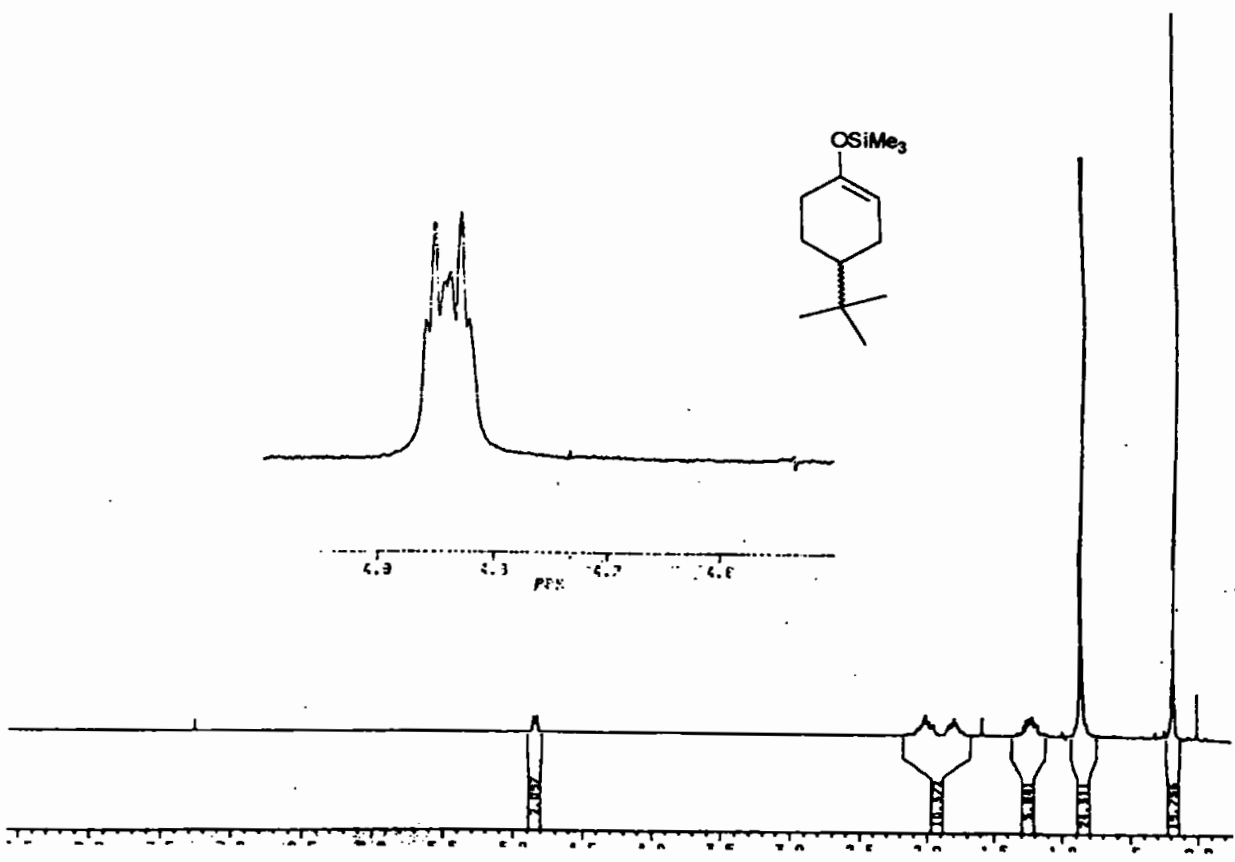
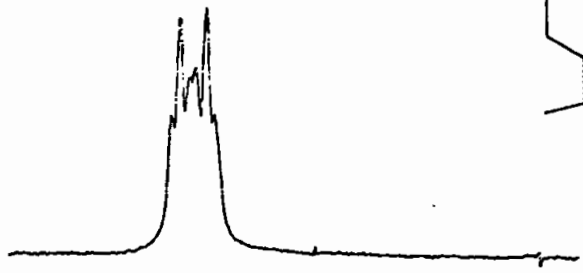
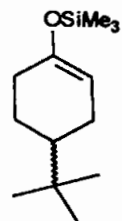


