



Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica  
*Laboratório de Síntese de Produtos  
Naturais e Fármacos - LSPNF*



***“Estudos Visando a Síntese da Vidalenolona  
a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman”***

**Dissertação de Mestrado**

**Valéria Ganzella**

**Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho  
Orientador**

Campinas, 2006.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO  
DE  
QUÍMICA DA UNICAMP**

Ganzella, Valéria.

G159e Estudos visando a síntese da vidalenolona a partir de  
um aduto de Morita-Baylis-Hillman / Valéria Ganzella. --

Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,  
Instituto de Química.

1. Vidalenolona. 2. Morita-Baylis-Hillman.

3. Epoxidação assimétrica de Sharpless. I. Coelho,  
Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Studies Forwards the Vidalenolone synthesis from Morita-  
Baylis-Hillman adducts.

**Palavras-chaves em inglês:** Vidalenolone, Morita-Baylsi-Hillman, Sharpless  
assimetric  
epoxidation

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na Área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Liliane  
Marzorati

(IQ-USP), suplente: José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP).

**Data de defesa:** 20/12/2006

### *Vilarejo*

*“Há um vilarejo ali  
Na varanda, quem descansa.  
Vê o horizonte deitar no chão  
Pra acalmar o coração*

*Lá o mundo tem razão*

*Terra de heróis, lares de mãe.  
Paraíso se mudou para lá  
Por cima das casas, cal.*

*Frutas em qualquer quintal  
Peitos fartos, filhos fortes.  
Sonho semeando o mundo real  
Toda gente cabe lá  
Palestina, Shangri-Lá*

*Vem andar e voa*

*Vem andar e voa*

*Em andar e voa  
Lá o tempo espera  
Lá é primavera  
Portas e janelas ficam sempre abertas  
Pra sorte entrar*

*Em todas as mesas, pão.*

*Flores enfeitando  
Os caminhos, os vestidos, os destinos.  
E essa canção  
Tem um verdadeiro amor  
Para quando você “for”  
(Marisa Monte)*

**Desejo a todos que contribuíram para a realização deste trabalho  
que possam viver em um “Vilarejo”.  
Saibam que durante todo o tempo (quase 10 anos...) vocês foram o meu  
Vilarejo.  
Valéria**

*“ O meu muito obrigado  
Por tanta alegria  
Por tanta ternura  
Que refazem os meus dias  
Agradeço a Essa bondade  
Por me dar estas estrelas  
Que o meu céu iluminam  
Como é grande esta “riqueza”  
(Orlando Ganzella)*

*Dedico este trabalho a vocês pai, mãe e Eduardo,  
minhas estrelas, meus guias, minha vida.  
Sem vocês nada disso importaria.  
Um simples obrigado é muito pouco  
para expressar minha imensa gratidão.  
Que Deus continue abençoando vocês e permita  
que possamos caminhar por muito tempo juntos!  
Amo vocês!*

*...Aos meus avós Olga, Lina e José  
Por não poderem presenciar este momento  
Mas que de algum lugar zelam por mim...*

*Tia Ilda, meu anjo da guarda, quanta saudades!!  
Sei que está muito feliz com mais essa minha conquista.  
Obrigada pelo seu carinho, pela sua torcida e proteção.  
Você estará sempre no meu coração!*

*A todos meus Familiares e meus fiéis amigos: Ana Paula, Bel,  
Carol, Rui, Chuxú e Sil e Michele por sempre estarmos em sintonia  
apesar da “distância”.*

## AGRADECIMENTOS

Aos Meus pais, Orlando e Nadir, por sempre me apoiarem independente das minhas escolhas. Obrigada por estarem sempre prontos a me ajudar, a ouvir meus desabafos, minhas dúvidas, meus medos. E por sempre estenderam os braços, me acolhendo, aconselhando, incentivando. É um privilégio tê-los com meus pais.

*Mãe, obrigada pelas TAPPEWARE durante todos estes anos!!*

Ao meu irmão Eduardo (Guird's) "meu herói", meu amigo, meu companheiro. Obrigado por tornar meus dias mais felizes. *Ah, não podia esquecer: Guird's você é "tan tan"?*

As minhas amigas do coração e de república Camila (Cacá) e Erica (Ericão) muito obrigada por tudo: pelo convite para morar junto com vocês, pela acolhida, paciência, tolerância e acima de tudo, pela amizade e carinho. Foram seis anos de crescimento, amadurecimento e de muita alegria. *Vou sentir saudades: das nossas conversas noturnas, dos nuggets, das pamonhas da tia Tide, da nossa vizinha escandalosa, do Jhonny, enfim, de tudo que vivemos!*

As minhas amigas pra sempre: Viviane e Jut por tudo e por aturarem, nestes últimos tempos as duas malas: *eu e aquela preta básica de rodinhas!!* Tânia (Tanião: *jamaís me esquecerei: MS, física lab, QO 3...fala sério!*), Camila (Loirão = "só roubada", *trote 99, curso do SEBRAE, francês I ao IV, e outros que é melhor nem comentar!!!*), Mary (desde QA1...) e Thais (bem-vinda a turma!) Vocês são demais! Mesmo que nossos caminhos sejam diferentes, de tempos em tempos eles se cruzarão! E é claro, meu grande amigo Presunto (*jamaís irei esquecer a força que me deu em QI 2!*), ao Marcão (*por suas frases e comentários que só você sabe fazer*), e ao meu querido cunhadinho Leandro Martinez (*espero o convite para a Cerimônia de entrega do Prêmio Nobel hein!!*)

A queridíssima Patrícia (Patíssima), amizade à primeira vista, obrigada por ser meu braço direito, esquerdo. Valeu pelas estadias no seu chalé. Amiga de todas as horas, companheira de quarto nos Congressos. Obrigada por estar sempre ao meu lado!

A minha amiga Elizandra, minha "orientadora" de bancada, *jamaís me esquecerei das suas frases matinais no lab (referindo-se ao meu projeto) "... e aí Valéria o que vamos fazer hoje...?"*. Você foi o meu porto seguro no início do trabalho.

Eu pensava: *nossa como ela consegue separar todos estes produtos em coluna...?*  
Um exemplo de competência! Obrigada pelo carinho e confiança!

Aos amigos Andréa (Jope), Bruno (aventuras na Raposo Tavares, Cotia...) e César pelos momentos divertidíssimos “na salinha” e fora dela. Foi muito bom conviver vocês!

Aos amigos Giovanni Rosso (ou seria Grosso? Brincadeirinha “Demônio”! Gosto muito de você!) e Gabriel (Gay, TF, etc.). Ao “Demo”, *sucesso cara, você merece!* Ao “Gay” *muito juízo...*

Ao meu orientador professor Fernando Coelho, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela acolhida, paciência e por todo o ensinamento químico e cultural durante esses anos. *Nossos cafés pelas manhãs foram momentos de descontração e de sabedoria. Posso dizer que eu entrei engatinhando no grupo. Hoje eu já dou os primeiros passos.*

Aos amigos do LSPNF.

Primeiramente a Velha Guarda: Demétrius (“*carrapato não tem pai*”, *nunca vou esquecer, era o dia inteiro!!!*), Ricardo, Giordano, Carlos, Bruno Curti (Bruninho) e Geanne.

Os novos: Giovanni (*nem tão novo assim!!*), Marcelo-André-Fabiano Luis (sei lá; quantos nomes você tem mesmo?) e a Galera IC: Jorge (*cadê a Mirna??*), Tiago, Michele, Paula, Mariana.

Em especial agradeço imensamente a Marília, por toda a sua dedicação, profissionalismo, disponibilidade e competência na continuidade do meu trabalho. Valeu mesmo! Desejo-lhe muita sorte sempre!

Aos amigos dos grupos vizinhos: Ilton (*te adoro demais baiano!*), Nilton (*valeu pela ajuda nos espectros!*), Antônio, Júlio, Kézia (saudades), Marcelo, Maíra, Leila, Andréia e Angelo, Márcio, Ariel, Paulo (*em algum lugar do Pantanal...*) Ricardo, Marla, Angélica e Diogo, Luis e Laura, Gustavo, Léo, Cilene, Roberta, Manoel, Simone, Osana Fernanda e Carol (LCD). Foi fantástico conhecer e trabalhar com todos vocês!

A amiga Andréia sempre muito prestativa, por toda sua gentileza, carinho; pelas hospedagens, pela lotação Campinas-ABC (*a viagem com certeza passou a ser mais curta e muito mais divertida!* Adorava nossos papos por toda rodovia

*Bandeirantes! Ah se a Marginal Tietê falasse!! Felicidade nos seus novos caminhos profissionais! Te admiro muito!*

Ao apoio técnico do Instituto de Química: Sônia, Soninha e Paula (do RMN). Bel e Rodrigo (da CPG). Ao seu Fontana (da vidraria), Rinaldo, D. Gilda e Elaine.

As amigas muito queridas do IQ, Ciça, Juliana (97), Acássia, Adriana.

Aos professores Aderbal e Eva, por toda a contribuição técnica - *vocês meus professores de química orgânica na Graduação. Agradeço a amizade cultivada durante todos estes anos pelos corredores do IQ.*

A professora Lúcia Baptistella, pela convivência e amizade desde minha Iniciação Científica. *Foi um privilégio trabalhar no mesmo laboratório. Obrigada pelos conselhos e orientações.*

Agradeço também a família “Coelho”: Wanda (nos vemos na “Daslú”), Allan e Fernando, pela acolhida em sua casa, pelos convites para participar dos churrascos, das festas. *Obrigada pela confiança e pelo carinho de vocês.*

À FAPESP, pela bolsa e auxílio financeiro concedido durante os dois anos desse trabalho;

À Secretária de Educação do Estado de São Paulo - Coordenadoria de Estudos e Normas Pedagógicas (CENP) - D.E. Santo André, pelo auxílio financeiro concedido nos últimos 20 meses desse trabalho, em especial a Solange Dias, por tomar conta de toda parte burocrática para a concessão desta bolsa.

E finalmente aos meus mais novos amigos da “**EE 16 de Julho**”: em memória a Ana Soely (vice-diretora), que desde o começo me apoiou e facilitou os horários das aulas para que pudesse concluir meu Mestrado. Agradeço também a Ângela (“minha diretora”), e as coordenadoras Ziza e Fátima pela compreensão e incentivo. E aos amigos, Lú Dezensi, Sônia, Flávia, Camila, Sandra, Viviane, Aleide, as Andréias, as Patrícias, Pedro, Douglas, Luciene, Marcelo, Kátia, Silvia, Telma, Cristina, Fernanda, Márcia (“Chapinha”), Paula, Maria, Cristiane, Mônica, Natália, Vera, René pelo carinho e troca de experiências nesta nossa importante e difícil missão: a de Educar.



# Súmula Curricular

## Valéria Ganzella

### 1. Formação Acadêmica:

1.3. Mar/98 a Dez/04 **Química Licenciatura** - UNICAMP– Campinas/SP.

1.4. Mar/98 a Dez/02 **Química Bacherelado**- UNICAMP– Campinas/SP.

### 2. Participação em Projetos de Pesquisa:

2.1. Jul/02 a Dez/06 - **Mestrado** –“Estudos Visando a Síntese da Vidalenolona a partir de um aduto de Morita-Baulis-Hillman. Bolsa FAPESP Fev/03 a Fev/05.

Orientador: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho

2.2. Set/01 a Jul/02 - **Iniciação Científica** – PIBIC-CNPq “de Obtenção de di-oxo-ésteres e estudos sobre a redução fermentativa com *Saccharomyces cerevisiae*,”; IC. I.Q/DQO-UNICAMP.

Orientador: Dr. Antonio Claudio Herrera Braga

2.3. Set/00 a Ago/01 - **Iniciação Científica** – PIBIC-CNPq “Utilização de microorganismo (*Saccharomyces cerevisiae*) na obtenção de amidas”.

Orientador: Dr. Antonio Claudio Herrera Braga

IC. I.Q/DQO-UNICAMP.

### 3. Atuação Profissional

3.1. Jan/05 a dias atuais – Titular de Cargo Efetivo – Secretaria da Educação do Estado de São Paulo – Diretoria de Santo André – São Paulo.

Cargo/atividade: Professora de Educação Básica II - Química

3.2. Mar/04 a Jul/04 - Participação em Programa de Estágio Docente II (PED)

Março-Julho de 2004, programa instituído pelo IQ/UNICAMP

### 4. Publicações em Anais de Congressos Internacionais

4.1. Ganzella, V.; Coelho, F., “*Studies Towards the total synthesis of Vidalenolone from a Baylis-Hillman adduct*”, Canela, RS, BRAZIL, 11<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis (11<sup>th</sup> BMOS); *Abstracts*, PS-122, p174 (2005).

### 5. Publicações em Anais de Congressos Nacionais

5.1. Ganzella, V.; Coelho, F, “*Estudos visando a síntese da Vidalenolona a partir de adutos de Baylis-Hillman*”, Salvador, BA, BRASIL, 27<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-095 (2004).

## **6. Participações em Congressos Científicos.**

**6.1.** *XI* Brazilian Meeting on Organic Synthesis –SP, 2005.

**6.2.** *XXVI*. Congresso Latinoamericano de Química, Salvador – Ba, 2004.

**6.3.** 27<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Salvador – Ba, 2004.

**6.4.** *X*. Congresso Interno de Iniciação Científica, Unicamp, Campinas – SP, 2002.

**6.5.** *IX* Congresso Interno de Iniciação Científica, Unicamp, Campinas – SP, 2001.

**“Estudos Visando a Síntese da Vidalenolona a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman”**

**Orientador: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho**

**Autora: Valéria Ganzella**

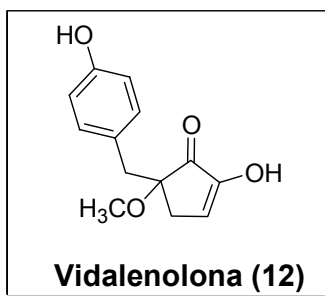
**Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas**

**C.P. 6154 – 13084-971 - Campinas, SP – BRASIL**

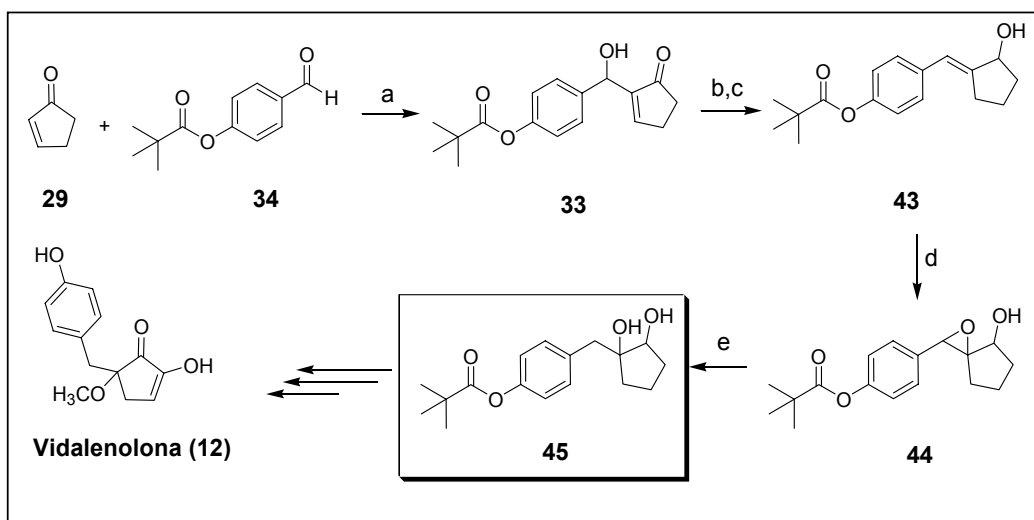
**Palavras-chave: Vidalenolona; Morita-Baylis-Hillman; epoxidação de Sharpless.**

## **Resumo**

Entre os metabólitos, recentemente isolados de algas vermelhas tropicais, da espécie *Vidalia* sp, podemos destacar a Vidalenolona, uma 1,2-dicetona que apresenta em sua estrutura um centro quaternário. No extrato bruto, do qual se isolou a Vidalenolona outros dois fenóis já conhecidos, também foram encontrados. As três substâncias, juntas, apresentaram atividade inibitória sobre interações protéicas SH2, relacionadas ao desenvolvimento de alguns tipos de tumores malignos. Apesar de apresentar um carbono estereogênico, a estereoquímica absoluta da Vidalenolona não foi determinada pelos pesquisadores que a isolaram.



Esse trabalho teve como objetivo propor uma estratégia sintética assimétrica visando preparar os dois possíveis enantiômeros da Vidalenolona e confirmar a estereoquímica do produto natural explorando a potencialidade sintética de adutos de Morita-Baylis-Hillman, como matéria-prima simples, de fácil obtenção, baixo custo e elevada versatilidade. Os resultados alcançados, que levaram à síntese de um intermediário avançado, que pode ser utilizado tanto na síntese racêmica quanto assimétrica da Vidalenolona, estão resumidos no Esquema 1:



**Reagentes e Condições:** a) Imidazol,  $\text{NaHCO}_3$ (1M), THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5h, 88%. b)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C → ta, 8h, 81%. c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0°C → ta, 10h, 64%. d) *m*-CPBA (55%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 1h, 59%. e)  $\text{H}_2$  (60psi), Pd/C (10%), MeOH, t.a., 8h, 57%.

A reação de Morita Baylis-Hillman entre a 2-ciclopentenona (**29**) e o 4-oxipivaloil-benzaldeído (**34**) forneceu um aduto (**33**) no qual todo o esqueleto de carbono do produto natural já estava incorporado. Reação de acetilação da hidroxila secundária do aduto, seguido de uma migração de dupla ligação e uma redução da carbonila mediada pelo uso de  $\text{NaBH}_4$ , levou à formação de um álcool alílico (**43**), que foi utilizado como substrato para uma reação de epoxidação na presença de ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB). O epóxido racêmico usado como modelo, foi clivado regioseletivamente na presença de hidrogênio para fornecer o diol **45**, intermediário avançado na estratégia de síntese proposta. Esse último deverá ser utilizado para finalizar a primeira síntese racêmica da Vidalenolona. A mesma via sintética poderá ser utilizada na síntese assimétrica desse produto natural, bastando para isso realizar a etapa de epoxidação utilizando a metodologia de epoxidação assimétrica de Sharpless. O intermediário avançado **45** foi preparado em 5 etapas com um rendimento global de 15%, a partir de ciclopentenona comercial.

**“Studies toward the Synthesis of Vidalenolone from a Morita Baylis-Hillman Adduct”**

**Supervisor: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho**

**Author: Valéria Ganzella**

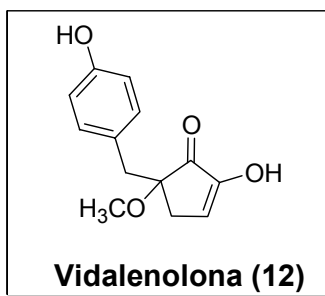
**Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas**

**C.P. 6154 – 13084-971 - Campinas, SP – BRASIL**

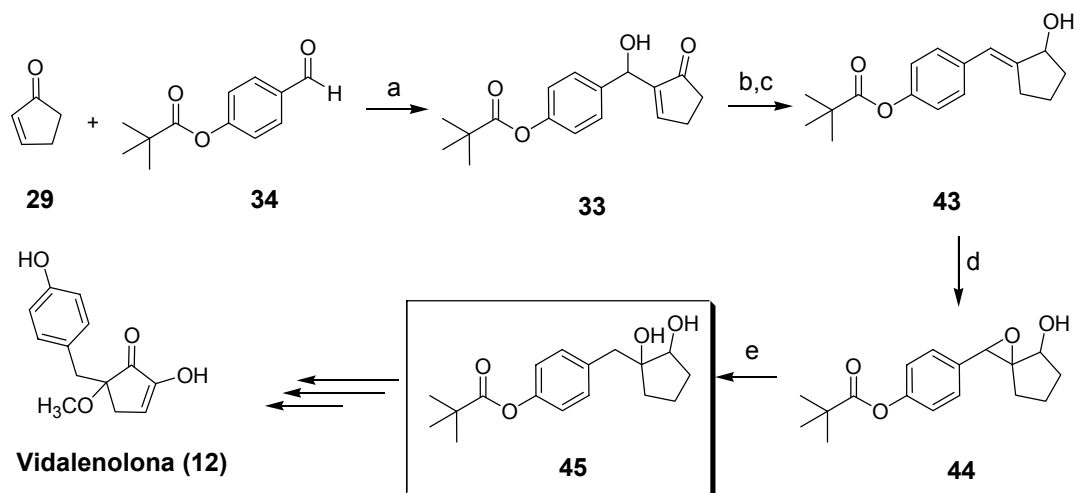
**Key words: Vidalenolone; Morita-Baylis-Hillman reaction; Sharpless epoxidation.**

## **Abstract**

Among the secondary metabolites, recently isolated from tropical red alga from *Vidalia* spp, we cite Vidalenolone (**12**), a 1,2-diketone which bears a oxygenated quaternary center in its structure. Besides Vidalenolone, two other phenolic derivatives has also been isolated from the crude extract. The three substances together have shown a inhibitory activity against SH2 proteic interactions, which are attached to the development of certain malign tumors. Despite of the presence of chiral quaternary center in the structure of Vidalenolone, the absolute stereochemistry of this stereogenic center was not determined by the authors who isolated this marine natural product.



This work had as proposal the development of an asymmetric synthetic strategy in order to prepare the both enantiomers of the natural products, confirming its absolute stereochemistry and exploring the synthetic versatility of the Morita Baylis-Hillman adducts. These adducts are simples, easily available, cheap and show a great versatility. The results achieved in this synthetic study, which led to the synthesis of an advanced intermediate for the racemic and asymmetric total syntheses of Vidalenolone, are depicted in scheme below.



**Reagentes e Condições:** a) Imidazol,  $\text{NaHCO}_3$ (1M), THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5h, 88%. b)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 8h, 81%. c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 10h, 64%. d) *m*-CPBA (55%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1h, 59%. e)  $\text{H}_2$  (60psi), Pd/C (10%), MeOH, t.a., 8h, 57%.

A Morita-Baylis-Hillman reaction between cyclopenten-2-one (29) and 4-oxypivaloyl-benzaldehyde (34) gave the adduct 33, in 88% yield. All the carbon skeleton of Vidalenolone are already incorporated in the structure of 33. An acetylation reaction of 33, followed by the treatment of the acetylated intermediate with  $\text{NaBH}_4$  in methanol led to the double bond migration accompanied by the carbonyl reduction to furnish the allylic alcohol 43, in 52% for the two steps. The later was the substrate for an epoxidation using *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA) as oxidizing agent, which furnish the epoxide 44 in 59% yield. The racemic epoxide was regioselectivity opened in the presence of hydrogen and Pd/C to afford the diol 45, which is an advanced intermediate for the racemic total synthesis of the marine natural product. The diol 45 will be used to finish the first racemic total synthesis of Vidalenolone. The same synthetic strategy will be used for the asymmetric synthesis of this natural product, however in the epoxidation step the MCPBA will be replaced by a Sharpless asymmetric epoxidation. The advanced intermediate 45 was prepared in 5 steps with an overall yield of 15%, from commercial cyclopenten-2-one.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>13</b>
3.1. Análise Retrossintética	13
<b>4. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS</b>	<b>17</b>
4.1. Reação de proteção do 3-Buten-1-ol (25) com TBDPS	17
4.2. Reação de oxidação do álcool protegido 24: Preparação do aldeído funcionalizado 23	18
4.3. Preparação do aduto de Morita-Baylis-Hillman (22)	19
4.4. Acetilação do aduto 22: Preparação do acetato 21	24
4.5. Preparação do Éster aromático 20: Proteção da hidroxila do 4-bromofenol (26)	26
4.6. Preparação do reagente de Grignard. Tentativa de obtenção da olefina 20	27
4.7. Obtenção da olefina 20 através da reação de Heck	27
<b>5. ESTRATÉGIA SINTÉTICA ALTERNATIVA PARA A SÍNTESE DA VIDALENOLONA (12)</b>	<b>33</b>
5.1. O uso de enonas cíclicas $\alpha,\beta$ -insaturadas na reação de Morita-Baylis-Hillman	33
5.2. Análise Retrossintética	35
<b>6. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS</b>	<b>39</b>
6.1. Preparação do aldeído ativado	39
6.2. Preparação do Aduto de Morita-Baylis-Hillman (33)	40
6.3. A reação de epoxidação assimétrica de Sharpless	43
6.4. Obtenção do epóxido em sua forma racêmica	48
6.5. Reação de Hidrogenólise: Eliminação da hidroxila benzílica	50
<b>7. NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE RACÊMICA DA VIDALENOLONA (12)</b>	<b>53</b>
7.1. Preparação do intermediário 42: acetilação do aduto 33	54
7.2. Eliminação do grupo acetato: migração da ligação dupla no aduto de MBH	55
7.3. Preparação do intermediário 44: formação do epóxido	57
7.4. Abertura do epóxido gerado: obtenção diol 45	58
<b>8. PERSPECTIVAS DE TRABALHO</b>	<b>63</b>
<b>9. CONCLUSÕES</b>	<b>65</b>
<b>10. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>67</b>
10.1. Considerações Gerais	67
10.2. Preparação dos Intermediários Sintéticos	69
10.2.1: But-3-en-1-( <i>tert</i> -butildifenil)silil éter (24)	69
Figura 26: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da olefina sililada 24	70
Figura 27 :Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da olefina sililada 24	71
Figura 28: Espectro de I. V. (Filme) da olefina sililada 24	72
10.2.2: 3-Oxopropil-( <i>tert</i> -butildifenil)silil éter (23)	73
Figura 29: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído funcionalizado 23	74
Figura 30: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído funcionalizado 23	75
Figura 31: Espectro de I.V (patilha de KBr) do aldeído funcionalizado 23	76

10.2.3: 5-(tert-butildifenilsilil)-3-hidróxi-2-metileno pentanoato de metila (22).	77
Figura 32: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (22).	78
Figura 33: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (22).	79
Figura 34: Espectro de I.V (Filme) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (22).	80
10.2.4: 3-(acetoxi)-5-(tert-butildifenilsilil)-2-metileno pentanoato de metila (21).	81
<b>Método 2: Acetilação com anidrido acético.</b>	<b>81</b>
Figura 35: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 21.	83
Figura 36: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 21.	84
Figura 37: Espectro de I.V (Filme) do aduto acetilado 21.	85
10.2.5: Bromo-4-(tert-butildifenilsiloxi)-benzen (27).	86
Figura 38: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do p-bromofenol silialdo 27.	87
Figura 39: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do p-bromofenol silialdo 27.	88
Figura 40: Espectro de I. V. (Filme) do p-bromofenol silialdo 27.	89
10.2.6: Preparação composto 30.	90
Figura 41: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) composto 30.	91
Figura 42: Espectro de I.V (pastilha de KBr) do composto 30.	92
10.2.7: 4-Formil pivaloato de fenila (36).	93
Figura 43: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do pivaloil benzaldeído 36.	94
Figura 44: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do pivaloil benzaldeído 36.	95
Figura 45: Espectro de I. V. (Filme) do pivaloil benzaldeído 36.	96
10.2.8: 4-[Hidróxi(5-oxo-ciclopent-1-en-il)metil] pivaloato de fenila (33).	97
Figura 46: Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).	98
Figura 47: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).	99
Figura 48: Espectro de DEPT $^{13}\text{C}$ (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).	100
Figura 49: Espectro de I.V (Filme) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).	101
10.2.9: 4-{(S)-hidróxi[(1S,5S)-2-oxo-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metil} pivaloato de fenila (37) e 4-{(R)-hidróxi[(1R,5R)-2-oxo-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metil} pivaloato de fenila (38).	102
Figura 50: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, Benzeno $\text{d}_6$ ) do epóxido 37.	103
Figura 51: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, Benzeno $\text{d}_6$ ) do epóxido 37.	104
Figura 52: Espectro de I.V (Filme) do epóxido 37.	105
Figura 53: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, Benzeno- $\text{d}_6$ ) do epóxido 38.	107
Figura 54: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, Benzeno- $\text{d}_6$ ) do epóxido 38.	108
Figura 55: Espectro de I.V (Filme) do epóxido 38.	109



10.2.10: 4-[(Acetoxi)(5-oxociclopent-1-en-1-il)metil] pivaloato de fenila (42).	110
Figura 56: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 42.	111
Figura 57: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 42.	112
Figura 58: Espectro de I. V. (Filme) do aduto acetilado 42.	113
10.2.11: Preparação do composto 43.	114
Figura 59: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico 43.	115
Figura 60: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico 43.	116
Figura 61: Espectro de DEPT $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico 43.	117
10.2.12: 4-(4-hidroxi-1-oxaspiro[2.4]hept-2-il)pivaloato de fenila (44).	118
Figura 62: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido 44.	119
Figura 63: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido 44.	120
Figura 64: Espectro de DEPT $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido 44.	121
Figura 65: Espectro de I. V. (Filme) do epóxido 44.	122
10.2.13: 4-[(1,2-di-hidroxiciclopentil)metil] pivaloato de fenila (45).	123
Figura 66: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.	124
Figura 67: Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.	125
Figura 68: Espectro de DEPT $^{13}\text{C}$ (125MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.	126
Figura 69: Espectro de I. V. (Filme) do diol 45.	127

## 1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais têm um papel significativo na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos os quais funcionam, muitas vezes, como ferramentas na criação de novos processos para o diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças humanas. Isso é particularmente evidente na área das doenças como câncer e das infecções, onde de 60% a 75% das drogas, respectivamente, são de origem natural.

A procura por novos protótipos de origem natural tornou-se ainda mais evidente após o surgimento de processos de seqüenciamento do genoma de várias espécies (entre elas a humana), possibilitando uma explosão no conhecimento da expressão gênica de proteínas. Tudo isso vem colaborando com a identificação de alvos moleculares associados com várias doenças, como, por exemplo, o diabetes, a obesidade e o câncer. O conhecimento do genoma de patógenos e parasitas permitiu a identificação de genes essenciais para as suas sobrevivências, servindo como modelo para a descoberta de novas drogas. Como um bom exemplo, o seqüenciamento do genoma do parasita da malária, *Plasmodium falciparum* e do seu maior mosquito vetor, *Anopheles gambiae*, proverá novas informações para o controle e/ou cura dessa doença<sup>1</sup>.

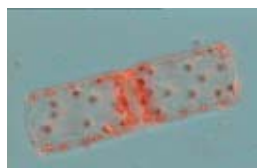
Na contínua descoberta de novos protótipos para o desenvolvimento de novas drogas, o ambiente marinho e microbiano, bem como a interface destes dois, representa uma grande fonte de novas estruturas, biologicamente ativas, a ser explorada.

A grande variedade estrutural encontrada nos metabólitos, extraídos dos seres marinhos, tem motivado pesquisas em todo o mundo. O ambiente marinho engloba o fitoplâncton, microorganismos marinhos (zooplâncton), as algas verdes, marrons e vermelhas, esponjas, celenterados, até seres mais diferenciados como moluscos, tunicatos, equinodermos entre outros.

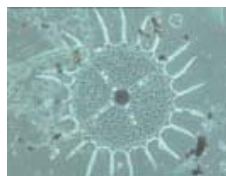
Abaixo apresentamos alguns exemplos desses seres marinhos (Figura 1).

---

<sup>1</sup> Newman D.; Cragg G.M.; Snader K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022.



fitoplâncton



zooplâncton



Alga verde



Alga marrom



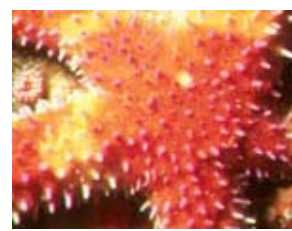
Alga vermelha



esponjas



celenterados



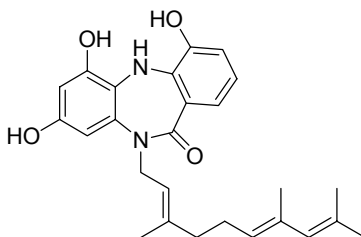
tunicatos

Figura 1: Algumas espécies representando suas classes no Reino Marinho.

Neste ambiente podemos encontrar uma grande diversidade de substâncias com efeitos biológicos significativos, como substâncias citotóxicas, antitumorais, antivirais, antifúngicas e metabólitos antimicrobacterianos, o que torna a pesquisa da biota marinha de extrema relevância para a busca de novos protótipos, que possam ser utilizados como base para o desenvolvimento de novos fármacos.<sup>1</sup>

Em 2004 foi publicado o isolamento da diazepinomicina (**1**), um alcalóide dibenzodiazepínico, extraído de um acomiceto da espécie *Micromonospora* sp, encontrada no mar na região do Japão, o qual apresentou modesta atividade contra bactérias seletivas Gram-positivas<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Blunt J.W.; Copp B.R.; Munro M.H.G.; Northcote P.T.; Prinsep M.R. *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 26.

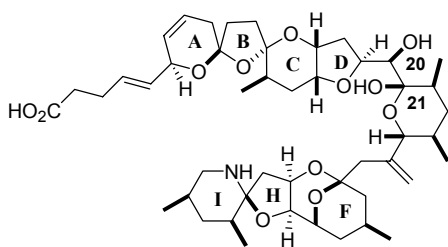


Diazepinomicina (1)

Estrutura 1

Sendo assim, os protótipos marinhos têm despertado no mundo inteiro o interesse de grandes grupos de pesquisa no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas, que visam a construção de estruturas de complexidade singular. A síntese total de muitas dessas substâncias contribuiu tanto para a criação de novas metodologias, rotas extremamente elegantes e criativas, quanto para a elucidação da estereoquímica relativa e absoluta de alguns desses produtos naturais.

