

Impl. 26.10.92



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final  
devidamente corrigida e aprovada pela  
Comissão Julgadora de Tese.

*Aderbal*

"SÍNTESES DOS ANÁLOGOS BENZÊNICOS DE  
WYERONA E WYERONA-EPÓXIDO"

DURVAL MARCOS VIEIRA

TESE DE MESTRADO

Orientador: Prof. Dr. Aderbal Farias Magalhães

Campinas

junho

1984

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

## AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu agradecimento :

Ao Prof. Dr. Aderbal Farias Magalhães pela orientação.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela Bolsa de Estudo concedida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro.

Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fujiwara, pelos espectros de RMN-<sup>1</sup>H em 100 MHz.

A Profa. Dra. Concetta Kascheres e ao Prof. Marcos Nogueira Eberlin pelos Espectros de Massa.

Aos demais Professores e Funcionários do Instituto de Química que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os colegas do Instituto de Química pela amizade e colaboração.



## RESUMO

Com o objetivo de sintetizar os análogos benzênicos de wyerona e wyerona-epóxido, fitoalexinas do feijão-fava (Vicia faba), efetuamos um estudo da reação de vários aldeídos aromáticos com a mistura cis e trans do hex-3-en-1-ino, via reação de Grignard.

Assim, além do 3-[4-(hept-4-en-2-inoil)-1-fenil] - prop-trans-2-enoato de metila, sintetizamos os correspondentes furfuril e p-metoxifenil.

Os isômeros cis e trans foram separados por cromatografias preparativas por eluição contínua ou acelerada radialmente por centrifugação, e seus epóxidos foram preparados.

Constatamos que o análogo benzênico de wyerona é substancialmente mais estável do que a própria wyerona.

## ABSTRACT

With the end of synthesizing the benzene analogous of wyerone and wyerone-epoxide (phytoalexins of broad-bean), we made the reaction of hex-3-en-1-yne (cis and trans, isomers mixture) with several aromatic aldehydes through Grignard reaction.

That way, besides methyl 3-[4-(hept-4-en-2-ynoyl)-1-phenyl] prop-trans-2-enoate we also obtained furfural and p-methoxybenzaldehyde reaction product, which were separated into their cis and trans isomers by chromatography, making use of thick layers continuous elution or centrifugally accelerated radial techniques, after then, the epoxides were respectively prepared.

We noticed, that benzene analogous of wyerone is a much more stable compound than wyerone itself.

# ÍNDICE GERAL

|                                                                                           | pag. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| I. INTRODUÇÃO.....                                                                        | 1    |
| II. RESULTADOS E DISCUSSÃO                                                                |      |
| II.1. Retrossínteses.....                                                                 | 9    |
| II.2. Síntese do ácido p-formilcinâmico.....                                              | 10   |
| II.3. Síntese do <u>cis</u> , <u>trans</u> -hex-3-en-1-ino.....                           | 16   |
| II.4. Reação entre <u>c</u> , <u>t</u> -hex-3-en-1-ino e ácido p-formil-<br>cinâmico..... | 23   |
| II.5. Separação dos isômeros <u>cis</u> e <u>trans</u> -hept-4-en-2-<br>in-1-onas.....    | 40   |
| II.6. Epoxidação de ligações duplas $\alpha$ - $\beta$ -acetilênicas...                   | 42   |
| III. PARTE EXPERIMENTAL                                                                   |      |
| III.1. Material e Métodos.....                                                            | 55   |
| III.2. Síntese do ácido p-formilcinâmico.....                                             | 57   |
| III.3. Síntese de <u>cis</u> e <u>trans</u> -hex-3-en-1-ino.....                          | 63   |
| III.4. Síntese de $\alpha$ -hidroxiacetilenos.....                                        | 68   |
| III.5. Síntese de $\alpha$ -cetoacetilenos.....                                           | 76   |
| III.6. Síntese de $\alpha$ - $\beta$ -epoxiacetilenos.....                                | 86   |
| IV. CONCLUSÃO.....                                                                        | 92   |
| ESPECTROS.....                                                                            | 93   |
| BIBLIOGRAFIA.....                                                                         | 152  |

## ABREVIATURAS

|      |   |                                 |
|------|---|---------------------------------|
| CC   | - | Cromatografia em coluna         |
| CCD  | - | Cromatografia em camada delgada |
| D    | - | $^2\text{H}$                    |
| D.I. | - | Diâmetro Interno                |
| E    | - | Espectro                        |
| MCPB | - | (ácido) metacloroperbenzóico    |
| PCC  | - | clorocromato de piridínio       |

## I. INTRODUÇÃO

Os animais e as plantas estão permanentemente expostos a numerosos microorganismos patogênicos. Assim como os animais muitas plantas são capazes de desenvolver um mecanismo de defesa quando atacadas por bactérias, fungos, vírus e outras classes de microorganismos.

Por não possuírem um sistema imunológico semelhante aos dos animais (anticorpos), as plantas adquirem resistência por meio de um mecanismo bioquímico, sendo este um postulado estabelecido desde o final do século XIX.

O primeiro trabalho experimental visando a elucidação deste mecanismo de defesa, foi realizado por Müller & Börger<sup>(1)</sup>, estudando a resistência de batatas em relação ao fungo Phytophthora infestans. Neste trabalho pioneiro, os autores concluíram que algumas variedades de batatas resistentes, se defendiam dos parasitas, sacrificando os tecidos infestados. Durante este processo, denominado por "necrose de defesa", nos tecidos infectados, eram formadas substâncias tóxicas aos invasores, substâncias estas então chamadas de fitoalexinas (phyton = planta; alexin = defender).

O termo fitoalexina se refere apenas àquelas substâncias produzidas em altas concentrações pela planta, após a infecção inibindo o crescimento do microorganismo.

Existem ainda substâncias de defesa pré-infecciosas. São aquelas fungitóxicas já presentes em concentrações suficientes para prevenir infestações em plantas não-infectadas. De fato, há dificuldades para classificar algumas substâncias, como fitoalexinas ou substâncias de defesa pré-infecciosas, de forma inequívoca.

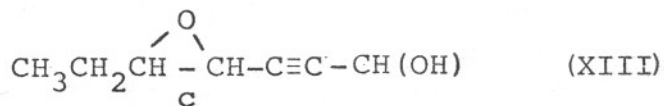


As fitoalexinas incluem várias classes de substâncias naturais: isoflavonoides (Leguminosae), sesquiterpenóides (Solana<sup>a</sup>ceae), poliacetilenos (Papilionaceae e Compositeae) diidrofenantrenos (Orchidaceae) ( 2-5 ).

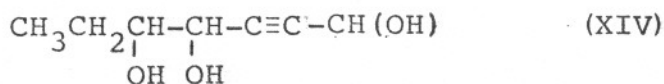
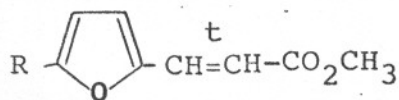
Numerosos poliacetilenos naturais são tóxicos a fungos e bactérias; a tabela 1 ilustra este fato e inclui todos os cinco caracterizados como fitoalexinas.

No feijão-fava (Vicia faba L, Papilionaceae), por exemplo, constatou-se que wyerona(II) ocorre no vegetal desde a pós-germinação, e quando esta é atacada pelo fungo Botrytis fabae, a concentração desta substância nas folhas, aumenta em cerca de 500 vezes <sup>(6)</sup>. Fenômeno análogo ocorre com a lentilha (Lens culinaris) <sup>(7)</sup>. De fato, Mansfield <sup>(8,9)</sup> e Fawcett <sup>(6,10)</sup>, e seus respectivos colaboradores, isolaram e estudaram as atividades fungicidas de diversas fitoalexinas (I-III) de V. faba.

Mansfield et.al. <sup>(9)</sup> constataram ainda, que, quando a epoxiwyerona (III) é incubada numa cultura de B. fabae ou B. cinerea, é metabolizada rapidamente para o álcool correspondente (XIII), que é um produto praticamente inócuo a estas espécies de fungos. E B. fabae, o mais patogênico para V. faba, é ainda capaz de metabolizar este álcool, pouco ativo, para a substância (XIV), absolutamente inativa para si. Wyerona e seus derivados  $\alpha$ -cetoacetilênicos naturais, tem sido universalmente aceitos como fitoalexinas.



R =



|                                                                                                                                                                                                                    |                   |                     |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{c}}{\text{CH}=\text{CH}}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{t}}{\text{C}}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$                                 | R=H               | ácido wyerônico     | (I)    |
|                                                                                                                                                                                                                    | R=CH <sub>3</sub> | wyerona             | (II)   |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{c}}{\text{HC}}-\overset{\text{c}}{\text{O}}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{t}}{\text{C}}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ |                   | wyerona-4,5-epóxido | (III)  |
| $\text{CH}_3-\overset{\text{t}}{\text{CH}=\text{CH}}-(\text{C}\equiv\text{C})_3-\overset{\text{t}}{\text{CH}=\text{CH}}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$                                                 |                   | safinol             | (IV)   |
| $\text{CH}_3-\overset{\text{t}}{\text{CH}=\text{CH}}-(\text{C}\equiv\text{C})_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$                                                                                         |                   | deidrosafinol       | (V)    |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$                                                                                 |                   | capilina            | (VI)   |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$                                                                                                                       |                   | capileno            | (VII)  |
| $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-(\text{C}\equiv\text{C})_4-\text{CH}=\text{CH}_2$                                                                                                                                 |                   |                     | (VIII) |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$                                                                                      |                   | ácido nemótico      | (IX)   |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{C}\equiv\text{C})-(\text{CH}=\text{CH})_2-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$                                                                             |                   | nemotina            | (X)    |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{C}\equiv\text{C})_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$                                                                                                          |                   | biformeno           | (XI)   |
| $\text{HOCH}_2-(\text{C}\equiv\text{C})_3\text{CO}_2\text{NH}_2$                                                                                                                                                   |                   | agrocibina          | (XII)  |

Tabela 1 - Alguns acetilenos naturais antibióticos:

I - V : Pós-infecciosos

VI- VII: Pré-infecciosos

IX- XII: Produzidos em culturas de fungos

Estes fatos, além de inúmeros estudos realizados nos últimos 15 anos, despertaram grande interesse na síntese de acetilenos naturais, especialmente os  $\alpha$ -cetoacetilenos<sup>(11)</sup>.

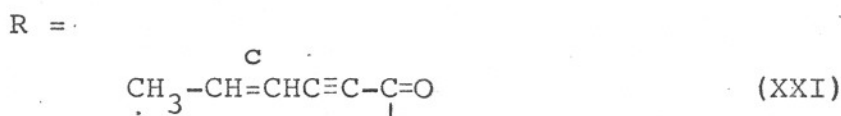
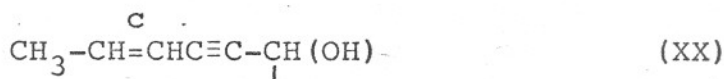
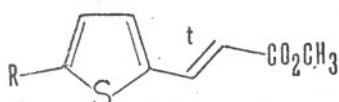
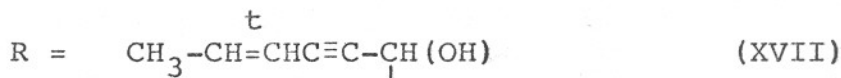
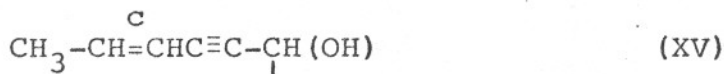
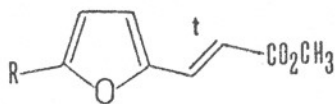
Diversas mono e dicetonas, cetoácidos e ésteres acetilênicos foram sintetizados para investigar suas propriedades biológicas.

Além da atividade antibiótica, muito comum nestes compostos, muitas outras atividades biológicas já foram detectadas: convulsivos, anticonvulsivos, anestésicos locais, analgésicos, hipotensivos, antihelmínticos, etc..

A atividade antibiótica apresentada pela maioria dos acetilenos  $\alpha$ -carbonílicos é atribuída a presença do grupo  $\alpha$ -ceto-etinil conjugado. Provavelmente ocorre uma interação deste grupo com grupos sulfidril de enzimas vitais para a atividade dos microorganismos.

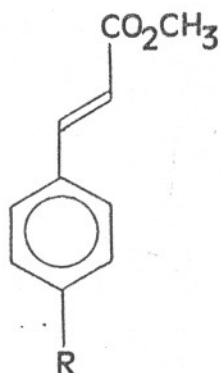
A quebra da conjugação ou introdução de ligações duplas causam apreciável decréscimo ou mudança no tipo de atividade.<sup>(11)</sup>

Ainda relativo à V.faba, Thaller e colab.<sup>[12]</sup> sintetizaram a wyerona (II) seus homólogos (XV - XXI), visando fundamentalmente suas propriedades fungitóxicas. Todas as substâncias apresentaram como esperado, potentes atividades contra Botrytis cinerea, Alternaria brassicicola, Aspergillus niger, Uromyces fabae e Glomerella cingulata, sendo que os intermediários  $\alpha$ -hidroxiacetilênicos apresentaram atividade muito reduzida. A expectativa de Thaller e colab. era, fundamentalmente, associar as propriedades fungicidas dos  $\alpha$ -cetoacetilenos com as dos tiofenos-acetilênicos. Além disto os novos análogos sintéticos, poderiam vir a ser mais estáveis.

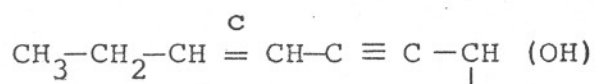
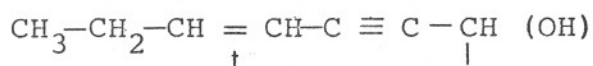
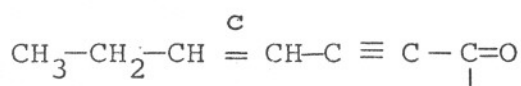
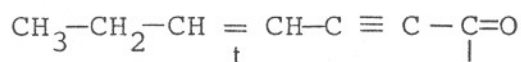
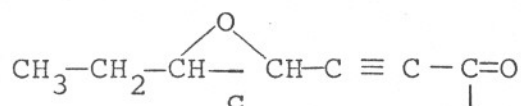
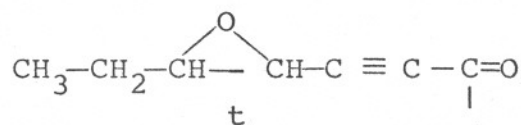


#### Homólogos Furânicos e Tiofênicos da Wyerona

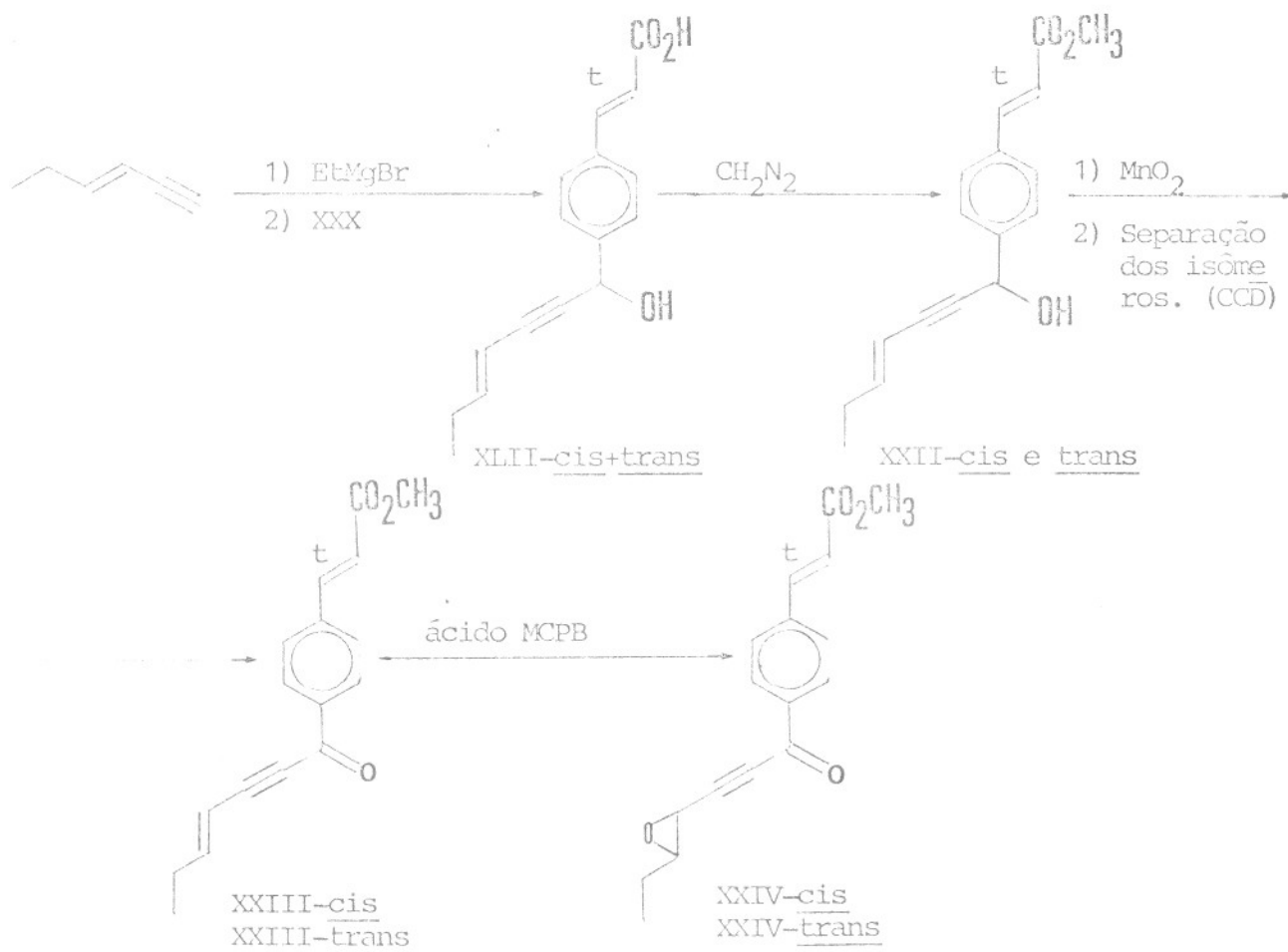
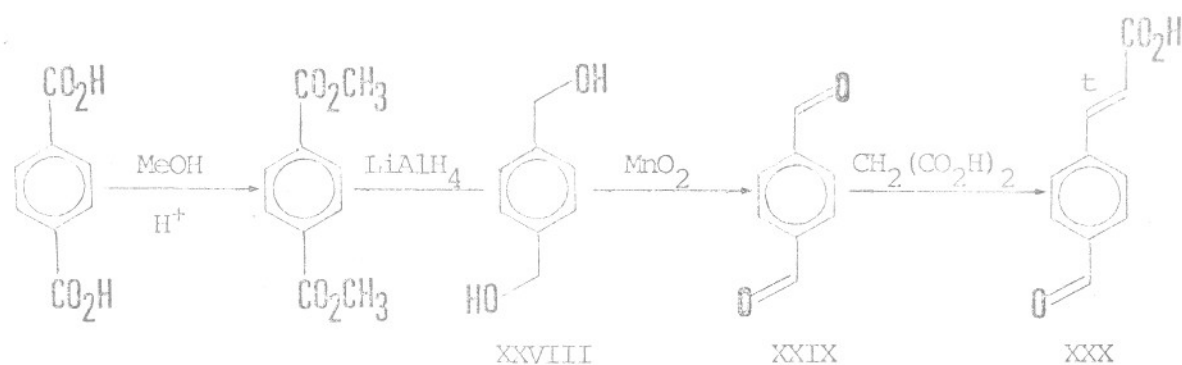
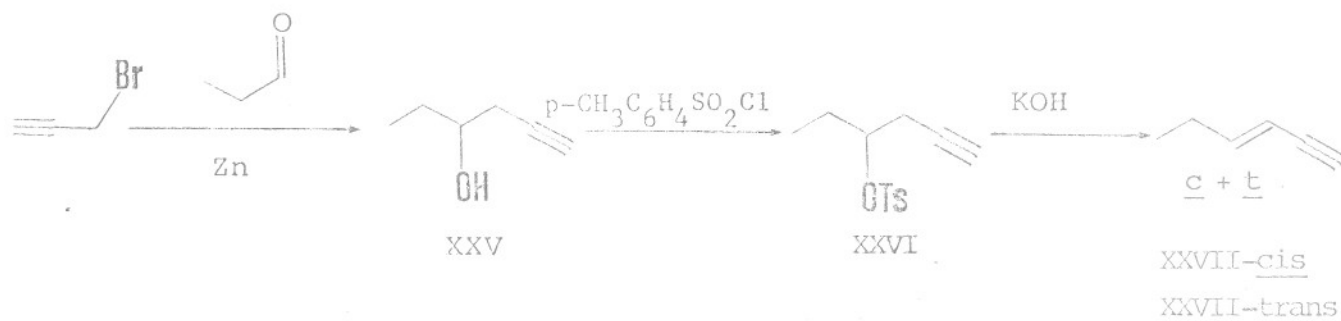
Este trabalho tem como objetivo principal, a síntese de análogos benzênicos (XXII - XXIV) da wyerona. A exemplo do trabalho pretendido por Thaller et.al., esperávamos obter produtos ainda mais estáveis e, de acordo com nossas possibilidades, verificar suas atividades fungitóxicas (e eventualmente outras atividades biológicas).



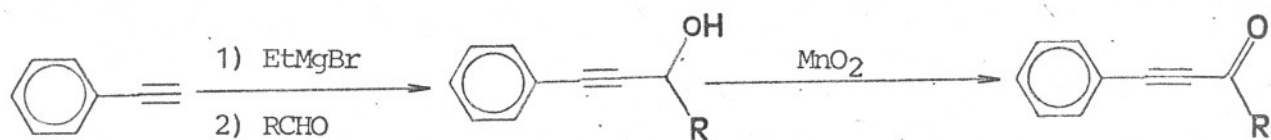
R

XXII-cisXXII-transXXIII-cisXXIII-transXXIV-cisXXIV-transTabela 2 - Análogos Benzênicos da wyerona.

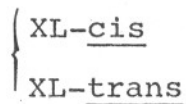
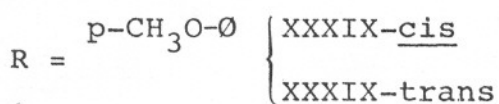
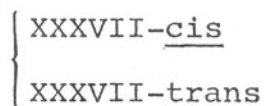
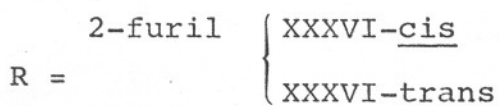
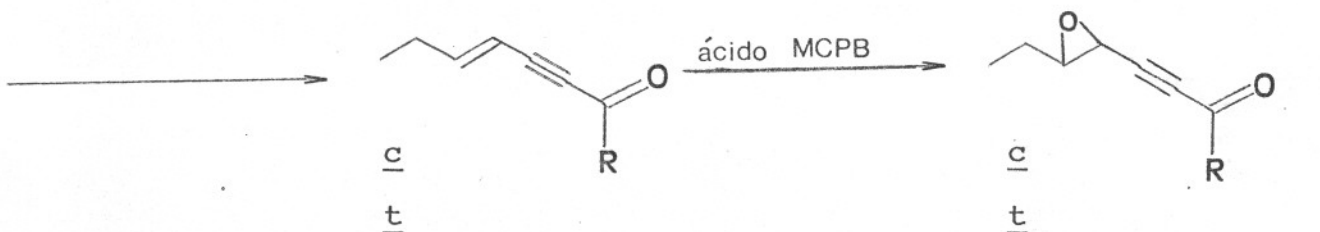
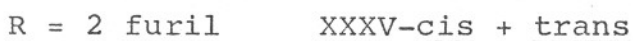
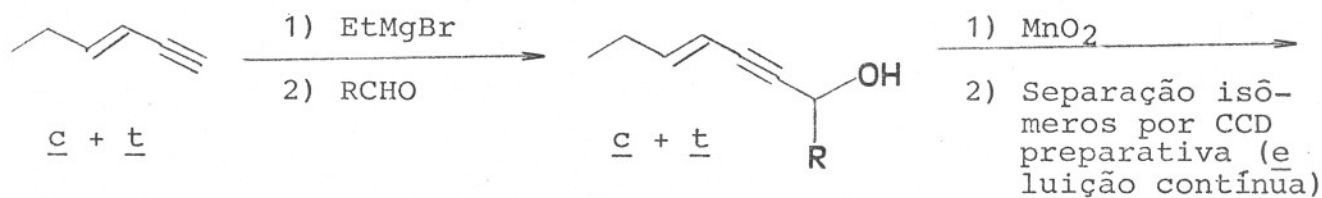
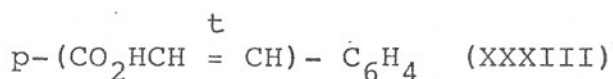
Para a consecução dos nossos objetivos adotamos os caminhos reacionais descritos no esquema abaixo:



Inicialmente, preparamos uma série de "compostos modelos", visando encontrar as melhores condições para as reações envolvidas. Estas "reações modelos" estão esquematizadas a seguir:



R =





## II. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### II.1. Retrossínteses

Planejamos a síntese dos compostos XXII-cis-XXIV - trans utilizando uma técnica de retrossíntese, esquematizada no diagrama 1. A análise retrossintética é iniciada com uma conversão do grupo epóxido do acetileno XXIV-cis (ou trans) numa ligação dupla, resultando na cetona XXIII-cis (ou trans). Apesar desta conversão conduzir a uma molécula com duas ligações duplas (uma  $\alpha$ - $\beta$ -acetilênica e outra cinamílica muito conjugada) não representa nenhum inconveniente devido as diferenças nas reatividades destas ligações em relação à epoxidação. Esta diferença é suficientemente grande para permitir uma epoxidação seletiva desta cetona (preferencialmente na dupla  $\alpha$ - $\beta$ -acetilênica menos conjugada).

A cetona XXIII(cis ou trans) foi convertida no álcool XXII(cis ou trans) intermediário necessário para a preparação dos compostos XXII - XXIV. A clivagem alquinil-carbinólica mais conveniente deste álcool conduz a dois fragmentos de obtenção relativamente simples: o ácido p-formilcinâmico (XXX) e o cis/trans-hex-3-en-1-ino (XXVI-cis/trans). A síntese deste  $\alpha$ -hidroxiacetileno a partir dos dois fragmentos acima mencionados, poderia ser executada através da adição de um acetileto metálico (Li, Na, K ou MgBr) ao grupo carbonílico do aldeído. Neste caso, a presença de uma outra carbonila do ácido cinâmico não representaria um inconveniente devido a sua fraca reatividade frente aos fracos nucleófilos acetiletos (especialmente aos brometos de alquinilmagnésio).

As diversas desconexões do ácido p-formilcinâmico e cis/trans-hex-3-en-1-ino estão esquematizadas no diagrama 1 e conduzem a reagentes de partida muito comuns, facilmente acessíveis como ácido tereftálico e brometo de propargila.

Diversos caminhos sintéticos para a preparação destes dois fragmentos estão ilustrados nos diagramas 2 e 3.

## II.2. Síntese do ácido p-formilcinâmico

Preparamos o ácido p-formilcinâmico a partir do ácido tereftálico.

A síntese inicia-se com uma esterificação (com MEOH ) deste ácido, seguido por uma redução do éster dimetílico para 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno; oxidação do diol para tereftaldeído. Uma condensação (parcial) deste dialdeído com ácido malônico fornece o ácido p-formilcinâmico.

Um segundo caminho sintético, também viável para a obtenção do ácido ( XXX ) desejado, diverge do primeiro quanto ao aldeído utilizado na condensação com ácido malônico: p-(hidroximetil)benzaldeído. Este procedimento malogrou devido as dificuldades de obtenção deste aldeído.

A condensação malônica com tereftaldeído, apesar de conduzir a uma mistura constituída do aldeído de partida e produtos mono- e di-condensados, é mais conveniente que a condensação malônica com p-(hidroximetil)benzaldeído, pois:

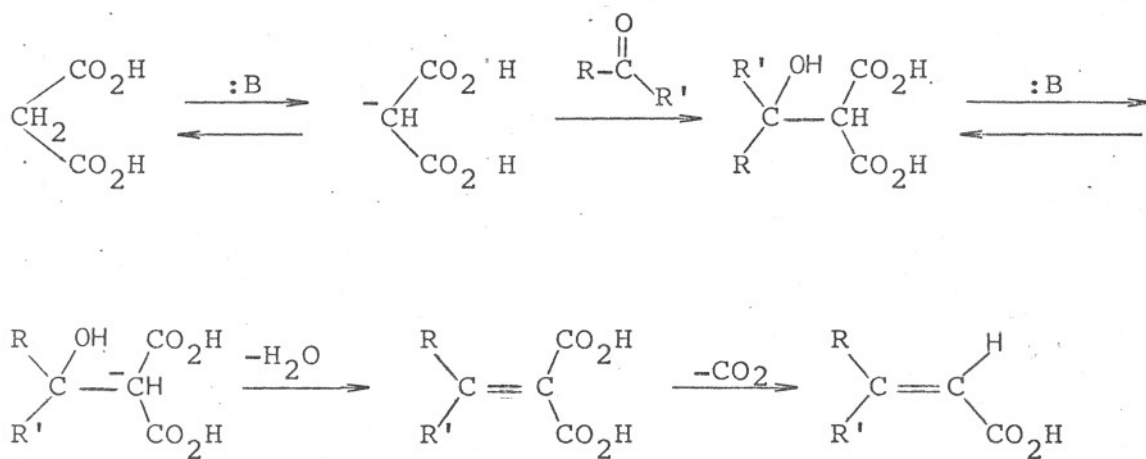
- Utiliza aldeído de fácil preparação,
- a monocondensação desejada ocorre com bons rendimen



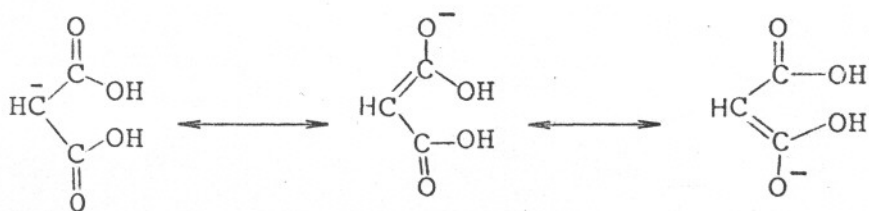
tos ( 70%) nas condições reacionais utilizadas,

- o ácido p-formilcinâmico obtido é facilmente separado dos demais componentes da mistura por rápidas extrações.

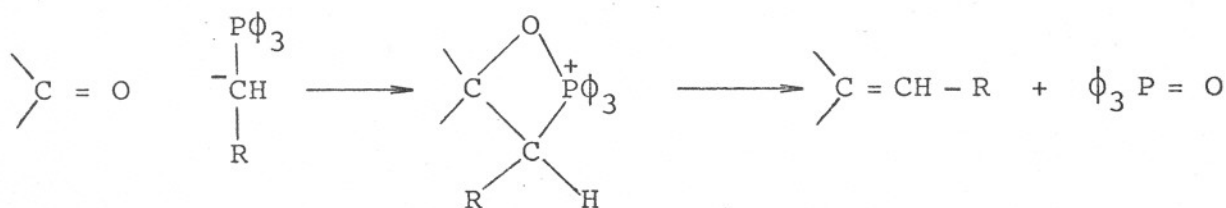
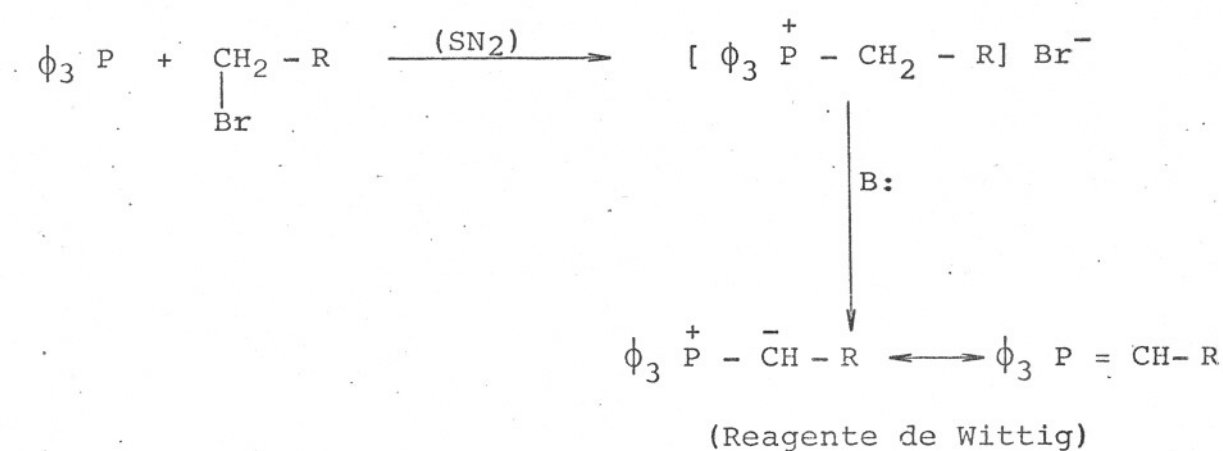
Esta condensação de ácido malônico com aldeídos e cetonas, conhecida como condensação de Knoevenagel<sup>(13)</sup>, ocorre através do grupo metilênico do diácido. Em meio básico, a acidez deste grupo (ativado pelas duas carbonilas) permite a formação de enolatos, que adicionam a carbonilas de aldeídos e de várias cetonas:



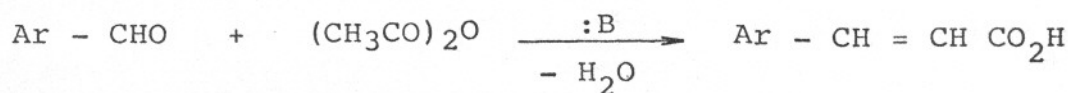
Os carbânions envolvidos se encontram estabilizados pelas seguintes estruturas de ressonância:



O ácido p-formilcinâmico também poderia ser obtido a través de uma condensação (parcial) do tereftaldeído com um reagente de Wittig apropriado<sup>(14)</sup>. Nesta reação, o carbânion se encontra estabilizado pelo cátion fosfônio adjacente (orbitais "d" capazes de realizar ligações  $\pi$ ). O oxigênio carbonílico é removido como óxido de fosfina:



Uma terceira maneira de preparação de ácidos cinâmicos, conhecida como condensação de Perkin<sup>(15)</sup>, utiliza um anidrido de ácido carboxílico e um aldeído aromático:



Normalmente a base utilizada na geração do carbânion é um sal do respectivo ácido carboxílico. Os rendimentos geral - mente não ultrapassam 60%.

