



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

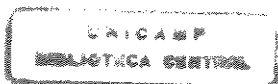
***Aplicação de Adutos de Baylis-Hillman na
Síntese de Produtos Naturais:***

Síntese de Intermediários para a Preparação de Precursores de
Alcalóides com Atividade Antitumoral

Rodrigo Cassanta Rossi

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

Março de 2001



004911000

UNIDADE	CE
N.º CHAMADA:	TI UNICAMP
	R 736a
V.	Ex.
TOMBO BC	45883
PROC.	16.392/01
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	09/08/01
N.º C/D	

CM00158331-8

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

R736a

Rossi, Rodrigo Cassanta

Aplicação de adutos de Baylis-Hillman na síntese de produtos naturais: síntese de intermediários para a preparação de precursores de alcalóides com atividade antitumoral / Rodrigo Cassanta Rossi. -- Campinas, SP: [s.n], 2001.

Orientador: Fernando A. S. Coelho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Hidroboração de álcoois alílicos. 2. Rearranjo de curtius. 3. Alcalóides *Amaryllidaceae*. 4. Derivados do cloranfenicol. I. Coelho, Fernando A.S. II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. III. Título.

*Esta dissertação é dedicada
aos meus pais Gabriel e Alvenir, e
minhas irmãs Rochele e Rossana.*

A Trote

Autores: José Ataíde Sarturi

João Carvalho Pereira

Braseiros no pensamento,
escarcéus no coração:
Têm a inconstância do vento
e as rédeas soltas, na mão.

São potros em reboldrosa,
em penca desenfreada:
Vêem o mundo cor-de-rosa
e têm a paixão da estrada.

Não há quem lhes ponha arreio
- Trazem cisma de “bagual” -
São moços - não usam freio,
Maneia, canga ou buçal.

**Mas a vida, em seu galope
não dá alce, e corcoveia
e ensina que, andando a trote,
a rodada é menos feia.**

E, então, qual fruto maduro
que não cai longe do pé
vão desfraldando o futuro,
mesclando razão e fé.

É a vez de plantar raízes,
ser semente, e germinar:
Ir pincelando matizes
por onde quer que se andar.

Tomara que o frio do inverno
não me pegue distraído,
e não me apodreça o cerne
morrendo... Sem ter vivido.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Fernando Coelho meu sincero agradecimento pela orientação, amizade, dedicação e entusiasmo, proporcionando-me um projeto de pesquisa que muito contribuiu para a minha formação científica.

Aos meus pais e irmãs que mesmo à distância torceram sempre por mim, alegrando-se após cada conquista e também ouvindo pacientemente minhas insistentes lamentações.

Aos amigos Edson (BBI), Marcos (Mola), Davi (volta pro Pará!), Elias Severino, Ângelo, Gliseida, Elias Salvador, Daniela, Maurício, Adão e Bruno; pela convivência, amizade, troca de opiniões e incentivo.

Aos demais colegas de laboratório: Gaspar, Demetrius, Giordano, Helquemara, Elizandra, Cristiano, Edicléia, Marcelo, Paulo T., Ítalo, Claudinha, Antonio, João e Ariel; pela amizade.

Ao Prof. Luiz Carlos Dias, pela excelente disciplina ministrada que muito colaborou para a minha formação acadêmica.

Aos Profs. Ronaldo Aloise Pilli e Carlos Roque Duarte Correia pelo empréstimo de alguns reagentes.

Aos funcionários da Biblioteca do Instituto de Química exemplos de dedicação, competência e trabalho dentro desta instituição.

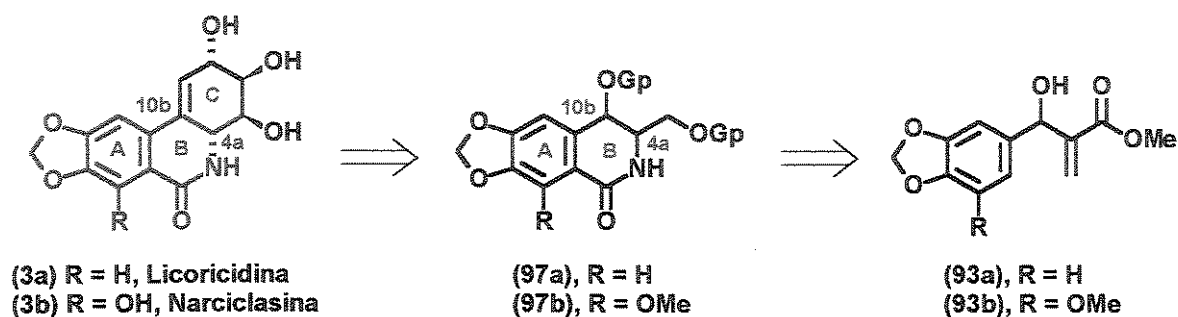
Aos demais funcionários do Instituto de Química que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

À Fapesp pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Os alcalóides Amaryllidaceae constituem um importante grupo de compostos de ocorrência natural possuindo diversidade funcional e estrutural. Dentre essas substâncias, os alcalóides fenantridônicos altamente oxigenados possuem papel destacado, devido a sua alta atividade antiproliferativa. A Licoricidina (3a), Narciclasina (3b), 7-Desoxipancratistatina (8a) e a Pancratistatina (8b) são exemplos de alcalóides deste subgrupo.

Neste trabalho, descrevemos os resultados obtidos numa estratégia que empregou o aduto de Baylis-Hillman (93a) como substrato de partida para a preparação do intermediário-chave (97a) que pode levar à síntese desses alcalóides.



Esquema 1 - Análise retrossintética.

A rota sintética iniciou com o composto (93a), o qual foi preparado através da reação de Baylis-Hillman, utilizando um eficiente método desenvolvido em nosso laboratório. A etapa-chave da síntese foi a reação de hidroboração do álcool alílico protegido (121) que deu origem à substância (122) como uma mistura de diastereoisômeros na proporção *syn* : *anti* de 4 : 1, respectivamente. Após oxidação do álcool (122), formado na hidroboração, até o correspondente ácido carboxílico (124), os diastereoisômeros puderam ser facilmente separados por cromatografia em sílica. Neste estágio do trabalho foi possível estabelecer a configuração relativa dos diastereoisômeros obtidos na hidroboração.

Para determinar a configuração dos diastereoisômeros, foi necessário convertê-los nos acetais cíclicos (127a,b), os quais foram preparados pela remoção dos grupos protetores, seguido pela reação do diol resultante com 2,2-dimetoxipropano. A análise

por RMN ^1H do diastereoisômero minoritário, através da medida das constantes de acoplamento, revelou que o hidrogênio benzílico possui uma constante *trans* diaxial ($J = 11$ Hz). Este dado indica uma relação *anti* entre esses hidrogênios no composto acíclico. Visando a racionalização da formação preferencial do diastereoisômero *syn*, propomos um modelo de estado de transição baseado na adição eletrofílica de boranas à olefinas contendo um centro assimétrico adjacente.

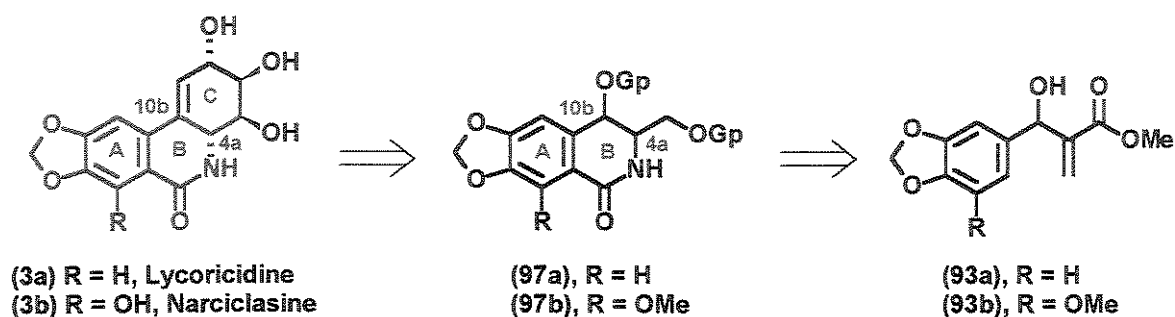
A introdução do átomo de nitrogênio presente na estrutura do alcalóide foi realizada através do rearranjo de Curtius. O isocianato intermediário formado na reação de Curtius foi interceptado pelo uso de metanol para fornecer o carbamato (**131**). Todas as tentativas de preparar diretamente a lactama (**97a**) por captura do isocianato na presença de SnCl_4 falharam, conduzindo à oxazolanona (**133**), devido a desproteção da hidroxila secundária. O carbamato (**131**) foi então usado como substrato em uma reação de Bischler-Napieralski. Infelizmente não foi possível preparar a lactama desejada (**97a**) usando esta estratégia. O carbamato (**131**) foi preparado em 7 etapas a partir do aduto de Baylis-Hillman (**93a**) com rendimento global de 36%.

Em resumo, descrevemos uma metodologia eficiente para a preparação do carbamato (**131**) tendo como origem o aduto de Baylis-Hillman (**93a**). A oxazolanona (**133**), obtida pela captura intramolecular do isocianato na presença de SnCl_4 será utilizada como substrato para a síntese de derivados do cloranfenicol. A simples modificação no padrão de substituição do aldeído aromático usado como substrato na reação de Baylis-Hillman permitirá a síntese do cloranfenicol, utilizando a estratégia estabelecida neste trabalho. A síntese de amino-álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman será também explorada baseando-se nos resultados alcançados neste trabalho.

ABSTRACT

The Amaryllidaceae alkaloids constitute an important group of naturally occurring bases possessing a diversity of functionality and structure. Among these compounds, the highly oxygenated phenantridone alkaloids play a pivotal role, because almost all of them exhibit a high antiproliferative activity. Lycoridine (**3a**), Narciclasine (**3b**), 7-Deoxypancratistatin (**8a**) and Pancratistatin (**8b**) are examples of alkaloids of this subgroup.

In this work we disclose our results concerning an approach based on the exploitation of the Baylis-Hillman adduct (**93a**) as starting material to the preparation of the key intermediate (**97a**) to the synthesis of these alkaloids.



Scheme 1 - Retrosynthetic analysis.

The synthetic route began with the compound (**93a**) which was prepared by Baylis-Hillman reaction, using an efficient protocol developed in our laboratory. The key step of our approach was the hydroboration reaction of the protected allylic alcohol (**121**). This reaction gave (**122**) as a mixture of diastereomers (*syn* : *anti* ratio, 4:1). Oxidation of (**122**) furnished the carboxylic acid (**124**) as a mixture of diastereomers, which was easily separated by silica gel column chromatography. In this stage of the synthesis it was possible to establish the relative configuration of the diastereoisomers obtained in the hydroboration step.

To determine the configuration of the diastereoisomers, it was necessary to convert them into the cyclic acetal (**127a,b**), which was made by the remove of the protection groups followed by the reaction of the diol intermediate with the acetone dimethoxyacetal. The ^1H NMR analysis of the minor diastereoisomer, by measuring of the

coupling constant, revealed that the benzylic proton exhibited a *trans* diaxial coupling ($J = 11$ Hz). These data indicates a *anti* relationship between these hydrogens. To rationalise the preferential formation of the *syn* diastereoisomers we have proposed a transition state model based on the electrophilic addition of boranes to olefins containing an asymmetric center adjacent to the point of attachment of the boron atom.

The introduction of the nitrogen atom present in the alkaloid structure was secured by using a Curtius rearrangement. The intermediate isocyanate formed during the Curtius reaction was trapped with methanol to furnish the carbamate (131). All the attempts to prepare directly the lactam (97a) by trapping this isocyanate in the presence of tin tetrachloride failed. All the reactions have conducted to the oxazolanone (133), due to the deprotection of the secondary hydroxyl group. Then the carbamate (131) was used as substrate in a Bischler-Napieralski reaction. Unfortunately we were unable to prepare the required lactam (97a) using this strategy. The carbamate (131) was prepared in 7 steps from the Baylis-Hillman adduct (93a) with an overall yield of 36%.

In summary, we describe herein an efficient methodology to prepare the carbamate (131) from the Baylis-Hillman adduct (93a). The cyclic oxazolanone (133) obtained by the trapping of the isocyanate in the presence of tin tetrachloride will be used as substrate to the synthesis of cloranfenicol derivatives. A simple modification in the substitution pattern of the aromatic aldehyde used as substrate in the Baylis-Hillman reaction will permit the synthesis of cloranfenicol itself, using the strategy established in this work. The synthesis of amino-alcohols from the Baylis-Hillman adduct will be also explored based on the results attained in this work.

CURRÍCULUM VITAE

1. Dados de identificação:

Nome: Rodrigo Cassanta Rossi.
Data de Nascimento: 24 de maio de 1977.
Nacionalidade: Brasileira.
Filiação: Gabriel Rossi e Alvenir Cassanta Rossi.
Estado Civil: Solteiro.
Local de Nascimento: Santa Maria - RS.
Residência: Rua Dr. Quirino, 1580, apto 32.
Campinas - SP, CEP 13015 - 082.
Telefone para contato: (19) 3237 - 2838.
Carteira de Identidade: 9045186815 / SSP.
CPF: 802247330-87.

2. Formação:

2.1. *Curso Superior:*

Graduação no curso de Química Industrial.
Universidade Federal de Santa Maria.
Santa Maria - RS.
Período: Março de 1994 - outubro de 1998.

3. Atividades Acadêmicas:

3.1. *Iniciação Científica.*

Trabalho em laboratório de iniciação científica no Departamento de Química da UFSM por 4 (quatro) anos sendo 3 (três) como bolsista CNPq.
Vigência da bolsa CNPq: agosto de 95 a julho de 96.
Renovações: agosto de 96 a julho de 97, agosto de 97 a julho de 98.
Orientador: Prof. Hugo T. S. Braibante.
Área de pesquisa: Química Orgânica.
Atividades desenvolvidas: Síntese e Reatividade de Enamino compostos; obtenção de fragmentos nitrogenados assimétricos derivados de amino-ácidos.

3.2. *Estágio na Sadia Concórdia S. A. Indústria e Comércio.*

Atividades: Análises físicas e químicas dos produtos, rações e águas da fábrica.
Localidade: Concórdia - SC.
Período: 05 de janeiro a 06 de março de 1998.

4. **Apresentação de Trabalhos Científicos:**

4.1. Título do trabalho: Obtenção de (S)-Isoserina Via Rearranjo de Curtius.
Evento: 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Período: 27 a 30 de maio de 1996.
Localidade: Poços de Caldas - MG.

4.2. Título do trabalho: Hidantoínas: Compostos com Atividade no Ensino de Química Orgânica.
Evento: XVI Encontro de Debates sobre o Ensino de Química.
Período: 24 a 26 de outubro de 1996.
Localidade: Santa Cruz do Sul - RS.

4.3. Título do trabalho: Ciclização Usando Fragmentos 1, 4 Dinucleófilos em Reações Sob Suporte Sólido.
Evento: V Encontro de Química da Região Sul.
Período: 16 e 17 de outubro de 1997.
Localidade: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS.

4.4. Título do trabalho: Utilização do Ácido Glutâmico na Obtenção de Pirrolidinas Assimétricas sob Energia de Microondas.
Evento: 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Período: 25 a 28 de maio de 1998.
Localidade: Poços de Caldas - MG.

4.5. Título do trabalho: Estudos Sintéticos Visando a Preparação de Intermediários Fenantridônicos para a Síntese de Alcalóides Amaryllidaceae.
Evento: 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Período: 23 a 26 de maio de 2000.
Localidade: Poços de Caldas - MG.

5. **Outras Atividades:**

5.1. Participação da XVI Escola de Verão em Química Orgânica.
Cursos freqüentados:

- Tópicos em RMN de Alta Resolução (15 horas).
- Conceitos Básicos e Aplicações em HPLC (15 horas).
- Methods of Stereochemical Investigation (15 horas).

Período: 29 de janeiro a 9 de fevereiro de 1996.
Localidade: Campus da UFSCar - São Carlos - SP.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	XIX
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XXI
ÍNDICE DE FIGURAS	XXIII
ABREVIACÕES UTILIZADAS	XXVII
1. INTRODUÇÃO	1
ESTRATÉGIAS VISANDO A SÍNTESE DA LICORICIDINA (3A):.....	6
ESTRATÉGIAS VISANDO A SÍNTESE DA NARCICLASINA (3B):	10
ESTRATÉGIAS VISANDO A SÍNTESE DA 7-DESOXIPANCRATISTATINA (8A):.....	13
ESTRATÉGIAS VISANDO A SÍNTESE DA PANCRASTATINA (8B):	17
NOVA ABORDAGEM SINTÉTICA:	25
2. OBJETIVOS	30
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
IDENTIFICAÇÃO DOS DIASTEREISÔMEROS FORMADOS:	65
ESTUDOS VISANDO A OBTENÇÃO DA LACTAMA (132):	72
POSSIBILIDADE DE APLICAÇÃO DA METODOLOGIA NA SÍNTESE DO CLORANFENICOL (139) E DERIVADOS:	75
ESTUDOS VISANDO A OBTENÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN (143):	76
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	80
5. PARTE EXPERIMENTAL	81
ÍNDICE DE SUBSTÂNCIAS:	81
CONSIDERAÇÕES GERAIS:.....	85

Índice de Tabelas

TABELA 1 - LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS AO LONGO DO TEXTO.....	XXVIII
TABELA 2 - EFEITO DOS SUBSTITUINTES NO ÁTOMO DE SILÍCIO NAS VELOCIDADES DE HIDRÓLISE DOS RESPECTIVOS ÉTERES DE SILÍCIO.....	51
TABELA 3 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PREPARADAS.....	84

Índice de Esquemas

ESQUEMA 1 - ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	xI
ESQUEMA 2 - ESTRATÉGIAS VISANDO A SÍNTESE DA LICORICIDINA.....	7
ESQUEMA 3 - PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO POLIOXIGENADO NA SÍNTESE DE OGAWA.....	8
ESQUEMA 4 - PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO POLIOXIGENADO NA SÍNTESE DE HUDLICKY.....	9
ESQUEMA 5 - PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO POLIOXIGENADO NA SÍNTESE DE MARTIN.....	9
ESQUEMA 6 - ESTRATÉGIA PARA A CONSTRUÇÃO DO ESQUELETO POLIOXIGENADO.....	10
ESQUEMA 7 - FORMAÇÃO DA ARILENAMIDA (29).....	11
ESQUEMA 8 - FOTOCICLIZAÇÃO DA ARILENAMIDA (30).....	11
ESQUEMA 9 - ETAPAS FINAIS NA SÍNTESE DA (+)-NARCICLASINA.....	12
ESQUEMA 10 - SEQUÊNCIA DE ETAPAS VISANDO A SÍNTESE DA (+)-NARCICLASINA.....	12
ESQUEMA 11 - ACESSO À (+)-7-DESOXIPANCRASTATINA VIA AZIRIDINA (38).....	14
ESQUEMA 12 - ROTA SINTÉTICA VISANDO (8A) VIA CICLIZAÇÃO RADICALAR.....	16
ESQUEMA 13 - ROTA SINTÉTICA DESENVOLVIDA NA SÍNTESE DE DANISHEFSKY.....	18
ESQUEMA 14 - ESTRATÉGIA DE HUDLICKY NA SÍNTESE DA PANCRASTATINA (8B).....	19
ESQUEMA 15 - ABERTURA TRANS-DIAXIAL DE α E β EPÓXIDOS.....	20
ESQUEMA 16 - FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO 10B VIA S_N2'	21
ESQUEMA 17 - FORMAÇÃO DO ANEL B VIA CICLIZAÇÃO DO ISOCIANATO.....	21
ESQUEMA 18 - SÍNTESE FORMAL DA (+)-PANCRASTATINA.....	22
ESQUEMA 19 - FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO 10B NA SÍNTESE DE MAGNUS.....	23
ESQUEMA 20 - REAÇÃO DE β -AZIDONAÇÃO E FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO 4A.....	23
ESQUEMA 21 - MONTAGEM DO ESQUELETO POLIOXIGENADO.....	24
ESQUEMA 22 - ETAPAS FINAIS NA SÍNTESE DA (+)-PANCRASTATINA.....	24
ESQUEMA 23 - OBTENÇÃO DE ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE VIA DIIDROXILAÇÃO CIS.....	26
ESQUEMA 24 - VIA DE OBTENÇÃO DO DIENO ATRAVÉS DO DIOL PROTEGIDO.....	27
ESQUEMA 25 - NOVA ABORDAGEM NA PREPARAÇÃO DE ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE.....	28
ESQUEMA 26 - POSSIBILIDADE DE FORMAÇÃO DE REGIOISÔMEROS.....	28
ESQUEMA 27 - OBJETIVO DO PROJETO DE MESTRADO.....	30
ESQUEMA 28 - REAÇÃO DE OBTENÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN.....	31
ESQUEMA 29 - MECANISMO GENÉRICO PARA A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO DABCO.....	33
ESQUEMA 30 - PROTEÇÃO DA HIDROXILA COM TBSCl.....	35
ESQUEMA 31 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (101).....	36
ESQUEMA 32 - FORMAÇÃO DE ÁLCOOIS MENOS SUBSTITUÍDOS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE HIDROBORAÇÃO.....	37
ESQUEMA 33 - RESUMO DAS ETAPAS PARA A OBTENÇÃO DE (102).....	37

ESQUEMA 34 - PRODUTOS DE REDUÇÃO UTILIZANDO LiBH_4	38
ESQUEMA 35 - ROTA ALTERNATIVA PARA A OBTENÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS FENANTRIDÔNICOS	39
ESQUEMA 36 - REDUÇÃO DO ADUTO PROTEGIDO COM DIBAL-H	40
ESQUEMA 37 - ESTADO DE TRANSIÇÃO DA REDUÇÃO DO ADUTO PROTEGIDO UTILIZANDO DIBAL-H COMO REDUTOR	41
ESQUEMA 38 - TENTATIVA DE REDUÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN COM DIBAL-H	42
ESQUEMA 39 - TENTATIVA PARA DESPROTEGER A HIDROXILA SECUNDÁRIA	43
ESQUEMA 40 - PROPOSTA PARA A FORMAÇÃO DE (109)	44
ESQUEMA 41 - CLIVAGEM DO ÉTER DE SILÍCIO UTILIZANDO TBAF	44
ESQUEMA 42 - TENTATIVA DE OBTENÇÃO DIRETA DO COMPOSTO (108)	45
ESQUEMA 43 - REDUÇÃO DIRETA DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN	46
ESQUEMA 44 - PROTEÇÃO DO DIOL (108)	47
ESQUEMA 45 - RESULTADOS DA HIDROBORAÇÃO UTILIZANDO $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	47
ESQUEMA 46 - REAÇÃO DE HIDROBORAÇÃO UTILIZANDO 9-BBN	48
ESQUEMA 47 - CLIVAGEM REDUTIVA SELETIVA DE ACETAIS PMB	49
ESQUEMA 48 - SEQUÊNCIA DE ETAPAS VISANDO A FORMAÇÃO DO DIOL BIPROTEGIDO (117)	53
ESQUEMA 49 - HIDROBORAÇÃO DE (117) COM 9-BBN	54
ESQUEMA 50 - REAÇÃO DE OXIDAÇÃO UTILIZANDO PDC/DMF	55
ESQUEMA 51 - PROTEÇÃO DA HIDROXILA PRIMÁRIA COM TBDPS	56
ESQUEMA 52 - HIDROBORAÇÃO DE (121) COM 9-BBN	56
ESQUEMA 53 - REAÇÃO DE HIDRATAÇÃO ANTI-MARKOVNIKOV DE (121) COM BMS	60
ESQUEMA 54 - REAÇÕES DE OXIDAÇÃO VISANDO O ÁCIDO (124)	62
ESQUEMA 55 - RELAÇÃO ENTRE OS COMPOSTOS ALIFÁTICOS E OS RESPECTIVOS ACETAIS	66
ESQUEMA 56 - VIA DE ACESSO AOS ACETAIS (127A, B)	67
ESQUEMA 57 - MODELO DE ESTADO DE TRANSIÇÃO QUE LEVA AO DIASTEREISÔMERO <i>syn</i>	69
ESQUEMA 58 - O REARRANJO DE CURTIUS	70
ESQUEMA 59 - FORMAÇÃO DA CARBAMOIL AZIDA	71
ESQUEMA 60 - USO DE DPPA NO REARRANJO DE CURTIUS	71
ESQUEMA 61 - REARRANJO DE CURTIUS VIA FORMAÇÃO DA ACIL AZIDA	72
ESQUEMA 62 - REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE BISCHLER-NAPIERALSKI	73
ESQUEMA 63 - SÍNTESE FORMAL DE UM DERIVADO DO ANTIBIÓTICO CLORANFENICOL	74
ESQUEMA 64 - OBTENÇÃO DO CLORANFENICOL (139) POR S. Y. KO E COLABORADORES	76
ESQUEMA 65 - SEQUÊNCIA DE PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO (142)	77
ESQUEMA 66 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (143)	78
ESQUEMA 67 - SEQUÊNCIA DE PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO (144)	78
ESQUEMA 68 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN (145)	79

Índice de Figuras

FIGURA 1 - A FLOR DE NARCISO.	1
FIGURA 2 - PRIMEIRO ALCALÓIDE ISOLADO DA FAMÍLIA AMARYLLIDACEAE.	2
FIGURA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE.	3
FIGURA 4 - ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE COM ATIVIDADE ANTITUMORAL.	4
FIGURA 5 - SPIDER LILY: <i>PANCRATIUM LITTORALE</i>	4
FIGURA 6 - ALCALÓIDE ASSOCIADO A SITUAÇÕES DE ESTRESSE DA <i>C. LATIFOLIUM</i>	5
FIGURA 7 - ESTRATÉGIA GERAL PARA A PREPARAÇÃO DE ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE.	25
FIGURA 8 - DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS HIDROGÊNIOS DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN.	34
FIGURA 9 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE RMN ^1H DO COMPOSTO (100).	35
FIGURA 10 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DO LUMO DA MOLÉCULA.	39
FIGURA 11 - REPRESENTAÇÃO QUALITATIVA DA VARIAÇÃO DE ENERGIA E VALORES DE COEFICIENTE DEVIDO A COMPLEXAÇÃO POR UM ÁCIDO DE LEWIS.	41
FIGURA 12 - ESPECTRO DE RMN ^1H DO COMPOSTO (109).	43
FIGURA 13 - INTERAÇÕES ESTÉREAS E ELETRÔNICAS EM ADIÇÕES ELETROFÍLICAS.	58
FIGURA 14 - POSSÍVEIS ESTADOS DE TRANSIÇÃO.	59
FIGURA 15 - ESBOÇO DOS ACOPLAMENTOS ^1H - ^1H DO ISÔMERO MAJORITÁRIO <i>SYN</i>	64
FIGURA 16 - EXPANSÃO DO ISÔMERO MAJORITÁRIO <i>SYN</i>	64
FIGURA 17 - ESBOÇO DOS ACOPLAMENTOS ^1H - ^1H DO ISÔMERO MINORITÁRIO <i>ANTI</i>	65
FIGURA 18 - EXPANSÃO DO ISÔMERO MINORITÁRIO <i>ANTI</i>	65
FIGURA 19 - ESBOÇO DOS ACOPLAMENTOS ^1H - ^1H DO ISÔMERO MINORITÁRIO.	68
FIGURA 20 - EXPANSÃO DO ESPECTRO DE RMN ^1H DO ACETAL MINORITÁRIO.	69
FIGURA 21 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (93A).	89
FIGURA 22 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (93A).	89
FIGURA 23 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (93A).	90
FIGURA 24 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (93A).	91
FIGURA 25 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (100).	94
FIGURA 26 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (100).	94
FIGURA 27 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (100).	95
FIGURA 28 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (100).	96
FIGURA 29 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (106).	98
FIGURA 30 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (106).	99
FIGURA 31 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (104).	102

FIGURA 32 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (104).....	102
FIGURA 33 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (104).....	103
FIGURA 34 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (104).....	104
FIGURA 35 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (104).....	105
FIGURA 36 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (108).....	108
FIGURA 37 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (108).....	108
FIGURA 38 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (108).....	109
FIGURA 39 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (108).....	110
FIGURA 40 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (110).....	112
FIGURA 41 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (111).....	114
FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (111).....	115
FIGURA 43 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (115).....	118
FIGURA 44 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (115).....	118
FIGURA 45 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (115).....	119
FIGURA 46 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (115).....	120
FIGURA 47 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (116).....	123
FIGURA 48 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (116).....	123
FIGURA 49 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (116).....	124
FIGURA 50 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (116).....	125
FIGURA 51 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (116).....	126
FIGURA 52 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (117).....	129
FIGURA 53 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (117).....	129
FIGURA 54 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (117).....	130
FIGURA 55 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (117).....	131
FIGURA 56 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (118).....	134
FIGURA 57 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (118).....	134
FIGURA 58 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (118).....	135
FIGURA 59 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (118).....	136
FIGURA 60 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (118).....	137
FIGURA 61 - ESPECTRO DE COSY DA SUBSTÂNCIA (118).....	138
FIGURA 62 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (121).....	141
FIGURA 63 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (121).....	141
FIGURA 64 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (121).....	142
FIGURA 65 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (121).....	143
FIGURA 66 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (121).....	144
FIGURA 67 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (122).....	147

FIGURA 68 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (122).....	148
FIGURA 69 - ESPECTRO DE COSY DA SUBSTÂNCIA (122).....	148
FIGURA 70 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (122).....	149
FIGURA 71 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (122).....	150
FIGURA 72 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (122).....	151
FIGURA 73 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (122) - HIDROBORAÇÃO COM BMS.....	152
FIGURA 74 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (123).....	155
FIGURA 75 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (123).....	155
FIGURA 76 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (123).....	156
FIGURA 77 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (123).....	157
FIGURA 78 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (124).....	160
FIGURA 79 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (124).....	160
FIGURA 80 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (124A).....	161
FIGURA 81 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (124A).....	162
FIGURA 82 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (124B).....	163
FIGURA 83 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (124B).....	164
FIGURA 84 - ESPECTRO DE COSY DA SUBSTÂNCIA (124A).....	165
FIGURA 85 - ESPECTRO DE COSY DA SUBSTÂNCIA (124B).....	165
FIGURA 86 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (129).....	168
FIGURA 87 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (130).....	168
FIGURA 88 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (131).....	169
FIGURA 89 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (131).....	169
FIGURA 90 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (131).....	170
FIGURA 91 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (131).....	171
FIGURA 92 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (131).....	172
FIGURA 93 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (141).....	175
FIGURA 94 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (141).....	175
FIGURA 95 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (141).....	176
FIGURA 96 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (141).....	177
FIGURA 97 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (142).....	180
FIGURA 98 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (142).....	180
FIGURA 99 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (142).....	181
FIGURA 100 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (142).....	182
FIGURA 101 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (144).....	185
FIGURA 102 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (144).....	185
FIGURA 103 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (144).....	186

FIGURA 104 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (144).....	187
FIGURA 105 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (127B).....	190
FIGURA 106 - ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA (133).	193
FIGURA 107 - ESPECTRO DE MASSAS DA SUBSTÂNCIA (133).	193
FIGURA 108 - ESPECTRO DE RMN ^1H DA SUBSTÂNCIA (133).....	194
FIGURA 109 - ESPECTRO DE RMN ^{13}C DA SUBSTÂNCIA (133).....	195
FIGURA 110 - ESPECTRO DE DEPT DA SUBSTÂNCIA (133).....	196

ABREVIÇÕES UTILIZADAS

Abreviação	Significado
9-BBN	9-borabicyclononano
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrila
BMS	borana complexada com dimetil sulfeto ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)
Cbz	benziloxycarbonil
CG	cromatografia gasosa
COSY	espectroscopia de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$
CSA	ácido canforsulfônico
DABCO	1, 4-diazobicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DEPT	"distorsionless enhancement by polarization transfer"
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMP	dimetoxipropano
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforilazida
dppe	1,2-bis-(difenilfosfino)etano
EE	etoxietil
EM	espectrometria de massas
HMPA	hexametilfosforamida
HOMO	orbital molecular ocupado de mais alta energia
IV	espectroscopia no infravermelho
LUMO	orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
MOM	metoximetiléter
MsCl	cloreto de mesila
NMO	4-metilmorfolina N-óxido
nOe	efeito nuclear Overhauser

P. M.	peneira molecular
PCC	clorocromato de piridínio
PDC	dicromato de piridínio
PMB	p-metoxibenzila
PMP	p-metoxifenila
PPTS	p-toluenossulfonato de piridínio
p-TsOH	ácido p-toluenossulfônico
py	piridina
R _f	fator de retenção
RMN ¹³ C	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
t. a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutilamônio
TBDPSCI	cloreto de <i>t</i> -butildifenilsilano
TBSCl	cloreto de <i>t</i> -butildimetilsilano
TBSOTf	triflato de <i>t</i> -butildimetilsilano
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidínio-1-oxi
TESOTf	triflato de trietilsilano
Tf ₂ O	anidrido trifílico
TFAA	anidrido trifluoracético
TfOH	ácido trifílico
THF	tetraidrofurano
TIPSOTf	triflato de triisopropilsilano
TLC	cromatografia em camada delgada
TMS	tetrametilsilano
TPAP	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamônio
UV	ultravioleta

Tabela 1 - Lista de abreviaturas utilizadas ao longo do texto.

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos do uso de plantas da família Amaryllidaceae pelo homem no tratamento de enfermidades datam do século IV A. C. Naquela época o óleo da famosa flor de Narciso - *Narcissus poeticus* L. (Amaryllidaceae) - já era conhecido do médico grego Hippócrates de Cos ("O Pai da Medicina") que o utilizava para o tratamento primitivo de câncer. Somando-se a esta planta, mais de 30 outras espécies da família Amaryllidaceae, compreendendo em torno de 11 gêneros tiveram aplicação em medicina popular para a mesma finalidade.^{1a}



Figura 1 - A flor de Narciso.

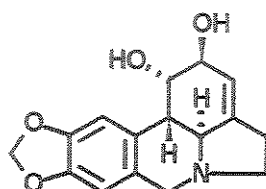
No gênero *Zephyranthes*, destaca-se a espécie *Z. parulla* Killip que foi utilizada pelo Padre Cobo, por volta de 1653, para o tratamento de tumores. Esses relatos notabilizaram essa planta na história peruana. Da mesma forma, é sabido que a espécie *Z. rosea* (Spreng.) Lindl. foi usada na China para o tratamento do câncer de mama.

Além disso, os bulbos de uma coleta feita em 1964 em Hong Kong da espécie *Z. candida* (Lindl.) Herb. forneceram um extrato que mostrou um comprovado nível de atividade contra linhagem de células originadas de um carcinoma epidermóide da

¹ (a) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Singh, S. B.; Cragg, G. M.; Schmidt, J. M.; Boettner, F. E.; Williams, M.; Sagawa, Y. J. *Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995. (b) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1693. (c) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1018. (d) Pettit, G. R.; Pettit III, G. R.; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682.

nasofaringe, nos programas de pesquisa do Instituto Nacional do Câncer (NCI) nos Estados Unidos. As folhas dessa mesma planta já eram exploradas em algumas regiões do continente africano no tratamento da diabetes melito.^{1b, c}

Em 1877, a Licorina (1), o primeiro membro da família de alcalóides Amaryllidaceae, foi isolada da espécie *Narcissus pseudonarcissus*. Mais tarde, em 1920, a primeira investigação química foi descrita por Gorter para a espécie *Hymenocallis littoralis* onde este mesmo alcalóide foi também encontrado. Em 1958 descobriu-se que o mesmo possuía atividade antitumoral. Estudos revelaram que este alcalóide exibe atividade antineoplástica, antiviral e, além disso, inibe o crescimento de leveduras pelo bloqueio da divisão celular.^{2c}



(1) Licorina

Figura 2 - Primeiro alcalóide isolado da família Amaryllidaceae.

Os avanços na química dos alcalóides Amaryllidaceae foram recentemente reunidos em mais uma revisão^{2a} sendo que até o presente momento, em torno de 200 alcalóides provenientes de plantas da família Amaryllidaceae já foram isolados e a maioria de suas estruturas determinadas. Este relevante número de compostos é distribuído em sete subgrupos principais, de acordo com as características estruturais básicas apresentadas.

Alcalóides representativos de cada um destes grupos incluem a Licorina (1), a Licorenina (2), a Narciclasina (3b), a Galantamina (4), a Crinina (5), a Tazetina (6) e a Montanina (7). (figura 3).

² (a) Hoshino, O. *The Alkaloids*, Cordell, G. A., Ed.; Ac. Press: San Diego, 1998; Vol. 51, p. 323. (b) Polt, R. *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Hudlicky, T., Ed.; JAI Press: 1997; Vol. 3, p. 109. (c) Martin, S. F. *The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Ac. Press: San Diego, 1987; Vol. 30, p. 251. (d) Wildman, W. C. *The Alkaloids*, Manske, R. H. F., Ed.; Ac. Press: San Diego, 1968; Vol. 11, p. 308.

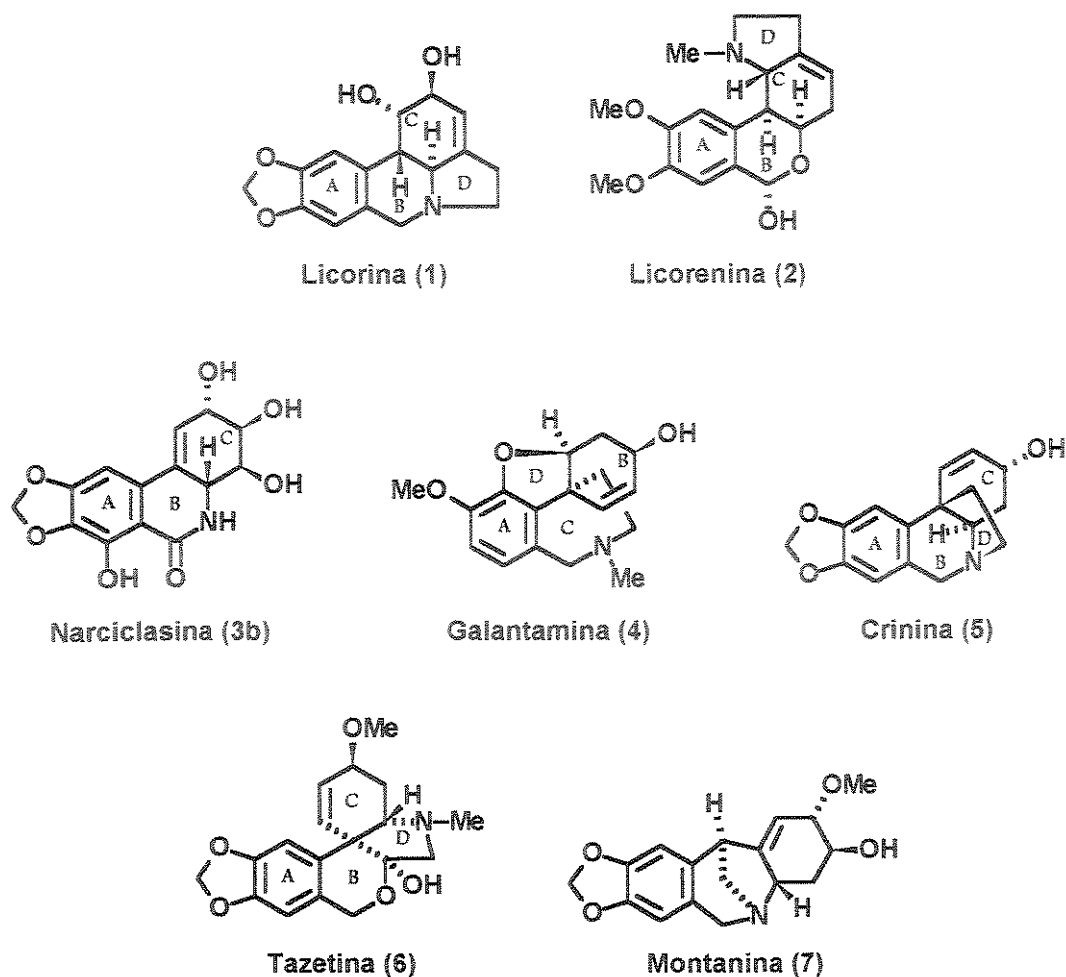


Figura 3 - Classificação dos Alcalóides Amaryllidaceae.

Dentre esses alcalóides, os compostos altamente oxigenados pertencentes ao grupo dos alcalóides de esqueleto semelhante a Narciclasina (**3b**) são conhecidos por sua significativa atividade antitumoral, fato este que atraiu a atenção de biólogos e farmacologistas.

A Licoricidina (**3a**) e a Narciclasina (**3b**), alcalóides de estrutura similar que apresentam atividade antitumoral, foram descobertos em 1968 isolados dos bulbos da *Lycoris radiata*^{3a}. A Narciclasina (**3b**), encontrada também no extrato da *Pancratium litorale* e *Pancratium maritimum*, foi o último dos alcalóides Amaryllidaceae com

³ (a) Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 1860. Para estudos sobre a biossíntese da Narciclasina ver: (b) Fuganti, C.; Staunton, J.; Battersby, A. R. *Chem. Comm.* 1971, 1154. (c) Fuganti, C.; Mazza, M. *Chem. Comm.* 1971, 1388. (d) Fuganti, C.; Mazza, M. J. *Chem. Soc. Chem. Comm.* 1972, 239.

atividade antitumoral a ter sua síntese total descrita. A Licoricidina (**3a**), um alcalóide mais abundante, não possui a hidroxila na posição 7, sendo isto o que o difere quimicamente da Narciclasina (**3b**).

Tanto a Narciclasina quanto a Licoricidina mostraram atividade contra o carcinoma de Ehrlich^{3a}, porém a atividade mais promissora reside com a Pancratistatina (**8b**) que mostrou atividade anti-câncer *in vitro* muito mais acentuada sendo ativa contra murina M-5076 responsável pelo sarcoma de ovário, bem como contra murina P-388 da leucemia linfocítica^{1a}.

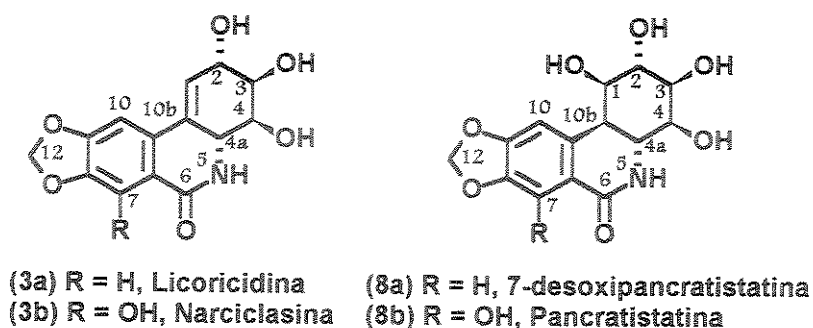


Figura 4 - Alcalóides Amaryllidaceae com atividade antitumoral.

Este alcalóide, que é uma importante adição a esta vasta família de alcalóides Amaryllidaceae, foi isolado por Pettit e colaboradores em 1984 proveniente das raízes da espécie *Pancratium littorale* Jacq.^{1b}

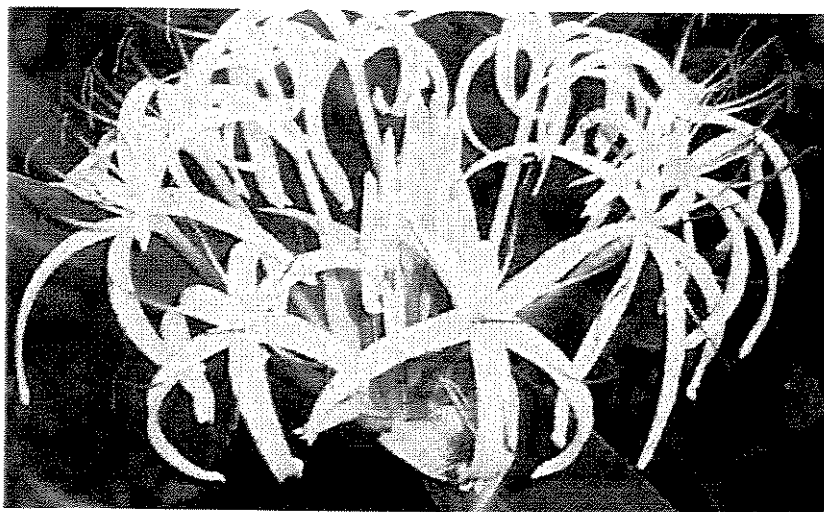
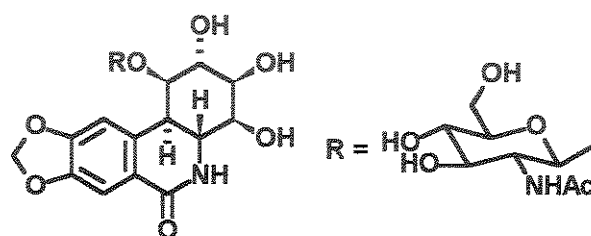


Figura 5 - Spider lily: *Pancratium littorale*.

Embora o mecanismo de ação da Pancratistatina (**8b**) não tenha ainda sido elucidado, estudos com a Narciclasina revelaram que esta exerce efeito antimitótico durante a metáfase, interrompendo a biossíntese protéica em células eucariotas.⁴

Além da importância farmacológica dos alcalóides Amaryllidaceae, um estudo bem interessante⁵ mostrou que a existência do alcalóide (**8c**) na espécie *Crinum latifolium* L. está relacionado com situações de estresse dessa planta quando agredida pela lagarta da mariposa cinza - *Polytela gloriosa* Fab (Noctuidadae). O alcalóide referido não foi encontrado em nenhuma parte da planta sadia, nem na mariposa quando coletada em seu habitat natural.



(**8c**) Telastasida

Figura 6 - Alcalóide associado a situações de estresse da *C. latifolium*.

Tendo em vista os resultados promissores advindos da avaliação da atividade biológica de representantes desta família de substâncias, vários grupos dentro da comunidade científica têm trabalhado nas sínteses destes alcalóides, juntamente com esforços destinados a melhorar as sínteses até então descritas.

⁴ (a) Carrasco, L.; Fresno, M.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *52*, 236. (b) Jimenez, A.; Sanchez, L.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *55*, 53. (c) Jimenez, A.; Santos, A.; Alonso, G.; Vasquez, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *425*, 342. (d) Mondon, A.; Krohn, K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 445.

⁵ Ghosal, S.; Dutta, K.; Singh, S. K.; Kumar, Y. J. *Chem. Res. (S)*, **1990**, 334.

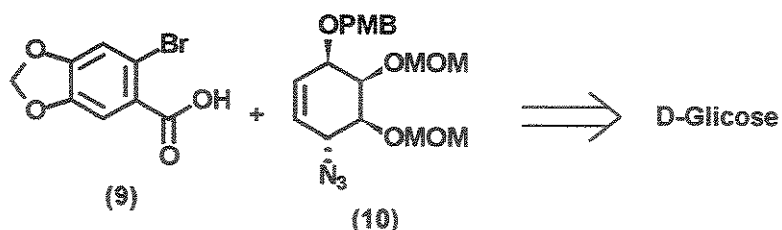
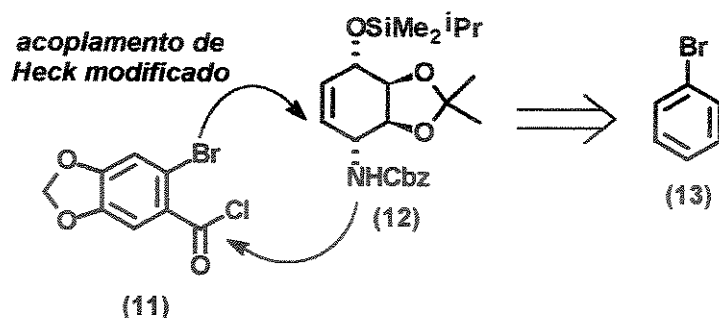
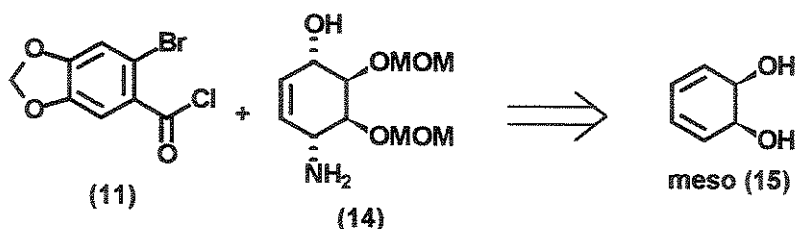
Estratégias visando a síntese da Licoricidina (3a):⁶

A primeira síntese da Licoricidina foi publicada em 1975 por S. Ohta^{6a, b} na sua forma racêmica. Naquela época a correta configuração dos carbonos portadores das hidroxilas não era conhecida e foram presumidas por comparação dos espectros de RMN da Licoricidina triacetato com o da Narciclasina tetraacetato cuja estrutura já havia sido determinada por análise de raios-X. No ano seguinte, em novo artigo, os autores comunicaram que a estrutura admitida anteriormente estava de fato correta.

Anos mais tarde, em 1982, H. Paulsen publicou a primeira síntese da (+)-Licoricidina enantiomericamente pura a partir da D-glicose^{6c, d}.

No começo dos anos 90, três grupos de pesquisa publicaram seus resultados tendo por objetivo a Licoricidina (3a), utilizando estratégias de acoplamento da unidade aromática e formação do anel B muito parecidas, divergindo basicamente na maneira de preparação do anel polioxigenado C, conforme pode ser visualizado no *esquema 2*.

⁶ Licoricidina: (a) Ohta, S.; Kimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2279. (b) Ohta, S.; Kimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 2977. (c) Paulsen, H.; Stubbe, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3171. (d) Paulsen, H.; Stubbe, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 535. (e) Ugarkar, B. G.; DaRe, J.; Schubert, E. M. *Synthesis* **1987**, 715. (f) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4525. (g) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9694. (h) Martin, S. F.; Tso, H.-H. *Heterocycles* **1993**, 35, 85. (i) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4441. (j) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5108. (k) Enantiômero: Keck, G. E.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8366. (l) Keck, G. E.; Wager, T. T.; Rodriguez, J. F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5176.

S. Ogawa (1991):T. Hudlicky (1992):S. F. Martin (1993):

Esquema 2 - Estratégias visando a síntese da Licoricidina.

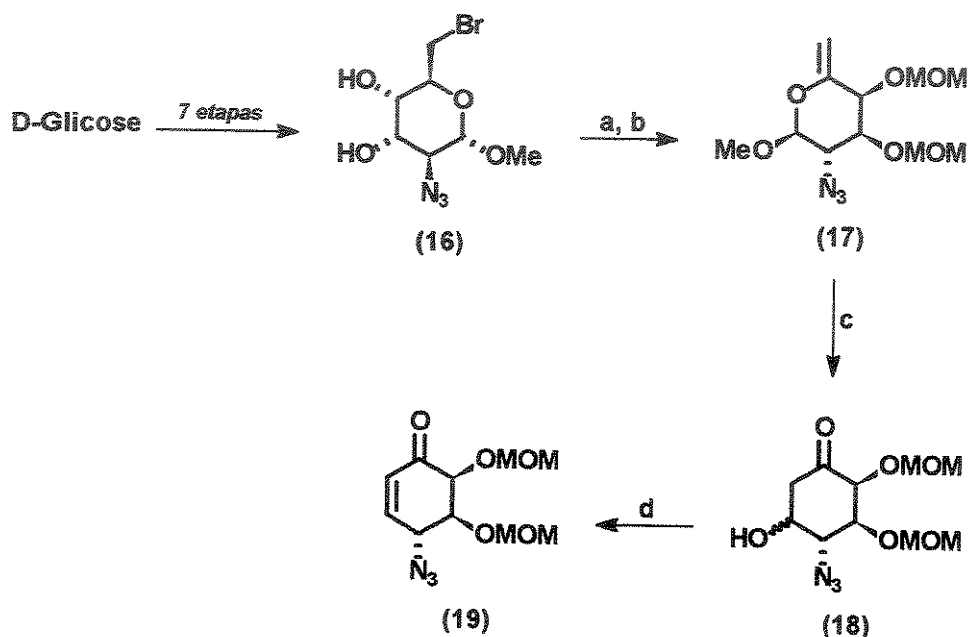
Na síntese desenvolvida por S. Ogawa ^{6f, i}, a unidade polioxigenada (10) provém da D-glicose e foi preparada conforme mostra o *esquema 3*. A D-glicose foi convertida no composto (16), em 7 etapas⁷. As hidroxilas foram então protegidas resultando os metoximetil éteres correspondentes e, após eliminação de HBr, a substância (17) foi obtida.

Esse composto, na presença de quantidades catalíticas de trifluoroacetato de mercúrio II, sofreu o rearranjo de Ferrier dando origem ao esqueleto carbônico desejado

⁷ Hanessian, S.; Masse, R. *Carbohydr. Res.* 1974, 35, 175.

presente na Licoricidina. Sem purificação, a cicloexanona (**18**) foi desidratada rendendo a enona (**19**).

Redução estereosseletiva da carbonila α,β -insaturada e proteção da hidroxila resultante levaram à formação do intermediário (**10**), que foi acoplado ao resíduo aromático via condensação da amina resultante da redução da azida presente neste fragmento. Após proteção do nitrogênio, o anel B foi formado a partir de um acoplamento de Heck modificado. Ajuste na configuração do carbono 2 (ver *figura 4*) e remoção dos grupos protetores levaram a síntese da (+)-Licoricidina, em um total de 24 etapas e rendimento global de 0,042%.

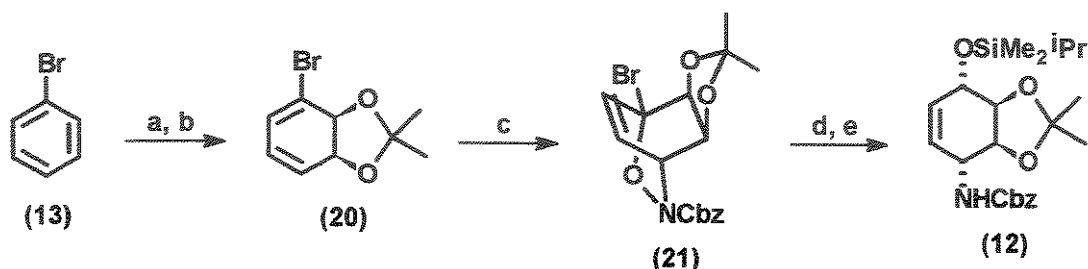


Reagentes e condições: a) MOMCl, Pr_2NEt , CH_2Cl_2 ; b) DBU, tolueno, refluxo; c) $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ (1 mol%), acetona aquosa, t. a.; d) MsCl, TEA, CH_2Cl_2 .

Esquema 3 - Preparação do fragmento polioxigenado na síntese de Ogawa.

Pouco tempo depois, Hudlicky^{68, j} publicou seus resultados visando a síntese da (+)-Licoricidina utilizando a mesma estratégia de incorporação da unidade aromática ao esqueleto polioxigenado. No entanto, trabalhando com oxidações microbiológicas de halobenzenos para a construção do anel polioxigenado, foi possível uma aproximação mais direta, que levou a síntese da (+)-Licoricidina em apenas nove etapas.

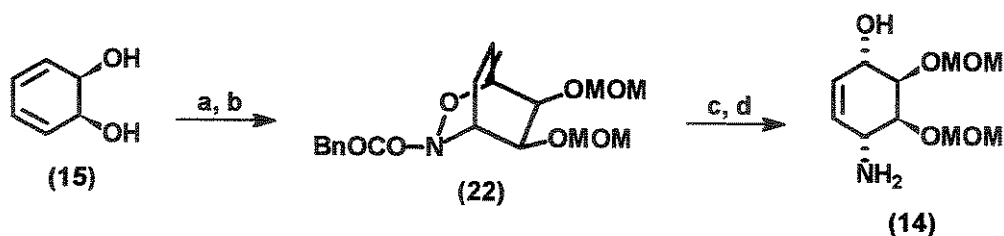
A oxazina (21) foi obtida a partir de uma cicloadição [4 + 2] e, após redução do brometo, clivagem da ligação N-O e posterior proteção da hidroxila, o fragmento (12) com relação 1, 4 *cis* foi formado.



Reagentes e condições: a) *Pseudomonas putida*; b) DMP, acetona, *p*-TsOH; c) $\text{HONHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, Bu_4NIO_4 , CH_2Cl_2 ; d) Al(Hg) , THF; e) $\text{ClSiMe}_2\text{iPr}$, imidazol, CH_2Cl_2 .

Esquema 4 - Preparação do fragmento polioxigenado na síntese de Hudlicky.

Por fim, partindo do diol meso (15) e utilizando uma abordagem muito parecida, S. Martin^{6h} concluiu a síntese racêmica da Licoricidina (3a), passando pelo intermediário (14) que foi acoplado à unidade aromática seguindo a mesma estratégia das duas sínteses anteriores.



Reagentes e condições: a) MOMCl , $\text{Et}_2\text{N}^i\text{Pr}$, CH_2Cl_2 , 92%; b) BnOCOONH_2 , $n\text{-Bu}_4\text{NIO}_4$, CH_2Cl_2 , -15°C , 69%; c) 5% Na(Hg) , Na_2HPO_4 , EtOH aq., $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 86%; d) EtOH aq., NaOH, refluxo, 98%.

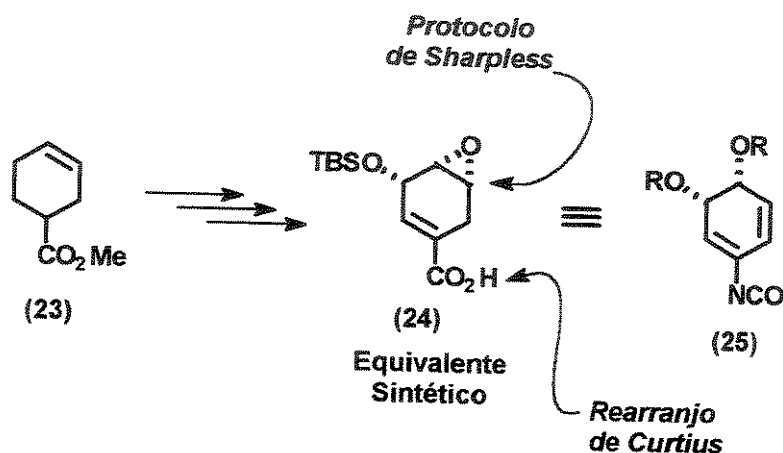
Esquema 5 - Preparação do fragmento polioxigenado na síntese de Martin.

Estratégias visando a síntese da Narciclasina (3b):^{8, 6l}

A primeira síntese da (+)-Narciclasina foi publicada por Rigby em 1997 em sua forma enantiomericamente pura, tendo como etapa chave uma fotociclização estereocontrolada de uma arilenamida.^{8a, c}

O *syn*-epoxi álcool (24) foi obtido em sua forma opticamente pura a partir do éster (23) seguindo uma sequência de reações empregadas anteriormente na síntese do ácido chorísmico.

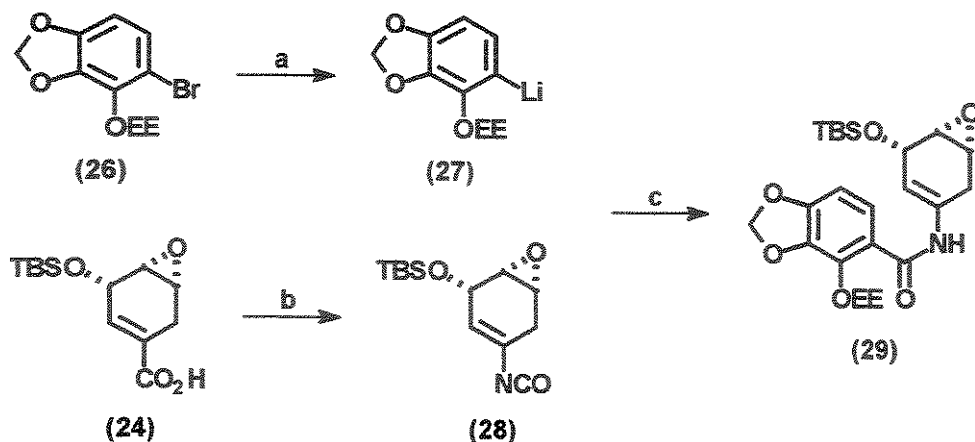
Conforme é mostrado no *esquema 6*, o ácido (24) é uma forma latente do dieno (25), necessária para o sucesso da síntese, uma vez que estudos preliminares mostraram que uma insaturação nos carbonos C3-C4 é incompatível com as condições de fotociclização empregadas.



Esquema 6 - Estratégia para a construção do esqueleto polioxigenado.

Com o ácido (24) disponível, este foi convertido no respectivo vinilisocianato (28) que foi combinado ao brometo (26) metalado com *n*-BuLi, rendendo a arilenamida (29) em 52% de rendimento.

⁸ Narciclasina: (a) Rigby, J. H.; Mateo, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12655. (b) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3077. (c) Rigby, J. H.; Maharoof, U. S. M.; Mateo, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6624.

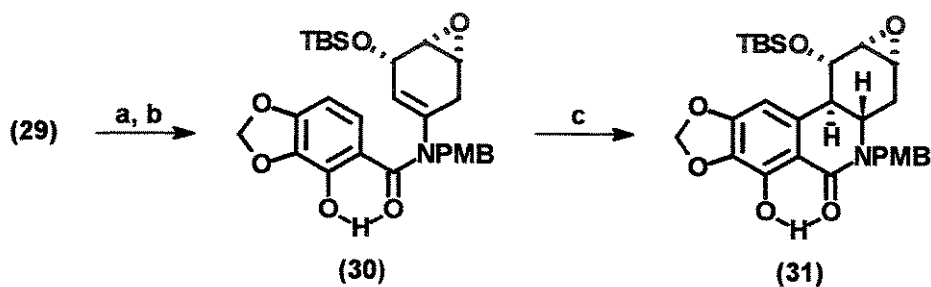


Reagentes e condições: a) *n*-BuLi, -78°C ; b) DPPA, tolueno, 110°C ; c) -70°C , THF, 52%.

Esquema 7 - Formação da arilenamida (29).

Conforme discutem os autores, fotociclizações de enamidas O-alcoxi-substituídas resultam na ciclização no carbono *ipso* do anel aromático. Por esse motivo, fez-se necessário nesta etapa da síntese, a desproteção do fenol para que a ligação por ponte de hidrogênio entre o hidrogênio fenólico e o oxigênio carbonílico da amida pudesse exercer uma espécie de controle conformacional necessário para que a fotociclização ocorresse no carbono desejado do anel aromático.

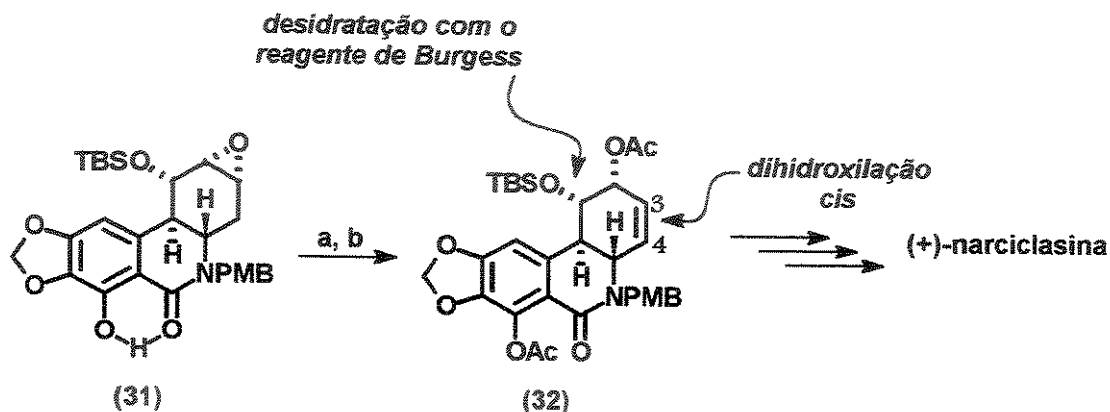
Após proteção do nitrogênio, transformação igualmente importante para o sucesso da ciclização, uma solução diluída do composto (30) foi irradiada formando o produto ciclizado (31) em 30% de rendimento.



Reagentes e condições: a) NaH, PMBB; b) PPTS; c) $h\nu$, PhH, 30%.

Esquema 8 - Fotociclização da arilenamida (30).

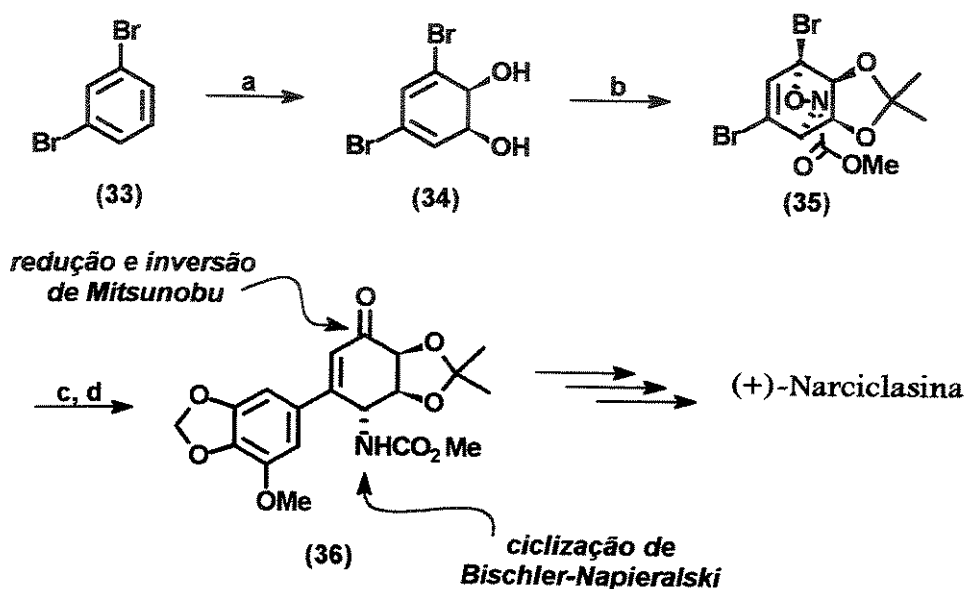
A partir do intermediário (31), somando-se mais 8 etapas que incluem uma dihidroxilação *cis* do álcool alílico (32) e uma desidratação *syn*, a síntese foi concluída e a (+)-Narciclasina obtida.



Reagentes e condições: a) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , oxidante; b) NaH , AcCl .

Esquema 9 - Etapas finais na síntese da (+)-Narciclasina.

Em 1999, Hudlicky descreveu sua síntese da (+)-Narciclasina (3b), numa breve abordagem, partindo de uma dihidroxilação enzimática do *m*-dibromobenzeno (33).^{8b}



Reagentes e condições: a) *E. coli* JM109 (pDTG601A), 4 g/L; b) DMP, acetona, TsOH , t. a.; então HONHCO_2Me , NaIO_4 , t. a., 70%; c) 3-metoxi-4,5-(metilenodioxi)borato, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 aq., PhH , refluxo; d) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, refluxo, 45% (duas etapas).

Esquema 10 - Sequência de etapas visando a síntese da (+)-Narciclasina.

A biooxidação do 1,3-dibromobenzeno (**33**) resultou a formação do composto (**34**), que possui dois átomos de bromo vinílicos quimicamente diferentes, com excesso enantiomérico superior a 99%. Esse composto foi posteriormente transformado na oxazina bicíclica (**35**), em 70% de rendimento. (*Esquema 10*).

A unidade aromática foi então introduzida via um acoplamento de Suzuki e, após término da reação, foi adicionado MeCN e Mo(CO)₆ diretamente ao bruto reacional, rendendo ao final de 10 h de aquecimento o intermediário (**36**).

Após ajuste da estereoquímica no carbono C2, ciclização do carbamato via reação de Bischler-Napieralski e desproteção das hidroxilas foi obtida a (+)-Narciclasina em 12 etapas agrupadas em oito operações químicas individuais a partir do *m*-dibromobenzeno (**33**).

Estratégias visando a síntese da 7-Desoxipancratistatina (8a):⁹

A 7-Desoxipancratistatina (**8a**), um alcalóide com menor toxicidade do que a Pancratistatina (**8b**) e por isso exibindo um melhor índice terapêutico em ensaios antivirais *in vitro*, foi isolada em 1989 da espécie *Haemanthus kalbreyeri*¹⁰. Entretanto, sua primeira síntese enantiomericamente pura é de 1982; na verdade, um intermediário obtido por Paulsen durante a síntese da (+)-Licoricidina.^{6c, d}

Mais recentemente, novas abordagens visando a (+)-7-Desoxipancratistatina (**8a**) foram publicadas.^{9a-g} A primeira delas, conduzida por Keck^{9a}, utiliza com etapa chave uma ciclização radicalar envolvendo uma oxima. Essa rota contudo, levou à síntese de (**8a**) em 21 etapas a partir do intermediário dessililado análogo ao composto (**41**) e 7% de rendimento global.

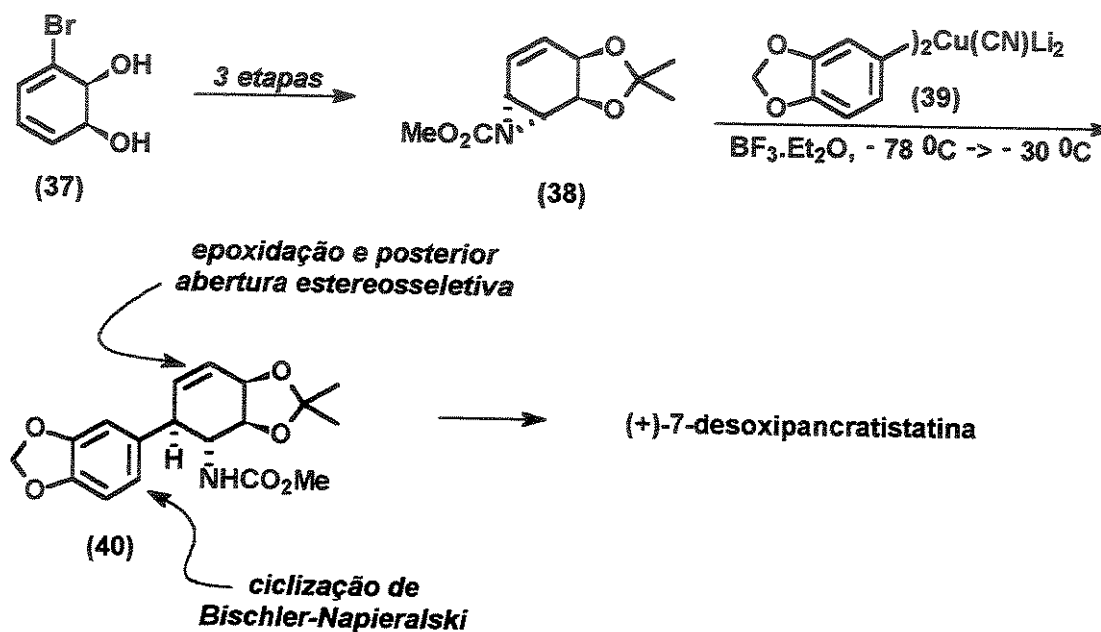
⁹ 7-Desoxipancratistatina: (a) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7289. (b) Tian, X.; Maurya, R.; Königsberger, K.; Hudlicky, T. *Synlett* **1995**, 1125. (c) Chida, N.; Jitsuoka, M.; Yamamoto, Y.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1385. (d) Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752. (e) Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164. (f) Enantiômero: Akgün, H.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3081. (g) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4465.

¹⁰ Ghosal, S.; Singh, S.; Kumar, Y.; Srivastava, R. S. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 611.

Novamente utilizando oxidações microbiológicas de halobenzenos, Hudlicky^{9b, d} chegou ao alcalóide desejado (**8a**) em 10 etapas a partir de (**37**) e 3% de rendimento global. (*Esquema 11*).

A etapa chave dessa síntese é a abertura regioseletiva da aziridina quiral (**38**), levando a incorporação da porção aromática do alcalóide, via adição do cuprato (**39**) em 34% de rendimento, dando origem ao carbamato (**40**), *trans* dissustituído, onde as ligações 4a e 10b já estão formadas.

O álcool alílico foi então epoxidado e o epóxido formado foi aberto regioseletivamente com água na presença de quantidades catalíticas de benzoato de sódio, resultando na formação do diol *trans*. Para a formação do anel B via ciclização de Bischler-Napieralski as hidroxilas foram protegidas. Após a ciclização e desproteção das hidroxilas a síntese foi concluída.



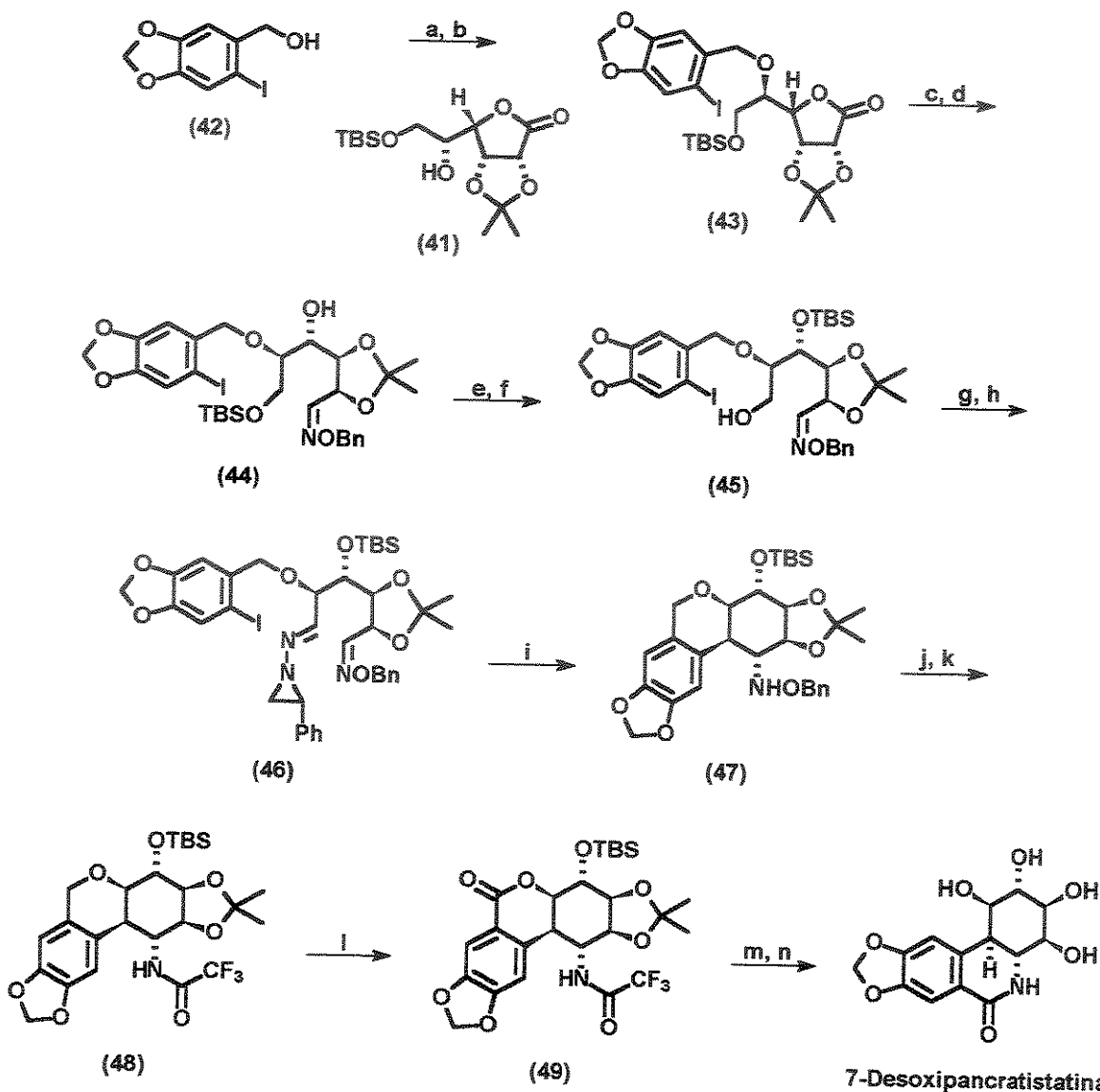
Esquema 11 - Acesso à (+)-7-Desoxipancratistatina via aziridina (**38**).

Em 1998, Keck descreveu uma segunda estratégia baseada em ciclizações radiculares visando a (+)-7-Desoxipancratistatina que por sua vez foi obtida de forma mais direta, em 13 passos lineares a partir do composto (**42**) em 21% de rendimento global.^{9c} (*Esquema 12*).

O iodopiperonol (42) foi convertido no correspondente tricloroacetoimidato e usado para alquilar o álcool (41), formando o composto (43). A lactona foi então reduzida com L-Selectride resultando o lactol que foi imediatamente transformado na respectiva oxima rendendo (44). O álcool secundário foi protegido com TBSOTf e a hidroxila primária seletivamente desprotegida, oxidada até aldeído e a partir deste a aziridinilimina (46) foi formada.

