

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**Instituto de Química**

**Departamento de Química Orgânica**

*Programa de Pós-Graduação em Química*

**Tese de Doutorado**

**Síntese de Lignanas a Partir de  
Adutos de Morita-Baylis-Hillman:  
*Uma Via Geral de Acesso a Lignanas  
Biologicamente Ativas***

**Aluno:** Giordano Trazzi (RA 950725)

**Orientador:** Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

**Campinas, 01 de agosto de 2008.**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP

T699s	<p>Trazzi, Giordano. Síntese de lignanas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman: uma via geral de acesso a lignanas biologicamente ativas / Giordano Trazzi. -- Campinas, SP: [s.n.], 2008.</p> <p>Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.</p> <p>Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.</p> <p>1. <i>Morita-Baylis-Hillman</i>. 2. Lignanas. 3. Antitumoral. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.</p>
-------	---

**Título em inglês:** Lignan synthesis from Morita-Baylis-Hillman adducts: a general strategy to biological active lignans

**Palavras-chaves em inglês:** Morita-Baylis-Hillman, Lignans, Antitumor

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:** Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Rosane Nora Castro (DEQUIM-UFRJ), Liliansa Marzorati (IQ-USP/SP), Paulo Mitsuo Imamura (IQ-UNICAMP), Ronaldo Aloise Pilli (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 01/08/2008

“Lembro-me das discussões com Bohr, que se prolongavam por horas a fio, penetrando noite adentro e terminando quase em desespero. E quando, ao final da discussão, eu saía sozinho para dar um passeio pelo parque vizinho, indagava continuamente a mim mesmo a mesma coisa: *poderá a natureza ser realmente tão absurda como aparentava nesses experimentos atômicos?*”

Werner Heisenberg †

---

† Heisenberg, W. In: Capra, F. “O Tao da Física: *Um Paralelo Entre a Física Moderna e o Misticismo Oriental*”, **2002**, 2ª Ed., Editora Pensamento-Cultrix, pág. 45.

## **Agradeço,**

*Ao Instituto de Química da Unicamp, pela infra-estrutura disponibilizada.*

*À Fapesp, pelas bolsas de pesquisa concedidas.*

*Ao CNPq, pelos recursos concedidos ao laboratório.*

*Ao Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho, pela dedicação e paciência.*

*Aos novos colegas de laboratório, pelo acolhimento e paciência em uma época em  
que tudo era “para ontem”...*

*Em especial ao Kristerson (Paraíba), ao Marcelo (Fusca) e ao Rodrigo (Caubói),  
pela inestimável ajuda durante a reta final.*

*Aos antigos colegas de laboratório, pelo companheirismo e tolerância.*

*À Lilian Ashidani, pela valiosa colaboração como aluna de IC.*

*Em especial ao amigo Gabriel Silveira, por tudo que não cabe nestas linhas...*

*Aos meus pais, familiares e amigos, que tanto se esforçaram para tolerar e  
compreender a minha ausência.*

*Em especial à minha avó Genoeffa Bortolin, pelo exemplo de vida.*

*Aos professores Carmem e Wanderley Carvalho, por terem acendido uma brasa.*

*Aos professores Aderbal e Eva Magalhães, por terem feito da brasa uma fogueira.*

*Ao professor José Luiz Iglesias Roa, por não ter deixado a fogueira apagar.*

<p><b>Giordano Trazzi</b> (Agosto / 2008)</p>	<p><b>End.:</b> Rua Antonio Cezarino, 333 – apto 51 Campinas, SP – CEP 13015-290 <b>Tel.:</b> (19) 8202-4416 / (11) 8302-0544 <b>e-mail:</b> <a href="mailto:giordanotrazzi@gmail.com">giordanotrazzi@gmail.com</a></p>
<p><b>Informações Pessoais</b></p>	<p><b>Data de Nascimento:</b> 04 / 11 / 1976 <b>Nacionalidade:</b> Brasileira <b>Naturalidade:</b> Jundiá / SP</p>
<p><b>Formação Acadêmica</b></p>	<p><b>Doutor em Ciências</b> <b>Universidade Estadual de Campinas (Campinas / SP)</b> <b>Instituto de Química / Depto. de Química Orgânica</b> <b>Sub-Área:</b> Síntese Orgânica <b>Orientador:</b> Fernando Antonio Santos Coelho <b>Tese:</b> Síntese de Lignanas a partir de Adutos de Morita-Baylis-Hillman: uma via geral de acesso a lignanas biologicamente ativas. <b>Início:</b> 01/03/2000 (Mestrado) 01/08/2001 (Transferência direta para o Doutorado) <b>Data da Defesa:</b> 01/08/2008 <b>Financiamento:</b> FAPESP (Procs. n°00/00017-0 e 01/08136-1)</p> <p><b>Bacharel em Química</b> <b>Universidade Estadual de Campinas (Campinas / SP)</b> <b>Instituto de Química</b> <b>Data de Início:</b> 02/1995 <b>Data de Conclusão:</b> 07/1999</p>
<p><b>Formação Acadêmica Complementar</b></p>	<p><b>Laboratório de Produtos Naturais – IQ/UNICAMP</b> <b><i>Estágio de Iniciação Científica</i></b> <b>Orientador:</b> Aderbal Farias Magalhães <b>Período:</b> 11/1998 a 10/1999 <b>Projeto:</b> Síntese do modelo sintético de um novo derivado da 3-fenilcumarina isolado de <i>Deguelia hatschbachii</i> A.M.G. Azevedo. <b>Financiamento:</b> FAPESP (Proc. n°98/12228-4)</p> <p><b><i>Estágio de Iniciação Científica</i></b> <b>Orientador:</b> Aderbal Farias Magalhães <b>Período:</b> 08/1997 a 07/1998 <b>Projeto:</b> Síntese total de uma nova dihidrochalcona isolada de <i>Lonchocarpus guilleminianus</i>. <b>Financiamento:</b> PIBIC / CNPq (Quota IBECC / UNESCO)</p> <p><b><i>Estágio de Iniciação Científica</i></b> <b>Orientador:</b> Aderbal Farias Magalhães <b>Período:</b> 08/1995 a 07/1997 <b>Projeto:</b> Fitoquímica de <i>Lonchocarpus guilleminianus</i>. <b>Financiamento:</b> PIBIC / CNPq (Quota IBECC / UNESCO)</p>

<p><b>Prêmios e Distinções</b></p>	<p><b>36° Concurso Cientistas de Amanhã (IBECC / UNESCO) – 07/1993</b>  <b>Projeto Premiado:</b> Pau-Brasil: pau para toda obra. Uso da Brasileína como revelador de drogas detectáveis por cromatografia em camada delgada.  <b>Orientador:</b> Wanderley Carvalho.</p>
<p><b>Experiência Profissional</b></p>	<p><b>Sintefina Indústria e Comércio LTDA (Diadema / SP)</b>  <b>Supervisor de Pesquisa e Desenvolvimento</b>  <b>Período:</b> 08/2004 a 03/2008  <b>Atribuições:</b> Desenvolvimento de novos produtos farmoquímicos e seus processos industriais visando adequação às especificações farmacopeicas vigentes (EP, USP, JP), compreendendo levantamento bibliográfico em bases de dados (STN, PubMed, Espacenet, USPTO), análise patentária, elaboração e coordenação de projetos de desenvolvimento e seus ensaios técnicos, scale-up e start-up industrial, validação de processos e métodos de análise, coordenação de estudos de estabilidade e elaboração de dossiês técnicos (Drug Master File) e para certificação internacional (CEP/Eur. Pharm.).</p> <p><b>Pesquisador (Projeto Novas Moléculas – Sintefina/BioLAB)</b>  <b>Período:</b> 04/2007 a 03/2008  <b>Atribuições:</b> Concepção de novas moléculas com potencial farmacológico (me-too's) e desenvolvimento de rotas de síntese viáveis para sua produção em escala laboratorial e piloto.</p>
<p><b>Publicações</b></p>	<p>Magalhães, A.F.; Magalhães, E.G.; <b>Trazzi, G.</b>; Moraes, V.R. de S. "Synthetic model of a new deoxybenzoin derivative from <i>Deguelia hatschbachii</i> A.M.G. Azevedo", <i>Ecl. Quím.</i> <b>2005</b>, 30(1), 43.</p> <p>Masunari, A.; Ishida, E.; <b>Trazzi, G.</b>; Almeida, W.P.; Coelho, F. "An Alternative Route to the Synthesis of Lignans Intermediates", <i>Synth. Commun</i> <b>2001</b>, 31(14), 2127.</p>
<p><b>Participações em Congressos e Afins</b></p>	<p>12<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-12), 27-31 de agosto de 2007. Itapema / SC, Brasil.</p> <p>10<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10), 24-28 de agosto de 2003. São Pedro / SP, Brasil.</p> <p>26<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 26-29 de maio de 2003. Poços de Caldas / MG, Brasil.</p> <p>9<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-9), 20-24 de agosto de 2001. Curitiba / PR, Brasil.</p> <p>24<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28-31 de maio de 2001. Poços de Caldas / MG, Brasil.</p> <p>22<sup>nd</sup> IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-22), 4-8 de setembro de 2000. São Carlos / SP, Brasil.</p>

**SÍNTESE DE LIGNANAS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN: UMA VIA GERAL DE ACESSO A LIGNANAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS.** Lignanas são produtos naturais produzidos por plantas, cuja diversidade estrutural e pronunciada atividade biológica têm atraído o interesse acadêmico e industrial há mais de um século, a exemplo do fármaco antitumoral Etoposide<sup>®</sup> (Sandoz), derivado semi-sintético da podofilotoxina, uma lignana natural até hoje comercialmente obtida por extração vegetal. Dentre as rotas de síntese de lignanas, as mais eficazes empregam uma  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona como intermediário-chave da estratégia. Nesse contexto, propusemos o emprego da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) para o preparo de  $\alpha$ -(*aryl*-hidroximetil)-acrilatos (adutos de MBH) e sua utilização como materiais de partida para a síntese de  $\beta$ -(*aryl*-silaniloximetil)- $\gamma$ -butirolactonas, novos intermediários-chave para a síntese de lignanas. Partindo paralelamente do piperonal, do 6-bromo-piperonal e da vanilina, empregamos a reação de MBH para preparar os  $\alpha$ -(*aryl*-hidroximetil)-acrilatos correspondentes, e então os utilizamos na preparação de suas respectivas  $\beta$ -(*aryl*-silaniloximetil)- $\gamma$ -butirolactonas, de forma diastereosseletiva e com rendimentos globais de 56% a 69%, em 4 etapas a partir dos adutos de MBH. A  $\beta$ -(piperonil-silaniloximetil)- $\gamma$ -butirolactona foi empregada com alta eficiência na síntese total das lignanas naturais ( $\pm$ )-yateína, ( $\pm$ )-podorrizol e ( $\pm$ )-*epi*-podorrizol. A  $\beta$ -(6-bromo-piperonil-silaniloximetil)- $\gamma$ -butirolactona permitiu a preparação de um intermediário avançado para uma nova proposta sintética para a ( $\pm$ )-podofilotoxina. A  $\beta$ -(guaiacil-silaniloximetil)- $\gamma$ -butirolactona, obtida a partir da vanilina, é um intermediário chave para a síntese racêmica da porção aglicona do medusasídeo A, uma nova lignana da classe dos dibenzilbutanodióis, cuja síntese ainda não foi descrita.

**LIGNAN SYNTHESIS FROM MORITA-BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS: A GENERAL STRATEGY TO THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE LIGNANS.** Lignans are plant-produced natural products, whose structural diversity and pronounced biological activity has been attracting the interest of academy and industry through the entire last century, taking as example the antineoplastic drug Etoposide<sup>®</sup> (Sandoz), a semi-synthetic derivative of podophyllotoxin, a natural lignan which is, up to date, commercially obtained only by vegetal extraction. Among the routes of synthesis to lignans, the most efficient ones use a  $\beta$ -benzyl- $\gamma$ -butyrolactone as the key intermediate. In this scenario, we have envisaged the use of the Morita-Baylis-Hillman reaction to synthesize  $\alpha$ -(aryl-hydroxymethyl)-acrylates (MBH adducts) and its use as starting materials to the synthesis of  $\beta$ -(aryl-silyloxymethyl)- $\gamma$ -butyrolactones, new key intermediates to the synthesis of lignans. Starting alongside from piperonal, 6-bromo-piperonal and vanillin, we used the MBH reaction to prepare the corresponding  $\alpha$ -(aryl-hydroxymethyl)-acrylates (MBH adducts), and used it in the preparation of its corresponding  $\beta$ -(aryl-silyloxymethyl)- $\gamma$ -butyrolactones, in a diastereoselective way and with global yields from 56% to 69% in four steps. The  $\beta$ -(piperonyl-silyloxymethyl)- $\gamma$ -butyrolactone obtained was used with high efficiency in the synthesis of natural lignans ( $\pm$ )-yatein, ( $\pm$ )-podorriazol and ( $\pm$ )-*epi*-podorriazol. The  $\beta$ -(6-bromo-piperonyl-silyloxymethyl)- $\gamma$ -butyrolactone obtained allowed the preparation of an advanced intermediate to a new synthetic strategy to ( $\pm$ )-podophyllotoxin. The  $\beta$ -(guaiacyl-silyloxymethyl)- $\gamma$ -butyrolactone obtained is a key intermediate to the racemic synthesis of medusaside A aglycone, a new dibenzylbutanediol lignan whose synthesis was not described yet.



ÍNDICE	Página
Lista de Abreviaturas.....	xvii
Lista de Tabelas.....	xix
Lista de Figuras.....	xxi
Lista de Esquemas.....	xxiii
<b>1. Introdução</b>	
1.1. Lignanas	
1.1.1. Definição, Nomenclatura e Diversidade Estrutural.....	1
1.1.2. Ocorrência Natural e Biossíntese.....	3
1.1.3. Atividades Biológicas e Mecanismos de Ação.....	9
1.1.4. Sínteses e Estratégias de Preparação.....	15
1.2. A Reação de Morita-Baylis-Hillman	
1.2.1. Uma Visão Geral.....	26
1.2.2. Aplicação na Síntese de Lignanas.....	32
<b>2. Objetivos</b>	
2.1. Lignanas da classe das dibenzilbutirolactonas.....	41
2.2. Lignanas da classe das ariltetralinas.....	42
2.3. Lignanas da classe dos dibenzilbutanodióis.....	43
<b>3. Resultados e Discussão</b>	
3.1. Lignanas da classe das dibenzilbutirolactonas.....	44
3.2. Lignanas da classe das ariltetralinas.....	94
3.3. Lignanas da classe dos dibenzilbutanodióis.....	112
<b>4. Conclusão</b>	
4.1. Considerações gerais sobre as reações de MBH.....	132
4.2. Utilização dos adutos de MBH na síntese de lignanas.....	133
<b>5. Parte Experimental</b>	
5.1. Considerações Gerais	
5.1.1. Materiais, Solventes e Reagentes.....	140
5.1.2. Técnicas Cromatográficas.....	140
5.1.3. Equipamentos.....	141
5.2. Procedimentos Experimentais	
5.2.1. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>87</b> .....	142
5.2.2. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>89</b> .....	147
5.2.3. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>90-syn</b> .....	151
5.2.4. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>88-anti</b> .....	158
5.2.5. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>90-anti</b> .....	163
5.2.6. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>91-syn</b> .....	168
5.2.7. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>92</b> .....	172
5.2.8. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>110-syn</b> .....	178
5.2.9. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>104-syn</b> .....	184
5.2.10. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>110-anti</b> .....	190
5.2.11. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>104-anti</b> .....	196
5.2.12. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>78</b> .....	202
5.2.13. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>111 e (<math>\pm</math>)-60c</b> .....	207
5.2.14. Procedimento experimental para a preparação de ( $\pm$ )- <b>111</b> .....	210
5.2.15. Procedimento experimental para a preparação de <b>112</b> .....	213

5.2.16. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-34</b> .....	217
5.2.17. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-96</b> .....	222
5.2.18. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-113</b> .....	227
5.2.19. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-114-syn</b> .....	232
5.2.20. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-115-syn</b> .....	237
5.2.21. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-116-syn</b> .....	241
5.2.22. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-117-anti</b> .....	246
5.2.23. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-118-anti</b> .....	251
5.2.24. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-119-anti</b> .....	256
5.2.25. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-105-anti</b> .....	260
5.2.26. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-94</b> .....	265
5.2.27. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-120</b> .....	270
5.2.28. Procedimento experimental para a preparação de <b>121</b> .....	275
5.2.29. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-103</b> .....	280
5.2.30. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-122</b> .....	285
5.2.31. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-123</b> .....	288
5.2.32. Procedimento experimental para a preparação de <b>124</b> .....	293
5.2.31. Procedimento experimental para a preparação de <b>125</b> .....	298
5.2.32. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-126</b> .....	303
5.2.33. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-127</b> .....	307
5.2.34. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-128-syn</b> .....	313
5.2.35. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-129-syn</b> .....	318
5.2.36. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-130-syn</b> .....	323
5.2.37. Procedimento experimental para a preparação de <b>(±)-131-syn</b> .....	328

---

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
<b>AcOEt</b>	Acetato de Etila
<b>Bmim</b>	1-metil-3-butylimidazólio
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>DABCO</b>	1, 4-diazobicyclo[2.2.2]octano
<b>DDQ</b>	Dicloro Diciano Quinona
<b>DIBAL-H</b>	Hidreto de di-isobutil alumínio
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>EM</b>	Espectrometria de Massa
<b>Hex</b>	Hexano
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>LDA</b>	Diisopropilamido de Lítio
<b>NMO</b>	N-metilmorfolina N-óxido
<b>Pd-C</b>	Paládio metálico sobre carvão
<b>PDC</b>	Dicromato de Piridínio
<b>P.M.</b>	Peneira Molecular
<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>NIS</b>	N-Iodo-Succinimida
<b>SDG</b>	Diglicosídeo do <i>seco</i> -isolariciresinol
<b>t. a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TBS</b>	<i>Terc</i> -butil dimetil silila
<b>TIPS</b>	Tri isopropil silila
<b>Tf</b>	Triflato
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TPAP</b>	Per-rutenato de Tetrapropilamônio

TABELAS	Página
1: Otimização da estequiometria do acrilato de metila.....	45
2: Dados de $^3J$ para compostos $\beta$ -hidroxi-carbônicos.....	54
3: Dados espectroscópicos experimentais e de literatura para ( $\pm$ )-78.....	82
4: Dados de RMN $^1H$ experimentais e de literatura para ( $\pm$ )-111 e ( $\pm$ )-60c.....	84
5: Dados de RMN $^1H$ experimentais e de literatura para ( $\pm$ )-34.....	88
6: Reações de Morita-Baylis-Hillman realizadas.....	132
7: Dados espectrais de ( $\pm$ )-87.....	143
8: Dados espectrais de ( $\pm$ )-89.....	148
9: Dados espectrais de ( $\pm$ )-90- <i>syn</i> .....	152
10: Dados espectrais de ( $\pm$ )-88- <i>anti</i> .....	159
11: Dados espectrais de ( $\pm$ )-90- <i>anti</i> .....	164
12: Dados espectrais de ( $\pm$ )-91- <i>syn</i> .....	169
13: Dados espectrais de ( $\pm$ )-92.....	173
14: Dados espectrais de ( $\pm$ )-110- <i>syn</i> .....	179
15: Dados espectrais de ( $\pm$ )-104- <i>syn</i> .....	185
16: Dados espectrais de ( $\pm$ )-110- <i>anti</i> .....	191
17: Dados espectrais de ( $\pm$ )-104- <i>anti</i> .....	197
18: Dados espectrais de ( $\pm$ )-78.....	203
19: Dados espectrais de ( $\pm$ )-111 e ( $\pm$ )-60c.....	208
20: Dados espectrais de ( $\pm$ )-111.....	211
21: Dados espectrais de 112.....	214
22: Dados espectrais de ( $\pm$ )-34.....	218
23: Dados espectrais de ( $\pm$ )-96.....	223
24: Dados espectrais de ( $\pm$ )-113.....	228
25: Dados espectrais de ( $\pm$ )-114- <i>syn</i> .....	233
26: Dados espectrais de ( $\pm$ )-115- <i>syn</i> .....	238
27: Dados espectrais de ( $\pm$ )-116- <i>syn</i> .....	242
28: Dados espectrais de ( $\pm$ )-117- <i>anti</i> .....	247
29: Dados espectrais de ( $\pm$ )-118- <i>anti</i> .....	252
30: Dados espectrais de ( $\pm$ )-119- <i>anti</i> .....	257
31: Dados espectrais de ( $\pm$ )-105- <i>anti</i> .....	261
32: Dados espectrais de ( $\pm$ )-94.....	266
33: Dados espectrais de ( $\pm$ )-120.....	271
34: Dados espectrais de 121.....	276
35: Dados espectrais de ( $\pm$ )-103.....	281
36: Dados espectrais de ( $\pm$ )-122.....	286
37: Dados espectrais de ( $\pm$ )-123.....	289
38: Dados espectrais de 124.....	294
39: Dados espectrais de 125.....	299
40: Dados espectrais de ( $\pm$ )-126.....	304
41: Dados espectrais de ( $\pm$ )-127.....	308
42: Dados espectrais de ( $\pm$ )-128- <i>syn</i> .....	314
43: Dados espectrais de ( $\pm$ )-129- <i>syn</i> .....	319
44: Dados espectrais de ( $\pm$ )-130- <i>syn</i> .....	324
45: Dados espectrais de ( $\pm$ )-131- <i>syn</i> .....	329

## FIGURAS

Página

1: Padrão de conectividade e numeração para <i>lignanas</i> , segundo a IUPAC.....	2
2: Principais subclasses estruturais de lignanas.....	2
3: Padrões de substituição aromática comumente encontrados em lignanas naturais....	3
4: Lignanas representativas relatadas por Haworth em 1936.....	5
5: Estrutura química das lignanas isoladas de <i>Kadsura coccinea</i> .....	9
6: Lignanas associadas ao consumo dietário de sementes de linhaça.....	10
7: Lignanas com atividade anti-HIV por inibição da enzima transcriptase reversa viral....	12
8: Fármacos antineoplásicos derivados da podofilotoxina.....	13
9: Outras lignanas naturais com atividade antitumoral pronunciada.....	14
10: Aminas terciárias utilizadas como bases de Lewis na reação de MBH.....	27
11: Hipótese de impedimento estérico mais pronunciado em ( <b>E</b> )- <b>97</b> .....	38
12: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>106</b> .....	46
13: Líquido iônico [bmim][PF <sub>6</sub> ].....	48
14: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) bruto reacional de ( <b>±</b> )- <b>90-syn</b> ..	51
15: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do bruto reacional de ( <b>±</b> )- <b>88</b> ....	52
16: Ligação de hidrogênio intramolecular em ( <b>±</b> )- <b>88</b> .....	53
17: Modelo conformacional cíclico para os diastereoisômeros de ( <b>±</b> )- <b>88</b> .....	54
18: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <b>±</b> )- <b>90-anti</b> .....	56
19: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> / TMS) de ( <b>±</b> )- <b>90-syn</b> .....	57
20: Modelo conformacional aberto para os diastereoisômeros de ( <b>±</b> )- <b>90</b> .....	58
21: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) bruto reacional de ( <b>±</b> )- <b>88-syn</b> ..	60
22: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>107</b> .....	64
23: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>108-anti</b> .....	68
24: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>110</b> (bruto).....	72
25: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>104</b> .....	74
26: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>110-syn</b> .....	77
27: Expansões dos espectros de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>104</b> e ( <b>±</b> )- <b>104-syn</b> .....	78
28: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>104-anti</b> .....	80
29: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>111</b> e ( <b>±</b> )- <b>60c</b> .....	85
30: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>111</b> .....	87
31: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) de ( <b>±</b> )- <b>34</b> .....	89
32: Eroposta de equilíbrio conformacional para ( <b>±</b> )- <b>60c</b> .....	90
33: Eroposta de equilíbrio conformacional para ( <b>±</b> )- <b>111</b> .....	91
34: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>114-syn</b> .....	98
35: Modelo conformacional aberto para os diastereoisômeros de ( <b>±</b> )- <b>114</b> .....	98
36: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>116-syn</b> .....	101
37: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>117-anti</b> .....	103
38: Modelo para a atribuição da estereoquímica relativa de ( <b>±</b> )- <b>117-anti</b> .....	103
39: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>118-anti</b> .....	105
40: Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>105-anti</b> .....	108
41: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da mistura de produtos de aldol.....	109
42: Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>94</b> .....	110
43: Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>122</b> .....	116
44: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>128-syn</b> .....	127
45: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>129-syn</b> .....	128
46: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H da mistura de diastereoisômeros de ( <b>±</b> )- <b>130</b> .....	129
47: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de ( <b>±</b> )- <b>131-syn</b> .....	131

1: Definição de <i>lignana</i> introduzida por Haworth.....	1
2 : Lignanas de metabolismo primário.....	7
3 : Mecanismo de ciclização mediada por PD.....	8
4: Rota do oxo-éster.....	17
5: Rota do dihidroxi-éster.....	18
6: Rota da adição conjugada tandem.....	20
7: Versão assimétrica de Pelter e Ward para a rota da adição conjugada tandem.....	22
8: Abordagem de Enders e colaboradores.....	23
9: Preparação de lignanas a partir da alquilação de $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas.....	24
10: Exemplos de preparação da $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona homoquiral <b>(+)-78</b> .....	25
11: Reações descritas por Morita, Baylis e Hillman.....	26
12: Definição geral e escopo para a reação de MBH.....	27
13: Mecanismo mais aceito para a reação de MBH.....	28
14: Mecanismo de catálise do prototropismo intramolecular <i>via</i> aditivos hidroxilados.....	30
15: Interpretação de Aggarwal sobre a versão assimétrica de Hatakeyama.....	31
16: Preparação de $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas a partir de adutos de MBH.....	32
17: Diastereosseletividade na adição 1,4 de cianeto em adutos de MBH.....	33
18: Preparação da $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona <b>(<math>\pm</math>)-92-anti</b> a partir do aduto de MBH <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	34
19: Síntese de lignanas dibenzilbutirolactônicas a partir de <b>(<math>\pm</math>)-92-anti</b> .....	35
20: Diferentes aplicações de $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas diastereoisoméricas.....	36
21: Proposta retrossintética para a ( $\pm$ )-podofilotoxina a partir do 6-bromo-piperonal.....	36
22: Obtenção do alceno <b>93</b> a partir dos produtos de aldol <b>94</b> .....	37
23: Retrossíntese para a porção aglicona do medusasídeo A.....	39
24: Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-yateína.....	41
25: Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-podofilotoxina.....	42
26: Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-aglicona do medusasídeo A.....	43
27: Reação de MBH entre o piperonal e o acrilato de metila.....	44
28: Formação do subproduto de adição 1,4 de $\text{CH}_3\text{OH}$ sobre <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	45
29: Reação de MBH na ausência de metanol.....	47
30: Reação de MBH empregando [bmim][PF <sub>6</sub> ] como aditivo catalítico.....	48
31: Metodologias para a proteção da hidroxila benzílica de <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	49
32: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-89</b> .....	50
33: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	51
34: Proteção da hidroxila benzílica de <b>(<math>\pm</math>)-88-anti</b> .....	55
35: Mecanismo geral para a adição 1,4 de cianeto em meio ácido aquoso.....	58
36: Ligação de hidrogênio intramolecular na adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	59
37: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-87</b> em meio anidro.....	60
38: Modelo para a diastereosseletividade da adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-87</b> .....	61
39: Modelo para a diastereosseletividade da adição 1,4 de cianeto sobre <b>(<math>\pm</math>)-89</b> .....	62
40: Redução quimiosseletiva de <b>(<math>\pm</math>)-90-syn</b> com borohidreto de lítio.....	63
41: Formação concomitante de <b>(<math>\pm</math>)-107</b> a partir de <b>(<math>\pm</math>)-91-syn</b> .....	64
42: Mecanismo de redução quimiosseletiva de <b>(<math>\pm</math>)-90-syn</b> para <b>(<math>\pm</math>)-91-syn</b> .....	65
43: Hidrólise alcalina da nitrila de <b>(<math>\pm</math>)-91-syn</b> .....	66
44: Fragmentação proposta para o espectro de massas de <b>(<math>\pm</math>)-92</b> .....	66
45: Formação das lactonas <b>(<math>\pm</math>)-92</b> e <b>(<math>\pm</math>)-108</b> a partir de <b>(<math>\pm</math>)-91-syn</b> .....	69
46: Obtenção de uma lactona a partir de um $\gamma$ -hidroxi-aldeído.....	70
47: Obtenção de um aldeído a partir de uma nitrila.....	70
48: Proposta de obtenção de um lactol a partir de um $\beta$ -ciano-éster.....	71
49: Reação entre <b>(<math>\pm</math>)-90-syn</b> e DIBAL-H.....	71
50: Oxidação de <b>(<math>\pm</math>)-110</b> (bruto) com o reagente de Jones modificado.....	73
51: Proposta de desprotonação e equilibração de <b>(<math>\pm</math>)-90-syn</b> .....	75

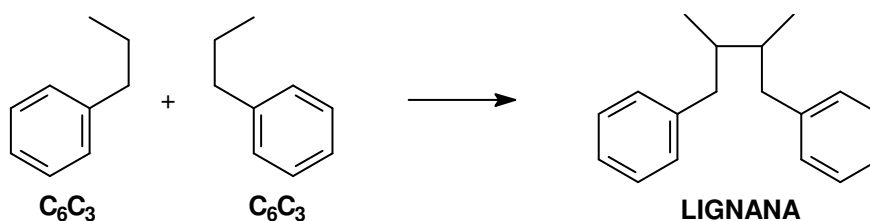
52: Redução de <b>(±)-90-syn</b> com DIBAL-H a -78°C.....	76
53: Oxidação de <b>(±)-110-syn</b> com TPAP/NMO.....	77
54: Redução de <b>(±)-90-anti</b> com DIBAL-H a -78°C.....	79
55: Oxidação de <b>(±)-110-anti</b> com TPAP/NMO.....	80
56: Hidrogenólise de <b>(±)-104</b> à pressão ambiente.....	81
57: Hidrogenólise de <b>(±)-104</b> a 60 psi de H <sub>2</sub> .....	83
58: Alquilação aldólica de <b>(±)-78</b> com 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.....	83
59: Hidrogenólise da mistura <b>(±)-111 / (±)-60c</b> .....	86
60: Preparação do brometo benzílico <b>(±)-112</b> .....	91
61: Preparação da <b>(±)-yateína</b> através de <b>112</b> .....	92
62: Preparação de dibenzilbutirolactonas a partir de <b>(±)-104</b> .....	93
63: Preparação do aduto de MBH <b>(±)-96</b> empregando ultrassom.....	94
64: Preparação do aduto de MBH <b>(±)-96</b> empregando ultrassom e líquido iônico.....	95
65: Proteção da hidroxila do aduto de MBH <b>(±)-96</b> com TIPSOTf.....	96
66: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-113</b> .....	97
67: Modelo para a diastereosseleção na adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-113</b> .....	99
68: Redução de <b>(±)-114-syn</b> com DIBAL-H.....	99
69: Oxidação de <b>(±)-115-syn</b> à lactona correspondente.....	100
70: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-96</b> .....	102
71: Modelo para a baixa diastereosseleção da adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-96</b> .....	104
72: Proteção da hidroxila benzílica de <b>(±)-117-anti</b> .....	104
73: Redução de <b>(±)-118-anti</b> com DIBAL-H.....	106
74: Oxidação de <b>(±)-119-anti</b> à lactona correspondente.....	107
75: Alquilação de <b>(±)-105-anti</b> com 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.....	108
76: Reação de MBH com a vanilina.....	112
77: Equilíbrio fenol-quinona proposto para a vanilina na presença de DABCO.....	113
78: Proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de um trimetilacetato.....	113
79: Reação de MBH com o éster pivalóico <b>121</b> .....	114
80: Reação de MBH com o éster pivalóico <b>121</b> sem o emprego de ultrassom.....	115
81: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-103</b> .....	116
82: Oxidação de <b>(±)-122</b> com o reagente de Jones modificado por diluição.....	117
83: Proteção da carbonila cetônica de <b>(±)-123</b> empregando azeotropia.....	118
84: Proposta de mecanismo para a formação de <b>124</b> .....	119
85: Tentativa de cetalização de <b>(±)-123</b> empregando peneira molecular.....	120
86: Nova proposta retrossintética para a preparação de <b>(±)-98</b> .....	121
87: Proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de um éter de silício.....	122
88: Reação de MBH empregando como eletrófilo a sililoxi-vanilina <b>125</b> .....	123
89: Reação de MBH empregando <b>125</b> sem a utilização de ultrassom.....	124
90: Proteção do álcool benzílico de <b>(±)-126</b> na forma de um éter de silício.....	124
91: Adição 1,4 de cianeto sobre <b>(±)-127</b> .....	125
92: Proteção da hidroxila fenólica de <b>(±)-128</b> .....	127
93: Redução de <b>(±)-129-syn</b> com DIBAL-H.....	128
94: Oxidação de <b>(±)-130-syn</b> à lactona correspondente empregando TPAP/NMO.....	130
95: Oxidação de <b>(±)-130-syn</b> à lactona correspondente empregando PDC.....	130
96: Primeira abordagem para a preparação de lactonas a partir de <b>(±)-87</b> .....	133
97: Resultados de Yoda e colaboradores.....	134
98: Nova abordagem para a preparação das lactonas <b>(±)-104 anti e syn</b> .....	134
99: Síntese de liganas naturais a partir de <b>(±)-104 anti</b> ou <b>syn</b> .....	135
100: Síntese de liganas naturais a partir da <b>(±)-yateína</b> .....	135
101: Síntese de um intermediário avançado para a <b>(±)-podofilotoxina</b> .....	136
102: Proposta de síntese para a <b>(±)-podofilotoxina</b> a partir de <b>(±)-94</b> .....	137
103: Síntese do <b>(±)-medusasídeo A</b> .....	138

# 1. Introdução

## 1.1. Lignanas

### 1.1.1. Definição, Nomenclatura e Diversidade Estrutural

O termo *lignana* foi introduzido por Haworth em 1936, em uma elegante revisão sobre resinas naturais,<sup>1</sup> com o intuito de designar e agrupar uma então rapidamente crescente classe de produtos naturais, cujas evidências estruturais mostravam-se relacionadas ao acoplamento de duas unidades C<sub>6</sub>C<sub>3</sub> (propilbenzeno) através dos carbonos centrais de suas cadeias laterais propílicas.



Esquema 1: Definição de *lignana* introduzida por Haworth

A definição proposta por Haworth vigorou intacta por aproximadamente três décadas, quando o crescente número de novas lignanas descobertas, aliado aos notáveis avanços da época com relação às técnicas espectroscópicas aplicadas à elucidação estrutural de compostos orgânicos, acabaram por criar uma nova e bem mais complexa diversidade estrutural de lignanas, o que inspirou diversas discussões e propostas de redefinição da terminologia,<sup>2</sup> algumas das quais remetendo à época atual.

Com o intuito de harmonizar o escopo e utilização da terminologia, em 2000 a IUPAC propôs uma definição<sup>3</sup> que visou formalizar as principais tendências da literatura, recomendando uma definição análoga à inicialmente proposta por Haworth, na qual denomina-se como *lignana* toda substância oriunda do

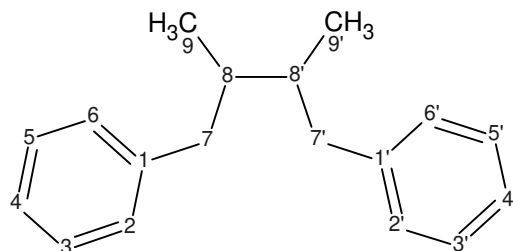
<sup>1</sup> Haworth, R.D. *Ann. Rep. Prog. Chem.* **1936**, *33*, 266.

<sup>2</sup> a) McCredie, R.S.; Ritchie, E.; Taylor, W.C. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1011. b) Gottlieb, O.R. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1537. c) Gottlieb, O.R. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1978**, *35*, 1. d) Lewis, N.G.; Davin, L.B. "Lignans: biosynthesis and function" In: Barton, Sir D.H.R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. "Comprehensive Natural Products Chemistry", Elsevier, London, **1999**, *1*, 639.

<sup>3</sup> Moss, G.P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493.

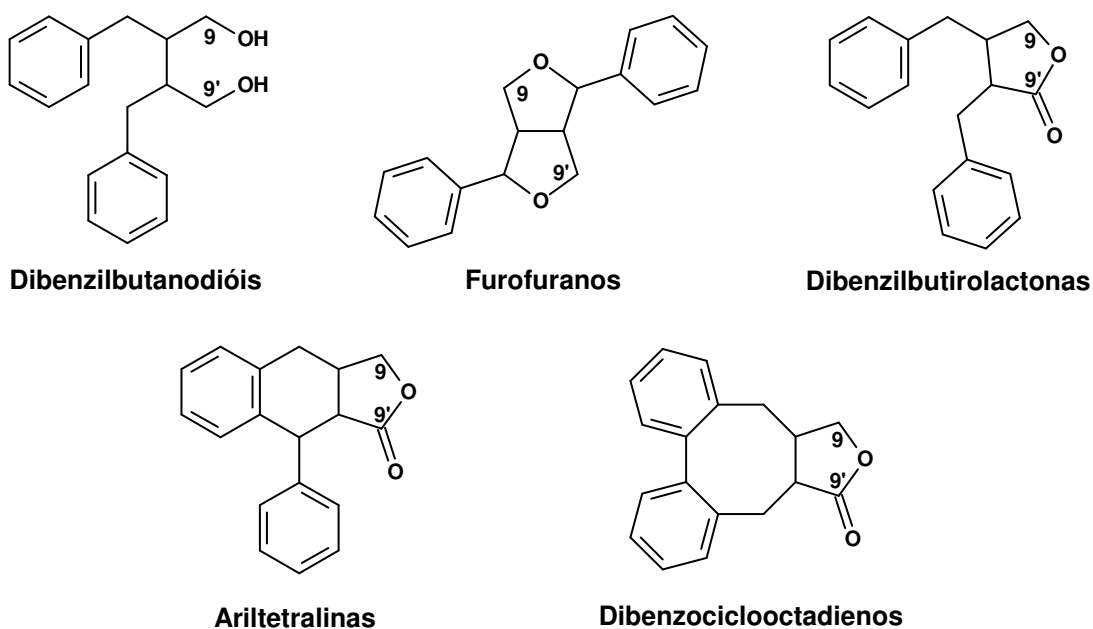


acoplamento entre duas unidades  $C_6C_3$  (propilbenzeno), particularmente caracterizada por uma ligação carbono-carbono entre as posições 8 e 8'.<sup>†</sup>



**Figura 1:** Padrão de conectividade e numeração para *lignanas*, segundo a IUPAC.

Assim, considerando que a grande maioria das lignanas naturais até hoje conhecidas apresenta as posições 9 e 9' oxidadas, estas podem ser classificadas em 5 grandes subclasses estruturais principais,<sup>4</sup> tomando por base diferentes padrões de ciclização intramolecular, como ilustrado a seguir.



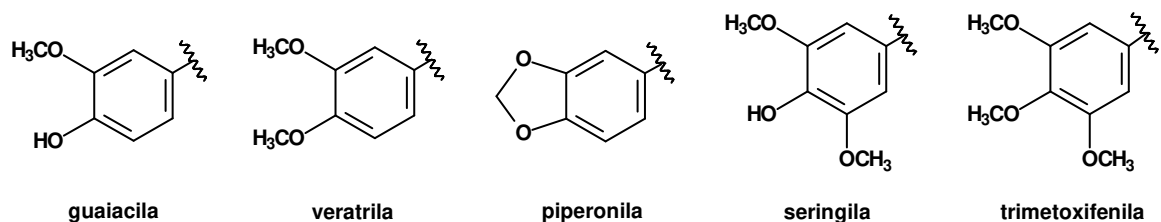
**Figura 2:** Principais subclasses estruturais de lignanas.

Além disso, lignanas contendo pontos adicionais de oxidação são frequentemente encontradas, as quais no entanto ainda podem ser plenamente

<sup>†</sup> A proposta da IUPAC também recomenda que na ausência de uma ligação carbono-carbono entre as posições 8 e 8', qualquer outro padrão de conectividade entre unidades de propilbenzeno, incluindo os oligômeros superiores, deva ser denominado como uma *neolignana*. Trata-se de uma definição proposta por Gottlieb em 1972.<sup>2b</sup>

<sup>4</sup> Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 191.

classificadas como derivados ou análogos de uma das cinco subclasses estruturais supracitadas. Neste caso incluem-se também os diversos padrões de substituição nos anéis aromáticos, dos quais os mais frequentemente encontrados são os exemplificados a seguir.



**Figura 3:** Padrões de substituição aromática comumente encontrados em lignanas naturais.

Desta forma, fica evidente que trata-se de uma classe de produtos naturais altamente diversificada estruturalmente. Além disso, apesar da sistematização supracitada <sup>4</sup> focar somente os padrões estruturais mais frequentes, ela não tem por intuito limitar o escopo da terminologia, abrangendo também os diversos casos excepcionais que, por serem demasiadamente diversificados, teriam uma sistematização muito complexa e pouco prática.

### 1.1.2. Ocorrência Natural e Biossíntese

Embora o termo *lignana* tenha sido cunhado por Haworth <sup>1</sup> em 1936, ele foi utilizado para designar uma então já significativa classe de produtos naturais conhecidos, cujas descobertas iniciais remetem ao fim do século XIX.

Em 1892, Lindsey e Tollens <sup>5</sup> isolaram uma substância dos resíduos do processo de extração de polpa do pinho europeu, empregado na fabricação de papel, que então denominaram como "*sulphite-liquors lactone*", ou lactona de Lindsey-Tollens. Em 1934, Emde e Schartner <sup>6</sup> comprovaram a coincidência estrutural da lactona de Lindsey-Tollens com uma lactona isolada do caule do pinho europeu (*Picea abies*) e também com o Tsugaresinol, uma lactona isolada por Kawamura <sup>7</sup> em 1932, do caule de *Tsuga sieboldii*. Na mesma época, a lactona de Lindsey-Tollens também foi encontrada na resina extraída do cerne de

<sup>5</sup> Lindsay, J.B.; Tollens, B. *Lignin. Ann.* **1892**, 267, 341.

<sup>6</sup> Emde, H.; Schartner, H. *Naturwiss.* **1934**, 22, 743.

<sup>7</sup> Kawamura, J. *Bull. Imp. Forestry Exp. Stat. Tokyo* **1932**, 31, 73.

*Podocarpus spicatus*<sup>8</sup>, tendo sido relatada por Haworth<sup>1</sup> como a (-)-conidendrina (1).

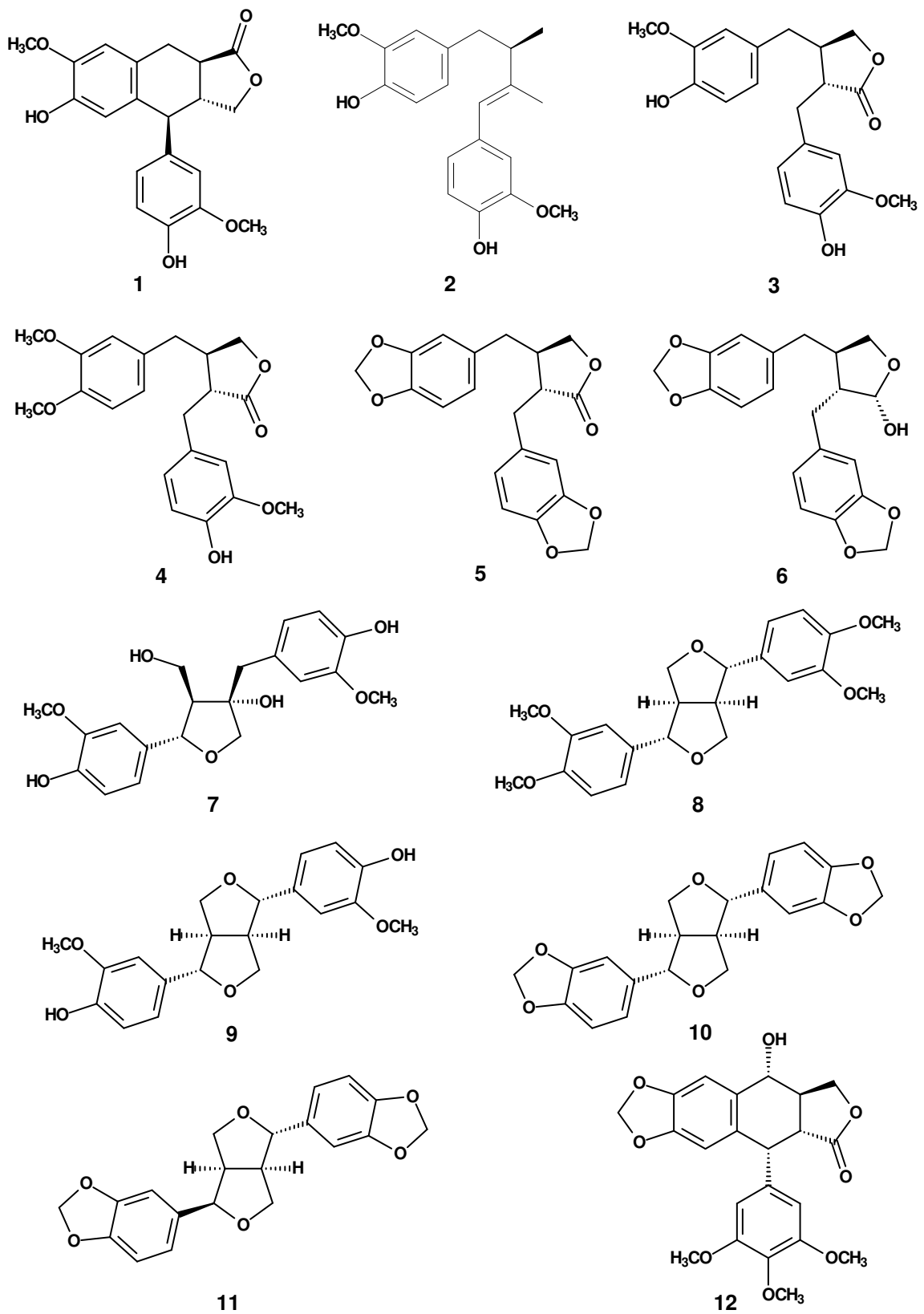
Além de 1, Haworth reportou também o isolamento de muitas outras lignanas a partir da madeira ou de resinas exsudadas de plantas da sub-classe *Coniferae*, ressaltando porém que sua ocorrência não estava confinada a este grupo, uma vez que lignanas representativas também haviam sido encontradas nos cernes, rizomas, raízes, sementes, óleos e resinas exsudadas de plantas de outras famílias não-relacionadas às *Coniferae*.<sup>1</sup>

Dentre elas podemos destacar o (-)-ácido guaiarético (2) isolado do cerne de *Guaiacum officinale*,<sup>9a</sup> o (-)-matairesinol (3) isolado do cerne de *Podocarpus spicatus*,<sup>9b</sup> a (-)-arctigenina (4) isolada das sementes de *Arctium lappa*,<sup>9c</sup> a (-)-hinokinina (5) isolada das resinas de *Cupressus obtusa*,<sup>9d</sup> a (-)-cubebina (6) isolada dos frutos de *Piper cubeba*,<sup>9e</sup> o (-)-olivil (7) isolado das resinas da oliveira (*Olea europea*),<sup>9f</sup> a (-)-eudesmina (8) isolada de *Eucalyptus hemipholia*,<sup>9g</sup> o (+)-pinoresinol (9) isolado de *Pinus nigra* e *Picea abies*,<sup>9h</sup> a (+)-sesamina (10) isolada do óleo de gergelim,<sup>9i</sup> a (-)-asarina (11) isolada de *Asarum sieboldii*,<sup>9j</sup> e por fim a (-)-podofilotoxina (12) isolada de *Podophyllum peltatum*, cuja estrutura química somente foi corretamente estabelecida em 1951, por Hartwell e Shrecker.<sup>9k</sup>

---

<sup>8</sup> a) Haworth, R.D.; Richardson, T.; Sheldrick, G. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1576. b) Briggs, L.H.; Peak, D.A. *J. Chem. Soc.* **1936**, 858.

<sup>9</sup> a) Schroeter, G.; Lichtenstadt, L.; Irineu, D. *Ber.* **1918**, 51, 1587. b) Esterfield, T.H.; Bee, J. *J. Chem. Soc.* **1910**, 95, 1028. c) Haworth, R.D.; Kelly, W. *J. Chem. Soc.* **1936**, 998. d) Yoshiki, Y.; Ishiguro, T. *J. Pharm. Soc. Japan* **1933**, 53, 11. e) Marnett, E. *Gazzetta* **1907**, 37, 483. f) Vanzetti, B.L.; Dreyfuss, P. *Gazzetta* **1934**, 64, 381. g) Robinson, R.; Smith, H.G. *J. Proc. Roy. Soc. N.S.W.* **1915**, 48, 449. h) Erdtman, H. *Svensk Kem. Tidsskr.* **1934**, 46, 229. i) Bertram, S.H.; van der Steur, J.P.K.; Waterman, H.I. *Biochem. Z.* **1928**, 197, 1. j) Kaku, T.; Kutani, N.; Takahashi, J. *J. Pharm. Soc. Japan* **1936**, 56, 80. k) Hartwell, J.L.; Schrecker, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2909.



**Figura 4:** Lignanas representativas relatadas por Haworth em 1936.

Nos dias de hoje as lignanas formam um impressionante grupo de produtos naturais, comumente encontrados em uma extensa variedade de vegetais.<sup>10</sup> Em 1990, 308 lignanas típicas foram relacionadas por Ayres e Loike,<sup>11</sup> enquanto que estimativas modestas atualmente apontam para mais de 500 lignanas conhecidas, sendo que 47 delas somente no gênero *Piper*.<sup>12</sup>

Um recente estudo sobre a distribuição filogenética de plantas produtoras de lignanas <sup>13</sup> mostrou que, levando-se em conta somente as 66 lignanas mais frequentes na literatura, a produção destas relaciona-se a um vasto grupo constituído por 126 diferentes famílias vegetais, distribuídas entre as classes *Magnoliopsida*, *Liliopsida*, *Coniferiopsida*, *Ginkgopsida*, *Gnetopsida*, *Lycopsida* e *Filicopsida*.

Além da pronunciada diversidade estrutural e da vasta ocorrência no reino vegetal, as lignanas naturais apresentam também uma substancial variação em sua composição enantiomérica.<sup>14</sup>

De uma forma geral as lignanas naturais apresentam atividade ótica, sendo encontradas tanto em sua forma enantiomericamente pura como na forma de misturas com diversas composições enantioméricas, incluindo até mesmo exemplos de racematos. O enantiômero predominante usualmente guarda uma relação de dependência com a espécie vegetal da qual a lignana foi isolada, variando significativamente dentro de uma mesma família vegetal, e até mesmo com relação a diferentes órgãos de uma mesma espécie.<sup>14</sup>

Apesar de toda a diversidade estrutural e enantiomérica associada à vasta ocorrência das lignanas no reino vegetal, todas as lignanas são originárias de uma mesma sequência biossintética inicial que, a partir do acoplamento entre duas

---

<sup>10</sup> a) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 75. b) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 43. c) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 183. d) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 1.

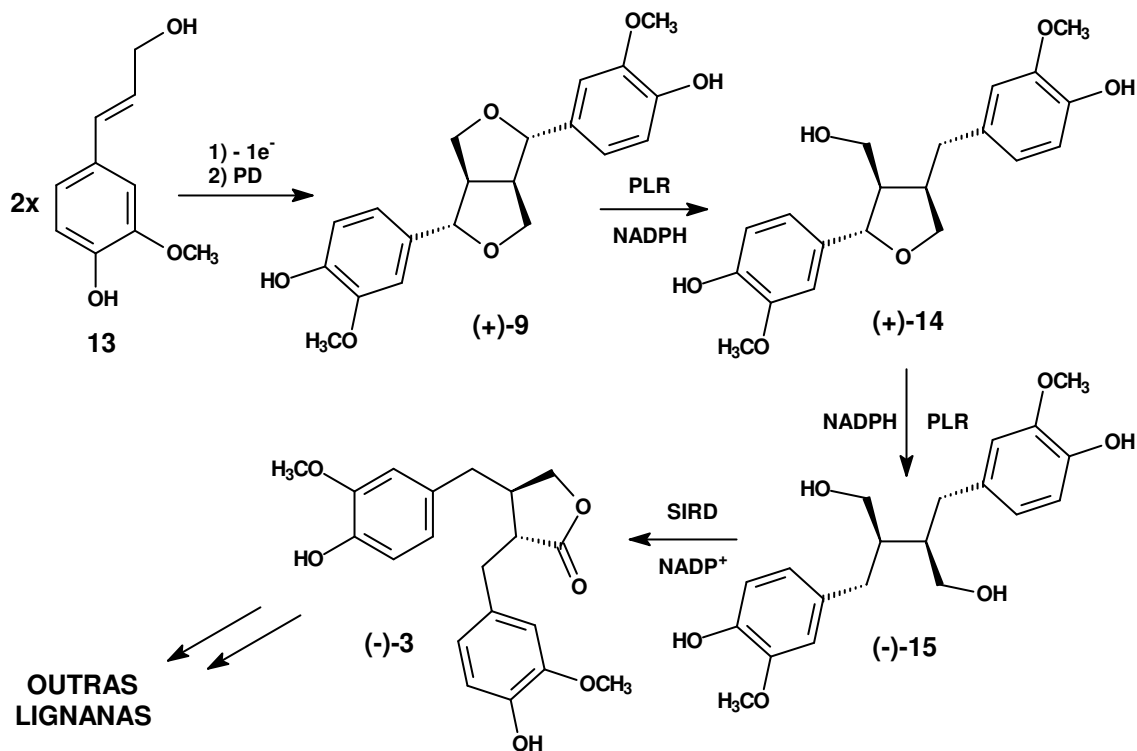
<sup>11</sup> Ayres, D.C.; Loike, J.D. "*Lignan Chemical, Biological and Clinical Properties*" **1990**, Cambridge University Press, Cambridge.

<sup>12</sup> Parmar, V.S.; Jain, S.C.; Bisht, K.S.; Jain, R.; Taneja, P.; Jha, A.; Tyagi, O.D.; Prasad, A.K.; Wengel, J.; Olsen, C.E.; Boll, P.M. *Phytochemistry* **1997**, 46, 597.

<sup>13</sup> Umezawa, T. *Wood Res.* **2003**, 90, 27.

<sup>14</sup> Umezawa, T.; Okunishi, T.; Shimada, M. *Wood Res.* **1997**, 84, 62.

unidades do álcool coniferílico (**13**),<sup>15</sup> produz as lignanas (+)-pinoresinol (**9**), (+)-lariciresinol (**14**), (-)-secoisolariciresinol (**15**) e (-)-matairesinol (**3**), também denominadas como lignanas de metabolismo primário.<sup>10a,16</sup>



PD: Proteína Dirigente; PLR: Pinoresinol-Lariciresinol Redutase; SIRD: *seco*-Isolariciresinol Desidrogenase.

**Esquema 2** : Lignanas de metabolismo primário.

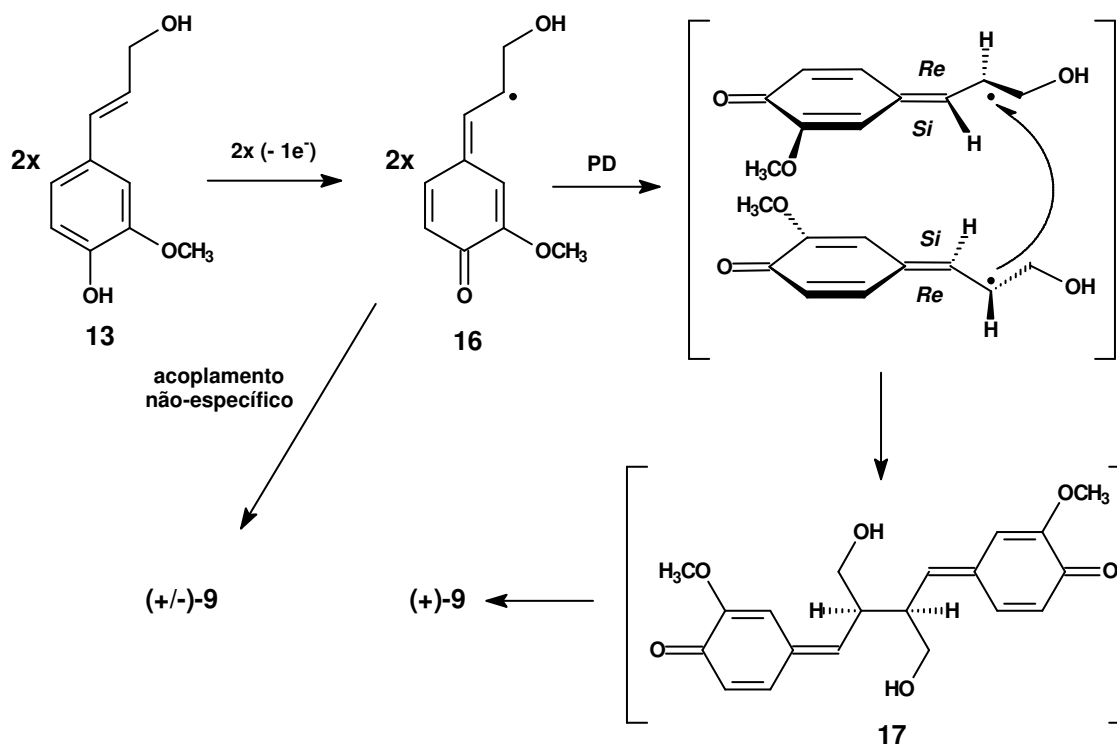
O (-)-matairesinol (**3**) é considerado como o ponto central de ramificação biossintética, a partir do qual são produzidos diversos outros grupos importantes de lignanas, porém por mecanismos biossintéticos diversos, dos quais a maior parte até hoje não foram completamente esclarecidos ou suficientemente comprovados experimentalmente.<sup>10a, 16</sup>

Com relação à indução assimétrica existente a partir de (+)-**9**, a mesma é devida à mediação do acoplamento entre as unidades de álcool coniferílico (**13**) por uma proteína dirigente (PD), um homodímero de ~ 26 kDa, cuja função é capturar duas espécies radicalares (**16**) oriundas do álcool coniferílico (**13**),

<sup>15</sup> O álcool coniferílico é um monolignol, que tem sua origem biossintética no aminoácido natural fenilalanina. Para uma recente revisão sobre biossíntese de monolignóis, ver: Dixon, R.A.; Reddy, M.S.S. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 289.

<sup>16</sup> a) Lewis, N.G.; Davin, L.B. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 257. b) Umezawa, T. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 371.

formadas por um processo genérico de oxidação de 1 elétron, e alinhá-las de forma a catalisar a formação de um produto de ciclização diastereofacial do tipo *Si-Si* (**17**), que por sua vez cicliza intramolecularmente levando à formação de (+)-**9** em sua forma enantiomericamente pura.<sup>17</sup>



**Esquema 3** : Mecanismo de ciclização mediada por PD.

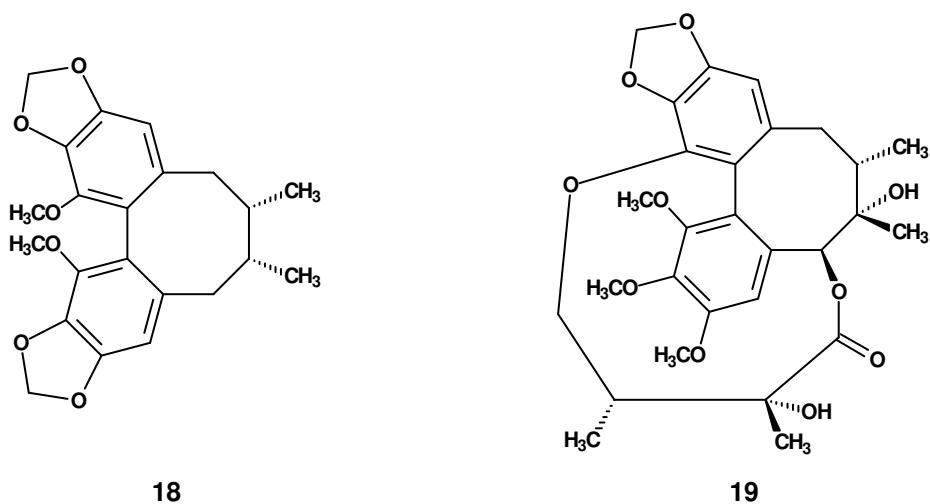
Apesar de ser responsável pela definição da estereosseletividade do processo, a PD não tem atuação alguma no processo de oxidação de **13**, onde se faz necessária a presença de um par oxidante/oxidase auxiliar.<sup>18</sup> Com base nisso, existem evidências que apontam para um processo de acoplamento não-específico concorrente (não-mediado por PD), que seria capaz de levar à obtenção do pinosresinol (**9**) em sua forma racêmica, e por consequência aos antípodos óticos das lignanas de metabolismo primário supracitadas, caracterizando-se como uma das principais justificativas para a diversidade enantiomérica observada na natureza.<sup>16</sup>

<sup>17</sup> a) Halls, S.C.; Lewis, N.G. *Biochemistry* **2002**, *41*, 9455. b) Halls, S.C.; Davin, L.B.; Kramer, D.M.; Lewis, N.G. *Biochemistry* **2004**, *43*, 2587.

<sup>18</sup> Davin, L.B.; Wang, H.B.; Crowell, A.L.; Bedgar, D.L.; Martin, D.M.; Sarkanen, S.; Lewis, N.G. *Science* **1997**, *275*, 362.

### 1.1.3. Atividades Biológicas e Mecanismos de Ação

Desde que a humanidade incorporou os vegetais à sua dieta, ela tem consumido, sem conhecimento, plantas ricas em lignanas. Muitas destas plantas são largamente utilizadas, há milênios, nas práticas da medicina tradicional oriental. Delas podemos destacar a planta chinesa *Kadsura coccinea*, utilizada no tratamento de artrite reumatóide e úlceras gástricas e duodenais, rica nas lignanas (-)-wuweizisu C (**18**) e (-)-gomisina D (**19**).<sup>19a</sup> Também podemos destacar a planta japonesa *Fraxinus japonica*, largamente utilizada como diurético, antipirético, analgésico e anti-reumático, que contém as lignanas (+)-pinoresinol (**9**) e (-)-olivil (**7**), anteriormente citadas.<sup>19b</sup>



**Figura 5:** Estrutura química das lignanas isoladas de *Kadsura coccinea*.

Dos hábitos ocidentais, podemos destacar o consumo dietário das sementes da linhaça (*Linus usitatissimum*), ricas em SDG (**20**), o diglicosídeo da lignana (-)-seco-isolariciresinol (**15**).<sup>20</sup> Seu consumo está frequentemente associado a efeitos benéficos no tratamento e prevenção dos cânceres de mama, intestino, próstata e tireóide,<sup>21</sup> à redução do risco de doenças cardíacas,<sup>22</sup> bem como a efeitos benéficos no tratamento da diabetes.<sup>23</sup>

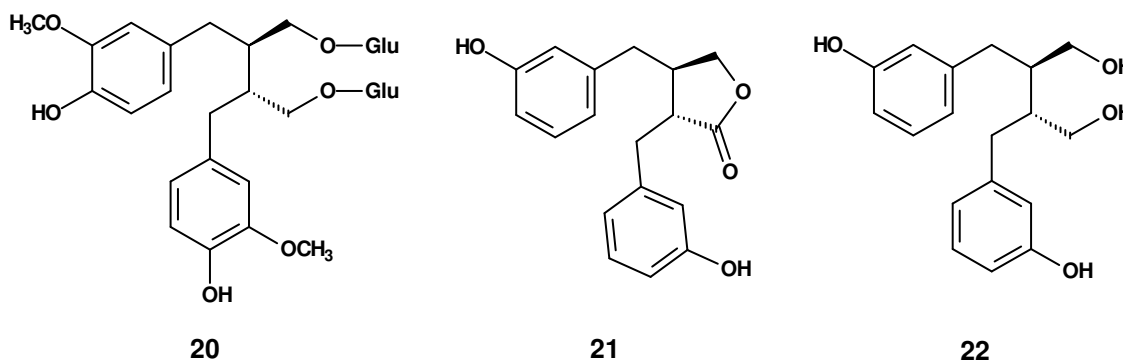
<sup>19</sup> **a)** Lian-niang, L.; Hung, X.; Rui, T. *Med.* **1985**, *51*, 297. **b)** Tsukamoto, H.; Hisada, S.; Nishide, S. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1984**, *32*, 4482.

<sup>20</sup> **a)** Bakke, J.E.; Klosterman, H.J. *Proc. North. Dakota Acad. Sci.* **1956**, *10*, 18. **b)** Para uma recente revisão sobre o assunto, ver: Wescott, N.D.; Muir, A.D. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 401.

<sup>21</sup> **a)** Adlercreutz, H. *Lancet. Oncol.* **2002**, *3*, 364. **b)** Rickard-Bon, S.E.; Thompson, L.U. "The role of flax-seed lignans in hormone-dependent and independent cancer" in Muir, A.D.; Wescott, N.D.



Vários estudos tem demonstrado que as atividades biológicas relacionadas ao consumo de SDG (**20**), em mamíferos, guardam estreitas relações com os produtos de seu metabolismo por bactérias intestinais, a (-)-enterolactona (**21**) e o (-)-enterodiol (**22**), devido à pronunciada ação antiestrogênica a eles associada.<sup>24</sup>



**Figura 6:** Lignanas associadas ao consumo dietário de sementes de linhaça.

Embora as lignanas (-)-enterolactona (**21**) e (-)-enterodiol (**22**), comumente chamadas de lignanas de mamíferos, também possam ser formadas a partir do metabolismo intestinal de diversas outras lignanas,<sup>25</sup> a semente de linhaça, altamente rica em SDG (**20**), ainda mostra-se como a melhor fonte de origem alimentícia para estas substâncias.<sup>24a, 26</sup>

Apesar da vasta ocorrência de diferentes atividades biológicas entre as lignanas,<sup>10, 11</sup> as quais tem sido intensamente estudadas nas últimas décadas num esforço para a obtenção de possíveis novos protótipos de fármacos,<sup>27</sup> especial

"*Flax: The Genus Linum*" **2003**, 181, Taylor & Francis, London. **c)** Thompson, L.U. "*Flaxseed, Lignans, and Cancer*" in Thompson, L.U.; Cunnane, S.C. "*Flaxseed in Human Nutrition*" **2003**, 194, 2<sup>nd</sup> Ed. AOCS Press, Champaign, IL.

<sup>22</sup> **a)** Vanharanta, M.; Voutilainen, S.; Rissanen, T.H.; Adlercreutz, H.; Salonen, J.T. *Arch. Intern. Med.* **2003**, *163*, 1099. **b)** Vanharanta, M.; Voutilainen, S.; Lakka, T.A.; van der Lee, M.; Adlercreutz, H.; Salonen, J.T. *Lancet* **1999**, *354*, 2112.

<sup>23</sup> Prasad, K. *Mol. Cell. Biology* **2000**, *209*, 89.

<sup>24</sup> **a)** Axelson, M.; Sjövall, J.; Gustafsson, B.E.; Setchell, K.D.R. *Nature* **1982**, *298*, 659. **b)** Axelson, M.; Setchell, K.D.R. *FEBS Lett.* **1981**, *123*, 337. **c)** Setchell, K.D.R.; Lawson, A.M.; Borriello, S.P.; Harkness, R.; Gordon, H.; Morgan, D.M.L.; Kirk, D.N.; Adlercreutz, H.; Anderson, L.C.; Axelson, M. *Lancet* **1981**, *2*, 4.

<sup>25</sup> **a)** Heinonen, S.; Nurmi, T.; Liukkonen, K.; Poutanen, K.; Wahala, K.; Deyama, T.; Nishibe, S.; Adlercreutz, H. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 3178. **b)** Vanharanta, M.; Mursu, J.; Nurmi, T.; Voutilainen, S.; Rissanen, T.H.; Salonen, R.; Adlercreutz, H.; Salonen, J.T., *Eur. J. Clin. Nut.* **2002**, *56*, 952.

<sup>26</sup> Thompson, L.U.; Robb, P.; Serraino, M.; Cheung, F. *Nutr. Cancer* **1991**, *16*, 43.

<sup>27</sup> **a)** Lee, K.; Xiao, Z. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 341. **b)** Rios, J.L.; Giner, R.M.; Prieto, J.M. *Studies in Nat. Prod.* **2002**, *26 (Part G)*, 183. **c)** Nishibe, S. in Brouillard, R.; Jay, M.; Scalbert, A.

ênfase tem sido dada à atividade antiviral da (-)-podofilotoxina (**12**). Em 1942, o extrato alcoólico da planta *Podophyllum peltatum*, no qual a (-)-podofilotoxina (**12**) é o principal componente, foi relatado como agente antiviral para o tratamento de verrugas venéreas causadas pelo vírus HPV (*Condiloma acuminata*),<sup>28</sup> estendendo-se posteriormente a outros tipos de verrugas.<sup>29</sup>

Desde então, a exploração da atividade antiviral de outras lignanas naturais, bem como de derivados semi-sintéticos, tem fornecido resultados bastante animadores,<sup>10a, 30</sup> das quais podemos destacar a pronunciada atividade anti-HIV das dibenzilbutirolactonas **23-25**, das ariltetralinas **26-29** e da gomisina G (**30**), cujos mecanismos de ação atuam através da inibição da enzima transcriptase reversa viral.<sup>31</sup>

---

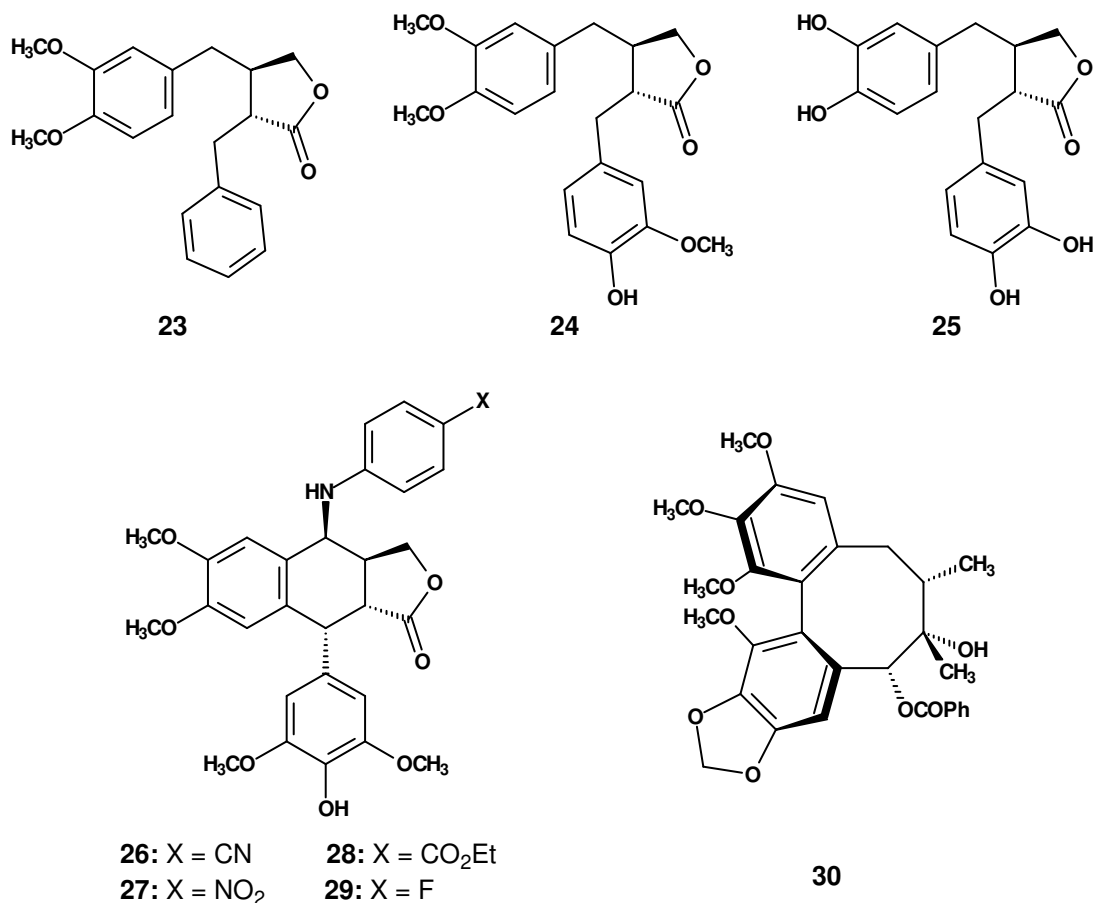
"Polyphenols" **1995**, *94*, 113, IRNA Ed., Paris. **d)** MacRae W.D.; Towers, G.H.N. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1207.

<sup>28</sup> Kaplan, I.W. *New Orleans Med. Surg. J.* **1942**, *94*, 388.

<sup>29</sup> von Krogh, G. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.) Suppl.* **1981**, *98*, 1.

<sup>30</sup> Charlton, J.L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1447.

<sup>31</sup> **a)** Yang, L.M.; Lin, S.J.; Yang, T.H.; Lee, K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 941. **b)** Eich, E.; Pertz, H.; Kaloga, M.; Schulz, J.; Fesen, M.R.; Mazumder, A.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 86. **c)** Hara, H.; Fujihashi, T.; Sakata, T.; Kaji, A.; Kaji, H. *Aids Res. Hum. Retroviruses* **1997**, *13*, 695. **d)** Lee, C.T.L.; Lin, V.C.K.; Zhang, S.X.; Zhu, X.K.; Vliet, D.V.; Hu, H.; Beers, S.A.; Wang, Z.Q.; Cosentino, L.M.; Morris-Natschke, S.L.; Lee, K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2897. **e)** Chen, D.F.; Zhang, S.X.; Xie, L.; Xie, J.X.; Chen, K.; Kashiwada, Y.; Zhou, B.N.; Wang, P.; L.M.; Lee, K.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *5*, 1715.



**Figura 7:** Lignananas com atividade anti-HIV por inibição da enzima transcriptase reversa viral.

Em contraste com as lignanas supracitadas, o mecanismo de ação associado às propriedades antivirais da podofilotoxina tem sido relacionado à sua capacidade de ligar-se reversivelmente à tubulina, através do mesmo sítio de ligação da colchicina, inibindo seu processo de polimerização. A inibição deste processo interfere na formação do citoesqueleto celular e em diversos processos virais críticos.<sup>32</sup>

Entretanto, compostos capazes de inibir a polimerização da tubulina também são comumente utilizados como quimioterápicos contra o câncer, tais como os alcalóides antineoplásicos vinblastina<sup>33</sup> e vincristina<sup>34</sup>, o que incentivou a

<sup>32</sup> Hamel, E. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 207.

<sup>33</sup> a) Gorman, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4745. b) Beer, C.T. *et al. US3097137* **1963**.

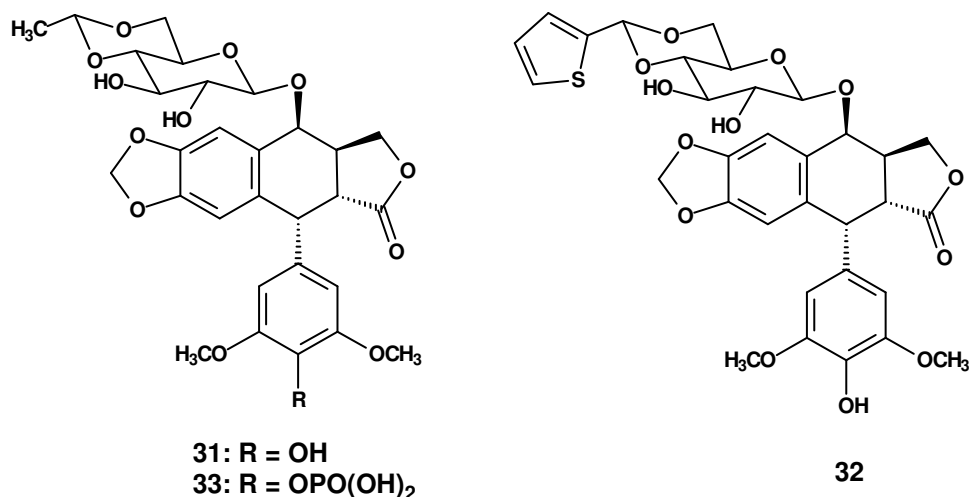
<sup>34</sup> a) Neuss, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1440. b) Sieber, S.M. *et al. Cancer Treat. Rep.* **1976**, *60*, 127.

exploração das propriedades antimetabólicas da podofilotoxina, visando sua utilização também como agente antineoplásico.

A podofilotoxina mostrou-se altamente citotóxica frente a várias células humanas cancerosas, porém seu uso efetivo como uma droga antineoplásica tornou-se inviável devido à sua também elevada toxicidade frente a células saudáveis.<sup>35</sup>

Este fato gerou um forte impulso na busca por análogos da podofilotoxina modificados estruturalmente, com o intuito de aprimorar sua atividade antineoplásica e contornar seus efeitos colaterais.<sup>36</sup> Há uma década atrás, segundo estimativas modestas, já existiam mais de 200 substâncias naturais e semi-sintéticas conhecidas, estruturalmente relacionadas à podofilotoxina.<sup>36g</sup>

Neste ínterim, podemos destacar os fármacos antineoplásicos etoposídeo (**31**) e teniposídeo (**32**) (Sandoz),<sup>37</sup> bem como o etopopos (**33**) (Bristol-Myers),<sup>38</sup> uma pró-droga do etoposídeo, todos atualmente em pleno uso clínico.



**Figura 8:** Fármacos antineoplásicos derivados da podofilotoxina.

<sup>35</sup> a) Alton, P.A.; Harris, A.L. *J. Haematol.* **1993**, *85*, 241 b) Liu, L.F.; Wang, J.C. in Potonesil, M.; Kohn, K.W. "DNA Topoisomerases in Cancer" **1991**, 13, Oxford University Press, New York.

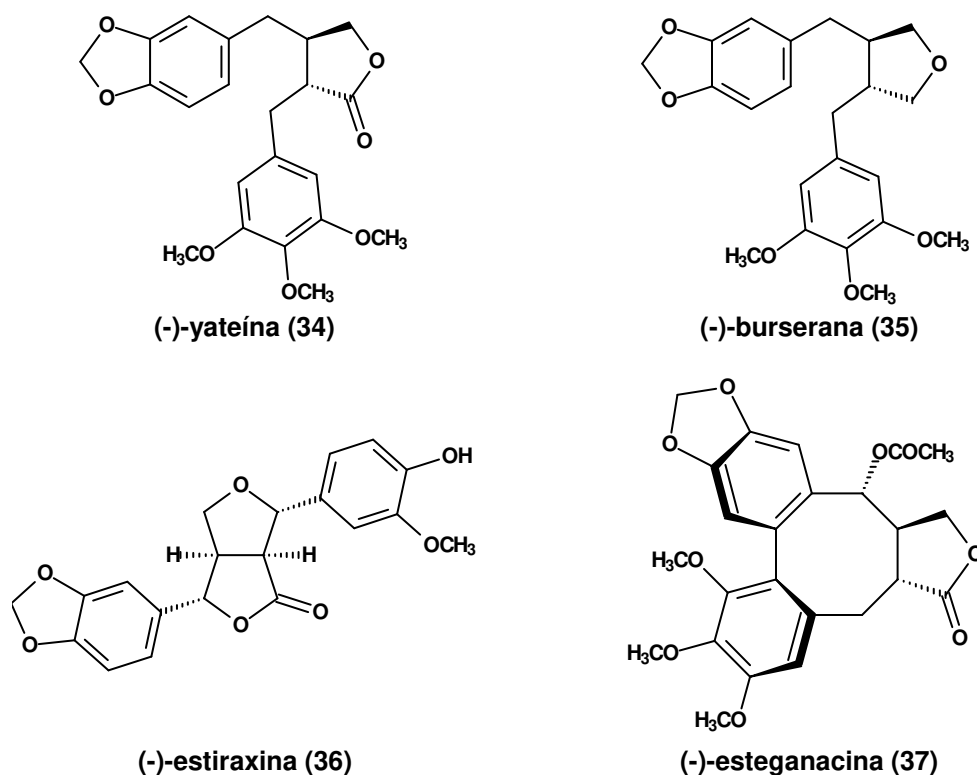
<sup>36</sup> a) Gordaliza, M.; Castro, M.A.; Miguel del Corral, J.M.; San Feliciano, A. *Curr. Pharm. Design.* **2000**, *6*, 1811. b) Canel, C.; Moraes, R.M.; Dayan, F.E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115. c) Subrahmanyam, D.; Renuka, B.; Kumar, G.S.; Vandana, V.; Deevi, D.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2131. d) Damayanthi, Y; Lown, J.W. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205. e) Calixto, J.B.; Santos, A.R.S.; Filho, V.C.; Yunes, R.A. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 225. f) Imbert, T.F. *Biochimie.* **1998**, *80*, 207. g) Bohlin, L; Rosén, B. *Drug Discov. Today* **1996**, *8*, 343. h) Zhang, Y.L.; Lee, K.H. *Chin. Pharm. J.* **1994**, *46*, 319.

<sup>37</sup> a) Keller-Juslén, C. *US3524844* **1970**. b) Keller-Juslén, C. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 936.

<sup>38</sup> Saulnier, M.G.; Senter, P.D.; Kadow, J.F. *GB2207674* **1989**.

Em contraste à podofilotoxina, o mecanismo de ação destes fármacos surpreendentemente mostra pouco efeito sobre a polimerização da tubulina. Ao invés disso, estas substâncias agem através da inibição da enzima DNA topoisomerase II, o que as tornam clinicamente mais atrativas devido à menor toxicidade deste mecanismo de atuação frente às células sadias.<sup>39</sup>

Apesar dos excelentes resultados obtidos com base na estrutura da podofilotoxina, muitas outras lignanas de diversas classes estruturais também têm apresentado níveis de citotoxicidade bastante expressivos,<sup>40</sup> como ilustra a figura 9 a seguir. Este fato deixa claro que esta vasta classe de produtos naturais ainda possui muito a ser explorado na busca de novos protótipos de fármacos,<sup>41</sup> tanto antineoplásicos quanto para o tratamento de outros males.



**Figura 9:** Outras lignanas naturais com atividade antitumoral pronunciada.

<sup>39</sup> **a)** Berger, J.M.; Wang, J.C. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 84. **b)** Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowich, J.; Liu, L. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857.

<sup>40</sup> **a)** Konuklugil, B. *J. Fac. Pharm. Ankara* **1994**, *23*, 64. **b)** Middel, O.; Woerdenbag, H.J.; van Uden, W.; van Oeveren, A.; Jansen, J.F.G.A.; Feringa, B.L.; Konings, A.W.T.; Pras, N.; Kellog, R.M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2112. **c)** Medarde, M.; de Clairac, R.P.; Lopez, J.L.; Gravalos, D.G.; San Feliciano, A. *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 403.

<sup>41</sup> Apers, S.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 201.

#### 1.1.4. Sínteses e Estratégias de Preparação

Apesar da impressionante diversidade estrutural associada às lignanas atualmente conhecidas, a parcela mais expressiva da produção científica relacionada à síntese de lignanas está relacionada à obtenção da (-)-podofilotoxina (**12**),<sup>10, 42, 43</sup> bem como de seus derivados e análogos estruturais.<sup>44</sup> Esta tendência torna-se plenamente compreensível quando se considera o notável destaque acadêmico e comercial que estas substâncias receberam nos últimos 50 anos, devido ao sucesso da utilização clínica da (-)-podofilotoxina (**12**) no tratamento tópico de verrugas, e principalmente de seus derivados semi-sintéticos, o etoposídeo (**31**) e o teniposídeo (**32**), como fármacos antineoplásicos (ver figura 8, página 13).

Apesar da abundante produção científica nesta área, as metodologias visando a preparação da (-)-podofilotoxina (**12**) até hoje desenvolvidas podem ser classificadas como aplicações ou variações de apenas 3 abordagens sintéticas distintas, conhecidas como:

1. A "rota do oxo-éster", estabelecida por Gensler<sup>45</sup> em 1966 em uma série de 17 publicações;

---

<sup>42</sup> Principais revisões: **a)** Ward, R. S. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 391. **b)** Ward, R. S. *Synthesis* **1992**, 719. **c)** Ward, R. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029.

<sup>43</sup> Sínteses totais da (-)-podofilotoxina: **a)** Andrews, R.C.; Teague, S.J.; Meyers, A.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854. **b)** Van Speybroeck, R.; Guo, H.; Van der Eycken, J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675. **c)** Charlton, J.L.; Koh, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1514. **d)** Bush, E.J.; Jones, D.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 151. **e)** Hadimani, S.B.; Tanpure, R.P.; Bhat, S.V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791. **f)** Berkowitz, D.B.; Choi, S.; Maeng, J.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847.

<sup>44</sup> **a)** Reynolds, A.J.; Scott, A.J.; Turner, C.I.; Sherburn, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12108. **b)** Engelhardt, U.; Sarkar, A.; Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2487. **c)** Ramos, A.C.; Peláez, R.; López, J.L.; Caballero, E.; Medarde, M.; Feliciano, A.S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3963. **d)** Subrahmanyam, D.; Renuka, B.; Kumar, G.S.; Vandana, V.; Deevi, D.S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *9*, 2131. **e)** Damayanthi, Y.; Lown, W. *Current Med. Chem.* **1998**, *5*, 205. **f)** Bertounesque, E.; Imbert, T.; Monneret, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14235.

<sup>45</sup> Gensler, W.J.; Gatsonics, C.D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4004 e publicações anteriores.

2. A "rota do diidroxí-éster", que pode ser considerada como um desdobramento dos trabalhos de Gensler,<sup>45</sup> definida pelos trabalhos de Rodrigo<sup>46</sup> a partir de 1980;
3. A "rota da adição conjugada tandem", definida pelos trabalhos de Ziegler<sup>47</sup> e Gonzalez,<sup>48a,b</sup> de forma independente, em 1978.

A "rota do oxo-éster" utiliza-se de uma condensação de Stobbe sobre o derivado benzofenônico **38**, seguida de uma etapa de redução e de uma ciclização para a obtenção do  $\gamma$ -oxo-éster ( $\pm$ )-**40** como intermediário-chave.

Em seguida, uma condensação aldólica e uma lactonização fornecem a oxo-lactona ( $\pm$ )-**41** de forma estereosseletiva, que por sua vez é reduzida e então equilibrada através de uma protonação cinética, fornecendo uma mistura de proporção 55:45 entre a ( $\pm$ )-picropodofilina (**42**) e a ( $\pm$ )-podofilotoxina (**12**), respectivamente (ver esquema 4).

Os principais inconvenientes desta abordagem podem ser relacionados:

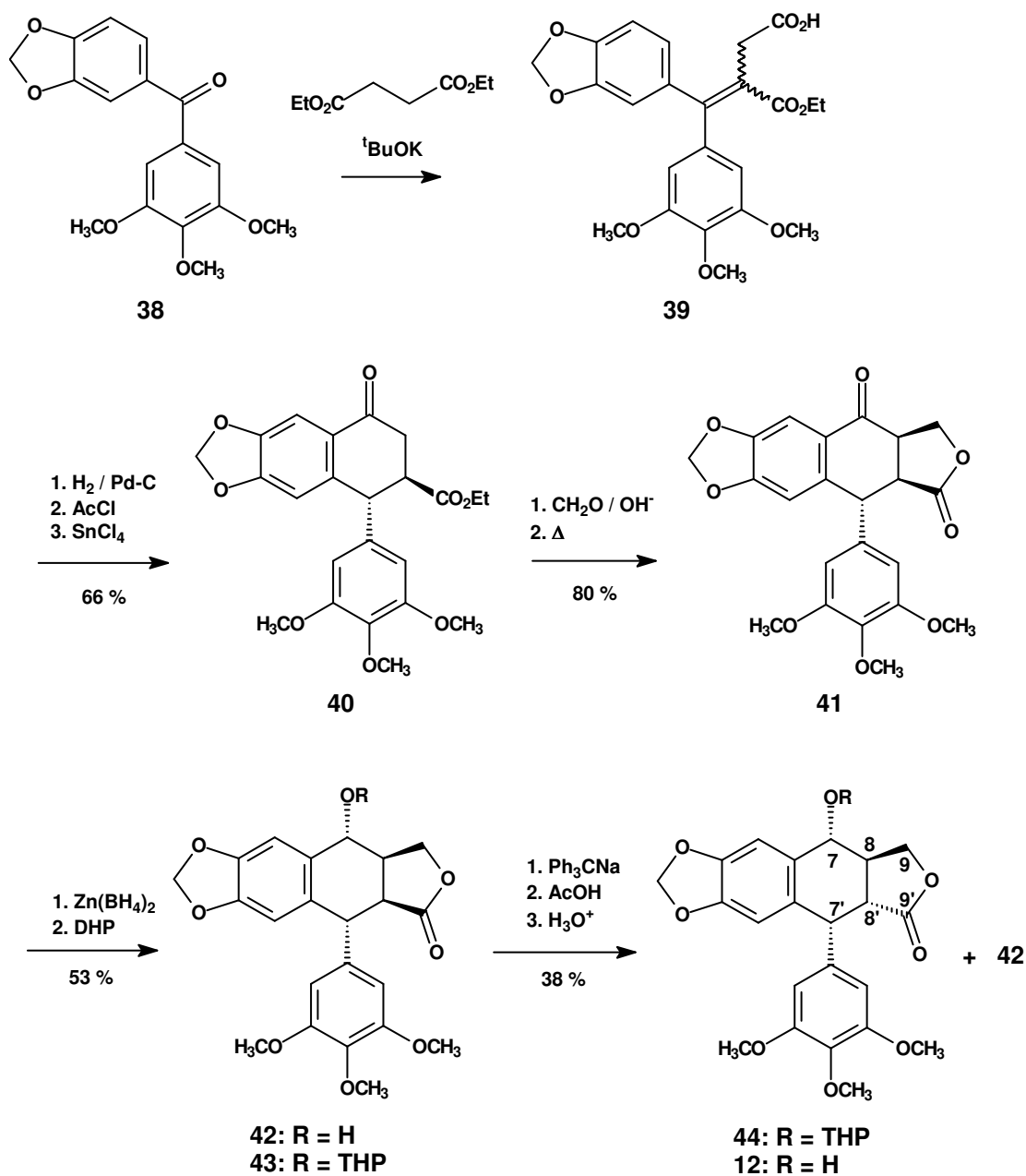
- ao baixo rendimento global, de 16 % em 7 etapas, a partir do intermediário-chave ( $\pm$ )-**40**;
- à necessidade de se realizar uma etapa de equilíbrio cinética para a obtenção da estereoquímica correta sobre a posição C8', de forma a caracterizar as estereoquímicas relativas C7'-C8' *cis* e C8-C8' *trans* presentes na (-)-podofilotoxina natural (**12**);
- à obtenção de uma mistura epimérica de proporção aproximada de 1:1 após a supracitada etapa de equilíbrio cinética.

---

<sup>46</sup> a) Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4538. b) Rajapaksa, D.; Rodrigo, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6208. c) Forsey, S.P.; Rajapaksa, D.; Taylor, N.J.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4280.

<sup>47</sup> Ziegler, F.E.; Schwarz, J.A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 985.

<sup>48</sup> a) Gonzalez, A.G.; Perez, J.P.; Trujillo, J.M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1000. b) Gonzalez, A.G.; Perez, J.P.; Trujillo, J.M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1011. c) Gonzalez, A.G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3899.

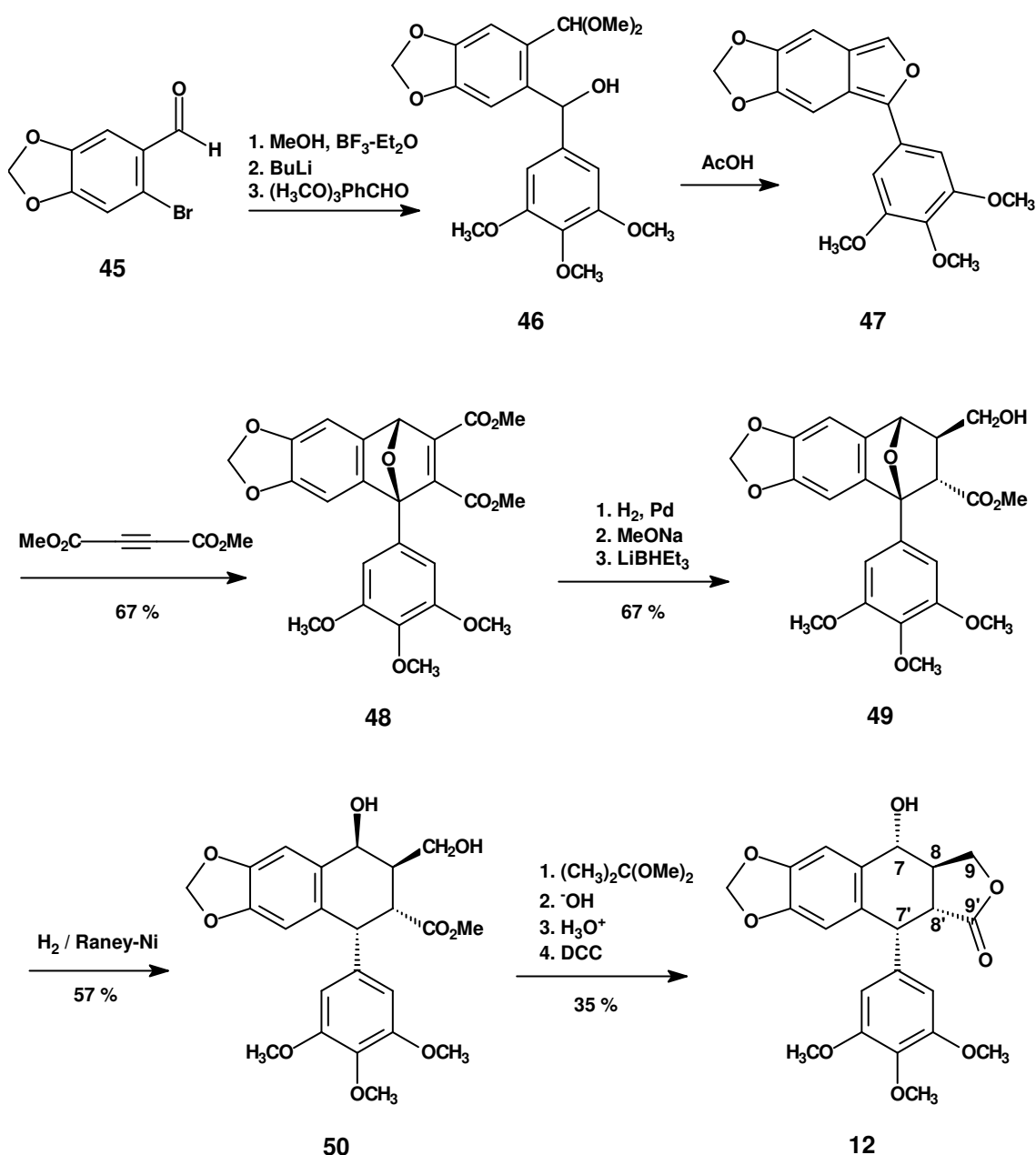


**Esquema 4:** Rota do oxo-éster.

A "rota do diidroxí-éster", por sua vez, parte do 6-bromo-piperonal (**45**) e utiliza-se da condensação do seu dimetilacetal litiado com o trimetoxibenzaldeído para a obtenção do álcool ( $\pm$ )-**46**. O tratamento de ( $\pm$ )-**46** com quantidades catalíticas de ácido acético glacial gera, *in situ*, o intermediário isobenzofurânico **47** que, na presença de excesso de acetileno dicarboxilato de dimetila, leva à formação do intermediário-chave desta estratégia, o aduto de Diels-Alder ( $\pm$ )-**48**.



Em seguida, uma hidrogenação estereosseletiva, seguida de uma etapa de epimerização regioseletiva e de uma redução quimiosseletiva fornecem o  $\gamma$ -hidroxi-éster ( $\pm$ )-**49**, a partir do qual uma etapa de hidrogenólise leva à formação do dihidroxi-éster ( $\pm$ )-**50**, que caracteriza o nome desta estratégia.



**Esquema 5:** Rota do dihidroxi-éster.

A obtenção de ( $\pm$ )-**12** a partir de ( $\pm$ )-**50** passa inicialmente por uma proteção de seu grupamento diol na forma de um cetal, seguido de uma hidrólise básica do grupo éster. Em seguida, um tratamento prolongado em meio ácido aquoso leva à

hidrólise do cetel com inversão da configuração do centro assimétrico em C7, e uma lactonização regioseletiva leva à obtenção de (±)-**12**.

Embora esta abordagem possibilite, de forma muito elegante, a obtenção da estereoquímica relativa correta entre os carbonos C8, C7' e C8', a necessidade de epimerização em C7 compromete drasticamente a eficiência desta estratégia, devido ao baixo rendimento global, de 9,0 % em 9 etapas, a partir do álcool (±)-**46**.

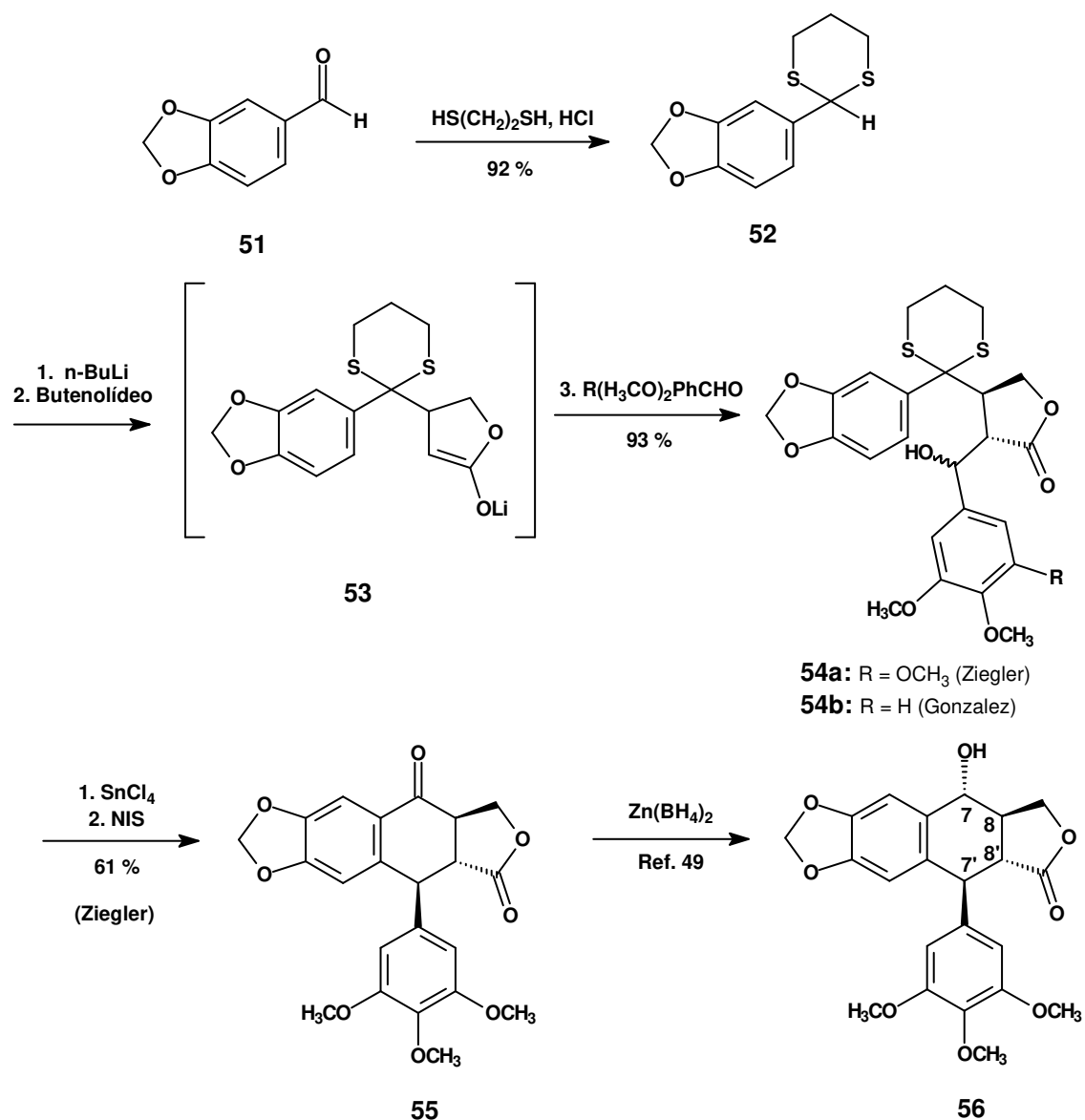
Já a "rota da adição conjugada tandem", por sua vez, parte do piperonal (**51**) e, através da desprotonação de seu derivado tiocetal **52**, seguida de uma adição de Michael sobre o butenolídeo, prepara o enolato  $\gamma$ -butirolactônico **53**, que por sua vez reage *in situ* com um aldeído aromático, levando à formação dos produtos de aldol (±)-**54a** (Ziegler) ou (±)-**54b** (Gonzalez), considerados como intermediários-chave desta estratégia.

O emprego deste tipo de intermediário-chave para a construção do esqueleto ariltetralínico pode ser ilustrado pela abordagem de Ziegler,<sup>47</sup> que se utiliza de uma ciclização do aldol (±)-**54a** mediada por SnCl<sub>4</sub>, seguida de uma etapa de remoção do grupo ditiana para preparar a (±)-isopodofilona (**55**), precursor direto da (±)-isopodofilotoxina (**56**),<sup>49</sup> um epímero em C7' da podofilotoxina natural (-)-**12**.

Apesar desta rota falhar na obtenção da estereoquímica relativa C7'-C8' *cis* presente na podofilotoxina natural (-)-**12**, a abordagem destaca-se pelo reduzido número de etapas e, por consequência, pela notável eficiência na preparação dos intermediários-chave (±)-**54a/b** (86% em somente duas etapas), além de fornecer as estereoquímicas relativas C7-C8 *trans* e C8-C8' *trans*, presentes nas lignanas naturais em geral, devidamente controladas sem o emprego de etapas de equilíbrio.

---

<sup>49</sup> Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1641.



**Esquema 6:** Rota da adição conjugada tandem.

Desta maneira, inúmeras otimizações e adaptações desta abordagem surgiram na literatura, principalmente ao longo da década de 80. Tais abordagens usualmente focam na etapa de ciclização de intermediários análogos a **54** para um esqueleto ariltetralínico, com o intuito de contornar o que pode-se considerar como sendo a principal desvantagem desta estratégia, que é a obtenção da

estereoquímica relativa C7'-C8' *trans*, contrária à encontrada na podofilotoxina natural (-)-**12**.<sup>50</sup>

Entretanto, apesar dos esforços realizados, os produtos ariltetralínicos até hoje obtidos a partir da ciclização de análogos de **54** sistematicamente fornecem o resíduo arila em C7' na posição *pseudo-equatorial*, o que frequentemente caracteriza a estereoquímica relativa C7'-C8' *trans*, inviabilizando a preparação eficaz da podofilotoxina natural (-)-**12** através desta abordagem.

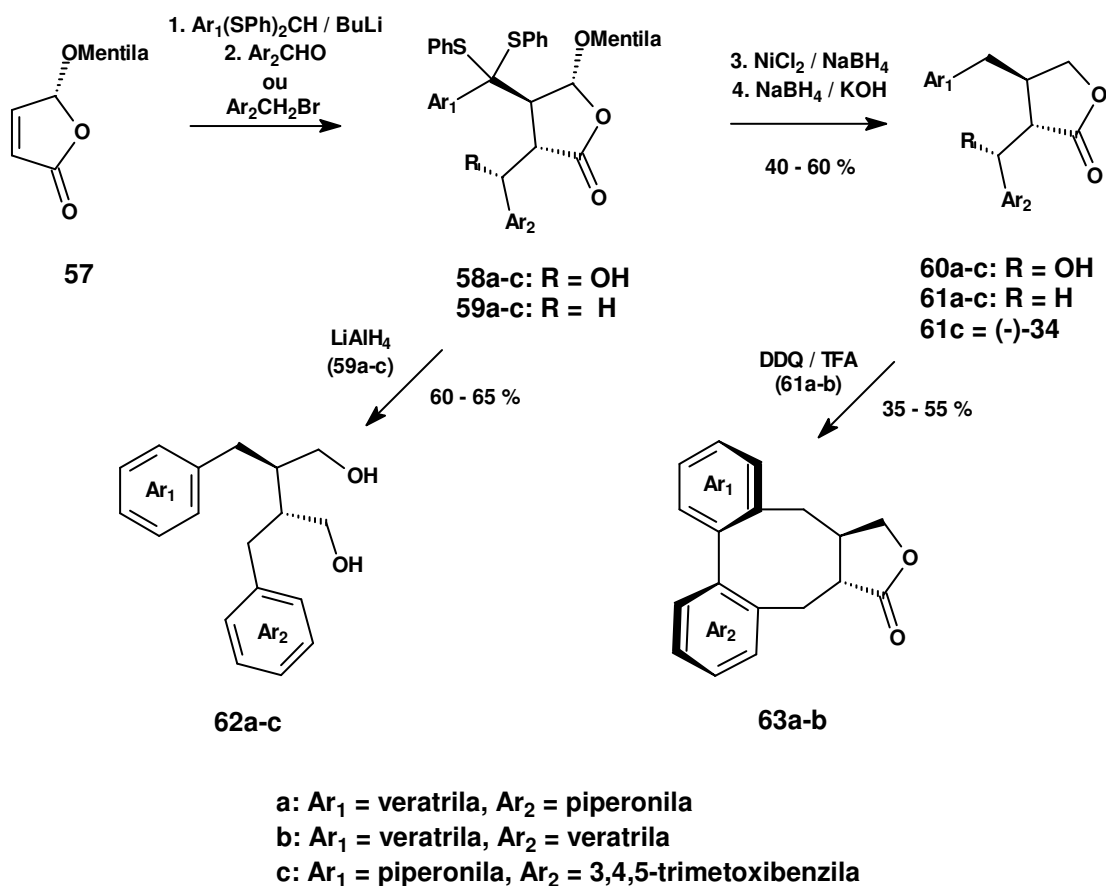
Desta forma, de uma maneira geral até hoje não há um metodologia sintética que permita a preparação sintética da podofilotoxina natural (-)-**12** de forma eficiente. As poucas sínteses totais de (-)-**12** possuem elevado número de etapas e baixos rendimentos globais,<sup>43</sup> e a principal consequência disto é o fato dos fármacos antineoplásicos etoposídeo (**31**) e teniposídeo (**32**), ambos atualmente em plena utilização clínica, até hoje serem preparados por hemi-síntese a partir da podofilotoxina natural (-)-**12**.<sup>37</sup>

Apesar dos resultados pouco animadores com relação à preparação da podofilotoxina natural (-)-**12**, a "*rota da adição conjugada tandem*" permite a preparação de diversas lignanas de outras classes estruturais de forma bastante eficiente, como ilustrado pelos trabalhos de Pelter e Ward<sup>50a-d</sup>.

Em uma elegante versão assimétrica,<sup>50d</sup> Pelter e Ward descrevem a síntese de lignanas naturais pertencentes a diversas sub-classes estruturais, tais como as dibenzilbutirolactonas (-)-*epi*-podorrizol (**60c**) e (+)-yateína (**34**), o dibenzilbutanodiol (-)-dihidroclusina (**62c**) e o dibenzociclooctadieno (+)-5-detiglioxi-esteganolídeo C (**63b**), como ilustrado a seguir.

---

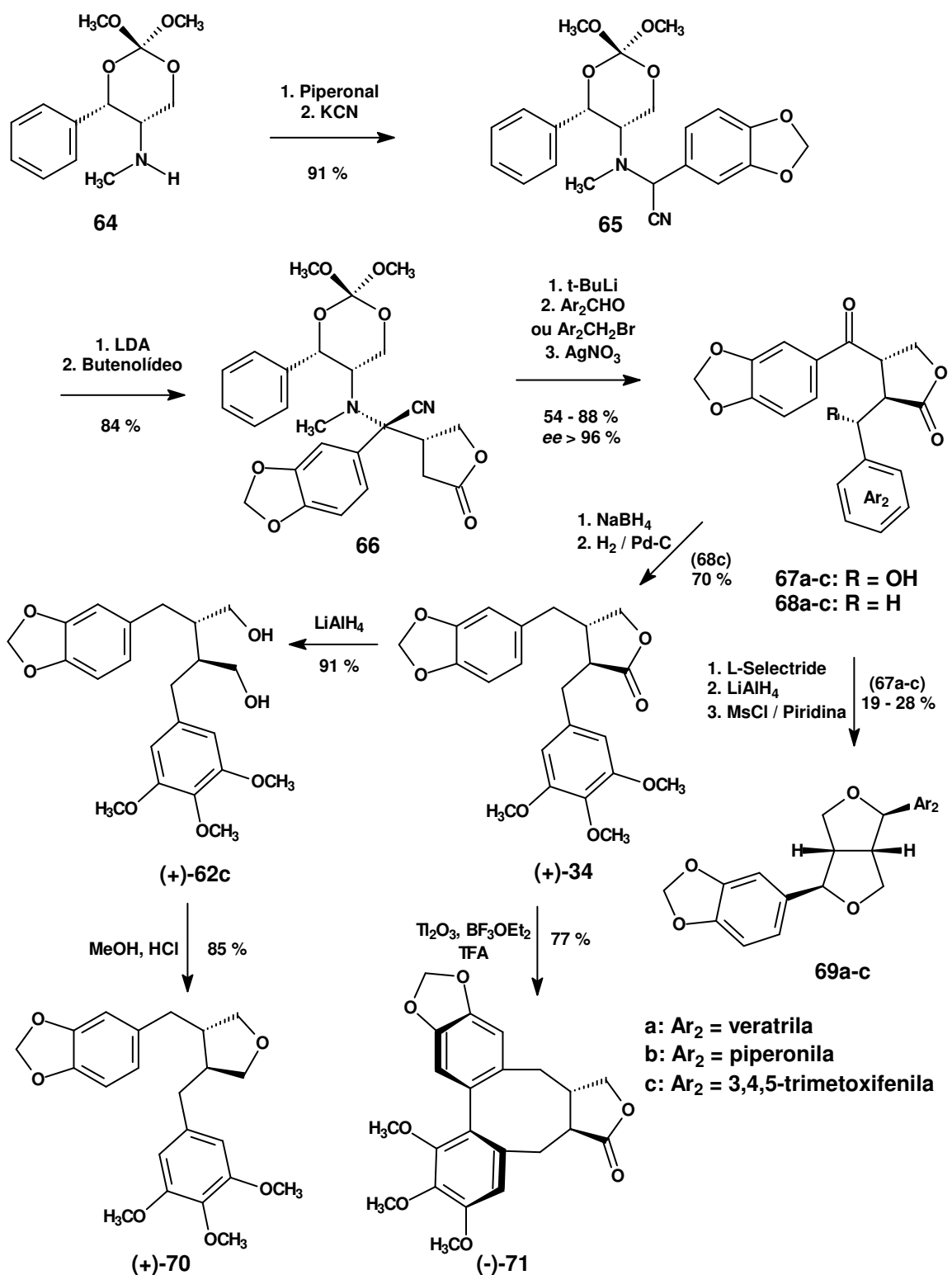
<sup>50</sup> a) Pelter, A.; Ward, R.S.; Pritchard, M.C.; Kay, I.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1603. b) Pelter, A.; Ward, R.S.; Pritchard, M.C.; Kay, I.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1615. c) Pelter, A.; Ward, R.S.; Jones, D.M.; Maddocks, P. *Tetrahedron Asym.* **1992**, 3, 239. d) Pelter, A.; Ward, R.S.; Jones, D.M.; Maddocks, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2631. e) Robin, J.P.; Dhal, R.Brown, E. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3667. f) Lorient, M.; Robin, J.P.; Brown, E. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2529. g) Ganeshpure, P.A.; Stevenson, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1681. h) Schneiders, G.E.; Stevenson, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 999. i) Brown, E.; Daugan, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3997. j) Brown, E.; Daugan, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3719. k) Brown, E.; Daugan, A. *Heterocycles* **1987**, 26, 1169. l) Brown, E.; Daugan, A. *Tetrahedron* **1989**, 45, 141. m) van Oeveren, A.; Jansen, J.F.G.A.; Feringa, B.L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5999.



**Esquema 7:** Versão assimétrica de Pelter e Ward para a rota da adição conjugada tandem.

Outra interessante estratégia para a síntese assimétrica de lignanas em geral é a recente abordagem de Enders e colaboradores,<sup>51</sup> que parte de uma amina homoquiral (**64**) e do piperonal para preparar a  $\alpha$ -amino-nitrila **65**, que após litiação realiza uma adição 1,4 sobre o butenólídeo, originando a  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona **66**. Esta, após uma etapa de alquilação diastereosseletiva, seguida da remoção do indutor de quiralidade, leva às oxo-dibenzilbutirolactonas **67a-c** e **68a-c**. Estas lactonas, após algumas etapas, levam à obtenção das lignanas furofurânicas (-)-metil-piperitol (**69a**), (-)-sesamina (**69b**) e (-)-aschantina (**69c**), da dibenzilbutirolactona (+)-(**34**), do dibenzilbutanodiol (+)-dihidroclusina (**62c**), do dibenzilfurano (+)-burserana (**70**) e do dibenzociclooctadieno (-)-isostegana (**71**).

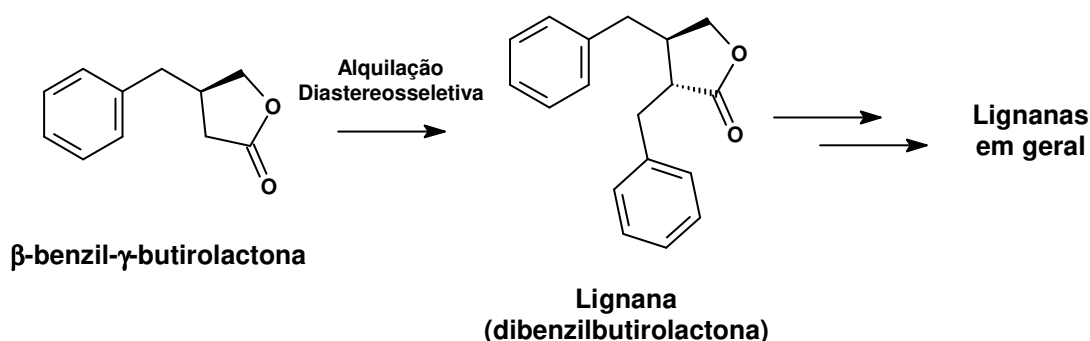
<sup>51</sup> Enders, D.; Lausberg, V.; del Signore, G.; Berner, O.M. *Synthesis* **2002**, 4, 515.



**Esquema 8:** Abordagem de Enders e colaboradores.<sup>51</sup>

O trabalho de Enders, que pode ser considerado como uma variação conceitual da "rota da adição conjugada tandem", ilustra a mais recente tendência

da literatura para a preparação de lignanas em geral, que é o emprego de uma etapa de alquilação diastereosseletiva sobre uma  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona como etapa-chave da estratégia.<sup>52</sup>



**Esquema 9:** Preparação de lignanas a partir da alquilação de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas.

Esta tendência tem seu fundamento sobre os numerosos exemplos de preparação de lignanas pertencentes às principais sub-classes estruturais a partir de lignanas dibenzilbutirolactônicas,<sup>47-52</sup> o que coloca em evidência a conveniência da utilização de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas homoquirais como intermediários-chave para a síntese assimétrica de lignanas em geral.

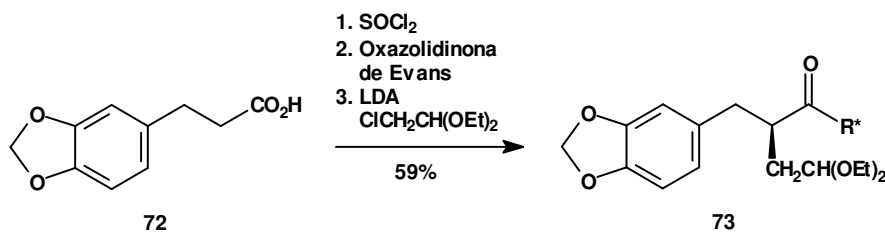
Metodologias para a preparação de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas homoquirais são abundantes na literatura,<sup>53</sup> porém embora alguns métodos catalíticos e quimio-enzimáticos já tenham sido relatados,<sup>54</sup> as metodologias mais eficientes ainda baseiam-se na onerosa utilização estequiométrica de indutores de quiralidade, como resumidamente ilustra o quadro a seguir.

<sup>52</sup> **a)** Brown, R.C.D.; Swain, N.A. *Synthesis* **2004**, 6, 811. **b)** Ward, R.S. *Phytochem. Rev.* **2003**, 2, 391. **c)** Ward, R.S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5029.

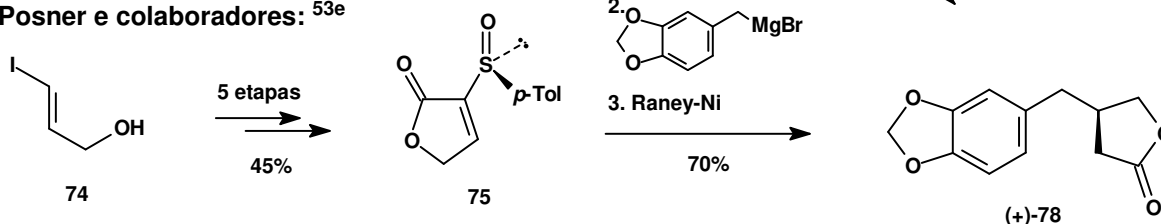
<sup>53</sup> **a)** Vanderlei, J. M. L.; Coelho, F.; Almeida, W. P.; *Synth. Comm.* **1998**, 28, 3047; **b)** Costa, P. R. R., Filho, H. C. A., Filho, U. F. L., Pinheiro, S.; *T. Asym.* **1994**, 5, 1219; **c)** Brown, E., Daughan, A., *Tetrahedron* **1989**, 45, 141; **d)** Kosugi, H., Tagami, K., Takahashi, A., Kanna, H., Uda, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 935; **e)** Posner, G. H., Kogan, T. P., Haines, S. R., Fries, L. L.; *T. Lett.* **1984**, 25, 2627; **f)** Tomioka, K., Koga, K.; *T. Lett.* **1979**, 35, 3315.

<sup>54</sup> Koul, S.; Singh, B.; Taneja, S.C.; Qazi, G.N. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3487 e referências citadas.

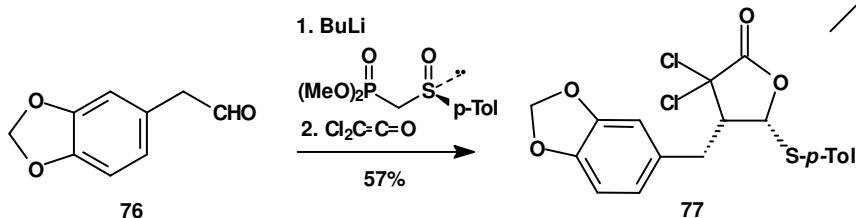
Almeida e colaboradores: <sup>53a</sup>



Posner e colaboradores: <sup>53e</sup>



Kosugi e colaboradores: <sup>53d</sup>



**Esquema 10:** Exemplos de preparação da β-benzil-γ-butirolactona homoquiral (+)-78.

De uma forma geral, a "rota da adição conjugada tandem" e a alquilação diastereosseletiva de β-benzil-γ-butirolactonas estabelecem-se atualmente como as principais vias de acesso a lignanas de todas as principais sub-classes estruturais. Porém, no que se refere ao desenvolvimento de uma metodologia definitiva para a síntese de lignanas em geral, dois aspectos atualmente configuram-se como os principais desafios a serem ainda superados:

- Lignanas ariltetralínicas são obtidas com a estereoquímica relativa C7'-C8' *trans*, contrária à observada nas ariltetralinas naturais em geral, incluindo os fármacos antineoplásicos etoposídeo (**31**) e teniposídeo (**32**);
- As versões assimétricas existentes, baseadas na utilização estequiométrica de indutores de quiralidade, limitam o desenvolvimento de processos industriais economicamente viáveis.

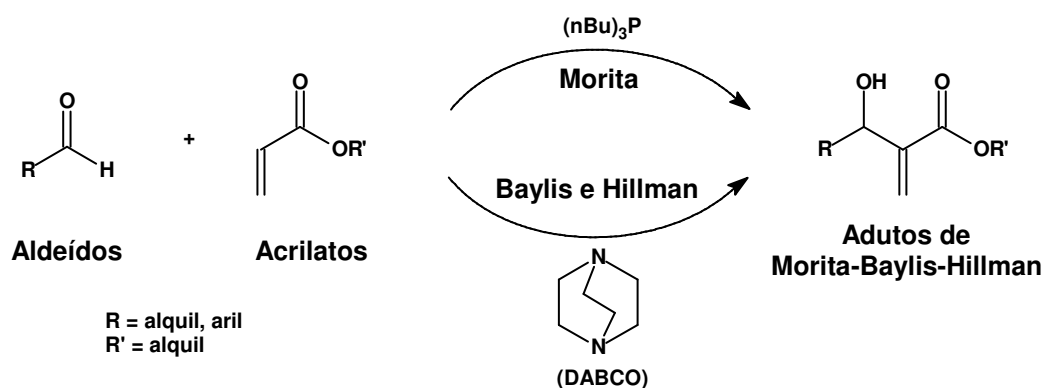


## 1.2. A Reação de Morita-Baylis-Hillman

### 1.2.1. Uma Visão Geral

A reação química que hoje denominamos como reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) foi descrita pela primeira vez por Morita em 1968, como uma reação de acoplamento entre aldeídos e acrilatos catalisada por fosfinas terciárias.<sup>55</sup>

Porém, em 1972, Baylis e Hillman descreveram esta mesma reação empregando aminas terciárias<sup>56</sup> ao invés das fosfinas utilizadas por Morita, que por sua vez são mais baratas, mais fáceis de serem manuseadas, menos tóxicas e mais facilmente removíveis do meio reacional.



**Esquema 11:** Reações descritas por Morita, Baylis e Hillman.

A partir do primeiro relato da utilização efetiva de um aduto de MBH em síntese,<sup>57</sup> no início da década de 80, a atenção da comunidade acadêmica sobre esta reação passou a crescer gradativamente à medida que o escopo da metodologia foi sendo expandido,<sup>58</sup> culminando na expressiva soma de mais de 800 publicações relacionadas a esta reação, somente nos últimos 5 anos.

Nos dias de hoje, a reação de MBH pode ser genericamente definida como a formação de uma ligação carbono-carbono entre uma olefina ativada e um eletrófilo caracterizado por um carbono  $sp^2$  deficiente em elétrons, mediada por

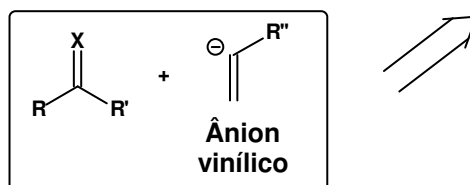
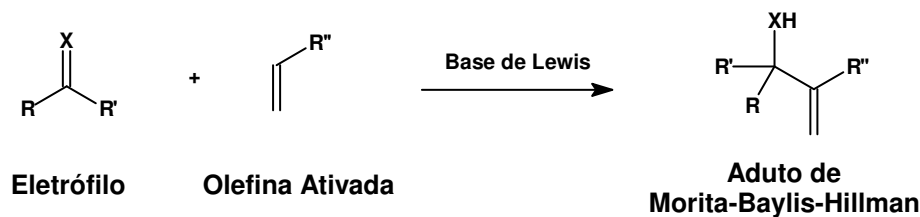
<sup>55</sup> Morita, K.; Suzuki, K.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

<sup>56</sup> Baylis, A.B.; Hillman, M.E.D. *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q (Patente Alemã 2155113).

<sup>57</sup> Drewes, S.E.; Emslie, N.D.J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2079.

<sup>58</sup> Principais revisões sobre a reação de MBH: **a)** Basavaiah, D.; Rao, A.J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. **b)** Coelho, F.; Almeida, W.P. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98. **c)** Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201. **d)** Basavaiah, D.; Rao, P.D.; Hyma, R.S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001. **e)** Drewes, S.E.; Ross, G.H.P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.

uma base de Lewis, levando a um produto sinteticamente equivalente à condensação de um ânion vinílico com o eletrófilo.

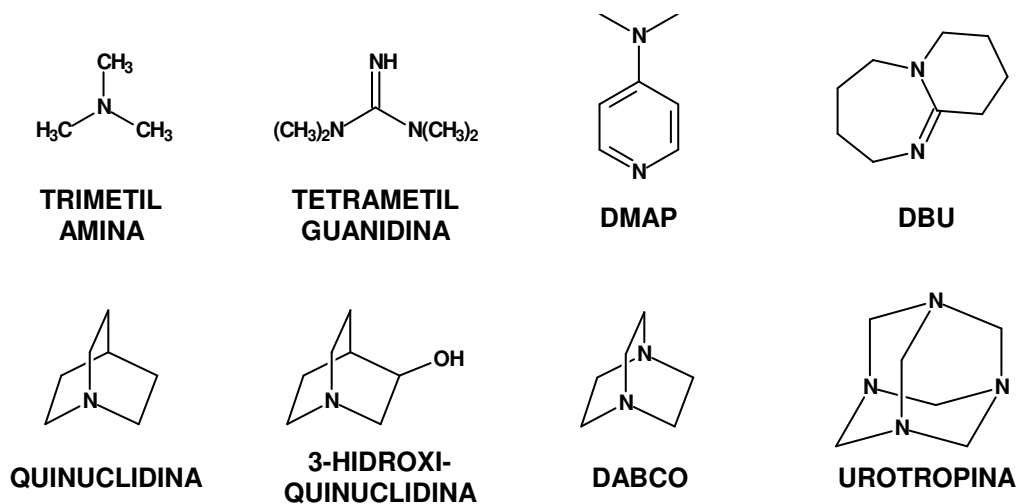


X = O, NCOR, NSO<sub>2</sub>R  
R = H, alquil, aril

R' = H, alquil, COR, CO<sub>2</sub>R  
R'' = CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, CN, PO(OR)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R

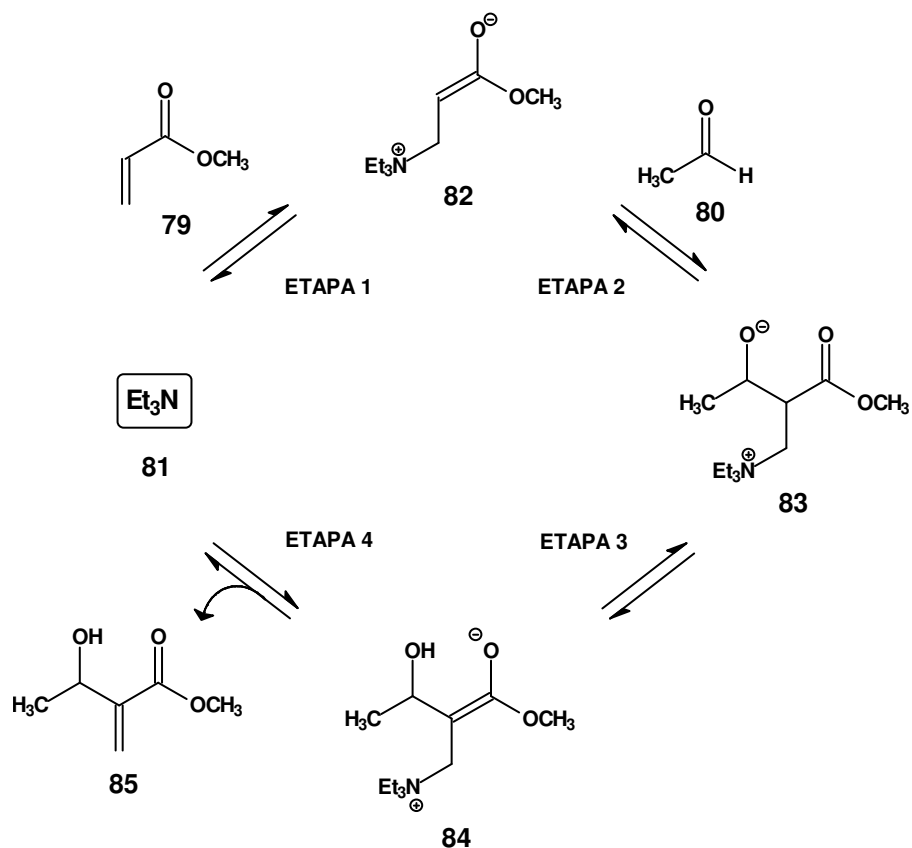
**Esquema 12:** Definição geral e escopo para a reação de MBH.