Preparamos p-(hidroximetil)benzaldeído apenas com baixos rendimentos através de oxidações parciais do 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno com  $\text{MnO}_2$  ou PCC e sua purificação exigiu processos cromatográficos demorados. Os melhores resultados na monooxidação (Rendimento 40%) foram obtidos utilizando PCC como oxidante (adicionado lentamente ao 1,4-bis(hidroximetil)benzeno em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

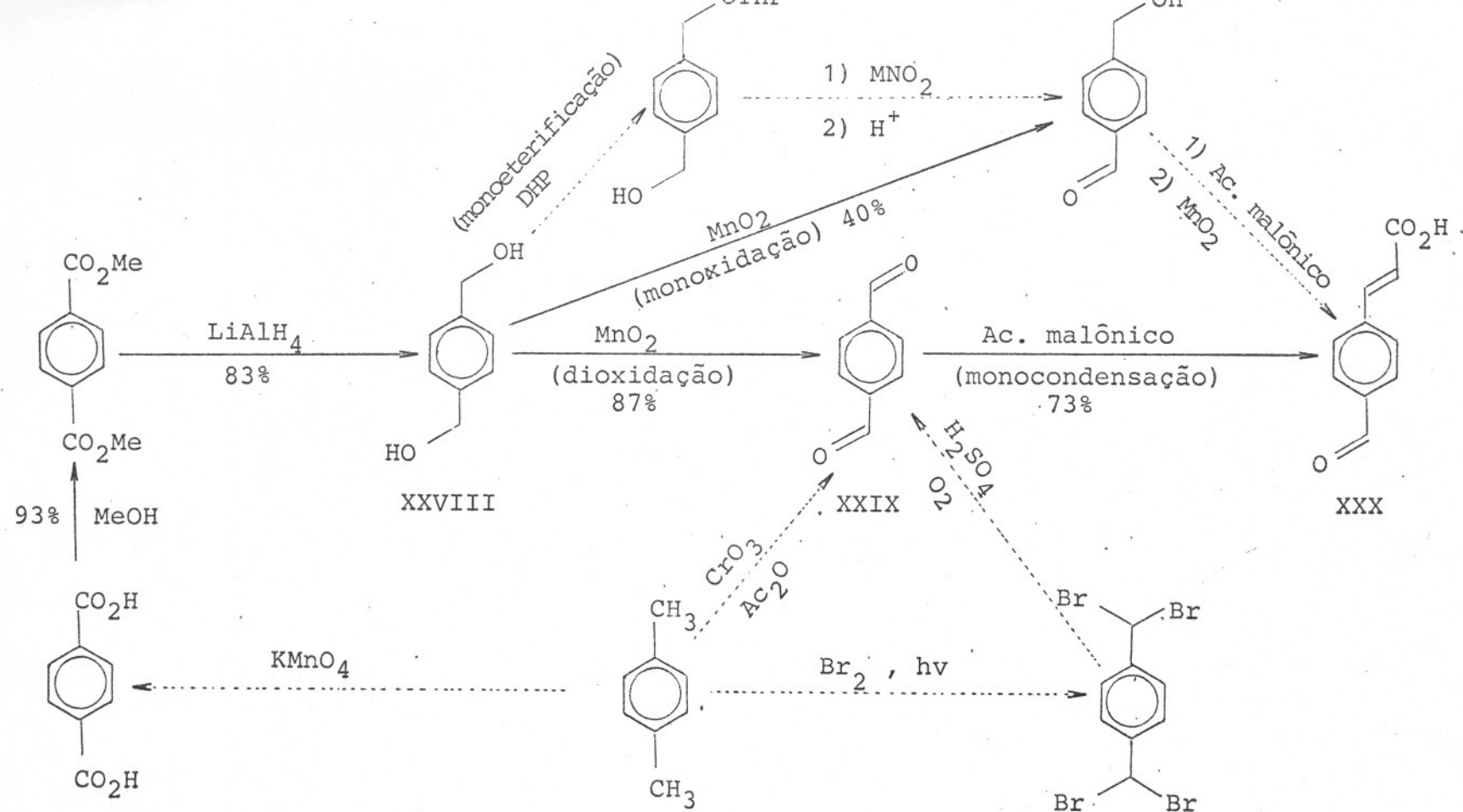
Vários oxidantes tem sido utilizados na preparação de aldeídos a partir de álcoois:  $\text{MnO}_2$  <sup>(16)</sup>, PCC <sup>(17)</sup>,  $\text{DMSO/O}_2$  <sup>(18)</sup>,  $\text{CrO}_3$ /Piridina <sup>(19)</sup>. Testamos  $\text{MnO}_2$  e PCC na oxidação do 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno. Ambos forneceram o tereftaldeído puro e com e levados rendimentos ( ~ 80%).

Uma forma de preparação de tereftaldeído proposta por Snell e Weissberger <sup>(20)</sup> consiste na oxidação (com  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) do p-xileno tetrabromado. É uma síntese mais cara e trabalhosa que a utilizada por nós, mas igualmente viável.

Metilbenzenos são oxidados para aldeídos aromáticos com  $\text{CrO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$  <sup>(21)</sup>. Na tentativa de obter tereftaldeído, tratamos o p-xileno com este oxidante, mas a reação foi executada sem suocesso.

Obtivemos 1,4-bis(hidroximetil)benzeno através de redução com  $\text{LiAlH}_4$  de tereftalato de dimetila, facilmente preparado por esterificação do ácido tereftálico comercial.

Todos os intermediários preparados foram purificados por recristalizações e seus pontos de fusão foram comparados com os da literatura. Muitos não possuíam dados espectroscópicos além

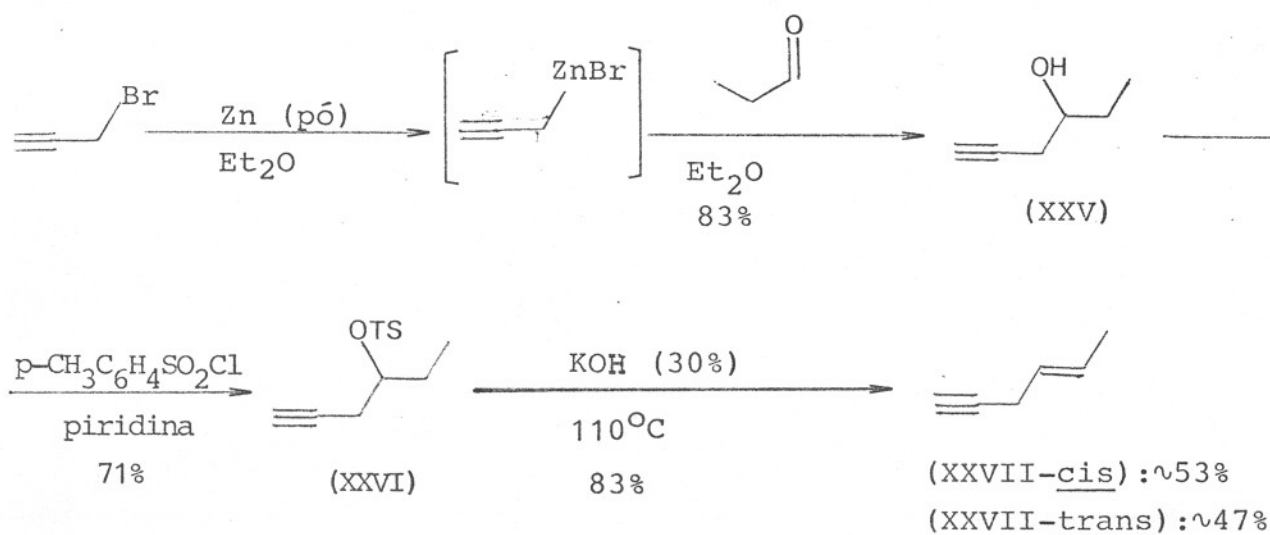


de IV. Obtivemos seus espectros de RMN-<sup>1</sup>H.

### II.3. Síntese de cis e trans-hex-3-en-1-ino

Uma das formas mais usuais de preparação de um alc-3-en-1-ino, consiste numa reação de um análogo de Grignard ou do tipo Reformatsky do 3-bromopropino com um aldeído <sup>(22-24)</sup>. A eterificação do álcool obtido, transformando-o num bom grupo abandonador, tal como p-toluenosulfonila, <sup>(25,26)</sup> sofre posterior eliminação levando ao produto esperado. <sup>(27)</sup>

Desta forma, preparamos cis-trans-hex-3-en-1-ino, partindo de 3-bromopropino e propionaldeído. A sequência de reações a seguir ilustra esta síntese:



Obtivemos o éster p-toluenosulfonílico com elevado grau de pureza quando a esterificação foi conduzida sob agitação em piridina a baixas temperaturas (0-15°C).



A eliminação de ácido p-toluenosulfônico foi conseguida por adição do éster a uma solução aquosa de KOH (30%) a 110-115°, quando destila juntamente com H<sub>2</sub>O, o cis-trans-hex-3-en-1-ino (puro). É muito importante a presença de um "detergente" e uma agitação muito vigorosa, para aumentar o contato entre as fases aquosa e orgânica e consequentemente aumentar a velocidade da eliminação do éster a elevadas temperaturas, reduzindo decomposições.

Nas condições reacionais que utilizamos (v. parte experimental) não houve necessidade de purificação do c,t-hex-3-en-1-ino, nem dos intermediários utilizados em sua preparação (hex-1-in-4-ol e o respectivo éster p-toluenosulfonílico). A pureza foi verificada por CCD e RMN-<sup>1</sup>H[7] e as estruturas confirmadas por RMN-<sup>1</sup>H. A tabela 3 fornece comparativamente os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento dos prótons destes acetilenos.

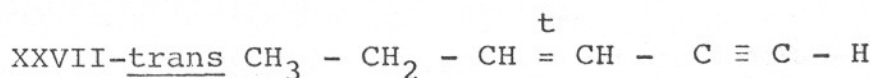
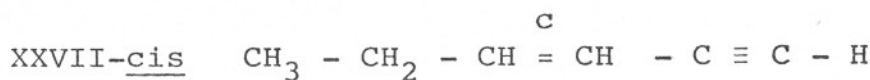
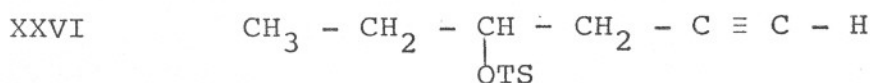
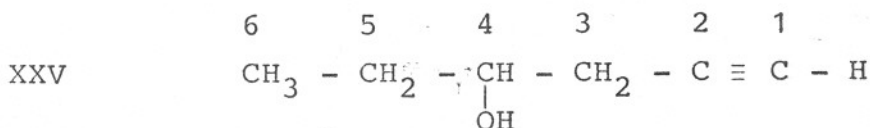


Tabela 3 - RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de cis e trans-hex-3-en-1-ino e de intermediários utilizados em sua síntese.

| Composto            | H $\delta$ (ppm) |                |           |                 |          |          |
|---------------------|------------------|----------------|-----------|-----------------|----------|----------|
|                     | 6                | 5              | 4         | 3               | 1        | OH       |
| XXV                 | 0,97 (t)         | 1,57 (m)       | 3,63 (m)  | 2,31 (dt)       | 1,93 (t) | 2,83 (s) |
| XXVI                | 0,95 (t)         | 1,82 (m)       | 4,62 (m)  | 2,62 (dd)       | 2,15 (t) | -        |
| XXVII- <u>cis</u>   | 0,93 (t)         | $\sim 2,2$ (m) | 5,91 (dt) | $\sim 5,3$ (dm) | 2,88 (d) | -        |
| XXVII- <u>trans</u> | 0,98 (t)         | $\sim 2,2$ (m) | 6,03 (dt) | $\sim 5,4$ (dm) | 2,87 (d) | -        |
|                     | J (Hz)           |                |           |                 |          |          |
|                     | 6-5              | 5-4            | 4-3       | 3-1             |          |          |
| XXV                 | 7,0              | 6,5            | 6,5       | 2,5             |          |          |
| XXVI                | 7,0              | 5,8            | 5,8       | $\sim 1,5$      |          |          |
| XXVII- <u>cis</u>   | 7,5              | 7,0            | 11,0      | 2,3             |          |          |
| XXVII- <u>trans</u> | 7,5              | 6,75           | 16,0      | 1,7             |          |          |

Além dos deslocamentos químicos descritos na tabela 3, o espectro de RMN- $^1\text{H}$  do acetileno XXVI apresenta dois dubletos com  $J = 8,0$  Hz a  $\delta$  7,35 ppm (2 H aromáticos orto do grupo  $-\text{SO}_3\text{R}$ ) e  $\delta$  7,4 ppm (2 H aromáticos orto ao grupo  $-\text{CH}_3$ ) e também um singlete a  $\delta$  2,57 ppm (3 H do  $-\text{CH}_3$  fenílico), de acordo com a estrutura esperada.

Da mesma maneira, os sinais dos prótons em  $\text{C}_3$  dos eninos XXVII-cis a  $\delta$  5,3 ppm e XXVII-trans a  $\delta$  5,4 ppm são complexos (duplos multiple-

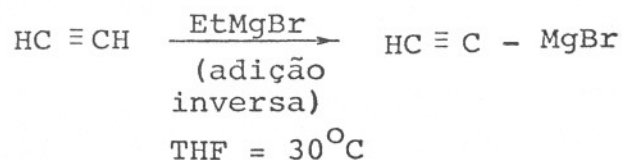
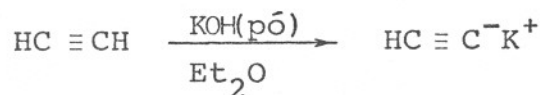
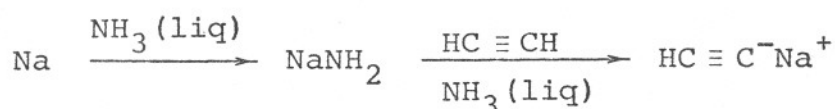
tos) devido a sua sobreposição e aos acoplamentos (a longa distância) com os prótons em  $C_1$  (calculados a partir dos sinais dos prótons em  $C_1 - J_{1-3\text{cis}} = 2,3 \text{ Hz}$  e  $J_{1-3\text{trans}} = 1,7 \text{ Hz}$ ) e em  $C_5$  ( $J_{3-5}$  não foi determinado).

As constantes de acoplamento  $J_{3-4}$  foram calculadas a partir dos sinais dos prótons em  $C_4$  ( $J_{3-4\text{cis}} = 11,0 \text{ Hz}$ ;  $J_{3-4\text{trans}} = 16,0 \text{ Hz}$ ).

Diversos cis e trans-hex-3-en-1-inos substituídos em  $C_1$  foram preparados (V. tabela 5; 6 e 7) e forneceram valores para  $J_{3-5} \sim 1 \text{ Hz}$  para os dois isômeros.

Outra forma de obtenção do c,t-hex-3-en-1-ino seria a através da desidratação do Hex-1-in-3-ol. Este álcool poderia ser obtido numa condensação entre butiraldeído e um acetileto metálico ou entre propinal e brometo de n-propil magnésio como está ilustrado no Diagrama 3.

O acetileto metálico  $\text{HC}\equiv\text{C-M}$  (normalmente  $\text{M} = \text{Na}, \text{K}$  ou  $\text{MgBr}$ ) pode ser preparado de acordo com as reações: <sup>[28]</sup>



Com lítio, ocorre apenas a formação de  $\text{LiC}\equiv\text{CLi}$ .

A formação de  $\text{HC}\equiv\text{C-MgBr}$  é conseguida por adição lenta de  $\text{EtMgBr}$  em THF enquanto o acetileno é continuamente introduzido

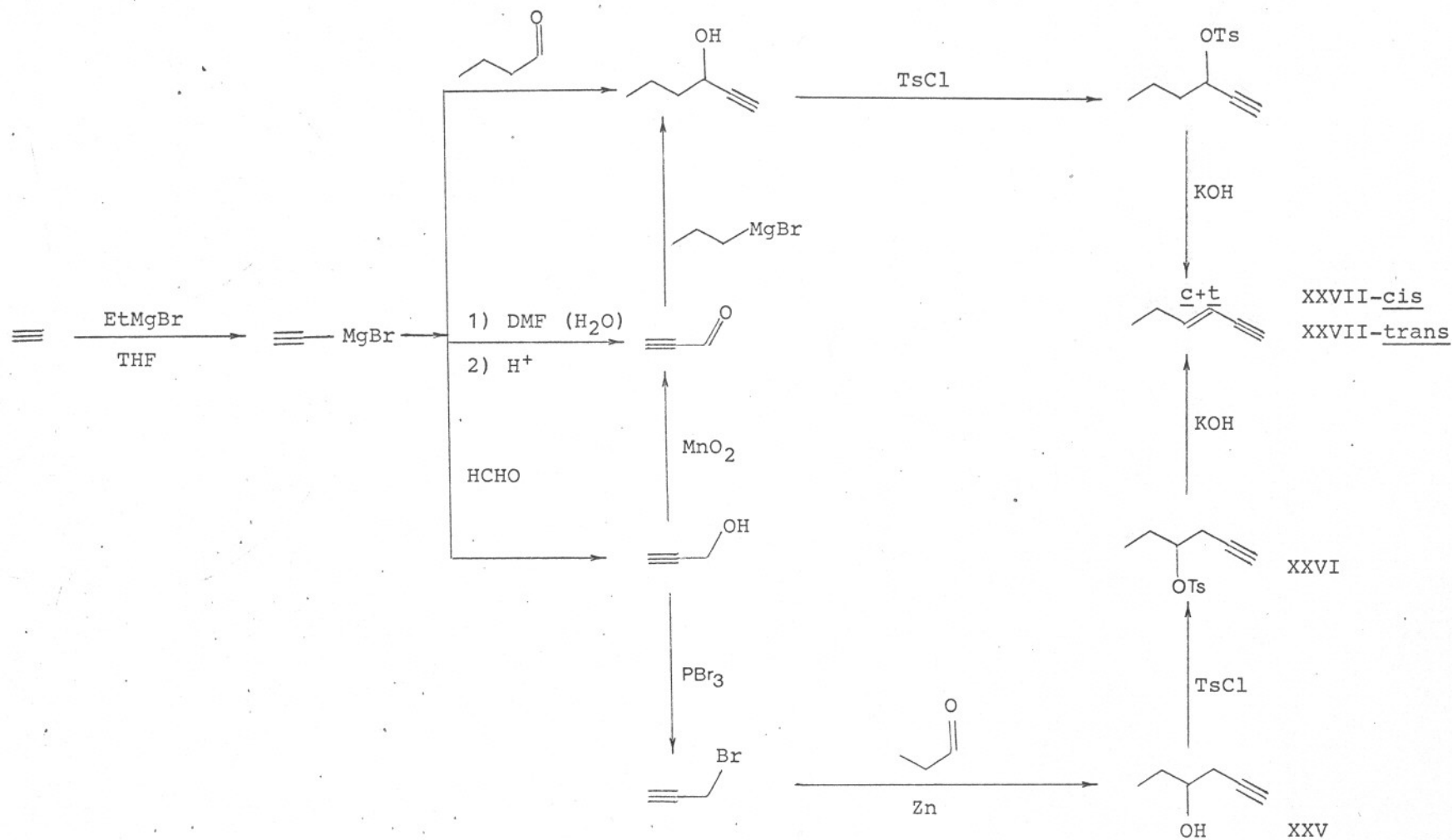


Diagrama 3 - Sequências sintéticas mais usuais para a preparação de cis e trans hex-3-en-1-ino

nesta solução. A temperatura deve ser rigorosamente mantida a  $28 - 33^{\circ}\text{C}$ . Temperaturas ligeiramente superiores ou substituição do THF por  $\text{Et}_2\text{O}$  conduzem exclusivamente a formação de  $\text{BrMgC}\equiv\text{CMgBr}$  <sup>(29)</sup>.

Brandsma <sup>(28)</sup> (pg. 26) têm obtido  $\text{HC}\equiv\text{C-MgBr}$  por simples borbulhamento de acetileno numa solução de  $\text{EtMgBr}$  em THF (temperatura interna  $30-35^{\circ}\text{C}$ ). Realizamos duas tentativas de preparação de Hex-1-in-3-ol a partir de acetileno e butiraldeído, de acordo com Brandsma. Apenas o diol acetilênico, produto de uma dicondensação no acetileno, foi obtido indicando que nas duas tentativas ocorreram a formação de  $\text{BrMg-C}\equiv\text{C-MgBr}$  (um sólido branco pouco solúvel em THF).

Observamos que um controle mais rígido da temperatura durante o borbulhamento do acetileno evita a formação do acetileno-bis-bromomagnésio.

Todas as formas de preparação de alc-3-en-1-inos conduzem sempre a uma mistura de isômeros com leve predominância de um deles <sup>(30)</sup>.

Os isômeros tem sido separados por destilação fracionada <sup>(23)</sup> (cet-pent-3-en-1-ino e hept-3-en-1-ino) ou cromatografia gasosa <sup>(12)</sup> (c,t-hex-3-en-1-ino). Nenhuma destas formas tem sido particularmente satisfatórias devido às pequenas diferenças nos pontos de ebulição dos isômeros e elevadas perdas devido as suas altas instabilidades.

Eastmond e colaboradores <sup>(31)</sup> verificaram que a sililação de grupos etinil, estabiliza acetilenos terminais e aumenta a diferença entre os pontos de ebulição dos isômeros.

Thaller e colaboradores <sup>(32)</sup> têm separado c,t-pentenino e c,t-hexenino por destilação fracionada (em aparelho Spining Band), a partir de derivados trimetilsilil. A trimetilsililação é

feita via derivados Grignard ou Lítio (mais eficientemente via Lítio) que depois de separados em seus respectivos isômeros, são clivados com iodeto de potássio fornecendo o acetileno original.

Esta técnica de separação de isômeros c,t-alc-3-en-1-inos através de derivados trimetilsilil é, no momento, a mais conveniente apesar de fornecer rendimentos inferiores a 60% (quando se utiliza derivados Lítio durante a trimetilsililação; com derivados Grignard, os rendimentos não excedem 40%).

Ela também exige uma eficiente coluna para a destilação fracionada (normalmente um aparelho Sipining Band) e reagentes caros como n-BuLi (ou Li) e Me<sub>3</sub>SiCl.

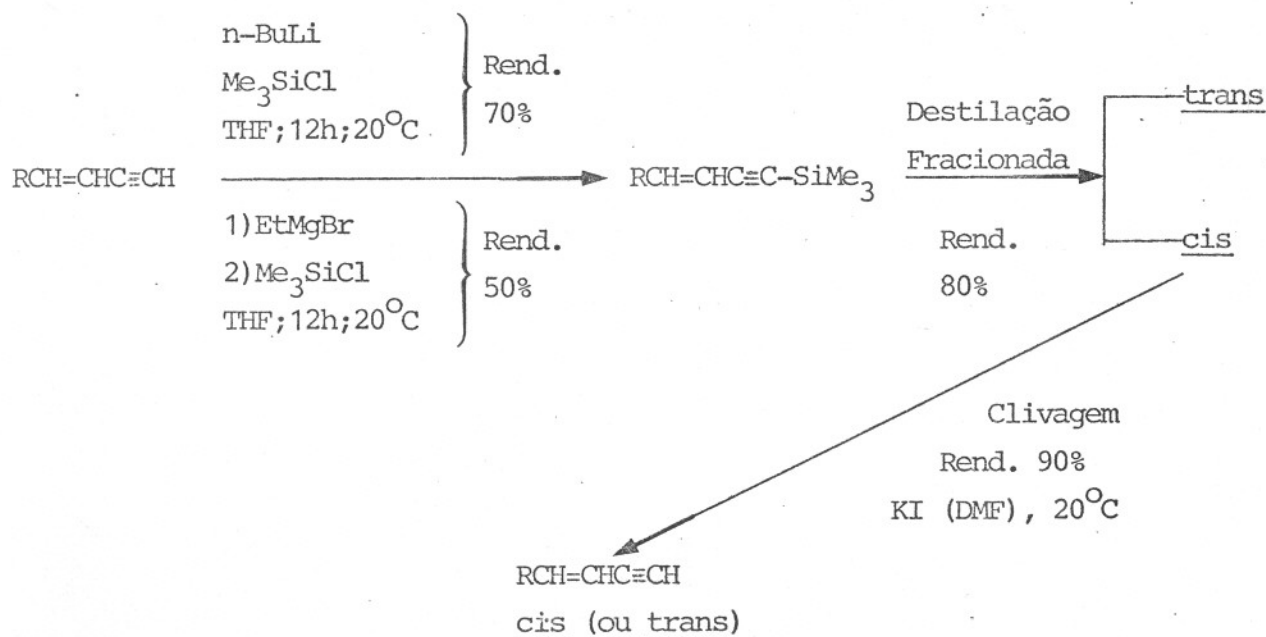


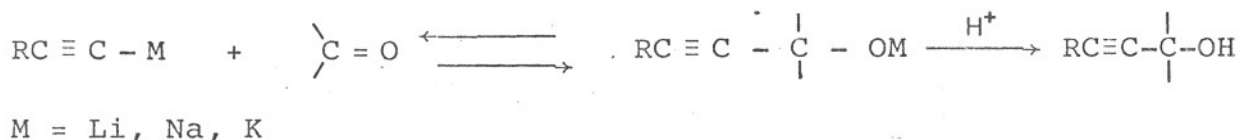
Diagrama 4 - Separação de c,t-alc-3-en-1-inos através de derivados trimetilsilil

No nosso caso, onde c,t-hex-3-en-1-ino foi condensado com ácido p-formilcinâmico, p-metoxibenzaldeído e furfuraldeído (Os dois últimos apenas para obtenção de "modelos") achamos mais conveniente utilizar a mistura cis/trans na condensação e depois

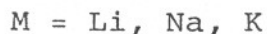
separar os isômeros cis e trans do produto da reação ao invés de reagir separadamente cis e trans-hex-3-en-1-ino. Os rendimentos na separação dos produtos de adição (cis e trans) são muito superiores (cerca de 90%) aqueles obtidos na separação de c,t-hex-3-en-1-ino<sup>(32)</sup>, mais simples, rápido e barato. Esta técnica é discutida com detalhes na p. 40.

#### II.4. Reação entre c e t-hex-3-en-1-ino e ácido p-formilcinâmico.

Uma forma muito comum de adicionar um alcino terminal a um aldeído (ou cetona), é via acetileto metálico de acordo com a reação:

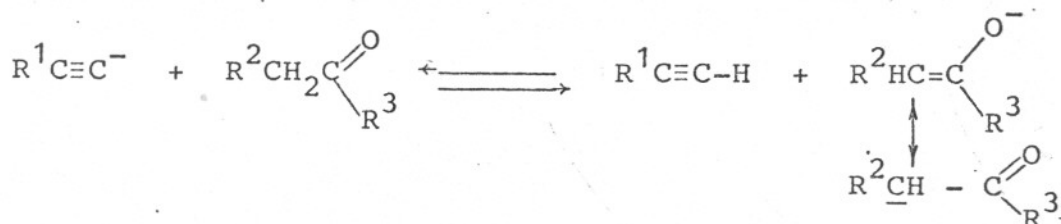


Os acetiletos correspondentes são obtidos em amônia líquida como segue:



Estas reações são dependentes principalmente da basicidade do acetileto, natureza do cátion metálico e acidez do próton  $\alpha$ -carbonílico. Por sua vez acetilenos com baixa acidez ( $\text{pK}_a > 25$ ) costumam dar rendimentos baixos, nas reações com compostos carbonílicos enolizáveis ( $\text{pK}_a < 20$ ), desde que a abstração de um próton  $\alpha$ -carbonílico pelo acetileto muito básico, torna-se pre-

ponderante, face a reação desejada:



Por outro lado, acetiletos menos básicos (aqueles estabilizados por efeitos de conjugação, indutivos ou adjacentes a elementos contendo orbitais d vazios) e compostos carbonílicos não enolizáveis, costumam fornecer os melhores resultados.

Do ponto de vista dos cátions metálicos, os acetiletos de Lítio dão maiores rendimentos que acetiletos de sódio ou potássio, provavelmente devido ao caráter covalente mais acentuado da ligação Li-C≡C e são portanto menos básicos e abstraem prótons α-carbonílicos em menor extensão.

Alternativamente, podemos reagir um alcino terminal com aldeído (ou cetona) via reação de Grignard. Nestes casos, os haletos de alquinilmagnésio, são obtidos em Et<sub>2</sub>O ou THF anidro pela ação de um halogeneto (usualmente o brometo) de alquilmagnésio sobre o acetileno:



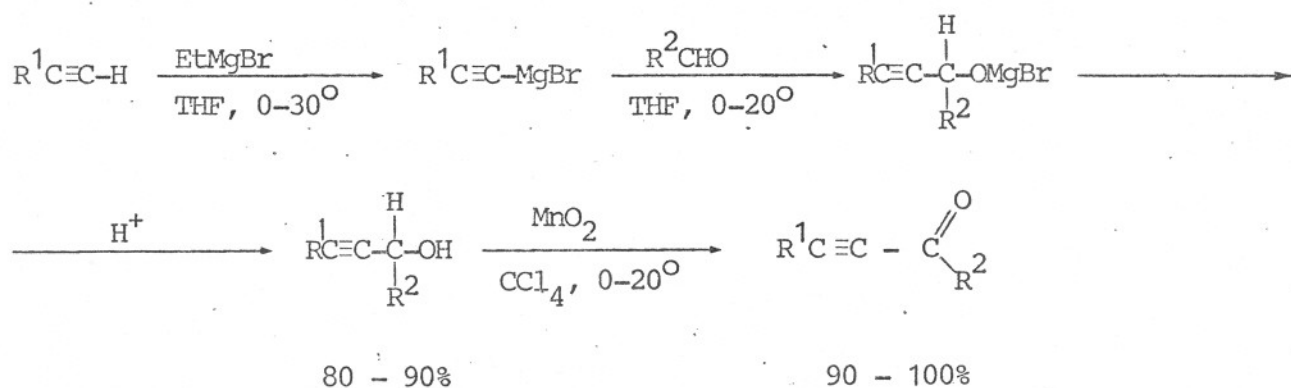
De maneira geral estes reagentes se comportam como os acetiletos metálicos, entretanto, os brometos de alquinilmagnésio costumam fornecer bons rendimentos, pois são menos básicos que os acetiletos metálicos, e, além disto, uma polarização do grupo car



bonfílico causada por complexação do oxigênio com o magnésio, favorece o ataque ao carbono carbonílico.

No nosso caso, todas as reações entre alcinos e aldeídos foram realizadas via brometos de alquinilmagnésio devido a sua maior simplicidade, rapidez e eficiência de preparação.

Os  $\alpha$ -hidroxiacetilenos e as correspondentes cetonas foram obtidos em elevados rendimentos de acordo com a seguinte sequência de reações:



Todos os compostos preparados desta forma, estão na tabela 4.