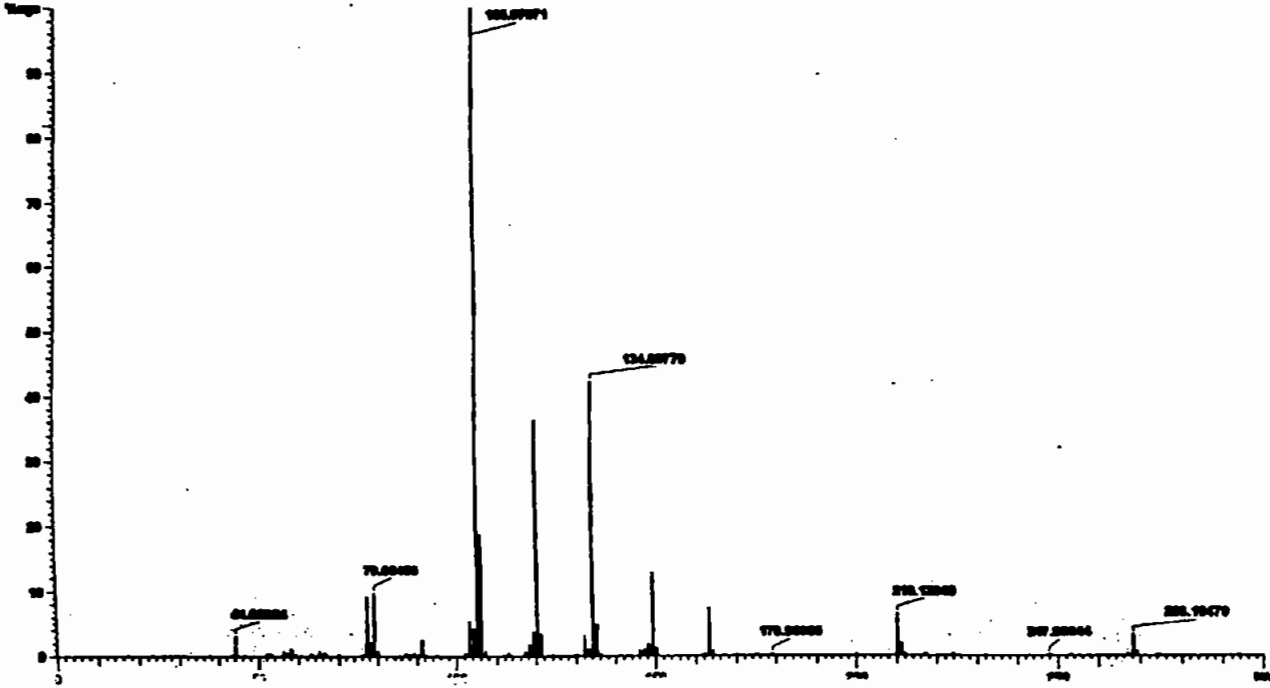
**N-N' - bis-[(R)-1-Feniletil]-1S,2S-Di-(1-Naftil) etilenodiamina (181.c).**





4-tert-Butyl-1-Trimetilsililoxiciclohex-1-eno (191)