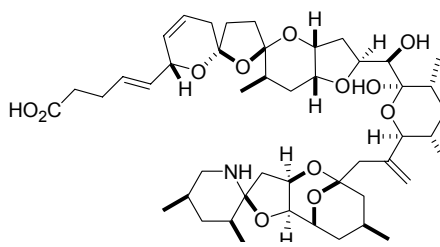
Um bom exemplo é Azaspirácido-1(2). Em trabalho publicado em 2003, *Nicolau* e colaboradores determinaram que a estrutura deste composto, anteriormente proposta, estava errada. Após um vasto trabalho, empregando a combinação de estudos degradativos e de sínteses para esse ácido, os autores puderam revisar a estrutura proposta e corrigi-la (Figura 2).<sup>3</sup>



2

**Aspirácido -1**

estereoquímica inicialmente proposta  
(pela síntese mostrou-se que estava errada)



3

**Aspirácido -1**

estrutura correta

Figura 2: Correção na estereoquímica do Azaspirácido-1.

<sup>3</sup> Nicholas G.M.; Phillips A.J. *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 79.

No ambiente marinho, as algas vermelhas possuem um papel de destaque dentre as diversas espécies de algas, anteriormente citadas. Dados de 2002<sup>1</sup> apontam que, do total de novas estruturas isoladas nos últimos seis anos, 5% delas foram extraídas desse tipo de algas. Os metabólitos dominantes desta classe possuem estruturas esteroidais e terpenóides, dentre eles, mono-, di- e sesquiterpenos em sua maioria halogenados. A substância **4** (Figura 3), é um exemplo de metabólito isolado da espécie *Laurencia sp.* Vários metabólitos desta espécie foram testados e apresentaram atividade antibacteriana contra 22 cepas de bactérias patogênicas, em humanos, incluindo sete cepas de bactérias resistentes a antibióticos. Já a substância **5**, e todos os metabólitos isolados da espécie *Jania rubens*, encontrado na Costa do Mar Vermelho, no Egito, apresentaram atividade antihelmítica e antitumoral contra carcinomas *in vitro*.

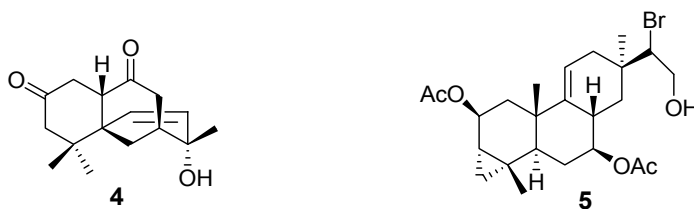


Figura 3: Exemplos de substâncias bioativas isoladas de espécies de algas vermelhas.

Substâncias polifenólicas bromadas são freqüentemente encontradas nas algas vermelhas e são muito características desta classe. Os derivados bromofenólicos de **6-11** (Figura 4), foram extraídos da espécie *Rhodomela confervoides*, encontrados na Costa Qingdao - China, incluindo dois compostos sintéticos conhecidos, a saber: o ácido 3-bromo-5-hidróxi-4-metoxifenilacético e o ácido 3-bromo-5-hidróxi-4-metoxibenzóico obtidos pela primeira vez como produto natural.<sup>3</sup>

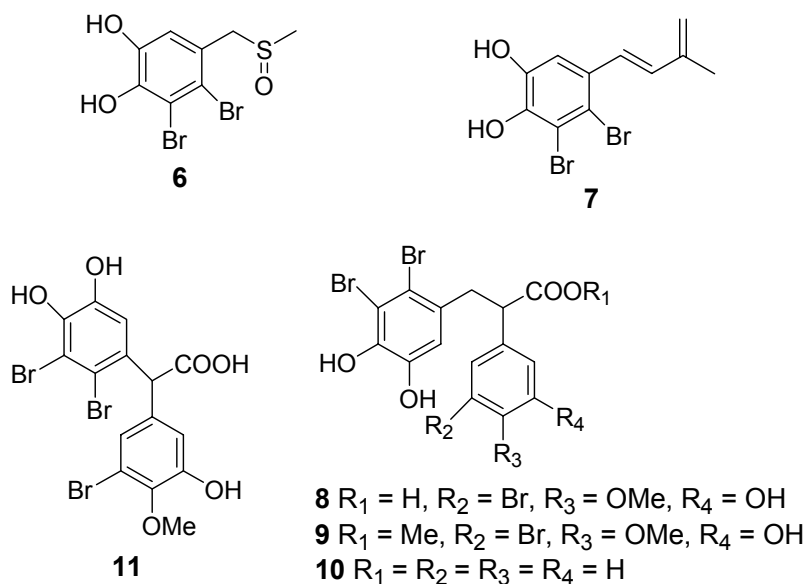


Figura 4: Exemplos de Bromo-fenóis isolados de espécies de algas vermelhas.

Essa grande diferenciação entre os metabólitos está ligada a vários fatores, tais como: diferenciação entre as espécies, sistemas de defesa química contra ataques de predadores, sistemas de sinalização entre a mesma espécie ou entre espécies diferentes, etc.<sup>4</sup>

Entre os metabólitos recentemente isolados de algas vermelhas tropicais da espécie *Vidalia sp*, podemos destacar a Vidalenolona (**12**), uma 1,2-dicetona que apresenta em sua estrutura um centro quaternário (Figura 5).<sup>5</sup>

No extrato bruto, do qual se isolou a Vidalenolona (**12**), outros dois fenóis já conhecidos, as substâncias **13** e **14**, também foram encontradas. As três substâncias, juntas, apresentaram atividade inibitória sobre interações protéicas SH2, relacionadas ao desenvolvimento de alguns tipos de tumores malignos.

<sup>4</sup> Kubanek J.; Whalen K. E.; Engel S.; Kelly S. R.; Henkel T.P.; Fenical W.; Pawlik, J.R. *Oecologia*, **2002**, 131, 125.

<sup>5</sup> Yoo H.D.; Ketchum S.O.; France D.; Bair K.; Gerwick, W.H. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 51.

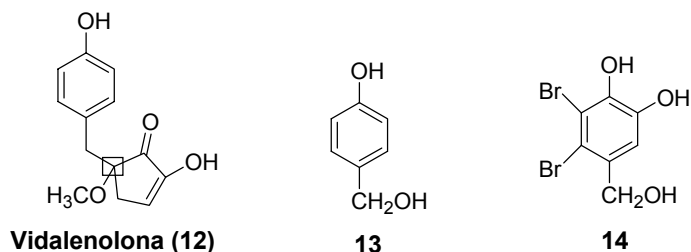


Figura 5: Metabólitos isolados de *Vidalia sp*

Da mesma espécie de algas, *Vidalia sp* já foram isolados alguns bromo-fenóis com atividade antiinflamatória, as substâncias **Vidalol A (15)** e **Vidalol B (16)** da subespécie *Vidalia obtusiloba* (Figura 6). Isolou-se também um aminoácido não proteinogênico.<sup>5,6,7</sup>

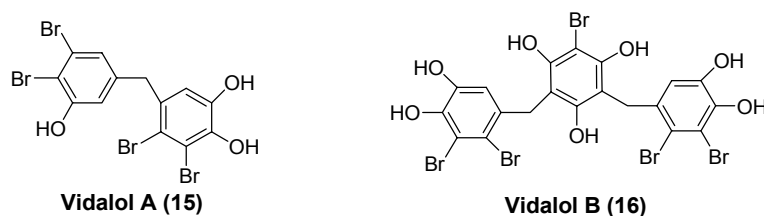


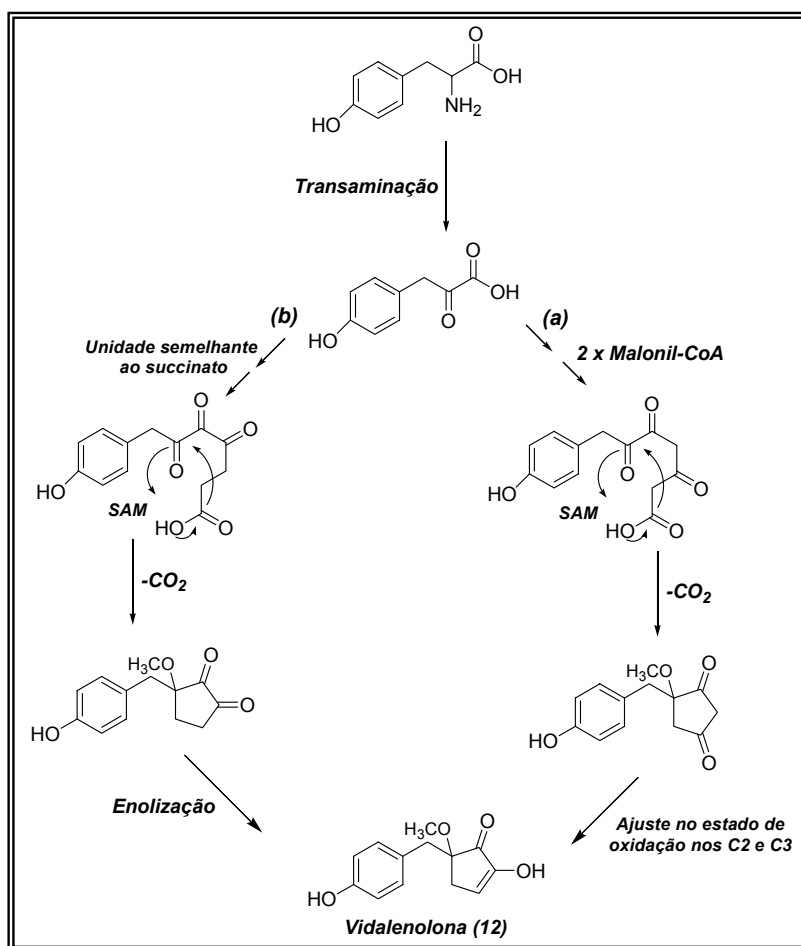
Figura 6: Bromo-fenóis também isolados de *Vidalia sp*.

O material da alga *Vidalia sp* cresceu em um substrato vulcânico, localizado de 20 a 25m de profundidade na Ilha Ang, localizada na Costa de Sulawesi, Indonésia.

Do ponto de vista biogênico, a estrutura da Vidalenolona é intrigante, já que é incerto se a unidade derivada da tirosina condensa com uma unidade malonil-CoA e então sofre descarboxilação, ciclização e ajuste no estado oxidativo da molécula (*via a*), ou se a unidade tirosina primeiramente condensa com uma unidade semelhante ao succinato e, então, sofre as mesmas transformações para formar a Vidalenolona (**12**) (*via b*) (Esquema 1).<sup>5</sup>

<sup>6</sup> Wiemer D. F.; Idler D. D.; Fenical W. *Experientia* **1991**, *47*, 851.

<sup>7</sup> Carvalho L. R.; Roque N. F. *Química Nova* **2000**, *23*, 757.



Esquema 1: Proposta biogênica para a formação da Vidalenolona (12).

Apesar de apresentar um carbono estereogênico, a estereoquímica absoluta da Vidalenolona (12) não foi determinada pelos pesquisadores que a isolaram.

Há alguns anos, *Bey* e colaboradores<sup>8</sup> demonstraram uma atividade inibitória de protease em várias moléculas que apresentavam em sua estrutura uma unidade 1,2-dicetona. Na molécula da Vidalenolona (12) encontramos esse padrão estrutural associado à presença de um centro quaternário com um resíduo de razoável lipofilicidade, benzila, o que torna essa substância um candidato potencial ao *screening* para avaliação da sua atividade antiproliferativa.

<sup>8</sup> Angelastro M. R.; Mehdi S.; Burkhardt J. P.; Peet N. P.; Bey P. J. *Med. Chem.* **1990**, 33, 13.



Os produtos naturais, bem como os produtos naturais marinhos, são, portanto, fontes inesgotáveis de novos padrões estruturais para a síntese de novos fármacos e de outros compostos e materiais de interesse comercial.

Sendo assim, é cada vez maior o número de trabalhos publicados, na literatura, de rotas sintéticas ou semi-sintéticas para a construção dessas novas moléculas.

Neste desafio, assumem papel de destaque as metodologias para a formação de ligação carbono-carbono sendo elas, muitas vezes, a etapa chave na construção de uma substância sintética desejada. A cadeia carbônica é a base para a construção das moléculas mais simples até as mais complexas.<sup>9,10</sup> Na área de síntese orgânica, encontramos muitos trabalhos dedicados ao desenvolvimento de novas metodologias, não apenas em termos de formação de ligação carbono-carbono mas também, na transformação de grupos funcionais na busca de rotas sintéticas estrategicamente mais específicas.

Muitas das metodologias para a formação de ligação carbono-carbono existem há décadas e outras foram desenvolvidas mais recentemente. Entre os exemplos de reações utilizadas na construção de novas ligações C-C, podemos citar a reação de *Grignard*, a reação de *Reformatsky*, a reação de adição de *Michael*, a condensação de *Claisen*, a anelação de *Robinson*, a reação de acoplamento pinacol, a reação de *Wittig*, a reação de *Petasis*, a reação de *Mukaiyama*, a alquilação e acilação de *Friedel-Crafts*, entre outras.

Em maior destaque podemos citar também as reações catalisadas por metais ou por moléculas orgânicas, tais como, as reações de *Stille* e de *Heck*, a reação de *Diels-Alder* e a reação de *Morita-Baylis-Hillman*, esta última em grande ascensão no arsenal de reações de que dispõe a área de química orgânica sintética.

---

<sup>9</sup> Larock R.C. *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group transformations*, VCI: New York, **1989**.

<sup>10</sup> Carey F.A.; Sundberg R.J. *Advanced Organic Chemistry: Part B*, 4<sup>th</sup> ed. Plenum: New York, **2001**.

A reação de *Morita-Baylis-Hillman*, foco deste trabalho, vem despertando nos últimos anos o interesse da comunidade científica devido, principalmente, a sua praticidade experimental, associada à versatilidade dos produtos dela originados. Maiores detalhes dessa reação, que será explorada nesse trabalho, serão apresentados nos capítulos seguintes.

Assim, adotamos como objetivo principal desse trabalho o estudo de uma rota sintética que nos permitisse preparar a Vidalenolona (**12**), cuja importância já foi descrita anteriormente, tendo a reação de *Morita-Baylis-Hillman* como metodologia chave para sua síntese.

## 2. OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho é desenvolver um estudo visando propor uma estratégia assimétrica para a síntese da Vidalenolona (**12**) explorando a potencialidade sintética de um aduto de *Morita-Baylis-Hillman*. A originalidade dessa proposta reside no fato de que não existe, até o presente momento, nenhuma rota sintética descrita para este produto natural.

Como a estereoquímica absoluta do produto natural não foi determinada, esse trabalho visa também determinar a estereoquímica absoluta do centro quaternário.

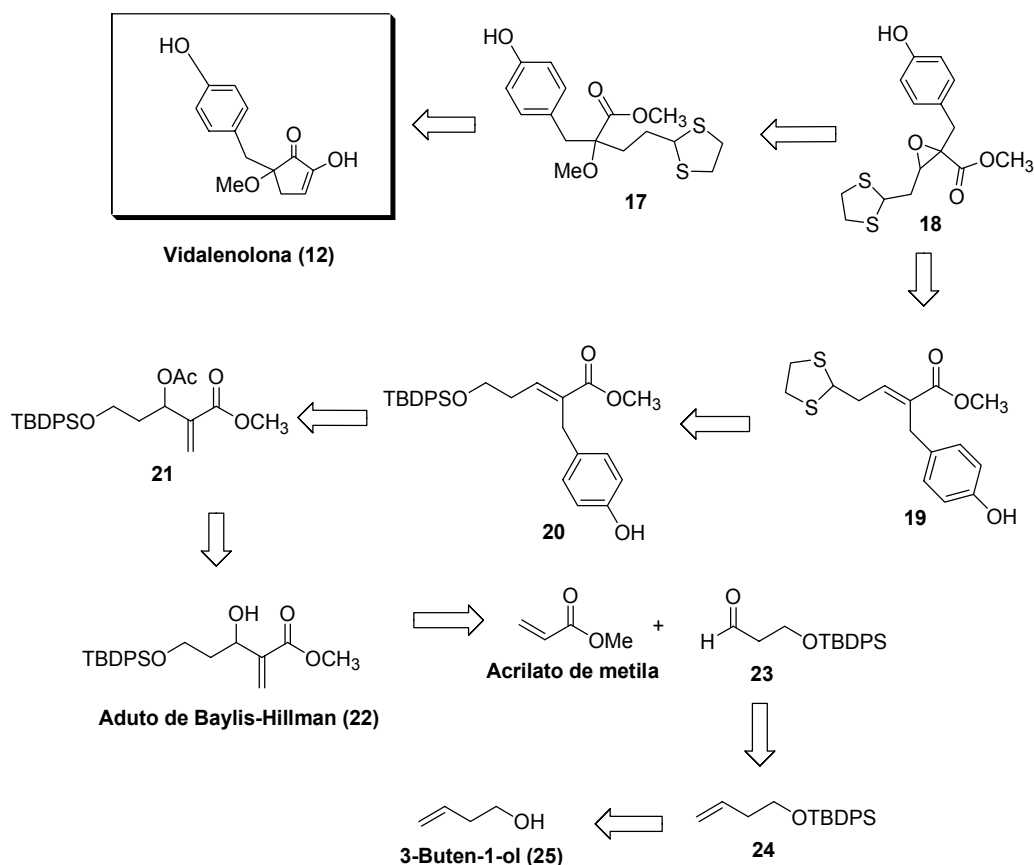
O sucesso dessa estratégia deve nos permitir confirmar a estereoquímica absoluta do produto natural e, ao mesmo tempo, dispor de uma quantidade maior dessa substância para eventuais *screenings* farmacológicos, notadamente como agente antiproliferativo e inibidor de protease.

Os resultados obtidos com esse estudo serão apresentados no transcorrer desse trabalho.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.

#### 3.1. Análise Retrossintética.

No nosso entender a Vidalenolona (**12**) pode ser preparada de acordo com a análise retrossintética mostrada abaixo (Esquema 2).



*Esquema 2:* Análise retrossintética proposta para a síntese da Vidalenolona (**12**).

De acordo com essa análise retrossintética, a Vidalenolona (**12**) pode ser obtida através de uma reação de adição nucleofílica intramolecular, envolvendo o ânion gerado no carbono do tiocetal (umpolung – troca de polaridade) sobre a carbonila do éster metílico, presentes na substância **17**. Essa condensação leva, após a desproteção do tiocetal, à formação de uma 1,2-dicetona que deve se equilibrar espontaneamente para a forma enólica, presente no produto natural (**12**). Alternativamente, essa estratégia poderia ser

utilizada com uma carbonila de um aldeído. Uma vez formada a 1,2-dicetona, num anel de cinco membros, ela equilibraria espontaneamente para a forma enólica. Essa enolização é altamente favorecida, pois dessa maneira, se evita a grande repulsão entre os dois grupamentos carbonílicos (Figura 7).

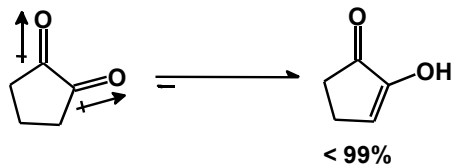


Figura 7: Enolização com 1,2-dicetonas em ciclos de 5 membros.

O centro quaternário do produto natural será preparado a partir da abertura do epóxido **18** formado em sua forma enantiomericamente pura. Existem, na literatura, métodos que nos permitem preparar os dois epóxidos, de forma oticamente pura. Isso será importante para podermos determinar a configuração absoluta do produto natural.

Por sua vez, o epóxido **18**, em sua forma enantiomericamente pura, pode ser facilmente obtido a partir da olefina **19**, utilizando, por exemplo, a metodologia de epoxidação descrita por *Jacobsen*<sup>11</sup> ou *Sharpless*<sup>12</sup>. No último caso, sob o álcool alílico derivado da redução do éster funcionalizado presente em **19**.

A assimetria nessa rota sintética será incorporada nesta etapa de epoxidação.

Já a olefina **19** pode ser obtida através da reação de desproteção da hidroxila primária, do intermediário **20**, e posterior reprotção, agora, com um grupamento tiocetal. O composto **20** pode ser preparado pela reação de inserção do resíduo fenólico, ao composto **21**, com concomitante migração da dupla ligação e eliminação do grupo acetato.

Por sua vez, o aduto acetilado **21** pode ser preparado através da reação de proteção da hidroxila alílica, gerada na etapa de formação do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**22**), com o grupamento acetato.

<sup>11</sup> a) Sharpless, B.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) Sharpless, B.; Carlier, P.R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4016.

<sup>12</sup> a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801; b) Lee, N. H.; Muci, A. R.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5055; c) Hentemann, M.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2699.

Finalmente, o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**22**) pode ser obtido através da reação entre o acrilato de metila e o aldeído funcionalizado **23**. Este aldeído seria proveniente da reação de clivagem oxidativa da olefina **24**, que, por sua vez, poderia ser obtida através da reação de proteção da hidroxila primária do álcool comercial **25** com um grupamento sililado adequado, formando assim um éter de silício.

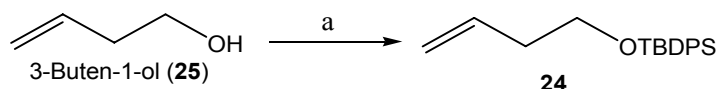
O sucesso dessa estratégia nos permitiria preparar o produto natural desejado e estabelecer, sem ambigüidade, a estereoquímica absoluta do centro estereogênico presente no produto natural.

Na parte subsequente passamos a discutir os resultados obtidos com a exploração dessa estratégia retrossintética.

## 4. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS.

### 4.1. Reação de proteção do 3-Buten-1-ol (25) com TBDPS.

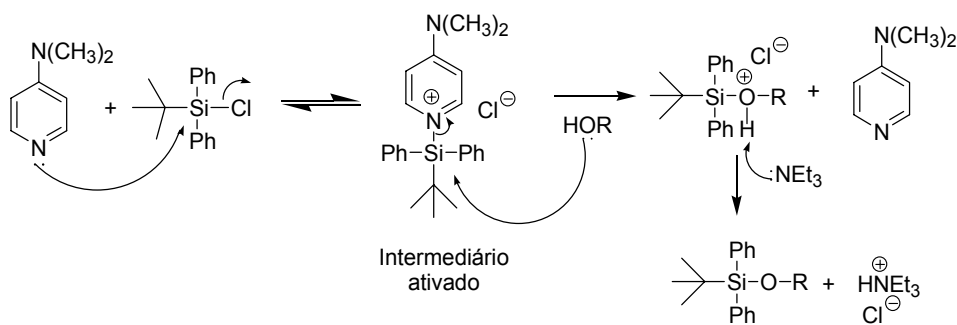
O 3-Buten-1-ol comercial (**25**) foi o material de partida escolhido para iniciarmos a síntese da Vidalenolona (**12**). Sendo assim, a nossa rota sintética foi iniciada com a reação de proteção da hidroxila deste álcool, por reação com um reagente de silício, o cloreto de *tert*-butildifenilsilila (TBDPSCI) (Esquema 3).<sup>13</sup> A escolha desse grupamento de proteção tinha também como objetivo contornar eventuais problemas de volatilidade apresentada por moléculas pequenas como o aldeído que queríamos preparar.



**Reagentes e condições:** a) TBDPSCI, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 12h, 90%

Esquema 3: Preparação de **24**

O composto **24** foi obtido com um rendimento de 90%. O mecanismo proposto para esta reação é do tipo S<sub>N</sub>2, no qual o TBDPSCI “ativado” pelo DMAP sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons da hidroxila do álcool, promovendo a substituição (Esquema 4).



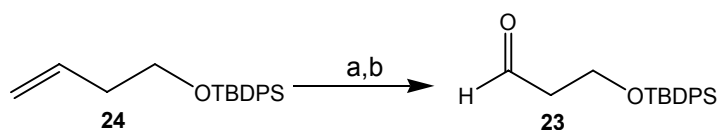
Esquema 4: Proposta mecanística para a proteção da hidroxila primária.

<sup>13</sup> Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (2), 99.

A caracterização do produto **24** foi realizada através de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ . A análise do espectro apresentou os sinais em  $\delta$  1,09ppm atribuído ao grupamento *tert*-butila do grupo TBDPS e, entre  $\delta$  7,38 a 7,72ppm, atribuídos aos hidrogênios dos anéis aromáticos do grupo de proteção, com o conseqüente desaparecimento do sinal do hidrogênio atribuído à hidroxila livre do álcool em  $\delta$  2,58ppm. A análise do espectro de I.V. mostrou o desaparecimento da banda larga centrada em  $3350\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento O-H do grupamento hidroxila.

#### 4.2. Reação de oxidação do álcool protegido **24**: Preparação do aldeído funcionalizado **23**.

Visando preparar o aldeído necessário à reação de *Morita-Baylis-Hillman*, o alceno **24** foi submetido a uma reação de ozonólise (Esquema 5).<sup>14</sup> A clivagem oxidativa foi acompanhada por CCD onde se verificou que, após 30 minutos, o material de partida havia sido consumido. Além da reação ter sido rápida, não foi necessário purificar o produto obtido, que apresentava uma pureza espectroscópica e cromatográfica suficiente para ser utilizado na etapa posterior, sem qualquer purificação adicional (Esquema 5).



**Reagentes e condições:** a)  $\text{O}_3$ , MeOH,  $-78^\circ\text{C}$ , 30'; b)  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 12h, 99%.

*Esquema 5:* Reação de ozonólise – formação do composto **23**.

O composto **23** foi caracterizado por espectroscopia de IV e RMN  $^1\text{H}$ . No espectro de IV observamos o aparecimento da banda de absorção em  $1727\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento  $\nu_{\text{C=O}}$  do aldeído formado. A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostrou o aparecimento de um sinal em  $\delta$  9,84ppm, que foi atribuído ao hidrogênio do aldeído e, desaparecimento dos sinais dos

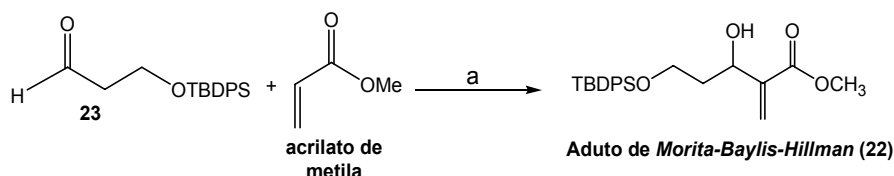
<sup>14</sup> Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1975**, 14, 745.



hidrogênios da dupla ligação do composto **24** em 5,87ppm e em 5,07ppm, comprovando a ocorrência da clivagem oxidativa.

#### 4.3. Preparação do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**22**).

O acrilato funcionalizado **22** foi obtido através da reação de *Morita-Baylis-Hillman*<sup>15</sup> entre o aldeído funcionalizado **23** e o acrilato de metila, comercial (Esquema 6).



**Reagentes e condições:** a) DABCO, 30°C, ultrassom, 13h; 73%.

*Esquema 6:* Formação do aduto de *Morita-Baylis-Hillman*.

A reação entre o acrilato de metila e o aldeído funcionalizado **23** ocorreu com 43% de conversão e rendimento de 73%, considerando a recuperação do aldeído que não reagiu.

O aduto **22** foi caracterizado por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e espectroscopia na região do infravermelho. O aparecimento dos sinais, no espectro de RMN <sup>1</sup>H, atribuídos aos hidrogênios vinílicos H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub>, em δ 6.03ppm e 6,34ppm, respectivamente, apresentando um acoplamento geminal <sup>2</sup>J = 1,22Hz comprovaram a formação do aduto **22** assim com o os sinais, presentes no espectro de RMN <sup>13</sup>C referentes a todos os átomos de carbono presentes na estrutura. As atribuições dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos H<sub>4</sub> e H<sub>5</sub> foram feitas baseadas no uso de tabelas de RMN (Figura 8).<sup>16</sup>

<sup>15</sup> a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972 (C.A **1972**, 77, 34174q); b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001; c) Ciganek, E. *In Organic Reactions*, **1997**, 51, 201; d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova* **2000**, 23, 98 (CA 2000, 132, 236562e); e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.

<sup>16</sup> Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª. Edição, Guanabara-Koogan, **1991**.

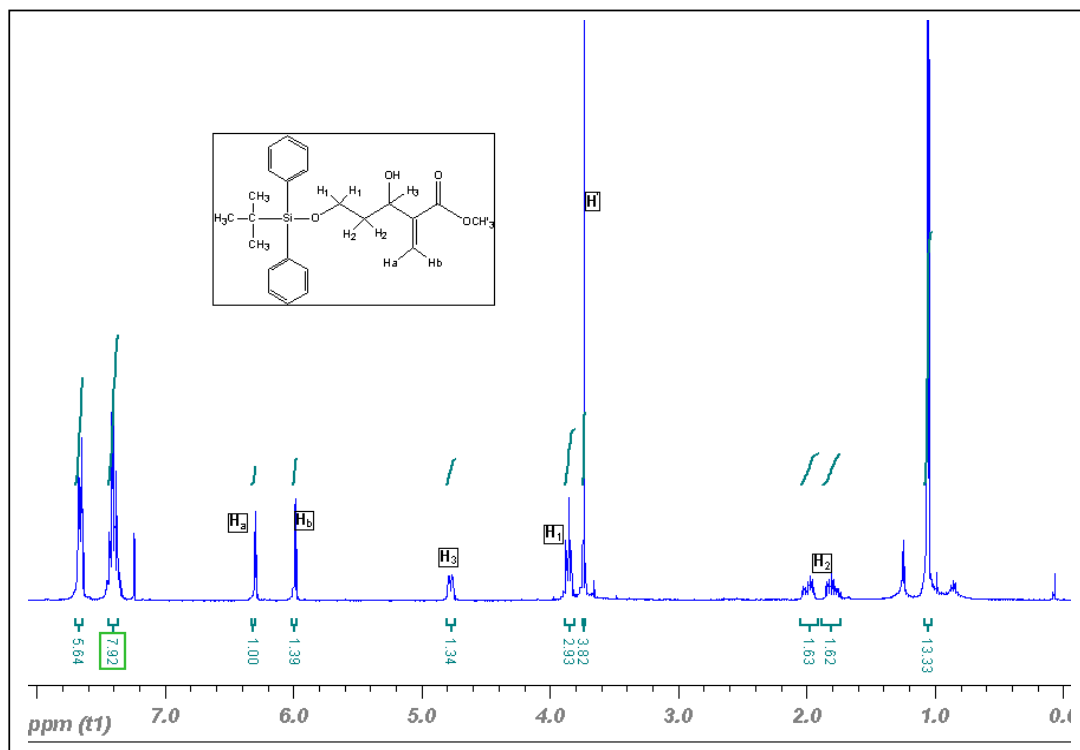
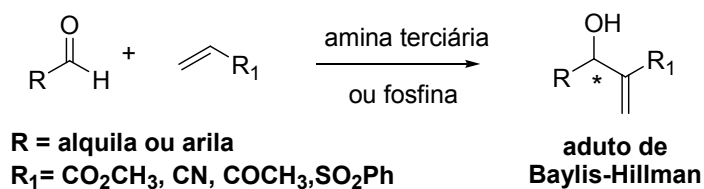


Figura 8: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de MBH (**22**).

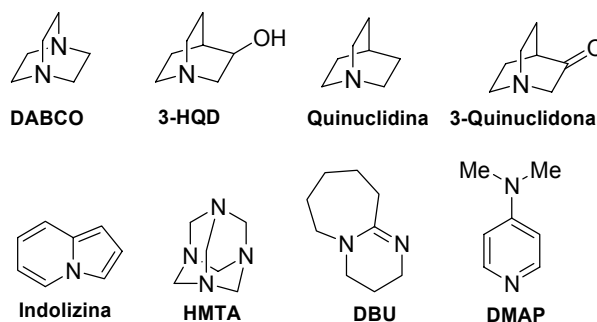
O espectro de infravermelho apresenta banda de absorção em aproximadamente  $3458\text{cm}^{-1}$  referente a hidroxílica alílica presente no aduto **22**, uma banda de absorção de carbonila conjugada em  $1741\text{cm}^{-1}$ , assim como, banda, em aproximadamente  $1624\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação dupla do aduto formado.

A reação de *Morita-Baylis-Hillman*, conhecida desde 1972,<sup>15</sup> pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos  $\text{sp}^2$ , geralmente um aldeído e a posição  $\alpha$  de uma olefina ativada, contendo grupos retiradores de elétrons, na presença de um catalisador (geralmente uma amina terciária ou uma fosfina), levando à formação de uma nova ligação  $\sigma$  C-C. (Esquema 7).



Esquema 7: Reação de *Morita-Baylis-Hillman*

As aminas terciárias mais utilizadas como catalisadores, na reação de *Morita-Baylis-Hillman*, são o 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), a 3-hidroxiquinuclidina (3-HQD), a quinuclidina, a 3-quinuclidona, a indolizina, a hexametilenotetramina (HMTA), o 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e a 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (Figura 9).



**Figura 9:** Aminas terciárias utilizadas como catalisadores na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Embora esta reação seja mais conhecida por *Baylis-Hillman* deve-se, no entanto, creditar a *Morita*<sup>15c, 15e</sup> o mérito de ser o primeiro a descrevê-la. Esse autor utilizou fosfinas como base. Mais tarde, *Baylis* e *Hillman* descreveram a mesma transformação, mas substituíram as fosfinas por aminas terciárias, que são mais fáceis de trabalhar e menos tóxicas. Apesar de ser mais conhecida como reação de *Baylis-Hillman*, existe uma tendência atual, na literatura da área, de creditar essa reação aos três autores, nomeando-a como reação de *Morita-Baylis-Hillman*.