Não era objetivo deste trabalho, reações do hex-3-en-1-ino com furfural ou com p-metoxibenzaldeído.

Como dissemos anteriormente, realizamos tais reações modelos afim de encontrar melhores condições reacionais para a execução de nossos objetivos. Assim, todos os procedimentos, desde a otimização das condições de reações e escolha do solvente, separações dos isômeros cis e trans, até a epoxidação da ligação dupla (eno-ino), foi tentado com modelos (furfural e p-metoxibenzaldeído) e só então aplicado sobre o ácido p-formilcinâmico.

Todas as reações ocorreram facilmente a  $0-20^\circ\text{C}$  e

Tabela 4 - Produtos de Reação entre Brometos de Alquínilmagnésio e Aldeídos

| R <sup>1</sup>                                             | R <sup>2</sup>                                                                   | Rend. Álcool (%) |                           | Rend. Cetona (%) |                         |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-                   | p-CH <sub>3</sub> O-Ø                                                            | 89               | XXXVIII- <u>cis/trans</u> | 93               | XXXIX- <u>cis/trans</u> |
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-                   | $\begin{array}{c} \text{CH=CH-CH=C-} \\   \quad \quad   \\ \text{O} \end{array}$ | 87               | XXXV- <u>cis/trans</u>    | 89               | XXXVI- <u>cis/trans</u> |
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-                   | p-(CH <sub>3</sub> OOCCH=CH-)Ø                                                   | 83               | XXII- <u>cis/trans</u>    | 91               | XXIII- <u>cis/trans</u> |
| Ø                                                          | p-CH <sub>3</sub> O-Ø                                                            | 89               | XXXI                      | 100              | XXXII                   |
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> - | p-CH <sub>3</sub> O-Ø                                                            | 74               | XLI                       | -                | -                       |
| Ø                                                          | p-(HOOCCH=CH-)Ø                                                                  | 51               | XXXIII                    | 50               | XXXIV                   |
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-                   | p-(HOOCCH=CH-)Ø                                                                  | ~ 70             | XLII- <u>cis/trans</u>    | -                | -                       |

com elevados rendimentos (80-90%). A formação de brometo de cis e trans-hex-3-en-1-inilmagnésio por adição de brometo de etilmagnésio ao alcenino é relativamente rápida em comparação com outros "Grignard acetilênicos" saturados<sup>(33)</sup>.

As oxidações dos  $\alpha$ -hidroxiacetenos com  $\text{MnO}_2$  conduziram rapidamente as correspondentes cetonas. Nas condições utilizadas (solvente  $\text{CCl}_4$ ,  $0-20^\circ\text{C}$ ), praticamente não houve necessidade de purificação dos produtos finais.

Acompanhamos as reações dos brometos de alquinil magnésio com os aldeídos por CCD. Nas condições reacionais mencionadas, o ácido p-formilcinâmico reagiu totalmente com brometo de c,t-hex-3-en-1-inilmagnésio em 20-25 min.. O ácido  $\alpha$ -hidroxiacetilênico XLII (cis+trans) obtido é muito instável; se decompõe em poucos minutos quando seco e em soluções de acetona a  $-20^\circ\text{C}$  se decompõe totalmente em 12 horas.

Entretanto, o respectivo éster metílico XXII-(cis/trans), obtido por esterificação com diazometano imediatamente após a reação, é muito estável. Este éster (XXII-cis/trans) foi purificado por C.C. de  $\text{SiO}_2$  e sua estrutura confirmada por espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$  e espectrometria de massa. O espectro de RMN- $^1\text{H}$ (E11) se refere a uma mistura dos isômeros cis e trans. Absorções a  $\delta$  5,47 ppm (singleto) e  $\delta$  3,4 ppm (singleto largo) que desaparecem após tratamento com  $\text{MnO}_2$  e são regenerados com  $\text{NaBH}_4$  podem ser atribuídos aos protons  $\text{CH}(\text{OH})$  e  $\text{CH}(\text{OH})$ , respectivamente. A interpretação da região de absorção dos prótons olefínicos é relativamente simples, apesar do elevado número de picos. Dois duplos-tripletos a  $\delta$  5,94 e 6,20 ppm foram atribuídos aos prótons olefínicos  $\beta$ -acetilênicos dos isômeros cis e trans respectivamente ( $J = 10,5$  e  $7,0$  Hz - isômero cis;  $J = 16,00$  e  $6,35$  Hz - isômero trans). Os prótons ole-

fínicos  $\alpha$ -acetilênicos absorvem a  $\delta$  5,46 ppm (isômero cis) e  $\delta$  5,49 ppm (trans). Os sinais dos protons (trans) cinamílicos dos dois isômeros coincidem a  $\delta$  7,66 e 6,32 ppm, como dois dubletos com  $J = 16,00$  Hz. Um singlete a  $\delta$  3,76 ppm foi atribuído à absorção dos prótons  $-\text{OCH}_3$ .

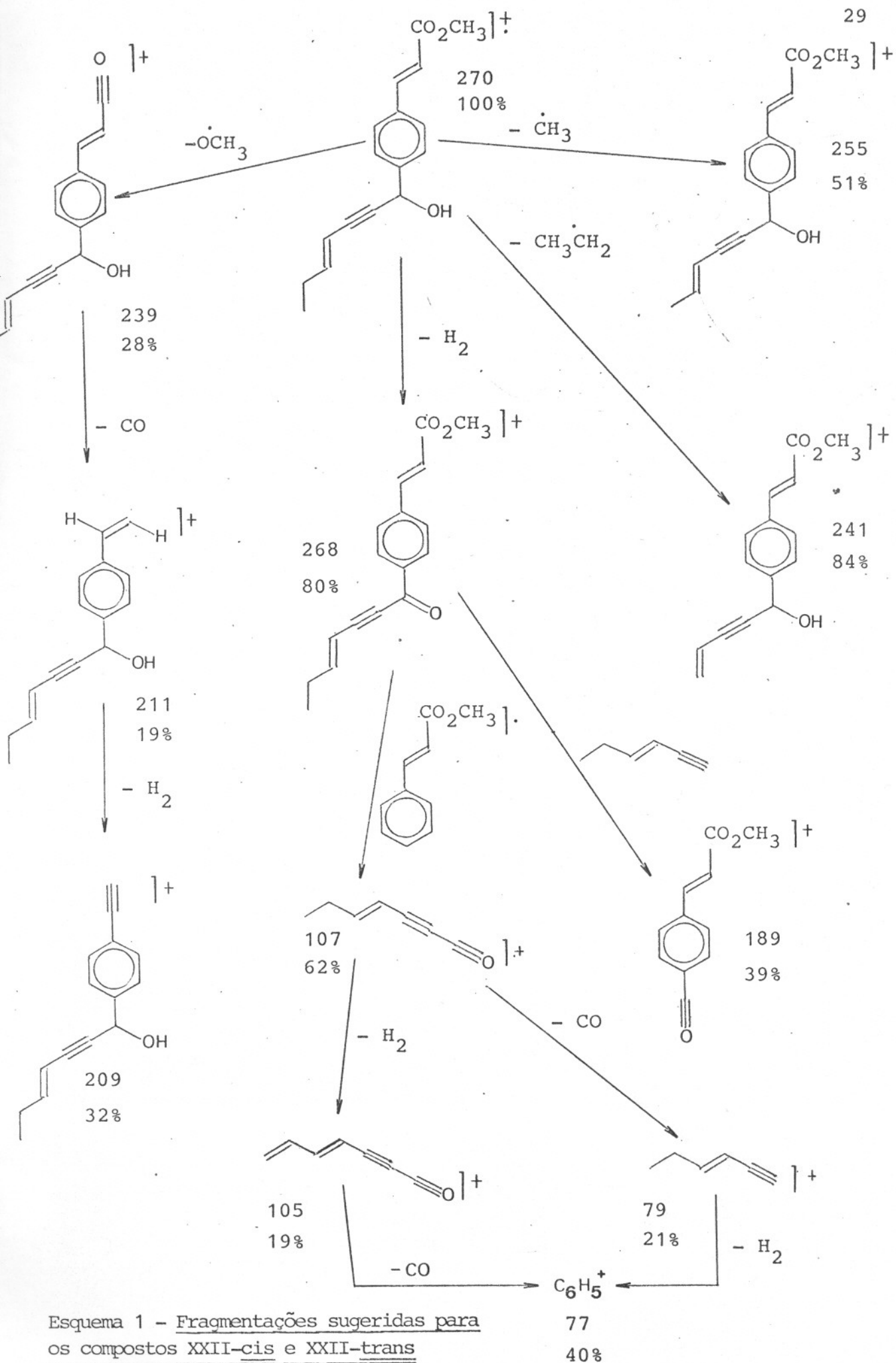
No espectro de massa, um intenso pico a  $m/e = 270$  (100%) relativo ao íon-molecular é consistente com a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$  dos álcoois XXII-cis e XXII-trans. Algumas fragmentações mais importantes deste íon molecular são sugeridas no esquema 1.

Obtivemos as cetonas XXIII-cis e XXIII-trans como uma mistura de isômeros através de oxidação dos álcoois isômeros XXII-cis e XXII-trans com  $\text{MnO}_2$ . Nas condições reacionais utilizadas (solvente  $\text{CCl}_4$ ,  $0-15^\circ\text{C}$ ) nenhuma purificação foi necessária. Testamos três métodos para a separação dos isômeros:

- 1 - CCD preparativa em  $\text{SiO}_2$  com eluição contínua.
- 2 - CCD em  $\text{SiO}_2$ , circular e acelerada por centrifugação com auxílio do Chromatotron.
- 3 - CCD preparativa em  $\text{SiO}_2$  impregnada com  $\text{AgNO}_3$ .

Os dois primeiros métodos mostraram-se muito eficientes (especialmente o segundo). Estas separações são discutidas detalhadamente na pg.40.

A exemplo dos álcoois intermediários, estas cetonas tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ . Ausência dos sinais a  $\delta \sim 5,4$  ppm (singlete) e 3,4 ppm (singlete largo) referentes às absorções dos prótons  $\text{>CH(OH)}$  dos álcoois XXII-cis (ou trans) intermediários; que são regenerados por tratamento com  $\text{NaBH}_4$ ; confirmaram a formação de uma carbonila cetônica.



Esquema 1 - Fragmentações sugeridas para os compostos XXII-cis e XXII-trans

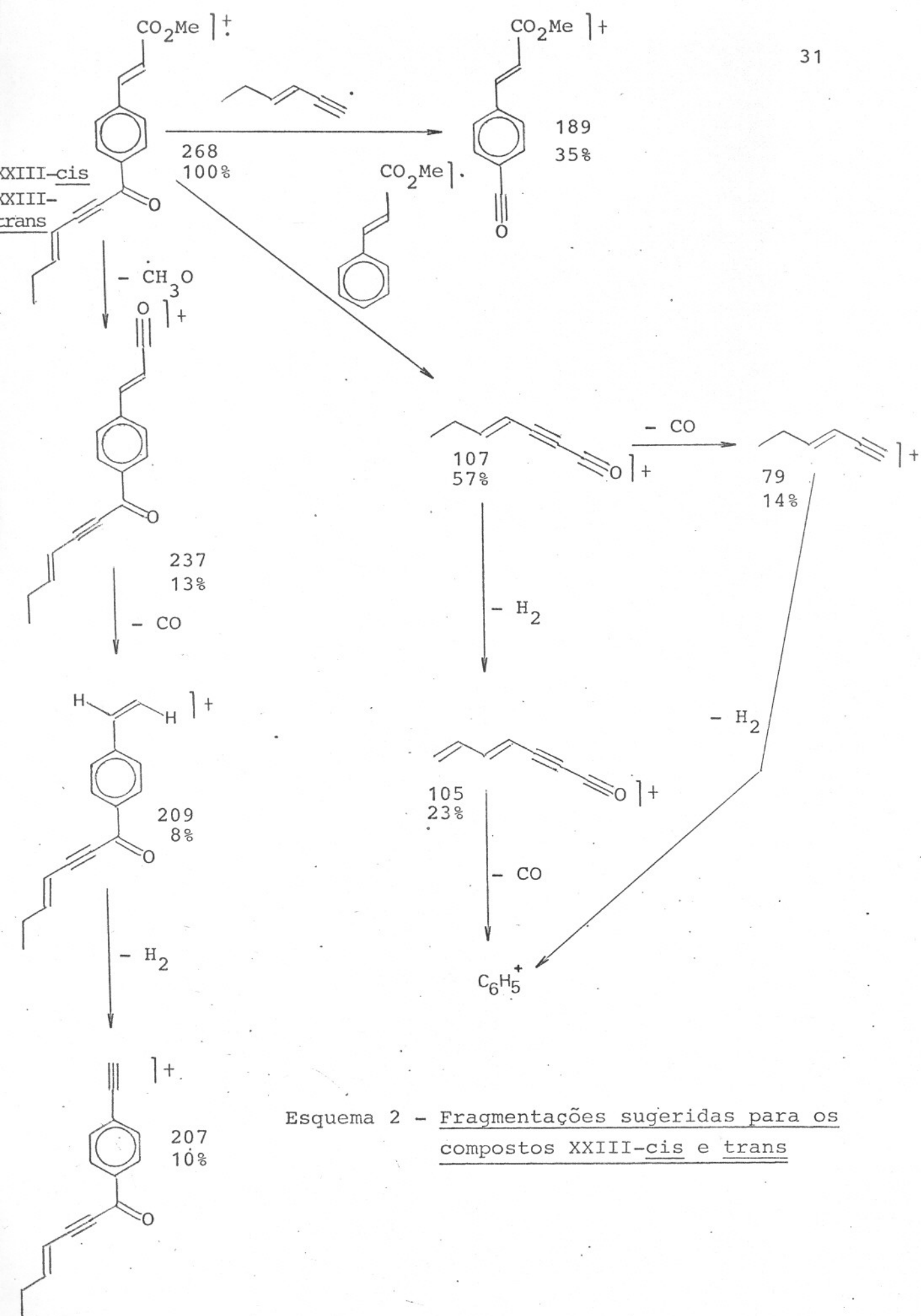
Como se poderia prever, no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , os prótons olefínicos destas cetonas absorvem em campo ligeiramente mais baixo que os correspondentes dos álcoois intermediários.

O sinal dos 4 prótons aromáticos, que se apresenta como um singlete nos álcoois XXII-cis e XXII-trans a  $\delta$  7,48 ppm; se desdobra em dois dubletos com  $J = 8,0$  Hz isômero cis e  $J = 8,5$  Hz -isômero trans a  $\delta$  7,61 e 8,11 ppm (<sup>XXIII-</sup>trans) e  $\delta$  7,68 e 8,13 (<sup>XXIII-</sup>cis) nestas cetonas.

No espectro de massa, um pico a  $m/e$  268 ( $M^+$ , 100%) é compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$  das cetonas XXIII-cis ou XXIII-trans. Poderemos mencionar ainda algumas fragmentações mais importantes no esquema 2.

A reação de brometo de feniletinilmagnésio com ácido p-formilcinâmico (em THF) se completa em 40 min. Não foi necessário nenhuma purificação do ácido  $\alpha$ -hidroxiacetilênico XXXIII obtido e o espectro de RMN- $^1\text{H}$  [E22] apresentou os sinais coerentes com a estrutura deste composto: um singlete largo a  $\delta$  7,38 relativo a absorção de cinco prótons de um anel aromático; um singlete a  $\delta$  7,66 devido a absorção de quatro prótons do outro anel benzênico; dois dubletos a  $\delta$  7,70 e 6,48 ppm relativos aos prótons cinamílicos e um singlete a  $\delta$  5,60 (1 próton -  $\text{CH}(\text{OH})$ ). Os sinais dos prótons hidroxílicos não aparecem devido a troca com o solvente deuterado utilizado ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).

O ácido  $\alpha$ -cetoacetilênico XXXIV obtido por oxidação do acetileno XXXIII com  $\text{MnO}_2$  mostrou-se muito instável, sendo necessário uma imediata esterificação com diazometano. As quantidades do ceto-éster acetilênico obtidas desta forma foram insuficientes para a obtenção de espectros de RMN- $^1\text{H}$ . Espectros de IV [E23] deste composto apresenta intensa e aguda banda a  $2190\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{ax}}$   $\text{C}\equiv\text{C}$  conjugua





gado);  $1635\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{ax}}$  C = O da cetona muito conjugada) e  $1720\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{ax}}$  C = O do éster  $\alpha$ - $\beta$  insaturado).

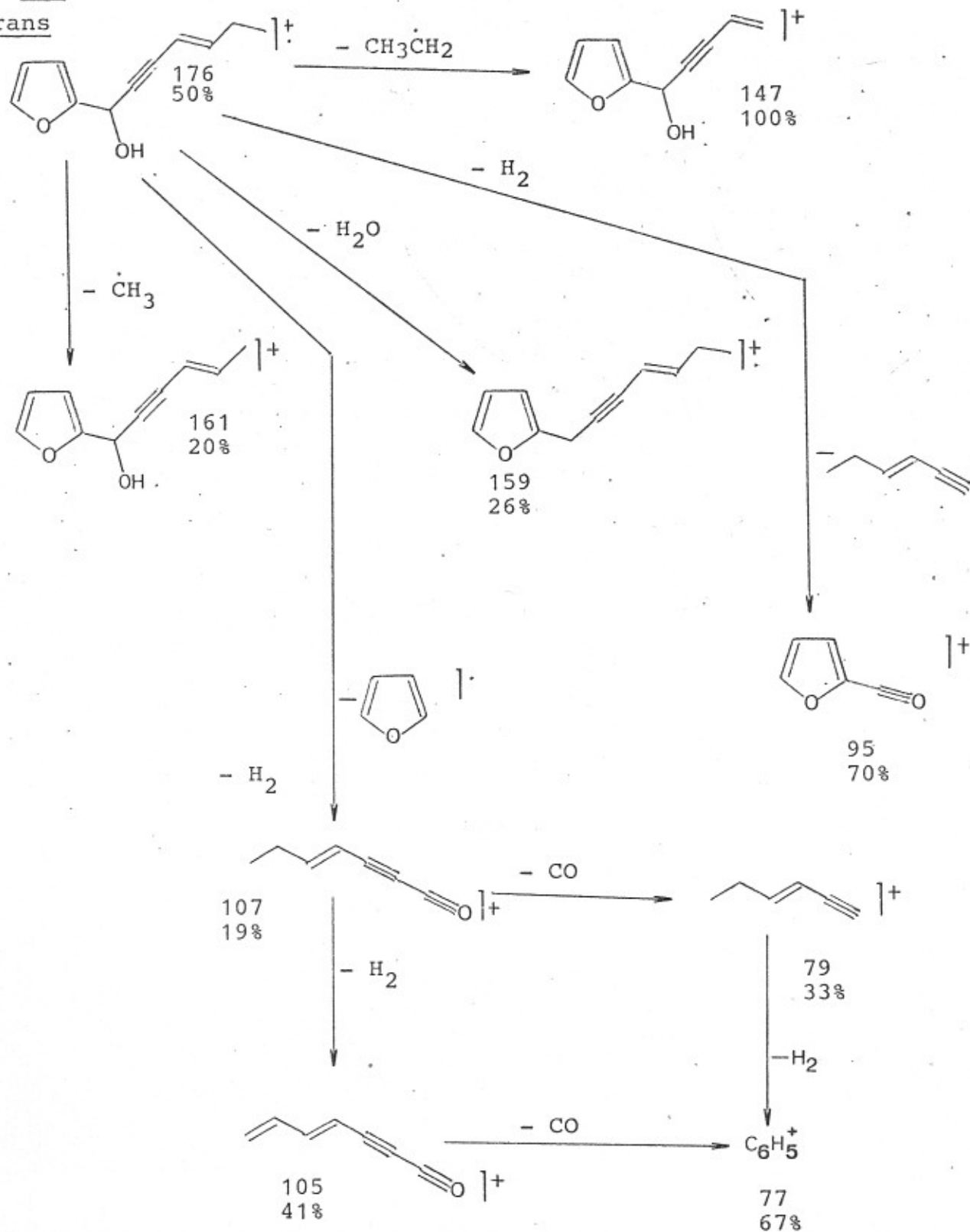
A reação de brometo de c,t-hex-3-en-1-ínilmagnésio com furfuraldeído (completa após 20 min.) fornece os  $\alpha$ -hidroxiacetenos XXXV-cis e trans (relativamente estáveis em soluções), que foram purificados por cromatografia em coluna.

No espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E 25), uma região muito complexa em  $\delta$  5-6,5 ppm (a integração fornece cinco prótons) com vários picos dos dois prótons olefínicos sobrepostos aos dos prótons do carbono hidroxílico ( $\delta \sim 5,5$  ppm) e 3' e 4' do anel furânico ( $\delta \sim 6,3$ ) dificultam atribuições precisas dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento destes prótons. É possível observar claramente um duplo triplete a  $\delta$  5,93 ppm com  $J_{ab} = 10,4$  Hz e  $J_{bc} = 7,0$  Hz relativo a absorção do próton cis-olefínico b em  $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$  e em comparação com outros  $\alpha$ -hidroxiacetenos análogos já preparados, estimar aproximadamente os deslocamentos químicos dos outros quatro prótons que absorvem nesta região:  $\delta$  6,2 (provavelmente um duplo triplete devido a absorção do próton trans-olefínico  $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ ;  $\delta$  6,3 - um multiplete  $\text{-CH=CH-CH=C-}$  com  $\text{O}$  no meio). Nos dois isômeros, dois sinais largos a  $\delta$  7,33 (1 H) e  $\delta$  3,58 (1 H) foram atribuídos às absorções dos prótons ligados ao carbono 5' do anel furânico e ao oxigênio respectivamente. Após oxidação com  $\text{MnO}_2$ , os picos a  $\delta$  3,58 e 5,5 ppm desaparecem, sendo regenerados com  $\text{NaBH}_4$  ( $\text{CHOH} \xrightleftharpoons[\text{NaBH}_4]{\text{MnO}_2} \text{C=O}$ ).

No espectro de Infravermelho (E 26) da mistura dos isômeros XXXV-cis e trans, as vibrações de deformação axial da ligação O-H aparece como uma banda larga a  $3400\text{cm}^{-1}$  e da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  como uma banda fraca a  $2210\text{cm}^{-1}$ . Após tratamento com  $\text{MnO}_2$ , a primeira desaparece e a segunda fornece uma banda intensa



XXXV-cis  
e trans



Esquema 3 - Fragmentações sugeridas para os compostos XXXV-cis e trans

e aguda em frequências mais baixas (aumento de conjugação) à  $2180\text{cm}^{-1}$ . O espectro de massa ( E 27 ) destes álcoois mostra um pico a  $m/e = 176$  (50%) relativo ao íon molecular, compatível com as suas fórmulas moleculares  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ .

Algumas fragmentações mais importantes observadas neste espectro de massa são sugeridas no esquema 3.

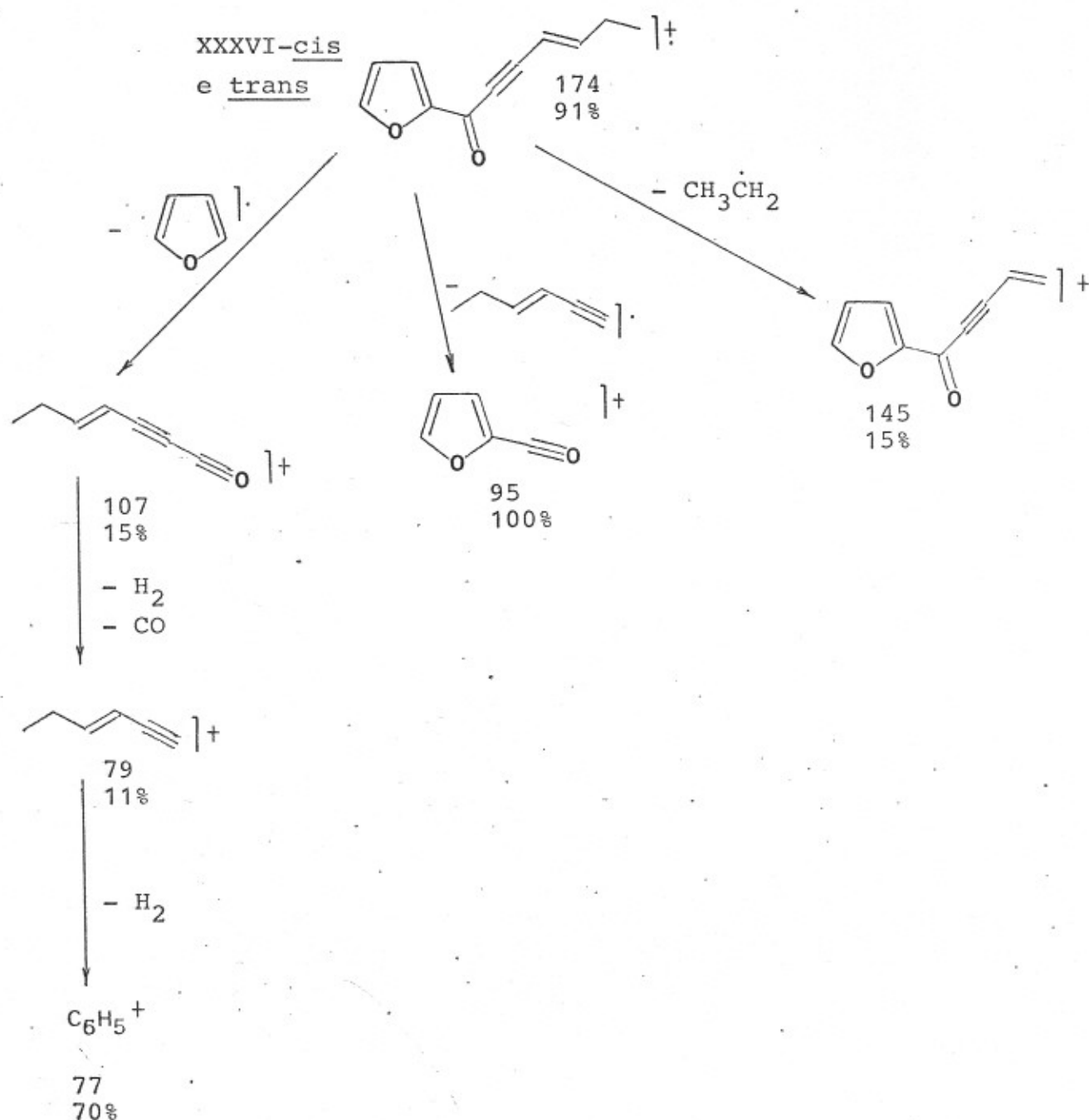
As cetonas XXXVI-cis e XXXVI-trans foram obtidas por oxidação da mistura dos álcoois isômeros XXXV-cis e XXXV-trans com  $\text{MnO}_2$ .

Foram eficientemente separadas em seus isômeros através de CCD preparativa sobre  $\text{SiO}_2$  com eluição contínua com Hexano/MeOH 99,70:0,30 durante 5 horas. Espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$  ( E 28 30,40 e 43) foi suficiente para confirmações estruturais inequívocas. Os prótons olefínicos do isômero cis absorvem como dois duplos tripletos a  $\delta_b$  6,33 ( $\text{CH}_2^c\text{-CH}^b\text{=CH}^a\text{-}$ ,  $J_{ab} = 7,3$  Hz) e  $\delta_a$  5,65 ( $J_{ac} = 3,52$  Hz) e os dos isômeros trans a  $\delta_b$  6,55 ( $J_{ab} = 16,0$  Hz e  $J_{bc} = 7,0$  Hz) e  $\delta_a$  5,67 ( $J_{ac} = 3,46$  Hz). Os prótons do anel furânico do isômero cis apresentam os sinais: dubleto a  $\delta_a$  7,24 ( $\text{CH}_2^c\text{=CH}^b\text{-CH}^a\text{=C-}$ ,  $J_{ab} = 3,52$  Hz); duplo dubleto a  $\delta_b$  5,47 ( $J_{bc} \approx 1,8$  Hz) e um dubleto a  $\delta_c$  7,67. Os prótons do isômero trans absorvem a  $\delta_a$  7,24 (dubletto -  $J_{ab} = 3,46$  Hz); duplo dupleto em  $\delta_b$  6,55 ( $J_{bc} \approx 1,5$  Hz) e um dubleto a  $\delta_c$  7,67.

Nos espectros de IV ( E 29 e E 31 ), ambos isômeros cis e trans apresentam bandas intensas e finas a  $2140\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{ax} \text{ C} \equiv \text{C}$  conjugado). A frequência de estiramento da ligação C-O da carbonila altamente conjugada ocorre a  $1630\text{cm}^{-1}$ .

No espectro de massa destas cetonas ( E 32 ), um intenso pico a  $m/e = 174$  (91%) correspondente ao íon molecular está compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$  das cetonas XXXVI-

cis e XXXVI-trans. Algumas fragmentações mais importantes são sugeridas no esquema 4 .



Esquema 4 - Fragmentações sugeridas para os compostos XXXVI-cis e trans

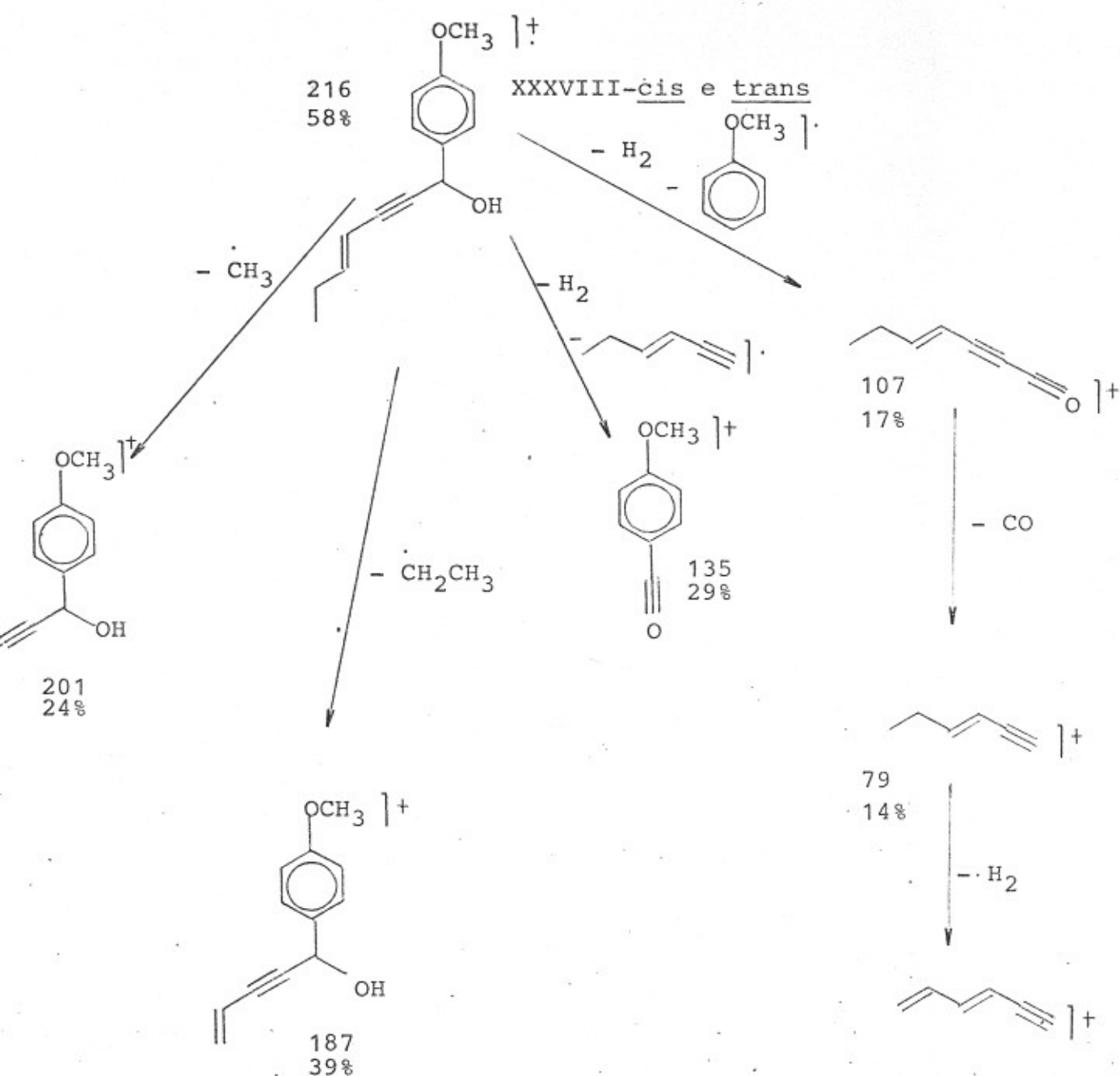
P-metoxibenzaldeído reage rapidamente (10-15 min. 0-20°C) com brometo de c,t-hex-3-en-1-ilmagnésio fornecendo uma mistura de isômeros dos álcoois acetilênicos XXXVIII-cis e XXXVIII-trans que foram purificados por cromatografia em coluna. No espectro de RMN<sup>1</sup>-H [E36] uma análise da região de absorção dos prótons olefínicos, permitiu atribuir os seguintes sinais para o isômero cis: um duplo triplete a  $\delta_b$  5,97 (CH<sub>2</sub><sup>c</sup>CH<sup>b</sup>=CH<sup>a</sup>;  $J_{ab}$  = 10 Hz e  $J_{bc}$  = 7,0 Hz) e um dubleto a  $\delta_a$  ~ 5,6 ppm. Para o isômero trans, um duplo triplete a  $\delta_b$  6,17 ( $J_{ab}$  = 16,0 Hz e  $J_{bc}$  = 6,5 Hz) e um dubleto a  $\delta_a$  ~ 5,6 ppm. Dois singletes a  $\delta$  5,4 (CH(OH)) e  $\delta$  3,77 (singlete largo CH(OH)) desaparecem após tratamento com MnO<sub>2</sub>. Os prótons do anel aromático absorvem como dois dubletes a  $\delta$  6,75 (2 H orto a OCH<sub>3</sub>) e  $\delta$  7,37 (2 H orto a CH(OH)) com  $J$  = 9,0 Hz. Após oxidação com MnO<sub>2</sub>, a absorção dos prótons orto-OCH<sub>3</sub> sofre um pequeno deslocamento para campo mais baixo a  $\delta$  6,90, enquanto que a absorção dos prótons orto a C=O se desloca cerca de 0,7 ppm para campo mais baixo, absorvendo a  $\delta$  8,05 ( $J$  9,0 Hz).