## **8. Referências Bibliográficas**

## 8 - Referências Bibliográficas

1. Nicolaou, K.C. *Angew.Chem.* 1991, **30**, 1387. (b) Lee, M.D.; Ellestad, G.A.; Borders, D.B. *Acc. Chem.* 1991, **103**, 1453. (c) Skrydstrup, T.; Audrian, H.; Ulibarri, G.; Grierson, D.S. in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotic*, G.Luckacs Ed. Springer-Verlag, 1993, vol.2, pp.213-292.
2. Grissom, J.W.; Gunawardena, G.U.; Klingberg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* 1996, **52**, 6453-6518.
3. Nicolaou, K.C, *Chem. in Britain* 1994, **30**, 33.
4. (a) Lee, M.D.; Dunne, T.S.; Siegel, M.M.; Chang, C.C.; Morton, G.O.; Borders, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 3464. (b) Lee, M.D.; et al. *J.Antibiotics* 1989, **42**, 1070
5. Golik, J.; Dubay, G.; Groenewold, G.; Kawaguchi, H.; Konishi, M.; Krishnan, B.; Onkuna, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J.Am.Chem.Soc.* 1987, **109**, 3462
6. Konishi, M.; et al. *J.Am.Chem.Soc.* 1989, **42**, 1449.
7. Yoshida, K.; Minami, Y.; Azuma, R.; Saeki, M., Otani, T. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2637.
8. Isolation Lam, K.S.; Hesler, G. A.; Gustavson, D. R.; Crosswell, A.R.; Veitch, J.M., Forenza, S.; Tomita, K. *J.antibiotics* 1991, **44**, 472.
9. Structure Leet, J. E.; Schroeder, D.R.; Hofstead, S.J.; Golik, J.; Colson, K.L.; Huang, S.; Klohr, S.E.; Doyle, T.W.; Matson, J.A. *J.Am.Chem. Soc.* 1992, **114**, 7946.
10. (a) Ishida, N.; Miyazaki, K.; Kumagai, K. M.; Rikimura, M. *J.Antibiotics* 1965, **18**, 68. (b) For rewieen, see. Goldberg, I. H. *Acc. Chem. Res.* 1991, **24**, 191.
11. Sharma, S.; Ochlschlager, A.C. *J.Org. Chem.* 1989, **54**, 5064.
12. Stracker, E.C.; Zweifel, G. *Tetrahedron Lett.* 1991, **28**, 3329-3332.
13. Stracker, E.C.; Zweifel, G. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 6815.
14. Marshall, J.A.; Robinson, E.D.; Zapata, A. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 5854.
15. Shibuya, M.; Sakai, Y.; Naol, Y. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 897-898.
16. (a) Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. *Org. React.* 1992, **41**, 135. (b) Posner, G.H. *Org.React.* 1975, **22**, 253. (c) Posner, G.H. *Org. React* 1972, **19**, 1. (d) Collman, J.P; Hegedus, L.S." *Principles and Applications of Organotransition Metal*", University Science Books, Mill Valley, Ca (1980).
17. Gilman, H.; Jones, R.G.; Woods, L.A. *J.Org.Chem.* 1952, **17**, 1630.

18. Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A. *Tetrahedron* 1984, **40**, 5005
19. Lipshutz, B.H.; Kozlowski, J.A.; Parker, D.A.; Nguyen, S.L.; McCarthy, K.E.;  
*J. Organomet. Chem.* 1985, **285**, 437.
20. Corey, E.J.; Beames, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 7210.
21. Posner, G.H.; Whitten, C.E.; Sterling, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 7788.
22. Corey, E.J.; Floyd, D.M.; Lipshutz, B.H. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 3418.
23. House, H.O.; Umen, M.J. *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 3893.
24. Lipshutz, B.H.; *Synthesis* 1987, 325.
25. Lipshutz, B.H. *Synlett* 1990, 119.
26. Hooz, J.; Layton, R.B. *Can. J. Chem.* 1970, **48**, 1626.
27. Lipshutz, B.H.; Kozlowski, J.; Wilhelm, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 2305.
28. Wilkins, J.M. *J. Org. Chem.* 1978, **56**, 2443-2454.
29. Anson, F.C.; Collins, T.J.; Richmond, T.G.; Santarsiero, B.D.; Toth, J.E.;  
Trecu, B.G.R.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 2974-2979.
30. Pearson, R.G.; Gregory, C.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 631-636.
31. Ghribi, A.; Alexakis, A.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* 1976, **98**, 4098-  
4104.
32. Eis, M.J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 1153.
33. Kojima, Y.; Kato, N. *Tetrahedron Lett.* 1980, **21**, 4365.
34. Berlan, J.; Battioni, J.P.; Koosha, K. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3351.
35. Berlan, J.; Battioni, J.P.; Koosha, K. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3355.
36. Lipshutz, B.H.; Sengupta, S. *Org. React.* 1992, **41**, 135.
37. Pyne, S.G. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 1691.
38. Wipf, P. *Synthesis*, 1993, 537.
39. Rossiter, B.E.; Swingle, N.M. *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 771.
40. Posner, G.H. *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 72.
41. Tonioka, K.; Koga, K. *in Asymmetric Synthesis*, vol. II, Academic Press, New  
York, 1983, capitulo 7.
42. Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.*, 1981, 913.
43. Corey, E.J.; Verkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 6190.
44. Rossiter, B.E.; Miao, G. *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 8224-8427.
45. Tanaka, K.; Matsui, J.; Suzuki, H.; watanabe, A. *J. Chem. Soc. Perkin  
Trans. I*, 1992, 1193.