Em um elegante processo de ciclização radicalar, resultando na formação de dois anéis fundidos de seis membros, obteve-se o composto (47) como um único diastereoisômero em 78% de rendimento.

A ligação N-O foi clivada com SmI_2 e o nitrogênio diretamente acilado com anidrido trifluoroacético para a formação de (48). O carbono benzílico foi então oxidado com PCC formando a lactona (49) em 83% de rendimento. Para a conclusão da síntese as hidroxilas foram desprotegidas simultaneamente com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em diclorometano e, após rearranjo lactona-lactama utilizando K_2CO_3 em metanol seco a (+)-7-Desoxipancratistatina foi obtida.



Reagentes e condições: a) NaH, Cl_3CCN , 0°C ; b) TFOH, THF, 0°C , 75% (2 etapas); c) L-Selectride, CH_2Cl_2 , -78°C ; d) $\text{HCl.H}_2\text{NOBn}$, piridina, 96% (2 etapas); e) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C ; f) HF-piridina, THF, 84% (2 etapas); g) TPAP, NMO, P. M. 4 Å; h) 1-amino-2-fenilaziridina, EtOH, 0°C , 83% (2 etapas); i) Ph_3SnH , AIBN, PhH, 78%; j) Sml_2 ; k) TFAA, 88% (2 etapas); l) PCC, 83%; m) BF_3OEt_2 ; n) K_2CO_3 , MeOH, 88% (2 etapas).

Esquema 12 - Rota sintética visando **(8a)** via ciclização radicalar.

Estratégias visando a síntese da Pancratistatina (**8b**):^{11, 8c, 9d}

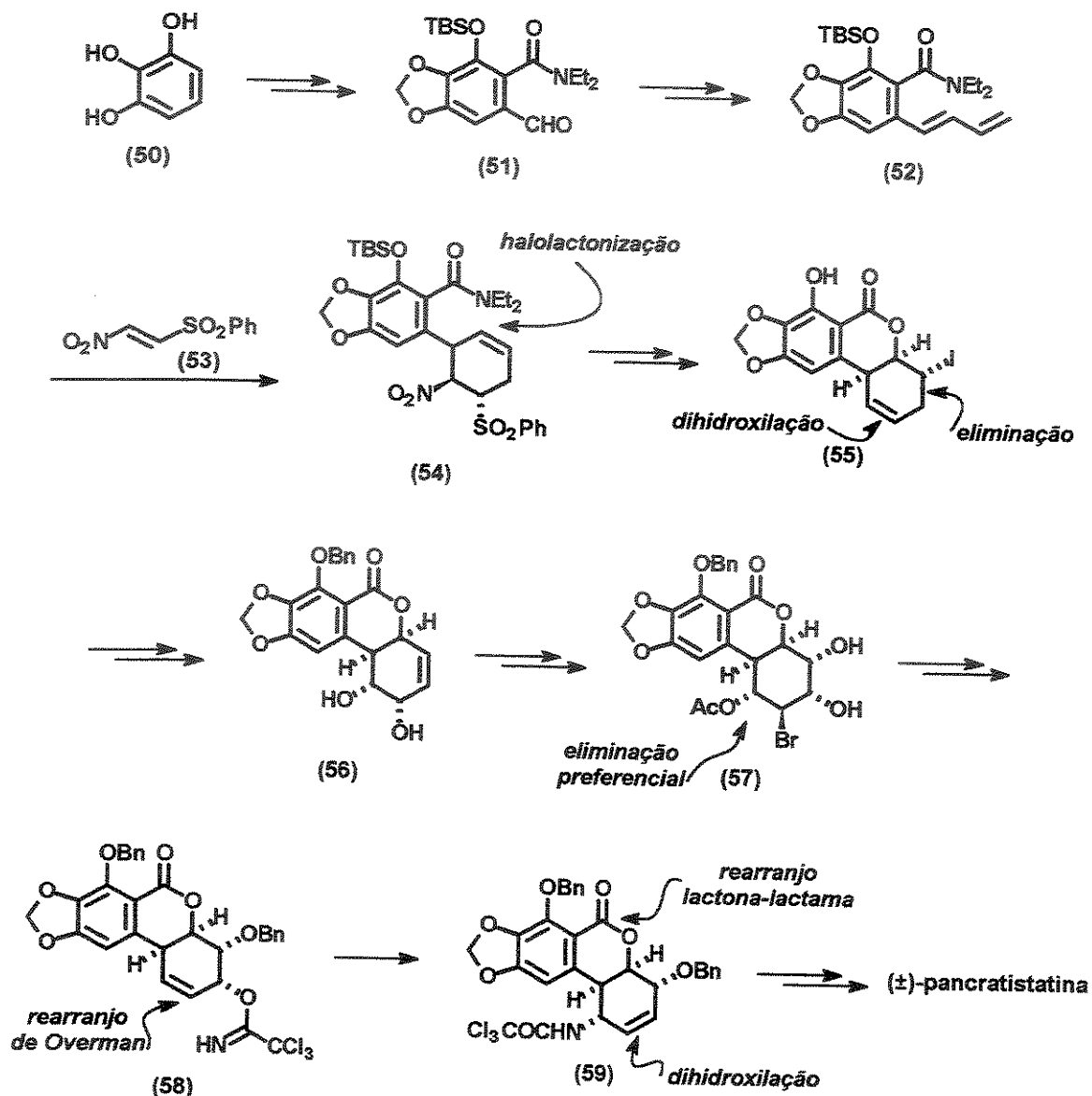
A primeira síntese total da Pancratistatina (**8b**) em sua forma racêmica foi relatada em 1989 por Danishefsky^{11a}. Conforme comentário dos próprios autores, essa primeira abordagem apresentou problemas em várias etapas e com isso uma série de desvios tiveram de ser realizados, afastando-se do planejamento sintético inicial e resultando em uma rota muito longa.

O ponto de partida da síntese é o pirogalol (**50**) que após algumas conversões deu origem ao aldeído (**51**) que é o precursor do dieno (**52**), obtido via adição de brometo de alilmagnésio sobre a carbonila do aldeído com posterior eliminação hidroxila formada. (*Esquema 13*).

A reação de Diels-Alder entre o dieno (**52**) e o composto (**53**), que é equivalente a um dienófilo acetilênico, deu origem ao aduto (**54**). Após estabelecimento da dupla ligação, o dieno não conjugado resultante foi submetido às condições de iodolactonização formando o composto ciclizado (**55**). Para evitar a aromatização do sistema durante a eliminação de HI, a dupla presente foi primeiro *cis*-diidroxilada e só então pôde ser feita a eliminação que resultou o diol (**56**). Após uma transformação do tipo Moffatt e nova *cis*-diidroxilação o composto (**57**) foi obtido. Este, por sua vez, sofreu uma eliminação redutiva seletiva e, após mais algumas etapas foi transformado no imidato alílico (**58**).

O imidato foi então pirolisado à 105 °C por 1 hora sob alto vácuo, sofrendo o rearranjo de Overman, que ocorre de modo suprafacial, transferindo assimetria para o novo centro formado. O composto (**59**) formado na etapa anterior foi *cis*-diidroxilado e, após rearranjo lactona-lactama e clivagem dos grupos protetores a síntese foi concluída.

¹¹ Pancratistatina: (a) Danishefsky, S.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4829. (b) Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3643. (c) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10143. (d) Doyle, T. J.; Hendrix, M.; VanDerveer, D.; Javanmard, S.; Haseltine, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11153. (e) Magnus, P.; Sebhat, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5341. (f) Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15509.



Esquema 13 - Rota sintética desenvolvida na síntese de Danishefsky.

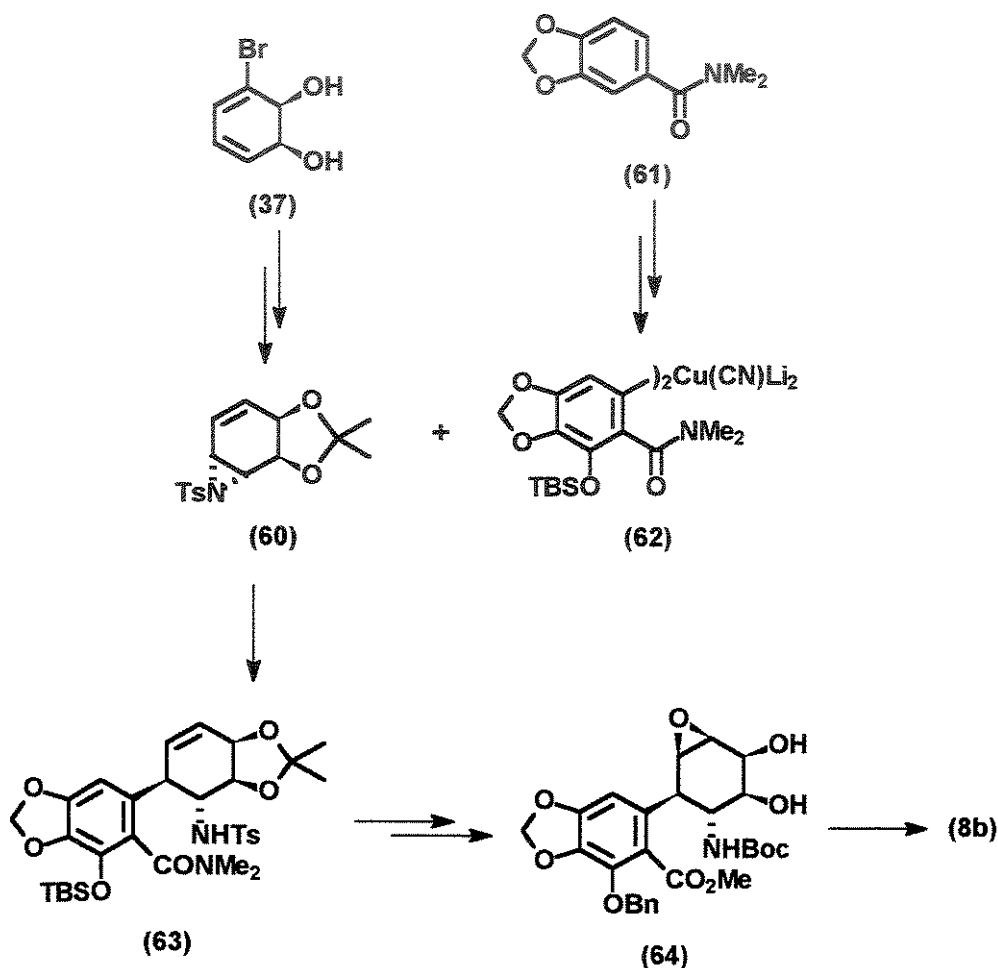
A primeira síntese enantiosseletiva da (+)-Pancratistatina (**8b**) foi publicada por Hudlicky em 1995 e até o presente momento é a rota de acesso mais direta a este alcalóide sendo composta por 14 etapas a partir do bromobenzeno (**13**) e 2% de rendimento global.^{11b, 9d}

O diferencial desta estratégia consiste na utilização do diol *cis* (**37**) enantiomericamente puro, obtido a partir da oxidação microbiológica do bromobenzeno

(13), sendo durante toda a rota sintética, o elemento de controle para a formação dos demais centros assimétricos. (*Esquema 14*).

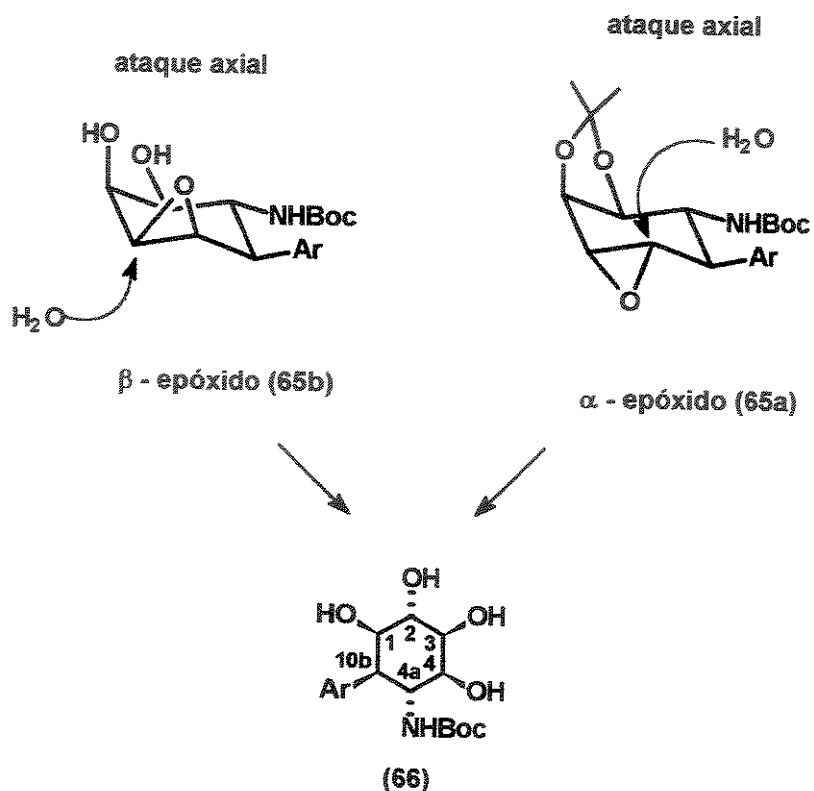
A disposição *trans* entre as hidroxilas em C1 e C2 e entre C10b e C4a sugeriu ao autor que poderiam ser alcançadas a partir das aberturas de um epóxido e de uma aziridina, respectivamente.

Visando aberturas estereosseletivas de vinilaziridinas do tipo (60) os autores realizaram primeiramente estudos com diversos cupratos e reagentes de Grignard onde ficou comprovado que o uso de cupratos de alta ordem (62) fornecem seletivamente os produtos desejados de adição 1,2 *anti* (63).



Esquema 14 - Estratégia de Hudlicky na síntese da Pancratistatina (**8b**).

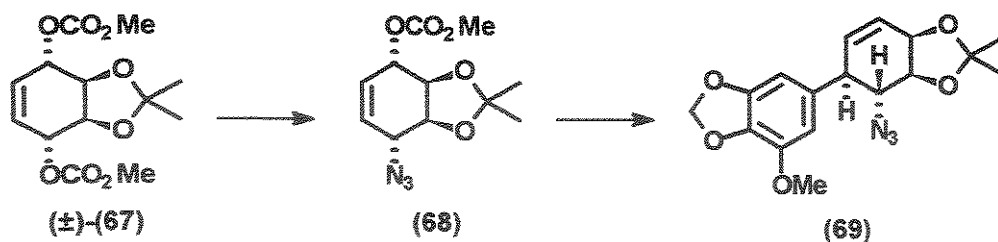
Considerando uma abertura *trans*-diaxial do epóxido (64), pode-se perceber pela análise das conformações de ambos α e β epóxidos que a abertura destes leva ao mesmo produto conforme foi mostrado pelos autores.



Esquema 15 - Abertura *trans*-diaxial de α e β epóxidos.

De fato, o aquecimento sob refluxo do composto (64) em água, na presença de quantidades catalíticas de benzoato de sódio forneceu em uma só etapa, após 6 dias a (+)-Pancratistatina (8b) em 51% a partir de (64).

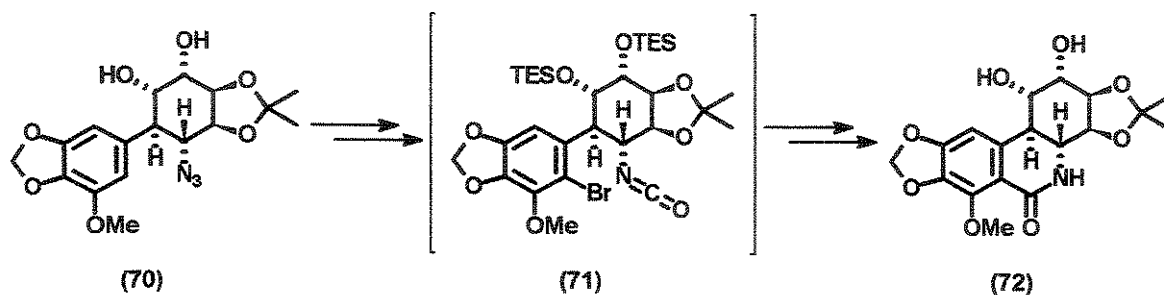
Logo após a publicação do trabalho de Hudlicky, foi relatada a segunda síntese assimétrica da (+)-Pancratistatina, conduzida por B. Trost.^{11c} Sua estratégia constitui de uma dessimetização catalisada por paládio do dicarbonato racêmico (67) usando um nucleófilo de nitrogênio. O próximo estágio da síntese foi a introdução regio e estereocontrolada da porção aromática via uma reação $\text{S}_{\text{N}}2'$ do correspondente reagente de Grignard sobre o composto (68).



Esquema 16 - Formação da ligação 10b via S_N2'.

Para a formação do anel B a azida (70) foi transformada no isocianato correspondente. No entanto, todas as tentativas de ciclização deste intermediário reativo ao anel rico em elétrons não foram eficientes.

Para solucionar este problema, a nucleofilicidade do anel aromático foi aumentada através de uma orto-bromação que ocorreu regioseletivamente no carbono aromático desejado. Uma vez formado o isocianato (71), o brometo presente na molécula foi metalado com *t*-butilitio e a ciclização ocorreu espontaneamente fornecendo o composto (72). A conclusão da síntese ocorreu após inversão da hidroxila no carbono C1 e clivagem dos protetores.

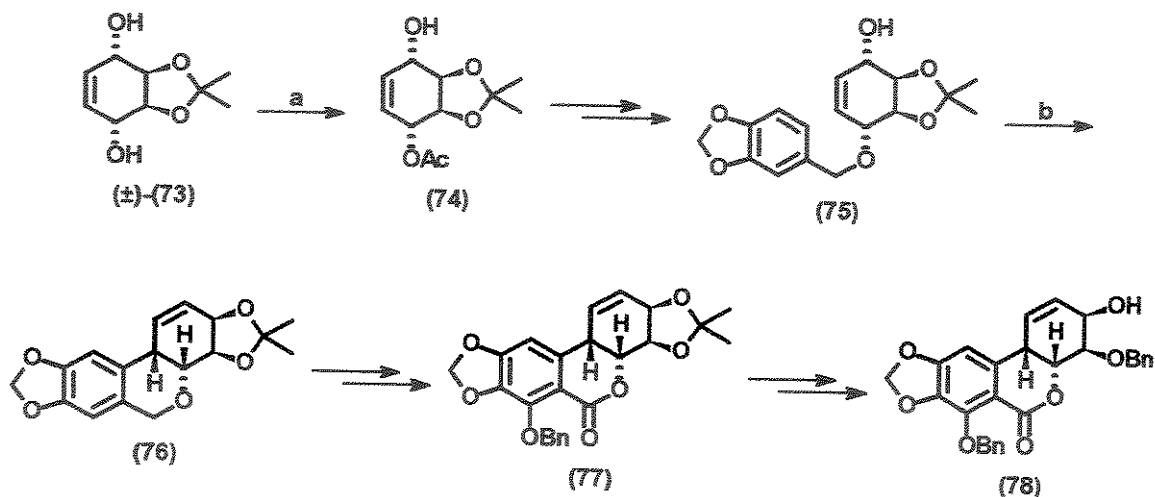


Esquema 17 - Formação do anel B via ciclização do isocianato.

Fazendo uso do composto (78) que é comum a rota desenvolvida por Danishefsky, Haseltine^{11d} desenvolveu uma síntese formal para a Pancratistatina (8b), em sua forma enantiomericamente pura.

A assimetria desta via deve-se a dessimetrização enzimática do diol racêmico (73). O acoplamento da unidade aromática à unidade oxigenada levou a formação do composto (75) que, por sua vez, teve a hidroxila livre transformada em um triflato intermediário, levando a ciclização do sistema e a obtenção do pentaciclo (76). Mais

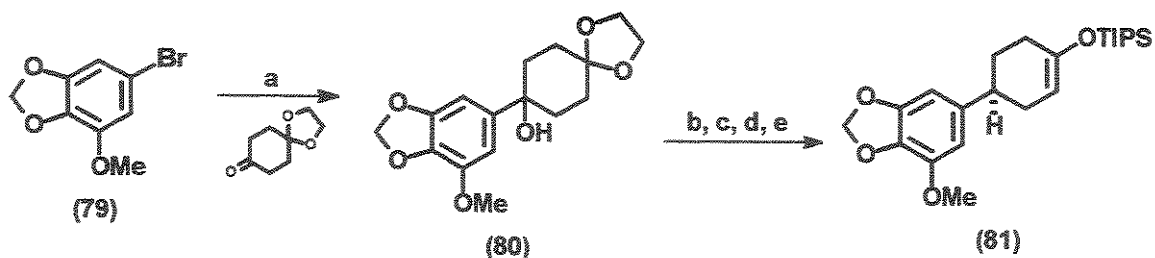
algumas etapas que incluem oxidações e reações de proteção-desproteção levaram à estrutura (78) comum as duas sínteses.



Reagentes e condições: a) lipase P30, acetato de isopropenila, 94%; b) Tf_2O , 2,6-di-*t*-butilpiridina, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t. a.}$

Esquema 18 - Síntese formal da (+)-Pancratistatina.

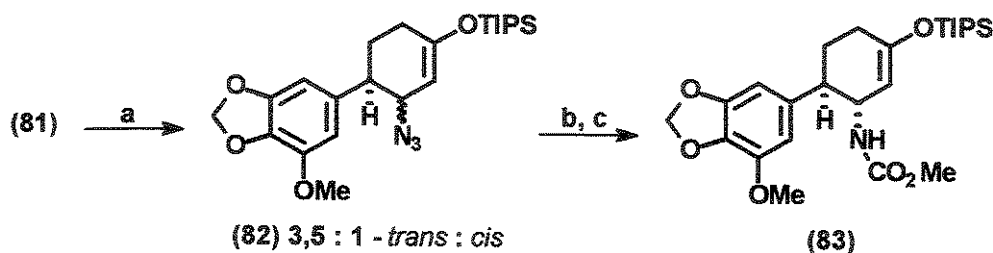
Em 1998 P. Magnus publicou sua síntese da (+)-Pancratistatina^{11e, f}. A formação da ligação 10b foi alcançada pela adição de uma espécie organolítio a um derivado da cicloexanona devidamente funcionalizado, conforme ilustra o *esquema 19*. O álcool terciário (80) foi então desidratado e a dupla ligação resultante hidrogenada. Após clivagem do acetal, a cetona racêmica resultante foi dessimetrizada pelo uso de uma amida de lítio quiral com eixo de simetria C_2 seguido de interceptação do enolato formado com TIPSOTf. Com esse procedimento o composto (81) foi obtido em 95% de rendimento com excesso enantiomérico de 85%.



Reagentes e condições: a) *n*-BuLi, THF; b) POCl₃, DBU, py; c) H₂ / Pd / C; d) dioxano, H₃O⁺; e) (+)-bis(α-metilbenzil)amida de lítio, LiCl, TIPSOTf, THF, -78 °C.

Esquema 19 - Formação da ligação 10b na síntese de Magnus.

Uma vez formado o enol éter de TIPS (**81**), este foi tratado com iodosil benzeno na presença de TMSN₃ produzindo o β-azido aduto (**82**) a partir de uma reação de β-azidonação, que é a reação chave da estratégia desenvolvida. Posterior redução da azida com LiAlH₄ e tratamento direto com cloroformiato de metila produziu, após recristalização o isômero *trans* (**83**) enantiomericamente puro.

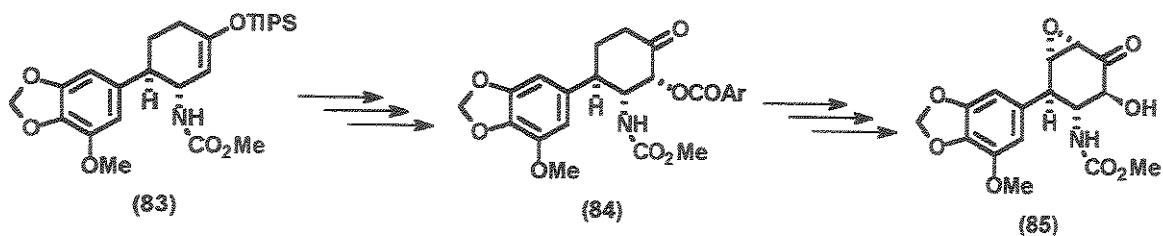


Reagentes e condições: a) PhIO, TMSN₃, DCM, -15 °C; b) LiAlH₄, THF; c) MeOCOCI, py.

Esquema 20 - Reação de β-azidonação e formação da ligação 4a.

Tendo o intermediário (**83**) em mãos, onde as ligações 10b e 4a já estão formadas, foi necessário então introduzir as hidroxilas necessárias para a formação do anel polioxigenado do alcalóide. O intermediário oxidado (**84**) foi transformado na correspondente cetona α,β-insaturada e esta por sua vez epoxidada gerando o composto (**85**), conforme ilustra o esquema a seguir. Redução da carbonila, abertura do epóxido seguindo o procedimento utilizado por Hudlicky, ciclização de Bischler-Napieralski e

desproteções levaram a obtenção do composto alvo em 22 etapas e rendimento global de 1,2%.

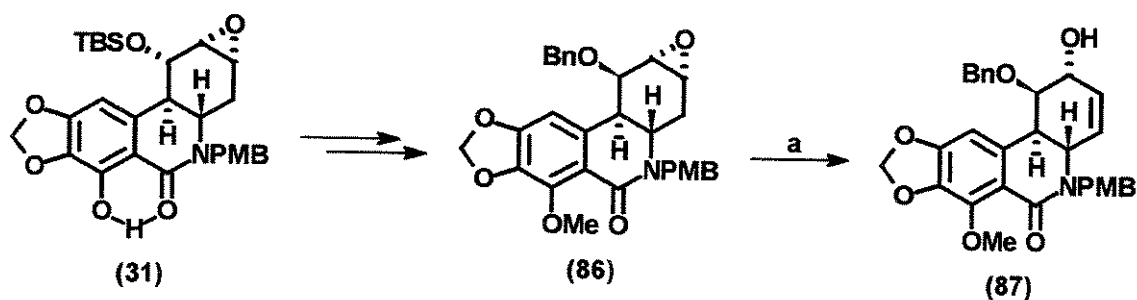


Esquema 21 - Montagem do esqueleto polioxigenado.

O mais recente estudo que levou à síntese total da (+)-Pancratistatina foi dirigido por Rigby^{8c}. Nesta estratégia que tem como etapa chave uma ciclização radicalar de uma arilenamida foi possível chegar também a síntese da Narciclasina (**3b**), conforme relatado anteriormente neste texto. O composto fenantridônico (**31**) é o ponto de divergência entre as duas sínteses.

Para a finalização da síntese e obtenção do alcalóide de interesse foi necessário proteger a hidroxila fenólica para então proceder a inversão da configuração no carbono C1. A hidroxila no carbono C1 foi desprotegida e o álcool resultante oxidado até cetona. Para evitar epimerização, imediatamente após a oxidação, a carbonila foi reduzida originando o álcool com a configuração invertida desejada.

A conclusão da funcionalização do anel carbocíclico aconteceu com a transformação do epóxido (**86**) no álcool alílico (**87**) seguido de uma dihidroxilação *cis* da dupla resultante.



Reagentes e condições: a) (PhSe)₂, NaBH₄, H₂O₂, refluxo, 84%.

Esquema 22 - Etapas finais na síntese da (+)-Pancratistatina.

Nova abordagem sintética:

De maneira geral, as estratégias das sínteses descritas até o momento estão baseadas no acoplamento da unidade polioxigenada com a unidade arílica. Em geral, este acoplamento é realizado de duas formas: i) através da formação da ligação 10b ou; ii) através da ligação 4a, conforme ilustra a *figura 7*.

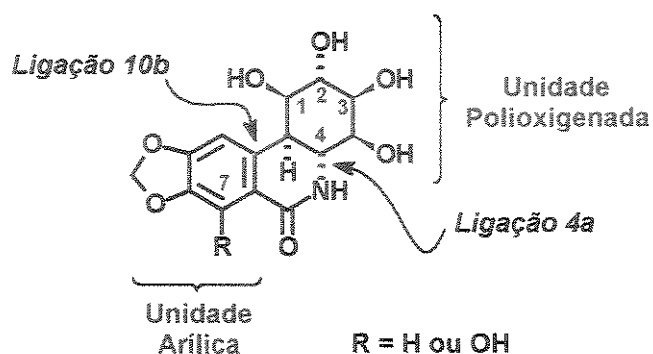


Figura 7 – Estratégia geral para a preparação de alcalóides Amaryllidaceae.

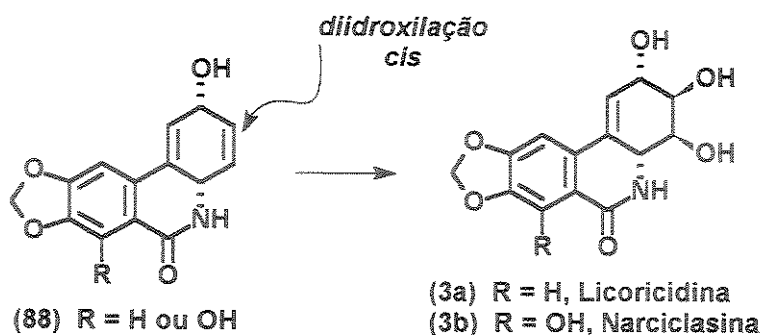
Como pode ser percebido a partir da visão geral dada pelas sínteses apresentadas, o acoplamento da unidade arílica através da formação da ligação 10b e também 4a constitui de um modo geral um desafio para a construção destes esqueletos. Esta estratégia foi responsável pelos baixos rendimentos e pelo fracasso de muitas tentativas de síntese, elevando os custos de preparação e impossibilitando a sua utilização na preparação de quantidades suficientes de material para o uso em ensaios clínicos.

É importante ressaltar ainda que em muitos casos tais estratégias não acomodam variações estruturais que levariam eficientemente a um acesso rápido a toda a classe de compostos, o que por si só, já justifica novos esforços sintéticos nesta área.

Dessa forma, é de extrema importância a concepção de novas abordagens sintéticas que possam superar os problemas encontrados levando à esta classe de substâncias com atividade comprovada e possível aplicabilidade.

No nosso entender, consideramos uma boa estratégia obter um intermediário no qual as ligações 4a e 10b já estejam incorporadas visto que a formação destas foi a grande dificuldade encontrada nas sínteses relatadas anteriormente para esses alcalóides.

Visualizamos o dieno (**88**), no *esquema 23*, como um intermediário sintético potencial já que uma dihidroxilação *cis*¹², altamente seletiva para a ligação dupla menos substituída, deste intermediário poderá permitir a obtenção da Licoricidina (**3a**) ou da Narciclasina (**3b**).

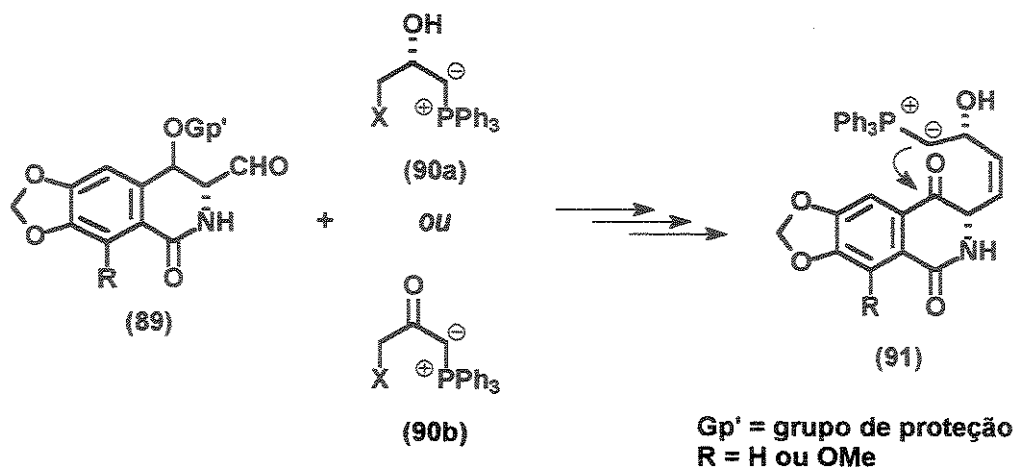


Esquema 23 - Obtenção de alcalóides Amaryllidaceae via dihidroxilação *cis*.

O dieno (**88**), por sua vez pode ser preparado a partir da lactama (**89**). A escolha dessa lactama como precursora do dieno (**88**) foi fundamentada na possibilidade existente de convertê-lo ao intermediário desejado através de duas olefinações de Wittig utilizando-se o brometo (**90a**), cuja preparação de um potencial precursor é descrita na literatura¹³, *esquema 24*.

¹² (a) Criegee, R.; Marchand, B.; Wannowius, H. *Justus Liebigs Ann. Chim.* **1942**, 550, 99. (b) Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75. (c) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11038. (d) Freerksen, R. W.; Raggio, M. L.; Thomas, C. A.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 702. (e) Kubota, T.; Hayashi, F. *Tetrahedron* **1967**, 23, 995. Sobre reações de dihidroxilação com OsO₄ ver: (f) Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187. (g) Danishefsky, S.; Hirama, M.; Gombatz, K.; Harayama, T.; Bernan, E.; Schuda, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6536.

¹³ Jäger, V.; Wehner, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 469.



Esquema 24 - Via de obtenção do dieno através do diol protegido.

Na etapa de olefinação de Wittig, não é descartada a possibilidade de ocorrer epimerização do carbono α -carbonila. No entanto, nossa estratégia está sustentada pelos relatos de Corey¹⁴, na síntese do cariofileno; e Kende¹⁵, na síntese da gelsedina, que utilizaram a reação de Wittig sem observar a epimerização de carbonos adjacentes sensíveis.

Entretanto, caso este problema ocorra, existe a possibilidade de utilizarmos uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons *Z*-seletiva, que foi recentemente relatada¹⁶ para a olefinação de α -aminoaldeídos, sem ter sido notada a racemização do centro α -carbonila.

Além disso, ao ser gerada a espécie (90a), existe a possibilidade de ocorrer uma reação competitiva de β -eliminação, levando a perda da hidroxila, comprometendo, dessa forma, o sucesso de nossa abordagem. Contudo, β -hidroxi-ilídeos foram empregados por Corey¹⁷ na síntese de prostaglandinas, para a formação de olefinas portando uma hidroxila adjacente sem relatos de β -eliminação. De qualquer forma, é descrito também a

¹⁴ Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485.

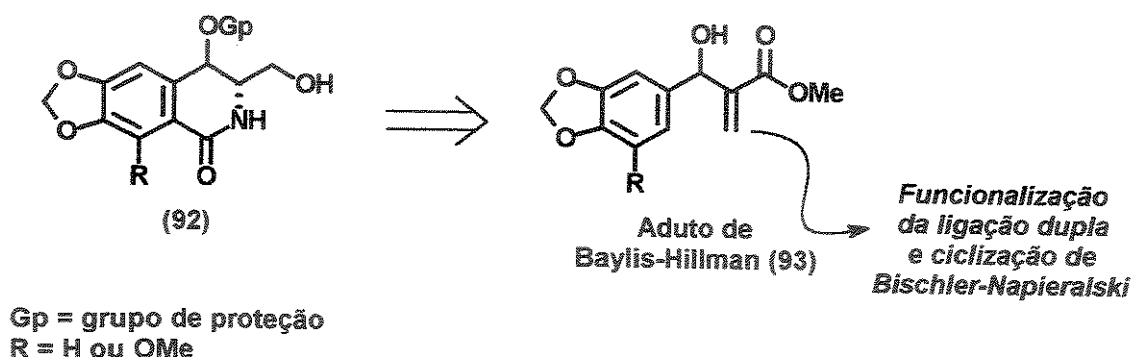
¹⁵ Kende, A. S.; Luzzio, M. J.; Mendoza, J. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 918.

¹⁶ Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745.

¹⁷ Corey, E. J.; Shirahama, H.; Yamamoto, H.; Terashima, S.; Venkateswarlu, A.; Schaaf, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1490.

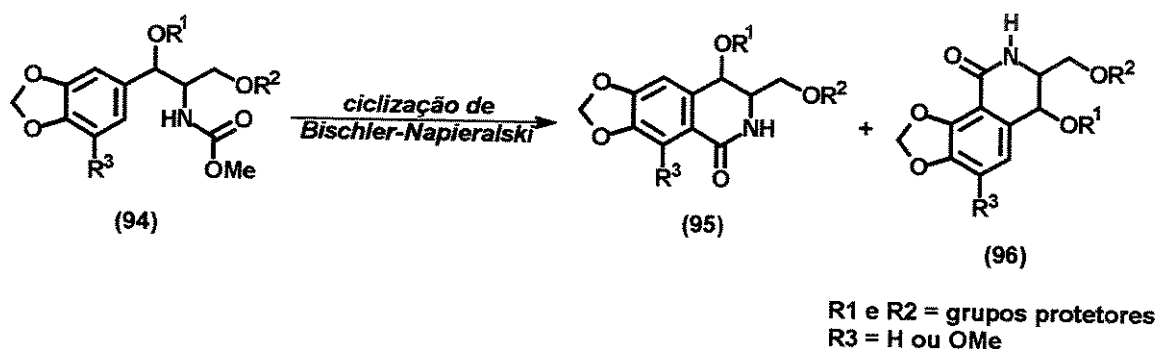
utilização de um β -ceto-ilídeo ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOC}_5\text{H}_{11}$) gerando uma cetona α,β -insaturada que foi reduzida posteriormente¹⁸.

A lactama (92), pode ter origem em um aduto de Baylis-Hillman, levando em consideração a funcionalização da ligação dupla do aduto (93) e posterior ciclização via reação de Bischler-Napieralski.



Esquema 25 - Nova abordagem na preparação de alcalóides Amaryllidaceae.

Novamente aqui, a regioquímica da ciclização de Bischler-Napieralski pode representar um problema para o sucesso dessa abordagem já que existe a possibilidade teórica de ciclização em dois carbonos do anel levando a regioisômeros (95) e (96), conforme ilustra o *esquema 26*.



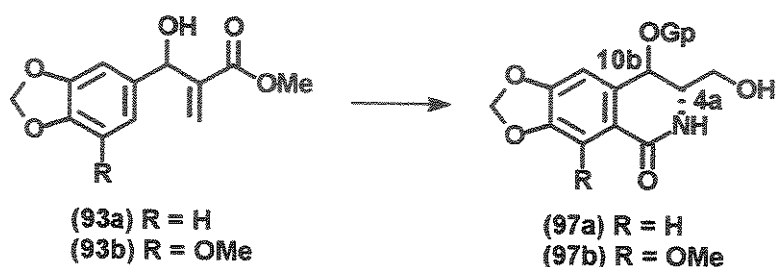
Esquema 26 - Possibilidade de formação de regioisômeros.

¹⁸ Miyano, M.; Stealey, M. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1748.

No entanto, a ciclização de Bischler-Napieralski já foi utilizada por Hudlicky na síntese da Narciclasina (onde $R^3 = \text{OMe}$) e na síntese da 7-Desoxipancratistatina (onde $R^3 = \text{H}$) para a formação do anel B, não sendo relatado a formação do regioisômero indesejado análogo ao composto (96). Baseado nestes precedentes acreditamos obter uma regioseletividade semelhante na ciclização do intermediário (94) obtendo o regioisômero (95) preferencialmente.

2. Objetivos

Associando o interesse científico em alcalóides Amaryllidaceae com o nosso interesse em explorar adutos de Baylis-Hillman na preparação de intermediários para sínteses totais, objetivamos estudar neste trabalho a viabilidade de converter os adutos de Baylis-Hillman (93a,b) nas respectivas lactamas (97a,b), conforme é mostrado no *esquema 27*.

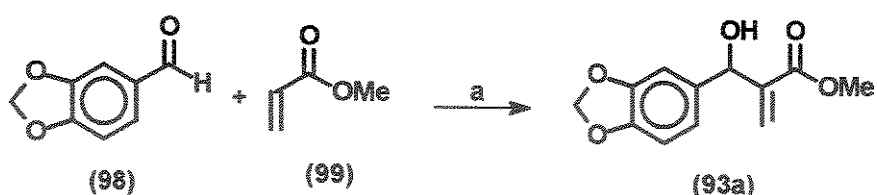


Esquema 27 - Objetivo do projeto de mestrado.

Ressaltamos aqui que a funcionalização da ligação dupla deve ser realizada através de uma reação que possua uma versão assimétrica para permitir que estudos subseqüentes levem à preparação assimétrica destes intermediários e por conseguinte à síntese total de alcalóides Amaryllidaceae pertencentes ao subgrupo da Narciclasina, conforme ilustra a *figura 3*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando o nosso interesse em explorar adutos de Baylis-Hillman e a viabilidade destes na síntese de intermediários para sínteses totais, preparamos o substrato (93a) baseando-se no uso da reação de Morita-Baylis-Hillman entre o piperonal (98) e o acrilato de metila (99), que são reagentes comerciais.



Reagentes e condições: a) DABCO, MeOH, ultra-som, 96 h, 55%.

Esquema 28 – Reação de obtenção do Aduto de Baylis-Hillman.

Esta transformação é hoje freqüentemente referida como reação de Baylis-Hillman. Devemos salientar entretanto que os créditos por esta invenção pertencem claramente a Morita que cinco anos antes, em patentes¹⁹ e breve artigo²⁰, relatou a mesma reação com exceção de que fosfinas terciárias foram usadas como catalisadores. Na patente de Baylis e Hillman publicada em 1972 os autores fazem referência ao

¹⁹ (a) Toyo Rayon Co. *French Patent* 1,506,132 (1967); *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 19613u. (b) Morita, K. *Japan. Patent* 68 03,364 (1968); *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 58828s. (c) Morita, K.; Kinoshita, Y.; Nakanishi, R. *Japan. Patent* 68 16364 (1968); *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 67642z; *Japan. Patent* 69 20,085 (1969); *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 123630d. (d) Morita, K.; Mizushima, T.; Kitagawa, H.; Sakai, H. *Ger. Offen.* 1,906,220 (1969); *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 114063u. (e) Morita, K.; Miyaji, H. *Japan. Patent* 70 17164 (1970); *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 66728g. (f) Morita, K.; Miyaji, H. *Japan. Patent* 70 09526 (1970); *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 132968t. (g) Morita, K.; Hirose, H.; Suzuki, Z. *Japan. Patent* 70 02,362 (1970); *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 100093n. (h) Morita, K.; Hirose, H. *Japan. Patent* 70 27,089 (1970); *Chem. Abstr.* **1971**, 74, 53097w. (i) Morita, K.; Hirose, H. *Japan. Kokai* 73 92,620 (1973); *Chem. Abstr.* **1974**, 80, 122326h. (j) Morita, K.; Suzuki, Y.; Hirose, H. *Japan. Patent* 70 02,361 (1970); *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 100092m.

²⁰ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.

trabalho de Morita mas empregam aminas terciárias como catalisadores que, por sua vez são mais baratas, menos tóxicas e mais facilmente removidas do que fosfinas terciárias.

A reação de Baylis-Hillman resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição α de um alceno ativado e o carbono sp^2 deficiente de elétrons de um eletrófilo, dando origem a moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e por isso vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos²¹.

Nessa reação os eletrófilos podem ser tanto aldeídos aromáticos quanto alifáticos, sendo que os últimos costumam ser mais reativos. Como nucleófilos podem ser utilizados derivados acrílicos com substituintes retiradores de elétrons (Electron Withdrawing Groups - EWG) tais como CN, SO₂Ph, CO₂R, CHO, COR.

Uma limitação dessa reação se refere ao uso de aldeídos aromáticos que portem grupamentos doadores de elétrons. Em condições normais esses eletrófilos não reagem ou então fornecem os adutos em baixíssimos rendimentos químicos.

No entanto, foi introduzida recentemente uma modificação experimental que permite a utilização desses eletrófilos na reação de Baylis-Hillman, fornecendo os adutos desejados em rendimentos satisfatórios ou bons se considerarmos a recuperação do aldeído que não reagiu.²²

O mecanismo mais aceito para a reação de Baylis-Hillman é apresentado de forma ilustrativa no *esquema 29*, utilizando-se DABCO como catalisador. A reação inicia pela adição nucleofílica do tipo Michael da amina terciária sobre o alceno ativado resultando no enolato “zwitterion” I. Este, por sua vez, realiza um ataque nucleofílico sobre o eletrófilo dando origem ao aduto “zwitterion” II. Estudos cinéticos²³ mostraram que a formação do aduto II é o passo determinante da velocidade de reação.

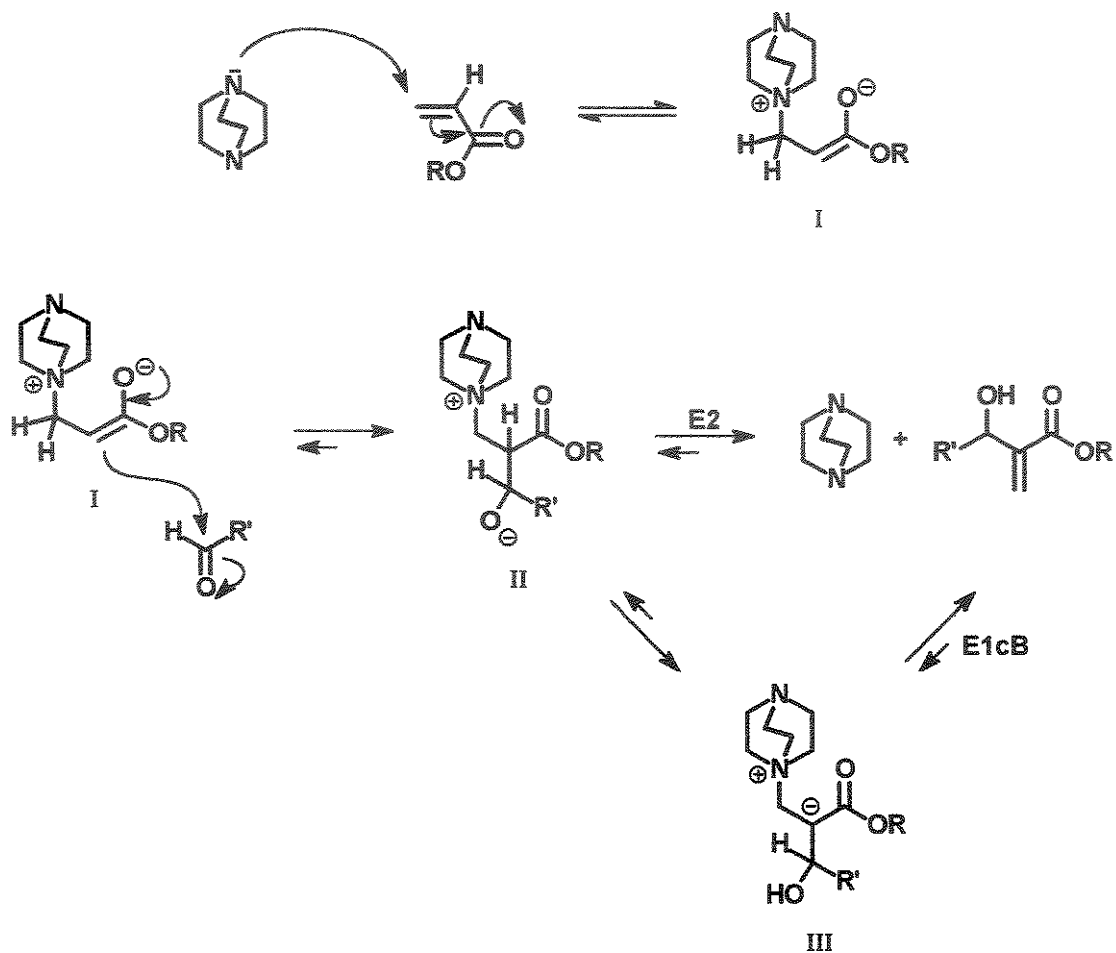
Por fim, uma eliminação E2 do catalisador, conduz ao produto final. De forma alternativa, a transferência interna de um próton leva ao “zwitterion” III, ocorrendo uma eliminação E1cB. Indicações de que tanto o mecanismo E2 quanto o E1cB podem operar

²¹ Revisões são encontradas nas seguintes publicações: (a) Coelho F.; Almeida, W. P. *Química Nova* **2000**, *23*, 98. (b) Ciganek, E. *Organic Reactions*, Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1997**; Vol 51, Cap. 02, p. 201-350. (c) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001. (d) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.

²² Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609.

²³ Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611.

provêm de estudos da dependência da pressão e do solvente para a reação do benzaldeído com a crotononitrila²⁴.



Esquema 29 - Mecanismo genérico para a reação de Baylis-Hillman utilizando DABCO.

A reação entre o acrilato de metila (**99**) e o piperonal (**98**) ocorreu com 55% de conversão e rendimento de 73% considerando a recuperação do aldeído que não reagiu. Espectros de RMN 1H , Infravermelho e Massa de Alta Resolução confirmam a formação do produto.

As atribuições dos sinais mostrados na *figura 8* correspondentes aos hidrogênios da dupla ligação (H_a e H_b) foram feitas através de tabelas de RMN²⁵ que indicam que o

²⁴ van Rozendaal, E. L. M.; Voss, B. M. W.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6931.

hidrogênio *cis* a função éster possui um deslocamento químico maior do que o hidrogênio posicionado *trans* ao éster.

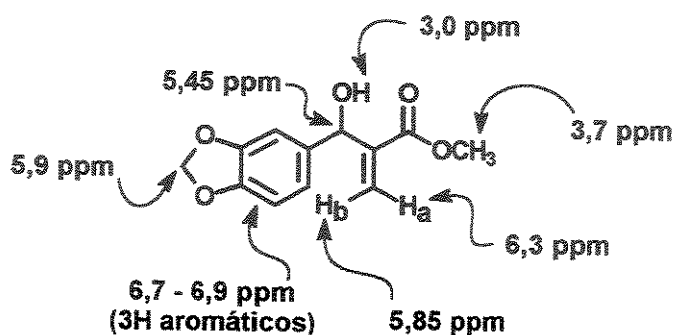


Figura 8 - Deslocamentos químicos dos hidrogênios do aduto de Baylis-Hillman.

A obtenção do substrato (93a) é de extrema importância pois neste já temos a ligação 10b formada e, a partir da interconversão de grupos funcionais, podemos formar em algumas etapas a ligação 4a.

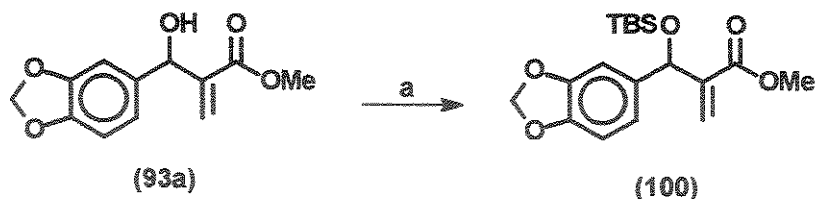
A etapa posterior a formação do aduto de Baylis-Hillman seria a redução da função éster presente em (93a). No entanto, resultados anteriores obtidos no laboratório mostraram que a redução desta função na presença da hidroxila livre conduzia ao produto oriundo do ataque do tipo S_N2' com eliminação da hidroxila benzílica em rendimentos apreciáveis.

Desta forma protegemos a função hidroxila²⁶ na forma do respectivo éter de silício seguindo o método descrito na literatura²⁷.

²⁵ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª edição, Guanabara-Koogan, 1991.

²⁶ Nesta etapa, bons rendimentos somente são obtidos se utilizarmos uma quantidade de DMF mínima, suficiente apenas para promover o giro da barra magnética.

²⁷ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190.



Reagentes e condições: a) TBSCl, imidazol, DMF, 16 h, t. a., 74%.

Esquema 30 - Proteção da hidroxila com TBSCl.

O desaparecimento da absorção em torno de 3465 cm^{-1} no espectro de IV somado ao aparecimento de um singlete integrando 9 hidrogênios em 0,85 ppm no espectro de RMN ^1H comprovam a formação do produto de proteção da hidroxila secundária. O espectro de Massa de Alta Resolução não apresenta o sinal correspondente ao íon molecular M^+ . Neste caso, o composto foi caracterizado pelo sinal de fragmentação de $m/e = 293$, que corresponde a perda de C_4H_9 do grupo protetor.

É interessante notar que na presença deste volumoso grupo de proteção os hidrogênios em 5,9 ppm correspondentes ao grupamento metilenodioxi desdobram em dois dupletos com $J = 4\text{ Hz}$ (ver *figura 9*). O sinal correspondente ao OCH_2O abre e deixa de ser um singlete passando a ser dois dupletos.

Além disso as duas metilas ligadas ao silício do grupo protetor aparecem no espectro de RMN com deslocamentos químicos diferentes: $\delta = 0,05\text{ ppm}$ e $-0,10\text{ ppm}$.

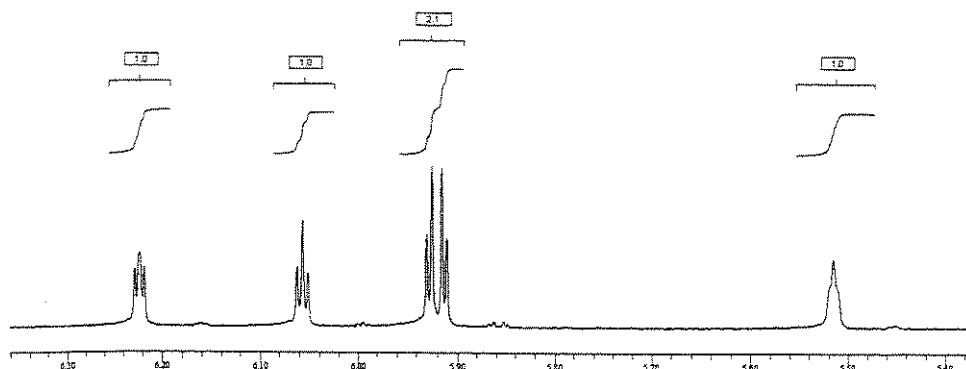
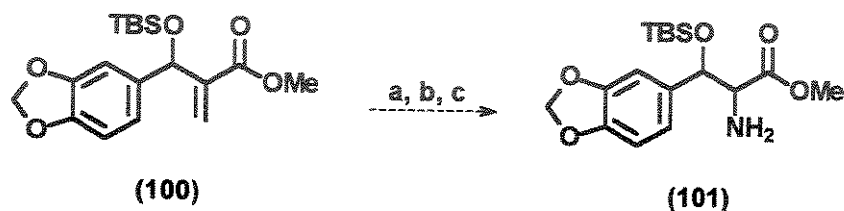


Figura 9 - Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **(100)**.

Tendo caracterizado o aduto protegido (100), começamos a investigar uma rota rápida para a obtenção da lactama (97a) através de uma ozonólise da dupla ligação. A adição posterior de acetato de amônio levaria a formação de uma imina que seria seletivamente reduzida com NaBH_3CN ²⁸, rendendo a substância (101). Nesta primeira abordagem o novo centro só poderia ser formado na sua forma racêmica.



Reagentes e condições: a) O_3 , MeOH : CH_2Cl_2 (1 : 1), $-78^\circ C$, 15 min; b) Me_2S ; c) $NaBH_3CN$, MeOH, NH_4Ac .

Esquema 31 - Tentativa de preparação do composto (101).

No entanto, observamos que as condições de ozonólise levaram à decomposição do aduto protegido (100) em todas as condições testadas²⁹. Este fato foi confirmado por RMN ¹H através do desaparecimento dos sinais característicos dos hidrogênios do anel aromático e do grupo metilenodioxí.

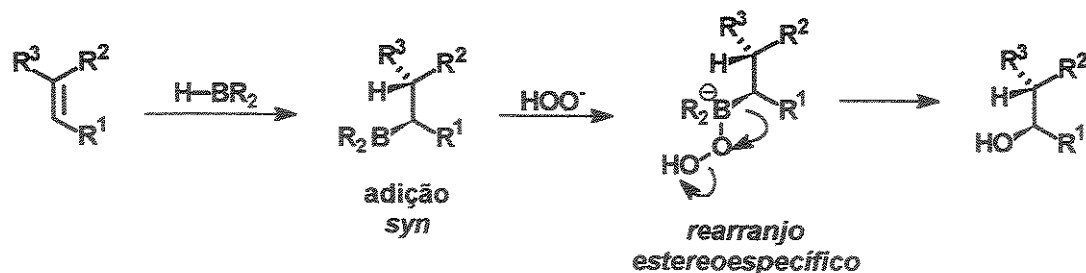
Precedentes de literatura³⁰ nos levam a acreditar que ocorreu a quebra do anel aromático já que este é rico em elétrons; embora não tenhamos observado a formação de derivados do ácido mucônico relatados anteriormente.

O insucesso desta primeira abordagem levou-nos a examinar uma nova rota para a obtenção da lactama (97a) através de uma reação de hidroboração da ligação dupla, o que levaria a formação da hidroxila no carbono menos substituído.

²⁸ (a) Brenna, E.; Caraccia, N.; Fuganti, C.; Fuganti, D.; Grasselli, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3801. (b) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897. (c) Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135.

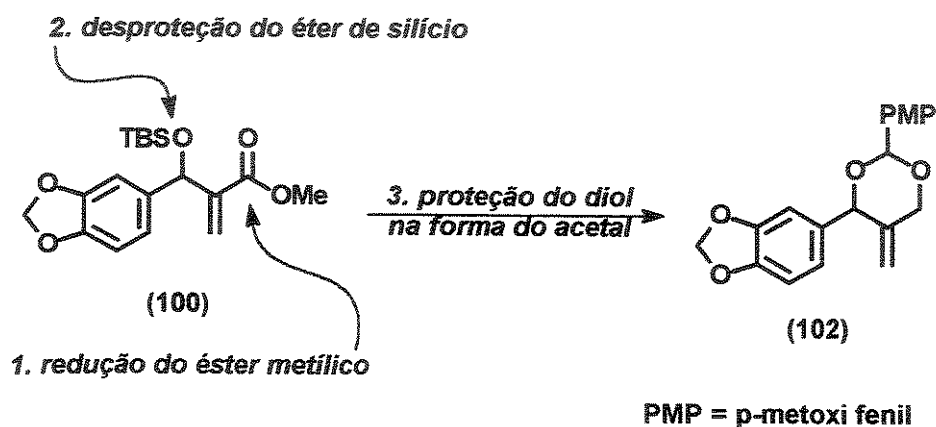
²⁹ As reações de ozonólise foram feitas utilizando-se as seguintes condições: **(1) a)** O₃ / MeOH : CH₂Cl₂ (1:1) / -78 °C; **b)** Me₂S (23 °C, 10 h). **(2) a)** O₃ / MeOH : CH₂Cl₂ (1:1) / -78 °C; **b)** Me₂S (-78 °C → t. a., 24 h). **(3) a)** O₃ / CH₂Cl₂ / -78 °C; **b)** Me₂S (-78 °C → t. a., 24 h).

³⁰ Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4155.



Esquema 32 - Formação de álcoois menos substituídos através da reação de hidroboração.

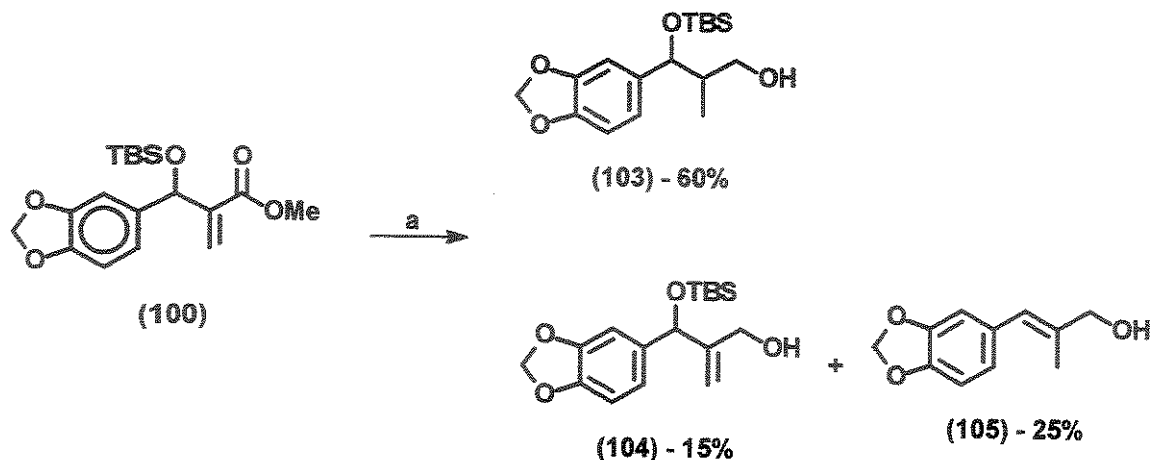
Para efetuarmos essa reação, necessitaríamos primeiro reduzir o éster metílico do composto (100), desproteger o álcool secundário e protegermos o diol resultante na forma de um acetal, conforme ilustra o esquema abaixo.



Esquema 33 - Resumo das etapas para a obtenção de (102).

A primeira tentativa de reduzir a função éster do aduto protegido (100) até o correspondente álcool foi realizada utilizando-se LiBH_4 como redutor.

O uso de 4 equivalentes de LiBH_4 levou a formação do composto desejado (104) porém como produto minoritário. Duas reações ocorreram paralelamente: adição 1,4 levando a formação de (103) como o produto majoritário; e uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$, levando ao composto (105).



Reagentes e condições: a) LiBH_4 , éter etílico, t. a., 24 h.

Esquema 34 - Produtos de redução utilizando LiBH_4 .

Os produtos da redução com LiBH_4 foram caracterizados por RMN ^1H . O hidrogênio ligado ao carbono estirênico no composto (105) aparece em região característica (6,42 ppm) e torna a identificação bastante clara.

A redução 1, 4 pode ser entendida através da Teoria de Orbitais Moleculares³¹. Nucleófilos moles possuem HOMO de alta energia ao passo que eletrófilos moles possuem LUMO de baixa energia. Assim quanto menor for a diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo maior será a reatividade entre as espécies. Além disso se um mesmo composto possuir dois sítios eletrofílicos, como é o caso do composto (100), haverá uma preferência de ataque do nucleófilo a um destes sítios eletrofílicos, dependendo da maior ou menor moleza deste nucleófilo.

Neste caso o hidreto, que é um nucleófilo mole, prefere o ataque ao carbono da dupla ligação ao invés do carbono carbonílico, que por sua vez é um carbono mais duro. A maior ou menor moleza de um sítio eletrofílico pode ser percebida analisando a contribuição de cada átomo para o LUMO da molécula. Nucleófilos moles atacam preferencialmente o átomo com o maior coeficiente no LUMO enquanto que nucleófilos duros atacam preferencialmente o átomo com o maior valor de carga.

³¹ Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, 1976.

LUMO do sistema conjugado

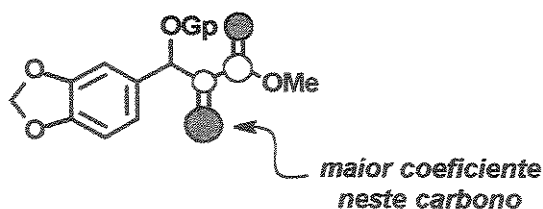
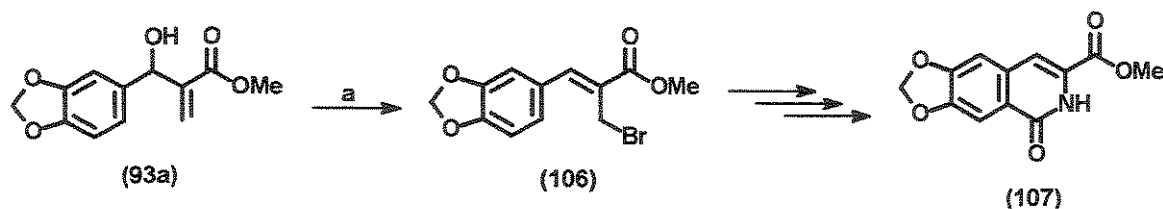


Figura 10 - Esquema simplificado do LUMO da molécula.

Posteriormente foram usados apenas 1,2 equivalentes de LiBH_4 mas a adição 1, 4 continuou ocorrendo levando à redução tanto da carbonila quanto da dupla ligação.

Paralelamente as reações de redução, demos início a uma nova abordagem, visando a lactama (107), que poderia também ser utilizada na síntese de alcalóides Amaryllidaceae. O brometo³² (106) proveniente de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2'$ foi caracterizado por RMN ^1H sendo característico o sinal do hidrogênio estirênico em 7,7 ppm. No espectro de RMN ^{13}C é interessante notar que o CH_2 ligado ao bromo está deslocado para campo alto (27,1 ppm) sendo esta característica conhecida como efeito do átomo pesado.



Reagentes e condições: a) HBr 48%, H_2SO_4 98%, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t. a.}$, 16 h, 85%.

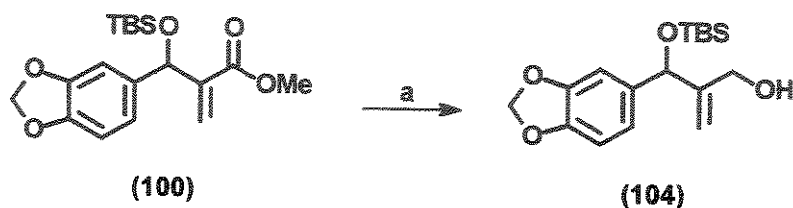
Esquema 35 - Rota alternativa para a obtenção de intermediários fenantridônicos.

Devido ao resultados obtidos nas reduções com LiBH_4 , procuramos na literatura um redutor que atuasse em carbonilas de ésteres α,β -insaturados deixando a dupla

³² Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 1213.

ligação intacta. A literatura³³ apresentou casos onde esta quimiosseletividade era obtida utilizando DIBAL-H³⁴ como redutor.

Assim, colocamos o aduto protegido (100) sob as condições descritas na literatura e obtivemos (104) como produto de redução apenas do carbono carbonílico do éster α,β -insaturado.



Reagentes e condições: a) DIBAL-H, tolueno, -78°C , 2 h, 90%.

Esquema 36 - Redução do Aduto Protegido com DIBAL-H.

O aduto reduzido (104) foi caracterizado através do aparecimento do estiramento de OH característico $\nu_{\text{OH}} = 3346\text{ cm}^{-1}$ bem como pelo desaparecimento do estiramento $\nu_{\text{C=O}} = 1722\text{ cm}^{-1}$ no espectro de IV. O espectro de RMN ^1H confirmou a estrutura mostrando o aparecimento de dois dubletos entre 3,9 - 4,2 ppm com constantes de acoplamento de 13 Hz pertencentes aos dois hidrogênios diastereotópicos resultantes da redução do carbono carbonílico do éster α,β -insaturado. É importante notar que no espectro de RMN ^{13}C , o sinal do CH benzílico aparece sobreposto ao sinal do CDCl_3 (77 ppm), fato que foi confirmado pelo experimento de DEPT.

Esta quimiosseletividade pode ser compreendida se considerarmos que o Al^{3+} , sendo um ácido de Lewis, pode complexar com o oxigênio carbonílico, tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico. Em termos de orbitais moleculares, esta complexação baixa a energia de LUMO resultando em uma maior interação HOMO do reagente / LUMO do substrato. Além disso, aumenta o coeficiente no LUMO do carbono

³³ (a) Brzezinski, L. J.; Levy, D. D. Leahy, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7601. (b) Scheuplein, S. W.; Kusche, A.; Brückner, R.; Harms, K. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 917. (c) Bittman, R.; Byun, H-S.; Reddy, K. C.; Samadder, P.; Arthur, G. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 1391. (d) Byun, H-S.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371. (e) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6936. (f) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5487.

³⁴ Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.

carbonílico invertendo a preferência do íon hidreto, favorecendo o ataque ao carbono carbonílico ao invés do carbono β .

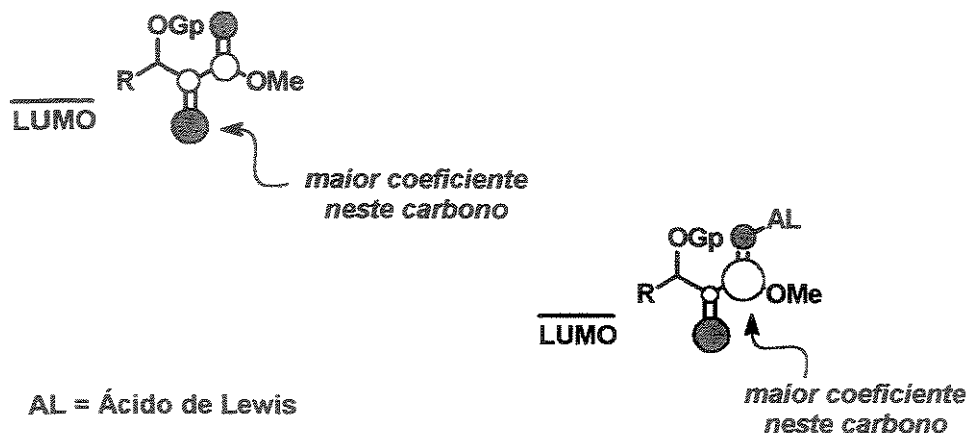
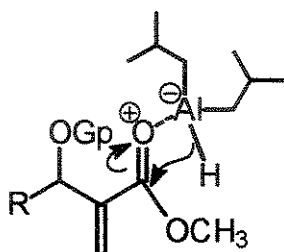


Figura 11 - Representação qualitativa da variação de energia e valores de coeficiente devido a complexação por um ácido de Lewis.

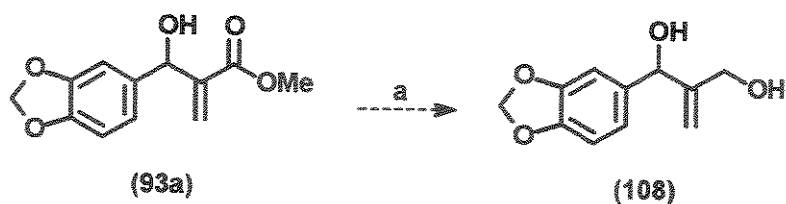
Deve-se considerar também que a complexação do redutor com o oxigênio carbonílico facilita a adição do hidreto ao carbono carbonílico devido ao fato de aproximá-los conforme mostra o *esquema 37*.



Gp = Grupo Protetor

Esquema 37 - Estado de transição da redução do aduto protegido utilizando DIBAL-H como redutor.

O sucesso deste reagente na redução de carbonilas de ésteres na presença de duplas conjugadas levou-nos a tentar usar esta mesma metodologia para reduzir o aduto de Baylis-Hillman não protegido (93a).



Reagentes e condições: a) DIBAL-H, THF, -78°C .

Esquema 38 – Tentativa de redução do Aduto de Baylis-Hillman com DIBAL-H.

No entanto, a reação feita em THF, já que o substrato não é solúvel em tolueno, não forneceu o diol esperado (108), mesmo utilizando 5 equivalentes de DIBAL-H; e o material de partida foi totalmente recuperado.

O passo seguinte foi desproteger o éter de silício e reprotetor o diol formado na forma do acetal correspondente.

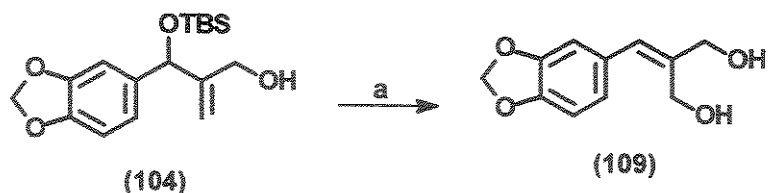
Esta rota de desproteção e nova proteção é necessária devido a dois fatores principais: (i) precisamos de um grupo protetor que seja estável em meio básico pois as condições de hidroboração utilizam base para a oxidação do alquil borano formado e; (ii) a literatura³⁵ descreve a versatilidade do grupo p-metoxi-benzil como protetor visto que é possível desproteger qualquer uma das hidroxilas seletivamente deixando a outra protegida de acordo com o reagente empregado.

O primeiro sistema utilizado para a tentativa de desproteção do aduto protegido reduzido foi HF/MeCN. Este sistema é relatado na literatura³⁶ como uma alternativa menos dispendiosa do que o sistema TBAF/THF.

No entanto após 5 min de reação o material de partida havia sido totalmente consumido e uma série de produtos secundários haviam sido formados. O produto formado majoritariamente ($\sim 45\%$) foi isolado e caracterizado como sendo oriundo de uma adição nucleofílica de H_2O ao carbono olefínico terminal, seguido de migração da dupla e eliminação de H_2O .

³⁵ (a) Schreiber, S. L.; Wang, Z.; Schulte, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4085. (b) Tsuru, T.; Kamata, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5195. (c) Smith III, A. B.; Hale, K. J.; Laakso, L. M.; Chen, K.; Riéra, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6963. (d) Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2371. (e) Kloosterman, M.; Slaghek, T.; Hermans, J. P. G.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1984**, 103, 335.

³⁶ (a) Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3981. (b) Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Webb, C. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2055.



Reagentes e condições: a) HF 48%, CH₃CN, t. a., 30 min, 45%.

Esquema 39 - Tentativa para desproteger a hidroxila secundária.

O sinal em $\delta = 6,54$ ppm no espectro de RMN ¹H integrando 1 hidrogênio (*figura 12*) confirma a formação da substância (109).

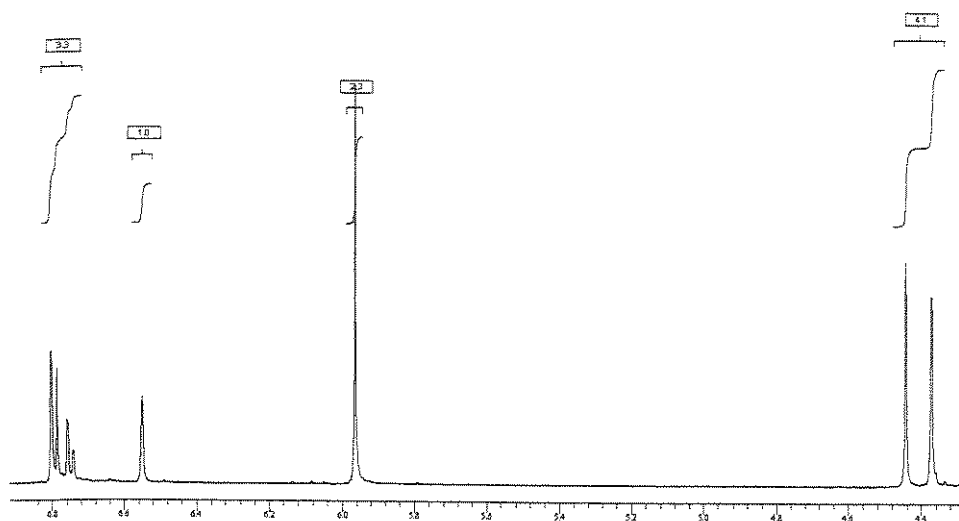
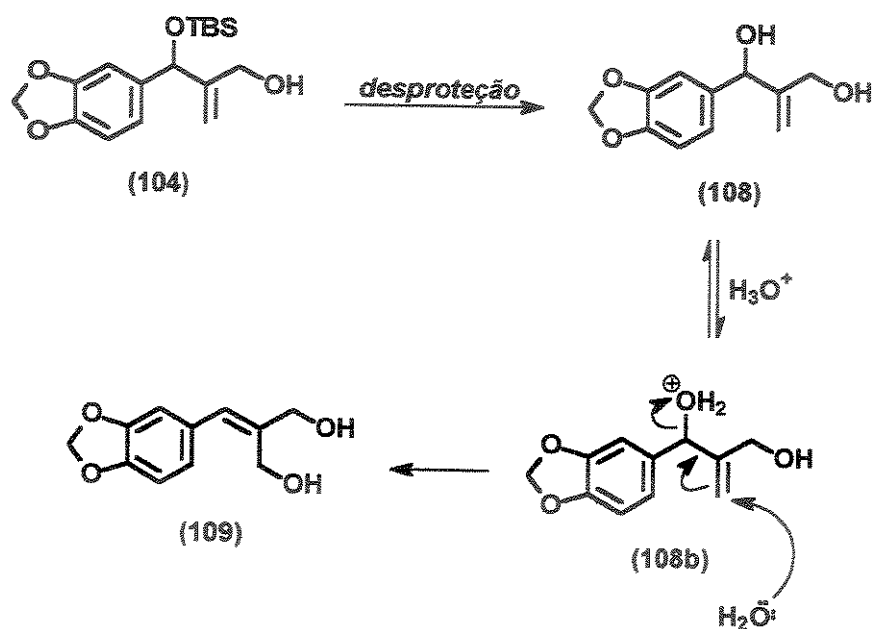


Figura 12 - Espectro de RMN ¹H do composto (109).

Recentemente³⁷, foram relatados resultados semelhantes de reações S_N2' em adutos de Baylis-Hillman empregando CF₃COOH, o que é concordante com o comportamento por nós observado.