O protocolo estabelecido por Baylis e Hillman<sup>57</sup> tornou-se o mais utilizado atualmente e, embora o DABCO seja a base de Lewis ordinariamente empregada, diversas outras aminas terciárias também podem ser empregadas nesta reação,<sup>58a</sup> como ilustra a figura a seguir.



**Figura 10:** aminas terciárias utilizadas como bases de Lewis na reação de MBH.

O mecanismo mais comumente aceito para esta reação foi inicialmente sugerido por Hoffmann em 1983,<sup>59</sup> sendo posteriormente suportado por estudos de cinética envolvendo variações de temperatura e pressão e efeitos isotópicos cinéticos.<sup>60</sup> O esquema a seguir apresenta, de forma ilustrativa, a proposta mecanística de Hoffmann para uma reação de MBH hipotética entre o acrilato de metila (**79**) e o acetaldeído (**80**), mediada por trietilamina (**81**).



**Esquema 13:** Mecanismo mais aceito para a reação de MBH.

Este mecanismo envolve inicialmente a adição 1,4 da base de Lewis catalítica **81** sobre o acrilato **79** (etapa 1), gerando o enolato *zwitteriônico* **82**. Este, por sua vez, reage com o eletrófilo **80** de forma análoga a uma reação de aldol (etapa 2), levando ao produto de aldol *zwitteriônico* **83**. A etapa 2 é usualmente aceita como sendo a etapa lenta do ciclo catalítico, que apresenta cinética *pseudo* bimolecular.<sup>60b,c</sup>

<sup>59</sup> Hoffmann, H.M.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

<sup>60</sup> a) Bode, M; Kaye, P.T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611. b) Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285. c) Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007.

Em seguida, um prototropismo intramolecular (etapa 3) leva ao enolato *zwitteriônico* **84**, que por sua vez realiza uma eliminação (etapa 4), que pode operar tanto pelo mecanismo E2 quanto pelo E1cb, levando ao aduto de MBH **85** e à regeneração da base de Lewis (**81**), permitindo o reinício do ciclo catalítico.

Embora em 1993 Drewes e colaboradores <sup>61</sup> tenham fornecido uma evidência experimental da ocorrência deste ciclo catalítico, ao isolar um intermediário análogo a **84** como um sal cumarínico, tal mecanismo só foi satisfatoriamente comprovado em 2004 pelo nosso grupo de pesquisa, através de um estudo de monitoramento de reações de MBH empregando ionização por *electrospray* e espectrometria de massas *tandem*, ESI(+)-MS/MS, no qual diversos intermediários análogos a **82** e **84**, esperados pela proposta mecanística de Hoffmann, puderam ser detectados e estruturalmente caracterizados. <sup>62</sup>

De uma forma geral, a reação de MBH possui duas limitações clássicas, que são os tempos de reação muito longos, podendo variar de alguns dias a até mesmo várias semanas, e a baixa reatividade quando são utilizados eletrófilos pouco reativos, tais como aldeídos aromáticos. <sup>58</sup>

Tais inconvenientes usualmente podem ser minimizados com a utilização de aditivos, tais como sais, <sup>63</sup> ácidos de Lewis <sup>64</sup> e líquidos iônicos, <sup>65</sup> cujo efeito normalmente associa-se à estabilização das cargas dos intermediários *zwitteriônicos* do ciclo catalítico, bem como com o emprego de métodos físicos de aceleração da reação, tais como pressões elevadas, <sup>66</sup> microondas <sup>67</sup> e ultrassom. <sup>68</sup>

---

<sup>61</sup> Drewes, S.E.; Njamela, O.L.; Emslie, N.D.; Ramesar, N; Field, J.S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807.

<sup>62</sup> Santos, L.S.; Pavam, C.H.; Almeida, W.P.; Coelho, F.; Eberlin, M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.

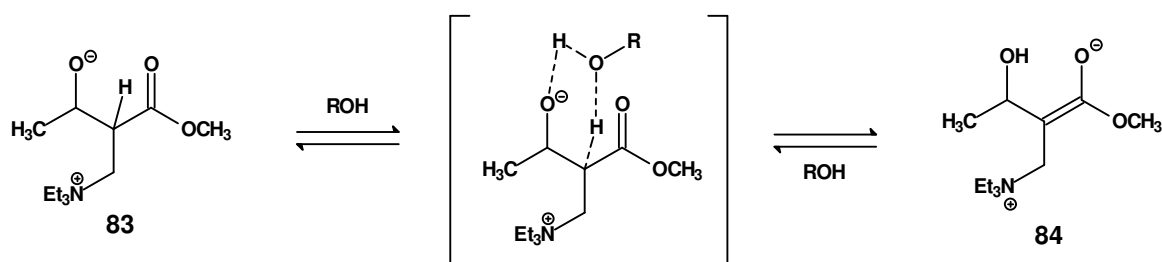
<sup>63</sup> a) Shi, M.; Jiang, J.K.; Cui, S.C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343. b) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539.

<sup>64</sup> a) Aggarwal, V.K.; Tarver, G.J.; McCague, R. *Chem. Comm.* **1996**, 2713. b) Aggarwal, V.K. *et. al.*; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183. c) Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Tsujiyama, S.-i.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-i.; Muraoka, O.; Tanabe, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4725. d) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1943.

<sup>65</sup> a) Santos, L.S.; Pavam, C.H.; Consorti, C.S.; Neto, B.A.S.; Coelho, F.; Dupont, J.; Eberlin, M.N. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 731. b) Kim, E.J.; Ko, S.Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 894. c) Rosa, J.N.; Afonso, C.A.M.; Santos, A.G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189.

<sup>66</sup> Isaacs, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 8463.

Além destes métodos, aditivos hidroxilados também são capazes de acelerar significativamente a reação de MBH, e este fato tem sido comumente associado à estabilização das cargas dos intermediários zwitteriônicos formados ao longo do ciclo catalítico.<sup>69</sup> Entretanto, re-interpretações mecanísticas recentes<sup>70</sup> têm demonstrado que, quando solventes apróticos ou excesso de eletrófilo são empregados, o processo de prototropismo intramolecular da etapa 3 (ver esquema 13) torna-se a etapa lenta do ciclo catalítico, sugerindo que estes aditivos também atuariam facilitando este processo.



**Esquema 14:** Mecanismo de catálise do prototropismo intramolecular *via* aditivos hidroxilados.

Estas constatações tomam grande significância quando consideramos, por exemplo, a interpretação de Aggarwal<sup>70a</sup> sobre a versão assimétrica de Hatakeyama para a reação de MBH,<sup>71a</sup> na qual um derivado da quinidina (**86**) foi empregado como catalisador quiral.

O modelo proposto por Aggarwal sugere que, além da formação seletiva de uma ligação de hidrogênio intramolecular durante um dos estados de transição da reação, como postulado por Hatakeyama, um possível efeito de catálise da etapa

<sup>67</sup> Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B.; Reddy, R.M.; Muthukumar, K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2987.

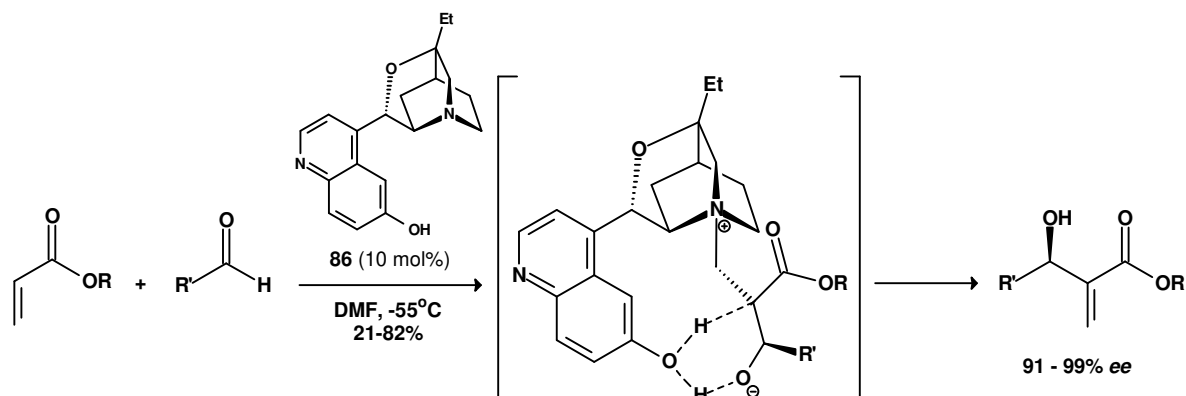
<sup>68</sup> a) Coelho, F.; Almeida, W.P.; Veronese, D.; Mateus, C.R.; Lopes, E.C.S.; Rossi, R.C.; Silveira, G.P.C.; Pavam, C.H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437. b) Coelho, F.; Rossi, R.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797.

<sup>69</sup> a) Ameer, F.; Drewes, S.E.; Freese, S.; Kaye, P.T.; *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 495. b) Markü, I.E.; Giles, P.R.; Hindley, N.T.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015. c) Yamada, Y.M.A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165. d) Aggarwal, V.K.; Emme, I.; Fulford, S.Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692.

<sup>70</sup> a) Aggarwal, V.K.; Fulford, S.Y.; Lloyd-Jones, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. b) Price, K.E.; Broadwater, S.J.; Walker, B.J.; McQuade, D.T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. c) Price, K.E.; Broadwater, S.J.; Jung, H.M.; McQuade, D.T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.

<sup>71</sup> a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. b) Yang, K.S.; Lee, W.D.; Pan, J.F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915. c) Shi, M.; Chen, L.H. *Chem. Commun.* **2003**, 1310. d) McDougal, N.T.; Schaus, S.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094. e) Imbriglio, J.E.; Vasbinder, M.M.; Miller, S.J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3741.

de prototropismo intramolecular poderia também ser determinante para justificar a alta enantiosseleção observada.



**Esquema 15:** Interpretação de Aggarwal sobre a versão assimétrica de Hatakeyama.

De uma forma geral, o emprego de catalisadores quirais hidroxilados<sup>71</sup> hoje em dia se configura como uma das abordagens mais eficientes (> 80% e.e.) dentre as principais versões assimétricas desta reação,<sup>72</sup> e segundo Aggarwal,<sup>70a</sup> considerar esta nova abordagem mecanística no desenvolvimento de novos catalisadores quirais, otimizados para a reação de MBH, pode ser a chave para se alcançar a excelência em termos de excessos enantioméricos.

Apesar dos constantes e pouco frutíferos esforços na tentativa de se estabelecer um protocolo geral para versões assimétricas da reação de MBH,<sup>73</sup> o crescente e diversificado escopo de aplicações destes adutos permite que ambos os seus enantiômeros tornem-se interessantes como materiais de partida em síntese orgânica.<sup>58, 68</sup>

Neste cenário, a existência de métodos de resolução cinética de racematos de adutos de MBH ganha espaço e importância, configurando-se como uma alternativa que, embora não seja geral, também pode viabilizar o acesso a uma significativa diversidade de adutos de MBH homoquirais.<sup>74</sup>

<sup>72</sup> a) Leahy, J.W. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317. b) Kunding, P.E. *et. al. Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7049. c) Soai, K. *et. al. Chem. Comm.* **1998**, 1271. d) Zhang, X. *et. al. J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3489. e) Hirama, M. *et. al. Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 1241. f) Ikegami, S.; Yamada, Y.M.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2165. g) McDougal, N.T.; Schaus, S.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094.

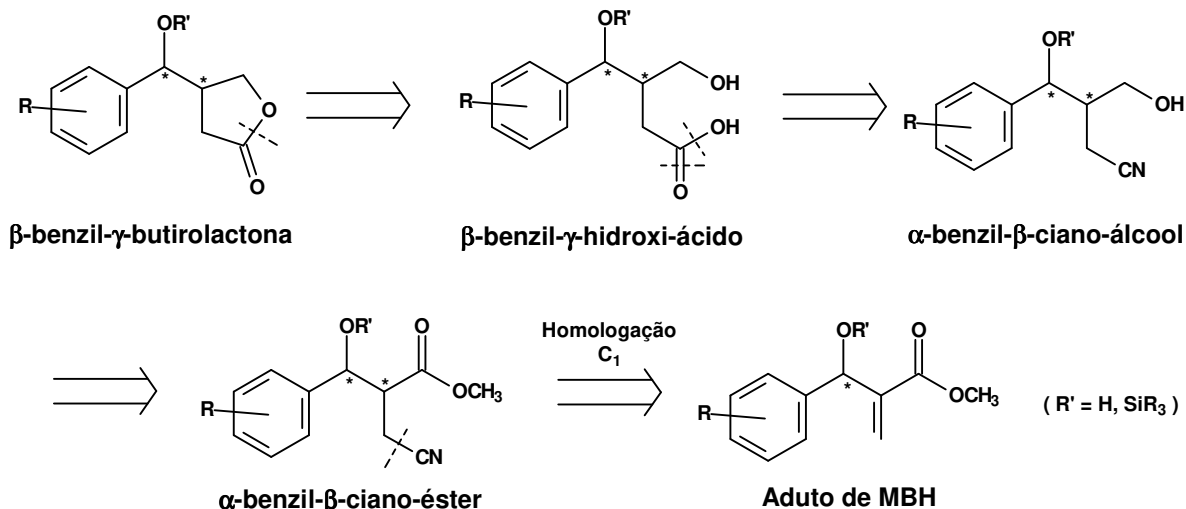
<sup>73</sup> Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614.

<sup>74</sup> a) Dalaigh, C.O.; Connon, S.J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7066. b) Cho, C.-W.; Kong, J.-R.; Krische, M.J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1337. c) Bhuniya, D.; Narayanan, S.; Lamba, T.S.; Krishna, R.

## 1.2.2. Aplicação na Síntese de Lignanas

Como já mencionado anteriormente,  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas configuram-se como importantes intermediários-chave para a síntese de lignanas em geral (ver esquema 9).<sup>52</sup>

No nosso entender,  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas podem ser facilmente preparadas a partir de adutos de MBH, como ilustrado no esquema a seguir.



**Esquema 16:** Preparação de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas a partir de adutos de MBH.

Nesta abordagem, uma  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona poderia ser obtida através da ciclização intramolecular de um  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -hidroxi-ácido. Trata-se de uma transformação bastante conhecida e largamente empregada, comumente denominada como lactonização.<sup>75</sup>

$\beta$ -benzil- $\gamma$ -hidroxi-ácidos podem ser facilmente obtidos a partir da hidrólise de  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -ciano-álcoois, também através de processos bastante comuns e bem fundamentados na literatura.<sup>76</sup>

---

*Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3717. **d)** Nascimento, M.G.; Zanotto, S.P.; Melegari, S.P.; Fernandes, L.; Sa, M.M. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 3111. **e)** Kim, J.N.; Lee, H.J.; Gong, J.H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9141. **f)** Hayashi, N.; Yanagihara, K.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 3825.

<sup>75</sup> **a)** Zhdanovich, E.S.; Krylova, G.S.; Preobrazhenskii, N.A. *Zh. Organ. Khim.* **1967**, *3*, 826. **b)** Sabine, E.-P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6127. **c)** Krohn, K.; Muhammad, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 293. **d)** Cudic, M.; Mari, F.; Fields, G.B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5581.

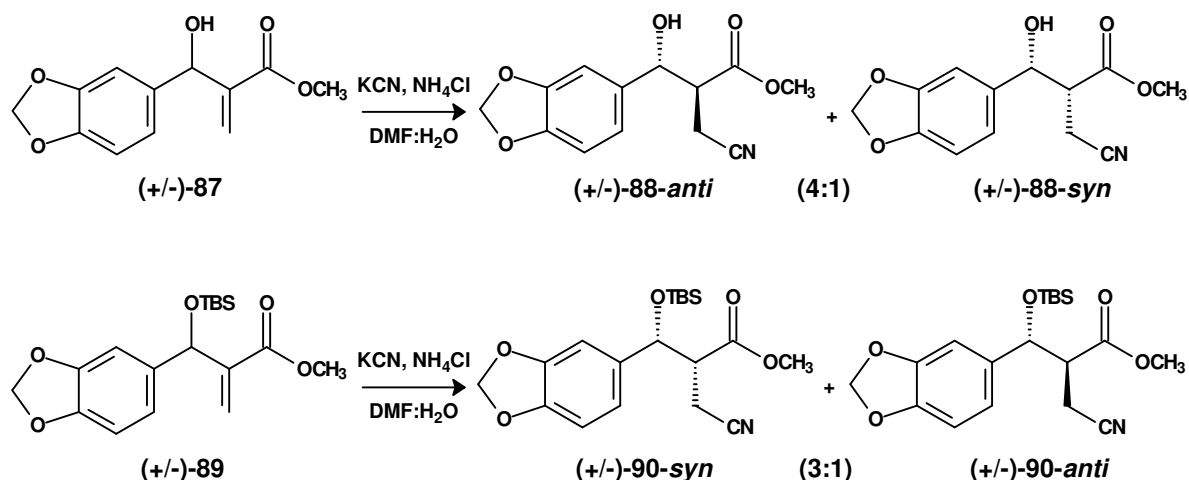
<sup>76</sup> **a)** Baudouy, R.; Maliverney, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 471. **b)** Grossman, R.B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1906. **c)** Craig, D.; Henry, G.D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 3558.

Os  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -ciano-álcoois, por sua vez, podem ser obtidos através de uma etapa de redução quimiosseletiva de  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -ciano-ésteres, através do emprego de agentes redutores específicos, tal como o borohidreto de lítio.<sup>77</sup>

Por fim,  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -ciano-ésteres podem ser obtidos através de uma adição 1,4 de cianeto<sup>78</sup> sobre o sistema acrílico ( $\alpha,\beta$ -insaturado) de adutos de MBH.

Esta etapa, além de incorporar ao aduto de MBH a única unidade de carbono faltante à construção do esqueleto  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactônico, também gera um segundo centro assimétrico contíguo, sendo responsável por todo o controle da estereoquímica relativa da abordagem.

Um precedente oriundo do nosso grupo de pesquisa demonstrou que a adição 1,4 de cianeto sobre adutos de MBH ocorre de forma diastereosseletiva, sendo possível obter seletivamente ambos os diastereoisômeros *anti* e *syn*, dependendo da natureza do substituinte benzílico do aduto de MBH.<sup>79</sup>



**Esquema 17:** Diastereosseletividade na adição 1,4 de cianeto em adutos de MBH.

Desta forma, a abordagem proposta disporia de todos os elementos necessários à sua exeqüibilidade e à adaptação a versões assimétricas oriundas

<sup>77</sup> a) Leeper, F.J.; Padmanabhan, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5017. b) Park, O.S.; Kim, H.J.; Chae, W.K.; Lee, W.Y. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *14*, 639. c) Fleming, F.F.; Gudipati, S.; Zhang, Z.; Liu, W.; Omar, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3845.

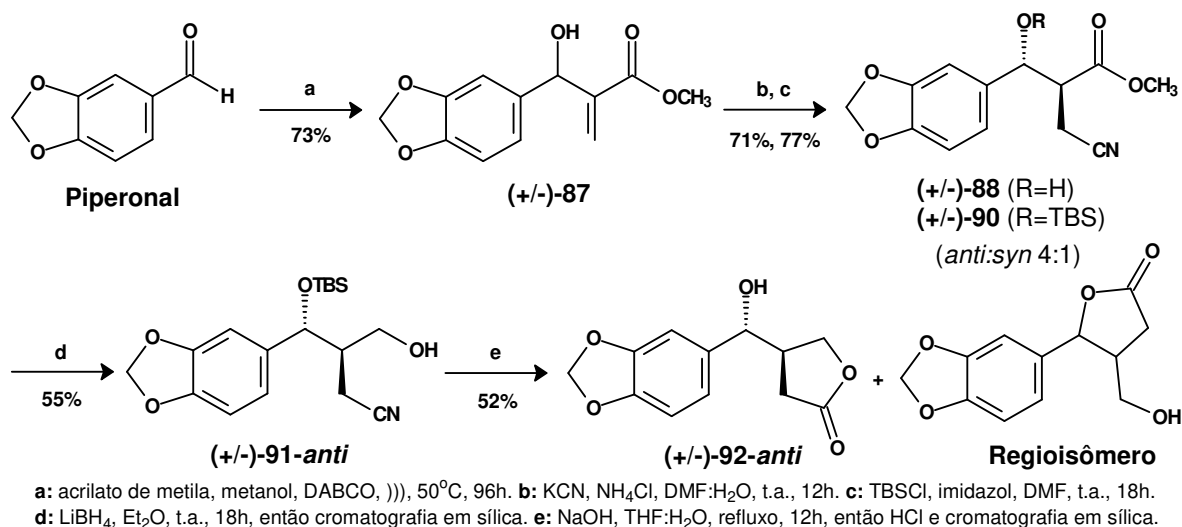
<sup>78</sup> a) Rosenmund, P.; Sotiriou, A. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 208. b) Ciller, J.A.; Seoane, C.; Soto, J.L.; Yrretagoyena, B. *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 1583. c) Gu, J.-X.; Holland, H.L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3305. d) Raheem, I.T.; Jacobsen, E.N. *Adv. Synth. & Cat.* **2005**, *347*, 1701.

<sup>79</sup> Almeida, W.P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609.



de adutos de MBH homoquirais, uma vez que a estereoquímica relativa do novo centro quiral pode ser satisfatoriamente controlada.

Neste contexto, um recente precedente de nosso grupo de pesquisa, cuja publicação foi suportada por alguns dados oriundos da execução deste projeto, demonstrou a viabilidade da preparação da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona *anti* ( $\pm$ )-**92** a partir do piperonal,<sup>80a</sup> utilizando a estratégia ora proposta, como ilustrado a seguir.



**Esquema 18:** Preparação da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**92-*anti*** a partir do aduto de MBH ( $\pm$ )-**87**.

A sequência sintética empregada efetivamente permitiu a preparação de uma  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona a partir de um aduto de MBH. Porém, a eficiência global da abordagem mostrou-se bastante baixa, além da indesejável queda do grupo protetor TBS durante a etapa de formação da lactona, levando à obtenção de ( $\pm$ )-**92-*anti*** na forma de uma mistura regioisomérica.<sup>80b</sup>

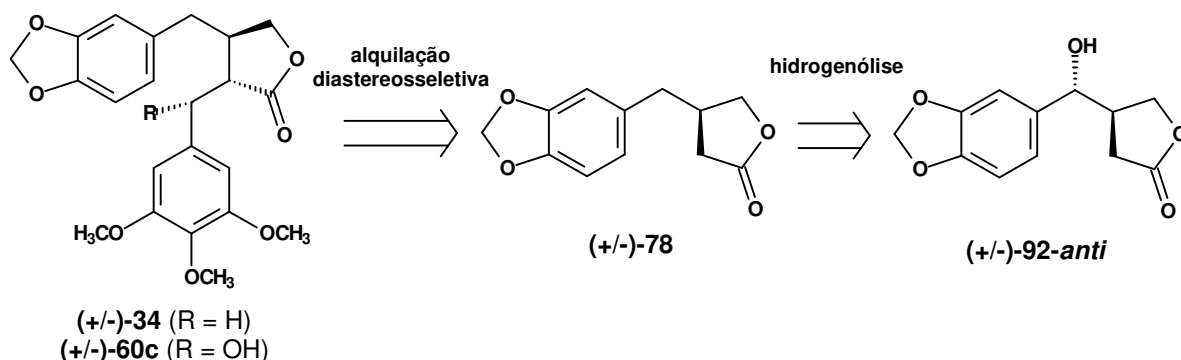
Embora a estratégia de utilização de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas na síntese de lignanas já seja plenamente conhecida e largamente utilizada,<sup>47-52</sup> a proposta de utilização de adutos de MBH como materiais de partida para a sua preparação é totalmente inovadora.

Além disso, o emprego da reação de MBH para a preparação de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas apresentaria vantagens em relação às rotas sintéticas clássicas,<sup>53, 54</sup> tais como aplicação dos princípios de química verde (elevada economia de

<sup>80</sup> **a)** Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W.P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127. **b)** Comunicação pessoal de Coelho, F.A.S., resultado não publicado.

átomos e impacto ambiental reduzido devido ao baixo nível de resíduos gerados na reação),<sup>81</sup> baixo número de etapas e maior grau de funcionalização útil, devido à posição benzílica oxidada.

No nosso entender, a  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**92-anti** disponível poderia ser prontamente aplicada à síntese de lignanas naturais da classe das dibenzilbutirolactonas, tais como a yateína (**34**) e o *epi*-podorrizol (**60c**).



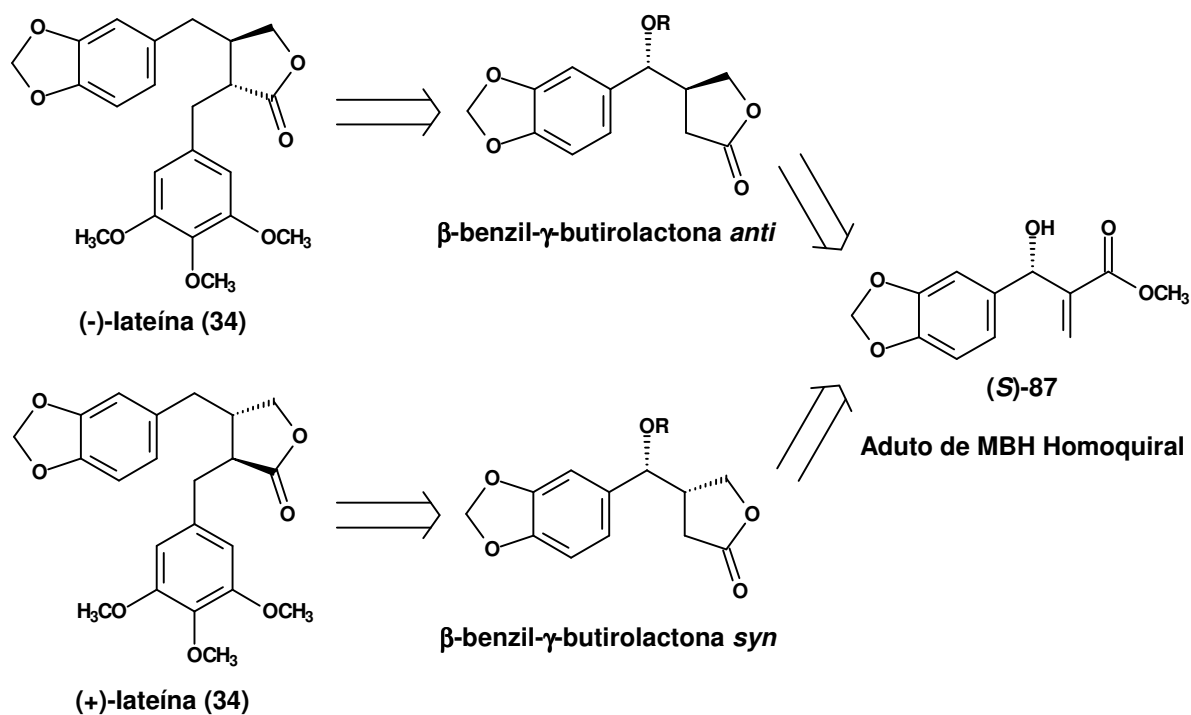
**Esquema 19:** Síntese de lignanas dibenzilbutirolactônicas a partir de ( $\pm$ )-**92-anti**.

Neste cenário, uma simples etapa de hidrogenólise<sup>46, 51</sup> sobre o álcool benzílico de ( $\pm$ )-**92-anti** forneceria diretamente a  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**78**, a partir da qual diversas lignanas dibenzilbutirolactônicas já foram sinteticamente preparadas através de uma etapa de alquilação diastereosseletiva.<sup>52</sup>

Neste ponto, vale ressaltar a importância de se preparar seletivamente ambos os  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -ciano-ésteres diastereoisoméricos **88** e **90** e suas respectivas  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas, pois, como já visto anteriormente, as lignanas em geral se apresentam na natureza com uma alta diversidade de arranjos estereoquímicos.<sup>14</sup>

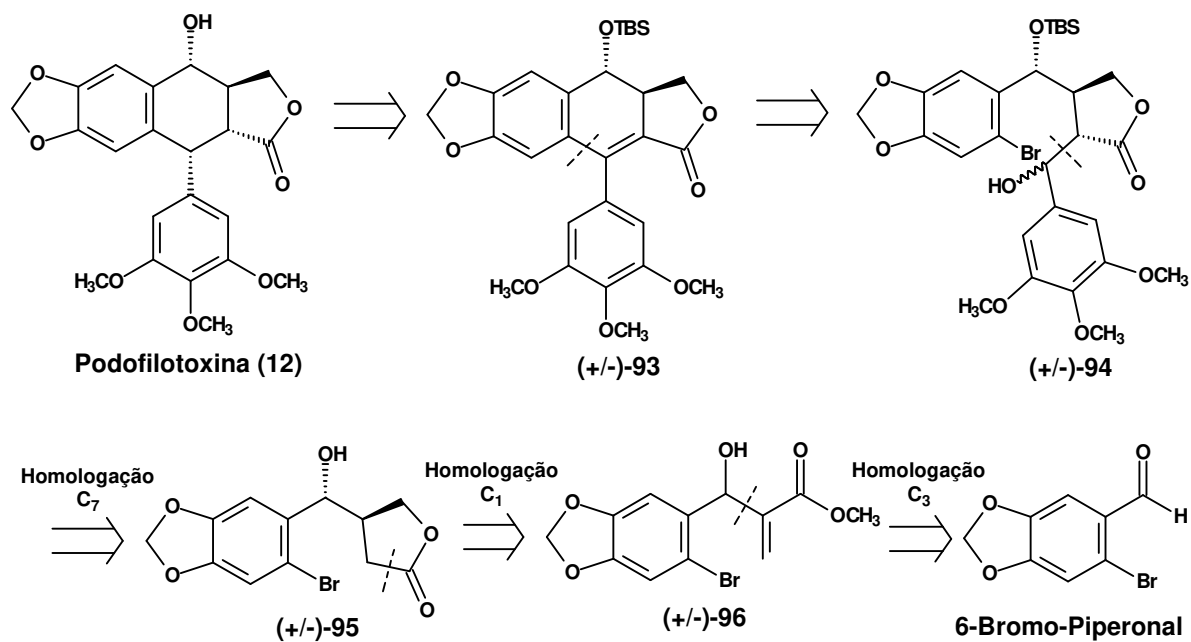
Considerando-se as atuais limitações metodológicas para a obtenção de adutos de MBH homoquirais, a princípio cada diastereoisômero supracitado poderia levar a um dos enantiômeros do alvo sintético almejado, partindo-se de um único enantiômero do aduto de MBH, como ilustrado a seguir.

<sup>81</sup> a) Horvath, I.T.; Anastas, P.T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2189. b) Anastas, P.T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**, Oxford Univ. Press, UK.



**Esquema 20:** Diferentes aplicações de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas diastereoisoméricas.

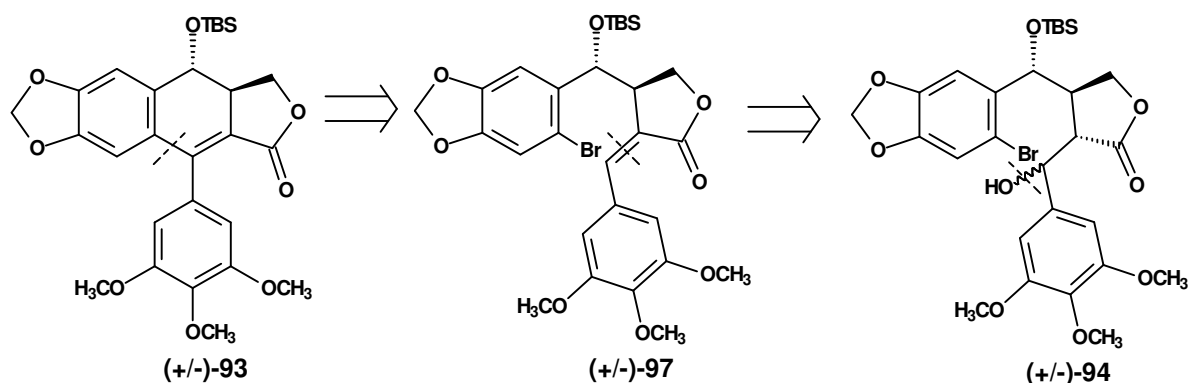
Uma segunda abordagem seria o emprego da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**95-anti**, análoga à ( $\pm$ )-**92-anti** anteriormente preparada, em uma nova proposta de síntese para a ( $\pm$ )-podofilotoxina (**12**), como ilustrado a seguir.



**Esquema 21:** Proposta retrossintética para a ( $\pm$ )-podofilotoxina a partir do 6-bromo-piperonal.

Nesta nova abordagem, a podofilotoxina (**12**) poderia ser obtida, após remoção do grupo protetor TBS, através de uma etapa de hidrogenação catalítica do alceno **93**. Este alceno possui uma das faces restringida estericamente pelo grupo volumoso –OTBS, o que poderia direcionar a aproximação do catalisador preferencialmente pela face oposta ao mesmo, levando seletivamente à estereoquímica relativa presente na podofilotoxina natural. Exemplos de seletividade facial na hidrogenação catalítica de alcenos, direcionada pelo impedimento estérico de éteres de silício, já foram anteriormente observados por nosso grupo de pesquisa.<sup>82</sup>

O alceno **93**, por sua vez, poderia ser obtido através de uma reação de Heck intramolecular empregando o alceno **97**, que por sua vez poderia ser obtido a partir dos produtos de aldol **94** através de uma etapa de ativação da hidroxila seguida de uma etapa de eliminação mediada por base.



**Esquema 22:** Obtenção do alceno **93** a partir dos produtos de aldol **94**.

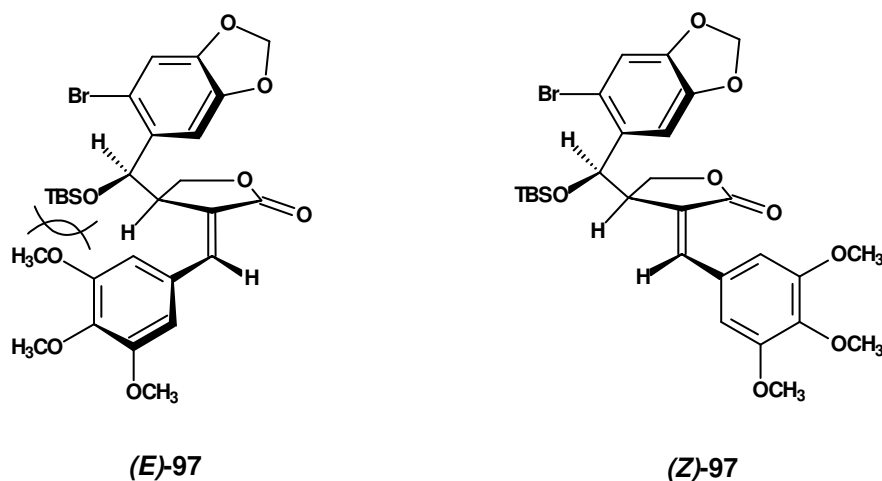
A proposta de uma reação de Heck intramolecular se apóia em alguns precedentes da literatura para sistemas análogos,<sup>83</sup> porém estes também sugerem que somente o isômero de **97** com a estereoquímica “Z” levaria ao esqueleto ariltetralínico através desta reação.<sup>83b</sup>

A seletividade da etapa de eliminação para a obtenção de (**Z**)-**97** a partir dos produtos de aldol **94** pode ser distinta para cada um dos diastereoisômeros de **94**, porém a possibilidade de controle termodinâmico desta etapa pode ser

<sup>82</sup> Mateus, C.R.; Almeida, W.P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2533.

<sup>83</sup> a) Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4757. b) Ishibashi, H.; Ito, K.; Hirano, T.; Tabuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4173.

considerada com base na hipótese de uma restrição estérica mais pronunciada no isômero (**E**)-**97**, devido a uma provável repulsão estérica entre o resíduo trimetoxifenila e o substituinte volumoso no carbono  $\beta$  do anel lactônico, o que poderia, talvez, ser suficiente para levar à obtenção preferencial de (**Z**)-**97** a partir de ambos os diastereoisômeros de **94**.



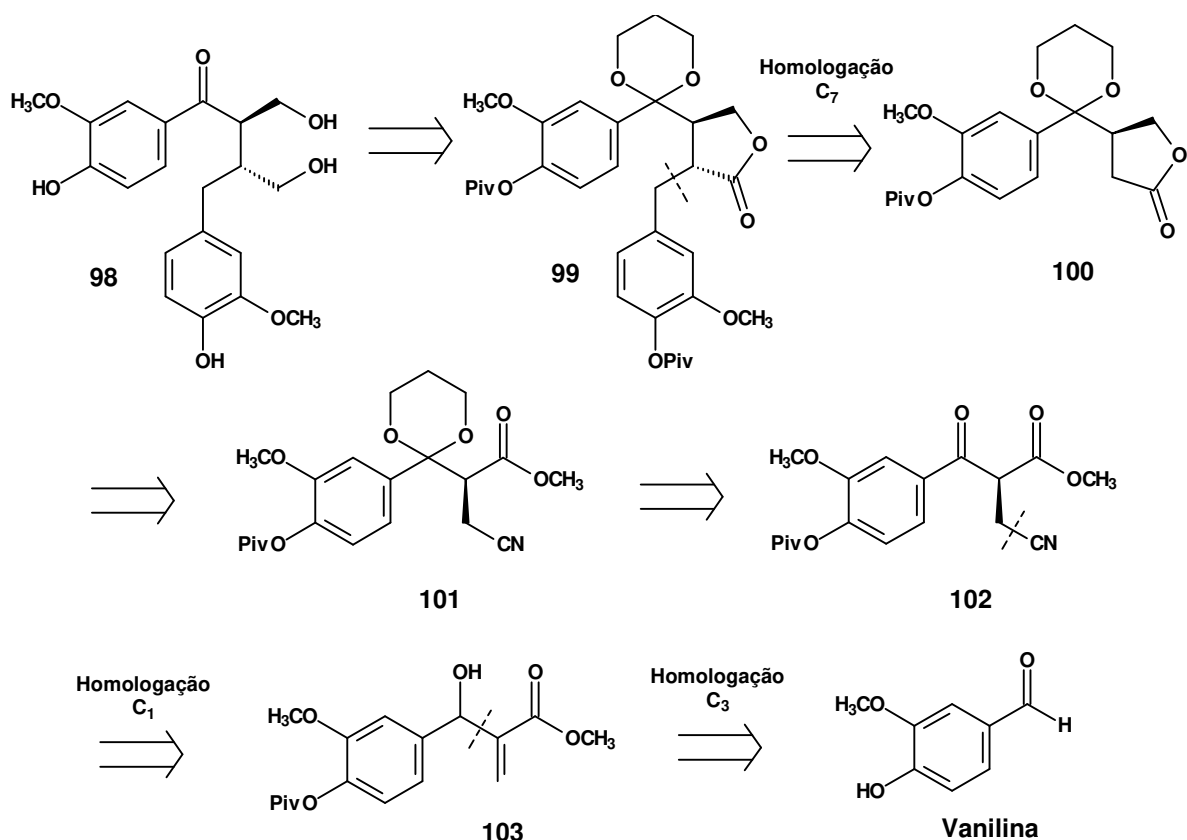
**Figura 11:** Hipótese de impedimento estérico mais pronunciado em (**E**)-**97**.

Os produtos de aldol **94** poderiam ser prontamente obtidos através de uma etapa de alquilação diastereosseletiva sobre a  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona **95**, que por sua vez poderia ser obtida em 4 etapas, pela mesma sequência sintética anteriormente empregada para a preparação da lactona **92** (ver esquema 18), porém agora partindo do aduto de MBH **96**, oriundo do 6-bromo-piperonal, também já anteriormente preparado com sucesso em nosso grupo de pesquisa.<sup>68a</sup>

Em uma terceira abordagem, visualizamos que um aduto de MBH poderia ser utilizado na preparação do racemato da porção aglicona do medusasídeo A (**98**), uma nova lignana da classe dos dibenzilbutanodióis, recentemente isolada de *Saussurea medusa*.<sup>84</sup>

Mais uma vez utilizando uma  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona (**99**) como intermediário-chave, ( $\pm$ )-**98** poderia ser obtido através da estratégia a seguir.

<sup>84</sup> Fan, C.-Q.; Yue, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 703.



**Esquema 23:** Retrossíntese para a porção aglicona do medusasídeo A.

Nesta sequência sintética, que na verdade é uma modificação das sequências anteriormente propostas, o racemato da porção aglicona do medusasídeo A (**98**) poderia ser obtido através da redução do cetal dibenzilbutirolactônico ( $\pm$ )-**99** com hidreto de lítio-alumínio,<sup>50d, 51</sup> que também removeria os grupos protetores pivalato, seguida de uma etapa de restauração da cetona em meio ácido aquoso (abertura do cetal).

O cetal dibenzilbutirolactônico ( $\pm$ )-**99**, por sua vez, poderia ser obtido através de uma etapa de alquilação diastereosseletiva da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**100**, utilizando como eletrófilo um haleto benzílico oriundo do pivalato da vanilina, de forma análoga às alquilações diastereosseletivas anteriormente mencionadas.<sup>52</sup>

A  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**100** poderia ser preparada a partir do  $\beta$ -cianoéster ( $\pm$ )-**101**, utilizando-se a mesma metodologia empregada para os casos anteriores, ou seja, redução quimiosseletiva com borohidreto de lítio, para o ciano-

álcool correspondente, e subsequente hidrólise da nitrila com hidróxido de sódio em meio aquoso, seguida de lactonização.<sup>80</sup>

A obtenção do  $\beta$ -ciano-éster ( $\pm$ )-**101** é o ponto de diferenciação entre esta abordagem e as anteriormente propostas e utilizadas,<sup>80</sup> uma vez que sua preparação passaria pelo  $\beta$ -ciano- $\beta$ -ceto-éster ( $\pm$ )-**102**, através do qual uma proteção seletiva de sua carbonila cetônica<sup>85</sup> com 1,3-propanodiol forneceria o substrato desejado.

Já o  $\beta$ -ciano- $\beta$ -ceto-éster ( $\pm$ )-**102** poderia ser prontamente obtido a partir do aduto de MBH ( $\pm$ )-**103**, através de uma etapa de adição 1,4 de cianeto seguida de uma etapa de oxidação com o reagente de Jones.<sup>86</sup>

O aduto de MBH ( $\pm$ )-**103**, por fim, poderia ser obtido através de uma reação de MBH entre o acrilato de metila e a vanilina, que pode ou não ser precedida por uma etapa de proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de seu éster pivaloílico.<sup>68a</sup>

Tendo em vista as propostas supracitadas, fica consolidada a aplicabilidade de adutos de MBH na síntese de lignanas em geral, através da preparação de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas como intermediários-chave da estratégia, o que caracterizaria esta nova abordagem sintética como uma nova via geral de acesso a lignanas biologicamente ativas.

---

<sup>85</sup> **a)** Hung, L.K.; Sammes, M.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 3, 457. **b)** Toshihiko, U.; Matsumi, D.; Tanaka, R.; Morimoto, Y.; Yoshihara, K.; Kinoshita, T. *J. Heteroc. Chem.* **2001**, 38, 165.

<sup>86</sup> Hoffmann, H.M.R.; Gassner, A.; Eggert, U. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2475.

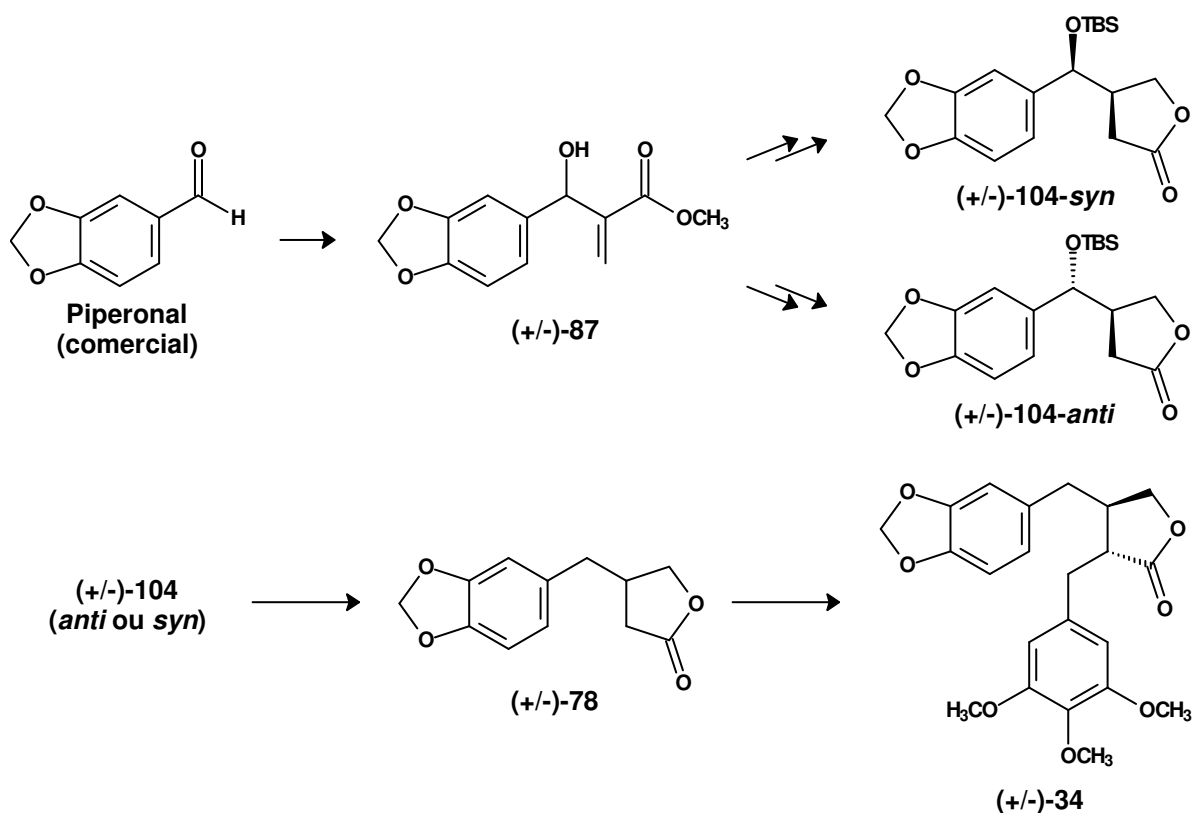
## 2. Objetivos

### 2.1. Lignanas da classe das dibenzilbutirolactonas

Como representante desta sub-classe estrutural de lignanas, optou-se por eleger a ( $\pm$ )-yateína (**34**) como alvo sintético, devido à sua importância estratégica, uma vez que várias lignanas, pertencentes a diversas sub-classes estruturais distintas, podem ser preparadas a partir desta substância.<sup>50d, 51</sup>

Assim, o objetivo inicial desta primeira parte do projeto seria a otimização da metodologia inicialmente desenvolvida,<sup>80</sup> visando a obtenção das  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas ( $\pm$ )-**104** *anti* e *syn* a partir do aduto de MBH ( $\pm$ )-**87**, oriundo do piperonal (comercial).

Em um segundo momento, a utilização das lactonas ( $\pm$ )-**104** *anti* ou *syn* na preparação da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**78**, e sua subsequente utilização na síntese da ( $\pm$ )-yateína (**34**), concluiria esta fase do projeto.



Esquema 24: Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-yateína.

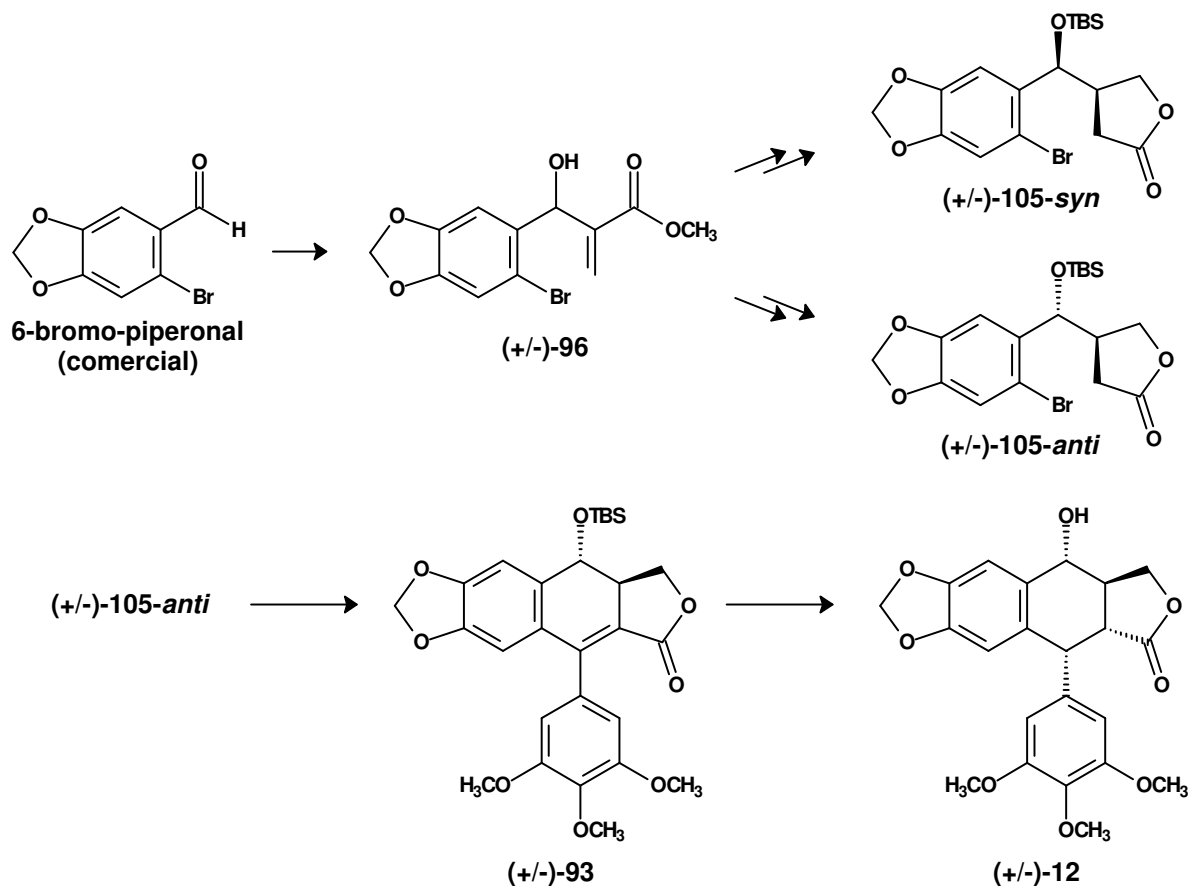


## 2.2. Lignanas da classe das ariltetralinas

Como representante desta sub-classe estrutural de lignanas, optamos por eleger a ( $\pm$ )-podofilotoxina (**12**) como alvo sintético, devido à sua importância acadêmica e comercial.<sup>35-38</sup>

Assim, o objetivo inicial desta terceira parte do projeto seria a adaptação e aplicação da metodologia inicialmente desenvolvida<sup>80</sup> para a obtenção das  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas ( $\pm$ )-**105** *anti* e *syn*, a partir do aduto de MBH ( $\pm$ )-**96** oriundo do 6-bromo-piperonal (comercial).

Em uma segunda instância, a utilização da lactona ( $\pm$ )-**105** *anti* na preparação do alceno ariltetralínico ( $\pm$ )-**93**, e sua subsequente utilização na síntese da ( $\pm$ )-podofilotoxina (**12**), concluiria esta segunda etapa do projeto.



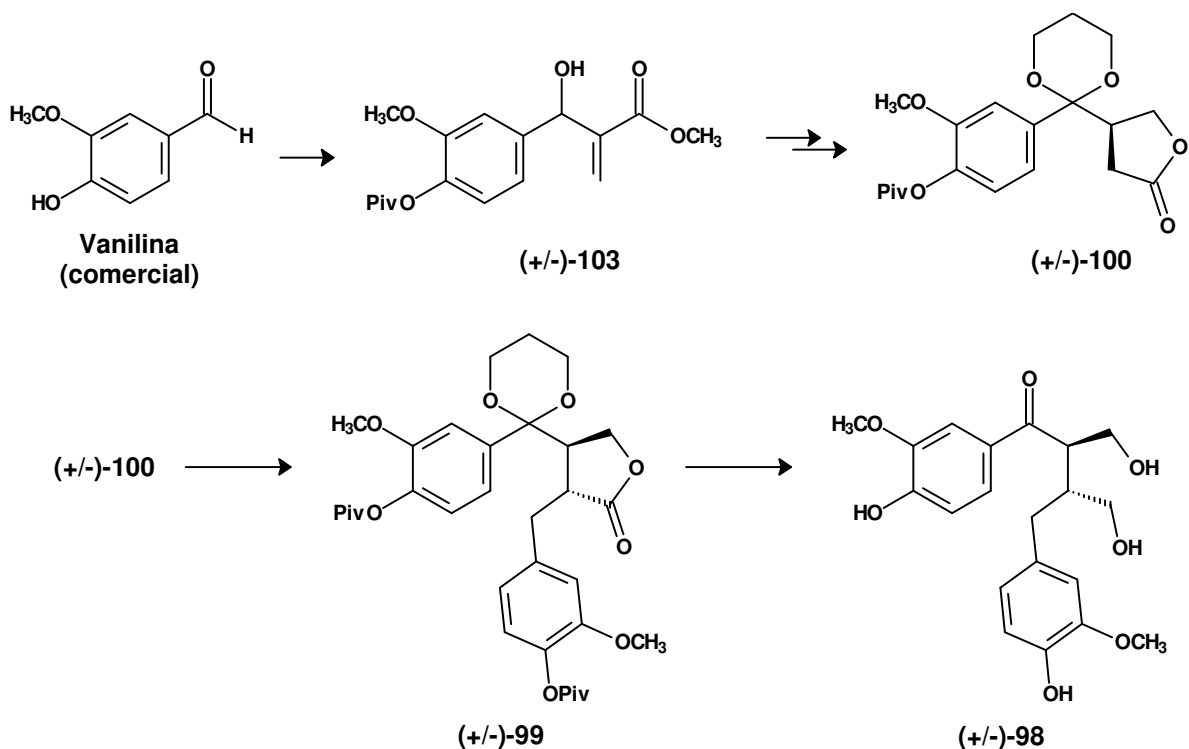
Esquema 25: Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-podofilotoxina.

### 2.3. Lignanas da classe dos dibenzilbutanodióis

Como representante desta sub-classe estrutural de lignanas, optamos por eleger a porção aglicona do medusasídeo A (**98**) como alvo sintético, uma vez que trata-se de uma nova lignana citotóxica,<sup>84</sup> cuja síntese ainda não foi descrita.

Assim, o objetivo inicial desta terceira e última parte do projeto seria a adaptação e a verificação da aplicabilidade da metodologia inicialmente desenvolvida<sup>80</sup> para a obtenção da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( **$\pm$** )-**100**, a partir do aduto de MBH ( **$\pm$** )-**103** oriundo da vanilina (comercial).

Em uma segunda instância, a utilização da lactona ( **$\pm$** )-**100** na preparação da dibenzilbutirolactona ( **$\pm$** )-**99**, e sua subsequente utilização na síntese de **98**, concluiria esta última parte do projeto.



**Esquema 26:** Objetivos da proposta sintética para a ( $\pm$ )-aglicona do medusasídeo A.

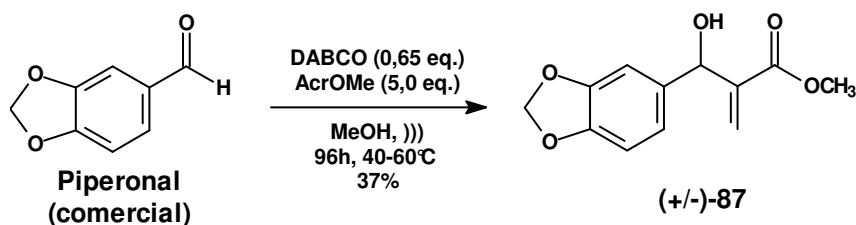
### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Lignanas da classe das dibenzilbutirolactonas

De acordo com os objetivos inicialmente traçados, o primeiro passo desta etapa do projeto seria a realização da reação de MBH entre o piperonal e o acrilato de metila.

O estudo desta reação não é novo em nosso grupo de pesquisa, já tendo sido descrita anteriormente como um dos exemplos de sucesso do emprego da técnica de aceleração da reação de MBH por ultrassom, viabilizando reações de MBH com aldeídos pouco reativos.<sup>68</sup>

Assim, repetindo a metodologia anteriormente desenvolvida em nosso grupo de pesquisa, preparamos o aduto de MBH ( $\pm$ )-87, como ilustrado a seguir.



**Esquema 27:** reação de MBH entre o piperonal e o acrilato de metila.

O acompanhamento do progresso da reação por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou o gradual aparecimento de um produto majoritário de maior polaridade em relação ao piperonal, acompanhado da formação de um sub-produto minoritário, de maior polaridade em relação ao produto principal da reação.

As análises espectroscópicas do produto majoritário formado confirmaram se tratar do aduto de MBH ( $\pm$ )-87 esperado, evidenciado principalmente pelo sinal em  $\delta = 5,46$  ppm (1H, *d*,  $^3J = 5,31$  Hz) no espectro de RMN<sup>1</sup>H, referente ao hidrogênio carbinólico, e pelo sinal em  $\delta = 72,98$  ppm no espectro de RMN<sup>13</sup>C, referente ao carbono carbinólico, característicos da nova ligação carbono-carbono formada.

O aduto de MBH ( $\pm$ )-87 obtido é uma molécula conhecida, e os dados espectrais obtidos experimentalmente estão de pleno acordo com os dados publicados na literatura para esta substância.<sup>68, 79</sup>

O sub-produto minoritário observado, cujo espectro de RMN<sup>1</sup>H sugere se tratar do β-metoxi-éster (**±**)-**106**, seria oriundo da adição 1,4 de metanol sobre o aduto de MBH (**±**)-**87**, mediada pela presença de DABCO, que pode atuar como uma base de forma a gerar ânions metóxido em equilíbrio com o metanol, que agora seriam suficientemente nucleofílicos para levar à formação do produto observado de forma significativa.



**Esquema 28:** formação do subproduto de adição 1,4 de CH<sub>3</sub>OH sobre (**±**)-**87**.

A estrutura química de (**±**)-**106** é evidenciada por sinais bastante característicos do espectro de RMN<sup>1</sup>H, tais como a ausência de dois hidrogênios olefínicos, em  $\delta = 5,86$  ppm e  $\delta = 6,32$  ppm, a presença de duas metoxilas distintas, em  $\delta = 3,60$  ppm (3H, s) e  $\delta = 3,36$  ppm (3H, s) e a presença de um O-CH<sub>2</sub> em  $\delta = 3,73$  ppm (2H, d, <sup>3</sup>J=7,0 Hz), vizinho a um CH α-carbonílico em  $\delta = 2,97$  ppm (1H, m).

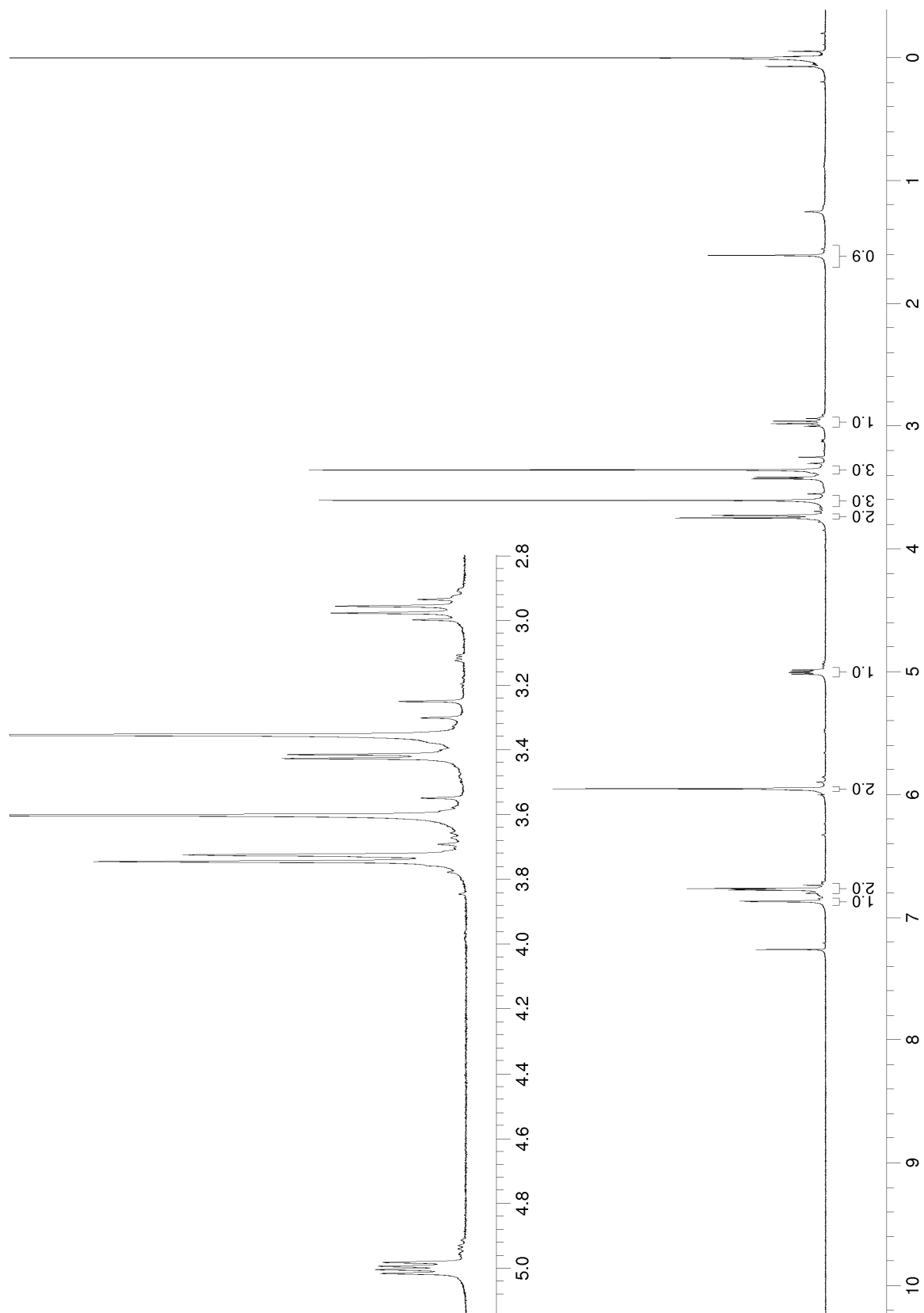
O baixo rendimento obtido, de 37%, pode ser conceitualmente melhorado para cerca de 50% se desconsiderarmos, da quantidade de material de partida inicialmente empregada, o piperonal recuperado do bruto reacional por cromatografia em coluna de sílica.

Visando aprimorar a eficiência desta primeira etapa da rota sintética, em um estudo sistemático, otimizamos inicialmente a quantidade de acrilato de metila empregada, como ilustrado a seguir.

**Tabela 1:** Otimização da estequiometria do acrilato de metila.

Teste	Acrilato de metila (equiv. molar)	( <b>±</b> )- <b>87</b> (mol %)	Piperonal Recuperado (mol %)
1	5	37%	26%
2	10	41%	18%
3	20	43%	13%
4	20	49%	5%
<b>5*</b>	<b>30</b>	<b>51%</b>	<b>traços</b>
6	40	51%	traços

O acrilato de metila foi adicionado aos poucos ao longo do curso da reação: aproximadamente ¼ a cada 20 horas de sonicação.



**Figura 12:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) de (±)-106.

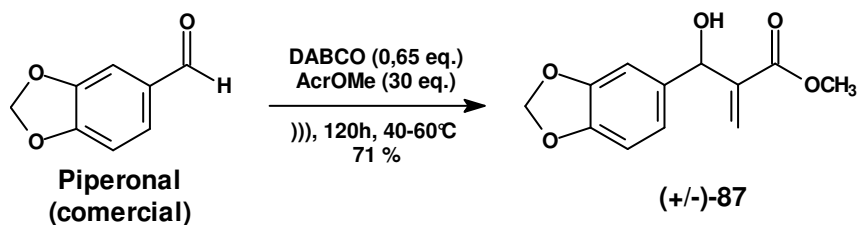
O estudo realizado mostrou claramente que o aumento do excesso molar de acrilato de metila favoreceu o rendimento obtido, até um patamar ótimo no qual foram empregados 30 equivalentes molares, adicionados em 4 porções aproximadamente iguais ao longo do tempo reacional, levando a reação ao consumo praticamente total do material de partida.

O efeito benéfico da adição fracionada do acrilato de metila pode ser racionalizado se considerarmos que este reagente pode ser substancialmente degradado por polimerização, ao longo do curso de uma reação de MBH de alguns dias de duração. Assim, o método de adição fracionada “protegeria” o reagente ainda não adicionado do processo de polimerização, aumentando dessa forma, ao longo da reação, a concentração molar média de AcrOMe efetivamente disponível para a reação de MBH desejada.

Esta otimização permitiu elevar o rendimento para 51%, sem considerar a recuperação do piperonal, porém, em todos os casos ainda observamos a formação do co-produto (**±**)-106, com rendimento médio de 15%.

A formação de (**±**)-106 mostrou-se bastante significativa para a diminuição do rendimento observado nesta etapa, assim optamos por direcionar esforços visando a supressão de sua formação.

Seguindo uma abordagem lógica, propusemos a realização desta reação na ausência de metanol, empregando o próprio acrilato de metila como solvente, em condições análogas às previamente otimizadas.



**Esquema 29:** reação de MBH na ausência de metanol.

De fato, o aduto de MBH (**±**)-87 foi o único produto formado na reação, obtido agora com 71% de rendimento após 120 horas de sonicação. O tempo reacional um pouco mais prolongado, determinado pelo momento da redução da quantidade de piperonal a traços analíticos (CCD), pode ser entendido pela ausência do efeito de estabilização dos intermediários zwitteriônicos associado à

presença do metanol, que poderia ser considerado, além de um simples solvente, como um aditivo hidroxilado.<sup>69</sup>

De forma a complementar o aprimoramento ora obtido, propusemos a investigação da associação da aceleração por ultrassom com o emprego do líquido iônico hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][PF<sub>6</sub>]) como aditivo catalítico.<sup>65</sup>

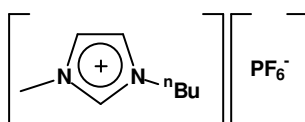
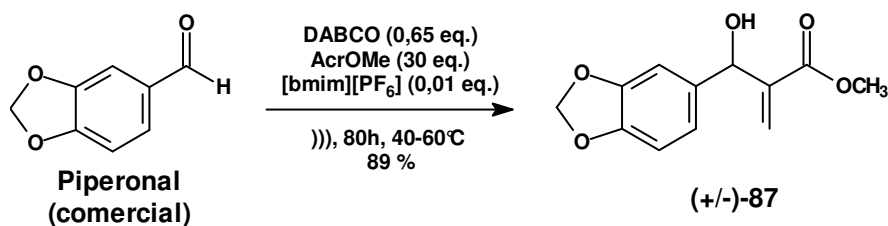


Figura 13: líquido iônico [bmim][PF<sub>6</sub>].

Assim, investigamos o efeito da proposta supracitada utilizando as condições reacionais até então otimizadas, como ilustrado a seguir.



Esquema 30: reação de MBH empregando [bmim][PF<sub>6</sub>] como aditivo catalítico.

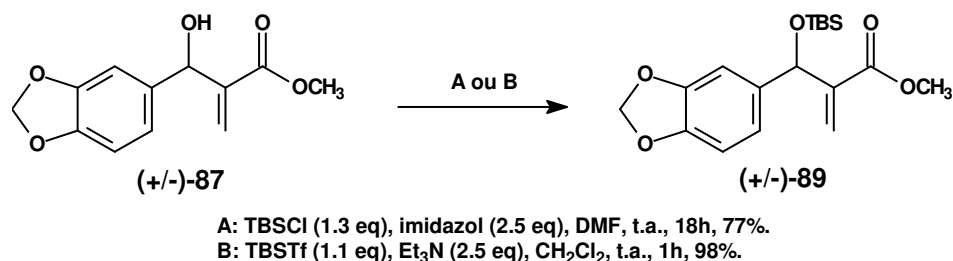
De fato, logramos obter um acréscimo de 18% no rendimento, quando comparado com o melhor resultado obtido com o emprego apenas de ultrassom (tabela 2, entrada 5), além de reduzir o tempo necessário de sonicação em 40 horas, estabelecendo assim um protocolo de condições que julgamos satisfatoriamente otimizado para esta etapa.

Neste ponto vale ressaltar que utilizando somente o líquido iônico como aditivo catalítico, sem o emprego da aceleração por ultrassom, a reação progride de forma extremamente lenta, levando à formação de ( $\pm$ )-87 em pequena quantidade. Nessa condição não observamos evolução significativa da reação mesmo após 120 horas, o que sugere a presença de um efeito sinérgico entre a aceleração por ultrassom e o emprego do líquido iônico como aditivo catalítico.<sup>65a</sup>

Dando sequência à rota sintética inicialmente planejada, visando complementar os resultados anteriormente obtidos em nosso grupo de pesquisa,<sup>80</sup> optamos por preparar inicialmente a  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-104-syn, o que

torna a etapa de proteção da hidroxila benzílica do aduto de MBH (**(±)**-87, na forma de um éter de silício, o próximo passo a ser executado.

Desta forma, executamos tal etapa empregando paralelamente duas metodologias distintas, como ilustrado a seguir.



**Esquema 31:** metodologias para a proteção da hidroxila benzílica de (**(±)**-87.

Ambas as metodologias testadas forneceram o éter de silício (**(±)**-89 desejado, como um único produto de menor polaridade que o material de partida na análise por CCD (Hex:AcOEt 9:1 v/v).

A estrutura química de (**(±)**-89 é evidenciada pela ausência de uma banda de hidroxila no espectro de infravermelho, e pelos sinais referentes ao grupo protetor TBS no espectro de RMN<sup>1</sup>H, em  $\delta = -0,08$  ppm (3H),  $\delta = 0,06$  ppm (3H) e  $\delta = 0,88$  ppm (9H).

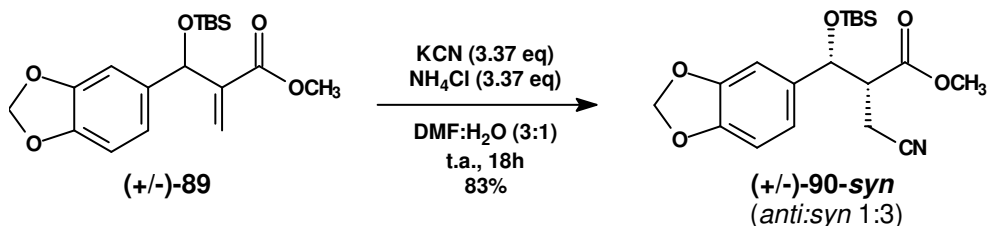
O aduto de MBH sililado (**(±)**-89 também é uma molécula conhecida, e os dados espectrais obtidos experimentalmente estão de pleno acordo com os dados previamente publicados na literatura para esta substância.<sup>68, 79</sup>

Metodologicamente, o produto bruto obtido pela metodologia **A** apresentou traços do material de partida que não reagiu, além de contaminantes provenientes do excesso de cloreto de TBS empregado, o que tornou indispensável a realização de uma etapa de purificação por cromatografia em coluna de sílica.

Já o produto obtido pela metodologia **B**, além do rendimento praticamente quantitativo, apresentou-se consideravelmente mais puro, ausente de material de partida e de contaminantes provenientes de excesso de reagente sililante, eliminando a necessidade de purificação por coluna cromatográfica. Neste caso uma simples filtração sobre sílica forneceu o éter de silício (**(±)**-89 com pureza suficiente para ser utilizado nas etapas posteriores da síntese.



Demos então prosseguimento à sequência sintética proposta, realizando a etapa de adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH sililado (**(±)**-89, conforme ilustrado a seguir.



**Esquema 32:** adição 1,4 de cianeto sobre (**(±)**-89.

A reação evoluiu levando à observação de uma única mancha, de maior polaridade que o material de partida na análise por CCD (Hex:AcOEt 9:1 v/v), após 18 horas de reação.

O espectro de infravermelho do produto obtido apresenta uma fraca banda em  $2241\text{ cm}^{-1}$ , característica de um estiramento CN, e ausência de uma banda na região de  $1630\text{ cm}^{-1}$ , usualmente associada à dupla ligação do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, sugerindo tratar-se do produto de adição 1,4 de cianeto desejado.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma a estrutura química de (**(±)**-90-syn, evidenciada pelo multiplete em  $\delta = 2,85\text{ ppm}$  integrando para um hidrogênio, característico do novo hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico, e pelo duplo dublete em  $\delta = 2,40\text{ ppm}$  integrando para dois hidrogênios, característico do CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -nitrila, evidenciando a nova ligação carbono-carbono formada.

Os dois dubletes em  $\delta = 5,10\text{ ppm}$  ( $^3J=4,3\text{ Hz}$ ) e  $\delta = 4,85\text{ ppm}$  ( $^3J=7,7\text{ Hz}$ ), integrando na proporção relativa de aproximadamente 3 : 1 respectivamente, são referentes aos hidrogênios benzílicos dos diastereoisômeros (**(±)**-90-syn e (**(±)**-90-anti respectivamente, e sugerem se tratar de uma mistura diastereoisomérica na qual (**(±)**-90-syn é o produto majoritário, em concordância com os dados anteriormente obtidos em nosso grupo de pesquisa.<sup>79</sup>

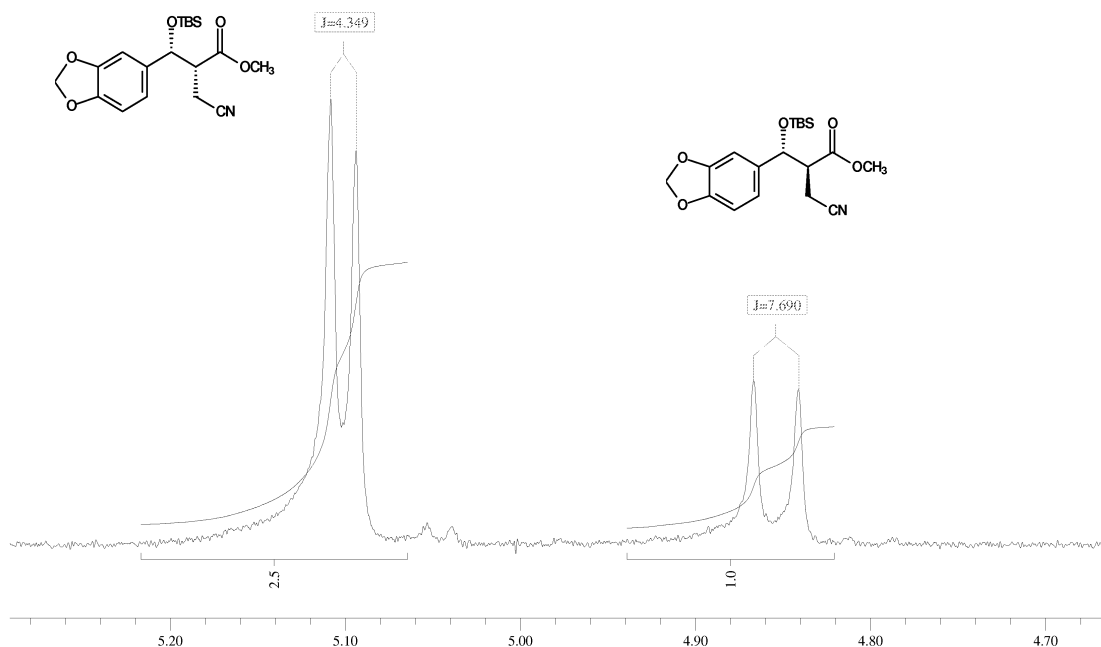
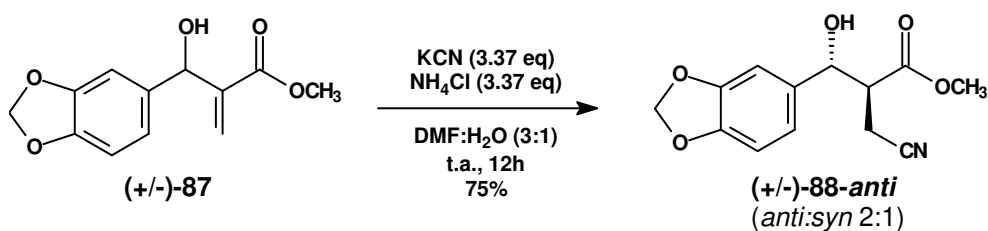


Figura 14: expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto reacional de (±)-90-syn.

Com o intuito de substanciar a atribuição da estereoquímica relativa de (±)-90-syn, optamos por realizar paralelamente a adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH (±)-87, cujo produto majoritário já esperamos de antemão que possuirá a estereoquímica relativa *anti*.<sup>79</sup>



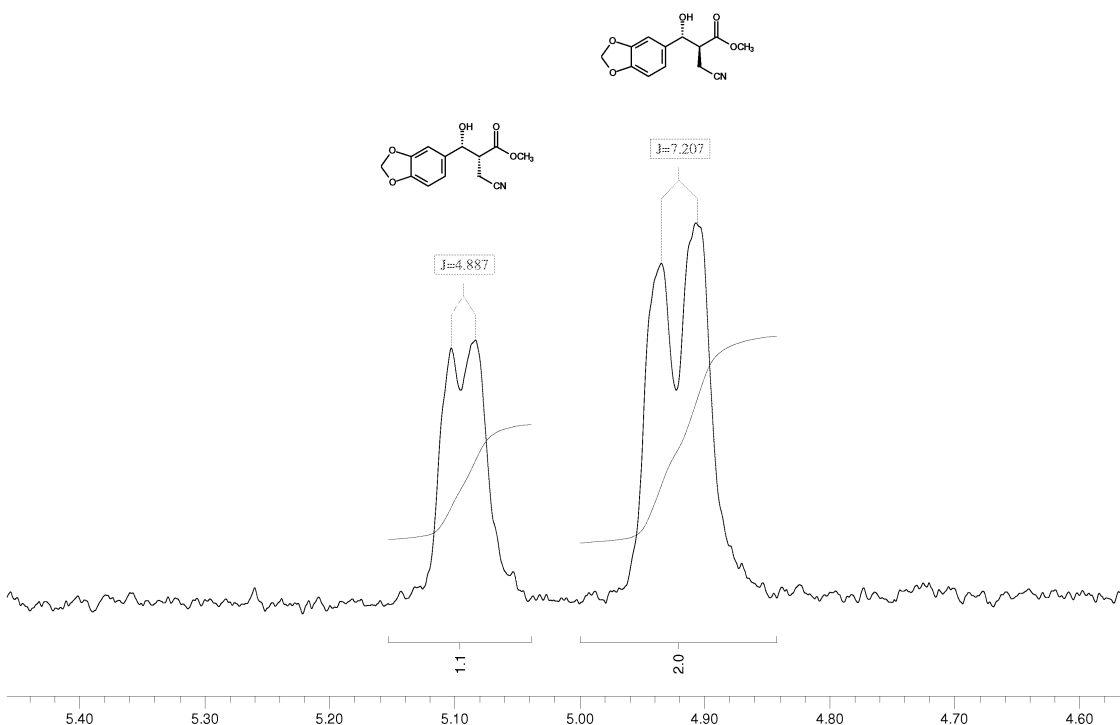
Esquema 33: adição 1,4 de cianeto sobre (±)-87.

A reação evoluiu relativamente mais rápida do que sua análoga empregando o aduto de MBH siliado (±)-89, levando à observação de uma única mancha alongada de maior polaridade na análise por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v), após 12 horas de reação.

O espectro de infravermelho do produto obtido apresenta a banda em 2252 cm<sup>-1</sup> esperada para uma nitrila e ausência da banda associada à dupla ligação do sistema α,β-insaturado em 1630 cm<sup>-1</sup>, sugerindo tratar-se do produto de adição 1,4 de cianeto desejado.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma a estrutura química de (**±**)-**88-anti**, evidenciada pelo multiplete em  $\delta = 2,95$  ppm integrando para um hidrogênio, característico do novo hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico, e pelos dois duplos dubletes em  $\delta = 2,56$  ppm e  $\delta = 2,38$  ppm, integrando cada um para um hidrogênio, característicos de um CH<sub>2</sub> diastereotópico  $\alpha$ -nitrila, evidenciando a nova ligação carbono-carbono formada.

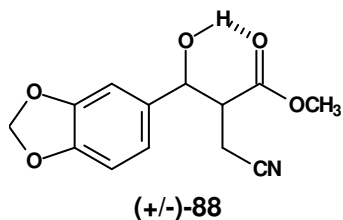
Os sinais referentes aos hidrogênios benzílicos dos diastereoisômeros (**±**)-**88-syn** e (**±**)-**88-anti**, no espectro de RMN<sup>1</sup>H do bruto reacional, se apresentam como dois dubletes distintos, em  $\delta = 5,09$  ppm (<sup>3</sup>J=4,9 Hz) e  $\delta = 4,92$  ppm (<sup>3</sup>J=7,2 Hz) respectivamente, integrando na proporção relativa de 1 : 2, como ilustrado a seguir.



**Figura 15:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto reacional de (**±**)-**88**.

Este fato sugere se tratar de uma mistura diastereoisomérica na qual (**±**)-**88-anti** é o produto majoritário, porém a proporção diastereoisomérica *anti:syn* de 2:1 ora encontrada não reproduz a proporção de 4:1 anteriormente relatada,<sup>79,80</sup> a qual pode ter sido oriunda de um inadvertido enriquecimento durante processos de purificação cromatográfica.

A atribuição dos dados de RMN<sup>1</sup>H para os hidrogênios benzílicos dos diastereoisômeros de ( $\pm$ )-88 tem por base um modelo conformacional cíclico, no qual assumimos a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, como ilustrado a seguir.



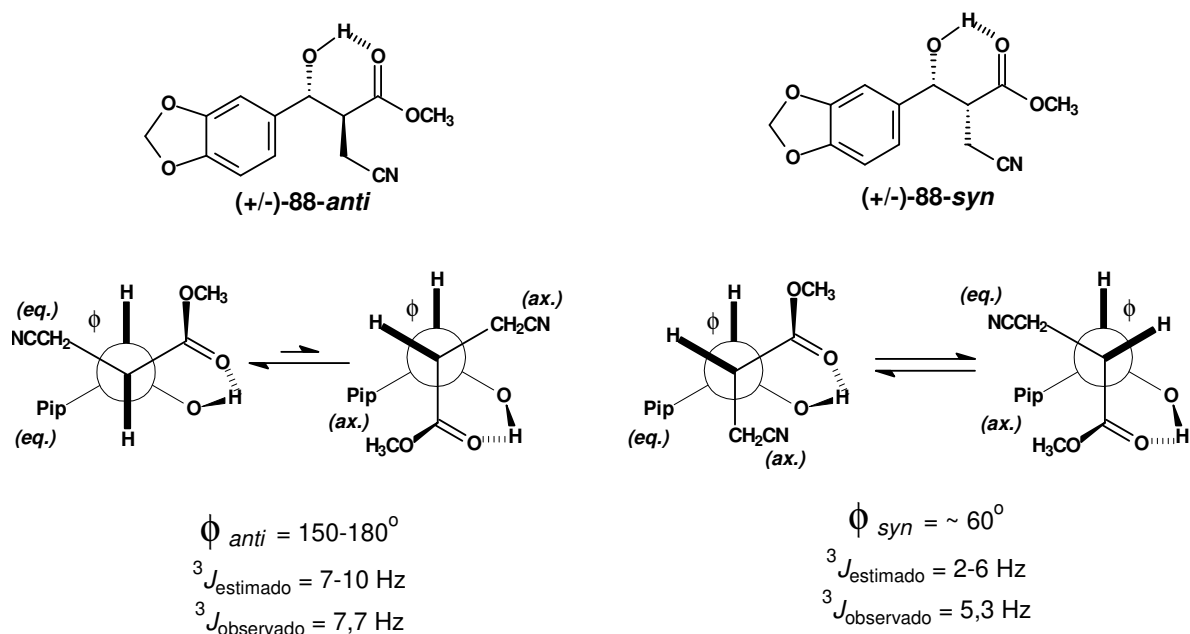
**Figura 16:** ligação de hidrogênio intramolecular em ( $\pm$ )-88.

Neste modelo, podemos assumir que o diastereoisômero *anti* exista como um equilíbrio entre dois confôrmeros no qual seria favorecido o confôrmero que coloca os seus substituintes mais volumosos (pip e CH<sub>2</sub>CN) ambos em posição *pseudo-equatorial*, deixando os hidrogênios benzílico e  $\alpha$ -carbonílico em posição relativa *trans-diaxial*, em relação ao ciclo formado pela ligação de hidrogênio intramolecular, formando entre eles um ângulo de diedro médio entre 150° e 180°.

Já o diastereoisômero *syn* apresentaria-se também como um equilíbrio entre dois confôrmeros, porém sem uma preferência clara entre eles, já que em ambos um dos substituintes mais volumosos sempre ocupará uma posição *pseudo-axial*, o que em última instância seria indiferente, já que ambos os confôrmeros deixam os hidrogênios benzílico e  $\alpha$ -carbonílico em posição relativa *gauche*, formando entre eles um ângulo de diedro médio de ~ 60°.

Esta premissa implicaria em ângulos de diedro médios ( $\phi$ ) distintos para cada um dos diastereoisômeros, e conseqüentemente em valores de  $^3J$  também distintos, tornando possível distinguir e atribuir o sinal referente ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero com base nas correlações de Karplus.

Assim, neste sistema o diastereoisômero *anti* deve possuir um valor de  $^3J$  maior do que o do diastereoisômero *syn*, o que está plenamente de acordo com os valores de  $^3J_{(anti)} = 7,7$  Hz e  $^3J_{(syn)} = 5,3$  Hz, observados experimentalmente.



**Figura 17:** modelo conformacional cíclico para os diastereoisômeros de ( $\pm$ )-88.

A validade deste modelo pode ser reforçada por comparação com dados de  ${}^3J$  publicados por Heathcock, para a diferenciação dos diastereoisômeros de compostos  $\beta$ -hidroxi-carbônicos similares a ( $\pm$ )-88, onde o autor também assume a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular e correlaciona a estereoquímica relativa dos produtos de aldol estudados aos valores de  ${}^3J$  entre seus hidrogênios benzílico (Ha) e  $\alpha$ -carbonílico (Hb).<sup>87</sup>

**Tabela 2:** dados de  ${}^3J$  para compostos  $\beta$ -hidroxi-carbônicos.

$R_1$	$R_2$	$E_{R_2}$ (kcal/mol)	${}^3J_{ab}$ anti (Hz)	${}^3J_{ab}$ syn (Hz)
Fenila	Me	17	8,6	4,7
<b>Piperonila</b>	<b><math>CH_2CN</math></b>	<b>24</b>	<b>7,7</b>	<b>5,3</b>
Fenila	Et	34	8,4	6,2
Fenila	<sup>i</sup> Pr	57	6,0	8,2
Fenila	<sup>t</sup> Bu	59	4,5	10,1

Os dados de  ${}^3J$  reportados por Heathcock, por serem para os produtos de aldol entre o benzaldeído e alguns ésteres ( $R_2=Me, Et, {}^iPr, {}^tBu$ ), apresentam-se

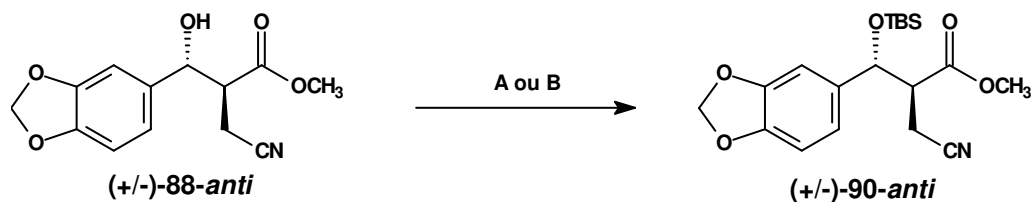
<sup>87</sup> Heathcock, C.H. In: Morrison, J.D. "Asymmetric Synthesis 3", 1984, Parte B, Academic Press, London, 115.

como modelos bastante adequados para comparação com os dados obtidos em nosso sistema ( $R_2=CH_2CN$ ), e mostram claramente que, segundo Heathcock, os valores relativos de  $^3J$  para os diastereoisômeros destes sistemas são altamente dependentes do volume estérico associado ao substituinte  $R_2$ , expresso na tabela através de seus valores calculados de energia de repulsão de ligante ( $E_{R2}$ ), considerados proporcionais ao volume estérico dos mesmos.<sup>88</sup>

Podemos notar que, embora nos casos-limite onde  $R_2$  possui volume estérico muito elevado os valores de  $^3J_{syn}$  mostrem-se maiores do que os de  $^3J_{anti}$ , para o nosso caso, em que  $R_2 = CH_2CN$ , cujo volume estérico é intermediário entre uma metila e uma etila, uma regra geral que assume  $^3J_{(anti)} > ^3J_{(syn)}$  pode ser considerada válida, o que corrobora consistentemente que o diastereoisômero majoritário de **(±)-88** possui a estereoquímica relativa *anti*.

Já para a determinação da estereoquímica relativa dos ciano-ésteres siliados **(±)-90-syn** e **(±)-90-anti** o modelo quelado cíclico não pode ser aplicado, uma vez que a hidroxila benzílica encontra-se protegida na forma de um éter de silício, inviabilizando a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular.

Visando obter suporte para a determinação da estereoquímica relativa destas substâncias, protegemos a hidroxila benzílica de **(±)-88-anti**, uma mistura diastereoisomérica na qual seguramente o ciano-éster *anti* é majoritário, na forma de um éter de silício, a fim de obter uma mistura diastereoisomérica de referência na qual seguramente o ciano-éster siliado **(±)-90-anti** seja majoritário, como ilustrado a seguir.



A: TBSCl (1.3 eq), imidazol (2.5 eq), DMF, t.a., 18h, 65%.  
 B: TBSTf (1.1 eq), 2,6-lutidina (2.5 eq),  $CH_2Cl_2$ , t.a., 2h, 95%.

**Esquema 34:** proteção da hidroxila benzílica de **(±)-88-anti**.

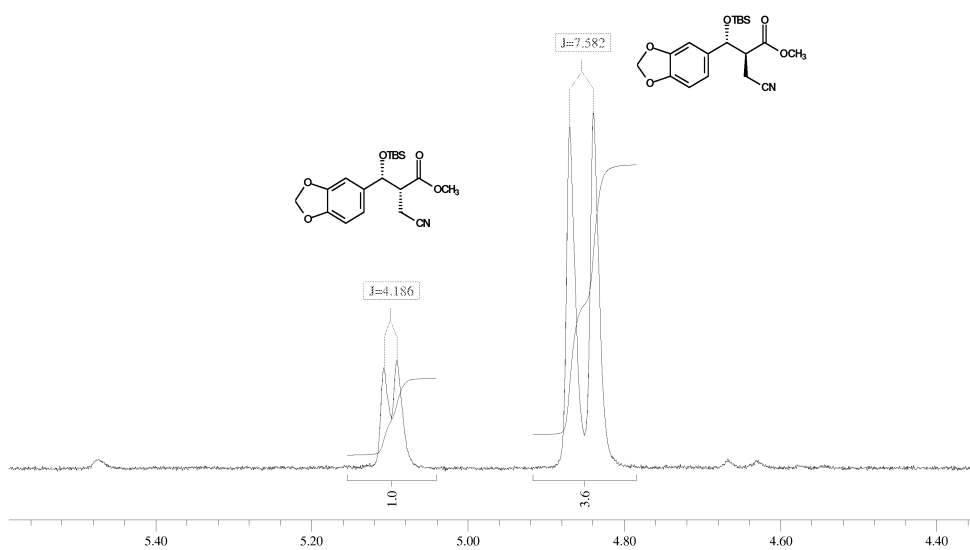
<sup>88</sup> White, D.P.; Anthony, J.C.; Oyefeso, A.O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7707.

O acompanhamento da evolução reacional de ambas as metodologias por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostra a formação de um mesmo produto, de menor polaridade em relação ao material de partida, porém de forma bastante lenta na metodologia A, a qual não consumiu totalmente o material de partida. Já a metodologia B, além de fornecer o produto de forma consideravelmente mais rápida, consome todo o material de partida fornecendo um produto consideravelmente mais puro.

O espectro de infravermelho do produto obtido pela metodologia A mostra-se ausente de bandas em torno de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando a ausência da hidroxila, e as duas bandas intensas em  $2954$  e  $2924\text{ cm}^{-1}$ , características de um grande número de estiramentos C-H, evidenciam a presença do grupo protetor TBS.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H mostra claramente a formação do éter de silício (**±**)-**90-anti** desejado através dos singletes em  $-0,01$  ppm e  $-0,19$  ppm, ambos integrando para 3 hidrogênios, e do singlete em  $0,84$  ppm integrando para 9 hidrogênios, característicos do grupo protetor TBS.

A análise dos sinais referentes aos hidrogênios benzílicos mostra claramente um dublete majoritário em  $\delta = 4,85$  ppm ( $^3J = 7,6$  Hz), relativo ao diastereoisômero *anti*, e um dublete minoritário em  $\delta = 5,10$  ppm com ( $^3J = 4,2$  Hz), relativo ao diastereoisômero *syn*.

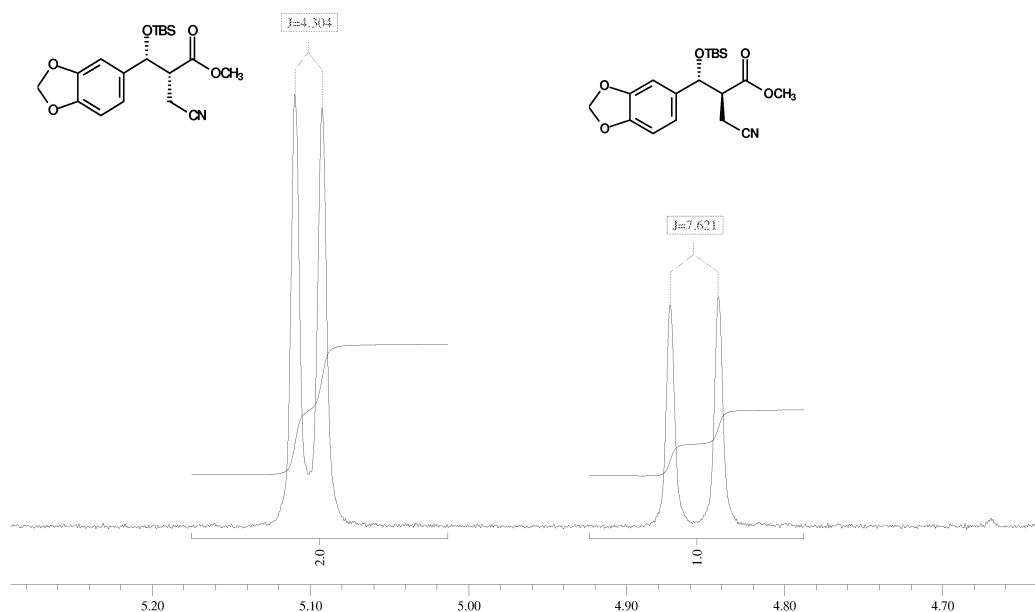


A integração relativa destes sinais nos dá agora uma nova proporção *anti:syn* de 3,6 : 1, em contraste à de 2:1 observada para o precursor sintético (**±**)-**88-anti** utilizado.

Este fato indica claramente um pequeno enriquecimento da proporção diastereoisomérica nesta etapa, que provavelmente é devida aos processos de purificação por CCD preparativa que precederam e sucederam esta etapa de síntese.

Estes dados agora podem ser comparados com os dados do ciano-éster (**±**)-**90-syn** obtido anteriormente através da cianetação do aduto de MBH siliado (**±**)-**89**, com o intuito de confirmar a estereoquímica relativa *syn* atribuída a essa substância.

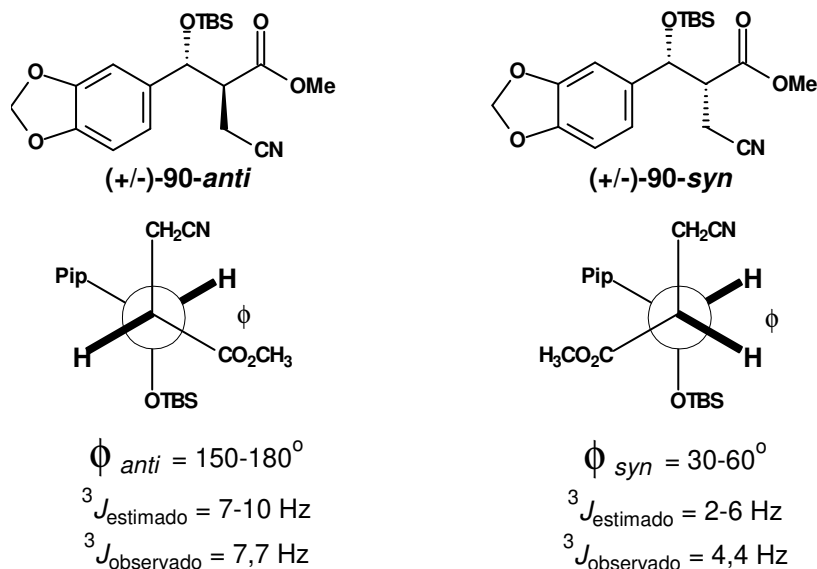
De fato, o sinal de hidrogênio benzílico majoritário no espectro de RMN<sup>1</sup>H de (**±**)-**90-syn**, obtido a partir da cianetação do aduto de MBH siliado (**±**)-**89**, apresenta-se em  $\delta = 5,10$  ppm ( $^3J = 4,3$  Hz), confirmando se tratar do diastereoisômero *syn*, como ilustra a figura a seguir.



**Figura 19:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS) de (**±**)-**90-syn**.

Já para os diastereoisômeros do ciano-éster siliado (**±**)-**90-syn**, que não são capazes de formar uma conformação cíclica através de uma ligação de hidrogênio intramolecular, a atribuição dos sinais de RMN<sup>1</sup>H de seus hidrogênios benzílicos poderia ser baseada em um modelo conformacional aberto.

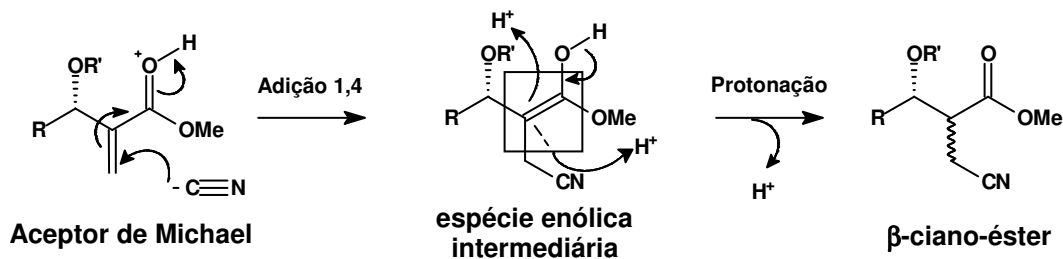




**Figura 20:** modelo conformacional aberto para os diastereoisômeros de ( $\pm$ )-90.

Se considerarmos que os substituintes mais volumosos (-CH<sub>2</sub>CN e -OTBS) arranjam-se preferencialmente em posição antiperiplanar, de forma a minimizar suas repulsões estéricas, o equilíbrio conformacional de cada diastereoisômero sugeriria ângulos de diedro médios ( $\phi$ ) distintos para cada um deles, que através das correlações de Karplus levariam a  ${}^3J_{anti} > {}^3J_{syn}$ , em consonância com o observado experimentalmente.

A proporção diastereoisomérica observada nestas adições 1,4 de cianeto, em última instância, é determinada pela etapa de protonação de uma espécie enólica intermediária,<sup>89</sup> como ilustra o esquema a seguir.



**Esquema 35:** mecanismo geral para a adição 1,4 de cianeto em meio ácido aquoso.

Assim, uma vez identificados e caracterizados os diastereoisômeros de ( $\pm$ )-88 e ( $\pm$ )-90, direcionamos alguns esforços na tentativa de compreender os fatores

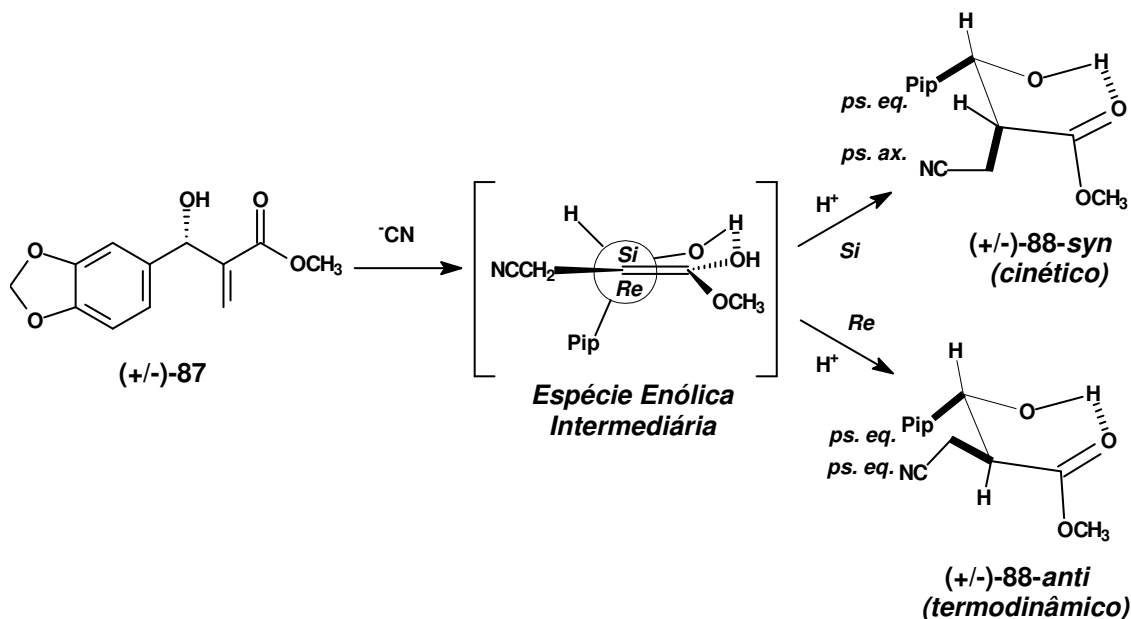
<sup>89</sup> a) Bates, R.W.; Palangpon, K. *Synlett* **1999**, 8, 1307. b) Perlmutter, P.; Tabone, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 949. c) Perlmutter, P.; Tabone, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6515.

que estariam governando a diastereosseleção observada nas etapas de adição 1,4 de cianeto realizadas.

Analisando inicialmente os ciano-ésteres ( $\pm$ )-88 oriundos da adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH ( $\pm$ )-87, tomamos por base o modelo conformacional cíclico anteriormente proposto (ver figura 17) no qual há a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, supondo que tal ligação exista de forma preferencial tanto nos produtos formados quanto na espécie enólica intermediária formada ao longo da reação.

Neste cenário, o modelo proposto sugere que o diastereoisômero *anti* seja o produto termodinamicamente favorecido, uma vez que apresentaria os dois substituintes mais volumosos (-Pip e -CH<sub>2</sub>CN) em posição pseudo-equatorial.

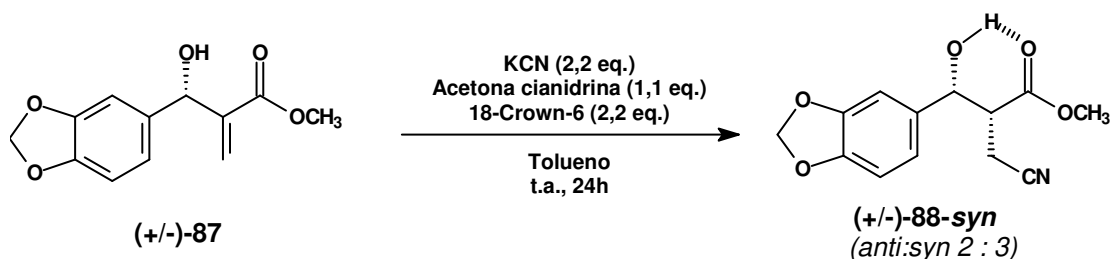
Já o diastereoisômero *syn*, que apresentaria o substituinte -Pip em posição *pseudo-equatorial* e o -CH<sub>2</sub>CN em *pseudo-axial*, seria termodinamicamente desfavorecido, porém seria oriundo da protonação através da face menos impedida do enol (*Si*), caracterizando-se como o produto cinético da reação, como ilustrado a seguir.



Este modelo a princípio poderia justificar a distribuição diastereoisomérica favorável a ( $\pm$ )-88-*anti* que obtivemos na adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH ( $\pm$ )-87, porém se ponderarmos que o meio reacional empregado era aquoso

e fracamente ácido, não podemos afirmar que a ligação de hidrogênio intramolecular estaria sendo formada de forma preferencial nos produtos formados, uma vez que tornam-se possíveis e até mais prováveis as ligações de hidrogênio intermoleculares com as moléculas de água do meio solvente.

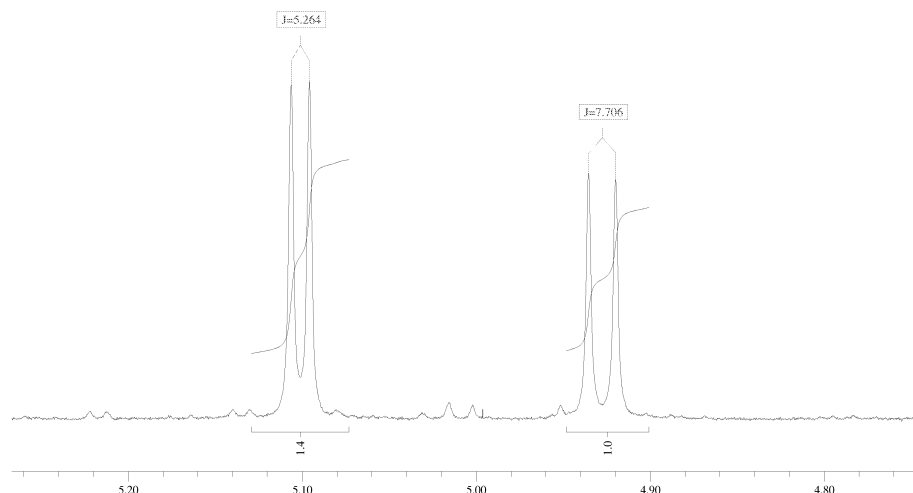
Com o intuito de avaliar a magnitude do possível efeito de favorecimento termodinâmico do diastereoisômero **(±)-88-anti** sugerido neste modelo, visualizamos uma etapa de adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH **(±)-87** em meio anidro, de forma a maximizar a formação das supracitadas ligações de hidrogênio intramoleculares, como ilustrado a seguir.



**Esquema 37:** adição 1,4 de cianeto sobre **(±)-87** em meio anidro.

Após 24 horas de reação, praticamente todo o material de partida havia sido consumido, formando um único produto idêntico a **(±)-88** na análise por CCD.

Porém, para nossa surpresa, o diastereoisômero majoritariamente formado nesta reação foi o *syn*, evidenciado pelo sinal de seu hidrogênio benzílico em  $\delta = 5,10$  ppm ( $^3J = 5,3$  Hz), integrando em proporção relativa aproximada de 3:2 com o diastereoisômero *anti* em  $\delta = 4,93$  ppm ( $^3J = 7,7$  Hz).

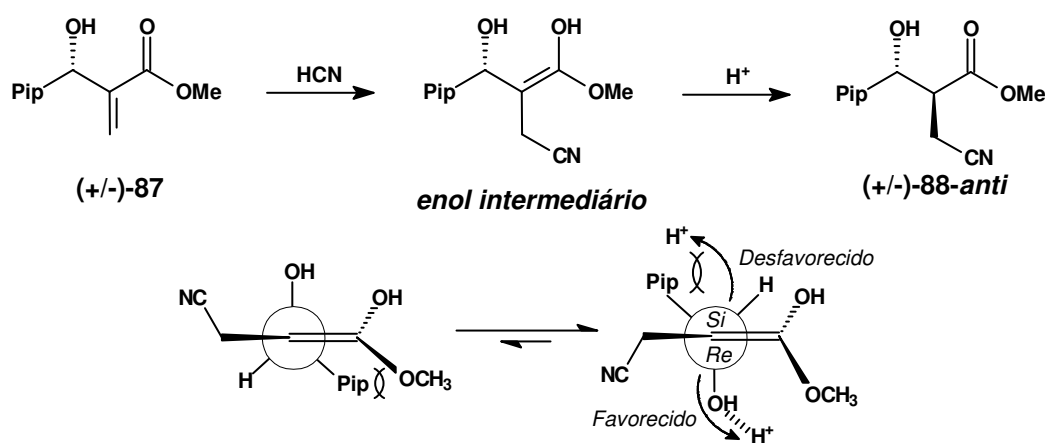


**Figura 21:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto reacional de **(±)-88-syn**.

De acordo com o modelo proposto, se o controle da diastereosseleção fosse principalmente termodinâmico, o diastereoisômero *anti* deveria ter sido formado de forma majoritária.

Porém, obtivemos preferencialmente o diastereoisômero *syn*, oriundo da protonação da espécie enólica intermediária pela face estericamente menos impedida (*Si*), mesmo em uma condição na qual o fator termodinâmico estaria maximizado. Assim, podemos postular então que o fator mais importante para a diastereosseleção, nestes substratos, é o controle cinético.

A diastereosseletividade *anti* observada na adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH ( $\pm$ )-87, em meio aquoso, poderia então ser racionalizada através de uma proposta de controle cinético, na qual a preferência conformacional da espécie enólica intermediária, orienta a ligação C-O benzílica de forma ortogonal ao plano da ligação C=C do enol, estabilizando-se por hiperconjugação ( $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{C-OH}$ ), e posicionando o grupo volumoso piperonila (Pip) afastado da hidroxila enólica de forma a minimizar repulsões estéricas, como ilustrado a seguir.<sup>89,90</sup>



**Esquema 38:** modelo para a diastereosseletividade da adição 1,4 de cianeto sobre ( $\pm$ )-87.

Nesta proposta, a face *Re* do enol intermediário seria favorecida para a protonação em detrimento da face *Si*, que encontra-se estericamente restringida pelo grupo volumoso piperonila. Além disso, uma possível assistência da hidroxila poderia também favorecer a protonação pela face *Re*, através da formação de

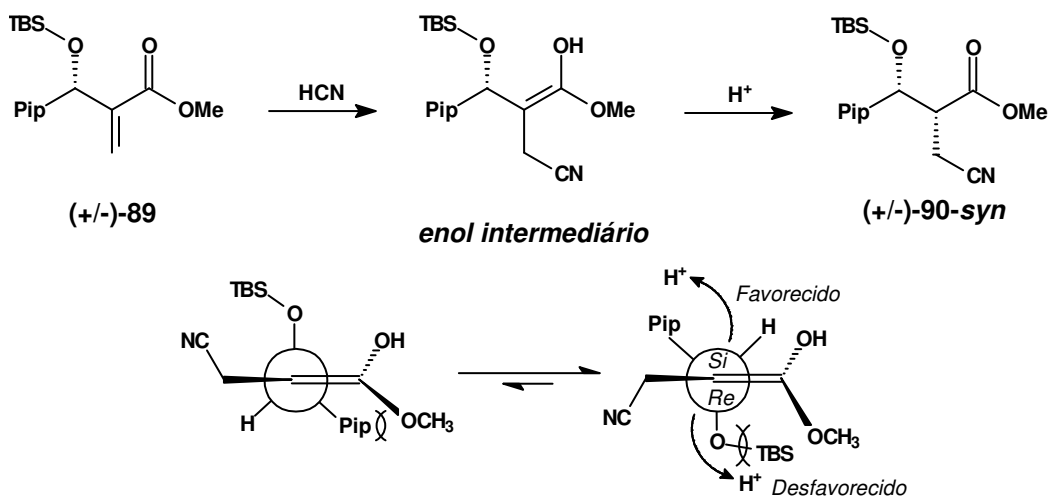
<sup>90</sup> a) Kamimura, A.; Sastani, H.; Hashimoto, T.; Kawai, T.; Ono, N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2437. b) Hori, K.; Higuchi, S.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5900.

ligações de hidrogênio intermoleculares com a água do solvente ou íons hidroxônio.

Neste ponto vale ressaltar que a modesta proporção diastereoisomérica observada neste caso, de 2:1 *anti:syn*, poderia ser um reflexo da baixa restrição estérica que o grupo piperonila é capaz de causar na face *Si* do enol intermediário, uma vez que este resíduo aromático, sendo planar e possuindo rotação livre no eixo da ligação C-Pip, pode momentaneamente se alinhar ortogonalmente ao plano da dupla ligação do enol, diminuindo a diferenciação estérica entre as faces.

Já no caso da adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH siliado (**±**)-107, a diastereosseletividade observada em favor de (**±**)-90-*syn* pode também ser racionalizada através de um controle cinético, já que não existe agora a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio intramoleculares.

Lançando mão da mesma preferência conformacional supracitada para a espécie enólica intermediária, a ligação C-O benzílica poderia orientar-se preferencialmente de forma ortogonal à ligação C=C do enol, estabilizando-se por hiperconjugação ( $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{C-OTBS}$ ), orientando o resíduo volumoso piperonila em posição afastada da hidroxila enólica, minimizando as repulsões estéricas.

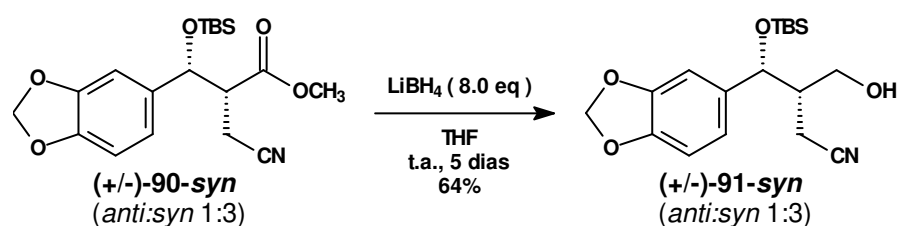


**Esquema 39:** modelo para a diastereosseletividade da adição 1,4 de cianeto sobre (**±**)-89.

Nesta proposta, a face *Si* do enol intermediário, embora impedida pelo resíduo piperonila, ainda assim seria menos desfavorecida para a protonação que a face *Re*, devido ao pronunciado impedimento estérico que o volumoso grupo TBS impõe à esta última, levando majoritariamente ao diastereoisômero *syn*.

Porém, a não tão pronunciada diastereosseleção de 1:3 *anti:syn* observada neste caso, poderia ser consequência da possibilidade de rotação livre da ligação C-OTBS, que a princípio poderia momentaneamente orientar o resíduo TBS em uma posição afastada da face *Re* do enol, de forma a diminuir ou até mesmo inverter a diferenciação estérica entre as faces.

Neste ponto, com o  $\beta$ -ciano-éster ( $\pm$ )-**90-syn** plenamente caracterizado em mãos, demos prosseguimento à sequência sintética inicialmente planejada, realizando a etapa de redução quimiosseletiva do grupo éster empregando borohidreto de lítio, como ilustrado a seguir.



**Esquema 40:** redução quimiosseletiva de ( $\pm$ )-**90-syn** com borohidreto de lítio.

O acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que a reação progrediu de forma bastante lenta, sendo necessários 5 dias para que todo o material de partida fosse completamente consumido, levando à formação de um produto majoritário acompanhado de dois produtos minoritários, todos de maior polaridade com relação ao material de partida.

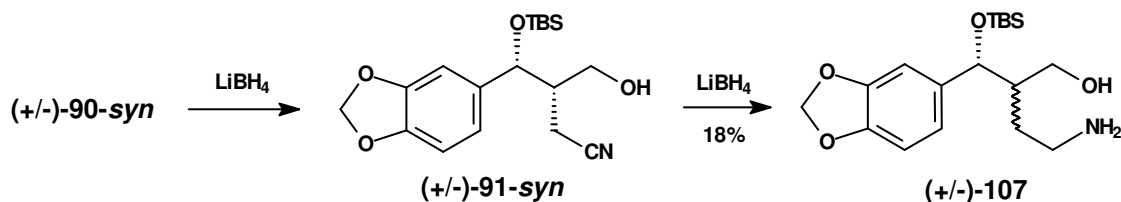
A análise do espectro de infravermelho do produto majoritário, após purificação por CCD preparativa (Hex:AcOEt 7:3 v/v), sugeriu se tratar de um ciano-álcool, já que o mesmo apresenta uma intensa banda em  $3429 \text{ cm}^{-1}$ , típica de álcoois, uma fraca banda em  $2247 \text{ cm}^{-1}$  típica de uma nitrila alifática, e não apresenta a banda de carbonila de um éster, indicando que o mesmo foi efetivamente reduzido.

A análise dos dados de RMN<sup>1</sup>H confirma se tratar do ciano-álcool ( $\pm$ )-**91-syn**, evidenciado por dois duplos dubletos em  $\delta = 3,50 \text{ ppm}$  e  $\delta = 3,90 \text{ ppm}$ , referentes ao novo grupo O-CH<sub>2</sub> diastereotópico formado, resultante da redução do grupo éster do material de partida.

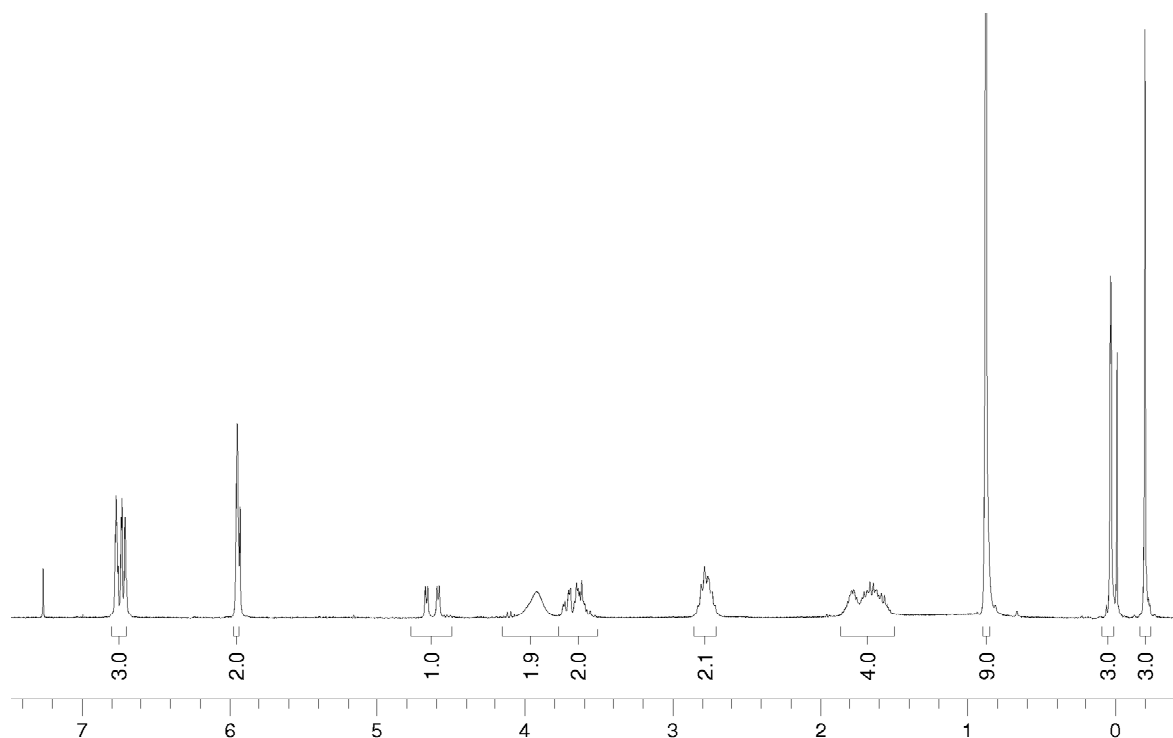
A manutenção da proporção diastereoisomérica inicial é sugerida pela presença de sinais duplicados ao longo de todo o espectro de RMN<sup>1</sup>H, seguindo

um padrão no qual um dos sinais é sempre claramente majoritário em relação ao seu par. Dentre eles, podemos destacar os dois dubletos em  $\delta = 4,78$  ppm ( $^3J = 5,9$  Hz) e em  $\delta = 4,69$  ppm ( $^3J = 6,6$  Hz), os quais assumimos serem atribuídos aos hidrogênios benzílicos de **(±)-91-anti** e **(±)-91-syn** respectivamente, dentre os quais o segundo é claramente majoritário.

Já o espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto minoritário da reação sugeriu tratar-se do amino-álcool **(±)-107**, formado através da redução da nitrila de **(±)-91** ao longo da reação, aparentemente como uma mistura ~ 1:1 entre dois diastereoisômeros.



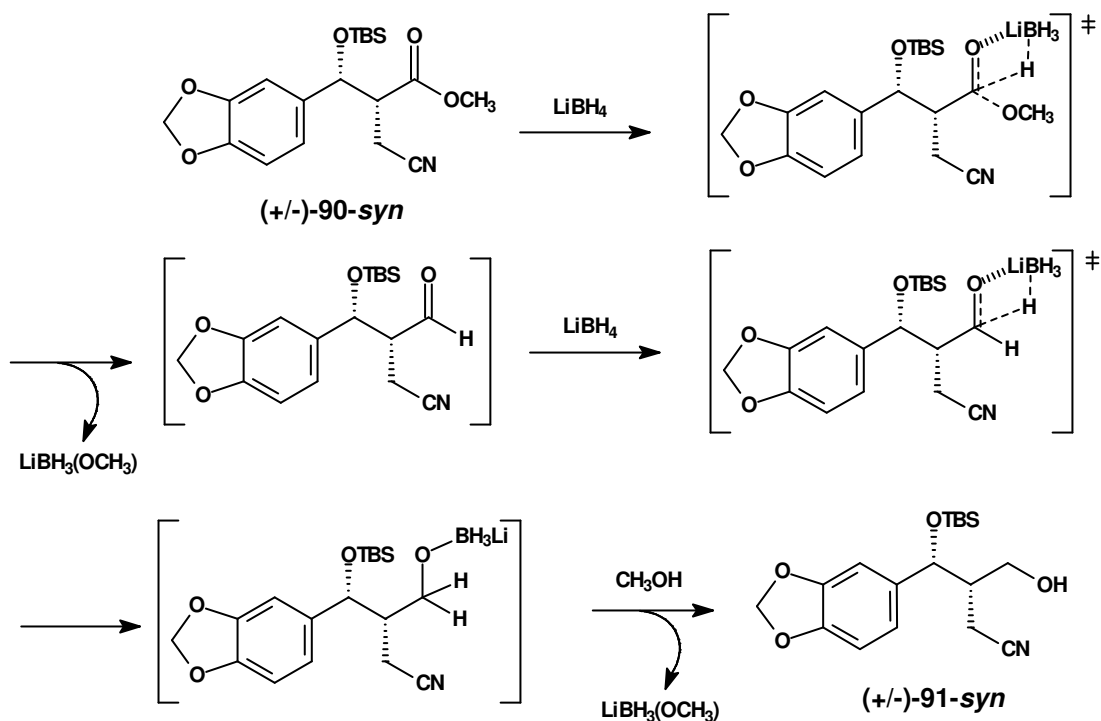
**Esquema 41:** formação concomitante de **(±)-107** a partir de **(±)-91-syn**.



**Figura 22:** espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de **(±)-107**.

Apesar da formação minoritária de **(±)-107**, esta etapa ainda pode ser considerada como uma redução quimiosseletiva, uma vez que levou ao ciano-álcool desejado de forma majoritária, o que pode ser entendido como o reflexo da

habilidade do cátion lítio de se coordenar a um par de elétrons da carbonila do grupo éster de **(±)-90**, direcionando a ação do agente redutor preferencialmente a este grupo funcional, como ilustrado a seguir.

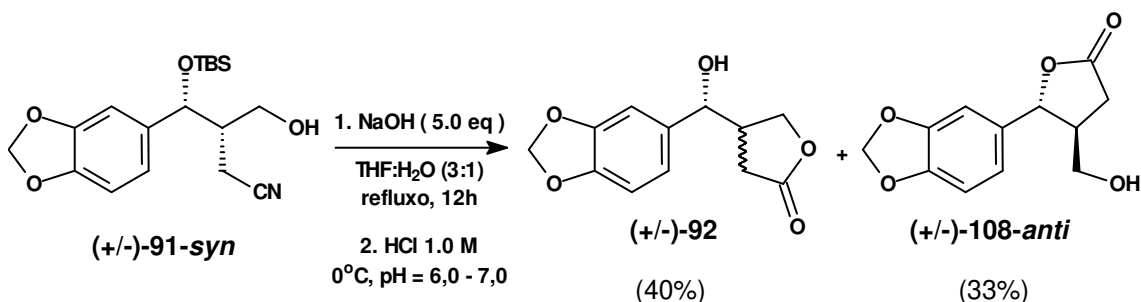


**Esquema 42:** mecanismo de redução quimiosseletiva de **(±)-90-syn** para **(±)-91-syn**.

Assim, com **(±)-91-syn** em mãos, demos prosseguimento à sequência sintética planejada, realizando a etapa de lactonização *via* hidrólise alcalina da nitrila. Vale ressaltar que o objetivo desta etapa foi o de otimizar as condições reacionais visando evitar a queda indesejada do grupo protetor TBS, anteriormente observada, que julgamos ter sido devida ao *work-up* então realizado, empregando ácido clorídrico concentrado.<sup>80</sup>

Assim, repetimos o experimental anteriormente empregado para esta etapa,<sup>80</sup> alterando somente o procedimento de *work-up*, realizando agora uma cuidadosa neutralização do meio reacional, a frio, empregando ácido clorídrico diluído para ajustar o pH entre 6 e 7, como ilustrado a seguir.



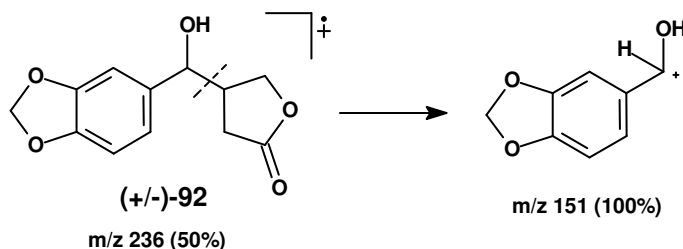


**Esquema 43:** hidrólise alcalina da nitrila de **(±)-91-syn**.

A reação evoluiu de forma lenta, apresentando o consumo total do material de partida após 12 horas de refluxo. O *work-up* supracitado levou à formação de dois produtos distintos na análise por CCD (Hex:AcOEt 1:1 v/v), em quantidades aproximadamente iguais, ambos de maior polaridade em relação ao material de partida.

Os espectros de infravermelho de ambos os produtos formados sugerem se tratar de lactonas, devido à presença de bandas de estiramento  $\nu_{(C=O)}$  em 1771  $\text{cm}^{-1}$  para o produto de maior polaridade, e em 1777  $\text{cm}^{-1}$  para o produto de menor polaridade.

O espectro de massas do produto de maior polaridade sugeriu se tratar realmente de uma das lactonas supracitadas, apresentando o pico do íon molecular em  $m/z = 236$  Da (50%), a princípio comum a ambas, porém a fragmentação proposta para o pico-base em  $m/z = 151$  Da sugeriu se tratar da lactona **(±)-92**, por se tratar de uma fragmentação particularmente característica desta estrutura, como ilustrado a seguir.



**Esquema 44:** fragmentação proposta para o espectro de massas de **(±)-92**.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto de maior polaridade confirmou realmente se tratar da lactona **(±)-92**, evidenciada pela presença de sinais relativos a hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos diastereotópicos entre 2,20 ppm e 2,70 ppm,

característicos do novo grupo funcional formado. Porém, estes e todos os outros sinais do espectro apresentaram-se duplicados, sugerindo uma mistura diastereoisomérica de proporção aproximada de 1:1.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C também se mostrou totalmente duplicado, reforçando a proposta de uma mistura de proporção aproximada de 1:1 entre os diastereoisômeros *anti* e *syn* de **(±)-92**.

A possibilidade de tratar-se de uma mistura entre **(±)-92** e **(±)-108** foi descartada, uma vez que acreditamos que lactona β,γ-dissubstituída **(±)-108** deva apresentar, no espectro de RMN<sup>1</sup>H, sinais referentes ao hidrogênio benzílico e ao CH<sub>2</sub> α-oxigênio bastante distintos com relação aos observados para a lactona β-monossubstituída **(±)-92**.