46. Simmons, H.E.; Cairns, T.L.; Vladuchick, <sup>a</sup>; Noiness, C.M. *Org. React.* 1972, **20**, 1-131.
47. Fürstner, A. *Synthesis*, 1989, 571-590.
48. Rieke, R.D.; Klein, W.R. *A Practical Approach-Organocopper Reagents* (Ed.: Taylor, R.J.K.), Oxford University Press 1993, pp. 73-84.
49. Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem.* 1983, **95**, 12-26; *Angew. Chem., Int. Engl.* 1983, **22**, 31-45.
50. Knochel, P.; Perea, J.J.A.; Jones, P. *Tetrahedron* 1998, **54**, 8275-8319.
51. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* 1982, **15**, 340-348.
52. (a) Knochel, P.; Rozema, M.J.; Tucker, C.E.; Retherford, C.; Furlong, M.; AchyuthaRao, S. *Pure and Appl. Chem.* 1992, **64**, 361-369. (b) Yeh, M.C.P.; Chen, H.G.; Knochel, P. *Org. Synth.* 1991, **70**, 195-203.
53. (a) Berk, S..C.; Yeh, M.C.P.; Jeong, N.; Knochel, P. *Organometallics* 1990, **9**, 3053-3064. (b) Majid, T.N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 4413-4416. (c) Knochel, P. Rozema, M.J.; Tucker, C.E. in *A Practical Approach-Organocopper Reagents* (Ed.: Taylor, R.J.K.), Oxford University Press 1993, pp. 85-104. (d) Stadtmüller, H.; Greve, B.; Lennick, K.; Chau, A.; Knochel, P. *Synthesis* 1995, 69-72.
54. Hanson, M.V.; Rieke, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 10775-10776.
55. (a) Dunn, M.J.; Jackson, R.F.W.; Pietruzka, J.; Wishart, N.; Ellis, D.; Wythes, M.J. *Synlett*, 1993, 499-500. (b) Jackson, R.F.W.; Wishart, N.; Wythes, M.J. *Synlett* 1993, 219-220. (c) Dunn, M.J.; Jackson, R.F.W.; Pietruszka, J.; Turner, D. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 2210-2215.
56. Micouin, L.; Knochel, P. *Synlett* 1997, 327-328.
57. (a) Devasagayaraj, A.; Schwink, L.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 3311-3317. (b) Longeau, A.; Langer, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1996, **61**, 8229-8243.
58. Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 8229-8243.
59. Vettel S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 7471-7481.

60. (a) Kjonaas, R.A.; Vawter, E.J. *J. Org. Chem.* 1996, **51**, 3993-3996. (b) Stemmler, T.; Penner-Hahn, J.E.; Knochel, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 348-350.
61. Knochel, P.; Singer, R. *Chem. Rev.* 1993, **93**, 2117-2188.
62. Chen, H.G.; Gage, J.L.; Barret, S.D.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 1829-1832.
63. (a) Yeh, M.C.P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 4799-4802. (b) Sørensen, H.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* 1991, **31**, 7597-7598.
64. (a) Bourgain-Commercon, M.; Foulon, J.P.; Normant, J.F. *J. Organomet. Chem.* 1982, **228**, 321-326. (b) Nakamura, E.; Matsuzuawa, S.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 4025-4028; *ibid* 1986, **27**, 4029-4032. (c) Bergdahl, M.; Eriksson, M.; Nilsson, M.; Olsson, T. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 7238-7244.
65. (a) Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 5431-5438. (b) Denmark, S.E.; Marcin, L.R. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3850-3856.
66. Rao, S.A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 5735-5741.
67. Normant, J.F.; Alexakis, A. *Synthesis* 1981, 841-870.
68. Knochel, P.; Chou, T-S.; Chen, H.G.; Yeh, M.C.P.; Rozema, M.J. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 5202.
69. Cox, P.J.; Simpkins, N.S. *Tetrahedron: Assymetry*, 1991, **2**, 1.
70. (a) Isawa, H.; Shirai, R.; Kowasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 7221. (b) Leonard, J.; Hewitt, J.D.; Quali, D.; Rahman, S.K.; Simpson, S.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, **1**, 699.
71. (a) Simpkins, N.S.; Cain, C.M.; Cousins, R.P.; Coumbarides, G. *Tetrahedron* 1990, **46**, 523. (b) Simpkins, N.S.; Cousins, R.P. *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7241.
72. Honda, T.; Kimura, N.; Tsubuki, M. *Tetrahedron Asymmetry* 1993, **4**, 21.
73. Majewski, M.; Gleave, D.M. *J. Org. Chem.* , 1992, **57**, 3599.
74. Cox, P.J.; Simpkins, N.S. *Synlett*, 1993, 321.
75. (a) Majewski, M.; Zheng, G.Z. *Can. J. Chem.*, 1992, **70**, 2618. (b) Majewski, M.; Zheng, G.Z. *Synlett*, 1992, 173.
76. Aoki, K.; Neguchi, H.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 5105.
77. Coggins, P.; Simpkins, N.S. *Synlett*, 1992, 313.