A reação de *Morita-Baylis-Hillman* apresenta características que evidenciam sua vantagem como metodologia sintética, tais como: ser régio-, químio e estereosseletiva (dependendo do sistema), ser econômica do ponto de vista estrutural, pois providencia moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e do ponto de vista experimental, por requerer condições reacionais brandas.<sup>15</sup> Além dessas características, essa reação é um excelente exemplo de uma reação organocatalítica, ou seja, de uma reação catalisada por uma molécula orgânica

Esta reação tem sido alvo de vários estudos a fim de se estabelecer condições ainda mais favoráveis para o seu manuseio e otimização tais como: controle de temperatura, pressão, catalisadores, uso de ultrassom, entre outras.<sup>17</sup>

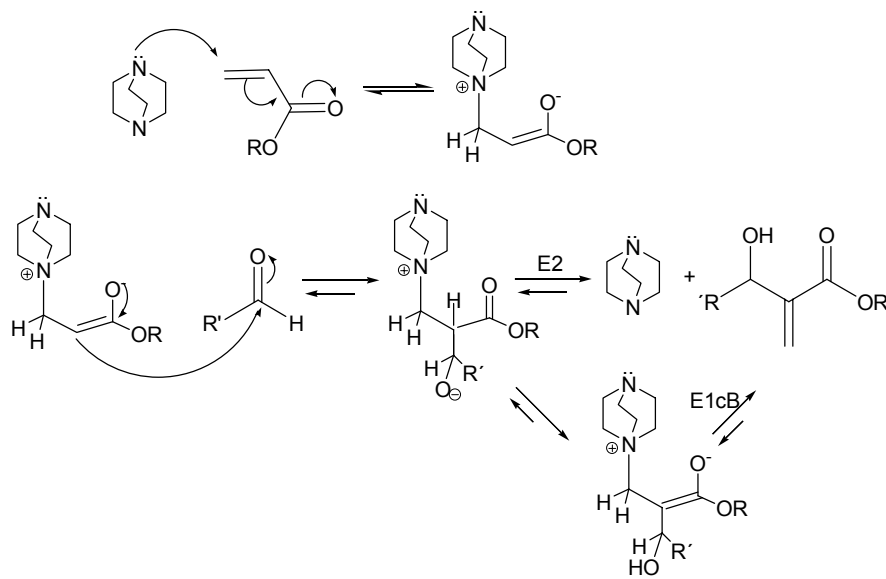
Versões assimétricas da reação de *Baylis-Hillman* podem ser, a princípio, realizadas por meio da utilização de uma fonte quiral originada dos componentes envolvidos na reação, como: eletrófilos, alcenos ativados ou catalisadores quirais.<sup>15, 17f</sup>

O mecanismo para a reação de *Morita-Baylis-Hillman*, proposto pela primeira vez, por *Hill e Isaacs*<sup>18</sup> e refinado posteriormente por outros autores, é composto por um primeiro passo que consiste em uma reação de adição 1,4 do catalisador, a amina terciária, sobre a ligação dupla ativada, (sistema carbonílico  $\alpha,\beta$  insaturado), gerando um intermediário *zwitteriônico*. Este, por sua vez, adiciona-se ao aldeído, através de uma reação de condensação aldólica, gerando um segundo intermediário *zwitteriônico*, o qual sofre uma migração intramolecular de próton, concomitante a uma reação de eliminação ou E1cb formando o aduto de *Morita-Baylis-Hillman*. No mecanismo proposto, o catalisador utilizado é o DABCO (1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano) (Esquema 8).

---

<sup>17</sup> (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39; b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopez, E. C. S.; Silveira, G.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437; c) Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimire, I.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 8683; d) Shi, M.; Li, C.-Q.; Liang, J.-K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1181; e) Kim, E.-J.; Ko, S. Y.; Song, C. E. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 894; f) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T.; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.

<sup>18</sup> Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.



**Esquema 8:** Mecanismo proposto para a reação de MBH.

Indicações de que tanto o mecanismo E2 quanto o E1cB podem ocorrer provém de estudos da dependência da pressão e do solvente para a reação do benzaldeído com a acrilonitrila.<sup>19</sup>

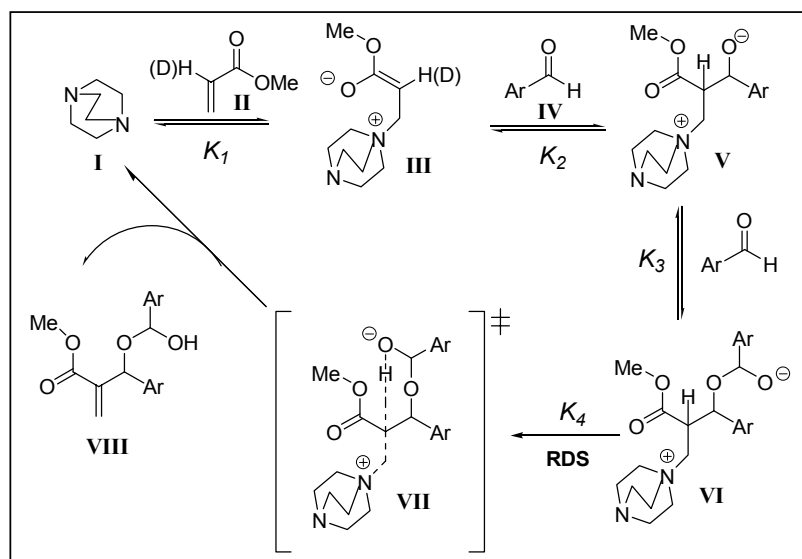
Apesar da grande importância e aplicabilidade da reação de *Morita-Baylis-Hillman*, nenhum estudo experimental havia sido realizado na tentativa de fornecer maiores evidências da ocorrência do ciclo catalítico, proposto para esta reação. Recentemente em nosso grupo de pesquisa, estudos mecanísticos, em fase gasosa, da reação de *Morita-Baylis-Hillman* utilizando espectrometria de massas, (MS) e um sistema de ionização por eletrospray (ESI), [ESI(+)-(-MS/MS)],<sup>20</sup> permitiram obter evidências experimentais para comprovar o mecanismo proposto por *Hill* e *Isaacs*,<sup>18</sup> através da transferência branda dos intermediários presentes na fase líquida para a fase gasosa e da caracterização desses por massa/massa.

Trabalhos mais recentes levantam controvérsias a respeito da etapa de transferência intramolecular de próton que ocorre no final do processo.

<sup>19</sup> van Rozendal, E. L. M.; Voss, B. M. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6931.

<sup>20</sup> Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.

Segundo proposta feita por *McQuade* e cols<sup>21</sup> quando aldeídos aromáticos são utilizados nessa reação, o processo de eliminação não envolve o mecanismo proposto, mas sim a formação de um intermediário resultante do ataque nucleofílico do alcóxido obtido após a condensação aldólica sobre uma molécula de aldeído que ainda não reagiu. É nesse intermediário que ocorre a etapa de eliminação (Esquema 9).



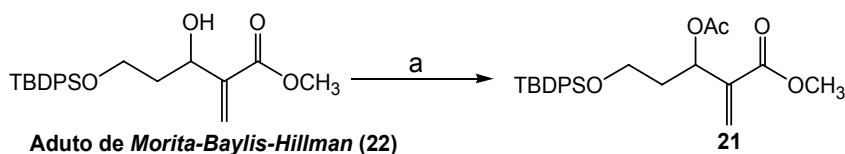
*Esquema 9: Mecanismo alternativo proposto para a reação de Morita-Baylis-Hillman.*

#### 4.4. Acetilação do aduto 22: Preparação do acetato 21.

Dando continuidade à sequência pré-determinada, era necessário agora submeter o aduto MBH a uma etapa de adição conjugada visando funcionalizar adequadamente a parte terminal da ligação dupla. Como tínhamos interesse em também promover a migração da ligação dupla nessa etapa, optamos por utilizar uma sequência que fosse baseada em um mecanismo do tipo  $S_N2'$ . Para isso seria necessário ativar a hidroxila secundária de maneira a transformá-la em um grupo de saída, o que foi feito através de uma reação de acetilação.

<sup>21</sup> a) Price, K. E, Broadwater, S. J, Jung, H. M, McQuade, D. T *Organic Lett.* **2005**, 7, 147; b) Price KE, Broadwater, S. J, Walker, B. J, McQuade D. T. *J. Org. Chem.* **2006**, 70, 3980.

O aduto acetilado **21** foi obtido conforme metodologia descrita na literatura<sup>22</sup> através da reação entre o álcool alílico **22** e o cloreto de acetila previamente destilado (Esquema 10).



**Reagentes e condições:** a)  $\text{ClCOCH}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a}$ , 8h, 39%.

*Esquema 10:* Reação de acetilação do aduto de MBH **22**.

Para nossa surpresa o produto acetilado foi obtido com um rendimento de apenas 39%. A sua caracterização foi realizada através da análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , pela observação do aparecimento do sinal em  $\delta$  2,03ppm, atribuído aos hidrogênios da metila do grupamento acetila. Observou-se também o deslocamento dos sinais dos hidrogênios vinílicos  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ , para campo magnético mais alto, em  $\delta$  5,75 e 6,30ppm respectivamente, e do hidrogênio carbinólico  $\text{H}_3$ , em  $\delta$  5,84ppm campo mais baixo. Esse deslocamento era esperado devido à desproteção desse hidrogênio com a entrada de um grupo retirador de elétrons na molécula.

Visando melhorar este rendimento, testamos outros métodos, tais como: catálise com DMAP e utilização de anidrido acético em piridina.<sup>23</sup>

No entanto, não observamos nenhuma melhora significativa com essas alternativas. Repetimos, também, a metodologia primeiramente empregada, utilizando desta vez o cloreto de acetila imediatamente após a sua destilação, e aumentando a quantidade de equivalentes do cloreto empregado em relação ao substrato. No entanto, o máximo de rendimento que conseguimos obter foi 50%.

Este rendimento inesperado e modesto dificultou o nosso trabalho pois, nesta etapa, tivemos uma queda abrupta no rendimento do processo, o que limitaria a realização das próximas etapas. No entanto, decidimos prosseguir com a síntese da Vidalenolona (**12**) e a próxima etapa a ser realizada seria a

<sup>22</sup> Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791.

<sup>23</sup> Hanessian, S.; Kloss, J.; Sugawara, T. *ACS Symp. Ser. Trends in Synth Carbohydr. Chem.*, **1989**, 64.

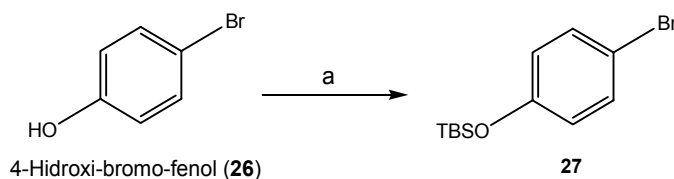
inserção do resíduo fenólico. A nossa intenção, nesse estágio do trabalho, era estabelecer uma rota sintética exequível e mais tarde realizarmos a otimização de algumas reações.

#### 4.5. Preparação do Éster aromático 20: Proteção da hidroxila do 4-bromofenol (26).

Uma vez obtido o aduto acetilado **21**, mesmo com um rendimento não satisfatório, partimos para a etapa de preparação da olefina 20. Esta poderia ser obtida através da reação de adição conjugada, de um reagente organometálico sobre o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* acetilado (**21**), com eliminação concomitante do acetato (reação do tipo  $S_N2'$ ).

A inserção do grupamento aromático seria assegurada pela adição de um cuprato modificado<sup>24</sup>, formado pelo tratamento, *in situ*, do reagente de Grignard, oriundo de **27**, na presença de um sal de cobre I.

O resíduo aromático **27** foi preparado através da reação de proteção da hidroxila fenólica do 4-hidroxi-bromo-fenol (**26**), comercial, com TBSCl<sup>12</sup>. A hidroxila fenólica foi protegida de maneira a garantir a formação do reagente de Grignard. Utilizou-se um grupo protetor sililado, diferente do já existente no aduto acetilado **21** (TBDPS). Esta estratégia nos permitiria, se necessário, realizar desproteções seletivas em etapas posteriores (*Esquema 11*).



**Reagentes e condições:** a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 12h, 68%

*Esquema 11:* Preparação do resíduo aromático.

<sup>24</sup> Martin, G. J.; Mèchin, B.; Martin, M. L. C. R. *Acad. Sci. Ser.* **1968**, 267, 986.

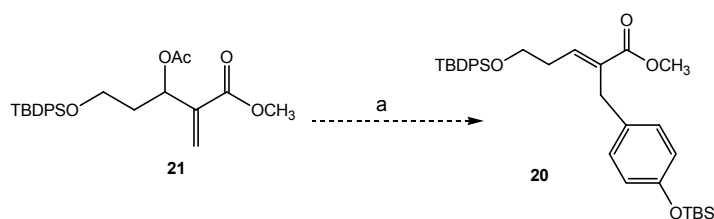


O composto **27** foi obtido com 68% de rendimento. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou sinais, na forma de singlete, em  $\delta$  1,1ppm, correspondente aos 9 hidrogênios do grupamento *terc*-butila e em  $\delta$  0,2ppm, referente as metilas. Todos esses pertencentes ao grupo de proteção.

#### 4.6. Preparação do reagente de Grignard. Tentativa de obtenção da olefina **20**.

Na etapa de inserção do resíduo aromático **27** ao aduto acetilado **21** deveríamos, primeiramente, gerar o reagente de *Grignard*. Sendo assim, todos os cuidados necessários, descritos pela literatura<sup>24</sup>, na preparação desse tipo de reagente, foram tomados, tais como: secagem cuidadosa dos reagentes e solventes, lavagem do  $\text{Mg}^0$  com solução ácida, para a retirada de qualquer material oxidado em sua superfície e secagem a 200 °C em estufa, por 3 horas.

A vidraria utilizada além de seca foi flambada com o auxílio de um soprador de ar quente para se evitar qualquer sinal de umidade. No entanto, mesmo após várias tentativas, o reagente de Grignard desejado não foi formado, o que impediu o prosseguimento da obtenção da olefina **20** por esta via sintética. (Esquema 12).



**Reagentes e condições:** a) Mg, CuI, éter, 0°C; b) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OBrtBS (**27**), 12h.

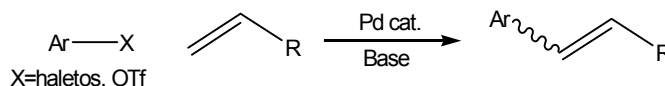
*Esquema 12:* Tentativa de preparação da olefina **20**.

#### 4.7. Obtenção da olefina **20** através da reação de Heck.

Como alternativa ao preparo e uso do reagente de *Grignard*, testou-se a reação de *Heck* para incorporação do resíduo aromático ao aduto acetilado **21**, metodologia esta que vem sendo utilizada por um grande número de

pesquisadores, além de estar sendo aplicada, com sucesso, no nosso grupo pesquisa<sup>25</sup>.

Desde o seu descobrimento, no início dos anos 70, a reação de arilação de olefinas, catalisada por paládio, conhecida como reação de *Heck*<sup>25</sup> (Esquema 13), vem sendo utilizada em diversos campos, como a síntese de produtos naturais, ciências de materiais e química biorgânica.



Esquema 13: A reação de *Heck*

A reação de *Heck* é um poderoso processo de formação de ligação carbono-carbono de grande aplicação sintética e também em escala industrial.

A síntese do Naproxen<sup>®</sup>, e de octil-metoxicinamatos são exemplos dessa aplicação.<sup>15g</sup>

A tolerância a vários grupos funcionais, a disponibilidade, e o baixo custo das olefinas empregadas, são alguns dos fatores que fazem com que a reação de *Heck* seja bastante utilizada, em comparação a outras reações de acoplamento cruzado como as reações de *Suzuki*, *Stille*, *Kumada*, as quais utilizam compostos vinil metálicos.<sup>25c</sup>

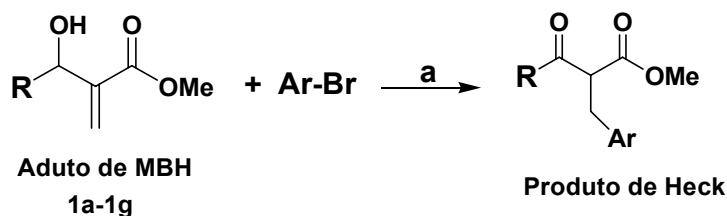
Os derivados aril-bromados, com propriedades estéricas e eletrônicas significativas, participam das reações de *Heck* em diversos tipos de olefinas e em condições reacionais moderadas, como por exemplo, reações à temperatura ambiente, fator este necessário nos casos de instabilidade de grupos funcionais, estabilidade de substratos, e controle da régio- e da estereosseletividade.<sup>25</sup>

O uso da reação de *Heck* em adutos de *Morita-Baylis-Hillman* foi descrito, pela primeira vez, por *Basavaiah* e *Muthukumaran*<sup>26</sup>, após vários

<sup>25</sup> a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, (54), 4943; b) César Henrique Pavam, Dissertação de Mestrado, IQ – 2005; c) Coelho, F.; Veronese, D.; Pavam, C. H.; de Paula, V. I.; Buffon, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4563. Para algumas revisões recentes sobre a reação de Heck e suas aplicações, veja: d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644; e) Seki, M. *Synthesis-Stuttgart* **2006**, 2975; f) Kohler, K.; Prockl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1585 e referências citadas; g) de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086.

<sup>26</sup> Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4943.

estudos envolvendo diferentes substituintes, presentes nos adutos formados, assim como, diferentes brometos de arila (Tabela 1). A versatilidade e os rendimentos de moderados a bons fazem desta metodologia uma alternativa interessante para a arilação de adutos de *Morita-Baylis-Hillman* (Esquema 14).



**Reagentes e condições:** a) Pd(OAc)<sub>2</sub>(cat.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBr, NaHCO<sub>3</sub>, THF, refluxo, 60-83%.

*Esquema 14: Reação de Heck em adutos de MBH realizada por Basavaiah e Muthukumaran.*

**Tabela 1:** Substratos utilizados na reação de arilação de adutos de MBH por *Basavaiah e Muthukumaran*.

Entrada	Substrato	R	Ar	Tempo (h)	Produto	Rend. <sup>b</sup> (%)
1	1a	Ph	Ph	10	2 <sup>c</sup>	81
2	1a	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	3	76
3	1a	Ph	α-Naftil	7	4	83
4	1b	4- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	10	5 <sup>c</sup>	75
5	1b	4- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	6 <sup>c</sup>	76
6	1b	4- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	α-Naftil	8	7 <sup>a</sup>	82
7	1c	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	18	8 <sup>c</sup>	67
8	1d	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	12	9 <sup>c</sup>	80
9	1e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	8	10 <sup>c</sup>	60
10	1f	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Ph	10	11 <sup>d</sup>	61
11	1f	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	12 <sup>d</sup>	76
12	1g	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	9	13 <sup>d</sup>	64
13	1g	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	α-Naftil	7	14 <sup>d</sup>	79

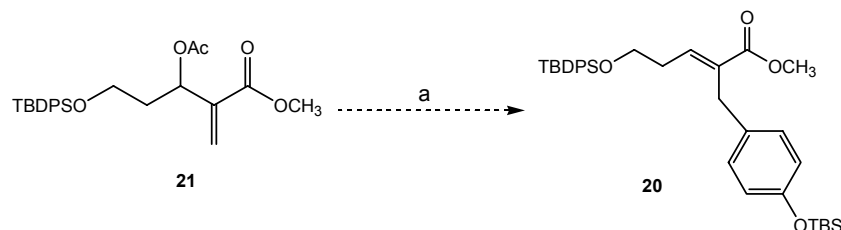
a) Todas as reações foram realizadas na escala de 1mM em THF e temperatura de refluxo por 7-18h.

b) Rendimentos dos produtos obtidos após coluna cromatográfica (usando 5% acetato em hexano, sílica gel). As moléculas **2**, **3** e de **5-14** foram obtidas como um líquido incolor e a molécula **4** foi obtida como um sólido incolor.

c) As moléculas **2**, **5-10**, contém 5% de impureza e foram posteriormente purificadas por HPLC preparativo (coluna Shim-pack PREP-ODS, metanol). Todos os compostos de **2-10** forneceram UV, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, espectros de massa e análise elementar satisfatórios.

d) Espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C mostraram que estas moléculas continham de 5 a 8% de impureza.

Sendo assim, testamos a metodologia de *Basavaiah e Muthukumaran* no aduto acetilado **21**. No entanto, inesperadamente, novamente a reação não ocorreu e todo o material de partida foi recuperado após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 14).

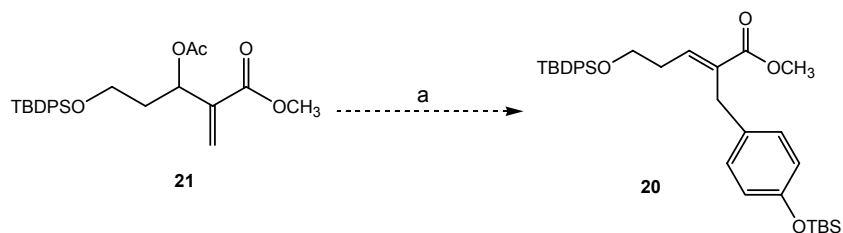


**Reagentes e condições:** a)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBrTBS}$  (**27**), THF, refluxo, 48h.

*Esquema 15: Inserção do resíduo aromático 27- Reação de Heck.*

Devido aos precedentes existentes em nosso grupo de pesquisa, decidimos testar essa metodologia empregando as condições descritas por *Fu* e colaboradores.<sup>25a</sup> Esses autores utilizam uma fosfina trissubstituída e como base a dicioexilmetilamina ( $\text{Cy}_2\text{NMe}$ ), na presença de um sal de paládio II.

No entanto, essa metodologia também não funcionou no aduto acetilado **21** e novamente o material de partida foi recuperado. (Esquema 15).



**Reagentes e condições:** a)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{MeNCy}_2$ , Ar-Br, THF, refluxo, 10h.

*Esquema 16: Inserção do resíduo aromático 27 - Reação de Heck*

Após um estudo sobre o que poderia estar ocorrendo nessas reações, contando com algumas ocorrências em outros trabalhos no nosso grupo de pesquisa, verificamos que o que impedia a obtenção dos adutos de Heck desejados era a formação de paládio *black*, um precipitado de coloração preta, formado basicamente pelo catalisador logo no início das reações. Isso impedia que o catalisador participasse com eficiência do processo impedindo a inserção do resíduo arilado como o esperado. A formação deste precipitado ocorre

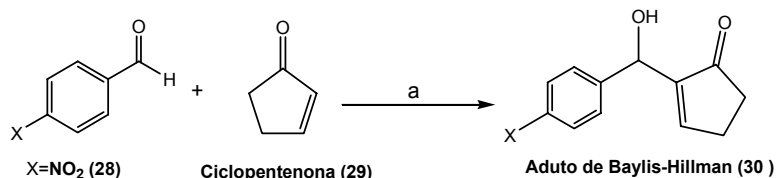
quando se utiliza  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . No nosso grupo de pesquisa foram realizadas reações de Heck em adutos de MBH utilizando  $\text{Pd}_3(\text{dba})_2^{25b}$ , e nestes casos não foi observado a formação de paládio *black* e os rendimentos dos produtos obtidos foram excelentes. No entanto, nesta etapa do trabalho decidimos deixar para testar esta metodologia em ocasião oportuna e seguir com a síntese do da Vidalenolona (**12**).

Assim, diante dessas inúmeras dificuldades, no manuseio desse aduto de *Morita-Baylis-Hillman*, tanto no que se refere as reações de acetilação, quanto àquelas de acoplamento mediado por metal (Mg ou Pd), decidimos, neste estágio do trabalho, avaliar uma estratégia sintética alternativa, que passamos a discutir a seguir.

## 5. ESTRATÉGIA SINTÉTICA ALTERNATIVA PARA A SÍNTESE DA VIDALENOLONA (12).

### 5.1. O uso de enonas cíclicas $\alpha,\beta$ - insaturadas na reação de *Morita-Baylis-Hillman*.

Em recente publicação, Lou e colaboradores<sup>27</sup> descreveram o uso de enonas cíclicas, (ciclopentenonas), em uma reação de *Morita-Baylis-Hillman*, catalisada por benzoimidazol, e aceleradas em meio básico aquoso. Essa metodologia, utilizando o *p*-nitrobenzaldeído<sup>27</sup> como substrato modelo, forneceu o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (30), em altos rendimentos, em um curto período de tempo de reação. (Esquema 16)

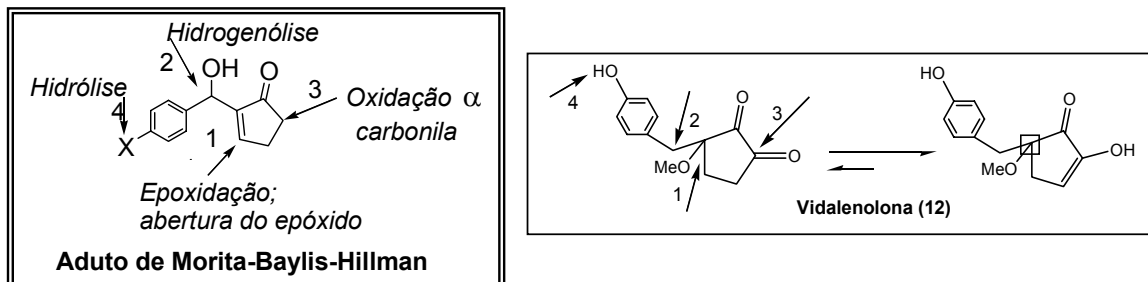


**Reagentes e condições:** a) Benzoimidazol,  $\text{NaHCO}_3$  (1M), THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 1,5h, 88%.

*Esquema 17:* Reação de *Morita-Baylis-Hillman* utilizando enonas cíclicas.

Ao observar o esqueleto carbônico dos adutos obtidos por esta metodologia, podemos verificar que, em uma etapa, seria possível formar todo o esqueleto de carbono presente na Vidalenolona (12).

Com isso, através de algumas reações de interconversão de grupos funcionais, seria possível concluir a síntese de (12) (Figura 10).



*Figura 10:* Interconversões necessárias para realizar a síntese de 12, pela nova estratégia.

<sup>27</sup> Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J. J. *Org. Chem.*, **2004**, 69, 555.

É conhecido que enonas cíclicas  $\beta$ -substituídas possuem baixa reatividade em reações de *Morita-Baylis-Hillman* clássicas.<sup>15</sup> Sendo assim, nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido realizados na busca de novos métodos que promovam uma maior reatividade destes sistemas em reações de *Morita-Baylis-Hillman*.

Muitos destes trabalhos envolvem o uso de diferentes catalisadores. Outros trabalhos demonstram o uso de ácidos de *Lewis* em reações de *Morita-Baylis-Hillman* e de condensação aldólica. As reações mediadas por  $\text{TiCl}_4$  apresentaram resultados razoáveis, principalmente, por não utilizarem bases de *Lewis* como aditivo<sup>28</sup>. Outros autores também empregam o chamado “sistema catalítico cooperativo moderado” constituído por uma base de *Lewis*, por exemplo, a tributil-fosfina, na presença um ácido de *Brønsted*, como fenóis ou naftóis. Os rendimentos obtidos, nas reações de *Morita-Baylis-Hillman* entre a ciclopentenona e aldeídos aromáticos, foram em alguns casos, quantitativos.<sup>29</sup>

Apesar destas metodologias terem possibilitado a aplicação de enonas  $\beta$ -substituídas nas reações de *Morita-Baylis-Hillman*, com bons rendimentos, os sistemas catalíticos empregados requerem cuidados especiais, em sua preparação e manipulação. As fosfinas, por exemplo, são extremamente sensíveis à atmosfera oxidante, sendo necessário sempre manipulá-las em atmosfera inerte, além de apresentarem elevada toxicidade à saúde humana.

Muitos substratos não são compatíveis com o uso de ácidos ou bases de *Lewis*, limitando a utilização destes sistemas catalíticos. O volume de algumas bases, empregadas como catalisadores, pode ser um dos fatores limitante devido ao impedimento estérico no momento do ataque desta base ao aldeído. Além disso, os altos custos de alguns reagentes inviabilizam a aplicação destas metodologias.

Para contornar estes problemas, *Lou* e col.<sup>27</sup> utilizaram o imidazol como catalisador, uma base simples, compacta e disponível comercialmente.

Nesta metodologia as reações são realizadas em solução aquosa (25% de THF) diminuindo assim, a quantidade de solventes orgânicos empregados. Os autores observaram que, ao se ajustar o valor do pH da solução para uma

<sup>28</sup> Li, G. G.; Wei, H. X.; Gao, J. J.; Caputo, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1.

<sup>29</sup> Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2165.

faixa básica, as reações ocorriam mais rapidamente e em melhores rendimentos. O pH de 8,6 (solução 1 mol/L de NaHCO<sub>3</sub>) foi a condição que apresentou os melhores resultados. Nestas condições, a reação entre o *p*-nitrobenzaldeído (**28**) e a ciclopentenona (**29**) forneceu o aduto de Morita-Baylis-Hillman (**30**), em 88% de rendimento após 90 minutos (ver Esquema 16).<sup>27</sup>

Os autores racionalizaram a aceleração dessas reações de *Morita-Baylis-Hillman* em meio básico, considerando a interação do imidazol com este meio, pois é nele que ocorre a transferência de próton entre o imidazol (pK<sub>a</sub> = 7,1 em água) e seu cátion (Figura 11).<sup>27</sup> Em soluções alcalinas a troca de próton entre a água e o imidazol é desprezível, permitindo que maior quantidade de imidazol, na sua forma neutra, possa atuar como nucleófilo na reação de *Morita-Baylis-Hillman*. Este fenômeno foi comprovado através de dados espectroscópicos de RMN <sup>15</sup>N de imidazol [<sup>15</sup>N] em vários valores de pH.

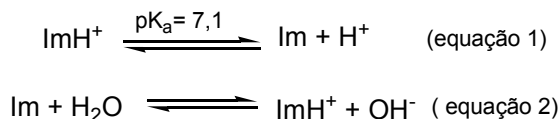
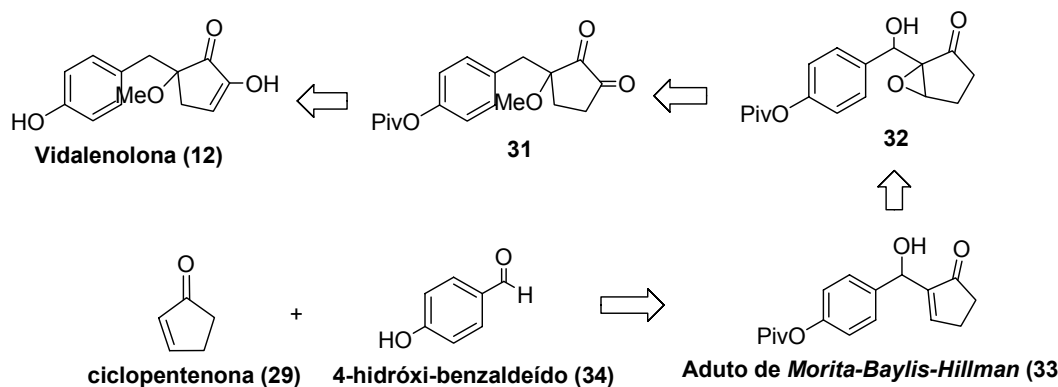


Figura 11: Transferência de próton do imidazol em meio ácido (eq. 1) e em meio básico (eq. 2).

Frente a todos estes bons resultados, partimos para a aplicação desta metodologia na tentativa de obter a nossa molécula alvo (**12**), que poderia ser sintetizada a partir de uma nova rota sintética mais rápida e elegante.

## 5.2. Análise Retrossintética



Esquema 18: Nova estratégia retrossintética para a obtenção de **12**.



Por essa nova análise retrossintética (Esquema 17) a Vidalenolona (**12**) poderia ser obtida através da reação de hidrólise do grupo pivaloíla, ligado à hidroxila fenólica, presente no composto **31**. Este por sua vez, pode ser obtido através de reação de oxidação  $\alpha$  à carbonila utilizando alguns métodos conhecidos na literatura<sup>30</sup>, que promovem a reação e oxidação via enolatos de Li, ou a metodologia descrita por Nicolaou e Baran<sup>31</sup>, que utiliza IBX como agente oxidante neste tipo de sistema. O grupamento metóxi seria oriundo da reação de metilação do álcool quaternário, utilizando-se um agente eficiente e seletivo para a transferência da metila, o tetrafluoroborato de trimetiloxônio  $[(CH_3)_3O^+BF_4^-]$ .

Este álcool, ligado ao carbono quaternário, é proveniente da abertura do epóxido no composto **32**, utilizando a reação de hidrogenólise<sup>32</sup>, que deverá fornecer a hidroxila no centro quaternário como desejado. A abertura do epóxido deve ser regiosseletiva, pois ocorrerá pelo lado menos impedido. A estereoquímica deste carbono quiral será determinada através da conformação adotada pelo complexo bioctaédrico durante a formação do epóxido. Como anteriormente citado, a etapa de formação deste epóxido é importante, pois é nela que será incorporada a assimetria desta rota sintética. Sendo assim, o epóxido **32**, em sua forma enantiomericamente pura, pode ser preparado a partir do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**), utilizando-se a metodologia de epoxidação assimétrica de Sharpless<sup>11</sup>, visto que esta é a metodologia de escolha em sistemas que possuem álcoois alílicos.

