

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**INSTITUTO DE QUÍMICA**

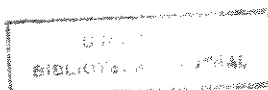
**PREPARAÇÃO DE LACTONAS VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO  
CARBONO-CARBONO. SÍNTESES FORMAIS DE (-)-SERRICORNINA,  
(+)-LACTONA DE PRELOG-DJERASSI E ESTUDOS VISANDO À  
SÍNTESE DO (+)-10-DESOXIMETINOLÍDEO.**

**Carlos Kleber Zago de Andrade**

**Tese de Doutorado**

**Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli**

9610602



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP

An24p Andrade, Carlos Kleber Zago de  
Preparação de lactonas via formação de ligação carbono-carbono : sínteses formais de (-)-serricornina, (+)-lactona de Prelog-Djerassi e estudos visando à síntese do (+)-10-desoximetinolídeo. / Carlos Kleber Zago de Andrade.-- Campinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Condensação aldólica. 2. Alquilação intramolecular. 3.  $\delta$ -Lactonas. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

UNIDADE	BC		
N.º CHAMADA:	UNICAMP		
	An24p		
V.	E.		
TCMBO BC/	28034		
PROC.	667/96		
C	<input type="checkbox"/>	D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00		
DATA	23/07/96		
N.º CPD	01.00095125-2		

Esta tese é dedicada à memória de meu avô paterno João Antônio Sobrinho e a minha filha Tatiane.

## AGRADECIMENTOS

### Aos Amigos:

Nos últimos 5 anos que aqui estive, pude fazer diversos amigos e gostaria de deixar expresso meus sinceros agradecimentos a todos os que conviveram comigo durante este tempo.

- Por hierarquia, começo meus agradecimentos pelo Silvio, meu primeiro amigo e companheiro inseparável. Pela convivência pacífica e amigável sob o mesmo teto todos estes anos, pelas frutíferas discussões, científicas ou não, pelos momentos de descontração e lazer, por toda ajuda prestada nos mais diversos assuntos do cotidiano e pela amizade conquistada.

- Aos amigos “ecológicos” Rodolfo e Amauri, companheiros de trilhas, cachoeiras e futebol, por todos os momentos de diversão e “perigo” que vivemos, pela amizade sincera, pelas aventuras por que passamos e por terem tornado minha permanência aqui muito mais agradável.

- Ao grande amigo e fiel “escudeiro” Carlos Souto, pela nossa excelente convivência diária em nosso ambiente de trabalho, pelas inúmeras e proveitosas discussões científicas, pela presteza e pela inestimável ajuda em meu trabalho no laboratório.

- A Marcia Murta que muito me ajudou quando da minha chegada e de cujo trabalho de doutorado eu tive a oportunidade de participar.

- Ao Luiz Carlos, hoje professor, que eu conheci como aluno de doutorado e que também muito me ajudou, pelos ensinamentos e amizade, pelos momentos de lazer e pelas quase sempre calorosas discussões futebolísticas.

- Ao amigo Paulo César, pelas incontáveis ajudas prestadas no laboratório e fora dele e pela assídua participação nas nossas mesas-redondas esportivas.

- Aos amigos Olyr, Mauricio e Valéria que, apesar do pouco tempo de convivência, demonstraram uma enorme amizade e presteza e contribuíram decisivamente na execução final deste trabalho, colocando a minha disposição o computador e a casa para que eu pudesse montar esta tese e participando dos momentos finais da execução da mesma.

- Ao Adriano, pelos churrascos promovidos em sua casa para confraternização do grupo e pela convivência diária no laboratório.

- À ala feminina do laboratório e agregadas: Alice, Conceição, Wanda, Vanda, Denise, Valéria, Claudinha, Adriana, Alana, Aninha e Marta Souto, pelos “mimos” e bons tratos que me foram oferecidos em nosso dia-a-dia.

- Aos “4 cavaleiros do apocalipse”: Liomar, Marcelo, Dennis e Clécio que com suas piadinhas divertiam todo o laboratório e nos proporcionavam momentos de descontração.

- Aos amigos de graduação André e Beto cujo incentivo motivou minha vinda para a Unicamp.

**Aos Técnicos:**

- Francisco Adão, Vanda e Cida pelo excelente apoio técnico prestado.
- Paula e Sônia pela execução dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.
- Márcia e Sônia pelos espectros de infravermelho.
- Manuela pelas análises elementares, Dona Iara pelas cópias da tese e Cláudia pelas medidas de rotação ótica.

**Aos Financiadores:**

- CNPq, FINEP, FAEP, FAPESP e Volkswagen Stiftung pelas bolsas de estudo concedidas e IFS pelo aporte de recursos.

**AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

- Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, a quem aprendi a admirar e respeitar, pela oportunidade a mim oferecida de ampliar meus horizontes dentro da Química, por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes anos, pela presteza e paciência nos momentos mais difíceis, pela vibração e incentivo nos bons resultados, pelas condições de trabalho oferecidas, pelo esforço e preocupação com o grupo, pela competência no trabalho, pelos 3 meses de convivência no exterior e pela confiança em mim depositada para a execução deste trabalho, deixo aqui expressa minha sincera gratidão e reconhecimento.
- Ao Prof. Dr. Armin de Meijere pela oportunidade de aprender uma química diferente em um outro país (Alemanha) e pela experiência de vida lá adquirida.
- A meus pais, Matheus e Regina, pela educação concedida, pela dedicação e pelo amor demonstrado em todos os momentos da minha vida, pelo incentivo e esforço dedicado. A eles meu eterno agradecimento.
- A meus irmãos Luís César e Luciana, ao meu tio-irmão Júlio César e a minha tia Leonila que, apesar da distância, sempre me apoiaram e me acolheram com muito carinho.
- A Adriana e seus pais que, na minha ausência, são responsáveis pela criação e educação de nossa filha, Tatiane.

## RESUMO

Uma metodologia de obtenção de  $\delta$ -lactonas foi desenvolvida em que substratos, cujos centros assimétricos são controlados por reações de condensação aldólica estereosseletiva, sofrem alquilação intramolecular e o anel lactônico é formado via ligação C-C.

Nos estudos iniciais de desenvolvimento da metodologia (capítulo I), lactonas modelos foram obtidas dos substratos **19**, **20**, **22** e **23**. A rota sintética envolveu 5 etapas, com rendimento total na faixa de 38-49%. As melhores condições para a reação de formação das  $\delta$ -lactonas envolveram o uso de enolatos de potássio e o rendimento da ciclização atingiu 78%.

A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese de  $\delta$ -lactonas com interesse sintético relevado. Assim, a  $\delta$ -lactona **64**, precursora do feromônio serricornina, foi sintetizada em 6 etapas e 26% de rendimento total, empregando-se condensação aldólica com enolatos de boro para o controle dos centros assimétricos (capítulo II).

A lactona **166**, um equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi, foi obtida tanto em sua forma racêmica (capítulo III) quanto quiral (capítulo IV), empregando-se condensação aldólica com sililcetenotioacetais no primeiro caso e enolato de boro no segundo. A lactona **166** racêmica foi obtida em 7 etapas e 25% de rendimento total e a quiral, em 8 etapas e 22% de rendimento total.

A lactona **166** quiral obtida na síntese anterior foi usada como intermediário nos estudos realizados de preparação de um dos fragmentos do (+)-10-desoximetinolídeo, aglicona do antibiótico macrolídico (+)-10-desoximetimicina (capítulo V). O outro fragmento, o iodeto vinílico **300**, foi obtido em 5 etapas e 26% de rendimento total. Tentativas de acoplamento dos 2 fragmentos foram impossibilitadas pela não obtenção do cetofosfonato **279**, necessário para a reação de fechamento do anel macrocíclico (reação de Wittig-Horner).

A macrolactona modelo de 12 membros **318** foi obtida por reação intramolecular entre um aldeído e um iodeto vinílico, mediada por  $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$ , em 63% de rendimento (capítulo VI). O sucesso desta ciclização possibilita sua utilização na síntese de antibióticos macrolídicos como método alternativo aos métodos até então utilizados.

## SUMMARY

A methodology for the preparation of  $\delta$ -lactones was developed where substrates with asymmetric centers controlled by aldol condensation reactions suffer intramolecular alkylation resulting formation of the lactonic ring via a C-C bonding formation process.

In the initial studies concerning the development of the methodology (chapter I), model lactones were obtained from substrates **19**, **20**, **22** and **23**. The synthetic route involved 5 steps, with overall yield ranging between 38-49%. The best reaction conditions were achieved with potassium enolates and the cyclization yield was 78%.

The developed methodology was applied to the synthesis of relevant  $\delta$ -lactones. Lactone **64**, precursor of the sex pheromone serricornine **36**, was prepared in 6 steps and 26% overall yield, employing aldol condensation with boron enolates to assure the correct stereochemistry of the asymmetric centers (chapter II).

Lactone **166**, a synthetic equivalent of the Prelog-Djerassi lactonic acid, was obtained either in the racemic (chapter III) or chiral form (chapter IV), employing aldol condensation with silyl ketene acetals in the first case and boron enolate in the second case. Racemic **166** was prepared in 7 steps and 25% overall yield and chiral **166** in 8 steps and 22% overall yield.

Chiral **166** was explored as a synthetic intermediate in the preparation of the C(1)-C(8) fragment of (+)-10-desoxymethynolide, aglicon of the macrolide antibiotic (+)-10-desoxymethymycin (chapter V). Vinyl iodide **300**, the C(9)-C(13) fragment, was obtained in 5 steps and 26% overall yield. Coupling of these 2 fragments was not possible due to the difficulties in the preparation of ketophosphonate **279**, the ultimate precursor for the postulated macrocyclization via a Wittig-Horner reaction.

The 12-membered model macrolactone **318** was obtained via intramolecular reaction between an aldehyde and a vinyl iodide, mediated by  $\text{Cr}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$ , in 63% yield (chapter V). The success of this cyclization allows one to consider it as an alternative method for the construction of these macrolide antibiotics.

## ÍNDICE

### PRÓLOGO

1- Lactonas.....	01
1.1- Aspectos Gerais.....	01
1.2- Importância e Ocorrência Natural.....	02
1.3- Métodos Gerais de Síntese.....	03
1.3.1- Métodos Envolvendo Formação de Ligação C-O.....	03
1.3.2- Métodos Envolvendo Formação de Ligação C-C.....	04
1.4- Objetivos.....	07

### PARTE I: DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA

#### CAPÍTULO I

##### Estudos de lactonização via formação de ligação C-C

1- Introdução.....	08
1.1- Metodologia Desenvolvida.....	08
2- Resultados e Discussão.....	09
2.1- Sínteses dos Substratos Empregados nas Reações de Alquilação Intramolecular.....	09
2.2- Estabelecimento das Condições de Reação.....	13
3- Conclusão.....	17

### PARTE II: APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DESENVOLVIDA

#### CAPÍTULO II

##### Aplicação na síntese da (-)-serricornina

1- Feromônios.....	18
1.1- Introdução.....	18
1.2- Aplicação e Modo de Ação.....	19
2- Serricornina.....	20
2.1- Isolamento e Caracterização.....	20
2.2- Sínteses Descritas na Literatura.....	21
2.2.1- Sínteses Baseadas na Estratégia I.....	22
2.2.2- Sínteses Baseadas na Estratégia II.....	25
2.2.3- Sínteses Baseadas na Estratégia III.....	28
2.3- Aplicação da Metodologia de Alquilação Intramolecular à Síntese da (-)-Serricornina.....	30
2.3.1- Retrossíntese.....	30
2.3.2- Condensação Aldólica com Enolatos de Boro.....	30



2.4- Resultados e Discussão.....	36
2.4.1- Preparação do Auxiliar Quiral.....	36
2.4.2- Reação de Condensação Aldólica.....	36
2.4.3- Sequência de Reações.....	38
2.5- Conclusão.....	41

### CAPÍTULO III

#### Aplicação na síntese racêmica da lactona de Prelog-Djerassi

1- Introdução.....	43
2- Isolamento e Caracterização.....	43
3- Sínteses Descritas na literatura.....	45
3.1- Sínteses não Estereosseletivas.....	46
3.2- Sínteses Baseadas em Sistemas Cíclicos Conformacionalmente Rígidos.....	47
3.3- Carboidratos como Material de Partida.....	48
3.4- Sínteses Baseadas em Reações de Condensação Aldólica.....	50
3.5- Adição de Crotil-Organometálicos a Compostos Carbonílicos.....	52
3.6- Reações Pericíclicas.....	53
3.7- Adições Eletrofilicas a Alcenos.....	56
4- Aplicação da Metodologia de Alquilação Intramolecular à Síntese da (+/-)-Lactona de Prelog-Djerassi.....	58
4.1- Retrossíntese.....	58
4.2- Resultados e Discussão.....	58
4.2.1- Emprego de Sililcetenotioacetais em Reações de Condensação Aldólica.....	58
4.2.2- Preparação do SCTA 171.....	59
4.2.3- Preparação do Aldeído 172.....	60
4.2.4- Condensação Aldólica entre o SCTA 171 e o Aldeído 172.....	60
4.2.5- Sequência de Reações.....	65
5- Conclusão.....	70

### CAPÍTULO IV

#### Aplicação na síntese assimétrica da lactona de Prelog-Djerassi

1- Introdução.....	72
2- Resultados e Discussão.....	72
2.1- Preparação do Aldeído Quiral 172.....	72
2.2- Condensação Aldólica entre o Aldeído Quiral 172 e o SCTA 171.....	76
2.3- Reações entre Aldeídos Quirais e Enolatos Quirais.....	79
2.3.1- Dupla Estereodiferenciação.....	79
2.3.2- Versão Assimétrica da Reação de Mukaiyama.....	81
2.3.3- Condensação Aldólica entre o Aldeído 172 e o Enolato de Boro da Oxazolidinona 55.....	82
3- Sequência de Reações.....	86
4- Conclusão.....	92

## CAPÍTULO V

## Estudos visando à síntese do (+)-10-desoximetinolídeo

1- Antibióticos Macrolídicos.....	94
2- Estratégias Gerais de Síntese.....	96
2.1- Aspectos Gerais.....	96
2.2- Métodos que Envolvem Lactonização.....	98
2.2.1- Método de Corey-Nicolaou.....	98
2.2.2- Método de Mukaiyama.....	99
2.2.3- Método de Masamune.....	99
2.2.4- Método de Anidridos Mistos.....	100
2.2.5- Reação de Mitsunobu.....	100
2.3- Métodos que Envolvem Formação de Ligação C-C.....	101
2.3.1- Adição de Alquenilcromo a Aldeídos.....	101
2.3.2- Reação de Wittig-Horner.....	102
3- Biossíntese dos Macrolídeos.....	103
4- Propriedades e Modo de Ação.....	104
5- Antibióticos Macrolídicos de 12 Membros.....	105
5.1- Aspectos Gerais.....	105
5.2- Isolamento, Caracterização e Determinação da Estereoquímica.....	106
5.3- Sínteses Descritas na Literatura.....	107
5.3.1- Sínteses por Macrolactonização.....	107
5.3.2- Síntese via Formação de Ligação Carbono-Carbono.....	113
6- Resultados e Discussão.....	114
6.1- Proposta Inicial de Síntese do (+)-10-Desoximetinolídeo.....	114
6.1.1- Análise Retrossintética.....	114
6.1.2- Síntese do Fragmento C(9)-C(13).....	114
6.1.3- Estudos Relacionados à Síntese do Fragmento C(1)-C(8).....	116
6.2 - Síntese do Iodeto Vinílico <b>300</b> .....	122
6.3- Estudos Visando à Síntese do Substrato de Macrolactonização.....	127
7- Acoplamento Intramolecular com Uso de Reagentes Organometálicos.....	130
7.1- Acoplamento de Stille.....	131
7.1.1- Características Gerais.....	131
7.1.2- Aplicações.....	133
7.1.3- Estudos Visando à Preparação do Substrato de Macroclivização.....	134
7.2- Acoplamento de Nozaki-Hiyama.....	140
7.2.1- Características Gerais.....	140
7.2.2- Aplicações.....	141
7.2.3- Síntese do Substrato de Macroclivização e Acoplamento Intramolecular.....	145
8- Conclusões.....	148

**CAPÍTULO VI****CONCLUSÃO**

Conclusão Geral.....	151
----------------------	-----

**CAPÍTULO VII****PARTE EXPERIMENTAL**

1- Preparação dos Reagentes e Aparelhos Utilizados.....	156
2- Parte Experimental do Capítulo II.....	157
3- Parte Experimental dos Capítulos III e IV.....	163
4- Parte Experimental do Capítulo V.....	180

**ANEXO I**

Espectros.....	194
----------------	-----

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

LHMDS - Hexametildissilazida de lítio  
NaHMDS - Hexametildissilazida de sódio  
THF - Tetrahidrofurano  
BHT - Di-terc-butyl-metil-fenol  
HMPA - Hexametilfosforamida  
9-BBN - 9-Borabicyclononano  
LDA - Diisopropilamideto de lítio  
Ac<sub>2</sub>O - Anidrido acético  
DMAP - Dimetilaminopiridina  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
Cp - Ciclopentadienil  
DET - Dietiltartarato  
MCPBA - Ácido metacloroperbenzóico  
TsCl - Cloreto de p-toluenossulfonila  
<sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf - Trifluorometanossulfonato de di-n-butyl boro  
TBSCl - Cloreto de terc-butyl-dimetilsilano  
TIPSCl - Cloreto de Triisopropilsilano  
MEMCl - Cloreto de metóxi-etóxi-metila  
DIPEA - Diisopropiletilamina  
SCTA - Sililcetenotioacetal  
DMPU - Dimetilpropiluréia  
MPMBr - Brometo de p-metóxi-benzila  
DIBAL - Hidreto de diisobutilalumínio  
DCC - Diciclohexilcarbodiimida  
PDC - Dicromato de piridina  
PCC - Clorocromato de piridina  
DMF - Dimetilformamida  
PF - Ponto de fusão  
IV - Infravermelho  
CG-MS - Cromatografia gasosa acoplada a espectro de massa  
COSY - Correlation Spectroscopy  
HETCOR - Heterocorrelation  
<sup>1</sup>H-RMN - Ressonância magnética nuclear de próton  
<sup>13</sup>C-RMN - Ressonância magnética nuclear de carbono-13  
<sup>19</sup>F-RMN - Ressonância magnética nuclear de flúor-19  
J - Constante de acoplamento em Hz  
δ - Deslocamento químico em ppm  
ppm - Partes por milhão  
e.e. - Excesso enantiomérico  
e.d. - Excesso diastereoisomérico  
Ref. - Referência  
mg - Miligrama  
mL - Mililitro  
h - Hora  
min - Minuto  
Sol. sat. - Solução saturada

# **PRÓLOGO**

## 1. LACTONAS

### 1.1- ASPECTOS GERAIS

Lactonas são ésteres cíclicos geralmente resultantes de acilação intramolecular da função álcool de um hidróxi-ácido pelo grupo carboxila. A facilidade de formação ou quebra do anel lactônico varia conforme o tamanho do anel e seu grau de substituição. Em geral, anéis lactônicos de 5 membros são os mais facilmente formados e os mais estáveis. Este fato é ilustrado pela sua formação preferencial a partir de ácidos de açúcar com grupos hidroxila nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ , relativas ao grupo carboxila, e pela sua isomerização de  $\delta$ - a  $\gamma$ -lactonas em repetidas destilações.<sup>1</sup> A estabilidade do sistema  $\gamma$ -lactona é atribuída à quase planaridade do anel, o que permite uma máxima superposição dos orbitais p (figura 1).

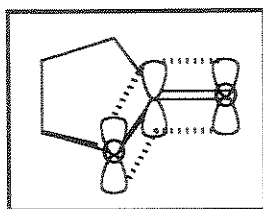


FIGURA 1

A primeira lactona obtida sinteticamente foi a  $\gamma$ -butirolactona, em 1874, por Saytzeff<sup>2</sup> que a denominou succindialdeído. 20 anos mais tarde, uma longa série de publicações de Fittig e seus estudantes estabeleceu a ligação entre lactonas e hidróxi-ácidos/ácidos olefinicos.<sup>3</sup> Desde então, vários métodos de síntese de lactonas surgiram e seu reconhecimento como importantes alvos sintéticos foi amplamente difundido.

Dentre suas propriedades físicas, o que mais chama atenção é a variação nos momentos de dipolo, com o aumento do anel lactônico. Os valores para os primeiros membros da série até o heptanolídeo vão de 3,7 a 4,4D e para os anéis maiores de 1,9 a 2,2D. Os anéis lactônicos de 8, 9 e 10 membros ocupam uma posição intermediária. A partir de 12 membros, os valores permanecem constantes e iguais aos dos ésteres abertos.<sup>4</sup> Aparentemente, estas mudanças são devidas à transição da conformação *cis* para a *trans*, conforme o tamanho do anel aumenta (figura 2). As lactonas menores estão na conformação *cis*, as médias existem como uma mistura e as lactonas maiores (acima de 10 membros) são exclusivamente *trans*.

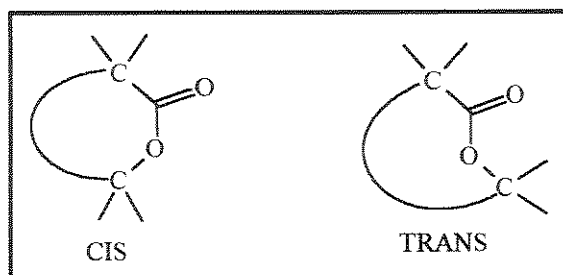


FIGURA 2

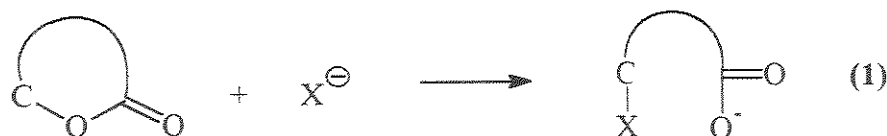
<sup>1</sup> C. S. Hornberger, Jr; R. F. Heitmiller; I. C. Gunsalus; G. H. F. Schnakemberg e L. J. Reef, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1273.

<sup>2</sup> A. Saytzeff, *Annalen* **1874**, 171, 261.

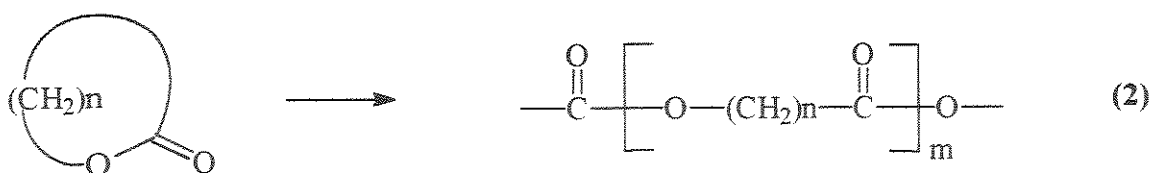
<sup>3</sup> R. Fittig, *Annalen* **1894**, 47, 283.

<sup>4</sup> R. Huisgen e D. Ott, *Tetrahedron* **1959**, 6, 253.

Em razão da conformação *cis*, lactonas de 5 a 8 membros sofrem hidrólise alcalina muito mais rapidamente que lactonas maiores.<sup>4</sup> E ainda, reagem facilmente com nucleófilos, originando produtos derivados da fissão alquil-oxigênio (eq. 1).



Uma propriedade característica de lactonas de 4, 6, 7 e 8 membros é a polimerização, fornecendo poliésteres (eq. 2). Poli- $\epsilon$ -caprolactona é um importante material industrial na manufatura de poliésteres para borrachas de uretana, adesivos e revestimentos.



## 1.2- IMPORTÂNCIA E OCORRÊNCIA NATURAL

De maneira geral, lactonas são compostos interessantes do ponto de vista sintético, com vasta distribuição na natureza<sup>5</sup> e que possuem uma variedade de atividades biológicas. A figura 3 mostra diversos exemplos de lactonas cujas propriedades são listadas a seguir.

A  $\delta$ -decanolactona, também conhecida como massoilactona, é o principal constituinte do óleo de *Cryptocaria massoia* (da família *Lauraceae*). A casca da árvore Massoi da Nova Guiné tem sido usada por vários séculos como um constituinte de remédios nativos.<sup>6</sup> Além disso, a mesma lactona foi isolada dos extratos de duas espécies de formigas australianas do gênero *Camponotus* (*Formicidae*, *Formicinae*) e demonstrou ser um poderoso agente irritante da pele.<sup>6</sup>

A  $\delta$ -dodecanolactona é usada como flavorizante em margarinas e manteigas (100g/ton), melhorando seu sabor e odor e não afetando seu valor biológico ou nutritivo. Usada sozinha ou em combinação com outras  $\delta$ -lactonas ( $\delta$ -decanolactona e  $\gamma$ -nonalactona), não mostrou qualquer efeito toxicológico em ratos e seu uso na indústria de óleo e gordura é bastante recomendado.<sup>7</sup> Além disso, ambas as lactonas são componentes do aroma de certas frutas, tais como carambola e pêssego.<sup>8</sup>

A lactona **1** é usada como intermediário na síntese de drogas, feromônios e perfumes.<sup>9</sup> Lactonas da classe de **2** são usadas como repelentes de insetos.<sup>10</sup>

<sup>5</sup> F. M. Dean, *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*, Butterworth, Londres, 1963.

<sup>6</sup> G. W. K. Cavill; D. V. Clark e F. B. Whitfield, *Austr. J. Chem.* **1968**, 21, 2819.

<sup>7</sup> E. T. Suleimanova; M. F. Abbasov; S. N. Guseinova; V. M. Viktorovskaya; N. I. Fedina; N. N. Shevardina; E. A. Shorokhova; F. G. Veniev; A. V. Stetsenko e G. I. Filippova, *Chemical Abstracts* **1985**, 106: 212702n.

<sup>8</sup> G. MacLeod e J. M. Ames, *Phytochemistry* **1990**, 29, 165.

<sup>9</sup> F. Moriuche; H. Muroi e Y. Yano, *Chemical Abstracts* **1990**, 111: P115010f.

<sup>10</sup> Y. Shiono e H. Tsukasa, *Chemical Abstracts* **1989**, 110: P168109f.

As lactonas 3, 4 e 5, isoladas dos extratos de *Persea major Mill* (da família *Lauraceae*), apresentam propriedades antitumorais e são também usadas como pesticidas.<sup>11</sup>

O invictolídeo<sup>12</sup> é um componente do feromônio de reconhecimento da formiga *Solenopsis invicta* e a metimicina<sup>13</sup> é um antibiótico macrolídico com atividade contra bactérias Gram-positivas.

Como ficou evidenciado pelos exemplos apresentados, lactonas são compostos de grande utilidade, quer seja industrial (flavorizantes) ou econômica (controle de pragas), quer seja medicinal (antibióticos), constituindo-se alvos sintéticos bastante almejados.

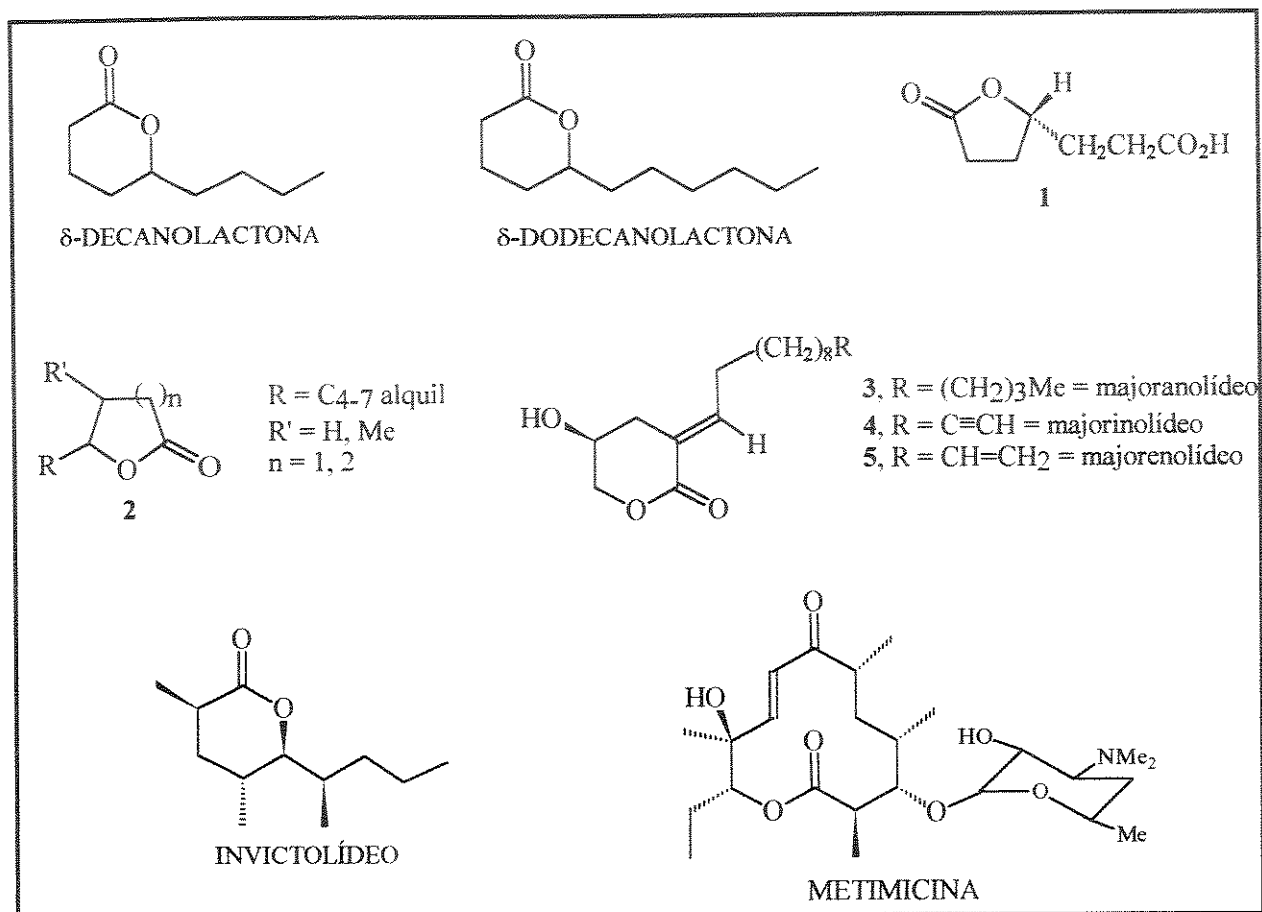


FIGURA 3

### 1.3- MÉTODOS GERAIS DE SÍNTESE

#### 1.3.1- MÉTODOS ENVOLVENDO FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-O

Lactonas de todos os tamanhos são geralmente formadas a partir de hidróxi-ácidos ou seus equivalentes sintéticos, tais como ácidos halogenados e ácidos olefinicos. A facilidade de lactonização depende principalmente do tamanho do anel, sendo que as  $\gamma$ -lactonas são as mais facilmente formadas, tendo como uma das razões a facilidade com que os centros reacionais podem ser colocados em proximidade.

<sup>11</sup> W.-w. Ma; J. E. Anderson; C.-j. Chang; D. L. Smith e J. L. McLaughlin, *Phytochemistry* **1990**, 29, 2698.

<sup>12</sup> J. R. Rocca; J. H. Tumlinson; B. M. Glancey e C. S. Lofgren, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 1893.

<sup>13</sup> C. Djerassi e J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6390.

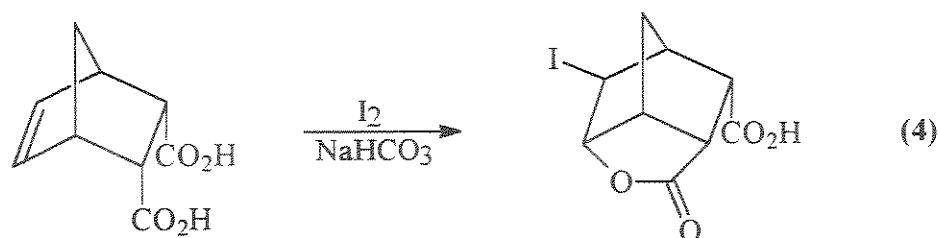


A lactonização de hidróxi-ácidos na presença de ácidos minerais ou sob aquecimento geralmente é utilizada na síntese de  $\gamma$ - e  $\delta$ -lactonas.  $\beta$ -hidróxi-ácidos só ciclizam em casos especiais em que há um alívio de compressão estérica na molécula.<sup>14</sup>

A formação de iodolactonas a partir de ácidos olefinicos, pela ação de iodo em meio básico aquoso, é conhecida como reação de iodolactonização<sup>15</sup> (eq. 3).



Esta reação tem sido usada na determinação da estereoquímica de adutos de Diels-Alder. Como exemplo, somente o isômero endo do aduto ácido maleico/ciclopentadieno é capaz de fornecer uma iodolactona (eq. 4).



Outros métodos gerais de preparação de lactonas envolvem reações de cicloadição, redução de anidridos cíclicos de ácidos dibásicos, oxidação de Baeyer-Villiger em cetonas cíclicas (particularmente útil para a síntese de lactonas com anéis médios e grandes) e ainda seleno- e telurolactonização<sup>16</sup>, a partir de ácidos  $\gamma,\delta$ -insaturados com haletos de arilselenelila e tetracloroeto de telúrio, respectivamente.

### 1.3.2- MÉTODOS ENVOLVENDO FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C

Existem poucos métodos descritos na literatura que utilizam a formação de ligação C-C para obtenção de lactonas.<sup>17</sup> Alguns exemplos envolvem adição 1,4 de  $\alpha$ -iodo-acetatos a enonas<sup>18</sup>, reações tipo Reformatsky promovidas por iodeto de samário<sup>19</sup>, ciclização via intermediários radiculares<sup>20</sup> e acilação de carbânions  $\alpha$ -sulfenilados.<sup>21</sup>

<sup>14</sup> A. W. Burgstahler e D. E. Wetmore, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3515.

<sup>15</sup> a) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2ª ed., W. A. Benjamin, Menlo Park, Califórnia, 1972, pg. 441.

b) E. E. van Tamelen e M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2315.

c) J. E. Dubois; D. W. Pearson; E. Bienvenüe-Götz e D. L. H. Williams, *J. Chem. Soc.* **1970**, 1275

<sup>16</sup> a) M. M. Campos e N. Petragani, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 317.

b) Idem, *Tetrahedron* **1962**, 18, 521.

<sup>17</sup> Para uma discussão mais detalhada dos métodos apresentados, ver M. M. Murta, Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1991.

<sup>18</sup> A. S. Demir; R. S. Gross; N. K. Dunlap; A. B.-Hashemi e D. S. Watt, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5567.

<sup>19</sup> G. A. Molander e J. B. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6556.

<sup>20</sup> a) B. Giese em "*Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*"; Pergamon Press, Oxford, 1986.

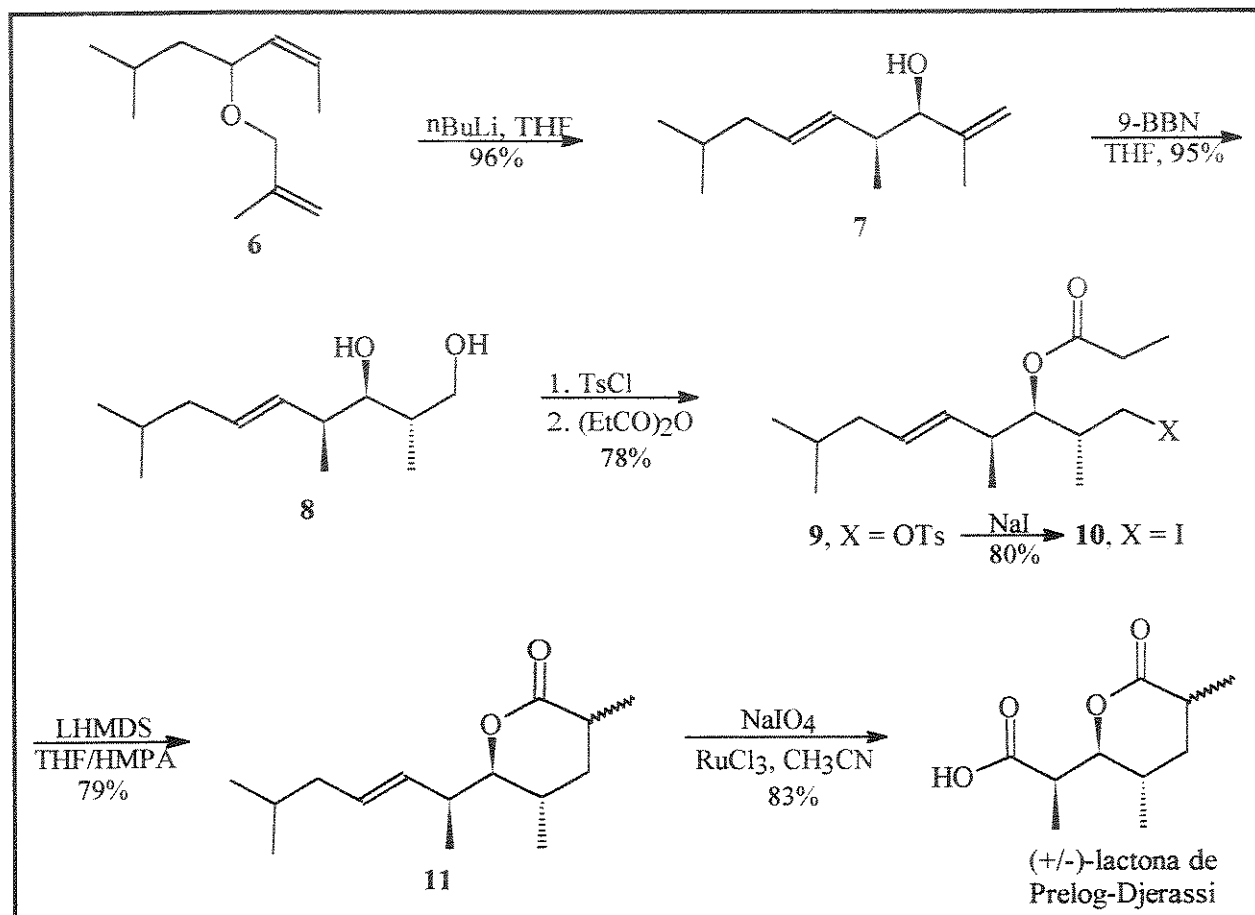
b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489.

c) S. Hanessian; R. Di Fabio; J. -F. Marcoux e M Prud'homme, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3436.

<sup>21</sup> M. Pohmakotr e P. Jarupan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2253.

Mais recentemente, alguns exemplos de alquilações intramoleculares envolvendo ataque de enolatos de ésteres a carbonos contendo um grupo de saída foram desenvolvidos.

Nakai e colab.<sup>22</sup>, em uma síntese racêmica da lactona de Prelog-Djerassi, utilizaram o substrato **10**, cuja estereoquímica relativa dos centros assimétricos foi controlada por um rearranjo do tipo [2,3], seguido de hidroboração, como precursor da lactona **11** (esquema 1). As condições de reação envolveram a utilização de LHMDS (hexametildissilazida de lítio) em THF/HMPA, à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 5h. A lactona **11** foi obtida em 79% de rendimento, como uma mistura epimérica em C(3) (~1:1) e posteriormente transformada na lactona de Prelog-Djerassi.

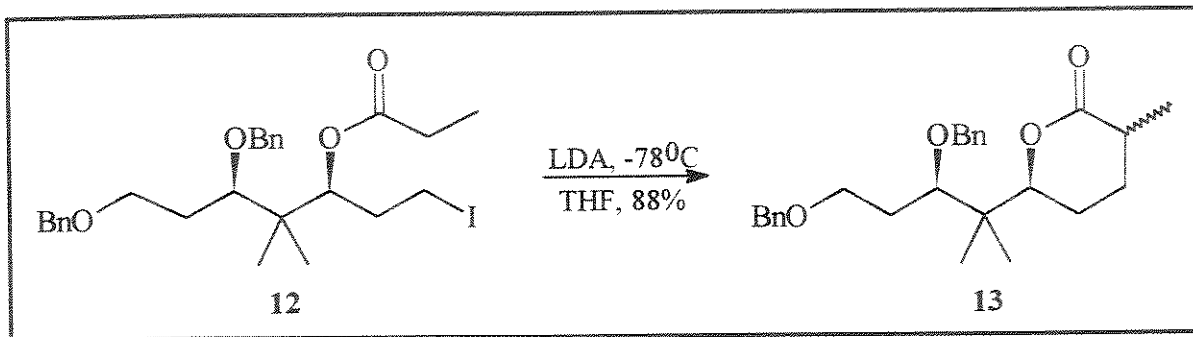


ESQUEMA 1

Matsuda e colab.<sup>23</sup>, na síntese formal da aplasmomicina, empregaram o substrato **12** (preparado em 15 etapas, a partir do 3-hidróxi-2,2-dimetil-propanal), como precursor da lactona **13** (esquema 2). A alquilação intramolecular foi efetivada empregando-se LDA como base (2 equiv.), em THF como solvente, à  $-78^{\circ}\text{C}$ , fornecendo a lactona **13**, como uma mistura epimérica em C(3) (~1:1), em 88% de rendimento.

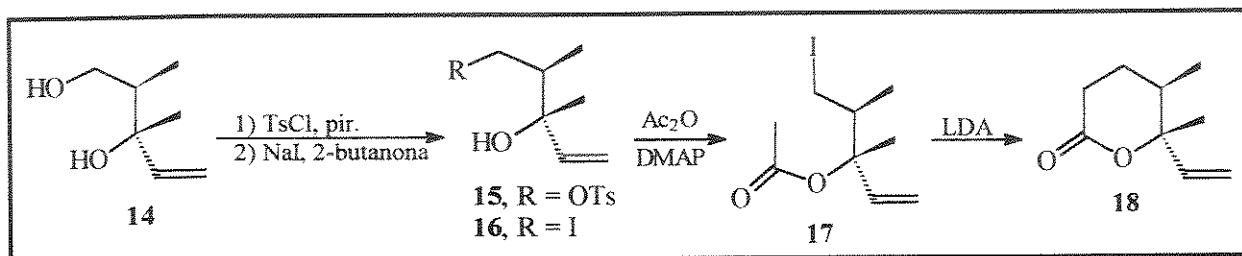
<sup>22</sup> E. Nakai; E. Kitahara; N. Sayo; Y. Ueno e T. Nakai, *Chem. Lett.* **1985**, 1725.

<sup>23</sup> F. Matsuda; N. Tomiyose; M. Yanagiya e T. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1987**, 2097.



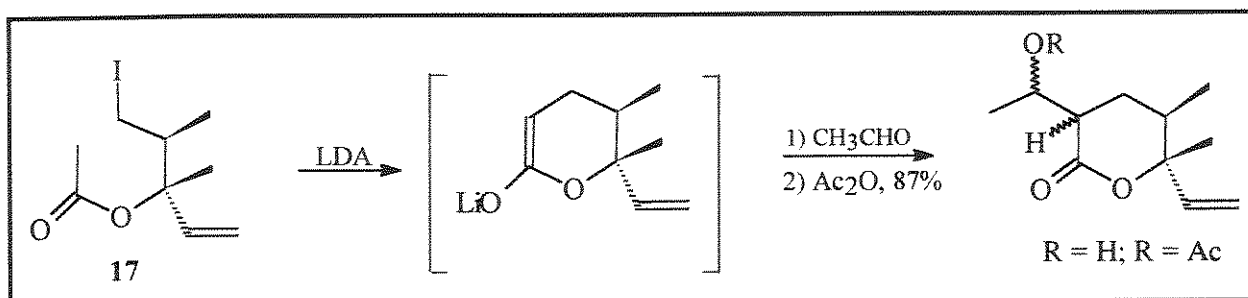
ESQUEMA 2

White e colab.<sup>24</sup>, na síntese dos alcalóides pirrolizidínicos (-)-integerrimina e (+)-usaramina, utilizaram o substrato **17** (preparado em 12 etapas, a partir do 3-hidróxi-2-metilpropionato de metila e cujo centro quaternário foi estabelecido por uma adição de Grignard estereosseletiva), na etapa de alquilação intramolecular (esquema 3). A lactona **18** foi obtida em 94% de rendimento, empregando-se 4 equiv. de LDA como base, em THF, à  $-78^\circ\text{C}$  por 1h.



ESQUEMA 3

Nestas reações de alquilação intramolecular, as lactonas formadas encontram-se, no meio reacional, na forma de seus enolatos metálicos, o que pôde ser comprovado por White e colab., no mesmo trabalho já descrito, através da interceptação do enolato formado por um aldeído, em uma reação de condensação aldólica (esquema 4).



ESQUEMA 4

<sup>24</sup> J. D. White; L. C. Amedio, Jr.; S. Gut; S. Ohira e L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270.

Alguns pontos em comum podem ser destacados nas reações apresentadas. Todas utilizam enolatos de lítio e excesso de base para sua formação (2-4 equiv.). As reações são conduzidas a baixas temperaturas ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) e os tempos de reação são baixos (1-5h), fornecendo as  $\delta$ -lactonas em bons rendimentos (79-94%). Outra característica é o uso de iodetos como grupos de saída, apesar de serem originados a partir de grupos tosilato que também são bons abandonadores.

## 2- OBJETIVOS

Considerando a ampla ocorrência natural de lactonas e sua importância como alvo sintético, nosso trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia eficiente de obtenção de  $\delta$ -lactonas, ou seja, de fácil execução, com número reduzido de etapas e rendimento global elevado e posterior aplicação de tal metodologia à síntese de compostos de interesse sintético relevado.

Os pontos principais são:

- i) Síntese enantiosseletiva de  $\delta$ -lactonas via acoplamento de reações de condensação aldólica e alquilação intramolecular;
- ii) Exploração da viabilidade de preparação de macrolactonas de 12 membros, via reação de acoplamento de espécies organometálicas;
- iii) Desenvolvimento de rota enantiosseletiva de preparação do feromônio (-)-serricornina, da lactona de Prelog-Djerassi e da aglicona do antibiótico macrolídico (+)-10-desoximetimicina.

# **PARTE I**

## **DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA**

### **CAPÍTULO I**

#### **ESTUDOS DE LACTONIZAÇÃO VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C**

## 1. INTRODUÇÃO

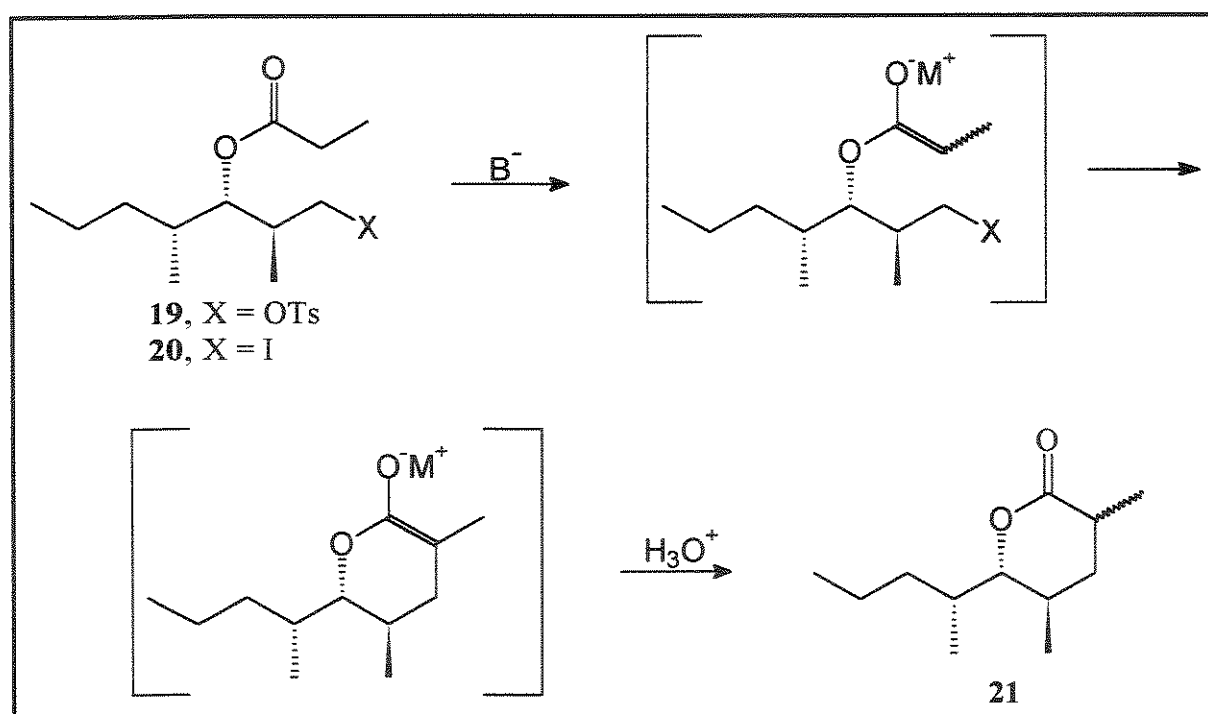
### 1.1- METODOLOGIA DESENVOLVIDA

Quando se vislumbra o desenvolvimento de uma metodologia de síntese, os seguintes aspectos devem ser levados em consideração:

- Utilização de materiais de partida baratos e que sejam comercialmente disponíveis;
- Elaboração cuidadosa da rota sintética, que deve conter o menor número de etapas possível e apresentar alternativas às reações consideradas problemáticas;
- Facilidade de execução das reações, o que pode levar a um rendimento global elevado;
- Possibilidade de sua aplicação a um número significativo de substratos.

A metodologia por nós desenvolvida tem como ponto principal a obtenção de  $\delta$ -lactonas, via formação de ligação C-C, utilizando-se para isso reações de alquilação intramolecular (similares às discutidas no tópico 1.3.2 do prólogo) em substratos cuja estereoquímica relativa de seus centros assimétricos foi controlada por reações de condensação aldólica estereosseletivas.

O esboço da metodologia está representado no esquema 5. O processo consiste em gerar os enolatos dos substratos do tipo de **19** e **20** e a ciclização ocorre por alquilação intramolecular, com a expulsão do grupo de saída e incorporação do grupo O-protetor, gerando a  $\delta$ -lactona **21**, como uma mistura de epímeros em C(3), após protonação do enolato formado. Esta ciclização é um processo permitido pelas regras de fechamento de anel descritas por Baldwin<sup>25</sup>, neste caso específico, (enolendo)-6-exo-tet.



ESQUEMA 5

Os estudos realizados procuraram variar a natureza e a quantidade da base, a temperatura e o tempo de reação e o tipo de grupo de saída e foram realizados com 4 substratos diferentes.

<sup>25</sup> J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1976, 734.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1- SÍNTESES DOS SUBSTRATOS EMPREGADOS NAS REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO INTRAMOLECULAR

Para a investigação da viabilidade da alquilação intramolecular proposta, foram utilizados 4 substratos nos estudos realizados (figura 4).

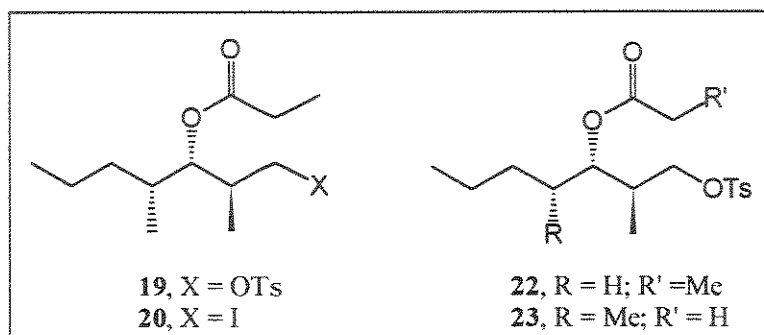
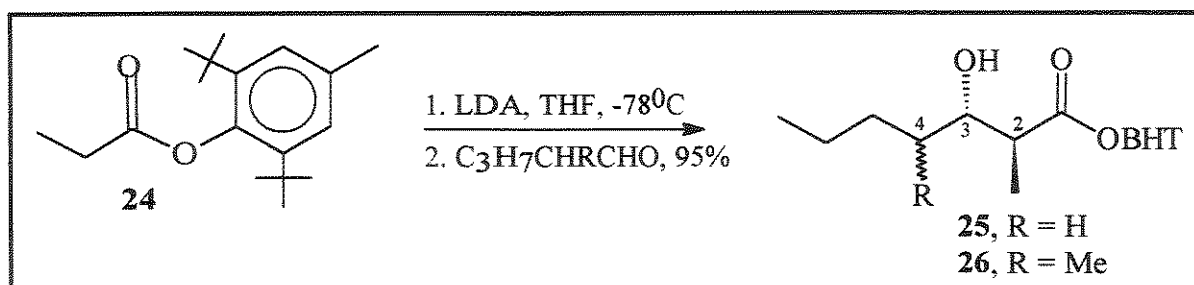


FIGURA 4

A escolha destes substratos baseou-se na facilidade de sua obtenção a partir de produtos de reações de condensação aldólica, cujas condições já haviam sido estabelecidas na literatura.

A reação de partida para a preparação destes substratos é a condensação aldólica entre o enolato de lítio do propionato de di-terc-butil-metil-fenol (BHT) **24** e valeraldeído ou  $\alpha$ -metil-valeraldeído<sup>26</sup>, fornecendo os aldóis de configuração relativa *anti* **25** e **26**, respectivamente (esquema 6).



ESQUEMA 6

A atribuição da estereoquímica relativa dos centros em C(2) e C(3) baseou-se nos deslocamentos químicos dos carbonos assimétricos, principalmente do carbono metílico em C(2), comparando-se com dados descritos na literatura<sup>26</sup> para os aldóis **27** e **28** que possuem um carbono a mais na cadeia principal (figura 5).

<sup>26</sup> C. H. Heathcock; M. C. Pirrung; J. Lampe e S. H. Montgomery, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4087.

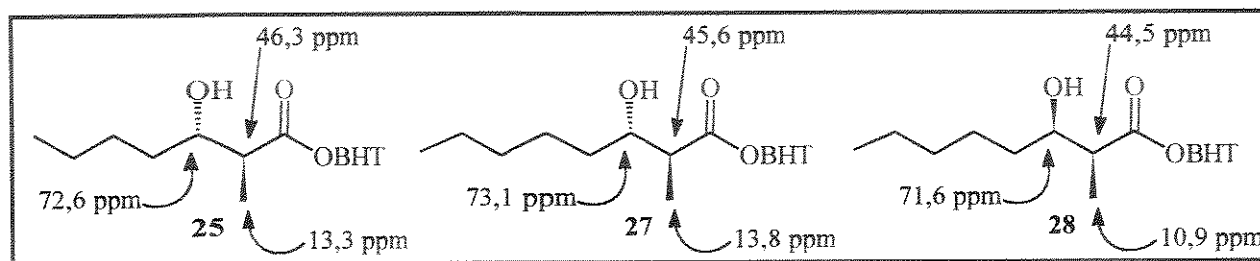
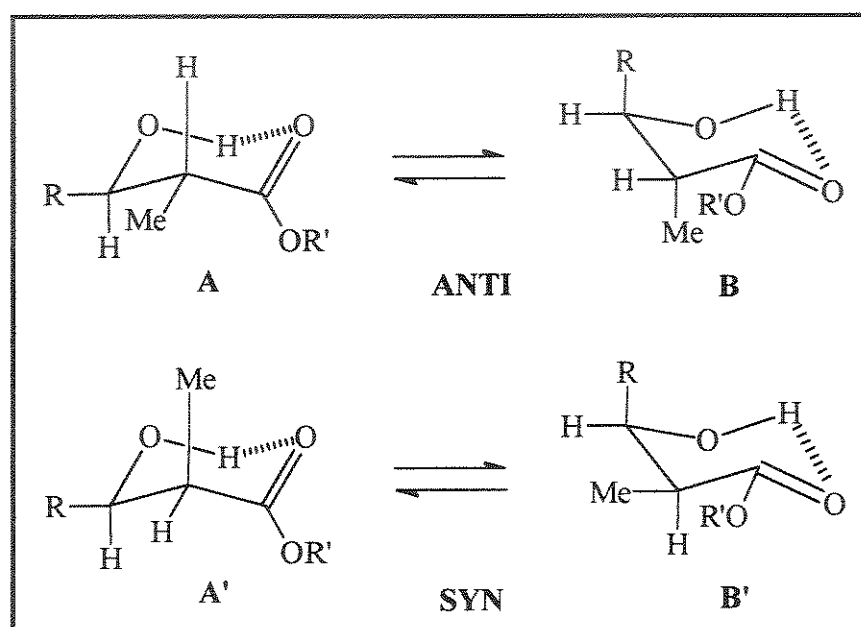


FIGURA 5

A proteção de cerca de 3 ppm do grupo metila em C(2) no aldol *syn* com relação ao aldol *anti* pode ser atribuída ao efeito  $\gamma$ -*gauche*, devido à compressão estérica<sup>27</sup>, que é maior no isômero *syn*. O esquema 7 representa os conformêros diastereoisoméricos em que para o isômero *anti* o grupo metila encontra-se numa relação  $\gamma$ -*gauche* com o grupo R apenas em A e em uma relação anti em B, já no isômero *syn* o grupo metila está em uma relação  $\gamma$ -*gauche* com o grupo R em ambas as conformações.



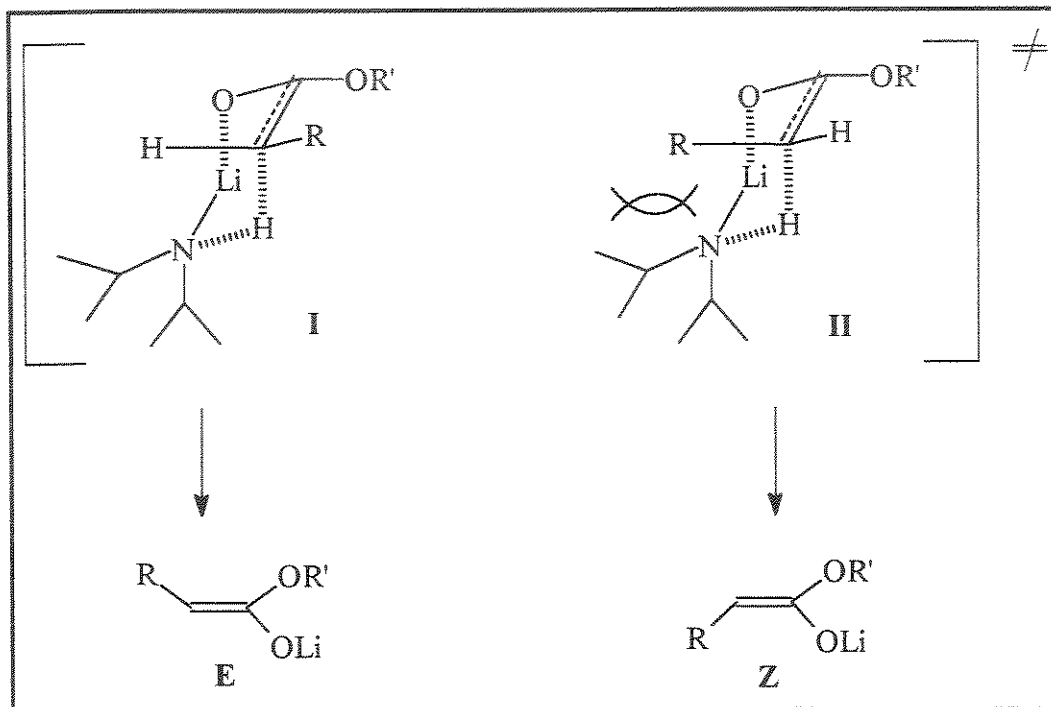
ESQUEMA 7

De acordo com um estado de transição cíclico proposto por Ireland<sup>28</sup> para a enolização de ésteres com amidetos metálicos, em solução de THF o cátion está coordenado ao oxigênio carbonílico e à base (esquema 8). A formação do enolato Z é desfavorecida pela interação 1,3-diaxial entre o grupo N-isopropila e o grupo R no ET II.

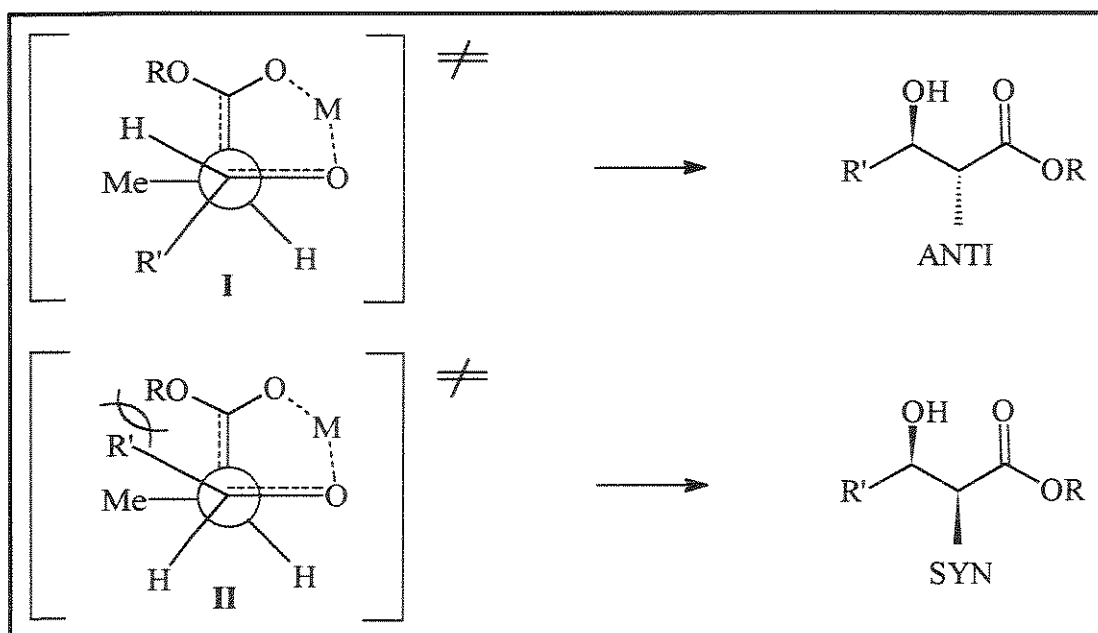
<sup>27</sup> J. B. Stothers em "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, Nova York, 1972.

<sup>28</sup> R. E. Ireland; R. H. Mueller e A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.



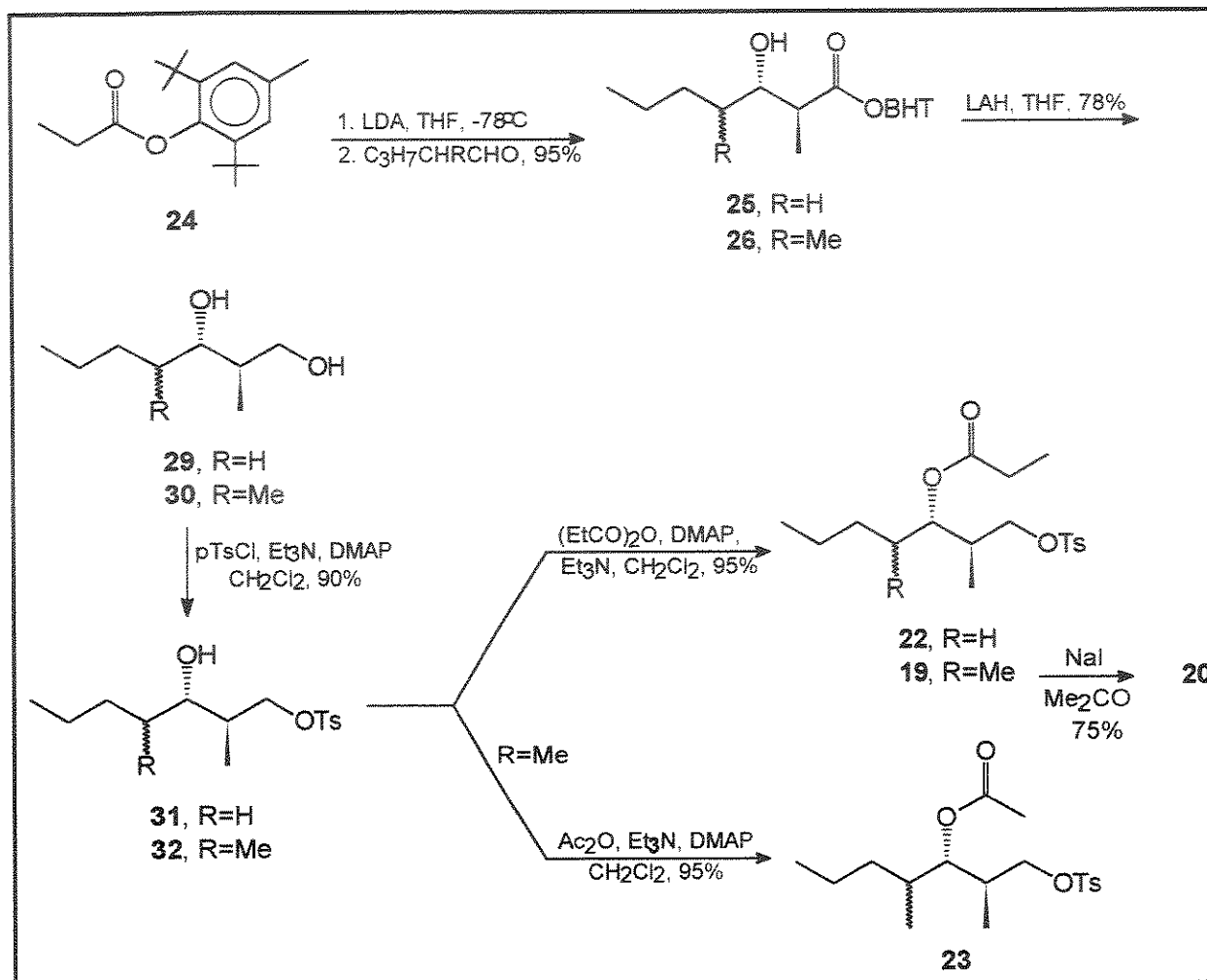


Com isso, a geometria do enolato formado é exclusivamente E e a formação do aldol *anti* pode ser explicada a partir de um estado de transição cíclico não simétrico, no qual a carbonila do aldeído e a dupla ligação do enolato estão num ângulo de aproximadamente 90° (esquema 9). A interação entre OR (R volumoso) e R' no ET II desfavorece uma aproximação do tipo “unlike”<sup>29</sup> (face re do aldeído com face si do enolato) e conseqüentemente a formação do aldol *syn*.



<sup>29</sup> D. Seebach e V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 654.

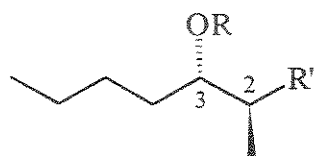
A sequência da rota sintética está representada no esquema 10 e envolve redução dos aldóis aos dióis correspondentes, tosilção seletiva dos álcoois primários<sup>30</sup> e esterificação dos álcoois secundários.



ESQUEMA 10

Todos os compostos obtidos nesta sequência foram caracterizados com base em seus dados espectroscópicos, mostrando-se diastereoisomericamente homogêneos por  $^{13}\text{C}$ -RMN. A tabela I mostra os deslocamentos químicos dos carbonos mais representativos dos compostos da série em que  $\text{R} = \text{H}$ , onde se pode observar que o carbono metílico em C(2) mantém um deslocamento químico de cerca de 13,5 ppm.

<sup>30</sup> T. Kitahara; M. Mori; K. Koseki e K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1343.



- 25, R = H; R' = CO<sub>2</sub>BHT  
 29, R = H; R' = CH<sub>2</sub>OH  
 31, R = H; R' = CH<sub>2</sub>OTs  
 22, R = COEt; R' = CH<sub>2</sub>OTs

COMPOSTO	C(1)	C(2)	C(3)	Me-C(2)
25	176,05	46,29	72,56	13,27
29	66,05	40,07	71,31	13,74
31	71,92	38,83	72,46	13,69
22	70,55	36,30	73,56	13,49

TABELA 1

## 2.2- ESTABELECIMENTO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO

De posse dos substratos preparados, passamos a investigar o fechamento dos anéis lactônicos correspondentes, variando-se as condições de reação, de tal forma que a melhor condição ficasse evidenciada.

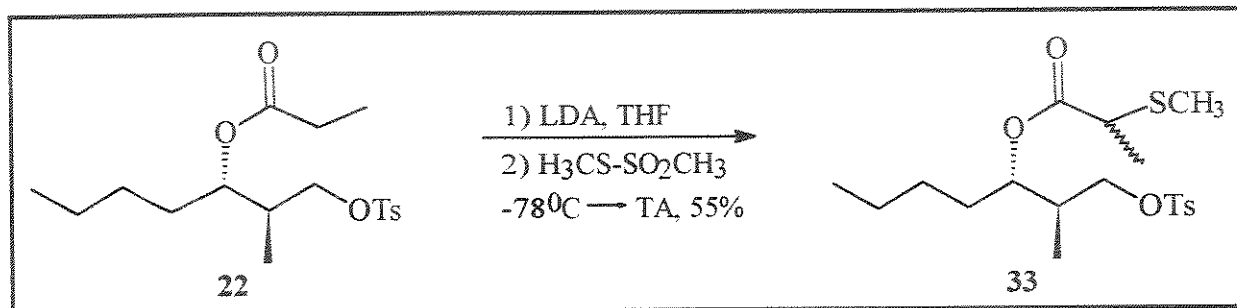
A utilização de enolatos de lítio (analogamente aos exemplos do tópico 1.3.2 do prólogo) e sódio não foi satisfatória. As bases empregadas foram LDA, LDA/HMPA, NaHMDS e NaH/HMPA e em todos os casos não houve formação de lactonas. Os dados da tabela 2 mostram que o reagente só foi consumido totalmente quando um excesso maior da base foi utilizado (4,0 eq.). No entanto, o material bruto isolado apresentou uma mistura de vários produtos, por análise de cromatografia em camada delgada, e o espectro de <sup>1</sup>H-RMN não apresentou indícios de formação de lactonas, que apresentam como sinais mais característicos o próton carbinólico na região de 4,0 ppm, o próton α à carbonila na região de 2,5 ppm e prótons metílicos na região de 1,2 ppm.

A dificuldade na ciclização provavelmente ocorre durante o ataque nucleofílico a C(1), uma vez que a formação do enolato pôde ser comprovada por uma reação de sulfenilação no enolato do substrato 22<sup>31</sup> (esquema 11). Em outras palavras, o enolato é formado mas não possui reatividade suficiente para promover a reação de alquilação.

SUBSTRATO	BASE (N <sup>o</sup> EQ.)	TEMP (°C)	TEMPO (h)	RESULTADO
22	LDA (1,5)	-78 → TA	4,0	rec. reagente
22	LDA (4,0)	-15	1,5	consumo reag. ausência de lact.
22	NaHMDS (4,0)	TA	15,0	rec. reagente
23	LDA-HMPA (1,5)	-78 → TA	16,0	rec. reagente
23	LDA (4,0)	0	3,5	consumo reag. ausência de lact.
23	LDA (1,5)	-78 → TA	15,0	rec. reagente
23	NaH-HMPA (2,0)	TA	14,0	rec. reagente

TABELA 2

<sup>31</sup> M. M. Murta, Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1991.



Com base no princípio ácido-base duro-mole (HSAB)<sup>32</sup>, procurou-se um metal menos duro que o lítio que conduzisse a um par iônico menos forte, na ligação O-metal do enolato. Isto torna o enolato mais reativo com relação aos de lítio e sódio. Neste ponto, o potássio, com raio iônico maior que o do lítio, já empregado em alguns casos de alquilação intramolecular com enolatos de cetonas<sup>33</sup>, despontou como uma boa alternativa.

Das bases de potássio utilizadas (KH, KH/<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH, KDA e <sup>t</sup>BuOK) a que apresentou os melhores resultados foi <sup>t</sup>BuOK (tabela 3). O procedimento experimental envolveu a dissolução de <sup>t</sup>BuOK em THF (sol. 0,2-0,3 M), sob atmosfera de argônio, e adição gota a gota, à 0°C, de uma solução 0,1 M do substrato de alquilação intramolecular em THF. Após 30 minutos à temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela adição de metanol e de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com éter etílico. As respectivas  $\delta$ -lactonas foram obtidas para todos os substratos empregados, em rendimentos na faixa de 60-78%, após purificação cromatográfica (esquema 12).

O uso de 1,5 equivalentes de <sup>t</sup>BuOK (tabela 3) não foi suficiente para promover a reação, recuperando-se o substrato de partida. Aumentando-se a quantidade para 2,4 equivalentes, verificou-se a formação da lactona, porém o reagente não foi totalmente consumido. Com isso, constatou-se a necessidade do uso de um excesso de base para garantir o consumo completo do reagente e a quantidade de 4 equivalentes foi determinada como ideal para este propósito.

Dois fatores devem estar contribuindo para a necessidade deste excesso. Primeiramente, a reação inicial de retirada do próton ácido pelo <sup>t</sup>BuOK é uma reação de equilíbrio, uma vez que o pK<sub>a</sub> do <sup>t</sup>BuOH é bastante próximo ao pK<sub>a</sub> de ésteres (em torno de 30, em DMSO). Portanto, um excesso de base se faz necessário para deslocar o equilíbrio em favor do produto. O segundo fator leva em conta a natureza tetramérica do <sup>t</sup>BuOK em THF<sup>34</sup>. O aglomerado resultante provavelmente possui uma menor basicidade, sendo necessária uma maior concentração de <sup>t</sup>BuOK para enolização da lactona no meio reacional.

Quanto à natureza do grupo de saída (OTs ou I), o grupo toсила mostrou-se ligeiramente superior.

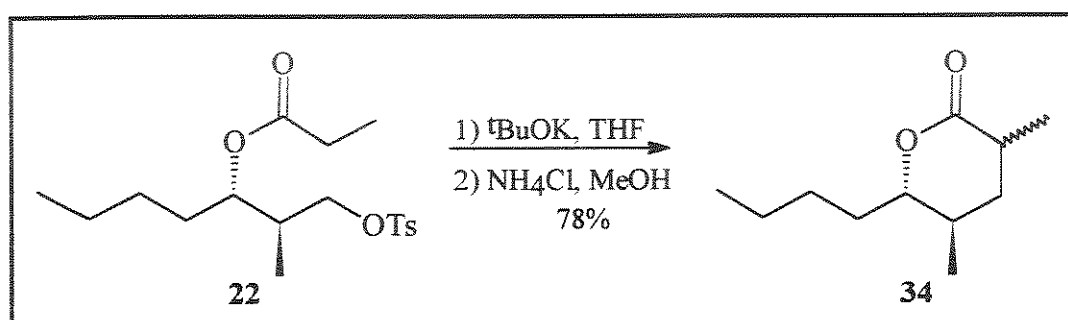
<sup>32</sup> T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 1.

<sup>33</sup> H. O. House; W. V. Phillips; T. S. B. Sayer e C. C. Yau, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 338.

<sup>34</sup> D. E. Pearson e C. A. Buehler, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 1.

SUBSTRATO	BASE (N <sup>o</sup> EQ.)	TEMP (°C)	TEMPO (h)	RESULTADO
22	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	0	0,75	Produto
22	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	-10 → 0	3,0	Produto
23	KH, <sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NH (5,5)	refluxo	5,0	Produto
23	KH (3,0)	refluxo	16,0	Rec. reagente
23	KDA (1,5)	-78 → TA	5,0	Rec. reagente
19	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	TA	0,5	Produto
23	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	0	4,0	Produto
23	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	TA	0,5	Produto
20	<sup>t</sup> BuOK (4,0)	TA	0,5	Produto
23	<sup>t</sup> BuOK (2,4)	TA	5,0	Reação parcial
19	<sup>t</sup> BuOK (1,5)	TA → refluxo	15,0	Rec. reagente

TABELA 3



ESQUEMA 12

O fechamento do anel introduz um novo centro assimétrico na molécula e a proporção das lactonas formadas foi determinada por análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN da lactona 34. A figura 6 apresenta as regiões do espectro que nos permitiram estimar a proporção dos isômeros obtidos, com base na integração dos prótons metílicos e metínico em C(3), como sendo de 2:1. A atribuição da estereoquímica relativa foi realizada com base nos deslocamentos químicos no espectro de <sup>1</sup>H-RMN dos mesmos prótons em C(3) (figura 7), comparando-se com dados da literatura\* para o invictolídeo 21 e 3-epi-invictolídeo 21', mostrando que o produto majoritário é aquele no qual os grupos metila em C(3) e C(5) guardam entre si uma relação *cis*. Para os isômeros *cis*, a metila em C(3) é mais desprotegida com relação aos isômeros *trans*, enquanto que o próton em C(3) é mais protegido.

\* Ref. 12, pág. 3

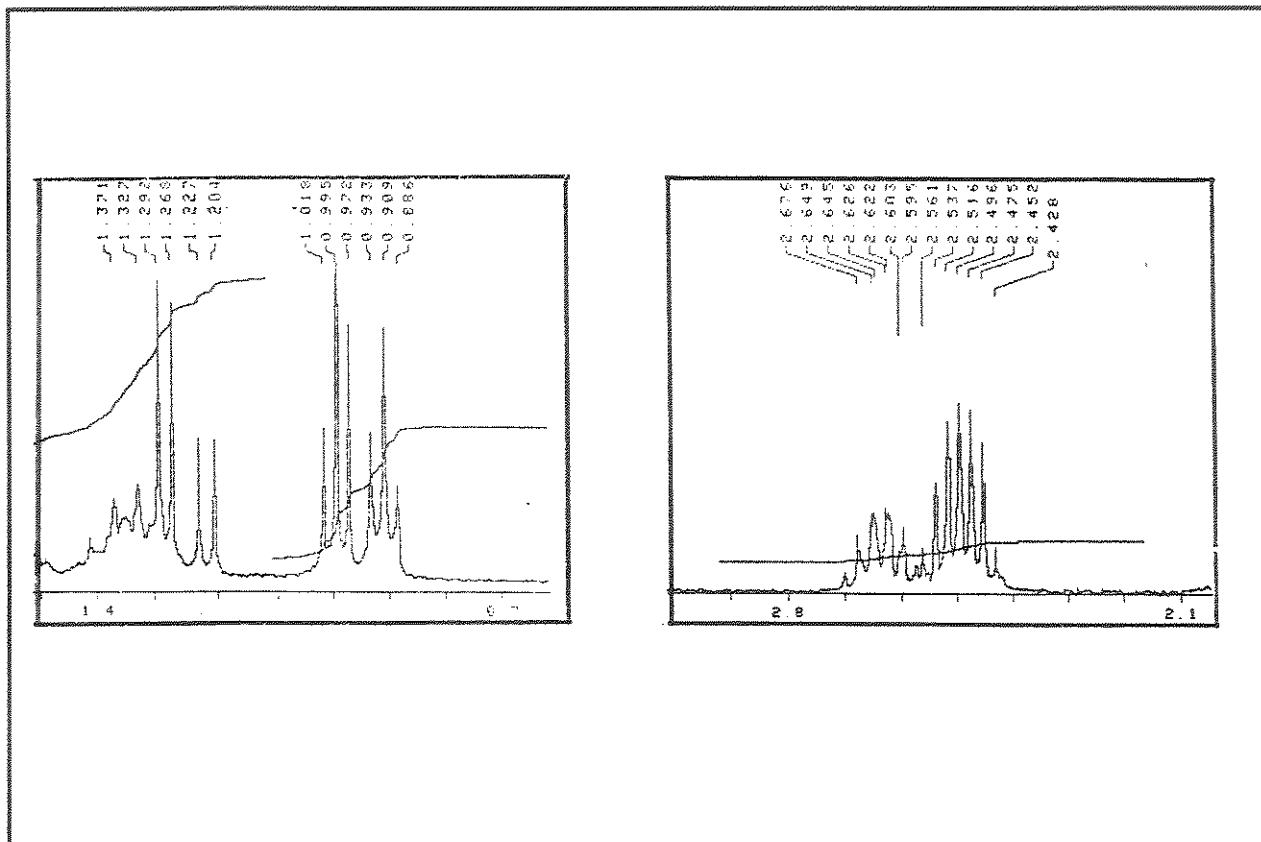


FIGURA 6

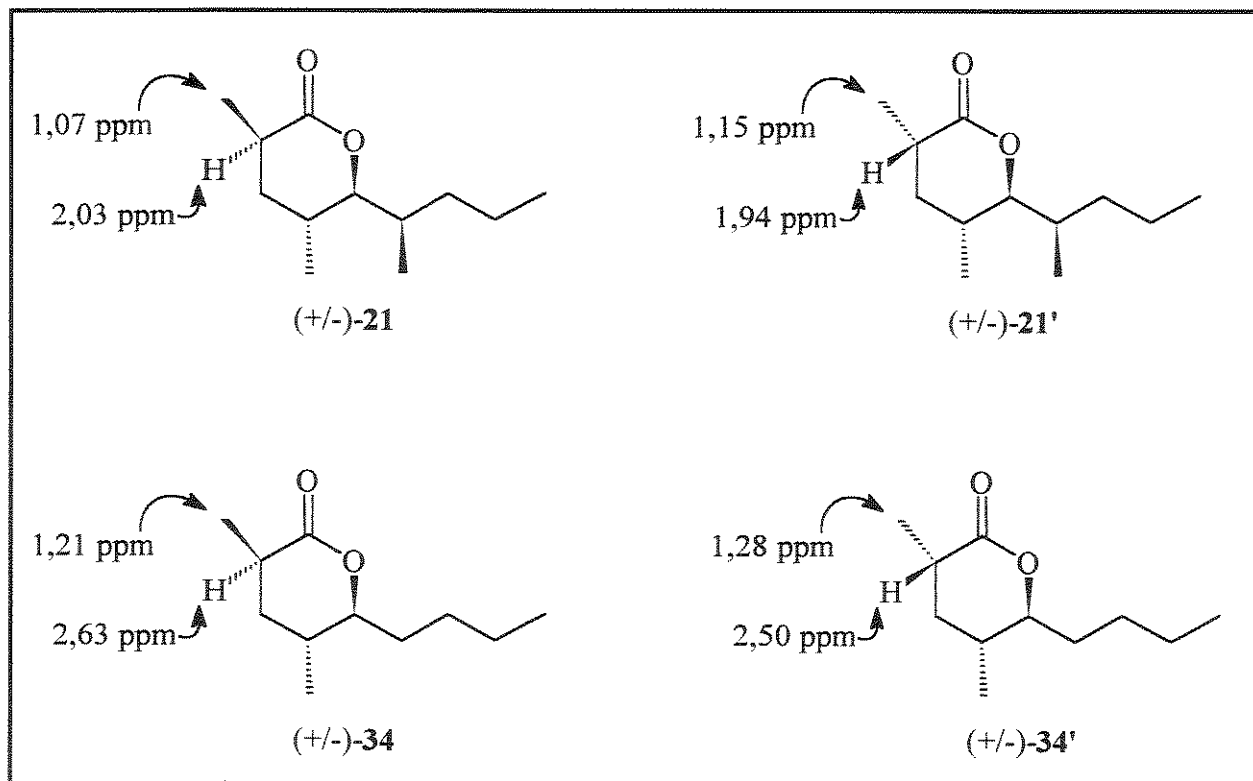


FIGURA 7

Analisando-se a reação de alquilação por nós estudada, podemos ressaltar algumas vantagens com relação aos exemplos da literatura, discutidos no tópico 1.3.2 do prólogo. Primeiramente, as condições são mais brandas e a reação pode ser conduzida à temperatura ambiente (em temperaturas abaixo de 0°C, não houve consumo do reagente). Além disso, não há necessidade de introdução do iodeto, o que aumenta mais uma etapa na síntese. Em contrapartida, os rendimentos obtidos foram menores que os já descritos.

O estudo de  $\delta$ -lactonização foi aplicado com sucesso na síntese do feromônio (+/-)-invictolídeo **21**.<sup>35</sup> Estes resultados iniciais nos fizeram considerar a possibilidade de aplicação desta metodologia a outras lactonas de interesse.

### 2.3- CONCLUSÃO

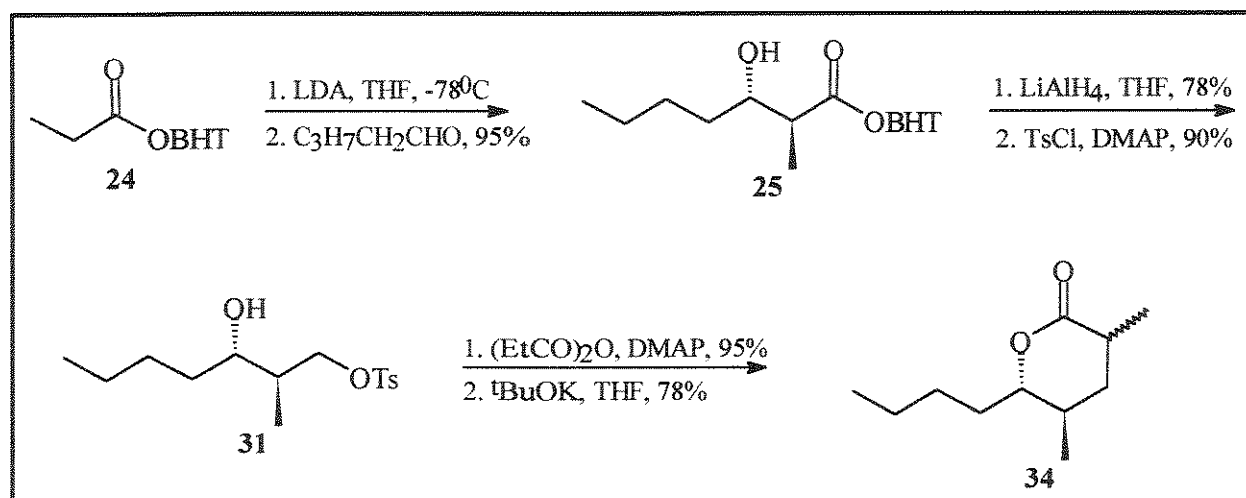
A metodologia desenvolvida atendeu aos requisitos iniciais no que diz respeito à eficiência do processo: as reações são de fácil execução, com bons rendimentos e a rota sintética é curta e com rendimento global alto (as sínteses envolveram 5 etapas e rendimentos totais em torno de 38-49%, esquema 13).

As tentativas de lactonização empregando-se enolatos de lítio e sódio não conduziram às lactonas desejadas. A troca por enolatos de potássio aumentou a reatividade dos enolatos e garantiu a formação das  $\delta$ -lactonas.

A proporção de epímeros em C(3) foi favorável ao produto no qual as metilas em C(3) e C(5) encontram-se numa relação *cis*, conforme comparação com dados de <sup>1</sup>H-RMN da literatura.

O sucesso da aplicação do método desenvolvido na síntese racêmica do invictolídeo, em que reações de condensação aldólica são usadas na preparação de substratos para a reação de alquilação intramolecular, torna-o uma rota sintética bastante atraente para a preparação de outros alvos sintéticos.

O acoplamento da reação de lactonização via formação de ligação carbono-carbono à reação de condensação aldólica estereosseletiva permite postular o uso deste processo na síntese de lactonas biologicamente ativas.



ESQUEMA 13

<sup>35</sup> R. A. Pilli e M. M. Murta, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 338.

## **PARTE II**

### **APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DESENVOLVIDA**

#### **CAPÍTULO II**

##### **APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (-)- SERRICORNINA**



# 1. FEROMÔNIOS

## 1.1- INTRODUÇÃO

Feromônios são substâncias secretadas por um indivíduo de uma espécie e que são recebidas por um segundo indivíduo da mesma espécie, provocando no mesmo uma reação específica, como por exemplo, um comportamento definido ou um processo de desenvolvimento.<sup>36</sup>

O nome feromônio é derivado do grego *phrein* (transferir) e *hormon* (excitar) e o primeiro feromônio de inseto descoberto foi o bombykol<sup>37</sup> (figura 8). Estudos realizados nas últimas décadas sobre a química de insetos revelaram que fenômenos biológicos, tais como metamorfose, agregação e acasalamento, são regulados por substâncias químicas conhecidas como hormônios de insetos ou feromônios. Na prática, alguns feromônios sintéticos são disponíveis comercialmente e são largamente usados em aparatos de monitoramento para medir a presença e abundância da população de insetos.

Devido à disponibilidade limitada de feromônios naturais a partir de insetos (quando muito, na ordem de miligramas), as abordagens sintéticas têm desempenhado um importante papel nas pesquisas com feromônios, podendo ser divididas em 3 categorias:

- i) Sínteses visando à confirmação de uma estrutura proposta, o que inclui geometria de uma olefina e estereoquímica relativa e absoluta dos centros quirais;
- ii) Sínteses voltadas para a preparação de material suficiente para estudo biológico, como testes de campo;
- iii) Sínteses direcionadas para o estudo da relação estrutura/atividade do feromônio, que inclui a preparação de isômeros e análogos. Estudos recentes neste campo revelaram a importância da estereoquímica na percepção de feromônios pelos insetos.

Alguns exemplos de feromônios são apresentados na figura 8 e alguns detalhes dos estudos realizados durante suas sínteses são apresentados a seguir.

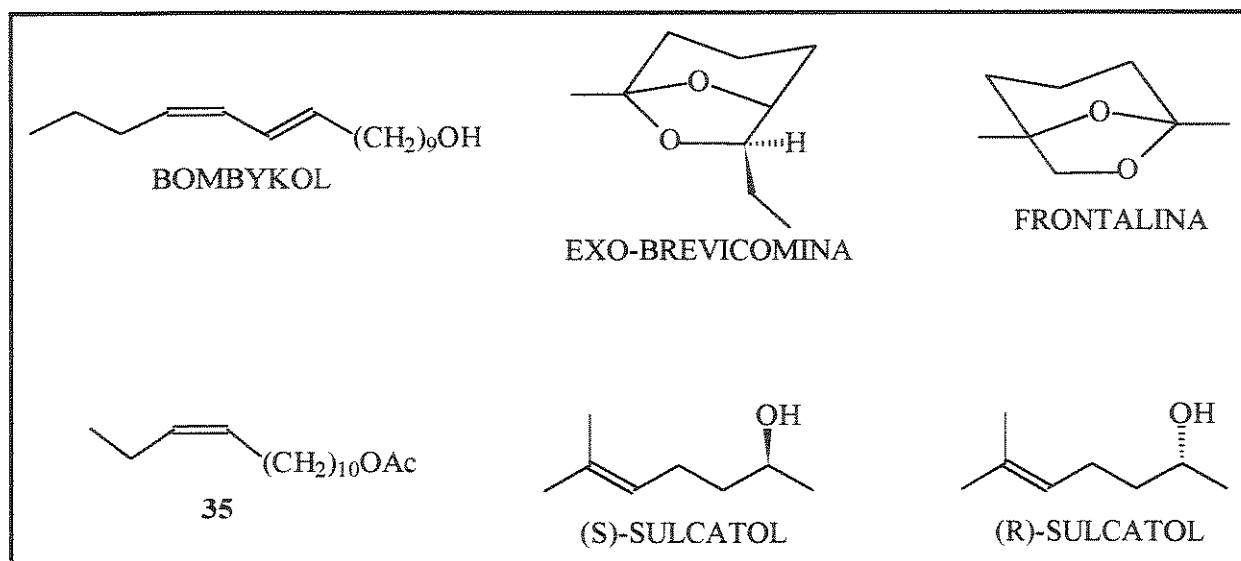


FIGURA 8

<sup>36</sup> K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones". Em "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 4; J. ApSimon, Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: Nova York, 1992, pg 1.

<sup>37</sup> A. Butenandt; R. Beckman; D. Stamm e E. Hecker, *Z. Naturforsch.* **1959**, 14B, 283.

O feromônio bombykol (produzido pela fêmea da lagarta da seda) foi sintetizado na forma de seus 4 possíveis isômeros geométricos<sup>38</sup> e testes biológicos demonstraram que somente o isômero (10E, 12Z) possuía atividade biológica considerável, tornando uma síntese estereosseletiva deste isômero importante tanto científica quanto economicamente.

Estudos realizados com o composto **35** (feromônio de uma mariposa) demonstraram que uma grande quantidade do isômero **E** inibe a ação do feromônio.<sup>39</sup> Em contrapartida, uma pequena quantidade do mesmo isômero age de forma sinérgica e a presença de 7% do isômero **E** promoveu uma atividade máxima.<sup>40</sup>

Os compostos exo-brevicomina<sup>41</sup> e frontalina<sup>42</sup> são feromônios de agregação dos besouros *Dendroctonus brevicomis* e *Dendroctonus frontalis*, respectivamente. Neste caso, o estereoisomerismo endo-exo exerce grande influência sobre a atividade biológica. O isômero endo da brevicomina, além de ser inativo aos besouros da primeira espécie, inibe a resposta olfativa dos besouros da segunda espécie ao feromônio frontalina, produzido pela fêmea.

O sulcatol é o feromônio de agregação produzido pelos machos de *Gnathotricus sulcatus*.<sup>43</sup> Ambos os enantiômeros do sulcatol foram sintetizados<sup>44</sup>, mas nenhum apresentou atividade biológica. No entanto, a mistura racêmica do sulcatol sintético mostrou-se mais ativa que o feromônio natural, que é composto de 65% do isômero **S** e 35% do isômero **R**.<sup>45</sup>

Estes exemplos são ilustrativos da importância da estereoquímica nas pesquisas com feromônios e o emprego de rotas sintéticas estereosseletivas na obtenção de tais compostos torna-se relevante.<sup>46</sup>

## 1.2- APLICAÇÃO E MODO DE AÇÃO

O uso indiscriminado e intensivo de pesticidas agrícolas acarreta enormes efeitos nocivos tanto ao equilíbrio biológico como à saúde humana. Isto tem incentivado inúmeras pesquisas com vistas ao controle de pragas em plantações, através da utilização de produtos naturais capazes de manipular o comportamento de insetos.<sup>47</sup>

Os feromônios são classificados como semioquímicos intraespecíficos<sup>48</sup>, isto é, são substâncias mensageiras que são enviadas e recebidas por membros de uma mesma espécie e, no caso dos insetos, podem ser sexuais, de agregação, de alarme, de oviposição, de dispersão e de marcação de trilha. Destes, os feromônios de agregação e sexual destacam-se como métodos alternativos e não tóxicos de controle de determinadas espécies.

<sup>38</sup> a) A. Butenandt e E. Hecker, *Angew. Chem.* **1961**, 73, 349.

b) A. Butenandt; E. Hecker; M. Hopp e W. Kock, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 39.

c) E. Truscheit e K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 65.

<sup>39</sup> W. L. Roelofs e A. Corneau, *J. Insect. Physiol.* **1971**, 17, 435.

<sup>40</sup> J. A. Klun; O. L. Chapman; K. C. Mattes; M. Beroza e P. E. Sormet, *Science* **1973**, 181, 661.

<sup>41</sup> R. M. Silverstein; R. G. Brownlee; T. E. Bellas; D. L. Wood e L. E. Browne, *Science* **1968**, 159, 889.

<sup>42</sup> J. P. Vité e J. A. A. Renurick, *Naturwissenschaften* **1971**, 58, 418.

<sup>43</sup> K. J. Byrne; A. A. Swigar; R. M. Silverstein; J. H. Borden e E. Stokkink, *J. Insect Physiol.* **1974**, 20, 1895.

<sup>44</sup> K. Mori, *Tetrahedron* **1975**, 31, 3011.

<sup>45</sup> J. H. Borden; L. Chong; J. A. McLean; K. N. Slessor e K. Mori, *Science* **1976**, 192, 894.

<sup>46</sup> Revisões sobre sínteses de feromônios:

a) J. A. Kazenellenbogen, *Science* **1976**, 194, 139.

b) C. A. Henrik, *Tetrahedron* **1977**, 33, 1845.

c) R. Rossi, *Synthesis* **1977**, 817.

d) R. Rossi, *Synthesis* **1978**, 413.

e) K. Mori, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3233.

f) K. Mori, *Pure and Appl. Chem.* **1994**, 66, 1991.

<sup>47</sup> J. M. Brand; J. C. Young e R. M. Silverstein em "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 37, Springer-Verlag, 1979.

<sup>48</sup> P. Karlson e A. Butenandt, *Annual Rev. Entomol.* **1959**, 4, 39.

Há, basicamente, duas técnicas de aplicação de feromônios à lavoura: monitoramento e impregnação da atmosfera. O monitoramento consiste na distribuição de armadilhas com quantidades mínimas do feromônio, que são checadas a determinados intervalos de tempo, possibilitando a detecção de um possível aumento na população de insetos e a decisão sobre quando aplicar o inseticida. A técnica de impregnação da atmosfera pelo feromônio impede a orientação dos machos, dificultando o encontro para o acasalamento e reduzindo a população da espécie na geração seguinte.

## 2. SERRICORNINA

### 2.1- ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO

A serricornina é o feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro *Lasioderma serricornis* F., uma peste cosmopolita conhecida como besouro do cigarro, que ataca, além das folhas do fumo, a maioria dos vegetais secos estocados.

O isolamento do feromônio foi feito por Chuman e colab.<sup>49</sup> dos extratos hexânicos de uma população de 65000 fêmeas. Estudos anteriores ao isolamento revelaram que sua estrutura era um ceto-álcool bastante instável a aquecimento. A fração principal do extrato foi acetilada e purificada por cromatografia, fornecendo 1,5mg do acetato correspondente.

Após um estudo espectroscópico detalhado do produto obtido (espectrometria de massa, IV, <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-RMN), atribuiu-se a estrutura 7-hidróxi-2,4-dimetil-3-nonanona à serricornina **36** (figura 9).

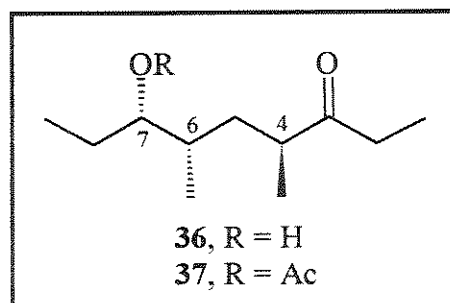


FIGURA 9

A estereoquímica absoluta foi estabelecida por Mori e colab.<sup>50</sup>, inicialmente para os carbonos C(6) e C(7), através da síntese do isômero (4RS,6R,7R)-**37**, a partir do éster (2R,3S)-*eritro*- $\beta$ -metilmaleato de dietila. O produto natural foi epimerizado em C(4) e comparado com o isômero sintetizado. Os dois coincidiram por análise de CG-MS, mas apresentaram valores opostos de rotação óptica, indicando que o isômero sintetizado era enantiômero do produto natural. Portanto, a configuração absoluta é (6S,7S) para estes centros.

<sup>49</sup> T. Chuman; N. Kono; K. Kato e M. Noguchi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2361.

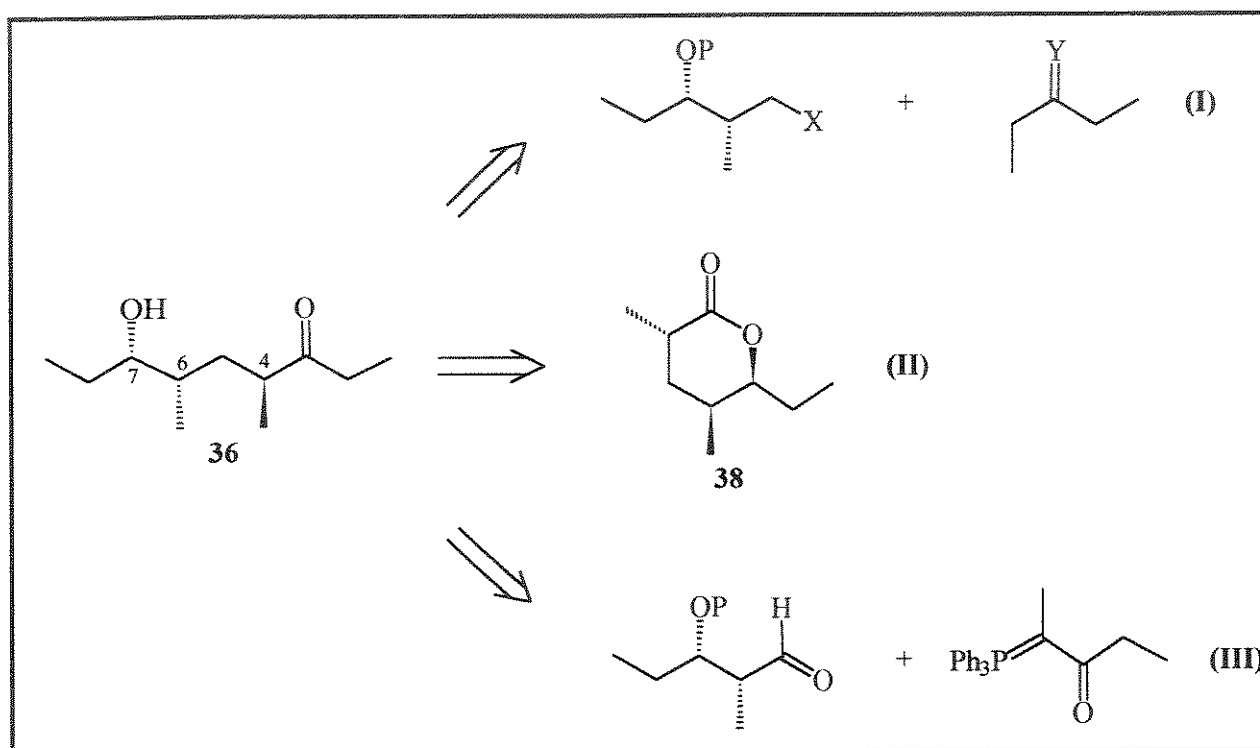
<sup>50</sup> K. Mori; H. Nomi; T. Chuman; M. Kohno; K. Kato e M. Noguchi, *Tetrahedron Lett* **1981**, 22, 1127.

A determinação da configuração absoluta em C(4) foi feita logo a seguir, através da síntese assimétrica do isômero (4S,6R,7R)-37<sup>51</sup>, utilizando química de carboidratos. Os deslocamentos químicos no espectro de <sup>13</sup>C-RMN não coincidiram com os do produto natural e sim com os do seu epímero em C(4), confirmando a estereoquímica absoluta da serricornina como sendo (4S,6S,7S), o que foi confirmado em testes de campo realizados quando da primeira síntese assimétrica da serricornina.<sup>52</sup>

## 2.2- SÍNTESES DESCRITAS NA LITERATURA

Há alguns anos, descobriu-se que o isômero (4S,6S,7R) da serricornina possui propriedades inibitórias sobre o feromônio natural<sup>53</sup> e ainda que o centro em C(4) sofre rápida epimerização em condições levemente ácidas (p.ex., CDCl<sub>3</sub>) e que os isômeros (4R,6S,7S) e (4S,6S,7S) são facilmente separáveis por cromatografia.<sup>54</sup> Sendo assim, uma rota sintética deve estar voltada principalmente para o controle dos centros em C(6) e C(7).

Existem inúmeras sínteses descritas na literatura para a serricornina.<sup>55</sup> Serão tratadas aqui somente aquelas consideradas mais relevantes e eficientes. Basicamente, as rotas sintéticas desenvolvidas para o esqueleto hidrocarbônico da serricornina baseiam-se em 3 estratégias (esquema 14).



ESQUEMA 14

<sup>51</sup> M. Mori; T. Chuman; M. Kohno; K. Kato; M. Noguchi; H. Nomi e K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 667.

<sup>52</sup> K. Mori; H. Nomi; T. Chuman; M. Kohno; K. Kato e M. Noguchi, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3705.

<sup>53</sup> a) M. Mori; K. Mochizuki; M. Kohno; T. Chuman; A. Ohnishi; H. Watanabe e K. Mori, *J. Chem Ecol.* **1986**, 12, 83.

b) H. Z. Levinson e A. R. Levinson, *J. Appl. Ent.* **1983**, 103, 217.

<sup>54</sup> K. Mori e H. Watanabe, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3423.

<sup>55</sup> Para uma revisão das sínteses publicadas entre 1979 e 1989, veja seção 135 de K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones, 1979-1989". Em "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 9; J. ApSimon, Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: Nova York, 1992; pg 1-534.

A estratégia I consiste no ataque nucleofílico do enolato de uma cetona (ou equivalente) a um agente alquilante. Em algumas sínteses, a etapa de alquilação apresentou problemas como baixos rendimentos e excessos enantioméricos (e.e.'s) apenas razoáveis, o que pôde ser contornado com algumas modificações que serão apresentadas adiante (tópico 2.2.1).

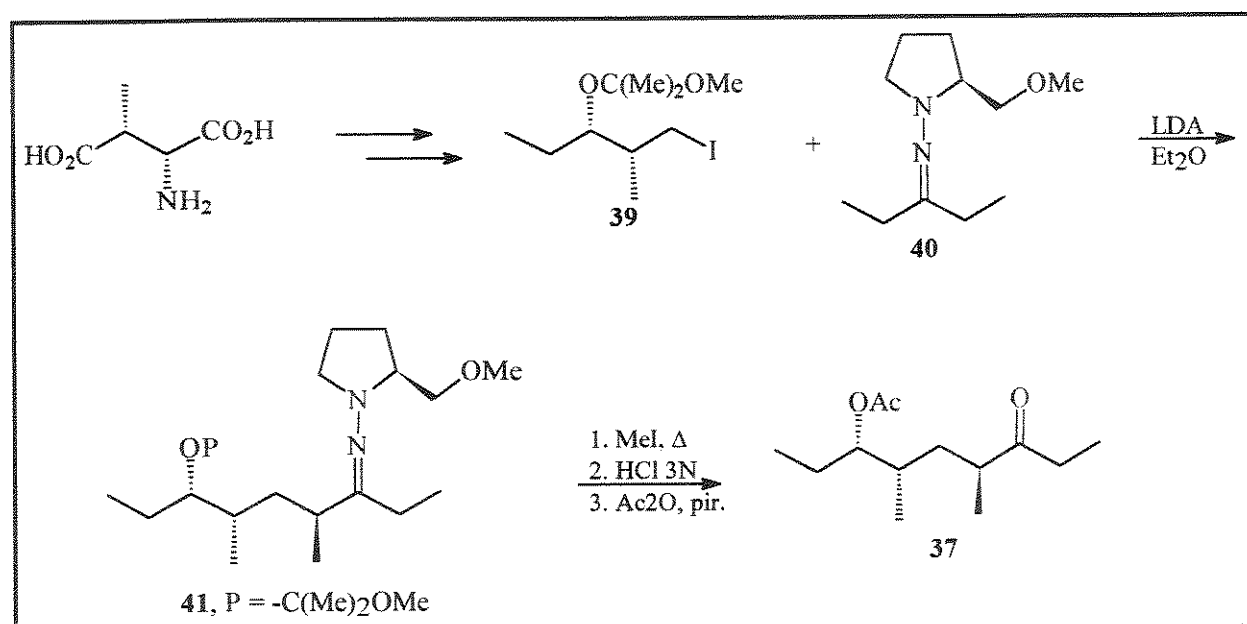
A estratégia II consiste na obtenção do sistema acíclico via um intermediário cíclico (no caso, a lactona **38**). O centro assimétrico em C(4) é controlado por uma alquilação estereosseletiva no enolato da lactona **38** (tópico 2.2.2).

A estratégia III utiliza uma reação de Wittig para a formação do esqueleto hidrocarbônico e é uma abordagem de síntese mais recente (tópico 2.2.3).

Para cada estratégia serão utilizados alguns exemplos de síntese, com a discussão de seus pontos principais.

### 2.2.1- SÍNTESES BASEADAS NA ESTRATÉGIA I

A primeira síntese publicada para a serricornina foi feita por Mori e colab.<sup>56</sup> em que a etapa chave foi a alquilação assimétrica com utilização da hidrazona quiral da 3-pentanona<sup>56</sup> (esquema 15). O iodeto quiral **39** foi preparado em 17 etapas a partir do ácido (2R,3R)-*treo*-metilaspártico e a reação de alquilação com a hidrazona **40** forneceu, após remoção do auxiliar quiral e acetilação, o acetato da serricornina **37**, com 94% de e.e. e 6% de rendimento. A síntese envolveu 21 etapas e rendimento total inferior a 1%.



ESQUEMA 15

Há 4 sínteses descritas que utilizam o mesmo agente alquilante (o iodeto **42**) na etapa de acoplamento.<sup>57</sup> O esquema 16 mostra as diferentes rotas de síntese para o iodeto **42**.

\* Ref. 52, pág. 21.

<sup>56</sup> D. Enders em "Asymmetric Synthesis", Vol. 3, Parte B, Academic Press, pg 275.

<sup>57</sup> a) R. H. Hoffmann; W. Helbig e W. Ladner, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3479.

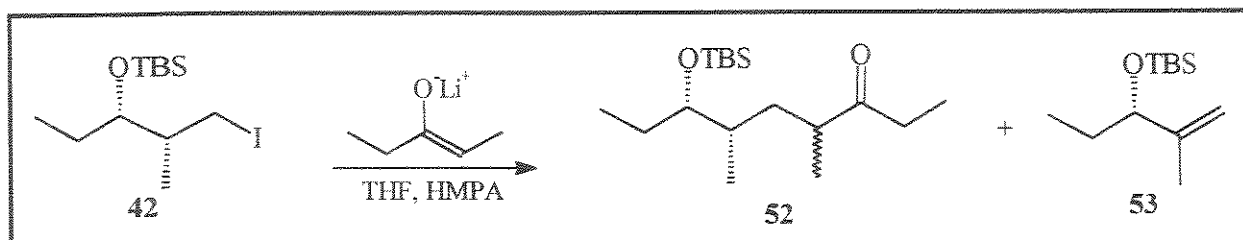
b) R. Baker e J. A. Devlin, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 147.

c) T. Fujisawa, K. Tajima e T. Sato, *Chem. Lett.* **1984**, 1669.

d) P. C.-M. Chan; J. M. Chong e K. Kousha, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2703.

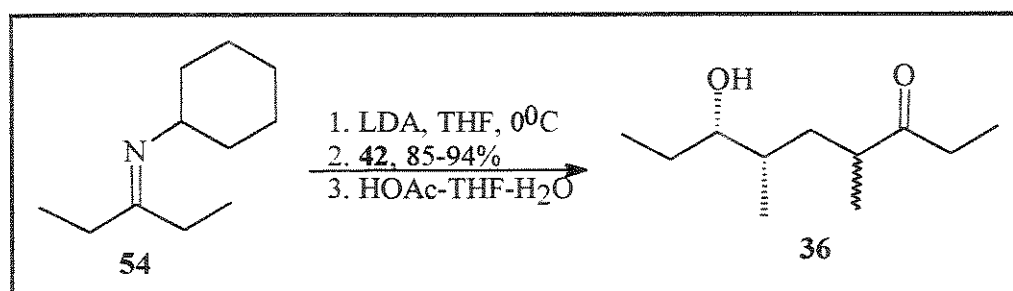


Em todas as sínteses, a etapa de alquilação do enolato de lítio da 3-pentanona pelo iodeto **42** mostrou-se problemática. Os rendimentos ficaram em torno de 30-35%, devido a uma competição com a reação de eliminação no iodeto **42**, fornecendo o alceno volátil **53** (esquema 17).



ESQUEMA 17

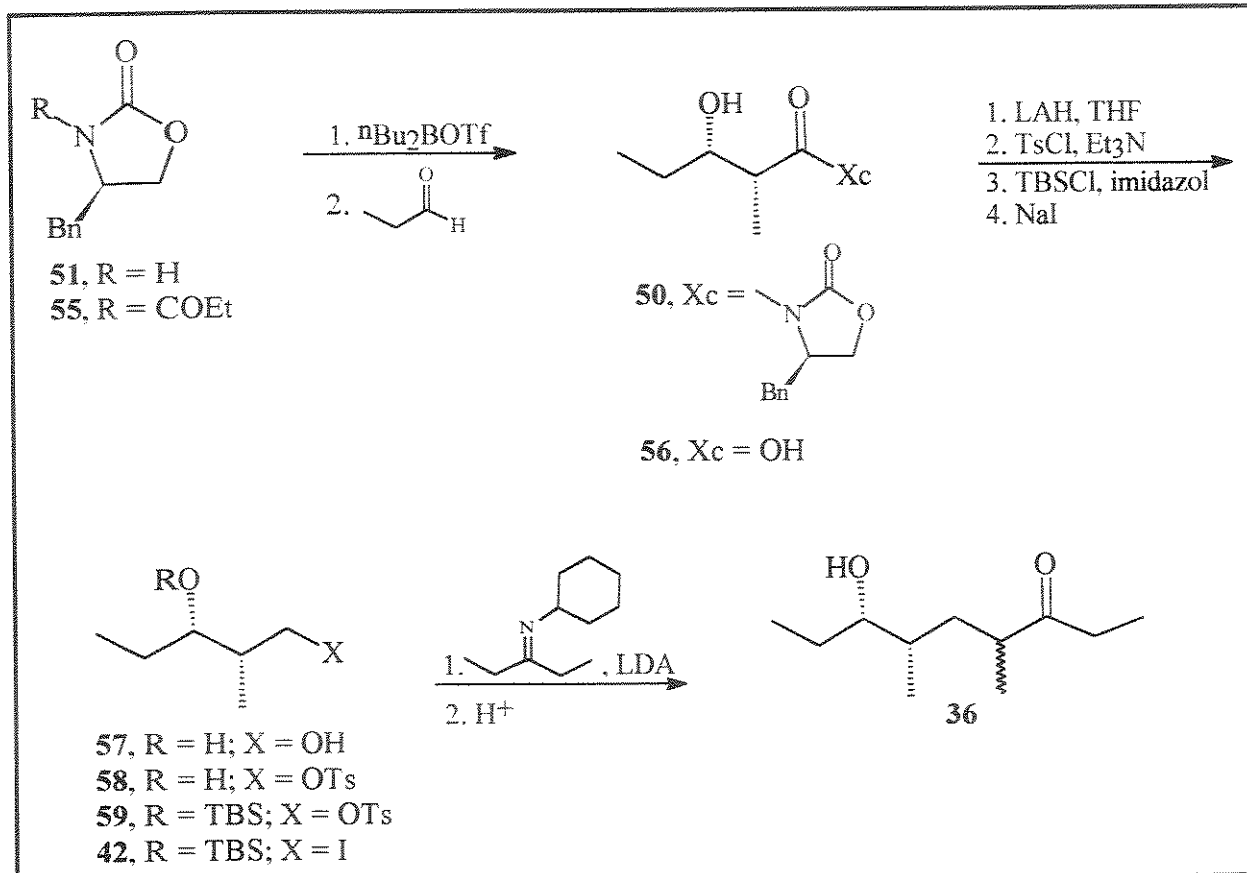
Este problema foi contornado por Chong e colab.<sup>\*</sup>, utilizando alquilação de metaloiminas. Desprotonação da imina **54** com LDA (à 0°C para assegurar completa desprotonação) e reação com o iodeto **42** forneceu o produto de alquilação **52** (mistura epimérica em C(4)) em bons rendimentos (85-94%) e suprimiu a formação de **53** (esquema 18). A síntese completa envolveu 9 etapas a partir da oxazolidinona **51**, com rendimento total de 30% e alto e.e. para os centros em C(6) e C(7). Apenas um diastereoisômero foi observado por análise do espectro de <sup>19</sup>F-RMN do éster de Mosher<sup>58</sup> do intermediário **58** (obtido por esterificação com o ácido (R)-2-metóxi-2-trifluoro-metilfenilacético, ácido de Mosher), constituindo-se em uma das sínteses mais eficientes para a preparação de grandes quantidades do feromônio (esquema 19).



ESQUEMA 18

<sup>\*</sup> Ref. 57d, pág. 22.

<sup>58</sup> D. L. Mosher; J. A. Dale e D. L. Dull, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.



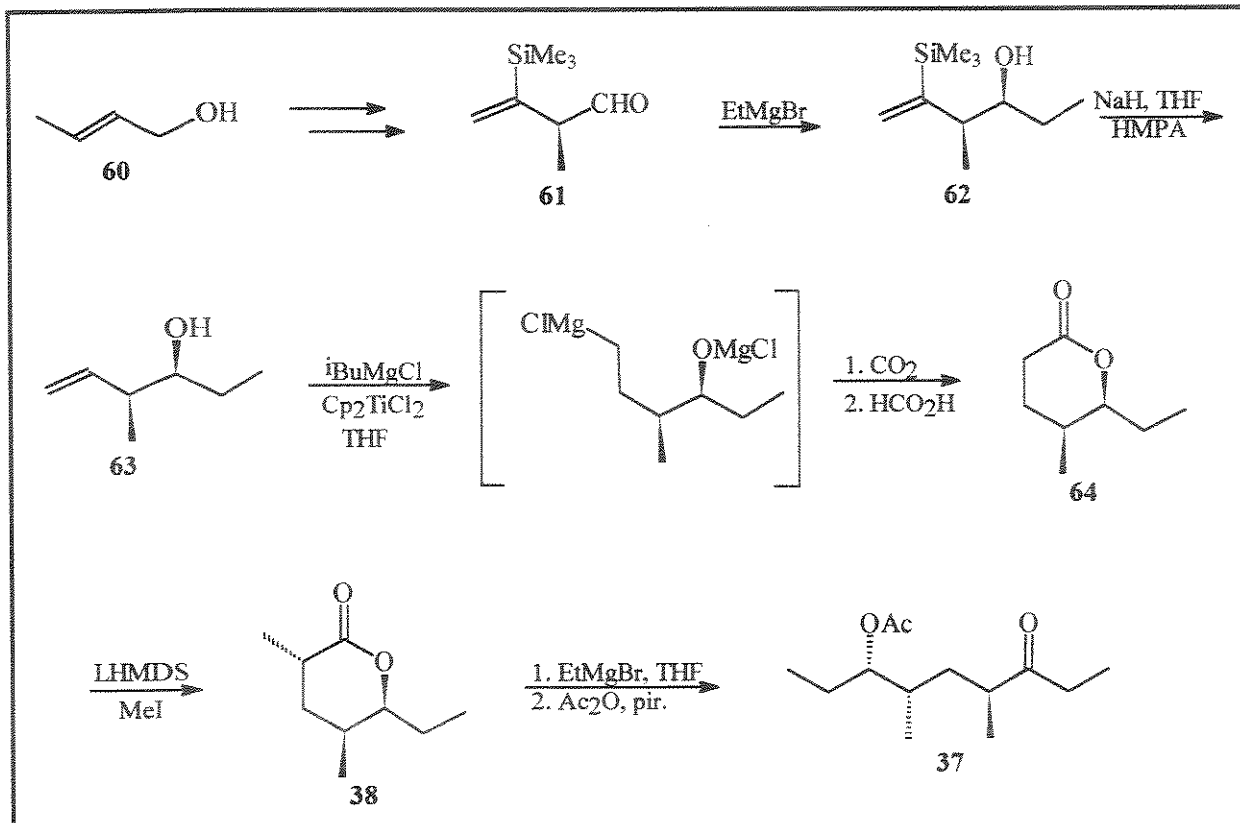
ESQUEMA 19

### 2.2.2- SÍNTESES BASEADAS NA ESTRATÉGIA II

A lactona **38** foi utilizada em várias sínteses como intermediário da serricornina. Sato e colab.<sup>59</sup> desenvolveram um método de síntese do álcool **63**, baseado na adição de nucleófilos a compostos carbonílicos quirais (esquema 20). O álcool **63** foi preparado em 5 etapas e 21% de rendimento, a partir do (E)-2-buten-1-ol e o terceiro centro assimétrico foi obtido por alquilação estereosseletiva da lactona **64**. A seletividade observada na alquilação da lactona **64** pode ser explicada pela análise dos conformeros representados na figura 10. Em **I**, o ataque axial é favorecido por efeitos estereoeletrônicos de interações de orbitais e por efeitos estéricos no momento do ataque do eletrófilo. Em **II**, o ataque equatorial é favorecido devido a efeitos estéricos envolvidos no ataque axial. Ambos os ataques levam ao mesmo produto que possui uma estereoquímica relativa *trans* entre as metilas do anel. A síntese envolveu 10 etapas e 7,5% de rendimento global.

<sup>59</sup> Y. Kobayashi; Y. Kitano; Y. Takeda e F. Sato, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2937.





ESQUEMA 20

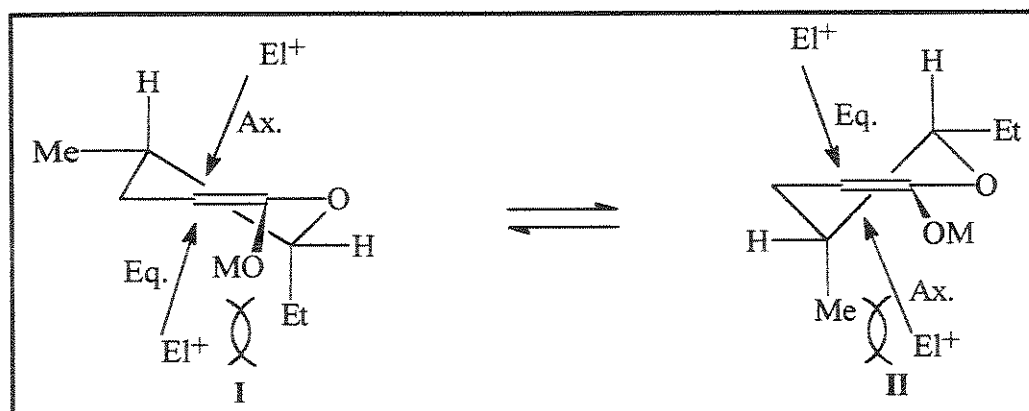
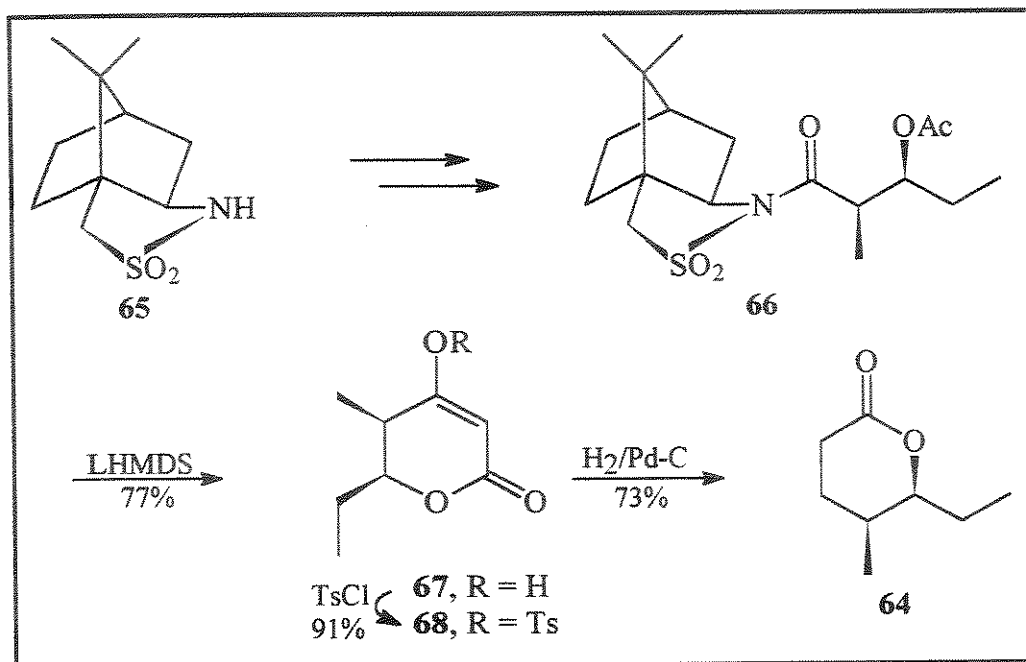


FIGURA 10

Uma síntese formal bastante eficiente foi desenvolvida por Brandänge e Leijonmark.<sup>60</sup> As características principais são o controle dos centros assimétricos em C(6) e C(7) em uma condensação aldólica com enolato de boro, utilizando um auxiliar quiral desenvolvido por Oppolzer<sup>61</sup> e a obtenção do anel lactônico por uma condensação de Claisen intramolecular (esquema 21). A síntese da lactona **64** envolveu 6 etapas a partir de **65** e o rendimento global não foi fornecido.

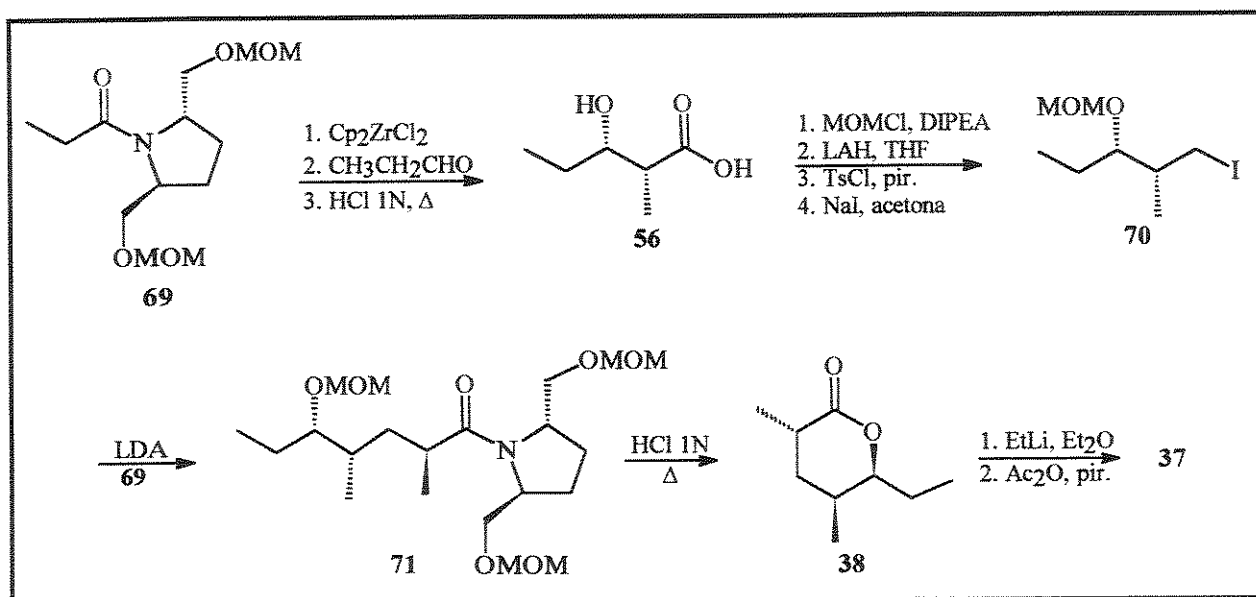
<sup>60</sup> S. Brandänge e H. Leijonmark, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3025.

<sup>61</sup> W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez e E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.



ESQUEMA 21

Katsuki e Yamaguchi<sup>62</sup> desenvolveram uma síntese que empregou ambas as metodologias (alquilação e uso da lactona **38**). Condensação do enolato de zircônio da amida **69** com propionaldeído e remoção do auxiliar quiral por hidrólise forneceram o hidróxi-ácido **56** diastereoisomericamente homogêneo, que foi convertido no iodeto **70**. Alquilação do enolato de lítio da mesma amida **69** com o iodeto **70** forneceu, após hidrólise do aldol **71** formado, a lactona **38**, em 70% de rendimento (esquema 22), posteriormente convertida na serricornina. A síntese envolveu 11 etapas e o rendimento total não foi fornecido.

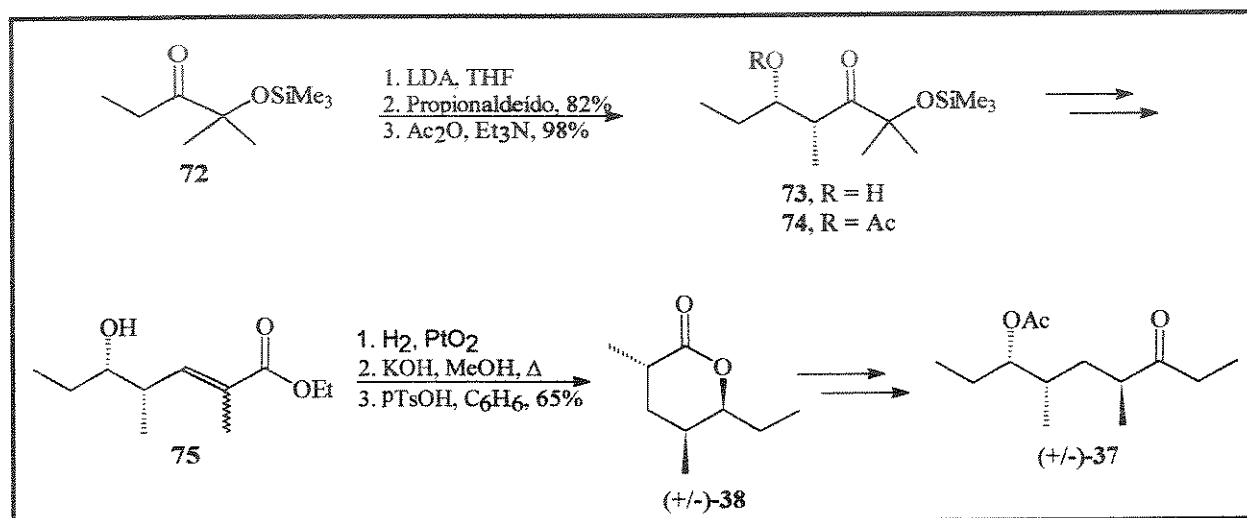


ESQUEMA 22

<sup>62</sup> T. Katsuki e M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 651.

## 2.2.3- SÍNTESES BASEADAS NA ESTRATÉGIA III

A estratégia de construção do esqueleto carbônico da serricornina via reação de Wittig-Horner é relativamente mais recente e poucas sínteses foram publicadas utilizando esta metodologia. Alguns anos atrás, foi desenvolvida em nosso grupo uma metodologia bastante eficiente de obtenção da serricornina em sua forma racêmica<sup>63</sup> (esquema 23). A condensação aldólica entre o enolato de lítio da cetona **72** e propionaldeído forneceu o aldol **73** diastereoisomericamente homogêneo, com a estereoquímica relativa correta nos centros em C(6) e C(7) (numeração da serricornina). Após clivagem de **74**, o aldeído resultante foi condensado com um cetofosfonato, fornecendo o hidróxi-éster **75**, como uma mistura 1:1 de isômeros E:Z (separados por cromatografia). Hidrogenação catalítica do isômero Z forneceu uma mistura 3:1 de epímeros em C(2). Hidrólise e lactonização desta mistura forneceram a lactona **38** como um único isômero. A síntese completa envolveu 9 etapas, com 21% de rendimento total, a partir de **72**.

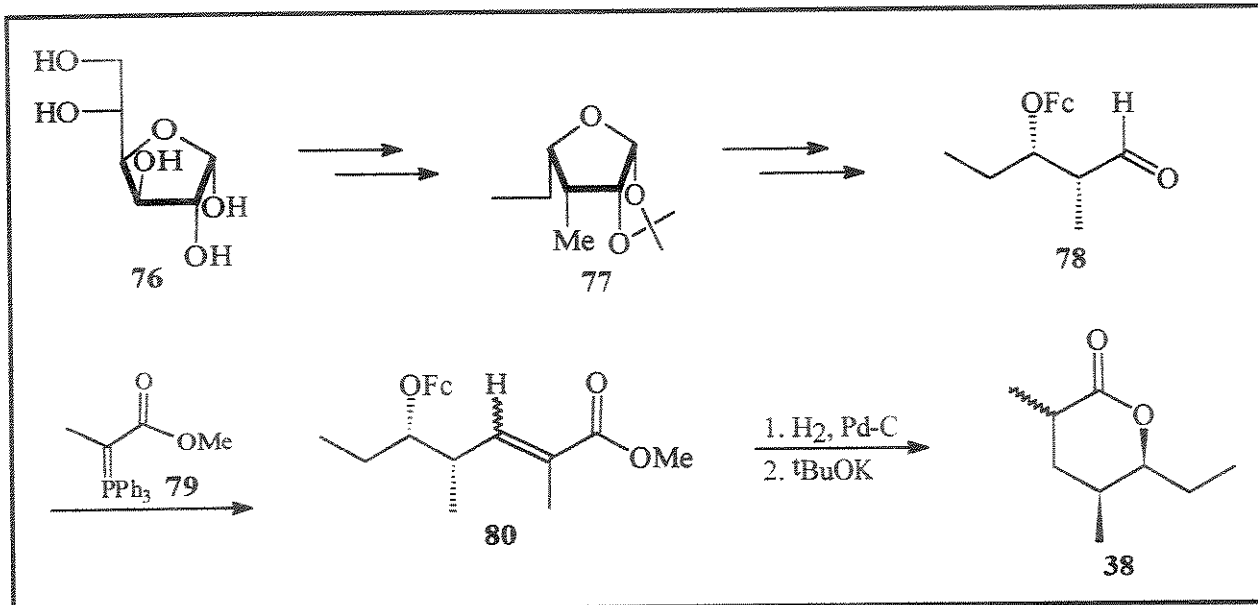


ESQUEMA 23

Redlich e colab.<sup>64</sup> utilizaram como material de partida a D-glicose **76** (esquema 24). Após uma sequência que envolveu 6 etapas, o derivado hexafuranose **77** foi obtido e transformado no aldeído **78**, após hidrólise ácida, neutralização e clivagem com periodato. O aldeído foi então condensado com o reagente de Wittig **79**, fornecendo o éster **80**, que foi convertido na lactona **38** por hidrogenação e hidrólise.

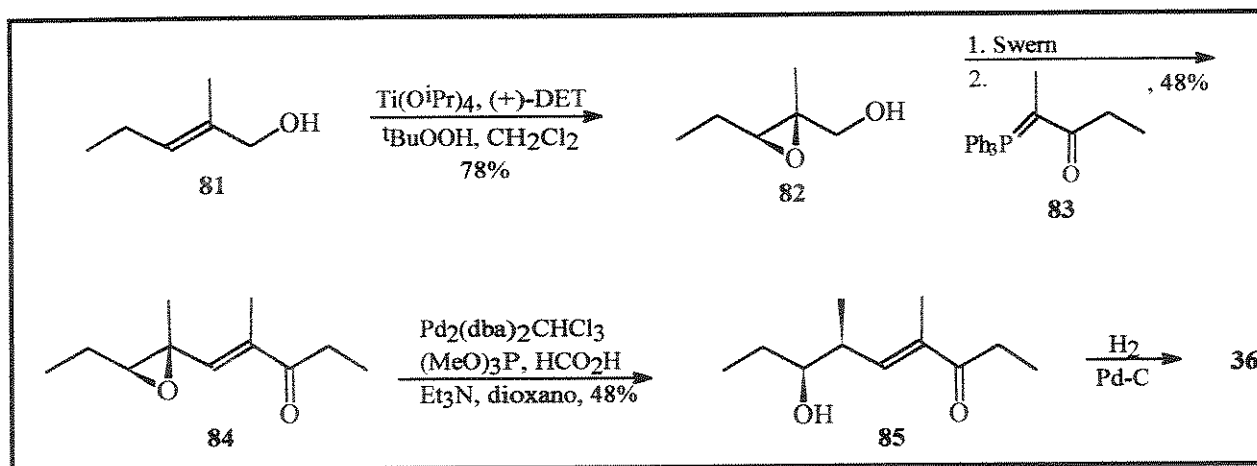
<sup>63</sup> R. A. Pilli e M. M. Murta, *Synthetic Comm.* **1988**, 18, 981.

<sup>64</sup> H. Redlich; K. Samm; J.-B. Lenfers e W. Bruns, *Carbohydrate Res.* **1988**, 174, 341.



ESQUEMA 24

Shimizu e colab.<sup>65</sup> desenvolveram uma rota curta de síntese (esquema 25) em que a serricornina foi obtida em 5 etapas a partir do (E)-2-metil-2-pentenol **81**, tendo como etapa chave uma hidrogenólise catalisada por paládio de um alqueniloxirano. Apesar da eficiência, a serricornina foi obtida em 88-96% de e.e.



ESQUEMA 25

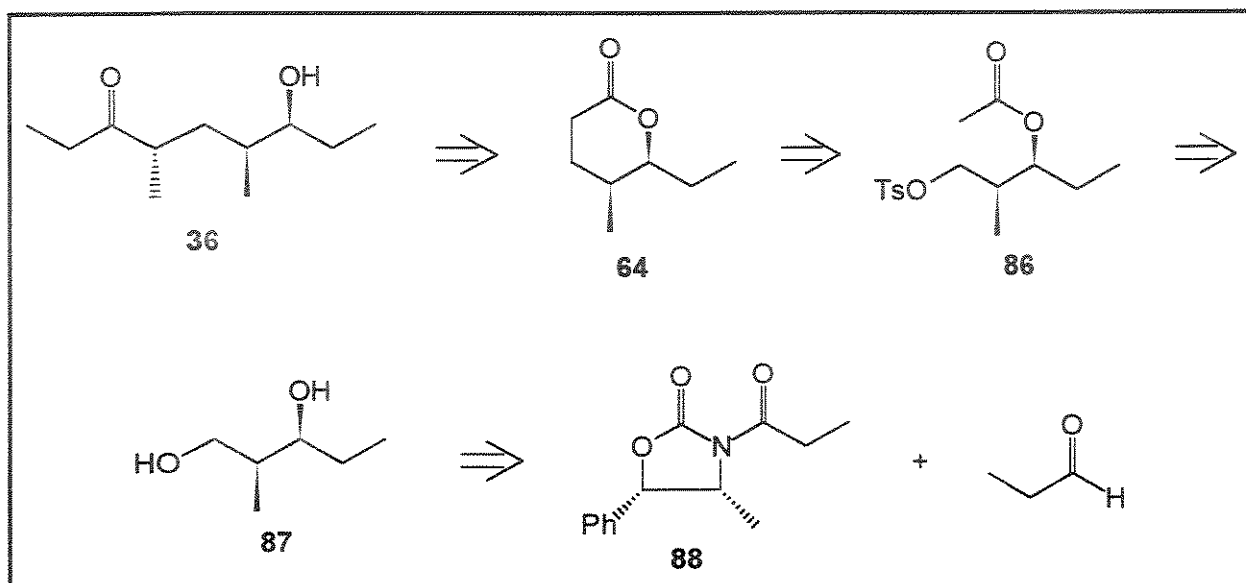
<sup>65</sup> a) I. Shimizu; K. Hayashi e M. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4758.

b) I. Shimizu; K. Hayashi; N. Ide e M. Oshima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2991.

## 2.3- APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DE ALQUILAÇÃO INTRAMOLECULAR À SÍNTESE DA (-)-SERRICORNINA

### 2.3.1- RETROSSÍNTESE

A síntese por nós desenvolvida para a (-)-serricornina baseou-se na estratégia II (tópico 2.2.2) que utiliza a lactona **64** como intermediário. O esquema 26 mostra a retrossíntese em que os centros quirais em C(6) e C(7) são controlados por reação de condensação aldólica e a lactona **64** foi obtida por alquilação intramolecular no substrato **86**.

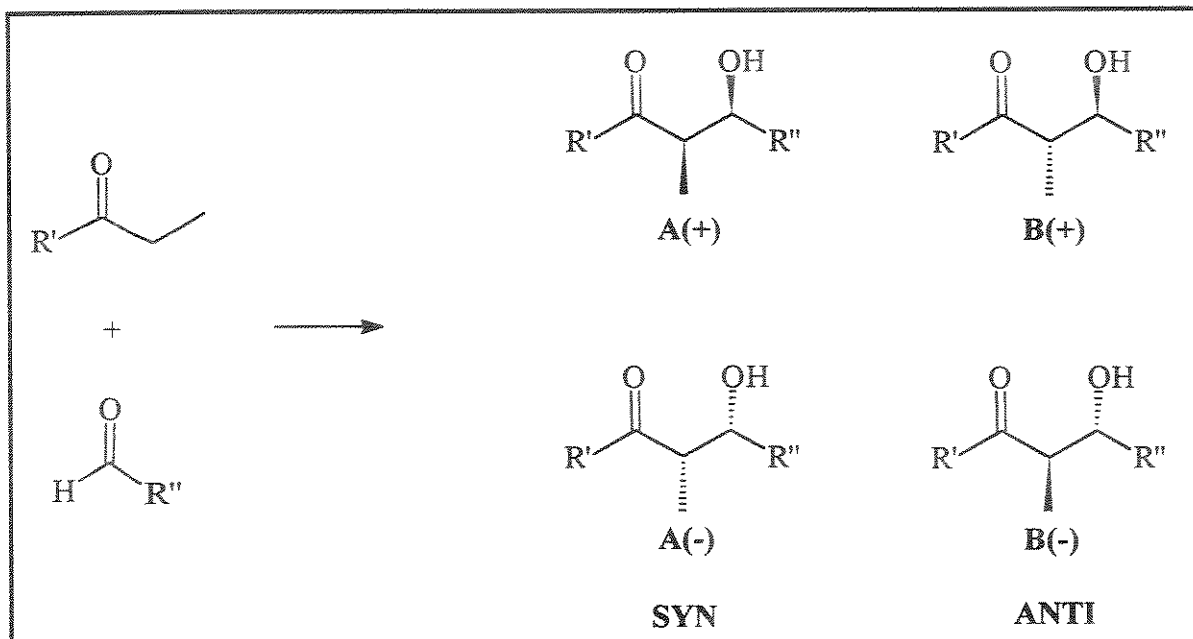


ESQUEMA 26

### 2.3.2- CONDENSAÇÃO ALDÓLICA COM ENOLATOS DE BORO

A reação de condensação aldólica é de fundamental importância em biossíntese por proporcionar a construção de unidades polipropionatos, presentes em diversos produtos naturais com atividade biológica.<sup>66</sup> Na reação do enolato metálico de um composto carbonílico com um aldeído, 4 possíveis isômeros podem ser formados (esquema 27). Consequentemente, há 2 aspectos estereoquímicos associados com a reação: o primeiro trata do controle estereoquímico interno ou distereosseletividade [**A**(+/-) vs. **B**(+/-)] e o segundo trata do controle da estereoquímica absoluta para um dado estereoisômero ou enantioseletividade [**A**(+) vs. **A**(-) ou **B**(+) vs. **B**(-)].

<sup>66</sup> I. Paterson, *Pure and Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821.



ESQUEMA 27

Nos últimos anos, diversos estudos foram realizados visando à obtenção de um único estereoisômero<sup>67</sup>. Assumindo-se que a reação de condensação com enolatos metálicos passe por um processo pericíclico, do tipo proposto por Zimmerman e Traxler,<sup>68</sup> alguns parâmetros estéricos no estado de transição podem influenciar na preferência por um determinado diastereoisômero (esquema 28). Enolatos *E* fornecem aldóis *anti*, uma vez que o estado de transição que leva ao aldol *syn* (ET 2) é desestabilizado por interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial ( $R^1 - R^2$  e  $R^2 - L$ ). Da mesma forma, o ET 3 é desfavorecido para enolatos *Z* e o aldol formado é *syn*.

O metal utilizado desempenha um papel importante na estereosseletividade. Para enolatos de lítio, esta estereosseletividade só é observada em enolatos contendo grupos substituintes volumosos. Se observarmos os ET's no esquema 28, podemos prever um aumento da interação repulsiva entre  $R^2$  e  $L$  no metal com o encurtamento das ligações M-O e M-L. Isto torna o ET mais compacto e mais suscetível a interações estéricas. Um elemento que satisfaz estes critérios é o boro. De fato, enolatos de boro têm se mostrado bastante eficientes na preparação diastereosseletiva de aldóis.<sup>67,69</sup>

A partir daí, o passo seguinte foi a obtenção de aldóis enantiomericamente puros e o uso de enolatos quirais possuindo um auxiliar quiral (responsável pela indução de quiralidade) foi desenvolvido. Um auxiliar quiral deve apresentar as seguintes características:

- i) Seletividade no processo de enolização;
- ii) Capacidade de seleção da face do enolato a ser atacada;
- iii) Facilidade de obtenção de ambos os enantiômeros a partir de matérias-primas baratas e facilidade de remoção e recuperação sem comprometimento da integridade química do produto.

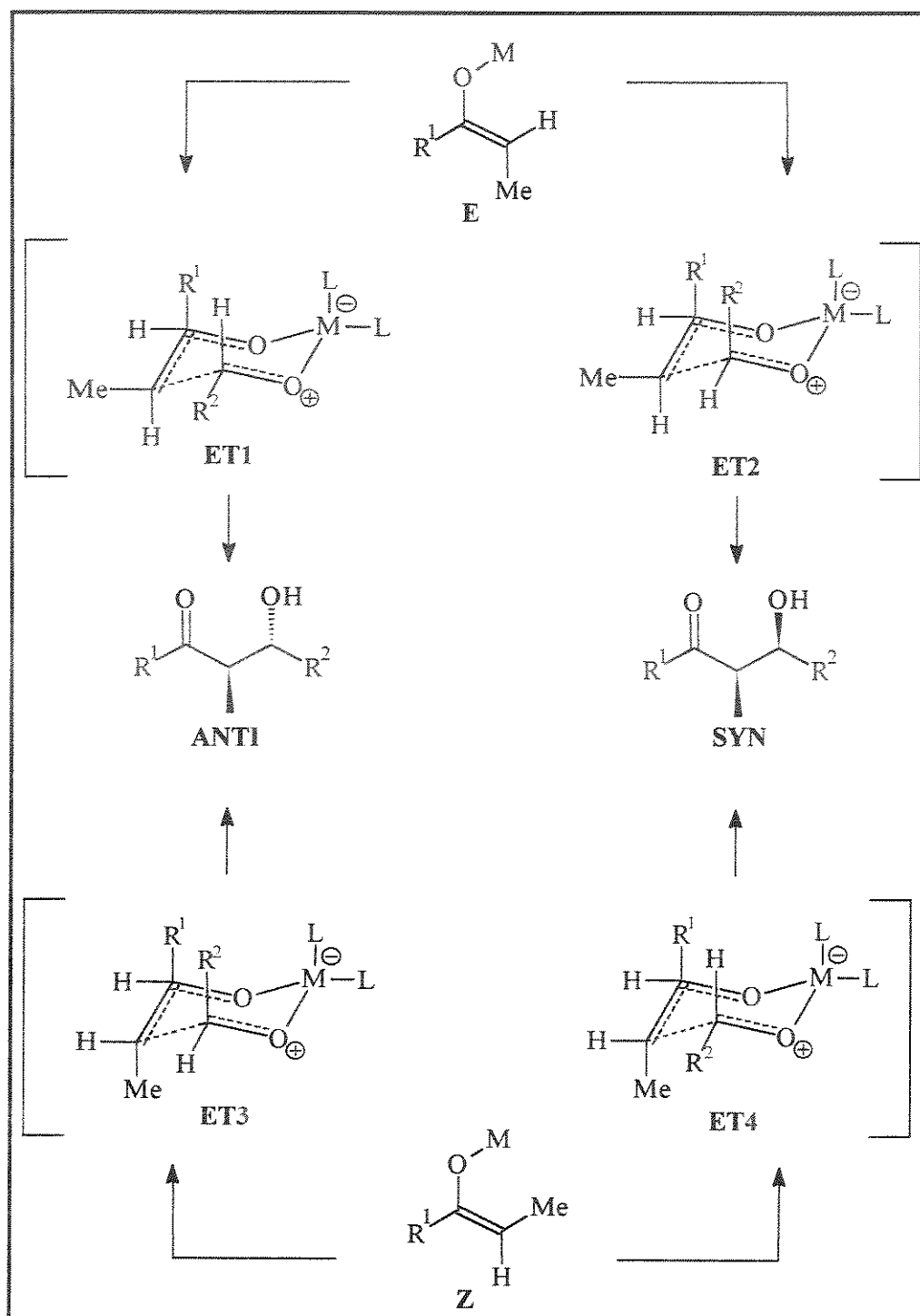
<sup>67</sup> C. H. Heathcock em "Asymmetric Synthesis", Vol. 3, Parte B, Academic Press, pg 111.

<sup>68</sup> H. E. Zimmerman e M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

<sup>69</sup> a) D. A. Evans; E. Vogel e J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120.

b) D. A. Evans; J. M. Takacs; L. R. McGee; M. D. Ennis; J. Mahtre e J. Bartroli, *Pure and Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109.

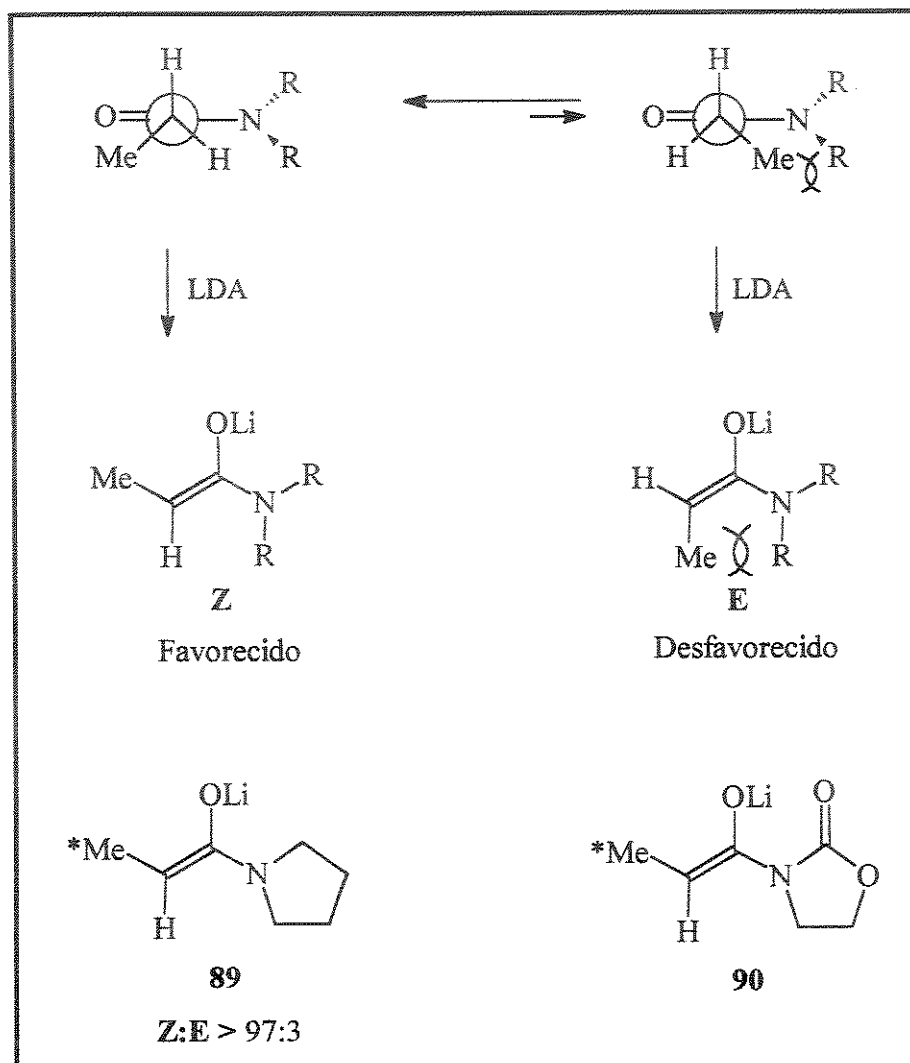
c) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.



ESQUEMA 28

Considerando estas características, Evans e colab. iniciaram estudos com enolatos de imidas quirais.\* Estes enolatos apresentam geometria *Z* devido à tensão alílica observada no enolato *E* (esquema 29) e fornecem aldóis *syn* com alta estereosseletividade. A formação do enolato *Z* em amidas foi comprovada experimentalmente pela enolização da *N*-pirrolidilpropionamida **89**, marcada isotopicamente com carbono-13 na metila. O espectro de <sup>13</sup>C de **89** exibiu um único sinal para a metila ( $\delta$  11,7 ppm em THF), confirmando a presença de um único enolato. Estes resultados estendem-se a imidas do tipo de **90**.

\* Refs. 69b,c, pág. 31.

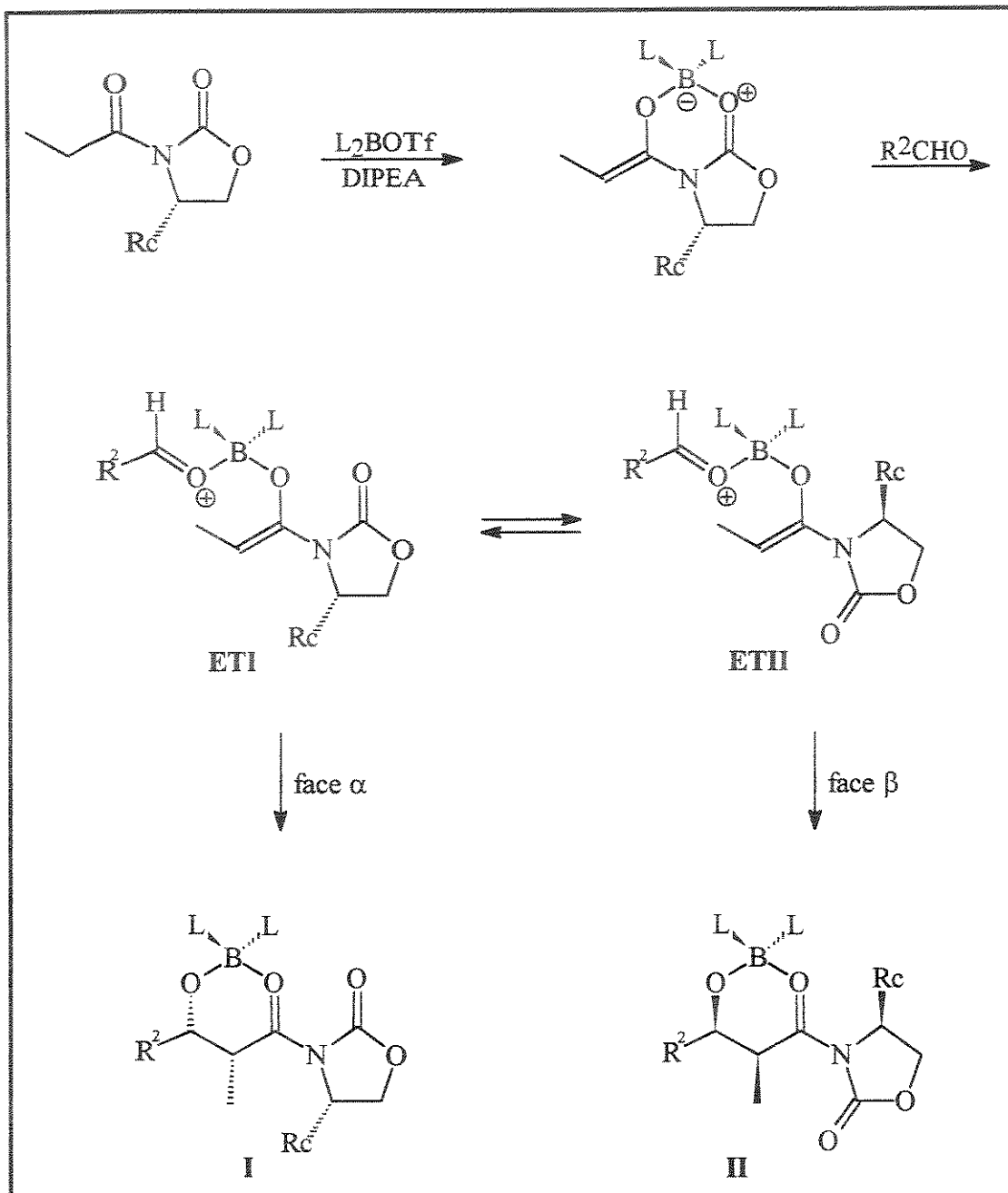


ESQUEMA 29

Estas imidas são facilmente transformadas nos respectivos enolatos de boro pela ação de triflato de dibutilboro ( ${}^t\text{Bu}_2\text{BOSO}_2\text{CF}_3$ , DIPEA,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (esquema 30). É bem estabelecido que a conformação preferida em imidas é aquela que alinha as carbonilas na conformação  $E,Z$ <sup>70</sup>, de forma a diminuir os efeitos de dipolo das carbonilas (ET II). Este fato favorece o aldol II (esquema 30) e explica em parte a diastereosseletividade observada para a reação.

<sup>70</sup> E. A. Noe e M. Raban, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5811.

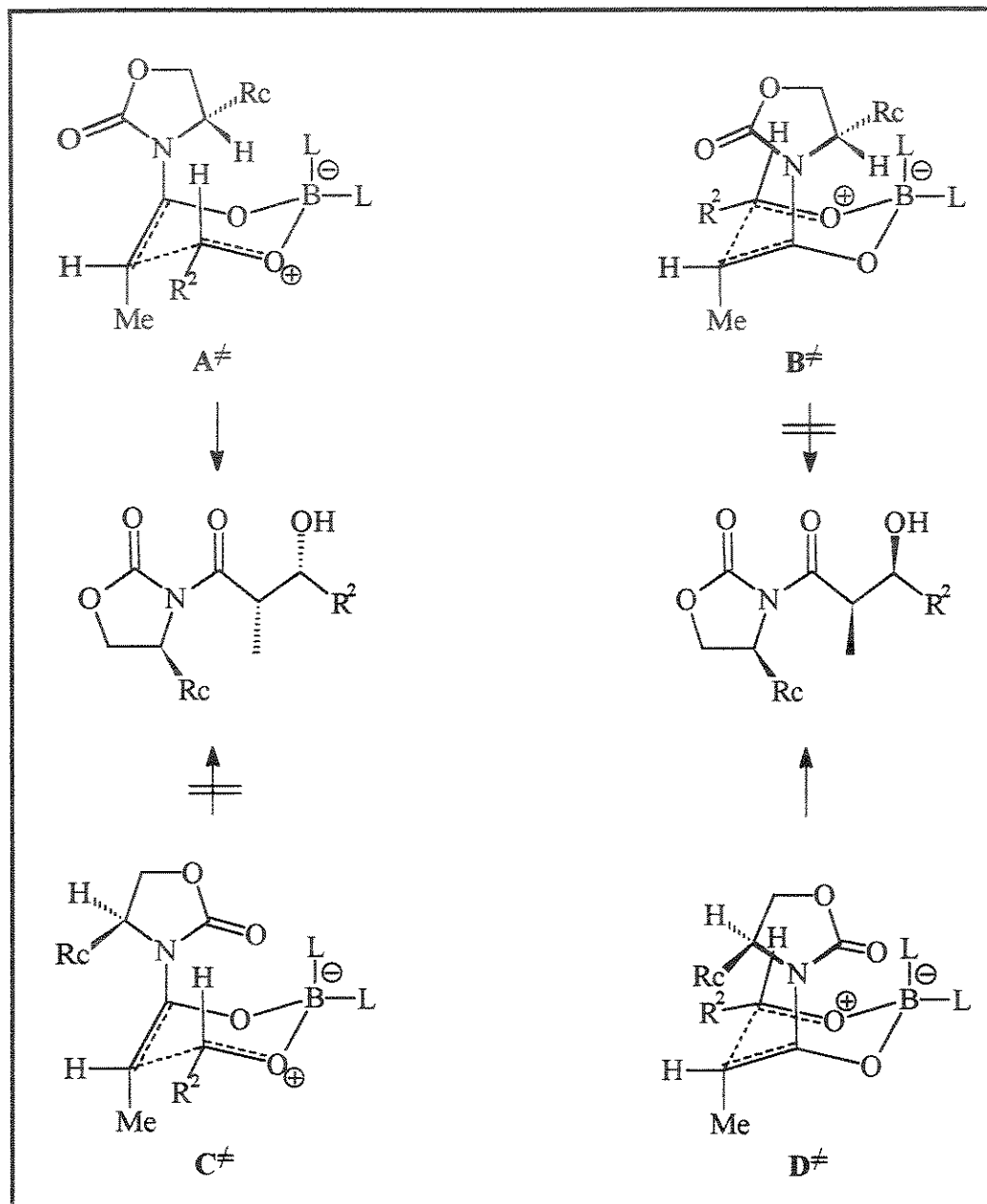




ESQUEMA 30

Este fato por si só não explica a seletividade obtida, uma vez que enolatos dos derivados acetilados destas imidas apresentam uma completa falta de seletividade. Isto indica que a metila dos enolatos também funciona como elemento de controle e estudos neste sentido levantaram um outro argumento para a explicação da seletividade baseado na tensão estérica associada aos estados de transição que levam aos 2 aldóis. O **ET I** (esquema 30) que leva ao aldol **I** é desestabilizado por interações estéricas, análogas a interações alílicas entre  $\text{R}_c$  e  $\text{CH}_3$ , inexistentes no **ET II** e também no enolato acetilado. Isto pode ser melhor visualizado pelos 4 **ET**'s que levam aos dois possíveis aldóis *syn*, apresentados no esquema 31. Nos **ET**'s **A** e **D**, o ligante quiral  $\text{R}_c$  está orientado *exo* ao estado de transição pericíclico, enquanto que em **B** e **C**,  $\text{R}_c$  está disposto de forma *endo*, estericamente mais impedida. Com relação aos **ET**'s **A** e **D**,

**D** é desfavorecido pelas interações estéricas mencionadas. Além disso, há também a possibilidade do ET para o derivado acetilado estar na forma barco, uma vez que com a ausência da metila, não há mais interação repulsiva com os ligantes do boro, tornando o ET do tipo barco de energia próxima ao do tipo cadeira. Estes argumentos utilizados para explicar a seletividade observada fornecem uma boa base de previsibilidade quanto aos produtos que serão formados.

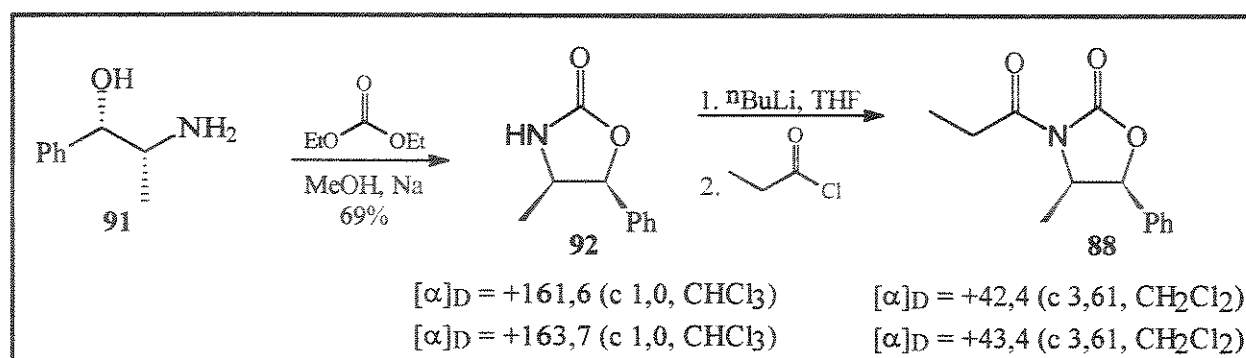


ESQUEMA 31

## 2.4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.4.1- PREPARAÇÃO DO AUXILIAR QUIRAL

A oxazolidinona empregada como auxiliar quiral em nossa síntese foi preparada a partir da (1S,2R)-norefedrina **91**, como mostra o esquema 32. Na primeira etapa, o anel da oxazolidinona foi formado por reação em meio básico com carbonato de dietila e o composto **92** foi obtido em 69% de rendimento. Em seguida, reação do ânion de lítio de **92** com cloreto de propionila forneceu a oxazolidinona **88** em 89% de rendimento, após coluna cromatográfica. Todos os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV) e valores de rotação óptica são coincidentes com os reportados na literatura.<sup>71</sup>



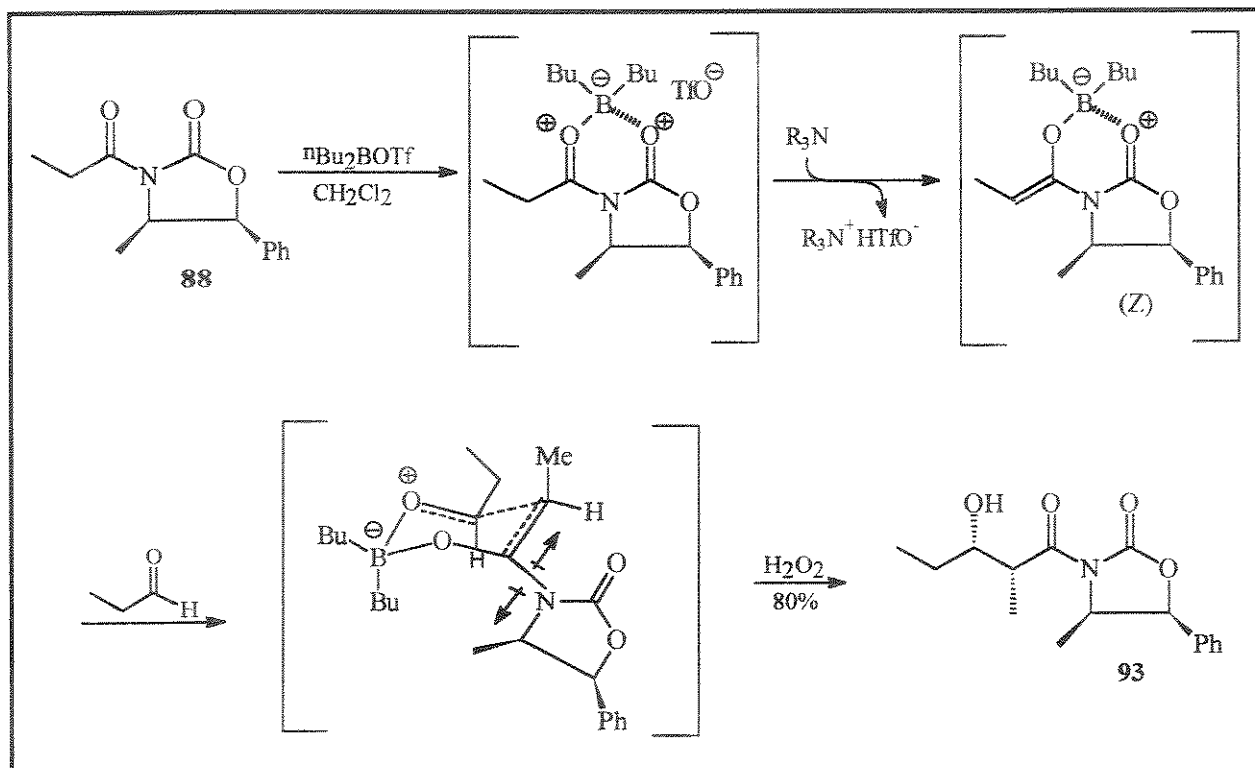
ESQUEMA 32

### 2.4.2- REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA

A reação de condensação entre o enolato de boro da oxazolidinona **88** com propionaldeído forneceu o aldol **93** como diastereoisômero majoritário (>95:5,  $^1\text{H}$ -RMN, 300 MHz), em 80% de rendimento (esquema 33). O procedimento experimental envolveu a adição gota a gota, à  $0^\circ\text{C}$ , do triflato de boro (sol. 1,0 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a uma solução 0,5 M da oxazolidinona **88** em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguida da adição de diisopropiletilamina (DIPEA). Após 1,0 h para completa enolização, o meio reacional foi resfriado à  $-78^\circ\text{C}$  e propionaldeído foi adicionado. Após 45 min. à  $-78^\circ\text{C}$  e 2h à temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela adição de uma solução tampão fosfato pH 7 e metanol e o aldol **93** foi obtido após tratamento oxidativo com  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

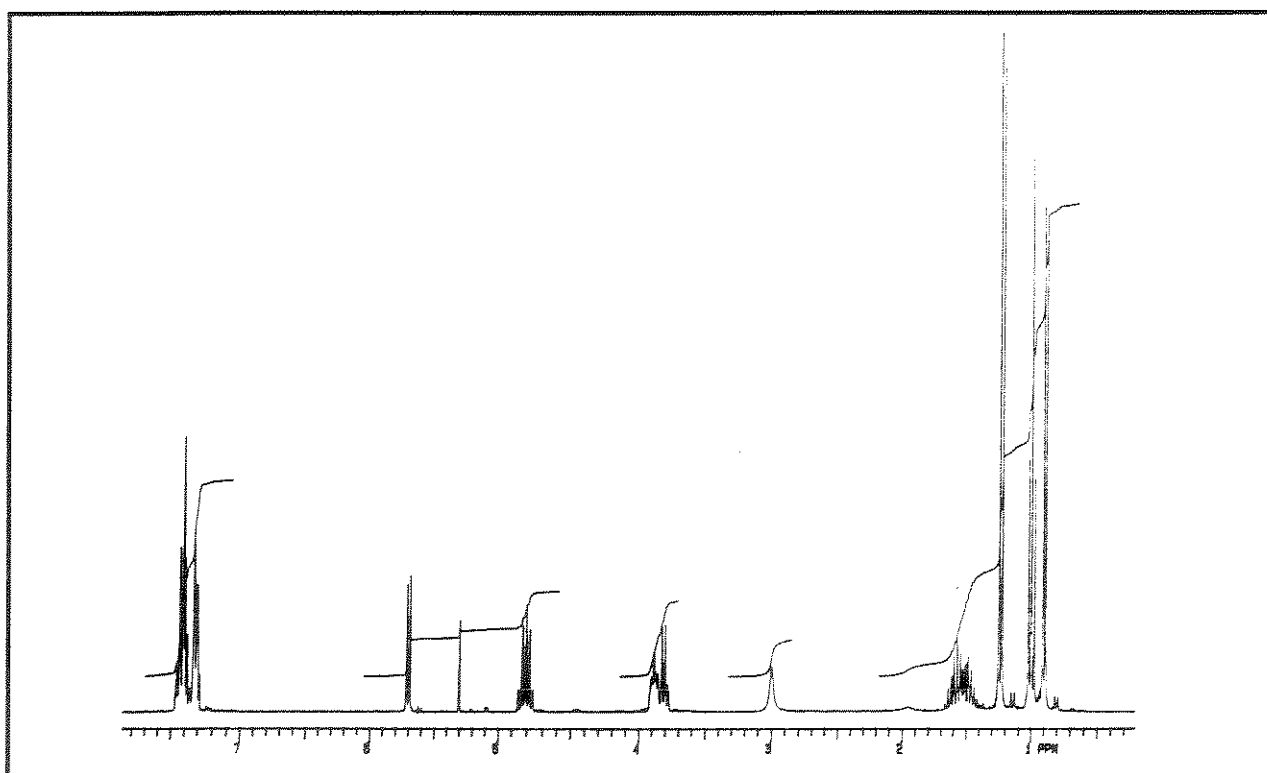
Conforme discutido na seção 2.3.2, o enolato da oxazolidinona **88** possui geometria Z e a condensação com propionaldeído passa por um estado de transição cíclico em que a face do enolato a ser atacada é aquela contrária ao substituinte do centro assimétrico  $\alpha$ -nitrogênio (face si) e a carbonila da oxazolidinona e ligação C-O do enolato assumem uma conformação tal que os efeitos de dipolo sejam diminuídos.

<sup>71</sup> D. A. Evans; J. Bartroli e T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.



ESQUEMA 33

A proporção diastereoisomérica do aldol 93 foi estimada pela integração dos prótons metílicos em C(2) (figura 11) em que se pode notar a presença de praticamente um único dubleto a  $\delta$  1,24 ppm, relativo à metila em C(2).



Os dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN do aldol **93** foram comparados com dados da literatura para o aldol **50**, utilizado por Chong e colab.<sup>7</sup> em uma síntese da serricornina discutida no tópico 2.2.1, confirmando a estereoquímica relativa *syn* entre os centros assimétricos formados (figura 12)

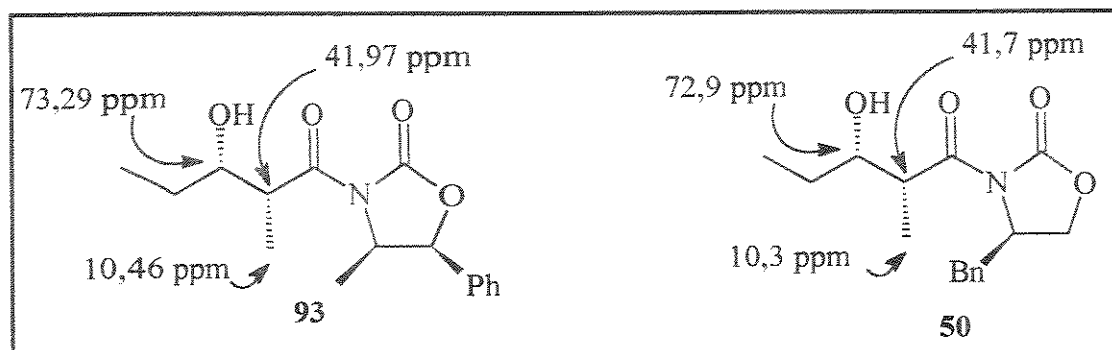
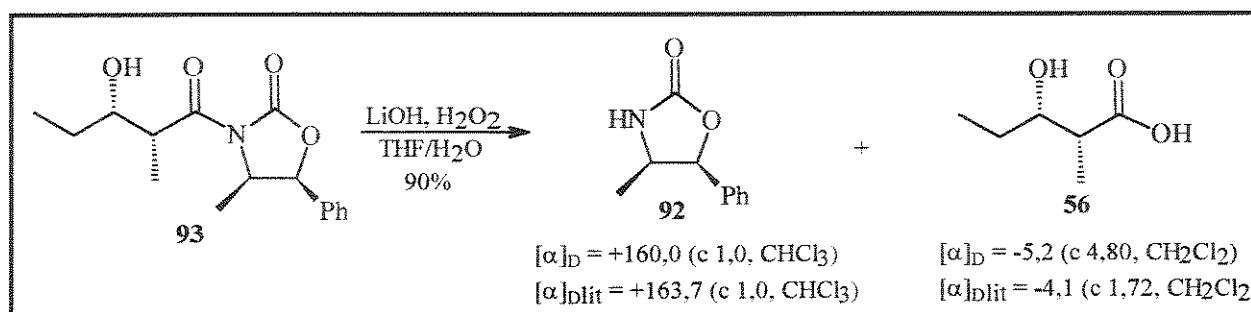


FIGURA 12

### 2.4.3- SEQUÊNCIA DE REAÇÕES

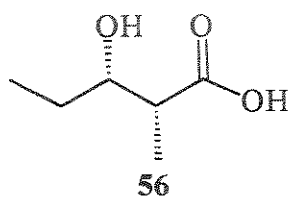
O aldol **93** foi submetido à hidrólise, para remoção do auxiliar quiral que foi recuperado em 90% de rendimento, fornecendo o hidróxi-ácido **56**, também em 90% de rendimento (esquema 34). A oxazolidinona recuperada foi recristalizada e sua integridade química foi comprovada pela medida de rotação ótica que não sofreu variação significativa. Todos os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV) e valores de rotação ótica são concordantes com os reportados na literatura para o hidróxiácido **56**<sup>\*,72</sup> (tabela 4). Isto indica que não houve epimerização no centro  $\alpha$  à carbonila na etapa de hidrólise do auxiliar quiral.



ESQUEMA 34

\* Ref. 57d, pág. 22.

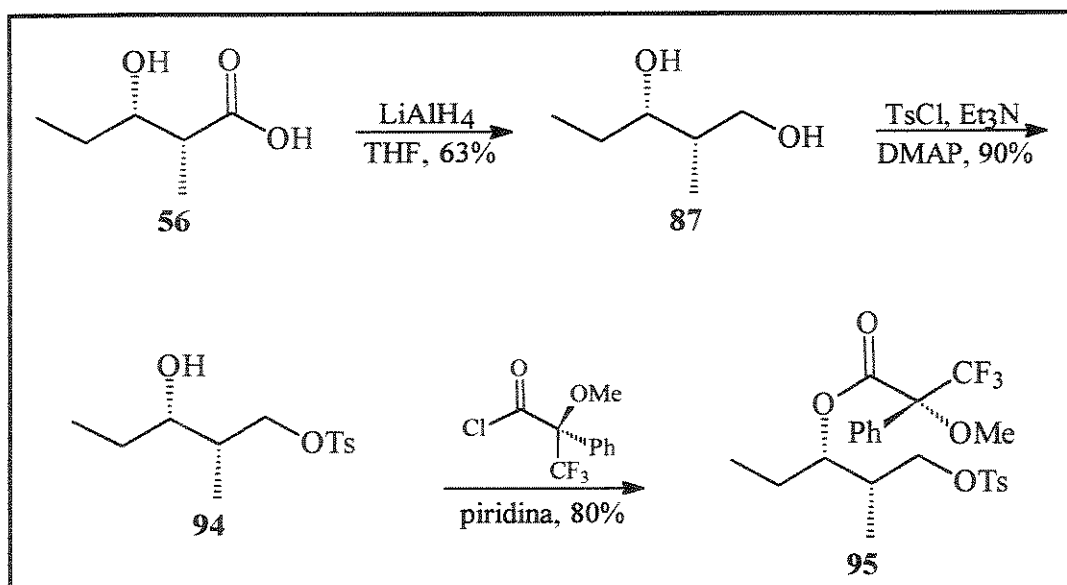
<sup>72</sup> S. Masamune; W. Choy; F. A. J. Kerdesky e B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566.



$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)		$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm	
	EXP.	LIT.*		EXP.	LIT.*
$\text{CH}_3\text{CH}_2$	0,99 (t, 7,5)	0,98 (t, 7,4)	<u>C</u> (1)	10,3	10,0
$\text{CH}_3\text{CH}$	1,20 (d, 7,3)	1,20 (d, 7,2)	<u>C</u> (2)	10,4	10,0
$\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,45-1,58 (m)	1,40-1,60 (m)	<u>C</u> (3)	26,7	26,5
$\text{CH}_3\text{CH}$	2,61 (dq, 3,5 e 7,2)	2,60 (dq, 3,6 e 7,2)	<u>C</u> (4)	44,0	43,8
$\text{CHOH}$	3,85-3,95 (m)	3,88 (ddd, 3,6, 5,6 e 7,6)	<u>C</u> (5)	73,5	73,3
$\text{CHOH, CO}_2\text{H}$	6,40-6,60 (sl)	6,96 (sl)	<u>C</u> (6)	181,3	179,6

TABELA 4

O hidróxi-ácido **56** foi reduzido ao diol **87** com  $\text{LiAlH}_4$  em THF (74% de rendimento), sendo a hidroxila primária tosilada seletivamente para fornecer o composto **94** (esquema 35). Neste ponto, resolvemos confirmar a pureza ótica do produto obtido, transformando-o em seu éster de Mosher\*\* **95**. A análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do éster **95** possibilitou-nos estimar a proporção dos isômeros, baseada na integração dos sinais relativos às duas metilas em  $\delta$  0,85 ppm (>95:5, figura 13).



\* Ref. 57d, pág. 22.

\*\* Ref. 58, pág. 24.

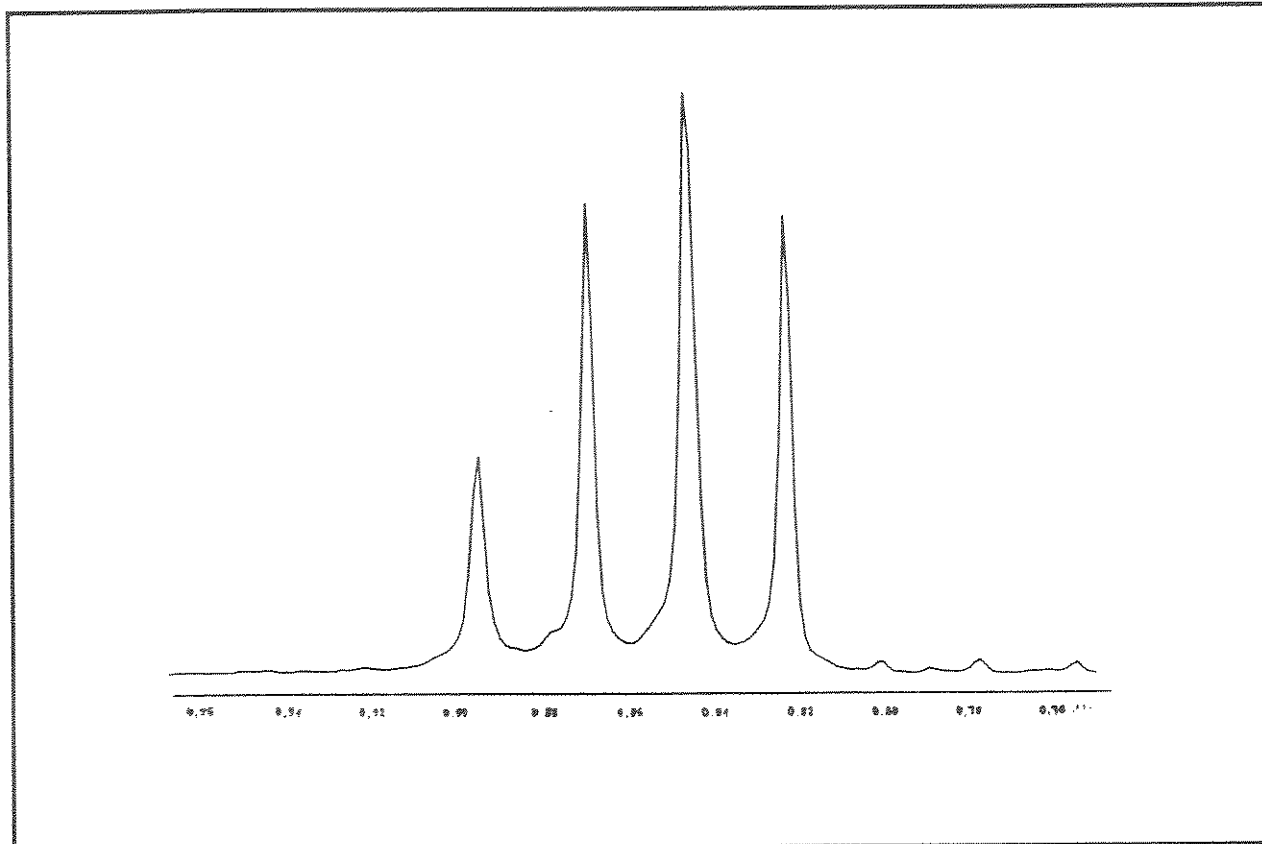
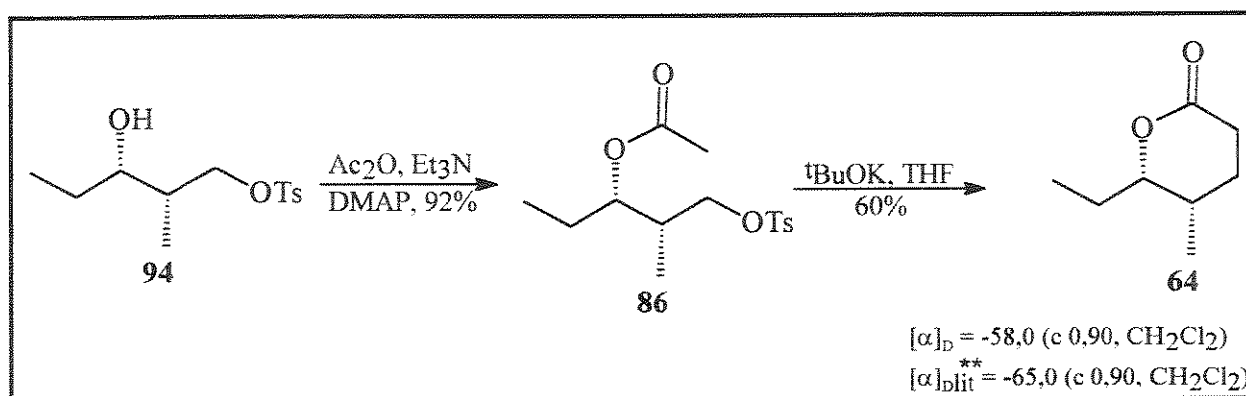


FIGURA 13

Considerando-se que a utilização do propionato do álcool **94** levava à formação de epímeros em C(4) (numeração da serricornina) e que a alquilação estereosseletiva de **64** já estava descrita<sup>\*</sup>, optamos pela utilização do acetato **86**. O composto **94** foi então acetilado, fornecendo o substrato de alquilação intramolecular **86** (esquema 36). Em seguida, o substrato **86** foi submetido às condições de alquilação descritas no capítulo I (tBuOK, THF), fornecendo a lactona **64**, em 60% de rendimento.



ESQUEMA 36

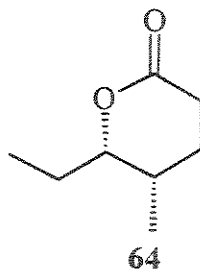
<sup>\*</sup> a) Ref. 59, pág. 25.

b) Ref. 62, pág. 27.

<sup>\*\*</sup> S. Takano; Y. Sekigushi e K. Ogasawara, *Heterocycles* **1989**, 29, 445.

A reação de alquilação no substrato **86** apresentou problemas não verificados nos estudos preliminares (cap. 1), tendo sido observada grande dificuldade de extração da lactona do meio reacional, quando solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi utilizada para interromper a reação. Este problema foi contornado pela acidificação do meio reacional com  $\text{HCl}$  (conc.), seguida de adição de éter etílico e de agitação durante a noite. A utilização de  $^1\text{BuOK}$  recém-sublimado mostrou-se indispensável para o sucesso desta reação.

Neste ponto, a síntese formal da serricornina está completa<sup>73</sup>, uma vez que as etapas seguintes (alquilação e Grignard) já estão descritas na literatura.\* Todos os compostos foram caracterizados por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV, análise elementar e medidas de rotação ótica. Os dados espectroscópicos para a lactona **64** são concordantes com os reportados na literatura\*\* (tabela 5).



$\delta$ ppm (mult., JHz)

H	EXP.	LIT.**
$\text{CH}_3\text{CH}$	0,96 (d, 7,1)	0,96 (d, 7,0)
$\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,01 (t, 7,4)	1,01 (t, 7,5)
$\text{CH}_3\text{CH}_2$ ; $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	1,50-1,78 (m)	1,40-1,80 (m)
$\text{CH}_3\text{CH}$	2,04-2,12 (m)	1,90-2,10 (m)
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$	2,54 (dd, 6,5 e 7,9)	2,54 (t, 7,1)
$\text{CHOCOR}$	4,21 (ddd, 2,9, 5,4 e 8,5)	4,21 (ddd, 2,8, 5,3 e 8,6)

**TABELA 5**

## 2.5- CONCLUSÃO

A metodologia desenvolvida de alquilação intramolecular para obtenção de  $\delta$ -lactonas foi utilizada com sucesso na síntese formal da (-)-serricornina (esquema 37).

A reação de condensação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona **88** e propionaldeído forneceu o aldol **93** como diastereoisômero majoritário (>95:5,  $^1\text{H}$ -RMN), em 80% de rendimento.

O hidróxi-ácido **56** obtido após hidrólise do aldol **93** teve seus dados espectroscópicos e de rotação ótica concordantes com os da literatura.

A pureza ótica da sequência foi confirmada por análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do éster de Mosher do composto **94** e foi estimada em >95:5, pela integração dos prótons

<sup>73</sup> a) R. A. Pilli e C. K. Z. de Andrade, 5<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), Campinas, 1992.

b) R. A. Pilli e C. K. Z. de Andrade, *Synth. Comm.* 1994, 24, 233.

\* a) Ref. 59, pág. 25.

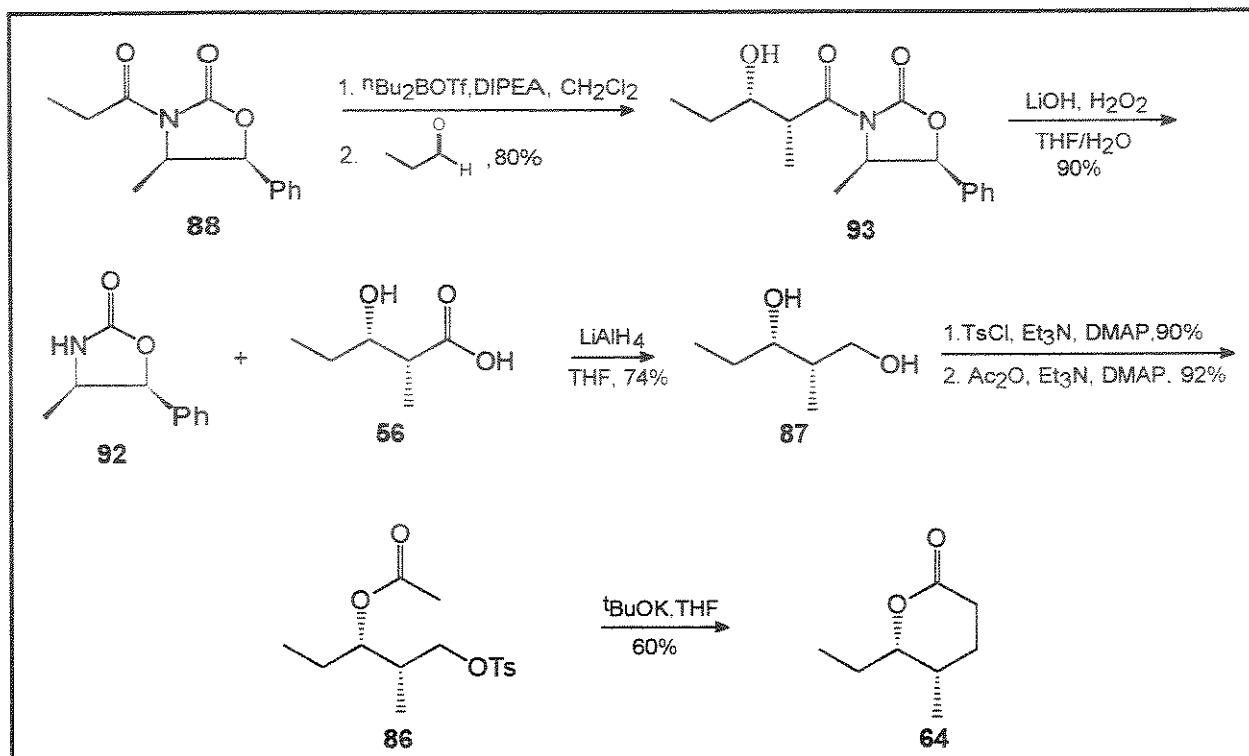
b) Ref. 62, pág. 27.

\*\* Ref. 60, pág. 26.



metílicos em  $\delta$  0,85 ppm. Isto confirmou que a sequência de reações empregadas não resultou em epimerização do centro quiral  $\alpha$  à carbonila.

A lactona **64**, precursora da serricornina, foi obtida por alquilação intramolecular no substrato **86** ( $t$ BuOK, THF), em 60% de rendimento. A síntese envolveu 6 etapas e 26% de rendimento total, a partir da oxazolidinona **88**. A rota sintética empregada constitui uma forma rápida e eficiente de obtenção da serricornina.



ESQUEMA 37

## **CAPÍTULO III**

### **APLICAÇÃO NA SÍNTESE RACÊMICA DA LACTONA DE PRELOG-DJERASSI**

## 1. INTRODUÇÃO

A lactona de Prelog-Djerassi **96** (figura 14) tem sido alvo de inúmeras sínteses desde sua descoberta inicial. Sua importância é devida à presença em sua estrutura de substituintes cujo arranjo e estereoquímica são os mesmos encontrados em diversos produtos naturais oxigenados, dentre eles alguns antibióticos macrolídicos<sup>74</sup> e ionofóricos. Assim, a porção C(1)-C(7) destes antibióticos pode ser derivada da lactona de Prelog-Djerassi (figura 14).

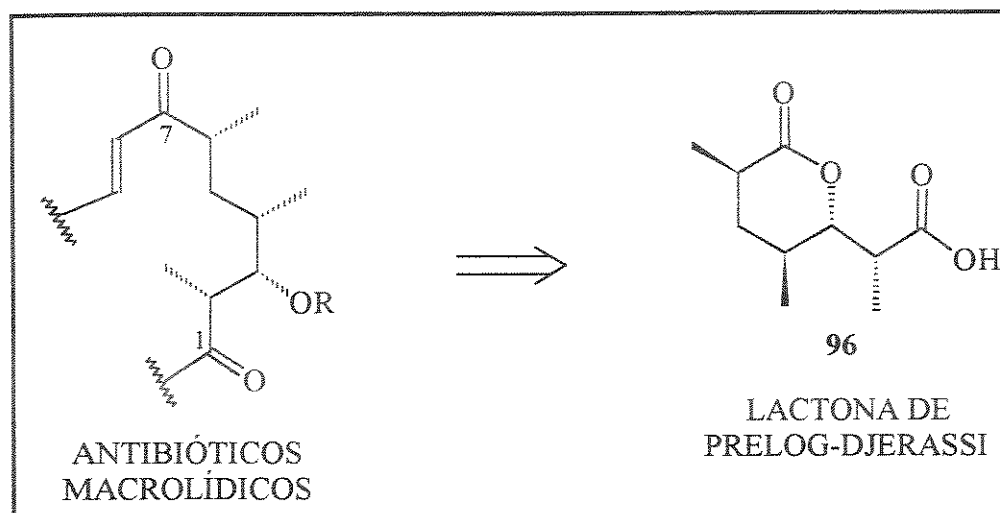


FIGURA 14

As dificuldades encontradas ao longo dos anos na busca de sínteses eficientes para esta lactona, associados aos desafios impostos pela estrutura relativamente simples da molécula, têm contribuído bastante para a invenção e desenvolvimento de técnicas gerais de obtenção estereosseletiva de esqueletos carbônicos, contendo 3 ou mais centros assimétricos contíguos ou alternados, em sistemas cíclicos ou acíclicos.

## 2. ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO

A lactona de Prelog-Djerassi foi isolada, primeiramente, como produto de degradação oxidativa dos antibióticos macrolídicos metimicina e neometimicina por Djerassi<sup>75</sup> e narbomicina por Prelog<sup>76</sup> e, posteriormente, picromicina por Rickards<sup>77</sup> e Brockman.<sup>78</sup> Estudos realizados durante a determinação de sua estrutura foram essenciais na elucidação estrutural destes macrolídeos. Inicialmente, a estereoquímica absoluta foi determinada para os centros assimétricos em C(4) e C(6), por Djerassi e colab.<sup>79</sup> O esquema 38 mostra a estratégia utilizada na atribuição destes centros.

<sup>74</sup> Os antibióticos macrolídicos serão tratados com detalhe no Capítulo V.

<sup>75</sup> a) C. Djerassi e A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2907.

b) C. Djerassi e O. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2022.

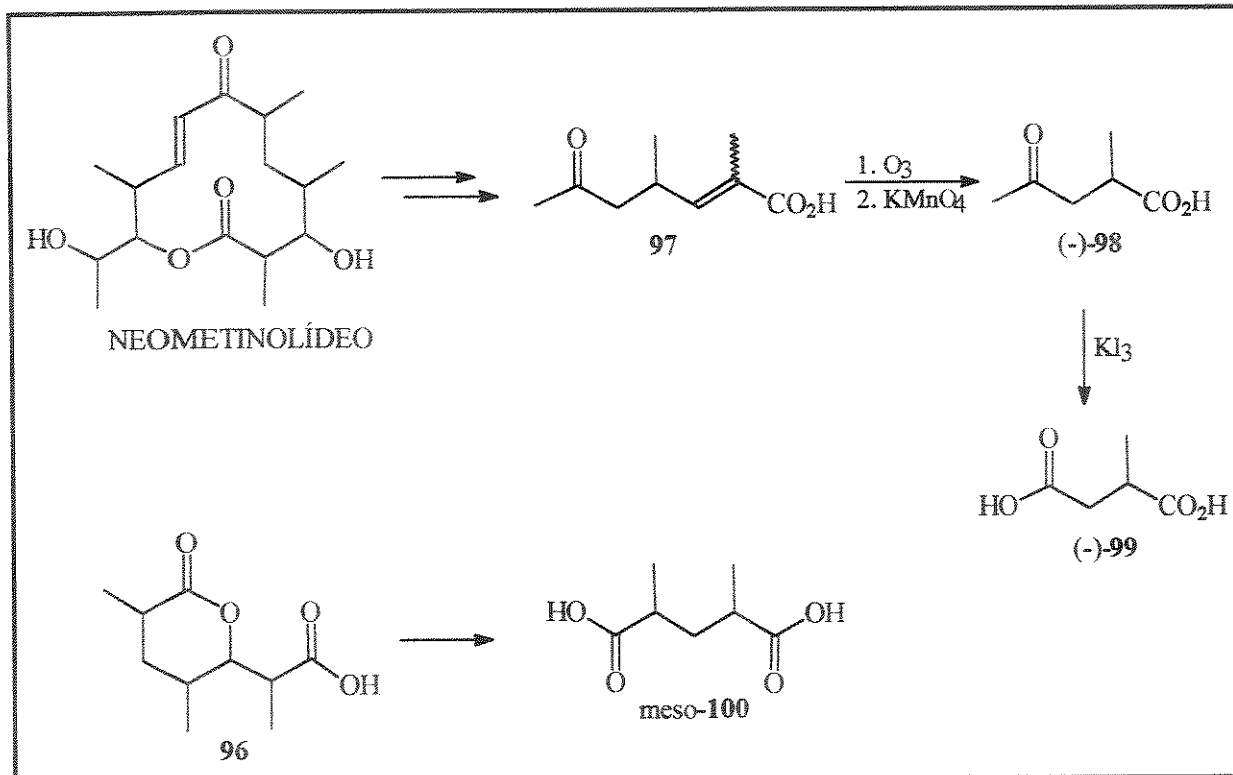
<sup>76</sup> a) R. Anliker; D. Dvornik; K. Gubler; H. Heusser e V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1785.

b) V. Prelog; A. M. Gold; G. Talbot e A. Zamojski, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 4.

<sup>77</sup> R. W. Rickards; R. M. Smith e J. Majer, *Chem. Comm.* **1968**, 1049.

<sup>78</sup> H. Muxfeldt; S. Shrader; P. Hansen e H. Brockman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4748.

<sup>79</sup> C. Djerassi; O. Halpern; D. I. Wilkinson e E. J. Eisenbraun, *Tetrahedron* **1958**, 4, 369.



ESQUEMA 38

O ácido 6-oxo-2,4-dimetil-2-heptenóico **97** foi obtido como produto de degradação do neometinolídeo e submetido à ozonólise e oxidação com  $\text{KMnO}_4$ , fornecendo o ácido (-)- $\alpha$ -metil-levulínico **98**, caracterizado na forma de sua 2,4-dinitrofenilhidrazona. Oxidação com  $\text{KI}_3$  forneceu iodoformio e o ácido (-)- $\alpha$ -metil-succínico **99**. Uma vez que este ácido está relacionado ao L-gliceraldeído, a configuração absoluta de seu centro assimétrico, correspondente ao centro em C(4) do neometinolídeo, foi definida como S.

Ozonólise do neometinolídeo forneceu a lactona **96** que foi degradada ao ácido meso- $\alpha,\alpha'$ -dimetilglutárico **100**, estabelecendo uma configuração relativa *cis* entre as metilas em C(4) e C(6) e, portanto, configuração R em C(6).

A configuração absoluta em C(2) e C(3) só foi estabelecida em 1970 por Rickards e Smith<sup>80</sup>, em correção à anteriormente proposta por Bergel'son e Batrakov<sup>81</sup>, com base em dados espectroscópicos da lactona natural **96** (figura 15). Seu espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostrou H(3) como um duplo dubleto ( $J = 2,3$  e  $10,0$  Hz) em  $\delta$  4,55 ppm e H(2) como um duplo quarteto ( $J_d = 2,3$  e  $J_q = 7,5$  Hz) em  $\delta$  3,73 ppm. Irradiação de H(2) transformou o sinal de H(3) em um dubleto ( $J = 10,0$  Hz). Com isso, os valores para  $J_{3,4}$  e para  $J_{2,3}$  são 10,0 e 2,3, respectivamente. Uma constante de acoplamento na ordem de 10,0 Hz é condizente com uma relação antiperiplanar entre os prótons vicinais H(3) e H(4). Como a configuração do centro em C(4) já era estabelecida como S e considerando que a conformação meia-cadeira é a preferida para lactonas, a configuração em C(3) deve ser S (figura 15).

<sup>80</sup> R. W. Rickards e R. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1025.

<sup>81</sup> L. D. Bergel'son e S. G. Batrakov, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R. Div. Chem. Sci.* **1966**, 1982.

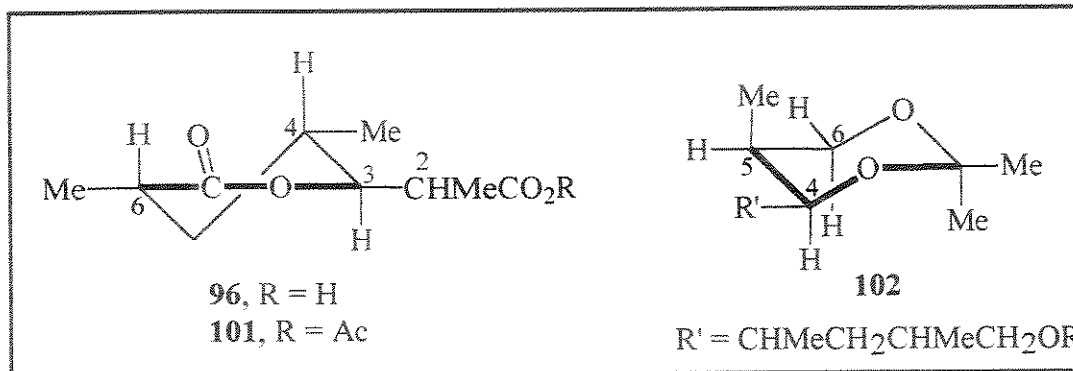


FIGURA 15

A configuração em C(2) foi determinada em relação à C(3) por análise detalhada do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do cetal **102** (R = Ac), obtido por redução do éster **101** com  $\text{LiAlH}_4$ , proteção do triol resultante na forma do cetal e acetilação do álcool primário. Os prótons metilênicos em C(6) e metínico em C(4) apareceram como duplos dubletos em  $\delta$  3,75 ppm ( $J = 11,5$  e  $2,5$  Hz), 3,40 ppm ( $J = 11,5$  e  $1,5$  Hz) e 3,19 ppm ( $J = 8,9$  e  $2,3$  Hz), respectivamente. Irradiação em H(5) ( $\delta$  1,18 ppm) transformou os sinais em simples dubletos, com perda das constantes menores em cada caso, o que implica que H(5) é *cis* à H(6) e também à H(4). Das várias conformações possíveis, a forma cadeira **102** parece ser a mais estável, confirmando a estereoquímica absoluta em C(5) como S. A estereoquímica absoluta completa para a lactona **96** é então 2R, 3S, 4S, 6R.

### 3. SÍNTESES DESCRITAS NA LITERATURA

Desde o estabelecimento da importância da lactona de Prelog-Djerassi como alvo sintético, atribuída à relação existente de sua estrutura com diversos antibióticos macrolídicos, inúmeras estratégias sintéticas foram desenvolvidas com o intuito de obtê-la de forma estereosseletiva.

Dois artigos de revisão são disponíveis na literatura sobre as diversas sínteses da lactona de Prelog-Djerassi.<sup>82,83</sup> Com o objetivo de apresentar de forma concisa o que há de mais interessante sobre o assunto, utilizaremos neste tópico um artifício empregado por Martin e Guinn de agrupamento das sínteses de acordo com a tática e/ou elementos estratégicos utilizados na obtenção da estrutura da lactona.

As categorias propostas para a classificação das sínteses são:

- i) Uso de sistemas cíclicos conformacionalmente rígidos;
- ii) Carboidratos como materiais de partida;
- iii) Reações de condensação aldólica;
- iv) Adições de reagentes crotil-organometálicos a compostos carbonílicos;
- v) Reações pericíclicas, tais como cicloadição, reações do tipo eno e rearranjos sigmatrópicos;
- vi) Adições eletrofílicas a alcenos.

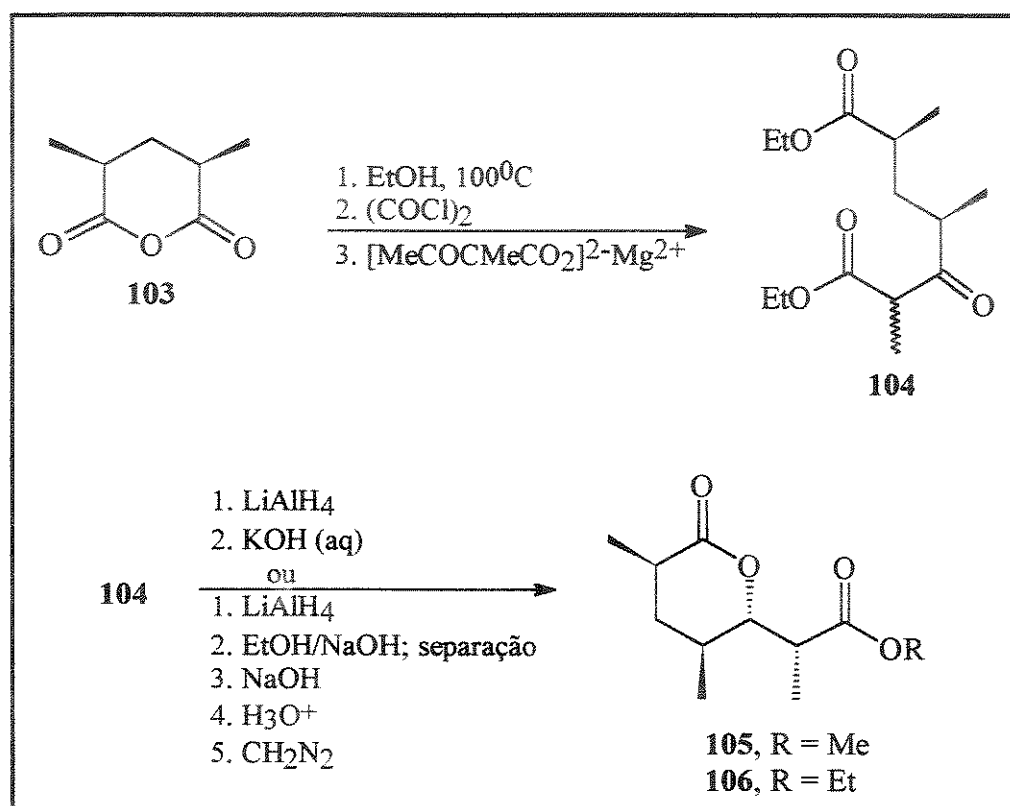
Cada categoria será tratada separadamente nos tópicos seguintes e exemplificada com as sínteses mais relevantes. As sínteses que serão apresentadas são estereosseletivas, no entanto as primeiras sínteses desenvolvidas foram não-estereosseletivas e serão abordadas primeiramente.

<sup>82</sup> I. Paterson e M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569.

<sup>83</sup> S. F. Martin e D. E. Guinn, *Synthesis* **1991**, 245.

## 3.1 SÍNTESES NÃO-ESTEREOSSELETIVAS

A primeira síntese descrita na literatura para a lactona de Prelog-Djerassi foi feita antes mesmo da determinação total de sua estereoquímica. Bergel'son e Batrakov<sup>84</sup> utilizaram como material de partida o anidrido 2,4-meso-dimetilglutárico **103** (esquema 39). Após homologação e redução quimiosseletiva, obteve-se uma mistura de 4 lactonas diastereoisoméricas em C(2) e C(3). Mais tarde, Yamaguchi<sup>85</sup> e colab. notaram que o anel lactônico de **106** podia ser seletivamente saponificado, lactonizado e esterificado, fornecendo uma mistura (~5:1) de **105** e seu epímero em C(2), da qual **105** foi isolado por recristalização, em 11% de rendimento total a partir de **103**.



ESQUEMA 39

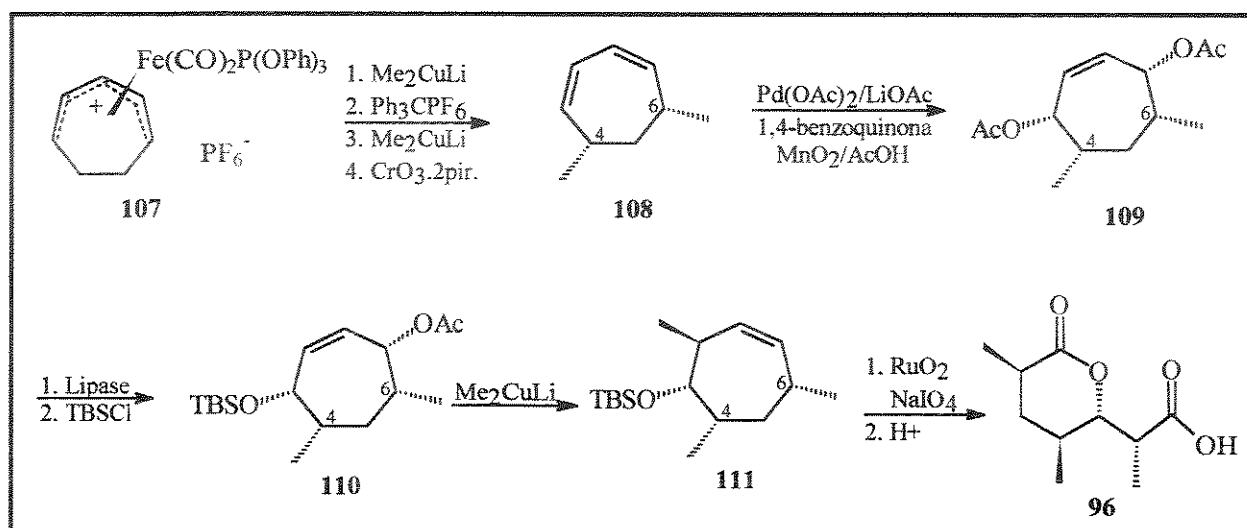
<sup>84</sup> L. D. Bergel'son e S. G. Batrakov, *Izv. Acad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1963**, 1259.

<sup>85</sup> A. Nakano; S. Takimoto; J. Inanaga; T. Katsuki; S. Ouchida; K. Inoue; M. Aiga; N. Okukado e M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1979**, 1019.

### 3.2 SÍNTESES BASEADAS EM SISTEMAS CÍCLICOS CONFORMACIONALMENTE RÍGIDOS

O uso de intermediários monocíclicos e bicíclicos conformacionalmente rígidos é uma estratégia que tem sido bastante usada no controle da introdução de novos centros estereogênicos em uma molécula.

Na síntese desenvolvida por Pearson e colab.<sup>86</sup>, um anel de 7 membros foi utilizado como estrutura base na formação dos 4 centros assimétricos, cujas etapas chaves foram a adição *anti* de dimetil cuprato de lítio a um complexo de ferro, diacetilação de um complexo  $\pi$ -alil paládio e hidrólise seletiva de um grupo acetila por uma lipase (esquema 40). A lactona foi então obtida a partir do composto **111**, que já contém todos os centros com a configuração correta. A síntese envolveu 10 etapas e 19% de rendimento total, a partir de **107**.

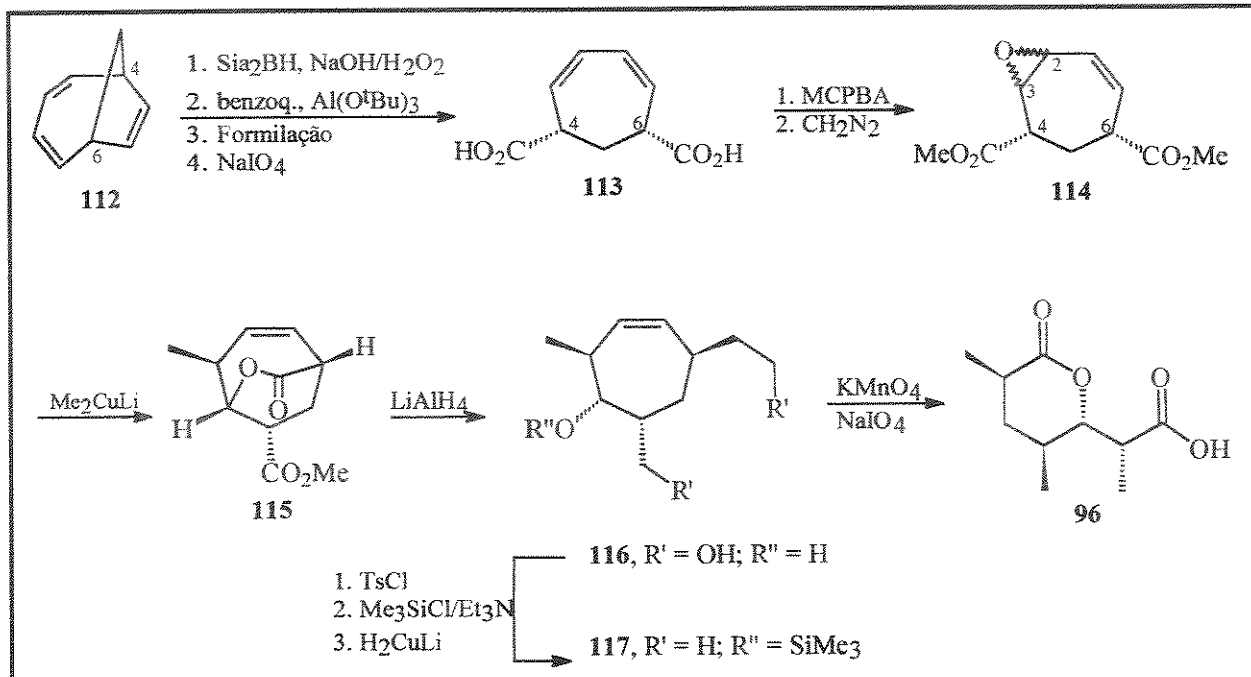


ESQUEMA 40

A primeira síntese estereosseletiva da lactona de Prelog-Djerassi utilizou-se desta estratégia de síntese. Masamune e colab.<sup>87</sup> tiveram como material de partida o biciclo [4,2,1] nona-2,4-trieno **112** que possibilitou o controle da estereoquímica relativa *cis* entre as metilas em C(4) e C(6) (esquema 41). Os centros em C(2) e C(3) foram criados por epoxidação do composto **113** (fornecendo uma mistura de  $\alpha$ - e  $\beta$ -epóxidos (7:3), que teve de ser separada) e abertura do epóxido com dimetil cuprato de lítio. A lactona **96** foi obtida por clivagem oxidativa de **117**. A síntese envolveu 12 etapas e 21% de rendimento total, a partir do trieno **112**.

<sup>86</sup> A. J. Pearson; Y.-S. Lai; W. Lu e A. A. Pinkerton, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3882.

<sup>87</sup> S. Masamune; C. U. Kim; K. E. Wilson; G. O. Spessard; P. E. Georghiou e G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512.



ESQUEMA 41

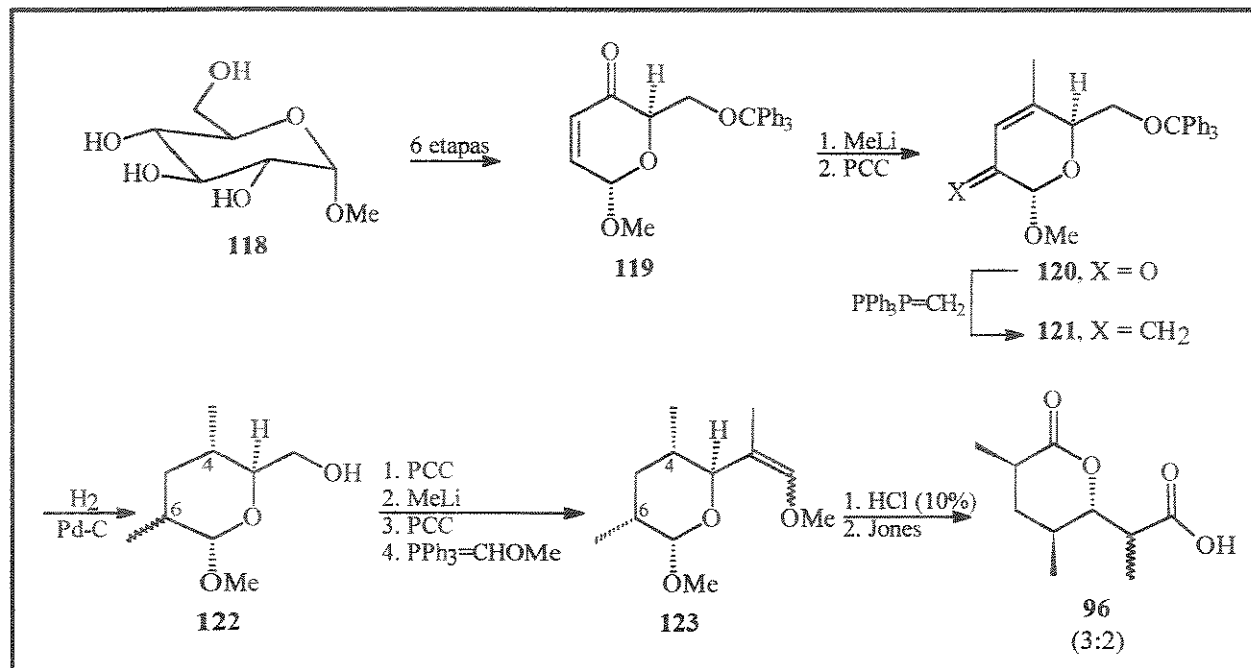
### 3.3- CARBOIDRATOS COMO MATERIAL DE PARTIDA

Várias sínteses descritas para a lactona de Prelog-Djerassi utilizaram a D-glicose como material de partida. As razões para isto baseiam-se no fato de que carboidratos são substâncias naturais óticamente ativas bastante baratas e de fácil obtenção e a escolha do material de partida correto pode facilitar no estabelecimento dos centros assimétricos do produto final. As principais desvantagens relacionadas a essa abordagem são o excessivo número de etapas necessárias para a síntese como um todo e a falta de controle em pelo menos um centro assimétrico, fatos que ficarão evidenciados nos exemplos seguintes.

Fraser-Reid e colab.<sup>88</sup> utilizaram a enona 119, obtida em 6 etapas a partir do glucosídeo 118 (esquema 42). Transposição da enona e olefinação forneceram o composto 121 que após hidrogenação catalítica resultou no composto 122, como uma mistura de epímeros em C(6) ( $\alpha:\beta = 4:1$ ). Uma sequência alternativa (hidrogenação de 120, olefinação e hidrogenação) forneceu o mesmo composto 122, agora como uma mistura 1:9 ( $\alpha:\beta$ ). A homologação da cadeia lateral ocorreu de forma não estereosseletiva, fornecendo a lactona 96 como uma mistura 3 : 2 com seu epímero em C(2). A síntese envolveu 16 etapas a partir do glucosídeo 118 e o rendimento total não foi fornecido.

<sup>88</sup> S. Jarosz e B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 807.

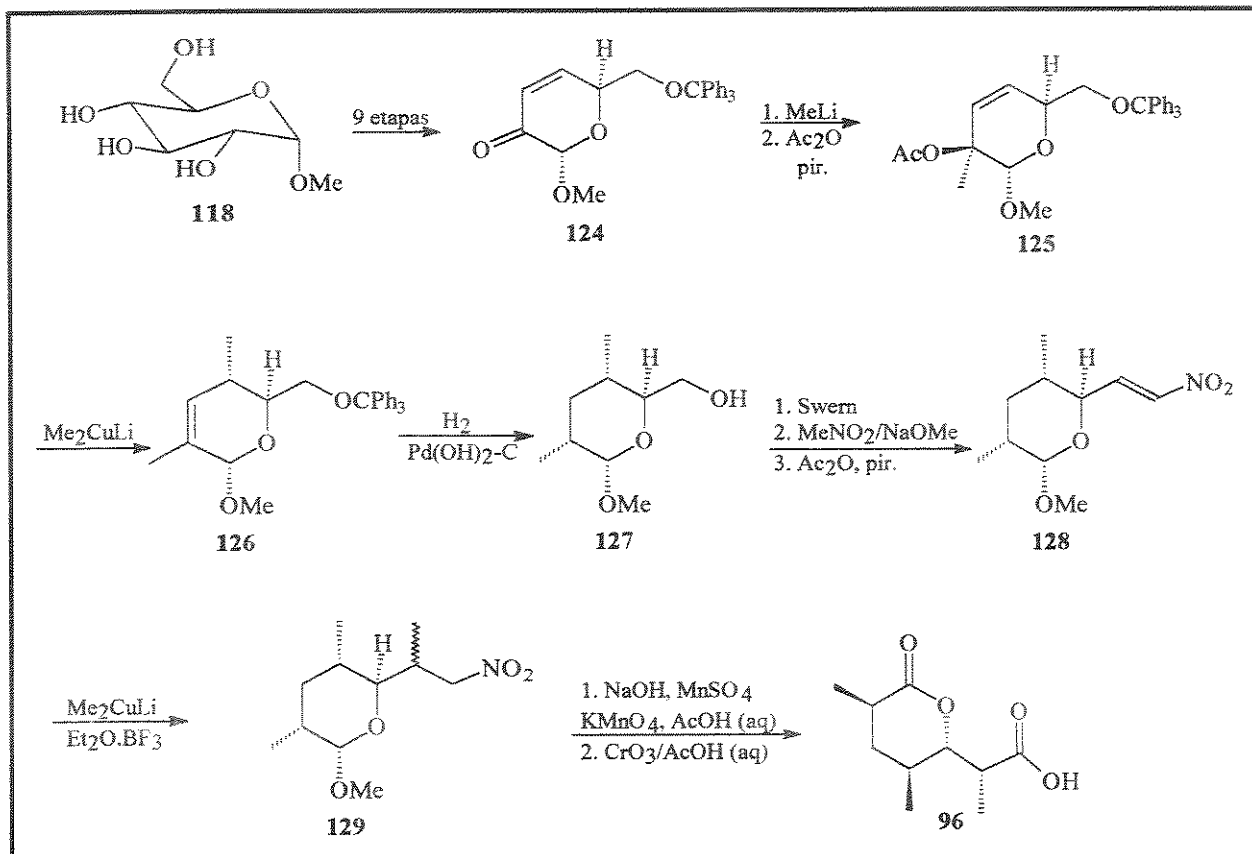




ESQUEMA 42

A síntese descrita por Hashimoto e colab.<sup>89</sup> parte da hidropiranona **124**, preparada em 9 etapas a partir de **118** (esquema 43). Adição de metil lítio e acetilação forneceram o composto **125** como uma mistura de epímeros em C(6). O composto **127** foi obtido como único isômero, após reação de **125** com dimetil cuprato de lítio e hidrogenação catalítica. Uma vez mais a estereosseletividade na formação do centro assimétrico em C(2) na cadeia lateral foi baixa, fornecendo o composto **129** como uma mistura 3 : 2 de epímeros. A síntese envolveu 19 etapas a partir de **118** e o rendimento total não foi fornecido.

<sup>89</sup> N. Kawauchi e H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, **60**, 1441.



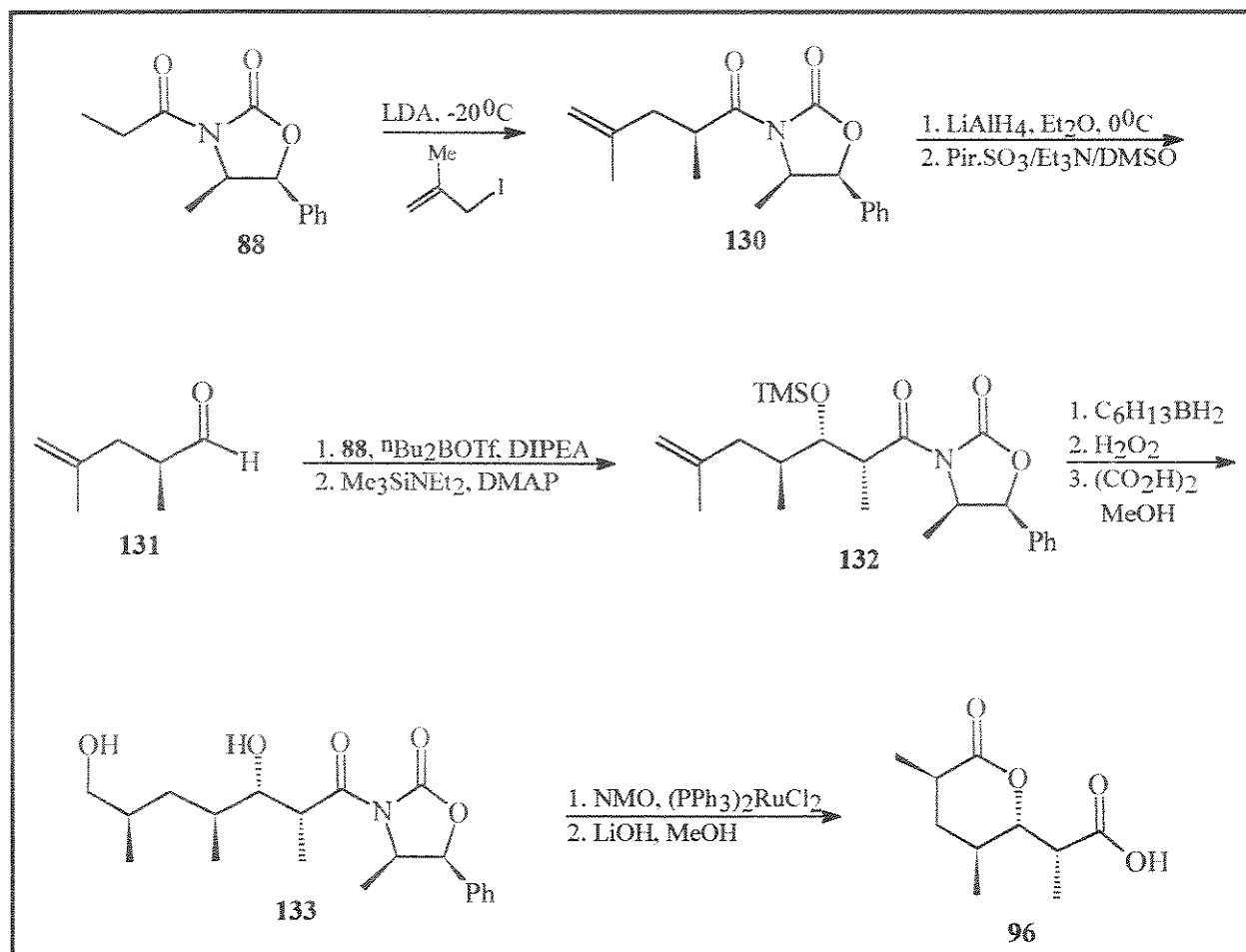
ESQUEMA 43

### 3.4- SÍNTESES BASEADAS EM REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA

As principais vantagens do uso de reações de condensação aldólica nas sínteses da lactona de Prelog-Djerassi são a alta estereosseletividade observada na formação dos 3 centros assimétricos contíguos e o reduzido número de etapas empregadas, resultando quase sempre em bons rendimentos totais.

Uma síntese altamente eficiente foi desenvolvida por Evans e colab.<sup>90</sup>, cujos pontos principais são a formação do centro em C(4) por alquilação do enolato de lítio da oxazolidinona **88** e a reação de condensação aldólica do enolato de boro da mesma oxazolidinona com o aldeído quiral **131**, formando os centros em C(2) e C(3). O centro em C(6) foi formado por uma hidroboração seletiva no composto **132**, fornecendo uma mistura epimérica (85:15) da qual o epímero majoritário foi separado por cromatografia flash. A síntese total envolveu 9 etapas e 25% de rendimento total, a partir de **88** (esquema 44).

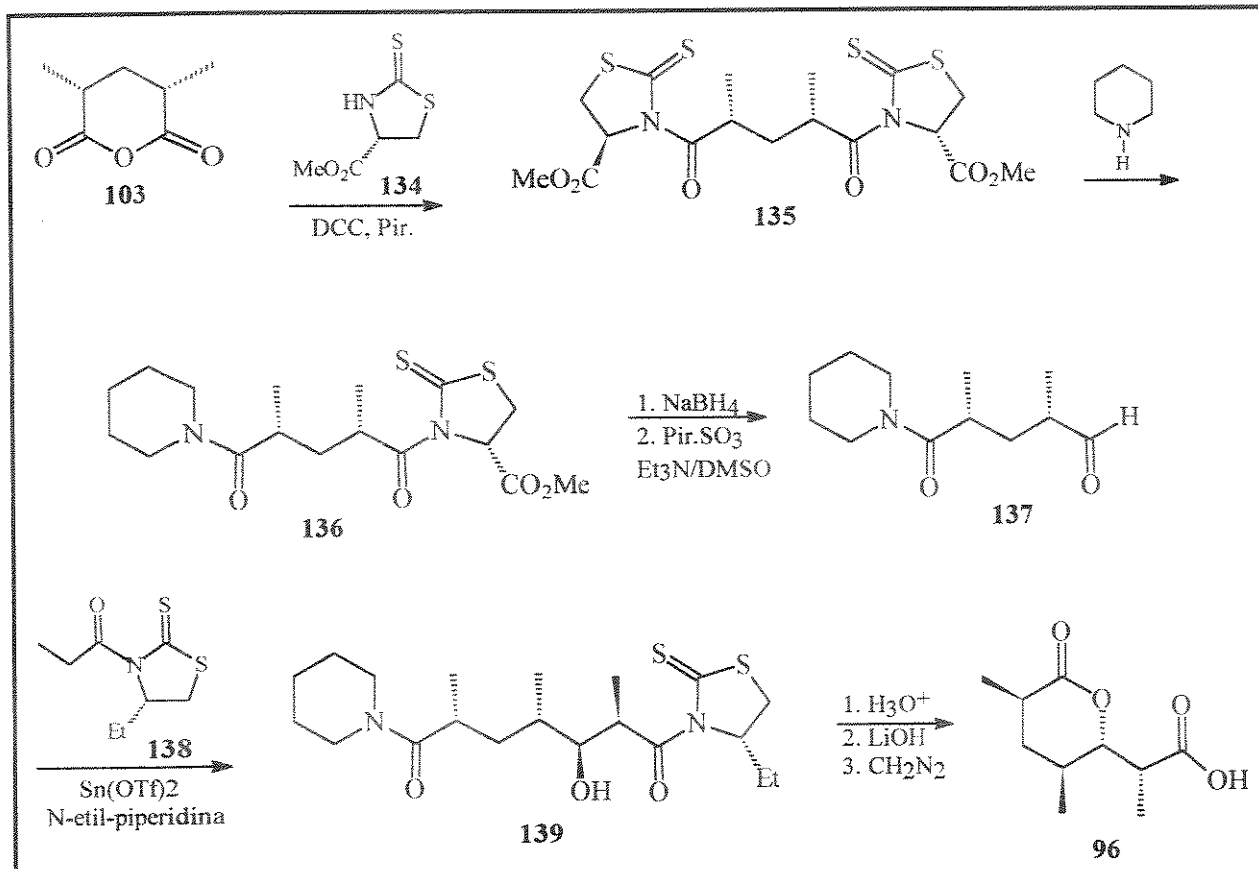
<sup>90</sup> D. A. Evans e J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 807.



ESQUEMA 44

Fujita e colab.<sup>91</sup> desenvolveram uma síntese em que o composto quiral **135** foi obtido a partir do composto pró-quiral **103** (esquema 45). Aminólise seletiva (>97:3) com piperidina, seguida de redução seletiva e oxidação forneceram o aldeído **137**, cuja condensação com o enolato de estanho do composto **138** deu origem ao aldol **139**, como isômero majoritário (92:8). As etapas finais incluem lactonização, remoção do auxiliar quiral e esterificação. A síntese total envolveu 8 etapas e 6% de rendimento global, a partir do anidrido **103**.

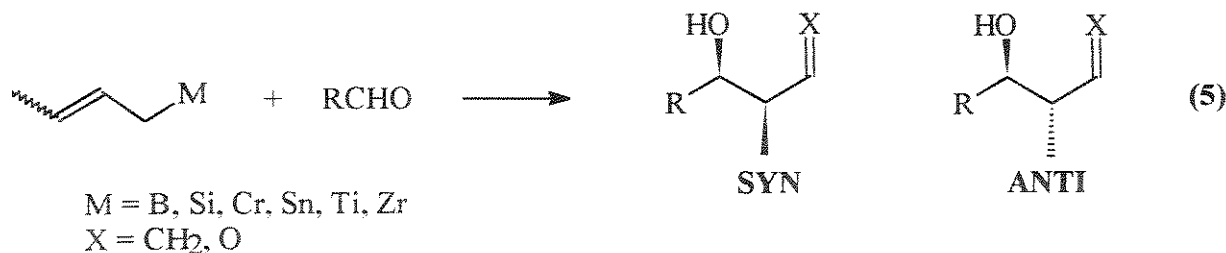
<sup>91</sup> Y. Nagao; T. Inoue; K. Hashimoto; Y. Kagiwara; M. Ochiai e E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 1419.



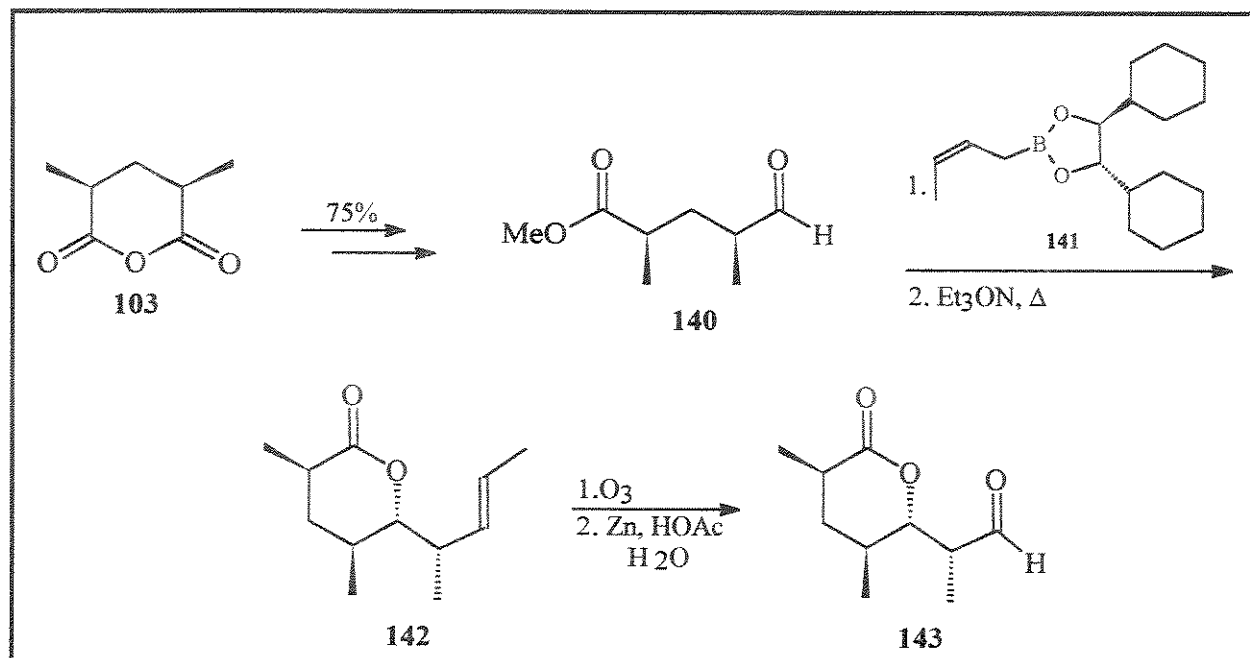
ESQUEMA 45

### 3.5- ADIÇÃO DE CROFIL-ORGANOMETÁLICOS A COMPOSTOS CARBONÍLICOS

A adição de um reagente crofil-organometálico a um aldeído é uma operação equivalente à reação de condensação aldólica, com a vantagem da função carbonila estar mascarada na forma da olefina e a desvantagem de geralmente apresentar uma menor estereosseletividade (eq. 5). A estereoquímica relativa do produto formado depende da geometria da olefina, do metal empregado e da presença ou não de ácidos de Lewis no meio reacional.



Na síntese realizada por Hoffmann e colab.<sup>92</sup>, o aldeído **140** reagiu com o boronato **141**, produzindo após tratamento com base, a lactona **142** em 80% de rendimento e 95% de excesso diastereoisomérico (e.d.) (esquema 46). A boa estereosseletividade observada foi conseguida com a utilização de boronatos quirais com simetria C<sub>2</sub>. Os primeiros boronatos utilizados produziram uma mistura de lactonas de 19:81.<sup>92a</sup> As etapas finais envolveram ozonólise e tratamento oxidativo. A síntese foi realizada em 5 etapas e 51% de rendimento total, a partir de **103**. A oxidação do aldeído **143** à lactona de Prelog-Djerassi não foi realizada.



ESQUEMA 46

### 3.6- REAÇÕES PERICÍCLICAS

Estes processos são governados por simetria de orbitais e interações estéricas em estados de transição de 5 ou 6 membros e fornecem uma boa previsibilidade no que diz respeito à estereosseletividade que se deseja obter. Nas cicloadições, pode-se obter o controle de até 4 centros assimétricos contíguos, enquanto que os rearranjos sigmatrópicos podem ser utilizados para o controle de 2 centros adjacentes.

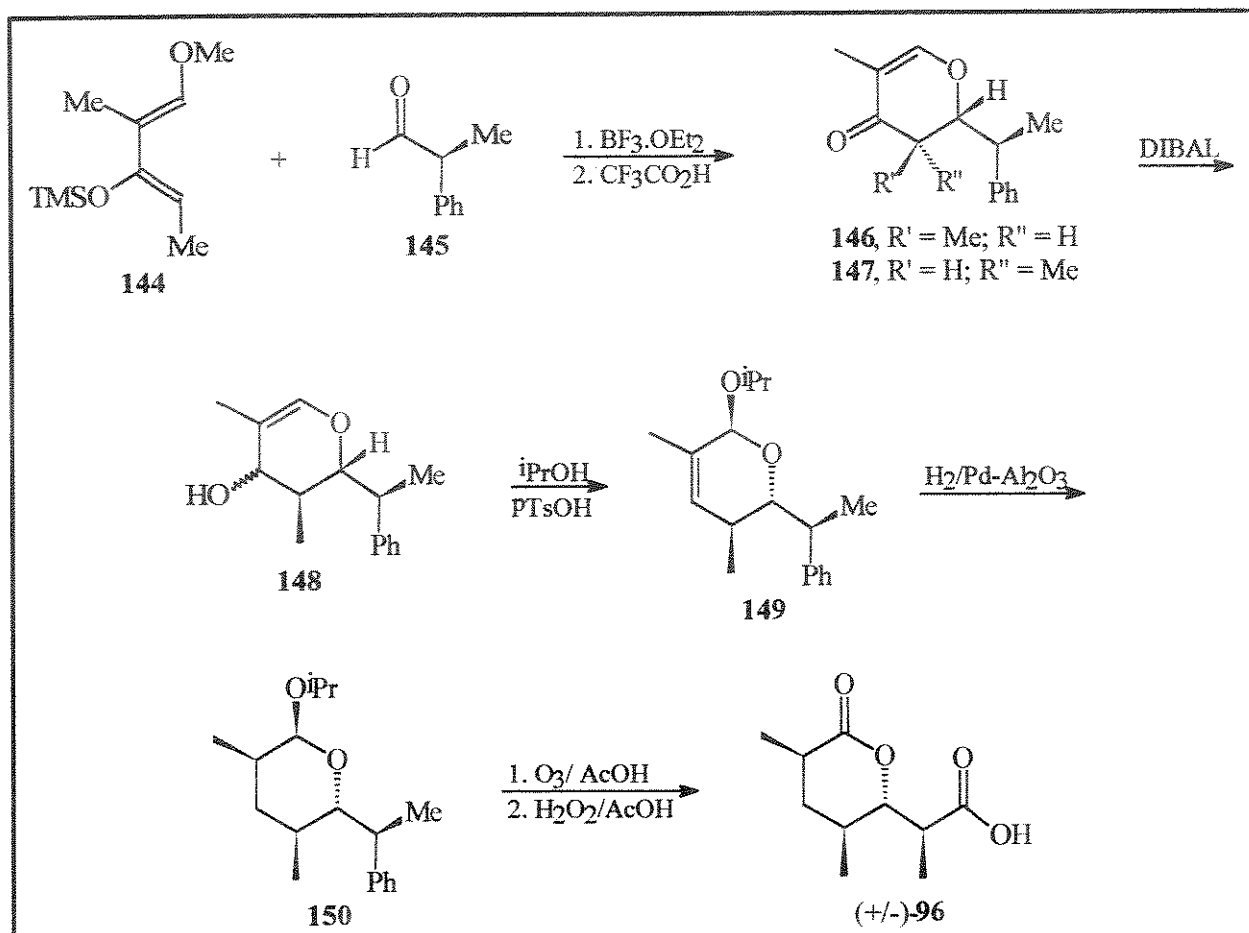
A síntese racêmica da lactona de Prelog-Djerassi por Danishefsky e colab.<sup>93</sup> é um exemplo de aplicação da reação de cicloadição [4+2] na construção de hidropironas funcionalizadas (esquema 47). A condensação do dieno **144** (preparado em 2 etapas a partir da dietilcetona) com o aldeído comercial **145**, catalisada por BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, produziu uma mistura (4,3:1) das dihidropironas **146** e **147** (95% de rendimento) e apenas traços de outros diastereoisômeros. O produto de cicloadição *cis* obtido majoritariamente é proveniente de um alinhamento *endo* do grupo R do aldeído com o sistema do dieno. O produto minoritário **147** foi separado por cristalização fracionada.

<sup>92</sup> a) R. W. Hoffmann; H. J. Zeiss. W. Ladner e S. Tabche, *Chem. Ber.* **1982**, 2357.

b) R. W. Hoffmann; W. Ladner e K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 883.

<sup>93</sup> S. Danishefsky; N. Kato; D. Askin e J. F. Kerwin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 360.

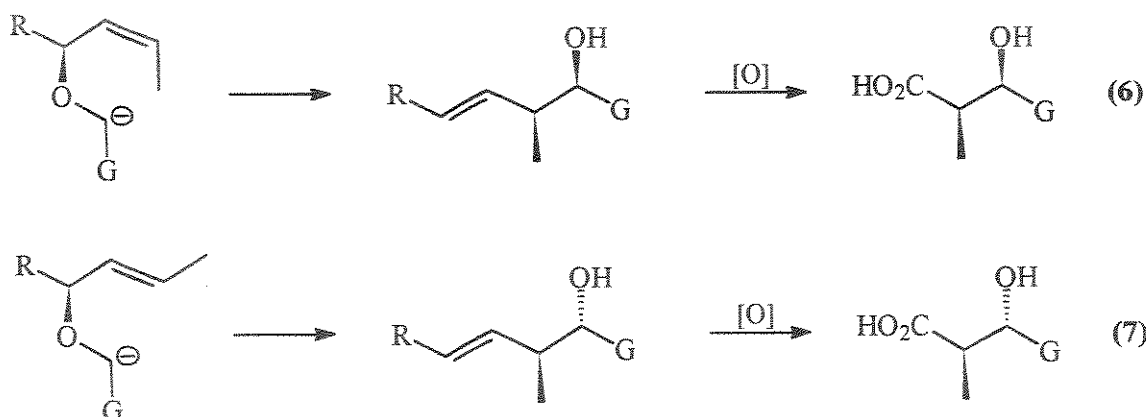
Redução de 146 forneceu a mistura de lactóis 148 que sofreu rearranjo de Ferrier produzindo predominantemente, devido ao efeito anomérico, o  $\alpha$ -glicosídeo 149, em 96% de rendimento. Redução catalítica da dupla ligação ocorre seletivamente pela face  $\alpha$ , estericamente menos impedida. Tratamento oxidativo forneceu a lactona racêmica 96. A síntese envolveu 5 etapas e 29% de rendimento total, a partir do dieno 144.



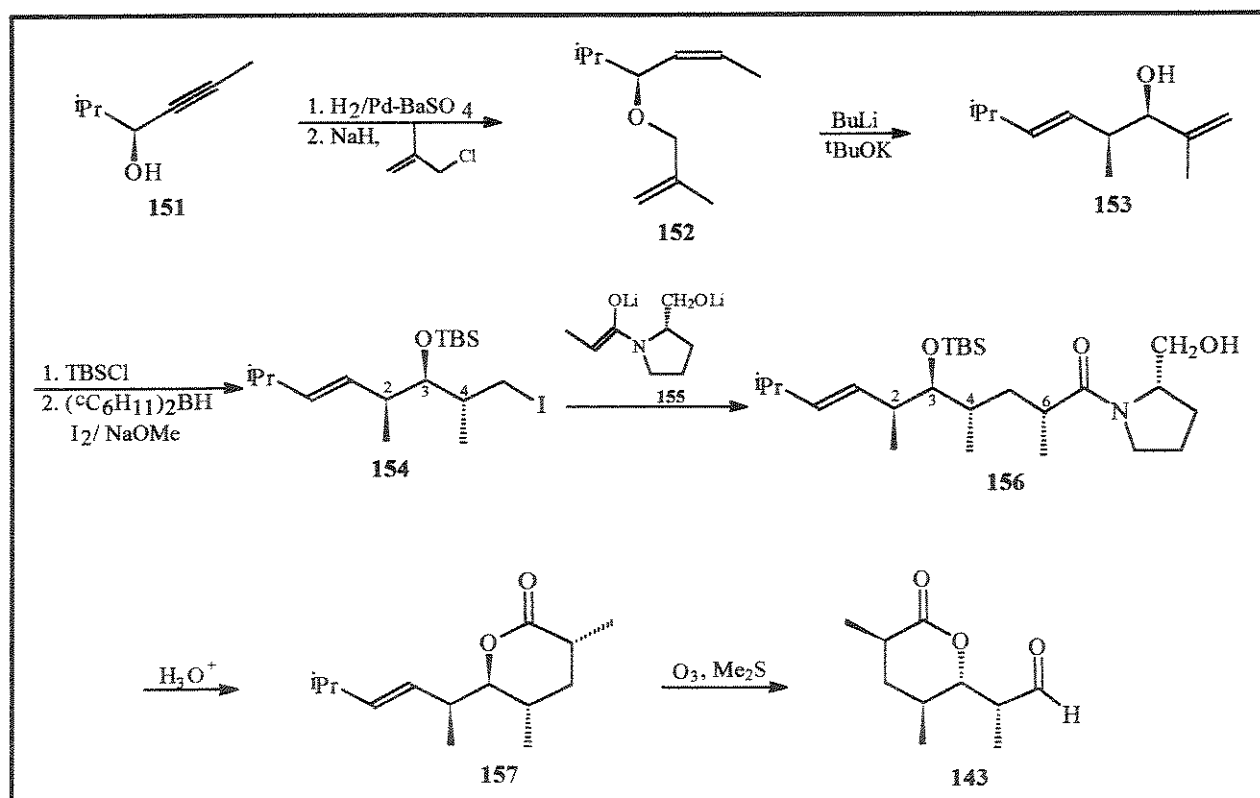
ESQUEMA 47

Rearranjo do tipo [2,3] Wittig de éteres alílicos<sup>94</sup> constitui um método útil de obtenção estereosseletiva de subunidades propionato (eqs. 6 e 7). Geralmente, a geometria da olefina do produto formado é *E* e sua estereoquímica é *syn* se a olefina de partida for *Z* e *anti* se for *E*.

<sup>94</sup> Para uma revisão, veja: T. Nakai K. Mikami, *Chem. Rev.* 1986, 86, 885.



Midland e Tsai<sup>95</sup> utilizaram este rearranjo na síntese da lactona de Prelog-Djerassi (esquema 48). O composto de partida é o álcool propargílico **151** (preparado a partir da cetona por redução assimétrica) que foi transformado no substrato **152**, cujo rearranjo forneceu o produto **153** com boa seletividade (*syn:anti* = 97:3). O álcool secundário de **153** foi protegido e a relação *anti* entre C(3) e C(4) foi estabelecida por hidroboração seletiva na olefina terminal, fornecendo **154** como uma mistura 15:1 com seu epímero em C(4). O centro em C(6) foi gerado por uma alquilação assimétrica do enolato **155** com **154**. A lactona **157** foi obtida em boa seletividade (>13:1). A síntese total envolveu 8 etapas (a etapa de oxidação do aldeído **143** ao ácido não foi feita) e 24% de rendimento total, a partir do álcool **151**.



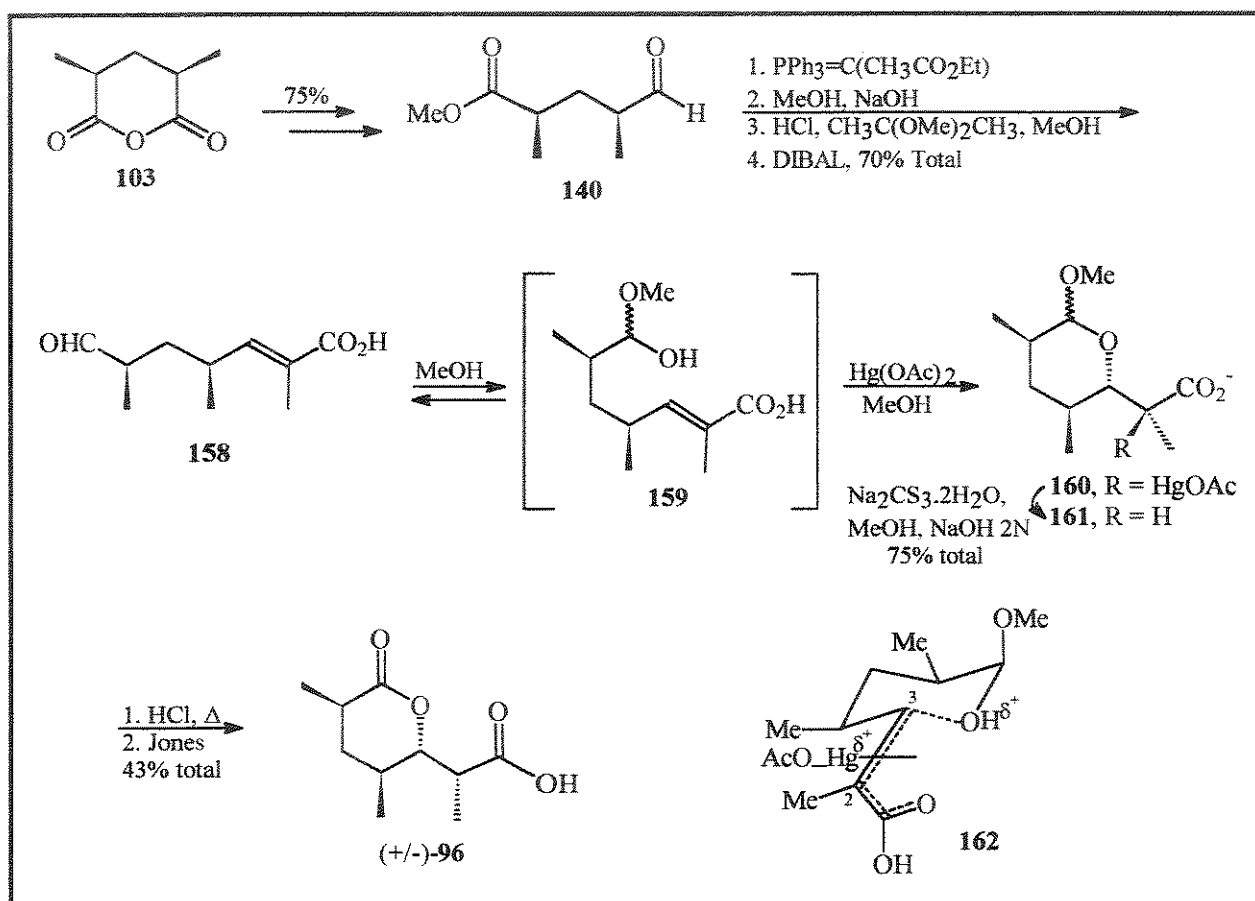
ESQUEMA 48

<sup>95</sup> D. J.-S. Tsai e M. M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3915.

## 3.7- ADIÇÕES ELETROFÍLICAS A ALCENOS

Adições eletrofilicas intramoleculares a olefinas ocorrem com alta estereosseletividade como consequência de tensões existentes na cadeia que liga a dupla ligação ao centro eletrofilico ou nucleofilico.

Bartlett e Adams<sup>96</sup> controlaram a estereoquímica relativa dos centros em C(2), C(3) e C(4) da lactona de Prelog-Djerassi por uma ciclização induzida por um íon de mercúrio (esquema 49). O aldeído **140** (obtido em 75% a partir do anidrido meso-2,4-dimetilglutárico **103**) foi transformado no composto **158**, após uma sequência de 4 reações. Tratamento de **158** com acetato de mercúrio (II), na presença de metanol, gerou o hemiacetal **159** que por sua vez adicionou de forma *anti* a um íon mercurínio intermediário, estabelecendo uma relação *syn* entre C(2) e C(3) e fornecendo **160** como aduto majoritário. O estado de transição **162**, em que interações estéricas foram minimizadas, fornece uma explicação para a seletividade observada. Demercuração, hidrólise e oxidação completaram a síntese racêmica da lactona **96** que foi obtida como uma mistura de epímeros em C(2) (3,5:1). A síntese envolveu 8 etapas e 23% de rendimento total, a partir do aldeído **140**.

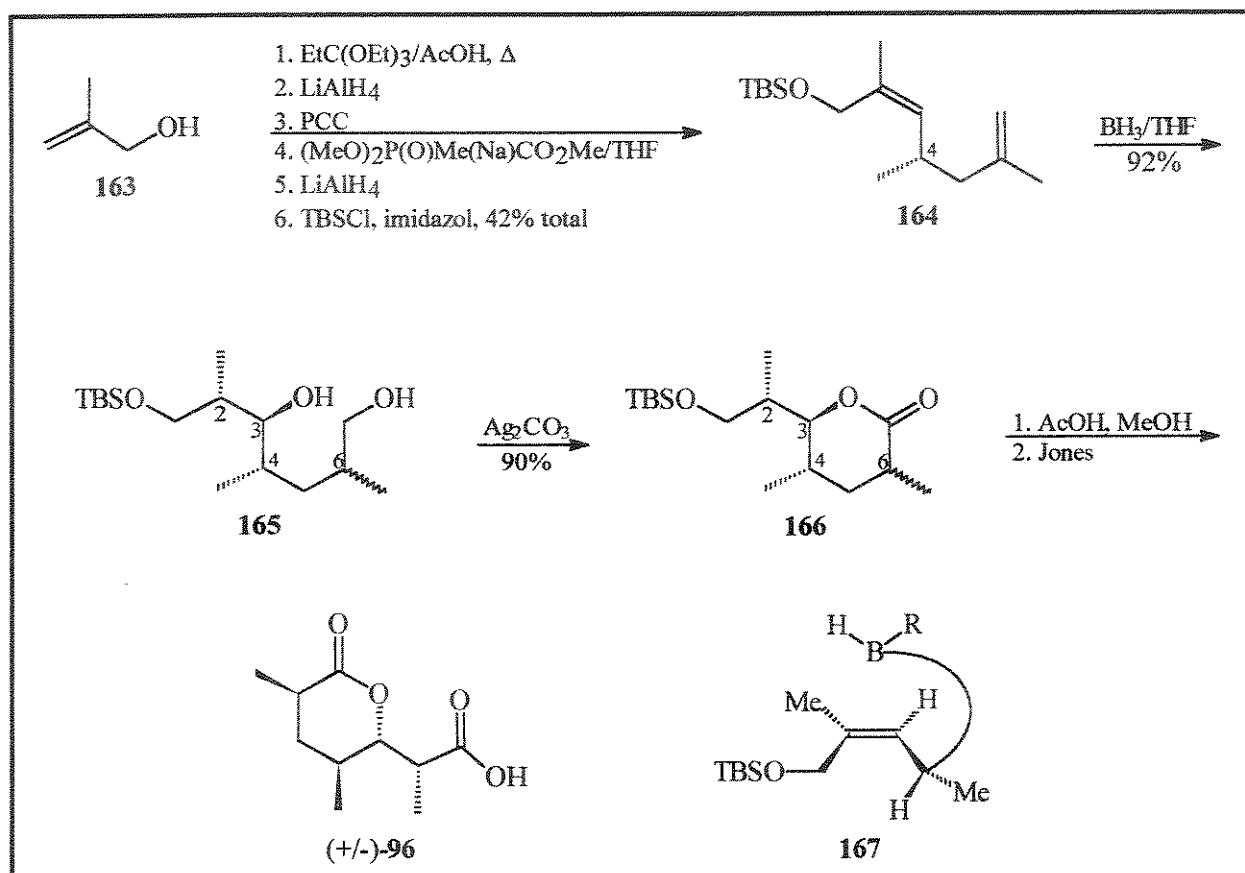


ESQUEMA 49

<sup>96</sup> P. A. Bartlett e J. L. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 337.



Still e Shaw<sup>97</sup> aplicaram uma reação de hidroboração intramolecular em 1,5 dienos acíclicos com um centro assimétrico, originando produtos com 3 centros assimétricos contíguos (esquema 50). O dieno **164** foi preparado em 6 etapas e 42% de rendimento total, a partir do álcool **163**. Embora a hidroboração da olefina menos impedida não tenha apresentado seletividade (mistura epimérica 1:1 em C(6)), a hidroboração intramolecular da olefina restante ocorreu com boa diastereosseletividade facial (>20:1), garantindo a correta configuração relativa nos centros em C(2), C(3) e C(4). Esta seletividade pode ser explicada por **167** (esquema 50) em que a conformação preferida é aquela que possui menores interações estéricas. Oxidação seletiva da hidroxila primária de **165** seguida de lactonização forneceram uma mistura 1:1 de lactonas **166**, epímeras em C(6), que foram convertidas à lactona **96**. A síntese envolveu 10 etapas e 28% de rendimento total, a partir do álcool **163**.



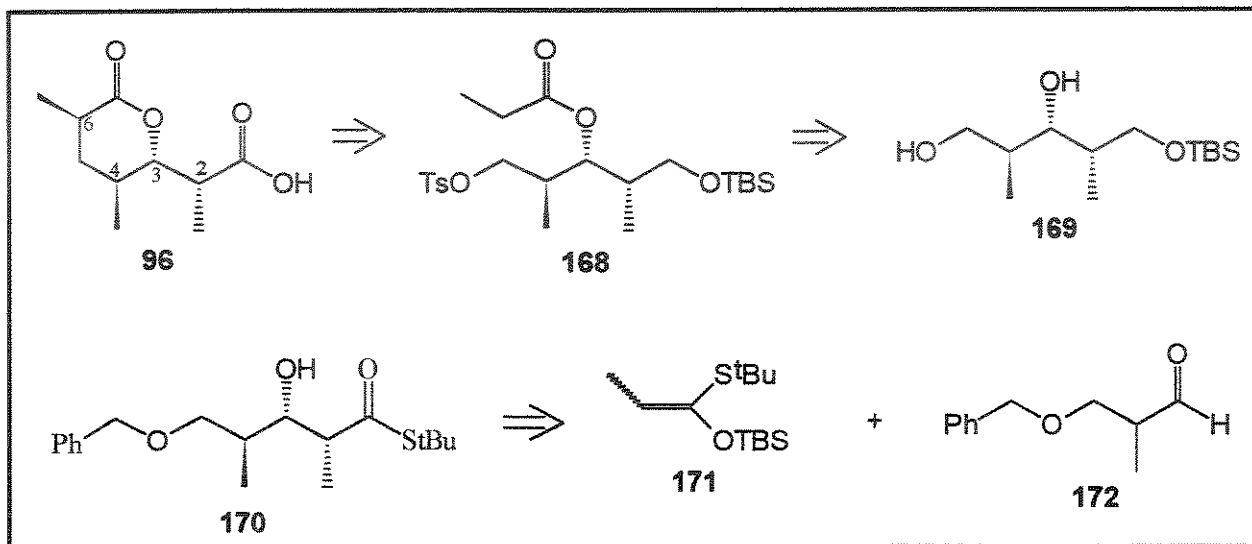
ESQUEMA 50

<sup>97</sup> W. C. Still e K. R. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3725.

## 4. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DE ALQUILAÇÃO INTRAMOLECULAR À SÍNTESE DA (+/-)-LACTONA DE PRELOG-DJERASSI

### 4.1- RETROSSÍNTESE

A síntese por nós desenvolvida para a lactona de Prelog-Djerassi baseou-se no uso de uma reação de condensação aldólica para o controle dos centros assimétricos em C(2), C(3) e C(4) (tópico 3.4 deste capítulo) e reação de alquilação intramolecular para a obtenção do anel lactônico e do centro assimétrico em C(6). O esquema 51 representa a estratégia desenvolvida. O aldol **170**, obtido pela condensação estereosseletiva entre o aldeído **172** e o sililcetenotioacetal **171**, originou o substrato de alquilação intramolecular **168** que forneceu o anel lactônico correspondente.



ESQUEMA 51

### 4.2- RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.2.1- EMPREGO DE SILICETENOTIOACETAIS EM REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA

Tioésteres são intermediários sintéticos muito versáteis, uma vez que podem ser facilmente transformados em ácidos, aldeídos, álcoois, ésteres ou cetonas, sob condições suaves e em altos rendimentos. Desde o descobrimento de seu uso pela natureza em processos de acilação enzimática, tais compostos têm atraído bastante interesse dos químicos orgânicos sintéticos.

Além disso, tioésteres são mais similares eletronicamente a cetonas do que a ésteres.<sup>98</sup> Este fato pode ser explicado pela fraca interação existente entre os orbitais C(2p) e S(3p) na dupla ligação C=S<sup>+</sup>-R, quando comparada com C=O<sup>+</sup>-R, o que faz com que a forma de ressonância que contribui para a estabilidade dos tioésteres seja menos importante do que a dos correspondentes ésteres (eq. 8).

<sup>98</sup> M. W. Cronyn; M. P. Chang e R. A. Wall, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3031.



Com isso, a acidez do hidrogênio  $\alpha$  à carbonila é aumentada, facilitando processos de formação de enolatos, bastante utilizados em condensações aldólicas estereosseletivas<sup>99</sup> e na síntese de produtos naturais complexos.<sup>100</sup>

Silicetenotioacetais (SCTA) são facilmente preparados a partir de tiopropionatos e sua reação com aldeídos catalisada por ácidos de Lewis representa uma importante variável da reação de Mukaiyama<sup>101</sup> (sililenoléteres com aldeídos, sob catálise ácida), com a vantagem de apresentar maior estereosseletividade na formação dos centros assimétricos. Esta metodologia foi desenvolvida por Gennari e colab.<sup>102</sup> que trabalharam variando o aldeído (racêmico, quiral,  $\alpha$ -alcóxi,  $\beta$ -alcóxi) e o ácido de Lewis utilizado ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$  e  $\text{BCl}_3$ ) obtendo altas diastereosseletividades interna (*anti*) e relativa (Cram) e fornecendo uma boa oportunidade de controle de 3 centros assimétricos contíguos em uma simples reação.

A análise retrossintética apresentada no esquema 51 propõe o controle da estereoquímica relativa dos centros em C(2), C(3) e C(4) através da reação de condensação aldólica entre o SCTA 171 e o aldeído 172.

#### 4.2.2- PREPARAÇÃO DO SCTA 171:

O SCTA 171 foi preparado conforme mostra o esquema 52, de acordo com procedimento descrito na literatura.<sup>102a</sup> O tiopropionato de S-terc-butila 173 foi sintetizado em 72% de rendimento a partir de cloreto de propionila e terc-butiltiol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - piridina (p.e.  $120^\circ\text{C}$ ). Em seguida, o tioéster 173 foi enolizado (LDA,  $-78^\circ\text{C}$ , THF-DMPU) fornecendo o enolato termodinâmico E, que foi interceptado com cloreto de terc-butil dimetilsilila (TBSCl). O SCTA 173 assim formado foi purificado por destilação em Kugelrohr (t. dest. =  $90^\circ\text{C}$ , 1 mm Hg) e obtido em 92% de rendimento, como uma mistura de isômeros E:Z de 87:13, calculada pela integração dos prótons olefinicos em  $\delta$  5,24 ppm (q, J = 6,9 Hz) e 5,36 ppm (q, J = 6,9 Hz), respectivamente.

<sup>99</sup> a) D. A. Evans; J. V. Nelson; E. Vogel e T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

b) M. Hirama e S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2225.

c) M. Hirama; D. S. Garvey; L. D.-L. Lu e S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3973.

d) D. A. Evans, J. V. Nelson e T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.

e) S. Masamune, *Pure and Appl. Chem.* **1981**, 197.

f) C. Gennari; L. Colombo; S. Cardani e C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2283.

g) C. Gennari; A. Bernardi; S. Cardani e C. Scolastico, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4059.

<sup>100</sup> a) R. B. Woodward e colab., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.

b) S. Masamune; M. Hirama; S. Mori; S. K. A. Ali e D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1568.

<sup>101</sup> a) T. Mukaiyama; K. Narasaka e K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011.

b) T. Mukaiyama; K. Narasaka e K. Banno, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

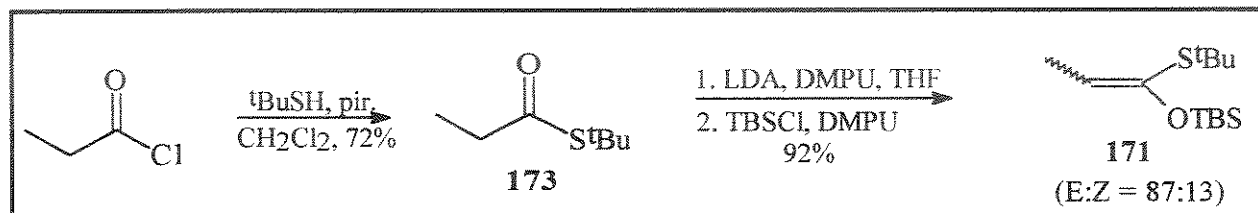
<sup>102</sup> a) C. Gennari; A. Bernardi; S. Cardani e C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 797.

b) C. Gennari; A. Bernardi; G. Poli e C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2373.

c) C. Gennari; A. Bernardi; C. Scolastico e D. Potenza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4129.

d) C. Gennari; M. G. Beretta; A. Bernardi; G. Moro; C. Scolastico e R. Todeschini, *Tetrahedron* **1986**, 42, 893.

e) C. Gennari; L. Colombo; G. Bertolini e G. Schimperna, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2754.

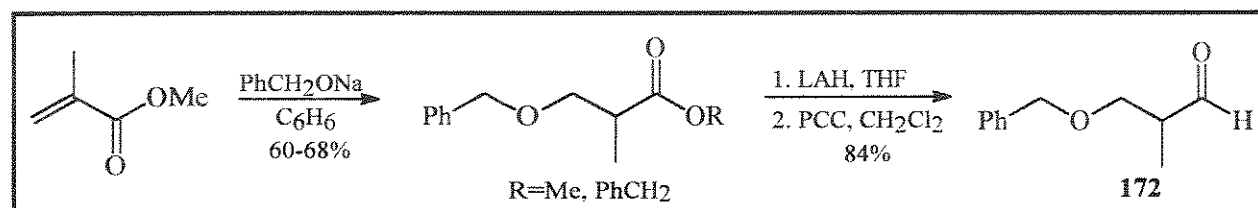


ESQUEMA 52

#### 4.2.3- PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO 172

Devido a suas características estruturais (quiralidade e possibilidade de  $\beta$ -quelação) o 3-benzilóxi-2-metil propionaldeído **172** tem sido largamente utilizado em síntese orgânica e suas formas óticamente ativas são importantes intermediários na síntese total de produtos naturais.

Sua preparação está representada no esquema 53 e envolve uma adição de Michael do ânion benzilóxido ao metacrilato de metila, seguida de redução da mistura dos ésteres metílico e benzílico, com posterior oxidação do álcool correspondente. O rendimento total para as 3 reações ficou em torno de 50-57% e a instabilidade do aldeído **172** obtido forçou sua utilização sem purificação prévia.



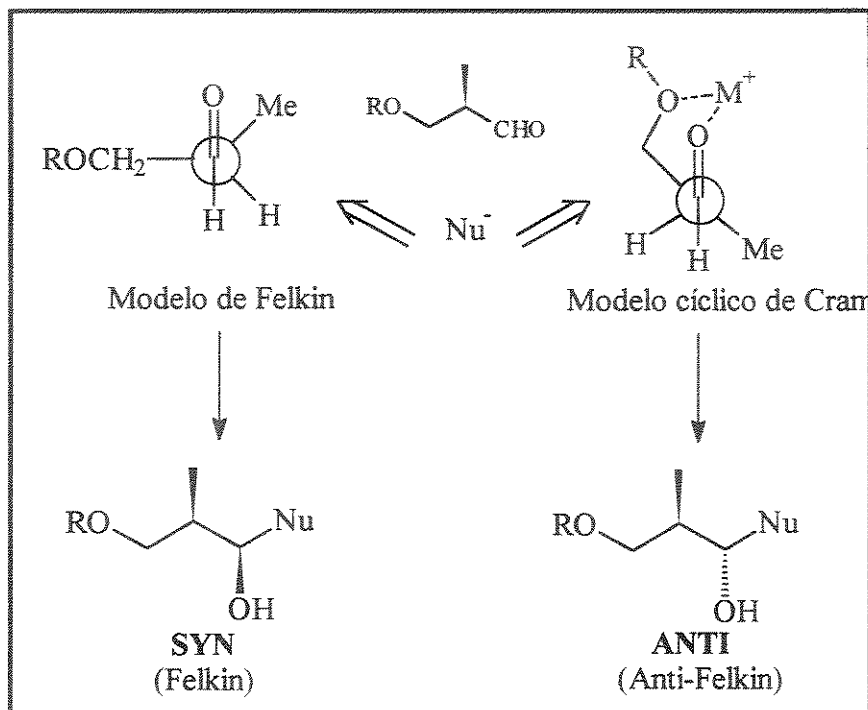
ESQUEMA 53

#### 4.2.4- CONDENSAÇÃO ALDÓLICA ENTRE O SCTA 171 E O ALDEÍDO 172

A indução assimétrica na reação de nucleófilos com compostos carbonílicos com um centro quiral na posição  $\alpha$  é geralmente racionalizada pelo modelo de Felkin<sup>103</sup> ou pelo modelo cíclico de Cram<sup>104</sup> (esquema 54). Pelo modelo de Felkin, o aldeído assume uma conformação em que o maior dos 3 substituintes  $\alpha$  à carbonila se posicione perpendicular a ela e o ataque nucleofílico ocorre pela face menos impedida. O modelo cíclico de Cram aplica-se a reações em que há um metal envolvido, responsável pela quelação com os 2 centros oxigenados do aldeído e o ataque nucleofílico ocorre pela face menos impedida.

<sup>103</sup> M. Chérest; H. Felkin e N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

<sup>104</sup> D. J. Cram e F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.



ESQUEMA 54

Estes dois modelos predizem diastereoisômeros opostos, sendo a princípio possível a obtenção de ambos os adutos, empregando condições que favoreçam um estado de transição acíclico ou cíclico quelado. Geralmente, excessos diastereoisoméricos maiores são obtidos quando o modelo cíclico quelado é operante, sendo portanto mais fácil a obtenção do isômero *anti*. Esta estereosseletividade observada foi explicada experimentalmente por Keck e Castellino<sup>105</sup> em um estudo de espectroscopia de RMN com temperatura variável do complexo formado pelo aldeído 172 e  $\text{TiCl}_4$ . Os resultados mostraram a formação de um complexo 1:1, conformacionalmente rígido, uma vez que os espectros do complexo mostraram-se independentes da variação de temperatura na faixa de  $-80^\circ\text{C}$  à  $-20^\circ\text{C}$ .

A Figura 16 mostra a estrutura aproximada em solução para o complexo 174 em que fica evidente que o grupo metila em C(2) ocupa uma posição pseudo-equatorial, garantida pelos valores das constantes de acoplamento entre o próton metínico em C(2) e os prótons metilênicos em C(3) ( $J_{\text{ax-ax}} = 9,7 \text{ Hz}$  e  $J_{\text{ax-eq}} = 3,5 \text{ Hz}$ ).

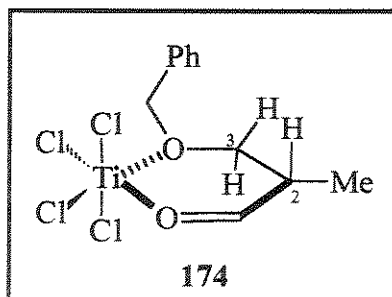
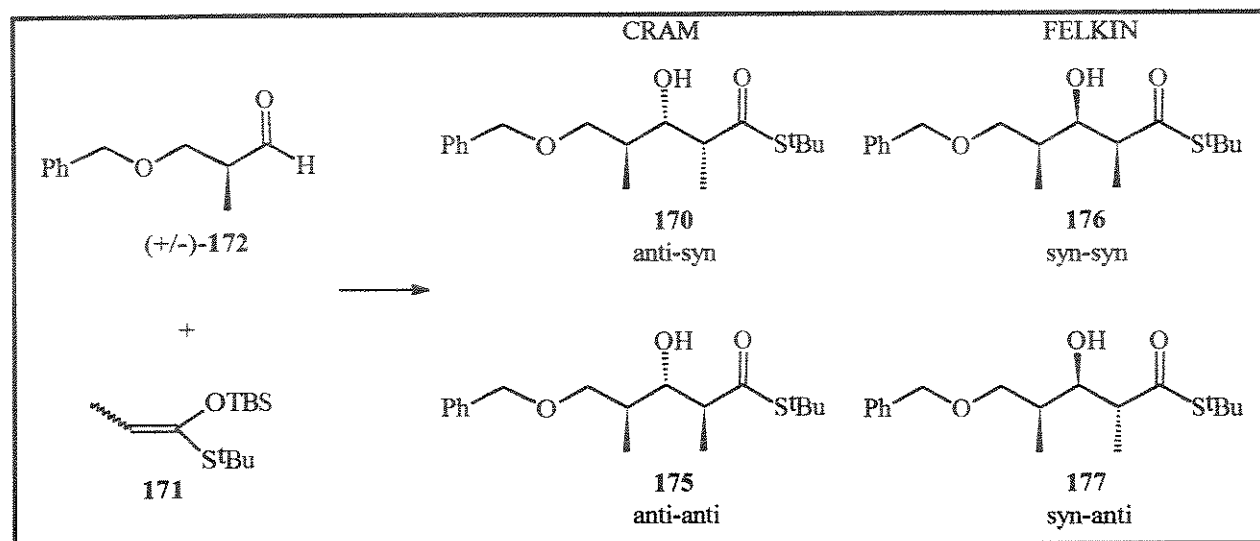


FIGURA 16

<sup>105</sup> G. E. Keck e S. Castellino, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847.

Para a obtenção de um controle eficiente por quelação, a escolha do grupo de proteção R é fundamental, uma vez que ele pode favorecer ou inibir a coordenação do ácido de Lewis ao oxigênio. Éteres benzílicos têm demonstrado ser os protetores ideais em adições desta natureza.

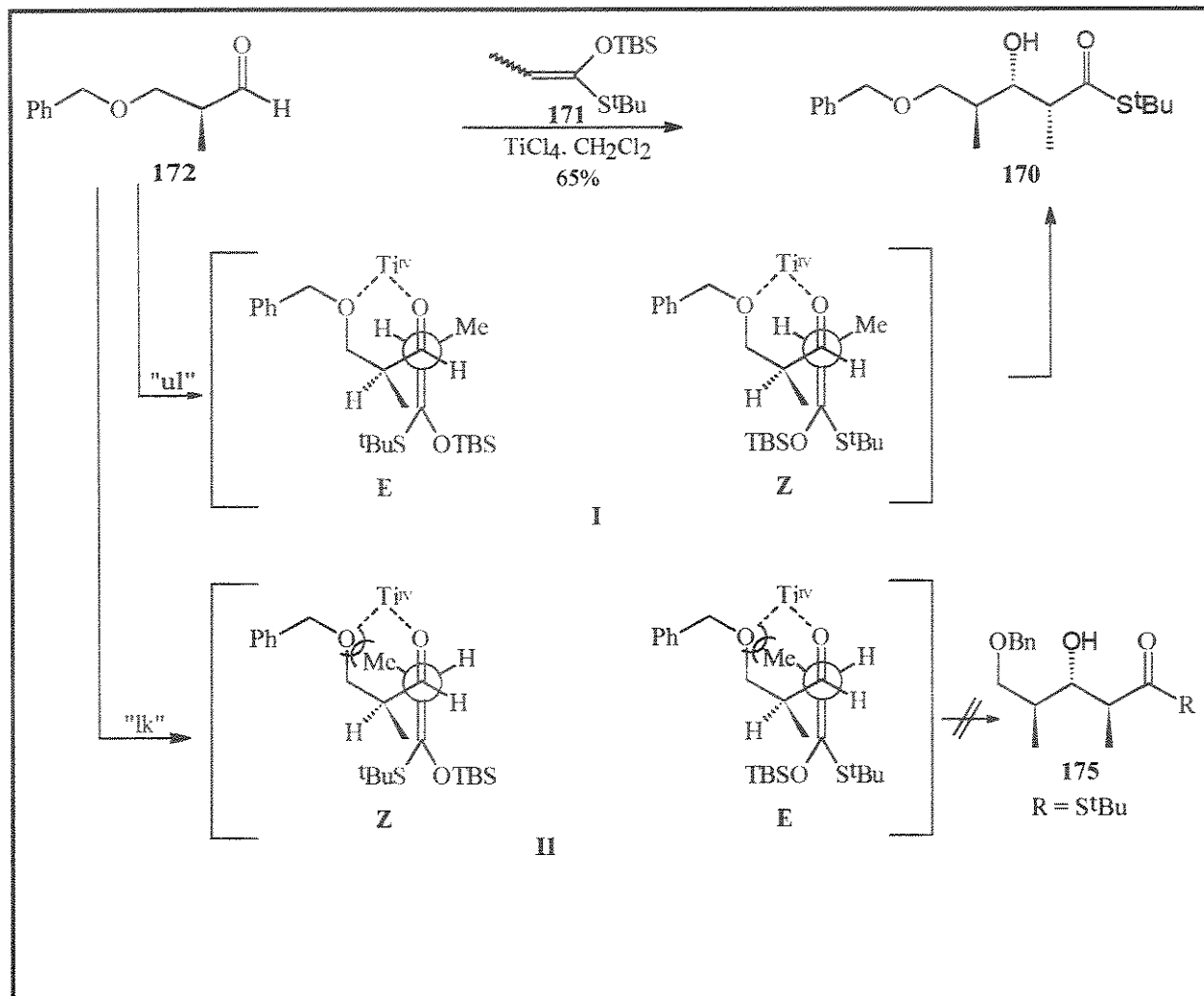
A reação entre o aldeído racêmico 172 e um nucleófilo (no caso, o SCTA 171) pode resultar em até 8 estereoisômeros, representados no esquema 55 na forma dos 4 pares de enantiômeros. Dois pares provêm do modelo cíclico de Cram e os outros dois, do modelo de Felkin.



ESQUEMA 55

Na prática, a reação de condensação entre 171 e 172, catalisada por  $\text{TiCl}_4$ , ocorreu com alta diastereosseletividade facial, independente da geometria do SCTA. Pode-se entender esta stereoconvergência a partir de um estado de transição acíclico no qual apenas a aproximação *unlike*<sup>106</sup> (face re do aldeído com face si do SCTA) é possível (IZ e IE, esquema 56). A aproximação do SCTA com a face oposta (*like*) implica em interações *gauche* do grupo metila, desfavorecendo os estados de transição IIZ e IIE.

<sup>106</sup> D. Seebach e V. Prelog, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 654.



ESQUEMA 56

Desta forma, o aldol **170** foi obtido como único diastereoisômero, confirmado pela análise dos espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN e por cromatografia gasosa, em 65% de rendimento. A carbonila do tioéster foi confirmada pela absorção em  $1675\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho e pelo sinal em 205,1 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Os deslocamentos químicos dos prótons dos 3 centros assimétricos incluindo as metilas foram atribuídos com base no espectro de correlação homonuclear de deslocamentos químicos (COSY). A figura 17 mostra o gráfico de contornos da região onde se encontram os prótons em questão. O próton  $\alpha$  à carbonila ( $\delta$  2,67 ppm) acopla com o carbinólico em C(3) ( $\delta$  3,82 ppm) e com a metila em C(2) ( $\delta$  1,21 ppm). Portanto, a outra metila em C(4) corresponde ao dubleto mais protegido em  $\delta$  0,98 ppm, que por sua vez acopla com o próton metínico em C(4) ( $\delta$  1,87 ppm).

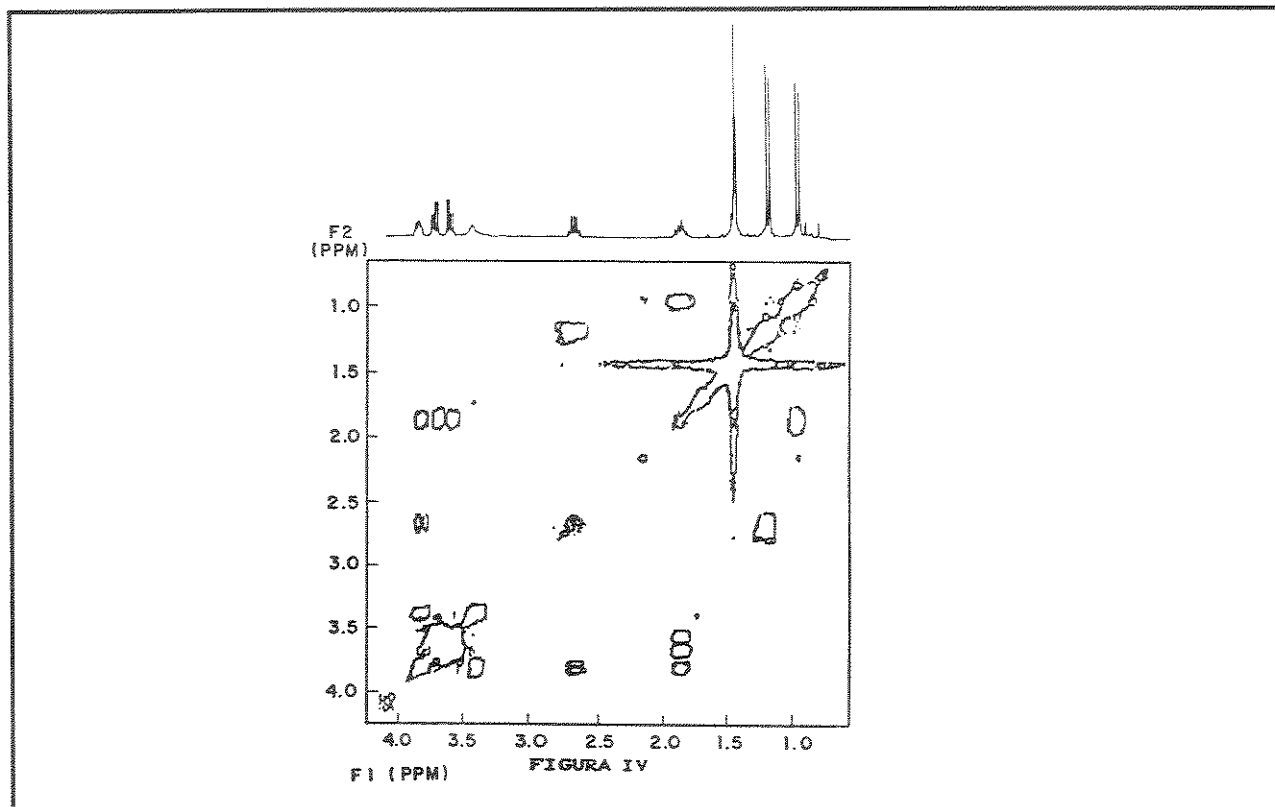
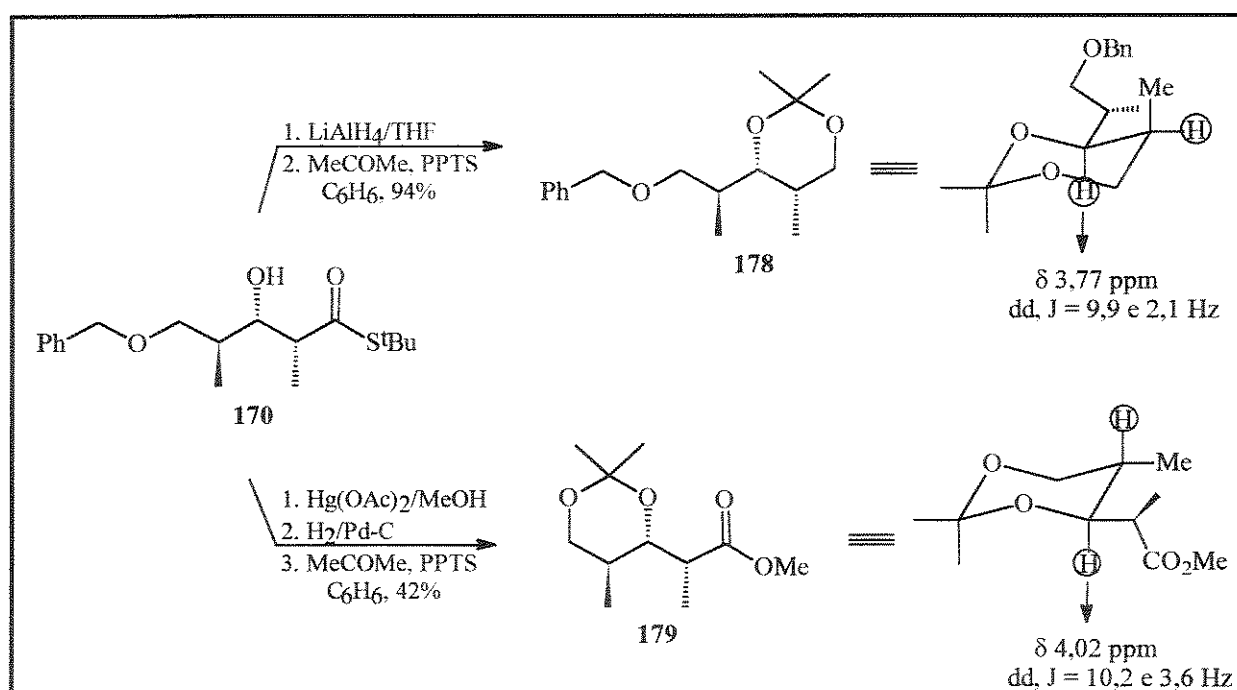


FIGURA 17

A atribuição da estereoquímica relativa dos 3 centros assimétricos formados foi obtida através dos valores das constantes de acoplamento nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos cetonídeos **178** e **179**, derivados do aldol **170** (esquema 57).\*

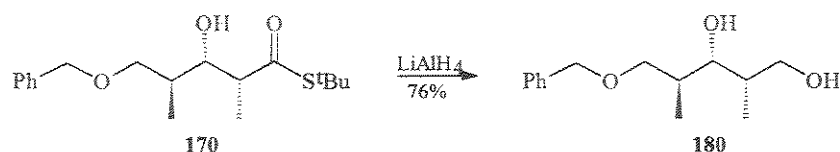


\* Ref. 31, pág. 13.



## 4.2.5- SEQUÊNCIA DE REAÇÕES

O aldol **170** foi reduzido ao diol **180** com  $\text{LiAlH}_4$ , em 76% de rendimento. Os valores de  $^1\text{H}$ -RMN são coincidentes com os descritos na literatura\* para o mesmo composto (tabela 6).



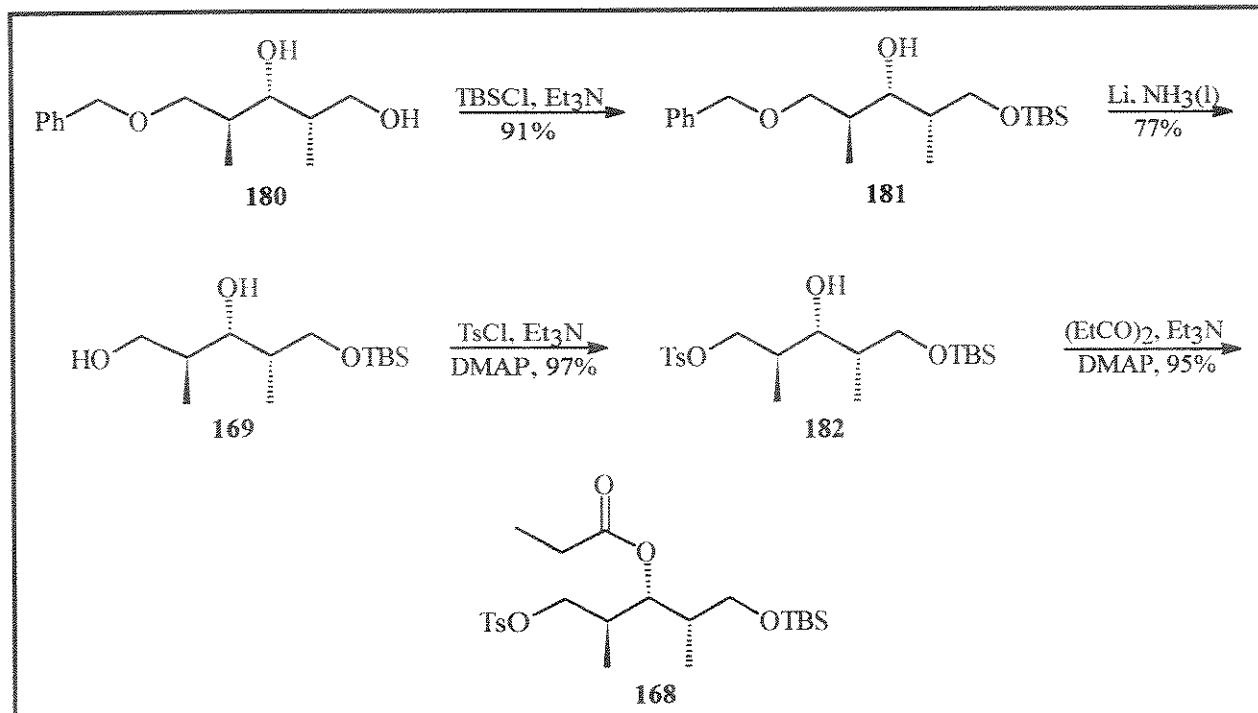
$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)	
	EXP. ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )	LIT.* ( $\text{C}_6\text{D}_6/\text{D}_2\text{O}$ )
<u>Me</u> -C(2)	0,59 (d, 6,9)	0,58 (d, 6,9)
<u>Me</u> -C(4)	0,97 (d, 6,9)	1,00 (d, 6,9)
<u>H</u> (2)	1,52-1,64 (m)	1,30-2,10 (m)
<u>H</u> (4)	1,80-1,92 (m)	1,30-2,10 (m)
<u>H</u> (1)	3,27-3,36 (m)	3,25-3,40 (m)
C(1)- <u>OH</u> e C(3)- <u>OH</u>	3,58 (sl)	----
<u>H</u> (5) e <u>H</u> (3)	3,65-3,75 (m)	3,62-3,75 (m)
<u>H</u> (7)	4,21 (s)	4,20 (s)
<u>Ph</u> - <u>H</u>	7,16 (m)	7,20 (m)

TABELA 6

A sequência de reações está representada no esquema 58. A hidroxila primária do diol **180** foi sililada seletivamente ( $\text{TBSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ), originando o composto **181** em 90% de rendimento após purificação cromatográfica.

Para a reação de hidrogenólise do grupo benzila, dois métodos foram utilizados:  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , 16h (76% de rendimento) e lítio em amônia líquida, 2h (77% de rendimento). A hidroxila primária do diol **169** foi tosilada seletivamente ( $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ), obtendo-se o álcool **182**, em 97% de rendimento.

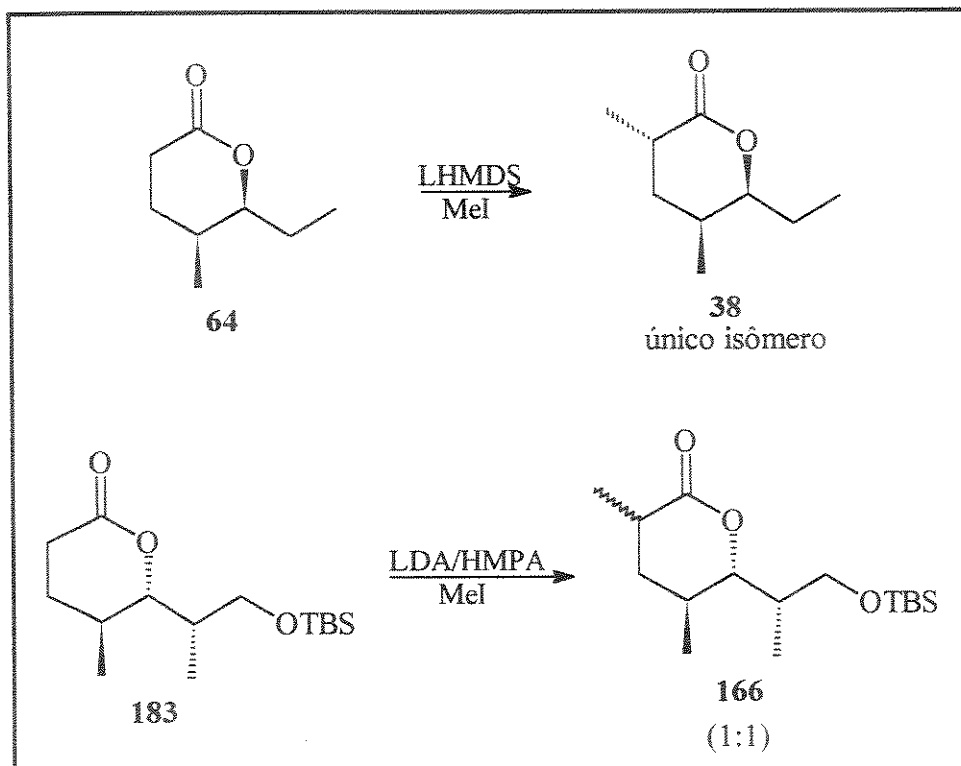
\* Ref. 102d, pág. 59.



ESQUEMA 58

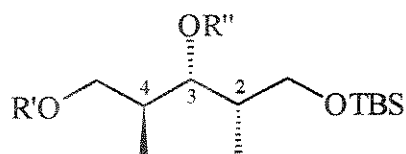
Neste ponto, há duas possibilidades quanto ao substrato de alquilação intramolecular: seu derivado acetilado (análogo ao utilizado na síntese da serricornina, cap. 2) ou seu derivado propionilado (análogo aos utilizados nos estudos preliminares, cap. 1). Conforme discutido na seção 2.2.2 do cap. 2, a alquilação da lactona **64** (com os 2 substituintes do anel em uma relação *cis*) é estereosseletiva, fornecendo um único produto de alquilação (esquema 59). No entanto, quando os substituintes do anel possuem uma relação *trans*, há uma perda total de seletividade e o produto de alquilação é obtido como uma mistura de epímeros. Neste caso específico, a lactona **166** foi obtida como uma mistura epimérica 1:1 em C(3), após alquilação da lactona **183**<sup>107</sup> (esquema 59). Assim sendo, optamos pela utilização do derivado propionilado que também daria origem a uma mistura epimérica quando da alquilação intramolecular, mas com a vantagem de suprimir a etapa posterior de alquilação para a introdução do centro quiral em C(3).

<sup>107</sup> P. A. Grieco; Y. Ohfuné; Y. Yokoama e W. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4749.



ESQUEMA 59

O derivado propionilado **168** foi preparado em 95% de rendimento, a partir do álcool **182**. Todos os compostos desta sequência foram caracterizados por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV e análise elementar e os dados mais representativos são mostrados na tabela 7.



**181**, R' = Bn; R'' = H

**169**, R' = R'' = H

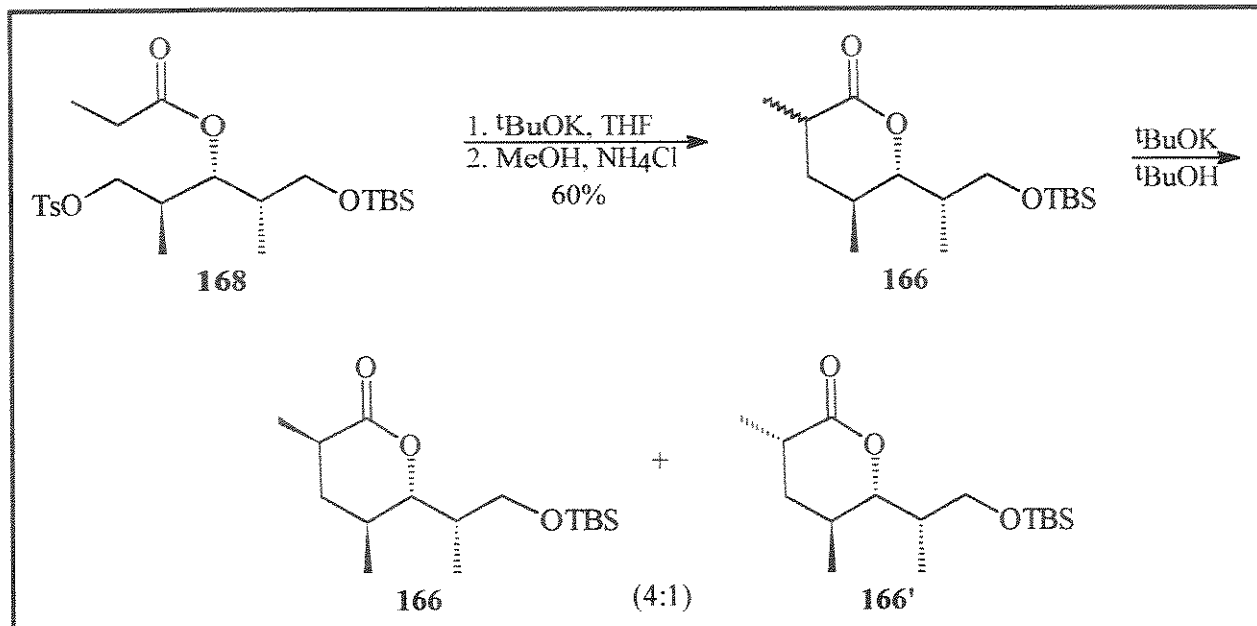
**182**, R' = Ts; R'' = H

**168**, R' = Ts; R'' = COEt

COMPOSTO	$\delta$ ppm				
	C(2)	C(3)	C(4)	Me-C(2)	Me-C(4)
<b>181</b>	35,98	75,18	36,92	8,81	13,47
<b>169</b>	36,28	79,29	37,14	8,91	13,33
<b>182</b>	35,49	73,51	36,35	8,73	13,28
<b>168</b>	34,81	73,33	36,90	8,98	13,98

TABELA 7

O substrato **168** foi submetido às condições de alquilação intramolecular descritos anteriormente ( $^t\text{BuOK}$ , THF), fornecendo a lactona **166** em 60% de rendimento, como uma mistura 1:1 com seu epímero em C(3) (esquema 60), determinada por  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz), através dos deslocamentos dos prótons metílicos e metínico em C(3).



ESQUEMA 60

Com o intuito de melhorar esta proporção em favor do isômero desejado, a mistura de lactonas **166** foi colocada em condições de equilíbrio ( $t\text{BuOK}$ ,  $t\text{BuOH}$ , TA, 43h), conforme procedimento descrito na literatura<sup>108</sup>, produzindo uma mistura de isômeros na proporção molar de 4:1, sendo o majoritário aquele com a configuração relativa *cis* entre as metilas em C(3) e C(5) (isômero termodinâmico). Outras condições de equilíbrio envolvem a desprotonação com LDA e protonação com um ácido orgânico\* (ácido cítrico ou cânfor-sulfônico), conduzindo a uma proporção isomérica semelhante (3,5:1).

A figura 18 mostra o espectro da mistura submetida à equilíbrio e da mistura após equilíbrio. O isômero majoritário apresenta um duplete em  $\delta$  1,28 ppm, relativo à metila em C(3) e um multiplete em  $\delta$  2,48 ppm, relativo ao próton metínico em C(3). Os valores para o isômero minoritário são: duplete em  $\delta$  1,24 ppm e multiplete em  $\delta$  2,62 ppm, respectivamente. O fato do isômero termodinâmico ter configuração relativa *cis* entre as metilas do anel foi comprovado por comparação com dados da literatura, que estão apresentados na tabela 8.

<sup>108</sup> K. Suzuki; T. Tomooka; E. Katayama; T. Matsumoto e G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5221.

\* Ref. 107, pág. 66.

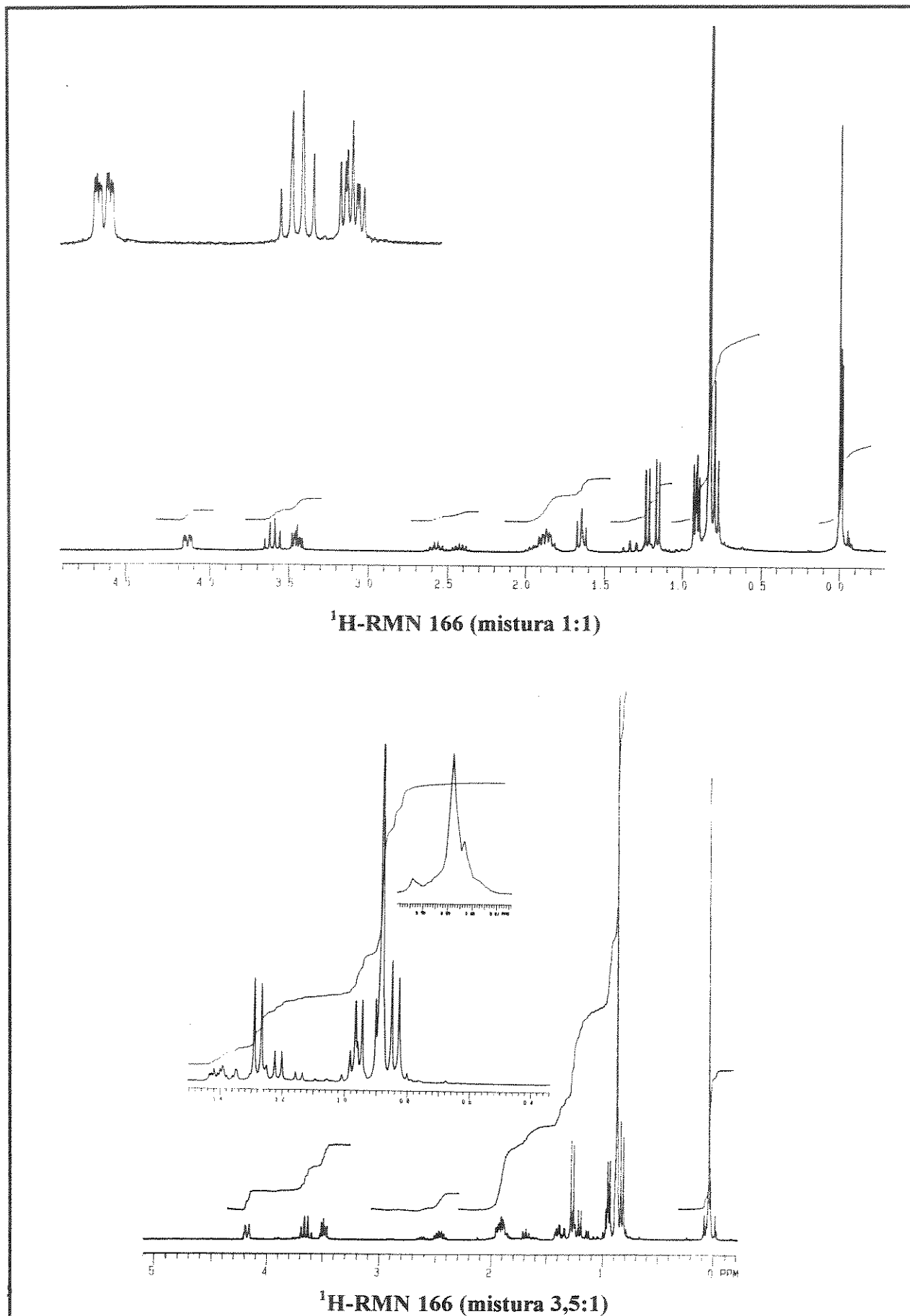
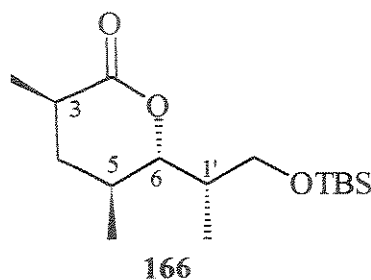


FIGURA 18



δppm (mult., JHz)

$^1\text{H}$	EXP.	LIT.*	LIT. <sup>109</sup>
$\text{Me}_2\text{Si}$	0,02 (s)	0,09 (s)	0,05 (s)
C(1')-Me	0,81 (d, 6,9)	0,85 (d, 7,0)	0,84 (d, 7,0)
Si-CMe <sub>3</sub>	0,85 (s)	0,89 (s)	0,89 (s)
C(5)-Me	0,92 (d, 6,4)	0,96 (d, 7,0)	0,96 (d, 6,5)
C(3)-Me	1,25 (d, 6,9)	1,29 (d, 7,0)	1,28 (d, 7,5)
H(4ax)	1,34 (q, 13,1)	----	1,84 (t, 13,0)
H(4eq); H(1') e H(5)	1,85-1,95 (m)	----	1,84-1,97 (m)
H(3)	2,40-2,50 (m)	2,47 (m)	2,45-2,52 (m)
CHHOTBS	3,46 (dd, 6,1 e 9,8)	3,50 (dd, 6,0 e 10,0)	3,49 (dd, 6,0 e 10,5)
CHHOTBS	3,64 (dd, 8,7 e 9,7)	3,68 (dd, 8,0 e 10,0)	3,67 (dd, 8,5 e 9,5)
H(6)	4,15 (d, 10,3)	4,19 (d, 10,0)	4,18 (dd, 1,5 e 10,5)

**TABELA 8**

Neste ponto, a síntese formal racêmica da lactona de Prelog-Djerassi está completa<sup>109</sup>, uma vez que as etapas seguintes a partir da lactona **166** (desproteção e oxidação) já estão descritas na literatura.\*\*

## 5. CONCLUSÃO

A metodologia desenvolvida de alquilação intramolecular para obtenção de  $\delta$ -lactonas foi utilizada com sucesso na síntese formal da (+/-)-lactona de Prelog-Djerassi (esquema 61).

A reação de condensação aldólica entre o SCTA **171** e o aldeído **172** forneceu o aldol **170** como único diastereoisômero, comprovado por análise do espectro de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN em comparação com a literatura, em 65% de rendimento.

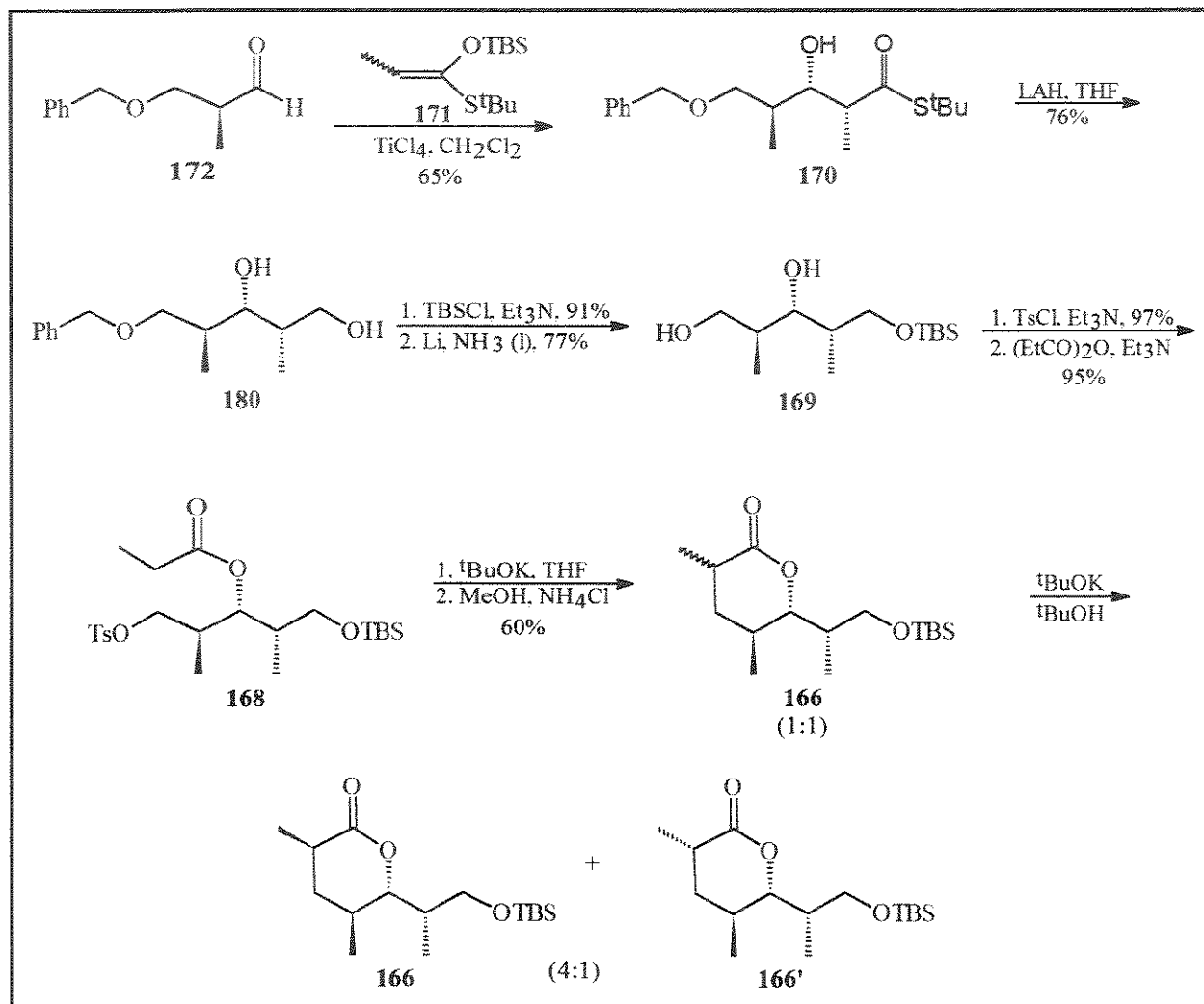
O aldol **170** foi reduzido ao diol **180**, cujos dados espectroscópicos são concordantes com os da literatura, que foi transformado através de uma sequência de reações no substrato de alquilação intramolecular **168**. Este substrato, na presença de  $^t\text{BuOK}$  em THF como solvente, forneceu a lactona **166**, em 60% de rendimento, como uma mistura 1:1 de epímeros em C(3). Esta mistura de lactonas foi submetida a condições de equilibração ( $^t\text{BuOK}$ ,  $^t\text{BuOH}$ ) e a proporção mudou para 4:1 em favor da lactona com a configuração relativa *cis* entre as metilas do anel lactônico (isômero termodinâmico), baseada nos deslocamentos químicos dos prótons metílicos e metínico em C(3), no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.

\* Ref. 97, pág. 57.

<sup>109</sup> K. Horita; T. Inoue; K. Tanaka e O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1996**, 52, 531.

\*\* Ref. 107, pág. 66.

A síntese envolveu 7 etapas e 19% de rendimento total, a partir do SCTA 171 e representa uma rota curta e eficiente para a obtenção da lactona de Prelog-Djerassi. O sucesso da rota racêmica nos incentivou a desenvolver uma rota assimétrica de síntese para a mesma lactona.



ESQUEMA 61

## **CAPÍTULO IV**

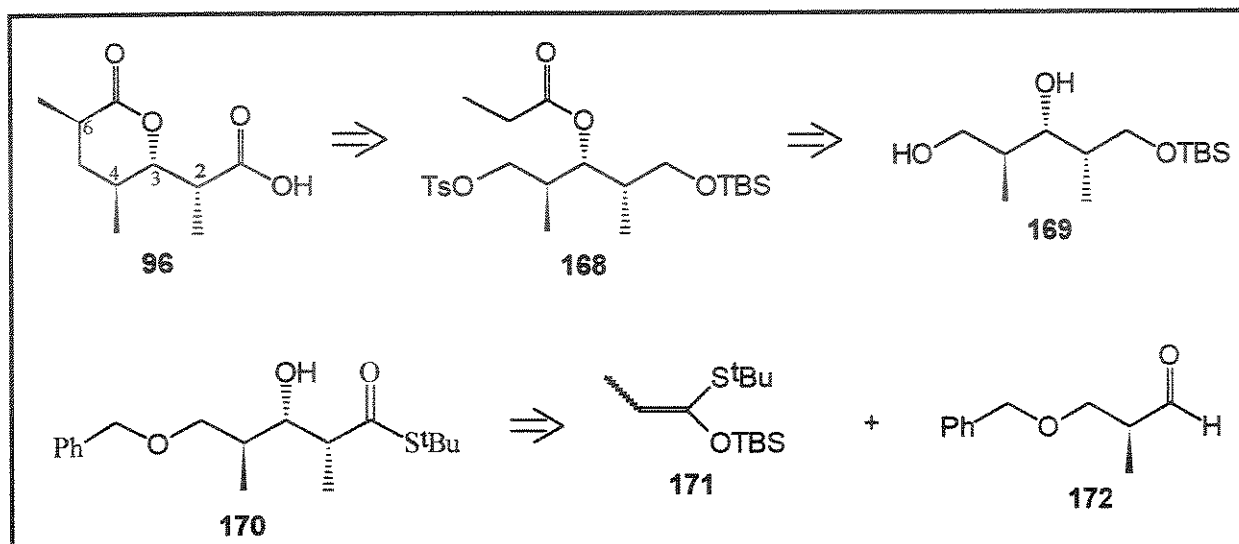
### **APLICAÇÃO NA SÍNTESE ASSIMÉTRICA DA LACTONA DE PRELOG-DJERASSI**



## 1. INTRODUÇÃO

A preparação de compostos enantiomericamente puros tem se tornado um dos aspectos mais importantes em síntese orgânica nos últimos anos. Em particular, inúmeras sínteses assimétricas foram desenvolvidas para a lactona de Prelog-Djerassi, algumas delas tratadas no tópico 3 do capítulo anterior.

Dando continuidade ao nosso propósito de utilização da metodologia de alquilação intramolecular para a preparação de  $\delta$ -lactonas, aliada ao sucesso obtido na síntese racêmica da lactona de Prelog-Djerassi, decidimos empregar a mesma rota de síntese para a obtenção da forma quiral da lactona **96**. A retrosíntese apresentada no esquema 62 sugere a utilização do aldeído quiral **172**, o aldol quiral **170** sendo obtido pela condensação com o SCTA **171**. As etapas seguintes seriam as mesmas já abordadas no capítulo anterior.



ESQUEMA 62

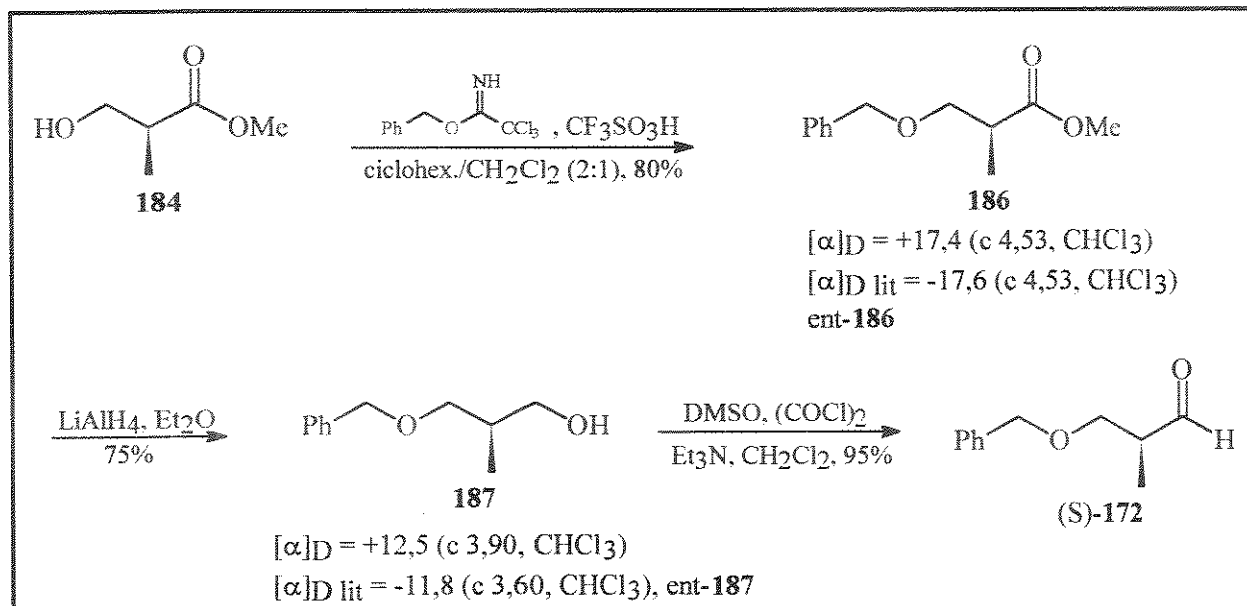
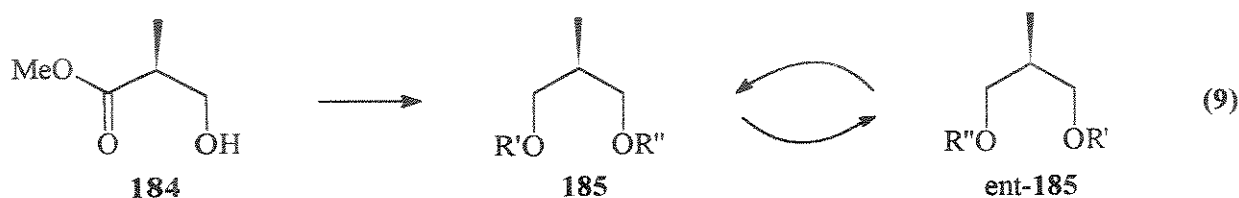
## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1- PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO QUIRAL **172**

Conforme mencionado anteriormente (tópico 4.2.3 do capítulo III), (R)- e (S)-3-benzilóxi-2-metil propionaldeído **172** são importantes intermediários na síntese total de produtos naturais, devido principalmente à disponibilidade de ambos os enantiômeros a partir de compostos quirais disponíveis comercialmente e também pela possibilidade de quelação de metais com o oxigênio na posição  $\beta$ , fato que proporciona boa estereosseletividade na adição de nucleófilos à carbonila.

O aldeído **172** foi obtido a partir do (S)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila **184**, disponível comercialmente (esquema 63). Este reagente é extremamente versátil e bastante utilizado em síntese orgânica por proporcionar a obtenção de derivados do 2-metil-1,3-propanodiol (que possui plano de simetria)<sup>110</sup>, que através da interconversão de grupos protetores podem ser obtidos na forma de seus 2 enantiômeros (eq. 9).

<sup>110</sup> L. Banfi e G. Guanti, *Synthesis* 1993, 1029.



## ESQUEMA 63

A primeira etapa da conversão envolve proteção do grupo hidroxila em **184**. Neste caso, a introdução do grupo benzila não pôde ser realizada nas condições clássicas de benzilação (NaH, BnBr) devido a relatos da literatura de baixos rendimentos provocados por produtos de eliminação e também de racemização parcial do centro quiral no meio básico empregado.\* Assim, a benzilação foi realizada pelo método desenvolvido por Iverson e Bundle<sup>111</sup>, e já utilizado por outros grupos para a obtenção do mesmo composto<sup>112</sup> ou seu enantiômero, que emprega tricloroacetimidato de benzila como agente benzilante sob catálise ácida, o que suprime o problema da racemização do centro quiral. O mecanismo proposto para esta reação está representado no esquema 64 e envolve protonação do acetimidato pelo ácido trifílico e ataque da hidroxila de **184** ao carbono benzílico do acetimidato, com formação do álcool benzilado e tricloroacetamida e regeneração do ácido trifílico. A força motriz para este ataque é a formação da carbonila da tricloroacetamida, que precipita no meio reacional. Desta forma, o éster benzilado **186** foi obtido em 80% de rendimento, após purificação cromatográfica e o valor de rotação ótica é coincidente com o da literatura<sup>112e</sup> para seu enantiômero.

\* Ref. 110, pág. 72.

<sup>111</sup> T. Iverson e D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1240.

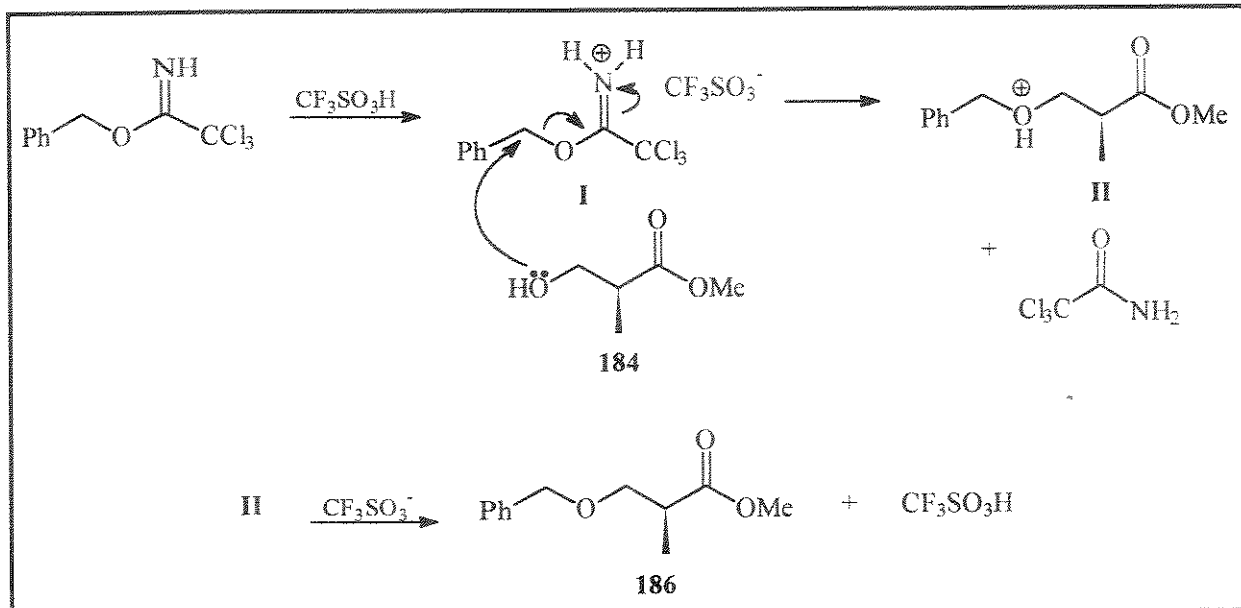
<sup>112</sup> a) U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568.

b) B. M. Trost e Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1613.

c) G. G. Garret; T. J. Emge; S. C. Lee; E. M. Fischer; K. Dyehouse e J. M. McIver, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4823.

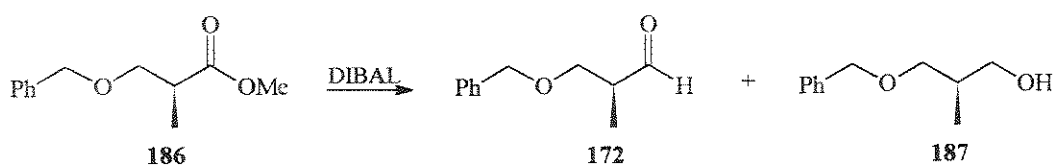
d) T. Kabawata; Y. Kimura; Y. Ito; S. Terashima; A. Sasaki e M. Sunagawa, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2149.

e) J. D. White e M. Kawasaki, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5292.



ESQUEMA 64

Várias tentativas foram realizadas com o objetivo de se obter o aldeído **172** diretamente a partir do éster **186**, por redução com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) a baixas temperaturas (tabela 9). No entanto, mesmo com o uso de apenas 1,0 equivalente de DIBAL à  $-90^\circ\text{C}$  não foi possível obter apenas o aldeído **172**, livre do álcool **187**. Mudanças no solvente também não surtiram efeito.

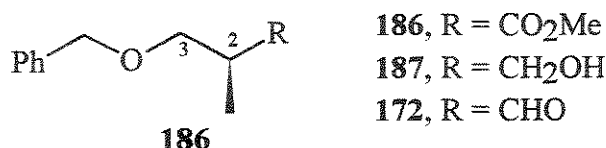


SOLVENTE	DIBAL (N <sup>o</sup> EQ)	TEMP (°C)	TEMPO	RESULTADO
Tolueno	1,1	-78	2h	<b>172 + 187</b>
Tolueno	1,0	-90	10 min.	<b>172 + 187</b>
THF	1,0	-90	5 min.	não houve reação
Hexano	1,0	-90	10 min.	<b>172 + 187</b>
Tolueno	2,0	-78	1h	<b>187</b>

TABELA 9

Com isso, optamos pela redução do éster **186** ao álcool **187** e posterior oxidação ao aldeído **172**<sup>113</sup> (esquema 63). A redução foi feita com  $\text{LiAlH}_4$  em éter etílico como solvente e o álcool **187** foi obtido em 75% de rendimento, após coluna cromatográfica. A oxidação ao aldeído **172**, diferentemente da utilizada na síntese racêmica (PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), foi feita pelo método de Swern<sup>114</sup> ( $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). O motivo desta mudança foi um relato na literatura da ocorrência de racemização parcial do aldeído quando a oxidação é feita com PCC.<sup>113</sup> O aldeído **172** foi obtido em 95% de rendimento com pureza suficiente para ser usado sem purificação prévia (confirmada por  $^1\text{H-RMN}$ ). Além disso, foi constatado que tentativas de purificação de um hidróxi-aldeído similar (hidroxila protegida com TBS) por cromatografia em sílica gel ou destilação conduzem a graus variáveis de racemização.<sup>115</sup> Todos os compostos obtidos por esta sequência possuíam dados espectroscópicos concordantes com os da literatura para seus respectivos enantiômeros (tabela 10).

Há 2 outros métodos de preparação do aldeído **172**, descritos na literatura (esquema 65). Gennari e colab.<sup>116</sup> desenvolveram uma síntese a partir do sililcetenoacetal do propionato de (1S,2R)-N-metilefedrina **188**. O aldeído **172** foi obtido em 91% de e.e. e 50% de rendimento total nas 4 etapas. Evans e colab.<sup>117</sup> partiram da alquilação do enolato de lítio da oxazolidinona **88** pelo benzil bromometil éter. O aldeído **172** foi obtido em 3 etapas e o rendimento total e o e.e. não foram fornecidos.



H	$\delta\text{ppm}$ (mult., J Hz)					
	186		187		172	
	Exp.	Lit.	Exp.	Lit.*	Exp.	Lit.**
C(2)-Me	1,18 (d, 7,1)	1,18 (d, 7,1)	0,88 (d, 7,0)	0,88 (d, 7,0)	1,1 (d, 8,0)	1,14 (d, 7,0)
H(2)	2,70 (st, 6,3)	2,79 (m)	2,00-2,15 (m)	2,03 (m)	2,4-2,7 (m)	2,5-2,8 (m)
H(3)	3,42 (dd, 6,2 e 8,9)	3,49 (dd, 4,9 e 9,3)	3,42 (dd, 7,7 e 9,1)	3,42 (dd, 8,2 e 9,1)	3,6 (d, 6,0)	3,66 (d, 6,0)
	3,60 (dd, 6,7 e 8,8)	3,65 (dd, 1,7 e 9,3)	3,53 (dd, 7,7 e 9,1)	3,53-3,64 (m)		
$\text{CH}_2\text{OH}$	----	----	3,59 (d, 5,8)	3,59 (d, 5,8)	----	----
$\text{PhCH}_2\text{O}$	4,48 (s)	4,52 (s)	4,51 (s)	4,38 (s)	4,50 (s)	4,53 (s)

TABELA 10

<sup>113</sup> A. I. Meyers; K. A. Babiak; A. L. Campbell; D. L. Commins; M. P. Fleming; R. Henning; M. Heuschmann; J. P. Hudspeth; J. M. Kane; P. J. Reider; D. M. Roland; K. Shimizu; K. Tomioka e R. D. Walkup, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5015.

<sup>114</sup> A. J. Mancuso; S. L. Huang e D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480.

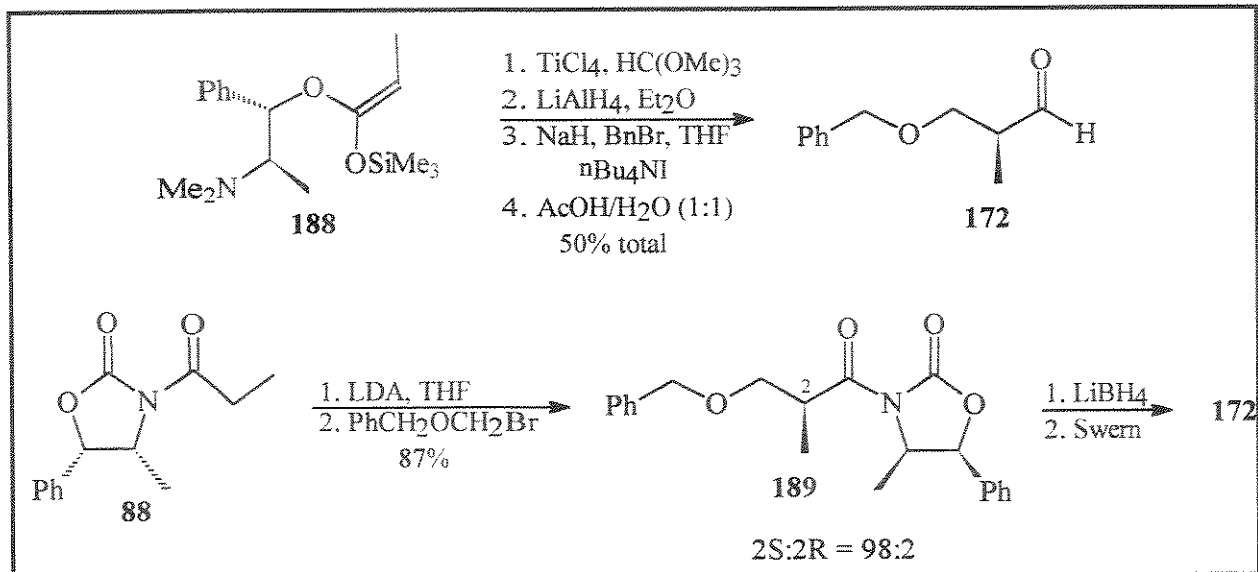
<sup>115</sup> S. D. Burke; J. E. Cobb e K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3420.

\* Ref. 112e, pág. 73.

<sup>116</sup> C. Gennari e P. G. Cozzi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4015.

<sup>117</sup> D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.

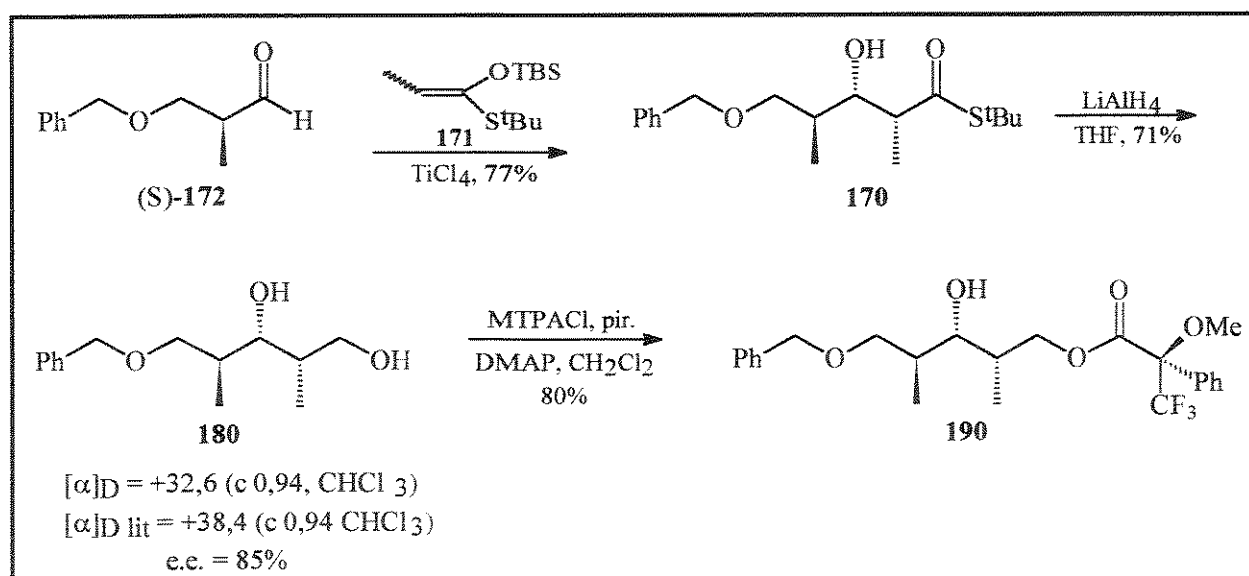
\*\* Ref. 112d, pág. 73.



ESQUEMA 65

## 2.2- CONDENSAÇÃO ALDÓLICA ENTRE O ALDEÍDO QUIRAL 172 E O SCTA 171

Todos os aspectos mecanísticos e discussão de estados de transição para esta reação foram tratados no tópico 4.2.4 do capítulo anterior, quando da utilização do aldeído racêmico. Uma vez mais, a reação de condensação aldólica entre 171 e 172 ocorreu com alta diastereosseletividade facial e o aldol 170 foi obtido em 77% de rendimento, como único diastereoisômero, confirmado pela análise dos espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, coincidentes com os do aldol racêmico. No entanto, havia um dado novo a ser verificado que se tratava da pureza enantiomérica do aldol obtido. Para isto, o aldol 170 foi reduzido ao diol 180 (esquema 66) e a medida de rotação ótica deste composto já indicava que havia ocorrido racemização no processo. Este fato foi confirmado por transformação de 180 em seu respectivo éster de Mosher 190 e análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto resultante.



ESQUEMA 66

A figura 19 mostra a região do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do éster **190** correspondente aos dubletos das 2 metilas em  $\delta$  0,87 ppm e  $\delta$  0,73 ppm. Pode-se notar a presença de outros 2 dubletos minoritários em  $\delta$  0,81 ppm e  $\delta$  0,67 ppm. Pela medida da integração dos prótons, a proporção dos isômeros é de aproximadamente 13-14:1, o que dá um excesso enantiomérico de 86-87%. Este valor coincide com o calculado pelo valor de rotação ótica medido (~85%).

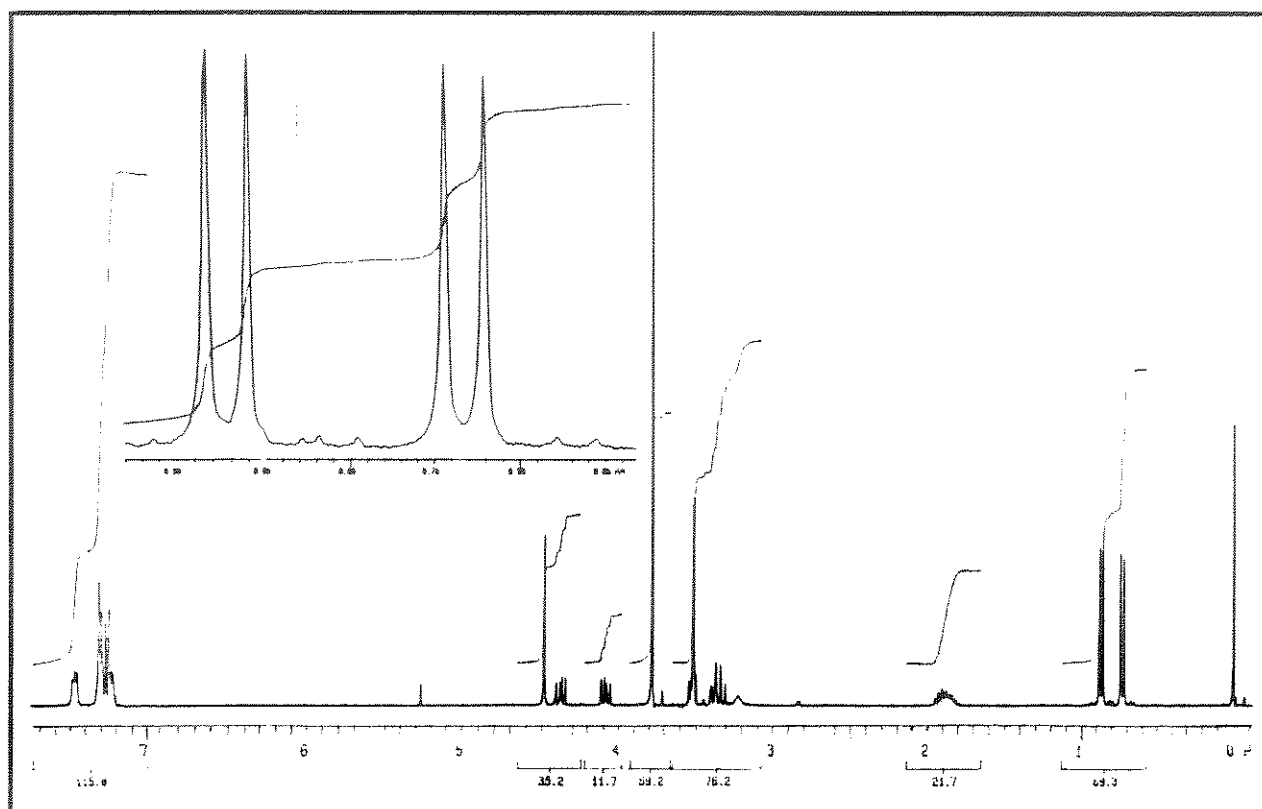
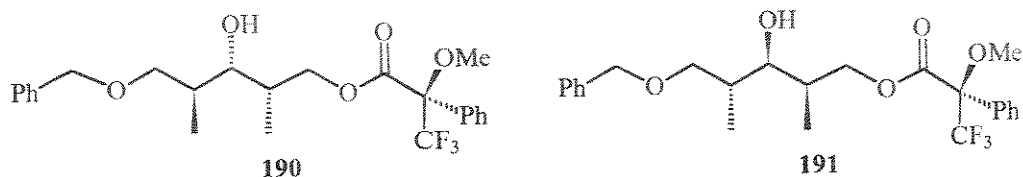


FIGURA 19

A tabela 11 mostra os deslocamentos químicos mais importantes do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do éster **190**, em comparação com valores da literatura para o mesmo composto e para seu diastereoisômero.\* Pode-se observar que os dubletos relativos às metilas em C(2) e C(4) são mais desprotegidos em **190** que em **191** e os prótons metilênicos em C(1) aparecem como 2 duplos dubletos em regiões distintas para o éster **190** e como um multipletto para o éster **191**.

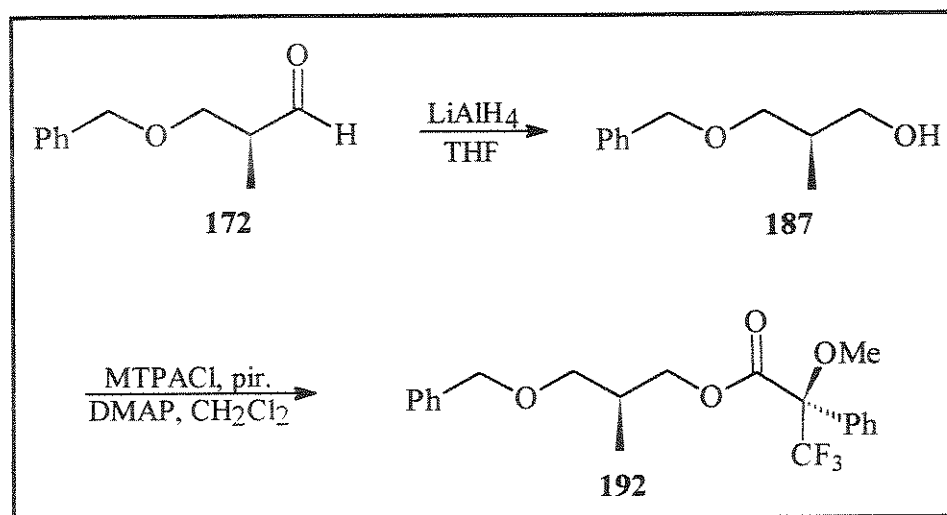
\* Ref. 113, pág. 75.



COMPOSTO	C(2)-Me	C(4)-Me	H(1)
<b>190</b> (exp.)	0,73 (d, 6,9)	0,87 (d, 6,9)	4,08 (dd, 10,6 e 6,7) 4,38 (dd, 10,6 e 7,5)
<b>190</b> (lit.) <sup>*</sup>	0,75 (d, 7,0)	0,91 (d, 7,0)	4,18 (dd, 10,5 e 6,5) 4,44 (dd, 10,5 e 7,5)
<b>191</b> (lit.) <sup>*</sup>	0,72 (d, 7,0)	0,90 (d, 7,0)	4,27-4,35 (m)

TABELA 11

Estes resultados já haviam sido observados por Gennari e colab.<sup>\*</sup> que obtiveram e.e.'s semelhantes (85-90%) para a mesma reação. A racemização ocorre quando da complexação do aldeído com o ácido de Lewis utilizado ( $\text{TiCl}_4$ ). Para assegurar que a racemização observada não era decorrente da sequência de reações empregadas na síntese do aldeído **172**, mas sim da reação de condensação aldólica, o benzilaldeído **172** foi reduzido de volta ao álcool **187** que foi convertido no correspondente éster de Mosher (esquema 67), cujos espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN confirmaram sua pureza ótica (>99% e.e., figura 20), em comparação com o éster de Mosher do álcool **187** racêmico. Pode-se notar a presença de um único dubleto correspondente à metila em C(2).



ESQUEMA 67

<sup>\*</sup> Refs. 102c,d, pág. 59.

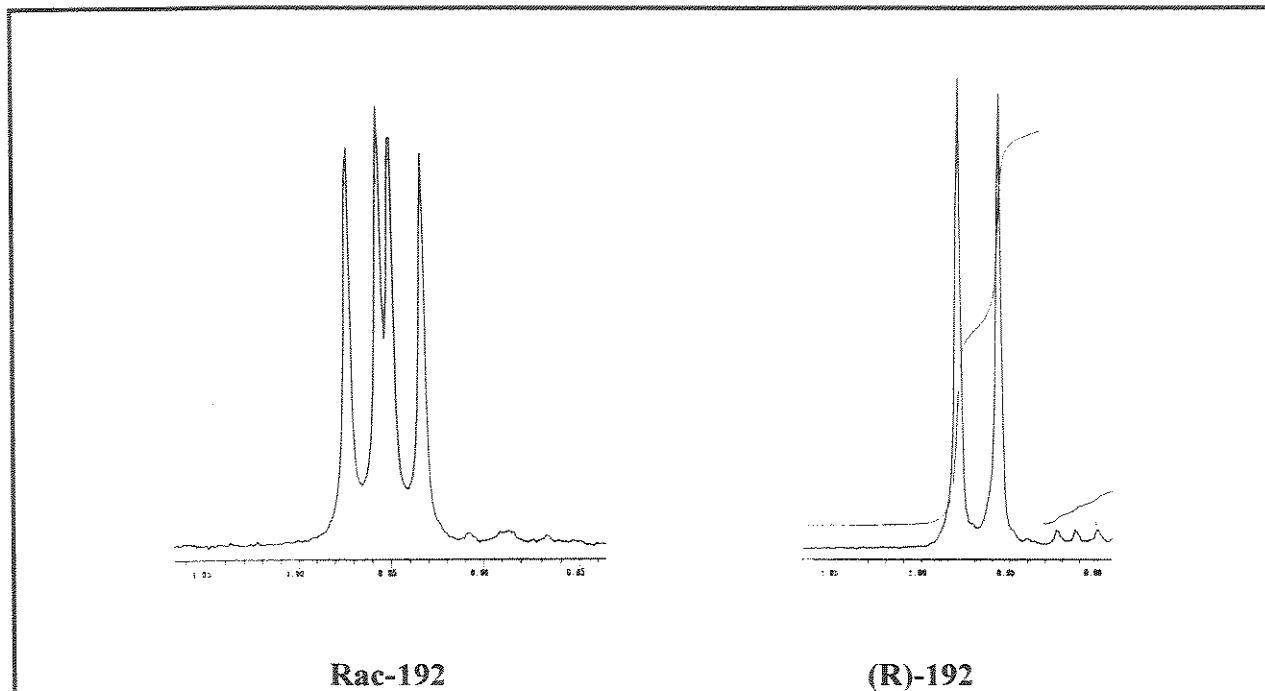


FIGURA 20

Estes resultados nos forçaram a mudar a estratégia de síntese para a obtenção de produtos com maior pureza ótica. O uso de um auxiliar quiral adequado, na etapa de condensação aldólica com o aldeído quiral 172, nos pareceu ser a escolha mais apropriada.

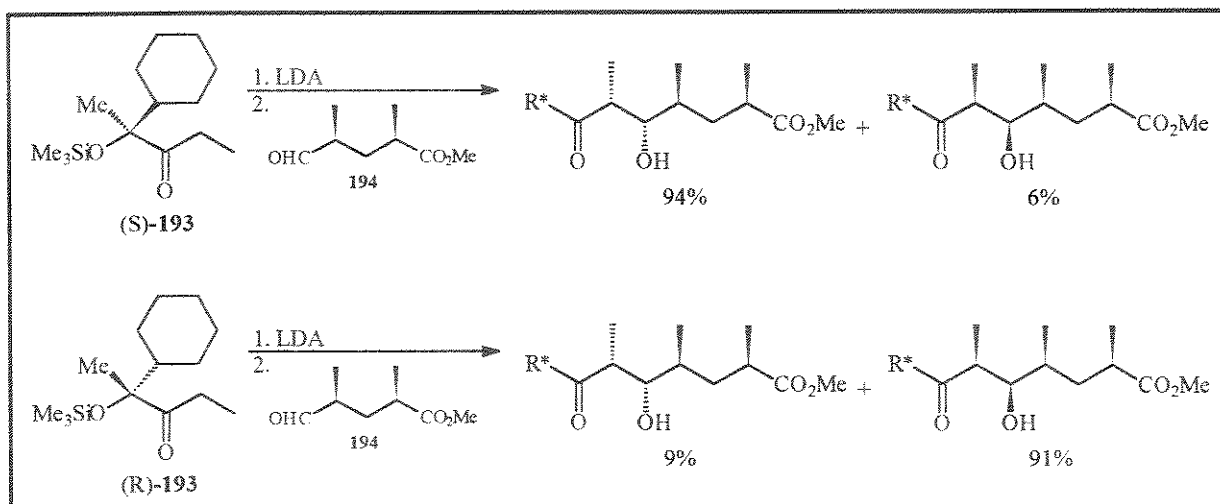
## 2.3- REAÇÕES ENTRE ALDEÍDOS QUIRAIS E ENOLATOS QUIRAIS

### 2.3.1- DUPLA ESTEREODIFERENCIAÇÃO

Quando o enolato e o aldeído são quirais, as preferências diastereofaciais intrínsecas de cada um dos reagentes podem ser reforçadas ou se contraporem, fenômeno conhecido como dupla estereodiferenciação. Em alguns casos, a alta preferência diastereofacial do enolato pode sobrepor a modesta preferência diastereofacial da maioria dos aldeídos. Este princípio foi demonstrado por Masamune e colab.<sup>119</sup> nas reações de (S)- e (R)-193 com o mesmo aldeído quiral 194 (esquema 68).

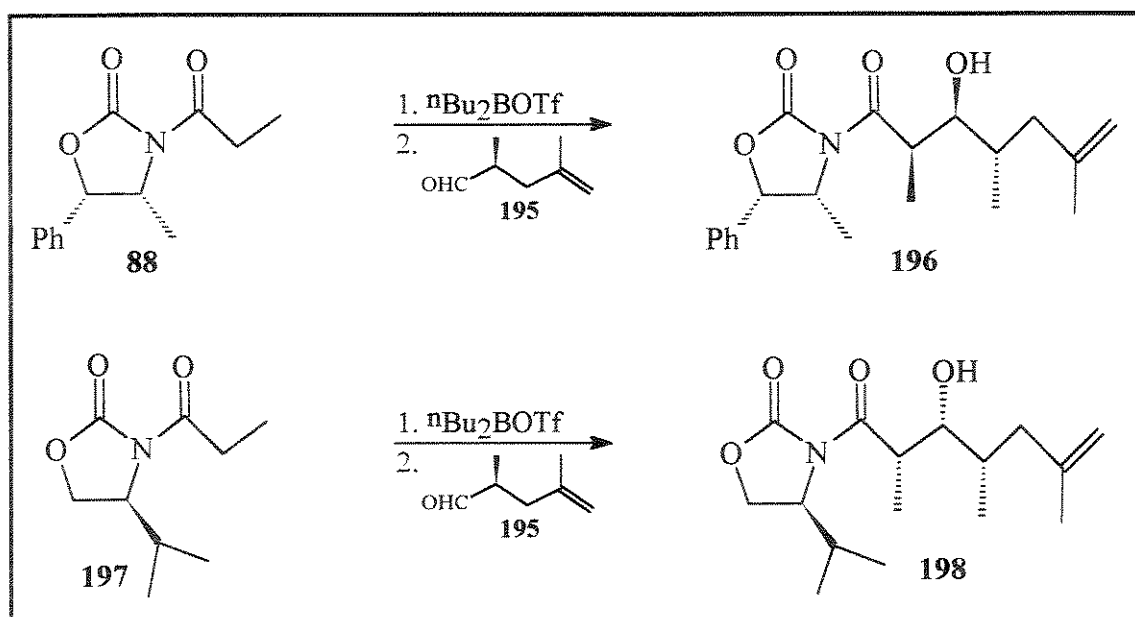
<sup>119</sup> S. Masamune; Sk. A. Ali; D. L. Snitman e D. S. Garvey, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 557.





ESQUEMA 68

Os enolatos de boro das oxazolidinonas **88** e **197** possuem preferências diastereofaciais intrínsecas tão grandes que podem ser ditos enantiosseletivos (esquema 69). A condensação do enolato de boro de **88** com o aldeído quiral **195** forneceu um único aldol em 87% de rendimento.\* A condensação complementar do aldeído **195** com o enolato de boro de **197** também forneceu um único diastereoisômero. Neste caso, a dupla estereodiferenciação não foi detectada, devido à enorme preferência diastereofacial existente no enolato que é quem determina a estereoquímica do produto final.

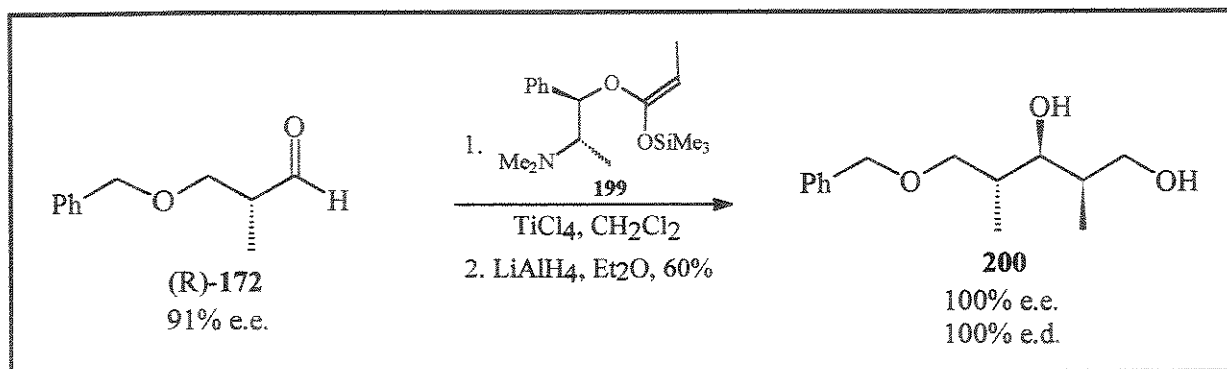


ESQUEMA 69

\* Ref. 90, pág. 50.

## 2.3.2- VERSÃO ASSIMÉTRICA DA REAÇÃO DE MUKAIYAMA

Gennari e colab.\* desenvolveram uma versão assimétrica para a reação de Mukaiyama, utilizando a N-metilefedrina como auxiliar quiral. A reação entre o sililcetenacetato do propionato de (1R,2S)-N-metilefedrina **199** e o aldeído (R)-**172** forneceu, após remoção e recuperação do auxiliar quiral, o diol **200** em 60% de rendimento e 100% de e.e. (esquema 70).



ESQUEMA 70

A explicação para esta seletividade, mesmo partindo de um aldeído com 91% de e.e., está no fato de que o sililcetenacetato **199** e o aldeído (R)-**172** formam um par casado, ou seja, as preferências faciais intrínsecas de cada um são respeitadas no momento da aproximação, cooperando para a obtenção do mesmo resultado estereoquímico. Assim, somente o enantiômero R da mistura inicial 95,5:4,5 (R:S) do aldeído **172** reage com **199** e a condensação ocorre com concomitante resolução cinética. O estado de transição para esta reação é o mesmo anteriormente apresentado para a condensação com o SCTA **171** e está representado na figura 21.

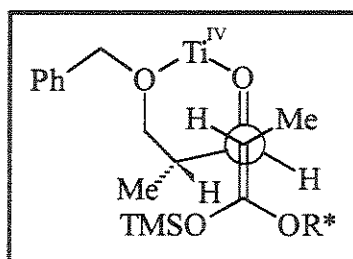


FIGURA 21

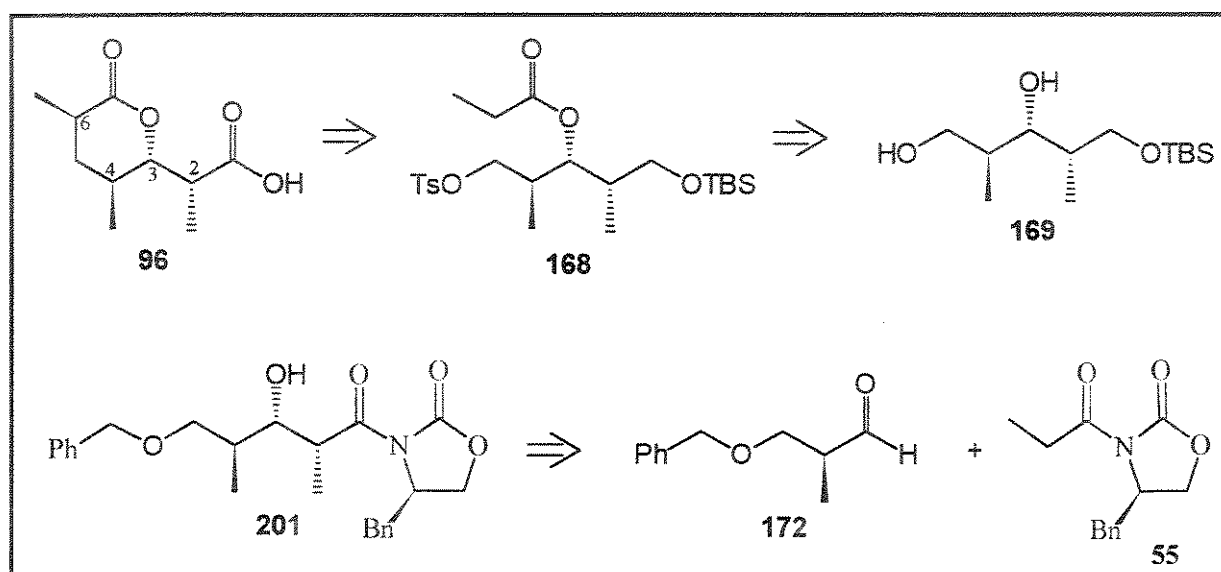
\* a) Ref. 102e, pág. 59.

b) Ref. 116, pág. 75.

Apesar dos excelentes resultados observados nesta versão assimétrica apresentada, nossa versão baseou-se mais uma vez no uso de enolatos de boro de oxazolidinonas quirais, desenvolvidas por Evans e colab. e já discutidas na síntese da serricornina (cap. II), por se tratar de uma metodologia bem fundamentada e pela maior disponibilidade em nosso laboratório dos reagentes de partida.

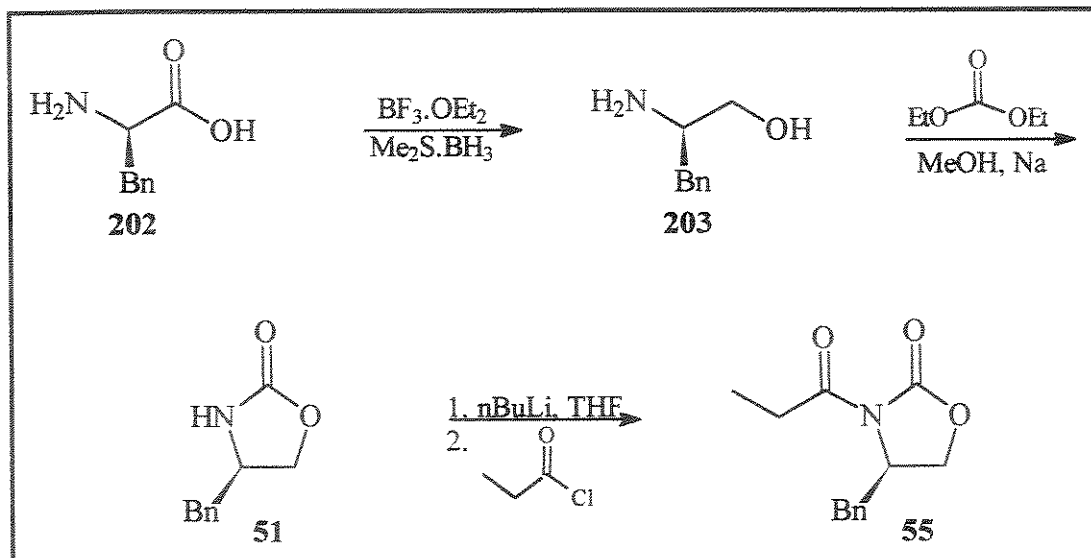
### 2.3.3- CONDENSAÇÃO ALDÓLICA ENTRE O ALDEÍDO 172 E O ENOLATO DE BORO DA OXAZOLIDINONA 55

A reação de condensação aldólica com enolatos de boro foi tratada com detalhes no tópico 2.3.2 do capítulo II. A nova estratégia de síntese está representada no esquema 71 em que os 3 centros assimétricos contíguos foram controlados por reação entre o aldeído quiral 172 e o enolato de boro da oxazolidinona 55 e o anel lactônico foi obtido por reação de alquilação intramolecular no substrato 168.



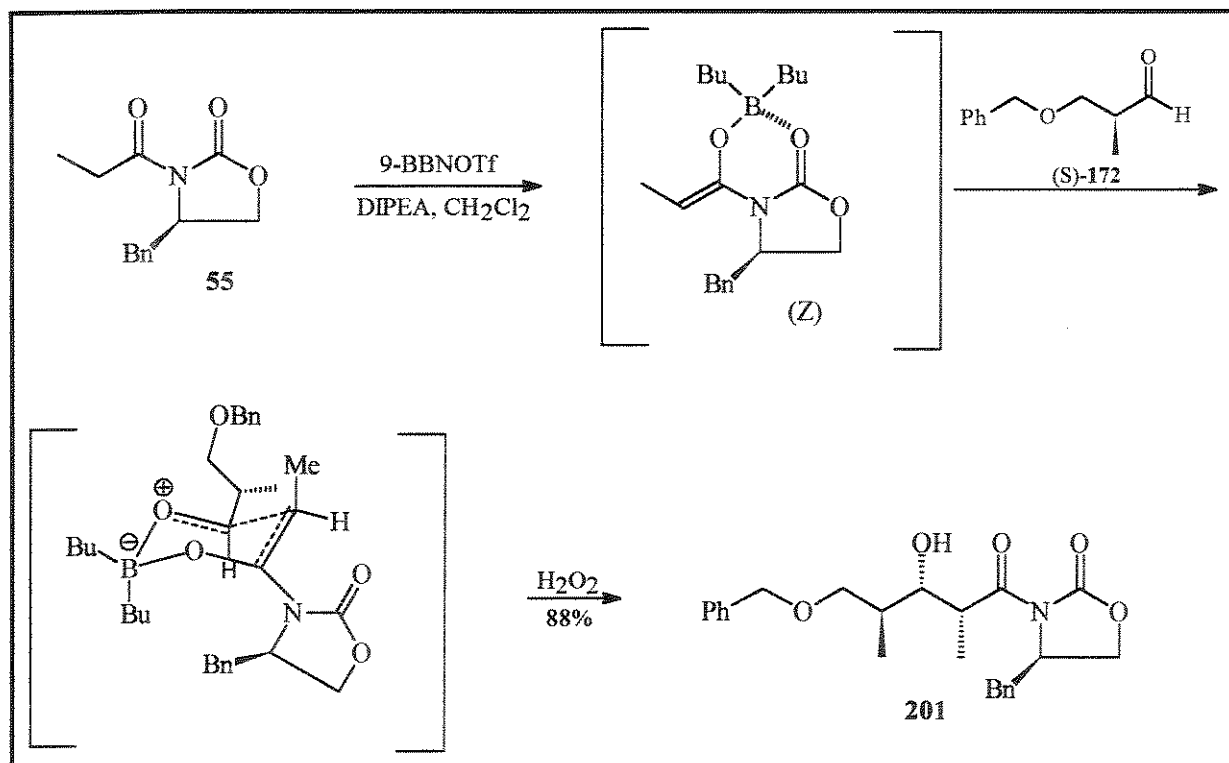
ESQUEMA 71

Na síntese da serricornina (capítulo II), o auxiliar quiral utilizado era derivado da (1S, 2R)-norefedrina. Para a síntese da lactona de Prelog-Djerassi, resolvemos empregar a oxazolidinona 51 derivada da fenilalanina 202 por ser vendida comercialmente e pela disponibilidade em nosso laboratório. Alternativamente, o composto 51 pode ser preparado como mostra o esquema 72.



ESQUEMA 72

A reação entre o aldeído quiral 172 e enolatos de boro de oxazolidinonas já havia sido descrita<sup>119</sup> e o aldol resultante foi obtido com alta diastereosseletividade. No nosso caso, a reação de condensação entre (R)-55 e (S)-172 não mostrou a alta diastereosseletividade esperada pela análise dos espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN do aldol 201 resultante, que foi obtido em 88% de rendimento. O estado de transição que explica a formação do produto está representado no esquema 73 e já foi discutido no capítulo II.



ESQUEMA 73

<sup>119</sup> R. F. W. Jackson; M. A. Sutter e D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 2313.

O aldol **201** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica (9:1) que não pôde ser separada por cromatografia, mas que pôde ser constatada por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN (figura 22). O motivo para esta menor diastereosseletividade foi descoberto posteriormente através de constatações em nosso grupo<sup>120</sup> de que os triflatos de boro vendidos comercialmente passam a apresentar resultados não reprodutíveis após certo tempo de uso e que o ideal seria a preparação destes reagentes no laboratório para consumo rápido e armazenamento em frascos próprios (vidraria de Schlenk), sob atmosfera inerte e na sua forma pura (não em solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como os comerciais).

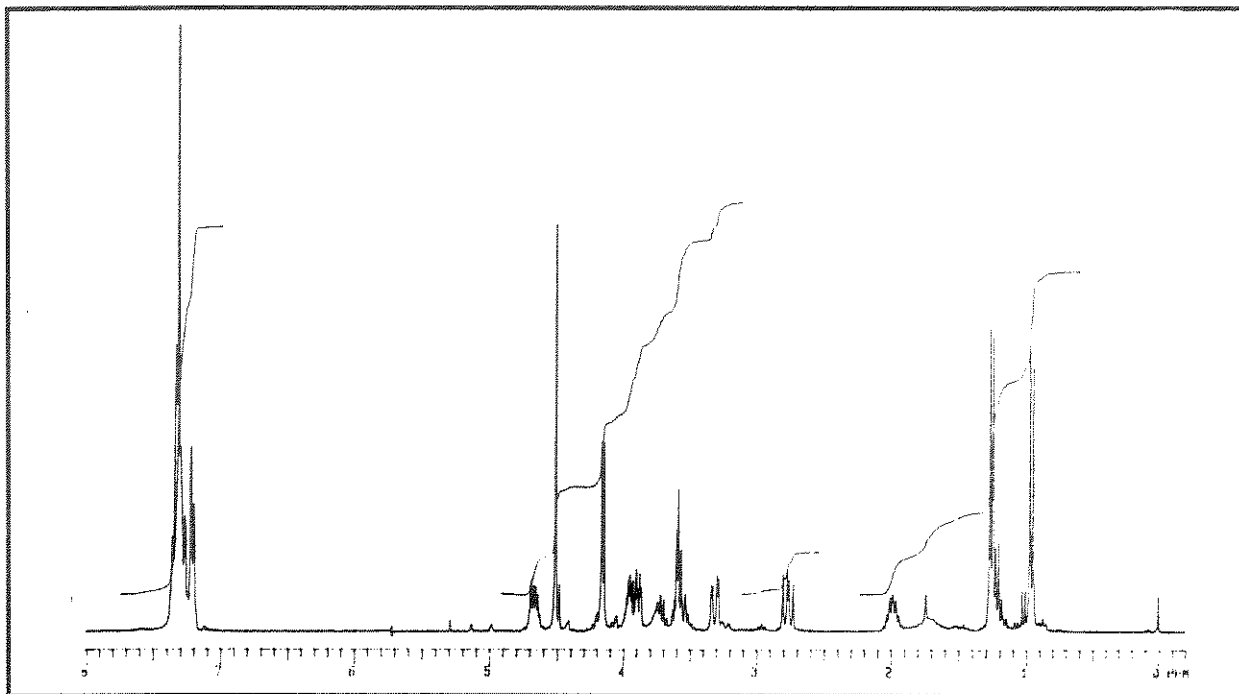


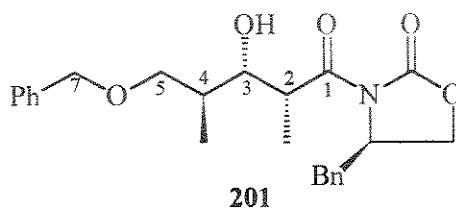
FIGURA 22

Foram utilizados nesta reação 2 tipos de triflatos de boro, ambos comerciais: o triflato de di-n-butilboro ( $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) e o de 9-borabicyclononano (9-BBNOTf). A diastereosseletividade foi superior para o 9-BBNOTf (9:1 contra 4,5:1) e os rendimentos foram semelhantes (87-88%). Apesar da baixa seletividade, a mistura de diastereoisômeros pôde ser separada facilmente do isômero majoritário, nas etapas seguintes.

As atribuições dos deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN para o aldol **201** foram feitas com base nos espectros de COSY e HETCOR (tabela 12, figuras 23 e 24). Pelo espectro de COSY, o duplete relativo à metila em  $\delta$  0,96 ppm acopla com o multiplete em  $\delta$  2,00 ppm, enquanto que o duplete em  $\delta$  1,26 ppm acopla com o multiplete em  $\delta$  3,90 ppm que corresponde ao próton metínico em C(2) ( $\alpha$  à carbonila). Com isso, o duplete em  $\delta$  1,26 ppm corresponde à metila em C(2), o duplete em  $\delta$  0,96 ppm, à metila em C(4) e o multiplete em  $\delta$  2,00 ppm, ao próton metínico em C(4). O multiplete em  $\delta$  3,95 ppm acopla com o multiplete em  $\delta$  2,00 ppm e, portanto, corresponde ao próton carbinólico em C(3).

Analisando-se o espectro de HETCOR, pode-se observar que o duplete da metila mais protegida corresponde ao carbono mais desprotegido e vice-versa. O carbono metínico em C(4) aparece em  $\delta$  35,9 ppm, C(2) em  $\delta$  40,5 ppm, C(3) em  $\delta$  77,4 ppm e C(5) em  $\delta$  66,0 ppm. O restante das atribuições está apresentado na tabela 12.

<sup>120</sup> D. Russowsky, Tese de Doutorado, Unicamp, 1995.



$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm
C(4)-Me	0,96 (d, 7,0)	C(2)-Me	9,70
C(2)-Me	1,26 (d, 6,7)	C(4)-Me	13,57
H(4)	1,90-2,05 (m)	C(4)	36,06
H(2) e H(3)	3,85-4,00 (m)	C(2)	40,72
H(5)	4,13 (d, 5,4)	C(5)	66,27
		C(7)	73,65
		C(3)	75,47
		C(1)	176,54

TABELA 12

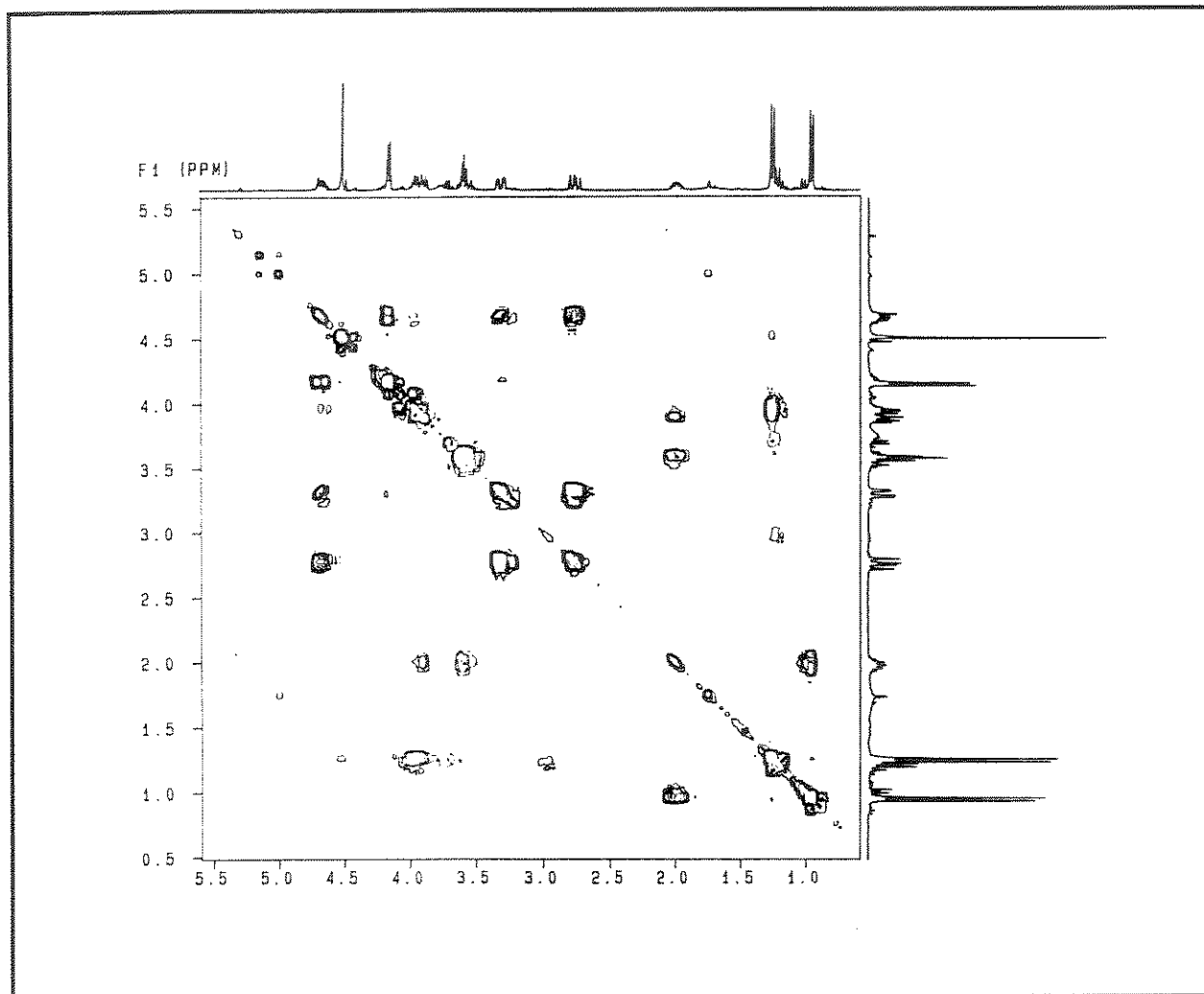


FIGURA 23

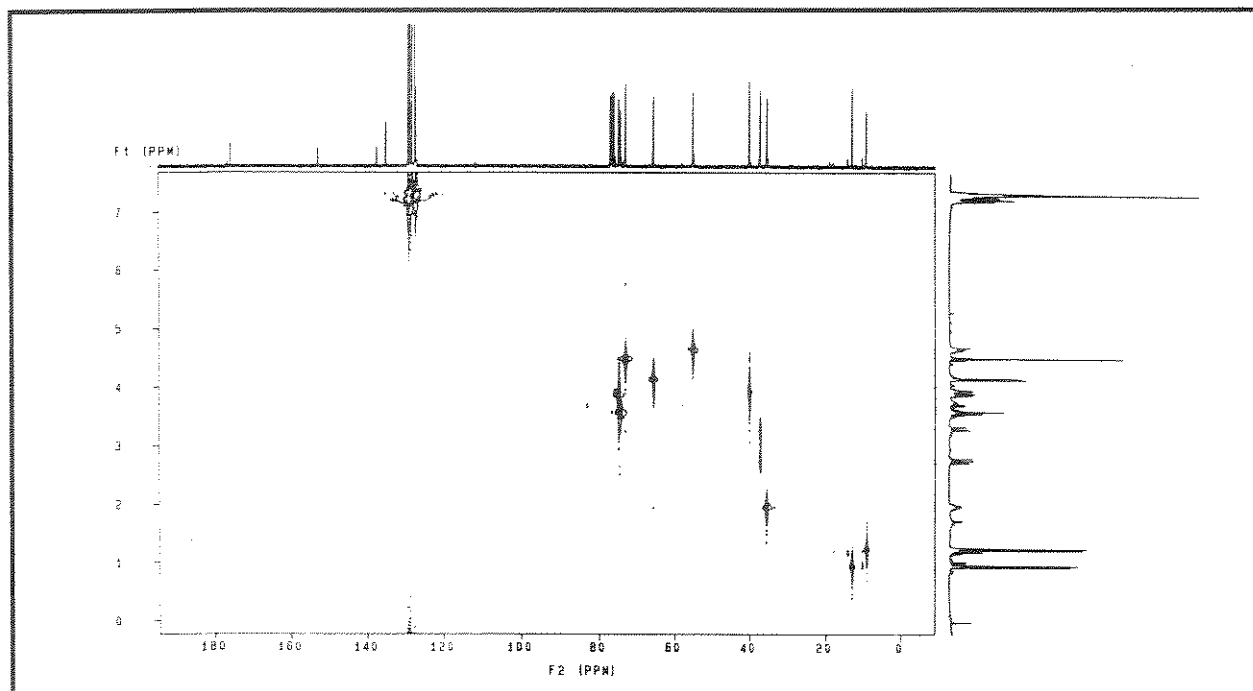
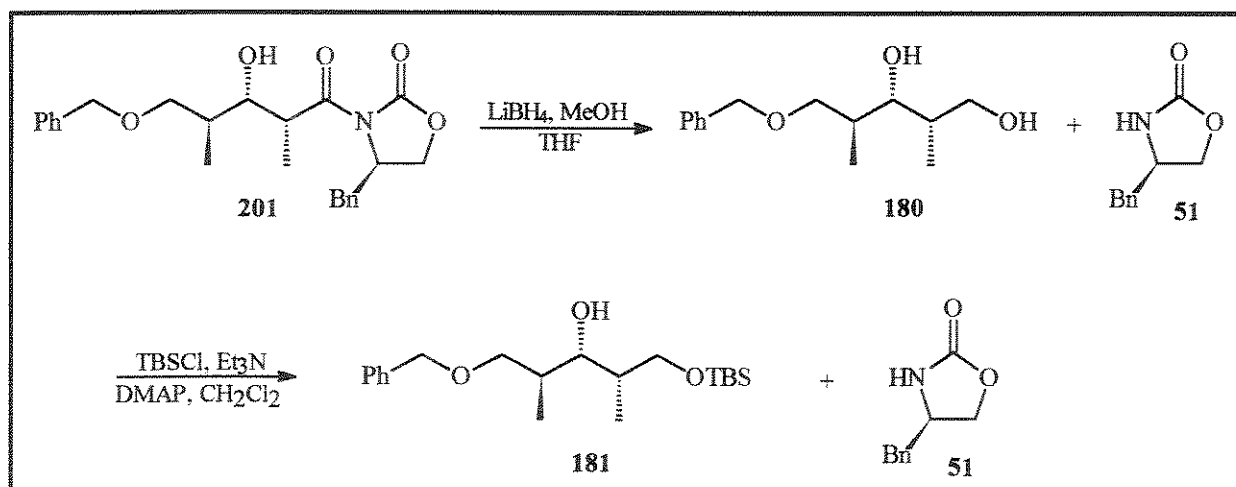


FIGURA 24

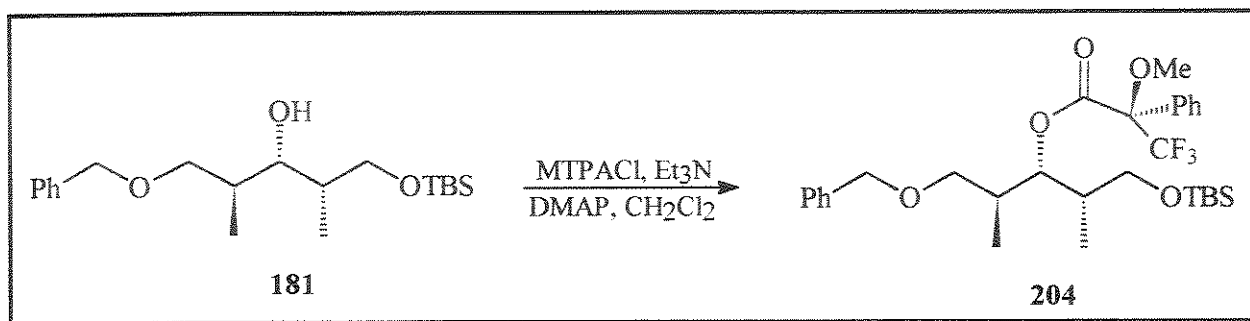
### 3. SEQUÊNCIA DE REAÇÕES

A etapa seguinte da síntese envolveu a remoção do auxiliar quiral empregado. Redução do aldol **201** com  $\text{LiBH}_4$  e MeOH, em THF como solvente, forneceu uma mistura do diol **180** e da oxazolidinona **51** (esquema 74) que possuíam o mesmo  $R_f$  em cromatografia de camada delgada e, portanto, não puderam ser separados por cromatografia em sílica gel. Com isso, a silição da hidroxila primária teve que ser feita na mistura, fornecendo o diol siliado **181**, juntamente com a oxazolidinona **51**, que foram separadas por cromatografia em sílica flash. O rendimento para as 2 etapas foi de 84% para **181** e 80% para o auxiliar quiral recuperado. Neste ponto, vale ressaltar que a mistura diastereoisomérica obtida na reação de condensação aldólica pôde ser separada do isômero majoritário e correspondia a cerca de 10-15% da massa total.



ESQUEMA 74

Para o estabelecimento da pureza ótica do produto formado, o álcool **181** foi transformado em seu éster de Mosher **204** (esquema 75). A reação de esterificação não foi completa, tendo sobrado uma parte do álcool **181**, que persistiu mesmo após purificação por cromatografia. Além disso, o singlete intenso relativo ao grupo terc-butila do protetor de silício no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  praticamente se sobrepõe aos dubletos das metilas, o que dificultou a determinação da pureza ótica. No entanto, a presença de um único duplo dubleto correspondente ao próton carbinólico em C(3) ( $\delta$  5,30 ppm, figura 25A) nos permitiu sugerir uma alta pureza enantiomérica para o composto em questão, em comparação com a mesma região do espectro do éster **204** obtido pela condensação com o SCTA **171**, em que há a presença de um sinal minoritário mais desprotegido (figura 25B). A análise do espectro de  $^{19}\text{F-RMN}$  do éster **204** confirma a pureza ótica do composto (>98%), visto que há apenas um sinal em  $\delta$  7,01 ppm (figura 25C). Os demais sinais que aparecem são devidos a impurezas na amostra que ficou certo tempo armazenada e não correspondem a outros isômeros, pois a diferença de deslocamento químico entre 2 diastereoisômeros em espectros de  $^{19}\text{F-RMN}$  é da ordem de 0,02-0,04 ppm.



ESQUEMA 75

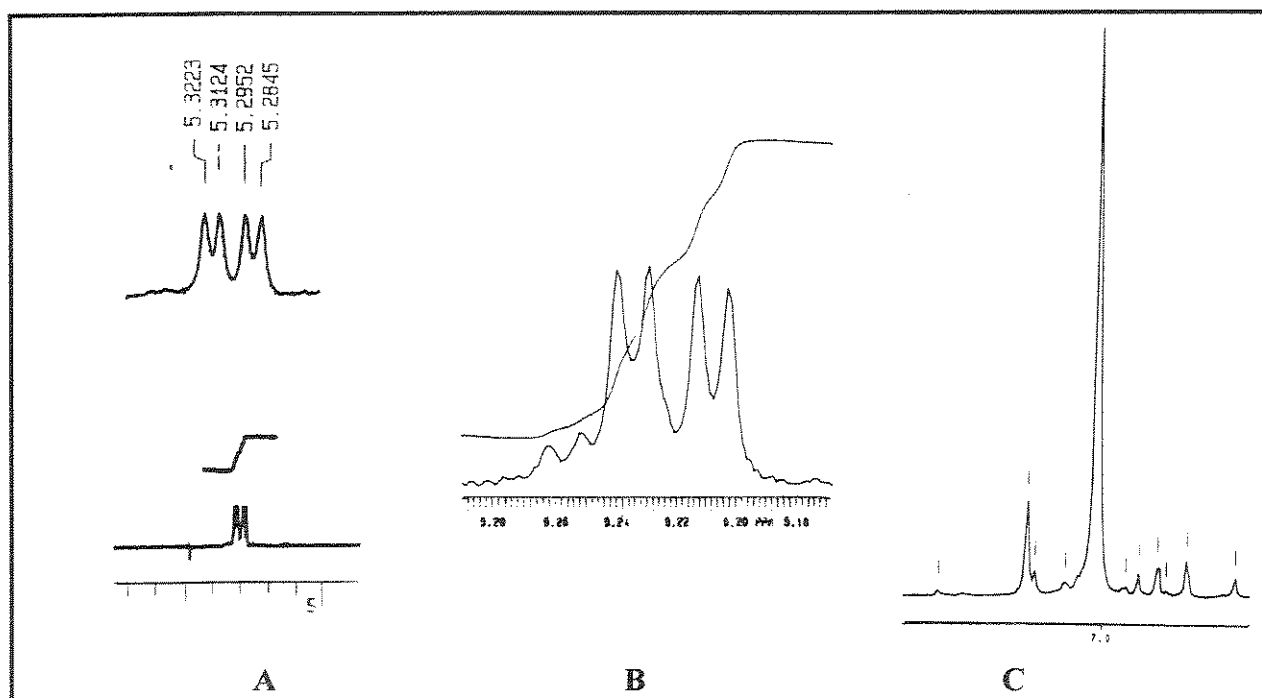
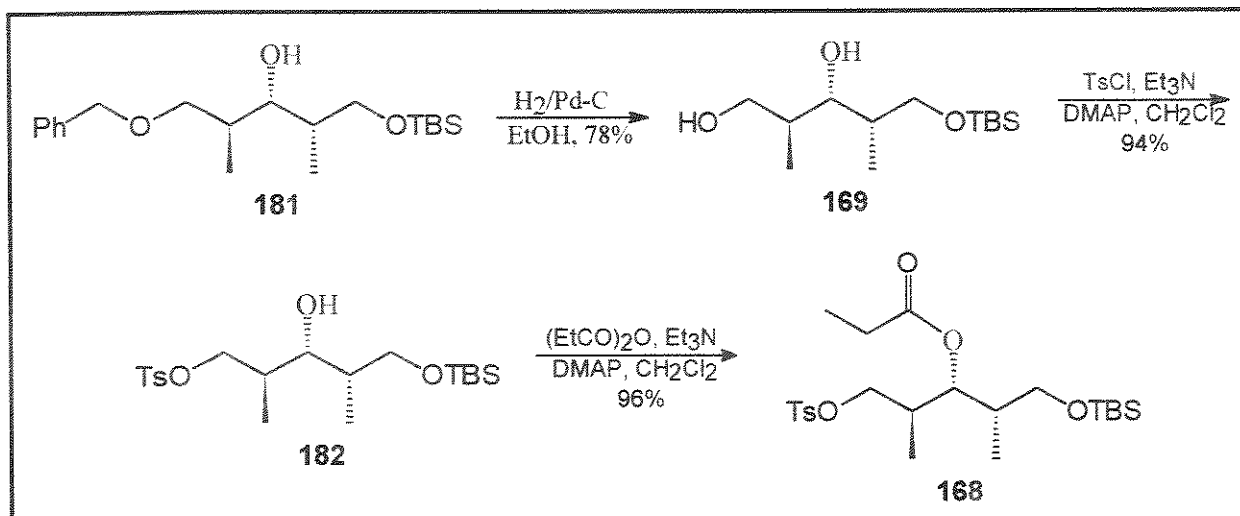


FIGURA 25

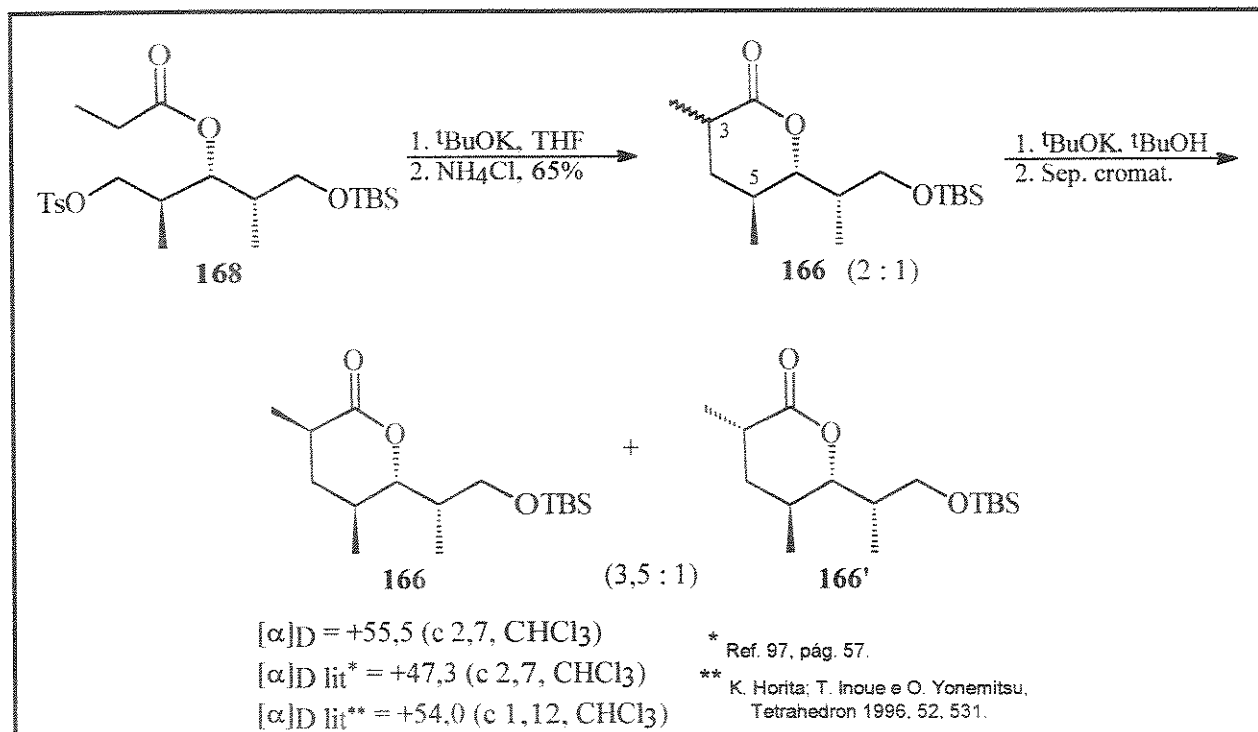


As etapas seguintes da rota sintética são as mesmas descritas para a síntese racêmica (capítulo III) e estão representadas no esquema 76. Remoção do grupo benzila, tosililação seletiva da hidroxila primária do diol **169** e propionilação da hidroxila secundária forneceram o substrato de alquilação intramolecular **168**. Todas as etapas forneceram os produtos em rendimentos semelhantes aos obtidos na síntese racêmica, que foram caracterizados por espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV, análise elementar e medidas de rotação ótica.



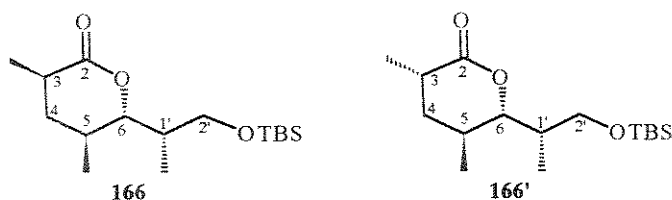
ESQUEMA 76

O substrato **168** foi submetido às condições de alquilação intramolecular já discutidas ( $^t\text{BuOK}$ , THF), fornecendo a lactona **166** em 65% de rendimento (esquema 77), como uma mistura 2:1 de epímeros em C(3), avaliada pela integração dos prótons metílicos em C(3) no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do produto bruto. A mistura de lactonas **166** foi colocada em condições de equilíbrio ( $^t\text{BuOK}$ ,  $^t\text{BuOH}$ , TA, 43h), aumentando a proporção de isômeros para 3,5:1, em favor do isômero com a configuração *cis* entre as metilas do anel. O isômero *cis* ( $R_f = 0,33$ ) pôde ser separado do isômero *trans* ( $R_f = 0,37$ ) por cromatografia em sílica flash, usando-se como eluente uma mistura de 2% de acetato de etila em hexano.



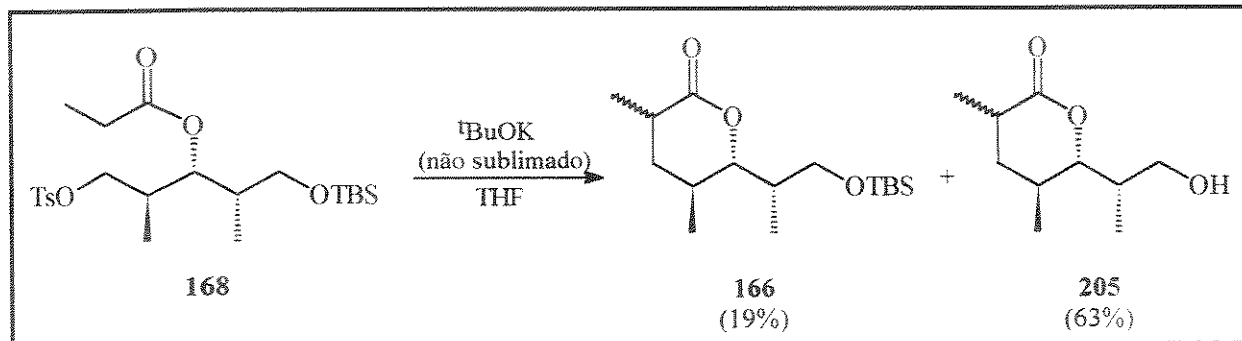
## ESQUEMA 77

Os dados de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN para os 2 isômeros estão apresentados na tabela 13 e a atribuição completa foi feita com base nos espectros de COSY e HETCOR. Uma vez mais, o uso de  $^t\text{BuOK}$  recém-sublimado mostrou ser imprescindível para o sucesso da reação. Quando esta precaução não foi tomada, houve desproteção da hidroxila primária, tendo sido obtida uma mistura das lactonas **166** (19% de rendimento) e **205** (63% de rendimento) (esquema 78).



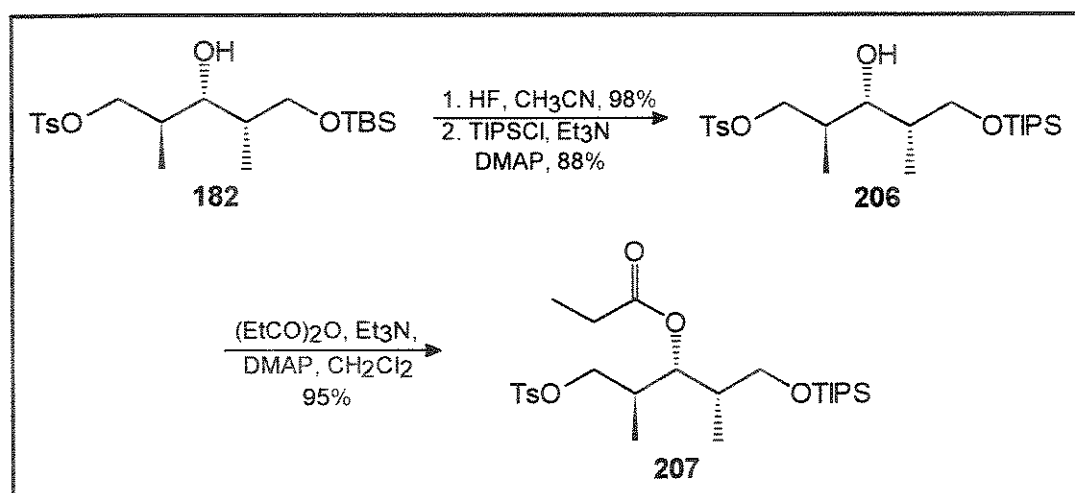
$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)		$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm	
	166	166'		166	166'
$\text{Me}_2\text{Si}$	0,02 (s)	0,02 e 0,03 (s)	$\text{Me}_2\text{Si}$	-5,39	-5,39
$\text{C}(1')\text{-Me}$	0,81 (d, 6,9)	0,85 (d, 7,2)	$\text{C}(1')\text{-Me}$	8,90	8,87
$\text{Si-CMe}_3$	0,86 (s)	0,86 (s)	$\text{C}(5)\text{-Me}$	17,10	16,38
$\text{C}(5)\text{-Me}$	0,92 (d, 6,4)	0,95 (d, 6,6)	$\text{C}(3)\text{-Me}$	17,32	17,56
$\text{C}(3)\text{-Me}$	1,25 (d, 7,1)	1,20 (d, 7,0)	$\text{SiCMe}_3$	18,20	18,23
$\text{H}(4_{\text{ax}})$	1,36 (q, 13,1)	1,68 (t, 8,2)	$\text{SiCMe}_3$	25,86	25,87
$\text{H}(4_{\text{eq}})$ ; $\text{H}(1')$ e $\text{H}(5)$	1,85-1,95 (m)	1,85-2,05 (m)	$\text{C}(5)$	30,60	28,15
$\text{H}(3)$	2,40-2,50 (m)	2,55-2,65 (m)	$\text{C}(3)$	36,23	32,45
$\text{CHHOTBS}$	3,46 (dd, 6,1 e 9,8)	3,49 (dd, 5,8 e 9,5)	$\text{C}(1')$	37,47	35,39
$\text{CHHOTBS}$	3,64 (dd, 8,7 e 9,7)	3,62 (dd, 9,1 e 9,7)	$\text{C}(4)$	37,68	36,89
$\text{H}(6)$	4,15 (d, 10,3)	4,18 (dd, 1,5 e 10,3)	$\text{C}(2')$	64,64	64,62
			$\text{C}(6)$	85,48	81,42
			$\text{C}(2)$	174,61	176,67

TABELA 13



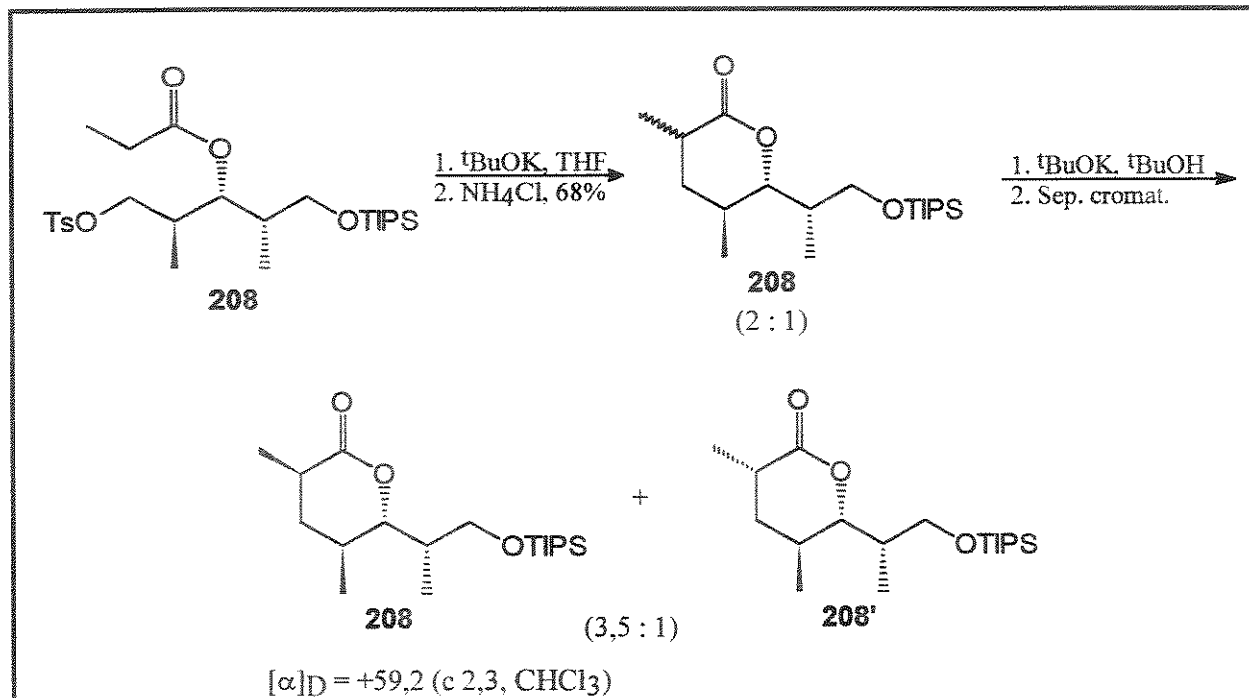
ESQUEMA 78

Para averiguarmos se o rendimento da reação poderia ser melhorado com o uso de um protetor de silício mais resistente, resolvemos preparar o substrato para alquilação intramolecular com o grupo protetor triisopropilsilila (TIPS). A troca foi efetuada no composto **182** que teve o grupo TBDMS removido com HF em acetonitrila (esquema 79) e a hidroxila primária do diol resultante foi sililada seletivamente em 88% de rendimento. O álcool **206** foi propionilado e o substrato **207** foi obtido em 95% de rendimento. Novamente, todos os compostos desta sequência foram caracterizados por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN, IV, análise elementar e medidas de rotação ótica.

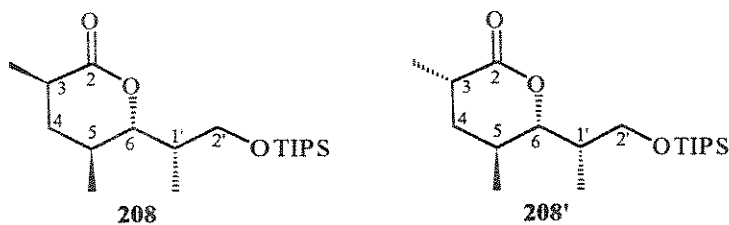


ESQUEMA 79

A reação de alquilação intramolecular no substrato **207** forneceu a lactona **208** como uma mistura epimérica em C(3) (2:1), em 68% de rendimento (esquema 80). Como se pode notar, o rendimento não foi muito superior ao obtido anteriormente para a série do grupo protetor TBDMS. Após equilíbrio, obteve-se uma proporção epimérica de 3,5:1 e os isômeros foram separados por cromatografia flash (2% de EtOAc em hexano). Os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN para os 2 isômeros estão apresentados na tabela 14 e a atribuição completa foi baseada em espectros de COSY e HETCOR.



ESQUEMA 80



$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)		$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm	
	208	208'		208	208'
<u>C(1')-Me</u>	0,85 (d, 7,0)	0,85 (d, 7,0)	<u>C(1')-Me</u>	8,91	8,88
<u>C(5)-Me</u>	0,97 (d, 6,2)	0,98 (d, 6,7)	<u>CHSi</u>	11,88	11,89
<u>Si(CHMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub></u>	1,00-1,15 (m)	1,05-1,20 (m)	<u>C(5)-Me</u>	17,19	16,34
<u>C(3)-Me</u>	1,28 (d, 7,0)	1,21 (d, 6,8)	<u>C(3)-Me</u>	17,33	17,63
<u>H(4ax)</u>	1,39 (q, 12,9)	1,70 (dd, 8,0 e 8,7)	<u>Si(CHMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub></u>	17,94	17,96
<u>H(4eq); H(1') e H(5)</u>	1,85-2,00 (m)	1,90-2,05 (m)	<u>C(5)</u>	30,61	28,15
<u>H(3)</u>	2,40-2,55 (m)	2,55-2,70 (m)	<u>C(3)</u>	36,22	32,42
<u>CHHOTIPS</u>	3,57 (dd, 5,8 e 9,5)	3,57 (dd, 5,7 e 9,4)	<u>C(1')</u>	37,67	35,42
<u>CHHOTIPS</u>	3,76 (dd, 9,0 e 9,2)	3,72 (t, 9,4)	<u>C(4)</u>	37,77	37,19
<u>H(6)</u>	4,27 (d, 10,6)	4,30 (dd, 1,5 e 10,5)	<u>C(2')</u>	64,83	64,83
			<u>C(6)</u>	85,39	81,31
			<u>C(2)</u>	174,63	176,70

TABELA 14

Neste ponto, a síntese formal da (+)-lactona de Prelog-Djerassi está completa<sup>121</sup>, uma vez que, conforme mencionado anteriormente, as etapas seguintes a partir da lactona **166** ou **208** (desproteção e oxidação) já estão descritas na literatura.

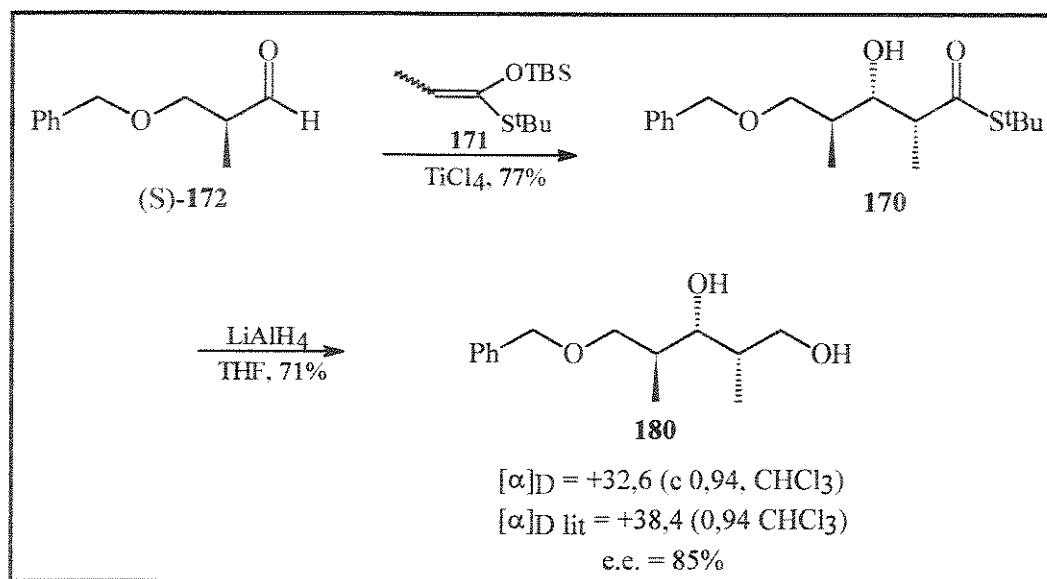
#### 4. CONCLUSÃO

A metodologia desenvolvida de alquilação intramolecular para a obtenção de  $\delta$ -lactonas foi utilizada com sucesso na síntese formal da (+)-lactona de Prelog-Djerassi.

A reação de condensação aldólica entre o SCTA **171** e o aldeído quiral **172**, utilizada na síntese racêmica, forneceu o aldol **170** como único diastereoisômero em 77% de rendimento (esquema 81). No entanto, houve racemização parcial do aldeído em contato com o ácido de Lewis empregado ( $\text{TiCl}_4$ ). Assim, o diol **180**, obtido por redução do aldol **170**, possuía um e.e. de 85%, calculado pelo valor de rotação óptica medido e pelas integrações no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do éster de Mosher do diol **180**.

Como alternativa, utilizamos a reação de condensação aldólica entre o aldeído quiral **172** e o enolato de boro da oxazolidinona **55** (esquema 82). O aldol **201** foi obtido em 88% de rendimento e a proporção diastereoisomérica da reação foi prejudicada pela qualidade do triflato de boro utilizado. Após remoção do auxiliar quiral e da mesma sequência de reações utilizadas na síntese racêmica, obteve-se o substrato de alquilação intramolecular **168** e, alternativamente, o substrato **207** a partir de **182**. Ambos forneceram as respectivas lactonas como uma mistura epimérica em C(3), com rendimentos semelhantes, que sofreu equilíbrio e os isômeros foram separados por cromatografia flash.

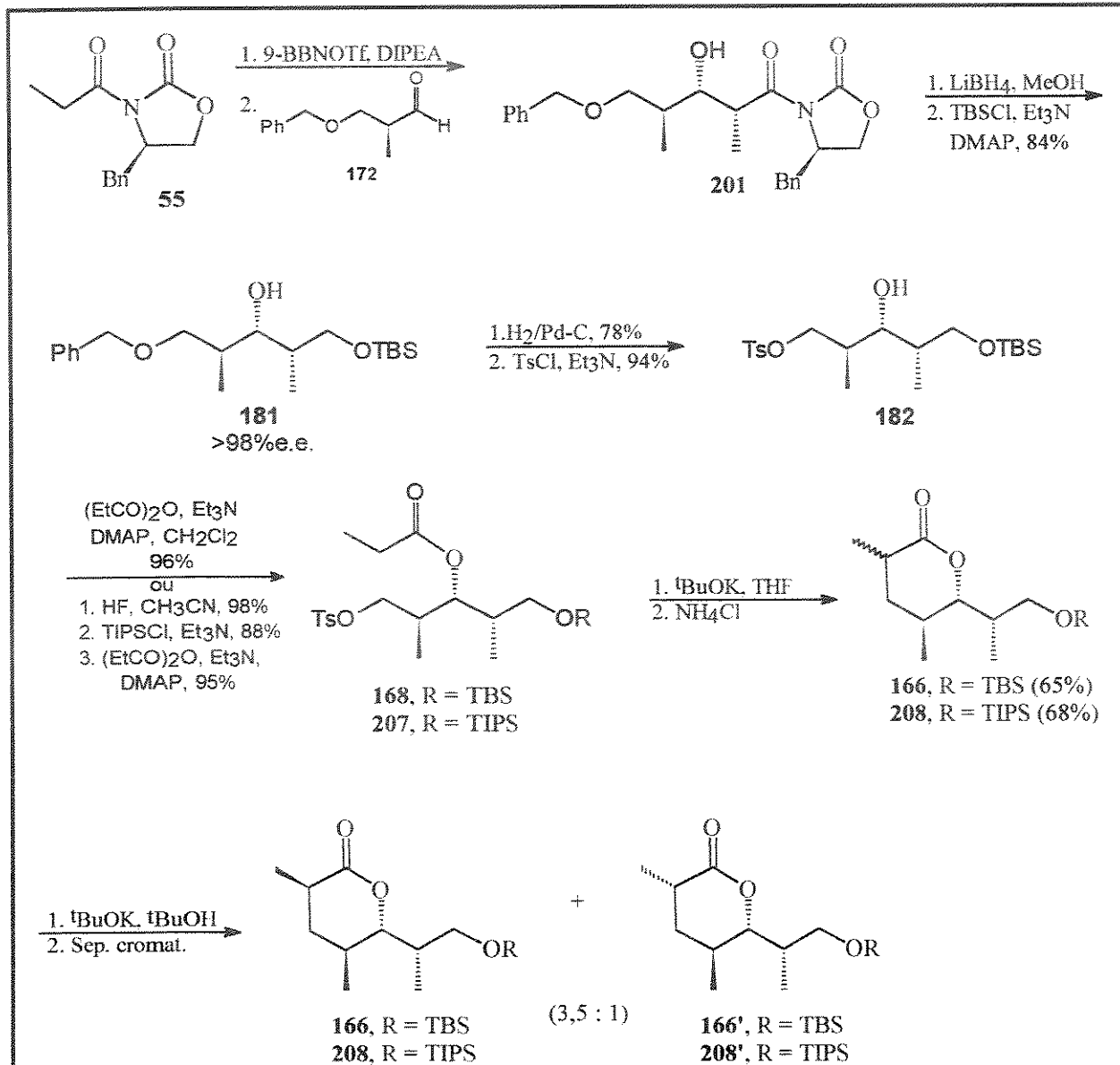
A síntese envolveu 8 etapas e 24% de rendimento total para o substrato **168** e 23% para o substrato **207**.



ESQUEMA 81

<sup>121</sup> R. A. Pilli; C. K. Z. de Andrade e C. R. O. Souto, XVIII Reunião Anual da SBQ, Caxambu, 1994.

\* Ref. 107, pág. 66.



ESQUEMA 82

## **CAPÍTULO V**

### **ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DO (+)-10- DESOXIMETINOLÍDEO**

## 1- ANTIBIÓTICOS MACROLÍDICOS

A química dos compostos macrocíclicos teve sua origem em 1926, com a elucidação estrutural dos componentes do “musk” (muscona e civetona) por Ruzicka<sup>122</sup>, que mostrou que se tratavam de cetonas de anel grande. Esta descoberta derrubou a teoria de tensão de von Baeyer que pregava a impossibilidade da existência de compostos de anéis grandes devida a uma provável instabilidade causada pela mudança nos ângulos internos de ligação além da geometria tetraédrica preferida. De fato, anéis grandes são relativamente desprovidos de tensão, devido à flexibilidade e à habilidade de adotarem conformações não planares.<sup>123</sup>

O termo macrocíclico refere-se a compostos de anéis médios (8 a 11 membros) e, mais geralmente, a compostos de anéis grandes (12 membros em diante). O termo macrolídeo, primeiramente empregado por Woodward<sup>124</sup>, refere-se a moléculas que contêm um anel lactônico grande em suas estruturas, mas em alguns casos lactamas macrocíclicas também são denominadas macrolídeos. Mais especificamente, este termo denota uma classe de antibióticos de espécies de *Streptomyces* que possuem como características um anel lactônico grande contendo poucas duplas ligações e ausente de nitrogênio e a presença de um ou mais açúcares que podem ser amino açúcares, açúcares sem nitrogênio ou ambos. Esta classe de antibióticos é denominada antibióticos macrolídicos.<sup>125</sup>

Na década de 50, Brockmann e Henkel<sup>126</sup> isolaram o primeiro antibiótico macrolídico, a picromicina (figura 26), da cultura de um *Actinomyces*. Desde então, um grande número de macrolídeos com atividades biológicas diversas foram isolados de fontes naturais e muitos mostraram-se importantes clinicamente.

Os antibióticos macrolídicos polioxo são de grande importância farmacológica. Suas estruturas envolvem uma lactona macrocíclica (12 a 16 membros) com vários substituintes assimetricamente posicionados na periferia do anel e incluindo de 1 a 3 unidades glicosídicas. A figura 26 mostra alguns exemplos desta classe de compostos, todos com aplicações em medicina.

<sup>122</sup> a) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 230.

b) L. Ruzicka, *Ibid.* 715.

c) L. Ruzicka, *Ibid.* 1008.

<sup>123</sup> E. L. Eliel; N. L. Allinger; S. T. Angyal e G. A. Morrison em “*Conformational Analysis*”, cap. 4, Wiley, Nova York (1967).

<sup>124</sup> R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50.

<sup>125</sup> Artigos de revisão:

a) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.

b) T. G. Back, *Tetrahedron* **1977**, 33, 3041.

c) S. Masamune; G. S. Bates e J. W. Corcoran, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 585.

d) I. Paterson e M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569.

e) R. K. Boeckman e S. W. Goldstein em “*The Total Synthesis of Natural Products*”, J. ApSimon, ed., Wiley, Nova York, 1988, vol 7, pág. 1.

f) Q. Meng e M. Hesse, *Topics in Current Chemistry*, **1991**, vol 161, pág. 107.

<sup>126</sup> H. Brockman e W. Henkel, *Naturwissenschaften* **1950**, 37, 138.



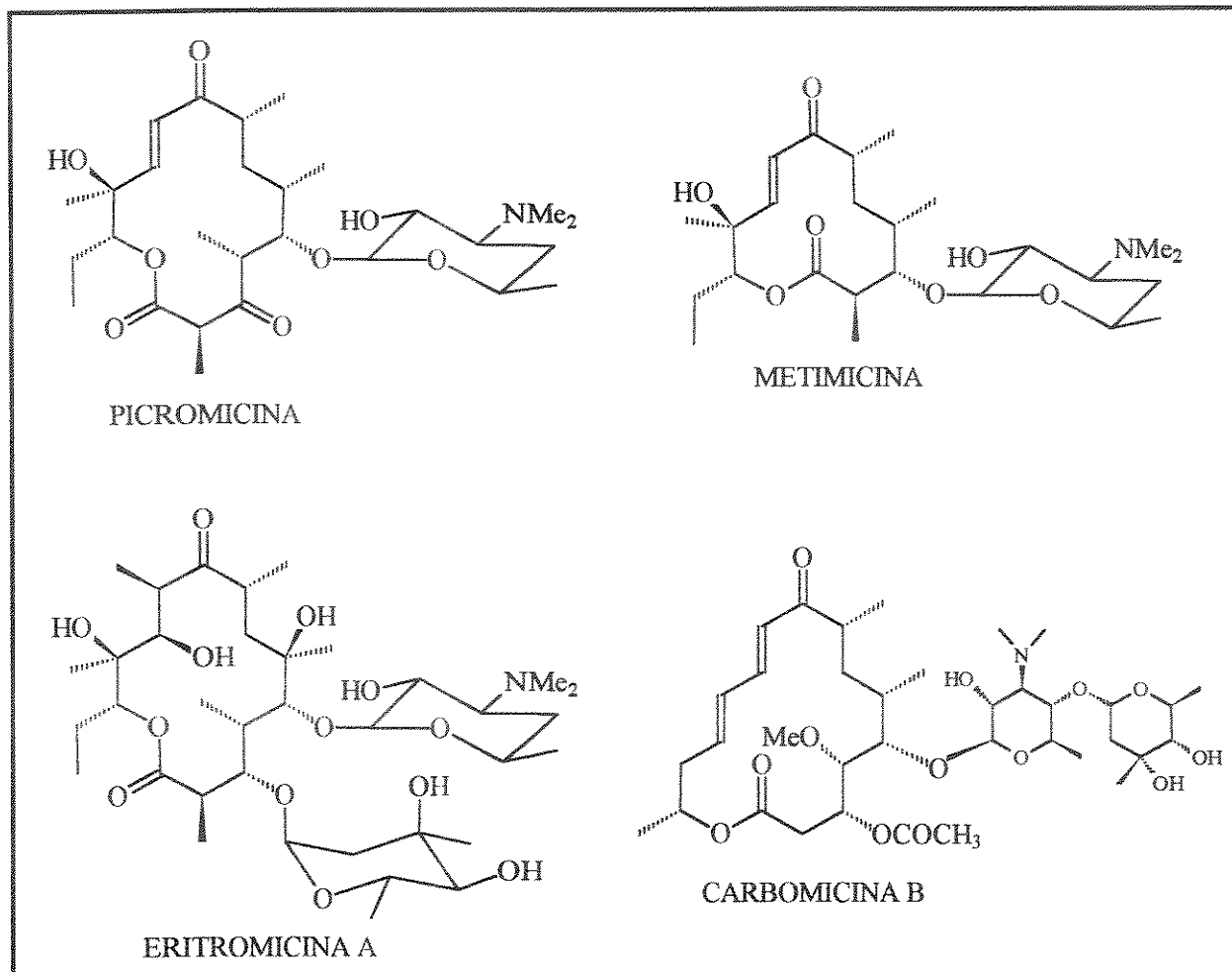


FIGURA 26

Outras classes de antibióticos macrolídicos estão representadas na figura 27 e envolvem: macrolídeos poliênicos (alguns possuem propriedades antifúngicas) cujo anel lactônico possui poucos substituintes alquila e acomoda um poliêno conjugado contendo até 7 duplas ligações E (anfotericina); macrolídeos ionofóricos que contêm 2 ou mais grupos lactônicos em anéis bastante grandes. Um antibiótico deste grupo tem uma cavidade hidrofílica capaz de fixar um cátion metálico alcalino e com isso transportar íons em sistemas biológicos (nonactina); ansamicinas são macrolídeos que possuem um núcleo aromático conectado em duas posições não adjacentes por uma longa cadeia alifática através de uma ligação de amida (rifamicina B).

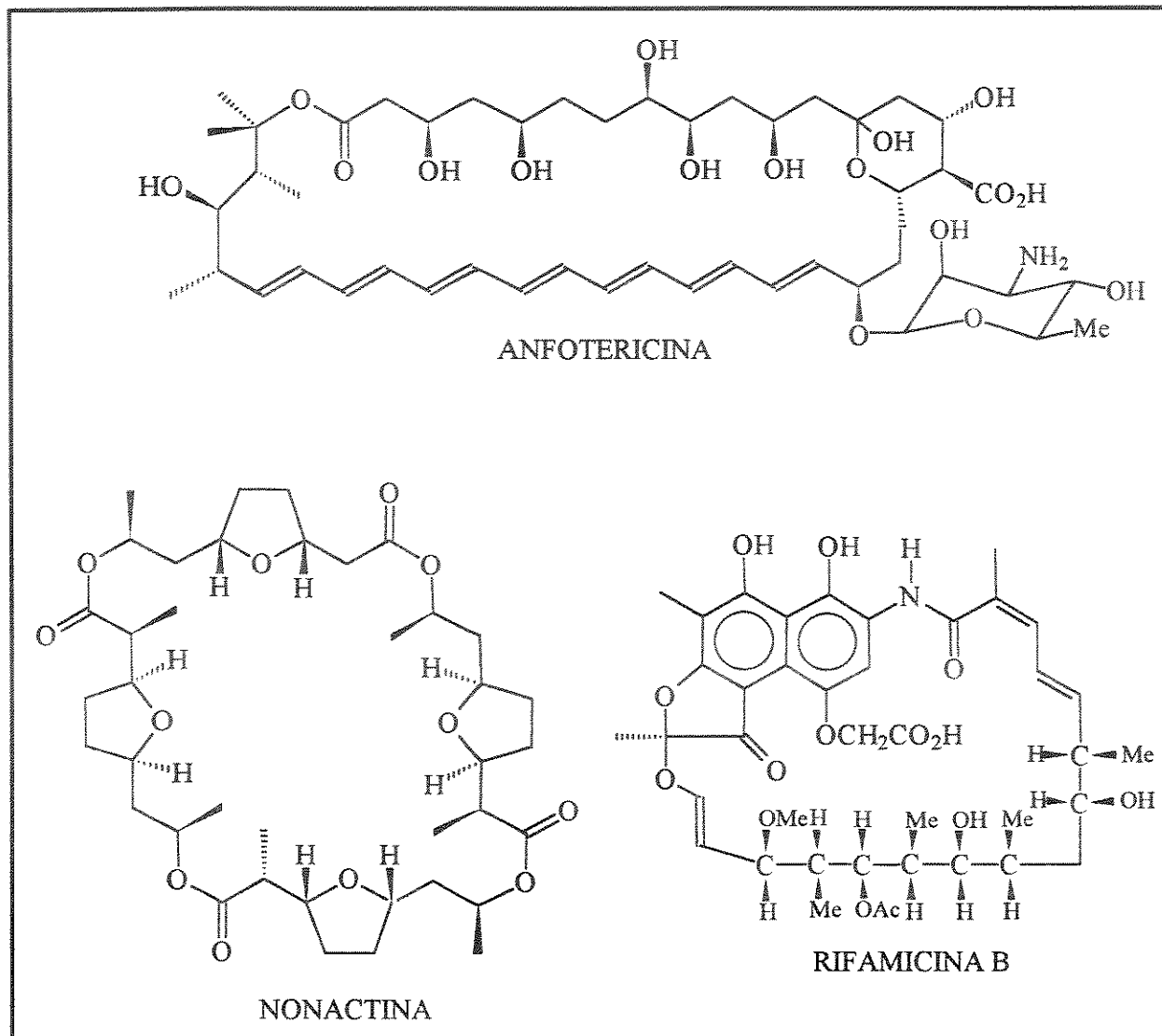


FIGURA 27

## 2- ESTRATÉGIAS GERAIS DE SÍNTESE

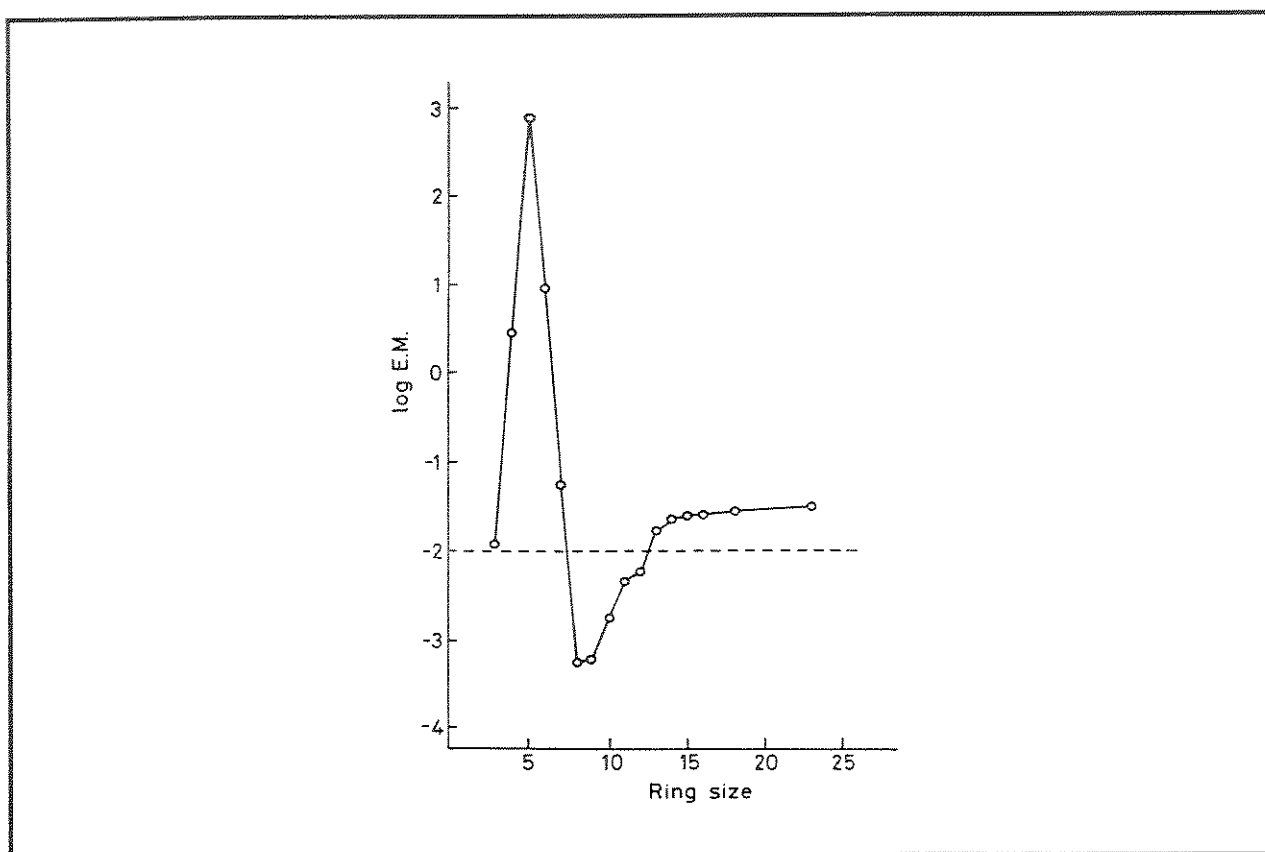
### 2.1- ASPECTOS GERAIS

A síntese de um macrolídeo confronta-se com pelo menos 2 grandes problemas: a construção de lactonas de anel grande e o controle estereoquímico dos inúmeros centros quirais presentes no anel de uma aglicona, além da ligação do(s) açúcar(es) à aglicona. Com isso, a construção de estruturas macrocíclicas torna-se um desafio aos químicos orgânicos sintéticos.

Em princípio, sistemas macrocíclicos podem ser gerados pela ciclização de precursores acíclicos (método mais comum) ou pela clivagem de ligações internas em sistemas policíclicos. No primeiro caso, o fechamento do anel é desfavorecido por motivos entrópicos, devidos à perda de entropia associada com a formação de estruturas cíclicas, mais rígidas. Outro problema sério é a formação de polímeros por interações intermoleculares, embora sujeita a controle experimental.

Uma racionalização para esta questão foi proposta por Galli e Mandolini<sup>127</sup> que utilizaram o termo molaridade efetiva (M.E.) como a quantidade fundamental em reações de ciclização. Este termo é definido como  $\kappa_{\text{intra}}/\kappa_{\text{inter}}$  e representa a concentração ideal do reagente na qual ciclização ( $\kappa_{\text{intra}}$ ) e polimerização ( $\kappa_{\text{inter}}$ ) ocorrem na mesma proporção. Em um procedimento no qual o reagente é adicionado todo de uma só vez no reator, a razão ciclização/polimerização depende da concentração inicial, sendo a ciclização favorecida se o valor da concentração for menor que a M.E.

Para soluções mais diluídas ( $\leq 10^{-2}\text{M}$ ), o método em que o reagente é introduzido bem lentamente no meio reacional para evitar sua acumulação, é bastante adotado. Neste caso, o parâmetro crítico que deve ser ajustado para que a ciclização predomine sobre a polimerização é a velocidade de adição ( $v_f$ ). Isto acontece quando  $v_f < \text{M.E.} \times \kappa_{\text{intra}}$ .  $v_f$  controla a duração do processo e é uma medida de sua eficiência. A figura 28 representa o perfil de M.E. para a lactonização de íons  $\omega$ -bromoalcanoatos em DMSO, à  $25^\circ\text{C}$ . A uma concentração inicial de  $10^{-2}\text{M}$  (linha tracejada), anéis com pontos representativos acima da linha são formados em preferência a polímeros e vice-versa. Isto ilustra o quão crítica é a escolha da concentração inicial.



**FIGURA 28**

Apesar dos sérios problemas, o crescente interesse pela química dos antibióticos macrolídicos e outras macrolactonas biologicamente ativas resultou na descoberta e desenvolvimento de vários métodos sintéticos para a formação de macrolídeos. Trataremos aqui apenas dos métodos mais empregados que envolvem ciclização de precursores acíclicos.

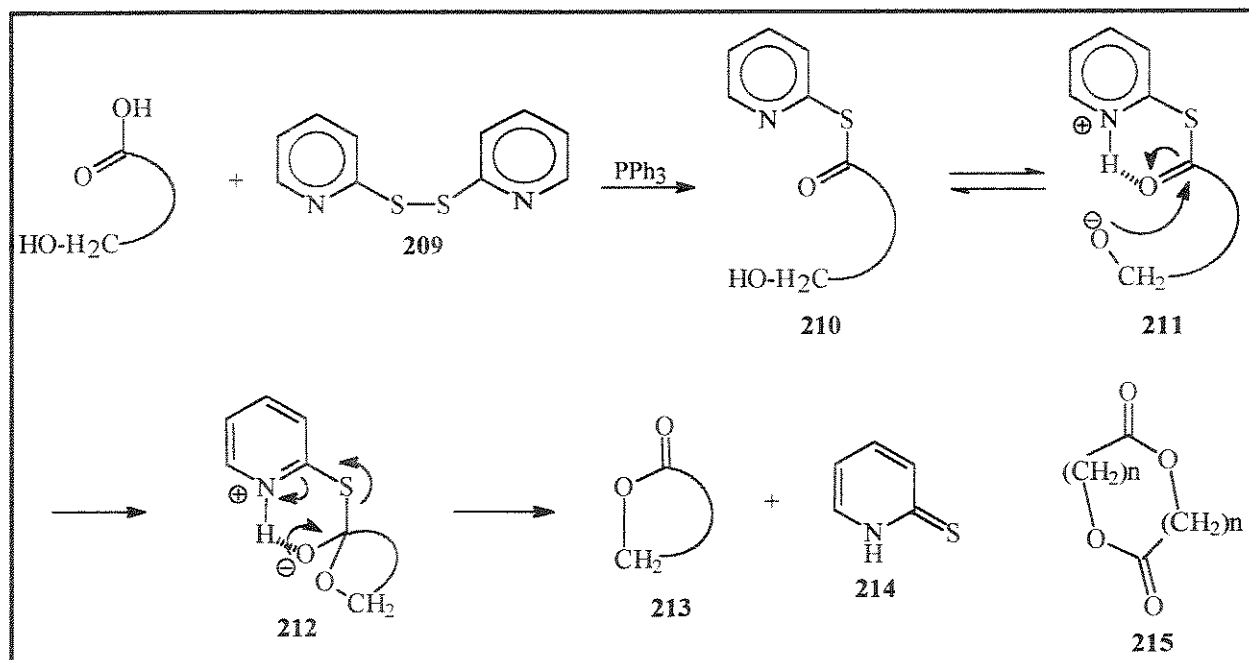
<sup>127</sup> C. Galli e L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 251.

## 2.2- MÉTODOS QUE ENVOLVEM LACTONIZAÇÃO

De todos os métodos de formação de macrolídeos, a lactonização de hidróxi-ácidos de cadeia aberta é o método mais geral e direto. Como já foi mencionado, a entropia e a polimerização são fatores que podem desfavorecer o método. Serão discutidos a seguir alguns métodos desenvolvidos que envolvem a formação de ligação C-O.

### 2.2.1- MÉTODO DE COREY-NICOLAOU

Corey e Nicolaou<sup>128</sup> desenvolveram um método bastante eficiente de síntese de lactonas macrocíclicas baseado na ativação simultânea de grupos carboxila e hidroxila (dupla ativação), utilizando um derivado carboxílico que favorece a transferência de próton da hidroxila para o oxigênio da carboxila. O agente ativante é o 2,2'-dipiridil dissulfeto **209** (DPDS) que reage com o ácido carboxílico, na presença de trifetilfosfina, fornecendo tioésteres de piridina **210** (esquema 83). A transferência do próton é facilitada pela presença do nitrogênio básico da piridina e um intermediário dipolar **211** é formado. Então ocorre a ciclização e o intermediário **212** fornece a lactona **213** e a 2-piridintiona **214**. Em alguns casos, o dílidio **215** (produto de reação intermolecular) também é obtido. Este método provou ser bastante útil e foi utilizado, por exemplo, nas sínteses dos antibióticos nonactina<sup>129</sup> e eritromicina B.<sup>130</sup>



ESQUEMA 83

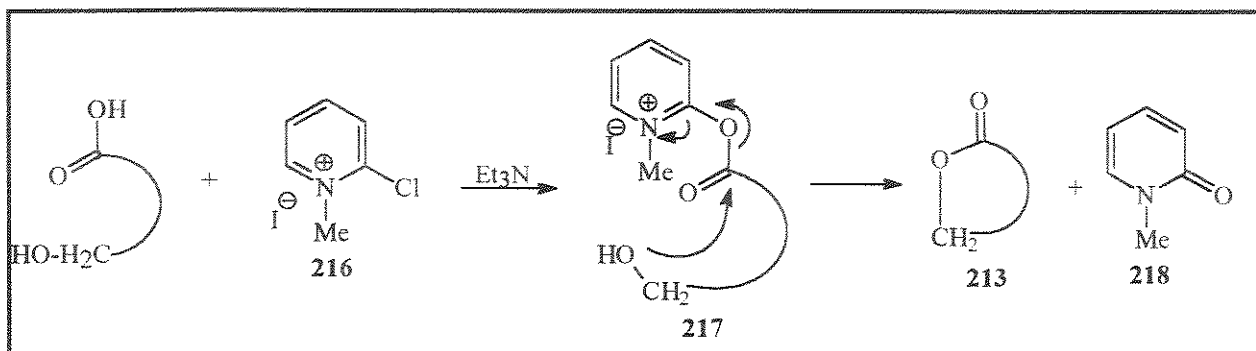
<sup>128</sup> E. J. Corey e K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.

<sup>129</sup> H. Gerlach; K. Oertle e A. S. S. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 2036.

<sup>130</sup> E. J. Corey; S. Kim; S. Yoo; K. C. Nicolaou; L. S. Melvin; D. J. Brunelle; J. R. Falck; E. J. Trybulski; R. Lett e P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620.

### 2.2.2- MÉTODO DE MUKAIYAMA

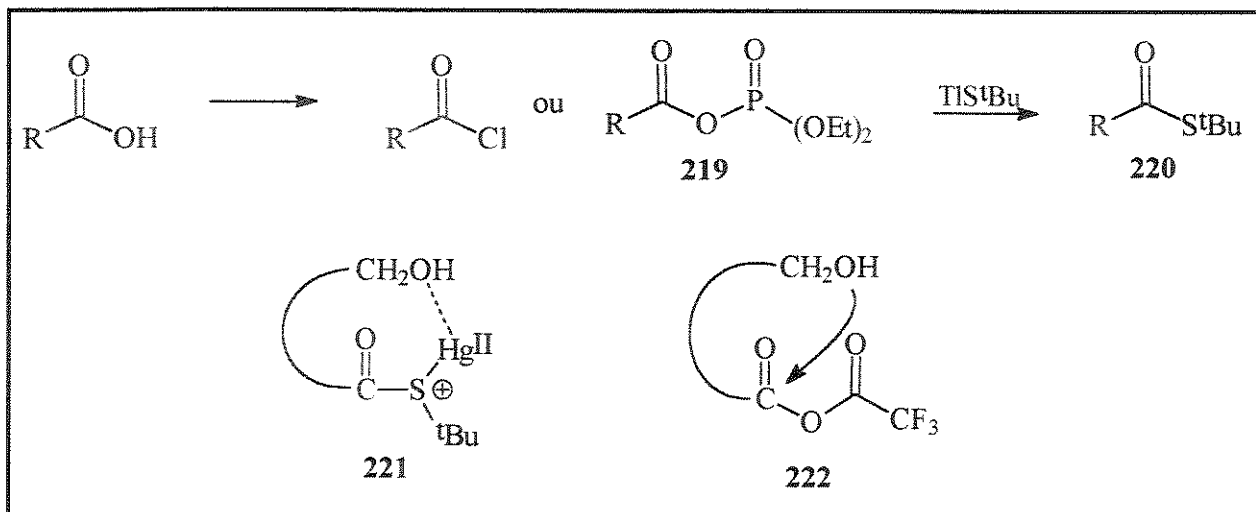
Mukaiyama e colab.<sup>131</sup> desenvolveram um método de macrociclicização baseado no iodeto de 1-metil-2-cloropiridínio **216**, cujo mecanismo é similar ao método anterior (esquema 84). Este método foi aplicado na síntese do antibiótico (+)-milbemicina<sup>132</sup>, dentre outros.



ESQUEMA 84

### 2.2.3- MÉTODO DE MASAMUNE

Na síntese total do antibiótico macrolídico metimicina, Masamune e colab.<sup>133</sup> desenvolveram um método que se baseia na eletrofilicidade de Hg(II) frente a enxofre bivalente. O método emprega S-terc-butil tioésteres **220** de hidróxi-ácidos e trifluoroacetato de mercúrio (II) como reagente ativante (esquema 85). Os tioésteres **220** podem ser preparados a partir do cloreto de ácido ou do anidrido misto fosfórico **219**. Não foi esclarecido ainda se a reação passa pelo complexo de mercúrio **221** ou pelo anidrido trifluoroacético **222**.



ESQUEMA 85

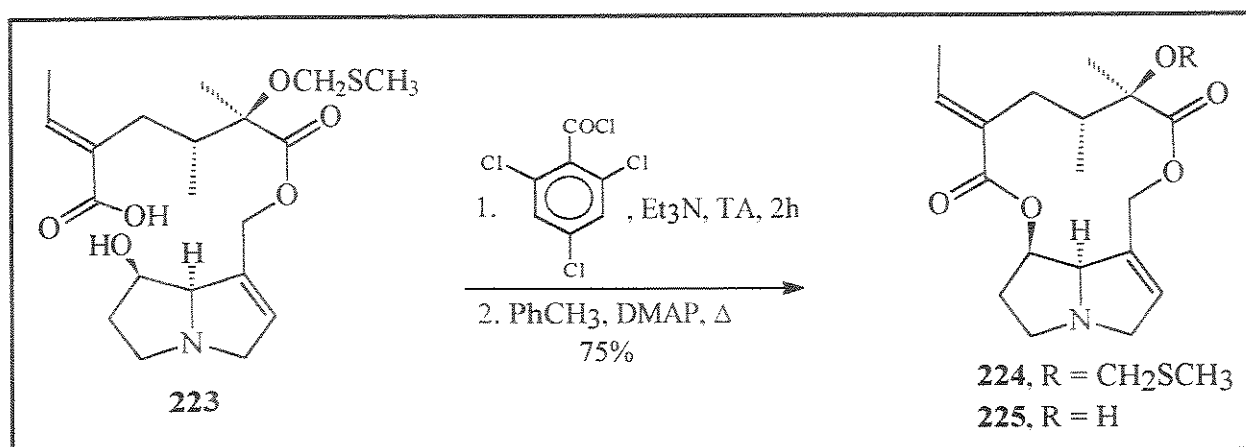
<sup>131</sup> T. Mukaiyama; M. Usui e K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49.

<sup>132</sup> S. V. Ley; N. J. Anthony; A. Armstrong; M. G. Brasca; T. Clarke; D. Culshaw; C. Greck; P. Grice; A. B. Jones; B. Lygo; A. Madin; R. N. Sheppard; A. M. Z. Slawin e D. J. Williams, *Tetrahedron* **1989**, **45**, 7161.

<sup>133</sup> S. Masamune; H. Yamamoto; S. Kamata e A. Fukusawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, **97**, 3513.

### 2.2.4- MÉTODO DE ANIDRIDOS MISTOS

Este método envolve ativação do ácido carboxílico através de sua transformação em um anidrido misto mais reativo. Vários anidridos mistos foram desenvolvidos, destacando-se o anidrido piválico, o 2,6-clorobenzóico, o fosfórico e o trifluoroacético. O mais utilizado porém é o 2,4,6-triclorobenzóico, cujo procedimento foi desenvolvido por Yamaguchi e colab.<sup>134</sup> e aplicado por Yamada e colab.<sup>135</sup> na síntese do alcalóide pirrolizidínico (-)-integerrimina **225** (esquema 86). O produto de ciclização foi obtido em 75% de rendimento.



ESQUEMA 86

### 2.2.5- REAÇÃO DE MITSUNOBU

A reação de Mitsunobu<sup>136</sup> também é utilizada em reações de macrolactonização e o centro ligado ao álcool sofre inversão de configuração. A reação envolve adição de trifetilfosfina ao dietilazodicarboxilato (DEAD), formando um sal de fósforo quaternário que é protonado pelo hidróxi-ácido, seguido de transferência do fósforo do nitrogênio para o oxigênio, fornecendo o sal alcoxifosfônio **227** e dietil hidrazinadicarboxilato **226**. A lactona é formada por uma reação S<sub>N</sub>2 intramolecular no intermediário **227** (esquema 87). Este procedimento foi utilizado por Seebach e colab.<sup>137</sup> na síntese da gleosporana, um inibidor de germinação.

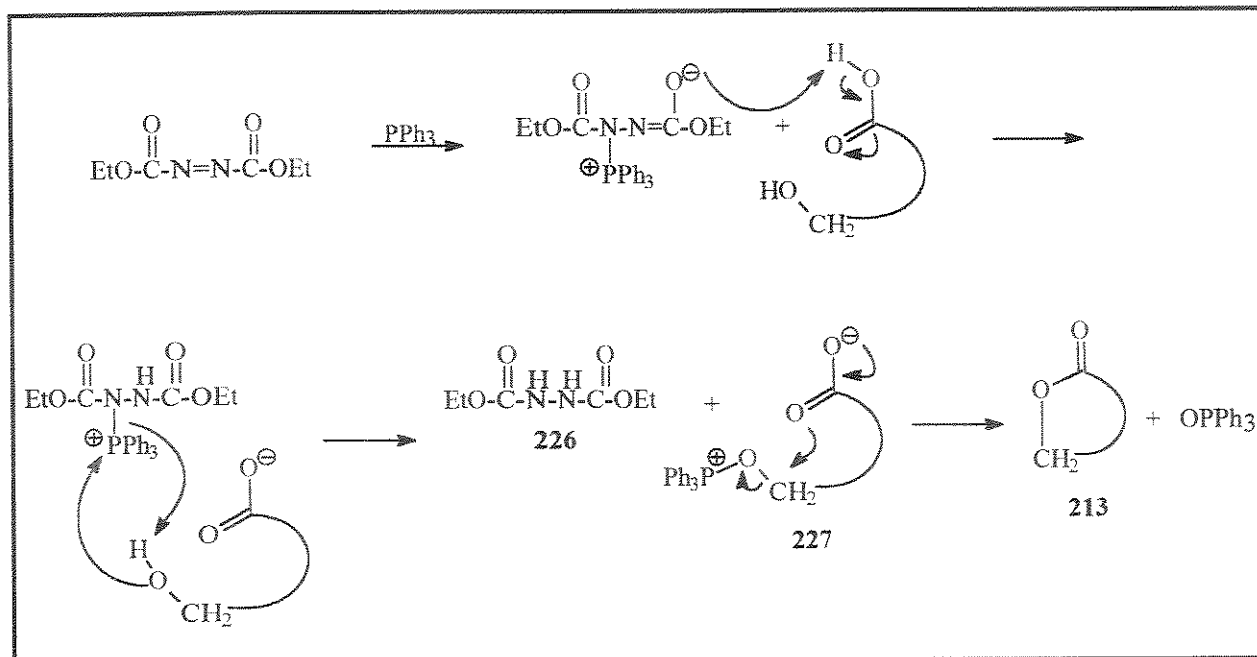
<sup>134</sup> J. Inanaga; K. Hirata; H. Sacki; T. Katsuki e M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

<sup>135</sup> H. Niwa; Y. Miyachi; Y. Uosaki; A. Kuroda; H. Ishiwata e K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4609.

<sup>136</sup> a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

b) T. Kurihara; Y. Nakajima e O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455.

<sup>137</sup> D. Seebach; G. Adam; R. Zibuck; W. Simon; M. Ronilly; W. L. Meyer; J. F. Hinton; T. A. Privett; G. E. Templeton; D. K. Heiny; U. Gisi e H. Binder, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1233.



ESQUEMA 87

Uma grande variedade de outros métodos pode ser encontrada na literatura e não serão tratados aqui por serem métodos cuja aplicação prática tem sido menor que os apresentados. Os artigos de revisão já citados\* tratam da grande maioria deles.

### 2.3- MÉTODOS QUE ENVOLVEM FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C

Dos inúmeros métodos de obtenção de macrolactonas por formação de ligação C-C, apenas dois serão tratados em detalhes por se tratarem de métodos que serão abordados adiante, quando da discussão dos estudos visando à síntese do (+)-10-desoximetinolídeo.

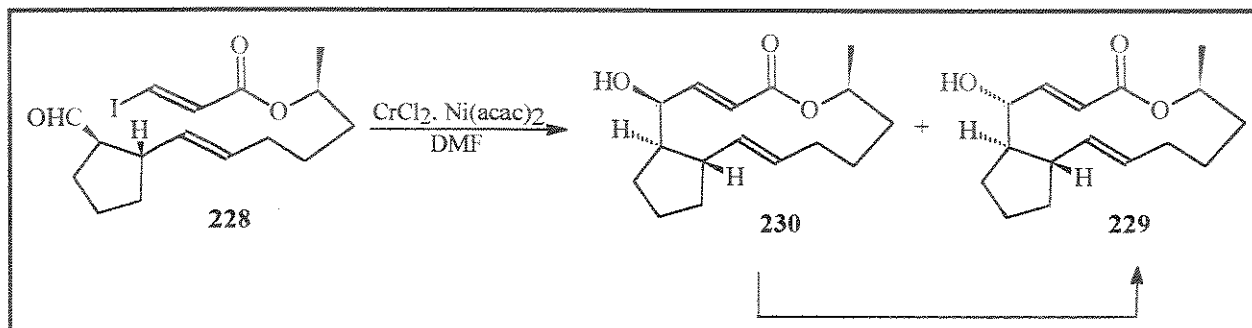
#### 2.3.1- ADIÇÃO DE ALQUENILCRÔMIO A ALDEÍDOS

A reação entre haletos vinílicos e aldeídos na presença de  $\text{Cr}^{\text{II}}$ - $\text{Ni}^{\text{II}}$  é conhecida como reação de Nozaki-Hiyama<sup>138</sup> e será tratada em detalhes no tópico 7.2 deste capítulo. Schreiber e Meyers<sup>139</sup> aplicaram este método na síntese do antibiótico macrolídico (+)-brefeldina C **229** que foi obtido como uma mistura 1:4 com seu epímero **230**, em 60% de rendimento (esquema 88).

\* Ref. 125, pág. 94.

<sup>138</sup> K. Takai; K. Kimura; T. Kuroda; T. Hiyama e H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281.

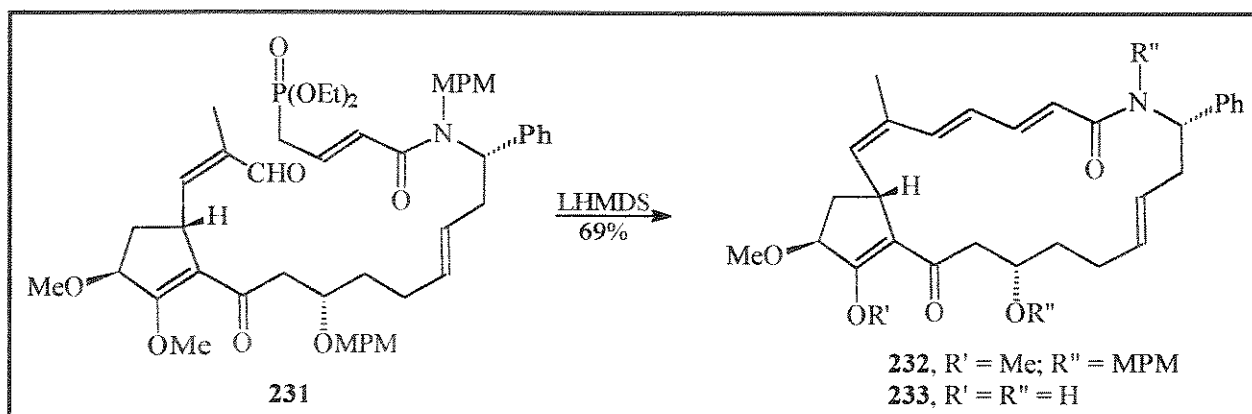
<sup>139</sup> S. L. Schreiber e H. V. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5198.



ESQUEMA 88

### 2.3.2- REAÇÃO DE WITTIG-HORNER

A reação de Wittig-Horner intramolecular já foi empregada na síntese de inúmeros produtos naturais macrocíclicos. Dentre eles, podemos citar a síntese da Hitachimicina **233** (agente antitumoral) por Smith e colab.<sup>140</sup> (esquema 89). O composto **232** foi obtido em 69% de rendimento e posteriormente foi transformado no antibiótico **233**.



ESQUEMA 89

<sup>140</sup> A. B. Smith, III; T. A. Rano; N. Chida e G. A. Sulikovski, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1136.



### 3. BIOSÍNTESE DOS MACROLÍDEOS

Do ponto de vista biossintético, a molécula dos macrolídeos é híbrida. Se por um lado o anel macrocíclico provém do metabolismo de acil-CoA (acetil e propionil-CoA), por outro os glicosídeos derivam do metabolismo dos açúcares.

O esquema biossintético será abordado para a eritromicina e para a metimicina, de forma geral, por serem estes os mais estudados dos macrolídeos. Estudos realizados de incorporação de unidades de propionato, marcados isotopicamente em C(1), em culturas de *Streptomyces venezuelae* confirmaram a origem policetídica da metimicina, que é derivada de 5 precursores propionato e 1 acetato<sup>141</sup> (figura 29). Da mesma forma, estudos realizados para a eritromicina permitiram traçar uma sequência que relaciona o metabolismo dos açúcares com a participação do propionato e do metilmalonato em sua biossíntese<sup>142</sup> (esquema 90).

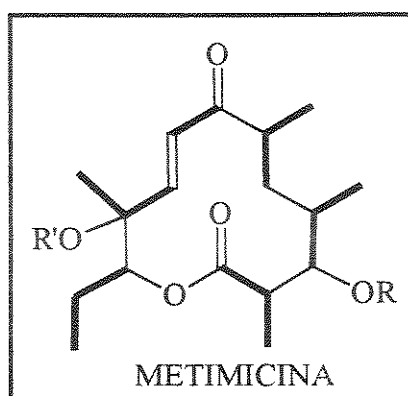
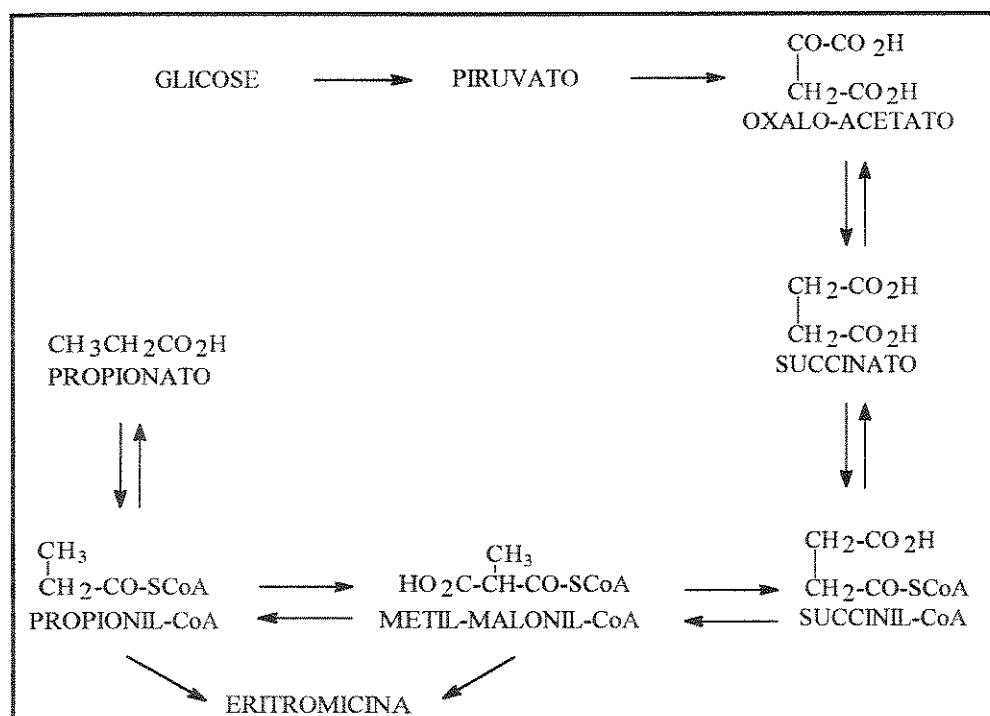


FIGURA 29



ESQUEMA 90

<sup>141</sup> D. E. Cane; R. H. Lambalot; P. C. Prabhakaran e W. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 522.

<sup>142</sup> C. S. Lacaz em "*Antibióticos*", ed. da USP, 2ª ed., São Paulo, 1967, pág. 99.

#### 4. PROPRIEDADES E MODO DE AÇÃO

Os antibióticos macrolídicos formam um grupo homogêneo de compostos, com composições químicas relacionadas e espectro antibactericida similar. Os macrolídeos agem preferencialmente contra bactérias Gram-positivas, mas alguns deles diferem em certas propriedades químicas e físicas. Por exemplo, a maioria dos antibióticos macrolídicos são substâncias básicas devido ao resíduo de aminoaçúcares, mas alguns são compostos neutros. Quanto à solubilidade, há os solúveis em água e os insolúveis (solúveis em etanol). Estas diferenças são refletidas no modo de ação dos macrolídeos.

Os resíduos glicosídicos presentes nos macrolídeos desempenham um importante papel em suas atividades. Foi observado que macrolídeos sem um ou mais de seus açúcares normais mostravam atividade diminuída ou alterada e que macrolídeos maiores são geralmente inibidores mais potentes.<sup>143</sup>

Inicialmente, pensava-se que a basicidade dos macrolídeos estava relacionada de alguma maneira com seu modo de ação, mas esta idéia foi modificada com a descoberta dos antibióticos neutros chalcomicina e lancomicina.

Os macrolídeos inibem a síntese proteica em bactérias, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, ligando-se aos ribossomos. Assim como outros inibidores da síntese de proteínas, eles são geralmente bacteriostáticos, embora a concentrações muito altas alguns macrolídeos podem matar células. Inicialmente, o modo de ação destes compostos foi mais uma vez estudado para a eritromicina A e algumas comparações foram feitas para outros macrolídeos.<sup>144</sup>

A eritromicina A inibe o crescimento de bactérias e o mecanismo de ação envolve uma ligação estequiométrica (1:1) de alta afinidade de uma molécula da eritromicina a um sítio altamente específico da subunidade ribossômica 50S de uma bactéria<sup>145</sup> (p. ex., *E. coli*) (figura 30).

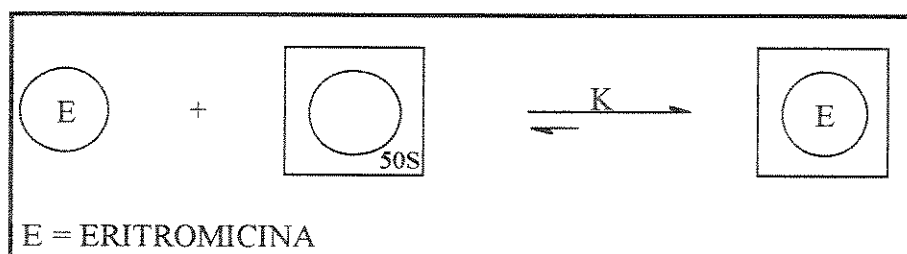


FIGURA 30

De forma geral, a informação que determina a sequência primária de uma proteína é codificada no DNA da célula. A transferência desta informação da célula-mãe para a célula-filha depende da replicação do DNA. A informação armazenada no DNA é transcrita para o RNA mensageiro que se liga aos ribossomos, onde é traduzida em uma sequência específica de ligações peptídicas, pela ação do ribossomo. Cada um dos processos de replicação, transcrição e tradução envolve, no mínimo, uma enzima ou enzimas e uma macromolécula cuja composição e conformação são essenciais para a transferência da informação. Essas

<sup>143</sup> D. Vazquez em "Antibiotics I: Mechanism of Action", Eds. D. Gottlieb e P. D. Shaw, Springer-Verlag, Nova York, 1967, pág. 366.

<sup>144</sup> E. F. Gale; E. Cundliffe; P. E. Reynolds; M. H. Richmond e M. J. Waring em "The Molecular Basis of Antibiotic Action", John Wiley and Sons, 2ª ed., 1981, pág. 468.

<sup>145</sup> a) N. L. Oleinick e J. W. Corcoran, *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 727.

b) H. Teraoka, *J. Antibiotics* **1971**, 24, 302.

macromoléculas podem servir de alvo para a ação de uma determinada droga, uma vez que alteração de suas conformações, mascaramento de seus grupos ativos ou oclusão de suas superfícies podem bloquear o desempenho de suas funções.

O ribossomo é um complexo de proteínas e RNA. A subunidade 50S do ribossomo de uma bactéria possui 32 proteínas diferentes. O processo de tradução envolve várias enzimas e vários sítios de ligação de composição desconhecida. Com isso, há várias possibilidades para a ação da droga e o conhecimento das estruturas e reações envolvidas são fundamentais na elucidação do modo de ação destes compostos.

A inibição da síntese proteica pelos antibióticos macrolídicos pode ocorrer em um dos seguintes passos:

- i) Formação do complexo m-RNA-ribossomos-aminoacil-t-RNA;
- ii) Crescimento do peptídeo;
- iii) Liberação do peptídeo.

Ainda há algumas controvérsias quanto a que parte do ciclo ribossômico é afetada pelo macrolídeo. Alguns antibióticos parecem inibir a ação da peptidil sintetase, uma enzima que promove a formação de uma nova ligação aminoacil no crescimento da cadeia polipeptídica. Outros estudos, especialmente com a eritromicina, sugerem que a disfunção inicial na síntese proteica esteja relacionada com a translocação, que é o movimento de peptidil-t-RNA de um sítio de ligação para outro no ribossomo.

Em princípio, os antibióticos macrolídicos seriam capazes de inibir a síntese proteica nas mitocôndrias de mamíferos, uma vez que este processo é bastante similar ao das bactérias. Aparentemente, a eritromicina (e presumivelmente outros macrolídeos) não é capaz de penetrar na membrana mitocondrial e por esta razão não é um agente citotóxico.<sup>146</sup> Este fato contrasta com outros antibióticos com modo de ação similar (p. ex., cloranfenicol)

A resistência química à eritromicina é comum e há várias possibilidades quanto a seu mecanismo. No entanto, nenhum microorganismo resistente apresentou destruição enzimática da eritromicina ou outros macrolídeos.

## 5- ANTIBIÓTICOS MACROLÍDICOS DE 12 MEMBROS

### 5.1- ASPECTOS GERAIS

Conforme já foi ressaltado, os antibióticos macrolídicos têm recebido bastante atenção no últimos 20 anos, em vista de suas potentes atividades biológicas. São 3 os macrolídeos que possuem anel de 12 membros (figura 31): metimicina, neometimicina e 10-desoximetimicina. Estes antibióticos foram isolados da cultura de *Streptomyces venezuelae* e mostraram atividade contra bactérias Gram-positivas, sendo a metimicina o mais ativo e estudado dos 3.

<sup>146</sup> N. L. Oleinick; J. W. Corcoran e F. E. Hahn em "Antibiotics IV: Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents", Springer, Nova York, 1975, pág. 396.

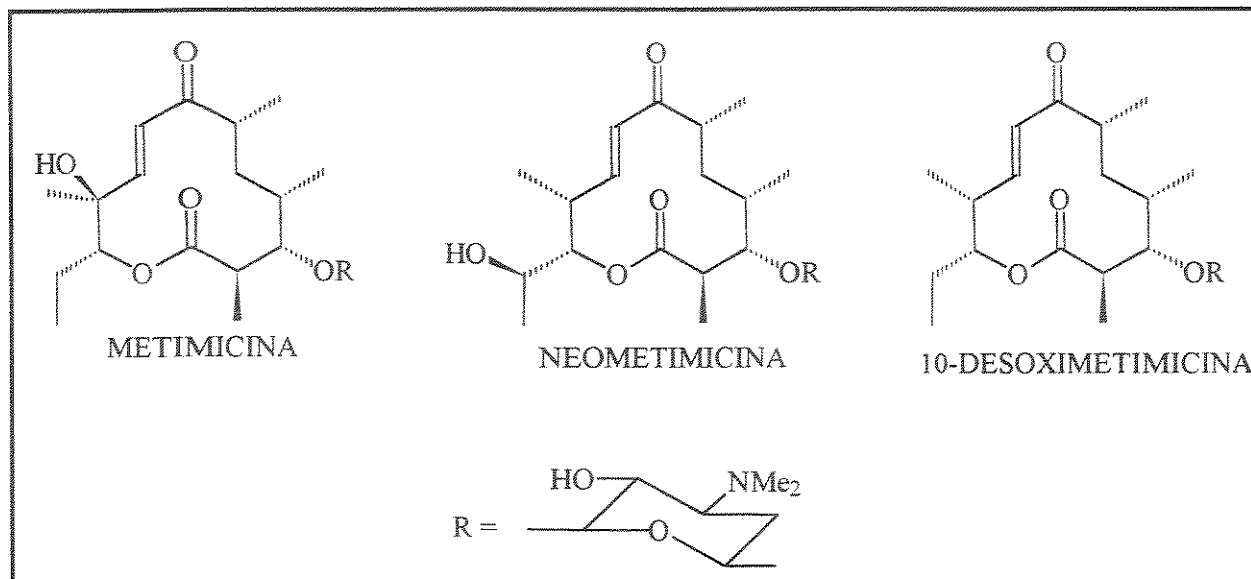


FIGURA 31

O padrão estereoquímico destes compostos na subunidade C(1)-C(7) é o mesmo observado no equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi, já apresentado anteriormente em suas formas racêmica (capítulo III) e quiral (capítulo IV). Este fato incentivou a elaboração de uma rota de síntese para a obtenção de um destes compostos. O escolhido foi o 10-desoximetinolídeo, aglicona da 10-desoximetimicina, por sua maior simplicidade estrutural em relação às demais. A discussão dos resultados será apresentada nos tópicos seguintes.

## 5.2- ISOLAMENTO, CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA

A metimicina foi isolada por Djerassi e colab.<sup>147</sup> da cultura de *Streptomyces venezuelae* e foi o primeiro antibiótico macrolídico cuja estrutura completa foi elucidada. A neometimicina foi isolada também por Djerassi e colab.<sup>148</sup>, por separação cromatográfica da metimicina que é ligeiramente menos polar. Algum tempo depois, Suzuki e colab.<sup>149</sup> isolaram a 10-desoximetimicina, inicialmente chamada de YC-17.

A caracterização e determinação da estereoquímica absoluta dos centros quirais foram realizadas primeiramente na metimicina e utilizadas por analogia nos outros 2 antibióticos. A configuração absoluta dos centros assimétricos em C(2), C(3), C(4) e C(6) corresponde à da lactona de Prelog-Djerassi e foi determinada por Rickards e Smith (tópico 2, capítulo III). A geometria da dupla ligação foi estabelecida como **E** pelo valor da constante de acoplamento dos prótons olefínicos em C(8) e C(9) ( $J = 16,0$  Hz).<sup>150</sup>

<sup>147</sup> C. Djerassi e J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6390.

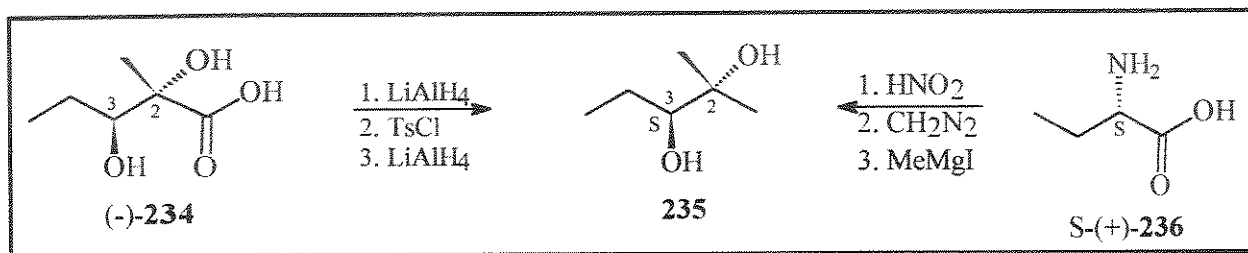
<sup>148</sup> a) C. Djerassi e O. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2022.

b) C. Djerassi e O. Halpern, *Tetrahedron* **1958**, *3*, 255.

<sup>149</sup> A. Kinumari e M. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 744.

<sup>150</sup> D. G. Manwaring; R. W. Rickards e R. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1029.

A estereoquímica absoluta em C(10) e C(11) foi determinada por ozonólise da metimicina que resultou no ácido (+)-2,3-dihidroxi-2-metilpentanóico, identificado como o isômero *eritro*, em comparação com o ácido racêmico. Resolução do ácido *eritro* racêmico forneceu o ácido (-)-2,3-dihidroxi-2-metilpentanóico **234**, enantiômero do obtido pela ozonólise da metimicina. Este ácido foi transformado no (-)-2,3 dihidróxi-2-metilpentano **235** (esquema 91)<sup>150</sup>, cuja síntese a partir da S-(+)-butirina **236** estabeleceu a configuração em C(3) como sendo S. Com isso, C(2) também é S e, como se trata do enantiômero, o ácido **234** obtido a partir da metimicina tem configuração 2R, 3R. Transportando esta estereoquímica para a metimicina, os centros em C(10) e C(11) possuem configuração S e R, respectivamente.



ESQUEMA 91

### 5.3- SÍNTESES DESCRITAS NA LITERATURA

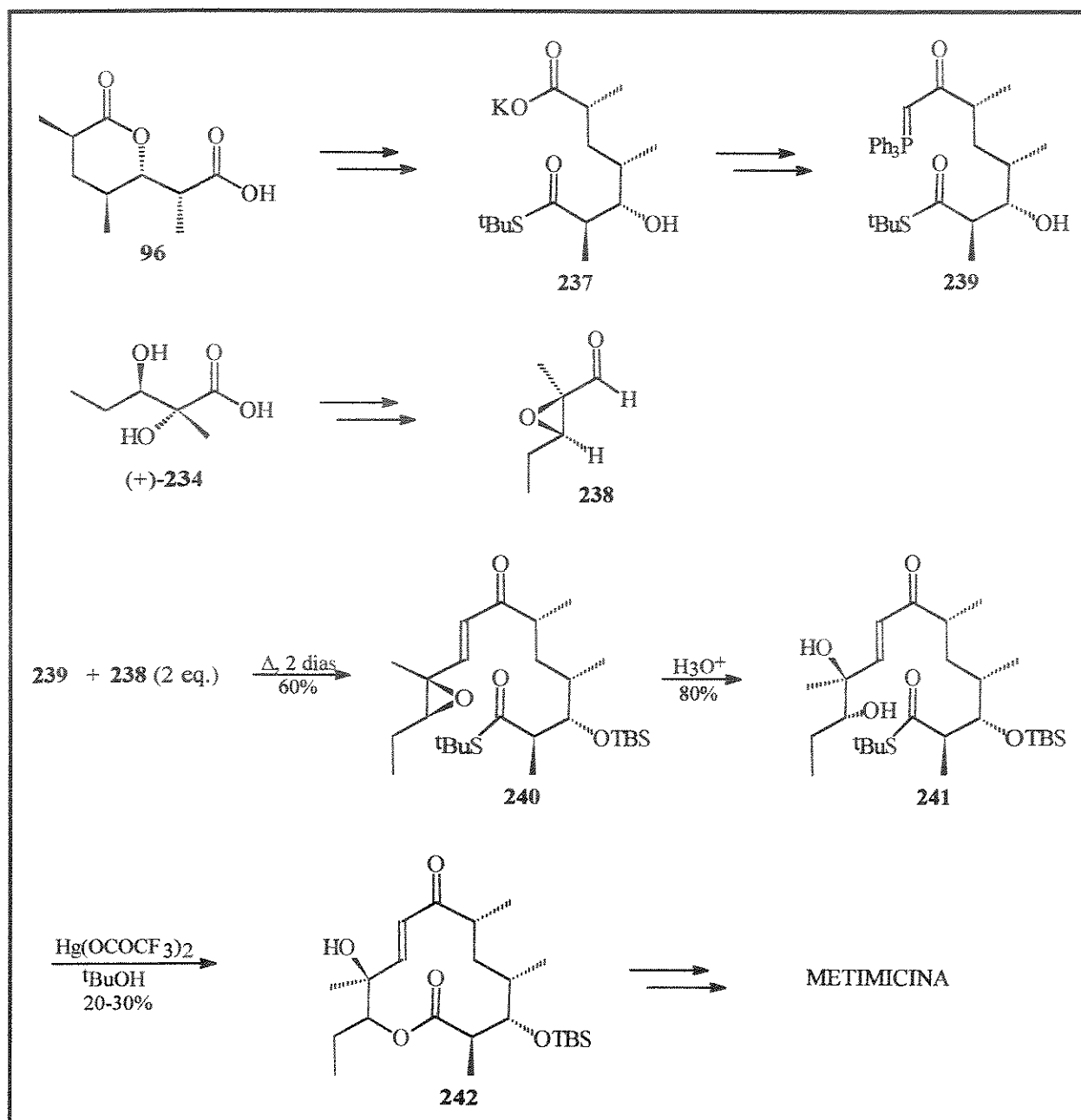
De uma forma geral, as sínteses desenvolvidas para estes compostos utilizaram-se da lactona de Prelog-Djerassi como o fragmento correspondente ao segmento C(1)-C(7), com variações quanto ao fragmento C(8)-C(13). A maior parte delas envolveu formação do anel macrocíclico por métodos de macrolactonização (discutidos no tópico 2.2 deste capítulo) e apenas uma envolveu obtenção do anel por formação de ligação C-C (Wittig-Horner intramolecular, tópico 2.3.2 deste capítulo). As principais sínteses serão discutidas a seguir, com ênfase na junção dos 2 fragmentos e na reação de formação do anel macrocíclico.

#### 5.3.1- SÍNTESES POR MACROLACTONIZAÇÃO

A grande maioria dos relatos existentes na literatura sobre estes compostos trata da síntese da metimicina, devido a sua maior popularidade e atividade biológica.

A primeira síntese da metimicina, que foi também a primeira síntese de um antibiótico macrolídico, foi feita por Masamune e colab.<sup>151</sup> O fragmento C(1)-C(7) **237** foi obtido a partir da lactona de Prelog-Djerassi **96** e o fragmento C(8)-C(13) **238**, a partir do ácido (+)-eritro-2,3-dihidroxi-2-metilvalérico, obtido por resolução de sua forma racêmica (esquema 92). Após uma série de transformações, o substrato **237** foi convertido na fosforana **239** que foi condensada com o fragmento **238**, fornecendo o composto **240** em 60% de rendimento. A macrolactonização ocorreu no substrato **241**, utilizando-se trifluoroacetato de mercúrio (II) (método tratado no tópico 2.2.3 deste capítulo) e o produto foi obtido em rendimentos na faixa de 20-30%. As etapas finais envolveram desproteção da hidroxila secundária e introdução do glicosídeo.

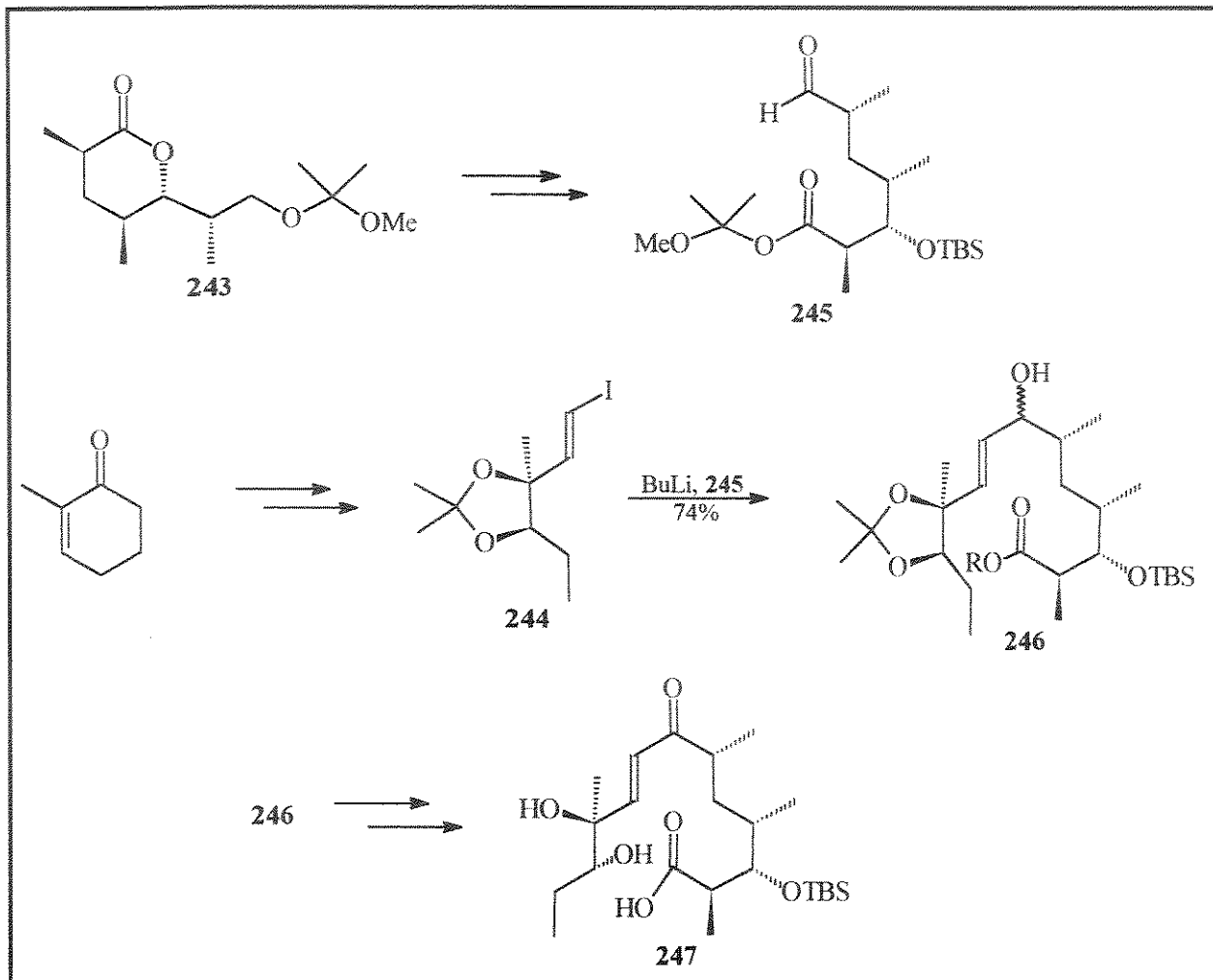
<sup>151</sup> S. Masamune; C. U. Kim; K. E. Wilson; G. O. Spessard; P. E. Georghiou e G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512.



ESQUEMA 92

A síntese formal desenvolvida por Grieco e colab.<sup>152</sup> também utilizou um equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi como um dos fragmentos e o fragmento C(8)-C(13) **244** foi sintetizado em 10 etapas, a partir da 2-metilciclohexenona (esquema 93). O aldeído **245** foi preparado a partir da lactona **243**. A adição do ânion de lítio do iodeto vinílico **244** ao aldeído **245** forneceu o álcool alílico **246** em 74% de rendimento. Após uma série de transformações, o hidróxi-ácido **247** foi obtido, mas a reação de ciclização não foi realizada.

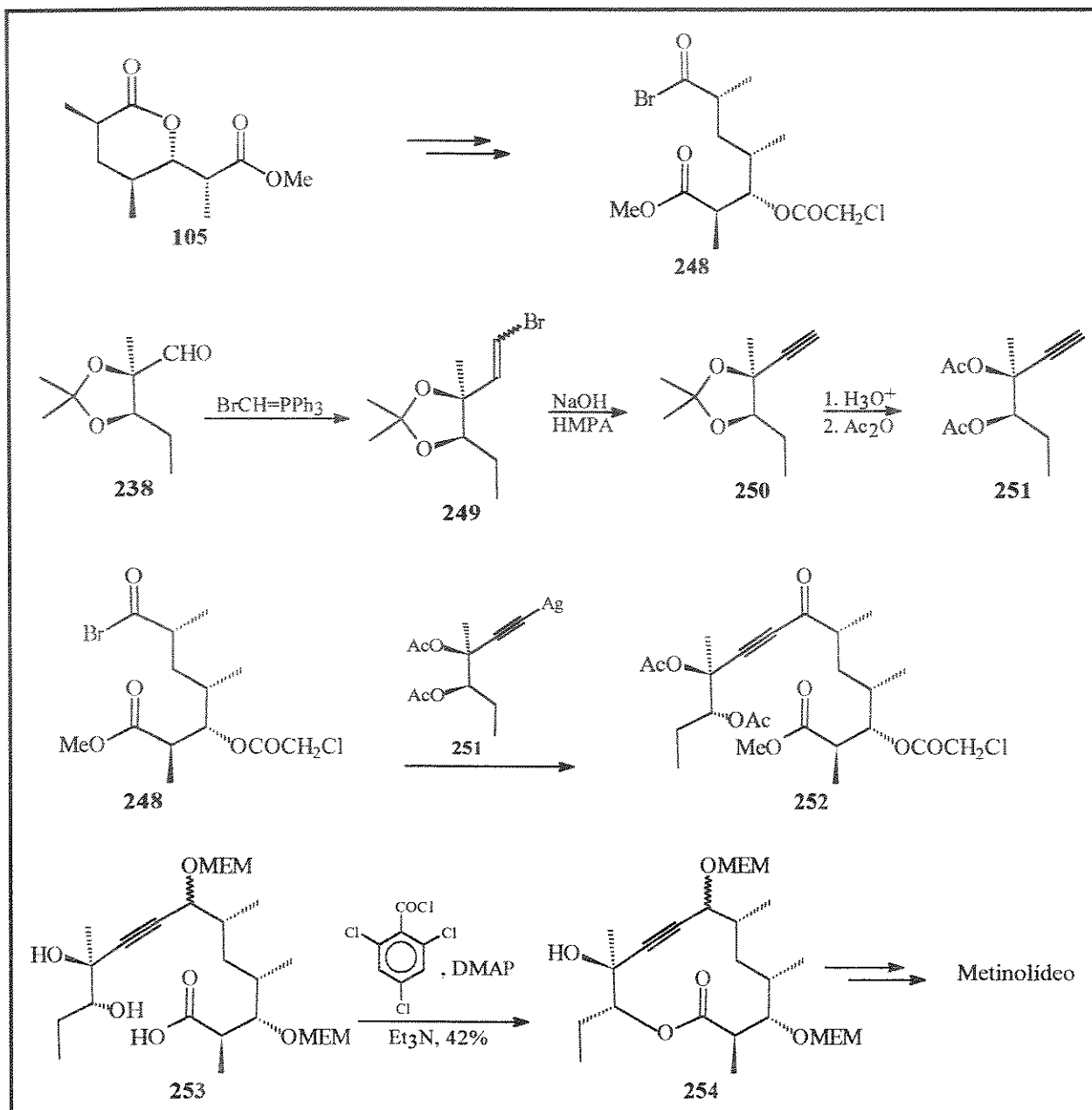
<sup>152</sup> P. A. Grieco; Y. Ohfuné; Y. Yokoyama e W. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4749.



ESQUEMA 93

Yamaguchi e colab.\* também utilizaram um fragmento obtido a partir do éster da lactona de Prelog-Djerassi. O outro fragmento foi preparado em 4 etapas a partir do aldeído 238, o mesmo usado na síntese de Masamune tratada anteriormente (esquema 94). O sal de prata do acetileno 251 adicionou-se ao composto 248, fornecendo a cetona acetilênica 252, em 85% de rendimento. O hidróxi-ácido 253 foi obtido após algumas etapas e a reação de ciclização foi realizada com cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e DMAP (método tratado no tópico 2.2.4 deste capítulo) e o produto de ciclização 254 foi obtido em 42% de rendimento. Desproteção das hidroxilas secundárias, oxidação seletiva e redução do acetileno forneceram o metinolídeo.

\* Ref. 85, pág. 46.



## ESQUEMA 94

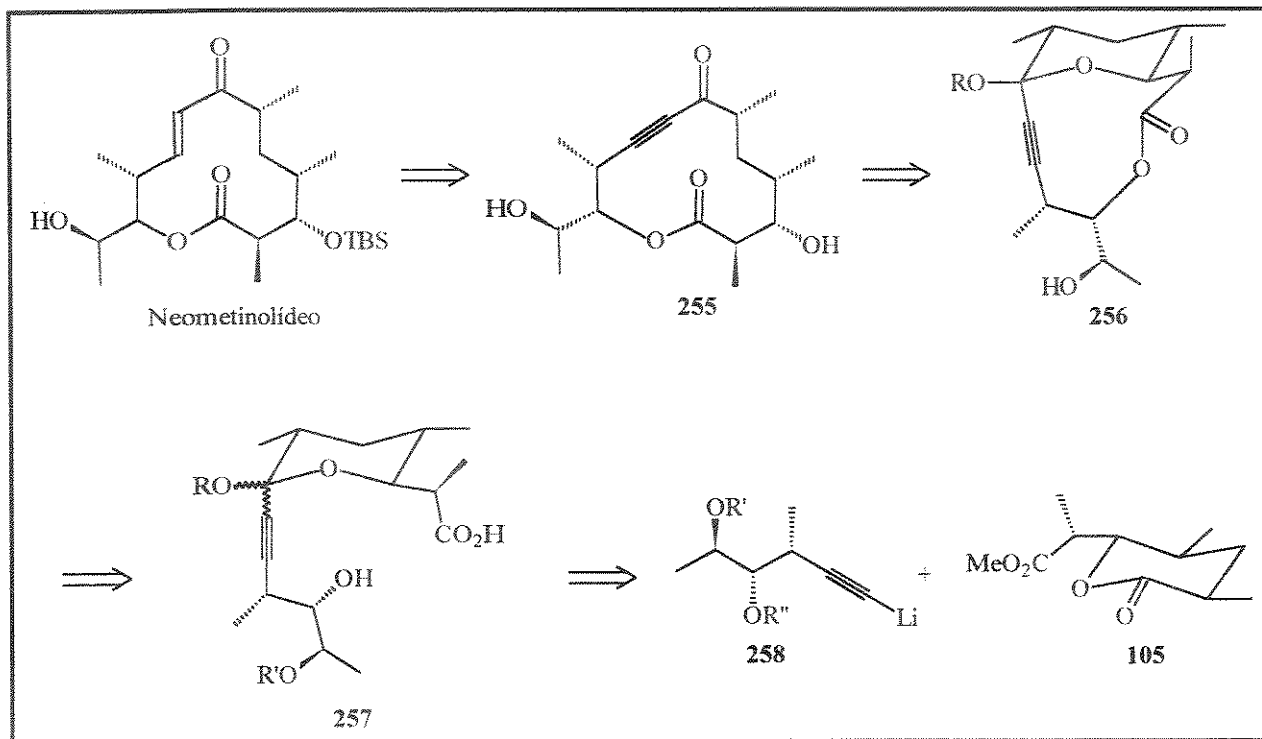
O mesmo Yamaguchi<sup>153</sup> adotou um princípio semelhante na única síntese descrita do neometinolídeo em que a dupla ligação foi introduzida na forma acetilênica, mantida até o final da síntese. As principais diferenças são a adição do ânion acetileno diretamente no éster da lactona de Prelog-Djerassi e a macrociclicização em um substrato cíclico, fornecendo um composto bicíclico (esquema 95). O rendimento da ciclicização foi de 33%.

Na síntese mais recente do metinolídeo, Ditrich<sup>154</sup> utilizou como materiais de partida os compostos **259** (derivado da D-frutose) e **261** (esquema 96). O acoplamento entre **260** e o cetofosfonato **261** forneceu o composto **262** em 78% de rendimento. Após algumas manipulações de grupos funcionais, o substrato de macrolactonização **263** foi obtido e submetido às condições de Yamaguchi, fornecendo o anel macrolídico em 48% de rendimento, o maior já obtido para estes compostos.

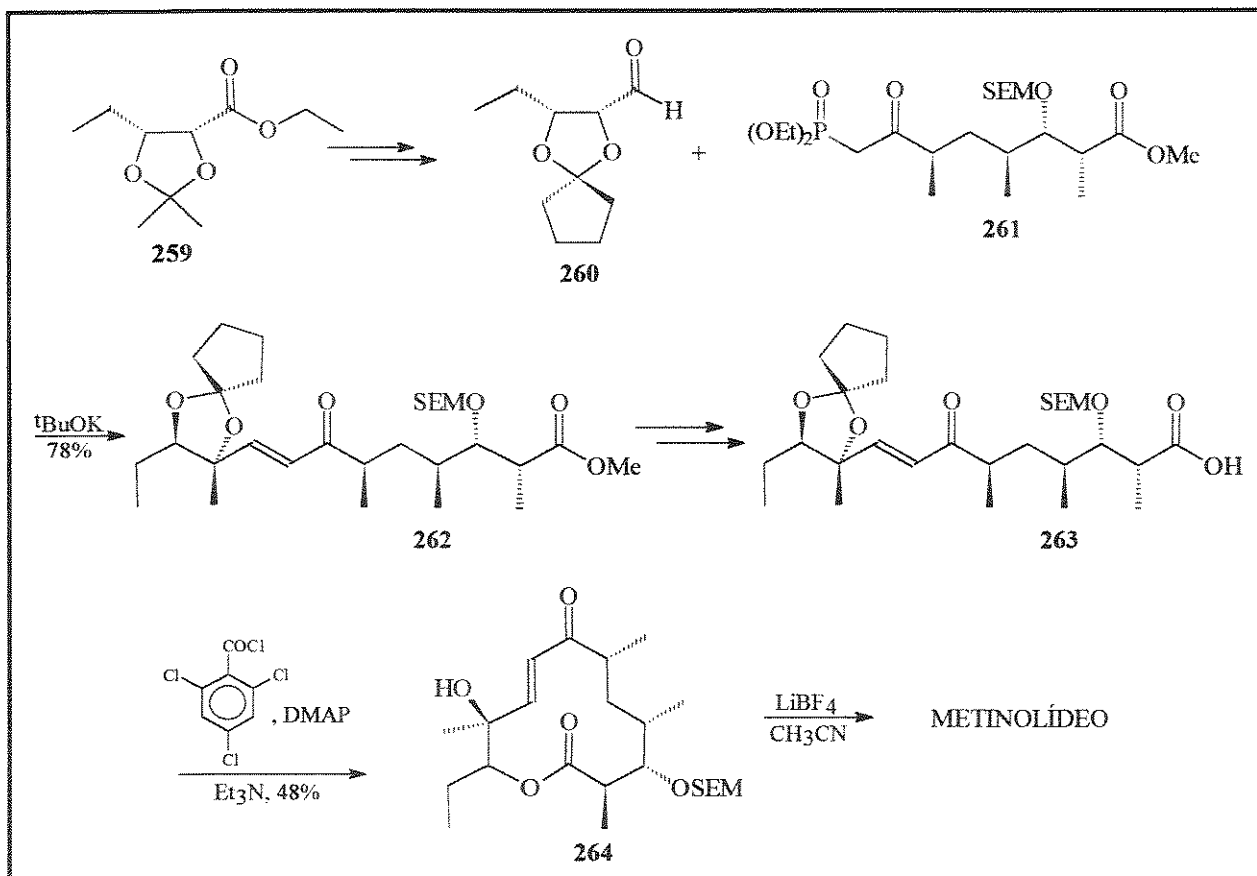
<sup>153</sup> J. Inanaga; K. Kawanami e M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1521.

<sup>154</sup> K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 789.



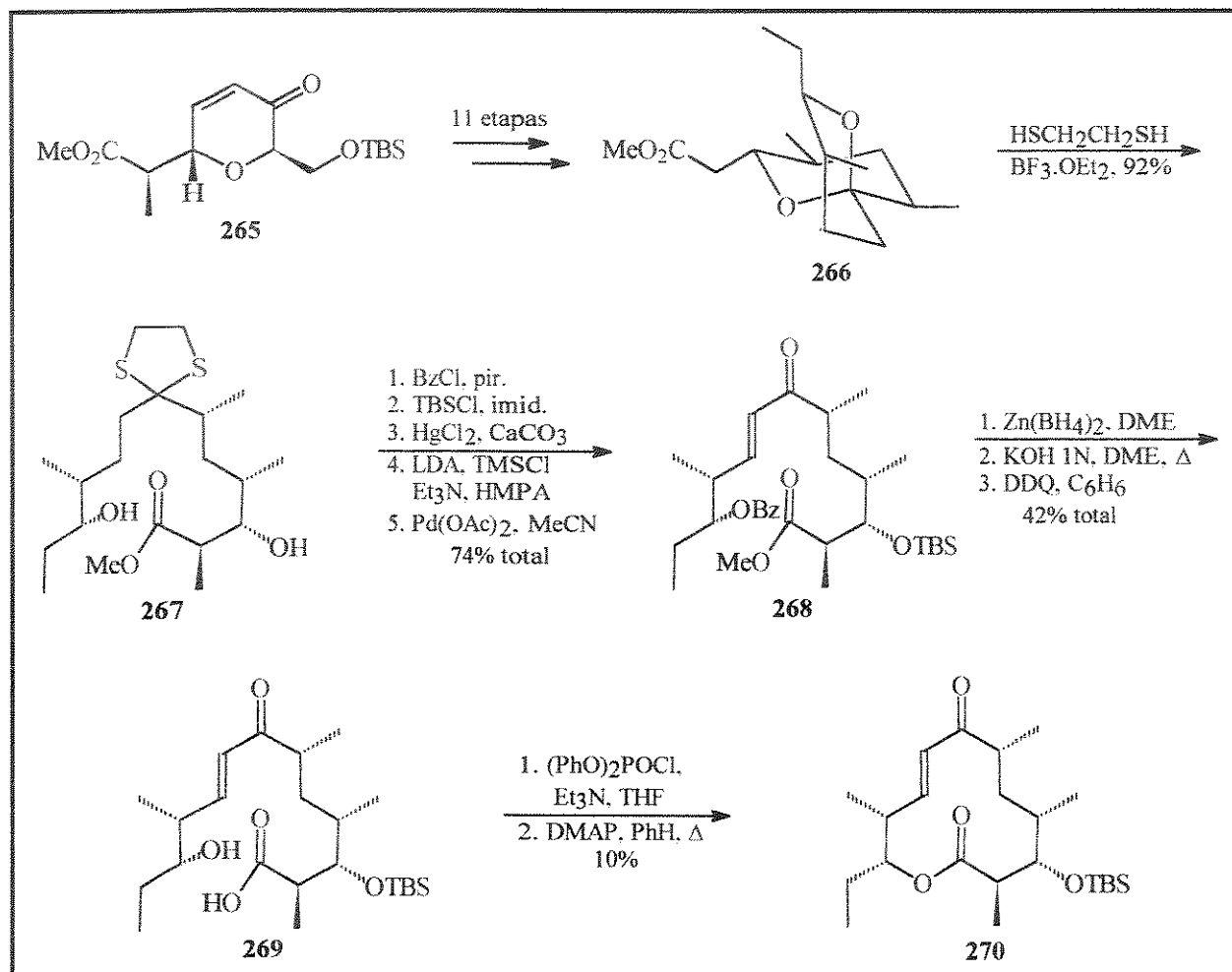


ESQUEMA 95



ESQUEMA 96

Há 2 sínteses descritas para o 10-desoximetinolídeo: a primeira foi realizada por Yamaguchi e colab.<sup>155</sup>, a partir da lactona de Prelog-Djerassi e não será comentada aqui por se tratar de um trabalho apresentado em um simpósio no Japão e ao qual não tivemos acesso. Em 1983, Ireland e Daub<sup>156</sup> desenvolveram uma outra síntese a partir de precursores carboidratos (esquema 97). O espirocetal **266** foi preparado em 11 etapas a partir da enona **265** e foi convertido, através de uma sequência que envolveu 9 etapas, no hidróxi-ácido **269**. A macrolactonização foi efetuada pelo método de Masamune (tratado no tópico 2.2.3 deste capítulo), em apenas 10% de rendimento. Tentativas de desproteção da hidroxila sililada não levaram ao produto esperado.



ESQUEMA 97

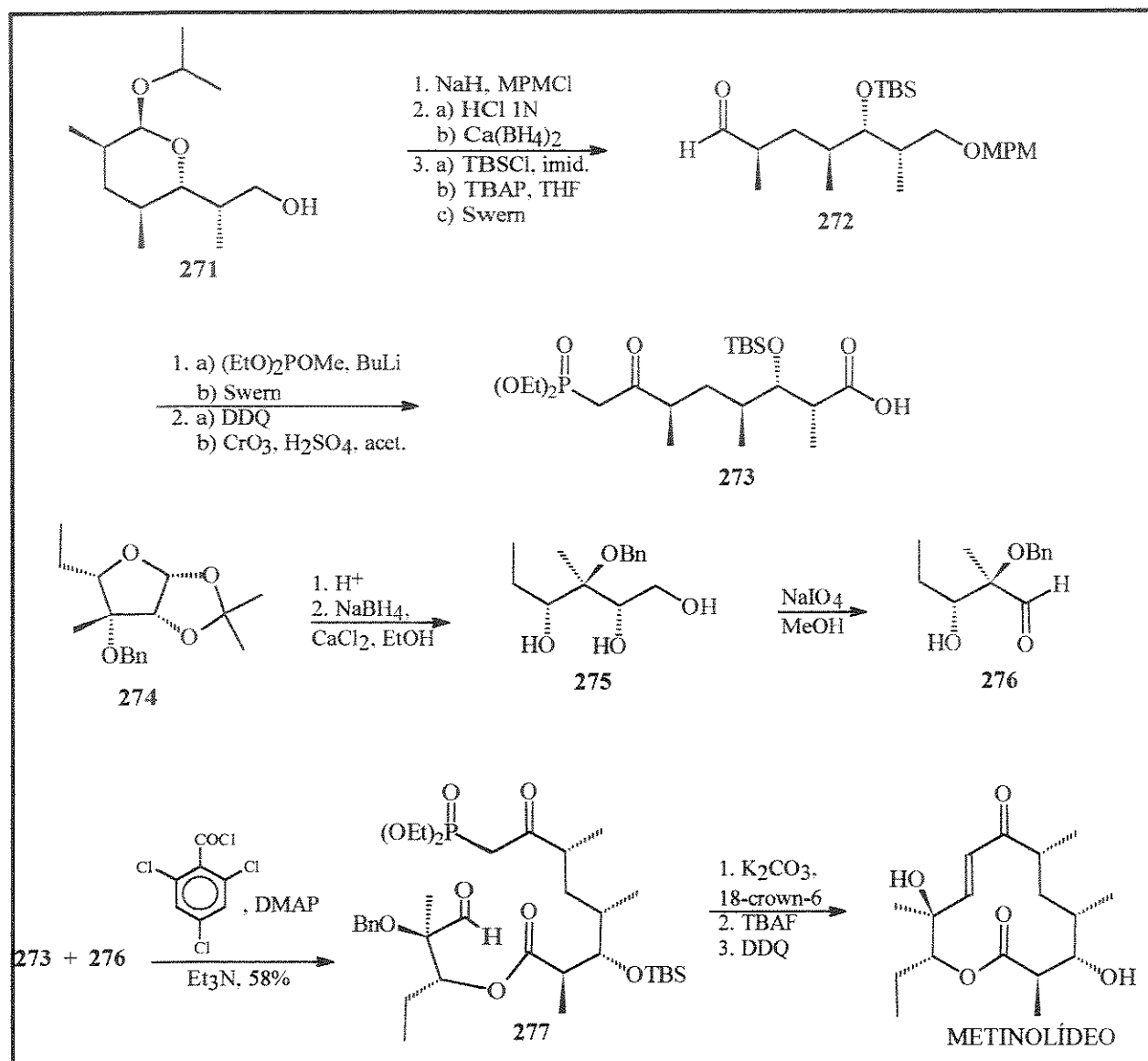
Fazendo-se uma análise das sínteses apresentadas, podemos destacar as seguintes características: a lactona de Prelog-Djerassi ocupa uma posição de destaque como um dos fragmentos em quase todas as sínteses; os rendimentos na etapa de macrolactonização são muito baixos para os métodos apresentados, sendo que os melhores ficaram na faixa de 40-48%; as rotas sintéticas desenvolvidas são muito longas e nem sempre tão eficientes.

<sup>155</sup> J. Inanaga; K. Kawanami; I. Sakata; N. Okukado e M. Yamaguchi, *Symposium Papers, 24<sup>th</sup> Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Osaka, Japão, 1981; Hashima Publ. Co.: Nagoya, Japão, 1981, 654.

<sup>156</sup> R. E. Ireland e J. P. Daub, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1312.

## 5.3.2- SÍNTESE VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO CARBONO-CARBONO

A estratégia de obtenção de anéis macrolídicos de 12 membros via formação de ligação C-C mostrou-se muito mais eficiente que a de macrolactonização. Yonemitsu e colab.<sup>157</sup>, na síntese da metimicina, utilizaram uma reação de Wittig intramolecular no substrato **277** e o produto de ciclização foi obtido em alto rendimento (esquema 98). O fragmento **273** foi preparado a partir do lactol **271** (derivado da lactona de Prelog-Djerassi) em 10 etapas e 33% de rendimento total. O outro fragmento foi preparado a partir do composto **274** (derivado da D-glucose), em 3 etapas e 70% de rendimento total. A junção dos 2 fragmentos pelo método de Yamaguchi forneceu o substrato **277** em 58% de rendimento. A ciclização do substrato **277** ocorreu em 92% de rendimento. Desproteção das hidroxilas forneceu o metinolídeo.



ESQUEMA 98

<sup>157</sup> a) Y. Oikawa; T. Tanaka; K. Horita; I. Noda; N. Nakajima; N. Kakusawa; T. Hamada e O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 2184.

b) Y. Oikawa; T. Tanaka; T. Hamada e O. Yonemitsu, Ibid. 2196.

c) T. Tanaka; Y. Oikawa; N. Nakajima; T. Hamada e O. Yonemitsu, Ibid. 2203.

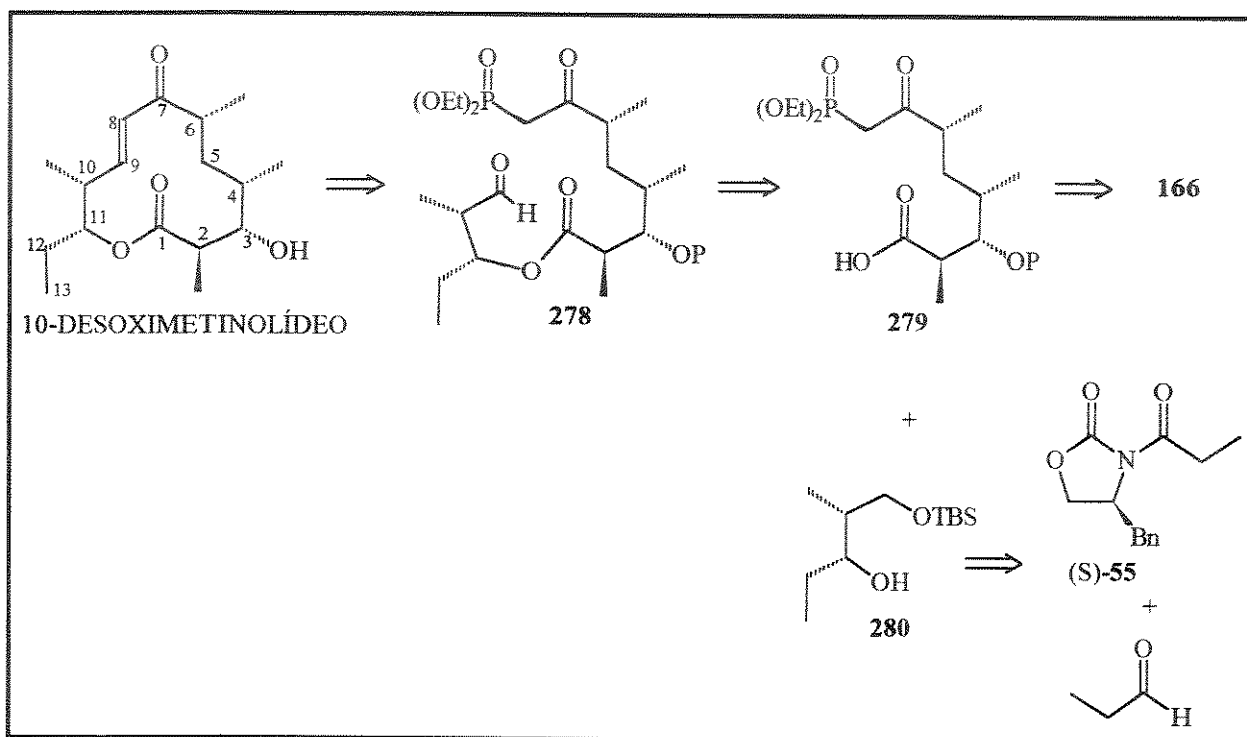
## 6- RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1- PROPOSTA INICIAL DE SÍNTESE DO (+)-10-DESOXIMETINOLÍDEO

#### 6.1.1- ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Tendo em vista os baixos rendimentos descritos na literatura para a formação de lactonas de 12 membros por macrolactonização, decidimos empregar a metodologia discutida no tópico anterior que utiliza uma reação de Wittig intramolecular para a formação do anel macrolactônico.

O esquema 99 mostra a retrossíntese do macrolídeo, que consiste na junção de 2 fragmentos (o ácido **279** e o álcool **280**) por esterificação. O ácido **279** (fragmento C(1)-C(8)) é derivado da lactona **166** já preparada na sua forma quiral (capítulo IV) e o álcool **280** (fragmento C(9)-C(13)) foi obtido por condensação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona **55** e propionaldeído. A preparação dos 2 fragmentos será discutida a seguir.

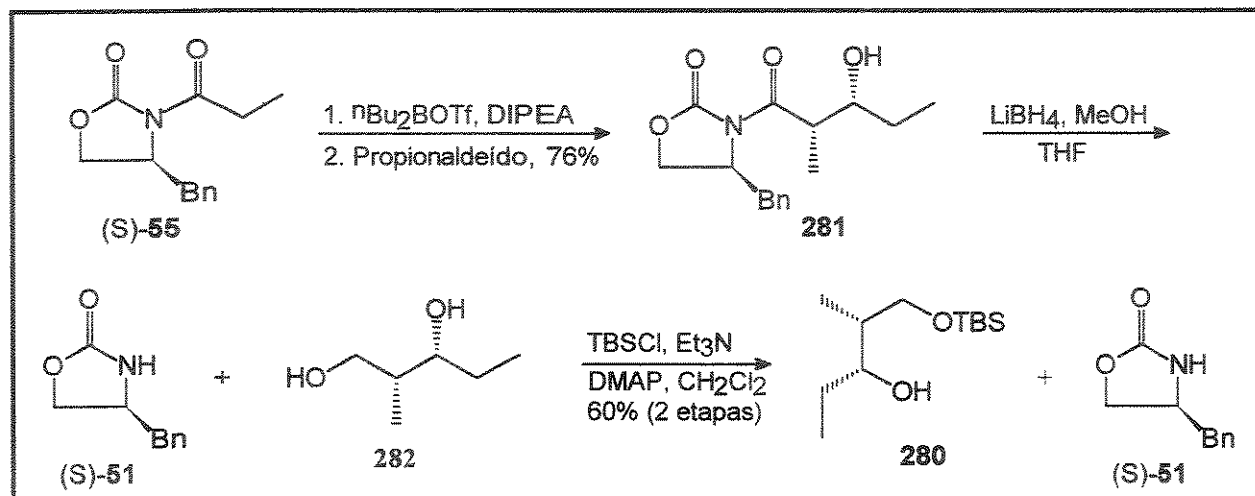


ESQUEMA 99

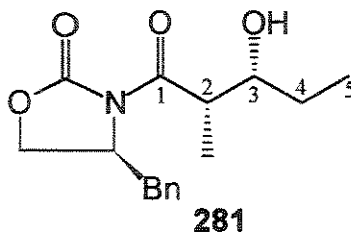
#### 6.1.2- SÍNTESE DO FRAGMENTO C(9)-C(13)

A preparação do álcool **280**, correspondente ao fragmento C(9)-C(13), foi realizada por metodologia análoga à utilizada na síntese da serricornina (capítulo II). A condensação entre a propioniloxazolidinona **55** e propionaldeído (via enolato de boro) forneceu o aldol **281** como diastereoisômero majoritário (>95:5,  $^1\text{H-RMN}$ , 300 MHz), em 76% de rendimento (esquema 100). Os dados espectroscópicos para o aldol **281** são concordantes com os descritos na literatura para seu enantiômero (tabela 15) e o estado de transição para esta reação foi discutido no tópico 2.4.2 do capítulo II, quando da síntese da serricornina. As etapas seguintes envolveram redução do aldol **281** com  $\text{LiBH}_4$  e MeOH em THF que forneceu

uma mistura, inseparável por coluna cromatográfica, do diol **282** e da oxazolidinona **51**. Esta mistura foi sililada, o álcool **280** foi separado da oxazolidinona recuperada **51** por cromatografia flash e seus dados de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN estão apresentados na tabela 16.



ESQUEMA 100

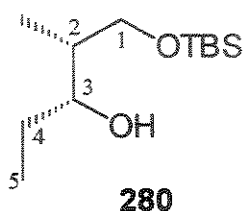


$^1\text{H}$	$\delta\text{ppm}$ (mult., JHz)	
	<b>281</b>	<b>ent-281</b> *
<u>C(4)-Me</u>	0,98 (t, 7,4)	0,98 (t, 7,4)
<u>C(2)-Me</u>	1,25 (d, 7,1)	1,25 (d, 6,9)
<u>H(4)</u>	1,40-1,70 (m)	1,35-1,70 (m)
<u>H(2)</u>	3,80 (dq, 2,7 e 7,1)	3,70-3,90 (m)
<u>H(3)</u>	3,83-3,90 (m)	3,70-3,90 (m)

$^{13}\text{C}$	$\delta\text{ppm}$	
	<b>281</b>	<b>ent-281</b> *
<u>Me-C(4)</u>	10,35	10,2
<u>Me-C(2)</u>	10,47	10,3
<u>C(4)</u>	26,85	26,7
<u>C(2)</u>	41,83	41,7
<u>C(3)</u>	73,14	72,9
<u>C(1)</u>	177,84	177,3

TABELA 15

\* Ref. 57d, pág. 22.

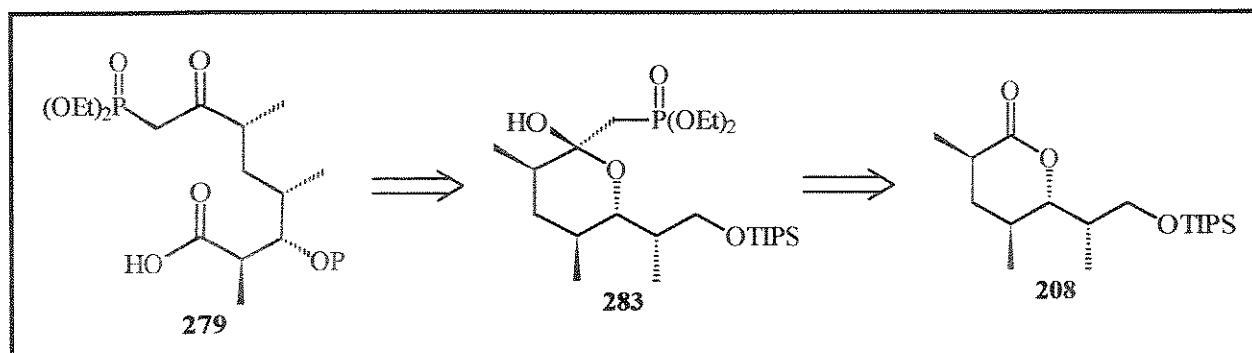


$^1\text{H}$	$\delta\text{ppm}$ (mult., JHz)	$^{13}\text{C}$	$\delta\text{ppm}$
C(2)-Me	0,84 (d, 7,6)	C(2)-Me	9,98
H(5)	0,95 (t, 7,4)	C(5)	10,60
H(4)	1,27-1,58 (m)	C(4)	26,95
H(2)	1,68-1,76 (m)	C(2)	38,26
H(3)	3,66-3,74 (m)	C(1)	68,49
H(1)	3,68 (dd, 5,2 e 9,8) 3,76 (dd, 3,9 e 9,8)	C(3)	76,36

TABELA 16

### 6.1.3- ESTUDOS RELACIONADOS À SÍNTESE DO FRAGMENTO C(1)-C(8)

O esquema 101 representa a retrossíntese inicialmente proposta para o fragmento C(1)-C(8) do (+)-10-desoximetinolídeo. O  $\beta$ -cetofosfonato **279** seria obtido pela abertura do lactol **283** que é derivado da lactona quiral **208**.

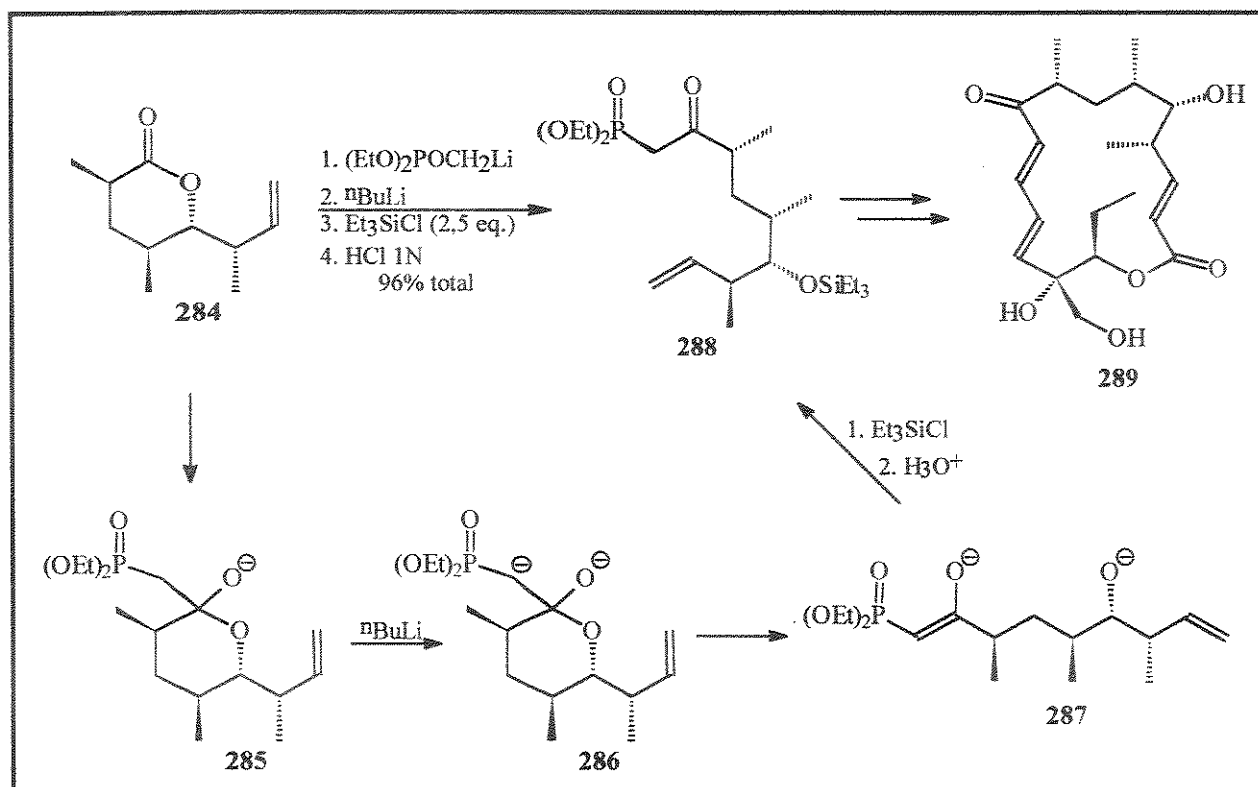


ESQUEMA 101

A abertura de lactonas por ânions de lítio de fosfonatos foi estudada por Hoffmann e colab.<sup>158</sup> que obtiveram em uma única etapa os cetofosfonatos em bons rendimentos. Esta reação foi utilizada com sucesso na síntese do micinolídeo-V **289**<sup>159</sup> (esquema 102). O ânion do fosfonato adicionou-se à lactona **284** e a adição de outro equivalente de  $^n\text{BuLi}$  promoveu a abertura do lactol **285** e a formação do diânion **287** que, na presença de um protetor de silício, forneceu o produto aberto **288**. Os grupos protetores menos volumosos de silício mostraram-se mais eficientes na proteção do produto aberto. O grupo TBDMS, por exemplo, apresentou baixos rendimentos.

<sup>158</sup> K. Ditrich e R. W. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6325.

<sup>159</sup> R. W. Hoffmann e K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *23*.

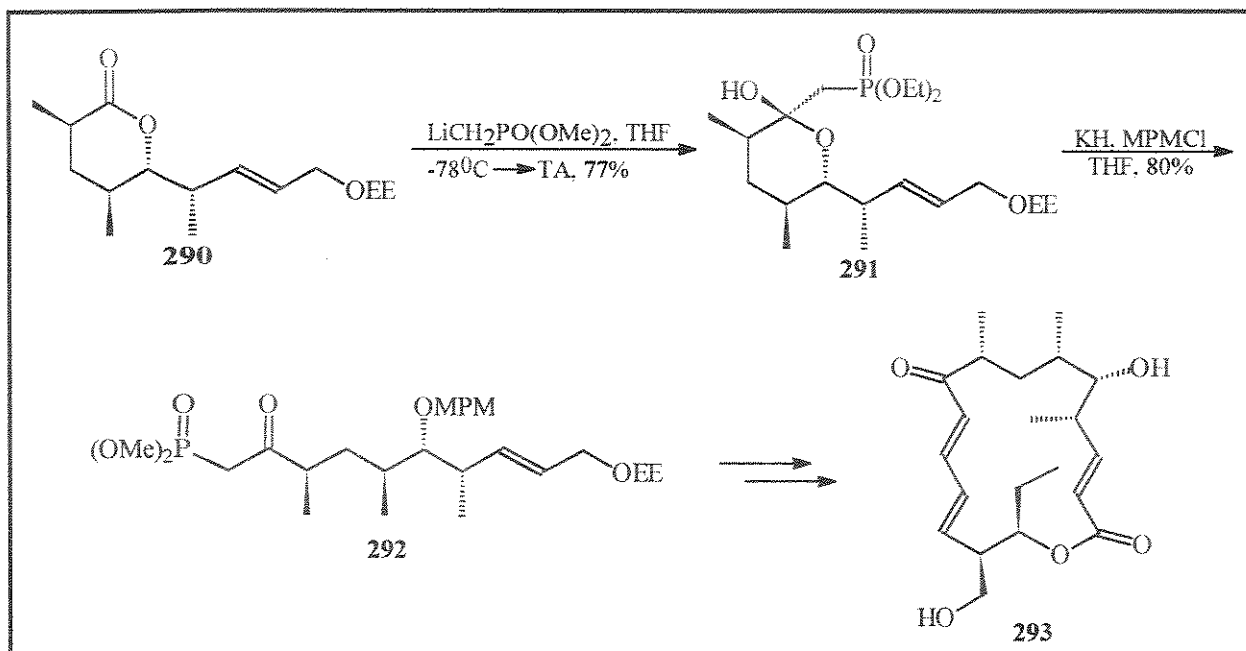


ESQUEMA 102

Apesar dos bons resultados obtidos nesta metodologia, não nos pareceu viável a obtenção do cetofosfonato de forma direta, uma vez que a lactona **208** já possui uma hidroxila primária protegida com um grupo volumoso de silício. A presença de outro grupo de silício menos volumoso, na hidroxila secundária, certamente tornaria inviável uma desproteção seletiva nas etapas seguintes.

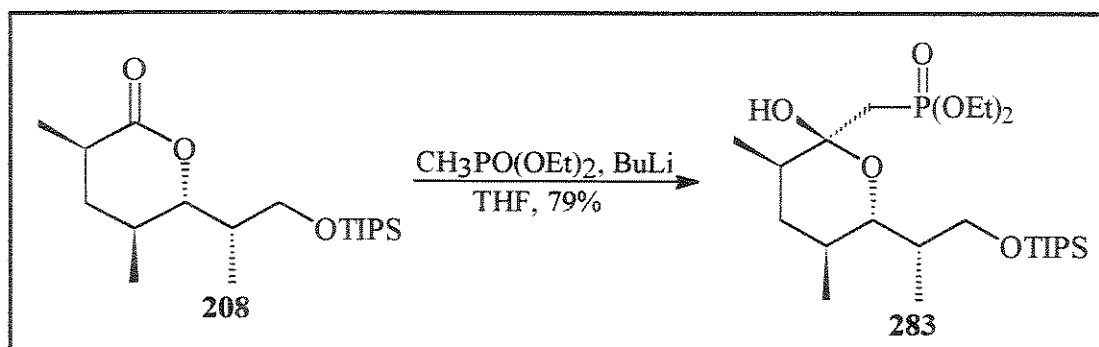
Uma alternativa para este problema poderia ser o isolamento do lactol **283** e tentativa de abertura do mesmo, utilizando um grupo protetor diferente na hidroxila secundária. Esta abordagem foi descrita por Suzuki e colab.<sup>160</sup> na síntese do micinolídeo IV **293** (esquema 103). O lactol **291** foi obtido em 77% de rendimento por ataque do ânion de lítio do metilfosfonato de dimetila à lactona **290**. Para a reação de abertura, foi utilizado um excesso de base (3 eq. de KH) e o protetor escolhido foi o *p*-metóxi-benzila (PMB ou MPM) também usado em excesso (2 eq.). O produto aberto **292** foi obtido em 80% de rendimento e não houve epimerização em C(8).

<sup>160</sup> K. Suzuki; T. Matsumoto; K. Tomooka; K. Matsumoto e G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.* 1987, 113.



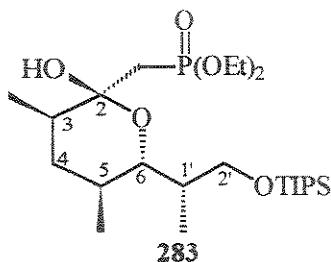
ESQUEMA 103

Sendo assim, resolvemos empregar esta metodologia na síntese do ácido **279**. O lactol **283** foi obtido em 79% de rendimento por adição do ânion de lítio do metilfosfonato de dietila à lactona **208** (esquema 104). Esta adição procedeu estereosseletivamente e apenas um isômero foi obtido, comprovado por análise dos espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN do lactol **283**. Os dados estão apresentados na tabela 17 e a atribuição completa foi feita com o auxílio de espectros de COSY e HETCOR. Esta estereosseletividade pode ser explicada pela preferência de ataque do nucleófilo pela face oposta às metilas em C(3) e C(5) da lactona **208** (face  $\alpha$ ) e a estereoquímica sugerida para **283** está representada no esquema 104.



ESQUEMA 104



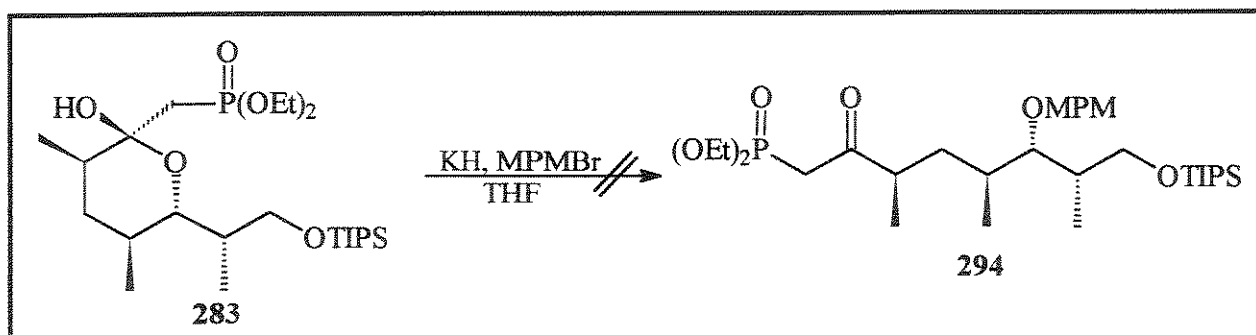


$^1\text{H}$	$\delta_{\text{ppm}}$ (mult., J/Hz)
<u>Me-C(3)</u>	0,80 (d, 6,3)
<u>Me-C(1')</u>	0,87 (d, 6,9)
<u>Me-C(5)</u>	0,92 (d, 6,6)
<u>CHH-P</u>	2,00 (dd, 15,0 e 18,3)
<u>CHH-P</u>	2,27 (dd, 15,2 e 17,8)
<u>H(6)</u>	3,56 (dd, 6,6 e 9,6)
<u>H(2')</u>	3,67-3,73 (m)

TABELA 17

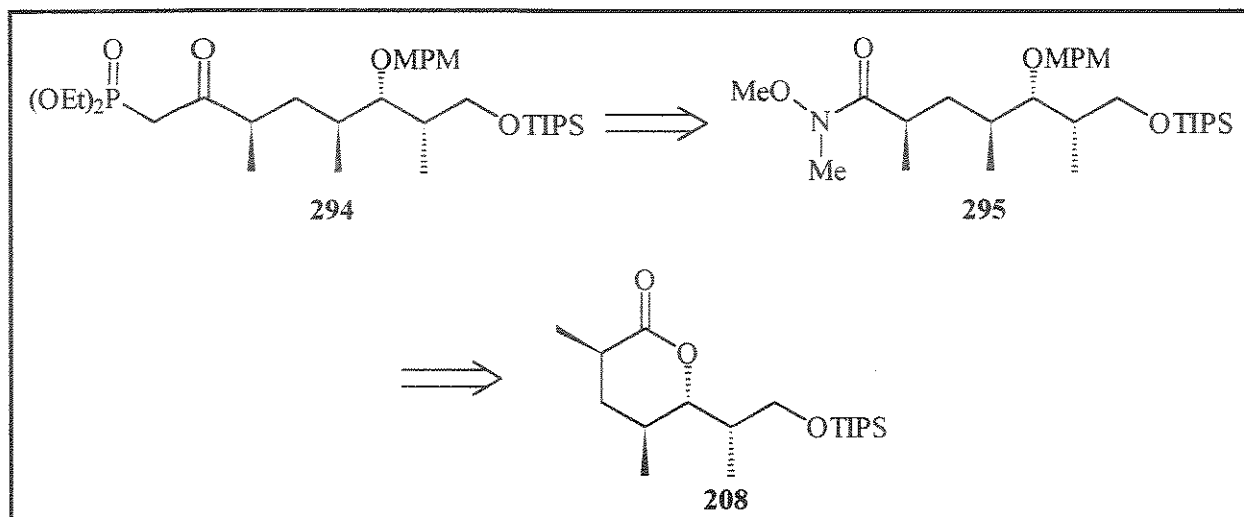
Os sinais mais característicos apresentados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do lactol **283** são 2 duplos dubletos, correspondentes aos prótons metilênicos ligados ao fósforo, entre 2,0 e 2,4 ppm, com constantes de acoplamento em torno de 15,0 e 18,0 Hz (acoplamento geminal e com o fósforo, respectivamente).

O lactol **283** foi submetido às condições descritas por Suzuki (KH, MPMCl, THF), mas mesmo sob refluxo não houve abertura do anel. Com isso, tivemos que utilizar um eletrófilo mais reativo e preparamos o brometo de p-metóxi-benzila (MPMBr), a partir do p-anisalaldeído (redução e bromação). Nas novas condições de reação (esquema 105), o lactol **283** foi consumido rapidamente, mesmo à  $0^\circ\text{C}$ , e o produto resultante, isolado em pequena quantidade, apresentou um complexo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que não nos permitiu confirmar sua estrutura. Porém, podemos assegurar a ausência do cetofosfonato **294**, uma vez que a região entre 3,0 e 3,5 ppm não apresentou os duplos dubletos característicos dos prótons metilênicos ligados ao fósforo.



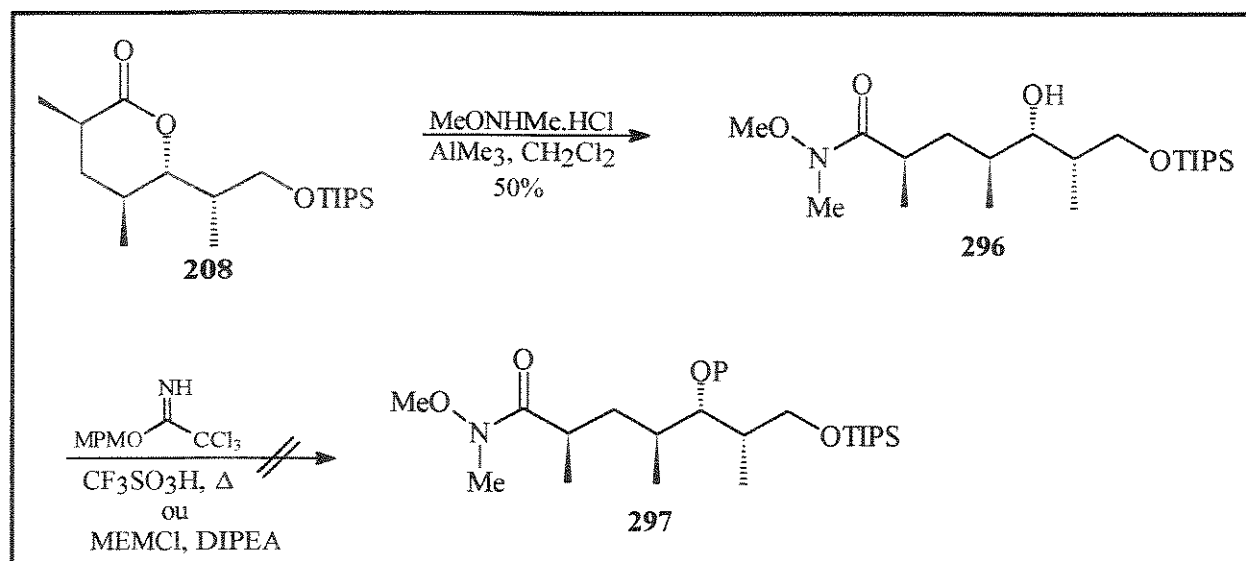
ESQUEMA 105

Em vista dos problemas encontrados, uma nova estratégia de síntese do cetofosfonato **294** foi proposta (esquema 106), pela adição do ânion do fosfonato à amida **295**<sup>161</sup>, obtida a partir da lactona **208**.



ESQUEMA 106

Assim, a lactona **208** sofreu abertura na presença da amina de Weinreb<sup>162</sup> ( $\text{MeONHMe.HCl}$ ) e trimetilalumínio, fornecendo a hidroxiamida **296**, em 50% de rendimento após purificação cromatográfica (esquema 107). Tentativas de proteção da hidroxila secundária da amida **296** com tricloroacetimidato de benzila ou p-metóxi-benzila, sob catálise ácida, levaram à relactonização. Não houve reação com cloreto de metóxi-etóxi-metila ( $\text{MEMCl}$ ) em meio básico ( $\text{DIPEA}$ ), tendo sido recuperada a amida de partida.



ESQUEMA 107

<sup>161</sup> A adição de ânions de fosfonato a amidas similares é conhecida na literatura: P. D. Theisen e C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374.

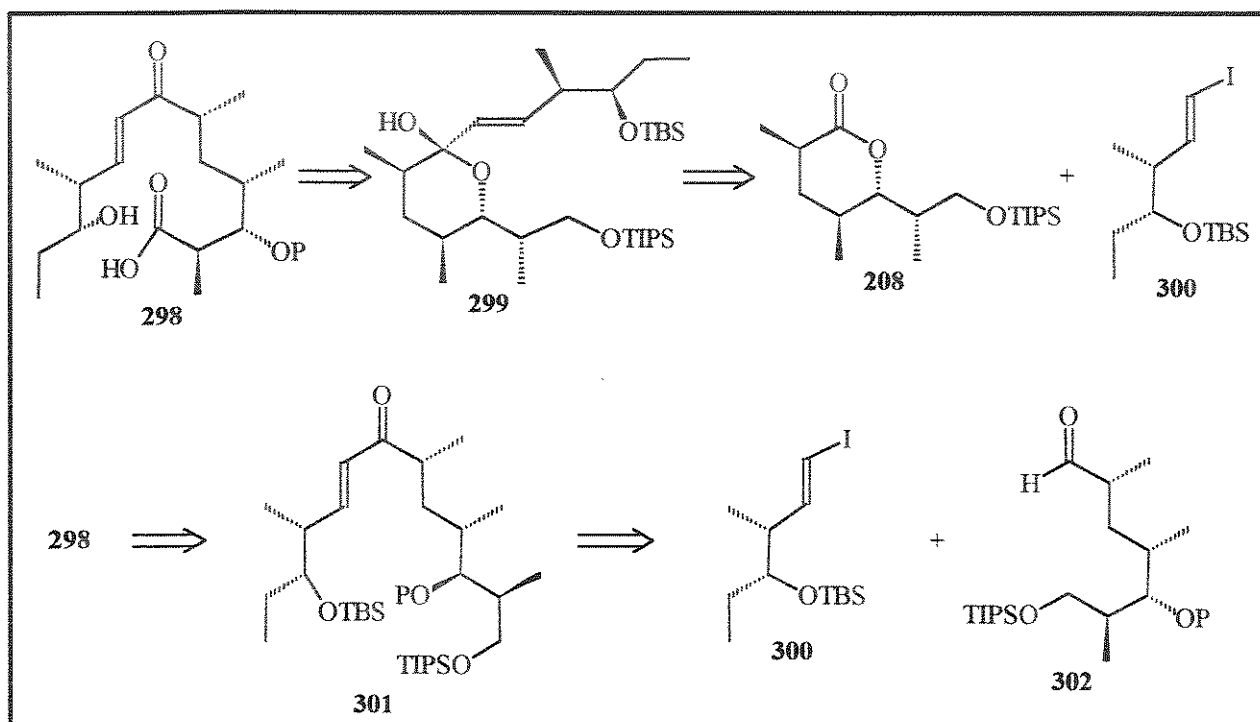
<sup>162</sup> a) S. M. Weinreb; A. Basha e M. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.

b) S. M. Weinreb; J. I. Levin e E. Tuross, *Synth. Comm.* **1982**, *12*, 989.

c) S. M. Weinreb e S. Nahm, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.

A impossibilidade de obtenção do cetofosfonato **294**, tanto diretamente a partir da lactona **208** quanto a partir da amida **296**, forçou-nos a mudar novamente a estratégia sintética. A nova proposta teria como principais características o encurtamento da rota sintética com o uso de uma abordagem mais direta de obtenção do substrato de macroclicização e a síntese de um novo fragmento C(8)-C(13) para que isso pudesse ser efetivado. A desvantagem relacionada ao emprego de tal metodologia seria a necessidade de obtenção do anel macrolídico por macrolactonização que, conforme já foi mencionado, não leva a rendimentos muito bons.

O esquema 108 ilustra a nova estratégia em que o iodeto vinílico **300** representa o fragmento C(8)-C(13) e possibilita a obtenção do substrato de macrolactonização **298** de duas formas diferentes: a primeira através da adição de seu ânion de lítio à lactona **208**, com formação do lactol **299**, que poderia sofrer abertura em meio básico; a segunda através do acoplamento com o aldeído **302**, derivado da lactona **208**, mediado por  $\text{Cr}^{\text{II}}\text{-Ni}^{\text{II}}$ .<sup>163</sup>

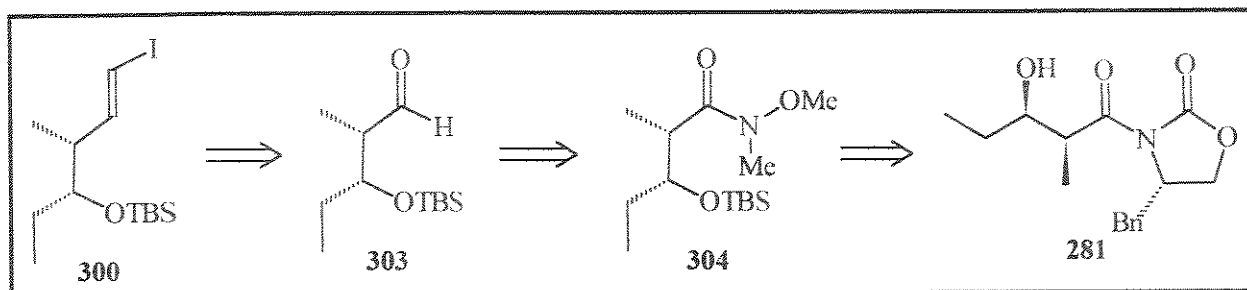


ESQUEMA 108

<sup>163</sup> Esta reação é conhecida como acoplamento de Nozaki-Hiyama e será tratada com detalhes no tópico 7.2 deste capítulo.

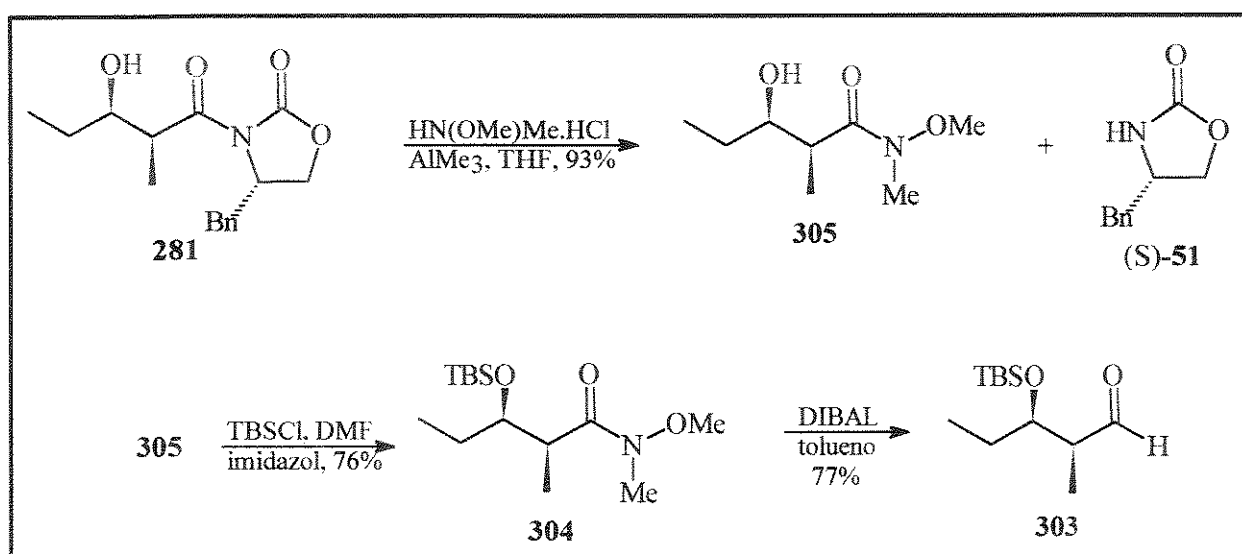
## 6.2- SÍNTESE DO IODETO VINÍLICO 300

O esquema 109 mostra a estratégia de síntese do iodeto vinílico **300**, obtido a partir do aldeído **303**. A amida **304** foi obtida a partir do aldol **281**, já sintetizado anteriormente (tópico 6.1.2 deste capítulo).

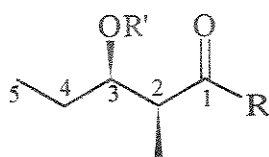


ESQUEMA 109

O aldol **281** foi transformado na amida **305** pelo mesmo procedimento utilizado na abertura da lactona **166**: reação com a amina de Weinreb, na presença de trimetilalumínio, em THF como solvente. A amida **305** foi obtida em 93% de rendimento, após purificação cromatográfica e a oxazolidinona **51** foi recuperada em 76% de rendimento (esquema 110). A hidroxila secundária foi protegida com TBSCl e a amida **304** foi obtida em 85% de rendimento. Esta proteção mostrou maior eficiência empregando-se DMF e imidazol. A reação não foi completa utilizando-se Et<sub>3</sub>N e DMAP. Redução da amida **304** com DIBAL, à -78°C, forneceu o aldeído **303** em 77% de rendimento. Todos os compostos desta sequência foram caracterizados por espectros de <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-RMN, IV e medidas de rotação ótica. Alguns dados são mostrados na tabela 18.



ESQUEMA 110



305, R = N(OMe)Me; R' = H  
 304, R = N(OMe)Me; R' = TBS  
 303, R = H; R' = TBS

<sup>1</sup> H	δppm (mult., JHz)		
	305	304	303
Me-C(4)	0,94 (t, 7,4)	0,87 (t, 7,5)	0,89 (t, 7,2)
Me-C(2)	1,14 (d, 7,1)	1,15 (d, 6,9)	1,06 (d, 6,9)
H(4)	1,35-1,65 (m)	1,40-1,60 (m)	1,44-1,62 (m)
H(2)	2,90 (sl)	3,0 (sl)	2,44-2,52 (m)
N-Me	3,18 (s)	3,17 (s)	-----
O-Me	3,69 (s)	3,69 (s)	-----
H(3)	3,70-3,80 (m)	3,89 (ddd, 4,7 e 8,0)	4,02 (ddd, 3,6 e 7,2)

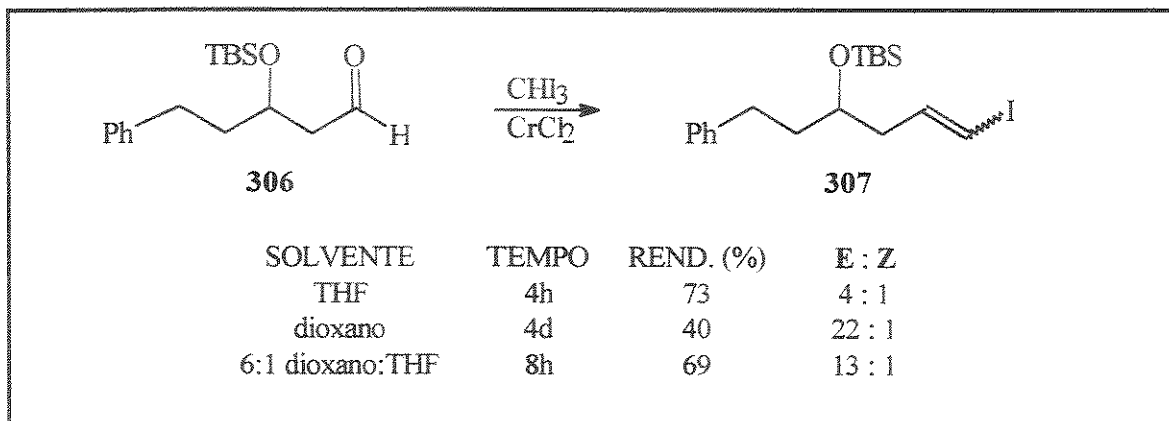
<sup>13</sup> C	δppm		
	305	304	303
C(5)	10,00	8,51	7,55
Me-C(2)	10,32	14,68	10,09
C(4)	26,68	28,18	27,39
N-Me	31,82	32,18	-----
C(2)	38,06	40,09	50,80
O-Me	61,47	61,42	-----
C(3)	73,00	74,25	73,37
C(1)	173,11	176,74	205,47

TABELA 18

Para a obtenção do iodeto vinílico **300** a partir do aldeído **303**, utilizamos um procedimento desenvolvido por Takai e colab.<sup>164</sup> (olefinação de Takai): reação de aldeídos com iodofórmio (CHI<sub>3</sub>), na presença de CrCl<sub>2</sub>. Originalmente, esta reação empregou THF como solvente e a olefina com geometria *E* foi obtida majoritariamente nos diversos substratos estudados. Mais recentemente, Evans e Black<sup>165</sup>, na síntese da lepicidina, realizaram um estudo de solventes para esta reação. Foi observado que em uma mistura dioxano/THF (6:1), a seletividade *E/Z* foi bem maior que em THF puro (13:1 contra 4:1) e que em dioxano puro esta seletividade foi ainda maior (22:1), mas o rendimento caiu bastante (esquema 111).

<sup>164</sup> K. Takai; K. Nitta e K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.

<sup>165</sup> D. A. Evans e W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4497.

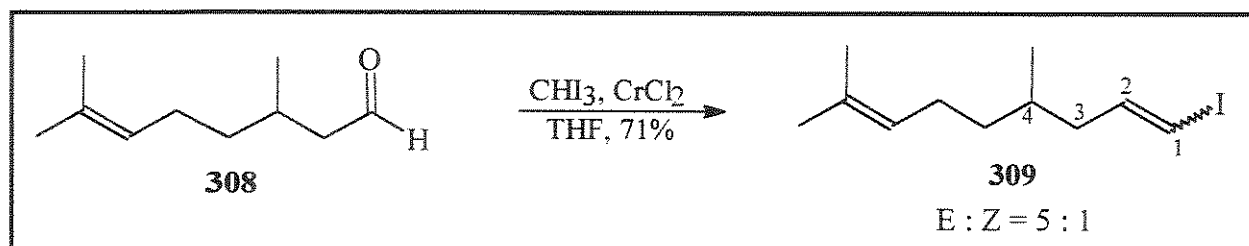


ESQUEMA 111

Para averiguarmos este efeito do solvente e, ao mesmo tempo, acertar as condições para esta reação, decidimos usar um aldeído modelo. O aldeído escolhido foi o citronelal **308** pelo seu alto ponto de ebulição, o que garantiria o isolamento do produto sem perdas por volatilidade, e pela sua disponibilidade em nosso laboratório.

As condições experimentais envolveram o uso de um excesso de iodofórmio (2,0 eq.) e também de  $\text{CrCl}_2$  (6-10 eq.). O  $\text{CrCl}_2$  foi seco sob vácuo, à  $200^\circ\text{C}$  por 4h. A reação foi realizada utilizando-se THF como solvente ou uma mistura dioxano/THF (6:1) e os resultados são apresentados no esquema 112. Em THF, o produto foi obtido em 71% de rendimento como uma mistura E:Z de 5:1, avaliada pela integração dos prótons metilênicos em C(1) e C(2) e da metila em C(4), no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do iodeto vinílico **309** (figura 32).

O isômero majoritário apresentou um duplo tripleto em  $\delta$  5,96 ppm ( $J = 14,3$  e  $1,0\text{Hz}$ ), relativo à H(1), um duplo tripleto em  $\delta$  6,48 ppm ( $J = 14,3$  e  $7,5\text{Hz}$ ), relativo à H(2) e um dubleto em  $\delta$  0,88 ppm ( $J = 6,7$  Hz), relativo à metila em C(4). A constante de acoplamento de  $14,3\text{Hz}$  para os prótons olefinicos confirmaram a geometria E para o isômero majoritário. Os valores para o isômero minoritário são: dubleto em  $\delta$  6,24 ppm ( $J = 7,5\text{Hz}$ ), relativo à H(1); duplo tripleto em  $\delta$  6,18 ppm ( $J = 7,5$  e  $7,0\text{Hz}$ ), relativo à H(2) e dubleto em  $\delta$  0,93 ppm ( $J = 6,7\text{Hz}$ ), relativo à metila em C(4).



ESQUEMA 112

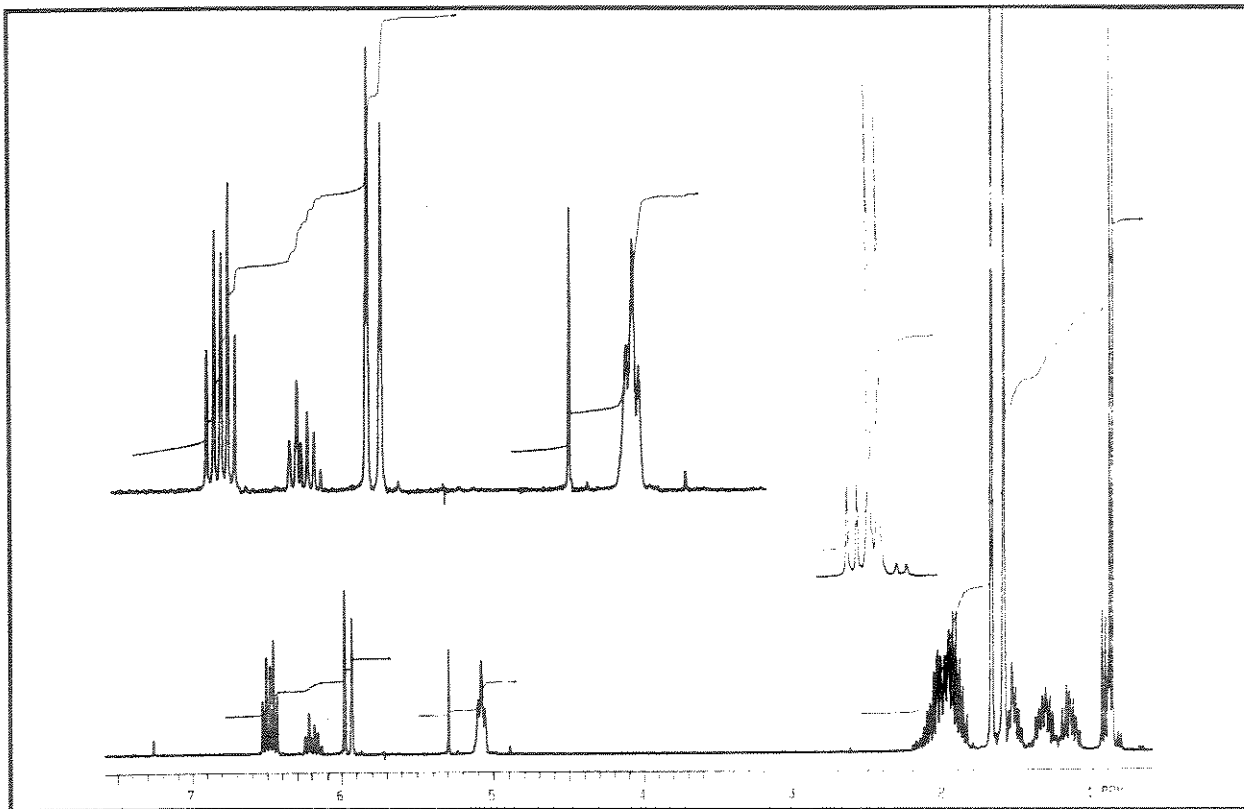
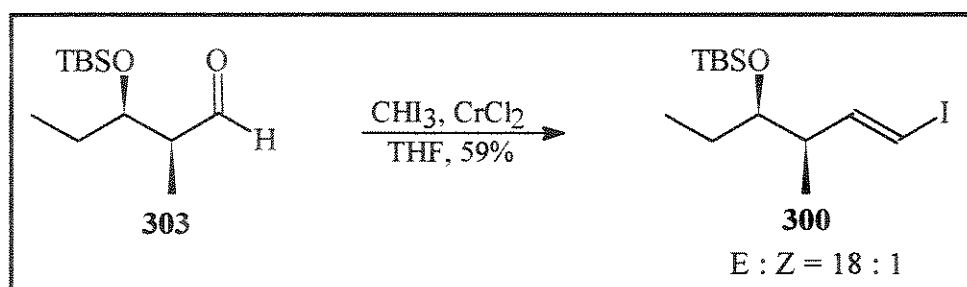


FIGURA 32

Utilizando-se a mistura dioxano/THF (6:1), houve um aumento na proporção E:Z obtida (8:1), mas em compensação o rendimento da reação caiu para 20%. Sendo assim, decidimos utilizar THF como solvente na reação de preparação do iodeto vinílico **300** (esquema 113).



ESQUEMA 113

A reação foi conduzida nas mesmas condições descritas e o iodeto vinílico **300** foi obtido em 59% de rendimento, com uma proporção E:Z de 18:1, avaliada pela integração dos prótons olefinicos no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (figura 33), cujo padrão de deslocamento químico é semelhante ao apresentado pelo iodeto vinílico derivado do citronelal (tabela 19). A alta seletividade apresentada para esta reação em THF tornou desnecessária a procura por outros solventes que pudessem melhorar os resultados obtidos. O iodeto vinílico **300** foi obtido em 5 etapas e 24% de rendimento total, a partir da oxazolidinona **55**.

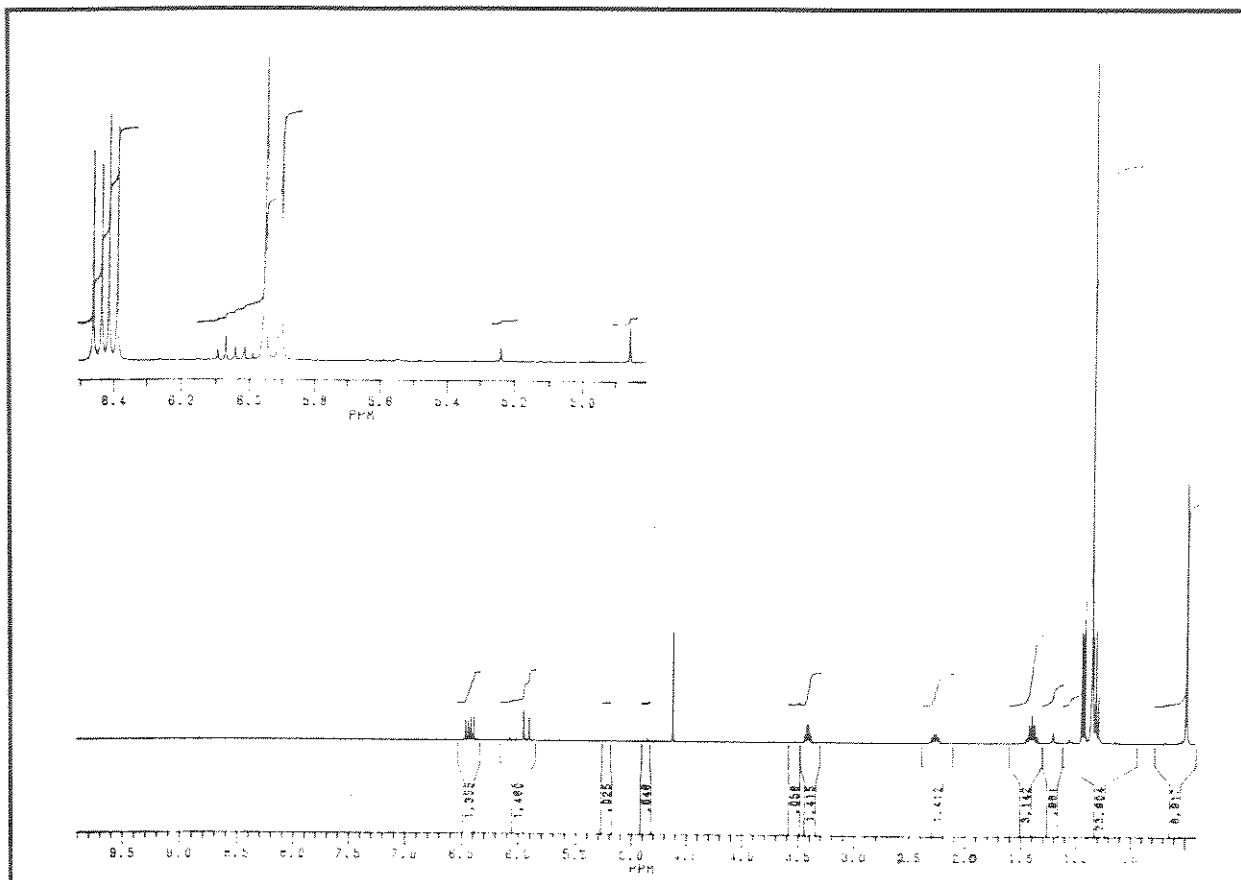
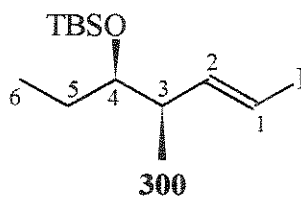


FIGURA 33



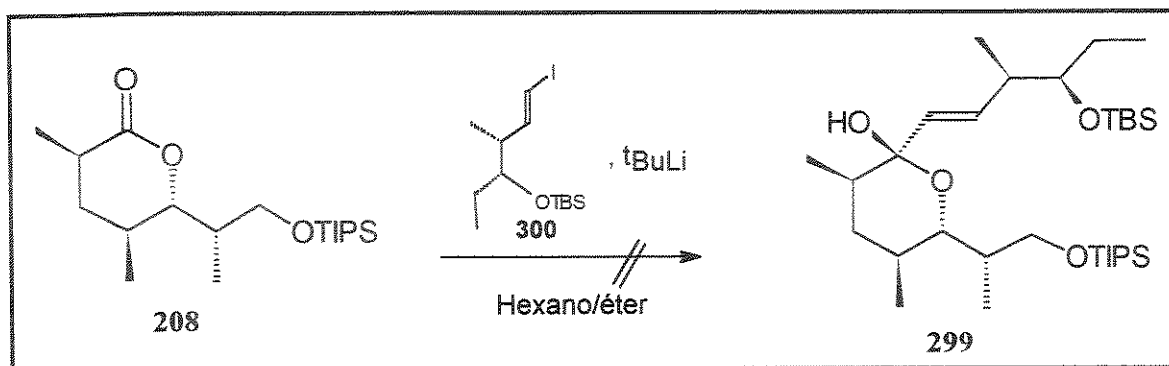
<sup>1</sup> H	δppm (mult., JHz)	<sup>13</sup> C	δppm
H(6)	0,81 (t, 7,5)	C(6)	9,49
Me-C(3)	0,93 (d, 6,9)	C(3)-Me	13,68
H(5)	1,35-1,45 (m)	C(5)	26,64
H(3)	2,22-2,32 (m)	C(3)	44,72
H(4)	3,42 (q, 4,3)	C(2)	74,42
H(1)	5,93 (dd, 1,0 e 14,5)	C(4)	76,08
H(2)	6,42 (dd, 7,8 e 14,5)	C(1)	149,03

TABELA 19



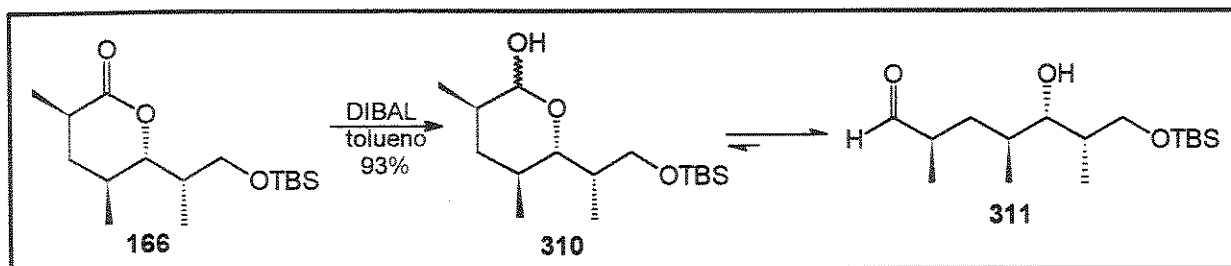
### 6.3- ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DO SUBSTRATO DE MACROLACTONIZAÇÃO

Primeiramente, realizamos alguns testes de adição do ânion de lítio do iodeto vinílico **300** à lactona **208** (esquema 114). O ânion foi gerado pela reação com  $t\text{BuLi}$  (15 min. à  $-78^\circ\text{C}$ , usando-se uma mistura hexano:éter etílico 2:1 como solvente). Após adição da lactona **208** e agitação por 1h à  $-78^\circ\text{C}$ , constatamos não ter havido reação, tendo sido recuperada a lactona. A adição inversa foi testada, mas também não houve reação. Reação à  $0^\circ\text{C}$  e com o uso de um excesso do iodeto vinílico (3 eq.) também não levou ao produto. O fato do ânion não estar sendo gerado foi descartado, pois não há recuperação do iodeto vinílico **300**. A olefina formada por protonação do ânion no tratamento da reação deve ser volátil, pois também não foi isolada.



ESQUEMA 114

Baseados em relatos da literatura de reação de fosforanas estabilizadas e não estabilizadas<sup>166</sup>, alquil lítio<sup>167</sup> e reagentes de Grignard<sup>168</sup> com lactóis, passamos a considerar a possibilidade do lactol **310** existir em equilíbrio com sua forma aberta, o hidróxi-aldeído **311** (esquema 115). O lactol **310** foi obtido em 93% de rendimento, por redução com DIBAL da lactona **166**, à  $-78^\circ\text{C}$ .



ESQUEMA 115

<sup>166</sup> a) Y. A. Zhdanov; Y. E. Alexeev e V. G. Alexeeva, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1972**, *27*, 227.

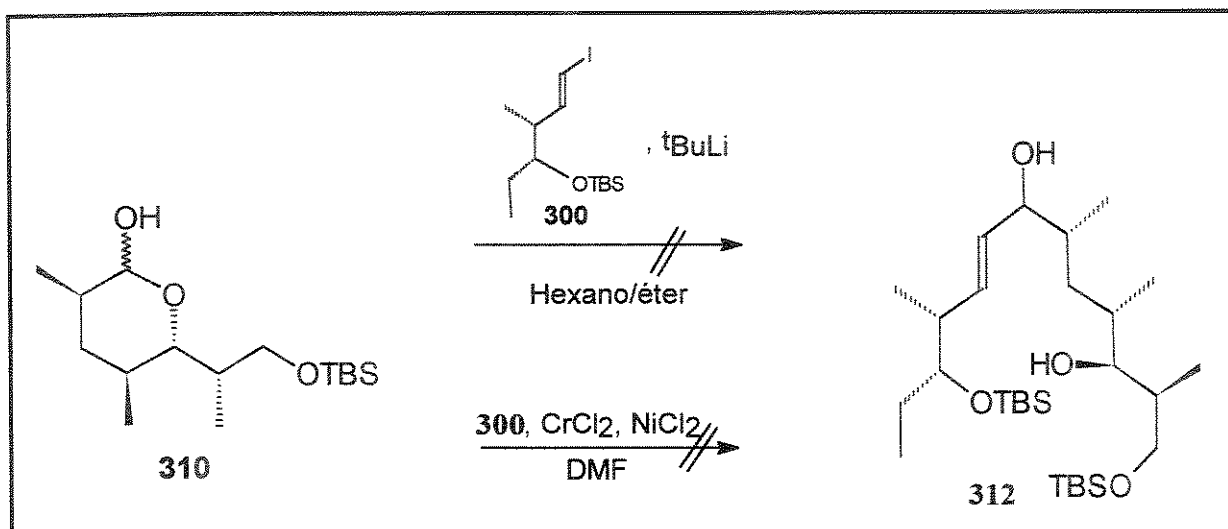
b) G. E. Keck; E. P. Boden e M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896.

<sup>167</sup> E. J. Corey; B.-C. Pan; D. H. Hua e D. R. Deardorff, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6816.

<sup>168</sup> G. Saucy; R. Borer e A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2034.

Neste equilíbrio entre estruturas cíclicas e acíclicas, há 2 fatores principais que influenciam a posição do equilíbrio: a probabilidade de formação do anel e a tensão no anel resultante. Como exemplo, a maior estabilidade do anel de 6 membros comparada à do anel de 5 membros confere ao primeiro uma menor possibilidade de existência na forma aberta, ou seja, a proporção do hidróxi-aldeído no equilíbrio é menor. Este fato foi comprovado experimentalmente por Hurd e Saunders<sup>169</sup> que fizeram medidas dos coeficientes de extinção ( $\epsilon$ ) de alguns hidróxi-aldeídos ( $\epsilon_1$ ) e dos respectivos metóxi-aldeídos ( $\epsilon_2$ ). A razão  $\epsilon_1/\epsilon_2$  representa a porcentagem de um determinado hidróxi-aldeído no equilíbrio. Estas medidas foram realizadas em dioxano (75%), à 25°C e à 35°C e revelaram que em anéis maiores que 6 membros o equilíbrio favorece a forma aberta, enquanto que para anéis de 6 membros (5-hidróxi-pentanal) a proporção do aldeído é de apenas 6%, contra 11% para anéis de 5 membros (4-hidróxi-pentanal).

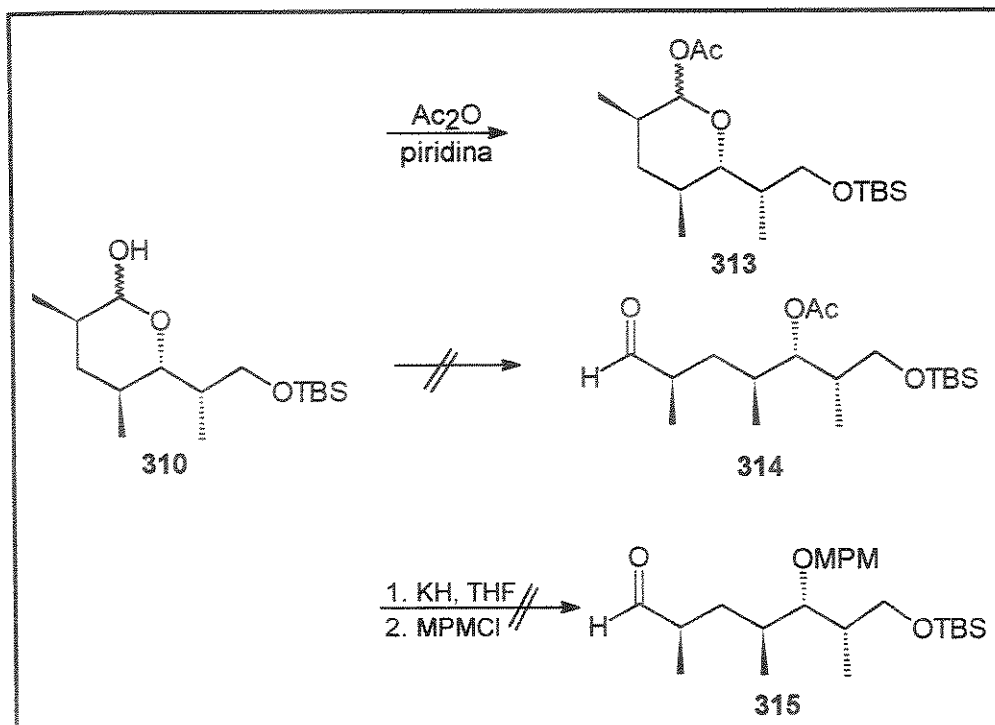
As primeiras tentativas envolveram o ataque do ânion de lítio do iodeto vinílico **300** ao lactol **310** (esquema 116). Novamente, houve formação do ânion e não ocorreu a reação esperada mesmo utilizando-se excesso do ânion, tendo sido recuperado o lactol de partida. A reação de acoplamento mediada por  $\text{Cr}^{\text{II}}\text{-Ni}^{\text{II}}$  também não forneceu o álcool alílico **312** e o lactol foi recuperado.



ESQUEMA 116

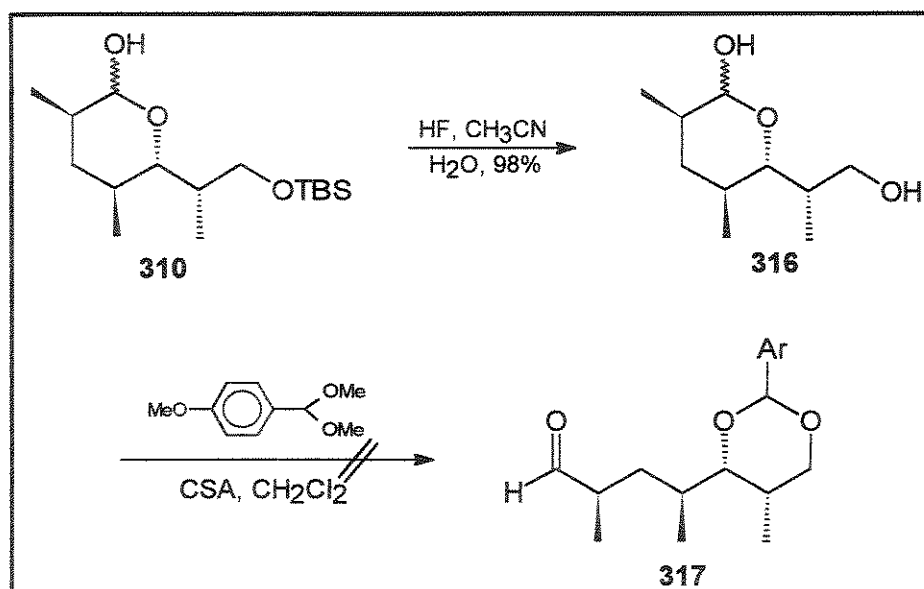
A seguir, tentamos isolar a forma aberta do lactol **310**, protegendo a hidroxila secundária do aldeído em meio básico. Reação de acetilação com anidrido acético em piridina forneceu o lactol acetilado **313**, em 60% de rendimento após purificação cromatográfica (esquema 117). Na presença de  $\text{KH}$  e  $\text{MPMCl}$ , não houve reação e o lactol de partida foi recuperado.

<sup>169</sup> C. D. Hurd e W. H. Saunders, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5324.



ESQUEMA 117

Uma tentativa final de exploração do possível equilíbrio lactol:hidróxi-aldeído consistiu na reação do hidróxi-lactol **316** com o dimetilacetal do *p*-anisaldeído, visando à formação do aldeído **317** (esquema 118). Desproteção da hidroxila primária do lactol **310** com  $\text{HF}$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$  e água forneceu o lactol **316** em 98% de rendimento. Tentativa de proteção na forma do cetonídeo por reação do dimetilacetal do *p*-anisaldeído sob catálise ácida<sup>170</sup> (ácido canforssulfônico) não forneceu o produto esperado e o lactol **316** foi recuperado.



ESQUEMA 118

<sup>170</sup> R. Johansson e B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1984, 2371.

Após todas estas tentativas, podemos concluir que o equilíbrio proposto entre o lactol **310** e o hidróxi-aldeído **311** está bastante deslocado em favor do lactol, não sendo possível pelos métodos empregados, deslocá-lo no sentido de sua forma aberta. Como alternativa para a obtenção do anel macrolídico, fizemos um estudo modelo de acoplamento intramolecular com espécies organometálicas que será tratado no tópico seguinte.

## 7- ACOPLAMENTO INTRAMOLECULAR COM USO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS

A química de organometálicos tem tido enorme aplicação nos últimos anos e a síntese de macrolactonas utilizando esta química despertou nosso interesse, em razão de poder constituir-se metodologia alternativa aos métodos até aqui utilizados nas sínteses dos antibióticos macrolídicos de 12 membros (macrolactonização e reação de Wittig-Horner intramolecular).

O esquema 119 ilustra 2 tipos de acoplamentos intramoleculares em que há a utilização de reagentes organometálicos. O primeiro deles envolve um cloreto de ácido e uma vinil estanana, catalisado por paládio (acoplamento de Stille)<sup>171</sup> e o segundo envolve um aldeído e um iodeto vinílico mediado por Cr<sup>II</sup>-Ni<sup>II</sup> (acoplamento de Nozaki-Hiyama).<sup>\*</sup> Estes acoplamentos foram desenvolvidos inicialmente para reações intermoleculares e suas versões intramoleculares foram desenvolvidas posteriormente, ao longo de sínteses de compostos macrocíclicos.<sup>172</sup>

A macrolactona **318** foi escolhida como modelo para nossos estudos iniciais sobre a viabilidade de construção do anel macrolídico de 12 membros, através de acoplamento envolvendo espécies organometálicas, pois representa o esqueleto básico dos antibióticos macrolídicos.

<sup>171</sup> a) D. Misltein e J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.

b) D. Misltein e J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1613.

c) J. W. Labadie; D. Tueting e J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4634.

d) J. W. Labadie e J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6129.

\* Ref. 139, pág. 101.

<sup>172</sup> Stille intramolecular:

a) J. E. Baldwin; R. M. Adlington e S. H. Ramcharitar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2957.

b) J. E. Baldwin; R. M. Adlington; H. Gansäuer; W. McCoull e A. T. Russel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 1698.

Nozaki-Hiyama intramolecular:

c) S. L. Schreiber e H. V. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5199.

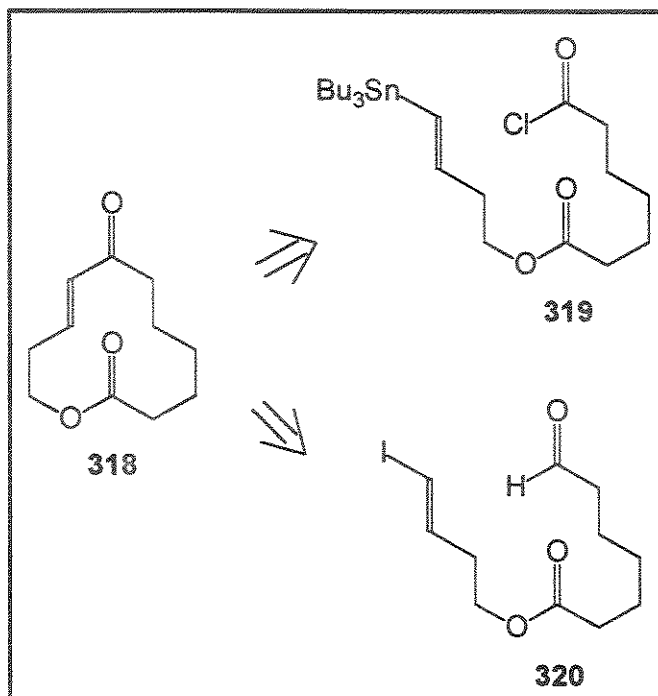
d) Y. Kishi e M. Rowley, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4909.

e) M. H. Kress; R. Ruel; W. H. Miller e Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5999.

f) S. Aoyagi; T.-C. Wang e C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11393.

g) K. R. Buszek e Y. Jeong, *Synth. Comm.* **1994**, 24, 2461.

h) D. W. C. MacMillan e L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10391.

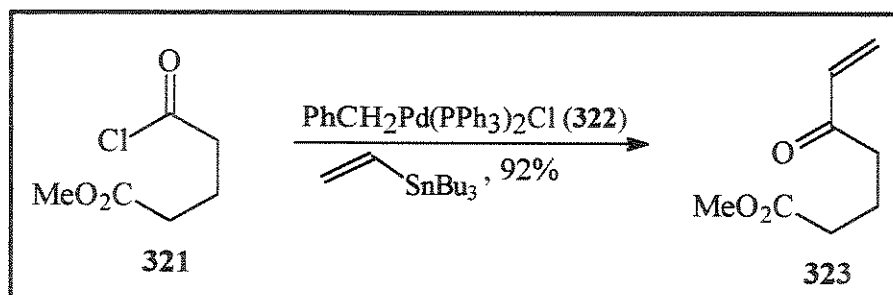


ESQUEMA 119

## 7.1- ACOPLAMENTO DE STILLE\*

### 7.1.1- CARACTERÍSTICAS GERAIS

O acoplamento de Stille envolve a reação entre um cloreto de ácido e organoestanas, catalisada por paládio. Esta reação constitui um método brando e seletivo de síntese de cetonas, uma vez que pode ser conduzida na presença de diversos grupos funcionais, tais como nitro, nitrila, metóxi, éster e até mesmo aldeído. Geralmente, os rendimentos são altos e o tratamento é simples. A cetona obtida como produto não sofre nova adição. Esta é a principal reação lateral que ocorre com a maioria dos reagentes organometálicos (cádmio, zinco, magnésio). Como exemplo, a reação entre o cloreto de ácido 321 e a tri-n-butil-vinil estanana, catalisada pelo reagente de paládio 322 (catalisador de Stille), forneceu o 5-oxo-6-heptenoato de etila 323, em 92% de rendimento (esquema 120).\*\*

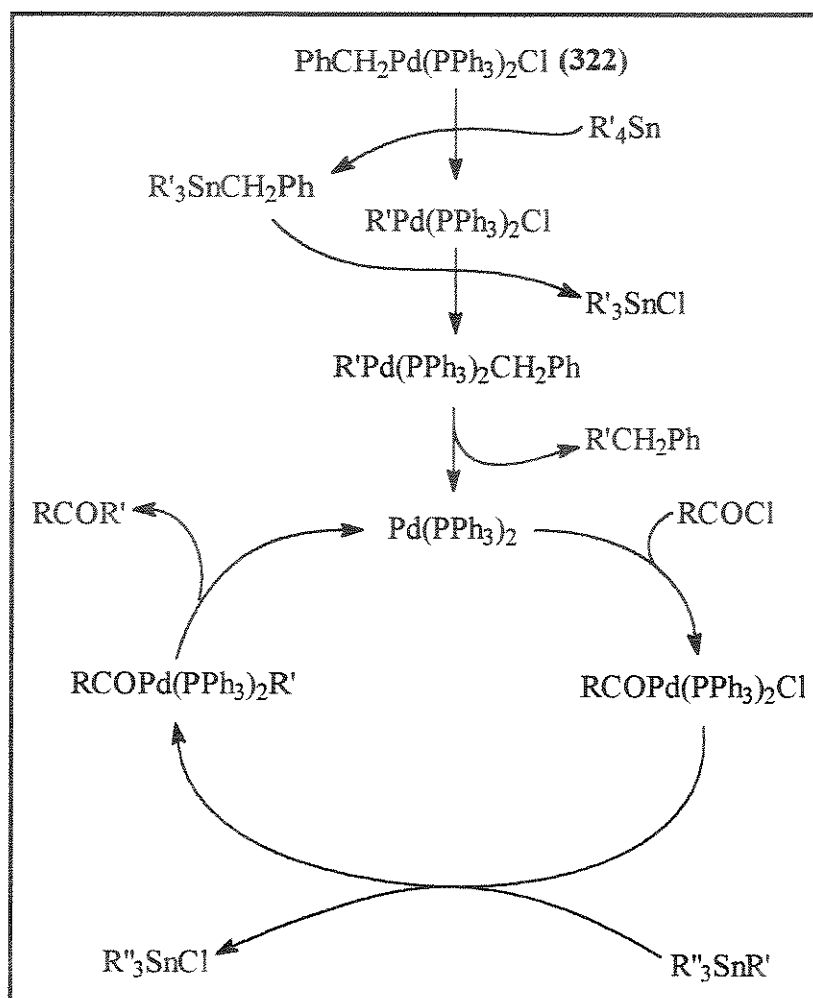


ESQUEMA 120

\* Refs. 171, pág. 130.

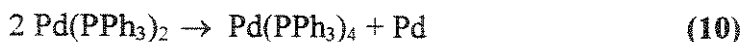
\*\* Ref. 171b, pág. 130.

O mecanismo proposto para a reação está mostrado no esquema 121. O catalisador ativo, bis(trifenilfosfina) paládio (0), é gerado a partir de **322** por uma sequência de dupla metátese e eliminação redutiva. O cloreto de ácido sofre uma adição oxidativa, gerando um complexo de paládio(II) que, após metátese com o composto de estanho, sofre uma eliminação redutiva e fornece a cetona como produto, regenerando o catalisador.\*



ESQUEMA 121

Esta sequência de adição oxidativa - eliminação redutiva é suportada pelas observações de que o produto de adição oxidativa de cloreto de benzoila a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> reage com a tetrametilestanana, fornecendo acetofenona. O ponto final da reação é atingido quando o complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sofre desproporção na ausência do cloreto de ácido (equação 10), precipitando paládio metálico no meio reacional.

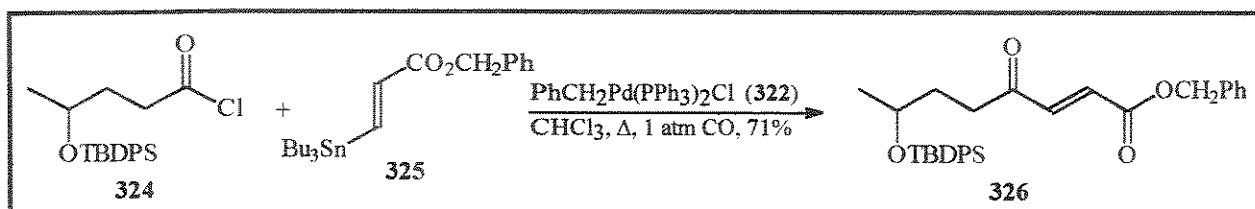


A reação também é catalisada por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, mas este catalisador é menos eficiente devido à trifenilfosfina liberada que retarda a reação de adição oxidativa. Além disso, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> é sensível ao ar e, portanto, menos conveniente de ser manuseado.

\* Ref. 171b, pág. 130.

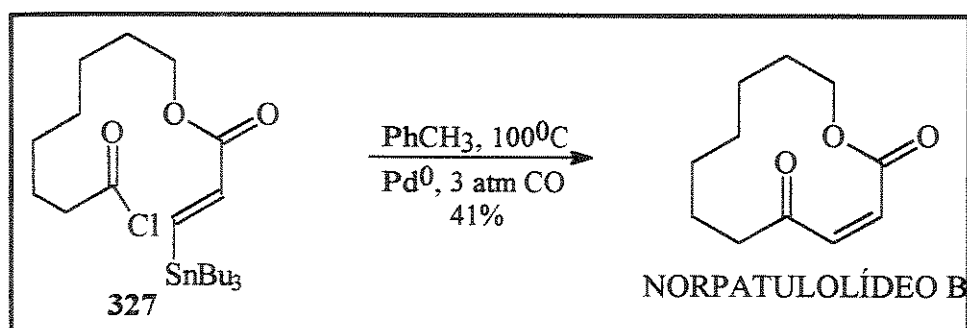
## 7.1.2- APLICAÇÕES

Este acoplamento foi utilizado na síntese do composto **326**<sup>\*</sup>, intermediário na síntese do antibiótico macrolídico pirenoforina (esquema 122). Reação do cloreto de ácido **324** com a vinil estanana **325**, sob atmosfera de CO e catálise por paládio, forneceu o produto **326** em 71% de rendimento. Neste caso, o CO proporcionou um aumento de rendimento da reação, provavelmente por suprimir a descarbonilação do intermediário catalítico acilpaládio antes do acoplamento. Podemos observar também que a reação procedeu com retenção da estereoquímica do produto formado, ou seja, a vinil estanana E forneceu a olefina E como produto.



ESQUEMA 122

Recentemente, Baldwin e colab.<sup>\*\*</sup> realizaram um estudo de aplicação intramolecular da reação de Stille, na síntese de anéis macrolídicos de 10-20 membros. Os rendimentos ficaram na faixa de 15-70%, com o melhor resultado sendo alcançado para anéis de 16 membros. O esquema 123 ilustra o resultado obtido para o anel de 12 membros. O macrolídeo norpatulolídeo B foi obtido em 41% de rendimento e o fato que chamou atenção foi a geometria Z da olefina formada, embora a estanana de partida tivesse geometria E. Rendimentos melhores foram observados em clorofórmio como solvente. A preparação do cloreto de ácido na presença da vinil estanana no substrato **327** mostrou ser uma etapa problemática e foi efetivada por um procedimento que será tratado no tópico seguinte.



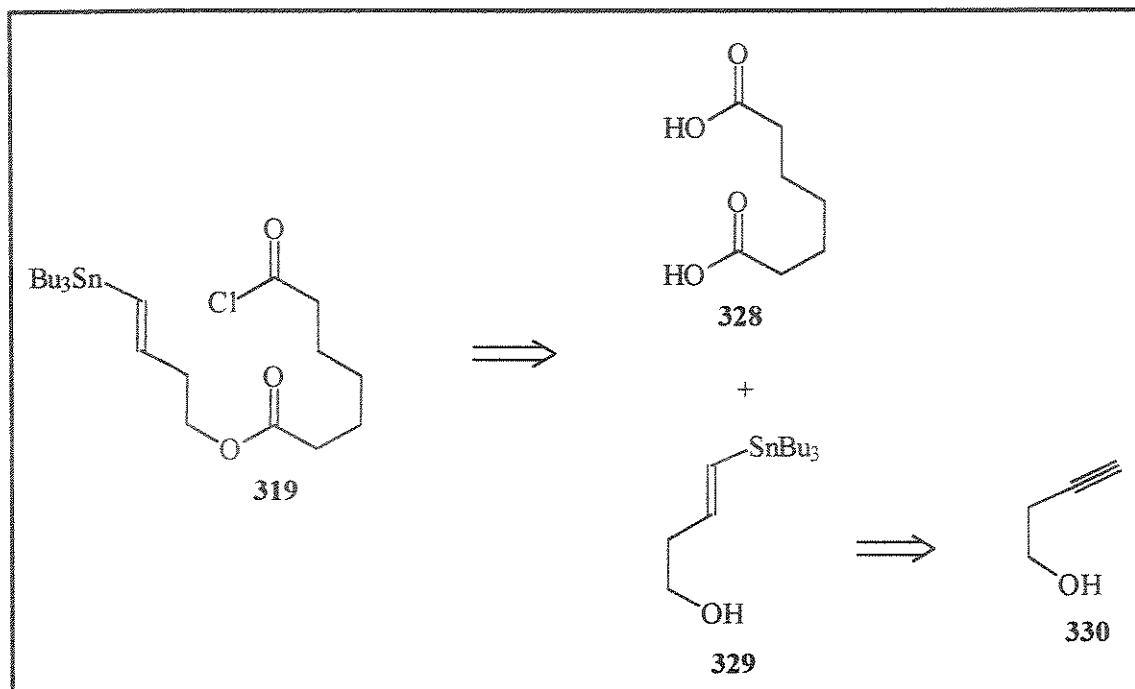
ESQUEMA 123

\* Ref. 171c, pág. 130.

\*\* Ref. 172b, pág. 130.

### 7.1.3- ESTUDOS VISANDO À PREPARAÇÃO DO SUBSTRATO DE MACROCICLIZAÇÃO

A estratégia para a síntese do substrato de macroclicização **319** está representada no esquema 124. O fragmento dicarbonílico é derivado do ácido pimélico **328** e o fragmento vinílico do 3-butin-1-ol **330**.



ESQUEMA 124

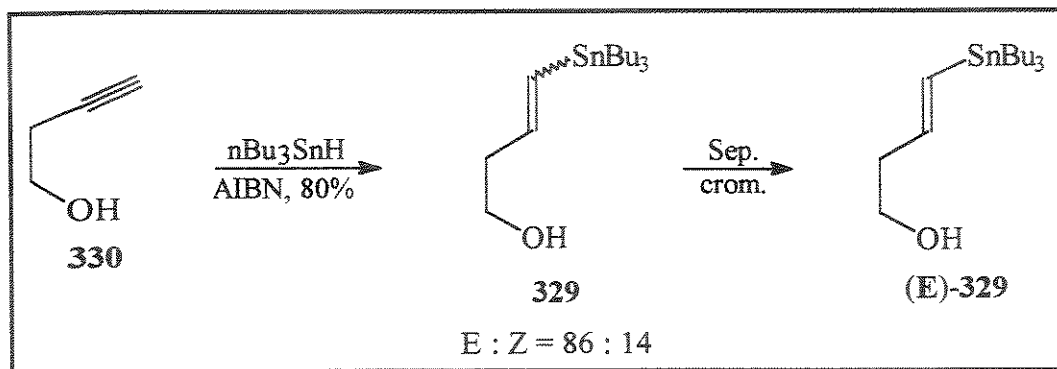
A vinil estanana **329** foi obtida em 80% de rendimento, por redução do álcool **330** com excesso de hidreto de tri-*n*-butil estanho<sup>173</sup> (1,4 eq.), à 80°C, como uma mistura de isômeros *E*:*Z* de 86:14 (esquema 125). Este excesso é necessário uma vez que em quantidade estequiométrica a vinil estanana foi obtida como uma mistura 1:1 de isômeros.<sup>174</sup>

Os 2 isômeros foram separados por cromatografia flash e o espectro de <sup>1</sup>H-RMN do isômero majoritário apresentou os prótons olefinicos como um duplo tripleto em δ 5,93 ppm (*J* = 6,8 e 18,9Hz), relativo à H(3) e um dubleto em δ 6,1 ppm (*J* = 18,9Hz), relativo à H(4). O valor de 18,9Hz para a constante de acoplamento olefínica é indicativa da configuração *E*. Os valores para o isômero *Z* são: dubleto em δ 6,0 ppm (*J* = 12,5Hz), relativo à H(4) e duplo tripleto em δ 6,5 ppm (*J* = 7,2 e 12,5Hz), relativo à H(3).

<sup>173</sup> A. J. Leusink; H. A. Budding e J. W. Marsman, *J. Organomet. Chem.* 1967, **9**, 285.

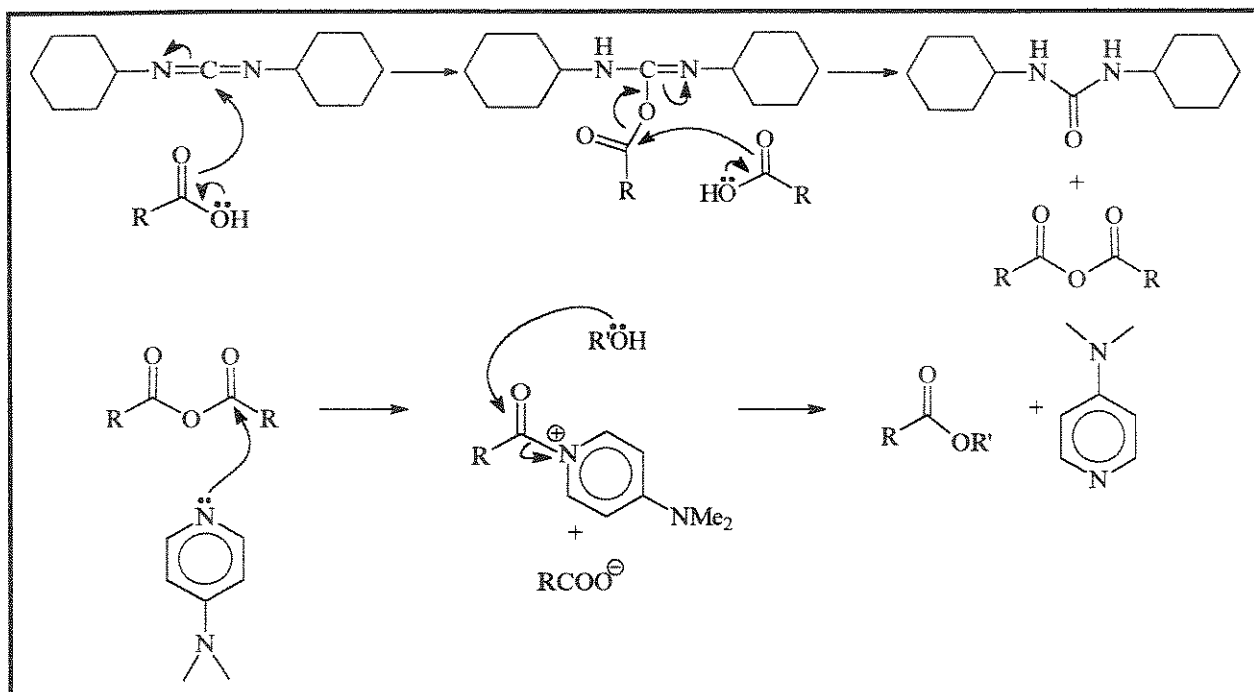
<sup>174</sup> A. J. Leusink; H. A. Budding e W. Dreuth, *J. Organomet. Chem.* 1968, **11**, 541.





ESQUEMA 125

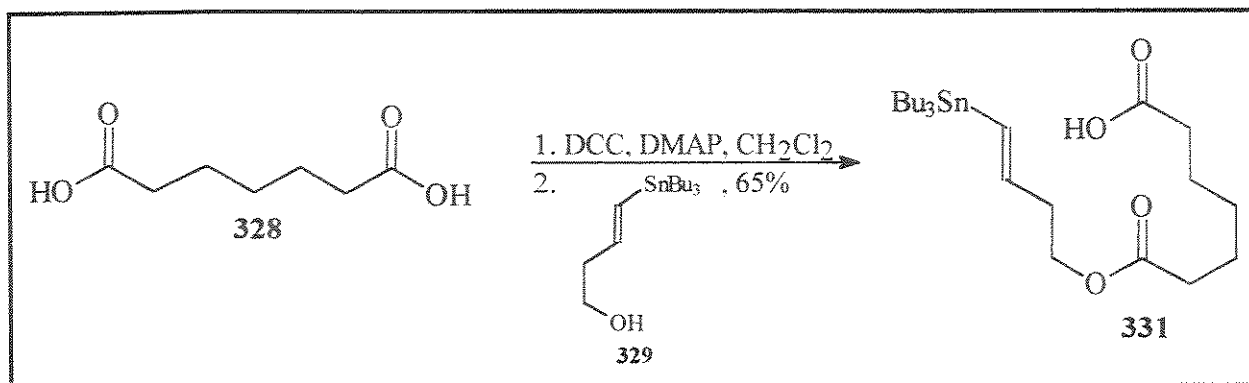
A vinil estanana **329** foi esterificada com o ácido pimélico **328**, na presença de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) e DMAP<sup>175</sup>. O mecanismo da reação envolve formação do anidrido do ácido carboxílico que sofre ataque do DMAP<sup>175</sup>, formando um intermediário reativo. Este intermediário é então atacado pela hidroxila do álcool, gerando o éster e regenerando o DMAP (esquema 126).



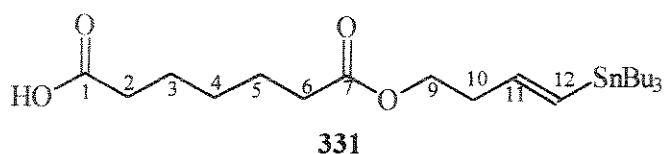
ESQUEMA 126

<sup>175</sup> B. Neises e W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, **17**, 522.

O éster **331** foi obtido em 65% de rendimento após purificação cromatográfica (esquema 127), juntamente com uma pequena quantidade do respectivo diéster (10-15%). Os dados de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN para o ácido **331** são apresentados na tabela 20.



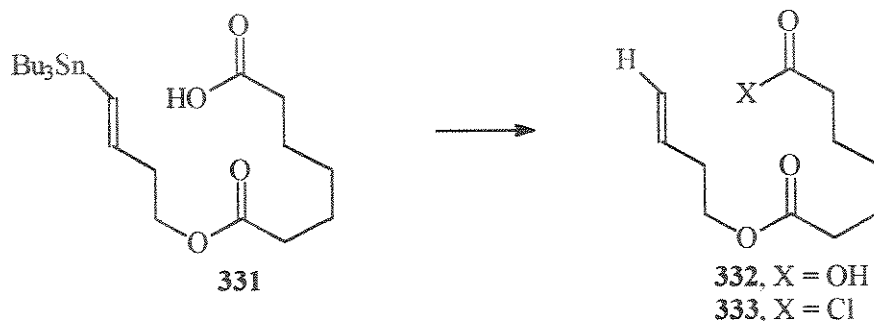
ESQUEMA 127



$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm
H(2), H(6)	2,25-2,40 (m)	C(10)	33,69
H(10)	2,50 (q, 7,3)	C(6)	33,94
H(9)	4,10 (t, 7,3)	C(2)	36,77
H(11)	5,90 (dt, 4,9 e 19,6)	C(9)	63,40
H(12)	6,00 (d, 19,6)	C(12)	131,18
		C(11)	143,74
		C(7)	173,48
		C(1)	179,32

TABELA 20

Várias tentativas foram feitas para a obtenção do cloreto de ácido **319**, a partir do ácido **331** (tabela 21), mas nenhuma delas levou ao produto, obtendo-se a olefina terminal, com perda do grupo  $\text{SnBu}_3$  (protodestinação).

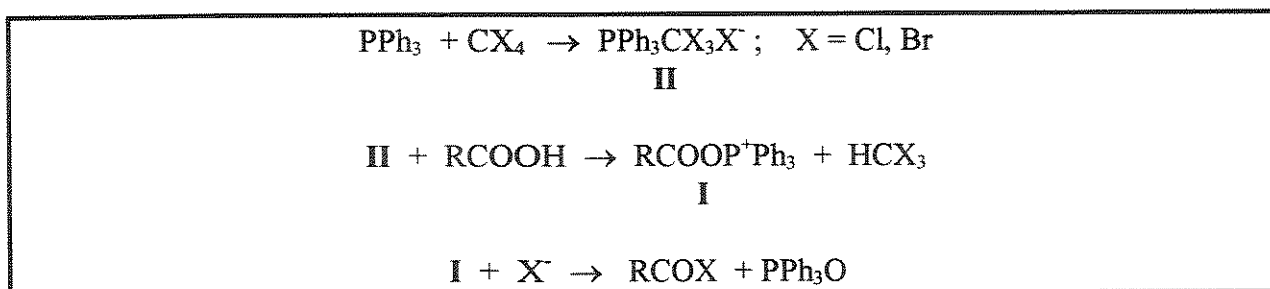


REAGENTES	CONDIÇÕES	PRODUTOS
331	PPh <sub>3</sub> (1 eq.), CCl <sub>4</sub> , refluxo	332
331	PPh <sub>3</sub> (1 eq.), CBr <sub>4</sub> (1 eq.), CH <sub>3</sub> CN, TA	331 + 332
331	(CClN) <sub>3</sub> (1,5 eq.), Et <sub>3</sub> N, Me <sub>2</sub> CO, TA	332
331	(COCl) <sub>2</sub> (1,2 eq.), DMF (cat.), C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , TA	333
331 (sal de K)	(COCl) <sub>2</sub> (1 eq.), DMF (cat.), Et <sub>2</sub> O, TA	332
331-OTBDMS	(COCl) <sub>2</sub> (1,2 eq.), DMF (cat.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA	331
331	Cl(H)C=N <sup>+</sup> Me <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup> (334; 1 eq.), C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N, CH <sub>3</sub> CN / THF, -30 <sup>o</sup> C → TA	331 + 332
331	(COCl) <sub>2</sub> (2,0 eq.), DMF (cat.), PhCH <sub>3</sub> , -5→10 <sup>o</sup> C, c/ degaseificação	333
331	Idem, -30 → -20 <sup>o</sup> C	333

TABELA 21

Nenhuma reação foi observada com trifetilfosfina em tetracloreto de carbono<sup>176</sup>, à temperatura ambiente e quando a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 2h, isolou-se o ácido carboxílico 332, mesmo com o uso de trietilamina. Quando tetrabrometo de carbono foi usado, em acetonitrila como solvente, uma mistura de 331 e 332 foi isolada, depois de 14 h à TA.

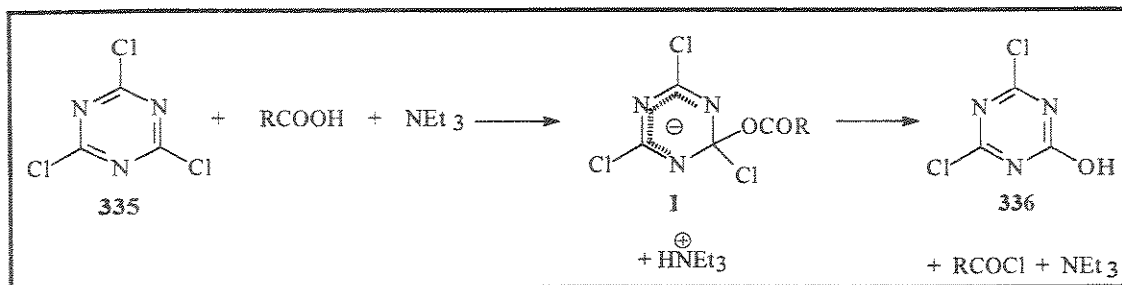
O mecanismo proposto para estas reações envolve a formação do cloreto (ou brometo) de trifetiltricloro (ou tribromo) metilfosfônio II que reage com o ácido carboxílico, formando clorofórmio (ou bromofórmio) e o íon I (esquema 128). Este íon sofre ataque do ânion cloreto (ou brometo), fornecendo o cloreto (ou brometo) de ácido e óxido de trifetilfosfina.



ESQUEMA 128

<sup>176</sup> J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 3440.

Outro método utilizado envolveu a reação do ácido **331** com cloreto cianúrico **335** e trietilamina, em acetonitrila.<sup>177</sup> O produto isolado foi o ácido **332** em que houve protodestanação. O mecanismo proposto para esta reação está representado no esquema 129.



ESQUEMA 129

O uso de cloreto de oxalila e DMF (cat.) foi exaustivamente explorado: com 1,2 eq. de  $(\text{COCl})_2$  em benzeno (TA, 30 min.), formou-se o cloreto de ácido **333** e, em presença de trietilamina (para neutralizar o HCl formado), formou-se o ácido carboxílico **332**. Tentativas com o sal de potássio de **331** (preparado tratando-se uma solução de **331** em THF, com  ${}^t\text{BuOK}$ ), ou o correspondente éster siliado ou ainda o sal de imínio **334** (reação de  $(\text{COCl})_2$  com DMF) levaram somente ao ácido carboxílico **332**.

As dificuldades observadas na formação do cloreto de ácido, na presença de uma vinil estanana, já haviam sido observadas por Baldwin e colab.<sup>\*</sup>, nos estudos intramoleculares descritos no tópico anterior, em que aplicaram um método bastante brando de formação do cloreto de ácido. Este método, que utiliza 2,0 eq. de  $(\text{COCl})_2$ , DMF (cat.) em tolueno, sob controle rígido de temperatura ( $-5^{\circ} \rightarrow 10^{\circ}\text{C}$ , 30 min.) e degaseificação com argônio no final para evitar a protodestanação, foi utilizado para o ácido **331**, mas o produto obtido foi o cloreto de ácido **333**.

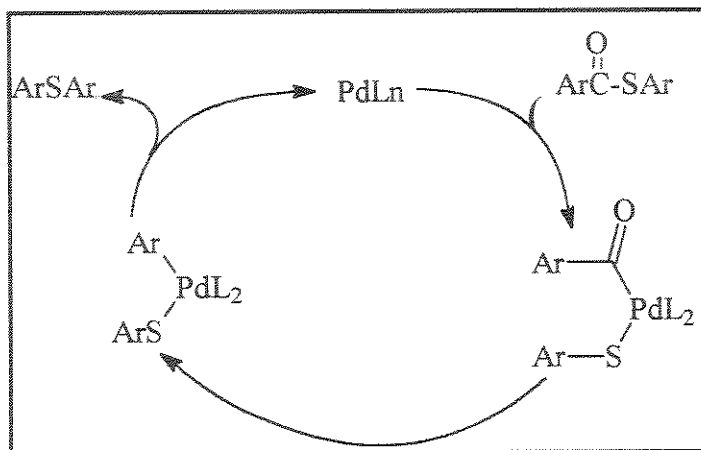
Aparentemente, a protodestanação do ácido carboxílico **331** é mais rápida que a formação do cloreto de ácido desejado e deve envolver um ataque do íon cloreto ao estanho, seguido de protonação do carbânion vinílico incipiente.

Não sendo possível a obtenção do cloreto de ácido **319**, voltamos nossa atenção para uma publicação de Yamamoto e colab.<sup>178</sup>, descrevendo a descarbonilação de tioésteres promovida por Pd(0), com formação de sulfetos. O mecanismo da reação envolve adição oxidativa do tioéster ao complexo de Pd(0), seguido de descarbonilação do ligante aromático, que fornece o composto aril paládio (II) com um ligante tiolato, e eliminação redutiva, gerando o sulfeto com regeneração da espécie Pd(0) (esquema 130).

<sup>177</sup> K. Venkataraman e D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.* 1979, 32, 3037.

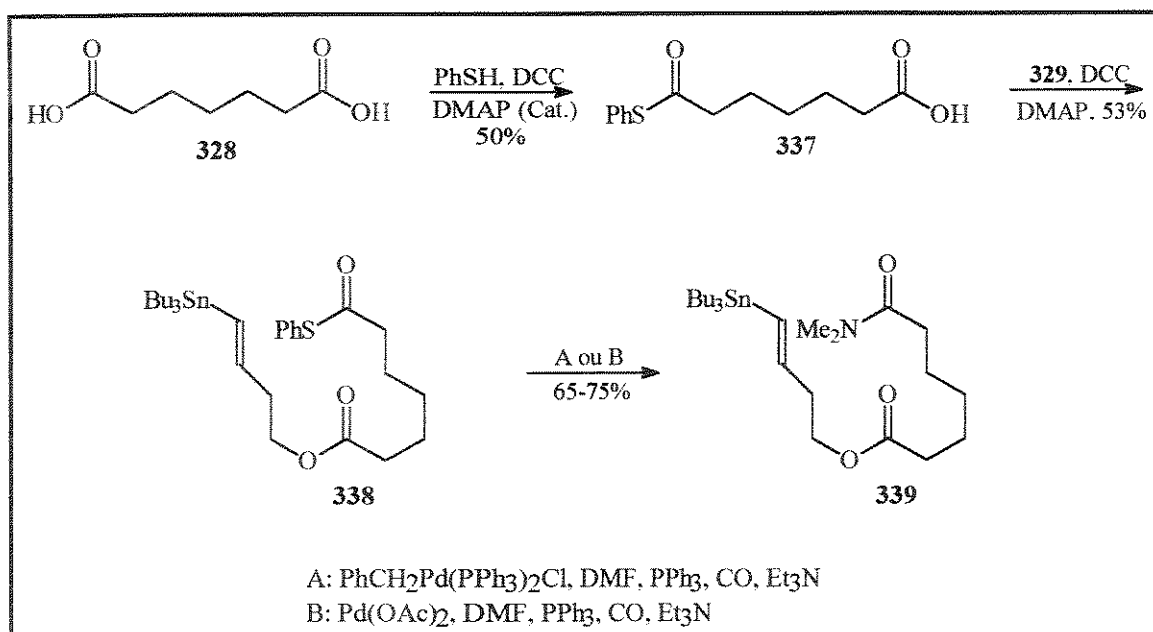
\* Ref. 172b, pág. 130.

<sup>178</sup> K. Osakada; T. Yamamoto e A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6321



ESQUEMA 130

Baseados nestes resultados, resolvemos investigar a reação de acoplamento intramolecular utilizando como substrato o tioéster **338**, preparado conforme o esquema 131. O tioéster foi obtido em 50% de rendimento a partir do ácido pimélico **328** por reação com tiofenol, na presença de DCC e DMAP (cat.). Analogamente à preparação do éster **331**, houve formação de uma pequena quantidade do diéster (10-15%). O substrato de macrociclicação **338** foi obtido em 53% de rendimento a partir do ácido **337**, em reação com o álcool **329**, pelo mesmo procedimento descrito acima (esquema 131). Tratamento do substrato **338** em tolueno (sol.  $5,0 \times 10^{-3}M$ ,  $95^{\circ}C$ ) com o catalisador de Stille **322**, sob 1,0 atm de CO, não forneceu o produto esperado e houve recuperação do material de partida. Quando a mesma reação foi conduzida em DMF (sol.  $5,0 \times 10^{-3}M$ , 14h,  $80^{\circ}C$ ), a *N,N*-dimetilamida **339** foi isolada em 65-75% de rendimento. O mesmo resultado foi observado quando  $Pd(OAc)_2$  foi usado como catalisador. Embora estudos adicionais sejam ainda necessários, estes resultados podem indicar a inserção da ligação C(O)-S no Pd(0) catalítico e reação com DMF, fornecendo a dimetilamida **339**.



ESQUEMA 131

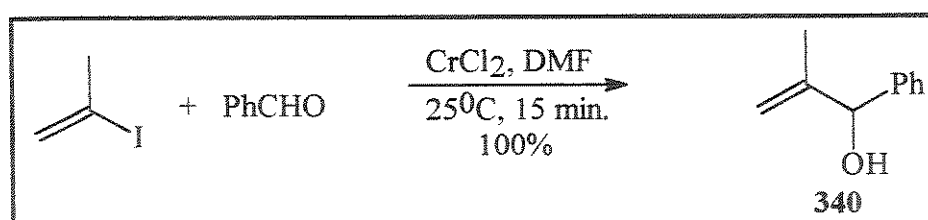
A seguir, passamos a investigar o acoplamento intramolecular, mediado por  $Cr^{II}$ - $Ni^{II}$ .

## 7.2- ACOPLAMENTO DE NOZAKI-HIYAMA\*

### 7.2.1- CARACTERÍSTICAS GERAIS

O acoplamento mediado por  $\text{Cr}^{\text{II}}\text{-Ni}^{\text{II}}$  permite a formação de uma ligação carbono-carbono entre haletos ou triflatos de alquenila e aldeídos que também pode ser efetivada por reagentes organometálicos tradicionais, tais como Grignard, lítio ou cuprato. No entanto, há características particulares nesta reação que a tornam superior aos métodos convencionais, sobretudo em substratos polifuncionalizados, para os quais tais métodos são de difícil aplicação.

A síntese do 2-metil-1-fenil-2-propen-1-ol **340**\* ilustra bem as características desta reação (esquema 132).



ESQUEMA 132

As condições de reação são bastantes brandas e os rendimentos geralmente muito bons. Os estudos iniciais mostraram que DMF é o solvente ideal e que em THF os resultados são bem piores, mas há vários casos mais recentes de emprego de THF com bons resultados. A reação em DMSO é bem mais lenta, mas o produto é obtido de forma mais limpa. Cetonas são bem menos reativas e desta forma adições quimiosseletivas tornam-se possíveis. O tempo de reação é pequeno e o tratamento é simples.

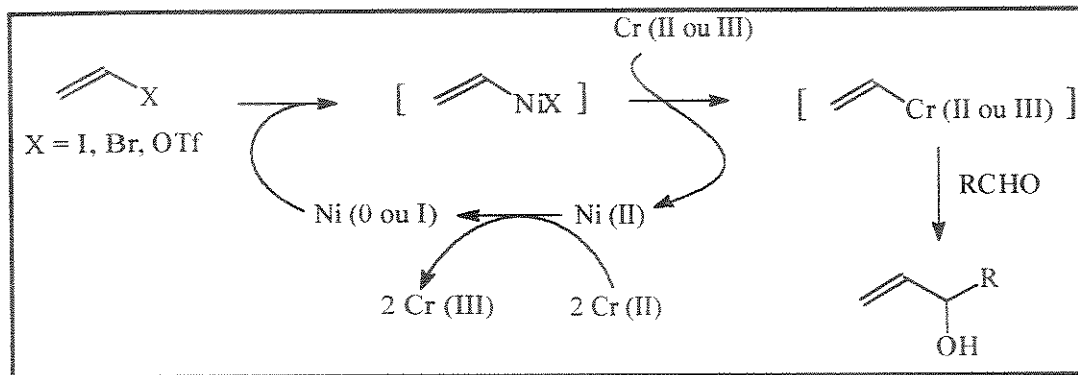
Originalmente, apenas  $\text{CrCl}_2$  era utilizado nas reações. Algum tempo depois, Kishi e colab.<sup>179</sup>, e simultaneamente Takai e colab.<sup>180</sup>, realizaram alguns estudos sobre esta reação e constataram que alguns lotes de  $\text{CrCl}_2$  não apresentavam os resultados esperados, inclusive com ausência de reação. Após alguns testes, notaram que  $\text{NiCl}_2$  e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  exerciam um efeito dramático na reação e observaram uma excelente reprodutibilidade quando a fonte de  $\text{CrCl}_2$  continha um destes reagentes como contaminante, desde que usados em pequena quantidade (0,1-1,0%) para evitar formação de dienos a partir das iodo-olefinas.

A proposta de mecanismo para esta reação<sup>180</sup> está representada no esquema 133 e envolve redução inicial do  $\text{Ni}(\text{II})$  para  $\text{Ni}(\text{I})$  ou  $\text{Ni}(0)$  pelo  $\text{Cr}(\text{II})$ , adição oxidativa do haleto (ou triflato) de alquenila ao  $\text{Ni}(\text{I})$  ou  $\text{Ni}(0)$  e então transmetalção com  $\text{Cr}(\text{II})$  ou  $\text{Cr}(\text{III})$ , gerando o reagente organometálico que acopla com o aldeído e regenera  $\text{Ni}(\text{II})$ , completando o ciclo.

\* Ref. 138, pág. 101.

<sup>179</sup> H. Jin; J.-i. Uenishi; W. J. Christ e Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644.

<sup>180</sup> K. Takai; M. Tagashira; T. Kuroda; K. Oshima; K. Utimoto e H. Nozaki, *Ibid.*, 6048.



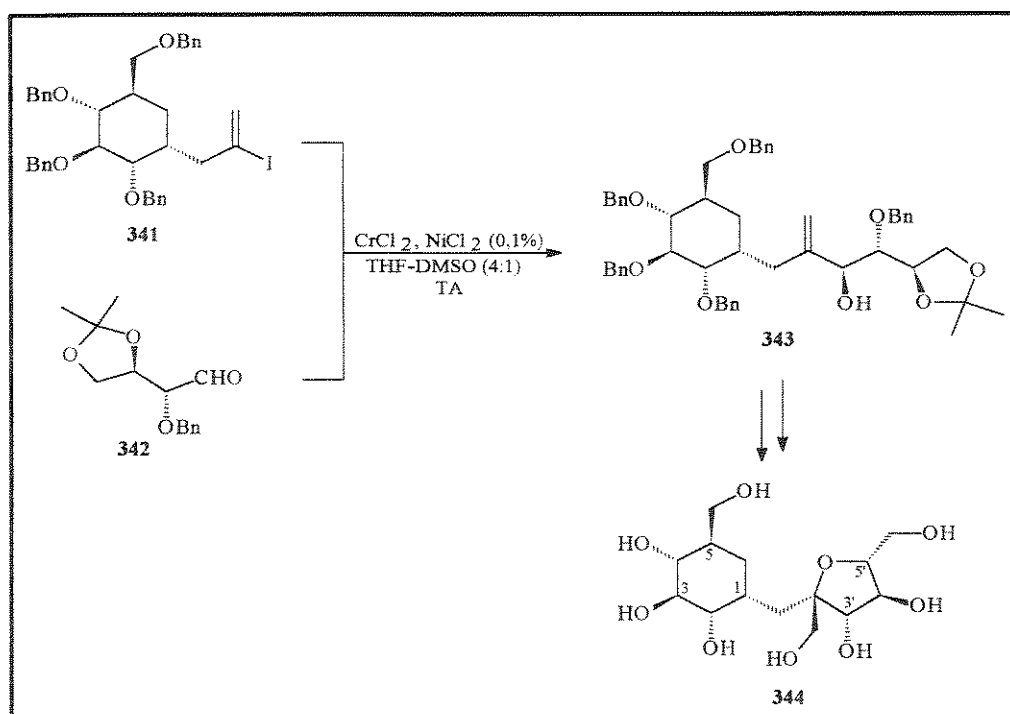
ESQUEMA 133

Outros aspectos que merecem ser destacados são a retenção da estereoquímica (**E** ou **Z**) das iodo-olefinas e, com respeito ao novo centro quiral criado, este processo produz uma mistura dos 2 possíveis diastereoisômeros, com alguma preferência por um deles.

### 7.2.2- APLICAÇÕES

Nos últimos anos, esta reação tem tido enorme aplicação, principalmente na síntese de produtos naturais.<sup>181</sup> Trataremos aqui de alguns exemplos que ilustram a importância que vem assumindo esta metodologia, tanto em acoplamentos intermoleculares quanto intramoleculares.

Na síntese da C-sucrose por Kishi e Dyer<sup>182</sup>, o intermediário de acoplamento **343** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica (10:1) em C(3'), mas o rendimento não foi fornecido. Este intermediário foi então transformado na C-sucrose **344** (esquema 134).



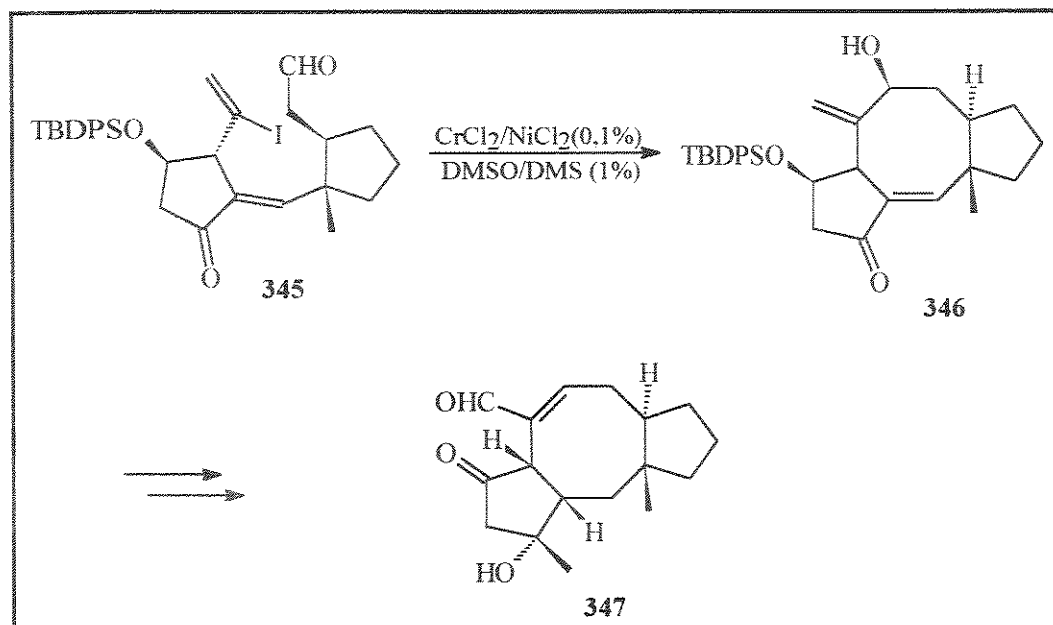
ESQUEMA 134

<sup>181</sup> a) Y. Kishi, *Pure and Appl. Chem.* **1992**, 64, 343.

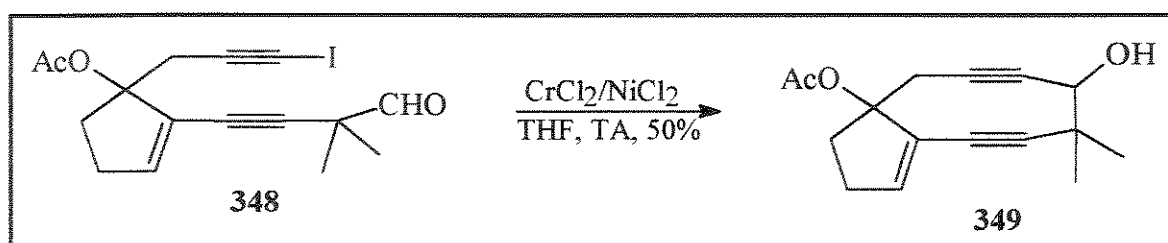
b) P. Cintas, *Synthesis* **1991**, 248.

<sup>182</sup> U. C. Dyer e Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3383.

A primeira abordagem intramolecular foi efetuada por Kishi e colab.\* na síntese do esqueleto tricíclico das ofiobolinas<sup>183</sup>, sesquiterpenos isolados de fungos que possuem atividade biológica. O anel de 8 membros do intermediário **346** foi obtido em 56% de rendimento, como um único diastereoisômero (esquema 135).



Buszek e Jeong\*\* descreveram o acoplamento intramolecular de um aldeído com um iodoacetileno na síntese de um anel macrocíclico de 9 membros em que o fator concentração mostrou-se decisivo (esquema 136). Ficou evidenciado pelos estudos realizados que a altas diluições (0,001-0,002M) os rendimentos da reação são mais altos. Com um aumento na concentração (0,01-0,05M), obteve-se somente o produto de redução do aldeído **348**.



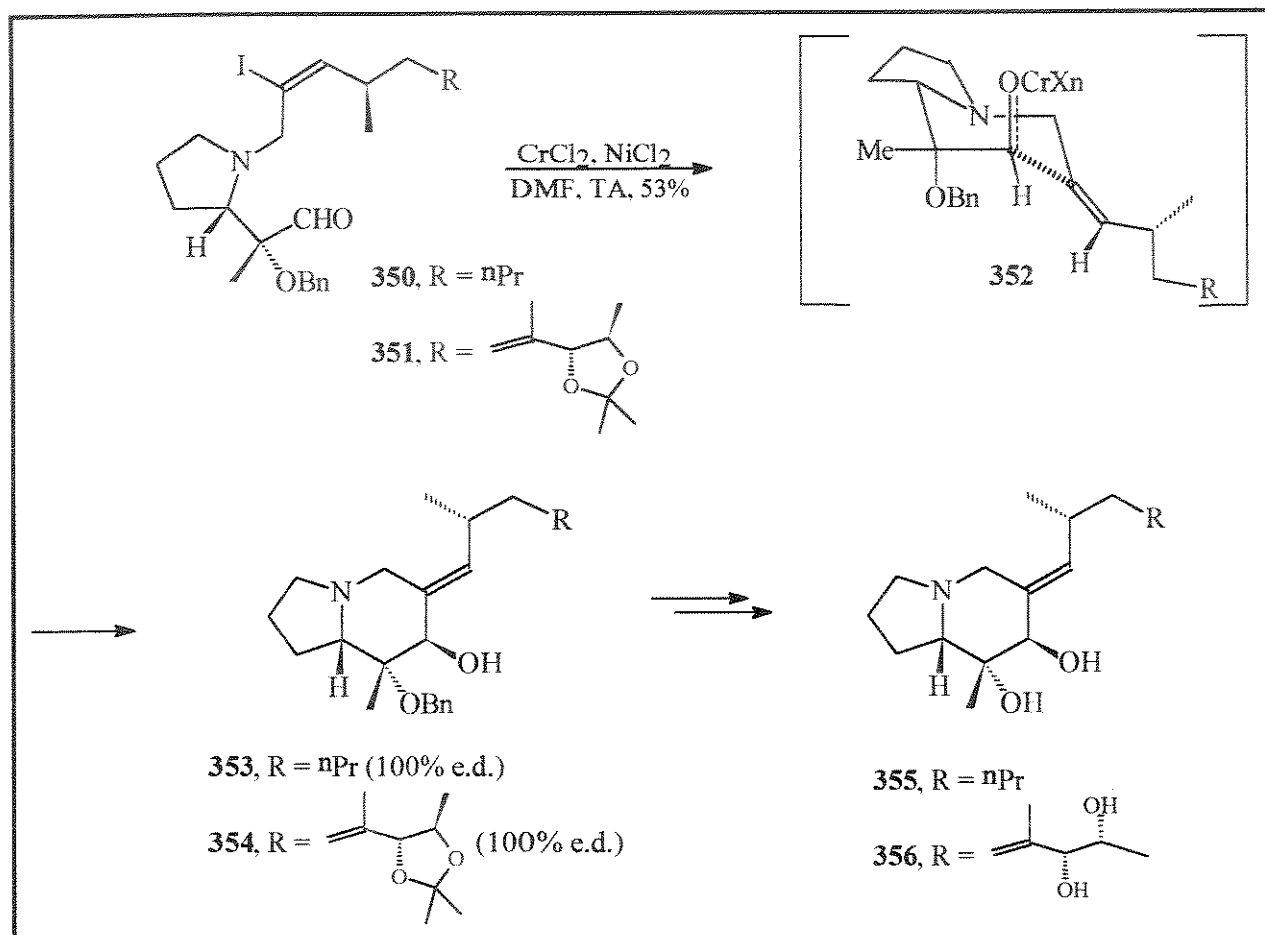
\* Ref. 172d, pág. 130.

<sup>183</sup> S. Nozoe; M. Morisaki; K. Tsuda; Y. Iitaka; N. Takahashi; S. Tamura; K. Ishibashi e M. Shirasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *87*, 4968.

\*\* Ref. 172g, pág. 130.



Kibayashi e colab.<sup>\*</sup>, nas sínteses das (+)-alopumiliotoxinas 267A (**355**) e 339A (**356**), conseguiram excelentes resultados no que diz respeito à diastereosseletividade (esquema 137). Os produtos de ciclização **353** e **354** foram obtidos em bons rendimentos, com retenção da estereoquímica das duplas ligações e com orientação axial das hidroxilas resultantes. Este alto grau de diastereosseletividade pode ser explicado pelo estado de transição tipo cadeira **352** em que os grupos benzilóxi e crômio (III)-alcóxido devem assumir uma relação antiperiplanar para evitar uma interação estérica entre eles e uma interação alílica desfavorável entre o alcóxido de crômio e a dupla ligação. Em seguida, os produtos de ciclização foram transformados nos respectivos alcalóides.

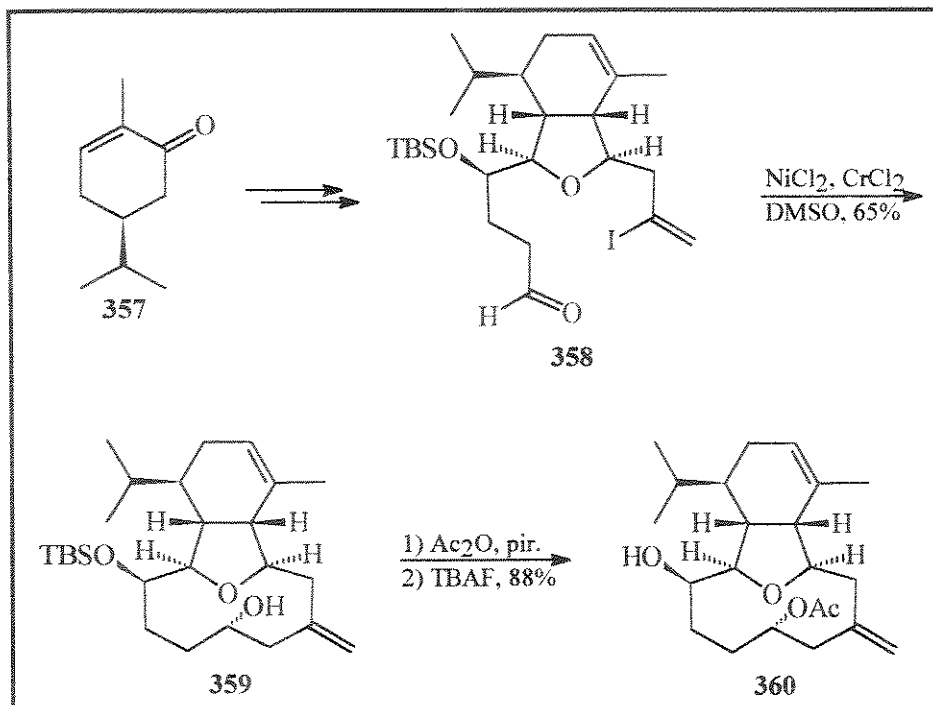


ESQUEMA 137

Overman e MacMillan<sup>\*\*</sup>, na síntese do diterpeno **360**, obtiveram o anel de 9 membros em 65% de rendimento e com uma alta estereosseletividade (20:1), a partir do substrato **358** (esquema 138).

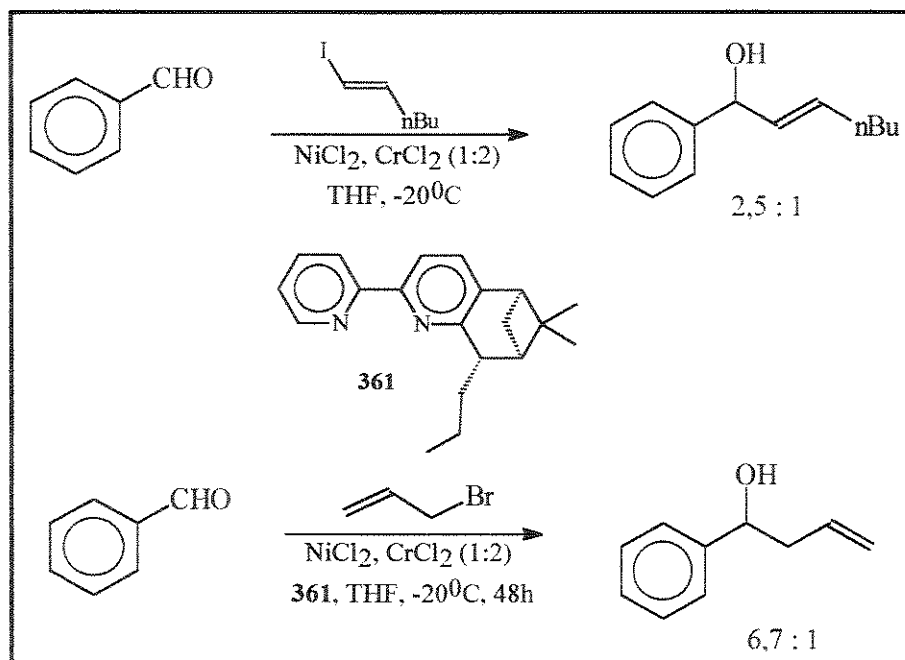
\* Ref. 172f, pág. 130.

\*\* Ref. 172h, pág. 130.



ESQUEMA 138

Recentemente, Kishi e colab.<sup>184</sup> têm trabalhado em estudos de uma versão assimétrica para esta reação, através do desenvolvimento de ligantes quirais para o acoplamento. Os resultados iniciais mostraram algum nível de indução assimétrica e estudos estão em progresso no sentido de aumentá-la. Os melhores resultados foram alcançados com o ligante dipiridil **361** e são apresentados no esquema 139.

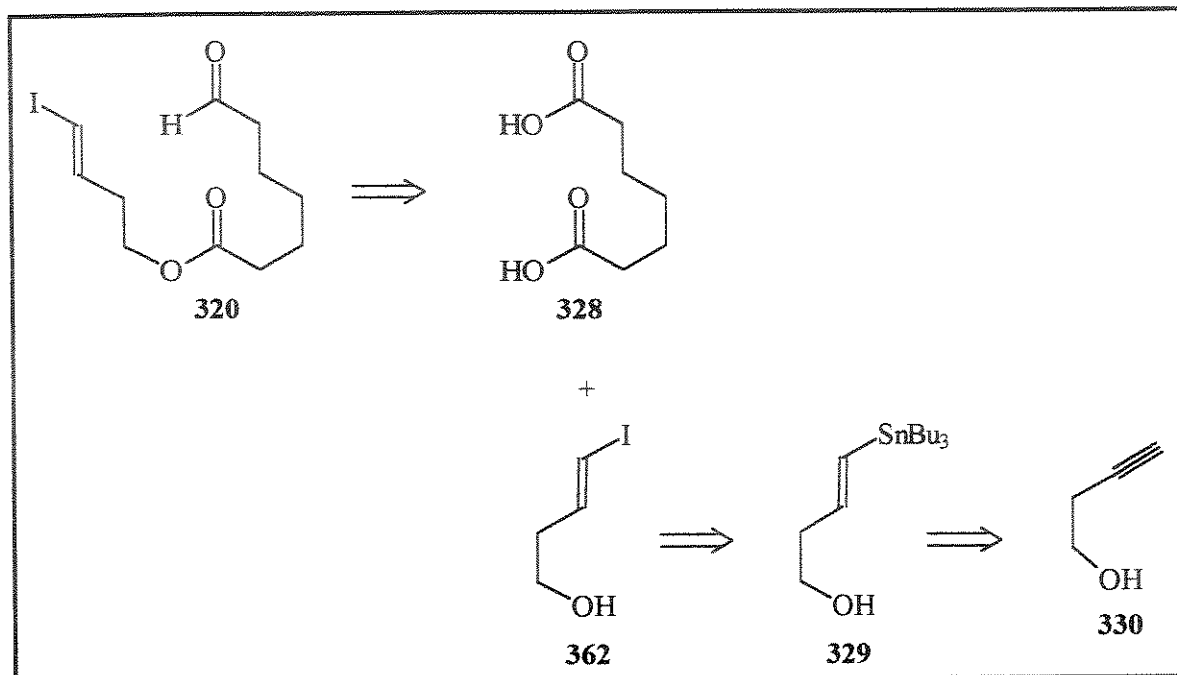


ESQUEMA 139

<sup>184</sup> C. Chen; K. Tagami e Y. Kishi, *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 5386.

### 7.2.3- SÍNTESE DO SUBSTRATO DE MACROCICLIZAÇÃO E ACOPLAMENTO INTRAMOLECULAR

A estratégia para a síntese do substrato de macroclicização **320** é similar à proposta no acoplamento de Stille e está representada no esquema 140. Da mesma forma, o fragmento dicarbonílico é derivado do ácido pimélico **328** e o fragmento vinílico do 3-butin-1-ol **330**, passando pela vinil estanana **329** já preparada anteriormente.

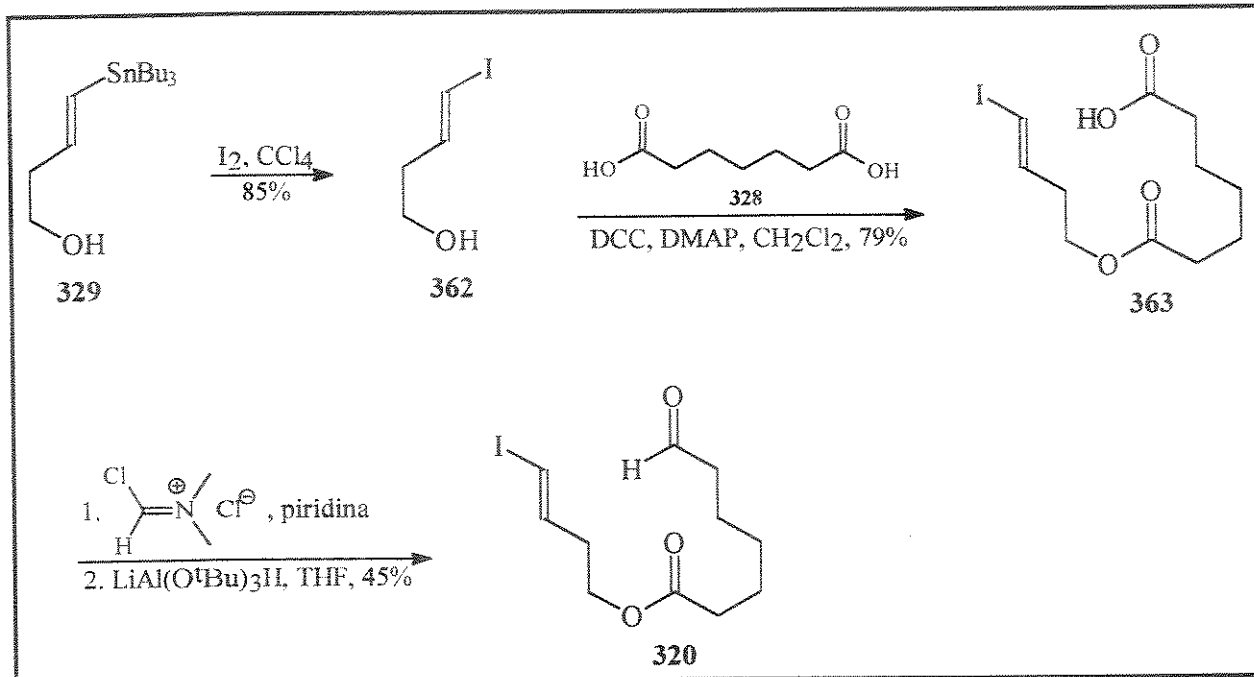


ESQUEMA 140

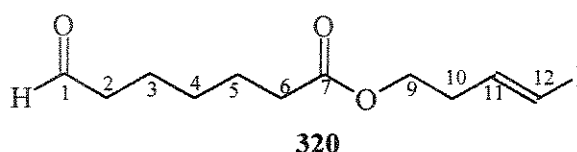
O iodeto vinílico **362** foi obtido em 85% de rendimento, a partir da vinil estanana **329** por reação com iodo em tetracloreto de carbono (esquema 141). A reação ocorreu com retenção da configuração da dupla ligação e a olefina E obtida foi confirmada pela análise dos prótons olefinicos no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **362** que apresentaram uma constante de acoplamento de 14,7Hz.

Esterificação de **362** com o ácido pimélico **328**, na presença de DCC e DMAP, forneceu o monoéster **363** em 79% de rendimento, juntamente com 10% do diéster, separados por cromatografia flash. O aldeído **320** (substrato de macroclicização) foi preparado a partir do ácido **363** por redução do respectivo cloreto de acila com hidreto de tri-terc-butóxido de lítio e alumínio em THF<sup>185</sup>. O rendimento bruto da reação foi alto (cerca de 90%), caindo para 45% após coluna cromatográfica. Isto pode indicar alguma sensibilidade do produto em sílica. Todos os compostos desta sequência foram caracterizados por espectros de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN e os dados para o aldeído **320** estão apresentados na tabela 22.

<sup>185</sup> T. Fujisawa; T. Mori; S. Tsuge e T. Sato, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1543.



ESQUEMA 141



$^1\text{H}$	$\delta$ ppm (mult., JHz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ ppm
$\underline{\text{H}}(2), \text{H}(6) \text{ e } \text{H}(10)$	2,3-2,5 (m)	$\underline{\text{C}}(6)$	33,83
$\underline{\text{H}}(9)$	4,1 (t, 7,0)	$\text{C}(2)$	35,12
$\underline{\text{H}}(12)$	6,2 (d, 14,4)	$\underline{\text{C}}(10)$	43,54
$\underline{\text{H}}(11)$	6,5 (dt, 7,2 e 14,4)	$\underline{\text{C}}(9)$	62,07
		$\underline{\text{C}}(12)$	77,30
		$\underline{\text{C}}(11)$	141,61
		$\underline{\text{C}}(7)$	173,20
		$\underline{\text{C}}(1)$	202,28

TABELA 22

Para a reação de acoplamento intramolecular no substrato **320**, foram tomados alguns cuidados considerados imprescindíveis para o sucesso da reação: secagem rigorosa de  $\text{CrCl}_2$  ( $250^\circ\text{C}$ , 8h, sob vácuo); degaseificação do solvente utilizado (DMF) e reação à alta diluição ( $8,0 \times 10^{-3}\text{M}$ ). Deste modo, o álcool alílico **364** foi obtido em 63% de rendimento, após purificação cromatográfica (esquema 142). A geometria da dupla ligação não pôde ser determinada, uma vez que os prótons metilênicos possuíam o mesmo deslocamento químico no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do álcool **364** e apareciam na forma de multipletos, não sendo possível avaliar a constante de acoplamento entre eles. O álcool alílico **364** foi então oxidado com PDC em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo a macrolactona **318** em 71% de rendimento.

Observamos um interessante efeito de solvente quando da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da lactona **318**. Inicialmente feito em  $\text{CDCl}_3$ , como solvente, os prótons olefinicos apresentaram os mesmos deslocamentos químicos e apareceram como um multipletto em  $\delta$  6,40-6,50 ppm (figura 34A). Em  $\text{C}_6\text{D}_6$ , houve uma separação dos sinais e a geometria *E* da dupla ligação pôde ser confirmada, pois a constante de acoplamento entre os prótons olefinicos foi de 15,5 Hz (figura 34B). Em  $\text{CDCl}_3$ , o próton olefinico  $\alpha$  à carbonila sofre uma desproteção de cerca de 0,5 ppm, em relação ao espectro em  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Provavelmente, a macrolactona encontra-se em uma conformação em que este próton sofra um efeito anisotrópico da carbonila da lactona, promovendo sua desproteção. Os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -RMN para os compostos **364** e **318** estão apresentados na tabela 23.

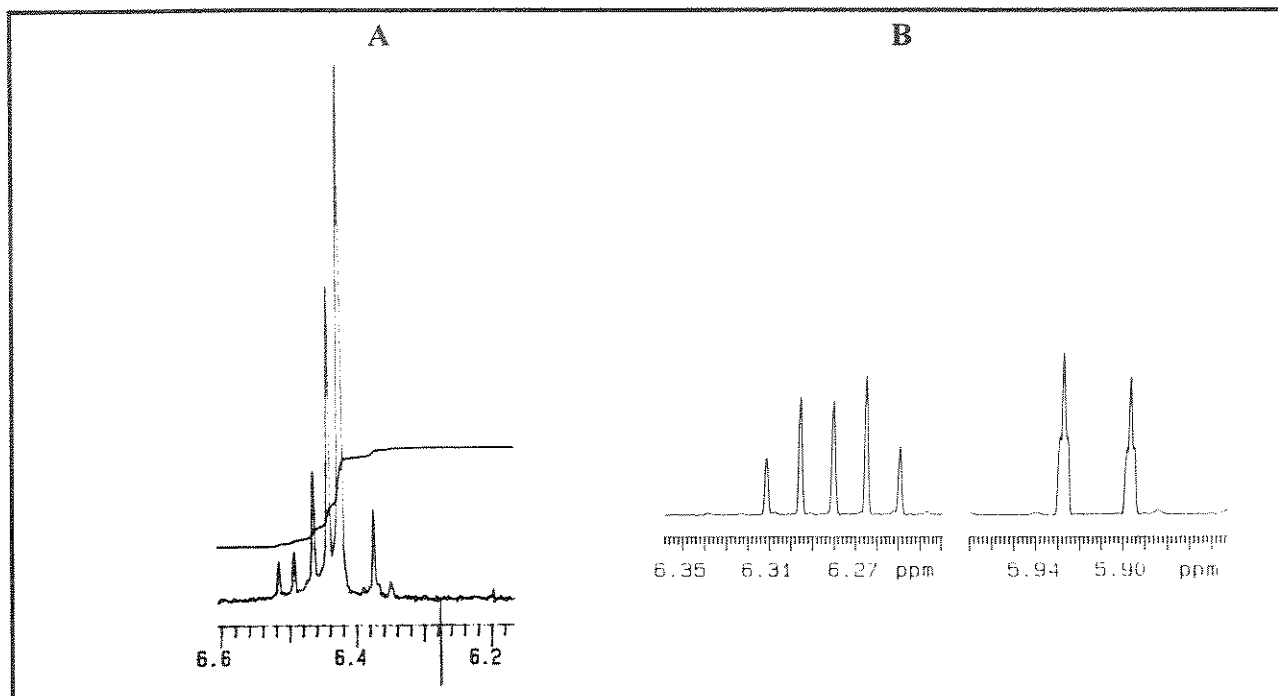
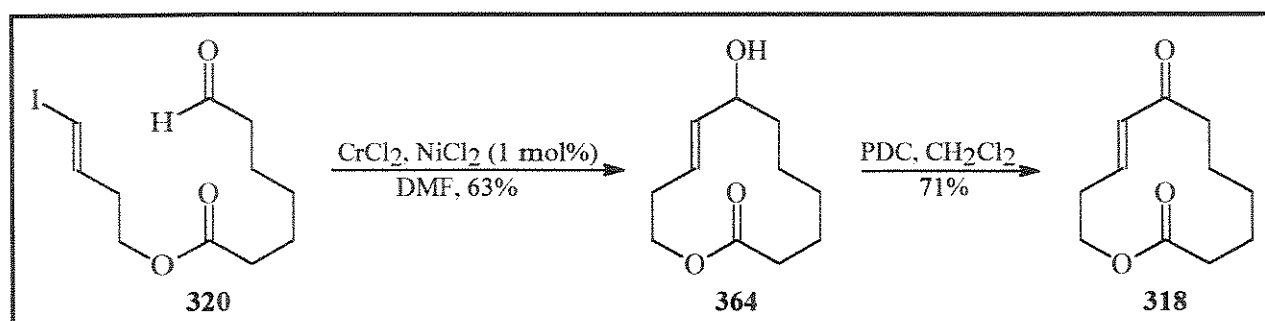
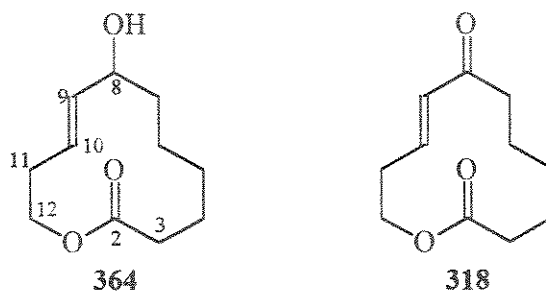


FIGURA 34



ESQUEMA 142



$^1\text{H}$	364	318	$^{13}\text{C}$	364	318
H(11)	2,3-2,5 (m)	1,69-1,74 (m)	C(11)	34,21	40,89
H(3)	2,3-2,5 (m)	2,00-2,04 (m)	C(12)	61,09	60,34
H(12)	3,9 (dt, 4 e 12) 4,1-4,2 (m)	3,83-3,86 (m)	C(8)	72,99	202,24
H(7)	1,2-1,9 (m)	2,07-2,10 (m)	C(2)	173,47	172,60
H(8)	4,7 (ddd, 5 e 10)	-----	C(10)	128,65	139,54
H(9)	5,4-5,6 (m)	5,91 (dt, 0,8 e 15,5)	C(9)	136,36	134,40
H(10)	5,4-5,6 (m)	6,28 (dt, 7,8 e 15,5)			

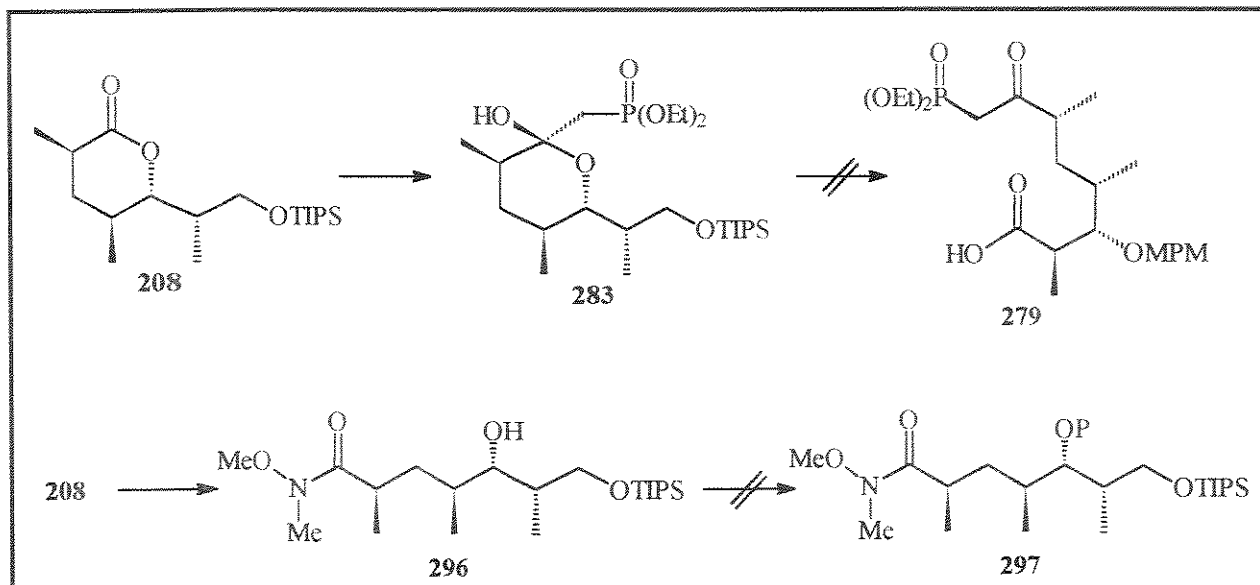
TABELA 23

Pelo que sabemos, esta é a primeira vez em que anéis macrolídicos de 12 membros são obtidos por esta metodologia e o sucesso deste acoplamento torna possível sua utilização na síntese de macrolídeos, particularmente do (+)-10-desoximetinolídeo, cujas abordagens anteriores falharam. Esta metodologia constitui uma novidade nesta área e estudos neste sentido estão sendo realizados em nosso grupo.<sup>186</sup>

## 8- CONCLUSÕES

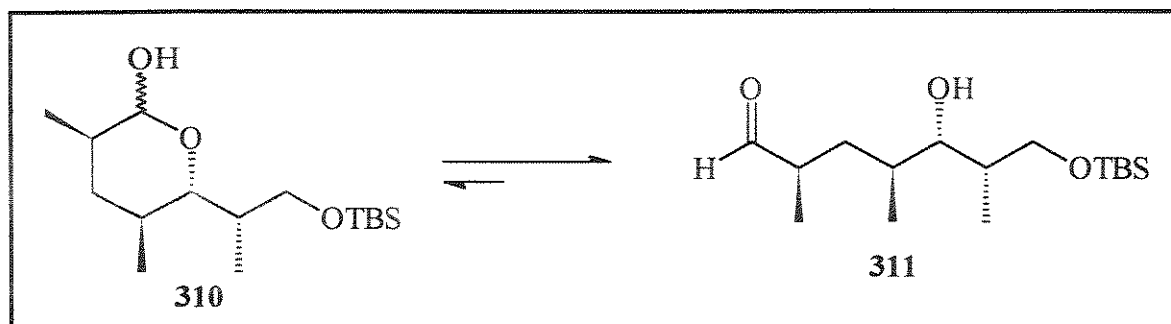
Nossa abordagem inicial de síntese do (+)-10-desoximetinolídeo via reação de Wittig-Horner intramolecular foi inviabilizada pelas dificuldades encontradas na síntese do cetofosfonato **279**, através da abertura do lactol **283** (esquema 143). A amida **297**, visualizada como alternativa na síntese do cetofosfonato **279**, também não pôde ser obtida, pois as tentativas de proteção da hidroxila secundária de **296** levaram à relactonização.

<sup>186</sup> C. R. O. Souto, Tese de Doutorado em curso, Unicamp, 1996.



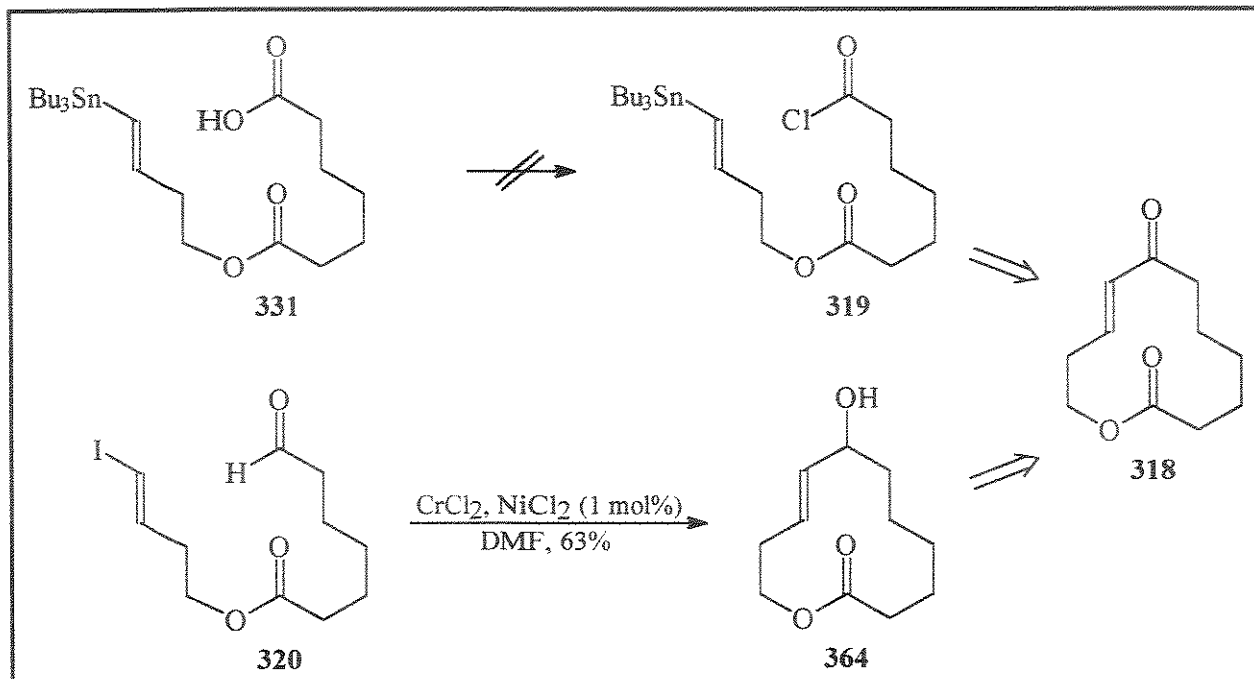
ESQUEMA 143

Em seguida, a proposta de macrolactonização foi considerada e passamos a estudar o possível equilíbrio lactol **310**/hidróxi-aldeído **311** (esquema 144). Todas as tentativas feitas no sentido de se deslocar o equilíbrio em favor do hidróxi-aldeído não levaram aos resultados esperados, estando o equilíbrio bastante deslocado no sentido do lactol **310**.



ESQUEMA 144

Outra abordagem estudada para a síntese do macrolídeo utilizou reagentes organometálicos na etapa de macrociclicização. A macrolactona **318** foi usada como modelo por representar o esqueleto básico dos antibióticos macrolídicos de 12 membros. Para sua obtenção, 2 tipos de acoplamento foram considerados (esquema 145): cloreto de ácido com vinil estanana, catalisado por paládio (Stille) e aldeído com iodeto vinílico, mediada por Cr<sup>II</sup>-Ni<sup>II</sup> (Nozaki-Hiyama). O primeiro acoplamento não pôde ser testado, devido à impossibilidade de obtenção do cloreto de ácido **319** sem que houvesse protodestanação no substrato **331**. O segundo acoplamento foi efetuado com sucesso no substrato **320**, na presença de CrCl<sub>2</sub>/NiCl<sub>2</sub>, e o macrociclo foi obtido em 63% de rendimento. A macrolactona foi obtida a seguir por oxidação do álcool alílico em **364**.



ESQUEMA 145

Os bons resultados apresentados por esta rota de síntese permitem sugerir sua utilização na síntese dos macrolídeos de 12 membros por uma metodologia que até então não foi empregada para esta classe de compostos.

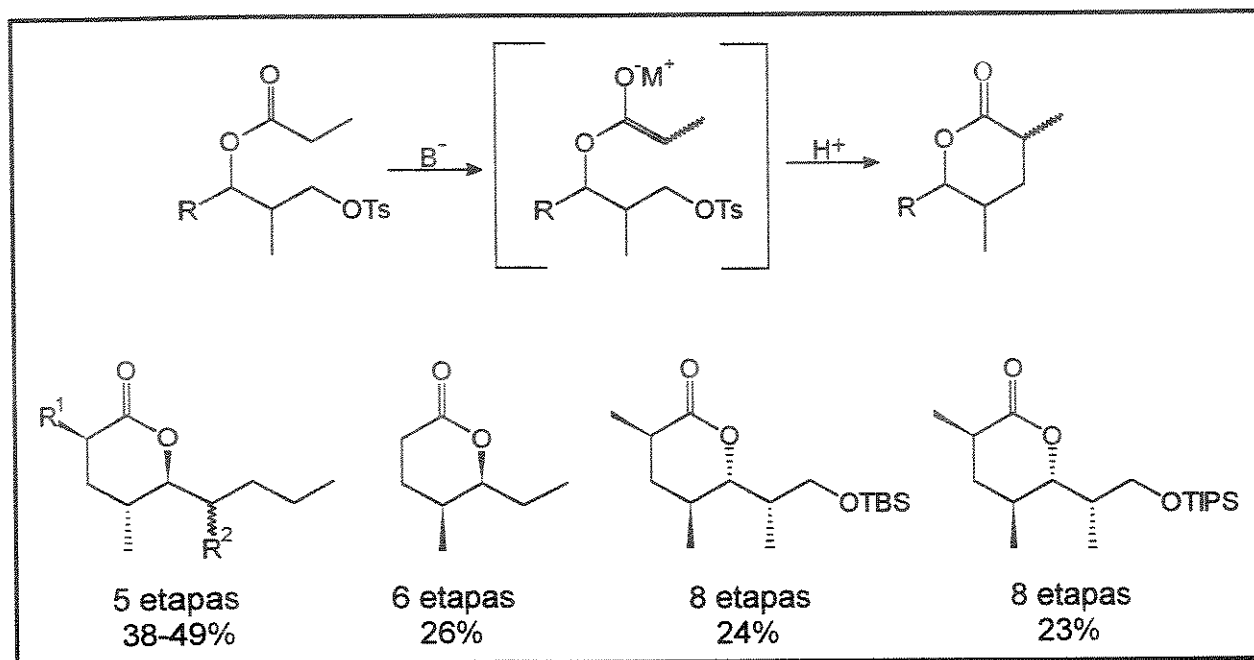


## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSÃO GERAL**

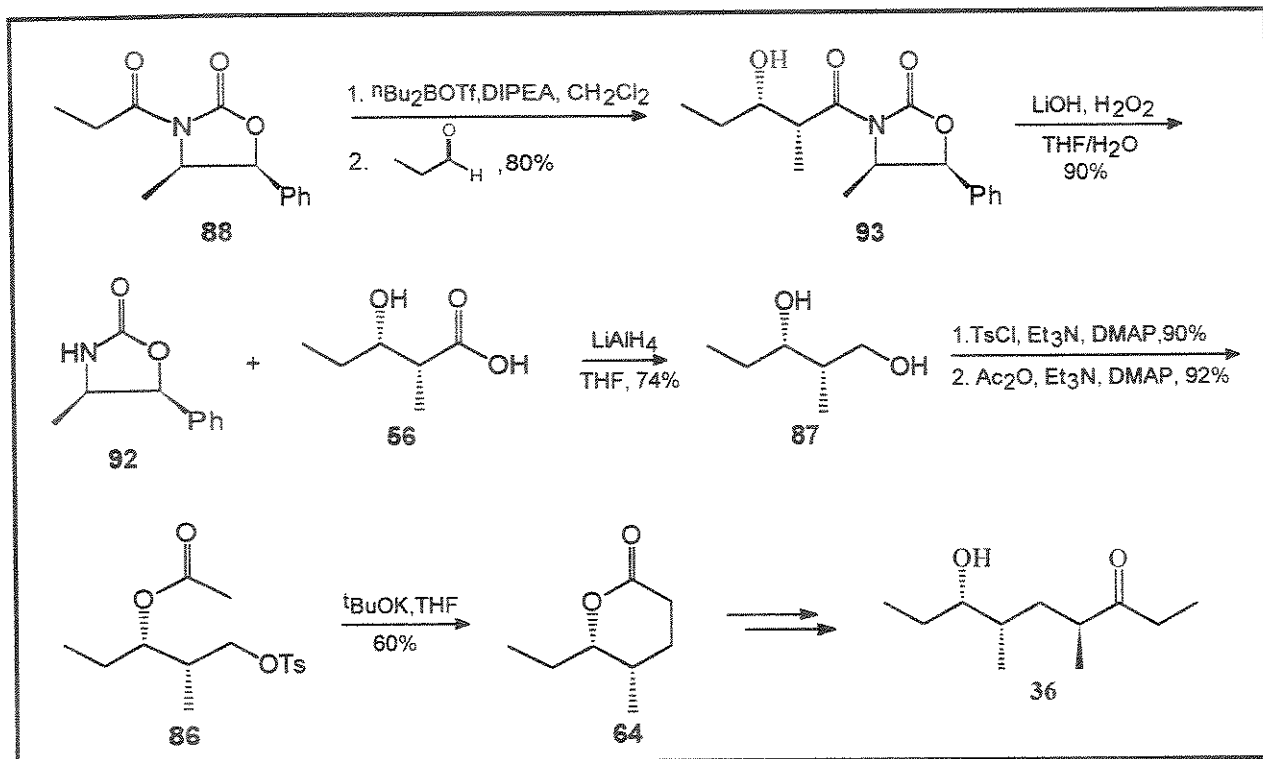
## CONCLUSÃO GERAL

A partir dos estudos iniciais realizados no âmbito da síntese total do (+/-)-invictolídeo, estabeleceram-se as melhores condições experimentais para a preparação de  $\delta$ -lactonas via reação de alquilação intramolecular em substratos preparados por reações de condensação aldólica estereosseletiva e diversas lactonas importantes sinteticamente puderam ser obtidas em rotas sintéticas eficientes e rendimento global elevado (esquema 146).



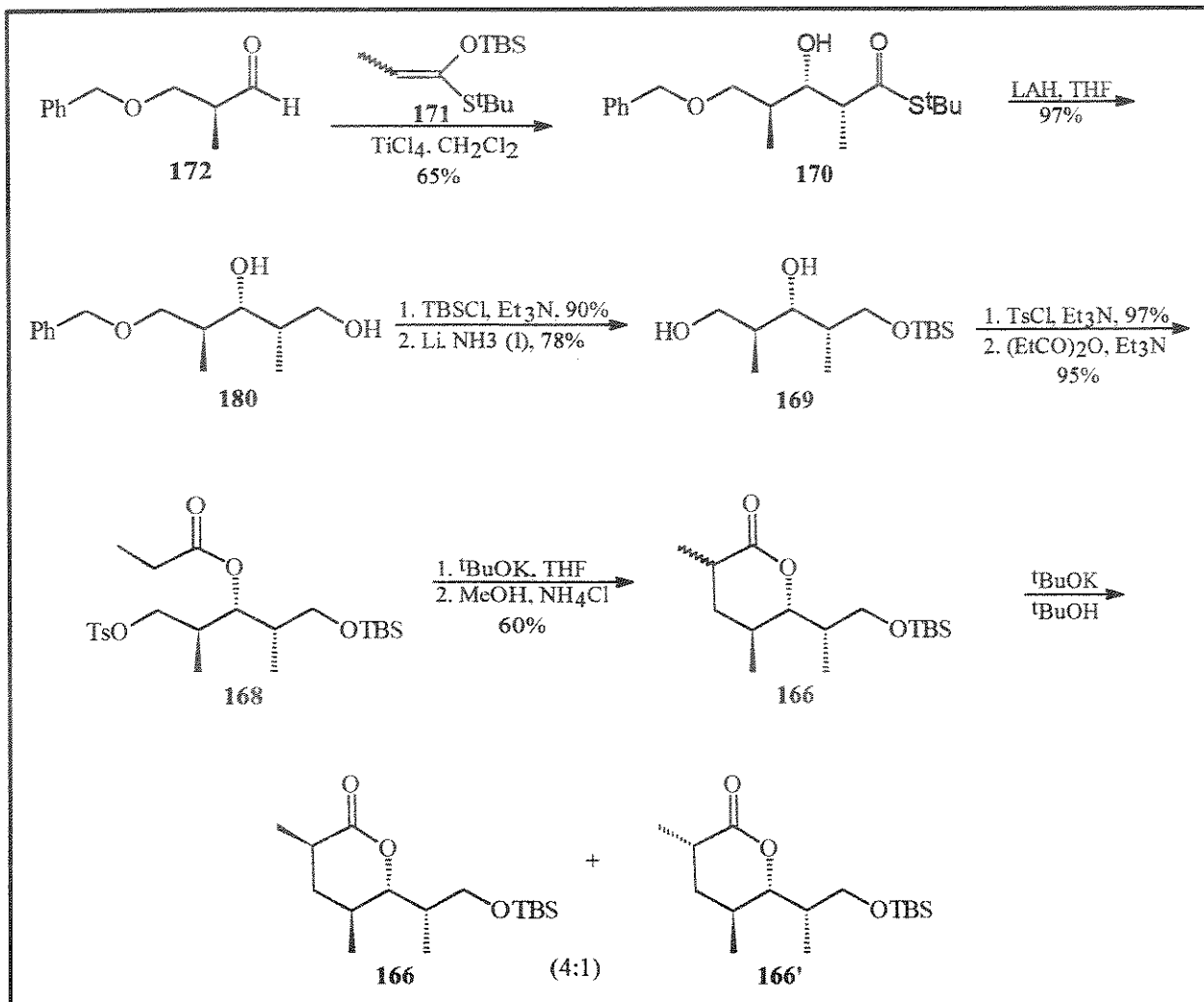
ESQUEMA 146

A metodologia desenvolvida foi aplicada com sucesso na síntese formal da (-)-serricornina **36**, feromônio da lagarta do fumo, que teve como intermediário sintético a lactona **64** (esquema 147). O aldol **93** foi obtido como diastereoisômero majoritário (>95:5), por condensação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona **88** e propionaldeído. A alquilação intramolecular no substrato **86** ( $t$ BuOK, THF), forneceu a lactona **64** em 60% de rendimento. A síntese total envolveu 6 etapas e 26% de rendimento, a partir de **88**.



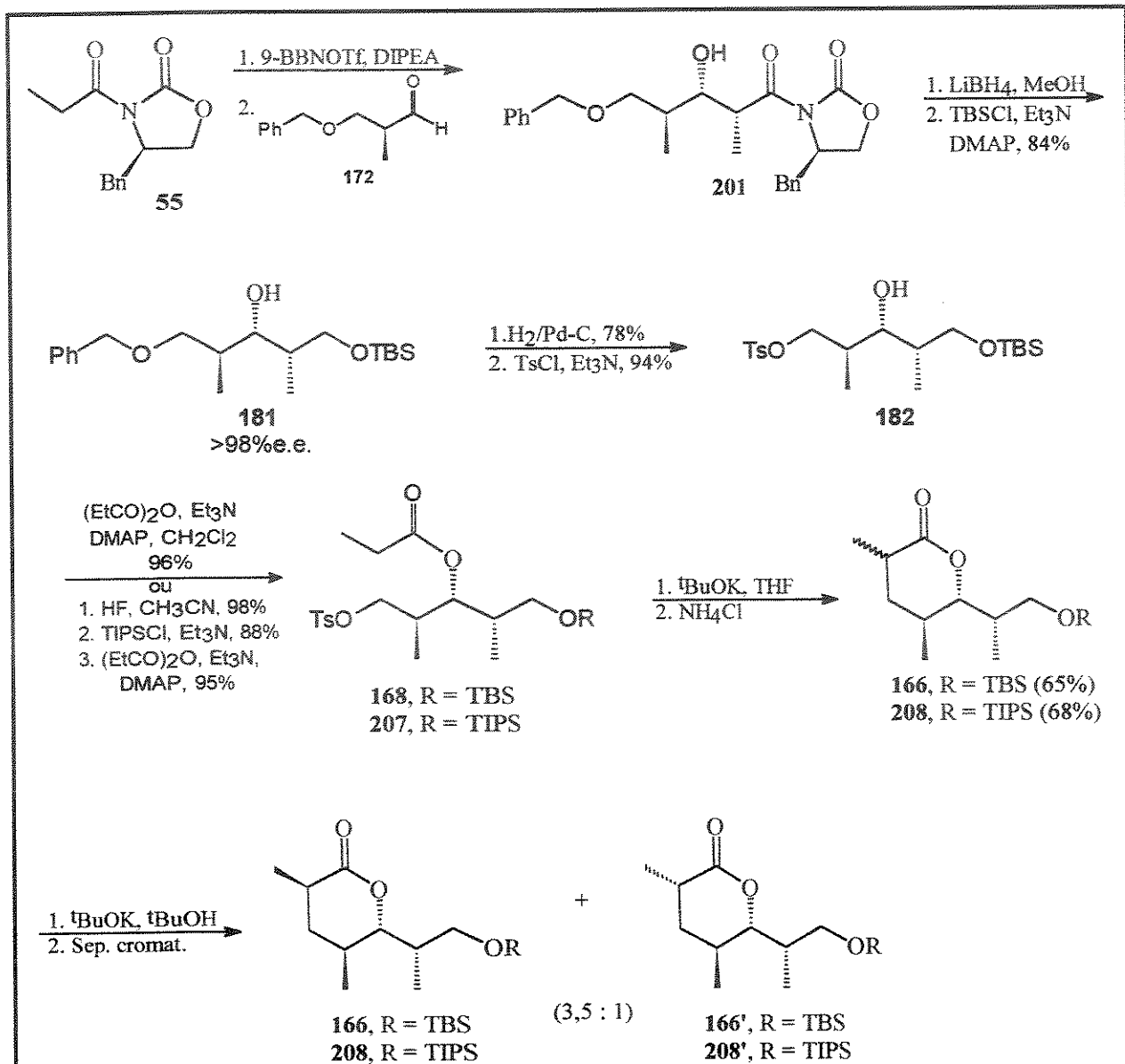
ESQUEMA 147

Outra aplicação desta metodologia foi na síntese formal da lactona de Prelog-Djerassi, um importante intermediário na síntese de diversos antibióticos macrolídicos. Primeiramente em sua forma racêmica, a síntese envolveu a preparação do substrato **168** e teve como etapa inicial a condensação entre o aldeído **172** e o silicetenotioacetal (SCTA) **171** (esquema 148). O aldol **170** foi obtido como único diastereoisômero. A reação de alquilação intramolecular forneceu a lactona **166**, como uma mistura epimérica em C(3), em 60% de rendimento. A síntese total envolveu 7 etapas e 19% de rendimento, a partir do SCTA **171**.



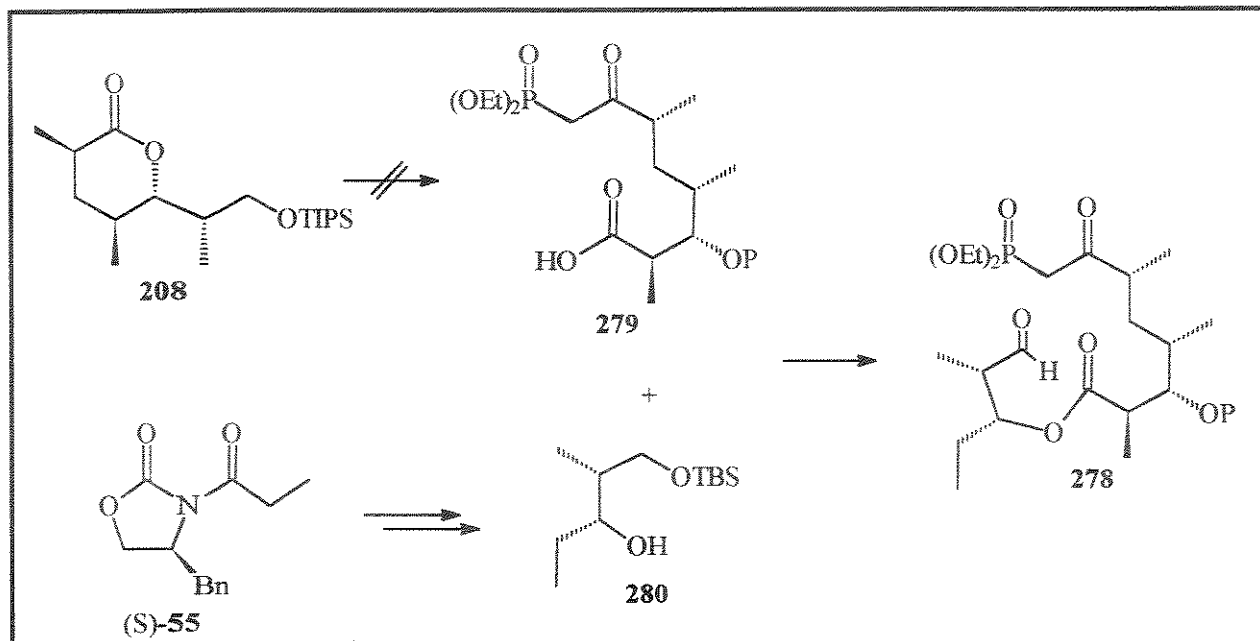
ESQUEMA 148

Na síntese quiral da lactona 166, houve racemização parcial do aldeído 172 na etapa de condensação aldólica com o SCTA 171 e uma nova rota de síntese foi empregada (esquema 149). O aldol 201 foi obtido como diastereoisômero majoritário e utilizado na preparação dos substratos 168 e 207 que, em condições de alquilação intramolecular, forneceram as lactonas 166 e 208 em 65% e 68% de rendimento, respectivamente, como uma mistura epimérica na proporção molar de 2:1 em favor das lactonas com a configuração relativa *cis* entre as metilas do anel. Esta proporção foi aumentada para 3,5:1 em condições de equilíbrio ( $tBuOK$ ,  $tBuOH$ ) e os isômeros foram separados por cromatografia flash (2% EtOAc/hexano). A síntese envolveu 8 etapas e 25% de rendimento total para o substrato 168 e 23% para o substrato 207.



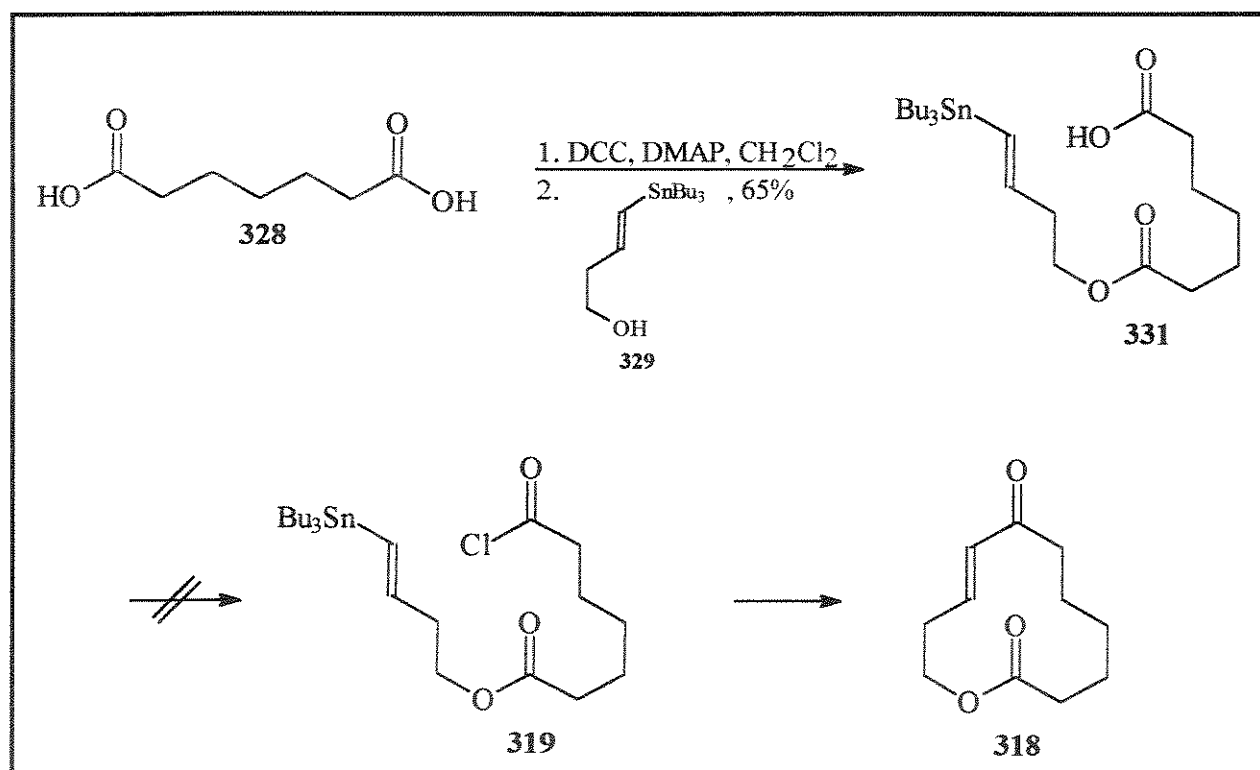
ESQUEMA 149

Com a obtenção das lactonas **166** e **208** em suas formas quirais, realizamos alguns estudos visando à síntese do macrolídeo (+)-10-desoximetinolídeo. A abordagem inicial previa a formação do anel macrolídico via reação de Wittig-Horner intramolecular no substrato **278**, que por sua vez seria preparado pela esterificação entre o álcool **280** e o ácido **279** (esquema 150). O álcool **280** foi preparado em 3 etapas a partir da oxazolidinona **55**. No entanto, as dificuldades encontradas na síntese do cetofosfonato **279** a partir da lactona **208** inviabilizaram a estratégia.

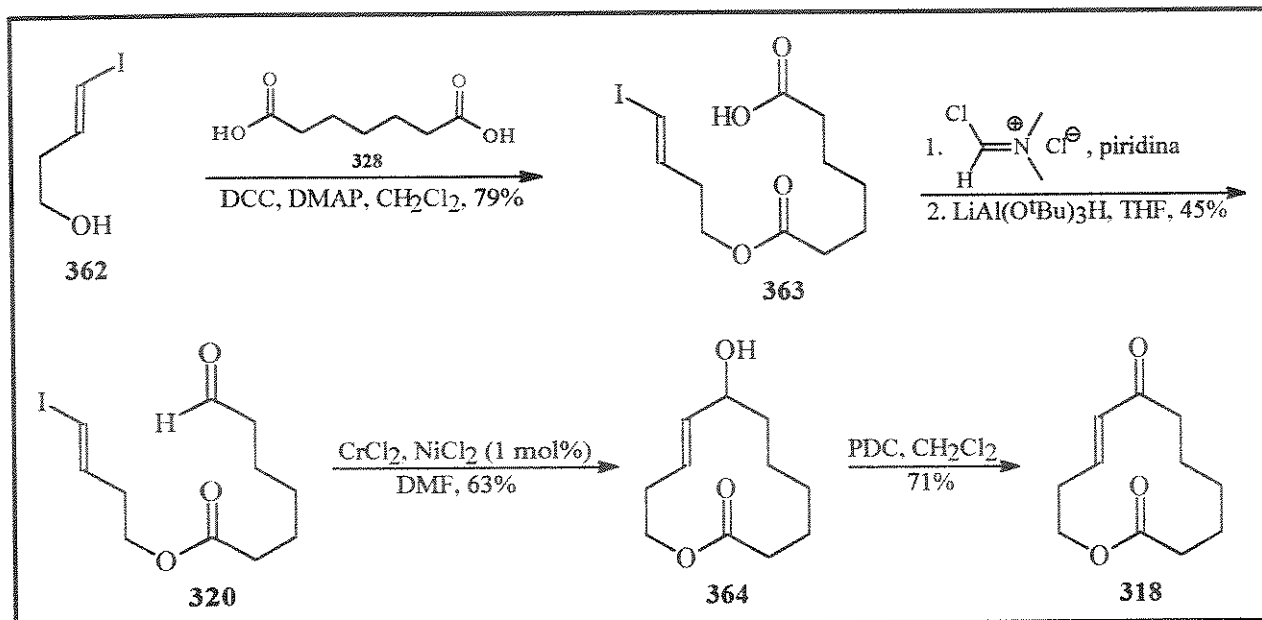


ESQUEMA 150

A macrolactona **318** que representa o esqueleto básico dos antibióticos macrolídicos de 12 membros foi usada como modelo em estudos de macrociclização com uso de reagentes organometálicos. O acoplamento intramolecular no substrato **319** catalisado por paládio (acoplamento de Stille) não pôde ser testado, pois não foi possível obter o cloreto de ácido na presença da vinil estanana sem que houvesse protodestanação (esquema 151). Por outro lado, o acoplamento no substrato **320**, mediado por  $\text{Cr}^{\text{II}}\text{-Ni}^{\text{II}}$  (acoplamento de Nozaki-Hiyama), foi realizado com sucesso e o anel macrolídico foi obtido em 63% de rendimento (esquema 152).



ESQUEMA 151



ESQUEMA 152

Esta metodologia de obtenção de anéis macrolídicos de 12 membros constitui uma novidade na química destes compostos que até então não haviam sido obtidos por esta rota e os bons resultados apresentados neste estudo modelo nos permitem sugerir sua utilização na síntese de antibióticos macrolídicos, tais como o (+)-10-desoximetinolídeo e estudos estão sendo realizados em nosso grupo neste sentido.

## **CAPÍTULO VII**

### **PARTE EXPERIMENTAL**



## PARTE EXPERIMENTAL

## 1. PREPARAÇÃO DOS REAGENTES E APARELHOS UTILIZADOS

As reações envolvendo  $\text{TiCl}_4$ ,  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  ${}^t\text{BuOK}$ , LDA e reagentes organometálicos foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado.

Tetrahidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diisopropilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, trietilamina e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso.  ${}^t\text{BuOK}$  foi ressublimado e  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  foi preparado<sup>187</sup> e destilado no laboratório. Valeraldeído,  $\alpha$ -metil-valeraldeído, propionaldeído e citronelal foram destilados imediatamente antes do uso.  $\text{CrCl}_2$  foi seco sob vácuo (1 mm Hg) e aquecimento ( $250^\circ\text{C}$ ). Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

As colunas cromatográficas foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh) e Florisil Fluka.

Os espectros de  ${}^1\text{H}$ -RMN e  ${}^{13}\text{C}$ -RMN foram realizados em aparelhos Bruker AW-80, Bruker AW 250, Varian Gemini 300, Bruker AC 300/P e Varian VXR 500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano ( ${}^1\text{H}$ -RMN) e clorofórmio ou dêutero-clorofórmio ( ${}^{13}\text{C}$ -RMN). Os espectros de próton são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; m, multipletto; st, sexteto; ddd, duplo duplo dubleto; sl, sinal largo); número de prótons e constante de acoplamento em Hz.

Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelhos Perkin-Elmer 399B, Perkin-Elmer 1600 (séries FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os valores de rotação óptica específica foram medidos à  $25^\circ\text{C}$  em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss) à 546 nm (lâmpada de mercúrio) e corrigidos à 589 nm (raia D do sódio). Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal-9100, com um termômetro não aferido.

As reações de hidrogenólise foram realizadas em aparelho Parr. A análise por cromatografia gasosa foi realizada em aparelho HP 5890 A, utilizando-se colunas LM 100 (etilenoglicol "cross linked") e LM 5 (5% PhMe silicone), ambas 30 m x 0,53 mm x 1,3  $\mu\text{m}$ , tendo nitrogênio com gás de arraste e equipada com detector de ionização em chama.

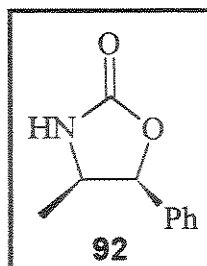
Toda a parte experimental referente ao capítulo I está descrita na tese de doutorado de M. M. Murta, Universidade Estadual de Campinas, 1991.

<sup>187</sup> a) D. A. Evans; J. V. Nelson; E. Vogel e T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

b) T. Inoue e T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.

## 2- PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO II

## 2.1- (4R, 5S)-5-Fenil-4-metil-2-oxazolidinona (92)



A um balão contendo 2,0g de (1S,2R)-norefedrina (13,22 mmol) em 16,5 mL de carbonato de dietila foram adicionados 0,56 mL de metanol anidro e 0,03g de sódio metálico (1,30 mmol). A reação foi mantida sob refluxo por 20h e interrompida pela adição de 10,0 mL de KOH 3N. Após extração com éter etílico (3 x 10 mL), secagem sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado por recristalização em hexano/éter, fornecendo 1,60g da oxazolidinona **92** (9,13 mmol, 69% de rendimento), que cristalizou na forma de agulhas.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,81 (d, 3H, J = 6,6); 4,15-4,25 (m, 1H); 5,72 (d, 1H, J = 8,0); 6,10 (sl, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H). **E-01**

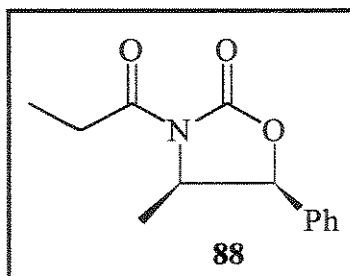
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 17,58; 52,51; 81,17; 126,20; 126,40; 128,75; 135,17; 159,63. **E-02**

IV (filme, KBr): 3422 (sl); 1750; 1456; 1384 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub> = +161,6 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); [α]<sub>D</sub> lit\* = +163,7 (c 1,0 CHCl<sub>3</sub>)

PF = 119-120°C; PF lit\* = 120-121°C

## 2.2- (4R, 5S)-5-Fenil-4-metil-1'oxopropil-2-oxazolidinona (88)



A um balão contendo 1,47g da oxazolidinona **92** (8,44 mmol) em 16,0 mL de THF, à -78°C, foram adicionados 4,00 mL de <sup>n</sup>BuLi (10,20 mmol, sol. 2,5M em hexano). Após 30 min, foram adicionados 0,88 mL de cloreto de propionila (10,20 mmol), rapidamente. A reação foi agitada por 30 min. à -78°C, 30 min. à TA e interrompida pela adição de 10,0 mL de NH<sub>4</sub>Cl (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) e as fases orgânicas

\* Ref. 71, pág. 36.

combinadas foram lavadas com NaOH 1M (20 mL), salmoura (20 mL) e secas sobre MgSO<sub>4</sub>. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o sólido branco resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 1,74g da oxazolidinona **88** (7,53 mmol, 89% de rendimento), como um sólido branco.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,90 (d, 3H, J = 6,6); 1,19 (t, 3H, J = 7,3); 2,90-3,10 (m, 2H); 4,77 (qt, 1H, J = 6,6); 5,68 (d, 1H, J = 7,3); 7,30-7,45 (m, 5H). **E-03**

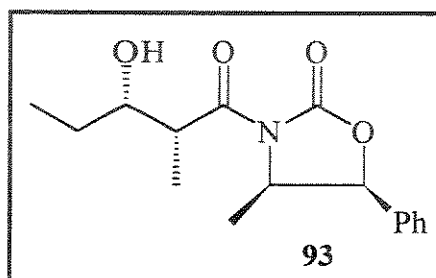
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 12,95; 14,50; 36,72; 54,58; 78,64; 126,36; 127,52; 128,35; 128,65; 128,69; 135,50; 157,86. **E-04**

IV (filme, KBr): 1758; 1634; 1265; 738 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub> = +42,4 (c 3,61, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [α]<sub>D</sub> lit\* = +43,4 (c 3,61, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

PF = 44-45°C

**2.3- (4R, 5S) -N -[(2'R, 3'S) - 3'- hidróxi- 2'- metil- 1'- oxopentil] -5 -fenil -4- metil- 2-oxazolidinona (93)**



A um balão contendo 1,82 g da oxazolidinona **88** (7,87 mmol) em 15,7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à 0°C, foram adicionados 9,84 mL de di-n-butilborotriflato (9,84 mmol, sol. 1,0 M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e, em seguida, 1,85 mL de DIPEA (10,62 mmol), gota a gota. Após 1h à 0°C, resfriou-se o balão à -78°C e 1,13 mL de propionaldeído (15,74 mmol) foram adicionados, gota a gota. A reação foi mantida à -78°C por 45 min e à 0°C por 2,0h e foi interrompida pela adição de 10 mL de uma solução tampão fosfato pH 7. Após extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) e evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em 10 mL de metanol e 15 mL de uma solução 3:1 metanol/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) foi adicionada, gota a gota, à 0°C e agitada por 1h. A reação foi diluída em 40 mL de éter e lavada com NaHCO<sub>3</sub> 5% (30 mL), HCl 10% (30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Os solventes foram evaporados à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 1,83 g do aldol **93** (6,26 mmol, 80% de rend.).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,89 (d, 3H, J = 6,6); 1,00 (t, 3H, J = 7,5); 1,24 (d, 3H, J = 7,0); 1,40-1,60 (m, 2H); 3,00 (sl, 1H); 3,81 (dq, 1H, J = 2,7 e 7,0); 3,86-3,91 (m, 1H); 4,80 (q, 1H, J = 7,3); 5,70 (d, 1H, J = 7,3); 7,29-7,43 (m, 5H). **E-05**

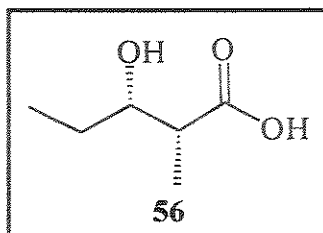
\* Ref. 71, pág. 36.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  10,20; 10,46; 14,41; 26,95; 41,97; 54,92; 73,29; 79,12; 125,90; 129,00; 129,10; 133,48; 152,92; 177,69. **E-06**

$[\alpha]_{\text{D}} = +20,7$  (c, 3,70,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 3459; 1780; 1699  $\text{cm}^{-1}$  **E-07**

#### 2.4- Ácido (2R, 3S)-3-hidróxi-2-metil-pentanóico (56)



A uma solução de 0,15 g do aldol **93** (0,51 mmol) em 7,0 mL de THF e 4,0 mL de água, à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,2 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2,04 mmol, 30% v/v) e 0,024 g de LiOH monohidratado (1,02 mmol). A reação foi agitada por 1h e uma solução de 0,25 g de tiosulfato de sódio em 1,0 mL de água foi adicionada, seguida de 4,0 mL de uma solução 5N de  $\text{NaHCO}_3$ . Extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) forneceu 0,08 g da oxazolidinona **92** recuperada (0,46 mmol, 90% de rend.). A fase aquosa foi acidificada com HCl (pH 2) e então extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,06g do hidróxiácido **56** (0,45 mmol, 89% de rendimento).

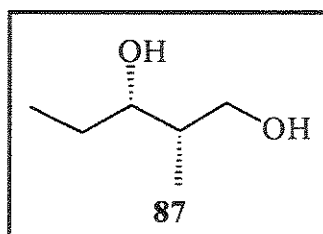
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,99 (t, 3H,  $J = 7,5$ ); 1,20 (d, 3H,  $J = 7,3$ ); 1,45-1,60 (m, 2H); 2,61 (dq, 1H,  $J = 3,5$  e 7,2); 3,85-3,95 (m, 1H); 6,40-6,60 (sl, 2H). **E-08**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  10,35; 10,45; 26,75; 43,97; 73,51; 181,29. **E-09**

$[\alpha]_{\text{D}} = -4,1$  (c 4,80,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IV (filme, KBr): 3390 (l); 1720  $\text{cm}^{-1}$

#### 2.5- (2S, 3S)-3-Hidróxi-2-metil-pentanodiol (87)



A uma suspensão de 0,16 g de  $\text{LiAlH}_4$  (4,16 mmol) em 4,0 mL de THF, à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,27 g do hidróxiácido **56** (2,10 mmol), diluído em 4,2 mL de THF. A reação foi agitada à TA por 20h, diluída em 10 mL de éter e sucessivamente tratada à  $0^\circ\text{C}$  com água (0,16 mL), NaOH 15% (0,16 mL) e água (0,48 mL), método N, N, 3N. Os sólidos inorgânicos

foram lavados com éter (3 x 10 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (20% EtOAc/hexano), fornecendo 0,15g do diol **87** (1,31 mmol, 63% de rendimento).

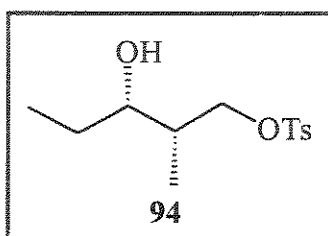
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,89 (d, 3H,  $J = 7,1$ ); 0,96 (t, 3H,  $J = 7,5$ ); 1,40-1,60 (m, 2H); 1,75-1,85 (m, 1H); 3,10 (sl, 1H); 3,35 (sl, 1H); 3,68, (d, 2H,  $J = 5,6$ ); 3,70-3,75 (m, 1H). **E-10**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,75; 10,43; 26,69; 38,52; 66,82; 75,73. **E-11**

$[\alpha]_D = +1,1$  (c 4,50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 3356; 1460  $\text{cm}^{-1}$

## 2.6- (2S, 3S)-2-Metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (**94**)



A uma solução de 0,125g do diol **87** (1,06 mmol) em 2,1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,222g de cloreto de p-toluenossulfonila (1,16 mmol), 0,16 mL de trietilamina (1,16 mmol) e DMAP (10 mol%). A reação foi mantida no freezer por 16h e diluída em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada com água (10 mL), HCl 10% (10 mL), sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,26g do álcool **94** (0,95 mmol, 90% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 0,91 (t, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,35-1,55 (m, 2H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,57-3,63 (m, 1H); 3,89 (dd, 1H,  $J = 6,1$  e  $9,6$ ); 4,08 (dd, 1H,  $J = 7,7$  e  $9,6$ ); 7,36 (d, 2H,  $J = 8,1$ ); 7,79 (d, 2H,  $J = 8,4$ ). **E-12**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,21; 10,27; 21,44; 27,04; 37,21; 71,86; 72,80; 127,86; 129,89; 132,93; 144,87. **E-13**

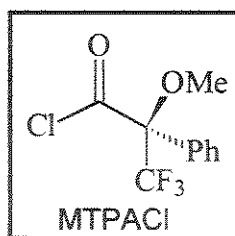
$[\alpha]_D = -2,5$  (c 3,0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 3550; 1598; 1460; 1356  $\text{cm}^{-1}$ . **E-14**

Anál. Elem.: Exp.: C: 57,20%; H: 7,50%

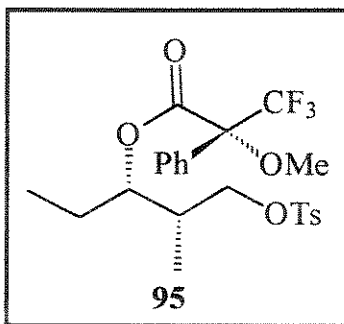
Calc.: C: 57,35%; H: 7,35%

## 2.7- Cloreto de (R)-2-fenil-2-metóxi-3,3,3-trifluoro-propionila\*



A um balão adaptado a um condensador de refluxo com tubo de  $\text{CaCl}_2$  foram adicionados 0,5g do ácido de Mosher (2,13 mmol), 1,72 mL de  $\text{SOCl}_2$  (23,70 mmol) e 0,01g de  $\text{NaCl}$  (0,13 mmol). A mistura reacional foi aquecida sob refluxo à  $90^\circ\text{C}$  por 2 dias. O excesso de  $\text{SOCl}_2$  foi removido sob vácuo e o produto bruto foi destilado em aparelho Kugelrohr ( $80^\circ\text{C}$ , 1mm Hg), fornecendo 0,44g do cloreto de ácido (1,74 mmol, 82% de rendimento), que foi utilizado sem posterior purificação.

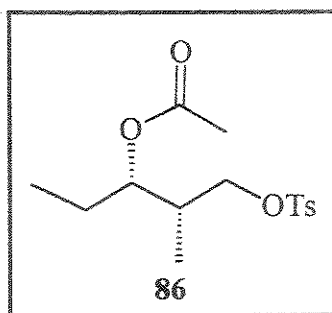
## 2.8- (2S, 3S)- 3- {[ (2'R)- 2'- Fenil- 2'-metóxi- 3',3',3'- trifluoro- propionil] oxi}- 2- metil- 1-O-p-toluenossulfonil-pentano (95)



A um balão contendo 0,015g do álcool **94** (0,055 mmol) em 0,25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à TA, foram adicionados 0,005 mL de piridina (0,066 mmol), 0,017g de DMAP (0,137 mmol) e 0,015g de MTPACl (0,060 mmol). A reação foi agitada por 1,5h e então foram adicionados 0,3 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sol. sat.). Após 30 min. de agitação, a mistura reacional foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado, fornecendo 0,023g do éster de Mosher **95** (0,047 mmol, 86% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,85 (t, 3H,  $J = 7,0$ ); 0,88 (d, 3H,  $J = 7,4$ ); 1,55-1,80 (m, 2H); 2,10-2,20 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,72-3,82 (m, 2H); 5,08 (ddd, 1H,  $J = 3,2$ ; 6,4 e 7,1); 7,30-7,50 (m, 3H); 7,77 (d, 2H,  $J = 8,3$ ). **E-15**

\* Ref. 58, pág. 24.

2.9- (2S, 3S)-3-O-Acetil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (**86**)

A uma solução de 0,063g do álcool **94** (0,23 mmol) em 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 0,03 mL de anidrido acético (0,27 mmol), 0,04 mL de trietilamina (0,25 mmol) e DMAP (10 mol%). A reação foi agitada à TA por 30 min, diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), lavada com água (5 mL), HCl 10% (5 mL), sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) e salmoura (5 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,066g do composto **86** (0,21 mmol, 91% de rendimento).

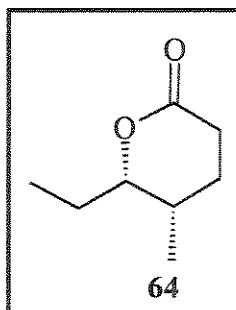
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,83 (t, 3H,  $J = 7,5$ ); 0,92 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,45-1,60 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,05-2,11 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,90 (dq, 2H,  $J = 6,4$  e 9,0); 4,78-4,84 (m, 1H); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,2$ ); 7,79 (d, 2H,  $J = 8,2$ ). E-16

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,93; 11,05; 20,95; 21,68; 24,22; 35,75; 71,91; 74,83; 128,18; 130,08; 135,11; 145,06; 170,86. E-17

$[\alpha]_D = -1,1$  (c 2,70,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 1735; 1598; 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Elem.: Exp.: C: 57,27%; H: 7,09%  
Calc.: C: 57,32%; H: 7,00%

2.10- (5S, 6S)-Tetrahidro-6-etil-5-metil-2H-piran-2-ona (**64**)

A uma suspensão de 0,136 g de  $^t\text{BuOK}$  (1,20 mmol) em 6,0 mL de THF, à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,095 g do substrato **86** (0,30 mmol), diluído em 1,0 mL de THF, gota a gota. A reação foi agitada à TA por 30 min. e o solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído em 20 mL de éter, acidificado com HCl conc. (0,25 mL) e deixado sob agitação por 16h à TA. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 10 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado. O

produto bruto foi purificado por cromatografia em Florisil (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,026g da lactona **64** (0,183 mmol, 61% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,96 (d, 3H,  $J = 7,1$ ); 1,01 (t, 3H,  $J = 7,4$ ); 1,50-1,78 (m, 4H); 2,04-2,12 (m, 1H); 2,54 (dd, 2H,  $J = 6,5$  e  $7,9$ ); 4,21 (ddd, 1H,  $J = 2,9$ , 5,4 e 8,5). **E-18**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  10,19; 12,57; 25,09; 26,44; 29,14; 82,78; 168,37. **E-19**

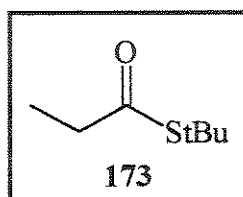
$[\alpha]_D = -58,0$  (c 0,90,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr):  $1740\text{ cm}^{-1}$ . **E-20**

Anál. Elem.: Exp.: C: 67,21%; H: 10,24%  
Calc.: C: 67,57%; H: 9,92%

### 3. PARTE EXPERIMENTAL DOS CAPÍTULOS III E IV

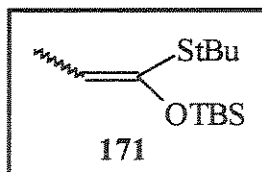
#### 3.1- Tiopropanoato de S-terc-butila (173)



A uma solução de 3,95g de piridina (50,0 mmol) em 50,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 4,96g de terc-butiltiol (55,0 mmol) e em seguida 4,30 mL de cloreto de propionila (50,0 mmol). Após agitação por 20h à TA, a reação foi diluída em 50,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 30 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido por destilação e o produto bruto destilado à pressão normal ( $120^\circ\text{C}$ ), fornecendo 5,26g do tioéster **173** (36,0 mmol, 72% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz):  $\delta$  1,10 (t, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,40 (s, 9H); 2,40 (q, 2H,  $J = 7,0$ ). **E-21**

#### 3.2- (Z) e (E)-1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-(S-terc-butil)-tiopropeno (171)



A um balão sob argônio, contendo 16,0 mL de THF, à  $-78^\circ\text{C}$ , foram adicionados 3,40 mL de diisopropilamina (24,0 mmol) e em seguida 9,60 mL de  $^n\text{BuLi}$  (24,0 mmol, sol. 2,5 M

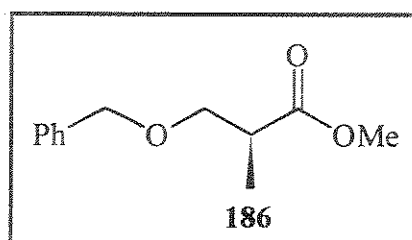


em hexano). Após 20 min, foram adicionados 7,2 mL de DMPU e 2,40 g do tioéster **173** (16,5 mmol), gota a gota. Após 5 min, foram adicionados 3,62g de terc-butildimetilclorosilano (24,0 mmol), diluídos em 7,2 mL de DMPU. A mistura reacional foi agitada à TA por 1h, diluída em 50 mL de éter de petróleo gelado, lavada com água gelada (4 x 50mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Após filtração e evaporação dos solventes à pressão reduzida, o produto bruto foi destilado em aparelho Kugelrohr (p = 1mm Hg, t = 90<sup>0</sup>C), fornecendo 3,13g do SCTA **171** (12,0 mmol, 73% de rendimento), como uma mistura de isômeros E:Z de 86:14.

(E)- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,19 (s, 6H); 0,96 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 1,63 (d, 3H, J = 6,9); 5,24 (q, 1H, J= 6,9). E-22

(Z)- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,15 (s, 6H); 0,93 (s, 9H); 1,37 (s, 9H); 1,74 (d, 3H, J = 6,9); 5,36 (q, 1H, J= 6,9).

### 3.3- (S)-3-Benzilóxi-2-metil-propanoato de metila (**186**)



A um balão contendo 3,90g do hidróxi-éster **184** (33,0 mmol) em 77,0 mL de ciclohexano e 5,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 10,0g de tricloroacetimidato de benzila (39,6 mmol) e 0,25 mL de CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (3,3 mmol). A mistura reacional foi agitada à TA por 24h e diluída em ciclohexano (50 mL). Após filtração, lavagem do sólido formado com ciclohexano e diluição em éter, a fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> 10% (50 mL), salmoura (50 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> e filtrada, com posterior evaporação dos solventes à pressão reduzida. O produto bruto foi destilado em aparelho Kugelrohr (p = 1,0 mm Hg, t = 110<sup>0</sup>C), fornecendo 5,38 g do éster **186** (27,45 mmol, 83% de rendimento).

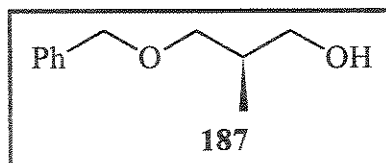
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,18 (d, 3H, J = 7,1); 2,70 (st, 1H, J = 6,3); 3,42 (dd, 1H, J = 6,2 e 8,9); 3,60 (dd, 1H, J = 6,7 e 8,8); 3,60 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H). E-23

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 13,78; 40,04; 51,57; 71,89; 73,01; 127,58; 128,36; 138,22; 175,38. E-24

[α]<sub>D</sub> = +17,4 (c 4,53, CHCl<sub>3</sub>);

[α]<sub>D</sub> lit\* = -17,6 (c 4,53, CHCl<sub>3</sub>), enantiômero.

\* Ref. 112c, pág. 73.

3.4- (R)-3-Benzilóxi-2-metil-1-propanol (**187**)**Racêmico:**

A um balão contendo 16,2g de álcool benzílico (150,0 mmol) foram adicionados 0,60g de NaH (15,0 mmol, 60% suspenso em óleo mineral). Após 30 min, foram adicionados 10,0g de metacrilato de metila (100,0 mmol), mantendo-se sob agitação por 72h. A reação foi tratada diluindo-se em 50,0 mL de Et<sub>2</sub>O, lavando-se com H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), salmoura (30 mL) e secando-se sobre MgSO<sub>4</sub>, fornecendo 15,0g de uma mistura de éster benzílico com o correspondente éster metílico. O produto bruto foi reduzido sem purificação prévia.

A uma suspensão de 1,14g de LiAlH<sub>4</sub> (30,0 mmol) em 50,0 mL de THF, à 0°C, foram adicionados 8,51g da mistura de ésteres acima (30,0 mmol), diluída em 50,0 mL de THF, gota a gota. A reação foi agitada à TA durante 16h. O tratamento utilizou o método N, N, 3N (mesmo utilizado para o composto **187**, pág. 159), extração com éter etílico (3 x 50 mL) e, após evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado por destilação (110-120°C, 1 mm Hg), fornecendo 4,91g do álcool **187** (27,3 mmol, 55% de rendimento nas 2 etapas).

**Quiral:**

O álcool **187** quiral foi obtido por redução do benzilóxi-éster **186** com LiAlH<sub>4</sub>, em procedimento análogo ao descrito acima para a mistura de ésteres. 1,00g do éster **186** (5,10 mmol), forneceu 0,69g do álcool **187** (3,83 mmol, 75 % de rendimento).

<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>, 300 MHz): δ 0,88 (d, 3H, J = 7,0); 2,00-2,15 (m, 1H); 2,70 (sl, 1H); 3,42 (dd, 1H, J = 7,7 e 9,1); 3,53 (dd, 1H, J = 4,7 e 9,1); 3,59 (d, 2H, J = 7,0); 4,51 (s, 2H); 7,30-7,40 (m, 5H). E-25

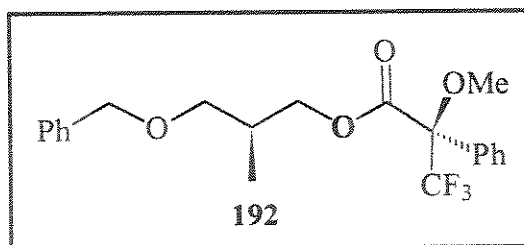
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 13,13; 35,28; 67,30; 73,10; 74,96; 127,42; 127,52; 128,26; 137,92. E-26

$[\alpha]_D = +12,5$  (c, 3,90, CHCl<sub>3</sub>).

$[\alpha]_D \text{ lit}^* = -11,8$  (c 3,60, CHCl<sub>3</sub>), enantiômero.

\* Ref. 112e, pág. 73.

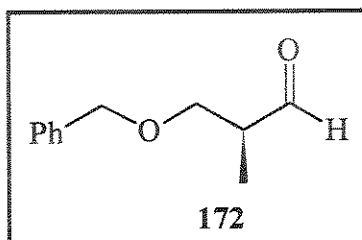
### 3.5- (3R)- 3- O- Benzil- 1- O- [(2'R)-2'-fenil-2'-metóxi-3',3',3'-trifluoro-1-oxopropionil]-2-metil-1,3-propanodiol (192)



O procedimento para a obtenção do éster **192** é análogo ao utilizado para o éster **95** (pág. 161). 0,020g do álcool **187** (1,111 mmol) forneceram 0,037g do éster **192** (0,093 mmol, 84% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,97 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 2,10-2,20 (m, 1H); 3,20-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 3H); 4,20-4,30 (m, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,20-7,50 (m, 10H). **E-28**

### 3.6- (S)-3-Benzilóxi-2-metil-propanaldeído (172)



#### Racêmico:

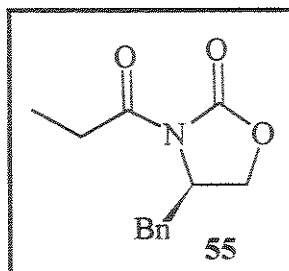
A um balão contendo 32,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada uma mistura contendo 1,72g de PCC (8,00 mmol), 0,51g de  $\text{MgSO}_4$  e 0,51g de Celite. Em seguida, foram adicionados rapidamente 0,72g do álcool **187** (4,00 mmol), diluído em 8,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após 1,5h de agitação à TA, o solvente foi evaporado e o resíduo extraído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), filtrado sob Celite e o solvente novamente evaporado. O resíduo foi diluído em éter de petróleo, seco em  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e o solvente removido, fornecendo 0,66g do aldeído racêmico **172** (3,70 mmol, 92% de rendimento). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

#### Quiral:

A um balão sob argônio, contendo 1,00 mL de  $(\text{COCl})_2$  (11,68 mmol) em 21,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $-78^\circ\text{C}$ , foram adicionados 1,64 mL de DMSO (23,23 mmol), gota a gota. Após 5 min, foram adicionados 1,75g do álcool **187** (9,72 mmol), diluído em 20,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gota a gota. A reação foi agitada à  $-78^\circ\text{C}$  por 30 min e foram adicionados 6,76 mL de trietilamina (48,6 mmol). Após 15 min, deixou-se atingir a temperatura ambiente e a mistura reacional foi lavada com  $\text{NaHSO}_4$  10% (10 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida, fornecendo 1,64g do aldeído **172** (9,21 mmol, 95% de rendimento). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz):  $\delta$  1,1 (d, 3H,  $J = 8,0$ ); 2,4-2,7 (m, 1H); 3,6 (d, 2H,  $J = 6,0$ ); 4,5 (s, 2H); 7,2 (s, 5H); 9,6 (d, 1H,  $J = 2,0$ ). **E-29**

### 3.7- (4R)-4-Benzil-N-(1'-oxopropil)-2-oxazolidinona\* (**55**)



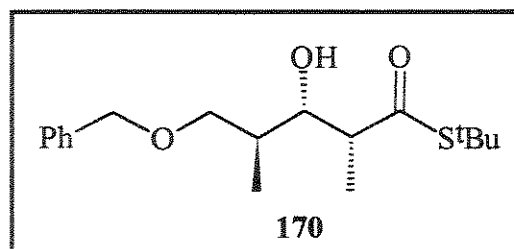
A um balão sob argônio contendo 2,0g da oxazolidinona **51** (11,3 mmol) em 30,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $-78^\circ\text{C}$ , foram adicionados 5,88 mL de  $^n\text{BuLi}$  (14,7 mmol, sol. 2,5M em hexano). Após 30 min, foram adicionados 1,27 mL de cloreto de propionila (14,7 mmol), rapidamente. A mistura reacional foi agitada por 30 min. à TA e interrompida pela adição de 15,0 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaOH}$  1M (30 mL), salmoura (30 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o sólido branco resultante foi lavado com hexano gelado, fornecendo 2,4g da oxazolidinona **55** (10,4 mmol, 92% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,21 (t, 3H,  $J = 7,3$ ); 2,78 (dd, 1H,  $J = 9,6$  e 13,4); 2,90-3,10 (m, 2H); 3,30 (dd, 1H,  $J = 3,1$  e 13,4); 4,15-4,25 (m, 2H); 4,62-4,72 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H). **E-30**

$$[\alpha]_{\text{D}} = +97,5 \text{ (c 8,7, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$[\alpha]_{\text{D}} \text{ lit}^* = +96,8 \text{ (c 8,7, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

### 3.8- (2SR, 3RS, 4RS)-5-Benzilóxi-3-hidróxi-2,4-dimetiltiopentanoato de S-terc-butila (**170**)



A um balão contendo 10,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 0,92g do aldeído **172** (5,17 mmol), à  $-78^\circ\text{C}$ , foram adicionados 7,75 mL de  $\text{TiCl}_4$  (7,75 mmol, sol. 1,0 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Após 5 min, foram adicionados 2,01g do SCTA **171** (7,75 mmol), diluído em 8,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , via cânula.

\* Ref. 71, pág. 36.

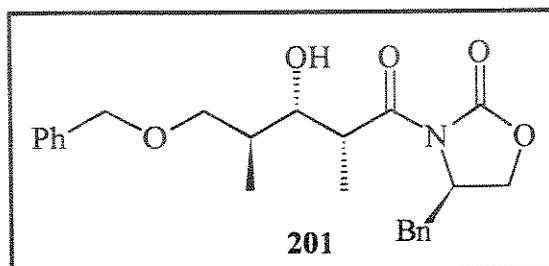
A reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 1,5 h e interrompida pela adição de 10 mL de uma solução aquosa de KOH (5%). A mistura reacional foi diluída em 30 mL de éter etílico, lavada com sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 20 mL), água (2 x 20 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (5% EtOAc/hexano), fornecendo 1,10g do aldol **170** (3,39 mmol, 65% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,97 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,20 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,46 (s, 9H); 1,80-1,90 (m, 1H); 2,63-2,73 (m, 1H); 3,40 (d, 1H,  $J = 4,2$ ); 3,56 (dd, 1H,  $J = 5,1$  e  $9,1$ ); 3,69 (dd, 1H,  $J = 4,8$  e  $9,2$ ); 3,81 (dt, 1H,  $J = 4,3$  e  $7,3$ ); 4,52 (s, 2H); 7,30-7,40 (s, 5H). **E-31**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  11,49; 14,49; 29,88; 36,02; 48,15; 51,74; 73,74; 74,07; 76,05; 128,11; 128,17; 128,88; 138,43; 205,11. **E-32**

IV (filme, KBr): 3500; 1675; 1455; 1365  $\text{cm}^{-1}$ .

**3.9- (4R) -N- [(2'R, 3'S, 4'S)- 2'- 4'- Dimetil- 3'- hidróxi- 5'- O- benziloxi- 1'- oxopentil]- 4-benzil-2-oxazolidinona (201)**



A um balão contendo 1,60g da oxazolidinona **55** (6,89 mmol) em 14,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $0^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados 1,75 mL de di-*n*-butil-borotriurato (6,89 mmol) e, em seguida, 1,21 mL de diisopropiltilamina (6,95 mmol), gota a gota. Após 30 min à  $0^{\circ}\text{C}$ , resfriou-se o balão à  $-78^{\circ}\text{C}$  e 0,98g do aldeído **172** (5,54 mmol) diluído em 11,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados, gota a gota. A reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 min e à  $0^{\circ}\text{C}$  por 2h e foi interrompida pela adição de 6,0 mL de uma solução tampão fosfato pH 7 e 18,0 mL de metanol. O tratamento redutivo envolveu a adição de 18,0 mL de uma solução 2:1 metanol/ $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%), gota a gota, à  $0^{\circ}\text{C}$  e agitação por 1h. A reação foi diluída em 50 mL de éter e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  10% (40 mL), HCl 10% (40 mL), salmoura (40 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Os solventes foram evaporados à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (20% EtOAc/hexano), fornecendo 2,0g do aldol **201** (4,87 mmol, 88% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,96 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,26 (d, 3H,  $J = 6,7$ ); 1,90-2,05 (m, 1H); 2,77 (dd, 1H,  $J = 9,9$  e  $13,2$ ); 3,31 (dd, 1H,  $J = 3,1$  e  $13,3$ ); 3,50-3,62 (m, 2H); 3,70-3,80 (m, 1H); 3,85-4,00 (m, 2H); 4,13 (d, 2H,  $J = 5,4$ ); 4,51 (s, 2H); 4,60-4,70 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H). **E-33**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,70; 13,57; 36,06; 37,81; 40,72; 55,71; 66,27; 73,65; 75,06; 75,47; 127,56; 127,91; 127,98; 128,66; 129,18; 129,68; 135,58; 138,02; 153,43; 176,54. **E-34**

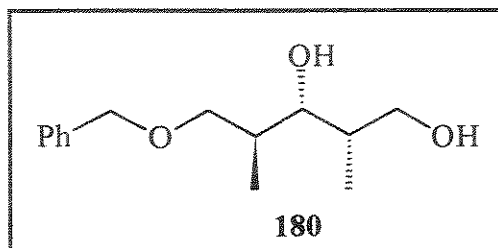
IV (filme, KBr): 3490; 2970; 1779; 1697; 1210  $\text{cm}^{-1}$ . E-37

$[\alpha]_D = -37,8$  (c 0,9,  $\text{CHCl}_3$ )

Anál. Elem.: Exp.: C: 70,47%; H: 7,01%; N: 3,26%

Calc.: C: 70,07%; H: 7,05%; N: 3,40%

### 3.10- (2SR, 3RS, 4SR)-5-O-benzil-2,4-dimetil-1,3-pentanotriol (180)



#### Racêmico:

A um balão sob argônio, contendo 0,12g de  $\text{LiAlH}_4$  (3,20 mmol) em 3,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,52g do aldol **170** (1,60 mmol), diluído em 3,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gota a gota. A mistura reacional foi agitada à TA por 1h, resfriada à  $0^\circ\text{C}$  e então foram adicionados 0,12 mL de uma solução aquosa de NaOH (15%). Decorridos 30 min. de agitação, foram adicionados 0,36 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . O solvente foi decantado e o sólido branco resultante foi lavado com éter (3 x 10 mL) e o solvente novamente decantado. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1), fornecendo 0,29g do diol racêmico **180** (1,22 mmol, 76% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0,59 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,97 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,54-1,62 (m, 1H); 1,80-1,90 (m, 1H); 3,25-3,35 (m, 2H); 3,58 (sl, 2H); 3,68-3,72 (m, 3H); 4,21 (s, 2H); 7,10-7,20 (m, 5H).

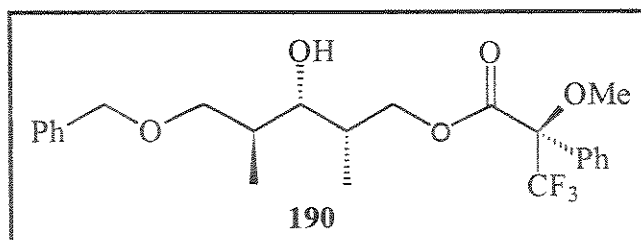
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,78 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,87 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,60-1,70 (sl, 1H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,90-3,10 (sl, 1H); 3,40-3,70 (m, 6H); 4,48 (s, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H). E-38

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,13; 13,43; 36,60; 37,08; 67,71; 73,75; 76,29; 78,22; 128,16; 128,30; 128,36; 128,49; 128,81; 129,13.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  8,64; 13,26; 35,92; 36,27; 66,76; 73,26; 75,81; 77,58; 127,46; 127,61; 128,31; 137,67. E-39

IV (filme, KBr): 3410; 1460; 735; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**3.11- (2S, 3S, 4S)- 5- O- Benzil- 2,4- dimetil- 1- O- [(2'R)- 2'- fenil- 2'- metóxi- 3',3',3'- trifluorometil-1'-oxopropionil]-1,3,5-pentanotriol (190)**

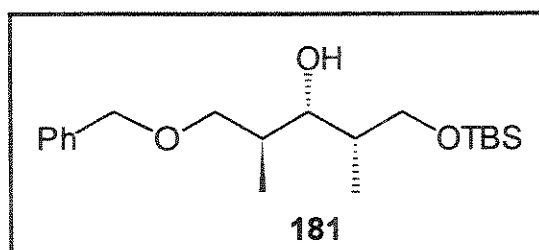


A preparação do éster de Mosher **190** seguiu o mesmo procedimento adotado para o éster **95** (pág. 161). 0,040g do diol **180** (0,168 mmol) forneceram 0,061g do éster **190** (0,134 mmol) em 80% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,73 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,87 (d, 3H,  $J = 6,8$ ); 1,80-2,00 (m, 2H); 3,35 (q, 1H,  $J = 8,6$ ); 3,50-3,55 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,08 (dd, 1H,  $J = 6,7$  e 10,6); 4,38 (dd, 1H,  $J = 7,5$  e 10,6); 4,48 (s, 2H); 7,20-7,50 (m, 5H). **E-40**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  8,85; 13,11; 34,75; 35,45; 54,94; 68,68; 73,31; 74,71; 75,89; 121,28; 125,11; 127,47; 127,76; 127,98; 128,40; 129,08; 132,81; 137,43; 165,72. **E-41**

**3.12- (2S, 3S, 4S)-5-O-Benzil-2,4-dimetil-1-O-terc-butil-dimetilsilil-1,3-pentanodiol (181)**



**Racêmico:**

A um balão contendo 0,53g do diol **180** (2,22 mmol) em 4,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à TA, foram adicionados 0,34 mL de trietilamina (2,45 mmol), 0,03g de DMAP (0,22 mmol) e 0,37g de TBSCl (2,45 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1h à TA, diluída em 15 mL de éter, lavada com sol. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), salmoura (10 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,71g do álcool sililado **181** (2,02 mmol, 91% de rendimento).

**Quiral:**

A um balão contendo 0,97g do aldol **201** (2,36 mmol) em 5,0 mL de THF, à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,1 mL de metanol (2,36 mmol) e 0,05g de  $\text{LiBH}_4$  (2,36 mmol), diluído em 5,0 mL de THF, gota a gota. Após 40 min sob agitação à  $0^\circ\text{C}$ , a reação foi interrompida pela adição de 15,0 mL de uma solução aquosa 1,0 M de tartarato de sódio e potássio e agitada por

10 min. Extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), lavagem com salmoura (20 mL) e secagem sobre  $\text{MgSO}_4$  forneceram 0,89g de uma mistura contendo o diol **180** e a oxazolidinona **51**, que foi usada na etapa seguinte sem purificação prévia.

A um balão contendo a mistura acima em 5,6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à TA, foram adicionados 0,34 mL de trietilamina (2,45 mmol), 0,03g de DMAP (0,22 mmol) e 0,37g de TBSCl (2,45 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1h à TA, diluída em 10 mL de éter, lavada com sol. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi lavado com hexano gelado, fornecendo 0,335g da oxazolidinona **51** (1,89 mmol, 80% de rendimento), que cristalizou como um sólido branco, e um óleo incolor, obtido após evaporação do hexano, que foi purificado por cromatografia em sílica gel (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,70g do álcool sililado **181** (1,98 mmol, 84% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,07 (s, 6H); 0,82 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,86 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 0,90 (s, 9H); 1,62-1,74 (m, 1H); 1,76-1,86 (m, 1H); 3,04 (sl, 1H); 3,42-3,64 (m, 5H); 4,50 (s, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H). E-42

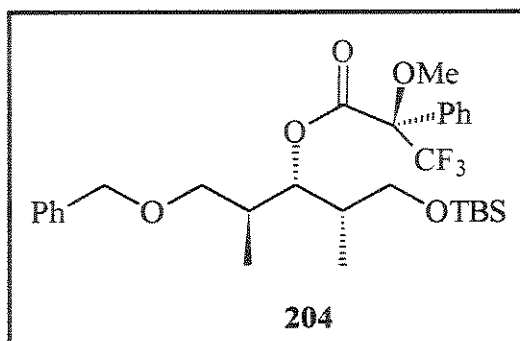
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,70; -5,66; 8,81; 13,46; 18,03; 25,77; 35,98; 36,92; 67,06; 72,95; 74,89; 75,13; 127,20; 127,25; 128,08; 138,05. E-43

IV (filme, KBr): 3506; 1472; 1255  $\text{cm}^{-1}$ . E-44

$[\alpha]_D = +18,6$  (c 1,6,  $\text{CHCl}_3$ )

Anál. Elem.: Exp.: C: 68,57%; H: 10,60%  
Calc.: C: 68,18%; H: 10,22%

### 3.13- (2S, 3S, 4S)- 5- O- Benzil- 2,4- dimetil- 3- [(2'R)- 2'- fenil- 2'- metóxi- 3',3',3'- trifluorometil-1'-oxopropionil]-1-O-terc-butil-dimetilsilil-1,3,5-pentanotriol (**204**)



A preparação do éster de Mosher **204** seguiu o mesmo procedimento adotado para o éster **95** (pág. 161). 0,050g do álcool **181** (0,140 mmol) forneceram 0,057g do éster **204** (0,100 mmol) em 87 % de rendimento.

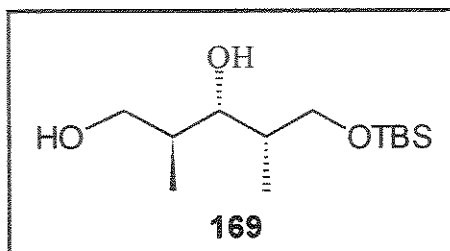
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  -0,04 e -0,03 (s, 6H); 0,76 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,85 (s, 9H); 0,98 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,88-1,97 (m, 1H); 2,00-2,10 (m, 1H); 3,10-3,35 (m, 4H); 3,43 (s, 3H); 4,31 (dd, 2H,  $J = 12,0$  e  $20,1$ ); 5,22 (dd, 1H,  $J = 3,1$  e  $8,2$ ). E-45



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,73; -5,69; 10,14; 14,45; 17,90; 25,66; 35,70; 37,03; 54,73; 64,74; 71,48; 72,78; 77,04; 121,25; 125,08; 127,12; 127,25; 127,52; 127,71; 127,87; 127,96; 129,04; 132,35; 138,23; 165,09. **E-46**

$^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282,2 MHz):  $\delta$  7,01. **E-47**

### 3.14- (2S, 3S 4S)-2,4-Dimetil-1-O-terc-butil-dimetilsilil-1,3,5-pentanotriol (169)



#### Racêmico:

A um balão de 3 bocas, adaptado com condensador de amônia e tubo de saída para gases ligado a uma solução aquosa de HCl (10%), foram adicionados 15,0 mL de amônia condensada. Em seguida, foram adicionados 0,13g de lítio (22,15 mmol). Após 30 min, à solução azulada resultante foram adicionados 0,52g do álcool **181** (1,48 mmol), diluído em 5,0 mL de THF. A mistura reacional foi agitada por 1,5h e a reação interrompida pela adição de 2,5g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Após evaporação da amônia à TA, o resíduo foi diluído em éter (15 mL), lavado com HCl 1% (10 mL) e salmoura (10 mL) e seco sobre  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 0,30g do diol **169** (1,145 mmol, 77% de rendimento).

#### Quiral:

A uma solução de 0,70g do álcool **181** (1,99 mmol) em 10,0 mL de EtOH, contida em um frasco hidrogenador, foram adicionados 0,12g de Pd/C (10%). A mistura foi agitada durante 7,5h sob 3 atm de  $\text{H}_2$  e, em seguida, removeu-se o catalisador através de filtração sobre Celite e lavou-se com 30 mL de éter. A fase orgânica foi lavada com sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 15 mL), salmoura (15 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O produto bruto obtido após evaporação dos solventes foi purificado por cromatografia em sílica gel (20% EtOAc/hexano), fornecendo 0,41g do diol **169** (1,56 mmol, 78% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  -0,11 (s, 6H); 0,56 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,70 (s, 9H); 0,79 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,50-1,60 (m, 1H); 1,60-1,70 (m, 1H); 3,40-3,50 (m, 2H); 3,53 (dd, 1H,  $J = 3,7$  e 9,6); 3,59 (dd, 1H,  $J = 1,7$  e 9,6); 3,67 (dd, 1H,  $J = 3,2$  e 9,6). **E-48**

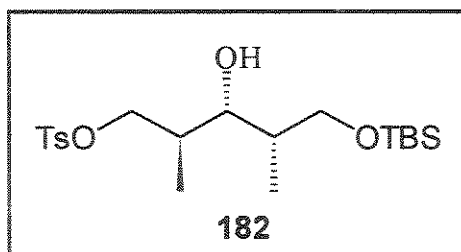
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,84; -5,78; 8,91 13,33; 17,95; 25,68; 36,28; 37,14; 68,01; 68,41; 79,29. **E-49**

$$[\alpha]_D = +9,4 \text{ (c 2,4, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

IV (filme, KBr): 3376; 2955; 2857; 1471; 1255; 1094  $\text{cm}^{-1}$ . E-50

Anál. Elem.: Exp.: C: 59,35%; H: 11,98%  
 Calc.: C: 59,54%; H: 11,45%

### 3.15- (2S, 3S, 4R)- 2,4-Dimetil-1-O-p-toluenossulfonil-5-O-terc-butil-dimetilsilil-1,3,5-pentanotriol (182)



A um balão contendo 0,27g do diol **169** (1,03 mmol) em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,15 mL de trietilamina (1,13 mmol), DMAP (10 mol%) e 0,21g de cloreto de p-toluenossulfonila (1,13 mmol). A mistura reacional foi agitada por 3h à  $0^\circ\text{C}$ , diluída em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavada seguidamente com 5 mL cada de água, HCl 1%, sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e, após filtração, o solvente foi removido à pressão reduzida, fornecendo 0,416g do álcool **182** (1,00 mmol, 97% de rendimento). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

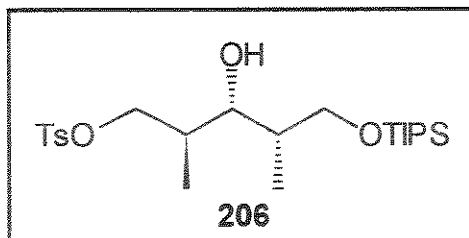
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,08 (s, 6H); 0,88 (d, 3H,  $J = 7,0$ ), 0,92 (s, 12H), 1,65-1,75 (m, 1H); 1,75-1,85 (m, 1H); 2,48 (s, 3H); 2,75 (sl, 1H); 3,57 (d, 1H,  $J = 9,6$ ); 3,66 (dd, 1H,  $J = 4,7$  e 8,3); 3,74 (dd, 1H,  $J = 3,7$  e 8,3); 4,04-4,12 (m, 2H); 7,32 (d, 2H,  $J = 8,1$ ); 7,77 (d, 2H,  $J = 8,1$ ). E-51

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,70; -5,60; 8,73; 13,28; 18,04; 21,44; 25,78; 35,49; 36,35; 68,35; 72,23; 73,51; 127,82; 129,19; 134,29; 143,07. E-52

$$[\alpha]_D = -4,0 \text{ (c 2,2, CHCl}_3\text{)}$$

IV (filme, KBr): 3404; 2970; 1173; 1124  $\text{cm}^{-1}$

**3.16- (2S, 3R, 4S)- 2,4- Dimetil- 1- O- p- toluenossulfonil- 5- O- triisopropilsilil- 1,3,5- pentanotriol (206)**



A uma solução de 0,40g do álcool **182** (0,96 mmol) em 2,0 ml de acetonitrila, foram adicionados 0,8 ml de uma solução HF/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,5/8,6/0,9; 1,15 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1h e 2,0 ml de água foram adicionados. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>. Os solventes foram evaporados e o produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

O diol obtido acima foi diluído em 2,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e foram adicionados 0,16 ml de trietilamina (1,15 mmol), DMAP (10 mol%) e 0,23g de cloreto de triisopropilsilila (1,20 mmol). Após 20h sob agitação, a mistura reacional foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL), HCl 10% (10 mL), sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e salmoura (10 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Os solventes foram evaporados e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% EtOAc/hexano), fornecendo 0,37g do álcool **206** (0,82 mmol, 86% de rendimento nas 2 etapas).

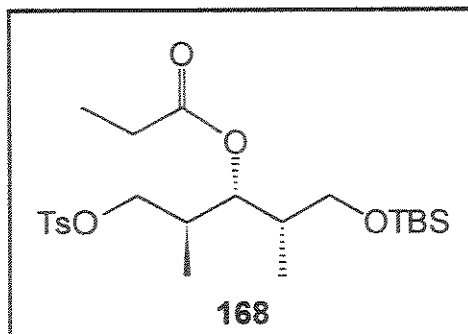
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,90 (d, 3H, J = 6,8); 0,94 (d, 3H, J = 7,0); 1,00-1,10 (m, 21H); 1,65-1,75 (m, 1H); 1,80-1,90 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 3,34 (d, 1H, J = 1,6); 3,67 (d, 1H, J = 9,8); 3,80 (dd, 1H, J = 4,0 e 9,7); 3,91 (dd, 1H, J = 3,1 e 9,7); 4,12 (dd, 1H, J = 6,0 e 9,1); 4,20 (dd, 1H, J = 3,3 e 9,1); 7,32 (d, 2H, J = 8,1); 7,80 (d, 2H, J = 8,3). **E-56**

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 8,79; 11,70; 13,30; 17,90; 17,92; 21,60; 35,30; 36,43; 69,77; 73,22; 74,91; 127,96; 129,71; 133,08; 144,45. **E-57**

IV (filme, KBr): 3490; 1463; 1360; 1177 cm<sup>-1</sup>. **E-58**

[α]<sub>D</sub> = -2,0 (c 2,5, CHCl<sub>3</sub>)

**3.17- (2S, 3R, 4S)- 2,4- Dimetil- 3- O- propionil- 1- O- p-toluenossulfonil- 5- O-terc-butil-dimetilsilil-1,3,5-pentanotriol (168)**



A um balão contendo 0,40g do álcool **182** (0,96 mmol) em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à TA, foram adicionados 0,15 mL de trietilamina (1,06 mmol), DMAP (10 mol%) e 0,20 mL de anidrido propiônico (1,54 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 min. e o tratamento segue o mesmo procedimento utilizado para o álcool **182** (pág. 173). O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,43g do substrato **168** (0,91 mmol, 95% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,00 (s, 6H); 0,82 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,86 (s, 9H); 0,95 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,09 (t, 3H,  $J = 7,6$ ); 1,81-1,85 (m, 1H); 2,03-2,08 (m, 1H); 2,22 (q, 2H,  $J = 7,6$ ); 2,45 (s, 3H); 3,31 (dd, 1H,  $J = 6,2$  e  $8,2$ ); 3,38 (dd, 1H,  $J = 6,9$  e  $8,6$ ); 3,74 (dd, 1H,  $J = 6,9$  e  $9,7$ ); 3,92 (dd, 1H,  $J = 4,4$  e  $9,6$ ); 4,87 (dd, 1H,  $J = 3,9$  e  $8,2$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 8,0$ ); 7,72 (d, 2H,  $J = 8,3$ ). **E-59**

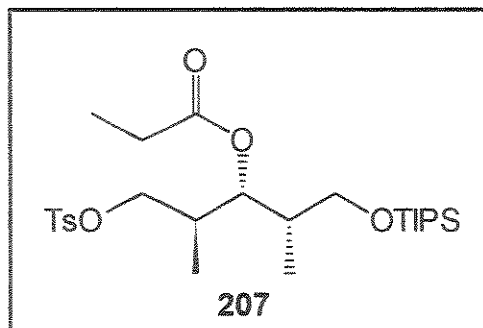
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,83, -5,77; 8,98; 10,49; 13,98; 17,96; 21,29; 25,70; 26,93; 34,81; 36,90; 64,90; 70,67; 73,33; 127,93; 129,26; 134,12; 143,36; 172,24. **E-60**

$[\alpha]_D = -4,4$  (c 4,60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 1739; 1178  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Elem.: Exp.: C: 58,55%; H: 8,03%  
Calc.: C: 58,45%; H: 8,47%

**3.18- (2S, 3R, 4S)-2,4-Dimetil-3-O-propionil-1-O-p-toluenossulfonil-5-O-triisopropilsilil-1,3,5-pentanotriol (207)**



O substrato **207** foi obtido a partir do álcool **206** por procedimento análogo ao descrito acima para o substrato **168** (pág. 175). 0,450g de **206** (0,982 mmol) forneceram 0,479g de **207** (0,933 mmol) em 95% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,86 (d, 3H,  $J = 6,8$ ); 0,94 (d, 3H,  $J = 6,8$ ); 1,00-1,15 (m, 21H); 1,85-1,95 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 1H); 2,24 (q, 2H,  $J = 7,7$ ); 2,44 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H,  $J = 6,3$  e 9,8); 3,53 (dd, 1H,  $J = 6,3$  e 9,9); 3,81 (dd, 1H,  $J = 7,5$  e 9,5); 4,03 (dd, 1H,  $J = 4,3$  e 9,5); 4,95 (dd, 1H,  $J = 4,4$  e 7,6); 7,34 (d, 2H,  $J = 8,1$ ); 7,7 (d, 2H,  $J = 8,4$ ). **E-61**

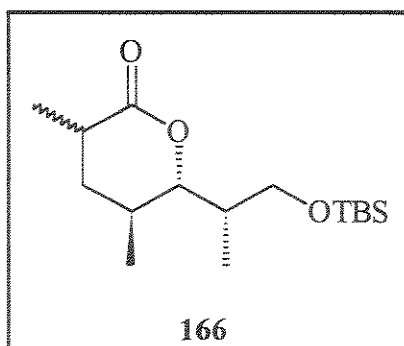
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,22; 11,01; 11,83; 14,21; 17,64; 17,91; 21,55; 27,48; 34,94; 37,43; 65,60; 71,89; 74,43; 127,88; 129,72; 129,78; 132,88; 144,63; 173,65. **E-62**

$[\alpha]_D = -1,8$  (c 2,40,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV (filme, KBr): 2942; 1740; 1365; 1178  $\text{cm}^{-1}$ . **E-63**

Anál. Elem.: Exp.: C: 61,13%; H: 8,91%  
Calc.: C: 60,70%; H: 8,95%

**3.19- (3R, 5S, 6S, 1'S)- Tetrahydro- 6- (1'- metil- 2'- terc- butil- dimetilsililóxi- etil)- 3,5-dimetil-2H-piran-2-ona**



A um balão sob argônio, contendo 0,10g de <sup>t</sup>BuOK (0,84 mmol) em 4,0 mL de THF, à 0°C, foram adicionados 0,10g do substrato **168** (0,21 mmol), diluído em 1,0 mL de THF, gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 30 min. à TA e a reação foi interrompida pela adição de 1,0 mL de NH<sub>4</sub>Cl (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 5,0 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL) e secas sobre MgSO<sub>4</sub>. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto (mistura de lactonas cis:trans = 2:1, <sup>1</sup>H-RMN) foi purificado por cromatografia flash (2% EtOAc/hexano), fornecendo 0,014g da lactona **166 trans** (R<sub>f</sub> = 0,36) e 0,026g da lactona **166 cis** (R<sub>f</sub> = 0,32), ambos em 10% EtOAc/hexano, (0,136 mmol, 65% de rendimento).

**166 Cis:**

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,02 (s, 6H); 0,81 (d, 3H, J = 6,9); 0,86 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, J = 6,4); 1,25 (d, 3H, J = 7,1); 1,36 (q, 1H, 13,3); 1,85-1,95 (m, 3H); 2,40-2,50 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H, J = 6,1 e 9,8); 3,64 (dd, 1H, J = 8,7 e 9,7); 4,15 (d, 1H, J = 10,3). **E-64**

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ -5,39; 8,90; 17,10; 17,32; 18,20; 25,86; 30,60; 36,23; 37,45; 37,68; 64,64; 85,48; 174,62. **E-65**

IV (filme, KBr): 1734; 1096 cm<sup>-1</sup>. **E-66**

[α]<sub>D</sub> = +55,5 (c 2,7, CHCl<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub> lit\* = +47,3 (c 2,7, CHCl<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub> lit\*\* = +54,0 (c 1,12, CHCl<sub>3</sub>)

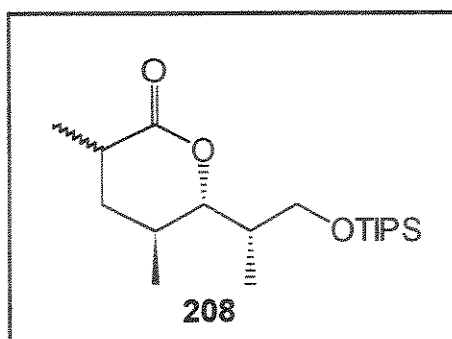
\* Ref. 97, pág. 57.

\*\* K. Horita; T. Inoue; K. Tanaka e O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 531.

**166 *Trans*:**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,02 e 0,03 (s, 6H); 0,85 (d, 3H,  $J = 7,2$ ); 0,86 (s, 9H); 0,95 (d, 3H,  $J = 6,6$ ); 1,20 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,68 (t, 1H,  $J = 8,2$ ); 1,85-2,05 (m, 3H); 2,55-2,65 (m, 1H); 3,49 (dd, 1H,  $J = 5,8$  e  $9,5$ ); 3,62 (dd, 1H,  $J = 9,1$  e  $9,7$ ); 4,18 (dd, 1H,  $J = 1,5$  e  $10,3$ ). **E-69**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -5,39; 8,87; 16,38; 17,56; 18,23; 25,87; 28,15; 32,45; 35,39; 36,89; 64,62; 81,43; 176,67. **E-70**

**3.20- (3R, 5S, 6S, 1'S)-Tetrahidro-6-(1'-metil-2'-trioisopropilsililóxi-etil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona (208)**

A um balão sob argônio, contendo 0,127g de  $^t\text{BuOK}$  (1,131 mmol) em 4,5 mL de THF, à  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,147g do substrato **207** (0,286 mmol), diluído em 3,0 mL de THF, gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 30 min à TA e a reação foi interrompida pela adição de 2,0 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e o produto bruto (mistura de lactonas *cis:trans* = 2:1,  $^1\text{H-RMN}$ , 300 MHz) purificado por cromatografia flash (2% EtOAc/hexano), fornecendo 0,023g da lactona **208 trans** ( $R_f = 0,37$ ) e 0,044g da lactona **208 cis** ( $R_f = 0,33$ ), ambos em 10% EtOAc/hexano, (0,195 mmol, 68% de rendimento).

**208 *Cis*:**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,85 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 0,97 (d, 3H,  $J = 6,2$ ); 1,00-1,15 (m, 21H); 1,28 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 1,40 (q, 1H,  $J = 12,9$ ); 1,85-2,00 (m, 3H); 2,40-2,55 (m, 1H); 3,57 (dd, 2H,  $J = 5,8$  e  $9,5$ ); 3,76 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e  $9,2$ ); 4,27 (d, 1H,  $J = 10,6$ ). **E-73**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  8,91; 11,88; 17,19; 17,33; 17,94; 30,61; 36,22; 37,67; 37,77; 64,83; 85,39; 174,63. **E-74**

$[\alpha]_D = +59,2$  (c 2,30,  $\text{CHCl}_3$ )

IV (filme, KBr): 2941; 2866; 1733; 1462; 1102  $\text{cm}^{-1}$ . **E-75**

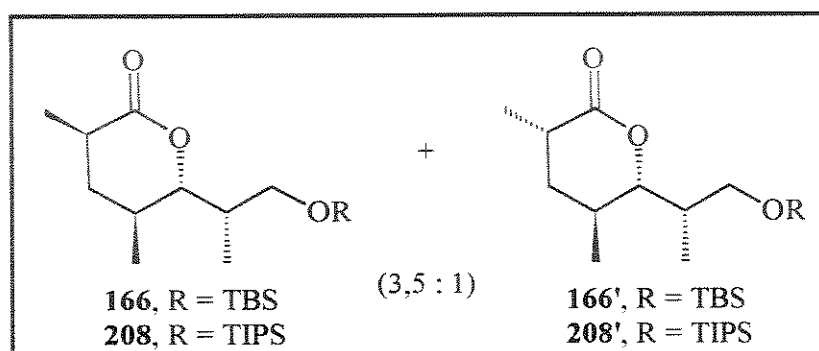
Anál. Elem.: Exp.: C: 67,05%; H: 11,15%  
Calc.: C: 66,66%; H: 11,11%

**208 Trans:**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,87 (d, 3H,  $J = 7,0$ ); 0,98 (d, 3H,  $J = 6,7$ ); 1,05-1,20 (m, 21H); 1,21 (d, 3H,  $J = 6,8$ ); 1,70 (dd, 2H,  $J = 8,0$  e  $8,7$ ); 1,90-2,05 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H;  $J = 5,7$  e  $9,4$ ); 3,72 (t, 1H,  $J = 9,4$ ); 4,30 (dd, 1H,  $J = 1,5$  e  $10,5$ ). **E-76**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  8,88; 11,89; 16,34; 17,63; 17,96; 28,15; 32,42; 35,42; 37,19; 64,83; 81,31; 176,70. **E-77**

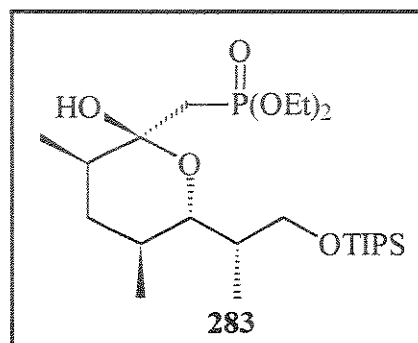
$[\alpha]_D = +106,3$  (c 0,8,  $\text{CHCl}_3$ )

**3.21- Equilibração das lactonas 166 e 208:****Procedimento geral:**

A um balão sob argônio, contendo 0,009g de  $^1\text{BuOK}$  (0,083 mmol) em 2,5 mL de  $^1\text{BuOH}$ , foram adicionados 0,025g de **166** (0,083 mmol) (mistura 1:1 de epímeros em C(3)), diluída em 2,5 mL de  $^1\text{BuOH}$ . A mistura reacional foi agitada por 70h à TA e a reação interrompida pela adição de 1,0 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado à pressão reduzida, fornecendo 0,023g de **166** (0,076 mmol) (92% de rendimento), como uma mistura 3,5:1 de epímeros em C(3) (**E-72**).



## 4- PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO V

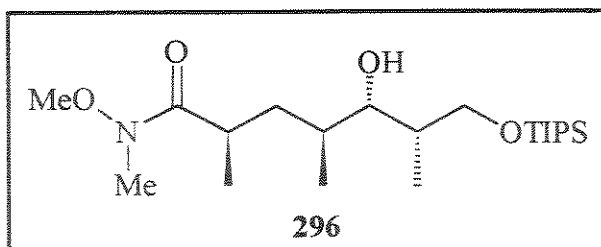
4.1- (2S, 3R, 5S, 6S, 1'S)-Tetrahidro-6-(1'-metil-2'-triisopropilsililóxi-etil)-3,5-dimetil-2-dietil-metilenofosfonato-2-hidróxi-pirano (**283**)

A um balão sob argônio, contendo uma solução de 0,040g de metilfosfonato de dietila (0,263 mmol) em 0,5 mL de THF, à  $-78^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados 0,16 mL de  ${}^n\text{BuLi}$  (0,263 mmol, sol. 1,6 M em hexano). Após 30 min, 0,030g da lactona **208** (0,087 mmol), diluída em 0,5 mL de THF, foram adicionados, gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 0,5h à  $-78^{\circ}\text{C}$  e 1h à  $0^{\circ}\text{C}$  e a reação interrompida pela adição de 1,0 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sol. sat.). A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,030g do lactol **283** (0,069 mmol, 79% de rendimento).

${}^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,80 (d, 3H,  $J = 6,3$ ); 0,87 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 0,92 (d, 3H,  $J = 6,6$ ); 1,03-1,08 (m, 21H); 1,32 (t, 6H,  $J = 7,1$ ); 1,30-1,45 (m, 2H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,80 (s, 1H); 1,82-1,91 (m, 1H); 2,00 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $18,3$ ); 2,27 (dd, 1H,  $J = 15,2$  e  $17,8$ ); 3,56 (dd, 1H,  $J = 7,6$  e  $9,6$ ); 3,67-3,73 (m, 2H); 4,10 (dq, 4H,  $J = 7,1$  e  $14,3$ ). E-78

${}^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,58; 11,99; 16,17; 16,27; 16,38; 16,71; 17,26; 18,03; 31,99; 33,99; 35,77; 36,99; 37,06; 40,20; 40,39; 61,32; 61,40; 61,56; 61,65; 66,82; 74,84; 96,76; 96,89. E-79

**4.2- (2R, 4S, 5S, 6S)-N-Metil-N-metóxi-3-hidróxi-7-O-triisopropilsililóxi-2,4,6-trimetil-1-oxo-heptanamida (295)**

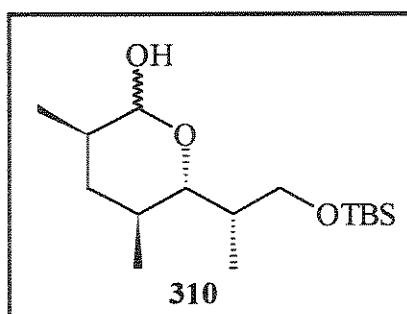


A uma solução de 0,057g do cloridrato de N,O-dimetil hidroxilamina (0,580 mmol) em 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à TA e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,29 mL de trimetilalumínio (0,58 mmol, sol. 2,0M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), gota a gota. Após 15 min. 0,020g da lactona **208** (0,058 mmol), diluída em 0,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 4,5h à TA e a reação foi interrompida à  $0^\circ\text{C}$  pela adição de 0,5 mL de água e 1,0 mL de HCl 10%. A fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . Os solventes foram evaporados, fornecendo 0,022g da amida **296** (0,054 mmol, 93% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,00-1,15 (m, 30H); 1,30-1,50 (m, 2H); 1,60-1,90 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,33 (sl, 1H); 3,50-3,55 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H,  $J = 3,9$  e  $9,7$ ); 3,86 (dd, 1H,  $J = 3,4$  e  $9,7$ ). **E-82**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  9,93; 11,78; 15,14; 16,28; 17,98; 32,37; 33,66; 35,98; 36,43; 61,44; 69,71; 79,21; 116,08; 178,50. **E-83**

**4.3- (2RS, 3R, 5S, 6S, 1'S)-Tetrahidro-6-(1'-metil-2'-terc-butil-dimetilsililóxi-etil)-3,5-dimetil-2-hidróxi-pirano (310)**

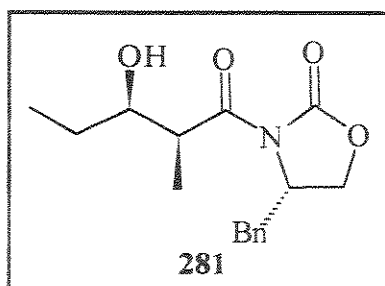


A um balão sob atmosfera de argônio, contendo 0,050g da lactona **166** (0,166 mmol) em 0,5 mL de tolueno, à  $-78^\circ\text{C}$ , foram adicionados 0,33 mL de DIBAL (0,33 mmol, sol. 1,0M em tolueno), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação à  $-78^\circ\text{C}$  por 1,5h e interrompida pela adição de 1,0 mL de EtOAc. Após agitação por 10 min, a mistura reacional foi transferida

via cânula para um becker, à 0°C, contendo 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 5,0 mL de HCl 1N. Após 30 min sob agitação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com sol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e sol. sat. de tartarato de sódio e potássio (10 mL) e secas sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado, fornecendo 0,048g do lactol **310** (0,155 mmol, 93% de rendimento).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,03 (s, 6H); 0,73 (d, 3H, J = 6,6); 0,81 (d, 3H, J = 8,1); 0,88 (s, 9H); 0,91 (d, 3H, J = 6,6); 1,20-1,90 (m, 5H); 3,22 (d, 1H, J = 9,9); 3,40-3,50 (m, 1H); 3,55-3,75 (m, 2H); 4,20-4,25 (m, 1H). E-84

#### 4.4- (4S)-N-[(2'S, 3'R)-3'-Hidroxi-2'-metil-1'-oxopentil]-4-benzil-2-oxazolidinona (281)



A um balão contendo 1,03g da oxazolidinona **55** (4,42 mmol) em 9,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à 0°C, foram adicionados 5,52 mL de di-n-butilborotriflato (5,52 mmol, sol. 1,0 M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e, em seguida, 1,04 mL de DIPEA (5,97 mmol), gota a gota. Após 30 min à 0°C, resfriou-se o balão à -78°C e 0,64 mL de propionaldeído (8,84 mmol) foram adicionados, gota a gota. A reação foi mantida à -78°C por 30 min e à 0°C por 1h e foi interrompida pela adição de 6,0 mL de uma solução tampão fosfato pH 7 e 18,0 mL de metanol. O tratamento redutivo envolveu a adição de 18,0 mL de uma solução 2:1 metanol/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), gota a gota, à 0°C e agitação por 1h. A reação foi diluída em 50 mL de éter, lavada com NaHCO<sub>3</sub> 5% (30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Os solventes foram evaporados à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (15% EtOAc/hexano), fornecendo 0,985g do aldol **281** (3,37 mmol, 76% de rendimento), como um sólido branco.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,98 (t, 3H, J = 7,4); 1,25 (d, 3H, J = 7,1); 1,40-1,70 (m, 2H); 2,80 (dd, 1H, J = 9,3 e 13,3); 2,95 (sl, 1H); 3,25 (dd, 1H, J = 3,4 e 13,3); 3,80 (dq, 1H, J = 2,7 e 7,1); 3,83-3,90 (m, 1H); 4,16-4,26 (m, 2H); 4,67-4,75 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H). E-85

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 10,35; 10,47; 26,85; 37,86; 41,83; 55,22; 63,30; 73,14; 127,66; 129,20; 129,66; 135,31; 153,32; 177,84. E-86

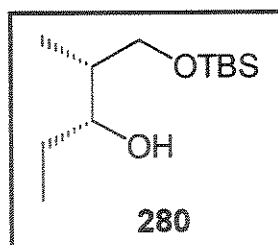
IV (filme, KBr): 3524; 1761; 1700; 1388; 1221 cm<sup>-1</sup>. E-87

[α]<sub>D</sub> = -38,5 (c 1,07, CHCl<sub>3</sub>); [α]<sub>D</sub> lit\* = -38,9 (c 1,07, CHCl<sub>3</sub>)

PF = 77-79°C; PF lit\* = 78-79°C

\* Ref. 57d, pág. 22.

## 4.5- (2R, 3R)- 2-Metil-1-O-terc-butil-dimetilsilil-1,3-pentanodiol (280)



A um balão contendo 0,946g do aldol **281** (3,24 mmol) em 6,5 mL de THF, à 0°C, foram adicionados 0,13 mL de MeOH (3,24 mmol) e 0,07g de LiBH<sub>4</sub> (3,24 mmol), diluído em 13,0 mL de THF, gota a gota. Após 40 min. sob agitação à 0°C, a reação foi interrompida pela adição de 20 mL de uma solução 1,0M de tartarato de sódio e potássio e agitada por 10 min. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), lavada com salmoura (30 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto bruto contendo 0,90g de uma mistura da oxazolidinona **51** e do diol **282**, foi usada na etapa seguinte sem purificação prévia.

A etapa de proteção segue o mesmo procedimento utilizado para a síntese de **181** (pág. 170). O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,465g do álcool **280** (2,00 mmol, 62% de rendimento) e 0,516g da oxazolidinona **51** recuperada (2,91 mmol, 90% de rendimento).

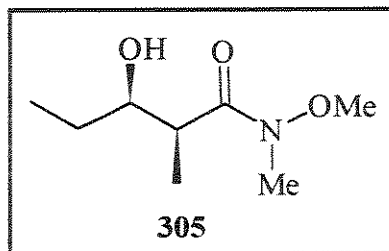
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,07 (s, 6H); 0,84 (d, 3H, J = 7,6); 0,89 (s, 9H); 0,95 (t, 3H, J = 7,4); 1,27-1,58 (m, 2H); 1,68-1,76 (m, 1H); 3,12 (sl, 1H); 3,68 (dd, 1H, J = 5,2 e 9,8); 3,76 (dd, 1H, J = 3,9 e 9,8); 3,66-3,74 (m, 1H). **E-88**

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ -5,72; -5,65; 9,98; 10,60; 18,10; 25,79; 26,90; 38,25; 68,49; 76,36. **E-89**

IV (filme, KBr): 3441 (sl); 2952; 2930; 1473; 1248; 1087; 838 cm<sup>-1</sup>. **E-90**

[α]<sub>D</sub> = +4,0 (c 2,5, CHCl<sub>3</sub>)

## 4.6- (2S,3R)-N-Metil-N-metóxi-3-hidróxi-2-metil-pentanamida (305)



A um balão sob atmosfera de argônio, contendo uma suspensão de 1,18g de N,O-dimetil hidroxilamina (12,16 mmol) em 17,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à 0°C, foram adicionados 6,13 mL de trimetilalumínio (12,27 mmol, sol. 2,0 M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), gota a gota. Após 1h de agitação à TA, a reação foi resfriada à -20°C e 1,73g do aldol **281** (5,92 mmol), diluído em 10,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados, gota a gota. Deixou-se atingir a temperatura ambiente lentamente

(cerca de 1,5h) e agitou-se a esta temperatura por 1,5h. A mistura reacional foi transferida via cânula para um balão contendo 30,0 mL de uma solução 1,0 M de ácido tartárico em água, à 0°C. Após agitação vigorosa por 15h, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL) e secas sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (30% EtOAc/hexano), fornecendo 0,96g da amida **305** (5,48 mmol, 93% de rendimento) e 0,89g da oxazolidinona **51** recuperada (5,03 mmol, 85% de rendimento).

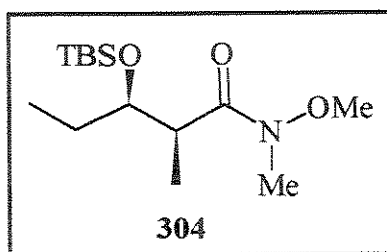
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,94 (t, 3H, J = 7,4); 1,14 (d, 3H, J = 7,1); 1,35-1,50 (m, 1H); 1,50-1,65 (m, 1H); 2,00 (sl, 1H); 2,90 (sl, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,70-3,80 (m, 1H). E-91

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ 10,00; 10,32; 26,68; 31,82; 38,06; 61,47; 73,00; 173,11. E-92

[α]<sub>D</sub> = +17,0 (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>)

IV (filme, KBr): 3407 (sl); 2972; 1637; 1460; 979 cm<sup>-1</sup>. E-93

#### 4.7- (2S, 3R)-N-Metil-N-metóxi-2-metil-3-O-terc-butil-dimetilsililóxi-pentanamida (**304**)



A uma solução de 0,200g da amida **305** (1,143 mmol) em 0,4 mL de DMF foram adicionados 0,194g de imidazol (2,857 mmol) e 0,206g de TBSCl (1,371 mmol). A reação foi agitada por 24h, diluída em 10 mL de hexano, lavada com água (5 mL) e salmoura (5 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (15% EtOAc/hexano), fornecendo 0,250g da amida **304** (0,865 mmol, 76% de rend.).

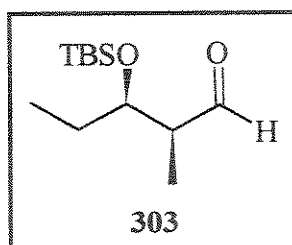
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0,06 (s, 6H); 0,87 (t, 3H, J = 7,5); 0,90 (s, 9H); 1,15 (d, 3H, J = 6,9); 1,40-1,60 (m, 2H); 3,00 (sl, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,89 (ddd, 1H, J = 4,7 e 8,0). E-94

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): δ -4,43; -4,17; 8,51; 14,68; 18,19; 25,97; 28,18; 32,18; 40,09; 61,42; 74,25; 176,74. E-95

IV (filme, KBr): 2959; 1665; 1463; 1383 cm<sup>-1</sup>. E-96

[α]<sub>D</sub> = +3,9 (c 2,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## 4.8- (2S, 3R)-3-Terc-butil-dimetilsililóxi-2-metil-pentanal (303)



A um balão sob atmosfera de argônio, contendo 0,24g da amida **304** (0,83 mmol) em 2,0 mL de tolueno, à  $-78^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados 1,66 mL de DIBAL (1,66 mmol, sol. 1,0 M em tolueno), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 1,5h e interrompida pela adição de 1,0 mL de EtOAc. Após agitação por 10 min, a mistura reacional foi transferida via cânula para um becker, à  $0^{\circ}\text{C}$ , contendo 4,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 10,0 mL de HCl 1N. Após 30 min sob agitação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com sol. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) e sol. sat. de tartarato de sódio e potássio (20 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,15g do aldeído **303** (0,64 mmol, 77% de rendimento).

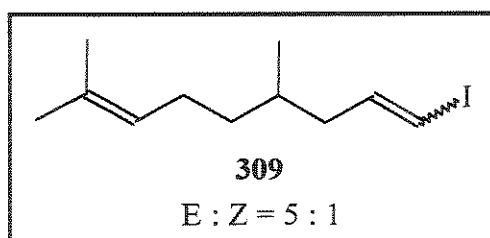
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,04 e 0,07 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 0,89 (t, 3H,  $J = 7,2$ ); 1,06 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,44-1,62 (m, 2H); 2,42-2,52 (m, 1H); 4,02 (ddd, 1H,  $J = 3,6$  e  $7,2$ ); 9,77 (d, 1H,  $J = 1,0$ ). E-97

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -4,71; -4,24; 7,55; 10,09; 18,01; 25,74; 27,39; 50,80; 73,37; 205,47. E-98

IV (filme, KBr): 2958; 1727; 1463; 1253  $\text{cm}^{-1}$ . E-99

$[\alpha]_{\text{D}} = +67,2$  (c 3,10,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

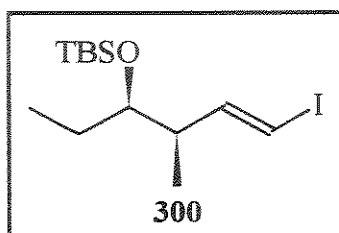
## 4.9- (+/-)-4,8-Dimetil-1-iodo-1,7-nonadieno (309)



A um balão contendo 0,351g de  $\text{CrCl}_2$  (2,857 mmol), flambado sob argônio, foram adicionados 4,4 mL de THF. A suspensão foi resfriada à  $0^{\circ}\text{C}$  e, em seguida, uma solução contendo 0,366g de iodofórmio (0,932 mmol) e 0,080g de citronelal (0,476 mmol) em 4,0 mL de THF foi adicionada, gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação à TA por 20h e interrompida pela adição de 4,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com éter (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (hexano puro), fornecendo 0,100g do iodeto **309** (0,340 mmol, 71% de rendimento), como uma mistura 5:1 (E:Z).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,88 e (0,93) (d, 2H,  $J = 6,7$ ); 1,10-1,20 (m, 1H); 1,25-1,40 (m, 1H); 1,48-1,58 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,80-2,20 (m, 4H); 5,05-5,15 (m, 1H); 5,96 (dt, 4/5H,  $J = 1,0$  e 14,3); (6,18) (dt, 1/5H,  $J = 5,6$  e 7,5); 6,24 (d, 1/5H,  $J = 7,5$ ); 6,48 (dt, 4/5H,  $J = 7,5$  e 14,3). **E-100**

#### 4.10- E-(3R, 4R)-1-Iodo-3-metil-4-O-terc-butil-dimetilsililóxi-1-hexeno (300)



A um balão contendo 0,218g de  $\text{CrCl}_2$  (1,773 mmol), flambado sob argônio, foram adicionados 8,5 mL de THF. A suspensão foi resfriada à  $0^\circ\text{C}$  e, em seguida, uma solução contendo 0,167g de iodofórmio (0,434 mmol) e 0,050 g do aldeído **303** (0,217 mmol) em 2,0 mL de THF foi adicionada, gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação à  $0^\circ\text{C}$  por 1,5h e interrompida pela adição de 5 mL de água. A fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com éter (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi removido e o produto bruto purificado por cromatografia flash (hexano puro), fornecendo 0,045g do iodeto vinílico **300** (0,128 mmol, 59% de rendimento).

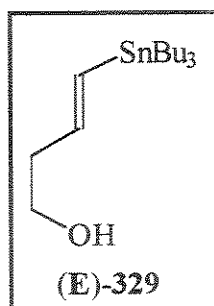
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz):  $\delta$  0,00 (s, 6H); 0,81 (t, 3H,  $J = 7,5$ ); 0,85 (s, 9H); 0,93 (d, 3H,  $J = 6,9$ ); 1,35-1,45 (m, 2H); 2,22 -2,32 (m, 1H); 3,42 (q, 1H,  $J = 4,3$ ); 5,93 (dd, 1H,  $J = 1,0$  e 14,5); 6,42 (dd, 1H,  $J = 7,8$  e 14,5). **E-101**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz):  $\delta$  -4,47; -4,35; 9,49; 13,68; 18,04; 25,85; 26,64; 44,72; 74,42; 76,08; 149,03. **E-102**

IV (filme, KBr): 2957; 1461; 1251; 1015; 834  $\text{cm}^{-1}$ . **E-103**

$[\alpha]_D = +32,2$  (c 3,9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

## 4.11- (E)-1- Tri-n-butil-estanol-1-buten-4-ol (329)

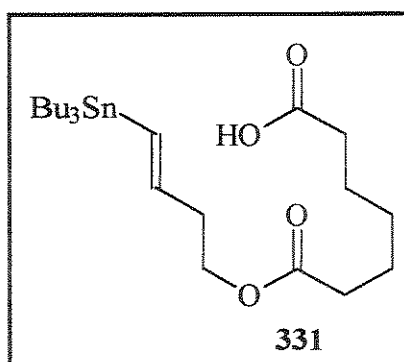


A um balão contendo 7,30g de  ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$  (25,0 mmol) foram adicionados 0,085g de AIBN (5 mol%). A mistura foi aquecida à 90-100°C, com agitação por 16h. O produto bruto mostrou uma mistura de isômeros *E* e *Z* (86:14,  ${}^1\text{H}$ -RMN) que foram separados por cromatografia flash (5% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 4,82g do isômero *E* (13,4 mmol, 80% de rendimento).

${}^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  0,8-1,0 (m, 15H); 1,2-1,4 (m, 6H); 1,4-1,6 (m 6H); 2,4 (q, 2H,  $J = 6,9$ ); 3,65-3,75 (m, 2H); 5,9 (dt, 1H,  $J = 6,8$  e 18,9); 6,1 (d, 1H,  $J = 18,9$ ). **E-104**

${}^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  9,39; 13,66; 27,23; 29,07; 41,16; 61,43; 132,12; 144,81. **E-105**

## 4.12- 7-Carboxil-heptanoato de 4-tri-n-butil-estanol-3-E-buteno (331)



A um balão contendo 0,57g de ácido pimélico (3,57 mmol) em 16,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foram adicionados 0,13g de DMAP (20 mol%) e então 0,73g de DCC (3,57 mmol), diluídos em 7,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação foi agitada por 30 min e um precipitado foi formado. Então, 0,86g do álcool **329** (2,38 mmol), diluídos em 4,8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados, gota a gota e a reação foi mantida sob agitação por 2h. O precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL). Secou-se a fase orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 0,78g do éster **331** (1,55 mmol, 65% de rendimento).

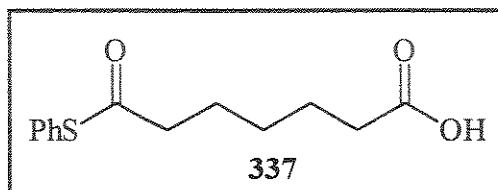


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  0,8-1,0 (m, 15H); 1,2-1,8 (m, 18 H); 2,3-2,5 (m, 6H); 4,1 (t, 2H,  $J = 7,3$ ); 5,9 (dt, 1H,  $J = 4,9$  e 19,6); 6,0 (d, 1H,  $J = 19,6$ ); 10,5 (sl, 1H). **E-106**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  9,28; 13,55; 24,21; 24,45; 27,11; 28,94; 29,03; 33,69; 33,94; 36,77; 63,40; 131,18; 143,74; 173,48; 179,32. **E-107**

IV (filme, KBr): 2926; 1739; 1710; 1174  $\text{cm}^{-1}$ . **E-108**

#### 4.13- 6-Carboxi-tiohexanoato de S-fenila (337)

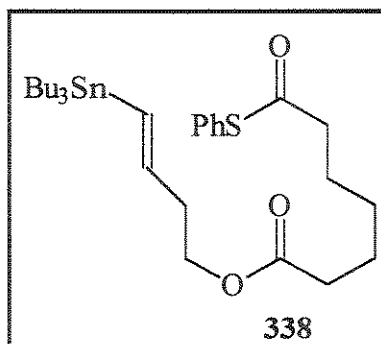


A uma suspensão de 1,0g de ácido pimélico (6,25 mmol) em 27,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados 0,23g de DMAP (1,87 mmol), seguido de adição lenta de uma solução de 1,29g de DCC (6,25 mmol) em 12,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Formou-se um sólido branco após 5 min. Decorridos 30 min. de agitação, adicionou-se uma solução de 0,50 mL de tiofenol (4,80 mmol) em 9,6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gota a gota. Após 1,5h de agitação, a mistura reacional foi filtrada a vácuo e o sólido lavado com 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (10% éter de petróleo/hexano), fornecendo 0,600g do tioéster **337** (2,38 mmol, 50% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,40-1,50 (m, 2H); 1,60-1,80 (m, 4H); 2,37 (t, 2H,  $J = 7,4$ ); 2,67 (t, 2H,  $J = 7,4$ ); 7,41 (s, 5H). **E-109**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  24,23; 25,10; 28,26; 33,67; 43,31; 127,73; 129,15; 129,36; 134,45; 179,43; 197,36. **E-110**

#### 4.14- 6-Carbotiofenóxi-hexanoato de (E)-4-tri-n-butilestanil-3-butenila (338)

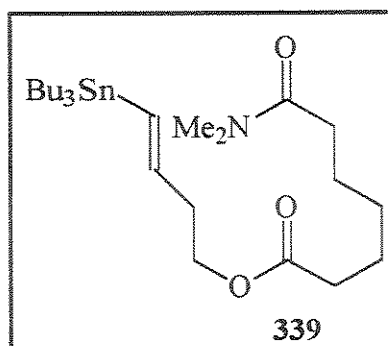


O éster **338** foi preparado por esterificação do ácido **337** com o álcool **329**, por procedimento análogo ao utilizado para o éster **331** (pág. 187). 0,534g do ácido **337** (2,12 mmol) forneceram 0,680g do éster **338** (1,14 mmol), em 53% de rendimento, após purificação por cromatografia flash (10% éter de petróleo/hexano).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  0,80-1,00 (m, 15H); 1,10-1,80 (m, 18H); 2,30 (t, 2H,  $J = 8,0$ ); 2,40-2,55 (m, 2H); 2,70 (t, 2H,  $J = 8,0$ ); 4,10 (t, 2H,  $J = 7,0$ ); 5,90 (dt, 1H,  $J = 4$  e 16); 6,05 (d, 1H,  $J = 16$ ); 7,10-7,55 (m, 5H). **E-111**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  9,44; 13,64; 24,56; 25,14; 27,20; 28,42; 29,05; 29,14; 34,02; 36,90; 43,40; 63,49; 129,11; 129,25; 131,31; 134,43; 143,87; 173,40; 197,07. **E-112**

#### 4.15- 6-(N,N-Dimetilcarbamoil)-hexanoato de (E)-4-tri-n-butil-estanol-3-butenila (339)

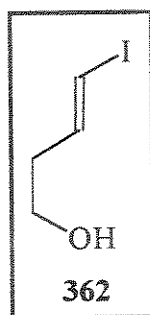


A um frasco com tampa de rosca (adaptado com um septo) foram adicionados, sob argônio, 50,0 mL de DMF degaseificado. O frasco com saída para solução aquosa de  $\text{KMnO}_4$ , foi purgado com CO por 15 min. Após este tempo, 0,15g do tioéster **338** (0,252 mmol) foram adicionados, diluídos em 2,0 mL de DMF, seguido de 0,013g de  $\text{PPh}_3$  (0,05 mmol) e 0,003g de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,120 mmol). O frasco foi selado com tampa de plástico e a solução foi aquecida à  $80^\circ\text{C}$  por 15h. Após filtração em Celite, a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), salmoura (30 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 0,10g da amida **339** (0,19 mmol, 75% de rendimento).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  0,8-1,0 (m, 15H); 1,2-1,6 (m, 18H); 1,6-1,7 (m, 2H); 2,3 (t, 4H,  $J = 7,5$ ); 1,4-1,5 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 4,1 (t, 2H,  $J = 7$ ); 5,9 (dt, 1H,  $J = 7$  e 18); 6,0 (d, 1H,  $J = 18$ ). **E-113**

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  9,36; 13,57; 24,69; 27,14; 28,89; 28,99; 29,08; 33,00; 34,07; 35,26; 36,85; 37,13; 63,37; 131,19; 143,84; 172,76; 173,54. **E-114**

## 4.16- (E)-4-Iodo-3-buten-1-ol (362)

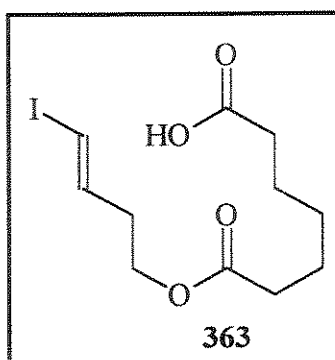


A um balão contendo 0,97g do álcool **329** (2,69 mmol) em 10,0 mL de  $\text{CCl}_4$  foram adicionados 1,70g de iodo (6,71 mmol). A reação foi agitada por 50 min e uma solução de  $\text{NaHSO}_3$  10% (10 mL) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15 mL), secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (5% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 0,46g do iodeto vinílico **362** (2,29 mmol, 85% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  2,1 (s, 1H); 2,3 (q, 2H,  $J = 6,4$ ); 3,6 (t, 2H,  $J = 6,4$ ); 6,2 (d, 1H,  $J = 14,7$ ); 6,5 (dt, 1H,  $J = 7,3$  e 14,7). E-115

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  39,02; 60,83; 76,99; 142,58. E-116

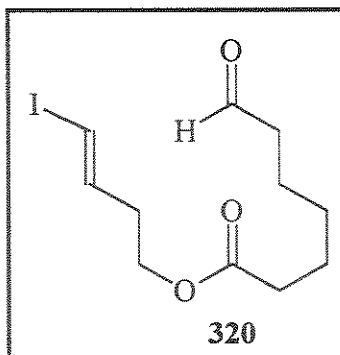
## 4.17- 6-Carbóxi-hexanoato de (E)-4-iodo-3-butenila (363)



O procedimento utilizado para a obtenção do éster **363** foi análogo ao empregado para o éster **331** (pág. 187). 0,30g do álcool **362** (1,53 mmol) forneceram 0,411g do éster **363** (1,21 mmol) em 79% de rendimento.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  1,3-1,5 (m, 2H); 1,5-1,8 (m, 4H); 2,2-2,4 (m, 6H); 4,1 (t, 2H,  $J = 7$ ); 6,1 (d, 1H,  $J = 15$ ); 6,5 (dt, 1H,  $J = 7$  e 15). E-117

## 4.18- 6-Formil-hexanoato de (E)-4-iodo-3-butenila (320)

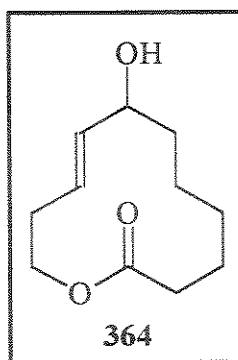


A um balão contendo 0,03 mL de DMF (0,411 mmol) em 0,6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $0^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,10 mL de  $(\text{COCl})_2$  (1,19 mmol), gota a gota. Após 1h, o solvente e o excesso de  $(\text{COCl})_2$  foram evaporados e ao sólido branco resultante foi adicionada uma mistura de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (0,6/1,0 mL). A suspensão foi resfriada à  $-30^\circ\text{C}$  e uma solução de 0,14g do ácido **363** (0,411 mmol) e 0,03 mL de piridina (0,411 mmol) em 0,6 mL de THF foi adicionada, gota a gota. Após 1h à  $-30^\circ\text{C}$ , a reação foi resfriada à  $-78^\circ\text{C}$  e uma solução de 0,007g de  $\text{CuI}$  (10 mol%) em 0,2 mL de THF foi adicionada, seguida de adição gota a gota de uma solução de 0,21g de  $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$  (0,82 mmol) em 0,8 mL de THF. Após 30 min à  $-78^\circ\text{C}$ , a reação foi interrompida pela adição de 1,0 mL de  $\text{HCl}$  2N e extraída com éter (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), salmoura (10 mL) e secas sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e a mistura bruta foi purificada por cromatografia flash (5%  $\text{EtOAc}/\text{éter}$  de petróleo), fornecendo 0,060g do aldeído **320** (0,185 mmol, 45% de rend.)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  1,3-1,4 (m, 2H); 1,6-1,8 (m, 4H); 2,3 (t, 2H,  $J = 7,0$ ); 2,35-2,50 (m, 4H); 4,1 (t, 2H,  $J = 7,0$ ); 6,2 (d, 1H,  $J = 14,4$ ); 6,5 (dt, 1H,  $J = 7,2$  e  $14,4$ ); 9,8 (t, 1H,  $J = 1,6$ ). **E-118**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  21,57; 24,53; 28,45; 33,83; 35,12; 43,54; 62,07; 77,30; 141,61; 173,20; 202,28. **E-119**

## 4.19- (E)-7-Hidróxi-8-dodecenolídeo (364)

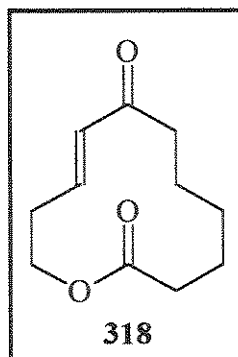


A um balão sob atmosfera de argônio, contendo 0,35g de  $\text{CrCl}_2$  (2,84 mmol), seco sob vácuo por 8h à  $250^\circ\text{C}$ , e  $\text{NiCl}_2$  (1 mol%) em 34,0 mL de DMF degaseificado, foi adicionada uma solução de 0,10g do aldeído **320** (0,308 mmol) em 6,0 mL de DMF. Após 2h sob agitação, a mistura reacional foi despejada em 10 mL de água e extraída com éter (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 x 20 mL), salmoura (20 mL), secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 0,038g do álcool alílico **364** (0,194 mmol, 63% de rendimento).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  1,2-1,9 (m, 9H); 2,3-2,5 (m, 4H); 3,9 (dt, 1H,  $J = 4$  e 12); 4,1-4,2 (m, 1H); 4,7 (ddd, 1H,  $J = 5$  e 10); 5,4-5,6 (m, 2H). **E-120**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz):  $\delta$  23,15; 24,06; 24,74; 32,86; 33,03; 34,21; 61,09; 72,99; 128,65; 136,31; 173,47. **E-121**

## 4.20- (E)-7-Oxo-8-dodecenolídeo (318)



A um balão contendo 0,25g de PDC (0,66 mmol), 0,05g de  $\text{MgSO}_4$  e 0,05g de celite em 3,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada uma solução de 0,033g do álcool alílico **364** (0,166 mmol) em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação foi agitada por 14h e então filtrada sob Celite e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia flash (10% EtOAc/éter de petróleo), fornecendo 0,023g da lactona **318** (0,124 mmol, 75% de rendimento), como um sólido branco.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  1,02-1,06 (m, 2H); 1,20-1,26 (m, 2H); 1,29-1,36 (m, 2H); 1,69-1,74 (m, 2H); 2,00-2,04 (m, 2H); 2,07-2,10 (m, 2H); 3,83-3,86 (m, 2H); 5,91 (dt, 1H,  $J = 0,8$  e  $15,5$ ); 6,28 (dt, 1H,  $J = 7,8$  e  $15,5$ ). **E-122**

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  23,48; 23,70; 24,71; 32,50; 32,71; 40,89; 60,34; 134,40; 139,54; 172,60; 202,24. **E-123**

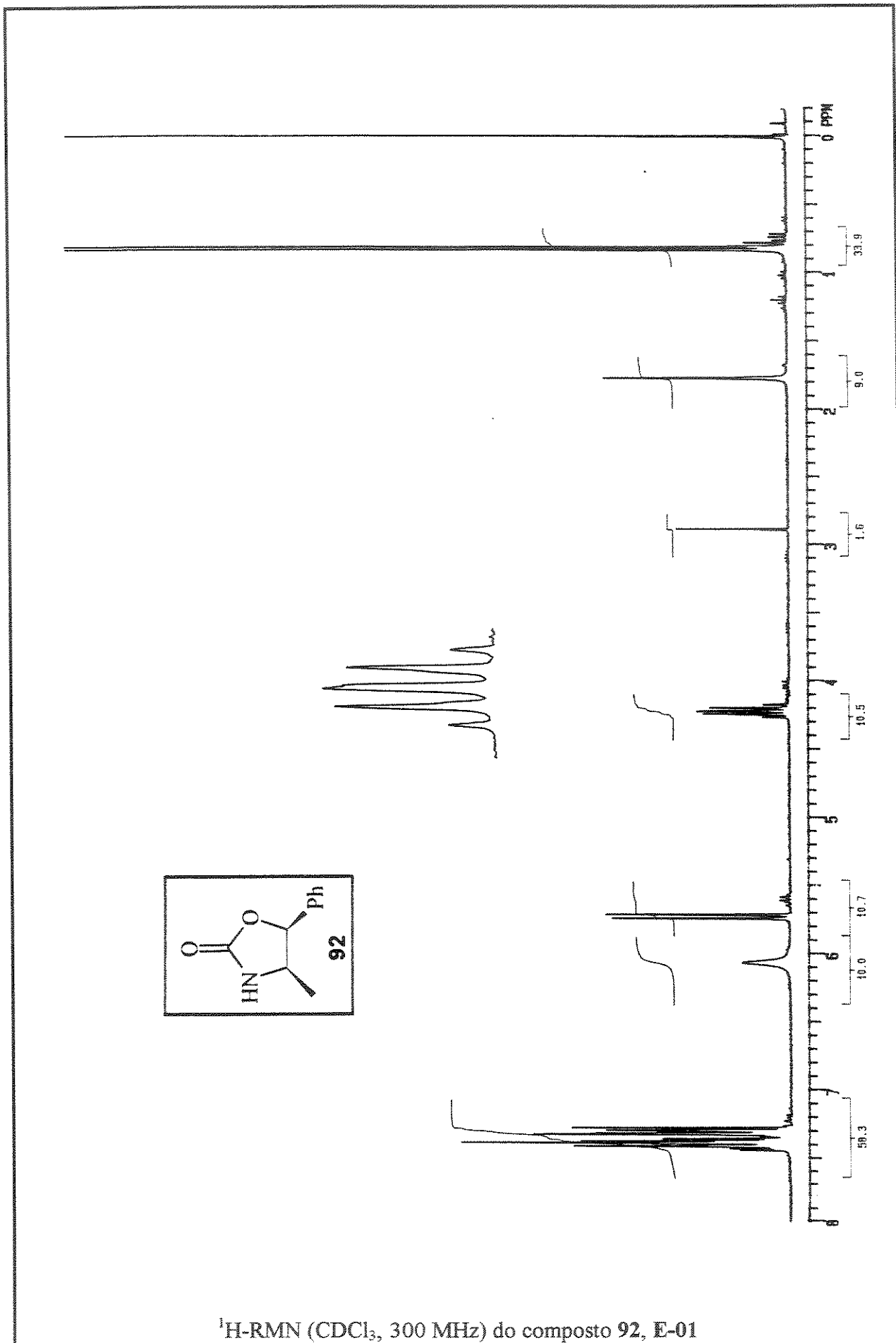
IV (filme, KBr): 1721; 1691; 1629; 1149; 975  $\text{cm}^{-1}$ . **E-124**

PF = 76-77 $^{\circ}\text{C}$

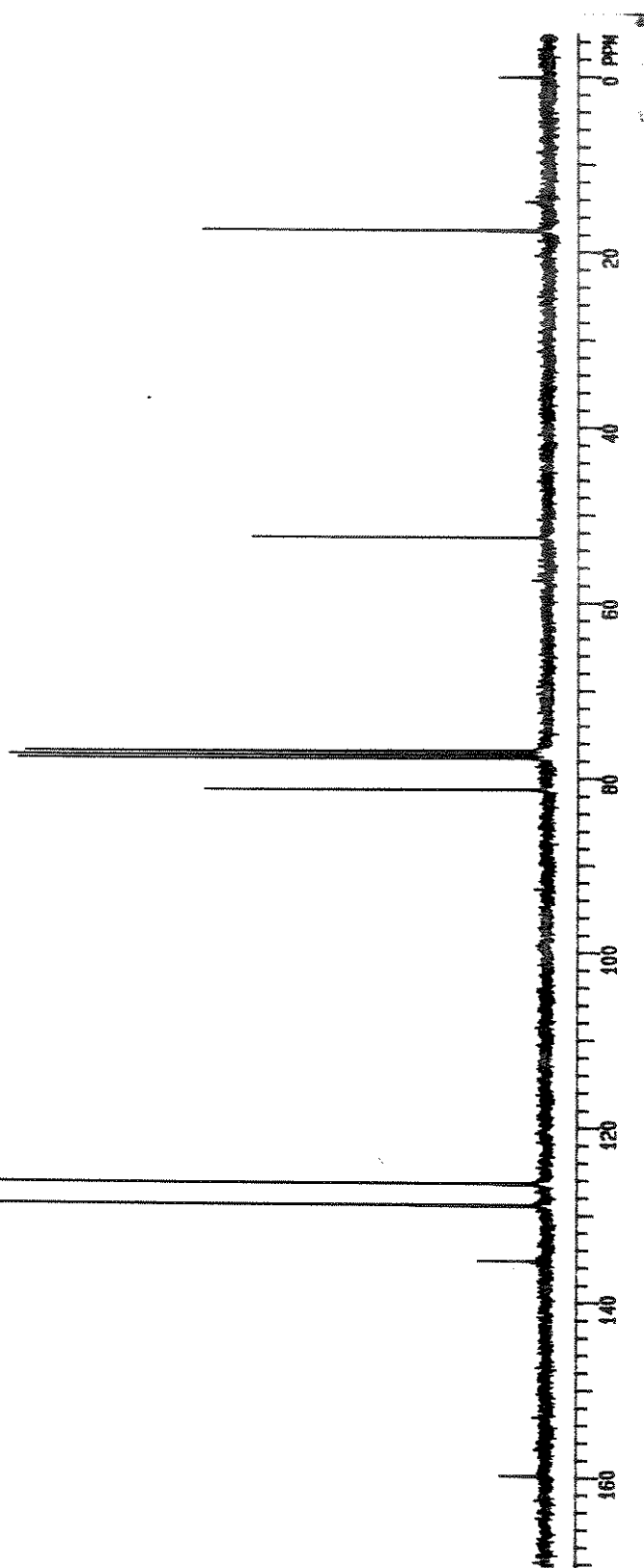
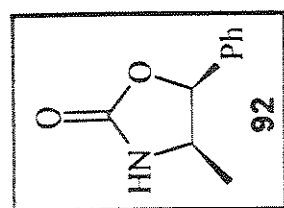
EM (e/m): 41,0; 55,0; 69,0; 81,0; 96,0; 99,0; 109,0; 121,1; 124,0; 150,1; 178,0; 196,1; 197,1. **E-125**

**ANEXO I**

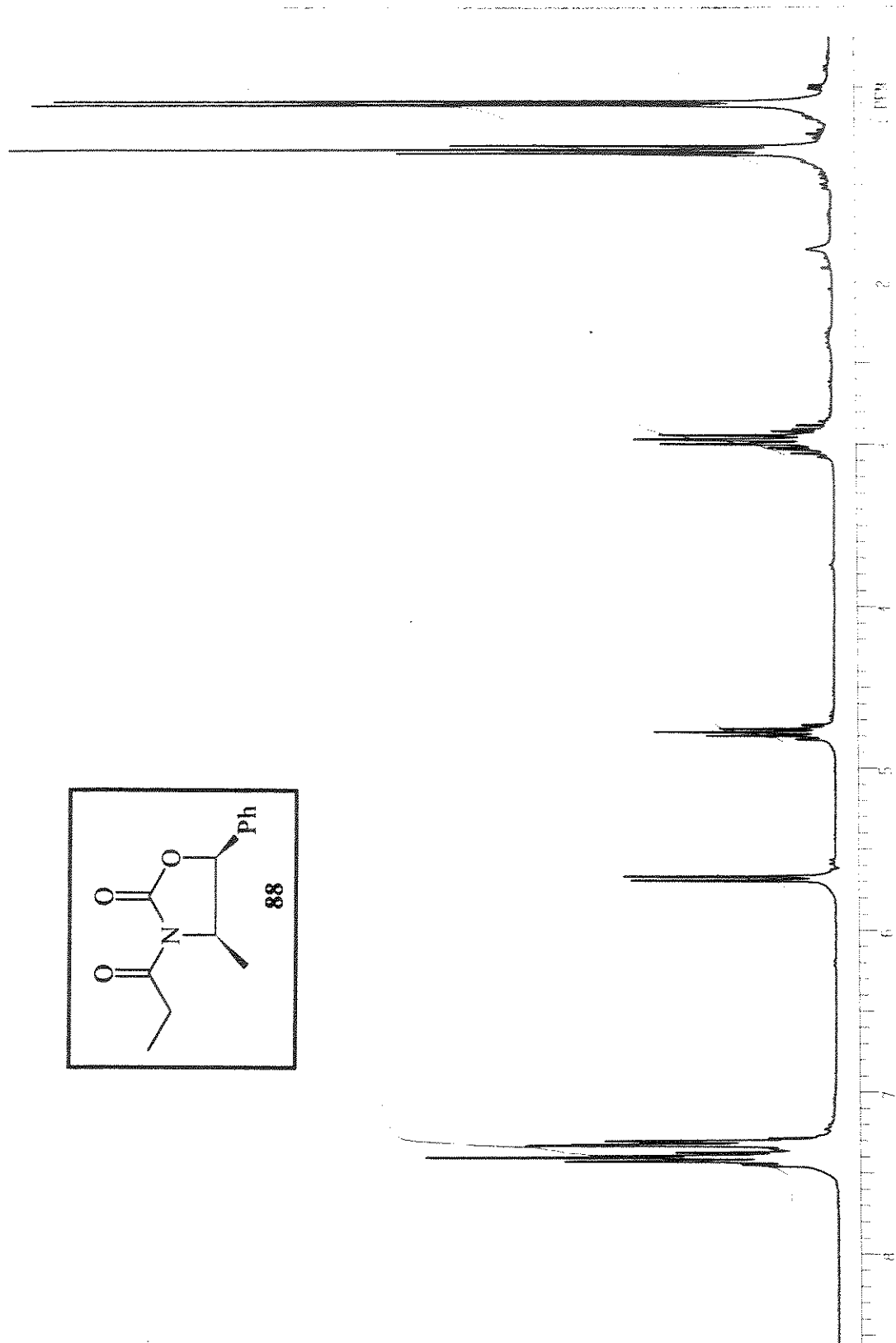
**ESPECTROS**



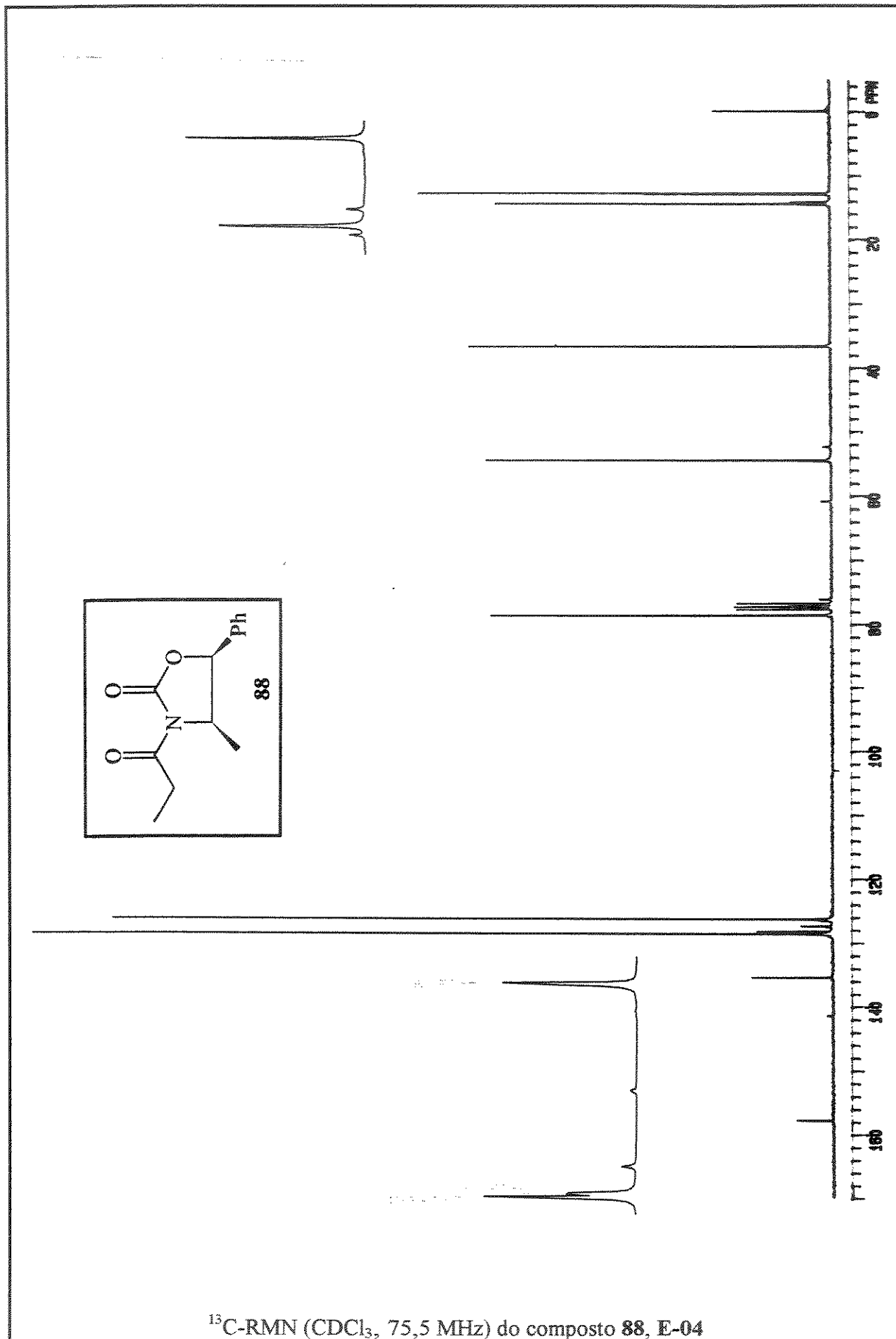


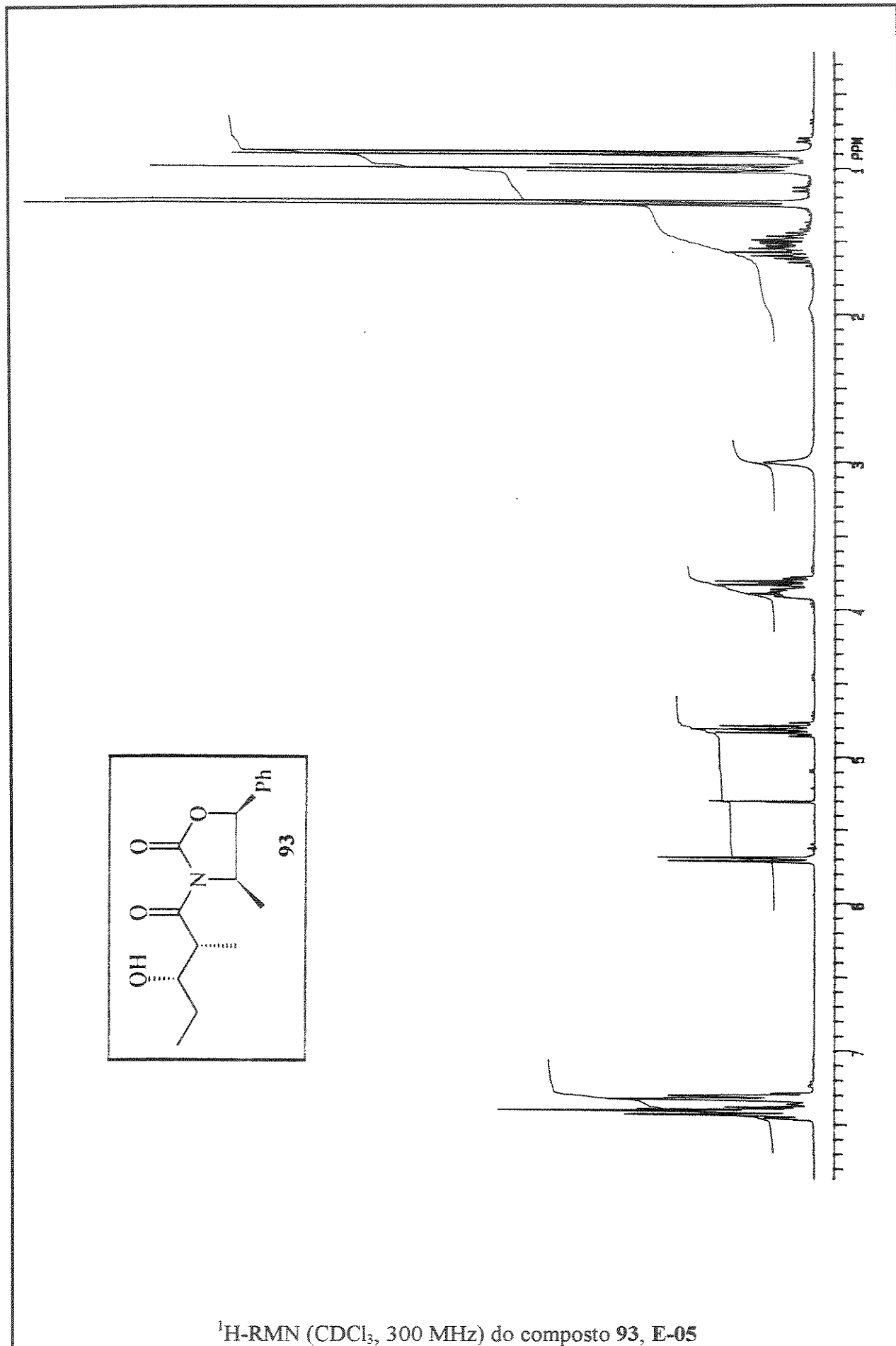


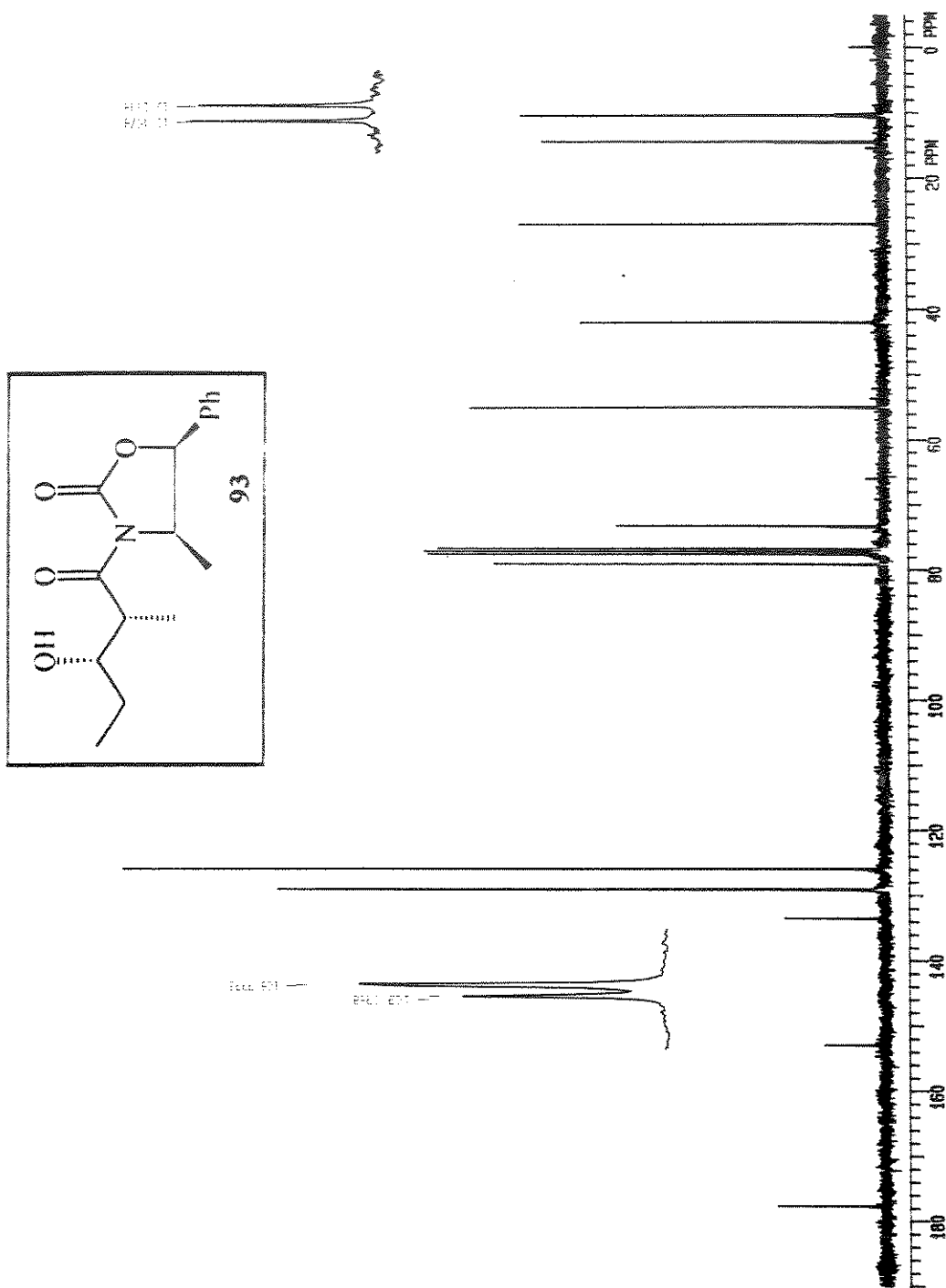
$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 92, E-02



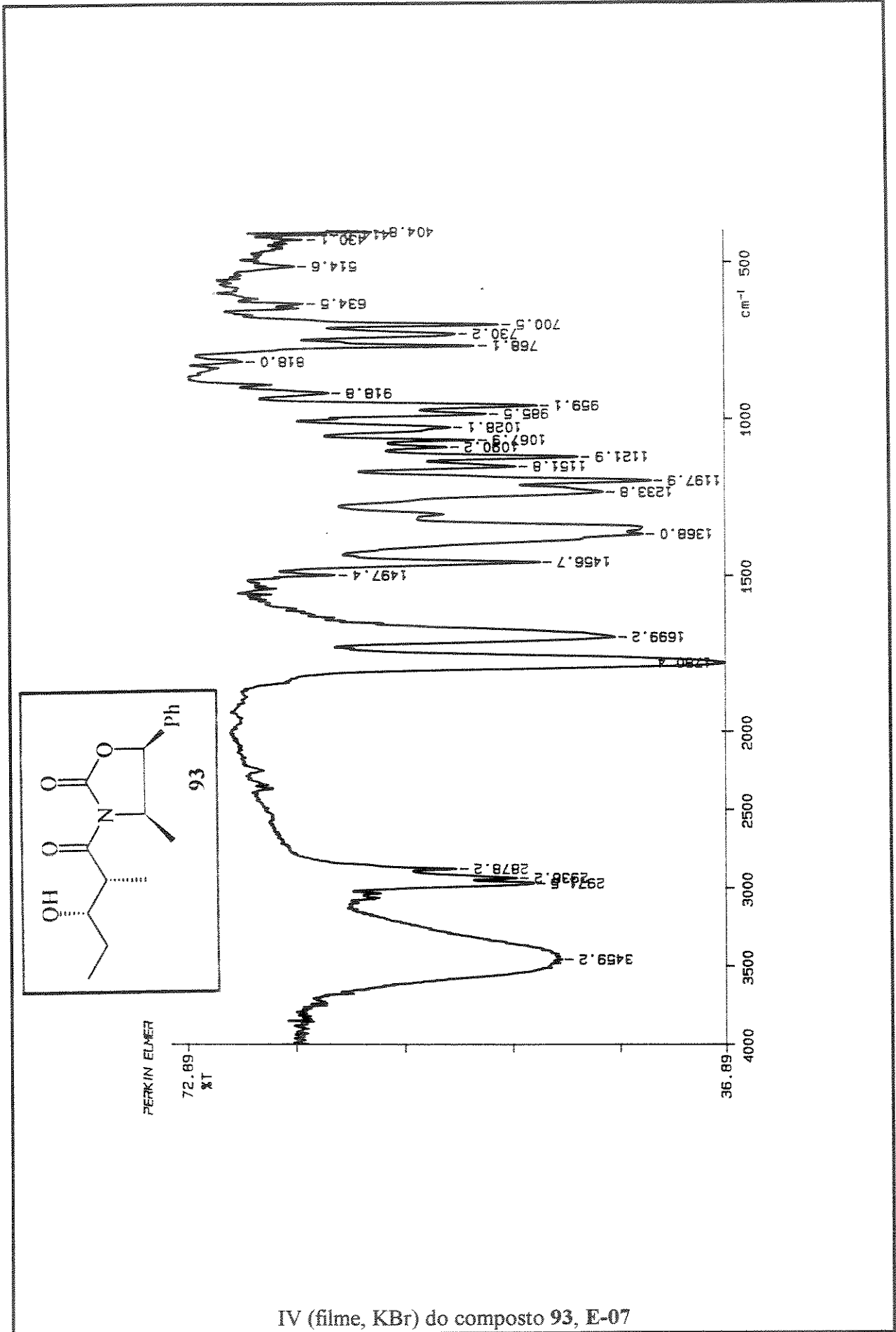
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 88, E-03

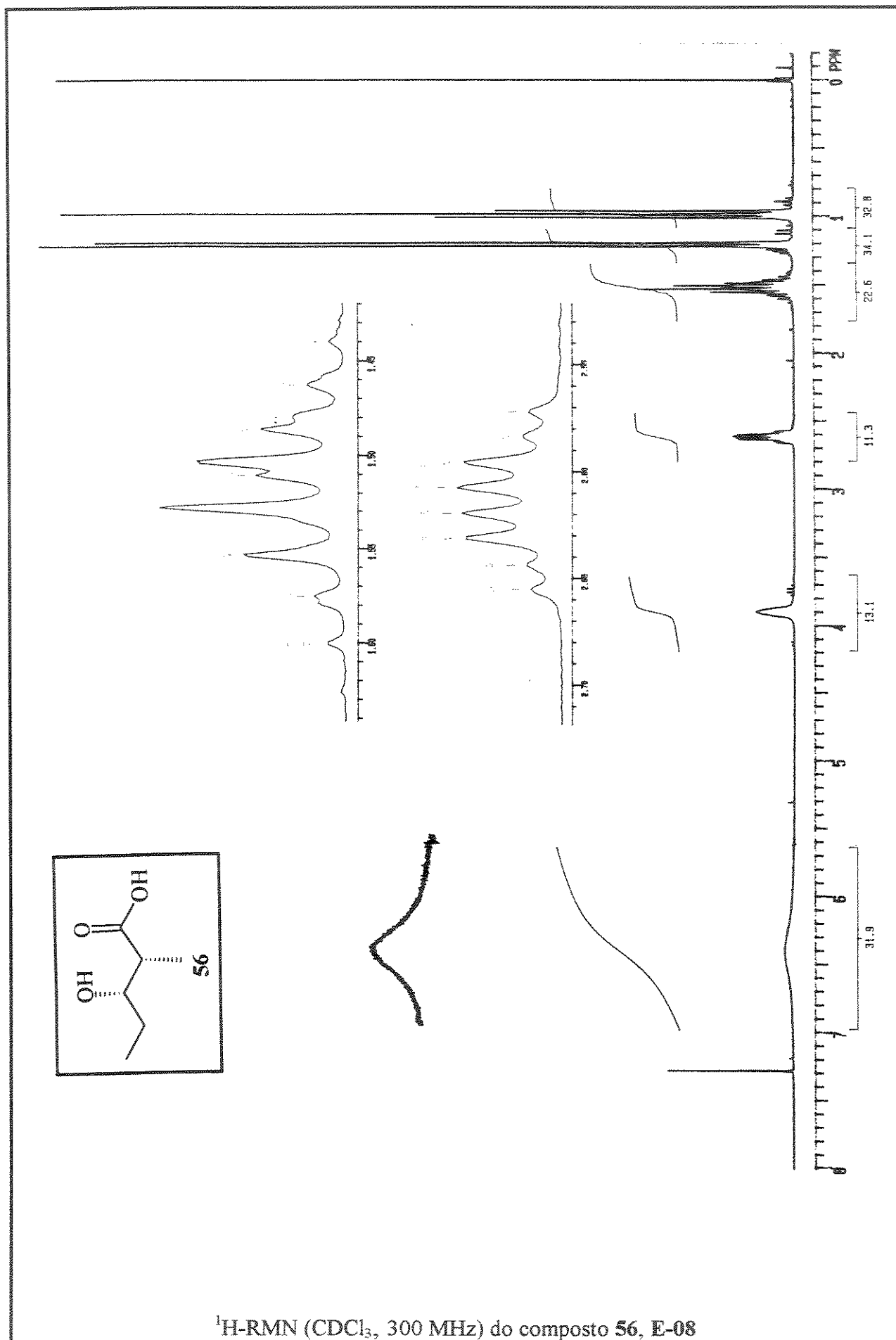


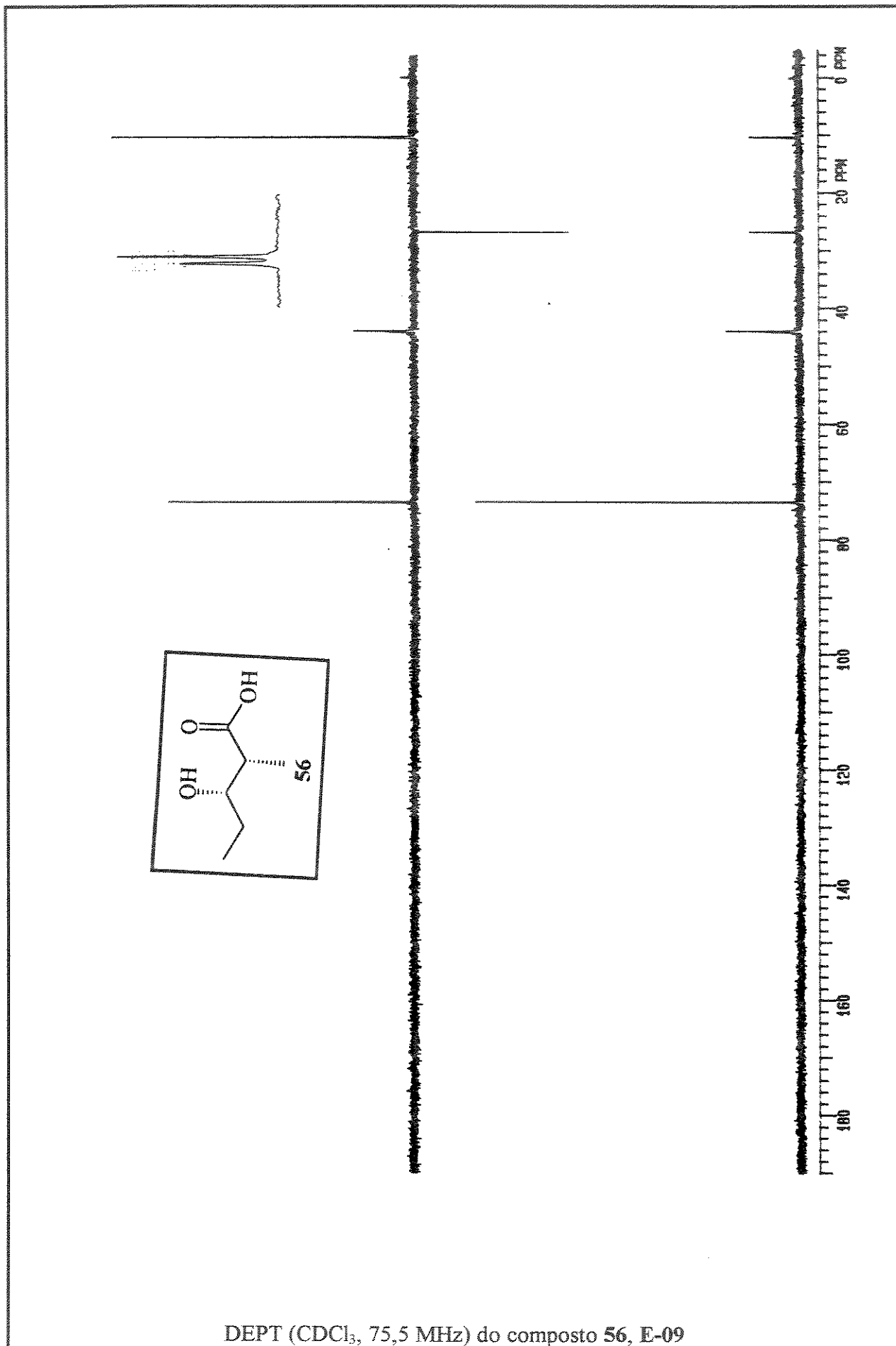




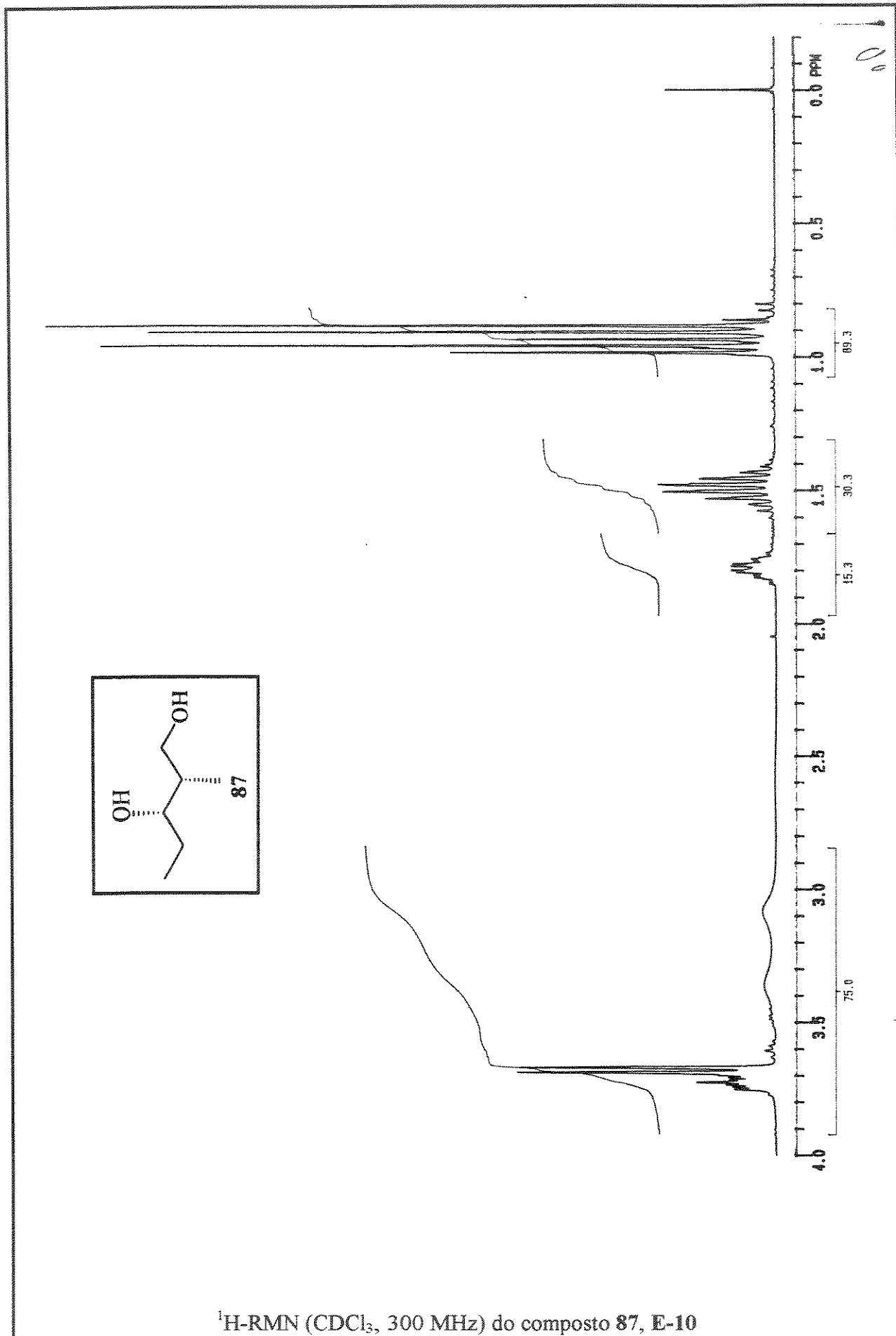
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto 93, E-06

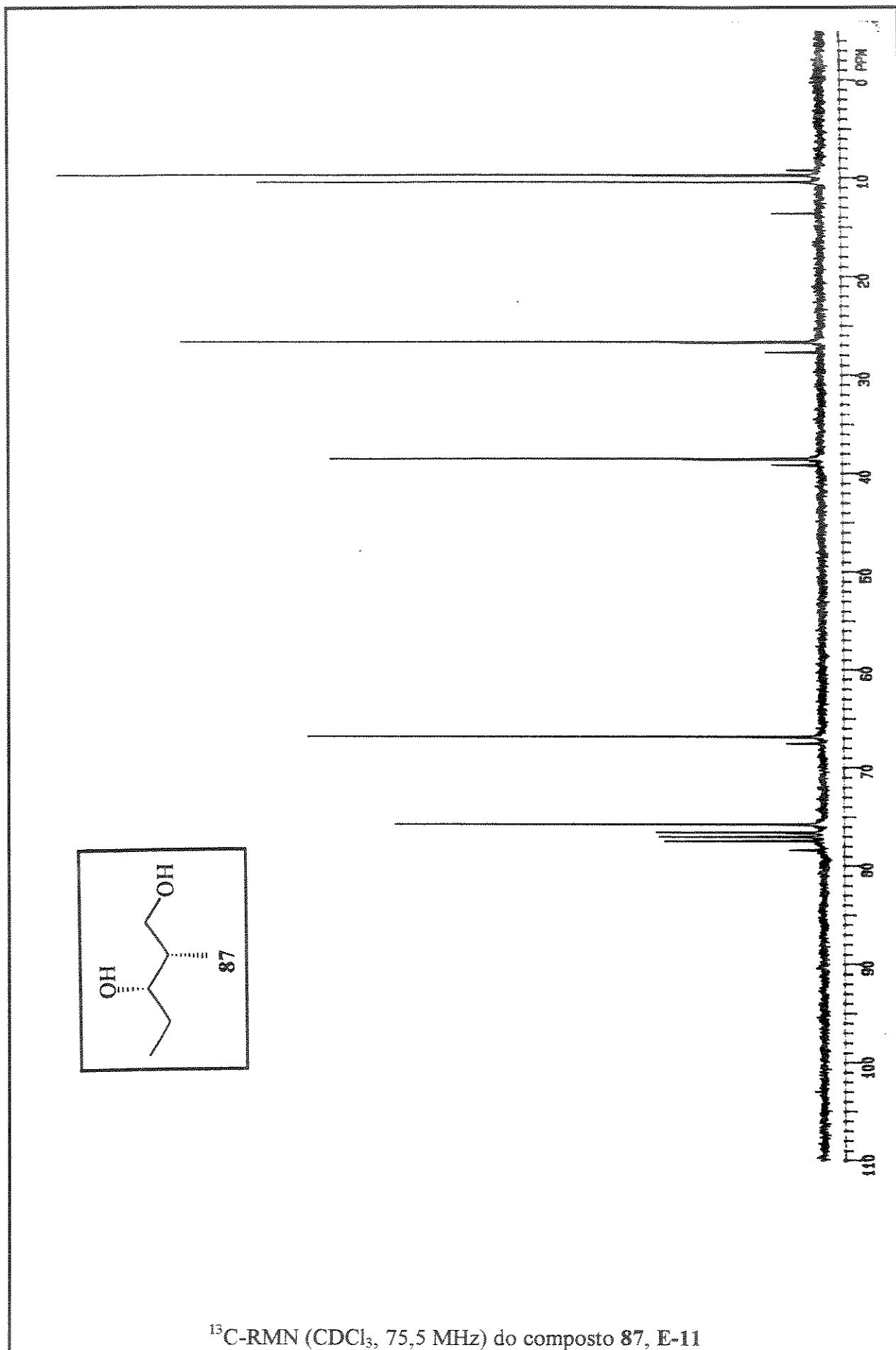


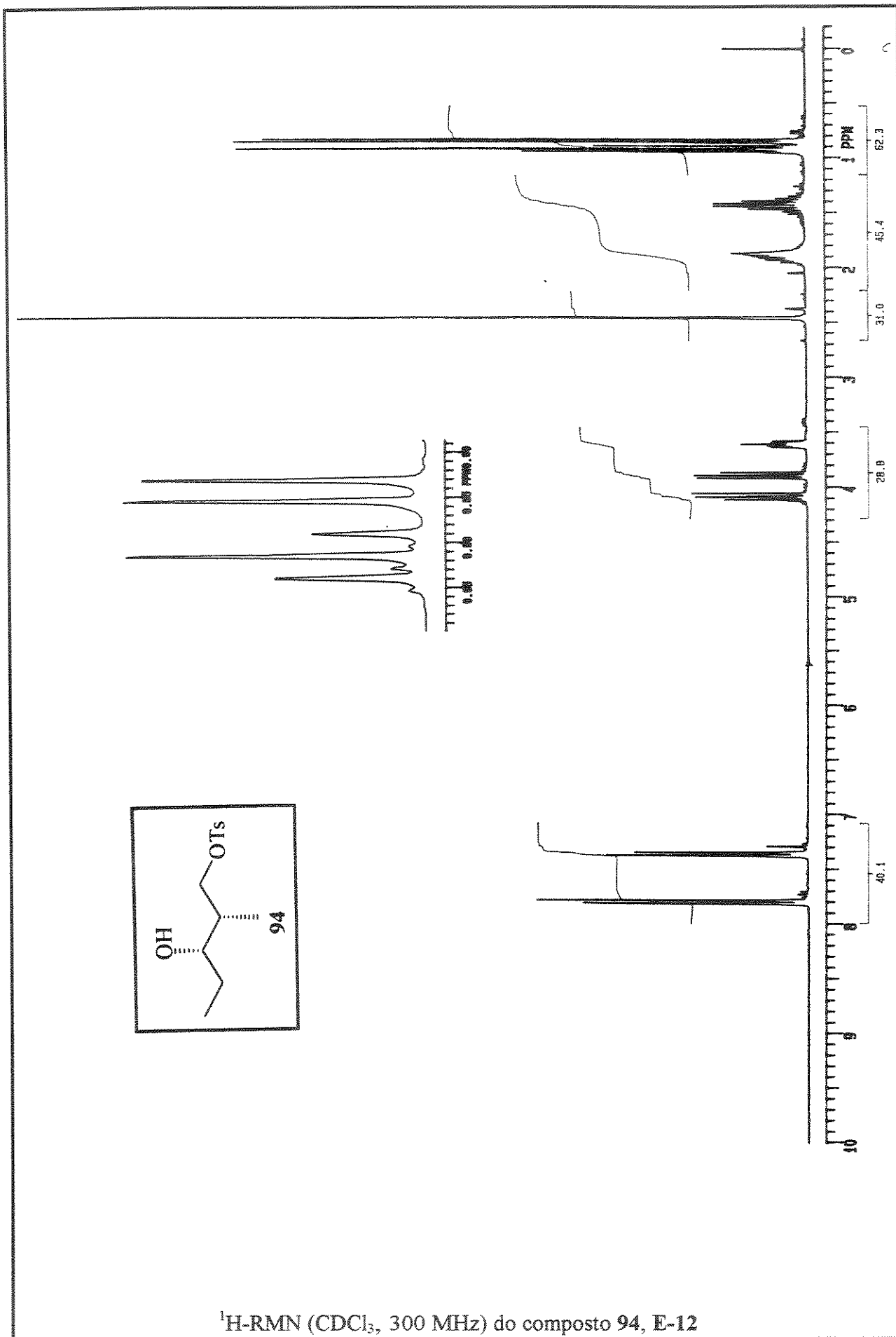


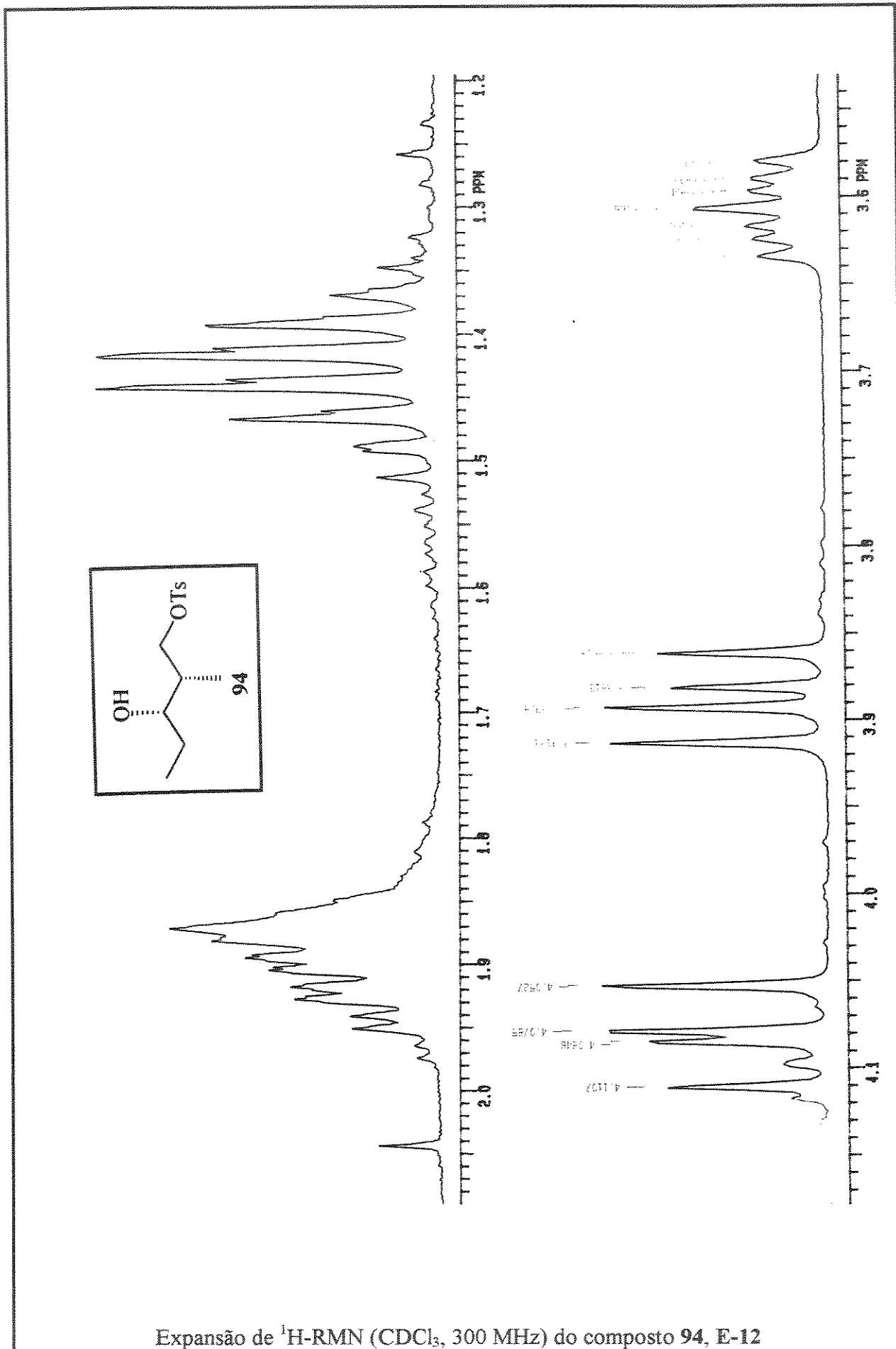
DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 56, E-09

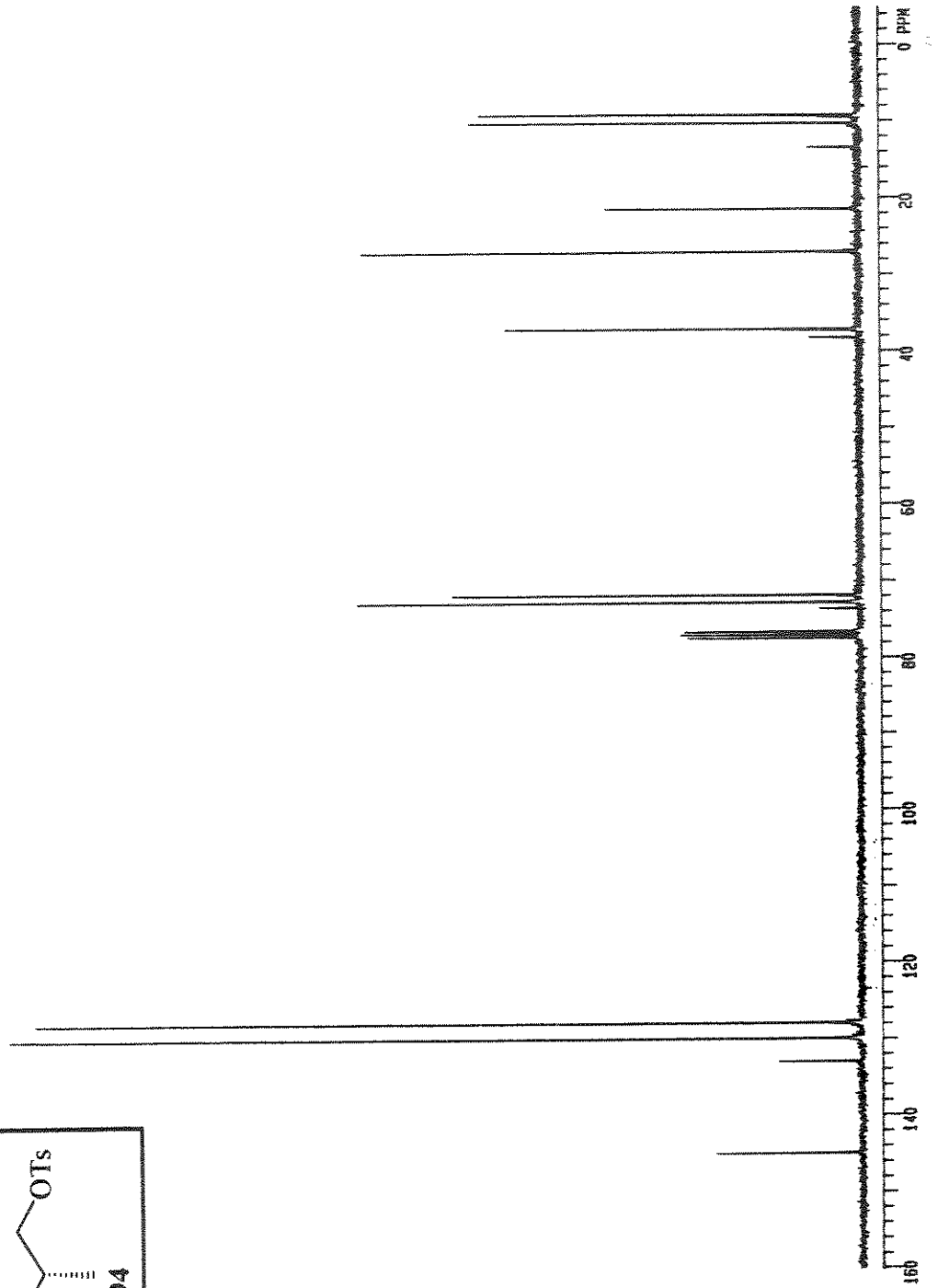
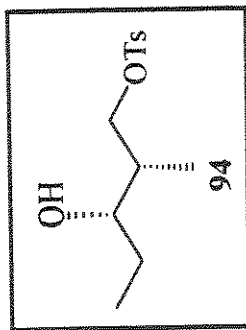




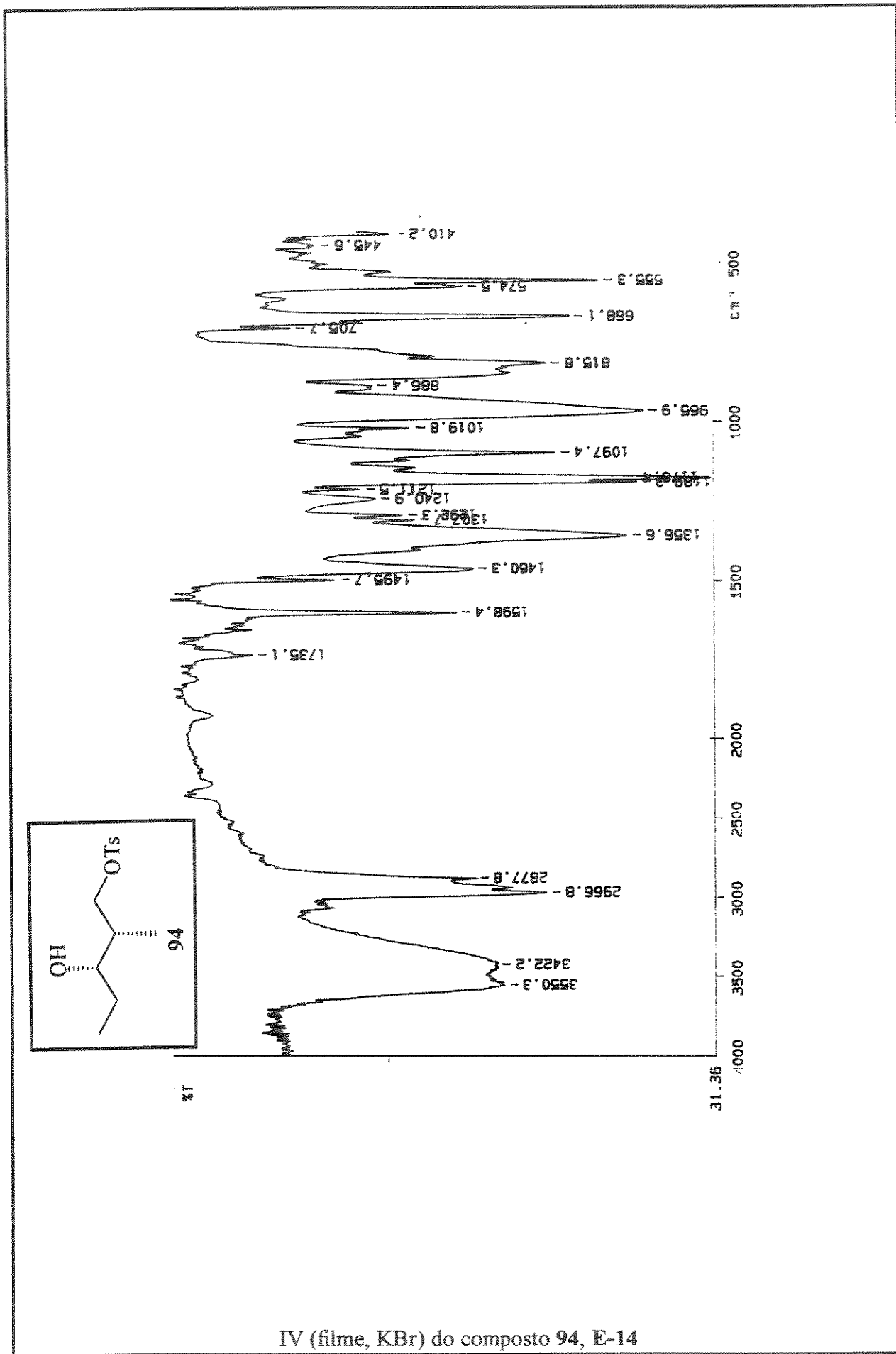




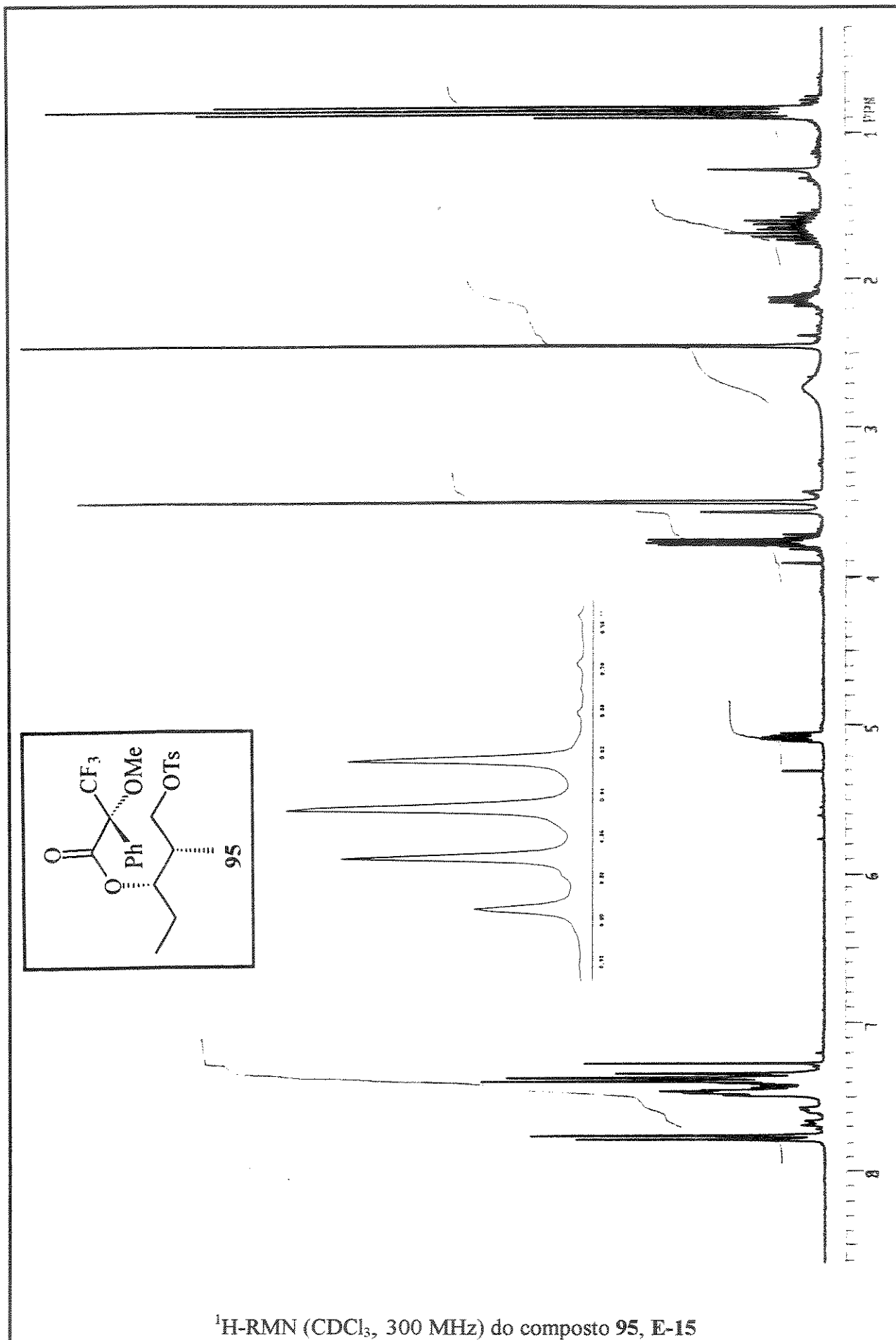


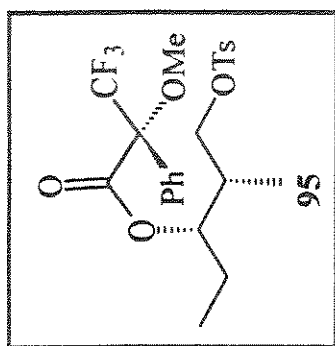
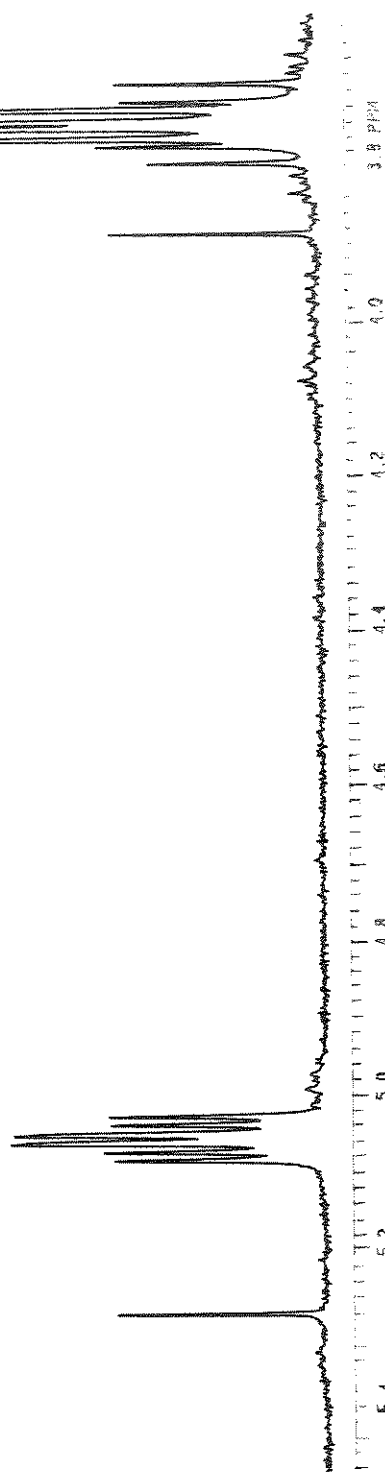


$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 94, E-13

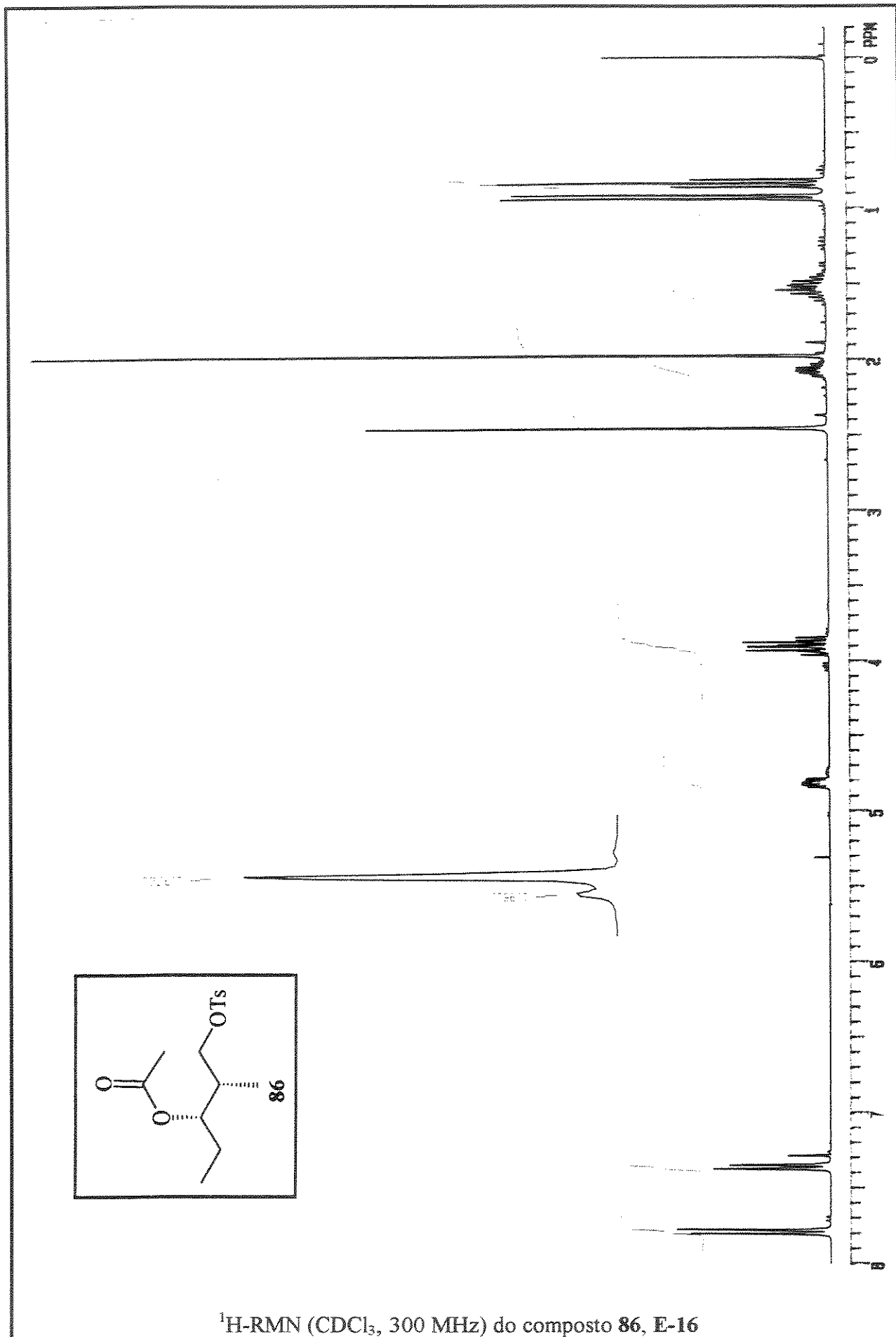


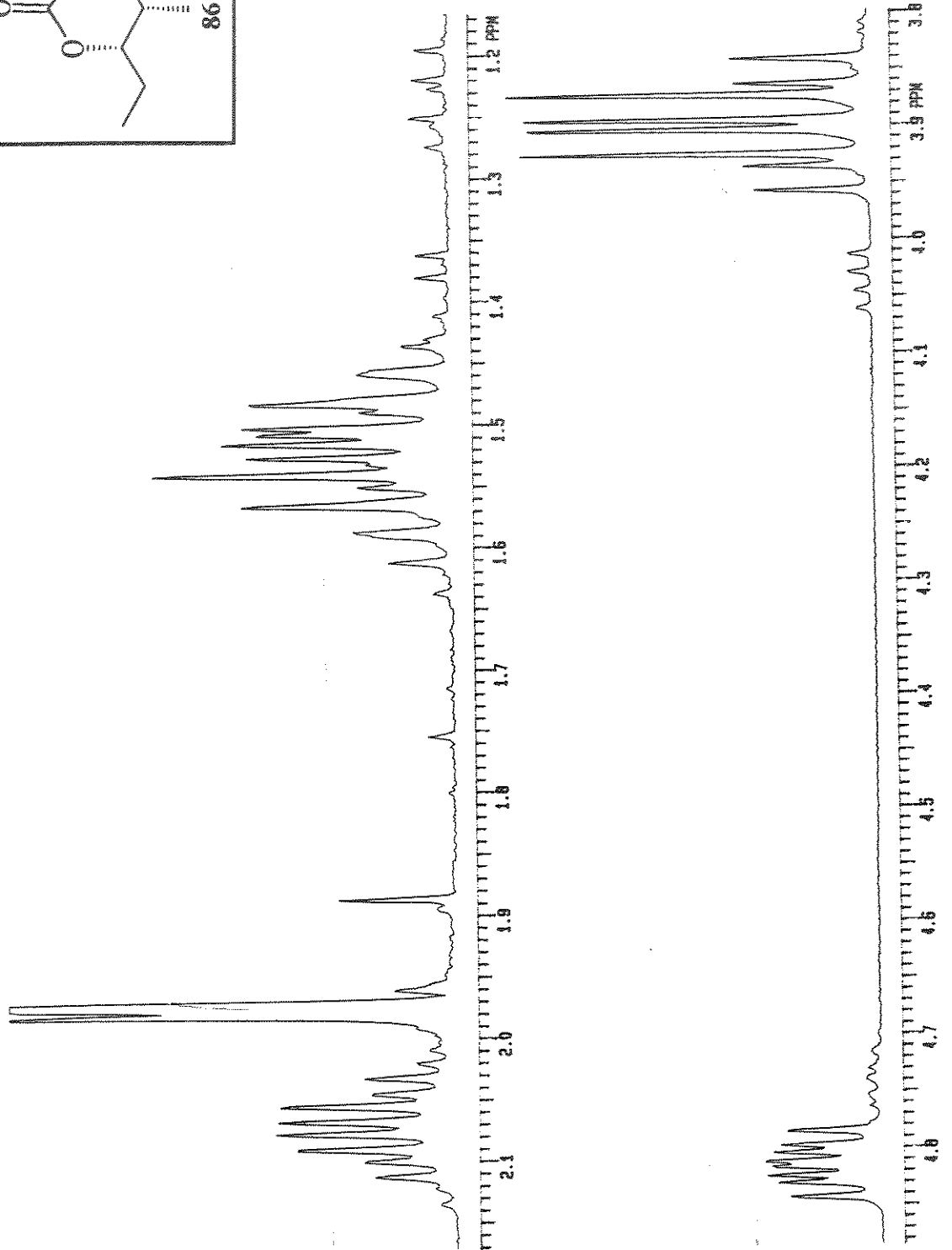
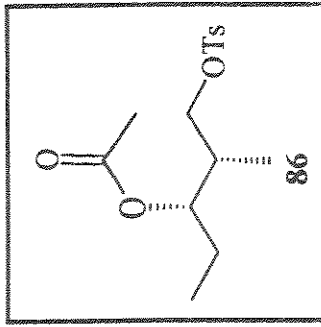
IV (filme, KBr) do composto 94, E-14

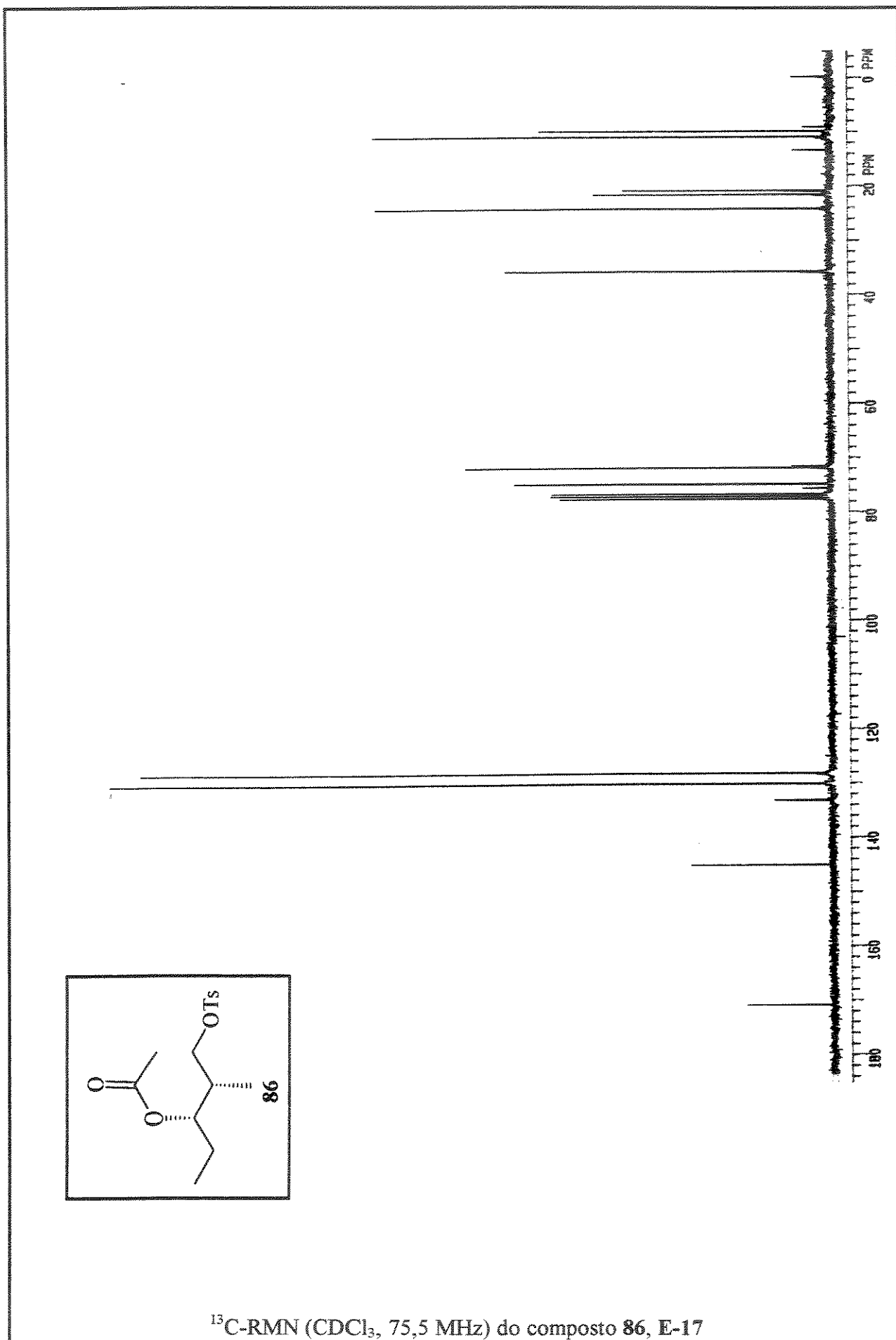


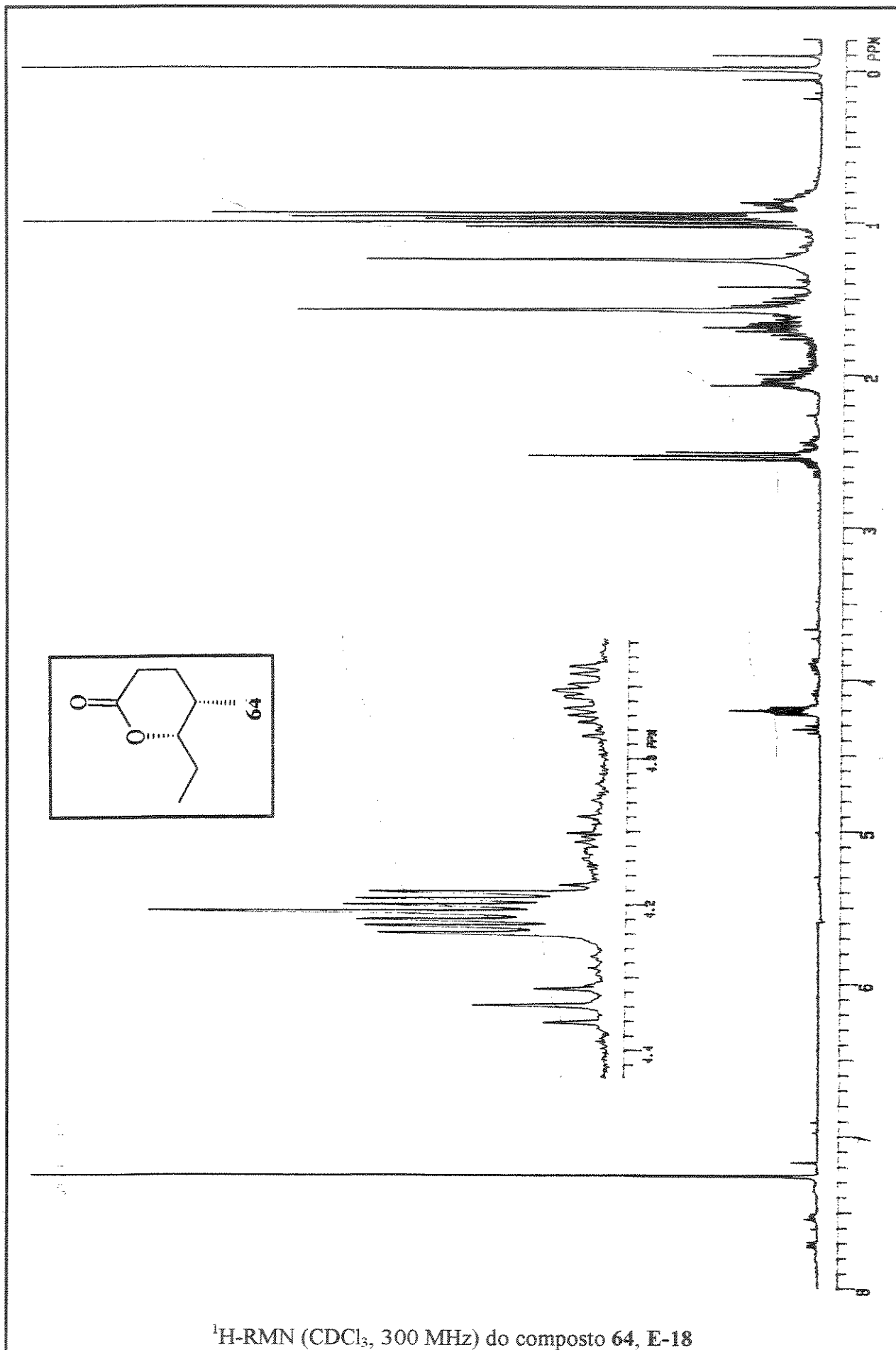
Expansão de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 95, E-15

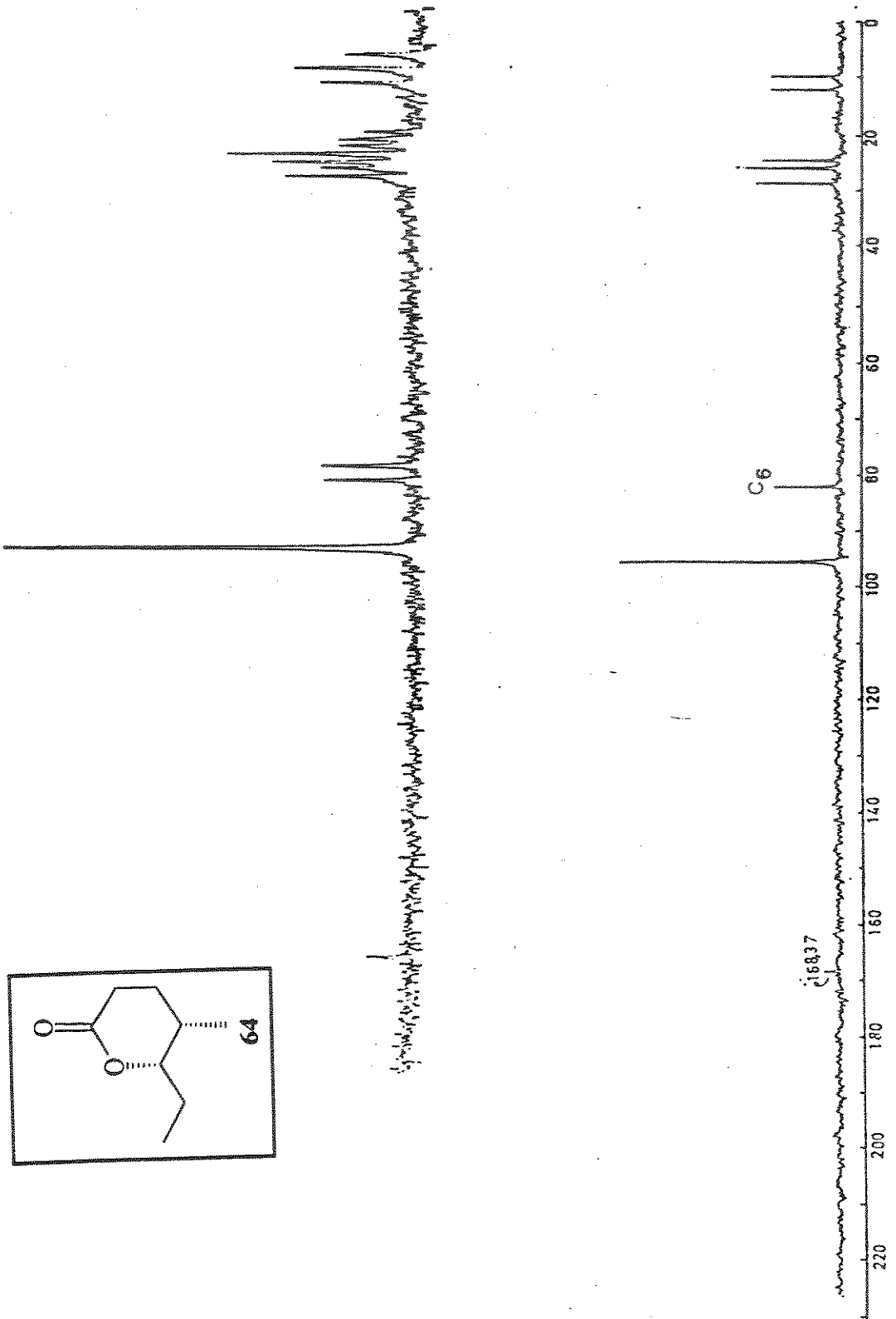




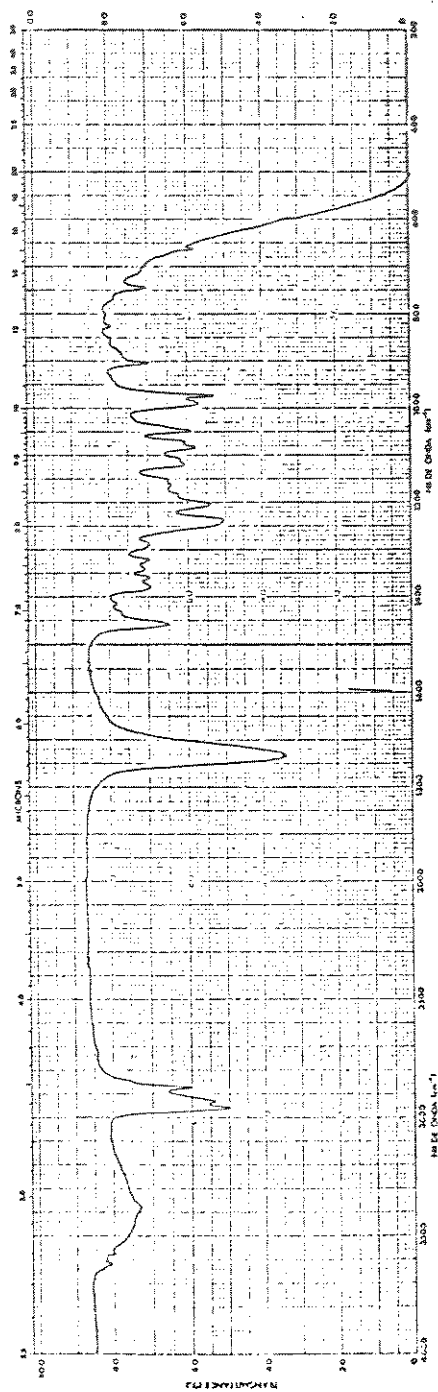
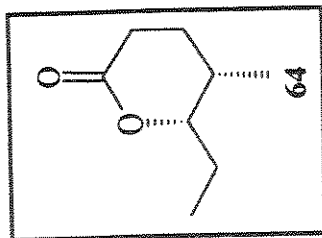
Expansão de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 86, E-16



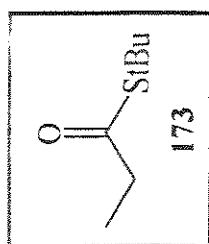




$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 25,2 MHz) do composto 64, E-19

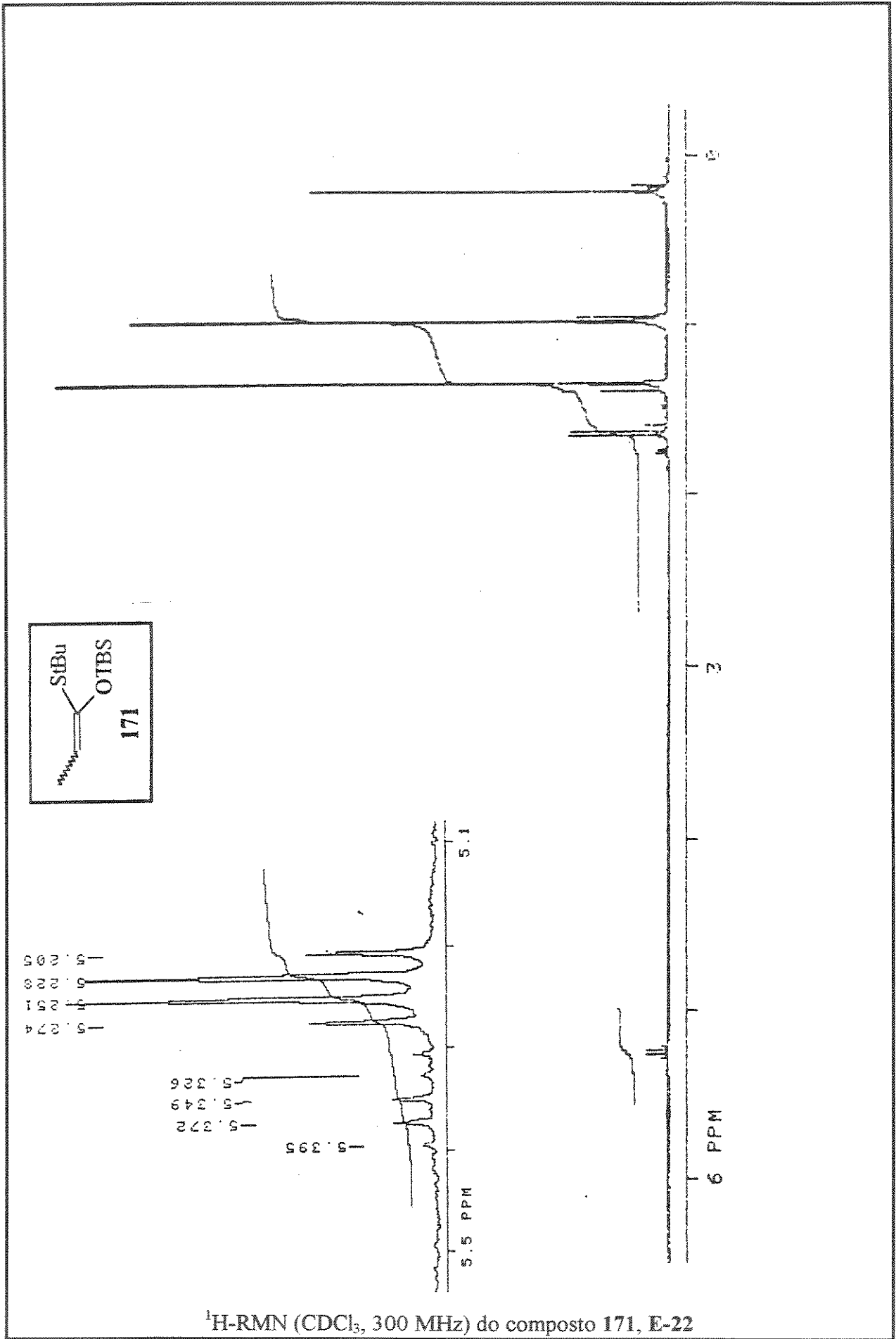


IV (filme, KBr) do composto 64, E-20

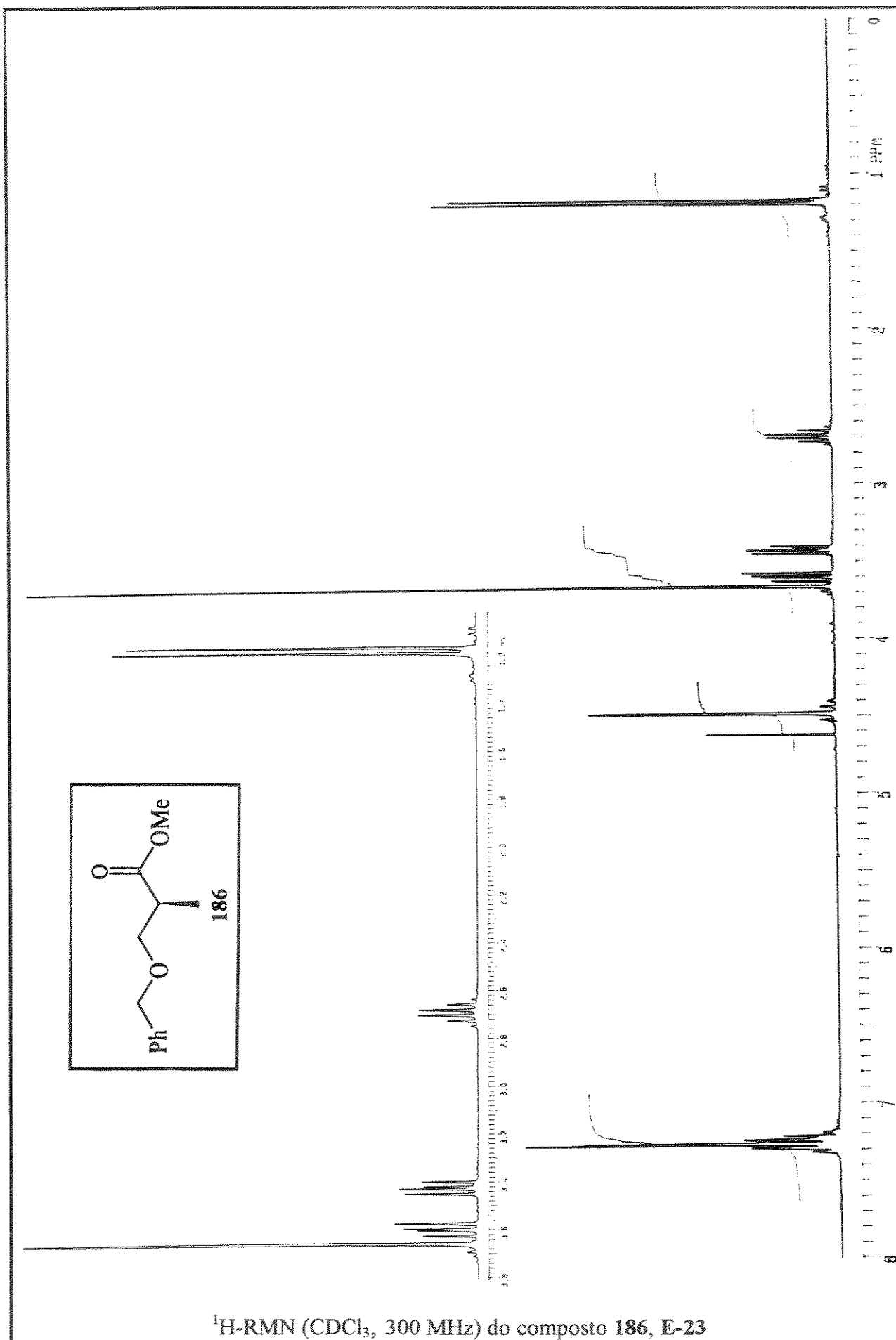


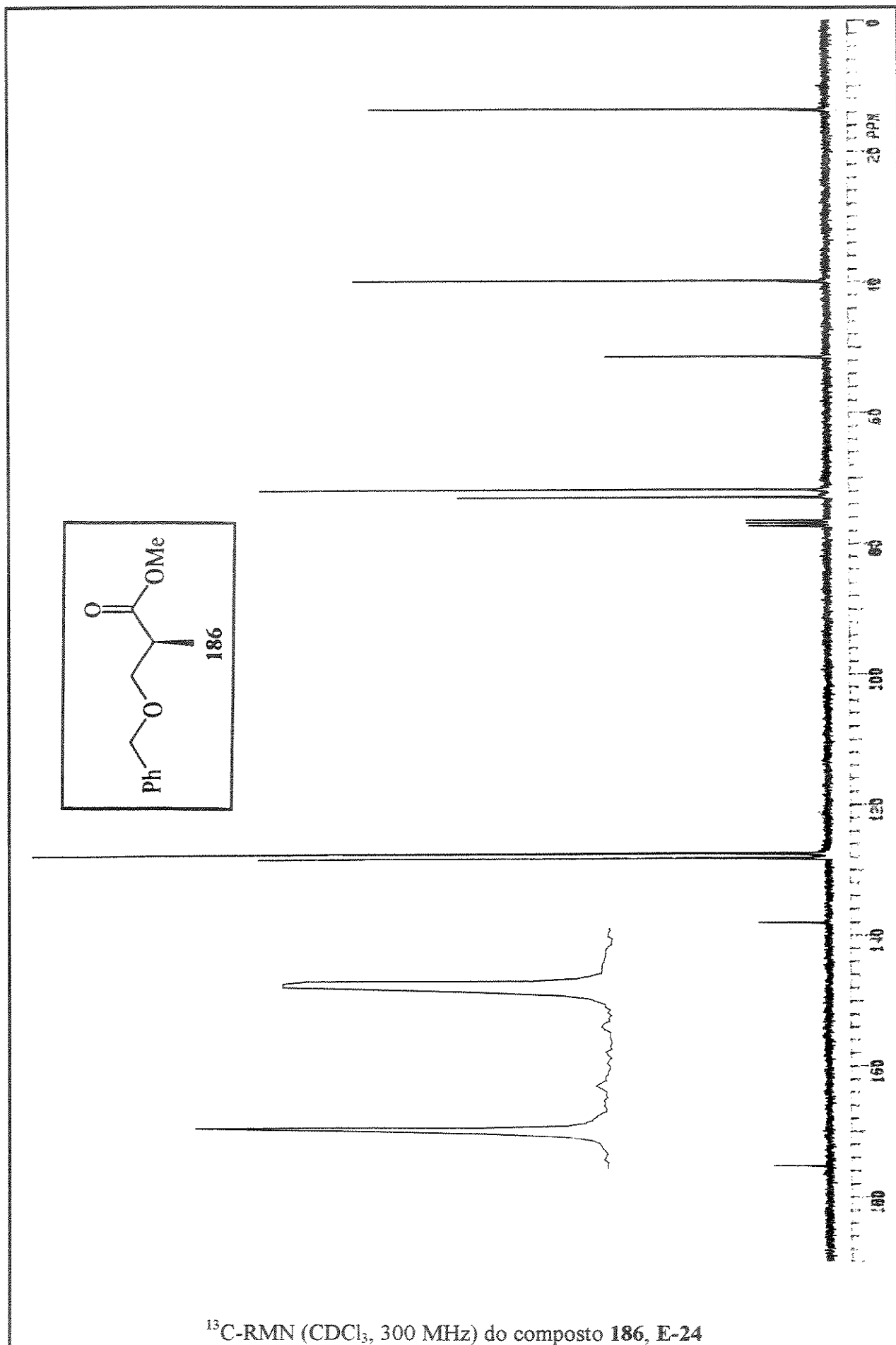
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz) do composto 173, E-21

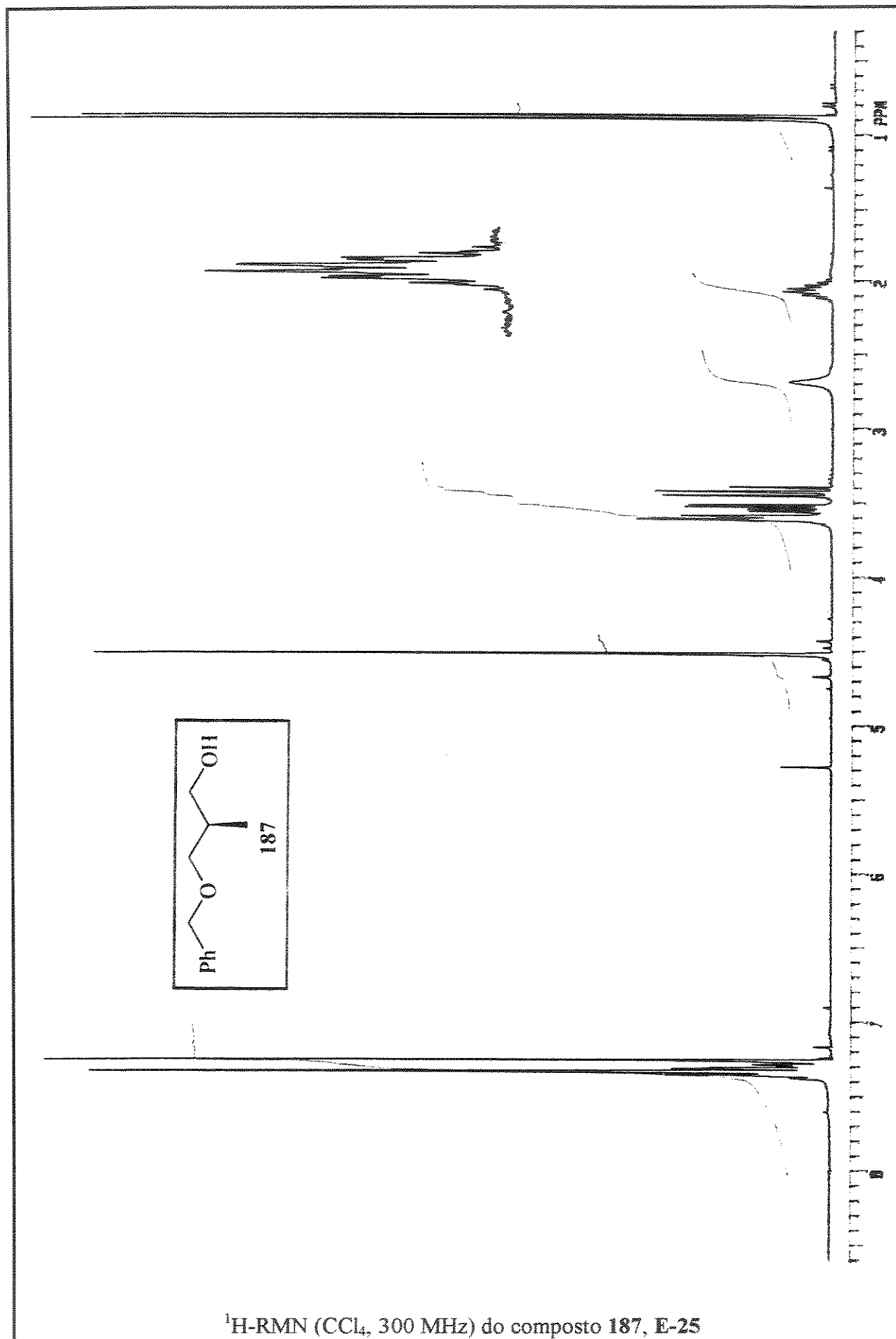


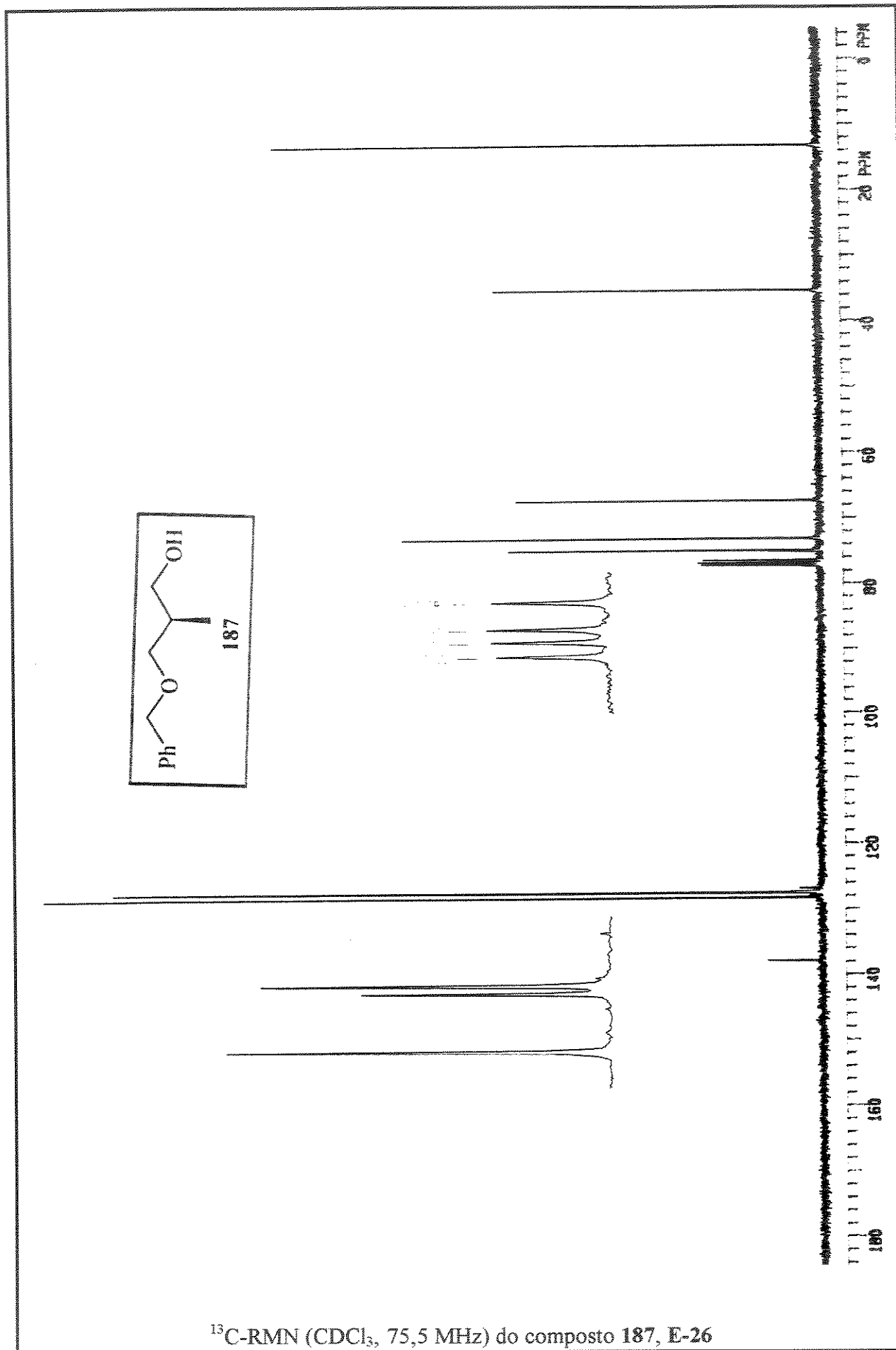


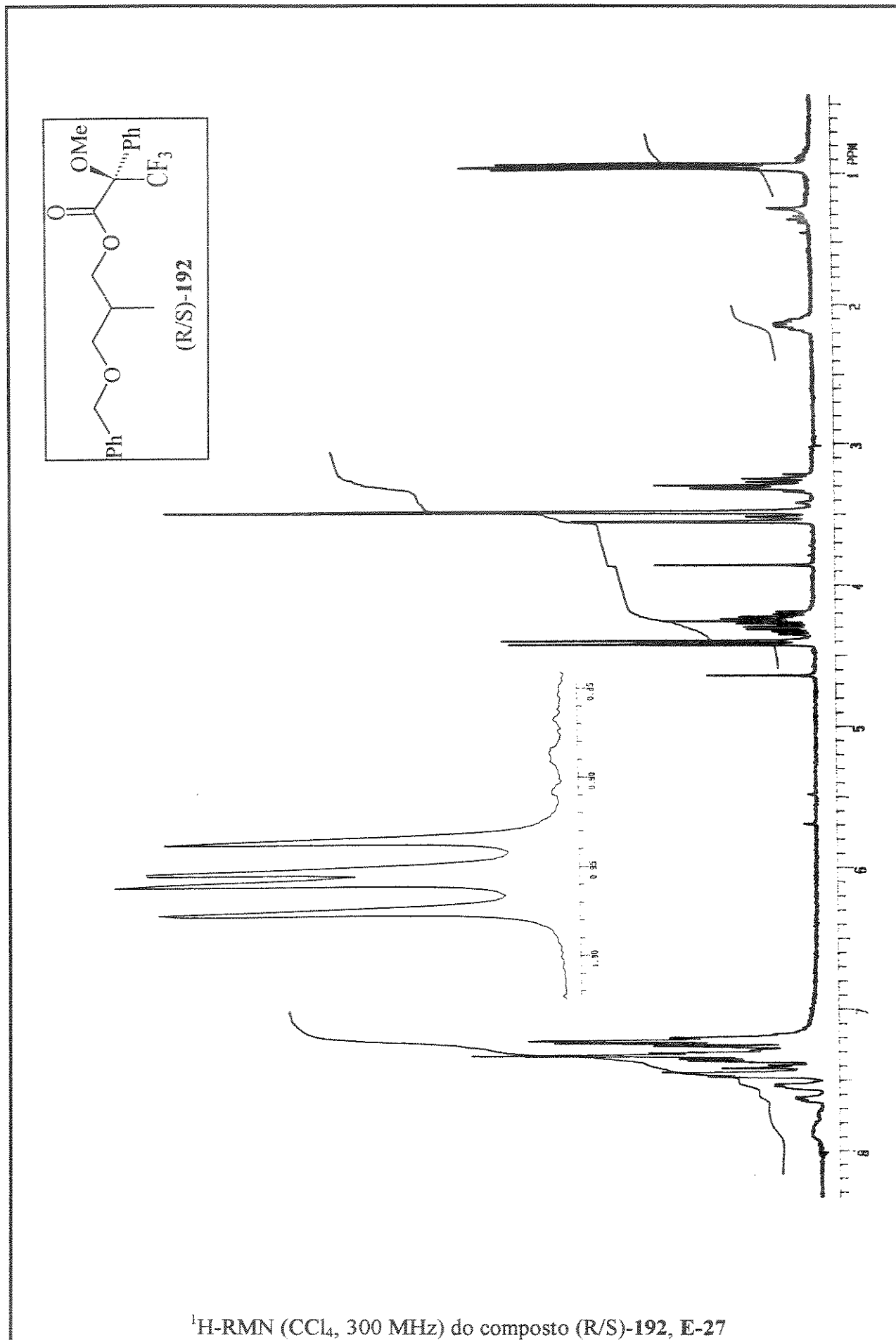


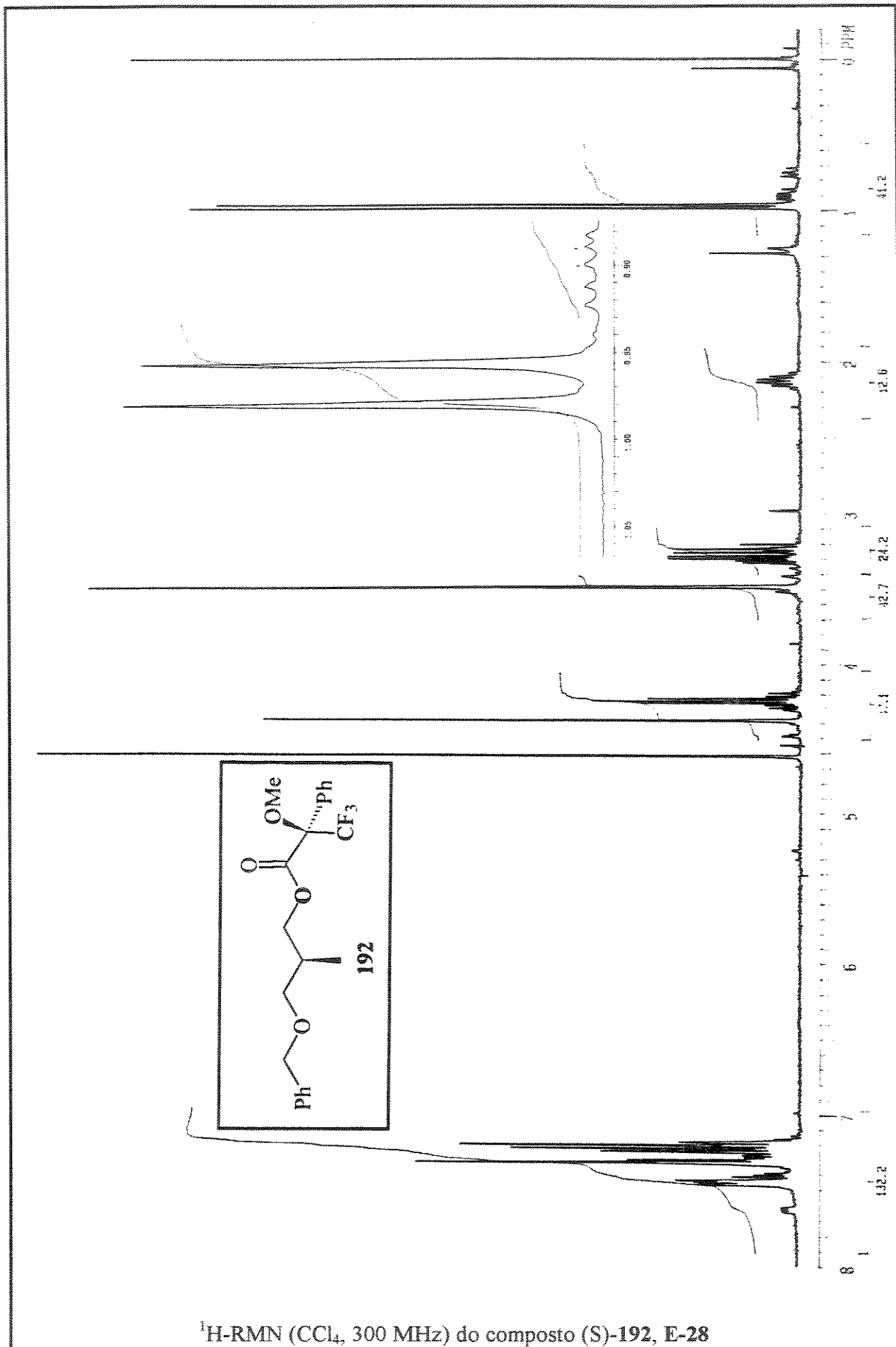




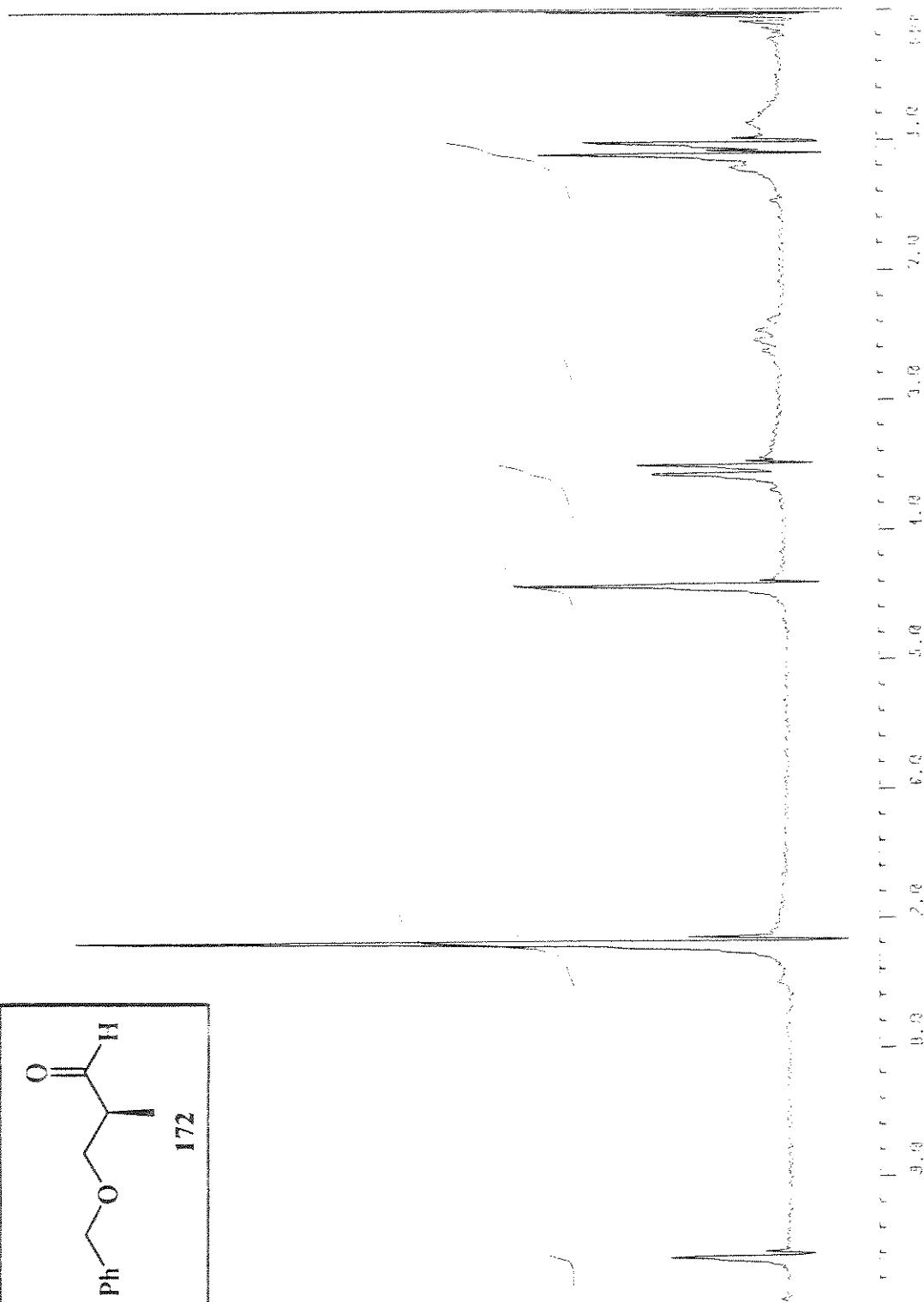
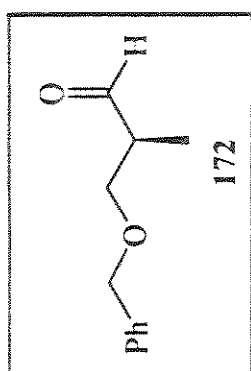




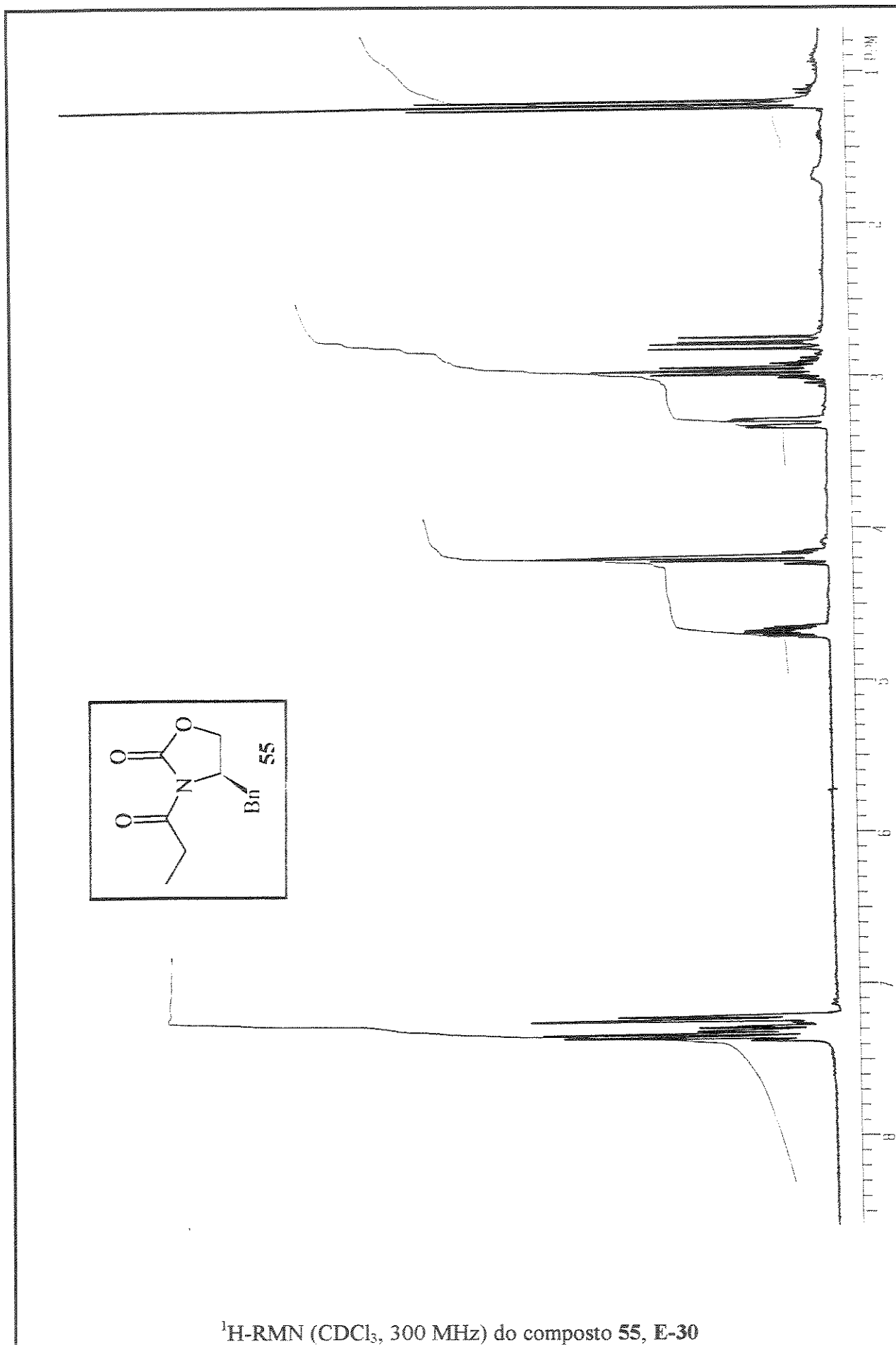




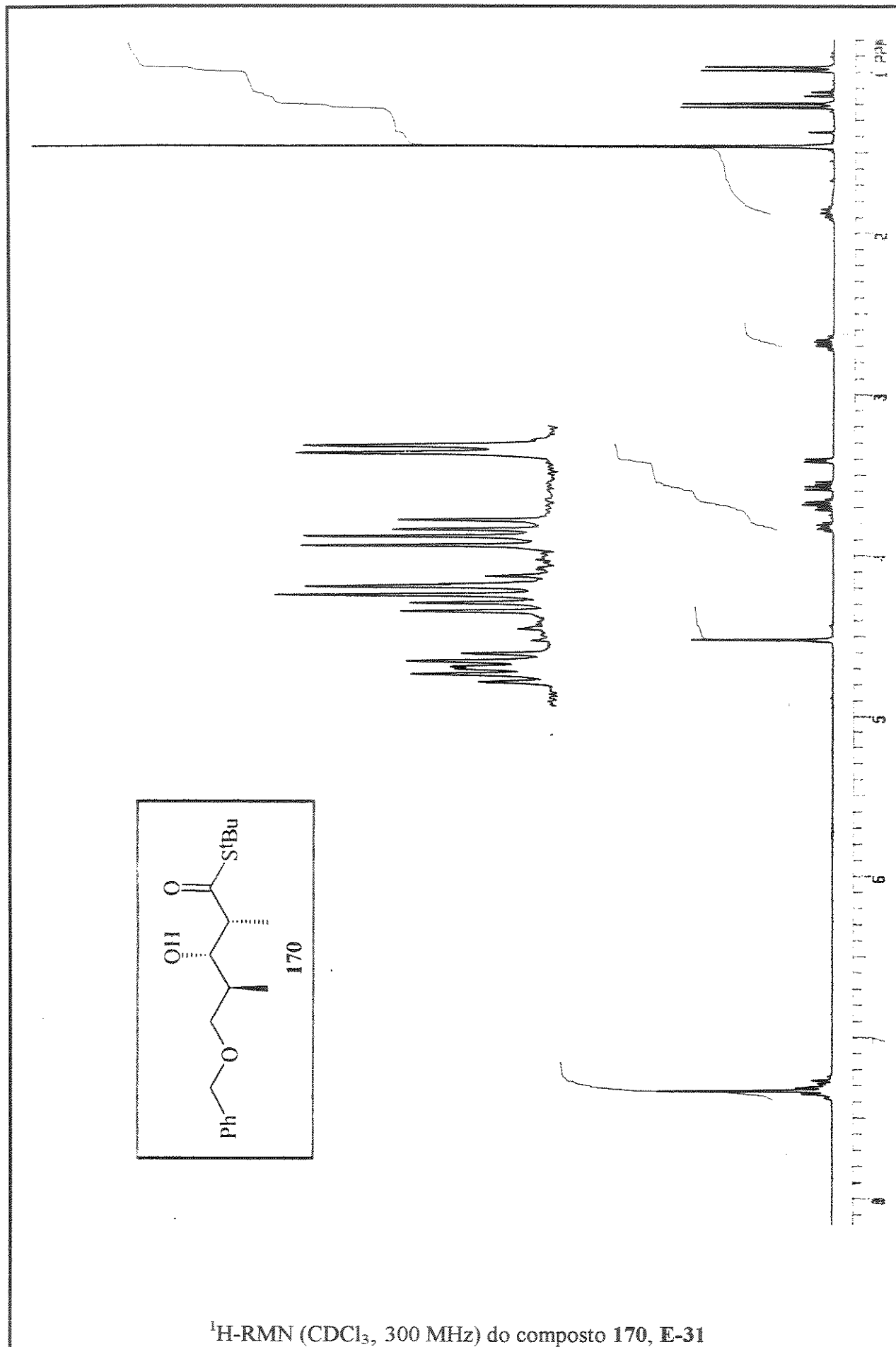
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto (S)-192, E-28

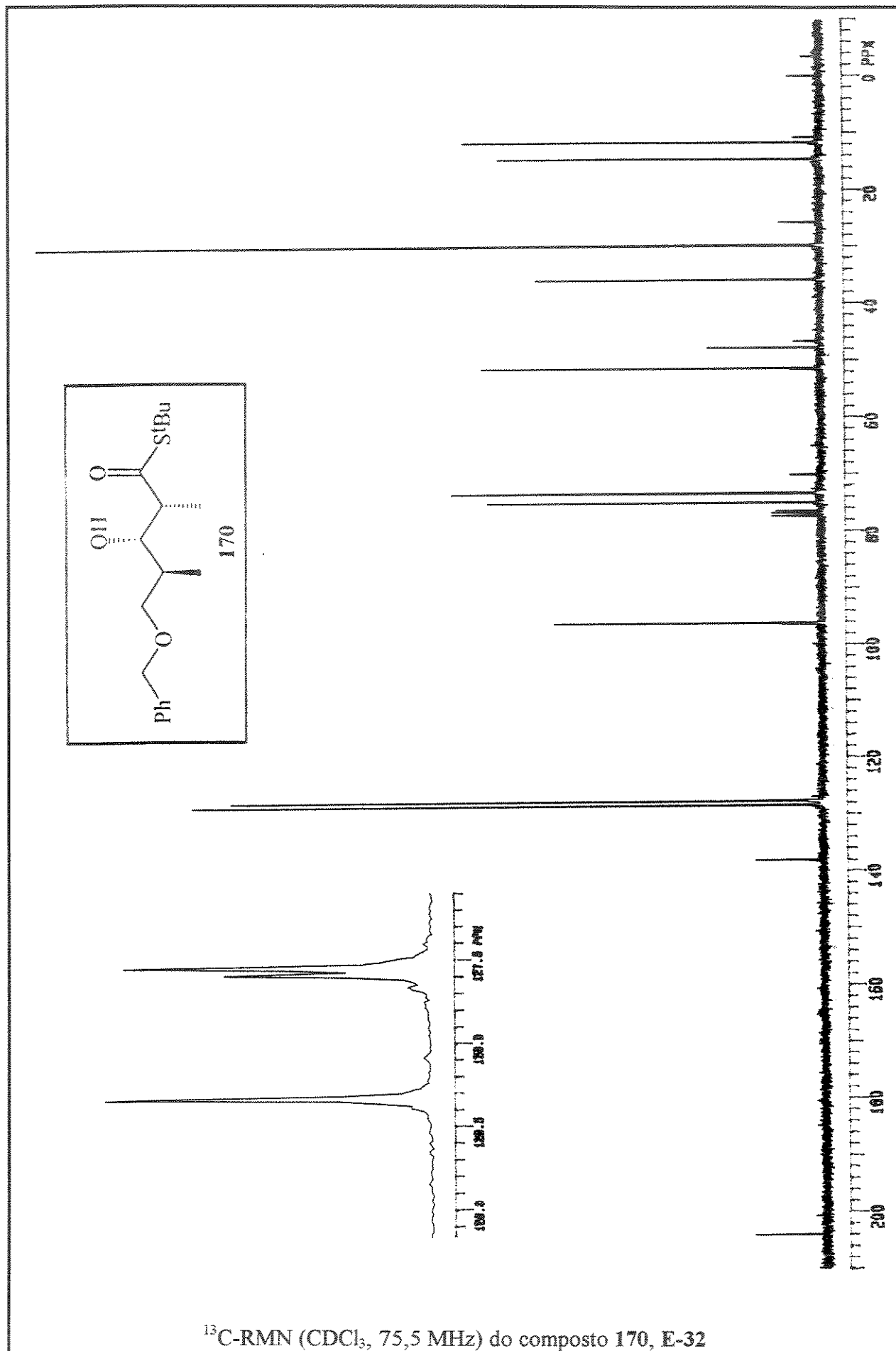


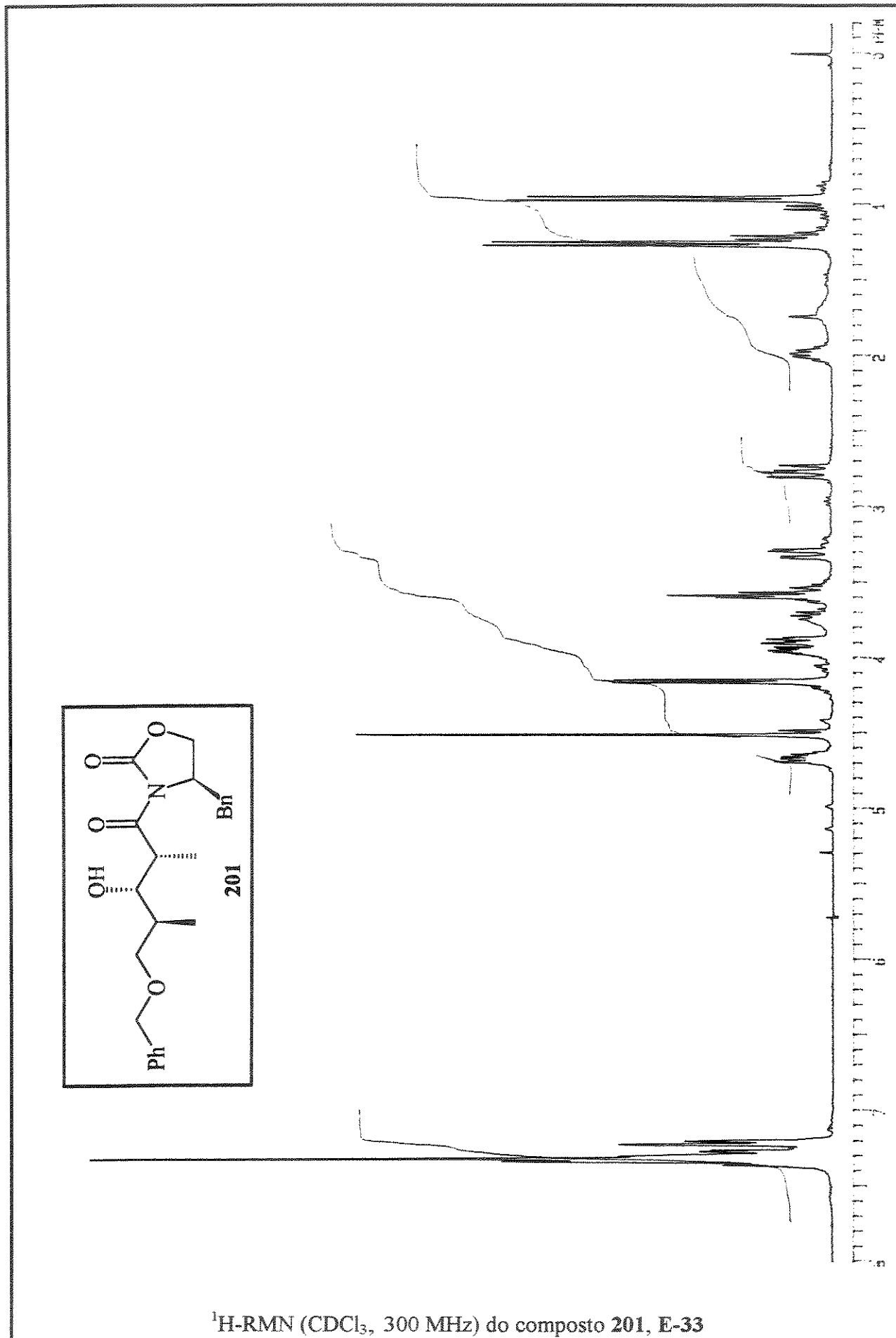
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz) do composto 172, E-29

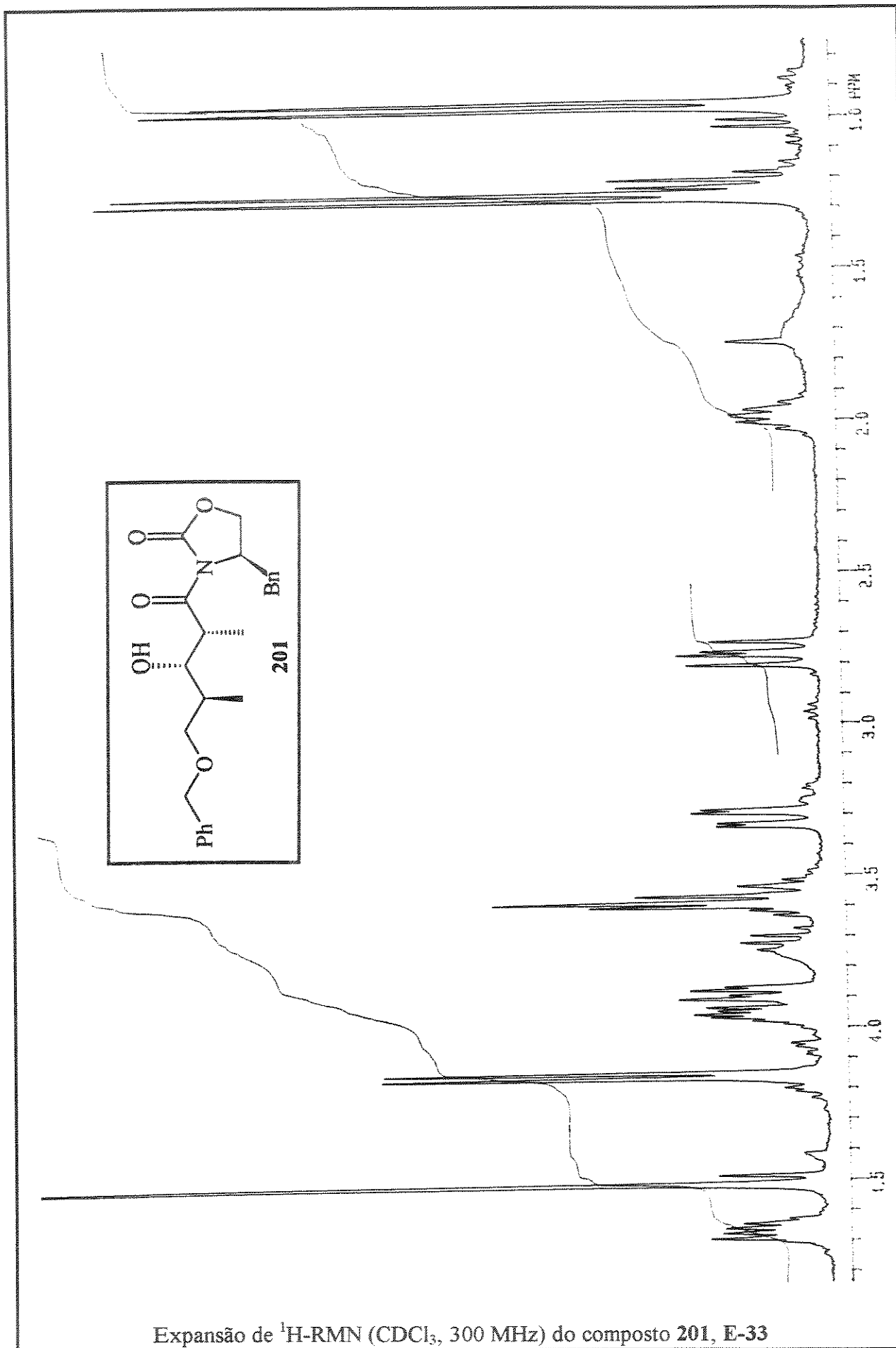


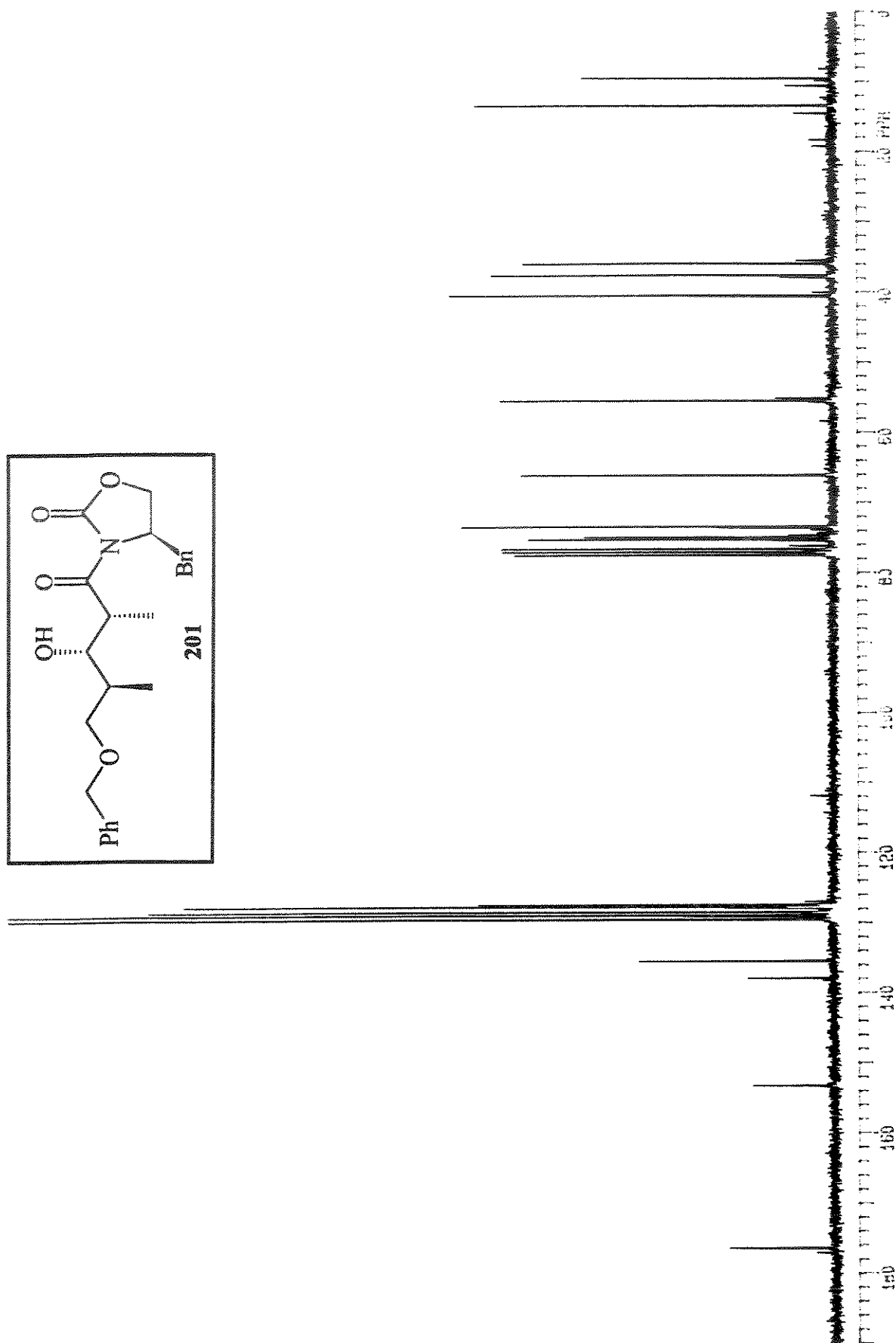
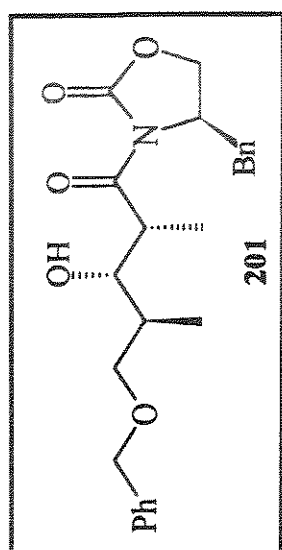




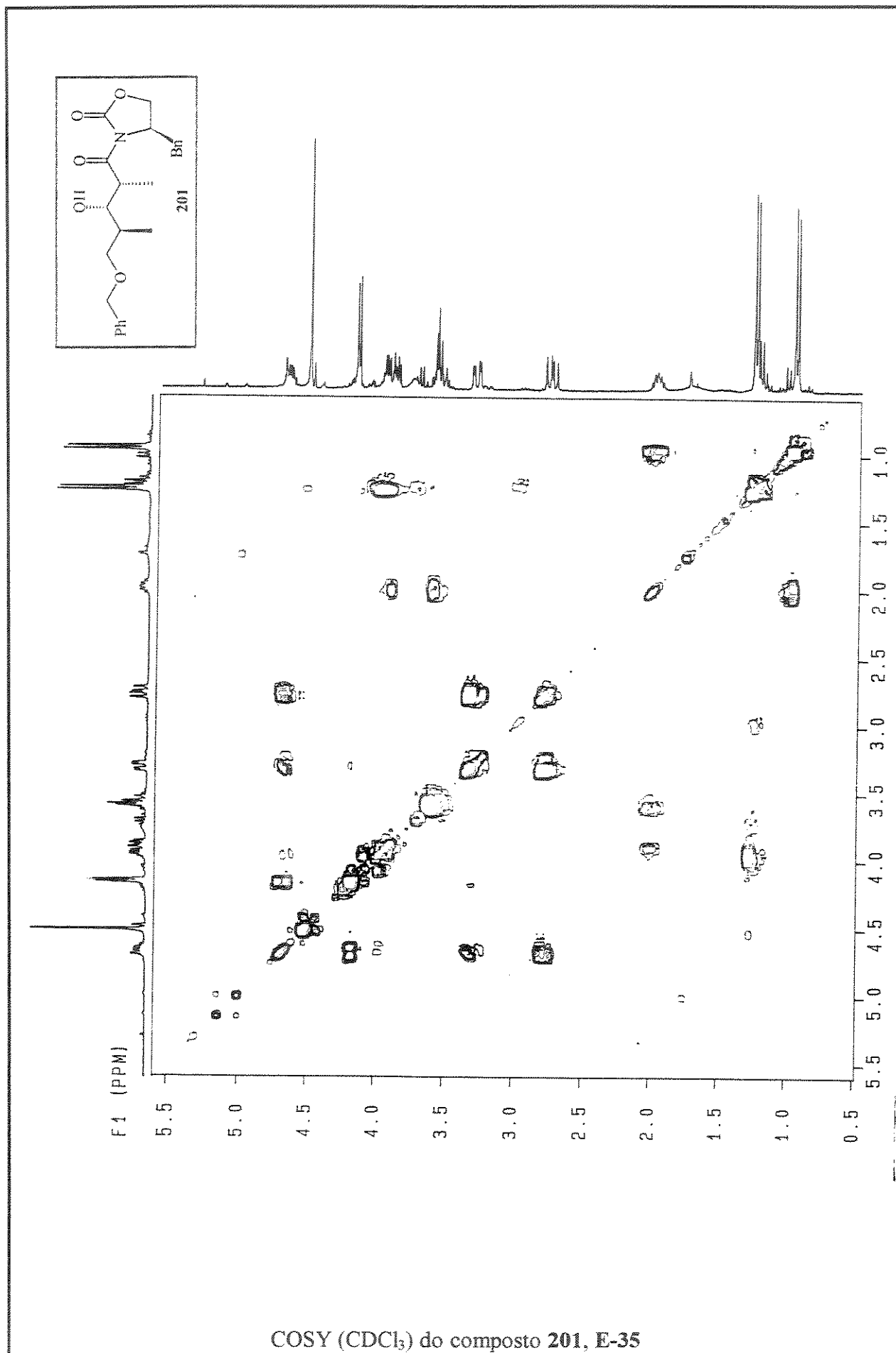


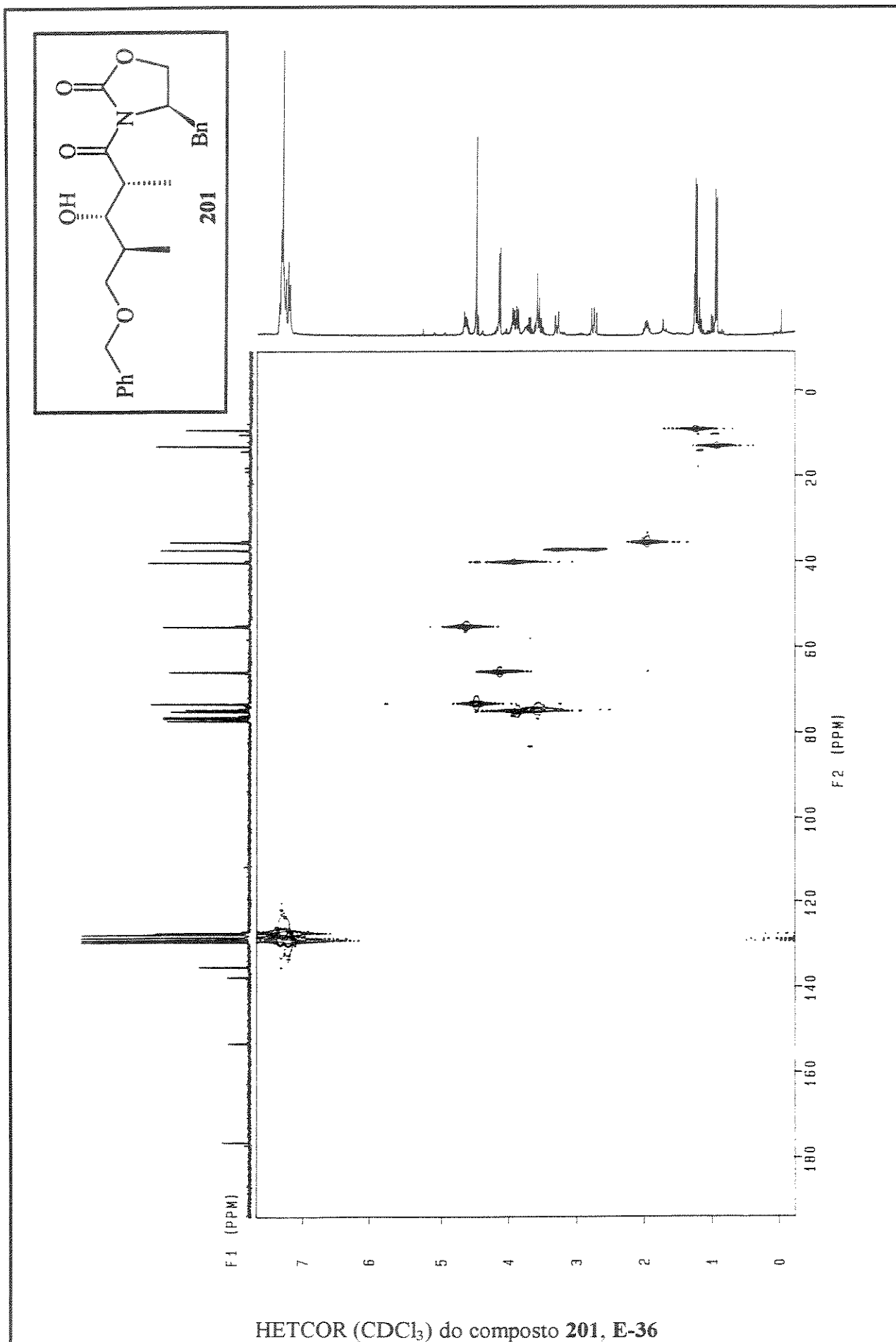


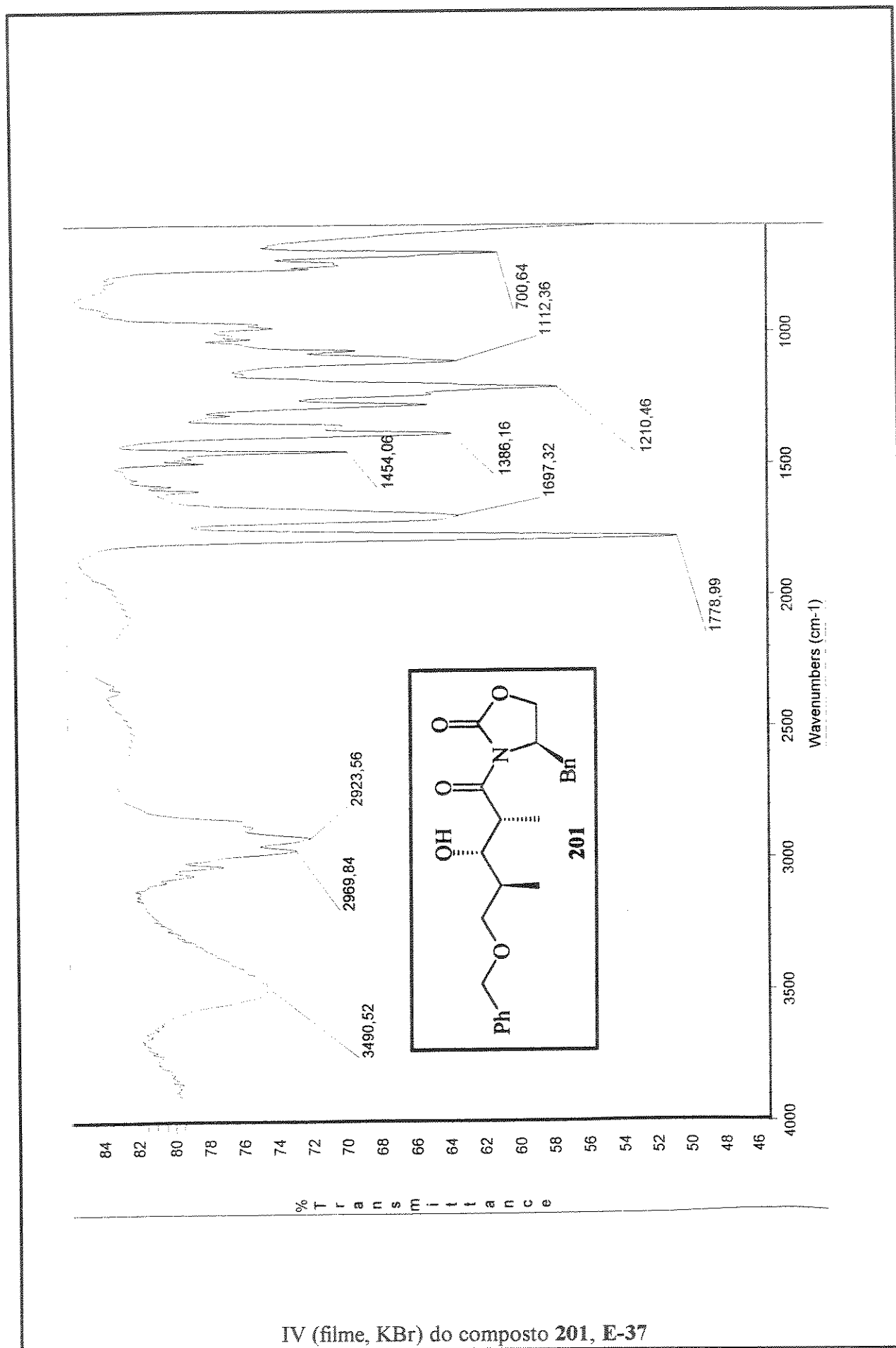




$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 201, E-34

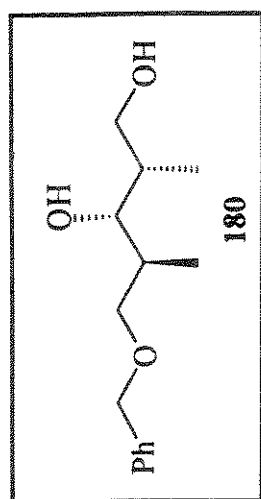




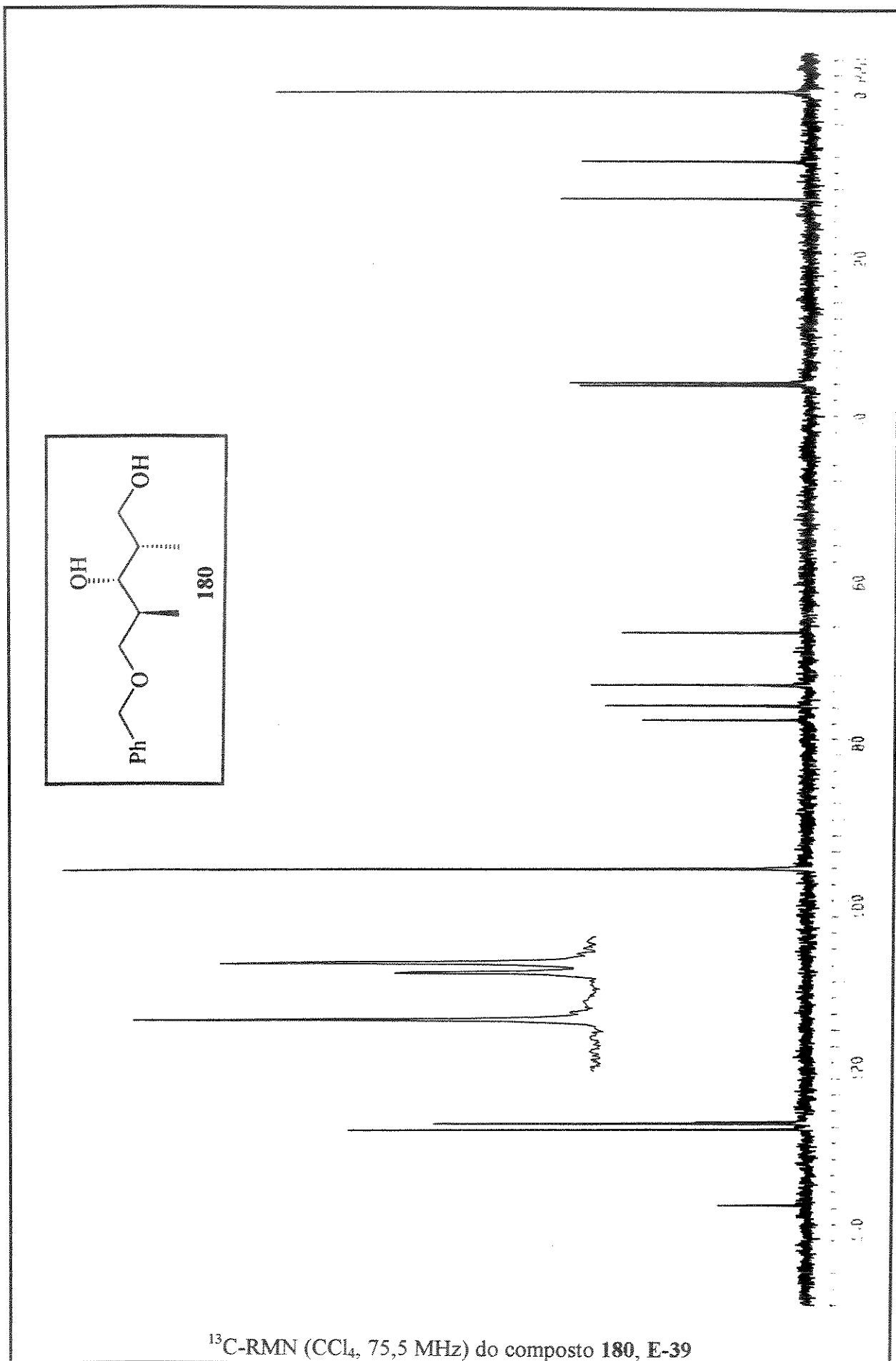


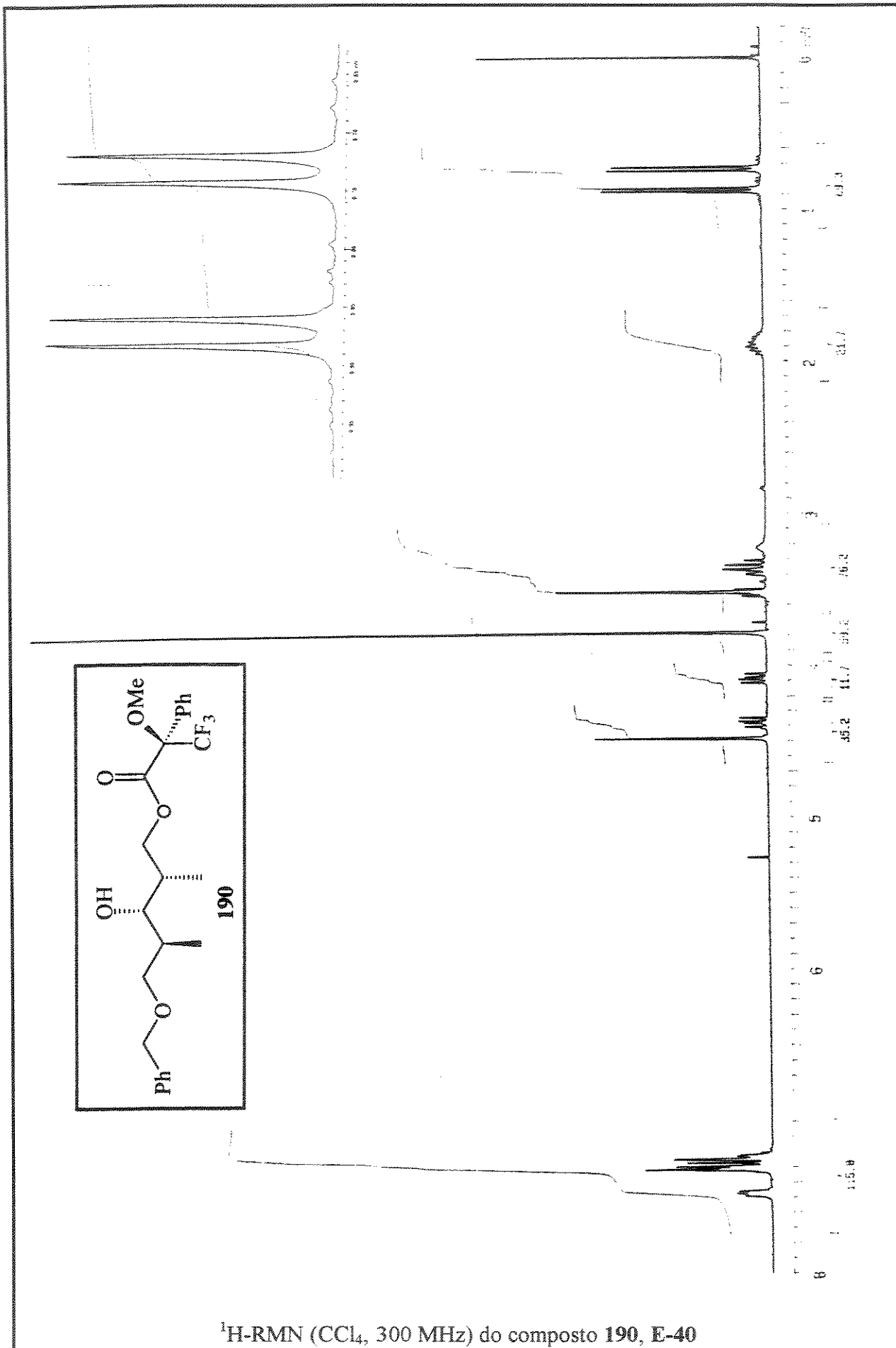
IV (filme, KBr) do composto 201, E-37



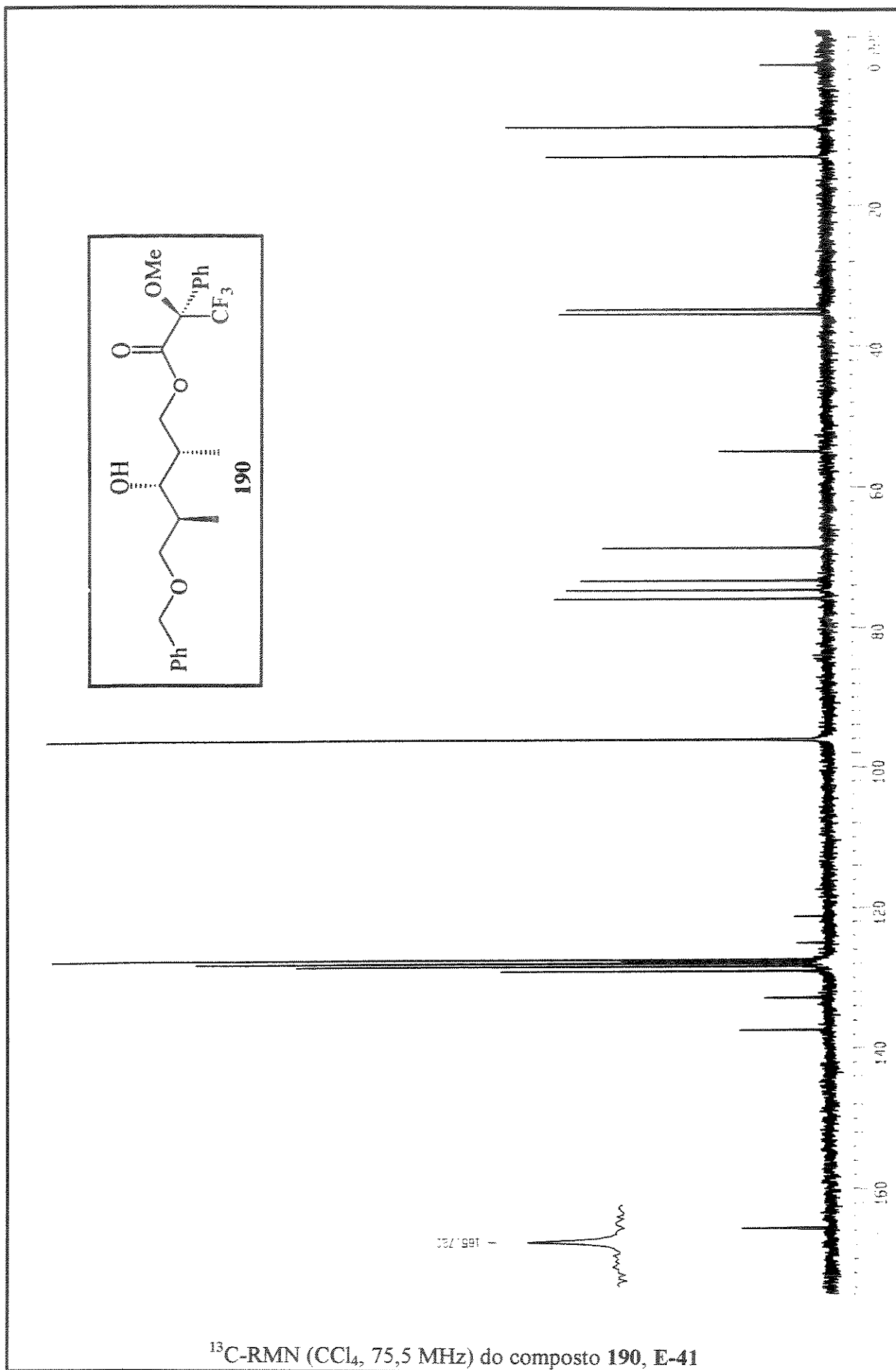


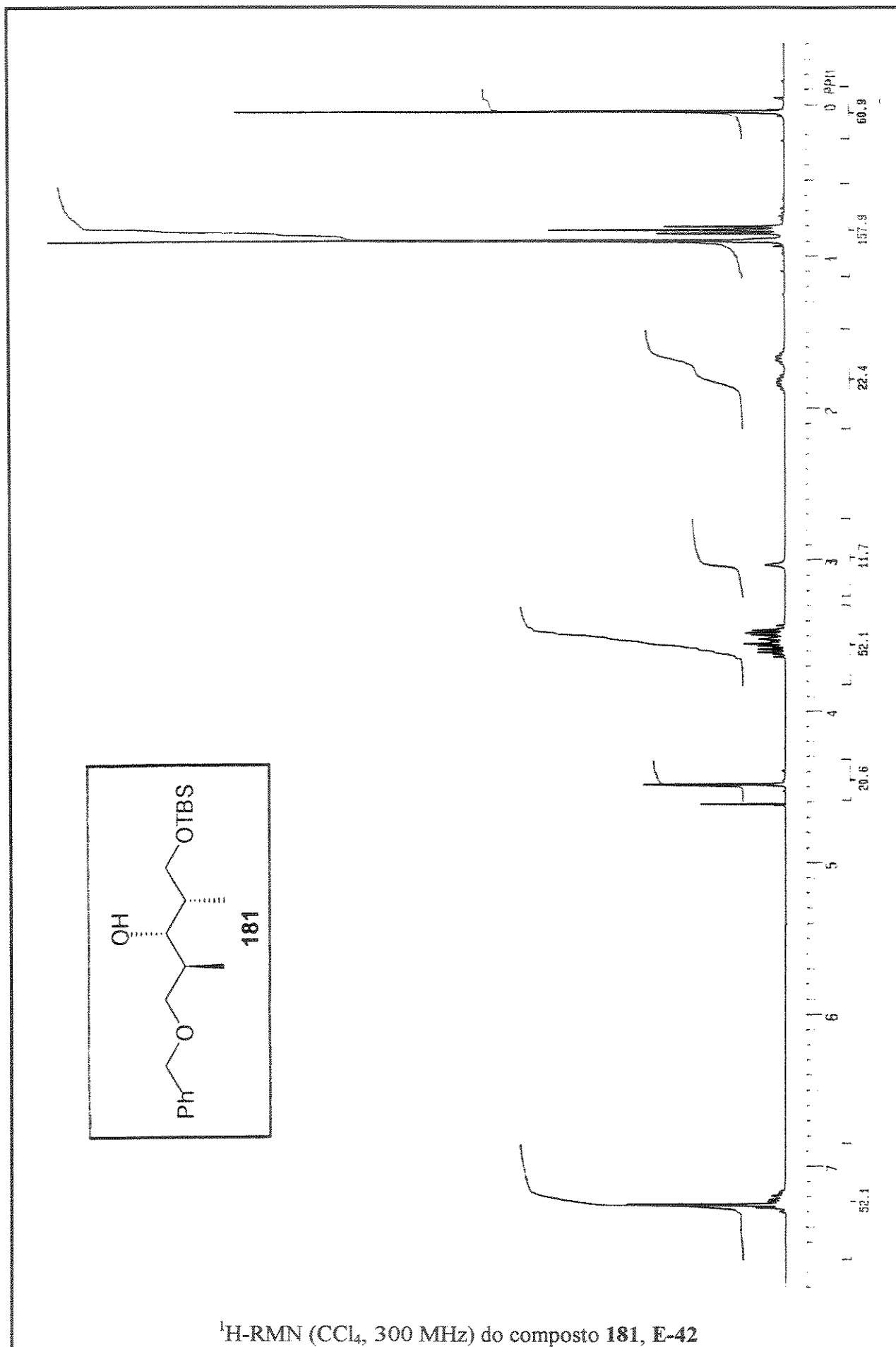
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 180, E-38

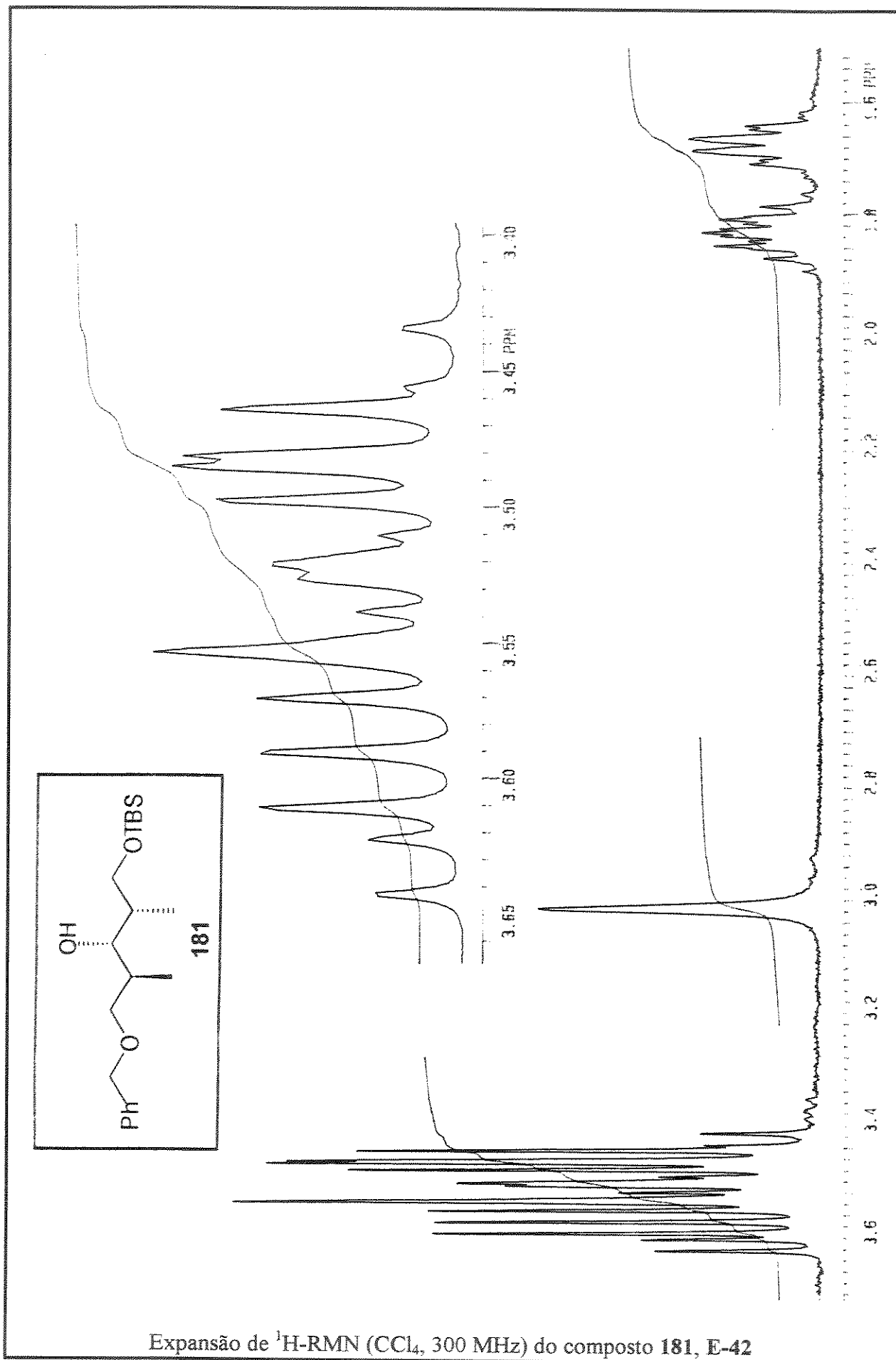


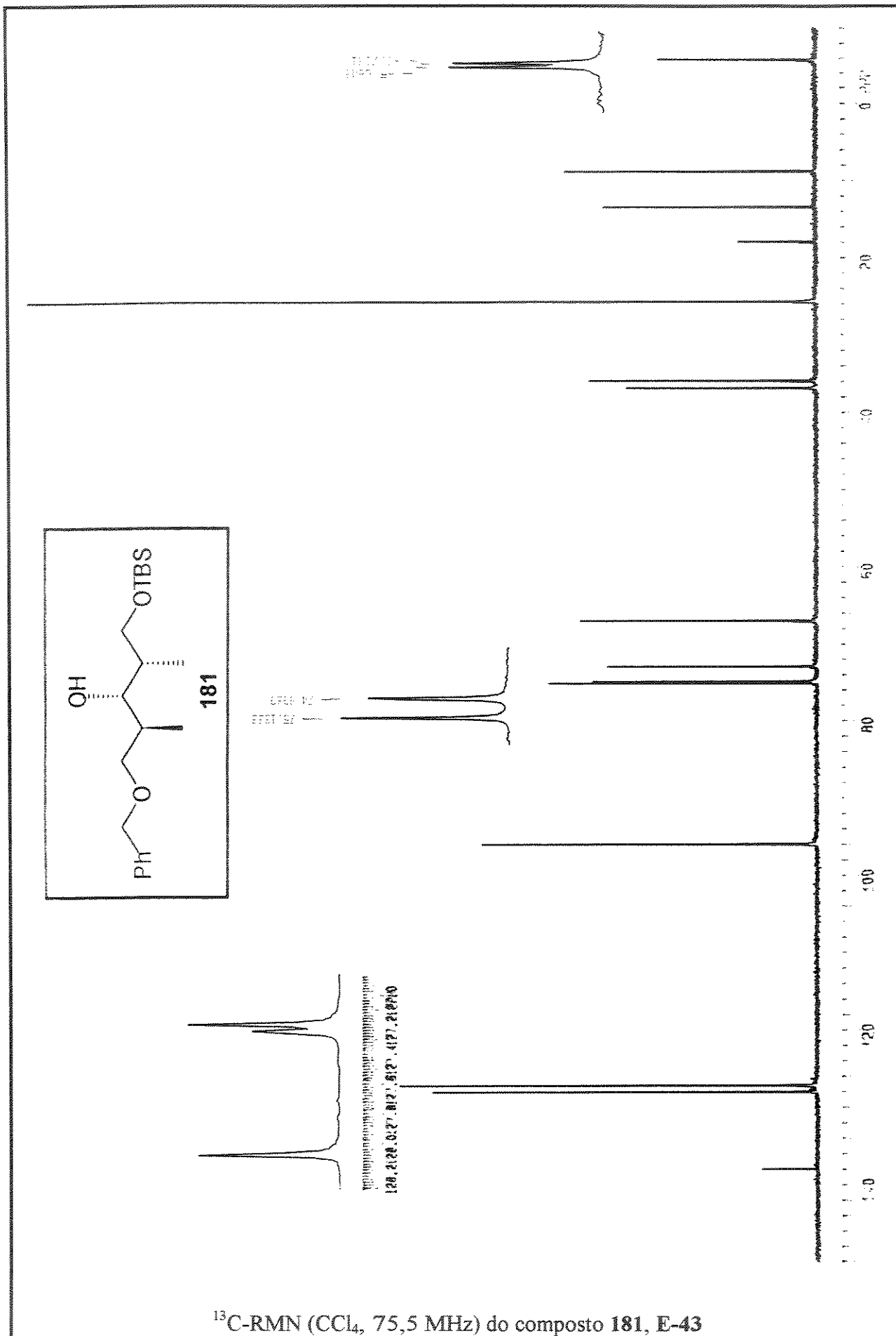


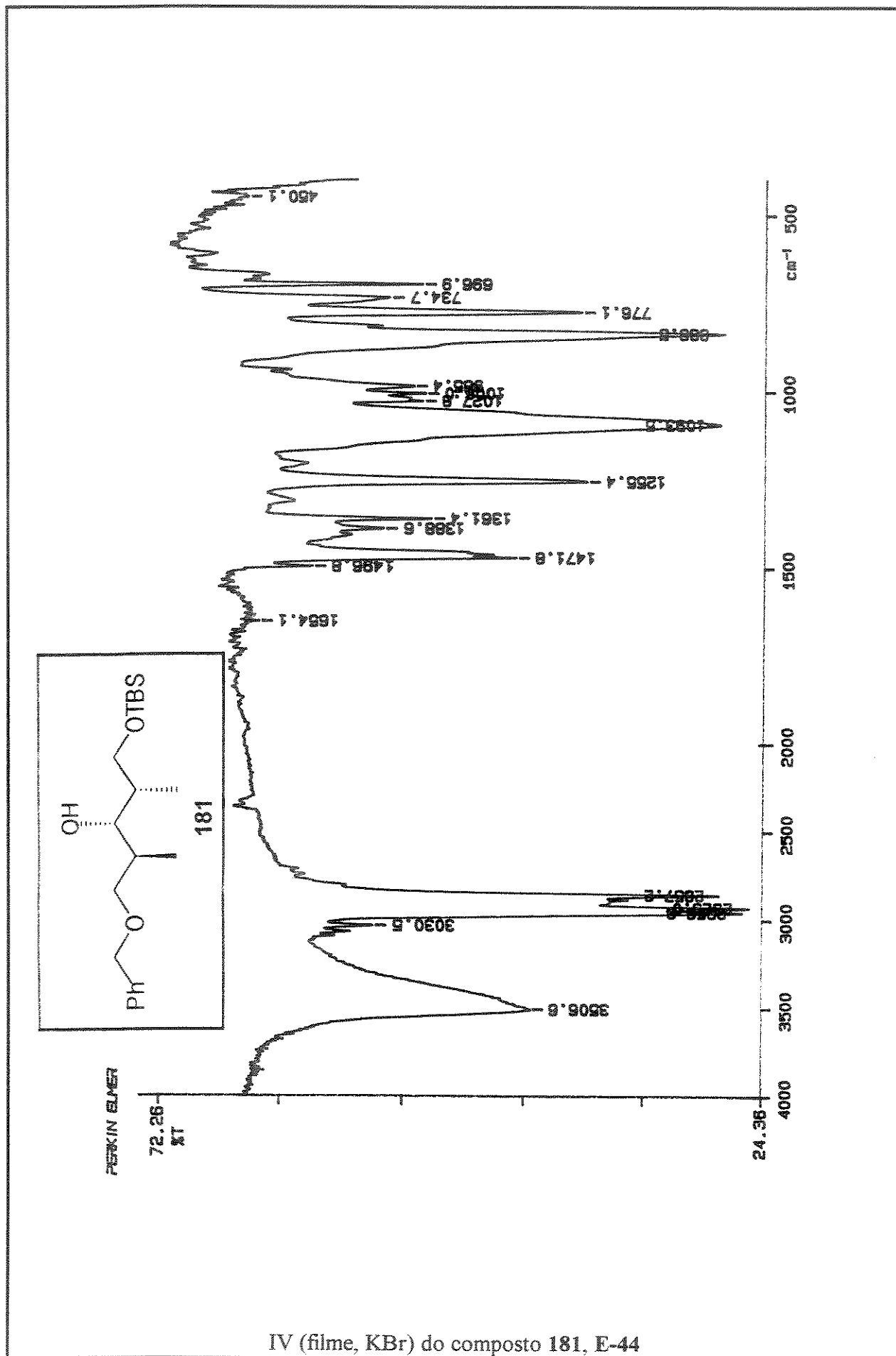
<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>, 300 MHz) do composto 190, E-40





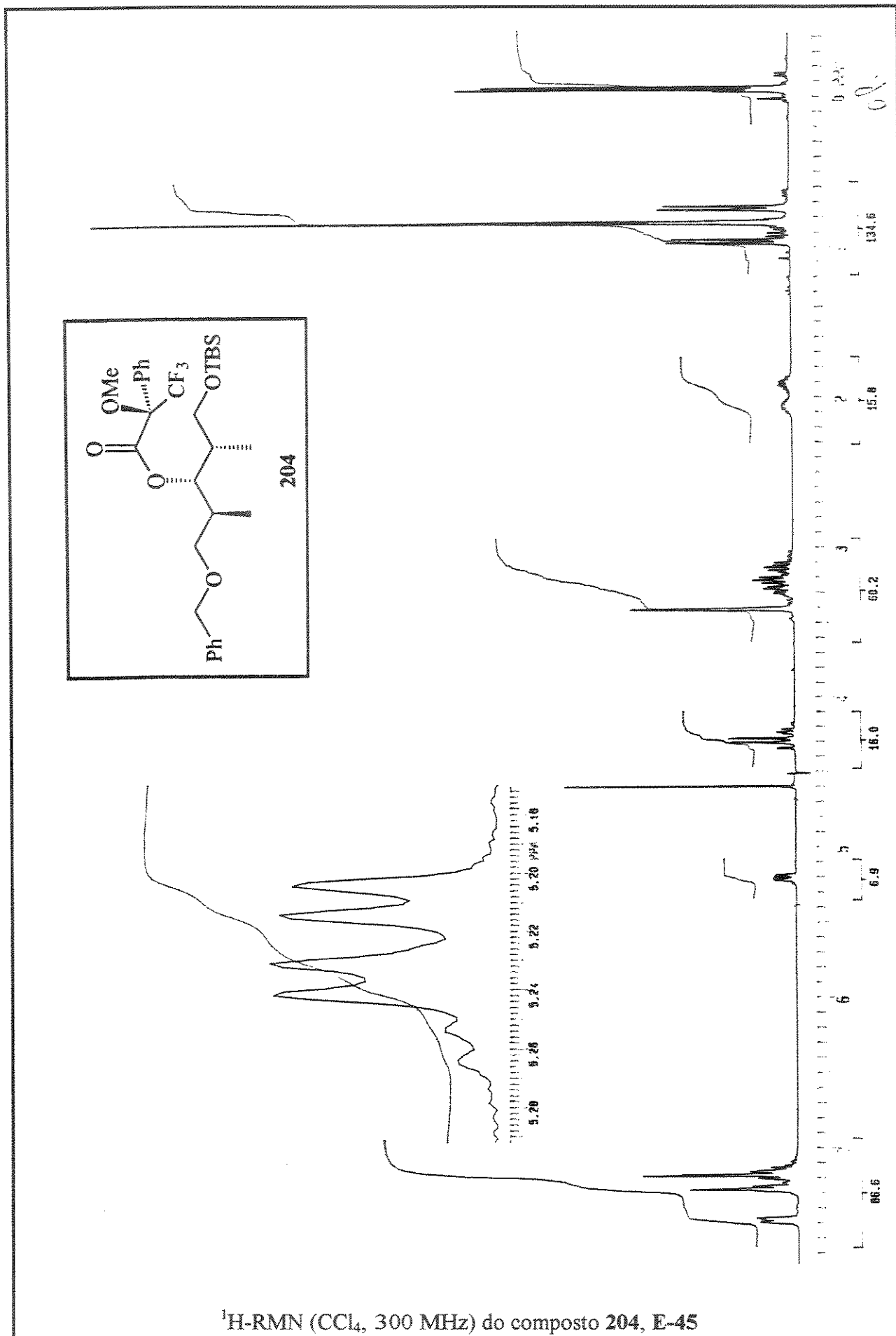


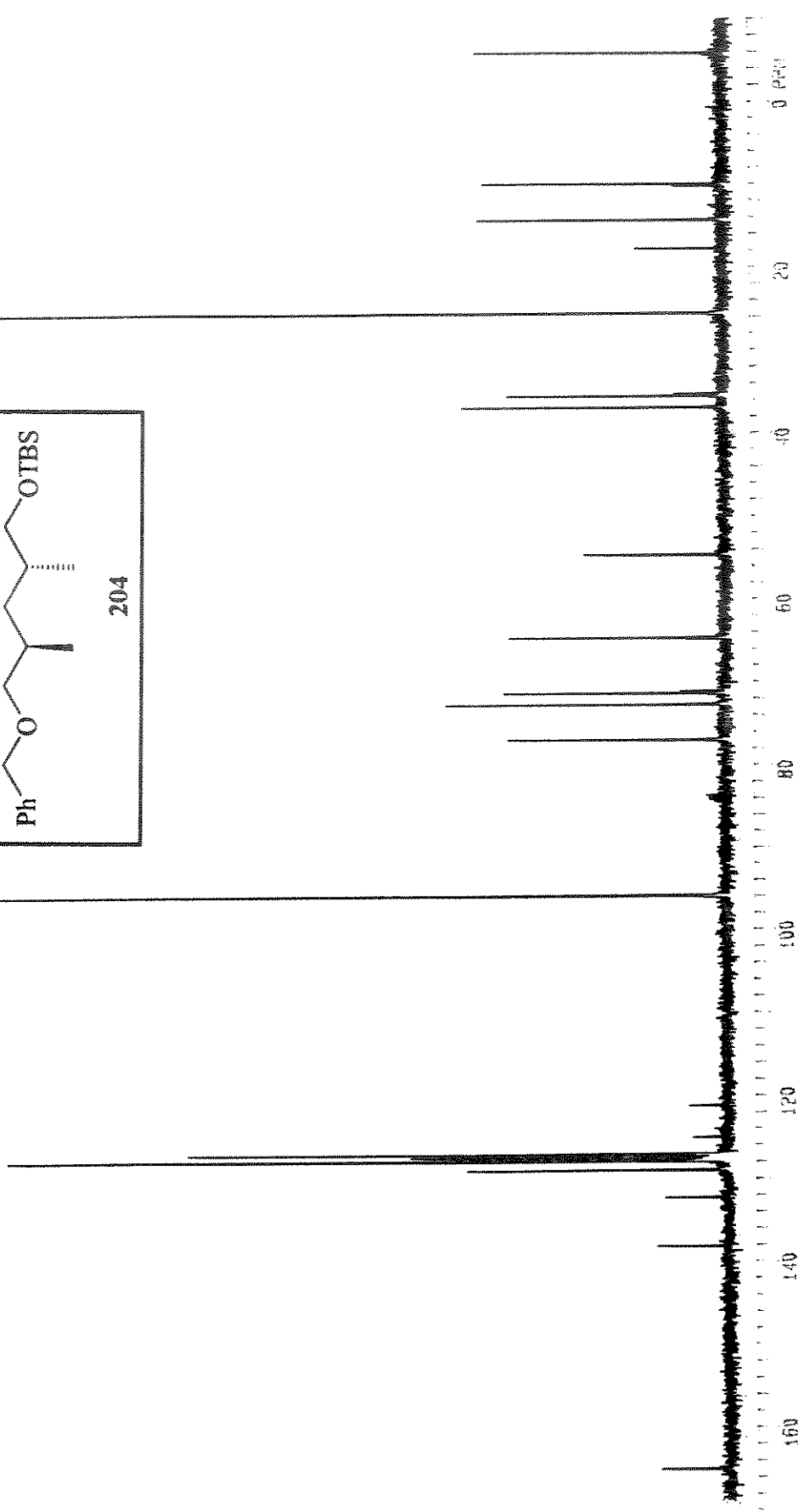
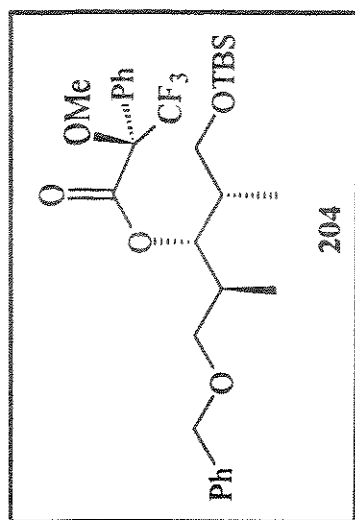




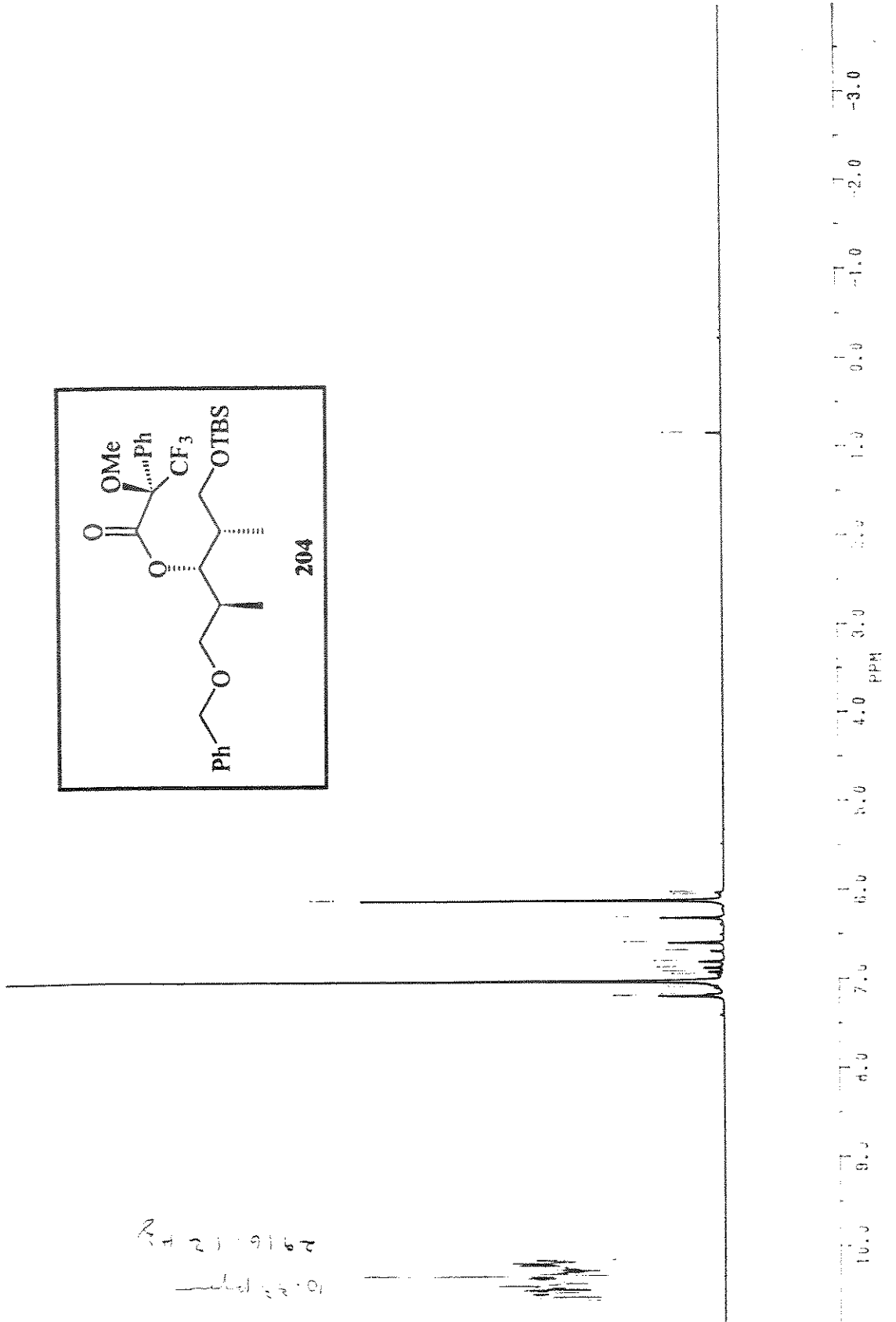
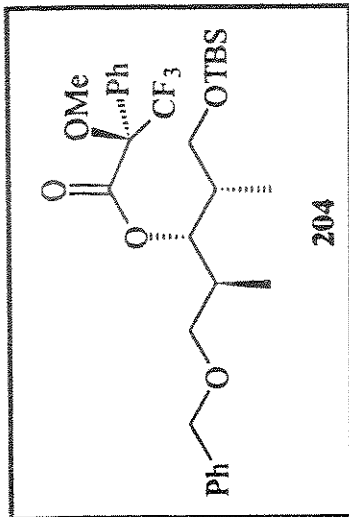
IV (filme, KBr) do composto 181, E-44



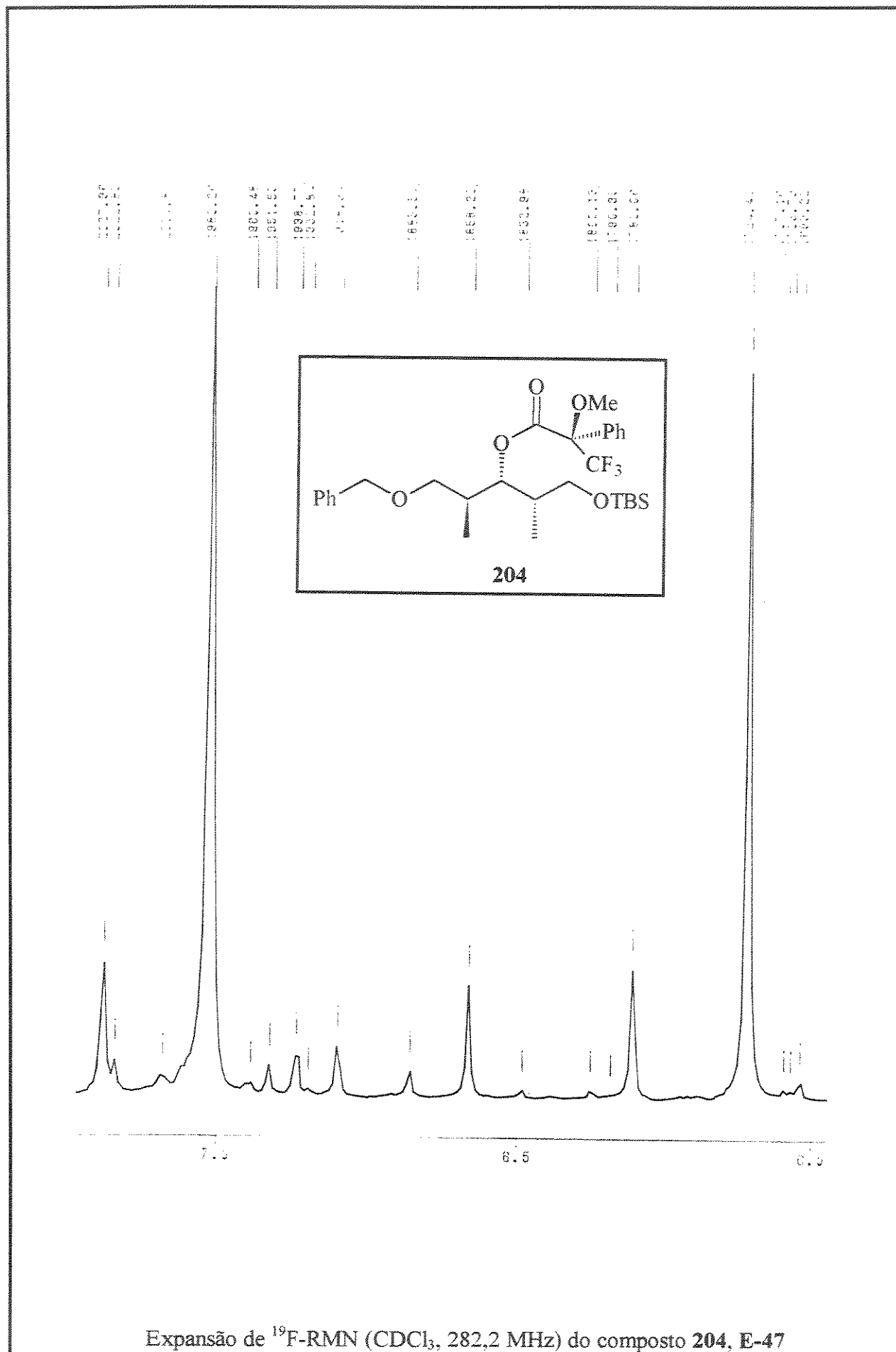
 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 204, E-45

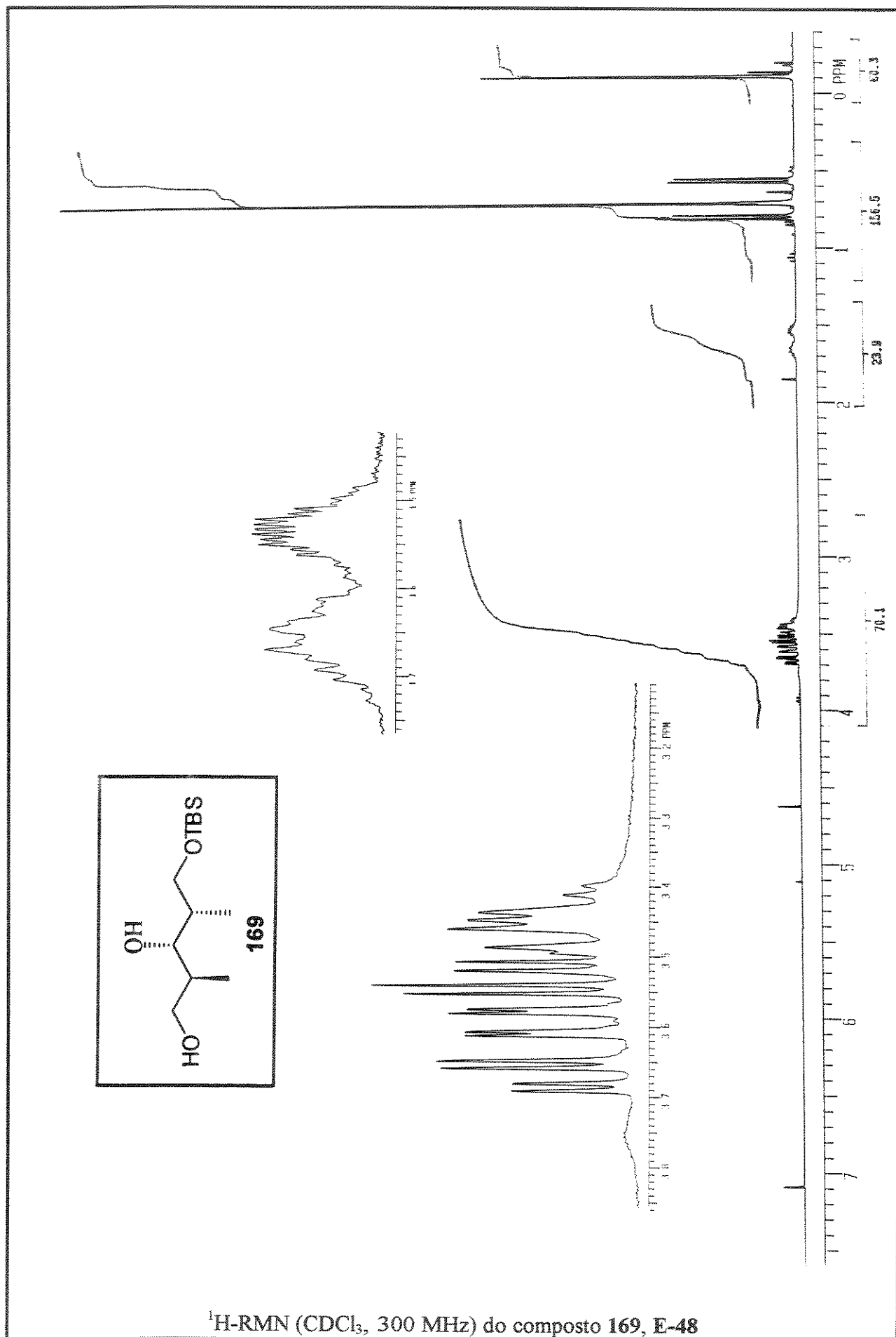


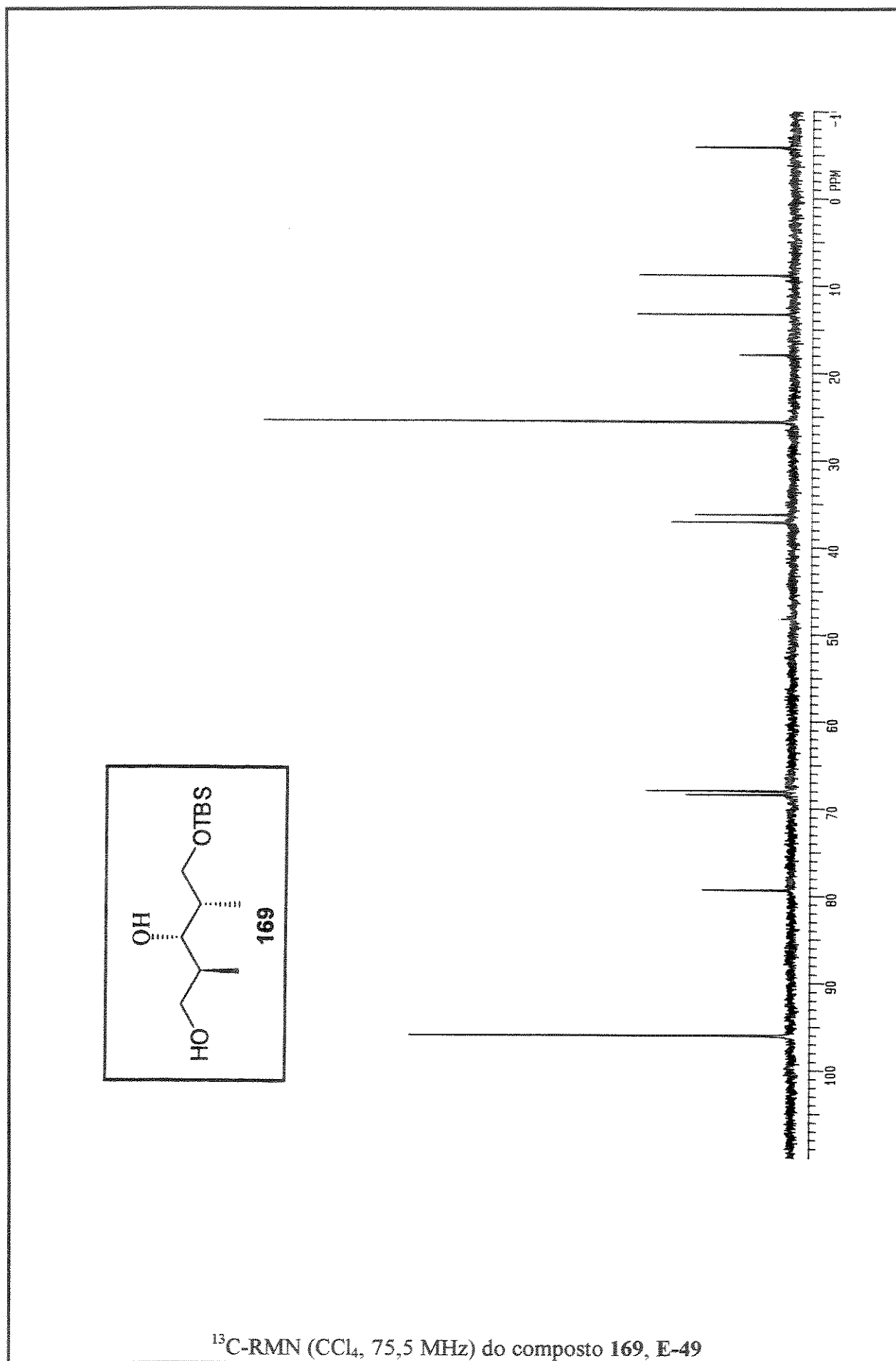
<sup>13</sup>C-RMN (CCl<sub>4</sub>, 75,5 MHz) do composto 204, E-46

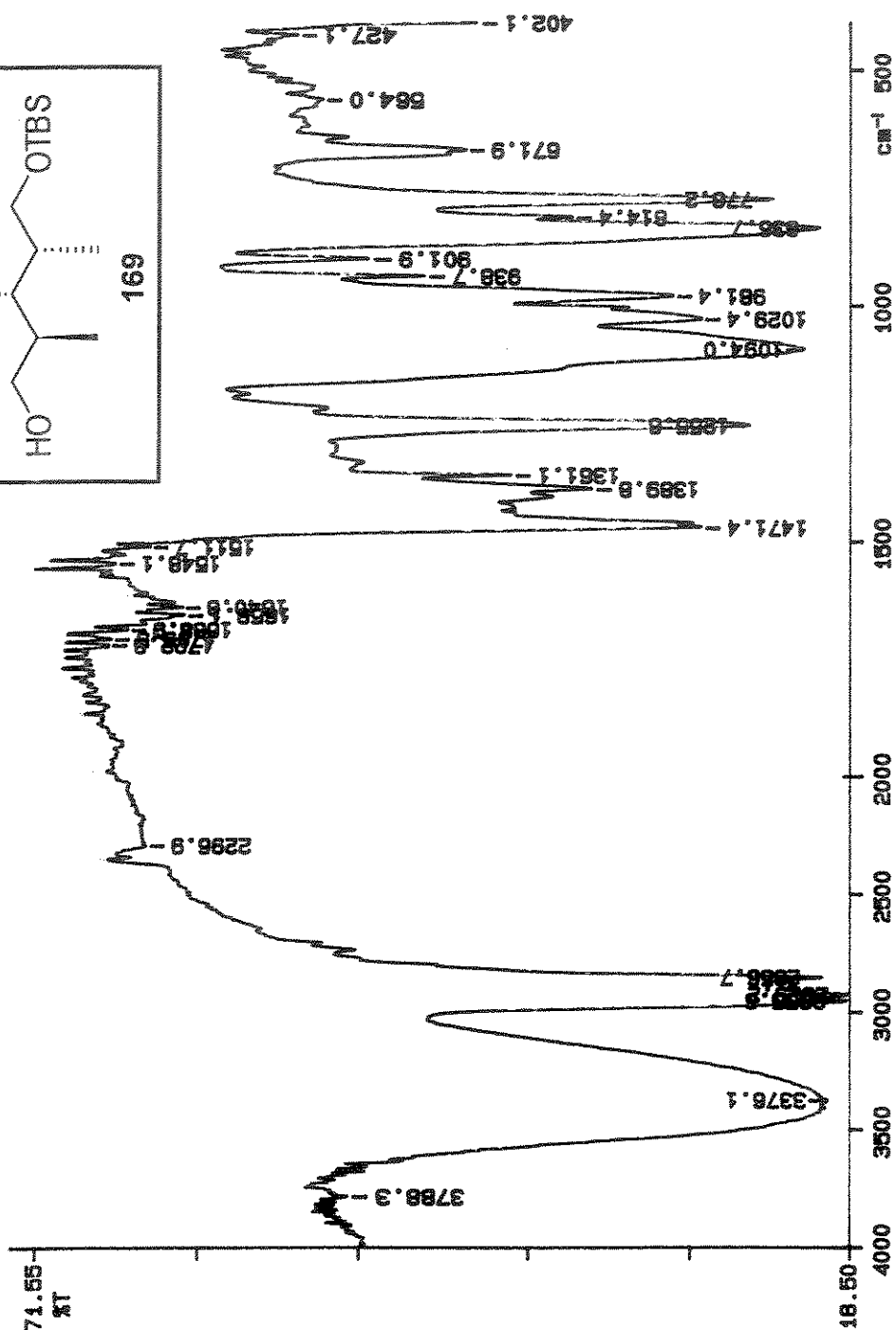
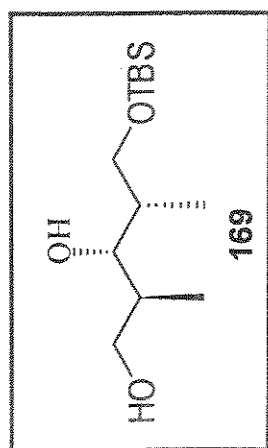


<sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282,2 MHz) do composto **204**, E-47

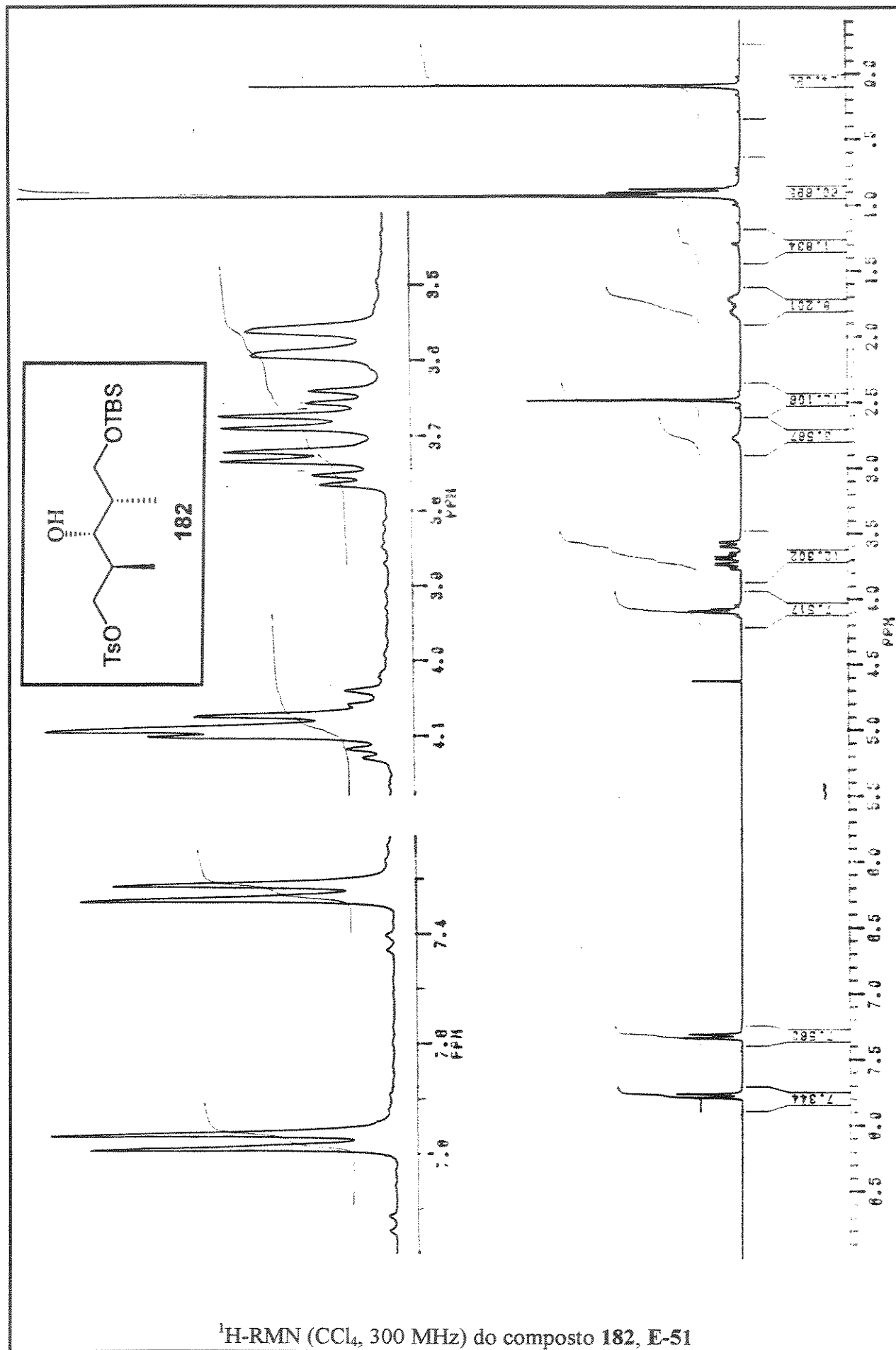




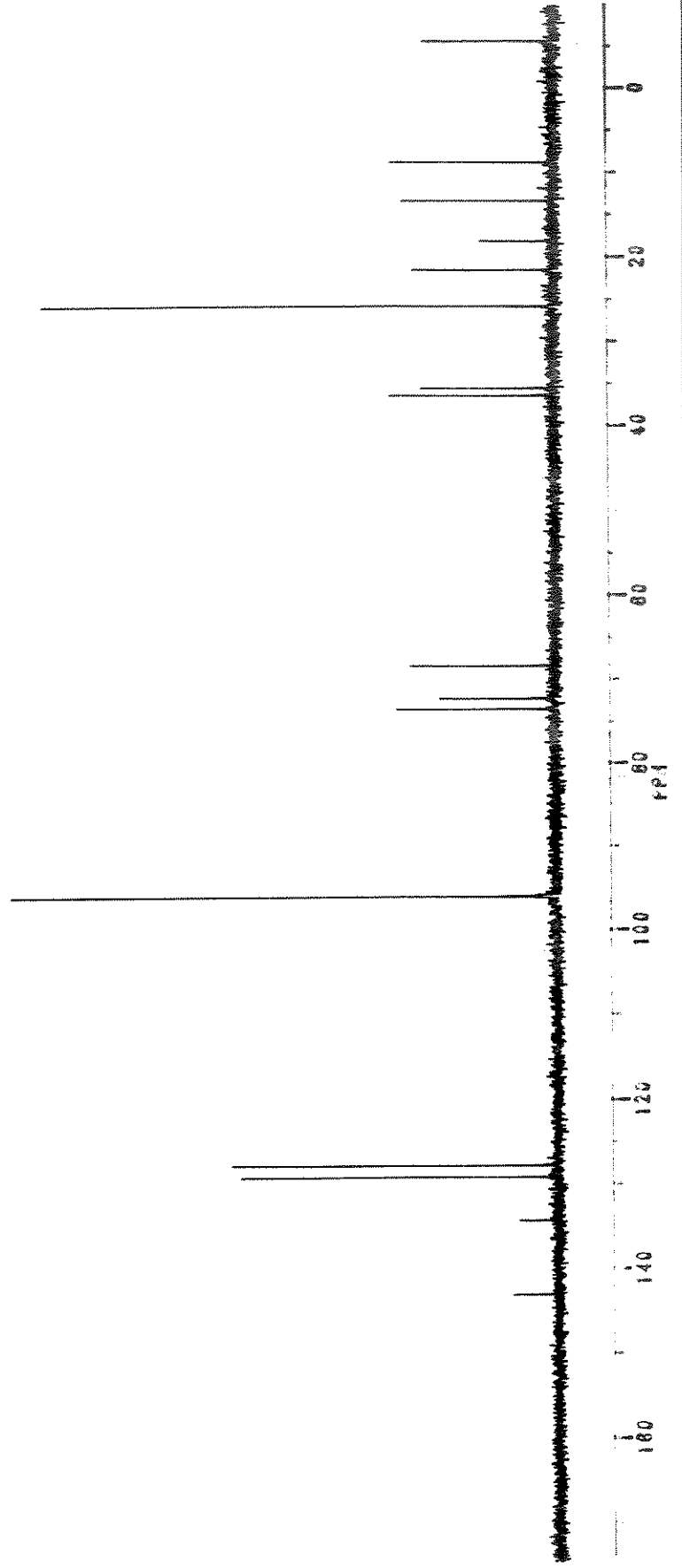
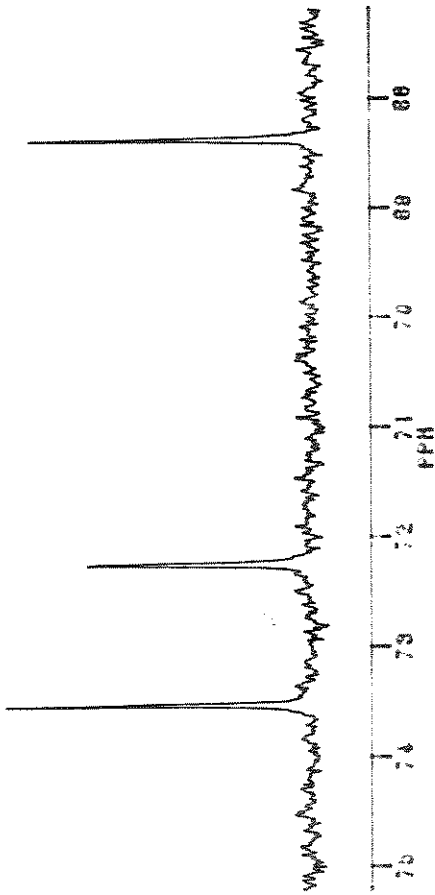
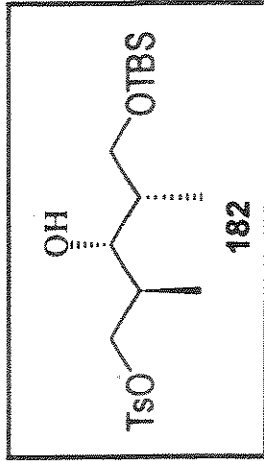




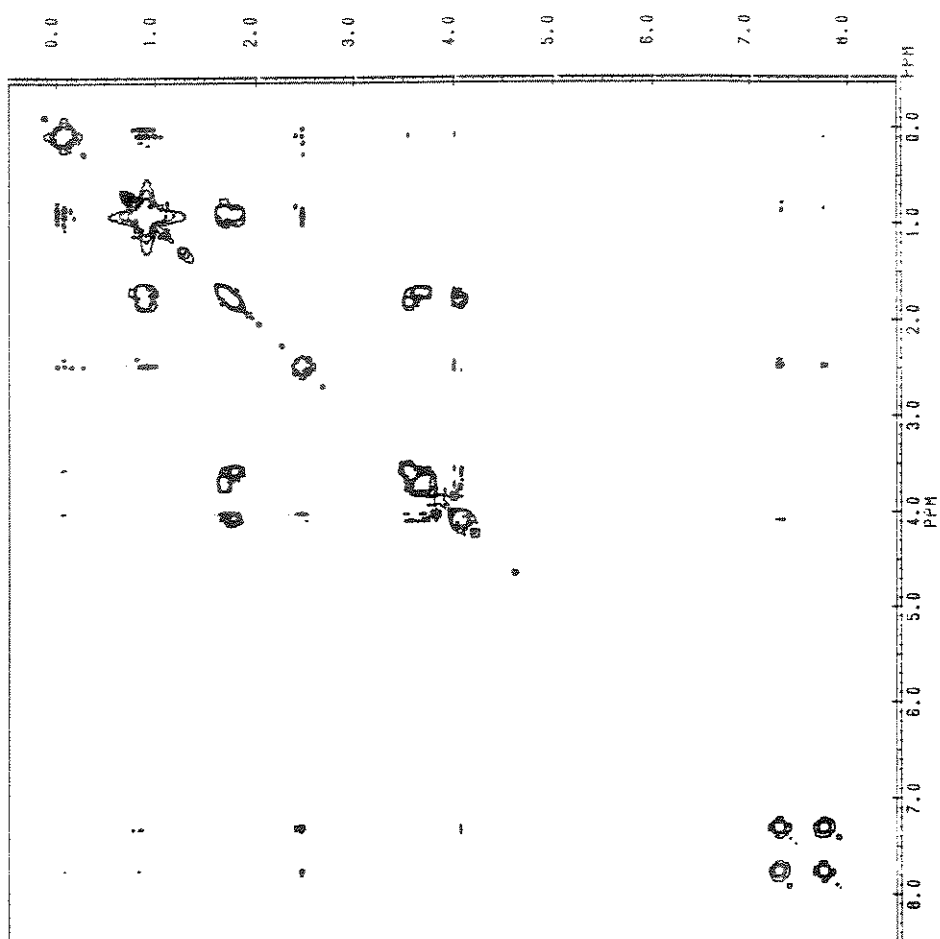
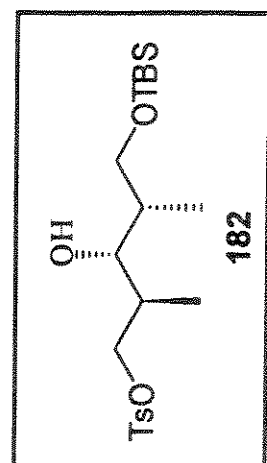
IV (filme, KBr) do composto 169, E-50

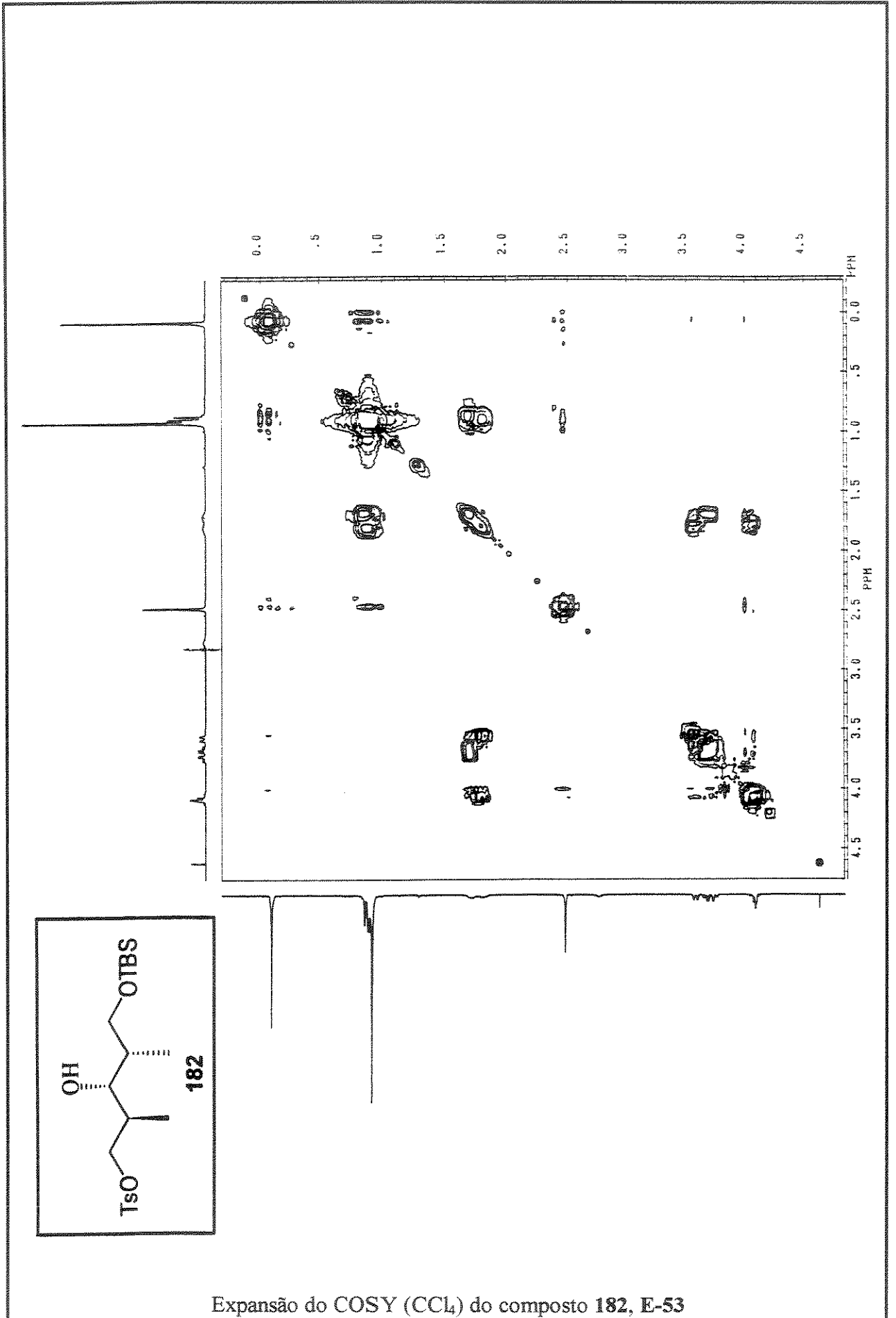
 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 182, E-51



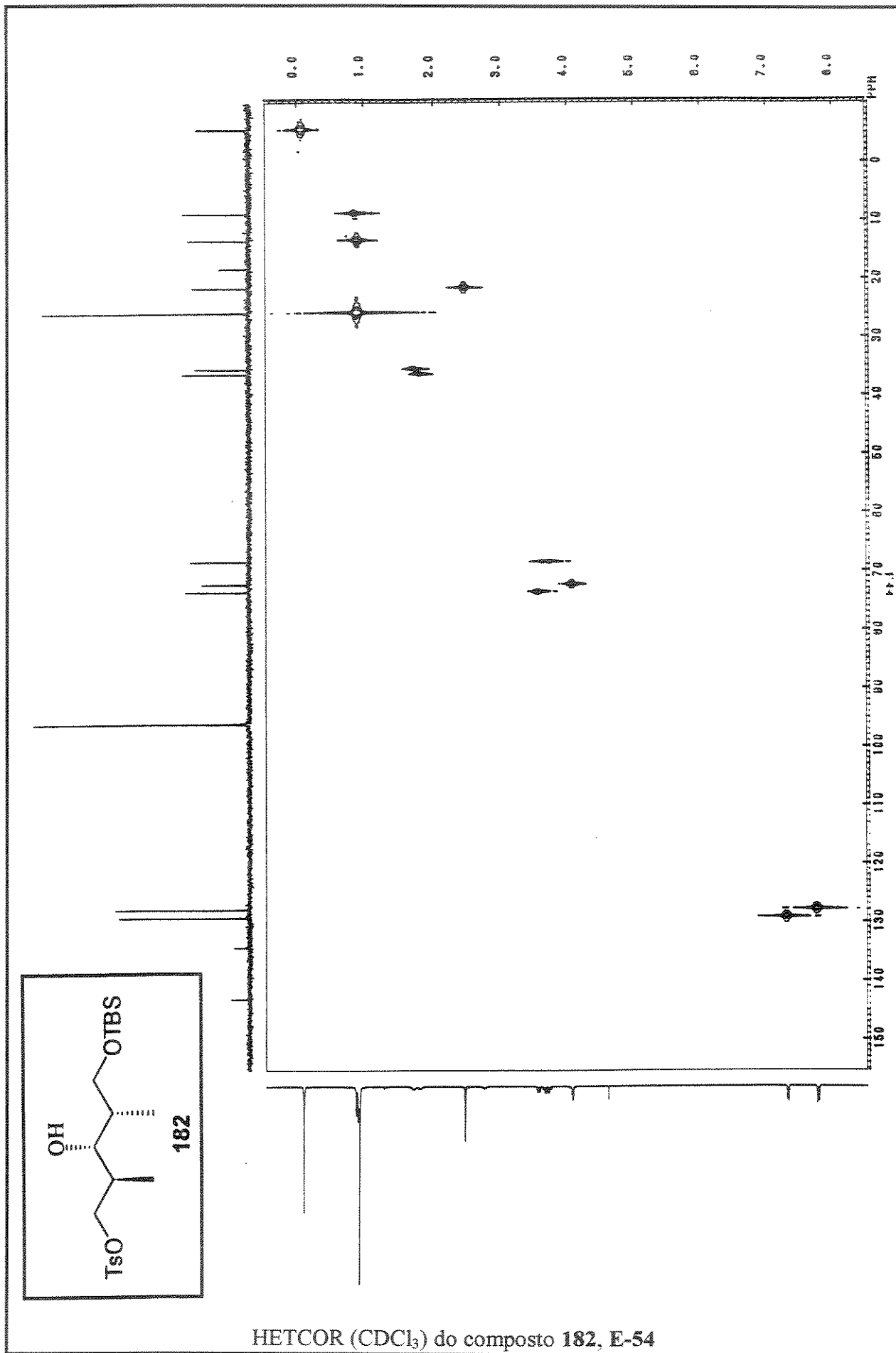


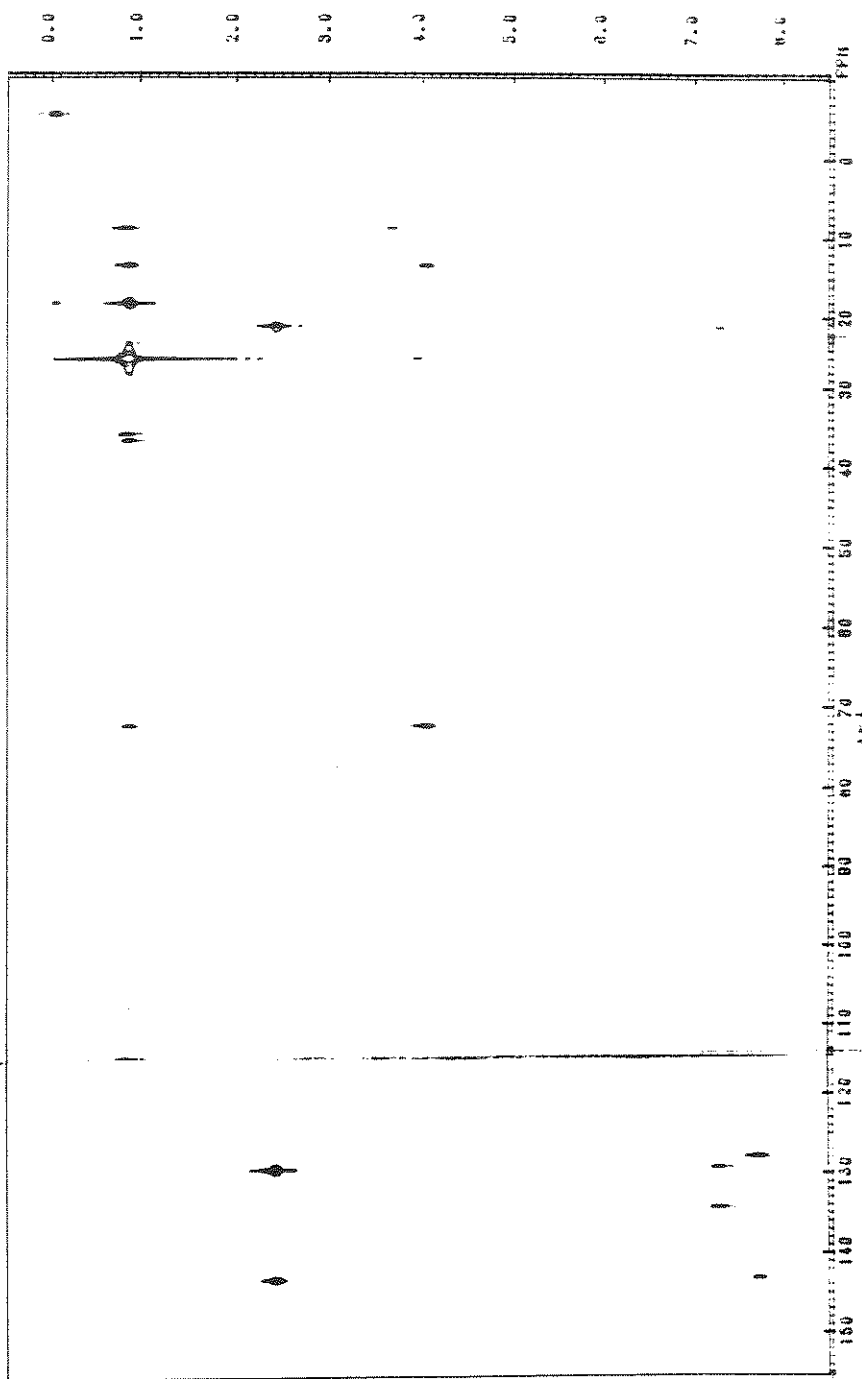
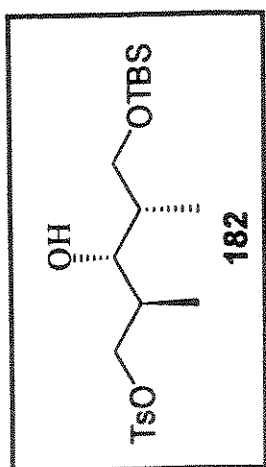
<sup>13</sup>C-RMN (CCl<sub>4</sub>, 75,5 MHz) do composto 182, E-52

COSY (CCl<sub>4</sub>) do composto 182, E-53

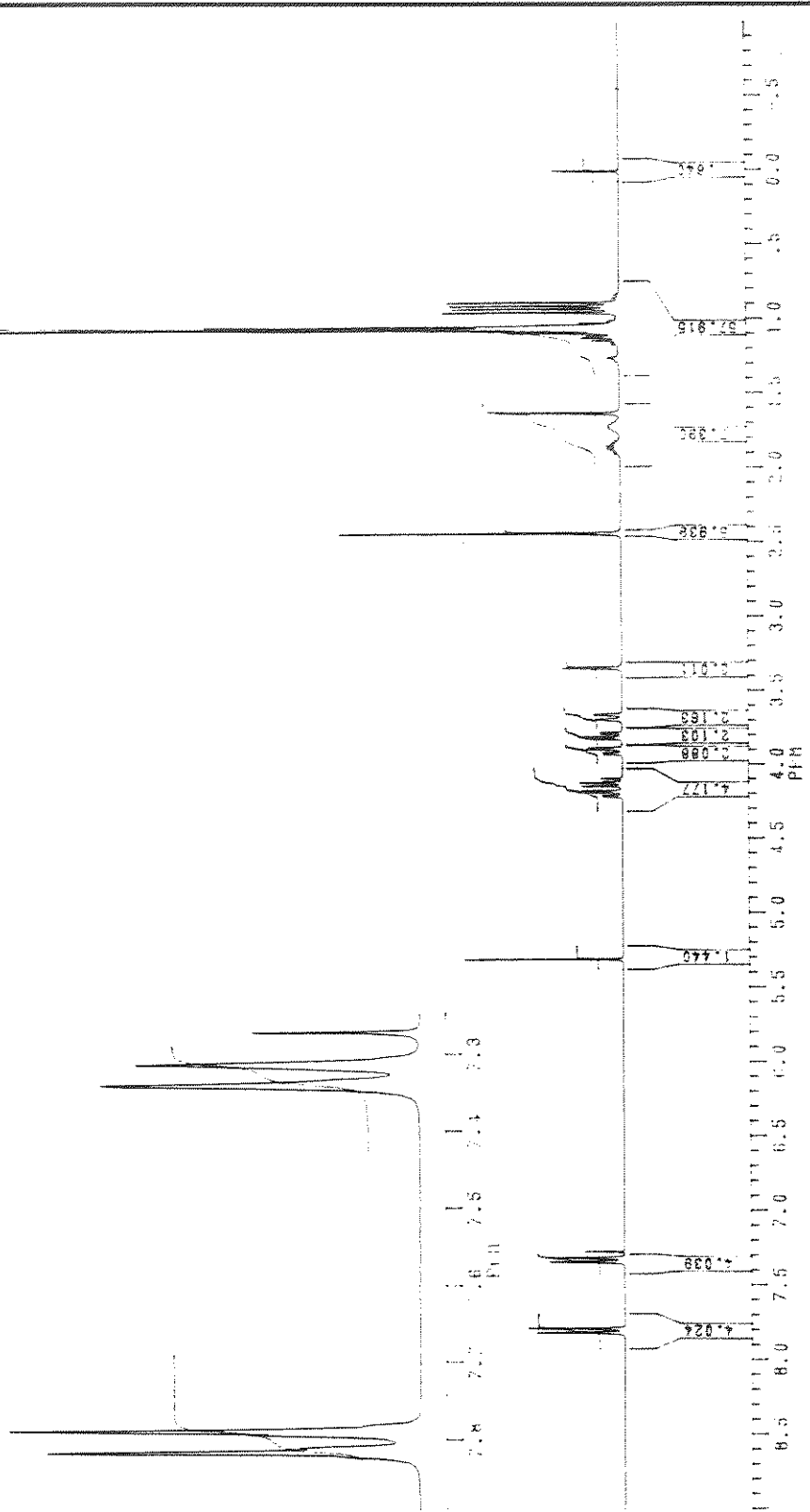
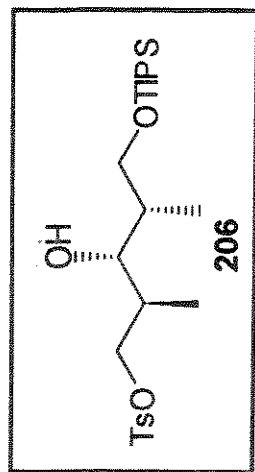


Expansão do COSY (CCl<sub>4</sub>) do composto 182, E-53

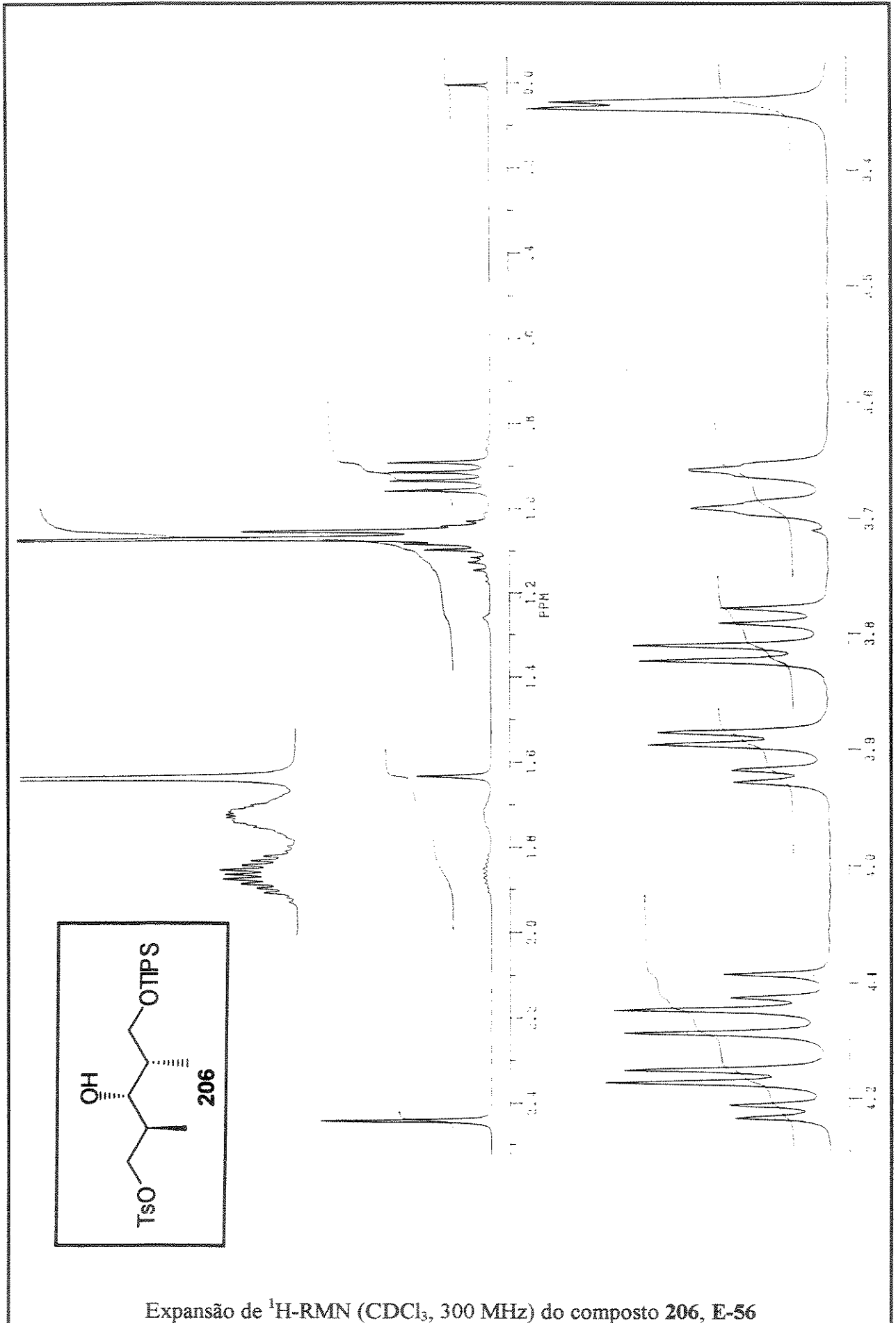


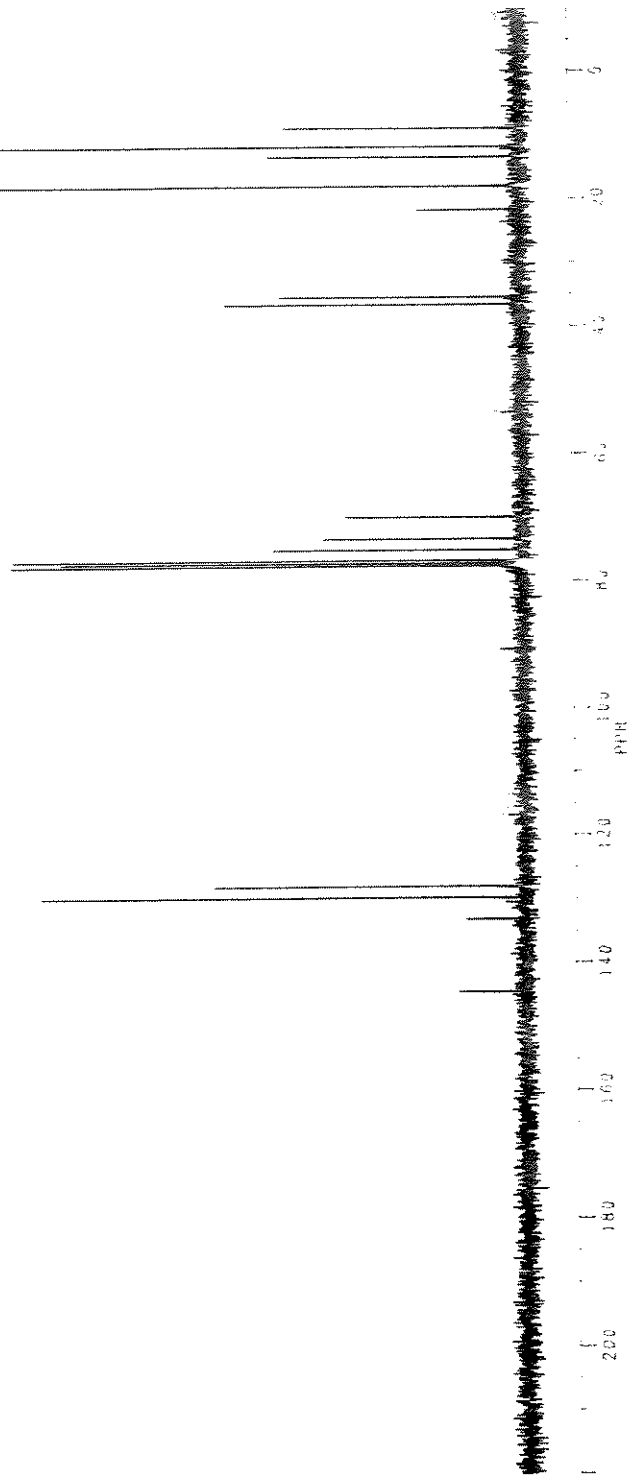
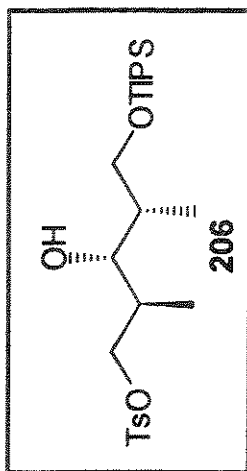


COLOC (CDCl<sub>3</sub>, 10Hz) do composto 182, E-55



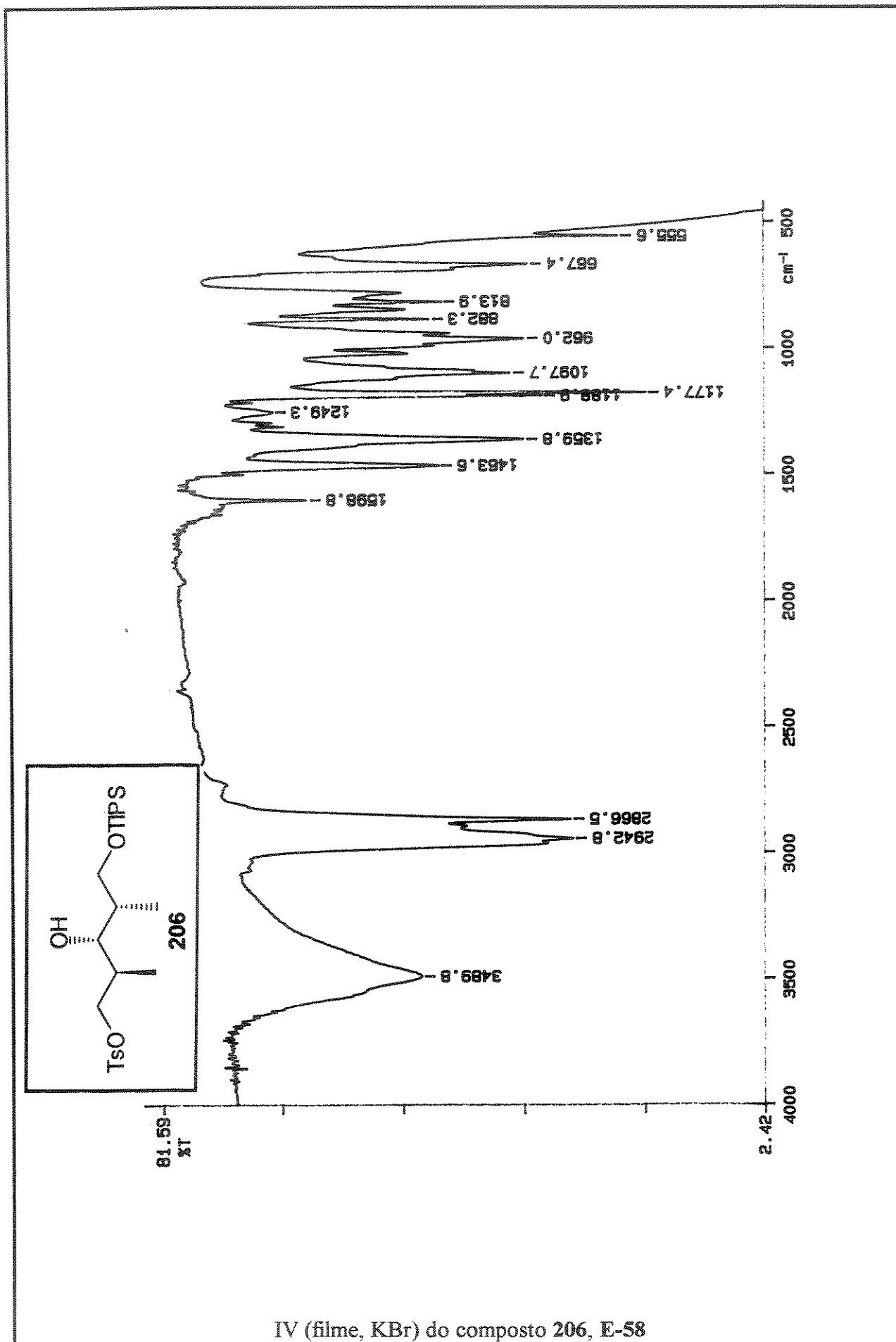
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **206**, E-56

Expansão de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 206, E-56

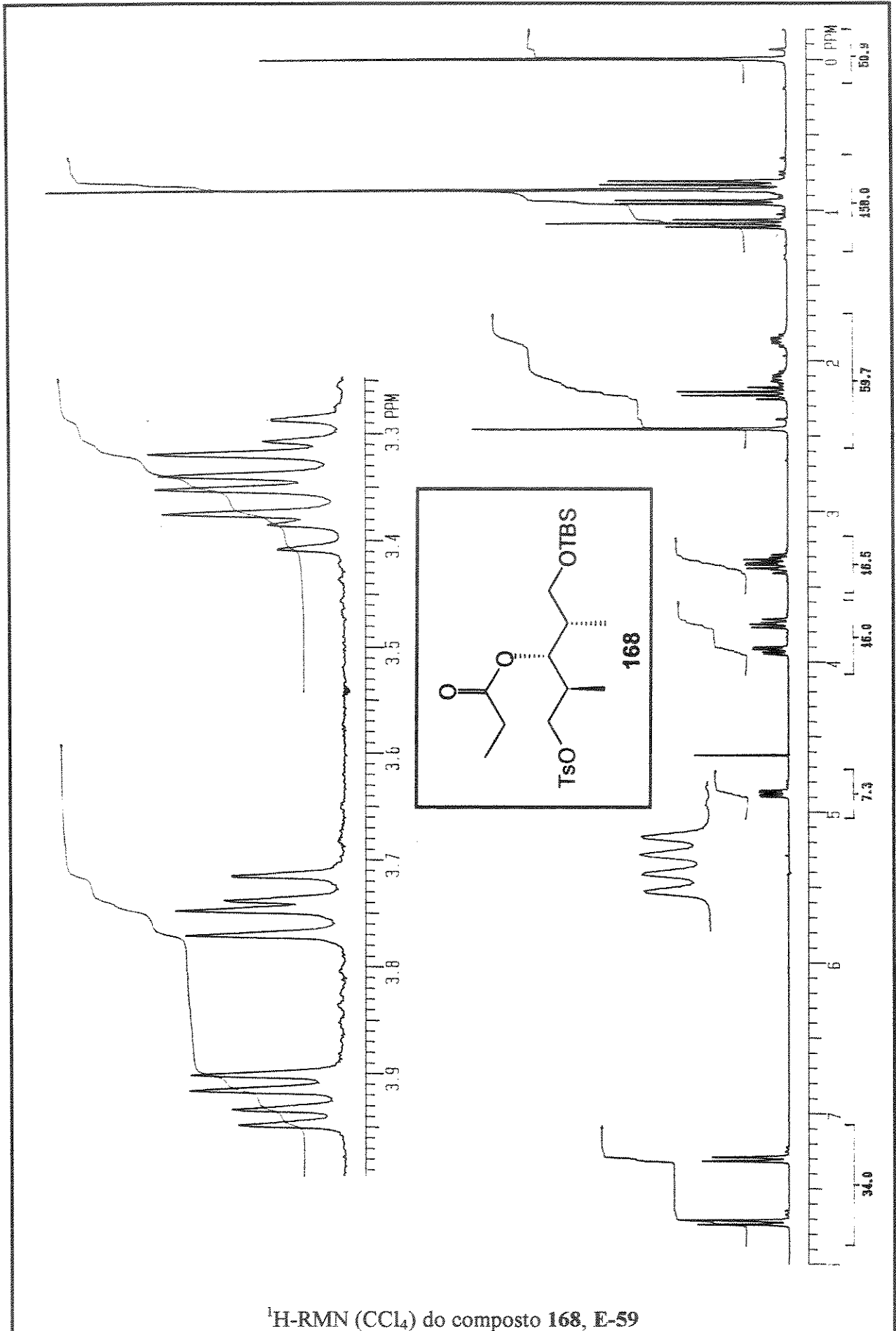


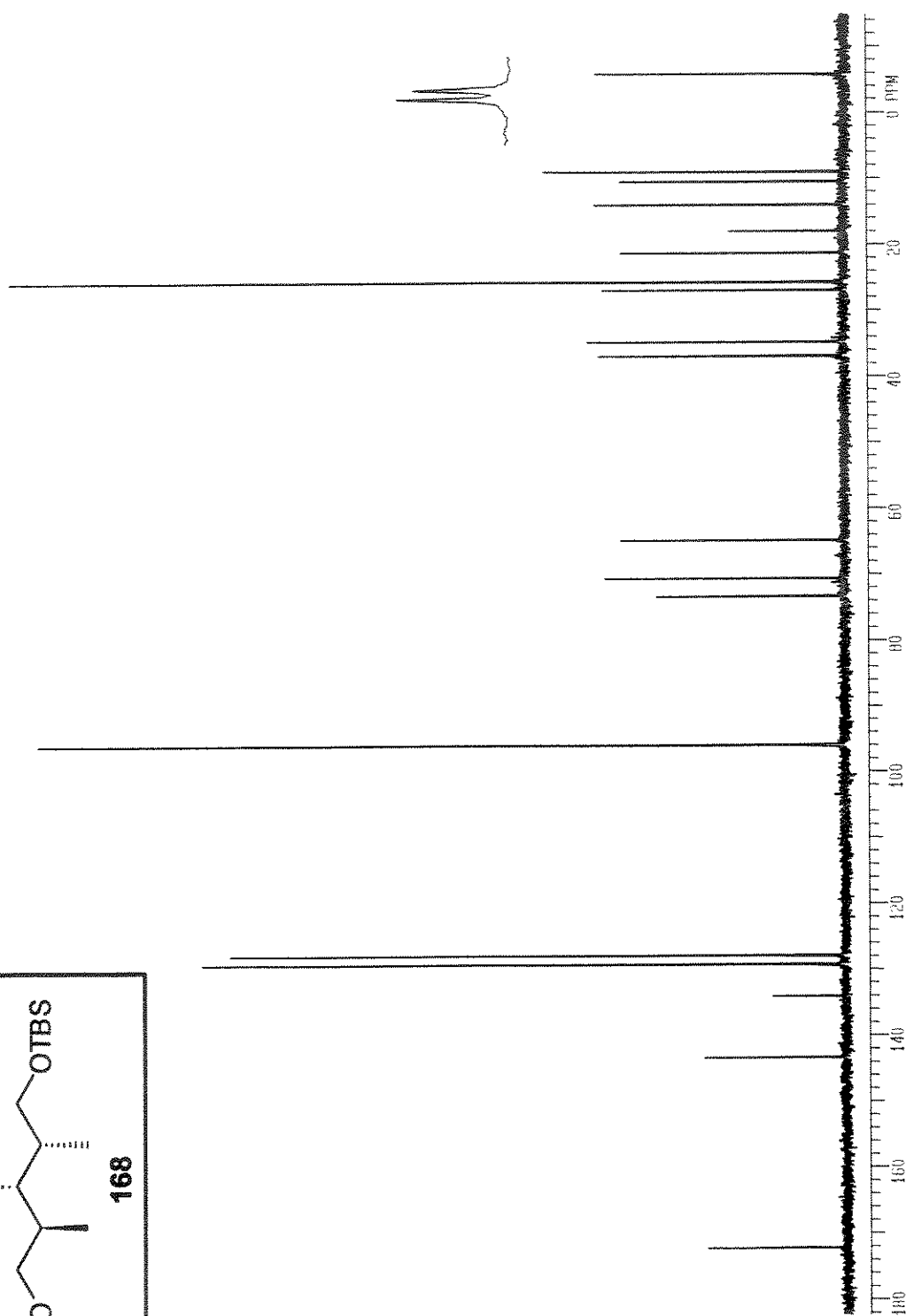
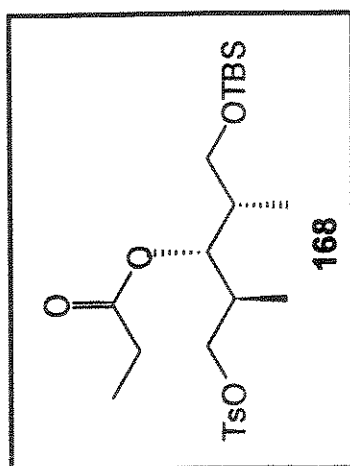
$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) do composto 206, E-57





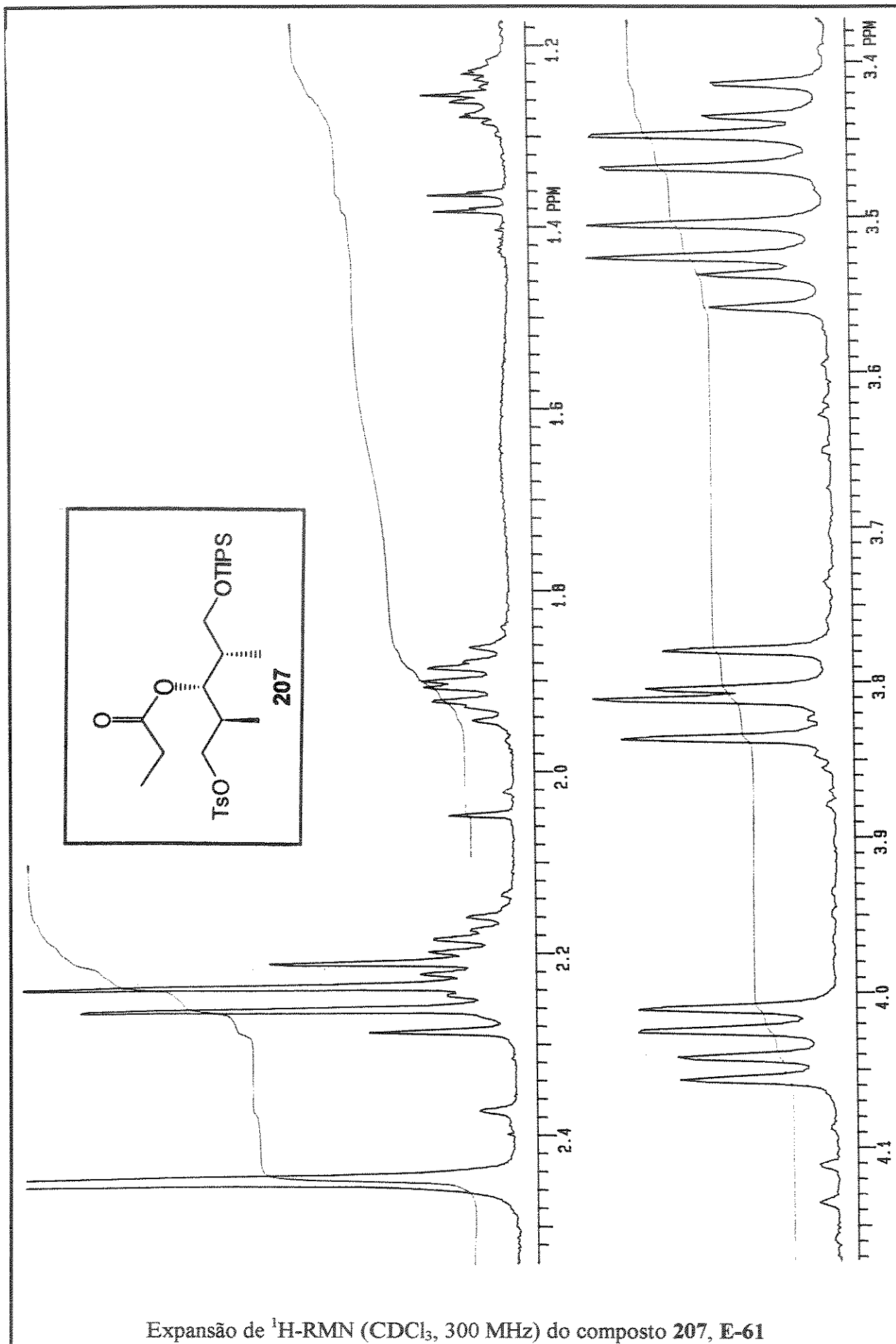
IV (filme, KBr) do composto 206, E-58

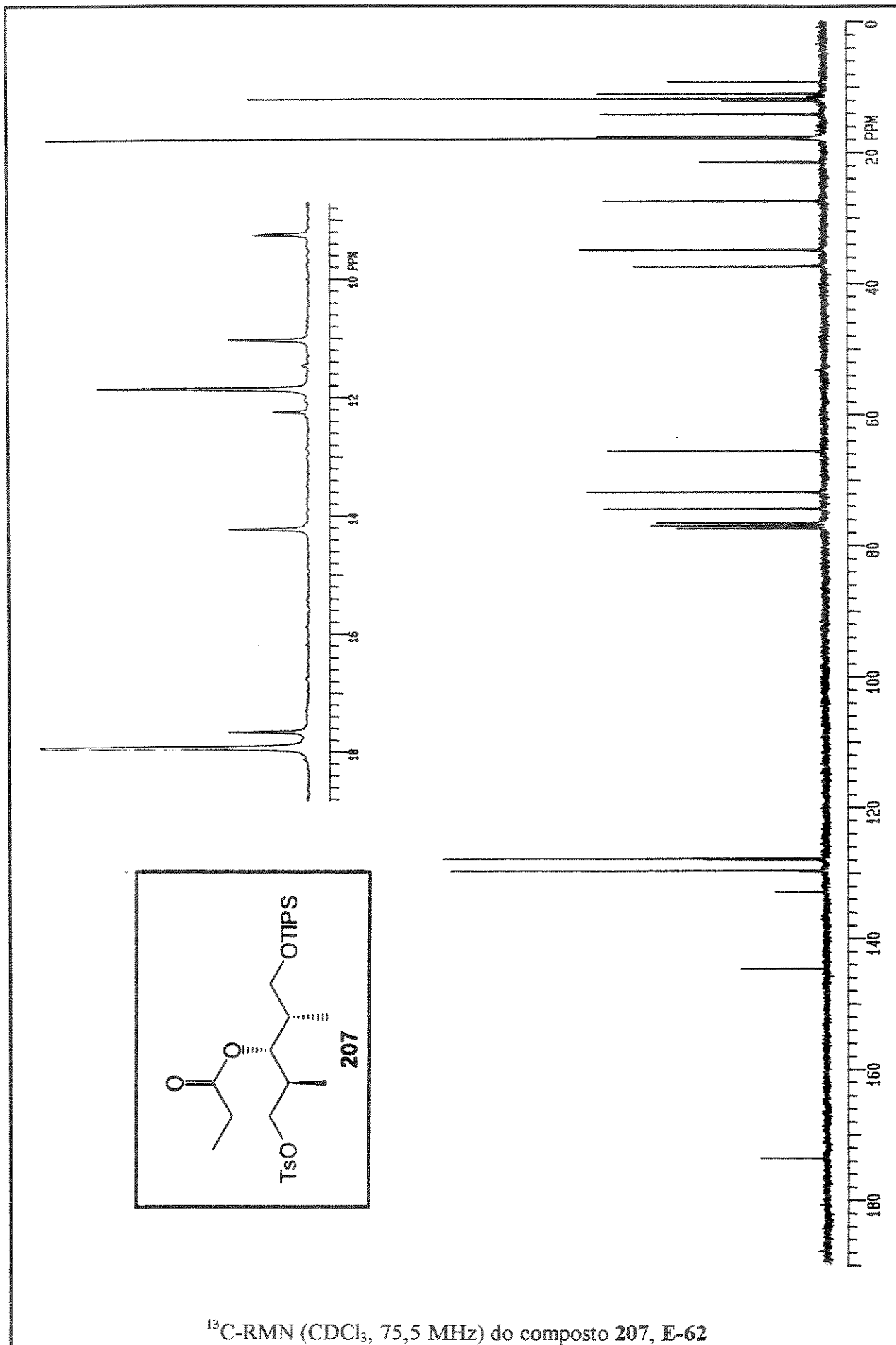
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) do composto 168, E-59

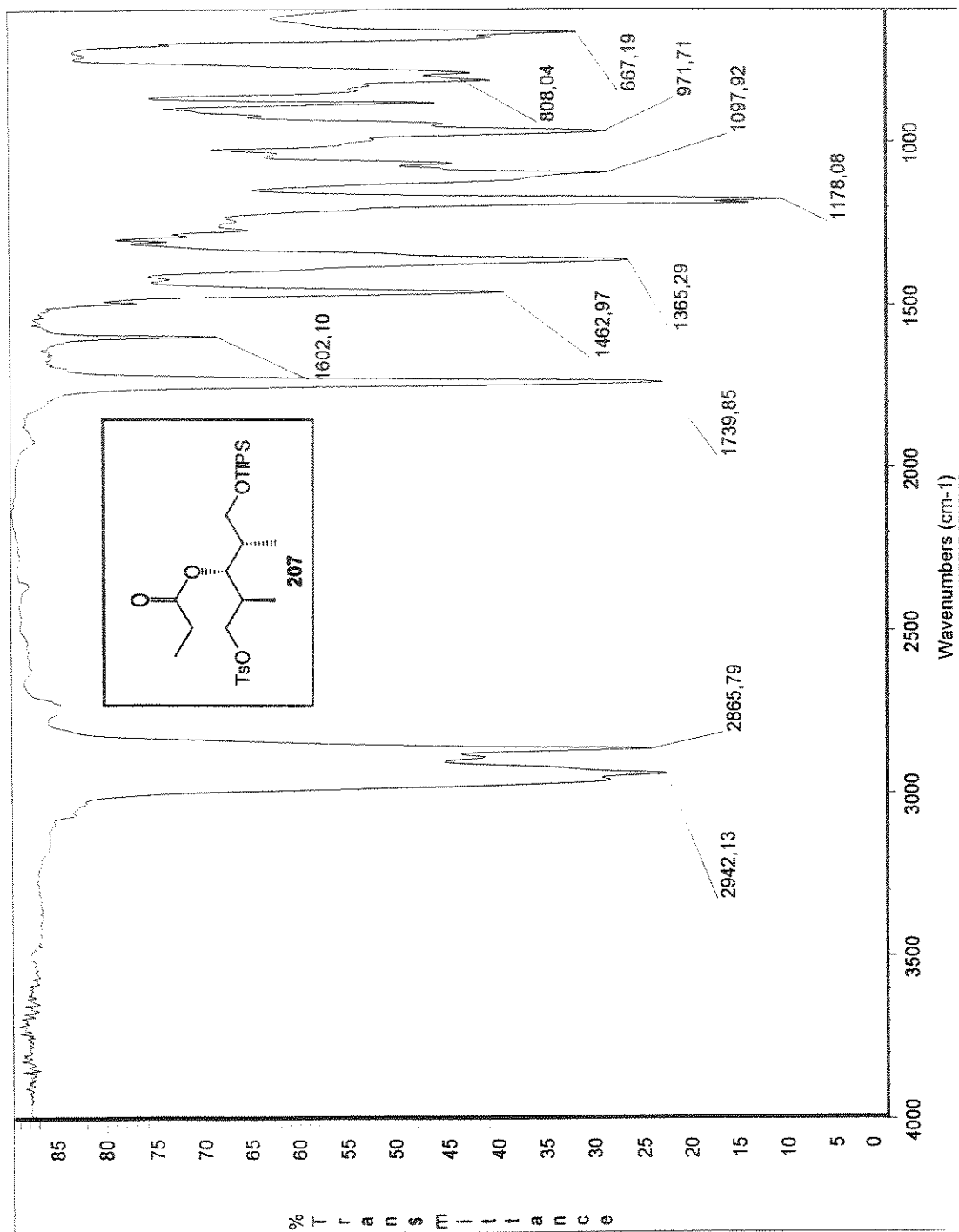


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 75,5 MHz) do composto 168, E-60

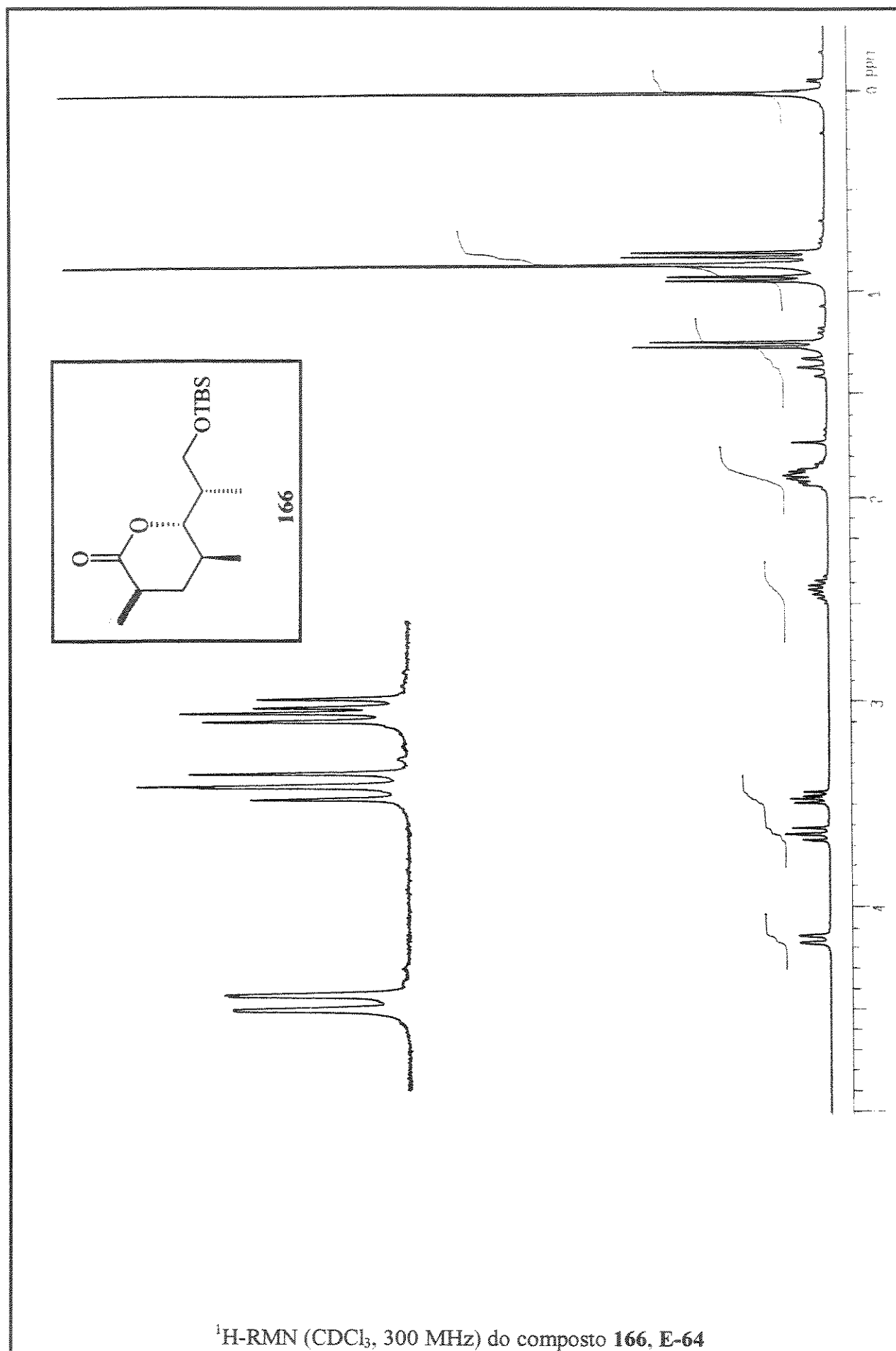




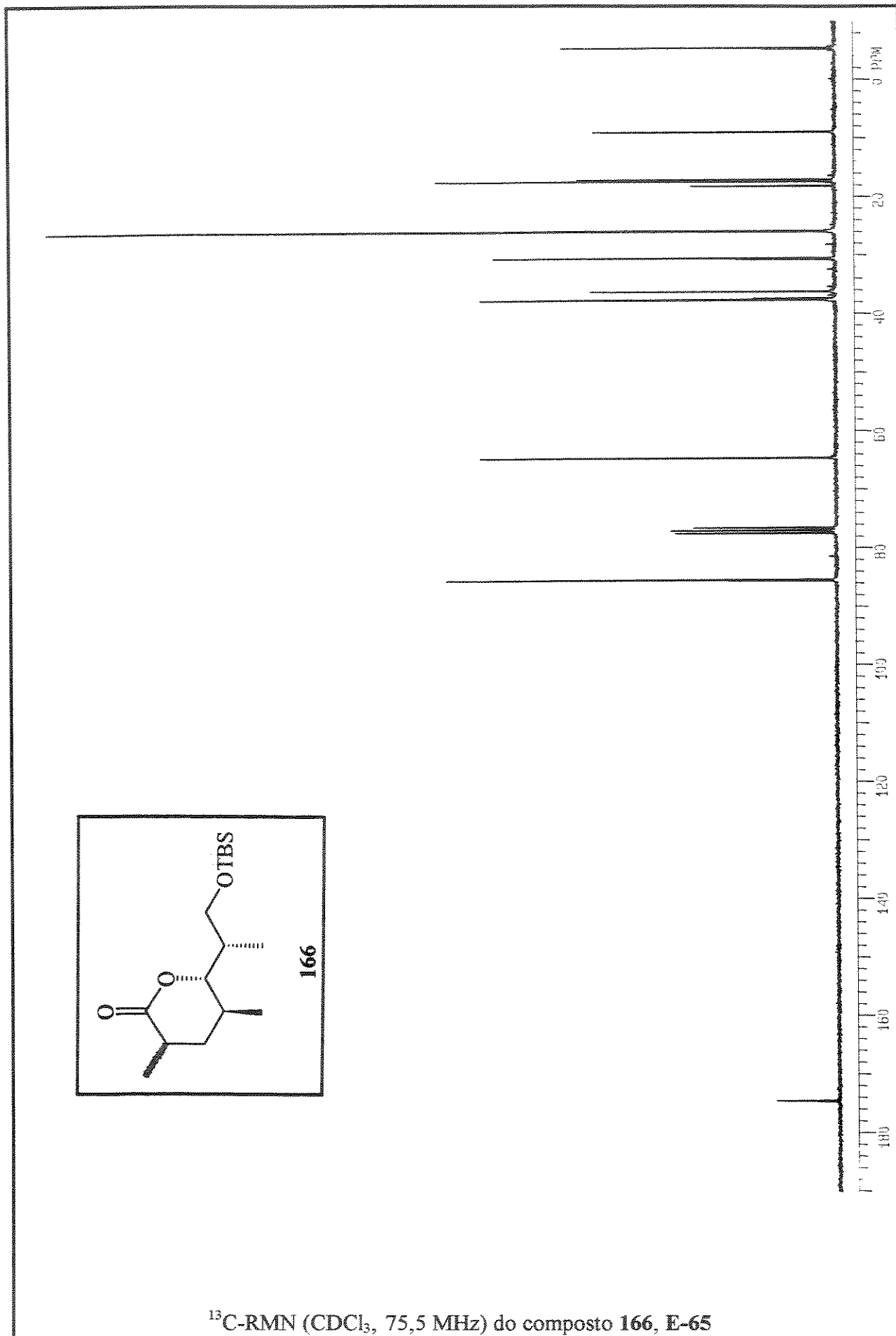




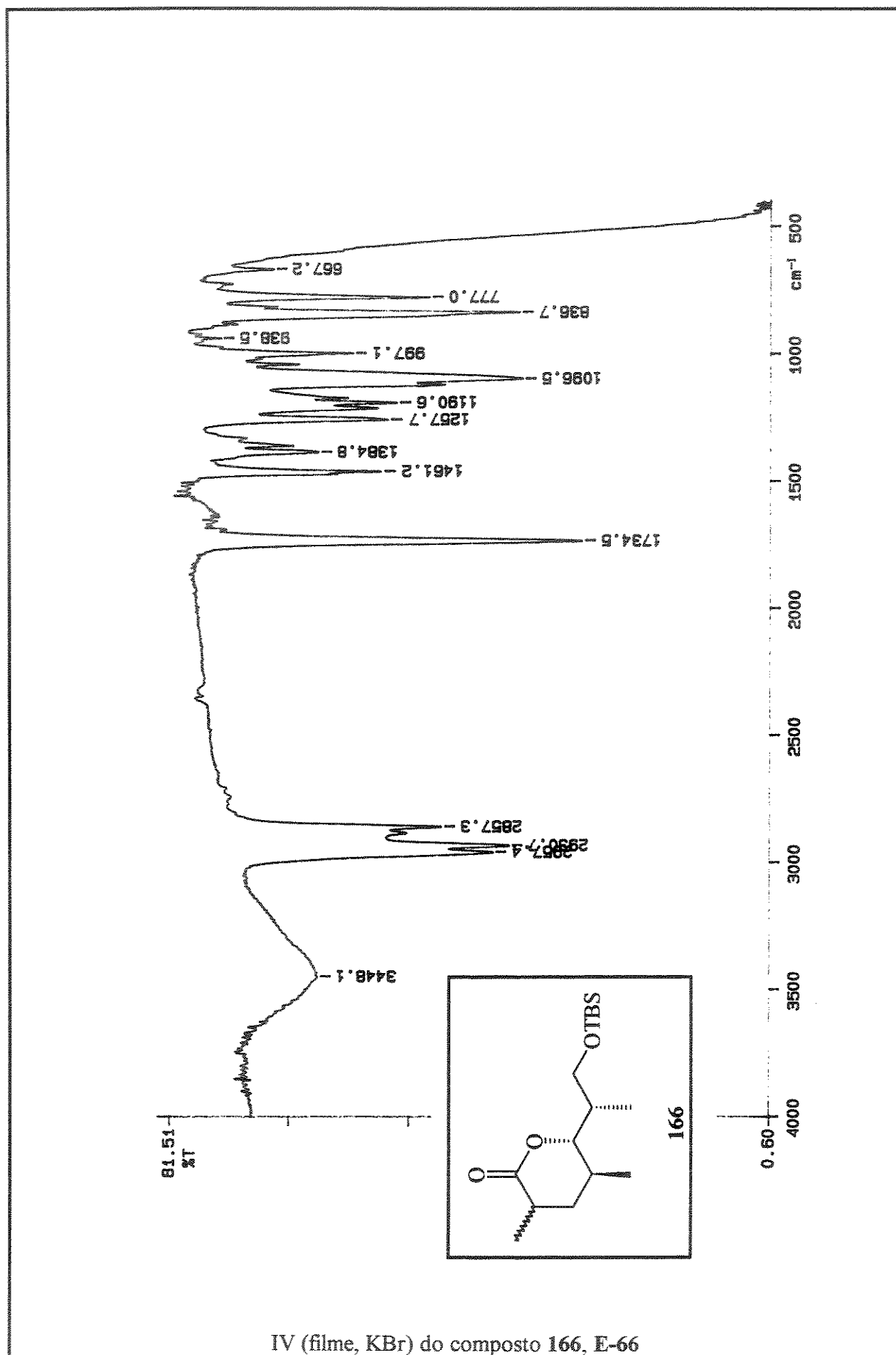
IV (filme, KBr) do composto 207, E-63

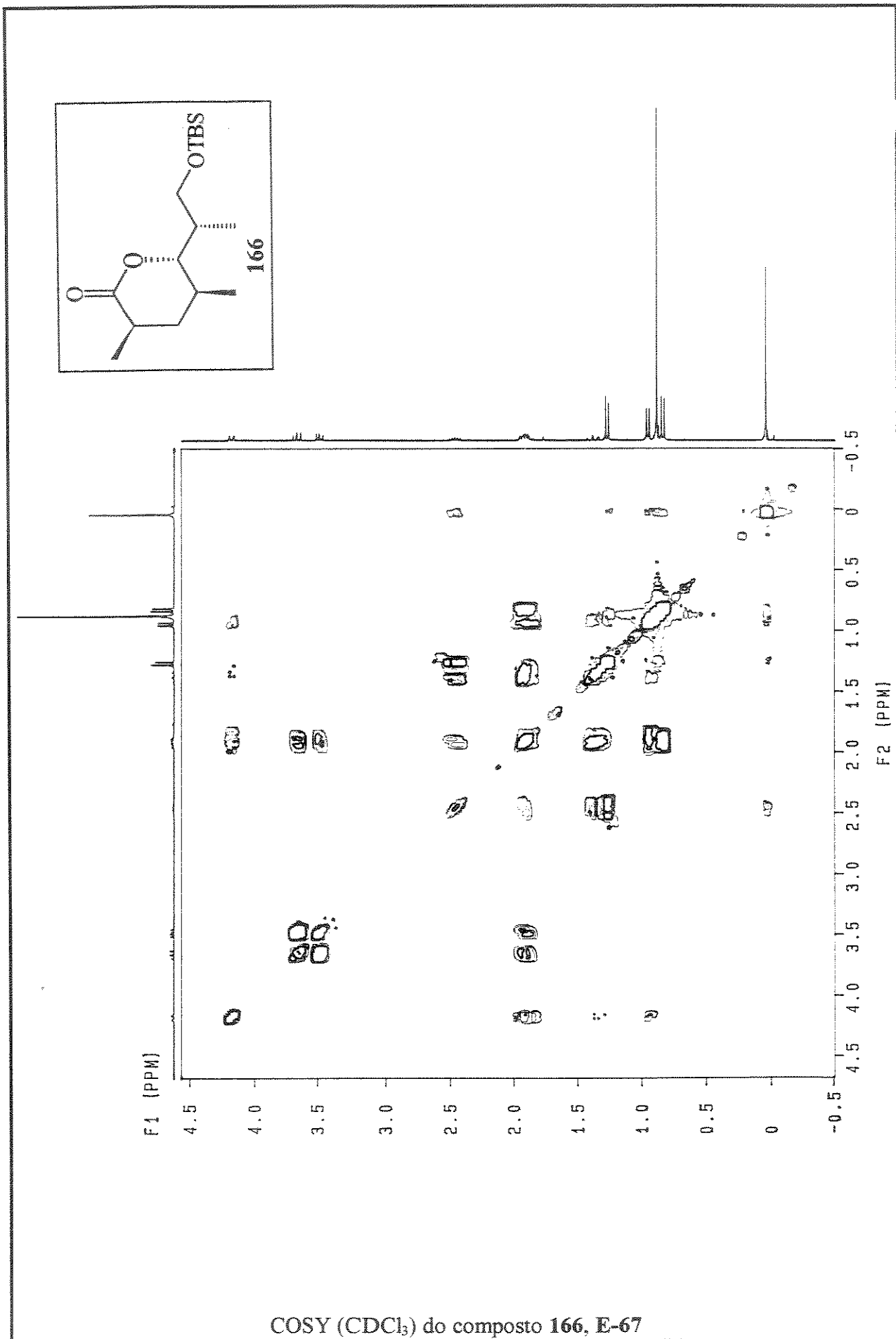


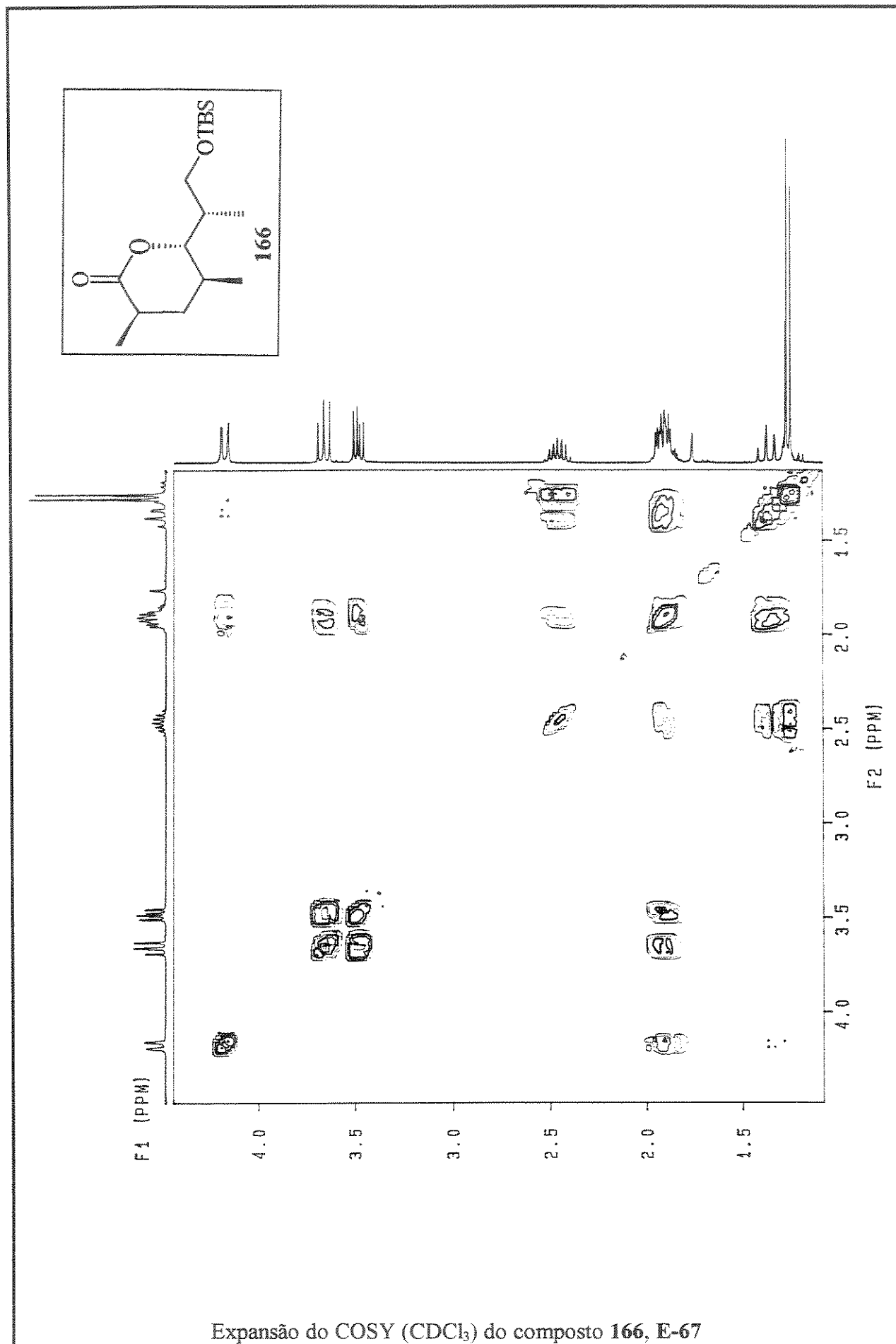


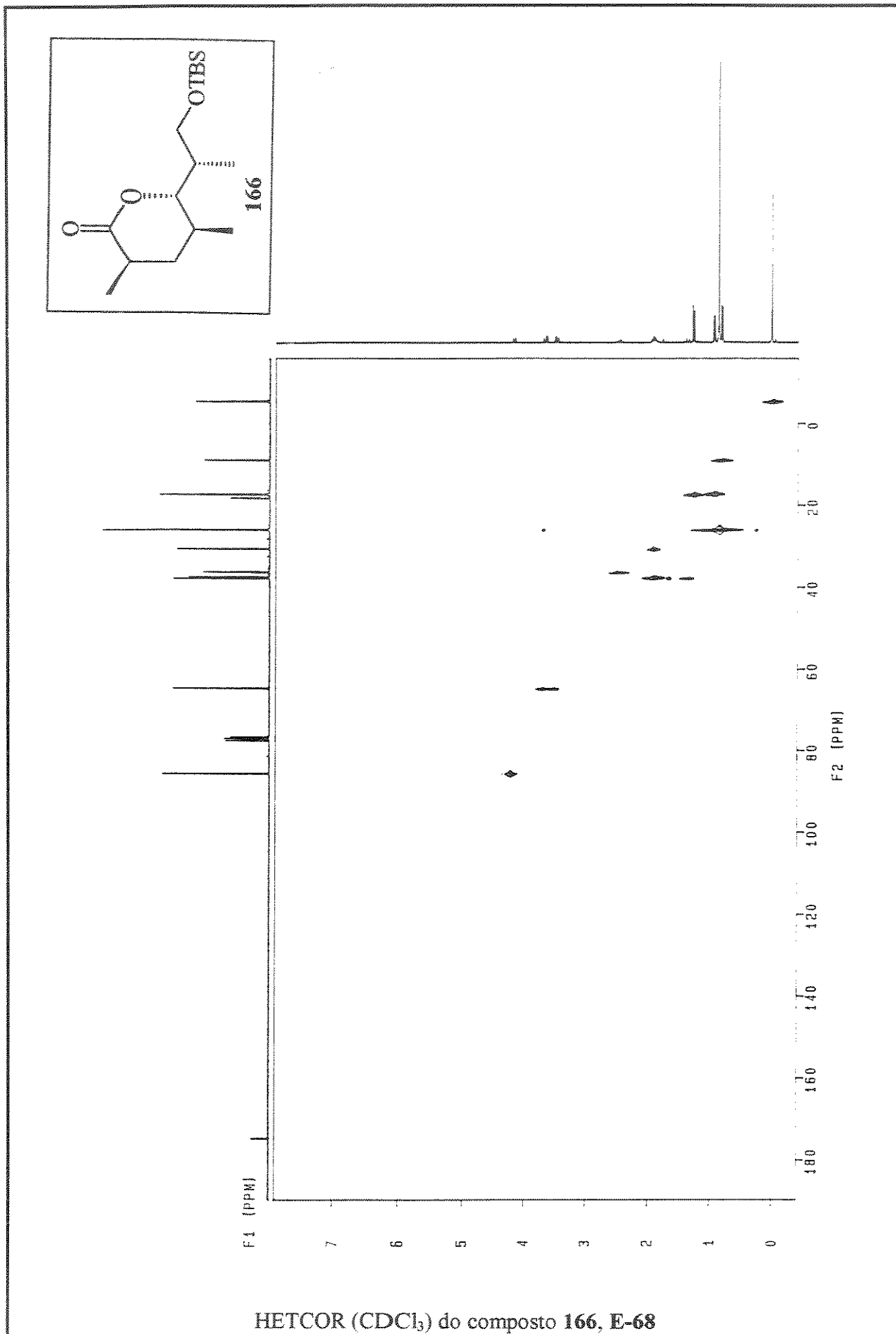


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto 166, E-65

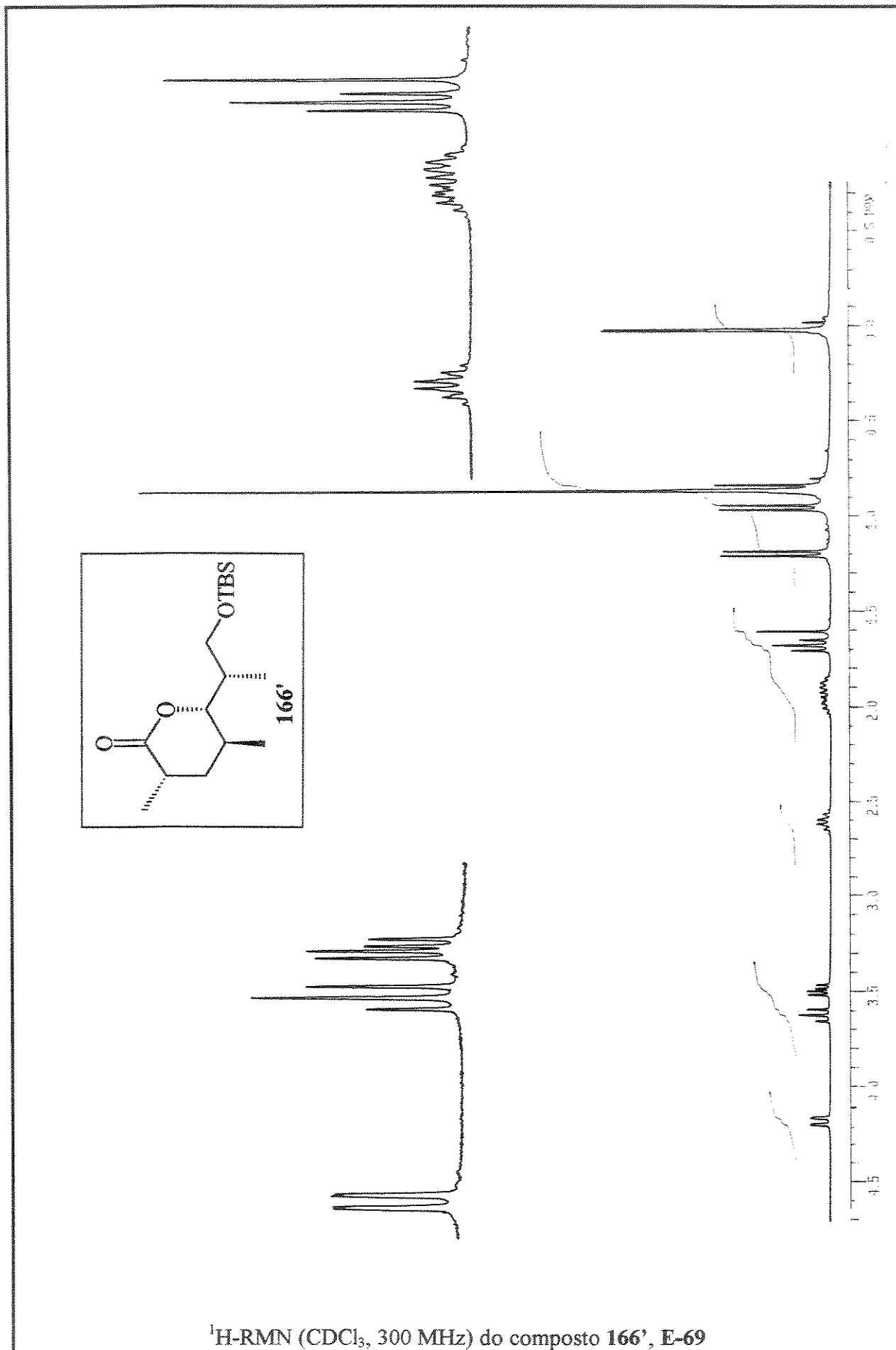


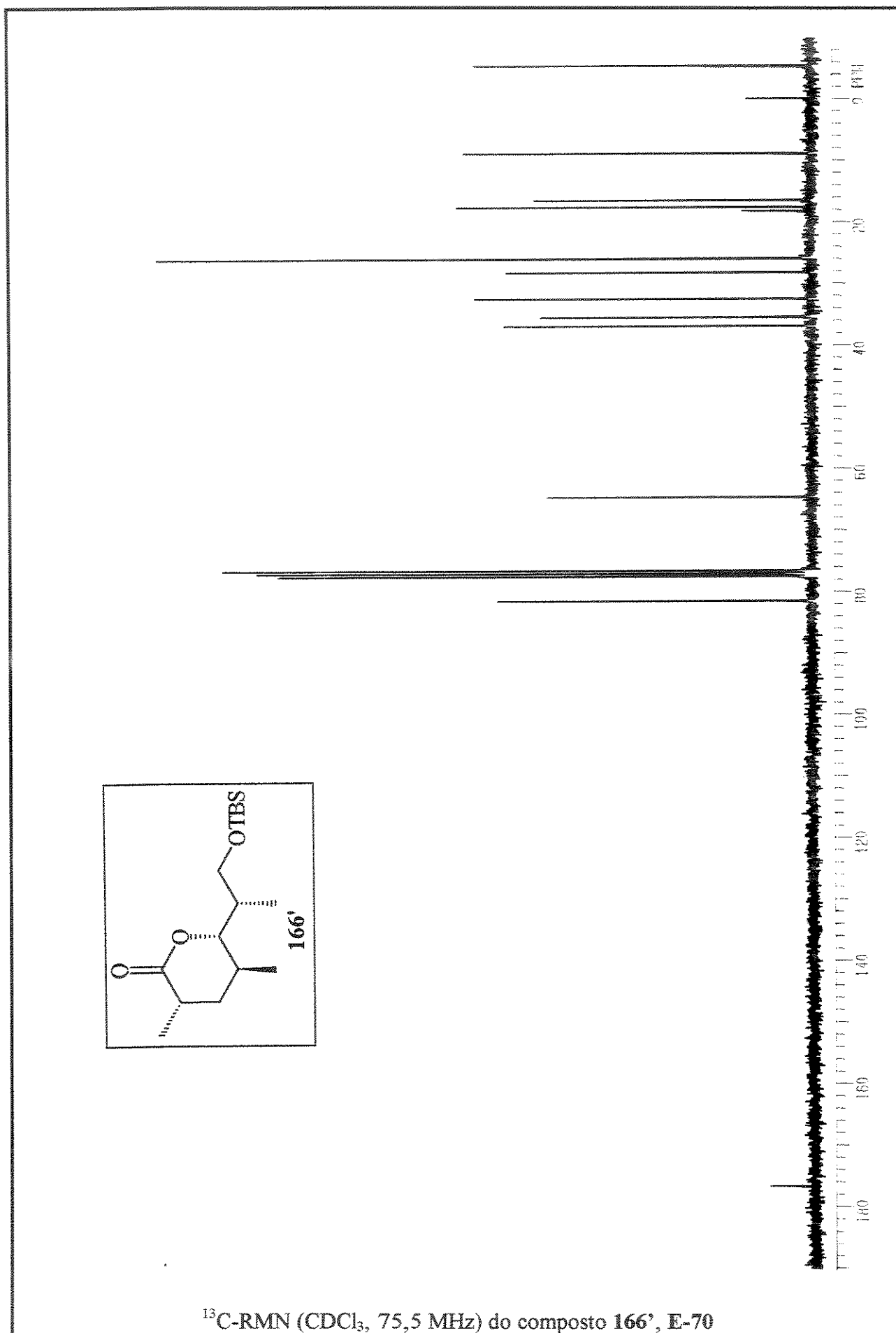


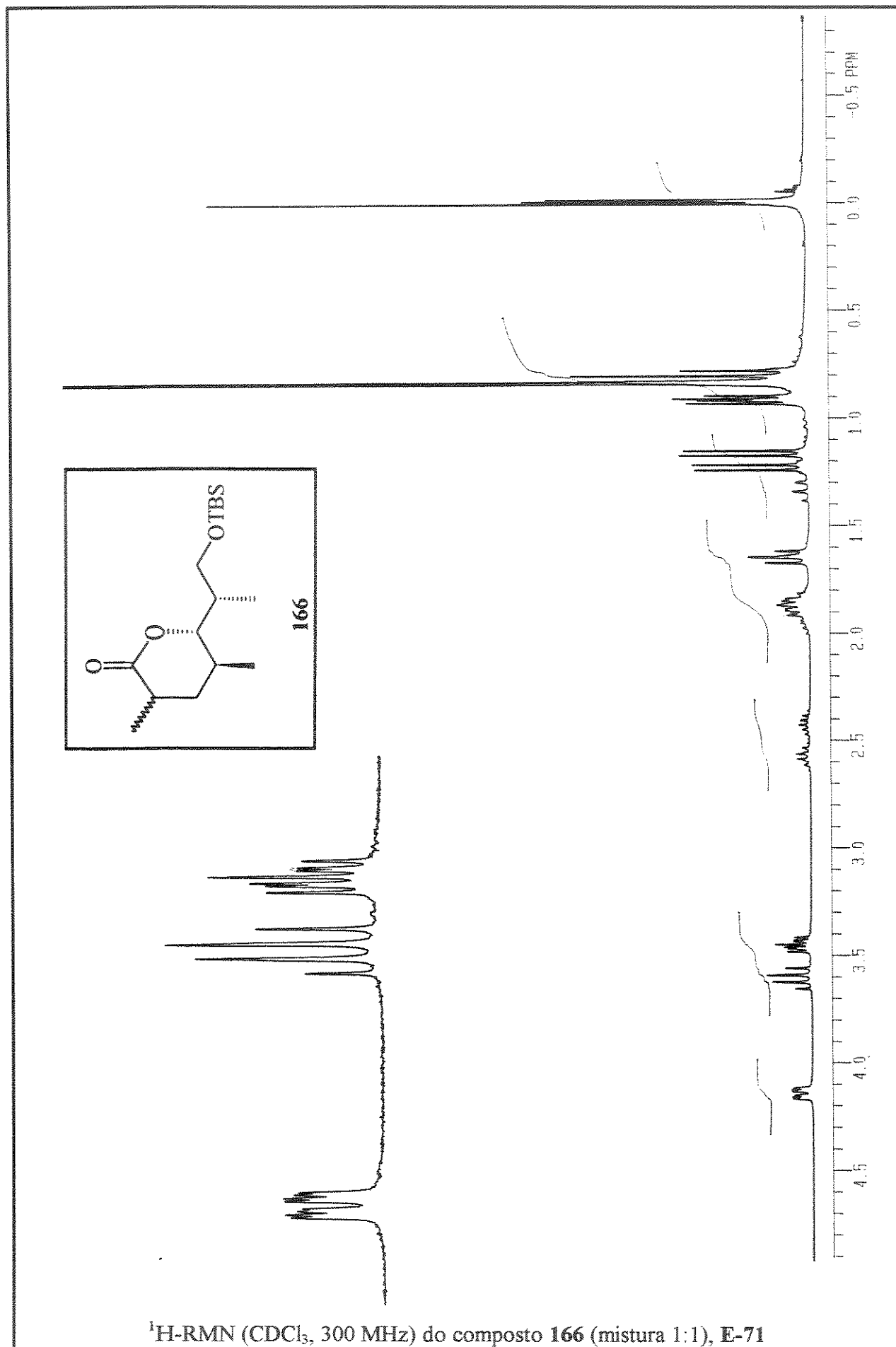




HETCOR (CDCl<sub>3</sub>) do composto 166, E-68

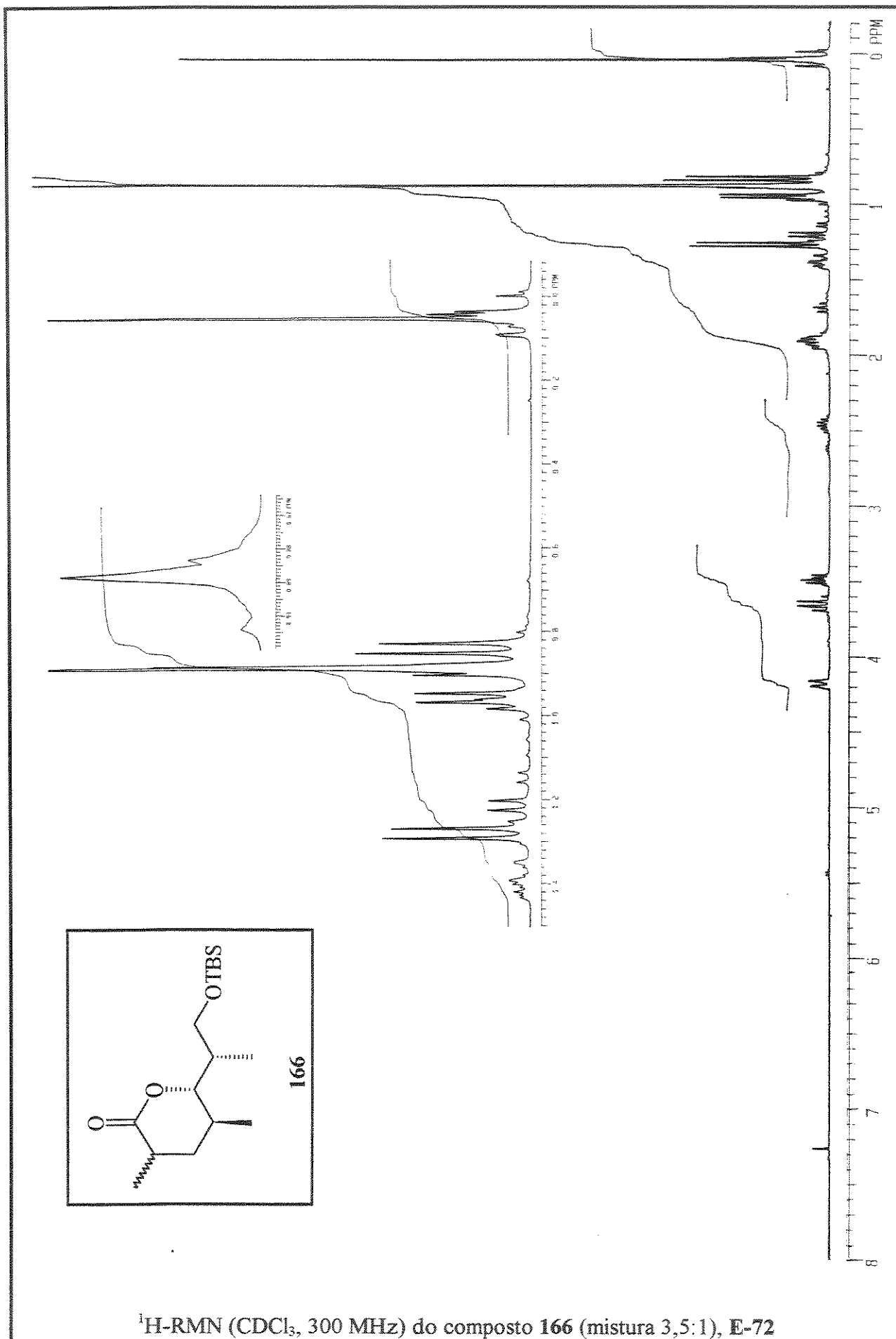




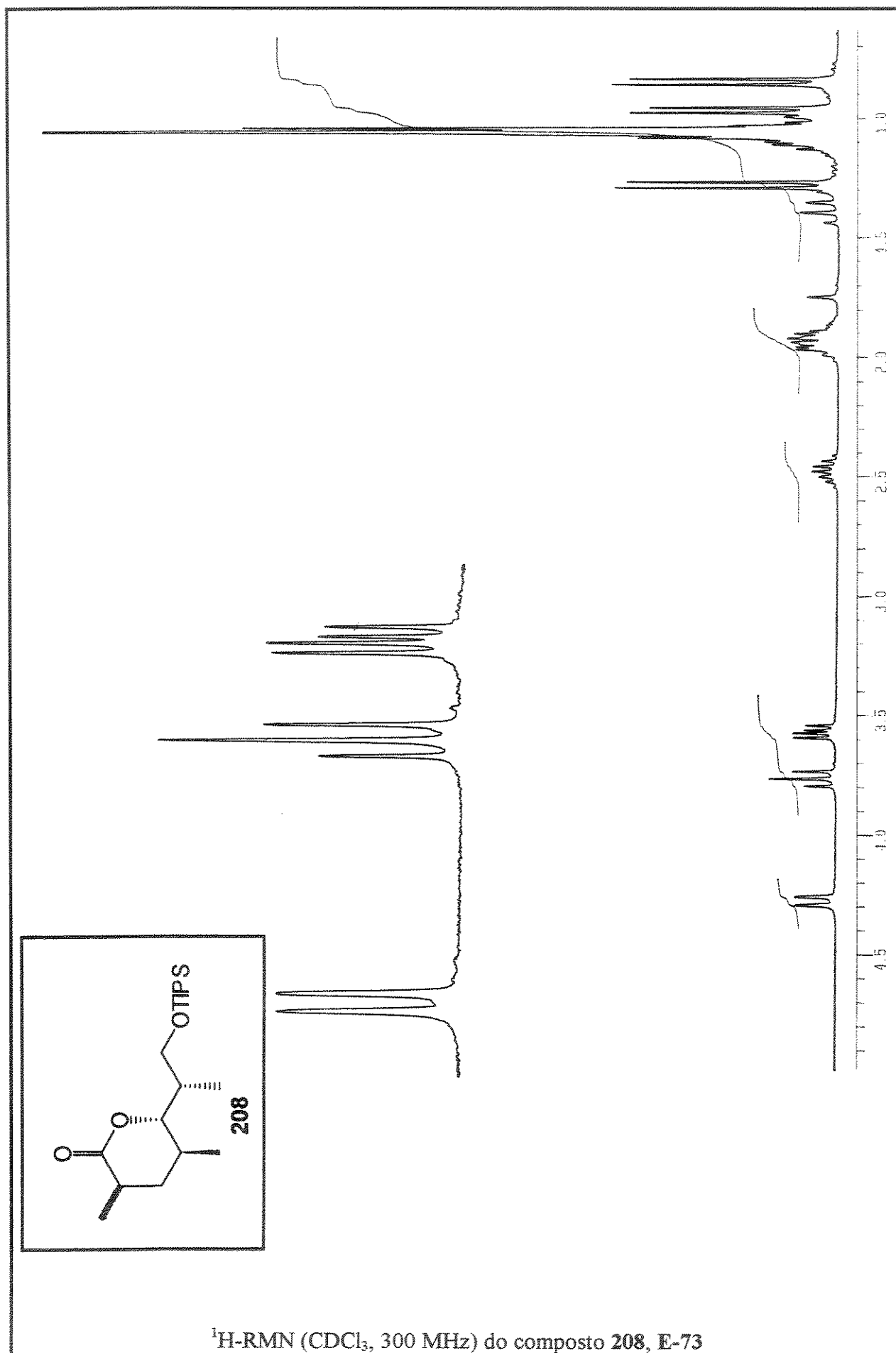


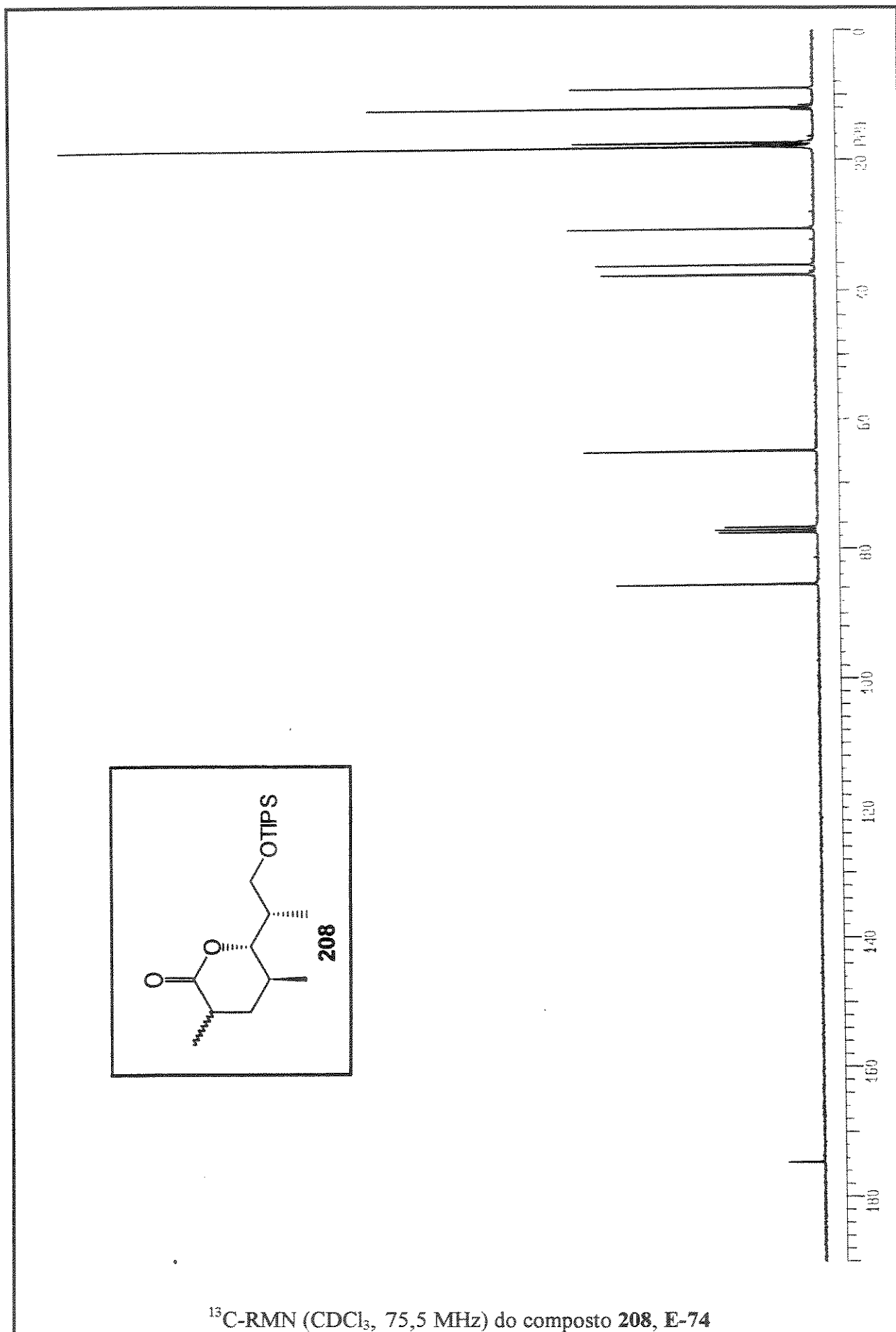
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 166 (mistura 1:1), E-71

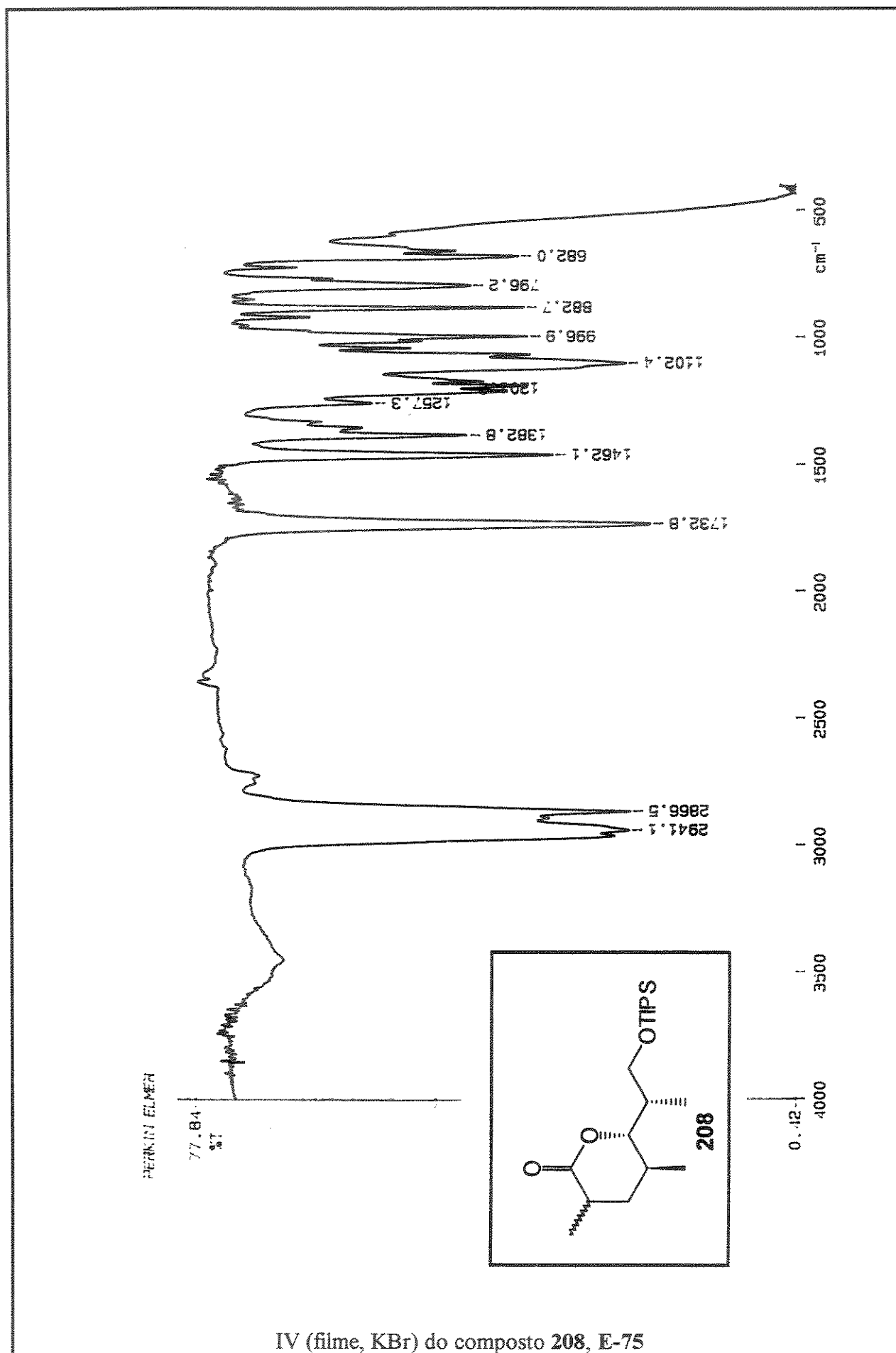


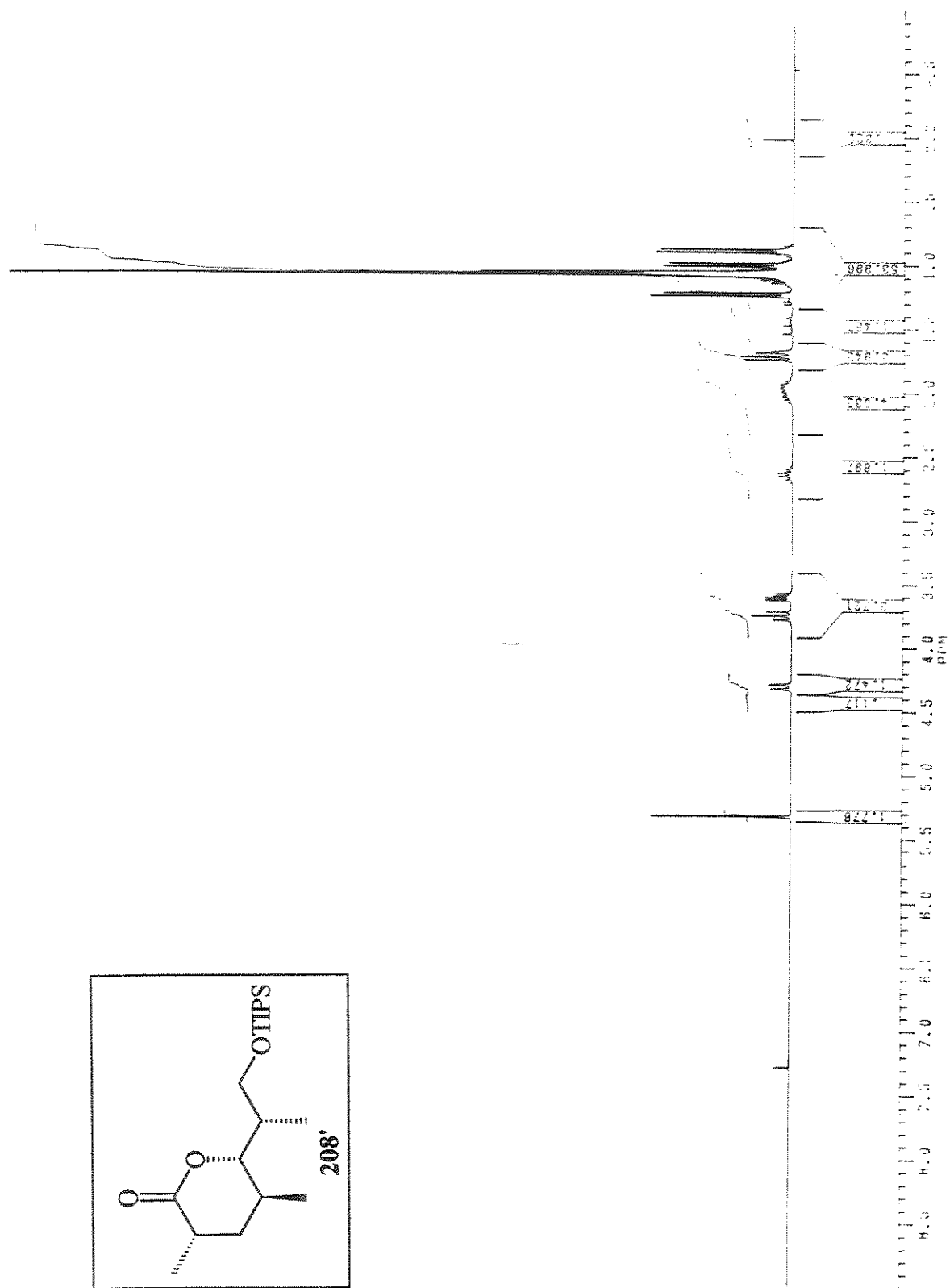


$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **166** (mistura 3,5:1), E-72

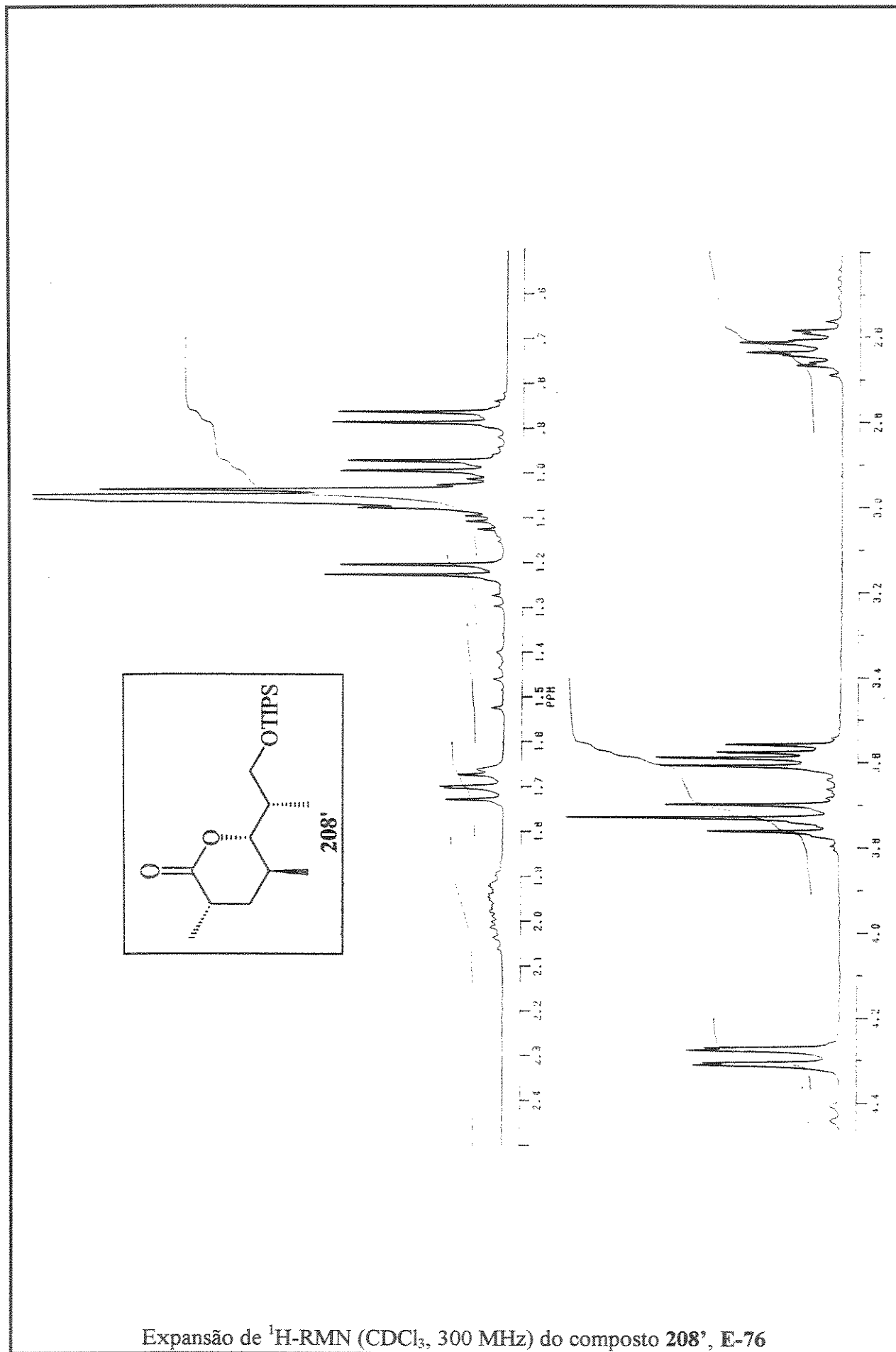


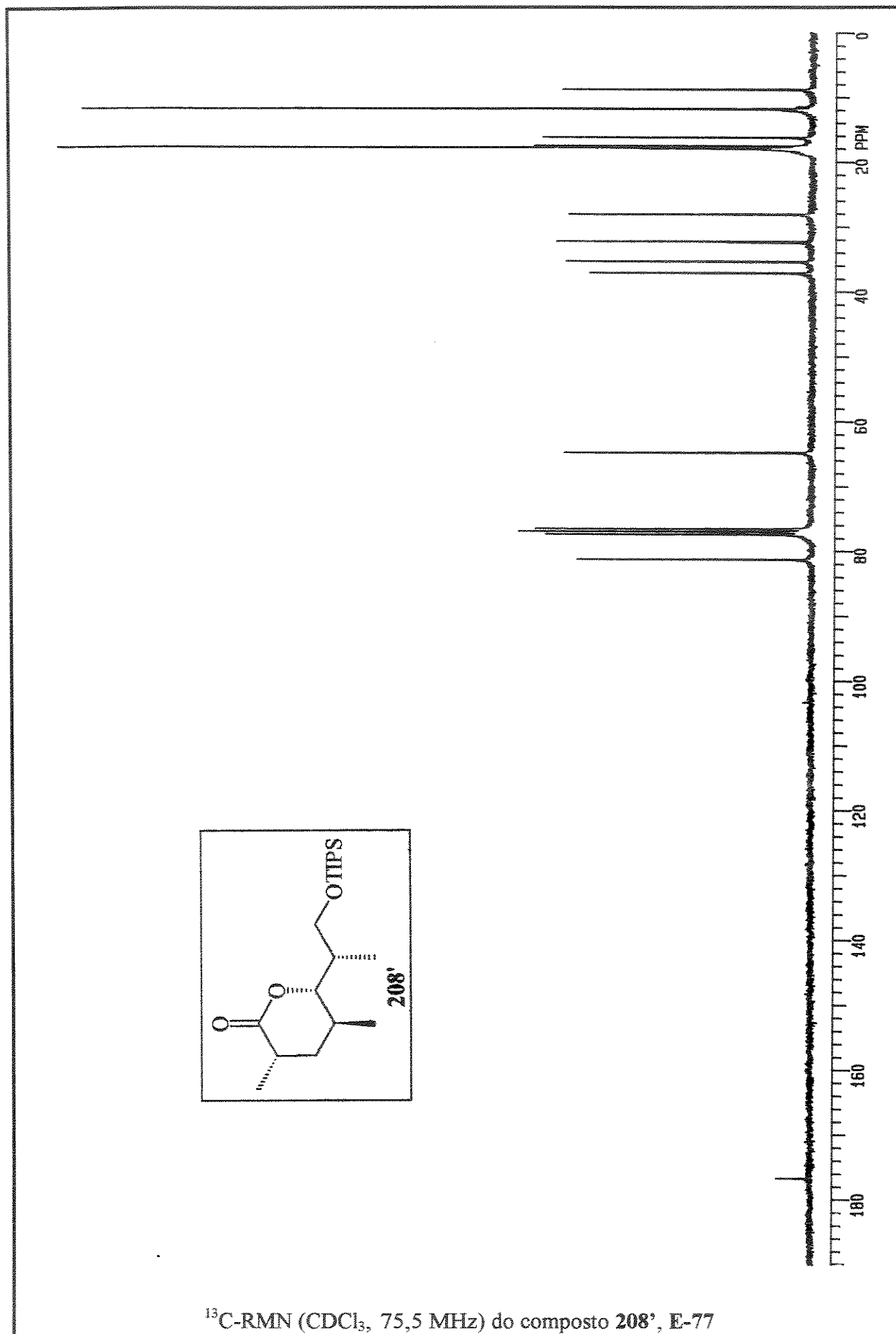


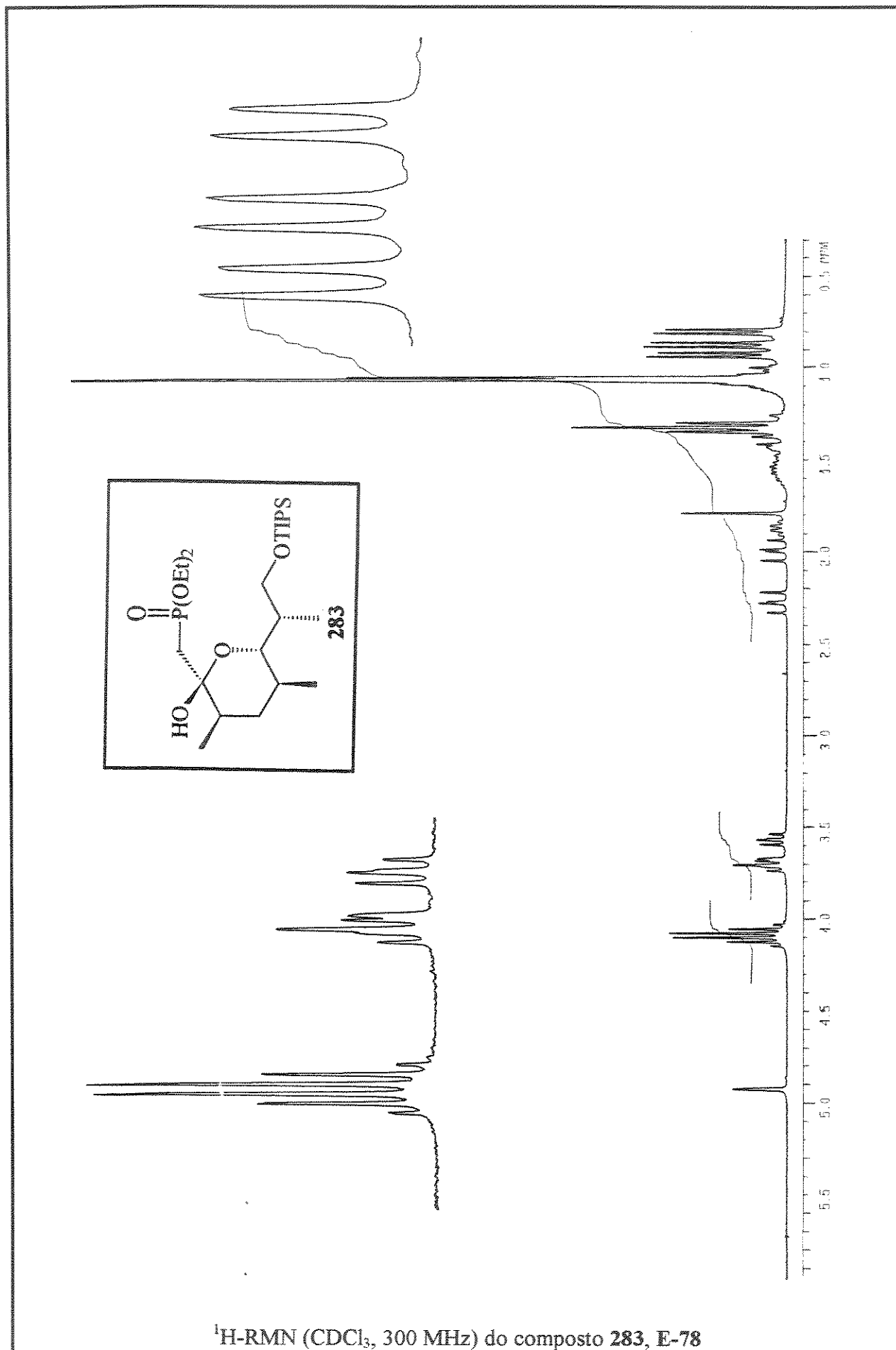




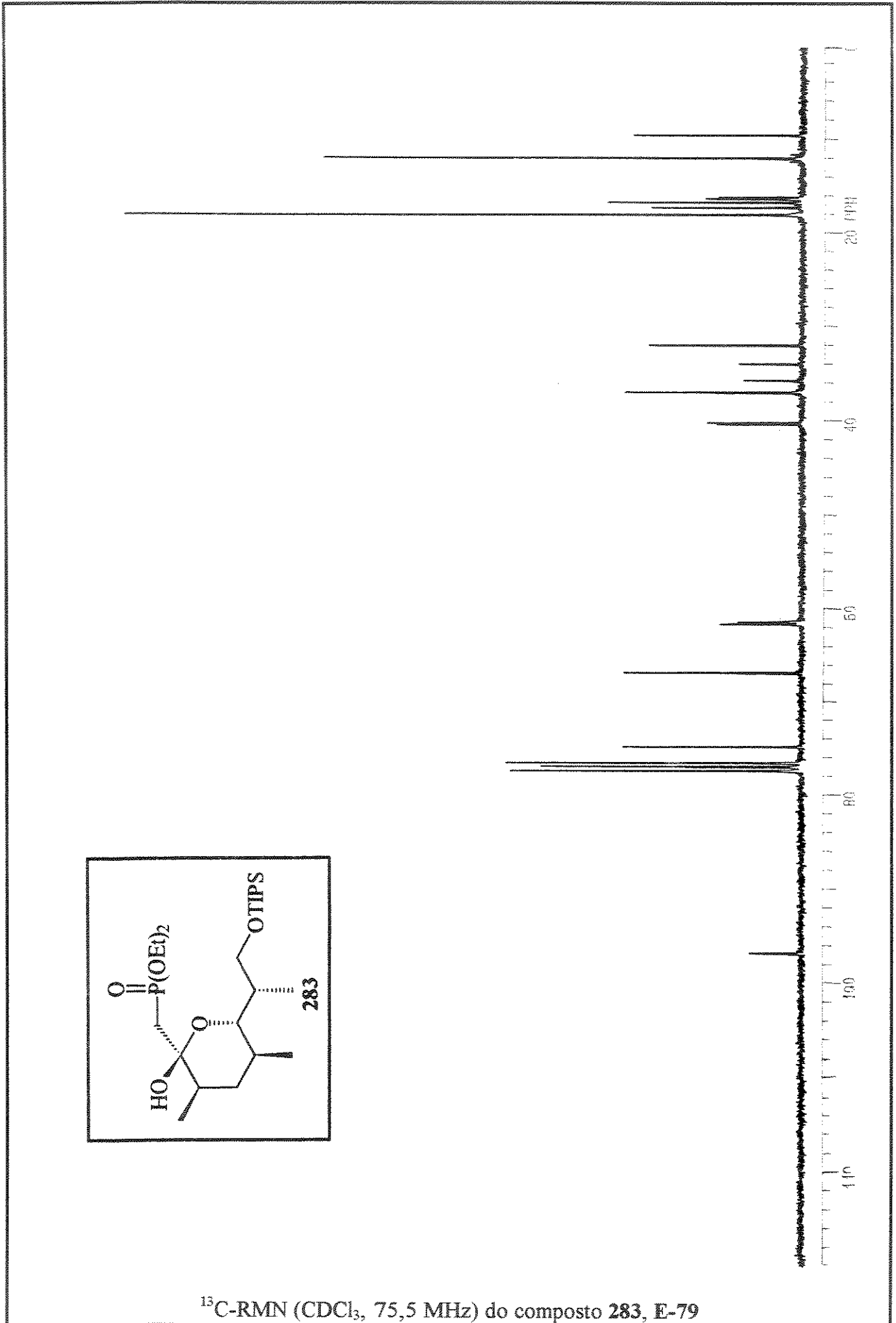
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **208'**, E-76

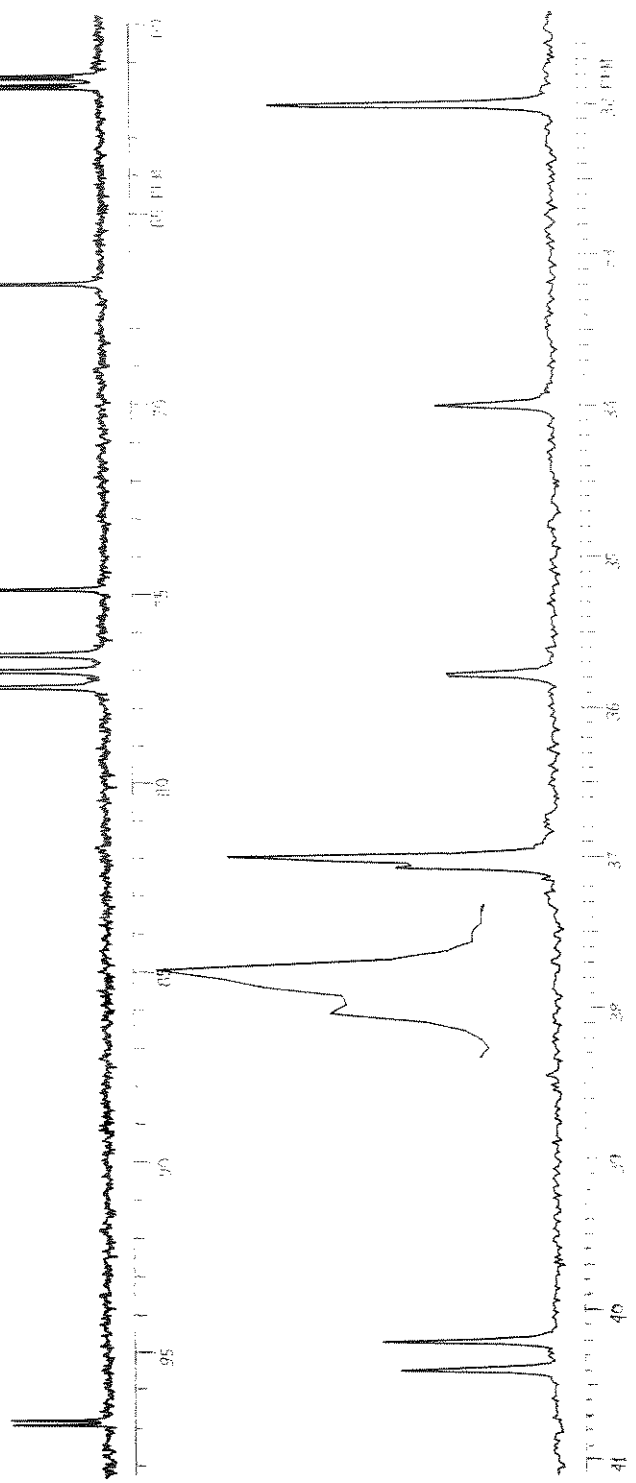
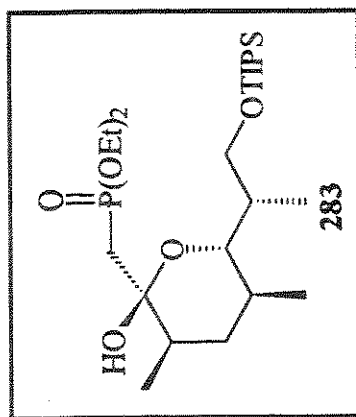
Expansão de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **208'**, E-76



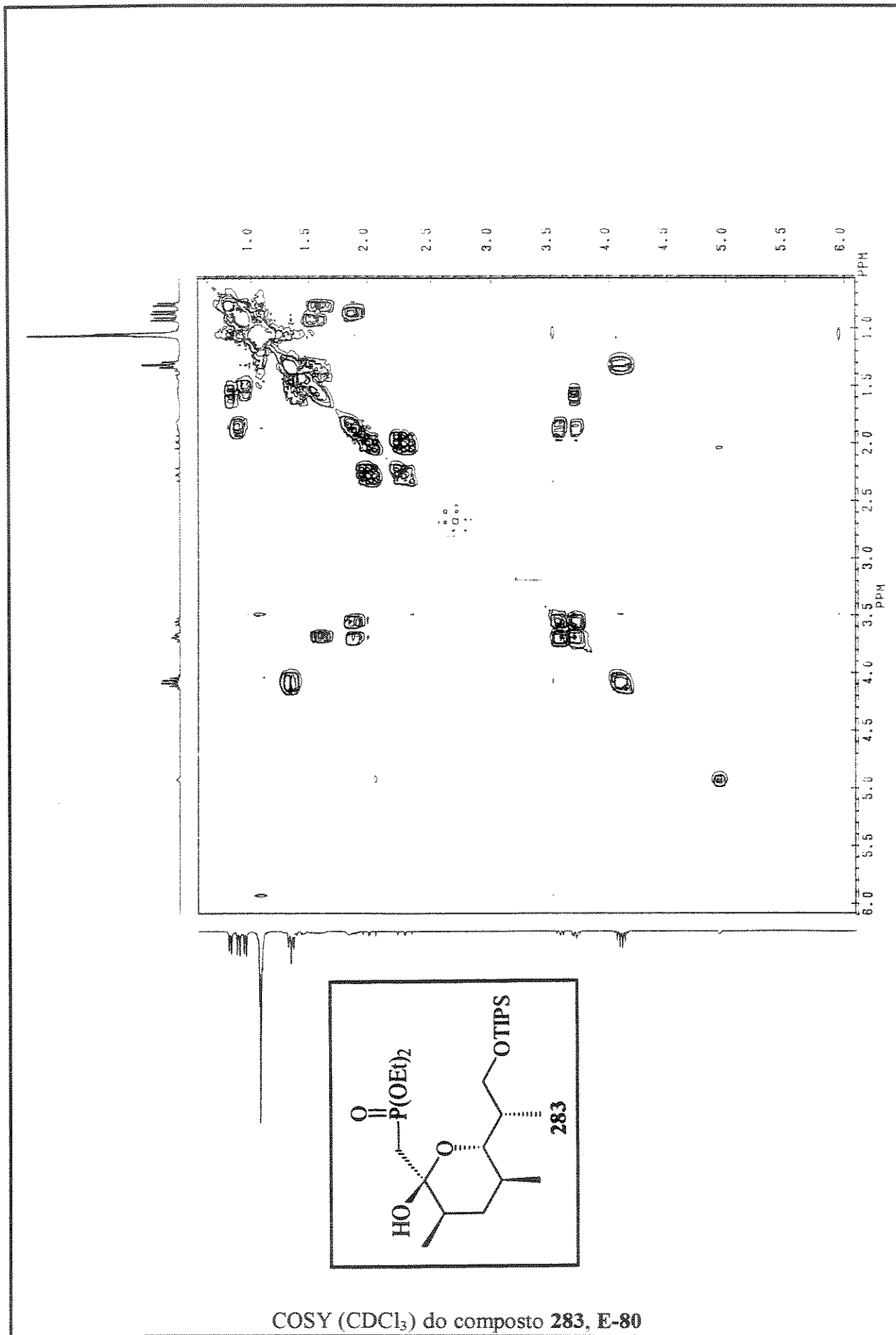


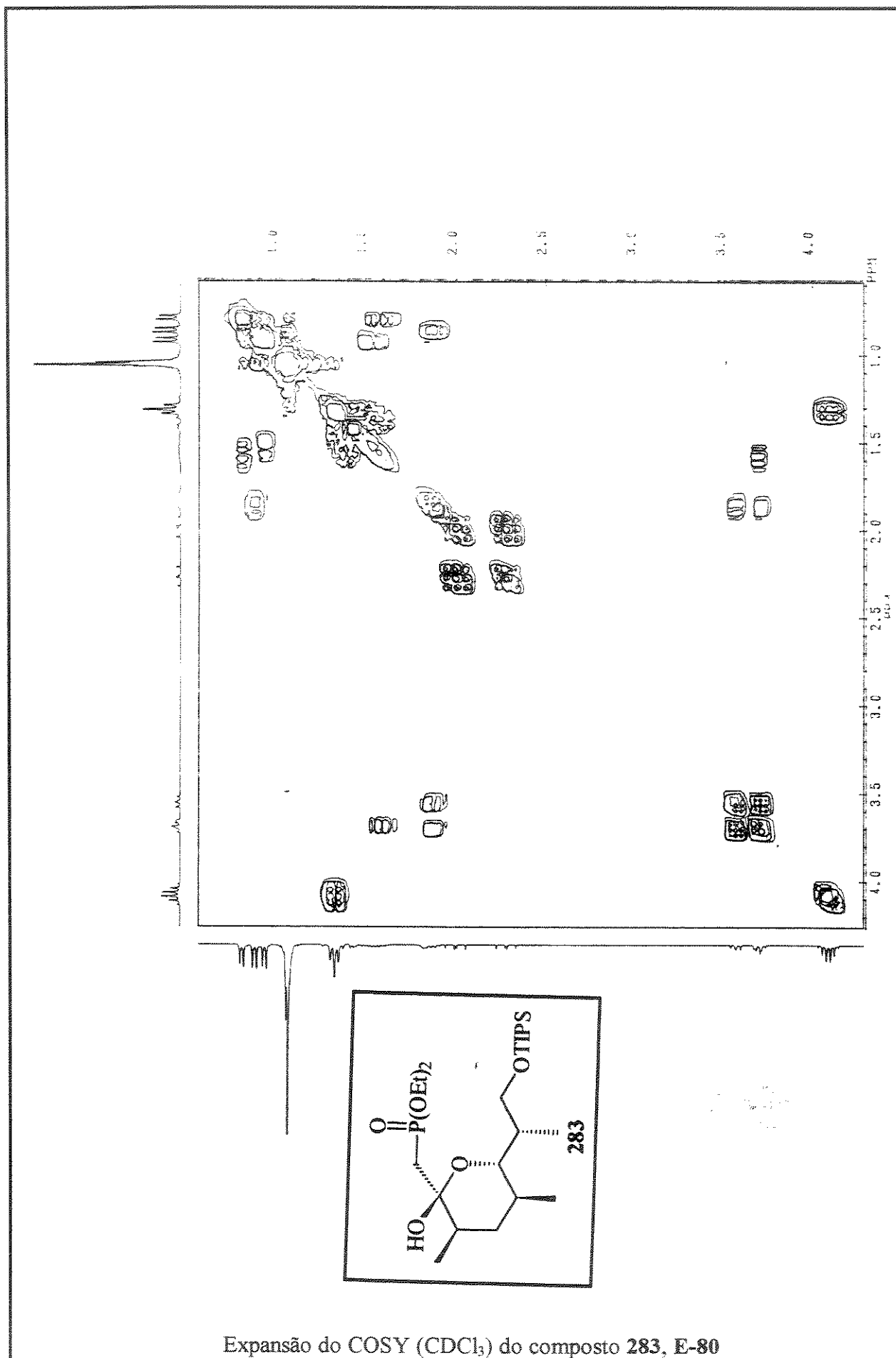


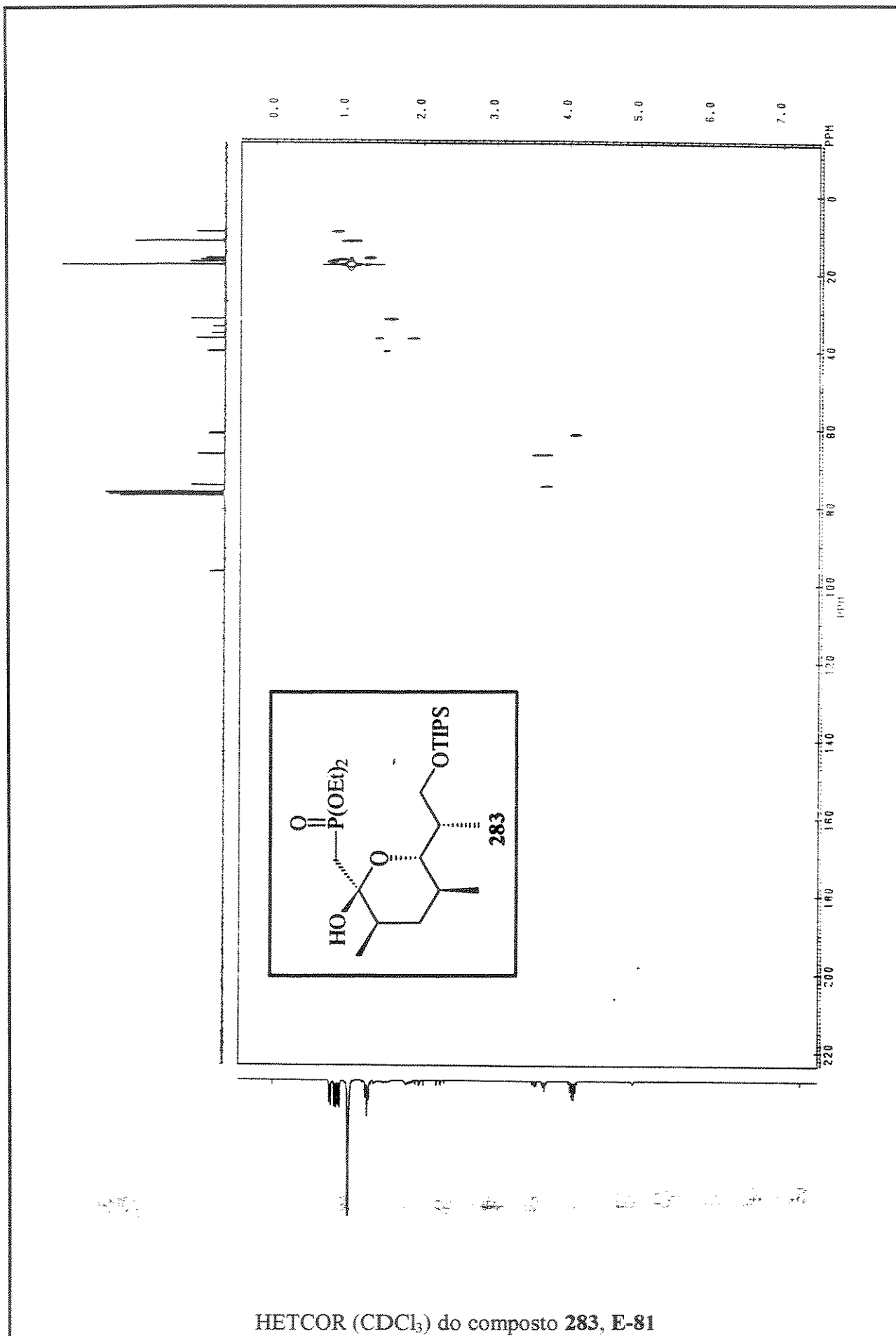


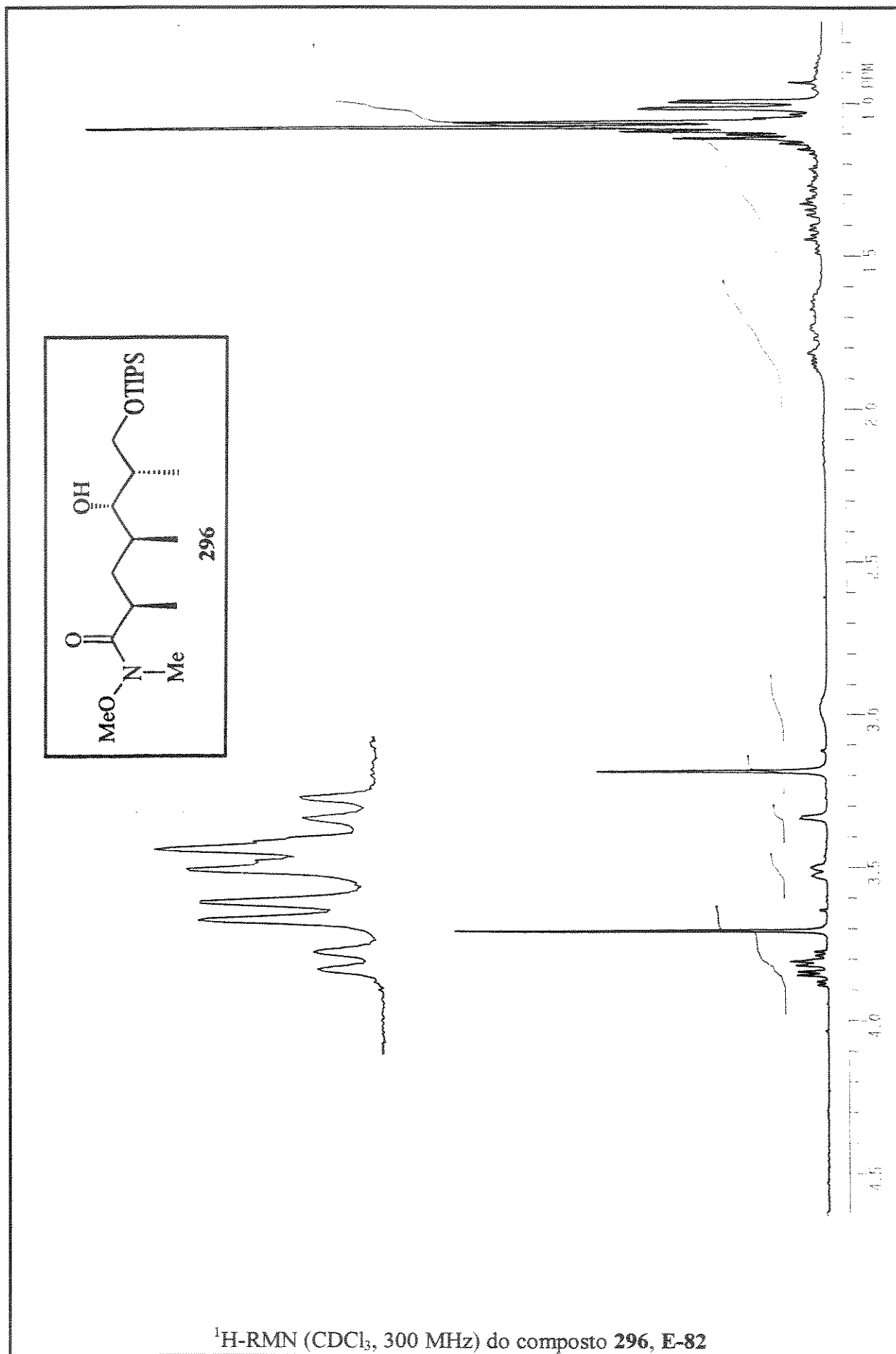


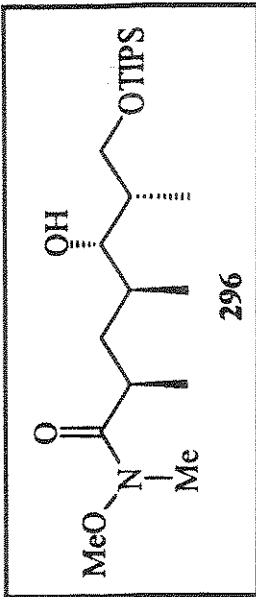
Expansão de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto **283**, E-79



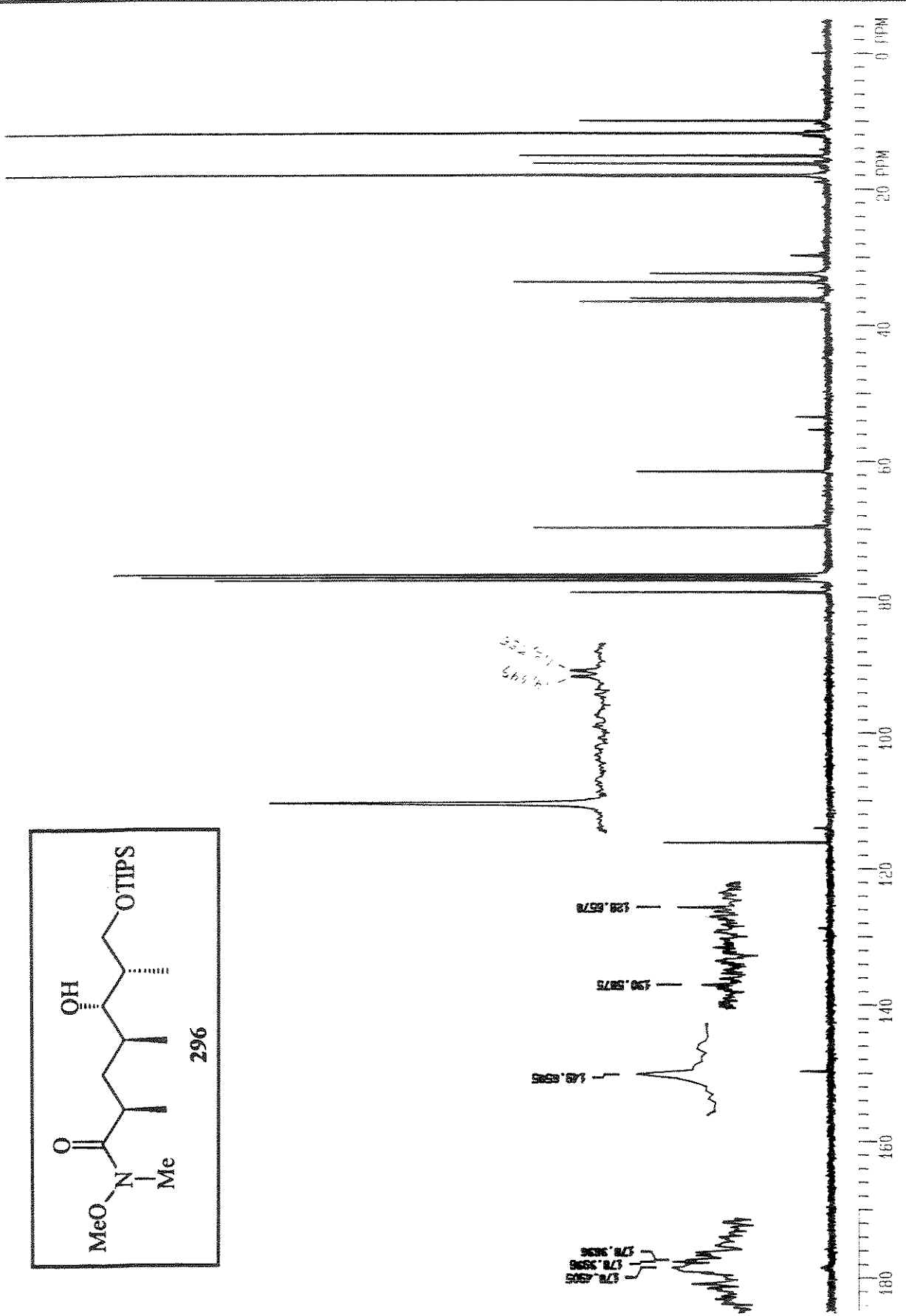


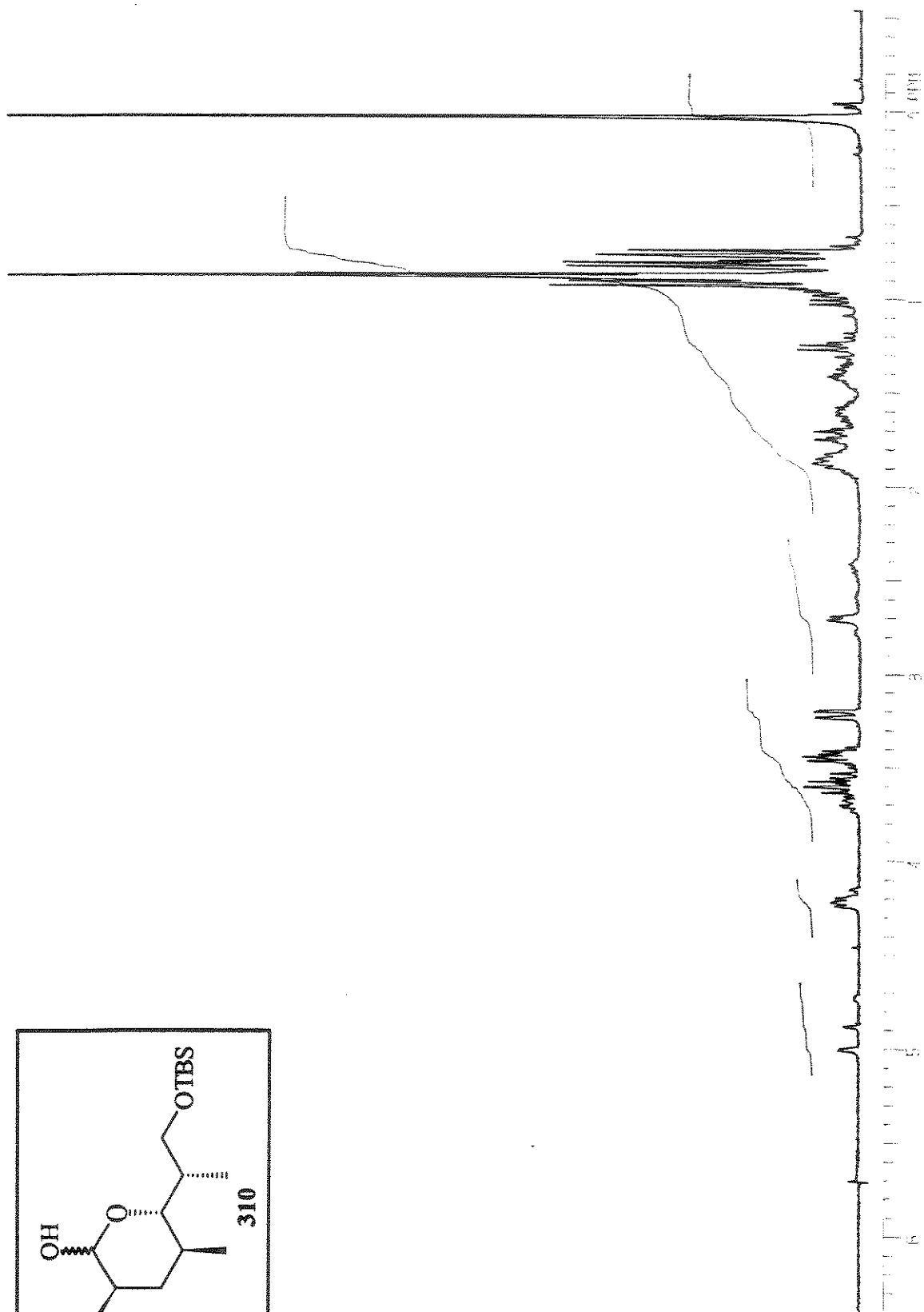
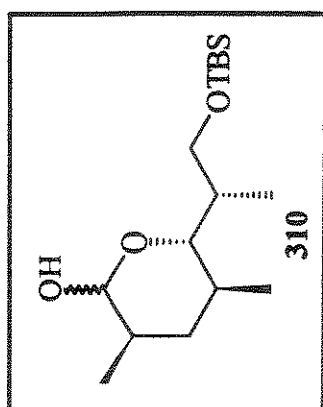






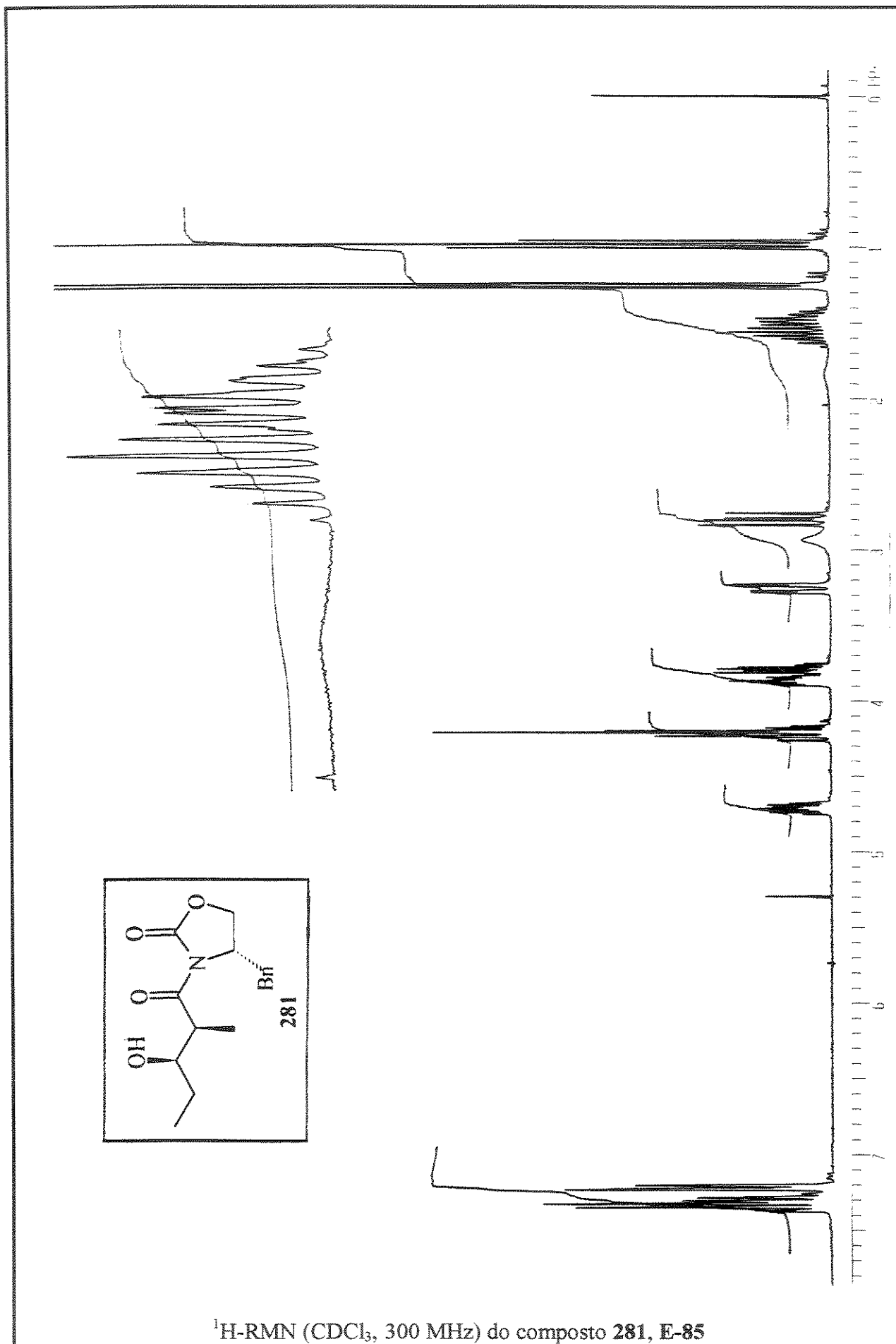
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto 296, E-83

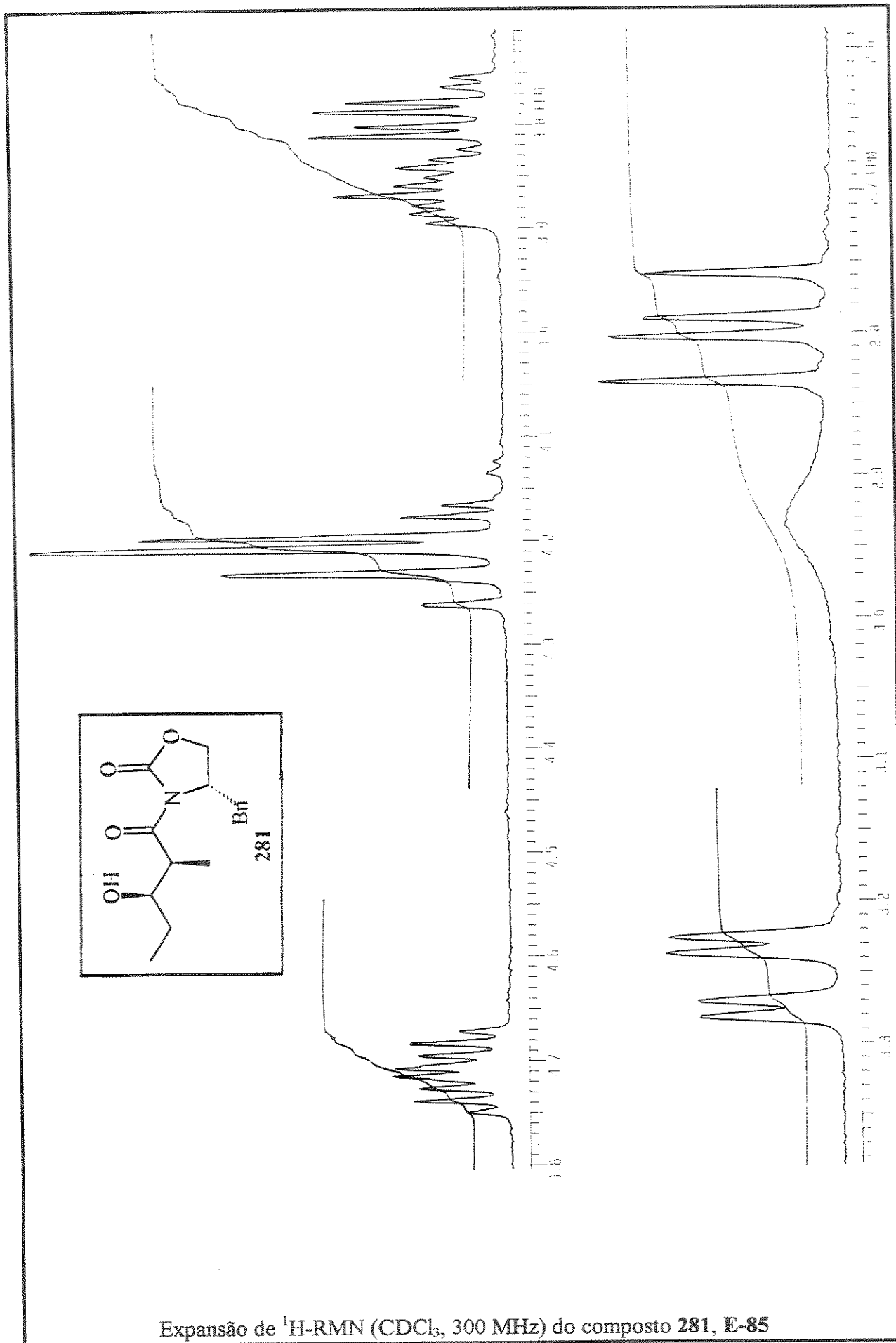


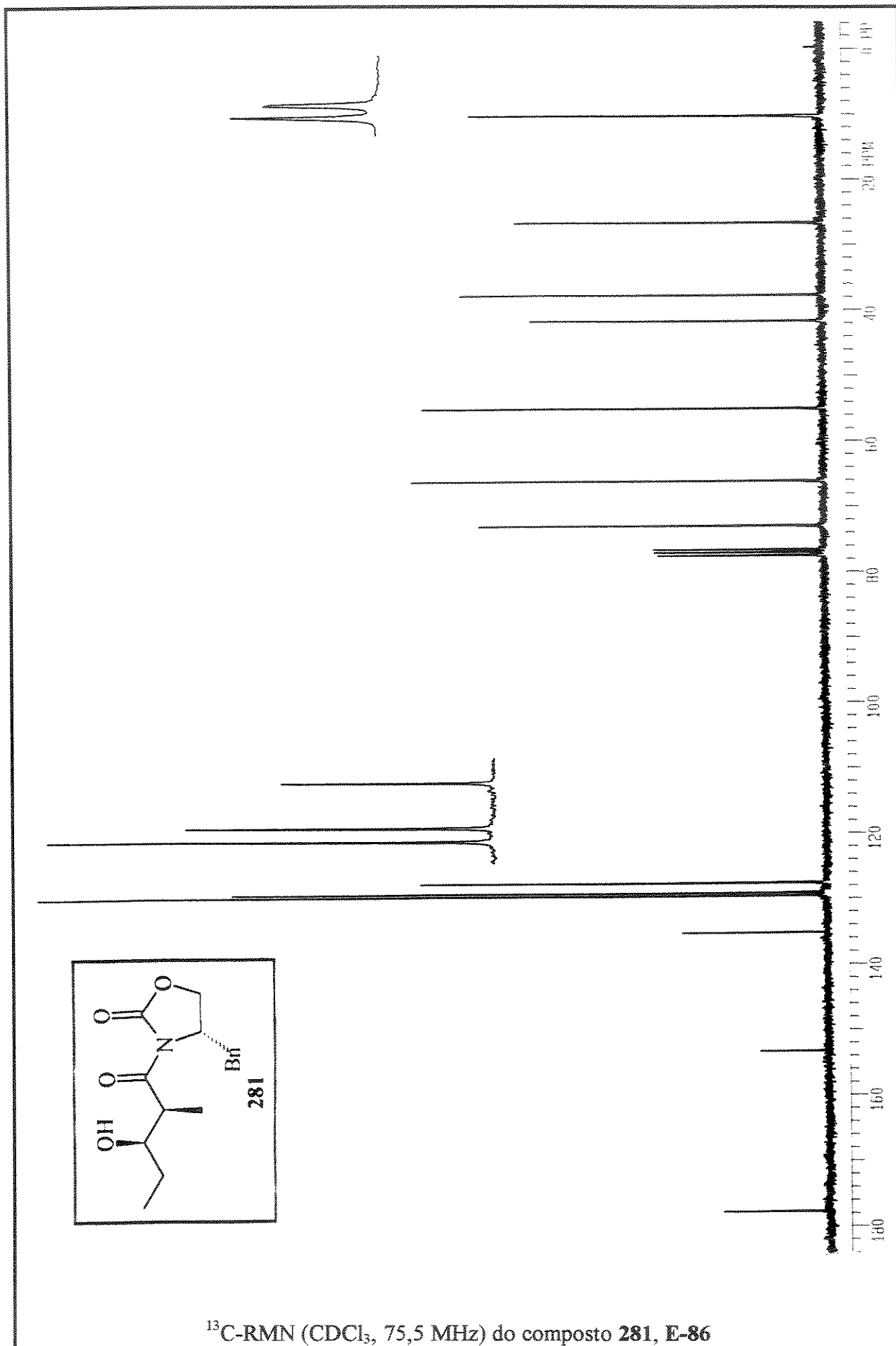


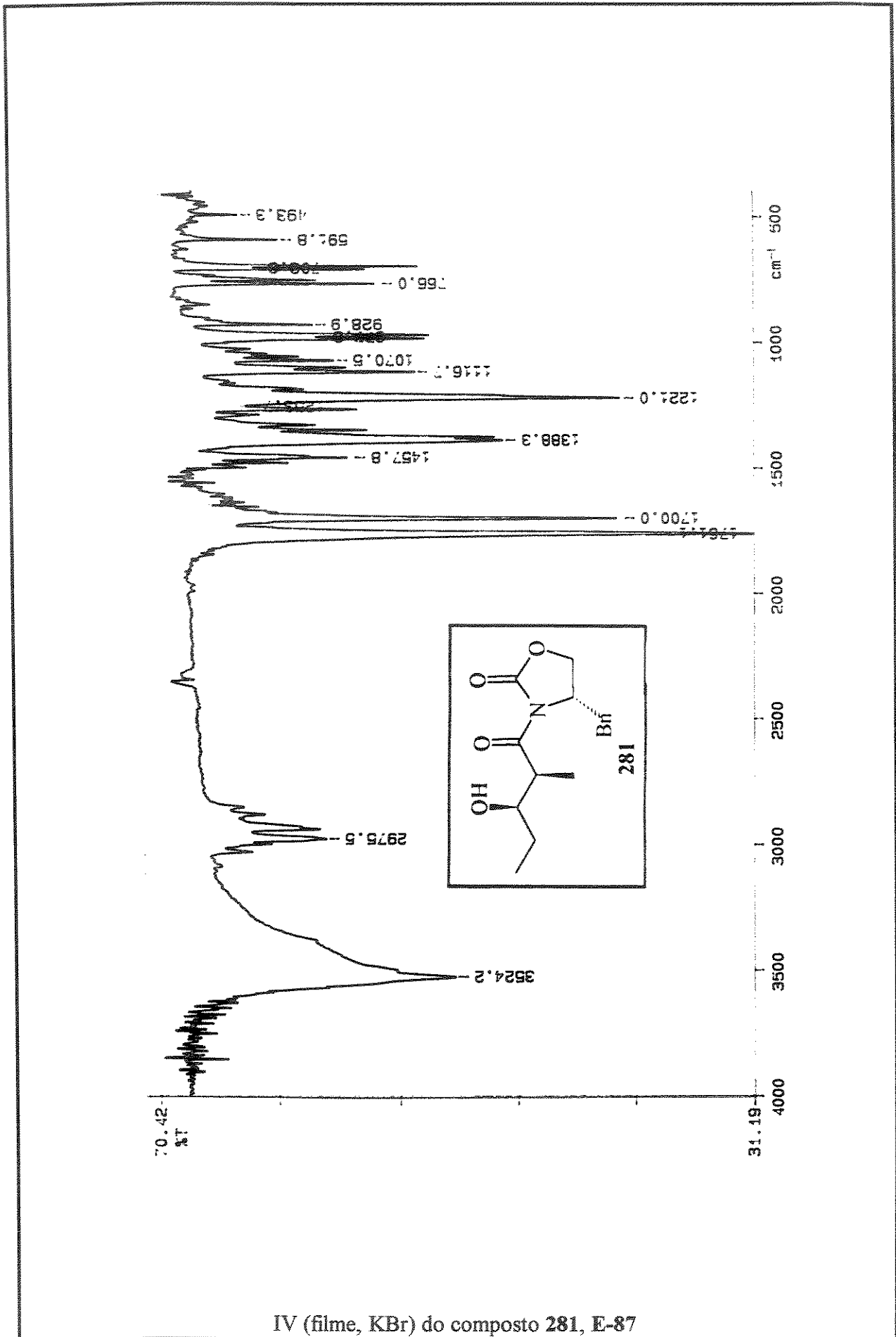
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 310, E-84

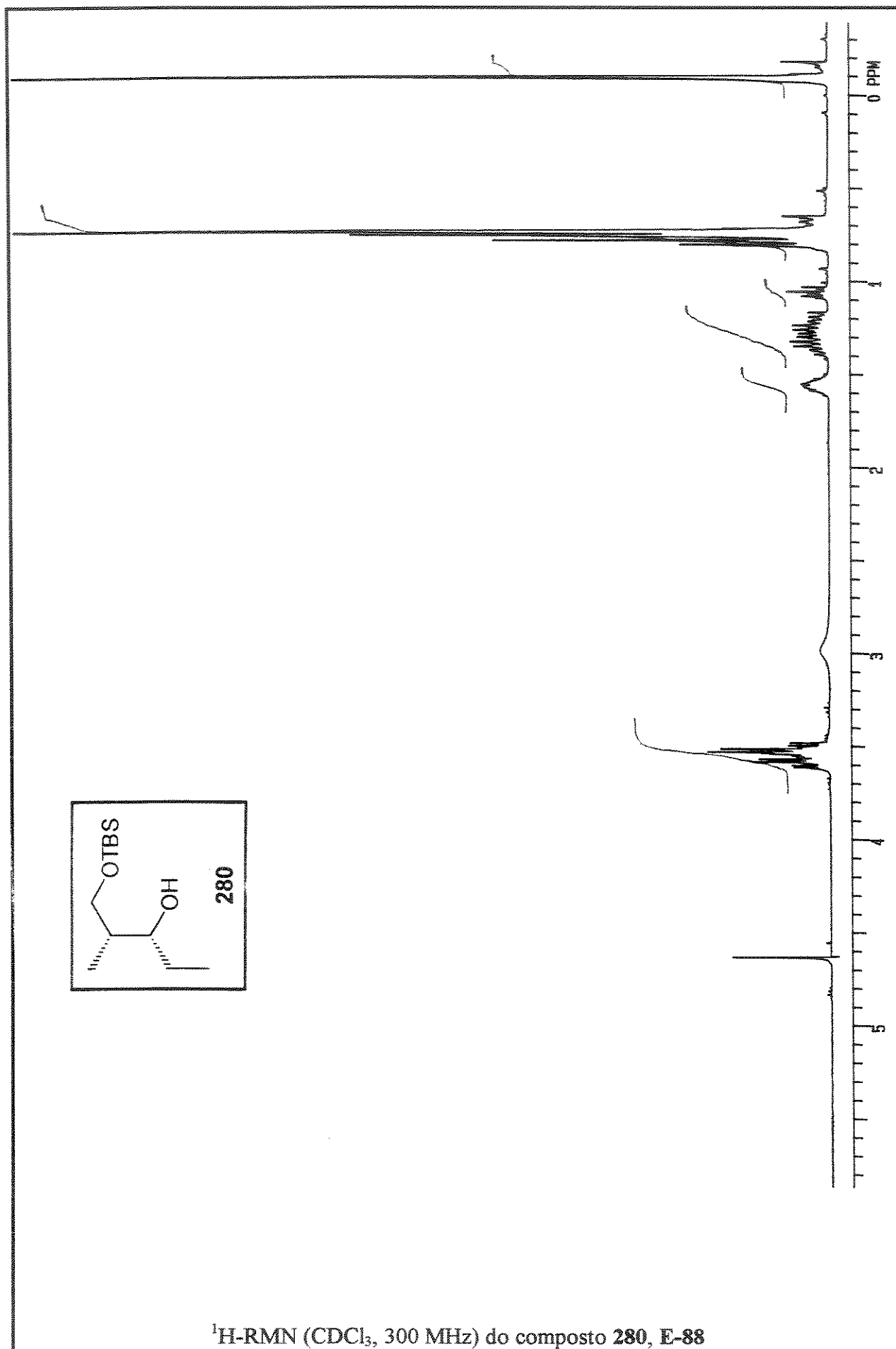


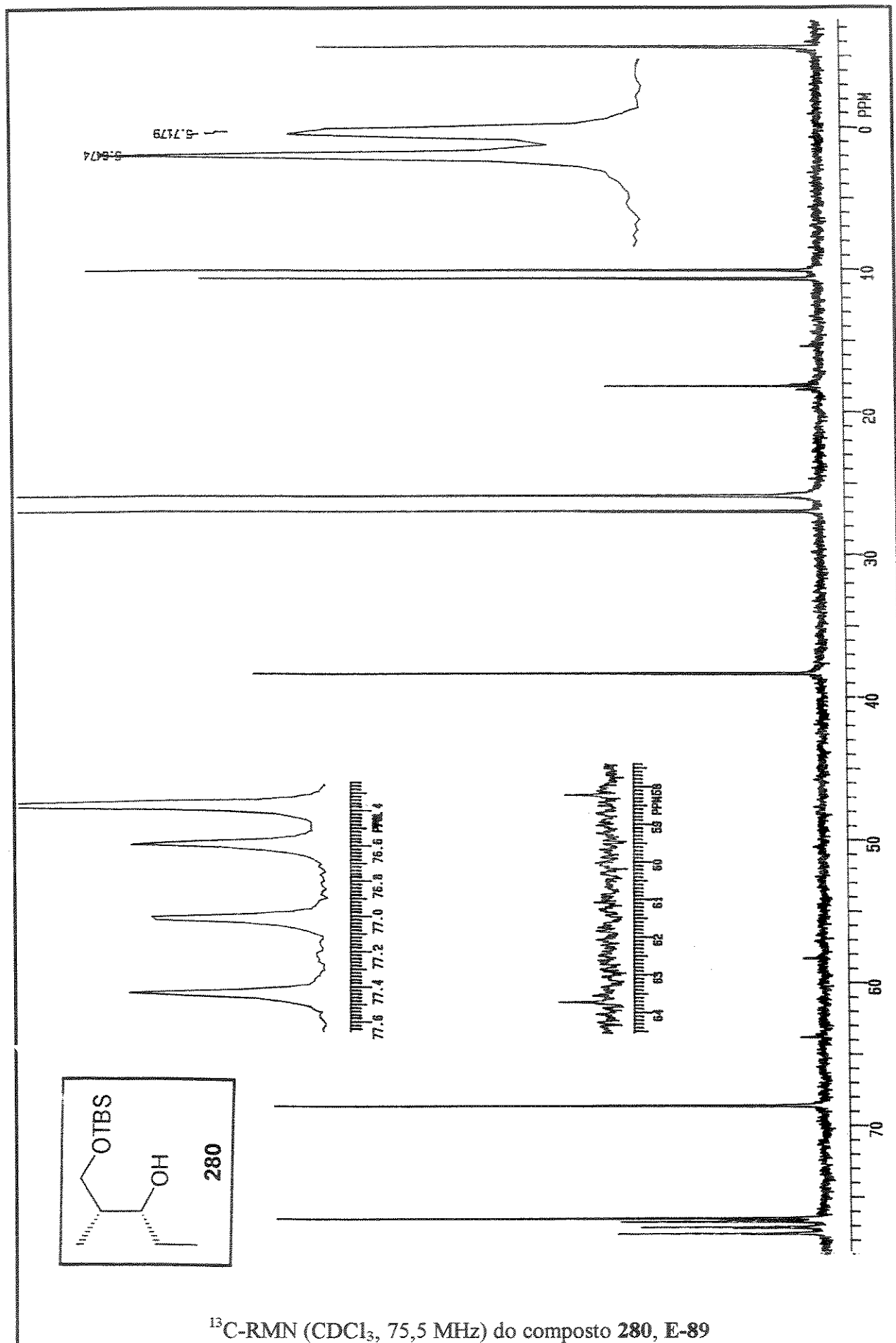


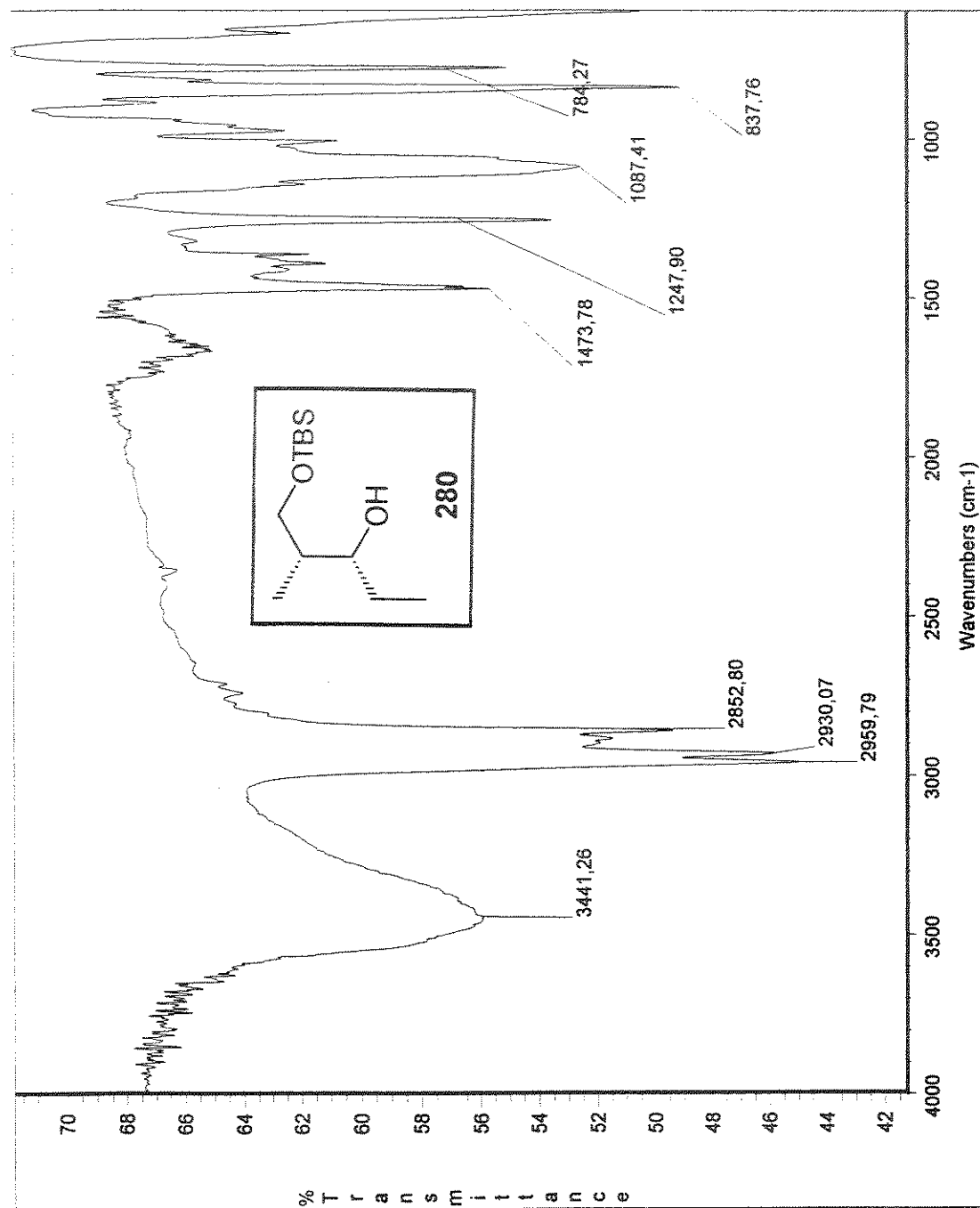




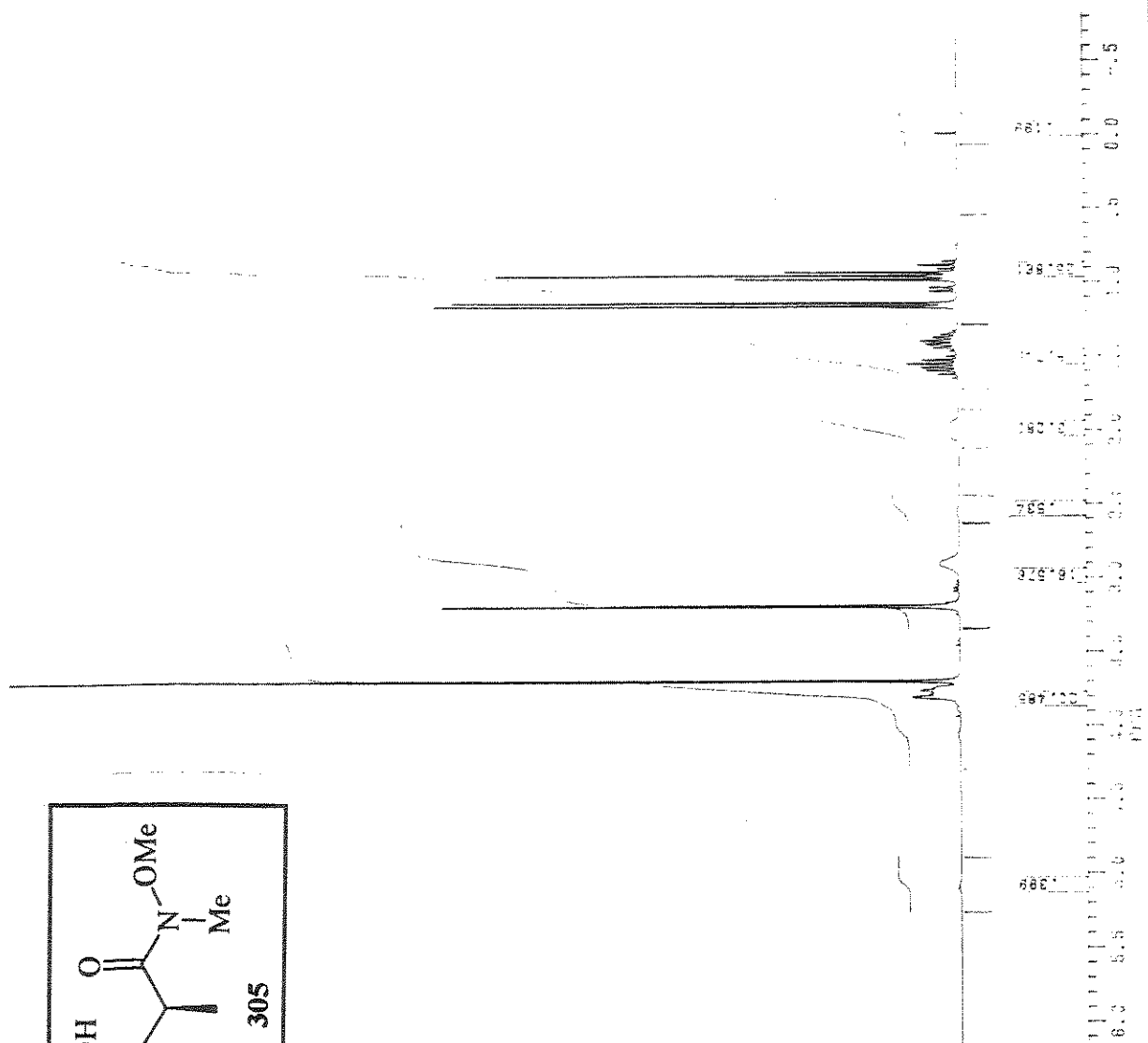
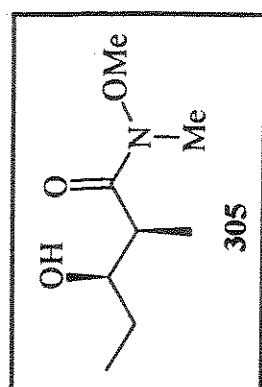






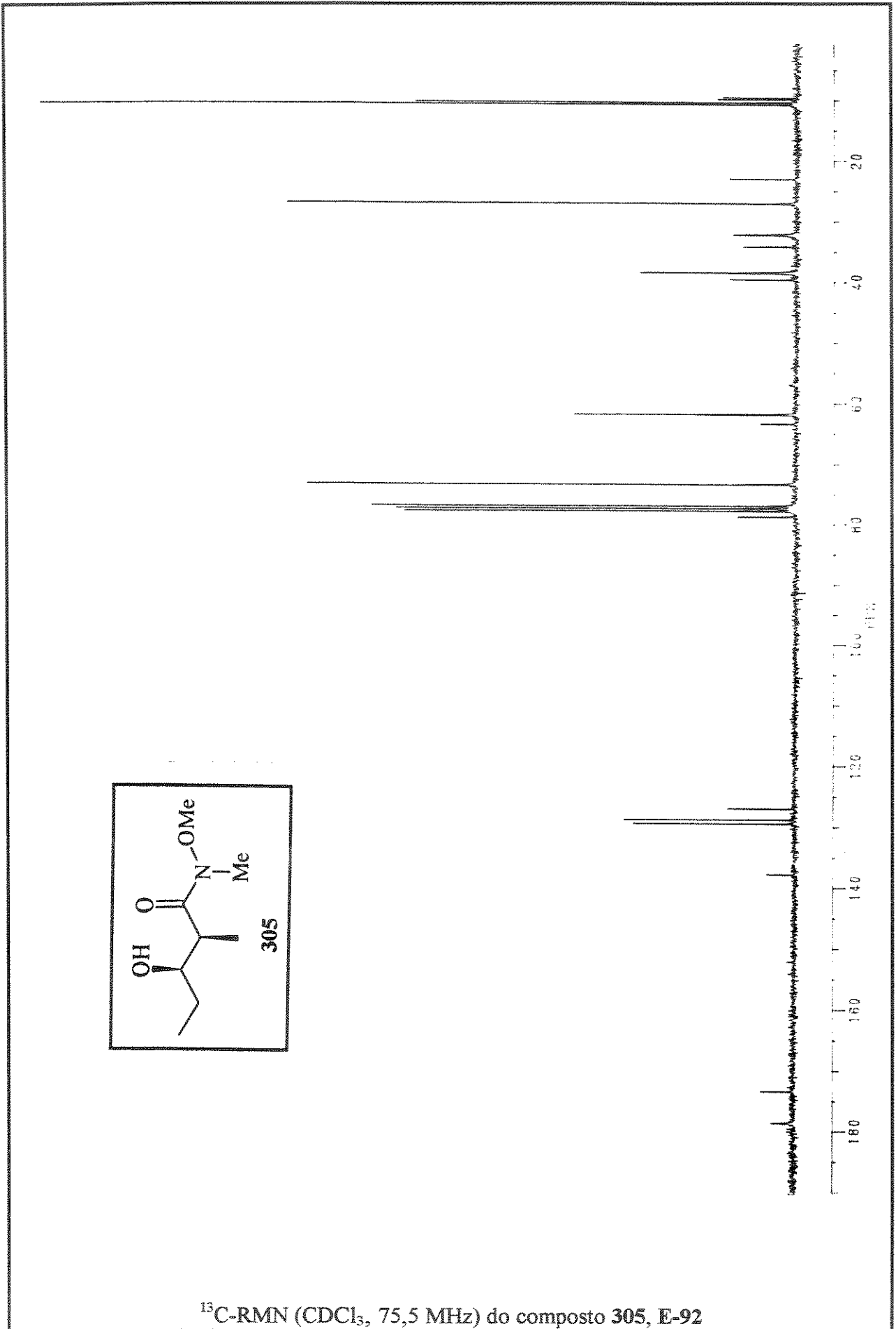


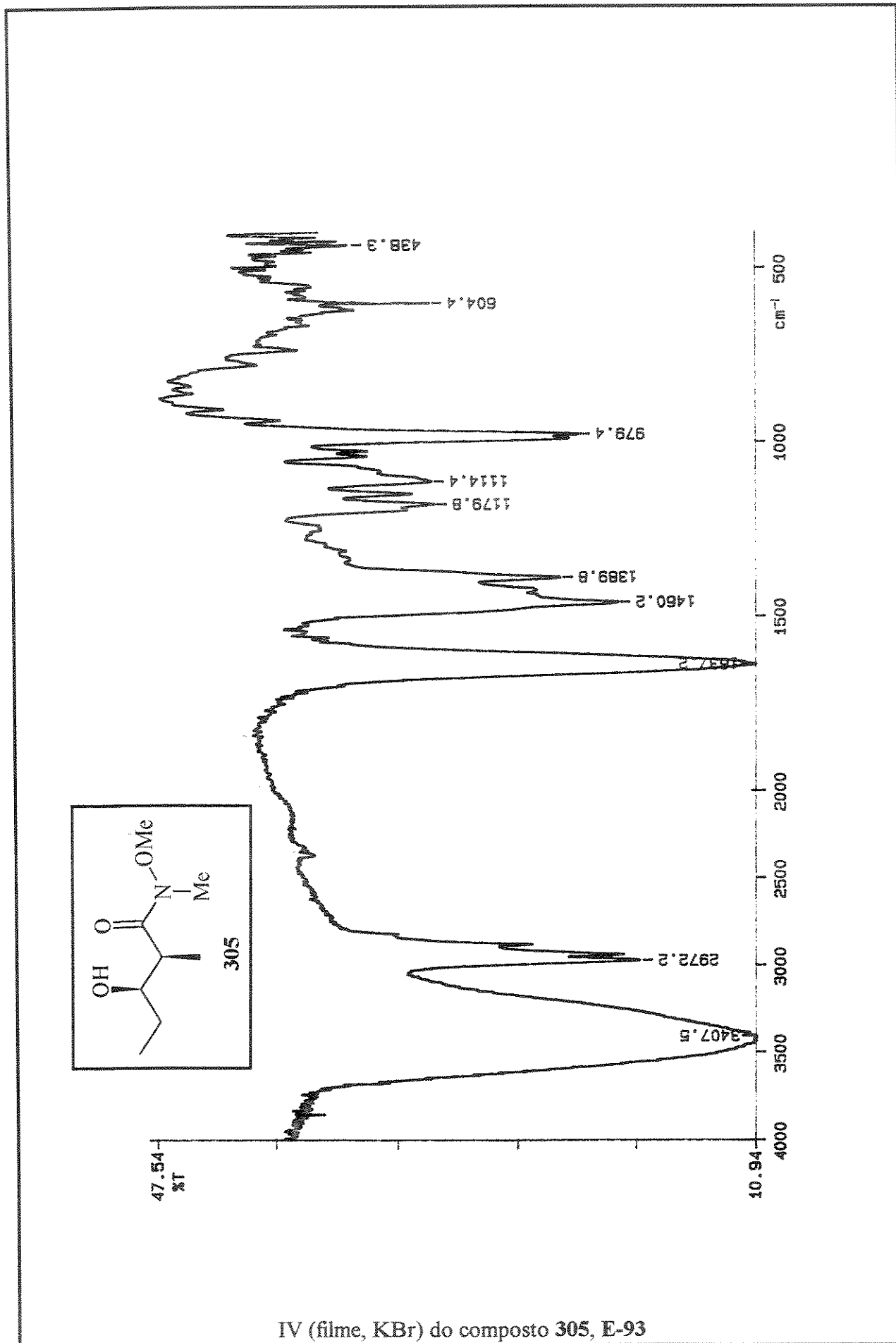
IV (filme, KBr) do composto 280, E-90

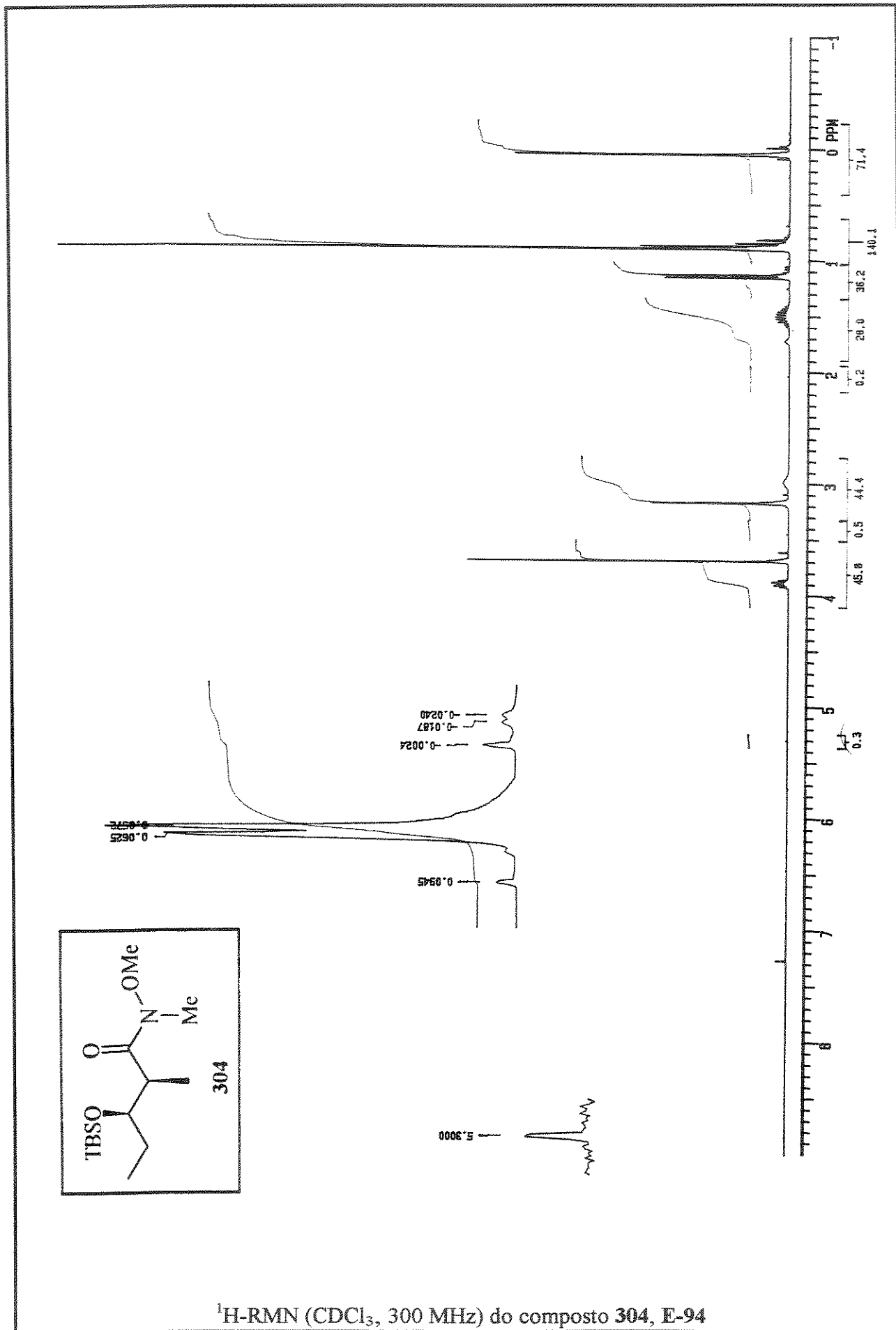


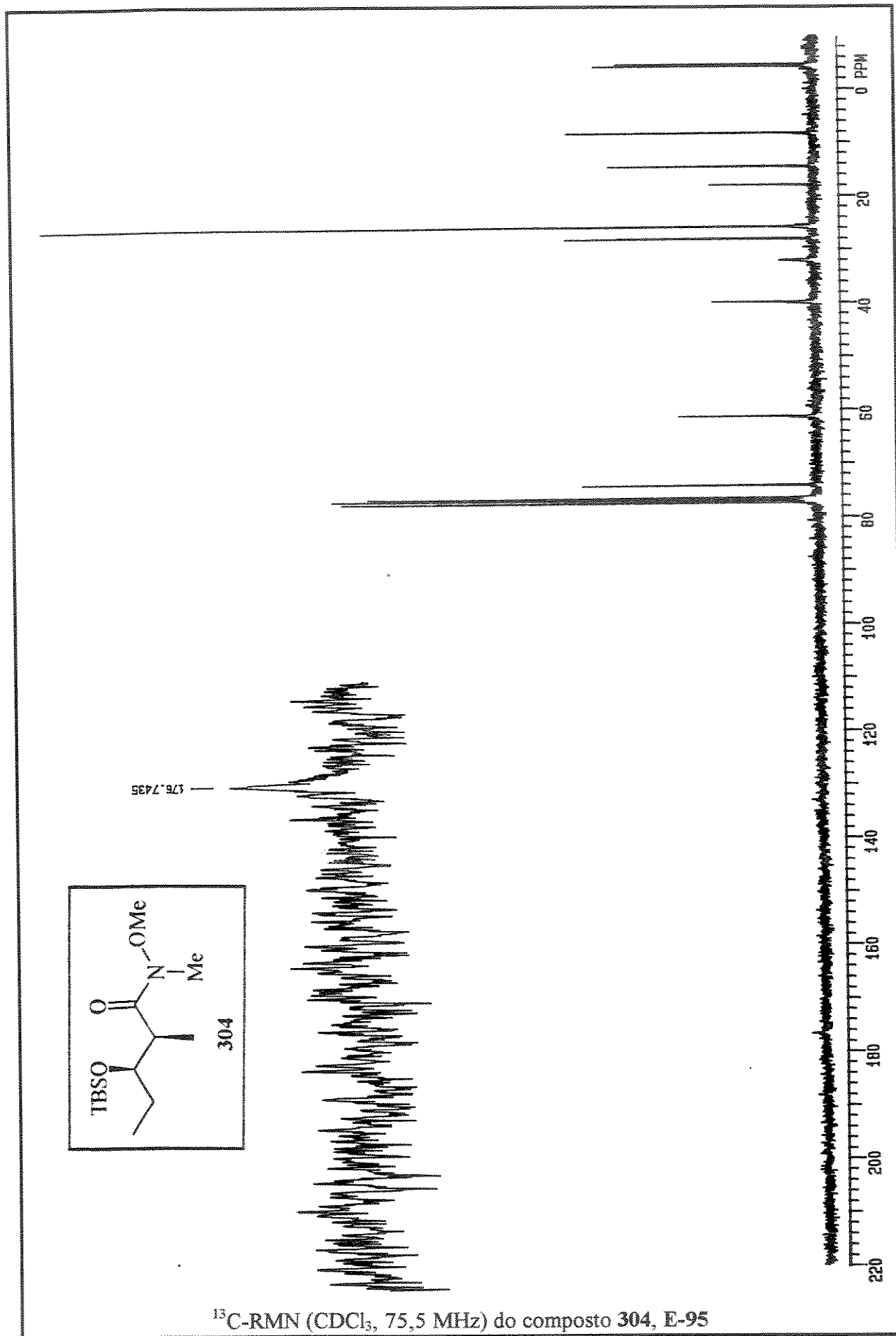
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 305, E-91

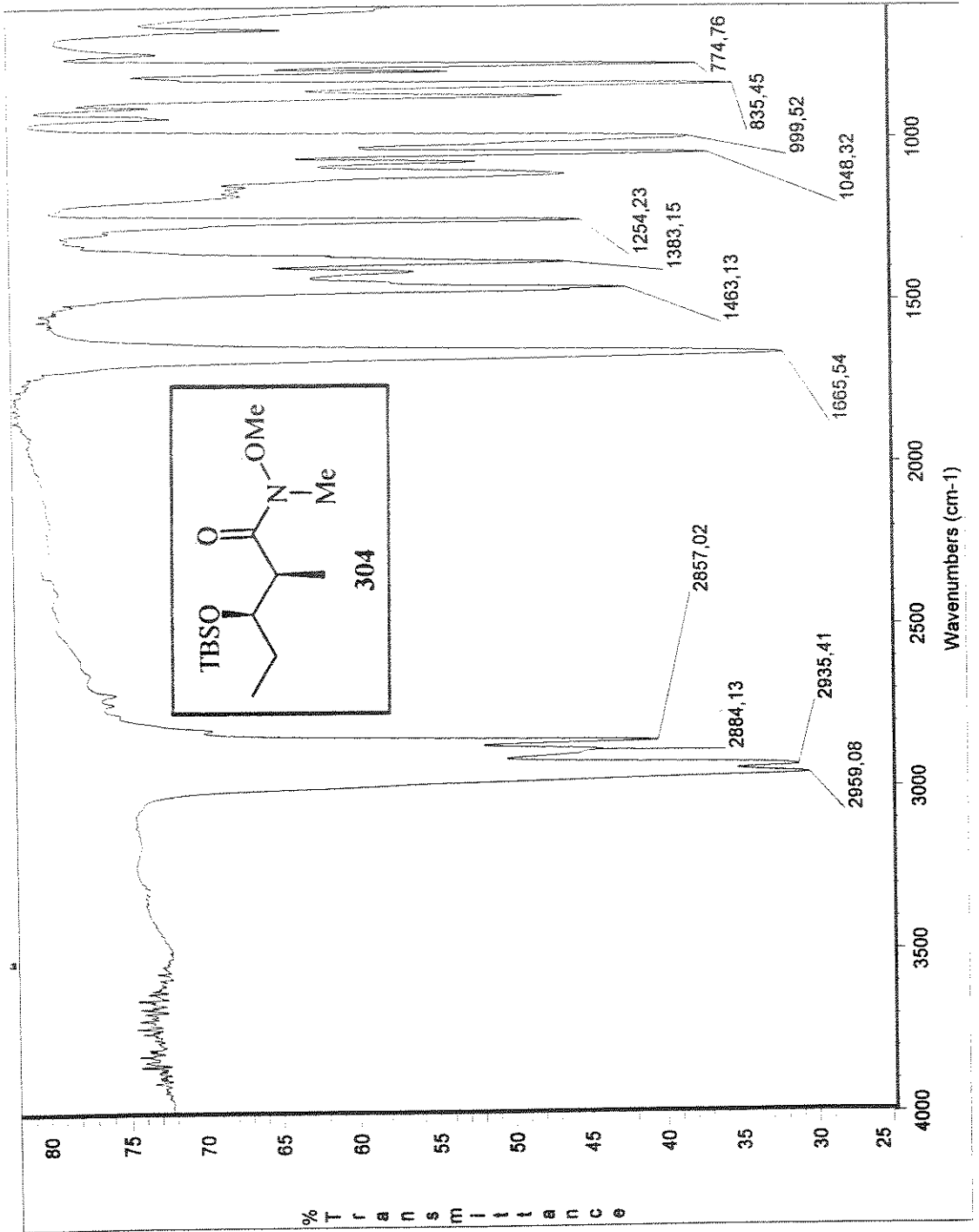




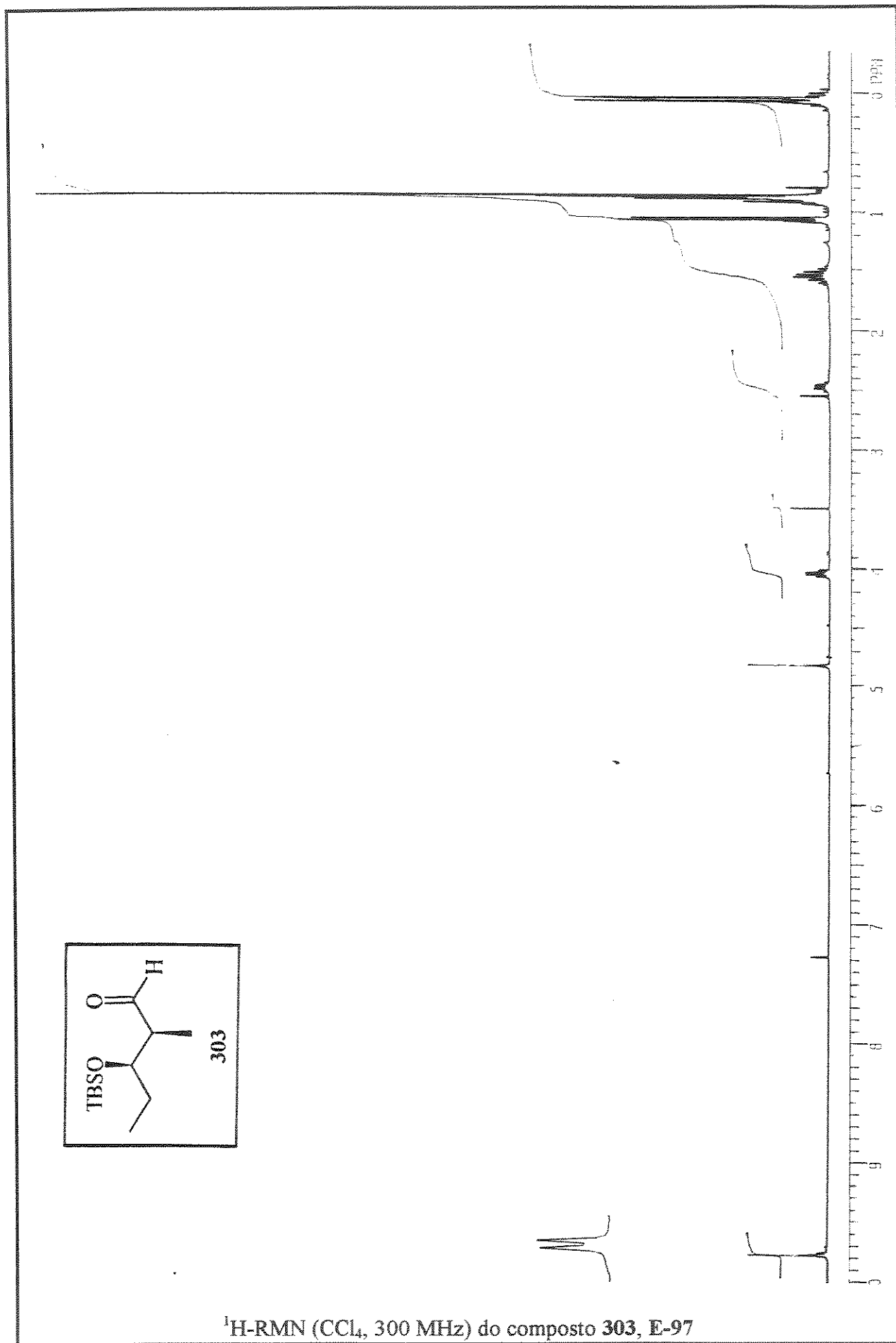


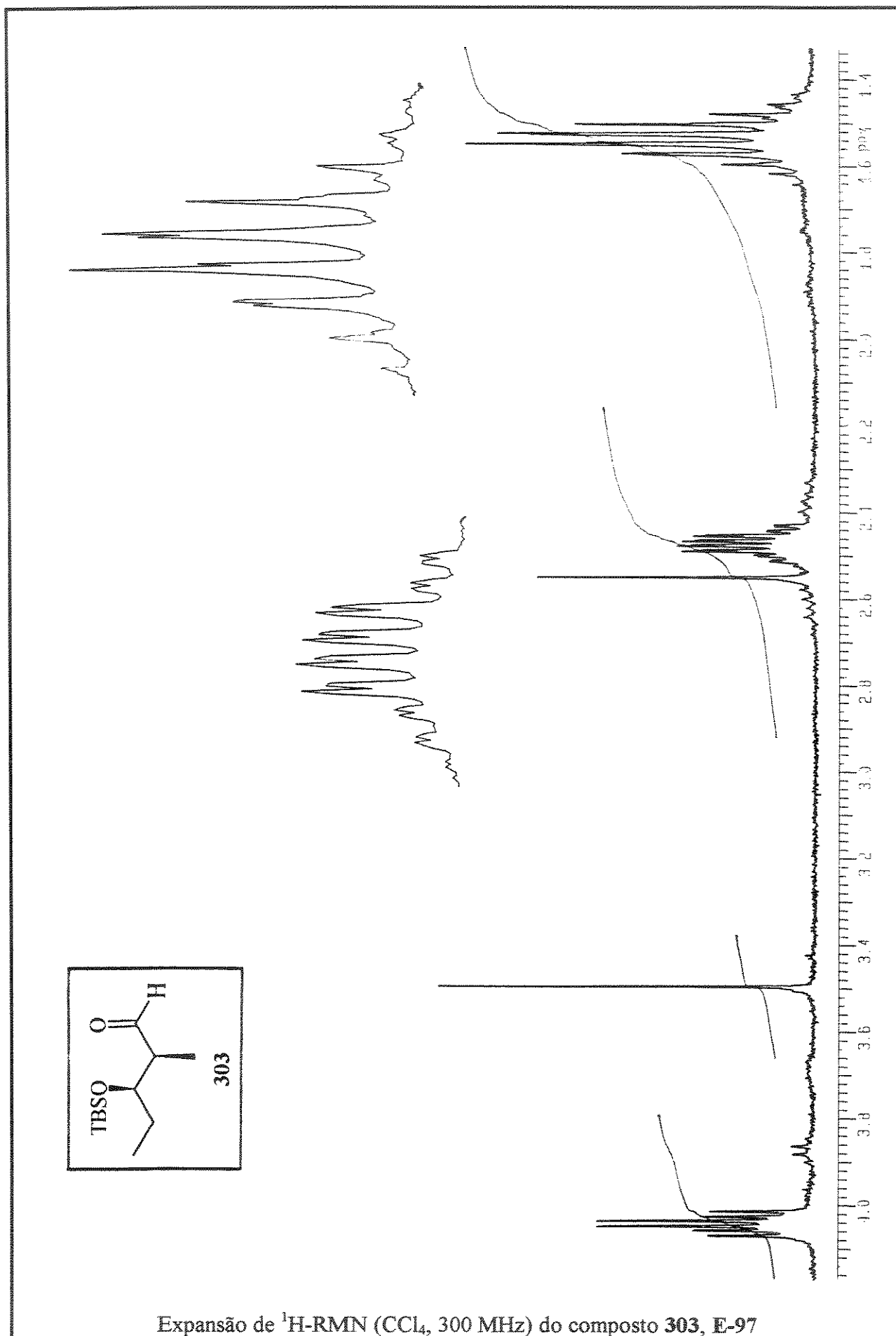


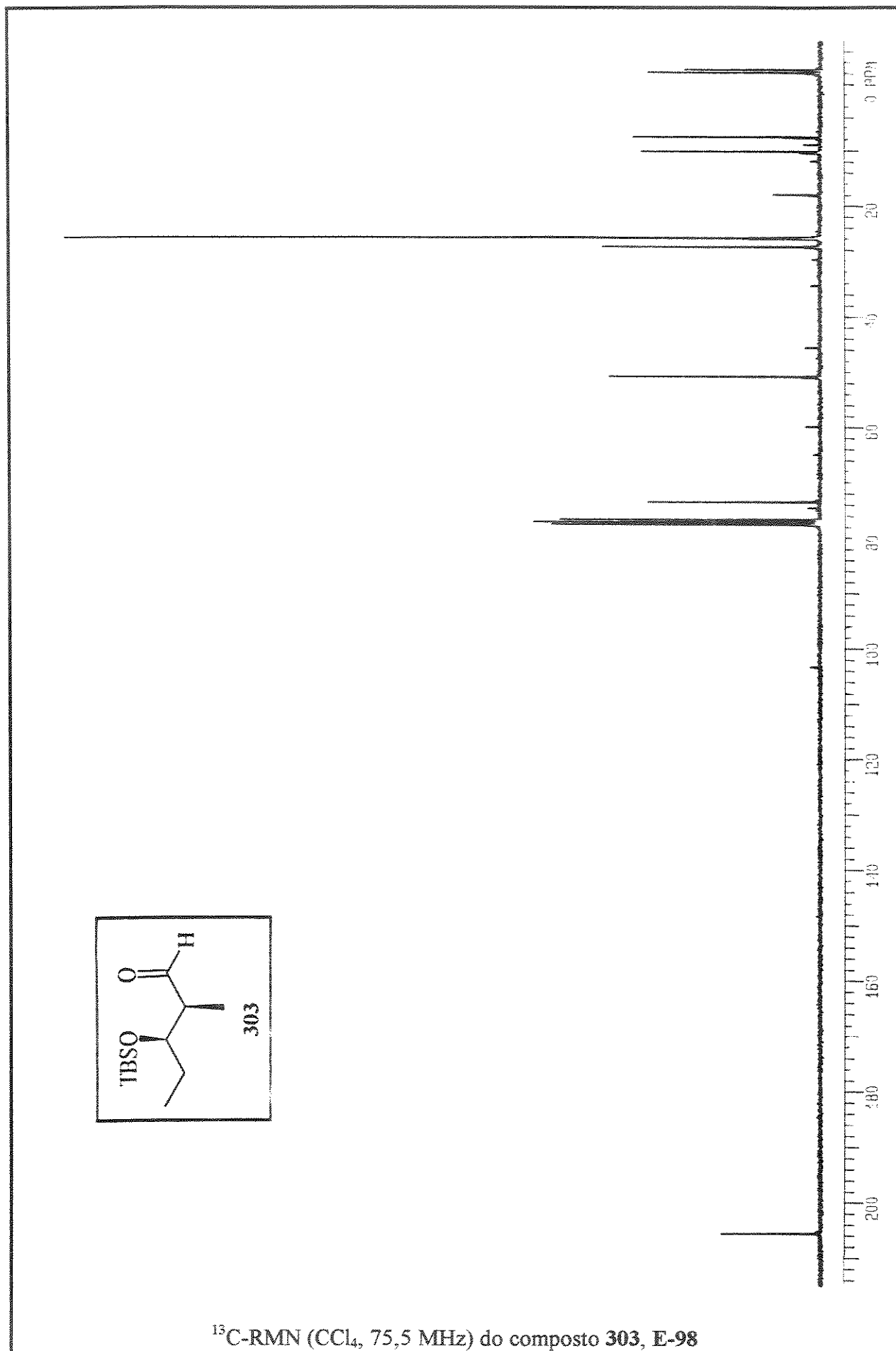




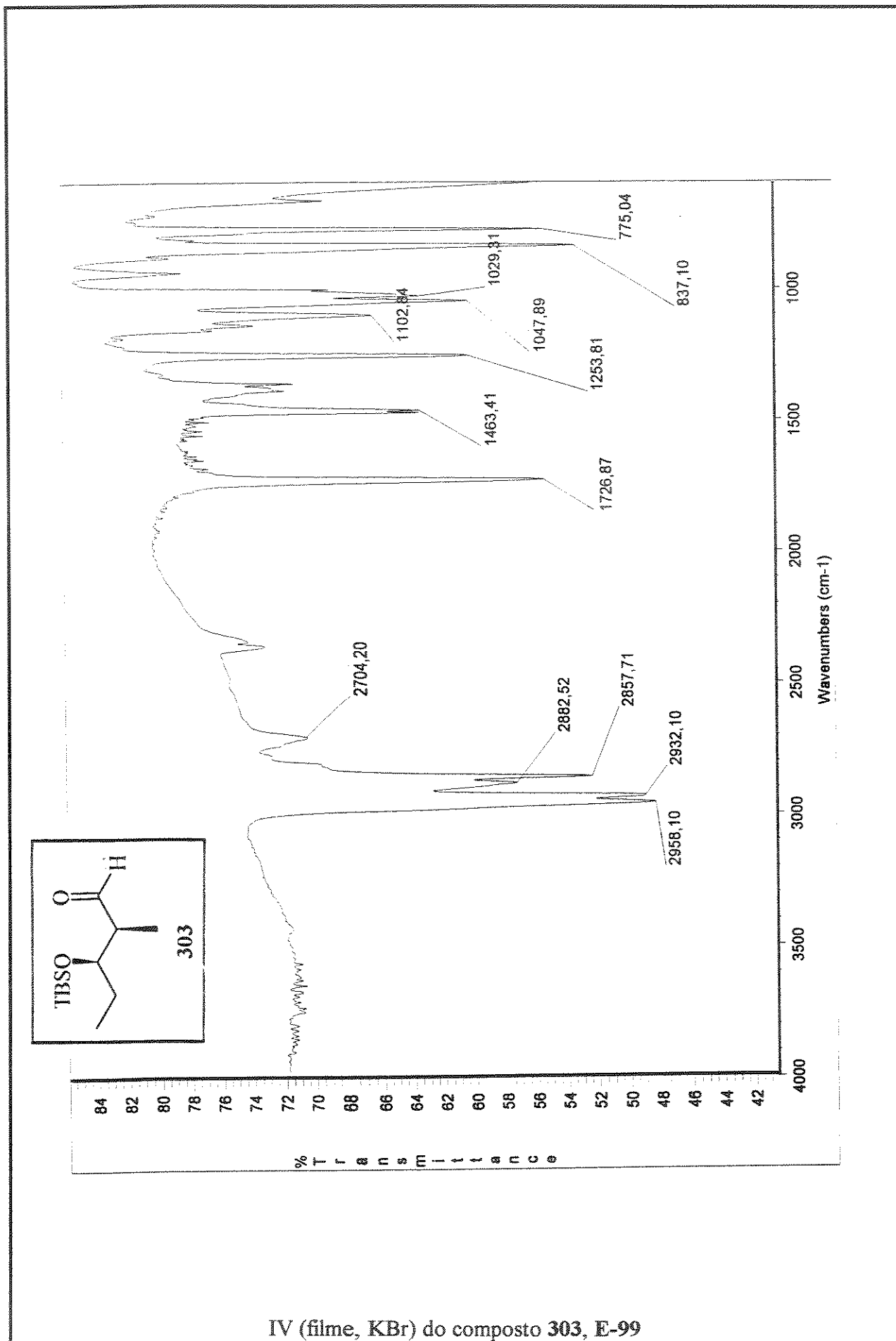
IV (filme, KBr) do composto 304, E-96

 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 303, E-97

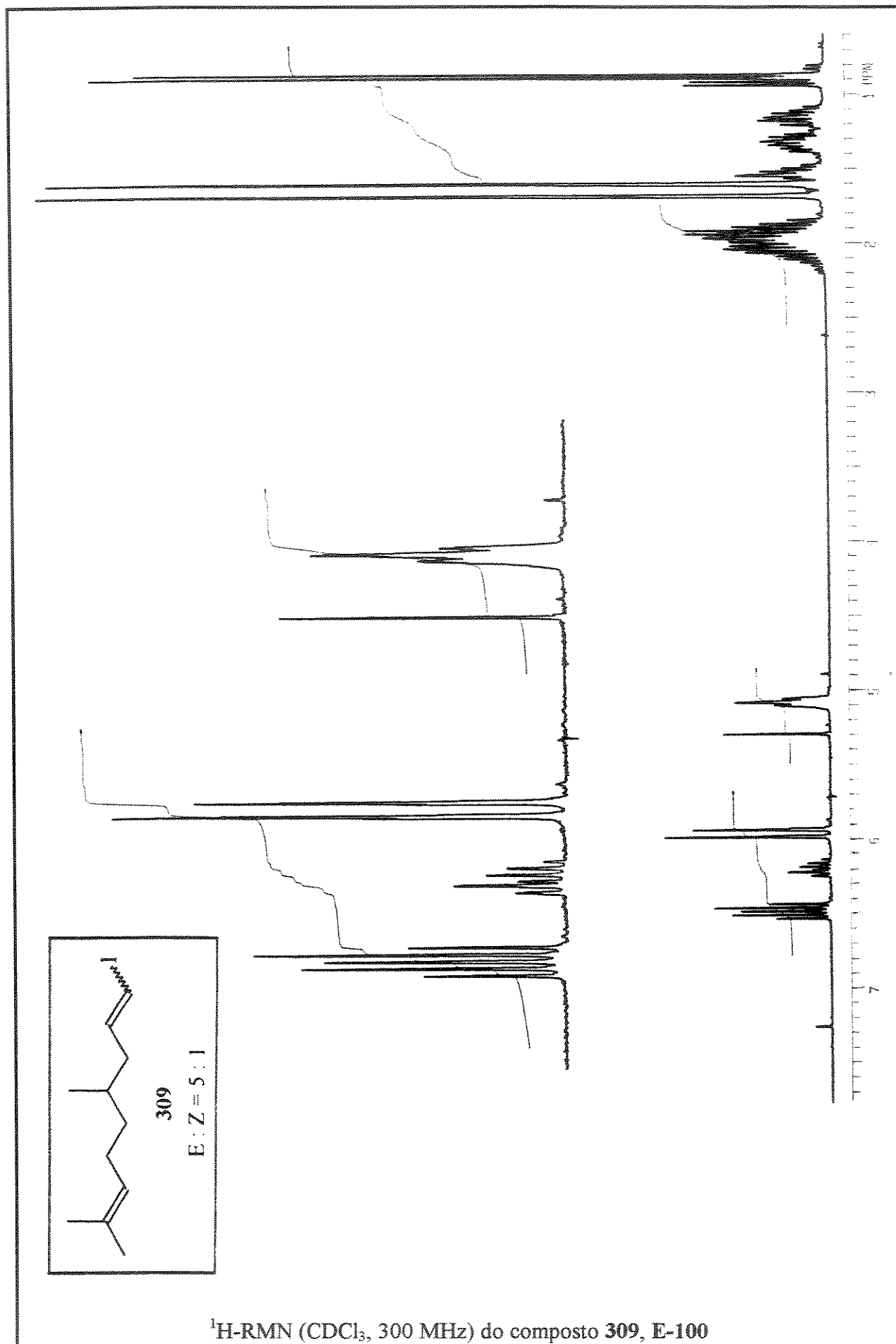
Expansão de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 303, E-97

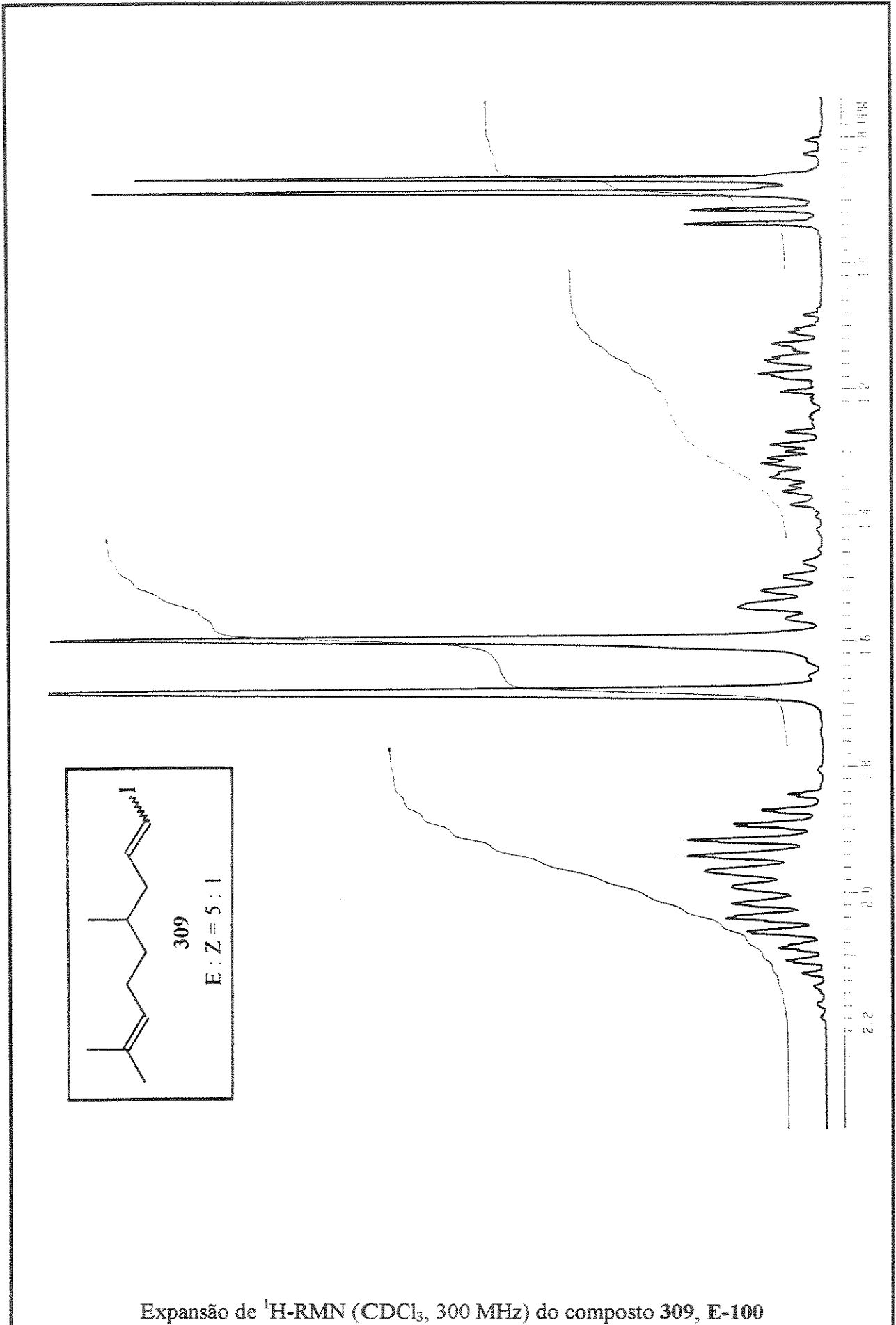


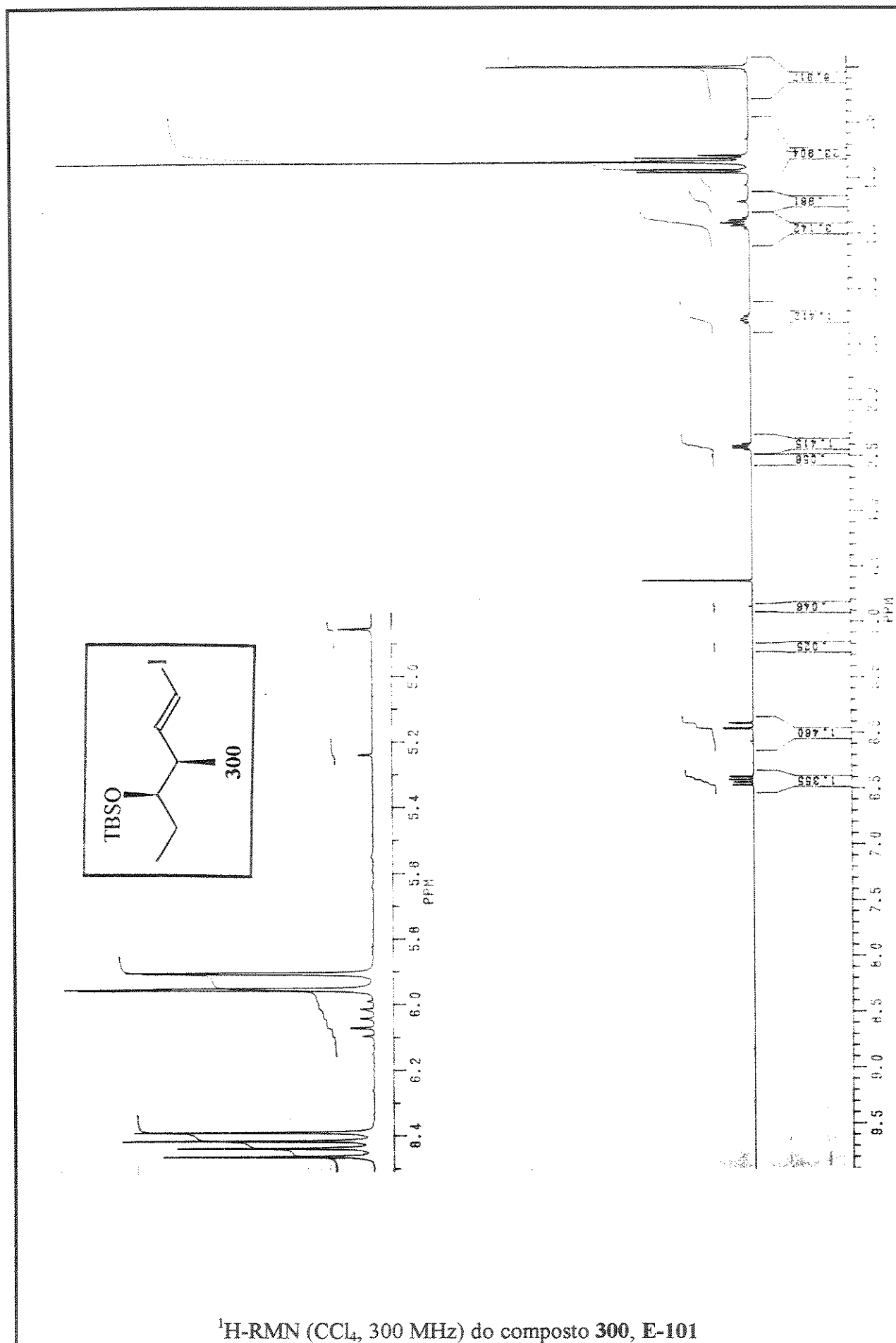


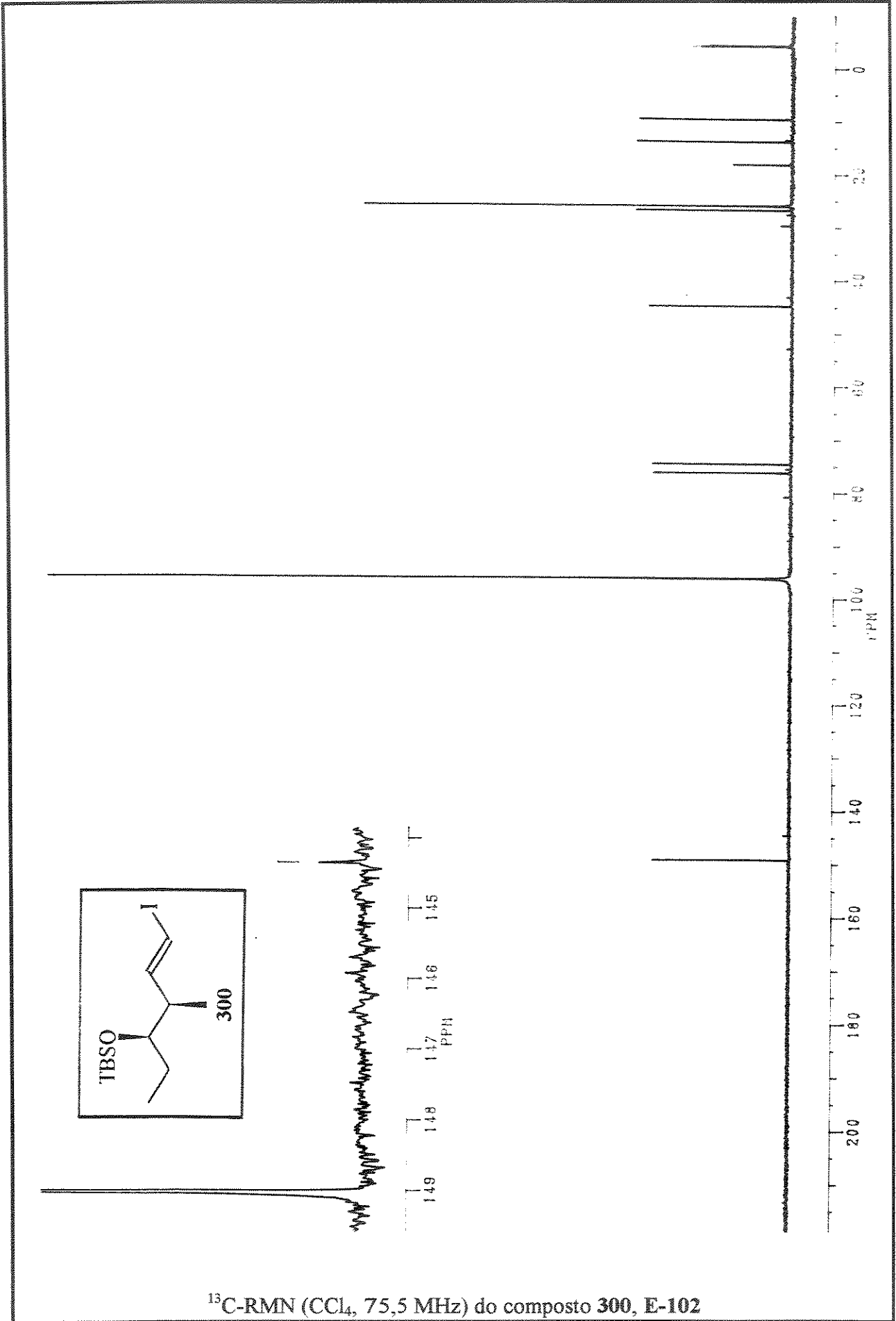


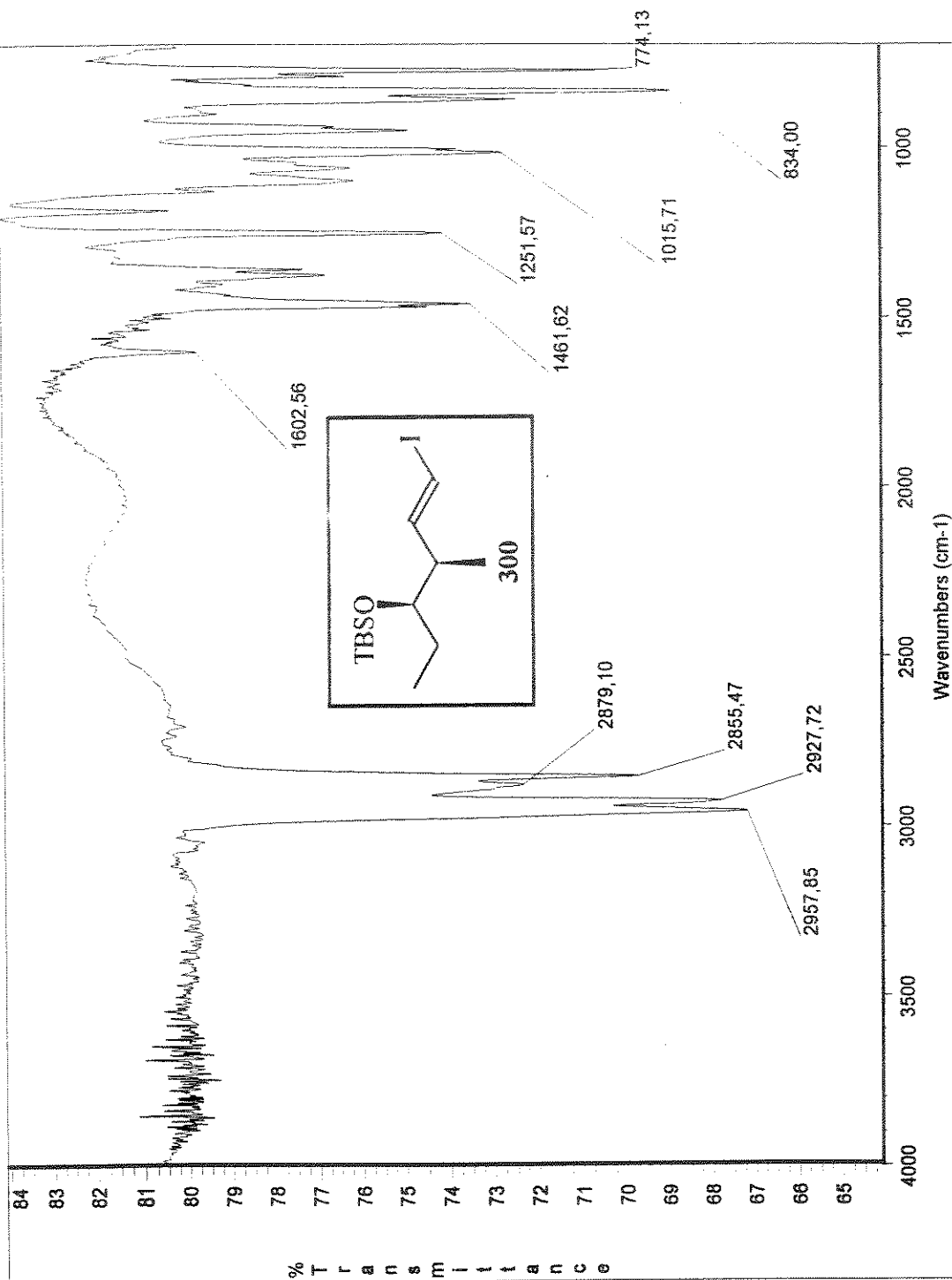
IV (filme, KBr) do composto 303, E-99



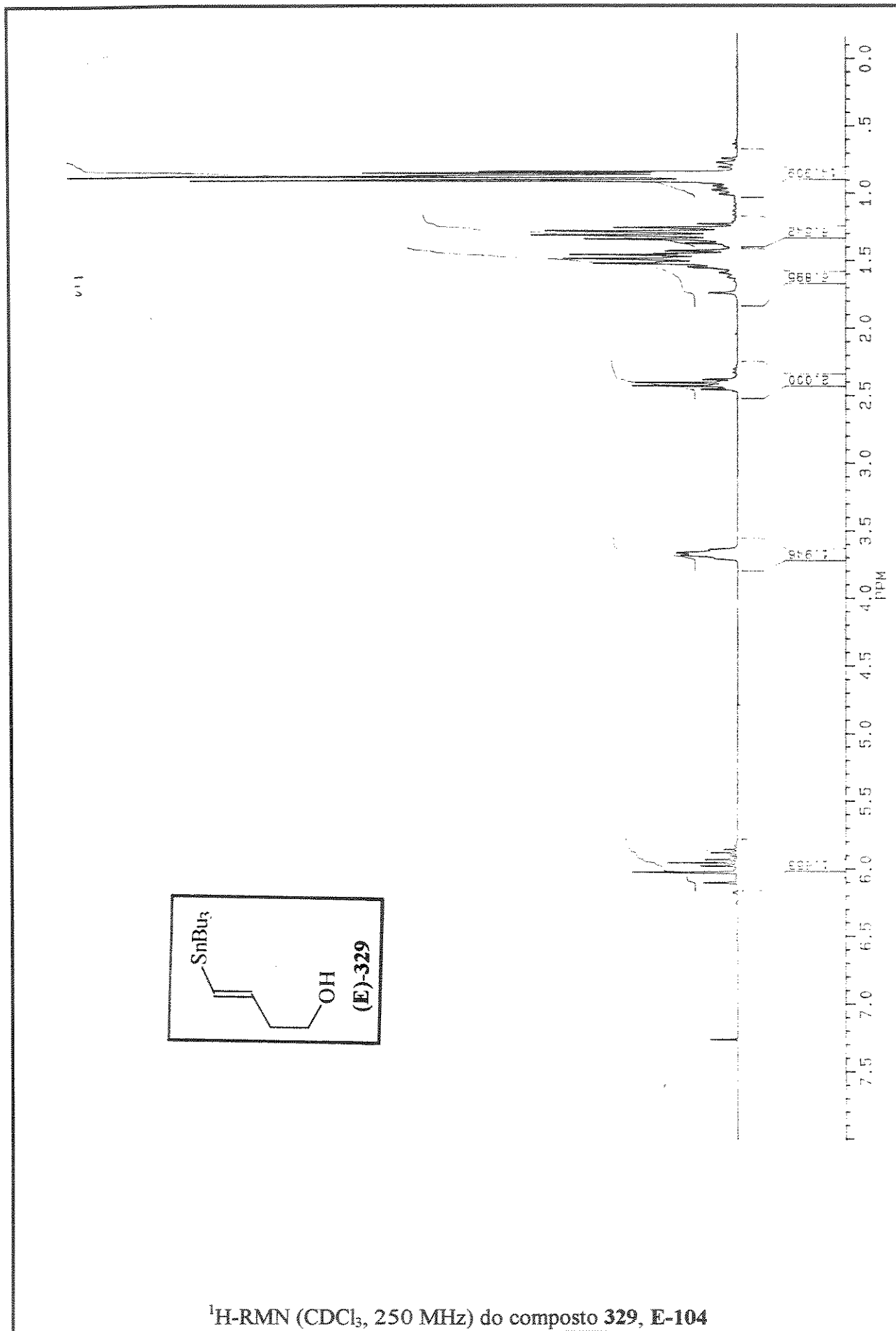


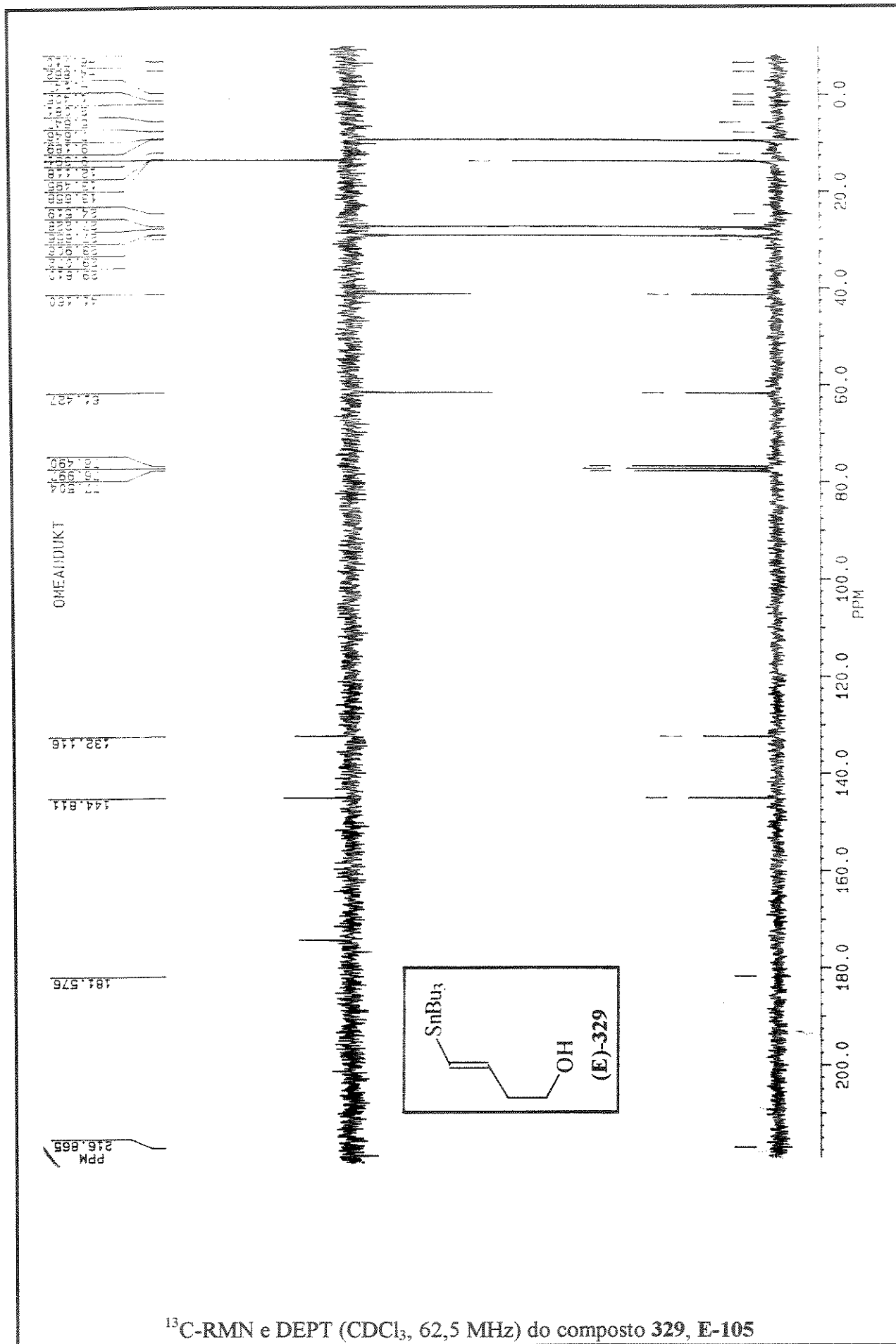
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ , 300 MHz) do composto 300, E-101



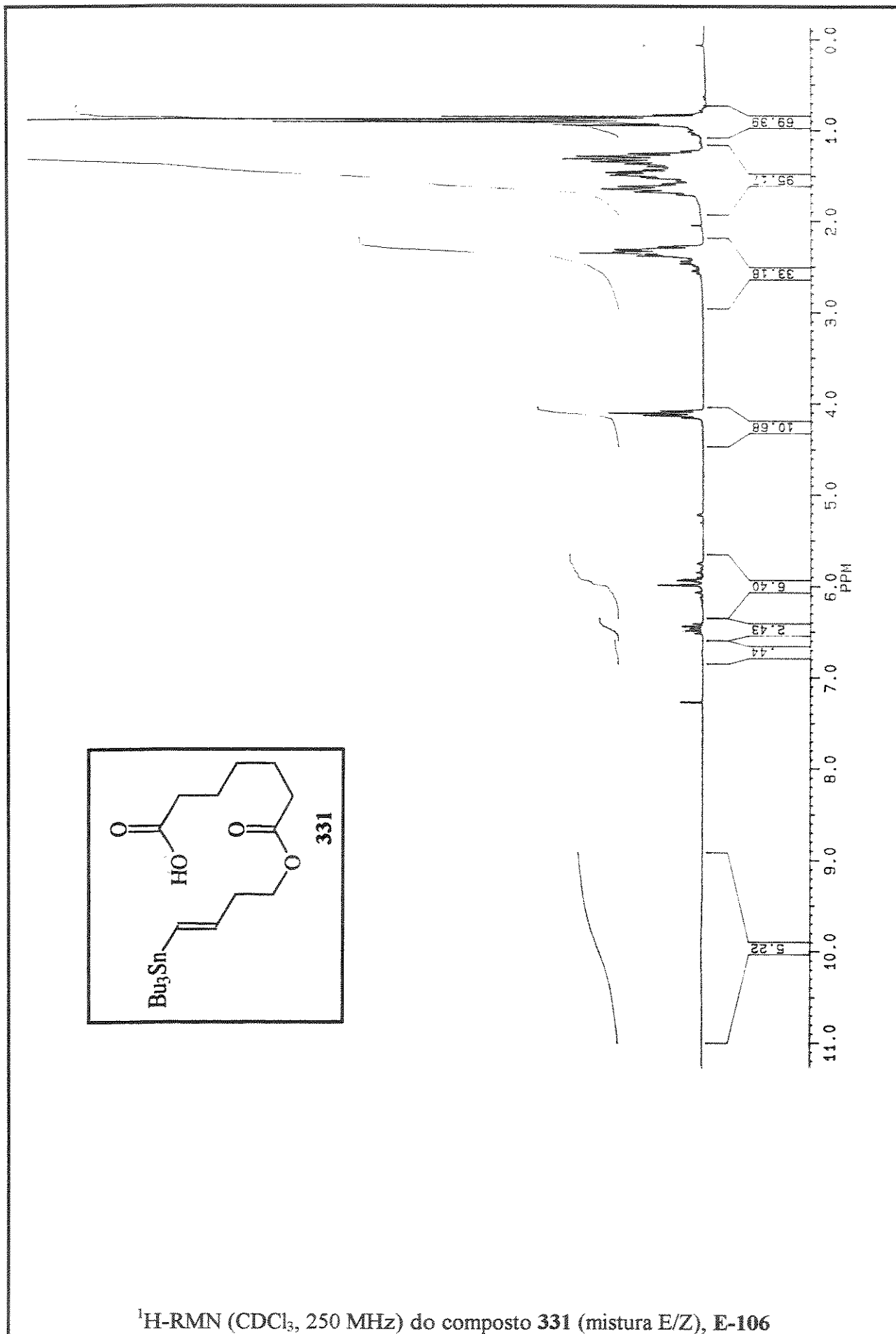


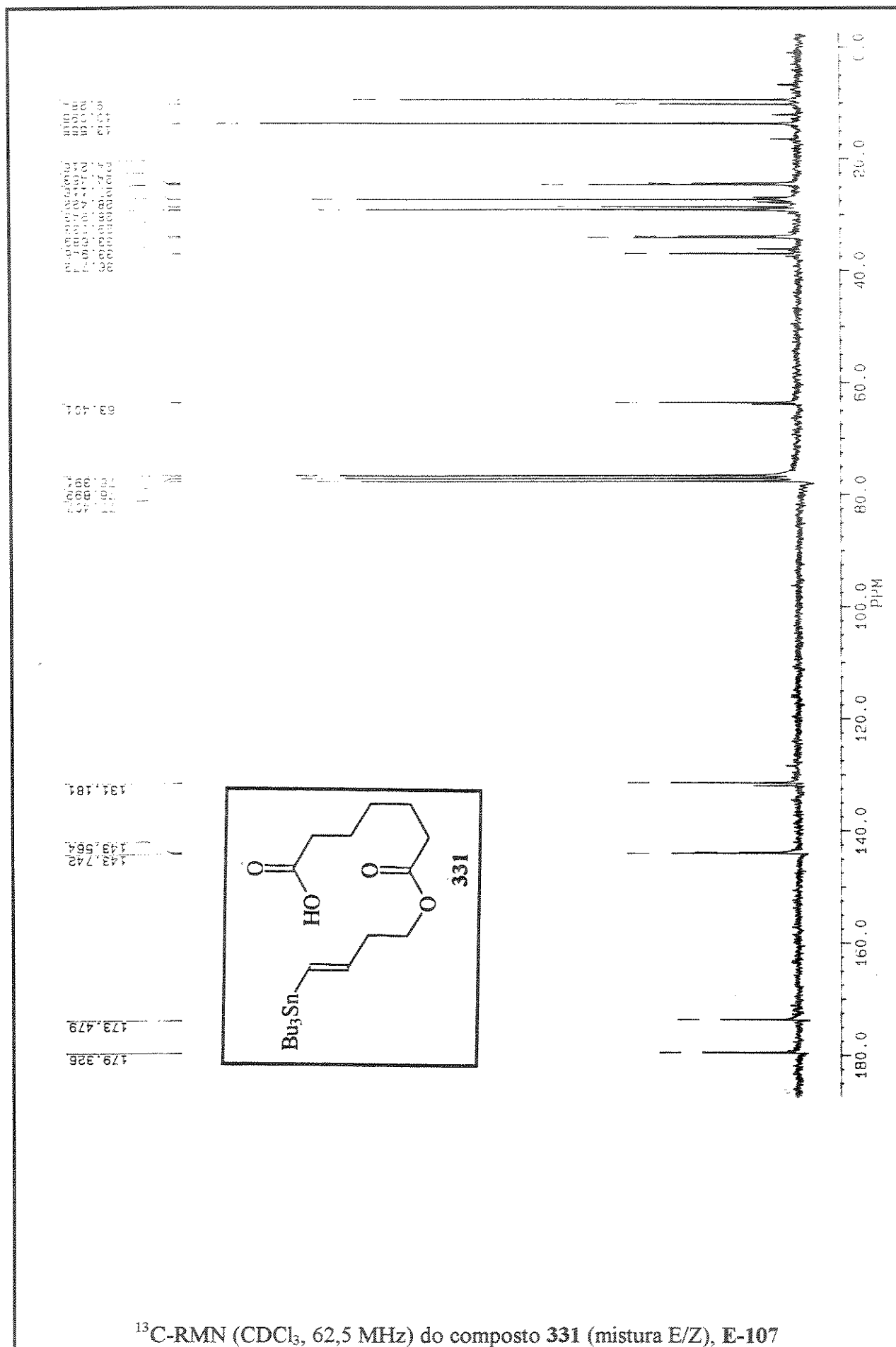
IV (filme, KBr) do composto 300, E-103

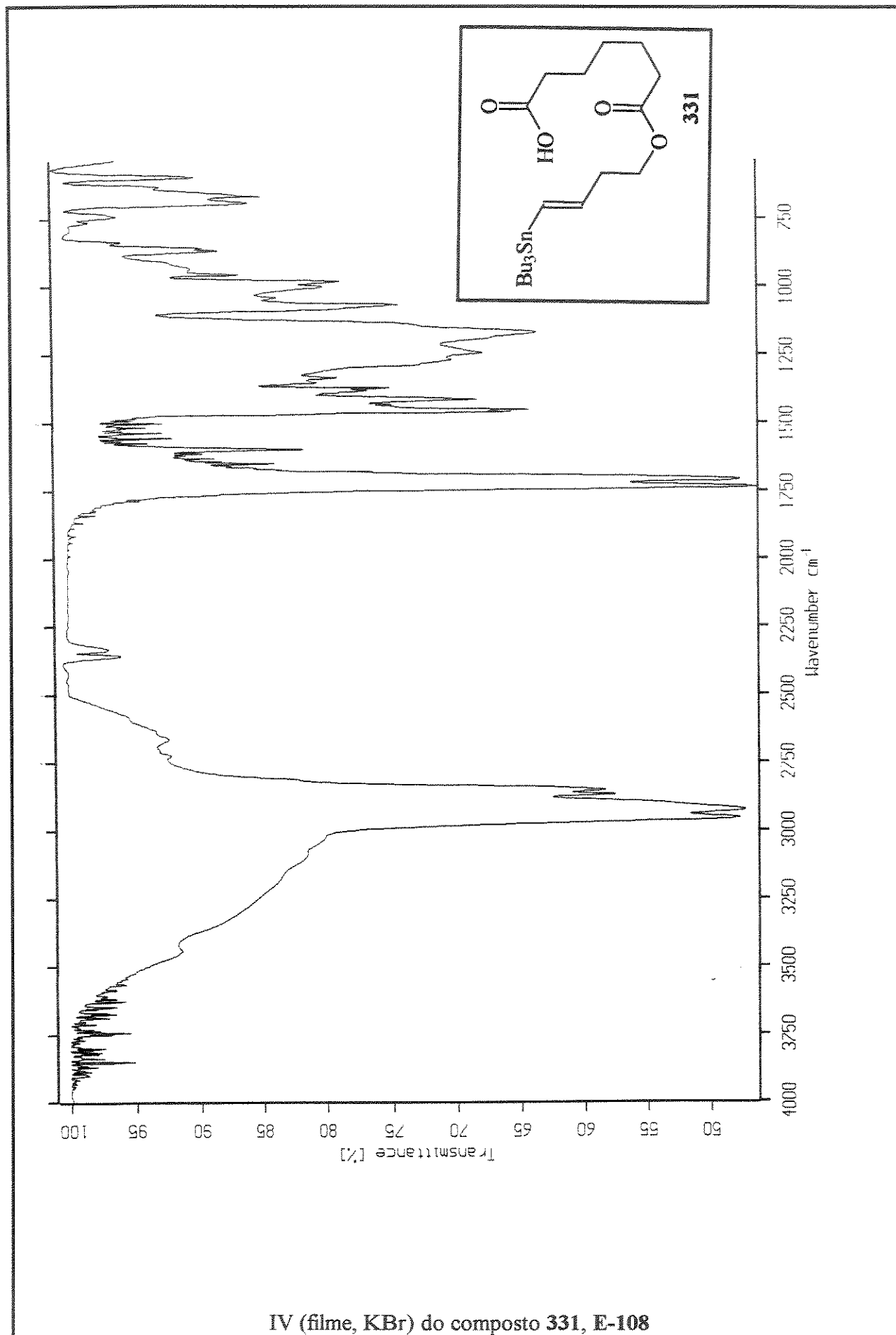


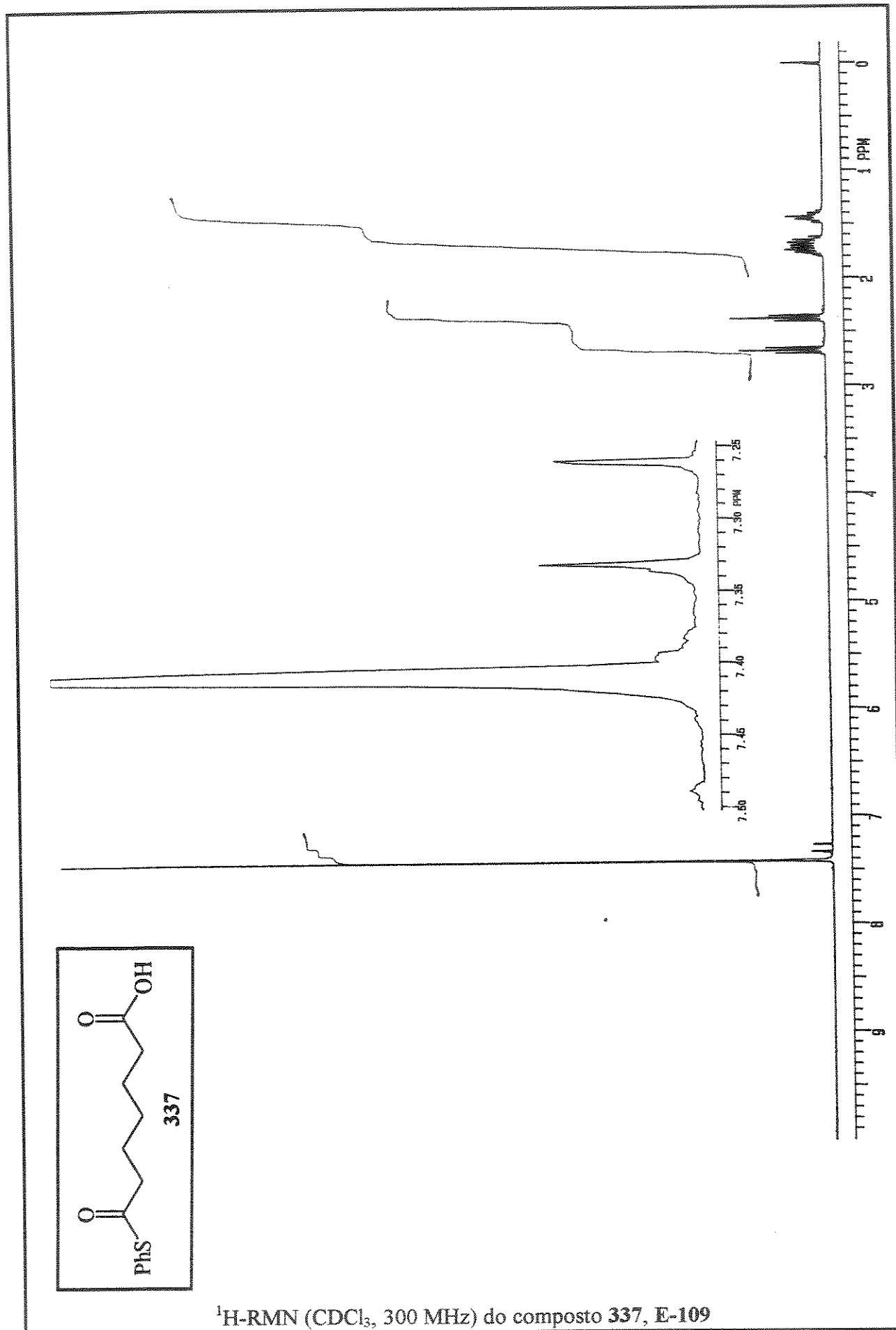


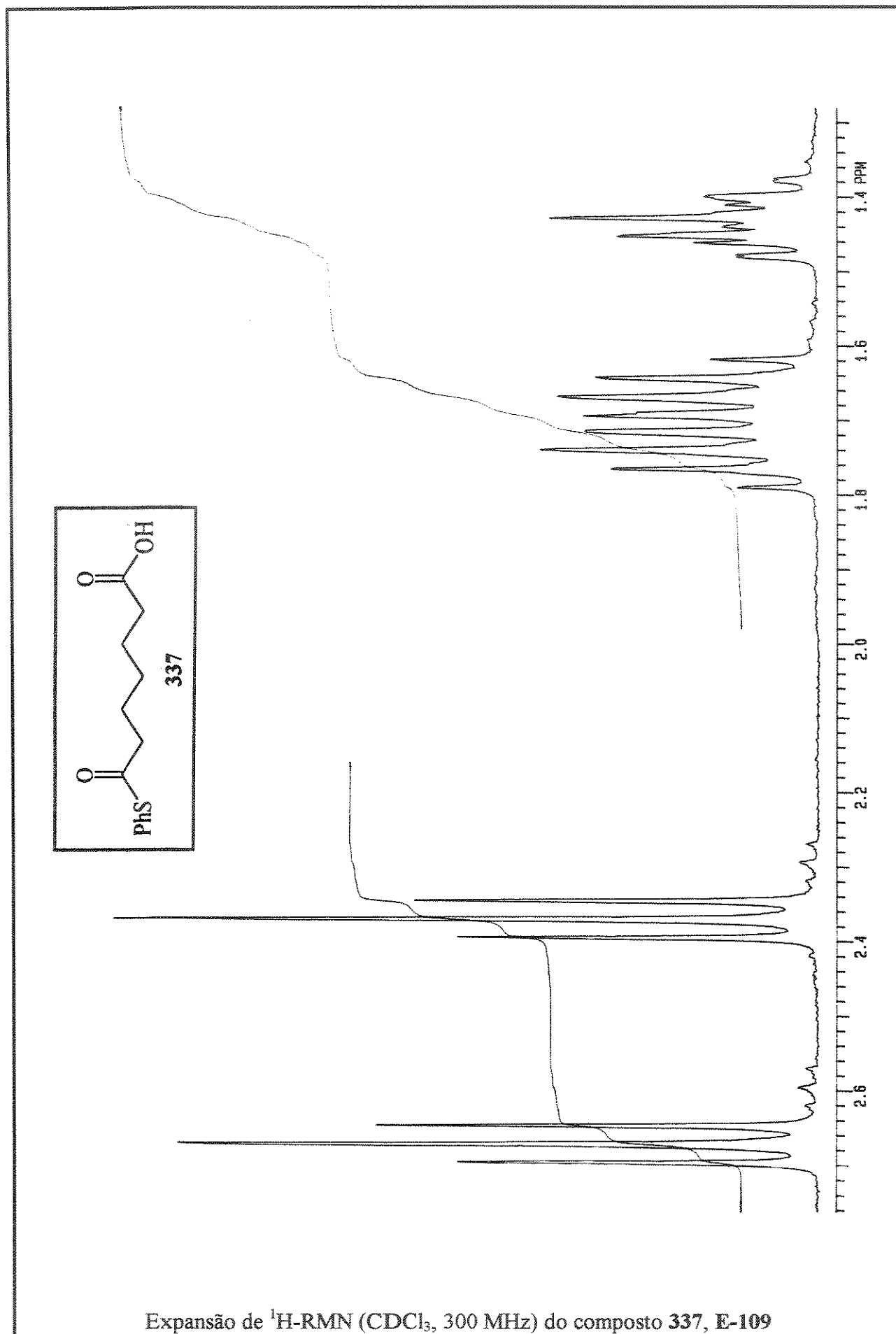


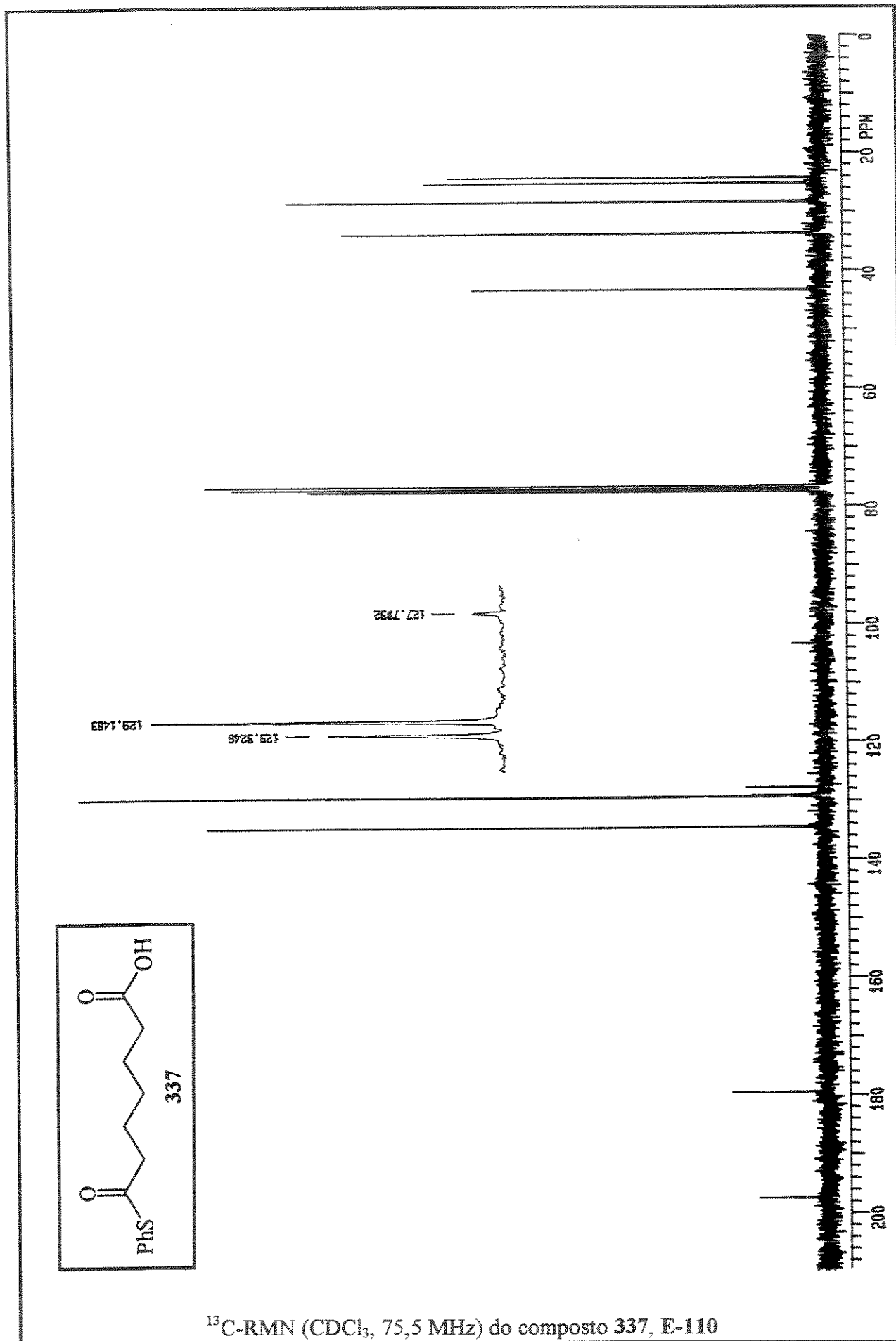




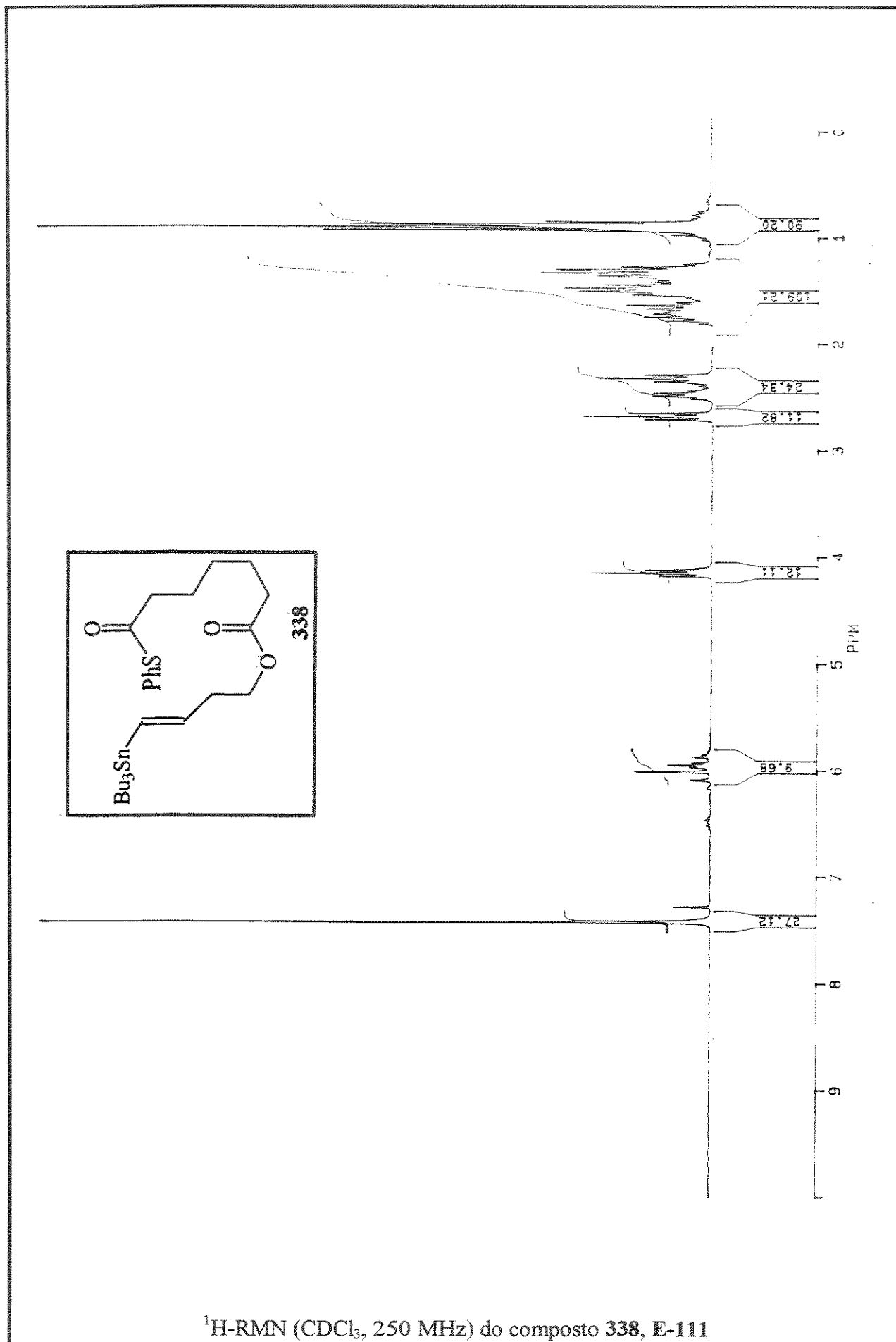




Expansão de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 337, E-109

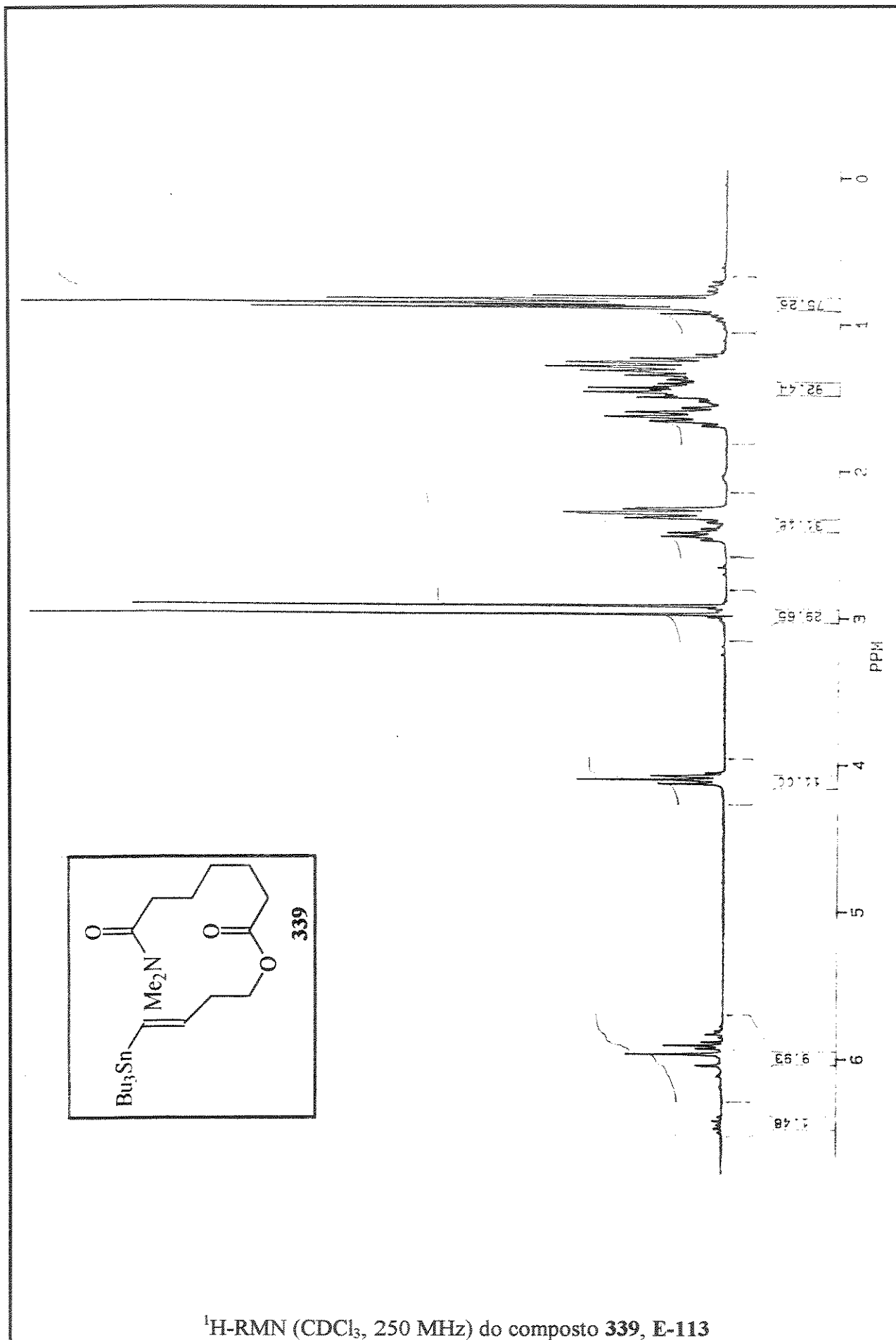


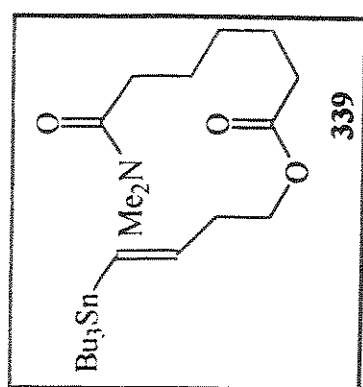
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) do composto 337, E-110



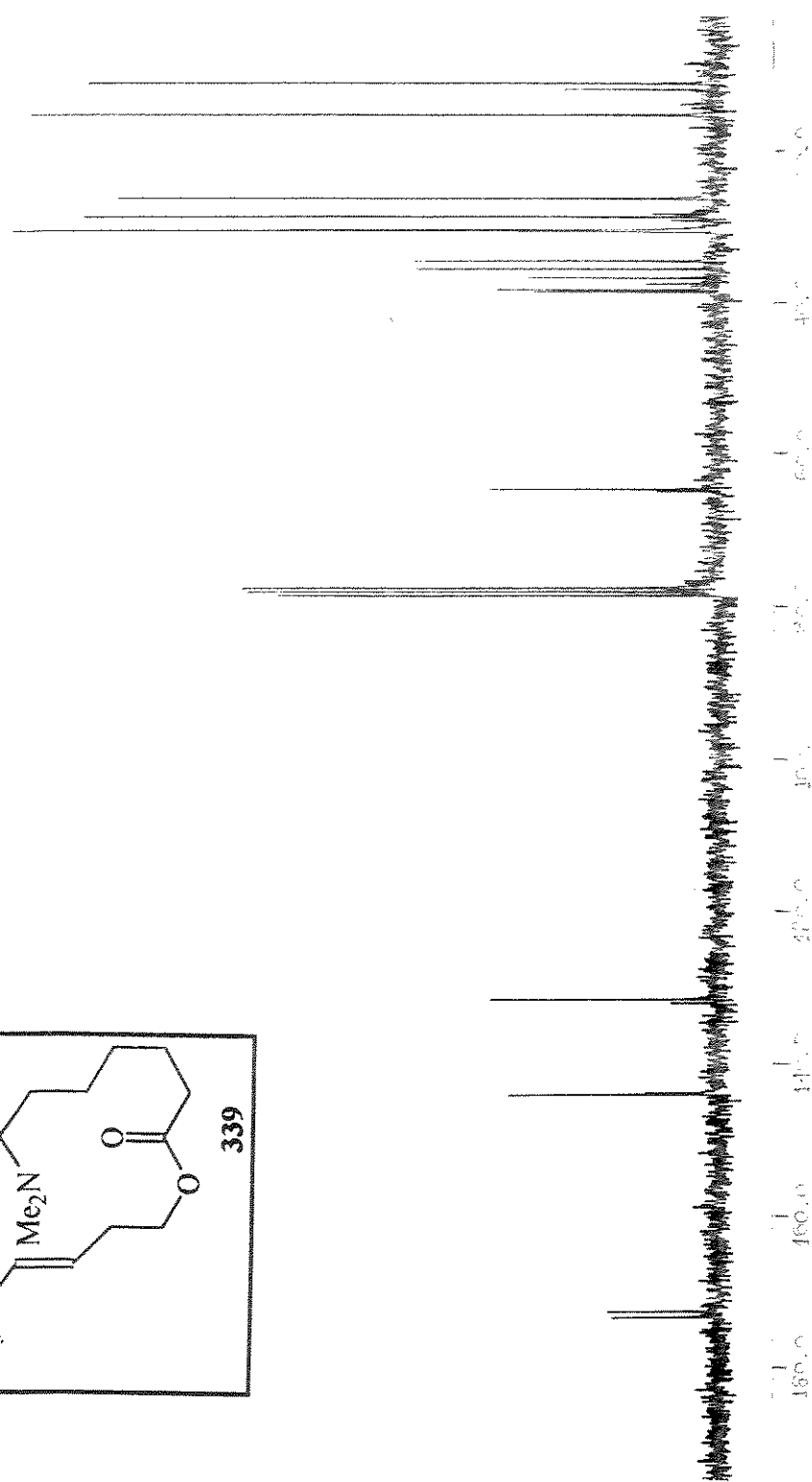


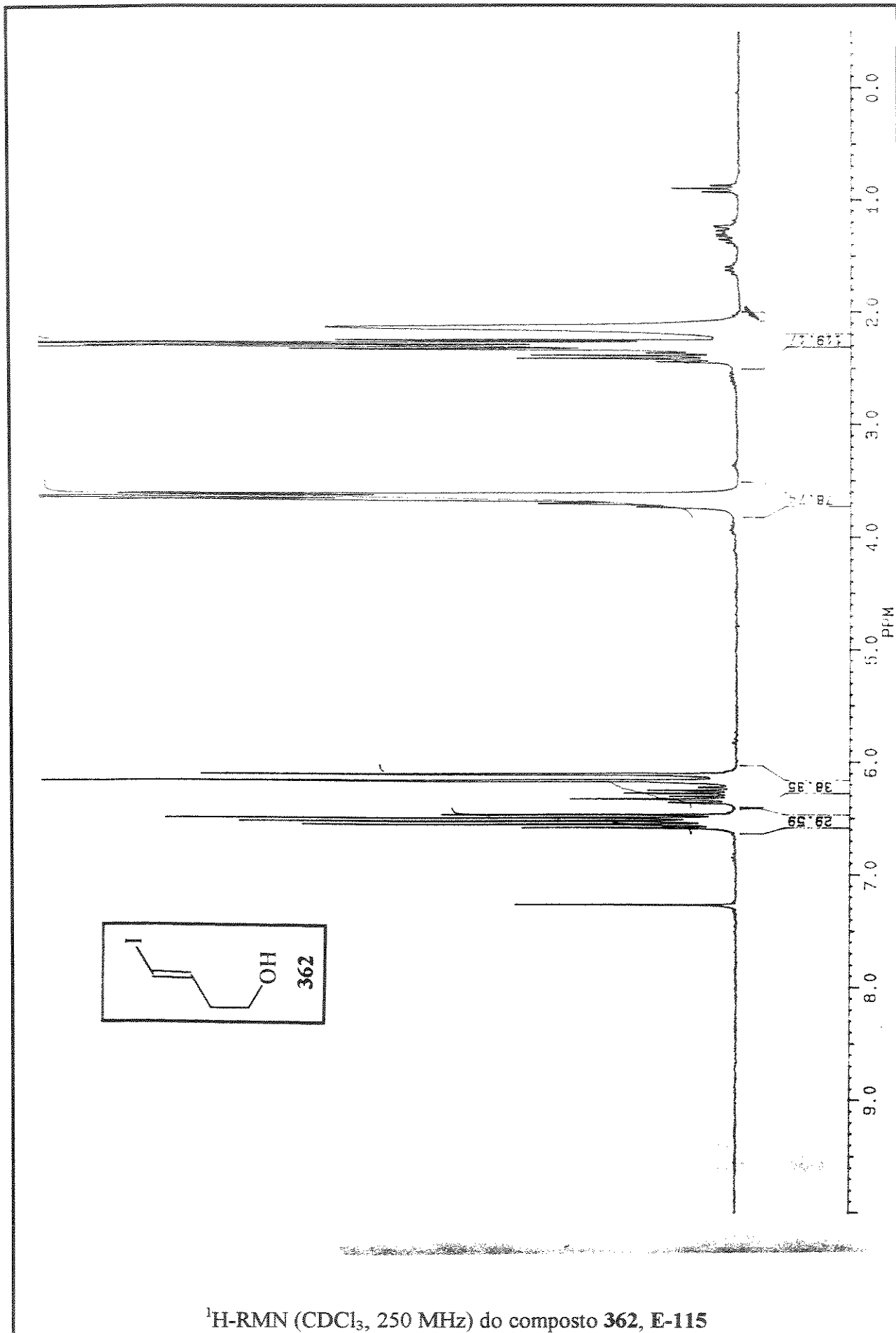


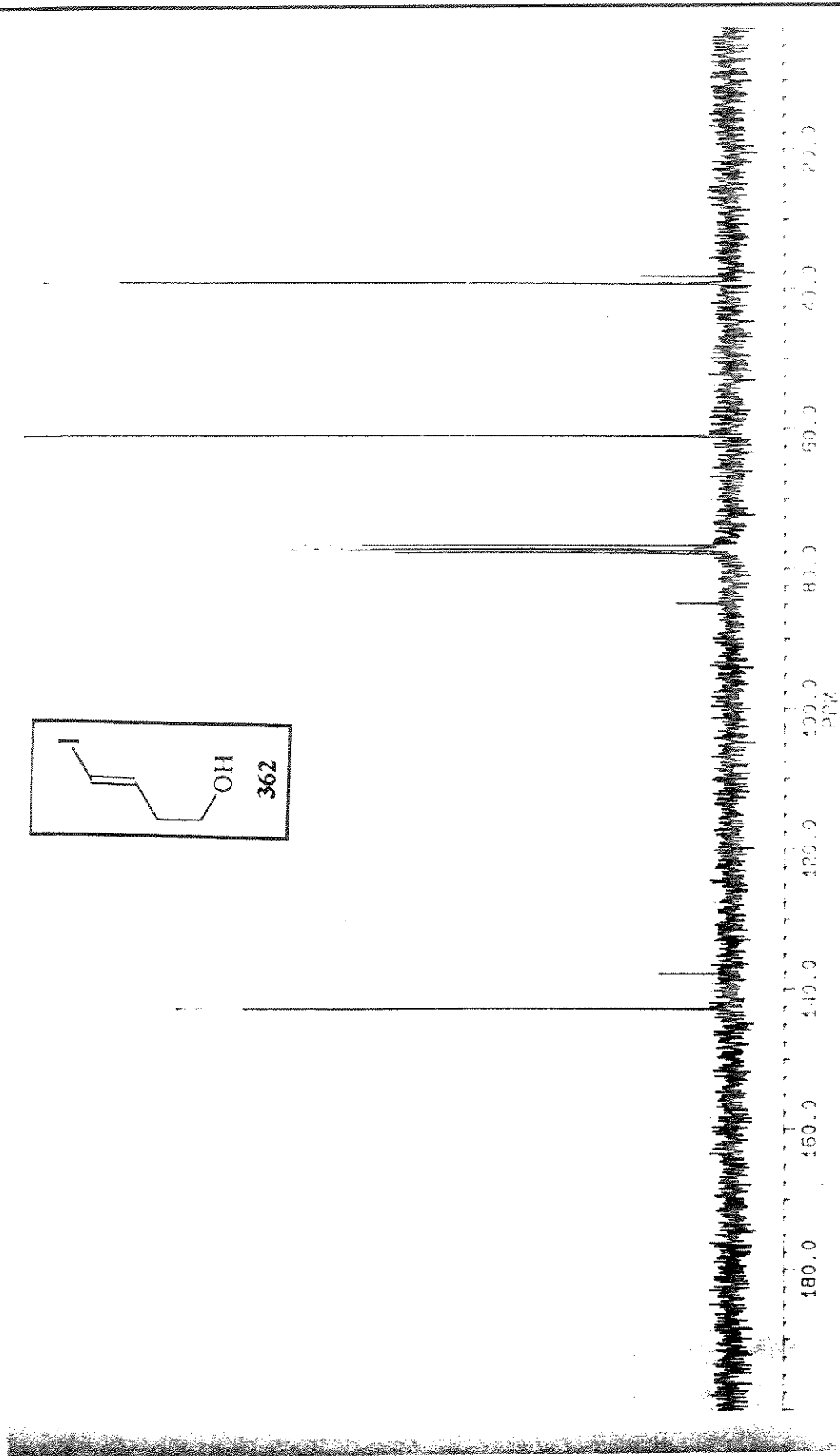




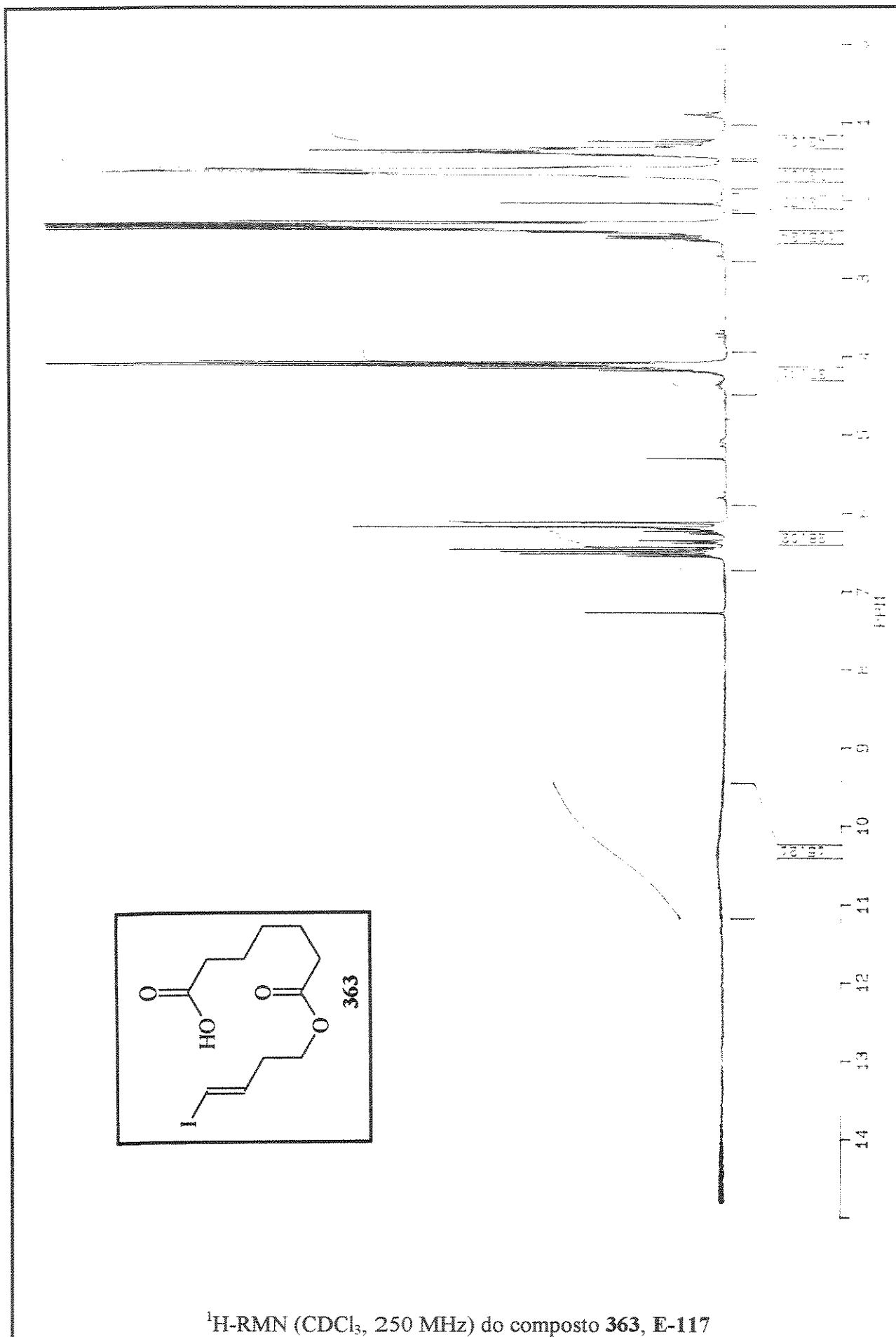
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do composto 339, E-114

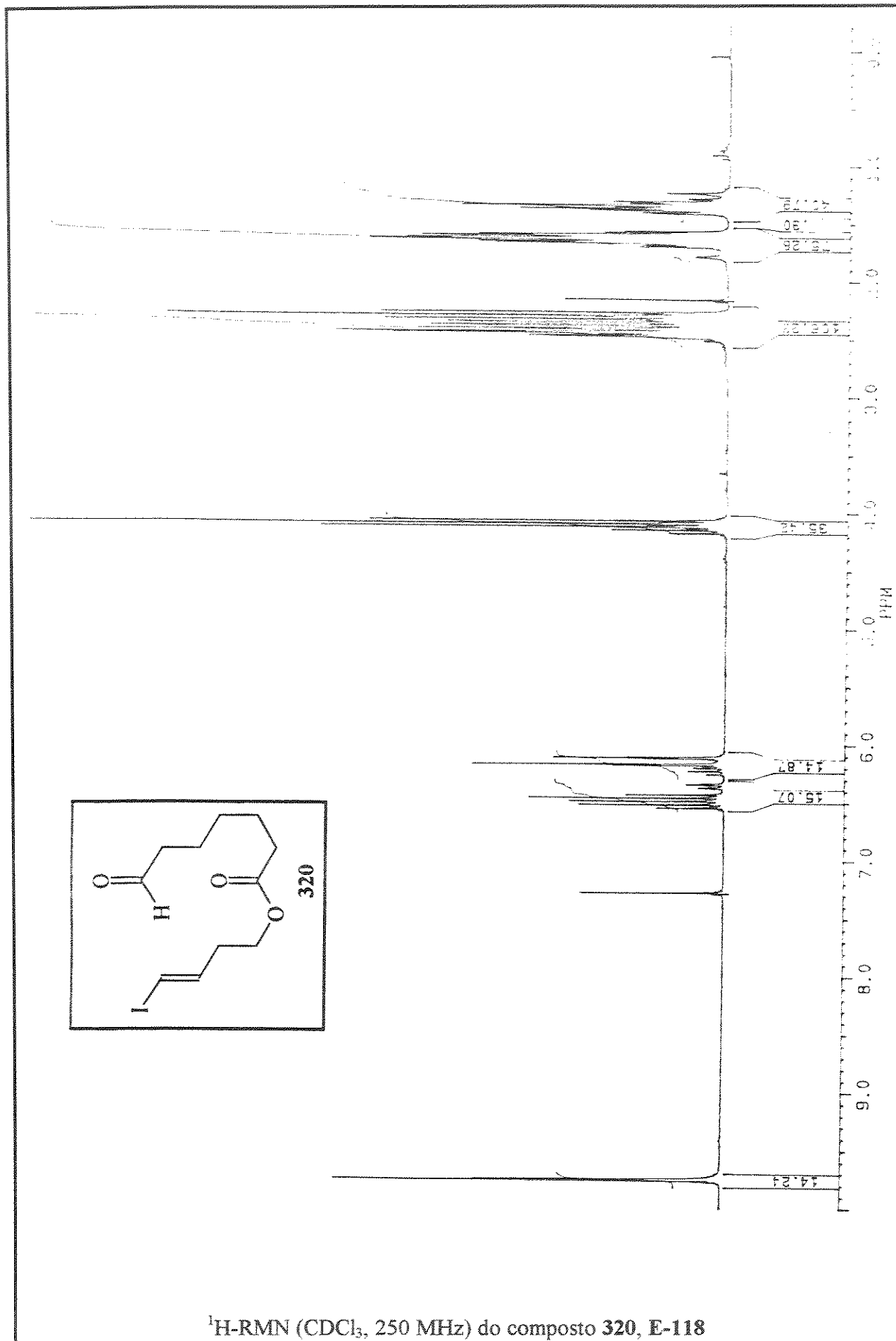


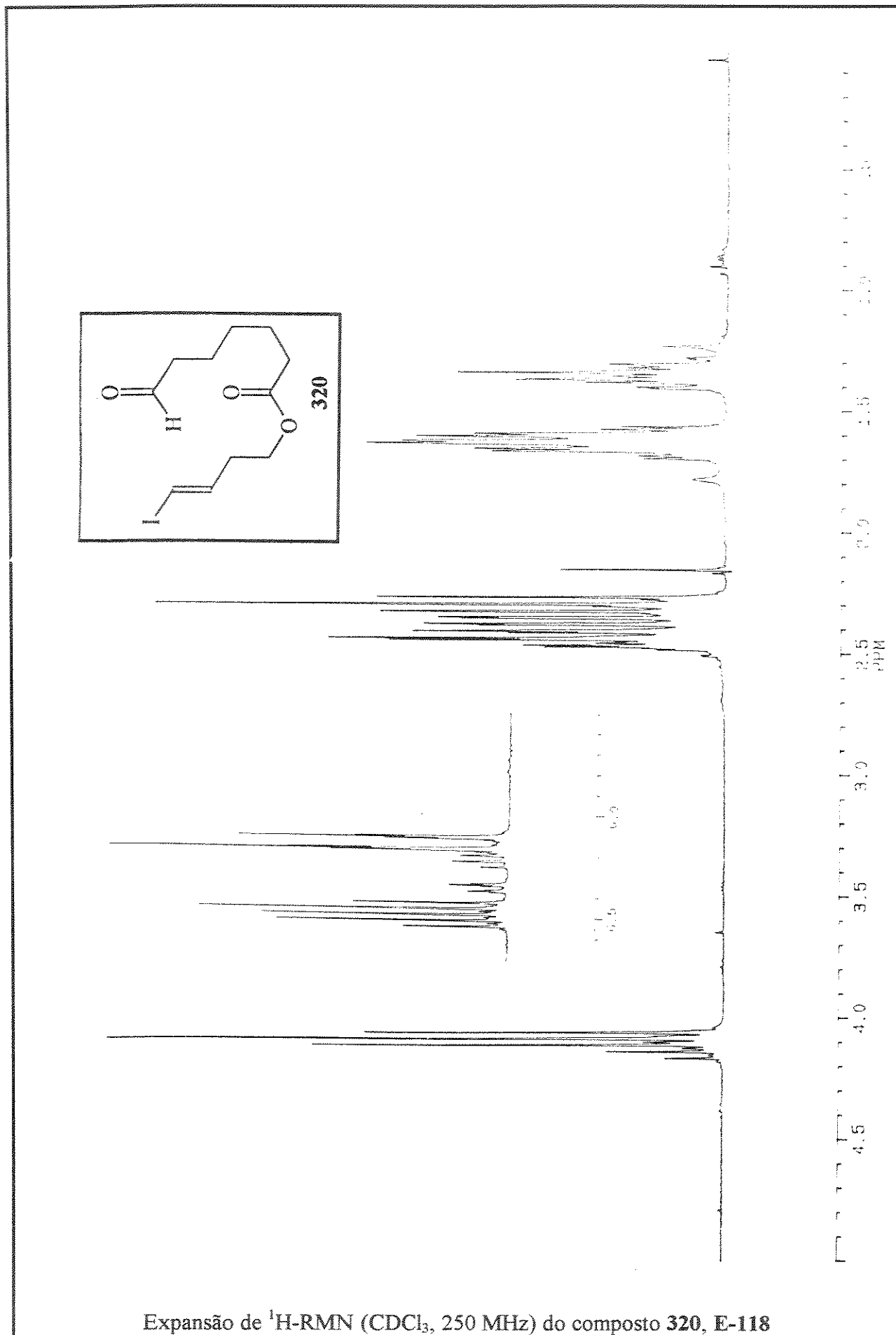


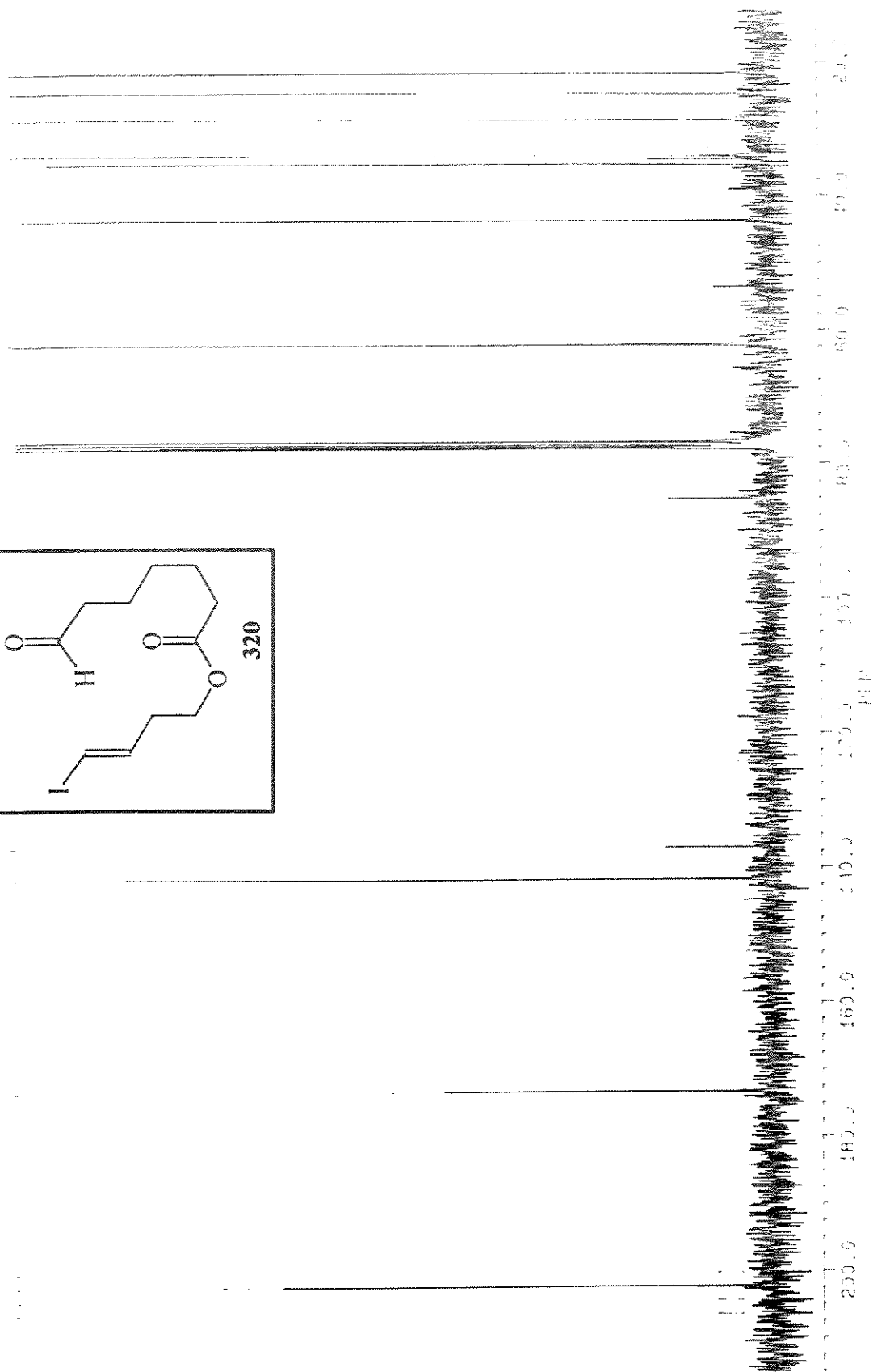
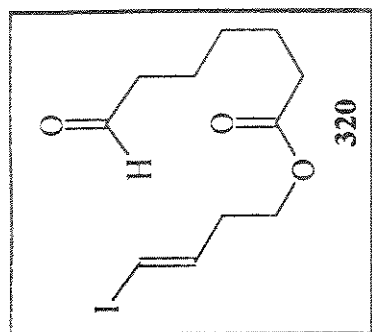


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) do composto 362, E-116



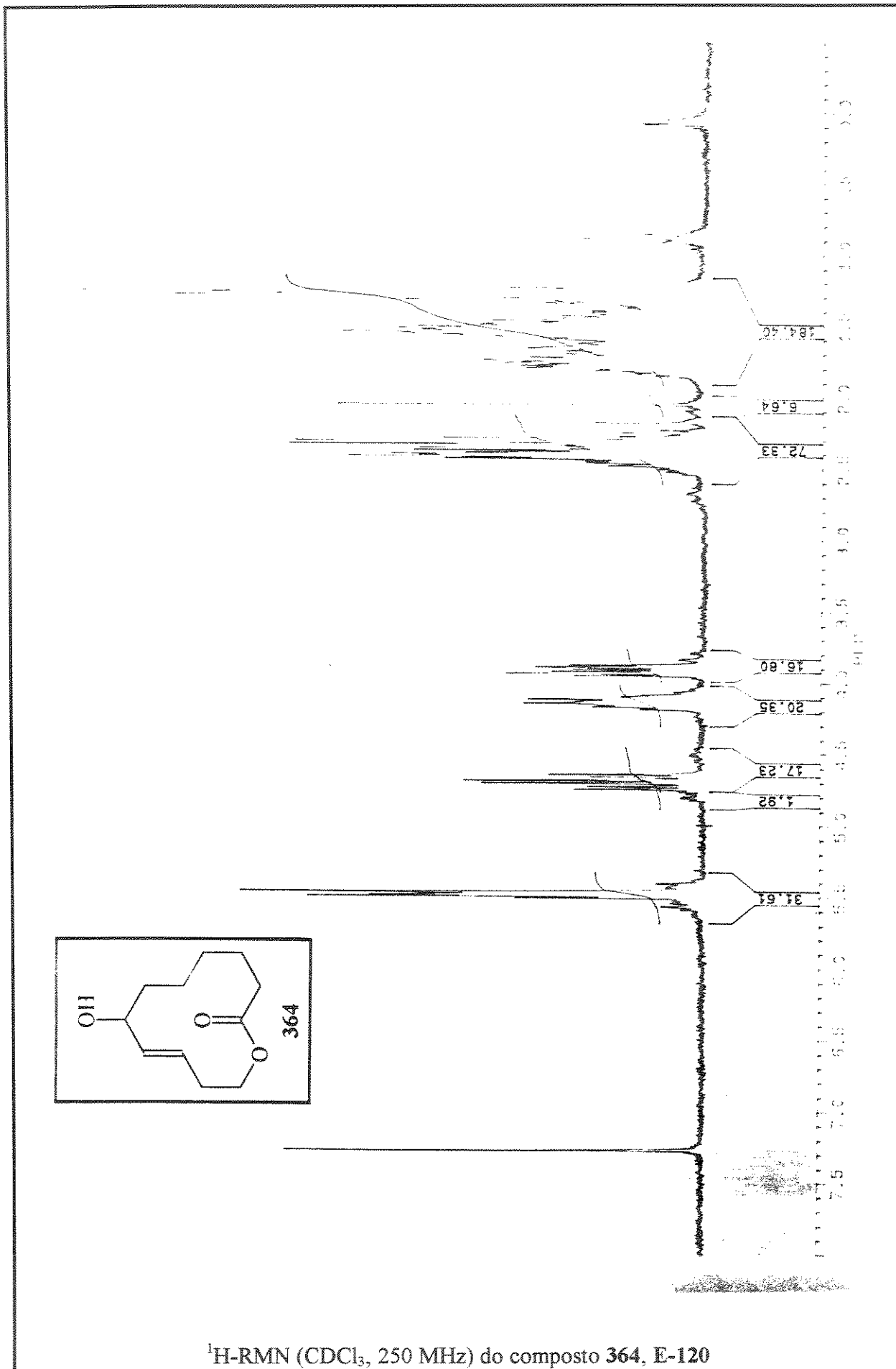


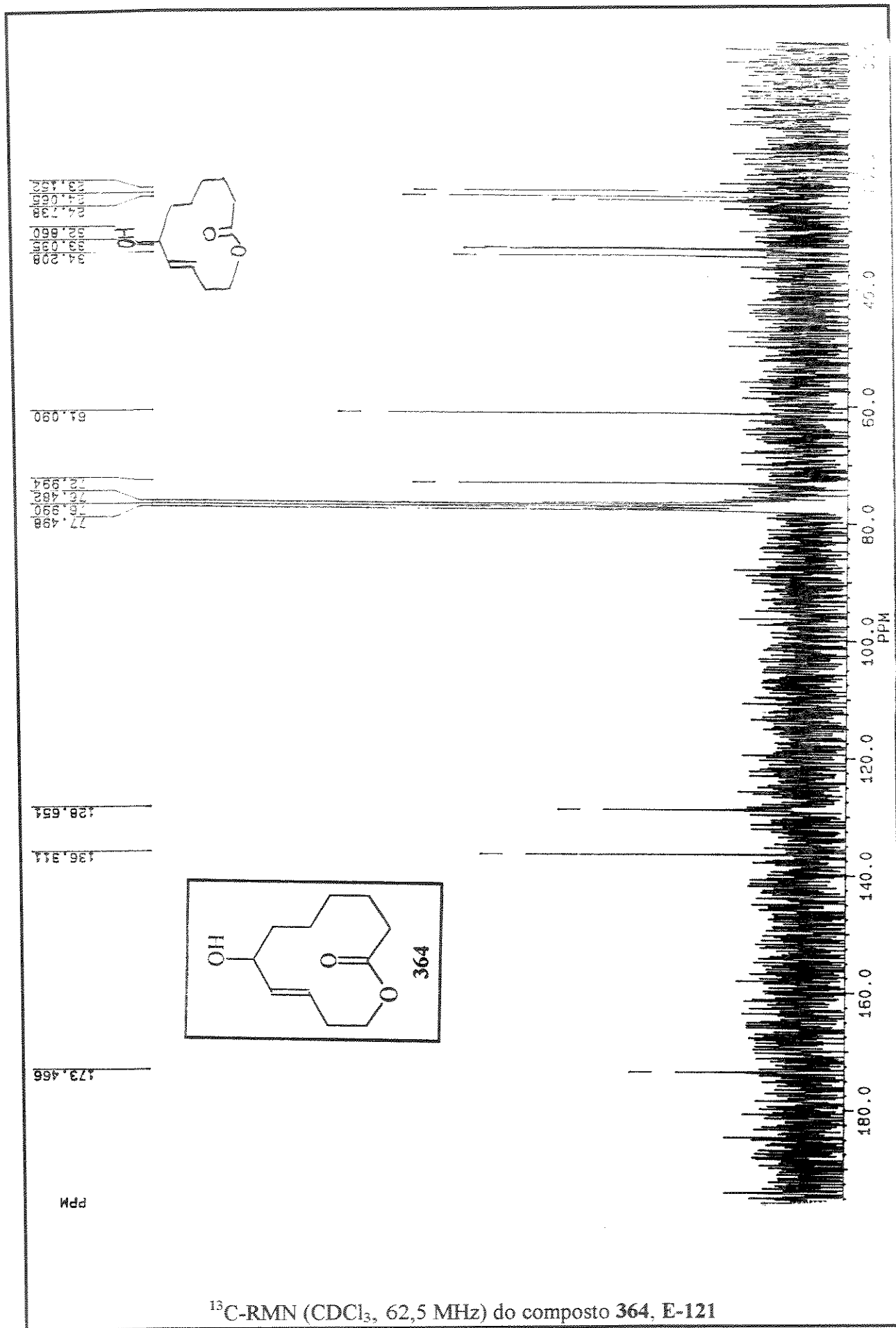


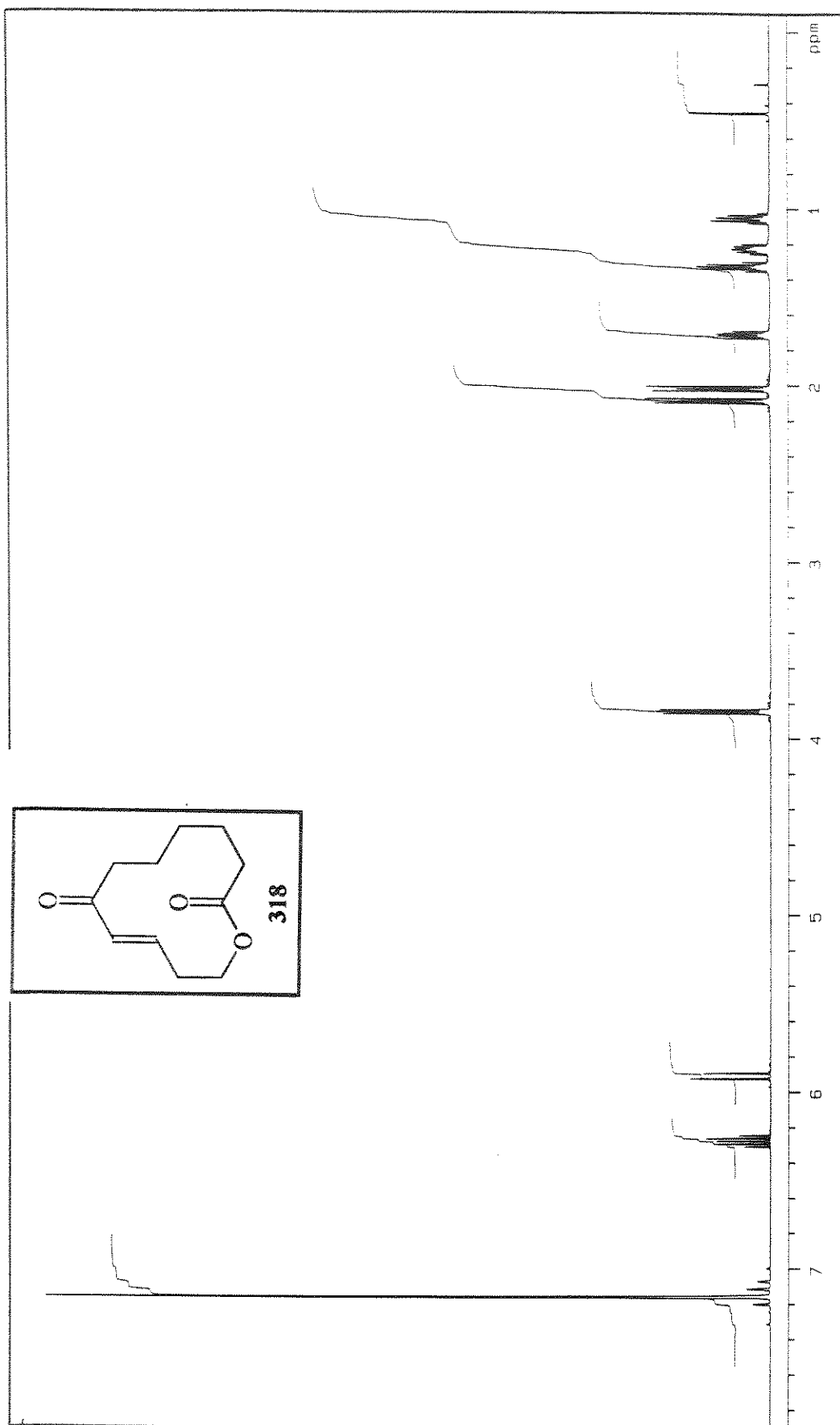


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) do composto 320, E-119

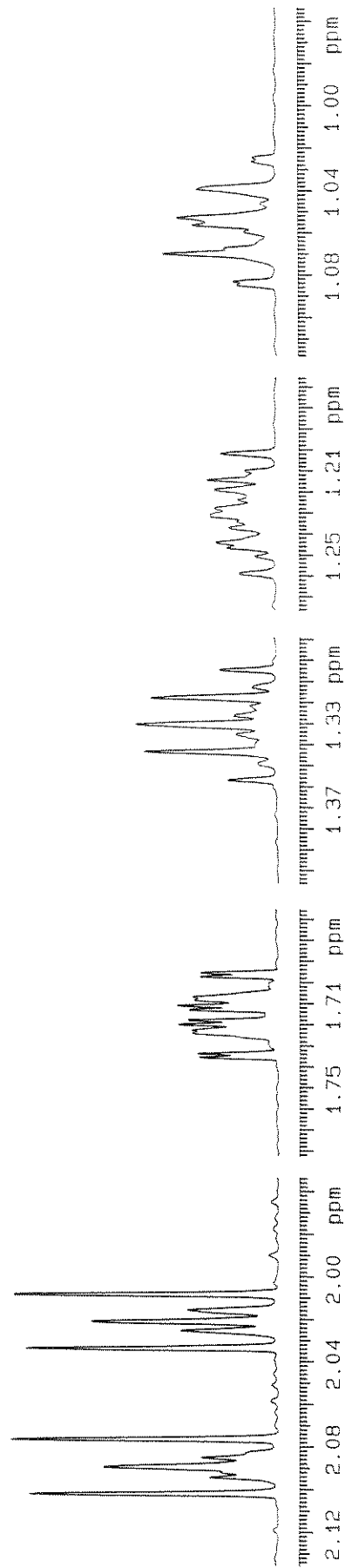
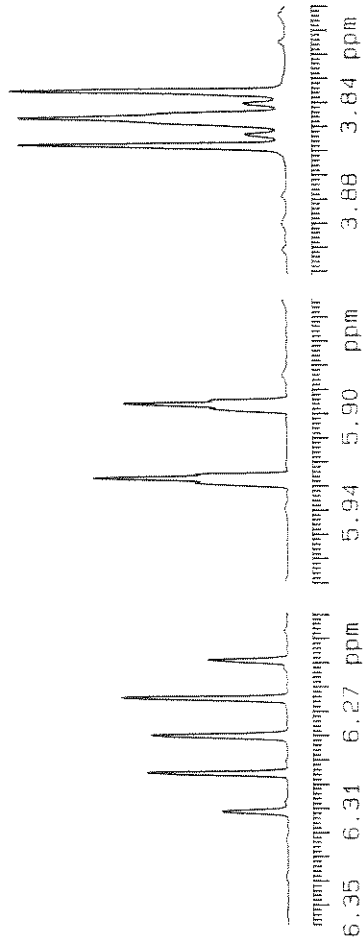
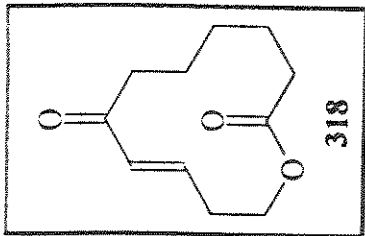




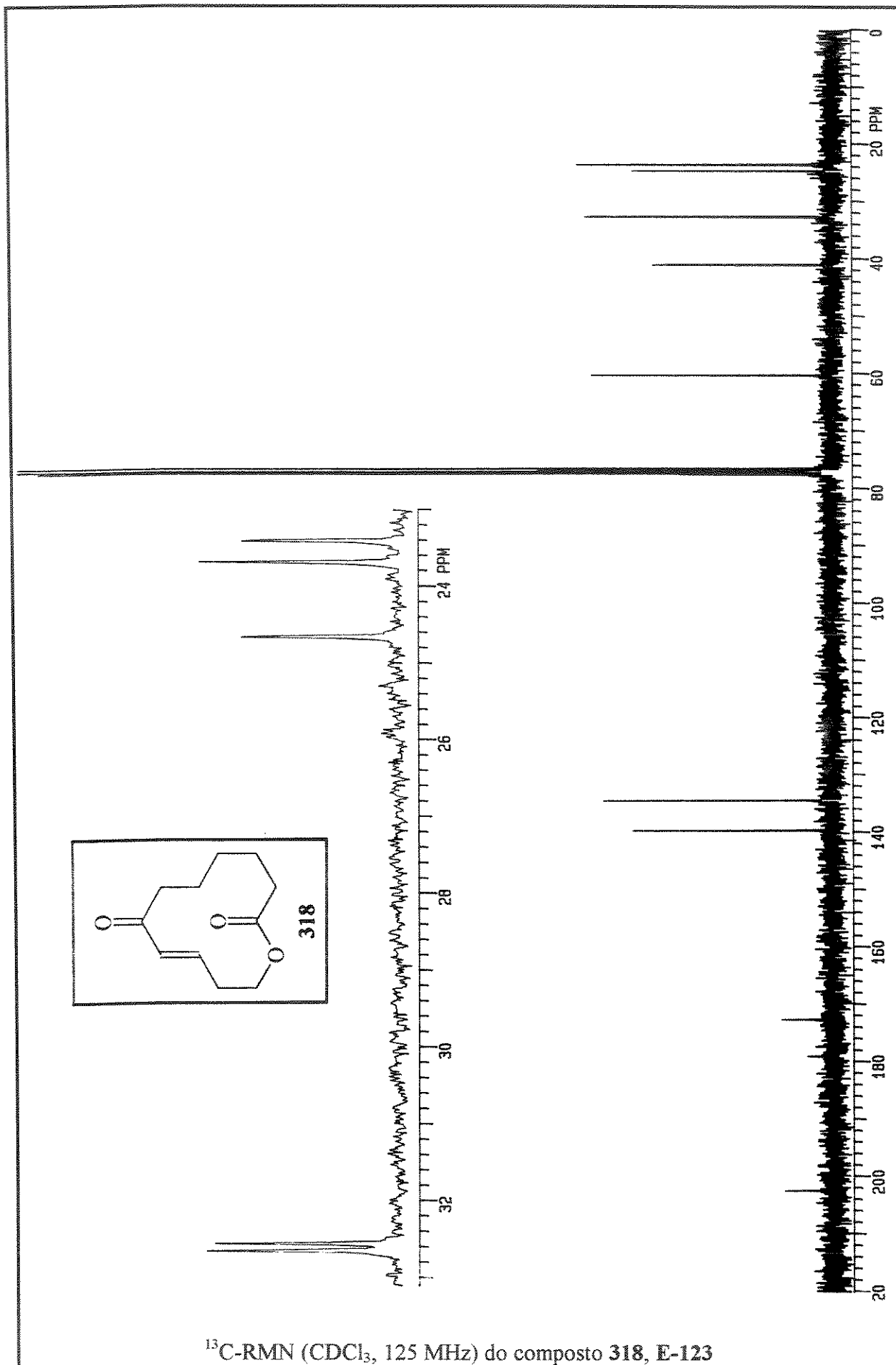


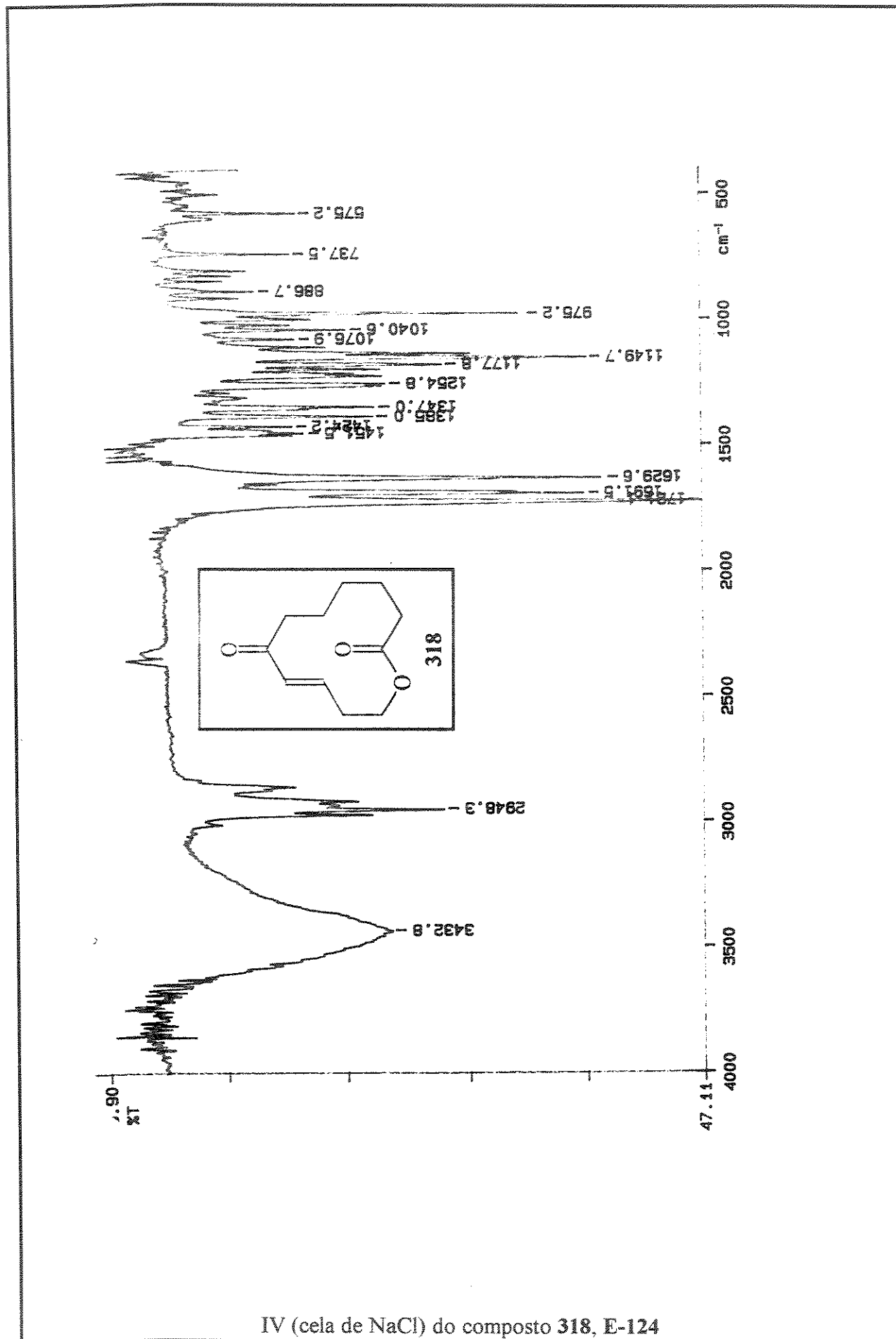


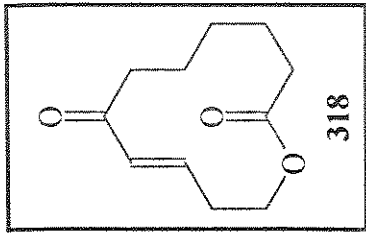
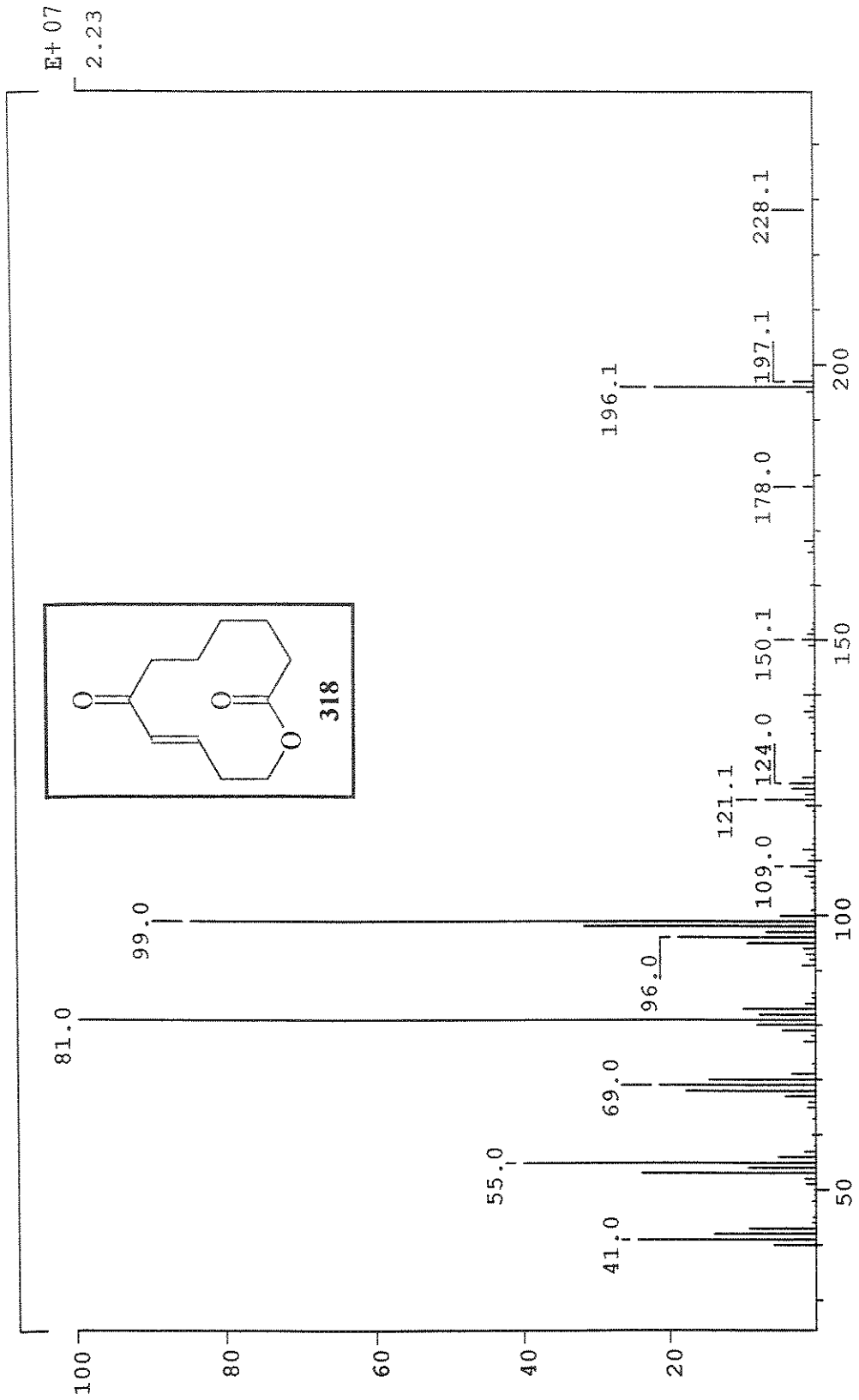
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 318, E-122



Expansão de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 318, E-122







EM (m/e) do composto 318, E-125