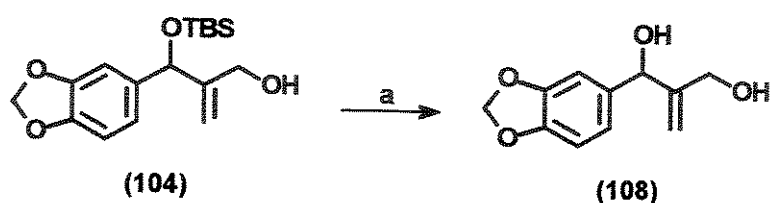
O *esquema 40* ilustra uma proposta de mecanismo para a formação do composto (109). Imediatamente após a clivagem da ligação O-Si ocorre adição do nucleófilo (H₂O) e concomitante migração da dupla com eliminação de água.

³⁷ Kim, H. S.; Kim, T. Y.; Lee, K. Y.; Chung, Y. M.; Lee, H. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2613.



Esquema 40 - Proposta para a formação de (109).

A desproteção do álcool secundário foi alcançada quando utilizamos o sistema TBAF/THF. O diol resultante foi caracterizado por espectroscopia no Infravermelho, espectroscopia de RMN ^1H e Massa de Alta Resolução.



Reagentes e condições: a) TBAF, THF, t. a., 30 min, 100%.

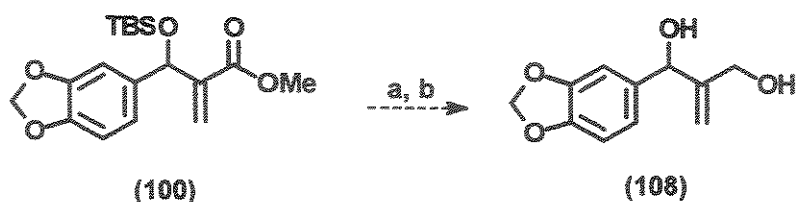
Esquema 41 - Clivagem do éter de silício utilizando TBAF.

Conforme pode ser observado no espectro em anexo do composto (108), os hidrogênios OCH_2O do piperonal voltam a aparecer como um singlete com a retirada do grupo protetor.

Em 1992, Corey relatou um novo método³⁸ para a clivagem de éteres de TBS sob condições redutivas utilizando DIBAL-H à 23 °C. Neste trabalho é comentado também que a -78 °C (temperatura em que as reações de redução são feitas) este mesmo grupo protetor de silício presente na molécula permanece intacto.

Desta forma resolvemos testar o método e, em uma única etapa, tentar reduzir a função éster e, logo em seguida, clivar a ligação O-Si adicionando mais 3 equivalentes de DIBAL-H e deixando o sistema atingir a temperatura ambiente.

Curiosamente quando esta reação foi conduzida em THF anidro recuperamos o material de partida sendo que não foi observado *sequer* a redução da função éster.



Reagentes e condições: a) DIBAL-H (2,5 eq.), THF, -78 °C, 2 h; b) DIBAL-H (3 eq.), 0 °C -> t. a., 14 h.

Esquema 42 - Tentativa de obtenção direta do composto **(108)**.

Provavelmente, a habilidade redutiva do reagente diminui devido a coordenação do mesmo com o solvente (THF), interferindo no estado de agregação do reagente, dificultando o ataque do hidreto ao centro eletrofílico.

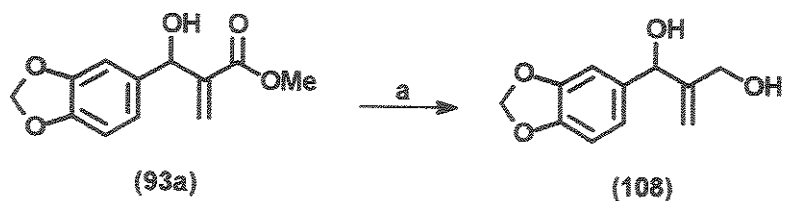
Ao repetirmos a reação utilizando CH₂Cl₂ ao invés de THF observamos a redução do éster metílico conforme esperado porém, mesmo após 20 h de agitação à 23 °C, não houve clivagem do grupo protetor e o material reduzido foi recuperado.

A descoberta dessa diferença de reatividade do DIBAL-H dependendo do solvente empregado (THF x CH₂Cl₂) nas reduções dos nossos sistemas, levou-nos a repetir a reação de redução do aduto de Baylis-Hillman não protegido (**93a**) com DIBAL-H utilizando desta vez CH₂Cl₂ ao invés de THF como foi relatado no *esquema 38*.

Desta vez observou-se a formação do diol (**108**) com rendimento de 70%. Este resultado representou um importante avanço visto que um dos objetivos do projeto é

³⁸ Corey, E. J.; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1028.

desenvolver rotas mais diretas de acesso aos alcalóides de plantas da família das Amaryllidaceae. Dessa forma uma reação de proteção e uma de desproteção são evitadas.



Reagentes e condições: a) DIBAL-H (5 eq.), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 70%.

Esquema 43 - Redução direta do aduto de Baylis-Hillman.

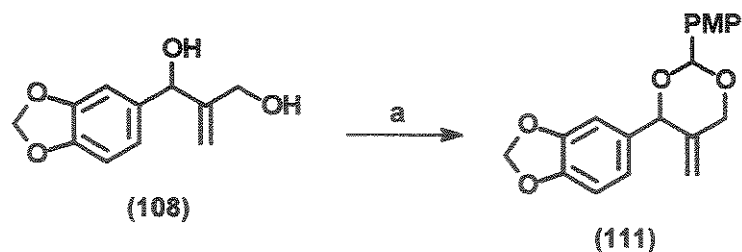
Dando continuidade a nossa proposta de síntese preparamos o anisaldeído dimetil acetal (**110**) conforme descrito na literatura^{35d, e} e iniciamos uma série de experimentos visando proteger o diol através de uma reação de transacetalização³⁹.

Os primeiros resultados não foram muito bons, visto que nas condições empregadas o acetal estava hidrolisando numa velocidade maior que a transacetalização. Decorridos aproximadamente 3 horas de reação o substrato não havia sido totalmente consumido porém o reagente havia sido totalmente hidrolisado ao anisaldeído; nos obrigando a utilizar um largo excesso do anisaldeído dimetil acetal se quiséssemos consumir o substrato totalmente.

Infelizmente a separação do diol protegido (**111**) do anisaldéido formado não é possível, pois ambos possuem o mesmo tempo de retenção em todos os sistemas eluentes testados.

No entanto, o uso de peneira molecular de 3 e 4 Å no meio reacional eliminou traços de umidade cessando o processo de hidrólise do reagente. Esta modificação experimental permitiu o uso de quantidades quase equimolares (1,1 eq.) do anisaldeído dimetil acetal, com o consumo completo do substrato.

³⁹ Meskens, F. A. J. *Synthesis*, 1981, 501.

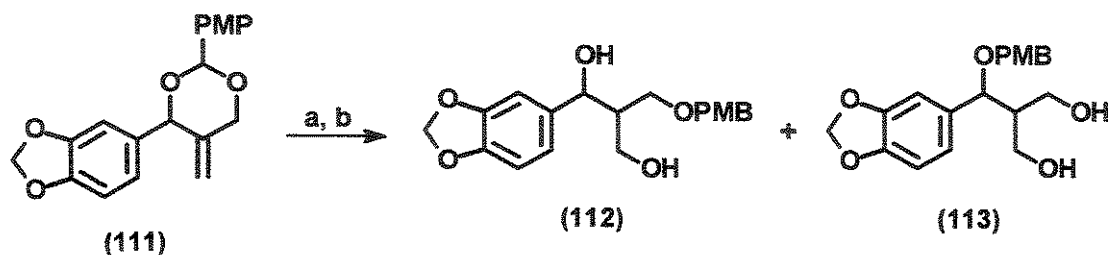


Reagentes e condições: a) p-anisaldeídodimetilacetal, CSA, P. M. 3 e 4 Å, CH₂Cl₂, t. a., 5 h, 80%.

Esquema 44 - Proteção do diol (108).

A incorporação do grupo PMB resultando a formação do composto (111) foi indentificada através de RMN ¹H e através do IV pelo desaparecimento das bandas de OH em torno de 3354 cm⁻¹.

O diol protegido (111) foi então submetido as condições de hidroboração onde observou-se a hidroboração da ligação dupla juntamente com a clivagem parcial do grupo protetor, conforme ilustra o *esquema 45*.



Reagentes e condições: a) BH₃·SMe₂, THF, 0 °C -> t. a., 5 h; b) NaOH 3 N, H₂O₂ 30%, 0 °C -> t. a., 2 h, 35%.

Esquema 45 - Resultados da hidroboração utilizando BH₃·SMe₂.

A contaminação do diol protegido (111) com anisaldeído dificultou o acompanhamento da reação por TLC. Além disso foi necessário usar um excesso de BH₃·SMe₂, já que parte do reagente era consumido na redução do anisaldeído contaminante.

Dessa forma, a clivagem do grupo protetor durante a hidroboração, levando a formação dos dióis (112) e (113), foi atribuída ao excesso de borana utilizada⁴⁰, pois a literatura relata que o uso de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ somente sob condições de *refluxo* provoca a clivagem redutiva seletiva da função benzilideno acetal^{35b}.

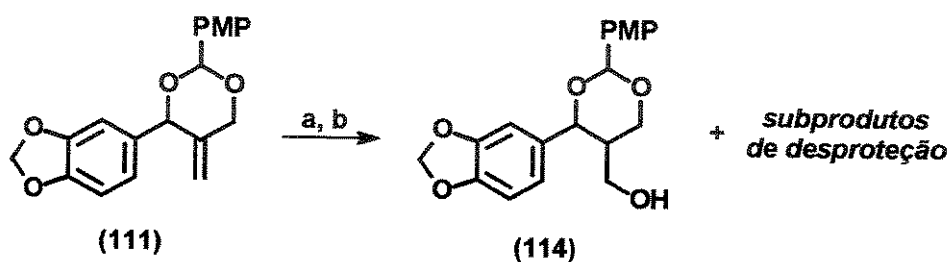
Uma série de experimentos foram então realizados visando otimizar as condições reacionais a fim de evitar a clivagem do acetal durante a reação de hidroboração.

Apesar disso, ao repetirmos a reação de hidroboração utilizando apenas 1 equivalente de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, novamente observamos a clivagem parcial do grupo protetor.

Em um trabalho recente publicado por C. J. Forsyth e colaboradores⁴¹ visando a síntese do ácido Okadaico foi relatado, em uma das etapas da síntese, o emprego de 9-BBN que resultou na hidroboração seletiva de uma olefina na presença do acetal PMB de um diol 1,3 também presente na molécula.

Este relato nos levou a testar o método e verificar se o emprego desta borana volumosa seria eficiente na funcionalização do acetal (111), sem a indesejada clivagem do grupo protetor.

Com o uso de 9-BBN observamos a formação do álcool (114), como uma mistura de diastereoisômeros cuja proporção não foi determinada, sendo confirmado por espectrometria de massa (M^+ , $m/e = 344$) e espectroscopia no infravermelho ($\nu_{\text{OH}} = 3417 \text{ cm}^{-1}$). O espectro de RMN ^1H mostrou-se concordante com a formação do álcool (24). Sua análise, porém, é bastante difícil devido a presença de diastereoisômeros.

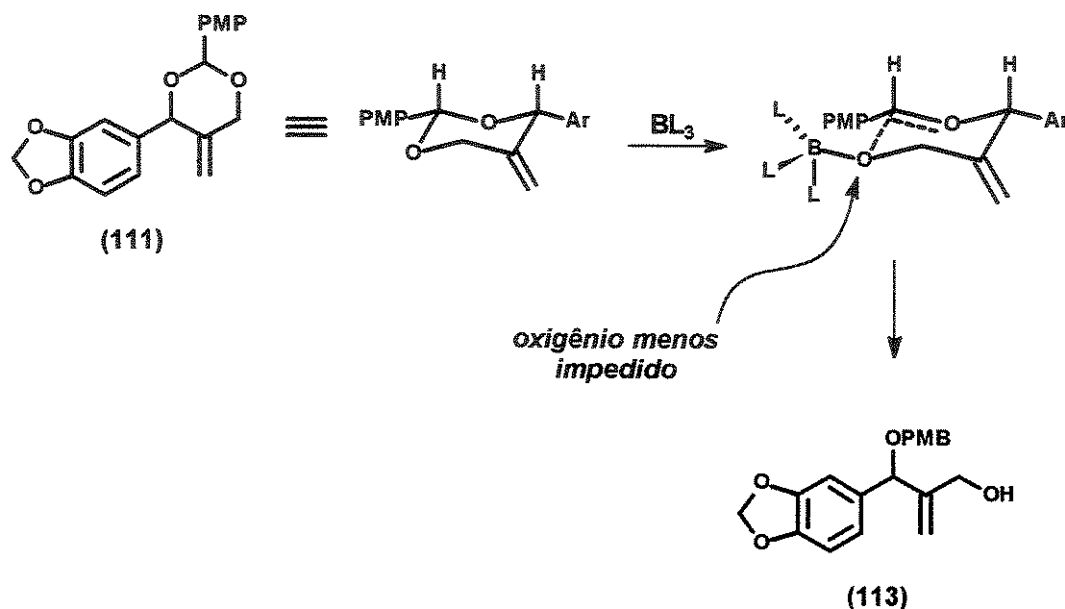


Contudo, os baixos rendimentos, aliado a dificuldade de purificação do bruto reacional devido a formação de vários subprodutos nos levou a abandonar o uso do PMB como grupo de proteção do diol (108).

Existem na literatura vários métodos relatados de abertura regioseletiva de anéis de acetais 4-metoxi-benzilidenos³⁵. De maneira comum, todos os métodos utilizam um eletrófilo e uma fonte de hidreto. Efeitos da polaridade do solvente empregado na solvatação, e conseqüente estabilização de uma carga parcial positiva transiente, são também discutidos^{35c}.

O tamanho do eletrófilo empregado exerce papel fundamental na regioseletividade da abertura do anel pois os ambientes estéreos em torno dos oxigênios do anel são diferentes.

Dessa forma o *esquema 47* ilustra a forma de abertura que provavelmente ocorreu quando a borana volumosa 9-BBN, que funciona como um eletrófilo e também fonte de hidreto, foi utilizada nas reações de hidroboração: a complexação do eletrófilo ao oxigênio menos impedido estereamente e a sucessiva clivagem da ligação C-O associada.



Esquema 47 - Clivagem redutiva seletiva de acetais PMB.

Com o abandono do PMB como grupo protetor, procuramos na literatura uma classe de grupos protetores que fossem mais adequados às condições reacionais empregadas nas conversões previstas para a nossa proposta de síntese.

Durante os últimos 20 anos, éteres de silício tornaram-se os grupos protetores mais utilizados para a proteção de hidroxilas livres. Álcoois sililados são, de maneira geral, facilmente formados a partir do respectivo cloreto de silano, utilizando DMAP ou imidazol²⁷ como catalisador. Para álcoois terciários ou álcoois secundários impedidos, casos onde a sililação é mais complicada, é descrito o emprego de triflatos de silano^{42c}, utilizando 2, 6 lutidina^{42d} ou trietilamina^{42e} como base.

Além disso, inúmeras são as condições experimentais descritas que permitem a desproteção seletiva de álcoois sililados na presença de outros éteres de silício^{42a}. Da mesma forma, se um mesmo grupo protetor for usado para proteger dois ou mais grupos hidroxilas, o éter de silício derivado do álcool menos estereamente impedido será o primeiro a ser desprotegido.

É conhecido que as diferenças nos substituintes ligados ao átomo de silício originam diferenças dramáticas na reatividade destes grupos protetores. Diferenças na reatividade de éteres de silício podem ser avaliadas, levando-se em conta uma variedade de fatores que incluem o controle pelo substrato (a natureza estereo e eletrônica dos substituintes no átomo de silício, o ambiente estereo e eletrônico do álcool e os efeitos de grupos vizinhos do próprio substrato) e também controle pelo reagente empregado.

De maneira geral, o tamanho do substituinte no átomo de silício está diretamente relacionado a velocidade de desproteção sendo que grupos com substituintes pequenos ligados ao silício são mais facilmente clivados sob condições ácidas.

A escolha do grupo ideal pode ser feita baseando-se em um trabalho clássico realizado por Sommer⁴³ onde o autor discute as velocidades de hidrólise ácida ou básica como função dos grupos ligados ao silício.

Sob hidrólise básica, os efeitos estéreos e eletrônicos opõem-se um ao outro. O resultado obtido é que grupos alquílicos volumosos desaceleram a hidrólise ($\text{Me}_3\text{Si} \gg \text{Et}_3\text{Si}$) ao passo que grupos fenila têm pouco efeito ($\text{Me}_3\text{Si} \approx \text{Ph}_3\text{Si}$).

⁴² (a) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031. (b) Davies, J. S.; Higginbotham, C. L.; Tremeer, E. J.; Brown, C.; Treadgold, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3043. (c) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455. (d) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1856. (e) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1269.

⁴³ (a) Sommer, L. H. *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*, McGraw Hill: New York, 1965; pp 130-133. (b) Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797. (c) Denmark, S. E.; Hammer, R. P.; Weber, E. J.; Habermas, K. L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 165. (d) Shirai, N.; Moriya, K.; Kawazoe, Y. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2211.

Contudo, sob condições de hidrólise ácida, ambos efeitos estéreos e eletrônicos desaceleram a hidrólise porém a velocidade é mais fortemente influenciada por efeitos eletrônicos ($\text{Me}_3\text{Si} = 400 \times \text{Ph}_3\text{Si}$) do que por efeitos estéreos ($\text{Me}_3\text{Si} = 60 \times \text{Et}_3\text{Si}$).

Assim, a presença de substituintes retiradores de elétrons no átomo de silício aceleram a hidrólise catalisada por base dos éteres de silício ao passo que grupos doadores de elétrons aceleram a hidrólise catalisada por ácido. A tabela abaixo resume o que foi discutido.

Condições	Efeito Estéreo		Efeito Eletrônico	
	grande	pequeno	retirador de elétrons	doador de elétrons
Ácidas	lenta	rápida	lenta	rápida
Básicas	lenta	rápida	rápida	lenta

Tabela 2 - Efeito dos substituintes no átomo de silício nas velocidades de hidrólise dos respectivos éteres de silício.

A grande dificuldade encontrada no uso de PMB como protetor foi o fato de que eletrófilos podem se complexar com os oxigênios do anel, levando a clivagem do mesmo.

Dessa forma o emprego de éteres de silício como grupos protetores nos pareceu bastante apropriado visto que é conhecido que a basicidade do oxigênio em éteres de silício é menor do que em éteres alquílicos.

Esta observação experimental foi explicada em 1990 quando Schreiber e colaboradores⁴⁴ comprovaram, através de cálculos *ab initio*, que a menor participação dos elétrons dos orbitais não ligantes do oxigênio no HOMO da molécula não se deve a interações destes com orbitais “d” do silício, conforme se imaginava. Na verdade este efeito se deve a interações dos elétrons não ligantes do oxigênio com orbitais de simetria π no átomo de silício, resultando num HOMO de menor energia em éteres de silício do que em éteres alquílicos.

Levando em consideração todos esses fatores optamos por proteger a hidroxila secundária do aduto de Baylis-Hillman (**93a**) com um grupo volumoso e por isso mais resistente tanto a hidrólise ácida quanto a hidrólise básica e, posteriormente, a hidroxila

⁴⁴ Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.

primária com um grupo mais lábil já que ao final da síntese esta hidroxila deve ser desprotegida primeiro e de maneira seletiva.

O composto (115), *esquema 48* foi preparado a partir do aduto de Baylis-Hillman (93a) utilizando o triflato de triisopropilsilano (TIPSOTf) como agente sililante, na presença de 2,6-lutidina, em diclorometano anidro.

A vantagem do uso de triflatos de silício ao invés dos respectivos cloretos torna-se evidente já que reduz consideravelmente o tempo de reação e conduz a rendimentos quase quantitativos.

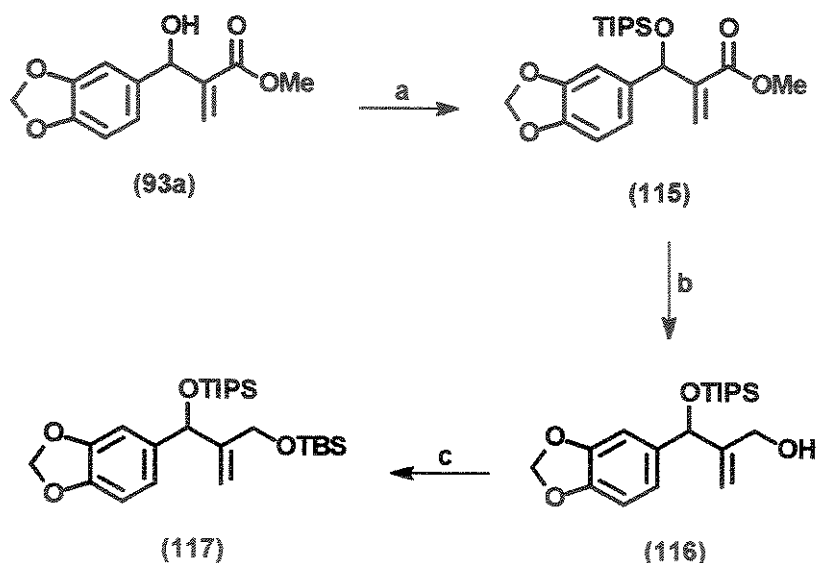
A identificação do composto apolar formado foi feita através de espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , Infravermelho e Massa de Alta Resolução. O desaparecimento da absorção em torno de 3465 cm^{-1} no espectro de infravermelho, associado ao aparecimento de um multiplete integrando 21 hidrogênios entre 0,8 - 1,2 ppm no espectro de RMN ^1H e o aparecimento dos sinais em 12,2 e 17,9 ppm correspondendo aos carbonos CH e CH_3 , respectivamente, do grupo protetor no espectro de RMN ^{13}C , confirmaram a formação do composto (115).

A etapa seguinte foi a redução quimiosseletiva da função éster na presença da dupla ligação presente no composto (115) utilizando DIBAL-H. A análise do espectro de infravermelho mostrando o desaparecimento do estiramento característico de carbonila de éster α,β -insaturado em 1720 cm^{-1} e o aparecimento da absorção de OH em 3375 cm^{-1} indicaram a redução completa da carbonila do éster.

No espectro de RMN ^1H o desaparecimento do singlete em 3,7 ppm (OMe) e o aparecimento de dois dubletos em 3,9 e 4,1 ppm com $J = 13\text{ Hz}$ referentes aos hidrogênios diastereotópicos formados confirmaram a formação de (116). Conforme já discutido para o composto (100), o experimento DEPT mostrou-se importante na elucidação do espectro de RMN ^{13}C do composto (116), visto que o sinal do carbono terciário benzílico ficou sobreposto ao sinal do carbono do CDCl_3 .

Seguindo a estratégia de proteger a hidroxila primária com um grupo que possa ser futuramente removido seletivamente na presença do TIPS secundário, utilizamos o triflato de *t*-butildimetilsilano como agente sililante.

Dessa forma o composto (117) foi obtido, com rendimento quantitativo, após 30 minutos de reação. As análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C , Infravermelho e Massa de Alta Resolução sustentam a formação do produto.



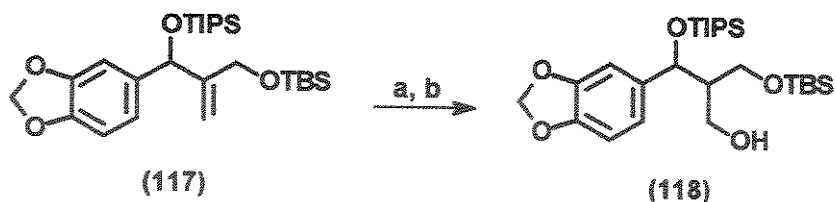
Reagentes e condições: a) TIPSOTf, CH_2Cl_2 , 2,6-lutidina, t. a., 30 min, 95%; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, 91%; c) TBSOTf, CH_2Cl_2 , 2,6-lutidina, t. a., 30 min, 100%.

Esquema 48 - Sequência de etapas visando a formação do diol biprotetido **(117)**.

Com o diol diprotetido **(117)** em mãos, partimos para a funcionalização da dupla ligação através de reações de hidroboração⁴⁵. Como a borana 9-BBN apresentou melhores resultados nas reações com o composto **(111)**, optamos por usá-la para a hidratação anti-Markovnikov de **(117)**. Esta reação envolve a adição *syn* da espécie $\text{R}_2\text{B-H}$ seguida de uma oxidação estereoespecífica que leva ao álcool desejado.

Desta vez, felizmente, observou-se a formação do álcool **(118)** com rendimento de 70%. Um largo excesso de 9-BBN (7 eq.) foi usado visando diminuir o tempo de reação. O aparecimento de uma absorção em 3441 cm^{-1} no espectro de infravermelho determinou a formação do álcool.

⁴⁵ (a) Zweifel, G.; Brown, H. C. *Organic Reactions* **1963**, 13, cap. 01, 1. (b) Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley: New York, 1995; Vol. 1, 622 - 644. (c) Lane, C. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1437. (d) Preparação da 9-BBN a partir do 1, 5-cyclooctadieno: Brown, H. C.; Mandal, A. K.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1392.



Reagentes e condições: a) 9-BBN, THF, 0 °C -> t. a., 16 h; b) NaOH 3 M, H₂O₂ 30%, 0 °C -> t. a., 2 h, 70%.

Esquema 49 - Hidroboração de (117) com 9-BBN.

À primeira vista, o espectro de RMN ¹H é complexo devido a presença dos diastereoisômeros *syn* e *anti*, não separáveis, formados na reação. Da mesma forma, todos os sinais no espectro de RMN ¹³C aparecem duplicados.

Conforme indica a integração dos dois dubletos em torno de 5 ppm houve uma pequena seleção diastereofacial 1,2 durante a adição *syn* da borana à olefina, dando origem a diastereoisômeros na modesta proporção de 1 : 1,5.

Com o auxílio do experimento de correlação COSY, foi possível estabelecer de maneira correta a relação entre os sinais para cada um dos diastereoisômeros formados, embora muitas constantes de acoplamento não possam ser determinadas devido a sobreposição de sinais.

Métodos gerais visando a oxidação direta de álcoois aos respectivos ácidos carboxílicos são relativamente escassos na literatura, sendo muitas vezes incompatíveis com outros grupos funcionais existentes na molécula. Condições para esta transformação incluem a oxidação de Jones^{46a, b}, PDC/DMF^{46c}, o sistema RuCl₃/H₅IO₆^{46d}, o uso CrO₃ catalítico na presença de H₅IO₆^{46e} e mais recentemente a combinação de TEMPO/NaOCl catalíticos com NaO₂Cl^{46f}. Dentre estes métodos, alguns são incompatíveis com o protetor TBS primário presente no composto (118), pois as oxidações são feitas em meio ácido.

⁴⁶ (a) Dounay, A. B.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 451. (b) Mulzer, J.; Meier, A.; Buschmann, J.; Luger, P. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 566. (c) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399. (d) Revisão sobre o uso de RuCl₃ em síntese orgânica: Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599. (e) Zhao, M.; Li, J.; Song, Z.; Desmond, R.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5323 e referências citadas. (f) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564 e referências citadas.

Para a nossa surpresa, foi observada uma indução facial 1,2 razoavelmente maior, na proporção de 1 : 4, evidenciada pela integração dos dois dubletos em torno de 5 ppm. Na região compreendida entre 1,7 - 4,0 ppm no espectro de RMN ^1H os sinais do diastereoisômero majoritário podem ser facilmente visualizados ao passo que a identificação dos sinais do diastereoisômero minoritário fica prejudicada por este último estar presente em menor concentração.

Este resultado é bastante animador e nos levou a examinar possíveis estados de transição que expliquem esta estereodiferenciação e investigar quais são os fatores que podem melhorar esta seletividade diastereofacial.

Existe na literatura vários relatos onde ocorre seleção facial em reações envolvendo mecanismo de adição *syn* a olefinas portadoras de um centro estereogênico adjacente^{49a-f}.

Estudos realizados por Houk^{50a, b} indicam que a interação primária em hidroborações não catalisadas é aquela entre o orbital p vazio da borana e o orbital π preenchido do alceno. Considerando que boranas são espécies eletrofílicas, é esperado que a ligação dupla apresente um caráter deficiente de elétrons no estado de transição. Ainda, quando substituintes alílicos apresentam eletronegatividades diferentes, efeitos eletrônicos secundários orientam estes substituintes de uma determinada maneira em relação a aproximação do eletrófilo.

Esta interação secundária de orbitais, que leva a uma estabilização do estado de transição, será máxima quanto mais próximos forem os níveis energéticos entre a ligação σ adjacente e o LUMO da espécie no estado de transição, que é formado basicamente pelo LUMO do eletrófilo com o HOMO da olefina (*figura 13a e 13b*). Isto ocorre quando o substituinte que for melhor doador de elétrons ocupar a posição *anti*. Caso não existam diferenças eletrônicas consideráveis entre os substituintes, o mais volumoso deles é que ocupará a posição *anti* ao ataque da borana. (*figura 13c*).

⁴⁹ (a) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487. (b) Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020. (c) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671. (d) Vedejs, E.; Kruger, A. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4790. (e) Gung, B. W.; Ohm, K. W.; Smith, D. T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 167. (f) Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 491.

⁵⁰ (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231*, 1108. (b) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Metz, J. T.; Paddon-Row, M. N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257.

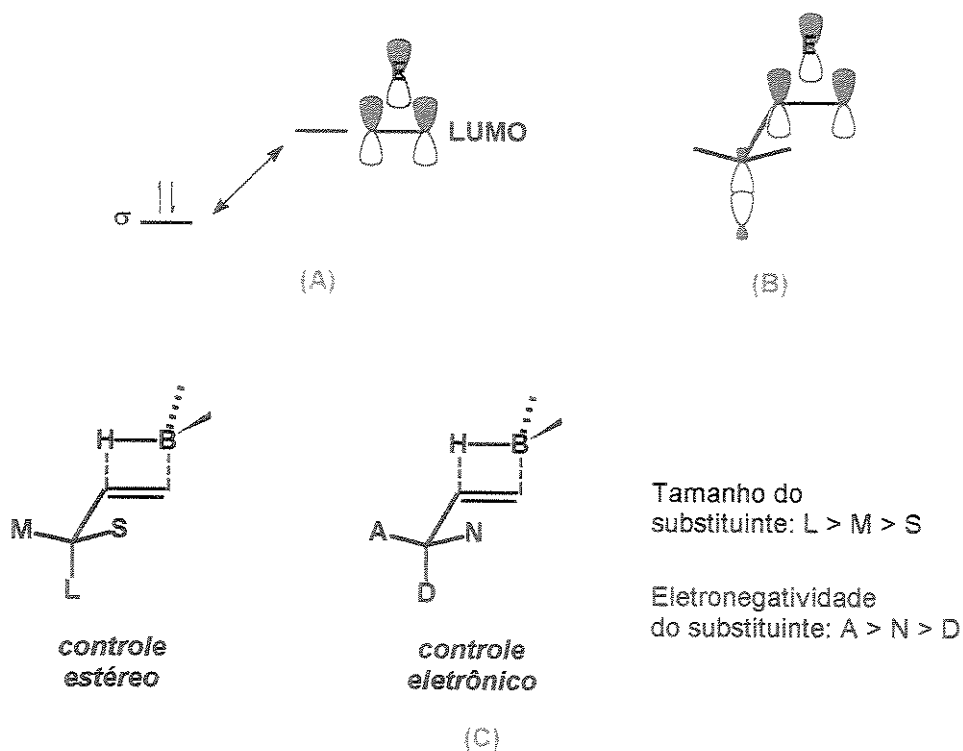


Figura 13 - Interações estéreas e eletrônicas em adições eletrofilicas.

Com base nestes modelos propomos possíveis estados de transição imaginados para explicar a seletividade facial observada. Considerando o ataque da borana pelas faces α e β e a livre rotação da ligação adjacente à dupla ligação, são mostrados, na *figura 14*, os seis possíveis estados de transição. Nas estruturas A, B e C, a aproximação da borana ocorre pela face α , levando ao diastereoisômero *anti*. Para as estruturas D, E e F, a aproximação da borana ocorre pela face β , levando ao diastereoisômero *syn*.

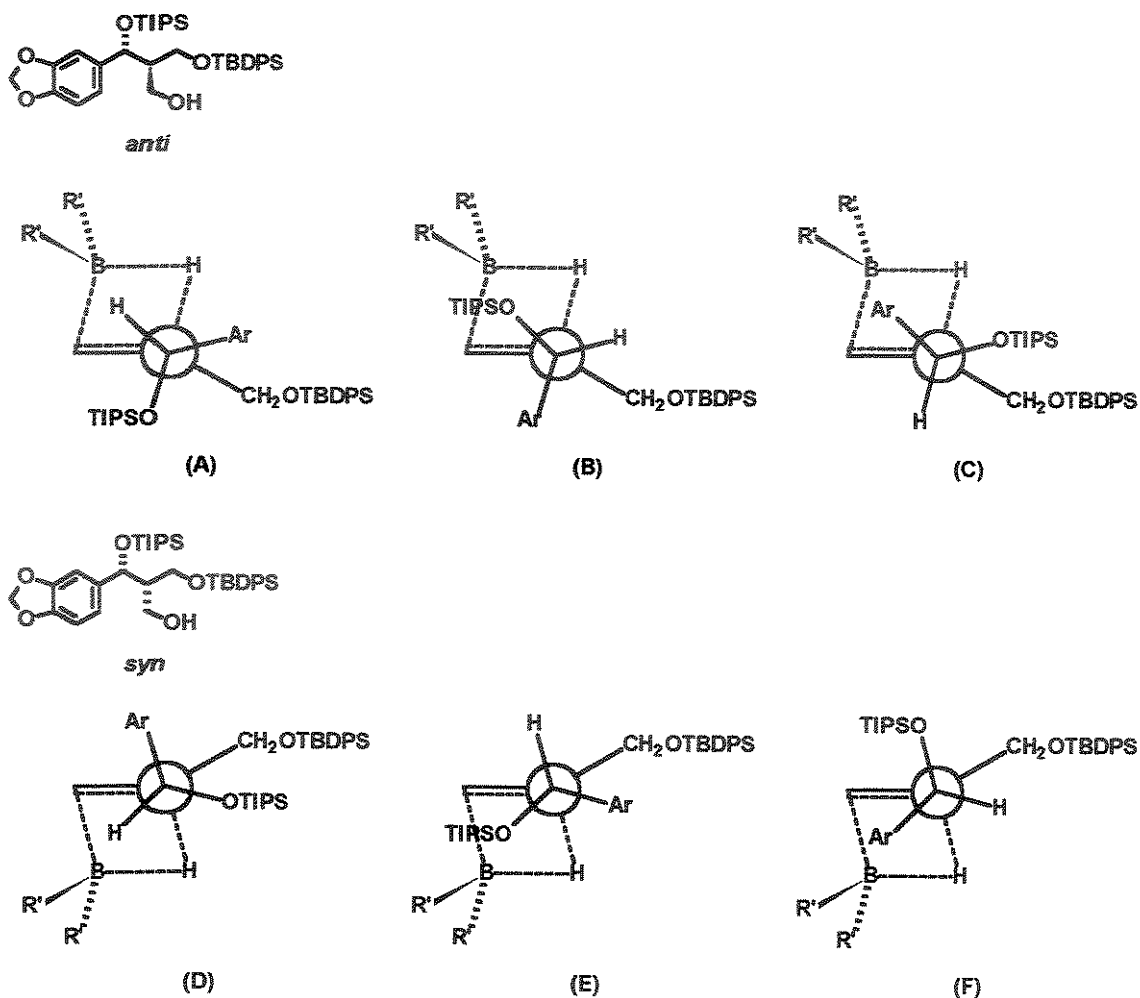


Figura 14 - Possíveis estados de transição.

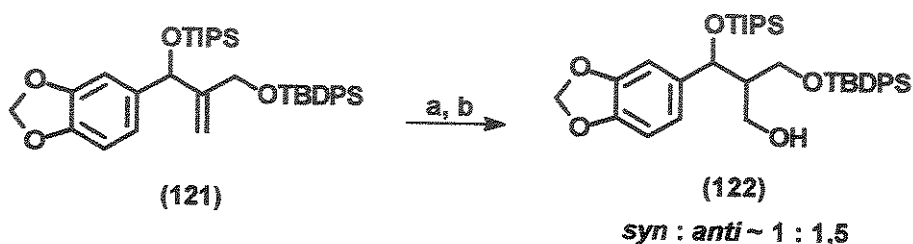
Uma análise rápida das seis estruturas propostas revela que os estados de transição C e E, onde o substituinte menos volumoso (H) está ocupando a posição *anti*, são os de mais alta energia, já que são justamente os substituintes mais volumosos que preferem a posição *anti* à aproximação do eletrófilo.

Outra característica importante em reações de hidroboração que utilizam boranas volumosas, como é o caso da 9-BBN, é que os estados de transição de menor energia devem necessariamente apresentar o grupo de menor volume estereo na posição interna, próxima a borana (no nosso caso é o átomo de hidrogênio que fica nesta posição). Esta observação, discutida por Houk, nos leva a considerar que os estados de transição B e F são também desfavorecidos.

Para confirmarmos que esta afirmação é válida para o nosso substrato, resolvemos fazer a reação de hidroboração do substrato (121) sob as mesmas condições anteriores, porém utilizando BH_3 em dimetilssulfeto.

Neste caso, com uso de uma borana não volumosa, é esperado que ocorra perda na seletividade observada com 9-BBN, uma vez que já não é mais necessário que o grupo de menor volume estéreo assuma a posição interna.

De fato, o uso de BMS levou a formação do álcool (122) em rendimento não otimizado de 60%, dando origem aos diastereoisômeros *syn* e *anti* na proporção aproximada de 1 : 1,5, respectivamente, confirmando a importância das interações estéricas da borana volumosa 9-BBN para a obtenção de melhor diastereoseletividade.



Reagentes e condições: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t. a.}$, 16 h; b) NaOH 3 M, H_2O_2 30%, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t. a.}$, 1,5 h, 60%.

Esquema 53 - Reação de hidratação anti-Markovnikov de (121) com BMS.

Por esses motivos, consideramos que os estados de transição A e D são os mais coerentes para explicar a seletividade facial observada.

No primeiro, mostrado na figura 14A, é apresentado um modelo que leva em consideração unicamente fatores estéreos: a ligação onde está conectado o grupo mais volumoso (OTIPS) fica *anti* a ligação que se forma oriunda do ataque eletrofílico. Esta conformação preferencial no estado de transição leva ao produto *anti*.

Por outro lado, a figura 14D mostra a conformação preferencial no estado de transição quando levamos em consideração fatores eletrônicos. A ligação C (sp^3) - C (sp^2) de um anel rico em elétrons é melhor doadora de elétrons que a ligação C (sp^3) - OSiR₃, levando a primeira a posicionar-se *anti* à aproximação do eletrófilo. Esta conformação preferencial no estado de transição leva ao produto *syn*.

Como pode ser visto claramente, efeitos estéreos e eletrônicos se opõem levando a aproximação do eletrófilo por faces diferentes. Esta competição pode ser a explicação para a baixa diastereosseletividade observada na hidroboração do substrato (117).

É interessante notar que a substituição do grupo TBS em (117) pelo grupo TBDPS em (121) levou a um incremento na seletividade facial, mesmo este grupo encontrando-se mais afastado do sítio de reação. Contudo, o motivo que levou a este acréscimo ainda não foi entendido.

Tendo obtido o álcool (122) que possui dois grupos bastante resistentes a hidrólise, tomamos a decisão de oxidá-lo diretamente ao ácido usando as condições de oxidação de Jones, que utiliza meio fortemente ácido.

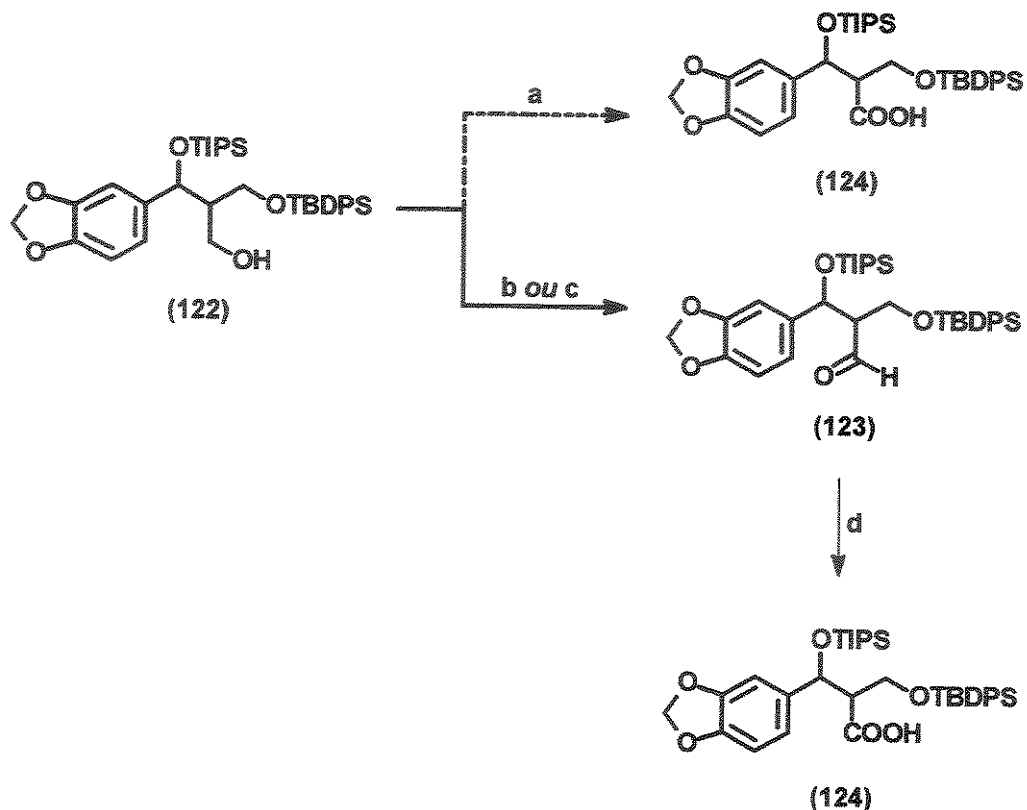
Para a nossa infelicidade, o consumo do material de partida só foi completo após aproximadamente 3 h de reação, tempo suficiente para que a hidrólise ácida dos grupos protetores ocorresse em grande extensão, levando a rendimentos muito baixos do ácido (124) desejado.

Dessa forma, fomos induzidos a introduzir uma etapa a mais na nossa estratégia de síntese, fazendo a conversão do álcool ao ácido em duas etapas, passando pelo aldeído.

O uso de PDC em diclorometano anidro mostrou-se eficaz na obtenção do aldeído (123). Nos primeiros experimentos a reação revelou-se consideravelmente lenta. Este problema foi solucionado com a adição de peneira molecular 4 Å durante a oxidação, permitindo ainda a diminuição da quantidade de PDC utilizada.

O isolamento dessa reação merece atenção especial pois a partição do bruto reacional com água leva a rendimentos em torno de 30%. Ao contrário, o bruto reacional deve ser filtrado em coluna de sílica elevando desta forma o rendimento para 65%.

O desaparecimento de dois hidrogênios carbinólicos simplificou o espectro de RMN ^1H na região compreendida entre 3,5 - 4,5 ppm. O aparecimento de uma absorção de carbonila em 1724 cm^{-1} no espectro de infravermelho e de um sinal em torno de 10 ppm no espectro de RMN ^1H indicaram a formação do aldeído (123).



Reagentes e condições: a) CrO₃, H₂SO₄, H₂O, acetona, 0 °C; b) PDC, P. M. 4 Å, CH₂Cl₂, t. a., 14 h, 65%; c) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, P. M. 4 Å em pó, 15 min, t. a., 96%; d) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, t-BuOH, H₂O, 2-metil-2-buteno, 14 h, 0 °C -> t. a., 90%.

Esquema 54 - Reações de oxidação visando o ácido (124).

Devido aos baixos rendimentos obtidos na reação de oxidação do álcool (122) até o aldeído (123), utilizando PDC/DCM, decidimos investigar novas metodologias de oxidação que nos levassem a melhores resultados.

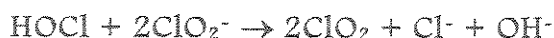
O uso de quantidades catalíticas de TPAP⁵¹, NMO como co-oxidante em diclorometano anidro mostrou-se bastante eficiente na oxidação seletiva do álcool (122), levando, após rápida filtração em sílica do bruto reacional, à obtenção do aldeído (123) com excelente grau de pureza e 96% de rendimento.

Para a obtenção do ácido carboxílico (124) a partir do aldeído correspondente foi empregado como oxidante clorito de sódio que oxida aldeídos sob condições

⁵¹ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis*, 1994, 639.

consideravelmente brandas⁵². Este método é bastante eficiente, conduzindo a reações limpas e com elevado rendimento.

No entanto o íon hipoclorito deve ser removido do meio reacional a fim de evitar reações laterais, já que o par redox HOCl / Cl⁻ é um oxidante mais poderoso que o par ClO₂⁻ / HOCl. Outra desvantagem é a oxidação do íon ClO₂⁻ para ClO₂, de acordo com a equação abaixo.



Por isso, nas oxidações com clorito de sódio se faz necessário o uso de um trapeador do íon hipoclorito. Isto é feito seguindo procedimentos que relatam o uso de 2-metil-2-butenos^{52a}, H₂O₂ 35%^{52b}, entre outros seqüestradores, em meio tamponado levemente ácido, a fim de acelerar o armadilhamento do íon hipoclorito, evitando reações indesejadas.

A análise do espectro de infravermelho do bruto reacional revelou o aparecimento de uma banda larga entre 2600 - 3500 cm⁻¹, evidenciando a formação do ácido (124).

Para a nossa satisfação, tornou-se possível a separação dos diastereoisômeros presentes desde a hidroboração, propiciando uma análise de RMN mais detalhada dos isômeros formados e abrindo caminho para uma análise posterior que determinou qual dos diastereoisômeros (*syn* ou *anti*) foi formado preferencialmente durante a hidroboração.

A *figura 15* esboça os acoplamentos existentes entre os hidrogênios benzílico (H¹), α carboxila (H²) e os hidrogênios carbinólicos (H^{3'} e H^{3''}), para o diastereoisômero majoritário. O sinal do hidrogênio H², que seria um duplo-duplo-dublete, aparece como um duplo-triplete cruzado devido as constantes de acoplamento *J*_{2, 3'} e *J*_{2, 1} serem muito próximas.

⁵² (a) Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. (b) Dalcanele, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567. (c) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.

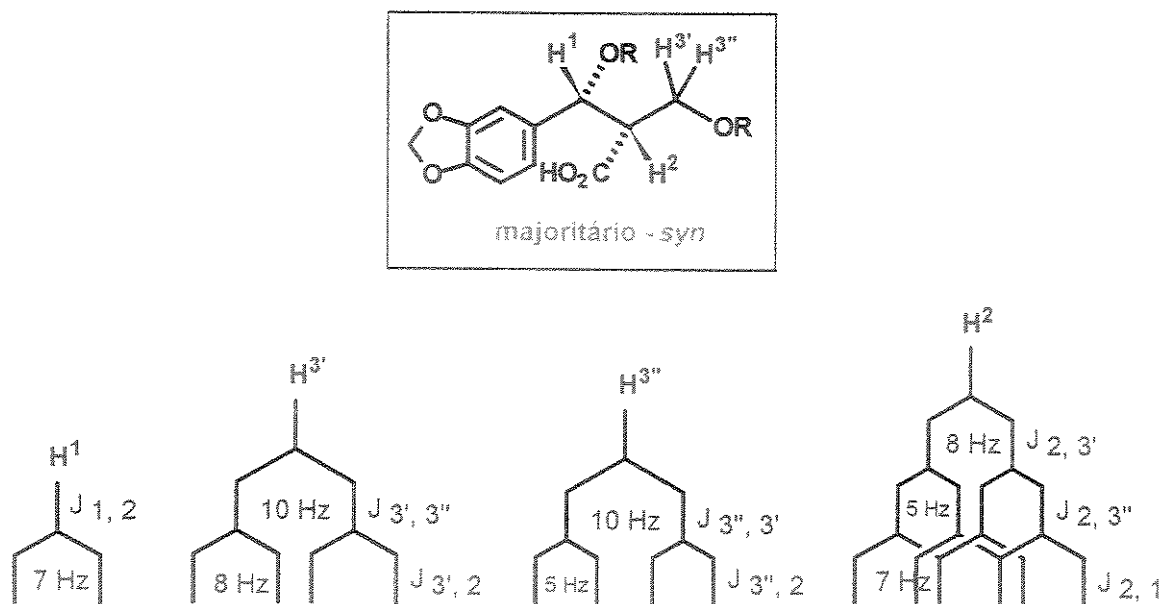


Figura 15 - Esboço dos acoplamentos $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do isômero majoritário *syn*.

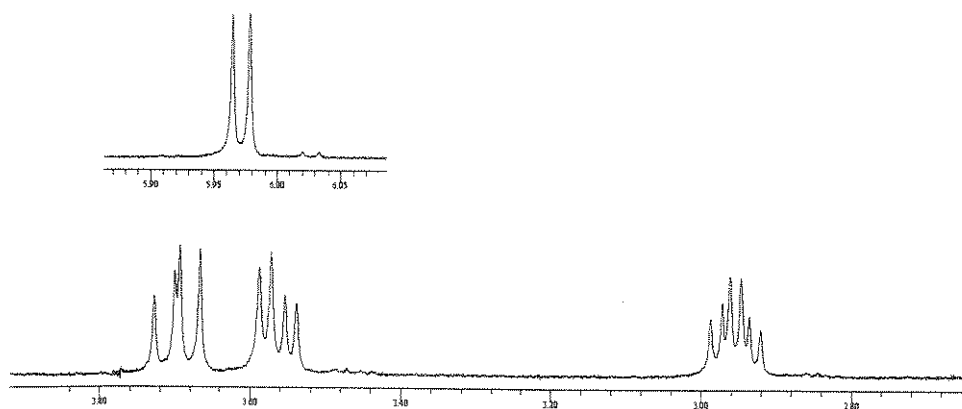


Figura 16 - Expansão do isômero majoritário *syn*.

Da mesma forma, a *figura 17* ilustra a multiplicidade dos hidrogênios H^1 , H^2 , $\text{H}^{3'}$ e $\text{H}^{3''}$, para o diastereoisômero minoritário, devido aos mesmos acoplarem entre si. O hidrogênio $\text{H}^{3''}$ aparece como um falso tripleto pois acopla com $\text{H}^{3'}$ e H^2 com constantes próximas. O mesmo argumento é utilizado para justificar o falso duplo-triplete observado para o hidrogênio H^2 .

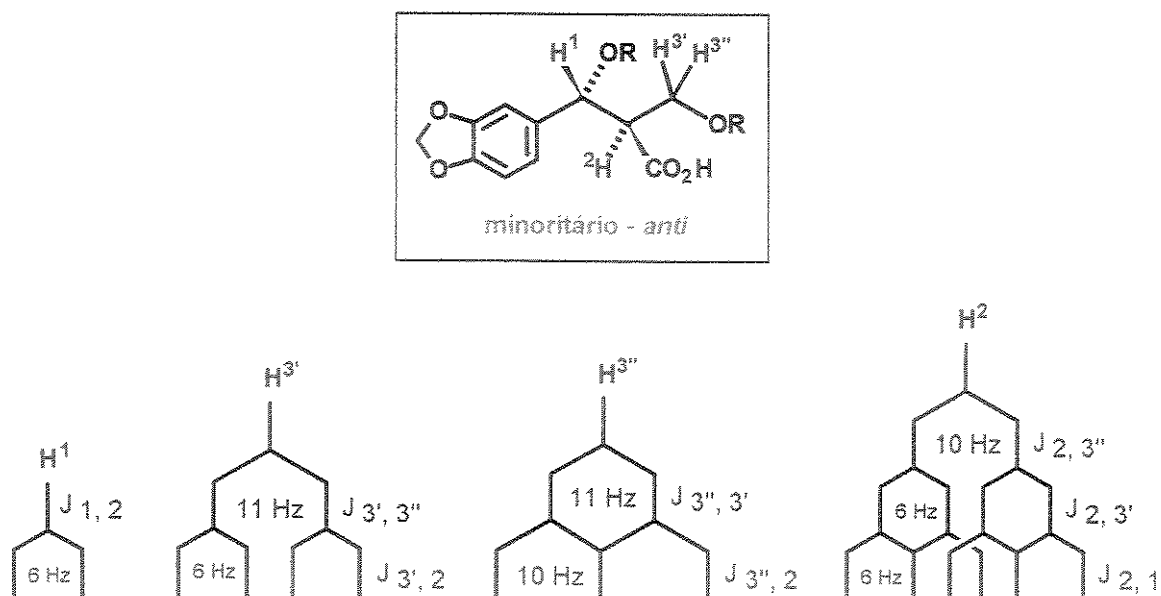


Figura 17 - Esboço dos acoplamentos $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do isômero minoritário *anti*.

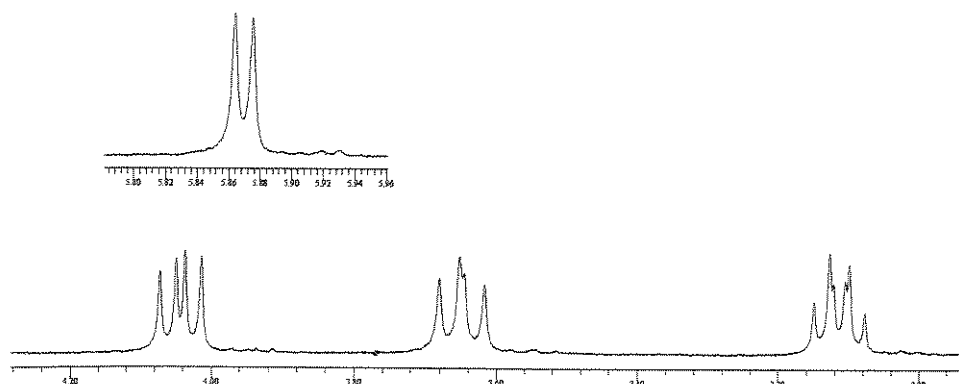


Figura 18 - Expansão do isômero minoritário *anti*.

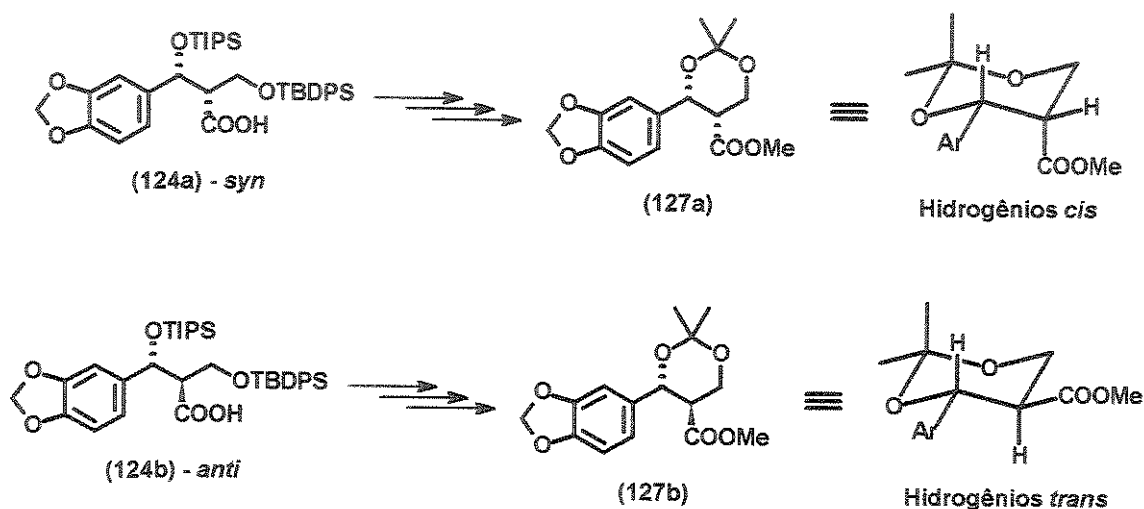
Identificação dos diastereoisômeros formados:

Conforme discutido anteriormente, a adição *syn* de 9-BBN sobre a dupla ligação do composto (121) ocorreu com seleção diastereofacial 1,2 levando a formação de diastereoisômeros na proporção de 4 : 1.

Com a obtenção do ácido (124), esses diastereoisômeros puderam ser separados por cromatografia rápida em coluna de sílica, abrindo caminho para um estudo paralelo aqui descrito que determinou qual dos diastereoisômeros foi formado preferencialmente.

Para obter dados que comprovassem de maneira inequívoca a estereoquímica relativa dos diastereoisômeros formados, imaginamos chegar aos acetais cíclicos (127a) e (127b) e, através das constantes de acoplamento dos hidrogênios benzílicos, verificar a relação existente entre eles.

Conforme ilustra o *esquema 55*, para o composto ciclizado (127a) a relação entre o hidrogênio benzílico e o hidrogênio adjacente é *cis* o que corresponde ao diastereoisômero alifático *syn* (124a). No entanto, para o acetal (127b) esta mesma relação entre os hidrogênios é *trans*-diaxial, correspondendo ao diastereoisômero alifático *anti* (124b).



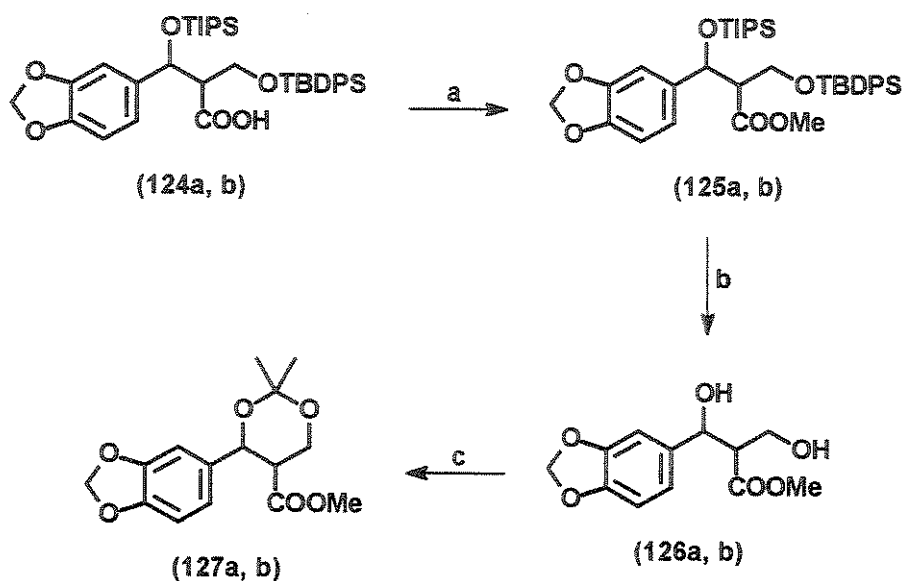
Esquema 55 - Relação entre os compostos alifáticos e os respectivos acetais.

Sustentados por essa possibilidade, demos início a seqüência de reações mostradas no *esquema 56*, visando a obtenção em separado dos acetais (127a) e (127b). Para diminuir a polaridade dos compostos e minimizar perdas durante as etapas de isolamento e purificação, procedemos a esterificação do ácido carboxílico presente em (124a, b) utilizando uma solução de diazometano em éter etílico. Sem purificação, foi então realizada a clivagem dos éteres de silício presentes em (125a, b) para a obtenção dos dióis (126a, b), que foram purificados em coluna cromatográfica. A ciclização dos dióis

(126a, b) foi feita na presença de 2,2-dimetoxipropano e quantidades catalíticas de ácido canforsulfônico.

Inesperadamente, a reação de ciclização do diol majoritário apresentou problemas, não ocorrendo o consumo completo do material de partida, mesmo após 24 h de reação. Mesmo assim, a reação foi interrompida neste ponto, já que a análise por TLC apontava o acetal de interesse como produto majoritário. No entanto, o espectro de RMN ^1H revelou que o produto obtido na acetalização estava quase que totalmente na forma do diol aberto (126). A análise posterior por TLC do acetal dissolvido em CDCl_3 indicou o desaparecimento do mesmo e intensificação da mancha mais polar relativa ao diol (126). Dessa forma, acreditamos que a abertura ocorreu imediatamente após o acetal ser dissolvido em CDCl_3 , não sendo possível sua análise por RMN ^1H .

Ao contrário, para o diol minoritário, o consumo total do material de partida ocorreu com 6 h de reação e o acetal formado revelou-se estável, sendo possível sua identificação e análise detalhada por RMN ^1H .



Reagentes e condições: a) CH_2N_2 , éter etílico, 15 min; b) TBAF, THF, 2 h; c) DMP, CSA, 6 h, 38% (3 etapas).

Esquema 56 - Via de acesso aos acetais (127a, b).

A dependência da constante de acoplamento vicinal 3J (H, H) em função do ângulo diedro Φ para anéis de seis membros saturados é expressa pela curva de Karplus;

(ver figura 19). Esta correlação pode ser também aplicada a anéis saturados de seis membros contendo heteroátomos, constituindo uma das relações mais importantes em análise conformacional⁵³. De acordo com essa curva as constantes de acoplamento são máximas para $\Phi = 0^\circ$ ou 180° e mínimas para $\Phi = 90^\circ$.

Para o cicloexano, por exemplo, a constante de acoplamento axial-axial a três ligações ($^3J_{aa}$) está na faixa entre 7-9 Hz ao passo que a constante axial-equatorial ($^3J_{ae}$) está compreendida entre 2-5 Hz.

A figura 19 esboça os acoplamentos existentes entre os hidrogênios benzílico (H^1), α carboxila (H^4) e os hidrogênios carbinólicos (H^2 e H^3) para o acetal cíclico minoritário. A constante $^3J_{1,4}$ de 11 Hz caracteriza uma relação *trans*-diaxial entre estes hidrogênios vicinais, o que leva a conclusão de este se tratar do composto (127b), relacionando-se com a estrutura alifática *anti* (124b). O sinal do hidrogênio H^2 , aparece como um tripleto devido às $J_{2,3}$ e $J_{2,4}$ serem muito próximas. Por exclusão o acetal majoritário instável, que não pôde ser caracterizado, provém do diastereoisômero alifático *syn* (124a).

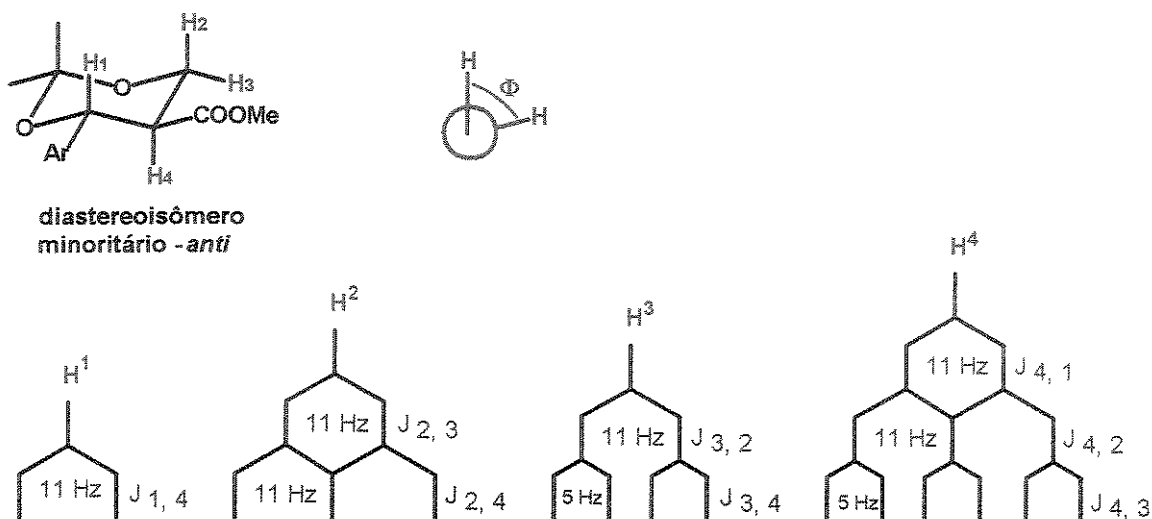


Figura 19 - Esboço dos acoplamentos $^1H - ^1H$ do isômero minoritário.

⁵³ Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, third edition, Wiley-VCH, 1998, p. 90.

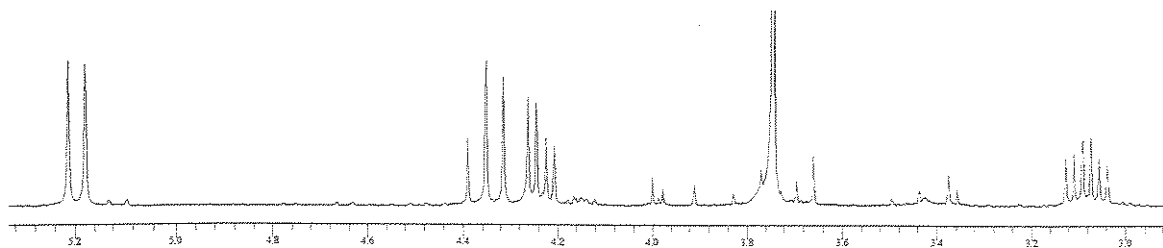
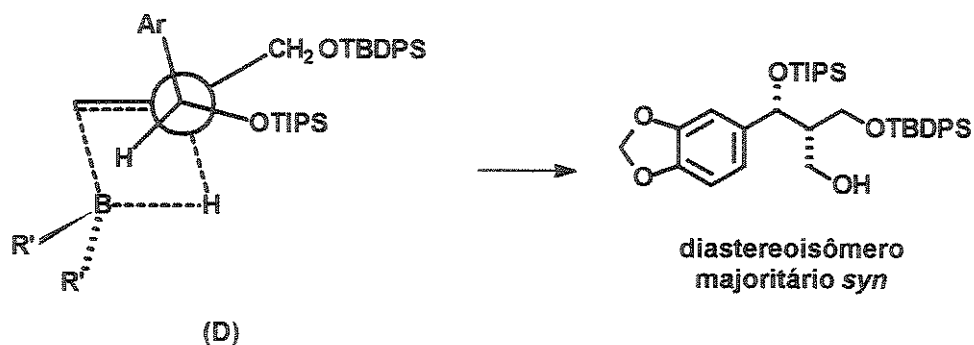


Figura 20 - Expansão do espectro de RMN ^1H do acetal minoritário.

Dessa forma, o modelo de estado de transição que melhor explica a seletividade observada é aquele que coloca perpendicular ao plano da dupla ligação, o substituinte que, por efeitos eletrônicos, for o melhor doador de elétrons para o sistema pi da dupla ligação. Com base neste efeito, deve ficar antiperiplanar ao ataque da borana a ligação onde esta conectado o anel aromático rico em elétrons, conforme ilustra o esquema abaixo.

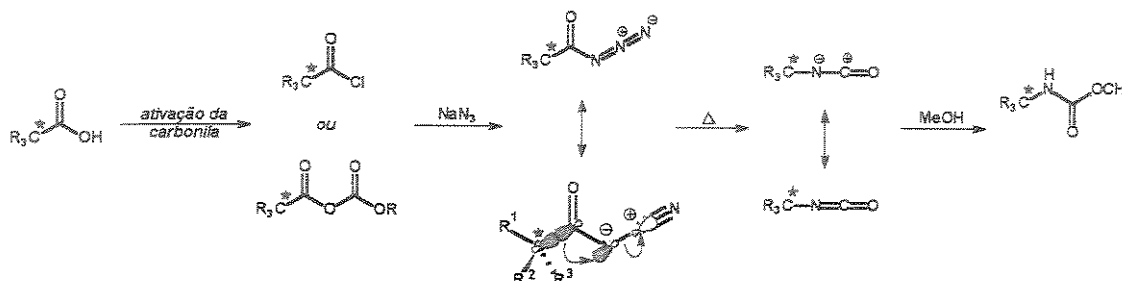


Esquema 57 - Modelo de estado de transição que leva ao diastereoisômero *syn*.

Com a caracterização do ácido (124), começamos a estudar os métodos existentes para a execução do rearranjo de Curtius que nos levaria ao carbamato (131). No rearranjo de Curtius a etapa chave consiste na conversão térmica de uma acil azida ao correspondente isocianato. Por sua vez, as acil azidas são preparadas pela ação da azida de sódio sobre um anidrido misto⁵⁴ ou cloreto de ácido⁵⁵.

⁵⁴ (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* 1999, 943. (b) Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, S.; Sashida, H.; Mori, K. *Tetrahedron* 1984, 40, 1783.

O mecanismo do rearranjo de Curtius é concertado e estereoespecífico não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons, conforme ilustra o *esquema 58*.



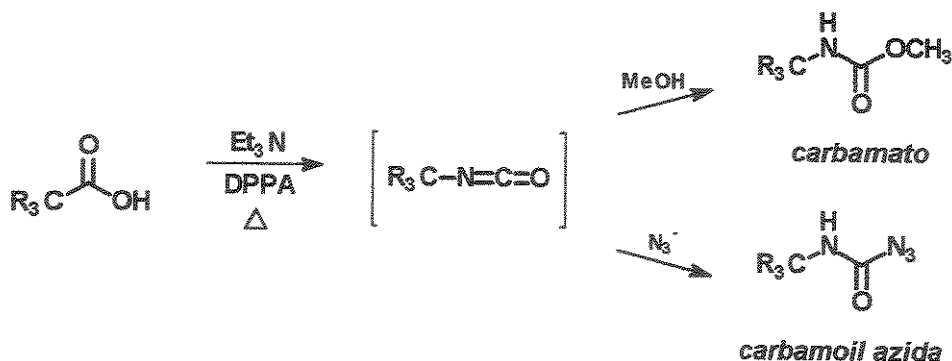
Esquema 58 - O rearranjo de Curtius.

O método mais prático relatado para a obtenção de carbamatos oriundos de ácidos via rearranjo de Curtius é a utilização de DPPA⁵⁶. Este reagente tem a vantagem de ser capaz de transferir a azida (N_3^-) diretamente ao ácido carboxílico sem haver a necessidade de ativação da carbonila através da formação de um derivado mais reativo. Com as condições de refluxo empregadas, uma vez formada a acil azida esta sofre o rearranjo térmico dando origem ao isocianato e este, por sua vez, é trapeado pelo nucleófilo adicionado.

Os grandes inconvenientes desta metodologia são a dificuldade de acompanhamento da reação e purificação dos produtos formados. É relatado também a formação de significativas quantidades de carbamoil azida^{56a} que decompõe-se durante o isolamento diminuindo o rendimento global.

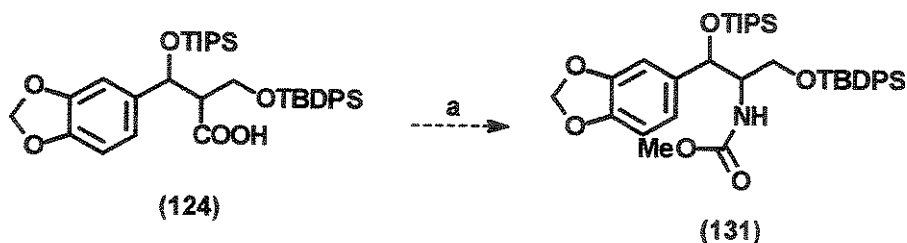
⁵⁵ (a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, 220. (b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. *Synthesis* **1983**, 38. (c) Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. *Synthesis* **1996**, 483. (d) Pires, R.; Burger, K. *Synthesis* **1996**, 1277.

⁵⁶ (a) Sibi, M. P.; Lu, J.; Edwards, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5864. (b) Burgess, K.; Lim, D.; Ho, K.; Ke, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2179. (c) Kimpe, N. D.; Boeykens, M.; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215. (d) Thornton, T. J.; Jarman, M. *Synthesis* **1990**, 295. (e) Leenders, R. G. G.; Ruytenbeek, R.; Damen, E. W. P.; Scheeren, H. W. *Synthesis* **1996**, 1309. (f) Evans, D. A.; Wu, L. D.; Wiener, J. J. M.; Johnson, J. S.; Ripin, D. H. B.; Tedrow, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6411. (g) Jacobi, P. A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413.



Esquema 59 - Formação da carbamoyl azida.

As dificuldades mencionadas foram também observadas por nós durante os experimentos que foram efetuados utilizando DPPA, não havendo indícios que nos levem a saber se houve formação do produto.



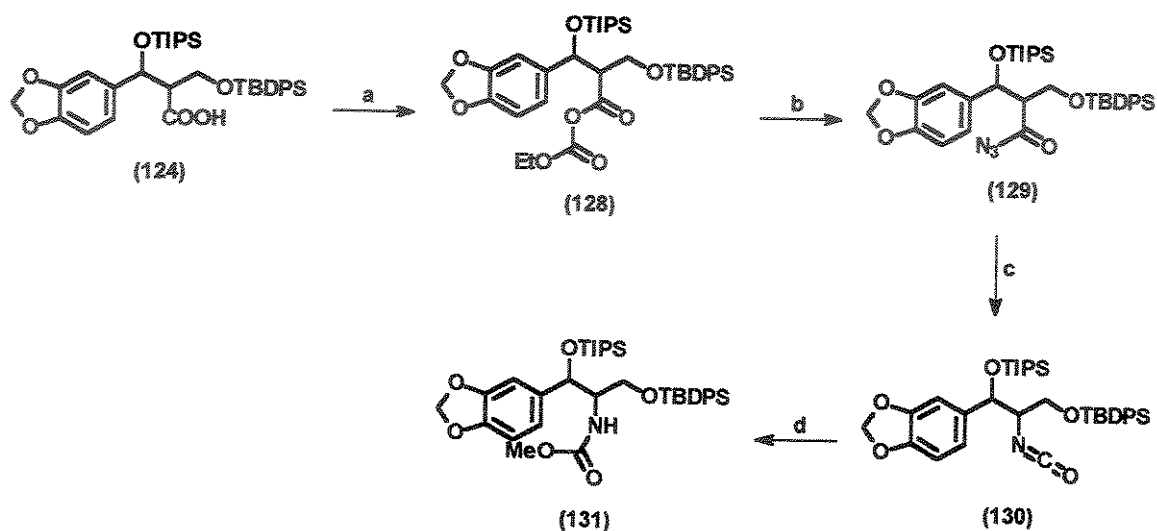
Reagentes e condições: a) DPPA, TEA, tolueno/MeOH, refluxo, 18 h.

Esquema 60 - Uso de DPPA no rearranjo de Curtius.

Partimos então para o método mais geral da reação de Curtius onde o passo crítico é a formação da acil azida. É sabido que uma vez formada, esta rearranja rapidamente originando o isocianato que pode levar ao carbamato se o nucleófilo adicionado nesta última etapa for um álcool.

Do ponto de vista experimental, este método é bastante interessante pois faz uso da espectroscopia no infravermelho como técnica segura de monitoramento da formação da acil azida e da conversão desta ao isocianato. Acil azidas possuem um máximo de absorção na região próxima a 2150 cm^{-1} e isocianatos na região próxima a 2250 cm^{-1} , regiões bastante limpas do espectro de infravermelho o que assegura a utilização desta técnica, sem dúvidas, no acompanhamento da reação.

A sequência de reações foi iniciada pela transformação do ácido (124) no correspondente anidrido misto (128) pelo uso de cloroformiato de etila. O anidrido não foi isolado e a adição de azida de sódio sobre este levou a formação da acil azida (129), confirmada pelo desaparecimento da absorção da carbonila e aparecimento de uma absorção intensa em 2137 cm^{-1} . Da mesma forma, o término do rearranjo térmico foi comprovado pelo aparecimento da absorção de isocianato em 2256 cm^{-1} . O bruto reacional obtido foi refluxado com metanol fornecendo o carbamato (131), confirmado pelo espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C . (esquema 61).



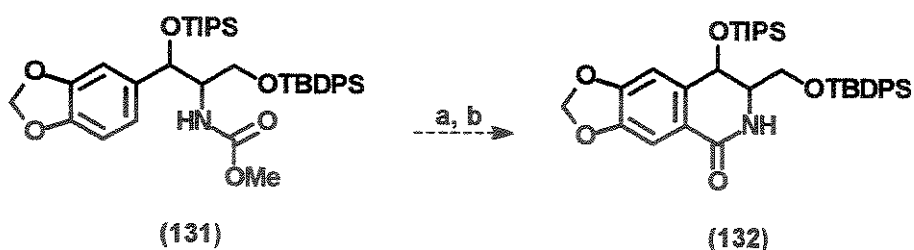
Reagentes e condições: a) cloroformiato de etila, TEA, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min; b) NaN_3 em água, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2h; c) refluxo em tolueno, 2 h; d) refluxo em metanol, 12 h, 60% (4 etapas).

Esquema 61 - Rearranjo de Curtius via formação da acil azida.