Finalmente, o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**) pode ser preparado através da metodologia de Lou anteriormente descrita.<sup>27</sup>

Para a formação deste aduto, o aldeído de escolha seria o composto comercial, o 4-hidróxi-benzaldeído (**34**), por conter o resíduo fenólico presente na estrutura do produto natural (**12**). No entanto, é conhecido que aldeídos aromáticos, contendo grupos doadores de elétrons no anel, são poucos

<sup>30</sup> a) Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Amato, G. S.; Osterhout, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3740; b) Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Hui, R. C.; Wang, W.-L.; Archer, C. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5768; c) Olah, G. A.; Wu, A., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 902; d) Sibi, M. P.; Sharma, R.; Paulson, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1941.

<sup>31</sup> Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183.

<sup>32</sup> Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 6901.

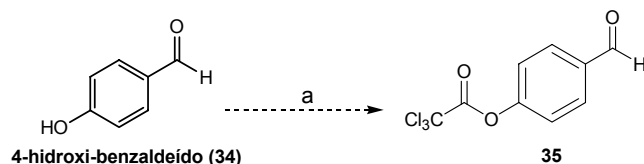
reativos, frente à reação de *Morita-Baylis-Hillman*, devido à baixa reatividade do carbono carbonílico frente a ataques nucleofílicos.<sup>15</sup>

Sendo assim, para tornarmos o 4-hidróxi-benzaldeído (34) mais reativo, para a reação de *Morita-Baylis-Hillman*, seria necessário incorporar ao anel aromático um grupo com menor caráter doador de elétrons. Reações de esterificação da hidroxila fenólica podem ser uma boa alternativa, na diminuição do efeito de doação de elétrons deste grupo ao anel aromático.

## 6. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS.

### 6.1. Preparação do aldeído ativado.

Visando ativar a carbonila do aldeído **34** para um ataque nucleofílico, optamos, inicialmente, por utilizar um resíduo acetila associado com átomos eletronegativos. Nossa opção recaiu sobre o cloreto de tricloroacetila, reagente comercial disponível em nosso laboratório.<sup>33</sup> Esse grupamento poderia certamente causar uma forte influência eletrônica sobre a carbonila do aldeído na direção desejada, já que esse grupamento, incorporado ao anel aromático, teria sua capacidade doadora de elétrons reduzida fortemente, tornando a carbonila do aldeído muito mais eletrofílica. Assim, o aldeído **34** foi tratado com cloreto de tricloroacetila recém-destilado, na presença de trietilamina a 0 °C, em diclorometano. No entanto, a reação não funcionou da maneira esperada. (Esquema 18).



**Reagentes e condições:** a)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 12h.

*Esquema 19: Preparação do composto **35**.*

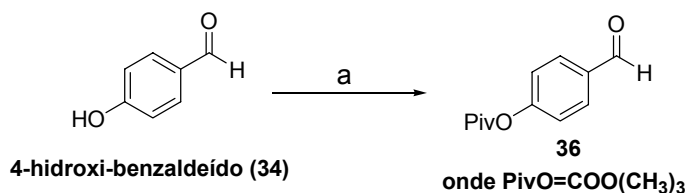
Precedentes em nosso grupo de pesquisa mostraram a viabilidade do uso do cloreto de pivaloíla<sup>34</sup>, na reação de esterificação da hidroxila fenólica de aldeídos aromáticos e na posterior utilização deste aldeído modificado, nas reações de *Morita-Baylis-Hillman*.

Assim, decidimos retomar essa experiência e tratamos o aldeído **34** com cloreto de pivaloíla recém-destilado, a 0 °C, na presença de trietilamina e diclorometano. Essa esterificação forneceu o pivaloato desejado (**36**) com um rendimento de 91%. A análise do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de **34** mostrou um sinal em ~1,6ppm, na forma de um singlete, com integração proporcional a 9

<sup>33</sup> Robins, M. J.; Mawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J-M; Mengel, R. *J. Org. Chem*, **1979**, *44*, 1317.

<sup>34</sup> a) Tseng, C. C.; Paysley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884; b) Giordano Trazzi, I.Q-Tese de Doutorado (em andamento).

hidrogênios, que foi atribuído ao grupo *terc*-butila do resíduo pivaloíla. A análise do espectro na região do infravermelho mostrou o aparecimento de uma banda em  $1741\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da carbonila do éster formado, e o desaparecimento da banda de absorção referente ao grupo OH presente no aldeído **34**. (Esquema 19).



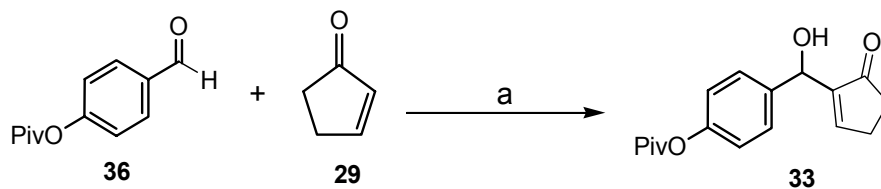
**Reagentes e condições:** a)  $\text{CH}_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 12h, 91%.

*Esquema 20:* Preparação do aldeído ativado **36**.

## 6.2. Preparação do Aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**).

Graças aos bons rendimentos na preparação do aldeído **36**, realizamos a reação de *Morita-Baylis-Hillman* de acordo com as condições descrita por Lou e col<sup>27</sup> entre este aldeído e a ciclopentenona comercial (**29**) (Esquema 20).

Finalmente, foi possível preparar o aduto **33** com 82% de conversão, e rendimento de 95%, considerando a recuperação do aldeído **36**.



**Reagentes e condições:** a) Imidazol,  $\text{NaHCO}_3(1\text{M})$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 5h, 88%.

*Esquema 21:* Preparação do aduto de MBH **33**.

A análise do espectro de I. V. do aduto **33** mostrou o desaparecimento da banda referente à carbonila do aldeído e o aparecimento de uma banda de absorção de cetona conjugada em  $1728\text{cm}^{-1}$ . Apresentou também uma banda em  $1601\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação dupla do aduto formado.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  revelou a presença de um singlete, em  $\sim 5,5\text{ppm}$ , o qual foi atribuído ao hidrogênio benzílico e o sinal, correspondente

ao hidrogênio vinílico, em ~7,2ppm, comprovando a formação do aduto desejado (Figura 12).

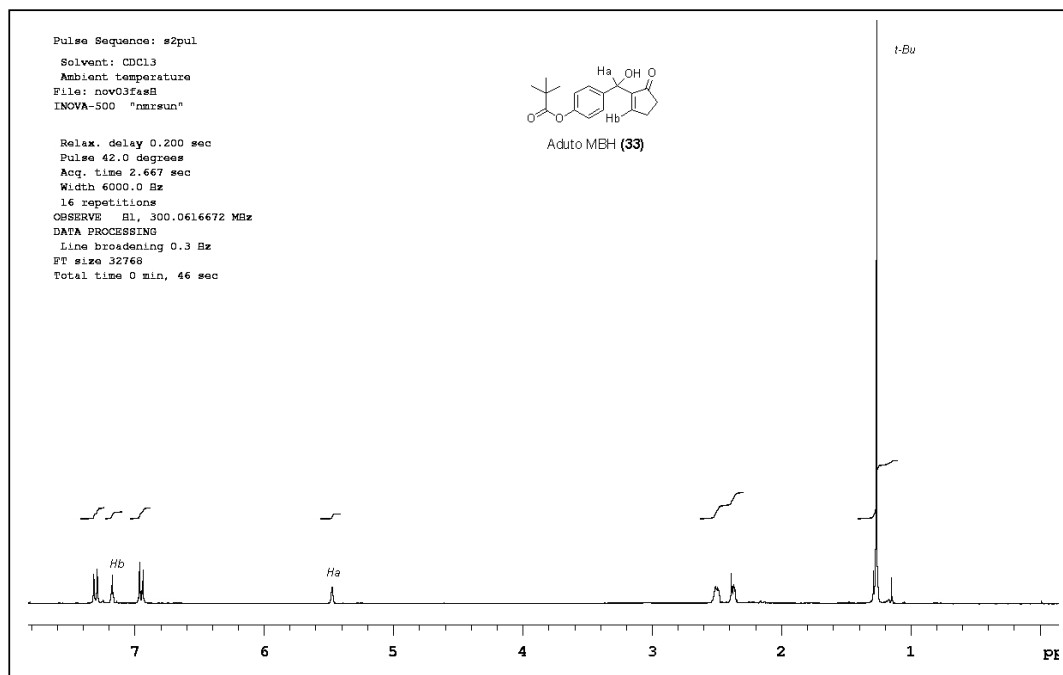
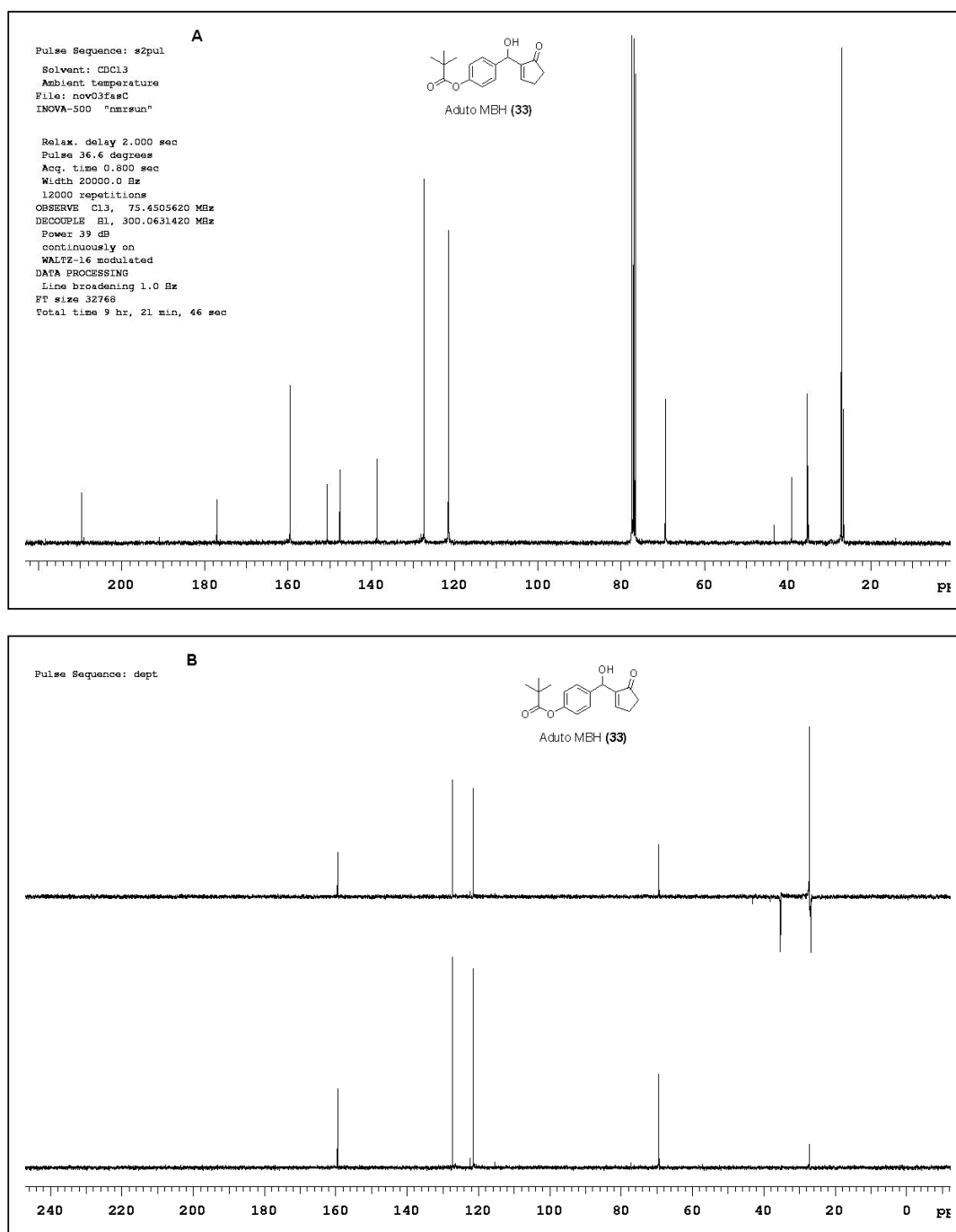


Figura 12: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33**.

As análises dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT também confirmaram a formação do aduto (Figura 13A/B). O sucesso dessa reação nos permitiu avançar de maneira marcável na nossa síntese, já que ela nos permitiu preparar, como previsto na análise retrossintética, todo o esqueleto de carbono do produto natural. Além disso, a reação se mostrou reprodutível, fornecendo o produto desejado com um rendimento químico bastante satisfatório, considerando que essa seria a etapa inicial da nossa síntese.



*Figura 13: A: Espectro de RMN <sup>13</sup>C ( 75,4MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de **33**; B: Espectro DEPT <sup>13</sup>C.*

A partir do aduto **33**, a síntese da Vidalenolona (**12**) poderá, a partir deste ponto, ser efetuada, basicamente, através de reações de interconversão de grupos funcionais.

Sendo assim, partimos para o estudo da reação de epoxidação assimétrica de *Sharpless*<sup>11</sup>, sobre a olefina do aduto **33**. Essa etapa é fundamental para a incorporação da assimetria da nossa molécula e para a determinação da estereoquímica absoluta do produto natural.

### 6.3. A reação de epoxidação assimétrica de Sharpless.

Dando continuidade ao trabalho, iniciamos a etapa de preparação assimétrica dos epóxidos **37** e **38**, a partir do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**). Para isso, utilizamos a metodologia descrita por *Sharpless* e *col.*<sup>11</sup>, a qual emprega os indutores quirais, (+)/(-)DIPT (tartarato de diisopropila), o tetraisopropóxido de titânio, complexo organo-metálico de escolha para a complexação com o indutor de quiralidade, e o hidroperóxido de *terc*-butila, como fonte oxidante. De acordo com os autores, a viabilidade desta metodologia é que ela promove alta indução assimétrica nos álcoois alílicos empregados, no nosso caso o aduto de *Morita-Baylis-Hillman*, os quais podem conter diferentes substituintes em suas estruturas. Também, a conveniência de se utilizar um tartarato, em sua forma enantiomericamente pura, permite que o complexo formado libere o oxigênio, oriundo do peróxido, na mesma face da olefina, onde ocorrerá a formação do epóxido.<sup>13</sup>

Sendo assim, empregamos esta metodologia sobre o aduto **33**, utilizando os dois indutores quirais, (+)-DIPT e (-)-DIPT. Estudos anteriores, em nosso grupo de pesquisa, mostraram que estes indutores fornecem melhores resultados, em reações de epoxidação em adutos de *Morita-Baylis-Hillman*, comparados, por exemplo, com do (+)/(-)-DET (tartarato de dietila).<sup>35</sup> Existem relatos na literatura que indicam o uso do DIPT, principalmente nos aspectos referentes à purificação dos produtos da reação.

Como a estereoquímica do produto natural alvo, a **Vidalenolona (12)**, não é conhecida e sua determinação é um dos objetivos deste trabalho, os dois indutores deveriam ser utilizados para que, na etapa de abertura destes epóxidos, que deverá ocorrer pelo lado menos impedido, possamos obter os dois enantiômeros e então determinar a configuração do centro assimétrico

---

<sup>35</sup> Woodar, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 106.

gerado a partir, do valor de  $[\alpha]^D$  de cada um destes compostos. Essa etapa é essencial no nosso trabalho, pois poderemos comparar os valores de  $[\alpha]^D$  encontrados com o valor determinado pelos pesquisadores que isolaram a Vidalenolona (12) e assim, elucidar a configuração absoluta do carbono quiral presente no produto natural.

De acordo com Sharpless e col.<sup>11</sup>, dois fatores estão envolvidos na formação do epóxido:

1. A configuração adotada pela estrutura bioctaédrica, formada entre o indutor quiral, o complexo organo-metálico e o peróxido. Essa configuração dependerá, basicamente, do indutor utilizado.
2. Da complexação da hidroxila do álcool alílico com o metal. Essa complexação dependerá da orientação da hidroxila, no álcool, pois é ela que irá governar a aproximação do peróxido à dupla ligação, onde será formado o epóxido.

Quando utilizamos os indutores quirais, além de formarmos os epóxidos na sua forma assimétrica, fazemos também uma resolução cinética da mistura racêmica do aduto de *Morita-Baylis-Hillman*, ou seja, os indutores favorecem a formação preferencial do epóxido sobre um dos enantiômeros do aduto, enquanto que o outro permanece intacto. De maneira geral, a configuração adotada pelo complexo bioctaédrico, formado entre o  $\text{Ti}-(i\text{-propil})_4$ , o TBHP e L-(+)-DIPT, será responsável pela orientação do epóxido formado, na etapa de transferência do oxigênio à olefina do aduto de *Morita-Baylis-Hillman*. Ao se utilizar o outro indutor quiral, o D-(-)-DIPT, devemos esperar os mesmos produtos, porém, com as configurações invertidas (Figura 14).

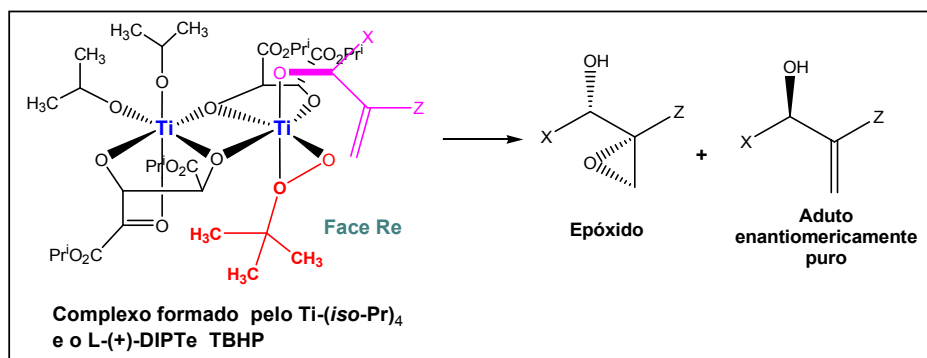
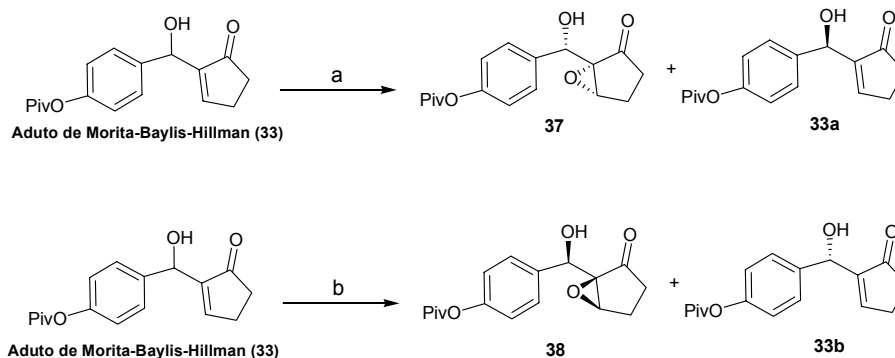


Figura 14: Previsão teórica para a reação de Sharpless.



Finalmente, partimos para a preparação dos epóxidos assimétricos segundo a metodologia descrita anteriormente. Os epóxidos **37** e **38** foram obtidos como o esperado, após 6h de reação a -20°C, sob agitação magnética e atmosfera inerte. Como esperado, após a purificação do material bruto da reação por coluna cromatográfica de gel de sílica, foi possível obter o epóxido formado e recuperar o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* que não reagiu (Esquema 21).



**Reagentes e condições:** a) L-(+)-DIPT, Ti (*iso*-Pr)<sub>4</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, 6h; b) D-(-)-DIPT, Ti (*iso*-Pr)<sub>4</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, 6h.

**Esquema 22:** Preparação dos epóxidos assimétricos segundo *Sharpless*.

Os epóxidos formados foram caracterizados por espectroscopia de I.V. e de RMN <sup>1</sup>H. O espectro de I.V. mostrou um deslocamento da banda de absorção da carbonila da cetona, agora em 1744cm<sup>-1</sup> no epóxido **37** e 1744cm<sup>-1</sup> no epóxido **38**. Esse deslocamento pode, talvez, ter ocorrido por influência do oxigênio do epóxido, que fez com que as bandas da carbonila da cetona se sobrepusessem a banda da carbonila do éster embora, sejam essas bandas muito claras no espectro do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**). Também, observou-se o desaparecimento da banda da olefina presente no aduto **33**.

O espectro RMN <sup>1</sup>H comprovou a formação desses epóxidos pela presença dos sinais, agora deslocados, do hidrogênio benzílico e do hidrogênio geminal ao epóxido para região do espectro de menor frequência de campo, em virtude do efeito de blindagem sobre estes prótons com a entrada do oxigênio na olefina correspondente (Figuras 15 e 16). Os espectros de RMN <sup>1</sup>H também mostraram que as amostras estavam contaminadas com traços de

tartarato de isopropila, proveniente do tartarato utilizado, pela presença dos sinais em torno de 5,1ppm, 4,6ppm e 1ppm.

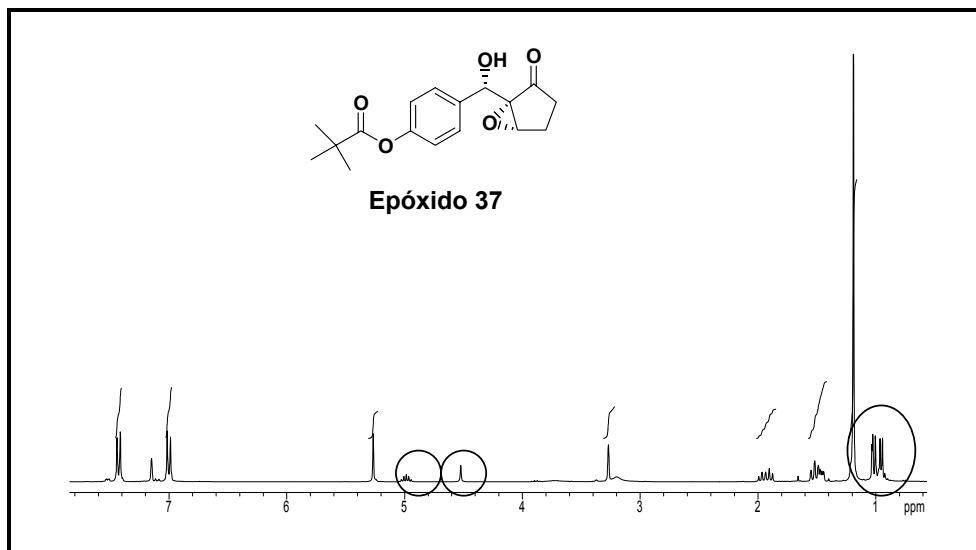


Figura 15: Espectros de RMN<sup>1</sup>H (300MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de epóxido **37**. As áreas marcadas referem-se aos sinais do tartarato de *iso*-propila.

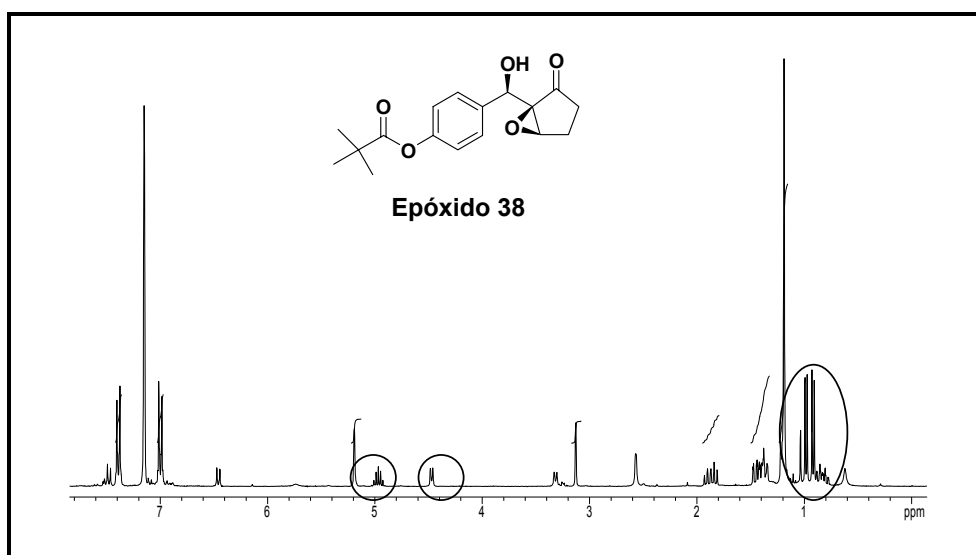


Figura 16: Espectros de RMN<sup>1</sup>H (300MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de epóxido **38**. As áreas marcadas referem-se aos sinais do tartarato de *iso*-propila.

A Figura 17 mostra o espectro de RMN<sup>1</sup>H do tartarato de *iso*-propila recuperado.

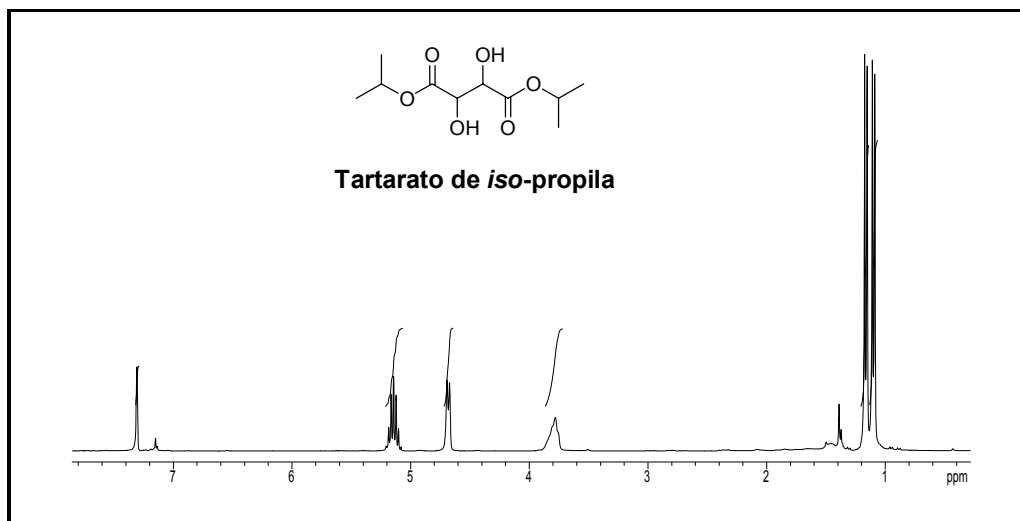


Figura 17: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tartarato de *iso*-propila.

Já a análise de I.V. deste tartarato (Figura 18) apresentou uma banda intensa em 1736cm<sup>-1</sup> referente a banda de absorção da carbonila do éster presente neste grupamento.

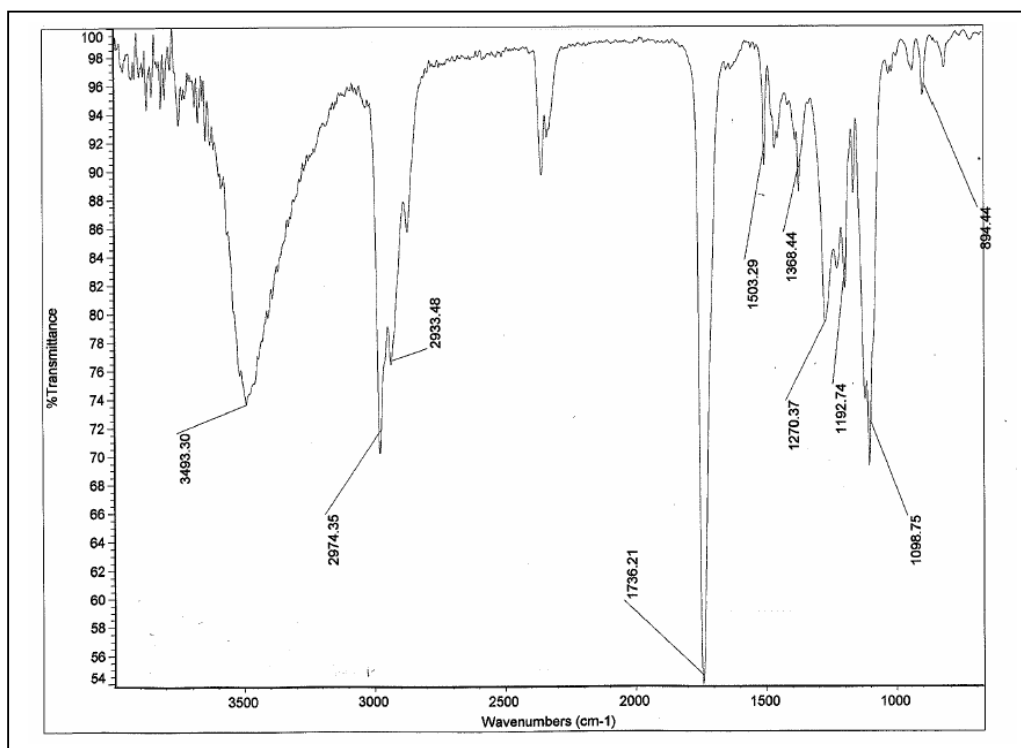


Figura 18: Espectro de I.V. do tartarato de *iso*-propila.

A presença do contaminante dificultou a obtenção dos epóxidos puros e consequentemente, a obtenção de outras análises, como RMN<sup>13</sup>C, e espectrometria de massas. Também, devido à presença do contaminante, não foi possível calcular, de forma adequada, os rendimentos obtidos nessas reações.

Estudos realizados anteriormente em nosso grupo de pesquisa, mostraram que o DIPT é mais facilmente removido do produto, no *work up* das reações, por ser mais volátil. No entanto, no nosso caso, isso não foi verificado e a repurificação das amostras em coluna cromatográfica de gel de sílica e recristalização das mesmas não foram suficientes para eliminar o tartarato.

Como tentamos, de maneira exaustiva, eliminar esse contaminante e mesmo assim, não obtivemos sucesso e também, devido ao longo tempo dispensado a estes processos, decidimos partir para as próximas etapas, mesmo estando com o material contaminado.

Reações testes utilizando o tartarato de dietila (DET) também foram realizadas, sobre o aduto de MBH **33**, porém, não foi possível isolar o produto formado devido aos mesmos problemas, já vivenciados e anteriormente mencionados por um outro aluno do nosso grupo de pesquisa.<sup>36</sup>

#### **6.4. Obtenção do epóxido em sua forma racêmica.**

A obtenção do epóxido em sua forma racêmica se faz necessária para a determinação da pureza ótica dos epóxidos formados na reação assimétrica de *Sharpless* e, também, para que possamos realizar as reações-modelo de oxidação  $\alpha$  carbonila.

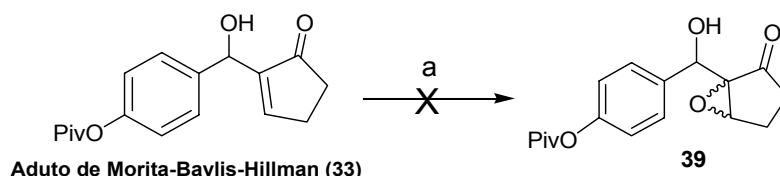
A determinação da pureza ótica destes epóxidos deverá ser realizada utilizando HPLC (quiral), visto que testes anteriores realizados em equipamento de cromatografia a gás demonstraram extensa degradação dessas substâncias. No entanto, para esta análise os epóxidos quirais deveriam estar puros, o que neste ponto do trabalho ainda não havia sido possível fazer.

---

<sup>36</sup> Gabriel P. C. Silveira, Dissertação de Mestrado – IQ/Unicamp -2006.

Sendo assim, primeiramente, utilizamos a metodologia descrita por Markó e col.<sup>37</sup> a qual faz uso de dois peróxidos de reatividade semelhante, o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e o TBHP, nas reações de epoxidação em adutos de *Morita-Baylis-Hillman*. Essas metodologias são muito bem documentadas para este tipo de substrato e já foram aplicadas em nosso grupo de pesquisa para outros substratos.

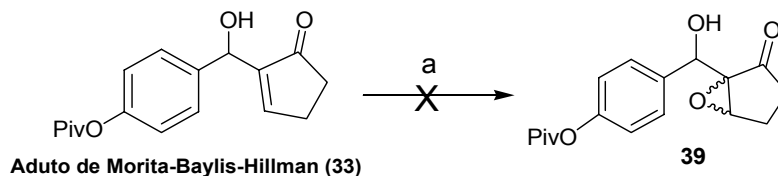
Para obter o epóxido desejado e devido à presença da conjugação a nossa opção recaiu na utilização de um método baseado em um ataque nucleofílico. Testamos, inicialmente, o peróxido de hidrogênio na presença de hidróxido de sódio, por ser um reagente barato e eficiente. Porém, a reação não funcionou. Observou-se, por CCD, a formação de uma mistura complexa de produtos, dificultando o isolamento e a identificação (Esquema 23).



**Reagentes e condições:** a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH (2M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 8h.

*Esquema 23:* Preparação do epóxido racêmico **39** segundo Markó.

Devido a esse resultado inesperado e decepcionante, decidimos refazer a reação utilizando, agora, o hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP). No entanto, a reação também não funcionou, e o material de partida foi recuperado (Esquema 24).



**Reagentes e condições:** a) TBHP, NaOH (2M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 8h.

*Esquema 24:* Preparação do epóxido racêmico **39**.

Como, inesperadamente, não obtivemos sucesso nestas reações de epoxidação, decidimos repeti-las num estágio mais avançado da síntese,

<sup>37</sup> a) Markó, I. E.; Bailey, M.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 4509;  
b) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1015.