78. Hall, P.I.; Gilchrist, J.H.; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9571.
79. Brandsma, L.; *"Preparative Acetylenic Chemistry"*. (Ed) Elsevier Science Publishes B.V. 1988.
80. Bongini, A.; Cardilho, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Synthesis* 1979, 618.
81. Amatore, C.; Blart, E.; Genêt, J.P.; Jutand, A.; Audoire, S.L.; Savignac, M.J. *Org. Chem.*, 1995, **60**, 6829-6839.
82. (a) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis; Best Synthetic Methods*; Academic Press: London, 1994. (b) Petragnani, N.; Comasseto, J.V. *Synthesis* 1991, 897; (c) Comasseto, J.V. *Phosphorus and Sulfur* 1992, **67**, 183. (d) Comasseto, J.V. *Heteroat. Chem.* 1993, **9**, 61.
83. (a) Tucci, F.C.; Chieffi, A.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 5721. (b) Marino, J.P.; Tucci, F.C.; Comasseto, J.V. *Synlett* 1993, 761.
84. Tucci, F.C.; Chieffi, A.; Comasseto, J.V. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 4975-4989.
85. Trost, G.M., Ed., *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991.
86. Barros, S.M.; Comasseto, J.V.; Dabdoub, M.J.; Dabdoub, V.B. *Organometallics* 1989, **8**, 1661.
87. Amatore, C.; Blart, E.; Genêt, J.P.; Jutand, A.; Audoire, S.L.; Savignac, M.J. *Org. Chem.*, 1995, **60**, 6829-6839.
88. Chieffi, A.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4063.
89. Alexakis, A.; Cahiez, G.; Normant, J.F. *Synthesis* 1979, 826.
90. Magriotis, P.A.; Scott, E.M.; Kim, K.D. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 6085-6088.
91. Horn, D.E.V.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 2254.
92. Araújo, M.A.; Comasseto, J.V. *Synlett* 1995, 1145.
93. (a) Dabdoub, M.J., Dabdoub, V.B.; Petragnani, N.; Comasseto, J.V. *J. Organomet. Chem.* 1986, **308**, 211. (b) Dabdoub, M.J.; Dabdoub, V.B.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 7353.
94. Araújo, M.A.; Barrientos-Astigarraga, R.E.; Ellensohn, R.M.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 5115-5118.
95. Cox, P.J.; Simpinks, N.S. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 1.
96. Bunn, B.J.; Cox, P.J.; Simpinks, N.J. *Tetrahedron* 1993, **49**, 207.
97. Armer, R.E.; Begley, M.J.; Cox, P.J.; Persad, A.; Simpinks, N.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1993, **1**, 3099.

98. Blake, A.L.; Westaway, S.M.; Simpkins, N.S. *Synlett* 1997, 919.
99. Price, D.A.; Simpkins, N.S.; MacLeod, A.M.; Watt, A.P. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 1961.
100. Bambridge, K.; Begley, M.J.; Simpkins, N.S. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 3391.
101. Overburger, C.G.; Marullo, N.P.; Hiskey, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 1374.
102. Yamamoto, Y.; Ito, W. *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5415.
103. Volkmann, R.A. *Comprehensive Organic Chemistry*, 1.12, 355.
104. Alvaro, G.; Savaia, D.; Valentineti, M.R. *Tetrahedron*, 1996, **52**, 12571-12586.
105. Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* , 1986, **108**, 543.
106. (a) Swingle, N.M.; Reddy, K.V.; Rossiter, B.E. *Tetrahedron*, 1994, **50**, 4455. (b) Rossiter, B.E.; Eguchi, M.; Miao, G.; Swingle, N.M.; Hernandez, A.E.; Vickers, D.; Fluckiger, E.; Patterson, R.G.; Reddy, K.V. *Tetrahedron*, 1993, **49**, 965.
107. Kanai, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 7193. Para adicionais informações sobre ligantes quirais contendo fósforo, ver: Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: symmetry* 1993, **4**, 2427.
108. (a) Newcombe, N.J.; Simpkins, N.S. *J. Chem.Soc.,Chem Commun.* 1995, 831. (b) Hodgson, D.M.; Gibbs, A.R. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 407.
109. Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perrin, D.R. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, 1966.