Estudos visando a obtenção da lactama (132):

Com a obtenção do carbamato (131) onde as ligações 10b e 4a já estão formadas, demos prosseguimento a etapa final de nossos estudos, visando a obtenção da lactama (132) com a formação do anel B, que integra o esqueleto dos alcalóides Amaryllidaceae polioxigenados com atividade antitumoral.

Infelizmente, a reação de Bischler-Napieralski⁵⁷, relatada com sucesso para algumas sínteses de alcalóides Amaryllidaceae, não rendeu o produto ciclizado desejado, sem qualquer recuperação do substrato de partida. Depois de alguns experimentos, constatamos que a clivagem da ligação O-TIPS ocorreu totalmente com apenas uma hora de reação. A instabilidade do grupo protetor frente às condições reacionais, fato semelhante a este observado também por McNulty⁵⁸, é o motivo ao qual atribuímos o insucesso desta conversão.



Reagentes e condições: a) Tf_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t. a.}$, 18 h; b) HCl 2 N, dioxano, t. a., 10 h.

Esquema 62 - Reação de ciclização de Bischler-Napieralski.

Existem relatos na literatura⁵⁹ que tratam de métodos para a ciclização direta de isocianatos oriundos do rearranjo de Curtius a partir da utilização de ácidos de Lewis.

Resolvemos testar um destes métodos que utiliza SnCl_4 como ácido de Lewis para obtermos a lactama sem a necessidade da reação de Bischler-Napieralski.

Em uma primeira análise, observamos que as condições ácidas haviam clivado o grupo protetor TIPS, porém não foi possível afirmar com certeza se a lactama de interesse havia sido formada.

De fato, após uma análise mais criteriosa, observamos que na verdade o produto formado foi o composto (133), resultado de uma ciclização intramolecular oriunda do

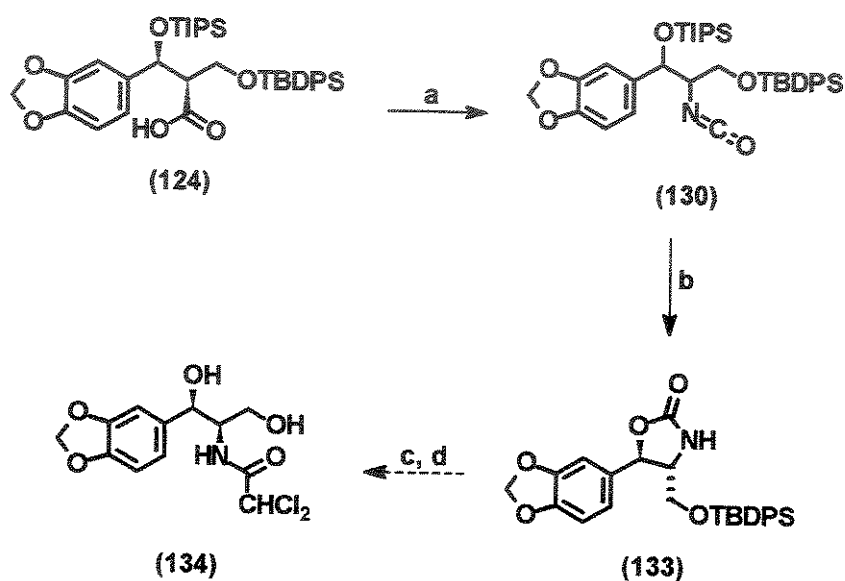
⁵⁷ (a) Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D. C. R.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551. (b) Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Gable, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 3515.

⁵⁸ McNulty, J.; Mo, R. *Chem. Commun.* **1998**, 933.

⁵⁹ (a) Tanaka, H.; Nagai, Y.; Irie, H.; Uyeo, S.; Kuno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 874. (b) Ohta, S.; Kimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 2969. (c) Hendrickson, J. B.; Bogard, T. L.; Fisch, M. E.; Grossert, S.; Yoshimura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7781.

ataque do par de elétrons do oxigênio desprotegido ao carbono do isocianato. Esta sequência de reações foi novamente repetida para a obtenção de material suficiente para as análises e mostrou-se completamente reprodutível.

A estrutura foi comprovada através dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV. Dados característicos dessa estrutura são o aparecimento de uma absorção de $\text{C}=\text{O}$ em 1760 cm^{-1} no infravermelho, e de um sinal de carbono carbonílico em $158,6\text{ ppm}$ no espectro de RMN ^{13}C . Este último está situado em torno de 10 ppm abaixo do que seria esperado para uma carbonila de amida aromática, relatada em outras sínteses ($\text{C}=\text{O} \cong 168\text{ ppm} / \text{CDCl}_3$).



Reagentes e condições: a) cloroformiato de etila, TEA, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min; NaN_3 em água, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; refluxo em tolueno, 2 h; b) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , t. a., 16 h, 30% (5 etapas); c) TBAF, THF; d) ver ref. 60.

Esquema 63 - Síntese formal de um derivado do antibiótico cloranfenicol.

Ainda, considerando a reatividade do isocianato presente em (130) frente ao anel aromático rico em elétrons, tentamos realizar a ciclização intramolecular sem a adição de ácidos de Lewis, apenas refluxando a substância (130) em tolueno. Infelizmente, mesmo após 3 dias de reação não foi detectada a formação da lactama desejada.

Provavelmente, a troca por um grupo de proteção que seja mais resistente a presença de ácidos de Lewis deve permitir realizar com sucesso a etapa de formação da lactama (132). Da mesma forma, uma monobromação seletiva do anel aromático,

conforme descrito por Trost^{11c} (*ver esquema 17*), visando aumentar a nucleofilicidade deste, pode ser também utilizada como alternativa.

Infelizmente, questões relacionadas ao tempo disponível para o término do trabalho não nos permitiram implementá-las. Estudos nesse sentido estão em andamento no laboratório.

Possibilidade de aplicação da metodologia na síntese do cloranfenicol (139) e derivados:

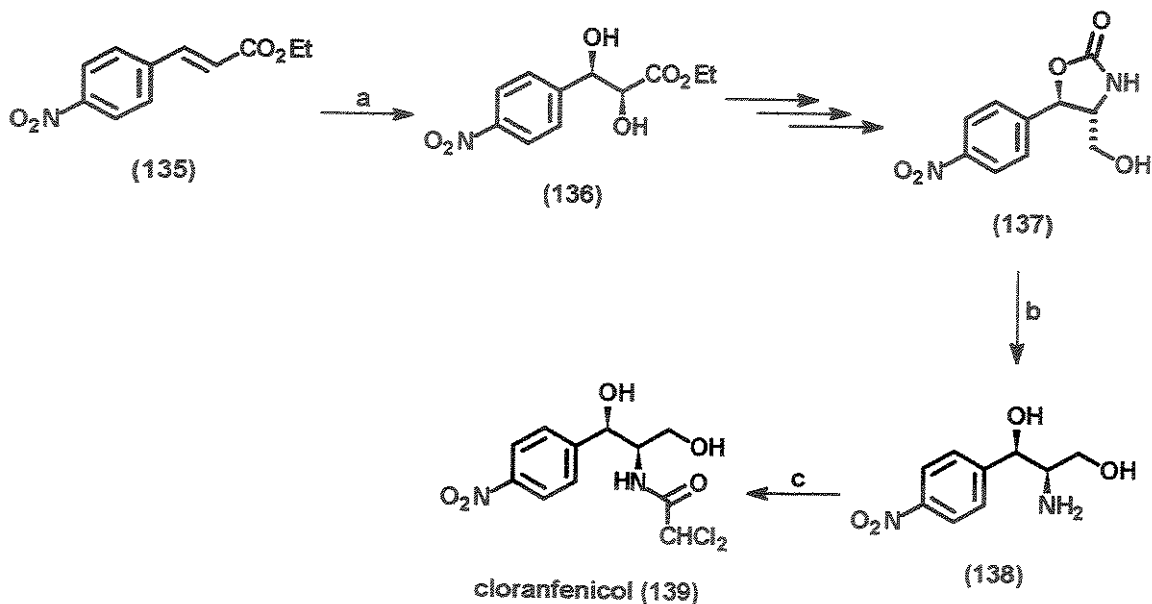
Recentemente, Ko et al⁶⁰, utilizaram a oxazolanona (137) semelhante àquela obtida por nós, como intermediário chave para a síntese total do antibiótico cloranfenicol (139).

Antibióticos são substâncias produzidas por bactérias ou fungos que impossibilitam o crescimento de outros organismos inibindo uma variedade de processos biológicos essenciais. O cloranfenicol, o primeiro dos antibióticos de largo espectro, inibe a atividade da peptidil transferase. No entanto, seu uso clínico está limitado apenas a infecções severas devido a seus efeitos colaterais tóxicos, os quais são causados, pelo menos em parte, pela sensibilidade ao cloranfenicol apresentada pelos ribossomos mitocondriais.⁶¹ Dessa forma a pesquisa por derivados ativos mas com menores efeitos colaterais é motivo de interesse.

Na síntese conduzida por S. Y. Ko, o cloranfenicol (139) foi obtido na sua forma enantiomericamente pura a partir do éster *p*-nitrocinamato (135) em oito etapas agrupadas em seis operações individuais.

⁶⁰ Park, J. N.; Ko, S. Y.; Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5553.

⁶¹ Voet, D.; Voet, J. G. *Biochemistry*, Wiley, 1995.



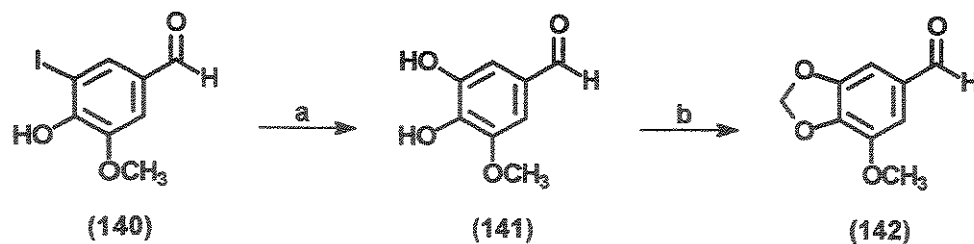
Reagentes e condições: a) AD-mix- β , 98%; b) NaOH 1 N, 92%; c) $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, 74%.

Esquema 64 - Obtenção do cloranfenicol (**139**) por S. Y. Ko e colaboradores.

A comparação entre os intermediários de síntese (**133**), por nós obtido, e (**137**), obtido por S. Y. Ko, revela a semelhança entre os compostos e a possibilidade de ampliação de nossa estratégia para a síntese de aminoálcoois com atividade antibiótica. A simples modificação do padrão de substituição do aldeído aromático utilizado na formação do aduto de Baylis-Hillman (**93a**) pode levar à preparação do cloranfenicol (**139**) e uma série de novos derivados na sua forma racêmica e também enantiomericamente pura.

Estudos visando a obtenção do Aduto de Baylis-Hillman (**143**):

Visando generalizar a via de acesso a intermediários potenciais para a síntese de alcalóides Amaryllidaceae realizamos alguns testes com o aldeído (**142**) para conhecer o comportamento deste aldeído rico em elétrons frente à reação de Baylis-Hillman. Este aldeído não é comercial e foi portanto preparado a partir da 5-iodovanilina (**140**).



Reagentes e condições: a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaOH 4 N, 110°C , 5 h, 74%; b) KF, CH_2Cl_2 , DMF, 1,5 h, refluxo, 45%.

Esquema 65 - Sequência de preparação do aldeído (142).

A 5-hidroxivanilina (141) foi obtida a partir da 5-iodovanilina seguindo procedimento descrito na literatura⁶². A 5-iodovanilina (140) foi obtida comercialmente, mas pode também ser preparada a partir da vanilina⁶³.

O aldeído (141) apresenta espectro de RMN ^1H bastante simples e foi também caracterizado por RMN ^{13}C . A adição de D_2O ao solvente deuterado usado confirmou que os sinais em 8,2 e 8,5 ppm correspondem aos hidrogênios fenólicos pelo desaparecimento dos mesmos.

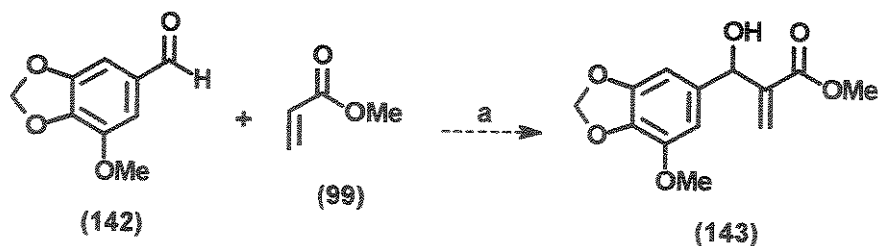
O aldeído (142), obtido conforme procedimento relatado⁶⁴ foi identificado pelo aparecimento de um singlete em 6,1 ppm característico do metilenodioxí oriundo da ciclização de (141).

Infelizmente, o aldeído (142) revelou-se extremamente pouco reativo e mesmo após 120 h em ultra-som não foi observado o aparecimento do respectivo aduto de Baylis-Hillman (143) e o material de partida foi recuperado.

⁶² Banerjee, S. K.; Manolopoulos, M.; Pepper, J. M. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 2175.

⁶³ Nishinaga, A.; Matsuura, T. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1812.

⁶⁴ Schneiders, G. E.; Stevenson, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2969.



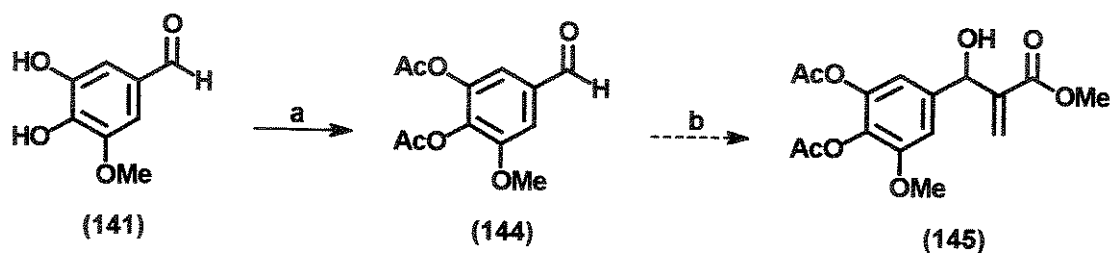
Reagentes e condições: a) DABCO, MeOH, t. a., ultra-som, 120 h.

Esquema 66 - Tentativa de preparação do composto (143).

Visando diminuir a densidade eletrônica do anel aromático, resolvemos diacetilar o aldeído (141) na expectativa de aumentar conseqüentemente a reatividade do aldeído resultante (144) frente a reação de Baylis-Hillman.

O aldeído (144) obtido em rendimento não otimizado de 40% foi caracterizado pelo aparecimento de dois singletos entre 2,3 - 2,4 ppm referentes às metilas dos substituintes acetatos.

Novamente aqui, após 96 h em ultra-som, a reação do aldeído (144) em diclorometano não levou à formação do aduto de Baylis-Hillman esperado (145).



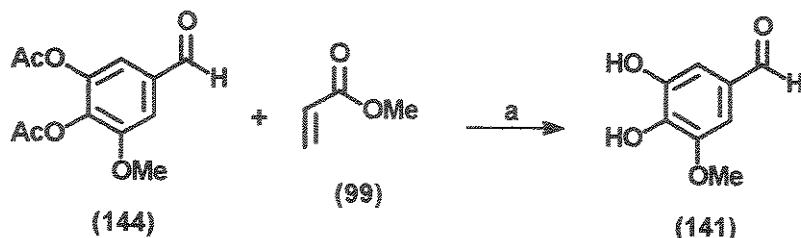
Reagentes e condições: a) cloreto de acetila, TEA, éter etílico, 2 h, 40%; b) acrilato de metila, DABCO, CH₂Cl₂, t. a., ultra-som, 96 h.

Esquema 67 - Sequência de preparação do aldeído (144).

Conforme é conhecido, as reações de Baylis-Hillman apresentam melhores resultados em solvente mais polares. Dessa forma, como última tentativa decidimos repetir a reação apresentada acima utilizando metanol ao invés de diclorometano como solvente.

Sob essas condições observamos o consumo completo do material de partida e o aparecimento de um único produto mais polar em apenas 16 h, sob ultra-som. No

entanto o produto formado foi resultado exclusivo da desproteção dos grupos acetatos o que levou à 5-hidroxivanilina (141).



Reagentes e condições: a) acrilato de metila, DABCO, MeOH, t. a., ultra-som, 16 h.

Esquema 68 - Tentativa de preparação do aduto de Baylis-Hillman (145).

Infelizmente o fracasso das tentativas de obtenção dos adutos de Baylis-Hillman (143) e (145) impossibilitaram a prosseguimento do trabalho de generalização da rota para a obtenção da lactama (97b).

No entanto, observando as substâncias (76) e (77), que compõem a síntese da Pancratistatina descrita por Haseltine^{11d}, antevemos a possibilidade de introdução da hidroxila em C7 presente, por exemplo, na Narciclasina (3b) em uma etapa posterior.

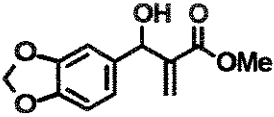
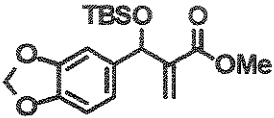
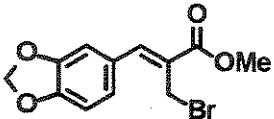
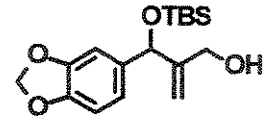
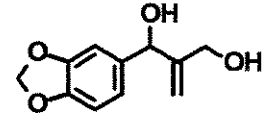
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

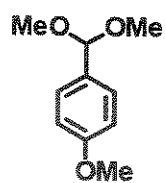
Tendo em mente o conjunto de resultados obtidos e descritos nesta dissertação de mestrado, podemos chegar as seguintes conclusões:

- O uso de adutos de Baylis-Hillman mostrou-se bastante eficiente na obtenção do carbamato (131) que poderá ser utilizado na síntese de alcalóides Amaryllidaceae através de uma nova abordagem sintética. Este intermediário, onde as ligações 10b e 4a já estão formadas, foi obtido em 7 etapas e 36% de rendimento global, o que corresponde a um rendimento médio de 86% por etapa.
- A diastereosseletividade facial observada na reação de hidroboração do composto (122) com 9-BBN, associada a possibilidade de separação dos diastereoisômeros formados, abre caminho para sínteses assimétricas se considerarmos, por exemplo, a possibilidade de partimos de um aduto de Baylis-Hillman enantiomericamente puro após resolução química.
- Com a obtenção do acetal cíclico (127b) foi possível identificar a configuração relativa dos diastereoisômeros formados na etapa de hidroboração. A racionalização da formação preferencial do diastereoisômero *syn* foi realizada com base em um modelo de estado de transição que considera efeitos estereoeletrônicos na adição eletrofílica de boranas à olefinas contendo um centro assimétrico adjacente.
- A formação da substância cíclica (133) abre a perspectiva de no futuro utilizarmos a estratégia descrita nesse trabalho, na síntese do cloranfenicol (139) e derivados. Já que a reação de abertura do heterociclo é conhecida, podemos dizer que a síntese formal de um derivado 3,4-metilenodioxido do cloranfenicol foi realizada.
- Resumindo, os resultados obtidos, apesar de não serem os inicialmente desejados, abrem uma excelente perspectiva para a aplicação futura de adutos de Baylis-Hillman, tanto na síntese de alcalóides Amaryllidaceae quanto na síntese do cloranfenicol e derivados.

5. PARTE EXPERIMENTAL

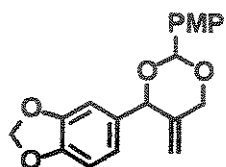
Índice de substâncias:

FÓRMULA ESTRUTURAL	PÁGINA do PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL
 (93a)	87
 (100)	92
 (106)	97
 (104)	100
 (108)	106



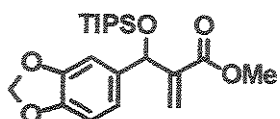
(110)

111



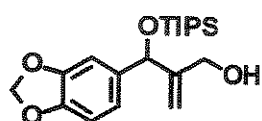
(111)

113



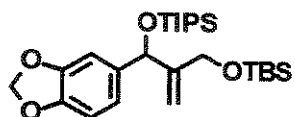
(115)

116



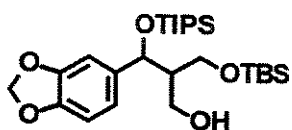
(116)

121



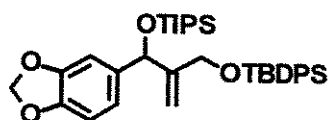
(117)

127



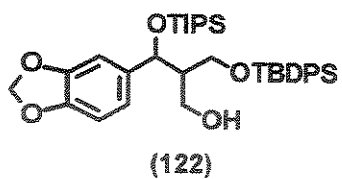
(118)

132

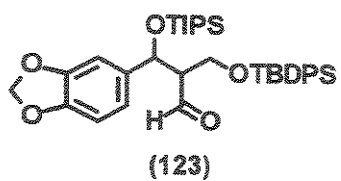


(121)

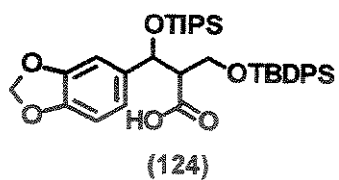
139



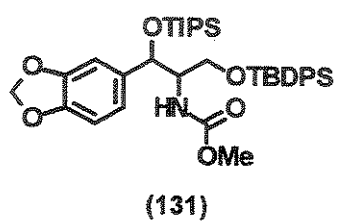
145



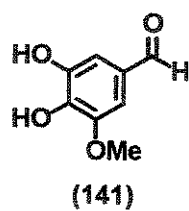
153



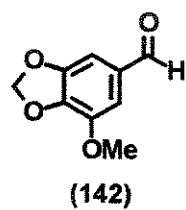
158



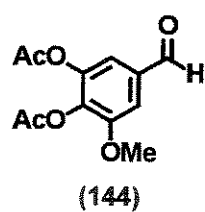
166



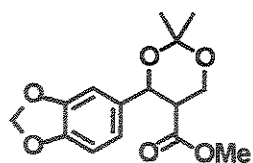
173



178

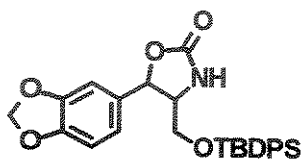


183



(127)

188



(133)

191

Tabela 3 - Lista das substâncias preparadas.

Considerações gerais:

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade, foram conduzidas sob atmosfera de argônio ou nitrogênio, utilizando vidraria previamente seca em estufa à 150 °C por no mínimo 5 horas, seguido de resfriamento a temperatura ambiente em dessecador.

Tetrahidrofurano (THF) e éter etílico foram previamente destilados de hidreto de cálcio e redistilados de sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Trietilamina e diclorometano foram destilados de hidreto de cálcio, imediatamente antes do uso. N,N-Dimetilformamida (DMF) foi seca por tratamento com hidreto de cálcio sob aquecimento a 60 °C e agitação por 14 h e, após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob argônio e peneira molecular 4 Å ativada previamente em estufa. Tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona por 3 h, destilado sob pressão atmosférica e armazenado sob argônio em peneira molecular 4 Å ativada. Acetona foi tratada com KMnO₄ sob refluxo por 5 h e então destilada. Metanol anidro foi obtido por destilação de magnésio metálico / iodo conforme procedimento descrito na literatura⁶⁵. 2,6-lutidina foi destilada de hidreto de cálcio e armazenada sob argônio em peneira molecular 4 Å ativada. Cloreto de acetila foi destilado sob pressão atmosférica e armazenado sob argônio. Fluoreto de potássio (KF) foi seco em estufa à 150 °C, macerado e novamente seco em estufa.

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

As purificações dos produtos obtidos foram realizadas, na maioria das vezes, por cromatografia rápida ("flash") em coluna de sílica utilizando sílica 230 - 400 mesh, baseando-se em parâmetros descritos⁶⁶. Para purificações mais simples foi utilizada sílica 70 - 230 mesh obedecendo a proporção de 30 g de sílica para cada grama de produto. A visualização dos compostos na cromatografia em camada delgada (TLC) foi obtida por lâmpada de UV, solução de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol seguido de aquecimento e, para os aldeídos, solução 0,5% de 2,4-dinitrofenilhidrazina em HCl 2N.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados nos espectrômetros Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ¹H e 75 MHz para o ¹³C) e Varian Inova 500 (500 MHz para o ¹H e 125 MHz para o ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ)

⁶⁵Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition, Pergamon Press, 1987.

⁶⁶Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.

são expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano (RMN- ^1H) e clorofórmio deuterado (RMN- ^{13}C).

Os espectros de hidrogênio são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; td, triplo dubleto; q, quarteto; m, multiplete; ddd, duplo duplo dubleto; sl, sinal largo); número de hidrogênios; constante de acoplamento em Hz.

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet, modelo Impact 410 com os números de onda das absorções expressos em cm^{-1} . As amostras foram aplicadas como um filme em uma janela de NaCl.

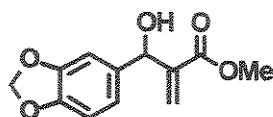
Os espectros de Massa de Alta Resolução foram registrados em espectrômetro Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução. Os espectros de Baixa Resolução foram registrados em um Shimadzu QP-500.

As reações em ultra-som foram realizadas utilizando-se um ultra-som de 81 W e 40 KHz.

O ponto de fusão foi medido em equipamento de ponto de fusão capilar Thomas Hoover não-aferido.

A nomenclatura dos compostos preparados e descritos neste capítulo correspondem a nomenclatura oficial da IUPAC dada pelo programa ACD/Name 1.0 (www.acdlabs.com).

□ Preparação do metil 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metilacrilato (93a).



(93a)

Em um balão de 250 mL foram adicionados 12 g (79,93 mmol) de piperonal (98) e 5,83 g de DABCO (0,65 eq.; 51,96 mmol). Sob atmosfera de N₂, foram transferidos 60 mL de metanol e em seguida, 9,36 mL de acrilato de metila (1,3 eq.; 103,91 mmol). A solução formada foi colocada em ultra-som por 96 h e o progresso da reação foi acompanhado por TLC. Após o término deste período⁶⁷ a reação foi interrompida e o volume da solução foi reduzido pela metade em rotaevaporador. A mistura reacional concentrada foi diluída com 100 mL CH₂Cl₂ e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (3 x 50 mL). A fase orgânica foi então seca sob Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido, contendo uma mistura aproximadamente 1 : 1 do piperonal e do aduto de Baylis-Hillman, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 3 : 7), fornecendo (93a) (10,4 g, 55%) na forma de um sólido amorfo branco. PF: 42 °C. R_f: 0,3 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

⁶⁷ Investigações anteriores realizadas em nosso laboratório a respeito do tempo de reação necessário mostraram que após este período não ocorre mais incrementos significativos no rendimento da reação.

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70-6,90 (m, 3H); 6,32 (s, 1H); 5,93 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); 5,45 (d, 1H, $J = 5$); 3,72 (s, 3H); 3,06 (d, OH, $J = 5$).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,8; 147,8; 147,2; 141,9; 135,3; 125,9; 120,2; 108,2; 107,2; 101,1; 73,0; 52,0 ppm.

IV (filme): $\nu = 3465, 3119, 1714, 1628, 1487, 1441, 1246 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 236 (M^+ , 84%), 204 (30%), 176 (27%), 151 (40%), 149 (100%), 93 (55%), 65 (44%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 236,068473 / M^+ (exp.) = 236,06835.

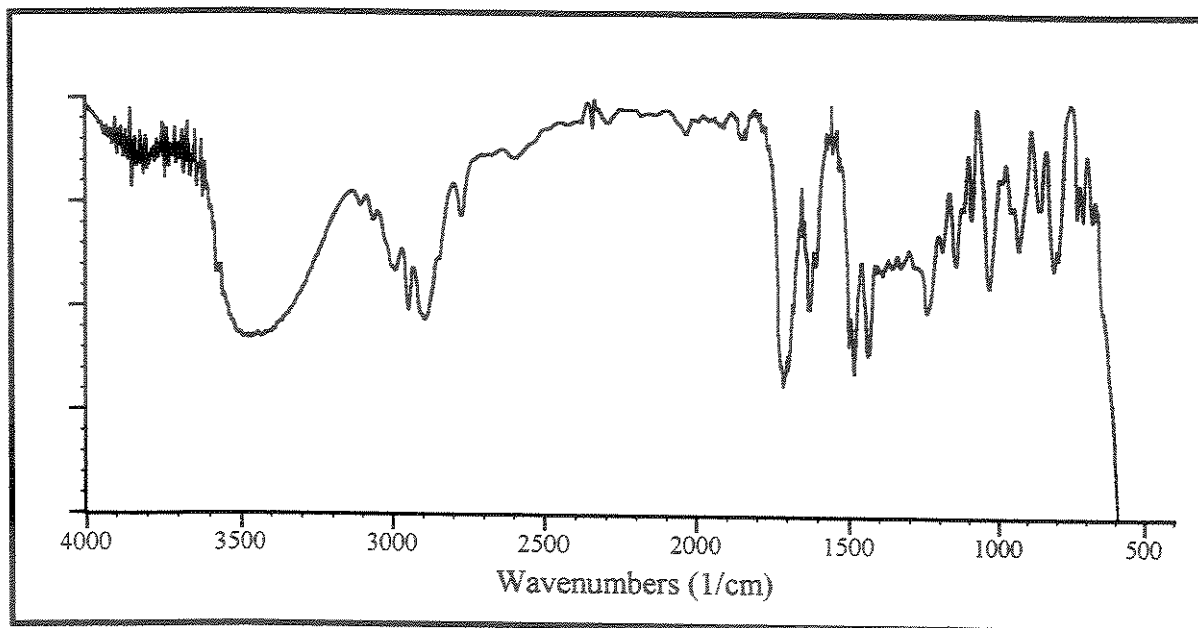


Figura 21 - Espectro de IV da substância (93a).

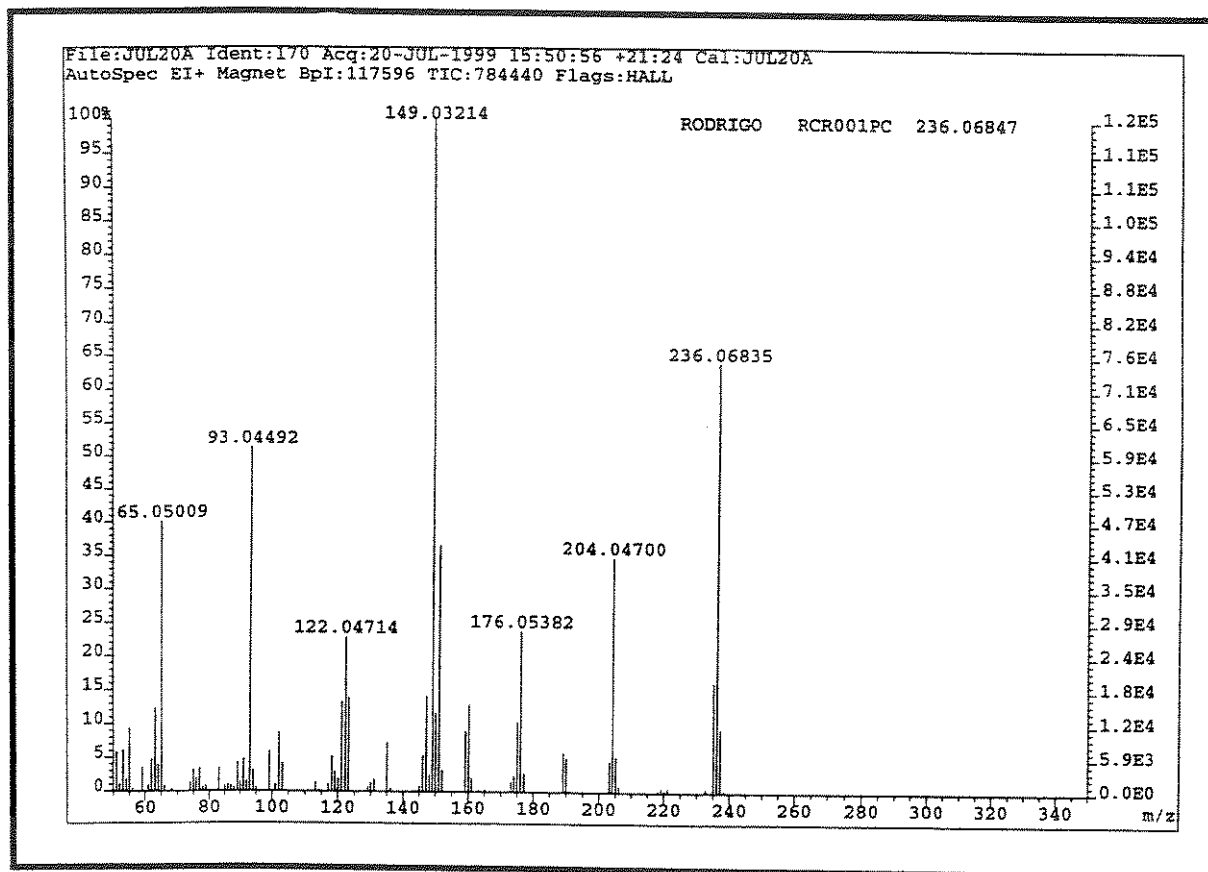


Figura 22 - Espectro de Massas da substância (93a).

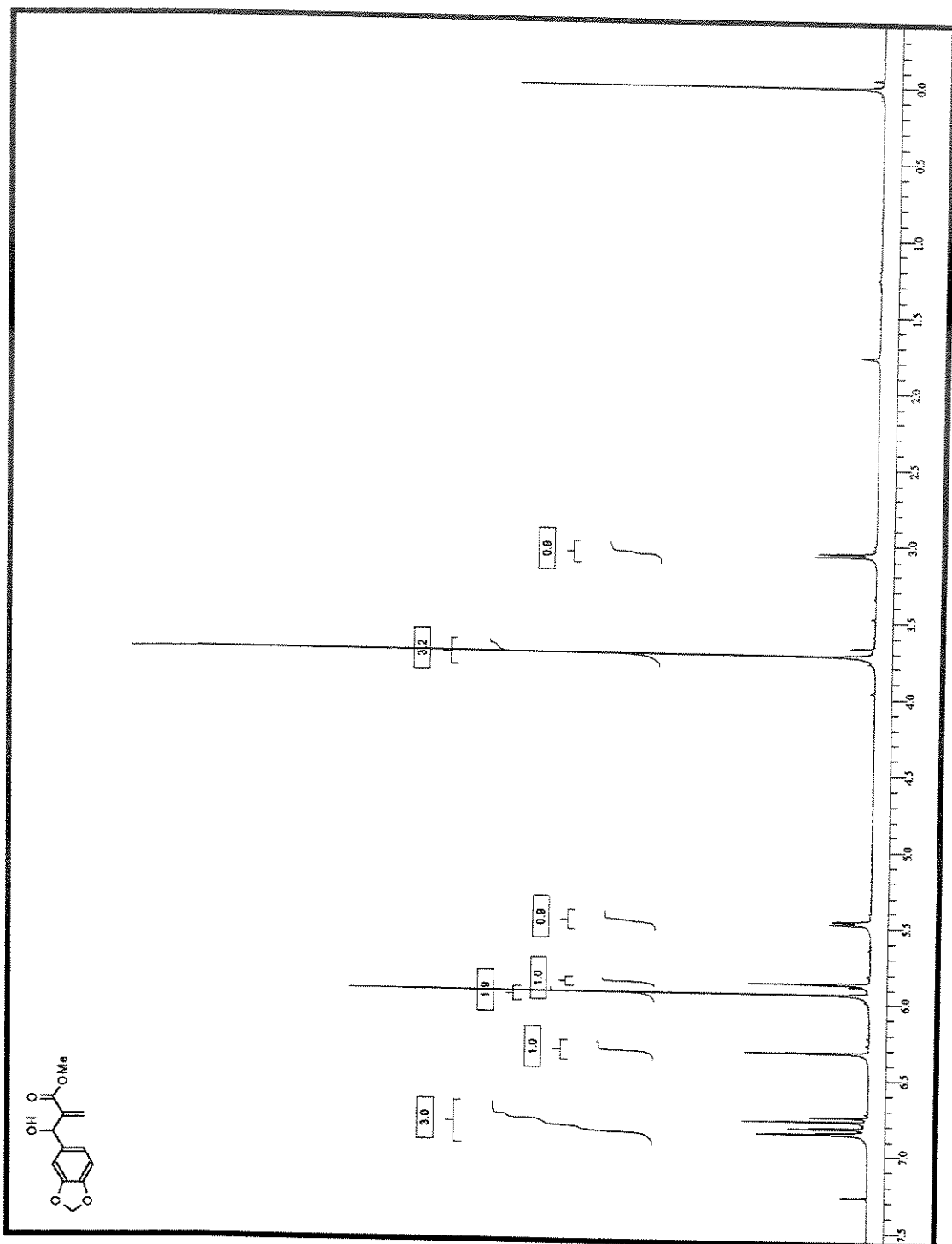


Figura 23 - Espectro de RMN ¹H da substância (93a).

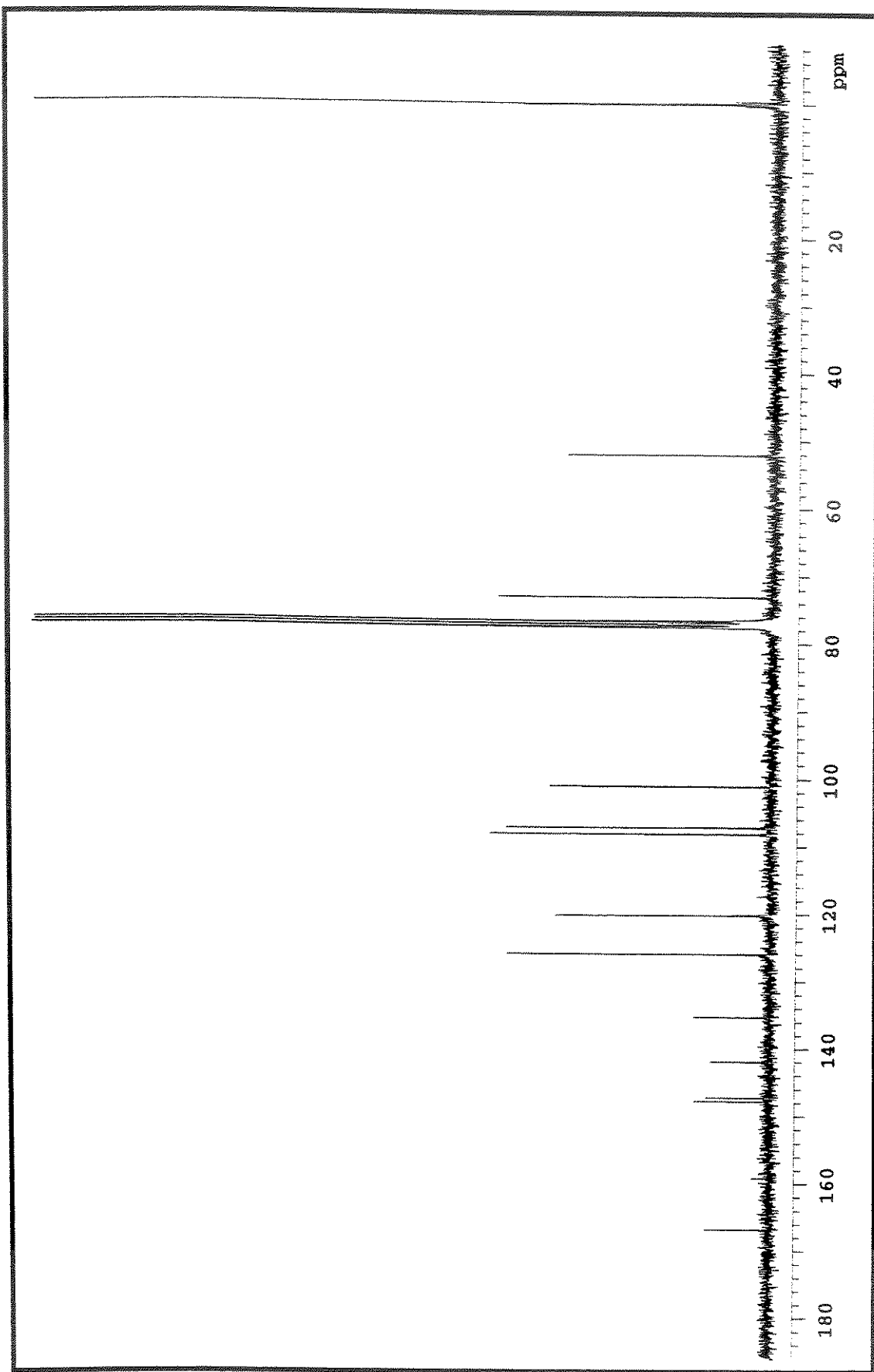
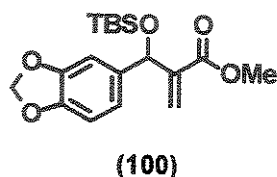


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (93a).

□ Preparação do metil 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(*t*-butildimetilsililoxi)metilacrilato (**100**).



Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,5 g (2,12 mmol) do aduto de Baylis-Hillman (**93a**), 0,48 g de cloreto de *t*-butildimetilsilano (1,5 eq.; 3,18 mmol) e 0,36 g de imidazol (2,5 eq.; 5,3 mmol). Sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética foi adicionado um volume mínimo de DMF anidro, suficiente para suspender os reagentes (~0,3 mL), com o auxílio de uma seringa. A suspensão resultante foi mantida sob agitação magnética por 16 h e o desaparecimento do material de partida foi verificado por TLC. A mistura reacional foi então dissolvida em hexano (50 mL) e em seguida a solução orgânica foi lavada com água destilada (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 50 mL de hexano. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 1 : 20), fornecendo (**100**) (0,55 g, 74%) na forma de um óleo viscoso e incolor. R_f: 0,59 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70-6,85 (m, 3H); 6,22 (t, 1H, $J = 3$); 6,06 (t, 1H, $J = 3$); 5,92 (dois d, 2H, $J = 4$); 5,52 (sl, 1H); 3,68 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,05 (s, 3H); -0,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,2 (C); 147,4 (C); 146,9 (C); 144,0 (C); 136,7 (C); 123,5 (CH_2); 120,6 (CH); 107,7 (CH); 107,4 (CH); 100,9 (CH_2); 72,4 (CH); 51,6 (CH_3); 25,7 (CH_3); 18,1 (C); -4,9 (CH_3); -5,2 (CH_3) ppm.

IV (filme): $\nu = 2952, 1722, 1630, 1489, 1442, 1248, 1078 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 350 (M^+ , <1%), 293 (100%), 231 (10%), 187 (13%), 89 (23%).

Massa de Alta Resolução: $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ (calc.) = 293,084527 / $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ (exp.) = 293,08429.

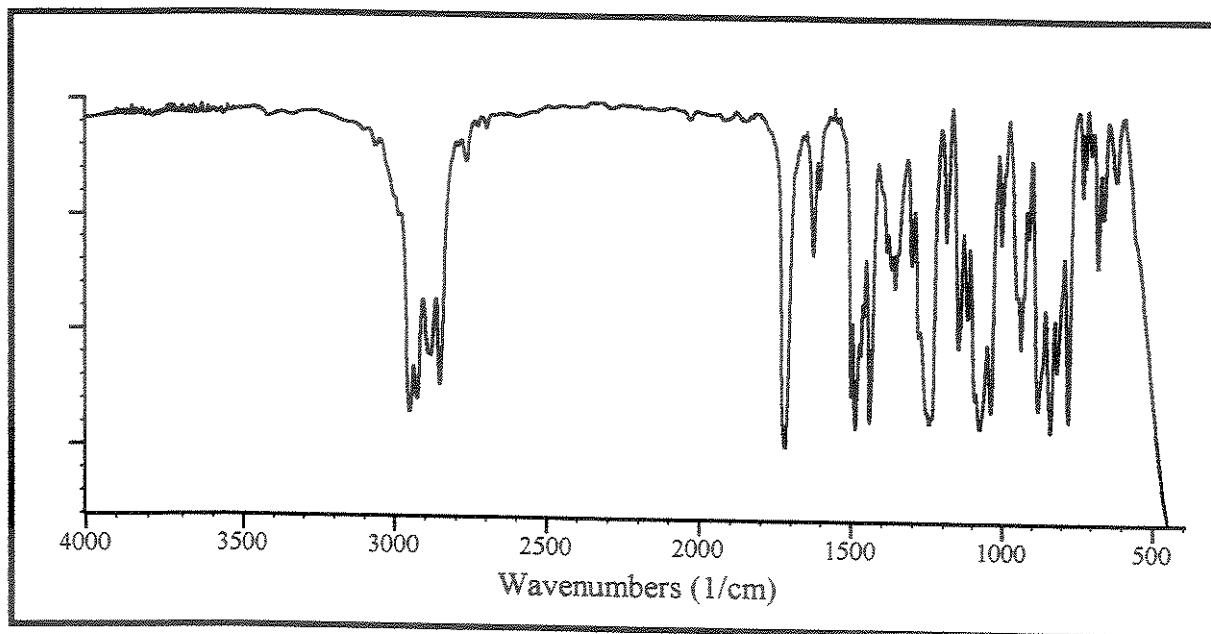


Figura 25 - Espectro de IV da substância (100).

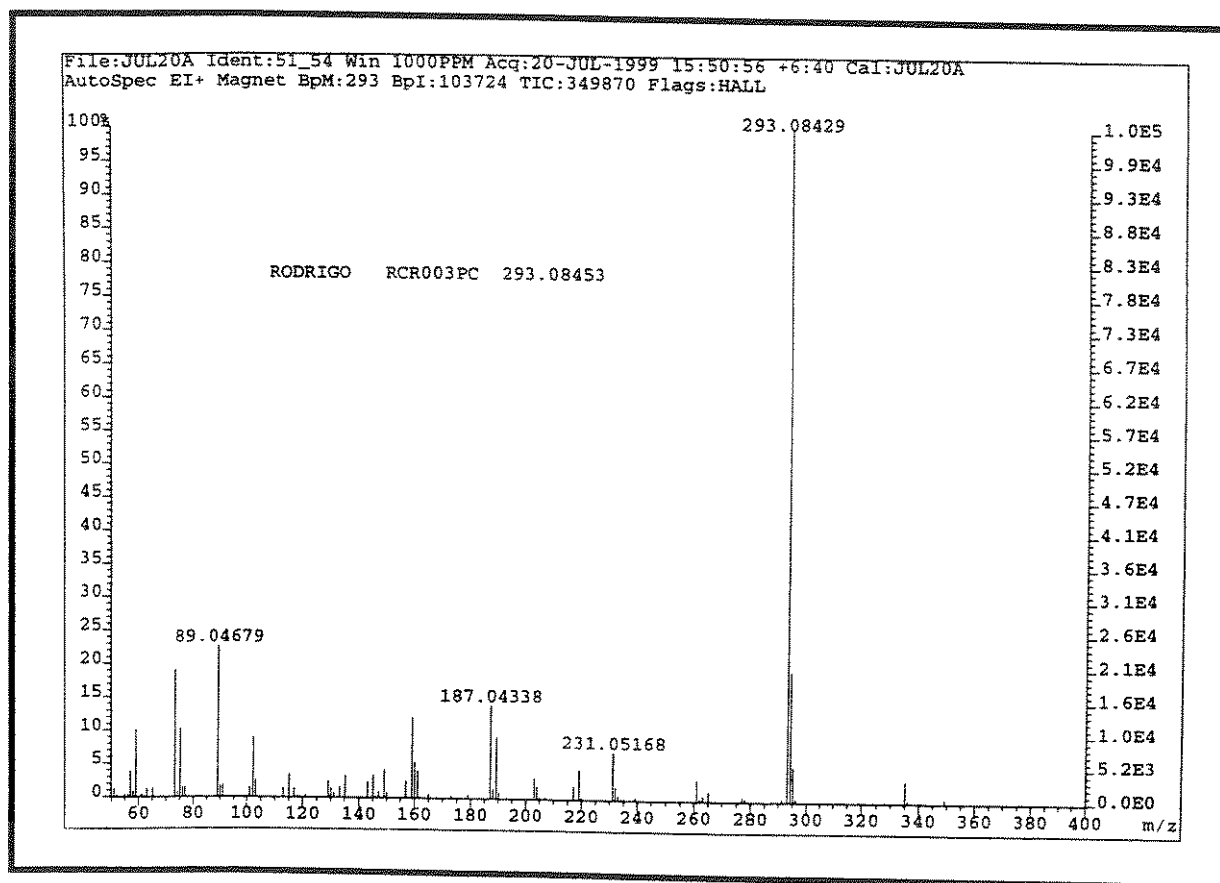


Figura 26 - Espectro de Massas da substância (100).

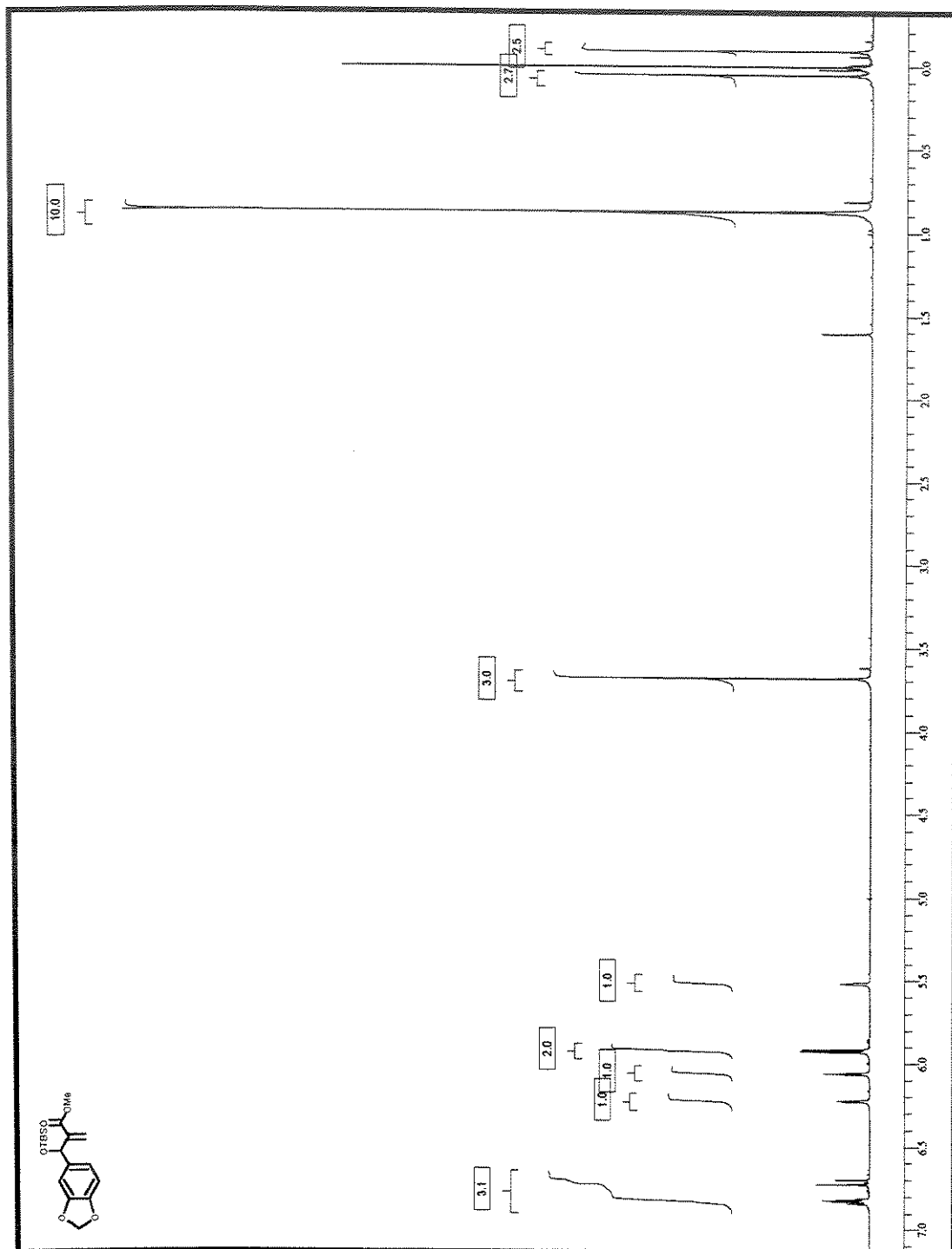


Figura 27 - Espectro de RMN ¹H da substância (100).

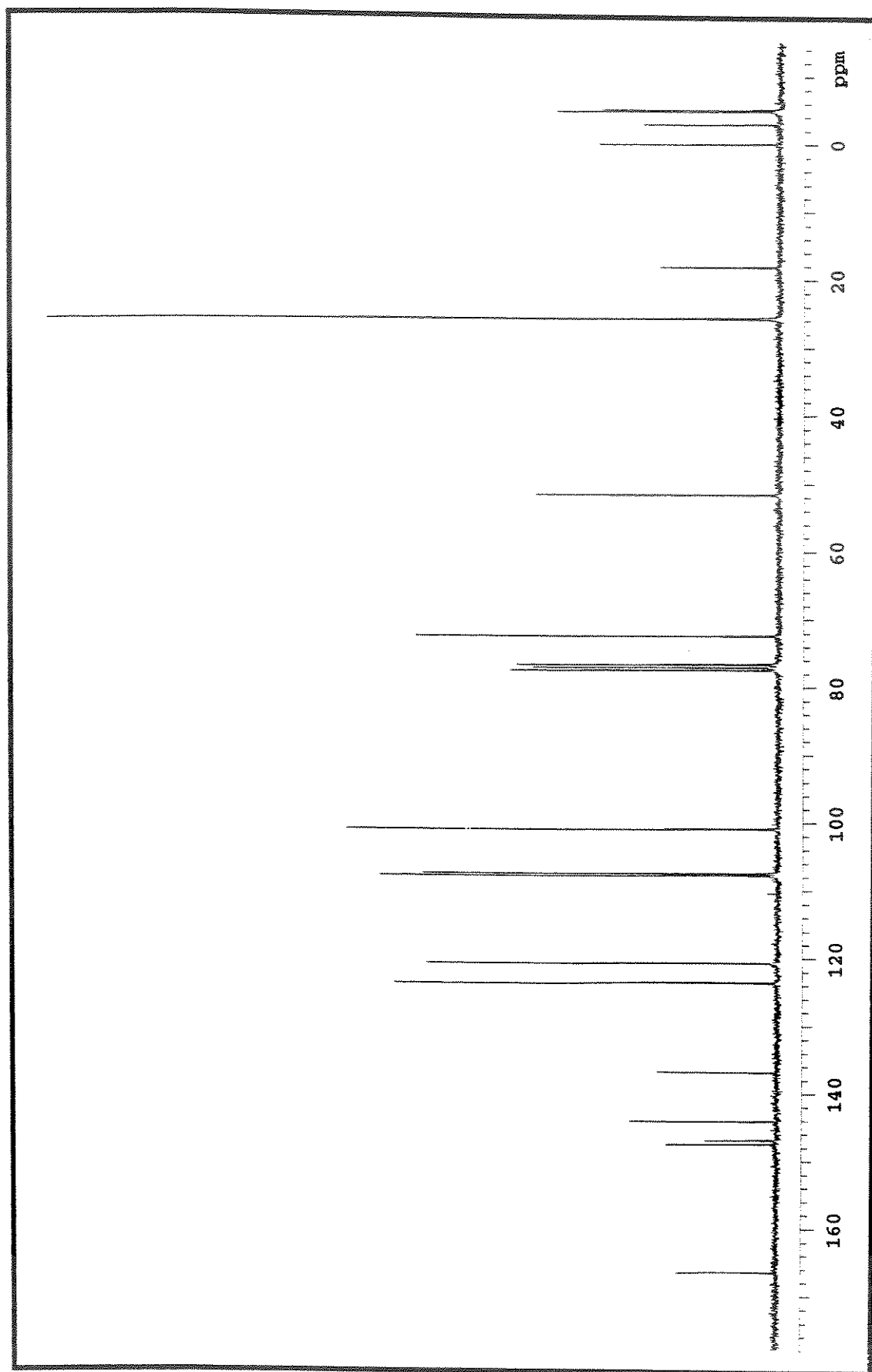
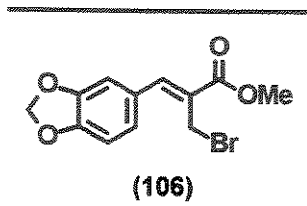


Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (100).

□ Preparação do metil (*Z*)-3-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il-2-bromometil-2-propenoato (106).



Em um balão de 10 mL provido de agitação magnética foram adicionados 0,1 g (0,42 mmol) do aduto de Baylis-Hillman (93a) e 3 mL de CH₂Cl₂. A solução foi resfriada à 0 °C (gelo picado / NaCl) e 0,14 mL de HBr 48% foram então lentamente adicionados. A seguir, foram transferidos gota-a-gota 0,12 mL de H₂SO₄ 98%. Os ácidos concentrados foram resfriados à 0 °C previamente. Após a adição do ácido sulfúrico o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. Passado o período de reação, a mistura reacional foi cuidadosamente diluída com CH₂Cl₂ (20 mL) e água (10 mL). A fase aquosa foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (2 x 20 mL), seca sob Na₂SO₄ e evaporada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 1 : 9), fornecendo (106) (107 mg, 85%), na forma de um óleo amarelado que cristaliza lentamente. R_f: 0,44 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H); 6,85-7,20 (m, 3H); 6,03 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 149,1; 148,3; 142,9; 128,2; 126,8; 125,6; 109,5; 108,8; 101,6; 52,4; 27,1 ppm.

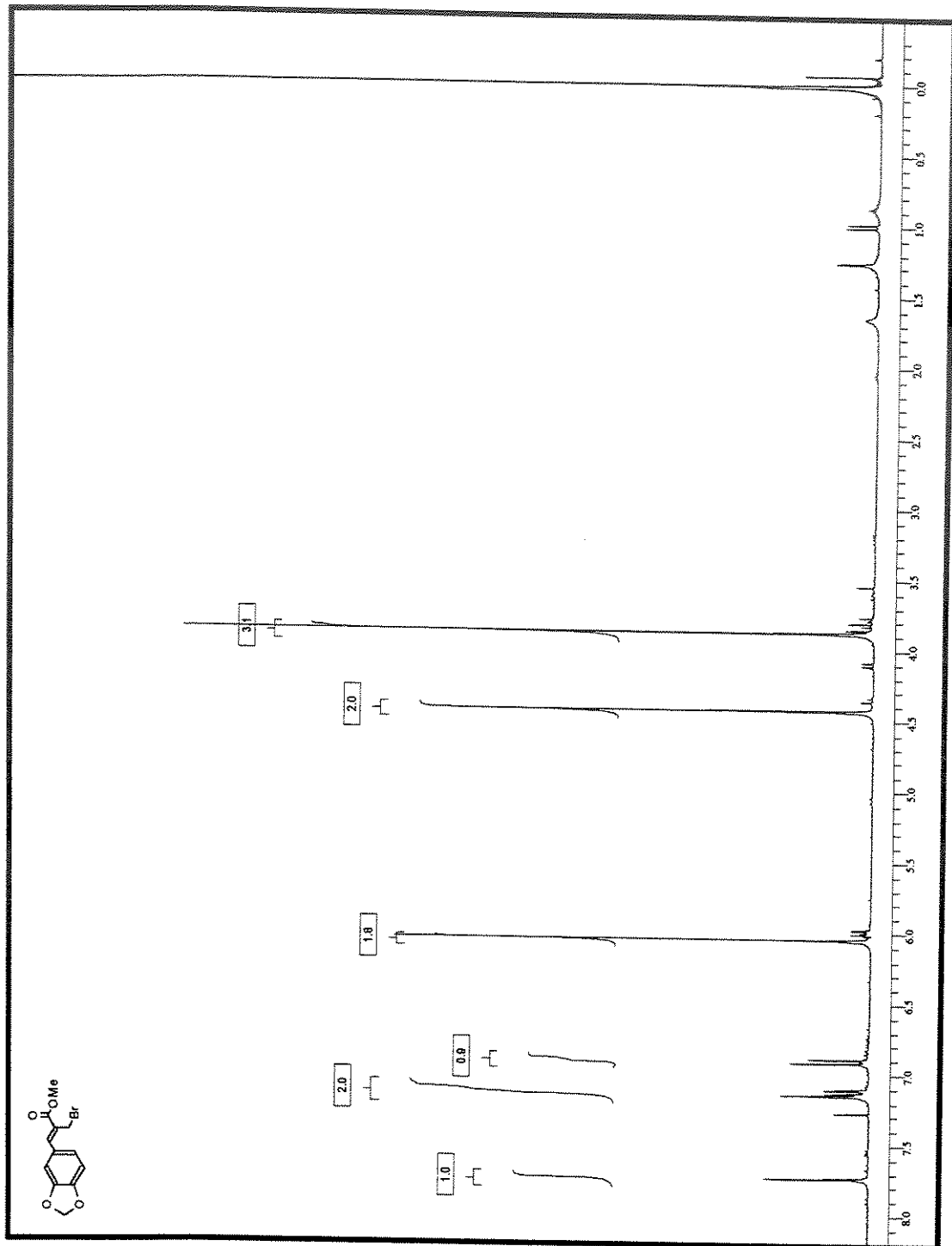


Figura 29 - Espectro de RMN ¹H da substância (106).

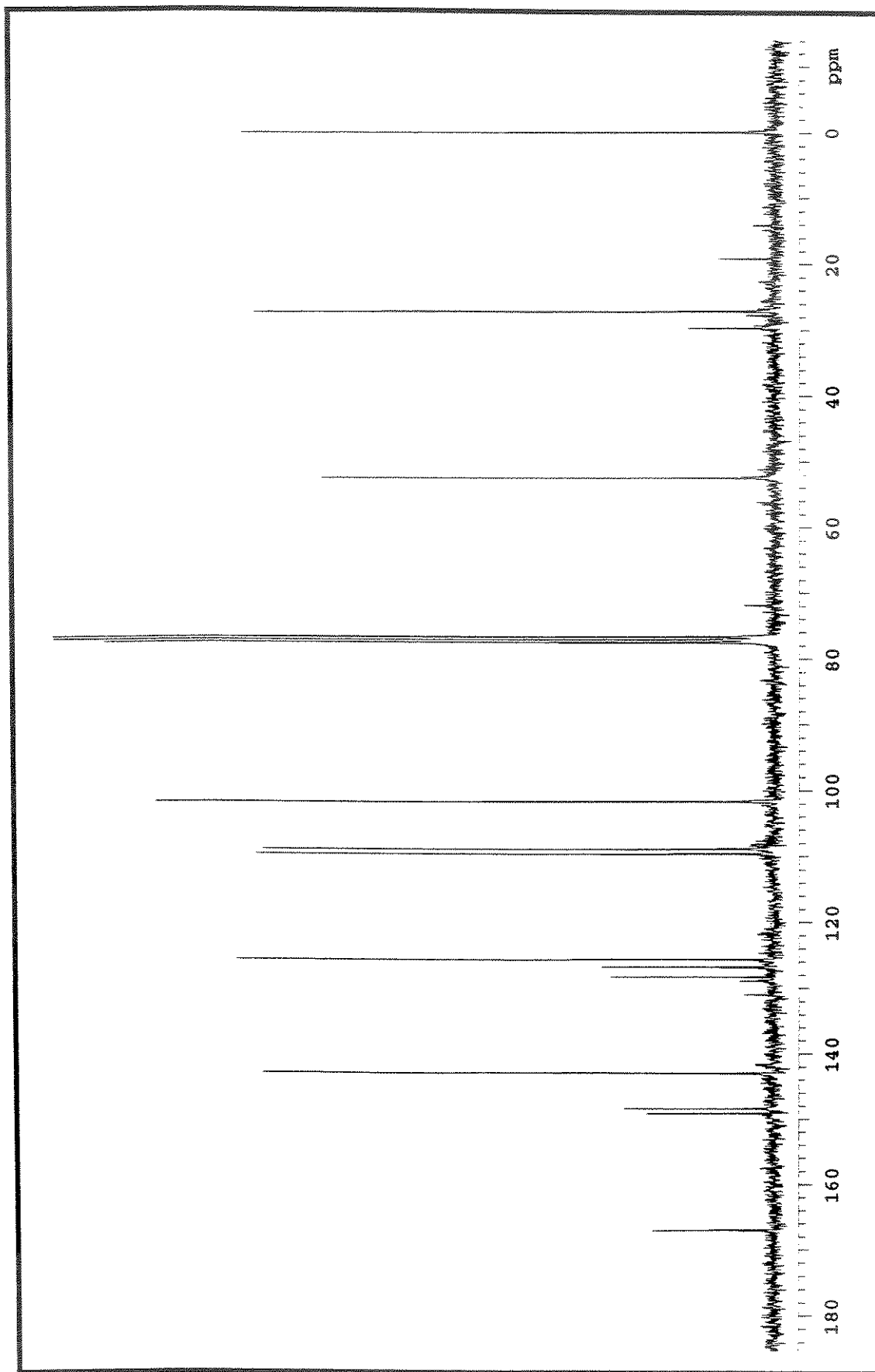
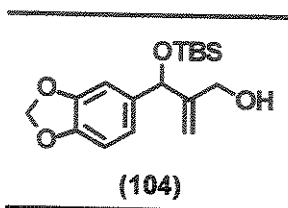


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (106).

□ Preparação do 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(*t*-butildimetilsililoxi)metil-2-propen-1-ol (104).



Em um balão de 25 mL foram adicionados 350 mg (1 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (100). O conjunto, contendo uma barra de agitação magnética, foi deixado em bomba de alto vácuo por 1,5 h para a remoção de traços de umidade. Após este período, a atmosfera do sistema foi trocada por N₂ e na sequência foram adicionados 7 mL de tolueno anidro. A solução resultante foi então resfriada à -78 °C e DIBAL-H 1,5 M (1,6 mL; 2,4 eq.; 2,4 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi agitada à -78 °C por duas horas e o consumo do material de partida observado por TLC. Transcorrido o tempo de reação foram adicionados 2,2 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho refrigerante (acetona / CO₂) foi então removido e o conteúdo do balão transferido para um béquer contendo 50 mL de éter etílico e 4,6 mL de solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi agitada por 1 h e a formação de um gel foi observada. Com o auxílio de um funil de placa sinterizada, o gel obtido foi separado da mistura através de uma filtração em celite e lavado com porções de 10 mL de éter etílico (3x). A solução resultante foi seca sob MgSO₄ e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila 8% em hexano), fornecendo (104) (290 mg, 90%) na forma de um óleo viscoso e incolor. R_f: 0,44 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,70-6,90 (m, 3H); 5,95 (dois d, 2H, $J = 4$); 5,24 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,12 (s, 1H); 4,05 (d, 1H, $J = 13$); 3,95 (d, 1H, $J = 13$); 2,05 (sl, OH); 0,90 (s, 9H); 0,08 (s, 3H); -0,02 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 150,4 (C); 147,6 (C); 146,7 (C); 136,7 (C); 119,3 (CH); 111,7 (CH_2); 107,8 (CH); 106,6 (CH); 100,9 (CH_2); 77,0 (CH); 63,1 (CH_2); 25,8 (CH_3); 18,2 (C); -5,0 (CH_3), -5,1 (CH_3) ppm.

IV (filme): $\nu = 3346, 3078, 2929, 1657, 1608, 1487, 1441, 1248, 1041 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 322 (M^+ , <1%), 265 (23%), 173 (100%), 143 (33%) 75 (58%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 322,160037 / M^+ (exp.) = 322,16004.

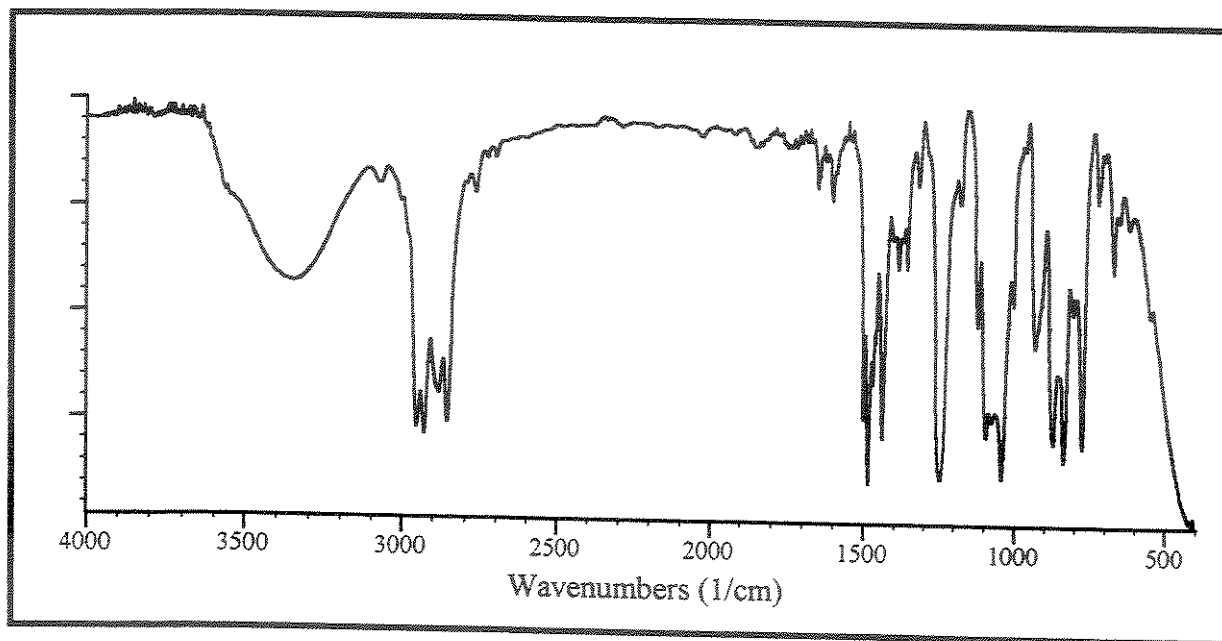


Figura 31 - Espectro de IV da substância (104).

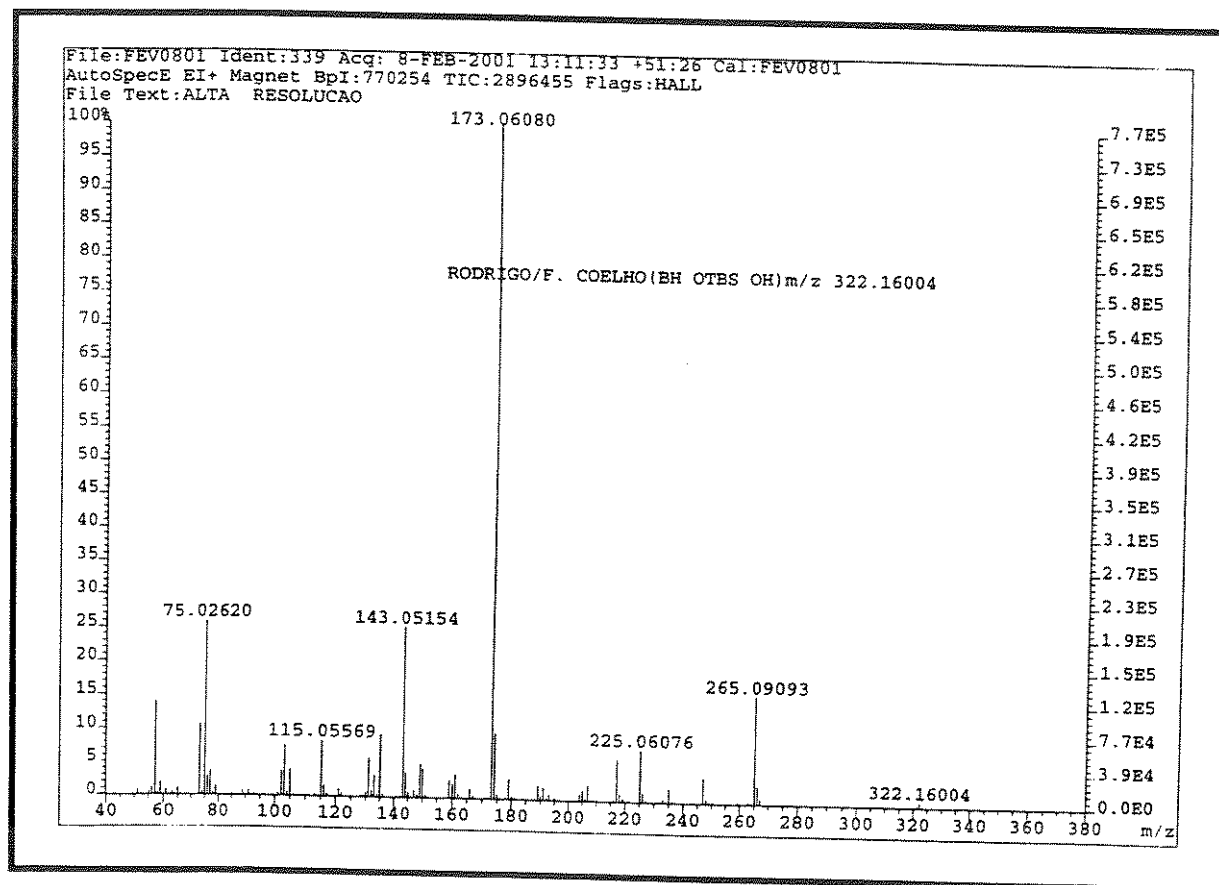


Figura 32 - Espectro de Massas da substância (104).

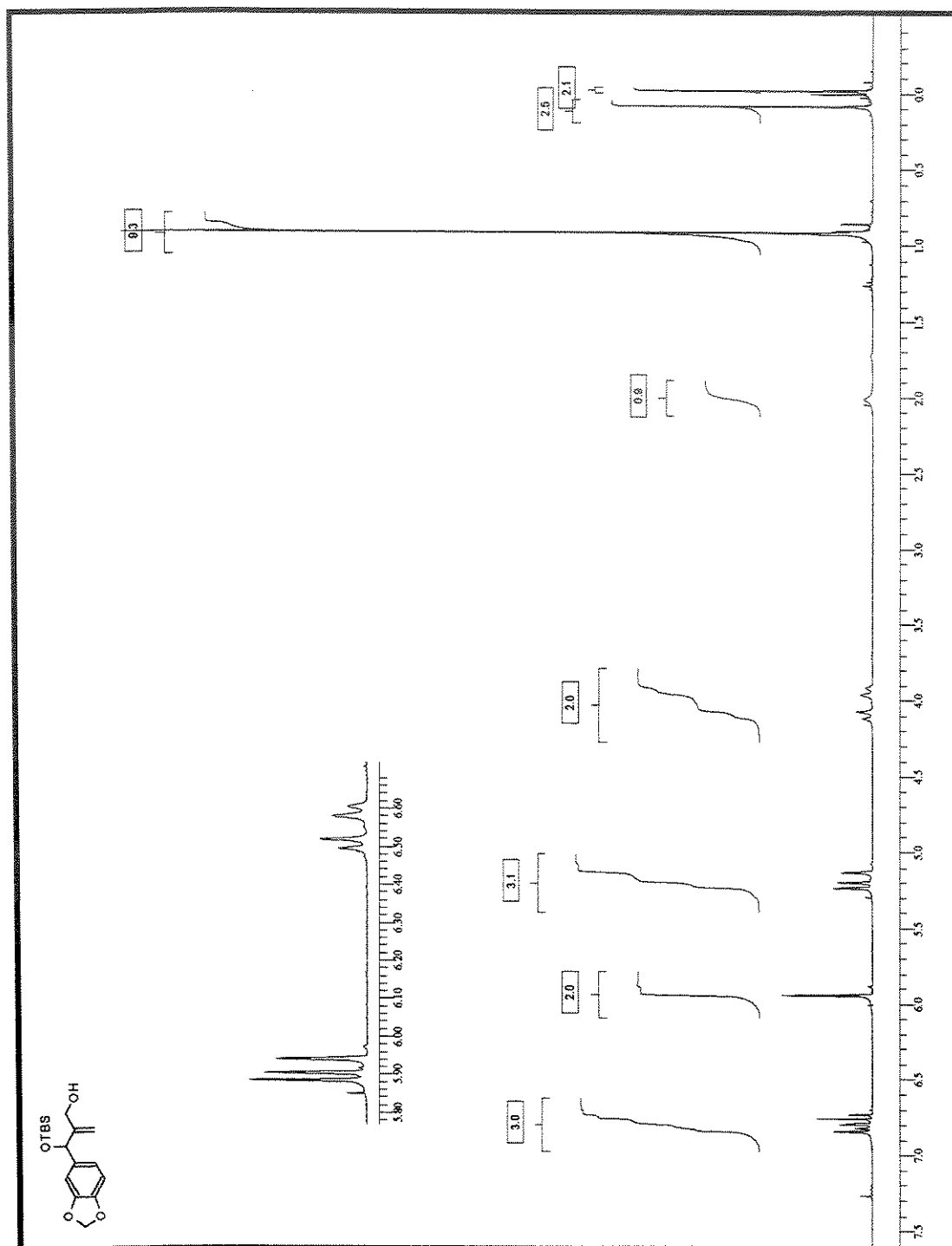


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H da substância (104).