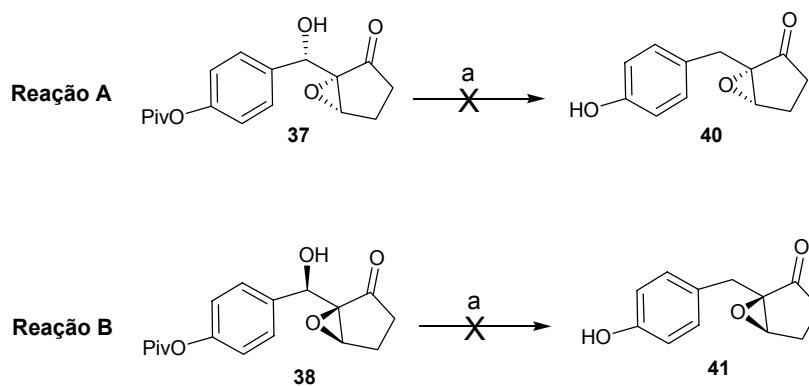
testando, nesse momento, outras alternativas para a preparação do epóxido racêmico desejado.

Sendo assim, resolvemos dar continuidade a síntese da Vidalenolona (**12**), partindo agora, para reações de eliminação da hidroxila benzílica dos epóxidos assimétricos **37** e **38**. Nesta etapa poderia também ocorrer, concomitante, a saída da hidroxila, a abertura dos respectivos epóxidos, pois existem precedentes para essa ocorrência.<sup>32</sup>

### 6.5. Reação de Hidrogenólise: Eliminação da hidroxila benzílica.

A etapa seguinte do trabalho foi a preparação de um intermediário avançado da nossa síntese, a partir dos epóxidos **37** e **38**, ainda contaminados com tartarato (Esquema 25). Utilizamos metodologia<sup>33</sup> já empregada em nosso grupo de pesquisa, em adutos de *Morita-Baylis-Hillman*, devido aos bons resultados alcançados. Na verdade, nesta reação, deveríamos obter os compostos **40** e **41**, pois partiríamos dos epóxidos enantiomericamente puros.

As reações foram denominadas aleatoriamente de reação A e B.



**Reagentes e condições:** a) Pd/C 10%, AcOEt, H<sub>2</sub>(g), t.a, 12h.

*Esquema 25:* Reação de eliminação da hidroxila benzílica nos epóxidos assimétricos **37** e **38**.

Na purificação do material bruto tanto da reação **A** quanto de **B** foi possível separar, em cada uma delas, dois produtos principais, denominados como *A*<sub>1</sub>; *A*<sub>2</sub> e *B*<sub>1</sub>; *B*<sub>2</sub>, além de recuperarmos o material de partida que não reagiu. A análise do espectro de infravermelho mostrou que *A*<sub>1</sub> e *B*<sub>1</sub> poderiam

ser os produtos desejados **40** e **41**, pela presença da banda de absorção da carbonila da cetona (anel de cinco membros) em  $1748\text{cm}^{-1}$  e  $1744\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Neste caso, também se observou a hidrólise do grupo pivalato, constatado pelo desaparecimento da banda de absorção da carbonila do éster em aproximadamente  $1691\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **A<sub>1</sub>** e **B<sub>1</sub>** mostrou evidências da formação destes produtos principalmente pelo desaparecimento do sinal na região de 5,2ppm atribuído ao hidrogênio benzílico. A hidrólise do grupo pivalato foi comprovada pelo desaparecimento do singlete atribuído ao hidrogênio desse grupamento, em aproximadamente 1ppm.

Infelizmente, devido a pouca quantidade de amostra não foi possível caracterizar, de forma clara, a estrutura destes compostos.

Para uma melhor caracterização dos produtos mencionados, repetimos essa metodologia em escala um pouco maior e realizamos a purificação de maneira cuidadosa. A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$ , somada as outras técnicas, foi possível identificar a abertura dos epóxidos, pelo lado não desejável, no processo de redução, levando a uma mistura de regioisômeros. A formação dos regioisômeros, Figura 19, nesta etapa do trabalho, dificultou a nossa seqüência sintética e nos levou a pensar em algumas modificações experimentais para as etapas futuras.

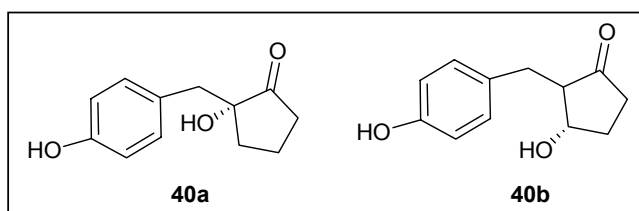
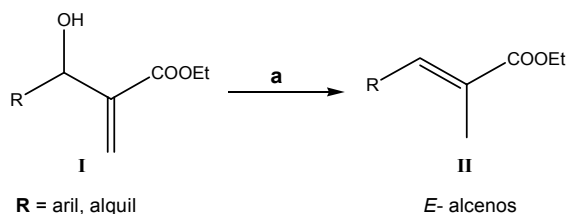


Figura 19: mistura de produtos obtidos na reação de hidrogenólise do epóxido **40**.

Diante das inúmeras dificuldades encontradas na reação de abertura dos epóxidos, decidimos explorar uma variação dessa estratégia de síntese, alterando a ordem de algumas reações. Para evitar a perda de material em uma via assimétrica, optamos por realizar todos esses novos testes numa seqüência racêmica.

## 7. NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE RACÊMICA DA VIDALENOLONA (12).

Em 2006, Chandrasekhar e col.<sup>38</sup> publicaram um trabalho relatando a preparação de alcenos trissubstituídos através de desidroxilação redutiva de adutos de MBH, utilizando um polímero orgânico, como fonte de prótons, na presença de um ácido de Lewis (Esquema 26). Essa metodologia nos pareceria bastante interessante como alternativa sintética, pois ela nos permitiria acessar, em uma única etapa, um intermediário, no qual a dupla ligação do anel de cinco membros estaria conjugada simultaneamente com a carbonila e com o anel aromático. No nosso entender, essa nova posição da ligação dupla poderia facilitar algumas etapas do nosso trabalho. Pois poderíamos, entre outras coisas, controlar de forma mais eficiente a regioseletividade na abertura do epóxido.



**Reagentes e condições:** a)  $B(C_6F_5)_3$  (0,5mol%), PMHS, DCM, t.a.

*Esquema 26: Reação de desidroxilação redutiva de adutos de MBH.*

De acordo com os autores, esse método apresenta vantagens quando comparado a outro, já conhecidos, que utilizam haletos metálicos na presença de catalisador heterogêneo<sup>39</sup> ( $\text{NaHSO}_4$ ,  $\text{SiO}_2$ ), ou ainda, iodo e fosfina ( $\text{I}_2/\text{PPh}_3$ )<sup>40</sup>, reagentes estes de uso limitado à presença de determinados grupos no aduto de MBH.

Porém, infelizmente não foi possível aplicarmos esta metodologia ao nosso substrato, pois o artigo não continha as informações necessárias para realização dos cálculos estequiométricos dos reagentes empregados, especialmente do polímero, o polimetilhidrosiloxano, um composto de alta

<sup>38</sup> Chandrasekhar, S.; Chandrasekhar, G.; Vijeender, K.; Reddy, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3475.

<sup>39</sup> Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8357.

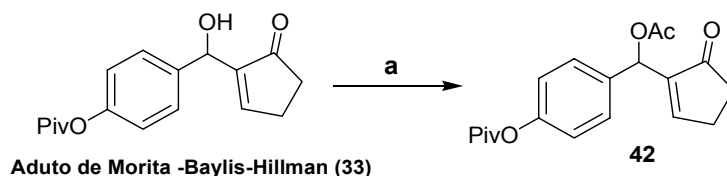
<sup>40</sup> Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J.; Chowdhury, N.; Venkateswarlu, K. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7913.



massa molar. Nesta altura do trabalho esta e as outras metodologias citadas mostraram-se inviáveis e, portanto, optamos por caminhos mais clássicos e já empregados no nosso grupo de pesquisa.

### 7.1. Preparação do intermediário 42: acetilação do aduto 33.

Como nos parecia interessante obter um produto resultante de uma migração da dupla ligação, e devido às dificuldades que tivemos na reprodução do trabalho citado acima, decidimos testar essa migração utilizando uma metodologia baseada em um mecanismo  $S_N2'$ . Para isso, seria necessário ativar a hidroxila secundária do aduto de MBH de maneira a transformá-la em um grupo de saída, conforme realizado anteriormente, ao acetilar a hidroxila.<sup>21</sup> Visando melhorar o rendimento dessa etapa e baseado nos resultados discutidos no início dessa dissertação realizamos algumas modificações na estequiometria dos reagentes utilizando, agora, o mesmo número de equivalentes da base e do cloreto. Essas modificações lograram o sucesso desejado e o acetato **42** foi preparado com um rendimento de 81% (Esquema 27).



**Reagentes e condições:** a)  $C_2H_3OCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C \rightarrow ta$ , 8h, 81%.

*Esquema 27:* Preparação do aduto acetilado **42**.

A análise do espectro de RMN  $^1H$  de **42** mostra um sinal na forma de um singleto centrado em 2.07 ppm, proporcional a três hidrogênios, que foi atribuído ao  $CH_3$ - do resíduo acetila. Além disso, observamos o deslocamento do sinal atribuído ao hidrogênio carbinólico para 6,5ppm. Esse sinal aparecia no aduto de *Morita-Baylis-Hillman* centrado em 5.28 ppm (Figura 20).

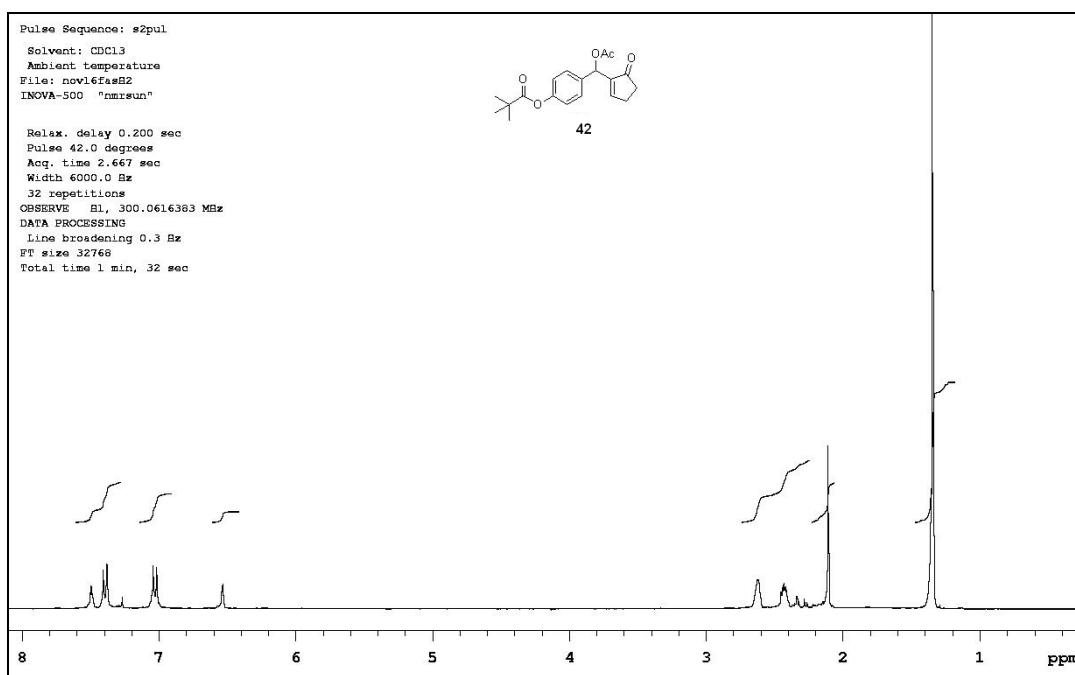
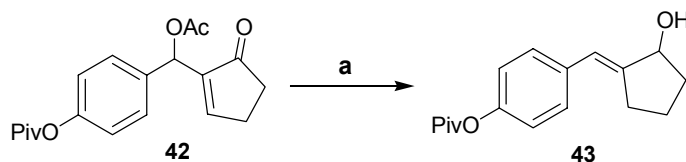


Figura 20: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do acetato **42**.

## 7.2. Eliminação do grupo acetato: migração da ligação dupla no aduto de MBH.

Em seguida, efetuamos a reação de migração da dupla ligação, com concomitante saída do grupo acetato, utilizando boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) em metanol<sup>41</sup>. (Esquema 28)



**Reagentes e condições:** a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C → ta, 10h, 64%.

**Esquema 28:** Preparação do álcool alílico **43**.

<sup>41</sup> (a) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.;Sarma, P. K. S.; Kumaragurubaran, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1197; (b) Das, B.; Banerjee, J.; Majhi, A.; Mahender, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9225.

Como esperado, a reação funcionou muito bem e levou à formação do produto **43**, no qual a ligação dupla está, agora, conjugada com o sistema aromático. Nessa reação o hidreto funciona como um nucleófilo fazendo tanto um ataque 1,2 quanto 1,4. A análise do espectro de I.V. mostra uma banda em  $3280\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da hidroxila e o desaparecimento da absorção em  $1692\text{cm}^{-1}$ , atribuída a carbonila conjugada no anel de cinco membros.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostra o desaparecimento do singlete em 2,07 ppm e o deslocamento do próton da dupla ligação para 6,52ppm. Além desses sinais, observamos também o aparecimento de um sinal na forma de tripleto atribuído ao próton carbinólico, centrado em 4,55ppm. Todos os demais dados espectroscópicos são compatíveis para a estrutura proposta para o álcool alílico **43** (Figura 21).

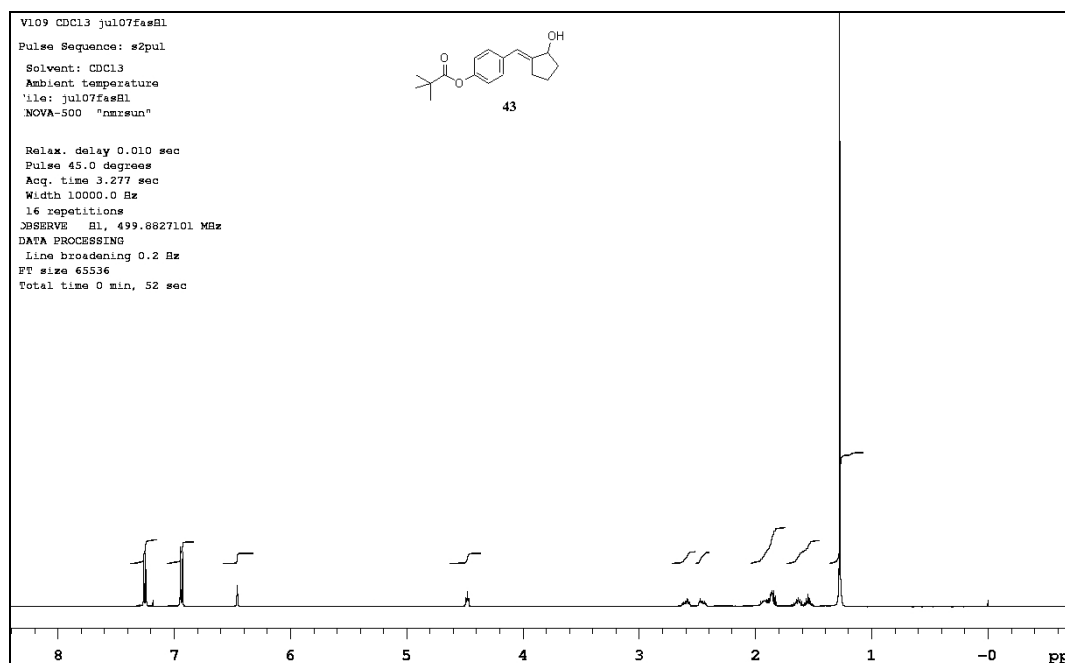
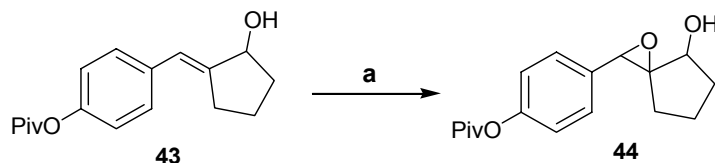


Figura 21: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico **43**.

Devido aos bons resultados obtidos na preparação do composto **43** e tendo obtido uma quantidade razoável do álcool alílico partimos para a etapa de epoxidação da olefina, visando dessa forma confirmar as nossas expectativas com relação à regioseletividade da abertura desse epóxido.

### 7.3. Preparação do intermediário 44: formação do epóxido.

Para a formação do epóxido optamos por utilizar uma metodologia clássica, baseada no emprego do ácido *m*-cloroperbenzóico, que é um eficiente oxidante para alcenos ricos em elétrons. Utilizamos o experimental descrito por Maruyama e col.<sup>42</sup> que forneceu o epóxido desejado com um rendimento da ordem de 59%, sem otimização (Esquema 29).



**Reagentes e condições:** a) *m*-CPBA (55%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h, 59%.

*Esquema 29:* Preparação do epóxido **44**.

O espectro de I.V. do epóxido mostra o desaparecimento da absorção atribuída ao estiramento da dupla ligação. A análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostra o desaparecimento do sinal em 6,52 ppm atribuído ao próton olefínico (ver Figura 22). O espectro mostra ainda o sinal em 4,06ppm, na forma de um duplo duplete (*J* = 6,4Hz) atribuído ao próton carbinólico no anel de 5 membros, além do sinal atribuído ao próton em posição benzílica.

<sup>42</sup> Maruyama K.; Veda M.; Sasaki, S.; Iwata Y.; Miyashita M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 4517.

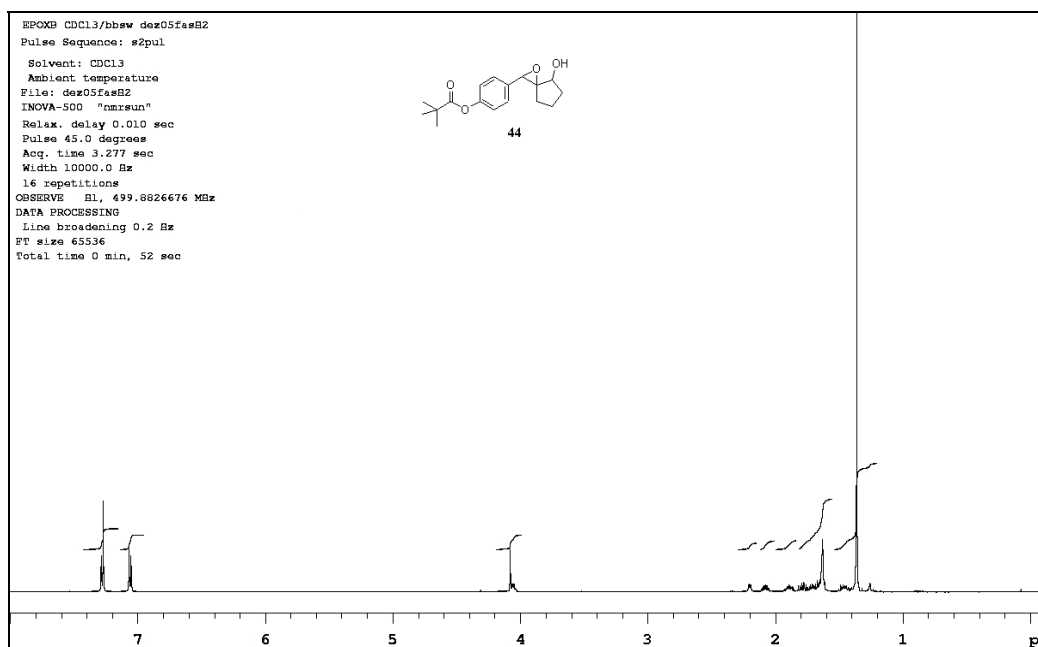


Figura 22: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido **44**.

Através dessa estratégia sintética simples e direta conseguimos colocar o epóxido em uma posição que vai nos permitir um total controle na regiosseletividade da abertura deste epóxido, deixando a hidroxila no centro quaternário em posição correta a qual permitirá, em etapa posterior, gerarmos o centro quaternário da Vidalenolona (**12**).

Graças aos bons resultados obtidos na preparação do epóxido **44** finalmente pudemos avançar mais uma etapa da nossa síntese e partirmos para os testes visando a sua abertura regiosseletiva.

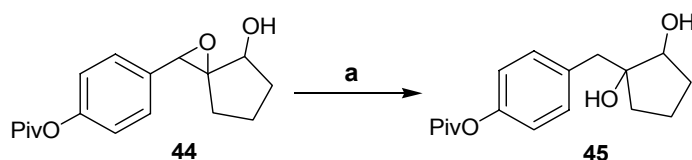
#### 7.4. Abertura do epóxido gerado: obtenção diol **45**.

No epóxido **44** temos um dos carbonos na posição benzílica. Existem vários precedentes na literatura que demonstram a exeqüibilidade de realizarmos reações de hidrogenólise de grupos OH que estão diretamente ligados a esse carbono. Esse precedente foi aplicado na abertura do epóxido **44**.

No nosso entender, a diferença de reatividade entre as posições nas quais está ligado o átomo de oxigênio do epóxido (benzílico vs terciária) favoreceria a benzílica e a hidrogenólise levaria diretamente à formação do centro quaternário presente no produto natural.

Baseados nessa racionalização e nos precedentes do laboratório<sup>36, 43</sup>, tratamos uma mistura do epóxido **44** com o catalisador Pd/C 10%, em metanol, com hidrogênio utilizando 60 psi de pressão, num hidrogenador “shaker” da marca PARR. Optamos por utilizar esse sistema pois já havíamos observado que a reação não funcionava muito bem com o uso de pressões mais baixas.

Após 8h de reação, observamos o total consumo do epóxido **44** e o aparecimento, na placa de CCD, de um produto mais polar. A reação de hidrogenólise, como esperado, foi limpa e forneceu o diol **45** com um rendimento da ordem de 57% (Esquema 30).

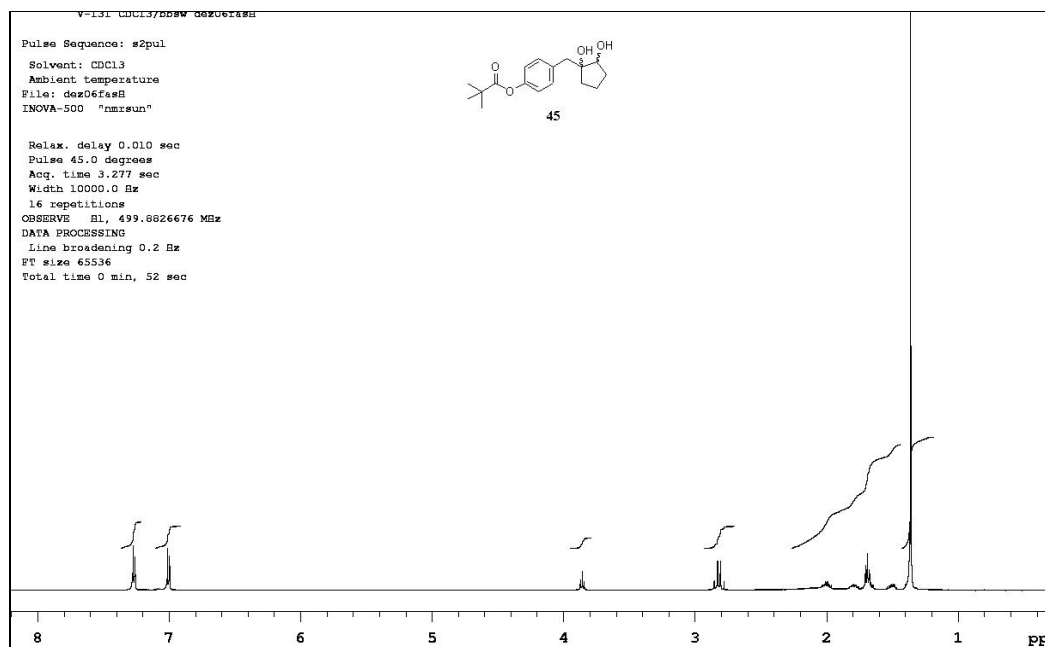


**Reagentes e condições:** a) H<sub>2</sub>, 60psi; Pd/C (10%), MeOH, ta, 8h, 57%.

**Esquema 30:** Abertura regioseletiva do epóxido **44**.

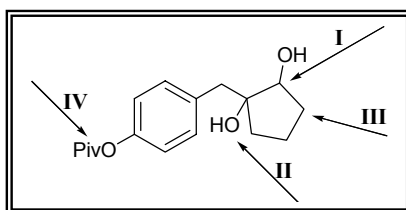
A análise do espectro de I.V. do mostra uma absorção intensa em 3300 cm<sup>-1</sup>, atribuída aos estiramentos dos grupamentos OH presentes na molécula, bem como uma absorção em 1740cm<sup>-1</sup> atribuída à carbonila do grupo pivaloíla. A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H mostra um sinal na forma de um falso tripleto centrado em 3.85 ppm (*J* = 7.32Hz), proporcional a um hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico e também um sinal, na forma de duplo duplete centrado em 2,81ppm, proporcional a 2H, que foi atribuído aos hidrogênios do metileno benzílico. O aparecimento desse sinal é uma evidência clara de que a abertura do epóxido ocorreu com total controle da regioseletividade, como esperado, conduzindo um diol no qual um dos grupamentos hidroxila está no centro quaternário (Figura 23).

<sup>43</sup> Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6477.



Nesse estágio do projeto uma boa parte dos requisitos estruturais necessários à finalização da síntese racêmica da Vidalenolona (**12**) já estavam incorporados no intermediário **45**. Com esse intermediário avançado, as próximas etapas a serem realizadas, para a obtenção da ( $\pm$ ) Vidalenolona (**12**), (Figura 24), seriam:

- I) oxidação regioseletiva da hidroxila secundária, através de metodologia descrita<sup>44</sup>;
- II) metilação da hidroxila quaternária;
- III) reação de oxidação  $\alpha$  à carbonila formando a 1,2 dicetona;
- IV) hidrólise do grupo pivalato e obtenção do fenol presente na estrutura do produto natural.



**Figura 24:** Etapas finais a serem realizadas para a síntese racêmica da Vidalenolona (**12**).

<sup>44</sup> a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W.; Marsden, S. P. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, 639; b) Ley, S. V.; Griffith, W.; Whiycombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.

Infelizmente, devido ao tempo que tínhamos disponível, decidimos paralisar o trabalho nessa etapa. Entretanto, já estabelecemos uma seqüência sintética exeqüível para a síntese de **12**. Como uma parte considerável da seqüência racêmica já está estabelecida, a repetição dessas etapas, utilizando o aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**), deve permitir a finalização da síntese e a complementação dos objetivos desse trabalho.



## 8. PERSPECTIVAS DE TRABALHO.

**8.1.** Devido à falta de tempo não conseguimos finalizar a síntese da nossa molécula alvo, entretanto estabelecemos uma seqüência sintética que deve permitir a conclusão do trabalho. A síntese racêmica poderá ser finalizada utilizando as seguintes etapas (Figura 25).

- Reações de oxidação do álcool secundário gerado;
- Reação de metilação da hidroxila quaternária;
- Reação de oxidação  $\alpha$  à carbonila, na formação do sistema 1,2-dicetona.
- Reação de hidrólise do éster (grupamento pivalato) para a obtenção da hidroxila fenólica.

**8.2.** Tendo obtido sucesso nestas etapas finais, será necessário repetir a seqüência sintética a partir do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**), a fim de concluir a síntese assimétrica da Vidalenolona (**12**). Em seguida, será feita a determinação da configuração absoluta do carbono estereogênico formado e a pureza óptica dos produtos quirais formados.

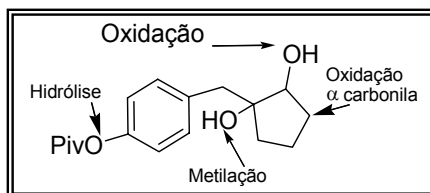


Figura 25: Etapas finais a serem realizadas a partir do composto (**45**).

## 9. CONCLUSÕES.

**9.1.** A metodologia de obtenção do aduto de *Morita-Baylis-Hillman*, entre o aldeído funcionalizado **36** e a ciclopentenona, foi a etapa principal deste trabalho, pois permitiu, em uma única etapa, prepararmos todo o esqueleto de carbono da nossa molécula alvo.

**9.2.** Os problemas encontrados na obtenção do epóxido racêmico foram contornados, através das modificações na sequência sintética, restando apenas quatro etapas para a conclusão da primeira síntese racêmica do produto natural marinho.

**9.3.** A metodologia de abertura do epóxido, utilizando  $H_2$  Pd/C, somada ao aumento da pressão do gás no sistema, mostrou-se muito eficiente, por ser uma reação rápida e limpa, sem gerar produtos laterais não desejáveis.

**9.4.** A partir das modificações experimentais realizadas na obtenção do epóxido **44** poderemos aplicar a mesma sequência sintética na via assimétrica, porém, aplicando a metodologia de epoxidação assimétrica de Sharpless, que será adequada ao sistema obtido, um álcool alílico. A abertura dos epóxidos quirais formados deverá ocorrer somente pelo lado desejado, evitando-se assim, a formação dos regioisômeros como observado anteriormente.

**9.5.** Os intermediários racêmicos produzidos nesse trabalho serão de grande importância na determinação da pureza ótica da estratégia assimétrica, já que poderão ser utilizados como padrões de comparação em uma possível determinação cromatográfica.

**9.6.** A estratégia desenvolvida nesse trabalho permitiu a preparação de do intermediário avançado **45**, em 5 etapas e com um rendimento global de 15% a partir da 2-ciclopentenona comercial.

**9.7.** Os resultados obtidos até o presente momento permitem confirmar a versatilidade sintética dos adutos de Morita-Baylis-Hillman como substratos baratos, de fácil obtenção e que podem ser utilizados na síntese de produtos naturais.

## 10. PARTE EXPERIMENTAL.

### 10.1. Considerações Gerais.

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio, em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano (THF) e o éter etílico foram previamente destilados sobre hidreto de cálcio e redistilados sobre sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. A trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) e o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram destilados sobre hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. Tais tratamentos seguem procedimentos descritos na literatura<sup>45</sup>.

Os demais solventes e reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem prévio tratamento e purificação.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas em colunas de sílica gel (70-230 mesh).

As reações em ultrassom foram efetuadas em ultrassom de 81W e 40 khz.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetro Varian Gemini 2000 (300MHz para o  $^1\text{H}$  e 75,4MHz para o  $^{13}\text{C}$ ) e Varian Inova 500 (500MHz para o  $^1\text{H}$  e 125MHz para o  $^{13}\text{C}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano (TMS) e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou benzeno deuterado ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Os espectros de hidrogênio são representados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; t, tripleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; m, multipeto; sl, sinal alargado); atribuição; constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz.

A numeração dos compostos obtidos não segue regra de numeração oficial. Foram referenciados somente para facilitar a atribuição dos sinais.

Os espectro de infravermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet Impact 410, com as frequências de

---

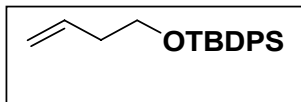
<sup>45</sup> Perrin D. D.; Armarego W. L. F.; Perrin D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 1987, 2<sup>a</sup>. Ed., Pergamon Press.

absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

A nomenclatura dos compostos obtidos e descritos, neste trabalho, corresponde a nomenclatura oficial da IUPAC fornecida pelo programa *ACD/Name* 1.0 ([WWW.acdlabs.com](http://WWW.acdlabs.com)).

## 10.2: Preparação dos Intermediários Sintéticos

### 10.2.1: But-3-en-1-*(tert*-butildifenil)silil éter (**24**).



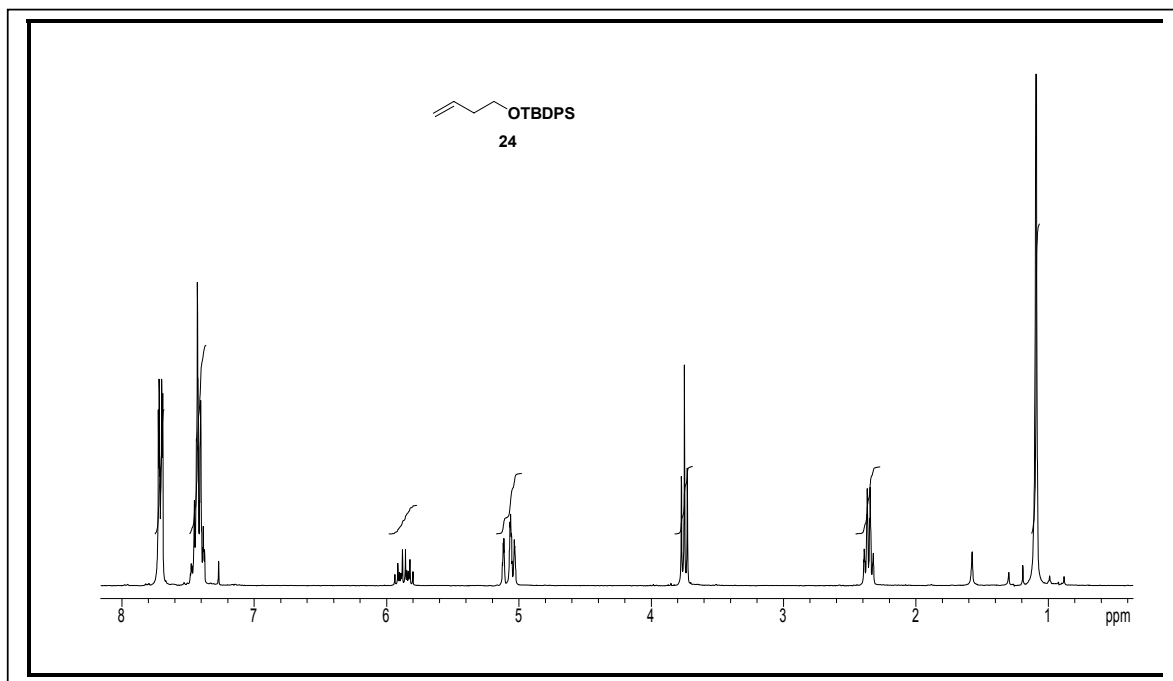
Em um balão de fundo redondo de 50mL colocaram-se 0,555g (7,69mmol) de 3-buten-1-ol (**25**) dissolvidos em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Adicionou-se, em seguida, um cristal de N,N-dimetil-aminopiridina (DMAP) e 2,40mL (2,0eq., 15,4mmol) de Et<sub>3</sub>N. Após 15 minutos, foram adicionados, lentamente, 3mL (1,50eq., 11,5mmol) de cloreto de *tert*-butil-difenilsilila (TBDPSCI). A reação permaneceu em agitação magnética por 12h à temperatura ambiente.