No espectro de Infravermelho (E37) uma banda fraca a 2220cm<sup>-1</sup> ( $\delta_{ax}$  C≡C) se torna intensa e aguda a 2180cm<sup>-1</sup> após tratamento com MnO<sub>2</sub> (aumento da conjugação da ligação C≡C.V.E41).

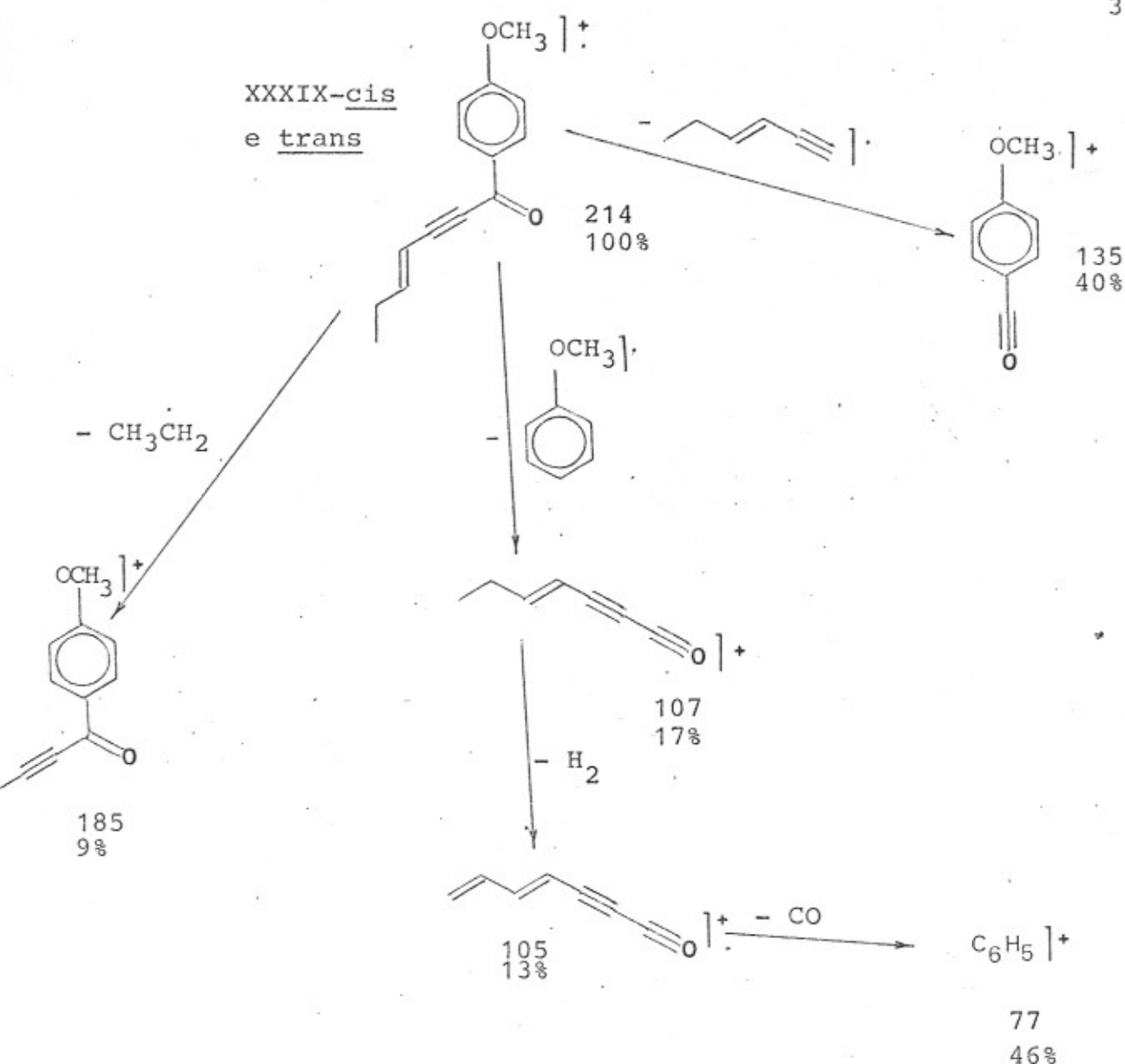
No espectro de massa dos álcoois XXXVIII-cis/trans (E38) um pico a m/e 216 (58%) correspondente ao íon molecular é compatível com a fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. As fragmentações mais importantes deste íon molecular são sugeridas no esquema 5.

As cetonas XXXIX-trans e XXXIX-cis foram obtidas como uma mistura após oxidação dos álcoois XXXVIII-cis e trans e foram separadas por CCD preparativa com eluição contínua.

Seus espectros de RMN<sup>1</sup>-H são muito claros e suficientes para as confirmações estruturais [E39.E42].



Esquema 5 - Fragmentações sugeridas para os compostos XXXVIII-cis e XXXVIII-trans



Esquema 6 - Fragmentações sugeridas para os compostos XXXIX-cis e trans

O próton olefínico "b" em  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  do isômero cis, absorve como um duplo triplete a  $\delta$  6,77 ppm ( $J_{ab} = 11,0$  Hz e  $J_{bc} = 7,0$  Hz) e do isômero trans a  $\delta$  6,61 ppm ( $J_{ba} = 16,0$  Hz e  $J_{bc} = 6,0$  Hz). Os prótons "a" também absorvem como um duplo triplete a  $\delta$  5,67 ( $J_{ab} = 11,0$  Hz e  $J_{ac} = 0,8$  Hz - isômero cis) e  $\delta$  5,70 ( $J_{ab} = 16$  Hz e

$J_{ac} = 1,2 \text{ Hz}$  - isômero trans). Nos dois isômeros os prótons da metoxila dão um sinal a  $\delta$  3,90 (singlete).

O espectro de I.V. destes  $\alpha$ -cetoacetilenos apresentam intensas e agudas bandas a  $2180\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{ax} \text{ C}\equiv\text{C}$  conjugado); enquanto que nos álcoois intermediários, esta absorção ocorre como uma banda de intensidade muito reduzida a  $2220\text{cm}^{-1}$  (um sistema  $\text{C}\equiv\text{C}$  menos conjugado que a cetona).

No espectro de massa destas cetonas (E 44), o íon molecular  $m/e = 214$  (100%) é o pico base e está compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$  destas cetonas. As fragmentações mais importantes deste íon são sugeridas no esquema 6.

Preparamos um outro  $\alpha$ -hidroxiacetileno (XXXI) através de reação de benzaldeído com brometo de feniletinilmagnésio. O composto obtido foi purificado por cromatografia em coluna e caracterizado por RMN- $^1\text{H}$  (E 45). Dois singletes a  $\delta$  5,63 e 2,85 (sinal largo) que desaparecem após tratamento com  $\text{MnO}_2$  foram atribuídos aos prótons  $\text{CH(OH)}$  e os dois dubletes ( $J = 8,0 \text{ Hz}$ ) a  $\delta$  6,93 (2H aromáticos orto a  $\text{OCH}_3$ ) e  $\delta$  7,0 (2H aromáticos orto à  $\text{CH(OH)}$ ) se deslocam para  $\delta$  7,25 (2H orto a  $\text{OCH}_3$ ) e  $\delta$  8,11 (2H orto a  $\text{C=O}$ ) na cetona. A absorção de cinco prótons aromáticos (originários do fenilacetileno) ocorrem como multipletes a  $\delta$  7,0 no álcool e  $\delta$  7,5 na cetona.

O espectro de IV[E47] na cetona XXXII apresenta uma banda característica de estiramento  $\text{C}\equiv\text{C}$  conjugado a  $2200\text{cm}^{-1}$  (uma banda intensa e aguda).

## II.5. Separação dos isômeros cis e trans de hept-4-en-2-in-1-onas

Como foi dito na p . 21 , misturas de isômeros cis , trans-alc-3-en-1-inos são normalmente separados antes de se realizar outras reações com estes intermediários. No nosso caso, achamos mais conveniente condensar a mistura cis e trans com os aldeídos e efetuar a separação dos produtos finais das reações (os  $\alpha$ -cetoacetilenos).

Experimentamos vários métodos cromatográficos neste intento, tais como cromatografia em camada delgada (CCD) com eluição contínua, cromatografia em coluna (CC) e cromatografia circular acelerada radialmente por centrifugação <sup>(34,35)</sup> .

A figura 2, ilustra o comportamento de três misturas de c,t-hept-4-en-2-in-1-onas em CCD eluída continuamente com hexano/metanol 97,30:0,70. Outros eluentes testados que também deram separações bastante satisfatórias foram hexano/acetato de etila 98:2 e hexano/éter etílico 95:5.

Nas três misturas, os isômeros cis apresentaram maiores R<sub>f</sub>s, sendo que os compostos representados pelas estruturas XXIII-cis e trans e XXXVI-cis e trans apresentaram uma região intermediária contendo a mistura cis e trans que representa 8-10% do total da amostra. Este método apresentou menor sucesso nas separações dos álcoois intermediários respectivos (XXII-cis e trans, XXXV-cis e trans e XXXVIII-cis e trans).

Por sua vez a cromatografia circular acelerada radialmente com auxílio do Chromatotron <sup>(34,35)</sup> mostrou-se extremamente eficiente para a separação da cetona XXIII-cis e trans. São várias as vantagens desta técnica sobre a convencional:



- 1 - Maiores quantidades de amostra podem ser aplicadas (até cerca de 2g) desde que é possível utilizar camadas de adsorventes mais espessas.
- 2 - O eluente pode ser reciclado e a cromatoplaca reutilizada diversas vezes, implicando em grande economia de solvente e adsorventes.
- 3 - As separações são consideravelmente mais rápidas pois a vazão do eluente (vazão controlável) é maior.
- 4 - A separação na cromatoplaca pode ser acompanhada pelo uso de uma lâmpada de UV. Não é necessário a remoção dos compostos do adsorvente.
- 5 - Curvas de eluição podem ser rapidamente obtidas utilizando um detector (UV, Índice de Refração, etc.) acoplado a um registrador (especialmente quando não é possível uma clara visualização da separação através da lâmpada de UV).

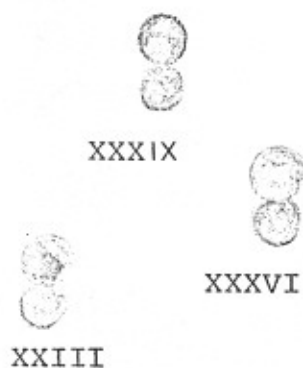


Figura 2 - Separação de três misturas de cis,trans-hept-4-en-2-in-1onas por CCD ( $\text{SiO}_2$ ) com eluição contínua.

Eluente: Hexano/MeOH 99,70:0,30.

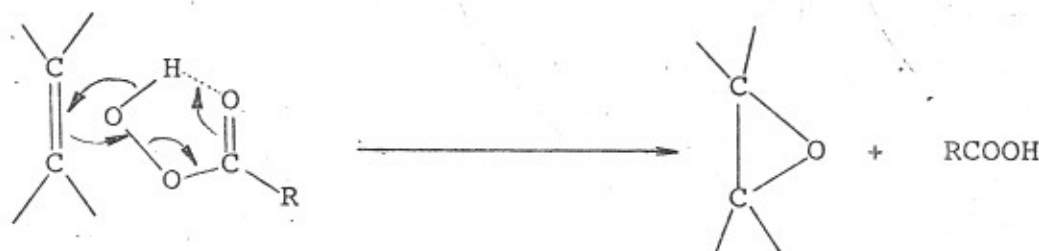
Tempo de Eluição: 5:00 horas

Revelação a 254 nm.

isômeros  
cis e trans

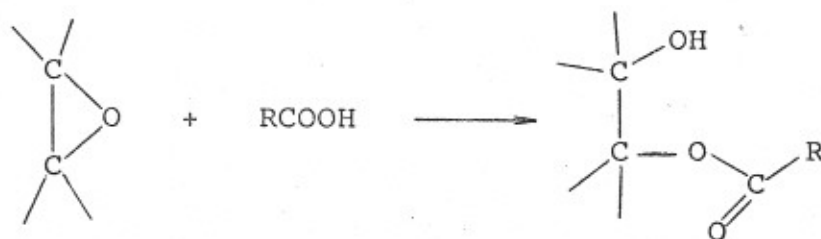
## II.6. Epoxidação das ligações duplas $\alpha, \beta$ -acetilênicas

Grupos funcionais  $C=C$  são geralmente convertidos em epóxidos através de oxidação com um perácido:



O ataque do perácido ocorre principalmente pelo lado menos impedido da olefina. A velocidade de epoxidação aumenta com a presença de grupos eletronegativos (halogênios, por exemplo) no perácido e de grupos eletrodoadores na olefina (grupos alquila, por exemplo). Olefinas monosubstituídas reagem muito lentamente, se um perácido eficiente (como  $CF_3CO_3H$ , por exemplo) não for utilizado. Olefinas conjugadas também reagem lentamente, pois a deslocalização dos elétrons  $\pi$  em sistemas conjugados reduz a densidade eletrônica na ligação dupla<sup>[36,37]</sup>.

O anel epóxido pode ser aberto por numerosos nucleófilos, inclusive por ácidos carboxílicos com a formação de ésteres de 1,2-diois<sup>(38-40)</sup>:



Esta reação lateral pode ser minimizada pela utilização de uma base fraca como  $Na_2CO_3$  ou  $NaHCO_3$ , que remove o ácido

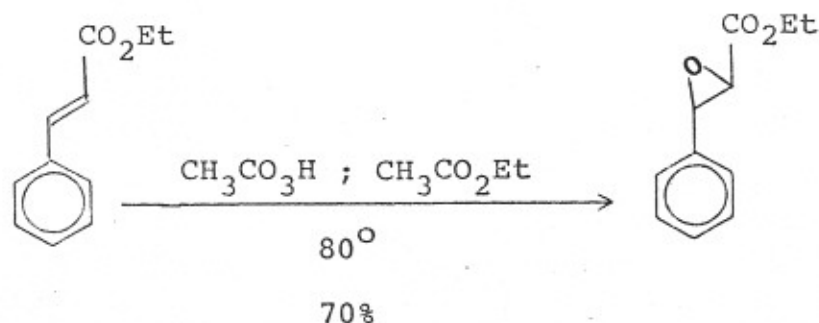
carboxílico formado durante a epoxidação. Devido a acidez muito baixa dos perácidos, estes são removidos por bases fracas apenas muito lentamente (e os sais formados se decompõem). Com olefinas muito pouco reativas, torna-se necessário a utilização de bases mais fracas como  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

O ataque de ácidos carboxílicos ao anel epóxido, também é minimizado pela utilização de ácido perbenzóico ou m-cloroperbenzóico em  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [36,41,42].

No nosso caso, efetuamos as oxidações de XXIII-cis e XXIII-trans em seus correspondentes epóxidos XXIV-cis e XXIV-trans com auxílio do ácido MCPB. Após várias tentativas, as melhores condições reacionais foram estabelecidas usando-se  $\text{CCl}_4$  como solvente e cerca de 6 horas a  $55^\circ\text{C}$ . Atribuímos a baixa reatividade da olefina ao sistema conjugado ino-ona.

Também aos baixos rendimentos ( $\sim 40\%$ ), atribuímos às decomposições dos acetilenos na presença de ácidos e longos períodos a elevadas temperaturas. Efetuamos também com relativo sucesso, a epoxidação de XXXVI-cis, XXXVI-trans, XXXIX-cis e XXXIX-trans.

Como se poderia prever, a pouca reativa ligação dupla cinamílica (altamente conjugada) dos compostos XXIII-cis e XXIII-trans permanecem inalteradas nas condições de epoxidação utilizada. Starcher<sup>(43)</sup> tem epoxidado tal tipo de olefina apenas em condições muito drásticas:



A epoxidação da cetona XXIII-cis, por tratamento com ácido MCPB em  $\text{CCl}_4$ , foi acompanhada por RMN- $^1\text{H}$  [50] quando observamos um lento desaparecimento dos picos referentes às absorções dos prótons olefínicos a  $\delta$  6,34 (duplo triplete  $\text{CH}_2^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}$ ,  $J_{\text{ab}}=10,62$  Hz e  $J_{\text{bc}}=7,44$  Hz) e a  $\delta$  5,70 (duplo triplete  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $J_{\text{ac}}=1,24$  Hz) e o aparecimento de um duplo triplete a  $\delta_{\text{b}}$  3,28 ppm ( $\text{CH}_2^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{a}}-\text{O}$ ,  $J_{\text{bc}}=6,0$  Hz e  $J_{\text{ba}}=3,6$  Hz) e um dubleto a  $\delta$  3,60 (Ha).

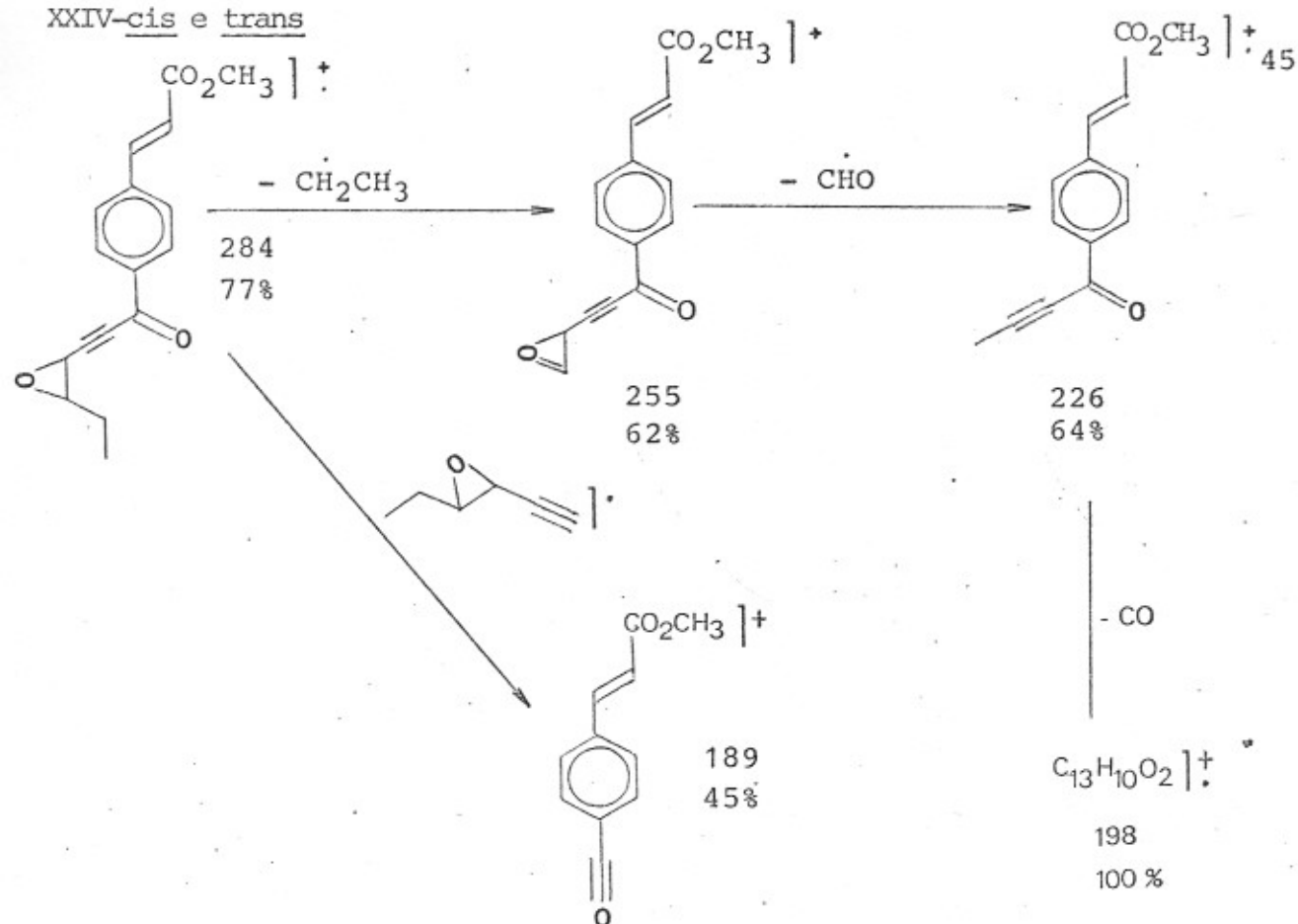
Os prótons metilênicos ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) que na olefina absorvem a  $\delta$  2,53 (duplo quarteto), tem sua absorção deslocada para campo mais alto no epóxido a  $\delta$  1,63 (multiplete).

O epóxido XXIV-trans foi obtido de maneira similar a partir da olefina XXIII-trans. Este composto apresentou comportamento em CCD e espectro de massa praticamente idênticos aos do seu isômero XXIV-cis. Entretanto, seu espectro de RMN- $^1\text{H}$  [52] não foi suficientemente "claro" na região relativa às absorções dos prótons do anel epóxido a  $\delta_{\text{b}} \sim 3,2$  ( $\text{CH}_2^{\text{c}}-\text{CH}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{a}}-\text{O}$ ) e  $\delta_{\text{a}} \sim 3,3$  ppm, sendo que as constantes de acoplamento não puderam ser determinadas ( $J_{\text{ab}} < 1$  Hz).

Durante a epoxidação das cetonas XXIII-cis e trans, as intensidades dos dois dubletes relativos às absorções dos prótons cinamílicos  $-\text{CH}^{\text{b}}=\text{CH}^{\text{a}}-\text{CO}_2\text{Me}$  a  $\delta_{\text{a}} \sim 7,5$  e  $\delta_{\text{b}} \sim 7,7$  permanecem praticamente inalteradas, confirmando a pouca reatividade (devido a intensa conjugação) desta ligação dupla em relação à epoxidação.

No espectro de massa do epóxido XXIV-cis (idêntico ao do isômero XXIV-trans), um pico a  $m/e$  284 (77%) relativo ao íon molecular, é coerente com a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  destes compostos. Algumas fragmentações mais importantes observadas nestes espectro, são sugeridas no Esquema 7.

XXIV-cis e trans



Esquema 7 - Fragmentações mais importantes dos epóxidos XXIV-cis e trans

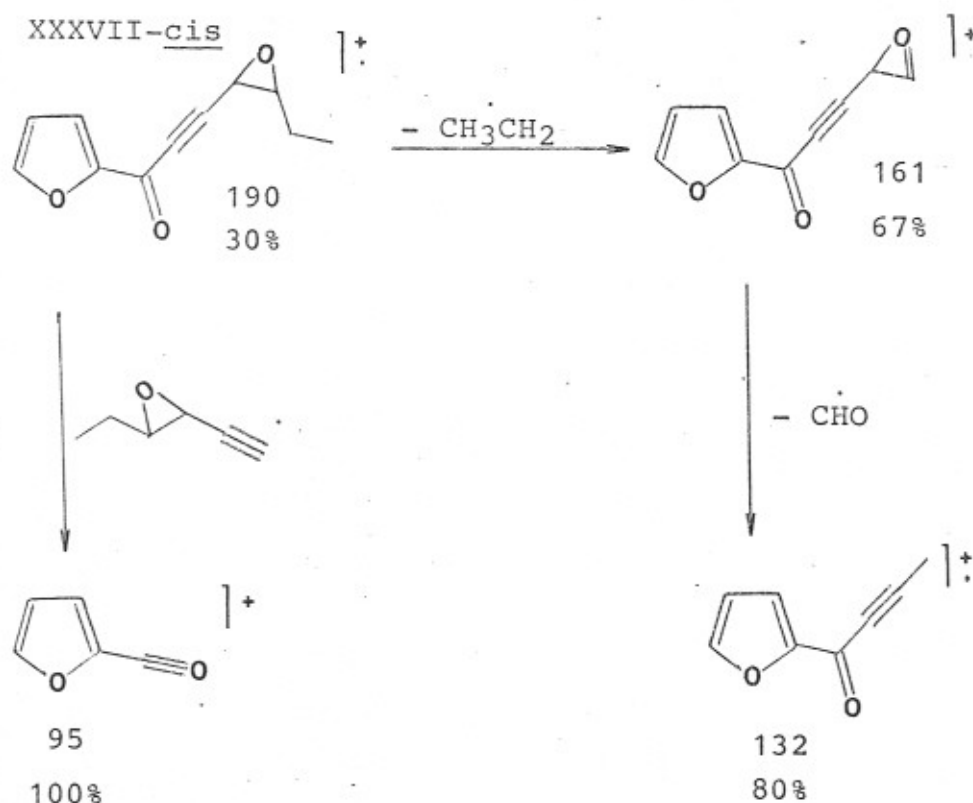
A epoxidação do acetileno XXXVI-cis com ácido MCPB (em  $\text{CCl}_4$  a  $55^\circ\text{C}$ ) foi também acompanhada por RMN- $^1\text{H}$  e se completou em 2,5 - 3,0 horas. Os espectros obtidos em intervalos de 30 minutos mostraram um lento desaparecimento das absorções dos dois prótons olefínicos a e b - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$  a  $\delta_b$  6,33 ppm (duplo triplete) e a  $\delta_a$  5,65 ppm (duplo triplete -  $J_{ab} = 11,0$  Hz;  $J_{bc} = 7,3$  Hz e  $J_{ac} \sim 1$  Hz) e o aparecimento de um dubleto a  $\delta_a \sim 3,5$  ppm e um duplo triplete a  $\delta_b \sim 3,0$  Hz, atribuídos às absorções dos prótons a' e b' do anel epóxido - $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$  ( $J_{a'b'} \approx 4,0$  Hz;  $J_{b'c'} \approx 6,0$  Hz).

A figura 2 mostra os espectros de RMN- $^1\text{H}$  obtidos após 0,5; 1,0 ; 2,0 e 3,0 horas de reação. Não foi possível a obtenção de espectros de RMN- $^1\text{H}$  precisos.

No espectro de massa ( E 34 ) deste epóxido, um pico a m/e 190 (30%), relativo ao íon molecular é compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ .

No espectro de IV ( E 33 ), o estiramento da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  ocorre como uma intensa e aguda banda a  $2310\text{cm}^{-1}$ , enquanto que na olefina correspondente, este estiramento ocorre a  $2180\text{cm}^{-1}$  devido a maior conjugação.

As fragmentações mais importantes observadas no espectro de massa são sugeridas no esquema 8.



Esquema 8 - Fragmentações mais importantes sugeridas para o composto XXXVII-cis

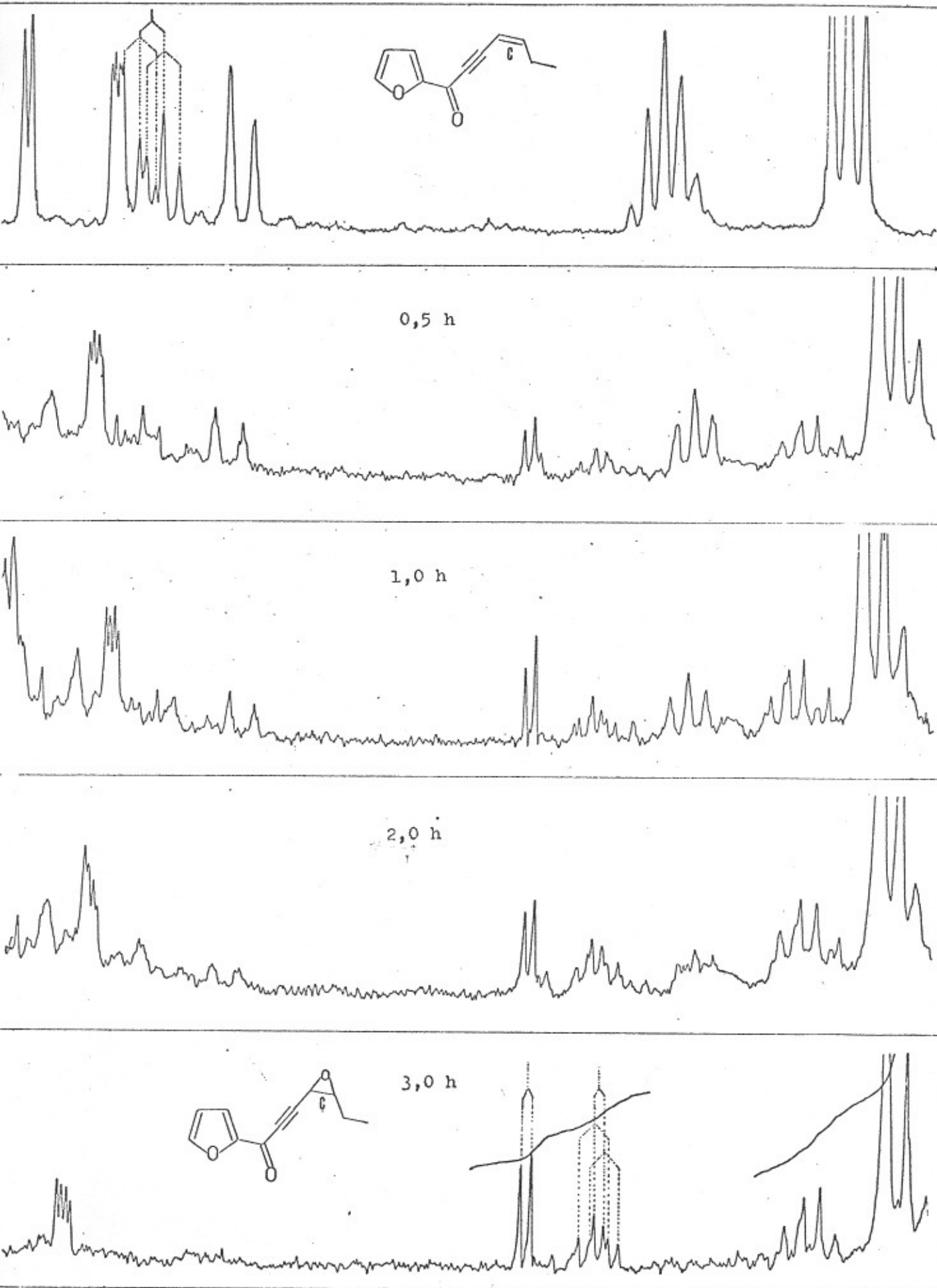


Figura 2

Espectros de RMN- $^1\text{H}$  obtidos durante a epoxidação do  
composto XXXVI-cis .

De todas as epoxidações que realizamos sobre ligações duplas  $\alpha$ - $\beta$ -acetilênicas, as que ocorreram com maior facilidade foram as dos isômeros XXXIX-cis e XXXIX-trans. Utilizando  $\text{CCl}_4$  como solvente e aquecimento a  $55^\circ\text{C}$ , as epoxidações destes compostos se completaram em 2 horas.

No espectro de Infravermelho dos epóxidos XL-cis e XL-trans, a vibração de deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  aparece como uma banda de intensidade fraca a  $2200\text{cm}^{-1}$ . Como era de se esperar, é uma frequência ligeiramente superior que a da ligação tripla mais conjugada das correspondentes olefinas XXXIX-cis e XXXIX-trans, que ocorre a  $2180\text{cm}^{-1}$  como uma banda intensa.