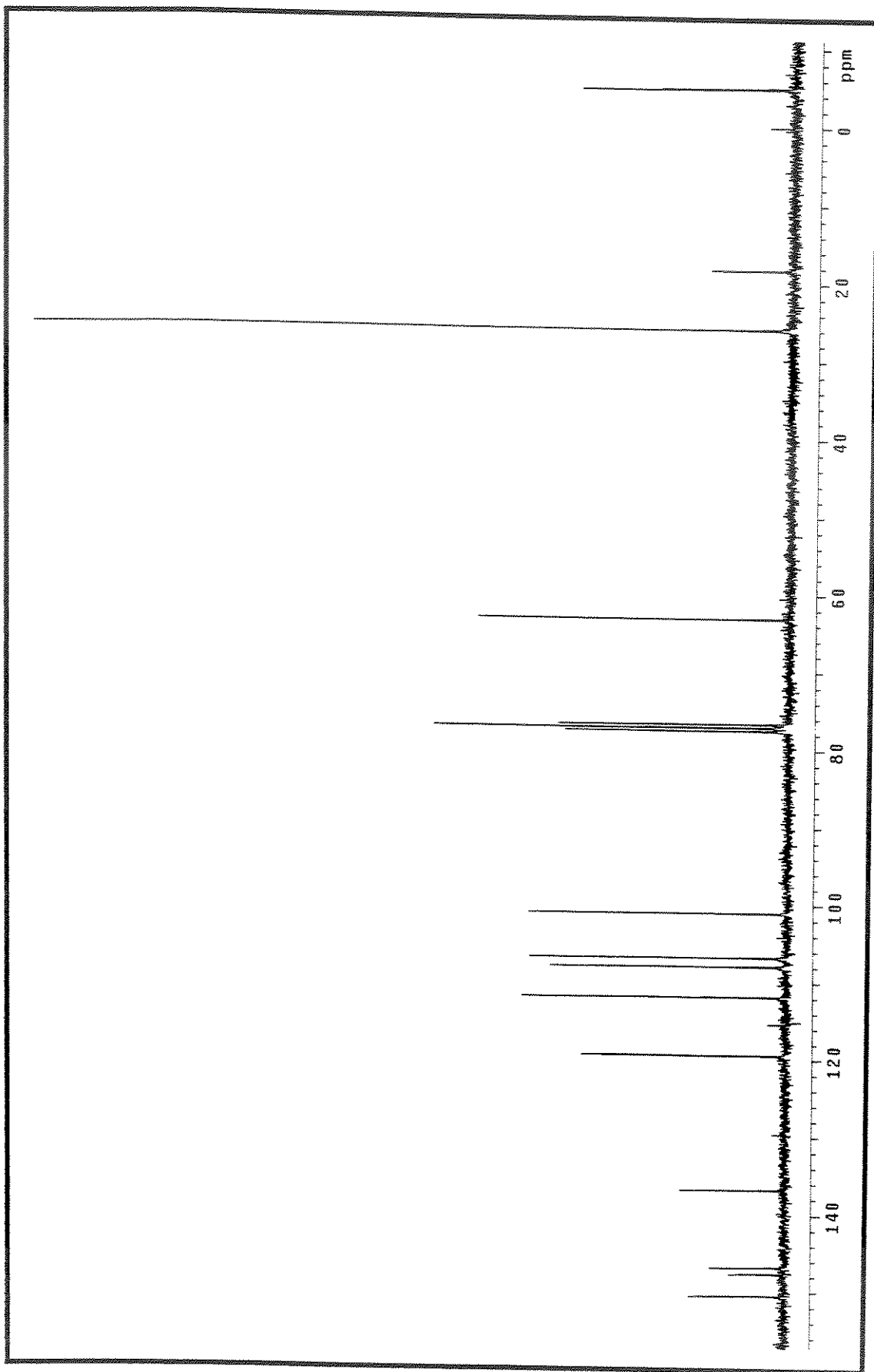


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (104).

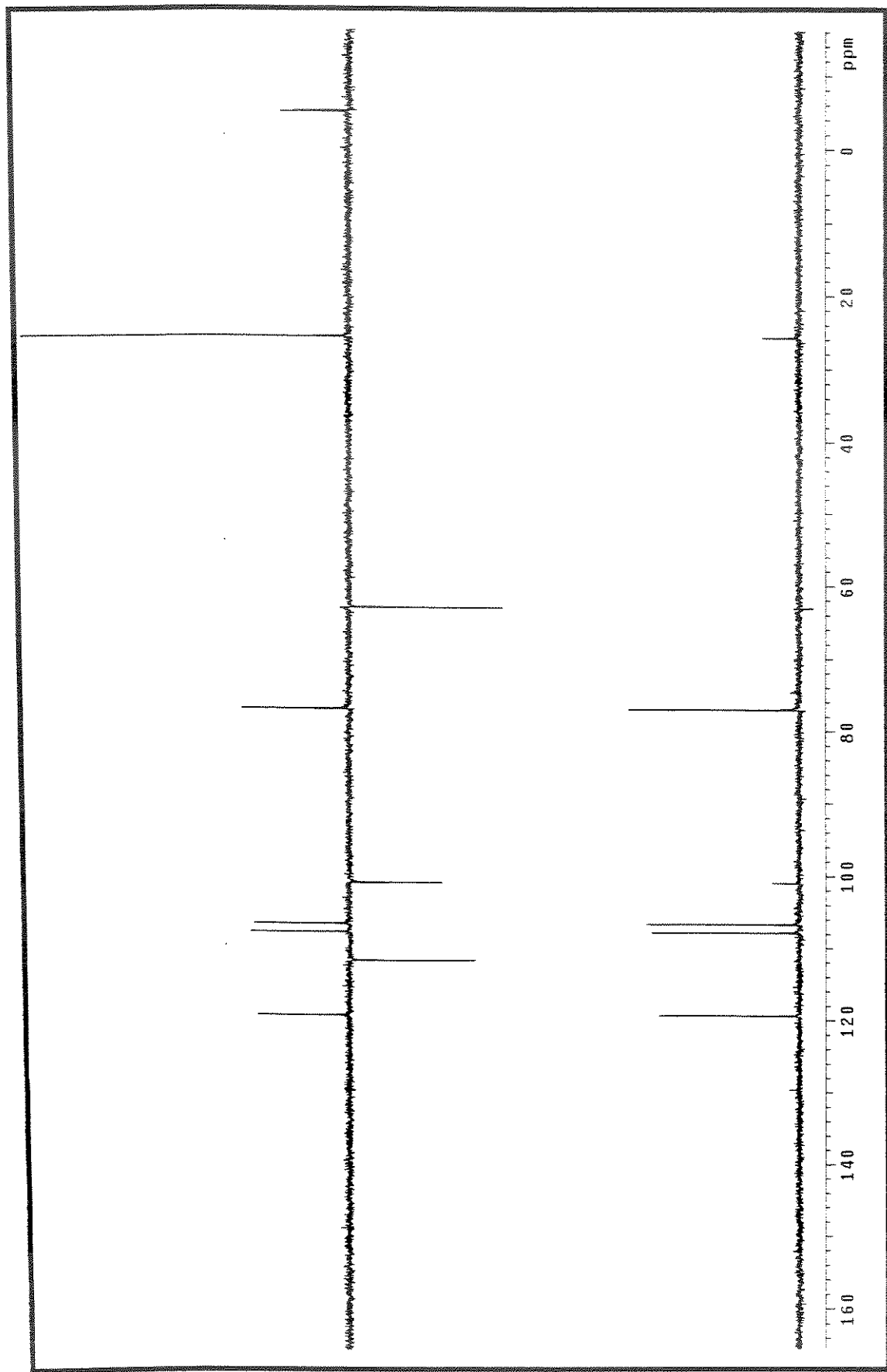
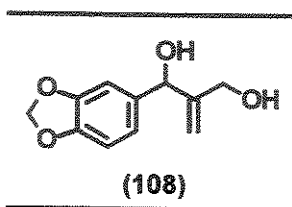


Figura 35 - Espectro de DEPT da substância (104).

□ Preparação do 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-metileno-1,3-propanodiol (108).



Método A, a partir do composto (104):

Em um balão de 10 mL provido de agitação magnética foram adicionados 60 mg (0,186 mmol) do aduto de Baylis-Hillman reduzido (104), seguidos de 4 mL de THF. Após a solubilização do substrato, foram adicionados 98 mg de TBAF (2 eq.; 0,37 mmol) e o desaparecimento do material de partida foi monitorado por TLC. Transcorridos 30 min, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 5 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL), a fase orgânica combinada foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: MeOH 7% em CH₂Cl₂), fornecendo (108) (38,7 mg, 100%) na forma de um óleo incolor que cristaliza lentamente. R_f: 0,2 (CHCl₃ / acetato de etila 1 : 1).

Método B, a partir do composto (93a):

Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,59 g (2,5 mmol) do aduto de Baylis-Hillman (93a). O conjunto, contendo uma barra de agitação magnética, foi deixado em bomba de alto vácuo por 1,5 h para a remoção de traços de umidade. Após este período, a atmosfera do sistema foi trocada por N₂ e 10 mL de CH₂Cl₂ anidro foram adicionados. A solução foi então resfriada à -78 °C e 8,3 mL de DIBAL-H 1,5 M (5 eq.; 12,5 mmol) foram adicionados lentamente. A solução amarelada resultante foi agitada à -78 °C por duas horas e o consumo do material de partida observado por TLC. Transcorrido o tempo de reação foram adicionados 5,5 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho refrigerante (acetona / CO₂) foi então removido e o conteúdo do balão transferido para um béquer contendo 80 mL de acetato de etila e 11,5 mL de solução saturada de NH₄Cl.

A solução foi agitada por 1 h e a formação de um gel foi observada. A mistura foi filtrada em celite com o auxílio de um funil de placa sinterizada. As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / CHCl_3 6 : 4), fornecendo (**108**) (365 mg, 70%) na forma de um óleo incolor que cristaliza lentamente. R_f : 0,2 (CHCl_3 / acetato de etila 1 : 1).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75-6,90 (m, 3H); 5,94 (s, 2H); 5,26 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 4,05 (d, 1H, $J = 13$); 4,15 (d, 1H, $J = 13$); 2,60 (sl, OH); 1,90 (sl, OH).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 149,6 (C); 147,9 (C); 147,3 (C); 135,9 (C); 119,9 (CH); 113,1 (CH_2); 108,1 (CH); 106,9 (CH); 101,1 (CH_2); 75,9 (CH); 64,0 (CH_2) ppm.

IV (filme): $\nu = 3354, 2893, 1653, 1608, 1487, 1442, 1246, 1038, 924 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 208 (M^+ , 83%), 189 (31%), 160 (61%), 151 (100%), 93 (97%), 65 (83%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 208,073559 / M^+ (exp.) = 208,07347.

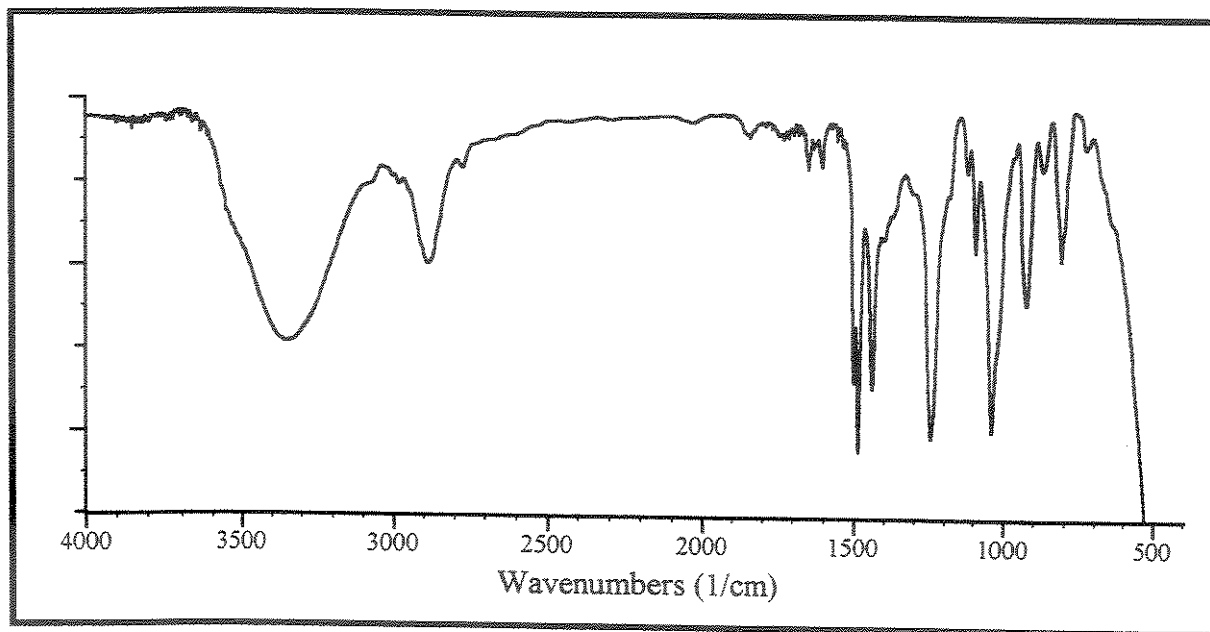


Figura 36 - Espectro de IV da substância (108).

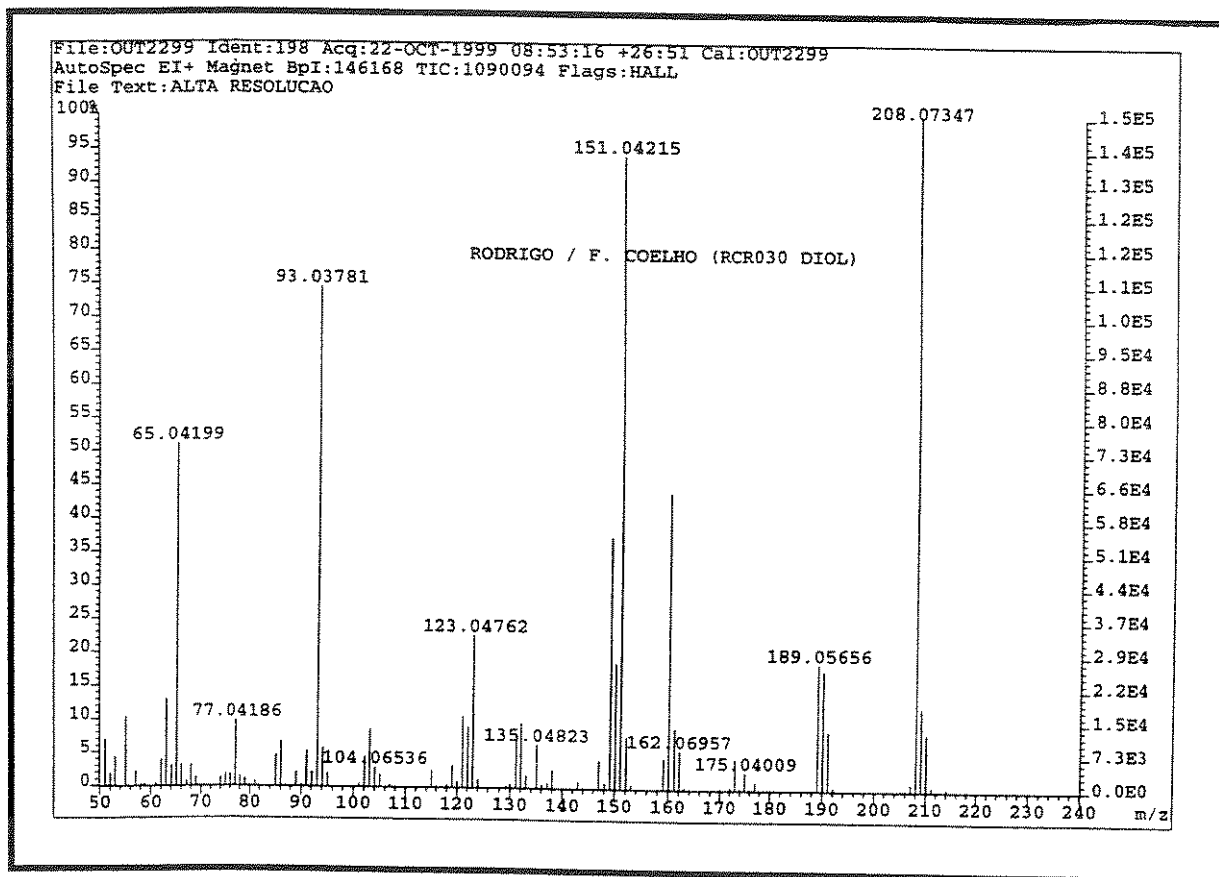


Figura 37 - Espectro de Massas da substância (108).

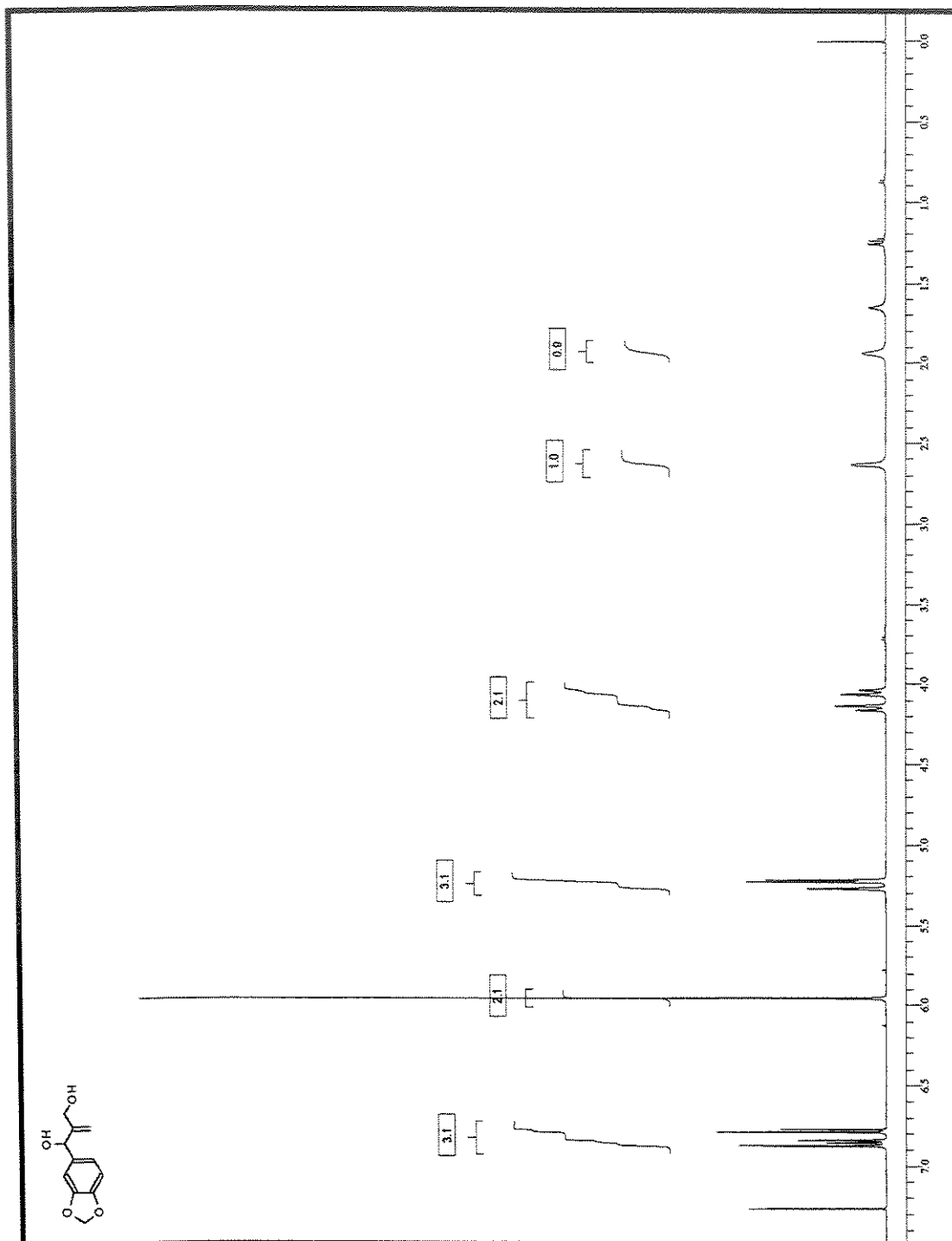


Figura 38 - Espectro de RMN ^1H da substância (108).

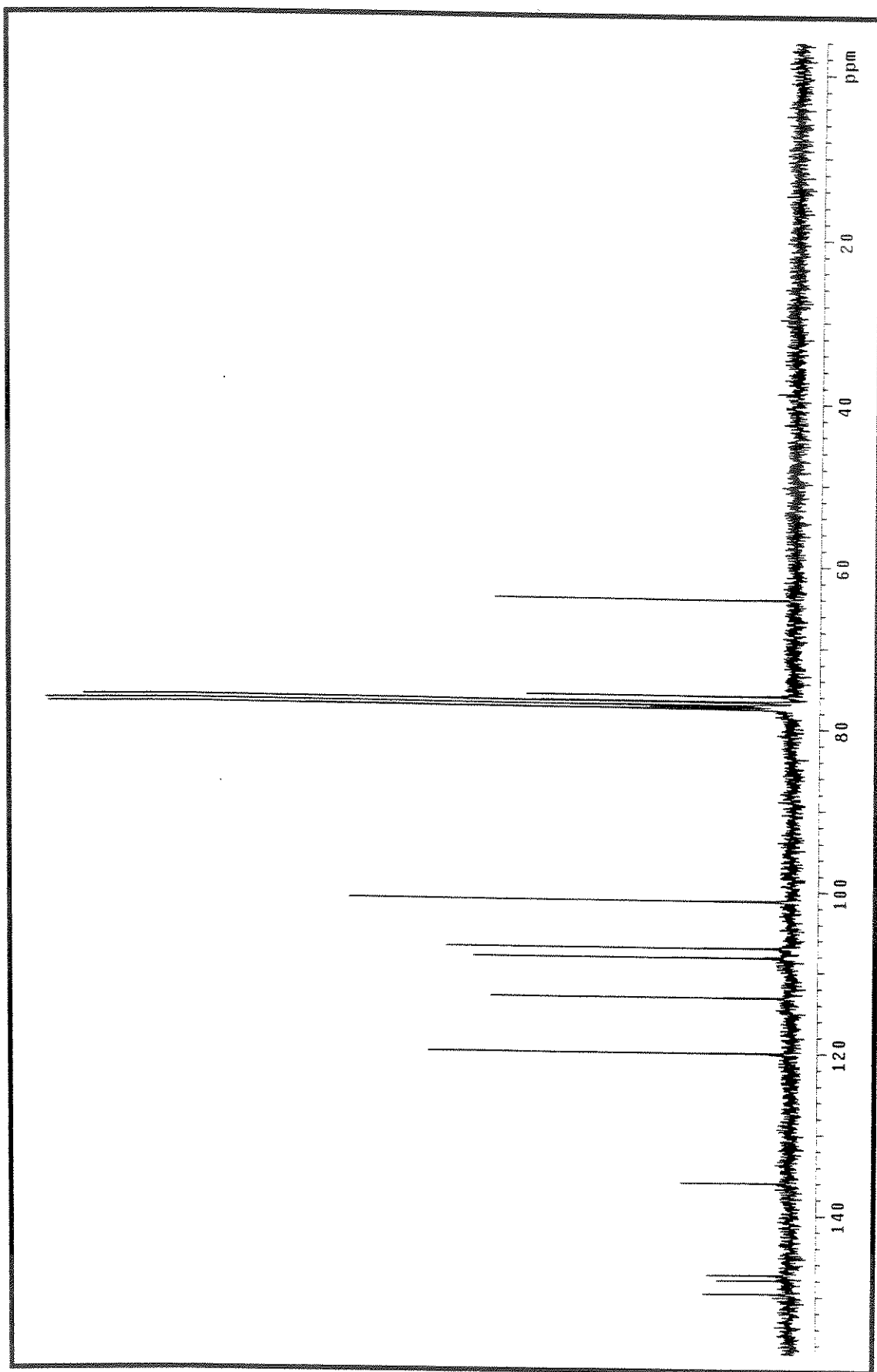
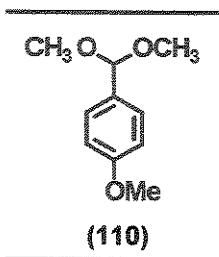


Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (108).

□ Preparação do 1-dimetoximetil-4-metoxibenzeno (110):



Em um balão de 100 mL provido de placa de aquecimento e agitação magnética foram adicionados 10 mL de anisaldeído (11,19 g; 82,3 mmol; $d = 1,119$ g/mL), 0,313 g de ácido *p*-toluenossulfônico (2 mol%; 1,65 mmol) e 20,20 mL de ortoformato de metila (2,25 eq.; 185 mmol). O aparecimento de uma coloração violeta intensa foi observado juntamente com razoável liberação de calor. A solução foi aquecida à 60 °C e mantida nesta temperatura por 4 horas, sendo o desaparecimento do aldeído monitorado por cromatografia gasosa. Após o término desse período, a reação foi interrompida pela adição de uma quantidade de trietilamina equivalente a de *p*-TsOH adicionada para a catálise ácida. A mistura foi agitada por 10 min e o balão foi levado ao rotaevaporador para a retirada do metanol formado e o excesso de trietilamina. O resíduo foi então destilado sob pressão reduzida (PE_{0,1} 85-87 °C) e o anisaldeído dimetilacetal obtido (12,7 g, 85%) foi armazenado sob peneira molecular 3 Å. R_f : 0,4 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (d, 2H, $J = 8$); 6,88 (d, 2H, $J = 8$); 5,30 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,29 (s, 6H).

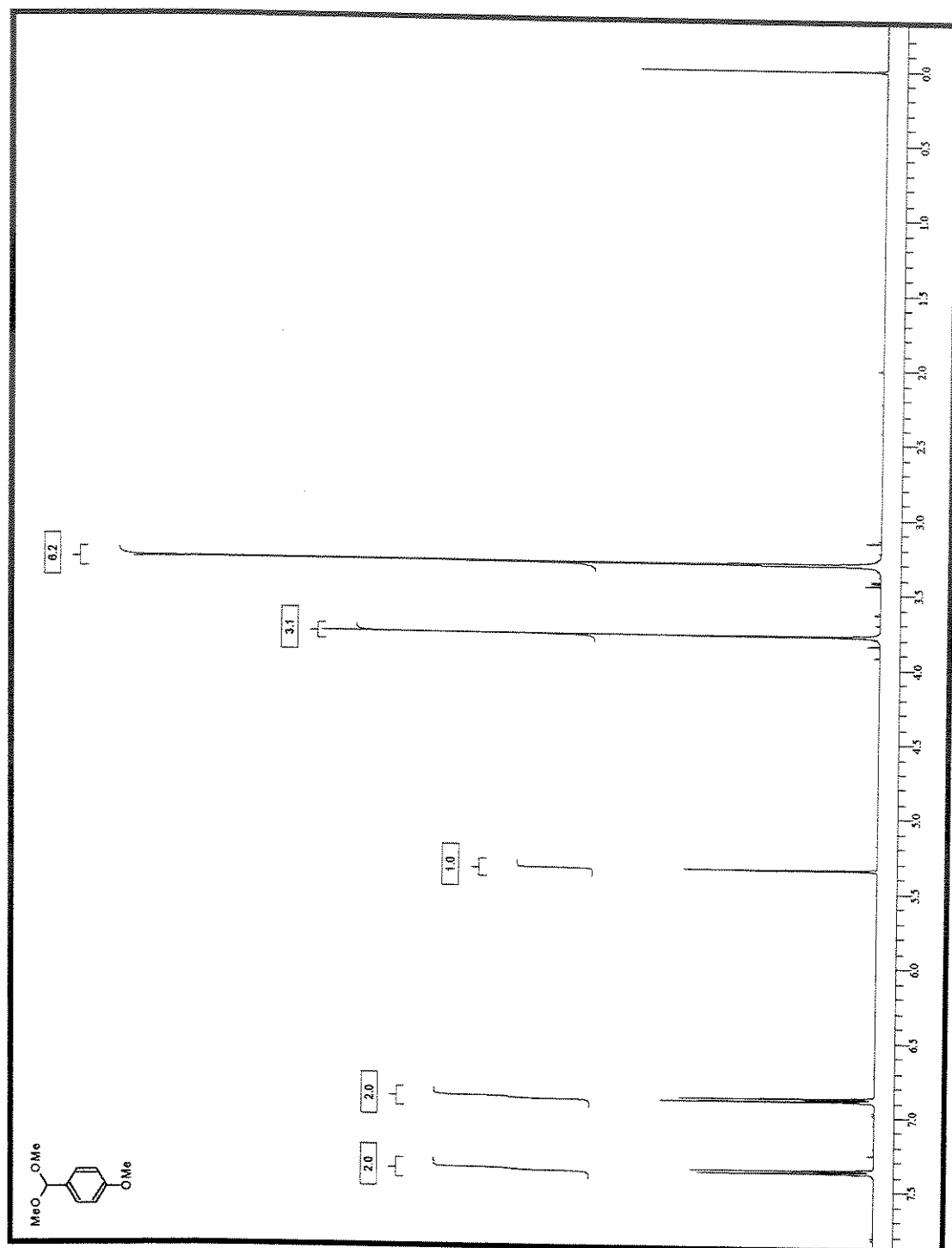
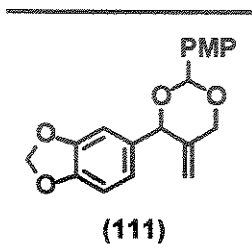


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H da substância (110).

□ Preparação do 4-(4-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-5-metileno-1,3-dioxan-2-il)fenil metil éter (111).



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL foram adicionados 0,27 g (1,3 mmol) do diol (108), 0,03 g de ácido canforssulfônico (0,13 mmol), peneira molecular de 3 e 4 Å previamente ativada em estufa e uma barra magnética. O sistema foi fechado com septo e a atmosfera foi trocada por N₂. Na seqüência, foram adicionados 5 mL de CH₂Cl₂ anidro, seguidos de 0,27 mL de anisaldeído dimetilacetal (1,2 eq.; 1,56 mmol). A mistura foi deixada reagir à temperatura ambiente por 6 h e o desaparecimento do substrato foi monitorado por TLC. Transcorrido este período, a mistura reacional foi diluída com 15 mL de CH₂Cl₂ e então, 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida. O óleo incolor obtido foi *parcialmente* purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 1 : 9), visto que o diol protegido e o anisaldeído formado a partir da hidrólise do anisaldeído dimetil acetal possuem o mesmo R_f. Rendimento: 80%. R_f: 0,4 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, 2H, $J = 8$); 6,77-6,94 (m, 5H); 5,95 (dois d, 2H, $J = 4$); 5,80 (s, 1H); 5,3 (s, 1H); 4,95 (s, 1H), 4,58 (dois d, 2H, $J = 13$); 4,40 (s, 1H); 3,78 (s, 3H).

EM (70 ev, m/e, %): 326 (M^+ , 19%), 173 (21%), 150 (28%), 135 (100%), 116 (13%), 77 (19%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 326,115423 / M^+ (exp.) = 326,11538.

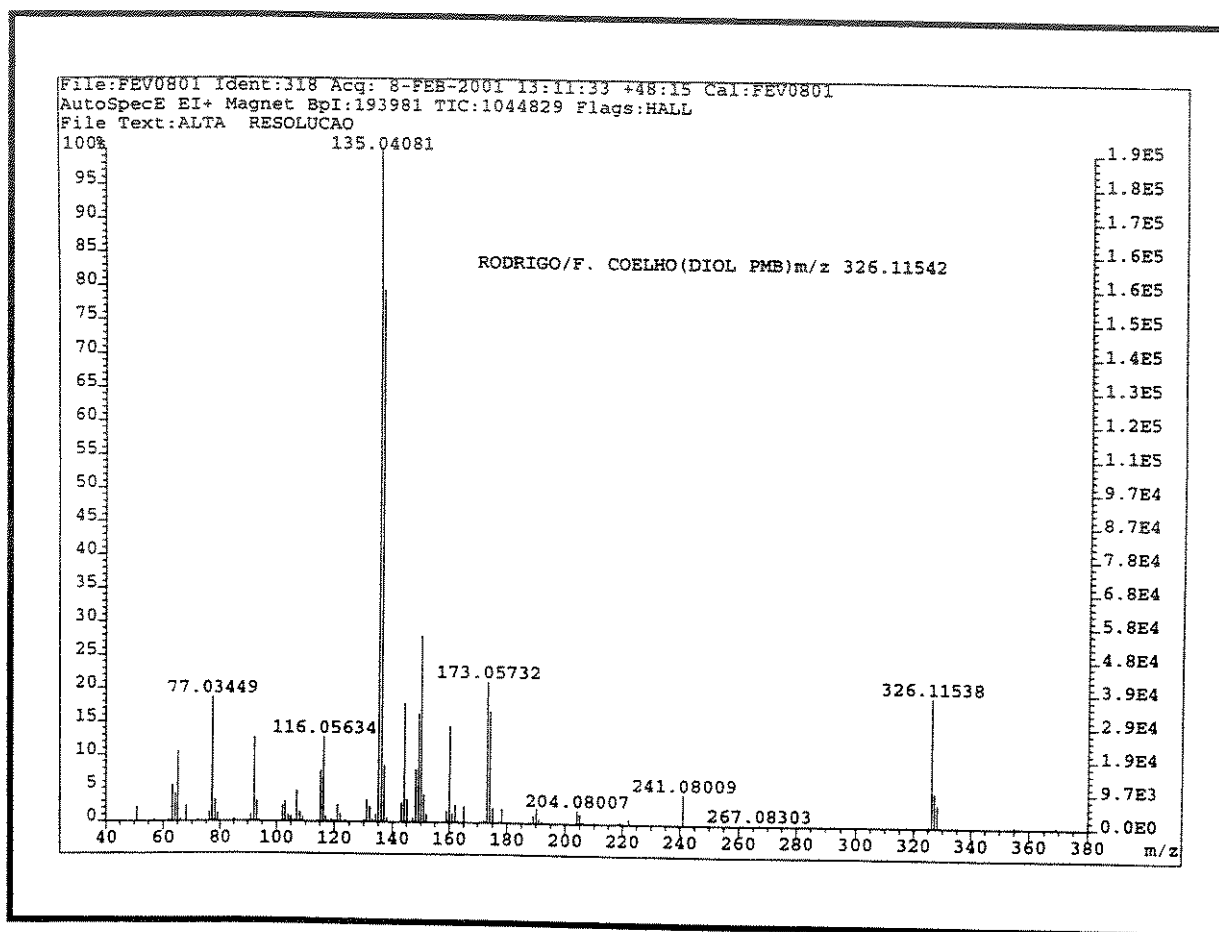


Figura 41 - Espectro de Massas da substância (111).

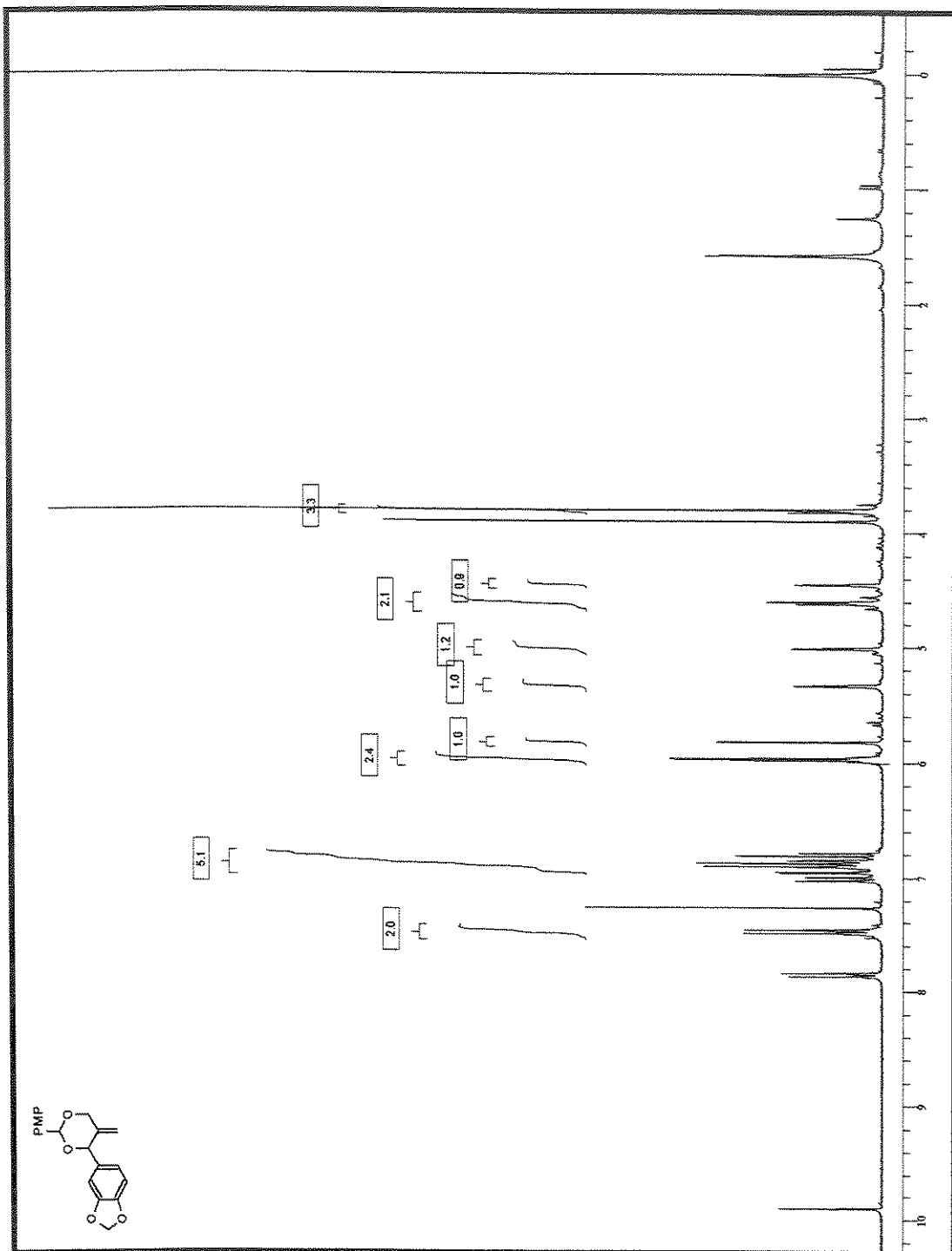
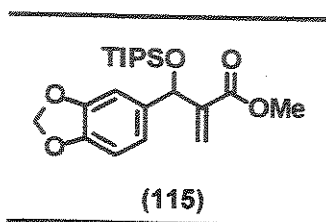


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H da substância (111).

□ Preparação do metil 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(triisopropilsililoxi)metilacrilato (**115**).



Em um balão de 50 mL foram pesados 1 g (4,24 mmol) do aduto de Baylis-Hillman (**93a**) e adicionados 25 mL de CH_2Cl_2 anidro, sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi resfriada à 0 °C e, logo em seguida, foi adicionado 1 mL de 2, 6-lutidina (2,0 eq.; 8,48 mmol; $d = 0,92$ g/mL), seguidos de 1,48 mL do triflato de triisopropilsilano (1,3 eq.; 5,51 mmol; $d = 1,14$ g/mL). A reação foi monitorada por TLC e após 30 min observou-se que o substrato havia sido completamente consumido. A reação foi então diluída com 70 mL de CH_2Cl_2 e lavada com água (2 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 15 mL). As fases aquosas reunidas foram extraídas com CH_2Cl_2 (1 x 25 mL). As fases orgânicas resultantes foram agrupadas, secas sob Na_2SO_4 e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O resíduo amarelado obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: diclorometano / hexano 1 : 1), fornecendo (**115**) (1,59 g, 95%) na forma de um óleo incolor e viscoso. R_f : 0,61 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65-6,90 (m, 3H); 6,22 (t, 1H, $J = 2$); 6,20 (t, 1H, $J = 2$); 5,85-5,95 (dois d, 2H, $J = 6$); 5,63 (sl, 1H); 3,68 (s, 3H); 0,80-1,20 (m, 21H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,3; 147,3; 146,6; 144,4; 137,2; 123,0; 120,5; 107,6; 107,2; 100,8; 72,2; 51,6; 17,9; 12,2 ppm.

IV (filme): $\nu = 3072, 2943, 2866, 1720, 1630, 1487, 1441, 1244, 1084, 883 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 392 (M^+ , <1%), 349 (100%), 287 (20%), 145 (15%), 117 (15%), 75 (17%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 392,20190 / M^+ (exp.) = 392,20210.

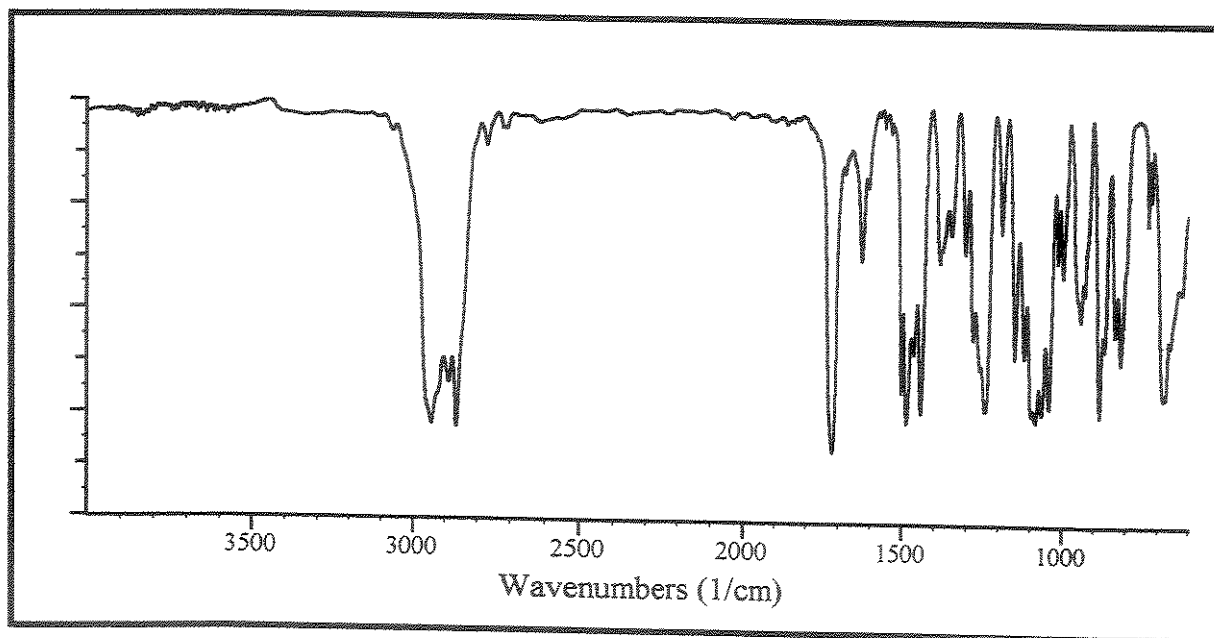


Figura 43 - Espectro de IV da substância (115).

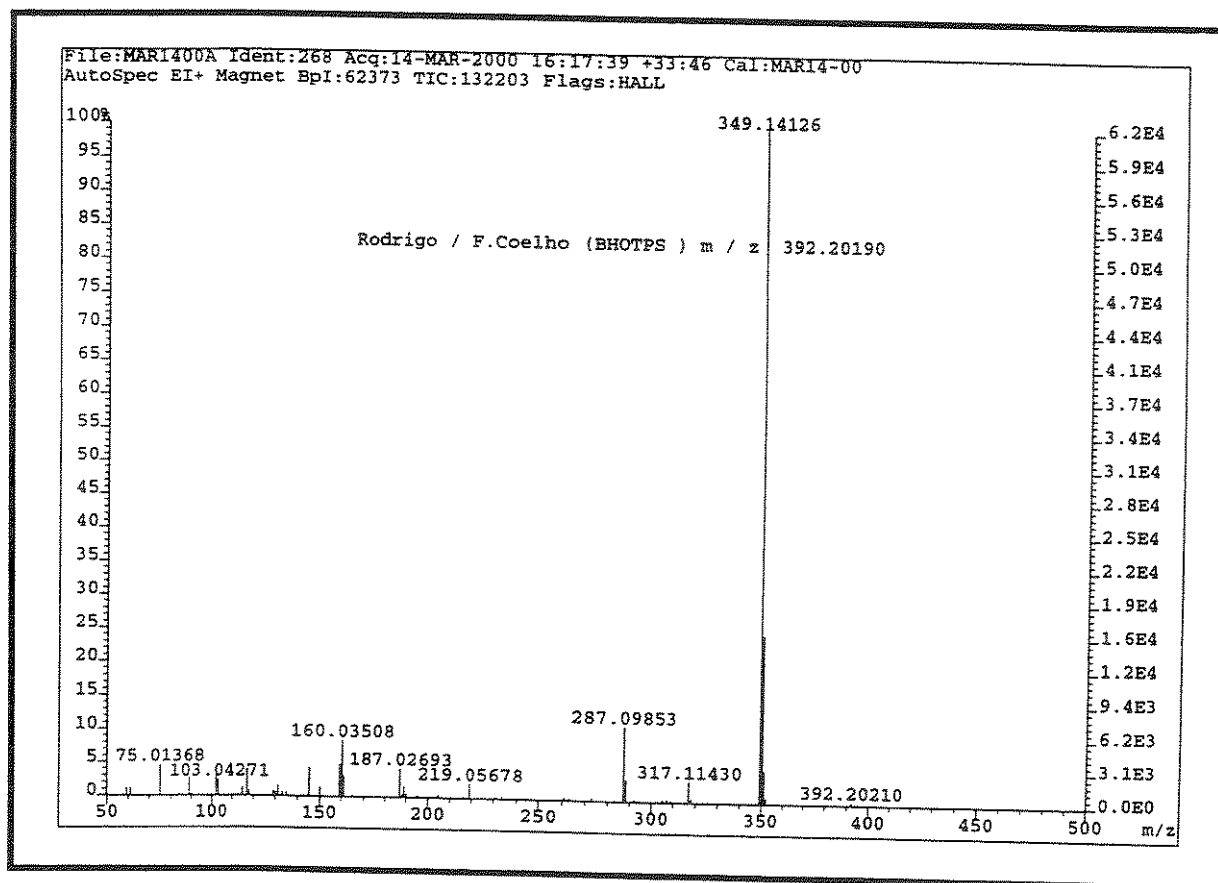


Figura 44 - Espectro de Massas da substância (115).

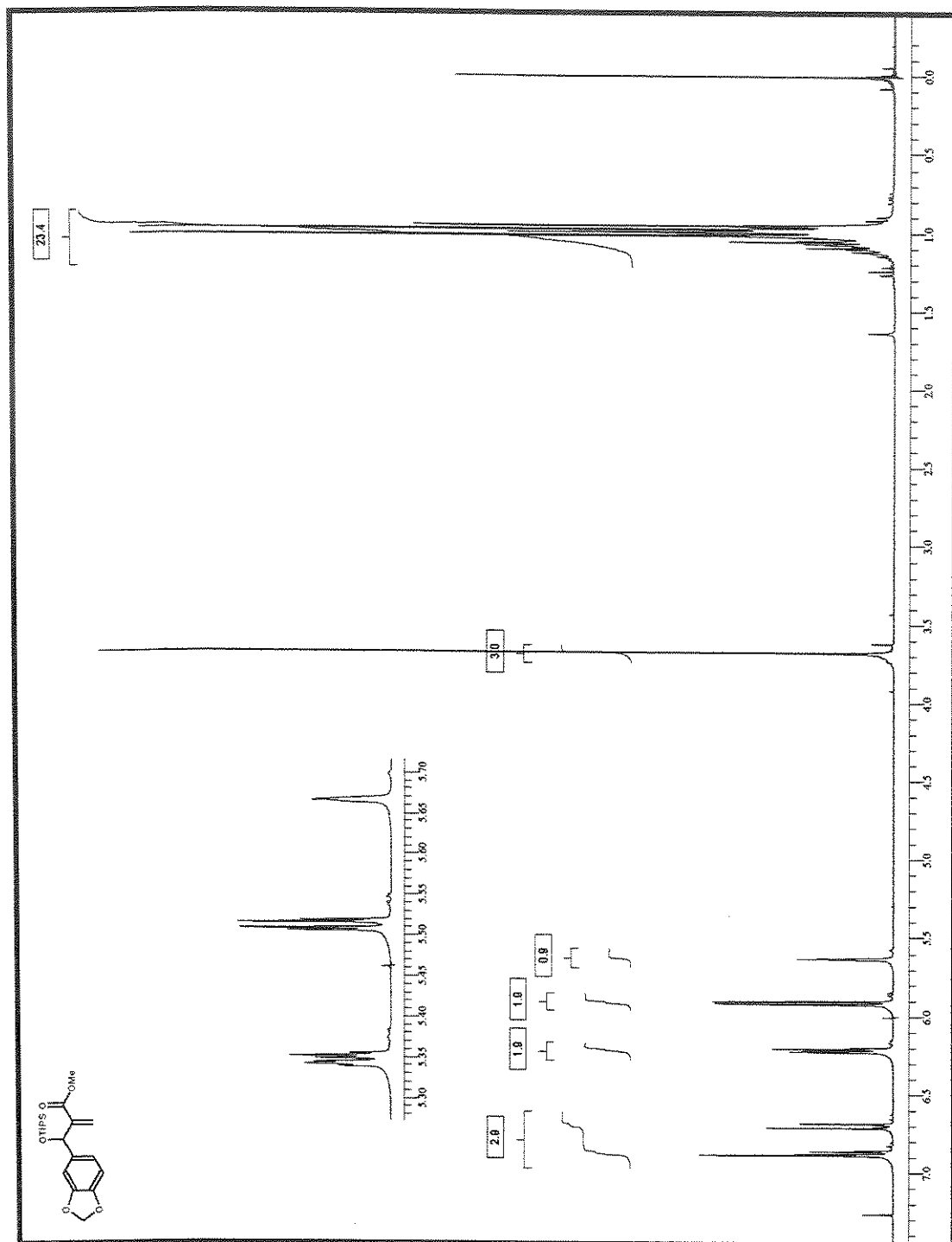


Figura 45 - Espectro de RMN ¹H da substância (115).

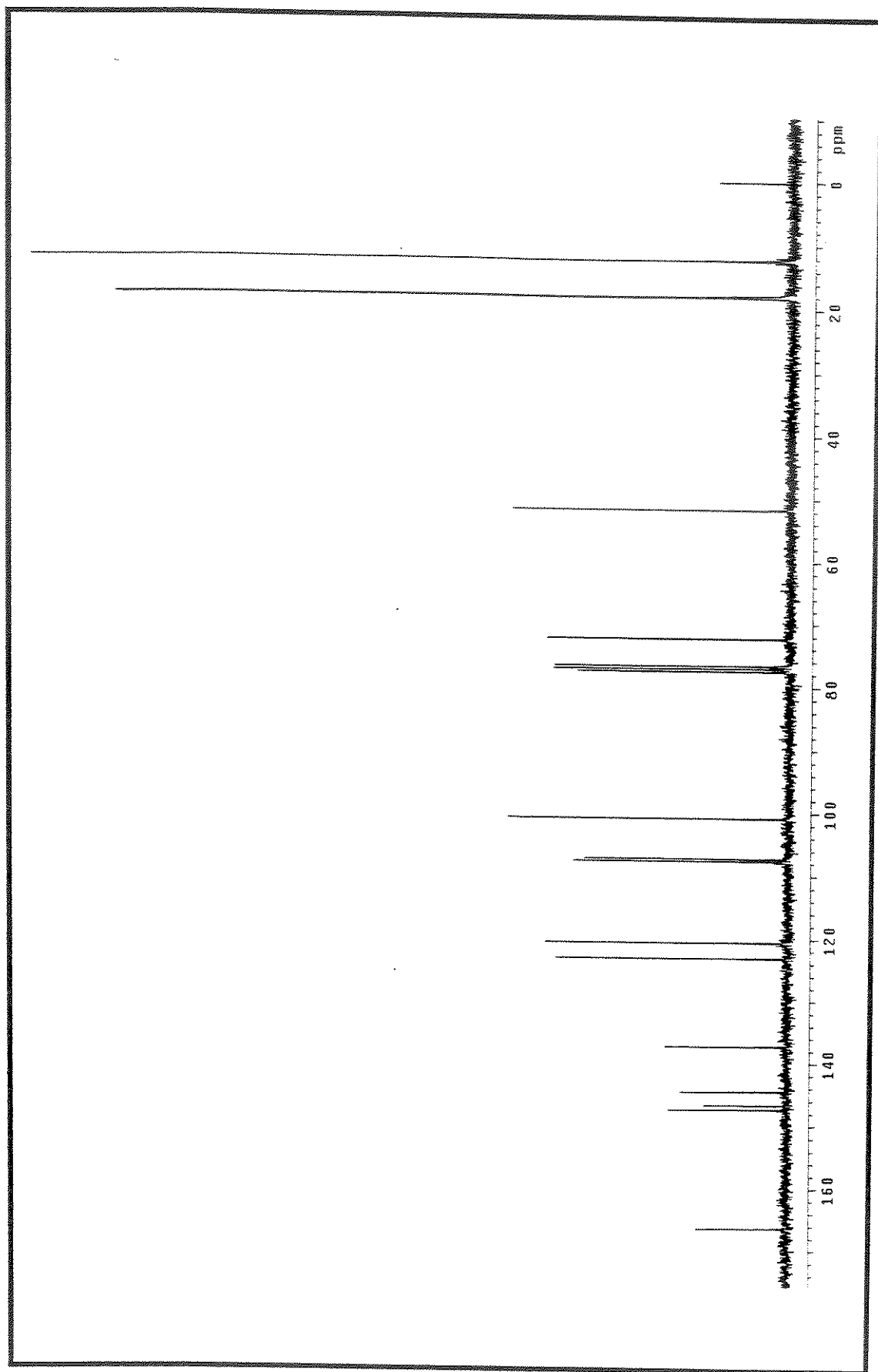
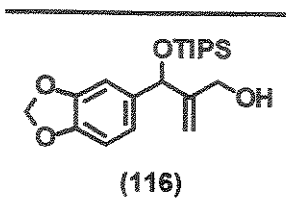


Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (115).

□ Preparação do 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(triisopropilsililoxi)metil-2-propen-1-ol (116).



Em um balão de 50 mL foram pesados 0,8 g (2,04 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (115). O conjunto contendo uma barra de agitação magnética foi deixado em bomba de alto vácuo por 1,5 h para a remoção de traços de umidade. Após este tempo a atmosfera do sistema foi trocada para argônio e 20 mL de diclorometano anidro foram adicionados. A solução foi então resfriada à -78 °C e 5,15 mL de solução 1 M de DIBAL-H (2,5 eq.; 5,15 mmol) foram adicionados lentamente. A solução foi agitada à -78 °C por duas horas e o consumo do material de partida observado por TLC. Transcorrido o tempo de reação foram adicionados 5 mL de solução saturada de acetato de sódio. O banho refrigerante (acetona / CO₂) foi então removido e o conteúdo do balão transferido para um béquer contendo 50 mL acetato de etila e 10 mL de solução saturada de NH₄Cl. A solução foi agitada por 1 h e a formação de um gel foi observada. A mistura foi filtrada em celite com o auxílio de um funil de placa sinterizada e o gel formado foi lavado várias vezes com porções de 10 mL acetato de etila. A solução resultante foi seca sob MgSO₄ e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: diclorometano / hexano 8 : 2), fornecendo (116) (0,677 g, 91%) na forma de um óleo amarelo pálido. R_f: 0,38 (CH₂Cl₂).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65-6,95 (m, 3H); 5,94 (m, 2H); 5,32 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,10 (d, 1H, $J = 13$); 3,90 (d, 1H, $J = 13$); 1,80-2,05 (sl, OH); 0,80-1,20 (m, 21H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 150,7 (C); 147,5 (C); 146,7 (C); 137,1 (C); 119,2 (CH); 110,9 (CH_2); 107,7 (CH); 106,5 (CH); 100,9 (CH_2); 77,2 (CH); 62,8 (CH_2); 17,9 (CH_3); 12,1 (CH) ppm.

IV (filme): $\nu = 3375, 2950, 2876, 1494, 1245, 1049, 888, 688 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 ev, m/e, %): 364 (M^+ , 1%), 321 (30%), 173 (100%), 131 (26%), 103 (40%), 75 (33%).

Massa de Alta Resolução: $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (calc.) = 321,15221 / $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (exp.) = 321,15222.

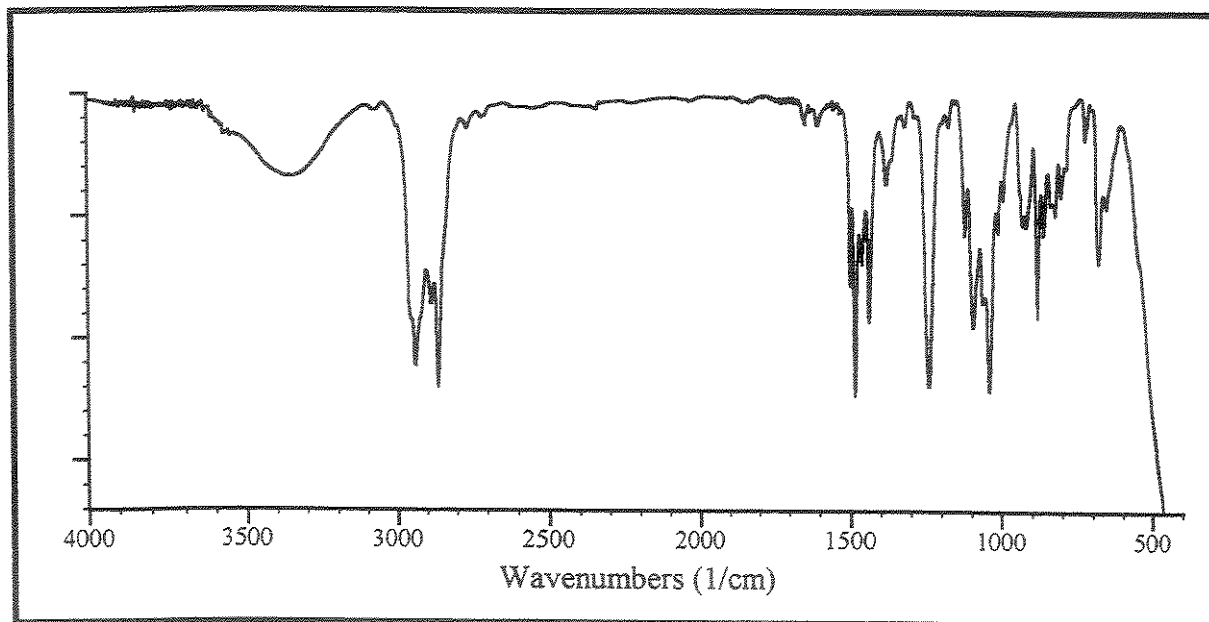


Figura 47 - Espectro de IV da substância (116).

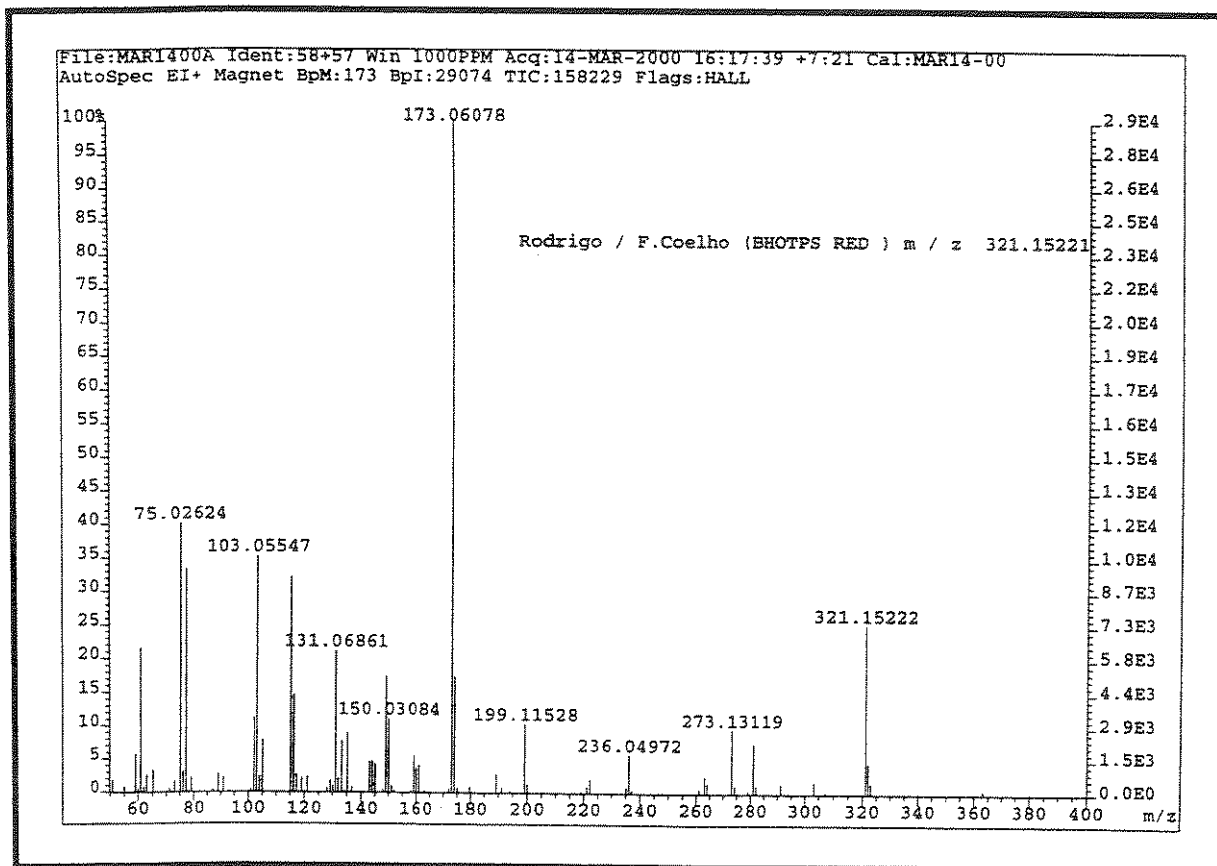


Figura 48 - Espectro de Massas da substância (116).

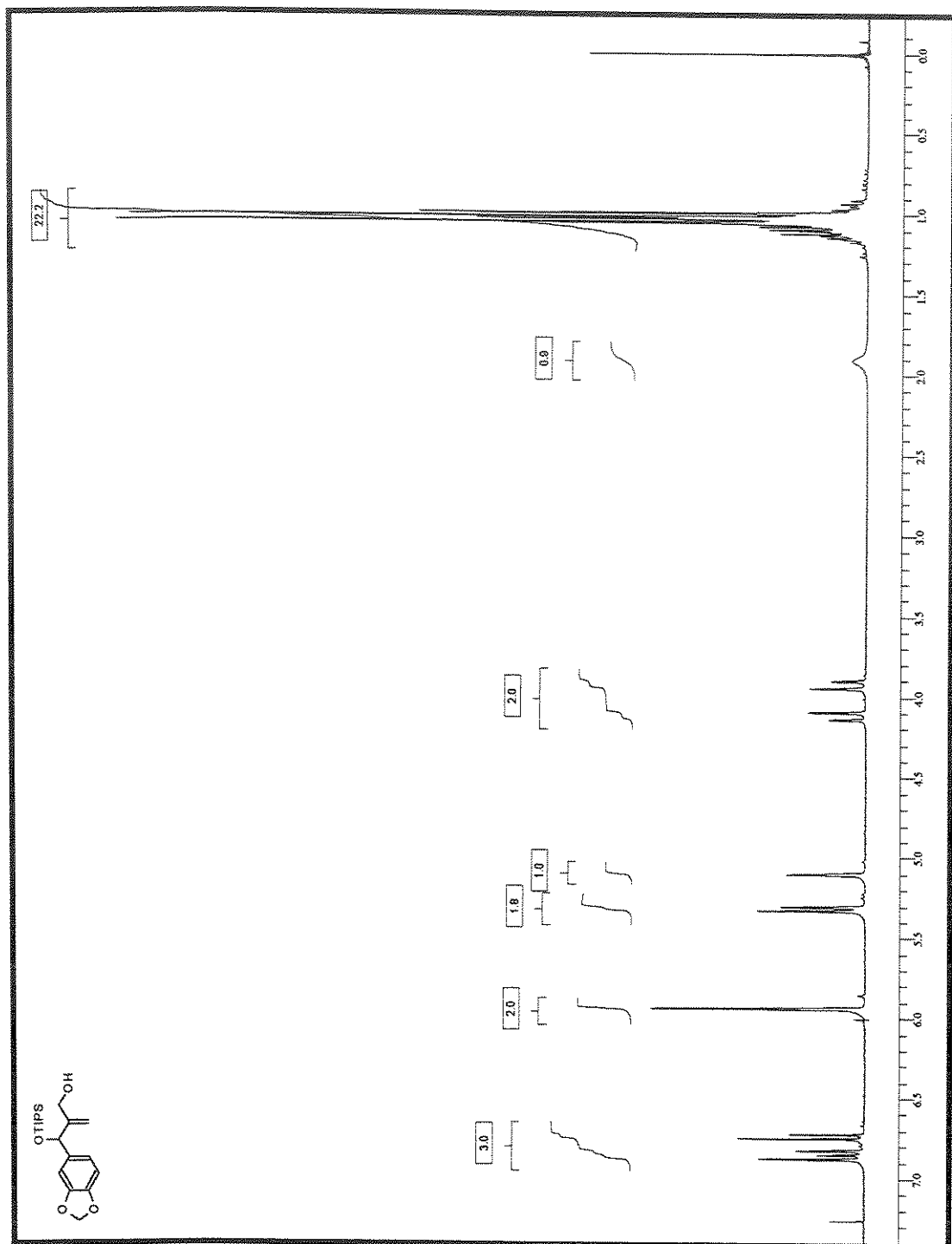


Figura 49 - Espectro de RMN ^1H da substância (116).

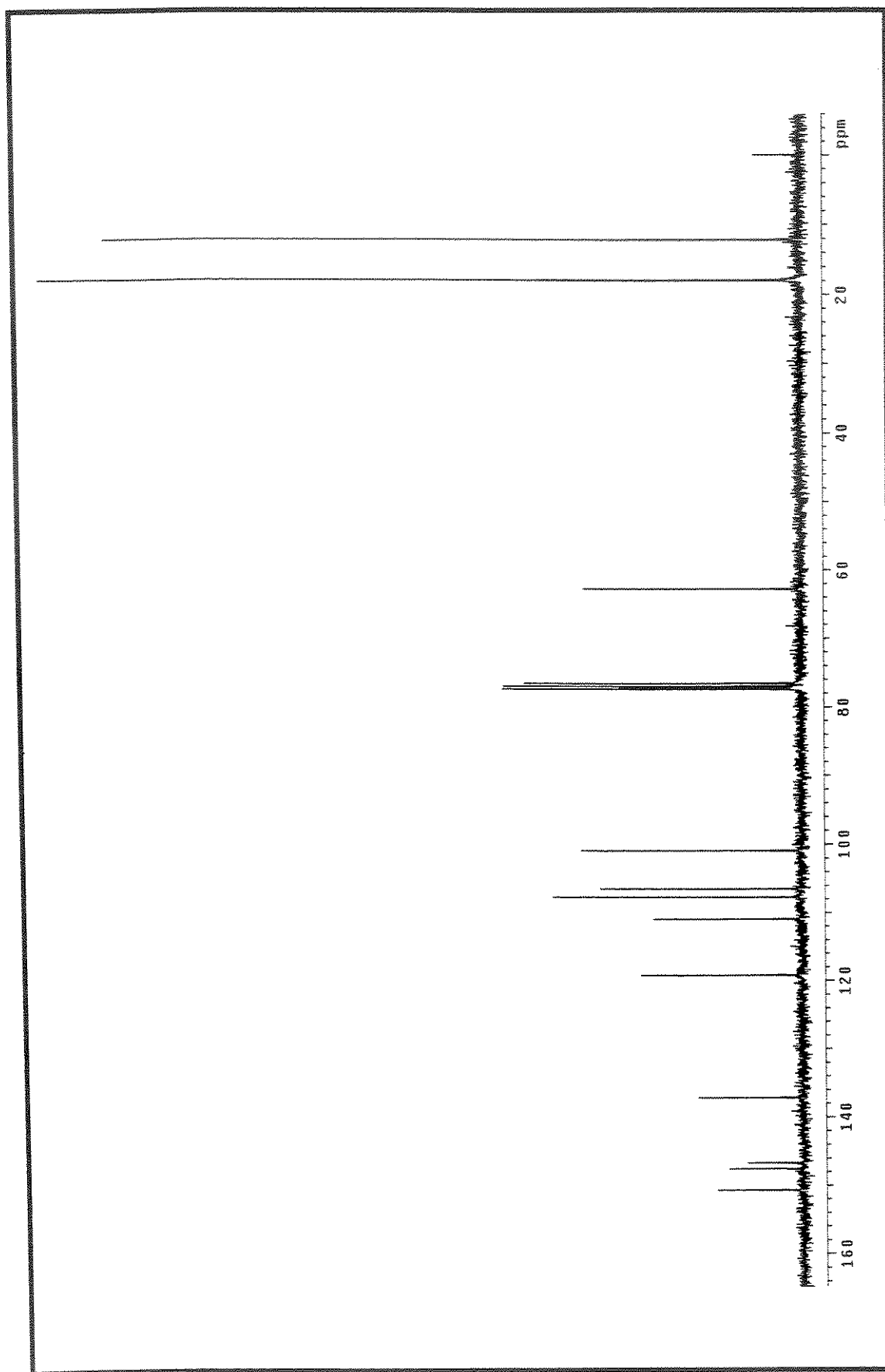


Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (116).

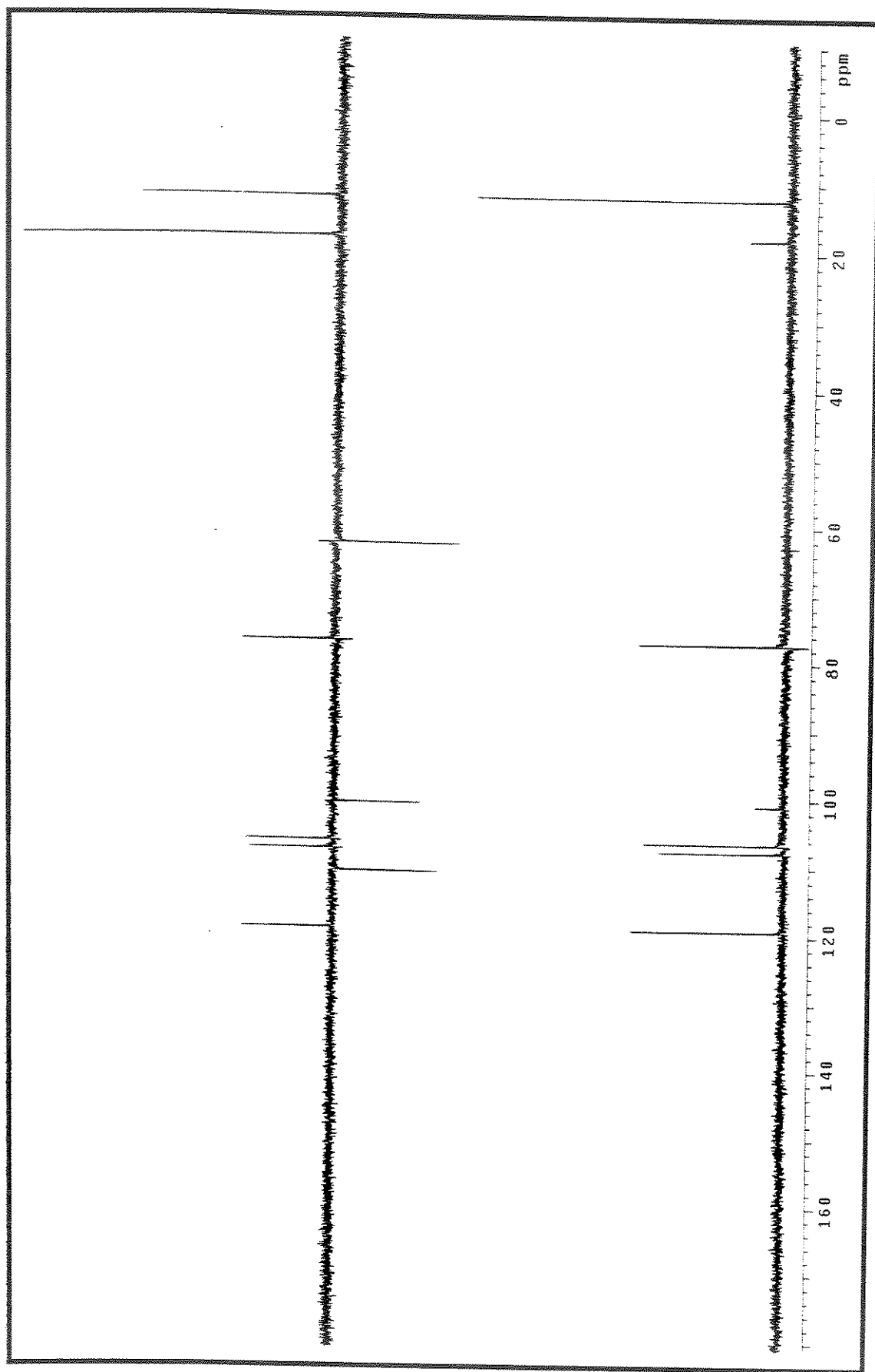
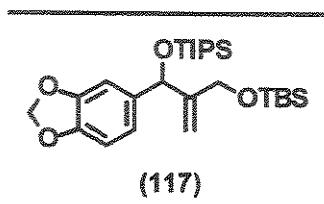


Figura 51 - Espectro de DEPT da substância (116).

□ Preparação do 5-(2-*t*-butildimetilsililoximetil-1-triisopropilsililoxialil)benzo[*d*][1,3]dioxola (117).



Em um balão de 25 mL foram pesados 0,5 g (1,37 mmol) do composto reduzido (116) e adicionados 7 mL de CH₂Cl₂ anidro, sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi resfriada à 0 °C e 0,32 mL de 2, 6-lutidina (2,0 eq.; 2,74 mmol; *d* = 0,92 g/mL) foram adicionados, seguidos de 0,41 mL do triflato de *t*-butildimetilsilano (1,3 eq.; 1,78 mmol; *d* = 1,151 g/mL). A reação foi monitorada por TLC e após 20 min foi observado que o substrato havia sido completamente consumido. A reação foi então diluída com 30 mL de CH₂Cl₂ e lavada com água (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). As fases aquosas reunidas foram extraídas com CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). As fases orgânicas resultantes foram agrupadas, secas sob Na₂SO₄ e concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: diclorometano / hexano 3 : 7), fornecendo (117) (0,656 g, 100%) na forma de um óleo incolor e viscoso. *R*_f: 0,62 (CH₂Cl₂).

Dados Espectrais:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65-6,90 (m, 3H); 5,94 (m, 2H); 5,32 (sl, 1H); 5,29 (sl, 1H); 5,10 (sl, 1H); 4,10 (d, 1H, $J = 14$); 3,90 (d, 1H, $J = 14$); 0,80-1,20 (m, 30H); -0,05 (s, 3H); -0,02 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 151,3; 147,4; 146,4; 137,8; 119,4; 108,3; 107,5; 106,7; 100,8; 75,7; 62,3; 25,8; 18,3; 18,0; 12,2; -5,5 ppm.

IV (filme): $\nu = 3091, 2945, 2866, 2773, 1657, 1610, 1485, 1244, 1082, 837$ cm^{-1} .

EM (70 eV, m/e, %): 478 (M^+ , 25%), 435 (41%), 421 (30%), 346 (40%), 285 (44%), 203 (79%), 175 (43%), 173 (83%), 147 (60%), 115 (40%), 73 (100%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 478,29347 / M^+ (exp.) = 478,29329.