Após este período dissolveu-se a mistura em 100mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se com 150mL H<sub>2</sub>O e com 50mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila – 20%), fornecendo 2,15g do éter sililado, na forma de um óleo viscoso incolor, com 90% de rendimento.

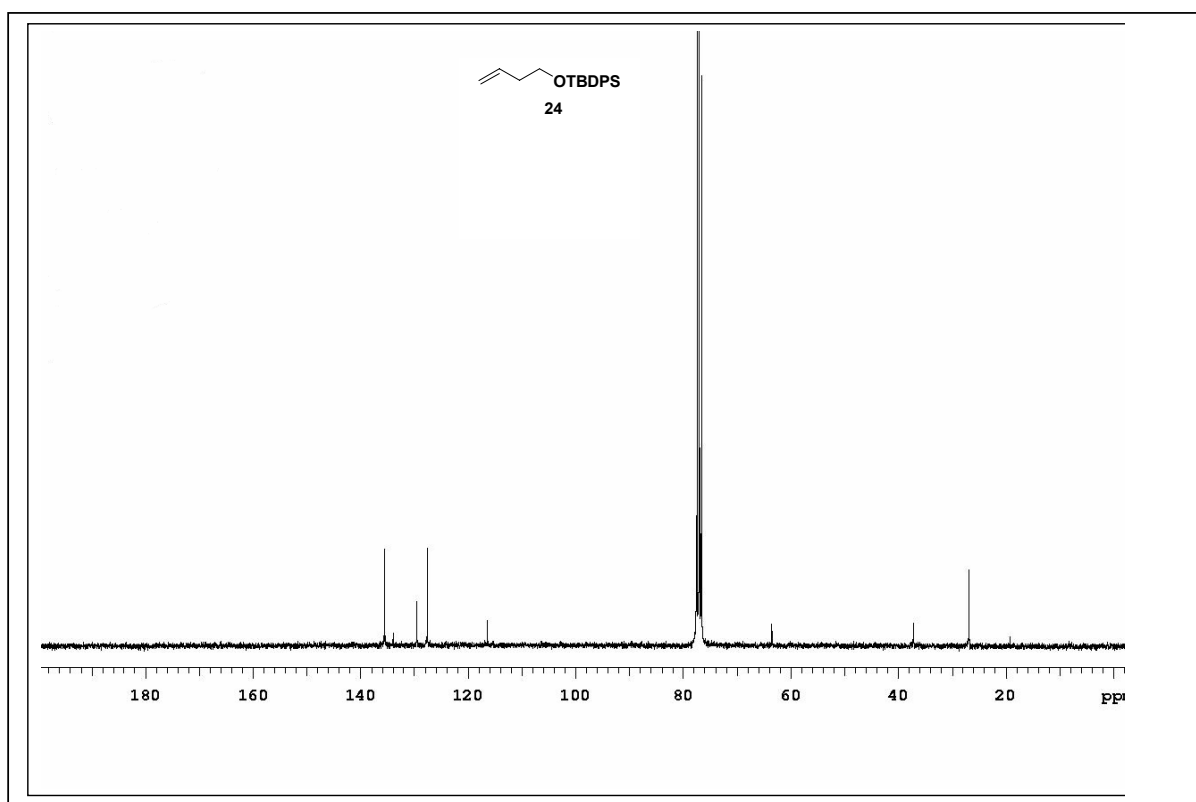
**MM:** 310,51g mol<sup>-1</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>OSi).

**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 3283, 2974, 2933, 2872, 1750, 1601, 1506, 1479, 1398, 1368, 1277, 1202, 1167, 1115, 1030, 899, 800, 529 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 7,72-7,38 (10H,m,arom.), 5,87 (1H, m, CH, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>3</sub></sub> = 6,9Hz); 5,07(1H, dt, CH, <sup>3</sup>*J*<sub>H1</sub> = 1,3Hz), 5,07(1H, dt, CH, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>2</sub></sub> = 4,2Hz), 3,75 (2H, t, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* = 6,6Hz), 2,35 (2H, q, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* = 6,8Hz); 1,09 (9H, s, CH<sub>3</sub>).



**Figura 26: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da olefina sililada 24.**

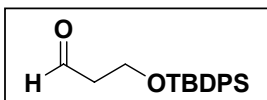


**Figura 27 :Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da olefina sililada 24.**





### 10.2.2: 3-Oxopropil-(tert-butildifenil)silil eter (**23**).



Em um balão de fundo redondo de 25mL, de 3 bocas, colocou-se 1,00g (13,9mmol) do alceno **24** dissolvido em 20mL de metanol. Por uma das bocas do balão conectou-se a entrada do gás ozônio. Pela outra boca, conectou-se a saída do gás, ligada a um trap, contendo solução aquosa 5% de KI (para reter o excesso de  $O_3$ ). O sistema permaneceu sob agitação magnética, à  $-78^\circ\text{C}$ , enquanto o gás ozônio era borbulhado na solução. Após 30 minutos verificou-se, por CCD, que o material de partida havia sido consumido. Ainda sob agitação magnética e à mesma temperatura, adicionaram-se 15mL de dimetilsulfeto  $[(\text{CH}_3)_2\text{S}]$ . O sistema permaneceu sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 12h.

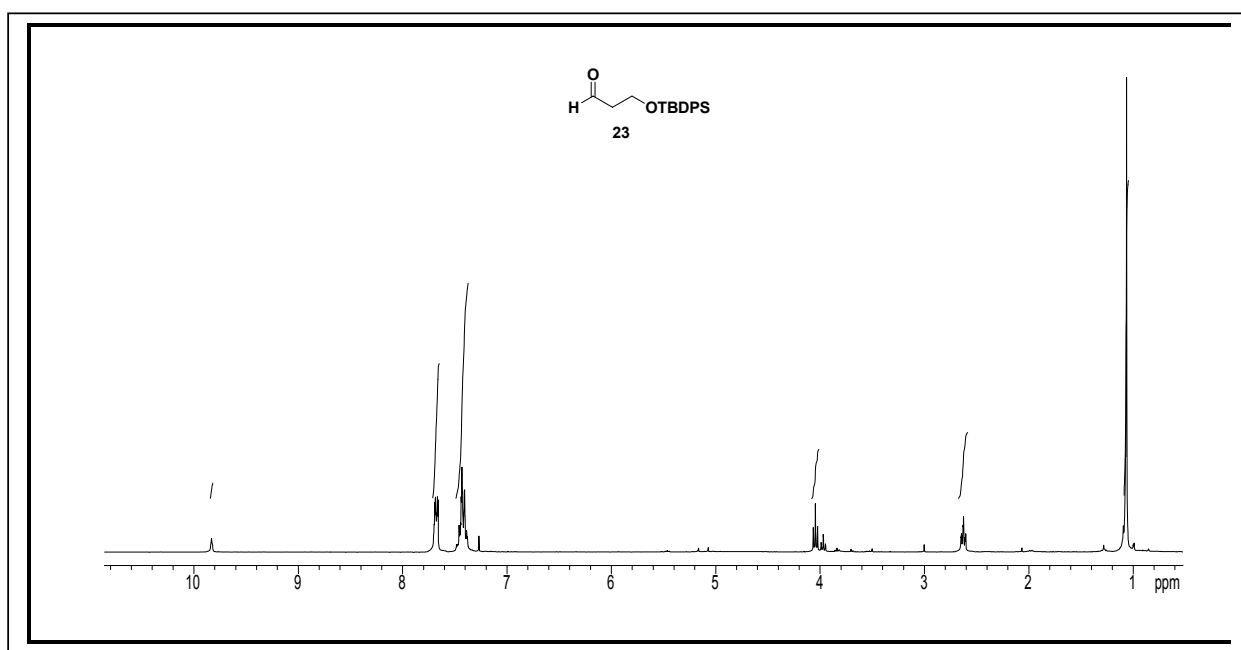
Após este período, evaporou-se o solvente do meio reacional. O resíduo foi diluído com 50mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com 50mL de uma solução saturada de NaCl. Após secagem da fase orgânica sob sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sobre pressão reduzida. Obteve-se um óleo viscoso incolor, com 99% de rendimento, que apresentava pureza suficiente para ser utilizado na próxima etapa, sem necessidade de nenhuma purificação adicional.

**MM:**  $312,42\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ ).

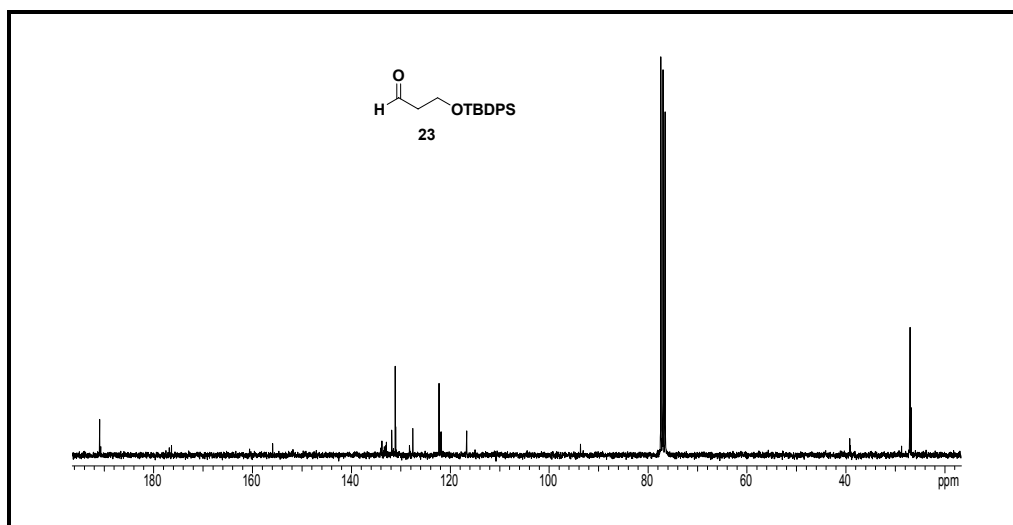
**I.V.** (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ): 2958, 2931, 2889, 2857, 2732, 1728, 1589, 1472, 1390, 1361, 1111, 972, 823,  $741\text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:**(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$ (Hz): 9,84(1H, s, C(O)H), 7,66-7,39 (10H, m, arom.), 4,05 (2H, t,  $\text{CH}_2$   $^3J = 6,0\text{Hz}$ ); 2,63 (2H, dt,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 2,2\text{Hz}$ ), 1,07 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ).

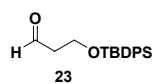
**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 26,84; 39,00; 76,57; 127,62; 129,67; 133,09; 135,38; 201,62.



**Figura 29: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído funcionalizado 23.**

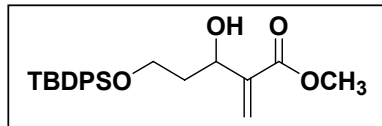


**Figura 30: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído funcionalizado 23.**



**Figura 31: Espectro de I.V (patilha de KBr) do aldeído funcionalizado 23.**

**10.2.3: 5-(tert-butildifenilsilil)-3-hidróxi-2-metileno pentanoato de metila (22).**



Em um balão de fundo redondo de 20mL colocou-se 1,00g (3,21mmol) do aldeído **23** e, em seguida, adicionaram-se 233mg (0,65eq., 2,08mmol) de DABCO e 4,35mL (1,50eq., 4,81mmol) de acrilato de metila. A reação foi mantida num banho de ultrassom por 13h, e o seu progresso foi acompanhado por CCD.

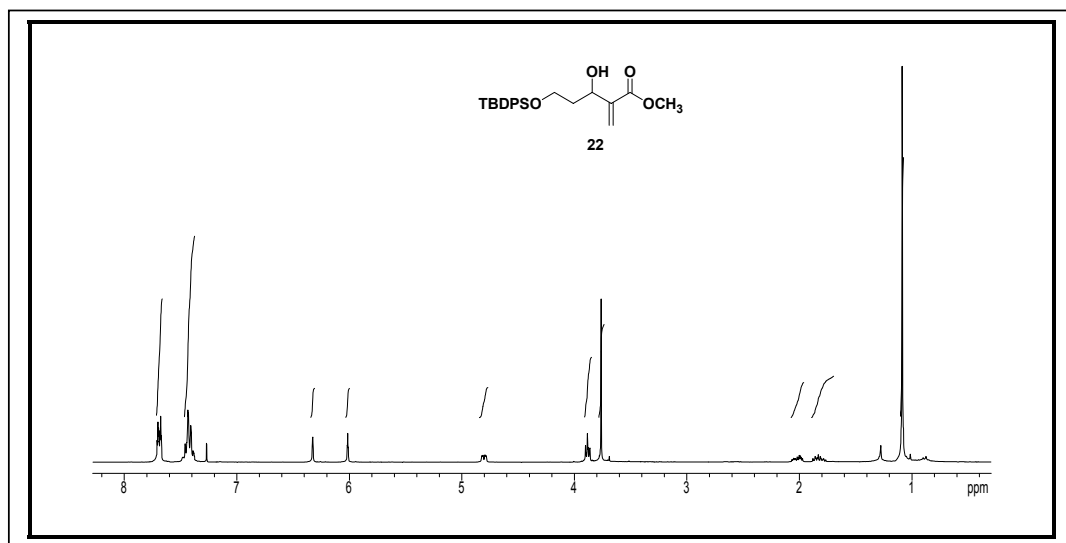
Após o término da reação, o meio foi diluído com 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com 50mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila – 20%), fornecendo 0,160g, 43,5% de rendimento do aduto na forma de um óleo de coloração amarelada.

**MM:** 141,61g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si).

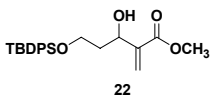
**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 2952, 2931, 2857, 2729, 1721, 1655, 1589, 1472, 1428, 1389, 1262, 1230, 1190, 1112, 992, 739, 702 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 7,87-7,38 (10H, m, arom.), 6,34 (1H, s, CH); 6,03 (1H<sub>3</sub>, dd, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>5</sub></sub> = 1,2Hz), 4,82 (1H, dd, CH, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 5,5Hz), 3,89 (2H, t, CH, <sup>3</sup>*J* = 3,7Hz), 3,76 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,02 (2H, m, CH, <sup>3</sup>*J* = 3,6Hz), 1,83 (2H, m, CH, <sup>3</sup>*J* = 4,9Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 19,17; 26,90; 37,88; 69,80; 125,00; 127,65; 129,72; 132,78; 135,38; 142,08; 166,46.

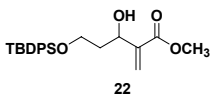


**Figura 32: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (22).**



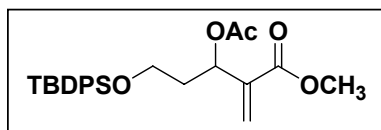
79





80

**10.2.4: 3-(acetoxi)-5-(tert-butildifenilsilil)-2-metileno pentanoato de metila (21).**



### Método 1: Acetilação com cloreto de acetila

A uma solução contendo 0,69g (1,73mmol) do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**22**) em 10mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro em atmosfera de argônio, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, adicionou-se 0,15mL (2,60eq., 1,05mmol) de Et<sub>3</sub>N. O meio reacional foi resfriado 0°C e em seguida adicionou-se 0,05mL (1,30eq., 0,53mmol) de cloreto de acetila. O banho de gelo foi retirado e o sistema permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 5h.

Após este período, a mistura foi diluída em 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com 50mL de água destilada e 50mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca sob sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob atmosfera reduzida.

O resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila – 15%), fornecendo 0,30g do produto acetilado em 38% de rendimento.

### Método 2: Acetilação com anidrido acético.

A uma mistura composta de 0,58g (1,46mmol) do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**22**) dissolvido em 3mL de piridina previamente destilada, e um cristal de N,N-dimetil-aminopiridina (DMAP), sob atmosfera de argônio, agitação magnética e a 0°C, adicionaram-se, gota a gota, 0,3mL (2 eq., 2,9mmol) de anidrido acético destilado. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e o sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD e após 6h de reação observou-se o total consumo do material de partida.

A mistura reacional foi diluída com diclorometano (50mL), e em seguida a fase orgânica foi lavada com 50mL de água destilada e 100mL de solução saturada para retirar o excesso de piridina. Após lavagem com solução

saturada de cloreto de sódio (20mL), a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila – 15%), fornecendo 0,020g do acetato, na forma de um óleo amarelo.

**MM:** 456,23gmol<sup>-1</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si).

**<sup>1</sup>H-RMN:** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) J(Hz): 7,76-7,33 (10H, m, arom.), 6,30 (1H, s, CH); 5,84 (1H, dd, CH, <sup>3</sup>JH<sub>3</sub>-H<sub>4</sub> = 4,0Hz), 5,84 (1H, dd, CH, <sup>3</sup>JH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub> = 3,7Hz), 5,75 (1H, d, CH, <sup>3</sup>JH<sub>4</sub>-H<sub>3</sub> = 5,5Hz), 4,16 (2H, dd, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> = 2,9Hz), 1,93 (2H, m, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>2</sub>-H<sub>1</sub> = 1,47, <sup>3</sup>JH<sub>2</sub>-H<sub>3</sub> = 3,7Hz), 1,05 (9H, s, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 19,10; 26,72; 37,06; 51,56; 51,90; 69,34; 125,31; 127,61; 129,56; 135,52; 140,06; 165,53; 169,71.

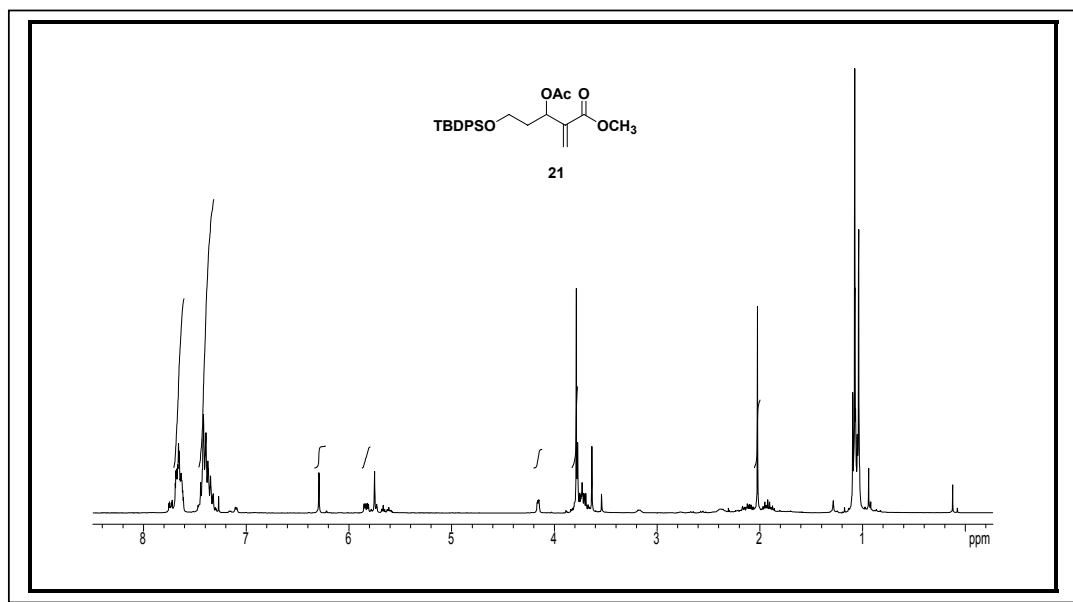
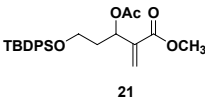


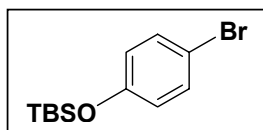
Figura 35: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aduto acetilado 21.



**Figura 36: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 21.**



#### 10.2.5: Bromo-4-(tert-butildifenilsiloxi)-benzen (**27**).

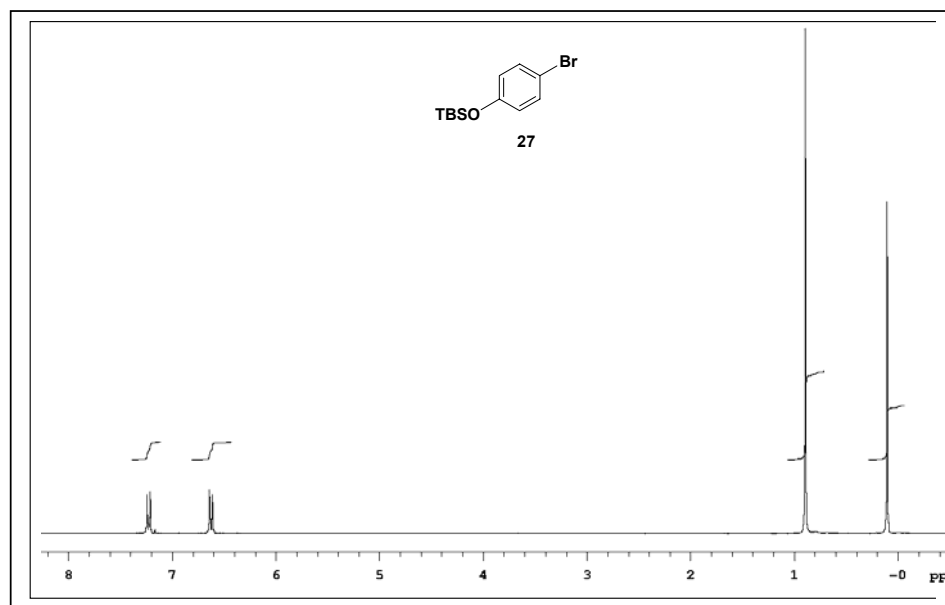


A uma mistura de 4-Hidroxi-bromofenol (**26**) (0,5g, 2,9 mmol), um cristal de DMAP e 0,8mL (2,0eq., 5,8mmol) de Et<sub>3</sub>N anidra em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, adicionou-se lentamente, sob atmosfera de argônio, uma solução de 0,655g (1,5eq., 4,35mmol) de TBSCl dissolvidos em 3mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. A reação permaneceu em agitação magnética por 12h à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (qual a quantidade) e lavou-se com 50mL água destilada e com 50mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas, a orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila – 10%), fornecendo 0,570g do éter sililado **20**, na forma de um óleo incolor, em 70% de rendimento.

**MM:** 286,04g mol<sup>-1</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrOSi).

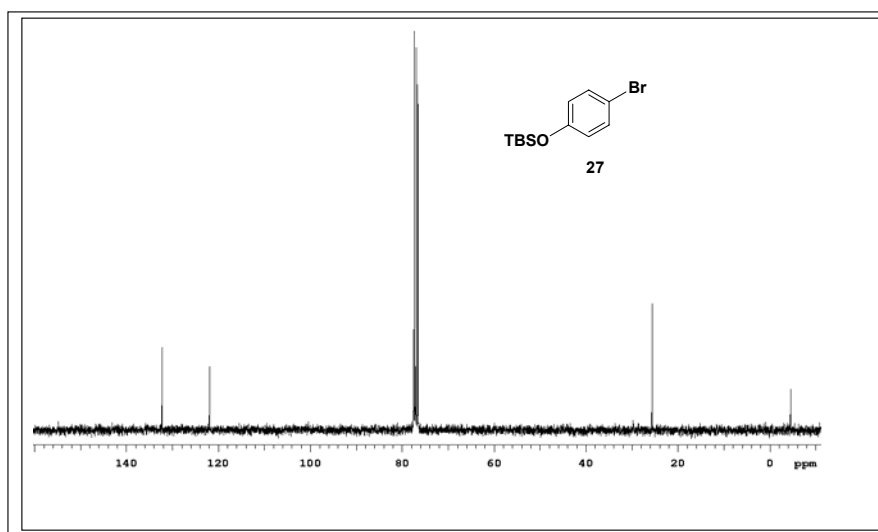
**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 2957, 2930, 2892, 2858, 1586, 1487, 1390, 1362, 1257, 1164, 1094, 1070, 1007, 911, 805, 781, 671, 727 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 7,35-6,75 (4H, dd, arom. <sup>3</sup>*J*H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub> = 4,0Hz), 1,0 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 0,2 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>).



**Figura 38: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do p-bromofenol siliado 27.**





**Figura 39: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do p-bromofenol siliado 27.**

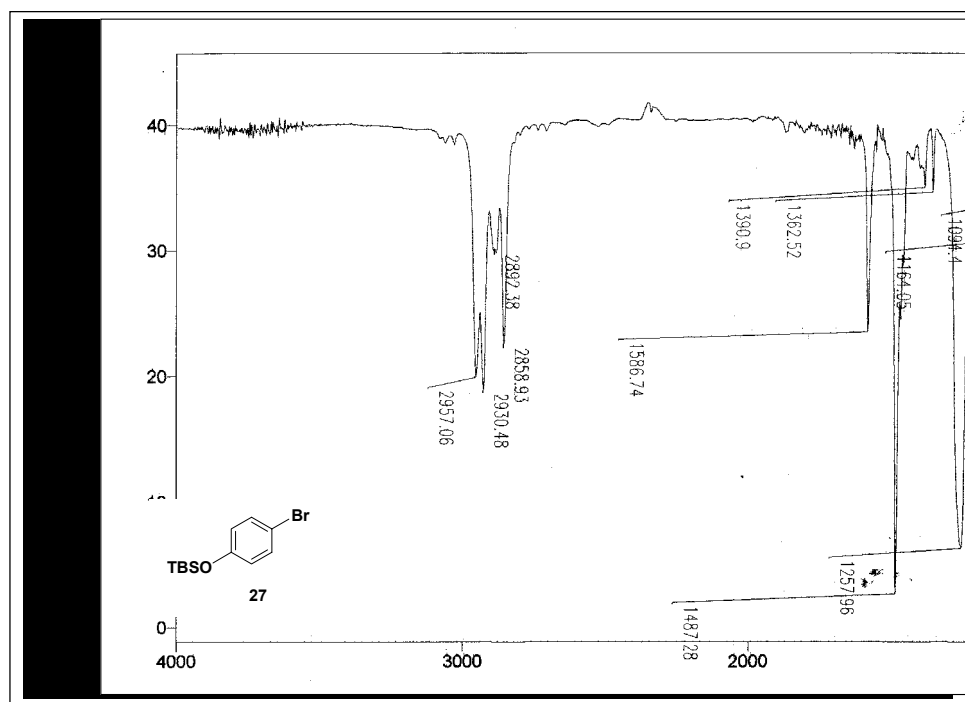
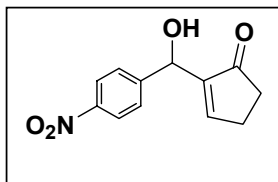


Figura 40: Espectro de I. V. (Filme) do p-bromofenol sililado 27.

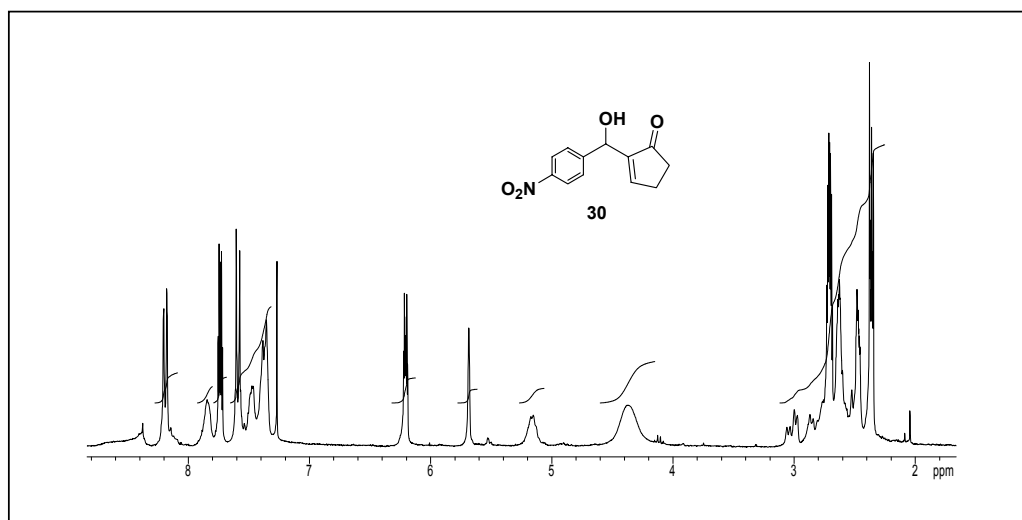
#### 10.2.6: Preparação composto 30.



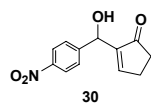
Em uma mistura composta de 0,1g (0,66mmol) do *p*-nitro-benzaldeído (**28**) e 0,08g (0,66mmol; 1,0 eq.) de benzimidazol, dissolvidos em uma solução de 10mL de H<sub>2</sub>O destilada e 2,5mL de THF, foi adicionado 2mL de solução 1M de NaHCO<sub>3</sub>. Em seguida, foram adicionados 0,08mL (1mmol) de ciclopentenona. A mistura permaneceu sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 1,5h quando se observou, por CCD, o consumo do material do aldeído **28**. O produto obtido foi isolado através da adição à mistura reacional, de aproximadamente, 5mL de HCl 1N, até o meio atingir o pH  $\cong$  6. Em seguida, lavou-se a mistura com 50mL de H<sub>2</sub>O destilada e extraiu-se o produto com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e concentrou-se o solvente em rotaevaporador. O material bruto foi filtrado em coluna de gel de sílica. (eluente: gradiente hexano/acetato de etila 30%), para fornecer 140mg de produto purificado, na forma de sólido branco, com rendimento de 98%.

**MM:** 233,2g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN:**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): *J*(Hz): 8,2-7,6 (4H, dd, arom. <sup>2</sup>*J*<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub></sub>= 8,9Hz), 7,3 (1H<sub>3</sub>, d, 1CH, <sup>3</sup>*J*<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 3,6Hz), 5,7 (1H<sub>4</sub>, s, 1CH) 2,6 (2H<sub>1</sub>, m, CH<sub>2</sub>,) 2,5 (2H<sub>2</sub>, m, CH<sub>2</sub>).

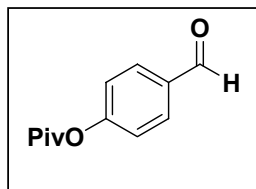


**Figura 41: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto 30.**



**Figura 42: Espectro de I.V (pastilha de KBr) do composto 30.**

#### 10.2.7: 4-Formil pivalato de fenila (**36**).



A uma solução de 4-hidroxi-benzaldeído (**34**) (0,20g, 1,68 mmol) em 5mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, foi adicionado 0,6mL (4,20mmol; 2,50eq.,) de  $\text{Et}_3\text{N}$  anidra. O sistema permaneceu sob agitação magnética e atmosfera inerte por 20 minutos. Após este período, foi adicionado, gota a gota, 0,27mL (2,20mmol; 1,30eq.,) de cloreto de pivalóila. A reação permaneceu em agitação magnética por 12h à temperatura ambiente.

Após este período, o meio reacional foi diluído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) e a fase orgânica foi lavada com 50mL de água destilada e, em seguida, com 50mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . As fases foram separadas e a orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila, 15%). O aldeído protegido foi obtido com 91% de rendimento, na forma de um sólido amarelado.

**MM:**  $206,2\text{g mol}^{-1}$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ).

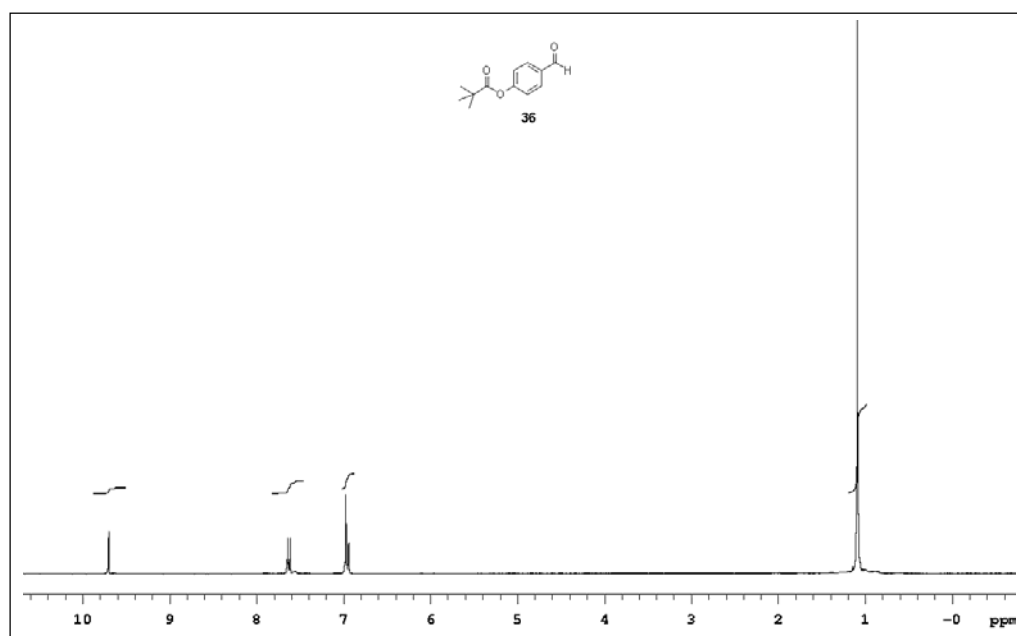
**PF:**  $175^\circ\text{C}$ .