De fato, o espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto de menor polaridade sugeriu se tratar da lactona β,γ-dissubstituída **(±)-108**, evidenciada por um dubleto referente ao seu hidrogênio benzílico em δ = 5,25 ppm (1H, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz), além de um singleto largo em δ = 3,69 ppm, bastante plausível para um sistema CH–CH<sub>2</sub>OH com possibilidade de rotação livre.

A ausência de sinais duplicados no espectro sugere que esta substância foi obtida de forma diastereoisomericamente pura. Optamos por sugerir a estereoquímica relativa *anti* a esta substância assumindo que ela tenha sido formada a partir do ciano-álcool **(±)-91-syn** (majoritário), empregado como material de partida nesta reação.

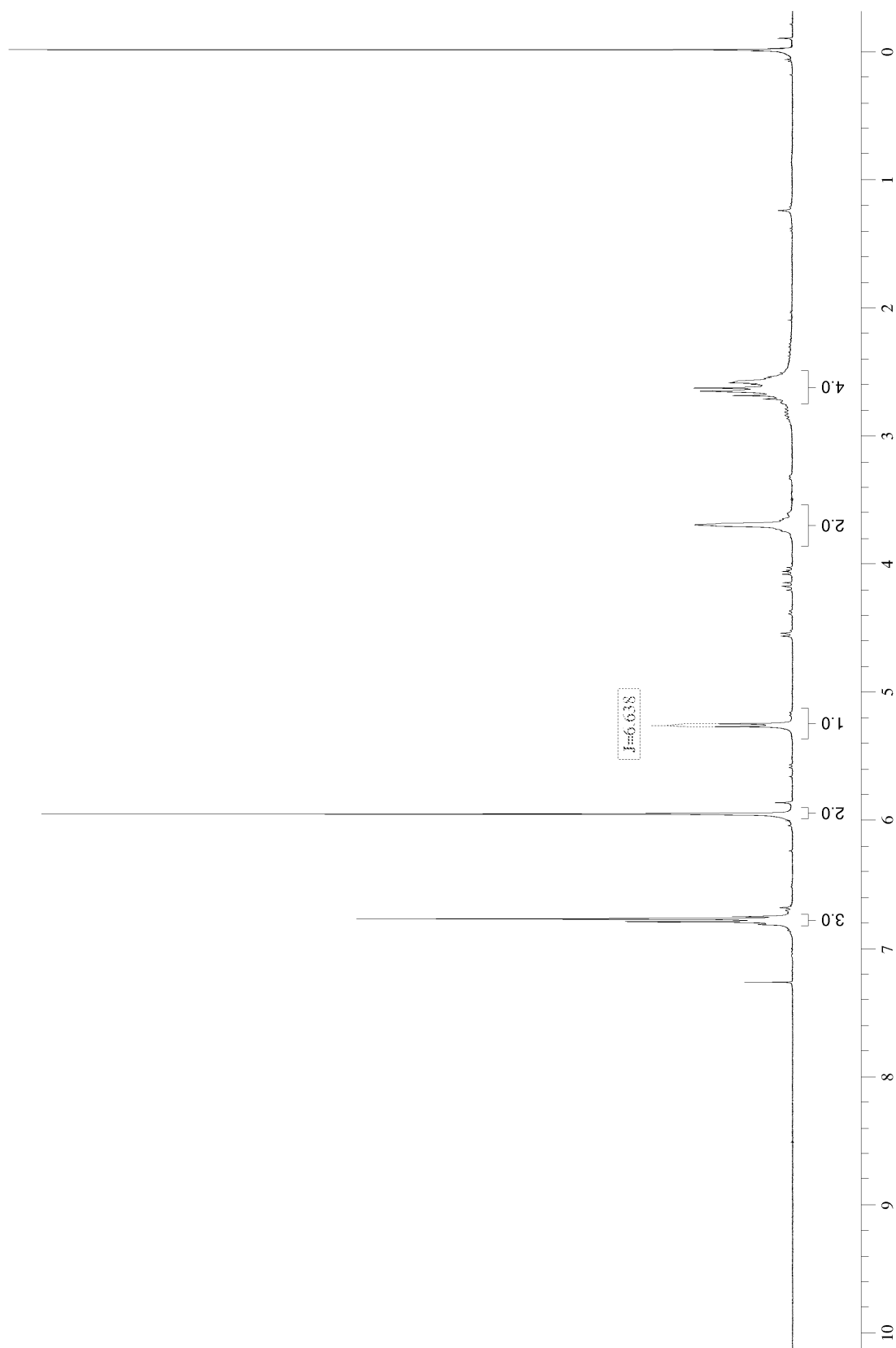
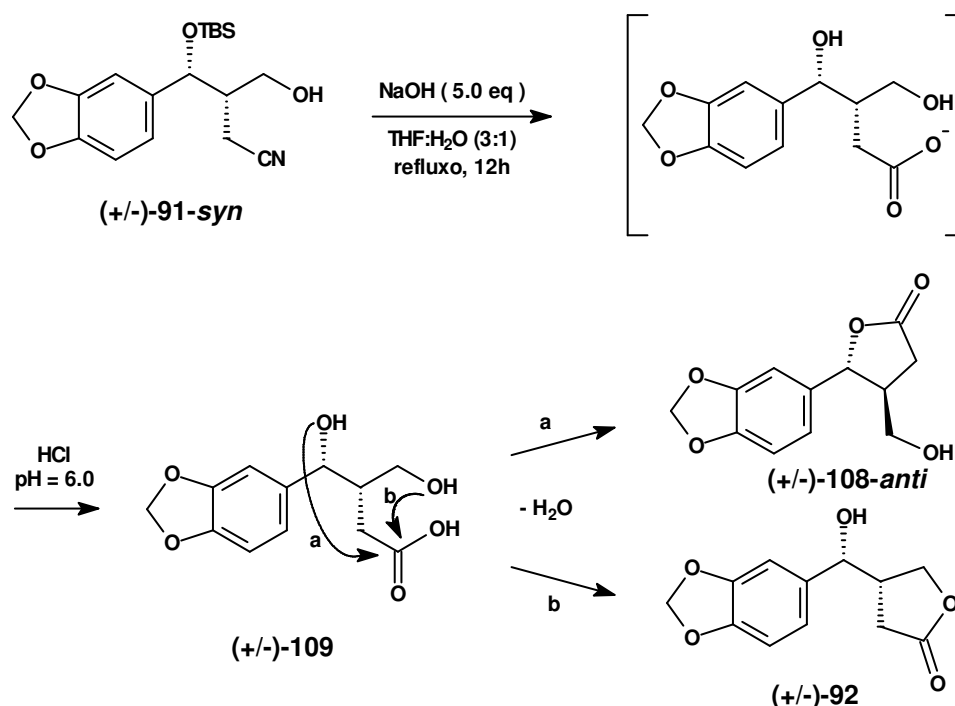


Figura 23: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de (±)-108-*anti*.

A obtenção das lactonas (**±**)-**92** e (**±**)-**108-anti**, ambas em quantidade significativa, sugere que a queda do grupo protetor não seria causada pela etapa de *work-up*, como anteriormente imaginado, e sim pela drástica condição necessária para a hidrólise da nitrila.

Assim, no momento em que o meio reacional é neutralizado, o dihidroxi-ácido **109** é formado, que agora pode esterificar-se intramolecularmente com ambos os álcoois disponíveis, levando à mistura de lactonas observada.



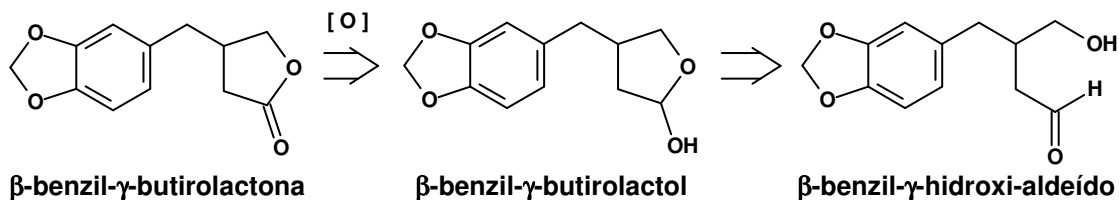
Esquema 45: formação das lactonas (**±**)-**92** e (**±**)-**108** a partir de (**±**)-**91-syn**.

Frente a estes resultados, consideramos ineficaz a nossa tentativa de otimização desta etapa-chave do processo, uma vez que não conseguimos evitar a queda do grupo protetor TBS durante a etapa de hidrólise da nitrila, obtendo novamente uma mistura de lactonas.

Este fato nos levou a buscar alternativas para a obtenção da lactona **104** desejada, visando melhorar a seletividade e a eficiência do processo de uma maneira geral.

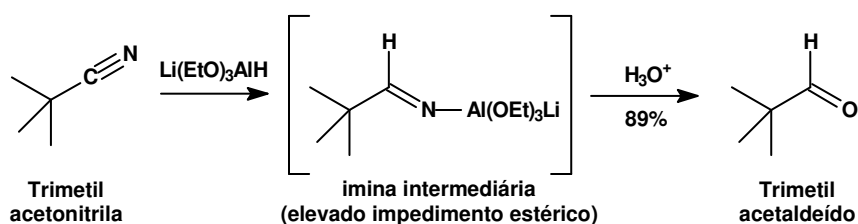
Desta forma, visualizamos que uma pequena alteração na estratégia sintética inicialmente proposta poderia fornecer uma melhor seletividade para a abordagem, apoiando-nos em uma estratégia já anteriormente utilizada para a

obtenção de  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactonas enantiomericamente puras,<sup>53a</sup> que se utiliza de um  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -hidroxi-aldeído para obter espontaneamente o  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactol correspondente, que então é oxidado à lactona desejada.



**Esquema 46:** obtenção de uma lactona a partir de um  $\gamma$ -hidroxi-aldeído.

Assim, imaginamos que tal abordagem poderia ser empregada em nossa estratégia sintética com base em uma metodologia descrita por Brown e Garg em 1964,<sup>91</sup> que descreve a preparação de um aldeído a partir de uma nitrila, empregando um hidreto de alumínio-lítio modificado.

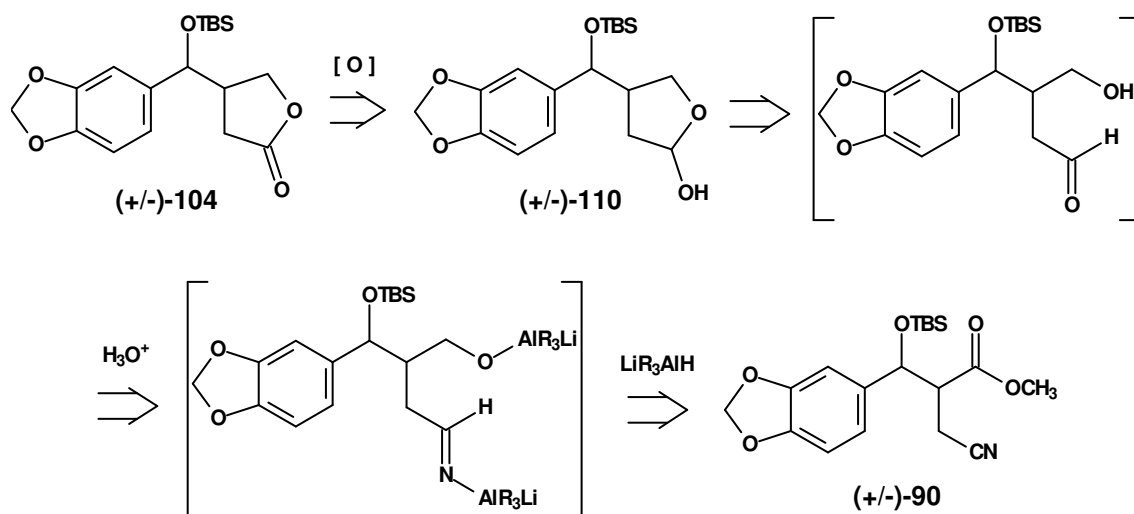


**Esquema 47:** obtenção de um aldeído a partir de uma nitrila.

Nesta reação, a imina intermediária formada, ainda ligada covalentemente ao alumínio, não reage com um segundo equivalente de hidreto devido ao seu elevado impedimento estérico, permitindo a obtenção seletiva do aldeído correspondente após sua hidrólise durante uma etapa de *work-up* aquoso em meio fracamente ácido.

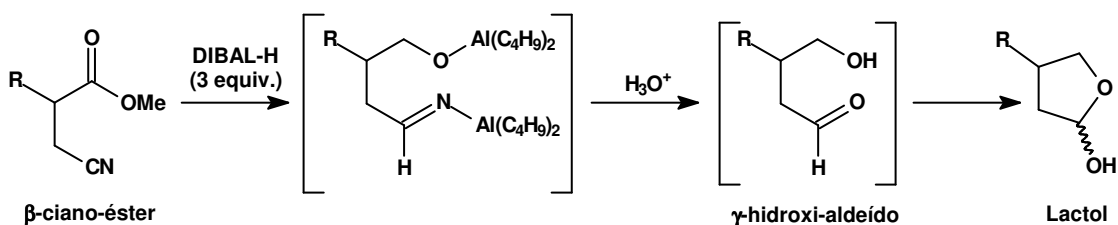
Desta forma, propusemos que a nossa  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-104 desejada poderia ser obtida através da oxidação do  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactol ( $\pm$ )-110 correspondente, que por sua vez poderia ser diretamente obtido através de uma etapa de redução sobre nossos  $\beta$ -ciano-ésteres ( $\pm$ )-90 já anteriormente preparados, como ilustrado a seguir.

<sup>91</sup> Brown, H.C.; Garg, C.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1085.



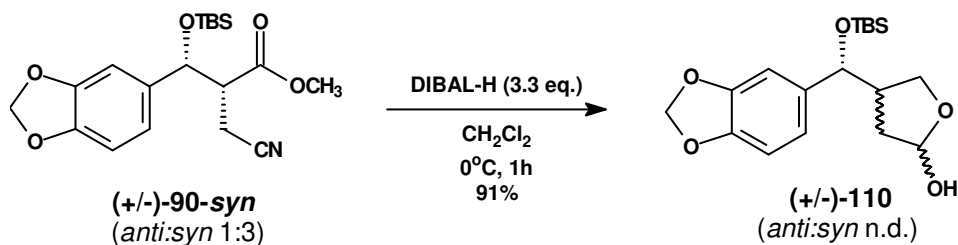
**Esquema 48:** proposta de obtenção de um lactol a partir de um  $\beta$ -ciano-éster.

Devido às dificuldades descritas por Brown e Garg na preparação do agente redutor empregado originalmente em sua metodologia,<sup>91</sup> propusemos averiguar se o hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL-H) poderia se comportar de maneira similar, fornecendo-nos um lactol a partir de um  $\beta$ -ciano-éster, uma vez que o mesmo é comercial, largamente utilizado industrialmente e encontrava-se disponível em nosso reagentário.



**Esquema 46:** proposta de obtenção de um lactol a partir de um  $\beta$ -ciano-éster utilizando DIBAL-H.

Desta forma, realizamos inicialmente a reação entre o  $\beta$ -ciano-éster ( $\pm$ )-90-*syn* e DIBAL-H como ilustrado a seguir.

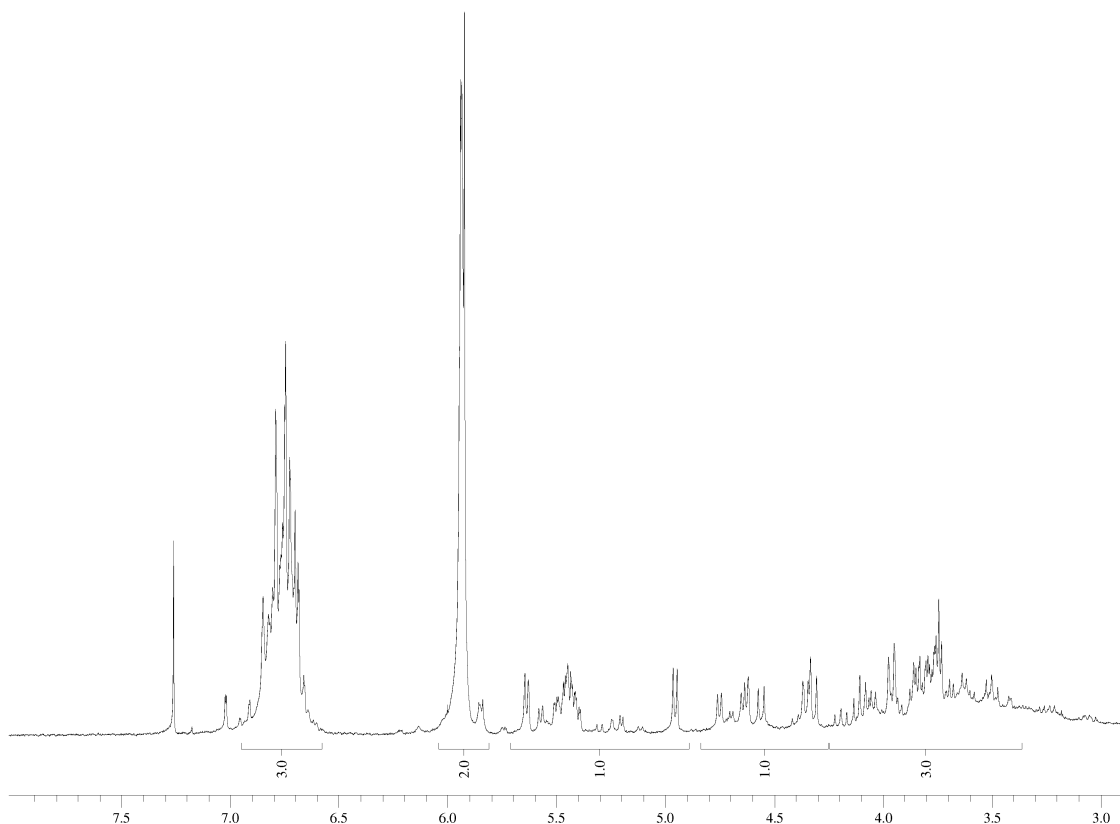


**Esquema 49:** reação entre ( $\pm$ )-90-*syn* e DIBAL-H.

O monitoramento da evolução reacional por CCD mostrou que a mesma consumiu todo o material de partida após uma hora, levando à formação de um produto principal de maior polaridade em relação ao material de partida, acompanhado de diversos sub-produtos de polaridade ainda maior.

O espectro de infravermelho do produto bruto obtido mostrou-se bastante coerente com a estrutura do lactol esperado, apresentando ausência das bandas de éster e nitrila do material de partida e uma intensa banda de hidroxila em  $\nu_{(\text{OH})} = 3412 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do bruto reacional mostrou-se bastante complexo, porém razoavelmente coerente com a estrutura do lactol esperado, apresentando um complexo grupo de multipletos entre  $\delta = 4,90 \text{ ppm}$  e  $\delta = 5,70 \text{ ppm}$ , bastante razoáveis para uma mistura de diastereoisômeros possuindo o hidrogênio hemiacetálico do novo grupo funcional formado.

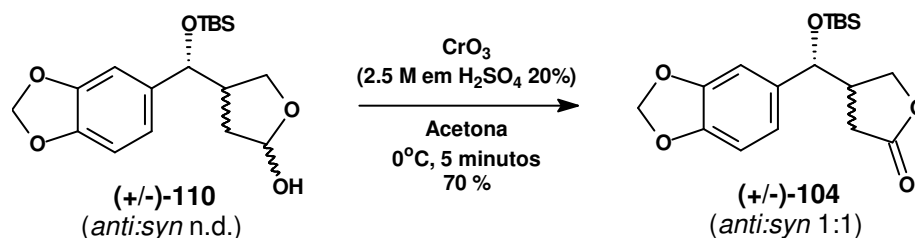


**Figura 24:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de (±)-110 (bruto).

Devido à formação de um novo centro estereogênico, a análise completa do espectro de RMN<sup>1</sup>H deste produto inicialmente obtido tornou-se bastante

imprecisa, o que nos levou a optar por avançar na sequência sintética proposta a fim de obter a esperada lactona correspondente, para a qual os dados espectroscópicos certamente seriam mais simples e claros, uma vez que o centro estereogênico adicional anteriormente formado não mais existiria.

Inicialmente testamos o emprego do reagente de Jones modificado por diluição,<sup>92</sup> visando minimizar a possibilidade de clivagem do grupo protetor TBS.



**Esquema 50:** oxidação de ( $\pm$ )-110 (bruto) com o reagente de Jones modificado.

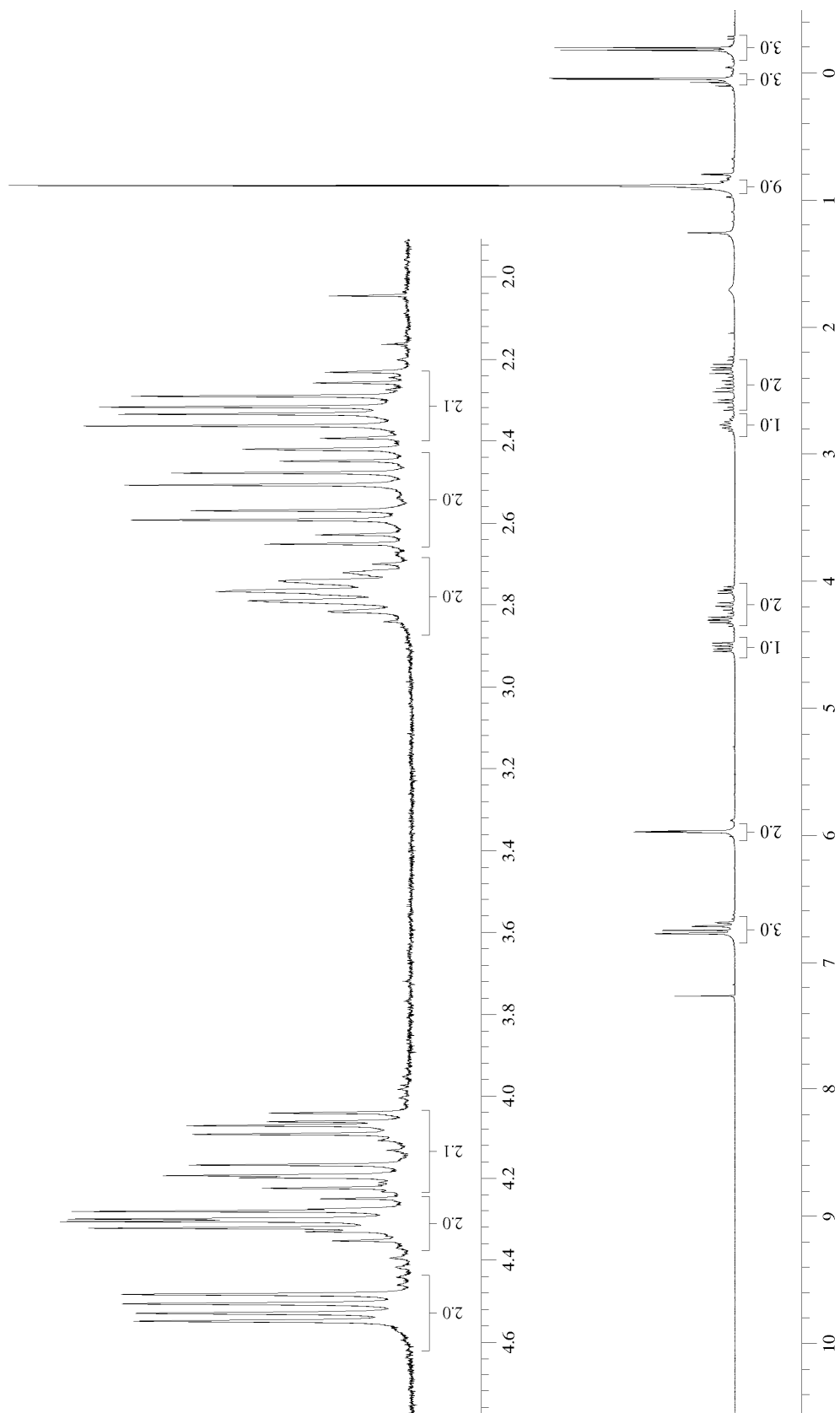
Neste ensaio, no qual foram utilizados cerca de 100 mg de ( $\pm$ )-110, a reação evoluiu de forma bastante rápida, apresentando descoloração imediata da cor alaranjada do reagente de Jones para um tom esverdeado, durante a adição das quatro primeiras gotas de reagente, ao longo de 5 minutos. Após a adição da quinta gota, o aspecto da reação persistiu na coloração alaranjada.

A análise por CCD do bruto reacional, neste ponto, indicou ausência do material de partida e a formação de um produto de menor polaridade, acompanhado de alguns subprodutos minoritários, de maior polaridade. A reação foi então finalizada com a adição de 2,0 mL de isopropanol, o que tornou a cor do bruto reacional completamente esverdeada.

A purificação do bruto reacional por CCD preparativa forneceu cerca de 70 mg do produto majoritário formado, cujo espectro de infravermelho mostrou-se ausente de bandas de hidroxila, apresentando uma intensa banda de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1773 \text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN<sup>1</sup>H mostrou-se muito semelhante ao da lactona ( $\pm$ )-92 anteriormente obtida, porém sem o hidrogênio da hidroxila e com os sinais do grupo protetor TBS em  $\delta = 0,90 \text{ ppm}$  (9H, s),  $\delta = 0,10 \text{ ppm}$  (3H, s) e  $\delta = -0,15 \text{ ppm}$  (3H, s), evidenciando a obtenção da lactona sililada ( $\pm$ )-104 desejada.

<sup>92</sup> a) Pilli, R.A.; Andrade, C.K.Z.; Souto, C.R.O.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811. b) Mulzer, J.; Meier, A.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 566.

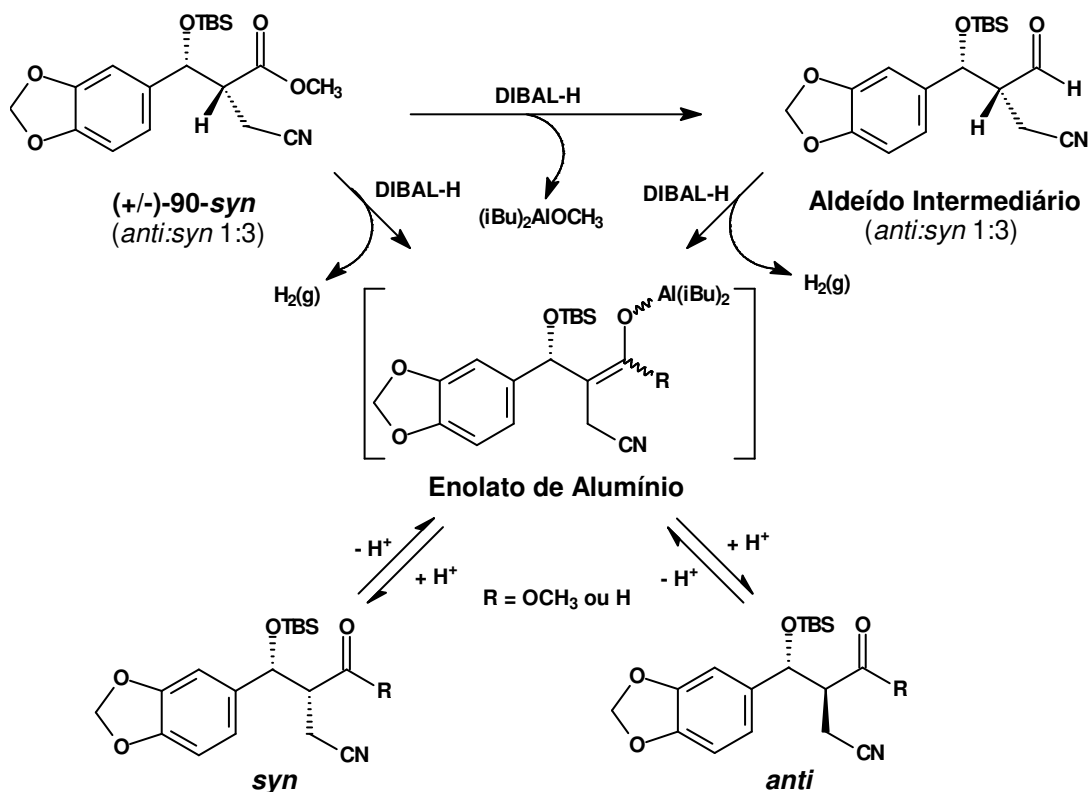




**Figura 25:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) de (±)-104.

Porém, a presença de sinais duplicados em proporção relativa de 1:1, com destaque para os sinais referentes ao CH<sub>2</sub>-(O-C=O) entre  $\delta = 4,00$  ppm e  $\delta = 4,40$  ppm, e os referentes ao CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -carbonílico entre  $\delta = 2,20$  ppm e  $\delta = 2,70$  ppm, deixam claro se tratar de uma mistura diastereoisomérica *anti:syn* de proporção 1:1, evidenciando a perda da proporção diastereoisomérica inicial.

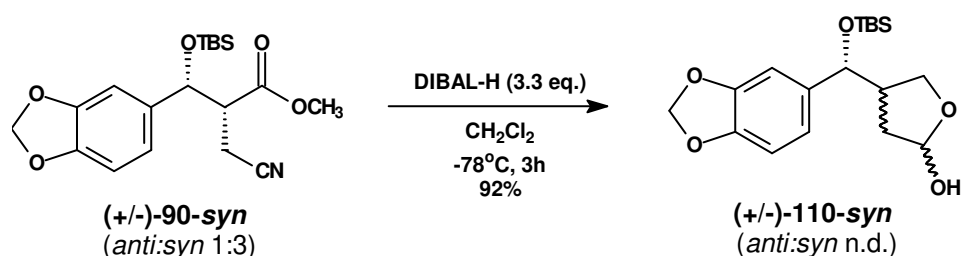
Analisando as possibilidades que permitiriam o desproporcionamento da estereoquímica relativa do material de partida, imaginamos que tal fato poderia estar associado à etapa de redução com DIBAL-H, uma vez que tanto o ciano-éster (**(±)-90-syn**) empregado como o aldeído intermediário formado possuem um hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico ácido, que poderia ser removido pelo DIBAL-H originando um enolato de alumínio que agora, mesmo em pequenas quantidades, poderia entrar em equilíbrio tanto com o material de partida que ainda não reagiu quanto com o aldeído intermediário formado, levando à perda da proporção diastereoisomérica inicial.



**Esquema 51:** proposta de desprotonação e equilibração de (**(±)-90-syn**).

Uma vez que os ciano-ésteres ( $\pm$ )-90, os respectivos aldeídos intermediários e o agente redutor DIBAL-H são consideravelmente impedidos estericamente, imaginamos que esta desprotonação poderia, a princípio, ser minimizada pelo emprego de temperaturas mais baixas nesta etapa reacional, considerando que uma redução da energia cinética média do meio poderia colocar o sistema em uma condição na qual os reagentes não sejam capazes de superar as barreiras estéricas necessárias às aproximações bimoleculares que levariam à desprotonação e à equilibração.

Assim, propusemos a repetição desta etapa, agora a  $-78^{\circ}\text{C}$ , como ilustrado a seguir.

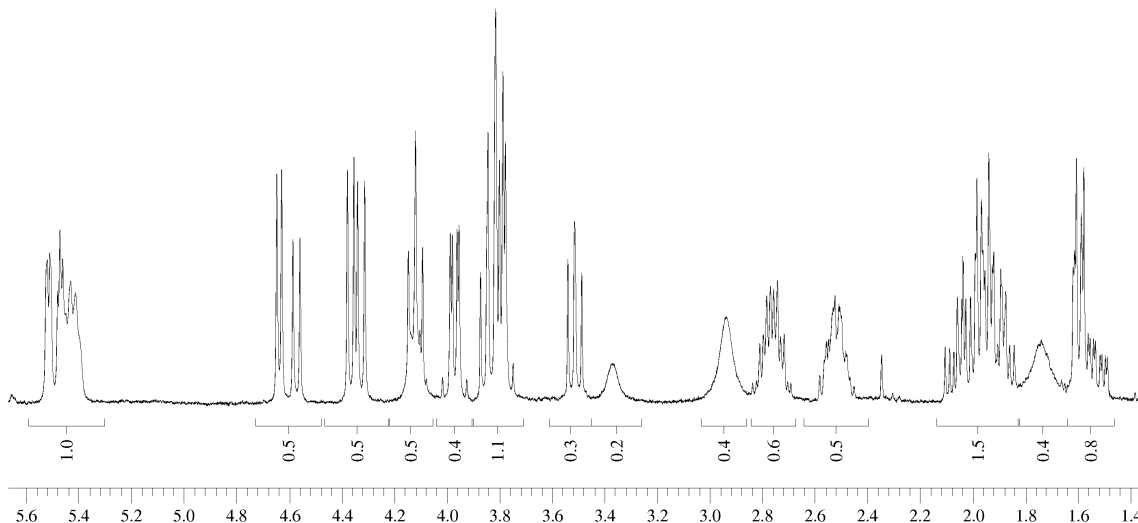


**Esquema 52:** redução de ( $\pm$ )-90-*syn* com DIBAL-H a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

A reação evoluiu desta vez de maneira significativamente mais lenta, necessitando de 3 horas para consumir todo o material de partida, levando a um único produto de maior polaridade na análise por CCD, idêntico em aspecto ao anteriormente obtido à  $0^{\circ}\text{C}$ .

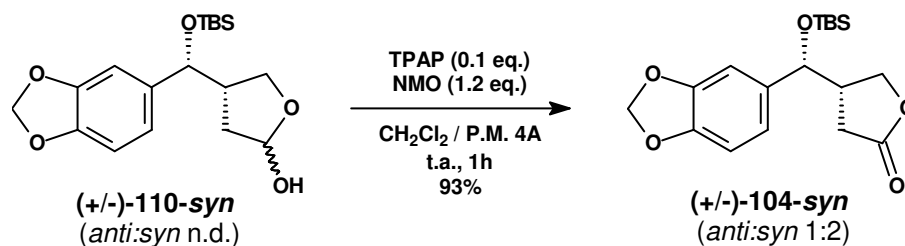
O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto ora obtido, embora ainda bastante complexo, apresentou-se mais simplificado quando comparado ao do produto obtido à  $0^{\circ}\text{C}$ , mostrando claramente um denso múltiplo entre  $\delta = 5,6$  ppm e  $\delta = 5,3$  ppm, integrando para 1H, característico do novo hidrogênio hemiacetalício formado.

Apesar do desdobramento de sinais novamente não permitir uma inferência precisa sobre a manutenção da proporção diastereiosimétrica inicial, uma vez que este espectro mostra-se significativamente mais simplificado e mais bem definido em relação ao do produto obtido a  $0^{\circ}\text{C}$  (ver figura 24), isto poderia ser um indicativo da manutenção do excesso diastereoisomérico inicial.



**Figura 26:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de (±)-110-*syn*.

Desta forma, procedemos com a oxidação do lactol (±)-110-*syn* ora obtido, com o intuito de confirmar a manutenção da distribuição diastereoisomérica inicial, porém visando também a otimização desta etapa de síntese, empregando agora uma metodologia de oxidação em meio reacional neutro, desenvolvida por Ley e colaboradores,<sup>93</sup> na qual utiliza-se o per-rutenato de tetrapropilamônio (TPAP) como agente oxidante catalítico e N-metil-morfolina-N-óxido (NMO) como co-oxidante auxiliar, como ilustrado a seguir.



**Esquema 53:** oxidação de (±)-110-*syn* com TPAP/NMO.

O acompanhamento da evolução reacional por CCD mostrou que a mesma consumiu todo o material de partida após uma hora à t.a., formando um único produto de menor polaridade, idêntico ao anteriormente obtido com o reagente de Jones modificado, porém desta vez sem a presença de subprodutos minoritários

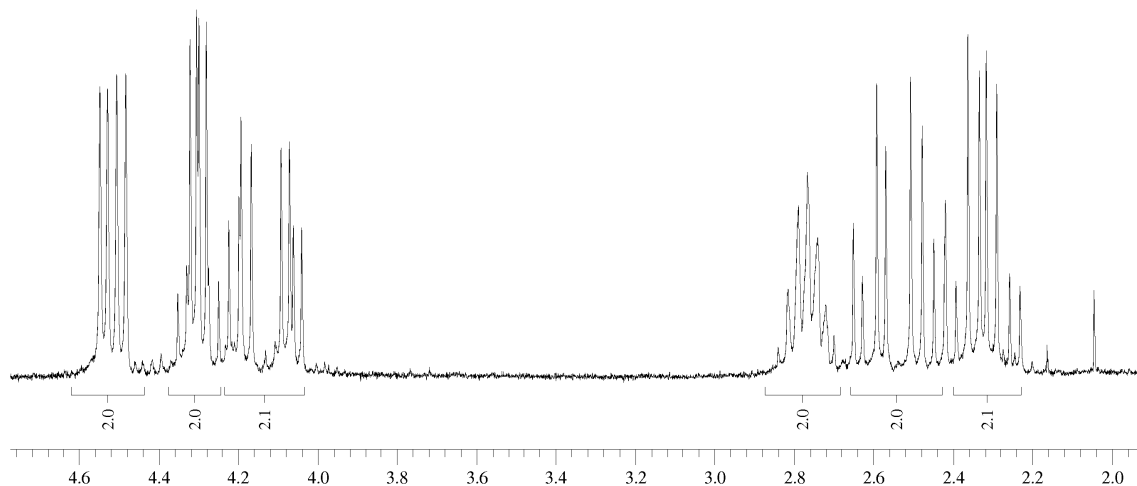
<sup>93</sup> a) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. *Synthesis* **1994**, 7, 639. b) Griffith, W.P.; Ley, S.V.; Whitcombe, G.P.; White, A.D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 21, 1625.

de maior polaridade ao longo da placa, como anteriormente observado, uma vez que o meio reacional neutro evitaria uma possível clivagem do éter de silício.

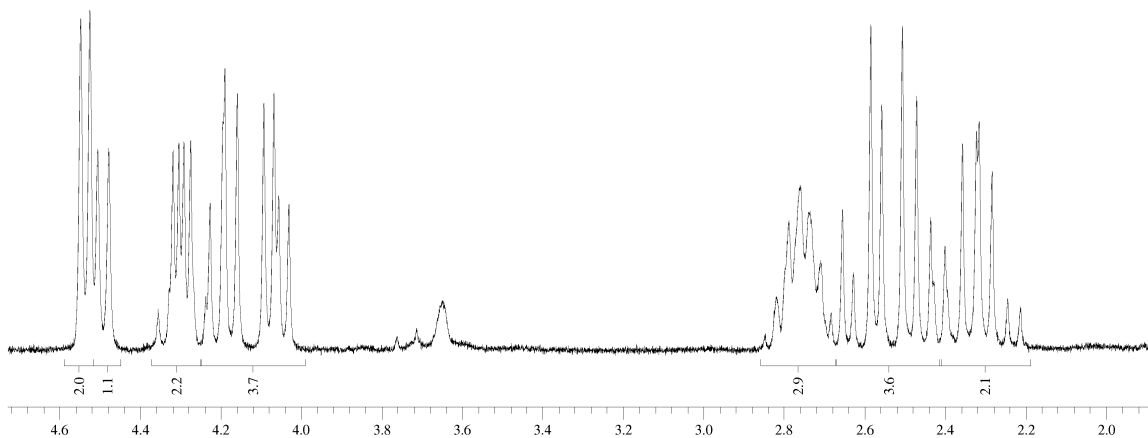
A análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido mostra claramente se tratar da lactona **(±)-104-syn** desejada, na forma de uma mistura diastereoisomérica *anti* : *syn* de aproximadamente 1 : 2.

Apesar de observarmos uma pequena diminuição em relação à proporção diastereoisomérica do material de partida empregado na etapa de redução com DIBAL-H (*anti* : *syn* 1 : 3), que pode ter sido ainda oriunda de um processo de equilíbrio, porém em menor grau devido à temperatura mais baixa, o espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto ora obtido evidencia a manutenção da preferência diastereoisomérica *syn*, quando comparado ao da lactona anteriormente obtida, oriunda da redução a 0°C.

**Redução a 0 °C / Oxidação com Jones diluído:**



**Redução a -78 °C / Oxidação com TPAP:**

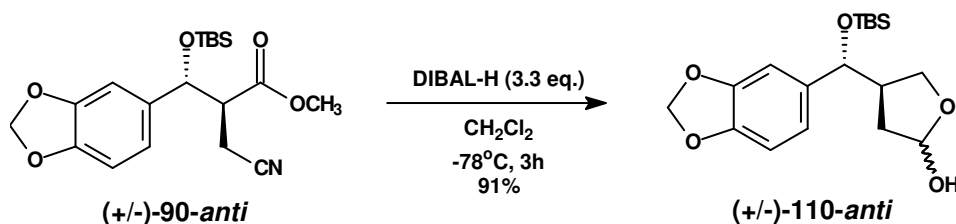


**Figura 27:** expansões dos espectros de RMN<sup>1</sup>H de **(±)-104** e **(±)-104-syn**.

Neste ponto, podemos considerar que estabelecemos uma metodologia eficiente para a preparação de uma  $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactona a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman derivado do piperonal. Entretanto, a estereoquímica relativa *syn* obtida não é a única observada na natureza tendo em vista a síntese de lignanas substituídas em posição benzílica, uma vez muitas guardam também a estereoquímica relativa *anti* entre este centro estereogênico (C7) e o adjacente (C8).

Assim, iniciamos a exploração da metodologia até então desenvolvida, porém partindo da mistura diastereoisomérica anteriormente preparada na qual o ciano-éster sililado ( $\pm$ )-**90-anti** é majoritário (*anti:syn* 3,6 : 1), visando obter a  $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-**104-anti** desejada.

Com o ciano-éster sililado ( $\pm$ )-**90-anti** em mãos, demos prosseguimento à sequência sintética, realizando a redução com DIBAL-H em baixa temperatura, a fim de obter o lactol ( $\pm$ )-**110-anti** correspondente, como ilustrado a seguir.



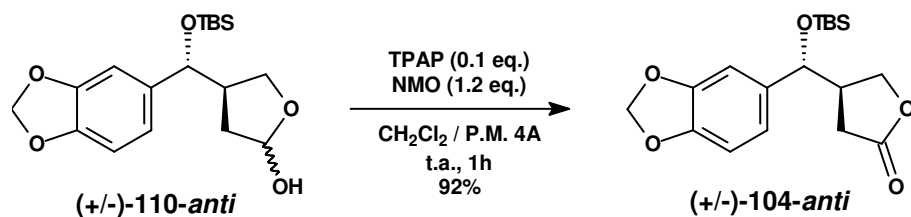
**Esquema 54:** redução de ( $\pm$ )-**90-anti** com DIBAL-H a  $-78^\circ\text{C}$ .

Desta vez tomamos a precaução de adicionar o reagente de forma lenta, fazendo-o escorrer pela parede interna do balão, de forma a resfriá-lo antes de entrar em contato efetivo com o meio reacional, visando minimizar a possibilidade de equilíbrio já anteriormente comentada.

A reação procedeu como esperado, completando-se após 3 horas a  $-78^\circ\text{C}$ , com a formação de um único produto de maior polaridade na análise por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v).

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto, semelhante ao anteriormente obtido para esta reação com a série de estereoquímica relativa *syn*, indica que a distribuição diastereoisomérica foi mantida, como esperado, porém ainda se fez necessária a etapa de oxidação para a lactona correspondente, a fim de confirmar esta hipótese com segurança.

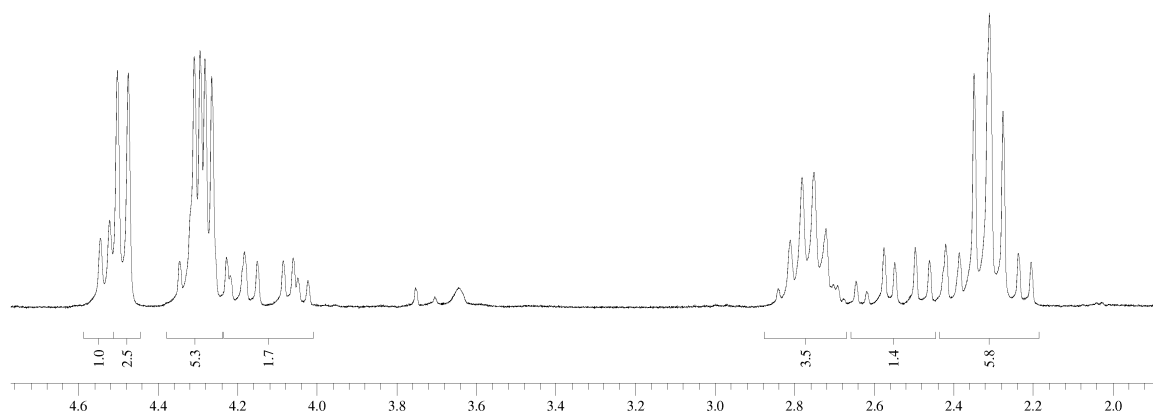
Desta forma, procedemos com a etapa de de oxidação de **(±)-90-anti** para a lactona correspondente, empregando novamente TPAP como oxidante catalítico e NMO como co-oxidante, como ilustrado a seguir.



**Esquema 55:** oxidação de **(±)-110-anti** com TPAP/NMO.

Novamente a reação procedeu de forma análoga à observada anteriorente, completando após uma hora à t.a., formando um único produto de menor polaridade na análise por CCD, idêntico à lactona *syn* anteriormente preparada.

A análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H deste produto mostra claramente se tratar de uma mistura diastereoisomérica de proporção *anti* : *syn* de 2,5 : 1, já que os grupos de sinais ora observados são exatamente complementares aos observados para a lactona *syn* anteriormente obtida (ver figura 27).

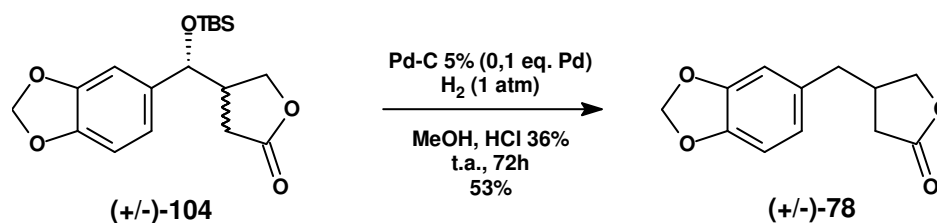


**Figura 28:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de **(±)-104-anti**.

Neste ponto podemos considerar que desenvolvemos uma metodologia capaz de preparar as β-piperonil-γ-butirolactonas **(±)-104** desejadas a partir de um aduto de MBH, de forma altamente eficiente, uma vez que os rendimentos globais chegam a 62% em 5 etapas a partir do piperonal, e também diastereosseletiva, já que ambos os diastereoisômeros *anti* e *syn* puderam ser seletivamente obtidos.

Visando demonstrar a utilidade das β-piperonil-γ-butirolactonas **(±)-104** preparadas como intermediários-chave para a síntese de lignanas

dibenzilbutirolactônicas, iniciamos os estudos visando o emprego destas na síntese da (**±**)-Yateína (**34**), inicialmente realizando uma etapa de hidrogenólise sobre (**±**)-**104** (*anti* ou *syn*), visando obter a β-piperonil-γ-butirolactona (**±**)-**78** correspondente, como ilustrado a seguir.



**Esquema 56:** hidrogenólise de (**±**)-**104** à pressão ambiente.

Neste ponto vale ressaltar que, uma vez que um dos centros quirais é eliminado, perde-se a informação da estereoquímica relativa, possibilitando que ambas as lactonas *anti* e *syn* possam ser igualmente utilizadas nesta etapa.

Esta reação, na verdade, procede somente após a desproteção *in situ* da hidroxila benzílica, que se encontra protegida na forma de um éter de silício, que pode se dar tanto pelo meio reacional ácido quanto *via* hidrogenólise da ligação O-Si<sup>94</sup>. Uma vez desprotegida, a hidroxila prontamente cliva-se *via* hidrogenólise, fornecendo a β-piperonil-γ-butirolactona (**±**)-**78**.

A reação procedeu de forma bastante lenta, e o acompanhamento da evolução reacional por CCD mostrou que, inicialmente, houve a formação relativamente rápida de um produto de maior polaridade, o qual atribuímos à clivagem do éter de silício, apresentando o desaparecimento completo do material de partida após aproximadamente 8 horas de reação. O consumo deste intermediário levou à formação de um único produto de menor polaridade, após 72 horas do início da reação.

O espectro de infravermelho do produto obtido apresenta uma banda de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1768 \text{ cm}^{-1}$ , porém não apresenta banda de hidroxila nem a banda em  $\nu_{\text{C-O-Si}} = 1076 \text{ cm}^{-1}$ , característica destes éteres de silício, sugerindo que a hidrogenólise desejada ocorreu como esperado.

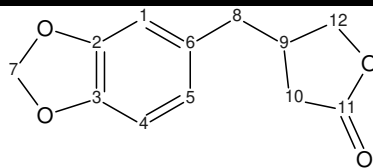
<sup>94</sup> Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2109.



O espectro de RMN<sup>1</sup>H é bastante claro e confirma se tratar da lactona (**±**)-**78** desejada, evidenciada por dois duplos dubletos, em  $\delta = 4,33$  ppm e  $\delta = 4,02$  ppm, integrando cada um para 1H, característicos do novo grupo CH<sub>2</sub> benzílico diastereotópico formado. Esta constatação é corroborada pela presença de um novo carbono em  $\delta = 37,4$  ppm, característico de um carbono benzílico, juntamente com a ausência de um carbono na região de  $\delta = 78$  ppm, típica de um carbono benzílico ligado a um oxigênio.

Neste ponto vale ressaltar que a lactona (**±**)-**78** obtida é uma substância amplamente conhecida como um intermediário-chave para a síntese de lignanas em geral,<sup>53,95</sup> e os dados de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C experimentalmente obtidos são idênticos aos já anteriormente publicados para esta substância, como demonstra a tabela a seguir.

**Tabela 3:** dados espectroscópicos experimentais e de literatura para (**±**)-**78**.

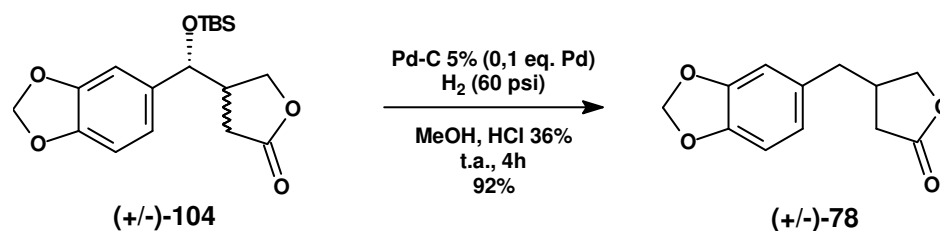


(**±**)-**78**

C	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = \text{ppm}; J = \text{Hz}$		RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = \text{ppm}$	
	Exp.	Lit. <sup>95b</sup>	Exp.	Lit. <sup>95c</sup>
1	6,63 (1H, d, <sup>4</sup> J = 1,7)		108,75	108,8
2	-		147,77	147,9
3	-	6,58 – 6,77 (3H, m)	146,22	146,4
4	6,75 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7,8)		108,35	108,4
5	6,59 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,8 / <sup>4</sup> J = 1,7)		121,50	121,6
6	-	-	131,75	131,9
7	5,94 (2H, s)	5,95 (2H, s)	100,94	101,0
8	2,80 - 2,69 (3H, m)	2,82– 2,67 (3H, m)	37,36	37,3
9			34,18	34,1
10	2,60 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,0 / <sup>2</sup> J = 17) 2,27 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,8 / <sup>2</sup> J = 17)	2,60 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,9 / <sup>2</sup> J = 18) 2,27 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,7 / <sup>2</sup> J = 18)	38,70	38,6
11	-	-	176,55	176,8
12	4,33 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 9,2 / <sup>3</sup> J = 6,8) 4,02 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 9,2 / <sup>3</sup> J = 6,0)	4,33 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 9,2 / <sup>3</sup> J = 6,7) 4,02 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 9,2 / <sup>3</sup> J = 6,1)	72,51	72,5

<sup>95</sup> a) Yamauchi, S.; Machi, M.; Kinoshita, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1453. b) Honda, T.; Kimura, N.; Sato, S.; Kato, D.; Tominaga, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, *8*, 1043. c) Itoh, T.; Chika, J.; Takagi, Y.; Nishiyama, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5717.

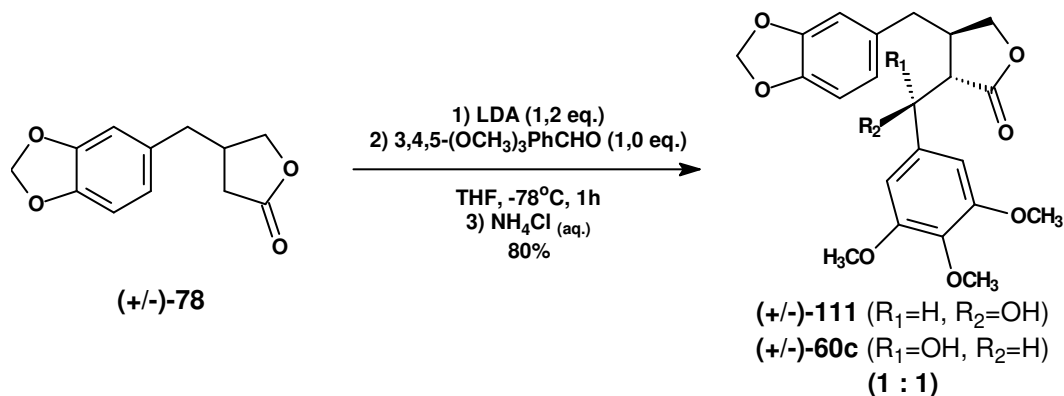
Como forma de aprimorar a eficiência desta etapa, propusemos realizá-la empregando agora 60 psi (4 atmosferas) de pressão de hidrogênio, visando aumentar a concentração de hidrogênio dissolvido no meio reacional, aumentando assim a velocidade da reação.



**Esquema 57:** hidrogenólise de **(±)-104** a 60 psi de H<sub>2</sub>.

De fato, a modificação experimental proposta melhorou drasticamente o tempo necessário para que a reação se completasse, de 72 horas para somente 4 horas, além de fornecer um rendimento químico bastante superior ao anteriormente obtido, fornecendo a lactona **(±)-78** desejada com alto grau de pureza após uma simples etapa de filtração sobre sílica, o que nos levou a considerar esta etapa de síntese suficientemente otimizada.

Vale ressaltar que, deste ponto em diante, as etapas necessárias para a obtenção da **(±)-Yateína (34)**, nosso alvo sintético, resumem-se à repetição de metodologias já descritas na literatura para a preparação desta substância a partir de **(±)-78**. Assim, dando sequência à rota sintética proposta, realizamos uma etapa de alquilação aldólica do enolato derivado da lactona **(±)-78** utilizando o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído como eletrófilo, seguindo o experimental descrito por Yamauchi e colaboradores,<sup>95a</sup> como ilustrado a seguir.

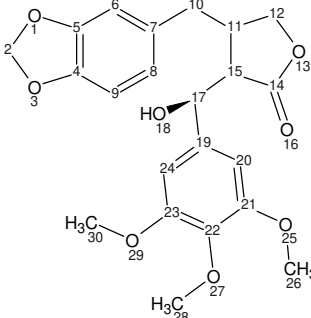
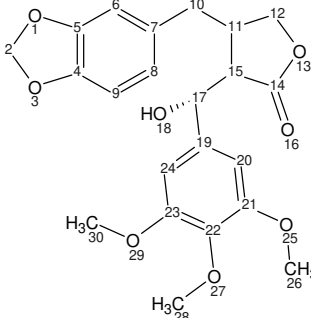


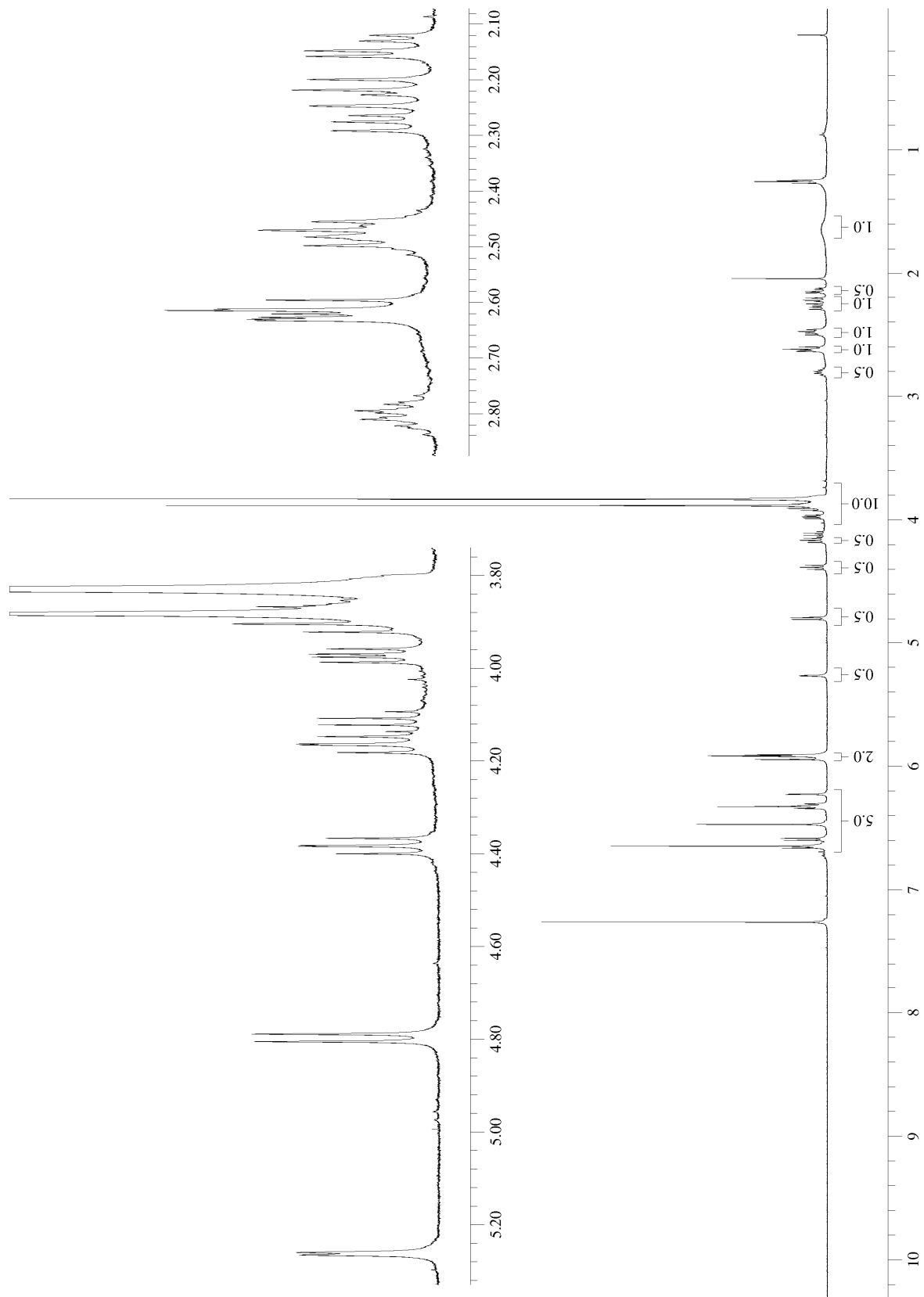
**Esquema 58:** alquilação aldólica de **(±)-78** com 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.

O acompanhamento da evolução da reação por CCD (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 v/v) mostrou o consumo do material de partida e a formação de dois produtos adjacentes de maior polaridade, em proporção aproximadamente igual.

Os dados de RMN<sup>1</sup>H da mistura epimérica obtida mostraram-se plenamente coerentes com os dados publicados pelos autores da metodologia experimental seguida para as lignanas naturais (**±**)-Podorrizol (**111**) e (**±**)-*epi*-Podorrizol (**60c**),<sup>95a</sup> como ilustrado a seguir.

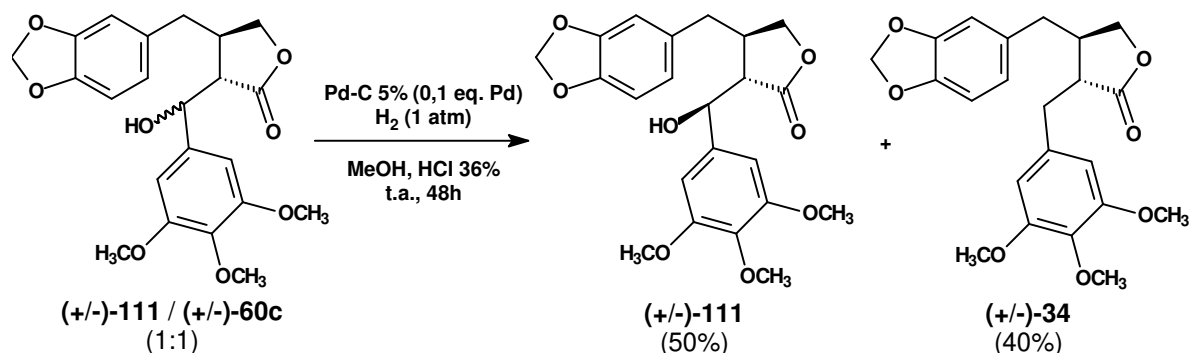
**Tabela 4:** dados de RMN<sup>1</sup>H experimentais e de literatura para (**±**)-**111** e (**±**)-**60c**.

RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm, J = Hz)					
<b>ÍNDICE</b>	 <b>(±)-111</b>	 <b>(±)-60c</b>	<b>Yamauchi e Colaboradores<sup>95a</sup></b> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <tr><td style="text-align: center;"><b>(±)-111</b></td></tr> <tr><td style="text-align: center;"><b>(±)-60c</b></td></tr> </table>	<b>(±)-111</b>	<b>(±)-60c</b>
	<b>(±)-111</b>				
<b>(±)-60c</b>					
<b>2</b>	5,94 (1H, d, <i>J</i> =1,6) 5,92 - 5,89 (1H, m)	5,92 - 5,89 (2H, m)	5,94 (1H, d, <i>J</i> =1,5) 5,90 (1H, d, <i>J</i> =1,5) 5,91 (2H, s)		
<b>6</b>			6,59 (1H, d, <i>J</i> =7,8)		
<b>8</b>	6,59 (1H, d, <i>J</i> =7,8)		6,48 (2H, m)		
<b>9</b>	6,47 - 6,46 (2H, sl)	6,67 - 6,62 (3H, m)	6,31 (1H, dd, <i>J</i> =7,8, <i>J</i> =1,5)		
<b>20</b>	6,35 - 6,29 (1H, m)	6,35 - 6,29 (2H, m)	6,69 - 6,65 (1H, m)		
<b>24</b>	6,22 (1H, d, <i>J</i> =1,7)		6,65 (2H, s) 6,37 - 6,33 (2H, m)		
<b>10</b>	2,48 (1H, m) 2,30 - 2,19 (1H, m)	2,30 - 2,19 (1H, m) 2,14 (1H, dd, <i>J</i> =4,9, <i>J</i> =13,8)	2,47 (1H, dd, <i>J</i> =13,8, <i>J</i> =7,8) 2,27 (1H, dd, <i>J</i> =13,8, <i>J</i> =8,1) 2,23 (1H, dd, <i>J</i> =13,7, <i>J</i> =9,3) 2,16 (1H, dd, <i>J</i> =13,7, <i>J</i> =4,9)		
<b>11</b>	2,80 (1H, m)	2,46 (1H, m)	2,81 (1H, m) 2,46 (1H, m)		
<b>12</b>	4,39 (1H, dd, <i>J</i> =7,8, <i>J</i> =8,8) 3,97 (1H, dd, <i>J</i> =5,6, <i>J</i> =8,8)	4,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,0, <i>J</i> =9,1) 3,93 - 3,87 (1H, m)	4,38 (1H, dd, <i>J</i> =8,8, <i>J</i> =8,8) 3,97 (1H, dd, <i>J</i> =8,8, <i>J</i> =5,9) 4,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,8, <i>J</i> =8,8) 3,90 (1H, dd, <i>J</i> =8,8, <i>J</i> =8,8)		
<b>15</b>	2,66 - 2,58 (1H, m)	2,66 - 2,58 (1H, m)	2,63 (1H, dd, <i>J</i> =5,9, <i>J</i> =2,9) 2,61 (1H, dd, <i>J</i> =7,8, <i>J</i> =7,8)		
<b>17</b>	5,26 (1H, dl, <i>J</i> = 2,7)	4,80 (1H, d, <i>J</i> = 8,0)	5,27 (1H, dd, <i>J</i> =4,9, <i>J</i> =2,9) 4,80 (1H, d, <i>J</i> =7,8)		
<b>26</b>			3,83 (9H, s)		
<b>28</b>	3,83 (9H, s)	3,93 - 3,87 (6H, m)	3,88 (6H, s)		
<b>30</b>		3,84 (3H, s)	3,84 (3H, s)		



**Figura 29:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) de  $(\pm)$ -111 e  $(\pm)$ -60c.

Com a mistura de ( $\pm$ )-111 e ( $\pm$ )-60c em mãos, demos então sequência ao nosso objetivo de preparar a lignana ( $\pm$ )-yateína (34), executando uma etapa de hidrogenólise baseada em uma metodologia descrita por Norman G. Lewis e colaboradores,<sup>96</sup> como ilustrado a seguir.



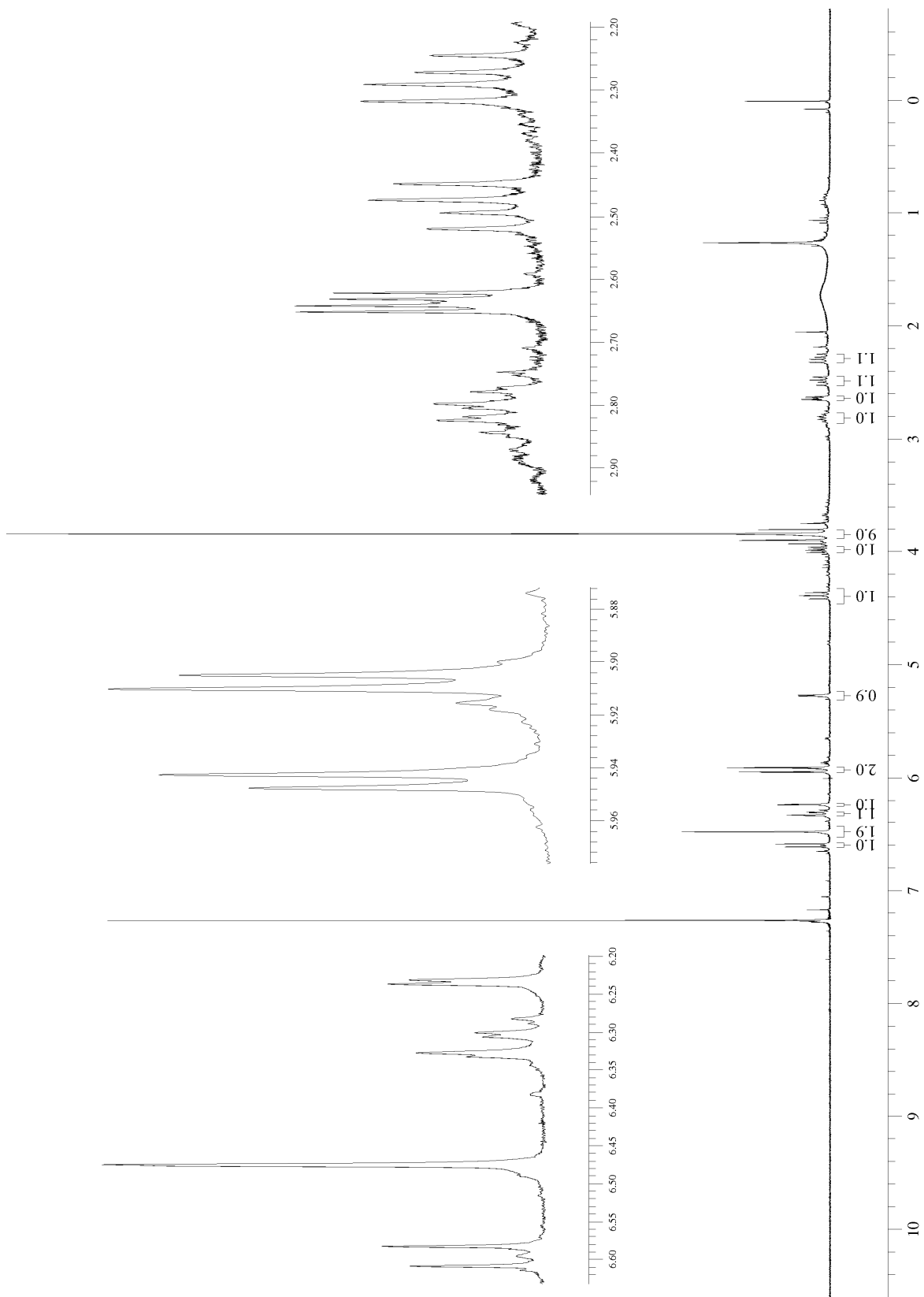
**Esquema 59:** hidrogenólise da mistura ( $\pm$ )-111 / ( $\pm$ )-60c.

Mesmo após 48 horas de reação, a análise do bruto reacional por CCD evidenciou a presença de material de partida não consumido, acompanhado da formação de um produto de menor polaridade, os quais após uma etapa de purificação por CCD preparativa confirmamos se tratar das lignanas naturais ( $\pm$ )-podorrizol e ( $\pm$ )-yateína, respectivamente.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto de maior polaridade isolado apresenta um dublete em  $\delta = 5,26$  ppm, característico de um hidrogênio benzílico-carbinólico, evidenciando não se tratar de um produto de hidrogenólise.

O conjunto de dados deste espectro mostrou-se absolutamente idêntico aos dados anteriormente atribuídos a ( $\pm$ )-111 (ver tabela 4), caracterizando a recuperação desta lignana natural de forma íntegra, agora como um único diastereoisômero.

<sup>96</sup> Neidigh, K.A.; Kingston, D.G.I.; Lewis, N.G. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 791.

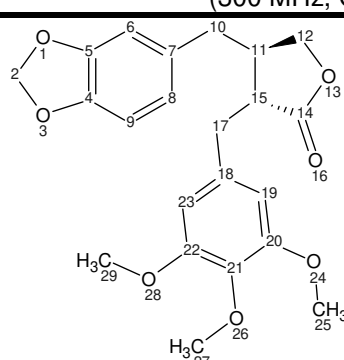


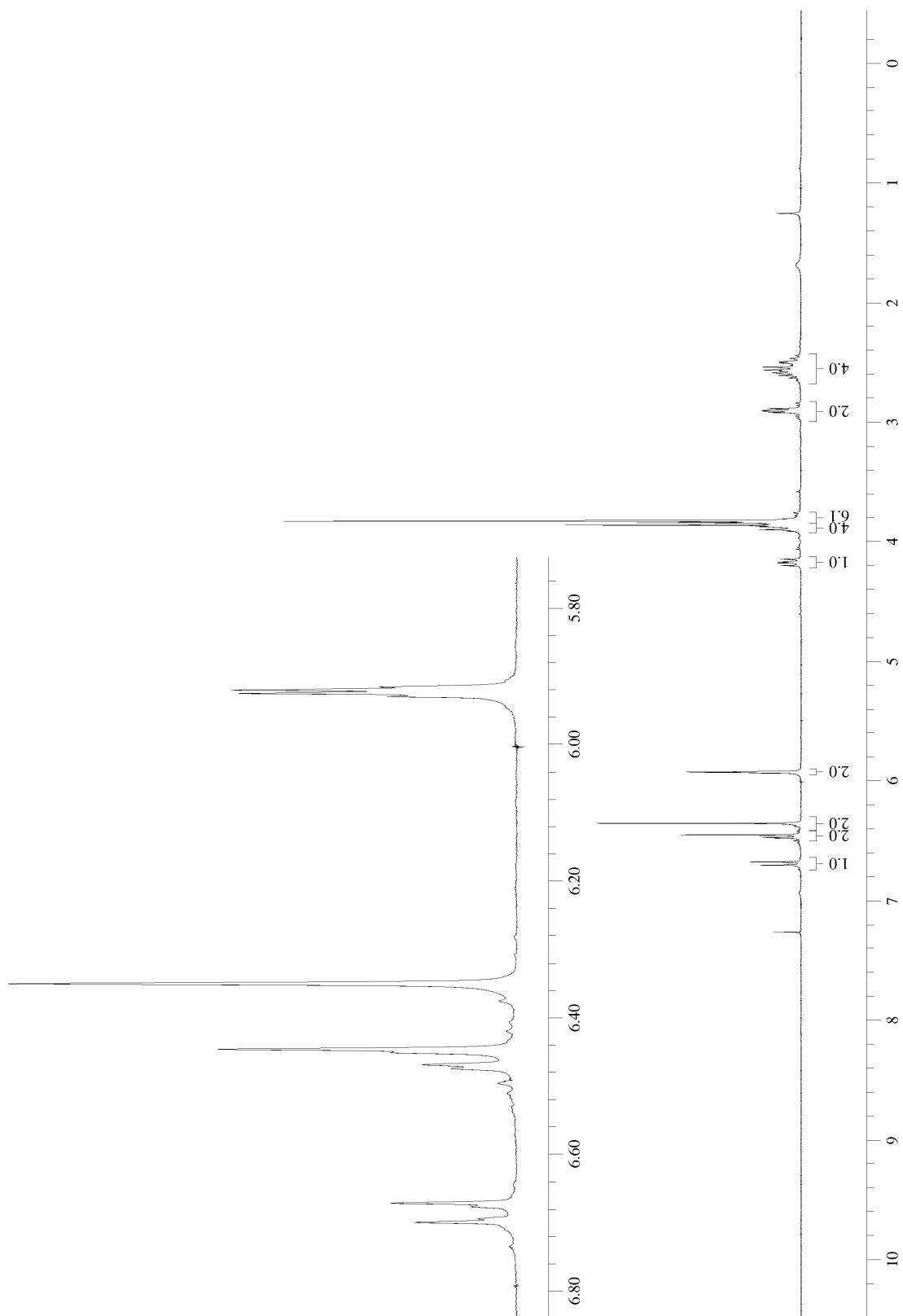
**Figura 30:** espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) de (±)-111.

Já os dados de RMN<sup>1</sup>H do produto de menor polaridade confirmaram se tratar do produto de hidrogenólise (**±**)-**34** esperado (**yateína**), evidenciado pela ausência de sinais entre  $\delta = 5,50$  ppm e  $\delta = 4,50$  ppm, característicos dos hidrogênios benzílico-carbinólicos dos materiais de partida, e pelo multiplete entre  $\delta = 2,7$  ppm e  $\delta = 2,4$  ppm, característico do novo grupo CH<sub>2</sub> benzílico formado nesta transformação.

Os dados espectroscópicos experimentalmente obtidos para (**±**)-**34** mostraram-se idênticos aos dados publicados pelo autor da metodologia experimental seguida,<sup>96</sup> como ilustrado pela tabela a seguir.

**Tabela 5:** dados de RMN<sup>1</sup>H experimentais e de literatura para (**±**)-**34**.

<b>RMN<sup>1</sup>H</b>		
(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta =$ ppm, $J =$ Hz)		
<b>ÍNDICE</b>		<b>Lewis e Colaboradores</b> <sup>96</sup>
<b>(±)-34</b>		
<b>2</b>	5,92 (2H, dd, J=2,8; J=1,4)	5,94 (2H, dd, J=2,5; J=1,4)
<b>6</b>	6,45 (1H, s)	6,46 (1H, d, J=1,6)
<b>8</b>	6,46 (1H, dd, J=6,9; J=1,6)	6,49 (1H, dd, J=6,9; J=1,6)
<b>9</b>	6,68 (1H, d, J=6,9)	6,70 (1H, d, J=6,8)
<b>10</b>	2,70 - 2,40 (2H, m)	2,51 (1H, m) 2,49 (1H, m)
<b>11</b>	2,95 - 2,85 (1H, m)	2,94 (1H, m)
<b>12</b>	4,18 (1H, dd, J=9,3; J=7,1) 3,90 - 3,84 (1H, m)	4,18 (1H, dd, J=9.3 and 7.1) 3,88 (1H, dd, J=9.3 and 7.5)
<b>15</b>	2,95 - 2,85 (1H, m)	2,88 (1H, m)
<b>17</b>	2,70 - 2,40 (2H, m)	2,62 (1H, m) 2,57 (1H, m)
<b>19</b>		
<b>23</b>	6,35 (2H, s)	6,36 (2H, s)
<b>25</b>		
<b>27</b>	3,84 (3H, s)	3,85 (3H, s)
<b>29</b>	3,82 (6H, s)	3,83 (6H, s)



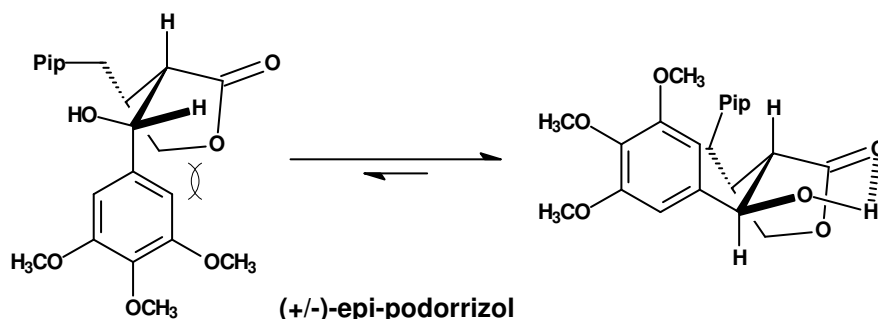
**Figura 31:** espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de (±)-34.



Neste ponto vale ressaltar que a metodologia descrita por Lewis<sup>96</sup> é uma etapa de hidrogenólise sobre uma mistura 1:1 entre **(±)-111** e **(±)-60c**, exatamente como realizamos, porém com a diferença de utilizar como solvente uma mistura entre etanol e diclorometano, ao invés do metanol que ora empregamos, além de utilizar como catalisador HClO<sub>4</sub> 70%, ao invés do HCl 36% que ora empregamos.

Apesar destas diferenças, obtivemos exatamente os mesmos resultados relatados pelo autor quanto à diferença de reatividade entre **(±)-111** e **(±)-60c**, frente à condição de hidrogenólise.

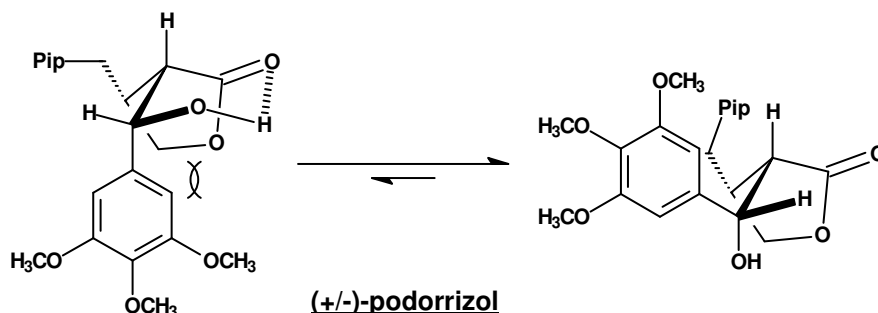
Segundo Lewis,<sup>96</sup> a marcante diferença de reatividade entre **(±)-111** e **(±)-60c** frente às condições de hidrogenólise poderia ser compreendida em termos de preferências conformacionais distintas para estas substâncias, nas quais considera-se a viabilidade de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila benzílica e o oxigênio carbonílico da lactona.



**Figura 32:** proposta de equilíbrio conformacional para **(±)-60c**.

Tal ligação de hidrogênio seria particularmente factível no **(±)-epi-podorrizol**, uma vez que não existiriam restrições estéricas à conformação que possibilitaria a formação desta ligação.

Já para o **(±)-podorrizol**, uma restrição estérica entre a porção trimetoxifenila e o anel lactônico desfavoreceria a conformação que possibilitaria a formação da ligação de hidrogênio, como ilustrado a seguir.



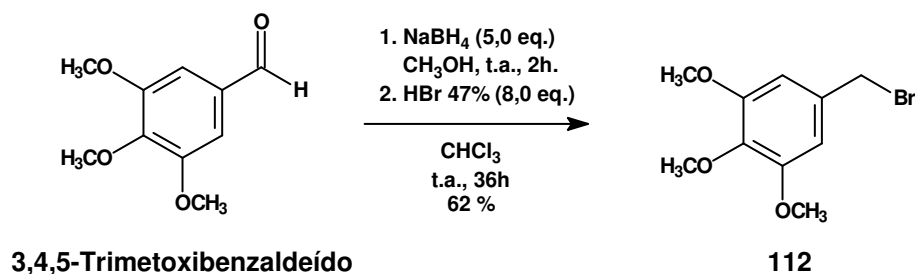
**Figura 33:** proposta de equilíbrio conformacional para **(±)-111**.

Tal proposta torna-se bastante razoável quando associada à marcante diferença de deslocamento químico apresentada entre os hidrogênios benzílico-carbinólicos destas moléculas no espectro de RMN<sup>1</sup>H, sugerindo que os mesmos encontram-se ligados a carbonos eletronicamente diferenciados. Desta forma, segundo Lewis,<sup>96</sup> a formação da ligação de hidrogênio intramolecular no **(±)-epi-podorrizol** faria sua hidroxila benzílica se comportar como um melhor grupo de saída do que a sua correspondente no **(±)-podorrizol**, tornando a hidrogenólise sobre o **(±)-epi-podorrizol** mais veloz do que sobre o **(±)-podorrizol**, o que poderia ser interpretado como uma resolução cinética.

Voltando nossa atenção para a obtenção específica da **(±)-yateína**, propusemos agora uma metodologia alternativa para sua preparação com o intuito de otimizar a eficiência global do processo.

Baseando-nos em uma metodologia descrita por Honda e colaboradores,<sup>95b</sup> propusemos a obtenção direta da **(±)-Yateína (34)** através de uma etapa de alquilação sobre a lactona **(±)-78**, empregando como eletrófilo um brometo benzílico.

Para isso, inicialmente preparamos o brometo benzílico **112** a partir do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (comercial), como ilustrado a seguir.

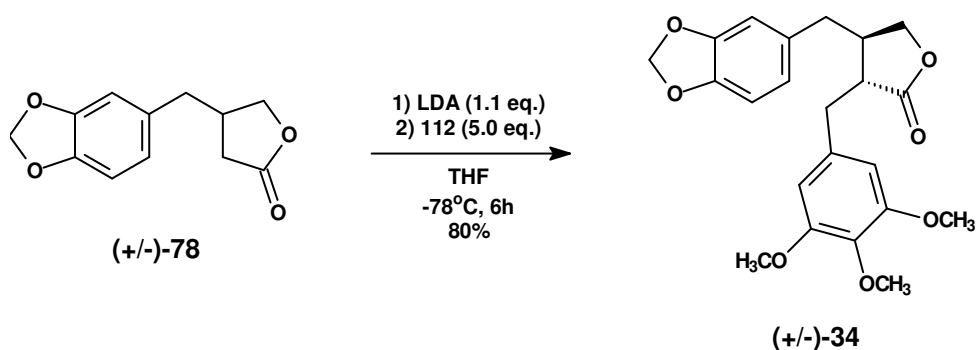


**Esquema 60:** preparação do brometo benzílico **112**.

O acompanhamento da primeira parte da reação por CCD (Hex:AcOEt 4:1 v/v) mostrou o rápido consumo do material de partida, originando o álcool intermediário correspondente como um único produto de maior polaridade. Já a segunda parte da reação mostrou-se bastante lenta, consumindo todo o álcool intermediário somente após 36 horas à temperatura ambiente, levando à formação de **112** como único produto, de menor polaridade

Esta reação, em duas etapas do tipo *one-pot*, embora tenha procedido de forma lenta, mostrou-se eficiente e de fácil execução, fornecendo o brometo benzílico **112** com elevado grau de pureza após uma simples filtração do produto bruto obtido sobre alumina neutra.

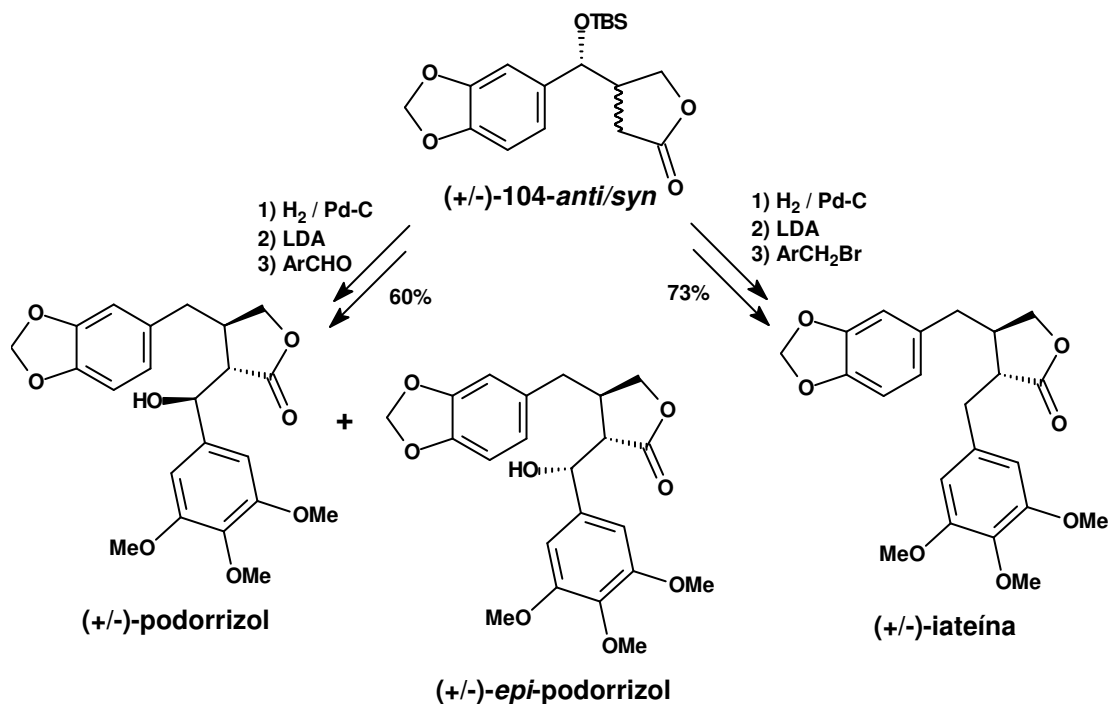
O brometo benzílico **112** obtido foi então empregado como eletrófilo na etapa de alquilação da lactona (**±**)-**78**, como ilustrado a seguir.



**Esquema 61:** preparação da (**±**)-yateína através de **112**.

O monitoramento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 4:1 v/v) mostrou que a mesma progrediu lentamente após a adição do eletrófilo, necessitando de 6 horas para consumir totalmente o material de partida, porém formando (**±**)-**34** como único produto da reação, com 80% de rendimento químico após purificação por coluna cromatográfica.

Neste ponto podemos considerar que as  $\beta$ -sililoxi- $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactonas (**±**)-**104-anti** e (**±**)-**104-syn** preparadas, inicialmente visualizadas como intermediários-chave para a síntese de lignanas, permitiram com sucesso a obtenção sintética dos racematos de três lignanas naturais da classe das dibenzilbutirolactonas, incluindo o nosso alvo sintético (**±**)-**34** inicialmente almejado, como ilustrado a seguir.



**Esquema 62:** preparação de dibenzilbutirolactonas a partir de  $(\pm)$ -104.

Assim, podemos afirmar que a estratégia sintética ora proposta demonstrou plenamente a aplicabilidade de um aduto de Morita-Baylis-Hillman na síntese total de lignanas da classe das dibenzilbutirolactonas, de forma diastereosseletiva e com elevada eficiência global.

Neste cenário, se considerarmos o rendimento global relatado por Kosugi e colaboradores para a preparação de **78**, de 45% em 4 etapas, associado ao rendimento relatado por Honda e colaboradores para a síntese da **yateína (34)** a partir de **78**, de 74% em uma única etapa, que até onde se estende o nosso conhecimento são os exemplos mais eficientes já relatados na literatura, temos como referência uma eficiência global de 33,3% em 5 etapas para a preparação da **yateína (34)**.

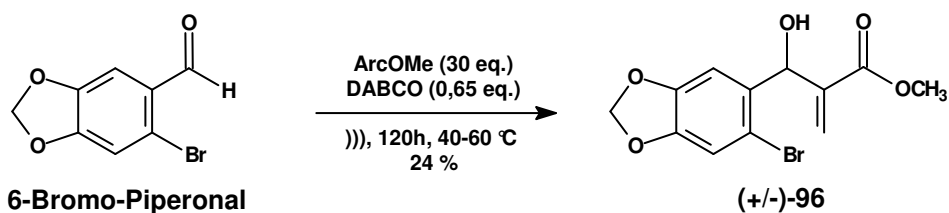
A nossa metodologia, empregando uma reação de MBH, foi capaz de preparar a  $(\pm)$ -**yateína (34)** em 7 etapas a partir do piperonal (comercial), com a excelente eficiência global de 45,6%, o que nos permite considerar a abordagem ora proposta como a metodologia mais eficiente para a preparação desta lignana natural, e possivelmente também para seus análogos estruturais e derivados.

Face a estes resultados, consideramos concluída esta etapa do projeto.

### 3.2. Lignan da classe das ariltetralinas

De acordo com os objetivos inicialmente propostos, tendo nesta etapa do trabalho a lignana natural (**±**)-Podofilotoxina como alvo sintético, nosso primeiro passo torna-se a preparação do aduto de Morita-Baylis-Hillman (**±**)-**96**, oriundo do 6-bromo-piperonal.

Assim, realizamos esta etapa utilizando inicialmente uma condição previamente utilizada para o piperonal, empregando o acrilato de metila como solvente, adicionado em porções ao longo da reação, e ultrassom como método de aceleração física, como ilustrado a seguir.



**Esquema 63:** preparação do aduto de MBH (**±**)-**96** empregando ultrassom.

O acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que a mesma evoluiu de forma extremamente lenta, apresentando grande quantidade do material de partida ainda presente mesmo após 120 horas de sonicação, e somente uma pequena quantidade de um único produto de maior polaridade, cuja análise espectroscópica mostrou se tratar do aduto de MBH (**±**)-**96** desejado, de acordo com os dados já anteriormente publicados para essa substância.<sup>68a</sup>

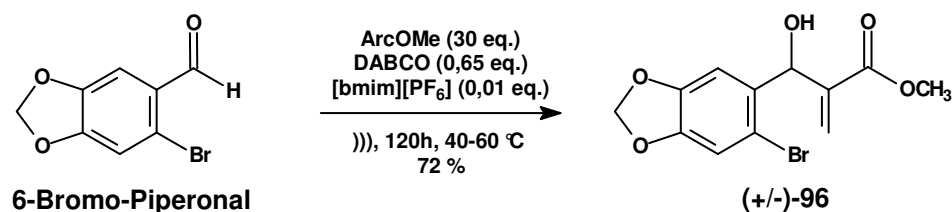
O espectro de infravermelho do produto formado é bastante coerente com a estrutura química de (**±**)-**96**, apresentando uma banda de hidroxila em  $\nu_{\text{OH}} = 3483 \text{ cm}^{-1}$  e as bandas do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado em  $\nu_{\text{C=O}} = 1716 \text{ cm}^{-1}$  e em  $\nu_{\text{C=C}} = 1631 \text{ cm}^{-1}$ , bastante características dos adutos de MBH.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H é bastante claro, evidenciando a nova ligação carbono-carbono formada através do sinal do hidrogênio benzílico em  $\delta = 5,85$  ppm, como um singlete largo. Os hidrogênios olefínicos são evidenciados pelos sinais em  $\delta = 6,34$  ppm e  $\delta = 5,62$  ppm, ambos apresentando-se como falsos tripletos ( $J \sim 1,0 \text{ Hz}$ ), provavelmente devido à proximidade do valor de  $^2J$  (geminal)

com os valores de  $^4J$  de um possível acoplamento a longa distância com o hidrogênio benzílico.

O espectro de RMN $^{13}C$  corrobora a atribuição estrutural proposta, apresentando o carbono benzílico, característico da nova ligação carbono-carbono formada, em  $\delta = 71,4$  ppm, além do carbono carbonílico em  $\delta = 167,0$  ppm, do carbono aromático ligado ao bromo em  $\delta = 113,6$  ppm e aos carbonos olefínicos em  $\delta = 140,6$  ppm (quaternário) e 126,8 ppm (terminal).

Devido à baixa eficiência obtida, realizamos uma nova tentativa empregando agora a condição anteriormente otimizada para o piperonal, que utiliza o líquido iônico [bmim][PF $_6$ ] como aditivo catalítico associado à aceleração por ultrassom, como ilustrado a seguir.



**Esquema 64:** preparação do aduto de MBH ( $\pm$ )-96 empregando ultrassom e líquido iônico.

De fato, após 120 horas de sonicação a análise do bruto reacional por CCD mostrou apenas traços do material de partida, e o aduto de MBH ( $\pm$ )-96 como um único produto, fornecendo agora o rendimento de 72% após purificação por coluna, condição que consideramos satisfatoriamente otimizada para esta etapa.

Este resultado reforça a proposta inicial de sinergismo entre o líquido iônico e a aceleração por ultrassom,<sup>65a</sup> sugerindo que este efeito torne-se importante para as reações de MBH que empregam eletrófilos muito pouco reativos, tais como o piperonal e o 6-bromo piperonal.

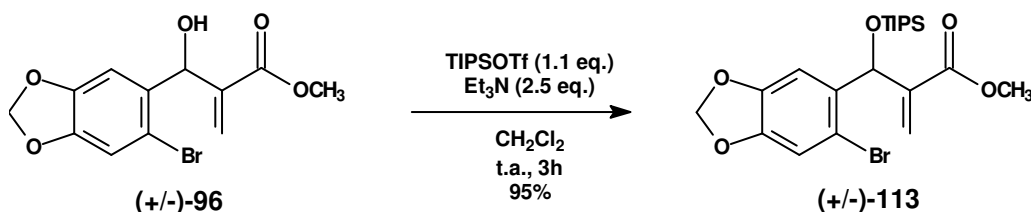
Com o aduto de MBH ( $\pm$ )-96 em mãos, demos prosseguimento à estratégia sintética planejada, almejando a preparação das  $\beta$ -6-bromo-piperonil- $\gamma$ -butirolactonas ( $\pm$ )-105-*anti* e *syn*, intermediários-chave de nossa estratégia para a síntese da ( $\pm$ )-podofilotoxina.

Com base nos bons resultados anteriormente descritos para os derivados do piperonal, optamos por explorar a aplicabilidade da nova metodologia

desenvolvida para a preparação de  $\gamma$ -butirolactonas, *via* oxidação dos lactóis correspondentes, para os substratos análogos derivados do 6-bromo-piperonal.

Optamos por testar inicialmente a obtenção da  $\beta$ -6-bromo-piperonil- $\gamma$ -butirolactona (**( $\pm$ )-105-syn** majoritária, uma vez que nossos resultados anteriores sugerem que a diastereosseleção neste caso poderia ser mais pronunciada, o que minimizaria a possibilidade de dúvidas na interpretação de dados espectrométricos devido a misturas diastereoisoméricas muito complexas, levando a uma maior assertividade na avaliação da aplicabilidade da metodologia sintética.

Assim, de forma análoga à anteriormente realizada, inicialmente protegemos a hidroxila benzílica do aduto de MBH (**( $\pm$ )-96** na forma de um éter de silício, empregando desta vez o triflato de tri-isopropilsilila (TIPSOTf), devido a uma indisponibilidade momentânea dos agentes sililantes derivados do TBS habitualmente empregados, como ilustrado a seguir.



**Esquema 65:** proteção da hidroxila do aduto de MBH (**( $\pm$ )-96** com TIPSOTf.

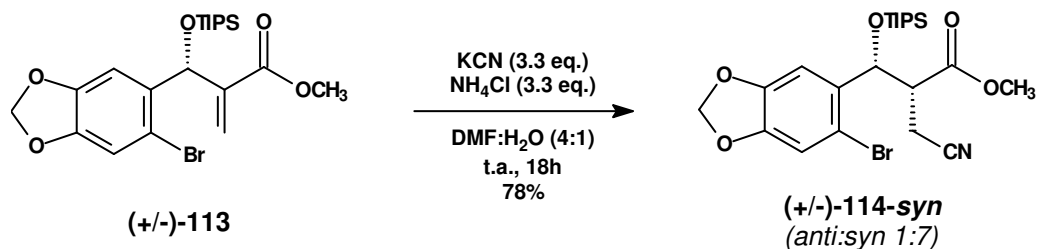
O monitoramento da evolução da reação por CCD (Hex:AcOEt 4:1 v/v) mostrou o gradual desaparecimento do material de partida ao longo de três horas, com a formação de um único produto de menor polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido após coluna de sílica sugeriu se tratar do aduto de MBH sililado, uma vez que mostra-se ausente de bandas de hidroxila, na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , apresentando o sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado evidenciado pelas bandas em  $\nu_{\text{C=O}} = 1723\text{ cm}^{-1}$  e em  $\nu_{\text{C=C}} = 1630\text{ cm}^{-1}$ , e o novo grupo OTIPS formado evidenciado por uma intensa banda em  $\nu_{\text{C-H}} = 2941\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H é bastante claro, evidenciando o grupo protetor adicionado à estrutura através dos multipletes em  $\delta = 1,1\text{ ppm}$  e  $\delta = 1,0\text{ ppm}$ , referentes aos hidrogênios  $\text{CH-Si}$  e  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-Si}$ , respectivamente.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C também é bastante característico, apresentando os carbonos do grupo protetor em  $\delta = 18,1$  ppm,  $\delta = 18,0$  ppm e  $\delta = 12,5$  ppm.

Uma vez obtido o éter de silício ( $\pm$ )-**113** desejado, demos sequência à rota sintética proposta realizando a etapa de adição 1,4 de cianeto sobre o mesmo, como ilustrado a seguir.



**Esquema 66:** adição 1,4 de cianeto sobre ( $\pm$ )-**113**.

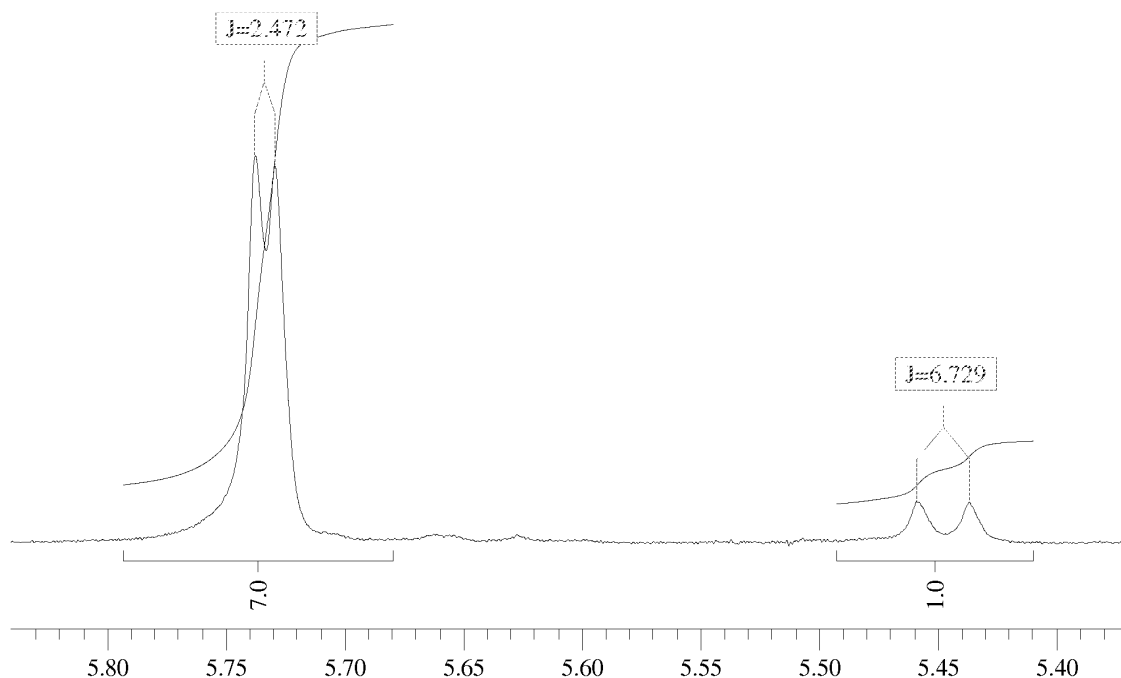
O monitoramento da evolução da reação por CCD (Hex:AcOEt 4:1 v/v) mostrou o lento desaparecimento do material de partida, que foi totalmente consumido após 18 horas de reação, levando à formação de um único produto de maior polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido sugere se tratar do ciano-éster desejado ao apresentar uma característica banda de nitrila em  $\nu_{\text{CN}} = 2259$   $\text{cm}^{-1}$ , além da ausência de uma banda na região de  $1630$   $\text{cm}^{-1}$ , característica da ligação C=C do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado do material de partida.

A análise do produto obtido por RMN<sup>1</sup>H mostrou realmente se tratar do ciano-éster ( $\pm$ )-**114** desejado, evidenciado pelos duplos dubletes em  $\delta = 2,84$  ppm e  $\delta = 2,44$  ppm, cada um integrando para um hidrogênio, característicos do novo CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -nitrila diastereotópico formado, e pelo multiplete em  $\delta = 3,10$  ppm, característico do CH  $\alpha$ -carbonílico agora presente na molécula.

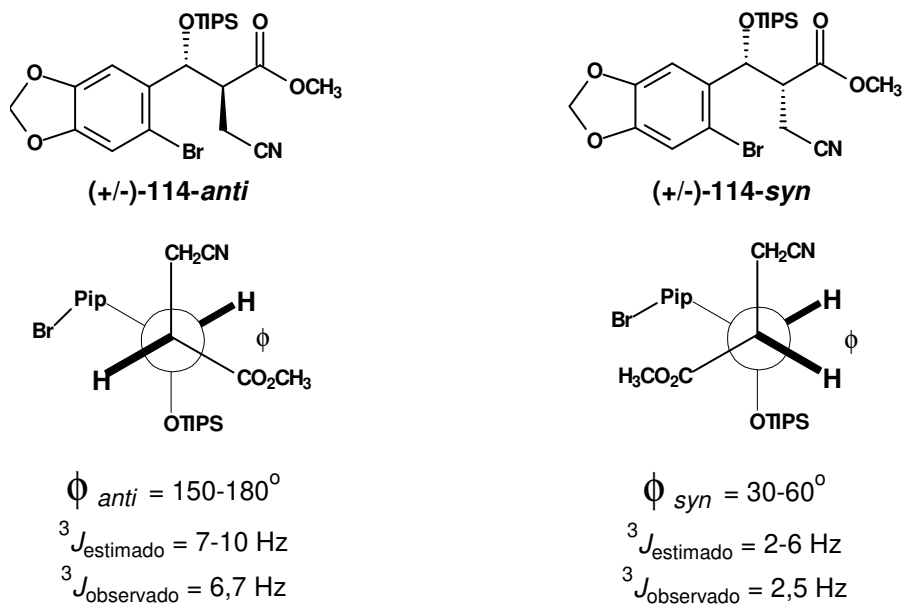
Assumindo, com base em nossos precedentes, que o diastereoisômero majoritário obtido deva possuir a estereoquímica relativa *syn*, a proporção diastereoisomérica pode ser quantificada através da integração dos dubletes referentes ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero, em  $\delta = 5,74$  ppm ( $^3J = 2,5$  Hz, *syn*) e  $\delta = 5,45$  ppm ( $^3J = 6,7$  Hz, *anti*), integrando na proporção de 7:1 respectivamente.





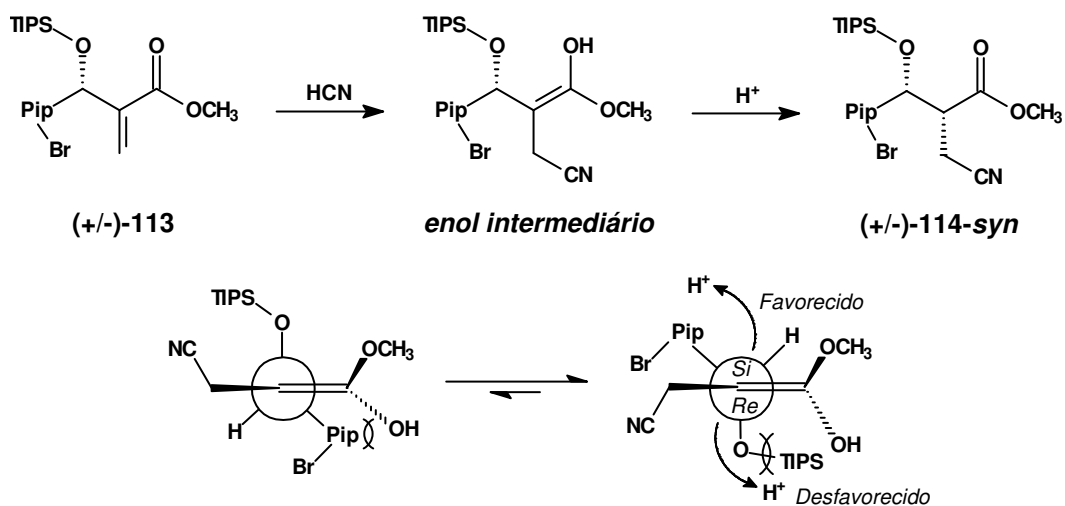
**Figura 34:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (±)-114-*syn*.

A relação  $^3J_{syn} < ^3J_{anti}$  encontrada está de acordo com o modelo anteriormente proposto, que considera um equilíbrio conformacional no qual os substituintes mais volumosos,<sup>88</sup> -OTIPS e -CH<sub>2</sub>CN, preferem arranjar-se de forma antiperiplanar, como ilustrado a seguir.



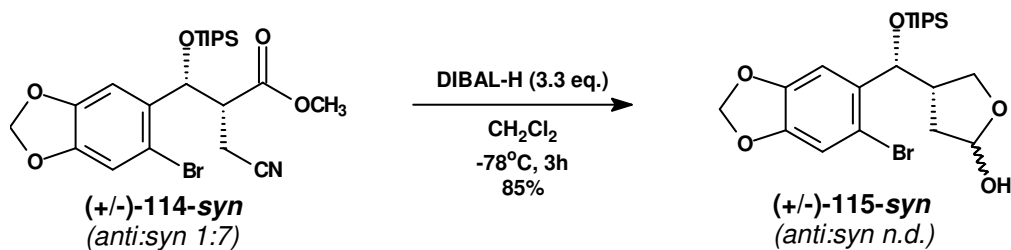
**Figura 35:** modelo conformacional aberto para os diastereoisômeros de (±)-114.

A proporção diastereoisomérica mais pronunciada ora encontrada pode ser um reflexo do maior volume estérico do grupo protetor TIPS, em relação ao TBS empregado para os derivados do piperonal, de acordo com o modelo anteriormente proposto, que considera o efeito estérico desse grupo como o direcionador da seleção facial para a protonação do enol intermediário formado na reação, como ilustrado a seguir.



**Esquema 67:** modelo para a diastereosseleção na adição 1,4 de cianeto sobre **(±)-113**.

Assim, uma vez preparado o ciano-éster **(±)-114-syn** desejado, demos sequência à rota sintética proposta realizando agora a etapa de redução com DIBAL-H, como ilustrado a seguir.



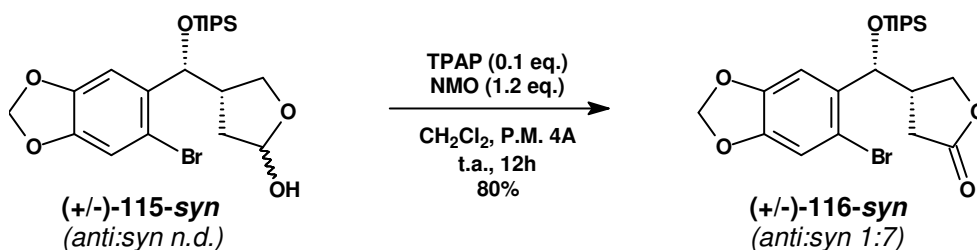
**Esquema 68:** redução de **(±)-114-syn** com DIBAL-H.

O acompanhamento da reação por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que a mesma evoluiu de maneira muito semelhante à anteriormente observada para os derivados do piperonal, consumindo completamente o material de partida após três horas de reação a -78°C, levando à formação de um único produto de maior polaridade.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido, embora bastante complexo, mostra-se plenamente coerente com a estrutura química de **(±)-115-syn**, evidenciada pela presença de diversos multipletes na região entre  $\delta = 5,0$  ppm e  $\delta = 5,8$  ppm, integrando no total para dois hidrogênios, resultado da sobreposição dos sinais referentes ao hidrogênio benzílico e ao novo hidrogênio hemiacetálico ora formado, além dos multipletes sobrepostos entre  $\delta = 4,0$  ppm e  $\delta = 3,5$  ppm, atribuídos ao novo grupo OCH<sub>2</sub> diastereotópico formado.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C também mostra-se bastante coerente com a estrutura química de **(±)-115-syn**, do qual destacamos a presença dos sinais em  $\delta = 100,2$  ppm e  $\delta = 68,5$  ppm, relativos ao novo carbono hemiacetálico e ao novo grupo OCH<sub>2</sub> formados, respectivamente. Todos os sinais apresentam-se duplicados, devido à formação do novo centro estereogênico, porém praticamente coincidentes, o que poderia ser uma indicação de que realmente não houve equilibração sobre o centro assimétrico preexistente.

Desta forma, realizamos a etapa de oxidação de **(±)-115-syn** para a lactona correspondente, visando tanto confirmar a manutenção da proporção diastereoisomérica inicial quanto consolidar a aplicabilidade da estratégia sintética desenvolvida para esta nova série de substratos, como ilustrado a seguir.



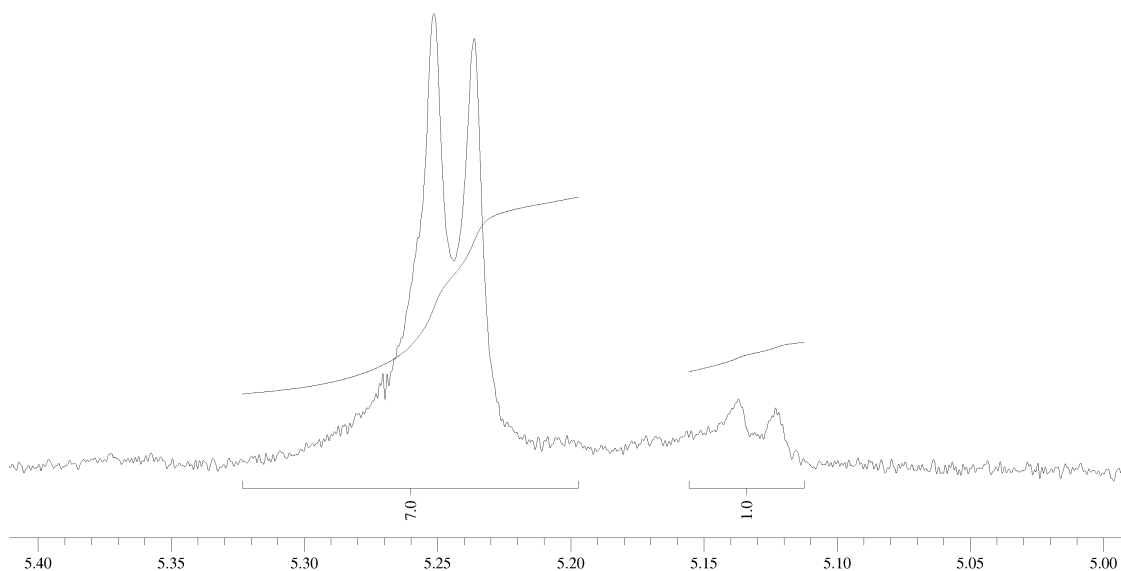
**Esquema 69:** oxidação de **(±)-115-syn** à lactona correspondente.

O acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou a gradual formação de um único produto de maior polaridade, porém diferentemente do observado anteriormente, desta vez foram necessárias 12 horas de reação para se alcançar o consumo de todo o material de partida. Tal fato que poderia ser devido tanto a um impedimento estérico mais acentuado do grupo protetor TIPS, quanto a um eventual problema com a qualidade do catalisador utilizado nesta etapa.

O espectro de infravermelho do produto obtido sugere se tratar da lactona (**±**)-116-*syn* desejada, apresentando uma intensa banda de carbonila em  $\nu_{C=O} = 1777 \text{ cm}^{-1}$ , bastante característica de lactonas de 5 membros, reforçada evidentemente pela completa ausência de bandas de hidroxila, na região de  $\nu_{OH} \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma se tratar da lactona (**±**)-116-*syn* desejada, evidenciada pelos dois duplos dubletes característicos do novo CH<sub>2</sub> α-carbonílico diastereotópico formado, em  $\delta = 2,65 \text{ ppm}$  e  $\delta = 2,40 \text{ ppm}$ , cada um deles integrando para um hidrogênio, corroborados pelo claro sinal em  $\delta = 176,7 \text{ ppm}$  no espectro de RMN<sup>13</sup>C, referente à nova carbonila formada.

A manutenção da proporção diastereoisomérica inicial fica agora evidente, uma vez que torna-se possível integrar separadamente o duplete do hidrogênio benzílico de cada um dos diastereoisômeros, em  $\delta = 5,25 \text{ ppm}$  (*syn*) e  $\delta = 5,13 \text{ ppm}$  (*anti*), em proporção relativa de 7:1 respectivamente.

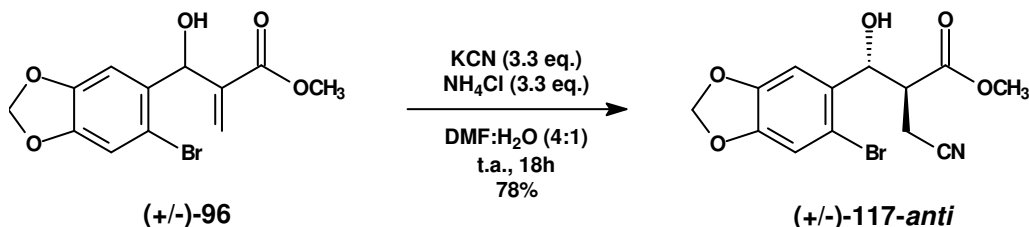


**Figura 36:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (**±**)-116-*syn*.

Apesar do tempo reacional anômalo, não nos aprofundamos na otimização deste aspecto, uma vez que obtivemos a lactona (**±**)-116-*syn* desejada de forma satisfatoriamente eficiente, confirmando a aplicabilidade da metodologia para estes derivados do 6-bromo-piperonal.

Voltamos então nossos esforços para a preparação da lactona com a estereoquímica relativa *anti*, necessária para a obtenção da estereoquímica relativa correta nesta nova proposta de síntese da ( $\pm$ )-podofilotoxina.

Assim, realizamos agora a adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH ( $\pm$ )-**96** já anteriormente obtido, com a expectativa de obtermos majoritariamente o diastereoisômero com a estereoquímica relativa *anti*, com base em nossos precedentes anteriores para este tipo de reação.



**Esquema 70:** adição 1,4 de cianeto sobre ( $\pm$ )-**96**.

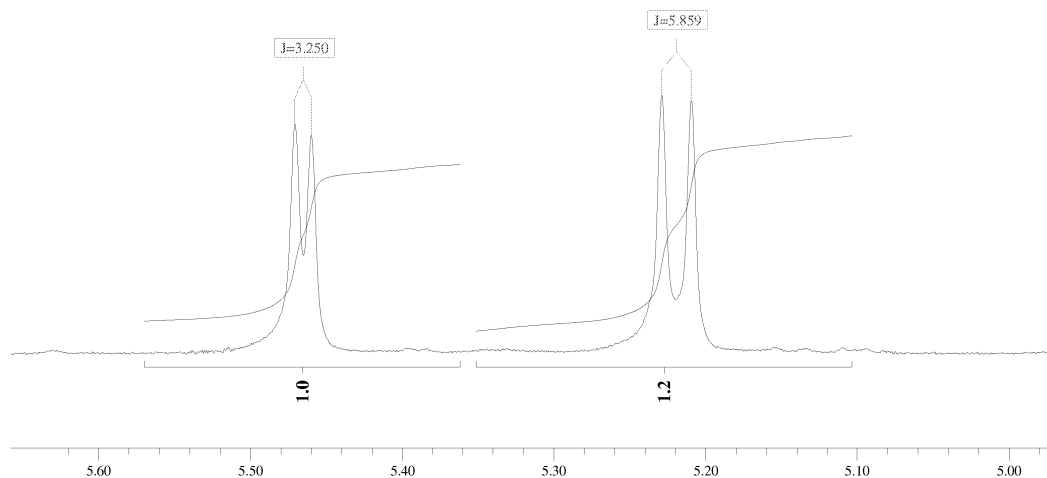
A reação evoluiu como esperado, levando à formação de um único produto detectável por CCD, de maior polaridade, apresentando o consumo total do material de partida após 18 horas de reação.

Após o *work-up* e uma rápida purificação por coluna filtrante de sílica, o formado foi obtido com ótimo grau de pureza, e o espectro de infravermelho do mesmo sugeriu se tratar do ciano-éster ( $\pm$ )-**117** desejado, evidenciado pela característica banda de nitrila em  $\nu_{\text{CN}} = 2247 \text{ cm}^{-1}$  e pela ausência da banda do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado do material de partida em  $\nu_{\text{C=C}} \sim 1630 \text{ cm}^{-1}$ .

A análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido é plenamente coerente com a estrutura de ( $\pm$ )-**117**, evidenciada pelos sinais do novo grupo CH<sub>2</sub>-CN diastereotópico formado como um grupo de duplos dupletes entre  $\delta = 2,8 \text{ ppm}$  e  $\delta = 2,4 \text{ ppm}$ . O novo hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico formado mostra-se como um multiplete entre  $\delta = 3,3 \text{ ppm}$  e  $\delta = 3,1 \text{ ppm}$ , integrando para um hidrogênio.

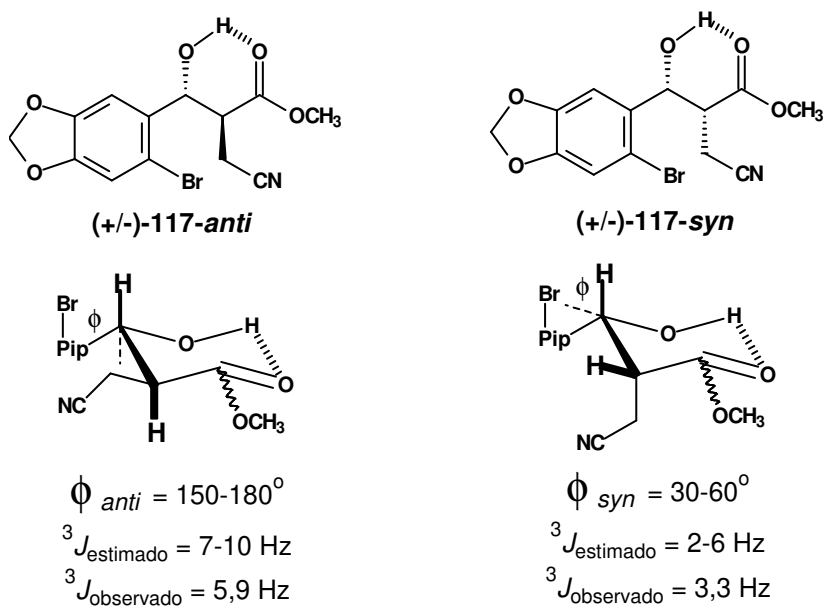
A confirmação da estereoquímica relativa *anti* esperada, bem como a determinação da proporção diastereoisomérica obtida mais uma vez podem ser feitas através das propriedades do sinal de RMN<sup>1</sup>H do hidrogênio benzílico, de forma análoga à anteriormente realizada.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido mostra claramente dois dubletes distintos, em  $\delta = 5,47$  ppm ( $^3J=3,3$  Hz, *syn*) e  $\delta = 5,23$  ppm ( $^3J=5,9$  Hz, *anti*), integrando na proporção relativa de 1,0 : 1,2.



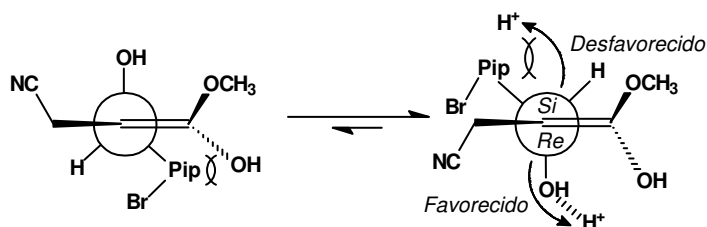
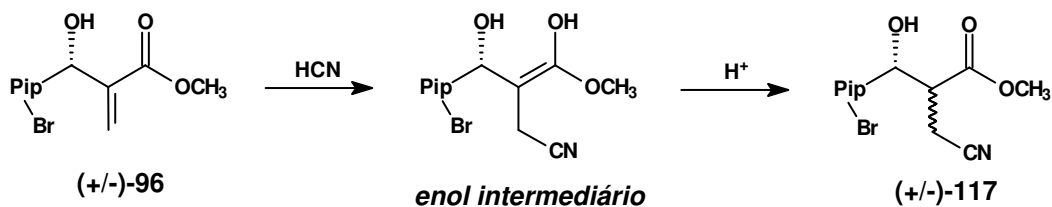
**Figura 37:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de ( $\pm$ )-117-*anti*.

Assumindo o protocolo anteriormente proposto de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, podemos inferir que o dublete em  $\delta = 5,23$  ppm, que apresenta o maior valor de  $^3J$ , seja referente ao diastereoisômero *anti*, majoritário, e o dublete em  $\delta = 5,47$  ppm, que apresenta o menor valor de  $^3J$ , seja referente ao diastereoisômero *syn*, minoritário.



**Figura 38:** modelo para a atribuição da estereoquímica relativa de ( $\pm$ )-117-*anti*.

A baixa diastereosseleção ora observada ainda poderia ser racionalizada com base no mecanismo reacional anteriormente proposto, já que a etapa que define a estereoquímica relativa é a protonação do enol intermediário.



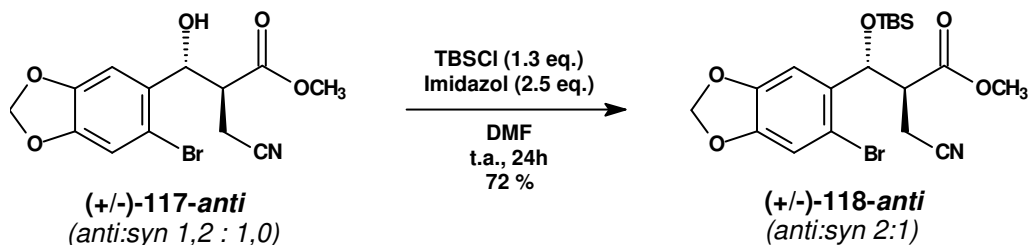
**Esquema 71:** modelo para a baixa diastereosseleção da adição 1,4 de cianeto sobre  $(\pm)\text{-}96$ .

Porém, o átomo de bromo, por estar ligado à posição 6 do anel aromático, fica constantemente próximo ao eixo da ligação entre o anel aromático e o carbono benzílico, o que poderia dificultar a livre rotação sobre esse eixo devido a restrições estéricas entre o átomo de bromo e as adjacências da molécula.

Neste cenário, o resíduo arila poderia orientar-se preferencialmente de forma a minimizar a sua interação com o restante da molécula, diminuindo assim a restrição estérica sobre a face *Si* do enol, e por consequência a diferenciação facial, o que poderia explicar a baixa diastereosseleção ora observada.

Apesar deste resultado, optamos por prosseguir com a etapa sintética inicialmente planejada, a fim de averiguar a exequibilidade das etapas futuras.

Assim, partindo da mistura diastereoisomérica na qual o ciano-éster  $(\pm)\text{-}117\text{-anti}$  é majoritário, realizamos a proteção da hidroxila benzílica na forma de um éter de silício, empregando o cloreto de TBS como agente sililante.



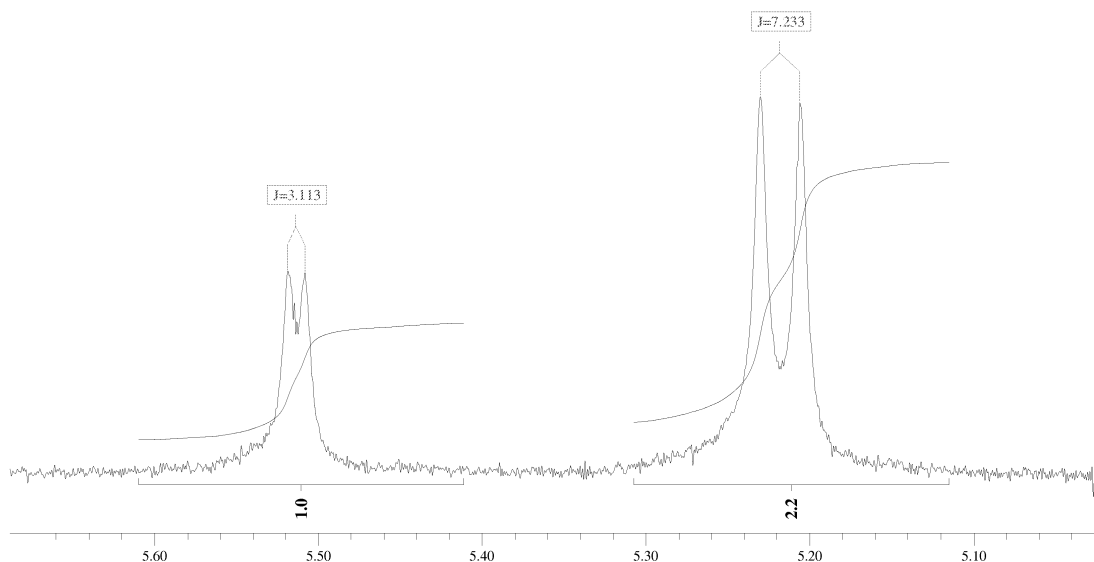
**Esquema 72:** proteção da hidroxila benzílica de  $(\pm)\text{-}117\text{-anti}$ .

A reação evoluiu lentamente, estagnando-se após 24 horas à temperatura ambiente, quando a análise por CCD (Hex:AcOEt 4:1 v/v) mostrou a formação de um único produto de menor polaridade e a presença de uma pequena quantidade de material de partida que não reagiu, o que nos levou a optar por encerrar a reação e purificar o produto formado por CCD preparativa.

O espectro de infravermelho do produto formado mostrou-se ausente de bandas de hidroxila, na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , apresentando bandas de hidrogênios alifáticos mais pronunciadas em  $\nu_{\text{CH}} = 2921$  e  $2953\text{ cm}^{-1}$ , sugerindo que a proteção realmente ocorreu.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H é bastante característico, apresentando os sinais das metilas do grupo TBS em  $\delta = 0,05\text{ ppm}$  e  $\delta = -0,18\text{ ppm}$ , e o grupo <sup>t</sup>Bu em  $\delta = 0,87\text{ ppm}$ .

Porém, a integração relativa dos dubletes dos hidrogênios benzílicos em  $\delta = 5,22\text{ ppm}$  (<sup>3</sup>J = 7,2 Hz, *anti*) e  $\delta = 5,51\text{ ppm}$  (<sup>3</sup>J = 3,1 Hz, *syn*), de aproximadamente 2 : 1 respectivamente, surpreendentemente nos mostra uma nova proporção diastereoisomérica *anti:syn* de 2:1, que poderia ser devida tanto a um processo de enriquecimento durante a etapa de purificação cromatográfica, quanto a uma eventual diferença de velocidade de reação entre os diastereoisômeros, já que uma parcela do material de partida não reagiu.

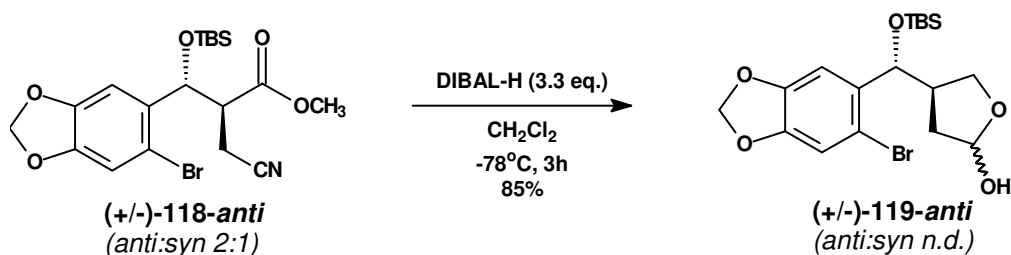


**Figura 39:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (±)-118-*anti*.



Apesar do resultado anômalo quanto à proporção diastereoisomérica, não nos aprofundamos no estudo deste aspecto, dando sequência à rota sintética inicialmente planejada.

Assim, realizamos a redução com DIBAL-H em baixa temperatura, a fim de evitar a perda do excesso diastereoisomérico inicialmente obtido, como ilustrado a seguir.



**Esquema 73:** redução de ( $\pm$ )-118-*anti* com DIBAL-H.

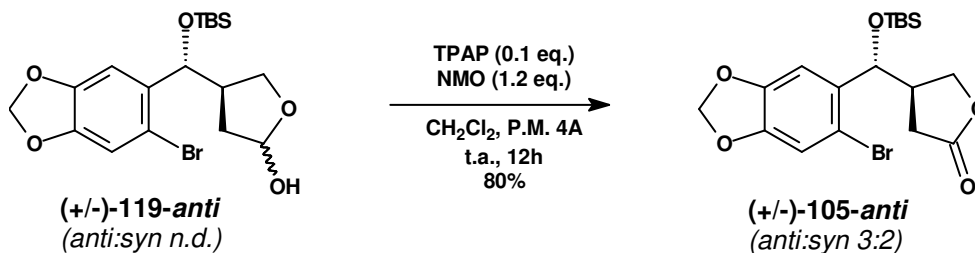
A análise periódica do bruto reacional por CCD indicou o consumo total do material de partida após três horas de reação, com a formação de um único produto de maior polaridade.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido, embora bastante complexo, como de praxe, mostra-se plenamente coerente com a estrutura do lactol ( $\pm$ )-119, evidenciada pelo complexo grupo de multipletes entre  $\delta = 5,6$  ppm e  $\delta = 4,8$  ppm, integrando para 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios benzílico e hemiacetálico, este último característico do novo grupo funcional formado, corroborado por um grupo de sinais sobrepostos em  $\delta = 98,8$  ppm, no espectro de RMN<sup>13</sup>C.

Além destes, o novo O-CH<sub>2</sub> diastereotópico formado mostra-se também como um complexo grupo de multipletes no espectro de RMN<sup>1</sup>H, entre  $\delta = 4,2$  ppm e  $\delta = 3,6$  ppm, integrando para 2 hidrogênios, e é corroborado por um grupo de 4 sinais adjacentes no espectro de RMN<sup>13</sup>C, entre  $\delta = 69,9$  ppm e  $\delta = 69,3$  ppm, evidenciando a presença de 4 diastereoisômeros, como esperado com a formação do novo centro estereogênico.

Adicionalmente, os sinais referentes ao carbono benzílico, no espectro de RMN<sup>13</sup>C, também mostram-se como um grupo de 4 sinais distintos, entre  $\delta = 74,4$  ppm e  $\delta = 73,4$  ppm, confirmando a presença de 4 diastereoisômeros.

De forma análoga à realizada anteriormente, procedemos com a etapa de oxidação do lactol **(±)-119-anti** à lactona correspondente, como ilustrado a seguir.



**Esquema 74:** oxidação de **(±)-119-anti** à lactona correspondente.

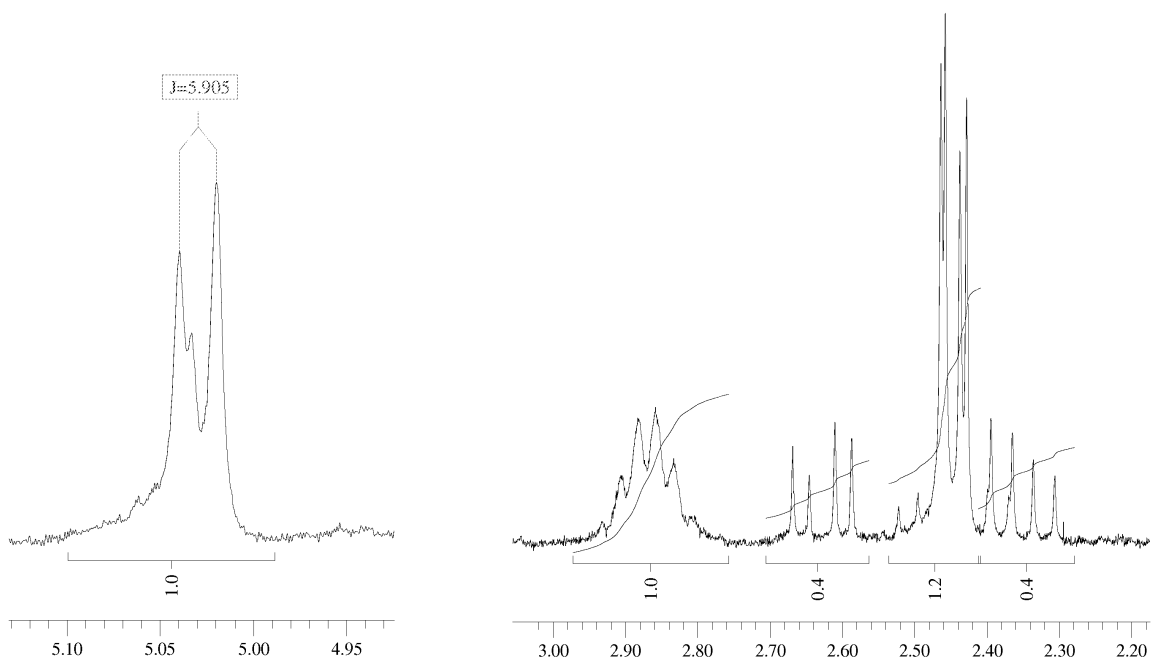
A reação mais uma vez evoluiu de forma lenta, necessitando de 12 horas para consumir completamente o material de partida, formando um único produto de menor polaridade na análise por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v).

O espectro de infravermelho do produto obtido mostra claramente se tratar de uma lactona, devido à presença de uma intensa banda de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1777 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma se tratar da lactona **(±)-105-anti** desejada, evidenciada pelos sinais do O-CH<sub>2</sub> diastereotópico entre  $\delta = 4,4 \text{ ppm}$  e  $\delta = 4,1 \text{ ppm}$ , como um grupo de duplos dubletes sobrepostos, e pelo sinal do CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -carbonílico entre  $\delta = 2,7 \text{ ppm}$  e  $\delta = 2,3 \text{ ppm}$ , também como um grupo de duplos dubletes sobrepostos, ambos devido à mistura de diastereoisômeros *anti* e *syn*.

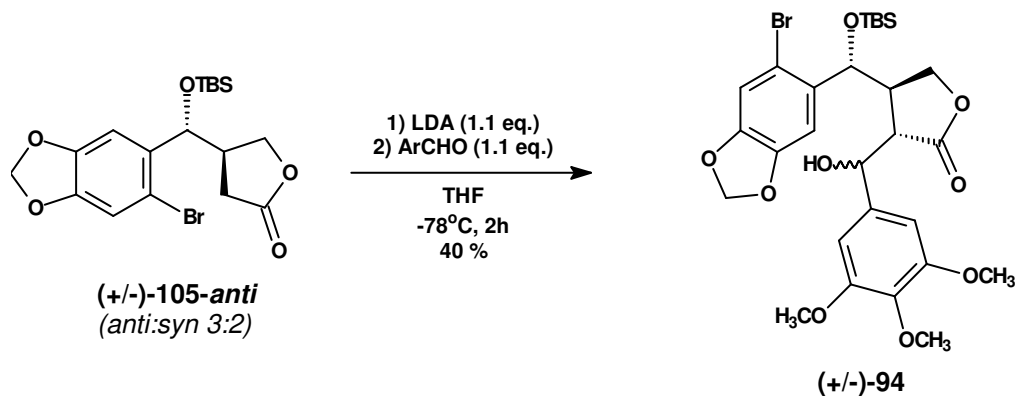
Os sinais referentes ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero, para nossa surpresa desta vez mostraram-se como dois dubletes sobrepostos em  $\delta = 5,05 \text{ ppm}$ , inviabilizando a determinação da proporção diastereoisomérica da maneira usualmente empregada.

Entretanto, um cuidadoso exame da proporção relativa entre as integrações do sinal referente ao CH  $\beta$ -carbonílico, em  $\delta = 2,88 \text{ ppm}$ , e os sinais dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos sugerem uma proporção diastereoisomérica de aproximadamente 3:2, que admitimos ser em favor do diastereoisômero *anti* com base na precedência diastereoisomérica dos precursores de síntese.



**Figura 40:** expansões do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (±)-105-*anti*.

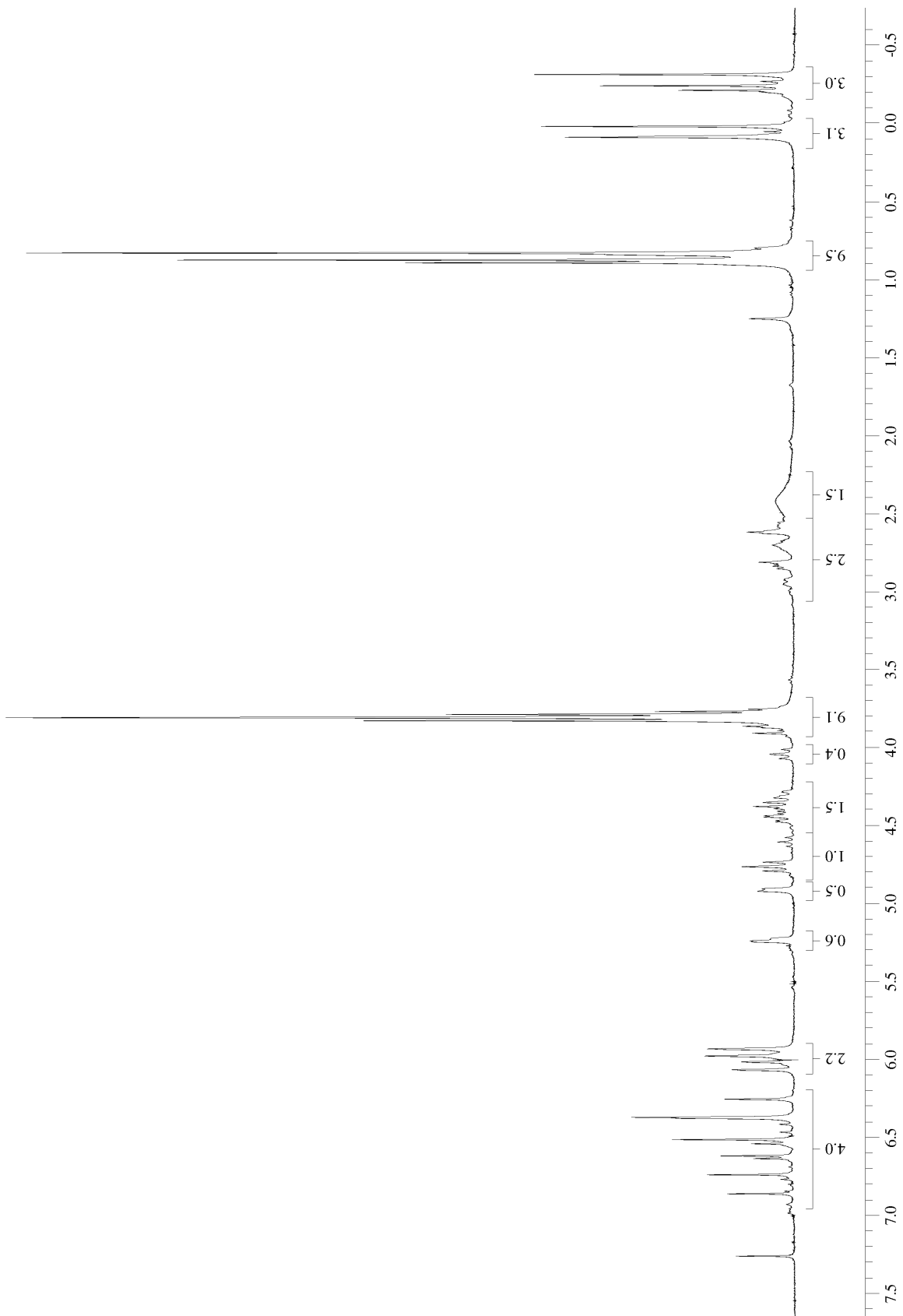
Uma vez preparada a lactona (±)-105-*anti* desejada, demos sequência à estratégia sintética inicialmente proposta realizando uma etapa de alquilação aldólica utilizando o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído como eletrófilo.



**Esquema 75:** alquilação de (±)-105-*anti* com 3,4,5-trimetoxibenzaldeído.

A análise da evolução da reação por CCD após 2 horas de reação mostrou um traço de material de partida ainda presente, e a formação de uma mancha alongada bastante intensa, de maior polaridade, que foi purificada por CCD preparativa.

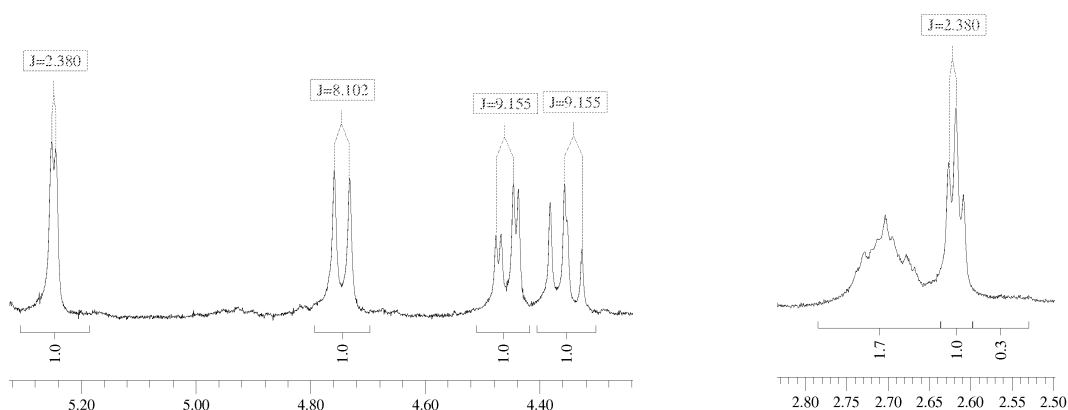
O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido mostrou-se bastante complexo, porém coerente com uma mistura de produtos de aldol epiméricos.



**Figura 41:** espectro de RMN<sup>1</sup>H da mistura de produtos de aldol.

Entretanto, após uma segunda purificação por CCD preparativa (Hex:AcOEt 4:1), obtivemos majoritariamente o produto de aldol (**±**)-**94**, evidenciado no espectro de RMN<sup>1</sup>H por um dublete em  $\delta = 5,25$  ppm ( $^3J=2,4$  Hz) integrando para um hidrogênio, característico da nova ligação carbono-carbono formada, e por um dublete em  $\delta = 4,75$  ppm ( $^3J=8,1$  Hz) integrando para um hidrogênio, característico do hidrogênio benzílico preexistente.

Além disso, a presença de um aparente triplete integrando para um único hidrogênio em  $\delta = 2,62$  ppm ( $^3J=2,4$  Hz), evidencia a alquilação em posição  $\alpha$ -carbonila, reforçada pela coincidência dos valores de  $^3J$  deste sinal com o do referente ao novo hidrogênio benzílico formado.



**Figura 42:** expansões do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (**±**)-**94**.

Entretanto, a ausência de sinais duplicados nos remete à suposição de que na verdade poderia se tratar de um único diastereoisômero.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C mostra-se plenamente coerente com a estrutura de (**±**)-**94**, com destaque para os sinais em  $\delta = 73,7$  ppm e  $\delta = 72,8$  ppm, característicos dos dois carbonos benzílicos de (**±**)-**94**.

A ausência absoluta de sinais duplicados também neste espectro reforça a idéia de se tratar de um único diastereoisômero, porém como não conseguimos isolar e identificar outros diastereoisômeros, nos vimos impossibilitados de determinar com segurança a estereoquímica relativa obtida neste experimento.

Infelizmente, devido a uma grave indisponibilidade do 6-bromo-piperonal comercial, nos vimos obrigados a encerrar esta etapa do projeto neste ponto, uma

vez que o aumento de escala necessário à repetição e ao estudo mais aprofundado das etapas de síntese até então realizadas ficou inviabilizado.

Neste ponto vale ressaltar que ainda são necessárias inúmeras otimizações da estratégia até então desenvolvida, bem como um maior aprofundamento na questão das proporções diastereoisoméricas obtidas, tanto nas adições 1,4 de cianeto quanto para o produto de aldol obtido, até que esta abordagem possa ser considerada otimizada e plenamente factível.

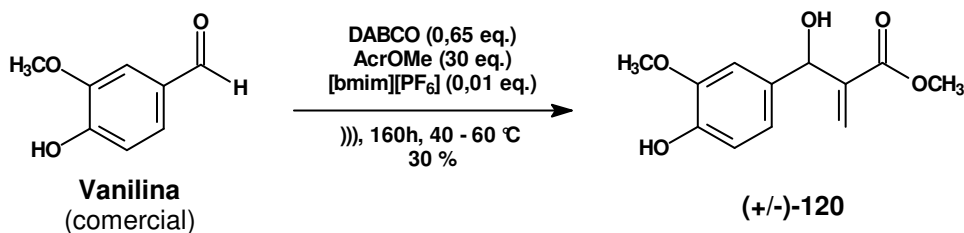
Entretanto, podemos considerar que a estratégia sintética inicialmente proposta mostrou-se viável para a preparação da lactona **(±)-105-anti**, inicialmente visualizada como intermediário-chave para a síntese da **(±)-podofilotoxina**. Além disso, o seu emprego em uma etapa de alquilação aldólica efetivamente permitiu o preparo de um intermediário avançado na proposta de síntese da **(±)-podofilotoxina**.

Assim, mesmo que os resultados alcançados estejam aquém do desejado inicialmente, consideramos que os avanços realizados são bastante significativos, configurando-se como uma valiosa referência para futuros estudos desta abordagem sintética.

### 3.3. Lignanas da classe dos dibenzilbutanodióis

Conforme os objetivos inicialmente traçados, temos como alvo sintético nesta última etapa do projeto a preparação racêmica da porção aglicona da lignana natural Medusasídeo A, empregando para isso um aduto de MBH derivado da vanilina (comercial).

Assim, inicialmente averiguamos a preparação do aduto de MBH da vanilina, a qual já sabemos de antemão se tratar de um eletrófilo ruim para a reação de MBH,<sup>68a</sup> porém empregando agora nosso protocolo de associação do emprego de ultrassom à utilização de líquido iônico como aditivo catalítico, como ilustrado a seguir.



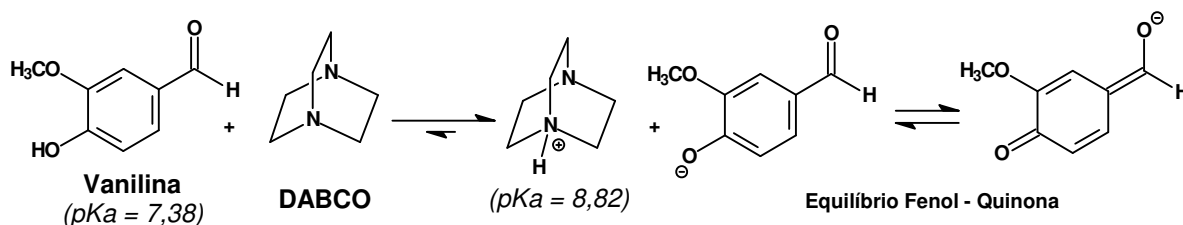
**Esquema 76:** reação de MBH com a vanilina.

O acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 1:1) mostrou que mesmo após 160 horas de sonicação a vanilina ainda era o principal componente da mistura reacional, apresentando a formação de um produto principal de maior polaridade, acompanhado de diversas outras manchas minoritárias ao longo da placa.

A análise espectroscópica do produto principal formado, após purificação cromatográfica, mostrou se em pleno acordo com os dados já publicados para o aduto ( $\pm$ )-120 esperado,<sup>68a</sup> evidenciado no espectro de RMN<sup>1</sup>H pelo sinal do hidrogênio benzílico em  $\delta = 5,48$  ppm como um singlete largo, corroborado pelo sinal em  $\delta = 72,9$  ppm no espectro de RMN<sup>13</sup>C, referente a este mesmo carbono, característicos da nova ligação carbono-carbono formada.

Apesar da obtenção do aduto de MBH desejado, consideramos que o baixo rendimento obtido poderia ser intrínseco à vanilina, já que utilizamos um protocolo reacional previamente otimizado para eletrófilos pouco reativos.

Tal resultado poderia se entendido como um reflexo da possibilidade da vanilina, neste meio reacional, ter o seu grupo fenol desprotonado pelo DABCO e então existir em equilíbrio com a sua forma quinônica, conferindo assim, em termos médios, uma menor eletrofilicidade ao carbono carbonílico, o que poderia explicar em parte a baixa reatividade da vanilina na reação de MBH.

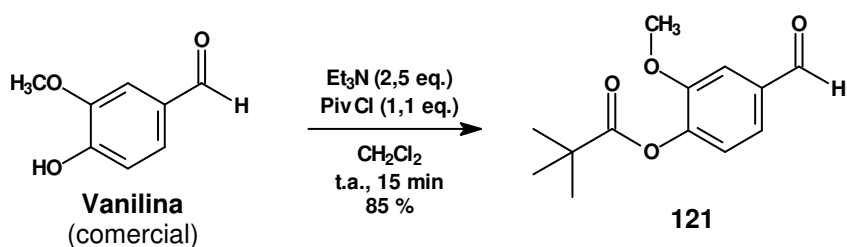


**Esquema 77:** equilíbrio fenol-quinona proposto para a vanilina na presença de DABCO.

Assim, julgamos que a vanilina em si não seria o eletrófilo mais apropriado para a reação de MBH necessária aos objetivos desta parte do projeto, devido ao baixo rendimento obtido nesta etapa inicial da sequência sintética.

Decidimos então testar o éster pivalóico derivado da vanilina como eletrófilo na reação de MBH, o qual por ter a hidroxila fenólica protegida na forma de um éster, não apresentaria o supracitado equilíbrio oriundo de sua desprotonação, preservando ou até mesmo interferindo na eletrofilicidade do carbono  $sp^2$  aldeídico com relação à vanilina.

Desta forma, inicialmente protegemos a hidroxila fenólica da vanilina na forma de um trimetilacetato, utilizando cloreto de pivaloíla como agente acilante, como ilustrado a seguir.



**Esquema 78:** proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de um trimetilacetato.

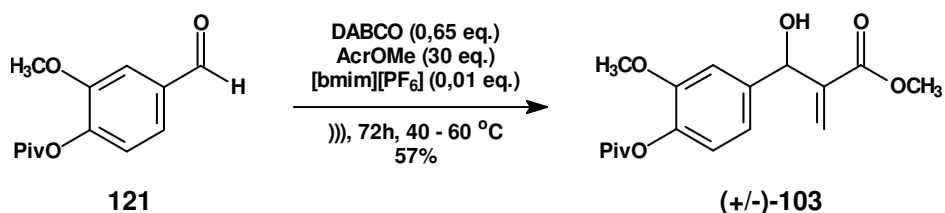
A análise da reação por CCD mostrou que a mesma evoluiu rapidamente, indicando o consumo total do material de partida após 15 minutos, com a formação de um único produto de menor polaridade.



O espectro de infravermelho do produto obtido mostra a ausência de uma banda de hidroxila na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$  e o aparecimento de uma nova banda de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1753\text{ cm}^{-1}$  característica do éster formado.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostra o aparecimento de um singlete em 1,36 ppm, integrando para nove hidrogênios, característico do resíduo *tert*-butila do grupamento pivaloíla incorporado à molécula, confirmado no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  pelo sinal em  $\delta = 176,0$  ppm, característico da nova carbonila, e pelos sinais em  $\delta = 39,2$  ppm e  $\delta = 27,1$  ppm, característicos do grupo *tert*-butila, confirmando se tratar da pivaloil-vanilina **121** desejada.

Com o novo eletrófilo **121** em mãos, realizamos a reação de MBH empregando a técnica de associação de ultrassom com líquido iônico catalítico, como ilustrado a seguir.



**Esquema 79:** reação de MBH com o éster pivaloílico **121**.

A análise da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 1:1) mostrou o rápido consumo do material de partida acompanhado da formação de um único produto de maior polaridade, completando-se após 72 horas corridas, das quais somente cerca de 24 horas foram de sonicação efetivamente.

A análise espectroscópica do produto obtido confirmou se tratar do aduto de MBH ( $\pm$ )-**103** desejado, evidenciado no espectro de infravermelho pelas bandas de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1748\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{C=O}} = 1716\text{ cm}^{-1}$ , sendo esta última característica do novo éster  $\alpha,\beta$ -insaturado formado.

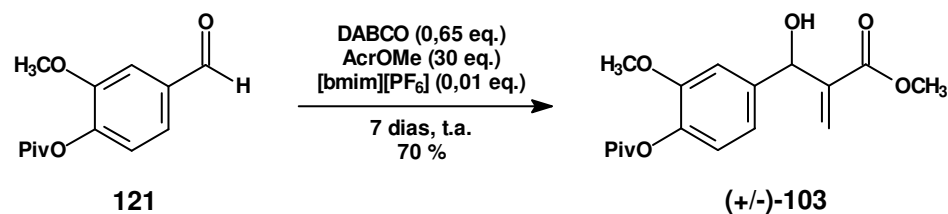
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  é bastante característico, mostrando o sinal referente ao grupo pivaloíla em  $\delta = 1,36$  ppm como um singlete integrando para nove hidrogênios, as duas metoxilas como os singletes em  $\delta = 3,80$  ppm e  $\delta = 3,73$  ppm, integrando cada um para três hidrogênios, e o sinal do hidrogênio

benzílico, característico da nova ligação carbono-carbono formada, em  $\delta = 5,54$  ppm como um singlete levemente alargado integrando para um hidrogênio.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C confirma a estrutura de **(±)-103**, mostrando duas carbonilas em  $\delta = 176,4$  ppm e  $\delta = 166,5$  ppm, dois carbonos de metoxila em  $\delta = 56,0$  ppm e  $\delta = 52,0$  ppm, e o sinal do carbono benzílico em  $\delta = 72,9$  ppm.

Apesar de termos obtido o aduto de MBH **(±)-103** desejado de forma razoavelmente satisfatória, o fato da reação aparentemente ter progredido nos intervalos de tempo em que não houve sonicação nos deixou intrigados.

Assim, realizamos um teste repetindo esta etapa de síntese sem o emprego do ultrassom, como ilustrado a seguir.

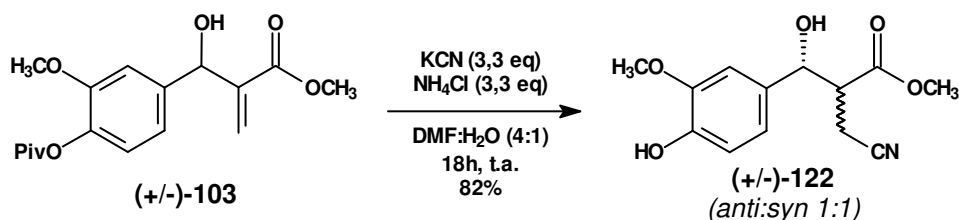


**Esquema 80:** reação de MBH com o éster pivalóico **121** sem o emprego de ultrassom.

Surpreendentemente, o monitoramento da evolução da reação por CCD mostrou que a reação se completou após uma semana à temperatura ambiente, sem o emprego de ultrassom, fornecendo agora o aduto **(±)-103** como único produto com 70% de rendimento.

Este resultado, embora anômalo quando comparado às outras reações de MBH realizadas ao longo deste projeto, mostra-se mais concordante com alguns resultados de nosso grupo de pesquisa, nos quais foram empregados eletrófilos reativos na reação de MBH acelerada por ultrassom, para os quais esta técnica não levou a melhores resultados do que os obtidos sem o seu emprego.<sup>68a</sup>

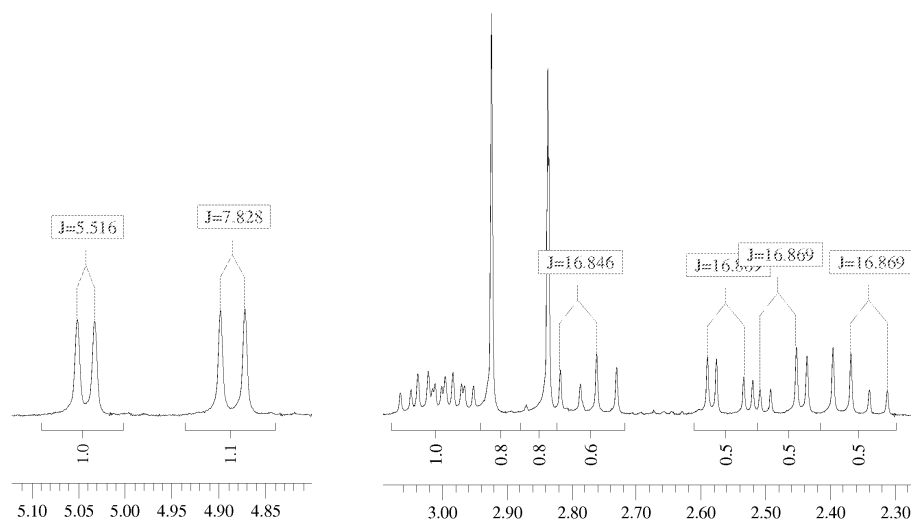
Desta forma, consideramos esta última metodologia como o protocolo otimizado para esta etapa de síntese, e com o aduto de MBH desejado em mãos, demos prosseguimento à sequência sintética planejada, realizando a adição 1,4 de cianeto sobre **(±)-103** como ilustrado a seguir.



**Esquema 81:** adição 1,4 de cianeto sobre  $(\pm)\text{-103}$ .

O monitoramento da reação por CCD (Hex:AcOEt 1:1) mostrou que a mesma necessitou de 18 horas para consumir totalmente o material de partida, levando à formação de um único produto, de polaridade significativamente maior do que o material de partida e em relação ao normalmente esperado para este tipo de produto.

Porém, ao elucidarmos sua estrutura, surpreendentemente constatamos se tratar do ciano-éster  $(\pm)\text{-122}$ , cuja hidroxila fenólica encontra-se desprotegida. O seu espectro de RMN<sup>1</sup>H é bastante claro e mostra-se ausente do singlete em  $\delta \sim 1,1$  ppm característico do grupo pivaloíla, evidenciando a adição 1,4 de cianeto através de quatro duplos dubletes entre  $\delta = 2,8$  ppm e  $\delta = 2,3$  ppm, relativos aos CH<sub>2</sub>-CN diastereotópicos dos dois diastereoisômeros formados, e pelos dubletes referentes ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero, em  $\delta = 5,04$  ppm e  $\delta = 4,88$  ppm, integrando na proporção relativa de 1:1, evidenciando a proporção diastereoisomérica *anti:syn* de 1:1.

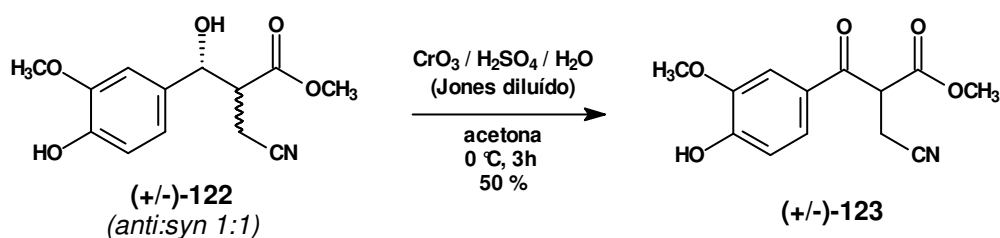


**Figura 43:** expansões do espectro de RMN<sup>1</sup>H de  $(\pm)\text{-122}$ .

Ao revisarmos a literatura referente à utilização de pivalatos como grupos de proteção de álcoois, nos deparamos com um precedente para a remoção destes grupos protetores em moléculas sensíveis a meios redutivos ou a meios fortemente ácidos ou básicos, no qual o cianeto de potássio é empregado para remover este grupo de proteção de forma branda, através de um processo análogo a uma transesterificação.<sup>97</sup>

Apesar do inconveniente encontrado, o ciano-éster (**±**)-122 pôde ser obtido de forma bastante eficiente, então optamos por dar andamento à sequência sintética inicialmente planejada, uma vez que a proporção diastereoisomérica não é importante nesta abordagem, já que de acordo com a sequência sintética proposta o centro estereogênico benzílico será eliminado em uma etapa de oxidação, e a presença da hidroxila fenólica livre a princípio não deverá interferir nas reações subsequentes, podendo ser posteriormente reprotégida, se necessário.

Assim, realizamos a etapa de oxidação de (**±**)-122 em posição benzílica, empregando o reagente de Jones modificado por diluição,<sup>92</sup> como descrito a seguir.



**Esquema 82:** oxidação de (**±**)-122 com o reagente de Jones modificado por diluição.

A lenta titulação do ciano-éster (**±**)-122 com o reagente de Jones diluído foi feita ao longo de três horas, até que a coloração alaranjada persistente do meio reacional indicasse excesso do reagente oxidante. Neste ponto, a análise do bruto reacional por CCD (Hex:AcOEt 1:1 v/v) mostrou que todo o material de partida havia sido consumido, levando à formação de um produto majoritário de menor polaridade, acompanhado de alguns produtos secundários, distribuídos ao longo da placa de CCD.

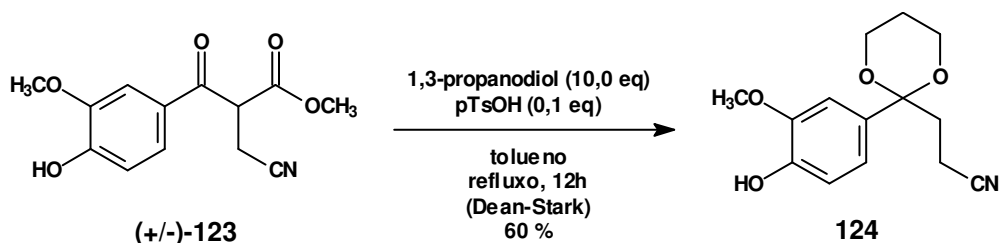
<sup>97</sup> a) Mori, K.; Tominaga, M.; Takigawa, T.; Matsui, M. *Synthesis* **1973**, 790. b) Mori, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1329.

Após o isolamento do produto majoritário por CCD preparativa, seu espectro de infravermelho mostrou claramente se tratar de um composto dicarbonilado, apresentando duas bandas distintas de carbonila, em  $\nu_{C=O} = 1737 \text{ cm}^{-1}$  (éster) e em  $\nu_{C=O} = 1674 \text{ cm}^{-1}$  (cetona conjugada), plenamente coerentes com a estrutura do  $\beta$ -ceto- $\beta$ -ciano-éster ( $\pm$ )-**123** almejado.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H é muito simples e característico, mostrando o novo hidrogênio  $\alpha,\alpha$ -dicarbonílico como um triplete em  $\delta = 4,69 \text{ ppm}$ . O grupo CH<sub>2</sub>-CN, diastereotópico, mostra-se como dois duplos dubletes em  $\delta = 3,07 \text{ ppm}$  e  $\delta = 2,97 \text{ ppm}$ , também bastante característico.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C confirma se tratar do  $\beta$ -ceto- $\beta$ -ciano-éster ( $\pm$ )-**123** almejado, mostrando claramente a presença de duas carbonilas, em  $\delta = 189,1 \text{ ppm}$  (cetona) e em  $\delta = 167,3 \text{ ppm}$  (éster), além do novo carbono  $\alpha,\alpha$ -dicarbonílico em  $\delta = 53,4 \text{ ppm}$ .

Apesar da baixa eficiência obtida nesta etapa, optamos por dar sequência à estratégia sintética proposta, a fim de avaliar a viabilidade da etapa de proteção seletiva da carbonila cetônica na forma do cetal derivado do 1,3-propanodiol, como ilustrado a seguir.



**Esquema 83:** proteção da carbonila cetônica de ( $\pm$ )-**123** empregando azeotropia.

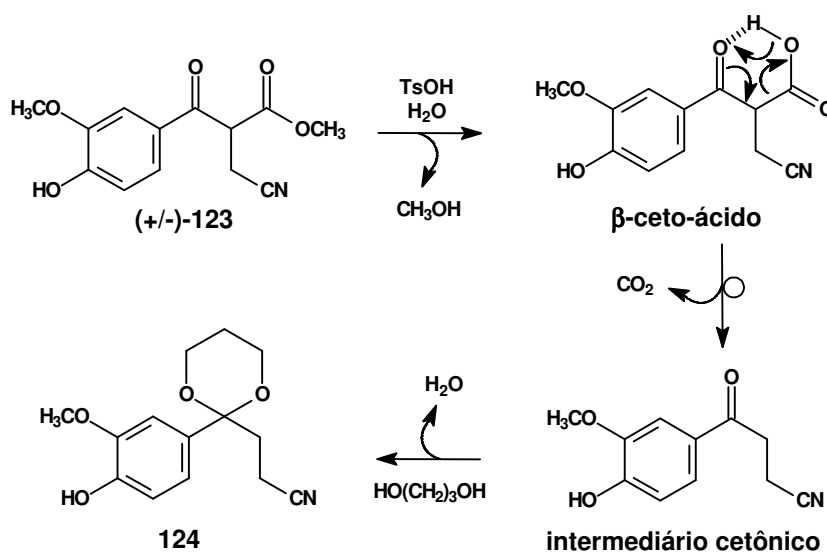
O acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que a mesma progrediu, porém de forma bastante lenta, apenas após a condição de refluxo, necessitando de 12 horas para consumir totalmente o material de partida, formando um único produto de menor polaridade.

Entretanto, para nossa surpresa, após isolamento e purificação por CCD preparativa, o espectro de infravermelho não apresentou nenhuma banda de carbonila, porém apresentando a banda de nitrila em  $\nu_{CN} = 2248 \text{ cm}^{-1}$  e três bandas intensas entre  $\nu = 1187 \text{ cm}^{-1}$  e  $\nu = 1139 \text{ cm}^{-1}$ , características de cetais.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C comprovou a ausência de carbonilas na estrutura pela inexistência de sinais acima de  $\delta = 150$  ppm, evidenciando também a presença de uma nitrila em  $\delta = 120,0$  ppm e a presença de um único carbono quaternário cetálico (benzílico) em  $\delta = 99,8$  ppm, sugerindo que a cetalização realmente ocorreu sobre a carbonila cetônica, apesar da ausência de uma porção éster na molécula.

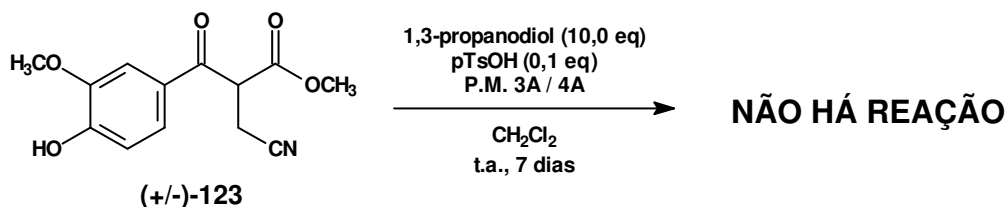
O espectro de RMN<sup>1</sup>H agora confirma se tratar do produto de descarboxilação **124**, evidenciado pelos multipletes em  $\delta = 3,80$  ppm (4H) e em  $\delta = 1,21$  ppm (2H), característicos do cetal formado, além dos grupos CH<sub>2</sub> nas posições  $\alpha$  e  $\beta$  à nitrila, como dois multipletes em  $\delta = 2,42$  ppm e  $\delta = 1,86$  ppm, respectivamente.

No nosso entender, a formação de **124** poderia ser devida, em última instância, à presença de traços de água no meio reacional. Considerando a cetalização de ( $\pm$ )-**123** como suficientemente desfavorecida de forma que a hidrólise ácida de ( $\pm$ )-**123** ocorra preferencialmente, bastaria uma ínfima quantidade do  $\beta$ -ceto-ácido correspondente para que uma etapa de descarboxilação ocorra, de forma irreversível, deslocando o equilíbrio reacional para um intermediário cetônico descarboxilado. Este, ao ser transformado no cetal **124** devolve ao meio uma molécula de água, que agora pode reiniciar o ciclo catalítico, permitindo assim o consumo de todo o material de partida.



**Esquema 84:** proposta de mecanismo para a formação de **124**.

Assim, optamos por testar uma metodologia alternativa para esta etapa, a fim de evitar o emprego das elevadas temperaturas empregadas na azeotropia para remoção de água do meio reacional, o que minimizaria a possibilidade de descarboxilação, utilizando para isso peneira molecular,<sup>98</sup> como descrito a seguir.



**Esquema 85:** tentativa de cetalização de ( $\pm$ )-123 empregando peneira molecular.

A evolução da reação foi monitorada por CCD, e ao longo de uma semana nenhum produto foi detectado, levando-nos a constatar que esta cetalização realmente necessita de condições bastante enérgicas para ocorrer.

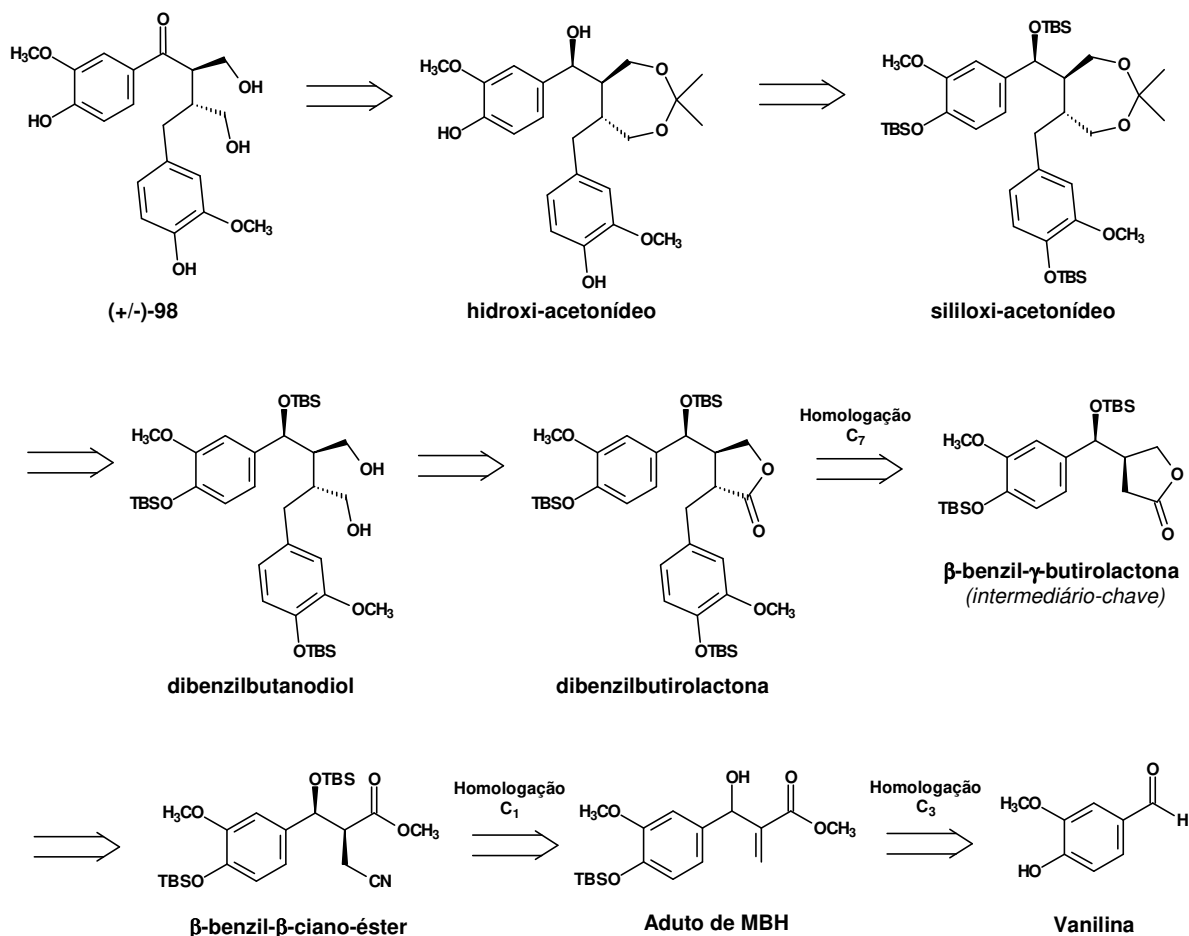
Esta constatação, infelizmente, reforça nossa suposição sobre a ocorrência preferencial da hidrólise do éster seguida de descarboxilação, que levou anteriormente à obtenção de **124**.

Estes resultados tornaram a abordagem sintética inicialmente proposta inviável, o que nos levou a direcionar esforços no sentido de buscar uma abordagem alternativa para a preparação do racemato da porção aglicona do medusasídeo A (**98**).

No nosso entender, ( $\pm$ )-**98** também poderia ser obtido através de uma abordagem que realizasse a etapa de oxidação benzílica apenas nas etapas finais da sequência sintética, permitindo-nos utilizar como intermediário-chave da abordagem uma  $\beta$ -vanililnil- $\gamma$ -butirolactona hidroxilada em posição benzílica, análoga às anteriormente preparadas pela metodologia sintética até então desenvolvida, cuja preparação acreditamos ser mais factível.

Tal lactona poderia agora levar ao alvo sintético desejado (**98**) através de metodologias bem fundamentadas na literatura, levando-se em conta a manipulação ortogonal de grupos protetores para hidroxilas, como ilustrado a seguir.

<sup>98</sup> a) Dann, A.E.; Davis, J.B.; Nagler, M.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 158. b) Lipshutz, B.H.; Mollard, P.; Lindsley, C.; Chang, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1873.



**Esquema 86:** nova proposta retrosintética para a preparação de ( $\pm$ )-98.

Desta forma, visualizamos que o racemato da porção aglicona do medusasídeo A (**98**) poderia ser obtido através de uma etapa de oxidação do álcool benzílico do hidroxi-acetonídeo supracitado em meio neutro ou básico, na qual diversos agentes oxidantes podem ser empregados, tais como PDC e  $\text{MnO}_2$ , seguida obviamente por um tratamento em meio ácido para a restauração do diol que encontra-se protegido na forma de seu acetonídeo.

O hidroxi-acetonídeo supracitado, por sua vez, poderia ser obtido através da clivagem dos grupos protetores TBS do sililoxi-acetonídeo correspondente em meio neutro, empregando por exemplo fluoreto de tetrabutilamônio.

O sililoxi-acetonídeo supracitado, por sua vez, poderia ser obtido através da proteção do dibenzilbutanodiol sililado correspondente utilizando 2,2-dimetoxipropano e *p*-tolueno sulfonato de piridínio como catalisador neutro.



O dibenzilbutanodiol supracitado poderia ser prontamente obtido a partir da dibenzilbutirolactona correspondente, através de uma etapa de redução com hidreto de lítio-alumínio.

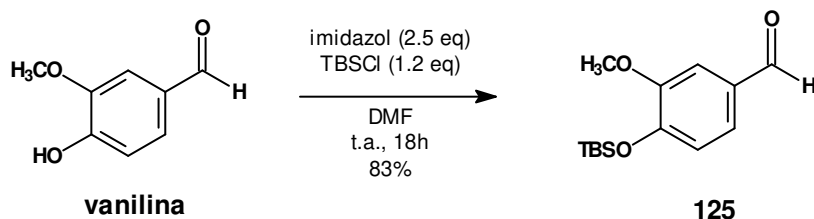
Neste ponto a estratégia sintética converge para metodologias já anteriormente exploradas nesta tese, já que a dibenzilbutirolactona supracitada poderia ser obtida através de uma etapa de alquilação diastereosseletiva da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona correspondente, de forma análoga à anteriormente realizada durante a síntese da ( $\pm$ )-yateína.

A  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona supracitada poderia ser então prontamente obtida através da metodologia anteriormente desenvolvida, através de uma etapa de redução de um  $\beta$ -benzil- $\beta$ -ciano-éster com DIBAL-H para o lactol correspondente, seguida da oxidação do mesmo com TPAP/NMO ou PDC, como anteriormente já realizado.

O  $\beta$ -benzil- $\beta$ -ciano-éster necessário à preparação do intermediário-chave desta nova estratégia poderia ser obtido através da adição 1,4 de cianeto sobre um aduto de MBH previamente sililado, de forma análoga à anteriormente já realizada. Vale ressaltar que optamos pela preparação do diastereoisômero *syn* majoritário, uma vez que as proporções diastereoisoméricas, nestes casos, costumam ser mais pronunciadas.

Por fim, o aduto de MBH supracitado poderia ser obtido através de uma reação de MBH empregando um derivado sililado da vanilina como eletrófilo, o qual poderia ser prontamente obtido a partir da vanilina comercial através de metodologias padronizadas para proteção de álcoois na forma de éteres de silício.

Assim, iniciamos os estudos desta nova abordagem realizando a proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de um éter de silício, como ilustrado a seguir.



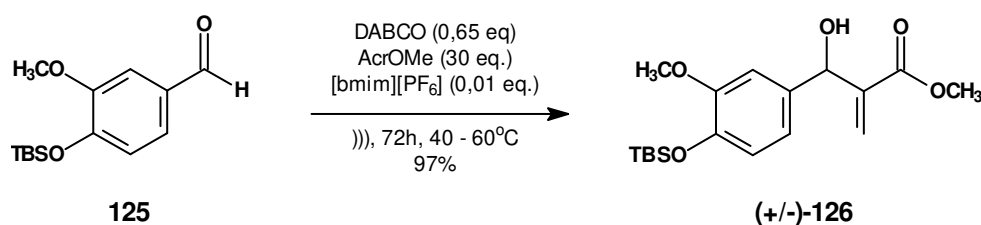
**Esquema 87:** proteção da hidroxila fenólica da vanilina na forma de um éter de silício.

O monitoramento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 4:1) mostrou o consumo total do material de partida após 18 horas à temperatura ambiente, levando à formação de um único produto de menor polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido é bastante característico, mostrando-se ausente de bandas de hidroxila na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , e intensas bandas de estiramento C-H em  $\nu_{\text{C-H}} \sim 2900\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma se tratar da sililoxi-vanilina **125** desejada, evidenciada pelos sinais em  $\delta = 0,98\text{ ppm}$  (s, 9H) e em  $\delta = 0,19\text{ ppm}$  (s, 6H) característicos do grupo protetor adicionado à molécula, corroborado pelos sinais em  $\delta = 25,5\text{ ppm}$ ,  $\delta = 18,5\text{ ppm}$  e  $\delta = -4,6\text{ ppm}$  no espectro de RMN<sup>13</sup>C.

Uma vez obtido o éter de silício **125**, prosseguimos com a sequência sintética proposta realizando a reação de Morita-Baylis-Hillman correspondente, lançando mão da técnica de aceleração por ultrassom atrelada à utilização de líquido iônico como aditivo catalítico, de acordo com o protocolo anteriormente otimizado, como exemplificado no esquema a seguir.



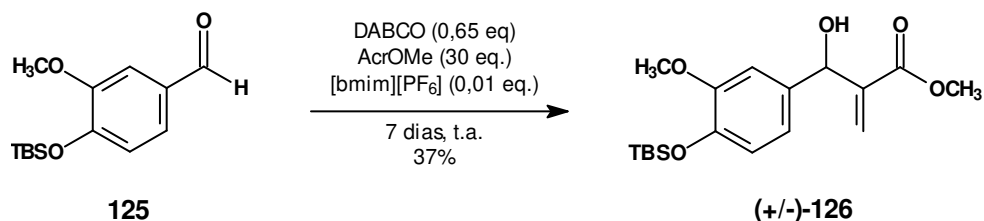
**Esquema 88:** reação de MBH empregando como eletrófilo a sililoxi-vanilina **125**.

A análise do bruto reacional por CCD mostrou que a reação consumiu todo o material de partida após três dias, totalizando aproximadamente 24 horas de sonicação efetivamente, levando à formação de um único produto de maior polaridade.

O espectro de infravermelho do produto formado é bastante característico para o aduto de MBH (**±**)-**126**, mostrando o sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado através das bandas em  $\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{C=C}}$  em  $1630\text{ cm}^{-1}$ , além da banda da hidroxila benzílica em  $3448\text{ cm}^{-1}$  e das intensas bandas de alcanos (TBS) em  $\nu_{\text{C-H}} \sim 2940\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H confirma se tratar do aduto de MBH desejado, evidenciado pelo sinal do hidrogênio benzílico, característico da ligação carbono-carbono formada nesta transformação, como um singlete levemente alargado em  $\delta = 5,51$  ppm, corroborado pelo sinal em  $\delta = 73,0$  ppm no espectro de RMN<sup>13</sup>C, referente a este mesmo carbono.

Novamente a reação pareceu progredir mesmo sem o emprego do ultrassom, o que nos levou a realizar, para efeitos de comparação, um teste sem o emprego da aceleração por ultrassom, como ilustrado a seguir.

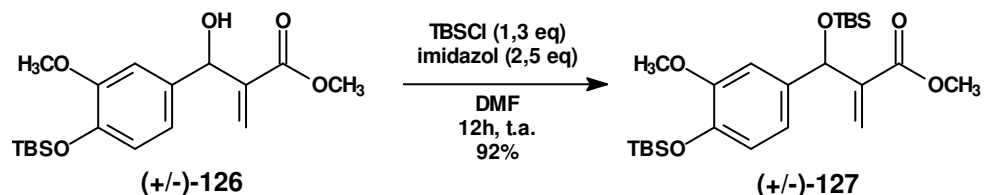


**Esquema 89:** reação de MBH empregando **125** sem a utilização de ultrassom.

O monitoramento da reação por CCD mostrou que a mesma progrediu lentamente, porém mesmo após uma semana à t.a. a reação não chegou a se completar, apresentando uma proporção aproximada de 1:1 entre o material de partida e o aduto de MBH formado, que após isolamento e purificação cromatográfica foi obtido com 37% de rendimento químico.

Estes resultados, quando comparado aos anteriormente obtidos para estas reações, sugerem a existência de uma situação limite de reatividade do eletrófilo, a partir da qual a associação da aceleração por ultrassom com a utilização de líquido iônico catalítico é claramente positiva e necessária para que a reação se complete com bons rendimentos.

Assim, com o aduto de MBH ( $\pm$ )-**126** em mãos, realizamos a etapa seguinte da nova estratégia sintética, efetuando a proteção de seu álcool benzílico na forma de um éter de silício, como ilustrado a seguir.



**Esquema 90:** proteção do álcool benzílico de ( $\pm$ )-**126** na forma de um éter de silício.

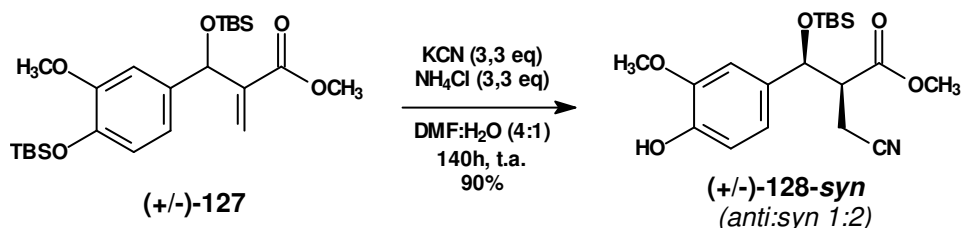
O monitoramento da evolução da reação por CCD (Hex:AcOEt 4:1) mostrou que a mesma se completou após 12 horas à temperatura ambiente, consumindo totalmente o material de partida e formando um único produto de menor polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido é muito característico, apresentando ausência de bandas de hidroxila na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , como esperado, e uma grande intensificação das bandas de alcanos na região de  $\nu_{\text{C-H}} \sim 2940\text{ cm}^{-1}$ , que agora apresentam-se como as bandas mais intensas do espectro.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H mostra claramente se tratar do aduto de MBH sililado (**±**)-**127**, evidenciado pelos sinais do novo grupo protetor TBS em  $\delta = 0,90$  ppm (9H, s),  $\delta = 0,05$  ppm (3H, s) e  $\delta = -0,08$  ppm (3H, s).

O espectro de RMN<sup>13</sup>C corrobora a estrutura da substância desejada, evidenciando a presença de dois grupos protetores TBS distintos, através da duplicação dos sinais das metilas do resíduo *terc*-butila em  $\delta = 25,84$  ppm e  $\delta = 25,01$  ppm, e dos respectivos carbonos quaternários em  $\delta = 18,54$  ppm e  $\delta = 18,21$  ppm.

Com o aduto de MBH sililado (**±**)-**127** em mãos, demos prosseguimento à rota sintética planejada realizando a etapa de adição 1,4 de cianeto, como ilustrado a seguir.



**Esquema 91:** adição 1,4 de cianeto sobre (**±**)-**127**.

Nesta etapa encontramos um notável problema de solubilidade do material de partida no meio reacional, pois o mesmo, bastante apolar devido aos dois grupos TBS ligados à molécula, mostrou-se apenas parcialmente miscível na mistura DMF:H<sub>2</sub>O, formando fases separadas após algum tempo em repouso.

A este fato atribuímos a necessidade de manter a reação por uma semana à temperatura ambiente até que todo o material de partida fosse consumido,

levando à formação de um único produto de maior polaridade na análise por CCD (Hex:AcOEt 7:3).

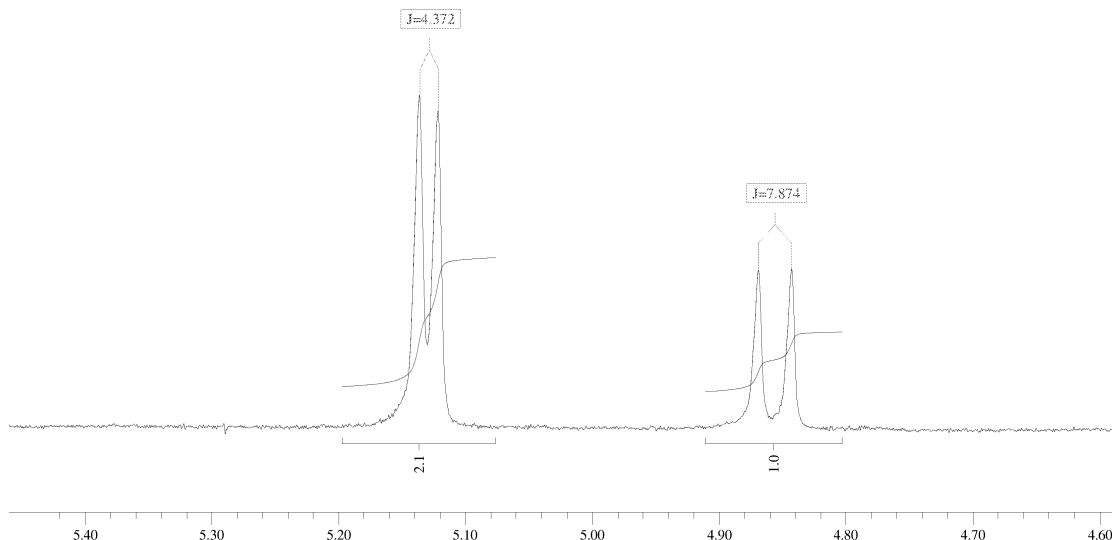
Entretanto, o espectro de infravermelho do produto formado, apesar de evidenciar a presença de uma nitrila pela banda em  $\nu_{\text{CN}} \sim 2240 \text{ cm}^{-1}$ , mostra também uma intensa banda de hidroxila em  $\nu_{\text{OH}} = 3445 \text{ cm}^{-1}$ , sugerindo a queda de um dos grupos TBS da molécula.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H mostra claramente se tratar de um ciano-éster, através dos sinais referentes ao CH<sub>2</sub> α-nitrila diastereotópico, sendo 4 duplos dubletos entre  $\delta = 2,85 \text{ ppm}$  e  $\delta = 2,30 \text{ ppm}$ , porém também deixa claro que apenas um dos grupos TBS permaneceu ligado à molécula, através dos sinais em  $\delta = 0,9 \text{ ppm}$  (9H),  $\delta = 0,02 \text{ ppm}$  (3H) e  $\delta = -0,18 \text{ ppm}$  (3H).

A constatação de que foi o grupo TBS benzílico que permaneceu ligado à molécula advém do fato dos sinais de suas metilas apresentarem-se distintos, tanto no espectro de RMN<sup>1</sup>H quanto no espectro de RMN<sup>13</sup>C, no qual estas se mostram como os sinais em  $\delta = -4,5 \text{ ppm}$  e  $\delta = -5,4 \text{ ppm}$ .

Este comportamento é característico dos grupos TBS ligados ao oxigênio benzílico, que faz parte de um centro estereogênico, e não foi observado nos sinais referentes ao grupo TBS ligado à hidroxila fenólica dos compostos anteriormente preparados, nos quais os sinais de suas metilas não se diferenciam, aparecendo usualmente como um único single em  $\delta \sim 0,15 \text{ ppm}$  (6H), no espectro de RMN<sup>1</sup>H, e como um único sinal em  $\delta = -4,7 \text{ ppm}$  no espectro de RMN<sup>13</sup>C.

A proporção diastereoisomérica obtida pode ser determinada pela forma usual, através da integração relativa dos sinais referentes ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero no espectro de RMN<sup>1</sup>H, em  $\delta = 5,13 \text{ ppm}$  ( $^3J = 4,4 \text{ Hz}$ , *syn*) e em  $\delta = 4,86 \text{ ppm}$  ( $^3J = 7,9 \text{ Hz}$ , *anti*), que se mostram na proporção relativa de 2:1 respectivamente, evidenciando o favorecimento do diastereoisômero *syn* com base nos valores de  $^3J$  observados, de acordo com a premissa já anteriormente utilizada para estes sistemas, na qual considera-se  $^3J_{\text{anti}} > ^3J_{\text{syn}}$ .

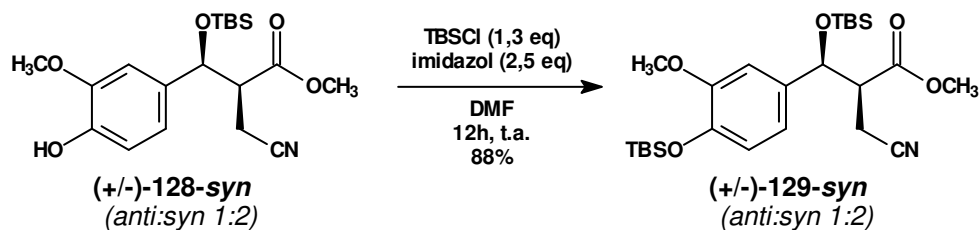


**Figura 44:** expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de **(±)-128-syn**.

No nosso entender, a indesejada queda deste grupo protetor pode ter sido o resultado do prolongado tempo reacional empregado (140 horas), necessário ao total consumo do material de partida, uma vez que o meio é ácido.

Apesar disso, não direcionamos esforços na otimização desta etapa com relação a este problema, uma vez que a mesma forneceu o ciano-éster **(±)-128-syn** com notáveis 92 % de rendimento químico, e bastaria uma simples etapa de reaproteção da hidroxila fenólica para contornar este imprevisto.

Assim, com o intuito de retornarmos à proposta sintética planejada, realizamos uma etapa de reaproteção da hidroxila fenólica de **(±)-128-syn**, como ilustrado a seguir.



**Esquema 92:** proteção da hidroxila fenólica de **(±)-128**.

A análise por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que a reação evoluiu conforme o esperado para esta metodologia, consumindo totalmente o material de partida após 12 horas à temperatura ambiente, formando um único produto de menor polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido mostra claramente a ausência de hidroxilas livres em sua estrutura, apresentando bandas intensas de alcanos em  $\nu_{C-H} \sim 2945 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H deixa claro se tratar do ciano-éster siliado (**±**)-**129-syn** desejado, mostrando claramente a presença de dois grupos TBS distintos, através dos sinais em  $\delta = 1,0 \text{ ppm}$  (9H) e  $\delta = 0,7 \text{ ppm}$  (6H) referentes ao TBS ligado à hidroxila fenólica, e dos sinais em  $\delta \sim 0,83 \text{ ppm}$ , referentes ao grupo <sup>t</sup>Bu do TBS ligado ao oxigênio benzílico, bem como os de suas metilas em  $\delta = 0,01 \text{ ppm}$  e  $\delta = -0,20 \text{ ppm}$ , estes últimos claramente duplicados devido à presença de dois diastereoisômeros.

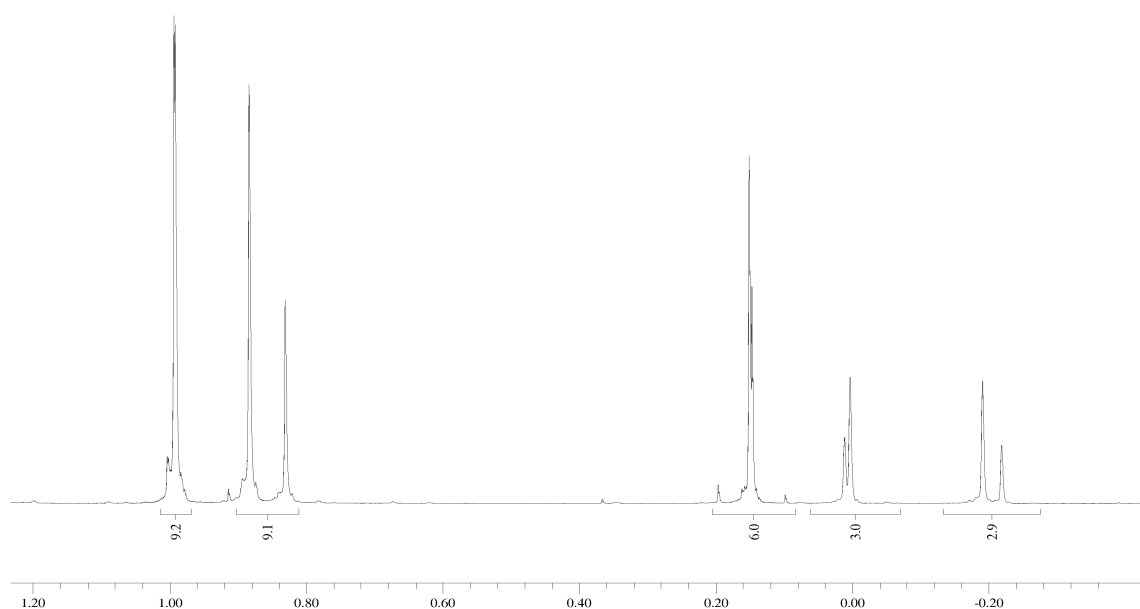
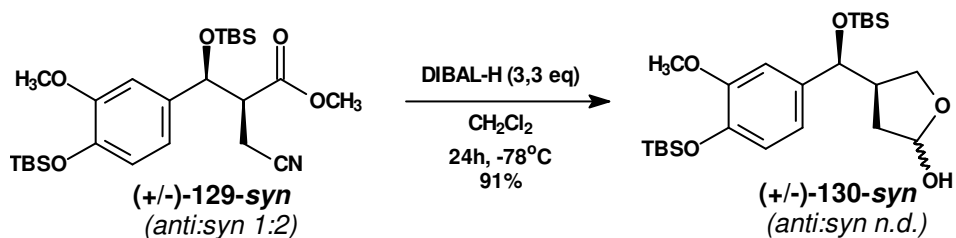


Figura 45: expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H de (**±**)-**129-syn**.

Assim, com o ciano-éster (**±**)-**129-syn** inicialmente planejado em mãos, demos prosseguimento à rota sintética proposta realizando a etapa de redução do mesmo com DIBAL-H, para o lactol correspondente, como ilustrado a seguir.

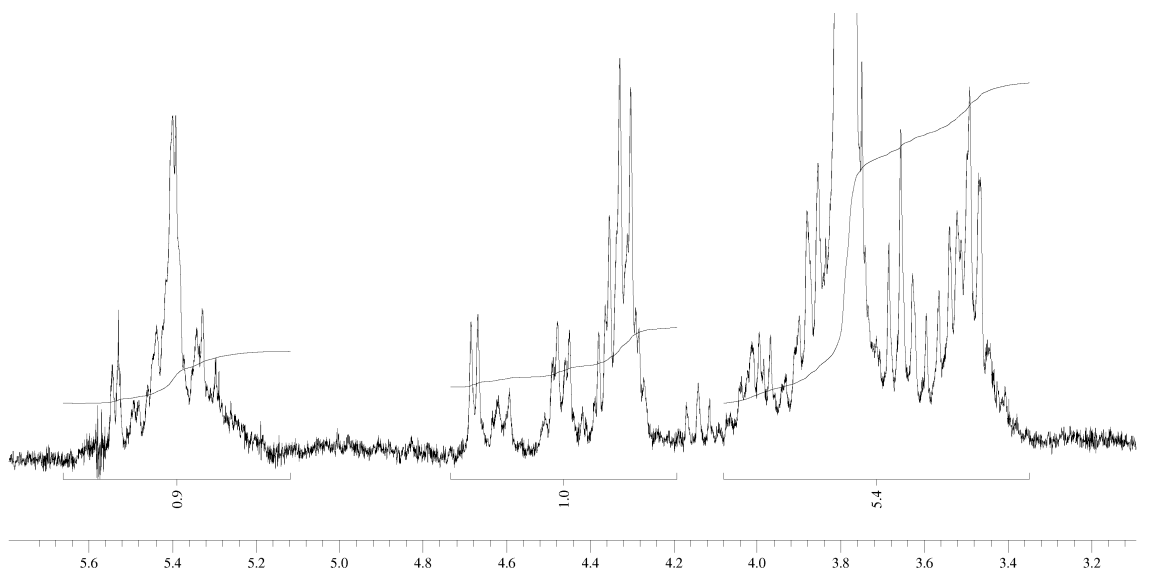


Esquema 93: redução de (**±**)-**129-syn** com DIBAL-H.

Novamente a reação evoluiu da forma esperada, consumindo todo o material de partida após duas horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ , formando um único produto na análise por CCD, de maior polaridade.

O espectro de infravermelho do produto obtido mostra claramente a ausência de carbonilas em  $\nu_{\text{C=O}} \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$  e a ausência de nitrilas em  $\nu_{\text{CN}} \sim 2240 \text{ cm}^{-1}$ , ressaltando a presença de uma hidroxila pela banda em  $\nu_{\text{OH}} = 3407 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$ , como de praxe, mostrou-se bastante complexo, devido à mistura de quatro diastereoisômeros, porém bastante coerente com a estrutura do lactol esperado, evidenciada pelo grupo de multipletes entre  $\delta = 5,8$  ppm e  $\delta = 5,0$  ppm, integrando no total para um hidrogênio, característico do novo hidrogênio hemiacetálico formado.

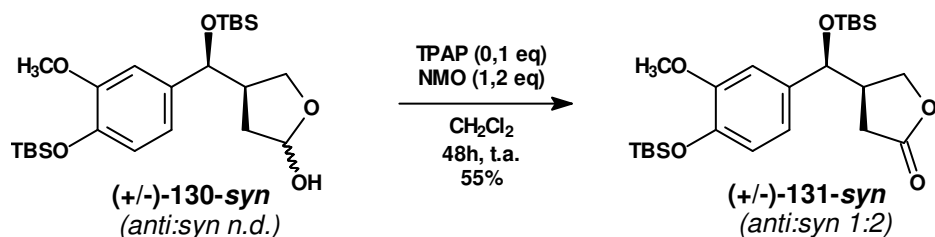


**Figura 46:** expansão do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  da mistura de diastereoisômeros de **(±)-130**.

O espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  corrobora a estrutura dos diastereoisômeros de **(±)-130**, evidenciando 4 carbonos distintos entre  $\delta = 98,0$  ppm e  $\delta = 101,0$  ppm, característicos do novo carbono hemiacetálico formado, bem como 4 outros carbonos distintos entre  $\delta = 68,5$  ppm e  $\delta = 69,5$  ppm, característicos do novo carbono  $\alpha$ -oxigênio formado.

Assim, dando sequência à estratégia sintética planejada, efetuamos a etapa de oxidação do lactol **(±)-130-syn** para a lactona correspondente, empregando a metodologia anteriormente utilizada que utiliza o TPAP como oxidante catalítico.



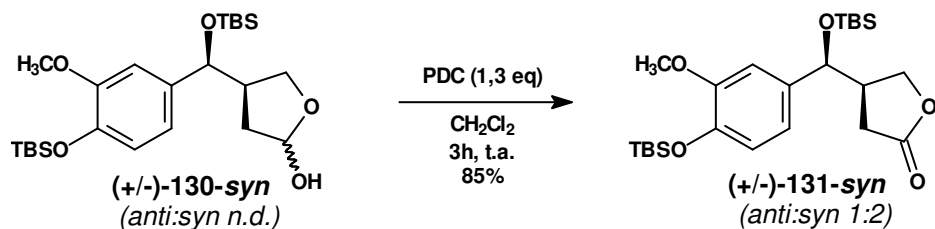


**Esquema 94:** oxidação de ( $\pm$ )-130-syn à lactona correspondente empregando TPAP/NMO.

Infelizmente, mais uma vez encontramos problemas nesta etapa, uma vez que o acompanhamento da evolução reacional por CCD (Hex:AcOEt 7:3 v/v) mostrou que mesmo após 48 horas de reação ainda havia uma quantidade significativa de material de partida presente, acompanhado da formação de um único produto de menor polaridade.

Atribuímos este resultado, que consideramos anômalo, à uma provável deterioração do TPAP empregado, oriundo do mesmo frasco utilizado nas etapas problemáticas anteriores, o qual já vinha sendo utilizado por todo o grupo de pesquisa por cerca de um ano.

Assim, optamos por realizar, paralelamente, uma metodologia alternativa de oxidação em meio neutro, empregando o PDC como agente oxidante, como ilustrado a seguir.



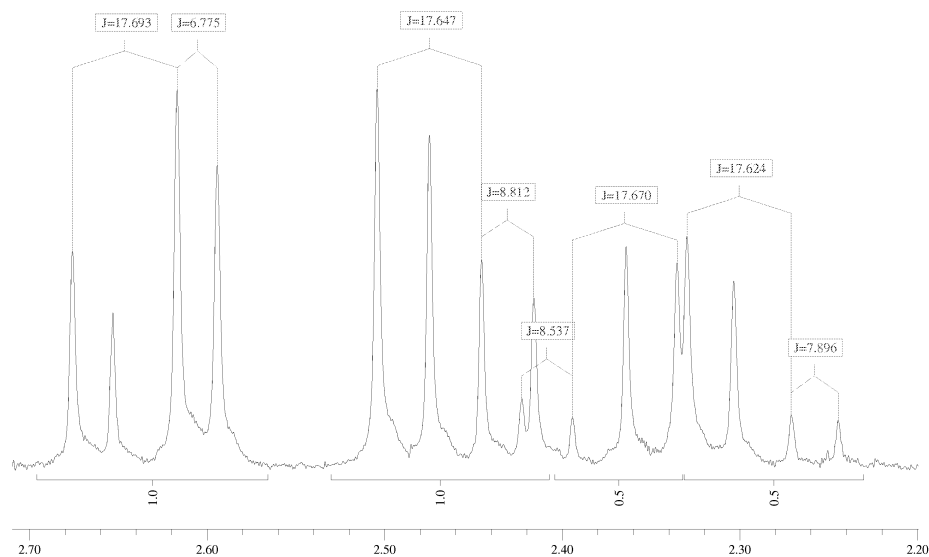
**Esquema 95:** oxidação de ( $\pm$ )-130-syn à lactona correspondente empregando PDC.

A reação evoluiu rapidamente, consumindo todo o material de partida após três horas à temperatura ambiente, fornecendo um único produto de menor polaridade na análise por CCD, idêntico ao obtido na reação com TPAP.

O espectro de infravermelho do produto obtido mostra a ausência de bandas de hidroxila, ressaltando claramente se tratar de uma lactona, evidenciada pela intensa banda de carbonila em  $\nu_{\text{C=O}} = 1777 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN<sup>1</sup>H do produto obtido é simples e claro, e não deixa dúvidas de que trata-se da lactona ( $\pm$ )-131-syn desejada, evidenciada por dois

duplos dubletes entre  $\delta = 2,7$  ppm e  $\delta = 2,4$  ppm, característicos do novo grupo  $\text{CH}_2$   $\alpha$ -carbonílico diastereotópico, referente ao diastereoisômero *syn* majoritário, além de 2 duplos dubletes entre  $\delta = 2,4$  ppm e  $\delta = 2,2$  ppm referentes ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$ -carbonílico diastereotópico do diastereoisômero *anti*, minoritário.



**Figura 47:** expansão do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de  $(\pm)\text{-131-syn}$ .

A comparação dos valores de integração destes sinais permite inclusive determinarmos a proporção relativa entre os diastereoisômeros, confirmando o valor esperado de 1:2 *anti:syn*, de acordo com a proporção diastereoisomérica dos precursores de síntese.

O espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  mostra-se plenamente coerente com a estrutura da lactona  $(\pm)\text{-131-syn}$  desejada, do qual ressaltamos os sinais em  $\delta = 177,1$  ppm e  $\delta = 176,9$  ppm, referentes às carbonilas dos diastereoisômeros *syn* e *anti* respectivamente.

Neste ponto podemos afirmar que conseguimos preparar com sucesso o intermediário-chave proposto da sequência sintética planejada, de forma eficiente e diastereosseletiva.

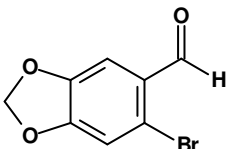
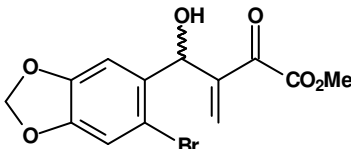
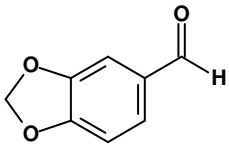
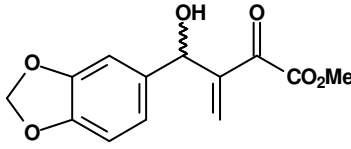
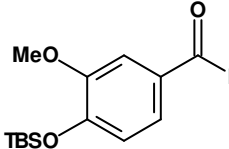
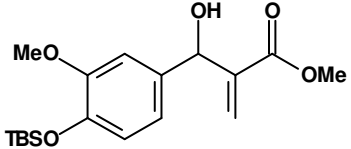
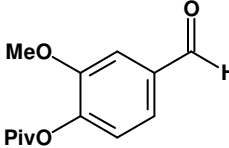
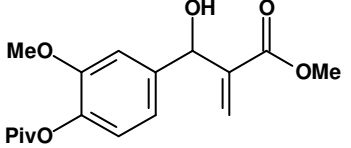
Porém, devido à escassez de tempo, infelizmente nos vimos obrigados a encerrar o projeto neste ponto, estabelecendo somente a metodologia para a preparação do intermediário-chave que, futuramente, deve permitir a primeira síntese da porção aglicona da lignana natural medusasídeo A.

## 4. Conclusão e Perspectivas

### 4.1. Considerações gerais sobre as reações de MBH

De uma maneira geral, conseguimos otimizar metodologias que permitiram a preparação eficiente de 4 adutos de Morita-Baylis-Hillman, partindo de eletrófilos comumente considerados como pouco reativos ou até mesmo inativos nas condições normais para esta reação, como ilustra a tabela a seguir.

**Tabela 6:** Reações de Morita-Baylis-Hillman realizadas

Eletrófilo	Técnica Empregada			Aduto de Morita-Baylis-Hillman
	)))	))) + líq. iônico	líq. iônico	
1 	24%	72%	traços	
2 	71%	89%	traços	
3 	n.d.	97%	37 %	
4 	n.d.	57%	70%	

O emprego da combinação de aceleração física por ultrassom com o emprego de líquido iônico catalítico mostrou-se altamente eficaz, e até mesmo imprescindível em alguns casos, para os eletrófilos de baixa reatividade (entradas 1 a 3), aparentemente mostrando-se menos importante à medida em que a reatividade atribuída ao eletrófilo aumenta. Neste íterim, nos deparamos aparentemente com uma situação-limite de reatividade (entrada 4), para a qual a técnica de combinação de líquido iônico com ultrassom mostrou-se menos eficaz do que a utilização do líquido iônico isoladamente.

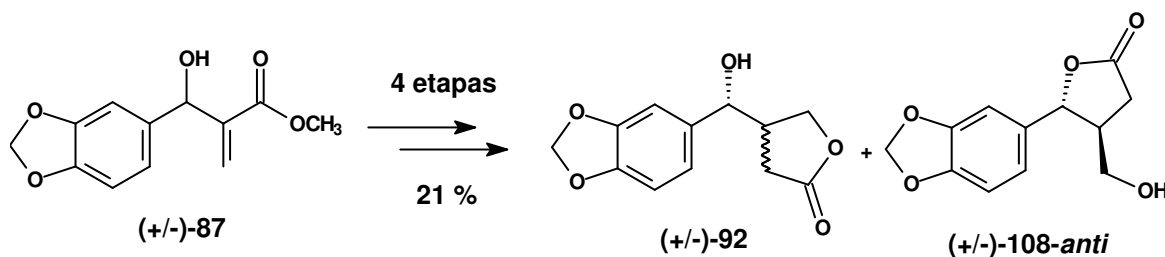
O conjunto destes dados sugere a existência de um efeito sinérgico entre a aceleração por ultrassom e a adição de líquido iônico, o qual está sendo investigado de forma mais aprofundada em nosso grupo de pesquisa.

Neste ponto vale lembrar que a situação de baixa reatividade do eletrófilo é uma das limitações clássicas da reação de Morita-Baylis-Hillman, logo o desenvolvimento de um protocolo reacional que permita contornar ou pelo menos minimizar esta limitação, caracteriza-se como uma importante contribuição para esta área do conhecimento, ampliando ainda mais as possibilidades de utilização desta versátil reação química.

## 4.2. Utilização dos adutos de MBH na síntese de Lignan

A primeira abordagem sintética estudada visou otimizar uma metodologia anteriormente desenvolvida em nosso laboratório, visando a preparação de  $\beta$ -sililoxi- $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactonas de forma eficiente e seletiva.

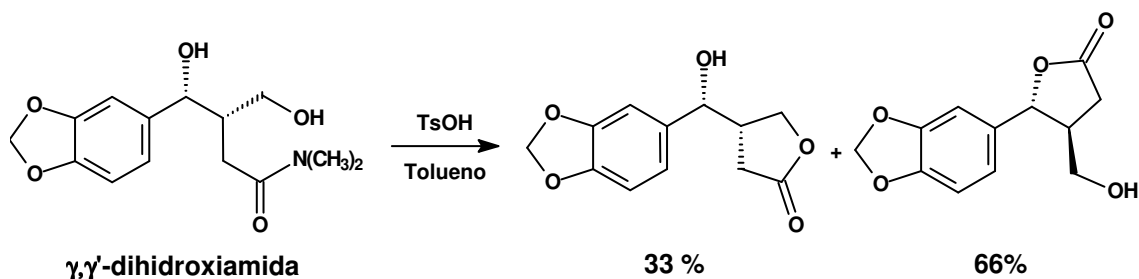
Entretanto, não conseguimos superar os problemas anteriormente encontrados simplesmente otimizando as condições reacionais empregadas, pois obtivemos, em 4 etapas a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman ( $\pm$ )-**87**, uma mistura entre as lactonas ( $\pm$ )-**92** e ( $\pm$ )-**108-anti**, como resumido a seguir.



**Esquema 96:** primeira abordagem para a preparação de lactonas a partir de ( $\pm$ )-**87**.

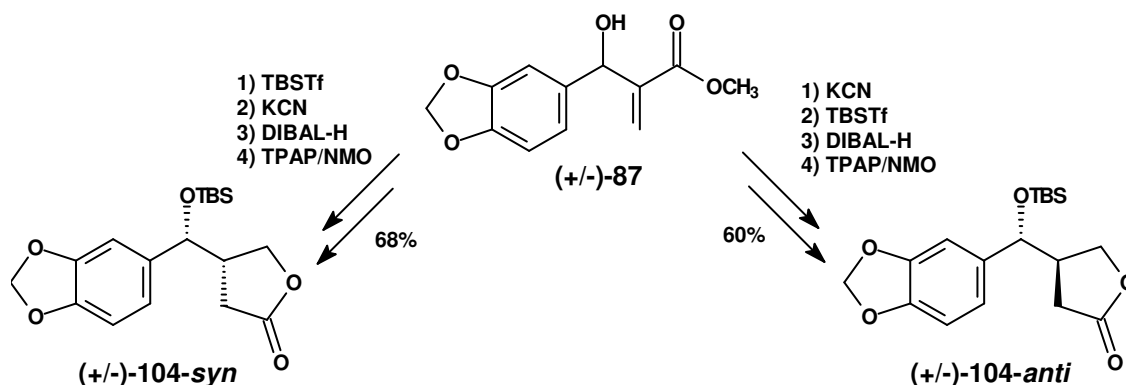
Um resultado bastante similar a este foi publicado em 2005 por Yoda e colaboradores,<sup>99</sup> a partir da hidrólise ácida de uma  $\gamma,\gamma'$ -dihidroxiámina, na qual a mesma mistura regioisomérica das lactonas ( $\pm$ )-**92** e ( $\pm$ )-**108** foi obtida, como ilustrado a seguir.

<sup>99</sup> Yoda, H.; Suzuki, Y.; Matsuura, D.; Takabe, K. *Heterocycles* **2005**, *65*, 519.



**Esquema 97:** resultados de Yoda e colaboradores.

Estes fatos nos levaram a propor uma rota sintética alternativa, que permitiu a preparação das  $\beta$ -sililoxi- $\beta$ -piperonil- $\gamma$ -butirolactonas desejadas a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman ( $\pm$ )-**87**, de forma altamente eficiente e com boa diastereosseletividade, permitindo a preparação de ambos os diastereoisômeros de ( $\pm$ )-**104** de forma majoritária.



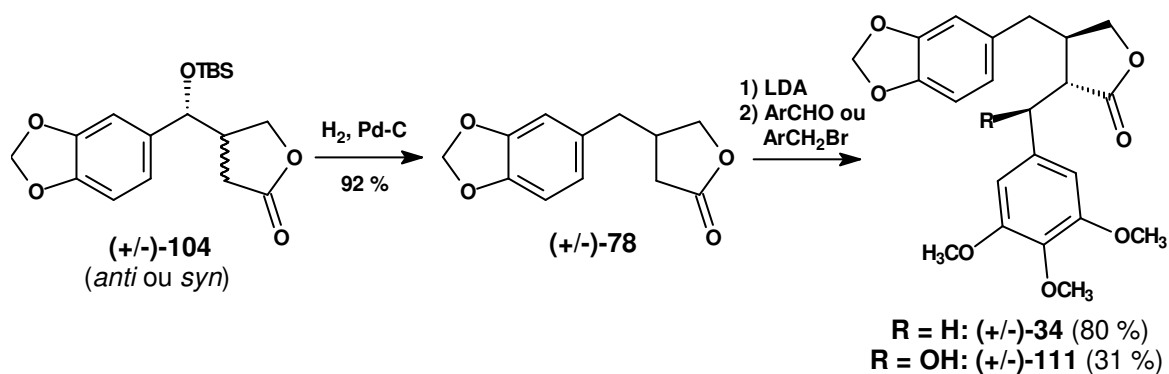
**Esquema 98:** nova abordagem para a preparação das lactonas ( $\pm$ )-**104** *anti* e *syn*.

Esta nova abordagem sintética mostrou-se incontestavelmente superior à rota sintética inicialmente proposta, uma vez que:

1. leva exclusivamente à lactona desejada;
2. apresenta excelentes rendimentos globais;
3. permite a seleção de qual diastereoisômero será obtido de forma majoritária;
4. não exige etapas cromatográficas complexas para a purificação satisfatória dos produtos obtidos.

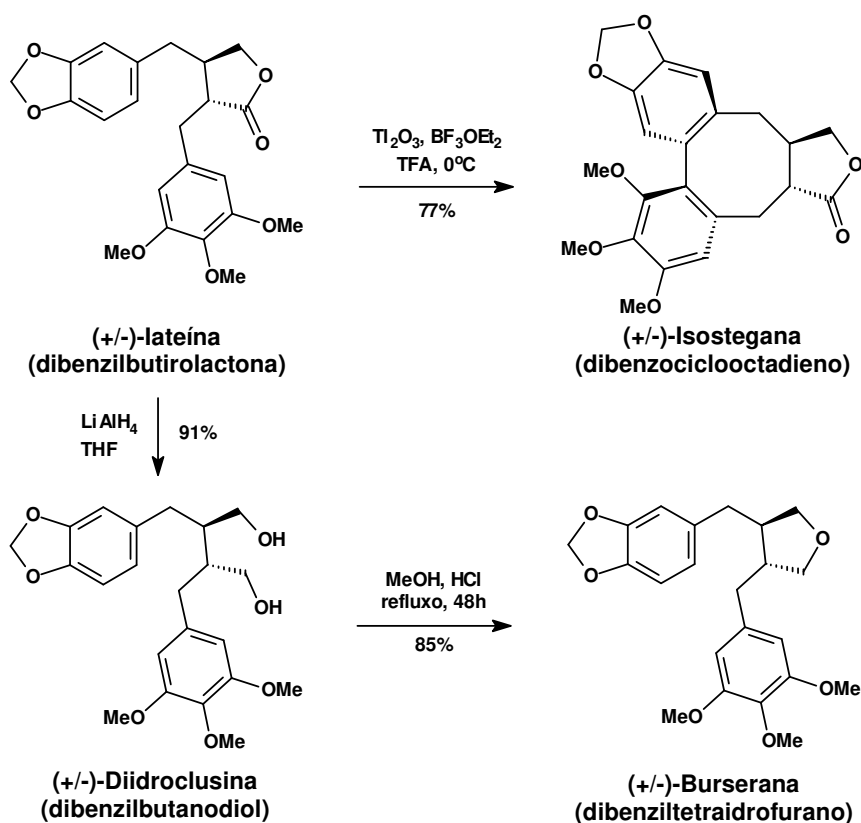
As lactonas obtidas foram então utilizadas na síntese de lignanas naturais, através de sua conversão, de forma altamente eficiente, na lactona ( $\pm$ )-**78**, conhecida e amplamente difundida como intermediário-chave para lignanas em

geral, a partir da qual diversas lignanas naturais já foram preparadas,<sup>53, 95, 96</sup> exemplificadas neste projeto pela preparação, por vias também já conhecidas, das lignanas naturais (**±**)-yateína (**34**) e (**±**)-podorrizol (**111**).



**Esquema 99:** síntese de lignanas naturais a partir de (**±**)-104 *anti* ou *syn*.

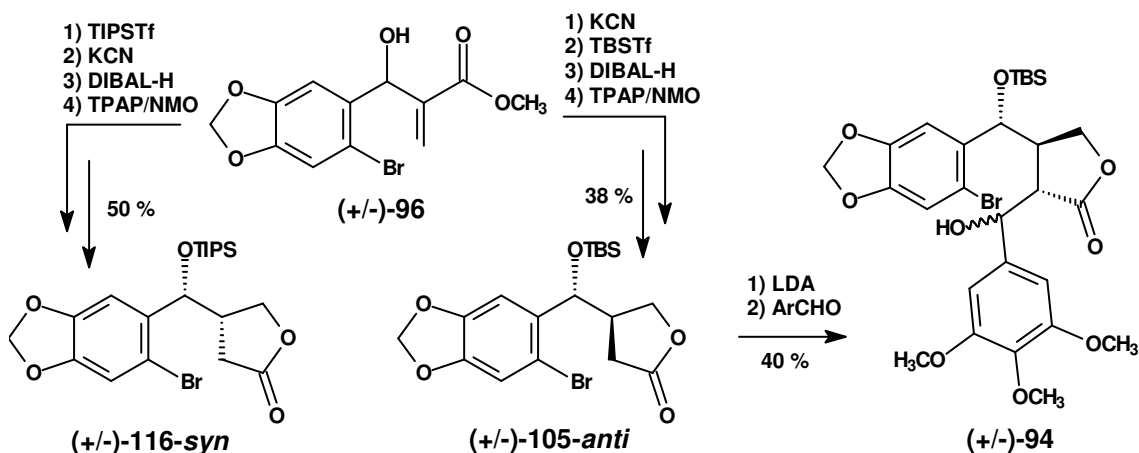
Neste ponto vale ressaltar que alcançar a síntese total da (**±**)-yateína representa também alcançar a síntese formal de pelo menos mais três outras lignanas naturais de sub-classes estruturais distintas, como anteriormente descrito por Enders e colaboradores<sup>51</sup> e ilustrado a seguir.



**Esquema 100:** síntese de lignanas naturais a partir da (**±**)-yateína.

Desta forma, podemos considerar que desenvolvemos uma nova metodologia para a preparação de lignanas naturais de distintas sub-classes estruturais, empregando como material de partida um aduto de Morita-Baylis-Hillman, o que é suficiente para classificá-la como uma nova via geral de acesso a lignanas biologicamente ativas.

A metodologia até então desenvolvida e otimizada foi então estendida a outros substratos e abordagens, inicialmente almejando a preparação da lignana natural **(±)-podofilotoxina** através de uma proposta sintética inovadora, para a qual conseguimos preparar o intermediário avançado **(±)-94**, a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman **(±)-96**, como ilustrado a seguir.



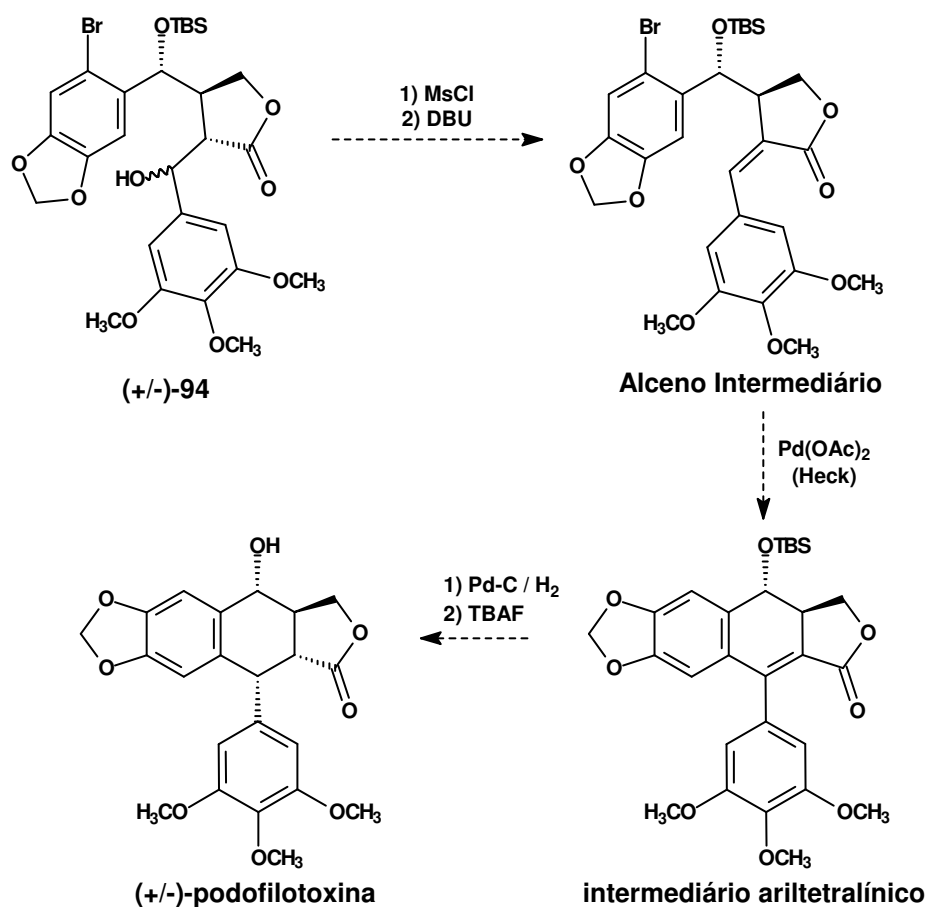
**Esquema 101:** síntese de um intermediário avançado para a **(±)-podofilotoxina**.

A estratégia mostrou uma boa eficiência na preparação das lactonas intermediárias **(±)-105-anti** e **(±)-116-syn**, porém a diastereosseletividade *anti* conseguida, necessária à proposta sintética, mostrou-se baixa, bem como a eficiência da preparação do intermediário avançado **(±)-94**.

Apesar da clara necessidade de otimização de diversos pontos desta abordagem, vimo-nos obrigados a descontinuar seu estudo devido a imprevistos relacionados à disponibilidade comercial do 6-bromo-piperonal à época, que nos impediram de realizar o scale-up das reações de forma a ter material suficiente para prosseguir na abordagem sintética proposta.

Apesar disso, julgamos que o conjunto de dados que conseguimos obter nesta parte do projeto é bastante significativo, tendo em mente que esta

abordagem sintética pode vir a ser retomada no futuro, já que o intermediário avançado ( $\pm$ )-**94** pôde ser efetivamente preparado, e acreditamos que o mesmo possa permitir o acesso à lignana natural ( $\pm$ )-**podofilotoxina** de forma eficiente e seletiva, contribuindo de forma valiosa para este ramo do conhecimento, que até hoje se configura como o grande desafio a ser ainda superado dentro do âmbito das sínteses disponíveis para esta substância em particular.



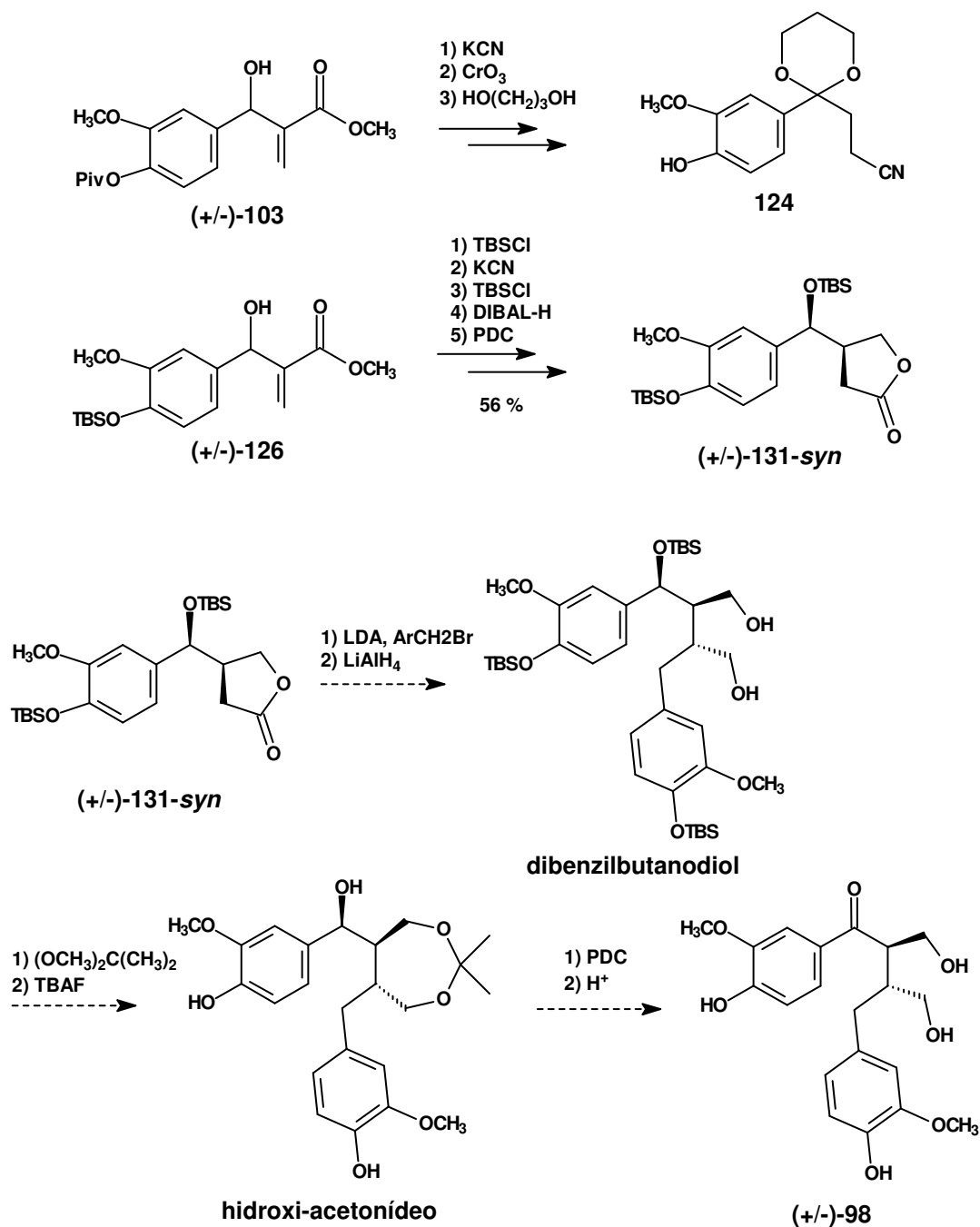
**Esquema 102:** proposta de síntese para a ( $\pm$ )-**podofilotoxina** a partir de ( $\pm$ )-**94**.

Em um segundo momento, a metodologia desenvolvida foi então estendida à uma proposta de primeira síntese racêmica da porção aglicona de uma nova lignana recentemente isolada, denominada **Medusasídeo A**.

A primeira proposta sintética visualizada partiu do aduto de Morita-Baylis-Hillman ( $\pm$ )-**103**, porém mostrou-se completamente inviável ao levar à obtenção do indesejado produto de descarboxilação **124**, em uma etapa intermediária da sequência sintética planejada.



Uma segunda proposta sintética, conceitualmente mais próxima dos resultados positivos anteriormente obtidos, foi então realizada e partindo do aduto de Morita-Baylis-Hillman ( $\pm$ )-126 permitiu a preparação da  $\beta$ -benzil- $\gamma$ -butirolactona ( $\pm$ )-131-*syn*, visualizada como intermediário-chave para a síntese do ( $\pm$ )-Medusasídeo A, de forma eficiente e diastereosseletiva.



Esquema 103: síntese do ( $\pm$ )-medusasídeo A.

Devido à escassez de tempo, as etapas seguintes da proposta sintética planejada não puderam ser executadas, mas de uma maneira geral o conjunto de resultados obtidos configura-se como um importante avanço na direção da primeira síntese do **(±)-medusasídeo A**, cujos estudos estão sendo atualmente retomados em nosso grupo de pesquisa, por outros alunos.

Assim, tomando o conjunto de resultados desta tese, podemos afirmar que contribuímos significativamente para consolidar a aplicabilidade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de lignanas de sub-classes estruturais distintas, configurando a estratégia sintética por nós desenvolvida como uma via geral de acesso a lignanas biologicamente ativas.

## 5. Parte Experimental

### 5.1. Considerações Gerais

#### 5.1.1. Materiais, Solventes e Reagentes

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio. Os equipamentos de vidro e barras magnéticas empregados foram previamente anidridificados em estufa a 120 °C por 24 horas.

Os solventes anidros utilizados foram obtidos através do tratamento de solventes comerciais, de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>100</sup> O THF e o éter etílico foram refluxados na presença de hidreto de cálcio por 24 horas, destilados e então refluxados na presença de Na<sup>0</sup>/benzofenona até a formação de coloração azul, sendo redestilados imediatamente antes do uso. A DMF foi tratada com hidreto de cálcio por 24 horas, destilada sob pressão reduzida e armazenada na presença de peneira molecular 4 Å ativada, sob atmosfera de argônio. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona até a formação de coloração azul, destilado e armazenado na presença de peneira molecular 4 Å ativada, sob atmosfera de argônio. O diclorometano, a trietilamina, a diisopropilamina, a diisopropiletilamina e a 2,6-lutidina foram refluxados por duas horas na presença de hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes do uso.

Os demais solventes e reagentes, obtidos de fornecedores especializados, foram utilizados sem purificação prévia.

#### 5.1.2. Técnicas cromatográficas

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas Merck GF<sub>254</sub>, reveladas por luz ultravioleta (254 nm) e/ou por aquecimento após tratamento com solução etanólica de ácido fósfolíbdico a 5% (m/v).

As purificações e separações cromatográficas foram realizadas tanto em colunas de vidro empregando sílica gel Merck 70 (70-230 Mesh) ou 400 (230-400

---

<sup>100</sup> Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press, 1987.

mesh, cromatografia rápida), como em placas de vidro de 20 x 20 cm, recobertas por sílica gel Merck 60 GF<sub>254</sub> (CCD preparativa), previamente ativadas em estufa a 120 °C por 12 horas.

### 5.1.3. Equipamentos

As reações em ultra-som foram efetuadas em um equipamento de ultra-som UNIQUE GA 1000 (1000 W, 25 KHz).

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Electrothermal 9100, e não foram aferidos.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelhos Nicolet modelos Impact 410, utilizando-se cela de NaCl (filme), ou IR 200 ThermoNicolet.

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H e de RMN<sup>13</sup>C foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 (operando a 300 MHz para <sup>1</sup>H e 75,5 MHz para <sup>13</sup>C), Inova 500 (operando a 500 MHz para <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C) e Bruker 250 (operando a 250 MHz para <sup>1</sup>H e 62,5 MHz para <sup>13</sup>C).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno o sinal referente ao tetrametilsilano ( $\delta = 0,00$  ppm) ou ao clorofórmio ( $\delta = 7,26$  ppm).

Os dados de RMN<sup>1</sup>H relatados são apresentados no seguinte formato:

$\delta$  (H, M, J) onde:

$\delta$  = deslocamento químico em ppm;

H = número de hidrogênios integrados;

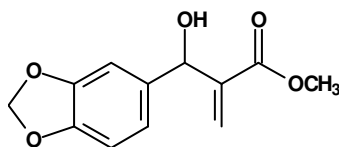
M = multiplicidade (*s*, singleto; *sl*, singleto largo; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *t*, tripleto; *dt*, duplo tripleto; *q*, quarteto; *dq*, duplo quarteto; *m*, multipletto);

J = constante de acoplamento em Hertz.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho CG/MS Shimadzu Class 5000. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução.

## 5.2. Procedimentos Experimentais

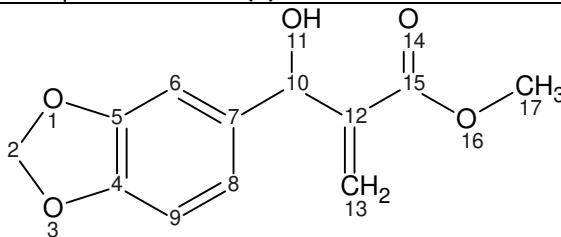
### 5.2.1. 2-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil]-acrilato de metila



(±)-87

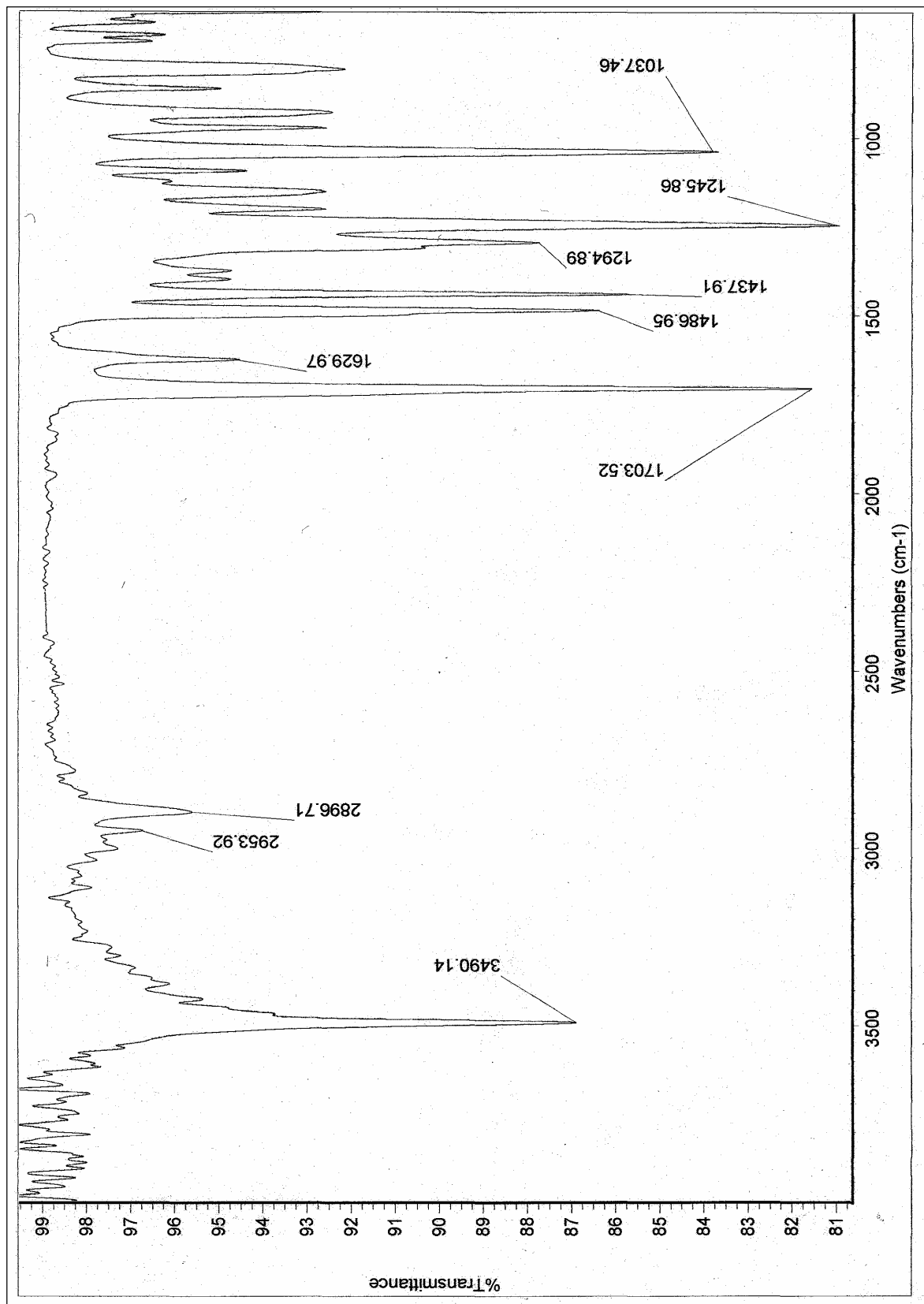
A um balão de 500 mL foram adicionados 12,0 g de piperonal (79,9 mmol), 54 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 0,60 mol), 0,23 g de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butylimidazólio (0,01 eq.; 0,79 mmol) e 5,83 g de DABCO (0,65 eq.; 52,0 mmol). A mistura obtida foi mantida sob ultrassom por 20 horas. Após esse período, foram adicionadas mais três porções de 54 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 0,60 mol), uma a cada 20 horas de sonicação, e a reação foi mantida sob ultrassom até totalizar 80 horas. O bruto reacional foi então concentrado em rotaevaporador, o resíduo obtido foi diluído em 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e então particionado com 100 mL de água destilada e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70-230 mesh) eluída com Hexano:AcOEt 4:1 (v/v), fornecendo 16,8 g do aduto de MBH (±)-87 (71,1 mmol; 89 %), como um óleo amarelo-pálido que lentamente cristaliza (P.F. 42 °C).

**Tabela 7:** dados espectrais experimentais de ( $\pm$ )-87.

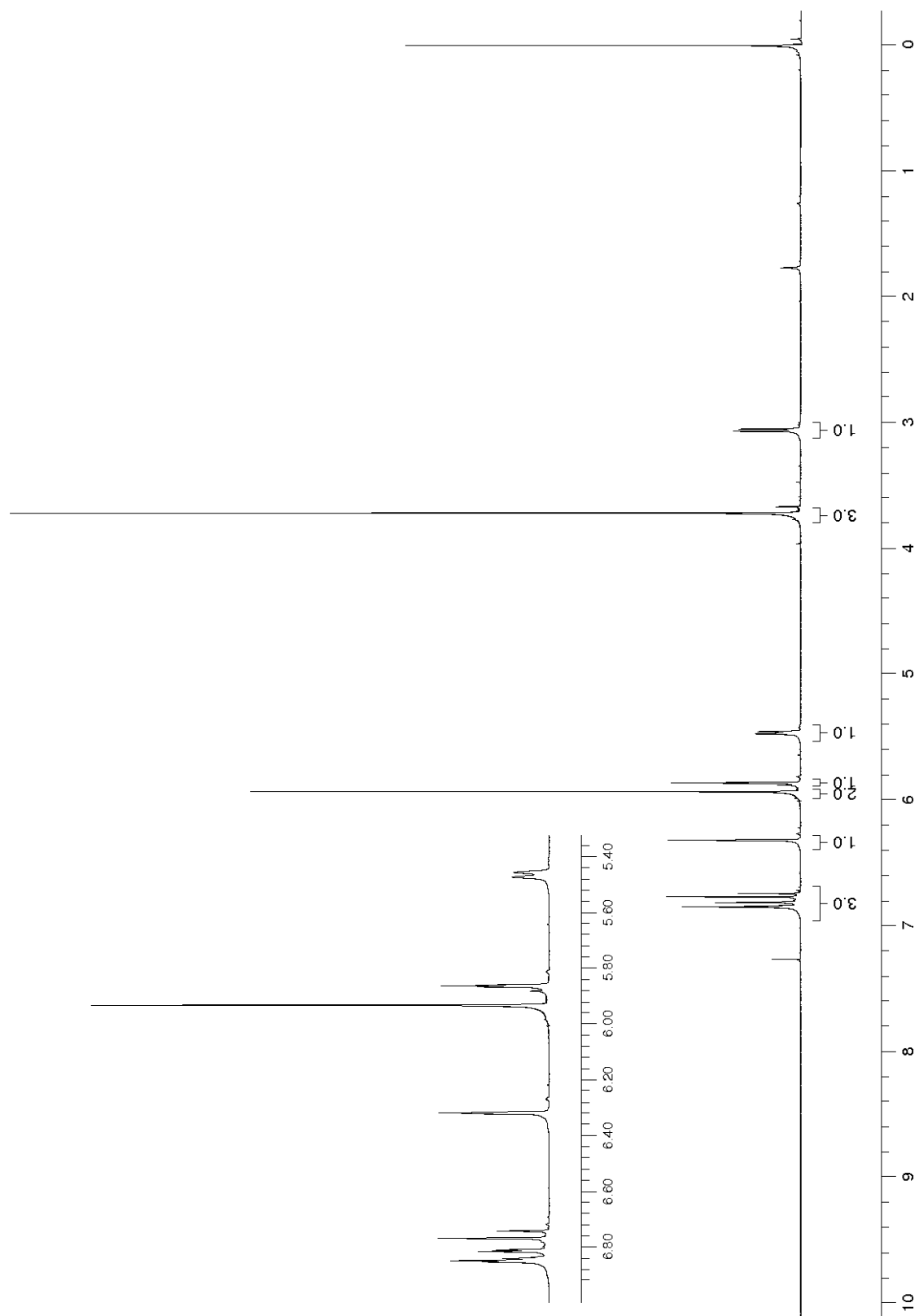


**( $\pm$ )-87**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1246, 1037	-	-
2		5,93 (2H, s)	101,09
3		-	-
4	ν <sub>C-H</sub> : 2954, 2897 ν <sub>C=C</sub> : 1487, 1438	-	147,75
5		-	147,20
6		6,74 - 6,85 (3H, m)	108,14
7			135,27
8			120,17
9		107,18	
10		5,46 (1H, d, <sup>3</sup> J=5,31 Hz)	72,98
11	ν <sub>OH</sub> : 3490	3,06 (1H, d, <sup>3</sup> J=5,31 Hz)	-
12	ν <sub>C=C</sub> : 1630	-	141,90
13		5,86 (1H, d, <sup>2</sup> J=0,92 Hz), 6,32 (1H, d, <sup>2</sup> J=0,92 Hz)	125,90
14	ν <sub>C=O</sub> : 1703	-	-
15		-	166,74
16	ν <sub>C-O</sub> : 1295	-	-
17		3,71 (3H, s)	51,99



Anexo 1: espectro de infravermelho (sólido / ATR) de (±)-87.



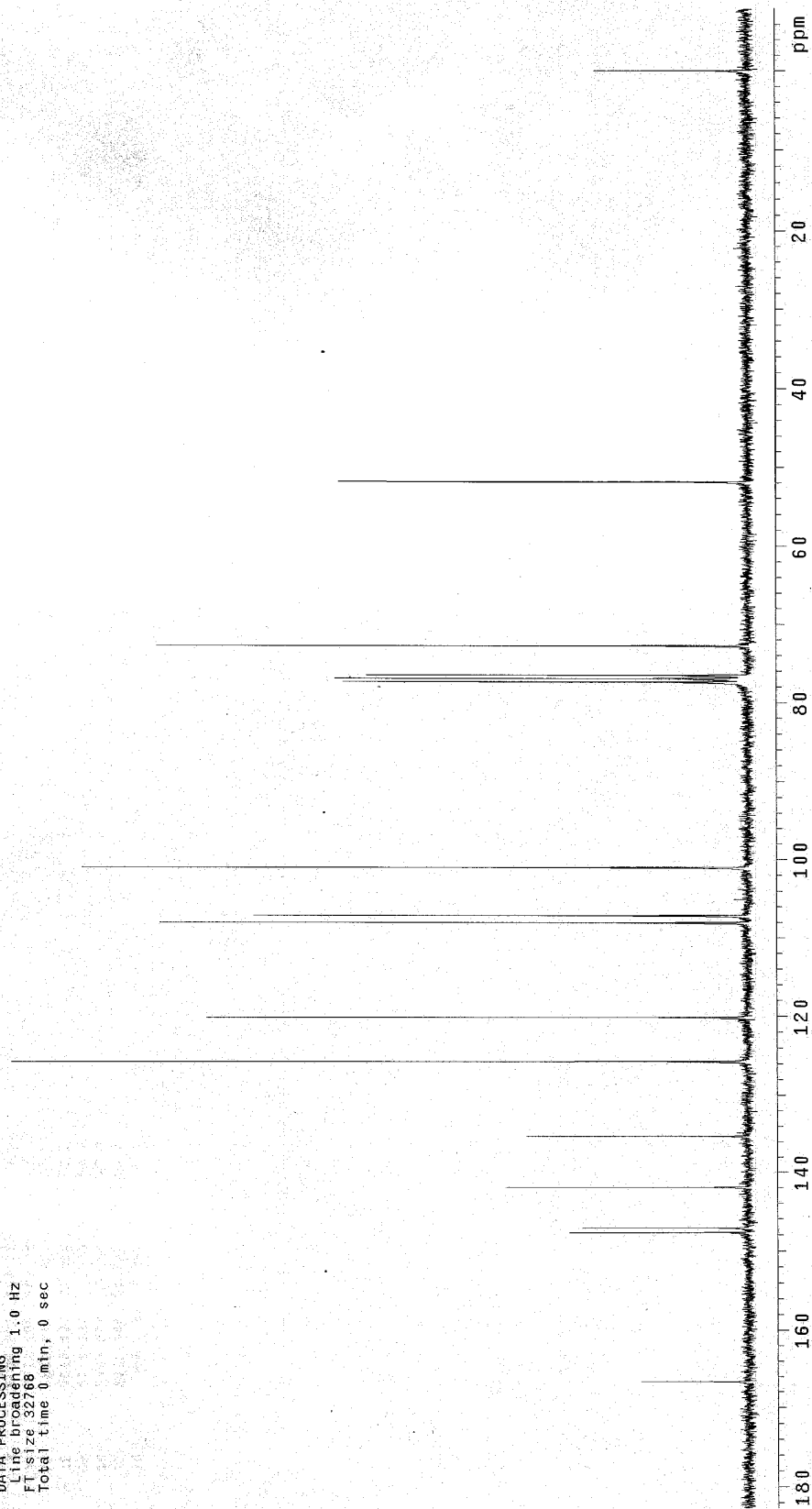
**Anexo 2:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) de  $(\pm)$ -87.



Pulse Sequence: bruker  
Temp. 24.0 C / 297.1 K  
F1: MG09G10C\_001.CV  
INOVA-500 "hmrsum"

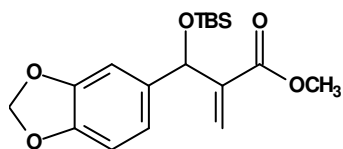
PULSE SEQUENCE: bruker  
Relax. delay 0.001 sec  
1st pulse 90.0 degrees  
2nd pulse 20.3 degrees  
Acq. time 0.819 sec  
Width 20000.0 Hz  
1134 repetitions

OBSERVE UNKNOWN, 75.4671934 MHZ  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
F1 size 32768  
Total time 0 min, 0 sec



Anexo 3: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) de (±)-87.

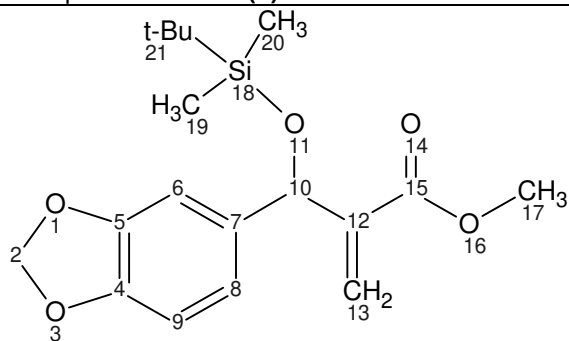
**5.2.2. 2-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-acrilato de metila**



**(±)-89**

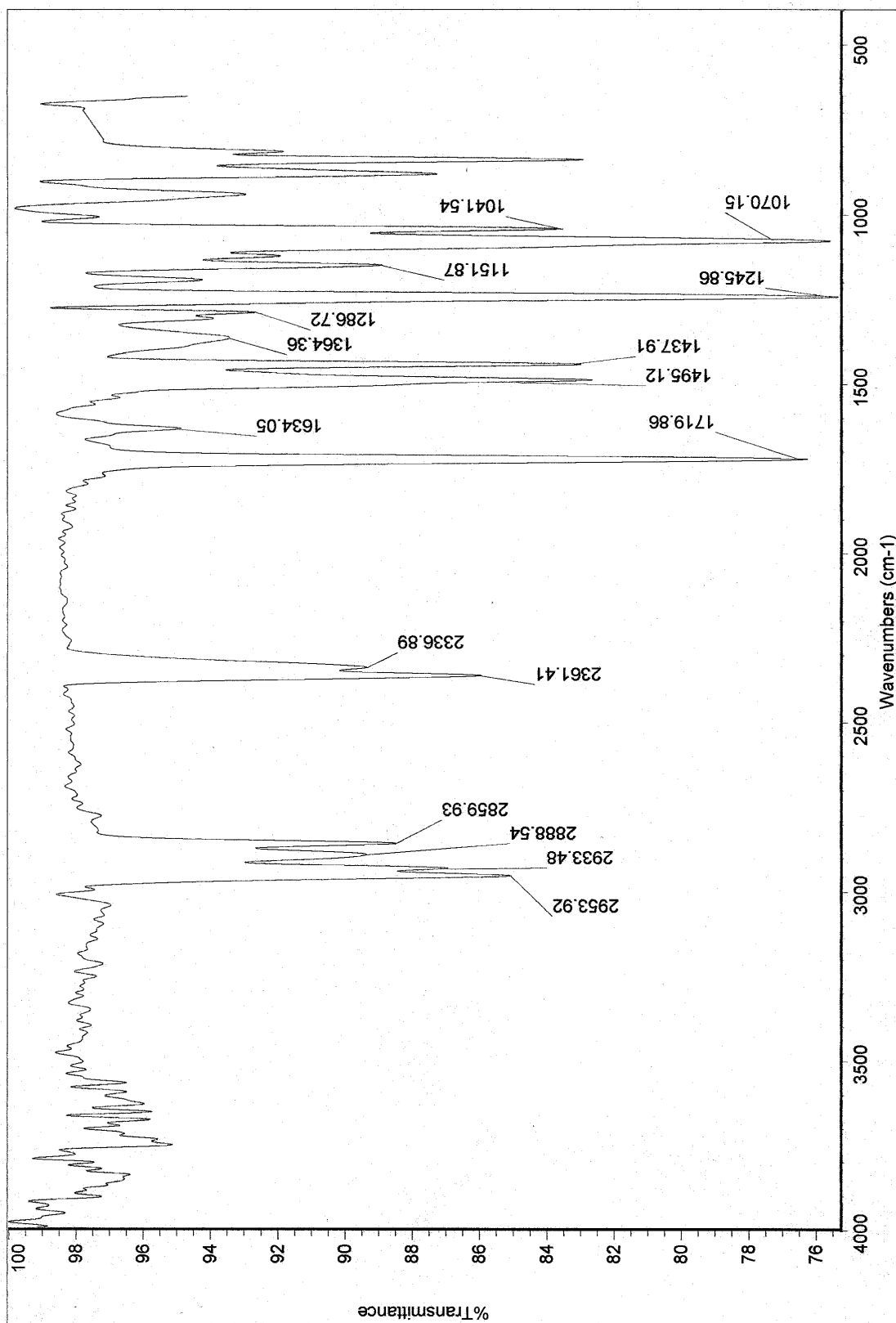
A um balão de 250 mL, seco e provido de agitação magnética, foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 3,00 g do aduto de MBH **(±)-87** (12,7 mmol), 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, 3,50 mL de Et<sub>3</sub>N (2,5 eq., 25,5 mmol) e 3,50 mL de TBSTf (1,3 eq., 16,5 mmol). A mistura reacional foi agitada à t.a. por 30 minutos e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Após este período foram adicionados mais 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 3,50 mL de Et<sub>3</sub>N. O bruto reacional resultante foi então lavado com 200 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e então concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando Hexano:AcOEt 9:1 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 4,35 g de **(±)-89** (1,24 mmol, 98%) como um óleo amarelo pálido.

**Tabela 8:** dados espectrais experimentais de ( $\pm$ )-89.

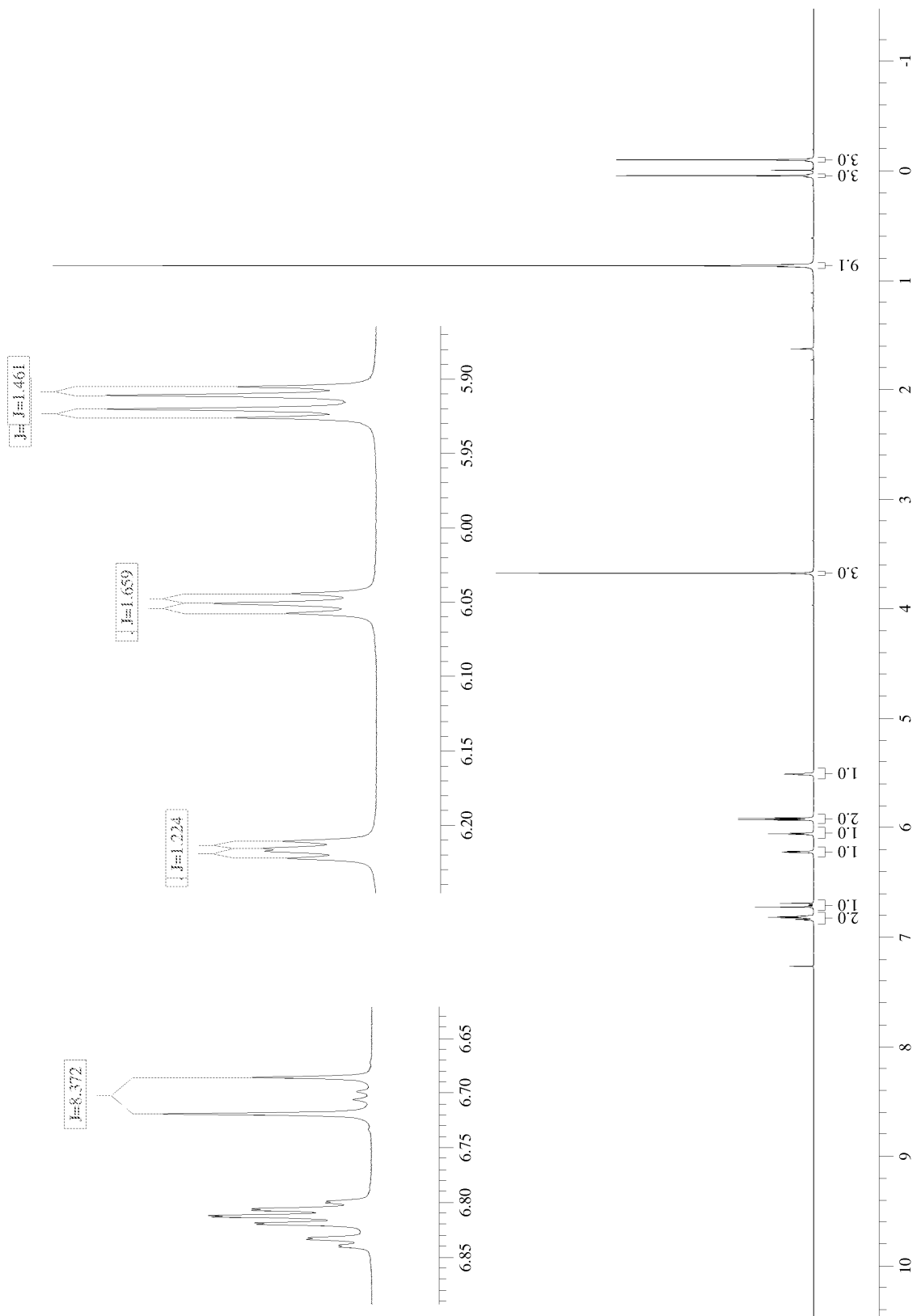


**( $\pm$ )-89**

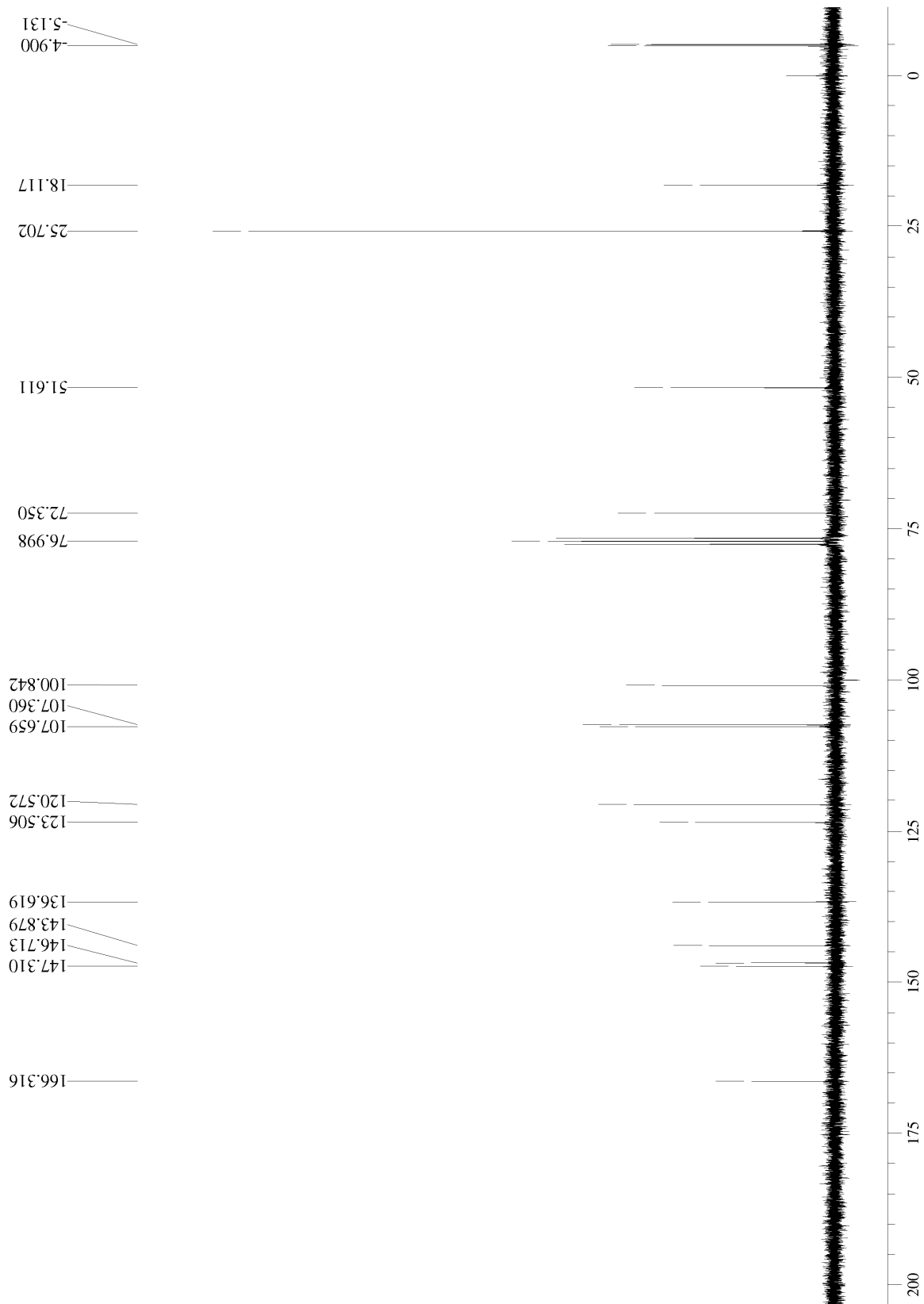
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	v <sub>Ar-O-C</sub> : 1246, 1041	5,92 (1H, d, <sup>2</sup> J = 1,5)	100,84
3		5,91 (1H, d, <sup>2</sup> J = 1,5)	
4		-	
5	v <sub>C-H</sub> : 2888, 2833 v <sub>C=C</sub> : 1495, 1438	-	146,71
6		-	147,31
7		6,85 – 6,79 (2H, m)	107,66
8			136,62
9		6,70 (1H, d, <sup>3</sup> J = 8,4)	120,57
10		5,51 (1H, sl)	107,36
11	v <sub>Si-O</sub> : 1070	77,00	-
12	v <sub>C=C</sub> : 1634	-	143,88
13		6,22 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 1,7 / <sup>3</sup> J = 1,2) 6,05 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 1,7 / <sup>3</sup> J = 1,7)	123,51
14	v <sub>C=O</sub> : 1720	-	-
15		-	166,32
16	v <sub>C-O</sub> : 1152	-	-
17		3,67 (3H, s)	51,61
18	v <sub>CH3</sub> : 2954, 2860	-	-
19		0,04 (3H, s)	-4,90
20		-0,10 (3H, s)	-5,13
21		0,86 (9H, s)	25,70
			18,12



Anexo 4: espectro de infravermelho (filme) de (±)-89.

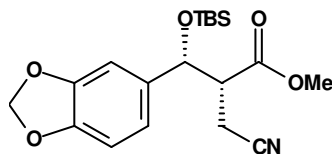


Anexo 5: espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -89.



**Anexo 6:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-89.

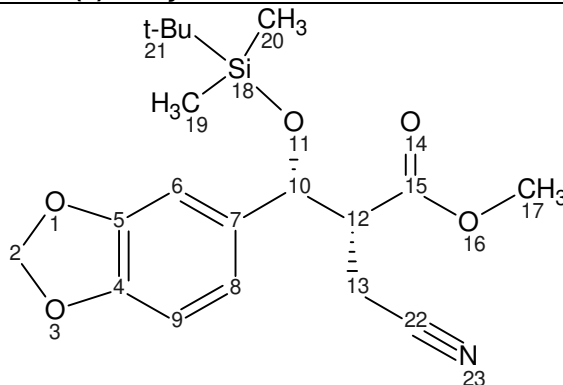
### 5.2.3. 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cianometil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propanoato de metila



**(±)-90-syn**

Em um balão de 250 mL provido de agitação magnética foram adicionados 100 mL de uma mistura de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 4,45 g do aduto de Morita-Baylis-Hillman sililado **(±)-89** (12,7 mmol), 2,79 g de KCN (3,37 eq., 42,8 mmol) e 2,29 g de NH<sub>4</sub>Cl (3,37 eq., 42,8 mmol). Após 12h de agitação à t.a., o bruto reacional foi diluído com 200 mL de água destilada e extraído com 2 x 100 mL de AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2 x 100 mL de água destilada e 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi então tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 4:1 (v/v), resultando no isolamento de 3,96 g do ciano-éster **(±)-90-syn** (10,5 mmol, 83%).

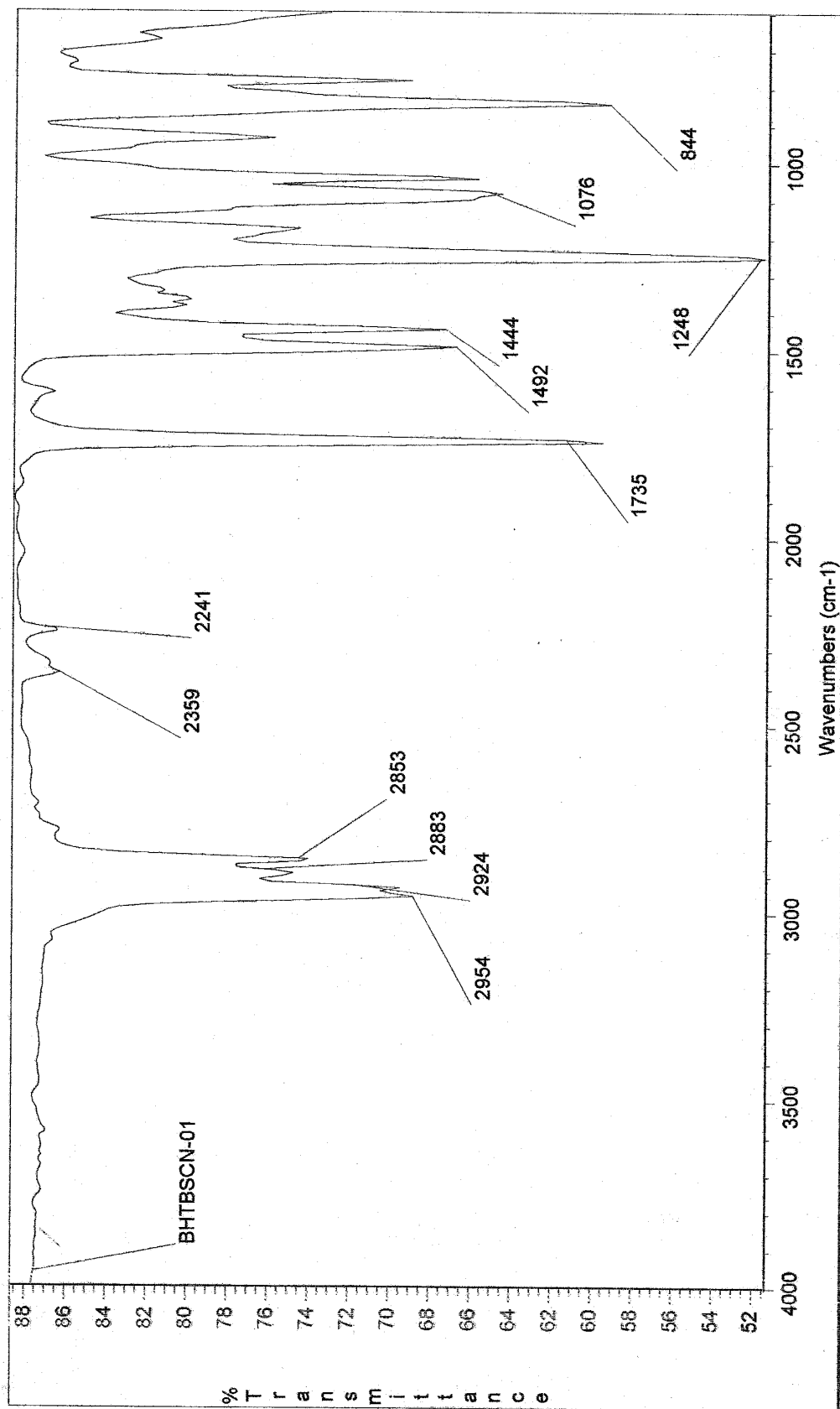
**Tabela 9:** dados espectrais de ( $\pm$ )-90-*syn*.



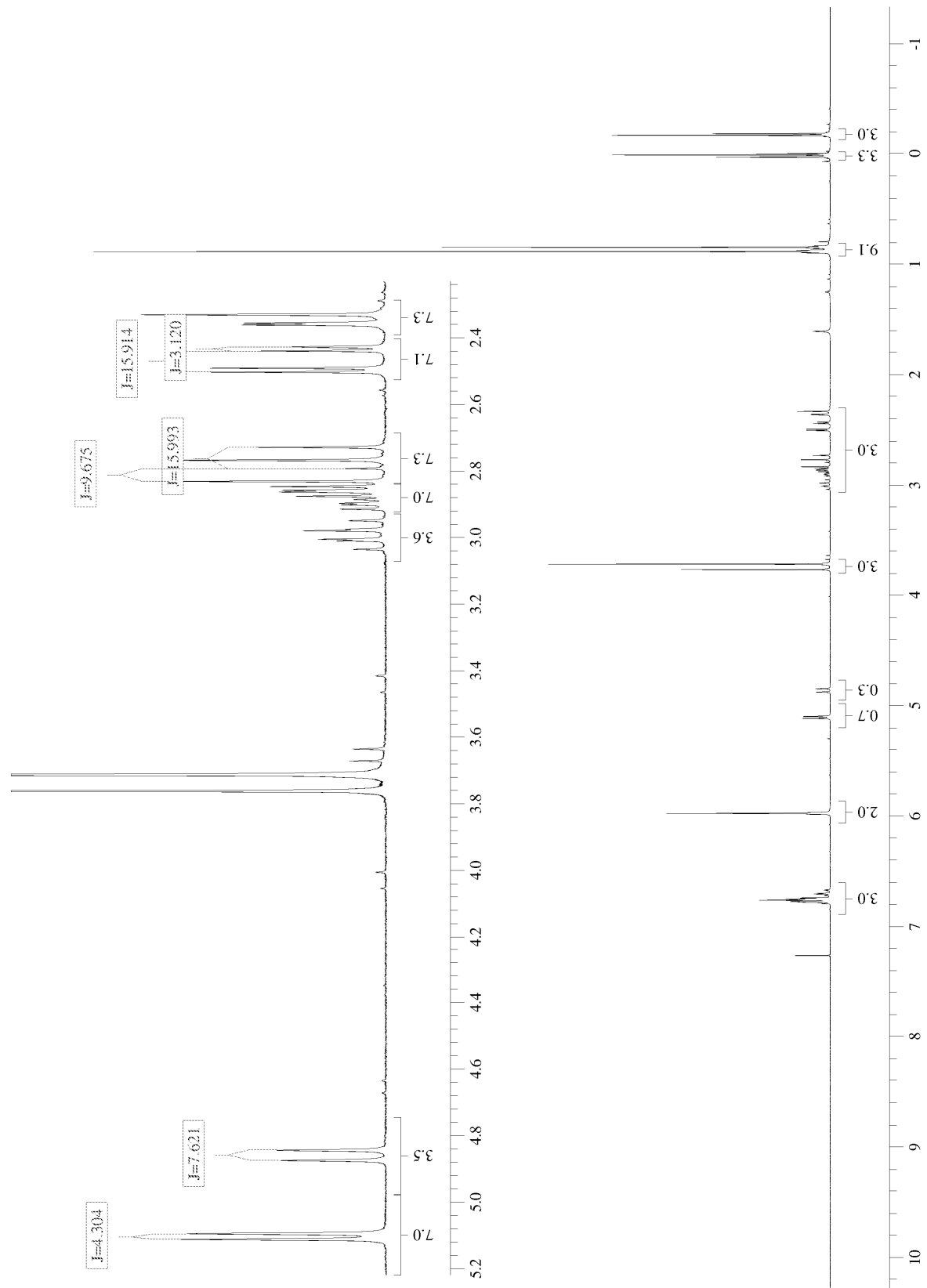
**( $\pm$ )-90-*syn***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	v <sub>Ar-O-C</sub> : 1248, 1040	5,97 (2H, <i>s</i> )	101,18
3		-	-
4		-	147,36
5	v <sub>C-H</sub> : 2924, 2883 v <sub>C=C</sub> : 1492, 1444	-	147,85
6		6,60 - 6,90 (3H, <i>m</i> )	108,13
7			134,88
8			119,29
9		106,29	
10		5,10 (1H, <i>d</i> , <sup>3</sup> J = 4,4 Hz)	73,97
11	v <sub>Si-O-C</sub> : 1076	-	-
12	v <sub>C-H</sub> : 2924, 2883	2,87 (1H, <i>m</i> )	52,37
13		2,78 (1H, <i>dd</i> , <sup>3</sup> J = 9,7 Hz / <sup>2</sup> J = 16,2 Hz); 2,47 (1H, <i>dd</i> , <sup>3</sup> J = 3,2 Hz / <sup>2</sup> J = 16,2 Hz)	14,18
14		-	-
15	v <sub>C=O</sub> : 1735	-	170,75
16		-	-
17		3,71 (3H, <i>s</i> )	51,39
18	v <sub>CH<sub>3</sub></sub> : 2954, 2854	-	-
19		0,01 (3H, <i>s</i> ); -0,17 (3H, <i>s</i> )	-4,64
20			-5,59
21		0,88 (9H, <i>s</i> )	25,63 18,00
22	v <sub>CN</sub> : 2241	-	118,53
23		-	-
<b>Espectrometria de Massas (Alta Resolução)</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>		C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> Si	
<b>Massa Teórica (Da)</b>		377,16585	
<b>Massa Experimental (Da)</b>		377,16319	
<b>Erro (ppm)</b>		-7,1	

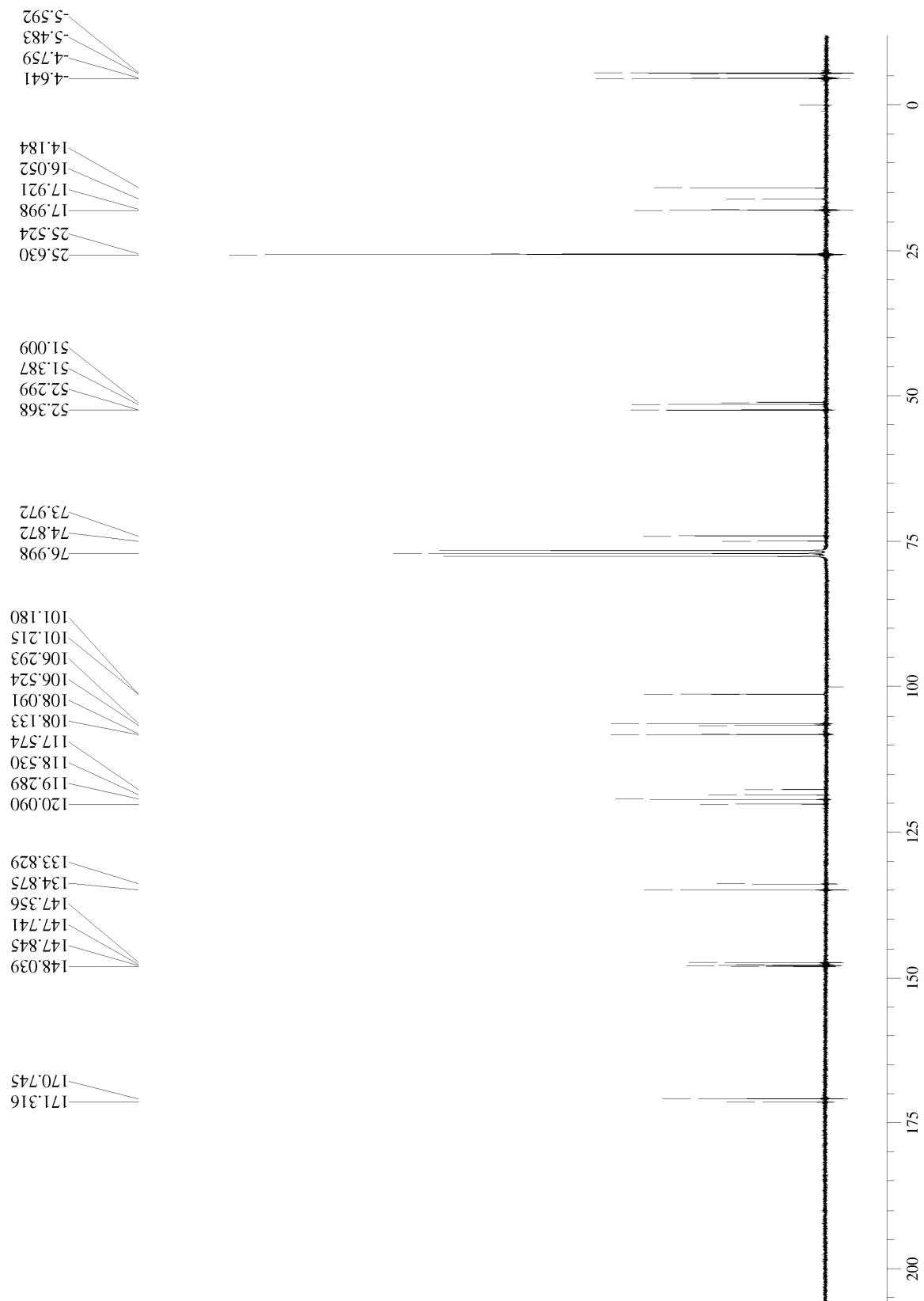




Anexo 7: espectro de infravermelho de (±)-90-syn.

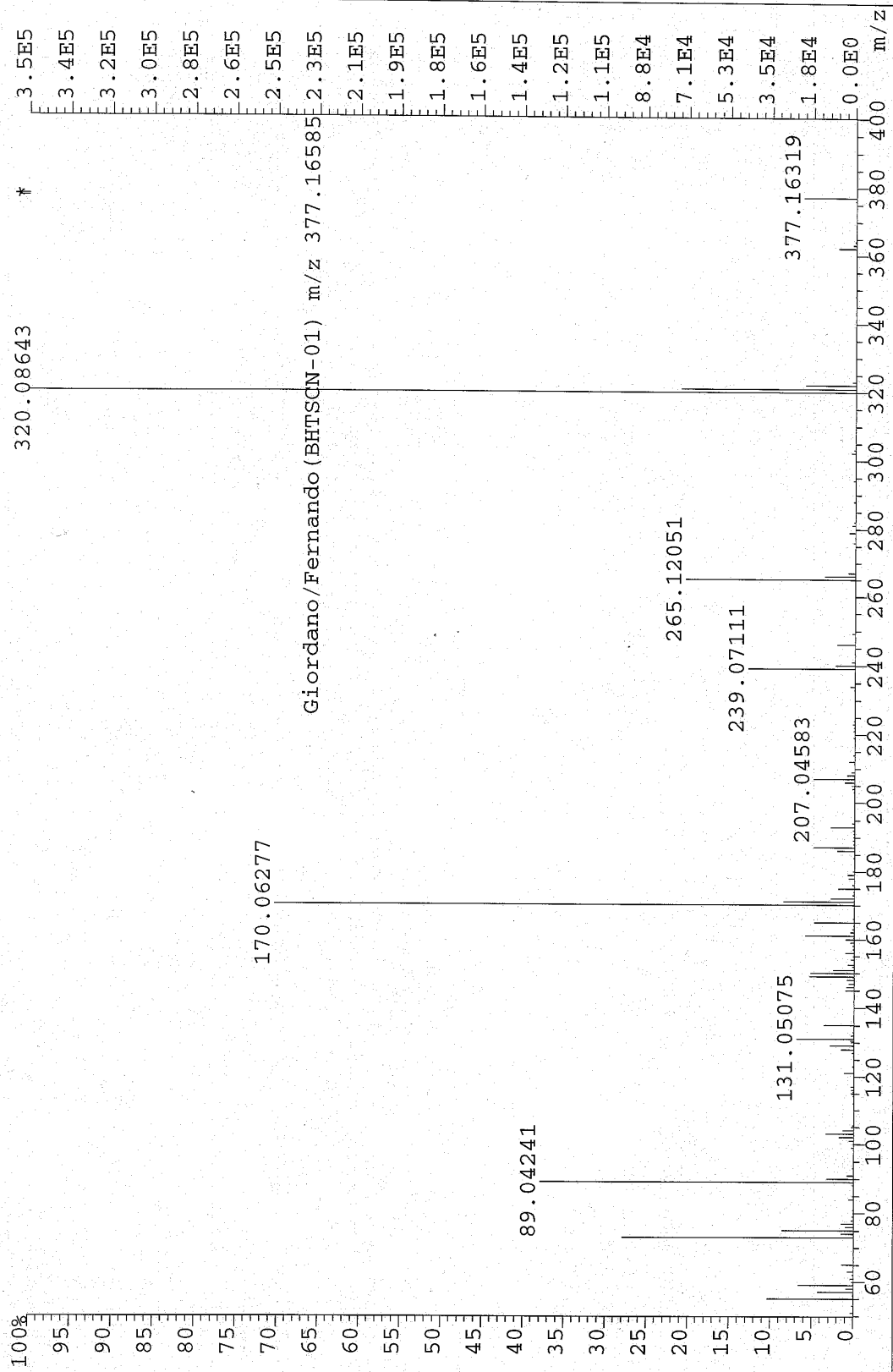


Anexo 8: espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS) de ( $\pm$ )-90-syn.



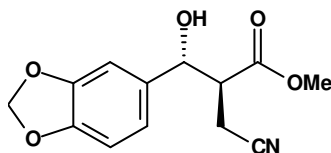
**Anexo 9:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-90-syn.

File: JUL2000A Ident: 61 Acq: 20-JUL-2000 15:59:42 +7:48 Cal: JUL2000  
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 353213 TIC: 1639653 Flags: HALL



Anexo 10 espectro de massas (alta resolução) de ( $\pm$ )-90-syn.

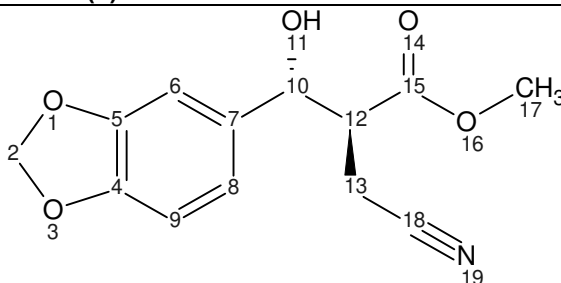
#### 5.2.4. 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cianometil-3-hidroxi-propanoato de metila



**(±)-88-anti**

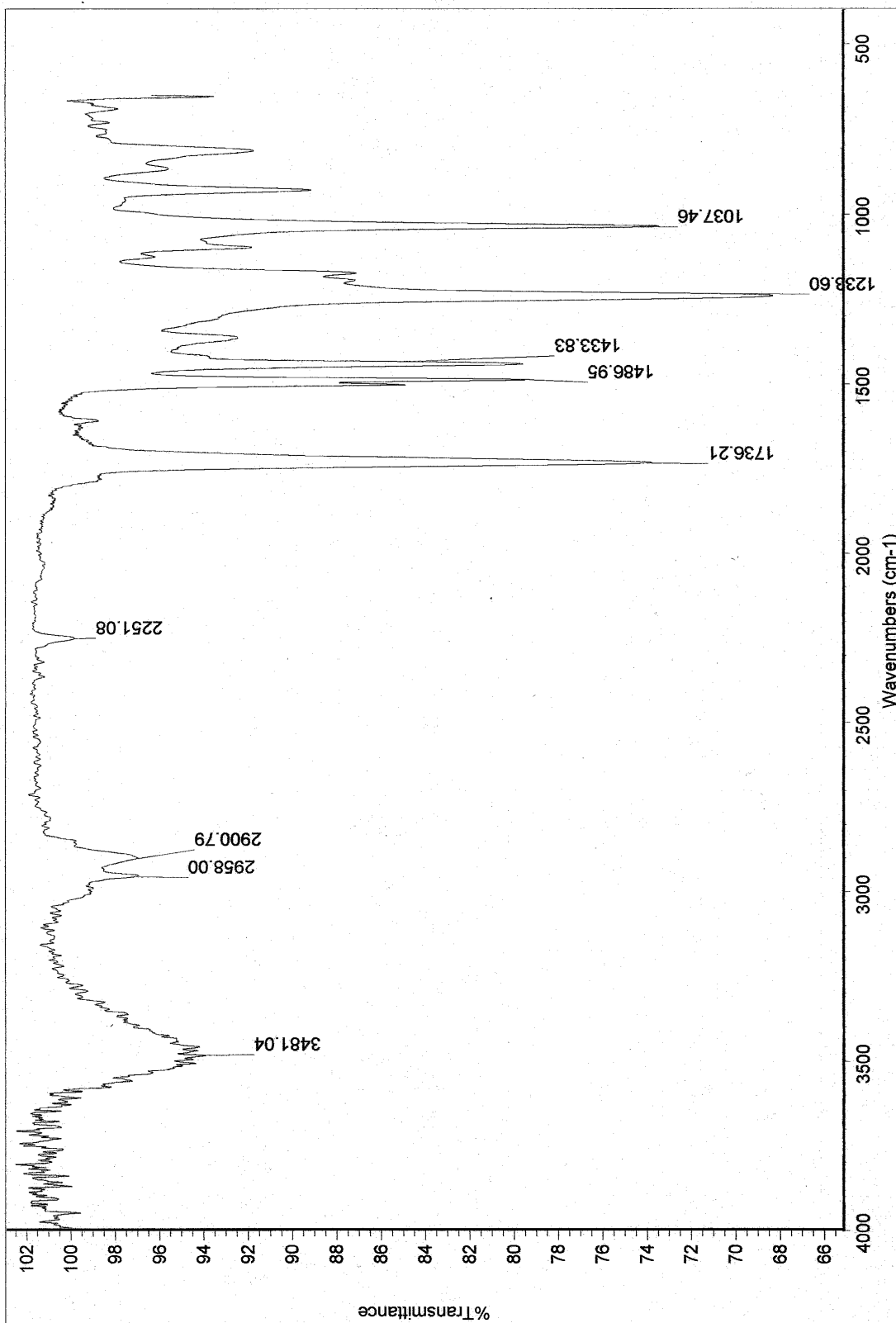
Em um balão de 250 mL provido de agitação magnética foram adicionados 100 mL de uma mistura de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 3,00 g do aduto de Baylis-Hillman (**(±)-87**) (12,7 mmol), 2,79 g de KCN (3,37 eq., 42,8 mmol) e 2,29 g de NH<sub>4</sub>Cl (3,37 eq., 42,8 mmol). Após 12h de agitação à t.a., o bruto reacional foi diluído com 200 mL de água destilada e extraído com 2 x 100 mL de AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2 x 100 mL de água destilada e 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi então tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), resultando no isolamento de 2,51 g do cianoéster (**(±)-88-anti**) (9,53 mmol, 75%).

**Tabela 10:** dados espectrais de ( $\pm$ )-88-*anti*.

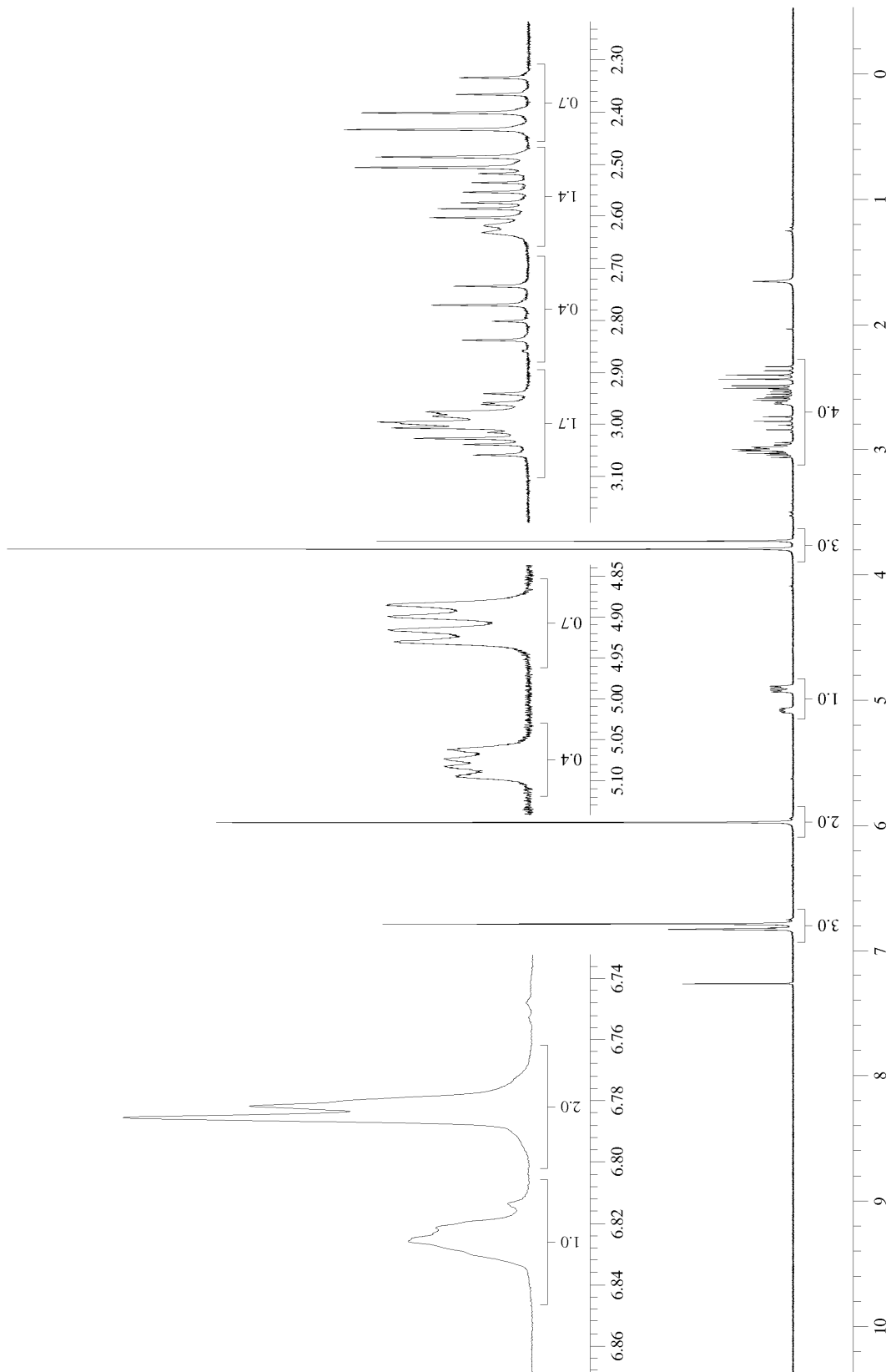


**( $\pm$ )-88-*anti***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1239, 1037	-	-
2		5,97 (2H, <i>d</i> , <sup>2</sup> J=0,45 Hz)	101,32
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1487, 1434	-	147,99
5		-	148,26
6		6,75 - 6,85 (3H, <i>m</i> )	108,39
7		-	133,30
8		6,75 - 6,85 (3H, <i>m</i> )	120,05
9		-	106,32
10	-	4,90 (1H, <i>d</i> , <sup>3</sup> J=7,69 Hz)	73,68
11	ν <sub>OH</sub> : 3459	1,25 (1H, <i>s</i> )	-
12	ν <sub>C-H</sub> : 2958, 2901	3,00 (1H, <i>m</i> )	52,72
13		2,51 (1H, <i>dd</i> , <sup>2</sup> J=16,8 Hz / <sup>3</sup> J=5,03 Hz); 2,38 (1H, <i>dd</i> , <sup>2</sup> J=16,8 Hz / <sup>3</sup> J=8,15 Hz)	16,92
14	ν <sub>C=O</sub> : 1736	-	-
15		-	171,81
16		-	-
17		3,82 (3H, <i>s</i> )	48,84
18	ν <sub>CN</sub> : 2251	-	117,14
19		-	-

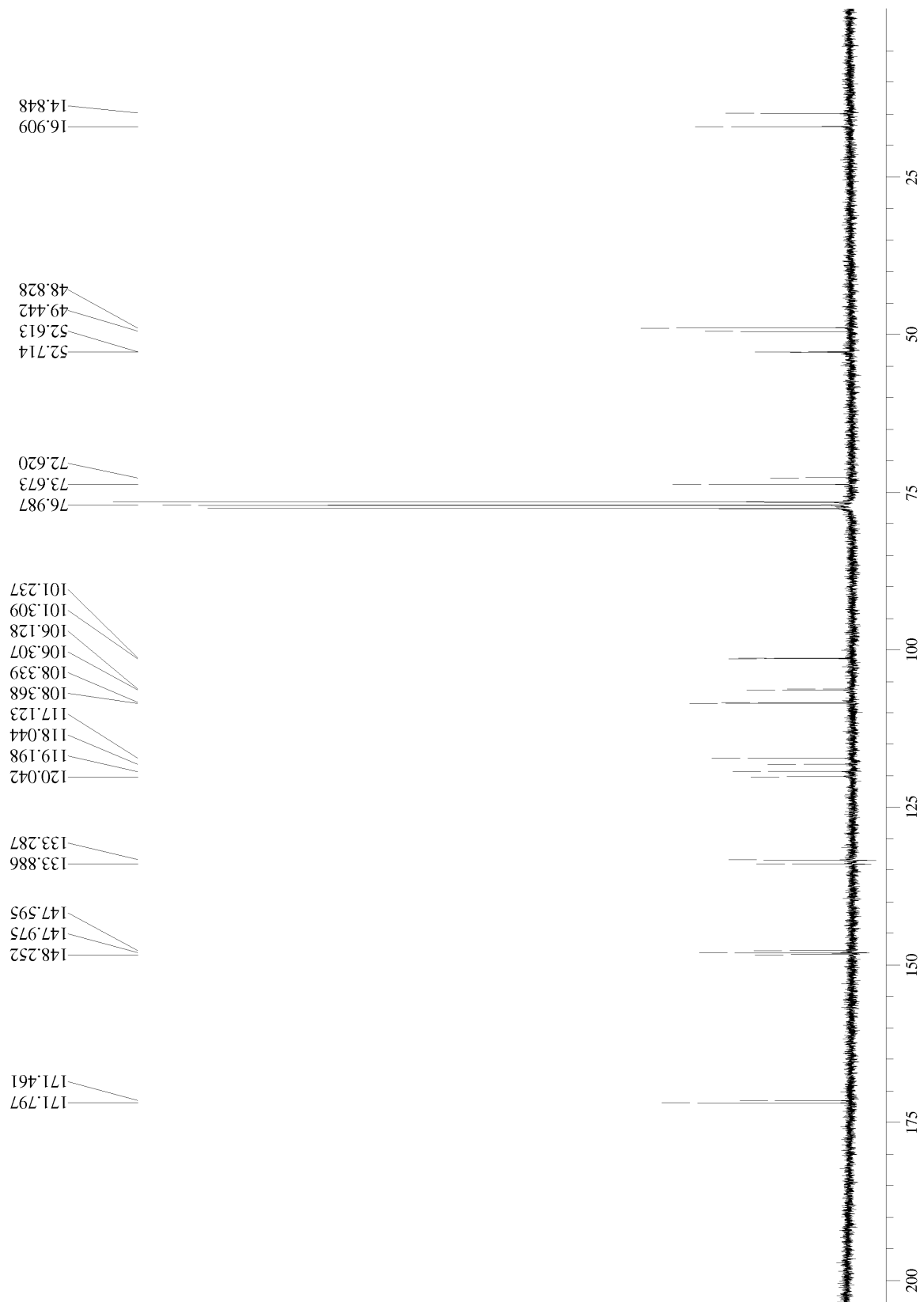


Anexo 11: espectro de infravermelho (filme) de (±)-88-anti.



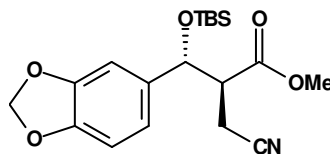
Anexo 12: espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -88-anti.





**Anexo 13:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-88-*anti*.

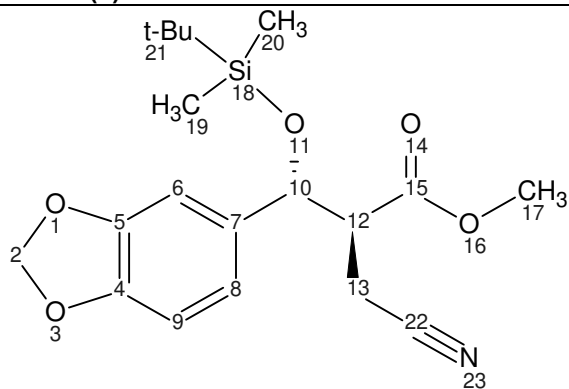
**5.2.5. 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-cianometil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propanoato de metila**



**(±)-90-*anti***

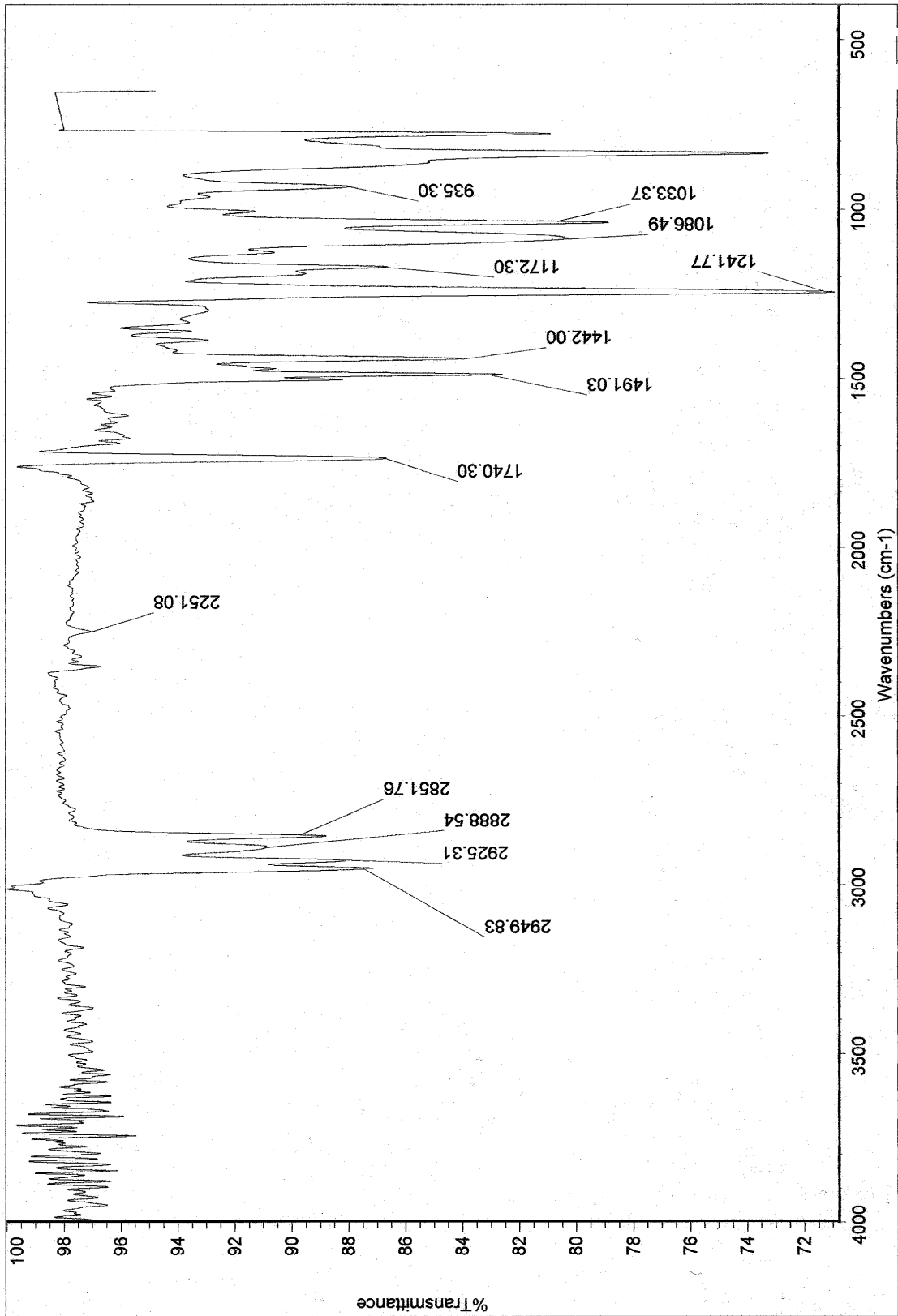
A um balão de 25 mL seco e provido de agitação magnética foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 263 mg do ciano-éster **(±)-88-*anti*** (1,00 mmol), 196 mg de TBSCl (1,3 eq. 1,30 mmol), 170 mg de imidazol (2,5 eq., 2,50 mmol) e 2 gotas de DMF seca. A mistura foi agitada à t.a. por 18h e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Ao final deste período foram adicionados 25 mL de AcOEt. O bruto reacional resultante foi então lavado com 25 mL de água destilada e 25 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido (óleo amarelado transparente) foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando Hexano:AcOEt 4:1 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 245 mg do ciano-éster **(±)-90-*anti*** (0,65 mmol, 65%).

**Tabela 11:** dados espectrais de ( $\pm$ )-90-*anti*.

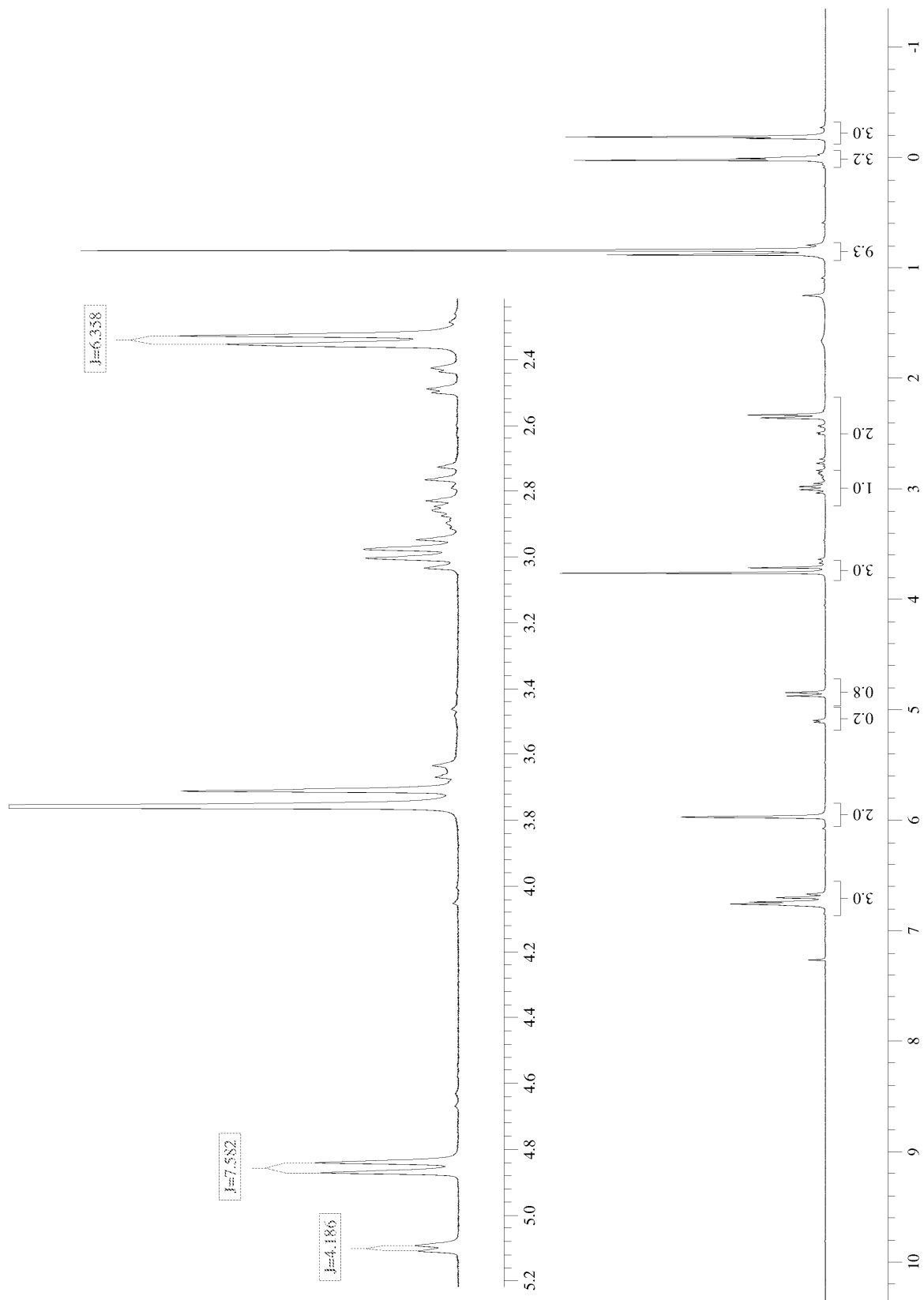


**( $\pm$ )-90-*anti***

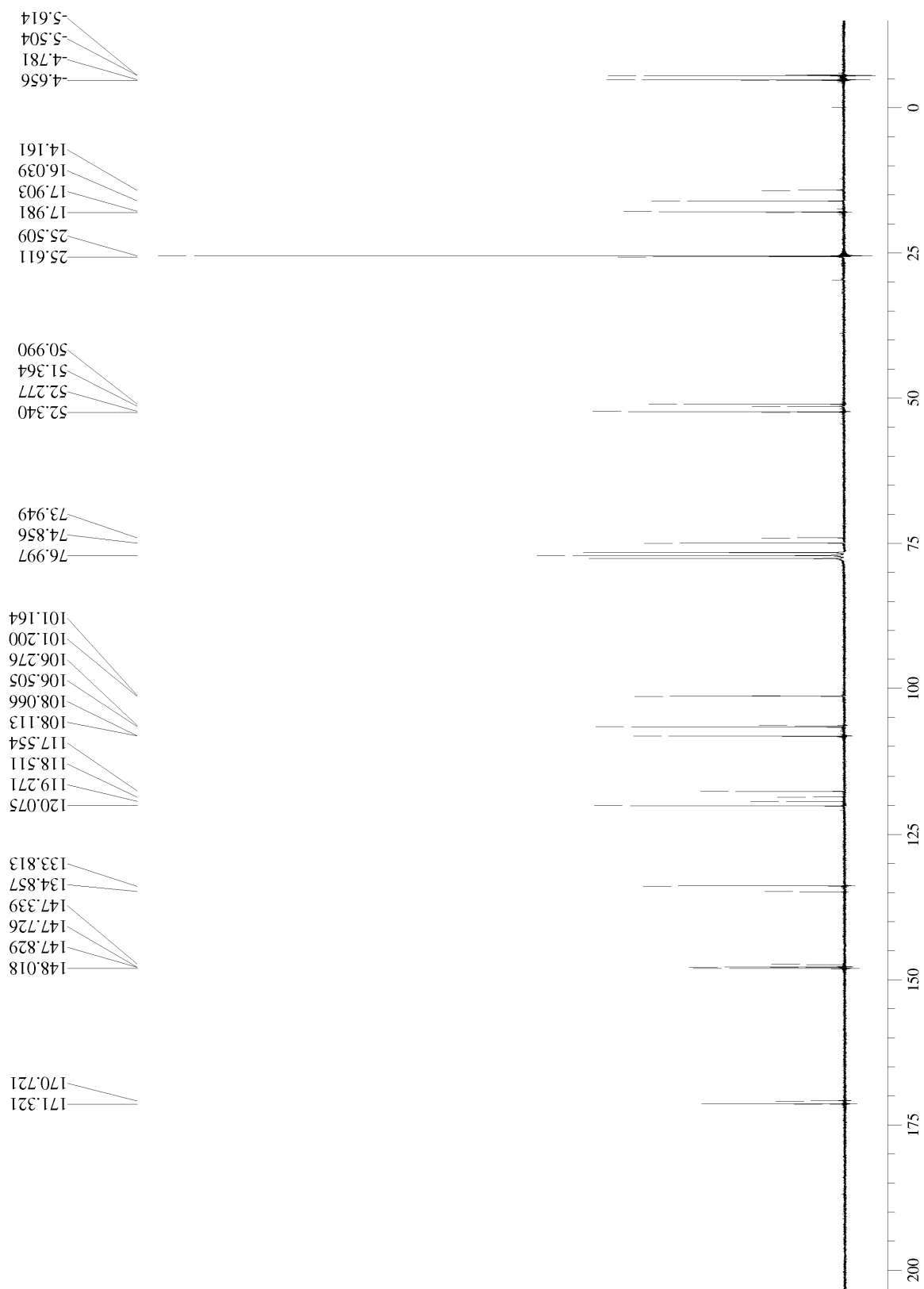
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1242, 1033	5,96 (2H, s)	101,20
3		-	-
4		-	148,02
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1491, 1442	-	147,73
6		6,8 – 6,6 (3H, m)	108,07
7			133,81
8			120,07
9		106,50	
10		4,85 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7,6 Hz)	74,86
11	$\nu_{\text{Si-O-C}}$ : 1086	-	-
12	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2925, 2852	2,98 (1H, m)	52,28
13		2,33 (2H, d, <sup>3</sup> J = 6,4 Hz)	16,04
14	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1740	-	-
15		-	171,32
16	$\nu_{\text{C-O}}$ : 1172	-	-
17		3,76 (3H, s)	51,36
18	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2950, 2889	-	-
19		0,02 (3H, s)	-4,78
20		-0,20 (3H, s)	-5,50
21		0,83 (9H, s)	25,51 17,90
22	$\nu_{\text{CN}}$ : 2251	-	117,55
23		-	-



Anexo 14: espectro de infravermelho (filme) de  $(\pm)$ -90-anti.

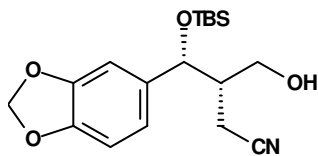


Anexo 15: espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS) de  $(\pm)$ -90-*anti*.



Anexo 16: espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-90-*anti*.

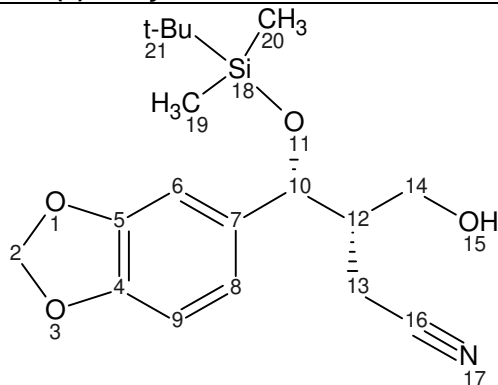
### 5.2.6. 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(hidroximetil)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-cianeto de propila



**(±)-91-syn**

Em um balão de 500 mL seco e provido de agitação magnética foram adicionados 3,00 g do ciano-éster **(±)-90-syn** (7,95 mmol). O sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para eliminação de traços de umidade, e então foram adicionados 200 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado à 0°C com um banho de gelo e então foram adicionados, sob agitação, 1,38 g de LiBH<sub>4</sub> (8,0 eq., 63,6 mmol). O banho de gelo foi removido e o sistema foi deixado à t.a. sob agitação por 5 dias. Após este período foram adicionados 100 mL de metanol, e após mais 6h de agitação o bruto reacional foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em 100 mL de AcOEt e então lavado com 100 mL de H<sub>2</sub>O. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado em coluna filtrante de sílica “flash” (230-400 mesh) utilizando Hexano:AcOEt 7:3 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 1,78 g do ciano-álcool **(±)-91-syn** (5,09 mmol, 64%).

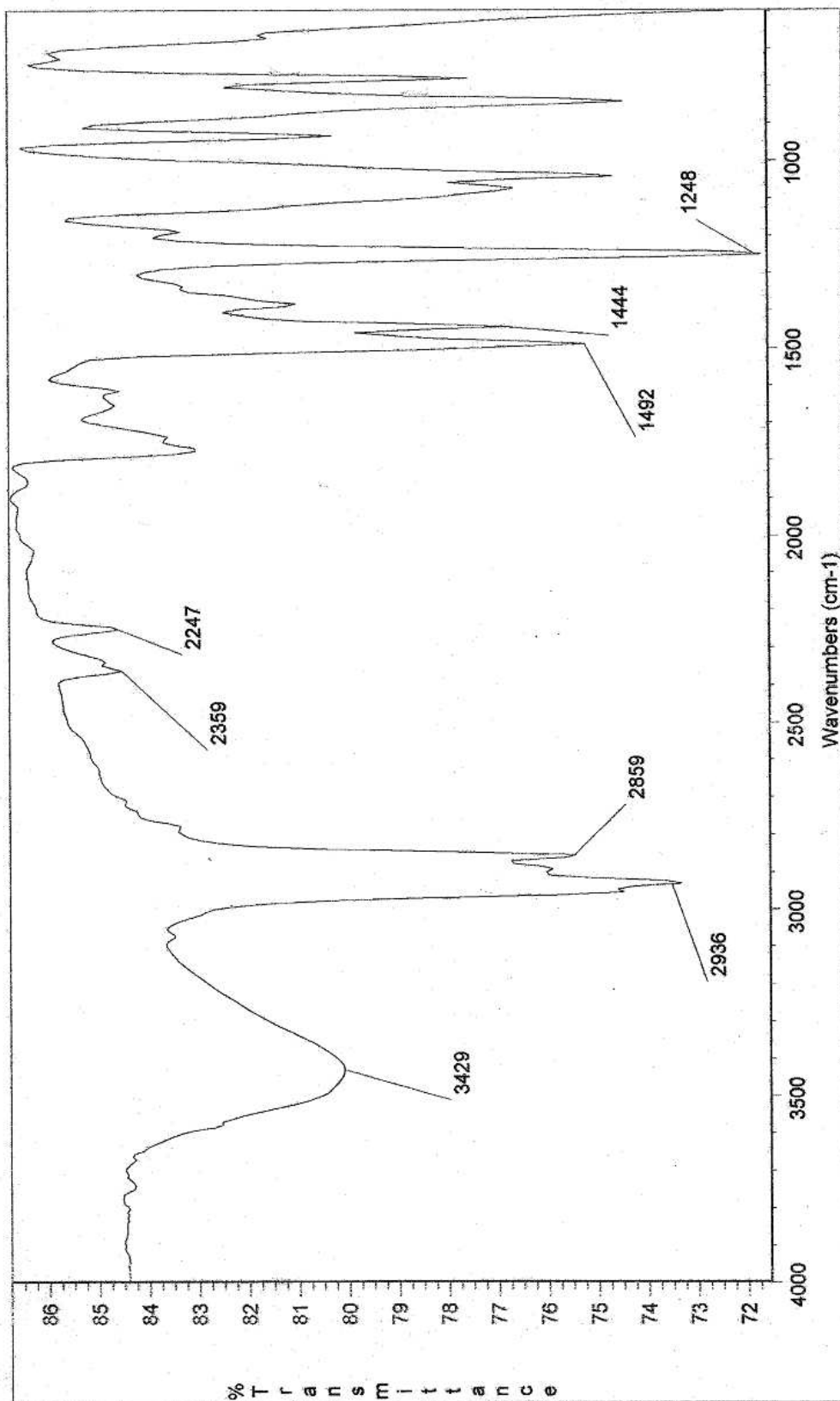
**Tabela 12:** dados espectrais de ( $\pm$ )-91-*syn*.



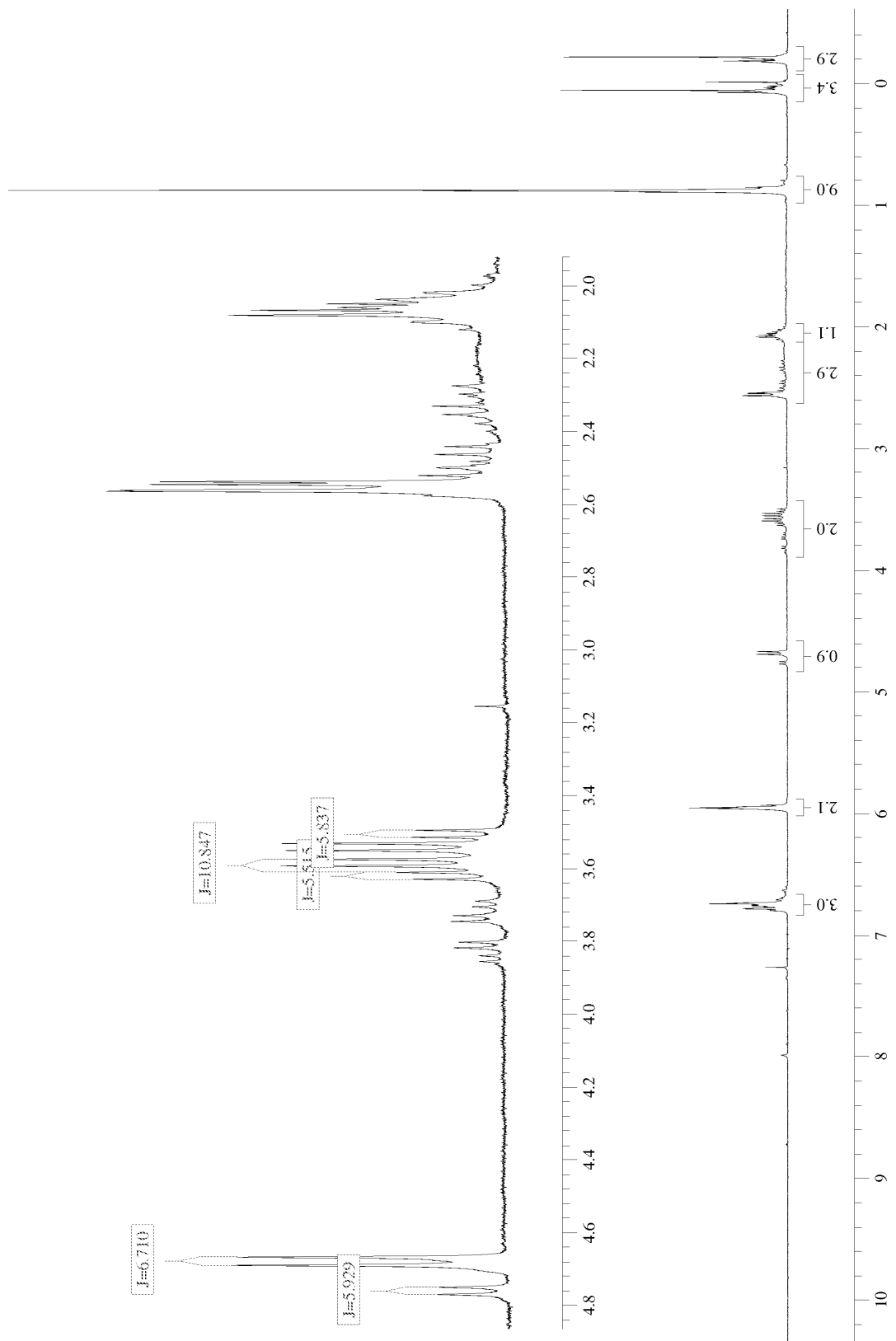
**( $\pm$ )-91-*syn***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1248, ~ 1050	-
2		5,96 (2H, m)
3		-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1492, 1444	-
5		-
6		6,90 - 6,70 (3H, m)
7		
8		
9		4,69 ppm (1H, d, <sup>3</sup> J = 6,6 Hz)
10		
11	ν <sub>Si-O-C</sub> : ~ 1070	-
12	ν <sub>C-H</sub> : ~ 2900	2,06 (1H, m)
13		2,55 (2H, m)
14		3,60 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 5,2 Hz, <sup>2</sup> J = 11,0 Hz) 3,52 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 5,9 Hz, <sup>2</sup> J = 11,0 Hz)
15	ν <sub>OH</sub> : 3429	2,6 – 2,2 (1H, linha de base)
16	ν <sub>CN</sub> : 2247	-
17		-
18	ν <sub>CH<sub>3</sub></sub> : ~ 2950, 2859	-
19		0,05 (3H, s)
20		-0,22 (3H, s)
21		0,88 (9H, s)



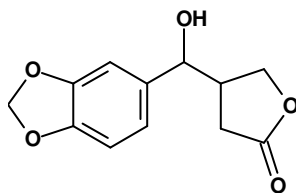


Anexo 17: espectro de infravermelho (filme) de (±)-91-syn.



Anexo 18: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -91-*syn*.

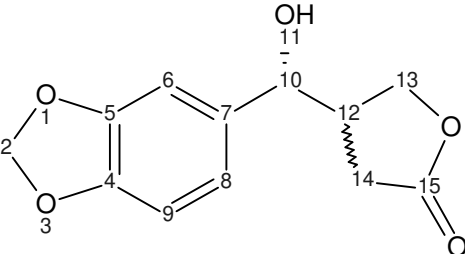
### 5.2.7. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil]-tetrahidro-2-furanona

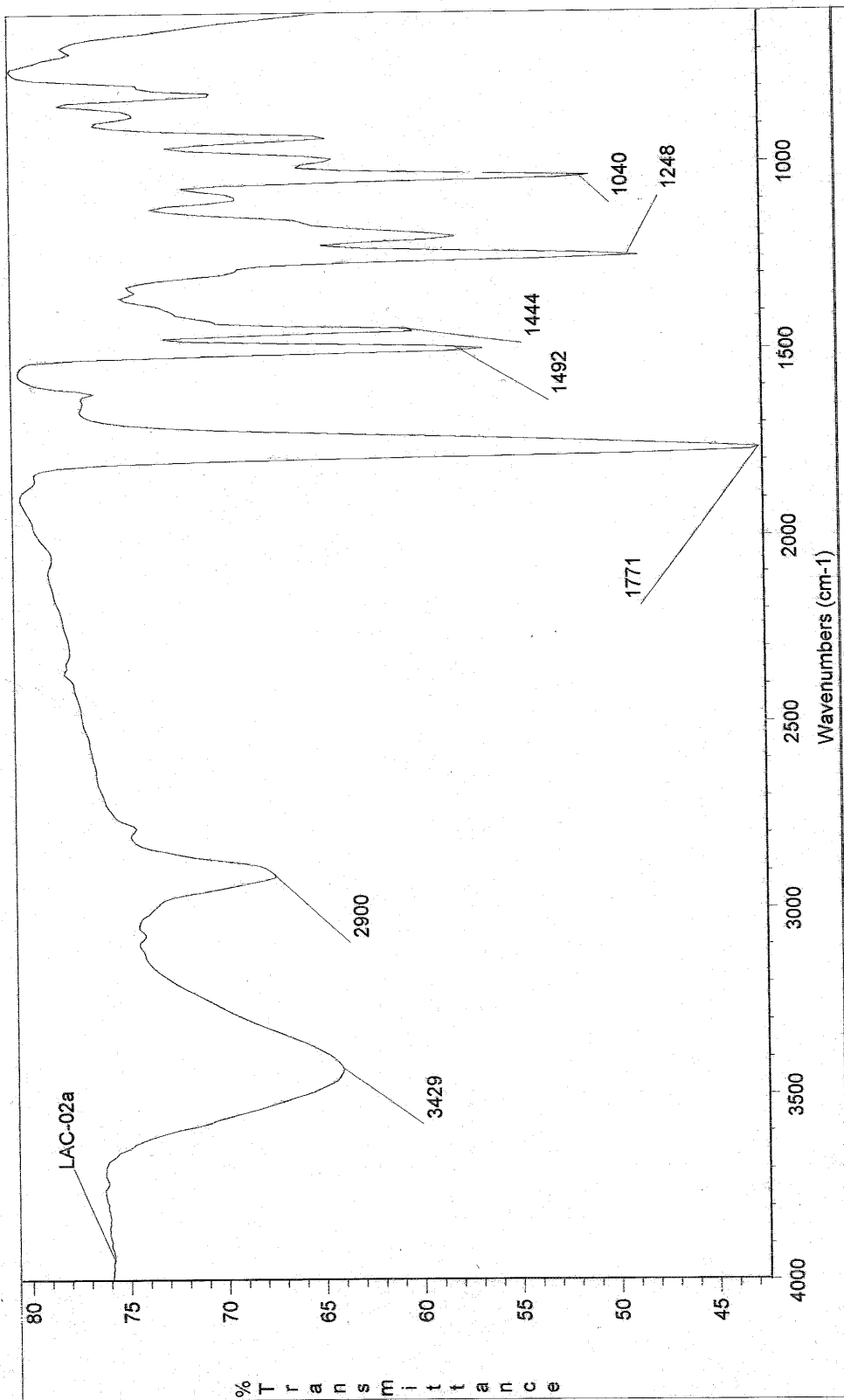


**(±)-92 (*anti + syn*)**

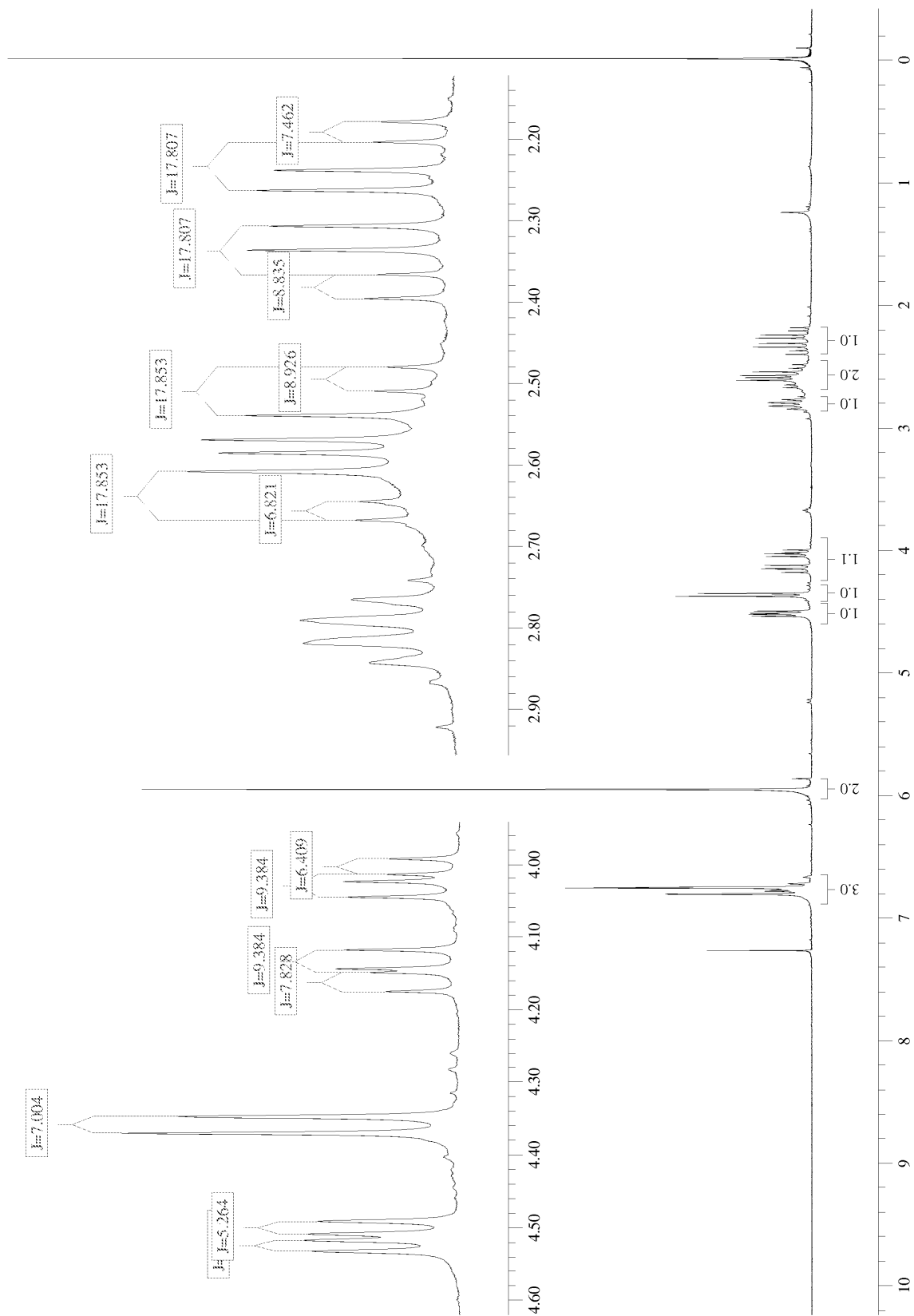
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética, foram adicionados 400 mg do ciano-álcool **(±)-12-*syn*** (1,15 mmol), 20 mL de THF, 5,0 mL de água destilada e 460 mg de NaOH (10 eq., 11,5 mmol). O sistema foi então acoplado a um condensador e aquecido, sendo mantido sob refluxo por 12h. Após este período o bruto reacional foi resfriado com um banho de gelo e cuidadosamente neutralizado com ~ 15 mL de solução de HCl 1,0 M, até que o pH atingisse a faixa entre 6,0 e 7,0. O bruto acidificado foi então diluído com 50 mL de AcOEt e lavado com 50 mL de solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e evaporada em rotaevaporador, fornecendo 250 mg de um resíduo oleoso, o qual foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 110 mg da lactona **(±)-92** (0,47 mmol, 40%).

**Tabela 13:** dados espectrais de ( $\pm$ )-92.

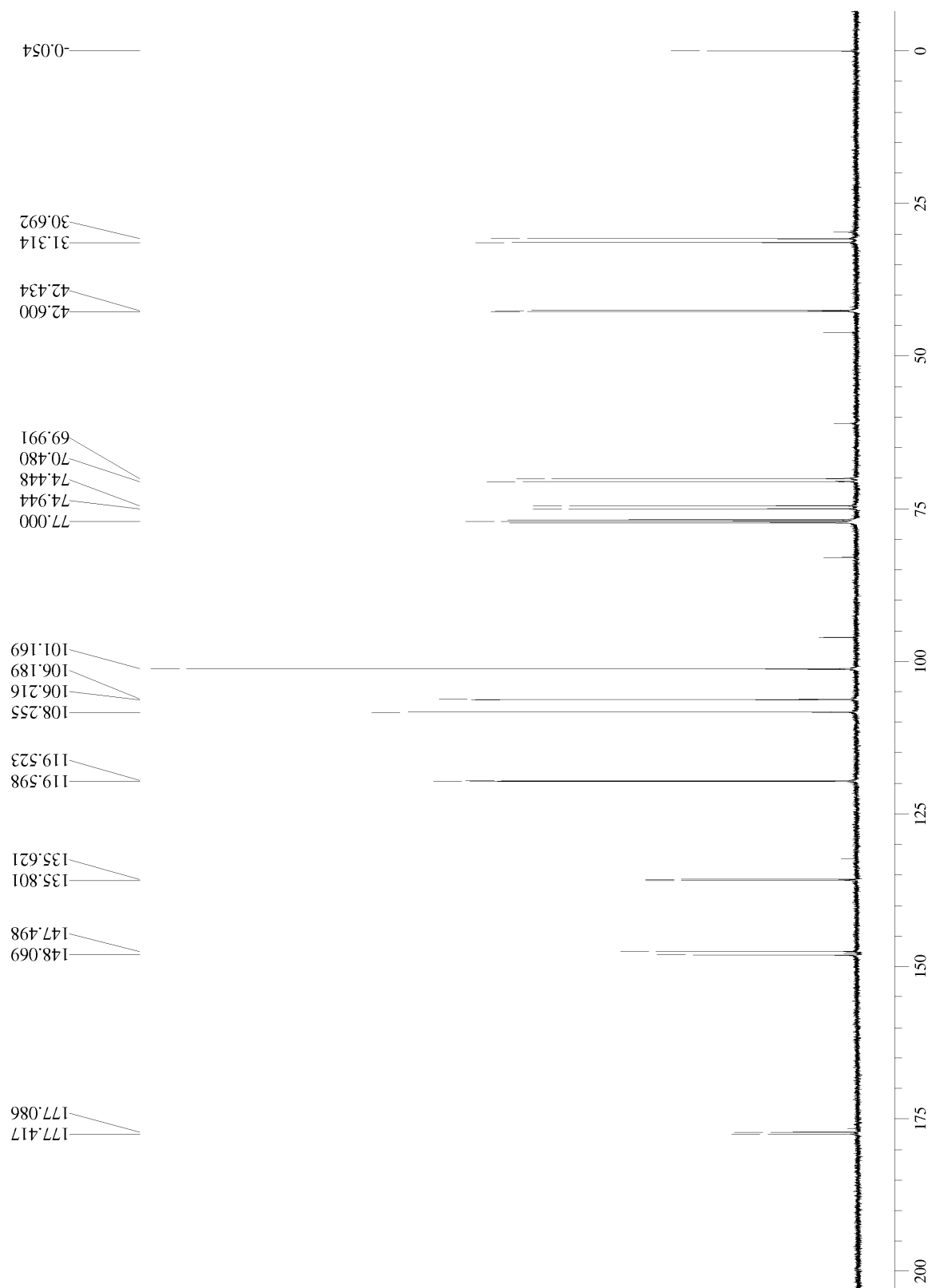
			
<b>(<math>\pm</math>)-92 (<i>anti</i> + <i>syn</i>)</b>			
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1248, 1040	-	-
2		5,95 (4H, s)	101,17
3		-	-
4	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1492, 1444	-	148,07 e 148,06
5		-	147,50
6		6,90 – 6,70 (6H, m)	108,25
7			135,80 e 135,62
8			119,60 e 119,52
9			106,22 e 106,19
10	4,54 e 4,51 (2H, 2d, <sup>3</sup> J=4,4 Hz e <sup>3</sup> J=5,3 Hz)	74,95 e 74,45	
11	$\nu_{\text{OH}}$ : 3429	2,50 – 2,70 (2H, sl)	-
12	$\nu_{\text{C-H}}$ : ~ 2900	2,80 (2H, m)	42,60 e 42,43
13		4,38 (2H <i>syn</i> , <sup>3</sup> J=7,0 Hz) 4,16 (1H <i>anti</i> , <sup>2</sup> J=9,3 Hz, <sup>3</sup> J=7,8 Hz) 4,03 (1H <i>anti</i> , <sup>2</sup> J=9,4 Hz, <sup>3</sup> J=6,4 Hz)	70,48 e 69,99
14		2,50 - 2,70 (2H, m) 2,20 - 2,40 (2H, m)	31,31 e 30,69
15	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1771	-	177,42 e 177,09
<b>Espectrometria de Massas (EI, 70 eV)</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>		C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	
<b>Massa Molecular (Da)</b>		236,22	
<b>Fragmentação (m/z)</b>		236 (52%), 151 (100%), 123 (13%), 93 (51%), 65 (38%)	



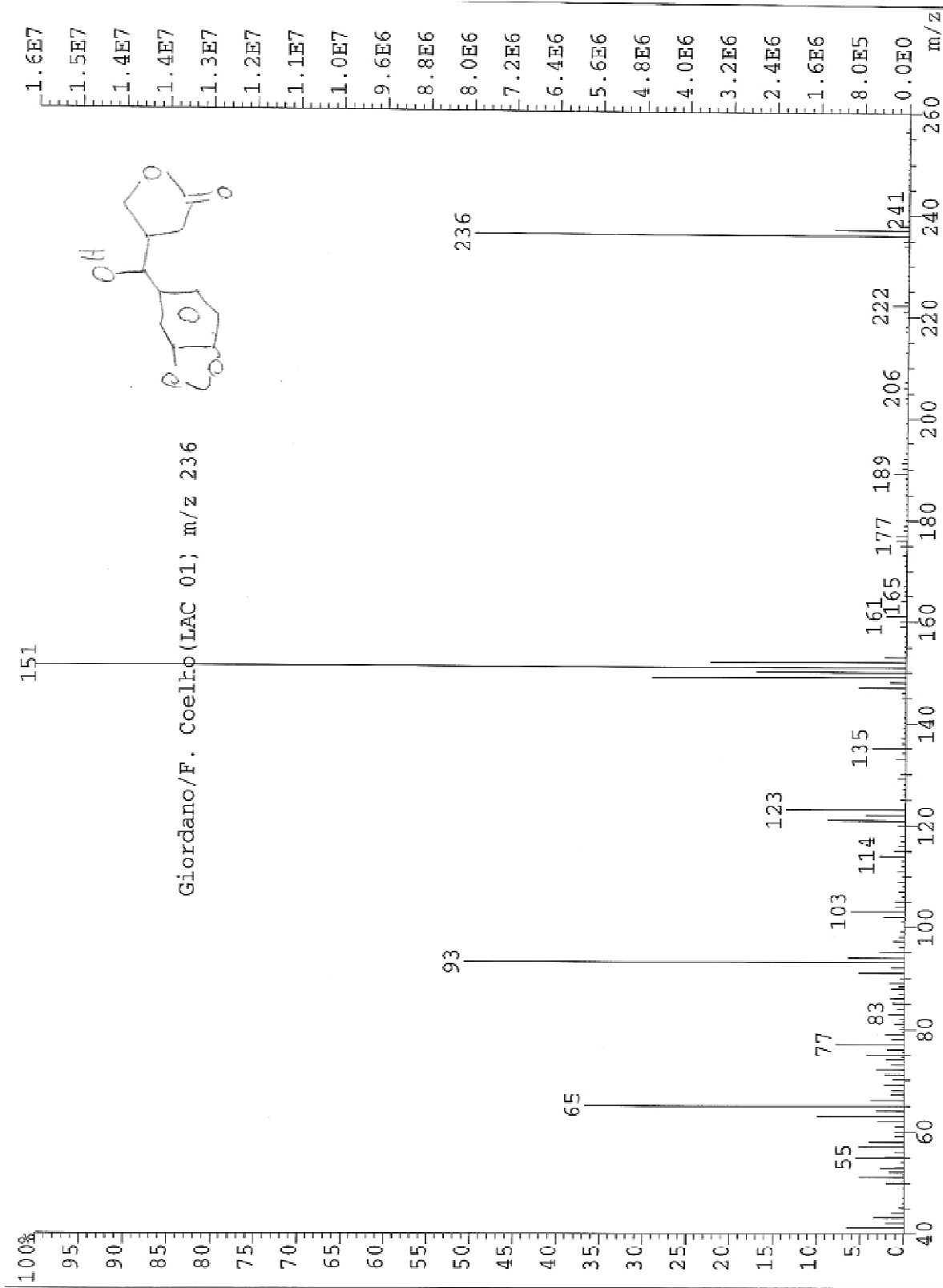
Anexo 19: espectro de infravermelho (filme) de (±)-92.



Anexo 20: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-92.



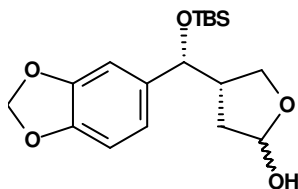
**Anexo 21:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-92.



Anexo 22: espectro de massas (EI, 70 eV) de (±)-92.



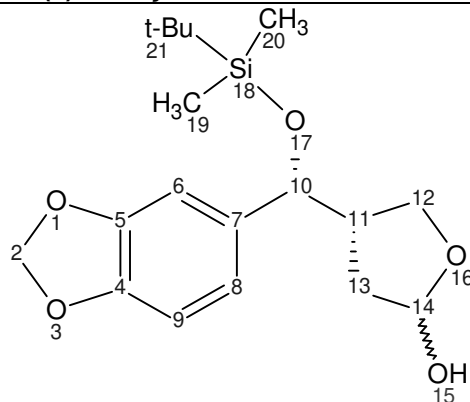
5.2.8. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-tetra hidro-2-furanol



(±)-110-*syn*

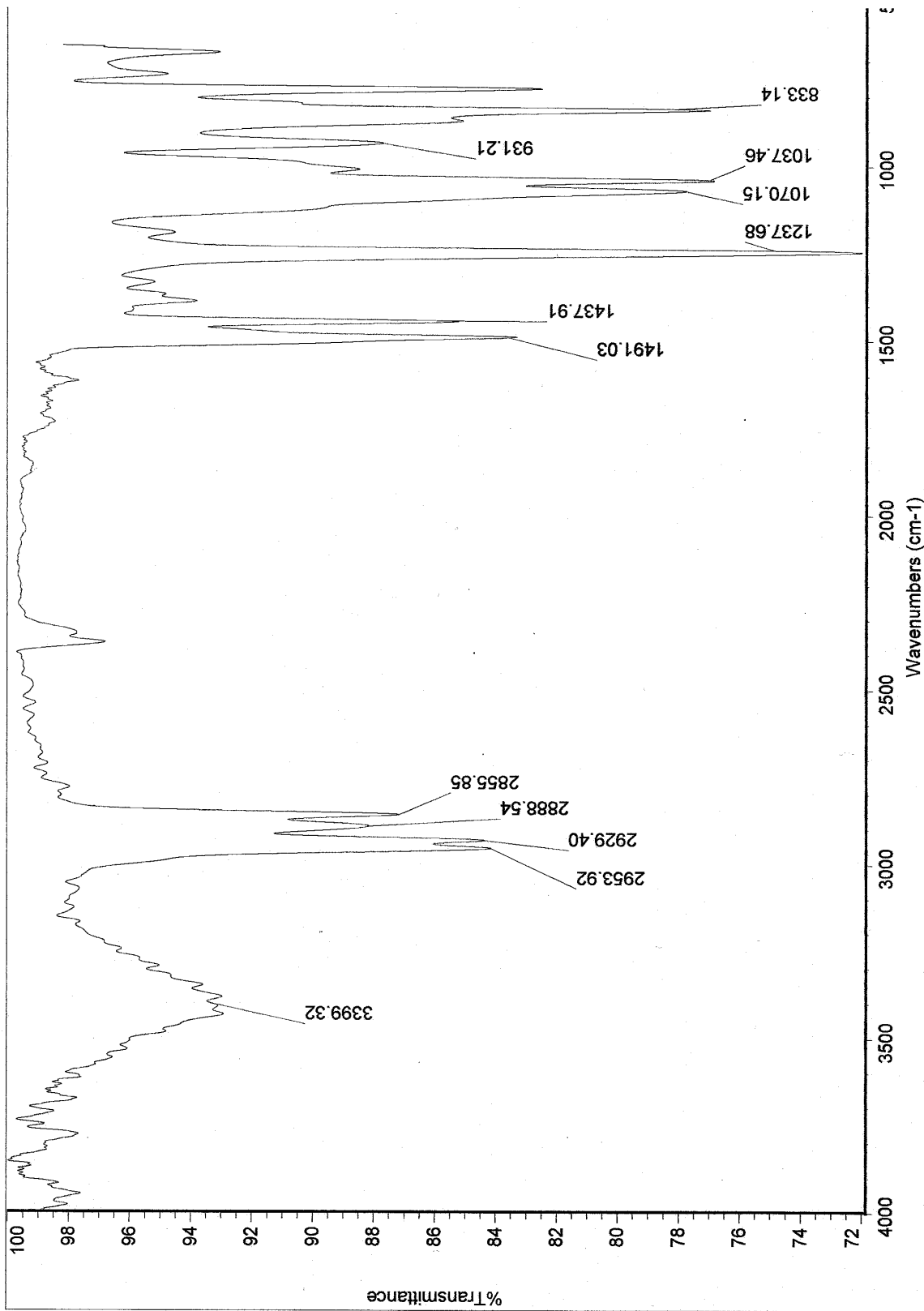
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética, foram adicionados 600 mg de (±)-90-*syn* (1,59 mmol). O balão foi acoplado a uma bomba de alto vácuo por 2 horas, para remoção de traços de umidade. Após foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi resfriado a -20°C através de um banho de gelo seco em CCl<sub>4</sub>, e então foram adicionados 5,24 mL de solução 1M de DIBAL-H em tolueno (5,24 mmol, 3,3 eq). O sistema foi mantido sob agitação por 2 horas, e após isso foram adicionados 5,0 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho de gelo foi removido, e o bruto reacional foi então transferido para um béquer contendo 50 mL de AcOEt e 10 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo mantido sob agitação à t.a. por mais 1 hora. O gel formado foi então filtrado em coluna de celite (h = 0,5 cm) e lavado com mais 50 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt (7:3 v/v), fornecendo 516 mg de (±)-110-*syn* (1,46 mmol, 92%).

**Tabela 14:** dados espectrais de ( $\pm$ )-110-syn.

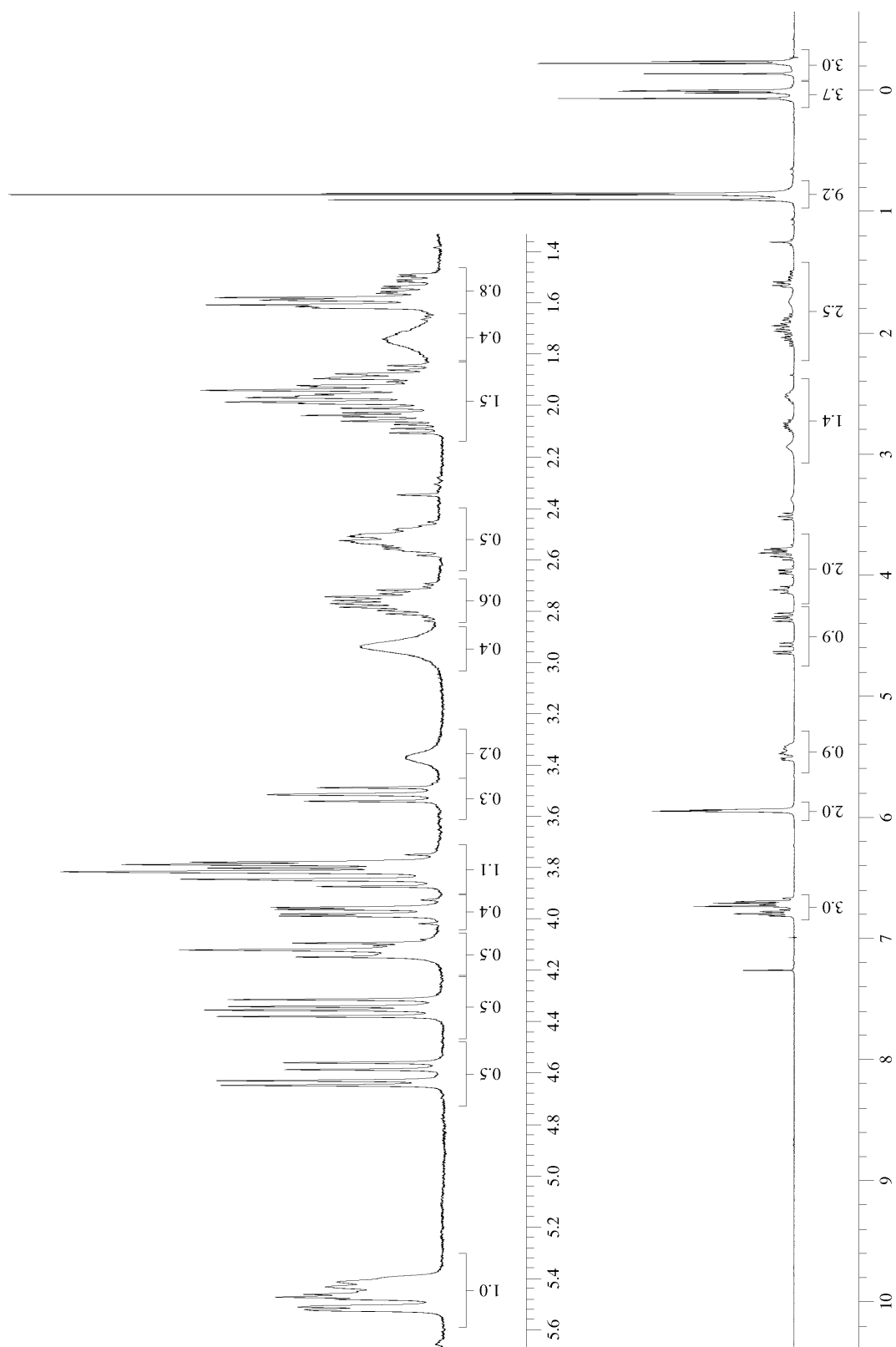


**( $\pm$ )-110-syn**

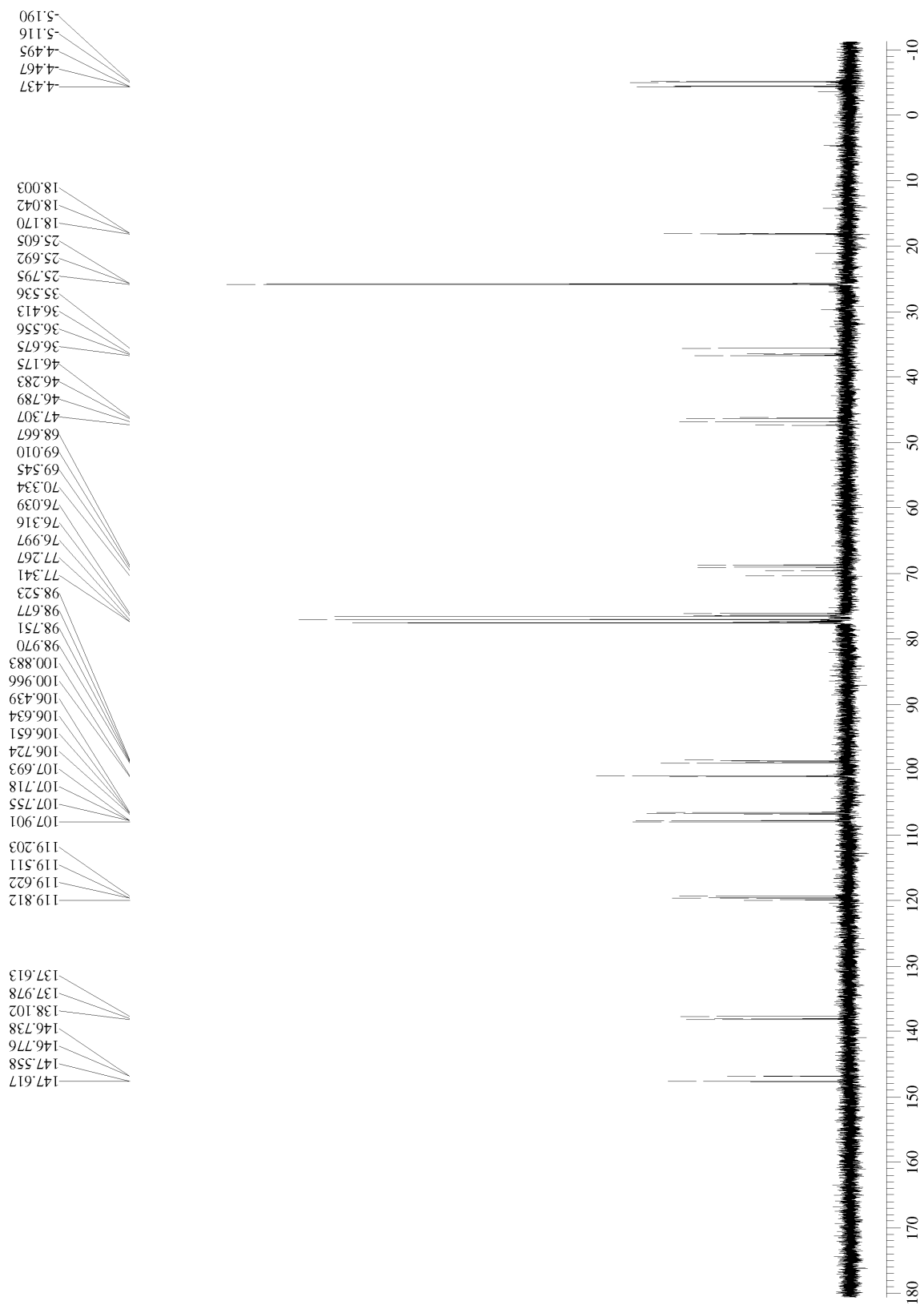
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1242, 1040	-	-
2		6,00 – 5,90 (2H, m)	100,88
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1492, 1444	-	146,78 e 147,74
5		-	147,62 e 147,56
6		6,90 – 6,60 (3H, m)	107,90 e 107,72
7			138,10 e 137,61
8			119,51 e 119,20
9			106,65 e 106,44
10	ν <sub>C-H</sub> : 2930, 2853	4,65 – 4,31 (1H, 2 m)	76,32 e 76,04
11		2,40 – 2,90 (1H, 2 m)	46,79 e 46,28
12		4,20 – 3,70 (2H, 2 m)	69,01 e 68,67
13		2,10 – 1,50 (2H, 2 m)	36,68 e 35,54
14		5,60 - 5,30 (1H, m)	98,97 e 98,52
15	ν <sub>O-H</sub> : 3412	2,90 e 1,70 (1H, 2 sl)	-
16	ν <sub>C-O-C</sub> : 1040	-	-
17	ν <sub>Si-O-C</sub> : 1076	-	-
18	ν <sub>CH<sub>3</sub></sub> : 2960, 2883	-	-
19		0,06 – 0,02 (3H, 2 s)	-4,44 e -4,49
20		-0,14 – -0,25 (3H, 2 s)	-5,12 e -5,19
21		1,00 – 0,90 (9H, 2 s)	25,79 e 25,69 18,17 e 18,04
<b>ESI(+)-EM - Alta Resolução</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub> Si + Na <sup>+</sup>		
<b>Massa Teórica (Da)</b>	[M+Na] <sup>+</sup> = 375,1604		
<b>Massa Experimental (Da)</b>	[M+Na] <sup>+</sup> = 375,1557		
<b>Erro (ppm)</b>	12,5		



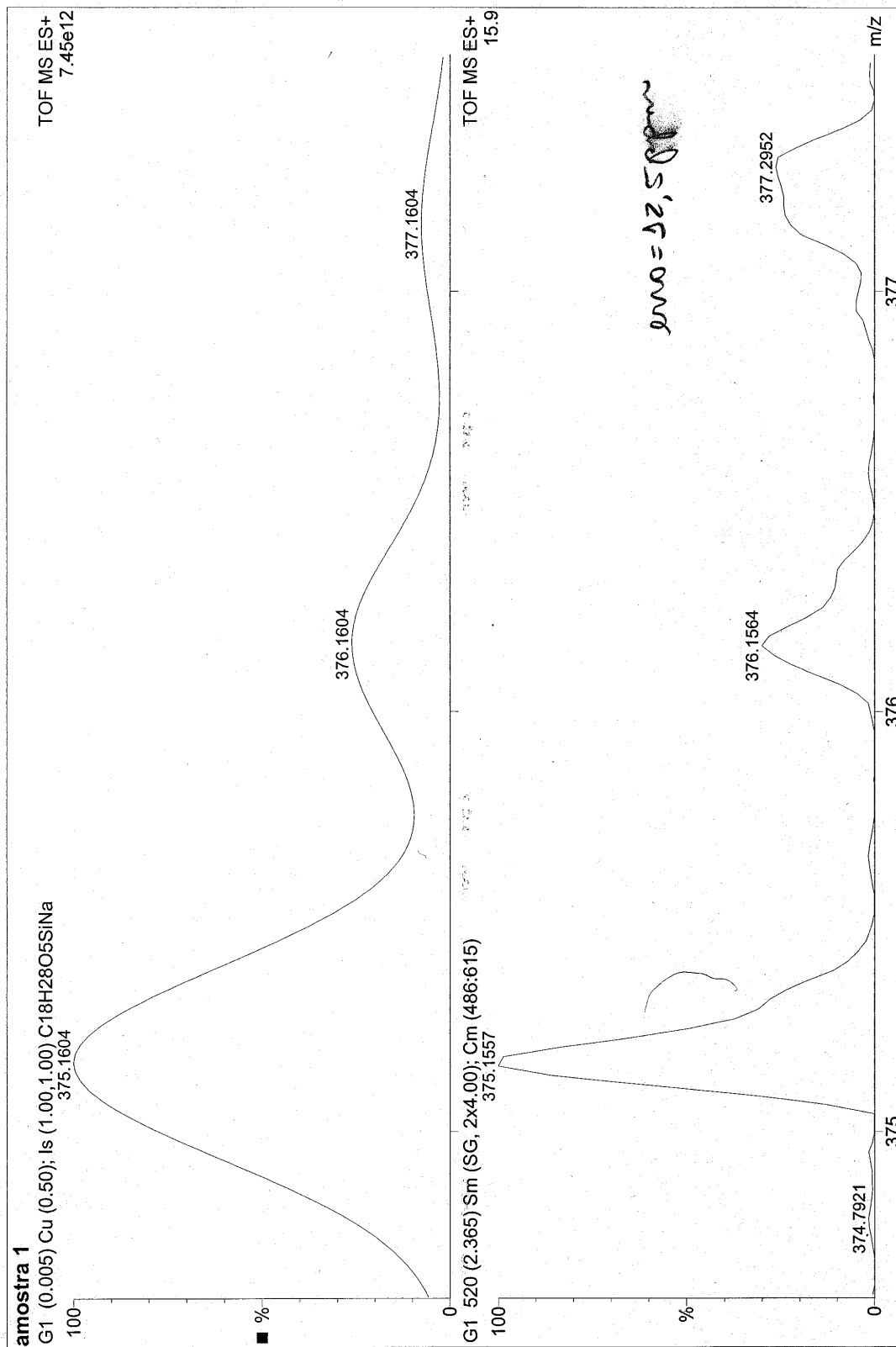
Anexo 23: espectro de infravermelho (filme) de (±)-110-syn.



Anexo 24: espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -110-syn.

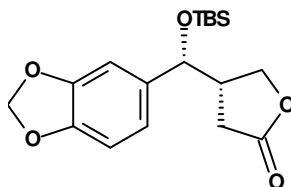


**Anexo 25:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-110-*syn*.



Anexo 26: ESI(+)-EM (Alta Resolução) de (±)-110-syn.

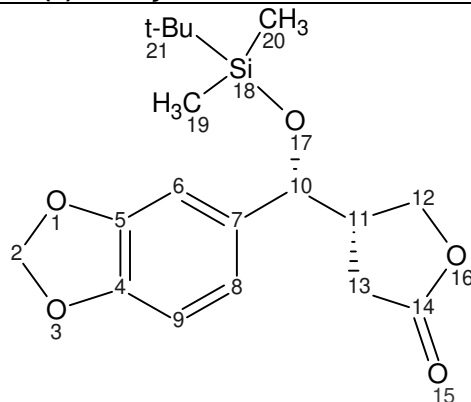
### 5.2.9. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butildimetilsilaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanona



**(±)-104-syn**

A um balão de 100 mL provido de agitação magnética, foram adicionados 450 mg de **(±)-110-syn** (1,28 mmol) e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para remoção de traços de umidade. Foram então adicionados, sob atmosfera de argônio, 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, 670 mg de peneira molecular 4Å moída e ativada, 300 mg de NMO (2,56 mmol, 2,0 eq) e 45,7 mg de TPAP (0,13 mmol, 0,1 eq). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 1 hora, e após este período o bruto reacional foi filtrado através de celite e concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 415 mg de **(±)-104-syn** (1,19 mmol, 93%).

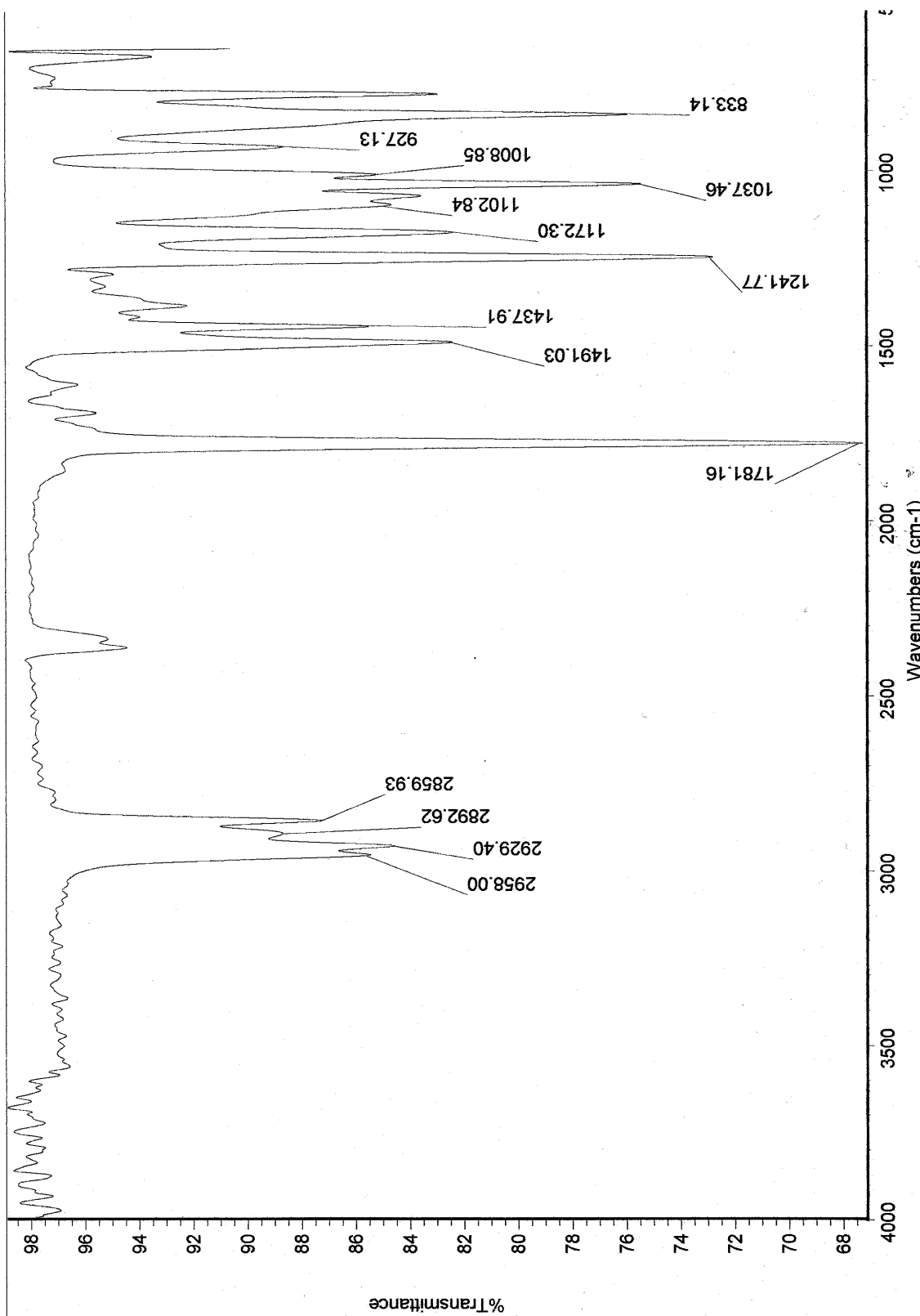
**Tabela 15:** dados espectrais de ( $\pm$ )-104-syn.



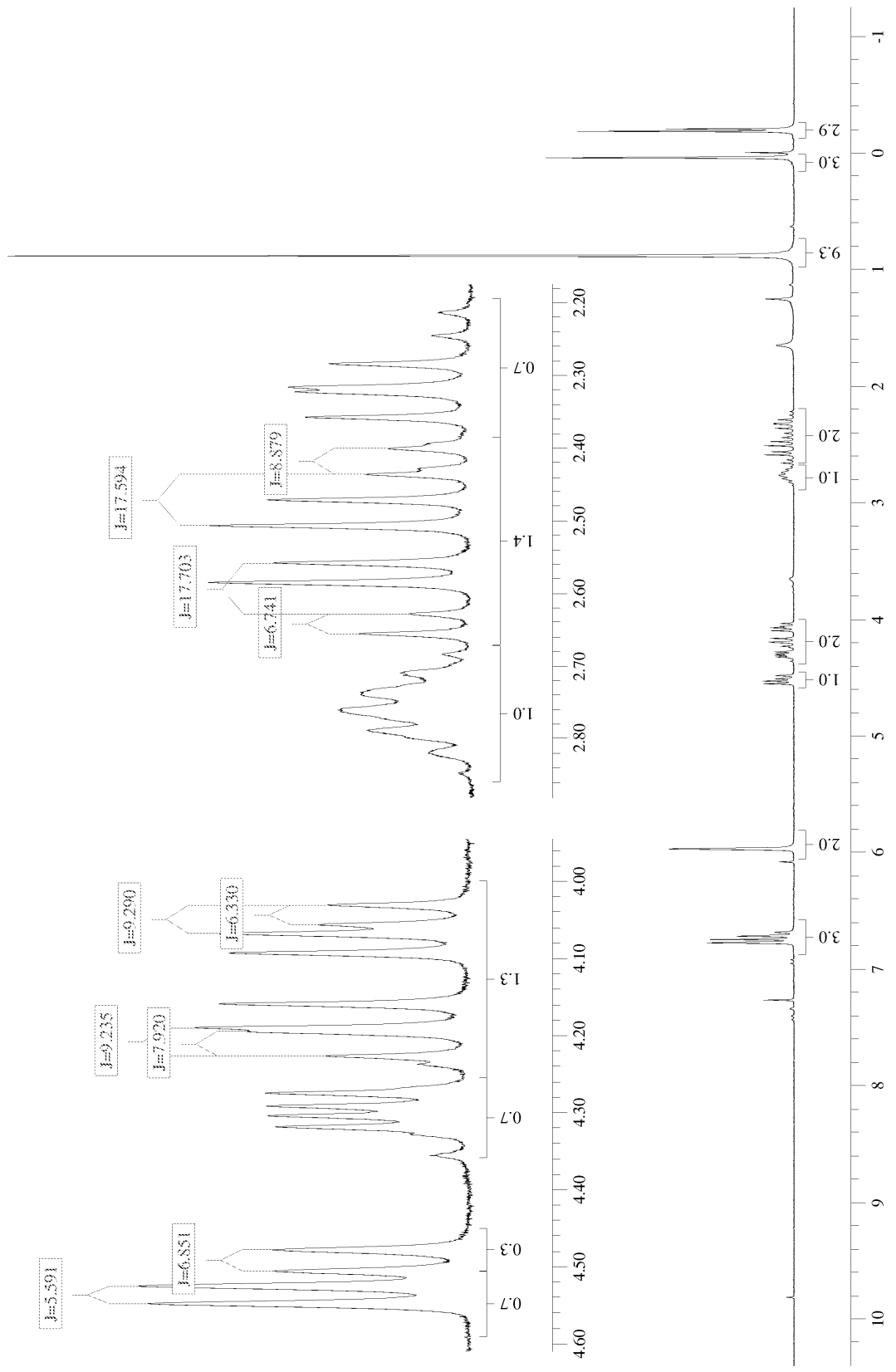
**( $\pm$ )-104-syn**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	v <sub>Ar-O-C</sub> : 1242, 1037	-	-
2		5,96 (2H, s)	101,11
3		-	-
4	v <sub>C=C</sub> : 1491, 1438	-	147,21
5		-	147,88
6		6,80 – 6,65 (3H, m)	106,29
7			136,01
8			119,36
9			108,06
10	v <sub>C-H</sub> : 2929	4,53 (1H, d, <sup>3</sup> J = 5,6 Hz)	75,15
11		2,76 (1H, m)	44,24
12		4,19 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,9 Hz, <sup>2</sup> J = 9,2 Hz) 4,06 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,3 Hz, <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	70,03
13		2,60 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,7 Hz, <sup>2</sup> J = 17,7 Hz) 2,45 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,9 Hz, <sup>2</sup> J = 17,7 Hz)	30,21
14		-	176,95
15	v <sub>C=O</sub> : 1781	-	-
16		-	-
17		v <sub>C-O-Si</sub> ~ 1070	-
18	v <sub>CH<sub>3</sub></sub> : ~ 2958, 2860	-	-
19		0,04 (3H, s)	-4,47
20		-0,19 (3H, s)	-5,25
21		0,88 (9H, s)	25,68 18,02
<b>ESI(+)-EM – Alta Resolução</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> Si + H <sup>+</sup>		
<b>Massa Teórica (Da)</b>	[M+H] <sup>+</sup> = 351,1648		
<b>Massa Experimental (Da)</b>	[M+H] <sup>+</sup> = 351,1628		
<b>Erro (ppm)</b>	5,7		

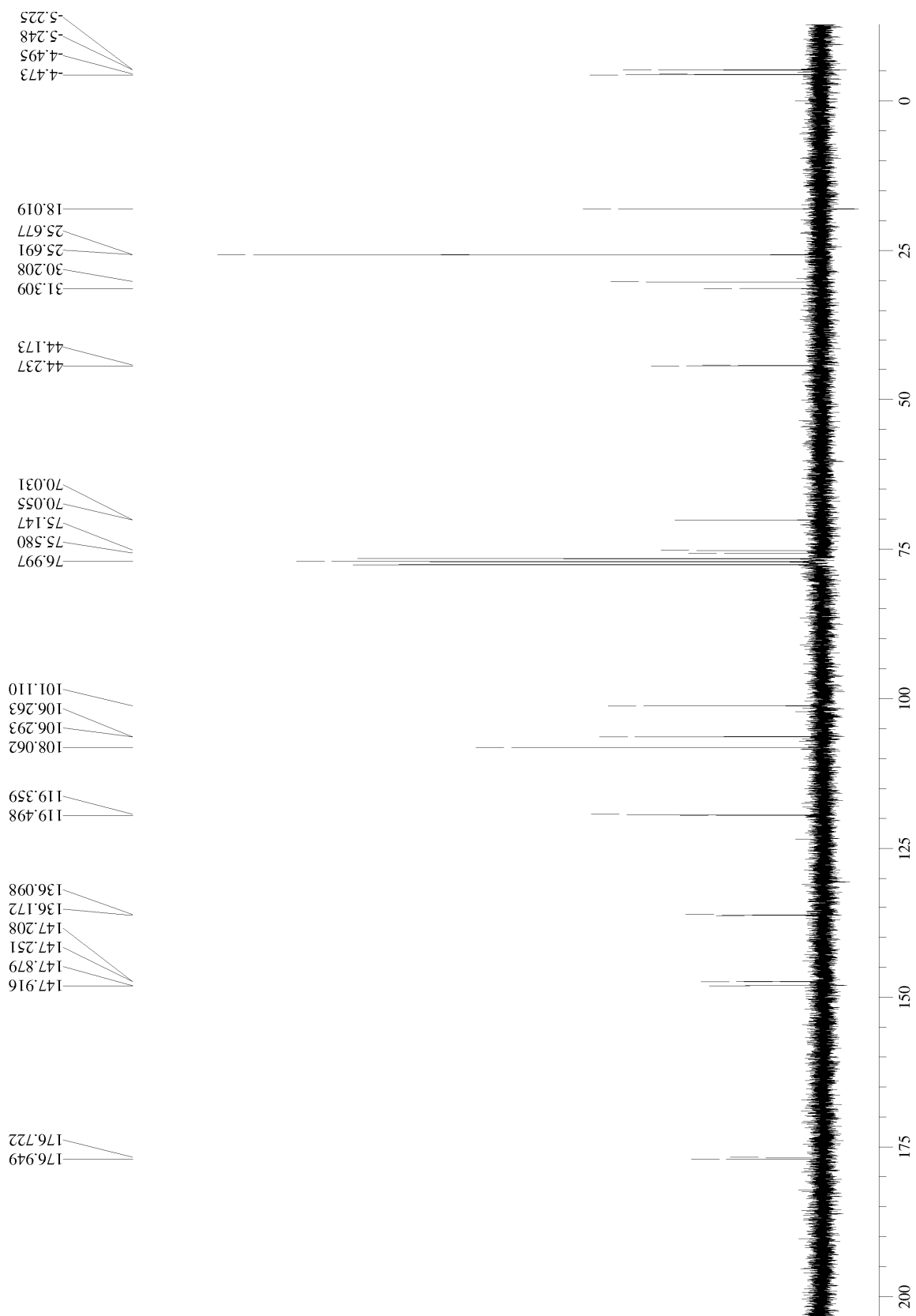




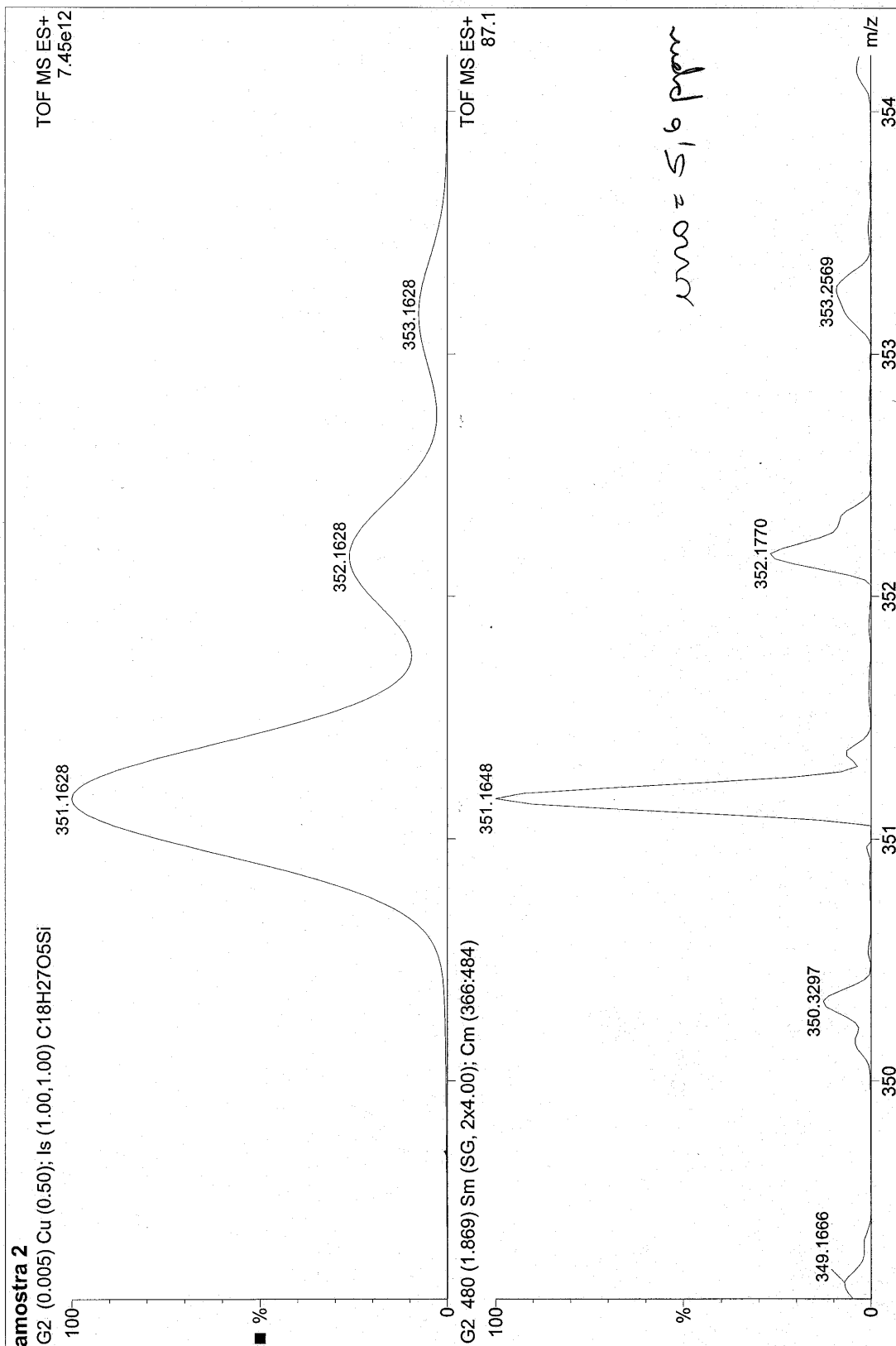
Anexo 27: espectro de infravermelho (filme) de (±)-104-syn.



**Anexo 28:** espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-104-syn.

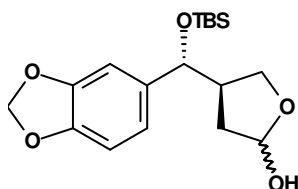


Anexo 29: espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-104-syn.



Anexo 30: ESI(+)-EM (Alta Resolução) de (±)-104-syn.

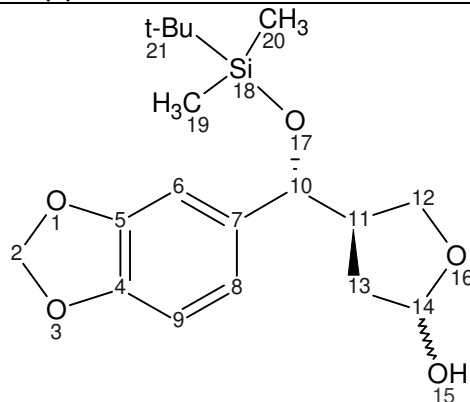
**5.2.10. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butildimetilsilaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanol**



**(±)-110-*anti***

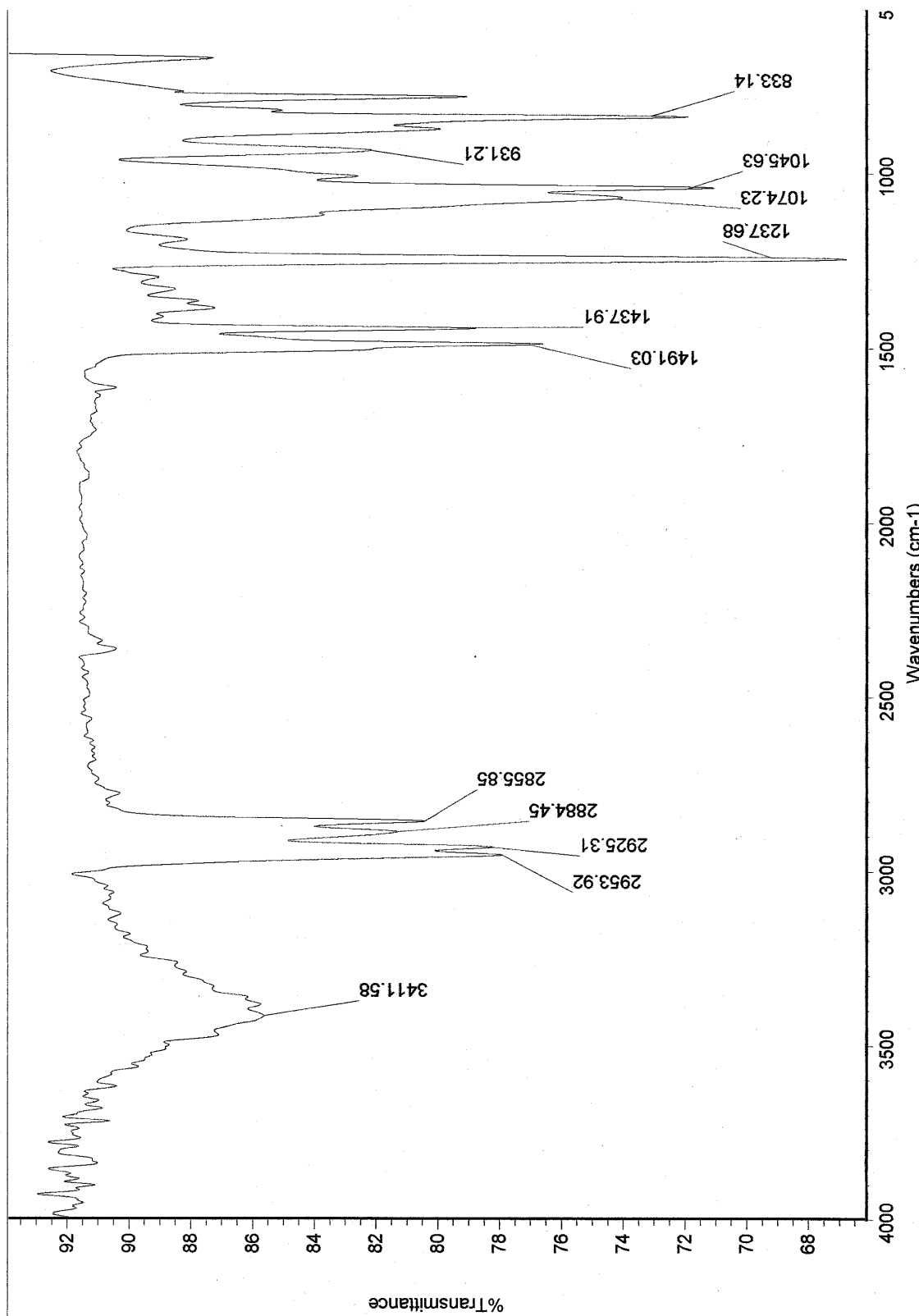
A um balão de 10 mL, provido de agitação magnética, foram adicionados 60,0 mg de **(±)-90-*anti*** (0,16 mmol). O balão foi acoplado a uma bomba de alto vácuo por 2 horas, para remoção de traços de umidade. Após foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 5,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi resfriado a -78 °C através de um banho de gelo seco em acetona, e então foram adicionados 0,52 mL de solução 1M de DIBAL-H em tolueno (0,52 mmol, 3,3 eq). O sistema foi mantido sob agitação por 3 horas, e após isso foram adicionados 0,5 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho de gelo foi removido, e o bruto reacional foi então transferido para um erlenmeyer contendo 5,0 mL de AcOEt e 1,0 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo mantido sob agitação à t.a. por mais 1 hora. O gel formado foi então filtrado através de celite e lavado com 25 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa, eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 51,0 mg de **(±)-110-*anti*** (0,14 mmol, 91%).

**Tabela 16:** dados espectrais de ( $\pm$ )-110-*anti*.

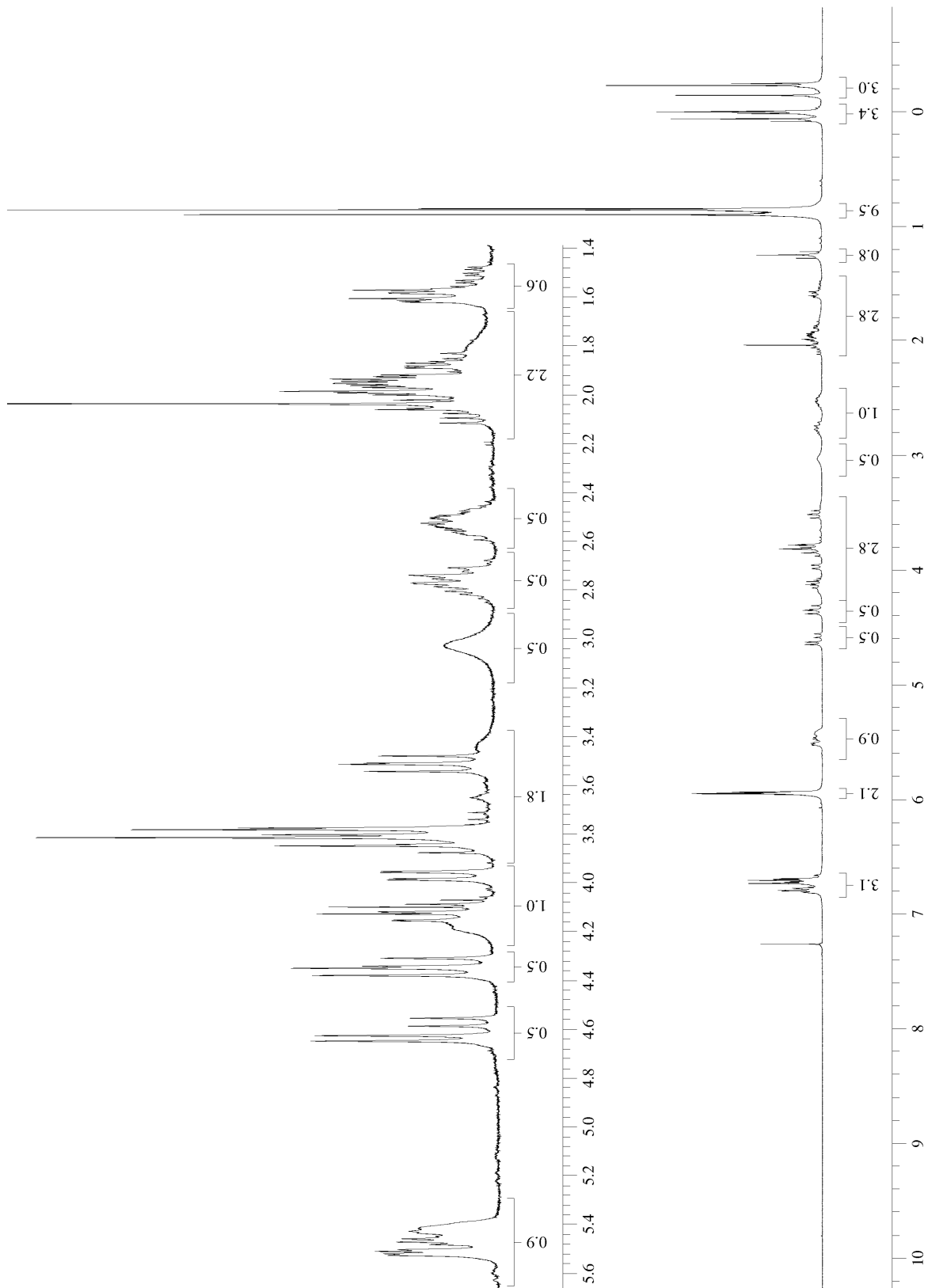


**( $\pm$ )-110-*anti***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1238, 1046	-	-
2		5,95 (2H, m)	100,87
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1491, 1438	-	146,76 e 146,71
5		-	147,57 e 147,54
6		6,9 – 6,6 (3H, m)	107,74 e 107,69
7			138,00 e 137,96
8			119,83 e 119,61
9			106,73 e 106,63
10	ν <sub>C-H</sub> : 2925, 2856	4,7 – 4,3 (1H, 2m)	77,38 e 77,25
11		2,9 – 2,4 (1H, 2m)	47,38 e 46,17
12		4,2 – 3,4 (2H, 4m)	70,28 e 69,64
13		2,2 – 1,4 (2H, 2m)	36,48 e 36,38
14		5,6 – 5,3 (1H, m)	98,74 e 98,63
15	ν <sub>O-H</sub> : 3412	4,15 e 3,05 (1H, sl)	-
16	ν <sub>C-O-C</sub> : ~ 1040	-	-
17	ν <sub>Si-O-C</sub> : 1074	-	-
18	ν <sub>CH<sub>3</sub></sub> : 2954, 2884	-	-
19		0,10 – 0,00 (3H, 4s)	-4,48
20		-0,12 - -0,26 (3H, 4s)	-5,11 e -5,21
21		0,92 – 0,82 (9H, 4s)	25,74 e 25,68 18,03 e 18,00
<b>ESI(+)-EM - Alta Resolução</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub> Si + Na <sup>+</sup>		
<b>Massa Teórica (Da)</b>	[M+Na] <sup>+</sup> = 375,1604		
<b>Massa Experimental (Da)</b>	[M+Na] <sup>+</sup> = 375,1557		
<b>Erro (ppm)</b>	12,5		

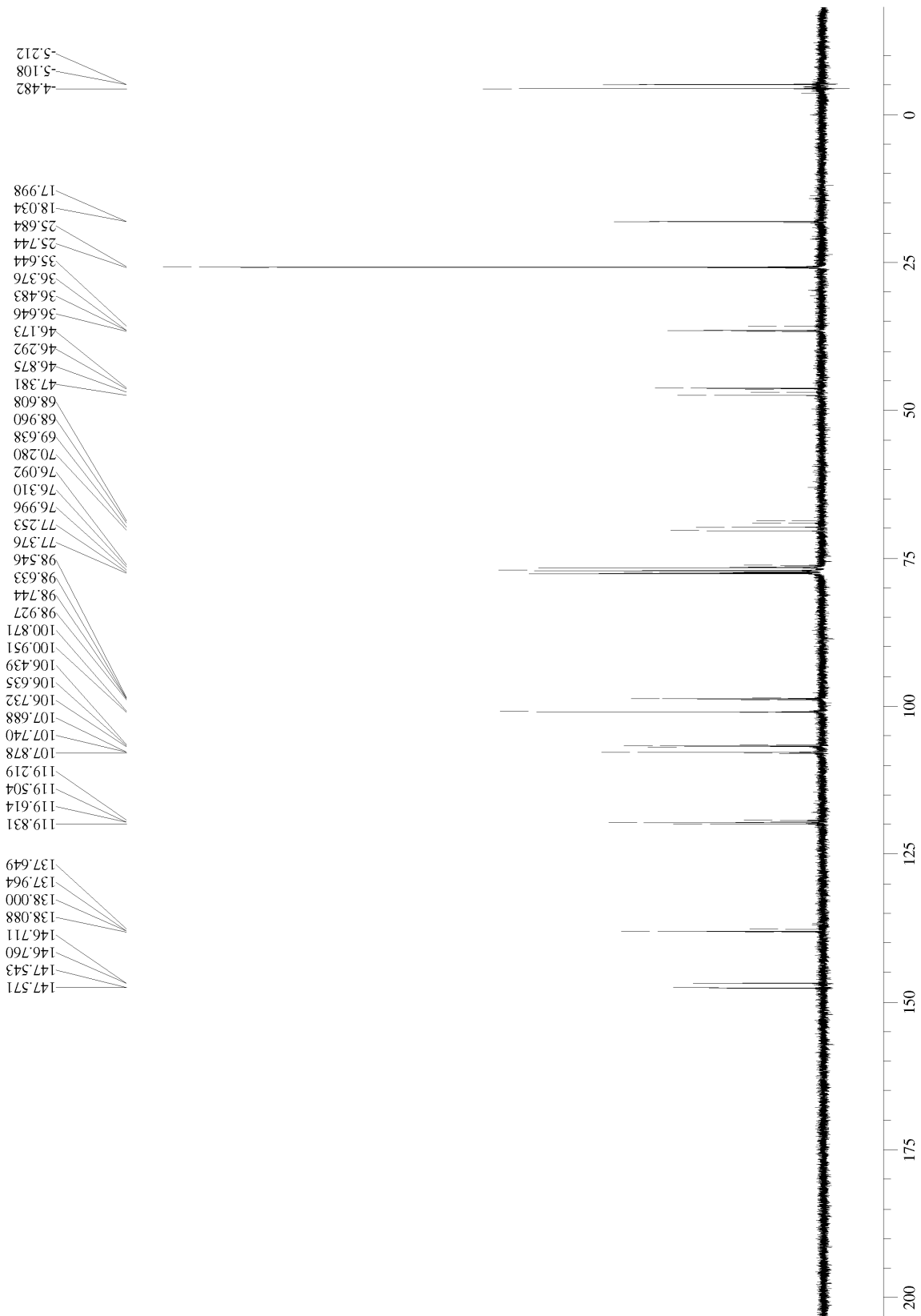


Anexo 31: espectro de infravermelho (filme) de (±)-110-anti.

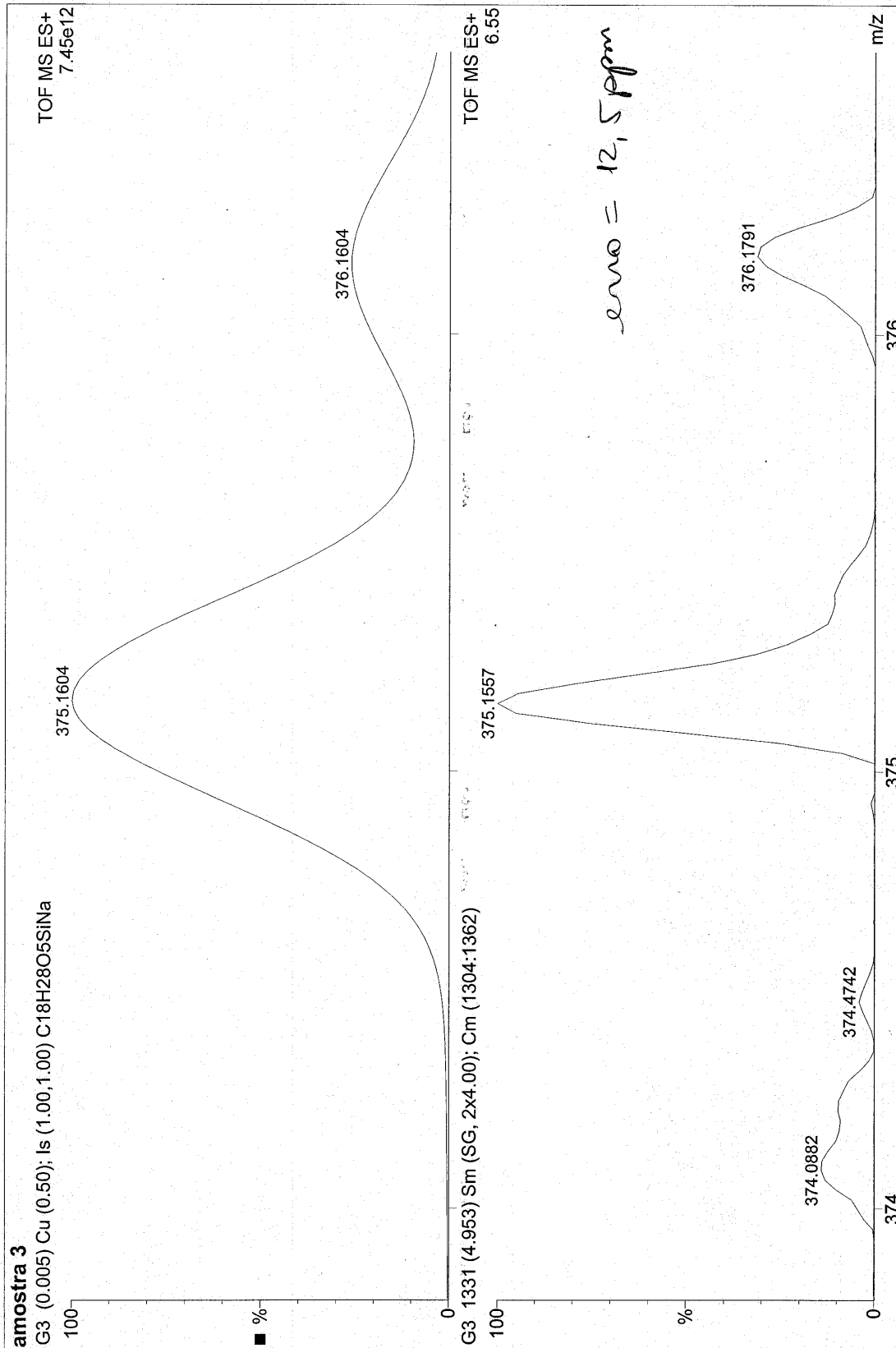


Anexo 32: espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -110-*anti*.



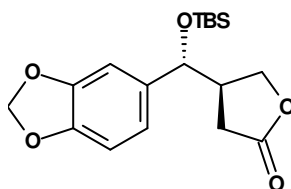


**Anexo 33:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-110-*anti*.



Anexo 34: ESI(+)-EM (Alta Resolução) de (±)-110-anti.

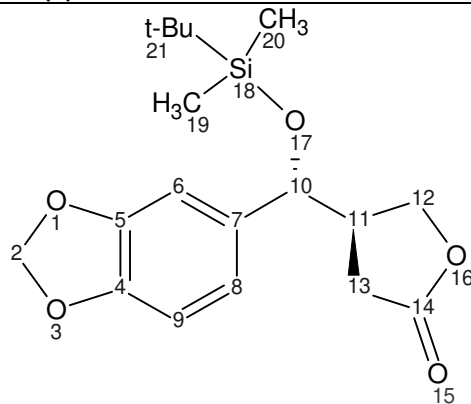
**5.2.10. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butildimetilsilaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanona**



**(±)-104-*anti***

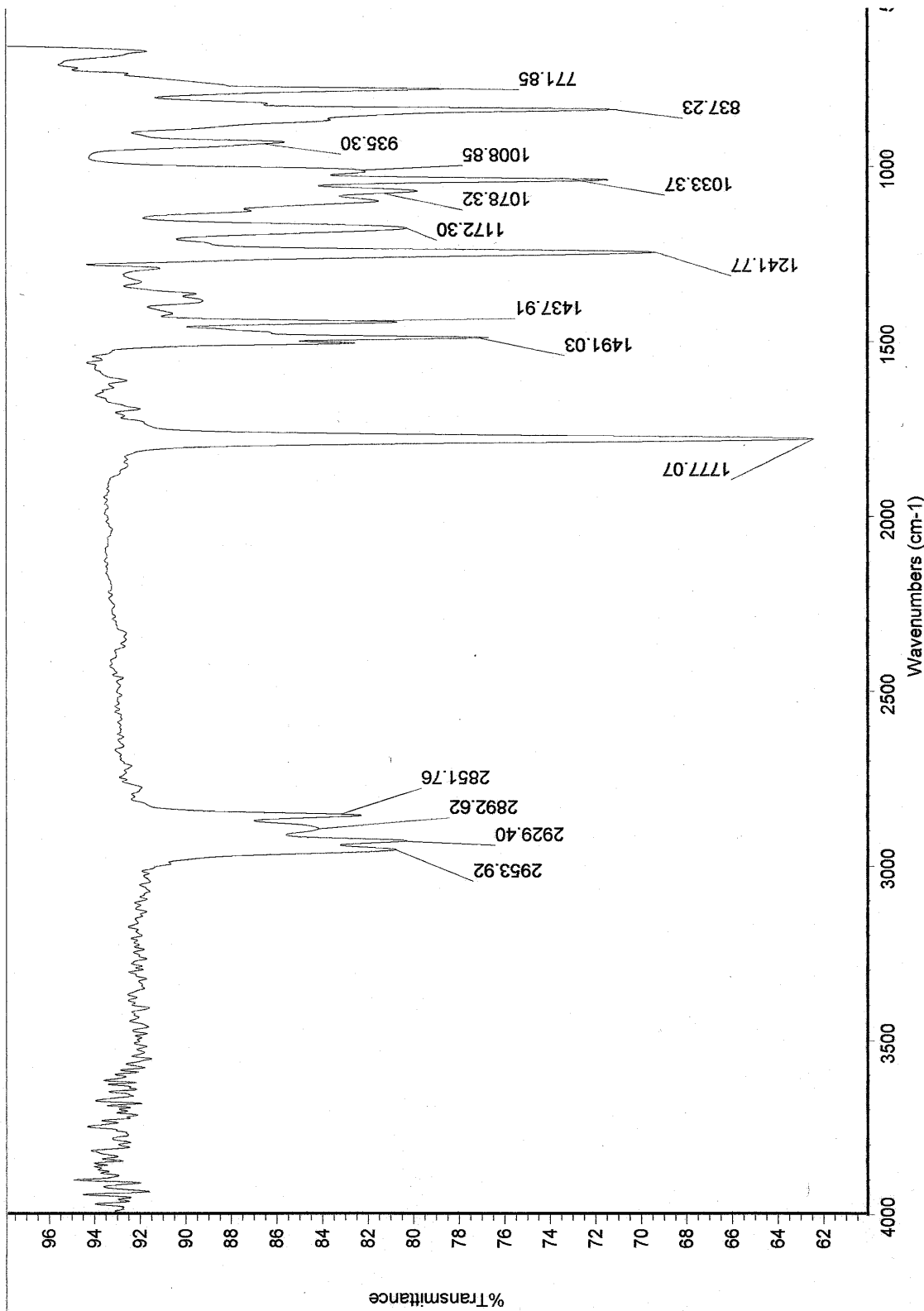
A um balão de 10 mL provido de agitação magnética, foram adicionados 45 mg de **(±)-110-*anti*** (0,13 mmol) e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para remoção de traços de umidade. Foram então adicionados, sob atmosfera de argônio, 5,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, 67,0 mg de peneira molecular 4Å moída e ativada, 30,0 mg de NMO (0,26 mmol, 2,0 eq) e 4,6 mg de TPAP (0,01 mmol, 0,1 eq). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 1 hora, e após este período o bruto reacional foi filtrado através de celite e concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 41,1 mg de **(±)-104-*anti*** (1,17 mmol, 92%).

**Tabela 17:** dados espectrais de ( $\pm$ )-104-*anti*.

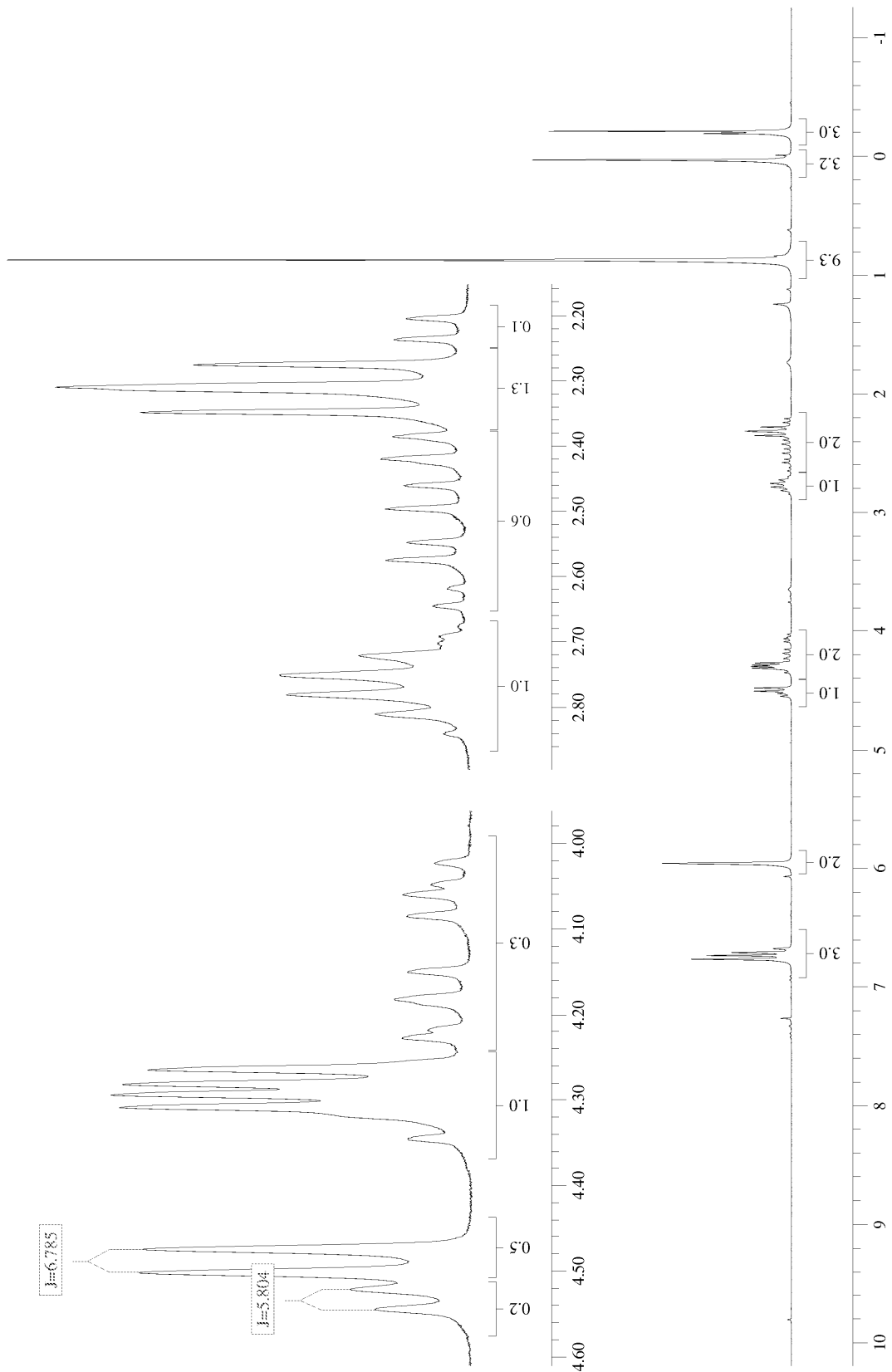


**( $\pm$ )-104-*anti*.**

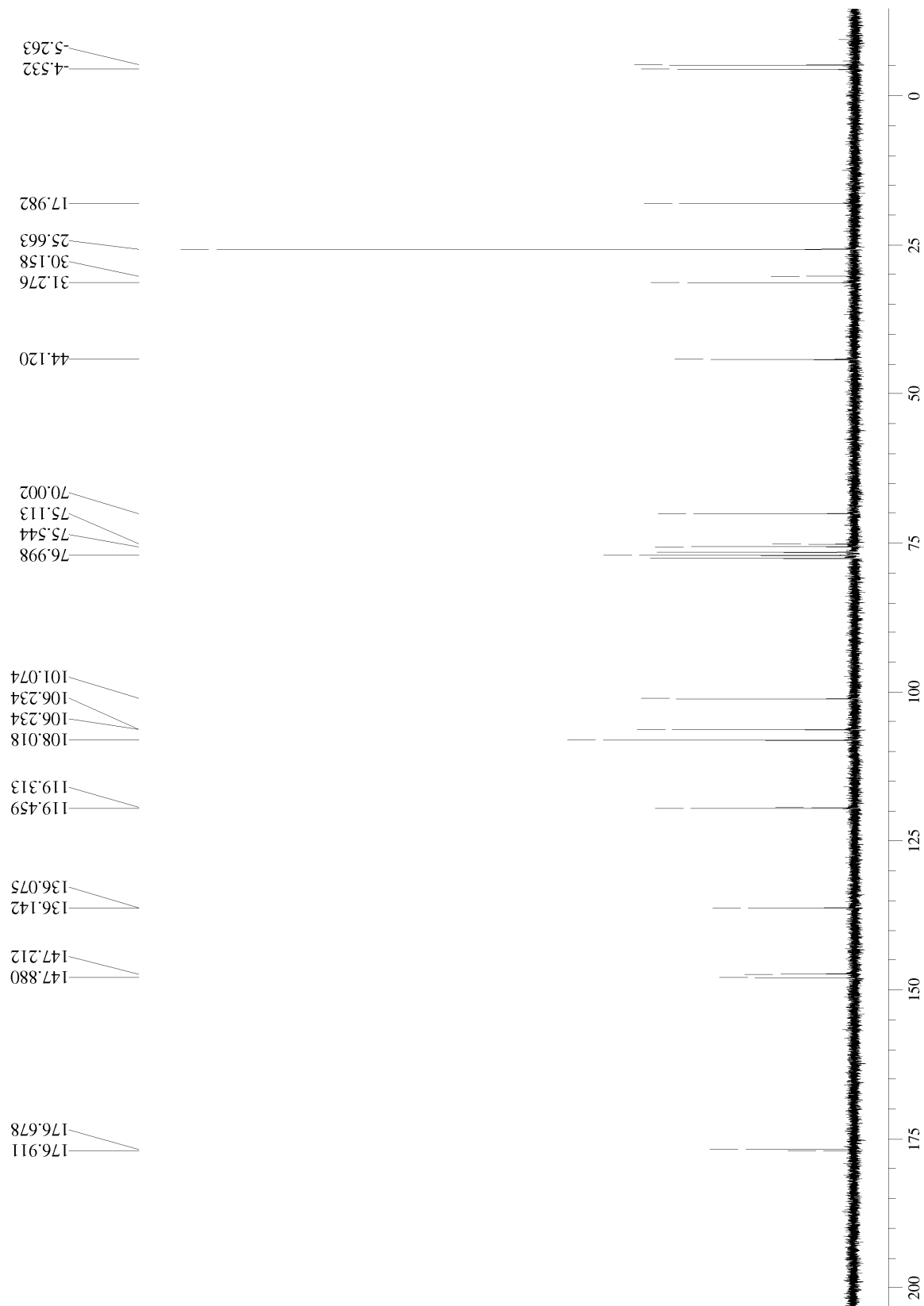
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1242, 1033	-	-
2		5,95 (2H, m)	101,07
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1491, 1438	-	147,21
5		-	147,88
6		6,80 – 6,65 (3H, m)	108,02
7			136,14
8			119,46
9			106,26
10	ν <sub>C-H</sub> : 2929	4,48 (1H, d, <sup>3</sup> J = 6,8 Hz)	75,54
11		2,76 (1H, m)	44,12
12		4,28 (2H, m)	70,00
13		2,31 (2H, m)	31,28
14	ν <sub>C=O</sub> : 1777	-	176,68
15		-	-
16	ν <sub>C-O-Si</sub> ~ 1078	-	-
17		-	-
18	ν <sub>CH3</sub> : ~ 2954, 2852	-	-
19		0,03 (3H, s)	-4,53
20		-0,22 (3H, s)	-5,26
21		0,87 (9H, s)	25,66
			17,98
<b>ESI(+)-EM – Alta Resolução</b>			
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> Si + H <sup>+</sup>		
<b>Massa Teórica (Da)</b>	[M+H] <sup>+</sup> = 351,1648		
<b>Massa Experimental (Da)</b>	[M+H] <sup>+</sup> = 351,1628		
<b>Erro (ppm)</b>	5,7		



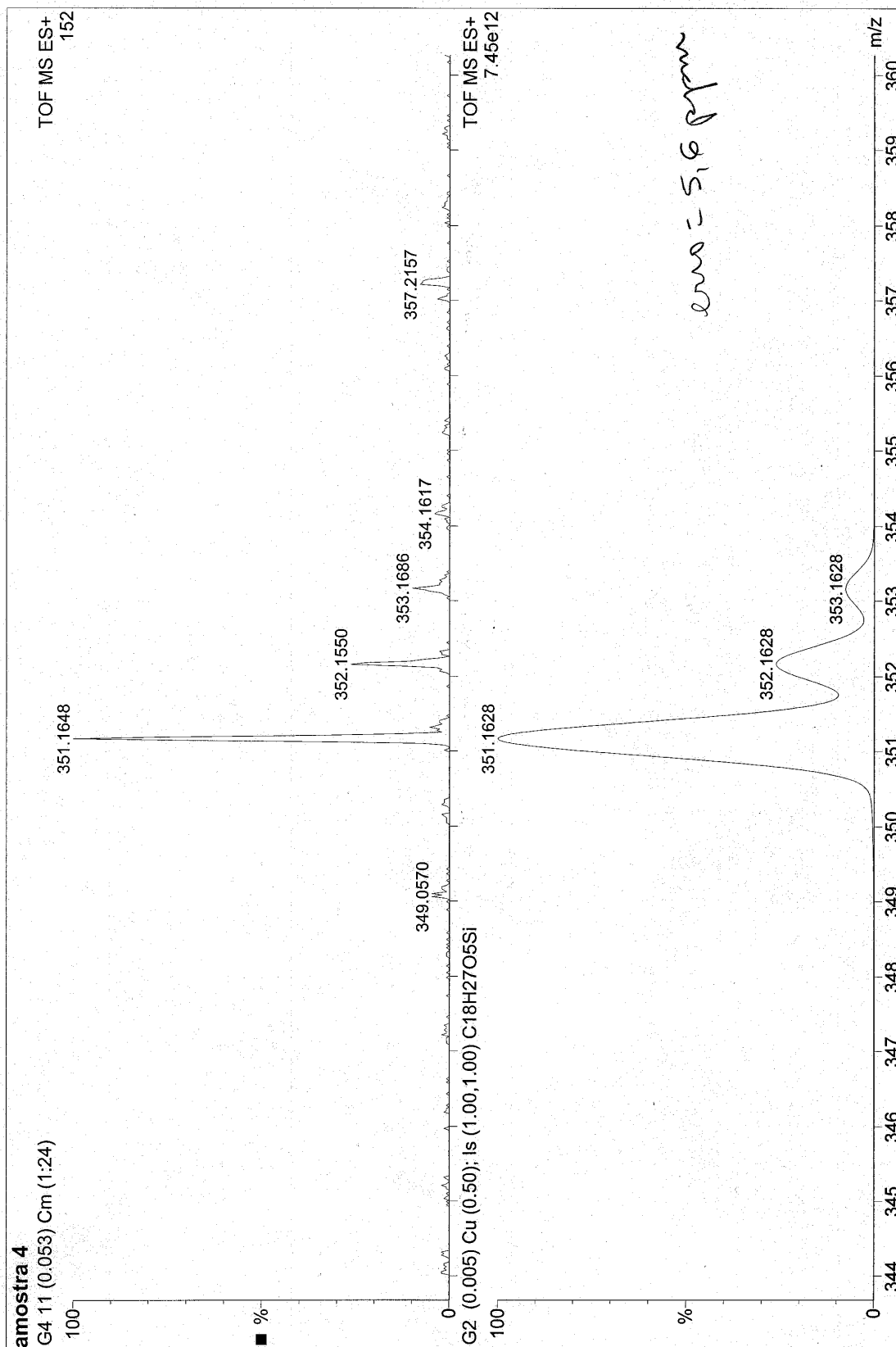
Anexo 35: espectro de infravermelho (filme) de (±)-104-anti.



**Anexo 36:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -104-*anti*.



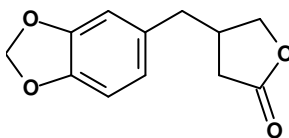
**Anexo 37:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-104-*anti*.



Anexo 38: ESI(+)-EM (Alta Resolução) de (±)-104-anti.



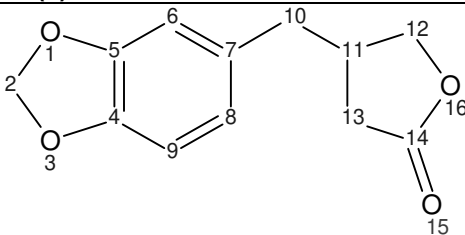
### 5.2.12. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metil]-tetrahidro-2-furanona



**(±)-78**

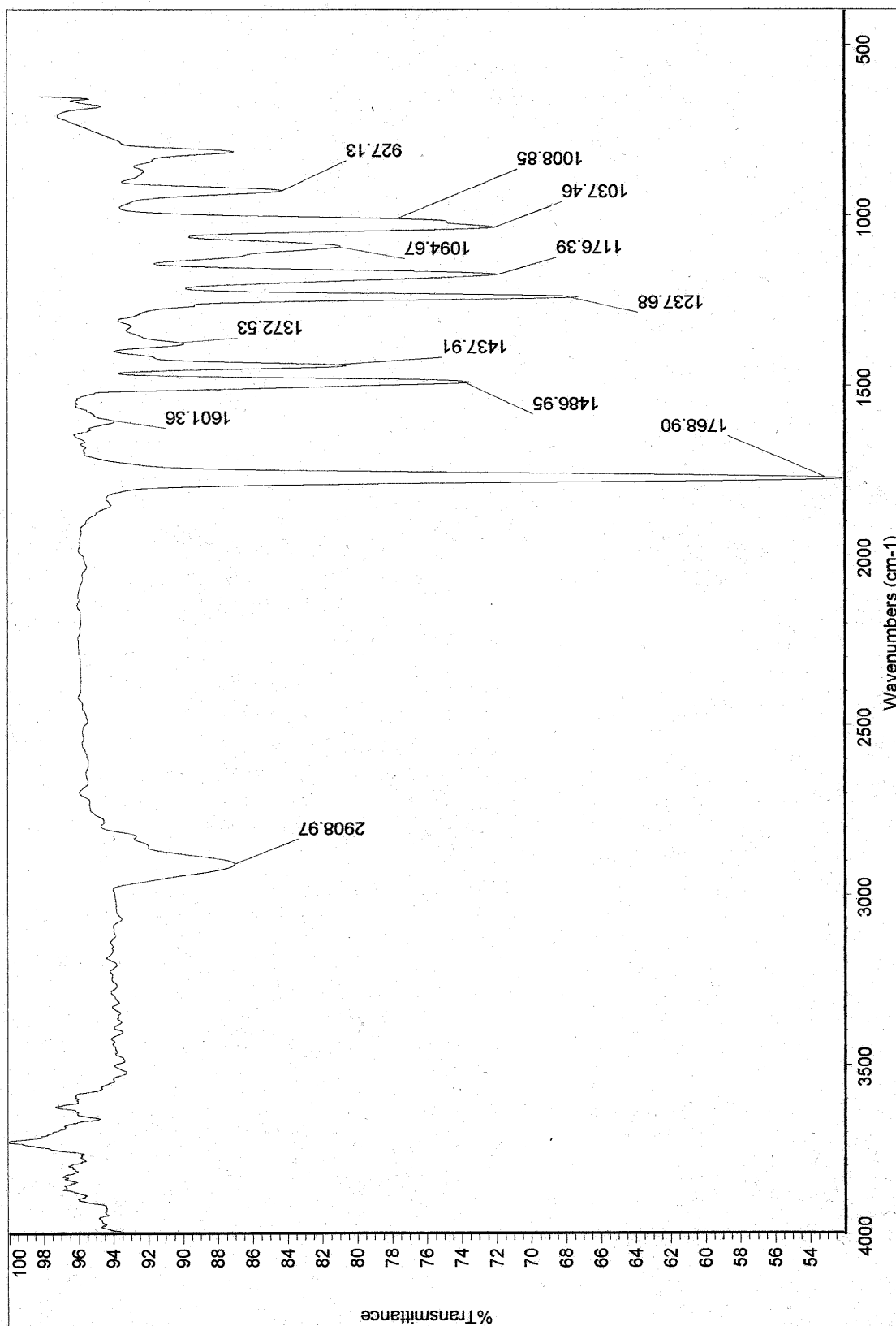
A um frasco de hidrogenação, foram adicionados 550 mg de **(±)-104** (1,57 mmol), 50 mL de metanol, 335 mg de Pd-C 5% m/m (0,1 eq., 0,16 mmol) e 2 gotas de HCl 36%. O frasco de hidrogenação foi acoplado a um hidrogenador, a atmosfera interna foi trocada por H<sub>2</sub> e pressurizada até 4,0 atm (60 psi). O sistema foi deixado sob agitação, à temperatura ambiente, por 4 horas. Após este período, a pressão foi lentamente reduzida à pressão ambiente, e o bruto reacional foi neutralizado com NaHCO<sub>3</sub> sólido e em seguida filtrado sobre celite para remoção do catalisador e resíduos sólidos. A fase orgânica filtrada foi evaporada em rotaevaporador, o resíduo foi re-dissolvido em 50 mL de acetato de etila, lavado com 50 mL de água destilada, 50 mL de solução saturada de NaCl, secado sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado sobre algodão e novamente concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por coluna filtrante de sílica (230-400 Mesh) eluída com AcOEt, resultando na obtenção de 318 mg de **(±)-78** (1,44 mmol, 92%).

**Tabela 18:** dados espectrais de ( $\pm$ )-78.

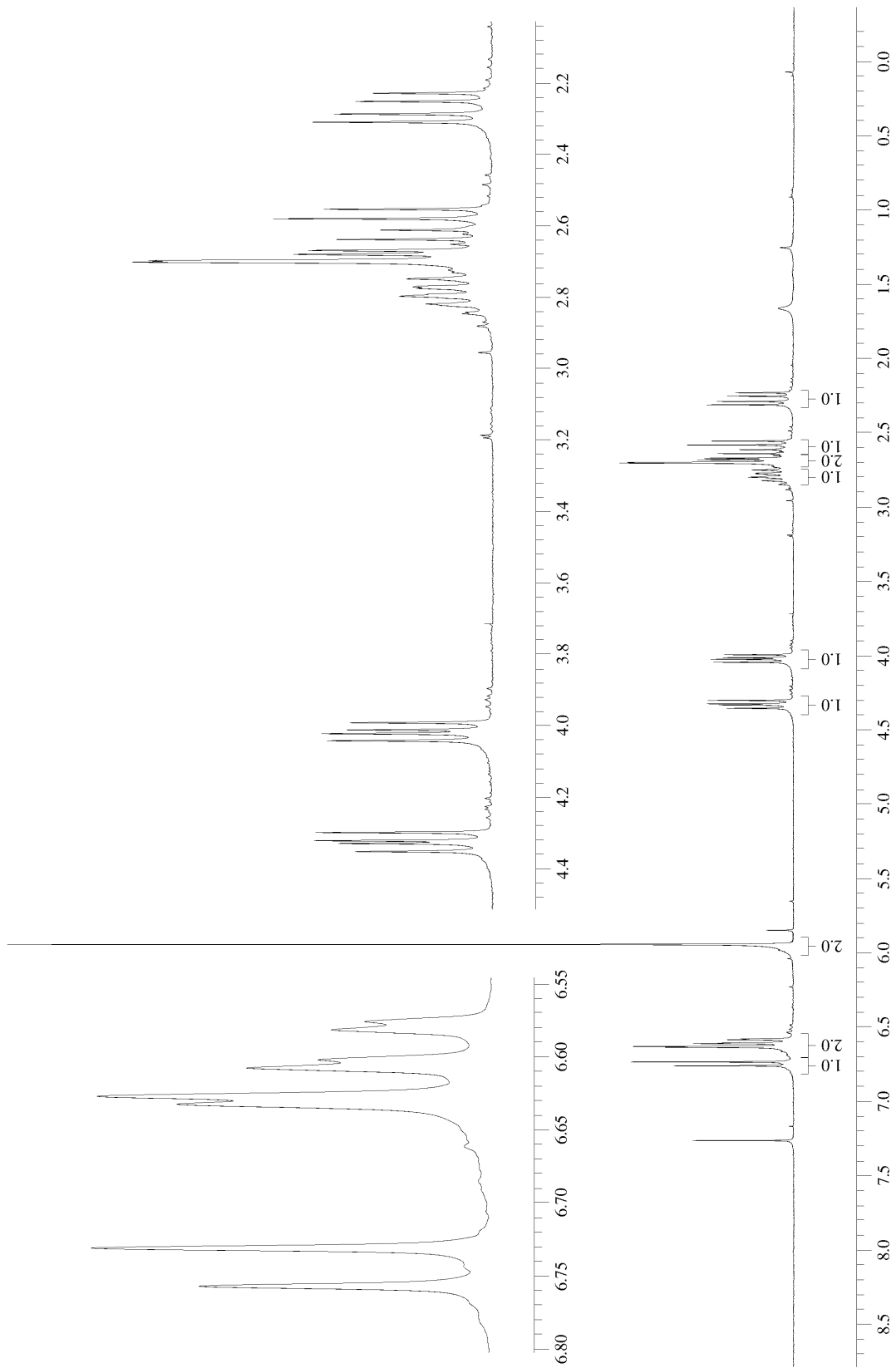


**( $\pm$ )-78**

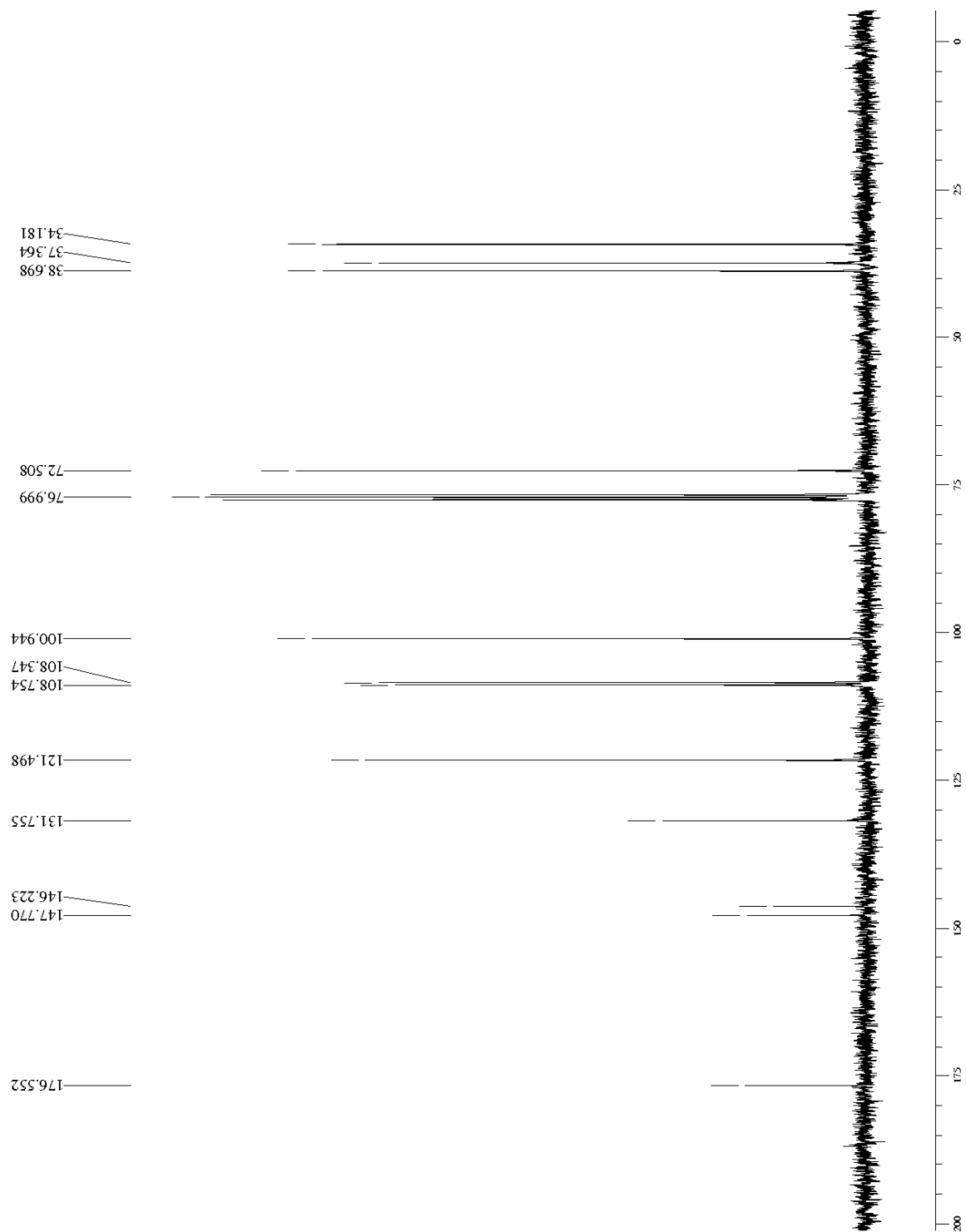
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1238, 1037	-	-
2		5,94 (2H, s)	100,94
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1487, 1438	-	146,22
5		-	147,77
6		6,63 (1H, d, <sup>4</sup> J = 1,7 Hz)	108,75
7		-	131,75
8		6,59 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,8 Hz, <sup>4</sup> J = 1,7 Hz)	121,50
9	6,75 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7,8 Hz)	108,35	
10	ν <sub>C-H</sub> : 2909	2,69 (2H, m)	37,36
11		2,80 (1H, m)	34,18
12		4,33 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,8 Hz, <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	72,51
		4,02 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,0 Hz, <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	
13		2,60 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,0 Hz, <sup>2</sup> J = 17 Hz)	38,70
		2,27 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,8 Hz, <sup>2</sup> J = 17 Hz)	
14	ν <sub>C=O</sub> : 1769	-	176,55
15		-	-
16		-	-



Anexo 39: espectro de infravermelho (filme) de (±)-78.

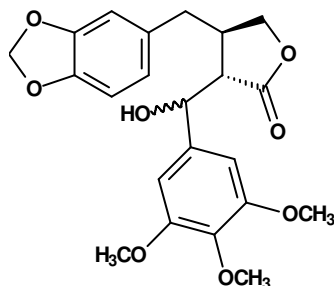


Anexo 40: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -78.



**Anexo 41:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-78.

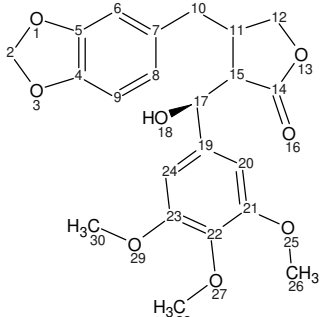
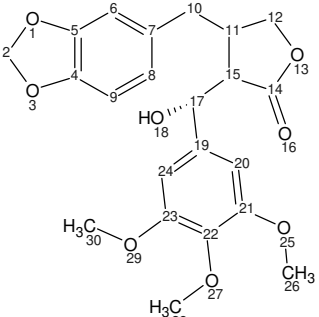
**5.2.13. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil]-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)hidroxi metil]-tetrahidro-2-furanona**

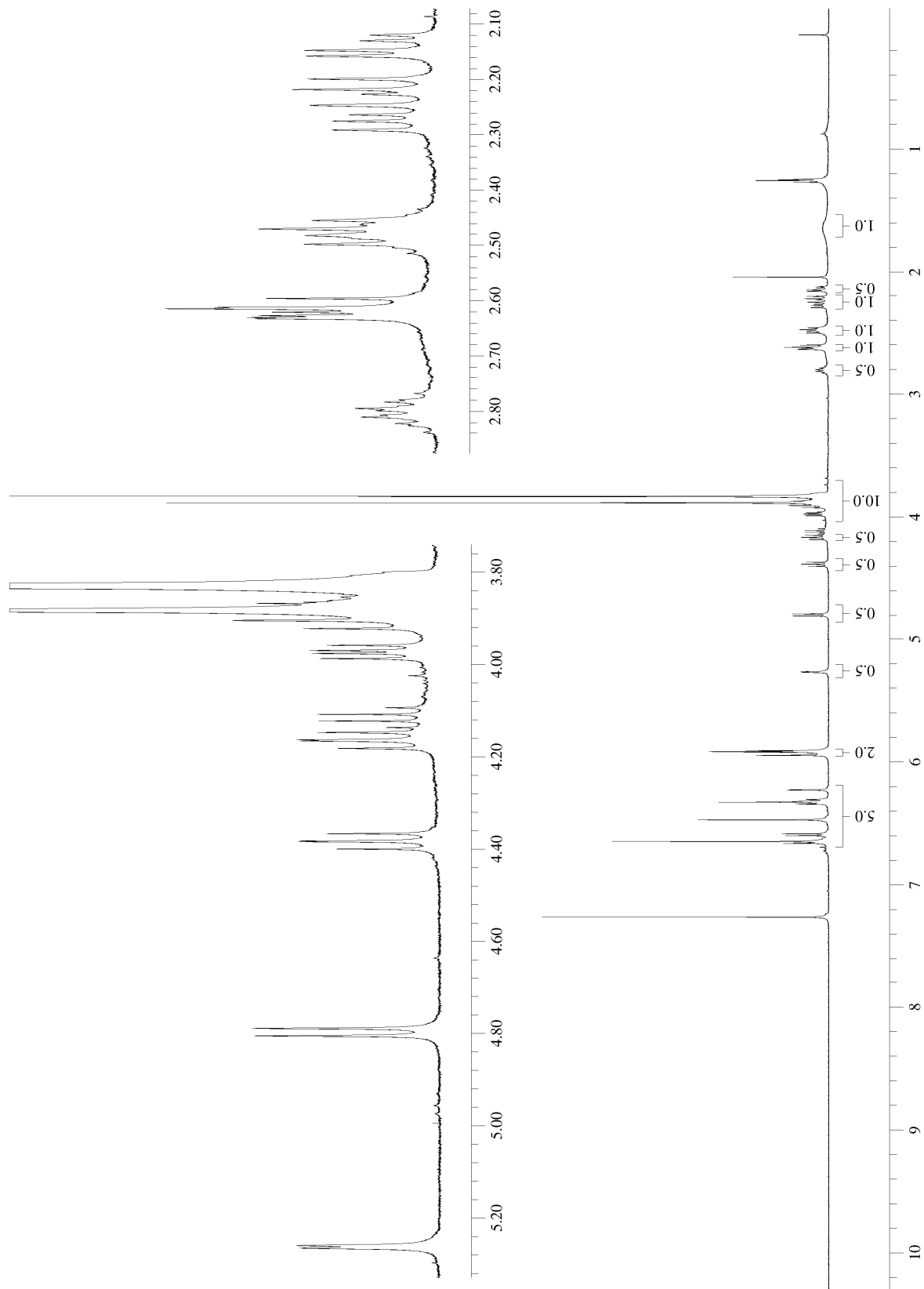


**(±)-111 / (±)-60c**

A um balão de 10,0 ml, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 25,0 mg de **(±)-78** (0,11 mmol) e 1,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo seco/acetona, e então foram adicionados lentamente, via seringa, 650  $\mu\text{L}$  de uma solução recém preparada de LDA em THF anidro (0,2 M, 0,13 mmol, 1,2 eq.). O sistema foi aquecido a  $0^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo/água, e em seguida novamente resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , sendo então mantido sob agitação por 30 minutos. Após este período foi adicionada, via seringa, uma solução de 20,0 mg de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (0,11 mmol, 1,0 eq.) em 0,5 mL de THF anidro. O sistema foi mantido sob agitação magnética por 1h. Após esse período foram adicionados 1,0 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e então aquecido à temperatura ambiente. O bruto reacional foi extraído com AcOEt, lavado com solução saturada de NaCl, seco sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e então concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v:v), fornecendo 36,5 mg (0,088 mmol, 80%) de uma mistura 1:1 entre **(±)-111** e **(±)-60c**.

Tabela 19: dados espectrais de ( $\pm$ )-111 e ( $\pm$ )-60c.

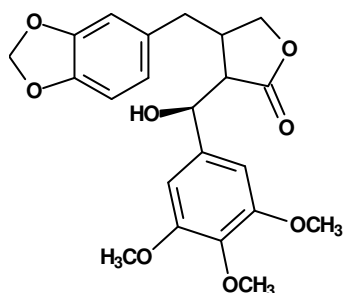
ÍNDICE	 <p style="text-align: center;"><b>(<math>\pm</math>)-111</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>(<math>\pm</math>)-60c</b></p>
2	5,94 (1H, d, $J=1,6$ ) 5,92 - 5,89 (1H, m)	5,92 - 5,89 (2H, m)
6 8 9 20 24	6,59 (1H, d, $J=7,8$ ) 6,47 - 6,46 (2H, sl) 6,35 - 6,29 (1H, m) 6,22 (1H, d, $J=1,7$ )	6,67 - 6,62 (3H, m) 6,35 - 6,29 (2H, m)
10	2,48 (1H, m) 2,30 - 2,19 (1H, m)	2,30 - 2,19 (1H, m) 2,14 (1H, dd, $J=4,9$ , $J=13,8$ )
11	2,80 (1H, m)	2,46 (1H, m)
12	4,39 (1H, dd, $J=7,8$ , $J=8,8$ ) 3,97 (1H, dd, $J=5,6$ , $J=8,8$ )	4,16 (1H, dd, $J=8,0$ , $J=9,1$ ) 3,93 - 3,87 (1H, m)
15	2,66 - 2,58 (1H, m)	2,66 - 2,58 (1H, m)
17	5,26 (1H, dl, $J = 2,7$ )	4,80 (1H, d, $J = 8,0$ )
26 28 30	3,83 (9H, s)	3,93 - 3,87 (6H, m) 3,84 (3H, s)



**Anexo 42:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-111 e ( $\pm$ )-60c.



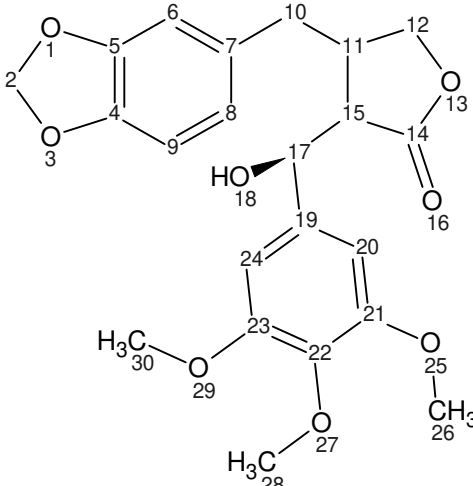
5.2.14. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil]-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)hidroximetil]-tetrahidro-2-furanona

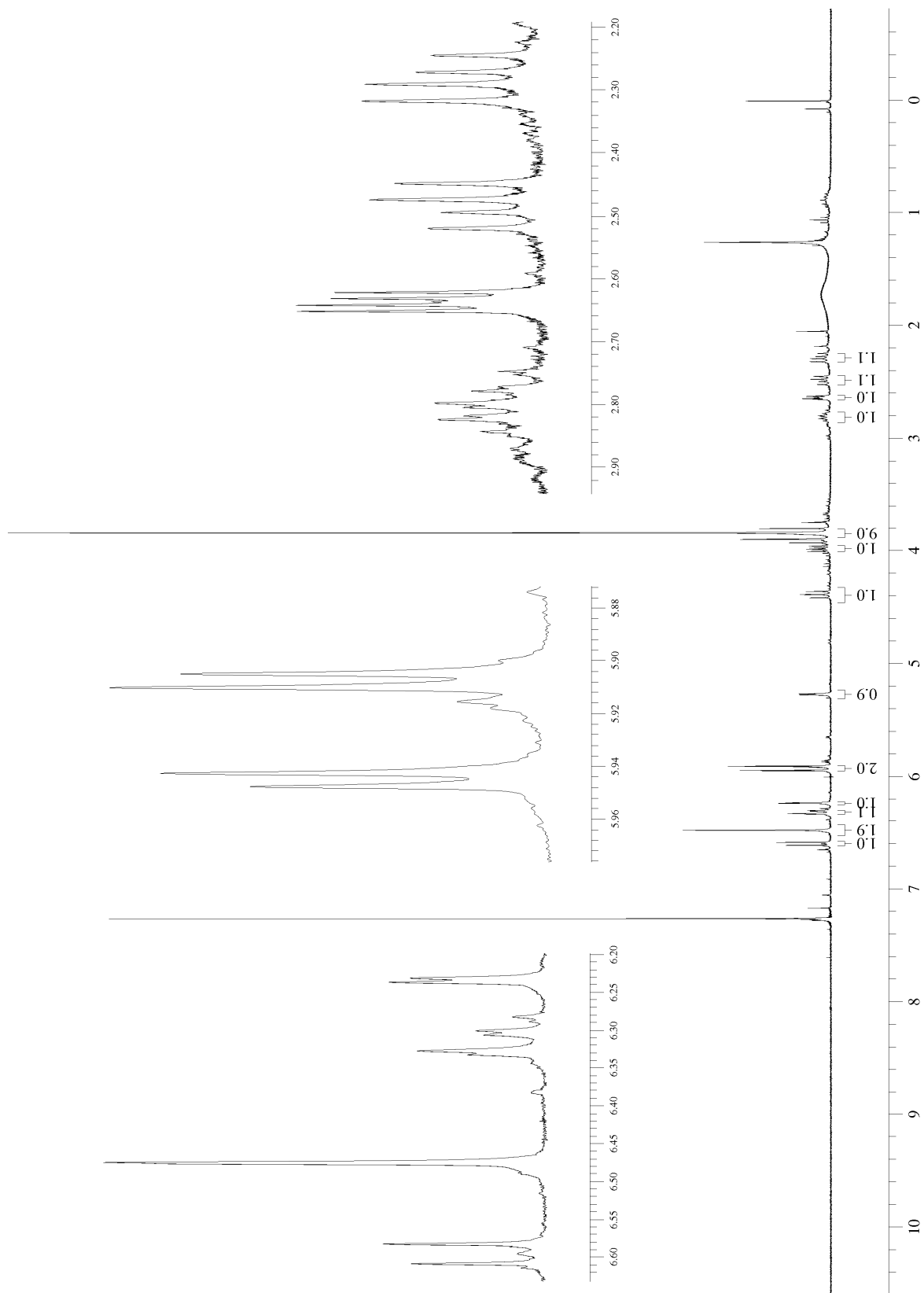


(±)-111

A um balão de 10 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 29,7 mg (0,07 mmol, 65%) de uma mistura 1:1 entre (±)-111 e (±)-60c, 5,0 mL de metanol, 14,9 mg de Pd-C (5% m/m, 0,1 eq, 0,0035 mmol) e 1 gota de HCl 36%. Ao septo do balão foi acoplada uma seringa ligada a uma bexiga elástica contendo hidrogênio. O sistema foi deixado sob agitação, à temperatura ambiente, por 48 horas. Após este período o bruto reacional foi neutralizado com NaHCO<sub>3</sub> sólido e em seguida filtrado sobre celite. A fase orgânica filtrada foi evaporada em rotaevaporador, e o resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v/v), resultando na obtenção de 14,5 mg de (±)-podorrizol (0,035 mmol, 50%).

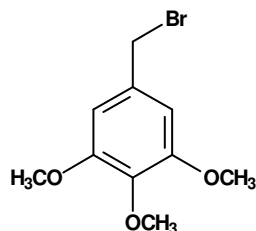
**Tabela 20:** dados espectrais de ( $\pm$ )-111.

 <p style="text-align: center;"><b>(<math>\pm</math>)-111</b></p>	
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	
(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ = ppm, J = Hz)	
<b>2</b>	5,95 (1H, d, <sup>2</sup> J = 1,6 Hz) 5,91 (1H, d, <sup>2</sup> J = 1,6 Hz)
<b>6</b>	6,23 (1H, d, <sup>4</sup> J = 1,6 Hz)
<b>8</b>	6,32 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,8 Hz / <sup>4</sup> J = 1,6 Hz)
<b>9</b>	6,59 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7,8 Hz)
<b>10</b>	2,48 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 13,8 Hz / <sup>3</sup> J = 7,5 Hz) 2,28 (1H, dd, <sup>2</sup> J = 13,8 Hz / <sup>3</sup> J = 8,1 Hz)
<b>11</b>	2,80 (1H, m)
<b>12</b>	4,39 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,8 Hz / <sup>2</sup> J = 8,8 Hz) 3,97 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 5,6 Hz / <sup>2</sup> J = 8,8 Hz)
<b>15</b>	2,63 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,1 Hz / <sup>3</sup> J = 2,9 Hz)
<b>17</b>	5,27 (1H, d, <sup>3</sup> J = 2,8 Hz)
<b>18</b>	-
<b>20</b>	
<b>24</b>	6,47 (2H, s)
<b>26</b>	
<b>28</b>	
<b>30</b>	3,83 (9H, s)



**Anexo 43:** espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -111.

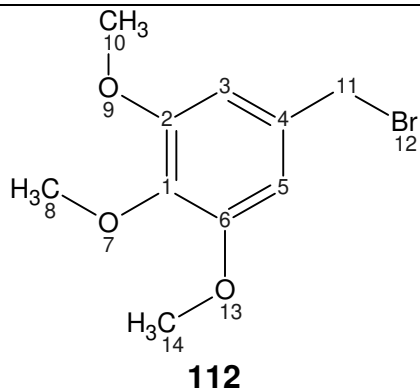
### 5.2.15. 5-bromometil-1,2,3-trimetoxibenzeno



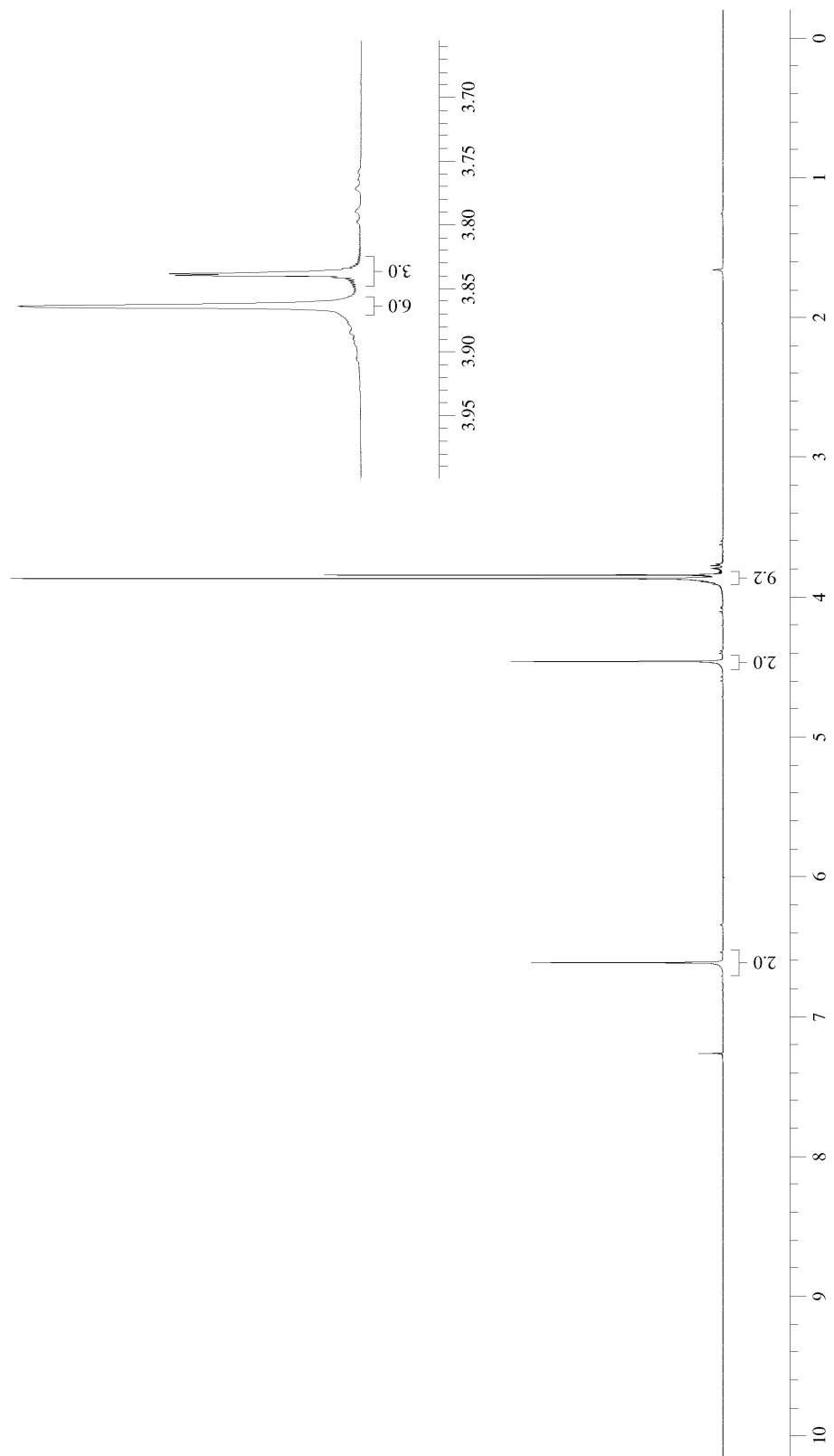
**112**

A um balão de 250 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 4,0 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (20,4 mmol) e 100 mL de metanol. O sistema foi resfriado à 0°C com o auxílio de um banho de gelo e etanol, e então foram adicionados, em pequenas porções e sob agitação, 3,85 g de NaBH<sub>4</sub> (0,1 mol, 5,0 eq.). O banho de gelo foi então removido e o sistema foi deixado sob agitação por 2h. Após esse período, o bruto reacional foi concentrado em rotaevaporador, resultando em uma pasta branca, que foi dissolvida 100 mL de AcOEt, lavada com 100 mL de água destilada e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi então seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador, fornecendo 4,1 g de um óleo amarelado. O óleo amarelado obtido foi dissolvido em 100 mL de CHCl<sub>3</sub>, e então foram adicionados, sob agitação, 20 mL de HBr 47% (0,16 mol, 8,0 eq.). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 36h. Após esse período, o bruto reacional foi neutralizado e lavado com sol. saturada de NaHCO<sub>3</sub>, lavado com 50 mL de água destilada e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada em rotaevaporador e purificada por coluna filtrante de sílica, eluída com Hex:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 3,3 g do brometo benzílico **112** (12,6 mmol, 62%), na forma de um óleo amarelo-pálido que prontamente cristaliza.

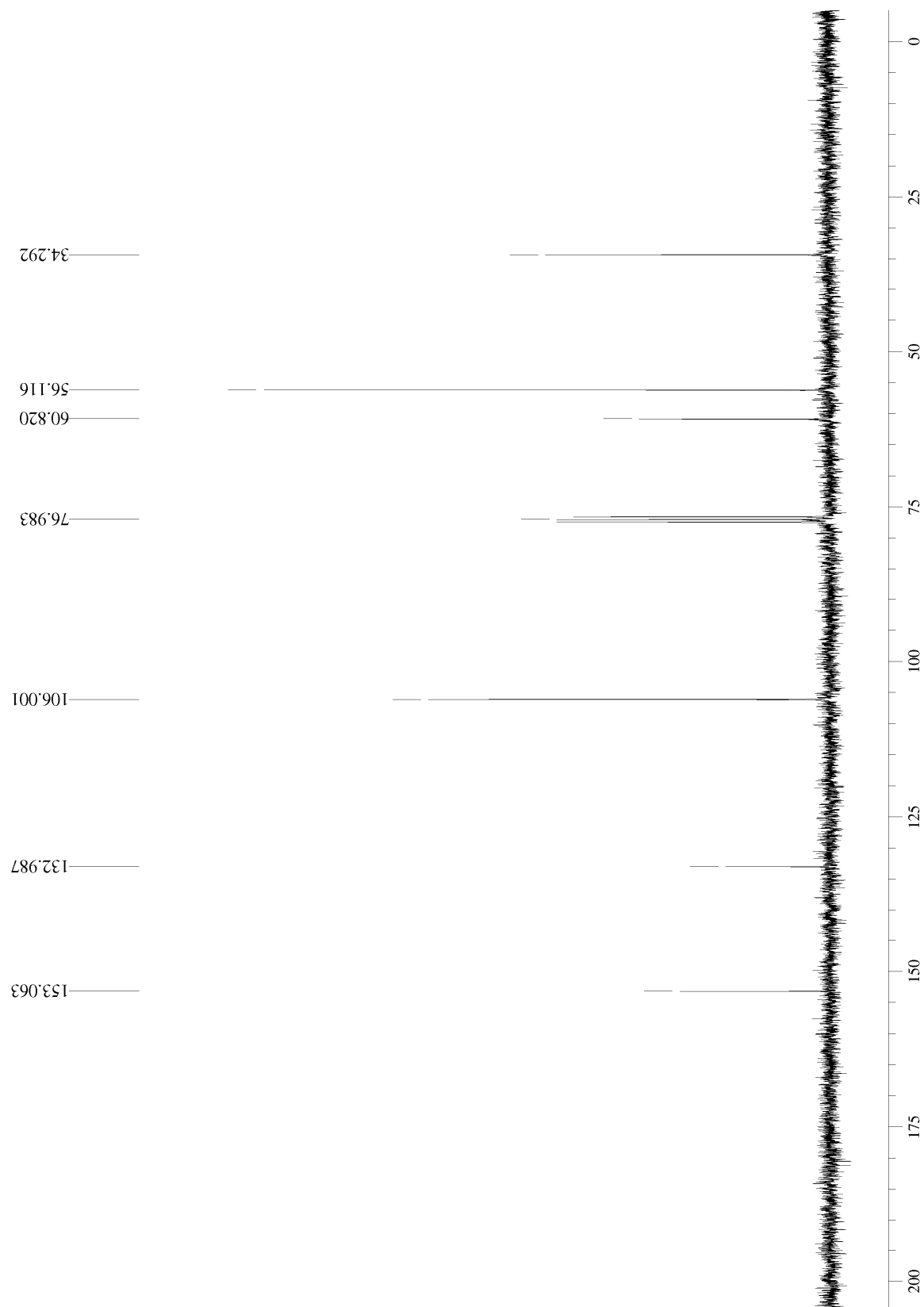
**Tabela 21:** dados espectrais de **112**.



ÍNDICE	RMN <sup>1</sup> H (δ = ppm)	RMN <sup>13</sup> C (δ = ppm)
1	-	133,00
2	-	153,06
3	6,61 (2H, s)	106,00
4		132,99
5		106,00
6	-	153,06
7	-	-
8	3,83 (3H, s)	60,82
9	-	-
10	3,86 (3H, s)	56,12
11	4,46 (2H, s)	34,29
12	-	-
13	-	-
14	3,86 (3H, s)	56,12

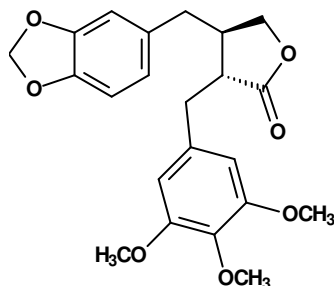


**Anexo 44:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **112**.



**Anexo 45:** espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **112**.

5.2.16. 4-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzil)-tetrahidro-2-furanona

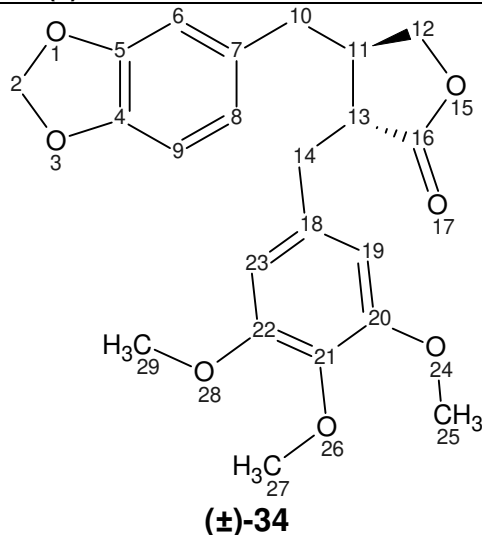


(±)-34

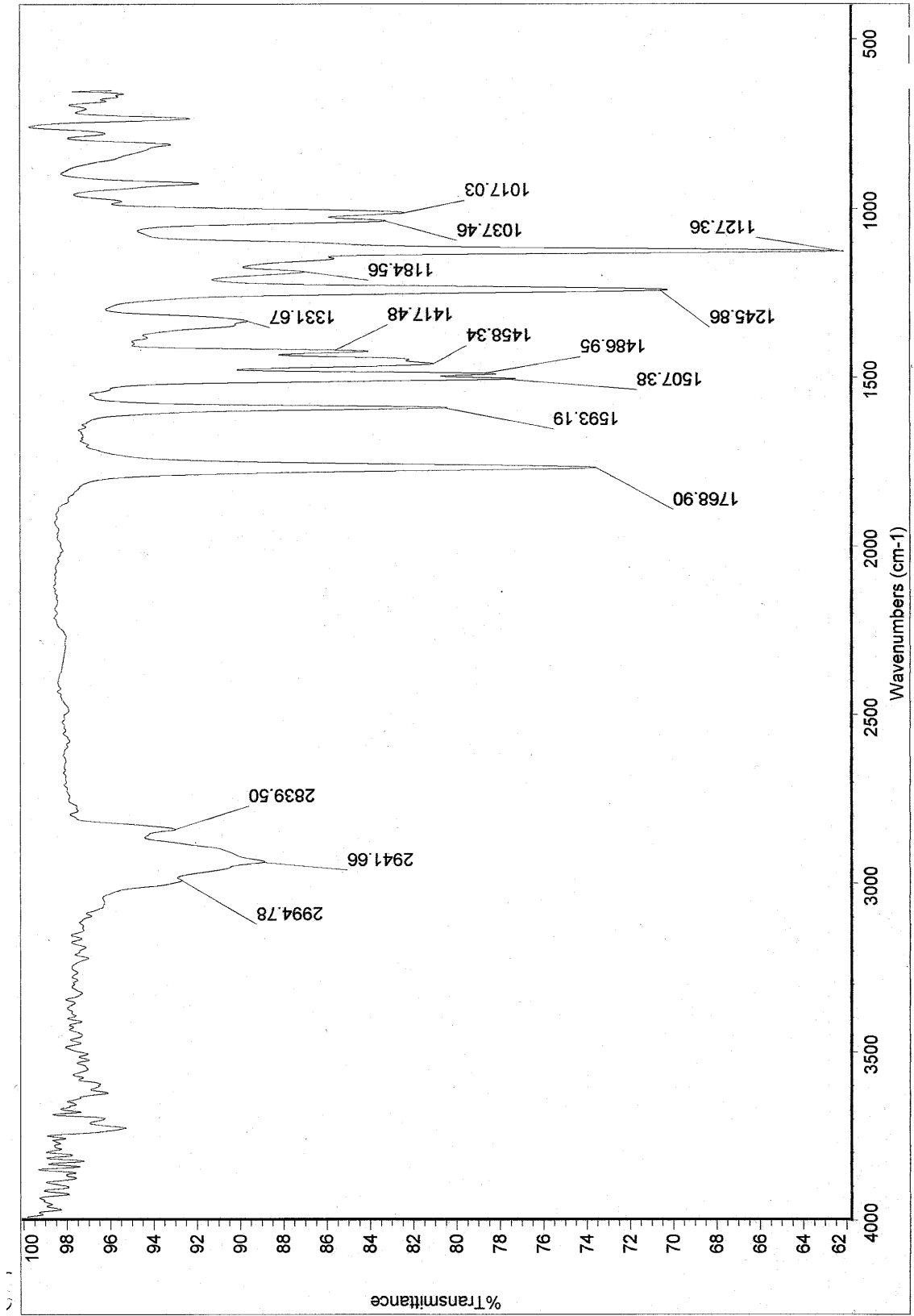
A um balão de 10 mL provido de agitação magnética e septo, foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 120 mg de (±)-78 (0,545 mmol) e 5,0 mL de THF anidro. O sistema foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo seco/acetona, e sob agitação foram adicionados, lentamente via seringa, 0,6 mL de uma solução recém preparada de LDA em THF anidro (1,0 M, 0,60 mmol, 1,1 eq.). O sistema foi aquecido a  $0^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo/água, e em seguida resfriado novamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ , sendo mantido sob agitação por 30 minutos. Após este período, foram adicionados 712 mg de **112** dissolvido em 0,5 mL de THF anidro, via seringa (2,72 mmol, 5,0 eq.). O sistema foi mantido sob agitação magnética por 6h. Após esse período foram adicionados 1,0 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e o bruto reacional foi extraído com AcOEt, lavado com solução saturada de NaCl, seco sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e então concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por coluna filtrante de sílica FLASH, eluída com Hexano:AcOEt 8:2 (v/v) (50 mL, fração 1) e em seguida com AcOEt (100 mL, fração 2). A fração 2 foi evaporada em rotaevaporador, e o resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 174 mg de (±)-34 como um óleo amarelo-pálido (0,436 mmol, 80%).



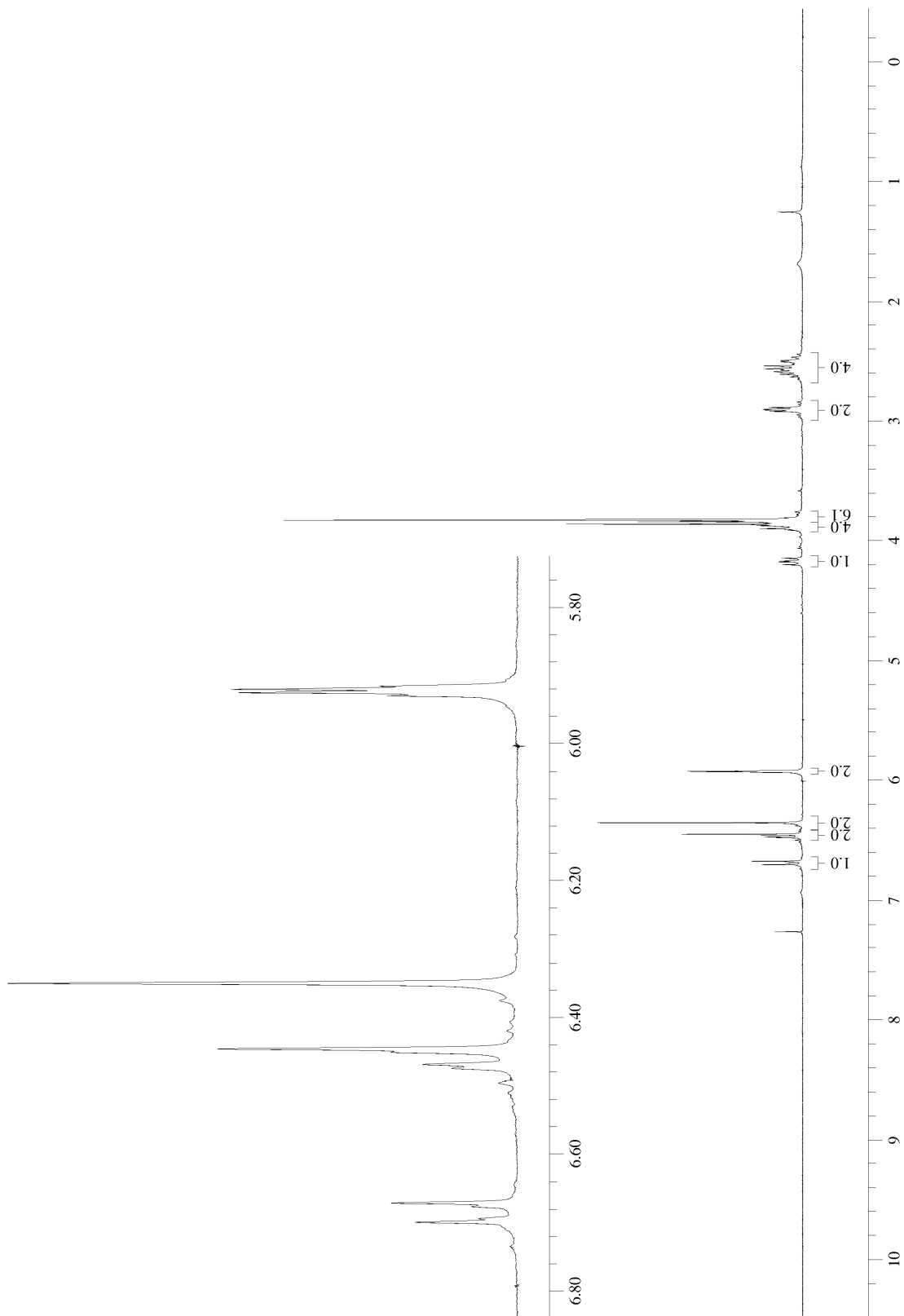
**Tabela 22:** dados espectrais de ( $\pm$ )-34.



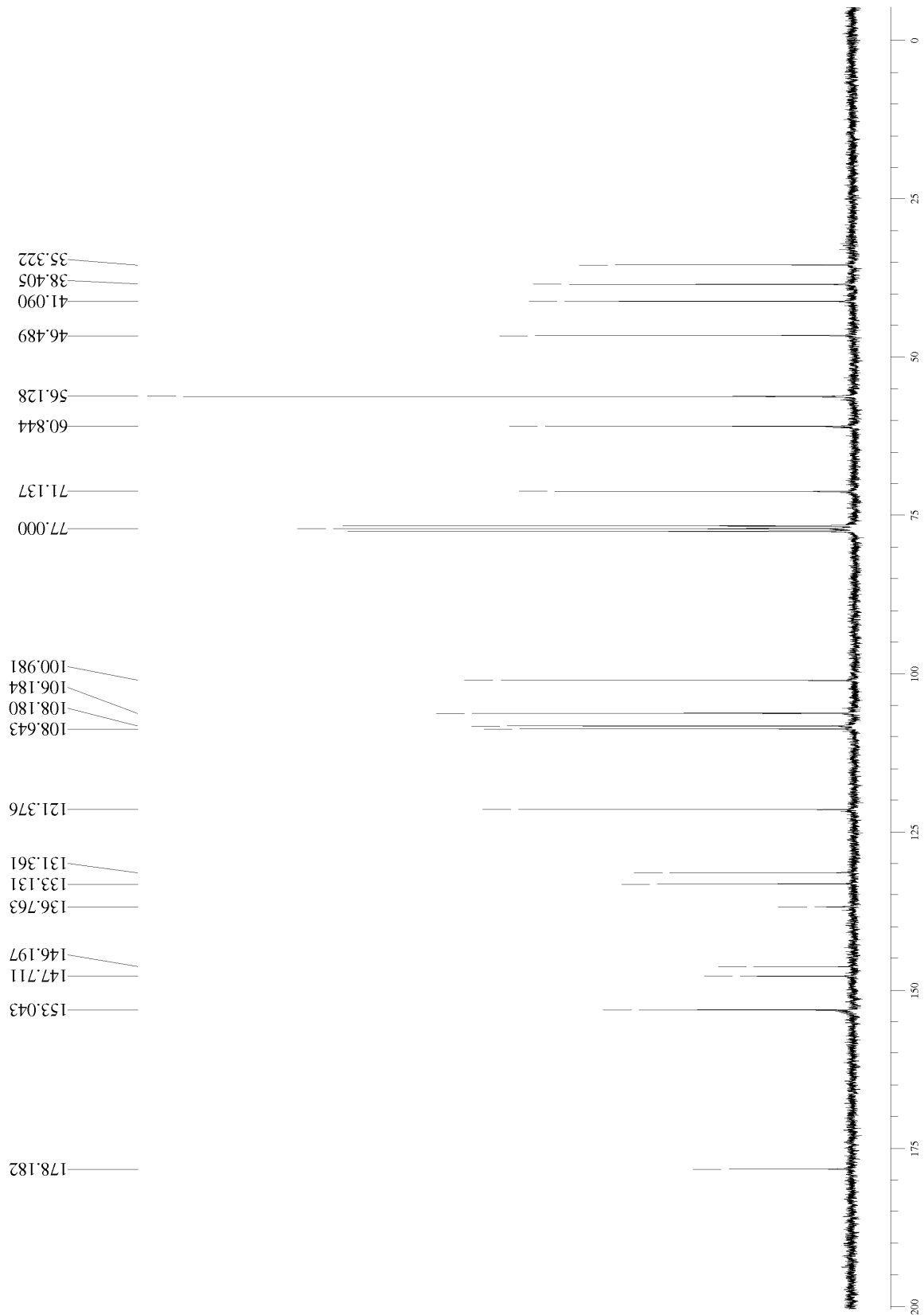
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1246, 1037	5,92 (2H, m)	100,98
3		-	-
4		-	146,20
5	ν <sub>C=C</sub> : 1487, 1444	-	147,71
6		6,44 (1H, sl)	108,64
7		-	133,13
8		6,47 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,9 Hz / <sup>4</sup> J = 1,6 Hz)	121,38
9		6,68 (1H, d, <sup>3</sup> J = 6,9 Hz)	108,18
10	ν <sub>C-H</sub> : 2995, 2942, 2940	2,70 - 2,40 (2H, m)	35,32
11		2,95 - 2,85 (1H, m)	41,09
12		4,18 (1H, dd, J=9,3; J=7,1)	71,14
13		3,90 - 3,84 (1H, m)	
14		2,95 - 2,85 (1H, m)	46,49
15	ν <sub>C=O</sub> : 1769	2,70 - 2,40 (2H, m)	38,41
16		-	-
17		-	178,18
18	ν <sub>C=C</sub> : 1507, 1458	-	-
19			136,76
20			106,18
21		6,35 (2H, s)	153,04
22			133,13
23			153,04
24	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1127, 1017	-	-
25		3,82 (3H, s)	56,13
26		-	-
27		3,84 (3H, s)	60,84
28		-	-
29		3,82 (3H, s)	56,13



Anexo 46: espectro de infravermelho (filme) de (±)-34.

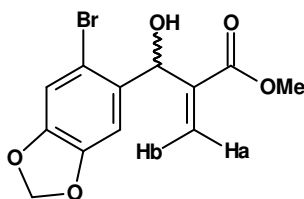


**Anexo 47:** espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -34.



**Anexo 48:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-34.

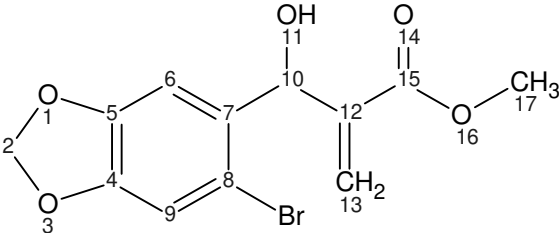
### 5.2.17. 2-[(6-bromo-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil]-acrilato de metila



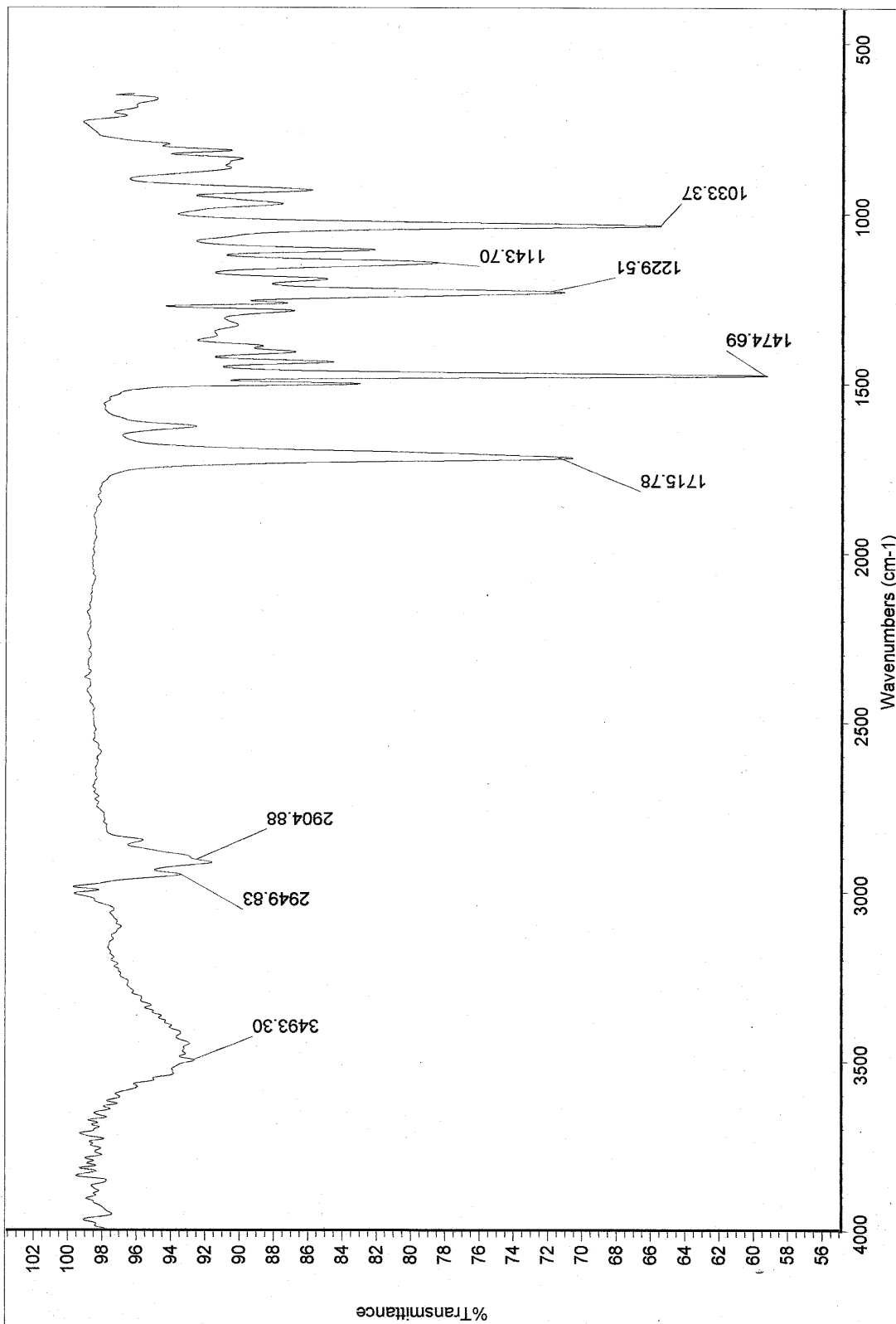
(±)-96

A um balão de 100 mL foram adicionados 3,0 g de 6-bromo-piperonal (13,1 mmol), 8,90 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 98,2 mmol), 38,0 mg de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butylimidazólio (0,01 eq.; 0,13 mmol) e 0,95 g de DABCO (0,65 eq.; 8,51 mmol). A mistura obtida foi mantida sob ultrassom por 30 horas. Após esse período, foram adicionadas mais três porções de 8,90 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 98,2 mmol), uma a cada 30 horas de sonicação, e a reação foi mantida sob ultrassom até totalizar 120 horas. O bruto reacional foi então concentrado em rotaevaporador, o resíduo obtido foi diluído em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~100 mL) e então particionado com água destilada (~100 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada através de algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo bruto obtido foi purificado em coluna de sílica (70-230 mesh) eluída com Hexano:AcOEt (4:1 v/v), fornecendo o aduto de Morita-Baylis-Hillman (±)-96 (2,98 g; 9,43 mmol; 72 %) em sua forma pura (p.f. = 101 – 102 °C).

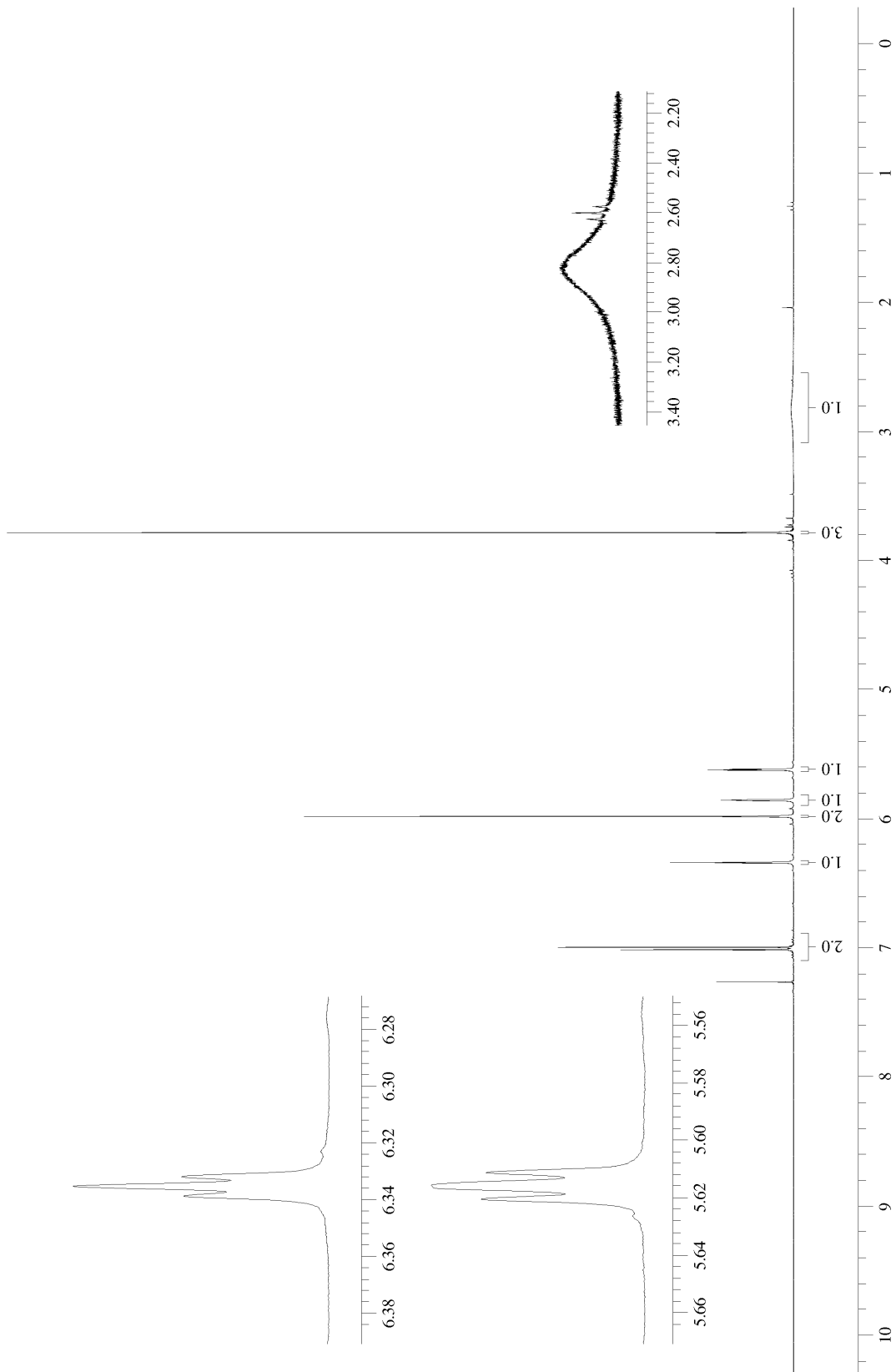
**Tabela 23:** dados espectrais de ( $\pm$ )-96.



ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1230, 1033	-	-
2		5,97 (2H, s)	101,82
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1475	-	147,92
5		-	147,61
6		7,00 (1H, s)	108,82
7	ν <sub>C-H</sub> : 2950, 2905	-	133,11
8		-	113,60
9		6,98 (1H, s)	112,58
10	ν <sub>OH</sub> : 3493	5,85 (1H, s)	71,41
11		2,82 (1H, sl)	-
12	ν <sub>C=C</sub> : ~ 1630	-	140,62
13		6,34 (1H, m) 5,62 (1H, m)	126,84
14	ν <sub>C=O</sub> : 1716	-	-
15		-	166,94
16	ν <sub>C-O</sub> : 1144	-	-
17		-	52,11

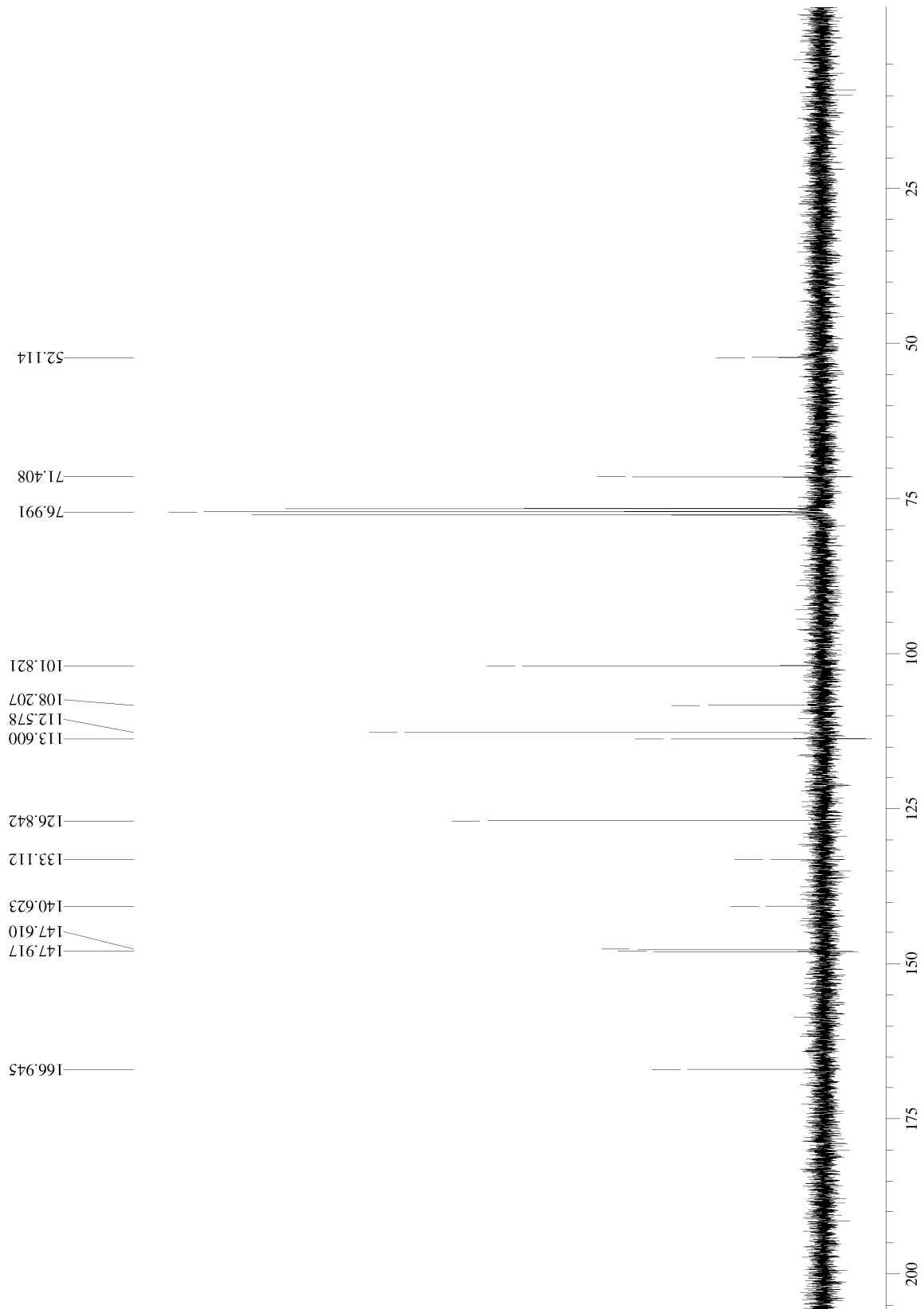


Anexo 49: espectro de infravermelho (filme) de  $\pm$ -96.



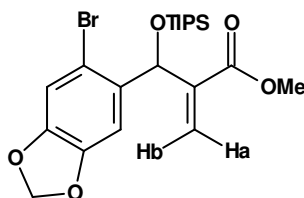
Anexo 50: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -96.





**Anexo 51:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-96.

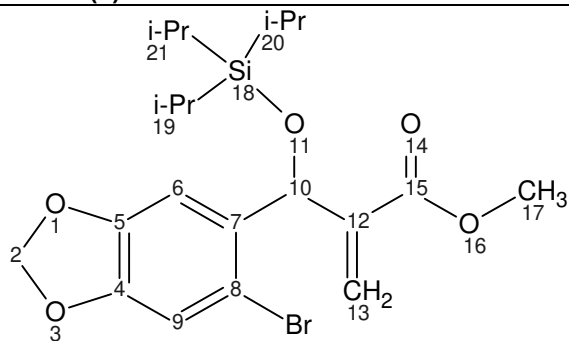
5.2.18. ( $\pm$ )-2-[(6-bromo-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(triisopropil-silaniloxi)metil]-acrilato de metila



( $\pm$ )-113

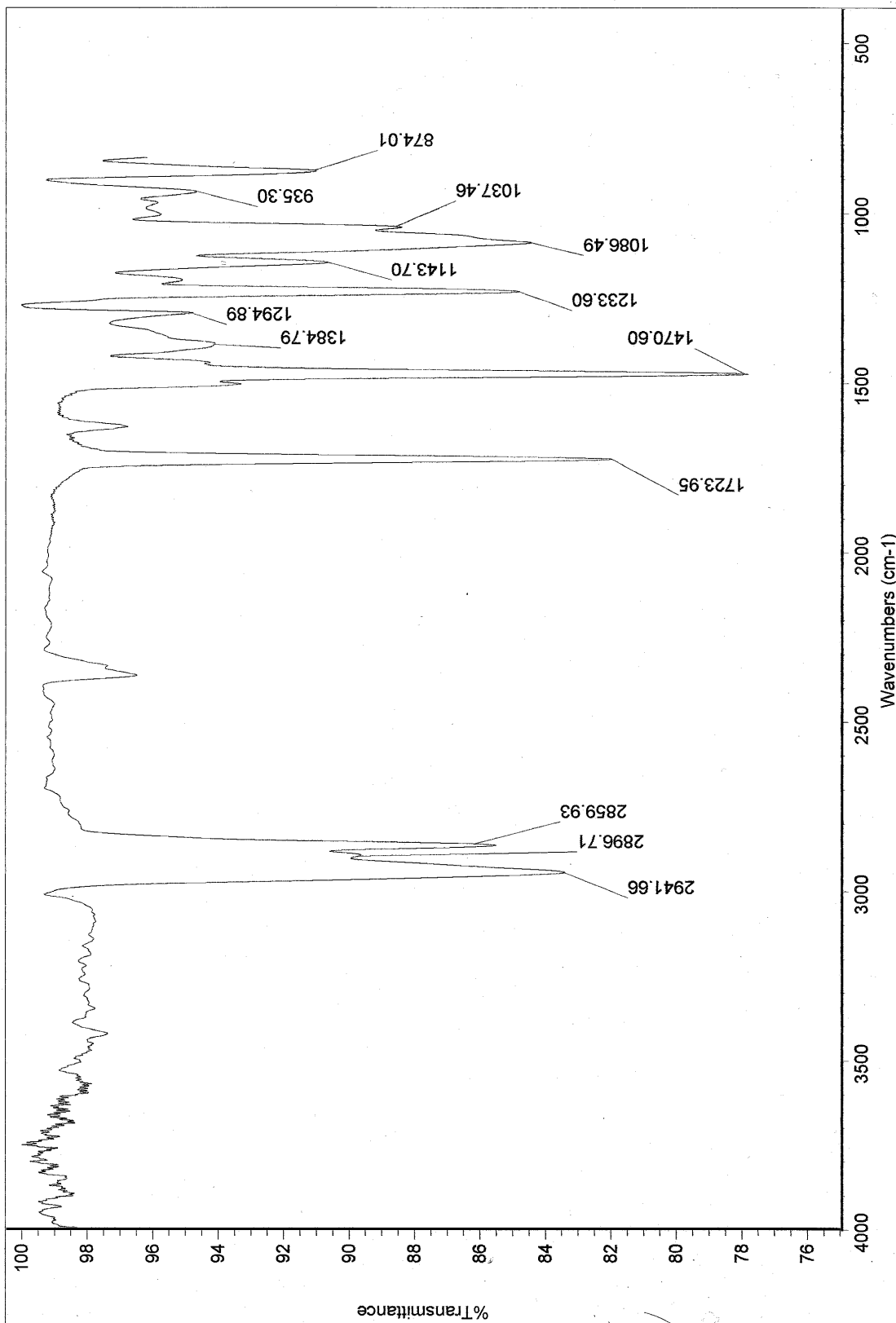
A um balão de 50 mL, anidro, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 315 mg de ( $\pm$ )-96 (1,0 mmol), 25,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 350  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N (2,5 eq., 2,5 mmol) e 350,0  $\mu$ L de TIPSTf (1,3 eq., 1,3 mmol). A mistura reacional foi agitada à t.a. por 2 horas e o progresso da reação foi monitorada por TLC. Após este período foram adicionados mais 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 350  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N. O bruto reacional resultante foi então lavado com 50 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70-230 mesh) utilizando Hexano:AcOEt 95:5 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 447 mg de ( $\pm$ )-113 (0,95 mmol, 95%) como um óleo amarelo-pálido.

**Tabela 24:** dados espectrais de ( $\pm$ )-113.

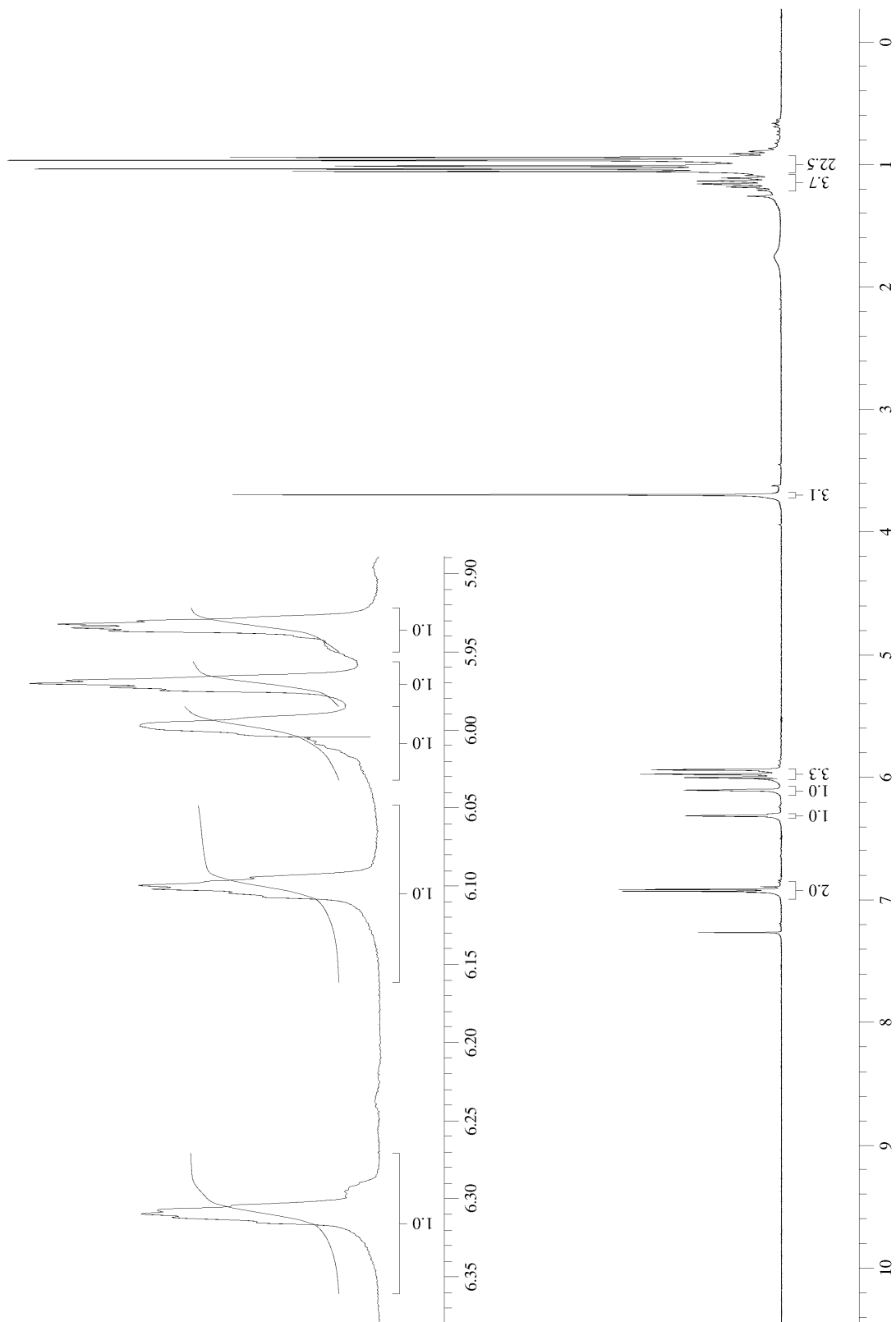


**( $\pm$ )-113**

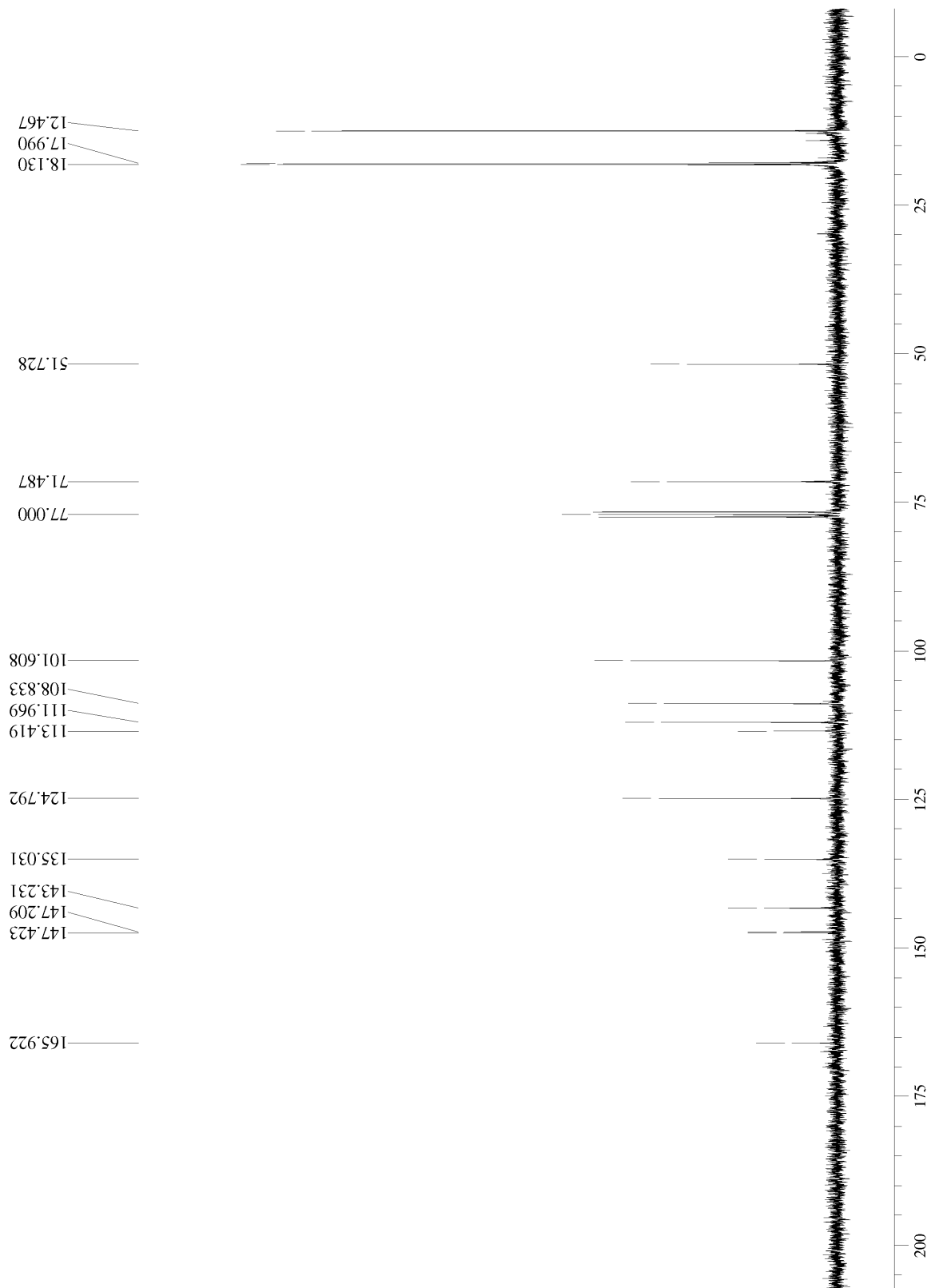
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1234, 1037	5,97 (1H, m)	101,61
3		5,93 (1H, m)	
4		-	
5	ν <sub>C=C</sub> : 1471	-	147,21
6		-	147,23
7		6,95 (1H s)	108,83
8		-	135,03
9		-	113,42
10		-	111,97
11	ν <sub>Si-O-C</sub> : 1086	5,99 (1H, sl)	71,49
12		-	-
13	ν <sub>C=C</sub> : ~ 1630	-	143,23
14		6,31 (1H, m)	124,79
15		6,10 (1H, m)	
16	ν <sub>C=O</sub> : 1724	-	-
17		-	165,92
18	ν <sub>C-O</sub> : 1144	-	-
19		3,65 (3H, s)	51,73
20	ν <sub>CH3</sub> : 2942, 2860 ν <sub>C-H</sub> : 2897	-	-
21		1,25 (3H, m)	18,13
		1,00 (21H, m)	17,99
			12,47



Anexo 52: espectro de infravermelho (filme) de (±)-113.

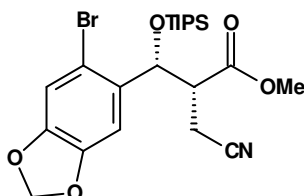


**Anexo 53:** espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -113.



**Anexo 54:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-113.

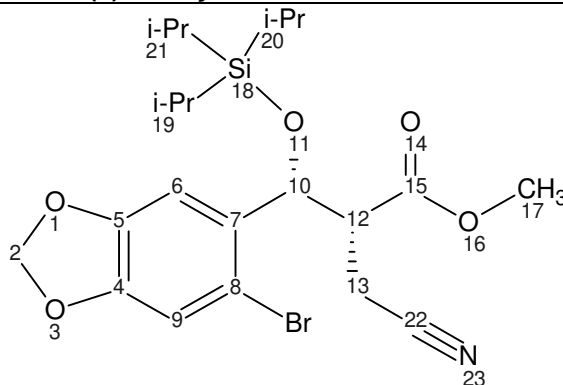
**5.2.19. 3-(6-bromo-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cianometil-3-(triisopropil-silaniloxi)-propanoato de metila**



**(±)-114-syn**

Em um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 380 mg de **(±)-113** (0,81 mmol), 25 mL de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 173 mg de KCN (2,66 mmol, 3,3 eq.) e 142 mg de NH<sub>4</sub>Cl (2,66 mmol, 3,3 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à t.a. por 96h, e a evolução da reação foi monitorada por TLC. Após este período, o bruto reacional foi vertido sobre 50 mL de água destilada e extraído duas vezes com 50 mL de AcOEt. A fase orgânica resultante foi lavada com 50 mL de água destilada, 50 mL de solução saturada de NaCl, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e evaporada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 95:5 (v/v), resultando no isolamento de 315 mg de **(±)-114-syn** (0,63 mmol, 78%, *anti:syn* 1:6) como um óleo amarelado.

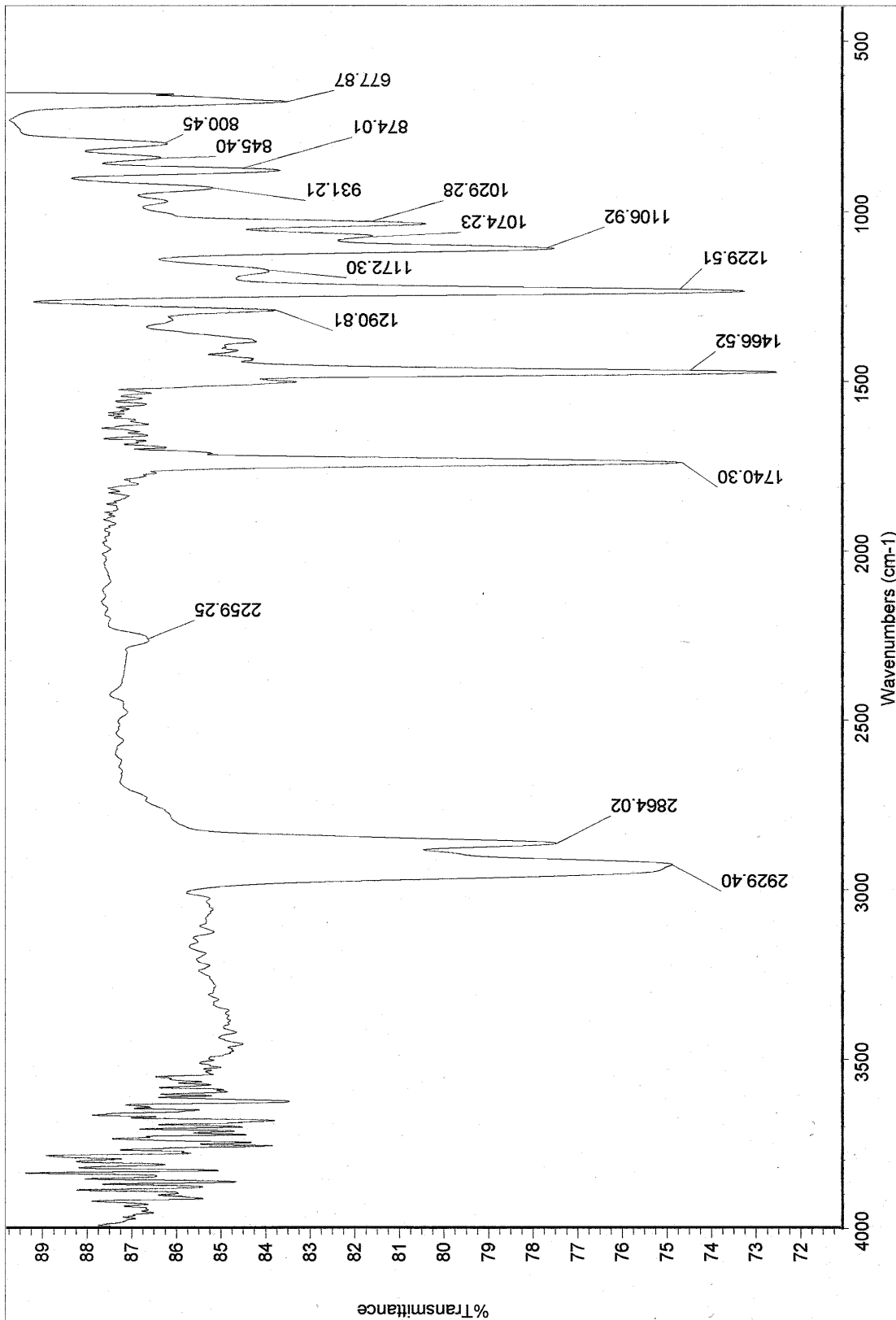
**Tabela 25:** dados espectrais de ( $\pm$ )-114-syn.



**( $\pm$ )-114-syn**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)		
1		-	-		
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1230, 1029	6,03 (1H, m)	101,94		
3		5,99 (1H, m)			
4		-			
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1467	-	148,06 / 147,42		
6		7,1 – 6,9 (1H, s)			
7		-			
8		-			
9		7,1 – 6,9 (1H, s)			
10		5,74 (1H, d, <sup>3</sup> J = 2,5 Hz)	73,36		
11	$\nu_{\text{Si-O-C}}$ : 1074	-	-		
12	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2864	3,07 (1H, m)	52,54		
13		2,83 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 9,5 Hz; <sup>2</sup> J = 16,8 Hz) 2,44 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 3,7 Hz; <sup>2</sup> J = 16,8 Hz)			
14	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1740	-	170,35		
15		-			
16	$\nu_{\text{C-O}}$ : 1172	-	48,30		
17		3,80 (3H, s)			
18	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2929, 2864	-	17,97		
19		1,1 – 0,9 (21H, m)		17,88	
20					12,65
21					
22	$\nu_{\text{CN}}$ : 2259	-	118,71		
23		-			

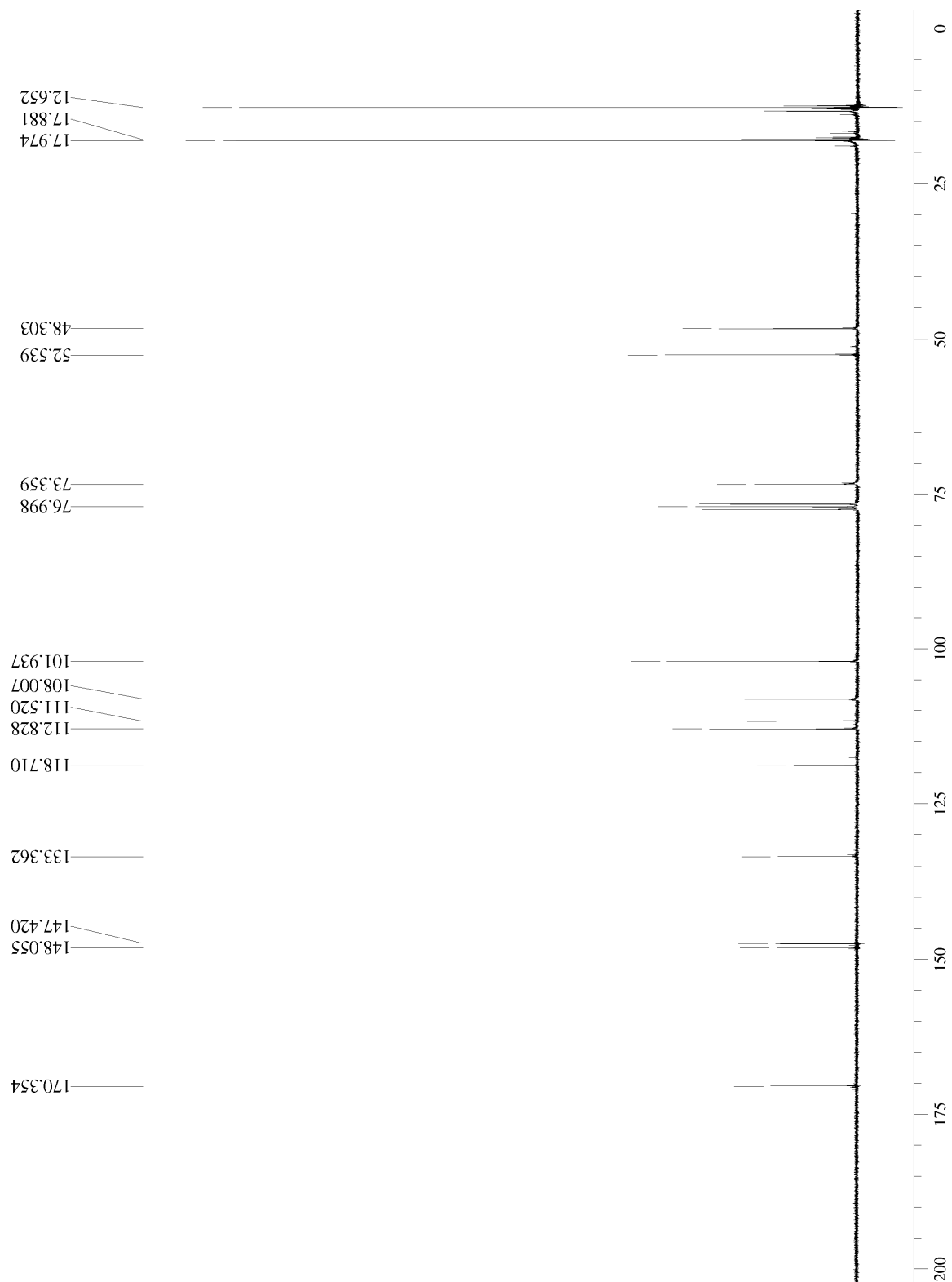




Anexo 55: espectro de infravermelho (filme) de (±)-114-syn.

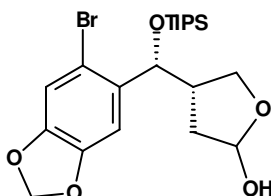


Anexo 56: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -114-syn.



Anexo 57: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-114-syn.

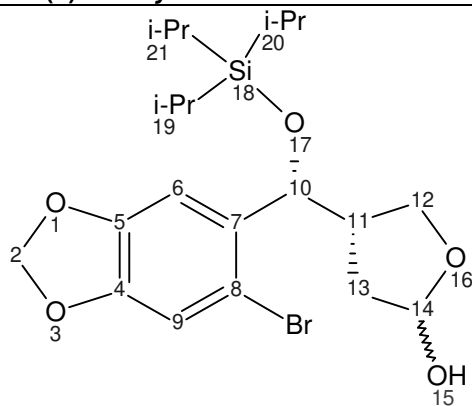
5.2.20. 4-[(6-bromo-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(triisopropil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanol



(±)-115-syn

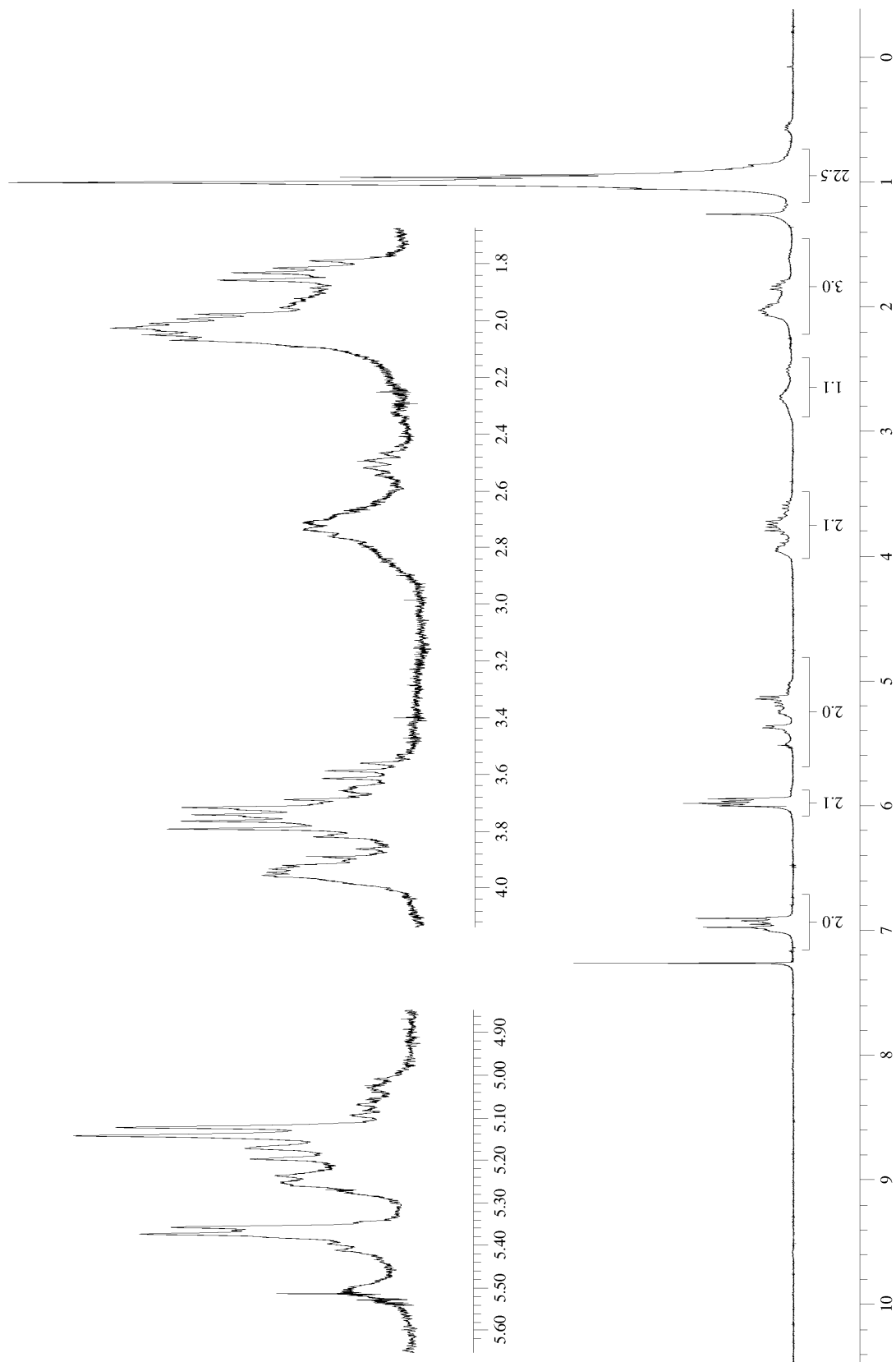
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 240 mg de (±)-114-syn (0,50 mmol, *anti:syn* 1:6). O balão foi então acoplado a uma bomba de alto vácuo por 2 horas, a fim de se remover traços de umidade. Após isso foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi resfriado a -78<sup>o</sup>C através de um banho de gelo seco em acetona, e então foram adicionados 1,10 mL de solução 1,5 M de DIBAL-H em tolueno (1,65 mmol, 3,3 eq). O sistema foi mantido sob agitação por 3 horas, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período adicionou-se 0,75 mL de solução saturada de acetato de sódio, e o bruto reacional foi então transferido para um béquer contendo 50 mL de AcOEt e 1,5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo mantido sob agitação à t.a. por mais 1 hora. O gel formado foi então filtrado através de celite e lavado com 50 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 199 mg de (±)-115-syn (0,42 mmol, 85%).

**Tabela 26:** dados espectrais de ( $\pm$ )-115-*syn*.

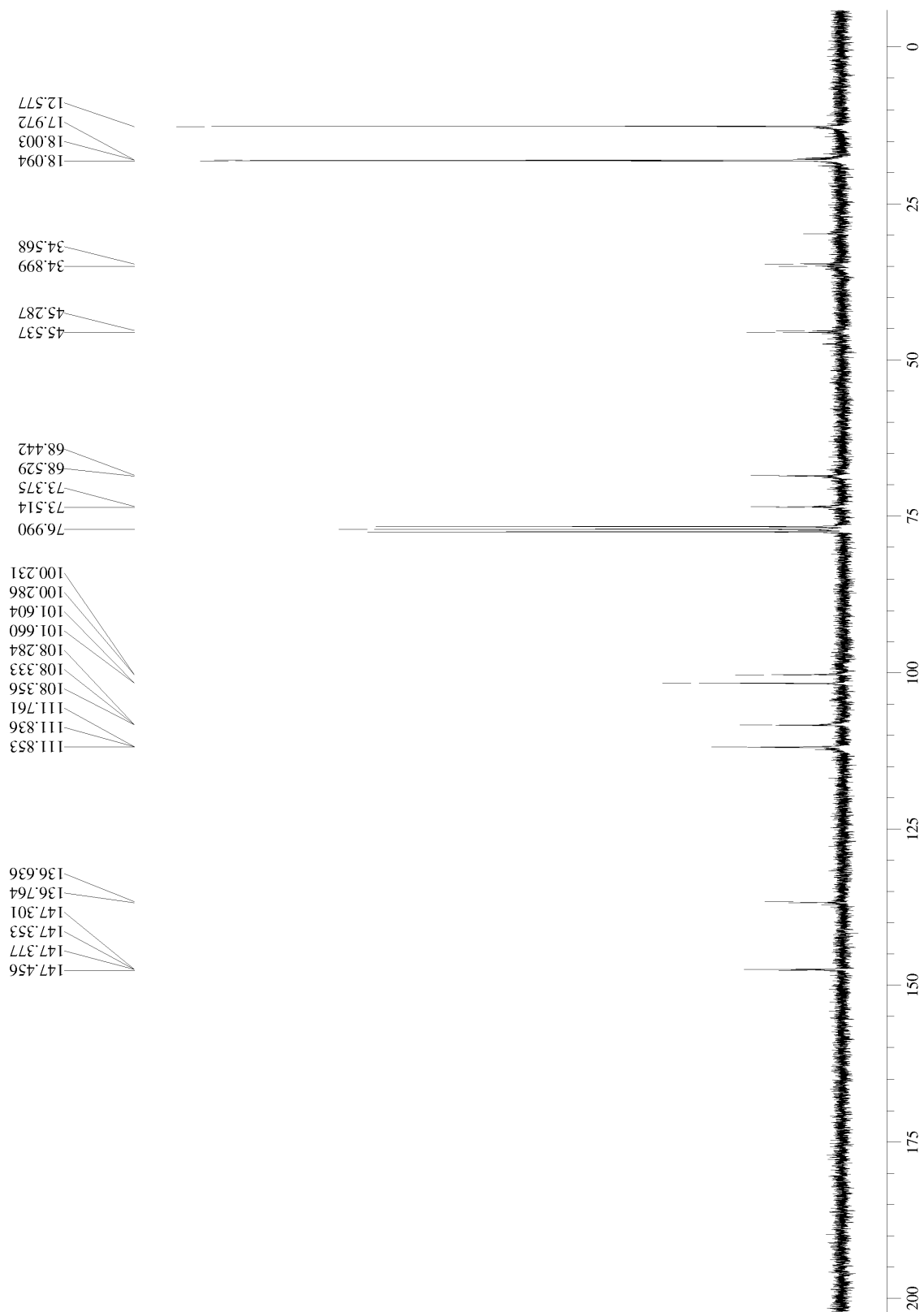


**( $\pm$ )-115-*syn***

ÍNDICE	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	-	-
2	6,1 – 5,9 (2H, m)	101,62
3	-	-
4	-	147,56 / 147,38
5	-	147,35 / 147,30
6	7,1 – 6,8 (2H, m)	108,28
7		136,76 / 136,64
8		111,85 / 111,76
9		108,36 / 108,33
10	5,6 – 5,0 (1H, 2m)	73,51 / 73,37
11	2,9 – 2,4 (1H, 2m)	45,54 / 45,29
12	4,0 – 3,5 (2H, 2m)	68,53 / 68,44
13	2,2 – 1,7 (2H, 2m)	34,90 / 34,57
14	5,6 – 5,0 (1H, 2m)	100,29 / 100,23
15	1,7 – 1,4 (1H, sl)	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	1,2 – 0,8 (21H, m)	18,09 / 18,00
20		17,98
21		12,58

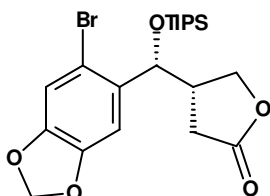


Anexo 58: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -115-syn.



**Anexo 59:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-115-*syn*.

5.2.21. 4-[(6-bromo-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(triisopropil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanona

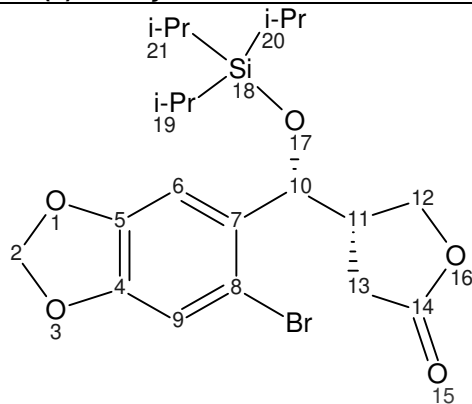


(±)-116-*syn*

A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 150 mg de (±)-115-*syn* (0,32 mmol), e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para se remover traços de umidade. Foram então adicionados, sob atmosfera de argônio, 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 168 mg de peneira molecular 4Å moída anidra, 75 mg de NMO (0,64 mmol, 2,0 eq) e 12 mg de TPAP (0,03 mmol, 0,1 eq). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 1 hora, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período o bruto reacional foi filtrado sobre celite e concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 121 mg de (±)-116-*syn* (0,26 mmol, 80%, *anti:syn* 1:6).

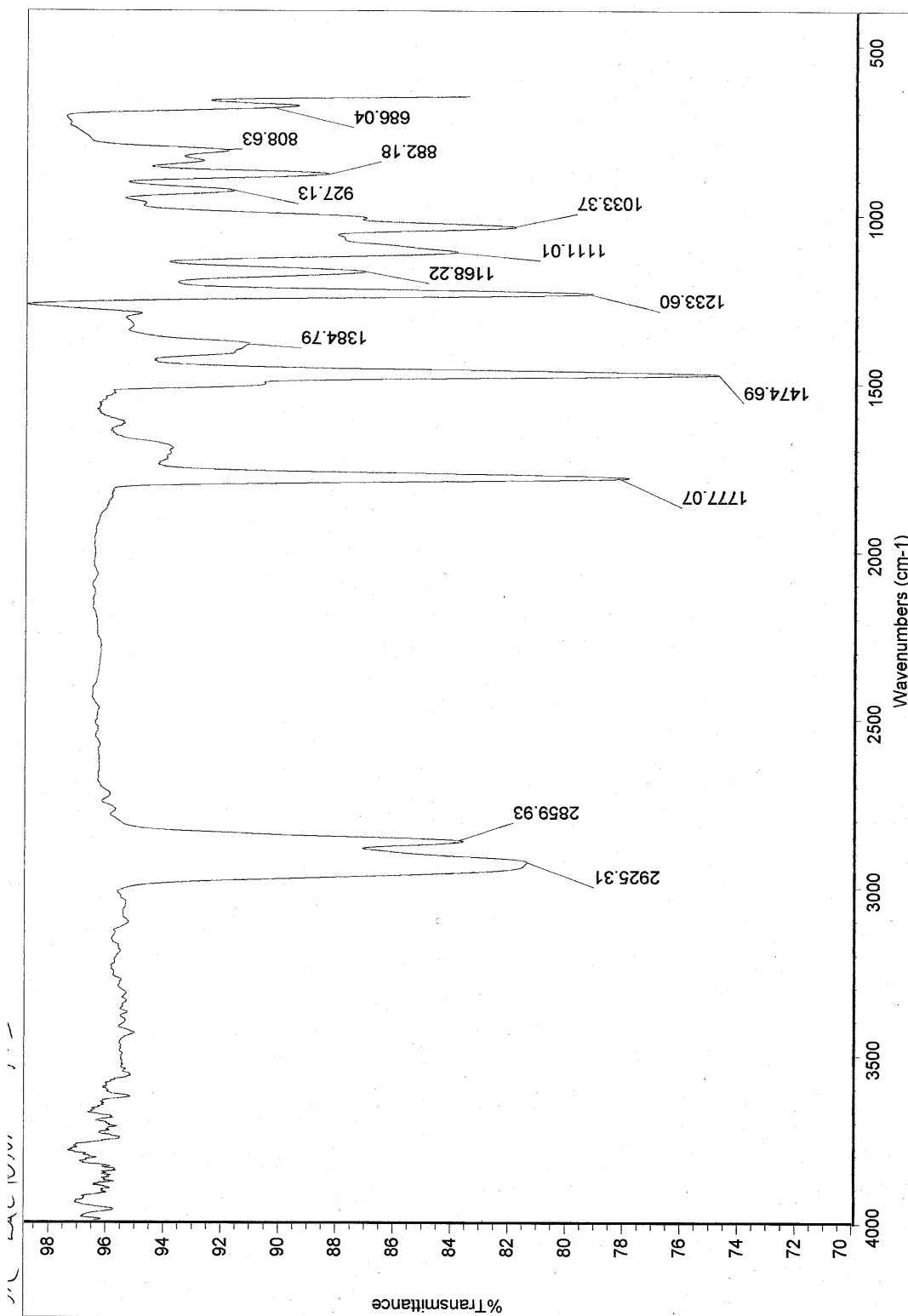


**Tabela 27:** dados espectrais de ( $\pm$ )-116-*syn*.

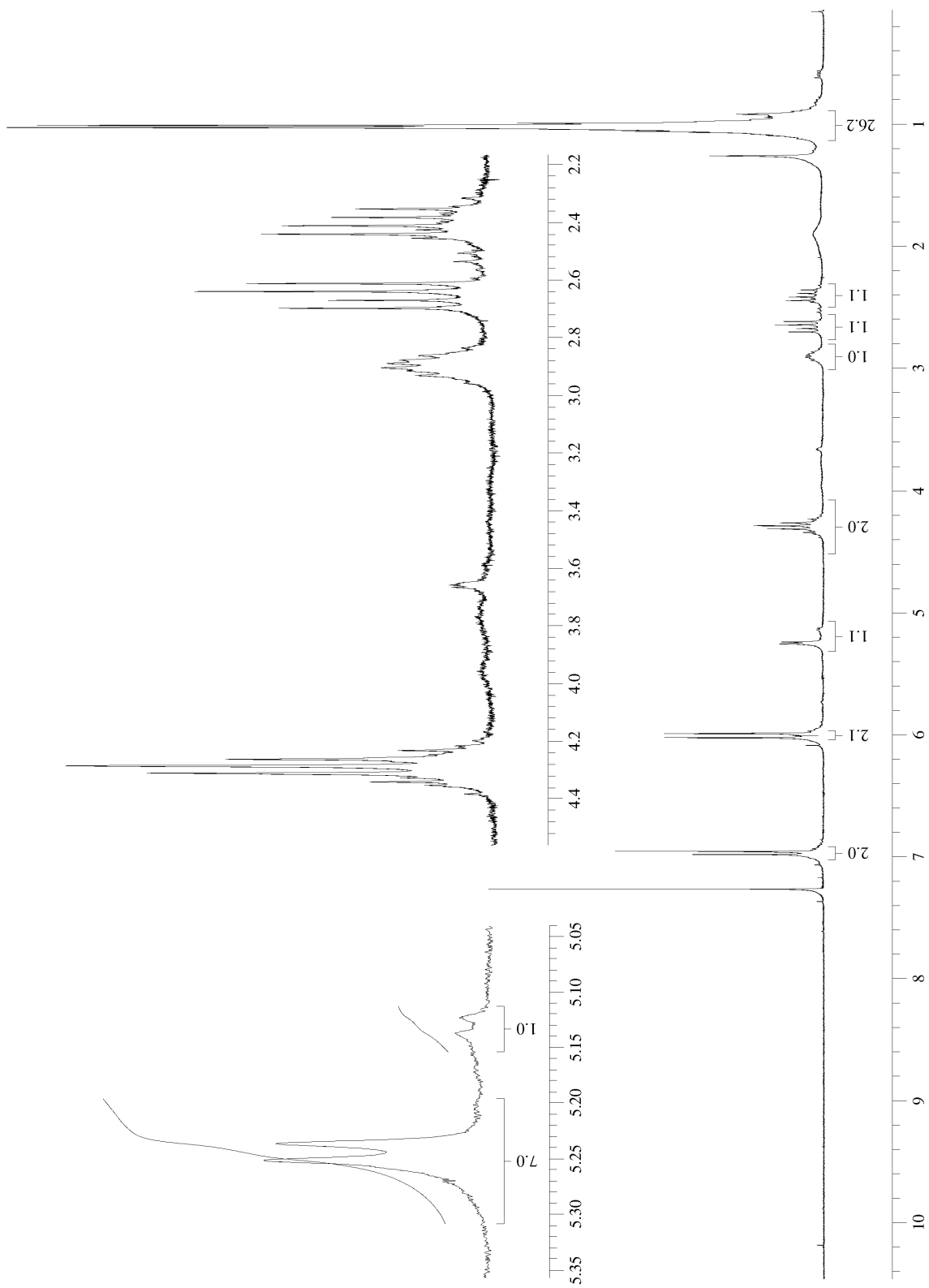


**( $\pm$ )-116-*syn***

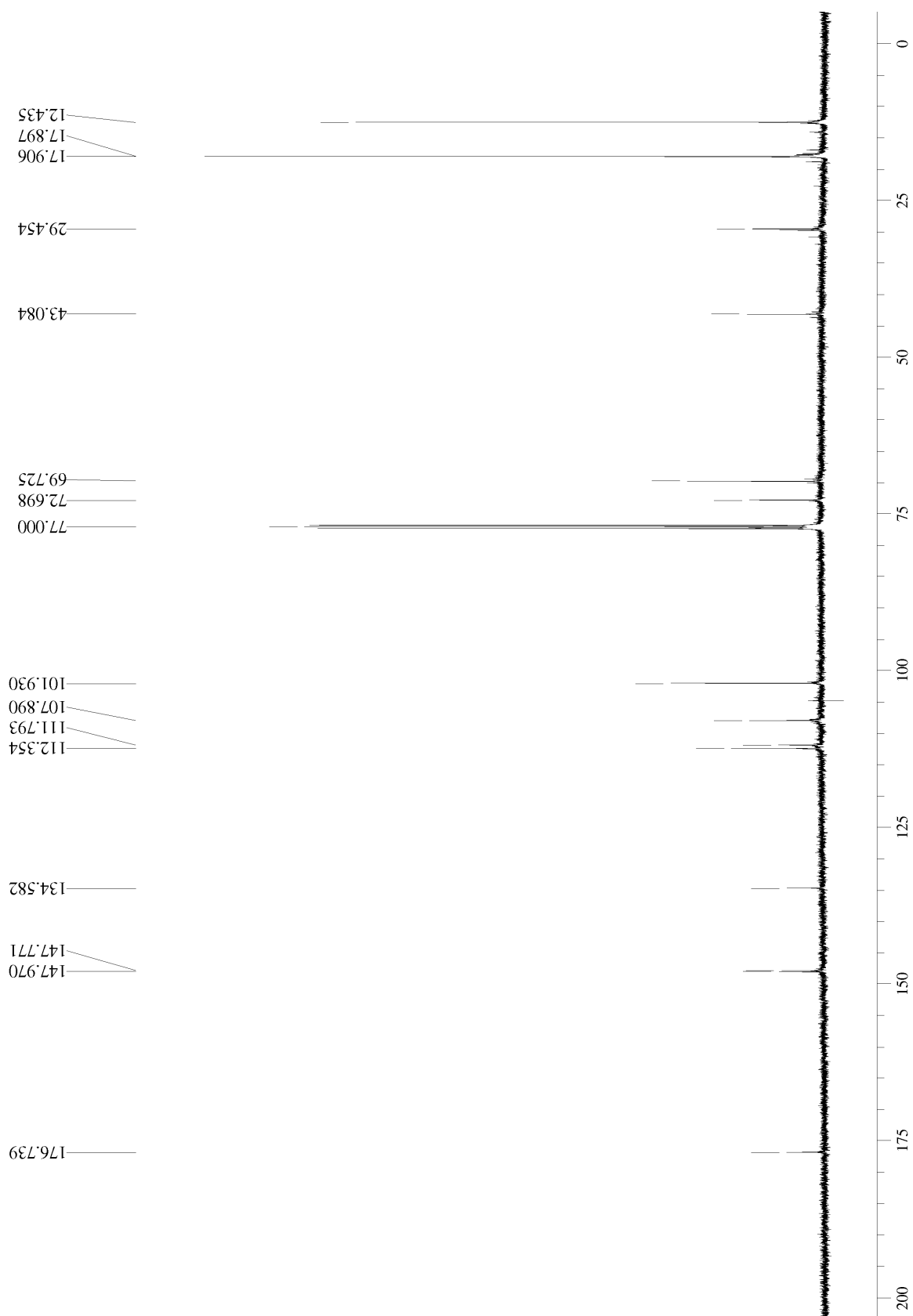
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1237, 1033	6,05 (1H, s)	101,93
3		5,95 (1H, s)	
4		-	
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1475	-	147,97 / 147,77
6		-	
7		7,00 (1H, s)	112,35
8		-	134,58
9		-	111,79
10		6,95 (1H, s)	107,89
11	$\nu_{\text{CH}}$ : ~ 2900	5,25 (1H, d, <sup>3</sup> J = 4,6 Hz)	72,70
12		2,90 (1H, m)	43,08
13		4,4 – 4,2 (2H, m)	69,72
14	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1777 $\nu_{\text{O-C}}$ : 1168	2,65 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,2 Hz; <sup>2</sup> J = 17,5 Hz)	29,45
15		2,40 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,8 Hz; <sup>2</sup> J = 17,5 Hz)	
16		-	
17	$\nu_{\text{C-O-Si}}$ ~ 1111	-	-
18		-	-
19	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2925, 2860		17,91
20		1,2 – 0,8 (21H, m)	17,90
21			12,44



Anexo 60: espectro de infravermelho (filme) de (±)-116-syn.

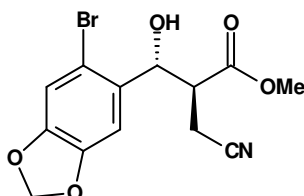


**Anexo 61:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -116-syn.



Anexo 62: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-116-*syn*.

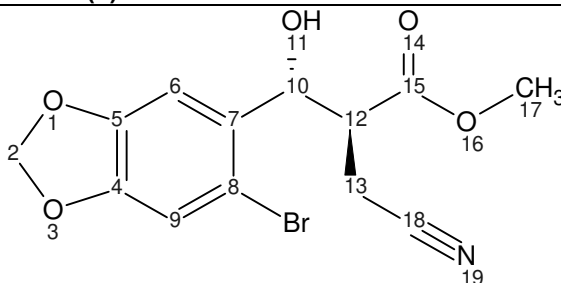
### 5.2.22 3-(6-bromo-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-cianometil-3-hidroxi-propanoato de metila



**(±)-117-anti**

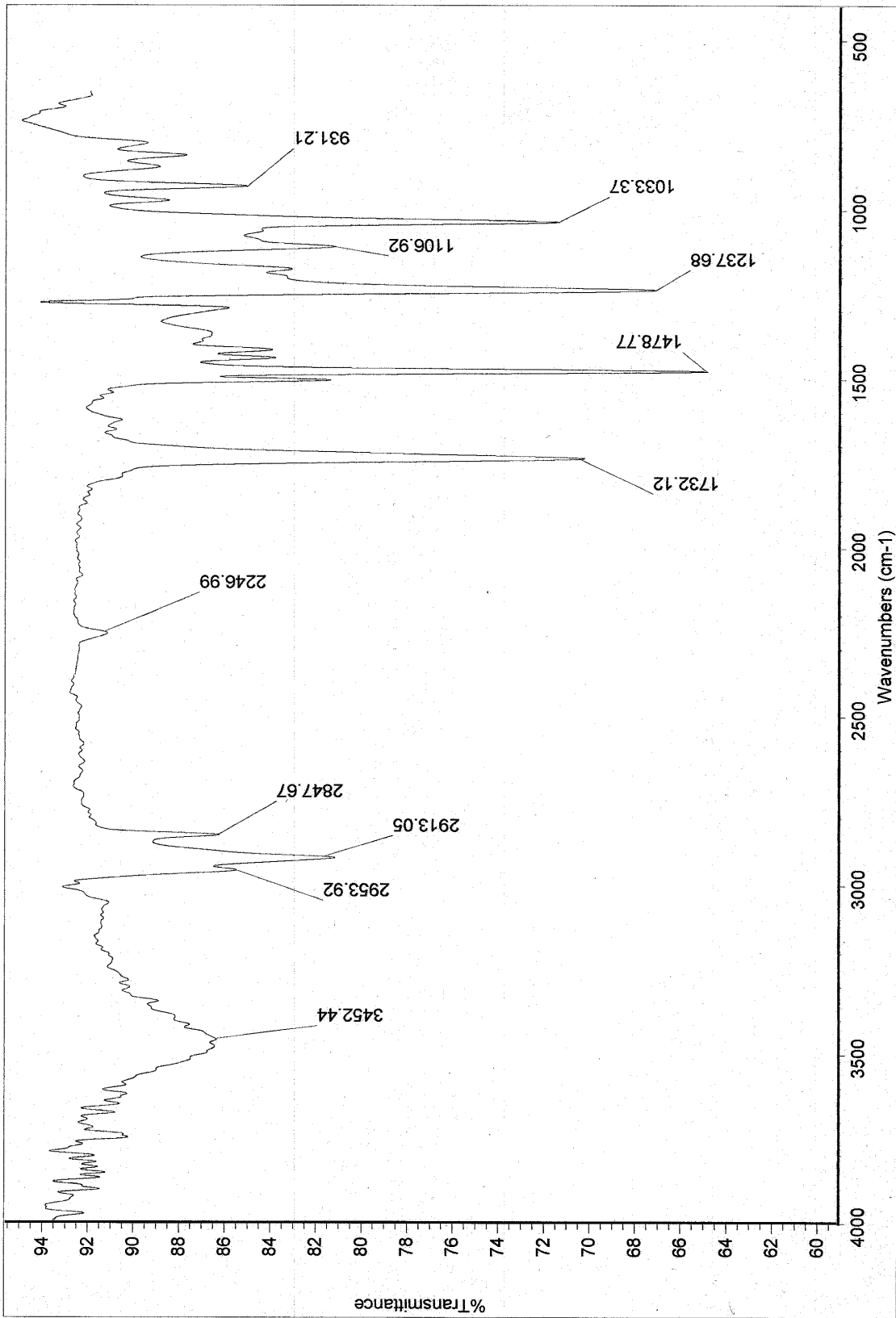
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 315 mg de **(±)-96** (1,00 mmol), 25 mL de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 215 mg de KCN (3,30 mmol, 3,3 eq.) e 176 mg de NH<sub>4</sub>Cl (3,30 mmol, 3,3 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à t.a. por 96h, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período, o bruto reacional foi vertido sobre 50 mL de água destilada e extraído duas vezes com 50 mL de AcOEt. A fase orgânica resultante foi lavada com 50 mL de água destilada, 50 mL de solução saturada de NaCl, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 95:5 (v/v), resultando no isolamento de 267 mg de **(±)-117-anti** (0,63 mmol, 78%, *anti:syn* 6:5) como um óleo amarelado.

**Tabela 28:** dados espectrais de ( $\pm$ )-117-*anti*.

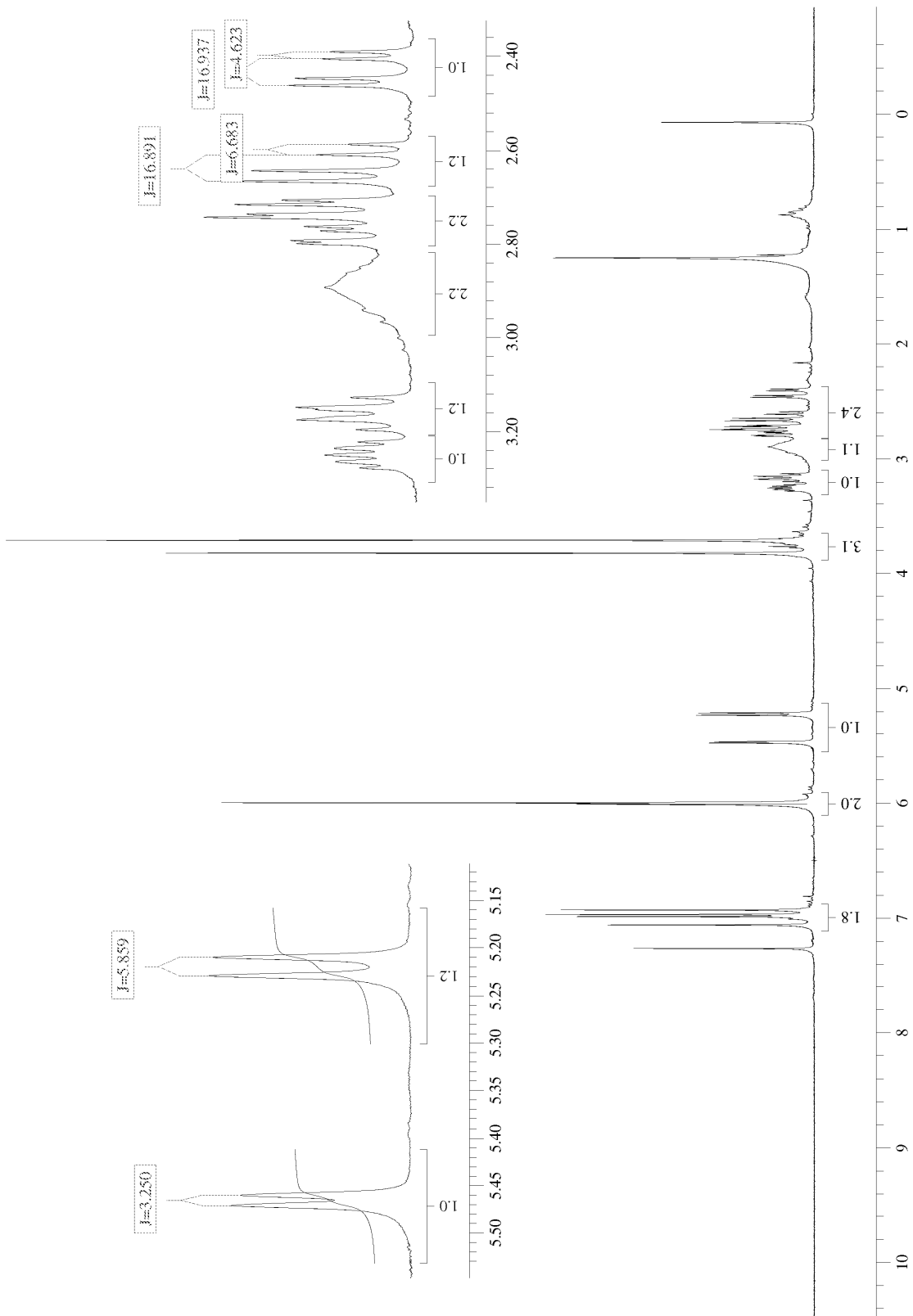


**( $\pm$ )-117-*anti***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	v <sub>Ar-O-C</sub> : 1238, 1033	-	-
2		6,1 - 5,9 (2H, m)	101,95
3		-	-
4	v <sub>C=C</sub> : 1479	-	148,20 / 147,75
5		-	
6		7,2 - 6,8 (1H, s)	107,74
7		-	132,39
8		-	111,65
9		7,2 - 6,8 (1H, s)	112,47
10		5,22 (1H, d, <sup>3</sup> J = 5,9 Hz)	72,38
11	v <sub>OH</sub> : 3452	2,90 (1H, sl)	-
12	v <sub>C-H</sub> : 2954, 2913, 2847	3,15 (1H, m)	52,61
13		2,8 - 2,7 (1H, m) 2,64 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,7 Hz; <sup>2</sup> J = 16,9 Hz)	17,47
14	v <sub>C=O</sub> : 1732 v <sub>C-O</sub> : 1107	-	-
15		-	171,25
16		-	-
17		3,76 (3H, s)	47,65
18	v <sub>CN</sub> : 2247	-	117,11
19		-	-

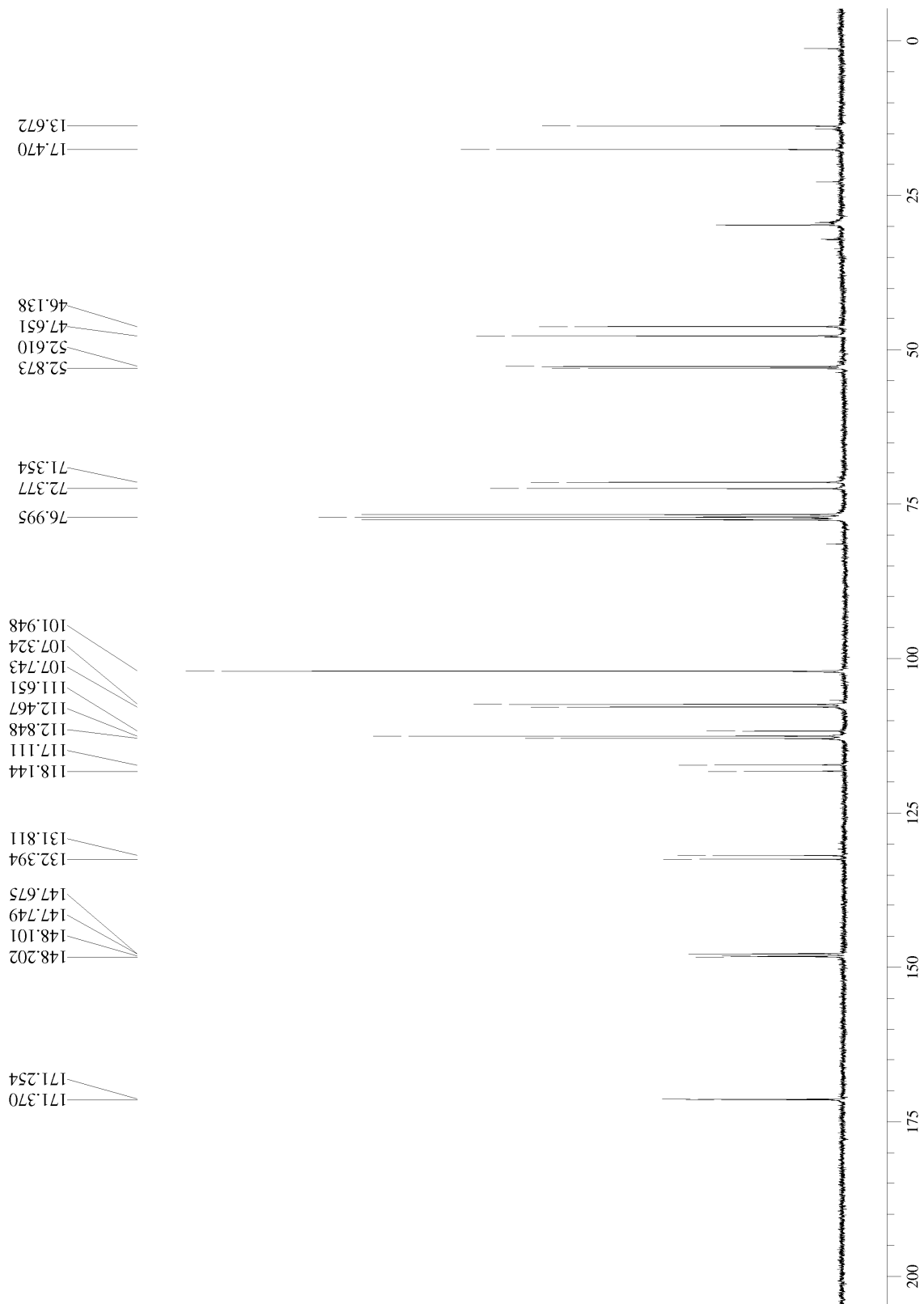


Anexo 63: espectro de infravermelho (filme) de (±)-117-anti.



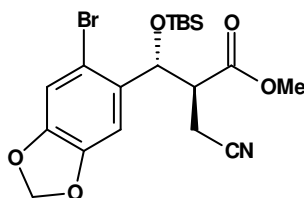
Anexo 64: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-117-*anti*.





Anexo 65: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-117-anti.

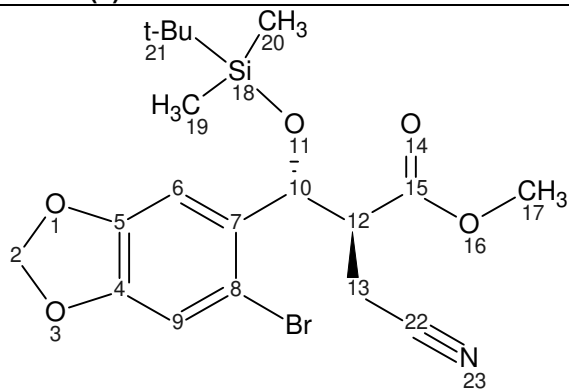
5.2.23. 3-(6-bromo-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-cianometil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propanoato de metila



(±)-118-*anti*

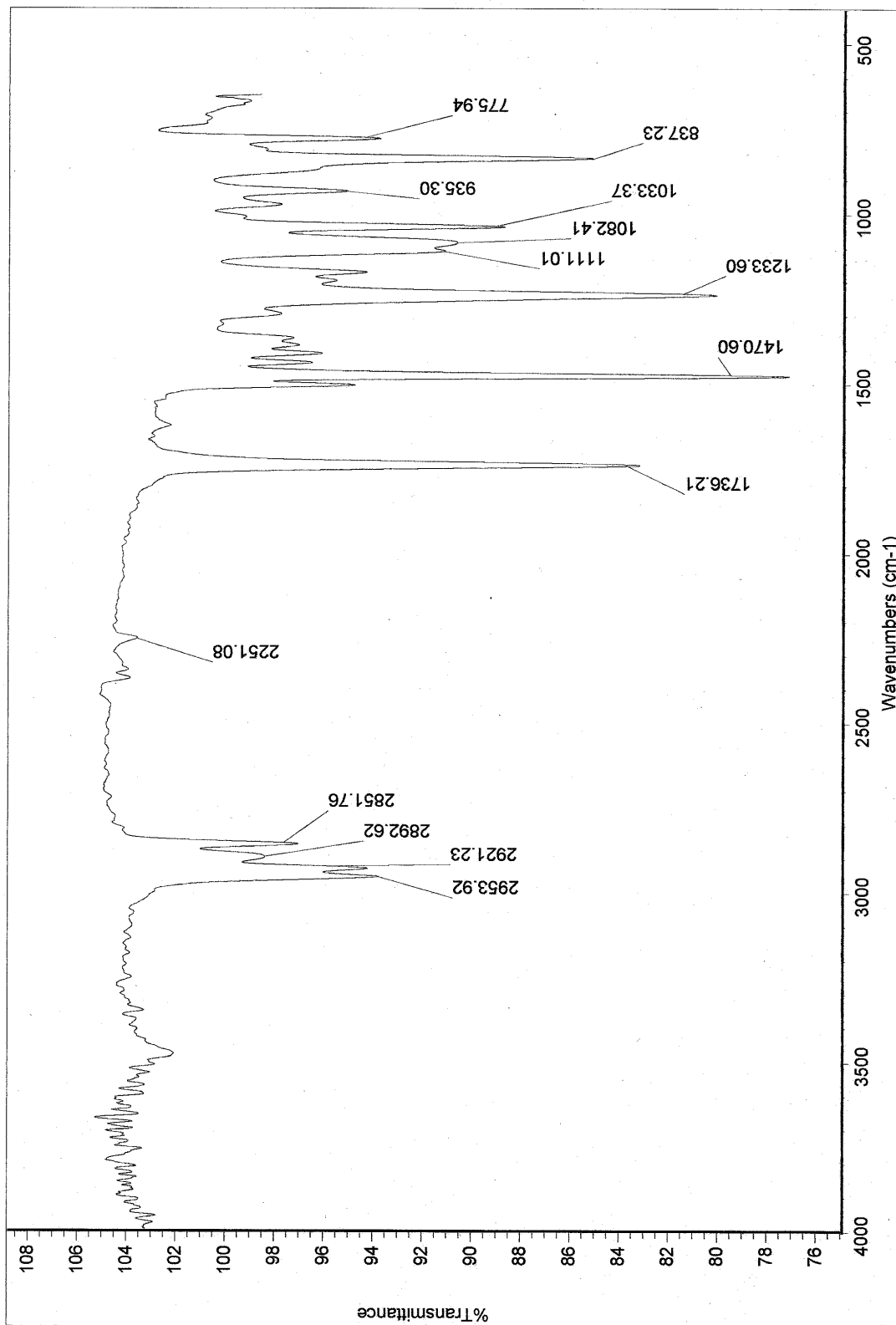
A um balão de 25 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 200 mg de (±)-117-*anti* (0,58 mmol, *anti:syn* 6:5), e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2h para remoção de traços de umidade. Foram adicionados então, sob atmosfera de argônio, 100 mg de imidazol (1,45 mmol; 2,5 eq.), 115 mg de TBSCl (0,75 mmol; 1,3 eq.) e 0,1 mL de dimetilformamida anidra. O sistema foi mantido sob agitação por 24h, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. O bruto reacional foi então diluído com 25 mL de AcOEt e lavado com 2 x 25 mL de água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo bruto obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 8:2 (v/v), fornecendo 189 mg de (±)-118-*anti* (0,44 mmol, 72%, *anti:syn* 2:1).

**Tabela 29:** dados espectrais de ( $\pm$ )-118-*anti*.

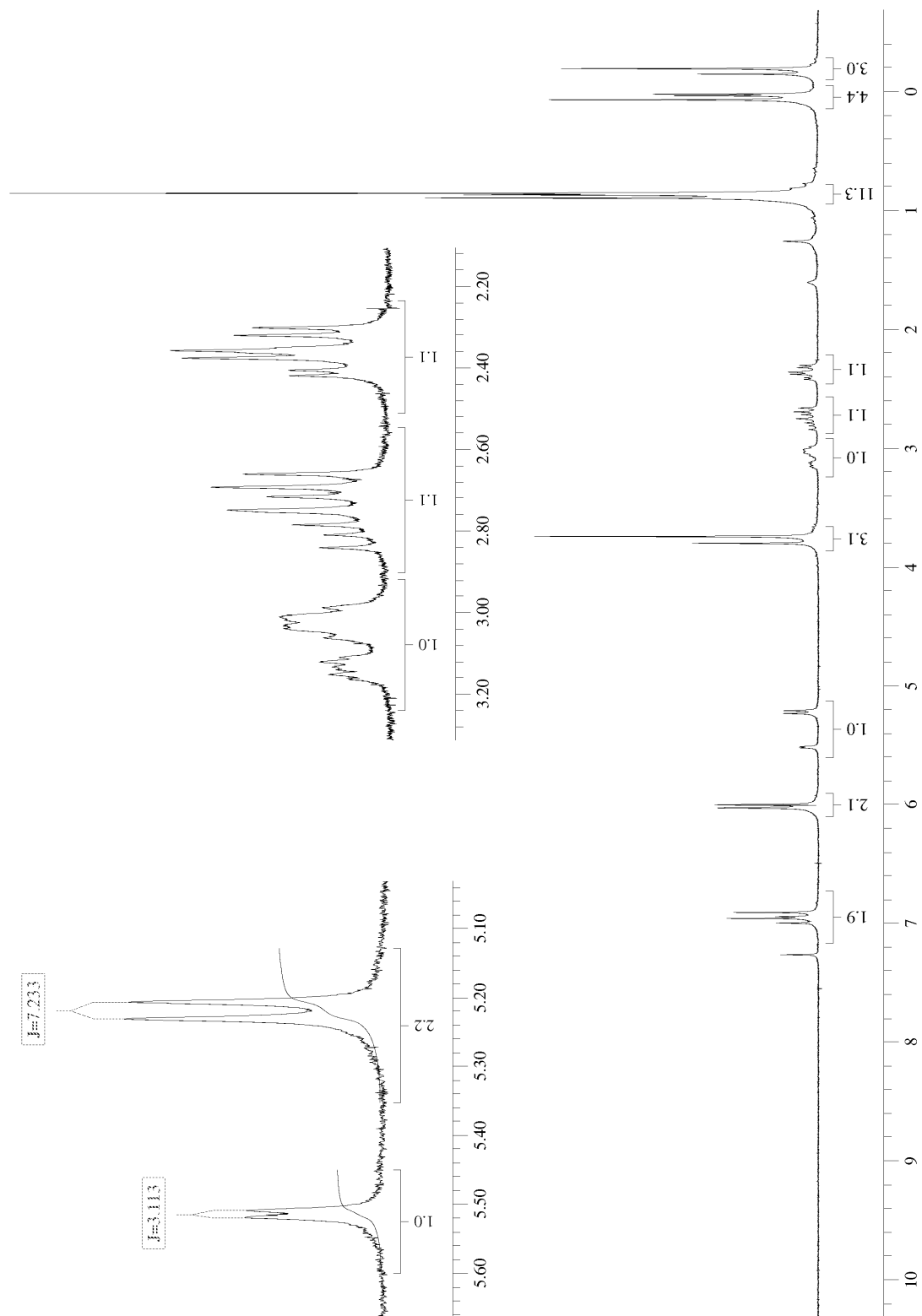


**( $\pm$ )-118-*anti***

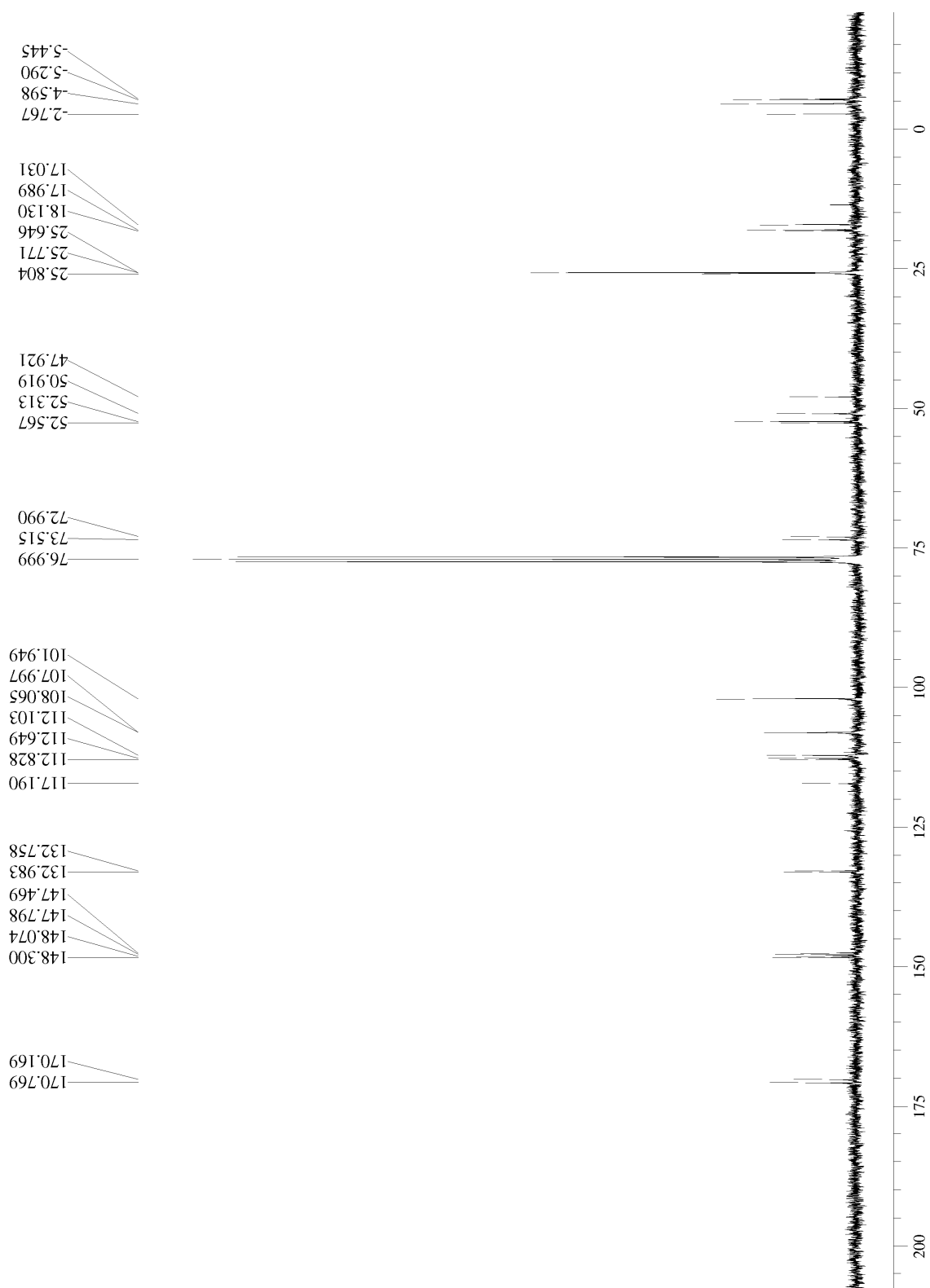
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1234	6,05 (1H, s)	101,95
3		6,00 (1H, s)	
4		-	
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1471	-	148,30 / 147,80
6		6,95 (1H, s)	
7		-	
8		-	
9		6,90 (1H, s)	
10		5,22 (1H, d, J=6,8 Hz)	
11	$\nu_{\text{Si-O-C}}$ : 1082	-	-
12	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2892	3,02 (1H, m)	52,31
13		2,9 – 2,6 (1H, m) 2,5 – 2,2 (1H, m)	
14	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1736	-	170,77
15		-	
16	$\nu_{\text{C-O}}$ : 1111	-	50,92
17		3,74 (3H, s)	
18	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2954, 2852	-	-4,60 -5,29 25,77 17,99
19		0,40 (s, 3H)	
20		-0,20 (s, 3H)	
21		0,85 (s, 9H)	
22	$\nu_{\text{CN}}$ : 2251	-	117,19
23		-	



Anexo 66: espectro de infravermelho (filme) de (+)-118-anti.

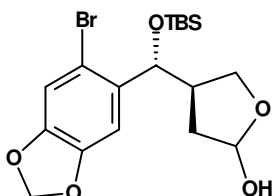


Anexo 67: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -118-*anti*.



**Anexo 68:** espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-118-*anti*.

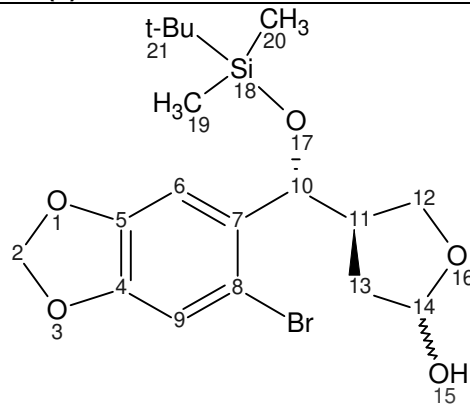
5.2.24. 4-[(6-bromo-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanol



(±)-119-*anti*

A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 200 mg de (±)-118-*anti* (0,44 mmol). O balão foi então acoplado a uma bomba de alto vácuo por 2 horas, a fim de se remover traços de umidade. Após isso foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi resfriado a -78°C através de um banho de gelo seco em acetona, e então foram adicionados 0,97 mL de solução 1,5 M de DIBAL-H em tolueno (1,45 mmol, 3,3 eq). O sistema foi mantido sob agitação por 3 horas, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período adicionou-se 0,75 mL de solução saturada de acetato de sódio, e o bruto reacional foi então transferido para um béquer contendo 50 mL de AcOEt e 1,5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo mantido sob agitação à t.a. por mais 1 hora. O gel formado foi então filtrado através de celite e lavado com 50 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 161 mg de (±)-119-*anti* (0,37 mmol, 85%).

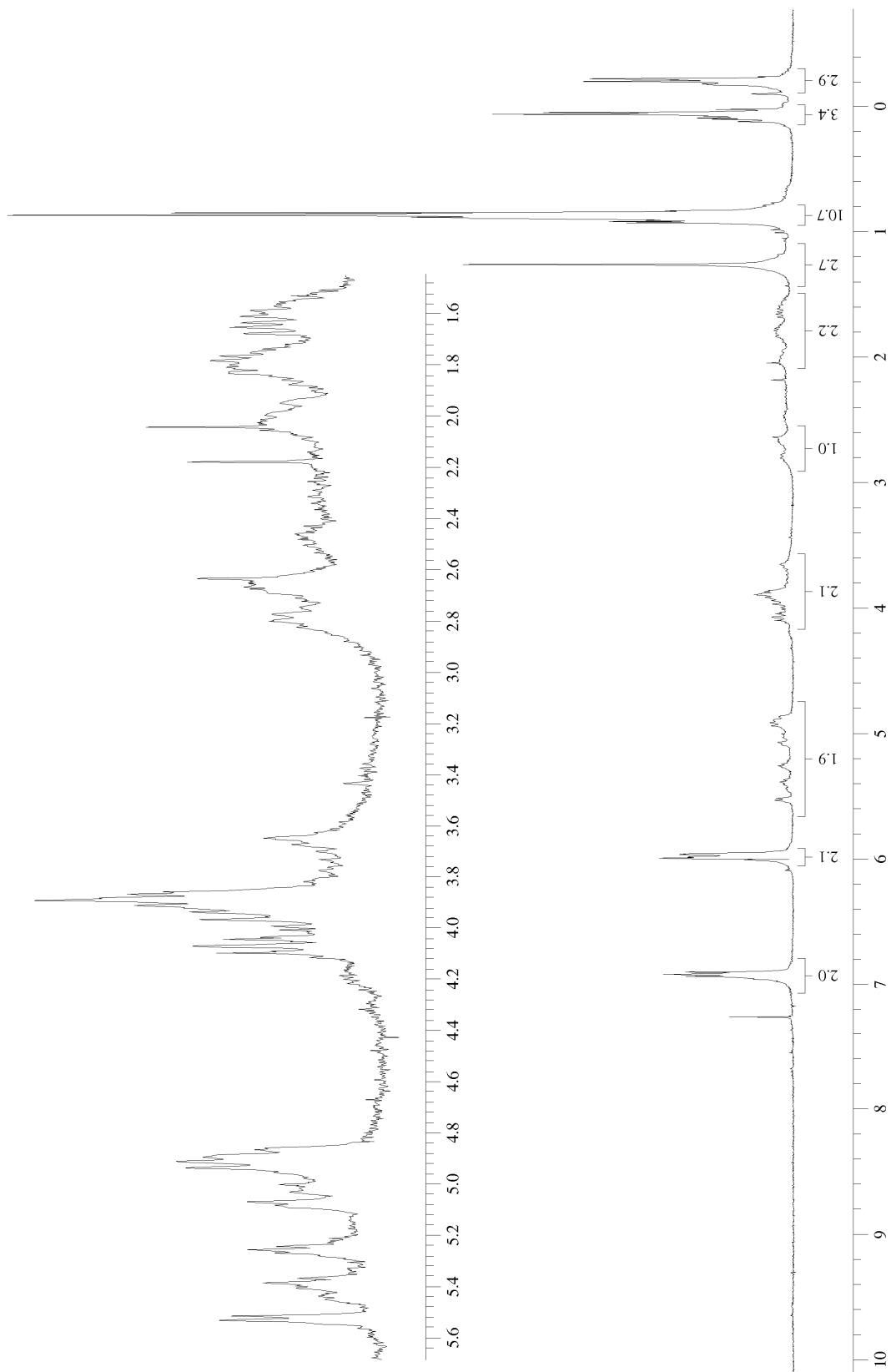
**Tabela 30:** dados espectrais de ( $\pm$ )-119-*anti*.



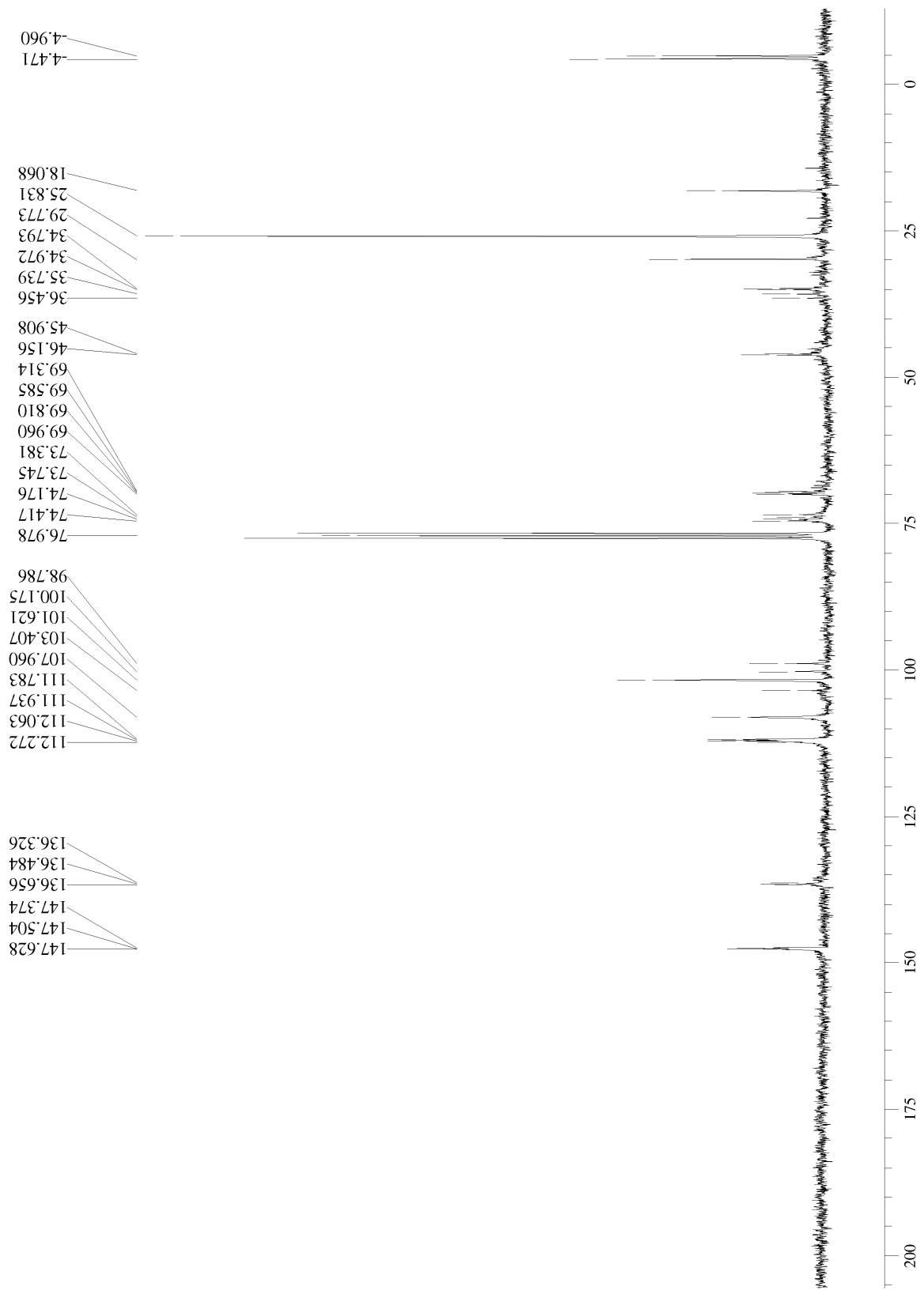
**( $\pm$ )-119-*anti***

ÍNDICE	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	-	-
2	6,1 – 5,9 (2H, m)	101,62
3	-	-
4	-	147,63 / 147,50
5	-	
6	7,1 – 6,8 (2H, m)	107,96
7		136,66 / 136,48
8		112,06 / 111,78
9		107,96
10	5,6 – 4,8 (1H, 2m)	74,42 / 73,38
11	3,0 – 2,6 (1H, 2m)	46,16
12	4,2 – 3,4 (2H, 2m)	69,96 / 69,81
13	2,1 – 1,5 (2H, 2m)	34,97 / 34,79
14	5,6 – 4,8 (1H, 2m)	100,17 / 98,79
15	1,4 – 1,0 (1H, sl)	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	0,10 (3H, s)	-4,47
20	-0,22 (3H, s)	-4,96
21	0,90 (9H, s)	25,83 18,07



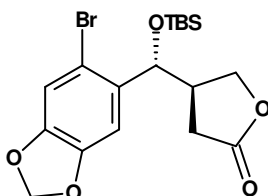


Anexo 69: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -119-*anti*.



Anexo 70: espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-120-*anti*.

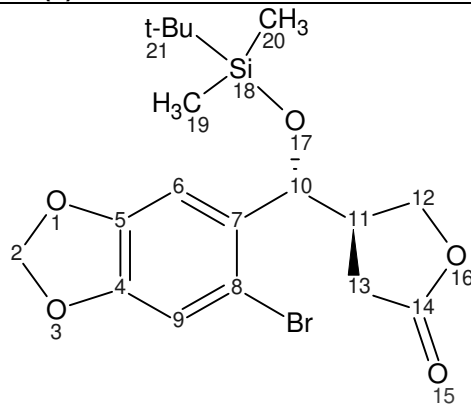
5.2.25. 4-[(6-bromo-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanona



**(±)-105-*anti***

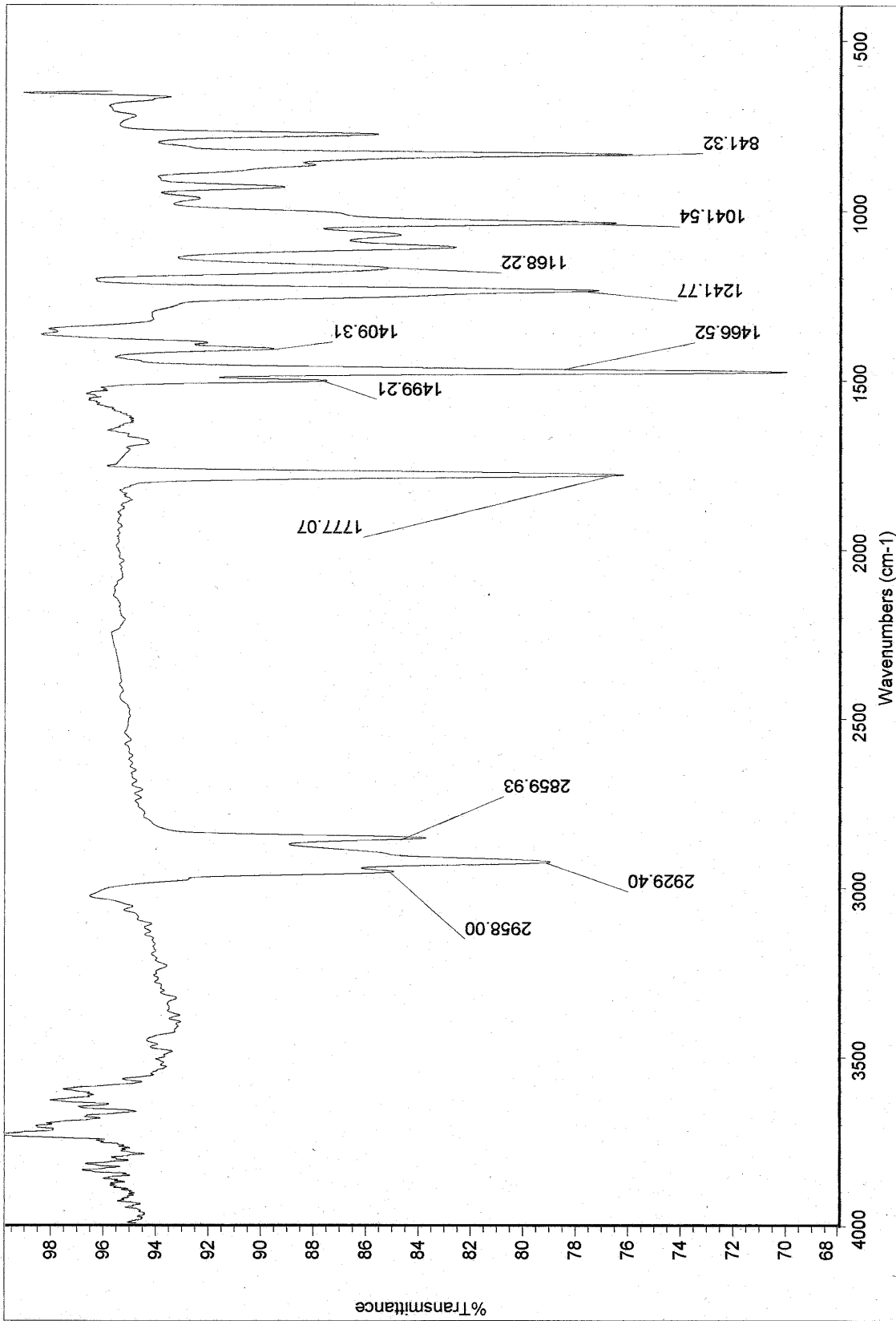
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 130 mg de **(±)-119-*anti*** (0,30 mmol), e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para se remover traços de umidade. Foram então adicionados, sob atmosfera de argônio, 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 160 mg de peneira molecular 4Å moída anidra, 70 mg de NMO (0,60 mmol, 2,0 eq) e 12 mg de TPAP (0,03 mmol, 0,1 eq). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 12 horas, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período o bruto reacional foi filtrado sobre celite e concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 103 mg de **(±)-105-*anti*** (0,24 mmol, 80%, *anti:syn* 3:2).

**Tabela 31:** dados espectrais de ( $\pm$ )-105-*anti*.

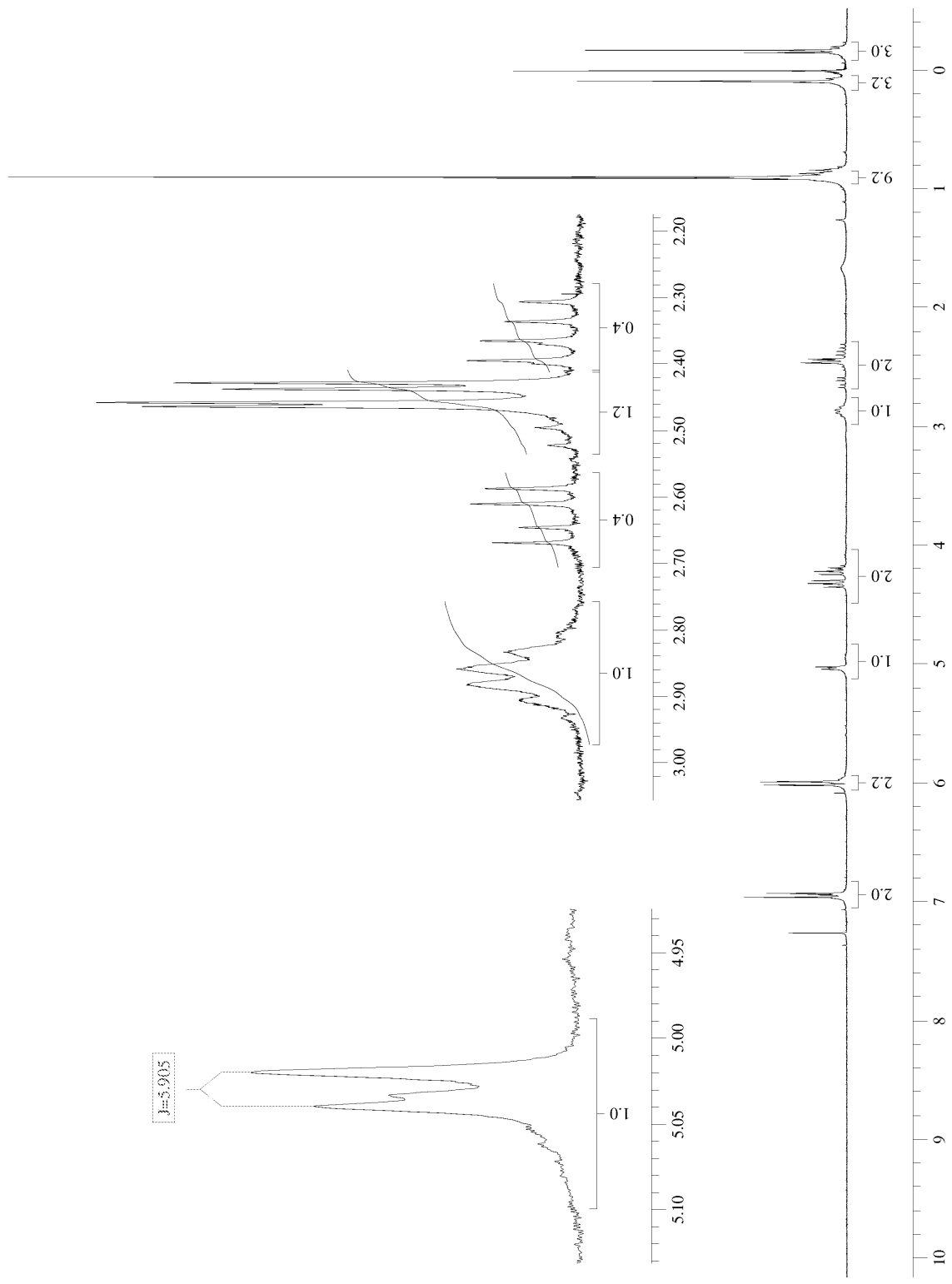


**( $\pm$ )-105-*anti***

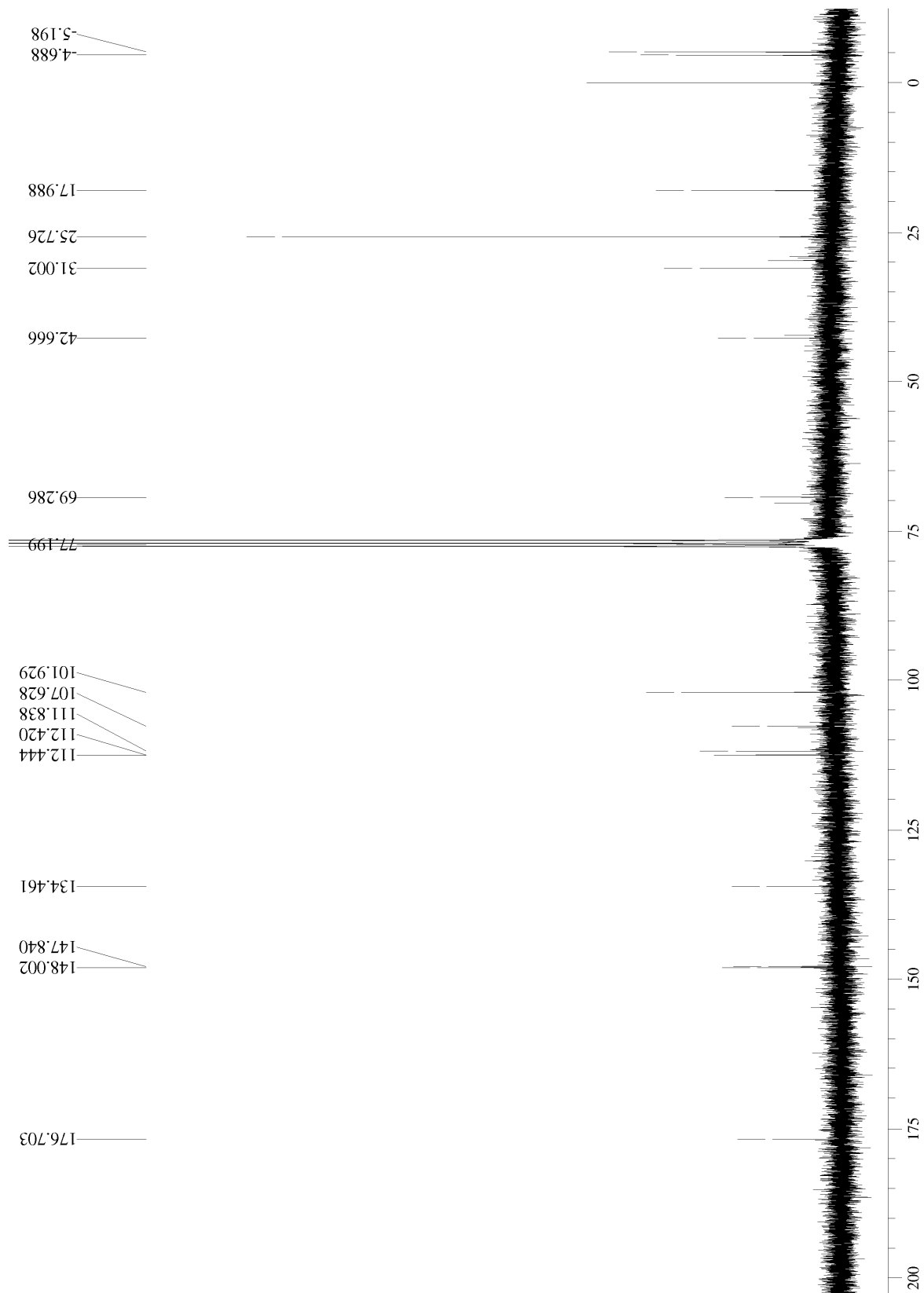
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1242, 1042	6,05 (1H, s)	101,93
3		5,98 (1H, s)	
4		-	
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1467	-	148,00 / 147,84
6		-	
7		6,98 (1H, s)	112,44
8		-	134,46
9		-	112,42
10		6,95 (1H, s)	107,63
11	$\nu_{\text{CH}}$ : 2929	5,03 (1H, d, <sup>3</sup> J = 5,9 Hz)	77,20
12		2,87 (1H, m)	42,67
13		4,35 (1H, m)	69,29
14	4,25 (1H, m)		
15	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1777 $\nu_{\text{O-C}}$ : 1168	2,50 – 2,40 (2H, m)	31,00
16		-	-
17	$\nu_{\text{C-O-Si}}$ ~ 1100	-	-
18	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2958, 2860	-	-
19		0,10 (3H, s)	25,73
20		-0,16 (3H, s)	17,99
21		0,90 (9H, s)	-4,69; -5,20



Anexo 71: espectro de infravermelho (filme) de (±)-105-anti.

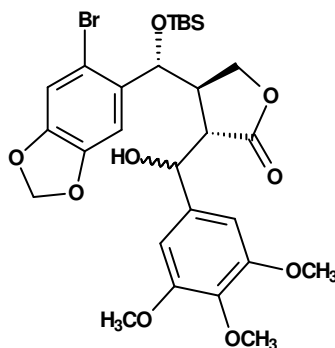


**Anexo 72:** espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-105-*anti*.



**Anexo 73:** espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -105-*anti*.

5.2.26. 4-[(6-bromo-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)hidroximetil]-tetrahidro-2-furanona

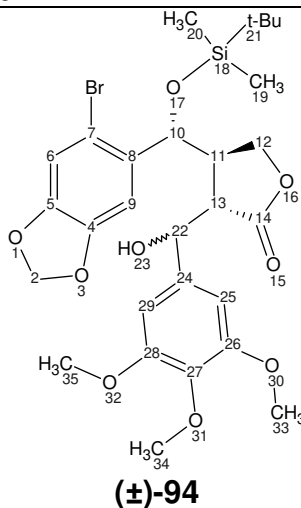


(±)-94

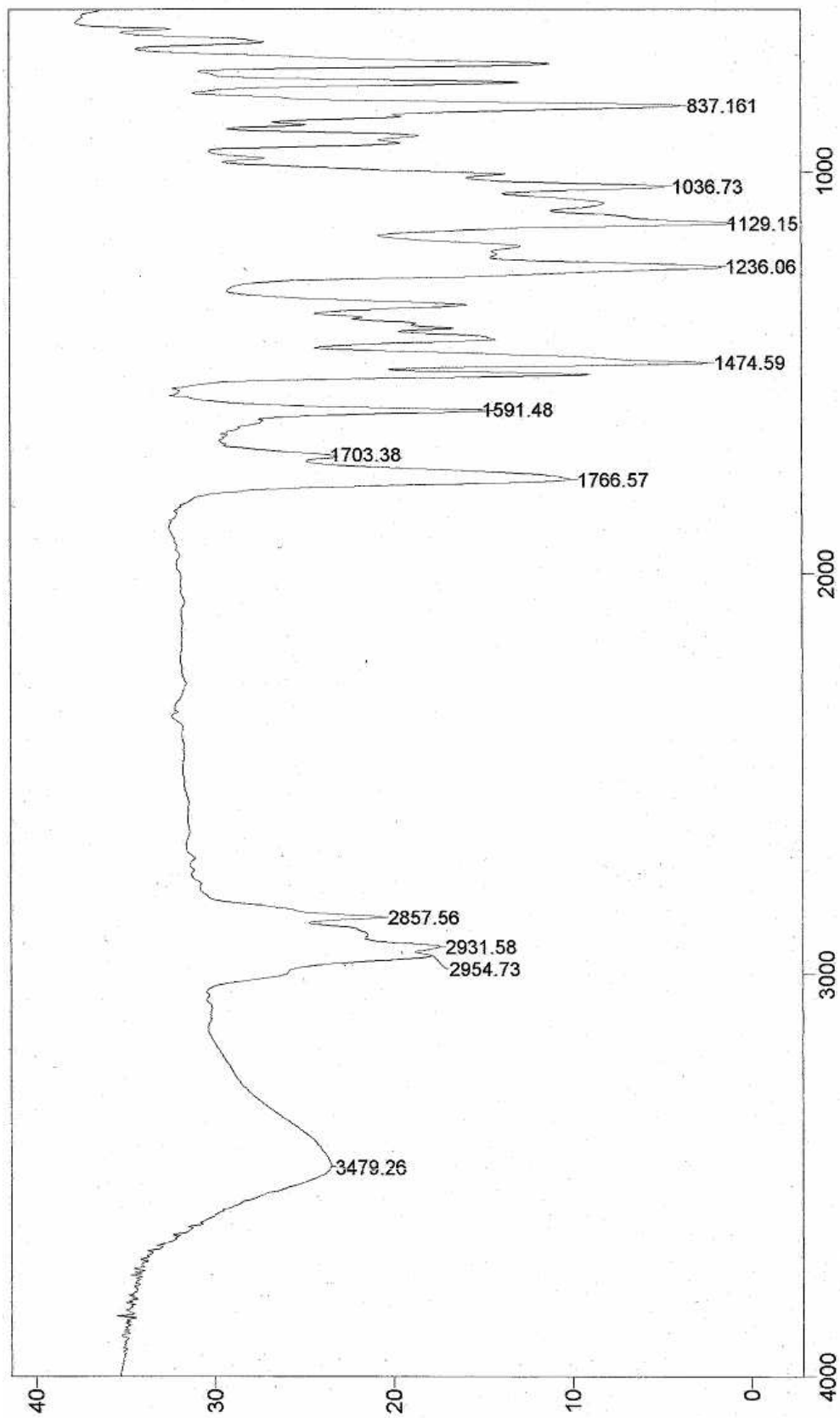
A um balão de 10 ml, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 80,0 mg de (±)-105-*anti* (0,186 mmol), e o sistema foi deixado sob alto vácuo por 2 horas, para se remover traços de umidade. Foram adicionados então 5,0 mL de THF anidro. O sistema foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo seco/acetona, e então foram adicionados, via seringa, 205  $\mu\text{L}$  de uma solução 1,0 M de LDA em THF anidro (0,205 mmol, 1,1 eq.). O sistema foi aquecido a  $0^{\circ}\text{C}$  com o auxílio de um banho de gelo/água, em seguida novamente resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  e então mantido sob agitação por 30 minutos. Após este período, foram adicionados, via seringa, 40,4 mg de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído dissolvidos em 1,0 mL de THF anidro (0,204 mmol, 1,1 eq.). O sistema foi mantido sob agitação magnética por 2h. Após esse período foram adicionados 1,0 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e o bruto reacional foi extraído com AcOEt e lavado com solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hex:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo uma mistura de produtos de aldol. A mistura de produtos obtida foi repurificada por CCD preparativa eluída com Hex:AcOEt 4:1 (v/v), fornecendo 47 mg de (±)-94 como um único diastereoisômero (0,074 mmol, 40%).



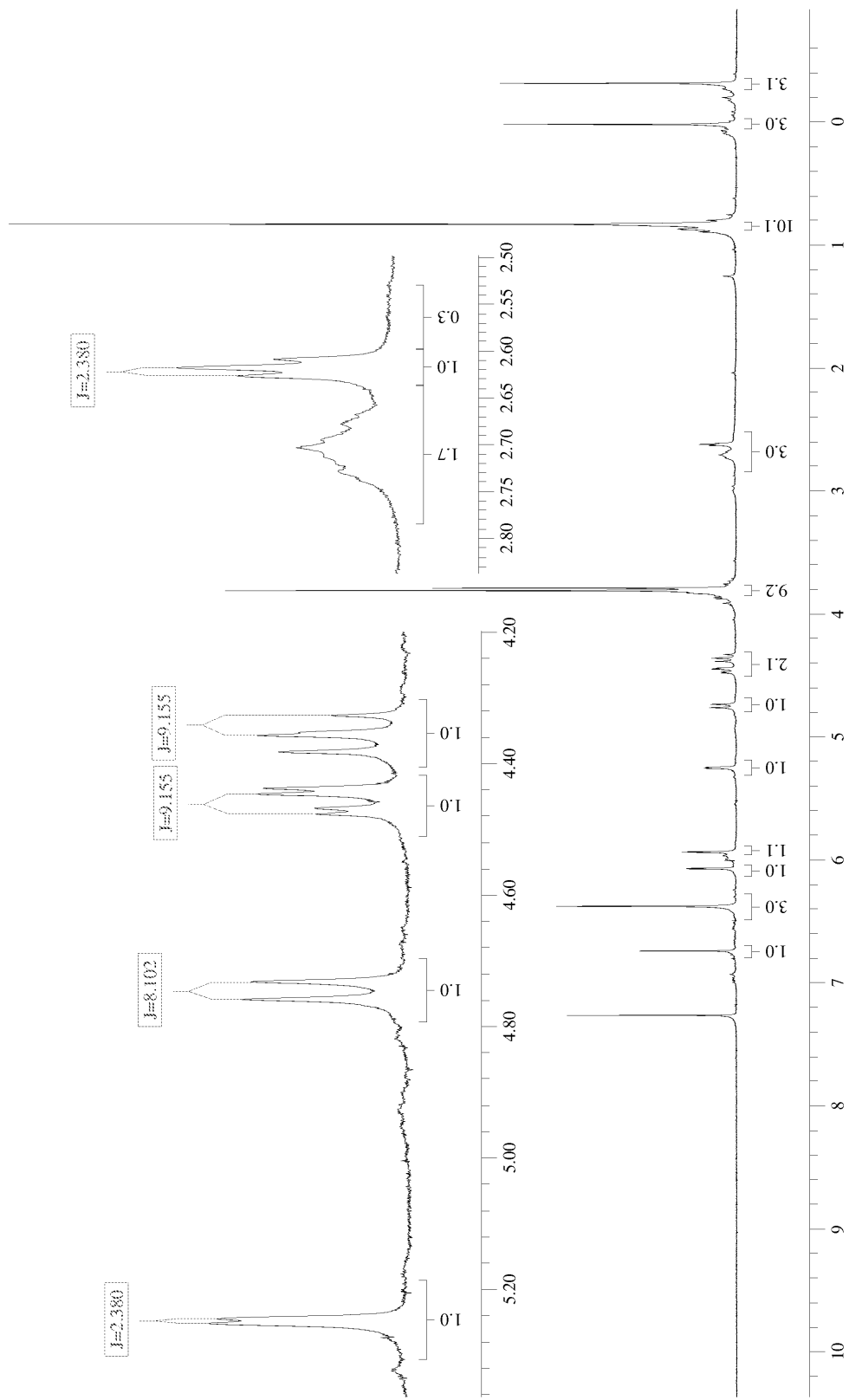
**Tabela 32:** dados espectrais de ( $\pm$ )-94.



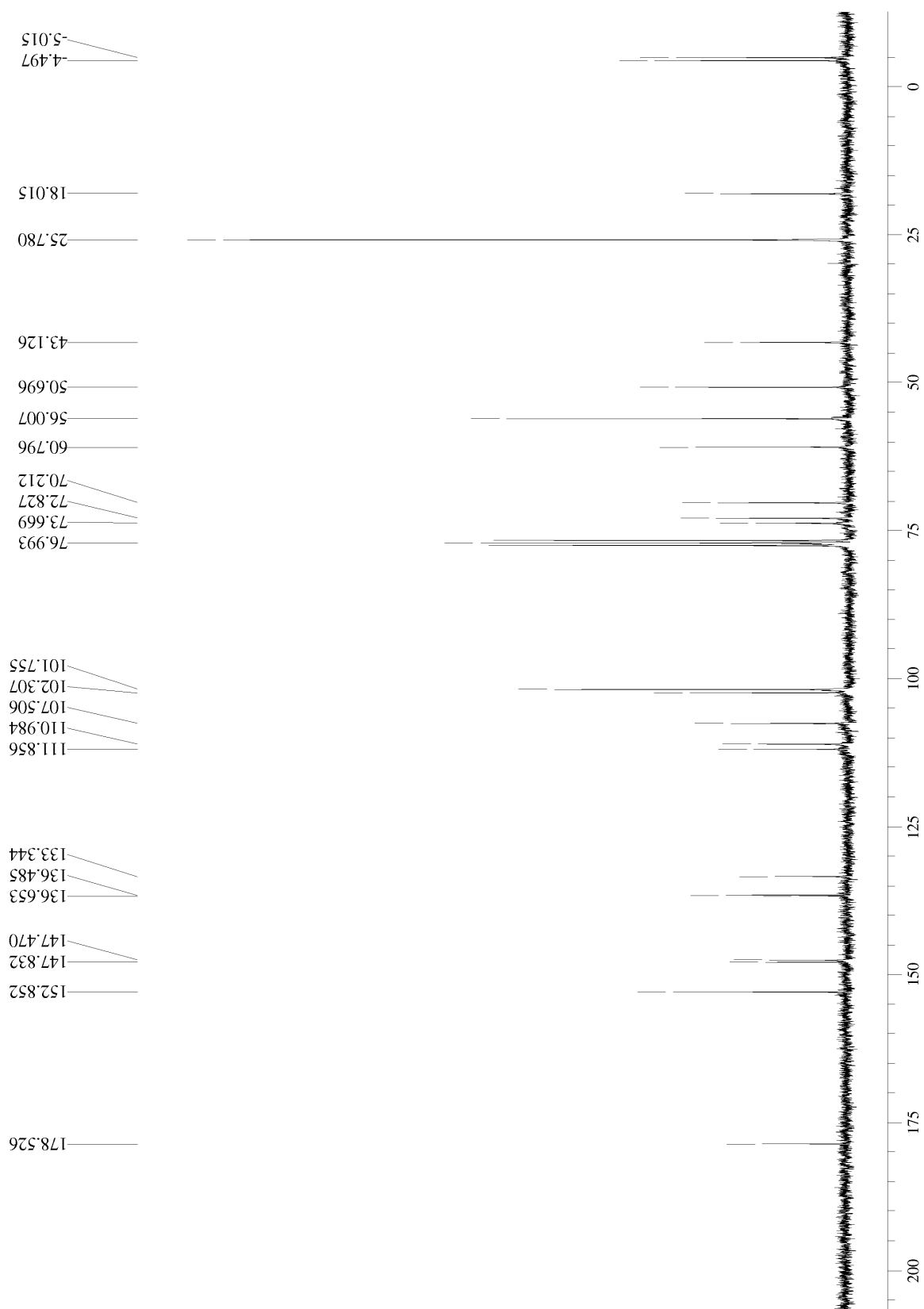
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1		-	-
2	$\nu_{\text{Ar-O-C}}$ : 1236, 1037	6,10 (1H, s)	101,76
3		5,95 (1H, s)	
4		-	
5	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1475	-	147,83
6		-	147,47
7		6,75 (1H, s)	110,98
8		-	111,86
9		-	136,65
10	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2932	6,39 (1H, s)	107,51
11		4,74 (1H, d, <sup>3</sup> J = 8,1 Hz)	73,67
12		2,70 (1H, m)	50,70
13	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2932	4,46 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 2,8 Hz; <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	70,21
14		4,36 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 9,0 Hz; <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	
15	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1767	2,62 (1H, t, <sup>3</sup> J = 2,4 Hz)	43,13
16	$\nu_{\text{C-O-Si}}$ : ~ 1080	-	178,53
17	$\nu_{\text{C-O}}$ : 1129	-	-
18	$\nu_{\text{CH}_3}$ : 2955, 2858	-	-
19		0,05 (3H, s)	-4,50
20		-0,30 (3H, s)	-5,02
21		0,85 (9H, s)	25,78 / 18,02
22	$\nu_{\text{C-H}}$ : 2932	5,25 (1H, d, <sup>3</sup> J = 2,4 Hz)	72,83
23	$\nu_{\text{OH}}$ : 3479	2,8 – 2,5 (1H, sl)	-
24	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1475	-	133,34
25		6,39 (1H, s)	102,31
26		-	152,85
27		-	136,48
28		-	152,85
29		6,39 (1H, s)	102,31
30 - 32	$\nu_{\text{C-O}}$ : 1129	-	-
33 - 35		3,82 (6H, s)	60,80
		3,80 (3H, s)	56,01



Anexo 74: espectro de infravermelho (filme) de (±)-94.

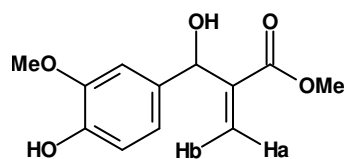


Anexo 75: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -94.



Anexo 76: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-94.

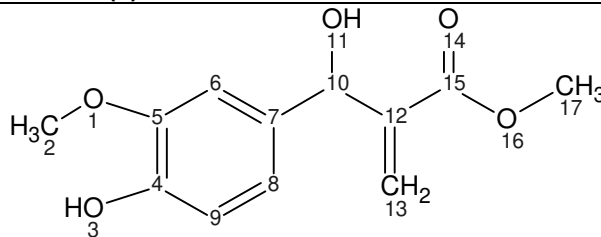
### 5.2.27. (±)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)(hidroxi)metil]-acrilato de metila



**(±)-120**

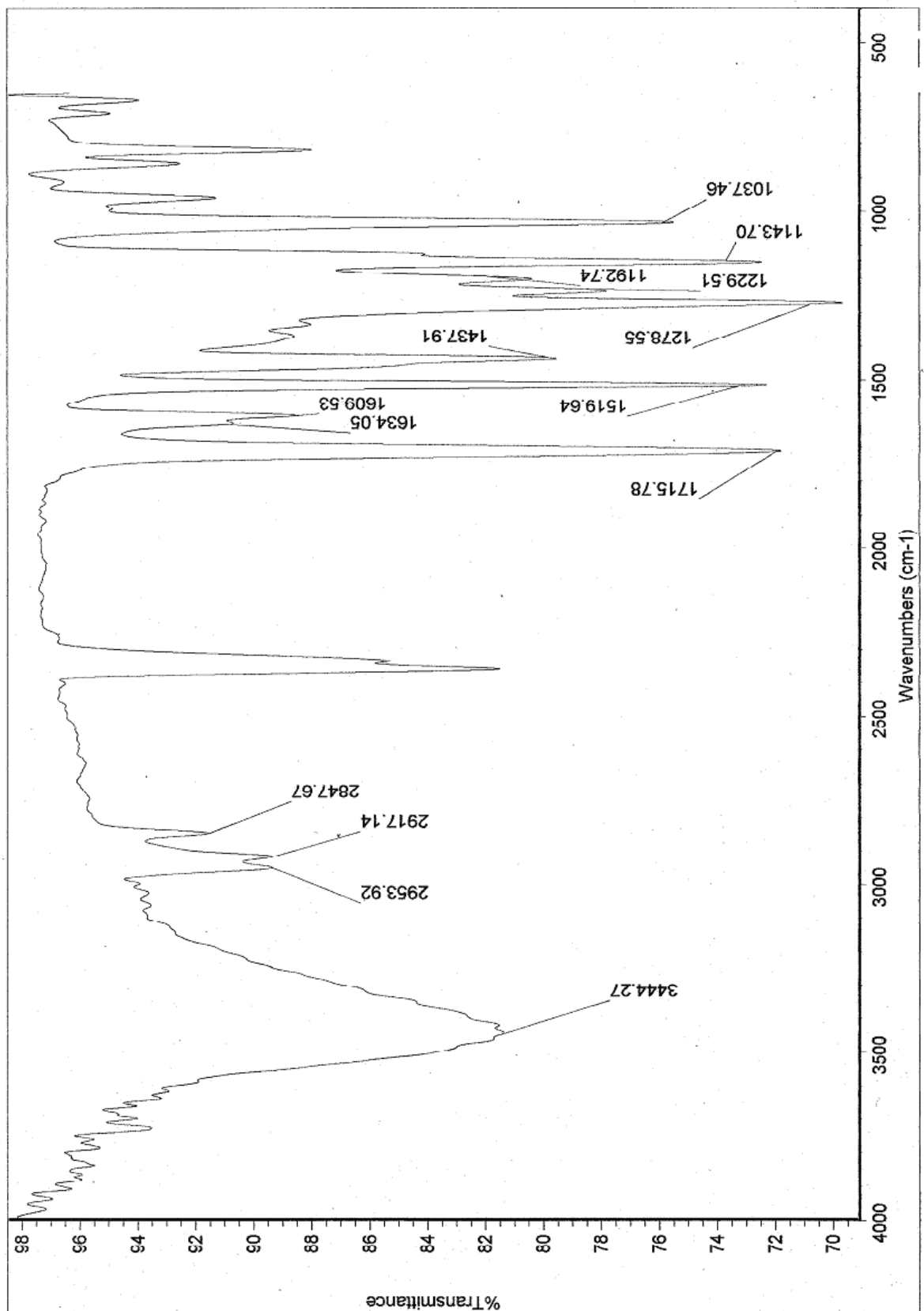
A um balão de 50 mL foram adicionados 2,0 g de vanilina (13,1 mmol), 8,90 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 98,2 mmol), 38,0 mg de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butilimidazólio (0,01 eq.; 0,13 mmol) e 0,95 g de DABCO (0,65 eq.; 8,51 mmol). A mistura obtida foi mantida sob ultrassom por 40 horas. Após esse período, foram adicionadas mais três porções de 8,90 mL de acrilato de metila (7,50 eq.; 98,2 mmol), uma a cada ~ 40 horas de sonicação, e a reação foi mantida sob ultrassom até totalizar 160 horas. O bruto reacional foi então concentrado em rotaevaporador, o resíduo obtido foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~100 mL) e então particionado com água destilada (~100 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada através de algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo bruto obtido foi purificado em coluna de sílica (70-230 mesh) eluída com Hexano:AcOEt (3:1 v/v), fornecendo o aduto de MBH (±)-**120** (0,94 g; 3,93 mmol; 30 %) em sua forma pura.

**Tabela 33:** dados espectrais de ( $\pm$ )-120.

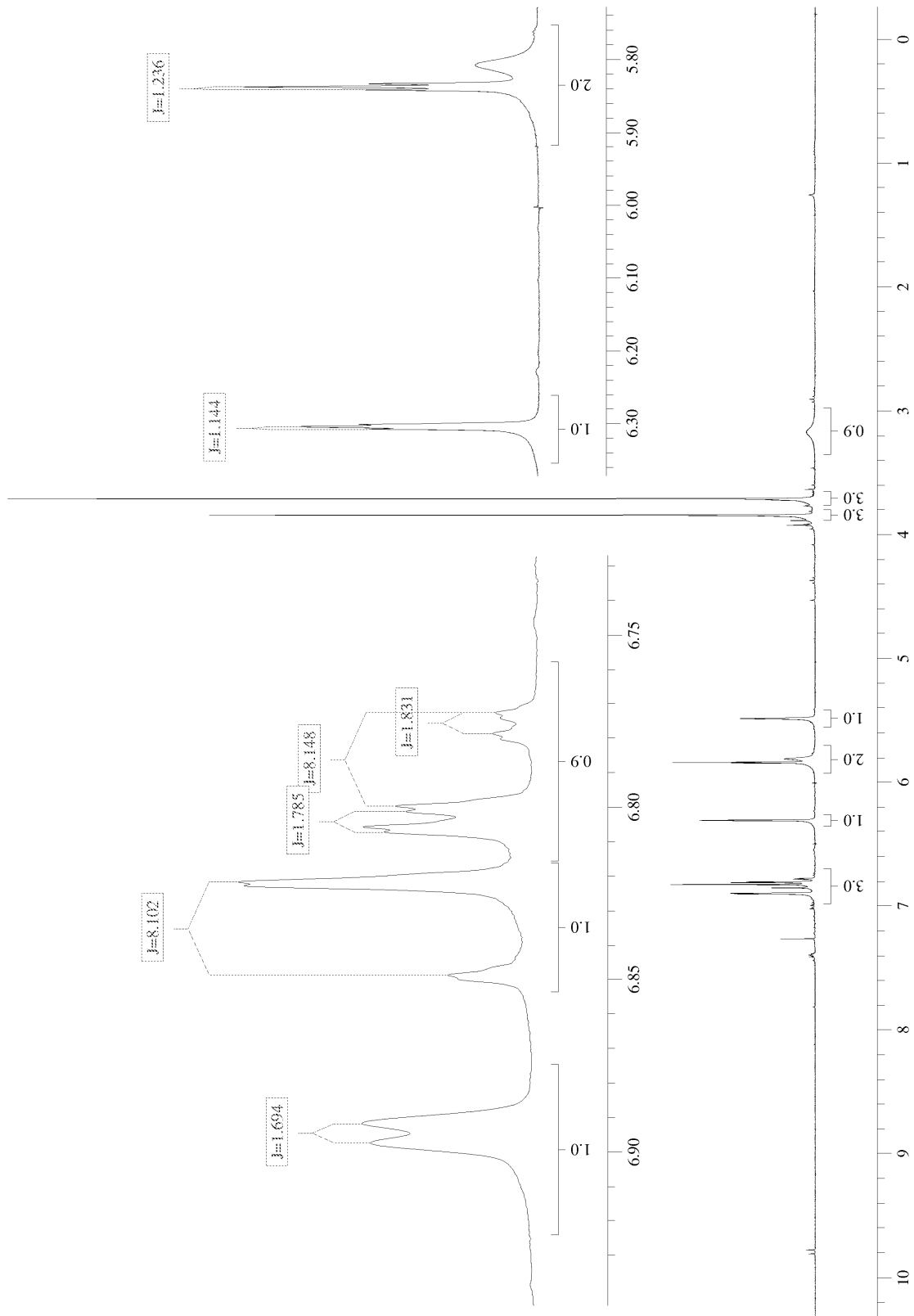


**( $\pm$ )-120**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1279, 1037 ν <sub>OH</sub> : 3444	-	-
2		3,71 (3H, s)	55,85
3		5,81 (1H, sl)	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1520, 1438 ν <sub>C-H</sub> : 2954, 2917	-	145,03; 146,33
5		-	
6		6,89 (1H, <i>d</i> , J = 1,8 Hz)	109,13
7		-	133,03
8		6,79 (1H, <i>dd</i> , J = 8,1 / 1,8 Hz)	119,48
9	6,84 (1H, <i>d</i> , J = 8,1 Hz)	114,07	
10		5,48 (1H, s)	72,86
11	ν <sub>OH</sub> : 3444	3,17 (1H, sl)	-
12		-	141,88
13	ν <sub>C=C</sub> : 1610	6,31 (1H, m) 5,83 (1H, m)	125,47
14	ν <sub>C=O</sub> : 1716	-	-
15		-	166,57
16	ν <sub>C-O</sub> : 1144	-	-
17		3,84 (3H, s)	51,93

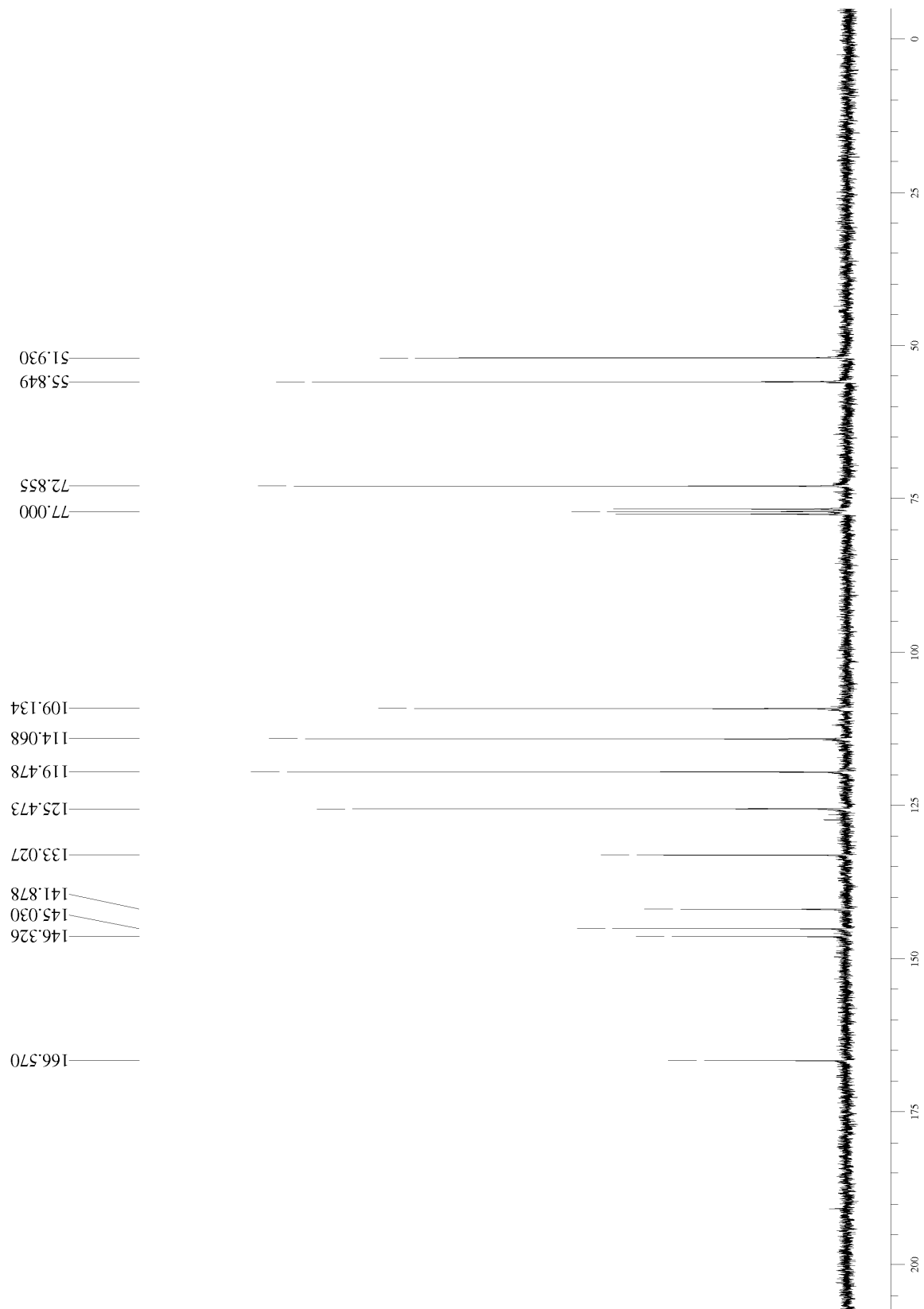


Anexo 77: espectro de infravermelho (filme) de (±)-120.



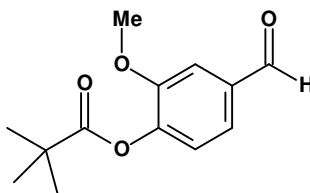
Anexo 78: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -120.





Anexo 79: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-120.

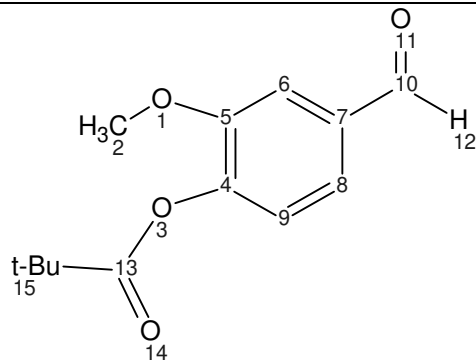
#### 5.2.28. 4-(*terc*-butilcarboniloxi)-3-metoxi-benzaldeído



**121**

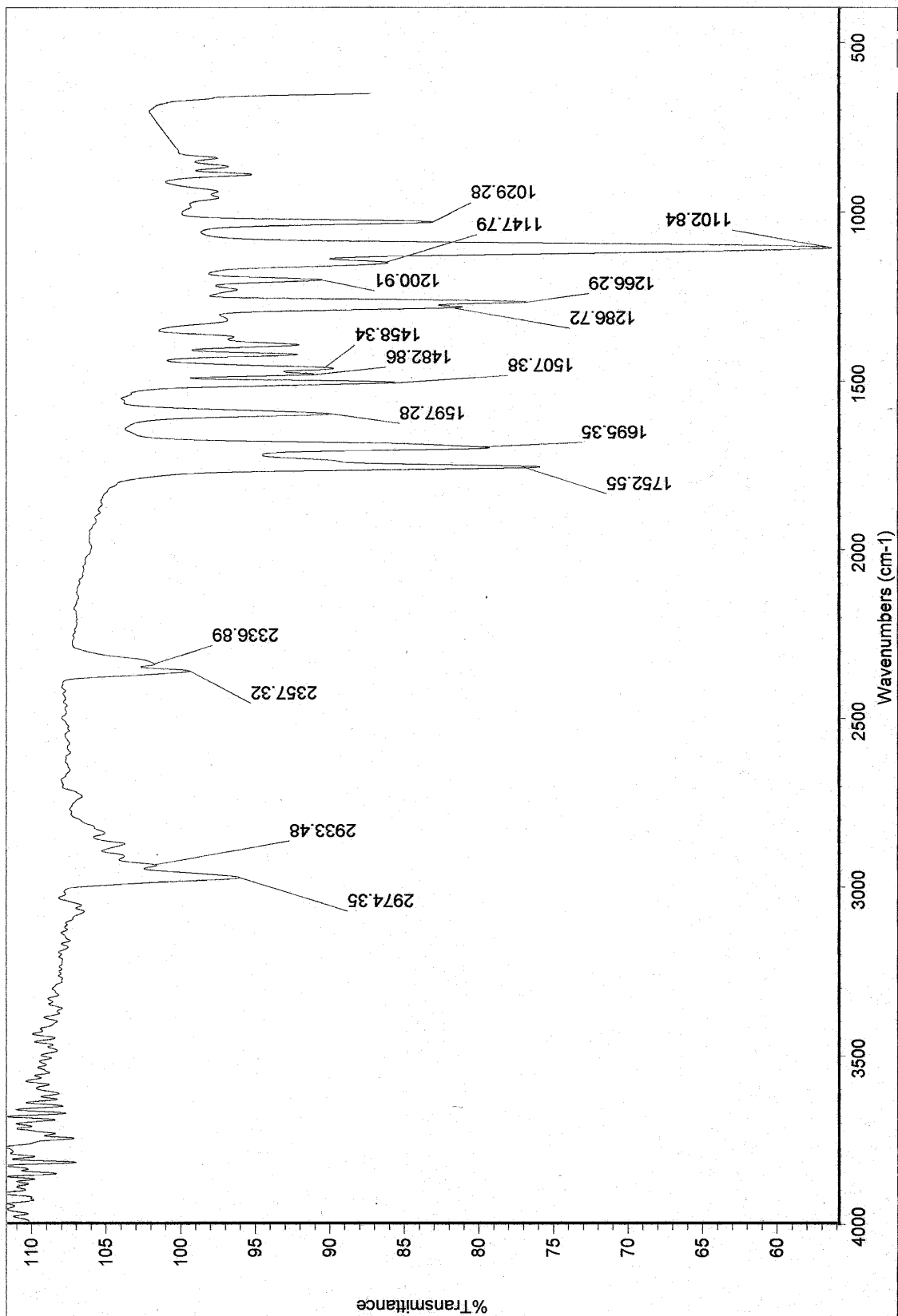
A um balão de 100 ml, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 3,0 g de vanilina (19,7 mmol), 50,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro e 6,6 mL de Et<sub>3</sub>N (50 mmol, 2,5 eq.). Adicionou-se em seguida, lentamente, 2,67 mL de cloreto de pivaloíla (21,6 mmol, 1,1 eq.). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos. Após esse período o bruto reacional foi diluído adicionando-se mais 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sendo em seguida lavado com 50 mL de H<sub>2</sub>O (2x) e 30 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada em rotaevaporador, fornecendo um óleo amarelado que, após purificação por coluna de sílica *flash* (230-400 mesh, eluente Hex:AcOEt 9:1) forneceu 3,9 g de **121** (16,7 mmol, 85%).

**Tabela 34:** dados espectrais de **121**.

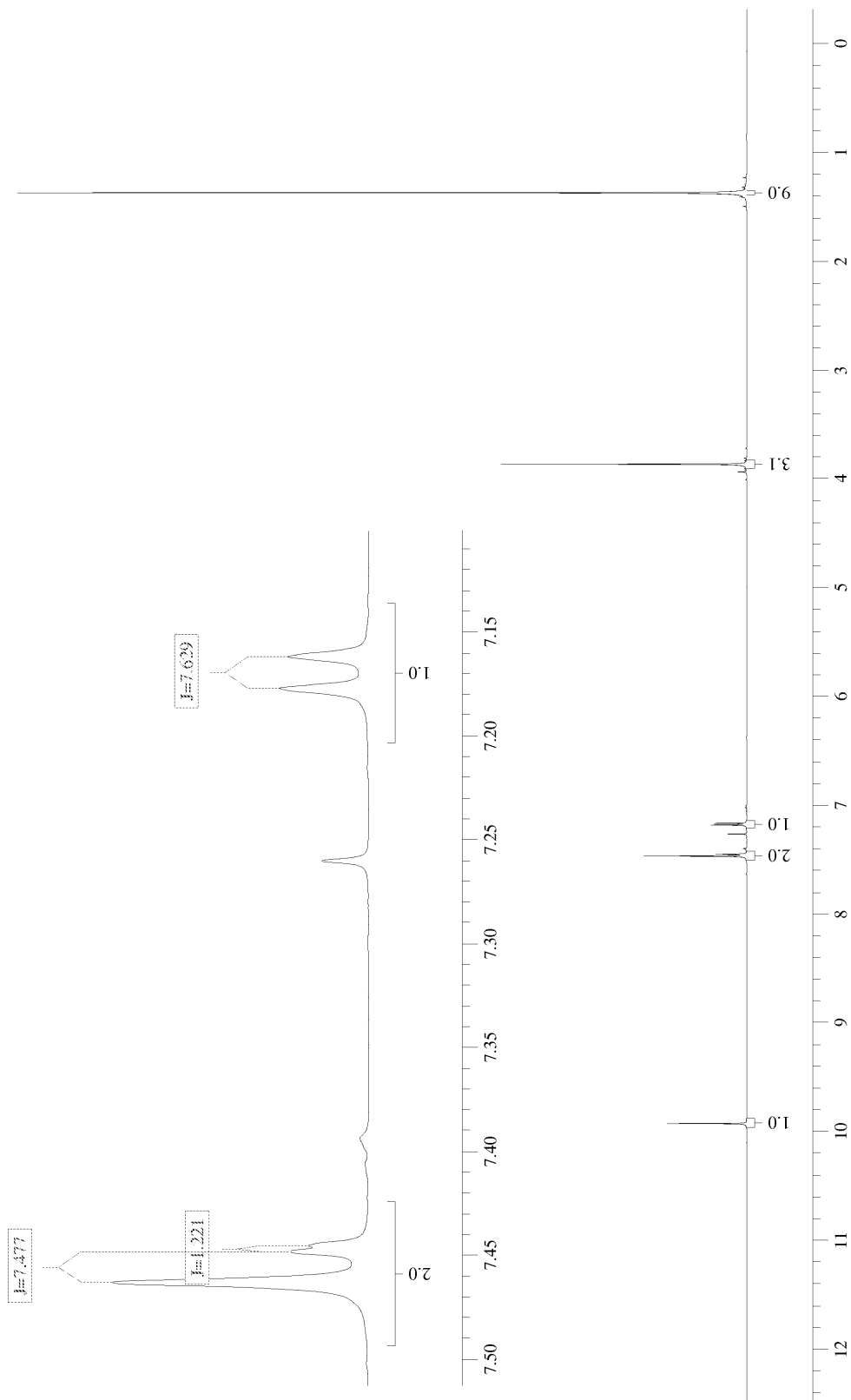


**121**

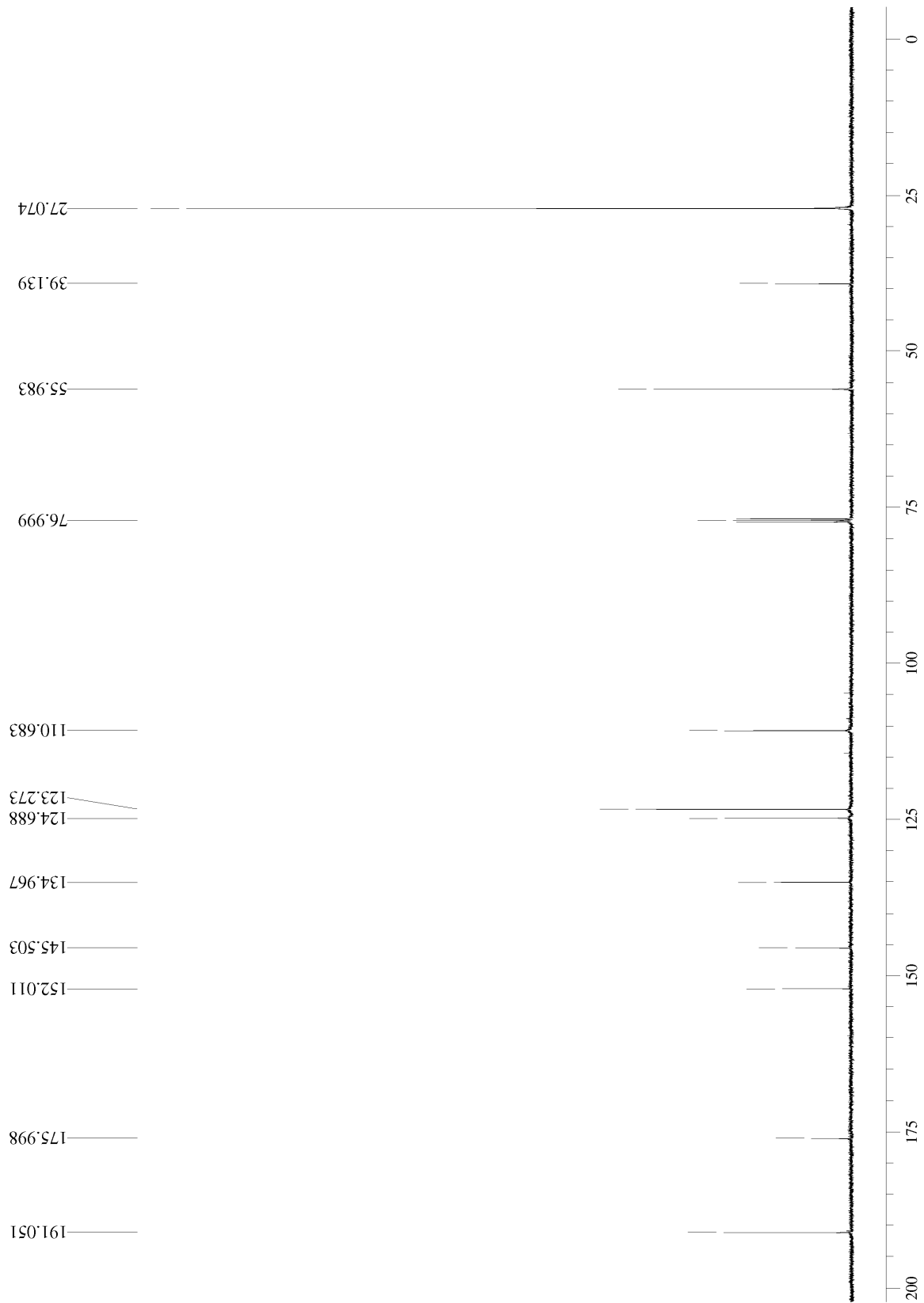
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1287, 1266, 1103	-	-
2		3,86 (3H, s)	55,98
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1597 ν <sub>C-H</sub> : 2974, 2933	-	145,50
5		-	152,01
6		7,17 (1H, d, J = 7,63 Hz) 7,44-7,46 (2H, m)	110,68
7			134,97
8			124,69
9	123,27		
10	ν <sub>C=O</sub> : 1695	-	191,05
11		-	-
12		9,92 (1H, s)	-
13	ν <sub>C=O</sub> : 1753	-	176,00
14		-	-
15		1,36 (9H, s)	39,14 27,07



Anexo 80: espectro de infravermelho (filme) de 121.

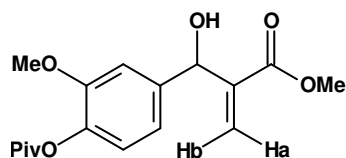


**Anexo 81:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **121**.



**Anexo 82:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **121**.

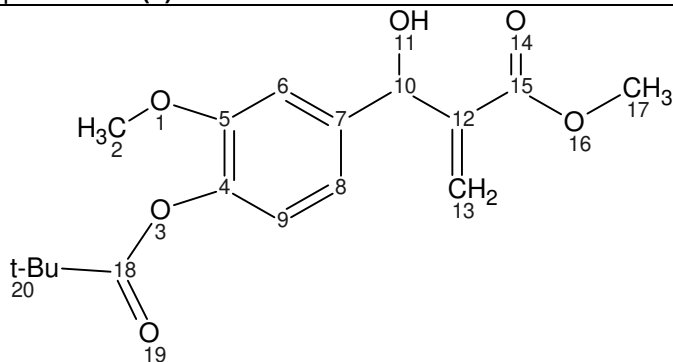
### 5.2.29. 2-[4-(*tert*-butilcarboniloxi)-3-metoxifenil(hidroxi)metil]-acrilato de metila



**(±)-103**

Em um balão de 100 mL foram adicionados 3,2 g de **121** (13,6 mmol), 1,0 g de DABCO (0,65 eq.; 8,8 mmol), 25 mL de acrilato de metila e 40,0 mg de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butimidazólio (0,01 eq.; 0,14 mmol). A reação foi mantida sobre a bancada, à temperatura ambiente, por uma semana, sendo que o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Após esse período, o bruto reacional foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e a solução lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica comum (70 - 230 mesh) eluída com Hex:AcOEt 1:1, fornecendo 3,07 g do aduto de MBH **(±)-103** (9,52 mmol, 70%).

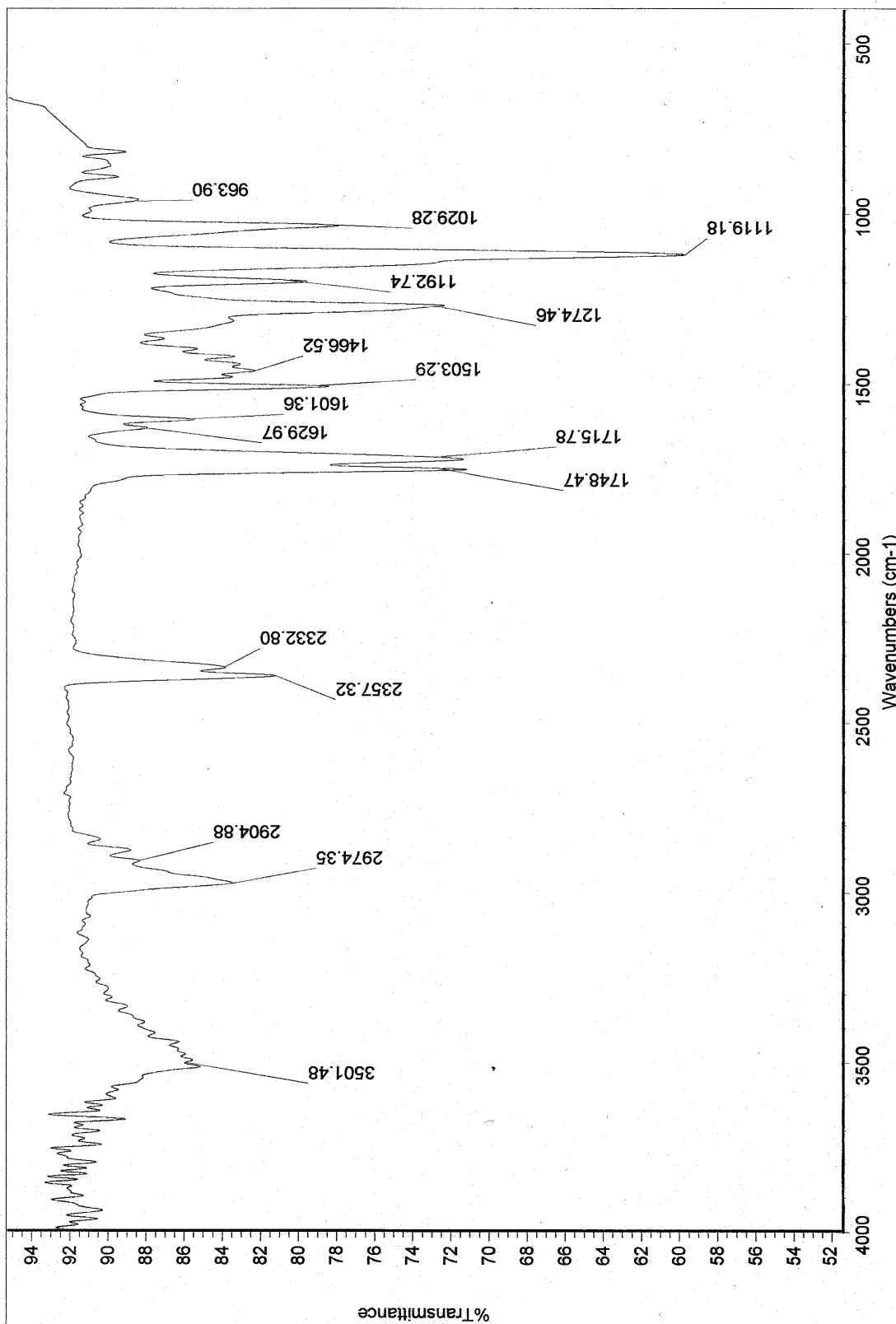
**Tabela 35:** dados espectrais de ( $\pm$ )-103.



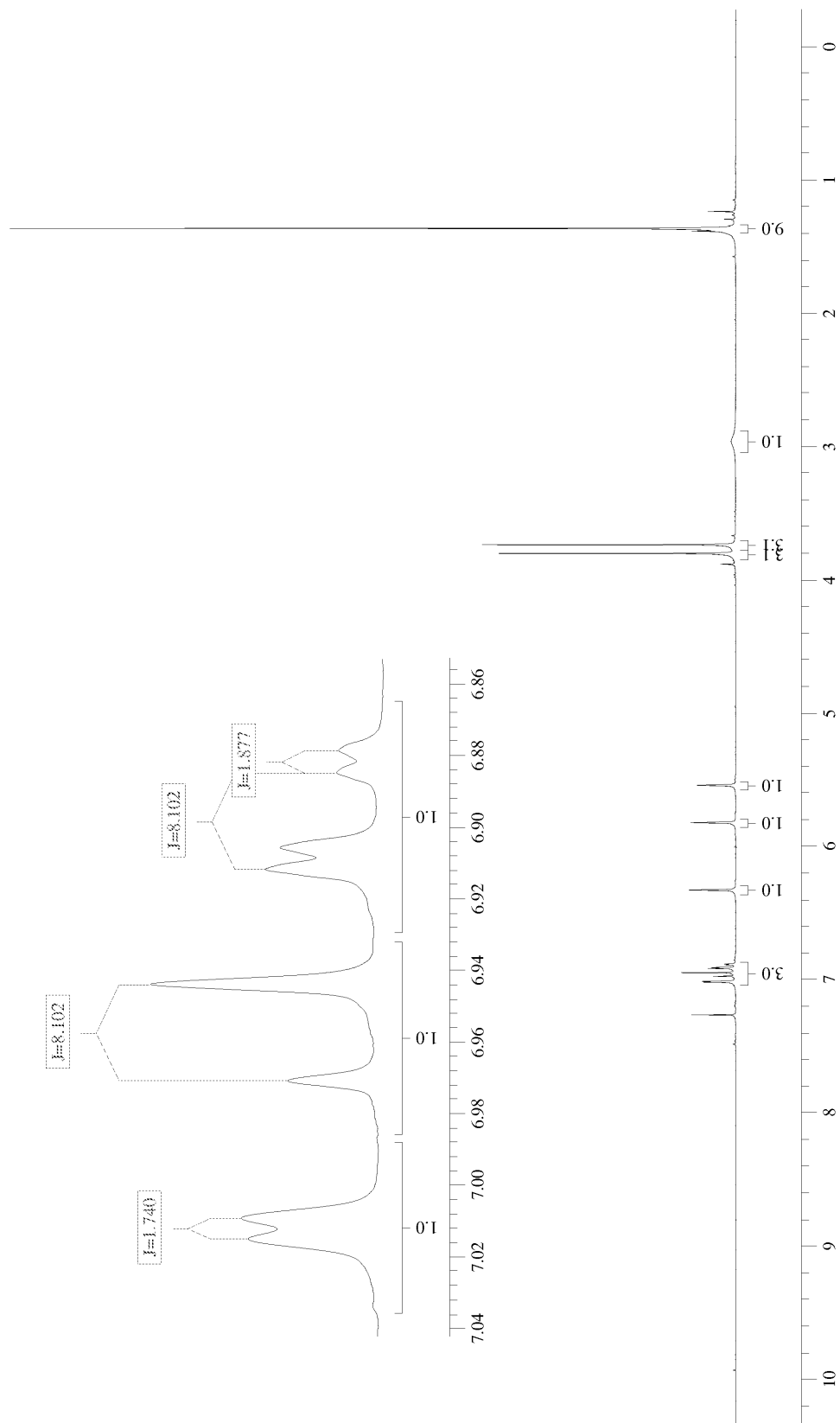
**( $\pm$ )-103**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1274, 1266, 1119	-	-
2		3,80 (3H, s)	55,95
3		-	-
4	ν <sub>C-H</sub> : 2974, 2905	-	141,59
5		-	150,99
6		7,01 (1H, d, <sup>3</sup> J = 1,8 Hz)	110,66
7		-	139,54
8		6,89 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,1 / 1,8 Hz)	122,35
9	6,96 (1H, d, <sup>3</sup> J = 8,1 Hz)	118,63	
10		5,54 (1H, s)	72,95
11	ν <sub>OH</sub> : 3501	2,96 (1H, sl)	-
12	ν <sub>C=C</sub> : 1601	-	139,67
13		6,32 (1H, s) 5,82 (1H, s)	126,16
14	ν <sub>C=O</sub> : 1716	-	-
15		-	166,53
16		-	-
17		3,74 (3H, s)	52,05
18	ν <sub>C=O</sub> : 1748 ν <sub>C-O-C</sub> : 1119	-	176,42
19		1,35 (9H, s)	-
20		-	39,13 27,31

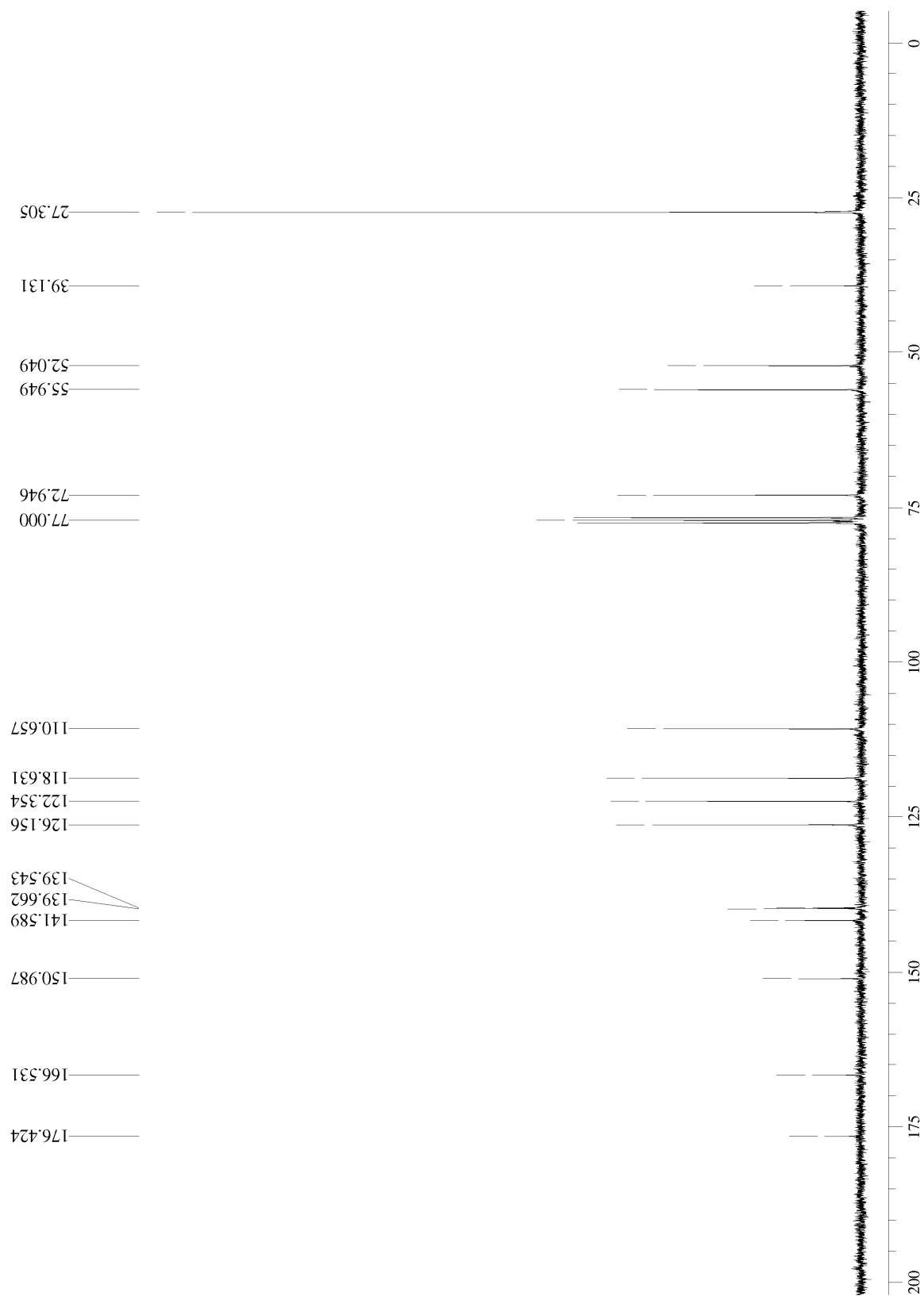




Anexo 83: espectro de infravermelho (filme) de (±)-103.

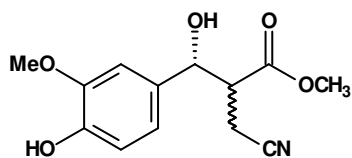


Anexo 84: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -103.



**Anexo 85:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-103.

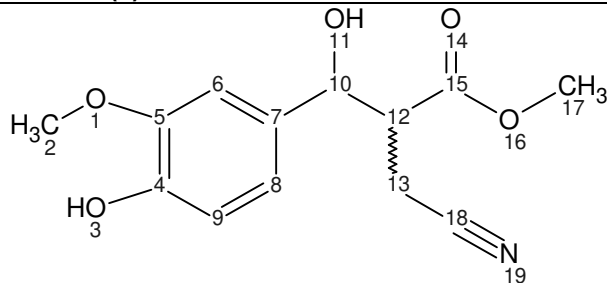
### 5.2.30. 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-cianometil-3-hidroxi-propanoato de metila



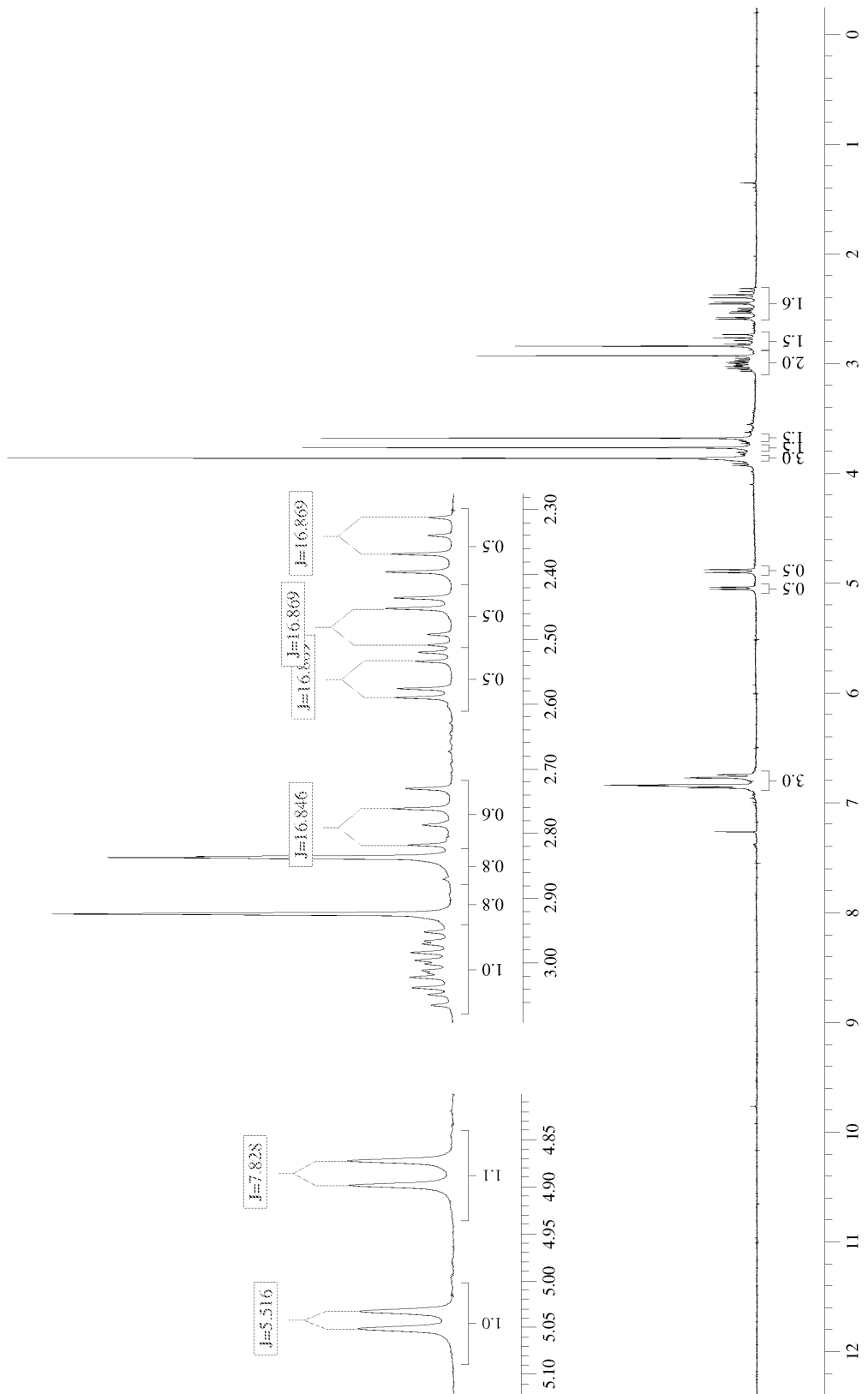
**(±)-122**

A um balão de 500 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 2,25 g de **(±)-103** (7,00 mmol), 175 mL de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 1,50 g de KCN (23,1 mmol, 3,3 eq.) e 1,23 g de NH<sub>4</sub>Cl (23,1 mmol, 3,3 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à t.a. por 18h, e a evolução reacional foi monitorada por TLC. Após este período, o bruto reacional foi vertido sobre 350 mL de água destilada e extraído duas vezes com 250 mL de AcOEt. A fase orgânica resultante foi lavada com 250 mL de água destilada, 250 mL de solução saturada de NaCl, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v/v), resultando no isolamento de 1,52 g de **(±)-122** (5,74 mmol, 82%, *anti:syn* 1:1) como um óleo amarelo-alaranjado.

**Tabela 36:** dados espectrais de ( $\pm$ )-122.

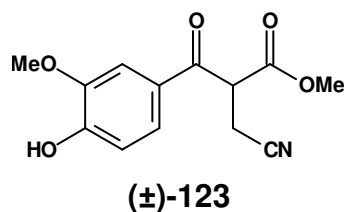


ÍNDICE	RMN <sup>1</sup> H (ppm)
1	-
2	3,86 (3H <sub>anti</sub> + 3H <sub>syn</sub> , s)
3	2,92 (1H <sub>anti</sub> + 1H <sub>syn</sub> , s)
4	-
5	-
6	6,9 - 6,7 (3H <sub>anti</sub> + 3H <sub>syn</sub> , m)
7	
8	
9	
10	5,04 (1H <sub>syn</sub> , d, J = 5,5 Hz) 4,88 (1H <sub>anti</sub> , d, 7,8 Hz)
11	2,84 (1H <sub>anti</sub> + 1H <sub>syn</sub> , s)
12	3,00 (1H <sub>anti</sub> + 1H <sub>syn</sub> , m)
13	2,77 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 9,3 Hz, <sup>2</sup> J = 16,8 Hz) 2,55 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 4,2 Hz, <sup>2</sup> J = 16,8 Hz) 2,47 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 4,9 Hz, <sup>2</sup> J = 16,9 Hz) 2,35 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,3 Hz, <sup>2</sup> J = 16,9 Hz)
14	-
15	-
16	-
17	3,76 (3H, s) 3,67 (3H, s)
18	-
19	-



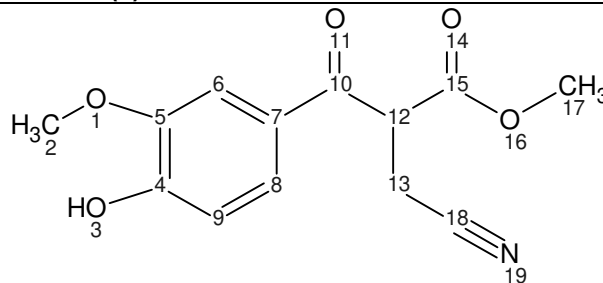
Anexo 86: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-122.

### 5.2.31. 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-cianometil-3-oxo-propanoato de metila



A um balão de 500 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 1,50 g de (±)-122 (5,65 mmol, *anti:syn* 1:1) e 200 mL de acetona. O sistema foi resfriado a 0 °C com o auxílio de um banho de gelo e então foi adicionada, gota a gota, uma solução de 735 mg de CrO<sub>3</sub> (7,35 mmol, 1,3 eq.) em 9,0 mL de água destilada e 1,0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0 °C por 3 horas, e a evolução da reação foi monitorada por TLC. Após esse período, foi adicionado 15 mL de isopropanol e a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 30 minutos, observando-se a mudança de coloração do bruto reacional do alaranjado para o verde. O bruto reacional foi então vertido sobre 500 mL de água destilada e extraído duas vezes com 250 mL de AcOEt. A fase orgânica resultante foi lavada com 250 mL de água destilada, 250 mL de solução saturada de NaCl, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado através de CCD preparativa, eluída com Hexano:AcOEt 1:1 (v/v), resultando no isolamento de 744 mg de (±)-123 (2,82 mmol, 50%) como um óleo amarelo-alaranjado.

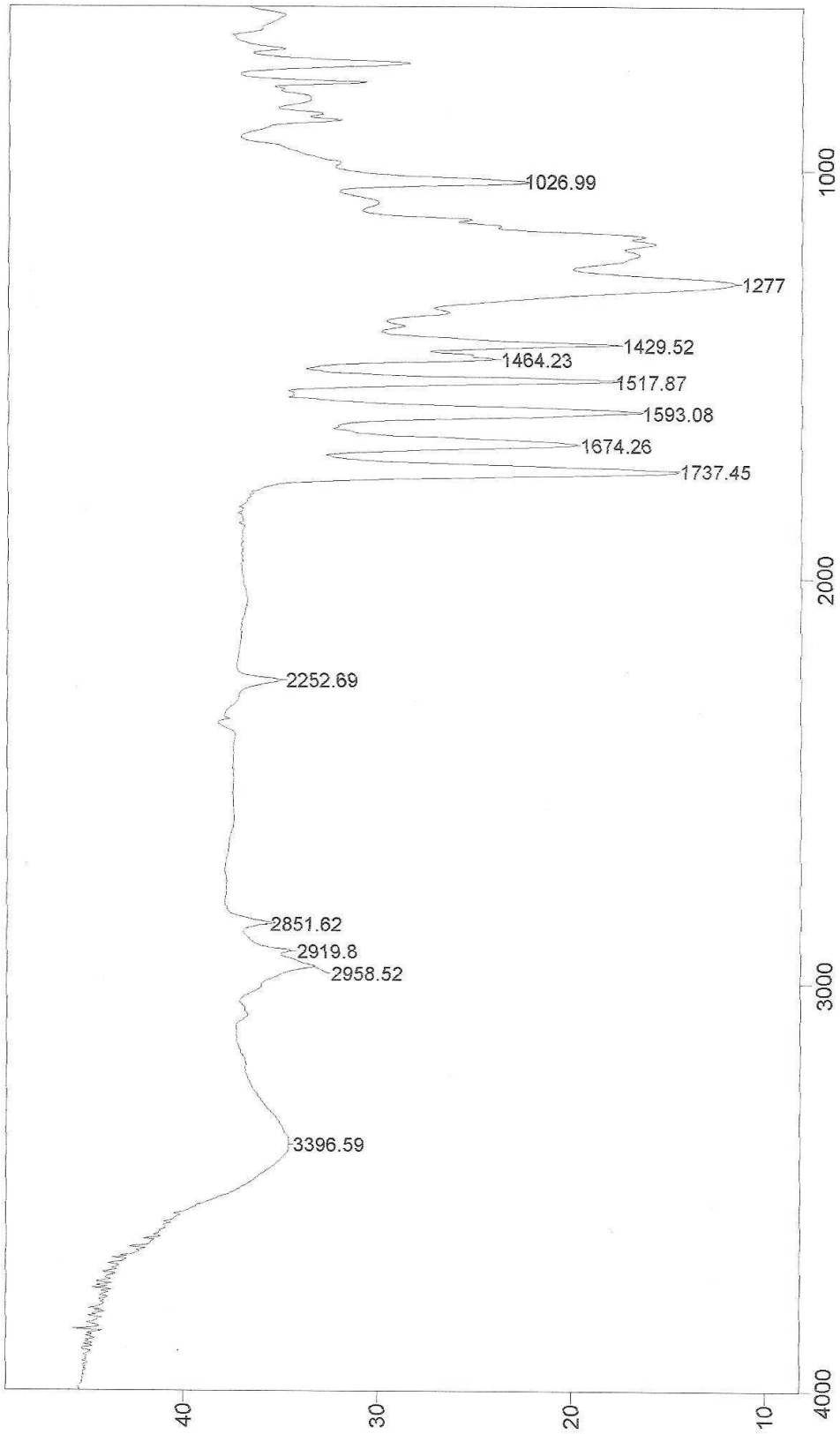
**Tabela 37:** dados espectrais de ( $\pm$ )-123.



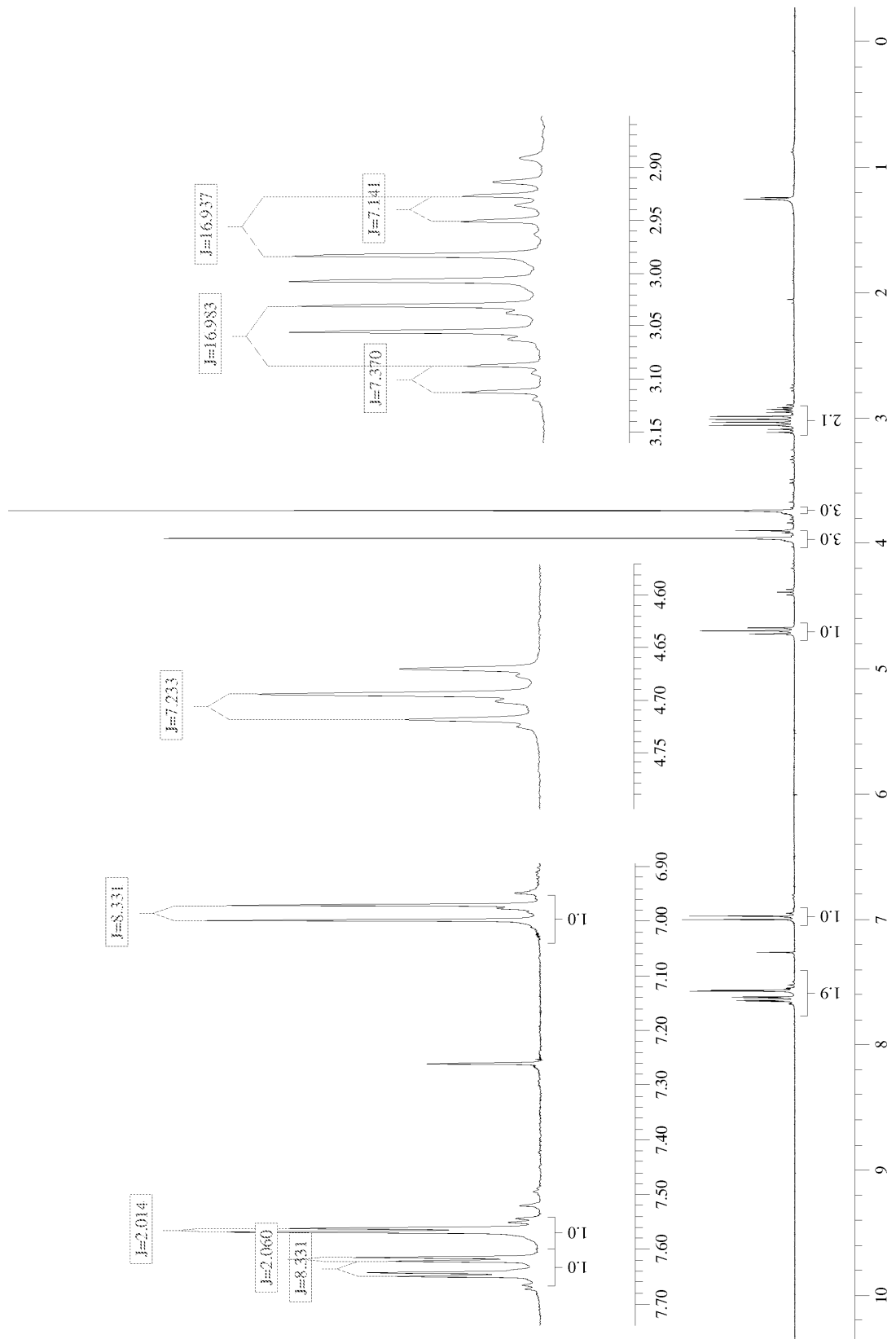
**( $\pm$ )-123**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	v <sub>Ar-O-C</sub> : 1277, 1026	-	-
2		3,95 (3H, s)	56,17
3	v <sub>OH</sub> : 3397	-	-
4	v <sub>C=C</sub> : 1593, 1518, 1429	-	151,58
5		-	146,77
6		7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz)	124,67
7		-	127,56
8		7,63 (1H, dd, J = 8,3 Hz; J = 2,0 Hz)	114,10
9	6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz)	110,60	
10	v <sub>C=O</sub> : 1674	-	189,14
11		-	-
12		4,69 (1H, t, J = 7,2 Hz)	53,39
13		3,07 (1H, dd, J = 7,4 Hz; J = 16,9 Hz) 2,97 (1H, dd, J = 7,1 Hz; J = 16,9 Hz)	17,07
14	v <sub>C=O</sub> : 1737 v <sub>C-O</sub> : 1277, 1026	-	-
15		-	167,29
16		-	-
17	v <sub>CN</sub> : 2253	3,72 (3H, s)	49,42
18		-	117,26
19		-	-

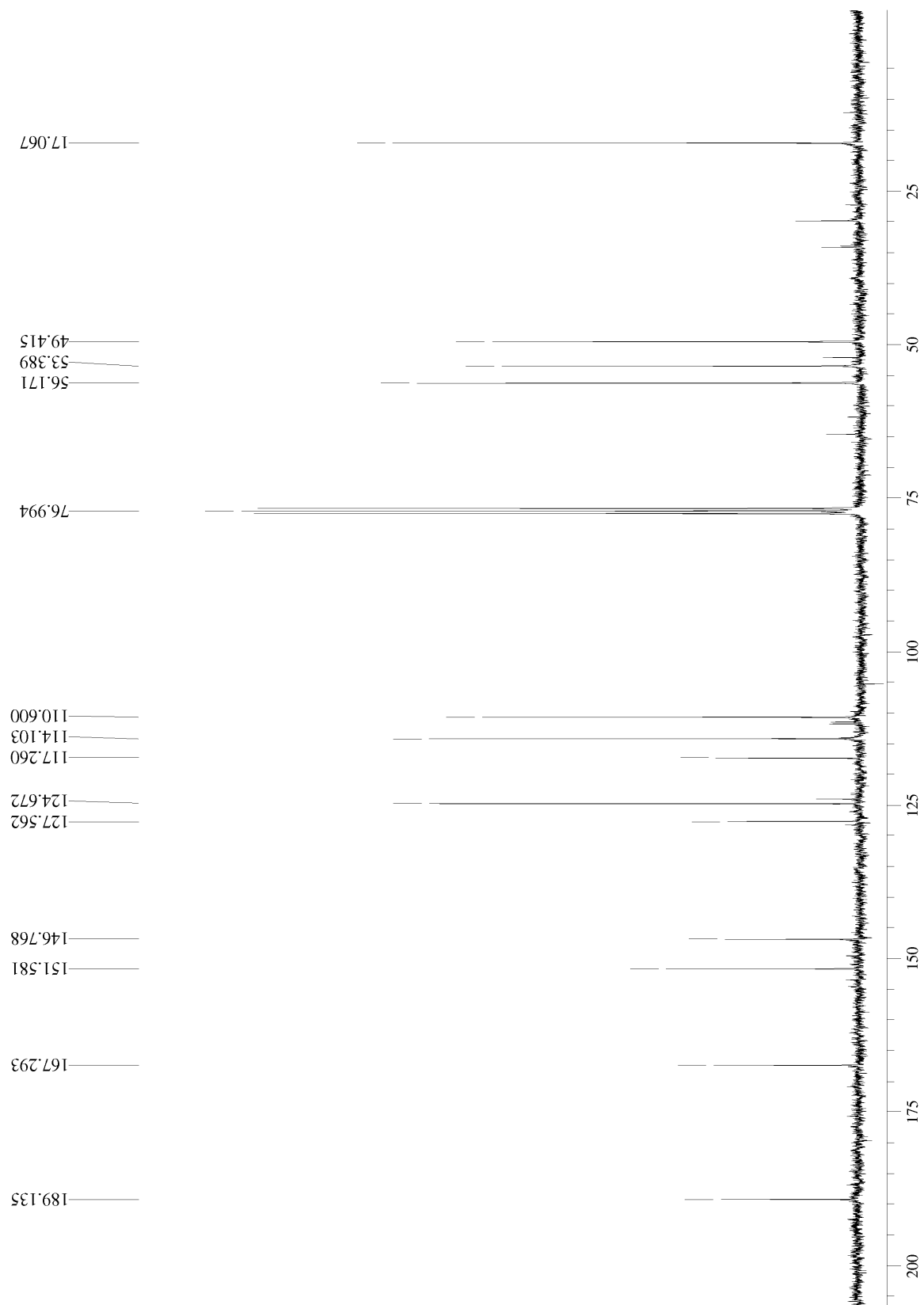




Anexo 87: espectro de infravermelho (filme) de (±)-123.

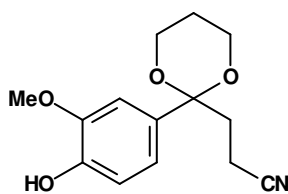


Anexo 88: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-123.



**Anexo 89:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-123.

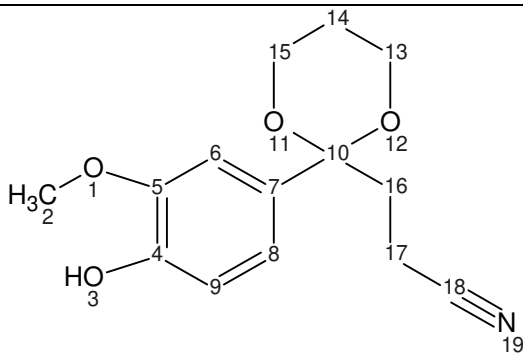
### 5.2.32. 3-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,3-dioxan-2-il]propanonitrila



**124**

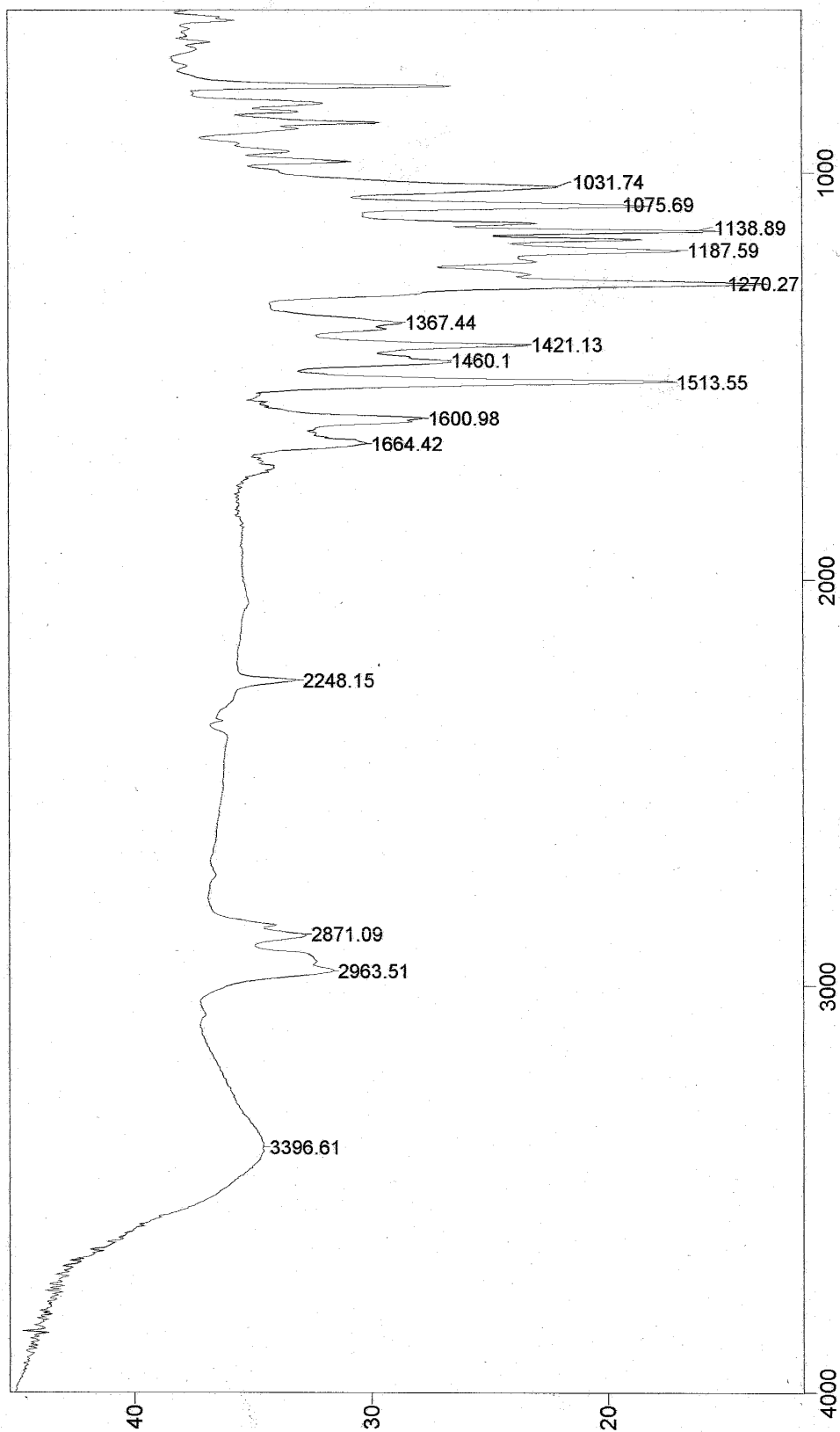
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética, foram adicionados 700 mg de ( $\pm$ )-**123** (2,66 mmol), 25 mL de tolueno, 2,0 mL de 1,3-propanodiol (26,6 mmol, 10,0 eq.) e 46 mg de ácido p-tolueno sulfônico (0,27 mmol, 0,1 eq.). O sistema foi acoplado a um condensador do tipo Dean-Stark, e então aquecido a refluxo durante 12h. Após esse período, o bruto reacional foi resfriado à temperatura ambiente, diluído com 50 mL de acetato de etila, lavado com 50 mL de solução de bicarbonato de sódio a 10% (m/m) e em seguida com 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo oleoso obtido foi purificado por coluna de alumina neutra eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), resultando no isolamento de 421 mg de **124** (1,60 mmol, 60%) na forma de um óleo amarelo pálido.

**Tabela 38:** dados espectrais de **124**.

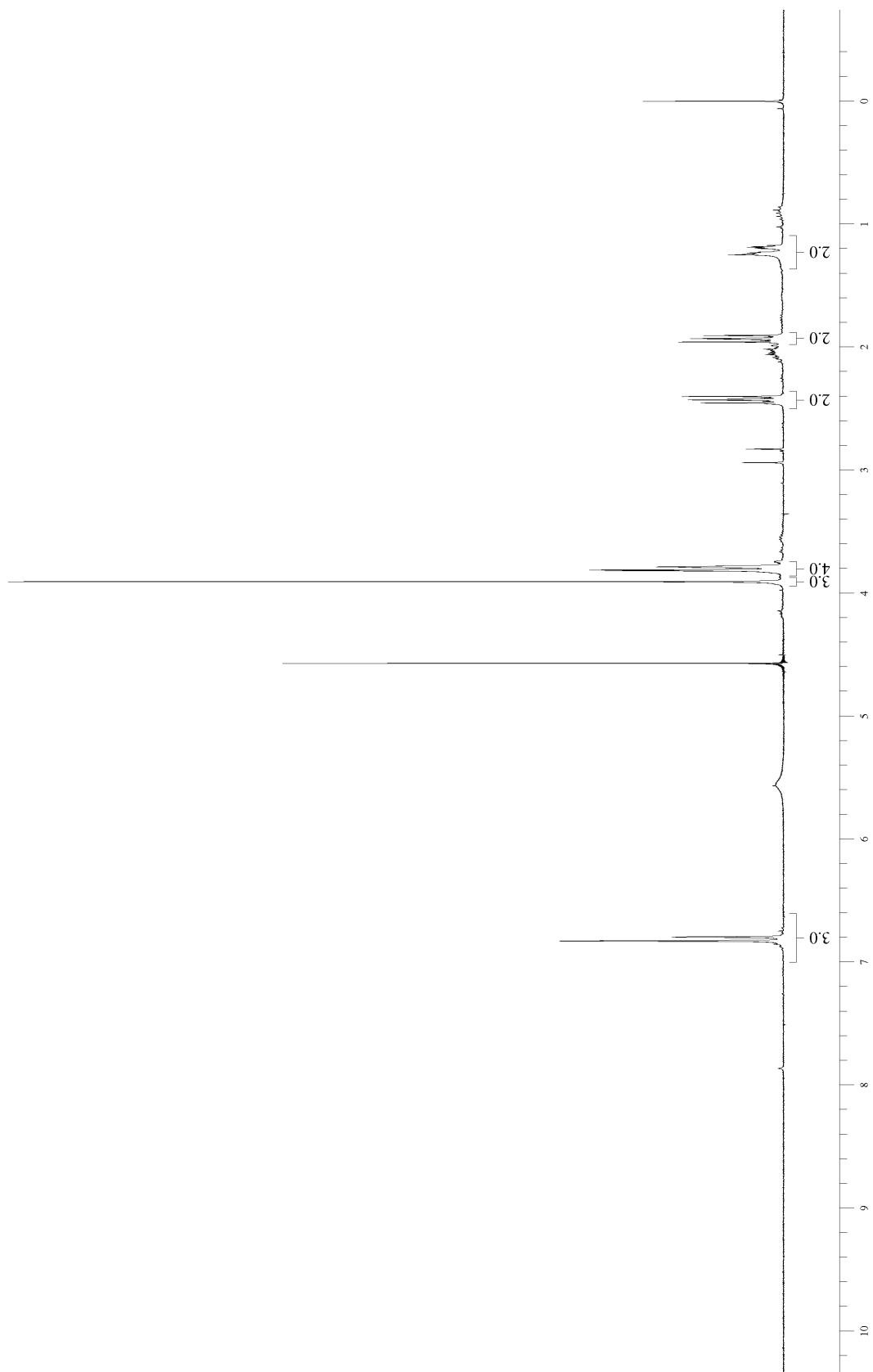


**124**

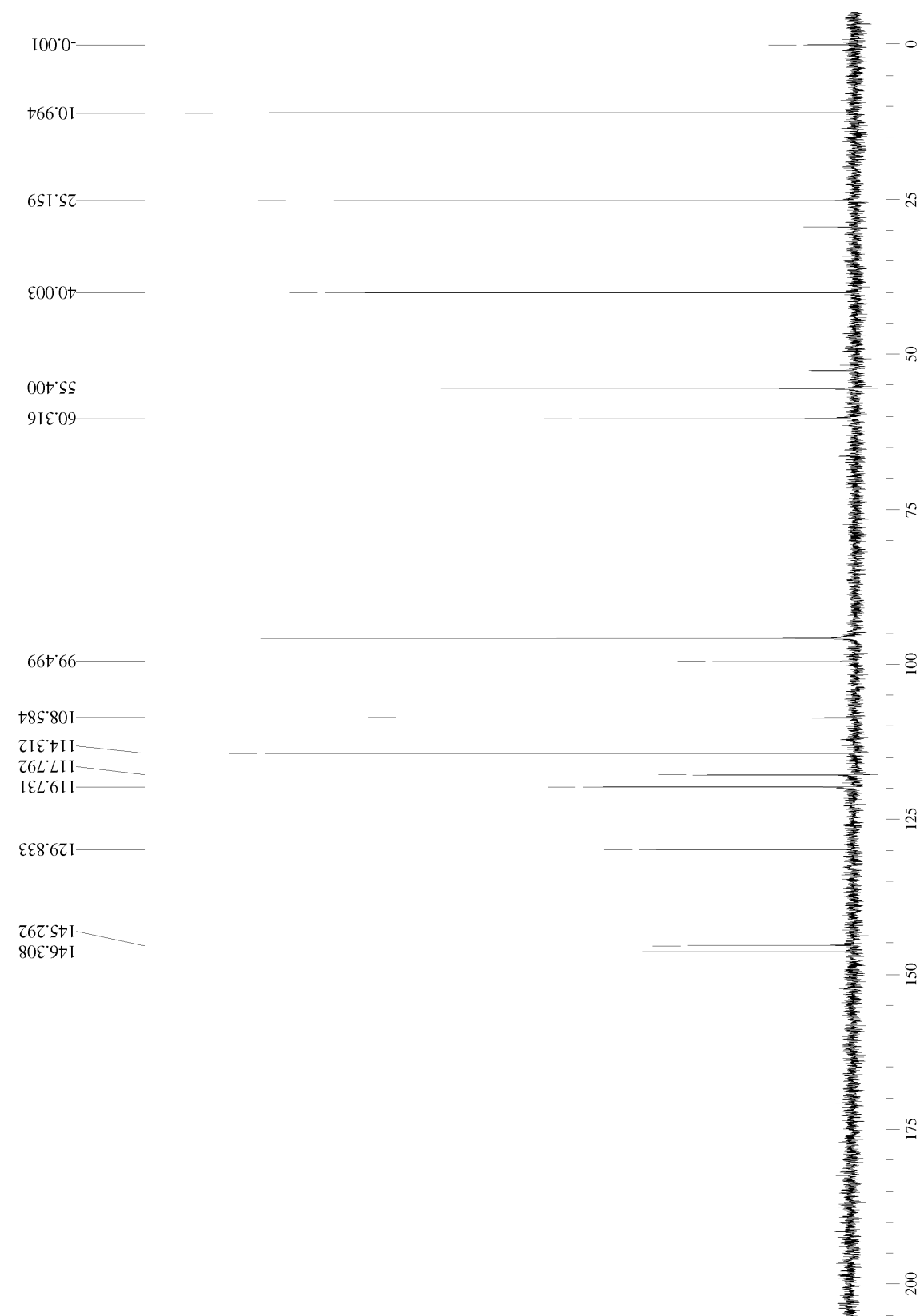
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1270, 1032	-	-
2		3,90 (3H, s)	55,40
3	ν <sub>OH</sub> : 3397	-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1601, 1514, 1421	-	145,29
5		-	146,31
6		6,90 – 6,75 (3H, m)	108,58
7			129,83
8			119,73
9	114,31		
10	ν <sub>C-O-C</sub> : 1139	-	99,50
11		-	-
12		-	-
13	ν <sub>CH2</sub> : 2963, 2871	3,82 (4H, m)	60,32
14		1,25 (2H, m)	25,16
15		-	60,32
16		1,95 (2H, m)	40,00
17		2,43 (2H, m)	10,99
18	ν <sub>CN</sub> : 2248	-	117,79
19		-	-



Anexo 90: espectro de infravermelho (filme) de 124.



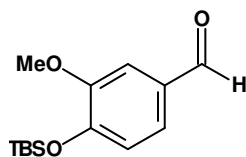
**Anexo 91:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CCl}_4$  /  $\text{D}_2\text{O}$  / TMS) de **124**.



**Anexo 92:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CCl<sub>4</sub> / D<sub>2</sub>O / TMS) de **124**.



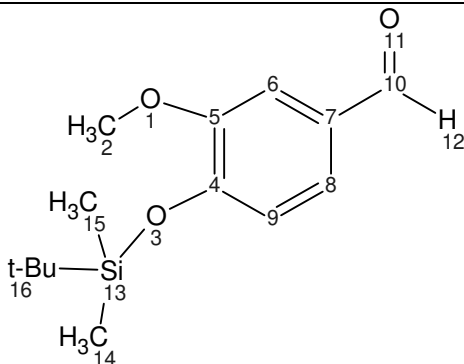
### 5.2.33. 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-benzaldeído



**125**

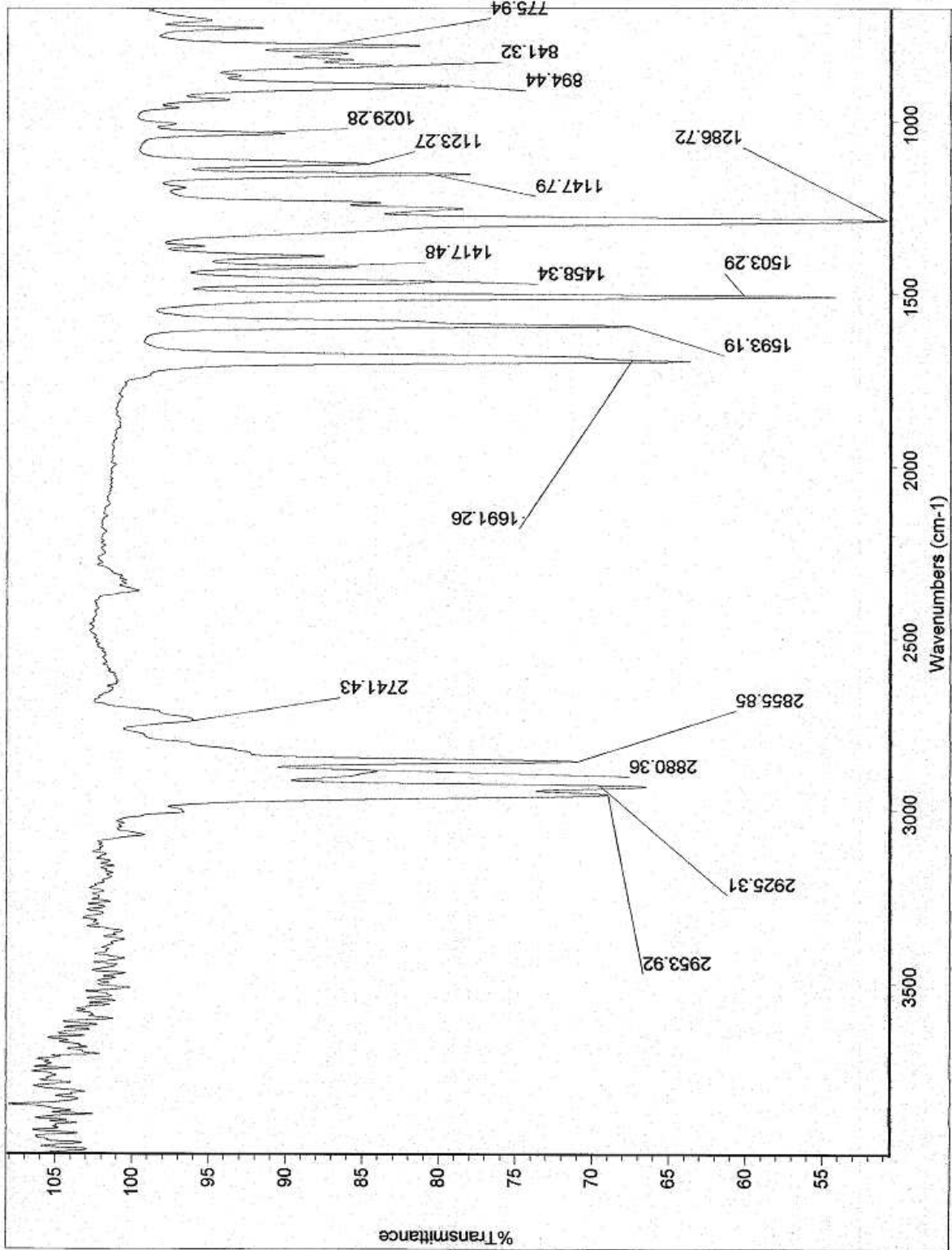
A um balão de 250 mL seco e provido de agitação magnética foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 15,2 g (0,10 mol) de vanilina, 18,1 g de TBSCl (1,2 eq., 0,12 mol), 17,0 g de imidazol (2,5 eq., 0,25 mmol) e 5,0 mL de DMF anidra. A mistura foi agitada à t.a. por 18h e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Ao final deste período foram adicionados 250 mL de AcOEt. O bruto reacional resultante foi então particionado com 2 x 250 mL de água destilada, lavado com 100 mL de solução saturada de NaCl, tratado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado sobre algodão e então concentrado em rotaevaporador até a secura. O resíduo oleoso obtido foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando Hexano:AcOEt 95:5 (v/v) como eluente, fornecendo 22,1 g de **125** (83,0 mmol, 83%) como um óleo amarelado translúcido.

**Tabela 39:** dados espectrais de **125**.

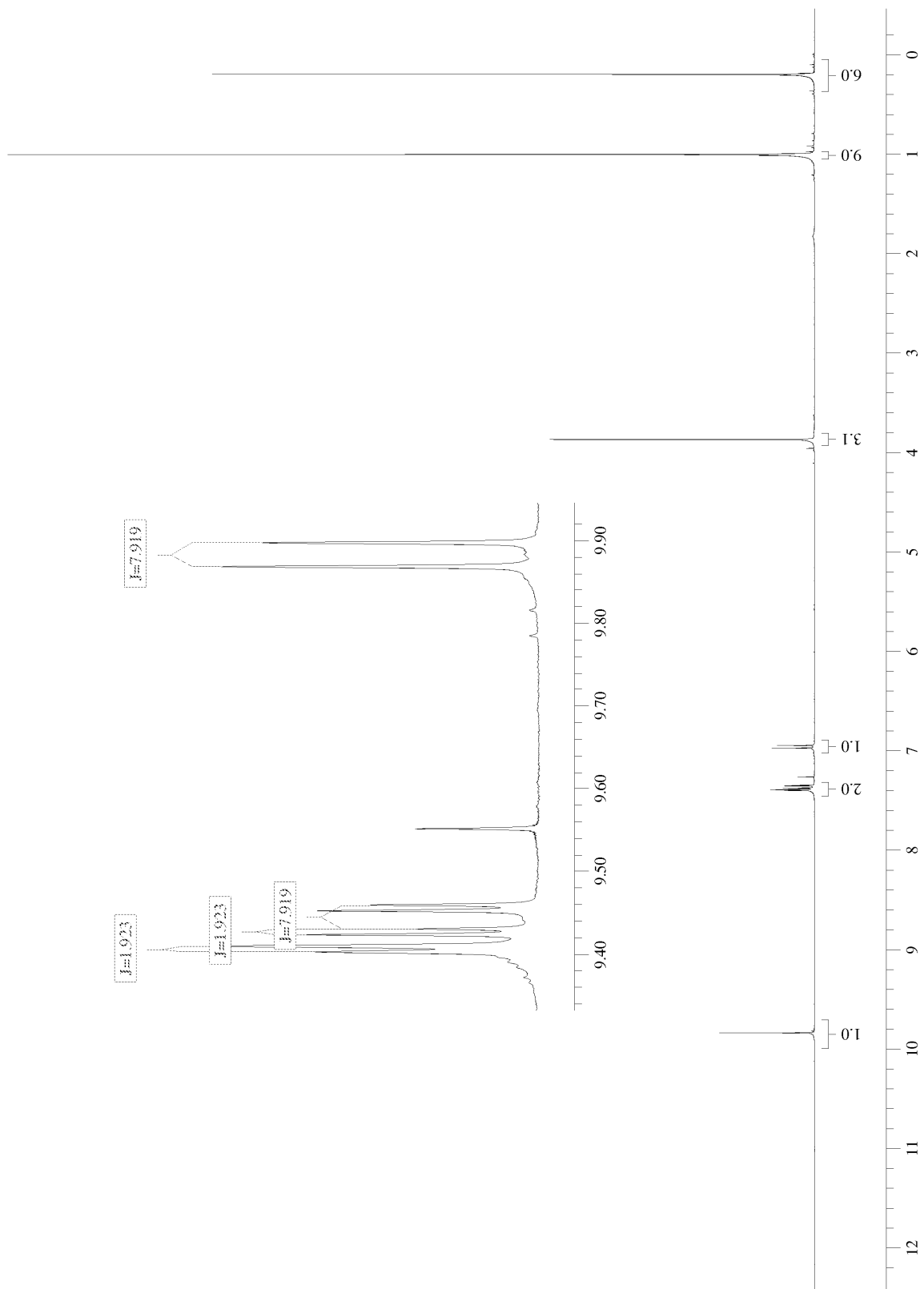


**125**

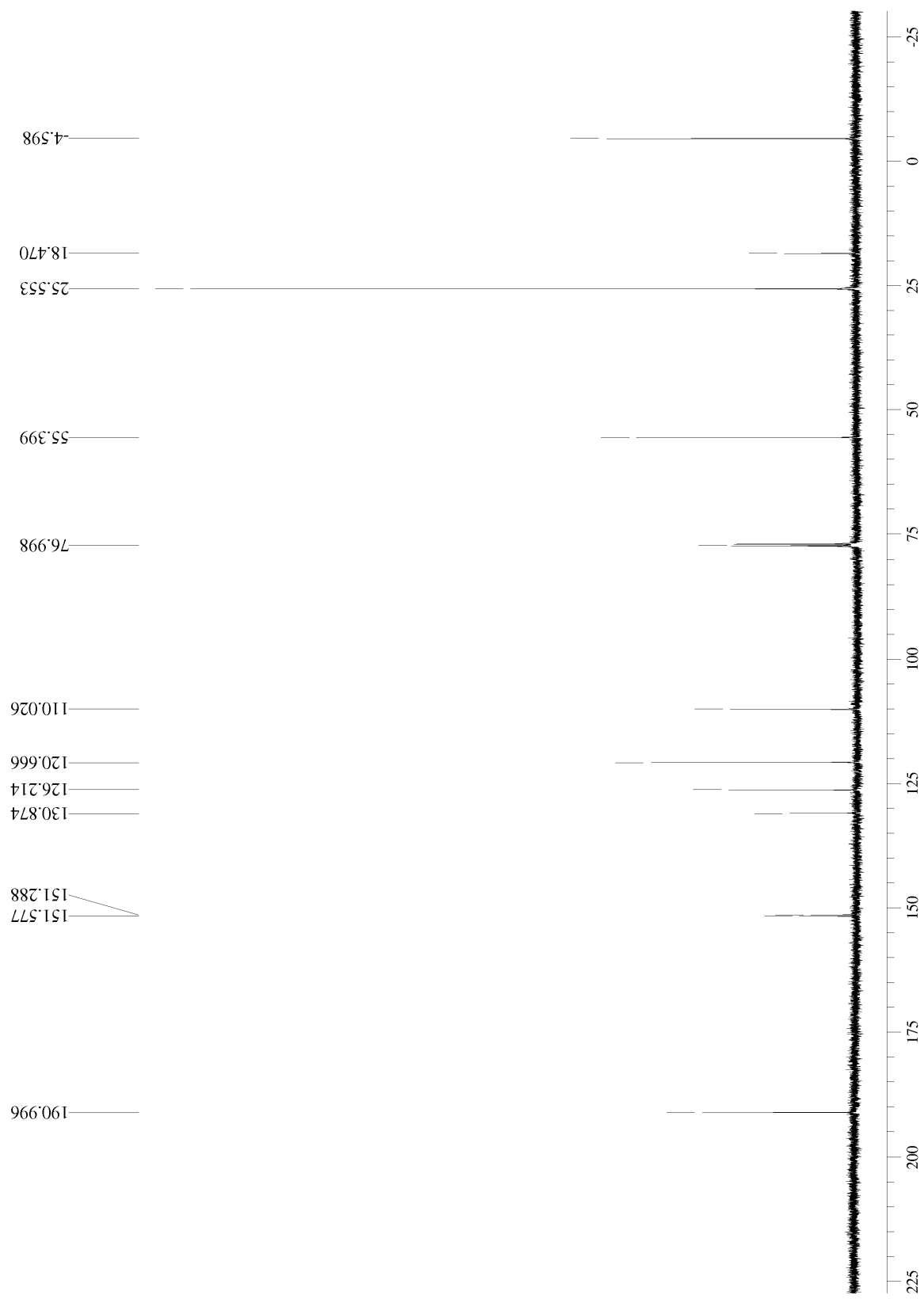
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-Si</sub> : 1287	-	-
2		3,85 (3H, s)	55,40
3		-	-
4	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1029 ν <sub>C=C</sub> : 1593, 1503, 1458	-	151,29
5		-	151,58
6		7,39 (1H, d, <sup>4</sup> J = 1,9 Hz)	110,03
7		-	130,87
8		7,36 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,9 Hz; <sup>4</sup> J = 1,9 Hz)	126,21
9		6,96 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7,9 Hz)	120,67
10	ν <sub>C=O</sub> : 1691	-	191,00
11		-	-
12		9,84 (1H, s)	-
13	ν <sub>CH<sub>3</sub></sub> : 2954, 2925, 2856	-	-
14		0,19 (6H, s)	-4,60
15		1,00 (9H, s)	25,55
16			18,47



Anexo 93: espectro de infravermelho (filme) de 125.

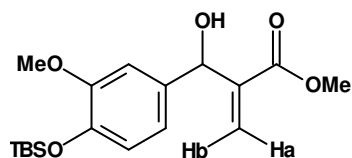


**Anexo 94:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 125.



**Anexo 95:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **125**.

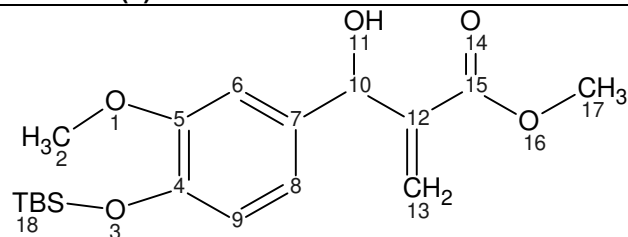
### 5.2.7. 2-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metoxifenil(hidroxi)metil]-acrilato de metila



**(±)-126**

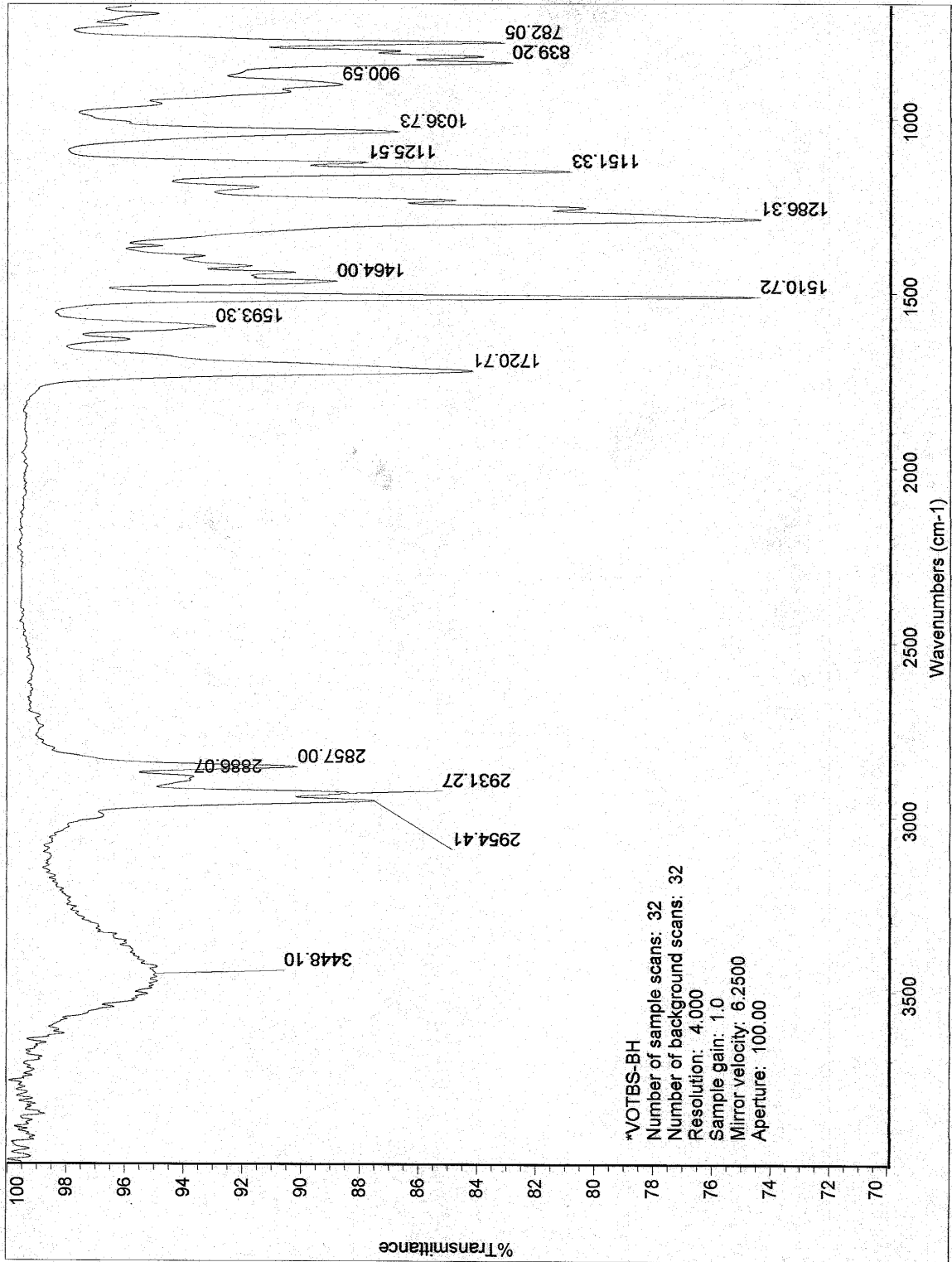
Em um balão de 100 mL foram adicionados 6,00 g de **125** (22,5 mmol), 1,70 g de DABCO (0,65 eq.; 14,6 mmol), 50 mL de acrilato de metila e ~ 68,0 mg de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butimidazólio (0,01 eq.; 0,23 mmol). A reação foi sonicada a 50°C por 72h, sendo que o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Após esse período, o bruto reacional foi diluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e a solução resultante foi lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica comum (70 - 230 mesh) eluída com Hex:AcOEt 3:2 (v/v), fornecendo 7,70 g do aduto de Morita-Baylis-Hillman **(±)-126** (21,8 mmol, 97%).

**Tabela 40:** dados espectrais de ( $\pm$ )-126.



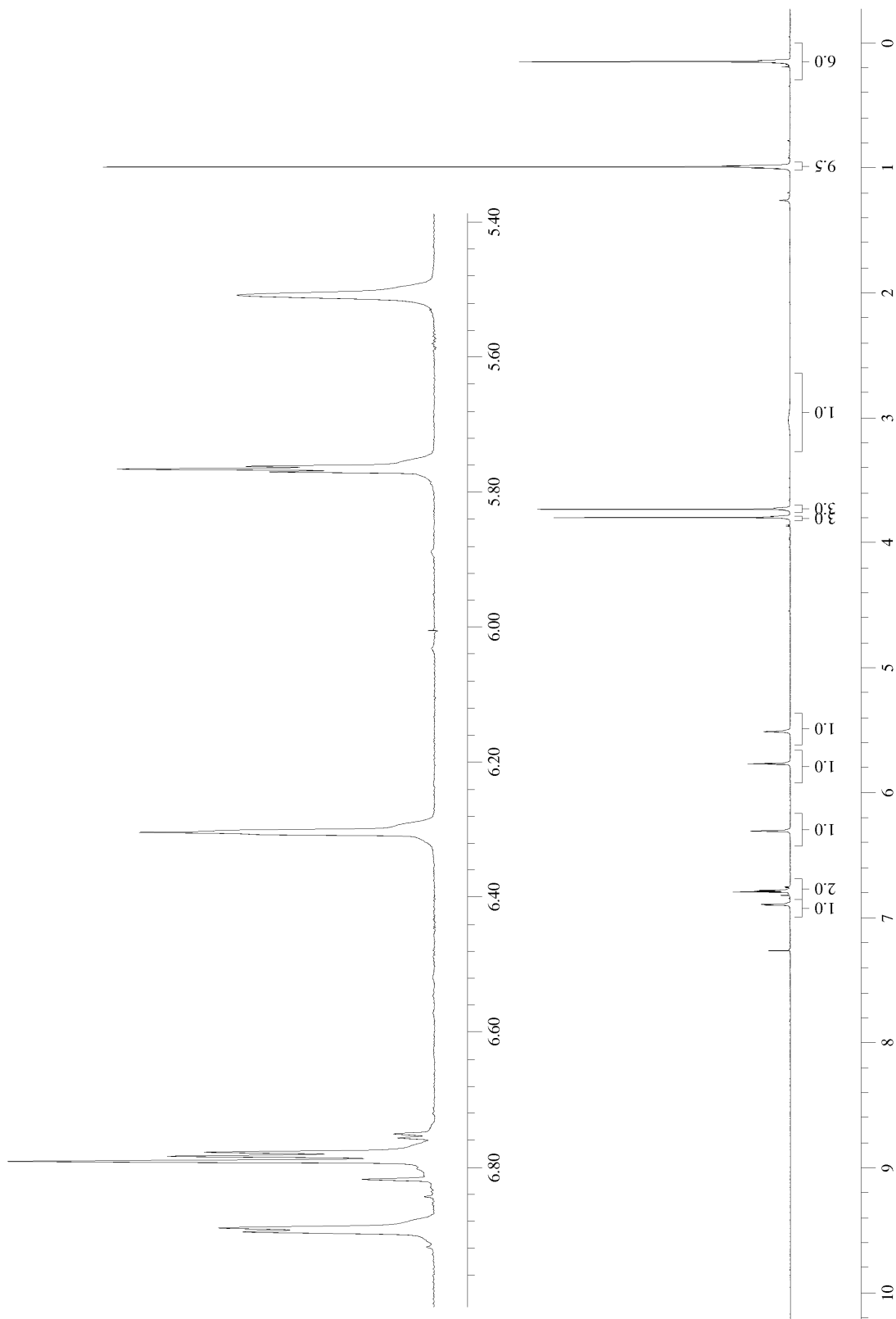
**( $\pm$ )-126**

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-Si</sub> : 1286 ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1037	-	-
2		3,79 (3H, s)	55,41
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1510 ν <sub>C-H</sub> : 2886	-	142,13
5		-	150,88
6		6,85 (1H, d, J = 1,7 Hz)	110,51
7		-	134,50
8		6,83 – 6,73 (2H, m)	120,59
9			119,03
10		5,51 (1H, sl)	72,98
11	ν <sub>OH</sub> : 3448	3,02 (1H, sl)	-
12	ν <sub>C=C</sub> : 1593	-	144,61
13		6,30 (1H, sl) 5,76 (1H, m)	125,88
14	ν <sub>C=O</sub> : 1721	-	-
15		-	166,93
16	ν <sub>C-O-C</sub> : 1286	-	-
17		3,73 (3H, s)	51,92
18	ν <sub>CH3</sub> : 2954, 2931, 2857	0,99 (9H, s) 0,15 (6H, s)	25,67; 18,40 -4,65; -4,67

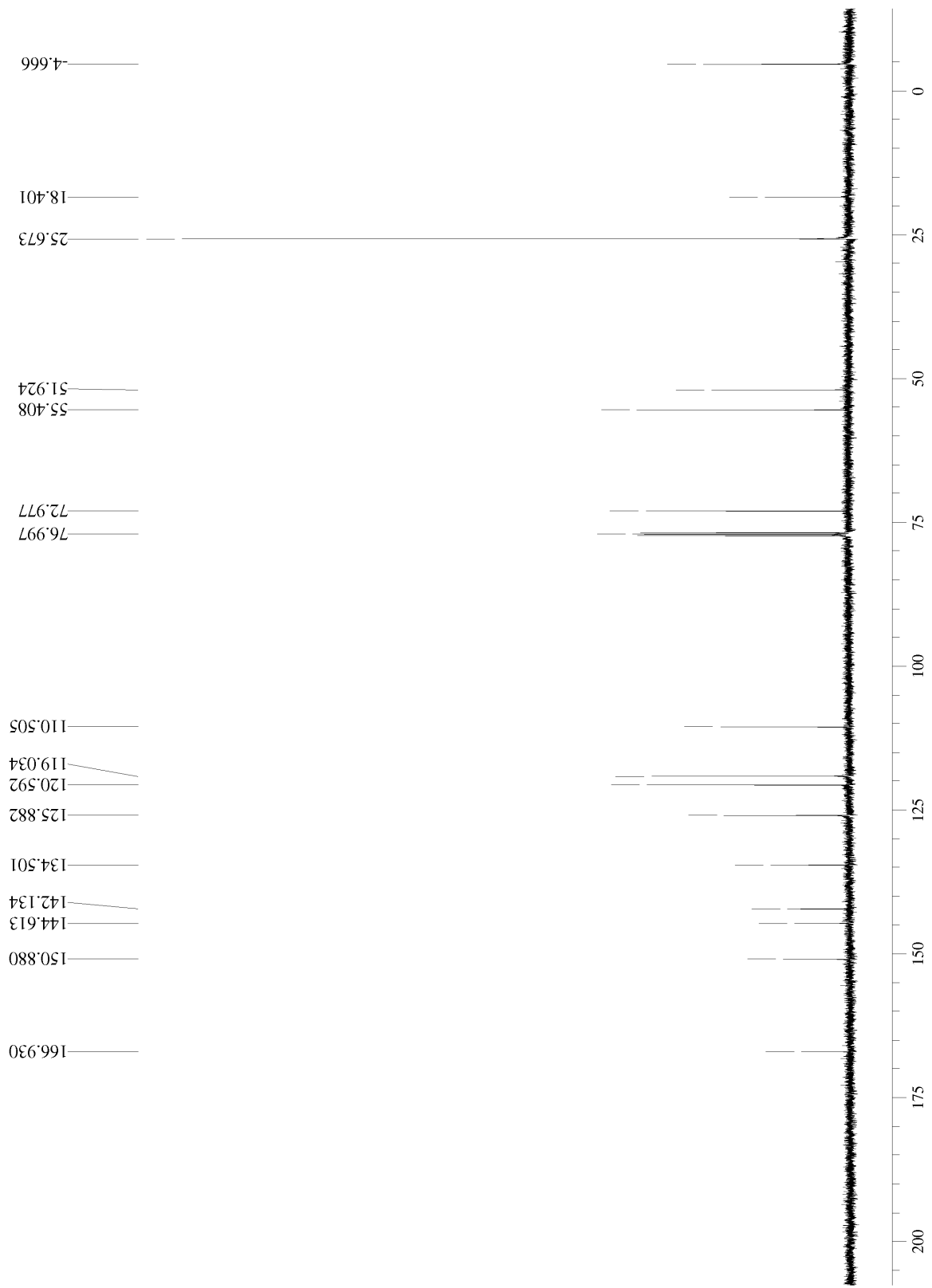


Anexo 96: espectro de infravermelho (filme) de (±)-126.



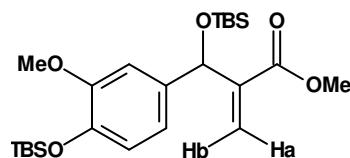


**Anexo 97:** espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-126.



Anexo 98: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-126.

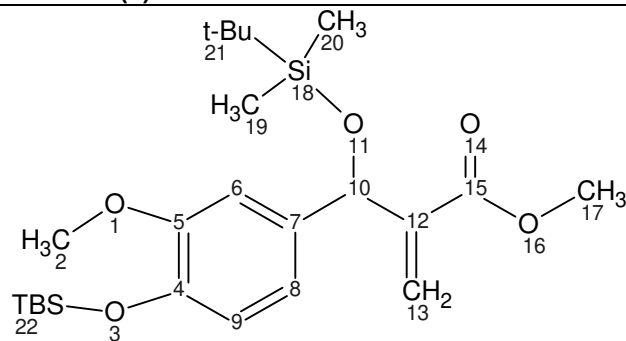
**5.2.35. 2-[(4-*tert*-butil-dimetil-silaniloxi-3-metoxifenil)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-acrilato de metila**



**(±)-127**

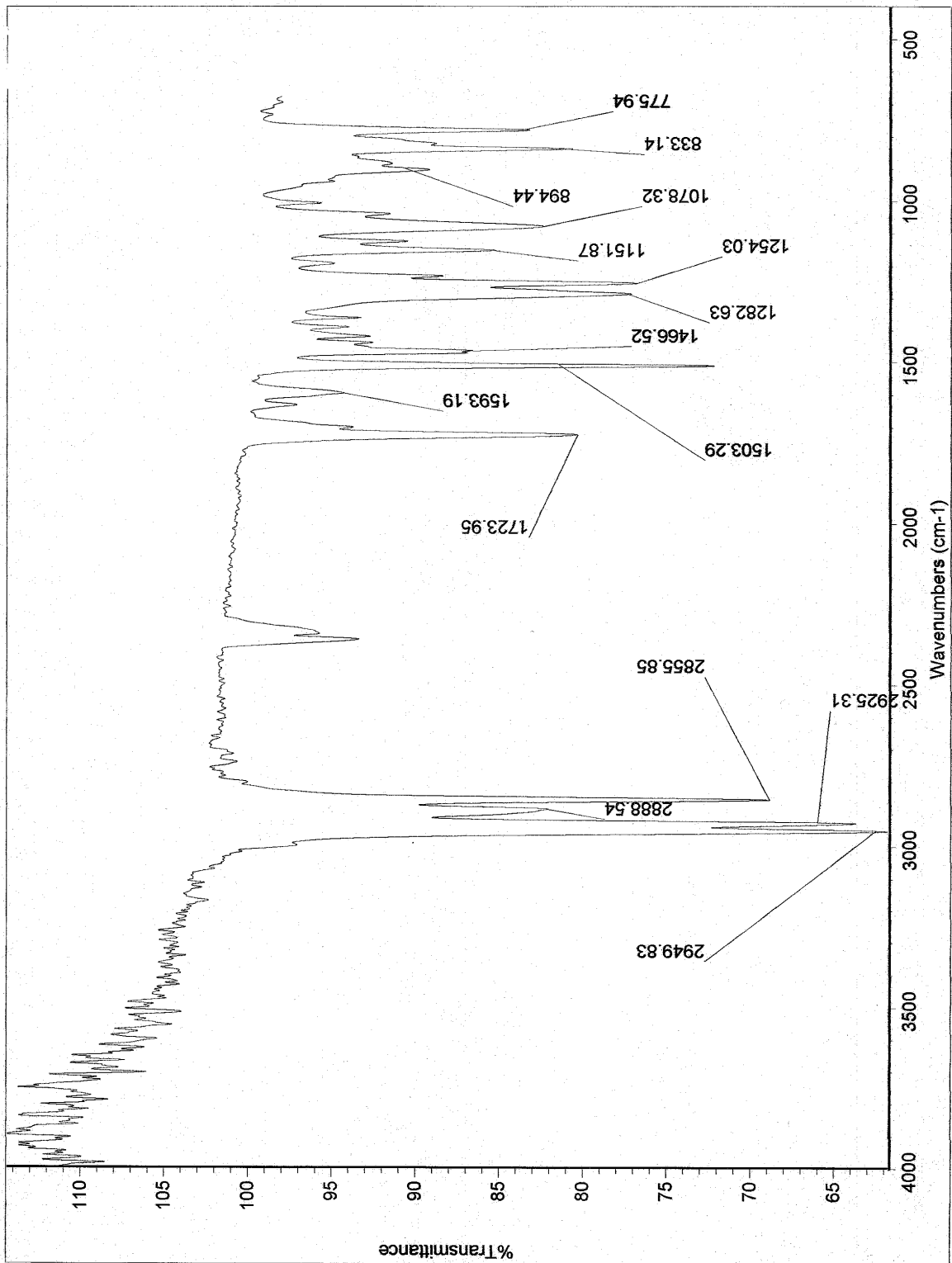
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 3,53 g de **(±)-126** (10,0 mmol), 1,70 g de imidazol (25,0 mmol, 2,5 eq.) 1,80 g de TBSCl (12,0 mmol, 1,2 eq.) e 1,0 mL de DMF anidra, sob atmosfera de argônio. O sistema foi mantido sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas, e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Ao final deste período o bruto reacional foi dissolvido em 250 mL de AcOEt, lavado com 250 mL de água destilada e 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando-se Hexano:AcOEt 95:5 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 4,30 g de **(±)-127** (9,2 mmol, 92%).

**Tabela 41:** dados espectrais de ( $\pm$ )-127.

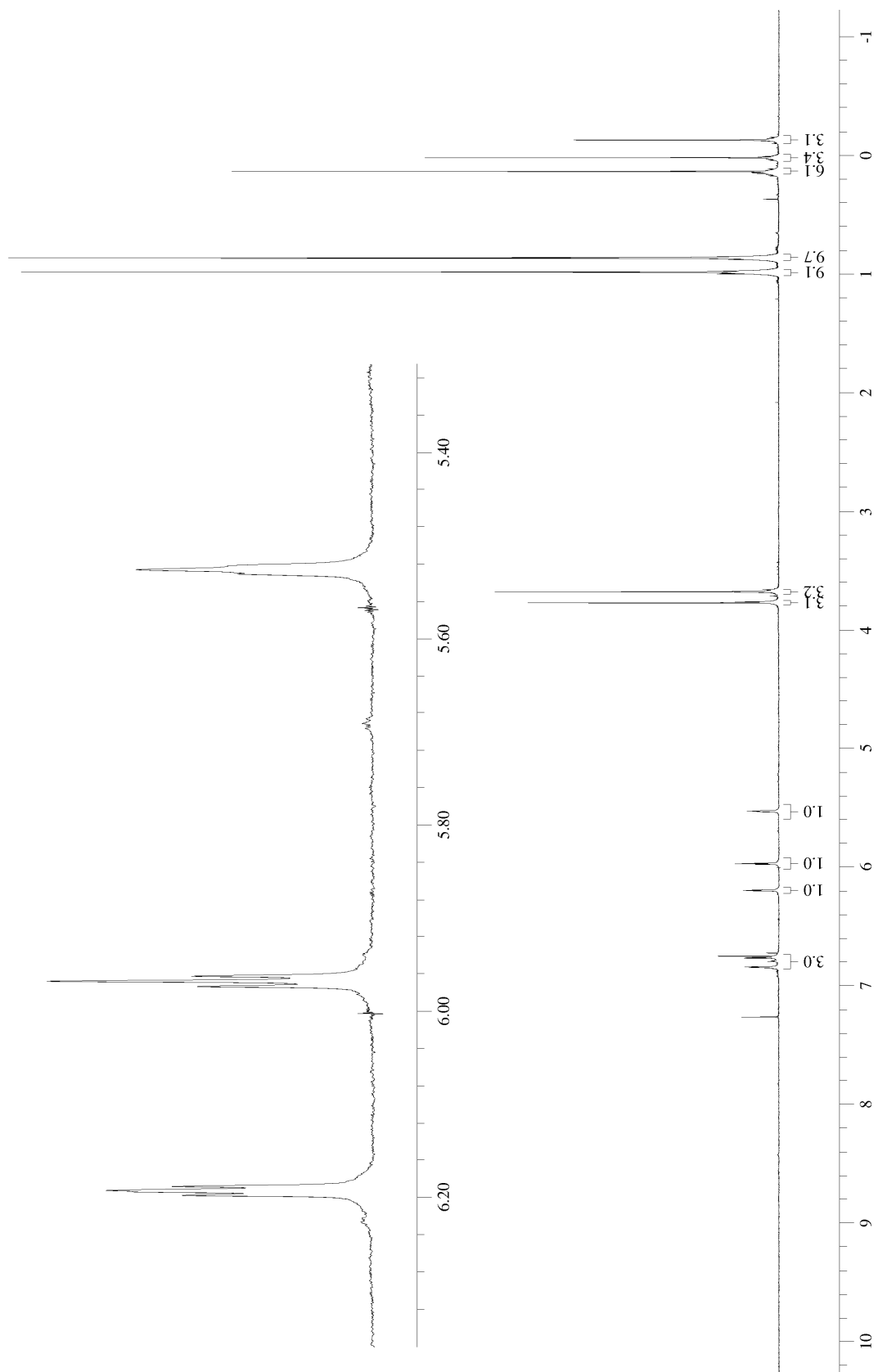


**( $\pm$ )-127**

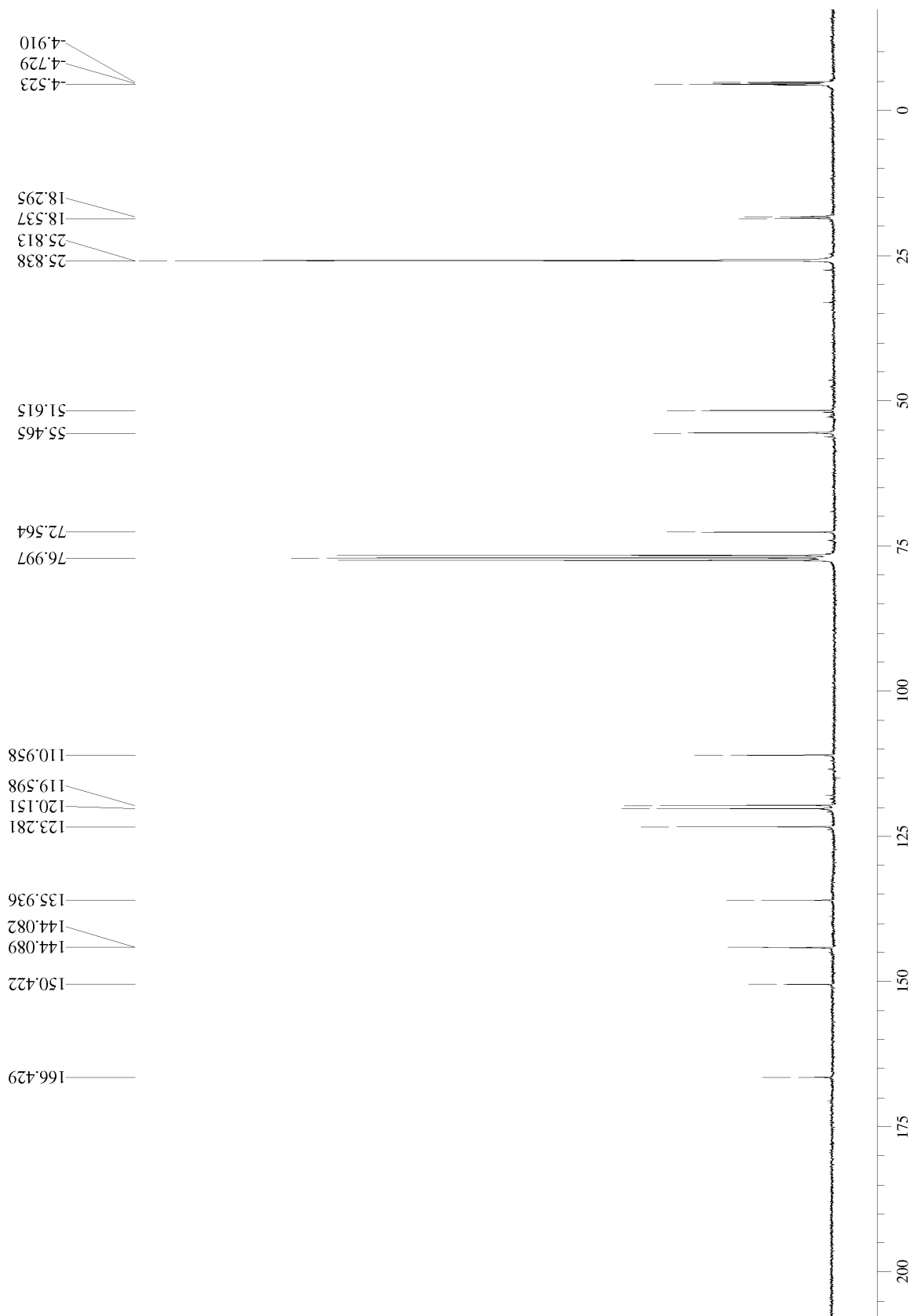
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	V <sub>Ar-O-Si</sub> : 1282 V <sub>Ar-O-C</sub> : 1254, 1037	-	-
2		3,75 (3H, s)	55,46
3		-	-
4	V <sub>C=C</sub> : 1510 V <sub>C-H</sub> : 2888	-	150,42
5		-	144,09
6		6,85 (1H, d, J = 1,7 Hz)	110,96
7		-	135,94
8		6,82 – 6,70 (2H, m)	120,15
9			119,60
10		5,46 (1H, sl)	72,56
11	V <sub>C-O-Si</sub> : 1254	-	-
12	V <sub>C=C</sub> : 1593	-	144,08
13		6,20 (1H, m) 5,85 (1H, m)	123,28
14	V <sub>C=O</sub> : 1724	-	-
15		-	166,43
16	V <sub>C-O-C</sub> : 1282	-	-
17		3,70 (3H, s)	51,61
18	V <sub>CH3</sub> : 2949, 2925, 2856	-	-
19		0,05 (3H, s)	-4,52 -4,73; -4,91 25,84; 25,81 18,54; 18,29
20		-0,08 (3H, s)	
21		0,90 (9H, s)	
22		0,99 (9H, s)	
	0,15 (6H, s)		



Anexo 99: espectro de infravermelho (filme) de (±)-127.

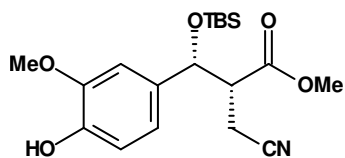


Anexo 100: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -127.



**Anexo 101:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-127.

5.2.36. 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-cianometil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propanoato de metila

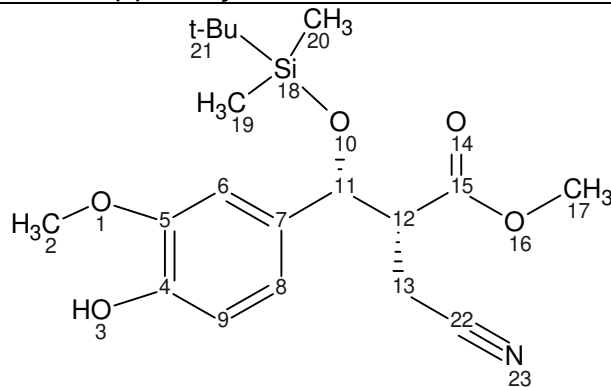


**(±)-128-syn**

A um balão de 250 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 4,20 g de **(±)-127** (9,00 mmol), 100 mL de DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v), 1,97 g de KCN (30,3 mmol, 3,37 eq.) e 1,62 g de NH<sub>4</sub>Cl (30,3 mmol, 3,37 eq.). O sistema foi mantido sob agitação, à temperatura ambiente, por 7 dias, e a evolução da reação foi monitorada por TLC. Após esse período, o bruto reacional foi diluído com 250 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3x 100 mL). A fase orgânica foi então lavada duas vezes com 100 mL de água destilada e em seguida com 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), resultando no isolamento de 3,06 g de **(±)-128-syn** (8,10 mmol, *anti:syn* 3:7, 90%).

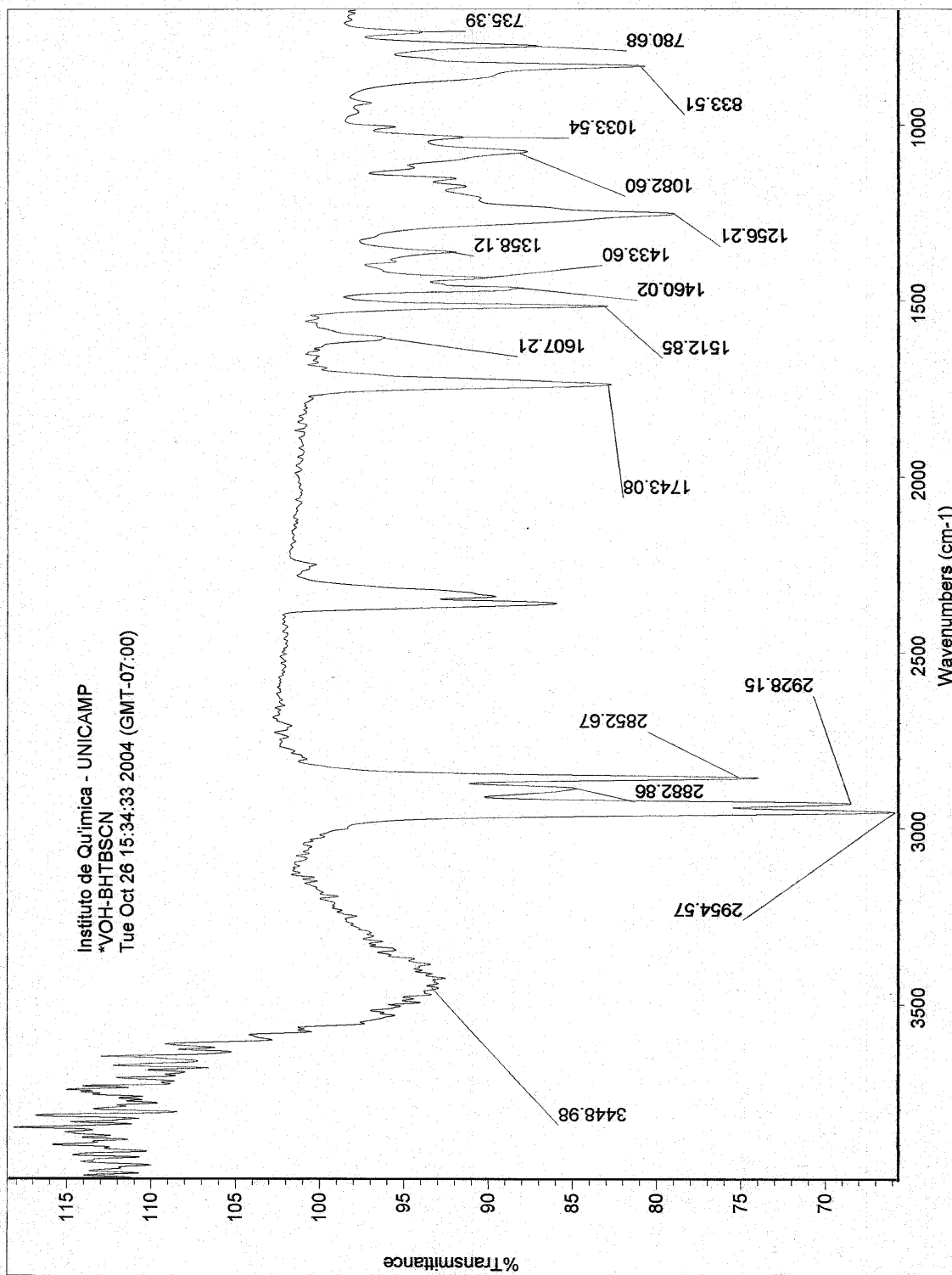


**Tabela 42:** dados espectrais de ( $\pm$ )-128-*syn*.

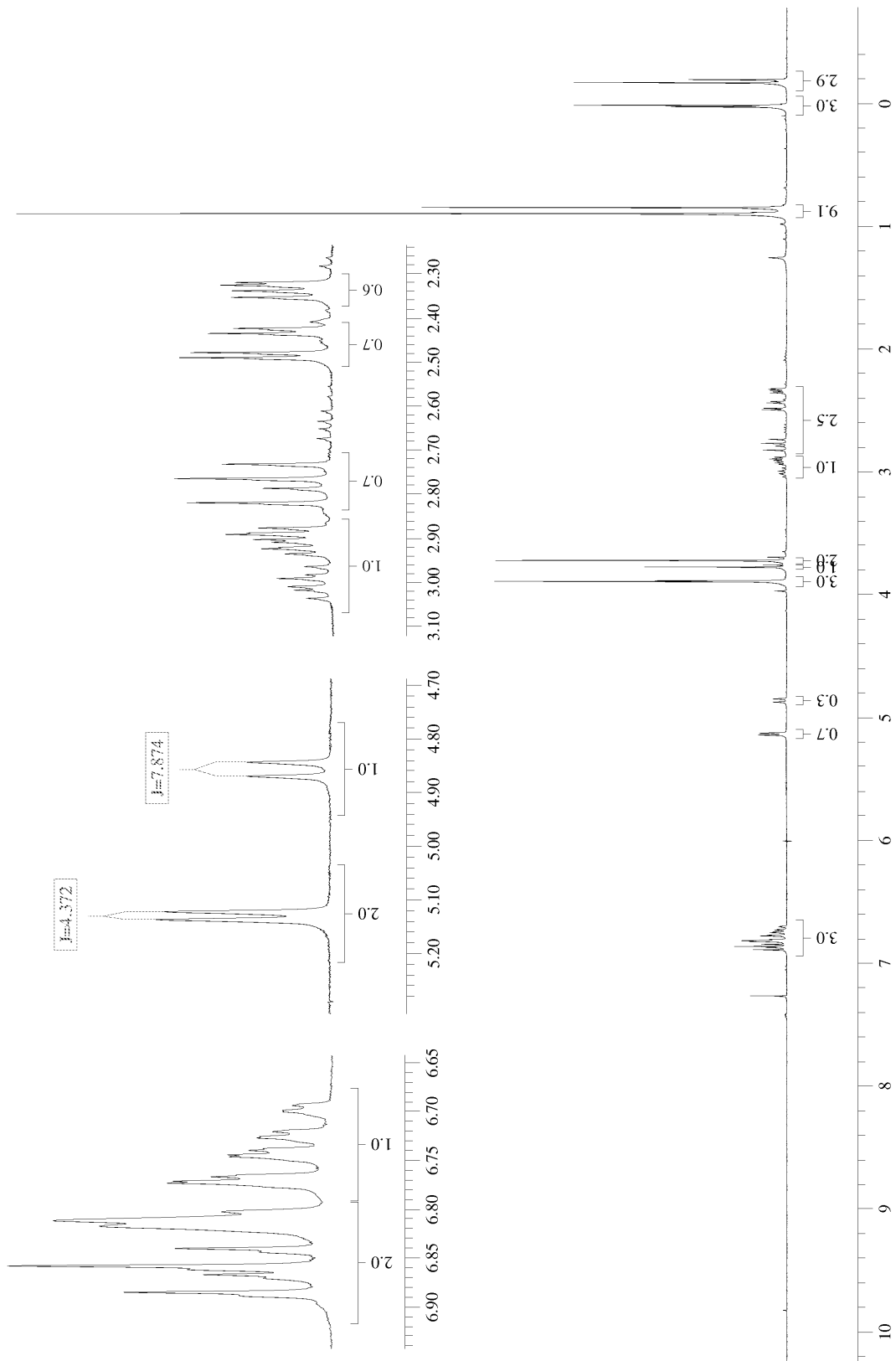


**( $\pm$ )-128-*syn***

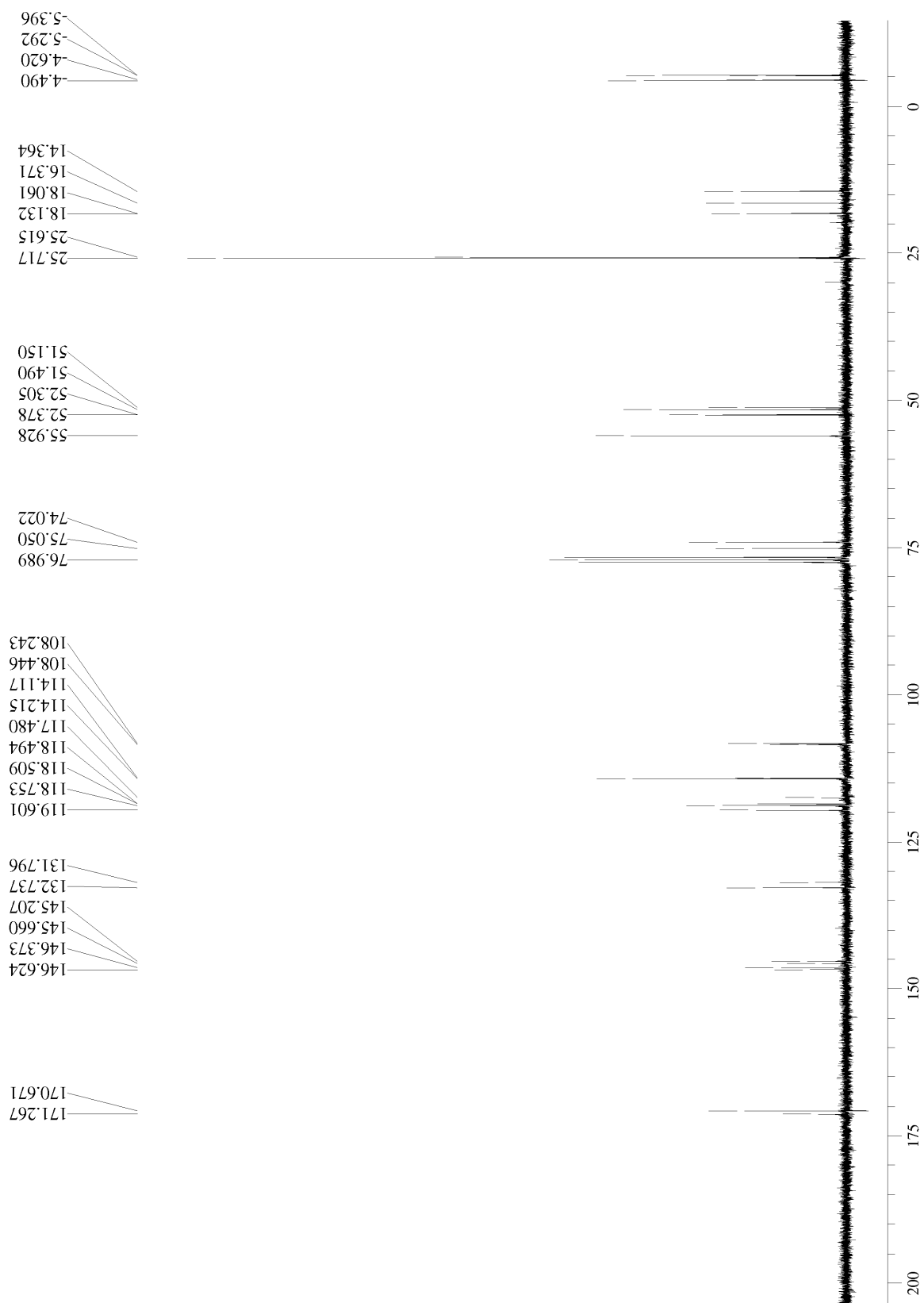
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1256, 1082	-	-
2		3,90 (3H, s)	55,93
3	ν <sub>OH</sub> : 3449	-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1512, 1460	-	145,21
5		-	146,37
6		6,90 – 6,68 (3H, m)	108,24
7			132,74
8			118,75
9	114,22		
10	ν <sub>C-O-Si</sub> : ~ 1256	-	-
11	ν <sub>C-H</sub> : 2883	5,11 (1H, d, J = 4,4 Hz)	74,02
12		2,90 (1H, m)	52,38
13		2,79 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 9,8 Hz; <sup>2</sup> J = 16,5 Hz) 2,45 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 3,4 Hz; <sup>2</sup> J = 16,5 Hz)	16,37
14	ν <sub>C=O</sub> : 1743	-	-
15		-	170,67
16		-	-
17		3,70 (3H, s)	51,49
18	ν <sub>CH3</sub> : 2955, 2928, 2853	-	-
19		0,01 (3H, s)	25,72
20		-0,18 (3H, s)	18,13
21		0,89 (9H, s)	-4,49; -5,40
22	ν <sub>CN</sub> : ~ 2240	-	117,48
23		-	



Anexo 102: espectro de infravermelho (filme) de (±)-128-syn.

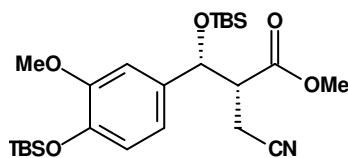


Anexo 103: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-128-syn.



**Anexo 104:** espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-128-*syn*.

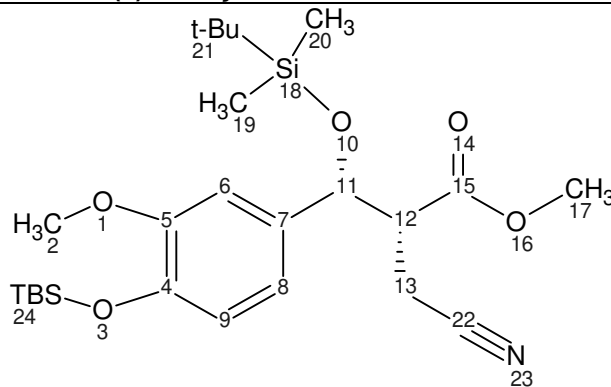
**5.2.37. 3-(4-*terc*-butil-dimetil-silaniloxi-3-metoxifenil)-2-cianometil-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propanoato de metila**



**(±)-129-syn**

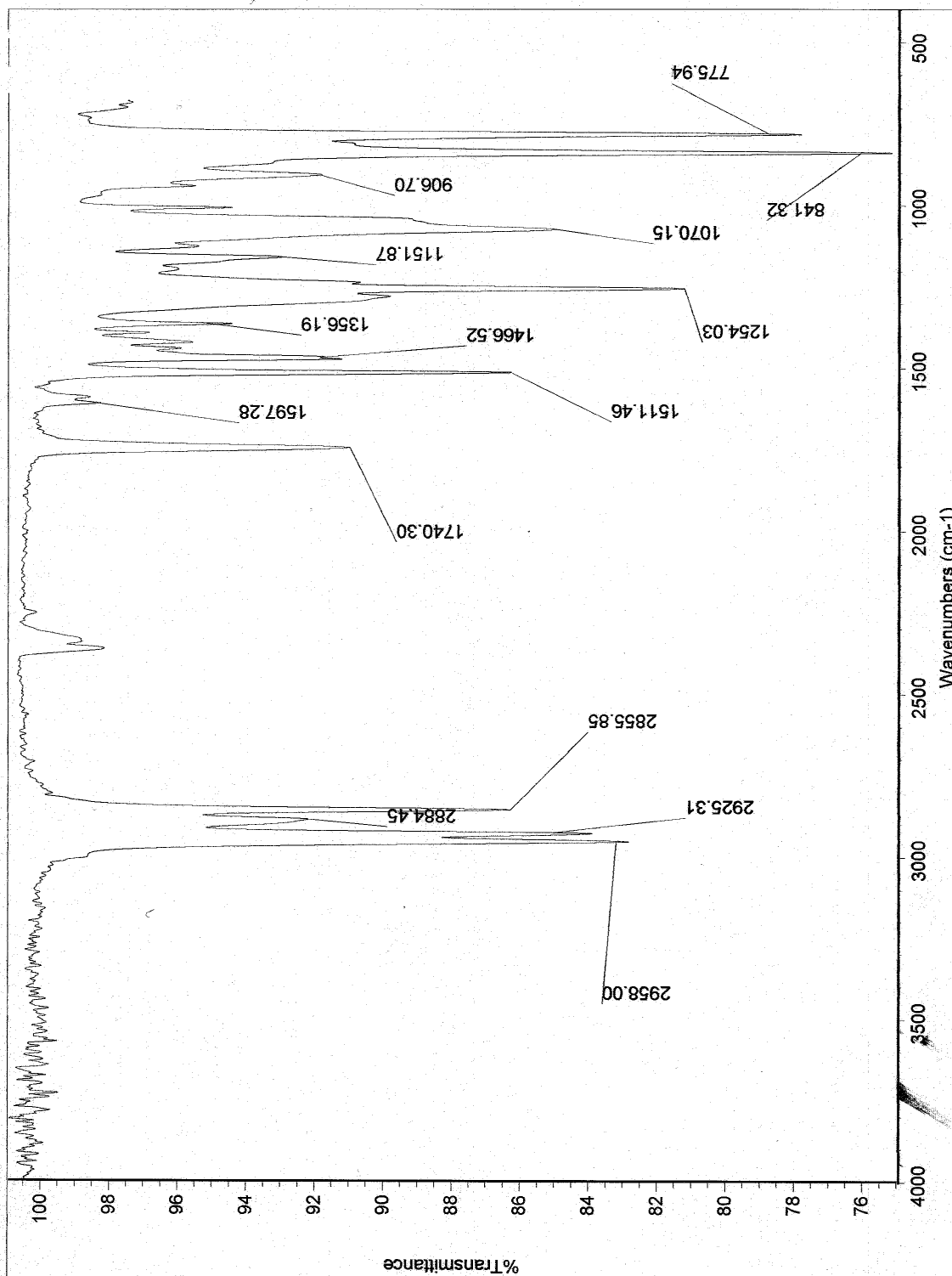
A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 3,00 g de **(±)-128-syn** (7,95 mmol, *anti:syn* 1:2), 1,36 g de imidazol (19,9 mmol, 2,5 eq.) 1,57 g de TBSCl (10,33 mmol, 1,3 eq.) e 1,0 mL de DMF anidra, sob atmosfera de argônio. O sistema foi mantido sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas, e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Ao final deste período o bruto reacional foi dissolvido em 250 mL de AcOEt, lavado com 250 mL de água destilada e 100 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando-se Hexano:AcOEt 95:5 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 3,44 g de **(±)-129** (7,00 mmol, *anti:syn* 1:2, 88%).

**Tabela 43:** dados espectrais de ( $\pm$ )-129-*syn*.

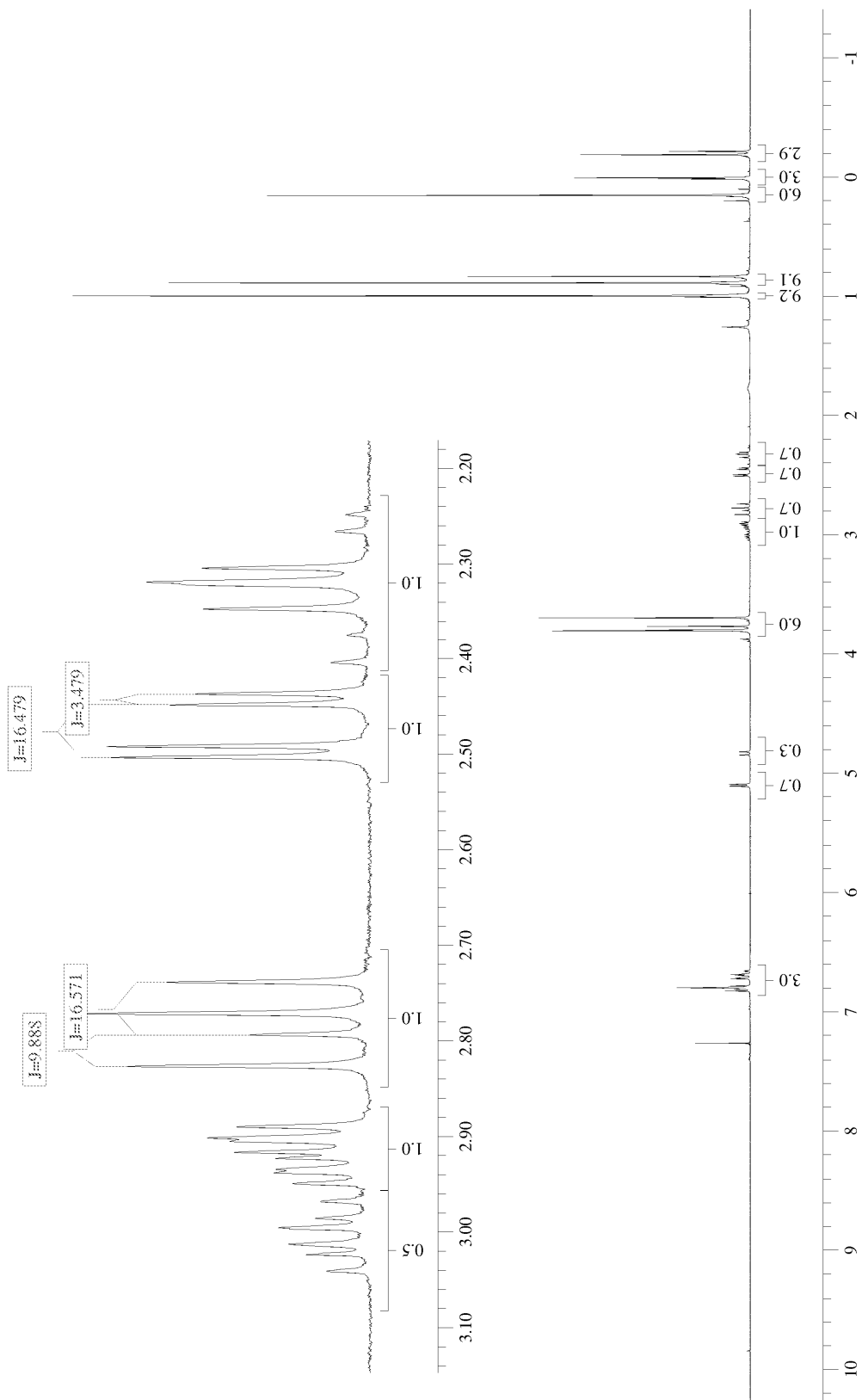


**( $\pm$ )-129-*syn***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-Si</sub> : ~ 1280 ν <sub>Ar-O-C</sub> : 1254, 1070	-	-
2		3,68 (3H, s)	55,40
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1511, 1467 ν <sub>C-H</sub> : 2884	-	144,72
5		-	150,94
6		6,90 – 6,60 (3H, m)	109,82
7			134,34
8			120,75
9	119,14		
10	ν <sub>C-O-Si</sub> : ~ 1254	-	-
11	ν <sub>C-H</sub> : 2884	5,10 (1H, d, J = 5,1 Hz)	74,13
12		2,92 (1H, m)	52,27
13		2,78 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 9,9 Hz; <sup>2</sup> J = 16,6 Hz) 2,47 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 3,5 Hz; <sup>2</sup> J = 16,5 Hz)	16,39
14	ν <sub>C=O</sub> : 1740	-	-
15		-	170,91
16		-	-
17		3,80 (3H, s)	51,35
18	ν <sub>CH3</sub> : 2958, 2925, 2856	-	-
19		0,05 (3H, s)	25,65
20		-0,20 (3H, s)	18,02
21	0,85 (9H, s)	-4,85	
22	ν <sub>CN</sub> : ~ 2240	-	117,56
23		-	
24	ν <sub>CH3</sub> : 2958, 2925, 2856	0,98 (9H, s) 0,18 (6H, s)	25,65 14,35 -4,72; -5,57

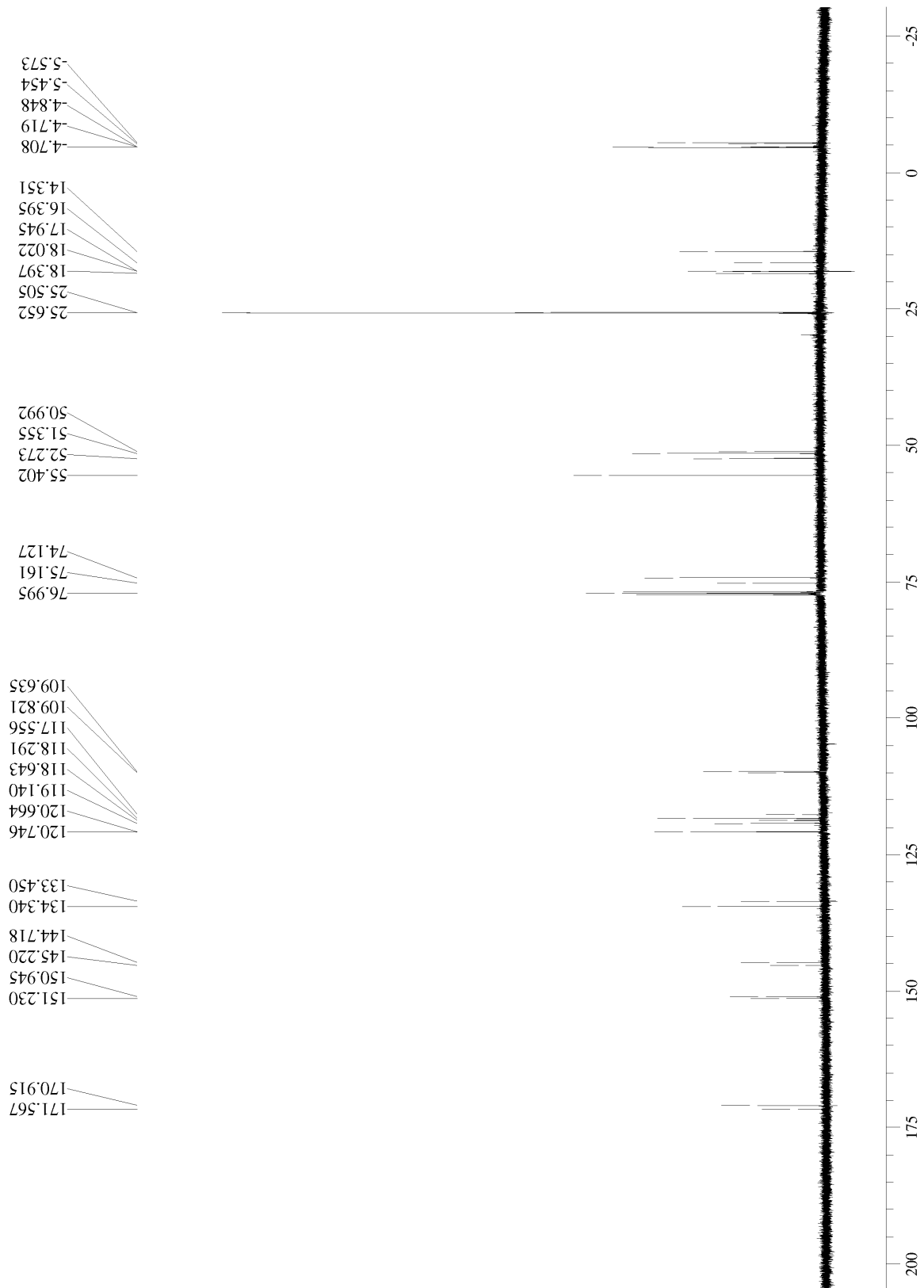


Anexo 105: espectro de infravermelho (filme) de (±)-129-syn.



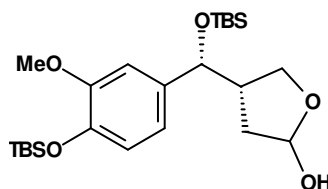
Anexo 106: espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-129-*syn*.





Anexo 107: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-129-syn.

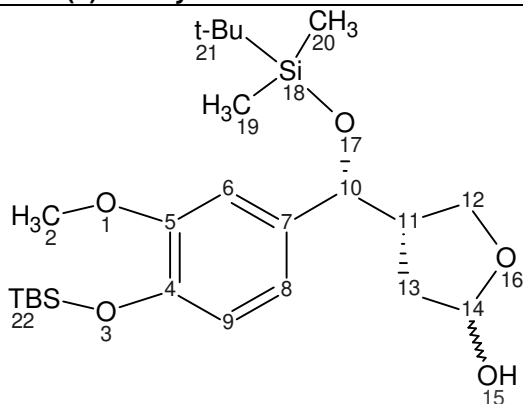
5.2.38. 4-[(4-*tert*-butil-dimetil-silaniloxi-3-metoxifenil)(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanol



(±)-130-*syn*

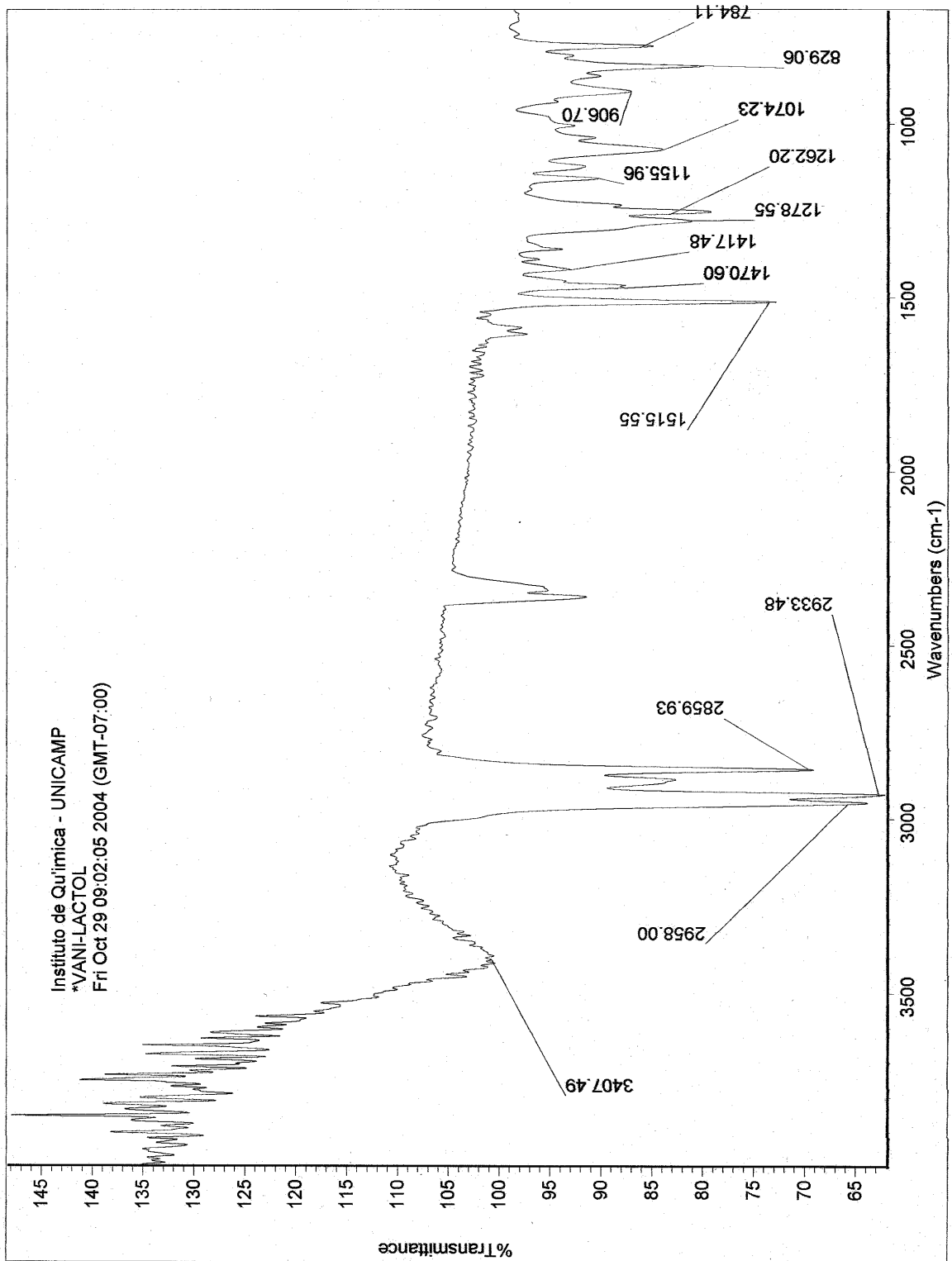
A um balão de 100 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 3,40 g de (±)-129-*syn* (6,91 mmol, *anti:syn* 1:2). O balão foi acoplado a uma bomba de alto vácuo por 2 horas, para remoção de eventuais traços de umidade. Após esse período foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi resfriado a -78 °C através de um banho de gelo seco em acetona, e então foram adicionados 15,2 mL de solução 1,5 M de DIBAL-H em tolueno (22,8 mmol, 3,3 eq.). O sistema foi mantido sob agitação por 2 horas, e após isso foram adicionados 10 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho de gelo foi removido, e o bruto reacional foi então transferido para um erlenmeyer contendo 100 mL de AcOEt e 20 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo mantido sob agitação à t.a. por mais 1 hora. O gel formado foi então filtrado através de celite e lavado com 250 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sobre algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando-se Hexano:AcOEt 7:3 (v/v) como eluente, resultando no isolamento de 2,95 g de (±)-130-*syn* (6,29 mmol, 91%).

**Tabela 44:** dados espectrais de ( $\pm$ )-130-*syn*.

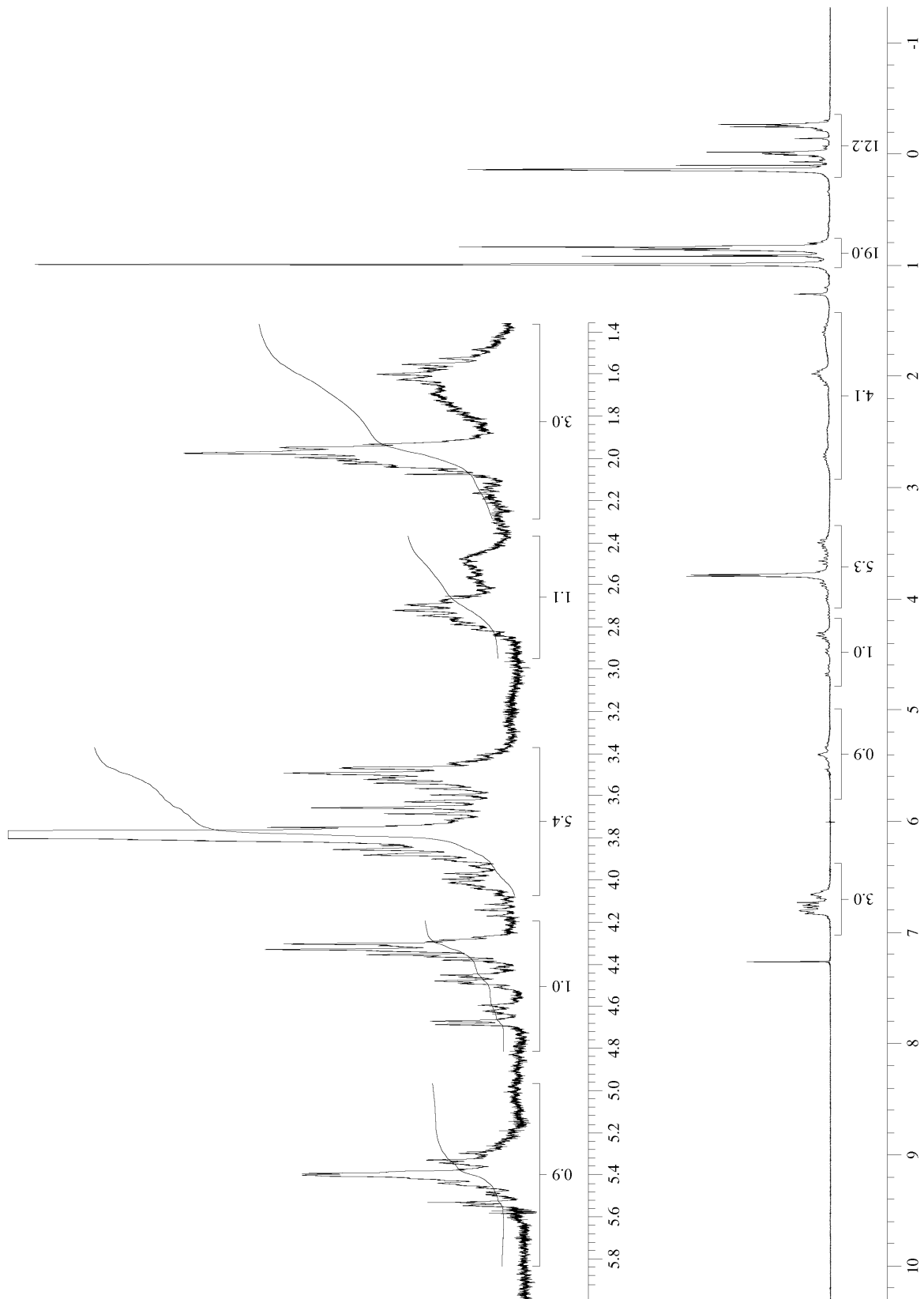


**( $\pm$ )-130-*syn***

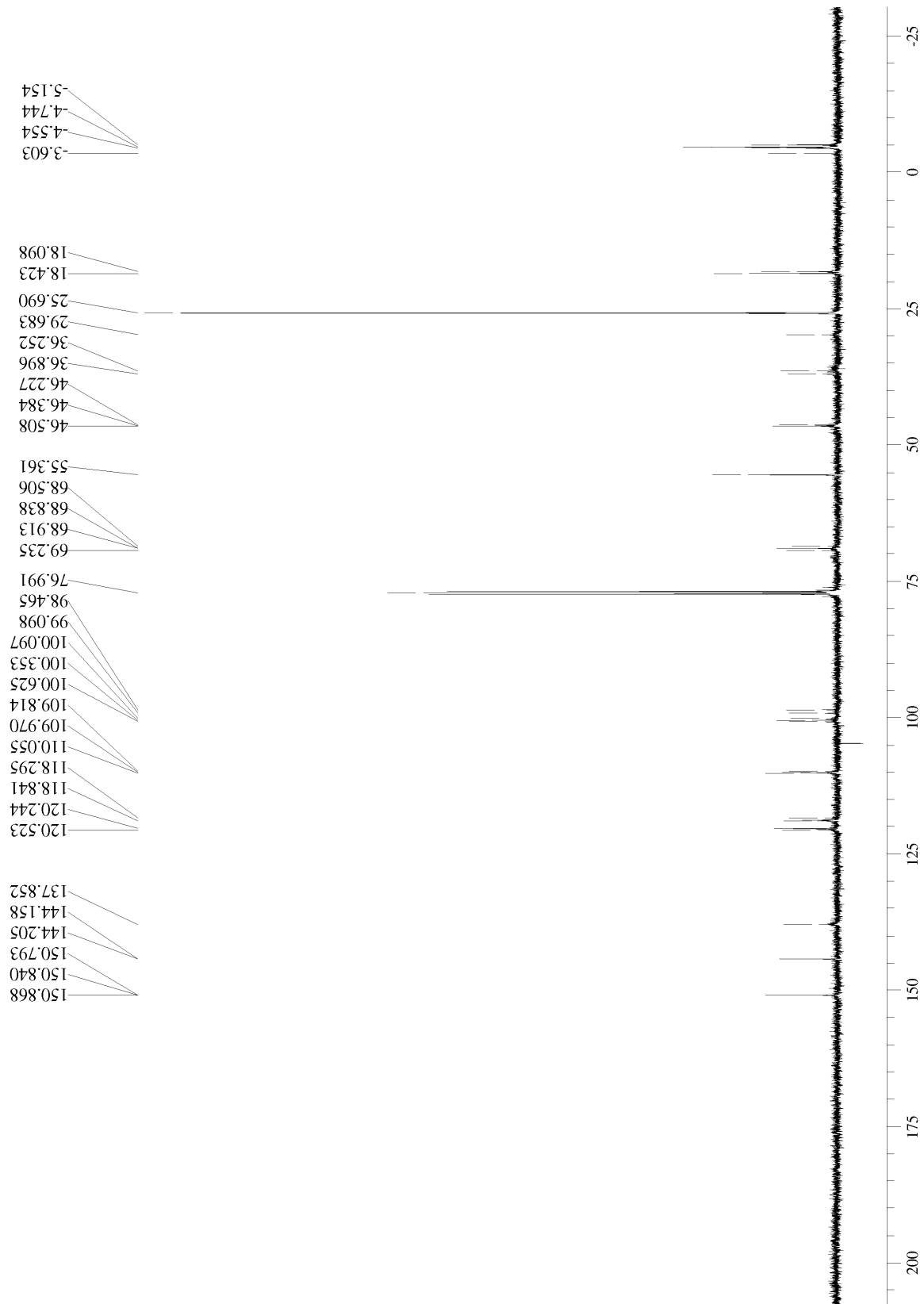
ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	ν <sub>Ar-O-Si</sub> : 1278 ν <sub>C-O-C</sub> : ~1250	-	-
2		3,80 (3H, s)	55,36
3		-	-
4	ν <sub>C=C</sub> : 1515 ν <sub>C-H</sub> : ~ 2900	-	144,20; 144,16
5		-	150,87; 150,79
6		6,90 – 6,50 (3H, m)	110,05; 109,97
7			137,85
8			120,52; 120,24
9			118,84; 118,29
10	ν <sub>C-H</sub> : ~ 2900	4,80 – 4,20 (1H, m)	77,05
11		2,90 – 2,40 (1H, m)	46,51; 46,38
12		4,10 – 3,40 (2H, m)	68,84; 68,51
13		2,20 – 1,40 (2H, m)	36,90; 36,25
14		5,70 – 5,10 (1H, m)	100,35; 99,10
15	ν <sub>OH</sub> : 3407	2,20 – 1,40 (1H, sl)	-
16	ν <sub>C-O-C</sub> : ~1250	-	-
17	ν <sub>C-O-Si</sub> : 1262	-	-
18	ν <sub>CH3</sub> : 2958, 2933, 2860	-	-
19		0,10 – 0,00 (3H, s)	25,69 18,42; 18,10 -3,60; -4,55 -4,74; -5,15
20		-0,20 – -0,30 (3H, s)	
21		0,90 – 0,85 (9H, s)	
22		1,05 (9H, s)	
		0,15 (6H, s)	



Anexo 108: espectro de infravermelho (filme) de (±)-130-syn.

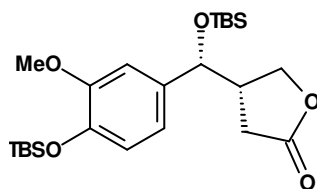


Anexo 109: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -130-syn.



**Anexo 110:** espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-130-syn.

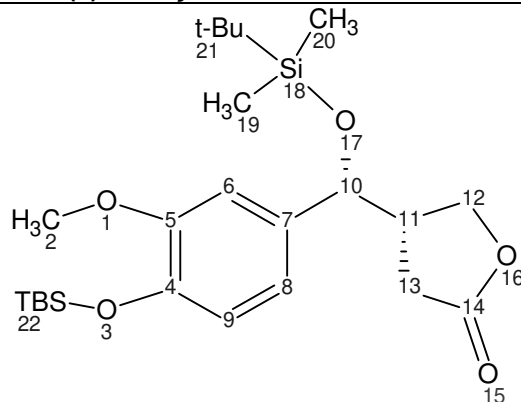
5.2.39. 4-[(4-*terc*-butil-dimetil-silaniloxi-3-metoxifenil)(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-tetrahidro-2-furanona



**(±)-131-syn**

A um balão de 50 mL, provido de agitação magnética e septo, foram adicionados 370 mg de **(±)-130-syn** (0,79 mmol), 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco e 380 mg de PDC (1,03 mmol, 1,3 eq.). O sistema foi mantido sob agitação à t.a. por 3 horas, e a evolução da reação foi monitorada por TLC. Após este período o bruto reacional foi filtrado através de celite e concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt 7:3 (v/v), fornecendo 313 mg de **(±)-131-syn** (1,20 mmol, *anti:syn* 1:2, 85%).

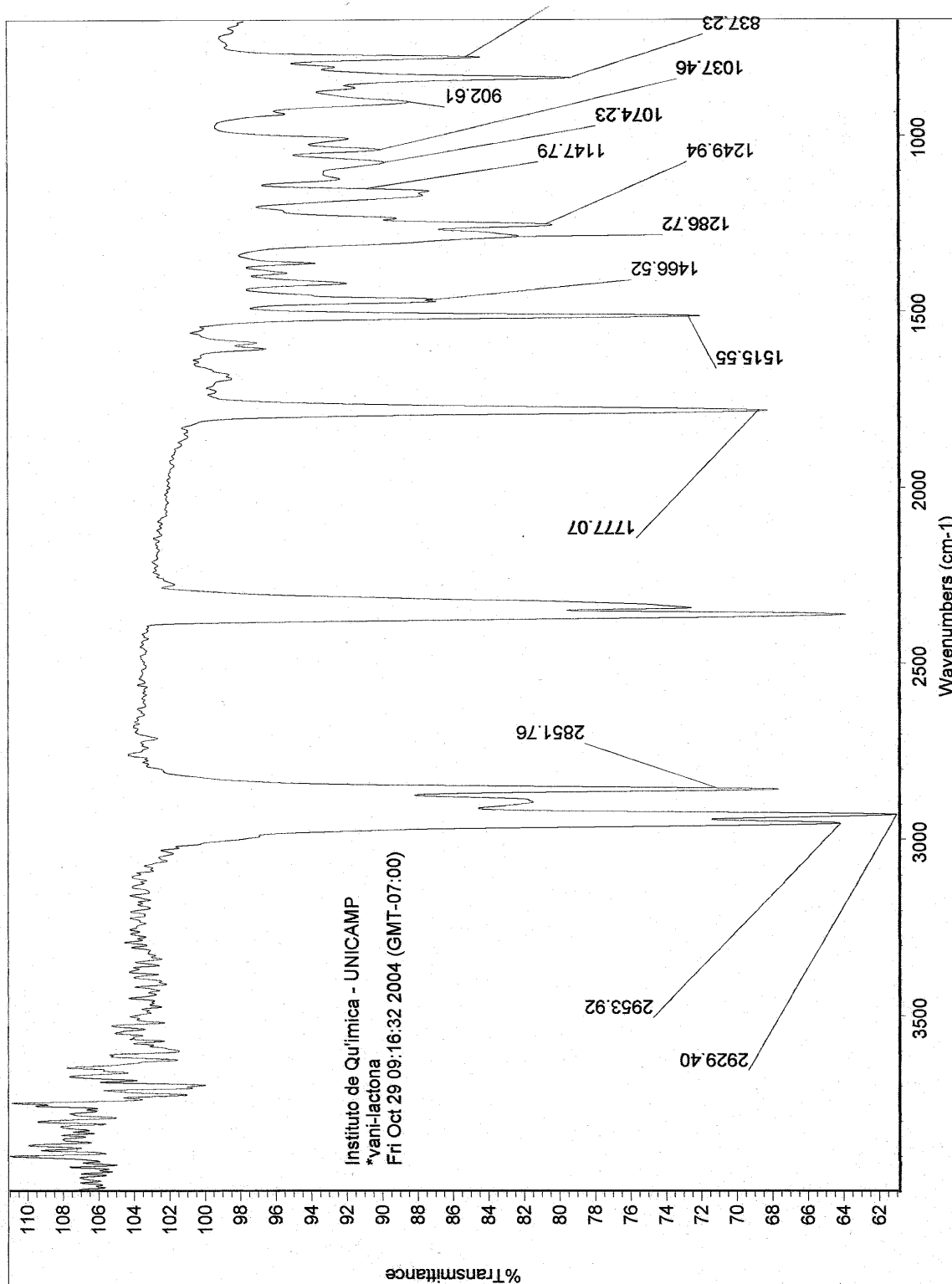
**Tabela 45:** dados espectrais de ( $\pm$ )-131-*syn*.



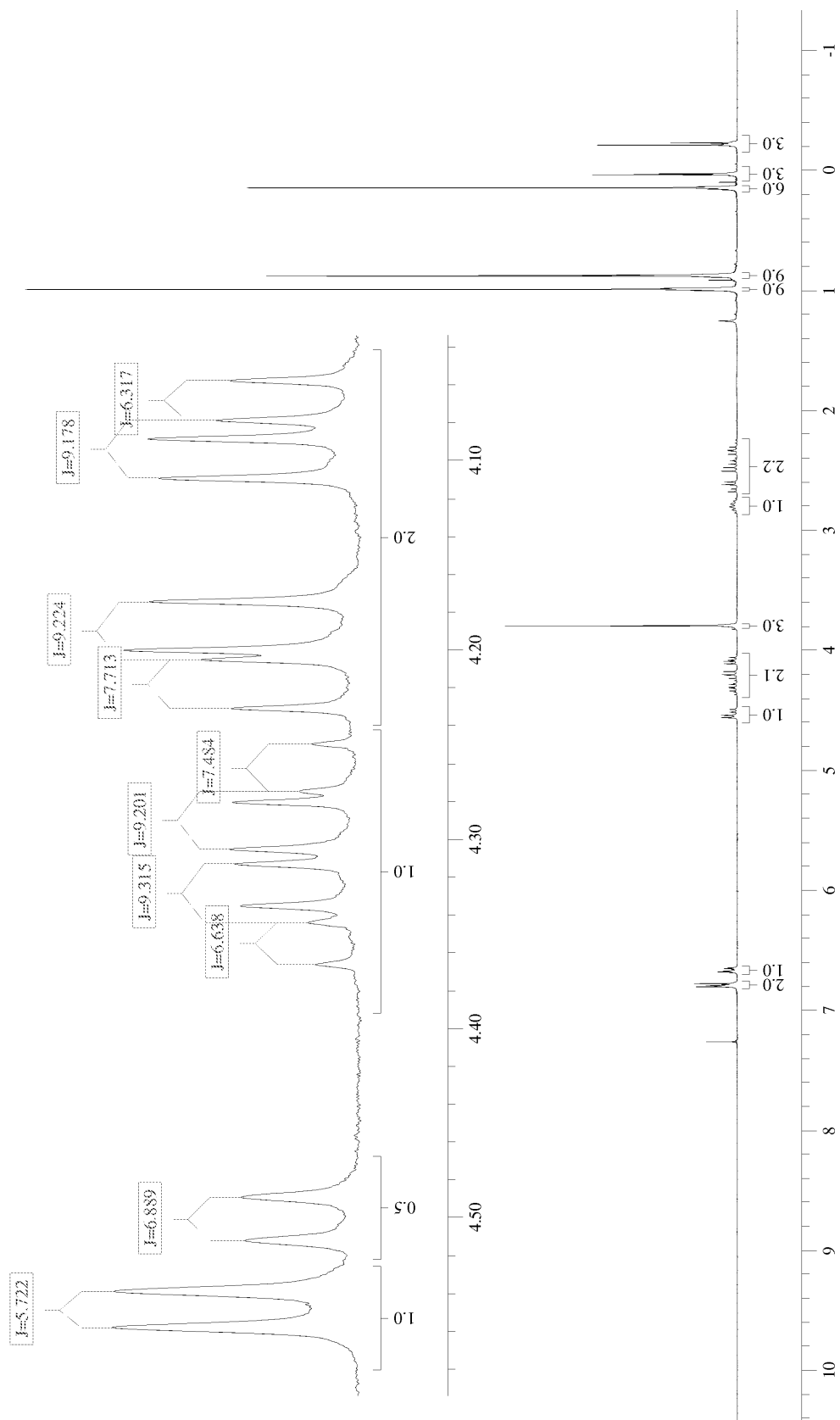
**( $\pm$ )-131-*syn***

ÍNDICE	I.V. (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
1	V <sub>Ar-O-Si</sub> : 1287 V <sub>Ar-O-C</sub> : 1250	-	-
2		3,80 (3H, s)	55,39
3		-	-
4	V <sub>C=C</sub> : 1515, 1466	-	151,01
5		-	144,59
6		6,85 – 6,60 (3H, m)	109,65
7			136,69
8			118,39
9			120,65
10	V <sub>C-H</sub> : ~ 2900	4,55 (1H, d, J = 5,7 Hz)	75,18
11		2,80 (1H, m)	44,09
12		4,20 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 7,7 Hz; <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	70,20
		4,08 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,3 Hz; <sup>2</sup> J = 9,2 Hz)	
13		2,63 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 6,8 Hz; <sup>2</sup> J = 17,6 Hz)	30,26
	2,46 (1H, dd, <sup>3</sup> J = 8,8 Hz; <sup>2</sup> J = 17,6 Hz)		
14	V <sub>C=O</sub> : 1777	-	177,11
15		-	-
16	V <sub>C-O-C</sub> : 1250	-	-
17		-	-
18		-	-
19	V <sub>CH3</sub> : 2954, 29295, 2852	0,04 (3H, s)	-4,55; -4,72
20		-0,21 (3H, s)	-5,21; -5,25
21		0,88 (9H, s)	25,66
		0,99 (9H, s)	18,41; 18,05
22		0,14 (6H, s)	

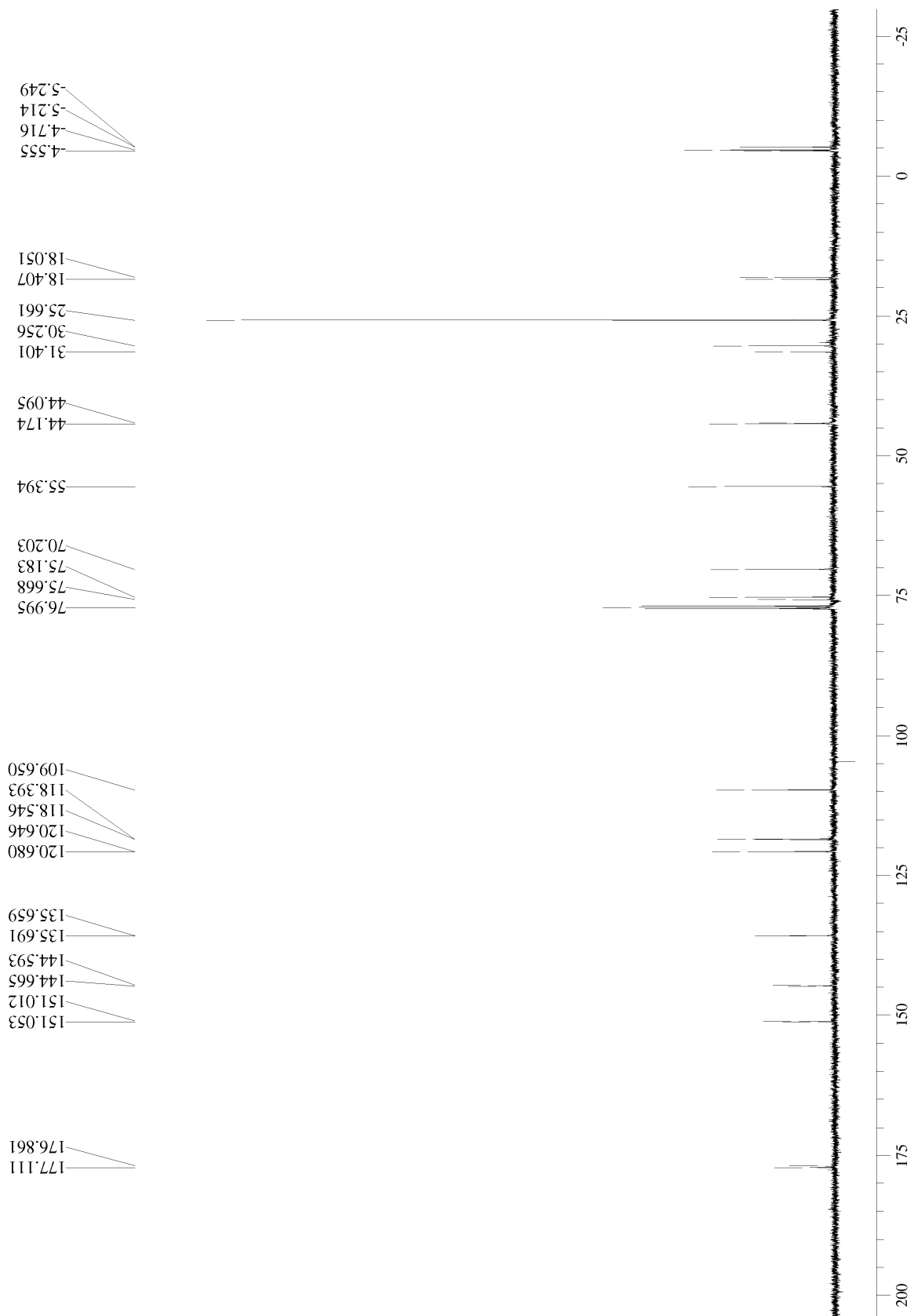




Anexo 111: espectro de infravermelho (filme) de (±)-131-syn.



Anexo 112: espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $(\pm)$ -131-*syn*.



Anexo 113: espectro de RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-131-syn.