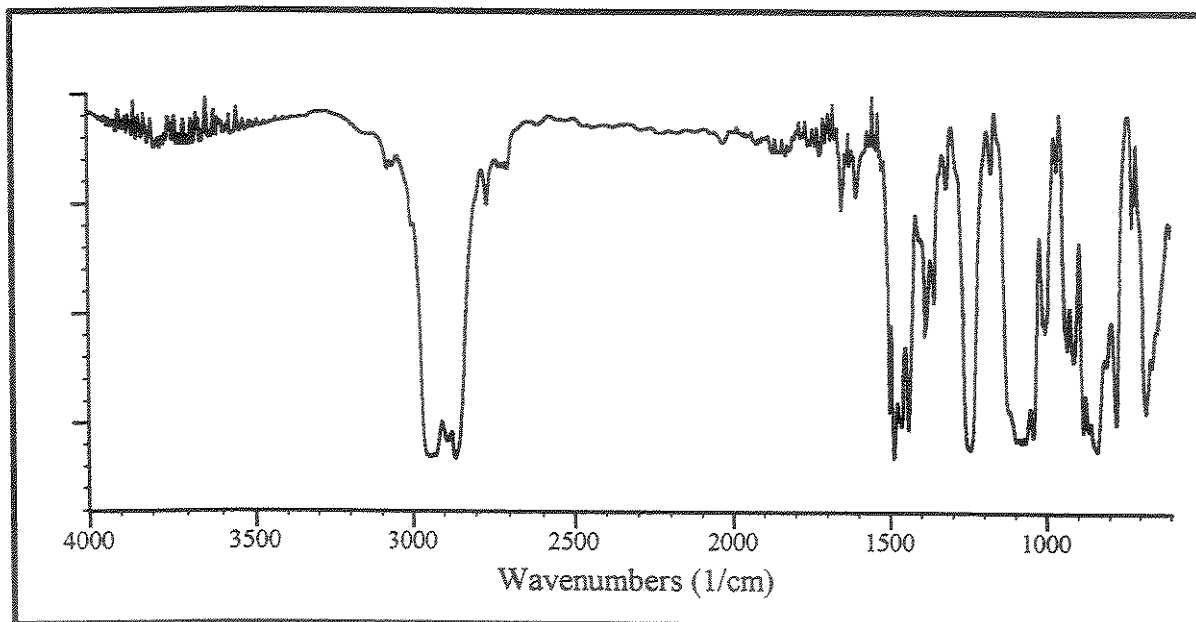


Figura 52 - Espectro de IV da substância (117).

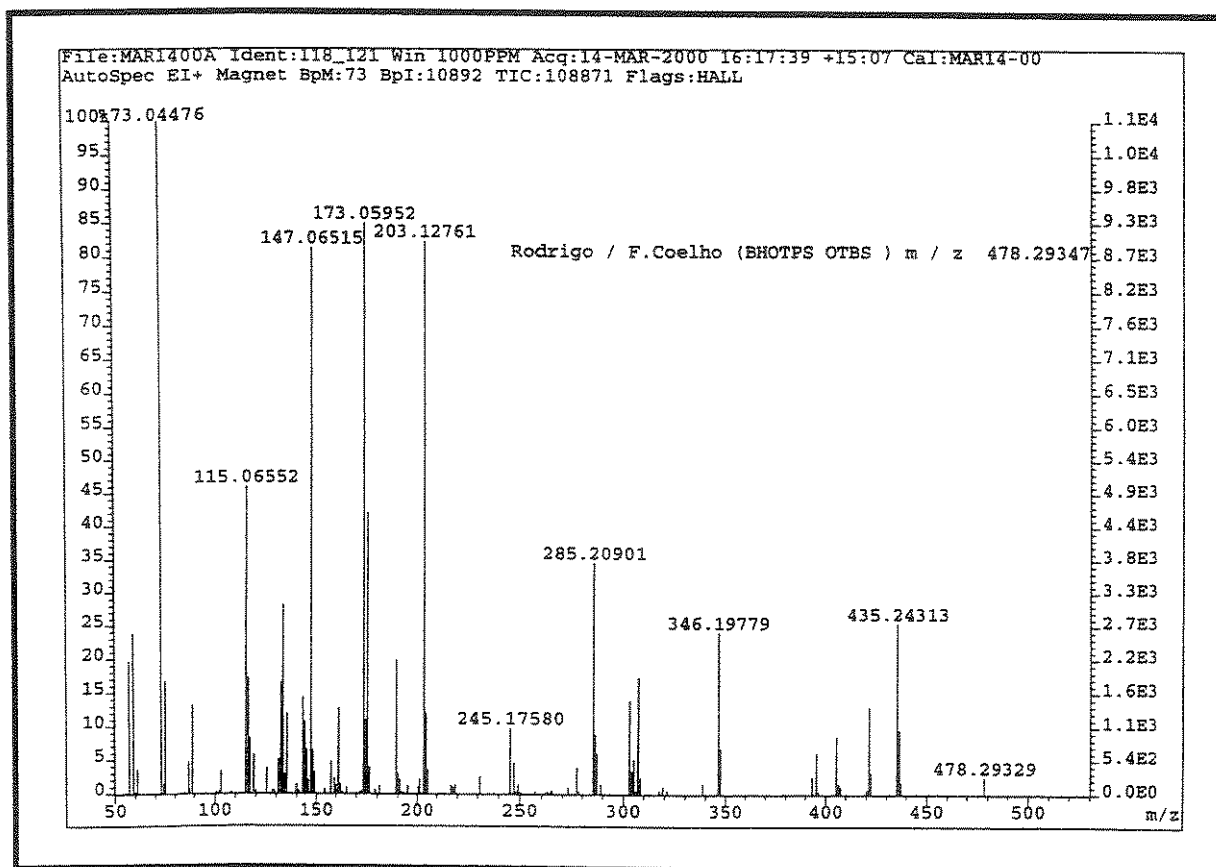


Figura 53 - Espectro de Massas da substância (117).

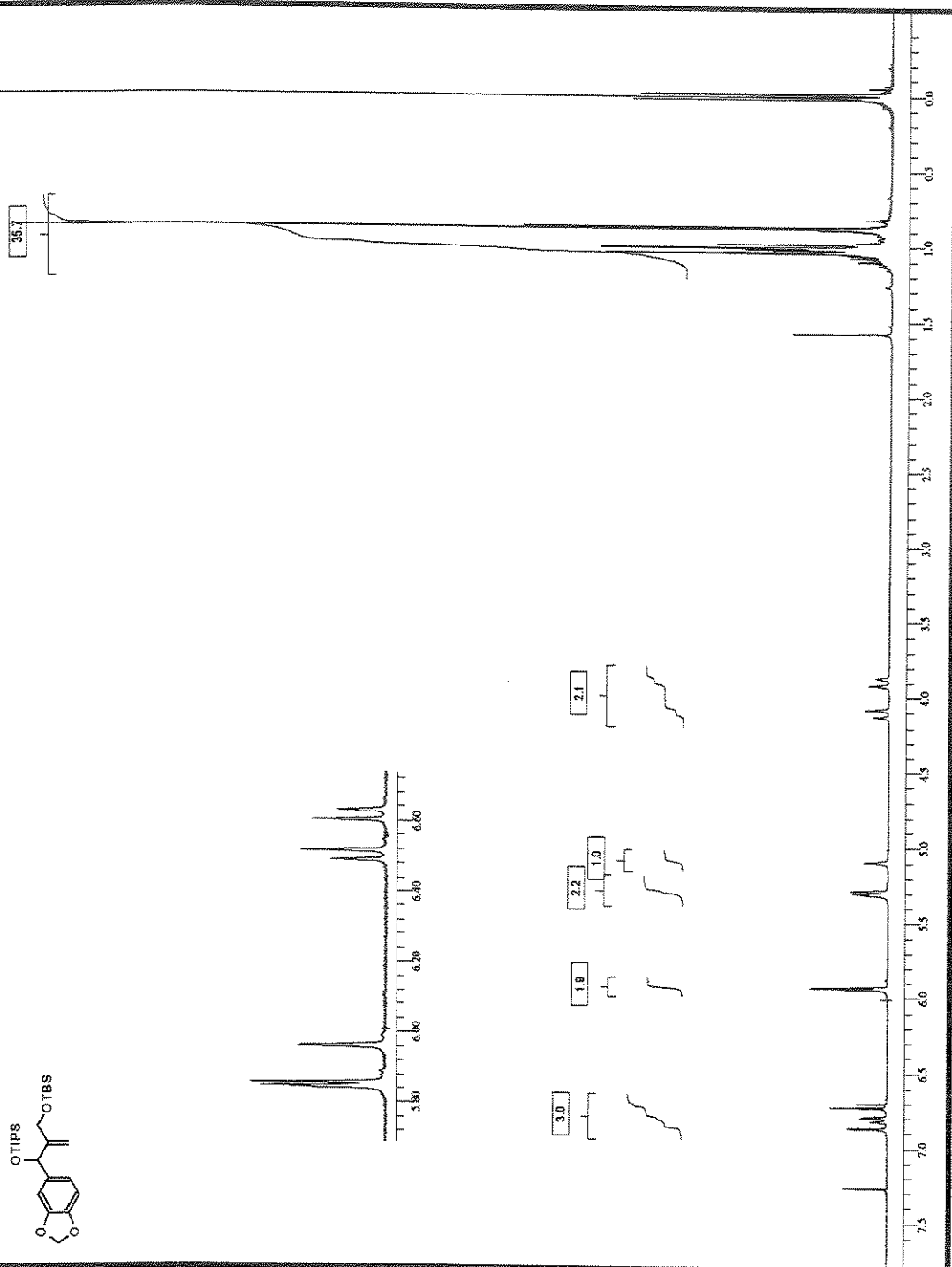
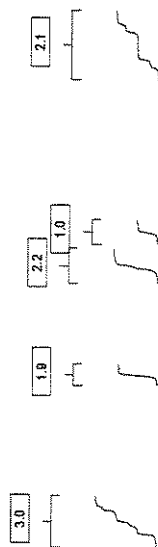
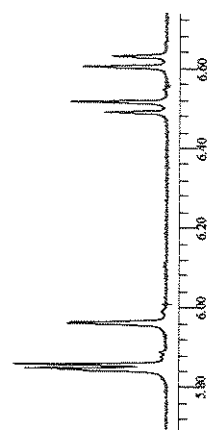


Figura 54 - Espectro de RMN ^1H da substância (117).

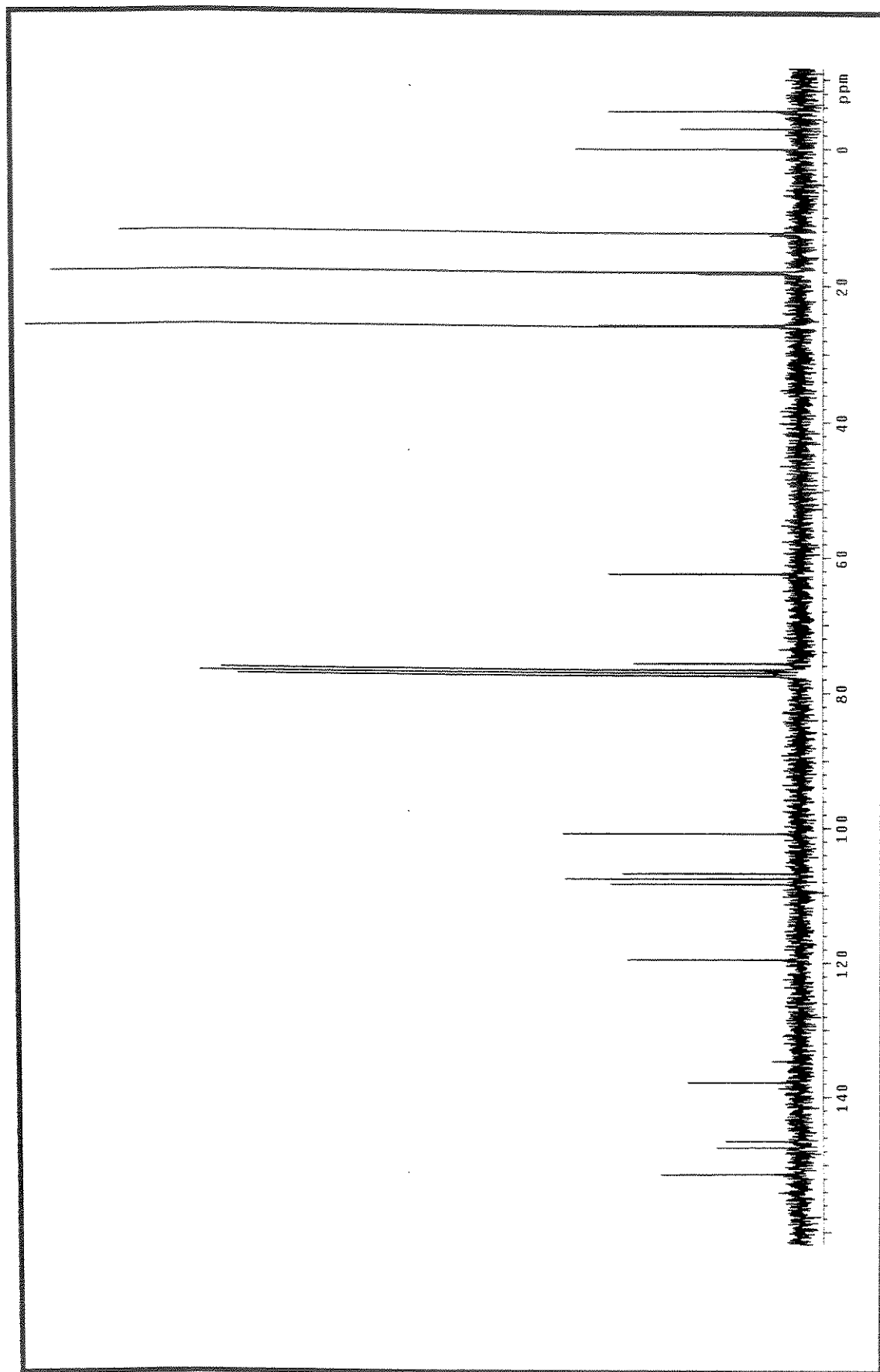
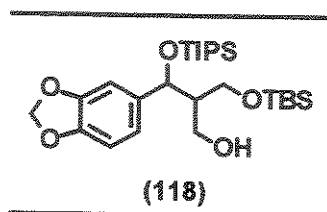


Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (117).

□ Preparação do 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(*t*-butildimetilsililoximetil)-3-(triisopropilsililoxi)-1-propanol (**118**).



Em um balão de 25 mL foram pesados 200 mg (0,42 mmol) do aduto de Baylis-Hillman biprotégido (**117**). O conjunto, contendo uma barra de agitação magnética, foi levado ao alto vácuo para possibilitar a retirada de traços de unidade por 1 hora. Após este tempo foram adicionados 4 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio, e a solução resultante foi resfriada à 0 °C. Em seguida foram lentamente adicionados 6,0 mL de solução 0,5 M de 9-BBN (7 eq.; 3 mmol). Após o término da adição da borana o banho de gelo refrigerante foi removido e a solução formada foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, sendo que o desaparecimento do substrato foi monitorado por TLC. A solução foi então novamente resfriada à 0 °C e 5 mL de solução de NaOH 3 M foram adicionados gota a gota seguidos de 5 mL de H₂O₂ 30%. A mistura foi agitada à 0 °C por 45 min e à temperatura ambiente por mais 45 min. Logo depois, 5 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 50 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL), H₂O (1 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 10 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄, e concentradas no rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 1 : 9), fornecendo (**118**) (145,3 mg, 70%) na forma de um óleo incolor e viscoso. R_f: 0,43 (acetato de etila / hexano 3 : 7).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 6,70-6,95 (m, 3H); 5,95 (s, 2H); 4,98 (d, 1H, $J = 7$); 3,86 (m, 2H); 3,76 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 5$); 3,45 (m, 1H); 3,12 (m, OH); 1,88 (m, 1H); 0,90-1,20 (m, 30H); 0,08 (s, 3H), -0,07 (s, 3H). *Diastereoisômero minoritário*: δ 6,70-6,95 (m, 3H); 5,95 (s, 2H); 5,05 (d, 1H, $J = 6$); 3,61 (m, 2H); 3,35-3,55 (m, 2H); 3,21 (m, OH); 2,31 (m, 1H); 0,90-1,20 (m, 30H); 0,08 (s, 3H); -0,07 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 147,5 (C); 146,7 (C); 137,6 (C); 120,0 (CH); 107,6 (CH); 107,1 (CH); 100,9 (CH_2); 75,0 (CH); 63,5 (CH_2); 63,2 (CH_2); 50,9 (CH); 25,8 (CH_3); 18,1 (C); 18,0 (CH_3); 12,5 (CH); -5,5 (CH_3) ppm. *Diastereoisômero minoritário*: δ 147,4 (C); 146,7 (C); 135,5 (C); 120,3 (CH); 107,6 (CH); 107,4 (CH); 100,9 (CH_2); 74,8 (CH); 62,5 (CH_2); 62,2 (CH_2); 49,8 (CH); 25,8 (CH_3); 18,1 (C); 18,0 (CH_3); 12,2 (CH); -5,5 (CH_3) ppm.

IV (filme): $\nu = 3441, 2949, 2866, 1489, 1249, 1057, 840 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 496 (M^+ , <1%), 395 (5%), 307 (38%), 265 (11%), 161 (100%), 135 (28%), 131 (21%), 89 (35%), 73 (34%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 496,304031 / M^+ (exp.) = 496,30441.

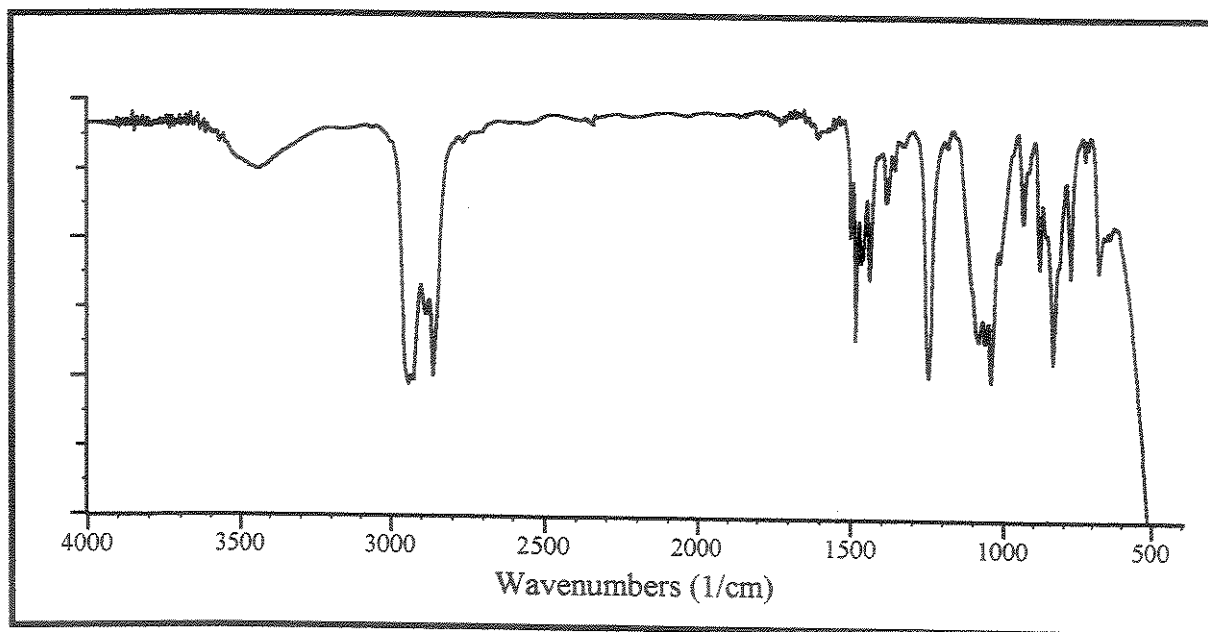


Figura 56 - Espectro de IV da substância (118).

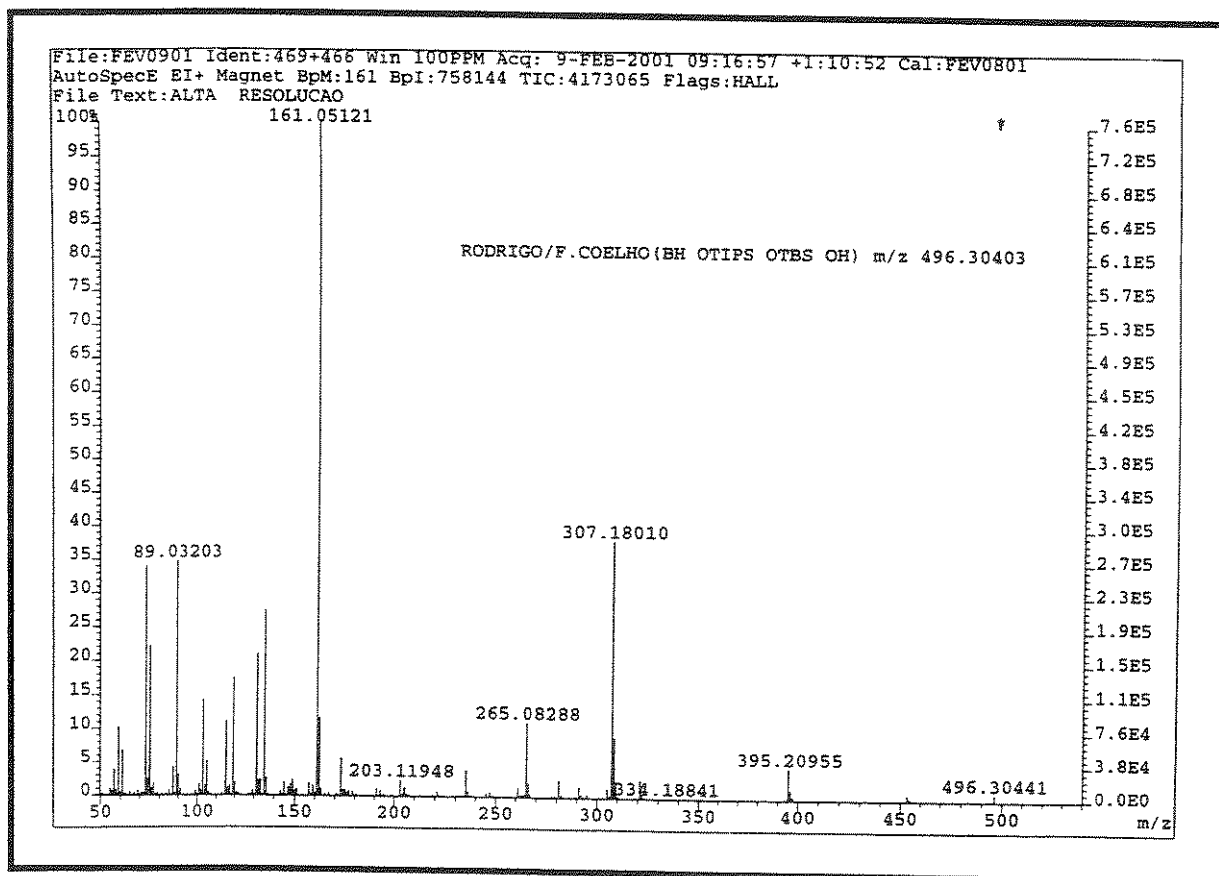


Figura 57 - Espectro de Massas da substância (118).

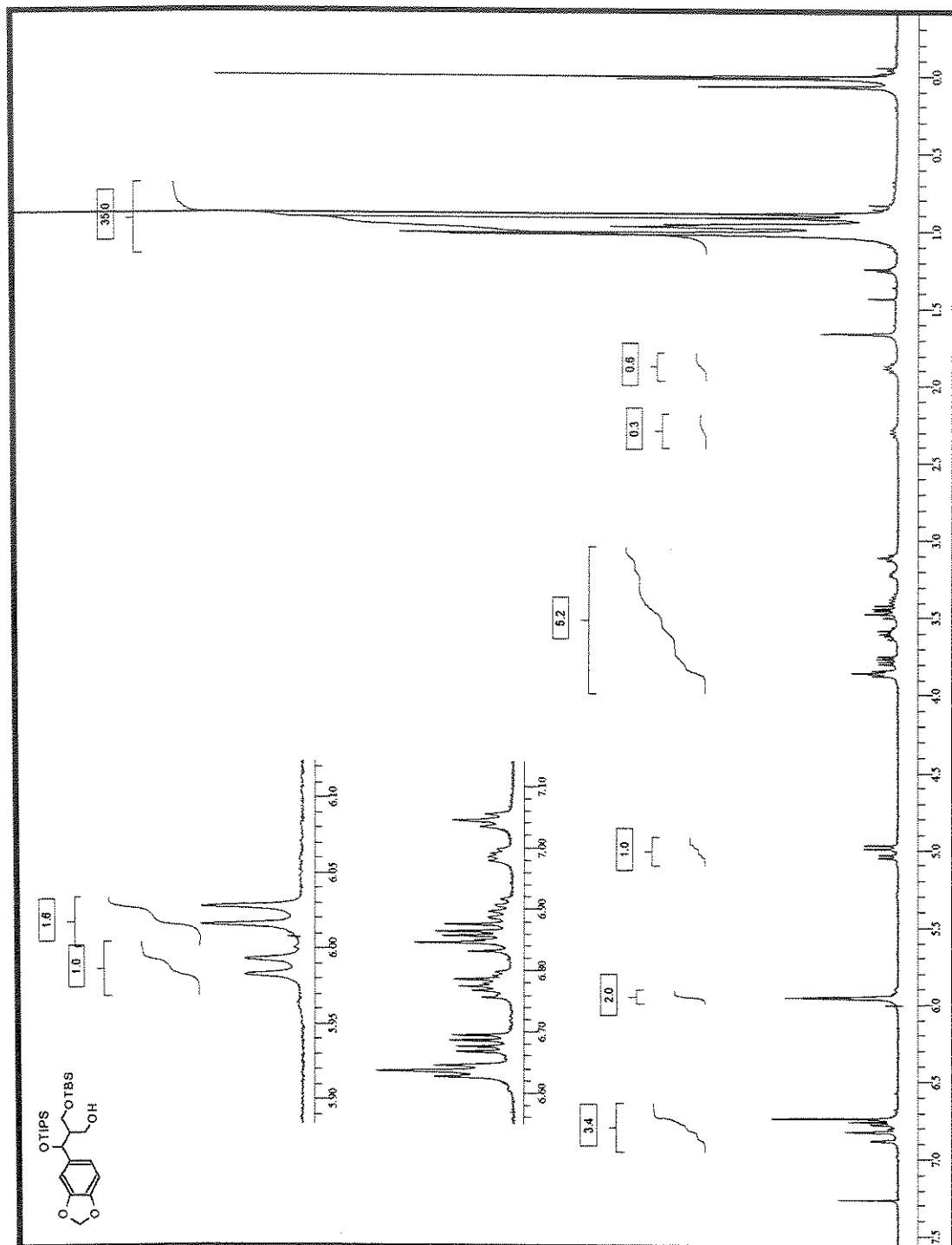


Figura 58 - Espectro de RMN ¹H da substância (118).

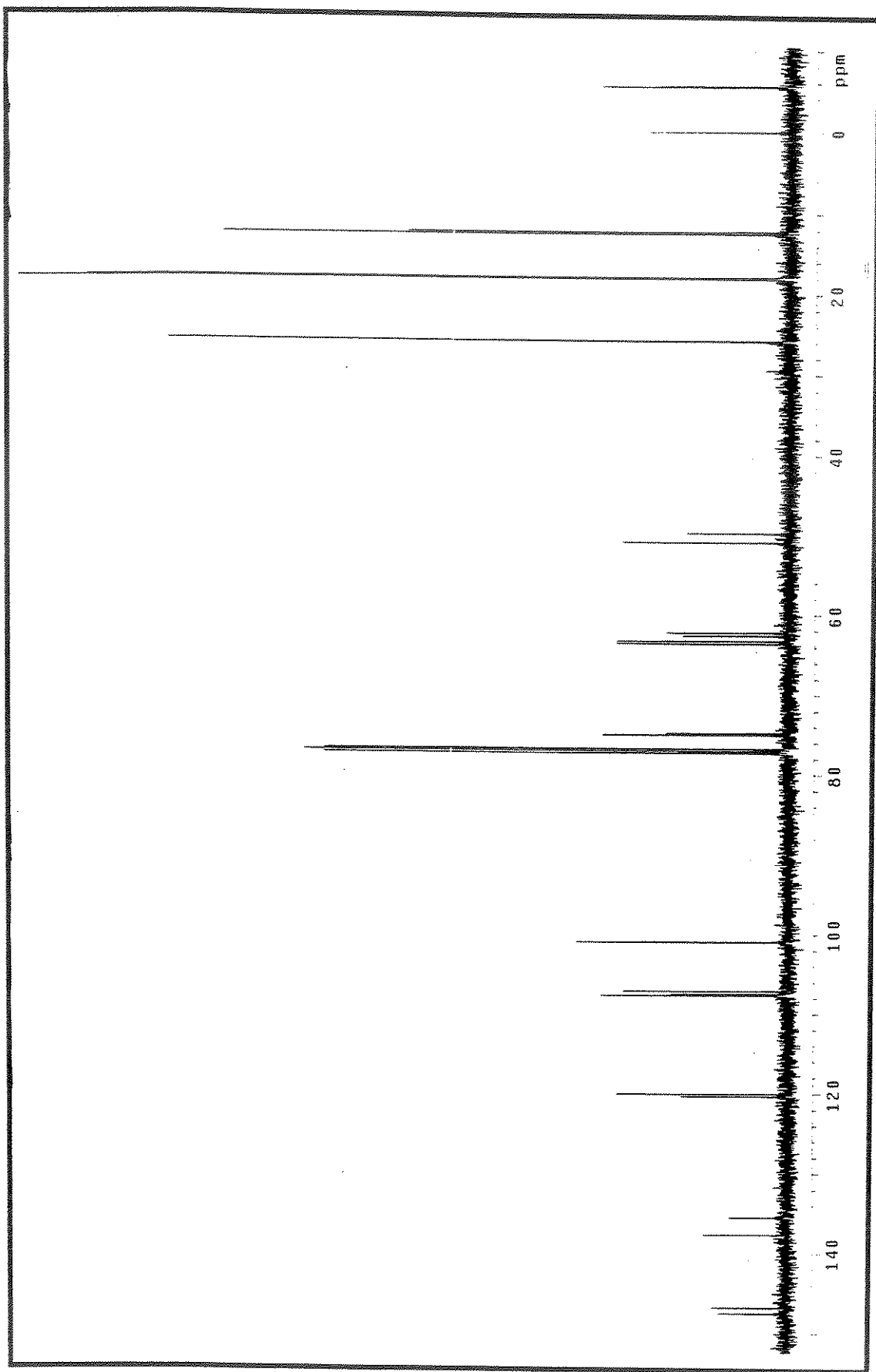


Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (118).

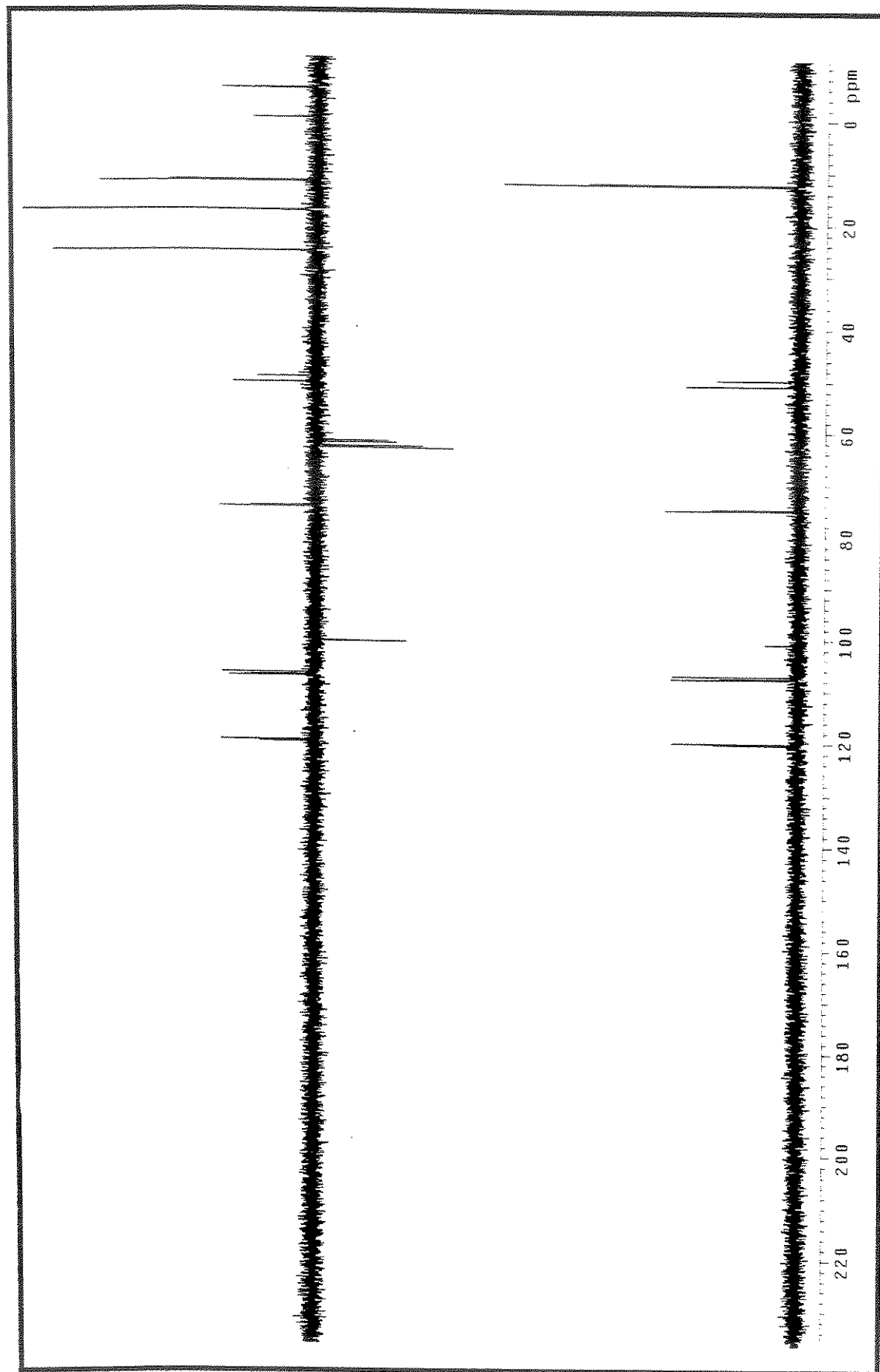


Figura 60 - Espectro de DEPT da substância (118).

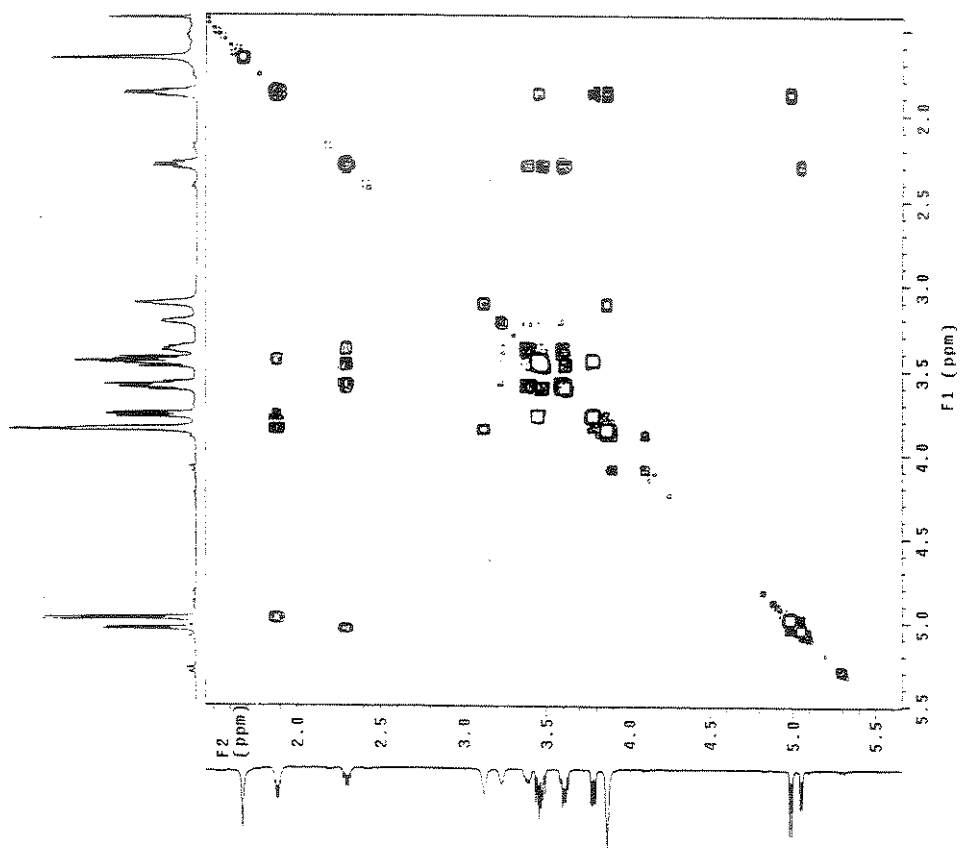
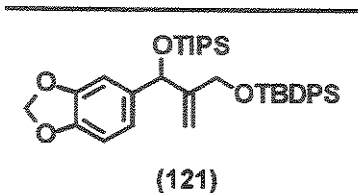


Figura 61 - Espectro de COSY da substância (118).

□ Preparação do 5-(2-*t*-butildifenilsililoximetil-1-triisopropilsililoxialil)benzo[*d*][1,3]dioxola (121).



Em um balão de 25 mL foram pesados 0,4 g (1,10 mmol) do aduto de Baylis-Hillman reduzido (116) e 0,23 g de imidazol (3,0 eq.; 3,30 mmol). Sob atmosfera de argônio e agitação magnética foram adicionados 0,45 mL do cloreto de *t*-butildifenilsilano (1,5 eq.; 1,65 mmol; $d = 1,07$ g/mL) e uma pequena quantidade de DMF anidro, suficiente para suspender os reagentes (~0,3 mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação magnética por 14 h e o desaparecimento do material de partida foi monitorado por TLC. O bruto reacional foi então dissolvido com 50 mL de hexano e em seguida a solução foi lavada com 15 mL de água destilada, seguidos de mais 15 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 50 mL de hexano. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O óleo claro obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: hexano / diclorometano 8 : 2), fornecendo (121) (596 mg, 90%) na forma de um óleo incolor e viscoso. R_f : 0,4 (CH₂Cl₂ / hexano 2 : 8).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,70 (m, 10H); 6,60-6,85 (m, 3H); 5,90 (dois d, 2H, $J = 6$); 5,39 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,10 (d, 1H, $J = 14$); 3,95 (d, 1H, $J = 14$); 0,80-1,20 (m, 30H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 150,9 (C); 147,4 (C); 146,4 (C); 137,7 (C); 135,4 (CH); 133,5 (C); 129,5 (CH); 127,7 (CH); 119,5 (CH); 108,6 (CH_2); 107,4 (CH); 106,7 (CH); 100,8 (CH_2); 75,4 (CH); 63,4 (CH_2); 26,8 (CH_3); 19,2 (C); 18,0 (CH_3); 12,2 (CH) ppm.

IV (filme): $\nu = 3070, 2941, 2891, 2864, 1657, 1589, 1485, 1242, 1111, 702 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 602 (M^+ , <1%), 545 (63%), 307 (39%), 251 (47%), 239 (46%), 197 (50%), 173 (86%), 157 (48%), 135 (100%), 115 (77%), 91 (74%), 59 (46%).

Massa de Alta Resolução: $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ (calc.) = 545,254342 / $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ (exp.) = 545,25468.

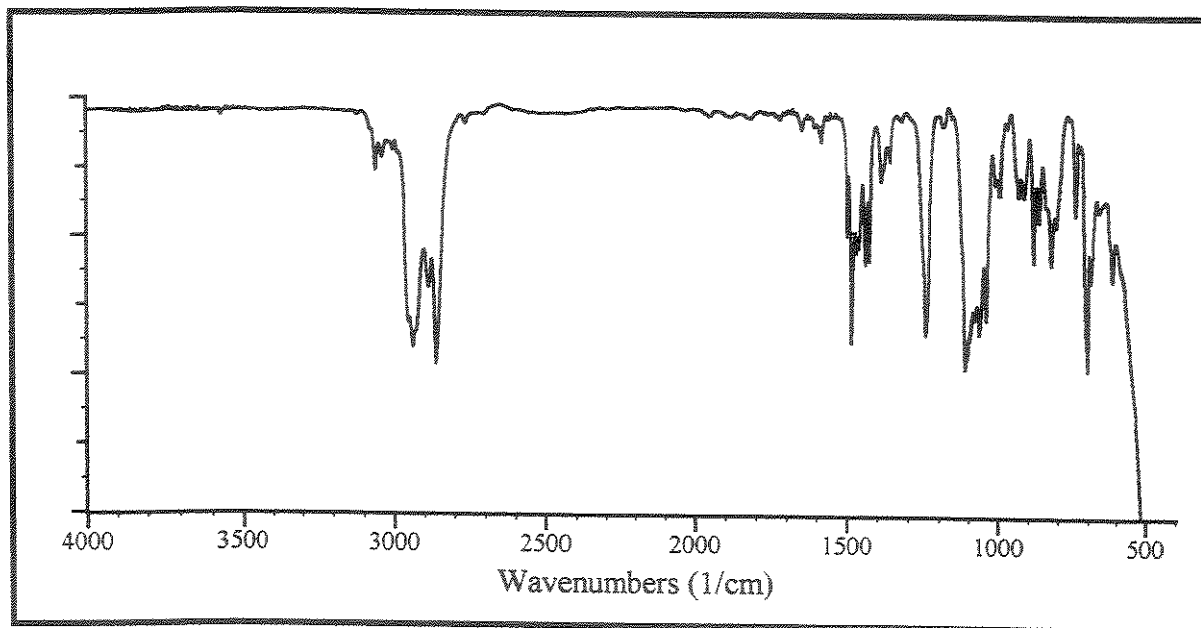


Figura 62 - Espectro de IV da substância (121).

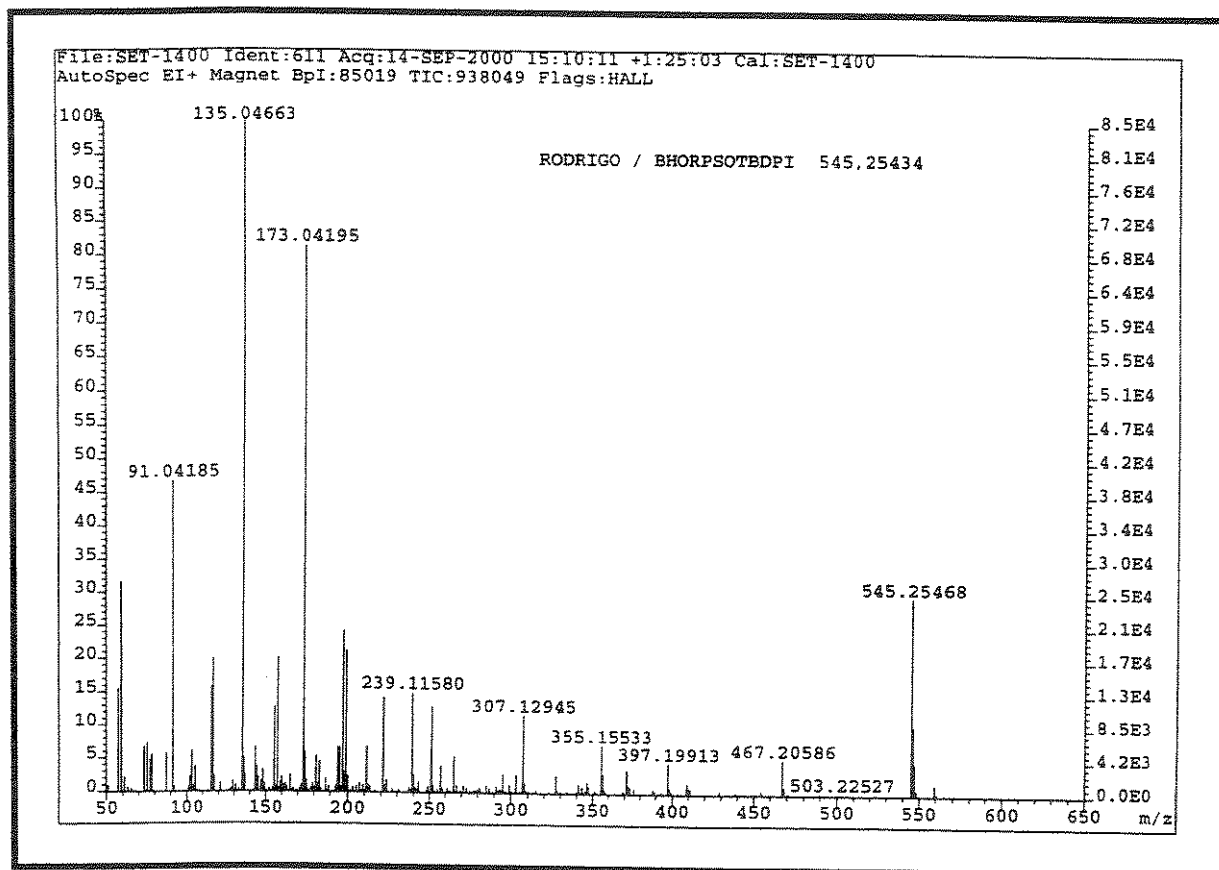


Figura 63 - Espectro de Massas da substância (121).

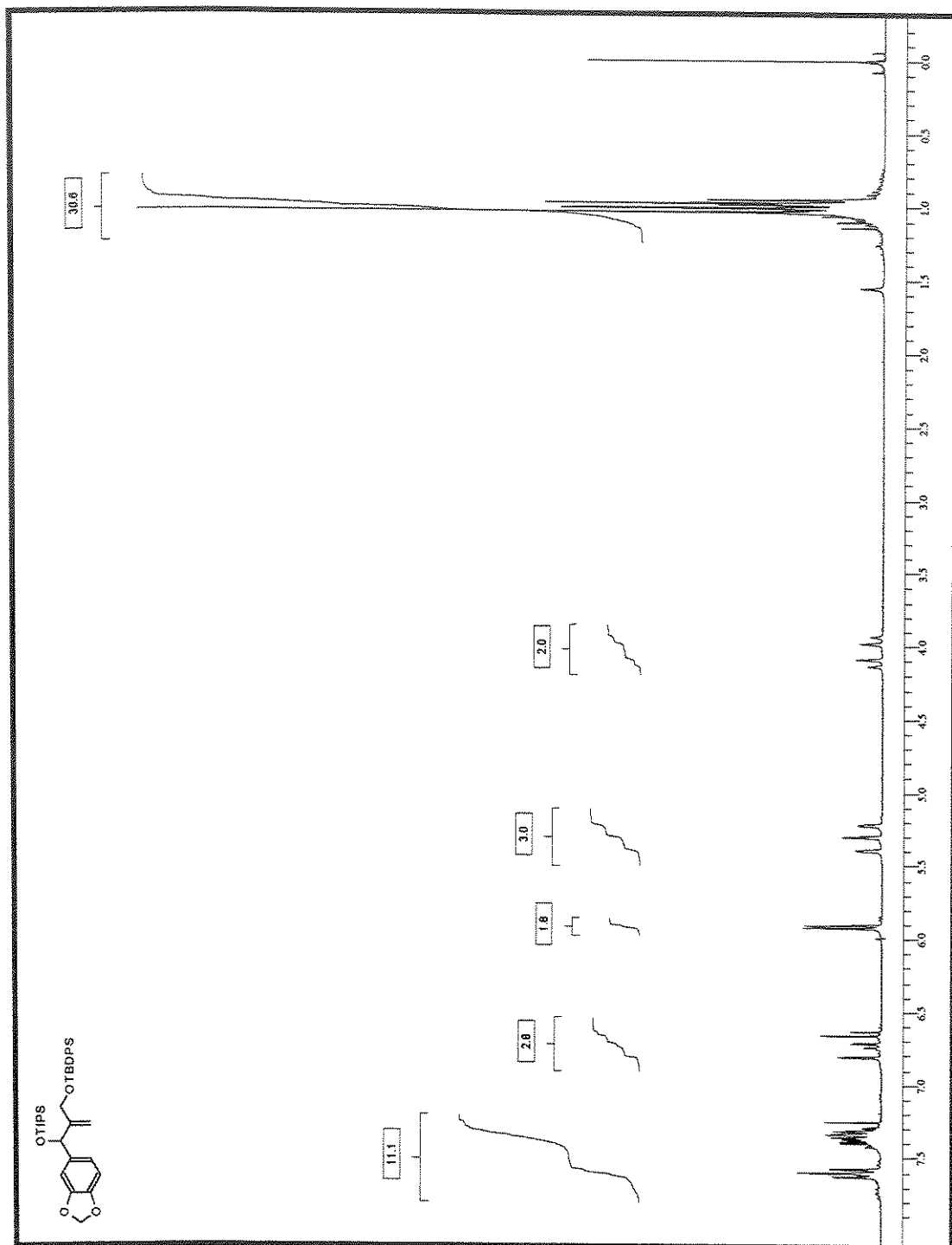


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H da substância (121).

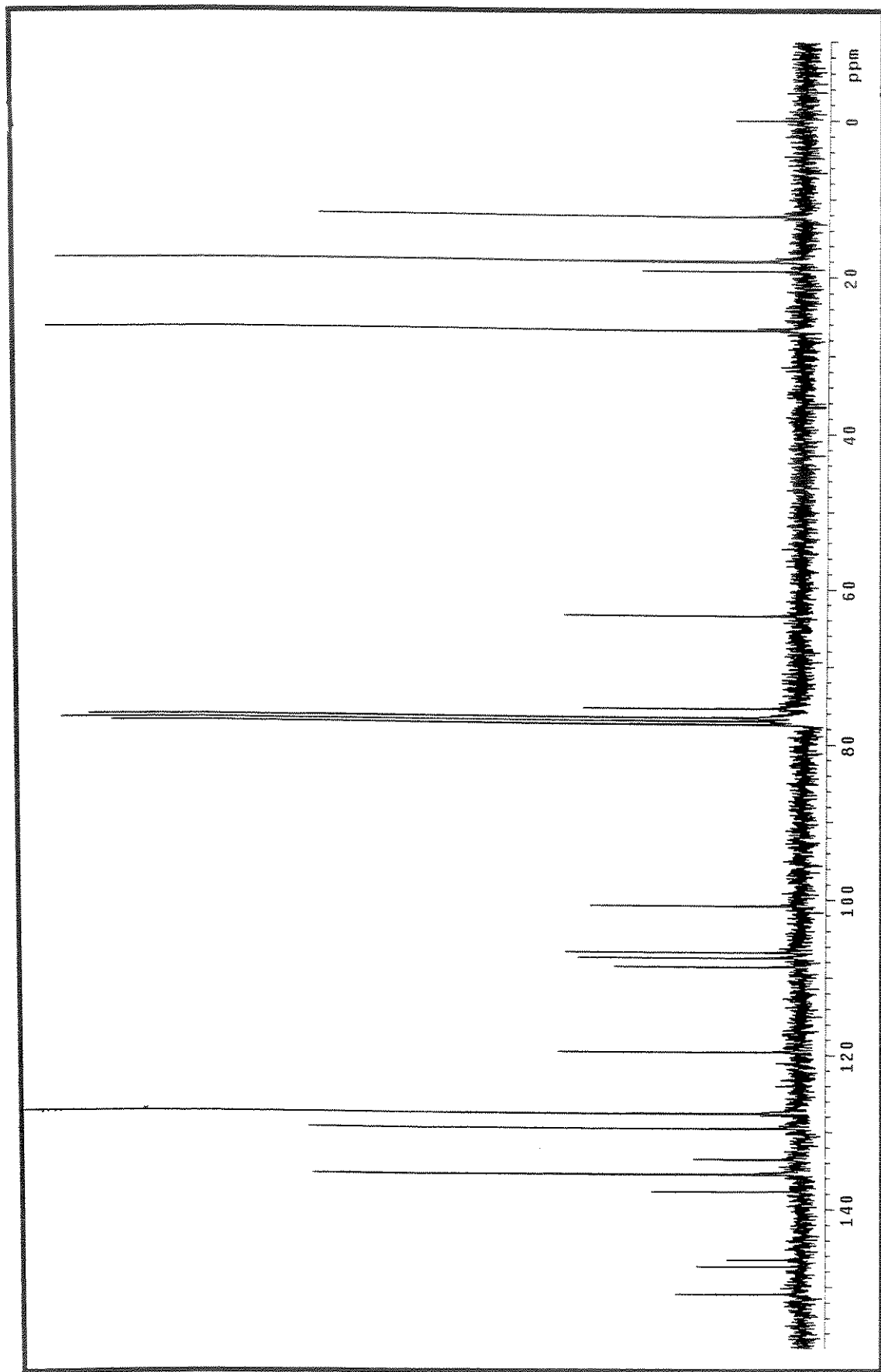


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (121).

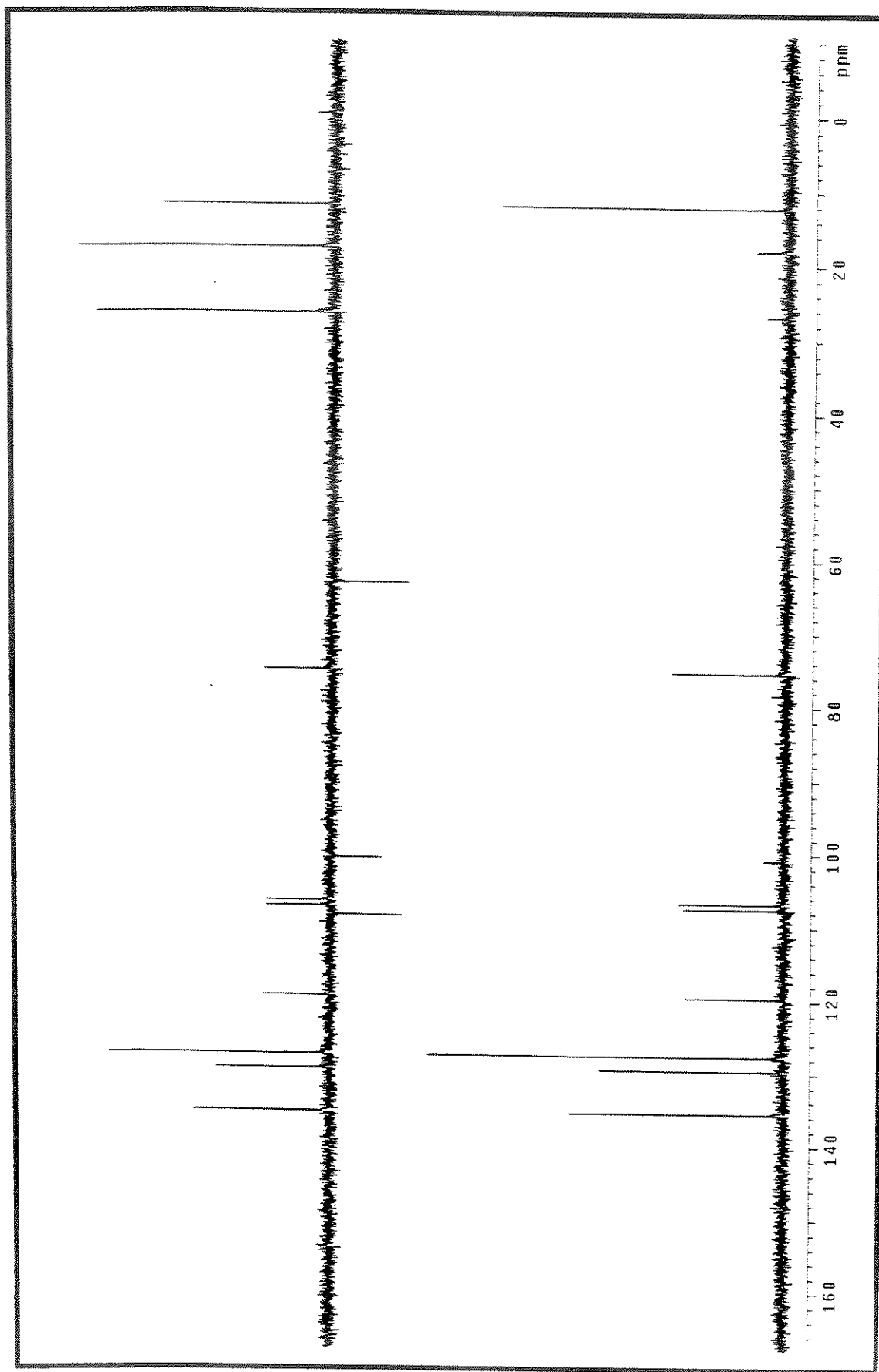
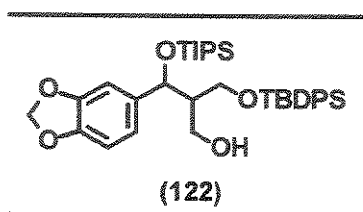


Figura 66 - Espectro de DEPT da substância (121).

□ Preparação do 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(*t*-butildifenilsililoximetil)-3-(triisopropilsililoxi)-1-propanol (**122**).



Método com 9-BBN:

Em um balão de 50 mL foram pesados 0,413 g (0,685 mmol) do aduto de Baylis-Hillman biprotetido (**121**). O conjunto, contendo uma barra magnética, foi levado ao alto vácuo para possibilitar a retirada de traços de unidade por 1 hora. Após este tempo foram adicionados 7 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio; e a solução resultante foi resfriada à 0 °C. Logo em seguida, foram lentamente adicionados 8,3 mL de solução 0,5 M de 9-BBN (6 eq.; 4,14 mmol). Após o término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, sendo que o desaparecimento do substrato foi monitorado por TLC. Com o consumo do material de partida, a solução foi novamente resfriada à 0 °C e 8 mL de solução de NaOH 3 M foram adicionados gota a gota seguidos de 8 mL de H₂O₂ 30%. A mistura foi então agitada à 0 °C por 45 min e à temperatura ambiente por mais 45 min. Logo depois, 10 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 70 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), H₂O (1 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄, e concentradas em rotaevaporador. O óleo claro obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / diclorometano / hexano 1 : 4 : 20), fornecendo (**122**) (378,6 mg, 89%) na forma de um óleo incolor e viscoso. R_f: 0,48 (acetato de etila / hexano 2 : 8).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 7,25-7,75 (m, 10H); 6,55-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,02 (d, 1H, $J = 7$); 3,90 (m, 2H); 3,75 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 5$); 3,51 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 6$); 2,90 (sl, OH); 1,90 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H). *Diastereoisômero minoritário*: δ 7,25-7,75 (m, 10H); 6,55-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,14 (d, 1H, $J = 5$); 3,30-3,60 (m, 4H); 3,15 (sl, OH); 2,45 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 147,5 (C); 146,7 (C); 137,5 (C); 135,5 (CH); 133,1 (C); 129,7 (CH); 127,7 (CH); 120,0 (CH); 107,6 (CH); 107,1 (CH); 100,9 (CH_2); 75,5 (CH); 63,6 (CH_2); 63,1 (CH_2); 51,2 (CH); 26,9 (CH_3); 19,2 (C); 17,9 (CH_3); 12,5 (CH) ppm.

IV (filme): $\nu = 3471, 2941, 2864, 1610, 1589, 1487, 1244, 1111, 935 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 ev, m/e, %): 620 (M^+ , <1%), 389 (46%), 307 (39%), 199 (35%), 161 (100%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 620,335331 / M^+ (exp.) = 620,33488.

Método com $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (BMS):

Em um balão de 25 mL foram pesados 45 mg (0,075 mmol) do aduto de Baylis-Hillman biprotetido (121). O conjunto, contendo uma barra magnética, foi levado ao alto vácuo para possibilitar a retirada de traços de unidade por 1 hora. Após este tempo foram adicionados 1,5 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio; e a solução resultante foi resfriada à 0 °C. Logo em seguida, foram adicionados 0,25 mL de solução 2 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (7 eq.; 0,52 mmol). Após o término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, sendo que o desaparecimento do substrato foi monitorado por TLC. Com o consumo do material de partida, a solução foi novamente resfriada à 0 °C e 1,5 mL de solução de NaOH 3 M foram adicionados gota a gota seguidos de 1,5 mL de H_2O_2 30%. A mistura foi então agitada à 0 °C por 45 min e à temperatura ambiente por mais 45 min. Logo depois, 2 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 foram adicionados e a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 20 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (1 x 3 mL), H_2O (1 x 3 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 3 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com

diclorometano (1 x 8 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na_2SO_4 , e concentradas em rotaevaporador. O óleo claro obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / diclorometano / hexano 1 : 4 : 20), fornecendo (**122**) (28 mg, 60%) na forma de um óleo incolor e viscoso. R_f : 0,48 (acetato de etila / hexano 2 : 8).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero minoritário*: δ 7,25-7,75 (m, 10H); 6,55-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,02 (d, 1H, $J = 7$); 3,90 (m, 2H); 3,75 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 5$); 3,30-3,70 (m, 1H); 2,95 (sl, OH); 1,90 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H). *Diastereoisômero majoritário*: δ 7,25-7,75 (m, 10H); 6,55-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,14 (d, 1H, $J = 5$); 3,30-3,70 (m, 4H); 3,15 (sl, OH); 2,45 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H).

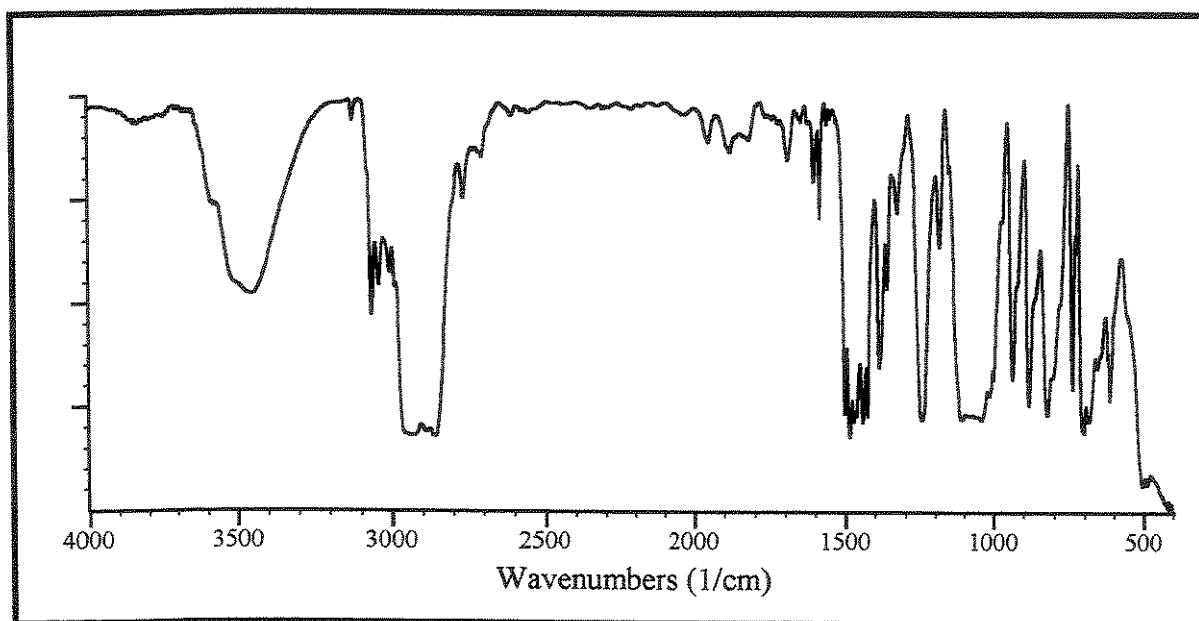


Figura 67 - Espectro de IV da substância (**122**).

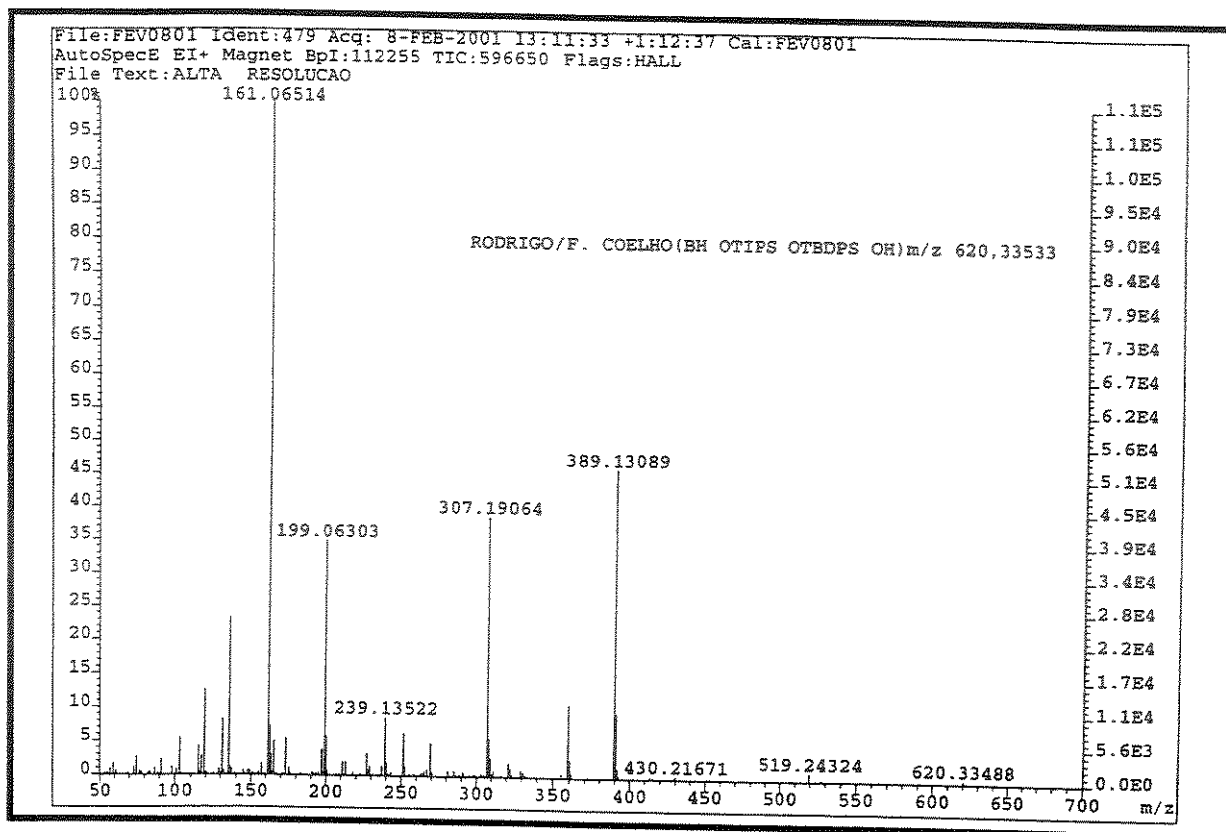


Figura 68 - Espectro de Massas da substância (122).

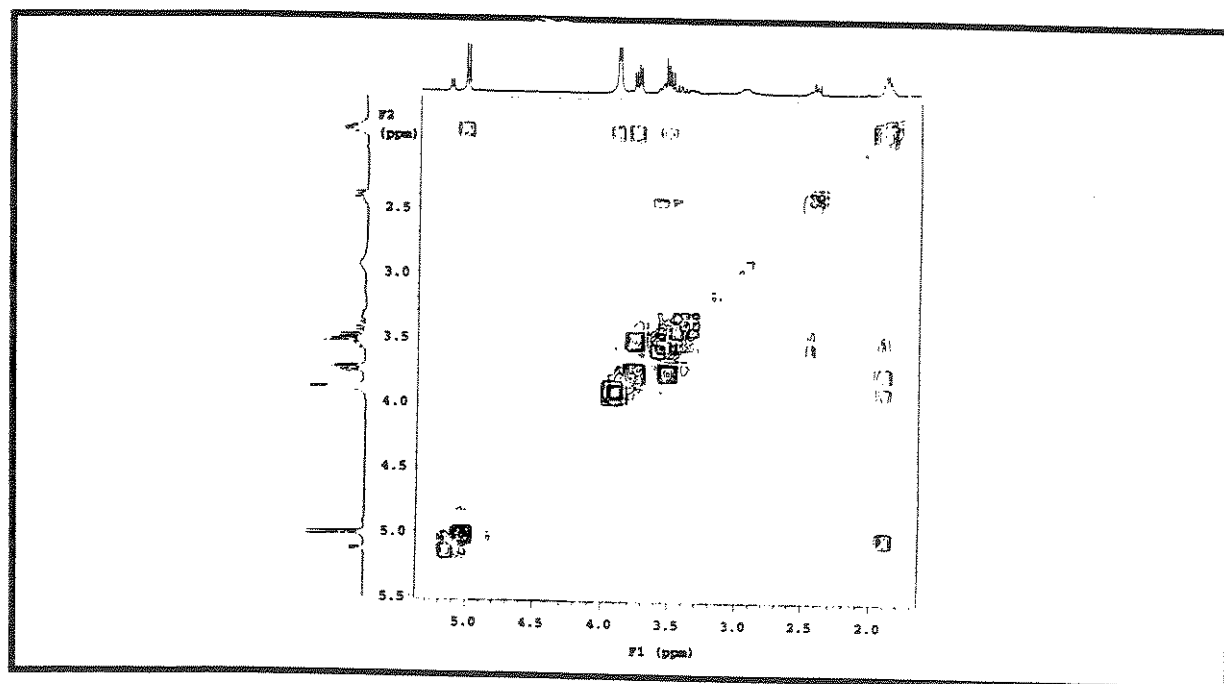


Figura 69 - Espectro de COSY da substância (122).

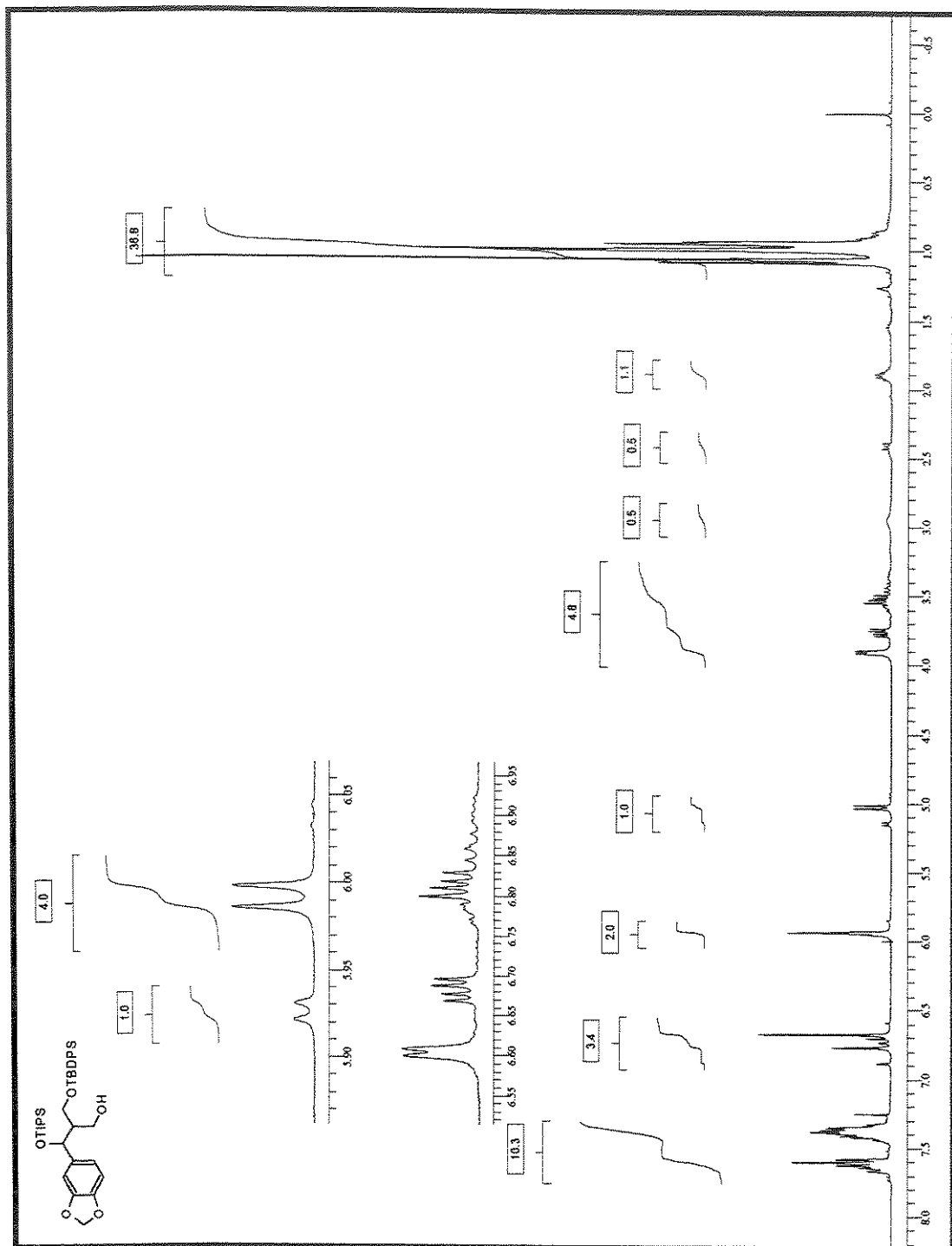


Figura 70 - Espectro de RMN ¹H da substância (122).

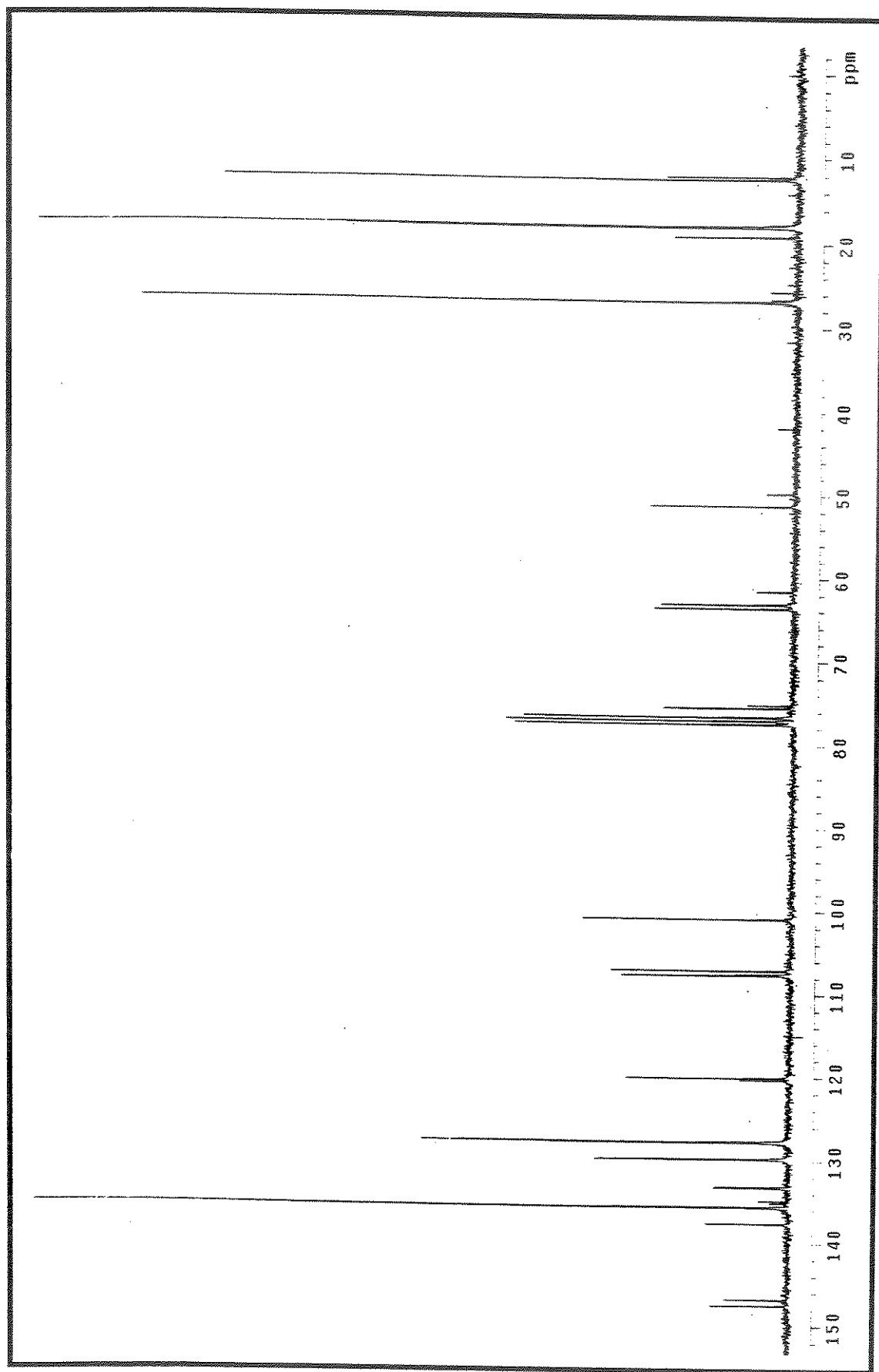


Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (122).