**I.V.** (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ): 2979, 2940, 2878, 1748, 1706, 1631, 1508, 1480, 1435, 1370, 1277, 1233, 1204, 1167, 1118, 1027, 968, 899, 858, 780,  $738\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$ :**(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$ (Hz):10,2 (1H<sub>1</sub>, s.) 8,1-7,5 (4H, dd, arom.

$^2J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$  = 8,8Hz), 1,6 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN}$ :** (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 27,42; 39,50; 122,10; 131,90; 191,05.



**Figura 43: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do pivaloil benzaldeído 36.**

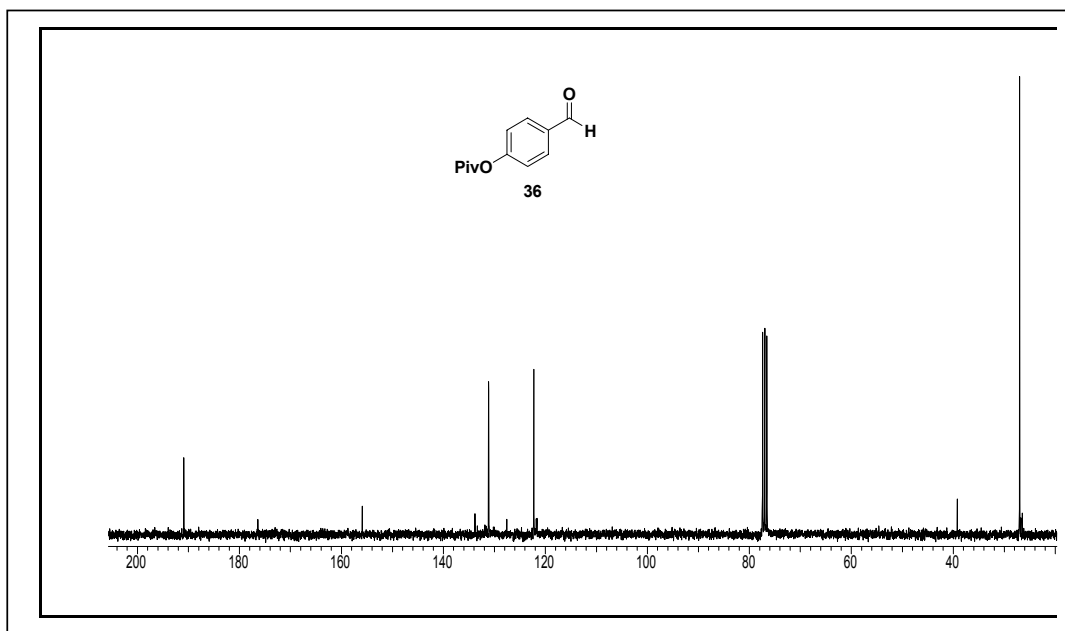


Figura 44: Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do pivaloil benzaldeído **36**.



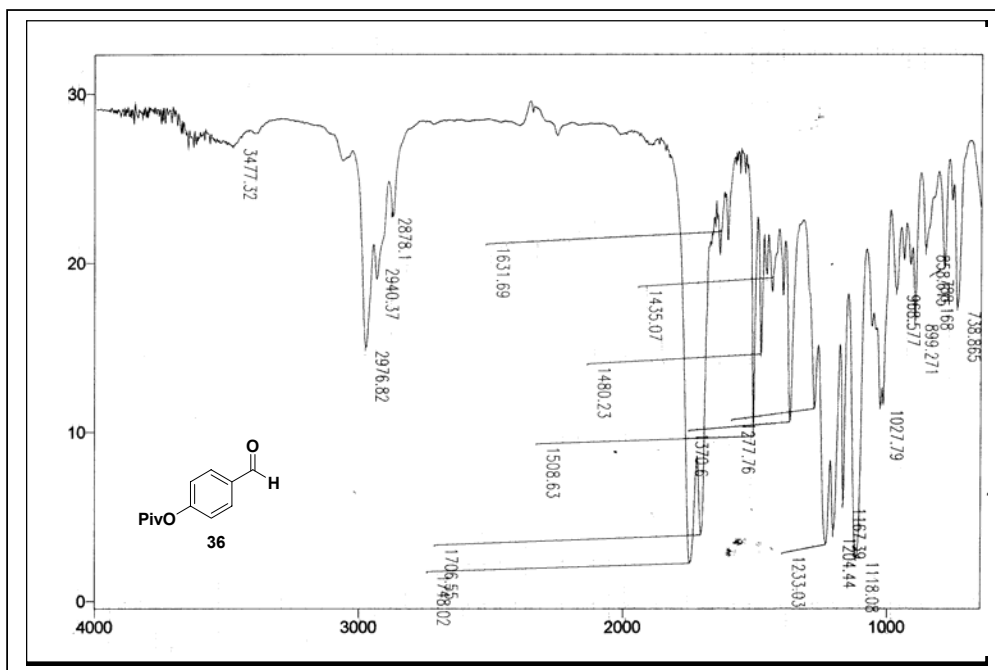
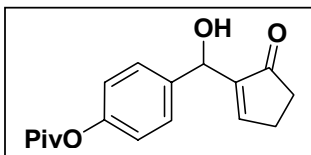


Figura 45: Espectro de I. V. (Filme) do pivaloil benzaldeído 36.

**10.2.8: 4-[Hidróxi(5-oxo-ciclopent-1-en-il)metil] pivalato de fenila (33).**



A uma mistura de 20mL de H<sub>2</sub>O destilada e 5,0mL de THF, foram adicionados 0,2 g (0,97mmol) do aldeído **34** e 0,114g (0,97mmol; 1,eq.) de benzimidazol, e 10mL de solução 1M de NaHCO<sub>3</sub>. Após 5 minutos adicionaram-se à mistura 0,12mL de ciclopentenona. A reação permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 5h quando se observou, por CCD, o consumo do aldeído **34**. Isolou-se o produto obtido adicionando-se à mistura aproximadamente 5mL de HCl 1N, para ajustar o pH em aproximadamente 6. Em seguida, extraiu-se o produto com acetato de etila, lavou-se com 50mL de H<sub>2</sub>O destilada e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, concentrando-se o solvente à pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila. 25%), fornecendo o aduto **33**, na forma de um sólido amarelado, com 82% de rendimento.

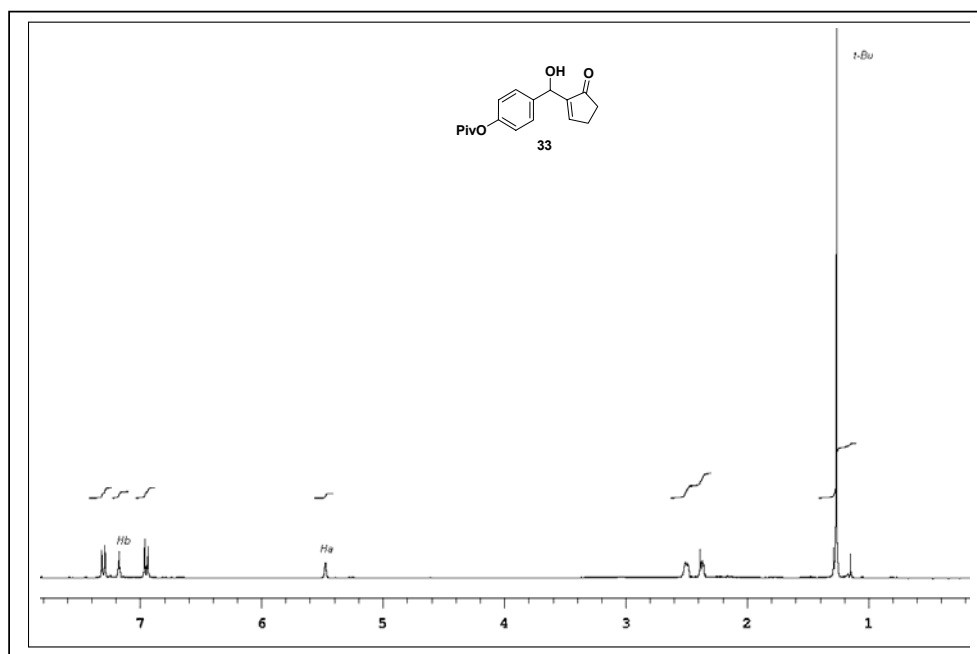
**MM:** 288,14gmol<sup>-1</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>).

**PF:** 136°C

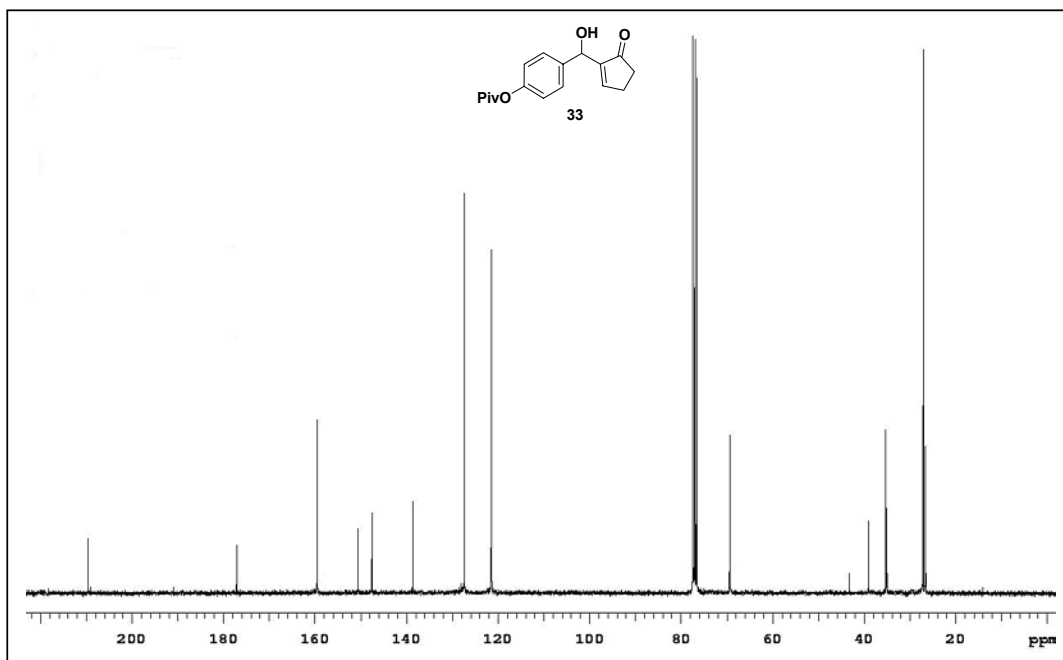
**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 3537, 2974, 2923, 2866, 1728, 1692, 1628, 1601, 1478, 1432, 1399, 1194, 1163, 1121 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): J(Hz): 7,5-7,1 (4H, dd, arom. <sup>2</sup>J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub></sub>= 1,9Hz), 6,7 (1H<sub>3</sub>, m, 1CH), 5,5 (1H<sub>4</sub>, d, 1CH, 3J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub>= 0,73Hz), 1,8 (2H<sub>1</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,6 (2H<sub>2</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,3 (9H<sub>8</sub>, s, 3CH<sub>3</sub>).

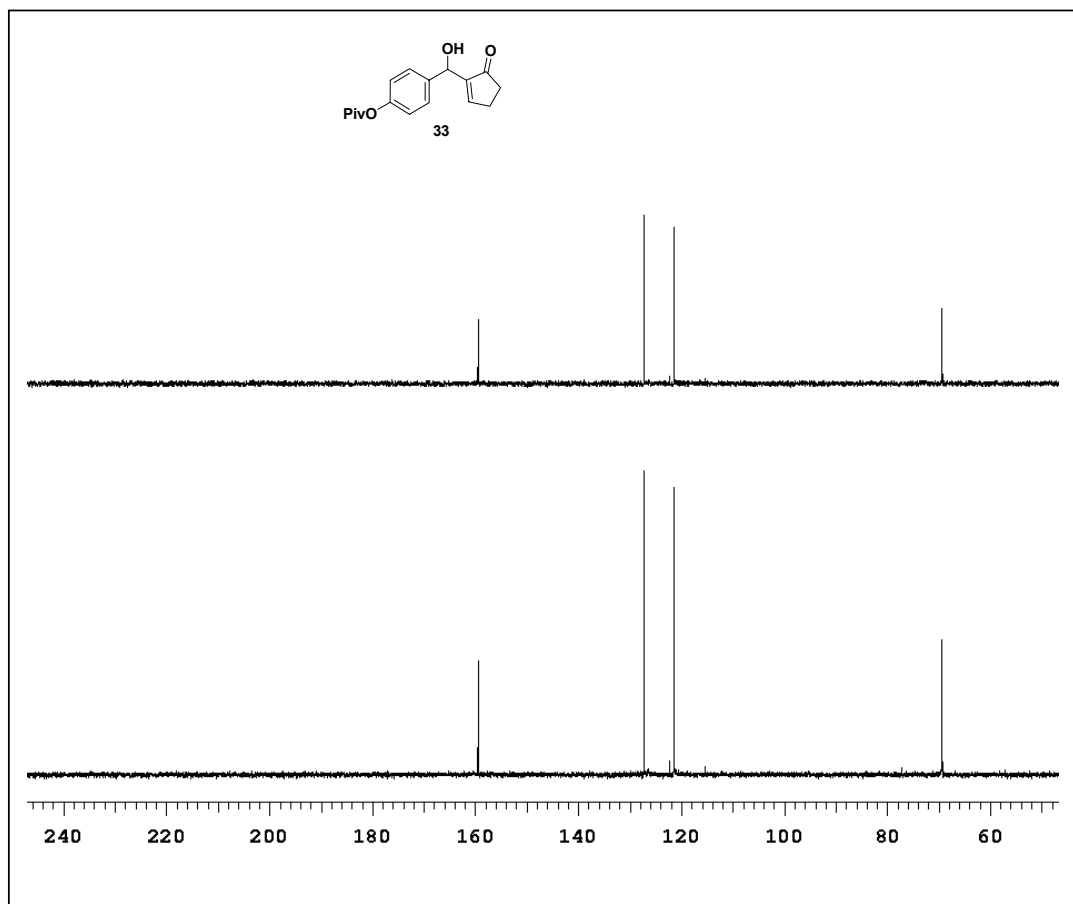
**<sup>13</sup>C-RMN:** (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 27,09 ; 34,92; 37,62; 39,01; 42,85; 69,38 121,70; 139,87; 148;13; 151,09; 158,05; 208,40.



**Figura 46:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).



**Figura 47: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).**



**Figura 48: Espectro de DEPT  $^{13}\text{C}$  (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).**

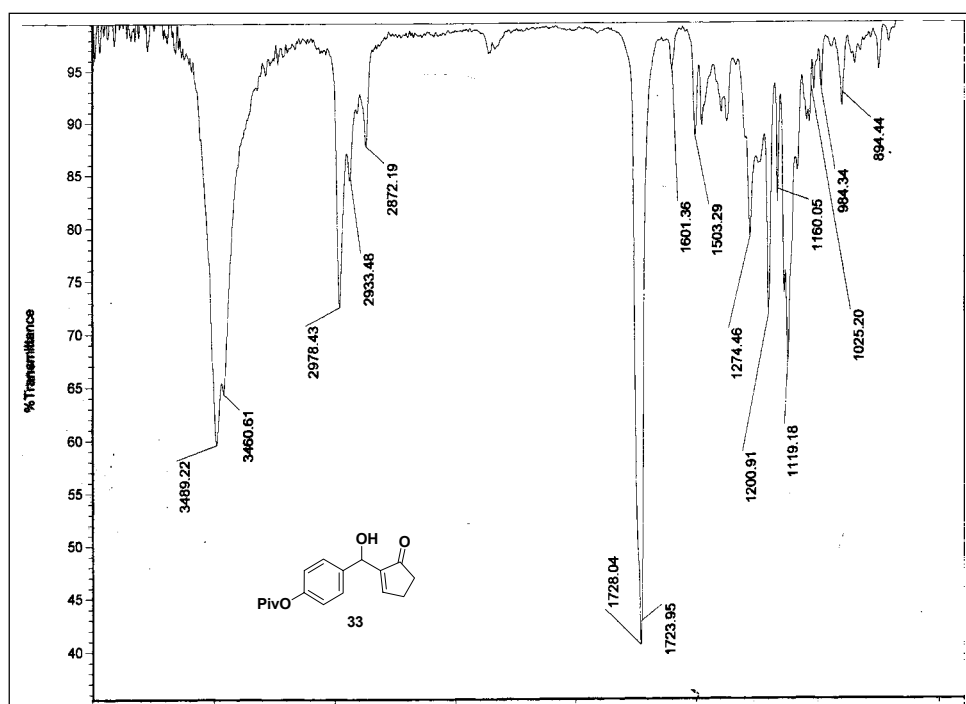
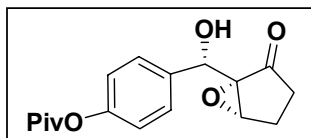


Figura 49: Espectro de I.V (Filme) do aduto de Morita-Baylis-Hillman (33).

**10.2.9:** 4-{(S)-hidróxi[(1S,5S)-2-oxo-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metil} pivalato de fenila (**37**) e 4-{(R)-hidróxi[(1R,5R)-2-oxo-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metil} pivalato de fenila (**38**).



**Epóxido 37** A uma solução contendo 0,36mL (1,2mmol) de  $\text{Ti}(\text{iso-OPr})_4$  (previamente destilado) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, sob atmosfera de argônio, agitação magnética, e a  $-25^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,612mL (2,9mmol) de (*L*)-tartarato de diisoproila [*L*-(+)-DIPT], recentemente destilado. Após 15min, foram adicionados 0,465mL (4,2mmol) do hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP em solução de nonano). Após 20 min. da adição do peróxido, foram adicionados, a mesma temperatura, 0,7g (2,4mmol) do aduto **33** dissolvidos em 2mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. A reação permaneceu nestas condições por 6h quando, por CCD, observou-se o consumo de aproximadamente 50% do reagente. A temperatura da reação foi elevada, lentamente, até  $0^\circ\text{C}$  e, em seguida, foram adicionados 3mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 3mL de água. Subsequentemente, foi adicionado, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, 5mL de solução saturada de NaOH 30% e 2mL de solução saturada de NaCl. Deixou-se em agitação até separação brusca de duas fases. As fases foram separadas e fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto resultante foi purificado por cromatografia de gel de sílica (gradiente de Hex/AcOEt 10%), para fornecer um óleo amarelado, com um rendimento da ordem de 39%.

**I.V.** (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ): 2958, 2929, 2868, 2729, 1744, 1507, 1478, 1392, 1278, 1192, 1160, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:**(300MHz, Benzeno- $d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$ :  $J(\text{Hz})$ : 7,5-7,0 (4H, dd, arom.  $^2J_{\text{H}_6-\text{H}_7}=9\text{Hz}$ ), 5,3 (1H<sub>3</sub>, s, 1CH), 3,3 (1H<sub>4</sub>, s, 1CH), 1,9 (2H<sub>1</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,5 (2H<sub>2</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,2 (9H<sub>8</sub>, s, 3CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (75,4 MHz, Benzeno- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 19,17; 26,90; 37,88; 51,79; 62,85; 70,41; 125,00; 127,65; 129,72; 132,78; 135,38; 142,08; 166,46.



**Figura 50: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz, Benzeno d<sub>6</sub>) do epóxido 37.**



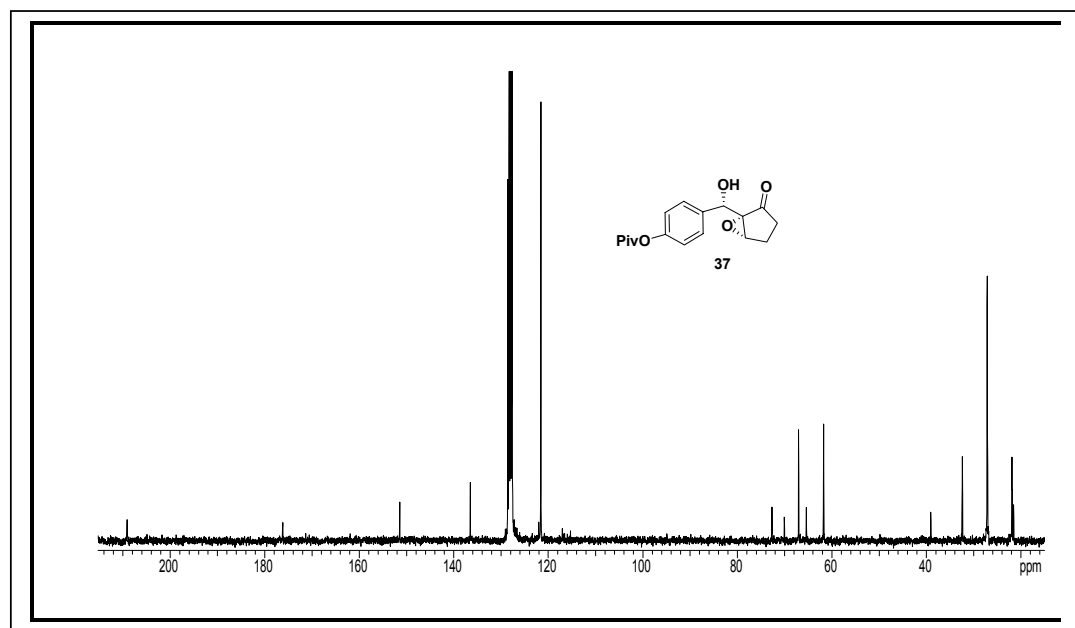


Figura 51: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, Benzeno  $\text{d}_6$ ) do epóxido 37.

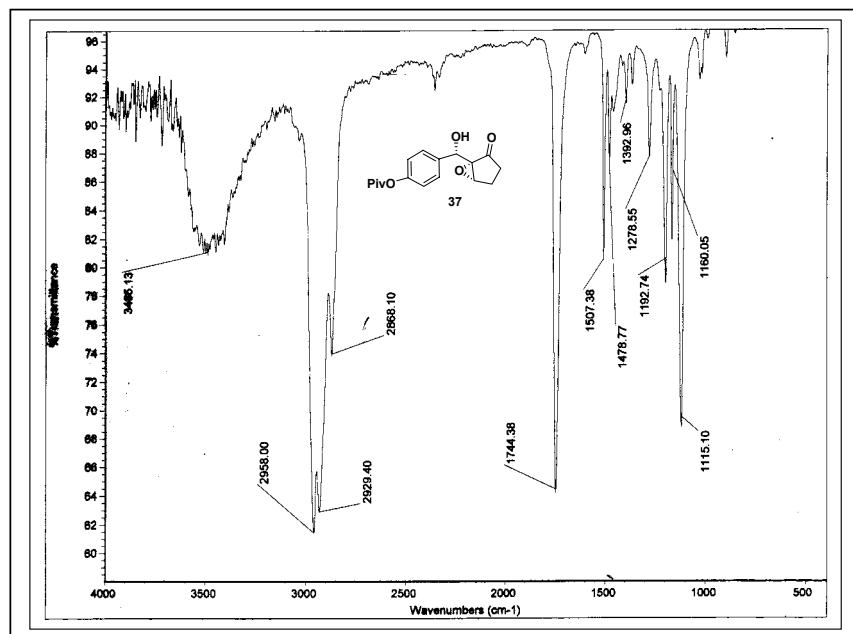
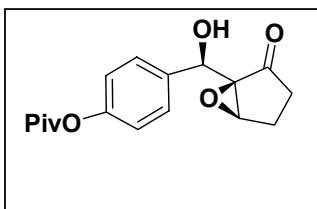


Figura 52: Espectro de I.V (Filme) do epóxido 37.

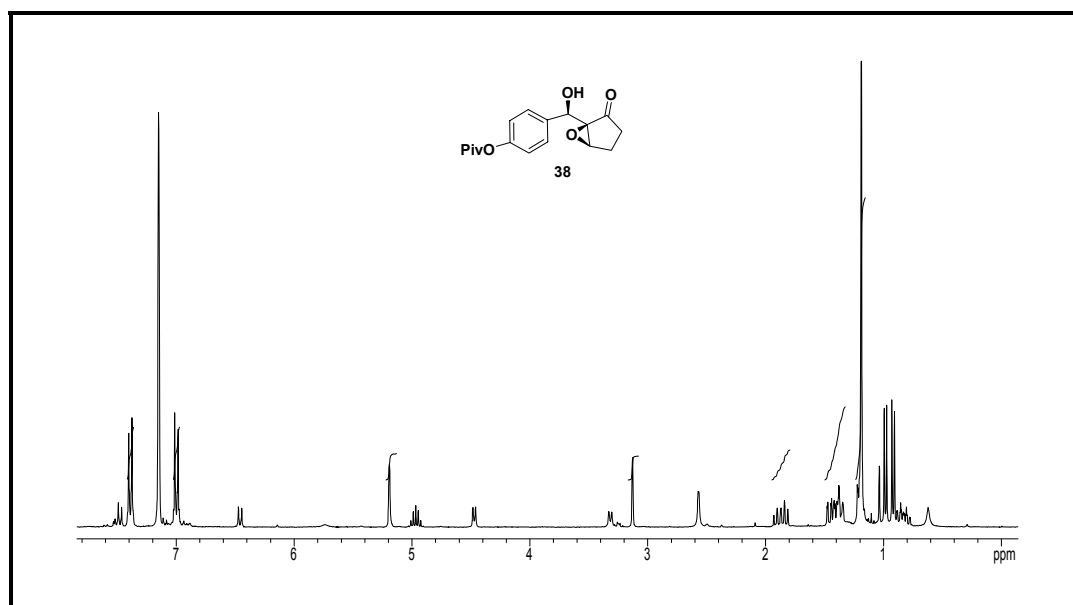


**Epóxido 38** A uma solução contendo 0,36mL (1,2mmol) de  $\text{Ti}(\text{iso-OPr})_4$  (previamente destilado) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, sob atmosfera de argônio, agitação magnética, e a  $-25^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,612mL (2,9mmol) de (*L*)-tartarato de diisoproila [*L*-(-)-DIPT], recentemente destilado. Após 15min, foram adicionados 0,465mL (4,2mmol) do hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP em solução de nonano). Após 20 min. da adição do peróxido, foram adicionados, a mesma temperatura, 0,7g (2,4mmol) do aduto **33** dissolvidos em 2mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. A reação permaneceu nestas condições por 6h quando, por CCD, observou-se o consumo de aproximadamente 50% do reagente. A temperatura da reação foi elevada, lentamente, até  $0^\circ\text{C}$  e, em seguida, foram adicionados 3mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 3mL de água. Subsequentemente, foi adicionado, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, 5mL de solução saturada de NaOH 30% e 2mL de solução saturada de NaCl. Deixou-se em agitação até separação brusca de duas fases. As fases foram separadas e fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto resultante foi purificado por cromatografia de gel de sílica (gradiente de Hex/AcOEt 10%), para fornecer um óleo amarelado, com um rendimento da ordem de 39%.

**I.V.** (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ): 2970, 2933, 2872, 1744, 1695, 1605, 1507, 1478, 1392, 1274, 1196, 1160, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN:**(300MHz, Benzeno- $d_6$ )  $\delta$ (ppm):  $J$ (Hz): 7,4-7,0 (4H, dd, arom.  $^2J_{\text{H}_6-\text{H}_7}=1,9\text{Hz}$ ), 5,2 (1H<sub>3</sub>, s, 1CH), 3,2 (1H<sub>4</sub>, s, 1CH), 1,8 (2H<sub>1</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,4 (2H<sub>2</sub>, m, CH<sub>2</sub>), 1,2 (9H<sub>8</sub>, s, 3CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** (75,4 MHz, Benzeno- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 21,87; 27,07; 27,13; 32,44; 39,09; 65,40; 72,68; 121,60; 128,00; 136,54; 151,47; 176,23.



**Figura 53: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, Benzeno- $\text{d}_6$ ) do epóxido 38.**

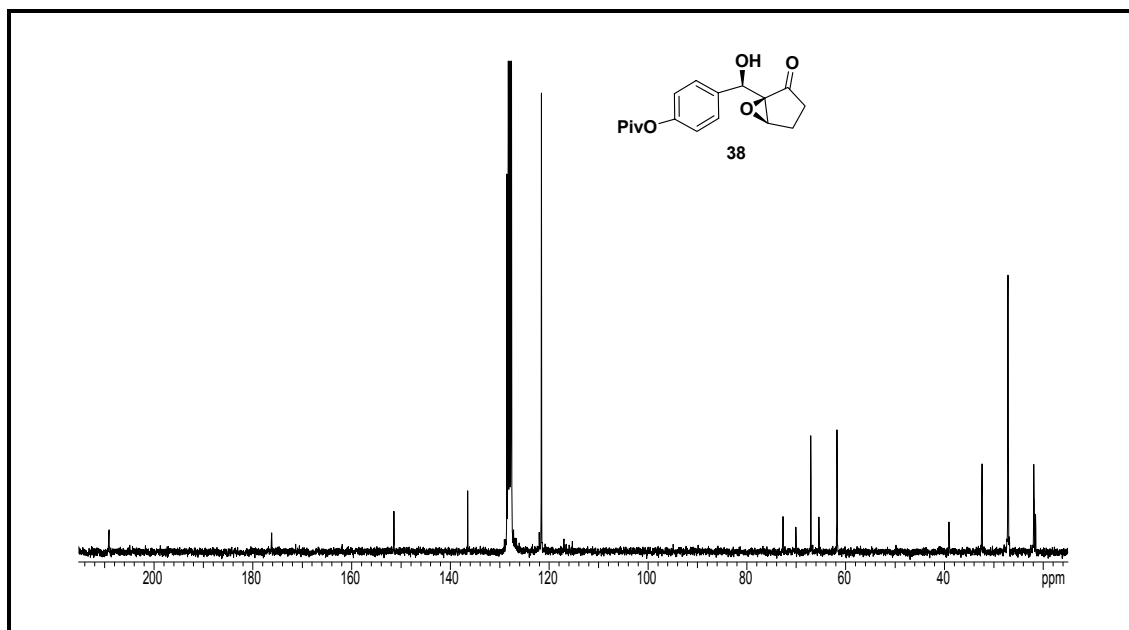


Figura 54: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz, Benzeno- $\text{d}_6$ ) do epóxido 38.

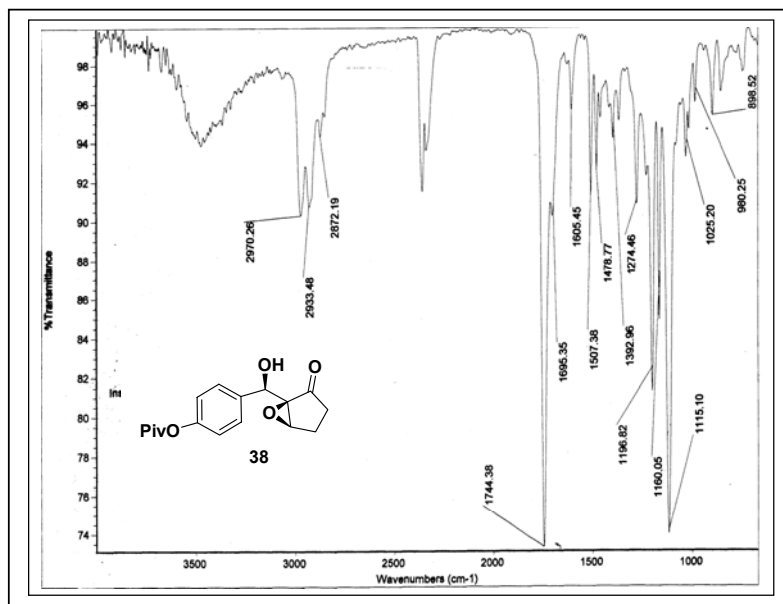
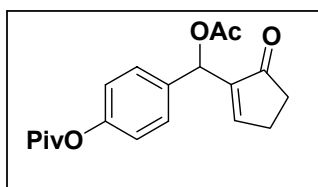


Figura 55: Espectro de I.V (Filme) do epóxido 38.

**10.2.10:** 4-[(Acetoxi)(5-oxociclopent-1-en-1-il)metil] pivalato de fenila (**42**).



A uma solução do aduto de *Morita-Baylis-Hillman* (**33**) (1,00g, 3,44mmol) em 5,0mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, sob atmosfera de gás inerte, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, foram adicionados 1,5mL (3,00eq., 10,3mmol) de Et<sub>3</sub>N. Em seguida, o meio reacional foi resfriado a 0°C e então foram adicionados 0,75mL (3,00eq., 10,3mmol) de cloreto de acetila previamente destilado. O banho de gelo foi retirado e o sistema permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 8h.