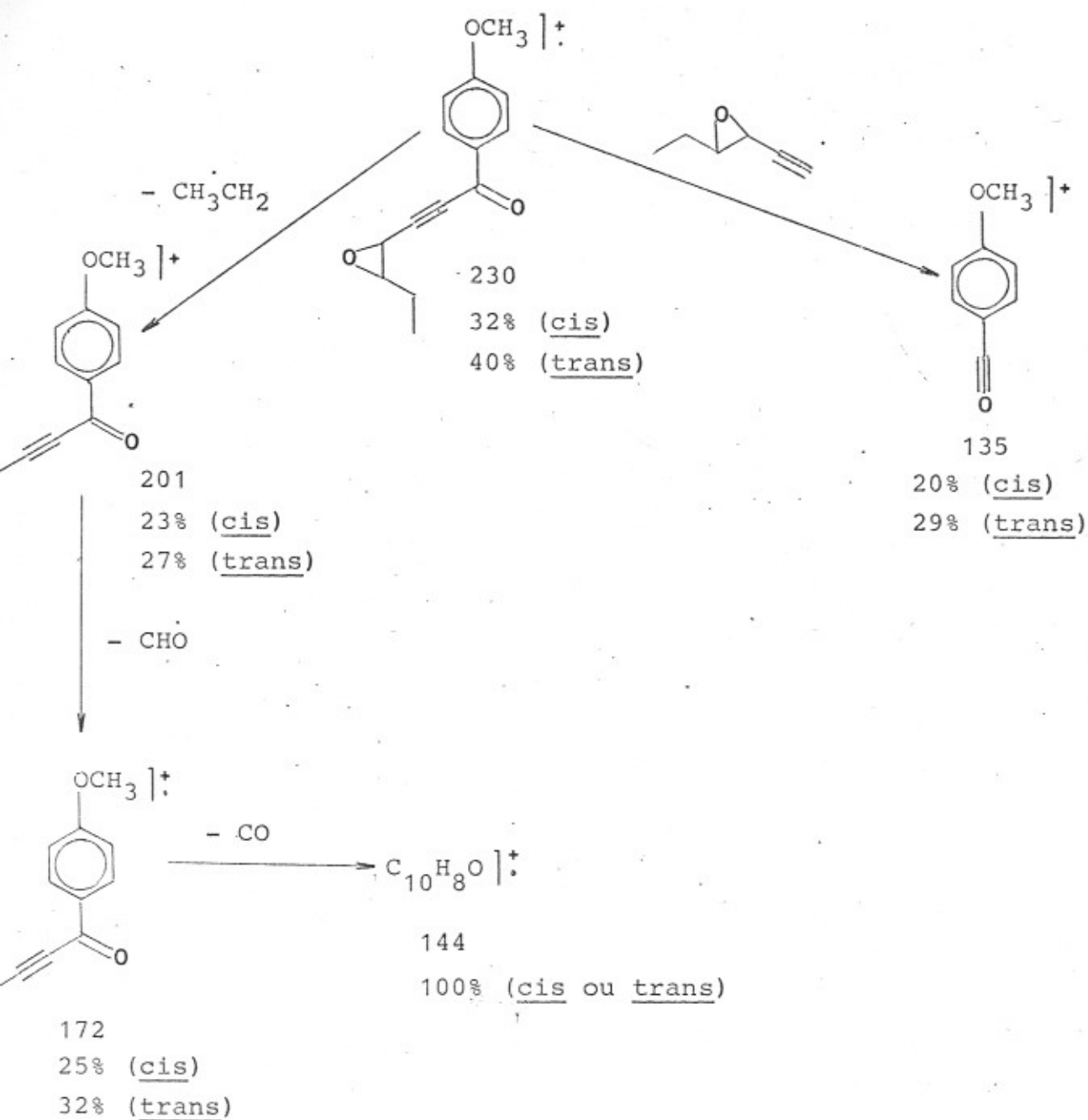
Esta diminuição da conjugação também afeta ligeiramente a vibração de deformação axial da carbonila: nos epóxidos esta vibração ocorre a  $1645\text{cm}^{-1}$  e nas olefinas correspondentes a  $1635\text{cm}^{-1}$ .

Nos espectros de massa dos dois epóxidos, um pico a  $m/e = 230$  (32% e 40%, isômeros cis e trans respectivamente), relativo ao íon molecular é compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$  destes compostos. No esquema 9 sugerimos algumas fragmentações mais importantes observadas nos espectros (E 56, E 59).



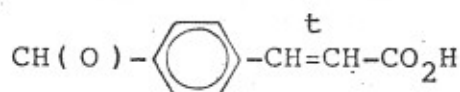
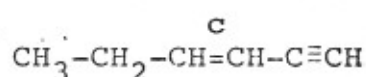
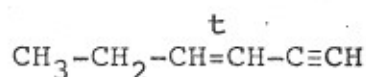
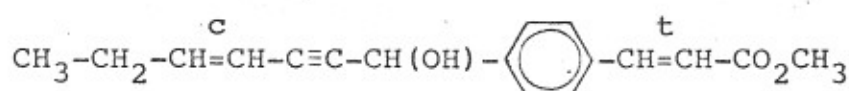
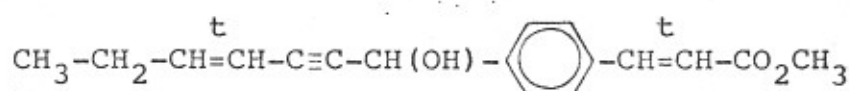
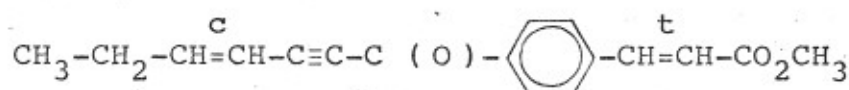
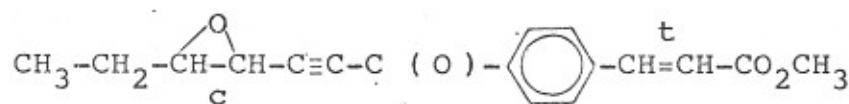
No espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E 54 ) do composto XL-cis, as absorções dos prótons do anel epóxido  $\text{CH}_2-\text{CH}_a-\text{CH}_b$  ocorrem a  $\delta_a$  3,9 ppm (duplo triplete -  $J_{ab} = 4,1$  Hz e  $J_{ac} \approx 6,5$  Hz) e  $\delta_b$  3,66 ppm (dubleto). Como era esperado, os prótons metilênicos "c" neste epóxido e no isômero XL-trans se encontram mais "protegidos" em comparação com os mesmos prótons metilênicos das olefinas correspondentes e absorvem a  $\delta_c \approx 1,8$  ppm (multiplete. Na olefina XXXIX-cis absorvem a  $\delta$  2,53 ppm e em XXXIX-trans a  $\delta$  2,32 ppm).

As absorções dos prótons do anel epóxido do isômero XL-trans (E 57 ) dão um conjunto relativamente complexo de sinais a  $\delta_a \approx 3,2$  ppm (multiplete) e  $\delta_b$  3,35 ppm (dubleto com  $J_{ab} \approx 2$  Hz), sendo que as constantes de acoplamento destes prótons não puderam ser determinadas com exatidão.



Esquema 9 - Fragmentações sugeridas para os compostos XL-cis e XL-trans

XXX

XXVII-cisXXVII-transXXII-cisXXII-transXXIII-cisXXIII-transXXIV-cisXXIV-trans

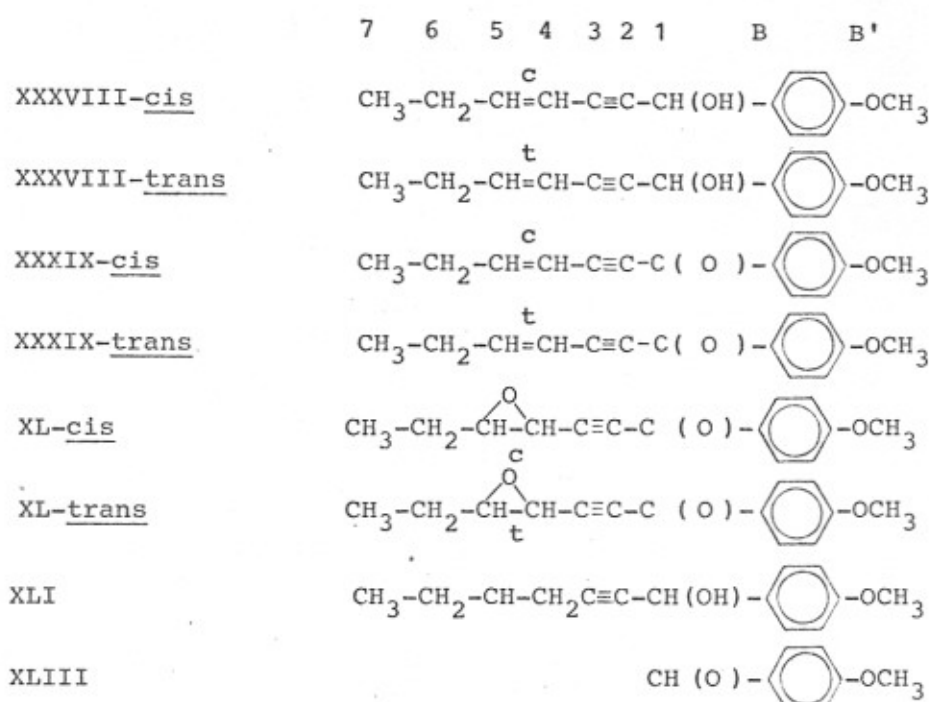
7 6 5 4 3 2 1

B B' 1' 2'

Estruturas referentes a Tabela 5

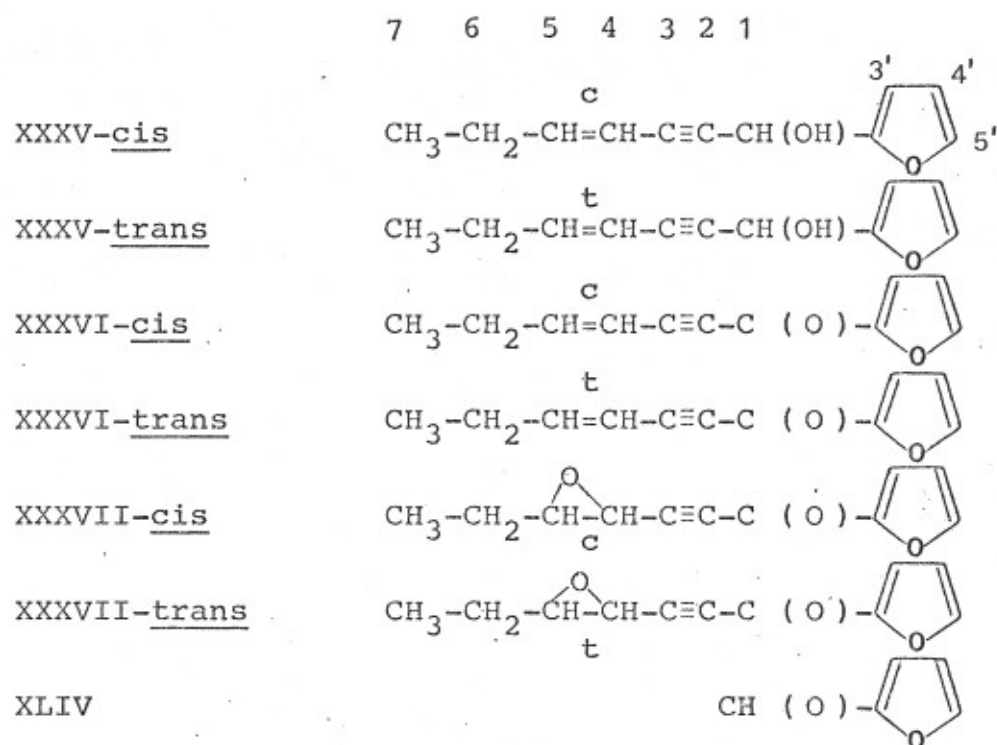
| Composto            | H (ppm)     |             |              |              |             |             |             |             |             |             |                  |            |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------|
|                     | 7           | 6           | 5            | 4            | 2           | 1           | B'          | B           | 1'          | 2'          | OCH <sub>3</sub> | OH         |
| XXVII- <u>cis</u>   | 0,98<br>(t) | 2,2<br>(m)  | 5,91<br>(dt) | ~5,30<br>(m) | 2,88<br>(d) |             |             |             |             |             |                  |            |
| XXVII- <u>trans</u> | 0,98<br>(t) | 2,2<br>(m)  | 6,03<br>(dt) | ~5,4<br>(m)  | 2,57<br>(d) |             |             |             |             |             |                  |            |
| XXX                 |             |             |              |              |             | 9,97<br>(s) | 7,80<br>(s) | 7,80<br>(s) | 7,55<br>(d) | 6,48<br>(d) |                  |            |
| XXII- <u>cis</u>    | 1,01<br>(t) | 2,03<br>(m) | 5,94<br>(dt) | 5,46<br>(dt) |             | 5,47<br>(s) | 7,48<br>(s) | 7,48<br>(s) | 7,66<br>(d) | 6,32<br>(d) | 3,76<br>(s)      | 3,4<br>(s) |
| XXII- <u>trans</u>  | 1,01<br>(t) | 2,31<br>(m) | 6,20<br>(dt) | 5,49<br>(dt) |             | 5,47<br>(s) | 7,48<br>(s) | 7,48<br>(s) | 7,66<br>(d) | 6,32<br>(d) | 3,76<br>(s)      | 3,4<br>(s) |
| XXIII- <u>cis</u>   | 1,15<br>(t) | 2,53<br>(m) | 6,34<br>(dt) | 5,70<br>(dt) |             |             | 7,68<br>(d) | 8,13<br>(d) | 7,64<br>(d) | 6,48<br>(d) | 3,78<br>(s)      |            |
| XXIII- <u>trans</u> | 1,12<br>(t) | 2,30<br>(m) | 6,77<br>(dt) | 5,74<br>(dt) |             |             | 7,61<br>(d) | 8,11<br>(d) | 7,68<br>(d) | 6,47<br>(d) | 3,78<br>(s)      |            |
| XXIV- <u>cis</u>    | 1,17<br>(t) | 1,65<br>(m) | 3,28<br>(dt) | 3,60<br>(dt) |             |             | 7,47<br>(d) | 8,12<br>(d) | 7,68<br>(d) | 6,48<br>(d) | 3,80<br>(s)      |            |
| XXIV- <u>trans</u>  | 1,06<br>(t) | 1,63<br>(m) | 3,2<br>(dt)  | ~3,3<br>(dt) |             |             | 7,45<br>(d) | 8,11<br>(d) | 7,66<br>(d) | 6,47<br>(d) | 3,80<br>(s)      |            |
| J (Hz)              |             |             |              |              |             |             |             |             |             |             |                  |            |
|                     | 7-6         | 6-5         | 5-4          |              | 6-4         |             | 4-2         |             | B-B'        |             | 1'-2'            |            |
| XXVII- <u>cis</u>   | 7,5         | 7,0         | 11,0         |              |             |             | 2,3         |             |             |             |                  |            |
| XXVII- <u>trans</u> | 7,5         | 6,75        | 16,00        |              |             |             | 1,7         |             |             |             |                  |            |
| XXII- <u>cis</u>    | 7,5         | 7,0         | 10,50        |              | ca 1,5      |             |             |             | 0           |             | 16,00            |            |
| XXII- <u>trans</u>  | 7,5         | 6,35        | 16,00        |              | ca 1,6      |             |             |             | 0           |             | 16,00            |            |
| XXIII- <u>cis</u>   | 7,44        | 7,44        | 10,62        |              | 1,24        |             |             |             | 8,0         |             | 15,98            |            |
| XXIII- <u>trans</u> | 7,40        | 6,00        | 16,00        |              | ca 1,0      |             |             |             | 8,50        |             | 16,40            |            |
| XXIV- <u>cis</u>    | 7,0         | 6,0         | 3,60         |              | ~ 0         |             |             |             | 9,0         |             | 17,0             |            |
| XXIV- <u>trans</u>  | 7,4         | 6,4         | < 1          |              | ca 0        |             |             |             | 9,0         |             | 17,0             |            |
| XXX                 |             |             |              |              |             |             |             |             | 0           |             | 16,0             |            |

Tabela 5 - RMN-<sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) de Análogos Benzênicos da Wyerona



| Composto              | H $\delta$ (ppm) |             |              |              |             |             |             |                  |             |             |
|-----------------------|------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|
|                       | 7                | 6           | 5            | 4            | 1           | B'          | B           | OCH <sub>3</sub> | 1(OH)       | 5(OH)       |
| XXXVIII- <u>cis</u>   | 1,03<br>(t)      | 2,0<br>(m)  | 5,97<br>(dt) | 5,6<br>(d)   | 5,4<br>(s)  | 6,75<br>(d) | 7,37<br>(d) | 3,77<br>(s)      | 3,77<br>(s) |             |
| XXXVIII- <u>trans</u> | 1,03<br>(t)      | 2,0<br>(m)  | 6,17<br>(dt) | 5,6<br>(d)   | 5,4<br>(s)  | 6,75<br>(d) | 7,37<br>(d) | 3,77<br>(s)      | 3,37<br>(s) |             |
| XXXIX- <u>cis</u>     | 1,15<br>(t)      | 2,53<br>(m) | 6,27<br>(dt) | 5,67<br>(dt) |             | 6,90<br>(d) | 8,05<br>(d) | 3,91<br>(s)      |             |             |
| XXXIX- <u>trans</u>   | 1,15<br>(t)      | 2,32<br>(m) | 6,61<br>(dt) | 5,70<br>(dt) |             | 6,90<br>(d) | 8,05<br>(d) | 3,90<br>(s)      |             |             |
| XL- <u>cis</u>        | 1,12<br>(t)      | 1,8<br>(m)  | 3,60<br>(dt) | 3,65<br>(d)  |             | 7,10<br>(d) | 8,25<br>(d) | 3,97<br>(s)      |             |             |
| XL- <u>trans</u>      | 0,94<br>(t)      | 1,8<br>(m)  | 3,2<br>(m)   | 3,35<br>(d)  |             | 7,08<br>(d) | 8,24<br>(d) | 3,97<br>(s)      |             |             |
| XLI                   | 0,87<br>(t)      | 1,47<br>(m) | 3,53<br>(m)  | 2,30<br>(d)  | 5,27<br>(s) | 6,73<br>(d) | 7,35<br>(d) | 3,68<br>(s)      | 5,27<br>(s) | 4,20<br>(s) |
| XLII                  |                  |             |              |              | 9,79<br>(d) | 6,90<br>(d) | 7,72<br>(d) | 3,85<br>(s)      |             |             |
|                       | J (Hz)           |             |              |              |             |             |             |                  |             |             |
|                       | 7-6              | 5-4         | 6-5          | 6-4          | B-B'        |             |             |                  |             |             |
| XXXVIII- <u>cis</u>   | 7,5              | 10,0        | 7,0          |              | 9,0         |             |             |                  |             |             |
| XXXVIII- <u>trans</u> | 7,5              | 16,0        | 6,5          |              | 9,0         |             |             |                  |             |             |
| XXXIX- <u>cis</u>     | 8,0              | 11,0        | 7,0          | 0,80         | 9,0         |             |             |                  |             |             |
| XXXIX- <u>trans</u>   | 7,6              | 16,0        | 6,0          | 1,20         | 9,0         |             |             |                  |             |             |
| XL- <u>cis</u>        | 7,4              | 4,1         | 6,5          | ~0           | 9,3         |             |             |                  |             |             |
| XL- <u>trans</u>      | 7,4              | ~2,0        | ~7,0         | ~0           | 9,3         |             |             |                  |             |             |
| XLI                   | 7,0              | 6,5         |              |              | 8,0         |             |             |                  |             |             |
| XLIII                 |                  |             |              |              | 8,6         |             |             |                  |             |             |

Tabela 6 - RMN-<sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) de 1-(p-metoxifenil)hept-4-en-2-in-1-ois  
1-(p-metoxifenil)hept-4-en-2-in-1-onas e dos correspondentes  
epóxidos



| Composto             | H $\delta$ (ppm) |              |              |              |                   |             |              |             |             |
|----------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|                      | 7                | 6            | 5            | 4            | 1                 | 3'          | 4'           | 5'          | OH          |
| XXXV- <u>cis</u>     | 1,02<br>(t)      | ca2,2<br>(m) | 5,93<br>(dt) | 5,5          | $\sim$ 5,5<br>(s) | $\sim$ 6,3  | $\sim$ 6,3   | 7,33<br>(s) | 3,58<br>(s) |
| XXXV- <u>trans</u>   | 1,02<br>(t)      | ca2,2<br>(m) | 6,2<br>(dt)  | 5,5          | $\sim$ 5,5<br>(s) | $\sim$ 6,3  | $\sim$ 6,3   | 7,33<br>(s) | 3,58<br>(s) |
| XXXVI- <u>cis</u>    | 1,13<br>(t)      | 2,50<br>(m)  | 6,33<br>(dt) | 5,65<br>(dt) |                   | 7,27<br>(d) | 5,57<br>(dd) | 7,68<br>(d) | -           |
| XXXVI- <u>trans</u>  | 1,07<br>(t)      | 2,27<br>(m)  | 6,55<br>(dt) | 5,67<br>(dt) |                   | 7,24<br>(d) | 6,55<br>(dd) | 7,67<br>(d) | -           |
| XXXVII- <u>cis</u>   |                  |              |              |              |                   |             |              |             |             |
| XXXVII- <u>trans</u> |                  |              |              |              |                   |             |              |             |             |
| XLIV                 |                  |              |              |              | 9,67<br>(s)       | 7,23<br>(d) | 6,60<br>(dd) | 7,77<br>(d) |             |
|                      | J (Hz)           |              |              |              |                   |             |              |             |             |
|                      | 7-6              | 6-5          | 5-4          | 3'-4'        | 4'-5'             | 6-4         |              |             |             |
| XXXV- <u>cis</u>     | 7,2              | 7,0          | 10,4         |              |                   |             |              |             |             |
| XXXV- <u>trans</u>   | 7,2              | 7,0          |              |              |                   |             |              |             |             |
| XXXVI- <u>cis</u>    | 7,5              | 7,3          | 11,0         | 3,52         | $\sim$ 1,8        | $\sim$ 1    |              |             |             |
| XXXVI- <u>trans</u>  | 7,5              | 7,0          | 16,0         | 3,46         | $\sim$ 1,5        | $\sim$ 1    |              |             |             |
| XXXVII- <u>cis</u>   |                  |              |              |              |                   |             |              |             |             |
| XXXVII- <u>trans</u> |                  |              |              |              |                   |             |              |             |             |
| XLIV                 |                  |              | 3,8          |              | 1,9               |             |              |             |             |

Tabela 7 - RMN-<sup>1</sup>H de cis e trans-1-(2-furil)hept-4-en-2-in-1-óis e 1-(2-furil)hept-4-en-2-in-1-onas (isômeros cis e trans)

### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### III.1. Material e Métodos

Os espectros de IV, Massa e RMN-<sup>1</sup>H foram obtidos nos seguintes aparelhos:

- Espectrofotômetro de IV Perkin-Elmer Modelo 337.
- Espectrofotômetros de RMN Varian Modelos T-60 e XL-100
- Espectrofotômetro de Massa Mat 311 (a 70 ev) da Varian.

Nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H, os deslocamentos químicos são dados em ppm, usando TMS como referência interna a  $\delta = 0$  ppm. Nos espectros de IV, foi usado como referência as absorções do poliestireno a 1601 e 2028 $\text{cm}^{-1}$ .

Para acompanhar as várias reações efetuadas e purificar os produtos obtidos, usamos:

- Cromatografia em Camada Delgada (CCD) de Sílica-Gel HF<sub>254</sub> (0,25 mm de espessura) e Sílica-Gel PF<sub>254</sub> (1,0 mm de espessura)
- Cromatografia em colunas de Sílica-Gel 60 (CC)
- Cromatografia Radial, acelerada por centrifugação com auxílio do Chromatotron<sup>(34,35)</sup> em Sílica-Gel (camada de 1,0 mm)

A visualização em CCD foi feita sob irradiação UV a 254 e 366 nm, e/ou por pulverização com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (solução metanólica a 50%) seguida de aquecimento.

Todos os solventes usados foram previamente tratados e secos de forma usual. A secagem de THF ou Et<sub>2</sub>O foi feita por a-

gitação com KOH em pó (500 ml do éter: 50g de KOH) seguido por filtração e destilação sobre sódio. Obtivemos desta forma éteres altamente anidros.

Os aldeídos usados nas reações de Grignard foram destilados horas antes dos experimentos.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho de P.F. Reichert (placa de aquecimento sob microscópio) e não foram corrigidos.

#### Purificação do $\alpha$ -hidroxiacetilenos

Os  $\alpha$ -hidroxiacetilenos obtidos nas diversas reações entre brometos de alquinilmagnésio e aldeídos necessitaram de uma purificação. Uma técnica muito conveniente para a obtenção destes compostos puros consiste em "filtrar" o produto da reação sobre uma fina camada de sílica. A eluição é realizada com gradiente de polaridade utilizando sucção. Todos os  $\alpha$ -hidroxiacetilenos preparados neste trabalho foram eficientemente purificados utilizando as seguintes condições:

- Coluna 1 cm D.I.
- Massa de sílica = 10 - 15 vezes massa da amostra (50 - 300mg)
- Eluente: Éter de Petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:0 até 30:10
- Volume das frações = 20 - 40 ml (total : 10 frações)

Esta técnica de purificação, que pode ser estendida para qualquer mistura onde o produto principal se encontra em elevadas concentrações (> 60%), está denominada na parte experimental como "Cromatografia Filtrante". É uma técnica muito rápida



(máximo 10 min,) e eficiente.

### III.2. Síntese do Ácido p-Formilcinâmico

#### Tereftalato de dimetila

Ácido tereftálico (70,0 g - 0,422 mol) foi suspenso em MeOH (1 l com 4%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), refluxado durante 6 horas e deixado em repouso à temperatura ambiente. Após 8 horas cristaliza 40,3 g de tereftalato de metila. O éster foi separado por filtração e a solução refluxada por mais 8 horas. Deixada em repouso por uma noite, cristaliza novamente 36,8 g do éster que foi juntado com o obtido anteriormente, lavado com várias porções de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso (5%) para eliminar algum ácido presente, seguido por  $\text{H}_2\text{O}$  até pH  $\sim$  7 e seco em estufa à  $90^\circ\text{C}$  por 3 horas. Forneceu 76,0 g (0,392 moles, rend. 93%) do tereftalato de dimetila.

RMN em  $\text{CCl}_4$  (EO1):

$\delta$  [ppm] 3,95 (s), 6H ( $\text{OCH}_3$ )

8,12 (s), 4H (arom.)

PF  $140^\circ\text{C}$  (Literatura<sup>(44)</sup>):  $139,63^\circ\text{C}$

É pouco solúvel em MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF

Solúvel em  $\text{CHCl}_3$ , acetona.

#### 1,4-Bis(hidroximetil)benzeno

(A) -  $\text{LiAlH}_4$  (7,448g - 0,196 mol) foi suspenso em  $\text{Et}_2\text{O}$  a-

nidro (250 ml) e agitado durante 15 min. A seguir foi adicionado, lentamente, tereftalato de dimetila (30,6g - 0,158 mol) suspenso em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (250 ml).

A solução foi agitada por 2 horas, refluxada por mais 4 e deixada em repouso por uma noite.

O excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi decomposto por lenta adição de  $\text{EtOAc}$ , seguida por  $\text{HCl}$  4N até pH levemente ácido. A solução foi extraída com várias porções de  $\text{Et}_2\text{O}$  e o resíduo, obtido após concentração, da fase orgânica (9,36g) foi lavado com várias porções de ciclohexano (para eliminar algum éster dimetílico não reagido). Permanece insolúvel 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno (recristalização em acetona fornece 0,0493 moles - Rend. 25%).

(B) -  $\text{LiAlH}_4$  (6,067g - 0,160 mol) foi suspenso em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (250 ml) e tereftalato de dimetila (24,8g - 0,128 mol) foi colocado na parte superior de um aparelho de Soxhlet o qual foi ar rastado continuamente para a suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (25 horas de extração contínua).

Após este período, a suspensão foi refluxada por mais 4 horas e em seguida, adicionado lentamente,  $\text{HCl}$  4N até neutralização e a mistura foi concentrada em rotavapor até seca.

O álcool foi extraído em Soxhlet com acetona, fornecendo 14,6 g (0,106 moles - rend. 83%).

Solúvel em acetona,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Pouco solúvel em  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Acetona  $0^\circ\text{C}$ .

Quando recristalizado em acetona, forma cristais em forma de "agulhas".

RMN em acetona- $\text{D}_6$  ( $\text{E O}_2$ ):

$\delta$  3,83 (s), 2H (OH)  
[ppm]

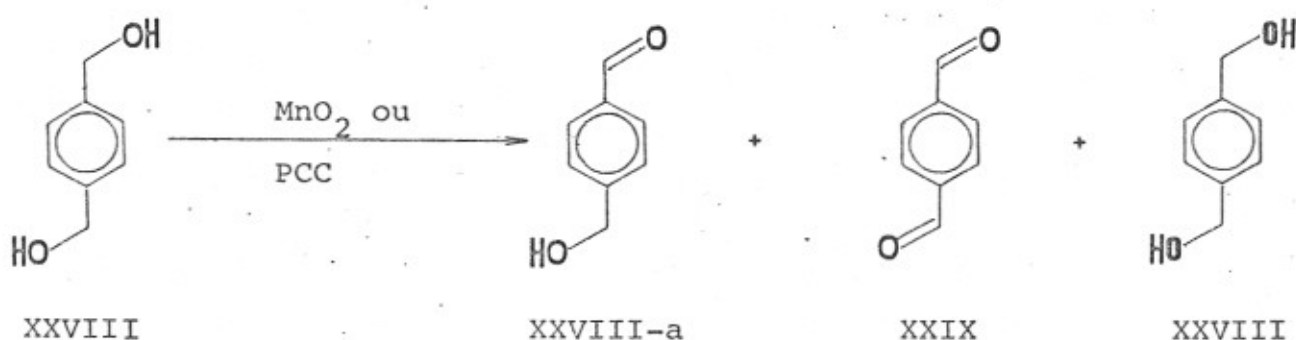
4,58 (s), 4H (CH<sub>2</sub>)

7,3 (s), 4H (arom.)

PF 117-116°C (lit.<sup>(45)</sup> : 118°C)

p-(hidroximetil)benzaldeído

Tentativas de monoxidação do 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno



Como veremos nos experimentos descritos a seguir as tentativas de monoxidar 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno sempre conduziram a misturas de XXVIII-a e XXIX, tanto com MnO<sub>2</sub> ou PCC.

O composto XXVIII-a é um óleo, que se oxida com certa facilidade para ácidos e de difícil isolamento, a não ser por processos cromatográficos refinados e demorados.

Monoxidação de 1,4-bis(hidroximetil)benzeno com clorocromato de piridínio

(A) Clorocromato de piridínio (PCC) (0,594g - 2,75 mmol) foi suspenso em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) e sob agitação foi adicionado 1,4-bis(hidroximetil)benzeno (0,252 g - 1,93 mmol) suspenso em 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente. A reação, acompanhada por CCD, é praticamente completa após 5 minutos. A solução foi filtrada so-

bre Florisil (coluna 1 x 5 cm), o precipitado escuro do oxidante decomposto, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Concentrada fornece 0,204 g (ca 1,5 mmol - rend. ca 82%) de uma mistura de XXVIII-a e XXIX.

Fornece após CCD preparativa, eluente  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) 0,160 g (65% rend.) de XXIX e 0,031 g (rend. 12%) de (XXVIII-a).

(b) - Oxidação idêntica à (A), agora utilizando 0,300 mmol de PCC e 0,314 mmol de 1,4-bis(hidroximetil)benzeno e a reação sendo realizada a  $0^\circ\text{C}$ . Foi completa após 5 minutos, forneceu 0,031 g (ca 74% rend.), sendo 32% de XXIX e 38% de XXVIII-a.

(C) - Procedimento idêntico ao item (B) agora adicionando lentamente, em intervalos de 5 min., pequenas porções de PCC.

Utilizamos 0,348 g (2,52 mmol) de 1,4-bis(hidroximetil)benzeno dissolvido em 8 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 0,539 g (2,50 mmol) de PCC.

Forneceu após CCD preparativa 0,111 g (0,832 mmol - rend. 33%) de XXIX e 0,137 g (1,00 mmol - rend. 40%) de XXVIII-a

#### Monoxidação de 1,4-bis-(hidroximetil)benzeno com Dióxido de Manganês

(D) - Dióxido de manganês (0,478g - 5,50 mmol) foi suspenso em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (6 ml) à temperatura ambiente e então adicionados sob agitação, 1,4-bis(hidroximetil)benzeno (0,477g - 3,45 mmol). A reação foi acompanhada por CCD.