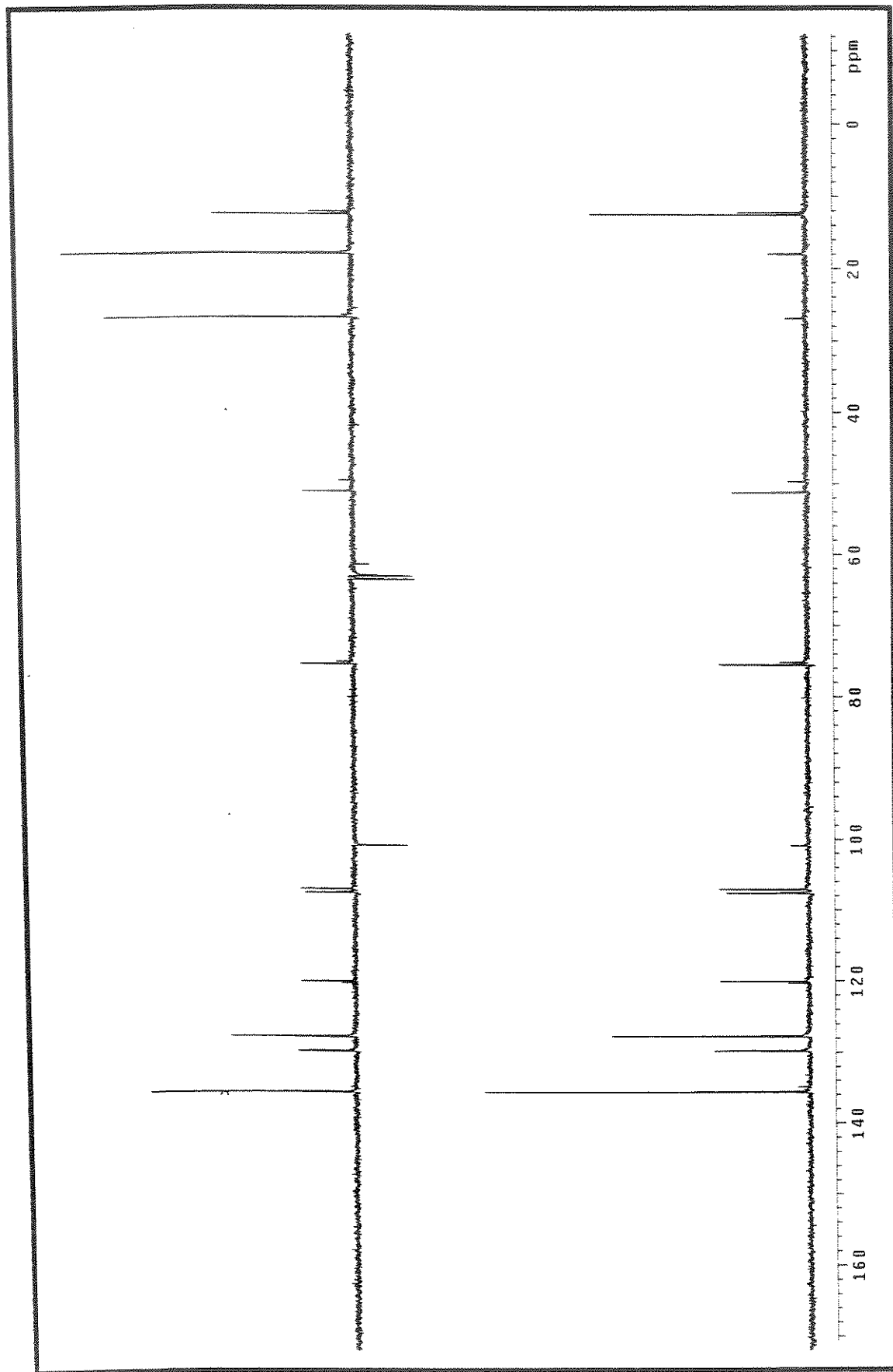


Figura 72 - Espectro de DEPT da substância (122).

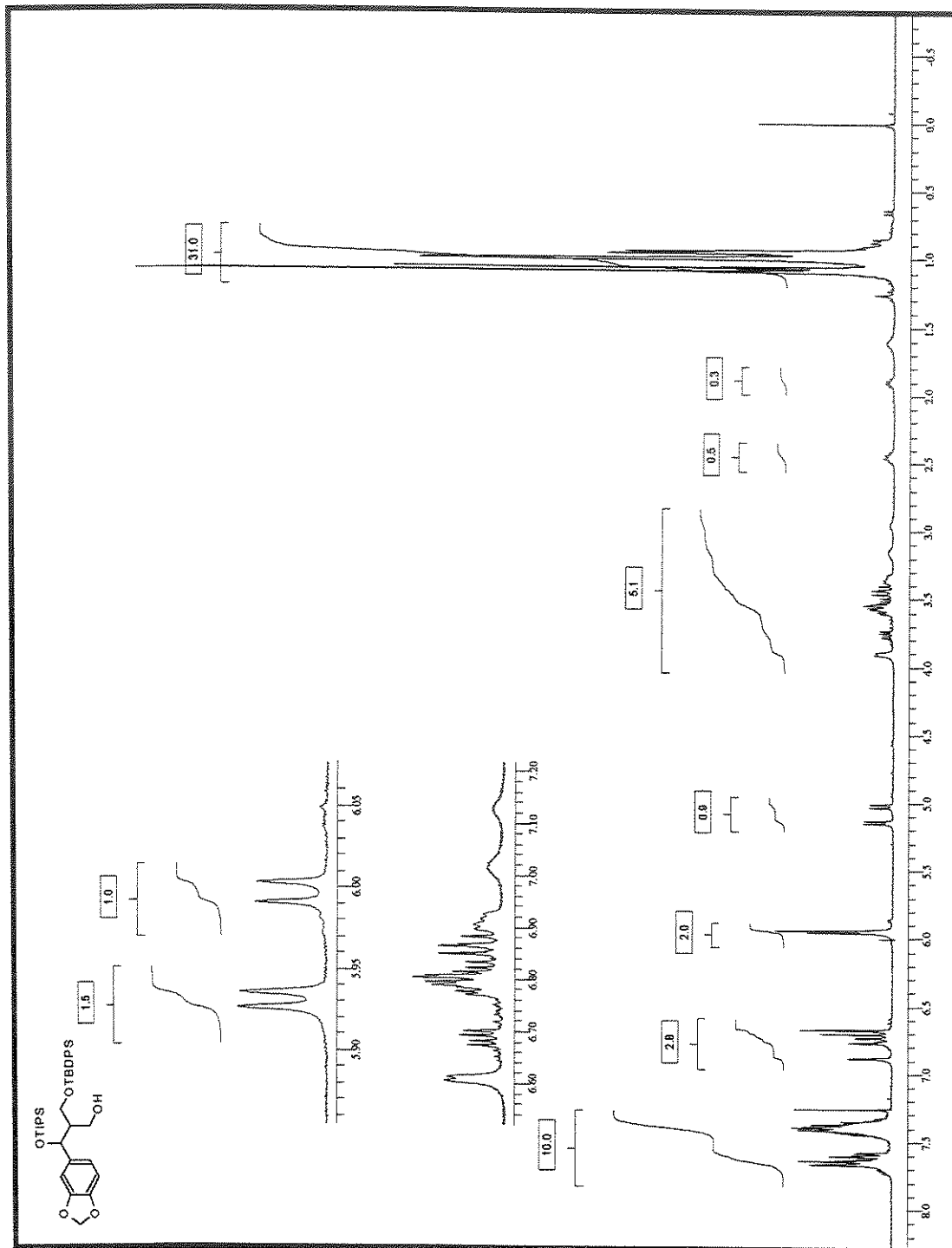
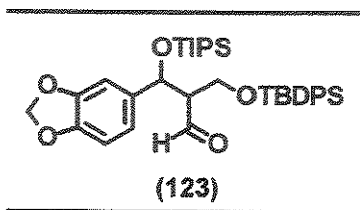


Figura 73 - Espectro de RMN ^1H da substância **(122)** - hidroboração com BMS.

□ Preparação do 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(*t*-butildifenilsililoximetil)-3-(triisopropilsililoxi)-propanal (**123**).



Método A (PDC / DCM):

Em um balão de 25 mL foram pesados 0,31 g de PDC (2,5 eq.; 0,81 mmol) e adicionados grânulos de peneira molecular 4 Å e uma barra magnética. A atmosfera foi então substituída por gás argônio. Com o auxílio de uma seringa foram adicionados 200 mg (0,32 mmol) do álcool (**122**) dissolvidos em 5 mL de diclorometano anidro. A suspensão foi agitada vigorosamente durante 14 h e o consumo do material de partida observado por TLC. Logo depois desse período, foram adicionados 20 mL de diclorometano e a suspensão foi imediatamente transferida para uma coluna contendo sílica para cromatografia rápida (230 - 400 mesh). O sistema de eluição utilizado foi 150 mL de uma mistura 1 : 1 de diclorometano e hexano. Após identificação das frações contendo o aldeído desejado, estas foram combinadas e o solvente evaporado em rotaevaporador, fornecendo (**123**) (129,6 mg, 65%) na forma de um óleo amarelo pálido. R_f: 0,6 (acetato de etila / hexano 2 : 8).

Método B (TPAP / NMO):

Em um balão de 25 mL foram pesados 200 mg (0,32 mmol) do álcool (**122**) e adicionados 57 mg (1,5 eq.; 0,48 mmol) de 4-metilmorfolina N-óxido (NMO), 11 mg (10 mol%; 0,03 mmol) de TPAP e 160 mg (500 mg / mmol de substrato) de peneira molecular 4 Å triturada e previamente ativada em estufa. O sistema foi fechado, a atmosfera foi trocada para argônio e foram então adicionados 4 mL de CH₂Cl₂ anidro. A suspensão foi vigorosamente agitada por 15 min, tempo suficiente para o consumo total do material de partida, avaliado por TLC. A mistura reacional foi então transferida para uma coluna contendo aproximadamente 5 cm de sílica (230 - 400 mesh), filtrada e

lavada com porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram evaporadas em rotaevaporador sob pressão reduzida rendendo o aldeído desejado (**123**) (191 mg, 96%) na forma de um óleo amarelado, sem a necessidade de purificações adicionais. R_f : 0,6 (acetato de etila / hexano 2 : 8).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 9,97 (d, 1H, $J = 3$); 7,28-7,70 (m, 10H); 6,60-6,85 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,33 (d, 1H, $J = 8$); 3,79 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 4$); 3,62 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 6$); 2,65 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H). *Diastereoisômero minoritário*: δ 9,90 (d, 1H, $J = 2$); 7,28-7,70 (m, 10H); 6,60-6,85 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,30 (d, 1H, $J = 6$); 4,02 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 6$); 3,61 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 8$); 3,05 (m, 1H); 0,80-1,20 (m, 30H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 204,0; 147,7; 147,1; 136,4; 135,5; 133,0; 129,8; 127,7; 120,2; 107,7; 107,0; 101,0; 72,8; 62,7; 61,2; 26,8; 19,2; 18,0; 12,4 ppm. *Diastereoisômero minoritário*: δ 203,5; 147,6; 147,0; 135,2; 135,5; 132,7; 129,8; 127,7; 119,9; 107,7; 106,9; 101,0; 73,1; 61,9; 60,2; 26,8; 19,2; 17,9; 12,2 ppm.

IV (filme): $\nu = 3070, 2943, 2866, 1724, 1504, 1487, 1246, 1113, 759, 702, 504 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 575 (10%), 319 (38%), 307 (43%), 199 (54%), 135 (18%), 85 (63%), 83 (100%).

Massa de Alta Resolução: $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (calc.) = 575,264906 / $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (exp.) = 575,26434.

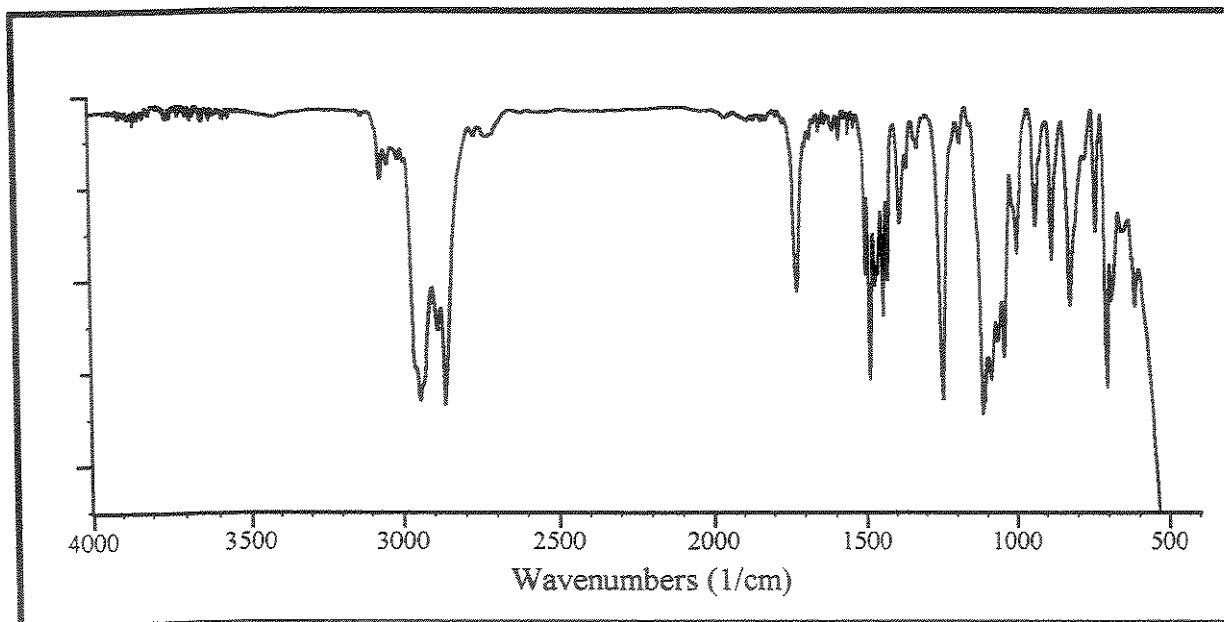


Figura 74 - Espectro de IV da substância (123).

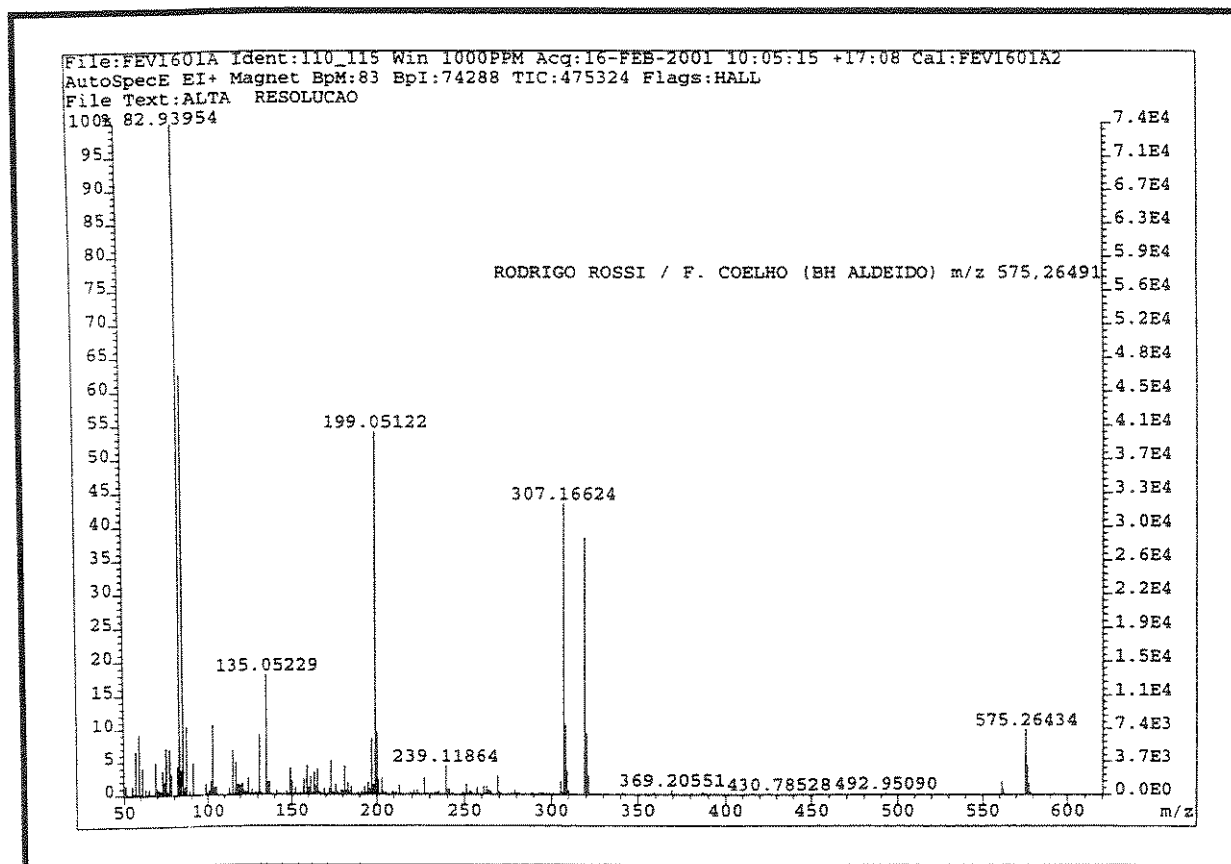


Figura 75 - Espectro de Massas da substância (123).

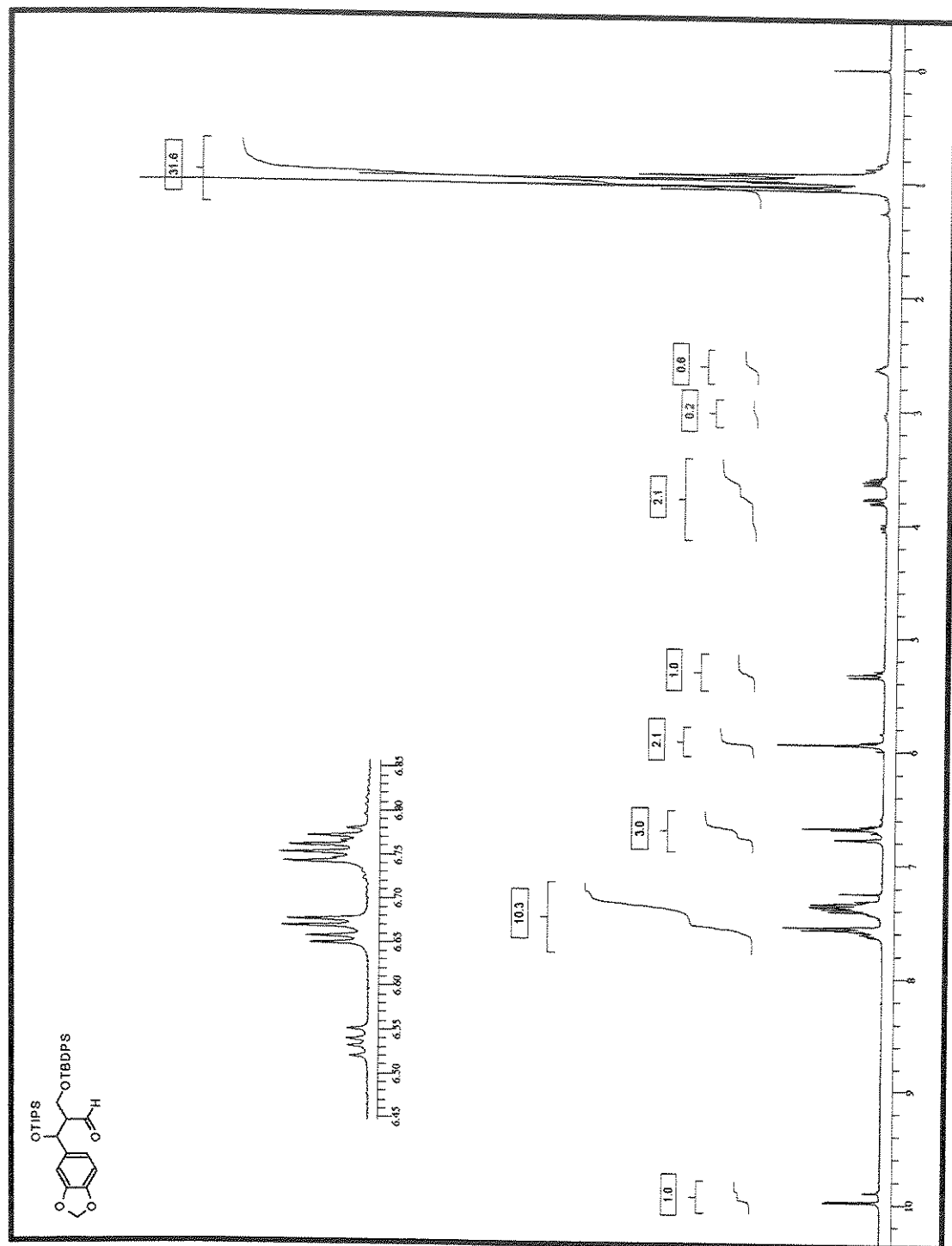


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H da substância (123).

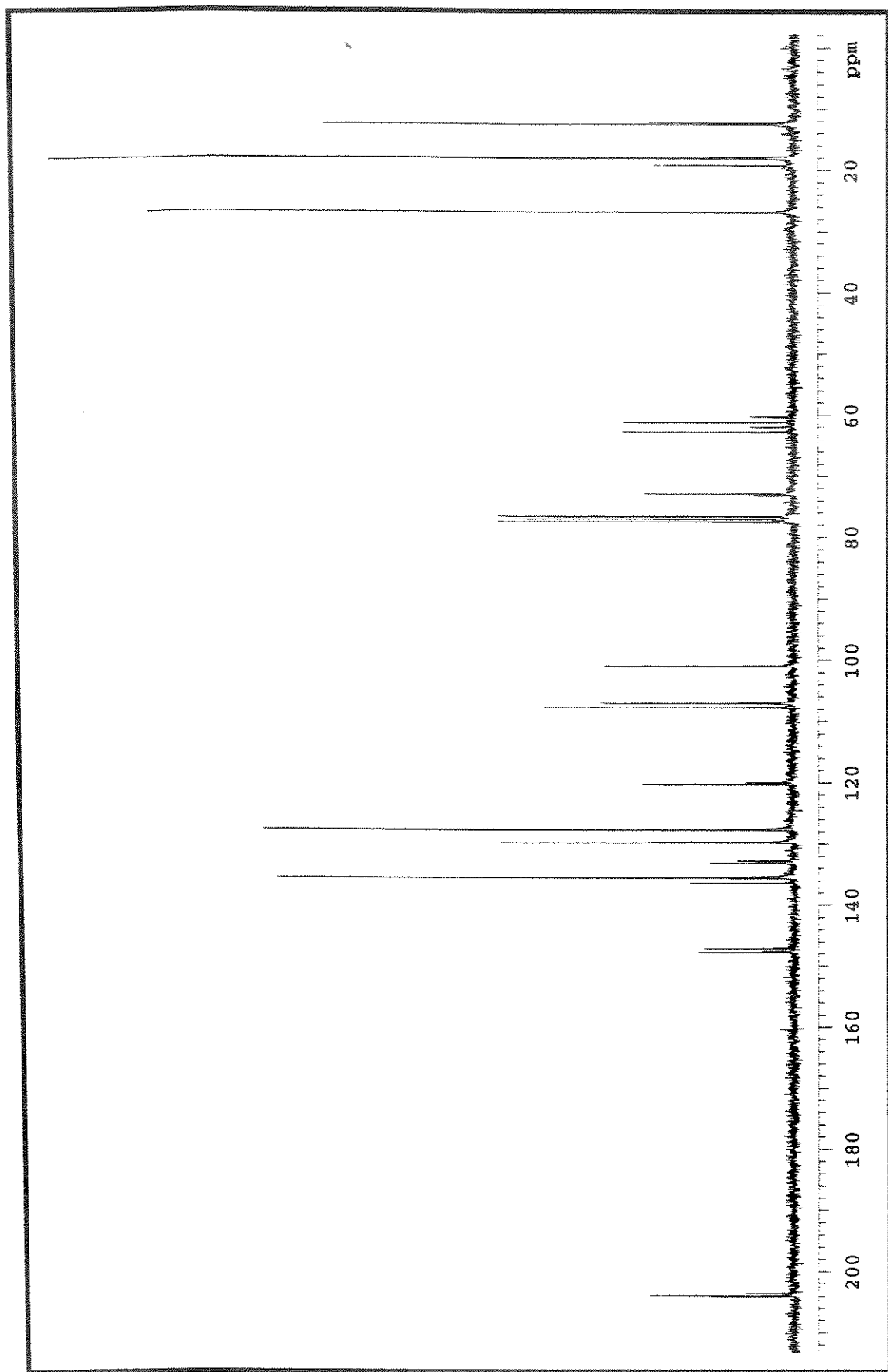
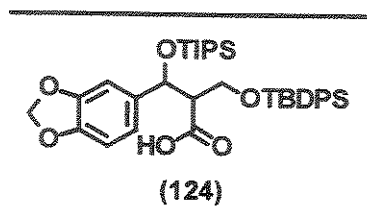


Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (123).

□ Preparação do ácido 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(*t*-butildifenilsililoximetil)-3-(triisopropilsililoxi)-propanóico (**124**).



Em um balão de 50 mL foram pesados 0,35 g (0,57 mmol) do aldeído (**123**). O substrato foi então dissolvido em 12 mL de álcool *t*-butílico e 3 mL de 2-metil-2-butenos (48,4 eq.; 27,59 mmol; 1,94 g; $d = 0,66$ g/mL). O sistema foi resfriado à 0 °C (gelo / água) e uma solução contendo clorito de sódio NaO₂Cl (0,48 g; 9,2 eq.; 5,25 mmol) e NaH₂PO₄ (0,47 g; 6,9 eq.; 3,93 mmol) dissolvidos em 5 mL de água foi adicionada em um período de 3 minutos. A mistura reacional amarela pálida foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite⁶⁸ (14 h). Após este tempo verificou-se por TLC o desaparecimento do aldeído e o aparecimento de duas manchas mais polares, com razoável separação, referentes aos diastereoisômeros formados na etapa de hidroboração. Os componentes voláteis foram então evaporados sob pressão reduzida em rotaevaporador e o resíduo obtido foi dissolvido com 30 mL de água destilada. A fase aquosa foi então acidificada até pH = 3 com solução de HCl 10% e extraída com éter etílico (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄ e concentradas em rotaevaporador, resultando em um óleo amarelado com excelente grau de pureza que foi identificado como sendo o ácido desejado (**124**) (324 mg, 90%). R_f: *Maj.*: 0,45 (acetato de etila / hexano 2 : 8); *Min.*: 0,35 (acetato de etila / hexano 2 : 8). A separação dos diastereoisômeros foi feita por cromatografia rápida em coluna de sílica (230 - 400 mesh) utilizando a mistura de acetato de etila / hexano 2 : 8 como eluente.

⁶⁸ O sistema deve estar convenientemente vedado a fim de evitar a volatilização do 2-metil-2-butenos que possui ponto de ebulição de 35 °C.

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 7,25-7,70 (m, 10H); 6,50-6,80 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,06 (d, 1H, $J = 7$); 3,70 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 8$); 3,56 (dd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 5$); 2,95 (ddd, 1H, $J_1 = 8$, $J_2 = 5$, $J_3 = 7$); 0,80-1,20 (m, 30H). *Diastereoisômero minoritário*: δ 7,25-7,70 (m, 10H); 6,50-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,40 (d, 1H, $J = 6$); 4,05 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 6$); 3,50 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 10$); 3,15 (ddd, 1H, $J_1 = 10$, $J_2 = 6$, $J_3 = 6$); 0,80-1,20 (m, 30H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero majoritário*: δ 176,5; 147,6; 147,1; 135,5; 133,1; 132,8; 129,7; 127,6; 120,2; 107,7; 106,9; 100,9; 73,5; 62,0; 57,5; 26,7; 19,1; 17,9; 12,4 ppm. *Diastereoisômero minoritário*: δ 173,4; 147,7; 147,4; 135,5; 133,7; 133,0; 129,8; 127,7; 120,4; 107,8; 107,0; 101,0; 73,5; 61,5; 55,1; 26,8; 19,1; 17,9; 12,1 ppm.

IV (filme): $\nu = 3135, 3077, 2935, 2876, 1714, 1494, 1250, 1123, 707 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 634 (M^+ , <1%), 513 (100%), 416 (21%), 359 (85%), 307 (50%), 199 (65%), 161 (84%), 131 (61%), 103 (55%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 634,314596 / M^+ (exp.) = 634,31460.

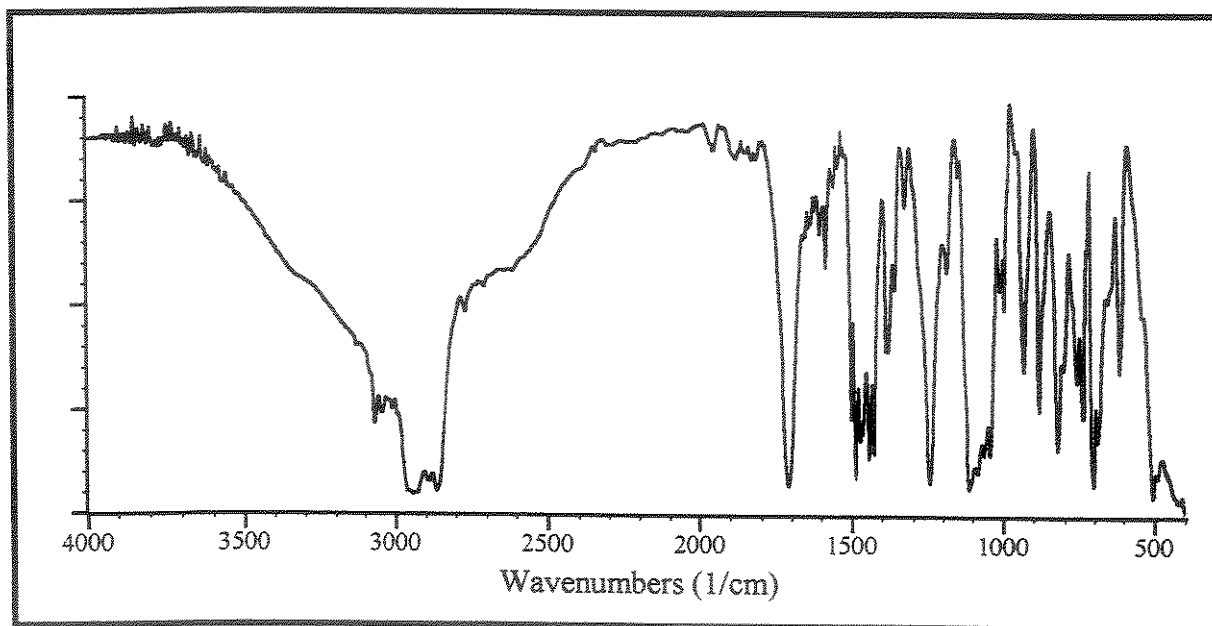


Figura 78 - Espectro de IV da substância (124).

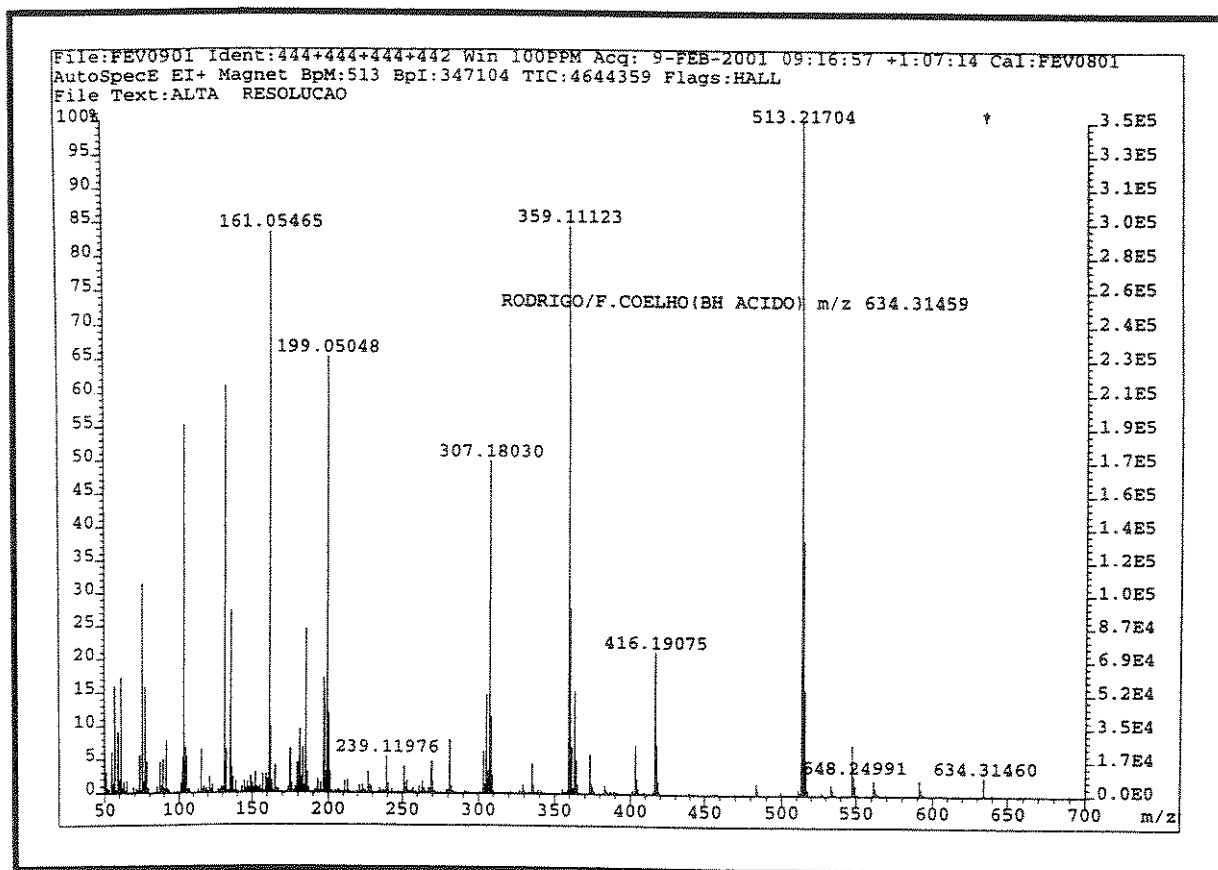


Figura 79 - Espectro de Massas da substância (124).

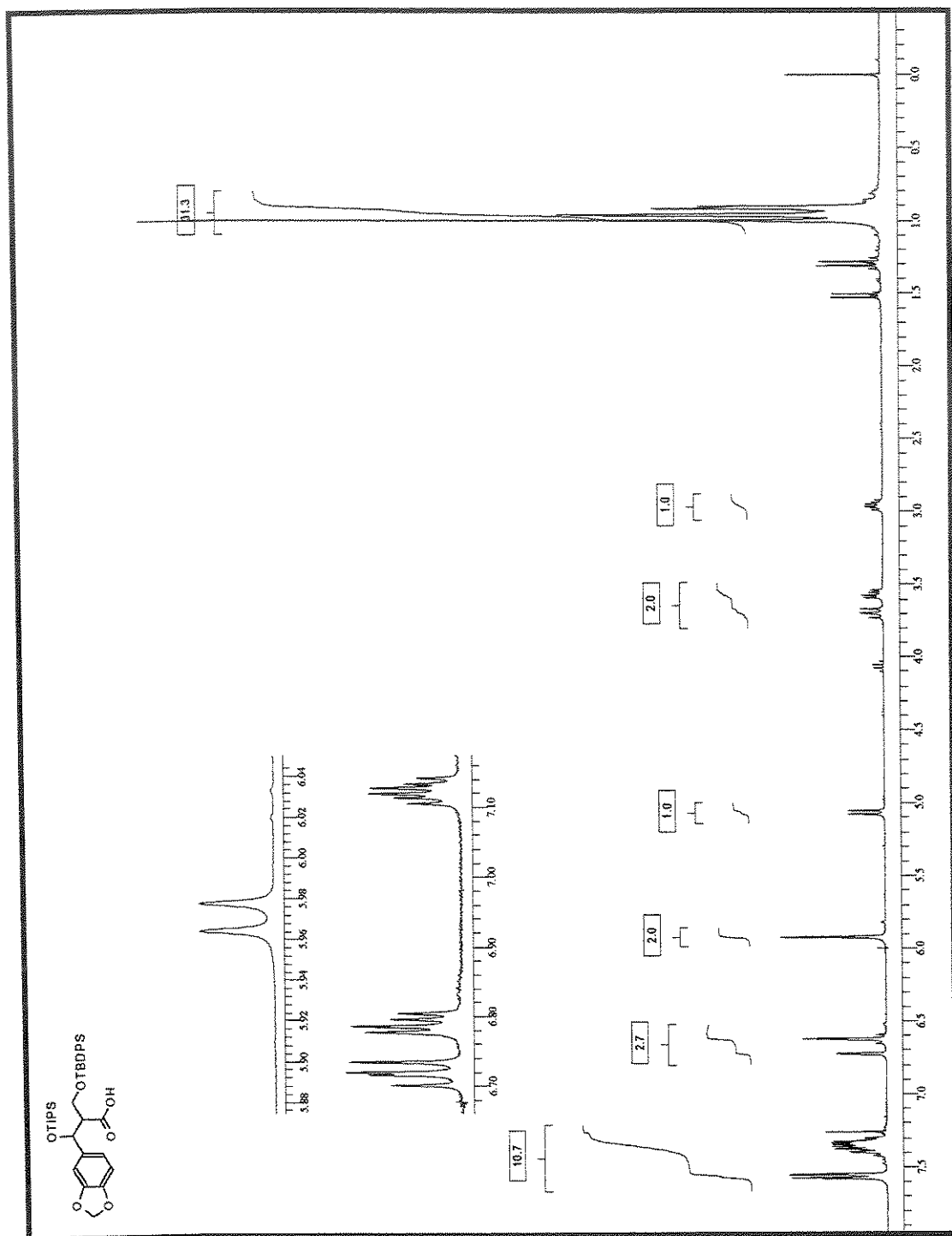


Figura 80 - Espectro de RMN ^1H da substância (124a).

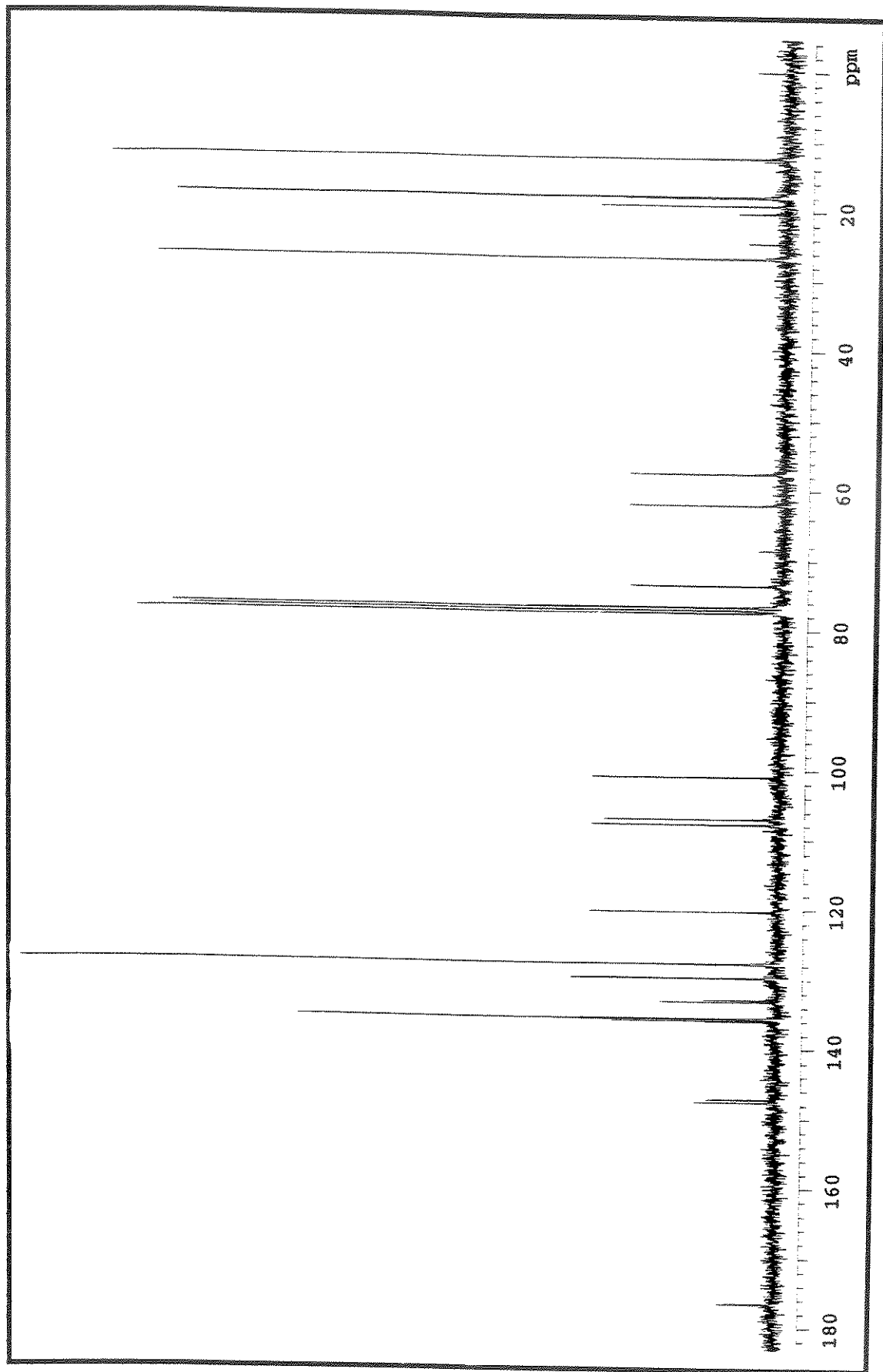


Figura 81 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (124a).

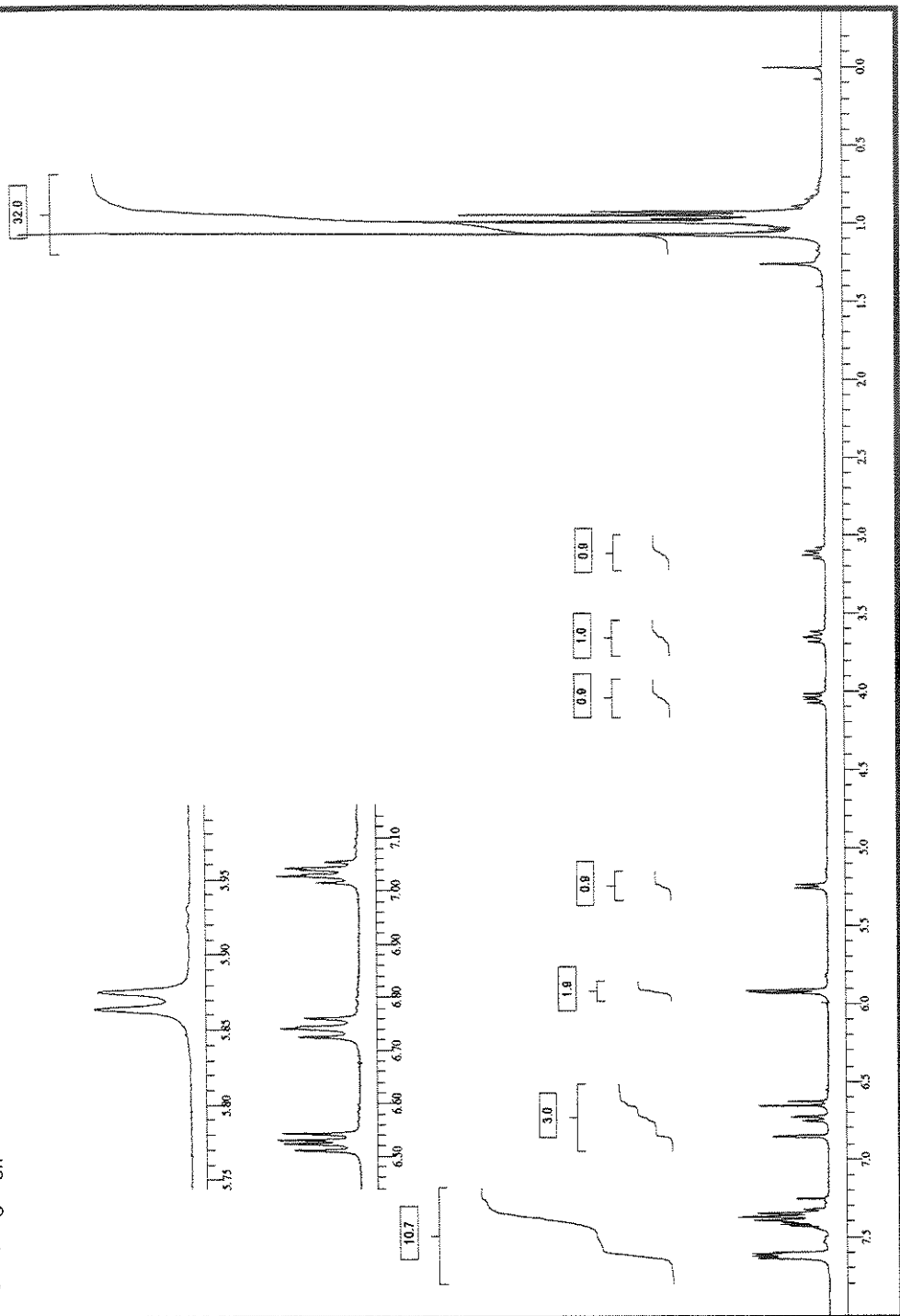
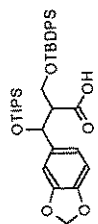


Figura 82 - Espectro de RMN ^1H da substância (124b).

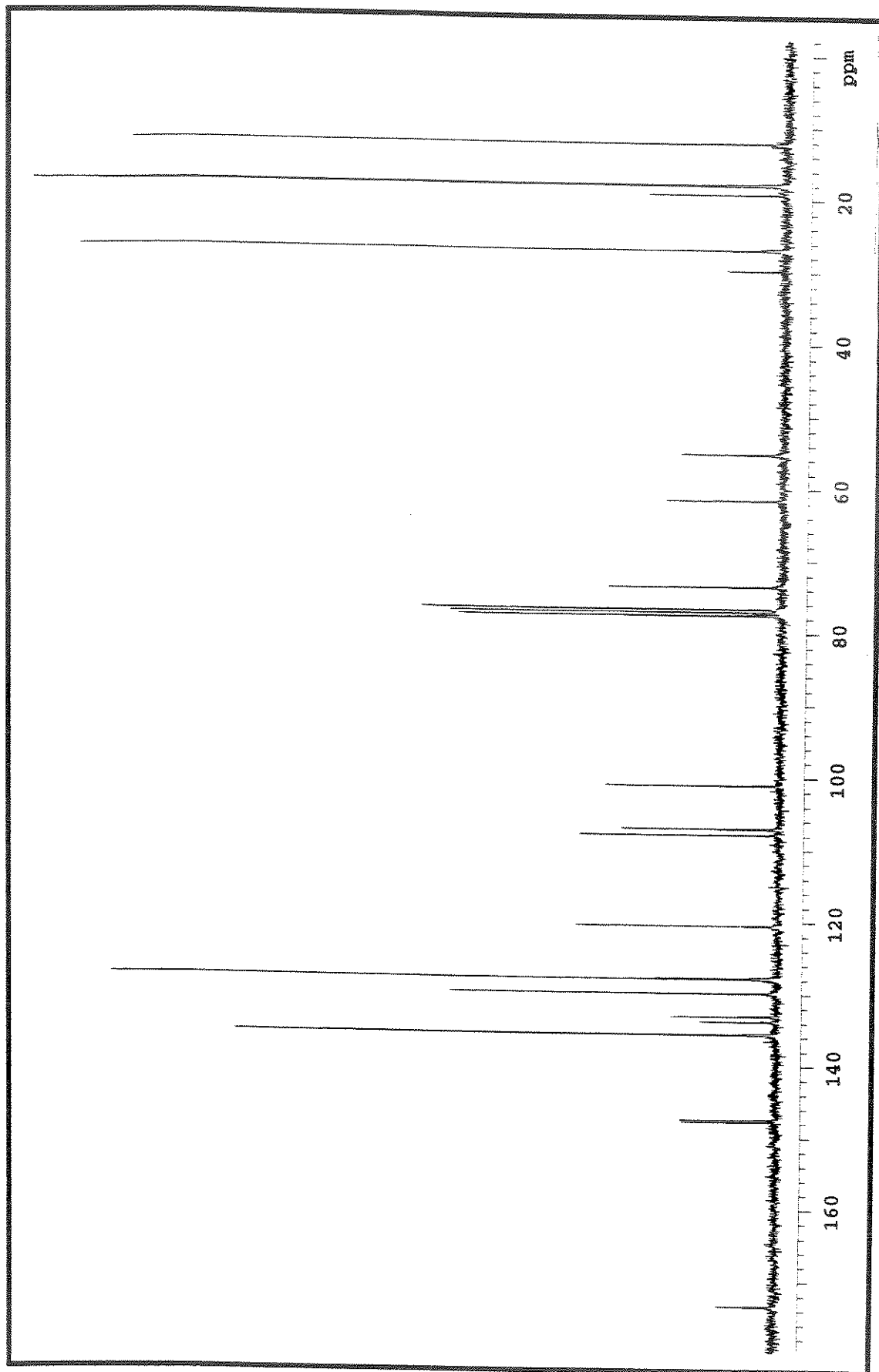


Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (124b).

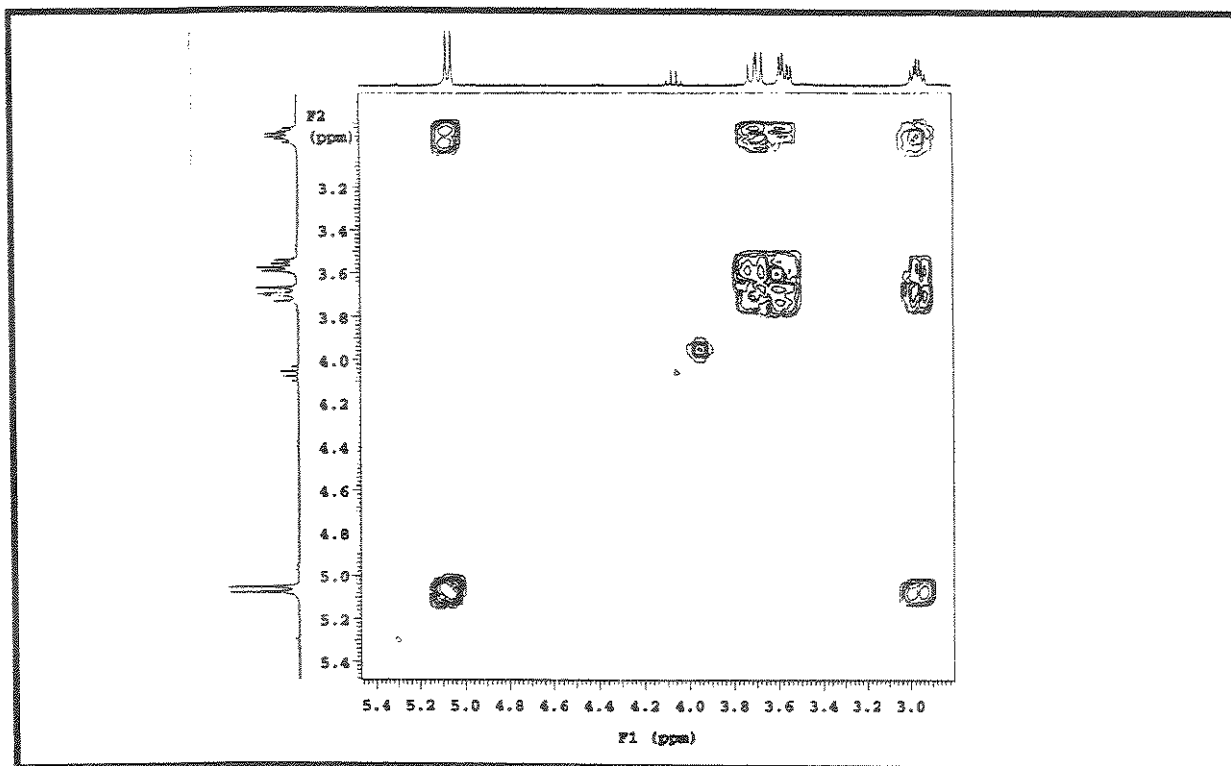


Figura 84 - Espectro de COSY da substância (124a).

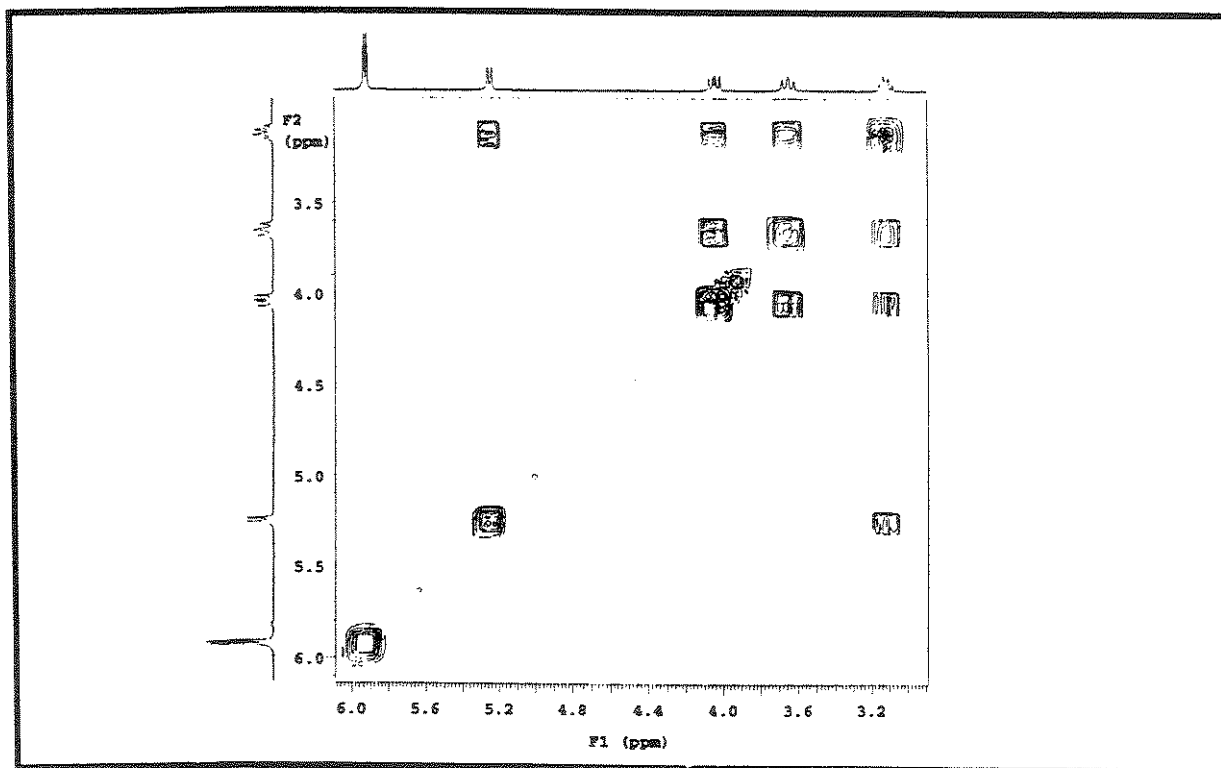
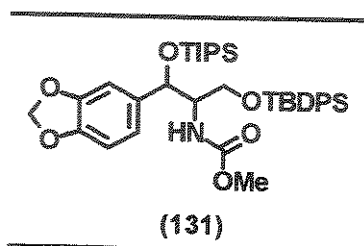


Figura 85 - Espectro de COSY da substância (124b).

□ Preparação do N-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(*t*-butildifenilsililoximetil)-2-triisopropilsililoxietil]metoxicarboxamida (131).



Em um balão de fundo redondo contendo 100 mg (0,158 mmol) do ácido (124) foram adicionados 1,5 mL de acetona. A solução foi resfriada à 0 °C e sob agitação magnética foram adicionados 44 µL de trietilamina recentemente destilada (2 eq.; 0,316 mmol; $d = 0,726$ g/mL) e 23 µL de cloroformato de etila (1,5 eq.; 0,237 mmol; $d = 1,135$ g/mL). A solução foi agitada à 0 °C por 45 min e a formação do anidrido misto (128) foi verificada por TLC ($R_f = 0,5$; acetato / hexano 2 : 8). Após este tempo foram adicionados 46 µL (15,41 mg de NaN_3 ; 1,5 eq.; 0,237 mmol) de uma solução de azida de sódio (1 g de NaN_3 dissolvidos em 3 mL de água destilada). A solução foi agitada vigorosamente por 2 h até que se observou o consumo do anidrido e formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondendo a acilazida (129) ($R_f = 0,57$; acetato / hexano 2 : 8). A seguir a mistura foi diluída com diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 5 mL de água gelada, seguidos de mais 5 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda no infravermelho em 2137 cm^{-1} correspondente a acilazida e o aparecimento da banda de isocianato em 2256 cm^{-1} confirmaram o término do rearranjo. O solvente foi então evaporado em rotaevaporador, o resíduo foi dissolvido em MeOH anidro e a solução foi refluxada por 12 h para a formação do carbamato (131). O metanol foi evaporado e o resíduo resultante purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 15%), fornecendo (131) (63 mg, 60%, 4 etapas) na forma de um óleo levemente amarelado. R_f : 0,52 (acetato de etila / hexano 2 : 8).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,80 (m, 10H); 6,60-6,90 (m, 3H); 5,95 (m, 2H); 5,10 (m, 1H + NH); 3,35-3,95 (m, 6H); 0,80-1,20 (m, 30H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 156,7 (C); 147,4 (C); 146,9 (C); 135,6 (CH); 133,2 (C); 133,1 (C); 129,7 (CH); 127,7 (CH); 120,0 (CH); 107,7 (CH); 107,1 (CH); 100,9 (CH_2); 72,8 (CH); 62,4 (CH_2); 58,6 (CH); 52,0 (CH_3); 26,8 (CH_3); 19,2 (C); 18,0 (CH_3); 12,4 (CH) ppm.

IV (filme): $\nu = 3439, 3063, 2940, 2861, 1728, 1256, 1116, 707 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 620 (<1%), 307 (15%), 200 (18%), 199 (100%), 85 (15%), 83 (23%), 78 (13%), 57 (13%).

Massa de Alta Resolução: $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (calc.) = 620,286370 / $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ (exp.) = 620,28653.

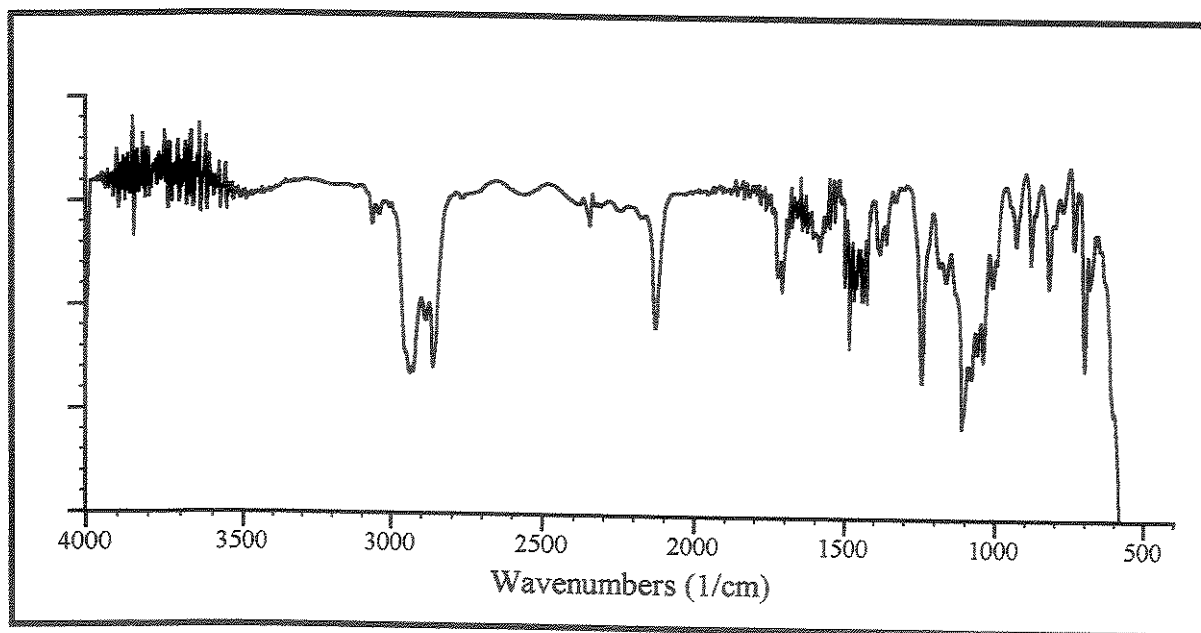


Figura 86 - Espectro de IV da substância (129).

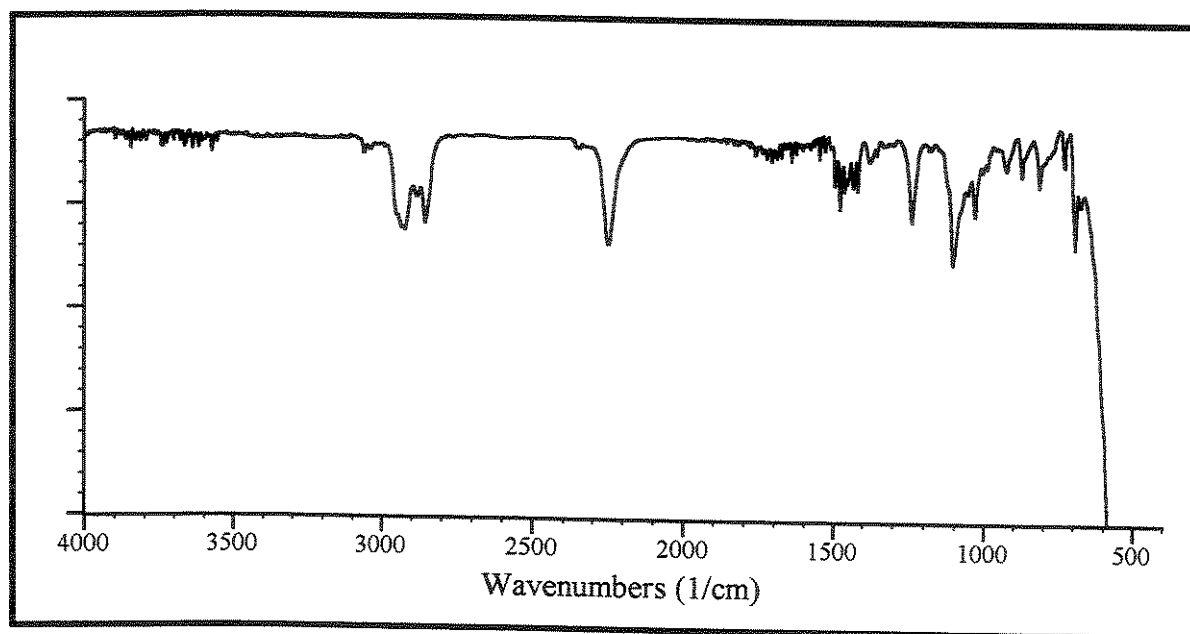


Figura 87 - Espectro de IV da substância (130).

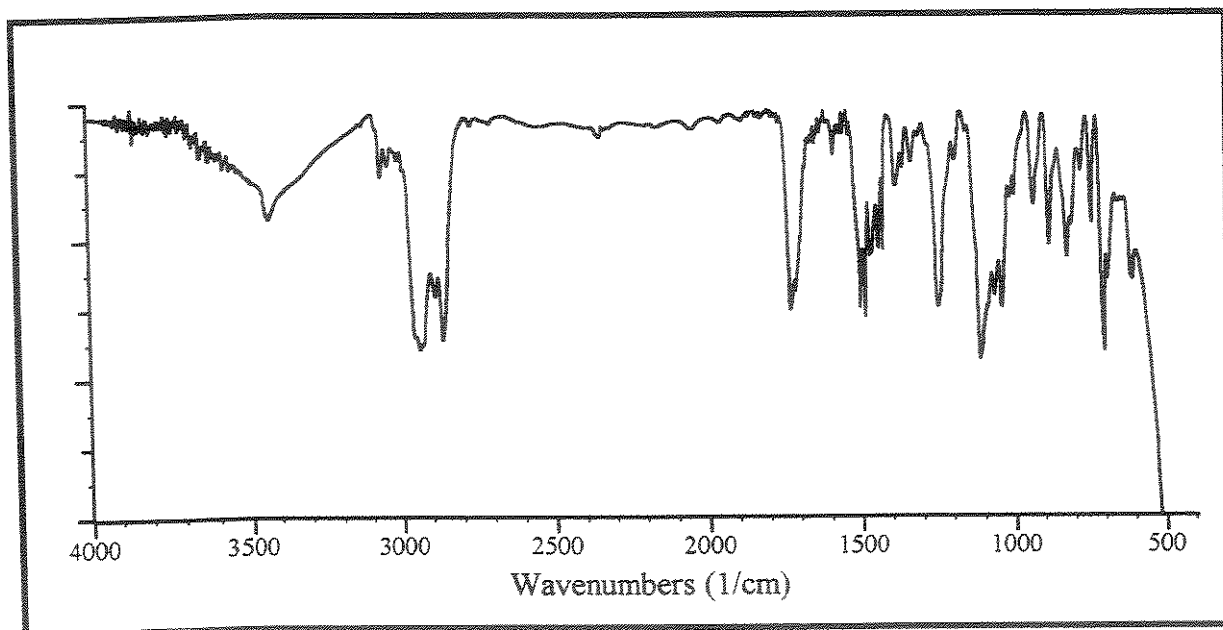


Figura 88 - Espectro de IV da substância (131).

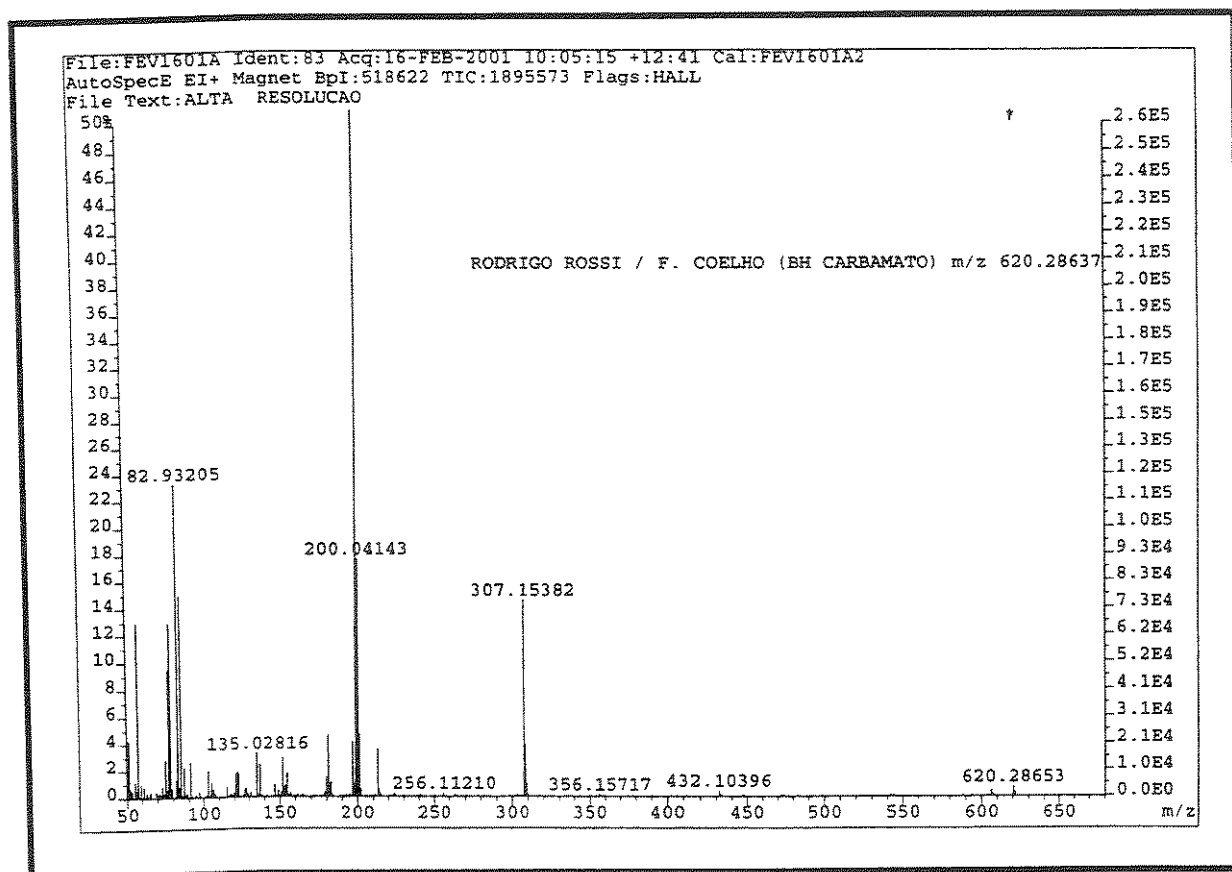
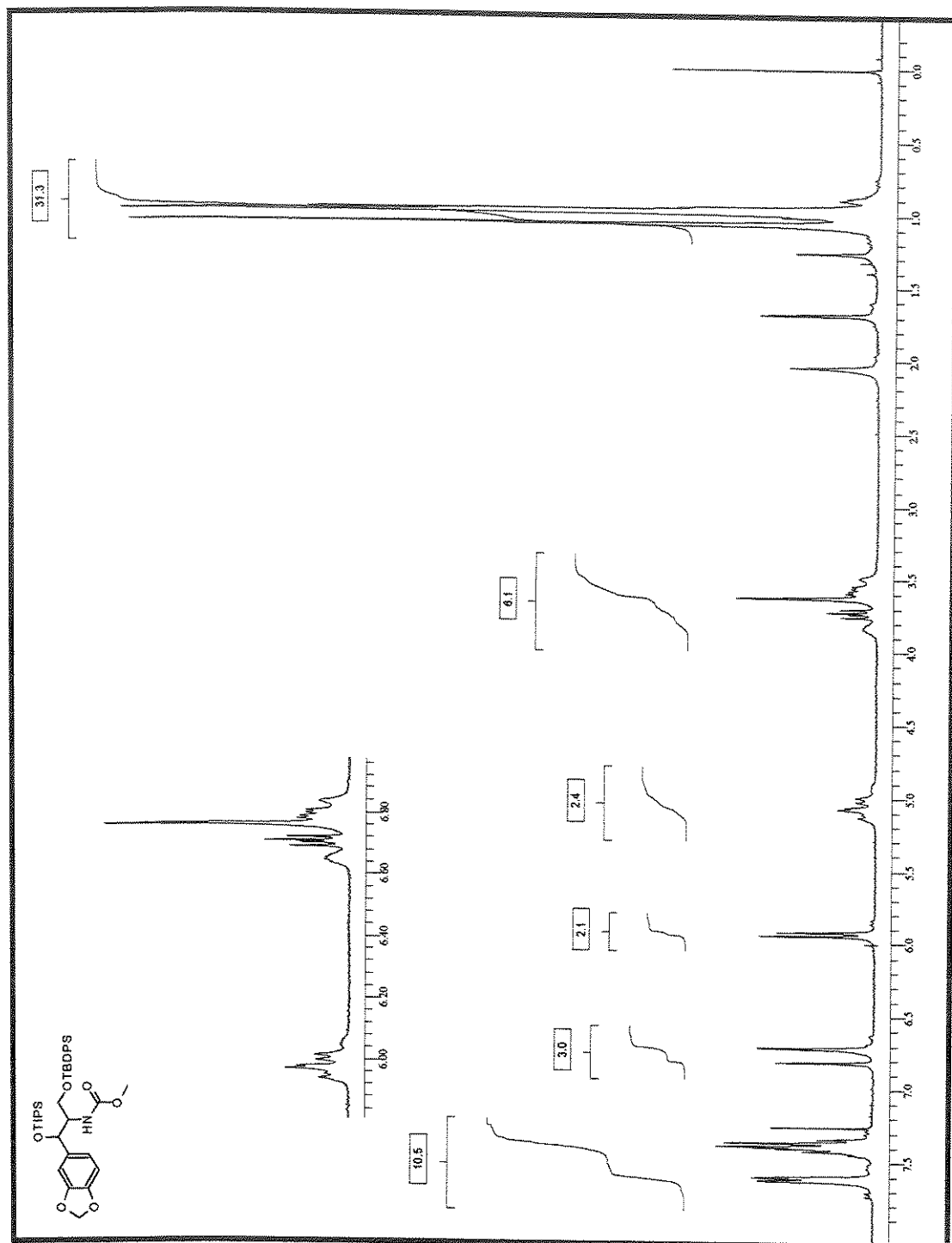


Figura 89 - Espectro de Massas da substância (131).



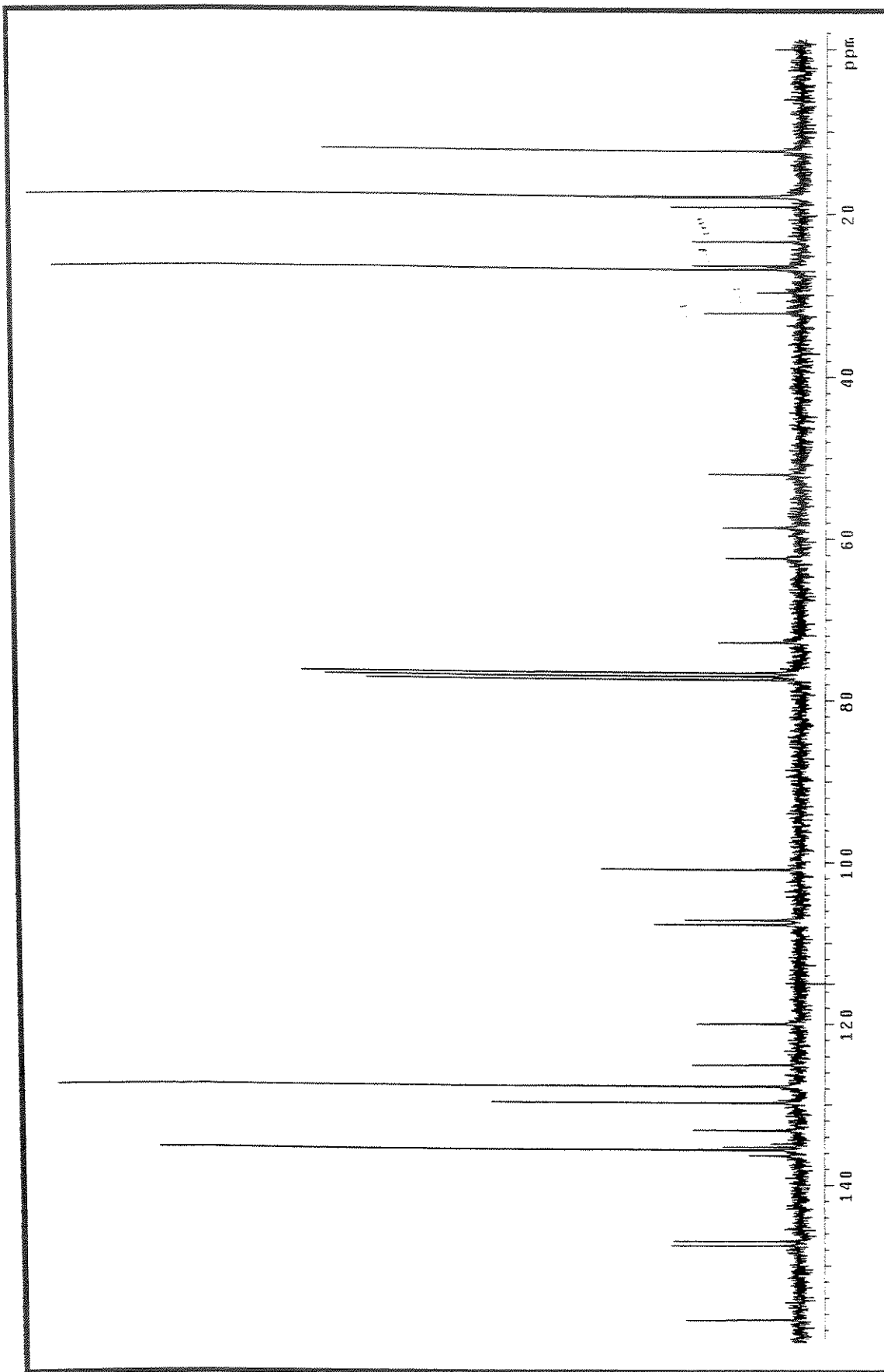


Figura 91 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (131).