Após este período, a mistura foi dissolvida em 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com 100mL de H<sub>2</sub>O destilada e mesma quantidade de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila, 10%) fornecendo 0,928g do produto acetilado, na forma de um sólido, levemente amarelado, em 81% de rendimento.

**MM:** 330,15g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>)

**P.F.:** 147 °C

**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 2976, 2936, 2874, 2736, 1752, 1703, 1599, 1506, 1480, 1462, 1397, 1368, 1302, 1276, 1231, 1208, 1158, 1111, 1029, 1014, 895, 859, 838, 798, 780, 758cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 7,5 (sl, 1H), 7.2 (d, *J* = 8Hz, 2H aromáticos), 7,02 (d, *J* = 8,8Hz, 2H aromáticos), 6,53 (sl, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 20,93; 27,02; 34,91; 69,84; 121,47; 128,11; 135,28; 159,03; 169,06; 177,12; 206,32.

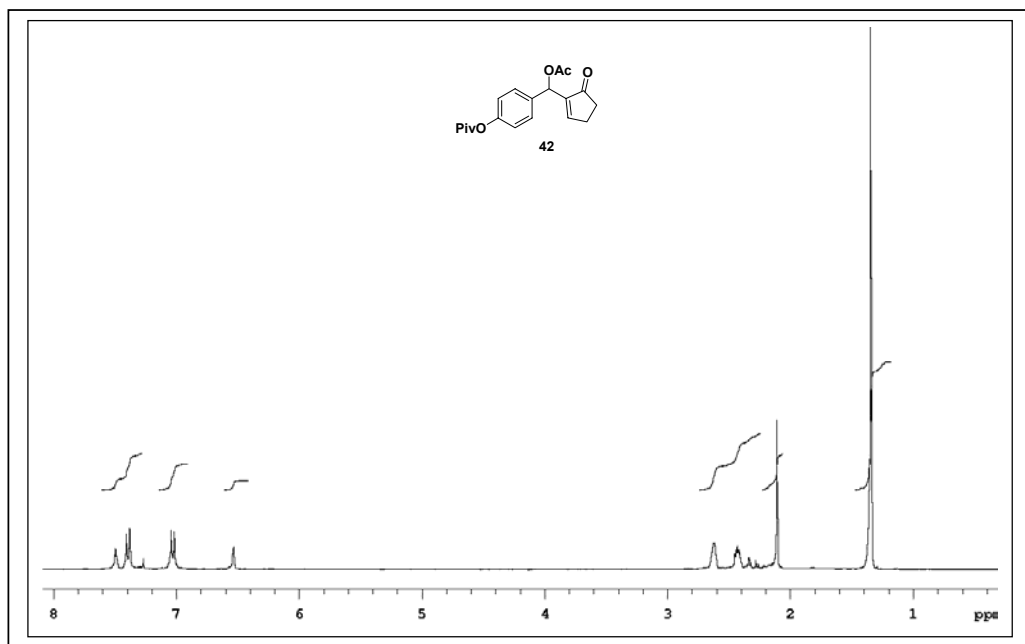


Figura 56: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 42.



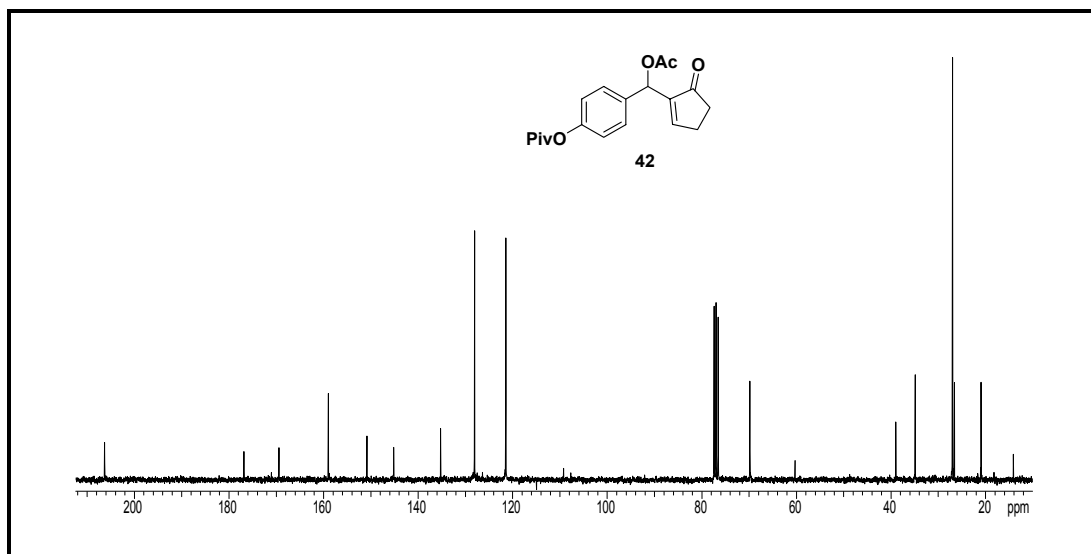


Figura 57: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto acetilado 42.

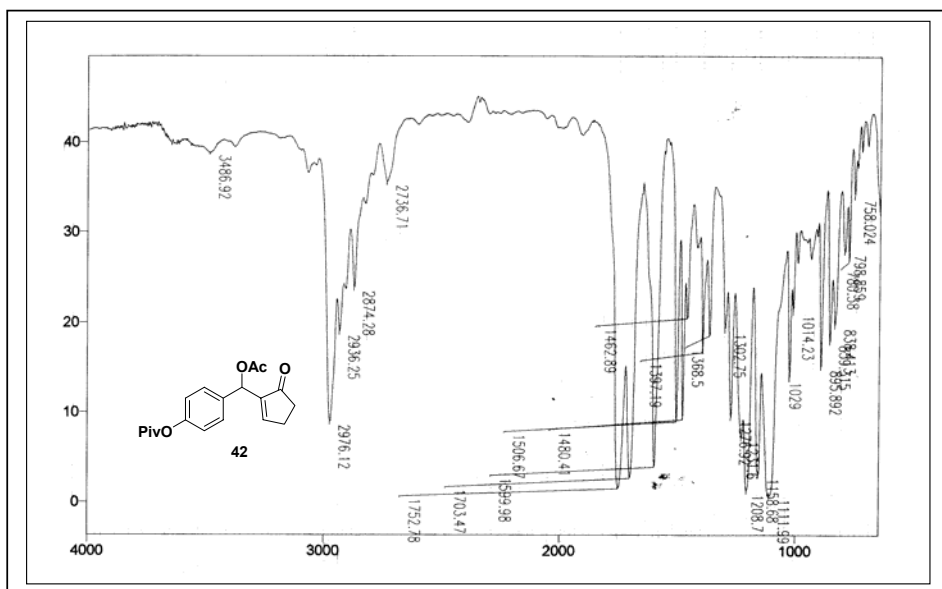
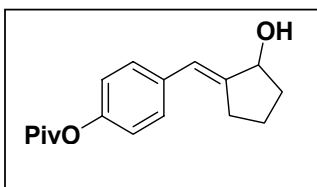


Figura 58: Espectro de I. V. (Filme) do aduto acetilado 42.

#### 10.2.11: Preparação do composto **43**.



A uma solução do acetato **42** (0,90g, 0,27mmol) em 50 mL de metanol, foi adicionado, a 0°C, 0,320g (3,00eq., 8,43mmol) de borohidreto de sódio. O banho de gelo foi retirado e o meio reacional permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 10h.

Após esse tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio, solução saturada de cloreto de sódio e finalmente foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelado. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila, 10%) fornecendo 0,490g do composto **43**, um sólido amarelado, em 64% de rendimento.

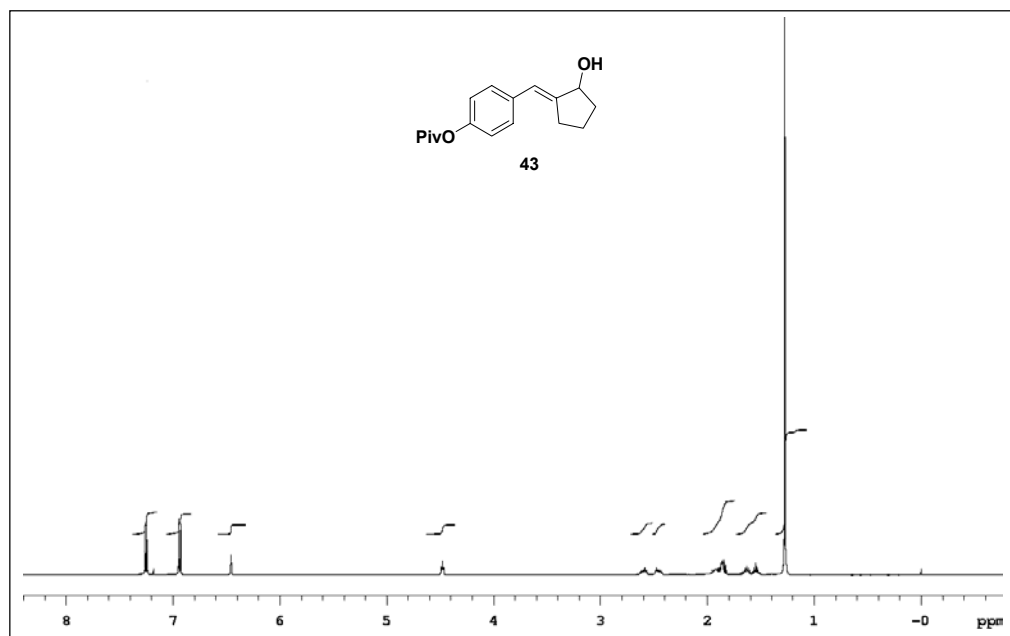
**MM:** 274,16g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>)

**PM** 127 °C

I.V. (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ) cm<sup>-1</sup>: 3283, 2974, 2933, 2827, 1750, 1506, 1479, 1277, 1206, 1167.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$ (Hz): 7.3 (d,  $J$  =8Hz, 2H aromáticos), 6,97 (d,  $J$  = 8,8Hz, 2H aromáticos), 6,45 (sl, 1H), 4,51 (sl, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 22,47; 27,10; 29,22; 34,83; 121,28; 122,77; 129,24; 135,28; 147,67; 177,08.



**Figura 59:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico 43.

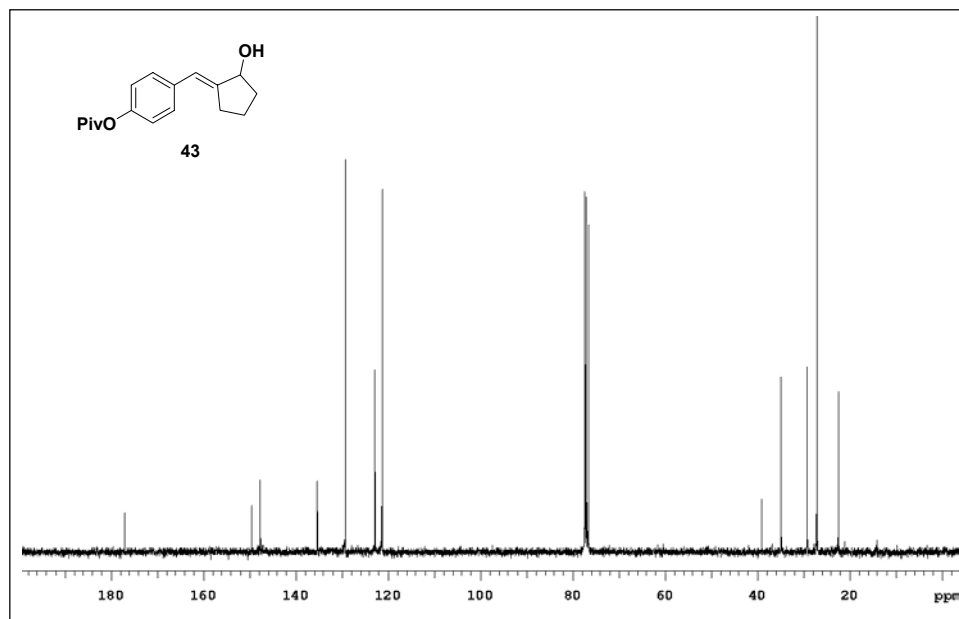


Figura 60: Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do álcool alílico 43.

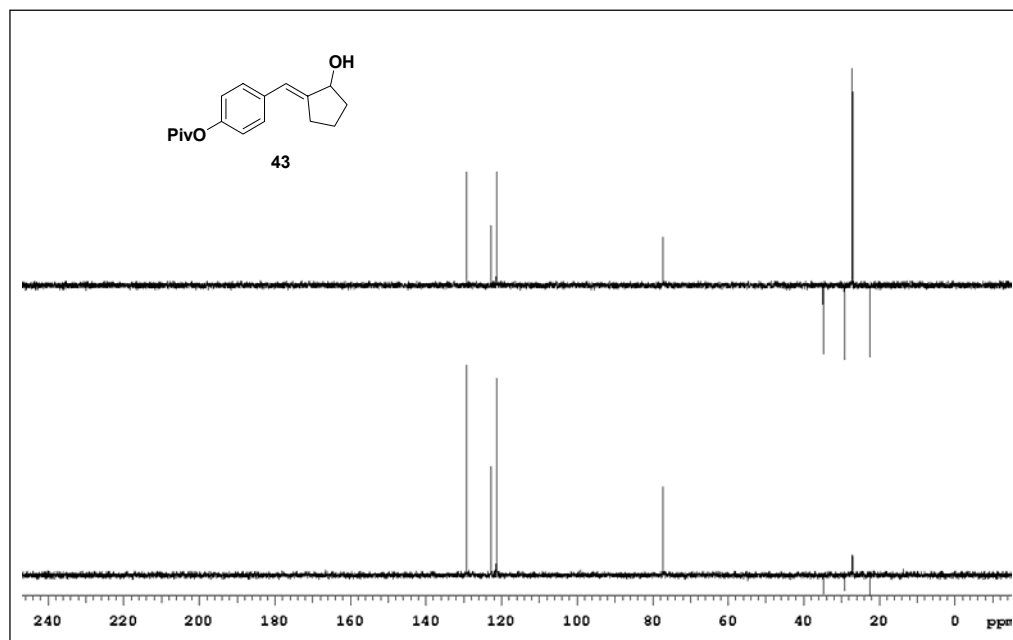
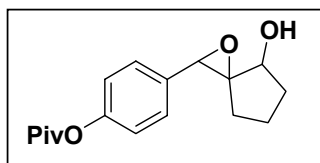


Figura 61: Espectro de DEPT  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool alílico 43.

**10.2.12:** 4-(4-hidroxi-1-oxaspiro[2.4]hept-2-il)pivalato de fenila (**44**).



A uma solução do álcool alílico **43** (0,29g, 1,1mmol) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a 0 °C, foram adicionados, lentamente, 0,27g (1,50eq., 1,60mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico 65%.

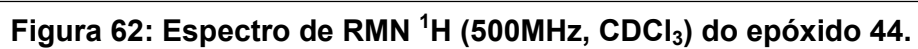
Após 1h de reação, a mistura reacional foi evaporada e o resíduo redissolvido em 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solução saturada de  $\text{NaCl}$ , e finalmente, foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para fornecer 190 mg de um óleo levemente amarelado, em 59% de rendimento.

**MM:** 288,14g.mol<sup>-1</sup> ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ )

**I.V.** (Filme,  $\lambda_{\text{max}}$ ): 3487, 2970, 2928, 2874, 1572, 1609, 1509, 1480, 1397, 1367, 1278, 1198, 1164, 1119, 1017, 930, 898cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) *J*(Hz): 7,27 (d, *J* = 8,54Hz, 2H aromáticos) 7,06 (d, *J* = 8,54Hz, 2H aromáticos), 4,07 (sl, trocável com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 4,05 (q, *J* = 6,41Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 6,41Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,36 (s, 9H, *terc*-butila).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 19,43; 25,67; 27,10; 33,96; 39,07; 61,36; 72,24; 72,33; 121,42; 127,13; 133,07; 150,72; 177,06.





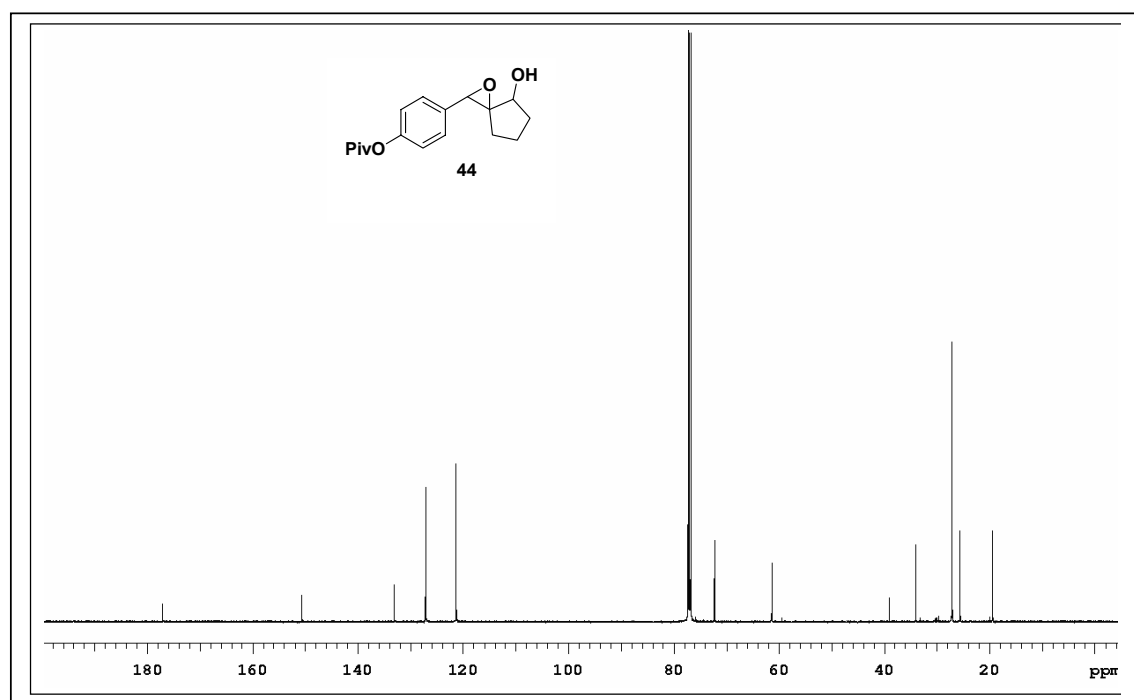


Figura 63: Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do epóxido 44.

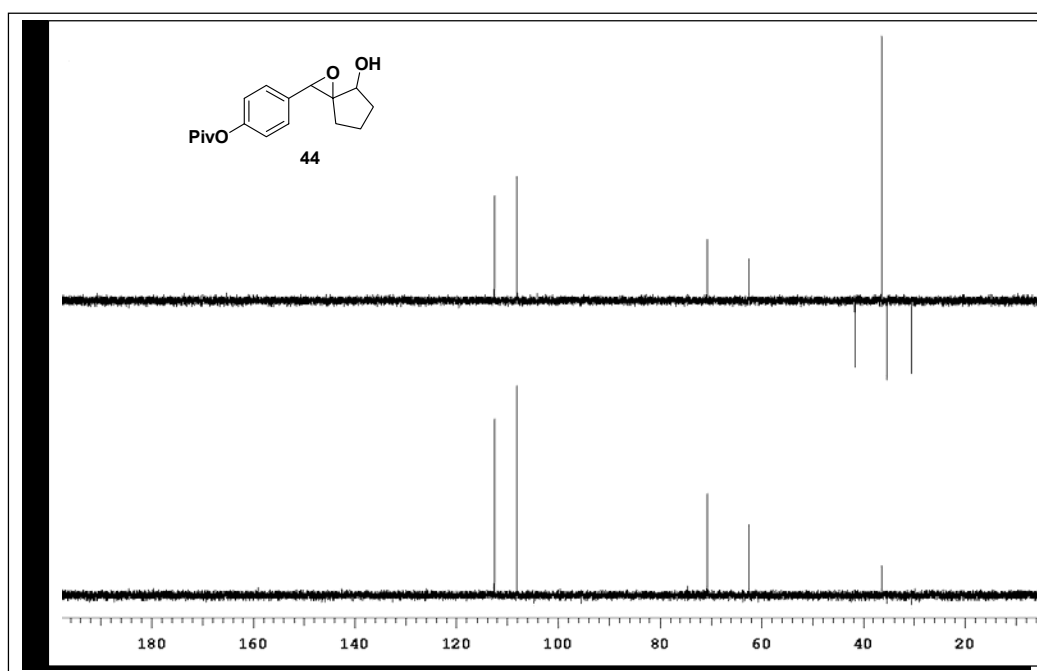


Figura 64: Espectro de DEPT  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido 44.

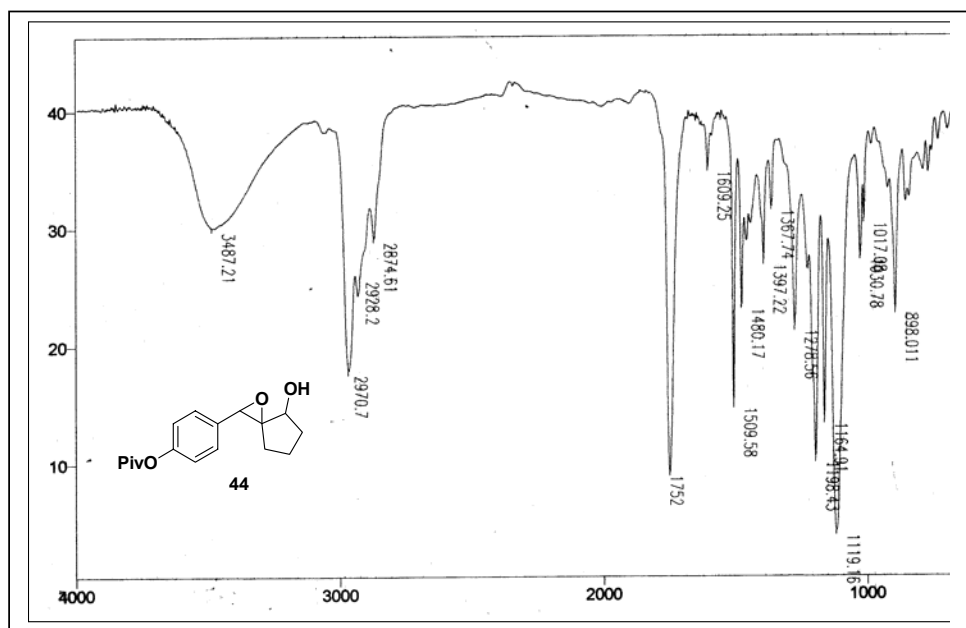
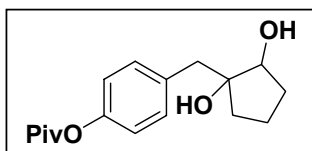


Figura 65: Espectro de I. V. (Filme) do epóxido 44.

**10.2.13:** 4-[(1,2-di-hidroxiciclopentil)metil] pivalato de fenila (**45**).



A uma solução do epóxido racêmico **44** (0,17g, 0,58mmol) em 10mL de metanol adicionou-se, aproximadamente, 26mg de Pd/C (10%) correspondente à 15% da massa do material de partida. Submeteu-se o sistema a uma pressão de H<sub>2</sub> de 60 *psi*, à temperatura ambiente, por 8h. Após este período, o catalisador foi filtrado em uma coluna filtrante de fluorisil/sulfato de sódio e a fase estacionária foi lavada com 30 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: gradiente hexano/acetato de etila, 15%) fornecendo 0,093g do composto **45**, na forma de um óleo incolor, em 57% de rendimento.

**MM:** 292,17g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>)

**I.V.** (Filme, λ<sub>max</sub>): 3350, 1741 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN:** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 7,26 (d, *J* = 8,54Hz, 2H aromáticos), 7,0 (d, *J* = 8,54Hz, 2H aromáticos), 3,85 (t, *J* = 7,33Hz, 1H), 2,81 (q, *J* = 13,4Hz, 2H benzílicos), 2,0 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (s, 9H, *tert*-butila).

**<sup>13</sup>C-RMN:** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J*(Hz): 18,91; 27,01; 31,55; 35,55, 39,04, 43,9; 76,9; 79,89; 121,33; 130,94; 134,92, 149, 8; 177,26.

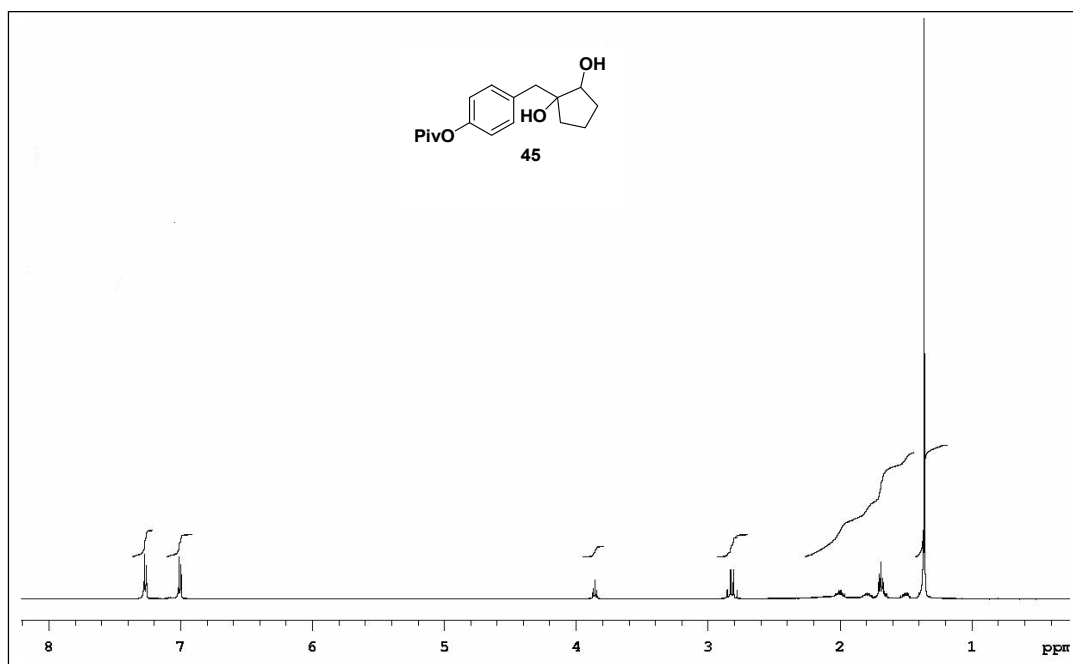


Figura 66: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.

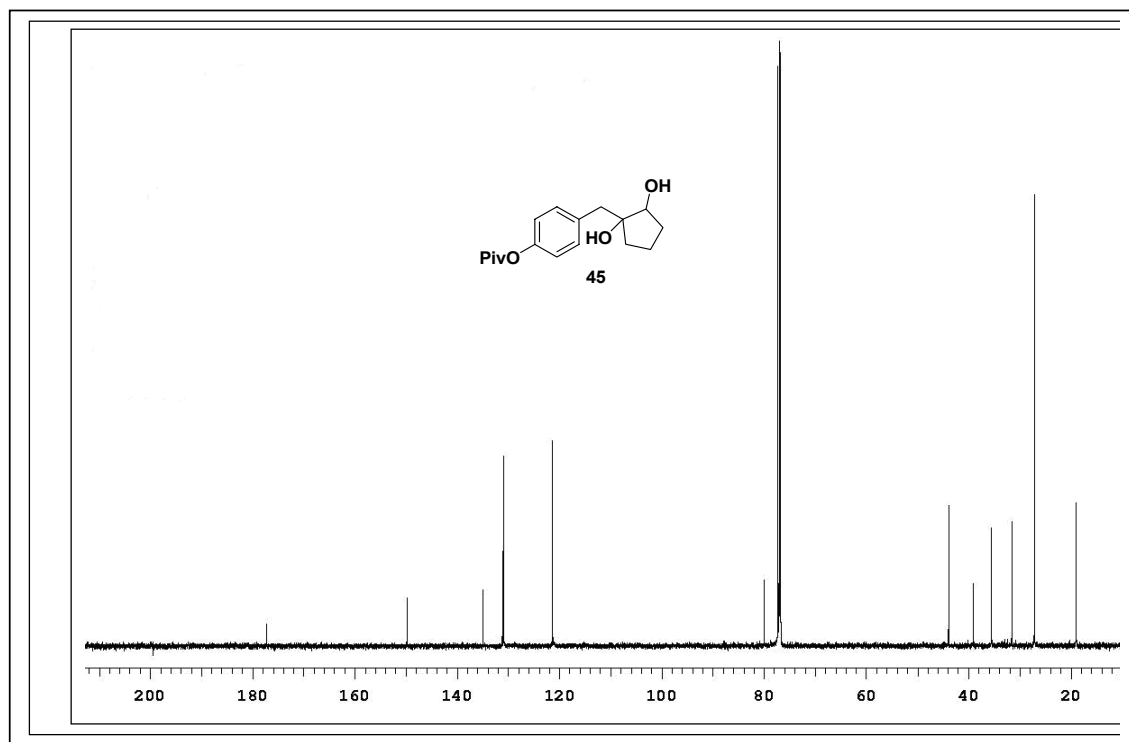


Figura 67: Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.

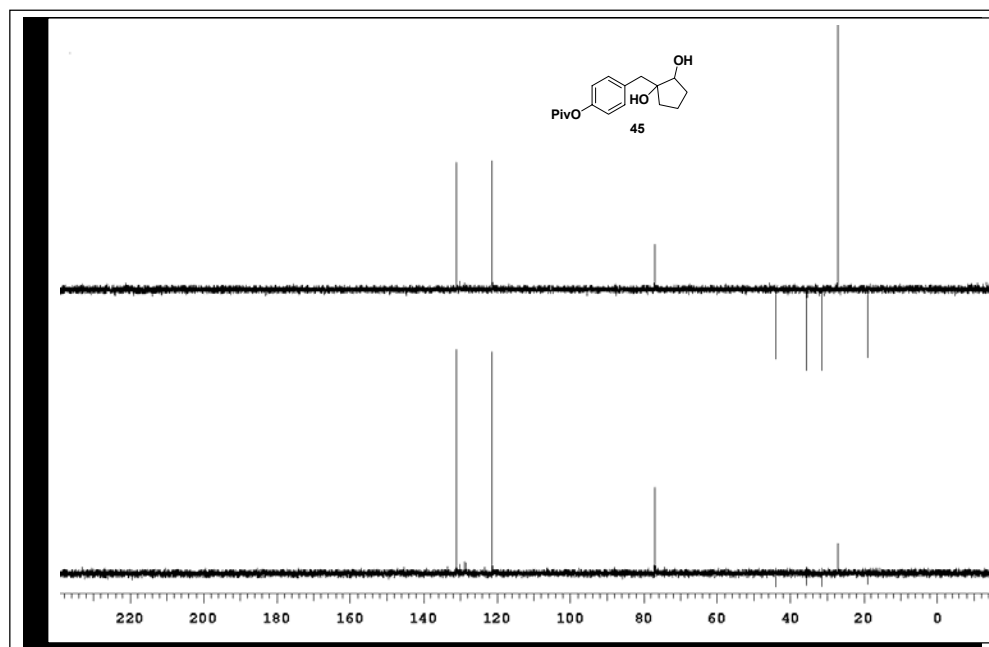


Figura 68: Espectro de DEPT  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol 45.

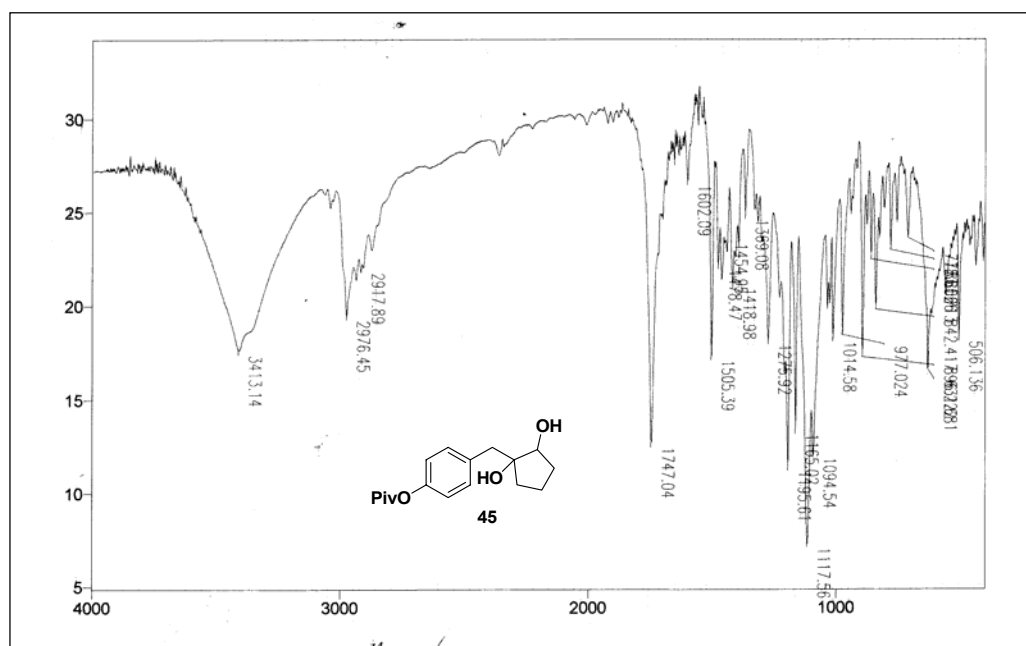


Figura 69: Espectro de I. V. (Filme) do diol 45.