Após 20 minutos, as concentrações de XXVIII, XXVIII-a e XXIX permaneciam praticamente inalteradas. Após 30 minutos, a

solução foi filtrada, fornecendo 0,42 g, sendo 0,220 g (1,59 mmol - rend. 46%) de XXIX e 0,126 g (0,931 mmol - rend. 27%) de XXVIII-a.

(E) - Resultados semelhantes foram obtidos usando acetona e  $\text{Et}_2\text{O}$ , como solvente. A reação foi mais lenta, mas não favoreceu sensivelmente a monoxidação.

Os rendimentos foram ligeiramente menores e ocorreram formação de ácidos.

(F) - Menor proporção entre  $\text{MnO}_2$  e álcool, não favoreceu apreciavelmente a monoxidação.

Utilizando 4,20 mmol de  $\text{MnO}_2$  e 3,12 mmol de álcool XXVIII em 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtivemos 26% de XXVIII-a e 32% de XXIX.

Apenas o rendimento total decresceu, permanecendo algum álcool XXVIII inalterado.

#### Tereftaldeido

Dióxido de manganês (8,0 g - 0,920 mol) foi suspenso em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) e adicionado sob agitação a 1,4-bis(hidroximetil)benzeno (6,4 g - 0,0464 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, filtrada e concentrada em evaporador rotativo.

O precipitado obtido, foi recristalizado em EtOH (dissolvido em EtOH à ebulição e deixado à  $0^\circ\text{C}$  por 30 min.) fornecendo 5,41 g (0,0404 mol - rend. 87%) de tereftaldeído puro.

RMN em  $\text{CCl}_4$  [ $\delta$  04]:

$\delta$  (ppm) 8,13 (s) 4H (arom.)

10,23 (s) 2H (CHO)

PF 116-117°C (lit. <sup>(46)</sup> 115-116°C)

Pouco solúvel EtOH, MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$

Solúvel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , EtOH quente

### Ácido p-formilcinâmico

Tereftaldeido (5,032 g - 0,0376 mmol) e ácido malônico (3,881 g - 0,0373 mol) foram dissolvidos numa mistura de Etanol (30 ml) e piridina (20 ml) e a solução refluxada por uma noite.

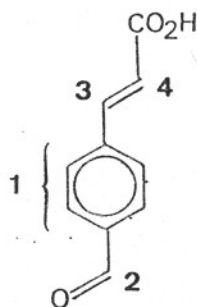
Após 12 horas a mistura foi colocada em HCl aquoso (5%) a 0°C e o precipitado formado foi filtrado e lavado com várias porções de  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido por EtOH e  $\text{Et}_2\text{O}$ . Este precipitado consiste de ácido p-formilcinâmico, tereftaldeido e o diácido (produto de uma dicondensação). O precipitado foi triturado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a fim de eliminar o tereftaldeido que não reagiu, e então extraído o ácido p-formilcinâmico com lavagens sucessivas de acetona a quente. O diácido permaneceu insolúvel.

O extrato acetônico foi concentrado e deixado a 0°C por 2 horas, para cristalização do ácido p-formilcinâmico (4,722g - 0,0272 mol, rend. 73%). Recristalização em etanol é também igualmente satisfatória. Purificação por sublimação com vácuo de trompa d'água (cerca de 50 mm Hg) também fornece o composto puro, mas com rendimentos de apenas 28%. O produto é pouco solúvel em EtOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  quente,  $\text{CHCl}_3$  e moderadamente solúvel em EtOH ,

MeOH e acetona a ebulição. Sublima a cerca de  $245^{\circ}\text{C}$  com alguma de composição.

RMN em acetona hexadeuterada (com 4% de DMSO hexadeuterado - E 04):

| H | $\delta$ (ppm) |
|---|----------------|
| 1 | 7,80 (s)       |
| 2 | 9,97 (s)       |
| 3 | 7,55 (d)       |
| 4 | 6,48 (d)       |



PF  $250 - 252^{\circ}\text{C}$  (Lit. <sup>(47)</sup>) :  $251 - 254^{\circ}\text{C}$

### III.3. Síntese do *c,t*-hex-3-en-1-ino

#### Hex-1-in-4-ol

(A) - Brometo de propargila (1,19 g - 10,0 mmol) e propionaldeído (recém destilado, 0,638g - 13,6 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 ml) foram adicionados a uma suspensão de zinco em pó (0,886 g) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 ml) sob agitação. Alguns cristais de  $\text{I}_2$  foram adicionados e a mistura foi refluxada durante 30 minutos. A mistura foi então vertida sobre HOAc aquoso a  $0^{\circ}\text{C}$  (10%) e extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Forneceu 0,735 g (7,5 mmol - ca 75%) do hex-1-in-4-ol .

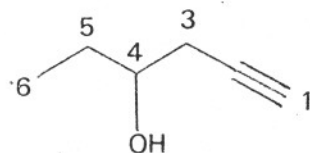
(B) - Zinco em pó (23,0 g ; 0,34 mol , lavado previamente com HCl 5%, seguido por EtOH absoluto,  $\text{Et}_2\text{O}$  e seco em dessecador),



foi suspenso em Et<sub>2</sub>O anidro (50 ml), sob ebulição, alguns cristais de I<sub>2</sub> foram adicionados e em seguida, sob agitação, uma solução de brometo de propargila (31,7 g - 0,266 mol) e propionaldeído (17,2 g - 0,296 mol - recém destilado) em Et<sub>2</sub>O (30 ml) anidro foram adicionados em pequenas porções, de modo a manter um suave refluxo. Após a adição ter se completado, a mistura foi refluída por mais 10 min, e colocada em HCl aquoso (5%) a 0°C, extraído com Et<sub>2</sub>O e concentrada em rotavapor, fornecendo 21,7 g (0,221 mol-rend. 83%) de hex-1-in-4-ol puro.

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H em CCl<sub>4</sub> (E 05):

| H    | δ (ppm)   |                           |
|------|-----------|---------------------------|
| 6    | 0,97 (t)  | J <sub>6-5</sub> = 7,0 Hz |
| 5    | 1,57 (m)  | J <sub>1-3</sub> = 2,5 Hz |
| 1    | 1,93 (t)  | J <sub>3-4</sub> = 6,5 Hz |
| 3    | 2,31 (dd) | J <sub>5-4</sub> = 6,5 Hz |
| (OH) | 2,83 (s)  |                           |
| 4    | 3,63 (m)  |                           |



#### Éster p-toluenosulfônico de hex-1-in-4-ol

(A) - Hex-1-in-4-ol (21,3 g - 0,217 mol) foi dissolvido em 25 ml de piridina, resfriado a 0°C e adicionado sob agitação a 43,85 g (0,230 mol) de cloreto de p-toluenosulfonila e deixado em refrigerador por uma noite. A mistura foi colocada em HCl aquoso (5%) gelado, extraída com Et<sub>2</sub>O e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentrada em rotavapor (25°C) forneceu 37,8 g (0,150 mmol - rend. 69%) do éster.

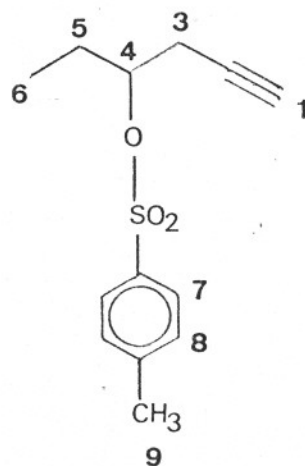


(B) - Resultado semelhante a (A), com rendimento 67%, foi obtido quando a mistura foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente (ca. 25°C), durante 3 horas. Mas no procedimento (A), o derivado éster obtido é mais puro.

(C) - Sob agitação e a 0°C, cloreto de p-toluenosulfonila (17,0 g - 0,089 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de hex-1-in-4-ol (8,3 g - 0,085 mol) em piridina (13 ml). A agitação foi continuada por mais 4 horas (temperatura 0 - 15°C) e a mistura colocada em HCl aquoso (5% a 0°C). Extraída com Et<sub>2</sub>O e concentrada (T < 25°C) fornece o éster puro (15,2 g - 0,060 mmol- rend. 71%)

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H em CCl<sub>4</sub> (E 06)

| H | δ (ppm)   |                           |
|---|-----------|---------------------------|
| 6 | 0,95 (t)  | J <sub>6-5</sub> = 7,0 Hz |
| 5 | 1,82      | J <sub>5-4</sub> = 5,8 Hz |
| 1 | 2,15 (t)  | J <sub>1-3</sub> < 1,5 Hz |
| 9 | 2,57 (s)  | J <sub>7-8</sub> = 8,0 Hz |
| 3 | 2,62 (dd) |                           |
| 4 | 4,62 (m)  |                           |
| 8 | 7,4 (d)   |                           |
| 7 | 7,85 (d)  |                           |



cis,trans-Hex-3-en-1-ino

A uma solução aquosa de KOH 30% (80 ml) contendo go-

tas de "detergente" (\*), sob agitação vigorosa e a  $135^{\circ}\text{C}$  (ebulição) foi adicionado lentamente (\*\*), o éster p-tolueno-aulfonílico (35,7 g - 0,142 mol), que elimina ácido p-toluenosulfônico, destilando (juntamente com  $\text{H}_2\text{O}$ ) o c,t-hex-3-en-1-ino.

O produto foi separado da fase aquosa, fornecendo 9,4 g (0,118 mol - rend. 83%) do enino puro.

No espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ , os prótons acetilênicos dos i sômeros cis e trans absorvem em  $\delta$  2,88 e 2,57 ppm respectivamente. Através da integração da área destes dois picos, calculamos ca. 47% do isômero trans e 53% do isômero cis.

Ver espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  ( E 07 ) nas tabelas 3 e 5

Espectro de infravermelho . ( E 08 , solução de  $\text{CCl}_4$ ):  $\text{max (cm}^{-1}\text{): 3300, 3020, 2960, 2920, 2870, 2090, 1685, 1625, 1460, 1380, 1260, 1210, 1120, 1165, 1140, 955, 850, 635, 610, 470.}$

#### 4,7-dec-5-inodiol

As duas tentativas de preparação do hex-1-in-3-ol a partir do acetileno e butiraldeído conduziram a formação de 4,7-dec-5-inodiol.

(A) - Sob atmosfera de nitrogênio e agitação mecânica ,

(\*) Para aumentar o contato entre as fases aquosa e orgânica. Ausência de um "detergente" diminui a extensão da eliminação conduzindo a baixos rendimentos do enino.

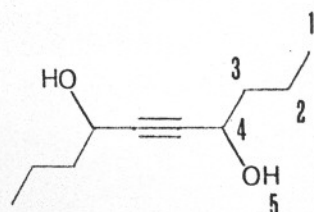
(\*\*) Adição rápida do éster causa formação de duas fases, e diminui o contato entre as soluções  $\text{H}_2\text{O}$  e orgânica, e conseqüentemente a eliminação de ácido p-toluenosulfônico. Aumenta a decomposição, devido ao maior tempo que permanece o éster à altas temperaturas.

EtBr (28,0 g - 0,255 mol) foi adicionado lentamente (durante cerca de 30 minutos) a uma suspensão de Mg (6,172 g - 0,254 mol) em THF anidro (250 ml). A mistura, mantida a 30-35°C, foi borbulhado acetileno num fluxo aproximadamente 1 litro/min. durante 15 min.. A solução, inicialmente homogênea (EtMgBr + HC≡C-MgBr solúveis em THF) torna-se uma "massa sólida branca" de difícil agitação (formação de BrMgC≡CMgBr muito pouco solúvel em THF). Foi resfriada a 0°C e butiraldeído (0,25 mol - 18,0 g) recentemente destilado foi adicionado lentamente durante 20 min. O banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por mais 30 minutos. Depois foi resfriada novamente a 0°C e adicionada solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (150 ml), agitada vigorosamente e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O; as fases orgânicas reunidas e concentradas, fornecendo o produto dicondensado não desejado (17,9 g - 0,105 mol, rend. 84%).

(B) - Reação executada de forma idêntica a anterior, porém mantendo a temperatura a 20-25°C durante o borbulhamento do acetileno. O mesmo diol foi obtido com rendimento de 82%. É um óleo viscoso incolor, solúvel em CHCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>; pouco solúvel em hexano.

Espectro de infravermelho ( E 10 , solução de CCl<sub>4</sub>):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3340, 2950, 2920, 2870, 1670 ( ), 1460, 1375, 1250 , 1150, 1110, 1060, 1025, 935, 900, 840.

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H ( E 09 ) em CCl<sub>4</sub>



| $\delta$ (ppm) | H     |
|----------------|-------|
| 0,8-1,1 (m)    | 1     |
| 1,2-1,8 (m)    | 2 e 3 |
| 4,2-4,5 (m)    | 4 e 5 |

### III.4. Síntese de $\alpha$ -hidroxiacetilenos

#### Preparação de Brometo de Etilmagnésio

Suspendemos aparas de magnésio (0,920 g - 30 mmol) em THF anidro (30 ml), num balão de três bocas (250 ml) equipado com funil de adição, condensador e ampôla evacuada. Adicionamos brometo de etila (4,36 g - 40 mmol) lentamente durante 40 minutos, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. A solução foi então mantida sob agitação por mais 20 minutos à temperatura ambiente e transferida para ampôla evacuada.

A padronização desta solução, feita através do volume de etano liberado na hidrólise, forneceu  $[\text{EtMgBr}] = 1,19 \text{ M}$ .

Se a solução for mantida em repouso por longo período, pode cristalizar EtMgBr. Estes cristais podem ser dissolvidos agitando-se a ampola a  $35^\circ\text{C}$  antes do uso. Esta solução foi utilizada na preparação de brometos de alquinilmagnésio.

#### Preparação do ácido 3-[4-(1-hidroxihept-cis,trans-4-en-2-inil)-1-fenil]prop-trans-2-enóico (XLII-cis e trans)

A uma solução de c,t-hex-3-en-1-ino (0,870 mg - 10,88 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  em THF (5 ml) adicionamos lentamente uma solução (1,19 M) de EtMgBr (8,4 ml - 10,0 mmol). O banho de gelo foi retirado, a solução aquecida lentamente até  $30^\circ\text{C}$  e agitada até cessar evolução de etano (20-25 min.). A mistura foi resfriada novamente a  $0^\circ\text{C}$  e ácido p-formilcinâmico (360 mg - 2,05 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida lentamente até  $15^\circ\text{C}$  e a agitação continuada até completo consumo do aldeído. Esta reação foi acompanhada por CCD (eluente:  $\text{CHCl}_3/\text{acetona } 1:1$ ) e se completou em 35 min.

álcool IV (cis mais trans) com rendimento de 83%. O composto é um óleo incolor, solúvel em  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; moderadamente solúvel em éter de petróleo. Diluído em solventes inertes como  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CCl}_4$ ; protegido de oxigênio e luz, permanece inalterado (a cerca de  $5^\circ\text{C}$ ), durante pelo menos três meses.

Em contato com oxigênio (a  $5^\circ$ ) se oxida lentamente (e com elevados rendimentos) para a cetona correspondente. Nestas condições, após dois meses, apenas pequenas concentrações do álcool (além de "traços" de alguns produtos de decomposição) são detectadas por CCD.

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 13) :

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3020, 2860, 2840, 1200, 1700, 1630, 1600, 1565, 1500 ,  
1430, 1320, 1280, 1200, 1170, 1110, 1090, 1060, 1030, 1010, 980, 950, 835 ,  
780, 720.

Espectro de Massa (E 14):

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 270 | 100 | 165 | 27 |
| 268 | 80  | 163 | 28 |
| 255 | 46  | 153 | 27 |
| 241 | 84  | 152 | 23 |
| 223 | 12  | 131 | 43 |
| 211 | 19  | 115 | 22 |
| 210 | 24  | 107 | 62 |
| 209 | 32  | 103 | 32 |
| 195 | 19  | 91  | 33 |
| 189 | 39  | 79  | 21 |
| 181 | 32  | 77  | 40 |
| 178 | 17  | 73  | 33 |
| 175 | 18  | 72  | 60 |

Preparação de 1(p-metoxifenil)-hept-cis,trans-4-en-2-in-1-ol (XXXVIII-cis e trans)

Numa solução de c,t-hex-3-en-1-ino (529 mg - 6,61 mmol) em THF (8 ml) a 0°C e sob vigorosa agitação foi adicionado lentamente uma solução 1,19 M de EtMgBr (5,5 ml - 6,5 mmol). A solução foi aquecida a 30°C e a agitação prolongada até cessar e volução de etano (15 min.).

Resfriada a 0°C e adicionado p-metoxibenzaldeído (destilado recentemente - 300 mg - 2,2 mmol). O banho de gelo retirado e a agitação mantida até total consumo do aldeído (cerca de 15 min., acompanhado por CCD - eluente: éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O 35:5 - detecção sob irradiação UV - 254 nm). A solução foi resfriada novamente a 0°C e adicionado solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) e agitado vigorosamente. As 2 fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O. As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas em rotavapor (<25°C).

O álcool obtido foi purificado rapidamente por "Cromatografia Filtrante" sobre Sílica Gel (Gradiente de éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O) fornecendo 423 mg (1,96 mmol - rend. 89%).

O produto é um óleo viscoso incolor, solúvel em CHCl<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, CCl<sub>4</sub>, MeOH, hexano. Se decompõe lentamente quando puro (após 12 horas, cerca de 50% se decompõe) e rapidamente (após 10 minutos a decomposição é total) quando sob sílica seca. A decomposição é lenta quando matido em solução a 0°C.

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 37) :

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400, 2980, 2950, 2880, 2840, 2220, 1620, 1590, 1520, 1470, 1450, 1430, 1400, 1340, 1310, 1260, 1180, 1110, 1040, 1000, 970, 840, 810, 770.

V. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E 36 ) na tabela 6.

| m/e | %  | m/e | %   |
|-----|----|-----|-----|
| 216 | 58 | 121 | 23  |
| 201 | 24 | 115 | 21  |
| 199 | 13 | 109 | 35  |
| 187 | 39 | 108 | 100 |
| 185 | 15 | 107 | 17  |
| 159 | 24 | 79  | 14  |
| 158 | 14 | 77  | 39  |
| 145 | 13 | 72  | 13  |
| 144 | 12 | 65  | 13  |
| 135 | 29 | 59  | 20  |
| 128 | 16 | 31  | 20  |

De forma semelhante ao procedimento anterior, preparamos os seguintes álcoois  $\alpha$ -acetilênicos: XXXI, XXXV-cis e trans, XLI, XXXIII. Estas preparações são descritas a seguir:

3-fenil-1-[p(metoxi)fenil]-prop-2-in-1-ol (XXXI)

Preparado a partir de fenilacetileno (0,96 g - 9,4 mmol), EtMgBr (9,4 mmol) e p-metoxibenzaldeído (0,50 g - 4,7 mmol 25 min. de reação). A mistura obtida na reação foi dissolvida em hexano, passada por coluna de sílica gel (7 g) e eluída com hexano até desorção total de fenilacetileno. O álcool foi desorvido com CHCl<sub>3</sub>, (30 ml) fornecendo 1,0 g (4,2 mmol - rend. de 89%). Sub



tâncias muito polares (Intensa coloração vermelha) permanecem ad sorvidos.

O álcool acetilênico XXXI é um óleo viscoso incolor, solúvel em hexano,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Permanece inalterado durante vários meses a  $0^\circ\text{C}$ . Quando deixado à temperatura ambiente e exposto ao ar, sofre lenta o xidação para a cetona correspondente (e alguma decomposição).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) (E 45):

H (ppm)

1 7,0 (s)

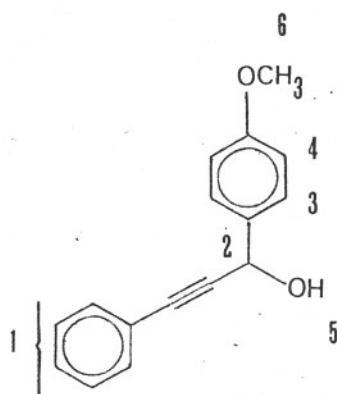
2 5,63 (s)

3 6,93 (dd)  $J_{3-4} = 8,0 \text{ Hz}$

4 7,0 (dd)

5 2,95 (s)

6 8,10 (s)



Preparação de 1-(2-furil)hept-cis,trans-4-en-2-  
in-1-ol (XXXV-cis e trans)

Preparamos a partir de hex-3-en-1-ino (330 mg - 4,12 mmol),  $\text{EtMgBr}$  (4,1 mmol) e furfuraldeído (211 mg - 2,2 mmol). A condensação é completa após 20 minutos (acompanhada por CCD). Foi purificado por "Cromatografia Filtrante" sobre sílica (5 g - elu<sup>u</sup>ido com gradiente de éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) fornecendo 337 mg do álcool XXXV (cis mais trans) puro (1,91 mmol - rend. 87%). Trata-se de um óleo incolor solúvel em hexano,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CCl}_4$ , que se decompõe muito lentamente (a  $5^\circ\text{C}$ ) quando diluído em  $\text{Et}_2\text{O}$  (mantido



dois meses nestas condições, cerca de 70% de álcool, pode ser recuperado puro por rápida filtração sobre sílica, onde ficam adsorvidos os produtos de decomposição altamente polares com intensa coloração vermelha).

V. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E 25 ) na tabela 7

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 26 )

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 3020, 2980, 2920, 1860, 2220, 1620, 1500, 1460, 1390 ,  
1300, 1220, 1180, 1140, 1090, 1065, 1000, 960, 935, 880, 810, 740.

Espectro de Massa ( E 27 ) :

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 176 | 50  | 93  | 21 |
| 161 | 20  | 91  | 97 |
| 159 | 26  | 89  | 18 |
| 147 | 100 | 81  | 52 |
| 133 | 28  | 80  | 25 |
| 129 | 19  | 79  | 33 |
| 119 | 29  | 78  | 31 |
| 116 | 18  | 77  | 67 |
| 115 | 48  | 72  | 35 |
| 107 | 19  | 59  | 50 |
| 105 | 41  | 55  | 40 |
| 97  | 17  | 53  | 27 |
| 95  | 70  | 51  | 46 |

Preparação de 1-(p-metoxifenil)-hept-2-in-1,5-diol (XLI)

Preparamos a partir de hex-1-in-4-ol (569 mg - 5,8

mmol) EtMgBr (11,5 mmol) e p-metoxibenzaldeído (412 mg - 3,0 mmol). O consumo do aldeído é total após 30 minutos. Após purificação por "cromatografia Filtrante" sobre sílica (gradiente de éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O) obtivemos o álcool XLI puro (519 mg - rend. 74%). Trata-se de um óleo viscoso incolor pouco solúvel em hexano; solúvel em CCl<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O. Se decompõe rapidamente mesmo diluído em Et<sub>2</sub>O e a 0°C (Nestas condições, a decomposição é total após dois dias).

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 48) :

$\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 2960, 2920, 1610, 1580, 1510, 1300, 1250, 1170, 1100, 1030, 980, 830, 760.

V. espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E 49) na tabela 6.

Preparação do ácido 3-[4-(1-hidroxi-3-fenil-prop-2-inil)-1-fenil]prop-trans-2-enoico (XXXIII)

Preparamos a partir de fenilacetileno (347 mg - 3,40 mmol), EtMgBr (3,3 mmol) e ácido p-formilcinâmico (104 mg - 0,59 mmol). Purificação: após 40 minutos de reação, a solução foi colocada em H<sub>2</sub>O/gelo e a mistura (pH 9) extraída com Et<sub>2</sub>O (para eliminação de compostos neutros como fenilacetileno). Depois foi acidificada com HCl 5%-0°C (até pH 4) e extraído com várias porções de Et<sub>2</sub>O; seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado. Obtivemos o álcool XXXIII 83 mg (0,30 mmol - rend. 51%); um óleo viscoso, pouco solúvel em Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>. Solúvel em acetona, DMSO. É estável quando mantido a 0°C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/Acetona-D<sub>6</sub>) (E 22):

H      δ (ppm)

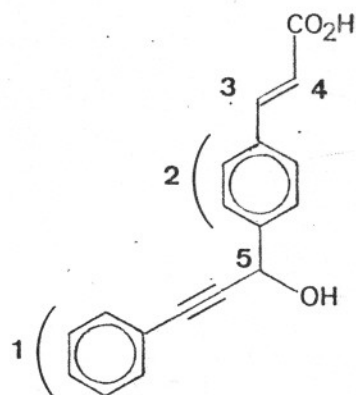
1      7,38 (s)

2      7,66 (s)

3      7,70 (d)      J<sub>3-4</sub> = 16 Hz

4      6,48 (d)

5      5,68 (s)



### III.5. Síntese de α-cetoacetilenos

#### Preparação de 3-[4-(3-fenil-propinoil)-1-fenil]prop-trans-2-enoato de metila (XXXIV)

O ácido XXXIII (48 mg; 0,17 mmol) em Et<sub>2</sub>O (10 ml) foi tratado com diazometano (solução etérea) e o éster obtido após concentração foi colocado numa suspensão de MnO<sub>2</sub> (140 mg; 1,6 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (10 ml) a 20°C. A mistura foi mantida sob agitação até total oxidação do álcool, que foi acompanhada por CCD (Eluente: CHCl<sub>3</sub>) e se completou em 20 minutos. A mistura obtida foi filtrada, concentrada e submetida a CCD preparativa (cromatoplaça 5 x 20 cm, eluente CHCl<sub>3</sub>), que conduziu a cetona XXXIV pura (25mg; 0,086 mmol - rend. 51%). Trata-se de um líquido viscoso incolor (torna-se lentamente escuro quando puro) pouco solúvel em CHCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O e solúvel em DMSO, acetona e MeOH.

Espectro de Infravermelho (E 23, em solução CCl<sub>4</sub>) :

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2920, 2850, 2190, 1730, 1635, 1540, 1430, 1320, 1310, 1275, 1250, 1200, 1165, 1100, 1025, 1010, 990, 980.

#### Preparação de 3-[4-(hept-trans,cis-4-en-2-inoil)-1-fenil]prop-trans-2-enoato de metila (XXIII-cis e trans)

Ao álcool XXII-cis e trans (29 mg - 0,107 mmol), dissolvido em  $\text{CCl}_4$  (4 ml) a  $0^\circ\text{C}$  e sob agitação, adicionamos  $\text{MnO}_2$  (140 mg - 1,6 mmol), o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada até completa oxidação do álcool (20 minutos) que foi acompanhada por CCD (Eluente: éter petróleo / $\text{Et}_2\text{O}$  2:1 detecção sob irradiação UV - 254 nm).

Após filtração e concentração, obtivemos a cetona XXIII-cis e trans pura (26 mg; 0,087 mmol); rend. 91%), Não foi necessário nenhuma purificação. O produto consiste de um sólido incolor de baixo ponto de fusão, solúvel em  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , MeOH, pouco solúvel em hexano e éter de petróleo.

#### Separação dos isômeros cis e trans:

##### 1 - Cromatografia em camada delgada circular preparativa

Foi utilizado um aparelho Chromatotron.

Condições de separação:

Cromatoplaça circular com 25 cm de diâmetro.

Adsorvente: Sílica gel  $\text{PF}_{254}$  com 30% de gesso,  
camada de 1,0 mm

Eluente: Hexano/MeOH 99,70;0,30

Vazão: 8 ml/min (reciclagem do solvente)

Tempo de separação: 4 horas

Detecção por irradiação UV - 254 nm

Quantidade de amostra: 120 mg

Foram obtidas três frações:

|                |                                |           |            |
|----------------|--------------------------------|-----------|------------|
| Fração 1 ..... | isômero <u>cis</u> puro .....  | 56 mg ... | 47%        |
| Fração 2 ..... | mistura <u>cis/trans</u> ..... | 5 mg ...  | 04%        |
| Fração 3 ..... | isômero <u>trans</u> puro..... | 52 mg ... | <u>43%</u> |
|                |                                |           | 94%        |

## 2 - Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (convencional)

Condições de separação:

Cromatoplaça 20 x 20 cm

Adsorvente: Sílica Gel PF<sub>254</sub>, camada de 1,0 mm

Eluente: Hexano/MeOH 99,60:0,40 (Eluição contínua)

Tempo de separação: 7 horas

Quantidade de amostra aplicada: 120 mg

Três frações obtidas:

|                |                                          |           |            |
|----------------|------------------------------------------|-----------|------------|
| Fração 1 ..... | isômero <u>cis</u> puro .....            | 53 mg ... | 44%        |
| Fração 2 ..... | mistura <u>cis</u> mais <u>trans</u> ... | 09 mg ... | 08%        |
| Fração 3 ..... | isômero <u>trans</u> puro .....          | 48 mg ... | <u>40%</u> |
|                |                                          |           | 92%        |

PF de XXIII-cis : 71 - 73°C

PF de XXIII-trans : 61 - 63°C

### 3 - Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (convencional)

Condições de separação:

Cromatoplaça 20 x 20 cm

Adsorvente: Sílica Gel PF<sub>254</sub>, camada de 1,0 mm

Eluente: Hexano/Et<sub>2</sub>O 95,0: 5,0 (Eluição contínua)

Tempo de separação: 8 - 9 horas

Quantidade de amostra aplicada: 130 mg

Três frações obtidas:

|          |                                           |                          |
|----------|-------------------------------------------|--------------------------|
| Fração 1 | ..... isômero <u>cis</u> puro             | ..... 59 mg ... 45%      |
| Fração 2 | .....mistura <u>cis</u> mais <u>trans</u> | .. 13 mg ... 10%         |
| Fração 3 | ..... isômero <u>trans</u> puro           | ... 51 mg ... <u>39%</u> |
|          |                                           | 94%                      |

PF de XXIII-cis : 71 - 73°C

PF de XXIII-trans : 61 - 63°C

Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr)

XXIII-cis (E 17)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2930, 2180, 1710, 1630, 1620, 1600, 1550, 1430, 1410, 1310, 1265, 1200, 1170, 1110, 1000, 980, 960, 930, 850, 765, 735, 715, 670, 610.

XXII-trans (E 20)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2970, 2165, 1710, 1630, 1600, 1560, 1435, 1410, 1320, 1270, 1210, 1170, 1110, 980, 920, 850, 835, 710, 680, 670, 630.

V. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de XXIII-cis (E 15,16) e XXIII - trans (E 19,18) na tabela 5 .

## Espectro de Massa (E 21 ) :

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 268 | 100 | 105 | 23 |
| 253 | 5   |     |    |
| 237 | 13  | 102 | 19 |
| 225 | 13  | 101 | 12 |
| 207 | 11  | 79  | 14 |
| 189 | 35  | 78  | 13 |
| 179 | 14  | 77  | 61 |
| 166 | 11  | 73  | 12 |
| 165 | 35  | 72  | 22 |
| 152 | 11  | 71  | 14 |
| 149 | 17  | 59  | 27 |
| 139 | 14  | 57  | 23 |
| 107 | 57  | 55  | 13 |

De acordo com o procedimento anterior preparamos as seguintes cetonas:

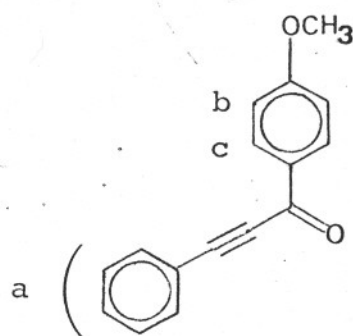
1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-in-1-ona (XXXII)

A partir do álcool XXXI (0,752 g - 3,16 mmol),  $\text{MnO}_2$  (2,0 g - 23 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (10 ml). Reação completa após 20 minutos. A cetona obtida (0,743 g - 3,15 mmol - rend. 100%) é um sólido incolor, solúvel em  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  e pouco solúvel em hexano. Quando recristalizado em  $\text{CCl}_4$  (dissolvido em  $\text{CCl}_4$  a  $30^\circ\text{C}$  e deixado no refrigerador por 1 noite), cristais incolores em forma de "agulhas" são obtidos. Quando recristalizado em  $\text{Et}_2\text{O}$  (dissolvido em  $\text{Et}_2\text{O}$  e deixado concentrar lentamente), cristais "cúbicos" in-

cores são obtidos. É um acetileno muito estável; pode ser mantido seco sem nenhuma decomposição. P.F. 100-101°C (Literatura<sup>(49)</sup>: 100°C):

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H em CCl<sub>4</sub> (E 46):

| H                | δ (ppm)      |                             |
|------------------|--------------|-----------------------------|
| a                | 7,5 (5H, m)  | $J_{b-c} = 8,50 \text{ Hz}$ |
| b                | 7,25 (2H, d) |                             |
| c                | 8,11 (2H, d) |                             |
| OCH <sub>3</sub> | 3,87 (3H, s) |                             |



Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr - E 47):

$\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2190, 1625, 1600, 1565, 1500, 1480, 1435, 1420, 1300, 1290, 1260, 1210, 1170, 1160, 1030, 1020, 1010, 990, 840, 760, 750, 685, 600, 545, 535, 500.

Preparação de 1-(4-metoxifenil)-hept-4-en-2-in-1-ona (XXXIX-cis e trans)

Preparado a partir do álcool XXXVIII-cis e trans (375 mg - 1,73 mmol), MnO<sub>2</sub> (2,2 g - 25 mmol) em CCl<sub>4</sub> (10 ml). A oxidação, acompanhada por CCD (Sílica Gel, eluente éter de petróleo / Et<sub>2</sub>O 35:5) é completa em 15 minutos. Forneceu, após filtração 344 mg (1,61 mmol - rend. 93%) da cetona pura. É um óleo incolor, solúvel em CHCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, hexano que se decompõe lentamente (quando seco), podendo ser conservado diluído em Et<sub>2</sub>O ou CCl<sub>4</sub> (5°C) durante vários meses com pouca decomposição. Tratada com NaBH<sub>4</sub> é



reconvertida no álcool (agitação em THF durante 15 minutos a 20°C - rend. 90%).

Separação dos isômeros por CCD preparativa (elução contínua):

Condições de separação:

Cromatoplaça de Sílica Gel F<sub>254</sub> (20 x 20 cm x 1,0mm)

Eluente: éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O 95:5.

Tempo de separação: 4 horas

Detecção: UV 254 mm

Quantidade de amostra aplicada: 130 mg

Duas amostras foram obtidas:

|          |                                  |       |                 |
|----------|----------------------------------|-------|-----------------|
| Fração 1 | ..... isômero <u>cis</u> .....   | 62 mg | .... 48%        |
| Fração 2 | ..... isômero <u>trans</u> ..... | 57 mg | .... <u>44%</u> |
|          |                                  |       | 92%             |

V. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto XXXIX-cis (E 39,40) e XXXIX-trans (E 42,43) na tabela 6.

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 41 )

XXXIX-cis e trans

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3000, 2960, 2930, 2870, 2840, 2180, 1635, 1600, 1570, 1510 ,  
1460, 1420, 1400, 1320, 1300, 1260, 1170, 1140, 1110, 1090, 1030, 960, 930 ,  
870, 840, 760, 690, 620.

## Espectro de Massa (E 44 ):

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 214 | 100 | 105 | 13 |
| 185 | 9   | 92  | 20 |
| 171 | 48  | 77  | 46 |
| 135 | 40  | 64  | 12 |
| 128 | 20  | 63  | 12 |
| 115 | 10  | 59  | 11 |
| 107 | 17  | 51  | 8  |

Preparação de 1-(2-furil)hept-cis,trans-4-en-2-in-1-ona (XXXVI-cis e trans)

Preparamos a partir do álcool XXXV-cis e trans ( 155 mg - 0,88 mmol),  $\text{MnO}_2$  (1,0 g - 11,5 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (8 ml). A reação, acompanhada por CCD (Eluente: éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1 e revelação a 254 nm), se completa em 20 minutos. A solução foi filtrada sobre pequena camada de sílica (onde ficam adsorvidas pequenas quantidades de produtos altamente polares de coloração vermelho intenso). A cetona obtida (136 mg - 0,78 mmol, rend. 89%) é um óleo incolor que se decompõe lentamente em substâncias muito polares, intensamente coloridas (diluída em  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{CCl}_4$  e mantida a 0°C, cerca de 10% se decompõe por mes).

Os isômeros cis/trans foram separados por CCD preparativa com eluição contínua.

Condições de separação:

Cromatoplaça: 20 x 20 cm

Adsorvente: Sílica gel F<sub>254</sub>, camada 1,0 mm

Eluente: Hexano/MeOH 99,70:0,30

Tempo de eluição: 5 horas

Quantidade de amostra aplicada: 130 mg

Deteção: por irradiação UV - 254 nm.

Três "zonas" removidas da cromatoplaca:

|          |                                      |       |         |
|----------|--------------------------------------|-------|---------|
| Fração 1 | ..... isômero <u>cis</u> puro.....   | 62 mg | ... 48% |
| Fração 2 | ..... mistura <u>cis/trans</u> ..... | 08 mg | ... 06% |
| Fração 3 | ..... isômero <u>trans</u> puro..... | 52 mg | ... 40% |
|          |                                      |       | 94%     |

Espectros de Infravermelho (filme líquido)

XXXVI-trans (E 31)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3120,2960,2920,2860,2840,2170 ,  
1630,1615,1560,1460,1390,1300,1220,1170,1135,1070,1120,1110,900,  
885,870,760,740.

XXXVI-cis (E 29)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3120,2960,2920,2860,2840,1625,1600,  
1560,1460,1390,1300,1230,1220,1165,1130,1090,1070,1010,945,895 ,  
880,840,760,740,680.

## Espectro de Massa (E 32):

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 174 | 91  | 91  | 16 |
| 145 | 15  | 79  | 11 |
| 131 | 32  | 78  | 17 |
| 117 | 33  | 77  | 70 |
| 115 | 16  | 72  | 16 |
| 95  | 100 | 63  | 19 |
| 107 | 15  | 59  | 20 |
| 105 | 10  | 51  | 29 |
| 103 | 16  | 50  | 13 |
|     |     | 31  | 23 |
|     |     | 29  | 12 |

V. Espectros de RMN- $^1\text{H}$  de XXXVI-cis (E 28 ) e XXXVI-trans (E 30 ) na tabela 7.

Redução de XXIII-cis com  $\text{NaBH}_4$ 

Em THF (4 ml) dissolvemos a cetona XXIII-cis (27 mg - 0,10 mmol) e um excesso de  $\text{NaBH}_4$  (25 mg - 0,66 mmol). A mistura foi agitada até completa conversão no álcool XXII-cis. A reação foi acompanhada por CCD (Eluente éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1) e se completou em 15 - 20 minutos. Depois foi colocada em  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 ml) e o álcool XXII-cis obtido (22 mg - 0,082 mmol, rend. 82%) foi purificado por CCD preparativa (cromatoplaça 5 x 20 cm - Eluida com éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1).

V. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E 12 ) na tabela 5.

### III.6. Síntese de $\alpha$ - $\beta$ -epoxiacetilenos

#### Preparação de 1-(2-furil)hept-cis-4,5-epoxi-2-in-1-ona (XXXVII-cis)

(A) - O composto XXXVI-cis (133 mg - 0,76 mmol) foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) e adicionado solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  (0,5 M - 5 ml). Sob agitação foi adicionado ácido m-cloroperbenzôico (0,91 mmol - 185 mg de um produto comercial contendo 85% do perácido). Após 8 horas de reação, apenas traços do epóxido é observado por CCD. É um sistema oxidante muito brando para a epoxidação de ligações duplas  $\alpha,\beta$ -acetilênicas.

(B) - O composto XXXVI-cis (105 mg - 0,60 mmol) foi colocado em uma suspensão de  $\text{NaHCO}_3$  (2 g) em  $\text{CHCl}_2$  (10 ml); adicionado do ácido m-cloroperbenzôico (0,64 mmol) e a mistura deixada em refrigerador ( $5^\circ\text{C}$ ) por 12 horas. Apenas traços de epóxido é detectada por CCD.

(C) - Em  $\text{CCl}_4$  (5 ml) contendo ácido m-cloroperbenzôico (0,51 mmol) foi dissolvido o composto XXXVI-cis (80 mg - 0,46 mmol). A epoxidação, acompanhada por CCD (Eluente éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1) é muito lenta - após 3 horas pequenas concentrações do epóxido são detectadas.

(D) - Em  $\text{CCl}_4$  (0,5 ml) foram dissolvidos o acetileno XXXVI-cis (28 mg - 0,16 mmol) e ácido m-cloroperbenzôico (0,17 mmol). A solução foi colocada num tubo de RMN e aquecida a  $50^\circ\text{C}$ . A epoxidação foi acompanhada registrando-se os espectros de RMN periodicamente (V. fig. 2). Após 3 horas, nenhum sinal de absorção dos

prótons olefínicos ( $\delta$  5,99 (dt) e 5,31 (d)) é observado. A absorção dos dois prótons do anel epóxido é verificado a  $\delta$  3 - 3,7 ppm. O ácido formado e o excesso de perácido foram eliminados por extração com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10% ( $0^\circ\text{C}$ ). O epóxido cis foi purificado por CCD preparativa (Cromatoplaça 5 x 20 cm; Sílica Gel F<sub>254</sub> - camada de 1 mm - Eluente éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1) fornecendo 12 mg - rend. 43%.

Espectro de Infravermelho (filme líquido - E 33 )

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3220,3060,3020,2960,2940,2310,1840,1810,1780,1610 , 1500,1465,1440,1400,1350,1330,1260,1220,1190,1150,1120,1060,990, 960,935,925,840,860,790,710,680,640.

Espectro de Massa (E 34 )

| m/e | %  | m/e | %   |
|-----|----|-----|-----|
| 190 | 30 | 104 | 37  |
| 162 | 10 | 95  | 100 |
| 161 | 67 | 92  | 16  |
| 149 | 15 | 77  | 29  |
| 132 | 80 | 75  | 26  |
| 119 | 7  | 72  | 24  |
| 105 | 11 |     |     |

Preparação de 3-[4-(hept-cis-4-epoxi-2-inoil)-1-fenil]prop-trans-2-enoato de metila (XXIV-cis)

O composto XXIII-cis (32 mg - 0,120 mmol) e ácido metá-cloroperbenzôico (0,124 mmol) foram dissolvidos em  $\text{CCl}_4$  (2 ml)

e aquecidos a  $50^{\circ}\text{C}$ . A epoxidação (acompanhada por CCD) se completou em 8 horas, quando a solução foi colocada em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso gelado (5% - 5 ml) e extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$ . O epóxido foi purificado por CCD preparativa (Cromatoplaça 5 x 20 cm eluída com éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1) fornecendo 15 mg (0,0528 mmol - rend. 44%). É um sólido incolor pouco solúvel em éter de petróleo, hexano,  $\text{CCl}_4$  ( $0^{\circ}\text{C}$ ); solúvel em  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CCl}_4$  e  $\text{CHCl}_3$ . Pode ser eficientemente recristalizado em  $\text{CCl}_4$  (dissolução em  $\text{CCl}_4$  a  $\sim 40^{\circ}\text{C}$  e resfriamento  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas).

PF :  $81-83^{\circ}\text{C}$  .

V. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (E 50 ) na tabela 5.

Espectro de Massa (E 53 )

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 284 | 74  | 138 | 28 |
| 255 | 60  | 127 | 20 |
| 254 | 18  | 119 | 30 |
| 226 | 60  | 117 | 31 |
| 198 | 100 | 102 | 20 |
| 189 | 38  | 81  | 14 |
| 156 | 14  | 77  | 16 |
| 155 | 23  | 75  | 16 |
| 140 | 16  | 72  | 16 |
| 139 | 75  | 59  | 22 |

Espectro de Infravermelho (E 51 - solução de  $\text{CCl}_4$ )

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2950, 2920, 2870, 2200, 1725, 1645, 1600, 1560, 1460, 1430 ,  
1410, 1375, 1350, 1310, 1265, 1230, 1200, 1170, 1110, 1040, 1010, 980, 925 ,  
910, 875, 840, 710, 670.



Preparação de 3-[4-(hept-trans-4-epoxi-2-inoil)-  
1-fenil]prop-trans-2-enoato de metila (XXIV-trans)

Preparado de forma similar ao epóxido XXIV-cis, a partir da cetona XXIII-trans (27 mg - 0,101 mmol) e ácido MCPB (0,109 mmol) em CCl<sub>4</sub> (2 ml). O epóxido obtido (12 mg - 0,0423 mmol, rend. 42%) é um óleo viscoso, pouco solúvel em hexano e éter de petróleo, sendo solúvel em CCl<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>.

V. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (E 52) na tabela 5.

Tentativa de epoxidação do álcool XXXV-cis e trans

O acetileno XXXV (cis mais trans) (33 mg - 0,188 mmol) e ácido MCPB (0,203 mmol) foram dissolvidos em CCl<sub>4</sub> (0,5 ml).

A solução foi colocada em tubo de RMN (diâmetro 0,5 cm) e aquecida inicialmente a 30°C. A epoxidação foi acompanhada por RMN-<sup>1</sup>H. Após 1 hora, nenhum epóxido foi observado (absorções a  $\delta$  3 - 3,7 correspondentes aos prótons do anel epóxi) e a solução foi aquecida a 40°C. Após 20 minutos, o álcool de partida se decompõe totalmente (em vários compostos muito polares com intensa coloração vermelho).

Preparação de 1-(4-metoxifenil)-hept-cis-4,5-  
epoxi-2-in-1-ona (XL-cis)

Dissolvemos ácido meta-cloroperbenzôico (0,163 mmol) e o composto XXXIX-cis (33 mg - 0,154 mmol) em CCl<sub>4</sub> (3,0 ml) e a-



quecemos a mistura a 55°C. A epoxidação foi acompanhada por CCD (Eluente: éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O 4:1) e se completou em 2 horas. A mistura foi diluída em Et<sub>2</sub>O e extraída com várias porções de so solução aquosa 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gelado (5 x 10 ml). A fase orgânica livre de ácidos foi concentrada e submetida a CCD preparativa (cromatoplaça 5 x 20 cm eluída três vezes com éter de petróleo/Et<sub>2</sub>O 3:1), que conduziu ao epóxido XL-cis puro (um líquido incolor - 18 mg; 0,078 mmol; rend. 51%).

Espectro de Infravermelho (E 55 , em solução de CCl<sub>4</sub>)  
 $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2960,2920,2890,220,1645,1595,1570,1510,1460,1435 ,  
 1420,1375,1320,1310,1300,1270,1255,1180,1160,1115,1030,925,910 ,  
 860,840,685,600.

Espectro de Massa (E 56):

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 230 | 32  | 119 | 16 |
| 201 | 23  | 117 | 16 |
| 172 | 25  | 115 | 16 |
| 145 | 13  | 101 | 16 |
| 135 | 20  | 92  | 11 |
| 129 | 10  | 77  | 14 |
| 144 | 100 | 75  | 10 |

Preparação de 1-(4-metoxifenil)-hept-trans-4,5-epoxi-  
2-in-1-ona (XL-trans)

O epóxido XL-trans foi preparado e purificado de forma similar ao seu isômero XL-cis. Partimos do composto XXXIX-trans (29 mg - 0,136 mmol) e ácido meta-cloroperbenzôico (0,140 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (3 ml) a  $55^\circ\text{C}$ . A epoxidação se completou em 2 horas e conduziu após purificação ao epóxido XL-trans puro (um líquido incolor - 15 mg; 0,065 mmol - rend. 48%).

Espectro de Infravermelho (E 58 - em solução de  $\text{CCl}_4$ )  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960,2920,2860,2200,1645,1595,1570,1505,1460,1420 ,  
 1350,1310,1270,1255,1180,1165,1110,1030,925,910,840,685,600.

Espectro de Massa (E 59 ) :

| m/e | %   | m/e | %  |
|-----|-----|-----|----|
| 230 | 40  | 129 | 10 |
| 201 | 27  | 115 | 19 |
| 172 | 32  | 101 | 18 |
| 145 | 14  | 92  | 12 |
| 144 | 100 | 77  | 12 |
| 135 | 29  | 75  | 11 |
|     |     | 74  | 10 |

#### IV. CONCLUSÃO

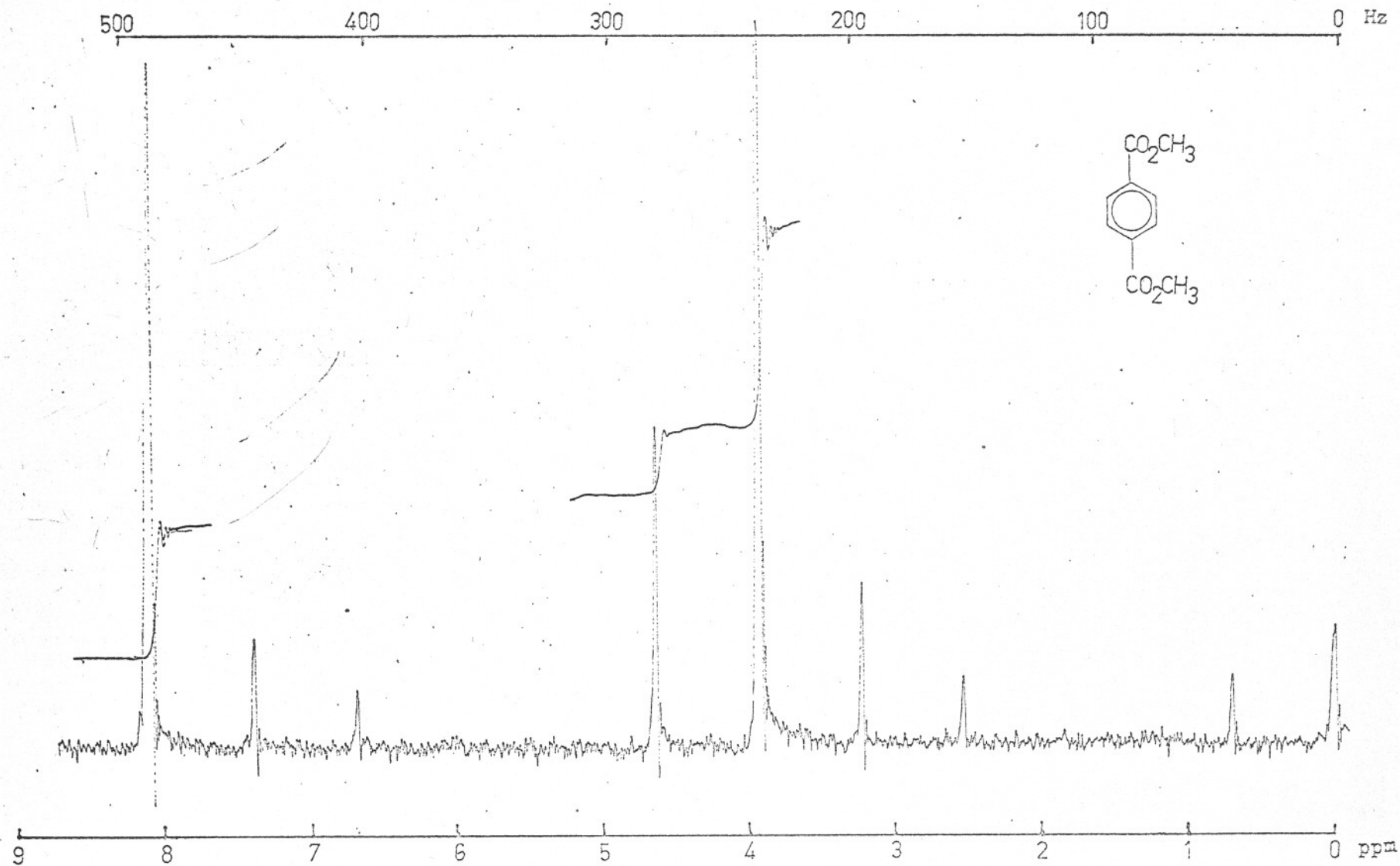
Os análogos benzênicos XXIII-cis e XIII-trans da wye rona, que sintetizamos neste trabalho, mostraram extraordinárias estabilidades em se tratando de  $\alpha$ -cetoacetilenos. Por outro lado, os análogos benzênicos XXIV-cis e XXIV-trans da epoxi-wyerona apresentaram estabilidades mais reduzidas, enquanto que os análogos XXII-cis e XXII-trans de wyerol se oxidam com muita facilidade para as correspondentes cetonas XXIII-cis e XXIII-trans.

As diversas reações envolvidas nas sínteses destes compostos foram estudadas inicialmente com moléculas modelos , quando foram obtidos os  $\alpha$ -hidroxiacetilenos XXXIII, XLI, XXXI , XLII-cis e trans, XXXV-cis e trans, XXXVIII-cis e trans; as cetonas XXXIV, XXXII, XXXVI-cis, XXXVI-trans, XXXIX-cis, XXXIX-trans e os epóxidos XL-cis, XL-trans e XXXVII-cis.

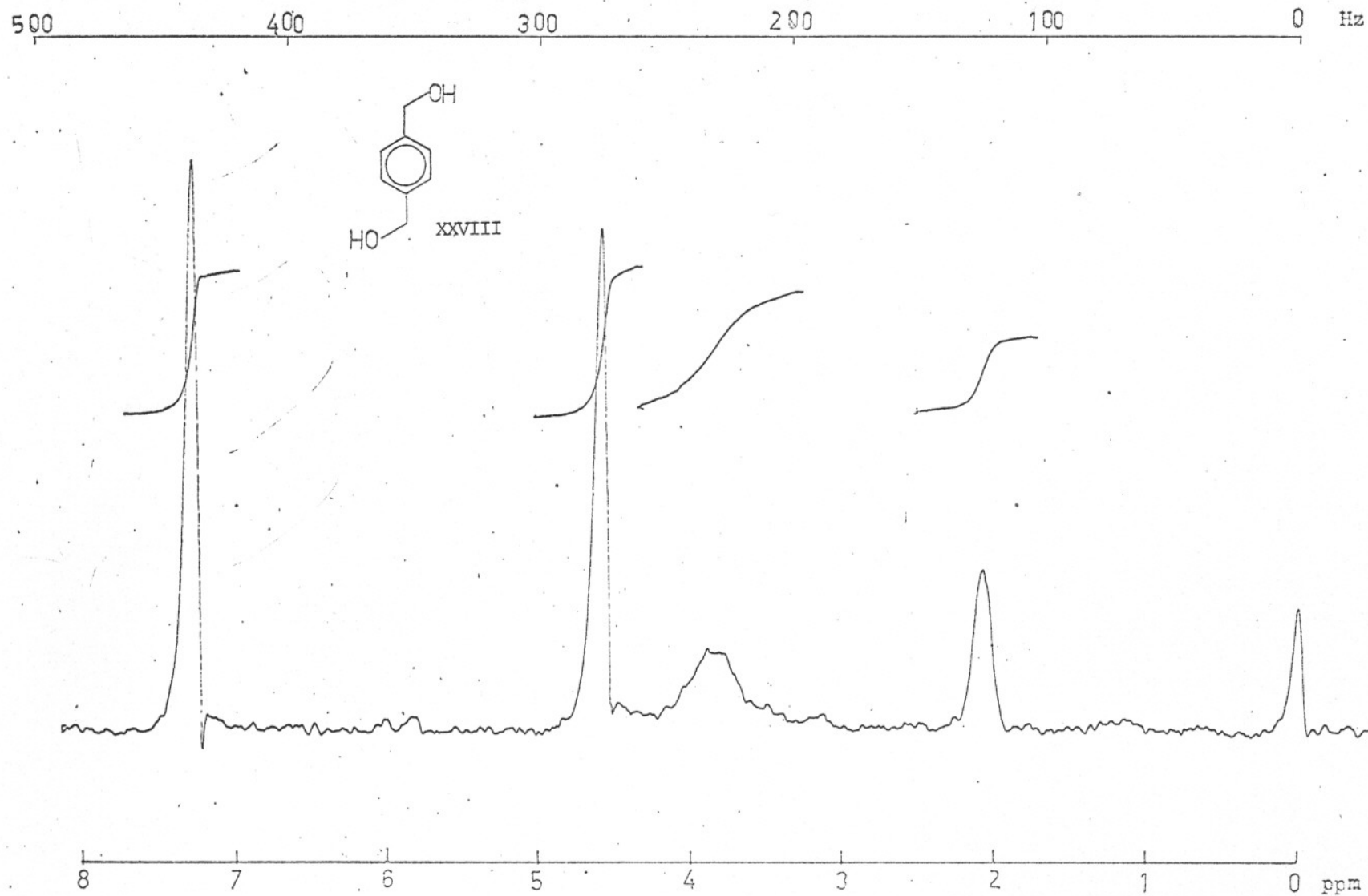
Com exceção dos acetilenos XXXI e XXXII, todos os demais ainda não foram descritos na literatura e ainda exceto estes dois compostos, todos os demais possuem reduzidas estabilidades.

Numerosos acetilenos  $\alpha$ -carbonílicos (naturais e sintéticos) são ativos contra fungos e bactérias<sup>(11)</sup>. Infelizmente, a instabilidade destas moléculas têm sido um dos principais fatores limitantes para sua aplicação farmacológica.

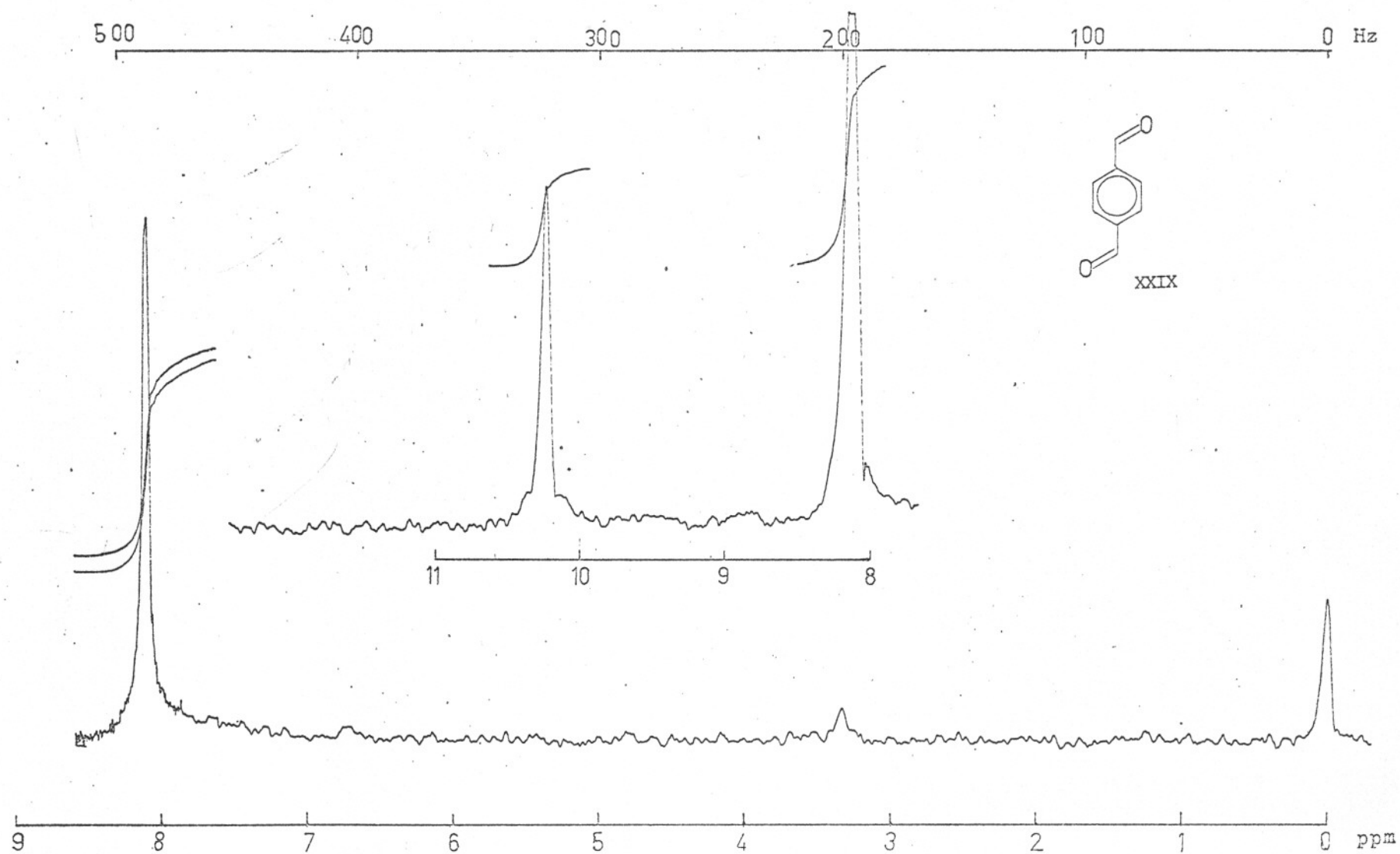
Os acetilenos mais estáveis XXIII-cis, XXIII-trans , XXIV-cis, XXIV-trans serão submetidos a testes fungicidas.