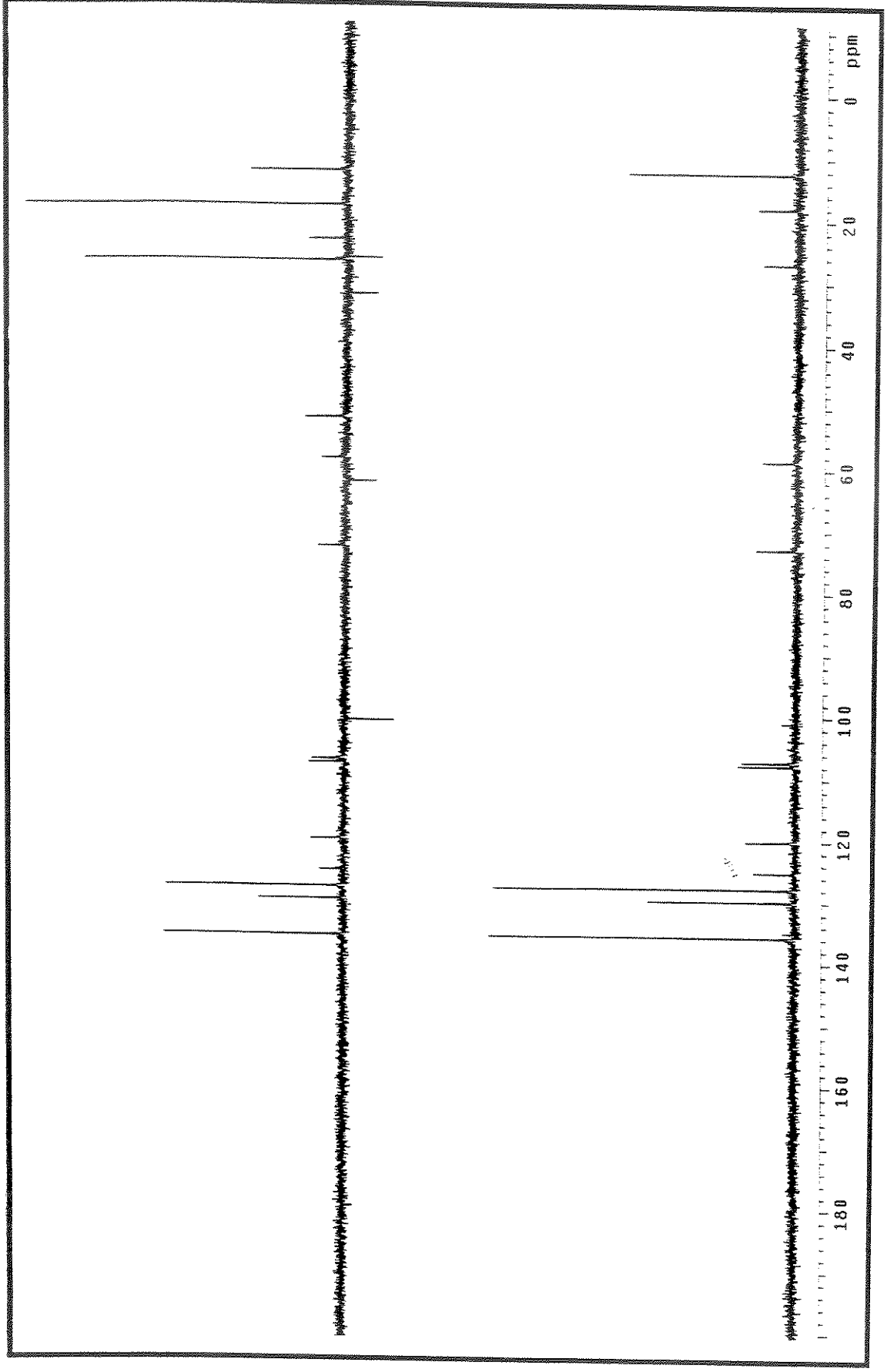
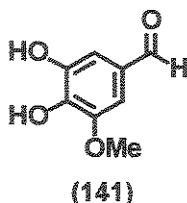


Figura 92 - Espectro de DEPT da substância (131).

□ Preparação do 3,4-diidroxi-5-metoxibenzaldeído (141).



Em um balão de 250 mL provido de agitação magnética foram adicionados 8,4 g (30,21 mmol) de 5-iodo-vanilina (140), 4,8 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,64 eq.; 19,23 mmol) e 220 mL de solução aquosa 4 N de NaOH. A suspensão resultante foi refluxada durante 5 horas (115 °C) sob argônio e forte agitação magnética. Após resfriada até temperatura entre 60 - 70 °C, a mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada sob vácuo e o resíduo sólido lavado com água quente (3 x 25 mL). A solução alcalina foi resfriada à 10 °C e, sob forte agitação e com o auxílio de um funil de adição, acidificada até pH = 3 pela adição gota-a-gota de HCl concentrado, mantendo-se a temperatura do sistema abaixo de 25 °C. A mistura resultante, que contém pequena quantidade de precipitado, foi extraída continuamente com éter etílico durante 16 h (3 x 200 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO_4 , e concentradas em rotaevaporador resultando em um óleo marrom que precipitou fornecendo o produto desejado (141) (3,76 g, 74%) com pureza suficiente para a seguinte reação.

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, Acetona-D): δ 9,79 (s, 1H); 8,47 (sl, OH); 8,18 (sl, OH); 7,12 (m, 2H); 3,91 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, Acetona-D): δ 190,7 (CH); 148,6 (C); 145,8 (C); 140,5 (C); 128,9 (C); 111,5 (CH); 104,5 (CH); 55,8 (CH_3) ppm.

IV (filme): $\nu = 3443, 3160, 1676, 1532, 1444, 1331, 1151, 1099, 836 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 168 (M^+ , 100%), 153 (12%), 139 (22%), 125 (35%), 107 (15%), 97 (34%), 79 (22%), 68 (12%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 168,042258 / M^+ (exp.) = 168,04239.

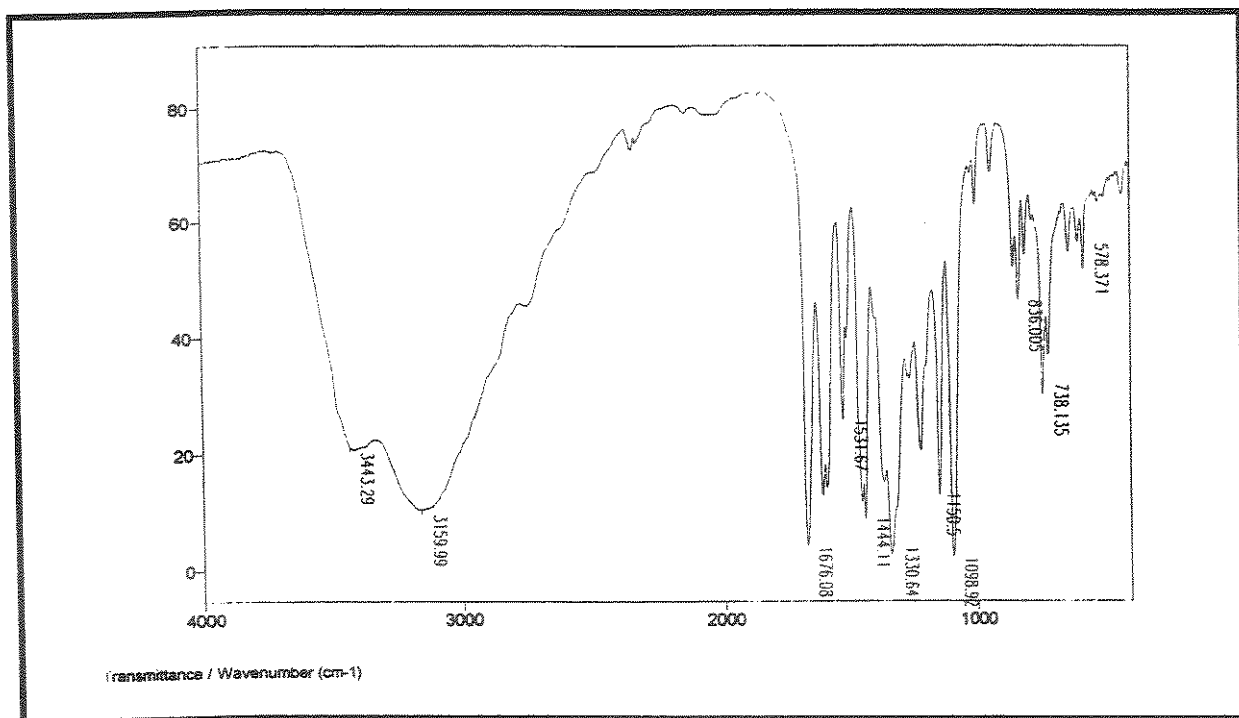


Figura 93 - Espectro de IV da substância (141).

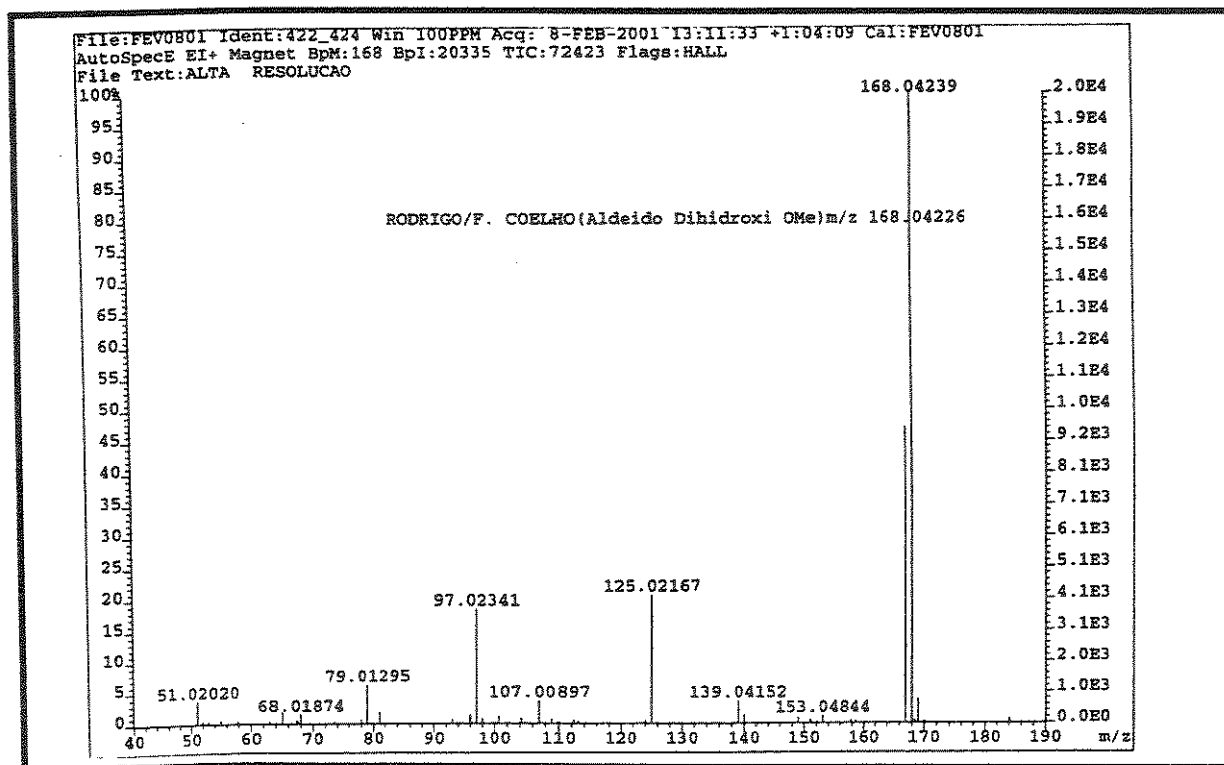


Figura 94 - Espectro de Massas da substância (141).

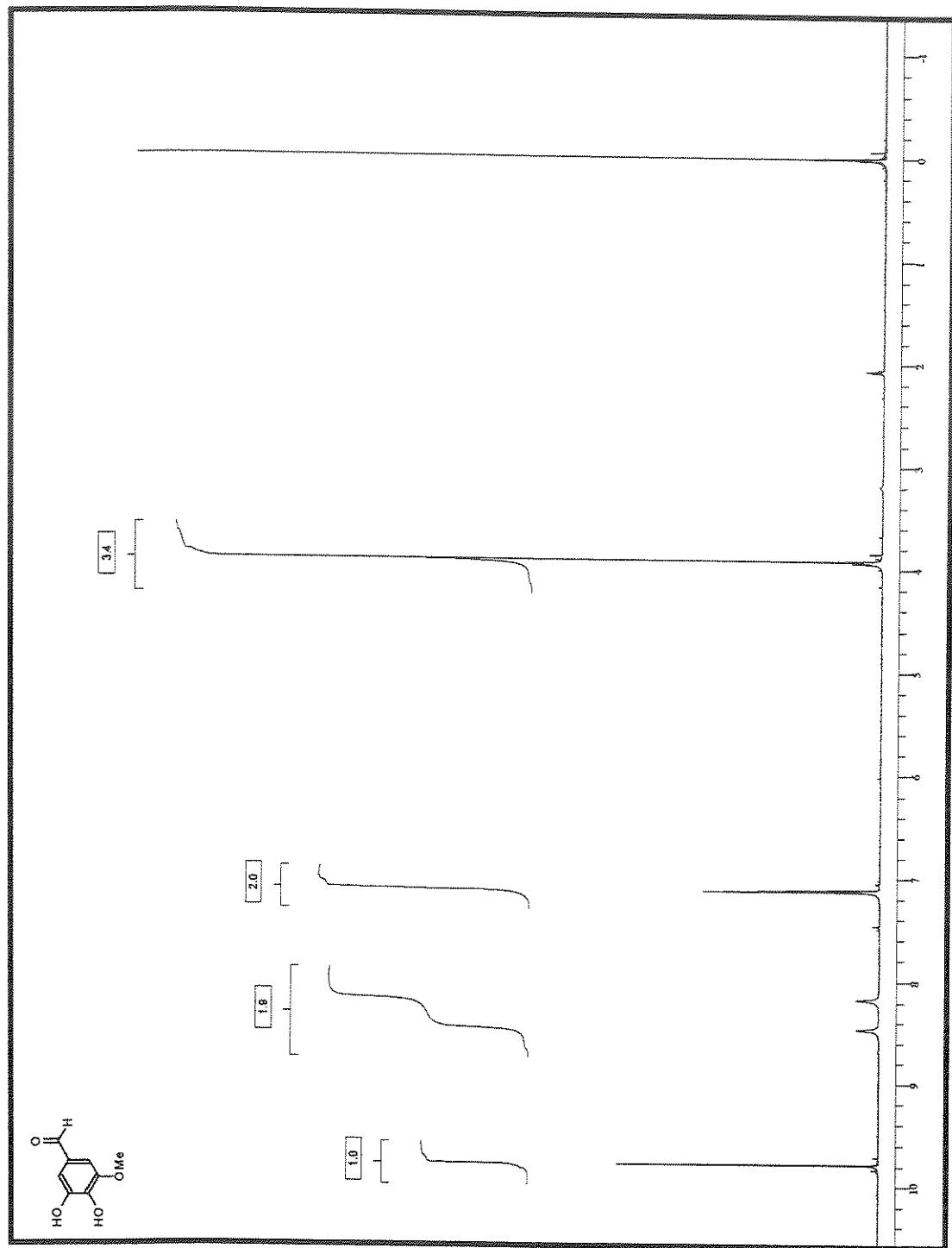


Figura 95 - Espectro de RMN ¹H da substância (141).

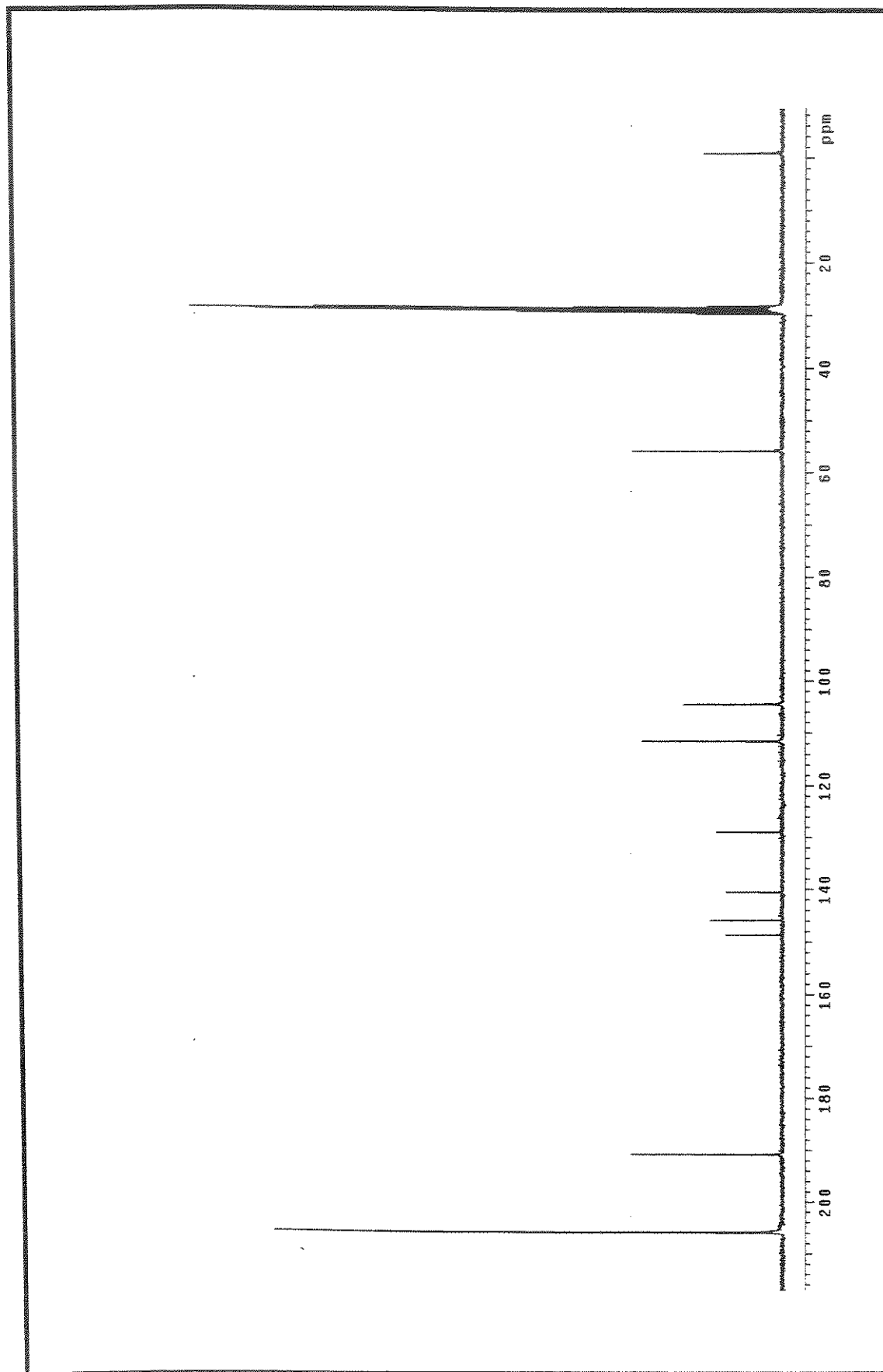
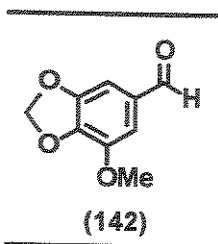


Figura 96 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (141).

□ Preparação do 7-metoxibenzo[*d*][1,3]dioxola-5-carbaldeído (142).



Em um balão de fundo redondo de 100 mL, provido de agitação magnética, foram pesados 1,8 g (10,71 mmol) do aldeído (141) e adicionados 60 mL de DMF. Sobre a solução formada foram adicionados 2,8 g de KF (13 eq.; 140 mmol), seguidos de 15 mL de diclorometano anidro. A mistura foi refluxada com agitação contínua, sob atmosfera de argônio, por 1,5 h. Após esse período, a mistura foi concentrada em rotaevaporador e ao resíduo foram adicionados 40 mL de água e na sequência 40 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa de NaOH 5% (2 x 15 mL), água (1 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). A fase orgânica foi então seca sob Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador, rendendo um resíduo que foi purificado através de recristalização em uma quantidade mínima de metanol quente, fornecendo (142) (0,87 g, 45%). R_f: 0,36 (acetato de etila / hexano 4 : 6).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,79 (s, 1H); 7,14 (d, 1H, $J = 1$); 7,06 (d, 1H, $J = 1$); 6,10 (s, 2H); 3,97 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 190,2; 149,4; 144,1; 141,0; 131,8; 110,4; 103,6; 102,6; 56,6 ppm.

IV (filme): $\nu = 3459, 2979, 2851, 1697, 1625, 1506, 1326, 1228, 1140, 1083, 970, 841 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 180 (M^+ , 100%), 165 (11%), 151 (22%), 135 (33%), 107 (11%), 95 (11%), 79 (29%), 51 (29%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 180,042258 / M^+ (exp.) = 180,04280.

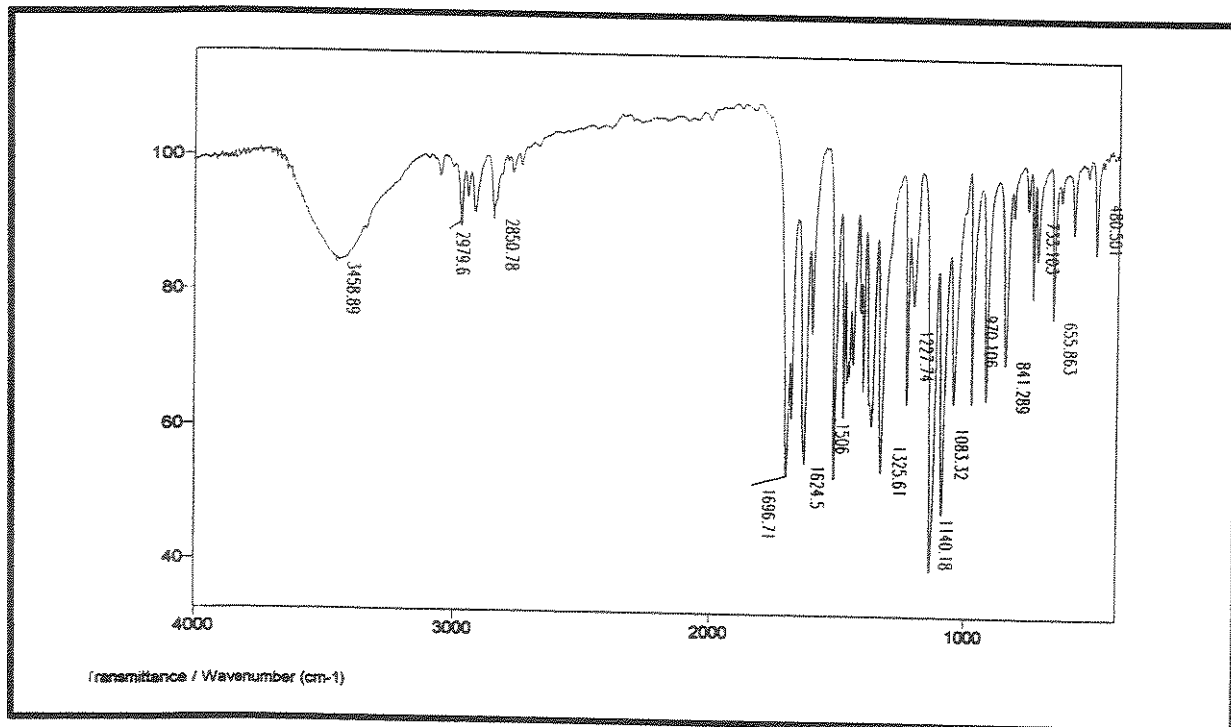


Figura 97 - Espectro de IV da substância (142).

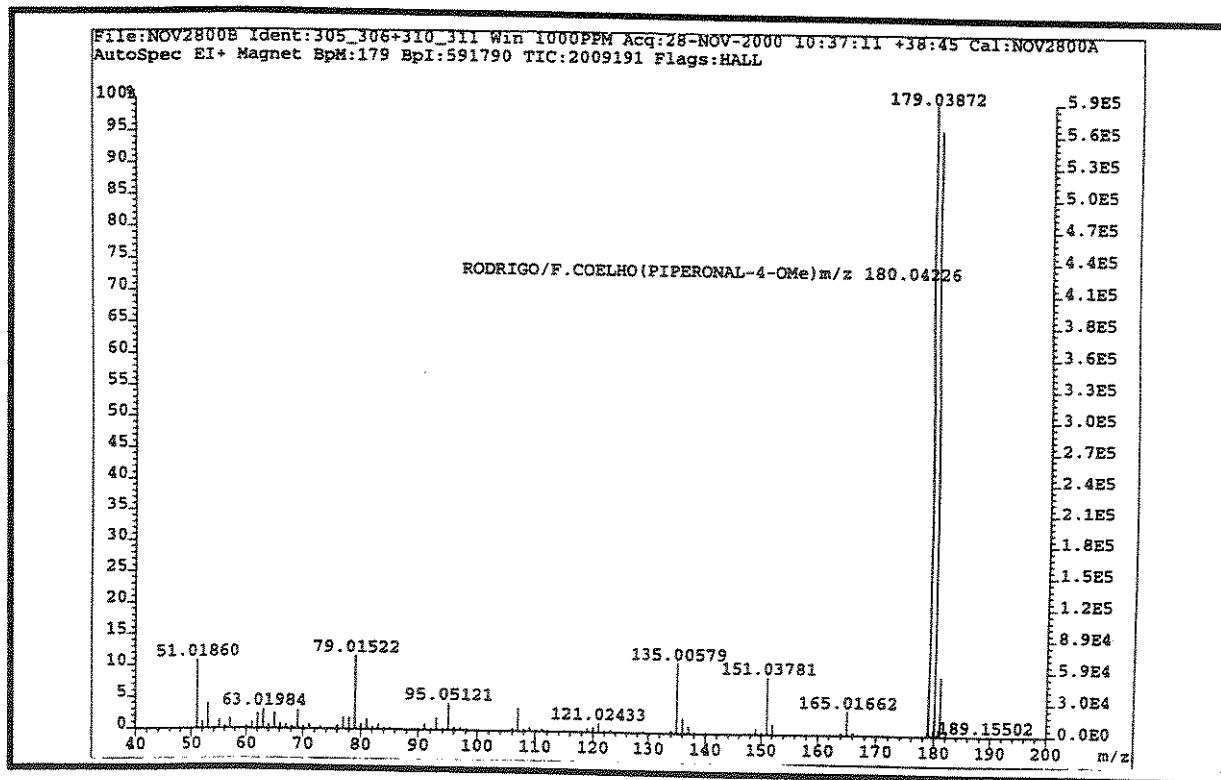


Figura 98 - Espectro de Massas da substância (142).

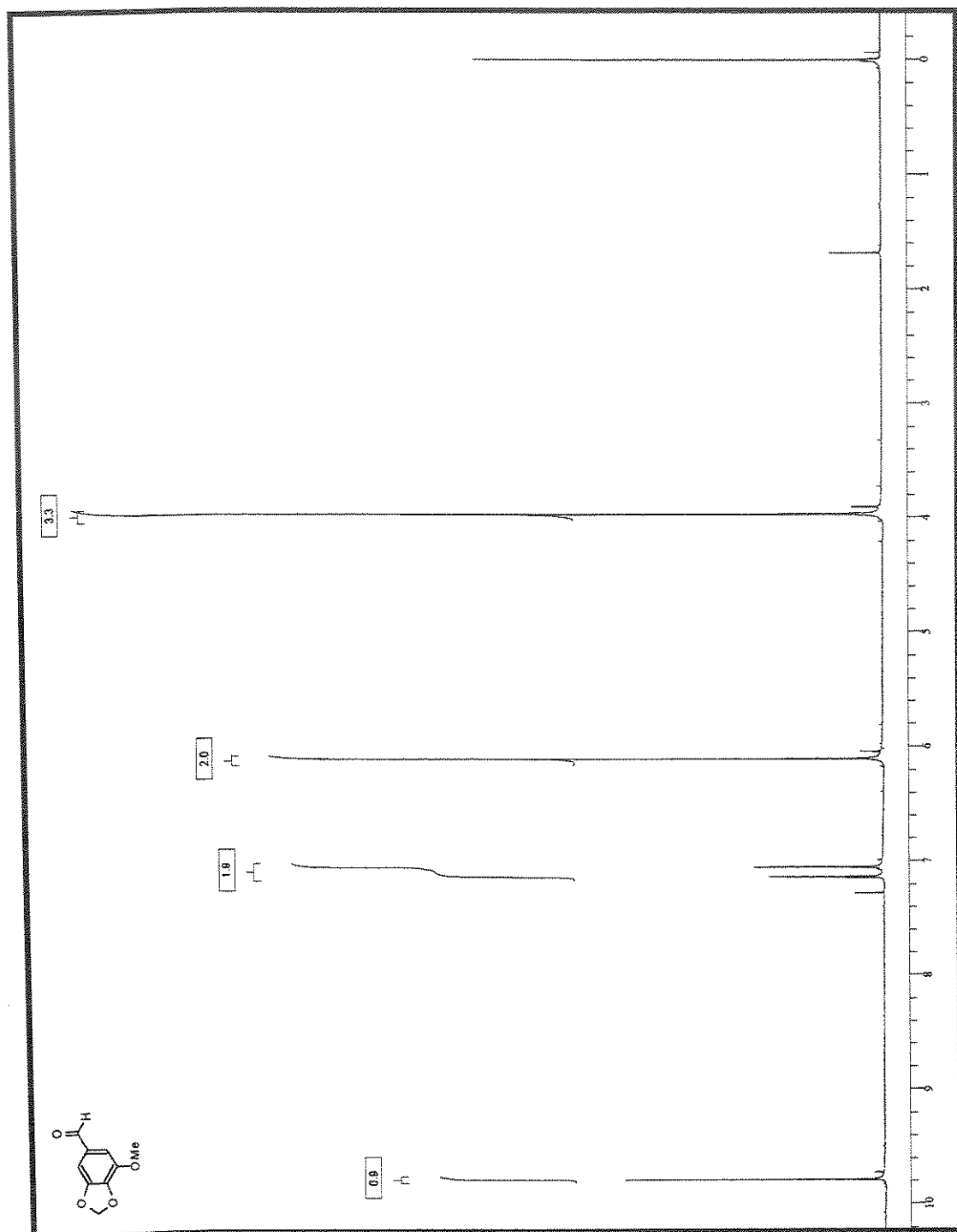


Figura 99 - Espectro de RMN ¹H da substância (142).

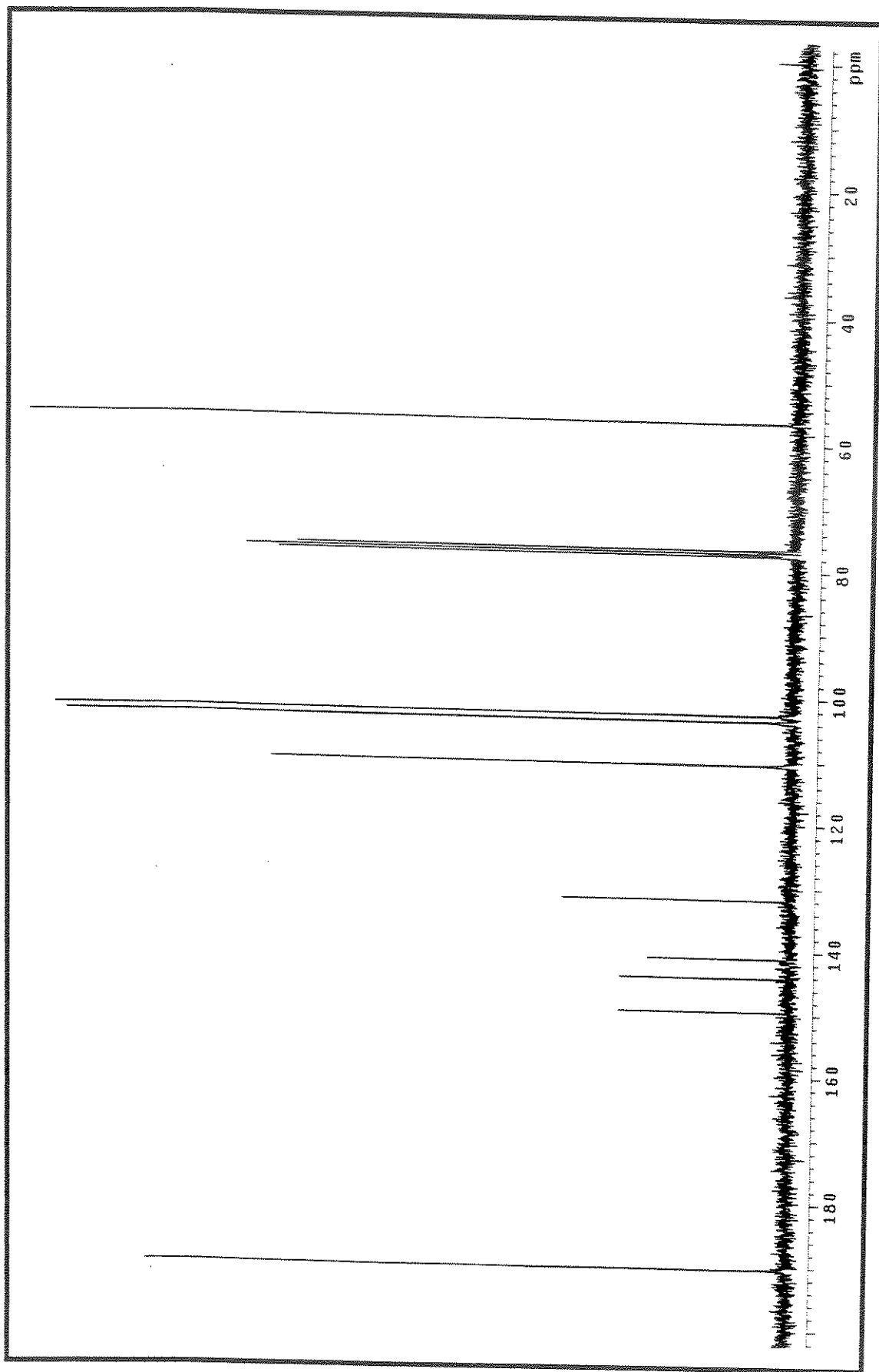
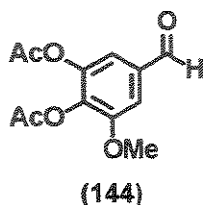


Figura 100 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (142).

□ Preparação do 4-formil-2-metoxi-6-metilcarboniloxifenil acetato (144).



Em um balão de 100 mL, provido de agitação magnética, foram pesados 1,5 g (8,92 mmol) do aldeído (141). Sob atmosfera de argônio foram adicionados 40 mL de éter etílico anidro e a solução foi vigorosamente agitada até completa solubilização do substrato. A solução foi então resfriada à 0 °C e na sequência foram adicionados 5 mL (4 eq.; 35,69 mmol; $d = 0,726$ g/mL) de trietilamina recentemente destilada. Sob forte agitação foram adicionados lentamente 1,9 mL (3 eq.; 26,76 mmol; $d = 1,104$ g/mL) de cloreto de acetila destilado. Após o término da adição do cloreto, o banho de gelo foi removido e a suspensão foi agitada por 2 h. A mistura reacional foi diluída com 60 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL) seguido de água destilada (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 4 : 6), fornecendo (144) (0,9 g, 40%) na forma de um óleo amarelado que cristaliza lentamente. R_f : 0,3 (acetato de etila / CHCl_3 4 : 6).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,90 (s, 1H); 7,40 (d, 1H, $J = 2$); 7,34 (d, 1H, $J = 2$); 3,90 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 190,2 (CH); 168,0 (C); 167,2 (C); 153,2 (C); 143,9 (C); 137,1 (C); 134,2 (C); 118,3 (CH); 108,5 (CH); 56,4 (CH_3); 20,5 (CH_3); 20,2 (CH_3) ppm.

IV (filme): $\nu = 3058, 2853, 1777, 1700, 1598, 1497, 1432, 1393, 1308, 1202, 1093, 1008 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 eV, m/e, %): 252 (M^+ , 5%), 210 (32%), 168 (100%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 252,063388 / M^+ (exp.) = 252,06367.

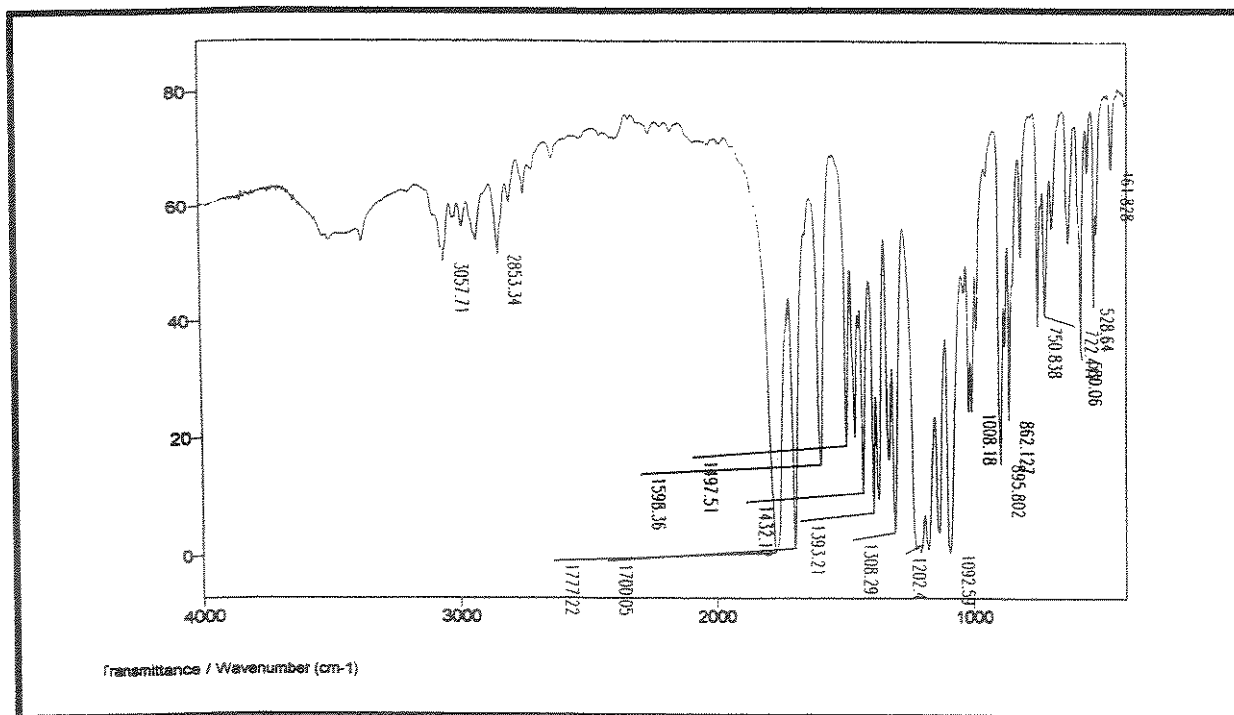


Figura 101 - Espectro de IV da substância (144).

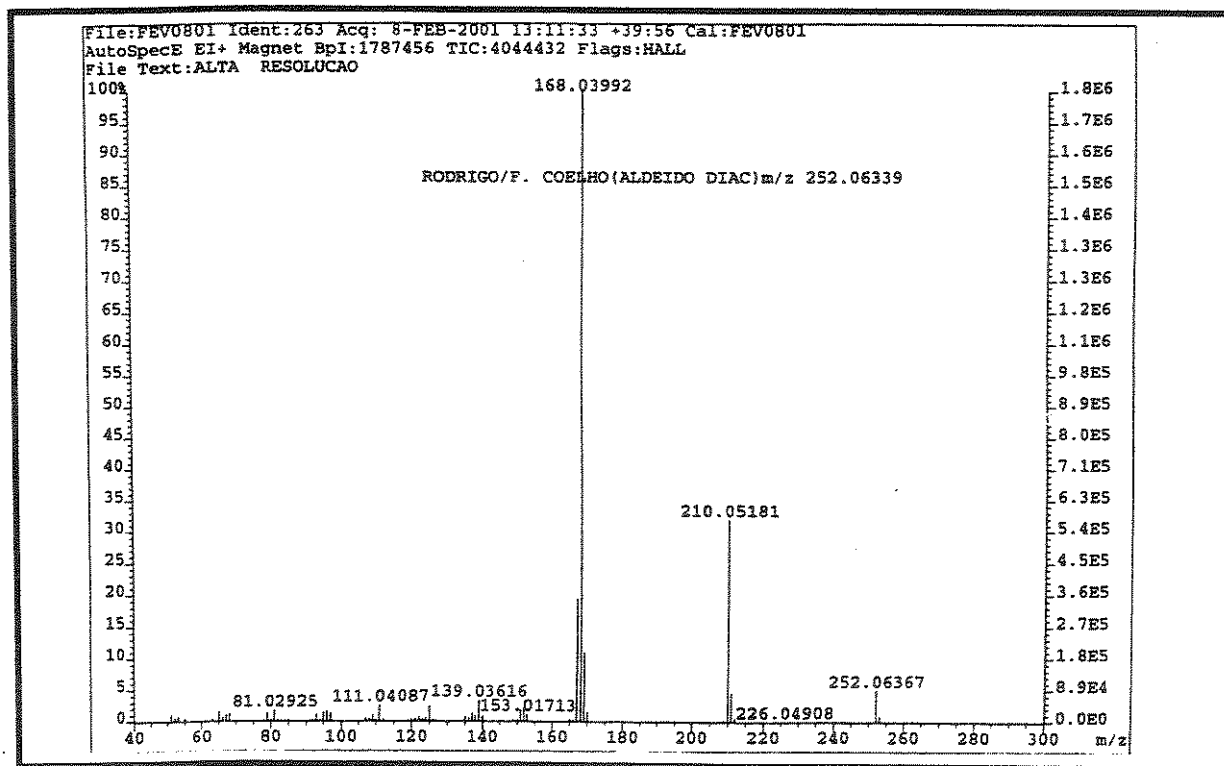


Figura 102 - Espectro de Massas da substância (144).

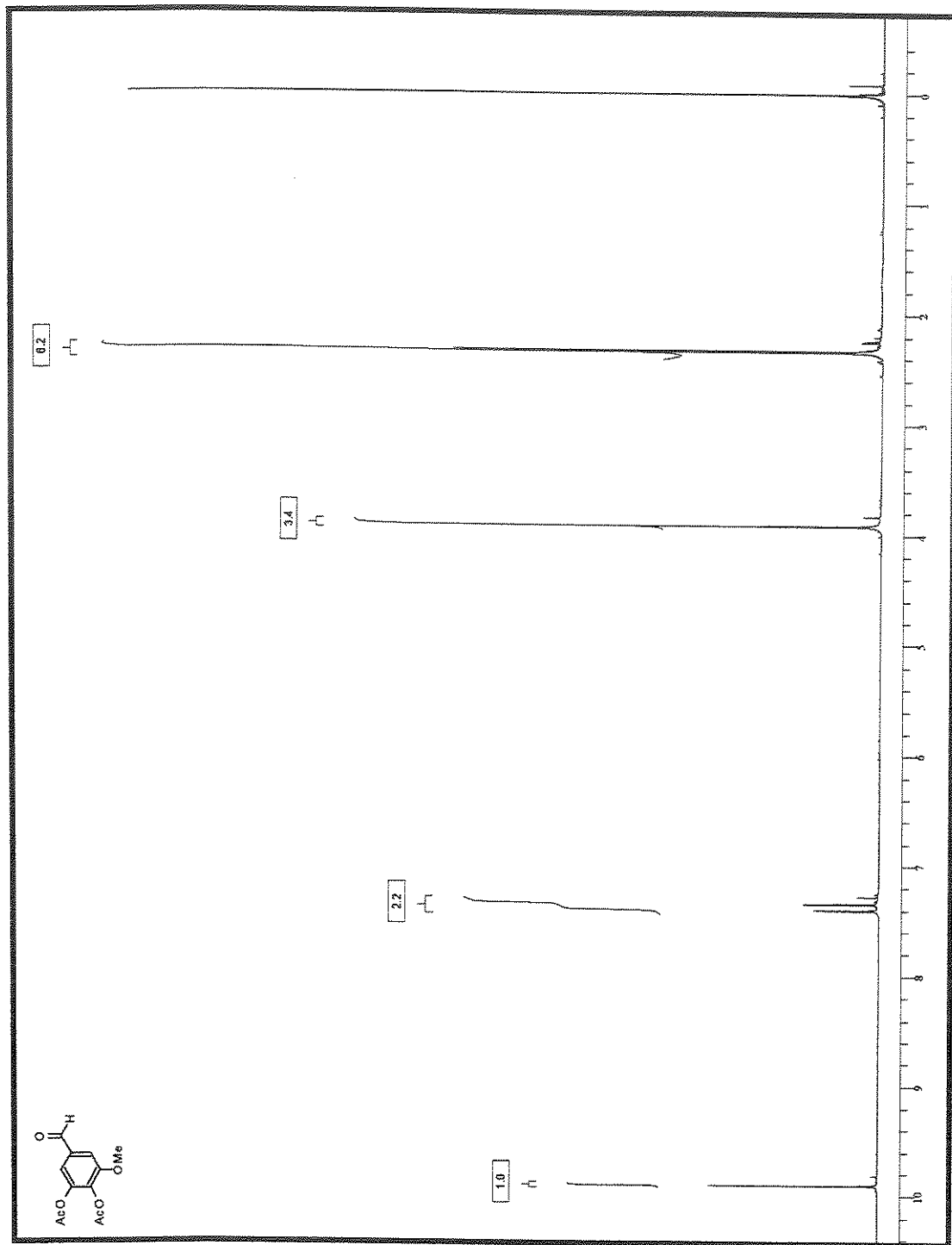


Figura 103 - Espectro de RMN ^1H da substância (144).

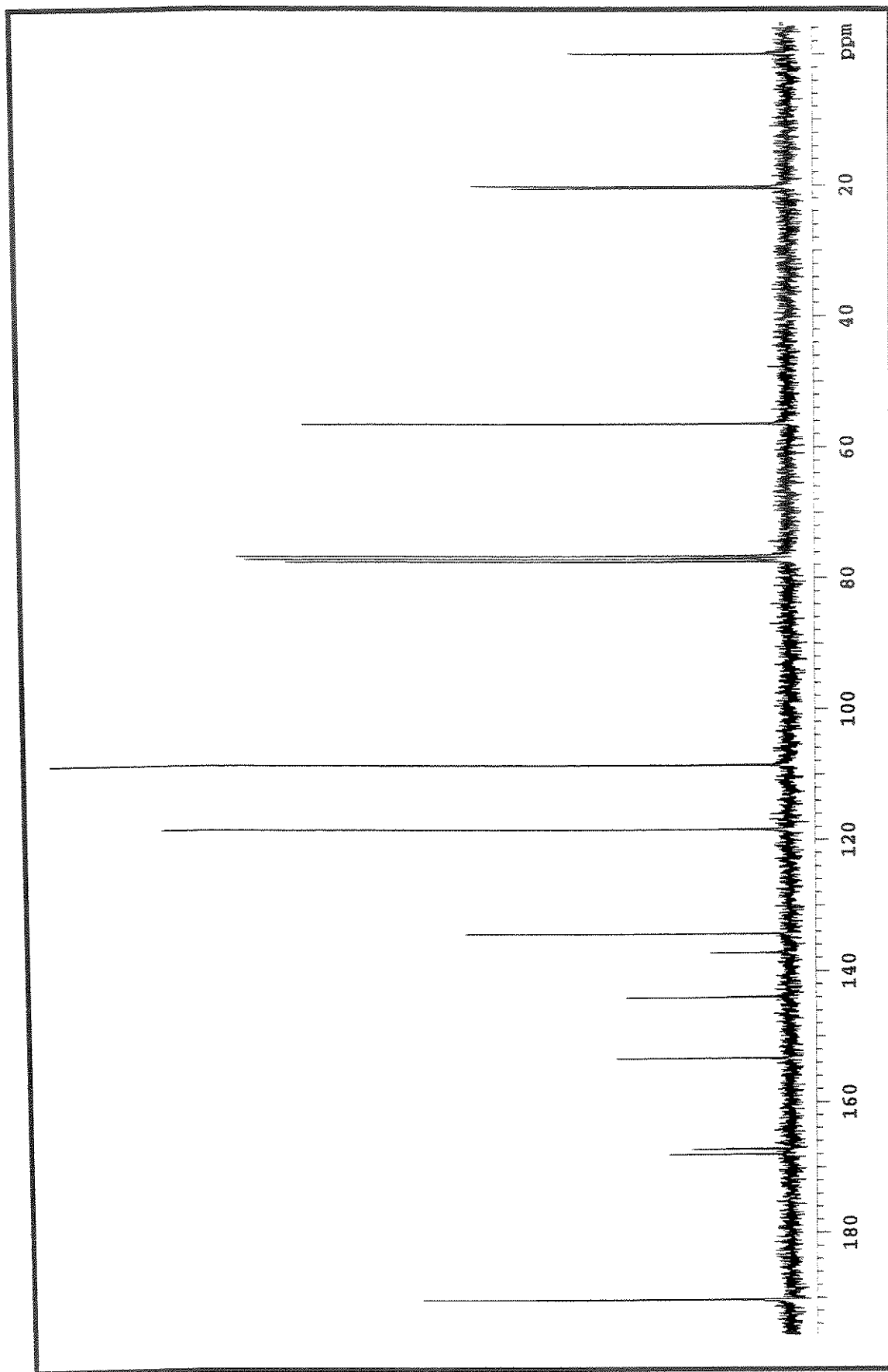
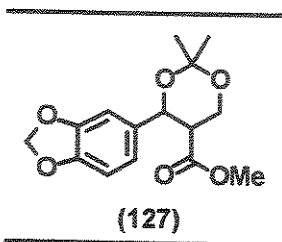


Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (144).

❑ Preparação do metil 4-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2,2-dimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato (127):



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 48 mg (0,076 mmol) do ácido minoritário (124) e esse foi dissolvido em 1 mL de éter etílico. Cuidadosamente, foi adicionada gota-a-gota uma solução de diazometano em éter etílico recentemente preparada até que a coloração amarelada da reação persistisse. Após ligeira agitação, a solução foi deixada em repouso por 15 minutos. Passado esse período, a análise por TLC indicou o consumo total do material de partida e o aparecimento de uma única mancha mais apolar: $R_f = 0,43$ (acetato de etila / hexano 2 : 8). Uma corrente de argônio foi então passada pela solução amarelada até que esta se tornasse incolor, indicando a ausência de diazometano. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo foi deixado em bomba de alto vácuo por 3 h. O éster metílico (125) foi utilizado desta forma para a próxima reação.

Sobre o éster metílico (125) foram adicionados 3 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio. Sob agitação magnética foram adicionados 0,3 mL (4 eq.; 0,3 mmol) de solução 1 M de TBAF. A solução amarelada resultante foi mantida sob agitação por 2 h a temperatura ambiente. Após esse período, a análise por TLC confirmou o consumo do substrato e o aparecimento de uma mancha mais polar. O solvente foi então evaporado e ao resíduo obtido foram adicionados 25 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de NH_4Cl , 5 mL de solução saturada de NaCl e 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O bruto reacional foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / CHCl_3 1 : 1). R_f : 0,16 (acetato de etila / CHCl_3 4 : 6).

Sobre o diol purificado (126) foram adicionados 0,5 mg de ácido canforsulfônico e 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. A solução resultante foi agitada por 6 h sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. Após esse período, a análise por TLC comprovou o

desaparecimento do diol de partida e o aparecimento de uma única mancha mais apolar: $R_f = 0,58$ (acetato de etila / CHCl_3 4 : 6), referente ao acetal formado (127). Os voláteis foram então evaporados em rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 5 mL de solução saturada de NaCl e 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado em rotaevaporador rendendo 8,5 mg do acetal (127) que foi caracterizado por RMN- ^1H com sendo o diastereoisômero *anti*. Rendimento: 38% (3 etapas, 72% por etapa).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): *Diastereoisômero minoritário (anti)*: δ 6,90 (d, 1H, $J = 2$); 6,81 (dd, 1H, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$); 6,74 (d, 1H, $J = 8$); 5,95 (dois d, 2H, $J = 4$); 5,00 (d, 1H, $J = 11$); 4,15 (t, 1H, $J = 11$); 4,03 (dd, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 5$); 3,54 (s, 3H); 2,87 (td, 1H, $J_1 = 11$, $J_2 = 5$); 1,60 (s, 3H); 1,48 (s, 3H) ppm.

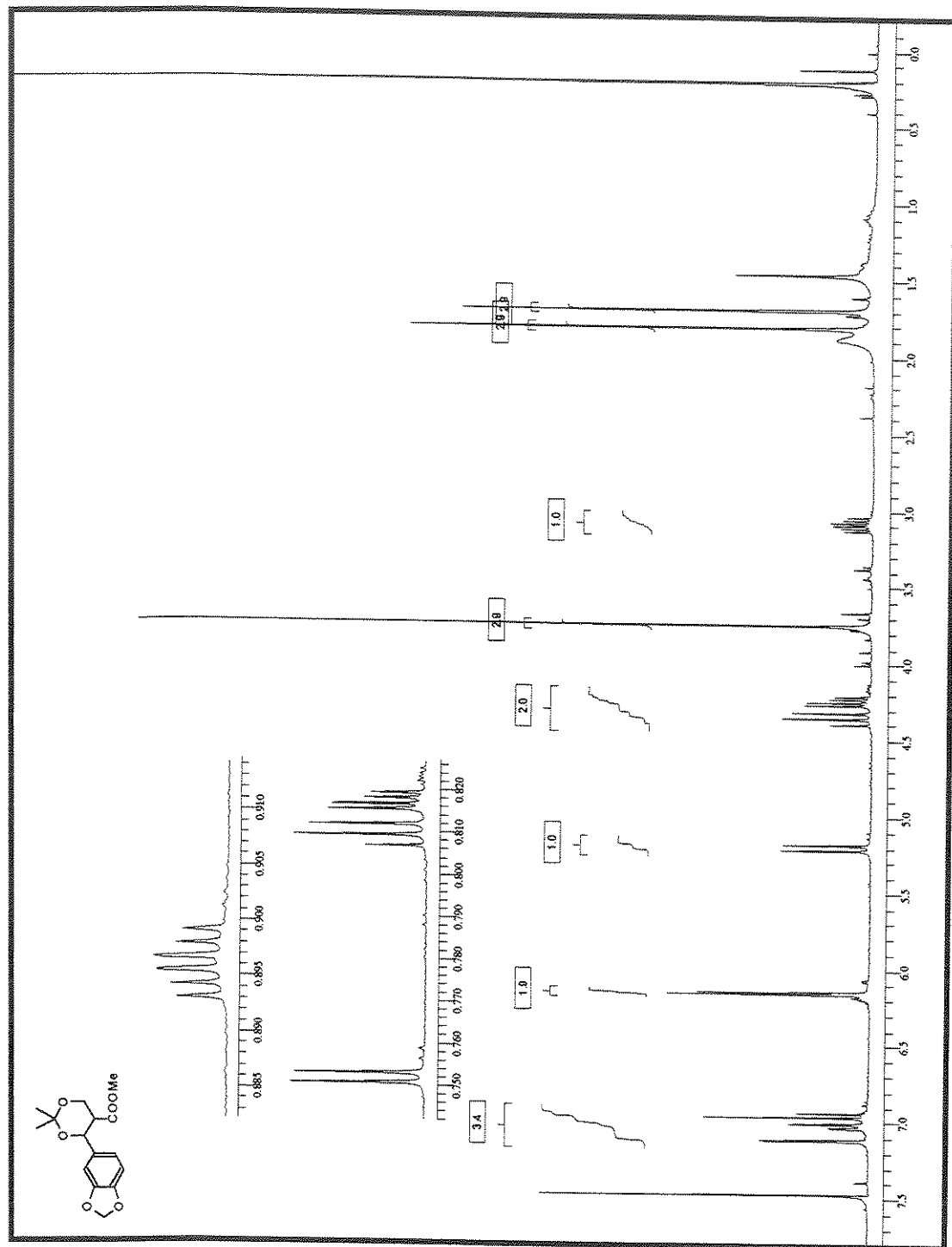
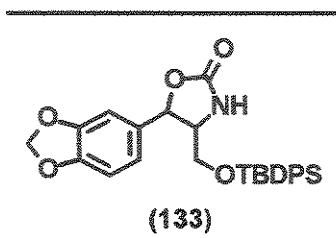


Figura 105 - Espectro de RMN ¹H da substância (127b).

□ Preparação do 5-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-(*t*-butildifenilsililoximetil)-1,3-oxazolan-2-ona (133):



Em um balão de fundo redondo contendo 92 mg (0,145 mmol) do ácido (124) foram adicionados 1,5 mL de acetona. A solução foi resfriada à 0 °C e sob agitação magnética foram adicionados 41 µL de trietilamina recentemente destilada (2 eq.; 0,29 mmol; $d = 0,726$ g/mL) e 21 µL de cloroformato de etila (1,5 eq.; 0,218 mmol; $d = 1,135$ g/mL). A solução foi agitada à 0 °C por 45 min e a formação do anidrido misto foi verificada por TLC ($R_f = 0,5$; acetato / hexano 2 : 8). Após este tempo foram adicionados 42 µL (14 mg de NaN₃; 1,5 eq.; 0,218 mmol) de uma solução de azida de sódio (1 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada). A solução foi agitada vigorosamente por 2 h até que se observou o consumo do anidrido e formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondendo a acilazida ($R_f = 0,57$; acetato / hexano 2 : 8). A seguir a mistura foi diluída com diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 5 mL de água gelada, seguidos de mais 5 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda no infravermelho em 2137 cm⁻¹ correspondente a acilazida e o aparecimento da banda de isocianato em 2256 cm⁻¹ confirmaram o término do rearranjo. O solvente foi evaporado em rotaevaporador, o resíduo foi dissolvido em 5 mL de CH₂Cl₂ anidro e então foram adicionados 68 µL de SnCl₄ (4 eq.; 0,58 mmol; $d = 2,226$ g/mL) e a solução amarela resultante foi agitada por 12 h. Após este período a mistura reacional foi diluída com 25 mL acetato de etila e lavada com solução saturada de NH₄Cl (2 x 5 mL), 5 mL de solução saturada de NaCl e 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo resultante foi purificado por

cromatografia rápida em coluna de sílica (eluente: acetato de etila / hexano 4 : 6), fornecendo (133) (21 mg, 30%, 5 etapas) na forma de um óleo incolor que cristaliza lentamente. R_f : 0,3 (acetato de etila / hexano 4 : 6).

Dados Espectrais:

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,67 (m, 10H); 6,65-6,85 (m, 3H); 5,98 (s, 2H); 5,44 (sl, NH); 5,18 (d, 1H, $J = 5$); 3,70-3,80 (m, 3H); 1,07 (s, 9H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 158,6 (C); 148,4 (C); 148,2 (C); 135,6 (CH); 132,7 (C); 132,5 (C); 130,2 (CH); 128,1 (CH); 119,7 (CH); 108,4 (CH); 106,2 (CH); 101,4 (CH_2); 79,8 (CH); 64,9 (CH_2); 61,5 (CH); 26,7 (CH_3); 19,1 (C) ppm.

IV (filme): $\nu = 3224, 2929, 2856, 1758, 1587, 1493, 1250, 1111, 702 \text{ cm}^{-1}$.

EM (70 ev, m/e, %): 475 (M^+ , <1%), 374 (100%), 266 (26%), 199 (17%), 135 (23%).

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 475.181501 / M^+ (exp.) = 475,18115.

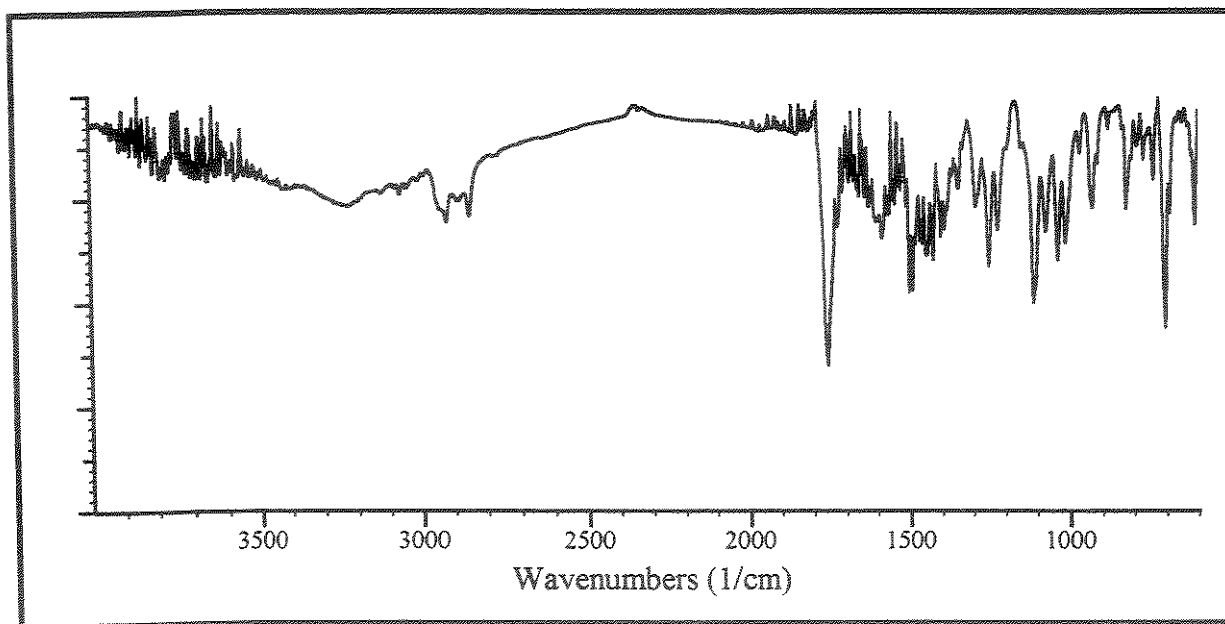


Figura 106 - Espectro de IV da substância (133).

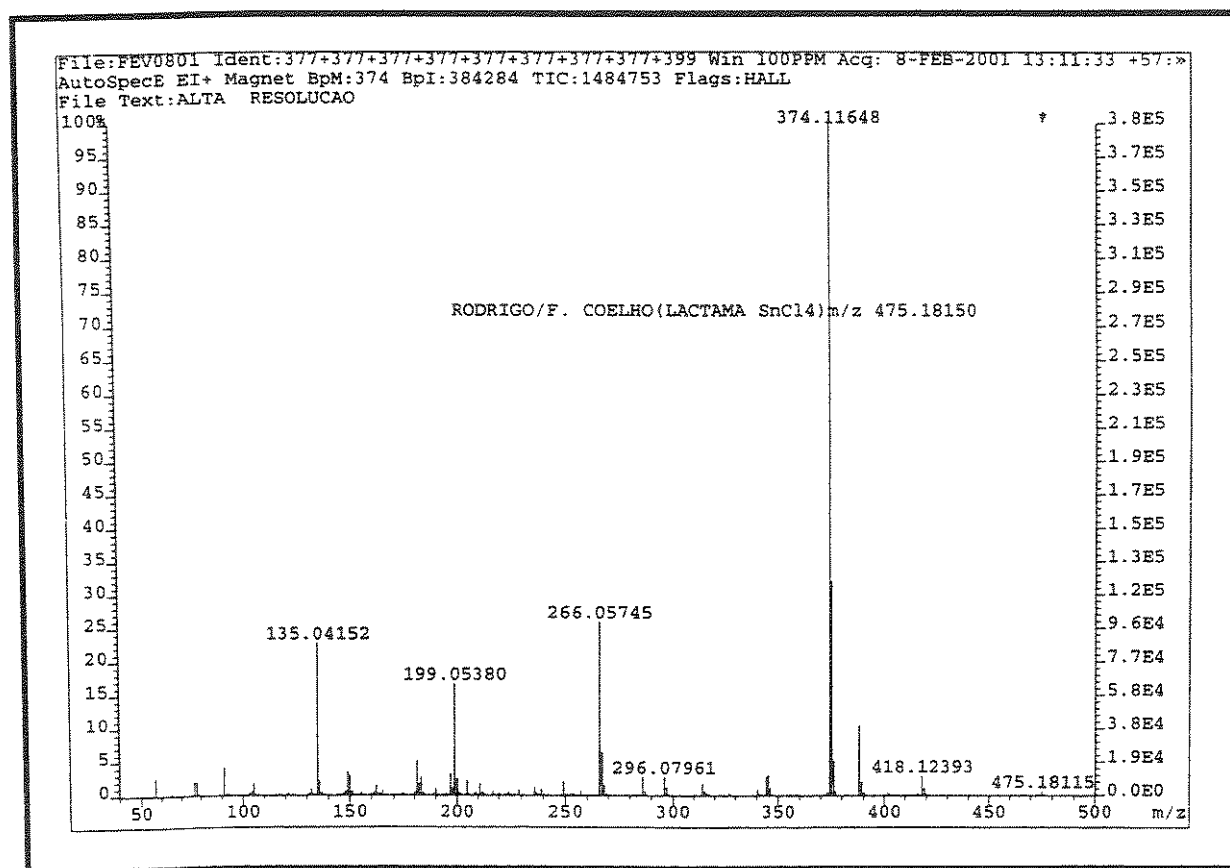


Figura 107 - Espectro de Massas da substância (133).

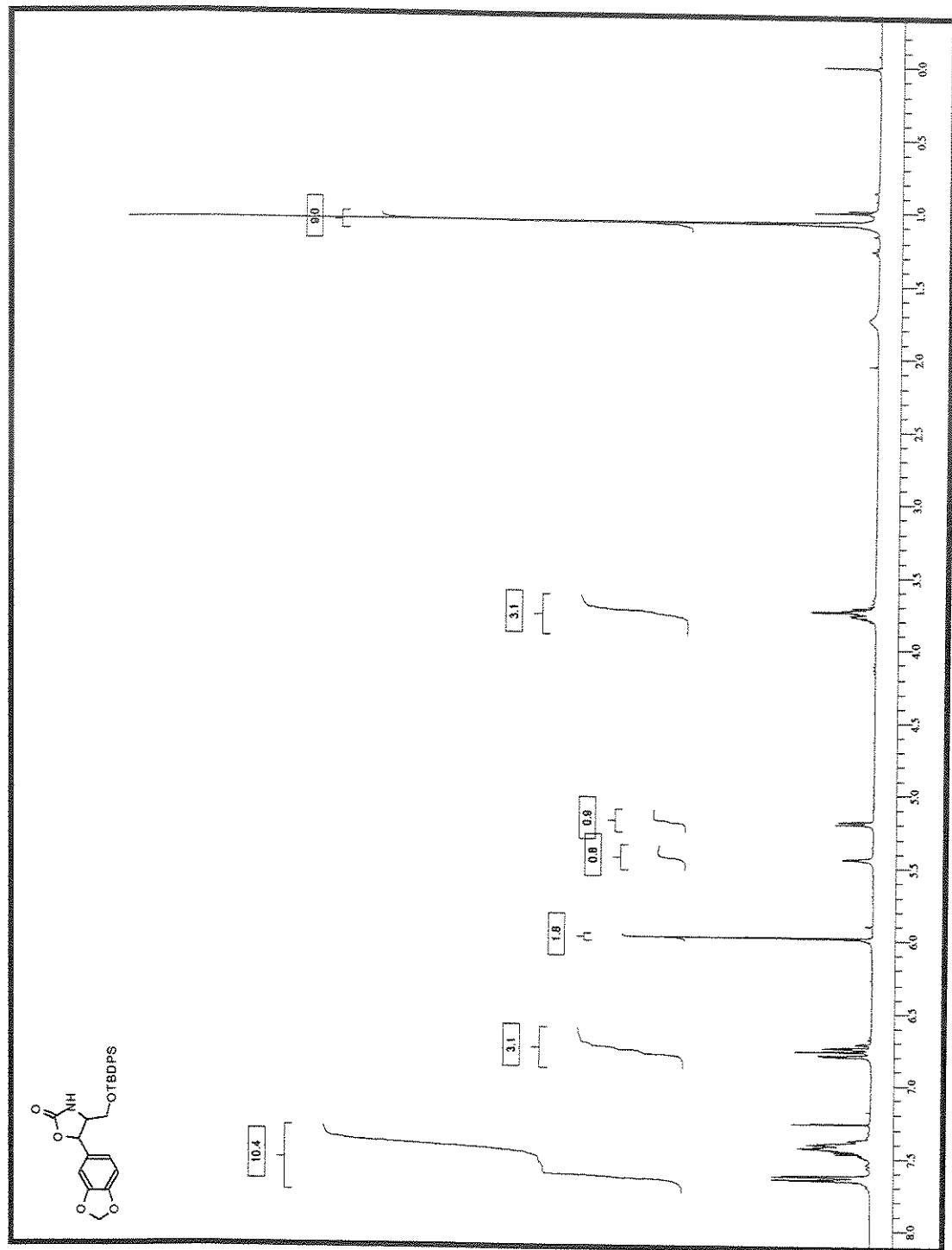


Figura 108 - Espectro de RMN ^1H da substância (133).

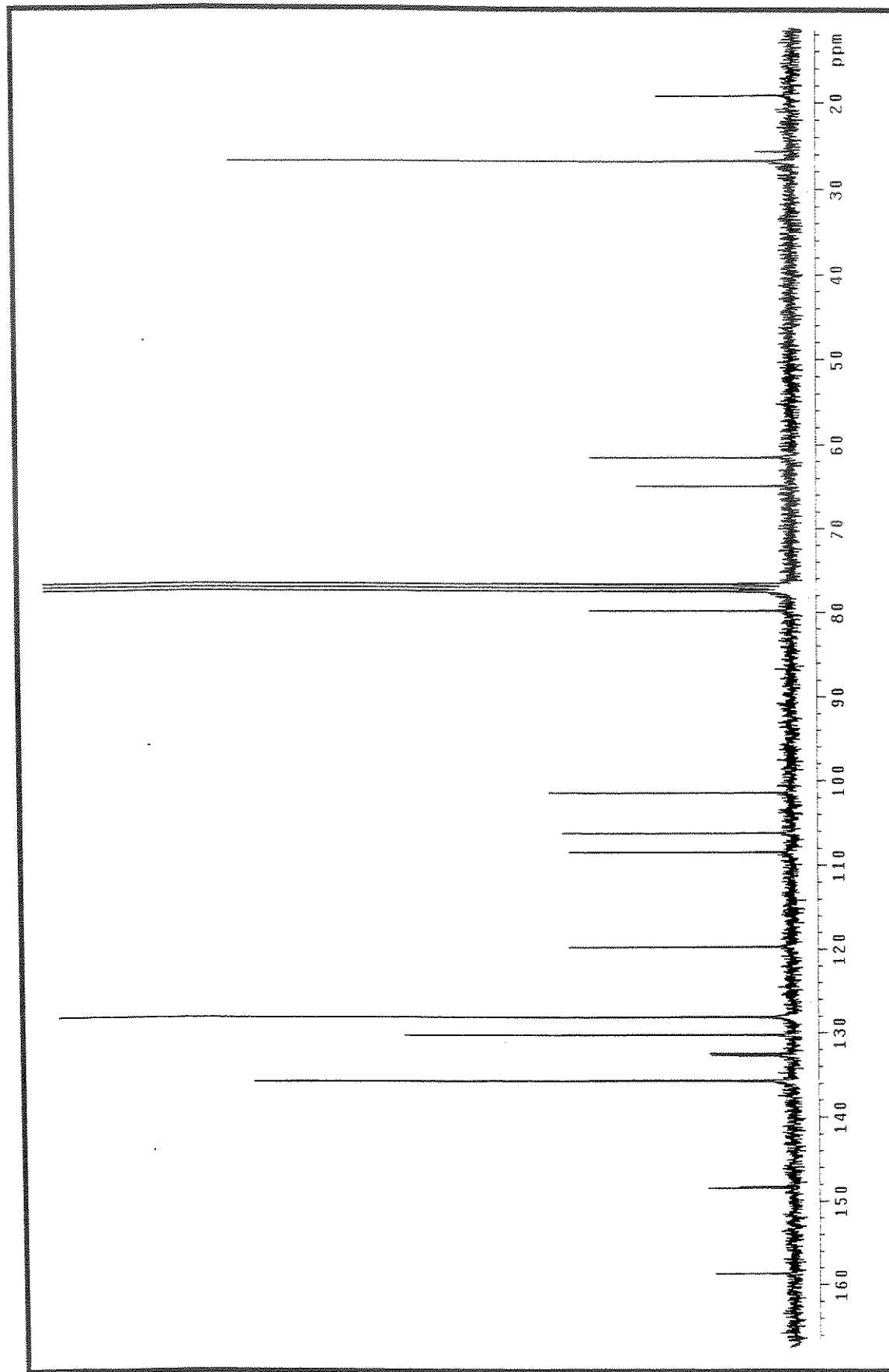


Figura 109 - Espectro de RMN ^{13}C da substância (133).

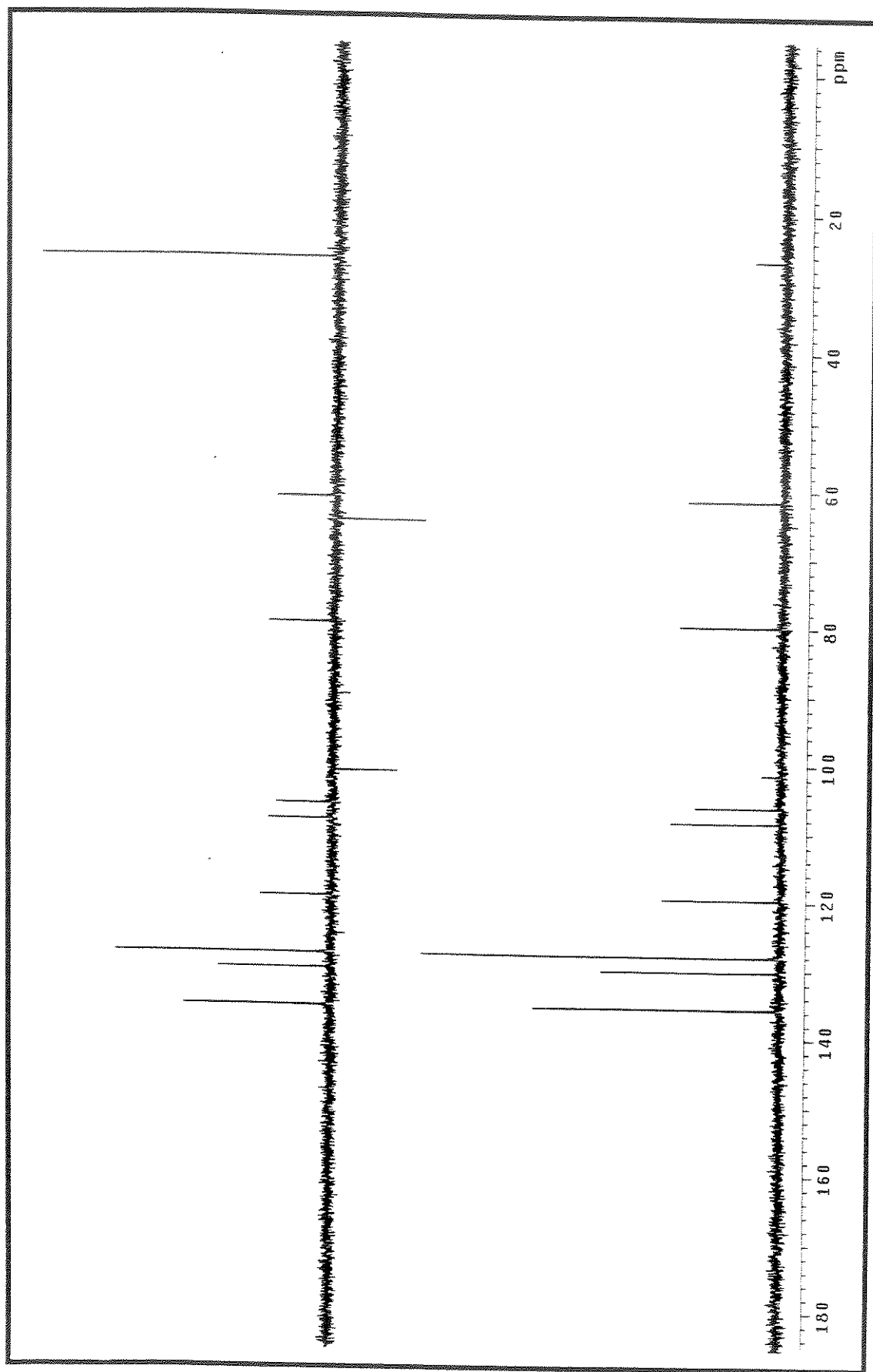


Figura 110 - Espectro de DEPT da substância (133).

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE