

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a edição
final da Tese defendida por Maria
Márcia Murta e Aprovada pela Comissão
Julgadora

15/01/88

Ronaldo Aloise Pilli



"SÍNTESE TOTAL E ESTEREOSSELETIVA DA
(+/-)-SERRICORNINA, FEROMÔNIO SEXUAL DO
BESOURO LASIODERMA SERRICORNE F."

MARIA MARCIA MURTA

Tese de Mestrado

Orientador: RONALDO ALOISE PILLI

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Biblioteca

AGRADECIMENTOS

- ao Prof. R.A.Pilli, por ter me ensinado o sentido da pesquisa, o valor da persistência e, principalmente, pela orientação com seriedade, competência e amizade
- ao Dennis, por muitas discussões, pelo companheirismo e carinho
- ao Alceu e Leda, pelo estímulo e compreensão do início ao fim
- aos professores, funcionários e colegas de laboratório pelas discussões, apoio técnico e convívio
- à FAPESP, CNPq, CAPES e IFS pelo apoio financeiro

RESUMO

Serricornina (1a), feromônio sexual do besouro *Lasioderma serricorne* F., foi sintetizada estereosseletivamente em doze etapas, a partir da acetona, em 17% de rendimento global.

Os centros em C₆ e C₇ foram gerados através da condensação aldólica, sob condições de controle cinético, do enolato de lítio da cetona 33 com propionaldeído, fornecendo o aldol 40 em 82% de rendimento, diasteromericamente homogêneo por GC-MS. A estereoquímica relativa *syn* do aldol 40, e seus derivados, foi determinada através de ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Acetilação, desproteção do álcool terciário, redução com boroidreto de sódio e clivagem oxidativa do diol forneceram o aldeído 59 em 75% de rendimento, como um único diastereoisômero, tendo sua estereoquímica relativa comprovada quimicamente através da síntese formal de (3*SR*,4*SR*)-4-metil-3-heptanol, um dos constituintes majoritários do feromônio de agregação de *Scolytus multistriatus* (Marsham).

Homologação da cadeia através da reação de Wittig-Horner, hidrogenação catalítica, hidrólise e posterior lactonização forneceu a lactona 75 (40% de rendimento), diasteromericamente homogênea por GC-MS, e cuja configuração relativa foi determinada através de espectroscopia de ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

Adição de brometo de etilmagnésio à lactona 75 forneceu serricornina (1a) em 87% de rendimento, cuja conversão a anidroserricornina 2 já se encontra descrita na literatura.

SUMMARY

Racemic serricornine (1a), the sex pheromone of Lasioderma serricornne F., has been synthesized from acetone in twelve steps and 17% overall yield.

The relative stereochemistry at C(6) and C(7) was established through aldol condensation between the lithium enolate of ketone 33 and propionaldehyde yielding, under kinetic control aldol 40 (82% yield) diastomerically homogeneous by GC-MS analysis. The syn stereochemistry was established by ¹H- and ¹³C-NMR of 40 and some of its derivatives. Acetylation, deprotection, NaBH₄ reduction and oxidative cleavage afforded aldehyde 59 in 75% yield as a single diastomer, which was employed in a formal synthesis of (3SR,4SR)-4-methyl-3-heptanol, a constituent of the aggregation pheromone of Scolytus multistriatus (Marsham).

Wittig-Horner homologation of 59, catalytic hydrogenation, hydrolysis and lactonization yielded lactone 75 (40% overall yield) diastomerically homogeneous by GC-MS analysis. Its relative stereochemistry has been established by ¹H- and ¹³C-NMR.

Addition of ethylmagnesium bromide to lactone 75 furnished serricornine (1a) in 87% yield which had been previously converted to anhydroserricornine.

ABREVIACES

Ac, Bz- acetil, benzoil

Ac₂O- anidrido acético

AcOEt- acetato de etila

DEAD- dietilazodicarboxilato

DMAP- N,N-dimetilaminopiridina

DMF- N,N-dimetilformamida

DMSO- dimetil sulfóxido

Et₃N- trietilamina

EtOH- etanol

HMPA- hexametilfosforotriamida

MeOH- metanol

pir.- piridina

THF- tetraidrofurano

TMS-IMID- imidazolato de trimetilsilila

TMS-OTf- trifluorometanossulfonato de trimetilsilila

Ts, Ms- tosil, mesil

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	
-aplicação e modo de ação dos feromônios	1
-isolamento, determinação da estrutura e estereoquímica da serricornina	4
-sínteses da serricornina descritas na literatura	8
-objetivo	19
DISCUSSÃO	22
-preparação da cetona de partida	23
-preparação do aldol 40	29
-determinação da estereoquímica relativa do aldol 40	33
-tentativas de obtenção da serricornina via rota A	37
-investigação da rota B	46
-obtenção do terceiro centro assimétrico da serricornina	55
-conclusão	67
PARTE EXPERIMENTAL	69
BIBLIOGRAFIA	102
ESPECTROS	108

INTRODUÇÃO

-aplicação e modo de ação dos feromônios

Nos anos que se seguiram à II Guerra Mundial teve início o uso intensivo de organo-pesticidas que, empregados indiscriminadamente ao longo do tempo, acarretaram efeitos nocivos não só ao equilíbrio ecológico, como também à saúde humana. Este fato estimulou estudos de novos métodos visando ao controle das pragas através da utilização de produtos naturais, com os quais o comportamento dos insetos pode ser manipulado, controlando-se desta maneira sua população¹.

Existe uma série de substâncias químicas de ocorrência natural, conhecidas como substâncias mensageiras, ou semioquímicos² que são utilizados na comunicação individual entre os insetos. Os semioquímicos subdividem-se em duas classes: aleloquímicos³ e feromônios⁴.

Os aleloquímicos causam efeito interespecífico, ou seja, afetam outras espécies e não aquela que os emitiu, classificando-se em: kairomônios, que beneficiam o receptor do estímulo, por exemplo substâncias emitidas por algumas espécies que facilitam aos predadores localizá-las como presa, e alomônios, que na sua grande maioria são substâncias de defesa, que beneficiam a espécie emissora⁵.

Os semioquímicos intraespecíficos, ou seja, aqueles que são enviados e recebidos por membros de uma mesma espécie, são chamados feromônios⁴. Os feromônios de efeito desencadeador provocam uma mudança no comportamento do inseto, como é o caso dos

feromônios sexuais, de agregação, de alarme, de oviposição, de dispersão, de marcação de trilha.

A principal ênfase na pesquisa de feromônios está concentrada nos insetos, muitos dos quais são pragas para as plantações. Seus feromônios de agregação e principalmente sexual têm se destacado como um componente promissor, não tóxico, de manipulação e controle de espécies específicas, onde em alguns casos seu uso pode eliminar totalmente os inseticidas e em outros causar a diminuição drástica das quantidades empregadas.

Uma das técnicas de aplicação de feromônios às lavouras que vem se destacando é a técnica de monitoramento, consistindo na distribuição de armadilhas contendo quantidades mínimas do feromônio que são checadas a determinados intervalos de tempo. Desta maneira a densidade da população, o grau de infestação e o período de fuga dos insetos podem ser previstos pela contagem de espécimes capturados, podendo-se decidir ou não pela aplicação do inseticida.

Um exemplo do emprego da técnica de monitoramento é descrito por Shani⁶, para a lagarta-rosada, *P. gossypiella*, que infesta plantações de maçã em Israel. Uma armadilha com 2 mg do feromônio sexual, gossyplure, é suficiente para monitorar cinco hectares durante um mês. Antes do uso de armadilhas, a infestação atingia 30% da plantação, apesar de se realizar de dez a quinze aplicações de inseticida durante o ciclo de cultura; após o monitoramento, o inseticida foi aplicado por apenas duas vezes em épocas estratégicas, e a infestação se reduziu a zero.

Uma outra possibilidade para o uso de feromônios nas plantações é a técnica de impregnação da atmosfera pelo próprio

feromônio, impedindo a orientação dos machos de maneira a dificultar o encontro para o acasalamento, reduzindo desta forma a população da espécie na próxima geração.

O desenvolvimento de novas técnicas para a aplicação de feromônios não representa por si só uma solução definitiva, mas associada a outros métodos abre novas perspectivas para um controle racional das pragas.

Um exemplo da necessidade de se controlar pragas através do uso de feromônios é o caso do besouro *Lasioderma serricornis* F., da família *Anobiidae*⁷, que é uma peste cosmopolita, conhecida como o besouro do cigarro, que ataca além das folhas de fumo a maioria dos vegetais secos estocados. Devido a sua natureza clandestina, é muito difícil detectar a infestação do besouro até que sua população tenha atingido níveis muito altos e o controle da praga através do emprego de inseticidas é deficiente, principalmente pelo fato dos produtos atacados estarem em fase de consumo.

Em 1970, Burkholder⁸ detectou a existência de um feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro e, juntamente com Coffelt⁹, desenvolveu técnicas de bioensaio em laboratório, revelando que a resposta do macho ao feromônio consistia em uma sequência de comportamentos copulatórios tais como: elevação da antena com extensão da perna, rápida locomoção à fonte do feromônio e tentativas de copulação com outros machos.

Neste ponto abriu-se um campo vasto de estudos que envolveu químicos e biólogos nas várias etapas, desde a detecção do feromônio até sua aplicação.

-isolamento, determinação da estrutura e estereoquímica da serricornina

O isolamento do feromônio sexual do besouro do cigarro foi realizado por Chuman e colaboradores¹⁰ denominando-o a partir de então serricornina. O estudo preliminar, realizado antes do isolamento em larga escala, demonstrou que a estrutura do feromônio era um ceto-álcool bastante instável quando exposto a aquecimento, portanto quando o extrato hexânico de uma população mista 1:1 de 26 000 machos e fêmeas foi separado por cromatografia de coluna em sílica ácida, a fração principal foi acetilada com anidrido acético e piridina, a fim de se proteger a função hidroxila, tornando o feromônio estável. Em seguida purificou-se esta fração através de cromatografia gasosa, que forneceu 3,1 mg do acetato correspondente à serricornina (**1b**) (Fig.1) como o componente principal, e ainda nessa mesma fração outros componentes foram detectados, dentre eles a anidrosserricornina (**2**) como um componente menor¹⁰.

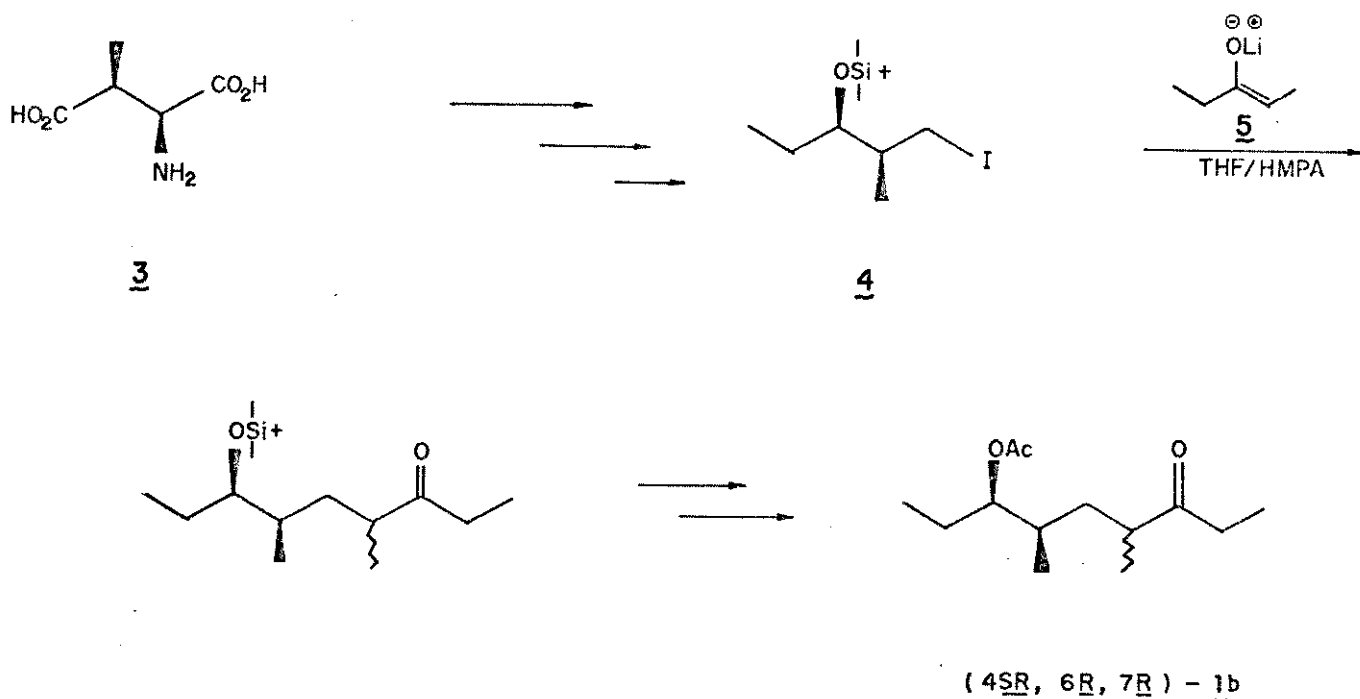


Figura 1

Através de um estudo detalhado de espectroscopia de massa, infravermelho e ressonância magnética nuclear de ¹H e

^{13}C do acetato correspondente ao feromônio¹⁰ (**1b**), atribuiu-se a estrutura 7-hidroxi-2,4-dimetil-3-nonanona à serricornina. Esta estrutura foi confirmada através da síntese não seletiva do composto¹¹ **1b**, onde a análise por GC-MS da mistura do acetato sintético revelou a presença de pelo menos três isômeros que exibiam o mesmo espectro de massa do produto natural, onde um dos isômeros possuía o mesmo tempo de retenção do feromônio natural.

A próxima etapa foi a determinação da configuração absoluta do feromônio. Inicialmente estabeleceu-se a estereoquímica absoluta de C_6 e C_7 através da síntese dos isômeros¹² (*4R,5,6R,7R*)-**1b** e (*4R,5,6R,7S*)-**1b** como mostrado no Esquema 1.



Esquema 1

O material de partida utilizado para a síntese foi o ácido (2*S*,3*S*)- β -metilaspártico (**3**), que após uma série de reações conduziu ao iodeto **4** e este, por sua vez, foi empregado como agente alquilante do enolato de lítio da 3-pentanona (**5**), condu-

zindo, depois da desproteção e acetilação, ao isômero ($4S,6R,7R$)-**1b**.

A síntese do outro isômero seguiu a mesma rota, desta vez empregando-se como material de partida o éster ($2R,3S$)-*eritro*- β -metilmaleato de dietila.

Através da racemização de C_4 no produto natural, foi possível comparar os compostos sintetizados com o produto natural *epi*- C_4 (Fig.2), mostrando por GC-MS que o isômero ($4S,6R,7R$)-**1b** era coincidente com o produto natural *epi*- C_4 , mas através das propriedades óticas observou-se que este isômero era dextro-rotatório e o produto natural *epi*- C_4 levorotatório, indicando a configuração absoluta ($6S,7S$) para estes centros.

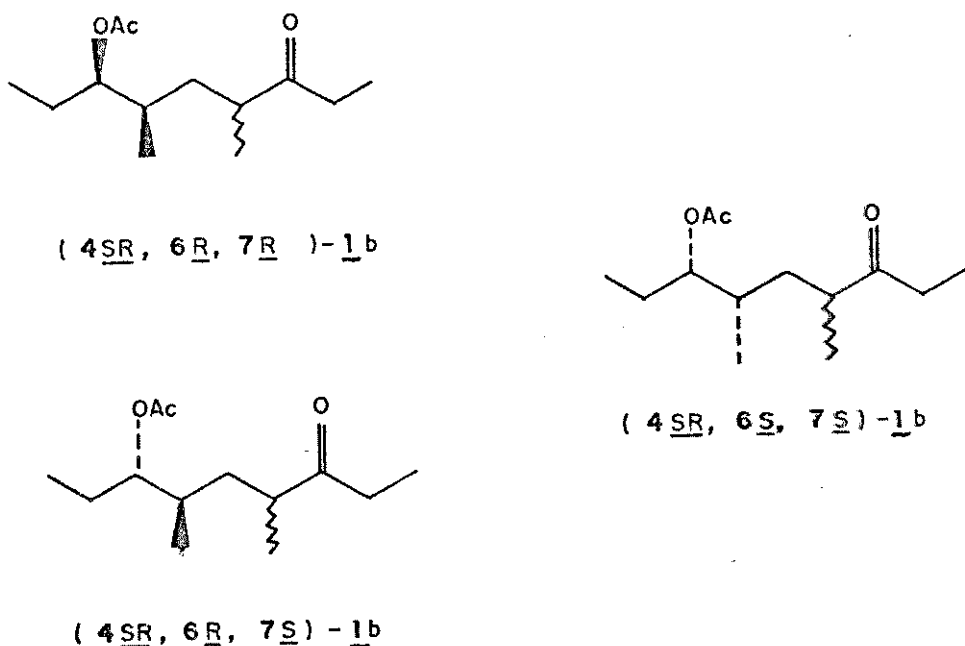


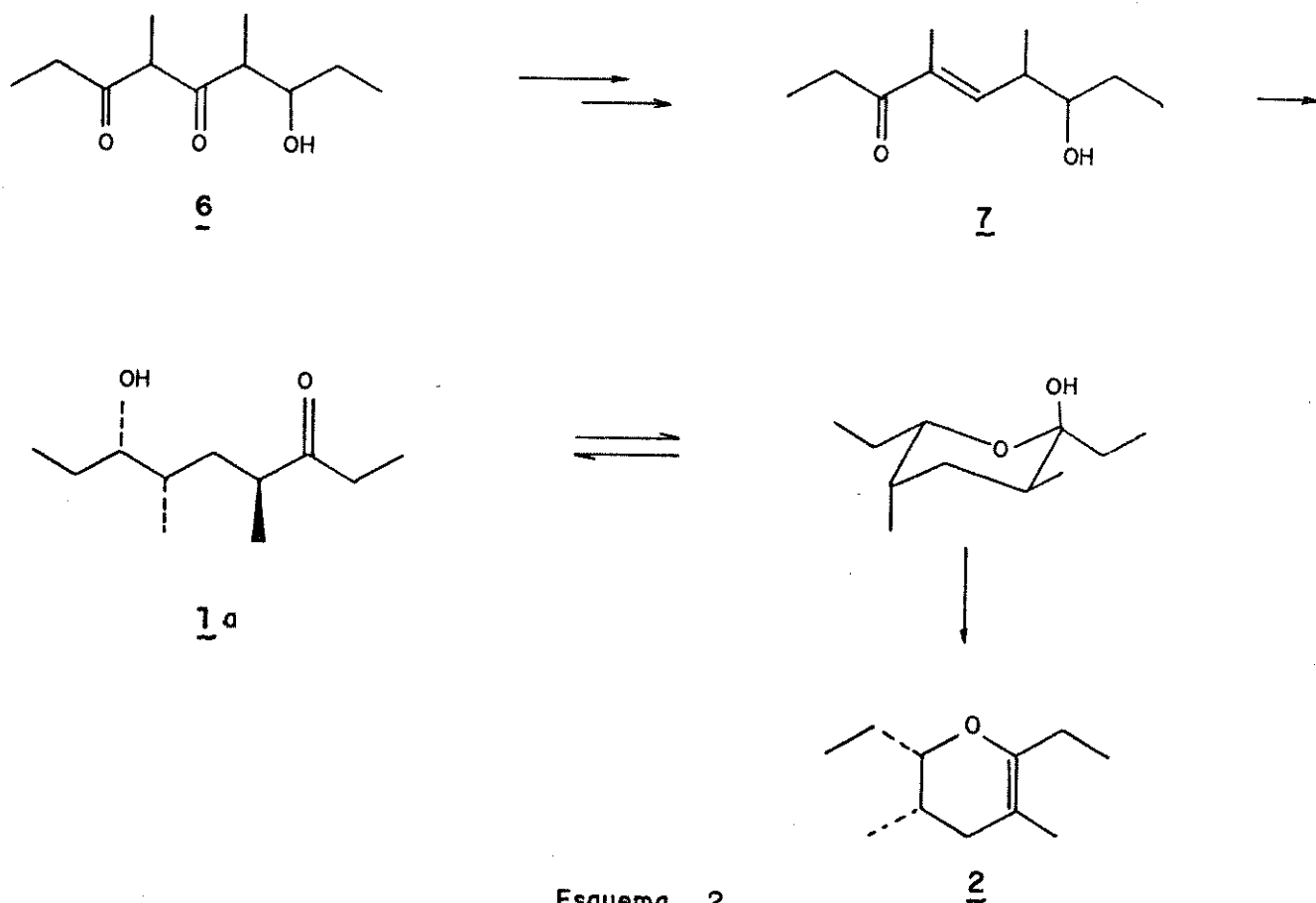
Figura 2

Cabe aqui ressaltar que esta rota utilizada para estabelecer-se a configuração absoluta de C_6 e C_7 foi largamente empregada nas sínteses posteriores da serricornina¹⁵⁻¹⁸, que

serão discutidas mais tarde.

A determinação da configuração absoluta do centro assimétrico remanescente em C_4 foi realizada através da síntese quiral do isômero (4*S*,6*R*,7*R*)-1b¹². Uma análise comparativa dos deslocamentos químicos no espectro de ¹³C-RMN mostrou que o produto sintetizado não era coincidente com o produto natural, mas idêntico àqueles do epímero C_4 , estabelecendo-se que a serri-cornina possui configuração absoluta (4*S*,6*S*,7*S*)-7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona.

Chuman e colaboradores¹⁰ propuseram a biossíntese dos feromônios **1a** e **2** (Esquema 2) utilizando como precursor o poliketídeo **6**, que poderia ter sido formado através da condensação de quatro unidades propionato.



Assumindo-se que o precursor 3,5-dioxo-7-ol (6) tenha sido convertido ao 3-oxo-5,7-diol por hidrogenação regioseletiva do grupo carbonila em C₃, desidratação para fornecer 7-hidroxi-4,6-dimetil-4-nonen-3-ona (7) e posterior hidrogenação estereosseletiva da dupla ligação em C₄ fornece a serricornina (1a), que existe em equilíbrio com o hemiacetal cíclico, e este por sua vez desidrata para fornecer a anidrosserricornina 2.

Esta suposição para a biossíntese do feromônio 1a, via policetídeo, foi apoiada pela síntese biomimética da serricorone (8)^{13a} e stegobinona (9)^{13b} (Fig.3), que foram sintetizadas via precursores policetídeos.

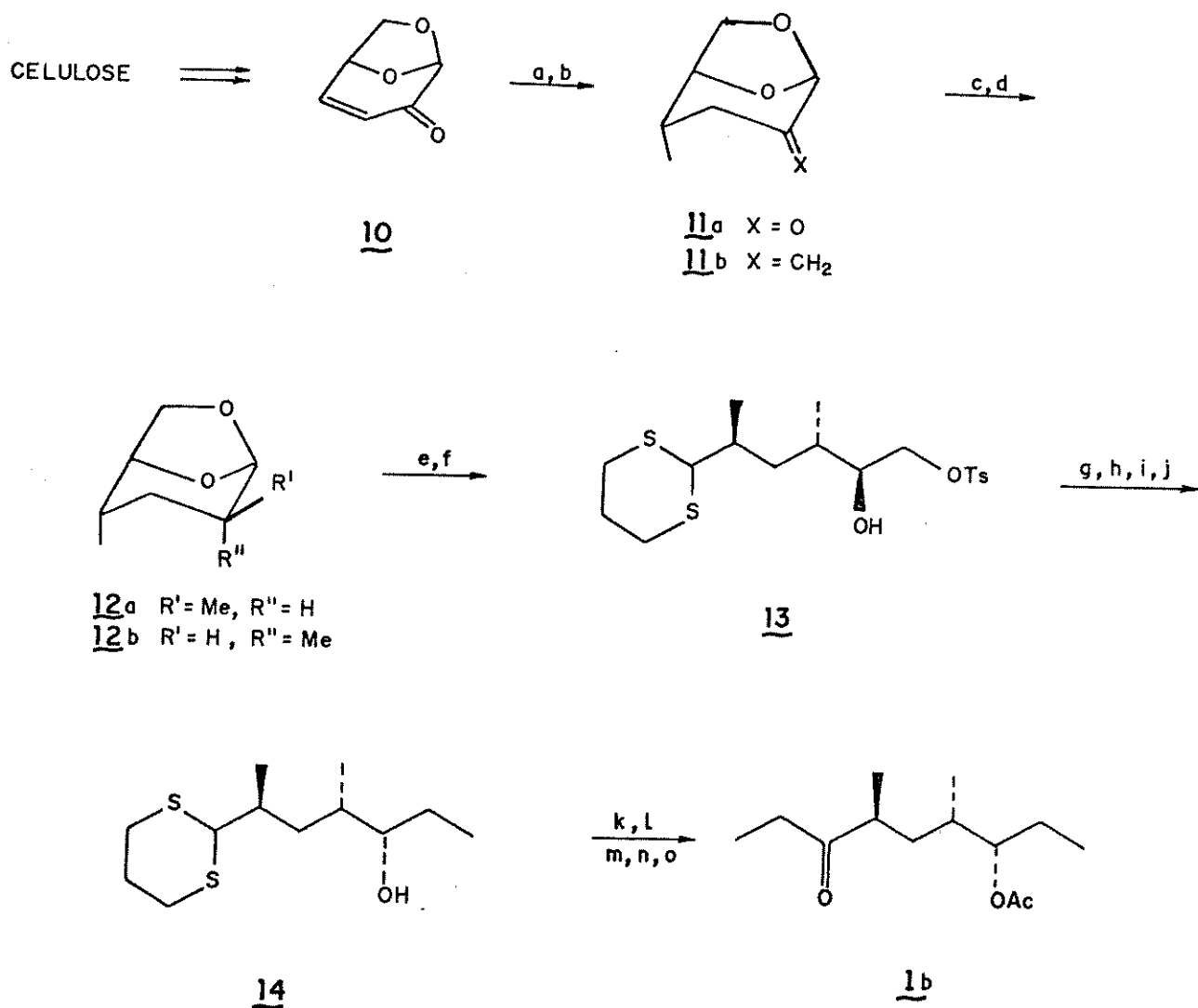


Figura 3

-sínteses da serricornina descritas na literatura

Em 1982 K.Mori e colaboradores¹⁴ realizaram a primeira síntese quiral da serricornina (1a), utilizando como material de partida o carboidrato levoglucosenona (10) (Esquema 3), obtido

através da pirólise catalisada por ácido da celulose. A metodologia utilizada foi a mesma descrita para a síntese do isômero (4*S*,6*R*,7*R*)-serricornina^{1,2a} para a determinação da configuração absoluta de C₄, modificando-se apenas o material de partida.



a. Me₂CuLi, Et₂O, -60°C; b. CH₂PPh₃, EtOH; c. H₂/Pd-C; d. p-TsOH, CHCl₃, refluxo; e. HS(CH₂)₂SH, BF₃·Et₂O; f. p-TsCl, C₅H₅N; g. KOH, MeOH; h. Me₂CuLi, Et₂O; i. Ph₃P, C₆H₅CO₂H, dietilazodicarboxilato; j. KOH, MeOH; k. CH₂CHOC₂H₅, PPTS, CH₂Cl₂; l. n-BuLi, THF, TMEDA, C₂H₅I; m. PPTS, CH₂Cl₂; n. Ac₂O, C₅H₅N; o. HgCl₂, CaCO₃, CH₃CN.

Esquema 3

Nesta síntese a levoglucosenona (**10**) sofre adição 1,4 de dimetilcuprato de lítio e o único produto observado é aquele onde o grupo metila introduzido possui configuração *exo*. Em seguida a cetona **11a** é convertida, em duas etapas, à mistura **12a** e **12b** na proporção de 1:4. A equilibração em meio ácido modificou esta proporção para 98:2 em favor de **12a**, indicando que os dois grupos metila em **12b** em posição 1,3-diaxial desestabilizam o composto, portanto o grupo metila adjacente ao acetal enolizável epimeriza quase que completamente, fornecendo **12a** que possui a estereoquímica desejada.

A sequência de reações fornece o álcool **13** com configuração invertida no carbono carbinólico, sendo necessária, entre outras etapas, uma inversão de Mitsunobo para a obtenção do produto desejado, em dezessets etapas, a partir da celulose, com rendimento total abaixo de 1%.

Numa segunda tentativa¹⁵, foi utilizado como material de partida o ácido (*2R,3R*)-*trans*-metilaspártico, empregando-se a metodologia já desenvolvida na determinação da estereoquímica absoluta de C₆ e C₇, discutida anteriormente (Esquema 1, p.5), onde a etapa chave consistiu na alquilação do enolato de lítio da 3-pentanona (**5**) com o iodeto **4**.

Neste caso, para obtenção da serricornina opticamente ativa foi utilizado o método de alquilações assimétricas desenvolvido por Enders e Eichenauer, que emprega hidrazonas quirais. A hidrazona correspondente à 3-pentanona (**15**) (Fig.4) sofre metalação com LDA e posterior alquilação com o iodeto **16**, fornecendo o acetato da serrocornina (**1b**), com ee=94%, mas o rendimento desde a etapa de alquilação até a proteção com acetato foi de 6%,

comprometendo o rendimento global da síntese (21 etapas, rendimento inferior a 1%).

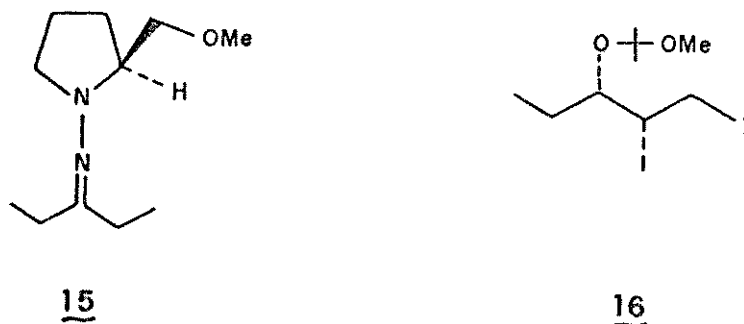
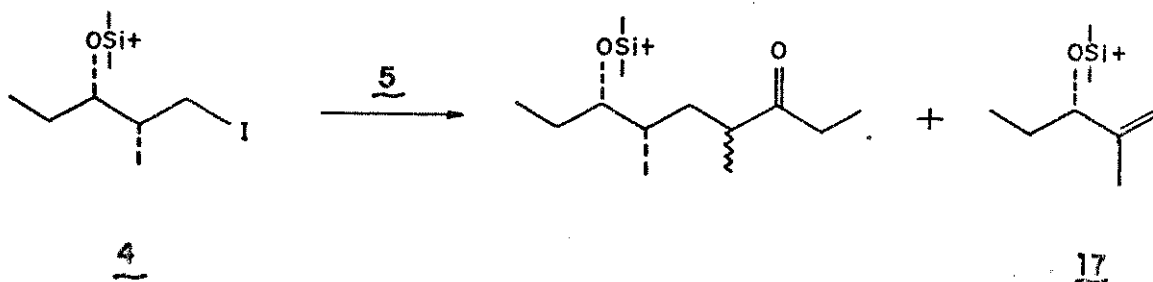


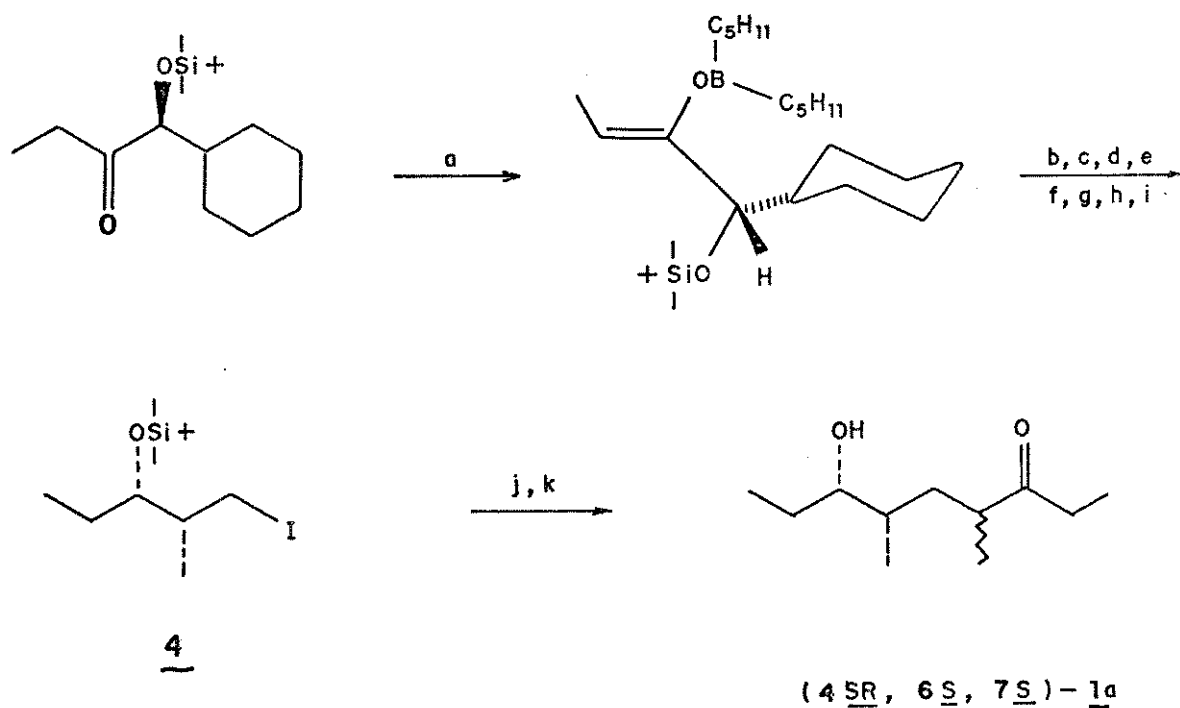
Figura 4

Hoffmann e colaboradores¹⁶, na síntese da anidrosserricornina (2), empregando a mesma estratégia introduzida por Mori¹², observaram que na reação de acoplamento do iodeto **4** com o enolato de lítio da 3-pentanona, o rendimento era insatisfatório (c.a. 30%) devido a uma competição com a reação de eliminação no iodeto **4** fornecendo **17** (Esquema 4).



Esquema 4

Este problema de baixo rendimento na etapa de acoplamento também foi observado por Baker e Devlin¹⁷ na síntese dos estereoisômeros (4*SR*, 6*S*, 7*S*)-**1a** utilizando a metodologia de condensações aldólicas estereosseletivas com enolatos de boro para a geração dos centros assimétricos em C₆ e C₇ da sorricornina (Esquema 5), com posterior transformação ao iodeto **4**, o mesmo preparado por Hoffmann, utilizado como agente alquilante do enolato de lítio da 3-pentanona. Neste caso o rendimento da etapa de acoplamento foi também de 30%.



a. $\text{Cp}_2\text{BOSO}_2\text{CF}_3$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; b. $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO}$, Et_2O ; c. H_2O_2 , pH=7, 0, Bu_4NF , THF; d. HIO_4 ; e. CH_2N_2 , Et_2O ; f. $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, DMF, IMID; g. LAH, Et_2O ; h. $p\text{-TsCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; i. NaI, Me_2CO ; j. LDA, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CO}$, THF, HMPA; k. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF.

Esquema 5

Nas duas sínteses realizadas por K.Mori e colaboradores¹⁴⁻¹⁵, os rendimentos totais obtidos foram inferiores a 1%, dificultando os testes de atividade biológica do feromônio sintético. Mais tarde, estudando novos métodos de preparação do feromônio, Mori e Watanabe¹⁸ sintetizaram uma mistura diastereomérica da (+/-)-serricornina utilizando o método de Ono e colaboradores¹⁹ e, através da análise por cromatografia de camada delgada, observaram que a mistura era prontamente separada em três frações (Fig.5), com a fração menos polar correspondendo ao isômero (4S,6R,7S)-1a, e a fração mais polar ao isômero (4R,6S,7S)-1a, abrindo a possibilidade de separação da serricornina (4S,6S,7S)-1a de seu epímero (4R,6S,7S)-1a.

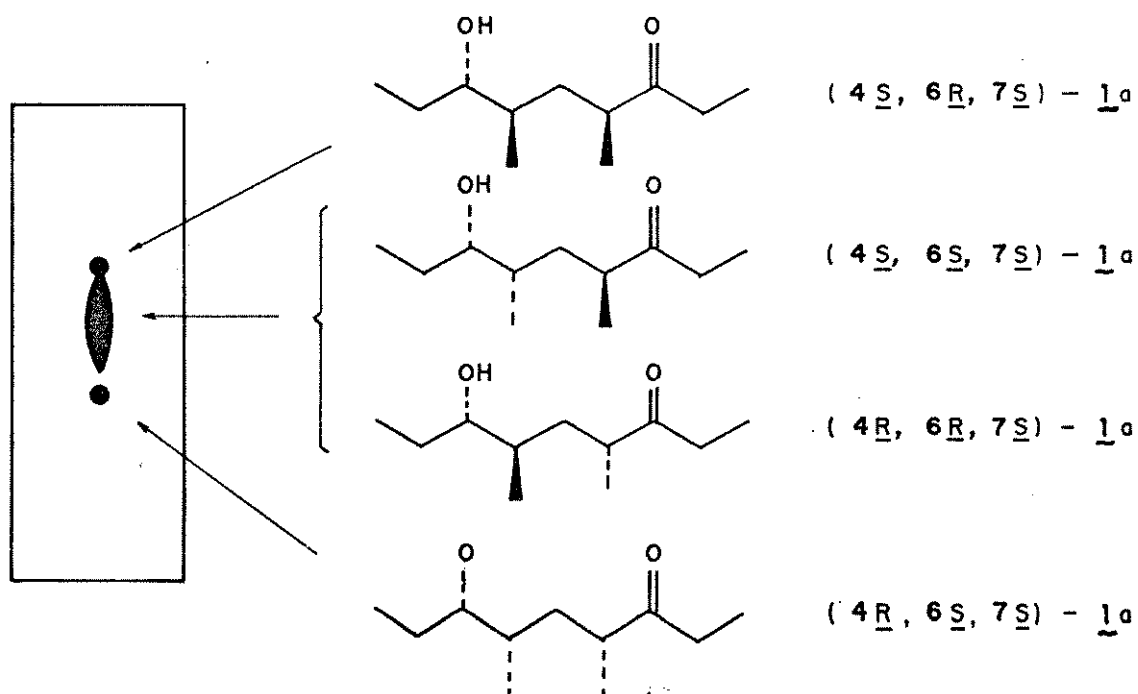
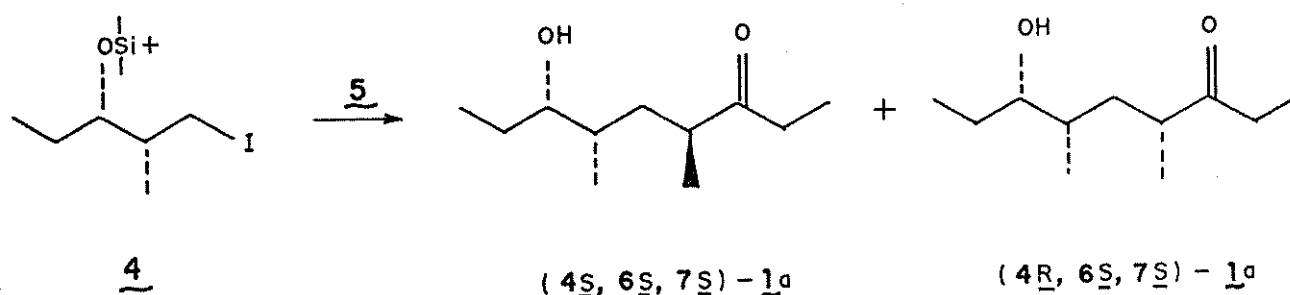


Figura 5

Observando-se o produto de alquilação do enolato de lítio da 3-pentanona com o iodeto quiral **4**¹⁸ (Esquema 6), nota-se que os dois diastereoisômeros formados podem ser separados por cromatografia.



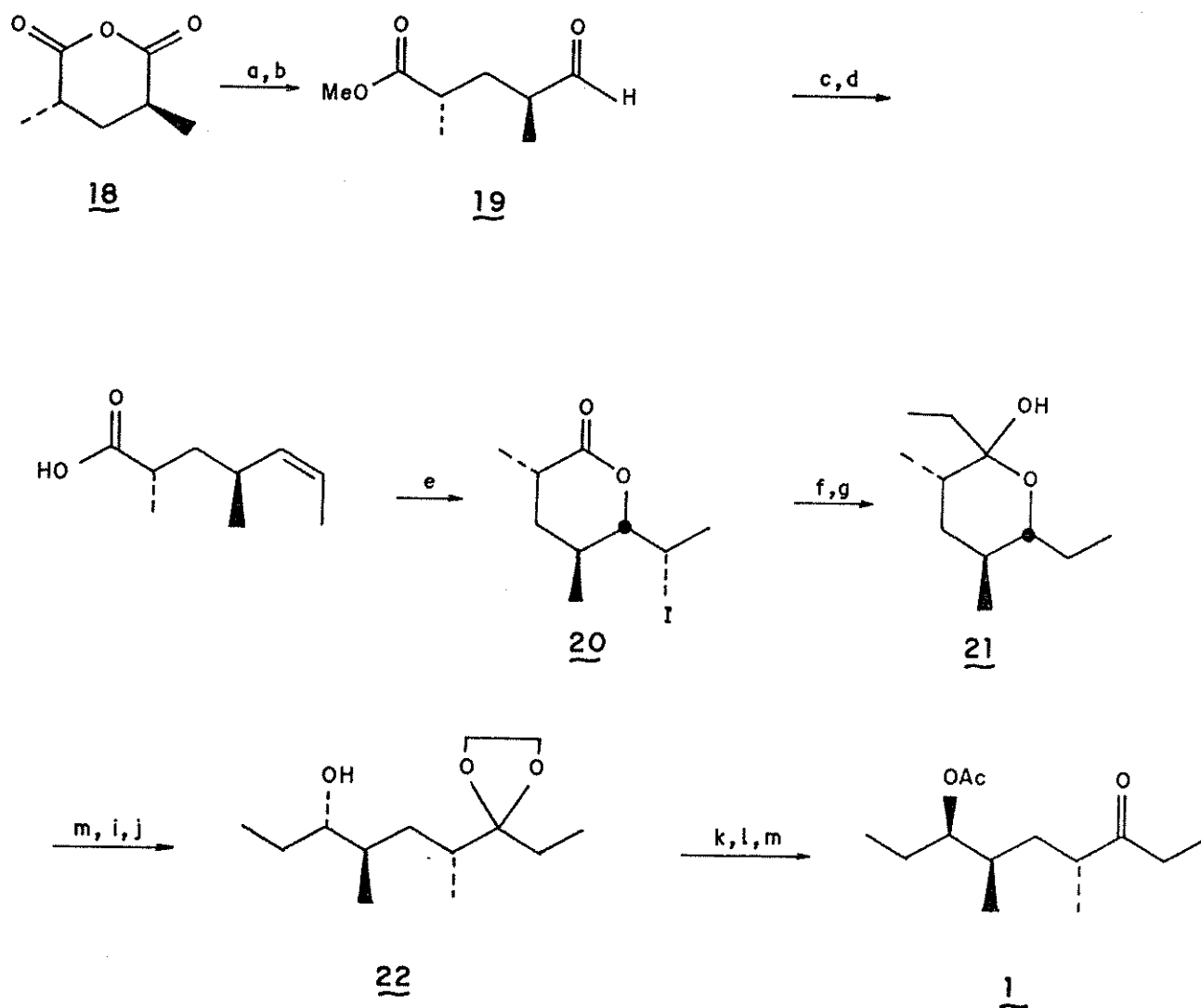
Esquema 6

A utilização dessa estratégia evita o método de alquilação assimétrica de Enders e Eichenauer empregado anteriormente¹⁵, que embora seja satisfatório com relação ao rendimento ótico, falha com relação ao rendimento químico.

A reação de alquilação¹⁸ ocorreu em 80% de rendimento, bastante superior àqueles descritos por Hoffmann¹⁶ e Baker¹⁷ para a mesma reação. Os estereoisômeros obtidos foram separados por cromatografia gasosa fornecendo o feromônio (4S, 6S, 7S)-serricornina, em 21 etapas a partir do éster (R)-3-hidroxipentanoato de metila, obtido através da β -oxidação microbiológica do ácido pentanóico, com rendimento total de 7,6%.

A única síntese racêmica da serricornina descrita na literatura foi realizada por Bartlett e colaboradores²⁰ como aplicação do estudo de lactonizações eletrofílicas que estavam desenvolvendo.

O material de partida utilizado foi o ácido 2,4-dimetilglutárico racêmico, que convertido ao anidrido **18** foi aberto e reduzido produzindo o aldeído-éster **19**, onde os dois grupos metila guardam entre si a estereoquímica correta para a (+/-)-serri-cornina (Esquema 7).

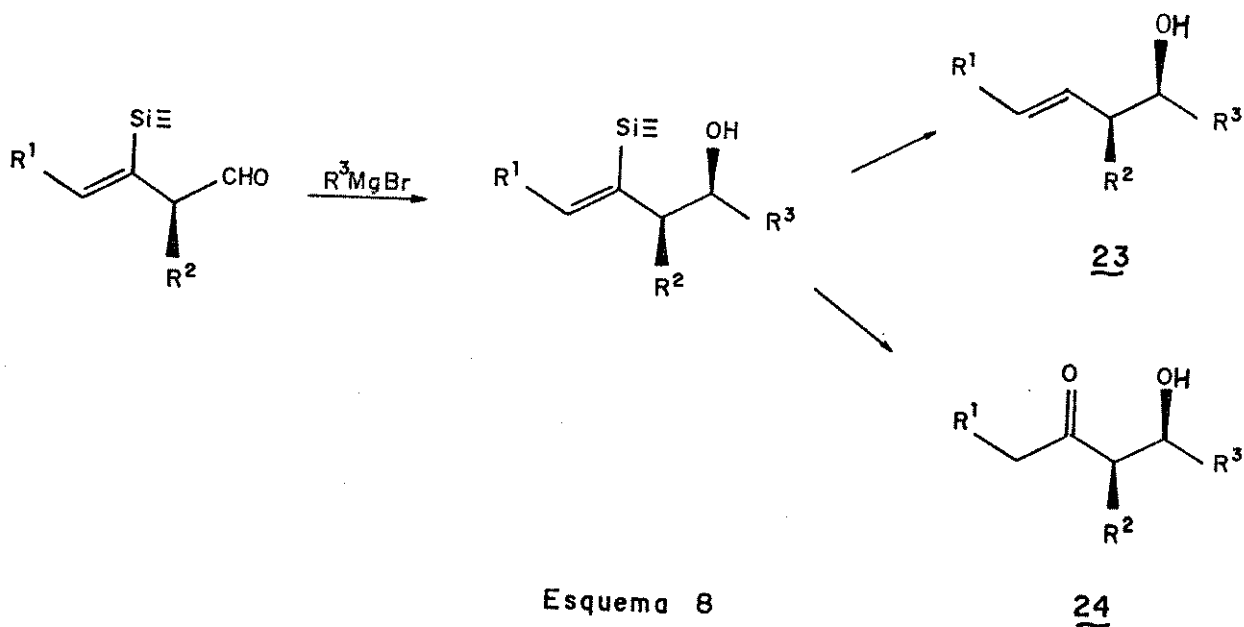


a. MeOH, refluxo; b. $(\text{COCl})_2, 0^\circ\text{C}, \text{H}_2/\text{PdC}$; c. $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CHCH}_3$; d. NaOH, MeOH;
 e. $\text{NaHCO}_3, \text{I}_2, \text{CH}_3\text{CN}$; f. $n\text{-Bu}_3\text{SnH}, \text{THF}$; g. $\text{EtMgBr}, \text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C}$; h. $\text{Ac}_2\text{O}, \text{DMAP}, \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; i. $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3, \text{TMS}-\text{OTf}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; j. NaOH, MeOH; k. $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}, \text{Et}_3\text{N}$; l. CsOAc, DMF ; m. PPTS.

Esquema 7

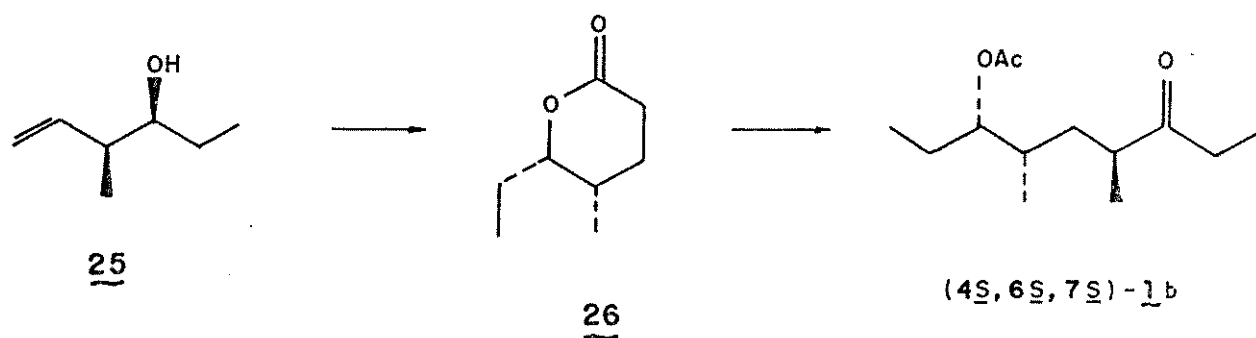
Nesta rota sintética o centro em C₇, correspondente a serricornina, é formado na etapa de iodolactonização, porém com a estereoquímica invertida (20). Neste ponto os autores encontraram grande dificuldade para a inversão de C₇: a abertura do hemiacetal 21 através de acetilação, formação do etileno-cetal com subsequente clivagem alcalina do grupo acetato forneceu o hidróxi-cetal 22 que não sofreu a inversão de configuração de C₇ através da reação de Mitsunobu. A conversão de 22 ao mesilato correspondente e posterior deslocamento com acetato de cézio forneceu (4S,6S,7S)-1b em treze etapas com rendimento de 5%.

Recentemente duas novas sínteses quirais da serricornina foram publicadas. Na primeira, Sato e colaboradores²⁴ desenvolveram um método de obtenção de álcoois do tipo 23 e 24 (Esquema 8), baseado na adição de nucleófilos a compostos carbonílicos quirais.



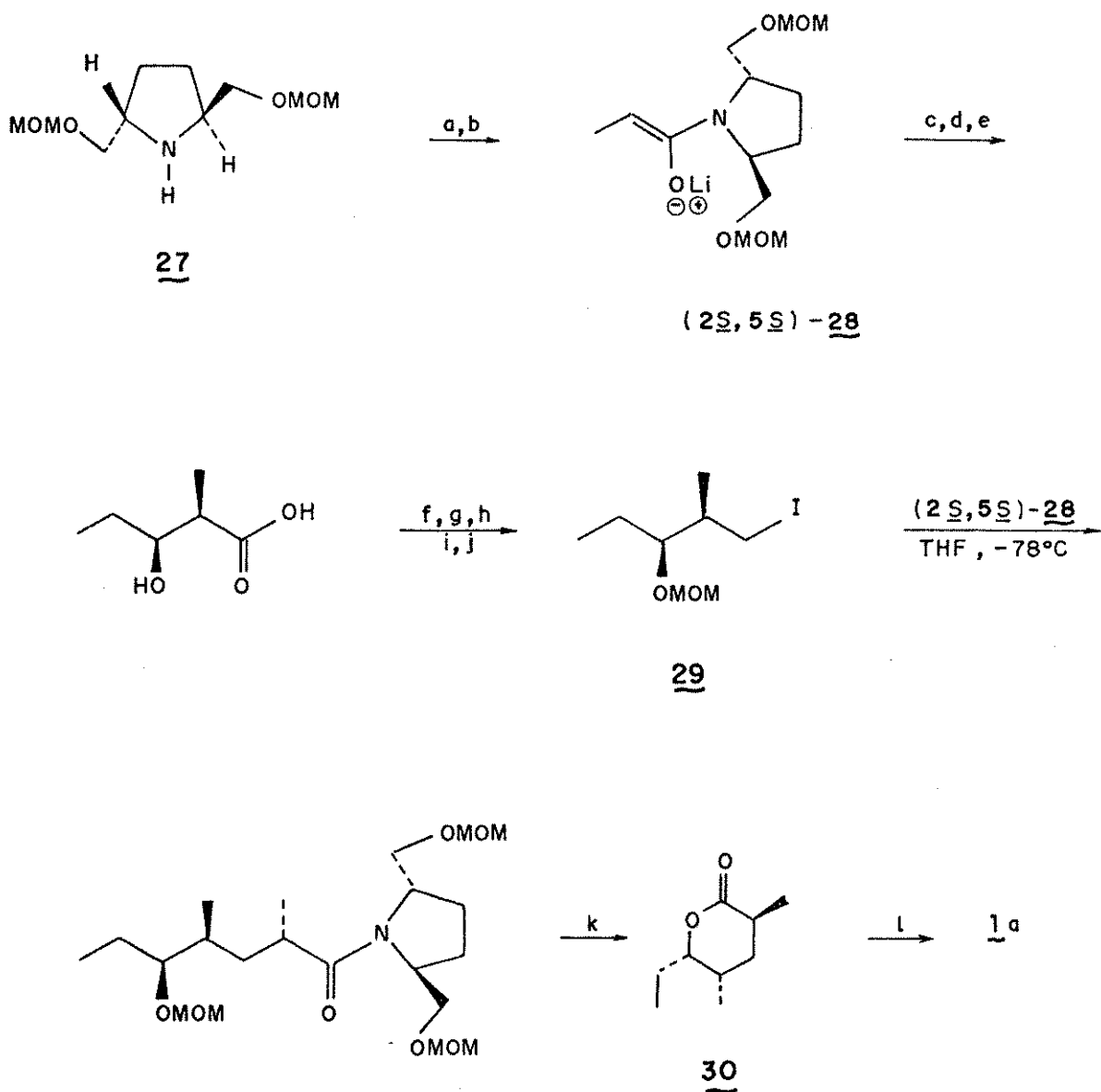
Visto que o álcool **23** possui dois centros assimétricos com a estereoquímica relativa desejada para C₆ e C₇ da serricornina, sua síntese foi empreendida utilizando esta metodologia.

O álcool **25** foi preparado em 5 etapas com rendimento de 21% (Esquema 9) e a obtenção do terceiro centro assimétrico ocorreu através da alquilação estereosseletiva da lactona **26**, fornecendo exclusivamente o produto *trans* com relação ao grupo metila já existente. A síntese foi realizada em dez etapas com rendimento global de 7,5%, utilizando-se como material de partida o álcool homoalílico (*E*)-2-buten-1-ol.



Esquema 9

Na última síntese publicada, Katsuki e colaboradores²² utilizam como auxiliar quiral a pirrolidina **27** (Esquema 10) recentemente desenvolvida, em nove etapas, sendo que o rendimento de **27** é inferior a 6%.



a. $(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; b. N-BuLi , THF; c. Cp_2ZrCl_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO}$;
 d. HCl , refluxo; f. CH_2N_2 , Et_2O ; g. MOM-Cl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$; h. LAH, THF; i. $p\text{-TsCl}$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$;
 j. NaI , Me_2CO ; k. HCl , refluxo; l. EtLi , Et_2O , -100°C .

Esquema 10

A estratégia sintética utilizada é aquela já discutida anteriormente: preparação do iodeto quiral **29** que desempenhará o papel de agente alquilante, só que desta vez não da 3-pentanona, mas do enolato de lítio da amida quiral **28**. A lactona **30**, obtida após retirada do auxiliar quiral, contém os três centros assimétricos com a configuração absoluta correta. A homologação de dois carbonos, via adição nucleofílica de etil lítio à lactona **30**, fornece (4*S*,6*S*,7*S*)-serricornina opticamente pura.

O rendimento para a preparação de (4*S*,6*S*,7*S*)-**1a** é de 35% de rendimento a partir do auxiliar quiral **27** (10 etapas) e inferior a 2% a partir do ácido adípico, precursor de **27**.

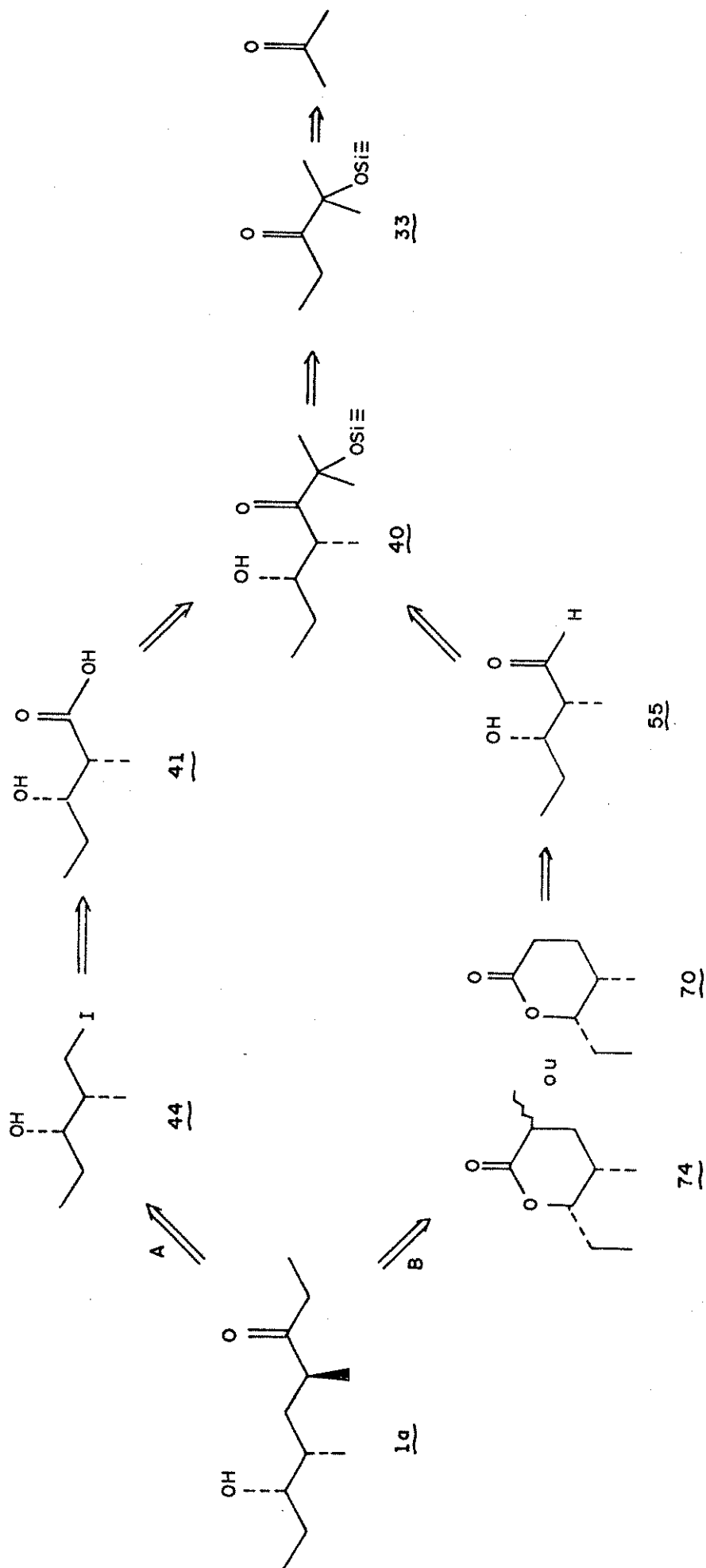
-objetivo

Os estudos referentes à atividade biológica da (4*S*,6*S*,7*S*)-serricornina sintética foram realizados por Chuman e colaboradores²³, que numa primeira etapa analisaram a forma opticamente ativa do feromônio através de testes de bioensalo²⁴ e experimentos de eletroantenograma, EAG²³, sendo que as amplitudes máximas de resposta foram observadas com doses do feromônio ao redor de 10^{-3} e 10^{-2} μg respectivamente.

Posteriormente, a aplicação destes mesmos testes ao feromônio racêmico²⁵ mostrou que a mistura (4*S**R*,6*S**R*,7*S**R*)-serricornina possuía atividade biológica comparável àquela observada para o feromônio opticamente puro, apresentando respostas satisfatórias ao redor de 10^{-2} μg de amostra.

Quando se iniciou este projeto, e ainda hoje, existia uma única síntese racêmica e estereosseletiva do feromônio **1a** descrita na literatura por Bartlett e colaboradores²⁰ (13 etapas, 5% de rendimento). Este fato, associado ao conhecimento de sua atividade biológica, estimulou o interesse na síntese estereosseletiva da (+/-)-serricornina, utilizando-se condensação aldólica estereosseletiva com enolato de lítio pré-formado como etapa chave, pois permite a obtenção dos centros em C₆ e C₇ da serricornina com a estereoquímica relativa correta.

A análise retro-sintética para a preparação da (+/-)-serricornina descrita no Esquema 11 apresenta duas alternativas, a partir do aldol **40**, para a obtenção do terceiro centro assimétrico (C₄ da serricornina) com a configuração relativa correta, vias A e B, que serão discutidas separadamente.

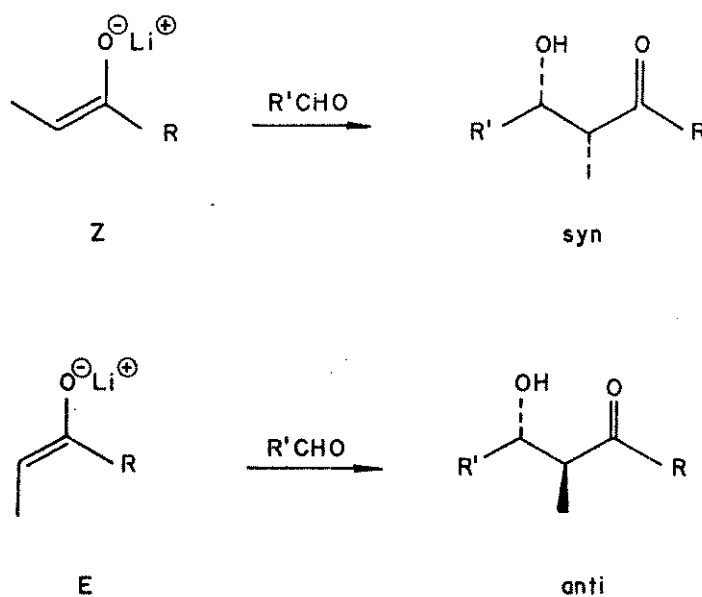


ESQUEMA 11

DISCUSSÃO

A aplicação potencial de condensações aldólicas como uma ferramenta em síntese orgânica, especialmente na construção de moléculas acíclicas contendo vários centros assimétricos, estimulou o desenvolvimento de metodologias que permitissem o controle estereosseletivo em tais reações. Neste sentido, vários métodos para a obtenção de aldóis, empregando enolatos metálicos pré-formados, têm sido investigados²⁶.

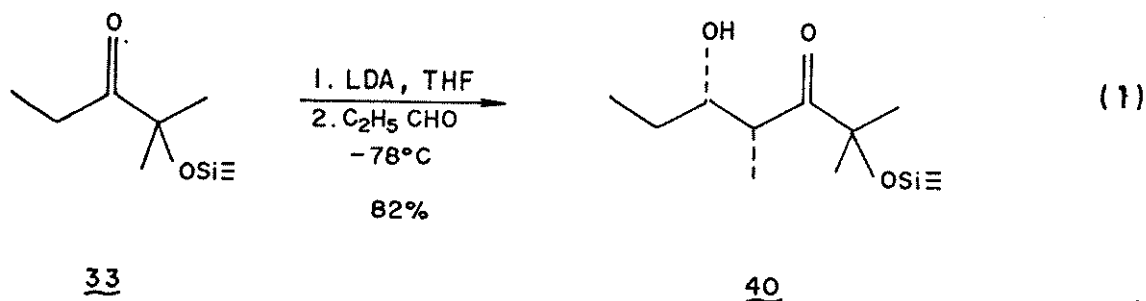
Heathcock e colaboradores^{26a} realizaram um estudo sistemático da adição aldol empregando enolatos de lítio pré-formados, demonstrando que a diastereosseletividade do produto formado era definida, ao menos em parte, pela geometria do enolato (Esquema 12), onde o isômero **Z** conduzia preferencialmente ao aldol **syn** e o isômero **E** ao aldol **anti**²⁷.



ESQUEMA 12

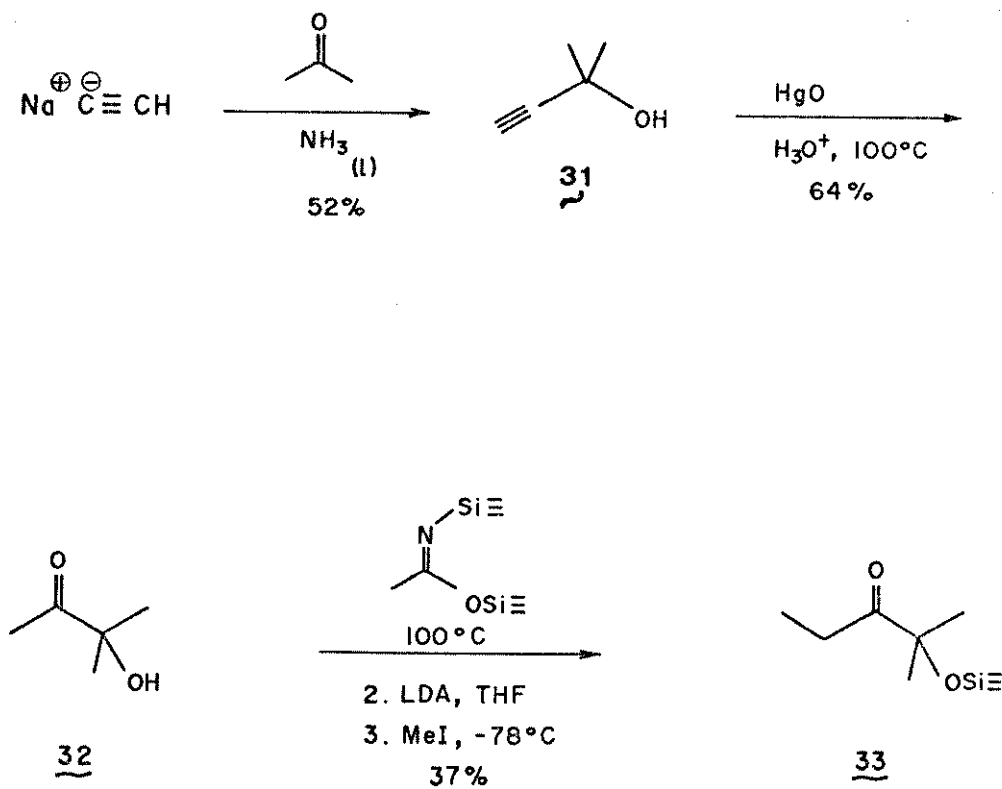
Numa segunda etapa, evidenciou-se que o emprego de cetonas contendo um grupo R volumoso ligado ao carbono carbonílico era também fator determinante na diastereosseletividade da reação.

A escolha desta metodologia como etapa chave na síntese da (+/-)-serricornina, empregando o enolato de lítio pré-formado da cetona **33** com propionaldeído (eq.1), se deve à alta seletividade *syn* observada na condensação aldólica de **33** com benzaldeído, isobutiraldeído e fenilacetaldeído^{26a}.



-preparação da cetona 33

O primeiro caminho investigado para a preparação de **33** utilizou como material de partida a acetona, que sofre adição de acetileno de sódio²⁸ (Esquema 13) fornecendo o α -hidroxiacetileno **31** em 52% de rendimento. A hidratação de **31** com ácido sulfúrico, catalisada por óxido de mercúrio, conduziu à α -hidroxicetona **32**, que depois de proteção com bis-trimetilsililacetamida foi alquilada cineticamente com iodeto de metila, fornecendo **33** em quatro etapas com rendimento total de 12%.

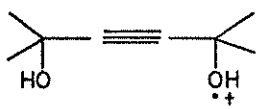


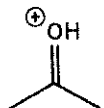


ESQUEMA 13

O baixo rendimento obtido na primeira etapa desta preparação, ou seja, formação do α -hidroxilacetileno **31**, é atribuído à ocorrência de reação lateral, pois quando se procedeu à destilação do produto bruto de reação, observou-se a formação de uma quantidade considerável de um resíduo sólido (p.f. = 92°C) que exibiu no seu espectro de ^1H -RMN (E-02) dois singletos na proporção 6:1 a 1,45 e 3,10 ppm respectivamente. A adição de óxido de deutério à amostra fez desaparecer o pico a 3,10 ppm, indicando a presença de hidroxila no produto, o que foi confirmado pelo espectro de infravermelho, através da absorção a 3371 cm^{-1} (E-03).

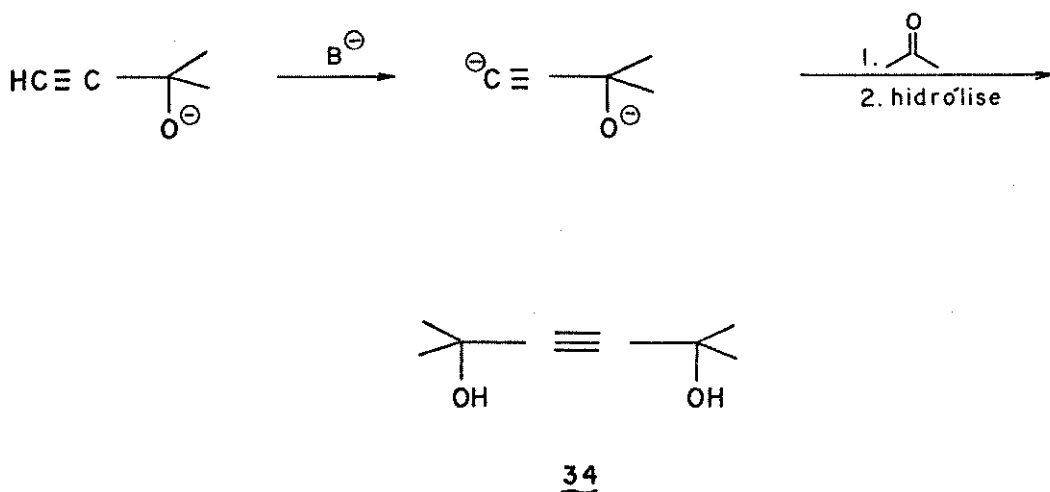
O espectro de massa apresentou íon molecular com relação $m/e=142$ e a análise da fragmentação (Tabela 1) confirmou a proposição da estrutura **34**.

TABELA I

m/e	fragmento
142 (M ⁺)	
127	
109	
59	
43	$\text{H}_3\text{CC}\equiv\text{O}^+$

A formação do diol **34** pode ser explicada a partir das condições empregadas para a reação, envolvendo a formação de acetileno de sódio em amônia líquida com adição lenta de acetona. O meio fortemente básico realiza a abstração do próton metínico do acetileno recém formado (Esquema 14), que realiza novo ataque nu-

cleofílico à acetona.



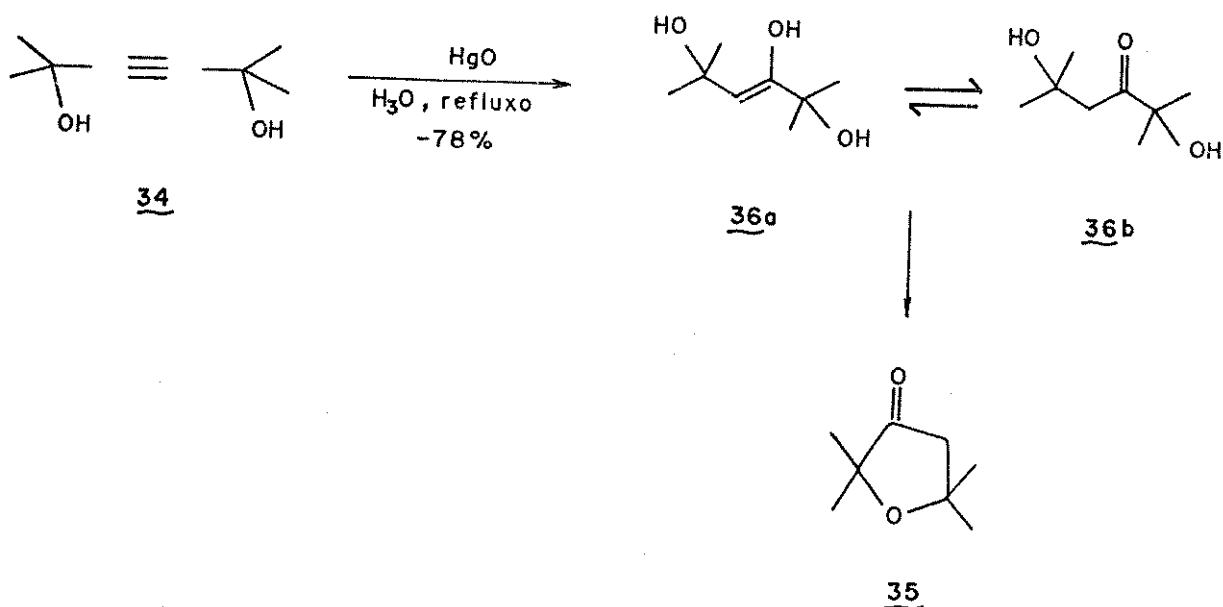
ESQUEMA 14

Para confirmação do produto obtido, realizou-se a hidratação do acetilenodiol **34**, nas mesmas condições anteriormente empregadas para a hidratação de **31**, obtendo-se um óleo castanho, que apresentava em espectro de ^1H -RMN dois singletos em campo alto e um singlete a 2,38 ppm, característico de próton ligado a carbono α -carbonílico, na proporção de 6:6:2 respectivamente (E-04).

A partir destes dados, somando-se ainda o espectro de massa com íon molecular a $m/e=142$, propôs-se a estrutura **35** para o produto de hidratação de **34** (Esquema 15), que nas condições usuais fornece **36a** em equilíbrio tautomérico com **36b**.

Devido ao meio reacional extremamente ácido, o ataque nucleofílico intramolecular é favorecido, com eliminação de água, conduzindo ao produto cíclico **35**, independente da regioquímica do

ataque.



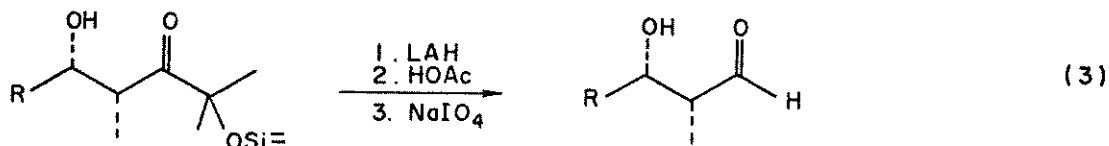
ESQUEMA 15

A confirmação final da estrutura **35** foi realizada através da análise do seu espectro de ^{13}C -RMN (E-05) que se apresentou concordante com o mesmo produto descrito na literatura²⁹

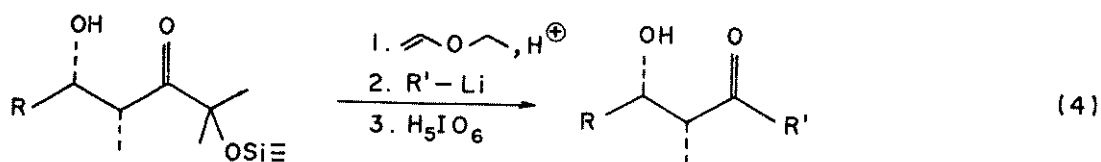
Embora a rota proposta inicialmente para a síntese da cetona **33** utilize reagentes com grande disponibilidade, o baixo rendimento a torna pouco atrativa.

Paralelamente, a realização de um caminho alternativo para a preparação de **33**, onde se observaram melhores rendimentos, empregou o método de Heathcock^{26a} modificado. A adição de trimetilsililcianeto a acetona, catalisada por ZnI_2 , fornece quantitativamente a clanidrina **38**³⁰ (Esquema 16).

-redução com LAH, dessililação e então clivagem oxidativa com periodato de sódio, resultando o β -hidroxialdeído³¹ (eq.3)

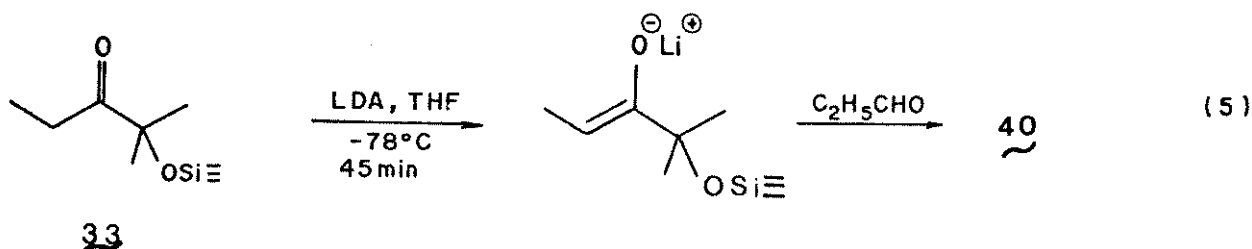


-após a proteção do grupo hidroxila, um reagente organolítico pode ser adicionado à cetona, e o produto é então clivado com ácido periódico para fornecer a β -hidroxicetona³² (eq.4)



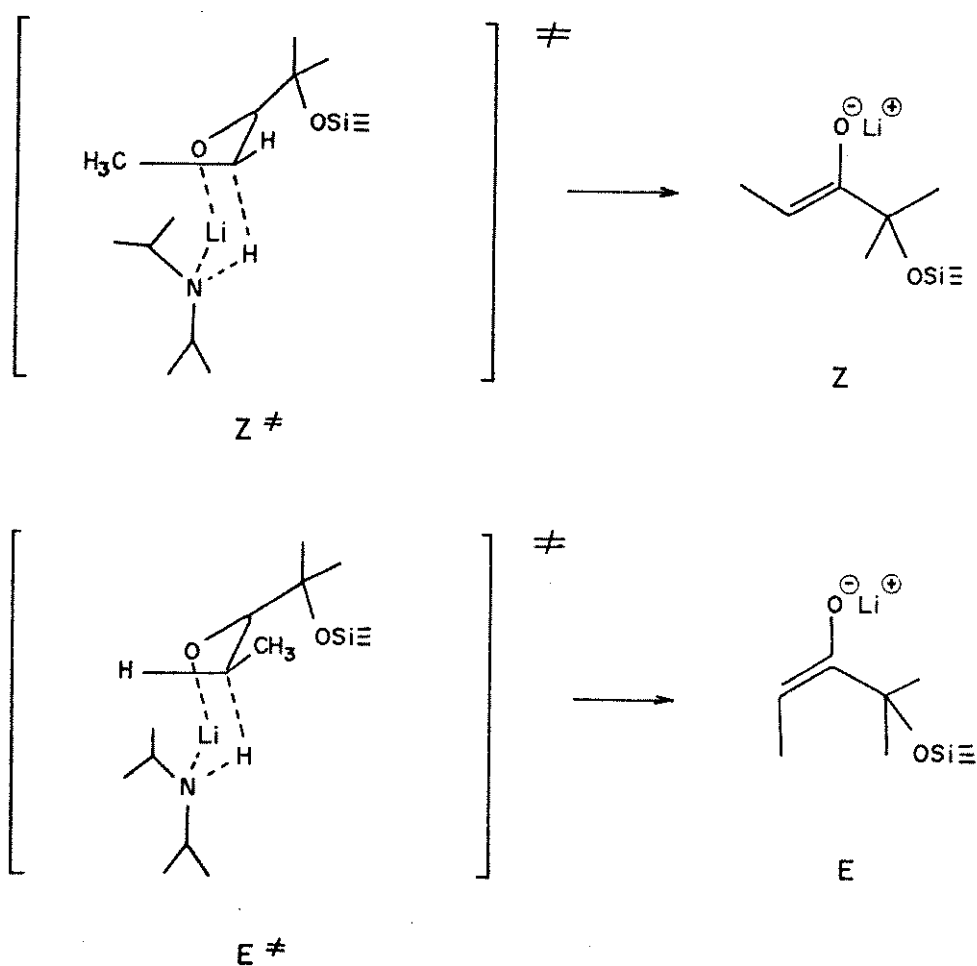
-preparação do aldol 40

A condensação aldólica entre a cetona **33** e propionaldeído foi realizada gerando-se inicialmente o enolato de lítio da cetona com N,N-diisopropilamido de lítio (LDA), sob condições de controle cinético (eq.5), conduzindo preferencialmente ao isômero geométrico **Z**.



33

Propõe-se que a desprotonação se processe através de um estado de transição tipo cadeira (Esquema 17), no qual a transferência simultânea do próton e do íon metálico ocorra num processo intramolecular³³.



ESQUEMA 17

Uma análise comparativa dos estados de transição diastereoisoméricos E e Z mostra que os fatores de tensão alílica³⁴ entre o grupo $R = -C(CH_3)_2OSiEt_3$ ligado à carbonila e o grupo metil

em C_4 no estado de transição E^{\ddagger} , devem ser mais importantes que as interações não ligantes entre a mesma metila em C_4 e o grupo isopropila no estado de transição Z^{\ddagger} .

Aqui vale ressaltar que o enolato de lítio da cetona **33**, depois de convertido ao siliil enoléter correspondente, teve sua proporção estimada em maior que 98:2 a favor do isômero Z, através de ^{13}C -RMN³⁵.

Como citado anteriormente, existe uma relação entre a geometria do enolato de lítio e a configuração relativa dos centros assimétricos a serem formados na adição aldol, quando se empregam condições de controle cinético.

Muitos estados de transição têm sido propostos para explicar a estereoquímica obtida nestas reações³⁶, sendo que o mais utilizado tem sido o estado de transição tipo quelado, primeiramente proposto por Zimmermann-Traxler^{36a} para a condensação de Ivanov.

Utilizando-se este modelo para a condensação aldólica entre o enolato de lítio Z da cetona **33** e propionaldeído (Fig.6) observa-se uma aproximação tipo ul³⁷, dando origem ao aldol **40** com estereoquímica relativa *syn*.

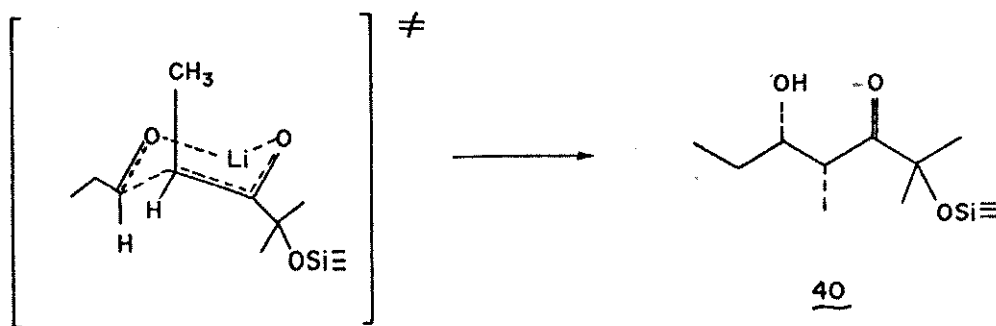


FIGURA 6

Esta tendência do enolato Z conduzir preferencialmente ao aldol *syn* é acentuada com o aumento do volume estérico do grupo R ligado ao carbono carbonílico da cetona, onde sua interação com o grupo etila do aldeído é determinante no estado de transição proposto.

O produto da condensação aldólica foi purificado inicialmente por microdestilação, com temperatura de ebulição igual a 100°C (2mm/Hg), obtendo-se um rendimento de 34%.

Para se evitar altas temperaturas, que podem levar a equilíbrio entre o aldol *syn* e *anti* através da reação de retroaldol ou enolização, optou-se pelo método de destilação bulbo-a-bulbo, utilizando-se aparato Kugelrohr, onde a temperatura de ebulição variou entre 70-80°C(2mm/Hg) e com rendimento de 82%, bastante superior ao obtido anteriormente.

A caracterização do aldol 40, realizou-se primeiramente a partir de seu espectro de ¹H-RMN, apresentando um duplo quarteto referente ao próton metínico a 3,12 ppm e um multiplete a 3,55 ppm referente ao próton carbinólico (E-07).

Os espectros de infravermelho (E-09) e massa foram consistentes com o produto, e o espectro de ¹³C-RMN (E-08) indicou numa primeira etapa a obtenção do aldol diastericamente homogêneo, que foi confirmado através de análise por cromatografia gasosa, apresentando uma relação maior que 98:2 a favor de um dos diastereoisômeros (Fig.7).

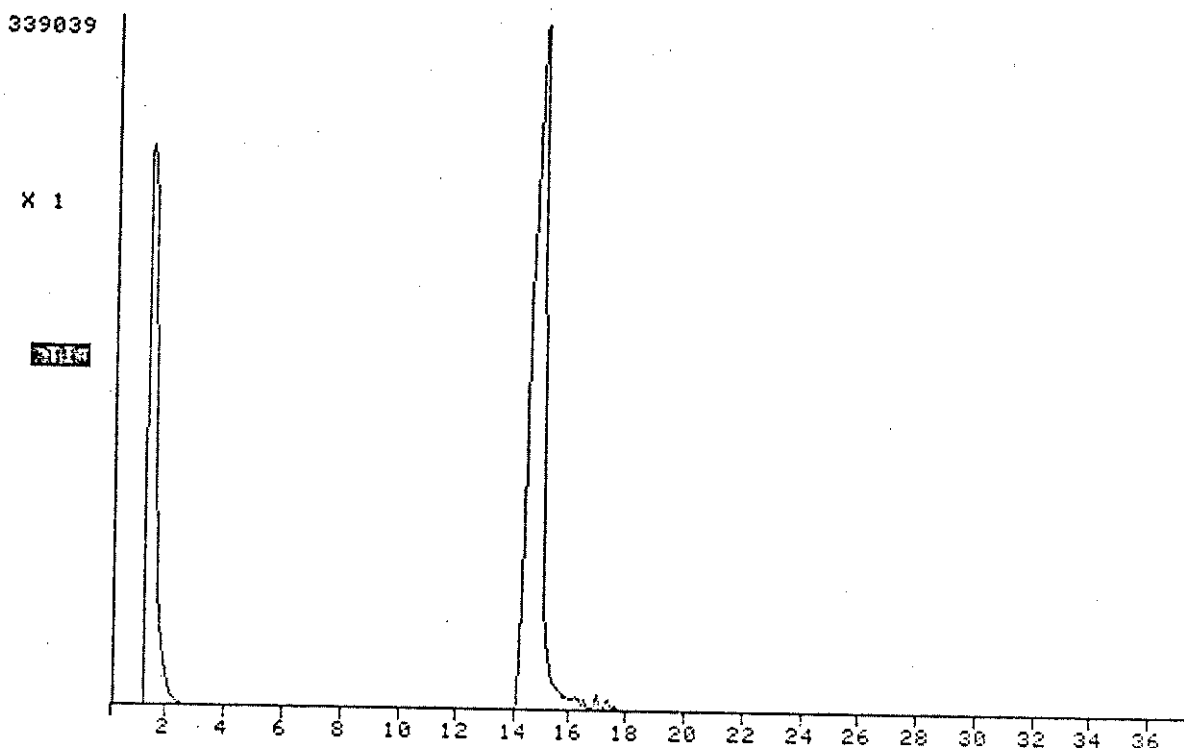
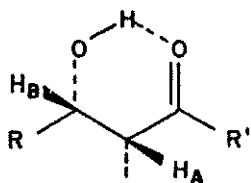


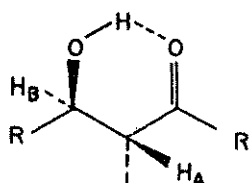
Figura 7

-determinação da estereoquímica relativa do aldol 40

A determinação da estereoquímica relativa de aldóis do tipo 40 é possível através das técnicas de espectroscopia de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN³⁵. O fato de compostos β -hidroxicarbonílicos formarem ligação de hidrogênio intramolecular³⁸ possibilita a análise das constantes de acoplamento vicinais entre os prótons dos carbonos assimétricos (Fig.8), que apresenta para o isômero *syn* uma variação de 2-6 Hz e para o isômero *anti* de 7-10 Hz, quando o grupo R não é muito volumoso³⁵.



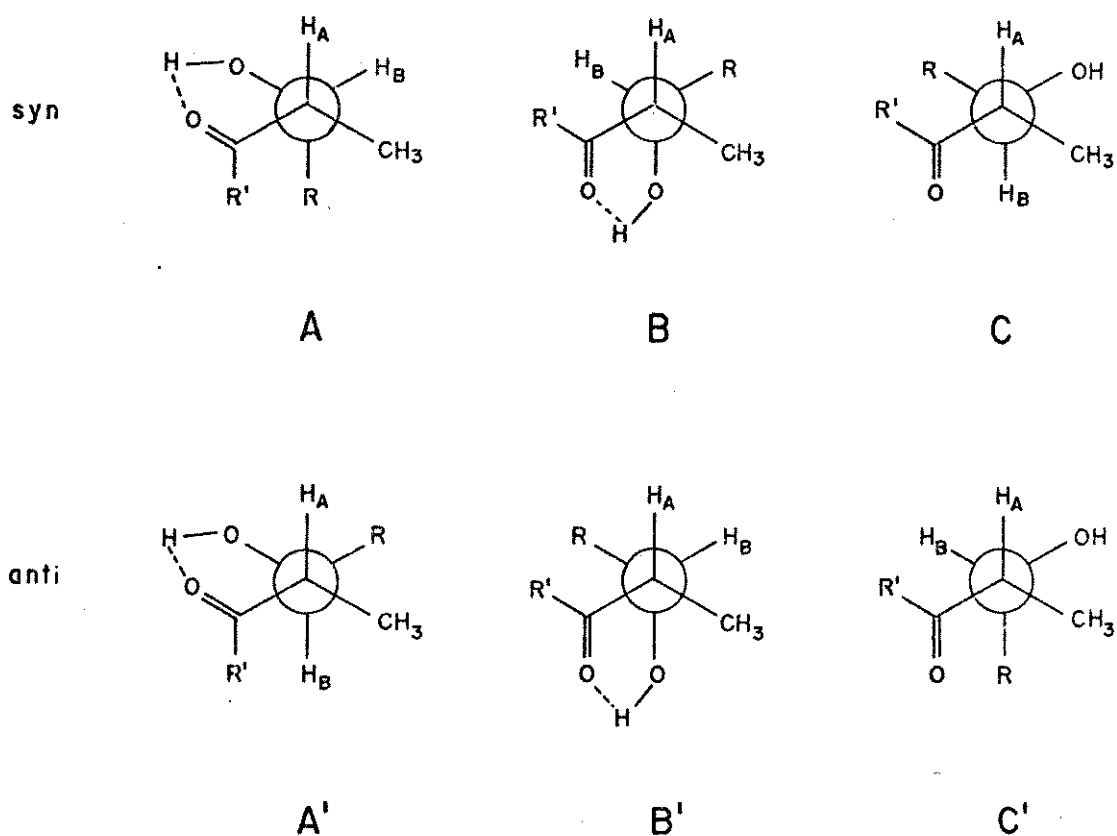
syn $J_{AB} = 2 - 6\text{Hz}$



anti $J_{AB} = 7 - 10\text{Hz}$

FIGURA 8

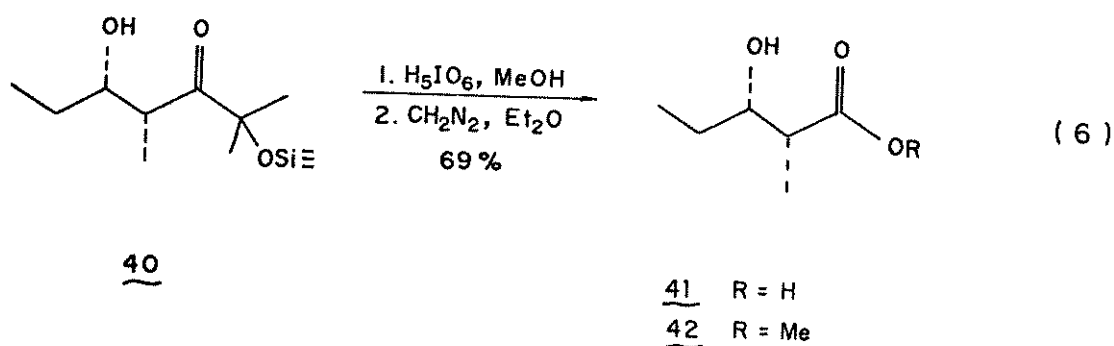
Estes resultados são facilmente entendidos analisando-se os rotâmeros correspondentes aos compostos *syn* e *anti* (Esquema 18).



ESQUEMA 18

No isômero *syn*, em ambas as conformações com ligação de hidrogênio, A e B, os prótons H_A e H_B encontram-se numa relação *gauche* conduzindo a constantes de acoplamento, J_{AB} , menores do que as observadas para o isômero *anti*, que possui nos seus conformeros com ligação de hidrogênio, A' com H_A e H_B numa relação *anti* e em B' numa relação *gauche*.

Para a análise através de ^1H -RMN submeteu-se o aldol **40** a clivagem oxidativa com ácido periódico em metanol, fornecendo o β -hidroxiácido **41** (eq.6), que apresentou no seu espectro de ^1H -RMN (E-10) que apresentou um duplo quarteto referente ao próton metínico a 2,58 ppm e um duplo triplete correspondente ao próton carbinólico a 3,88 ppm.



A constante de acoplamento vicinal, $J_{2,3}$, em **41** foi obtida inicialmente através da irradiação dos núcleos dos prótons metilênicos em C_4 (Fig.9, cf. E-10) fazendo com que o duplo triplete se transformasse num dublete, e posteriormente pela irradiação dos núcleos dos prótons metílicos ligados a C_2 . O resultado obtido está descrito na Tabela II, comparando-se com os dados da literatura³⁵, que confirma a configuração relativa *syn*.

TABELA II

	$J_{2,3}$ <i>syn</i> (Hz)	$J_{2,3}$ <i>anti</i> (Hz)
41	4,0	---
41 ³⁵	3,8	6,9

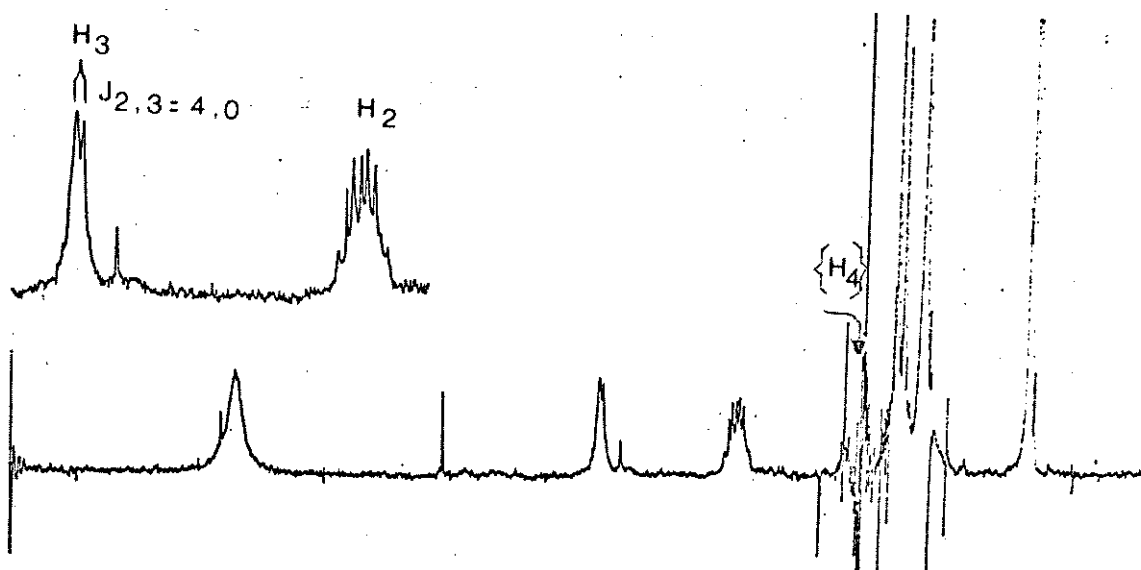


Figura 9

Para atribuição da estereoquímica relativa através de ^{13}C -RMN, procedeu-se à esterificação de **41** com diazometano, fornecendo o β -hidroxiéster **42** (eq.6), possibilitando desta forma, a análise comparativa dos deslocamentos químicos dos carbonos assimétricos e metílico em C_4 (Tabela III) com aqueles descritos na literatura³⁹.

TABELA III

	syn			anti		
	carb.	metil	metin.	carb.	metil	metin.
40	72,7	10,6	43,2	---	---	---
41	73,0	10,5	44,8	---	---	---
42	72,7	10,8	44,0	---	---	---
42³⁹	73,2	10,6	44,1	74,4	13,7	44,9

Analisando-se os resultados obtidos (Tabela III), observa-se que o deslocamento químico do grupo metila em C₂ no β-hidroxiéster **42** está em campo significativamente mais alto do que o correspondente **42** com estereoquímica relativa *anti*. Esta diferença tem sua origem na população relativa dos rotâmeros mostrados no Esquema 18 (p.34), onde no isômero *syn* o grupo metila está em relação *gauche* com o grupo R nos dois confôrmeros A e B, e no isômero *anti*, o grupo metila está *gauche* em A' e *anti* em B'. Desta forma o efeito γ-gauche, atribuído à compressão estérica⁴⁰, é manifestado mais fortemente no isômero *syn*.

-tentativa de obtenção da serricornina via rota A

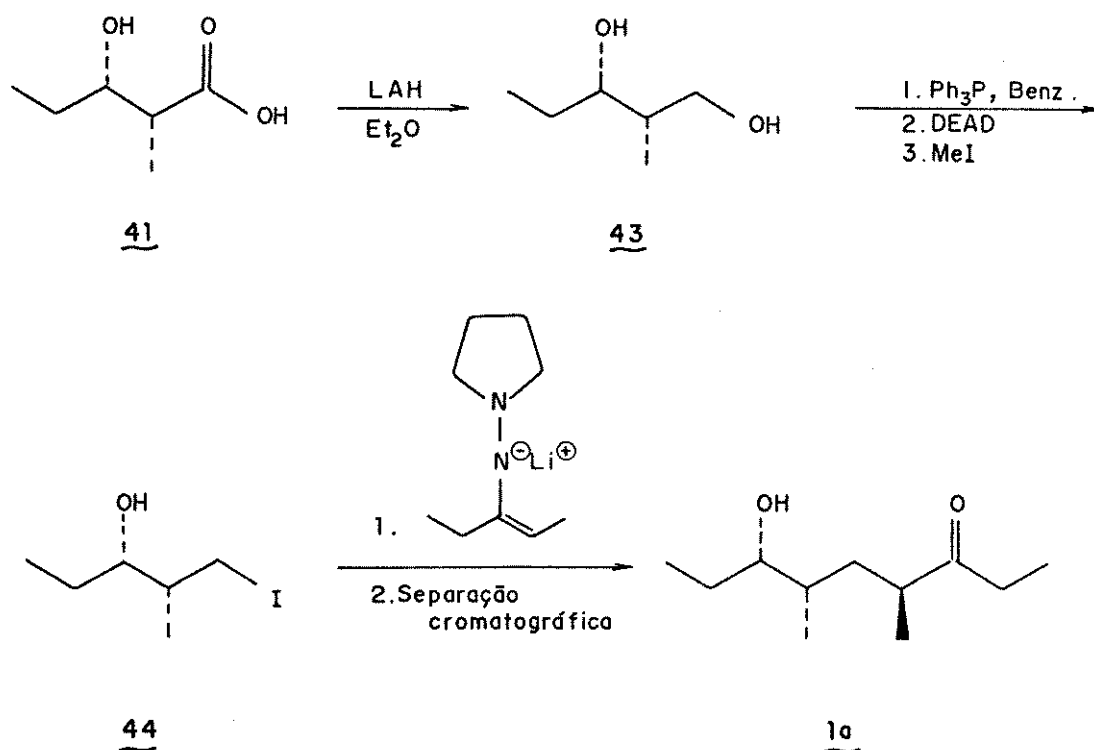
Como citado anteriormente, para a obtenção do terceiro centro assimétrico em C₄ da serricornina, dois caminhos foram propostos: passagem pelo iodeto **44** ou pelo intermediário lactônico **70**, que estão descritos no Esquema 11 como vias A e B respectivamente.

A reação de alquilação entre iodetos do tipo **44** e o enolato de lítio da 3-pentanona, como etapa chave para a geração do centro assimétrico em C₄ da serricornina, já utilizada por Hoffmann¹⁶, Baker¹⁷ e Mori¹⁸, apresentou controvérsia quanto aos rendimentos obtidos.

Com o objetivo de se investigar este caminho para síntese da serricornina, duas modificações foram propostas (Esquema 19):

- conversão direta do diol **43** ao iodeto correspondente, via reação de Mitsunobu⁴¹

- emprego da hidrazona correspondente à 3-pentanona, na reação de alquilação, para se evitar baixos rendimentos⁴²



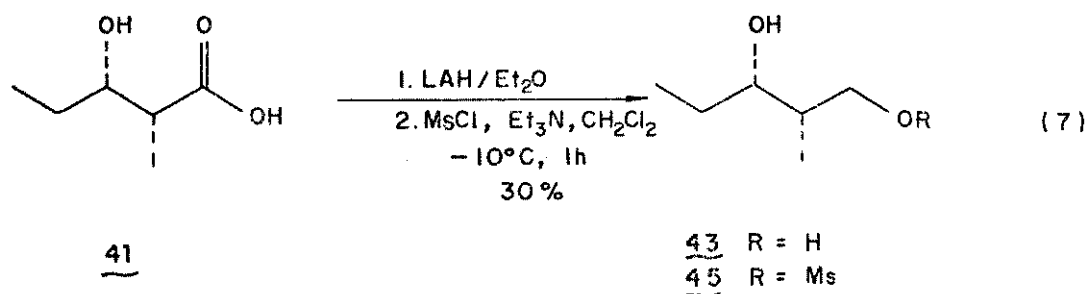
ESQUEMA 19

Embora a reação de Mitsunobu⁴¹ se aplique tanto para álcoois primários quanto para secundários, a tentativa de se obter o iodeto **44** diretamente baseou-se na possibilidade do álcool primário, que é menos impedido, reagir mais rapidamente.

A purificação do produto de reação de Mitsunobu através de cromatografia foi dificultada pela presença de óxido de trifé-

nilfosfina nas frações onde havia indícios do produto desejado, embora em pequena quantidade. Comportamento idêntico foi observado quando se utilizou o método de transformação de álcoois a cloretos e brometos usando-se tetrahaleta de carbono e uma fosfina terciária⁴³.

Visto que tentativas de obtenção direta de **44** não apresentaram resultados satisfatórios decidiu-se pelo caminho clássico, passando pelo produto mesilado **45** (eq.7), seguido por substituição nucleofílica com iodeto de sódio.

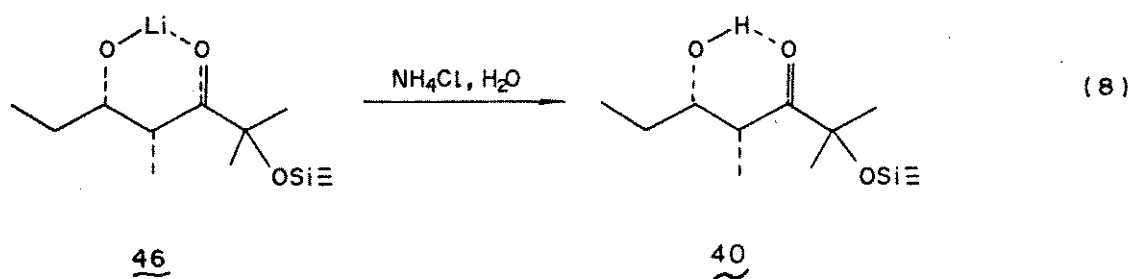


Embora condições brandas tenham sido empregadas para a reação de mesilação⁴⁴, o produto monomesilado **45** foi obtido em baixo rendimento (c.a. 40%), o que se pode atribuir ao fato da hidroxila em C₃ não estar protegida, conduzindo a mistura de produtos.

Devido às dificuldades encontradas para a obtenção do iodeto **44**, mantendo-se o grupo hidroxila em C₃ livre, tornou-se necessário sua proteção. Para tanto, o grupo O-benzil pareceu a melhor escolha, por ser compatível com reações subsequentes e pe-

la facilidade de ser eliminado através de hidrogenólise quando necessário.

Neste ponto é importante ressaltar que a proteção de compostos β -hidroxicarbonílicos tipo **40** apresenta algumas dificuldades: o aldolato **46** (eq.8), bastante estável como um anel de seis membros com o lítio coordenado em ambos os oxigênios, ou mesmo do próprio aldol depois de isolado, onde a ligação de hidrogênio intramolecular confere certa estabilidade, sendo necessário se empregar condições brandas, que evitam epimerização em C_4 . Tal fato não permite que métodos de proteção de álcoois secundários sejam empregados com sucesso (vide Tabela IV).



As primeiras tentativas de proteção do aldol **40** foram realizadas *in situ*, empregando-se inicialmente TMEDA como co-solvente para a quelação do contra-íon lítio, liberando o alcóxido para o ataque nucleofílico ao brometo de benzila. Quando a reação atingiu a temperatura ambiente, observou-se a formação imediata de um precipitado, que foi caracterizado como sendo o sal brometo de N,N,N',N' -dibenziltetrametiletilenodiamônio, proveniente da reação entre TMEDA e brometo de benzila, recuperando-se o aldol ao final da reação.

A interceptação do aldolato com brometo de benzila, utilizando-se HMPA como co-solvente, não resultou no aldol protegido, o mesmo ocorrendo nas tentativas de troca de solvente, primeiro por DMF e posteriormente por HMPA.

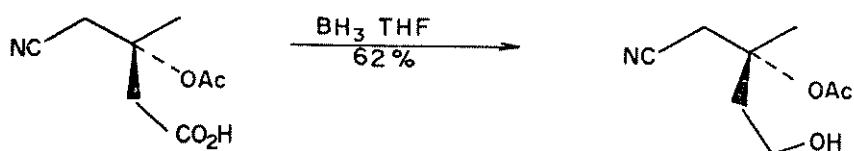
TABELA IV

substrato	reagentes	temp.	tempo	resultado
	a) PhCH ₂ Br, Ag ₂ O, DMF	0°C-ta	14h	recupera-se o material de partida
	b) PhCH ₂ Br, NaH, DMF	ta	1h	40 + PhCH ₂ Br
40	c) PhCH ₂ OTf, pir, CH ₂ Cl ₂ ⁴⁵	-60°C-ta	14h	decomposição de 40 + PhCH ₂ OH
	d) PhCH ₂ Br, NaHMDS, THF	-78°C-ta	15h	retro-aldol-recupera-se 33
	e) PhCH ₂ Br, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , DMAP	ta	1h	recupera-se 40
	f) PhCH ₂ Br, AgBF ₄ , THF	ta	2h	recupera-se 40

Estes resultados demonstraram que tanto o emprego de condições brandas, como óxido de prata para deslocar o bromo e um solvente polar como DMF, para uma eficiente solvatação dos íons, assim como a utilização de bases fortes, NaHMDS, não conduziram

ao produto desejado.

ElieI e Frye⁴⁶, na síntese da (S)-(+)-mevalolactona, demonstraram a possibilidade de se reduzir ácidos em presença do grupo O-acetil (Esquema 20) utilizando como agente redutor BH_3 . THF, em rendimento satisfatório.



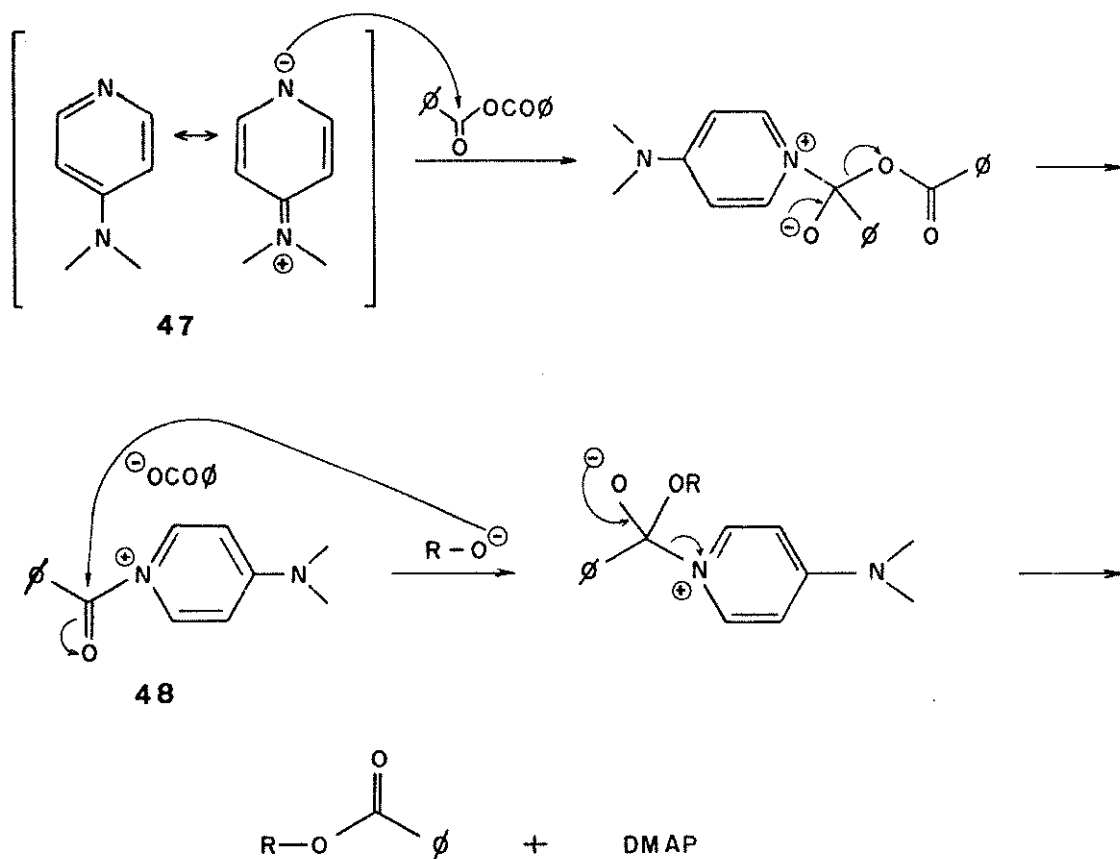
ESQUEMA 20

A partir deste resultado a escolha do grupo O-benzoil, menos reativo que o grupo acetil, para a proteção do aldol **40**, pareceu uma alternativa viável, visto que na sequência de reações para a obtenção do iodeto **44** é necessário se proceder à redução do ácido correspondente a **41**.

Na primeira tentativa de benzoilação de **40** empregou-se cloreto de benzoíla e piridina em diclorometano. Depois de uma hora de reação a temperatura ambiente, isolaram-se os reagentes de partida, após tratamento convencional.

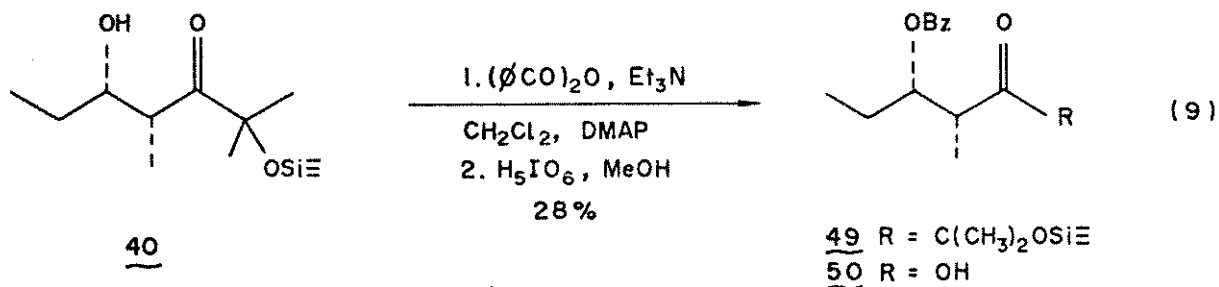
Posteriormente, empregou-se o método descrito por Hassner e colaboradores⁴⁷ que emprega DMAP como catalisador. 4-N,N-dimetilamino piridina (**47**) é uma base nucleofílica, que ataca o anidrido benzóico, conduzindo à formação da espécie acilpiridínio **48** tendo bom grupo de saída, que sofre ataque nucleofílico do al-

cóxido, com recuperação do catalisador (Esquema 21).



ESQUEMA 21

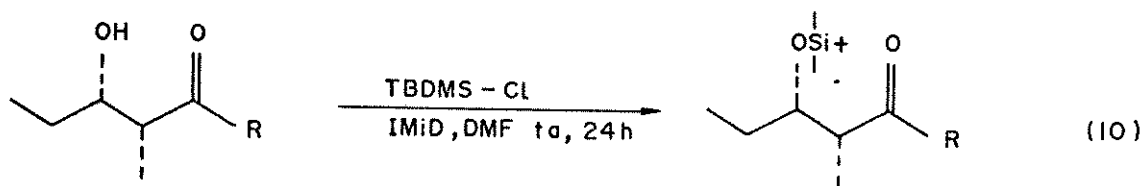
Embora o aldol benzoilado **49** tenha sido obtido em baixo rendimento (29%) (eq.9), decidiu-se dar continuidade à sequência de reações para testar-se a redução do β -benzoiloxiácido **50**, que apresentou rendimento bastante alto na sua obtenção através da clivagem oxidativa com ácido periódico.



Quando se procedeu à redução de **50** empregando-se o método de Eliel e Frye⁴⁶ isolou-se uma pequena quantidade do álcool desejado (ca.10%), demonstrando a inviabilidade de utilizar-se o grupo benzoil como um protetor alternativo.

Este fato conduziu a novas tentativas de benzilação, mas desta vez o produto protegido seria o β -hidroxiéster **42**, por resistir a condições de reação mais drásticas que o aldol, sem epimerização.

Foram feitos vários testes de benzilação através de $\text{Ph-CH}_2\text{Br/NaH}$ variando-se o solvente, e vários outros utilizando-se sais de prata, não se obtendo o produto esperado. Desta forma testaram-se outros grupos protetores, já utilizados anteriormente para a proteção de **40**, conduzindo a resultados similares, como por exemplo a tentativa de obtenção do derivado tetraidropirânico (DHP, $p\text{-TsOH}$, THF). Em ambos os casos houve indícios de eliminação, mas a reação de siliilação com TBDMS-Cl/IMiD/DMF conduziu aos produtos siliilados **51** e **52** (eq.10) em rendimentos semelhantes (ca.45%), que para uma etapa de proteção são considerados insatisfatórios.



40 R = $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OSi}\equiv$

42 R = OMe

51 R = $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OSi}\equiv$

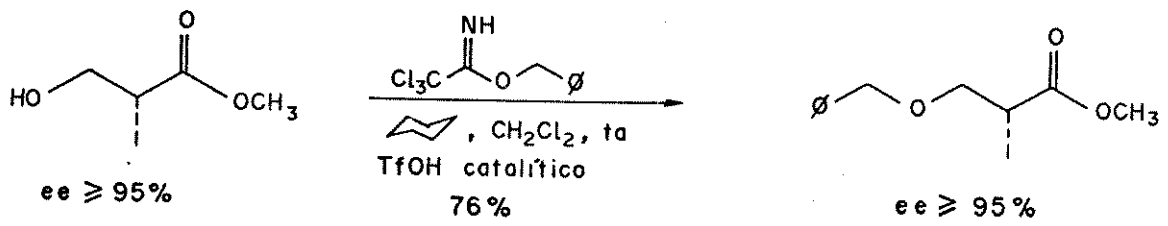
52 R = OMe

Os resultados dos testes para a proteção de **42** estão compilados na Tabela V.

TABELA V

substrato	reagentes	temp.	tempo	resultado
42	a) PhCH ₂ Br, KOH, DMSO ⁴⁸	ta	24h	recupera-se 42
	b) PhCH ₂ Br, NaH, DMSO ⁴⁹	ta	48h	decomposição do éster
	c) PhCH ₂ Br, NaH, THF	50°C	24h	produto de elimi- nação
	d) PhCH ₂ , Ag ₂ O, ET ₂ O ⁵⁰	ta	16h	recupera-se 42
	e) PhCH ₂ Br, AgBF ₄ , DMF	ta	1h	formação de for- miato de etila
	f) PhCH ₂ Br, AgBF ₄ , THF	ta	5h	recupera-se 42
	g) PhCH ₂ Br, AgBF ₄ , CH ₂ Cl ₂	ta	5h	recupera-se 42
	h) DHP, p-TsOH, THF	ta	24h	produto de elimi- nação
	i) TBDMSCl, IMID, DMF ⁵¹	ta	24h	51 (48%)
	j) TBDMSCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , DMAP ⁵²	ta	24h	recupera-se 42

Neste ponto cabe ressaltar que só recentemente foi descrito na literatura⁵³ um método de benzilação de compostos β -hidroxicarbonílicos, que aplicado a compostos quirais fornece o produto O-benzilado em alto rendimento e sem epimerização em C₂ (Esquema 22).

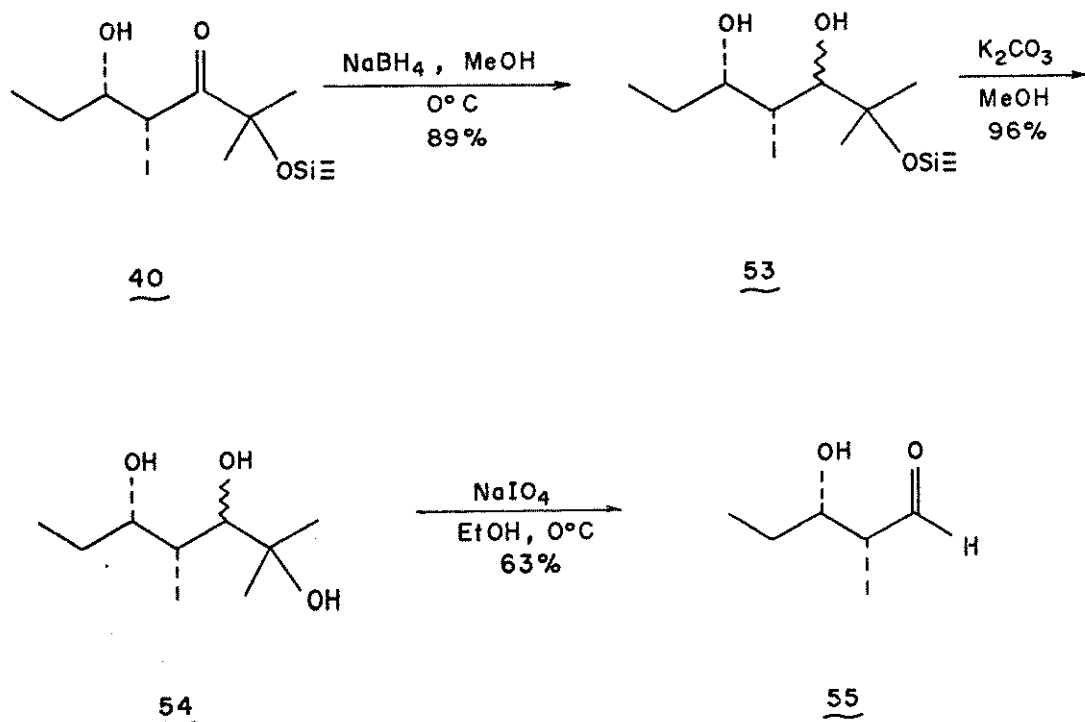


ESQUEMA 22

-investigação da rota B

Diante das dificuldades encontradas na preparação do iodeto 44 via proteção do aldol 40, decidiu-se pela investigação da rota B (Esquema 11) que requer o aldeído 55, para posterior homologação da cadeia via reação de Wittig-Horner.

A redução do aldol 40 com boroidreto de sódio e metanol a 0°C, seguida da retirada do grupo trimetilsilila, forneceu o triol 54 (Esquema 23) que, submetido à clivagem oxidativa com periodato de sódio em metanol, conduziu ao aldeído 55.



ESQUEMA 23

A caracterização de **55** foi feita através do seu espectro de $^1\text{H-RMN}$ que apresentou um singlete a 9,40 ppm correspondente ao próton aldeídico, mas sua pouca estabilidade, atribuída a uma possível reação de fragmentação do tipo retroaldol, impossibilitou sua utilização na etapa de homologação.

Os bons rendimentos obtidos na preparação de **55**, a simplicidade do método empregado e as tentativas frustradas de proteção de **55**, imediatamente após seu isolamento, com TMS-IMID e TMS-OTf, estimularam a exploração do uso do aldeído já protegido.

A utilização do grupo acetil como protetor do aldol **40**, até então não empregado, pareceu uma alternativa viável na presente rota, visto ser compatível com a subsequente etapa de redução com boroidreto de sódio e de homologação via reação de Wit-

tlg-Horner.

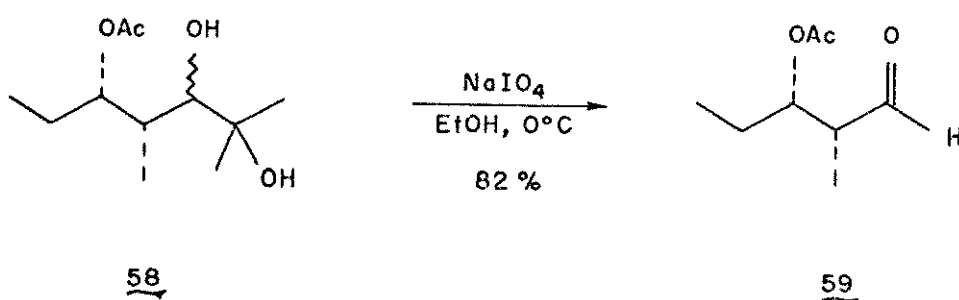
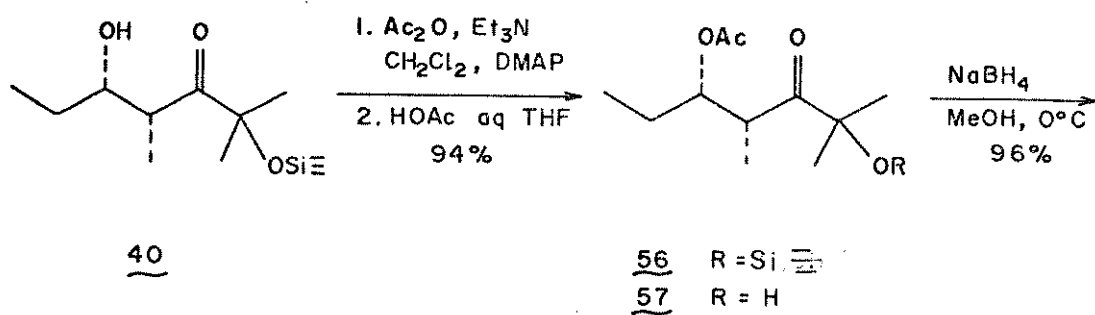
A acetilação do aldol **40** foi realizada empregando-se o mesmo método utilizado para a benzoilação, fornecendo o aldol acetilado **56** em 98% de rendimento.

A caracterização de **56** realizou-se através de seu espectro de $^1\text{H-RMN}$ (E-30) que apresentou um singlete a 2,00 ppm correspondente ao grupo metila do acetil e com o próton carbinólico em C_5 apresentando uma desproteção de 1,58 ppm com relação ao aldol **40**.

O espectro de infravermelho (E-32) indicou a ausência do grupo hidroxila e o aparecimento de uma segunda carbonila característica de éster a 1740 cm^{-1} .

A sequência de reações para a obtenção do aldeído protegido envolveu a retirada do grupo trimetilsilila (Esquema 24), empregando-se uma solução aquosa 5,0 M de ácido acético em THF a temperatura ambiente durante 14 horas, com posterior redução da α -hidroxicetona **57** nas condições anteriormente empregadas, fornecendo uma mistura epimérica do diol **58** na proporção 3:2, avaliada através do espectro de $^1\text{H-RMN}$ (E-36) pela integração dos dubletes correspondentes ao próton carbinólico, em C_3 , no carbono epimérico.

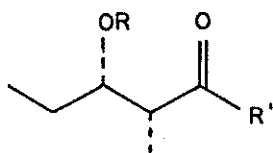
A subsequente clivagem oxidativa de **58** conduziu ao aldeído acetilado correspondente, com rendimento total nas quatro etapas de 75%, mostrando-se bastante estável, possibilitando uma caracterização mais completa através de espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ (E-38), $^{13}\text{C-RMN}$ (E-39), IV (E-40) e massa.



ESQUEMA 24

Os produtos obtidos nesta sequência de reações foram analisados através de ^{13}C -RMN, com exceção de **58**, mostrando-se diastericamente homogêneos. A Tabela VI mostra os deslocamentos químicos desses compostos utilizando o aldol **40** para comparação.

TABELA VI

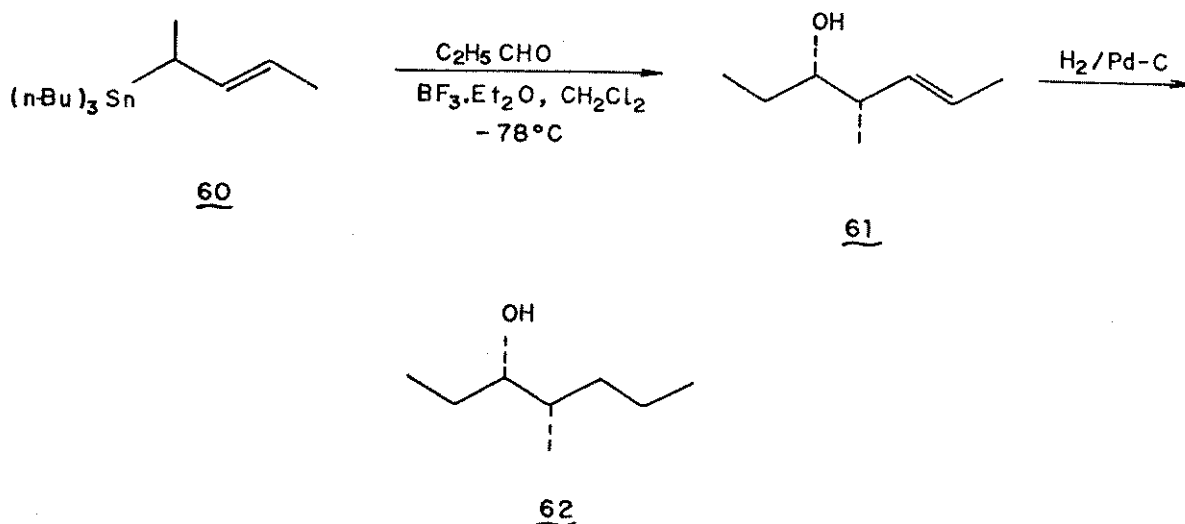


- 40 R=H, R' =C(CH₃)₂OSi
 56 R=Ac, R' =C(CH₃)₂OSi
 57 R=Ac, R' =C(CH₃)₂OH
 59 R=Ac, R' =H

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	2-CH ₃
40 (E-08)	217,75	43,20	72,75	27,59	10,56	11,20
56 (E-31)	213,17	41,96	74,03	25,57	10,20	11,66
57 (E-34)	213,76	42,12	75,20	24,98	10,35	12,56
59 (E-39)	199,44	49,43	73,27	24,85	7,98	10,50

Como citado anteriormente, através da análise do espectro de ¹³C-RMN (E-39), o β-acetoxialdeído **59** mostrou-se diastereomericamente puro, após a exposição do seu precursor, o aldol **40**, a condições reacionais básicas e ácidas (Esquema 24) que poderiam ocasionar epimerização no carbono α-carbonílico. Neste ponto, uma comprovação química de que a estereoquímica relativa em **59** era ainda a desejada tornou-se de grande interesse.

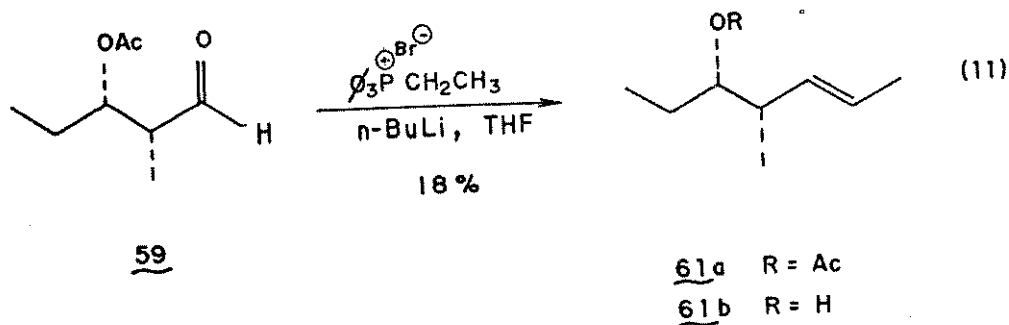
Koreeda e Tanaka⁵⁴ realizaram a síntese estereosseletiva de (3S,4S)-4-metil-3-heptanol (**62**), feromônio de agregação do besouro da casca do olmeiro *Scolytus multistriatus* (Marsham)⁵⁵, a partir da condensação do alilestanho **60** com propionaldeído (Esquema 25), passando pelo intermediário insaturado **61**, que após hidrogenação catalítica conduziu ao feromônio **62**.



ESQUEMA 25

Assim, a homologação de dois carbonos na cadeia do aldeído **59** através da reação de Wittig e posterior hidrólise conduziria à formação de **61**, possibilitando sua comparação, através de dados espectroscópicos, com o mesmo produto descrito na literatura. Adicionalmente, a preparação de **61** se constituiria na síntese formal do feromônio (35*R*, 45*R*)-4-metil-3-heptanol (**62**).

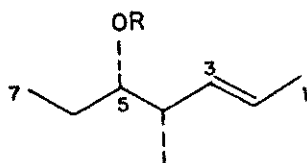
Etilideno-trifenilfosforana foi gerada através da adição de *n*-BuLi ao brometo de etil-trifenilfosfônio (eq.11), resultando uma solução vermelha, a qual foi adicionada gota-a-gota sobre o aldeído **59**²⁰.



Quando se purificou o produto de reação através de coluna cromatográfica, dois compostos foram isolados, **61a** e o álcool **61b**, formado presumivelmente pela reação do grupo acetato com um pequeno excesso de lítido.

A caracterização dos compostos **61a** e **61b** foi realizada através de seus espectros de ^1H -RMN, mostrados na Tabela VII, onde se compara com o mesmo produto **61b** descrito na literatura⁵⁴.

TABELA VII

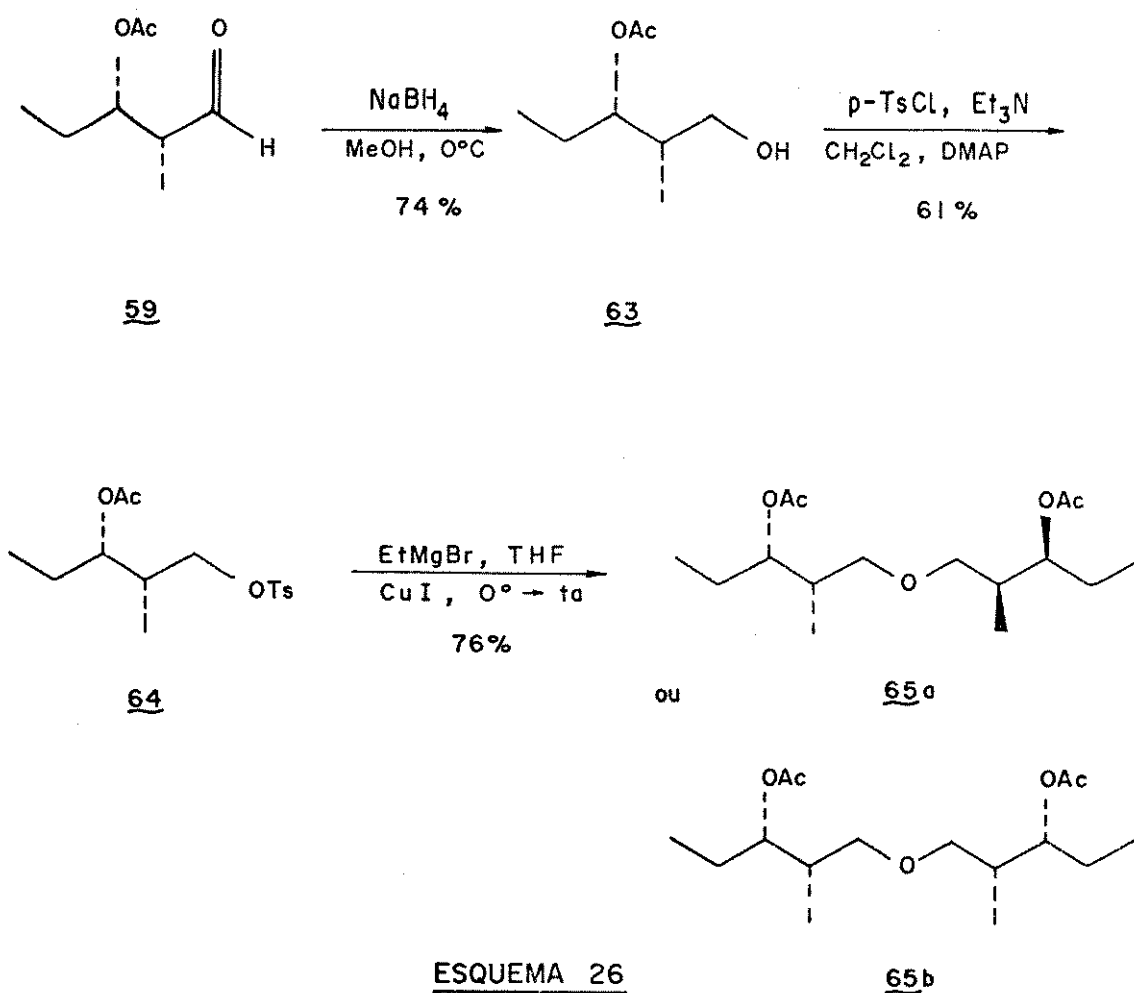
**61a** R=Ac**61b** R=H

	61a 80MHZ, CCl ₄	61b 80MHZ, CCl ₄	61b 350MHZ, CDCl ₃
H ₁	1,60; d, 3H	1,62; d, 3H	1,66; d, 3H
H ₂	5,00-5,60	5,00-5,65	5,47; dq, 1H
H ₃	m, 2H	m, 2H	5,35; ddd, 1H
H ₄	2,47-2,87; m, 1H	2,10-2,30; m, 1H	2,21; m, 1H
H ₅	4,57; dt, 1H	3,20; m, 1H	3,33; m, 1H
H ₆	1,10-1,55; m, 2H	1,15-1,55; m, 2H	1,35-1,52; m, 2H
H ₇	0,82; t, 3H	0,87; t, 3H	0,94; t, 3H
C ₄ -CH ₃	0,90; d, 3H	0,92; d, 3H	0,97; d, 3H

Neste ponto cabe ressaltar que o baixo rendimento, não otimizado, de 18% para a reação de Wittig depois de purificação

cromatográfica, tem como contribuição a volatilidade dos compostos obtidos (62 p.e.=120°C⁵⁴), que dificulta sua manipulação.

Alternativamente o feromônio 62 pode ser obtido através da reação de acoplamento do tosilato correspondente ao aldeído 59 com etil-Grignard catalisada por cobre⁵⁶. Para tanto preparou-se o tosilato 64 (Esquema 26) através da redução de 59 com boroi-dreto de sódio em metanol a 0°C, seguida da tosiliação do álcool 63.



A tentativa de acoplamento envolveu a preparação de etil-Grignard de maneira convencional, seguida da adição de quantidade catalítica de CuI diluído em éter etílico, conduzindo à

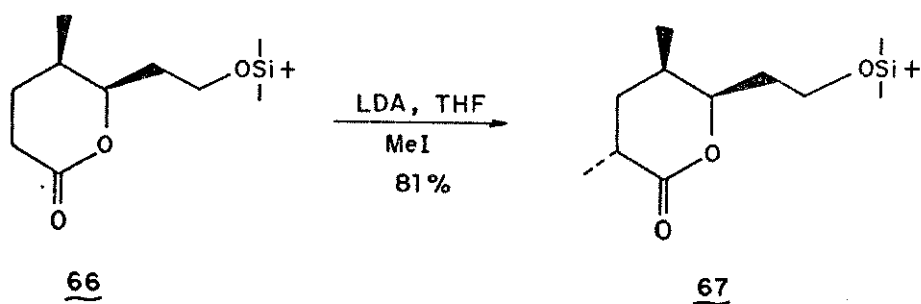
formação de uma solução de coloração azul. Posteriormente adicionou-se o tosilato 64 lentamente, mantendo-se a reação a temperatura ambiente durante quatorze horas.

As estruturas 65a ou 65b (Esquema 26) sugeridas para o produto majoritário de reação são consistentes com espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ (E-46), infravermelho (E-47) e massa (M^+ - COCH_3).

Desta forma o éter 65 pode corresponder tanto ao isômero d,l (65a), quanto ao isômero meso (65b).

-obtenção do terceiro centro assimétrico da serricornina

Grieco e colaboradores⁵⁷, na síntese da calcimicina, realizam a alquilação cinética da lactona **66** (Esquema 27) obtendo o produto **67**, no qual as metilas em C₃ e C₅ guardam entre si uma relação trans.



ESQUEMA 27

A estereoespecificidade observada na reação de alquilação, pela face alfa da molécula, pode ser explicada através do efeito estérico causado pelo grupo metil em C₅, axialmente orientado (Fig.10a).

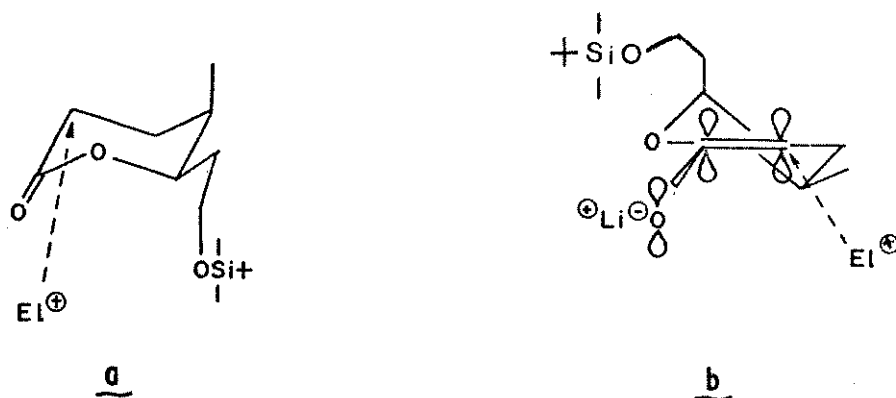
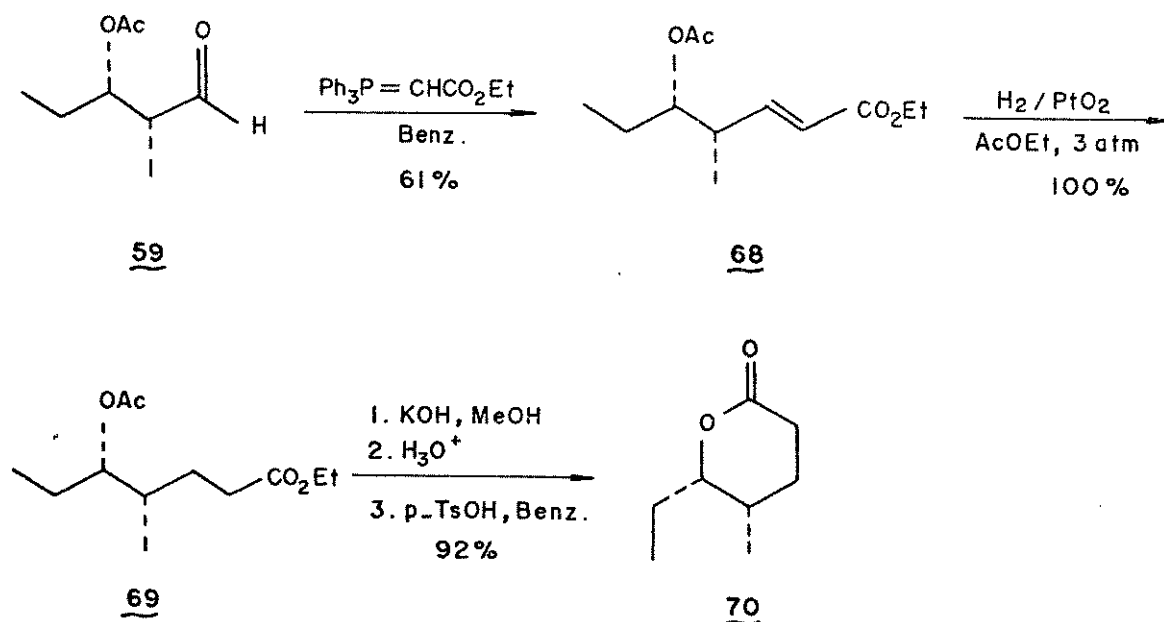


Figura 10

É interessante notar que mesmo quando o grupo [(t-butildimetilsililoxi)etil] está em posição axial (Fig.10b) o produto esperado é também a lactona **67**, pois como deve existir coplanaridade entre os orbitais, além de efeitos estéricos, também o efeito eletrônico contribui para a estereoespecificidade da reação.

A partir desses resultados, preparou-se a lactona **70** (Esquema 28), onde o rendimento na etapa de ciclização mostrou-se bastante satisfatório (92%) e, tendo em vista que reações de alquilação produzem alto rendimento⁵⁸, este seria um caminho alternativo para síntese da (+/-)-serricornina **1a**.

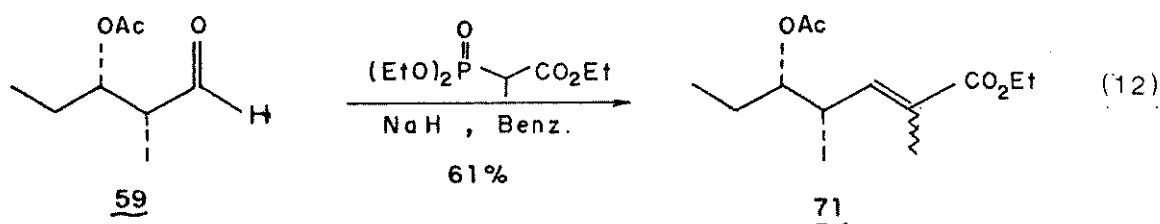


ESQUEMA 28

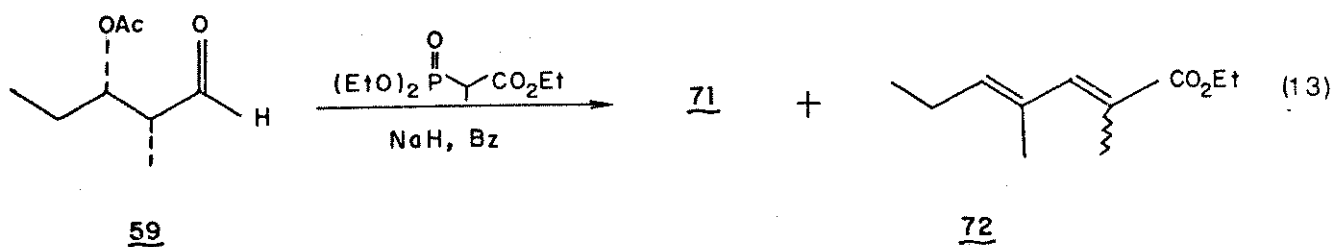
Durante a investigação da reação de alquilação de **70**, Sato e colaboradores²¹ publicaram uma síntese da serricornina, utilizando esta metodologia, a partir da lactona **70**, obtendo o

produto alquilado com a estereoquímica relativa desejada em 83% de rendimento nesta etapa.

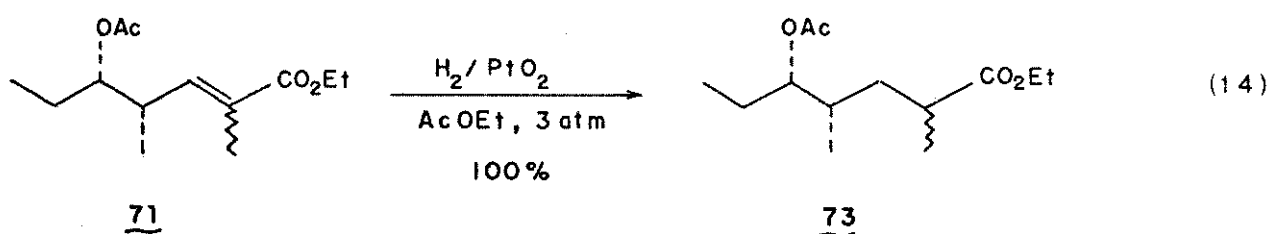
Um caminho alternativo para a obtenção da serricornina **1a** seria a preparação da lactona **74**, já contendo os três centros assimétricos. Para tanto, procedeu-se à homologação, através da reação de Wittig-Horner entre o β -acetoxialdeído **59** e 2-fosfonopropionato de trietila, a temperatura ambiente (eq.12), fornecendo o éster α,β -insaturado **71** na proporção 1:1 dos isômeros **E** e **Z**, caracterizado através de cromatografia gasosa, $^1\text{H-RMN}$ (E-57), IV (E-58) e espectroscopia de massa.



A reação realizada a 0°C não levou a um aumento de rendimento do éster **71**, enquanto que com o uso de excesso de 2-fosfonopropionato de trietila dois produtos foram isolados através de coluna cromatográfica: o éster **71** e o produto de eliminação do grupo acetil **72** (eq.13) que foi caracterizado através de espectro de $^1\text{H-RMN}$ (E-59) onde se observa um triplete largo em campo baixo (5,52 ppm) atribuído ao próton em C_5 com $J=7\text{Hz}$ e um singlete largo com deslocamento 6,98 ppm correspondente ao próton em C_3 . O desaparecimento dos dois singletes (2,02 e 2,05 ppm) correspondentes à metila do grupo acetil em **71** e do dublete em torno de 0,95 ppm do grupo metil em C_4 confirmam a eliminação.

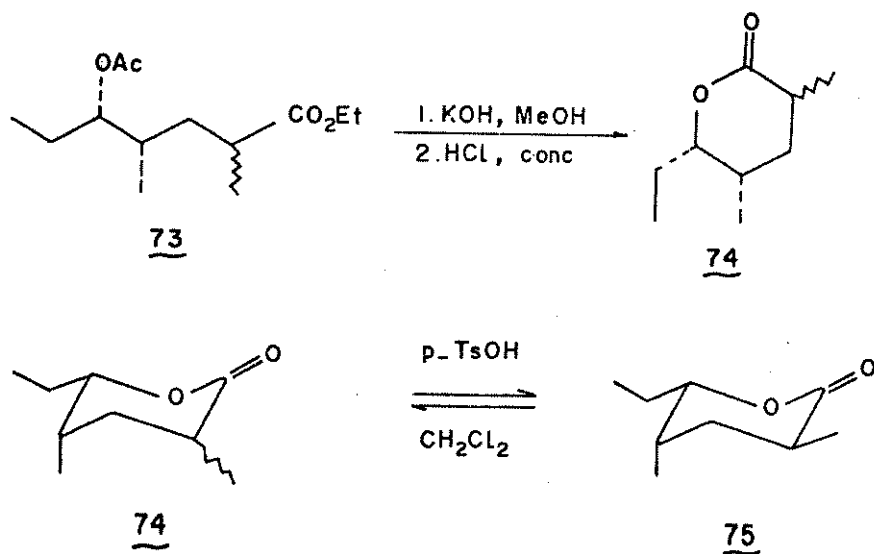


Posteriormente, o éster α,β -insaturado **71** sofreu hidrogenação catalítica fornecendo **73** (eq.14) que foi caracterizado por seu espectro de $^1\text{H-RMN}$ (E-60) onde se observa o desaparecimento dos dubletes em campo alto (1,80 e 1,89 ppm) atribuídos à metila em C_2 e também dos duplos quartetos em 5,60 e 6,43 ppm de H_3 no composto insaturado.



Neste ponto, pretendia-se realizar a hidrólise de **73** e posterior lactonização sob catálise ácida, esperando-se a formação da lactona **74** (Esquema 29), que seria então submetida à equilibração para fornecer a lactona **75**, que se supunha ser o produto termodinâmico, visto que o grupo metil em C_3 estaria numa posição

pseudo-equatorial .



ESQUEMA 29

Surpreendentemente, o produto isolado imediatamente após acidificação a pH aproximadamente 1,0, mostrou-se, depois de purificado através de coluna cromatográfica, em 44% de rendimento, diastereomericamente homogêneo pela análise de seus espectros de $^1\text{H-RMN}$ (E-62) e CG-MS (maior que 98%) (Fig.11).

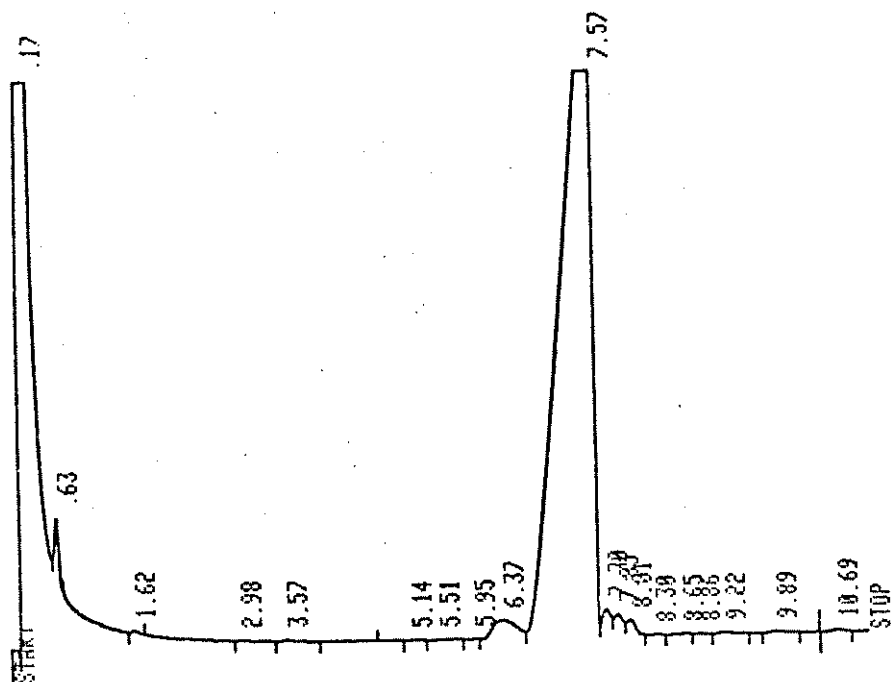
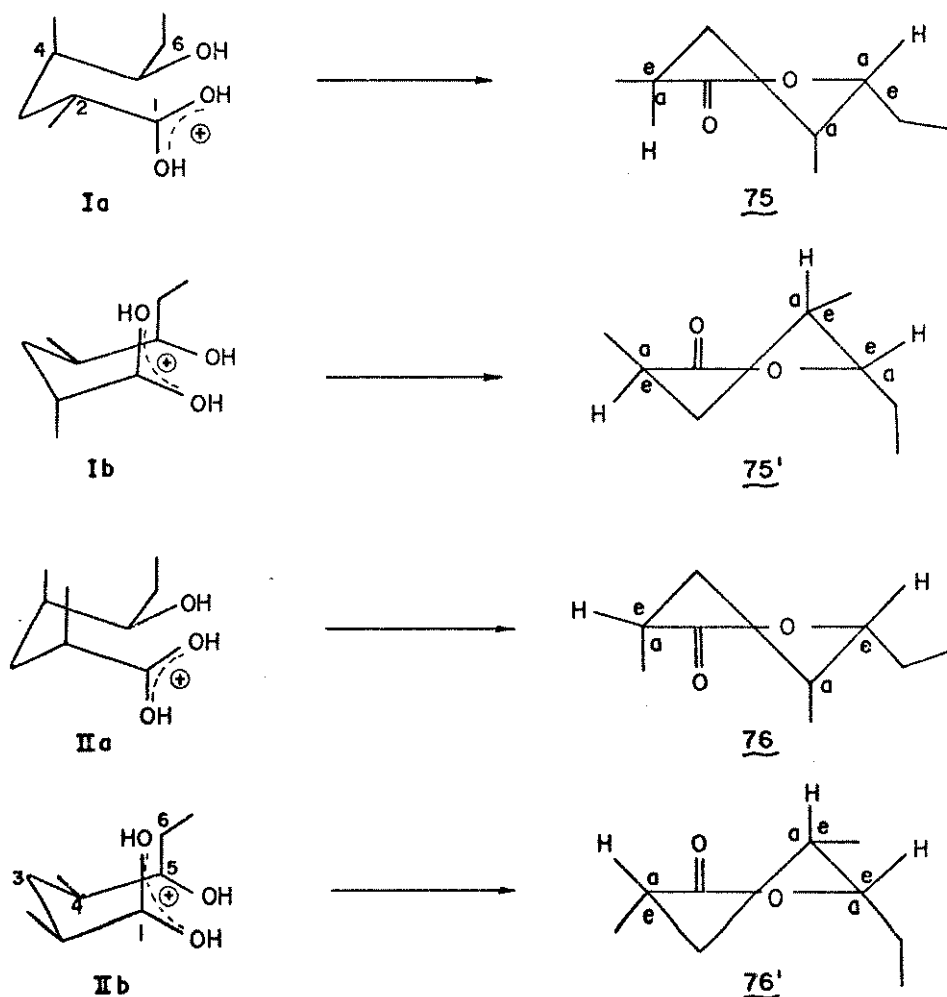


Figura 11

Este resultado inesperado incentivou um estudo mais detalhado, do ponto de vista mecanístico, de tais ciclizações, posto que existem poucos dados na literatura discutindo controle estereoquímico em lactonização catalisada por ácido⁵⁹.

Considerando-se que a ciclização passe por um estado de transição do tipo cadeira, visto que todos os átomos envolvidos, com exceção do carbono carboxílico, possuem hibridização sp^3 e supondo que a etapa determinante seja o ataque da hidroxila à carbonila protonada⁶⁰, quatro conformêros são possíveis para fornecer as lactonas **75** e seu epímero- C_3 (Esquema 30).



ESQUEMA 30

Os conformeros Ia e Ib conduzem à lactona 75, onde os grupos metil em C₃ e C₅ guardam entre si uma relação trans, sendo este o produto desejado; e os conformeros IIa e IIb fornecem a lactona 76, na qual a metila em C₃ está com a configuração invertida.

Na análise desses conformeros, observa-se que os estados de transição Ib e IIa são energeticamente desfavoráveis, visto que ambos possuem dois grupos alquila em posição axial, portanto maior atenção será dada aos conformeros Ia e IIb.

Aqui cabe ressaltar as relações estéricas que podem desestabilizar os estados de transição propostos, ou seja, as interações do tipo 1,7 que desestabilizam grandemente a forma diaxial do cis-1,3-dimetilcicloexano⁴¹ e interações do tipo 1,6 que são similares à relação butano-gauche que é da ordem de 0,9 Kcal. mol⁻¹ (Fig. 12).

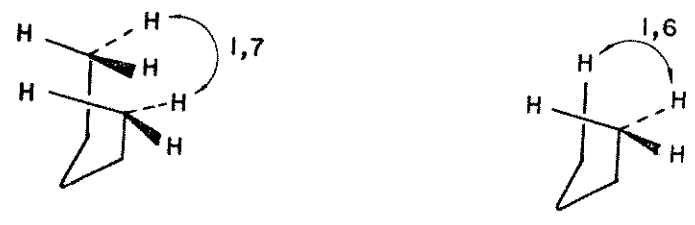


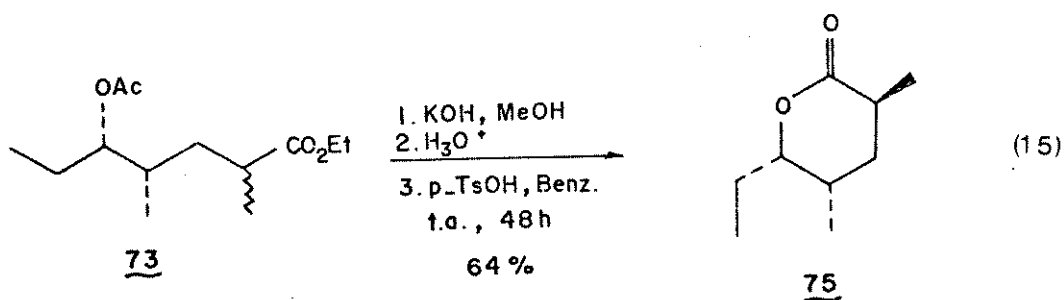
Figura 12

Uma observação mais atenta do conformero Ia mostra a existência de uma interação do tipo 1,7 entre H_{Me} C₄-H_{Me} C₆ e uma interação do tipo 1,6 entre H₂-H_{Me} C₄. Em contrapartida, o con-

fôrmero 11b pode apresentar três interações do tipo 1,7: entre $H_{Me} C_4 - H_{Me} C_6$, $H_3 - H_{Me} C_6$ e $C_1OHax - H_{Me} C_6$ e mais duas interações do tipo 1,6 entre $H_3 - H_6$ e $C_1OHax - H_6$, evidenciando uma diferença de energia para os estados de transição propostos para a obtenção de 75 e 76.

Visto que a interação do tipo 1,7 possui energia calculada⁶⁴ em torno de 3,6 Kcal.mol⁻¹, a lactona descjada (75) é o produto cinético.

Neste ponto, submeteu-se novamente o éster 73 à hidrólise e lactonização, mas, ao invés de isolamento rápido do produto após acidificação, permitiu-se um tempo maior de exposição ao meio ácido e, novamente a análise dos espectros de ¹H-RMN e GC-MS indicaram a presença de uma única lactona, desta vez em maior rendimento (eq.15).



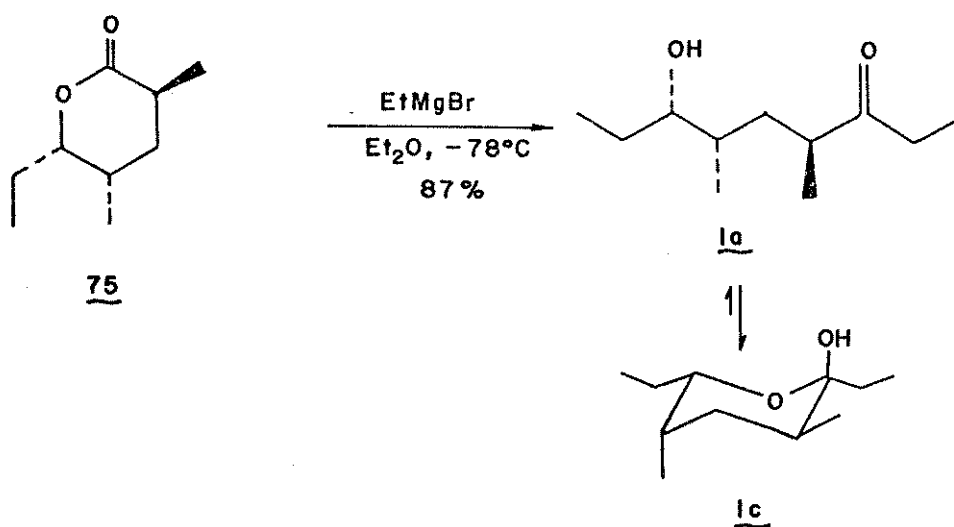
A partir deste resultado sugere-se que a lactona 75 é, além do produto cinético, também o produto termodinâmico na reação de ciclização, evidenciando que o grupo etil em C₆ assume preferencialmente a posição pseudo-equatorial (75) (Esquema 30) mantendo-se o grupo metil em C₅, menos volumoso, em posição pseudo-axial^{62, 63, 64}.

Em uma das preparações do éster α,β -insaturado **71**, quando se procedeu à purificação do produto bruto de reação através de coluna cromatográfica, foi possível separar-se os isômeros **E** e **Z**.

Este fato abriu a possibilidade de se investigar se a reação de hidrogenação catalítica estaria sendo estereosseletiva, o que justificaria a obtenção de uma única lactona na ciclização catalisada por ácido.

A redução do isômero **Z** forneceu o éster saturado **73**, numa proporção 3:1 dos epímeros- C_2 , enquanto que para o isômero **E** obteve-se a proporção inversa dos mesmos epímeros (1:3), sendo determinada através de cromatografia gasosa, resultado que não justifica a obtenção de um único epímero na etapa de lactonização.

Posteriormente, realizou-se a adição de etil-Grignard à lactona **75**, a -78°C , para evitar-se dupla adição²⁰ (Esquema 31), conduzindo ao feromônio **1a**.



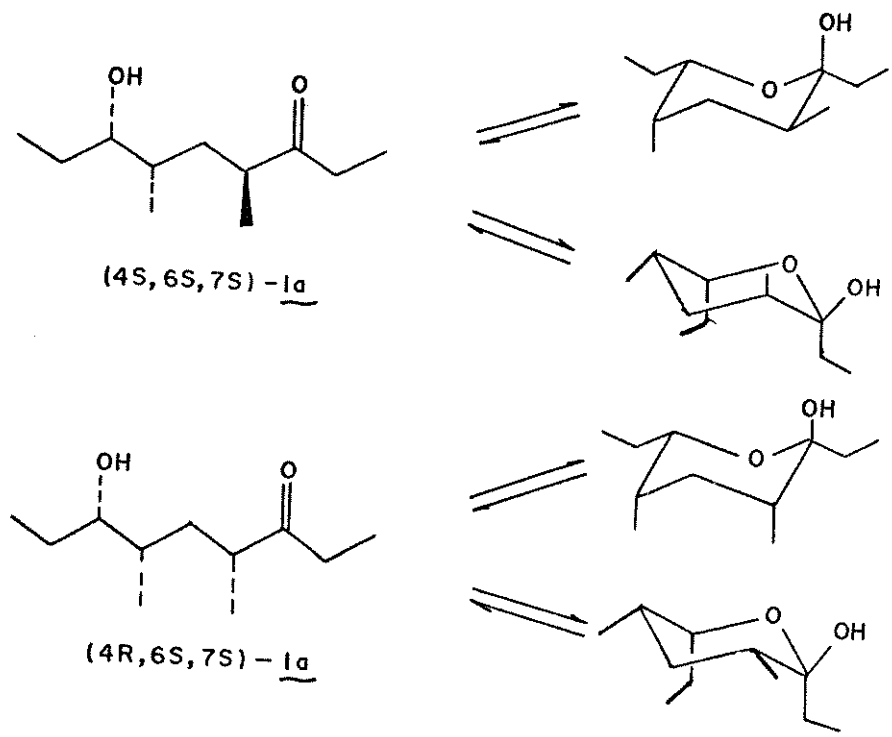
ESQUEMA 31

Além da estereoquímica, a molécula da serricornina (**1a**) é interessante pois existe em duas formas: cadeia acíclica **1a** e hemiacetal cíclico **1c**, demonstrado por Chuman e colaboradores através de espectroscopia de ^1H -RMN de alta resolução⁶⁵.

Neste ponto, é útil uma discussão sobre o produto obtido na reação de adição (Esquema 32), onde a análise do espectro de ^1H -RMN do produto indica dois multipletos devidos ao próton carbinólico, a 3,37 e 3,77 ppm numa proporção de 1:3,2 para **1a** e **1c**, sendo o primeiro devido à forma acíclica e o último à forma do hemiacetal **1c**, usando-se tetracloreto de carbono como solvente. Na literatura, encontram-se os valores para este próton em C_7 a 3,17 e 3,82 numa proporção de 1:2,8 para **1a** e **1c**, usando-se benzeno- d_6 como solvente¹⁸.

Partindo-se do princípio que os centros assimétricos em C_6 e C_7 estão definidos e garantidos desde o início da síntese, uma análise da estabilidade dos isômeros (4S,6S,7S)-**1a** e (4R,6S,7S)-**1a** torna-se interessante para a comprovação de que o centro assimétrico definido na lactonização possui estereoquímica correta.

Observando-se os quatro conformeros possíveis para os isômeros (4S,6S,7S)-**1a** e (4R,6S,7S)-**1a** (Esquema 32), é notável que a forma do hemiacetal cíclico deste último, nos seus dois conformeros, é energeticamente desfavorável, por apresentar em ambos dois grupos alquila em posição axial.



ESQUEMA 32

A partir dos dados da literatura^{48 45} ficou comprovado, através de espectro de ¹H-RMN, que este isômero existe apenas na sua forma acíclica, sendo que o sinal do próton carbonílico aparece como um duplo triplete largo a 3,21 ppm.

Além dos dados espectroscópicos concordantes, uma prova irrefutável de que o produto obtido é realmente o feromônio 2, é o aparecimento de vários espécimes de um pequeno besouro na bancada de trabalho do laboratório, que capturados, foram classificados a partir de suas propriedades morfológicas⁶⁴ como sendo o besouro *Lasioderma serricorne* F.

Pelo fato da serricornina apresentar um equilíbrio entre as formas cíclica e aberta, torna-se difícil uma atribuição,

através de espectro de ^1H -RMN, dos outros sinais além do próton carbinólico. Uma maneira de simplificar o problema é efetuar a acetilação do grupo hidroxila em C_7 .

A acetilação de **1a** com anidrido acético e piridina, catalisada por DMAP, forneceu o acetato da serricornina (**1b**) em rendimento razoável (45%) após purificação através de coluna cromatográfica, sendo caracterizado através de seus espectros de ^1H -RMN (E-67), IV (E-68) e massa, que foram concordantes com aqueles descritos na literatura para o produto natural¹², mostrando-se também diastericamente puro através da análise por cromatografia gasosa (maior que 98%).

Neste ponto, é necessário salientar que quando se iniciou este projeto, existia na literatura^{10 67} uma controvérsia sobre a atividade biológica da serricornina **1a** comparada com a anidrosserricornina **2**.

Levinson e colaboradores⁶⁷ sugeriram, a partir de bioensaios empregando anidrosserricornina sintética, que a atividade feromonal desta era muito maior que a do diastereoisômero (4S,6S,7S)-serricornina. Posteriormente, Chuman e colaboradores^{10b, 68} encontraram, num estudo comparativo entre os feromônios **1a** e **2**, uma atividade biológica muito superior para a serricornina, demonstrando que a anidrosserricornina, existente em proporção muito inferior que **1a** no produto natural isolado, não desempenha papel sinérgico nem inibidor da atividade da serricornina, encerrando desta maneira a discussão, provando que o feromônio ativo é realmente a serricornina **1a**.

Visto que a transformação reversível entre a serricornina **1a** e anidrosserricornina **2** ocorre o mesmo sob condições bran-

das¹⁰, supõe-se que papel da anidrosserricornina seja o precursor de **1a** no processo de bio-síntese⁶⁸.

conclusão

A síntese estereosseletiva do feromônio sexual do besouro *Lasioderma serricorne* F., (+/-)-serricornina **1a**, foi alcançada em doze etapas, a partir da acetona e com rendimento global de 17%, constituindo-se na síntese estereosseletiva mais eficiente da forma racêmica deste feromônio.

A utilização de condensação aldólica estereosseletiva com enolato de lítio pré-formado permitiu o controle da estereoquímica relativa de C₆ e C₇ em **1a**, tendo o aldol **40** sido convertido, em quatro etapas, ao aldeído **59**, que se mostrou diastericamente homogêneo através de suas propriedades espectroscópicas e por conversão ao álcool homoalílico **61b**, estabelecendo-se, desta forma, uma síntese formal de (3SR,4SR)-4-metil-3-heptanol, feromônio de agregação do besouro *Scolytus multistriatus* (Mars-ham).

A estereoquímica em C₄ foi obtida através da hidrólise e lactonização de uma mistura epimérica 1:1, em C₂, do δ -hidroxiéster **73**, que forneceu apenas a lactona **75** em 65% de rendimento, sugerindo-se que a equilibração ocorrida se deve à ciclização cineticamente favorecida do intermediário **1a** (Esquema 30) em relação a **11b**, conduzindo à lactona **75**, termodinamicamente mais estável que o epímero **76**. A adição de brometo de etil-magnésio à

lactona 75 forneceu o feromônio (+/-)-1a, que foi acetilado para fins de caracterização espectroscópica.

PARTE EXPERIMENTAL

-preparação de reagentes e aparelhos utilizados

As reações com diisopropilamidato de lítio (LDA) foram realizadas sob atmosfera de Argônio e em balão previamente flamado. Eter etílico e tetrahidrofurano foram tratados com Sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano (tratado com pentóxido de fósforo), diisopropilamina, trietilamina, dimetilformamida e benzeno (tratados com hidreto de cálcio) e os reagentes 2-fosfonopropionato de trietila, anidrido acético e propionaldeído foram destilados antes de serem utilizados. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores e empregados sem purificação prévia.

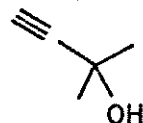
Silica Gel Merck (70-230 Mesh) e HF 254 foram empregadas para cromatografia em coluna e camada delgada, respectivamente.

A análise por cromatografia gasosa foi realizada em aparelho Hewlett-Packard VDC 5890-A, utilizando-se coluna HP-17 (crosslinked 50%PhMe silicone) 10m X 0,53 mm X 2,0 μ m film thickness USA.

Os espectros de ^1H -RMN foram medidos em aparelhos VARIAN T-60, BRUCKER AW-80 e VARIAN XL-100; os espectros de ^{13}C -RMN foram obtidos em aparelho VARIAN XL-100; os espectros de infravermelho em aparelho PERKIN-ELMER 399 B e os espectros de massa em aparelho VARIAN MAT 311 A.

Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, tendo-se tetrametilsilano como referência interna; indicando-se multiplicidade (s, singlete; d, dublete; t, triplete; q, quarteto; m, multiplete; l, largo), constante de acoplamento em Hertz e número de prótons, respectivamente.

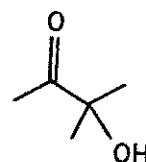
31 3-hidroxi-3-metil-1-butino



Sobre amônia líquida (280 ml) adicionou-se lentamente 6,15g (267 mmol) de sódio metálico, borbulhando-se continuamente acetileno. A suspensão formada adicionou-se 15,5g (267 mmol) de acetona durante 1 hora. Após a evaporação da amônia, juntou-se ao resíduo sólido 50,0 ml de éter etílico e 50,0 ml de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com éter etílico (5X20,0 ml) e a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 . Destilou-se o produto bruto a pressão normal, (pe 64-66 °C) fornecendo 11,8g (140 mmol) de **31** em 52% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,45 (s, 6H); 2,27 (s, 1H); 3,27 (sl, 1H).

32 3-hidroxi-3-metil-2-butanona.



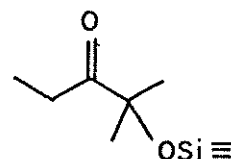
A uma solução de 0,11g (0,51 mmol) de HgO em 6,0 ml de água destilada, adicionou-se 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, em seguida resfriou-se a mistura a 0 °C e juntou-se 3,3g (39,3 mmol) de **31**. A reação foi mantida durante 14 horas a 100 °C numa ampola selada.

Tratou-se a reação neutralizando-se com NaOH granulado, a fase aquosa foi saturada com NaCl , extraída com éter etílico (3X15,0 ml), lavou-se a fase orgânica com salmoura e secagem em

MgSO₄, fornecendo 2,57g (25,2 mmol) da alfa-hidróxicetona **32** em 64% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 1,25 (s, 6H); 2,15 (s, 3H), 3,57 (sl, 1H).

33 2-metil-2-trimetilsililóxi-3-pentanona.



Uma mistura de 3,19g (3,13 mmol) de **32** e 3,78g (1,88 mmol) de bis-trimetilsililacetamida foi mantida durante 14 horas a 100 °C numa ampola selada. Tratou-se a reação diluindo-se com 20,0 ml de água destilada e extraiu-se com éter de petróleo (3X20,0 ml) e secou-se com MgSO₄ fornecendo 3,20g (1,84 mmol) da metil cetona protegida, em 58% de rendimento, sendo alquilada, como se segue, sem purificação prévia.

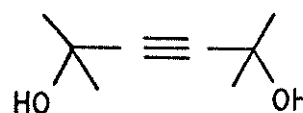
A uma solução de 0,115g (1,17 mmol) de diisopropilamina em 1,0 ml de THF, a 0 °C, sob atmosfera de Argônio, adicionou-se 0,53 ml (1,06 mmol) de uma solução de n-butil lítio (2,0 M). Após 15 minutos a solução foi resfriada a -78 °C e 0,185g (1,06 mmol) da metilcetona foi adicionada gota-a-gota. A mistura permaneceu durante 45 minutos a -78°C adicionando-se em seguida 0,23 ml de HMPA e após 10 minutos juntou-se 0,289g (2,12 mmol) de iodeto de metila, deixando-se a reação a temperatura ambiente durante 5 horas.

A reação foi tratada adicionando-se 1,0 ml de solução aquosa saturada de NH₄Cl, diluindo-se com 10,0 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (2X10,0 ml), solução

aquosa 1% em HCl (2X5,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1X5,0 ml), salmoura, secagem em MgSO_4 fornecendo 0,13g (0,69 mmol) de **33** em 65% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,10 (s, 9H); 0,96 (t, J=7, 3H); 1,39 (s, 6H);
2,57 (q, J=7, 2H). E-01

34 2,5-dihidroxi-2,5-dimetil-3-hexino



resíduo da destilação de **31**. m=4,0 g p.f. 90-92 °C.

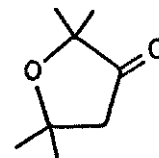
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,45 (s, 12H); 3,10 (s, 2H). E-02

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$): δ 1,45 s.

IV (filme): 3371; 1152 cm^{-1} . E-03

EM (m/e): 109 (100%); 81 (36%); 59 (24%); 43 (80%).

35 dihidro-2,2,5,5-tetrametil-(2H)-furan-3-ona



A uma solução de 0,07g (0,32 mmol) de HgO e 3,0 ml de água destilada, adicionou-se 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado, em seguida resfriou-se a mistura a 0 °C e juntou-se 2,0g

(14,08 mmol) de **34**. A reação foi mantida durante 14 horas a 100°C numa ampola selada.

Tratou-se a reação neutralizando-se com NaOH granulado, a fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com éter etílico (3X20,0 ml); lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se em MgSO₄, fornecendo 1,56g (10,98 mmol) de **35** em 78% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 1,18 (s, 6H); 1,33 (s, 6H); 2,38 (s, 2H). E-04

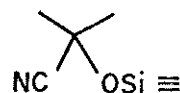
¹³C-RMN (CCl₄): δ 26,38; 30,26; 48,07; 75,37; 80,15; 215,84.

E-05

IV (filme): 1755 cm⁻¹. E-06

EM (m/e): 142 (M⁺, 6%); 114 (24%); 59 (81%); 56 (100%).

38 2-metil-2-trimetilsililóxiopropionitrila.

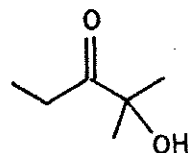


A uma solução de 2,93g (50,4 mmol) de acetona e quantidade catalítica de iodeto de zinco, sob atmosfera de Nitrogênio, adicionou-se 5,0g (50,4 mmol) de trimetilsililcianeto, mantendo-se sob agitação durante 30 minutos.

O produto bruto foi destilado a pressão normal (pe 82°C) fornecendo 7,9g (50,4 mmol) de **38**, em rendimento quantitativo.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,25 (s, 9H); 1,58 (s, 6H).

39 2-hidróxi-2-metil-3-pentanona.

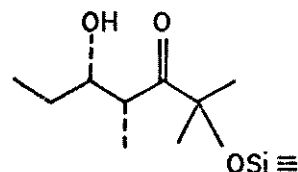


A uma mistura de 20,0 ml de éter etílico e 0,795g (32,7 mmol) de magnésio metálico, adicionou-se 3,56g (32,7 mmol) de brometo de etila, lentamente, mantendo-se a reação em refluxo durante 15 minutos, adicionando-se em seguida 3,21g (20,4 mmol) de **38** mantendo-se sob agitação durante 3 horas. A reação foi resfriada a 0°C e adicionou-se 60,0 ml de uma solução aquosa 2,0 M de HCl, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 14 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se com 30,0 ml de éter etílico, a fase aquosa saturada com NaCl e extraída com éter (3X20,0 ml), lavou-se com salmoura, secou-se em MgSO₄ fornecendo 2,29g (19,74 mmol) de **39**, em 96% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 1,06 (t, J=7, 3H); 1,31 (s, 6H); 2,55 (q, J=7, 2H); 5,08 (sl, 1H).

40 (4RS,5SR)-5-hidroxi-2,4-dimetil-2-tri-
metilililóxi-3-heptanona.



A uma solução de 1,11g (11,0 mmol) de diisopropilamina em 20,0 ml de THF a 0 °C, sob atmosfera de Argônio, adicionou-se, 3,85 ml (10,0 mmol) de uma solução de n-butil lítio em hexano (2,6 M). Após 15 minutos a solução foi resfriada a -78 °C e 1,88 g (10,0 mmol) da cetona **33** foi adicionado gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 45 minutos a -78 °C, adicionando-se em seguida 1,16g (20,0 mmol) de propionaldeído. Após 30 minutos, adicionou-se 10,0 ml de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, deixando-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação diluindo-se em 30,0 ml de THF, lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa 1% em HCl (3X10,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3X10,0 ml), salmoura (3X10,0 ml) e secou-se sobre MgSO₄. O produto bruto foi destilado utilizando-se o aparato Kugelrohr (2mm/Hg, 70-80 °C) fornecendo 2,03g (8,2 mmol) do aldol **40** em 82% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,15 (s, 9H); 0,87 (t, J=6, 3H); 1,02 (d, J=7, 3H); 1,22 (s, 6H); 1,32 (m, 2H); 2,57 (s, 1H); 3,12 (dq, J=3 e 6, 1H); 3,55 (m, 1H). E-07

¹³C-RMN (CCl₄): δ 2,42; 10,59; 11,21; 27,27; 27,34; 27,61; 43,21; 72,75; 80,27; 217,75. E-08

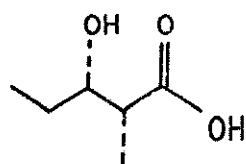
IV (filme): 3448; 1706; 1255; 845 cm⁻¹. E-09

EM (m/e): 173 (5%); 131 (100%); 115 (5%); 73 (57%); 59 (11%).

Análise elementar calculada para $C_{12}H_{26}O_3Si$:

	C	H
calc.	58,49	10,63
obs.	58,37	10,39

41 Acido (2RS,3SR)-3-hidroxi-2-metil-pentanóico.



A uma mistura de 0,15g (0,6 mmol) de 40 em 12,0 ml de metanol, foi adicionado 4,5 ml de uma solução aquosa 0,54 M de ácido periódico (2,43 mmol), mantendo-se sob agitação, a temperatura ambiente durante 11 horas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo extraído com diclorometano, secado sobre $MgSO_4$ e evaporado fornecendo 0,06g (0,45 mmol) do beta-hidroxiácido 41, em 76% de rendimento.

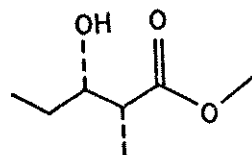
1H -RMN (CCl_4): δ 0,96 (t, J=6, 3H); 1,20 (d, J=7, 3H); 1,50 (m, 2H); 2,58 (dq, J=4 e 7, 1H); 3,88 (dt, J=4 e 7, 1H); 7,18 (sl, 2H). E-10

^{13}C -RMN: δ 10,18; 10,47; 26,69; 43,88; 73,00; 180,02. E-11

IV (filme). 3390; 1720 cm^{-1} . E-12

EM (m/e): 103 (18%); 85 (50%); 74 (100%); 59 (41%).

42 (2RS,3SR)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de metila.



A esterificação de 0,061g (0,46 mmol) de **41** usando-se excesso de diazometano (preparado a partir de N-metil-N-nitroso-p-tolueno sulfonamida e KOH aquoso) em éter etílico forneceu 0,061g (0,42 mmol) de **42**, em 91% de rendimento.

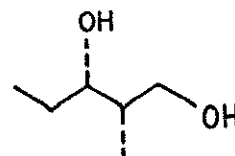
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,96 (t, $J=8$, 3H); 1,17 (d, $J=7$, 3H); 1,42 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 2,88 (dl, $J=4$, 1H); 3,65 (s, 4H). $E=13$

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 10,39; 10,80; 26,93; 44,00; 51,09; 72,69; 175,29. $E=14$

IV (filme): 3460; 1740 cm^{-1} . $E=15$

EM (m/e): 129 (40%); 115 (25%); 88 (100%); 59 (59%); 57 (96%).

43 (2SR,3SR)-2-metil-1,3-pentanediol.



Uma solução de 0,12g (3,2 mmol) de hidreto de lítio alumínio em 10,0 ml de éter etílico, foi mantida sob atmosfera de

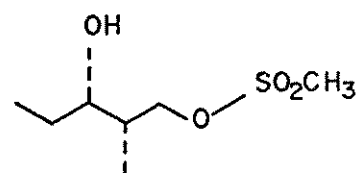
Argônio durante 15 minutos a 0 °C. Em seguida adicionou-se 0,236 g (1,8 mmol) de **41** diluído em 5,0 ml de éter etílico. A reação foi mantida sob agitação durante 20 horas a temperatura ambiente e foi tratada utilizando-se o método N,N,3N⁶⁹, diluído com éter, secagem em MgSO₄ e evaporado para fornecer 0,157g (1,33 mmol) do diol **43** em 74% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,73 (d, J=9,3H); 0,88 (t, J=7,3H); 1,46 (m, 3H); 3,53 (dl, J=6,3H); 4,33 (sl, 2H). E=16

IV (filme): 3390; 1300; 1110 cm⁻¹. E-17

EM (m/e): 89 (16%); 71 (21%); 58 (100%); 41 (46%).

45 Metanossulfonato de (2SR,3SR)-3-hidroxi-2-metil pentila.



A uma solução de 0,132g (1,12 mmol) de **43** e 0,130g (1,29 mmol) de trietilamina em 5,5 ml de diclorometano, sob atmosfera de Argônio, a -10 °C, adicionou-se durante 5 minutos 0,147g (1,28 mmol) de cloreto de mesila mantendo-se sob agitação durante 1 hora. A reação foi tratada diluindo-se em 20,0 ml de diclorometano, lavada com água destilada (2X10,0 ml), com solução aquosa 1% em HCl (2X10,0 ml), solução aquosa saturada de NaCO₃ (2X10,0 ml), salmoura e secagem em MgSO₄. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,088g (0,45

mmol) de **45** em 41% de rendimento.

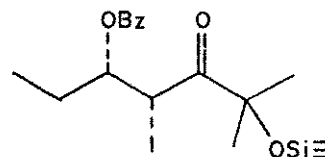
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,92 (d, J=7, 3H); 0,96 (t, J=7, 3H); 1,50 (m, 2 H); 2,0 (m, 1H); 2,21 (s, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,71 (dt, J=8 e 4, 1H), 4,11 (dd, J=7 e 11, 1H); 4.33 (dd, J=10 e 11, 1H). **E-18**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 9,33; 10,55; 27,32; 37,15; 37,45; 71,80; 72,26. **E-19**

IV (filme): 3490; 1355; 1185 cm^{-1} . **E-20**

EM (m/e): 155 (8%); 97 (60%); 79 (9%); 71 (44%); 59 (100%).

49 (4RS,5SR)-5-benzóiloxi-2,4-dimetil-2-trimetilsililóxi-3-heptanona.



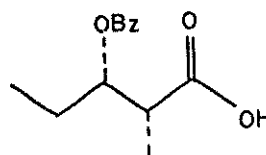
A uma solução de 0,50g (2,0 mmol) do aldol **40** em 4,0 ml de diclorometano, adicionou-se 0,505g (2,23 mmol) de anidrido benzóico, em seguida 0,246g (2,4 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação durante 18 horas e tratada diluindo-se em 20,0 ml de diclorometano, lavando-se com solução aquosa 1% em HCl (3X10,0 ml), solução aquosa saturada de NaCO_3 (3X10,0 ml), salmoura e secagem em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo

0,20g (0,57 mmol) de **49** em 29% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,20 (s, 9H); 1,00 (d, J=8, 3H); 1,10 (d, J=7, 3H);
1,32 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,60 (m, 2H); 3,60
m, 1H); 5,40 (m, 1H); 7,20 (m, 3H); 8,00 (m, 2H).

E-21

50 Acido (2RS,3SR)-3-benzoilóxi-2-metil pentanóico.



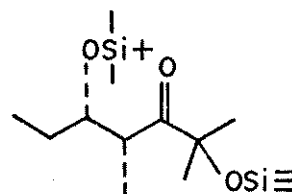
A uma mistura de 0,190g (0,54 mmol) de **49** e 3,0 ml de THF adicionou-se 5,5 ml de 0,490g (2,16 mmol) de ácido periódico em THF ficando sob agitação durante 5 horas a temperatura ambiente. A reação foi tratada adicionando-se 20,0 ml de éter etílico, lavando-se com salmoura e secagem em MgSO_4 , fornecendo 0,122g (0,53 mmol) de **50** em 98% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,96 (t, J=8, 3H); 1,15 (d, J=7, 3H); 1,72 (m, 2H);
2,80 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 7,20 (m, 3H); 8,00
(m, 2H); 11,00 (s, 1H). E-22

IV (filme): 3400, 1740 a 1715 cm^{-1} . E-23

EM (m/E): 122 (19%); 114 (17%); 105 (100%); 74 (27%); 77 (44%).

51 (4RS,5SR)-5-t-butildimetilsililóxi-2,4-dimetil-2-trimetilsililóxi-3-heptanona.



Uma solução de 0,303g (2,0 mmol) de TBDMS-Cl e 0,275g (4,0 mmol) de imidazol em 2,0 ml de DMF foi mantida sob agitação e atmosfera de Argônio durante 30 minutos, em seguida adicionou-se 0,250g (1,0 mmol) do aldeído 40 diluído em 1,5 ml de DMF, mantendo-se sob agitação, a temperatura ambiente durante 24 horas.

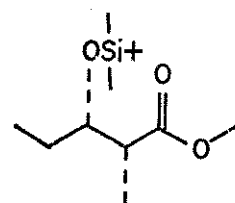
Traçou-se a reação diluindo-se em 20,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (10x5,0 ml), secagem em $MgSO_4$. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,162g (0,45 mmol) de 51 em 45% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,10 (s, 9H); 0,83 (d, $J=6,3H$); 0,90 (t, $J=7,3H$); 1,13; 1,20 e 1,26 (s, 6H); 1,43 (m, 2H); 1,80 (m, 1H); 3,16 (sl, 2H); 3,50 (m, 2H).

IV (filme): 1725; 1265 cm^{-1} . E-24

EM (m/e): 245 (9%); 147 (22%); 131 (100%); 115 (6%); 73 (85%).

52 (2RS,3SR)-3-t-butildimetilsililoxi-2-metil pentanoato de metila.



Uma solução de 0,217g (1,4 mmol) de TBDMS-Cl e 0,231g (3,40 mmol) de imidazol em 1,5 ml de DMF foi mantida sob agitação, em atmosfera de Argônio durante duas horas, em seguida adicionou-se 0,124g (0,85 mmol) do beta-hidroxiéster 42 diluído em 1,5 ml de DMF, mantendo-se sob agitação, a temperatura ambiente durante 24 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 15,0 ml de éter de petróleo, lavando-se com água destilada (10X5,0 ml), secagem em $MgSO_4$. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,105g (0,4 mmol) do éster sililado 52 em 48% de rendimento.

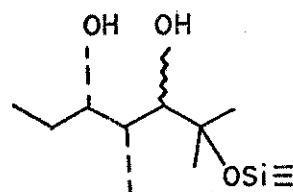
1H -RMN (CCl_4): δ 0,05 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,10 (t, J=8, 3H); 1,20 (d, J=6, 3H); 1,60 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 4,00 (q, J=6, 1H).

E-25

IV (filme): 1754; 1270 cm^{-1} .

EM (m/e): 201 (31%); 173 (18%); 115 (30%); 89 (64%); 73 (100%); 59 (17%).

53 (4R*S*,5*S*R)-2,4-dimetil-2-trimetil-sililóxi-3,5-heptanodiol.



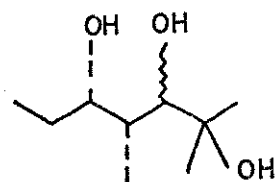
A uma solução de 0,180g (0,73 mmol) do aldol **40** em 1,5 ml de metanol a 0 °C, foi adicionado 0,183g (4,8 mmol) de boroidreto de sódio durante 45 minutos. A reação foi mantida sob agitação durante duas horas, em seguida adicionou-se 2 ml de água destilada. Tratou-se a reação extraíndo-se a fase aquosa com éter etílico (3X10,0 ml), seguida de secagem em MgSO₄ e evaporação do solvente para dar 0,160g (0,65 mmol) de **53** em 89% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,10 (s,9H); 0,83 (d,J=6,3H); 0,90 (t,J=7,3H); 1,13; 1,20 e 1,26 (s,6H); 1,43 (m,2H); 1,80 (m,1H); 3,16 (sl,2H); 3,50 (m,2H). E-26

IV (filme): 3401; 1260 cm⁻¹. E-27

EM (m/e): 173 (14%); 131 (100%); 73 (37%); 59 (25%).

54 (4R*S*,5*S*R)-2,4-dimetil-2,3,5-heptanotriol.



A uma solução de 0,719g (2,9 mmol) de **53** em 5,8 ml de metanol adicionou-se uma pequena quantidade de carbonato de potássio, sendo mantida sob agitação e refluxo durante 30 minutos. Tratou-se a reação diluindo-se em 30,0 ml de éter etílico, adi-

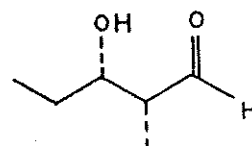
cionando-se $MgSO_4$ e concentrando-se a vácuo, fornecendo 0,465g (2,6 mmol) de **54** em 91% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,67 a 1,75 (m, 6H); 1,17 (s, 6H); 1,28 a 1,86 (m, 3H); 3,20 a 3,45 (m, 5H). E-28

IV (filme): 3390 cm^{-1} . E-29

EM (m/e): 100 (35%); 85 (25%); 71 (70%) 59; (100%).

55 (2RS,3SR)-3-hidroxi-2-metil-pentanal.

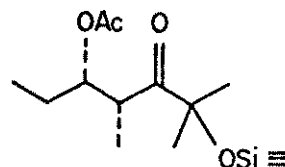


A uma mistura de 0,176g (11,0 mmol) de **54** em 7,0 ml de etanol, a 0 °C, adicionou-se 15,0 ml de uma solução aquosa 0,20 M de $NaIO_4$, gota-a-gota, em seguida 0,30 ml de uma solução aquosa 0,25 M de NaOH.

A reação foi mantida sob agitação, a 0 °C, durante 30 minutos, em seguida vertida sobre 6,0 ml de água destilada, extraída com diclorometano (3X10,0 ml) e a fase orgânica lavada com água destilada (3X10,0 ml), secada sobre $MgSO_4$ e evaporada fornecendo 0,082g (0,7 mmol) do aldeído bruto **55**.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 0,98 (t, J=7,3H); 1,05 (d, J=6,3H); 1,28 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,90 (s, 1H); 3,85 (m, 1H); 9,40 (s, 1H).

56 (4RS,5SR)-5-acetóxi-2,4-dimetil-5-tri-
metilsililóxi-3-heptanona.



A uma solução de 3,00g (12,2 mmol) de **40** em 25,0 ml de diclorometano adicionou-se 1,49g (14,6 mmol) de anidrido acético, 1,47g (14,6 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP). A reação foi mantida a temperatura ambiente durante 30 minutos e tratada diluindo-se em 50,0 ml de diclorometano, lavando-se com solução aquosa 1% em HCl (2X20,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2X20,0 ml), salmoura, secagem em MgSO₄ para fornecer 3,45g (12,0 mmol) de **56** em 98% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,18 (s, 9H); 0,89 (t, J=6, 3H); 1,01 (d, J=7, 3H);
1,30 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 2,00
(s, 3H); 3,37 (dq, J=5 e 7, 1H); 5,13 (q, J=5, 1
H). **E-30**

¹³C-RMN (CCl₄): δ 2,51; 10,20; 11,62; 20,57; 25,57; 27,02;
28,14; 41,96; 74,03; 80,58; 168,53; 213,17.

E-31

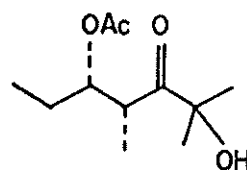
IV (filme): 1740; 1715; 1240 cm⁻¹. **E-32**

EM (m/e): 213 (4%); 131 (100%); 117 (6%); 73 (47%); 43 (21%).

Análise Elementar calculada para $C_{14}H_{28}O_4Si$:

	C	H
calc.	58,29	9,78
obs.	58,37	10,02

57 (4*RS*,5*SR*)-5-acetóxi-2-hidróxi-2,4-dimetil-3-heptanona.



A uma solução de 1,582g (5,3 mmol) de **56** em 11,0 ml de THF adicionou-se 3,300g (55,0 mmol) de ácido acético em 10,0 ml de água destilada. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 12 horas e tratada diluindo-se com 30,0 ml de éter etílico, lavando-se com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ até pH básico, salmoura. Após secagem em $MgSO_4$ e evaporação, obteve-se 1,16g (5,35 mmol) de **57** em 97% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,90 (t, J=6,3H); 1,00 (d, J=8,3H); 1,30 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,63 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 3,08 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 5,02 (q, J=6,1H). **E-33**

^{13}C -RMN (CCl_4): δ 10,35; 12,56; 20,66; 24,98; 26,39; 42,12; 75,20; 76,88; 169,48; 213,75. **E-34**

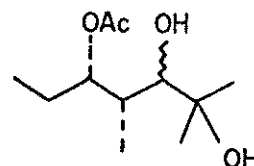
IV (filme): 3490; 1750; 1720 cm^{-1} . **E-35**

EM (m/e): 119 (36%); 97 (10%); 70 (63%), 59 (100%).

Análise elementar calculada para $C_{11}H_{20}O_4$:

	C	H
calc.	61,09	9,32
obs.	61,37	9,75

58 (4RS,5SR)-5-acetiloxi--2,4-dimetil-2,3-heptanodiol.



A uma solução de 0,850g (3,9 mmol) de **57** em 8,0 ml de metanol a 0 °C foi adicionado 0,300g (7,8 mmol) de boridreto de sódio durante 45 minutos e mantida sob agitação durante 1 hora. A reação foi tratada com a adição de solução aquosa 5% em HCl, até pH ácido, saturada com cloreto de sódio, extração com éter etílico (3X15,0 ml). Após secagem em $MgSO_4$ e evaporação obteve-se 0,81 g (3,73 mmol) de **58** em 96% de rendimento.

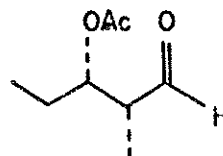
1H -RMN (CCl_4): δ 0,70 - 1,09 (m,6H); 1,12 - 1,41 (m,7H); 1,42 - 1,93 (m,4H); 2,00 (s,3H); 3,60 e 3,90 (d,J=9 e 6, respectivamente,1H); 4,62 e 5,20 (m,1H).

E-36

IV (filme): 3430; 1730 cm^{-1} . **E-37**

EM (m/e): 143 (39%); 115 (54%); 72 (100%); 59 (38%); 43 (92%).

59 (2SR,3RS)-3-acetóxi-2-metil pentanal.



A uma solução de 0,810g (3,7mmol) de 58 em 25,0 ml de etanol, a 0 °C, adicionou-se 55,0 ml de uma solução aquosa 0,20 M de NaIO_4 , gota-a-gota, em seguida 1,5 ml de uma solução aquosa 0,25 M de NaOH.

A reação foi mantida sob agitação, a 0 °C, durante 1 hora, em seguida vertida sobre 20,0 ml de água destilada, extraída com diclorometano (3X20,0 ml) e a fase orgânica lavada com água destilada (3X10,0 ml), seca sobre MgSO_4 , fornecendo após evaporação do solvente 0,48g (3,05 mmol) de 59 em 82% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,92 (t, J=8,3H); 1,02 (d, J=6,3H); 1,57 (m, 2 H); 2,00 (s, 3H); 2,50 (m, 1H); 5,12 (m, 1H); 9,60 (s, 1H). E-38

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 7,98; 10,05; 20,42; 24,85; 49,43; 73,27; 168,67; 199,44. E-39

IV (filme): 2750; 1750; 1740 cm^{-1} . E-40

EM (m/e): 115 (5%); 100 (5%); 70 (31%) 58 (7%); 55 (14%); 43 (100%).

Preparação do brometo de etiltrifenilfosfônio

A reação de 0,73g (6,25 mmol) de trifenilfosfina com 1,31 (4,99 mmol) de brometo de etila em 1,5 ml de benzeno a 135°C, numa ampola selada, durante 20 horas seguida de recristalização, usando-se etanol e subsequente secagem, forneceu 1,58g (4,24 mmol) de brometo de etiltrifenilfosfônio, em 85% de rendimento, como cristais.

p.f. 204-205°C

p.f.⁷⁰ 209-210, 5°C

Reação de Wittig entre 59 e $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br}$

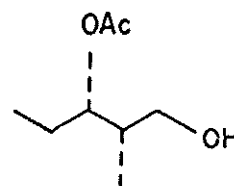
Gerou-se a etilidenotrifenilfosforana através da adição de 0,072g (1,12 mmol) de n-BuLi a uma solução de 0,45g (1,12 mmol) de brometo de etiltrifenilfosfônio em 1,6 ml de THF, sob atmosfera de Argônio, resultando uma solução vermelha, a qual foi adicionada gota-a-gota a uma solução de 59 em 3,0 ml de THF, até que a cor persistisse. Em seguida adicionou-se 0,215g (1,20 mmol) de HMPA, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 14 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 5,0 ml de água destilada, extração com éter etílico e secagem sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica que forneceu 0,06g (0,057 mmol) de 61a (7% de rend.) e 0,01g (0,78 mmol) de 61b (11% de rend.).

61a $^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,82 (t, J=7, 3H); 0,90 (d, J=6, 3H);
1,10-1,55 (m, 2H); 1,60 (d, J=6, 3H);
2,00 (s, 3H); 2,47-2,87 (m, 1H); 4,57 (dt,
J=4 e 8, 1H); 5,00-5,60 (m, 2H). **E-41**

61b $^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,87 (t, J=7, 3H); 0,92 (d, J=6, 3H); 1,62
(d, J=6, 3H); 1,15-1,55 (m, 2H); 2,10-2,30
(m, 1H); 3,20 (m, 1H); 5,00-5,65 (m, 2H).

63 (2SR, 3SR)-3-acetóxi-2-metil-1-pentanol



A uma solução de 0,654g (4,1 mmol) de **59** em 8,0ml de metanol, a 0 °C, adicionou-se 0,310g (8,2 mmol) de boroidreto de sódio durante 45 minutos, mantendo-se sob agitação durante uma hora.

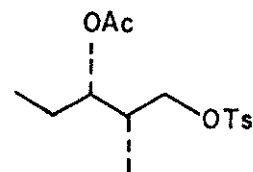
Tratou-se a reação adicionando-se solução aquosa 5% em HCl até pH ácido, saturou-se a fase aquosa com NaCl e extraiu-se com éter etílico (3X20,0 ml), secou-se em MgSO_4 fornecendo 0,643g (4,02 mmol) de **63** em 98% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,75 (d, J=8, 3H); 0,85 (t, J=7, 3H); 1,10-1,87
(m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,8 (s1, 1H); 3,20 (d, J=8, 1
H); 3,25 (d, J=8, 1H); 4,70 (m, 1H). **E-42**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 10,34; 20,62; 24,87; 38,75; 63,87; 74,85;
170,40.

IV (filme): 3425; 1735 cm^{-1} . E-43

64 p-Tolueno sulfonato de (2*SR*,3*SR*)-3-acetóxi-2-metil pentila.



A uma solução de 0,250g (0,80 mmol) de **63** em 2,0 ml de diclorometano, adicionou-se 0,240g (2,37 mmol) de trietilamina, 0,450g (2,36 mmol) de cloreto de p-tolueno sulfonila e quantidade catalítica de DMAP, mantendo-se a 0 °C durante 14 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (2X10,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2X5,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2X5,0 ml) e secando-se sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,155g (0,49 mmol) de **64** em 61% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,85 (t, J=7,3H); 0,90 (d, J=7,3H); 1,15-1,85 (m, 3H); 1,93 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,81 (d, J=6,2H); 4,72 (m, 1H); 7,27 (d, J=8,2H); 7,67 (d, J=8,1H). E-44

IV (filme): 1740; 1600 cm^{-1} . E-45

EM (m/e): 314 (M^+ , 0,3%); 224 (20%); 171 (18%); 154 (83%); 91 (30%); 43 (100%).

Reação de acoplamento entre 64 e etil-Grignard catalisada por CuI

A uma mistura de 11,0 ml de éter etílico e 0,022g (0,89 mmol) de magnésio metálico, adicionou-se 0,10g (1,0 mmol) de brometo de etila, lentamente, mantendo-se a reação sob refluxo durante 15 minutos, adicionando-se em seguida quantidade catalítica de iodeto de cobre, ocorrendo imediata formação de uma solução azul-acinzentada, seguida da adição de 0,20g (0,64 mmol) de 64, mantendo-se sob agitação durante 14 horas a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de éter etílico, adicionando-se solução aquosa 2N em HCl até pH ácido, lavando-se com água (2X5,0 ml) e secando-se sobre $MgSO_4$, fornecendo 0,07g (0,23 mmol) de 65 em 72% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,87 (t, J=7,6H); 1,05 (d, J=7,6H); 1,30-1,80 (m, 6H); 2,0 (s, 6H); 3,10 (dd, J=7 e 10,8, 2H); 3,36 (dd, J=6 e 10,8, 2H); 4,82 (dt, J=3,6 e 8, 2H). E-46

IV (filme): 1740 cm^{-1} . E-47

EM (m/e): 259 (10%); 232 (2%); 204 (3%); 101 (43%), 43 (100%).

Preparação de carboetoximetileno-trifenilfosforana

A uma solução de 4,12g (15,71 mmol) de trifenilfosfina em 12,0 ml de benzeno, a 0 °C, adicionou-se 2,56g (15,33 mmol) de bromoacetato de etila, gota-a-gota, diluído em 5,0 ml de benzeno. A reação foi mantida sob agitação durante uma hora com formação de um precipitado branco.

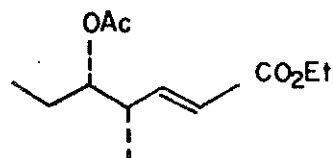
Filtrou-se a reação em funil de Buchner e o sal obtido foi diluído em 50,0 ml de água destilada e, usando-se fenolftaleína como indicador, adicionou-se uma solução aquosa 10% em NaOH até coloração rosa.

Extraiu-se o óleo formado com diclorometano, secagem em $MgSO_4$ e posterior recristalização de benzeno forneceu 2,31g (8,07 mmol) de carboetoximetileno-trifenilfosforana em 54% de rendimento, como cristais brancos.

p.f. 126-127 °C.

p.f.⁷⁴ 116-117 °C.

68 (4SR,5SR)-5-acetóxi-4-metil-2-heptenoato de etila.



A uma solução de 0,44g (1,26 mmol) de carboetoximetileno-trifenilfosforana em 1,25 ml de benzeno, foi adicionado 0,20g (1,26 mmol) de 59. A reação foi mantida sob agitação, em refluxo

durante duas horas.

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,18g (0,77 mmol) de **68** em 61% de rendimento.

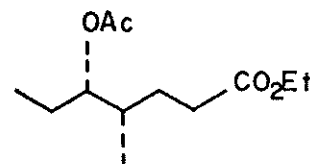
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,85 (t, J=7,3H); 1,03 (d, J=7,3H); 1,26 (t, J=7,3H); 1,48 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 4,16 (q, J=7,2H); 4,76 (m, 1H); 5,71 (dd, J=16, J=1,1H); 6,78 (dd, J=16, J=8,1H). **E-48**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 9,88; 14,36; 15,31; 20,55; 24,35; 39,86; 59,47; 76,59; 121,82; 148,33; 164,47; 168,58. **E-49**

IV (filme): 11740; 1725; 1650 cm^{-1} . **E-50**

EM (m/e): 168 (0,2%); 141 (14%); 128 (100%); 100 (27%); 43 (50%).

69 (4SR,5SR)-5-acetóxi-4-metilheptanoato de etila.



A uma solução de 0,31g (1,37 mmol) de **68** em 15,0 ml de acetato de etila e quantidade catalítica de óxido de platina, foi borbulhado H_2 durante quatro horas a pressão de 3 atm.

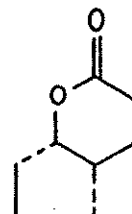
Filtrou-se a solução através de celite obtendo-se 0,33g (1,37 mmol) do produto reduzido em rendimento quantitativo.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4) δ 0,65 a 1,06 (m, 6H); 1,23 (t, J=7, 3H); 1,37 a 1,83 (m, 5H); 2,00 (s, 3H); 2,18 (t, J=6, 2H); 4,06 (q, J=7, 2H); 4,70 (m, 1H). E-51

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 10,16; 14,36; 20,62; 24,08; 27,88; 31,52; 35,16; 59,41; 76,82; 168,65; 171,51. E-52

IV (filme): 1736 cm^{-1} . E-53

70 (5SR, 6SR)-6-etiltetrahidro-5-metil-2H-piran-2-ona.



Adicionou-se 5,0 ml de uma solução 1,0 M de KOH em metanol sobre 0,23g (1,00 mmol) de **69**, permanecendo sob agitação em refluxo durante duas horas.

Evaporou-se o metanol e o óleo obtido foi diluído em 10,0 ml de éter etílico e neutralizada com solução 5% em HCl aq. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, lavada com salmoura e secagem em MgSO_4 .

O produto obtido foi lactonizado diretamente diluindo-se em 3,0 ml de benzeno e quantidade catalítica de p-TsOH, ficando sob agitação durante 12 horas. Diluiu-se a reação em éter etílico, secagem em MgSO_4 fornecendo 0,113g (0,92 mmol) de **70** em 92% de rendimento.

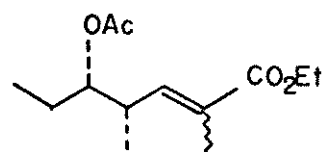
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,94 (d, $J=8$, 3H); 0,98 (t, $J=8$, 3H); 1,17 a 2,13 (m, 5H); 2,37 (m, 2H); 4,12 (m, 1H). **E-54**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 10,19; 12,57; 25,09; 26,44; 29,14; 82,78; 168,37. **E-55**

IV (filme): 1740 cm^{-1} . **E-56**

EM (m/c): 142 (M^+ ; 7%); 113 (32%); 84 (41%); 56 (100%).

71 (4SR,5SR)-5-acetóxi-2,4-dimetil-2-heptanoato de etila



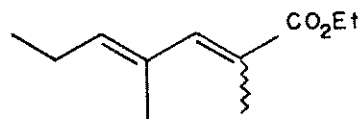
A uma solução de 0,095g (60% na suspensão, 2,4 mmol) de hidreto de sódio em 3,5 ml de benzeno, sob atmosfera de Argônio, adicionou-se 0,567g (2,4 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietil, em seguida 0,250g (1,58 mmol) de **59**. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida diluída em 15,0 ml de éter etílico, lavada com água destilada (2X10,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2X10,0 ml), solução aquosa saturada em NaHCO_3 (1X10,0 ml), salmoura; secagem em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,233g (0,96 mmol) de **71** em 61% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,95 (m,6H); 1,30 (t,J=7,3H); 1,55 (m,2H);
 1,80 e 1,89 (d,J=2 e 1, respectivamente,3H);
 2,02 e 2,05 (s,3H); 2,70 e 3,40 (m,1H); 4,14
 (q,J=7,2H); 4,63 (m,1H); 5,60 (dq,J=2 e 10) e
 6,43 (dq,J=1 e 10) 1H. E-57

IV (filme): 1751; 1724 cm^{-1} . E-58

EM (m/e): 242 (M^+ , 0,7%); 184 (11%); 142 (100%); 125 (5%); 114
 (17%); 96 (6%); 43 (41%).

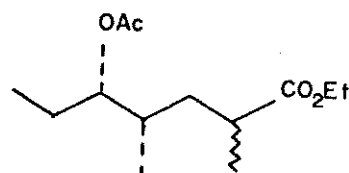
72 2,4-dimetil-2,4-heptadienoato
 de etila



A uma solução de 0,143g (60% na suspensão, 3,60 mmol) de hidreto de sódio em 4,0 ml de benzeno, sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,854g (3,60 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietila, em seguida 0,319g (2,02 mmol) de **59**. A reação foi mantida sob agitação durante 30 min., em seguida diluída em 20,0 ml de éter etílico, lavada com água destilada (2X10,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2X10,0 ml) salmoura, secagem em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica fornecendo 0,074g (0,41 mmol) de **72** e 0,118g (0,49 mmol) de **71**, já caracterizado, sendo o rendimento total da reação igual a 45%.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,08 (t, J=7,3H); 1,28 (t, J=6,3H); 1,83 (sl, 3H); 1,96 (sl, 3H); 2,18 (m, 2H); 4,15 (q, J=7,2H); 5,52 (t1, J=7,1H); 6,98 (sl, 1H). E-59

73 (4SR,5SR)-5-acetóxi-2,4-dimetilheptanoato de etila.



A uma solução de 0,162g (0,67 mmol) de 71 em 15,0 ml de acetato de etila e quantidade catalítica de óxido de platina, foi borbulhado H_2 durante 17 horas a pressão de 3 atm.

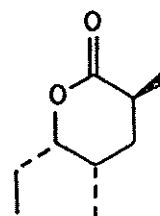
Filtrou-se a solução através de celite obtendo-se 0,163 g (0,67 mmol) do produto reduzido **73** em rendimento quantitativo.

$^1\text{H-RMN}$ (CCL_4): δ 0,72 - 1,12 (m, 9H); 1,26 (t, J=7,3H); 1,38 - 2,04 (m, 5H); 2,00 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 4,10 (q, J=7,2H); 4,75 (m, 1H). E-60

IV (filme): 1730; 1738 cm^{-1} . E-61

EM (m/e): 184 (10%); 157 (20%); 102 (100%); 43(92%).

75 (3SR,5SR,6SR)-6-etiltetrahidro-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona.



Adicionou-se 5,0 ml de uma solução 1,0 M de KOH em metanol sobre 0,280g (1,15 mmol) de **73**, permanecendo sob agitação, a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida de refluxo por duas horas. Evaporou-se o metanol e o óleo remanescente foi diluído em 10,0 ml de éter etílico e neutralizou-se com solução aquosa 5% em HCl. A fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com éter etílico (3X10,0 ml). O produto obtido foi diluído em 3,0 ml de benzeno, adicionando-se quantidade catalítica de ácido p-tolueno-sulfônico permanecendo sob agitação a temperatura ambiente durante 48 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de éter etílico, lavou-se com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (1X5,0 ml), salmoura e secagem em MgSO_4 fornecendo 0,114g (0,73 mmol) de **75** em 64% de rendimento.

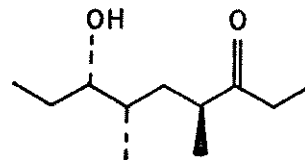
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,98 (d, J=7,3H); 0,99 (t, J=7,3H); 1,21 (d, J=7,3H); 1,35 a 2,18 (m, 5H); 2,47 (m, 1H); 4,12 (m, 1H). E-62

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 10,12; 11,40; 17,95; 25,75; 29,68; 31,02; 36,37; 83,87; 170,80. E-63

IV (filme): 1732 cm^{-1} . E-64

EM (m/e): 156 (M^+ , 0,6%); 127 (11%); 98 (18%); 70 (44%); 56 (100%).

1a (4SR,6SR,7SR)-7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona.



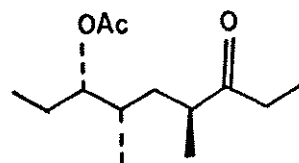
Uma solução de 0,080g (0,51 mmol) de **75** em 13,0 ml de éter etílico foi tratada com 0,23 ml de de uma solução 2,7M (0,62 mmol) de etil-Grignard em éter, conduzindo a formação de um precipitado branco. Em seguida adicionou-se 1,0 ml de uma solução saturada de NH_4Cl . Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de éter etílico seguida da adição de 2,0 ml de água destilada. Extraiu-se a fase aquosa com éter e a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em $MgSO_4$ e evaporada para fornecer 0,083g (0,45 mmol) do feromônio **1a** em 87% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,7-2,0 e 2,4 (m e q, J=7, respectivamente, 21 H); 3,37 e 3,77 (m, 1H). E-65

IV (filme): 3500; 1712 cm^{-1} . E-66

EM (m/e): 186 (M^+ , 1%); 169 (13%); 86 (35%); 70 (100%); 57 (55%); 43 (60%).

1b (4SR,6SR,7SR)-7-acetóxi-4,6-dimetil-3-nonanona.



Sobre 0,05g (0,27 mmol) de **1a** foram adicionados 0,08g (0,81 mmol) de anidrido acético, 0,38g (4,80 mmol) de piridina e quantidade catalítica de DMAP. A reação foi mantida a temperatura ambiente durante 20 horas, seguida da adição de 0,5 ml de água destilada, mais trinta minutos de agitação. Tratou-se a reação diluindo-se com 5,0 ml de éter etílico, lavando-se com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2X3,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica, fornecendo 0,027g (0,12 mmol) de **1b** em 45% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,72 - 1,17 (m,12H); 1,20 - 1,77 (m,5H); 2,0 (s,3H); 2,20 - 2,77 (m,3H); 4,65 (m,1H). E-67

IV (filme): 1730; 1715 cm^{-1} . E-68

EM (m/e): 168 (5%); 111 (14%); 86 (25%); 69 (32%); 57 (60%); 43 (100%).

BIBLIOGRAFIA

1. a) H.J. Bestmann e O. Vostrowsky in "Chemie der pflanzenschutz- und Schadlings-bekämpfungsmittel". H. von R. Wegler, Ed., Spring-Verlag, Berlin, 1981. p. 30-148.
- b) E.F. Vilela e T.M.C. Della Lucia in "Feromônios de Insetos". Viçosa, UFV, Impr. Univ., 1987.
- c) J.M. Brand, J.C. Young e R.M. Silverstein in "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" Vol. 37 Spring-Verlag (1979).
2. J.H. Law e F.E. Regnier, *Annu. Rev. Biochem.* 1971, 40, 533.
3. R.H. Whittaker e P.P. Feeny, *Science* 1970, 171, 757.
4. P. Karlson e A. Butenandt, *Annu. Rev. Entomol.* 1959, 4, 39.
5. W.L. Brown Jr., T. Eisner e R.H. Whittaker, *Bioscience* 1970, 20, 21.
6. A. Shani, Third Israeli Meeting on Pheromone Research, Ben-Gurion University of Negev. Abstracts of paper, p. 18-22. May, 4, 1982
7. E.S. Dillon e L.S. Dillon in "A Manual of Common Beetles of Eastern North America". Row, Peterson & Company (1961). p. 449.
8. W.E. Burkholder in "Control of Insect Behavior by Natural Products". D. Wood, R. Silverstein e M. Nakagima, Eds. Academic Press, New York 1970. p. 1-20.
9. J.A. Coffelt e W.E. Burkholder, *Ann. Entomol. Soc. Am.* 1972, 65, 447.
10. a) T. Chuman, M. Kohno, K. Kato e M. Noguchi, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2361.
- b) T. Chuman, M. Mochizuki, M. Mori, M. Kohno, K. Kato e M. Noguchi, *J. Chem. Ecol.* 1985, 11, 417.

11. T.Chuman, K.Kato e M.Noguchi, *Agric. Biol. Chem.* 1979, **43**, 2005.
12. a) K.Mori, H.Nomi, T.Chuman, M.Kohno, K.Kato e M.Noguchi, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1127; T.Chuman, M.Kohno, K.Kato, M.Noguchi, H.Nomi e K.Mori, *Agric. Biol. Chem.* 1981, **45**, 2019.
b) M.Mori, T.Chuman, M.Kohno, K.Kato e M.Noguchi, *Tetrahedron Lett.* 1982, 667.
13. a) J.M.Ansell, A.Hassner e W.E.Burkholder, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2497.
b) M.Sakibara e K.Mori, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2401.
14. M.Mori, T.Chuman, K.Kato e K.Mori, *Tetrahedron Lett.* 1982, 4593.
15. K.Mori, H.Nomi, T.Chuman, M.Kohno, K.Kato e M.Noguchi, *Tetrahedron* 1982, **38**, 3705.
16. R.H.Hoffmann, W.Helbig e W.Ladner, *Tetrahedron Lett.* 1982, 3479.
17. R.Baker e J.A.Devlin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 147.
18. K.Mori e H.Watanabe, *Tetrahedron* 1985, **41**, 3423.
19. M.Ono, I.Onishi, T.Chuman, M.Kohno e K.Kato, *Agric. Biol. Chem.* 1980, **44**, 2259.
20. P.A.Bartlett, D.P.Richardson e J.Myerson, *Tetrahedron* 1984, **40**, 2317.
21. a) Y.Takeda, Y.Kobayashi e F.Sato, *Chem. Lett.* 1985, 471.
b) Y.Kobayashi, Y.Kitano, Y.Takeda e F.Sato, *Tetrahedron* 1986, **42**, 2937.
22. I.Katsuki e M.Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 1987, 651.
23. T.Chuman, K.Mochizuki, M.Mori, M.Kohno, K.Kato, M.Nomi e K.Mori, *Agric. Biol. Chem.* 1982, **46**, 3109.

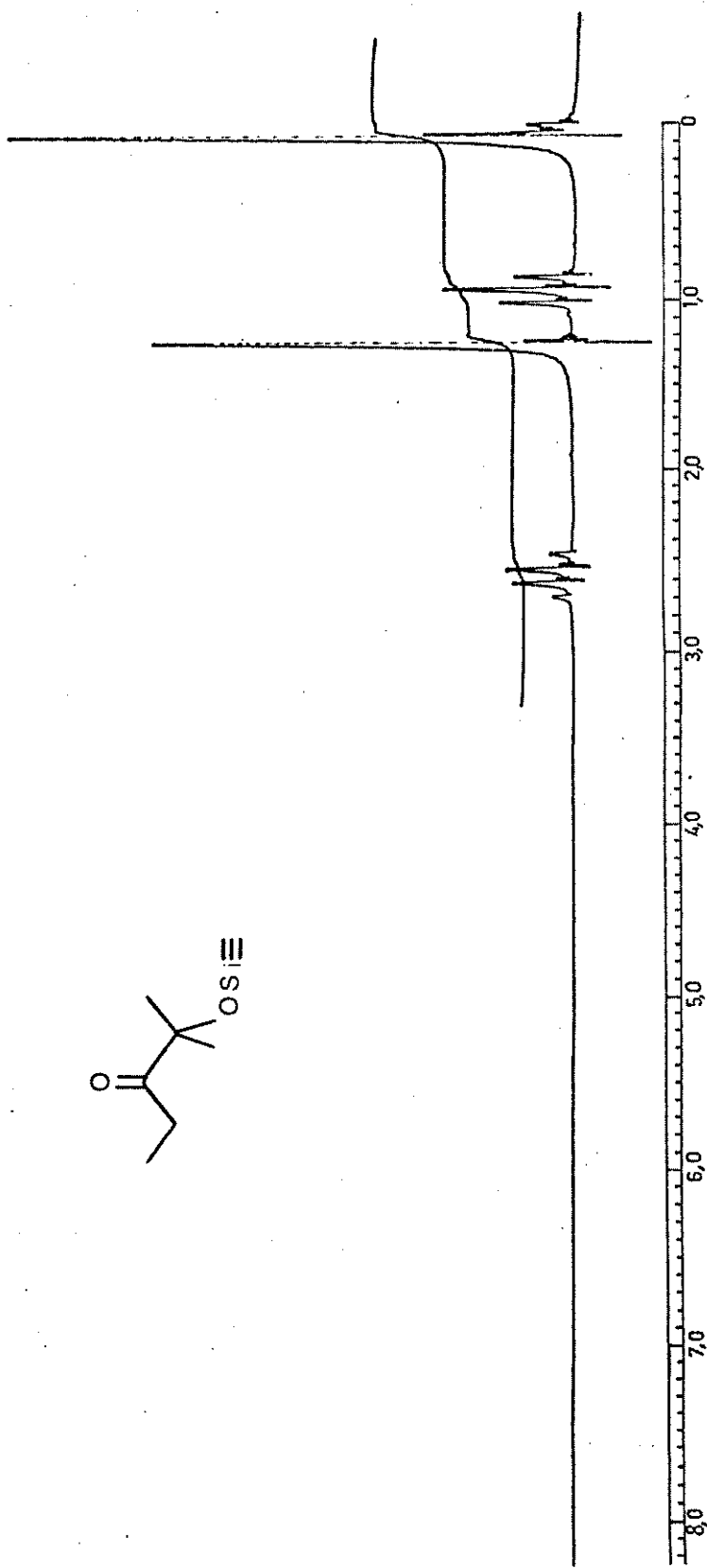
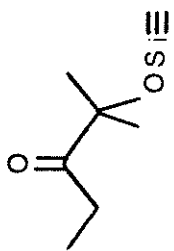
24. T.Chuman, M.Mochizuki, M.Mori, M.Kohno, M.Ono, K.Kato, I.Oniehi e K.Mori, *Agric. Biol. Chem.* 1982, 46, 593.
25. K.Mochizuki, T.Chuman, M.Mori, M.Kohno e K.Kato, *Agric. Biol. Chem.* 1984, 48, 2833.
26. a) C.H.Heathcock, C.T.Buse, W.A.Kleschick, M.C.Pirrung, J.E. Sohn e J.Lampe, *J. Chem. Soc.* 1980, 45, 1066.
- b) S.Masamune, S.Mori, D.Van Horn e D.W.Brooks, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1665.
- D.A.Evans, E.Vogel e J.V.Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6120.
- c) Y.Yamamoto, H.Yagatai e K.Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 162.
- d) D.A.Evans e L.R.Mc Gee, *Tetrahedron Lett* 1980, 3975.
- Y.Yamamoto e K.Maruyama, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4607.
- e) M.T.Reetz e R.Peter, *Tetrahedron Lett.* 1981, 4691.
27. Neste texto emprega-se a notação *syn-anti* para os compostos α -metil- β -hidroxil carbonílicos, onde a cadeia principal é escrita na forma estendida (zig-zag), sendo que no isômero *syn* os dois substituintes nos carbonos assimétricos se projetam para o mesmo lado do plano que contém a cadeia principal, e no isômero *anti* em lados opostos. S.Masamune, S.A.Alli, D.L. Snitman e D.S.Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 557.
28. L.Brandsman *in* "Preparative Acetylenic Chemistry", Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1971.
29. P.M.Burko, W.F.Reynolds, J.C.L.Tam e P.Yates, *Can. J. Chem.* 1976, 54, 1449.

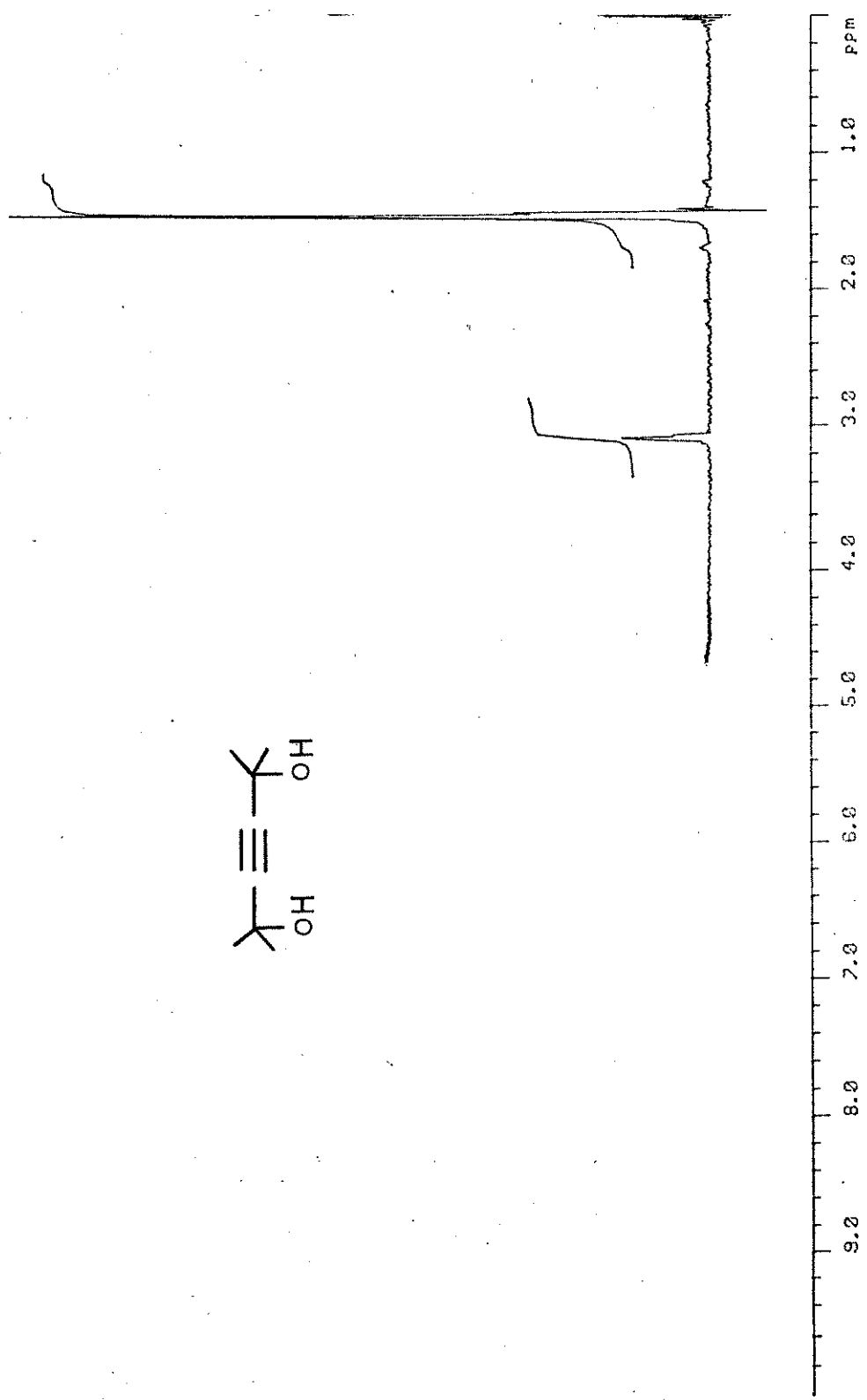
30. D.A. Evans, G.L. Carroll e L.K. Truesdale, *J. Org. Chem.* 1974, **39**, 914.
31. C.H. Heathcock, S.D. Young, J.P. Hagen, M.C. Pirrung, C.T. White e Van Derveer, *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 3846.
32. C.T. White e C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 91.
33. R.E. Ireland, R.H. Mueller e A.K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, **98**, 2868.
34. F. Johnson, *Chem. Rev.* 1968, **68**, 375.
35. C.H. Heathcock in "Asymmetric Synthesis", vol. 3, J.D. Morrison, Ed., Academic Press, New York, 1983.
36. a) H.E. Zimmermann e M.D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 1920.
 b) D.A. Evans, J.D. Nelson e T.R. Taber, *Top. Stereochem.* 1982, **13**, 1.
 c) J. Mulzer, M. Zippel, G. Bruntrup, J. Segner e J. Finke, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1108.
37. Neste texto a topicidade relativa da aproximação dos reagentes é definida como *lk* ("like") quando os pares são Re,Re; Si,Si; R,Re; S,Si e como *ul* ("unlike") se a aproximação é Re,Si; Si,Re; S,Re; R,Si.
 D. Seebach e V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, **21**, 654.
38. H.O. House, D.S. Crumrine, A.W. Teranishi e H.P. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 3310.
39. C.H. Heathcock, M.C. Pirrung e J.E. Sohn, *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 429.
40. J.B. Stothers in "Carbon-13 RMN Spectroscopy", Academic Press, New York, 1972.

41. O. Mitsunobo, *Synthesis* 1981, 1.
42. a) E. J. Corey e D. Enders, *Tetrahedron Letters* 1976, 3.
b) T. Cuvigny, J. F. Le Borgne, M. Larquevêque e H. Normant, *Synthesis* 1976, 237.
43. a) J. G. Calzada e J. Hooz, *Org. Synth.* 1974, 54, 63.
b) J. Hooz e S. S. S. Gilano, *Can. J. Chem.* 1968, 46, 86.
44. B. M. Trost e A. G. Romero, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2332.
45. R. U. Limieux e T. Kondo, *Carbohydr. Res.* 1974, 35 C-4.
46. S. V. Frye e E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3402.
47. A. Hassner e V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4475.
48. R. A. W. Johnstone e M. E. Rose, *Tetrahedron* 1979, 35, 2169.
49. T. Iwashige e H. Saeki, *Chem. Pharm. Bull.* 1967, 15, 1803.
50. K. Mislow, R. E. O'Brien e H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1940.
51. E. J. Corey e A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190.
52. C. H. Heathcock, E. T. Jarvi e T. Rosen, *Tetrahedron Lett.* 1984, 243.
53. U. Widmer, *Synthesis* 1987, 568.
54. M. Koreeda e Y. Tanaka, *Chem. Lett.* 1982, 1297.
55. G. T. Pearce, W. E. Gore, R. M. Silverstein, J. W. Peacock, R. A. Cuthbert,, G. N. Lanier e J. B. Simeone, *J. Chem. Ecol.* 1975, 1, 115.
56. G. Fouquet e M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 82
57. P. A. Grieco, E. Willians, H. Tanaka e S. Gilman, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3537.
58. E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret e J. L. Gras *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 8036.

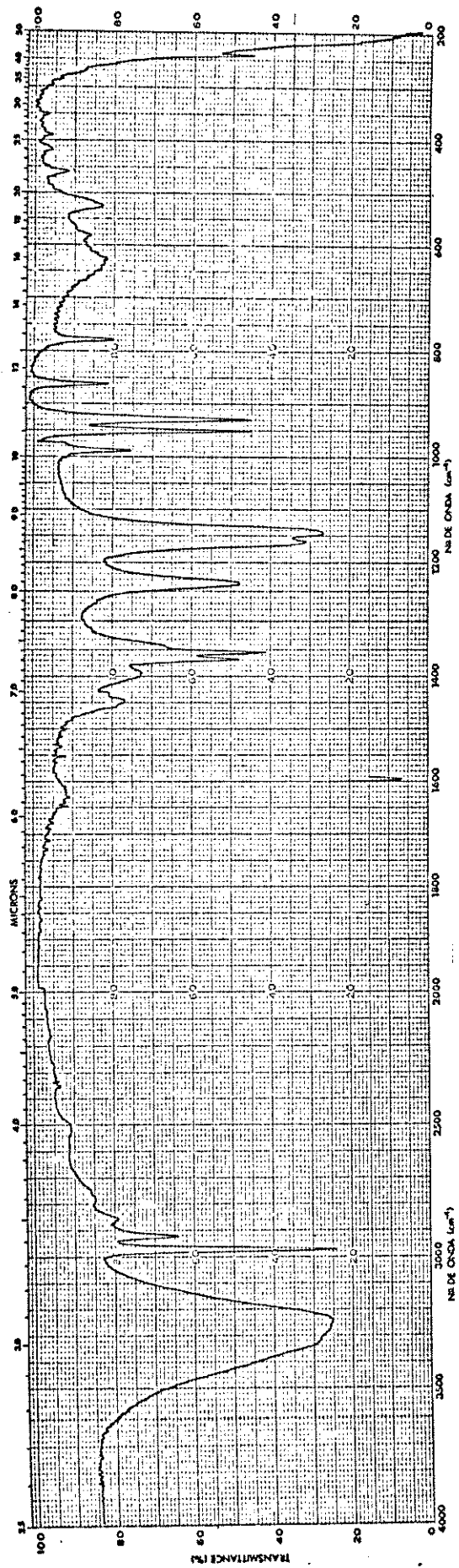
59. a) K.Suzuki, K.Tomooka, E.Katayama, T.Matsumoto e G.Tauchihaa
hi, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5221.
- b) P.A.Bartlett in "Asymmetric Synthesis", vol. 3, J.D.Mor
rison, Ed., Academic Press, New York, 1983.
- 60.T.R.Hoye, D.R.Peck e T.A.Swanson, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106,
2738.
- 61.N.L.Allinger e M.A.Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2145.
- 62.R.N.Johnson e N.V.Riggs, *Tetrahedron Letters* 1967, 5119.
- F.I.Carroll, G.N.Mitchel, J.T.Blackwel, A.Sobti e R.Meck, *J.*
Org. Chem. 1974, 39, 3890.
- 63.G.A.Jeffrey e S.H.Kim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1966, 211.
- 64.K.K.Cheung, K.H.Overton e G.A.Sim, *J. Chem. Chem. Chem. Com-*
mun. 1965, 634.
- 65.M.Mori, T.Chuman e K.Kato, *Tetrahedron Lett.* 1984, 2553.
- 66.A classificação do besouro foi realizada pela Dra Ivânia Paçhe
co do Instituto de Tecnologia de Alimentos de Campinas e pelo
Dr José Luiz G. Camargo da Cia. Souza Cruz de Cigarros, que
importa o feromônio para o controle da praga.
- 67.H.Z.Levinson, A.R.Levinson, W.Francke, W.Mackenroth e V.Hee
mann, *Naturwissenschaften* 1981, 68, 148.
- 68.K.Mochizuki, M.Mori, T.Chuman, M.Kohno, A.Onishi, H.Watanabe e
K.Mori, *J. Chem. Ecol.* 1986, 12, 148
- 69.L.F.Fieser e M.Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley,
Vol. I, New York, 1967, p.584.
- 70.H.O.House e G.H.Rasmussen, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4278.
- 71.O.Isler, H.Gutmann, M.Montavon, R.Ruegg, G.Ryser e P.Zeller,
Helv. Chim. Acta 1957, 57, 1242.

ESPECTROS

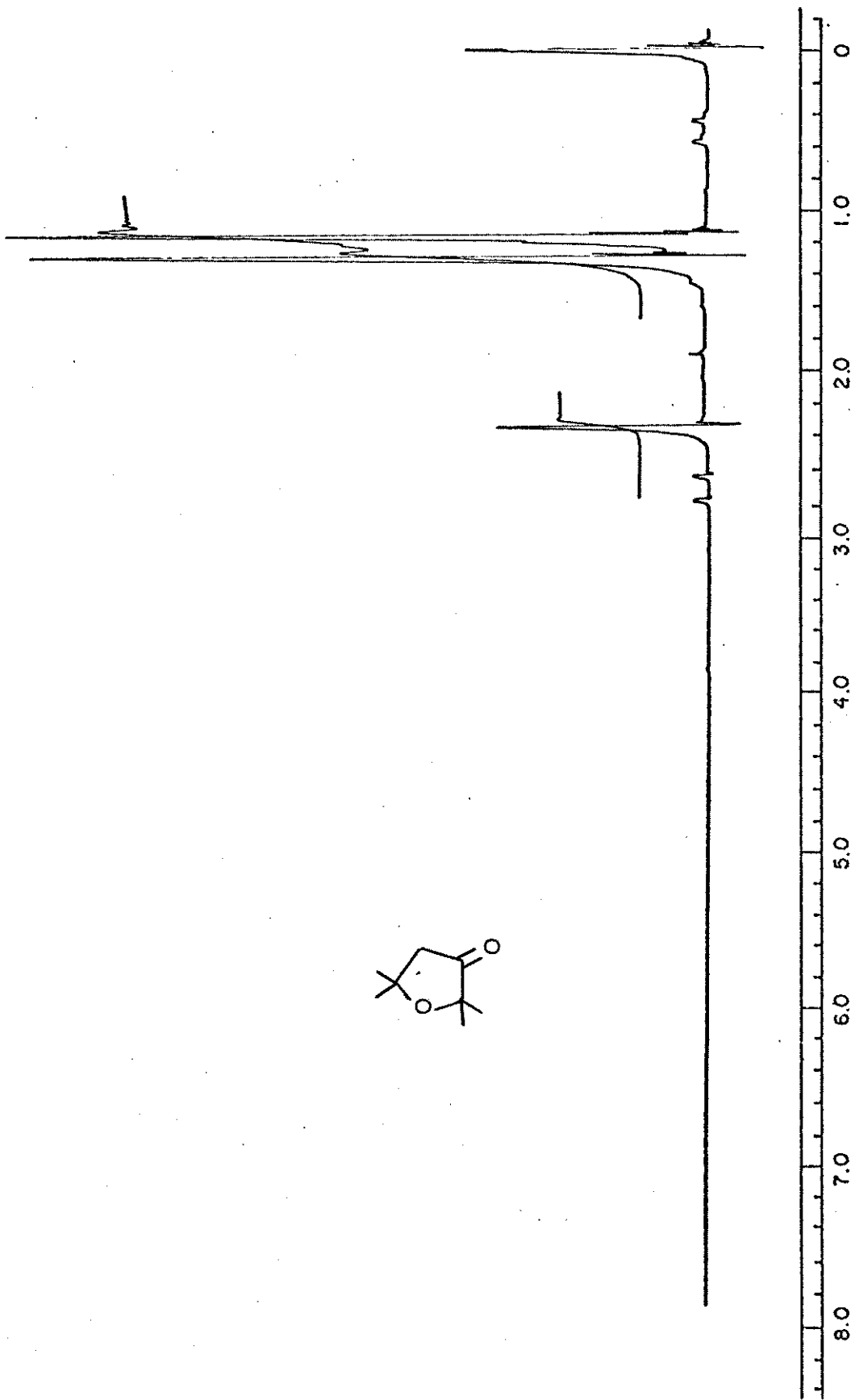
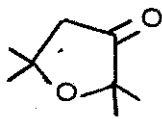


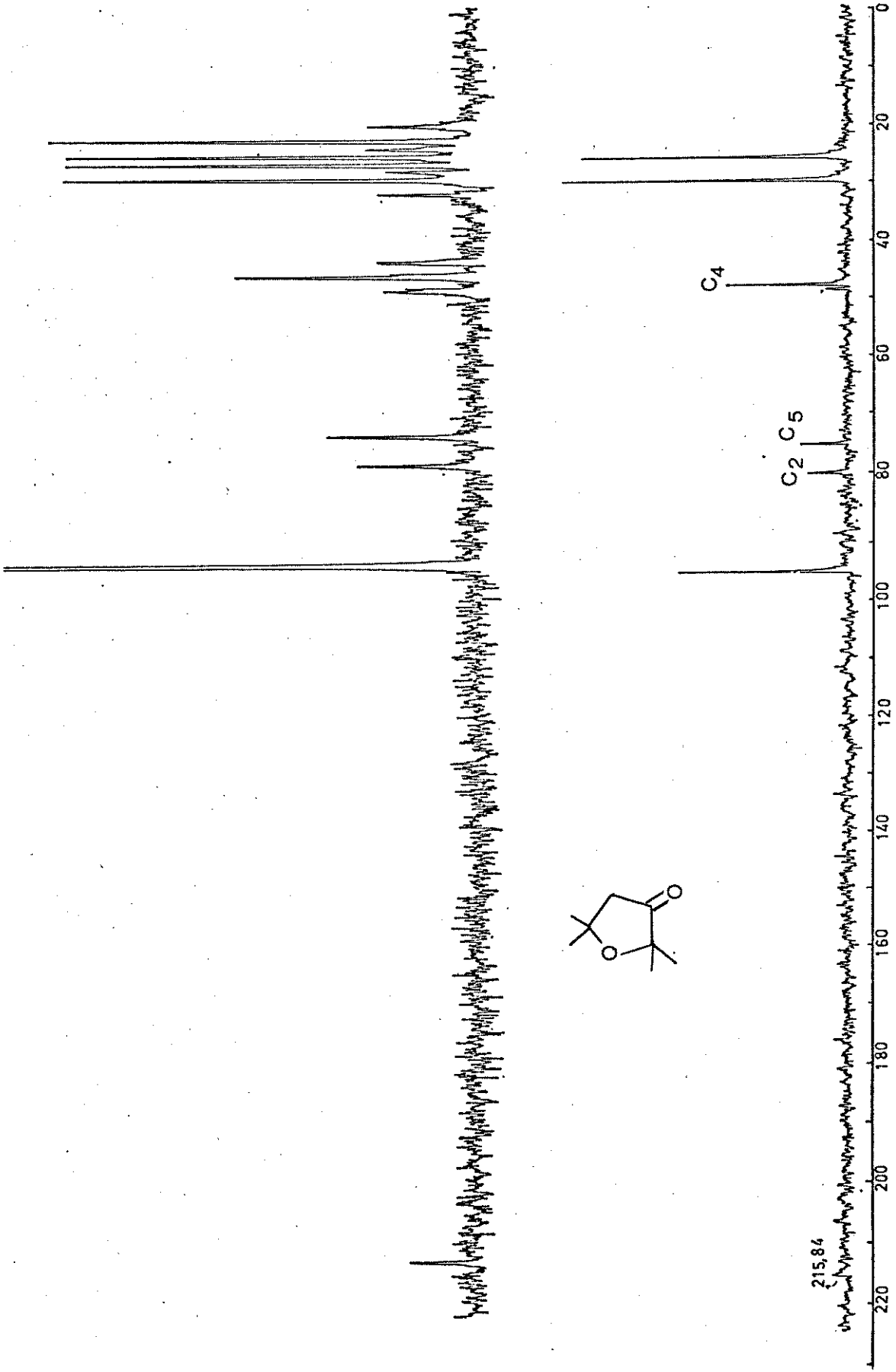


E-02 1H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 34

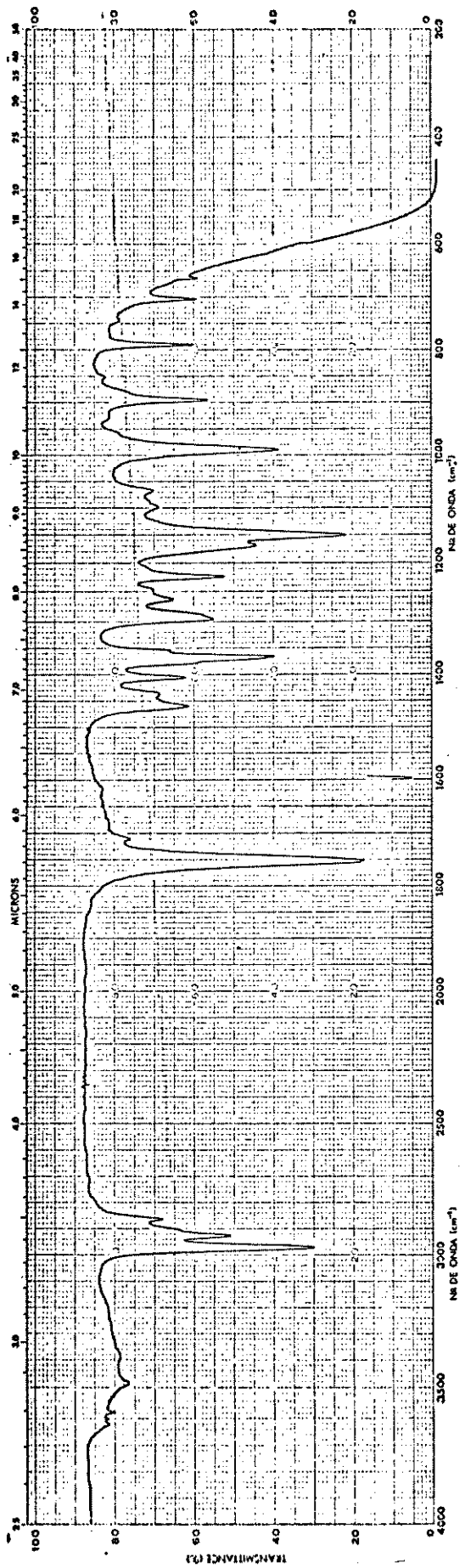


E-03 IV (KBr) - COMPOSTO 34

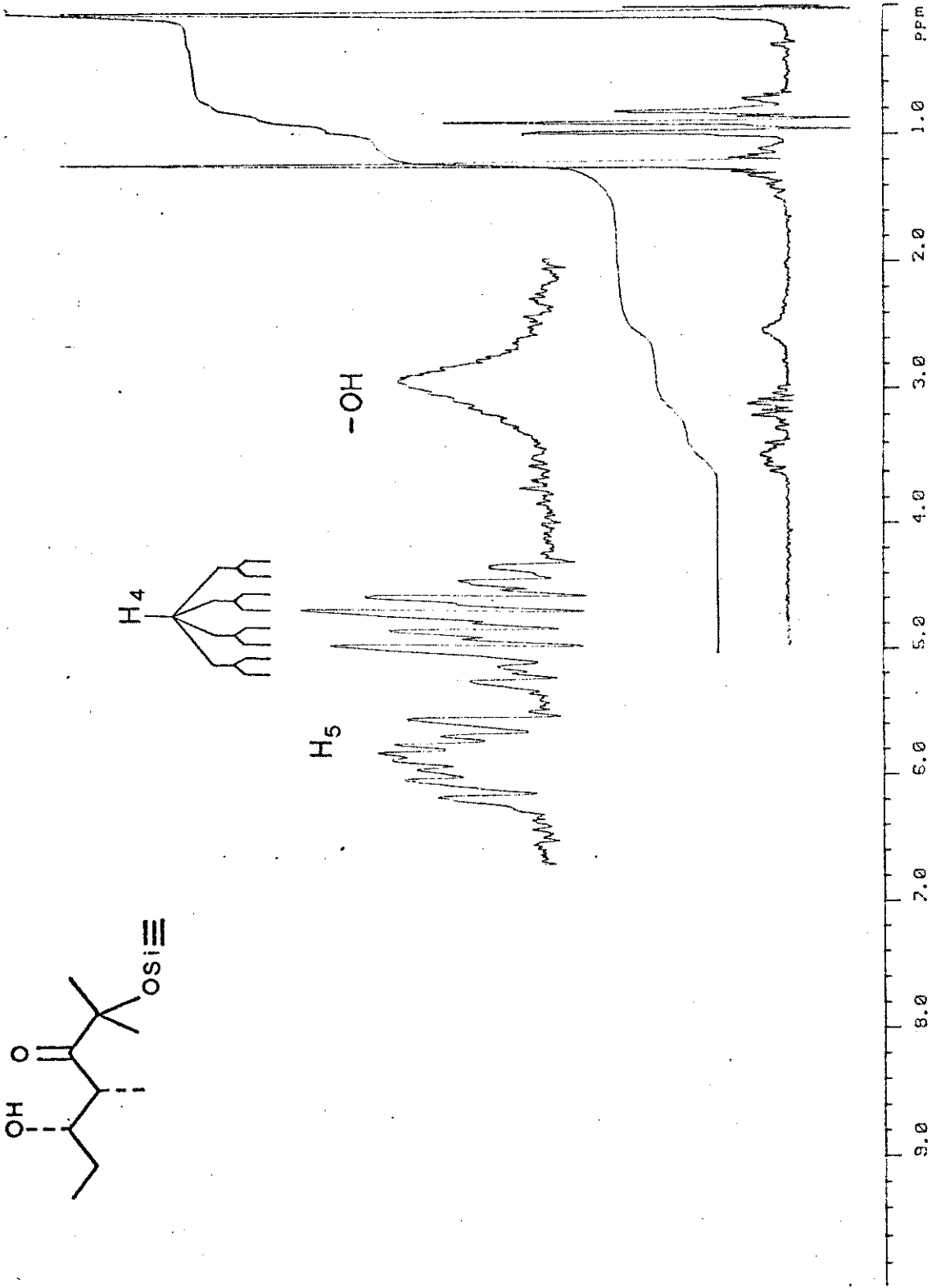




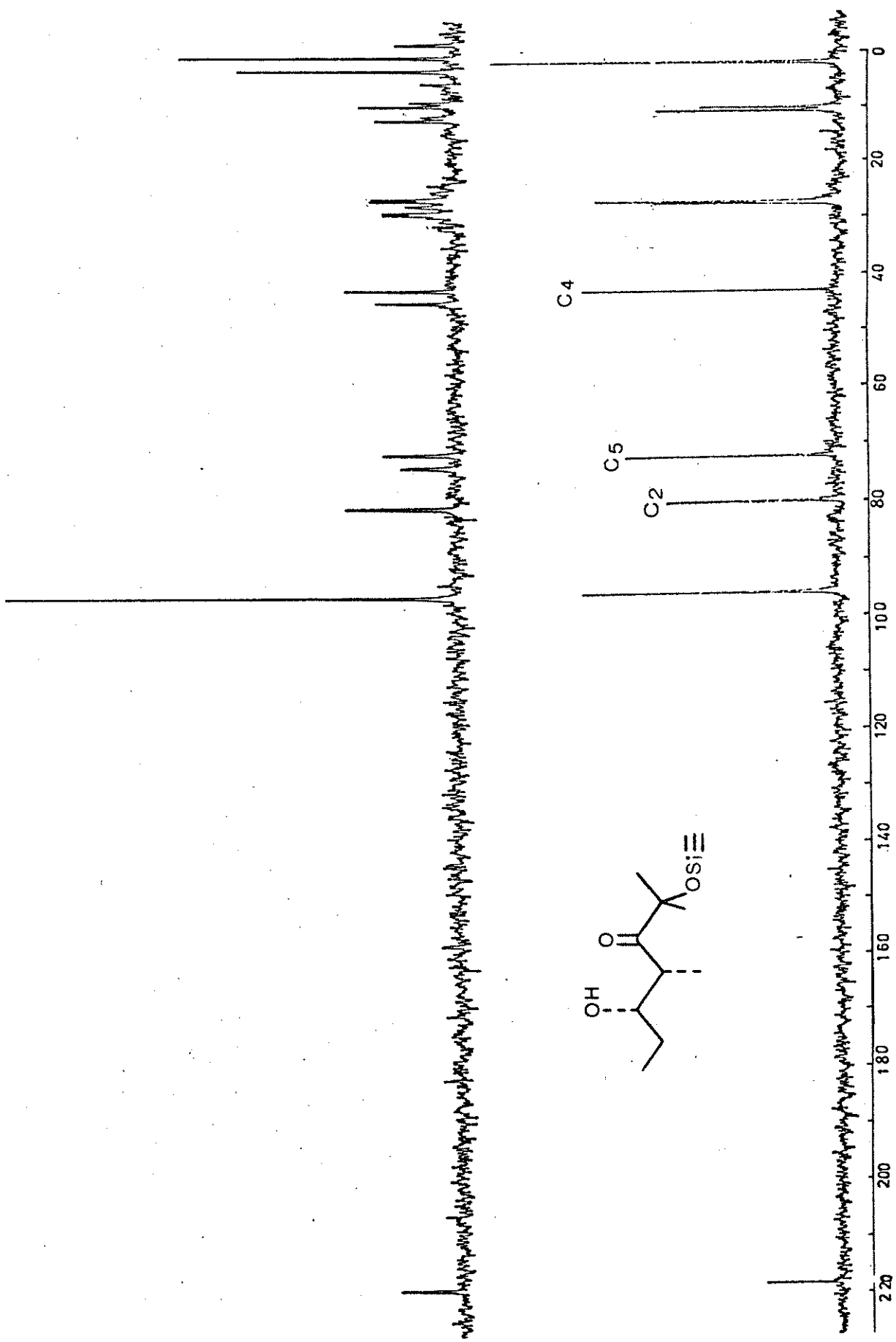
E-05 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 35



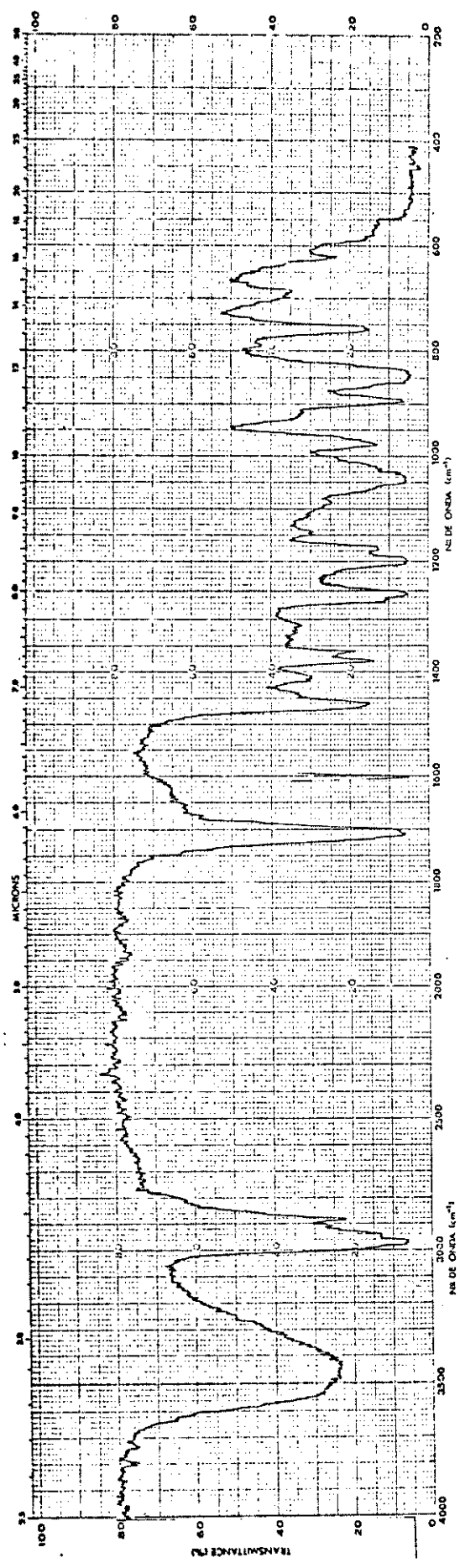
E-06 IV (filme) - COMPOSTO 35



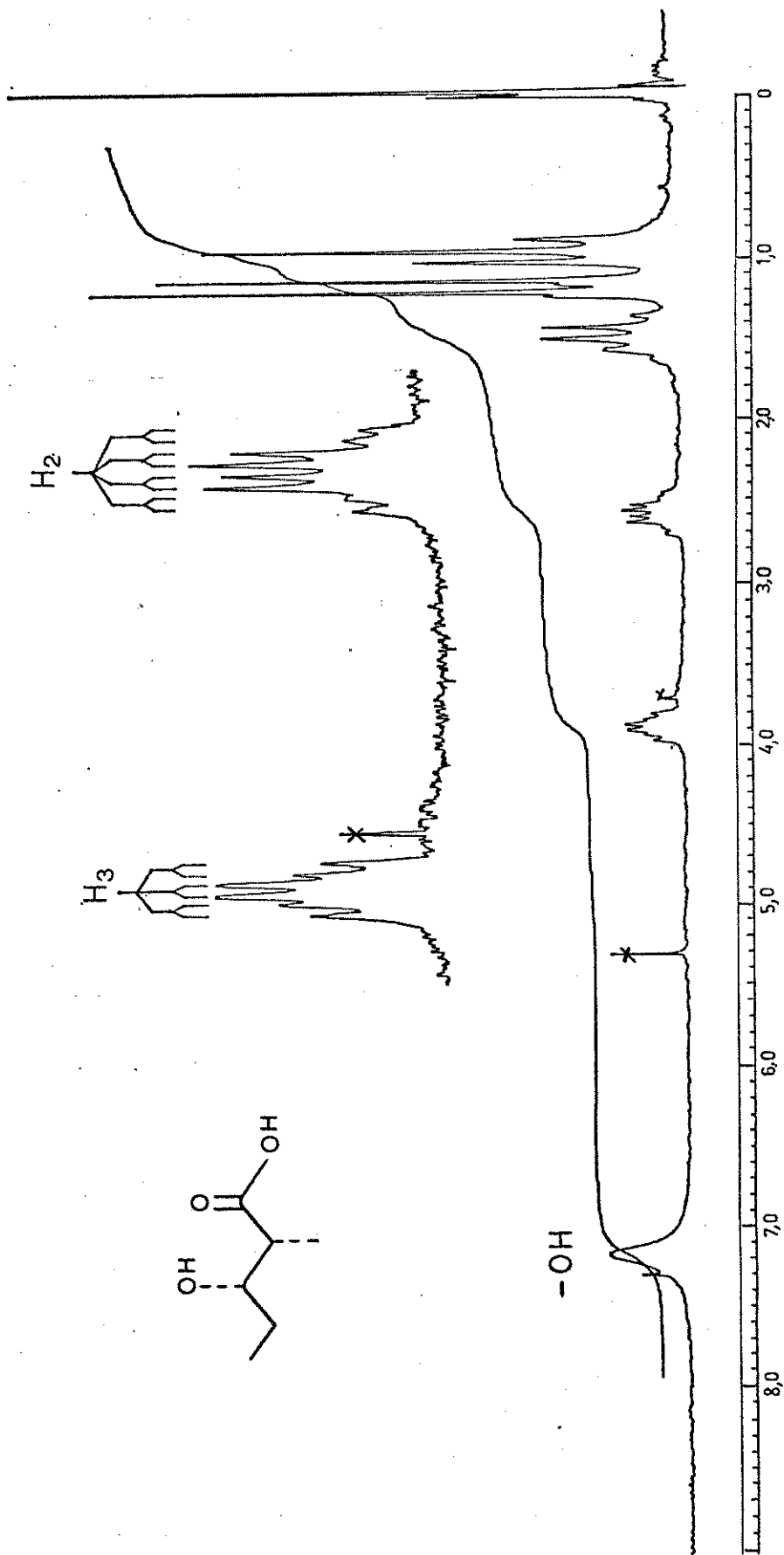
E-07 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 40



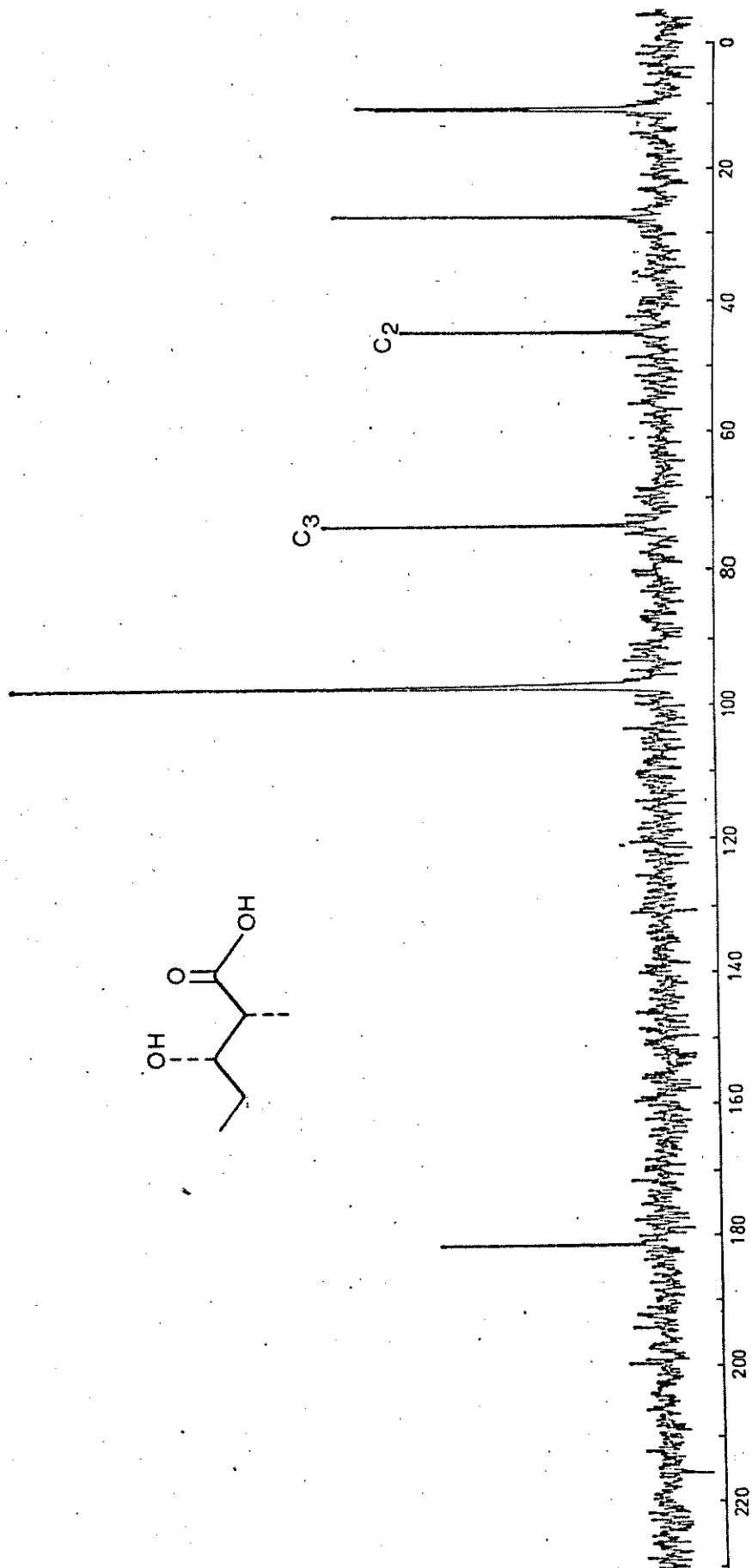
E-08 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 40

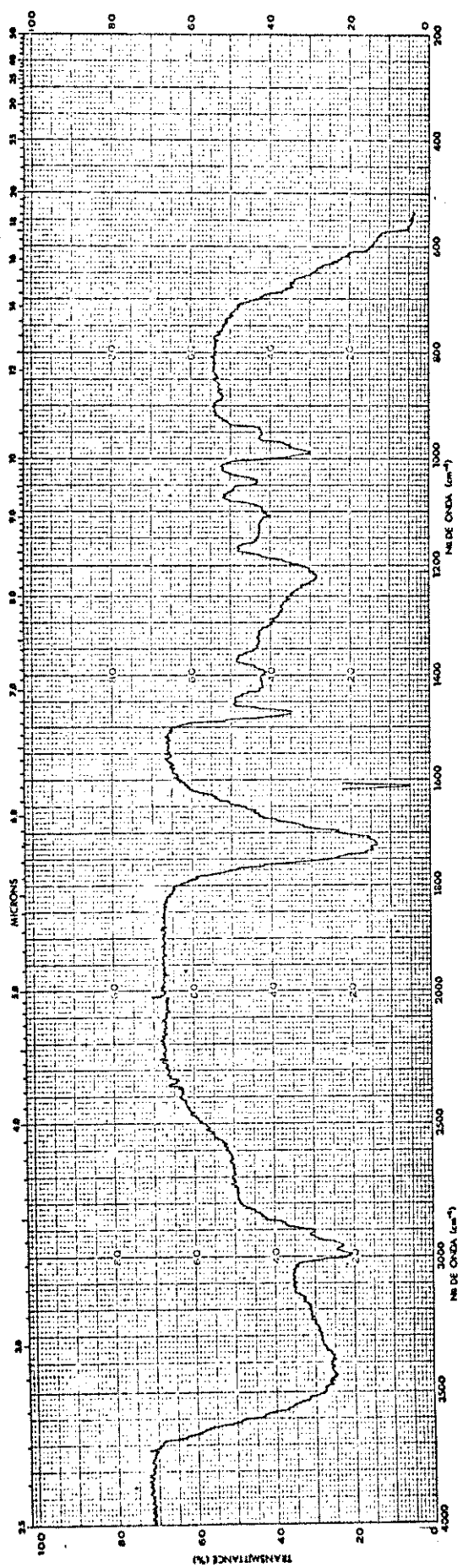


E-09 IV (film) - COMPOSTO 40

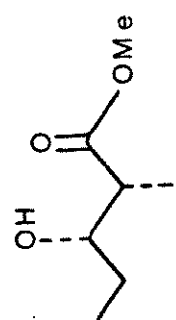
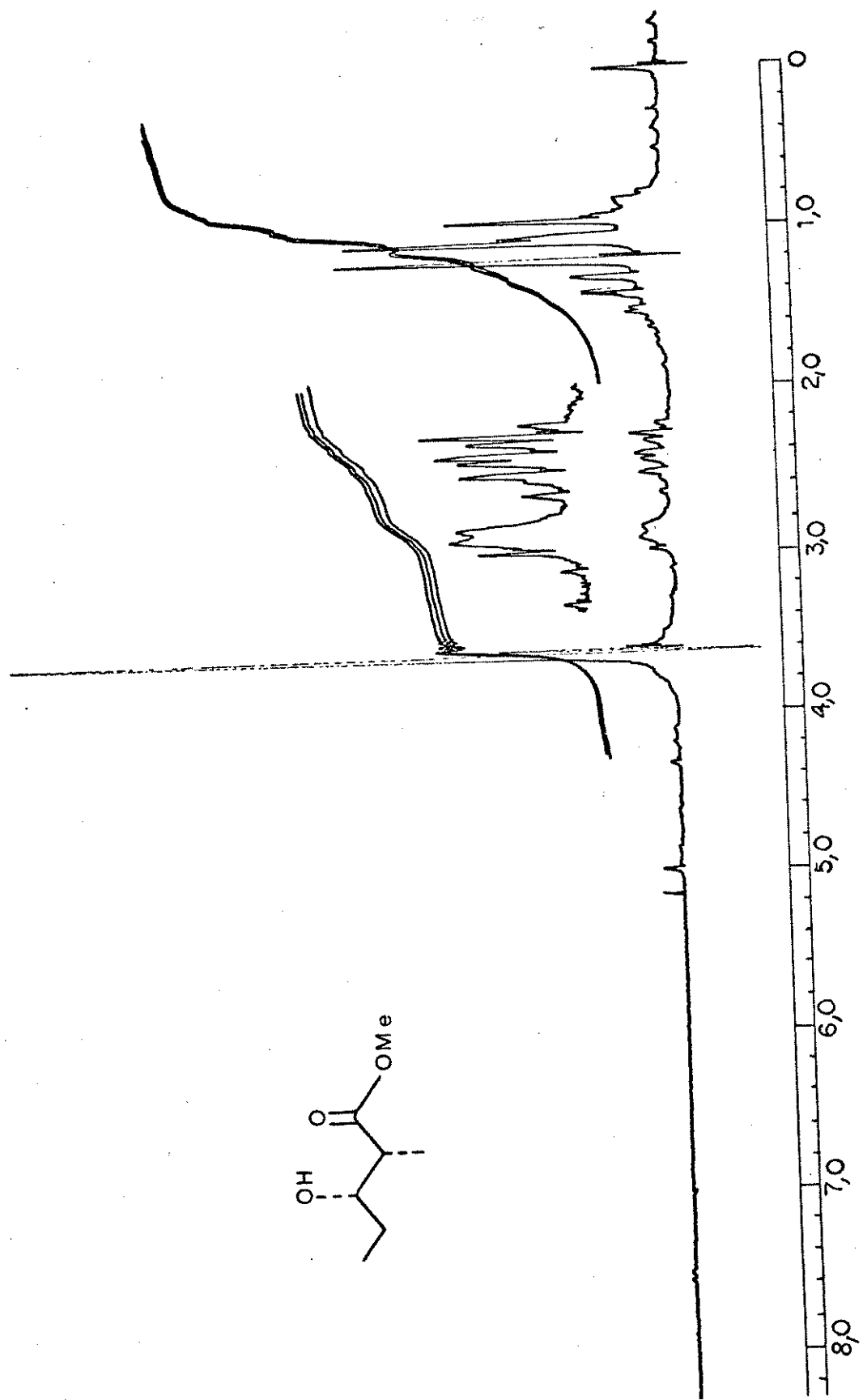


E-10 ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) - COMPOSTO 41

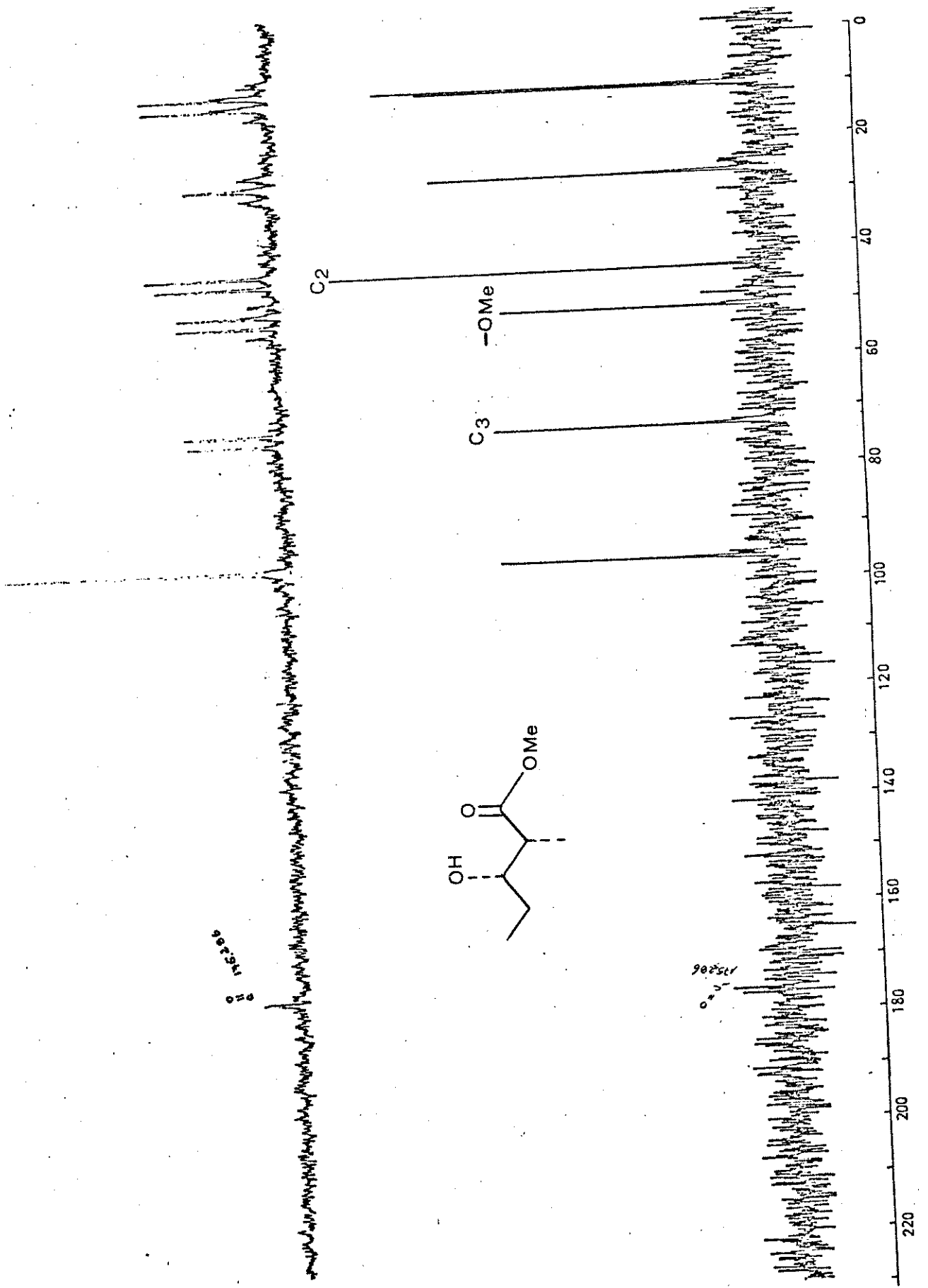
E-11 ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 41



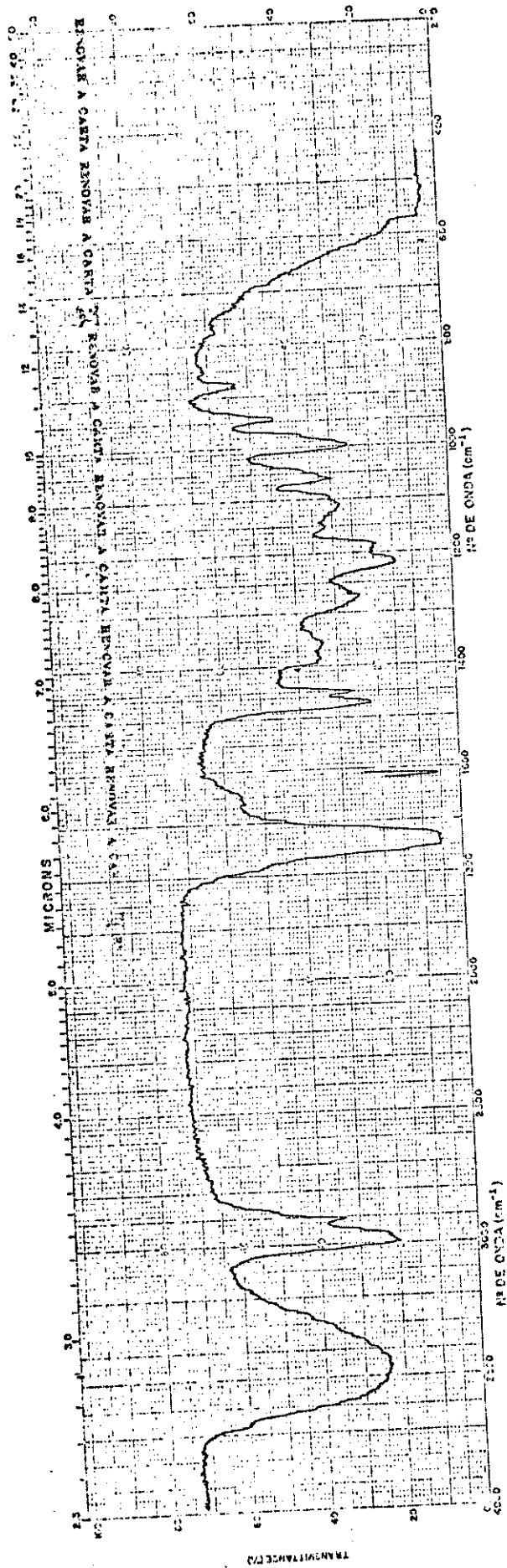
E-12 IV (filme) -- COMPOSTO 41



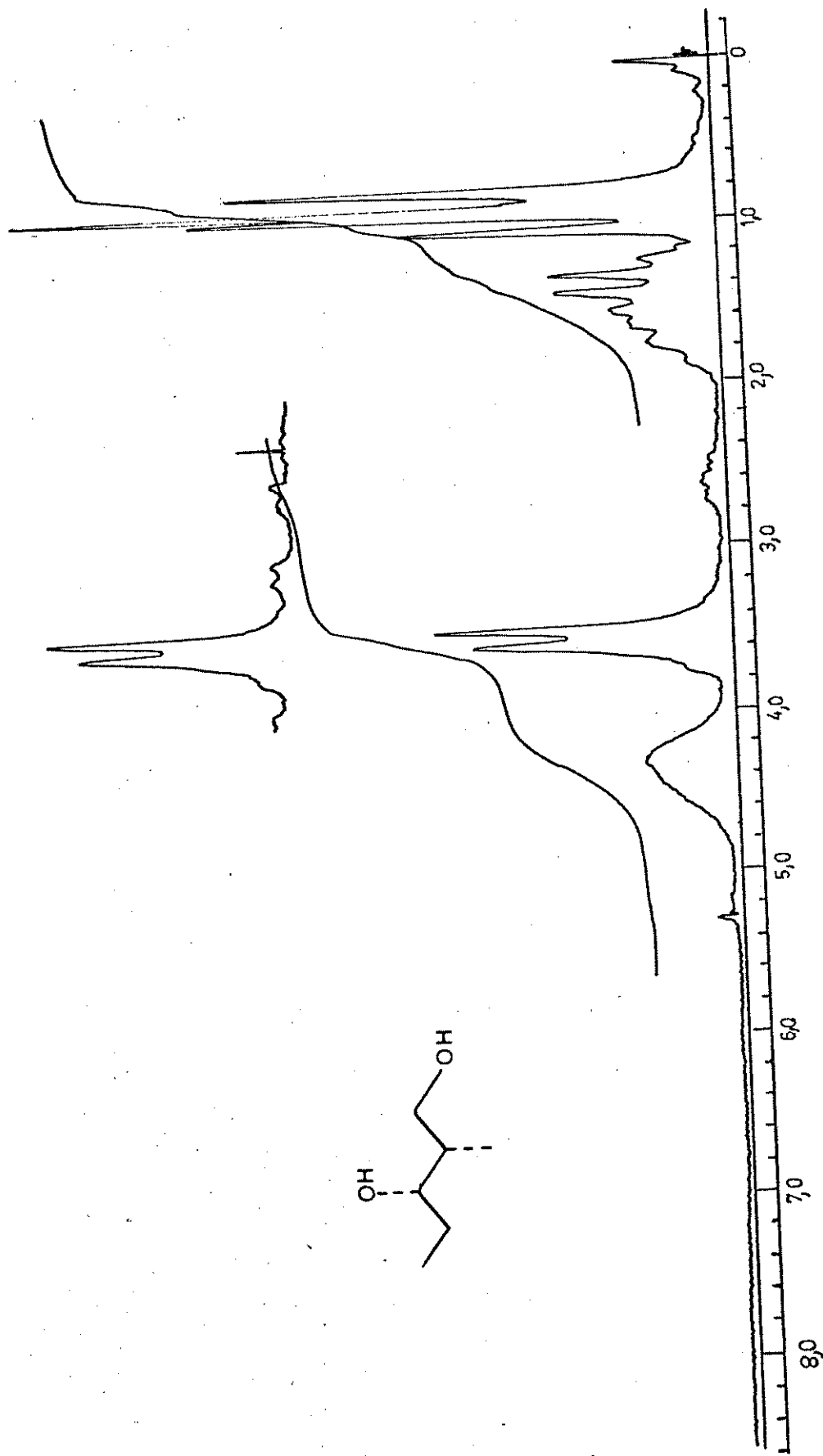
E-13 ¹H-RMN (60 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 42

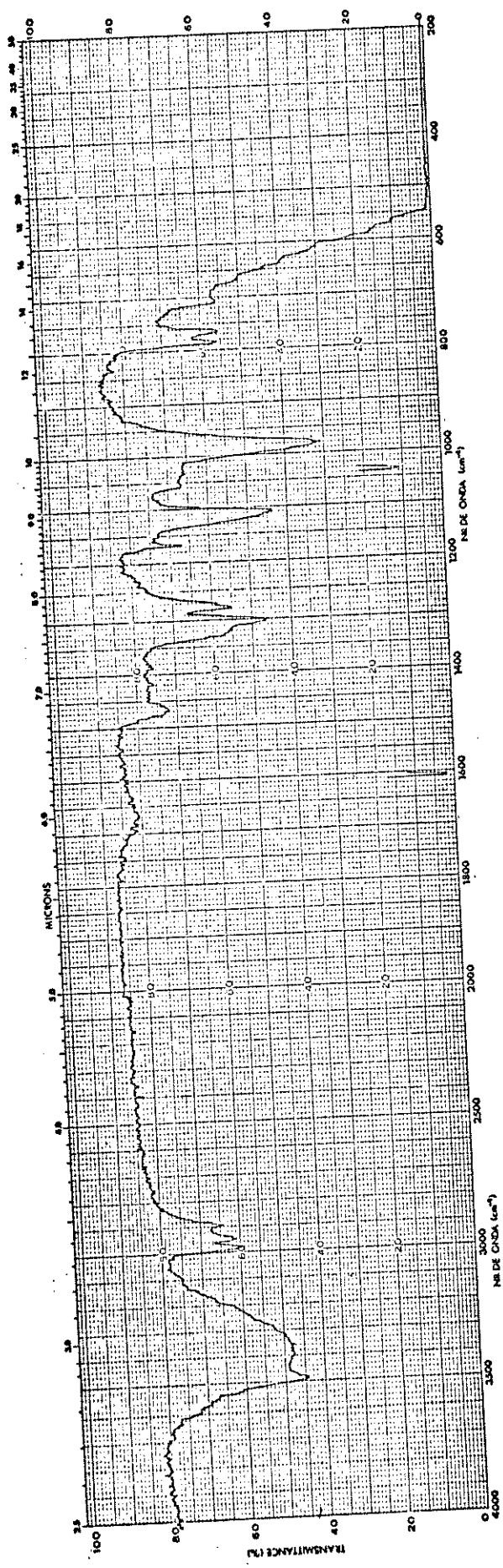


E-14 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 42

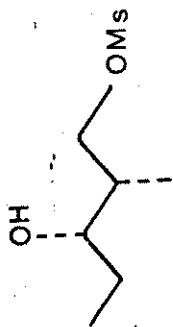
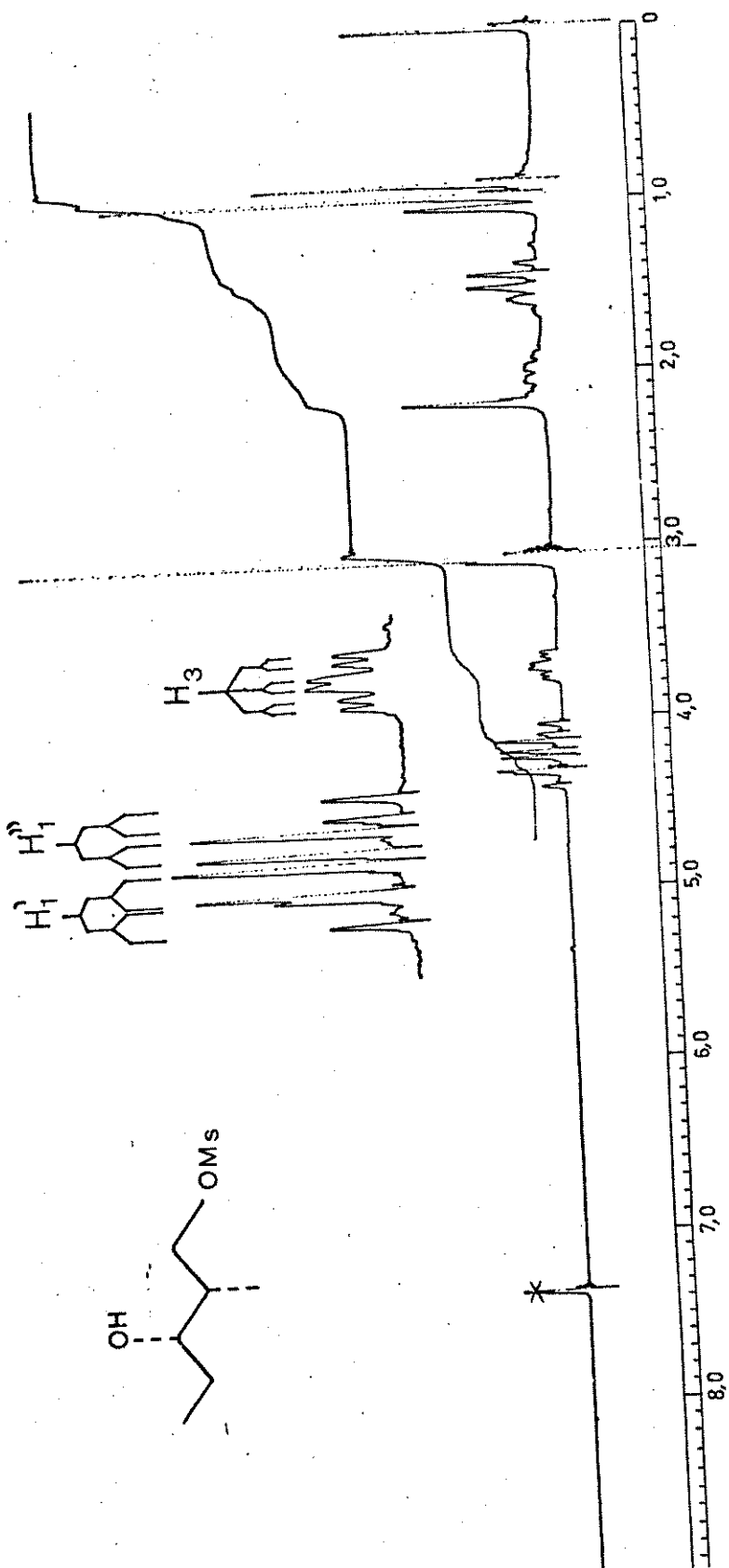


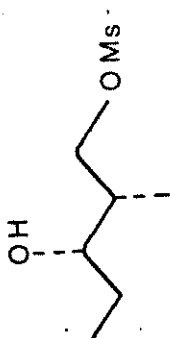
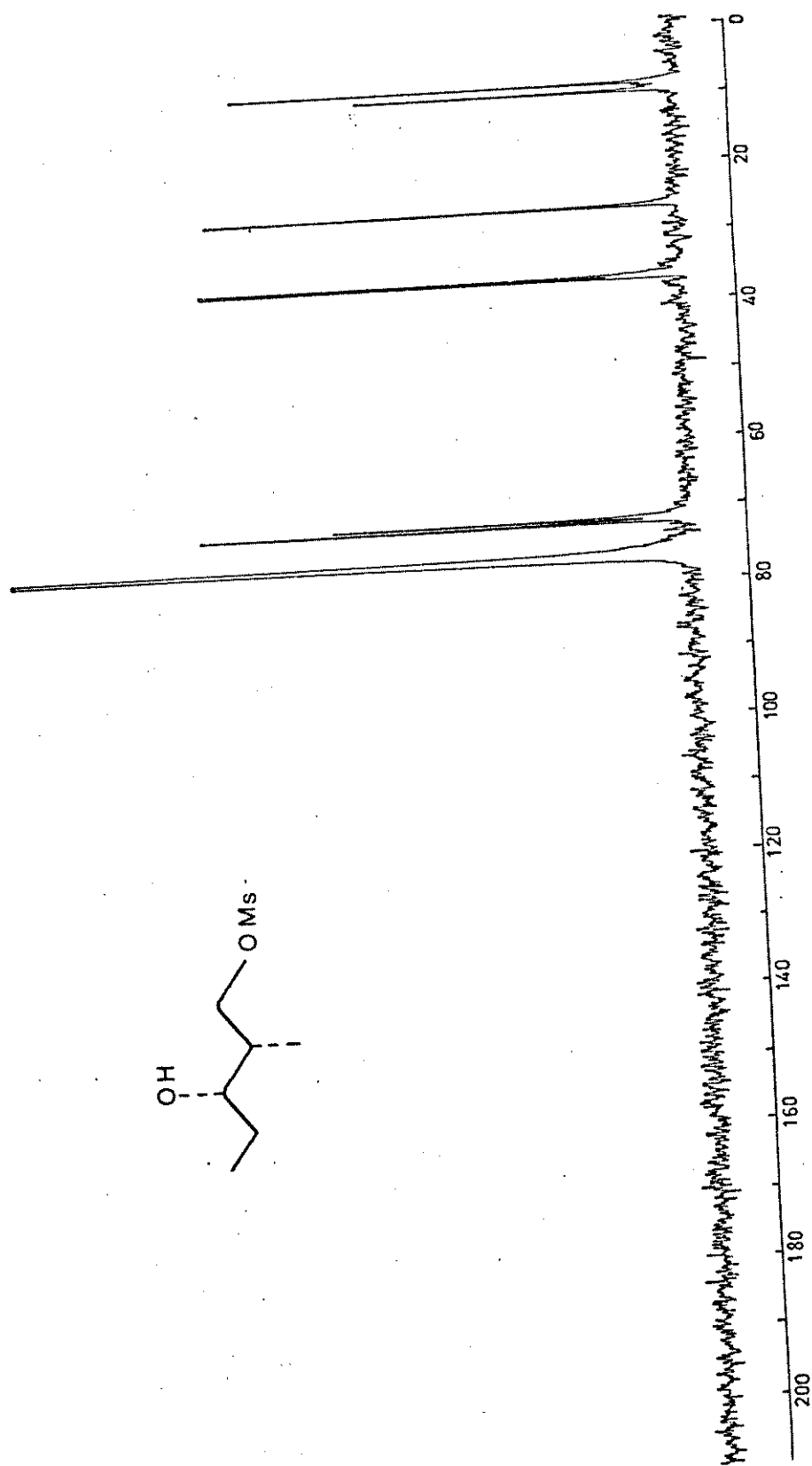
E-15 IV (filme) - COMPOSTO 42

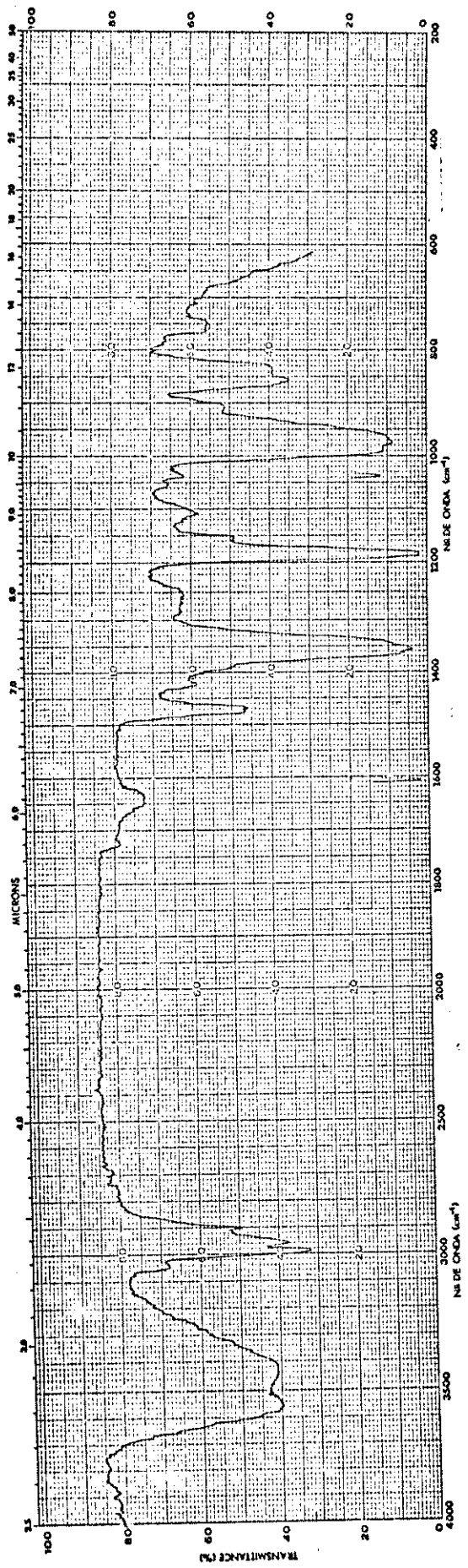
E-16 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 43



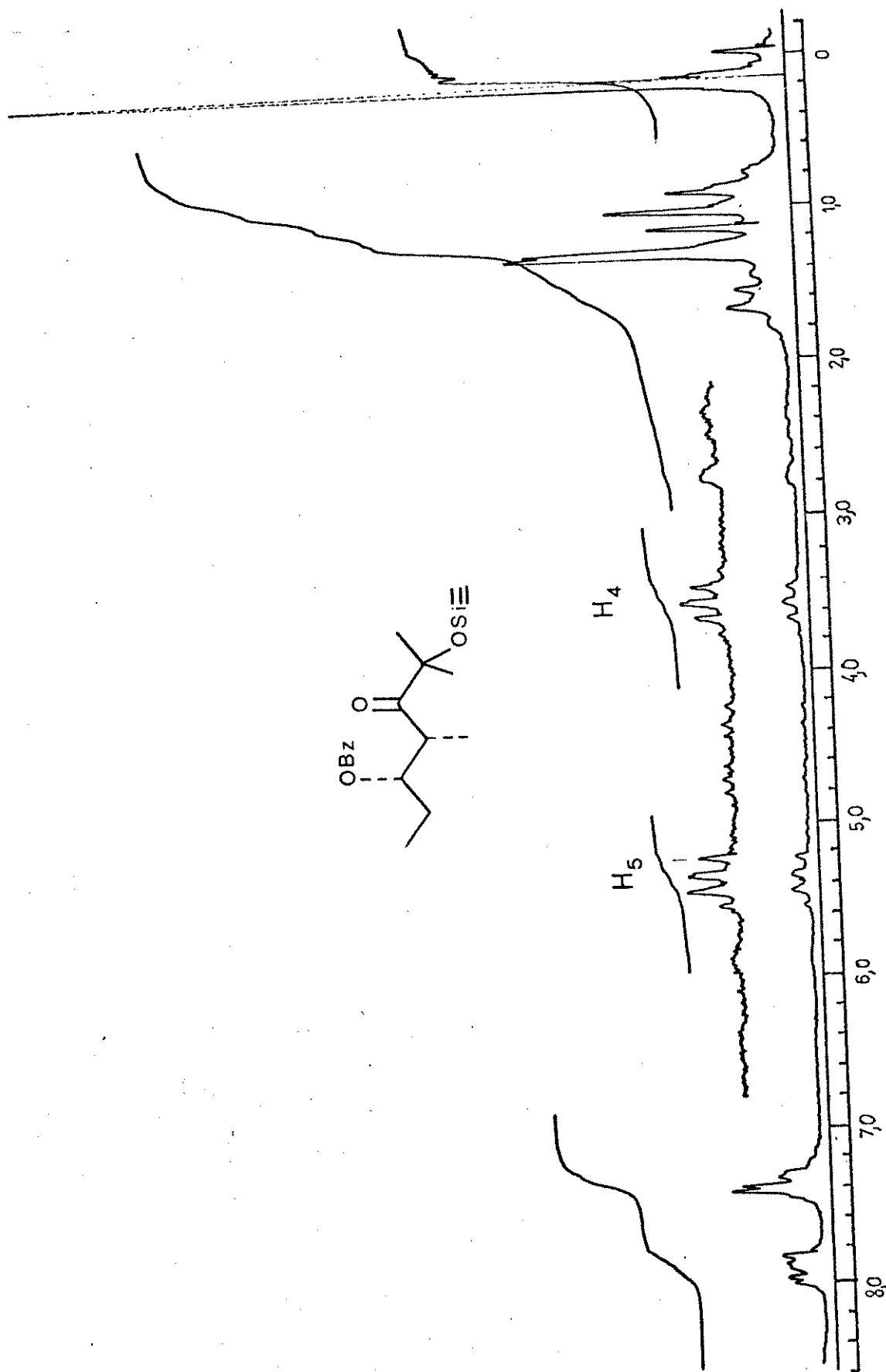
E-17 IV (filme) - COMPOSTO 43

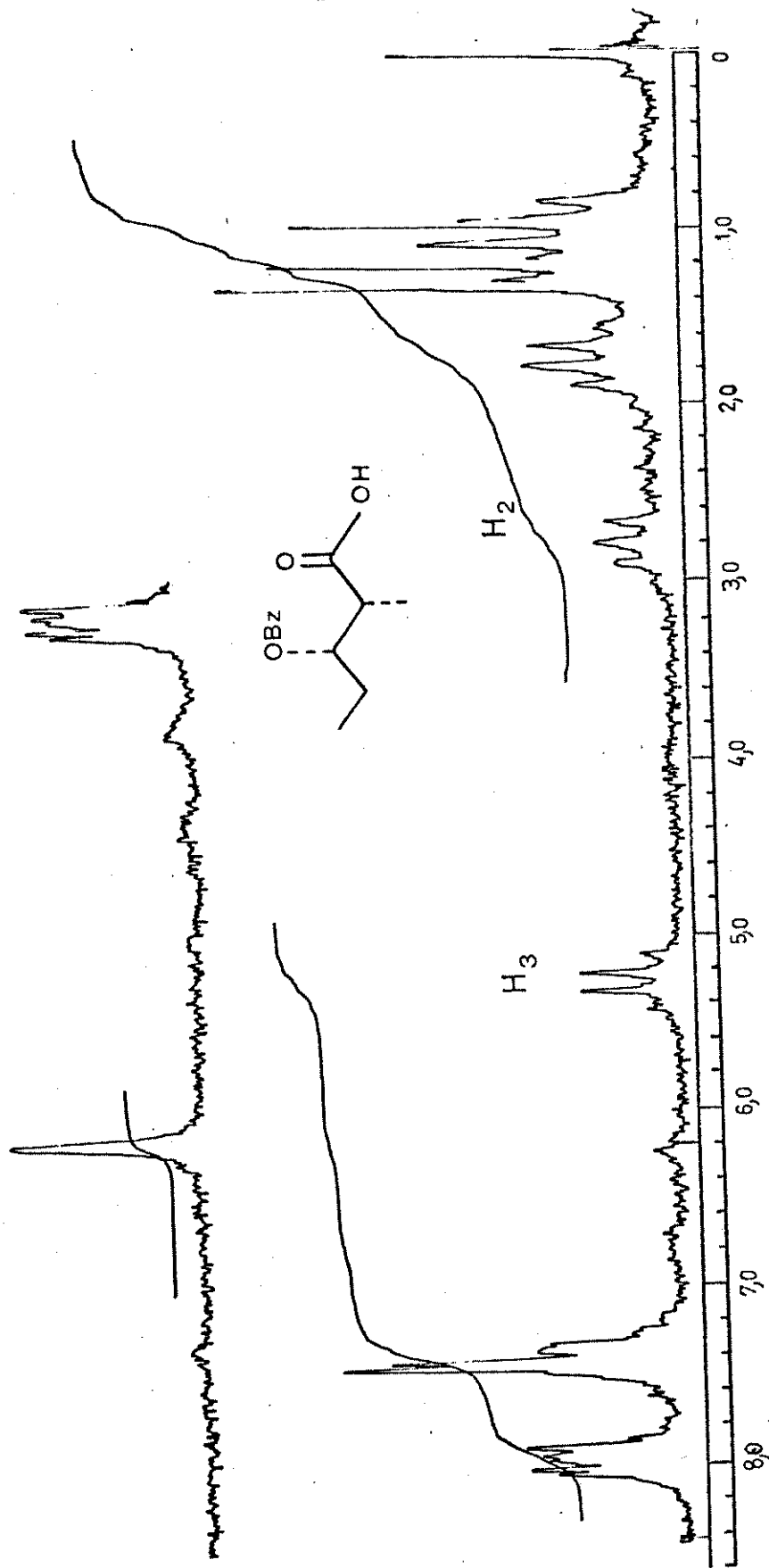
E-18 $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) - COMPOSTO 45

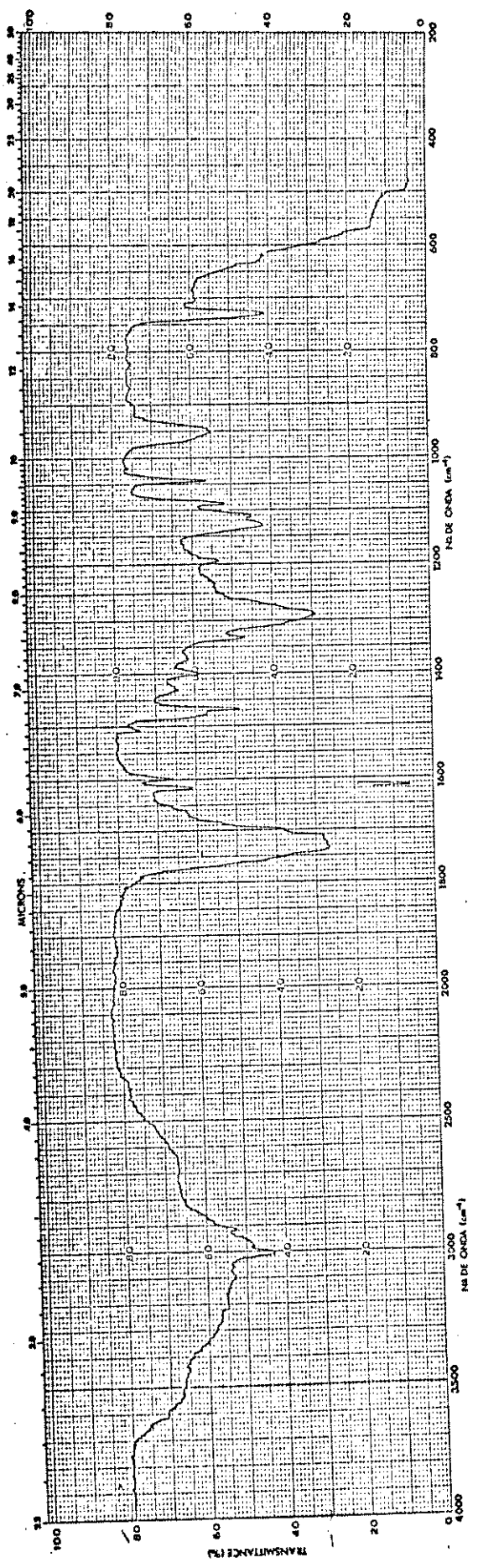




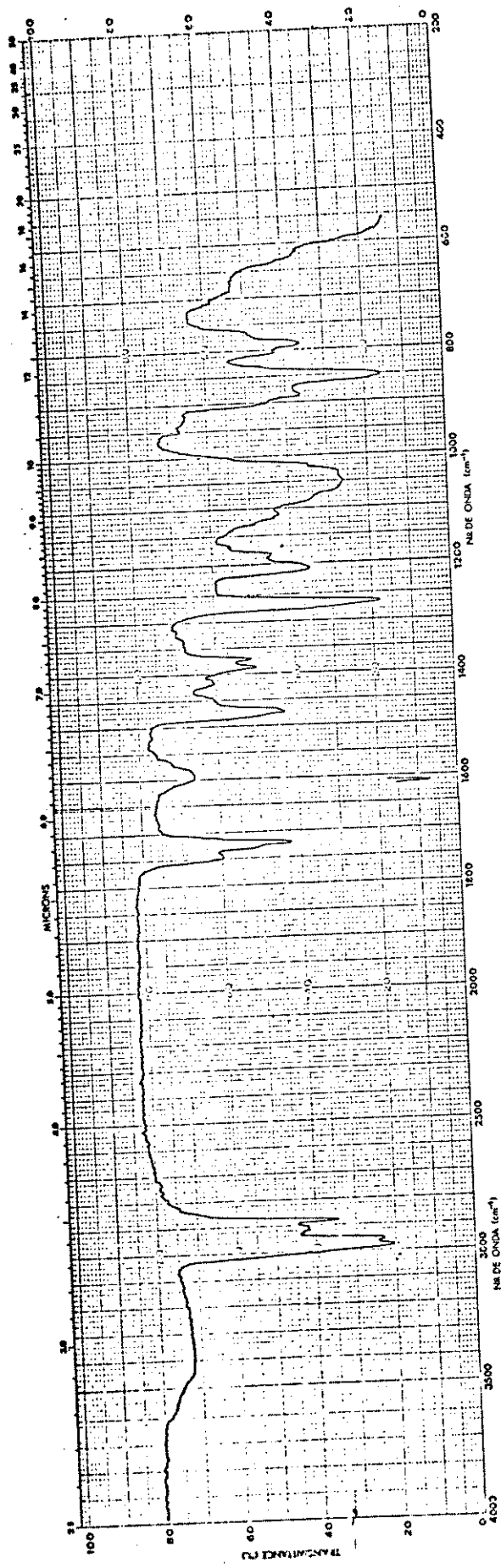
E-20 IV (filme) - COMPOSTO 45

E-21 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 49

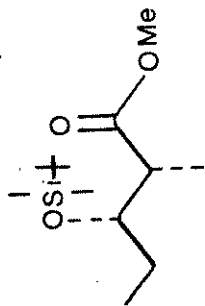
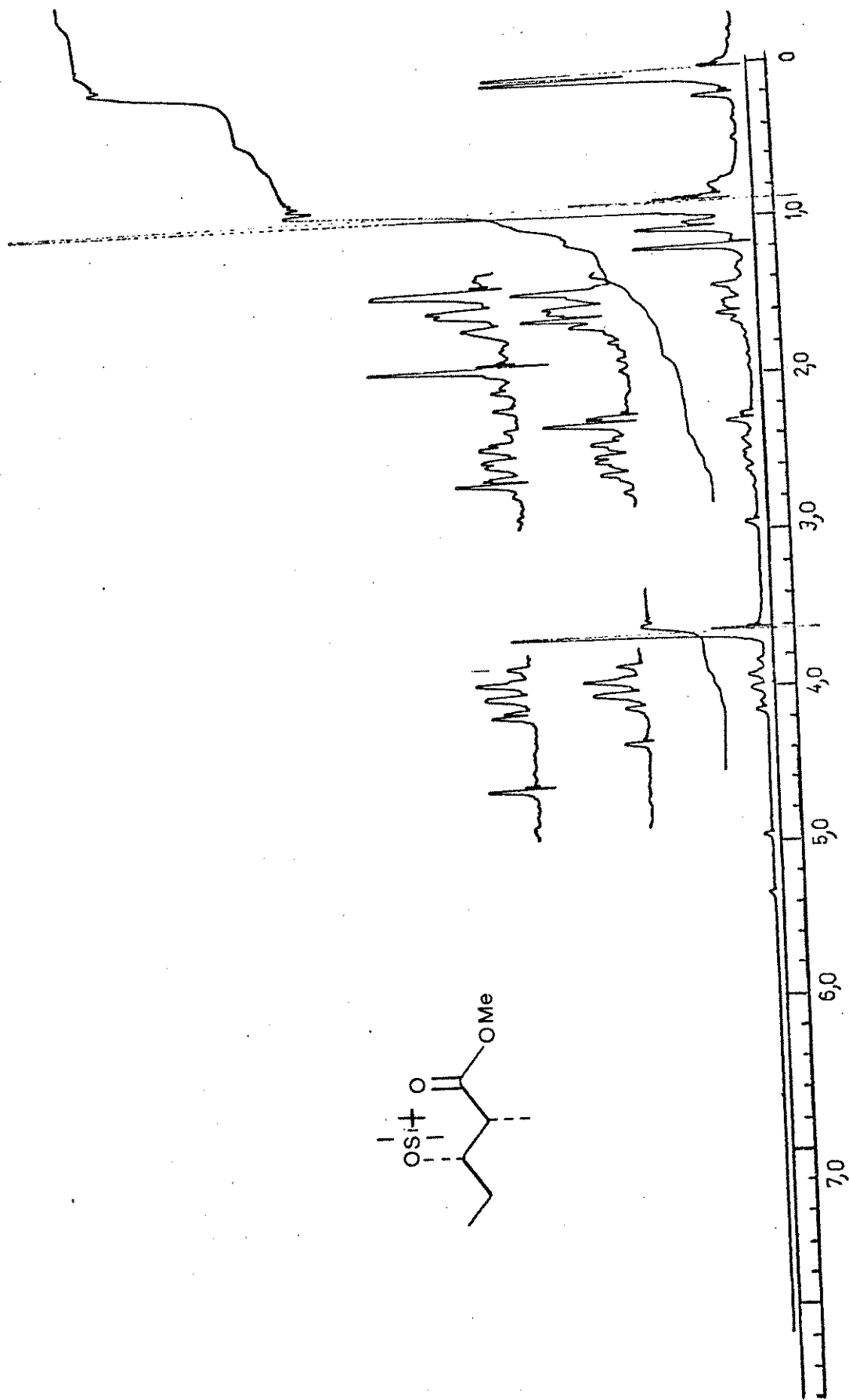


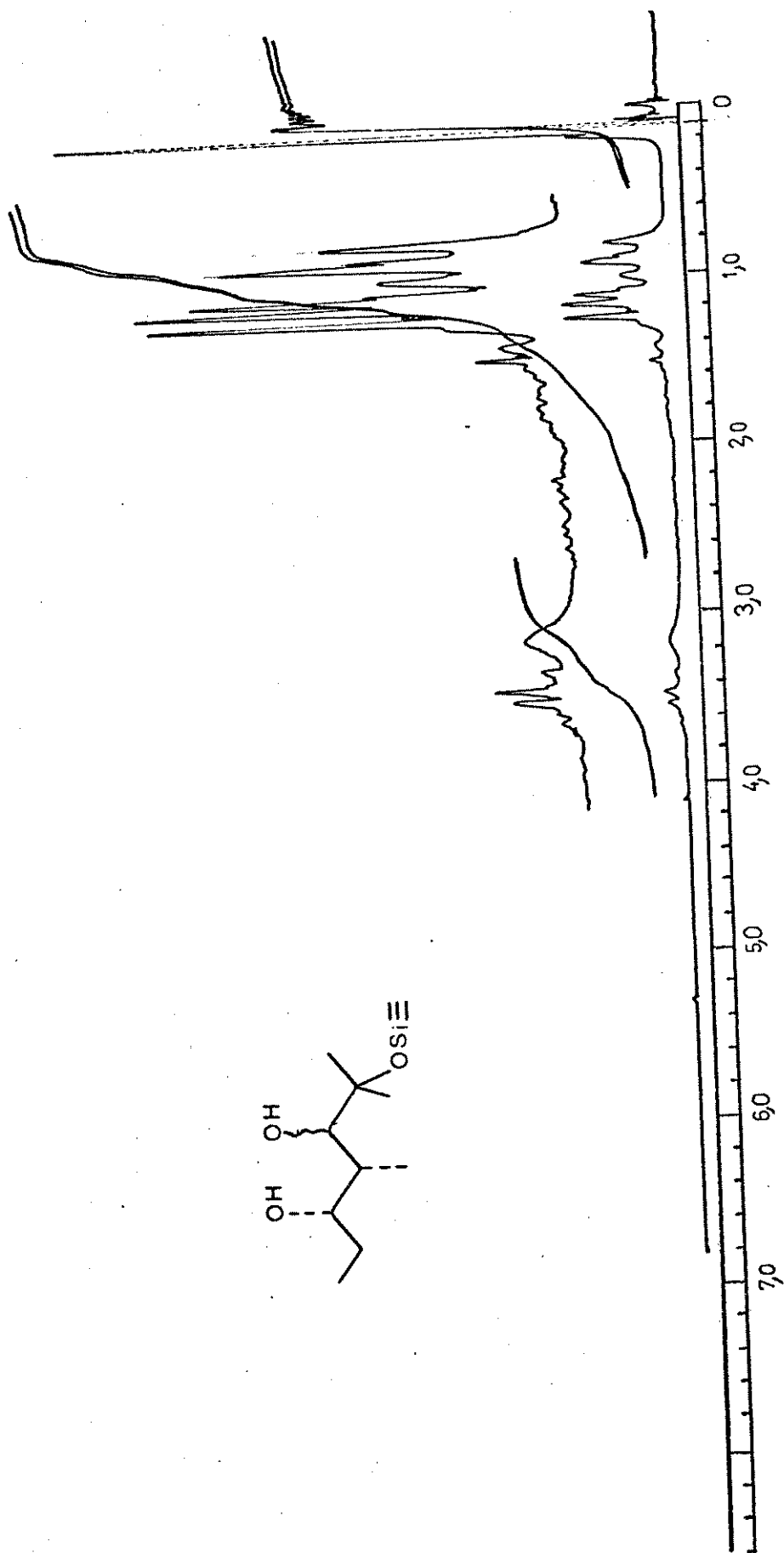


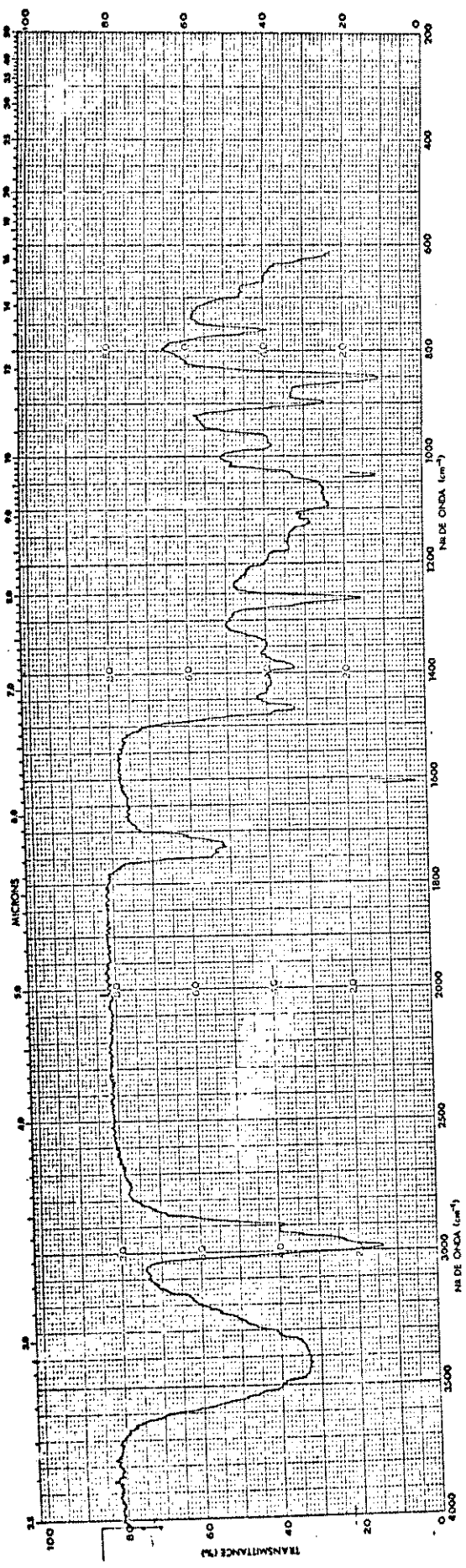
E-23 IV (filme) - COMPOSTU 50



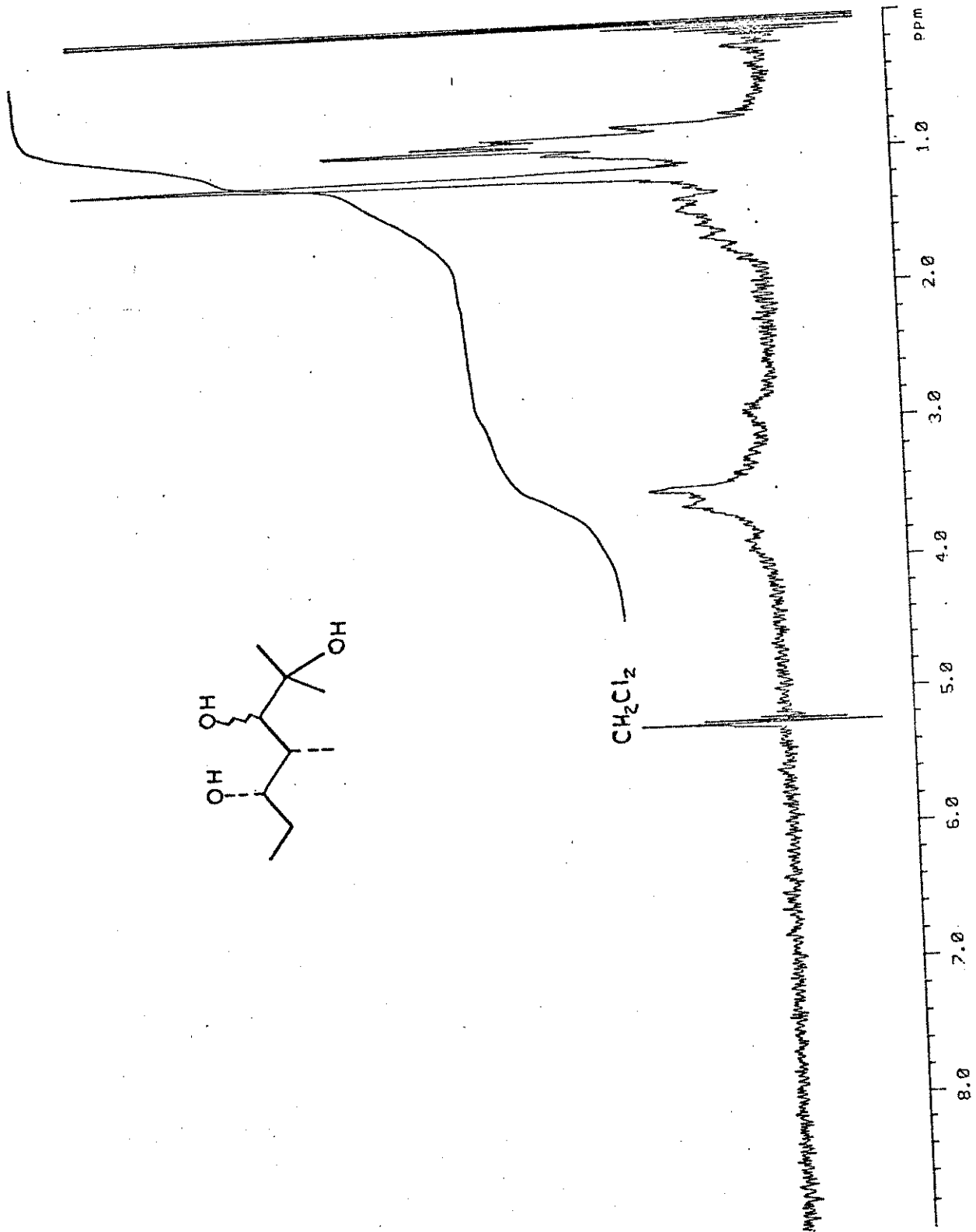
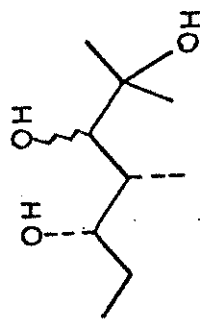
E-24 IV (filme) - COMPOSTO 51



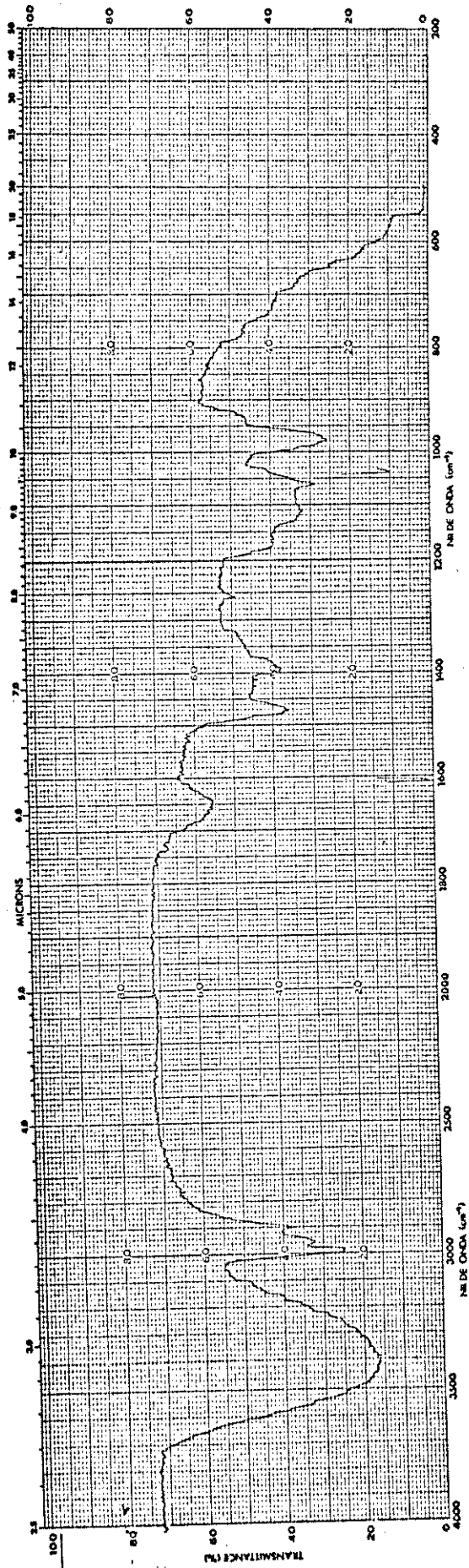
E-26 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 53



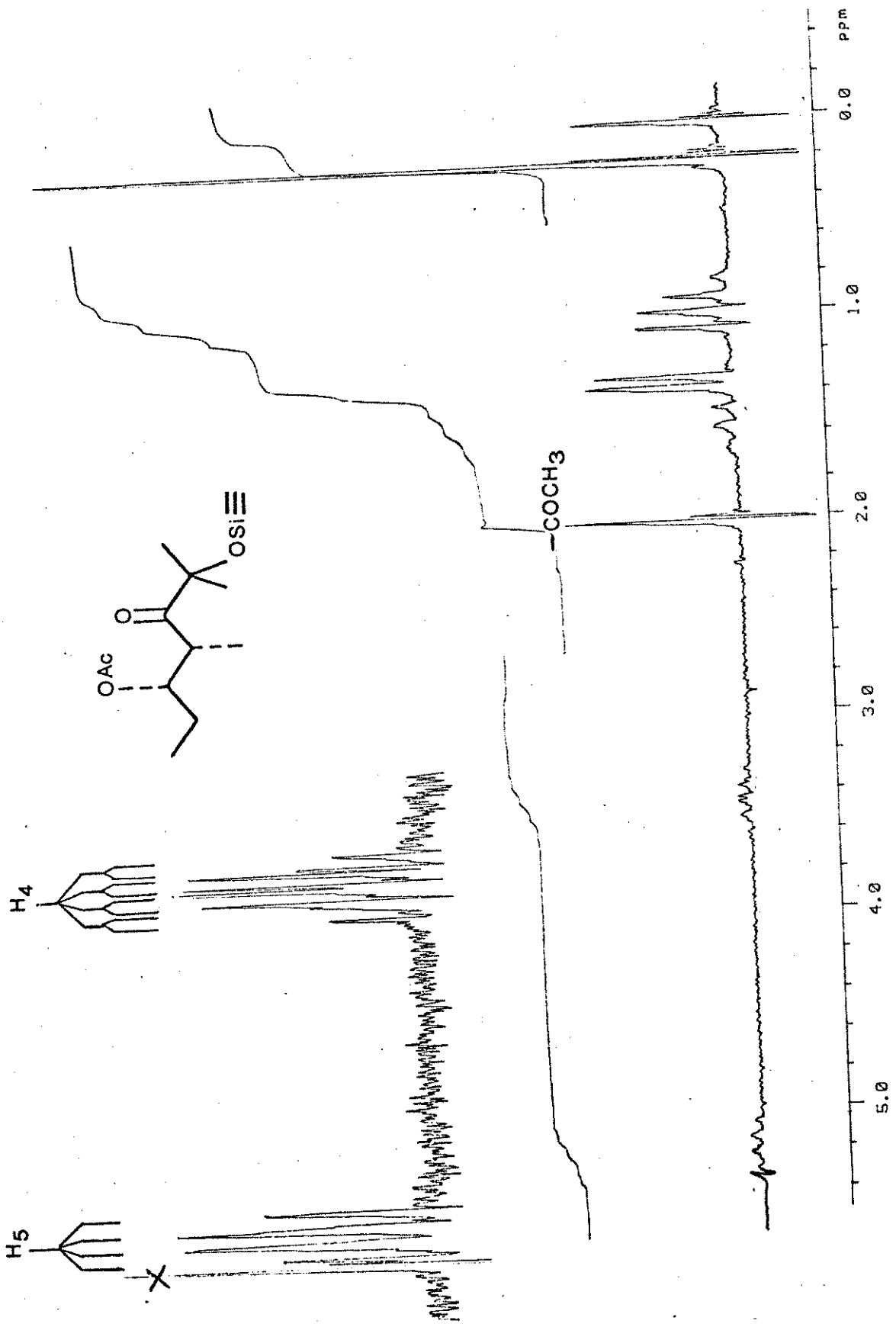
E-27 IV (filme) - COMPOSTO 53



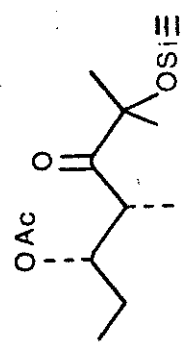
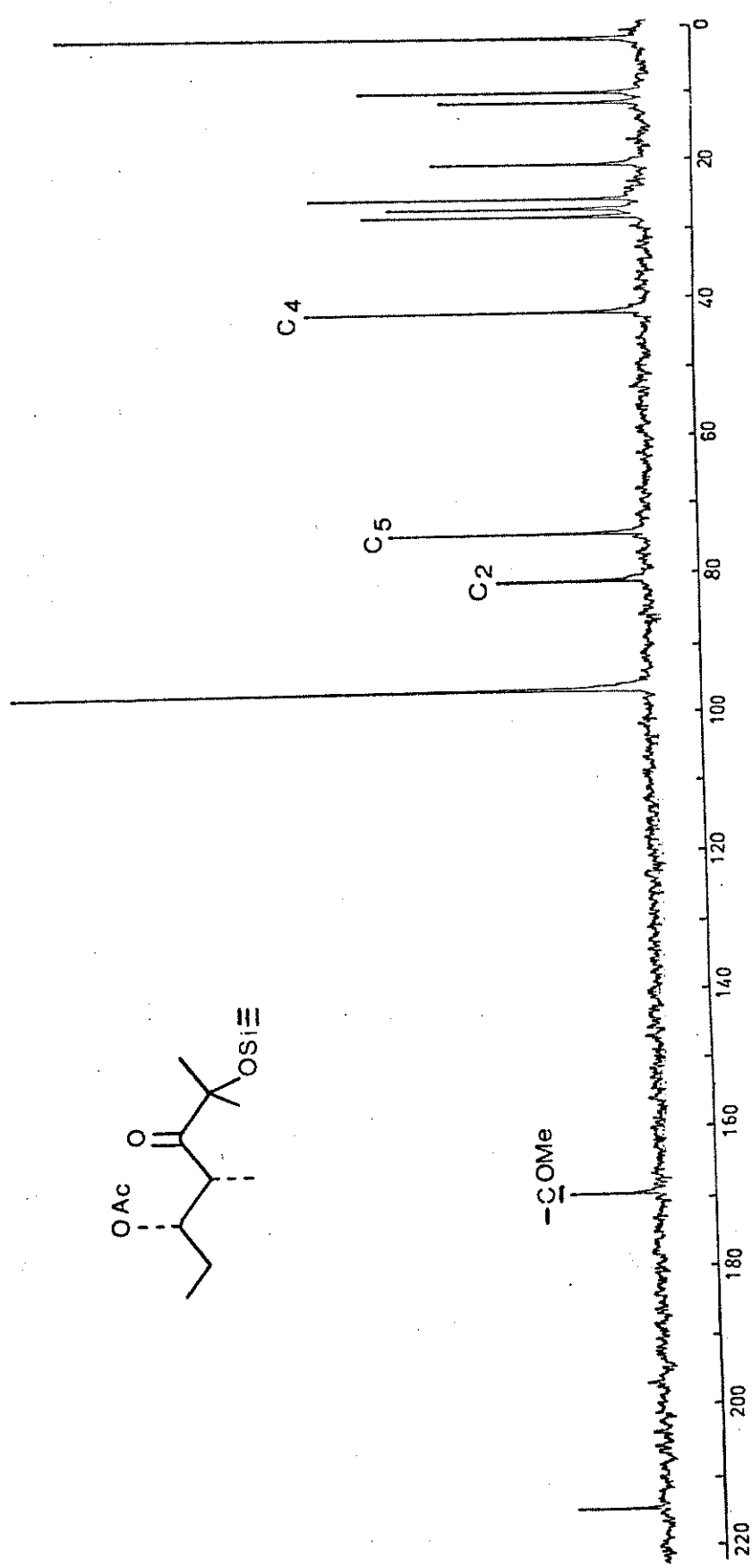
E-28 ¹H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 54

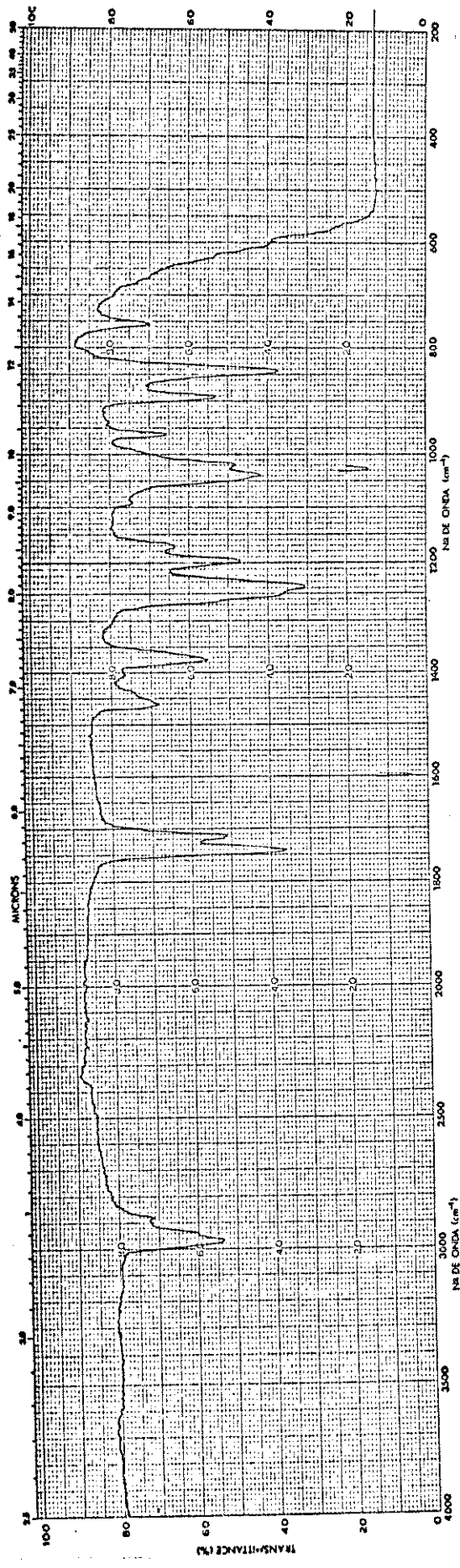


E-29 IV (filme) - COMPOSTO 54

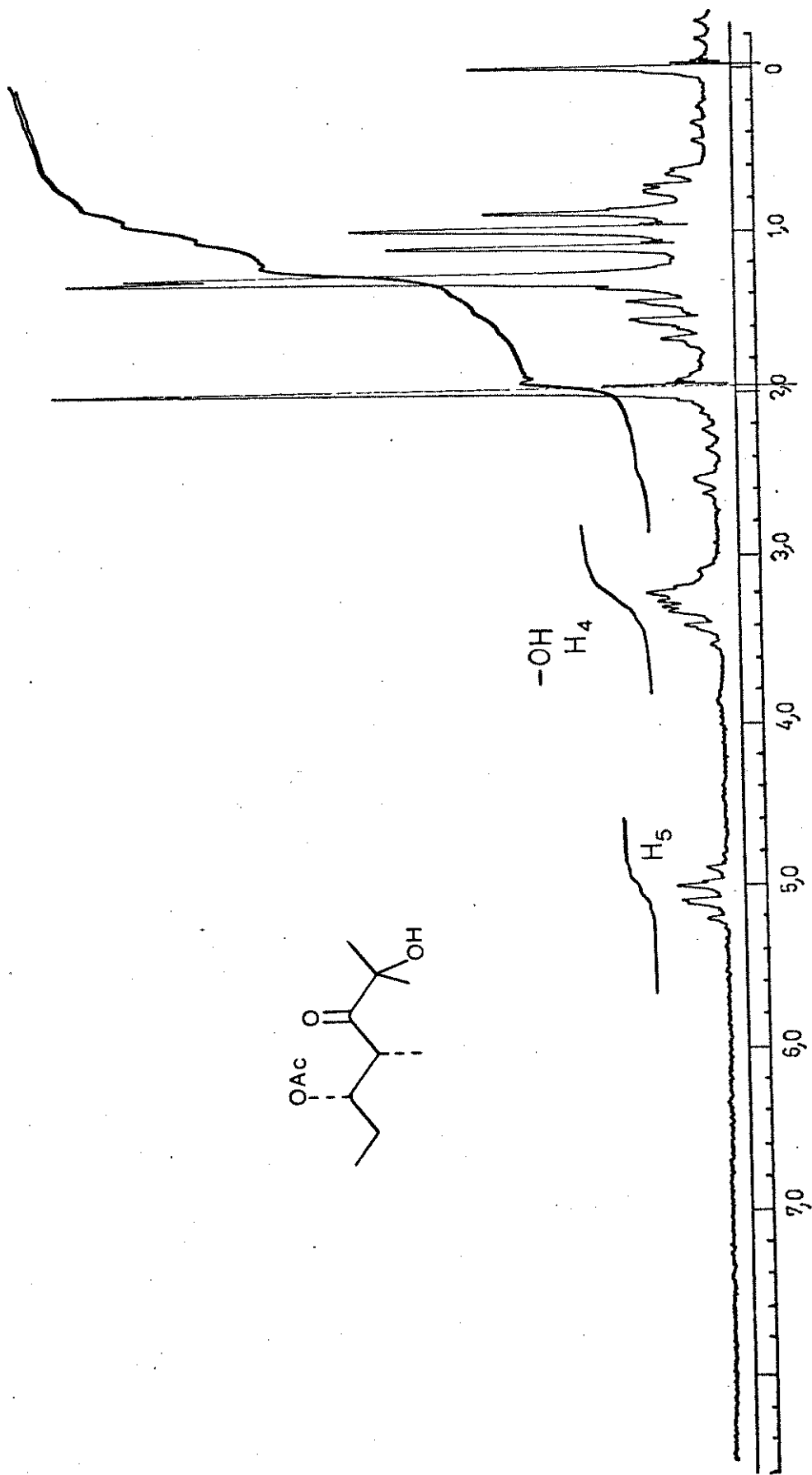


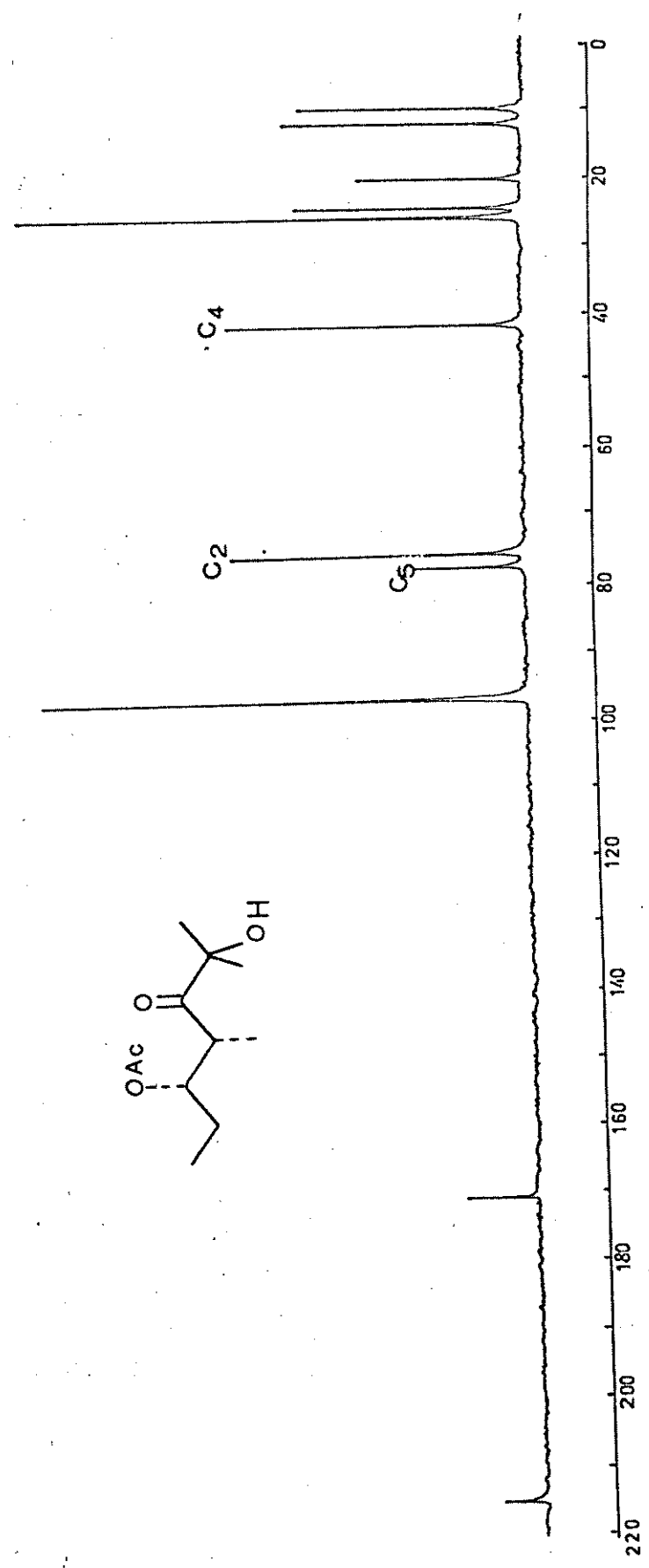
E-30 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 56



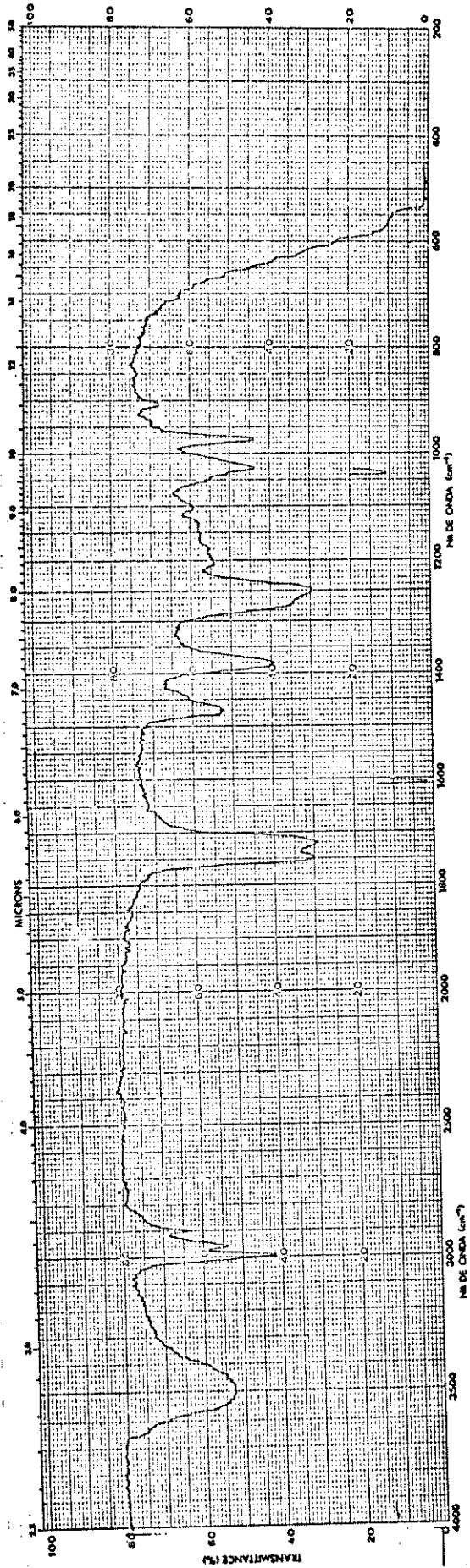


E-32 IV (filme) - COMPOSTO 56

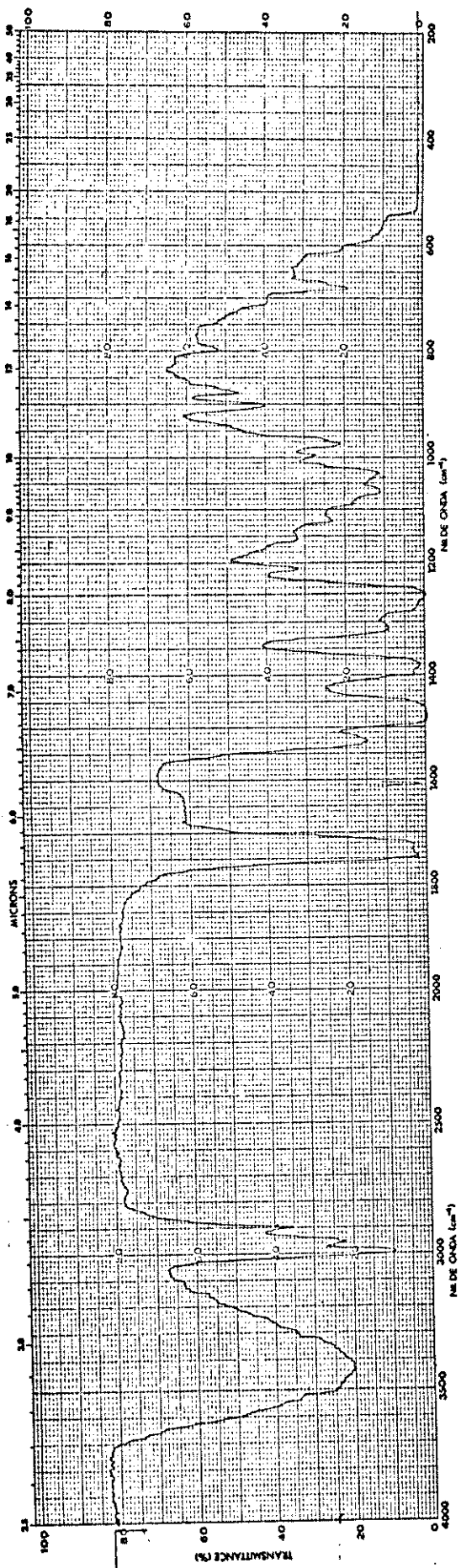




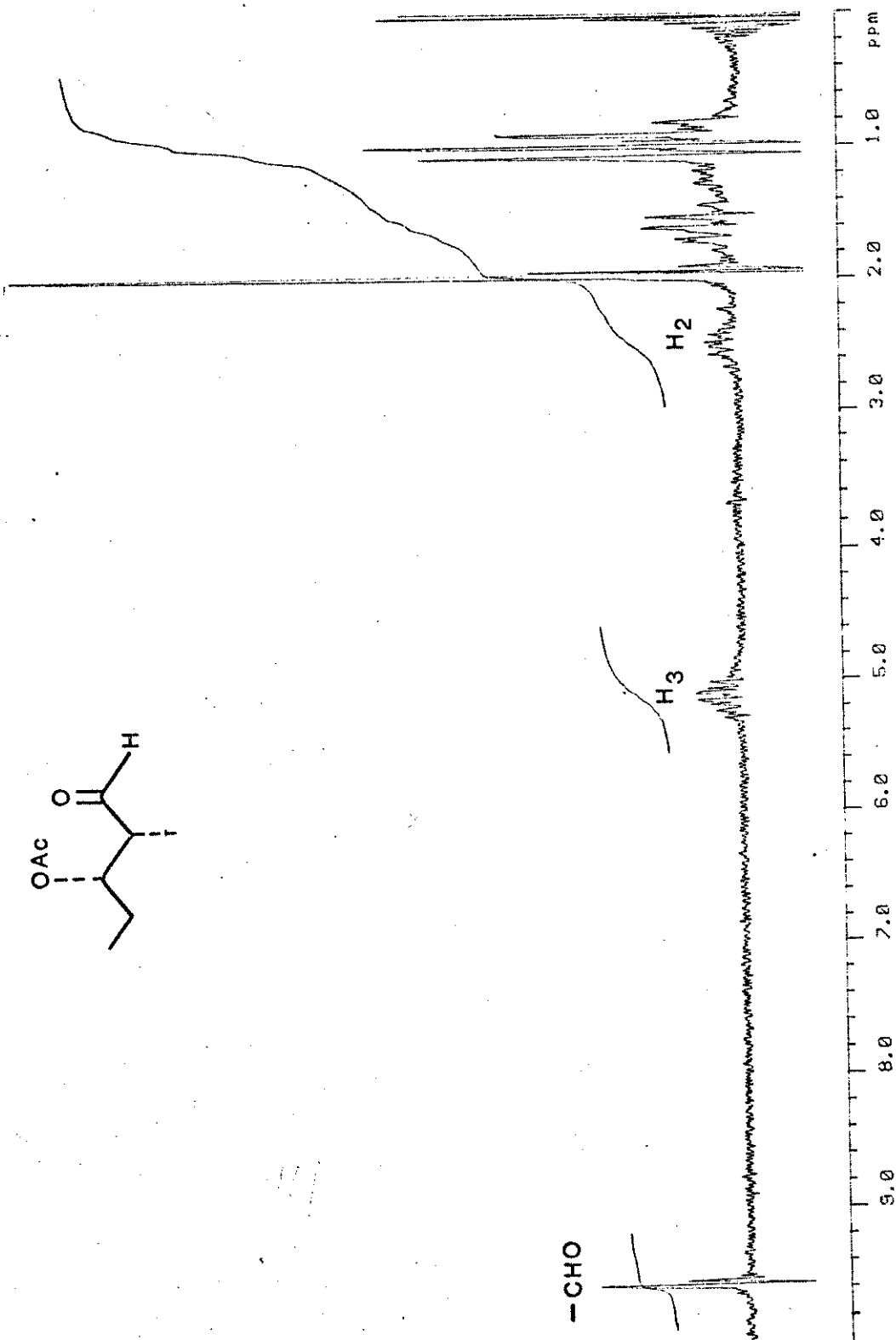
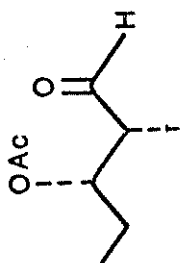
E-34 ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 57

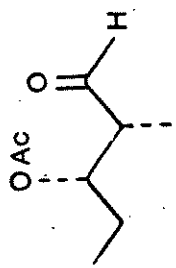
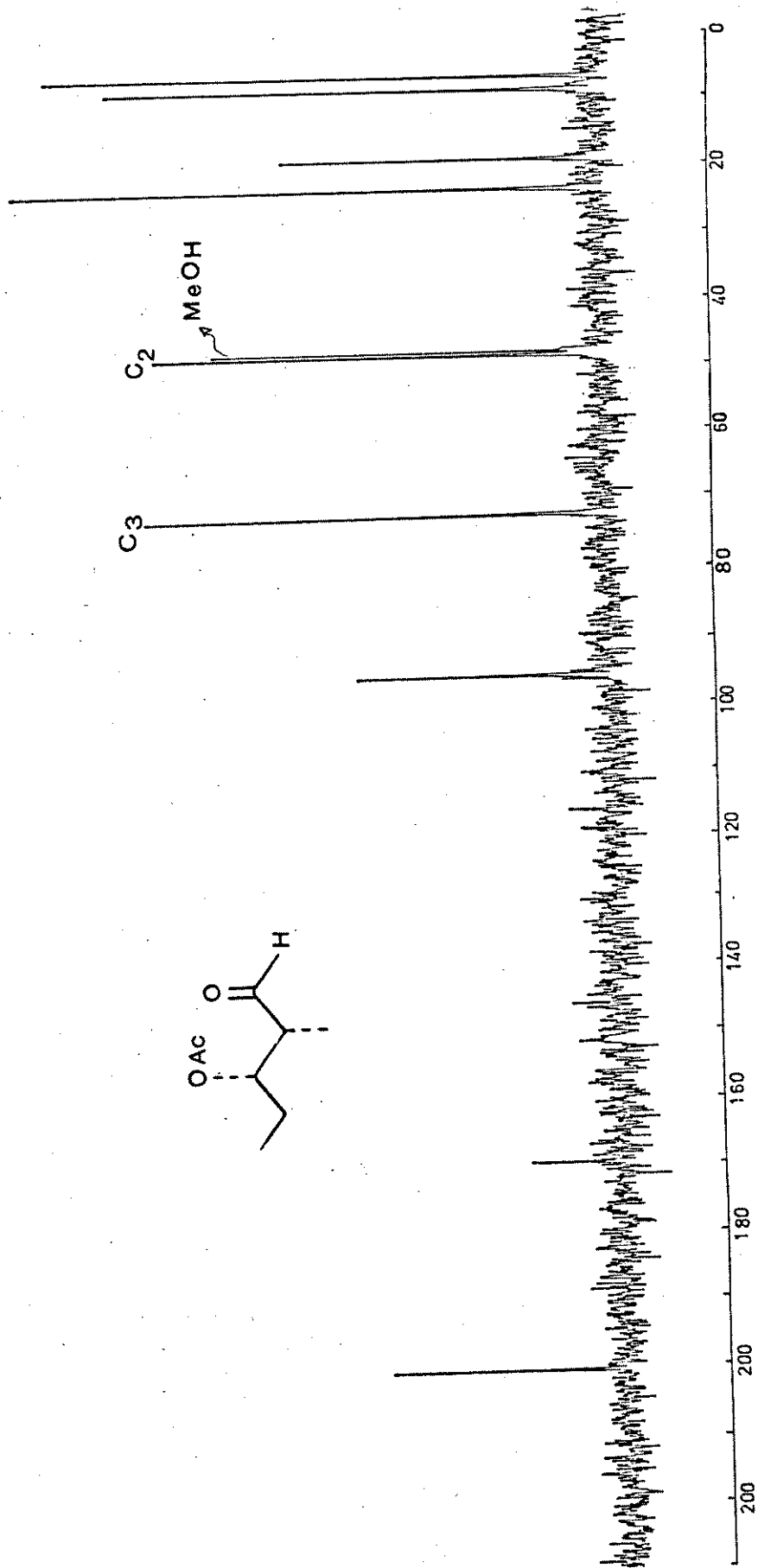


E-35 IV (filme) - COMPOSTO 57

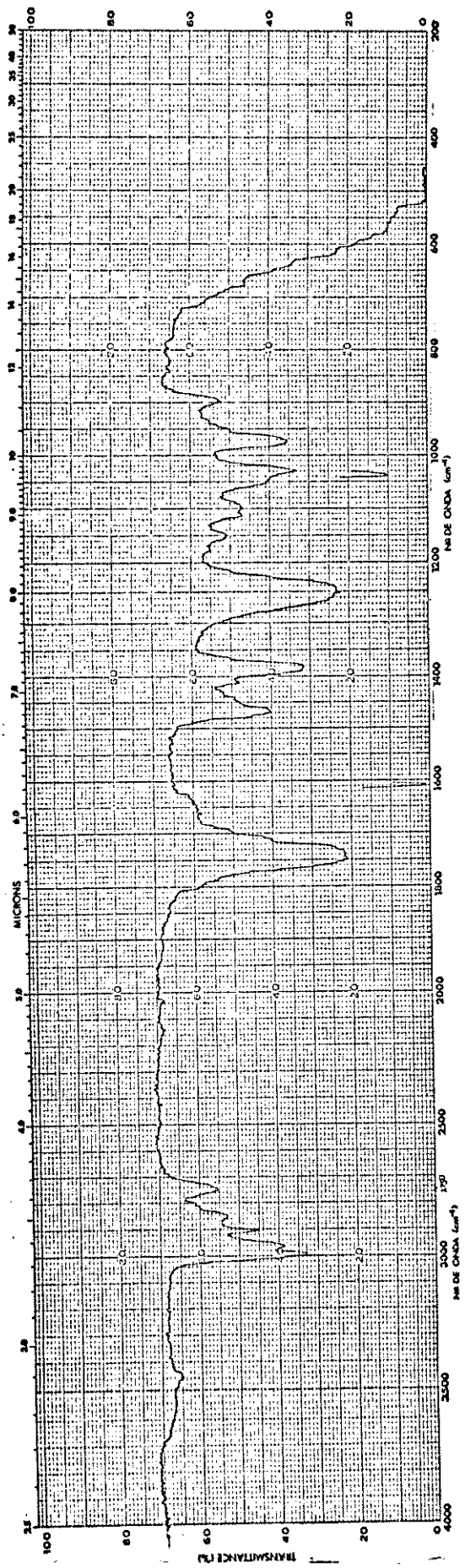


E-37 IV (filme) - COMPOSTO 58

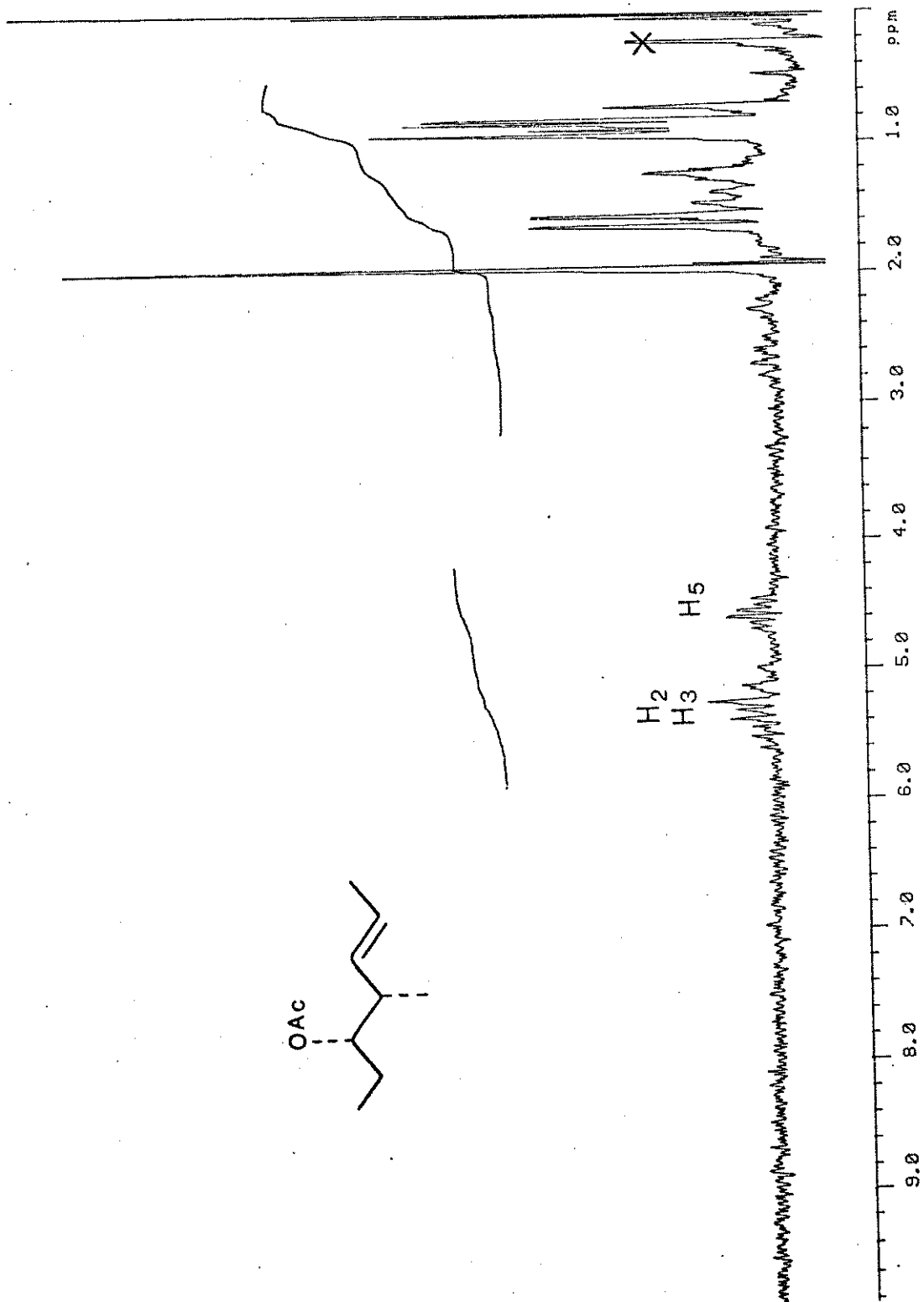


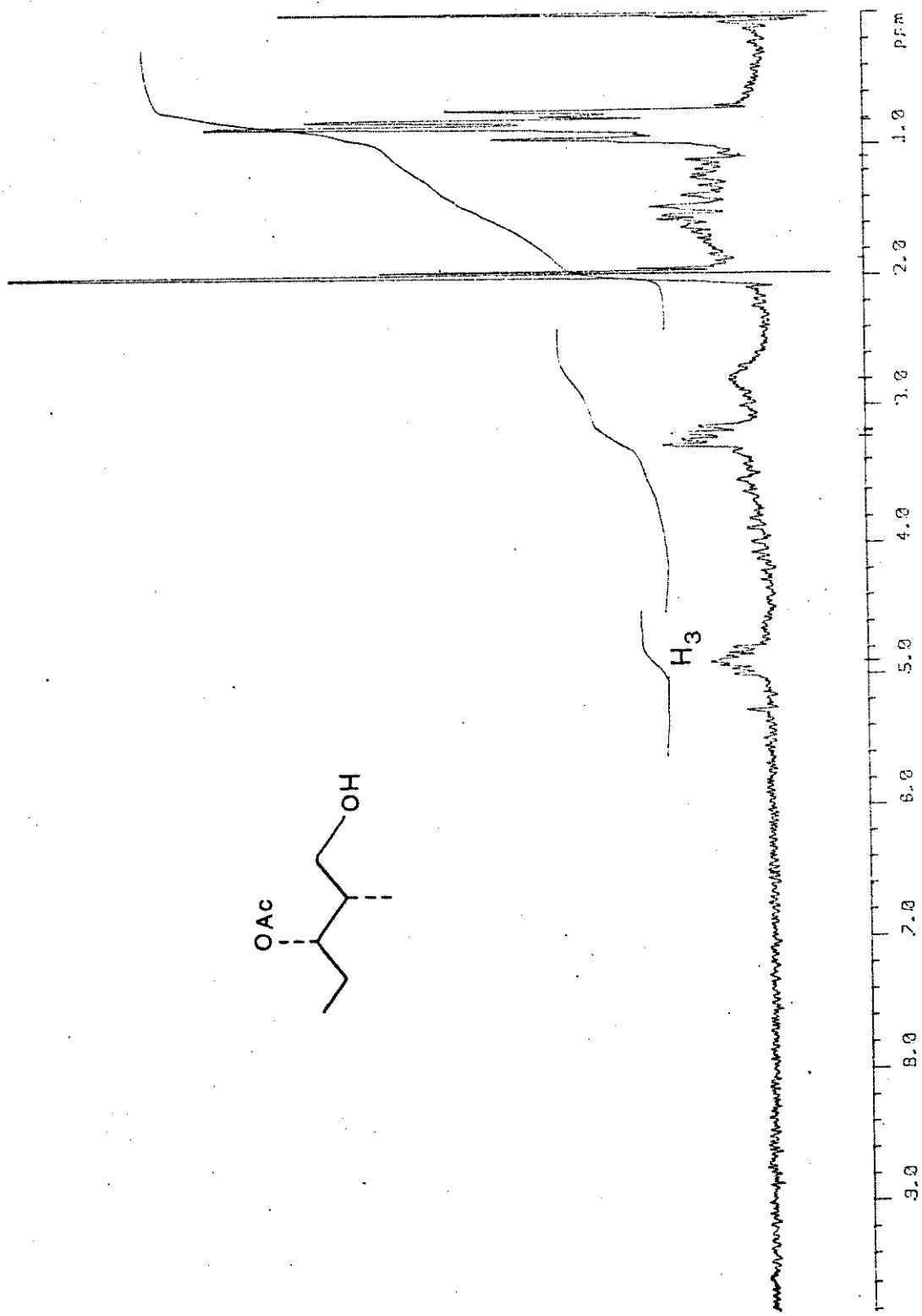


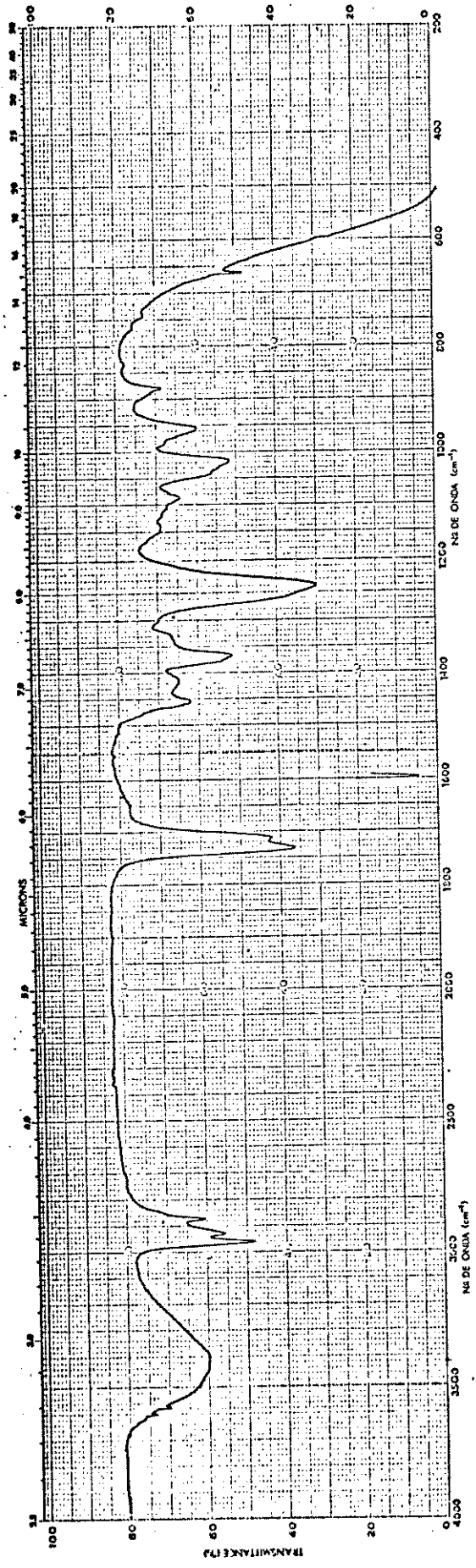
E-39 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 59



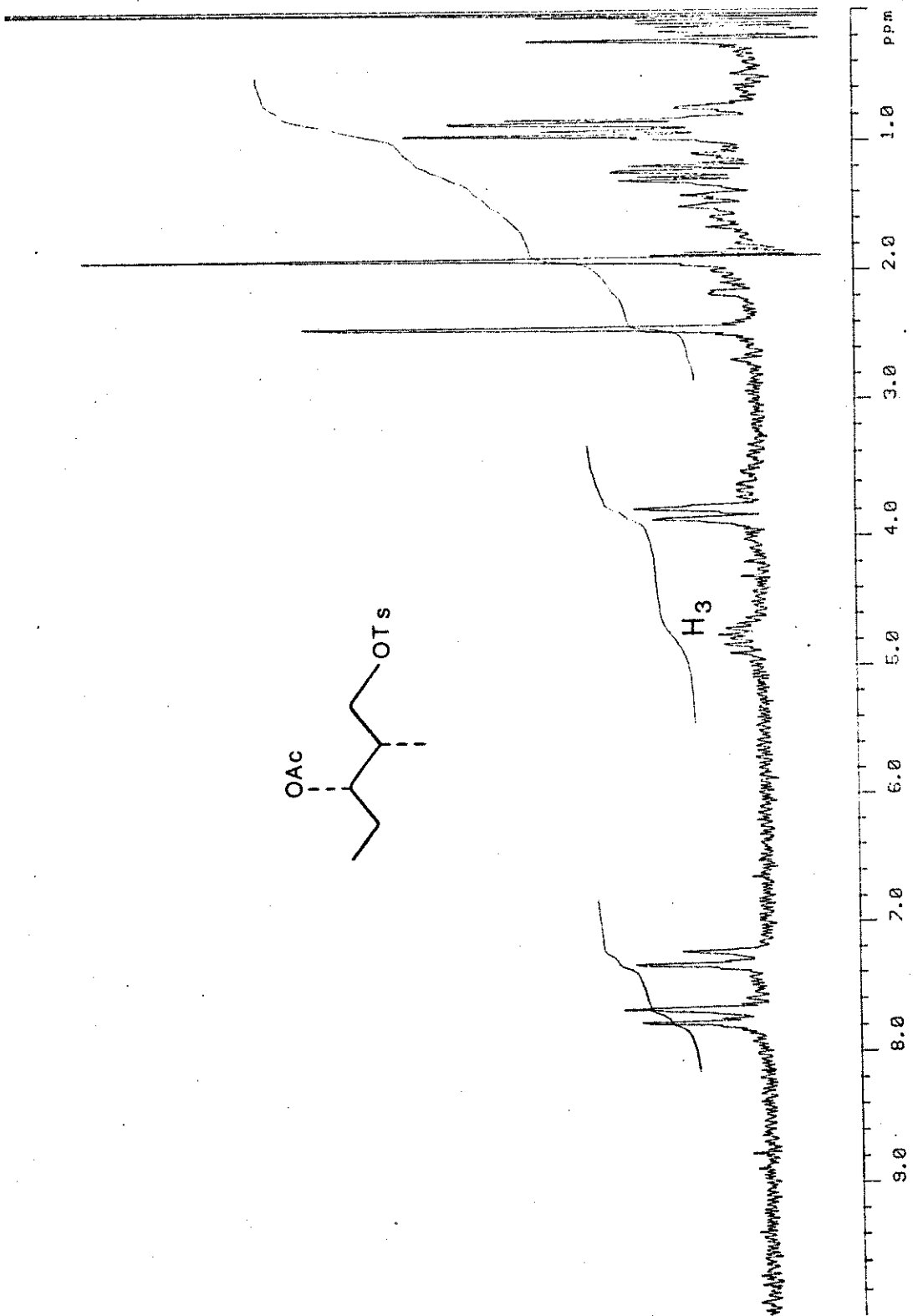
E-40 IV (filme) - COMPOSTO 59

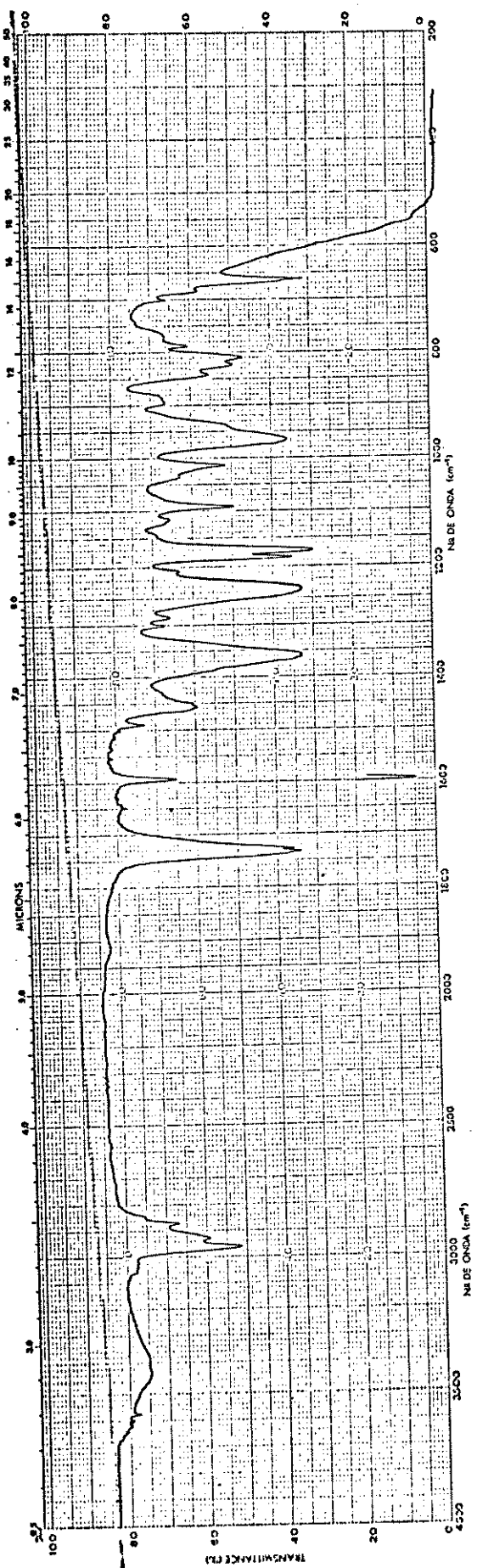
E-41 ¹H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 61a

E-42 ¹H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 63

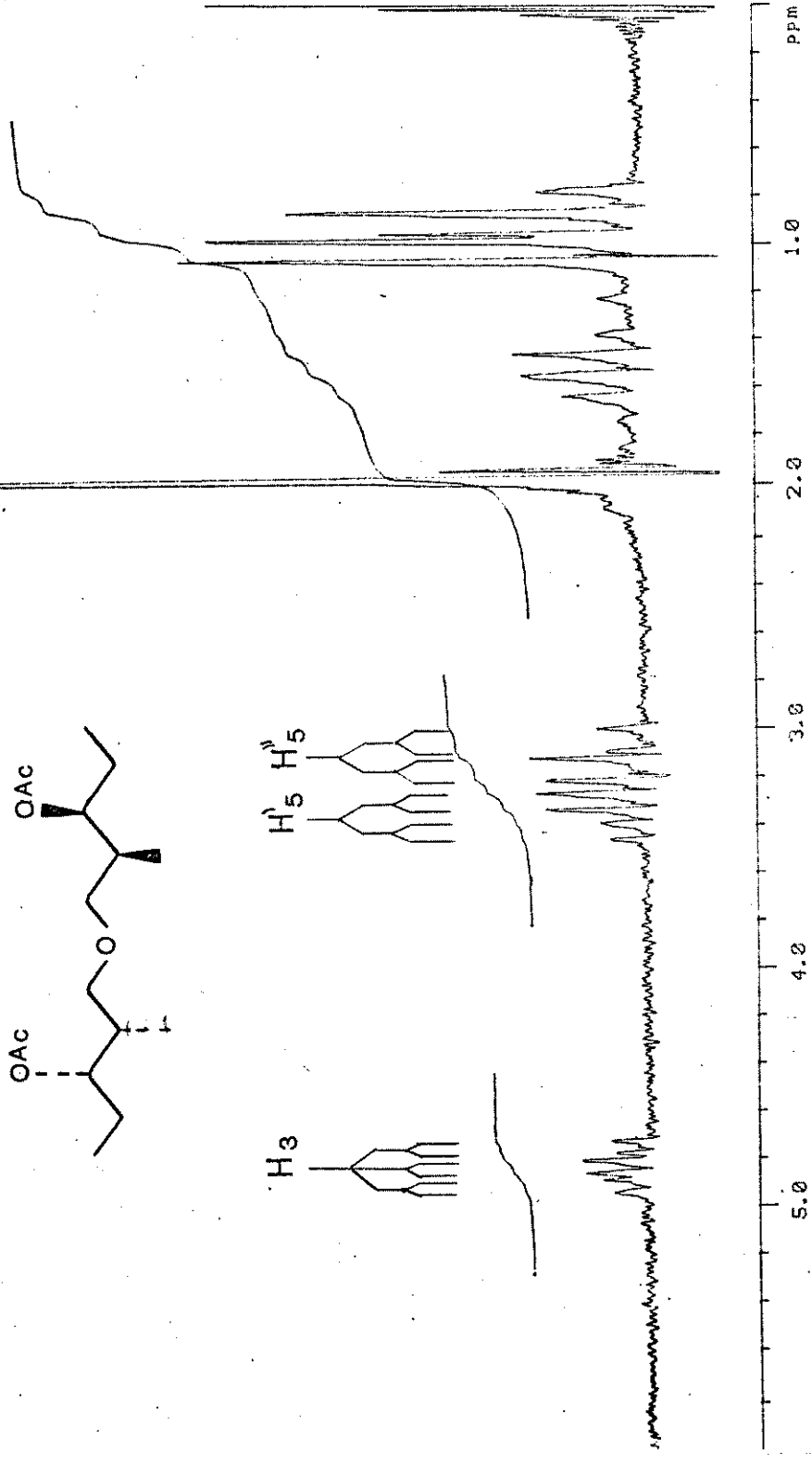
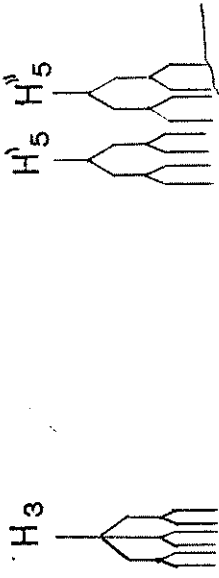
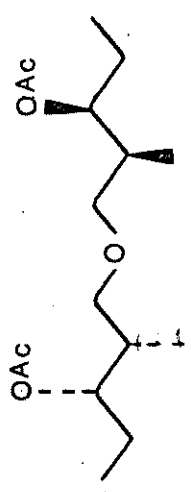


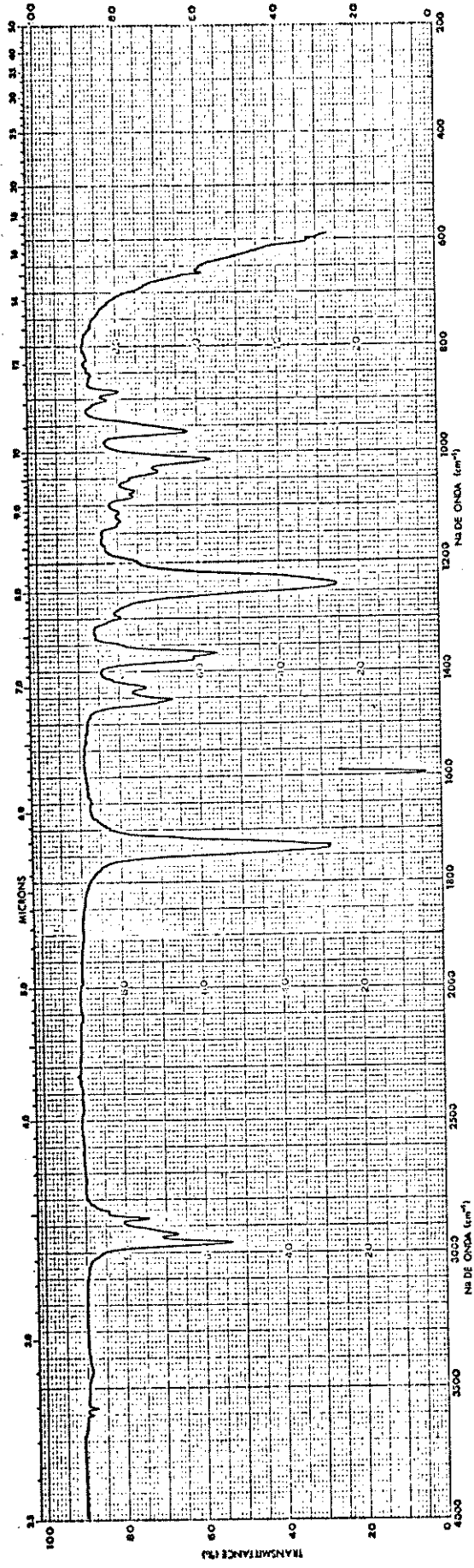
E-43 IV (filme) - COMPOSTO 63

E-44 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 64

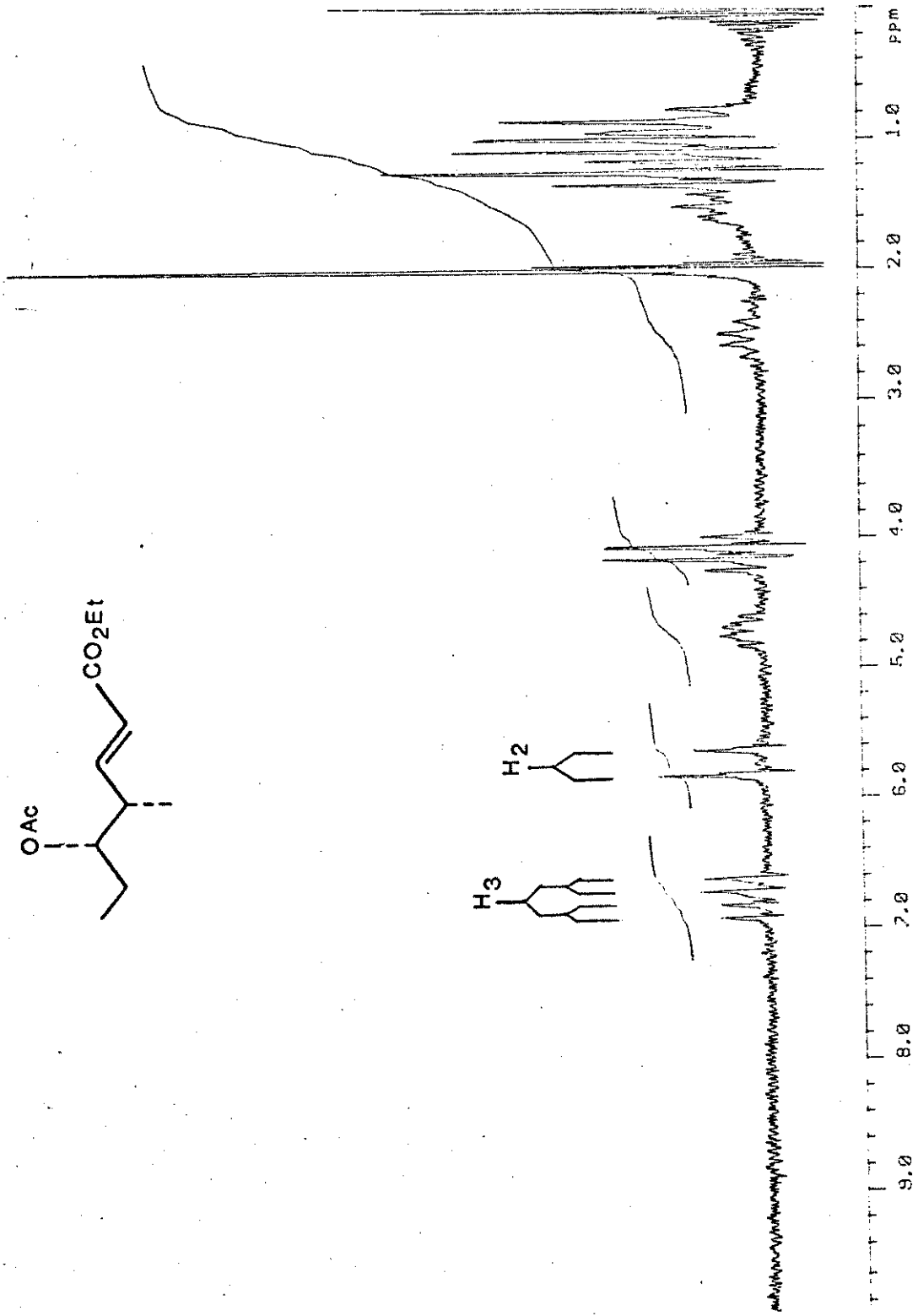


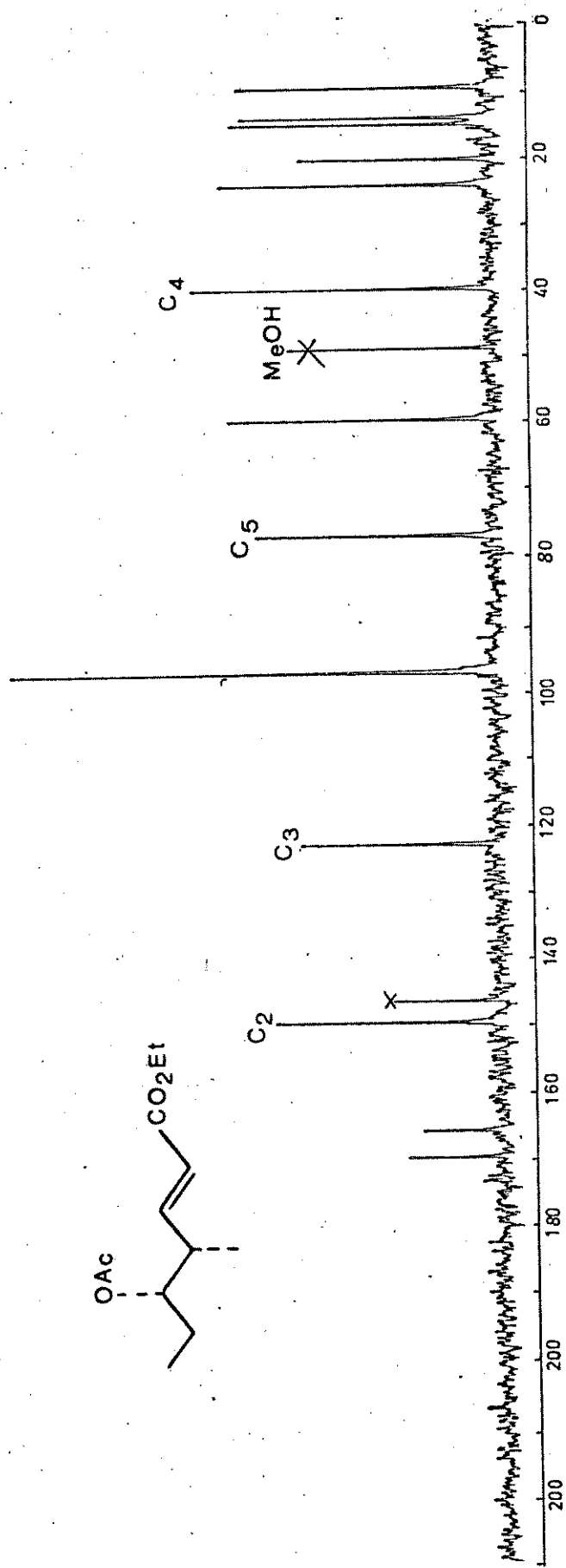
E-45 IV (KBr) - COMPOSTO 64

E-46 1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 65

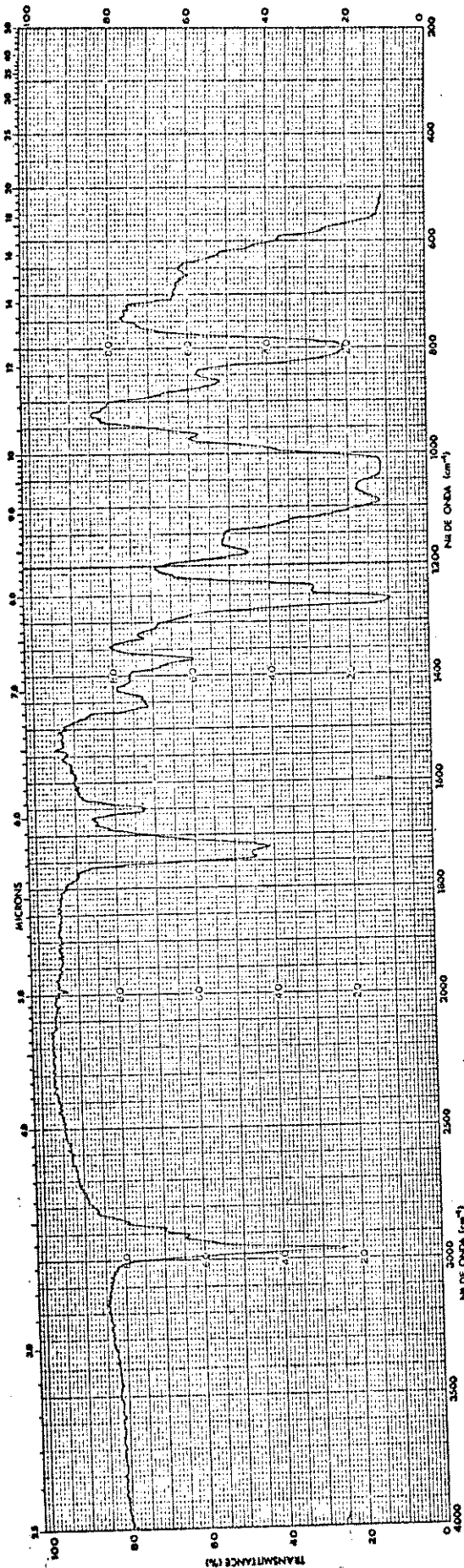


E-47 IV (filme) - COMPOSTO 65

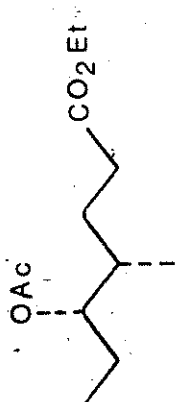
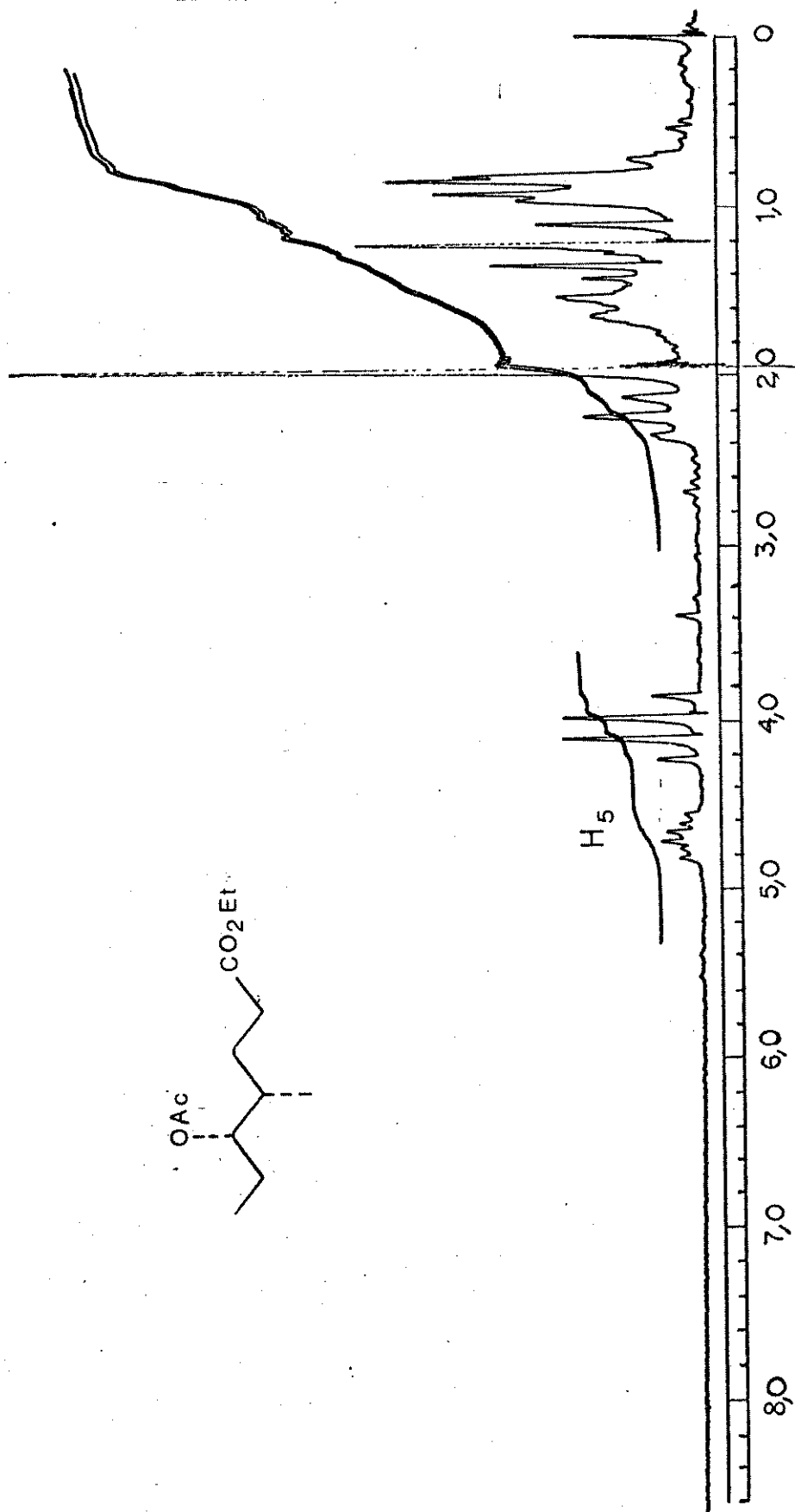
E-48 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 68

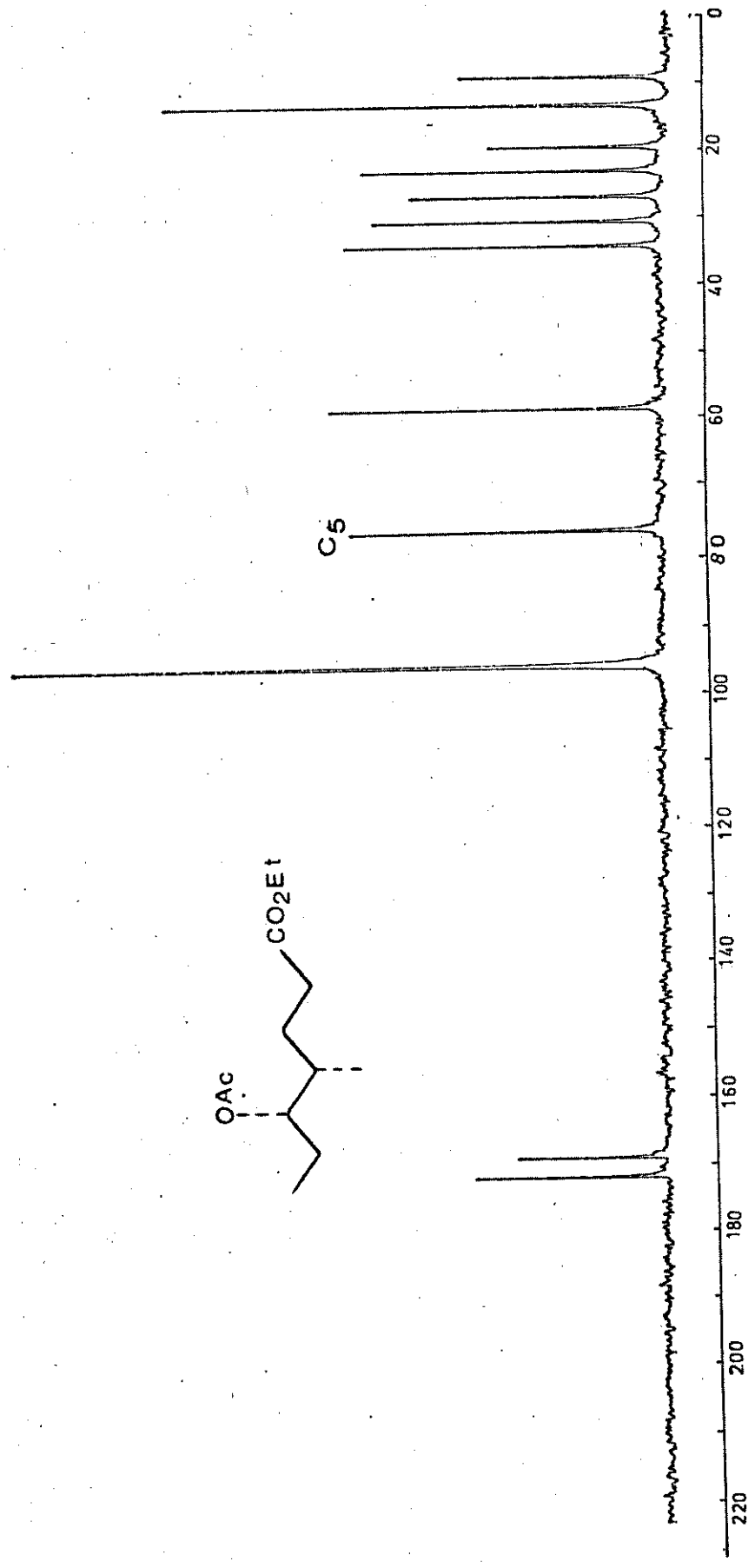


E-49 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 68

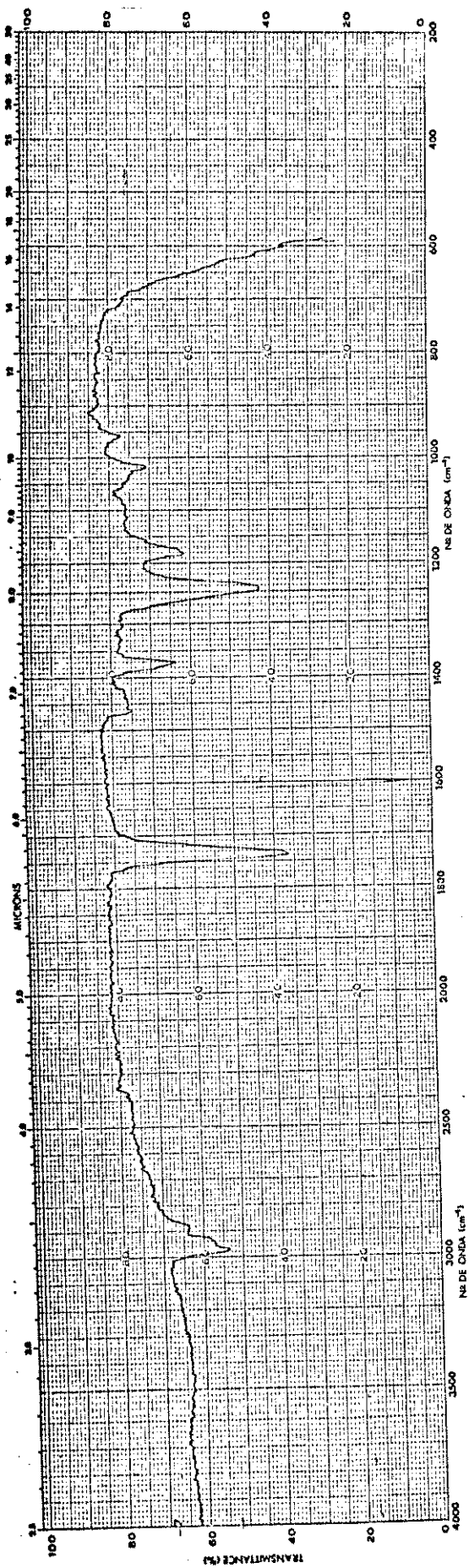


E-50 IV (filme) - COMPOSTO 68

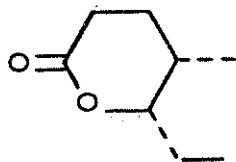
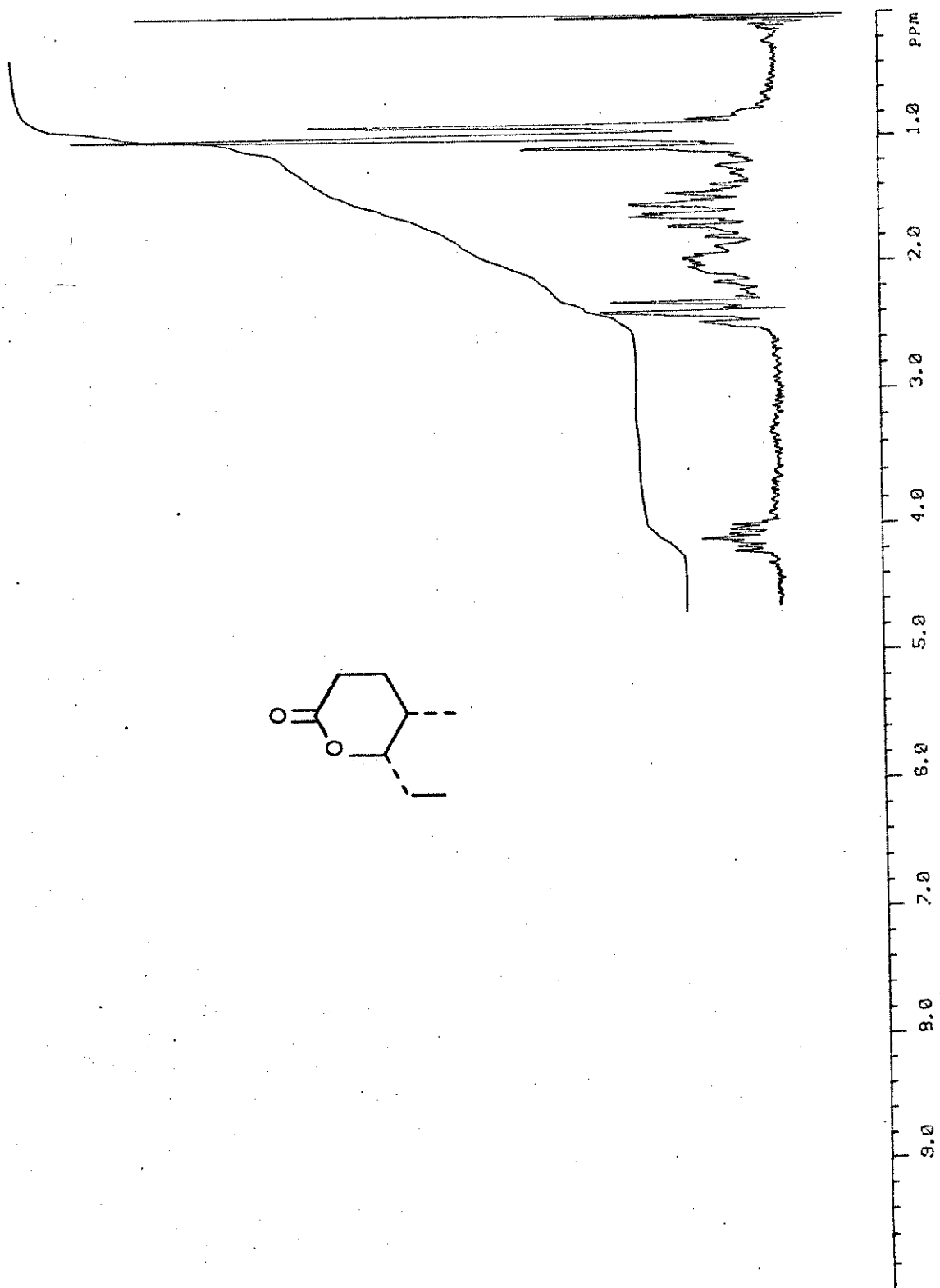


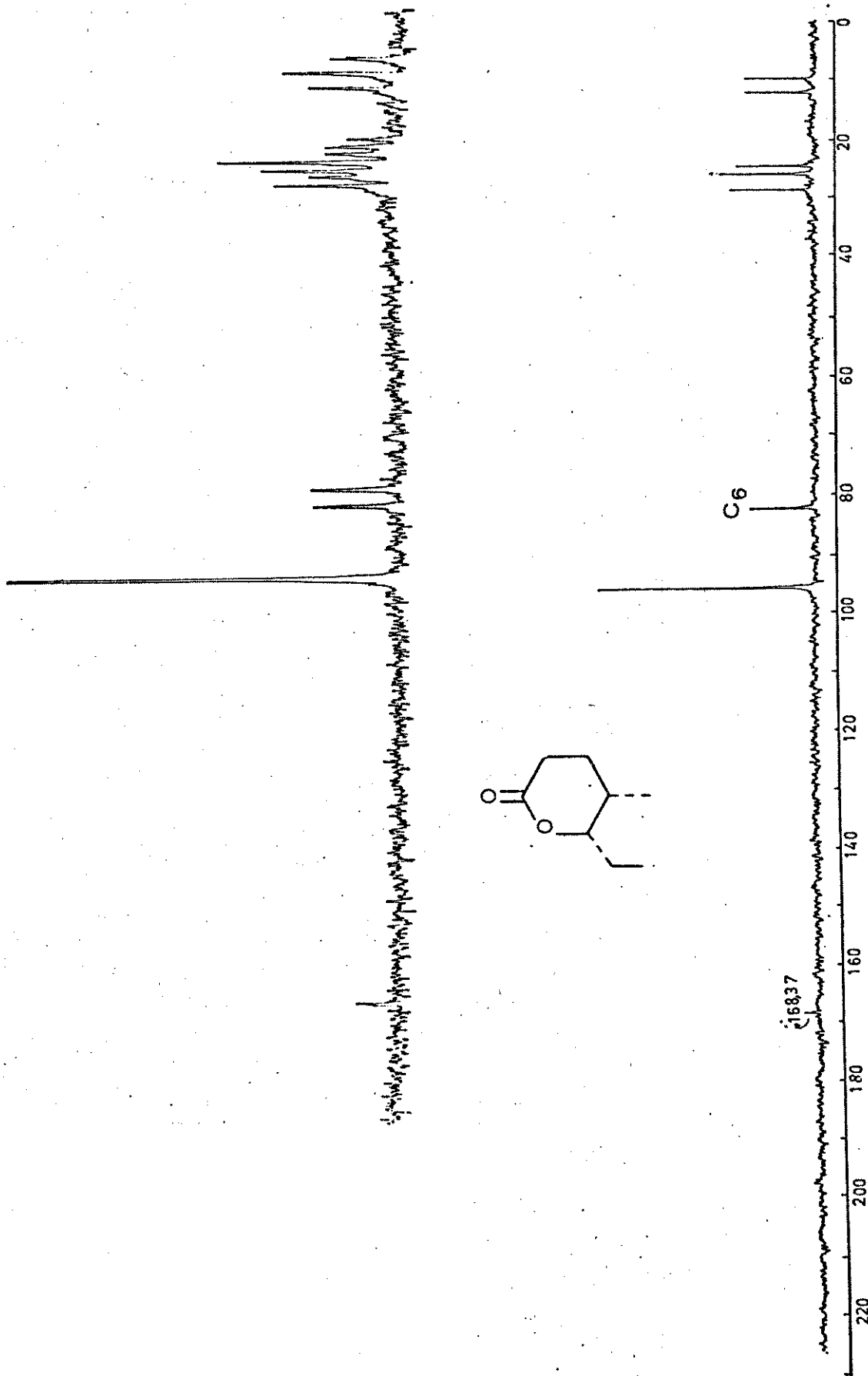


E-52 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 69

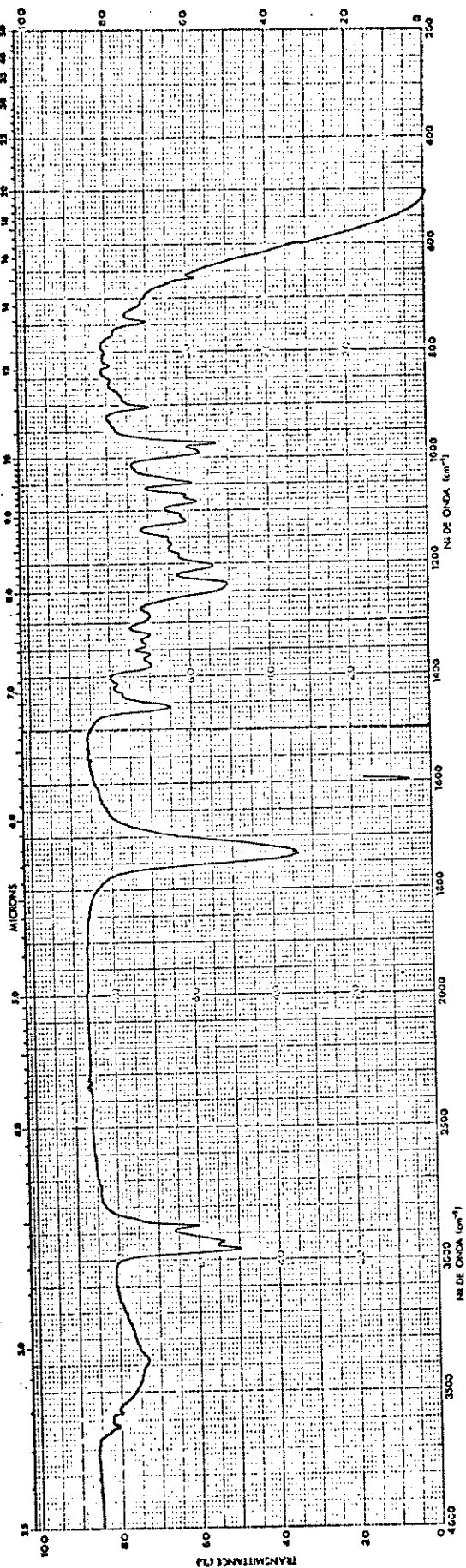


E-53 IV (filme) - COMPOSTO 69

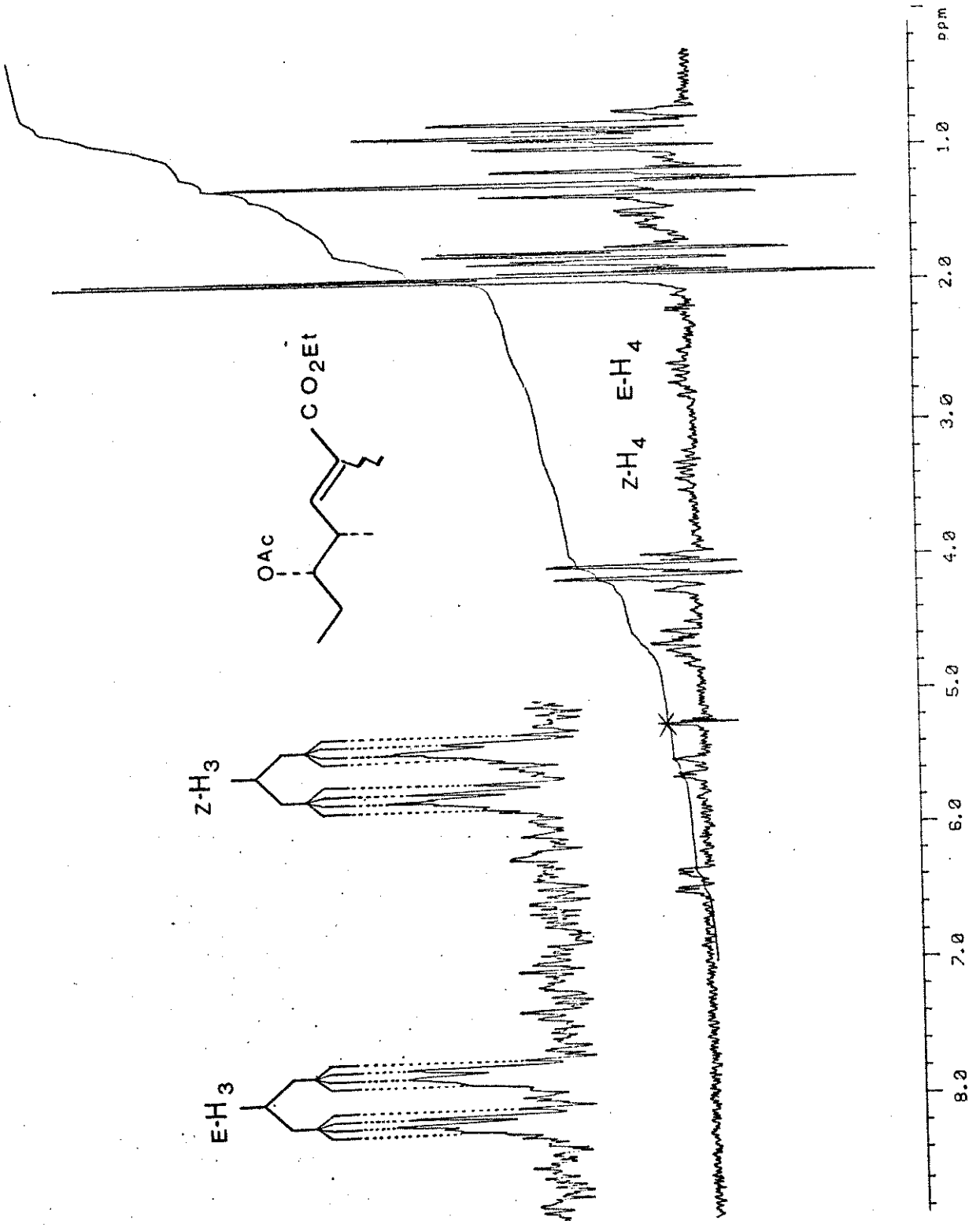
E-54 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 70



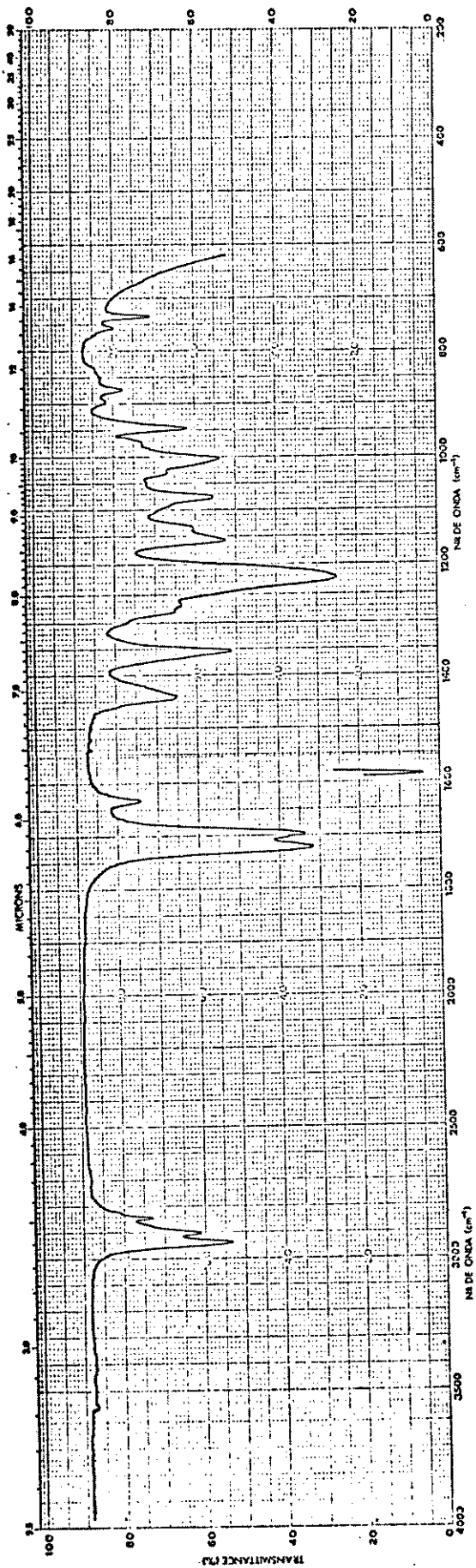
E-55 ^{13}C -RNN (25,2 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 70



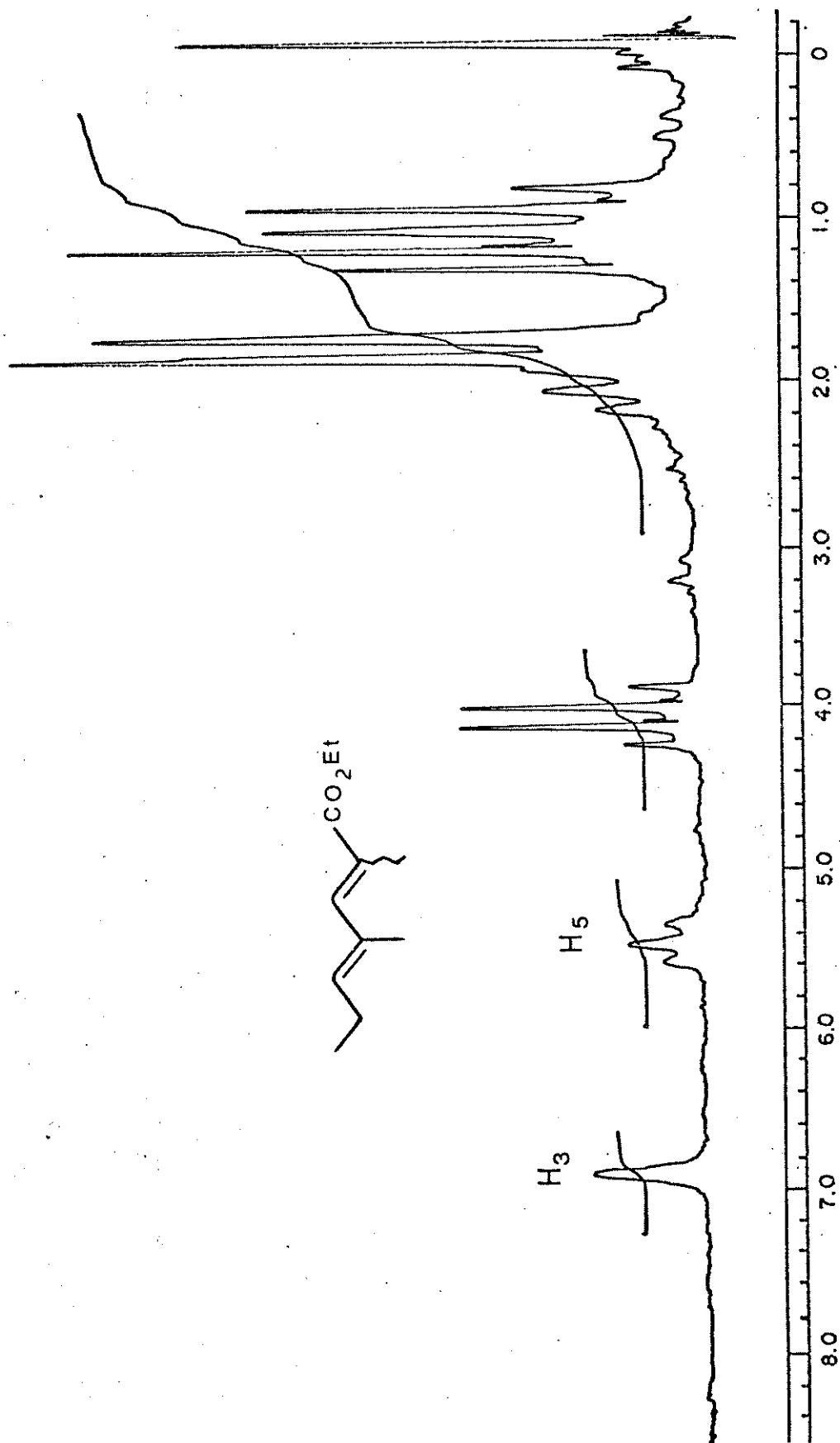
E-56 IV (filme) - COMPOSTO 70

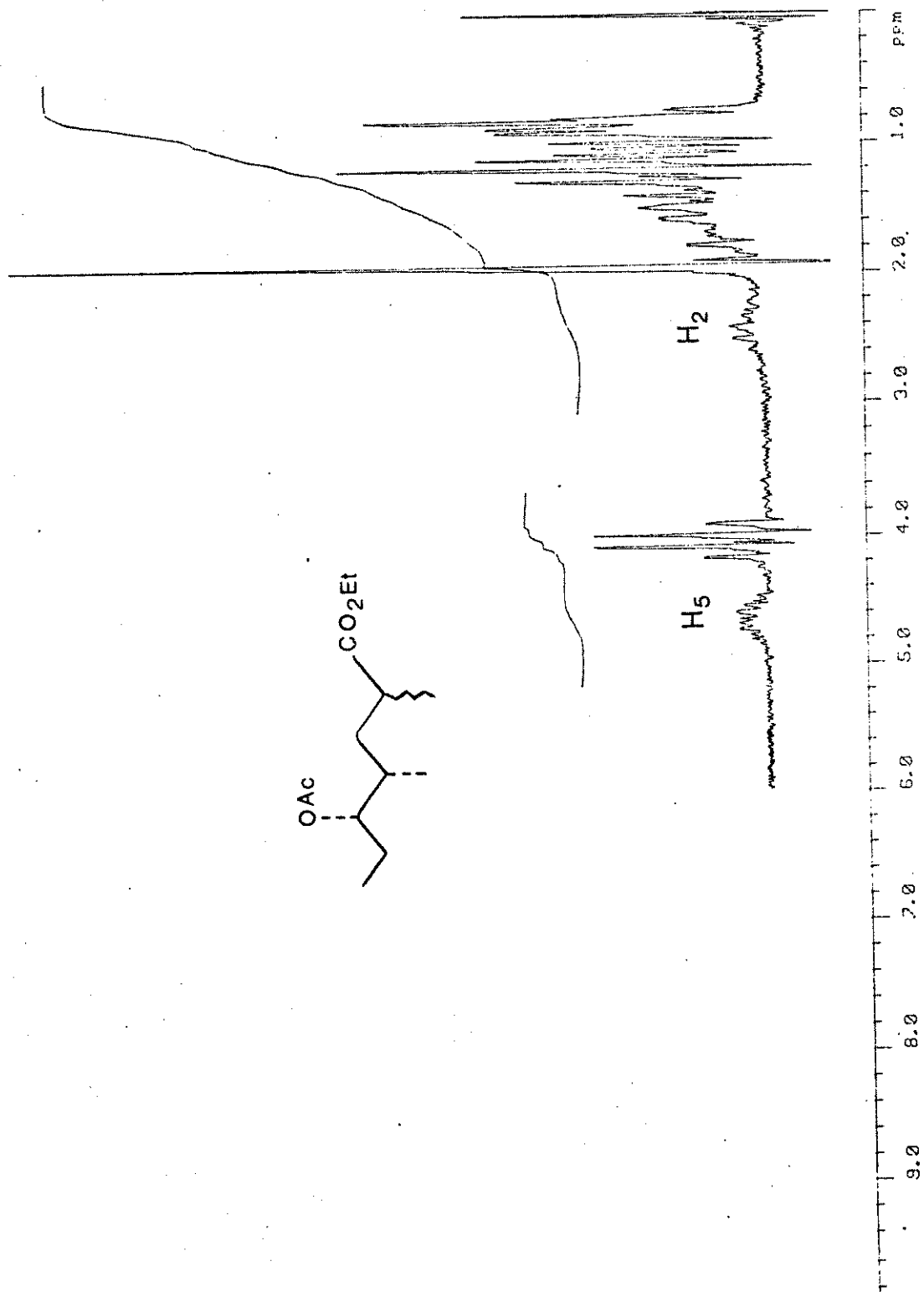


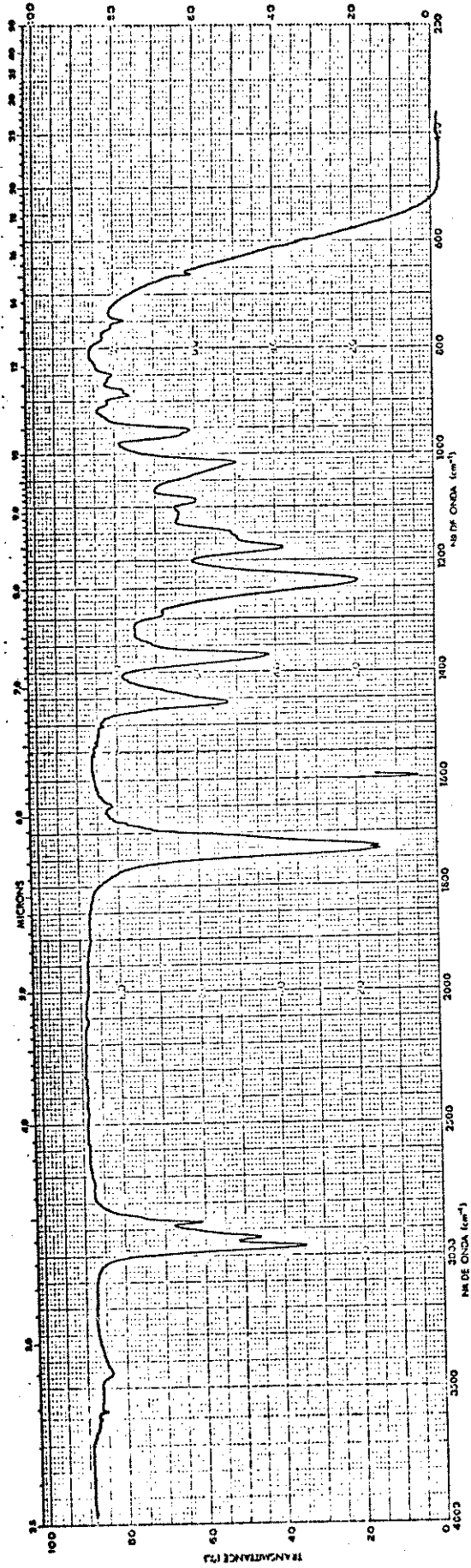
E-57 ¹H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 71



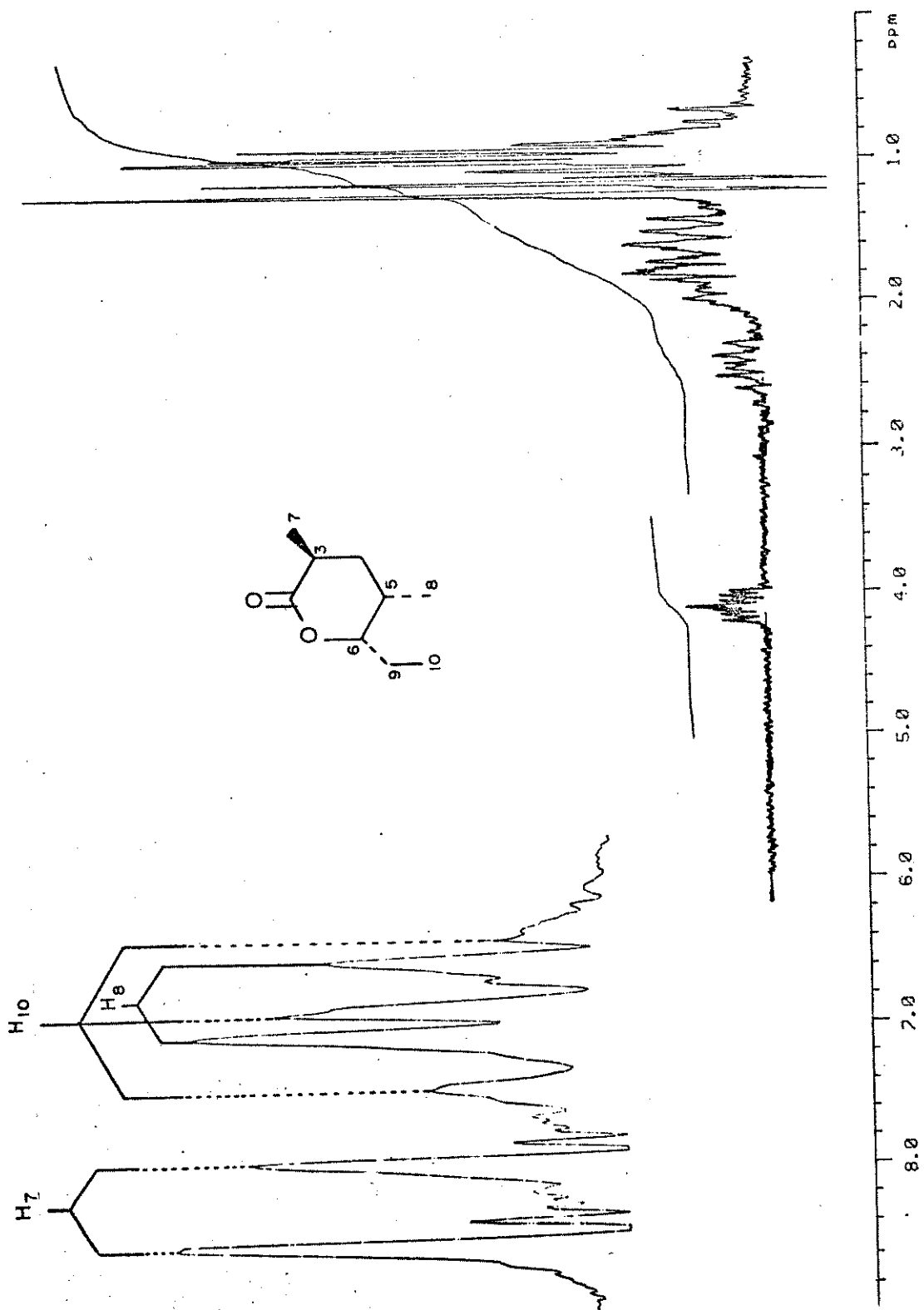
E-58 IV (filme) - COMPOSTO 71

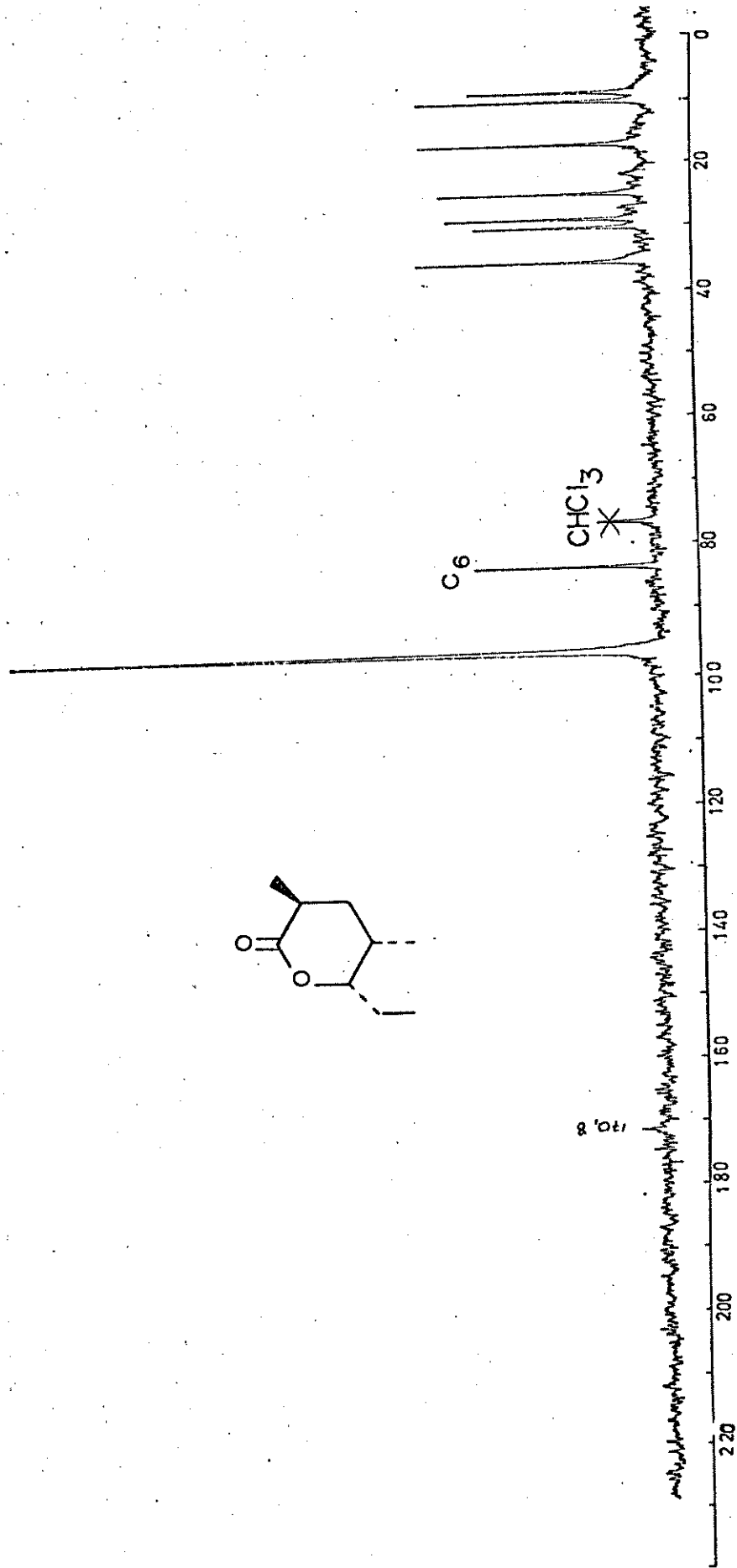
E-59 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4) - COMPOSTO 72



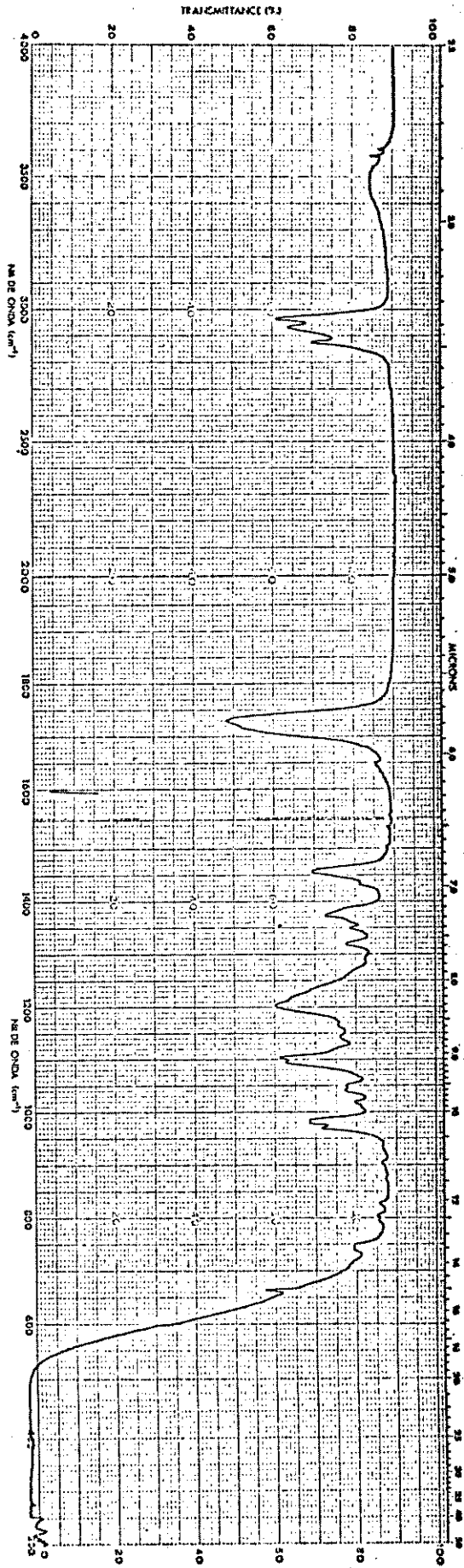


E-61 IV (filme) - COMPOSTO 73

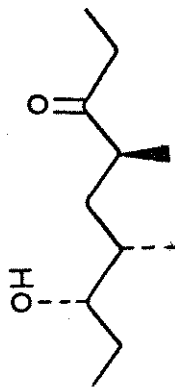
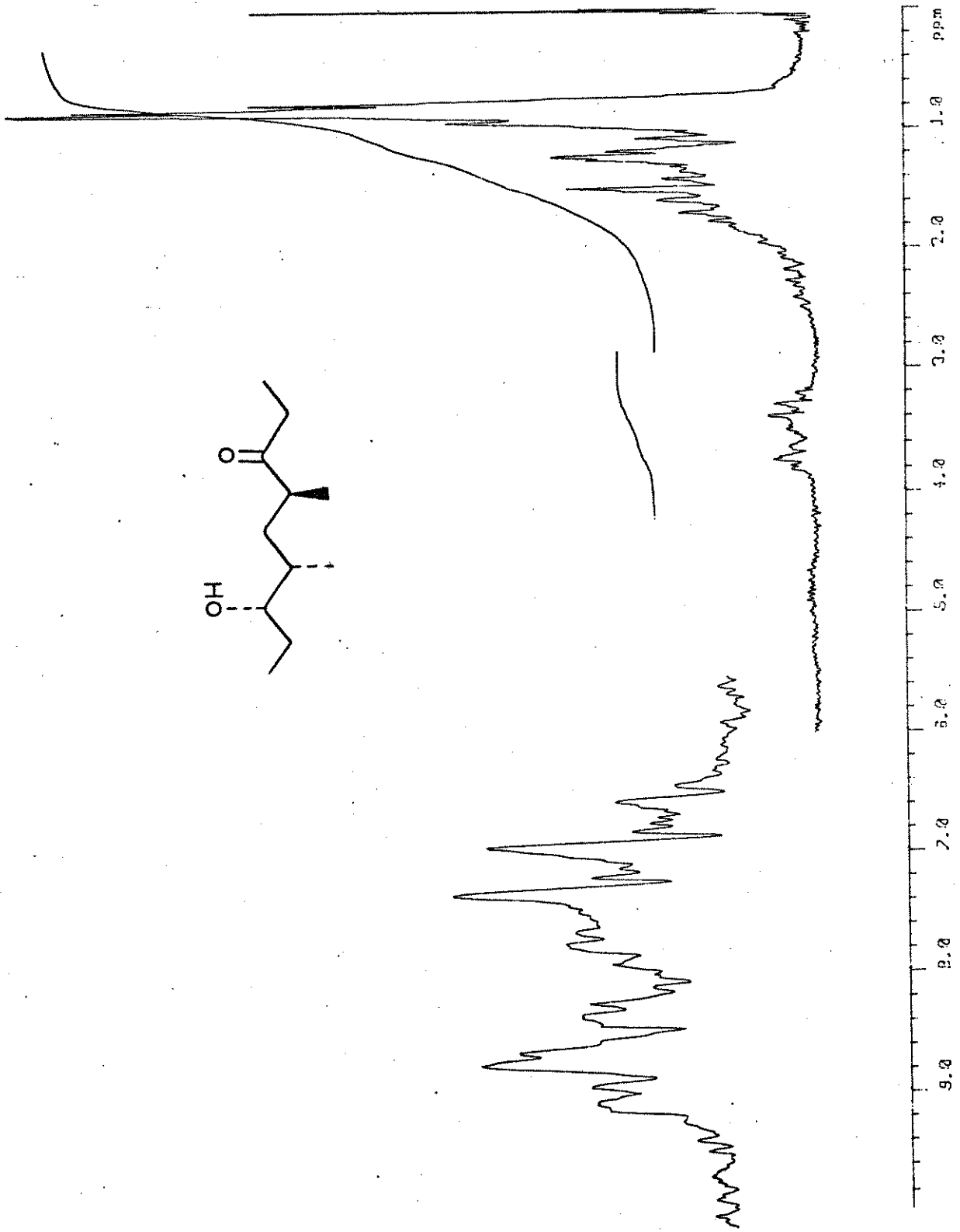




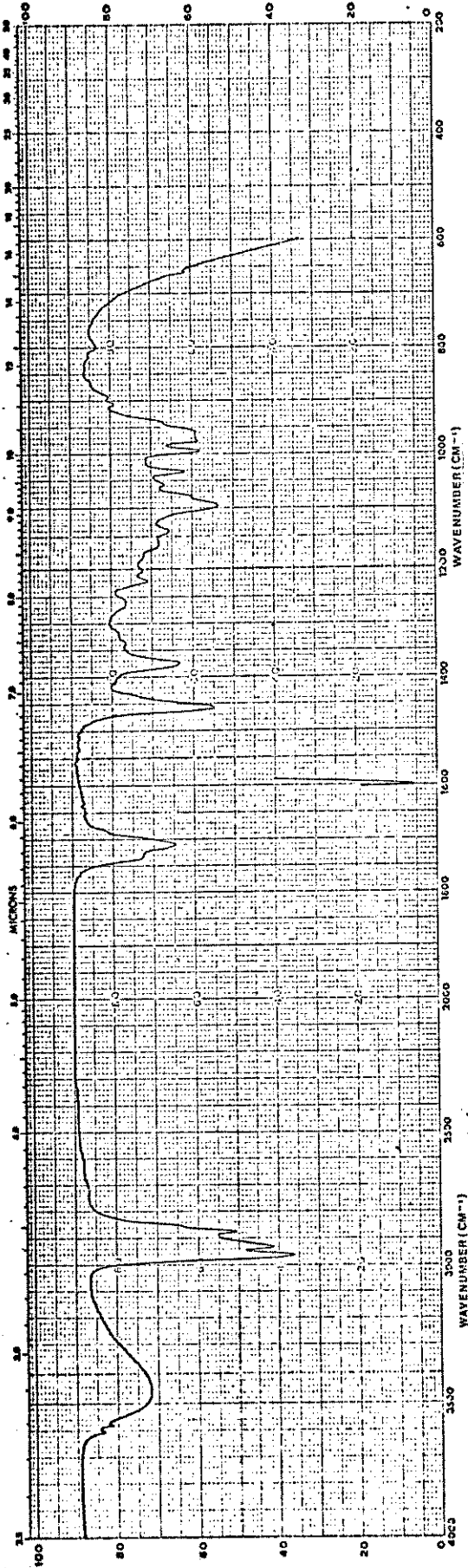
E-63 ¹³C-RMN (25,2 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 75



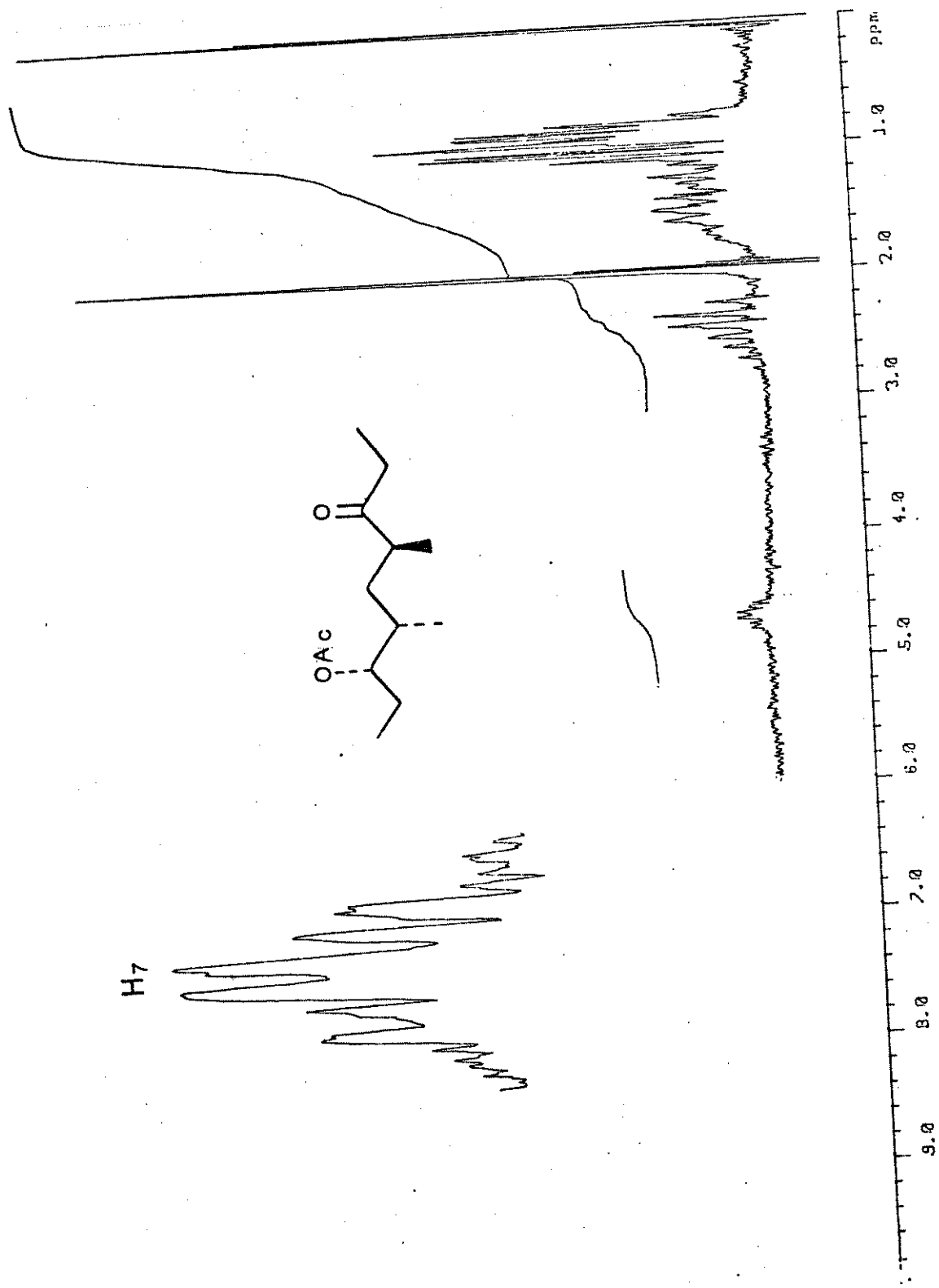
E-64 IV (film) - COMPOSTO 75



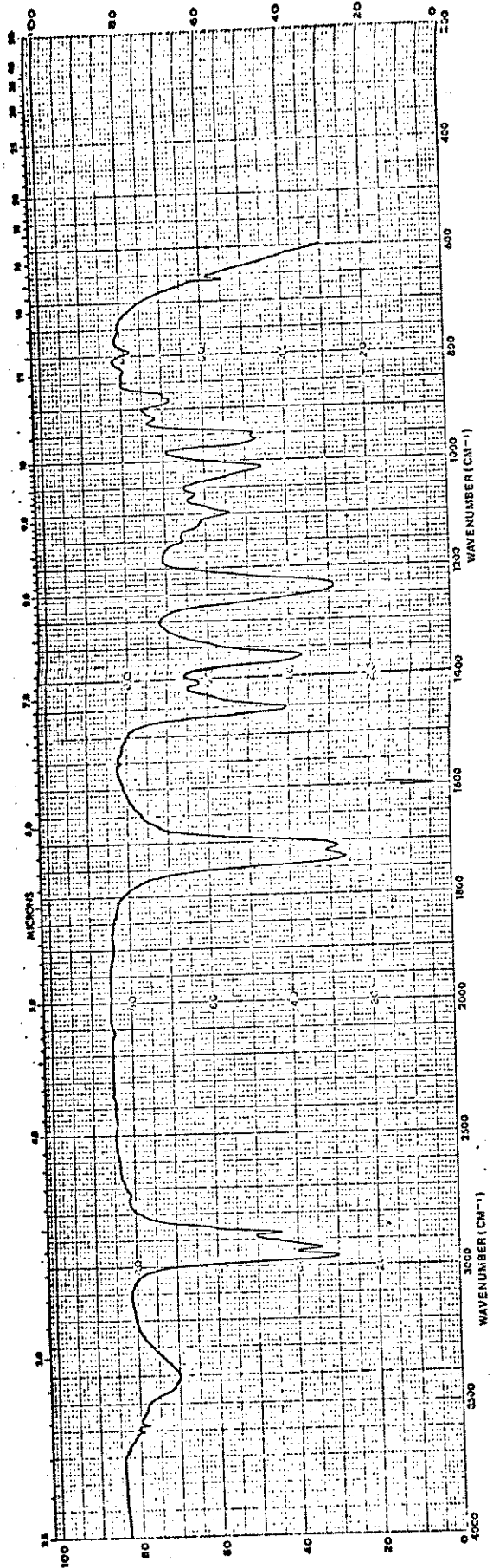
E-65 ¹H-RMN (80 MHz, CCl₄) - COMPOSTO 1a



E-66 IV (film) - COMPOSTO 1a



H7



E-68 IV (filme) - COMPOSTO 1b