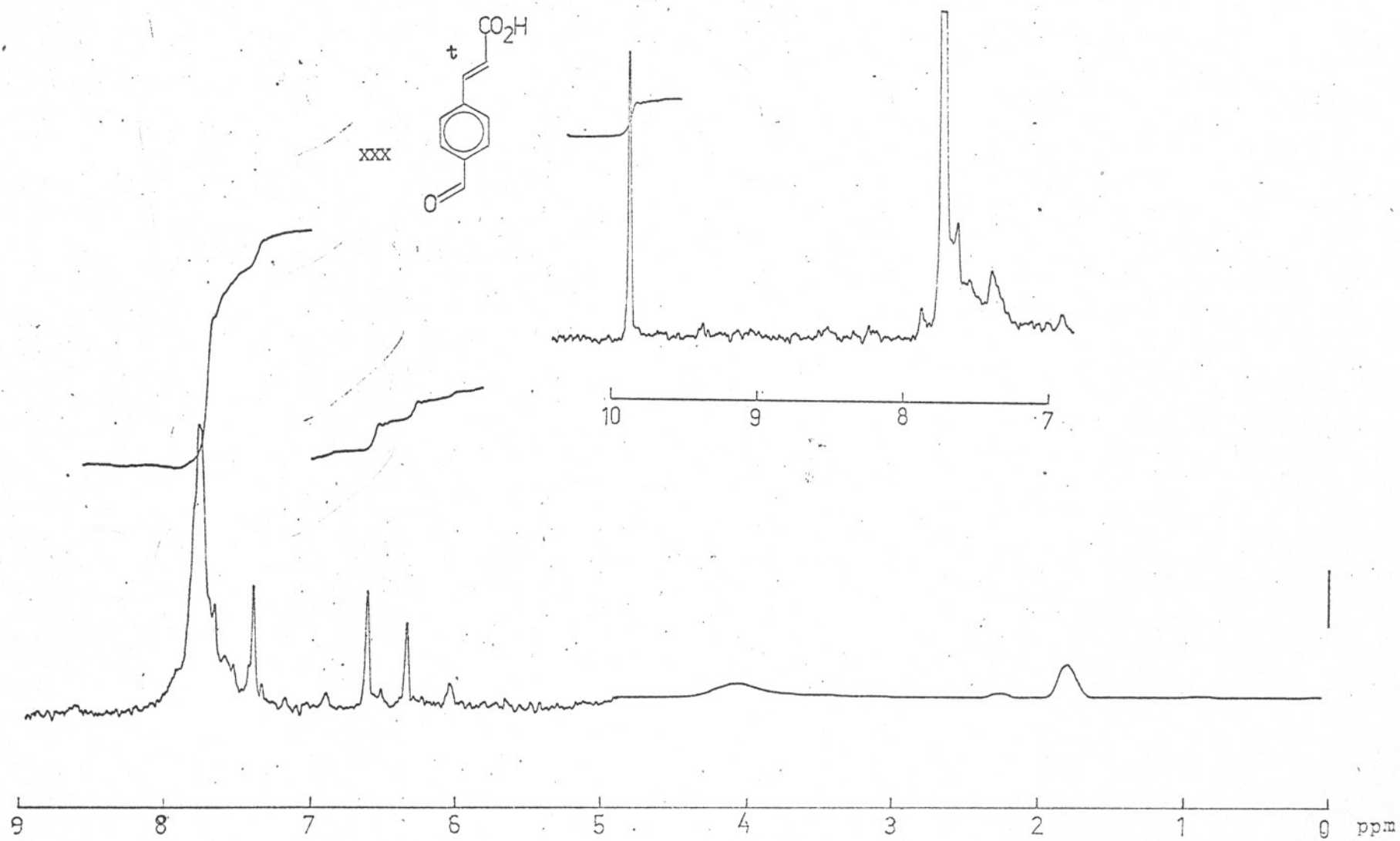
E 01 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do tereftalato de dimetila  
(em  $\text{CCl}_4$ )



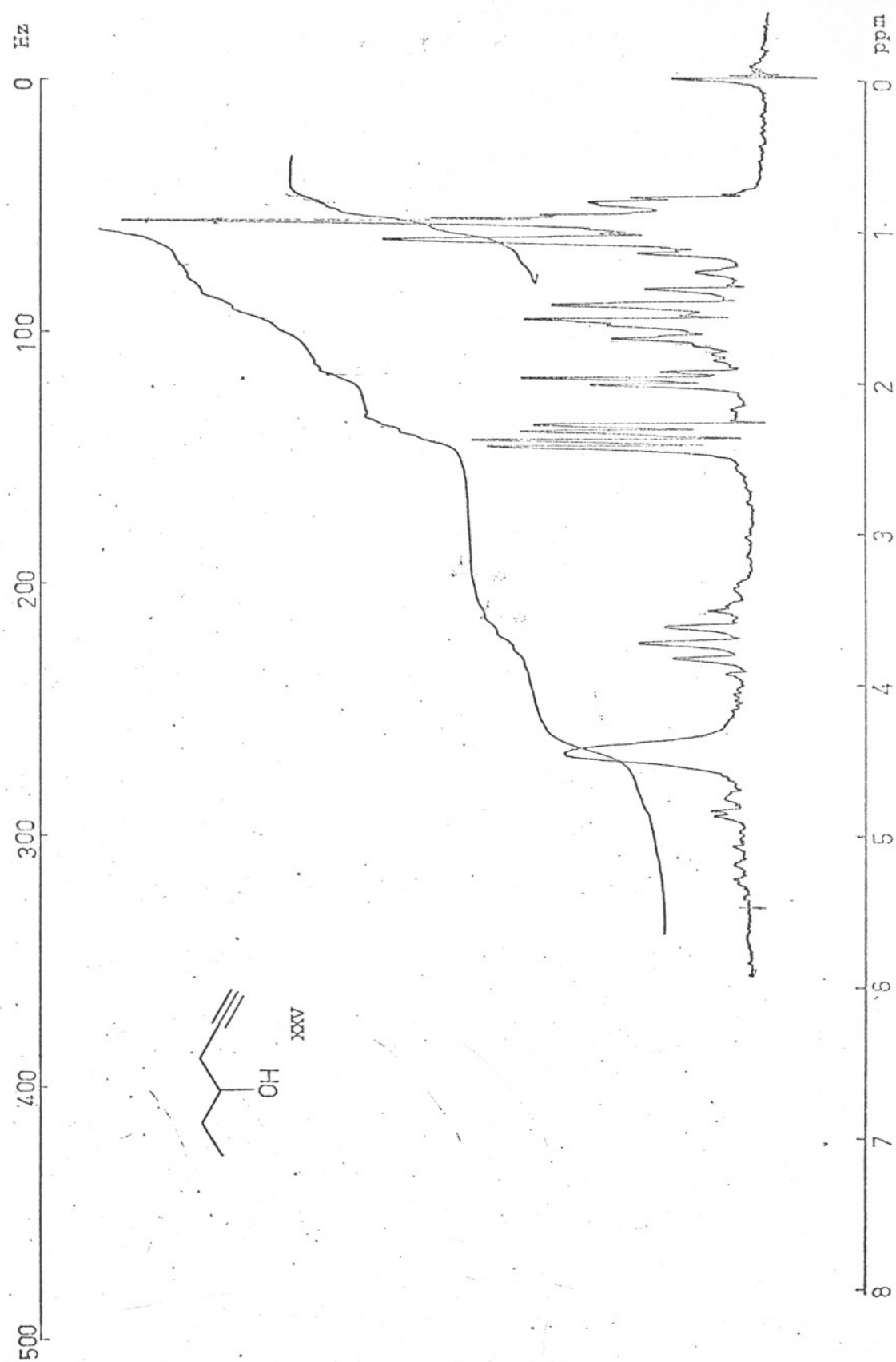
E 02 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do 1,4-Bis (hidroximetil)-  
benzeno (em acetona hexadeuterada)



E 03 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60MHz) do tereftaldeido (em  $\text{CCl}_4$ )

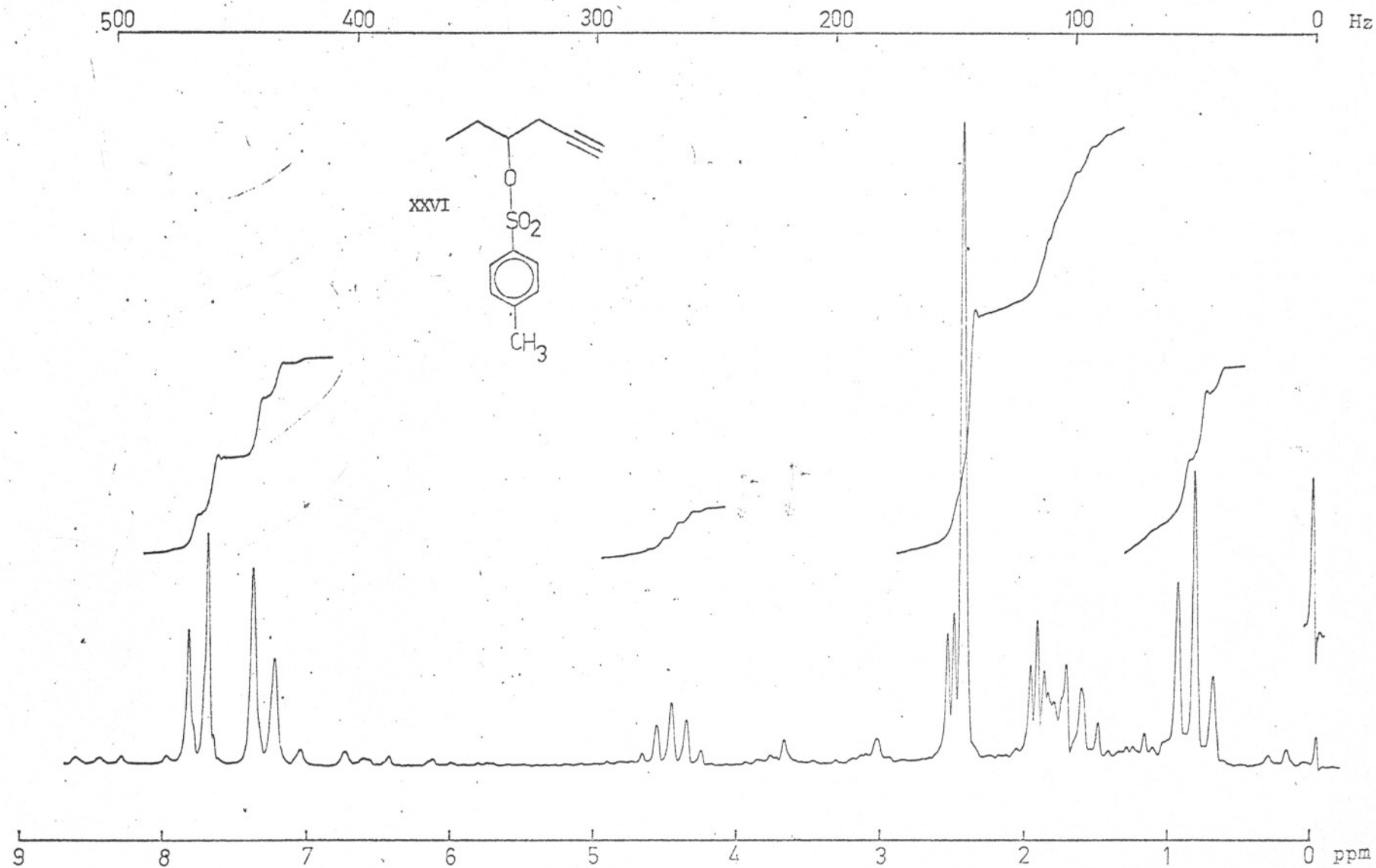


E 04 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do ácido p-formilcinâmico  
(em acetona hexadeuterada com 4%DMSO hexadeuterado)

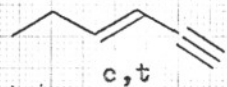


E 05 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do hex-1-en-4-ol (em  $\text{CCl}_4$ )



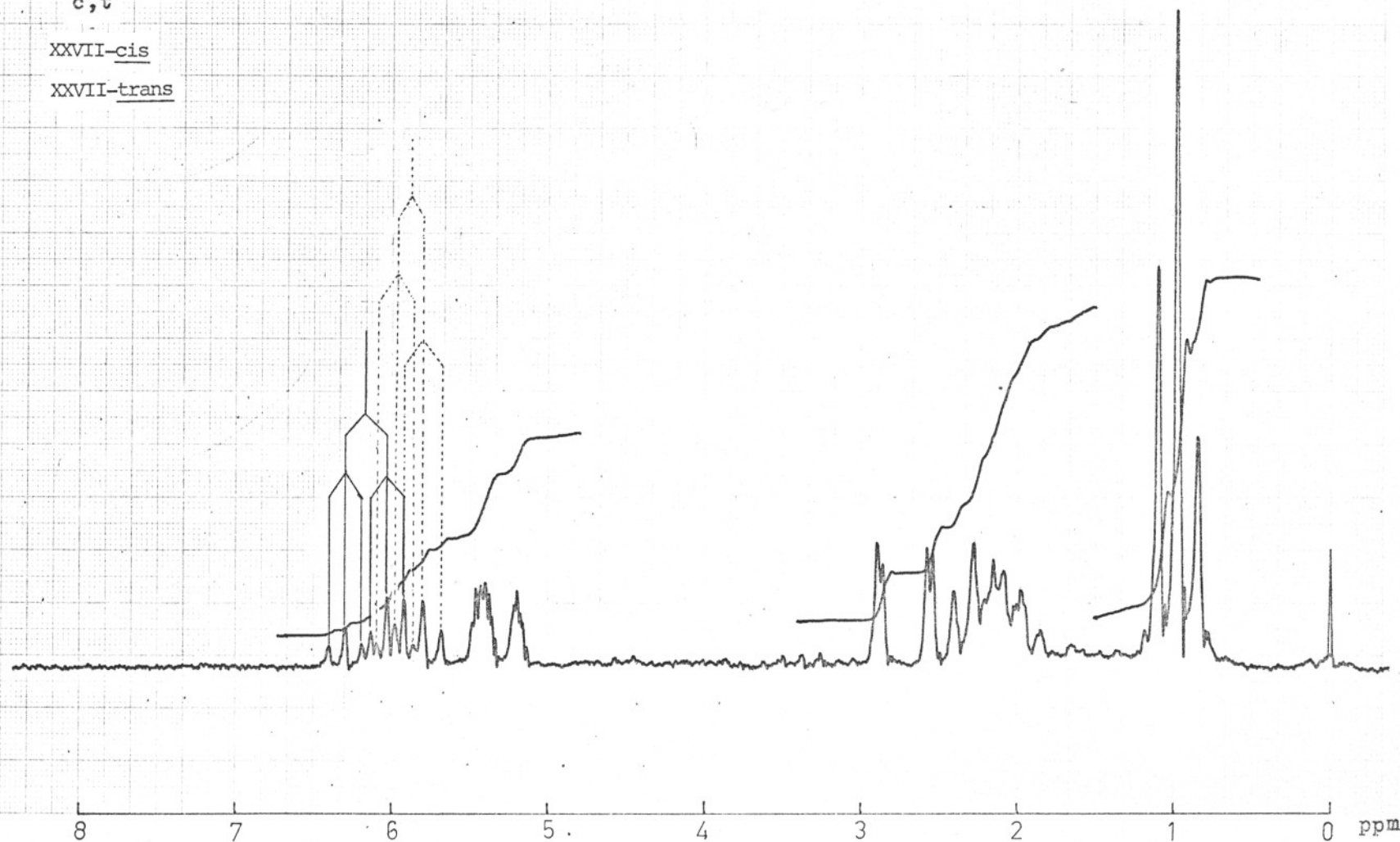


E 06 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60MHz) do éster p-tolueno sulfonilico do hex-1-in-4-ol (em CCl<sub>4</sub>)

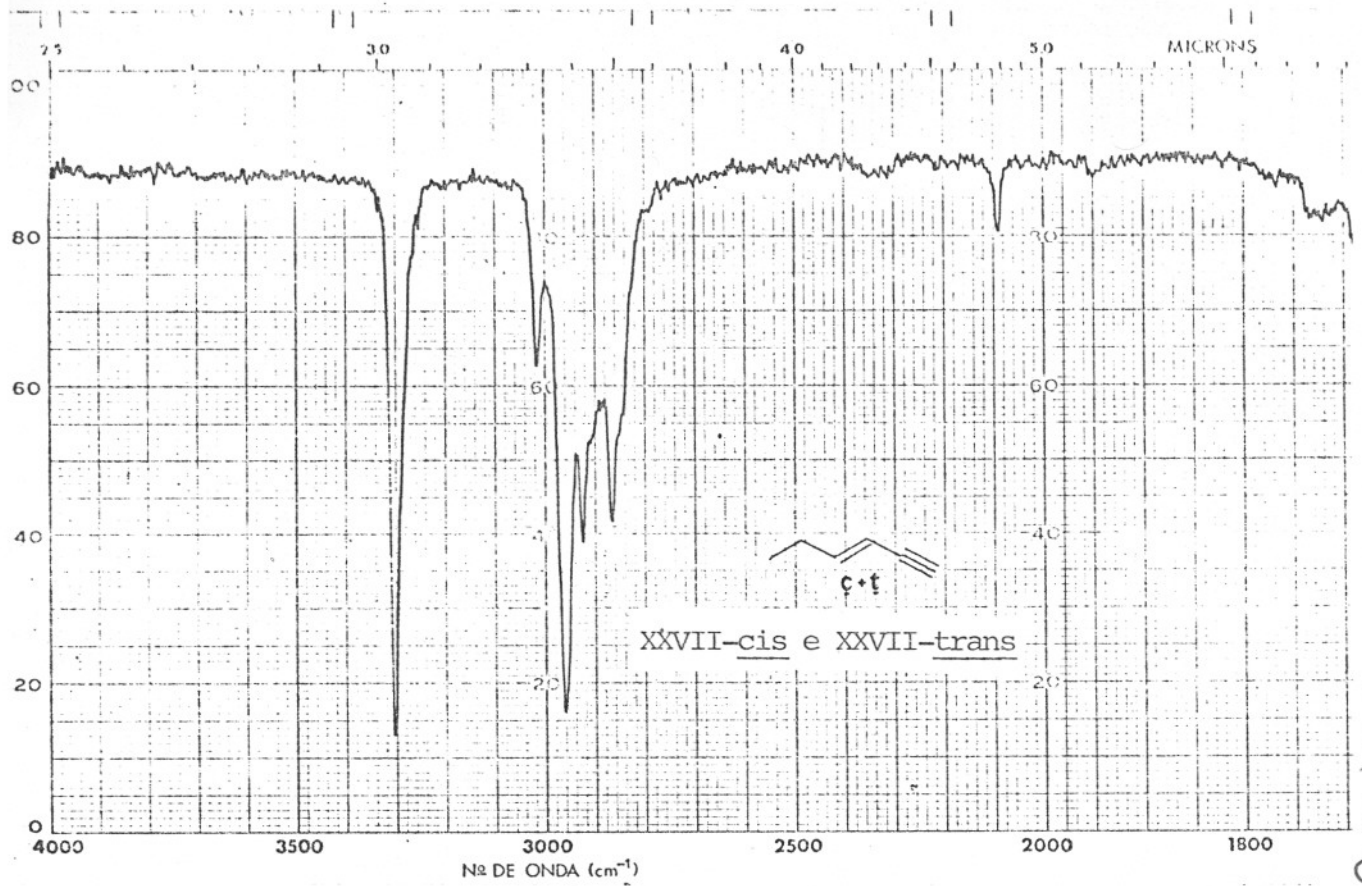


XXVII-cis

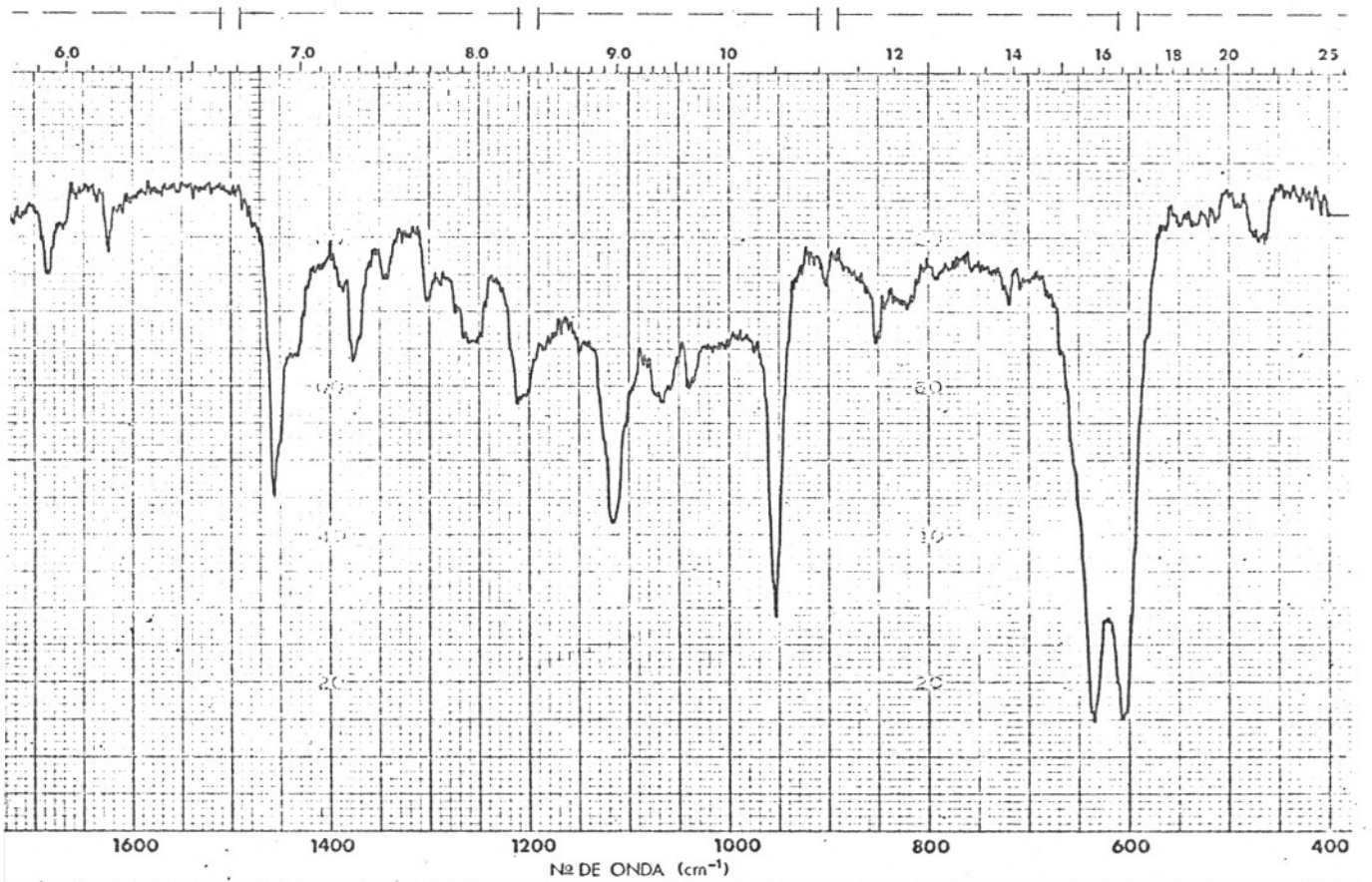
XXVII-trans



E 07 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do cis e trans-hex-3-en-1-ino  
(em CCl<sub>4</sub>)

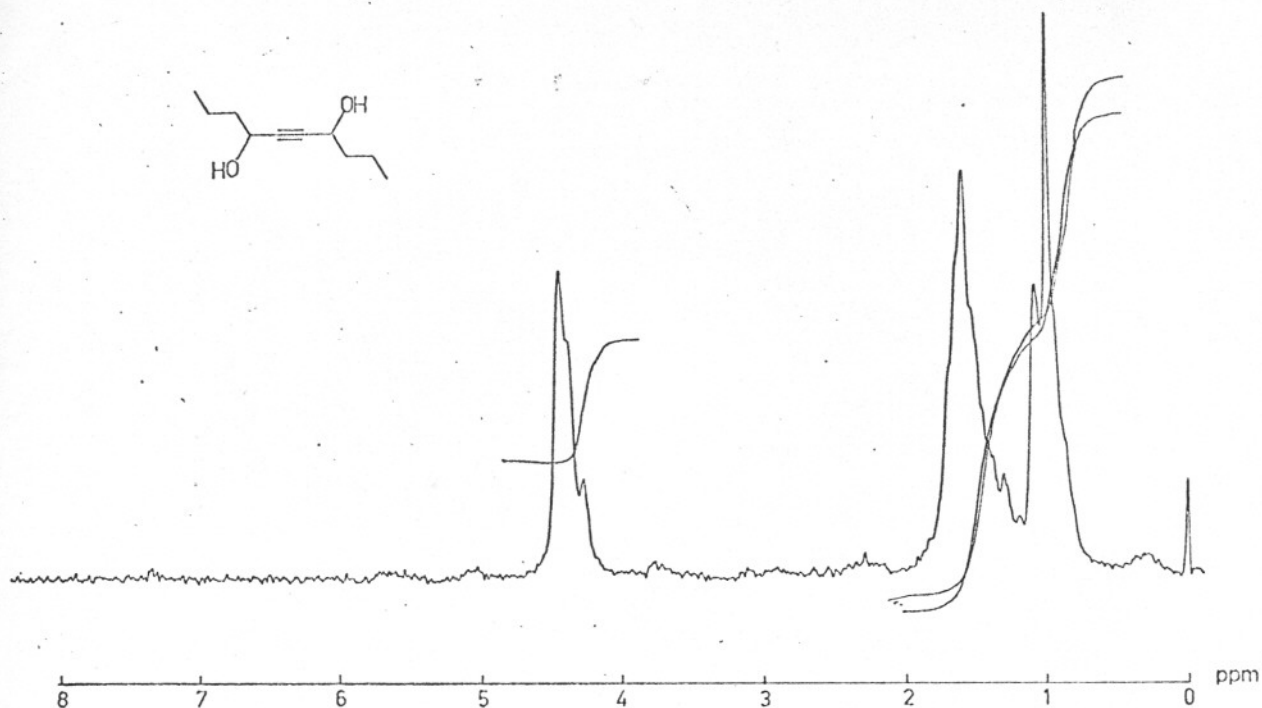
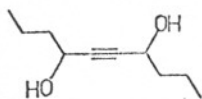


5693/BC

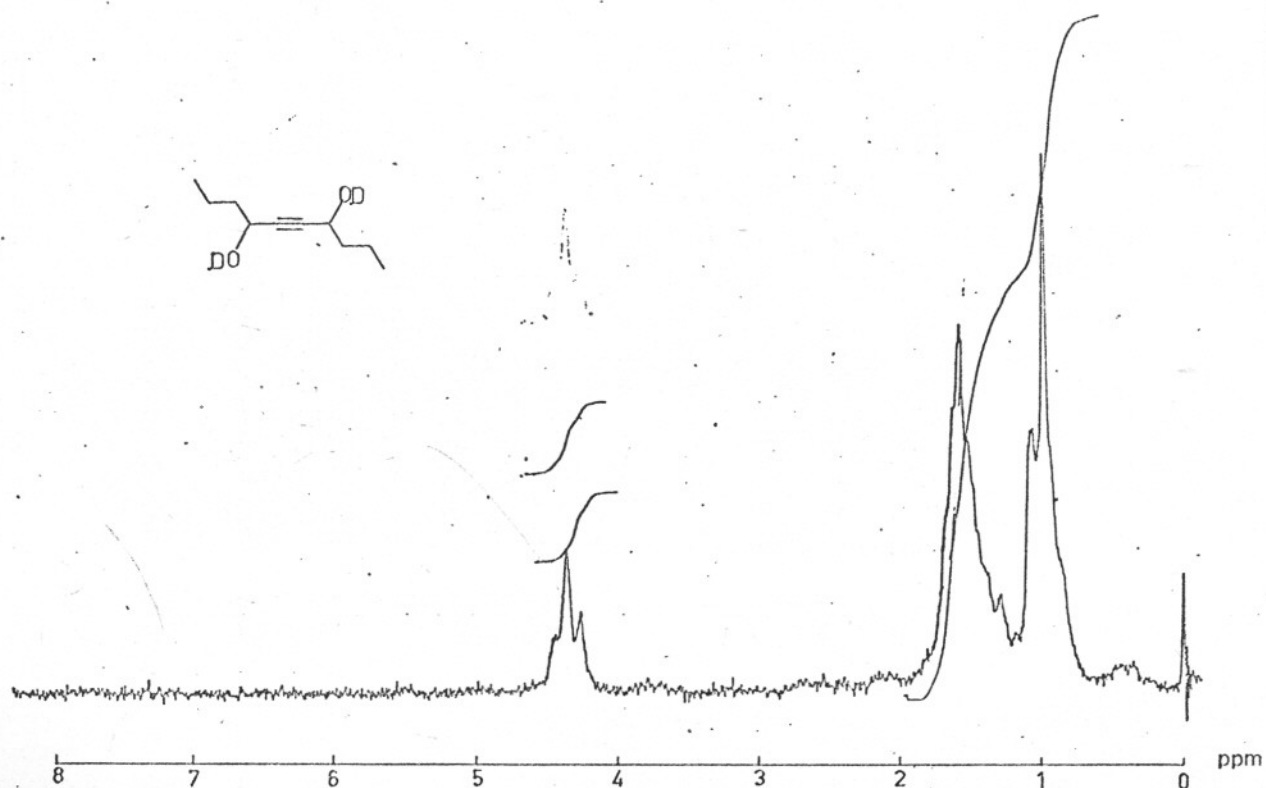
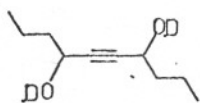


E 08 - Espectro de Infravermelho do cis e trans-hex-3-en-1-ino  
(solução de  $\text{CCl}_4$ )

500 400 300 200 100 0 Hz

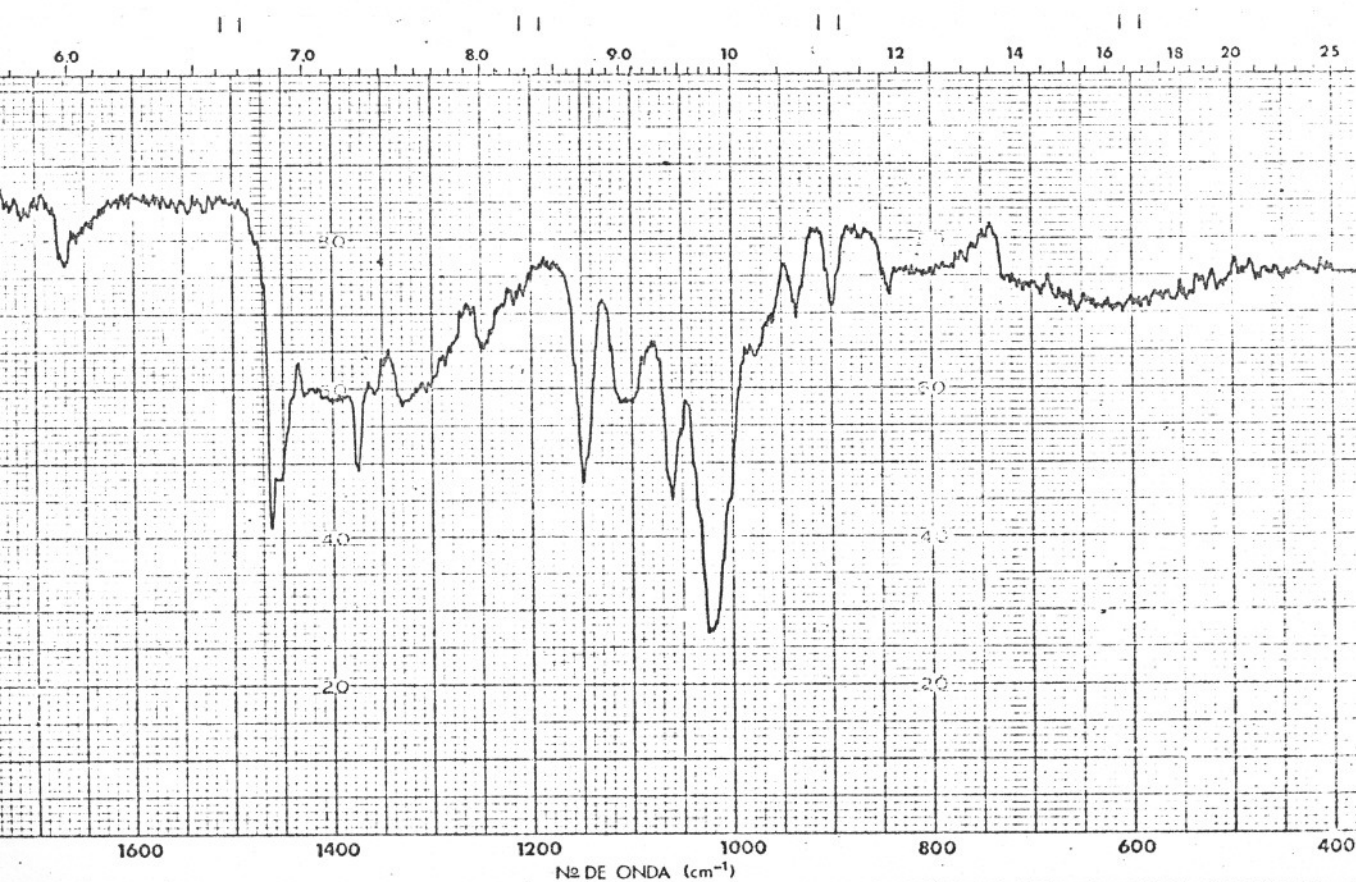
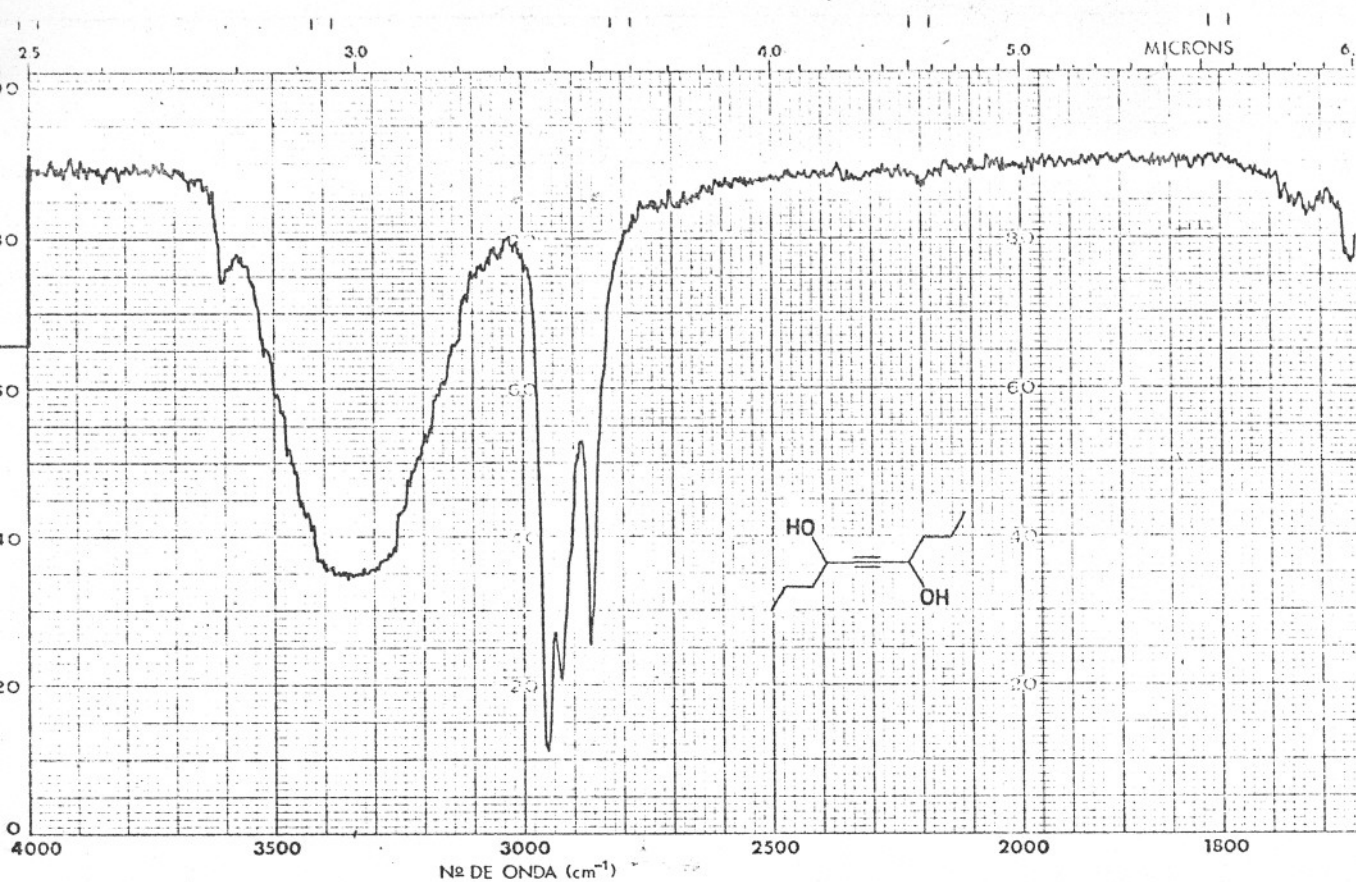


500 400 300 200 100 0 Hz

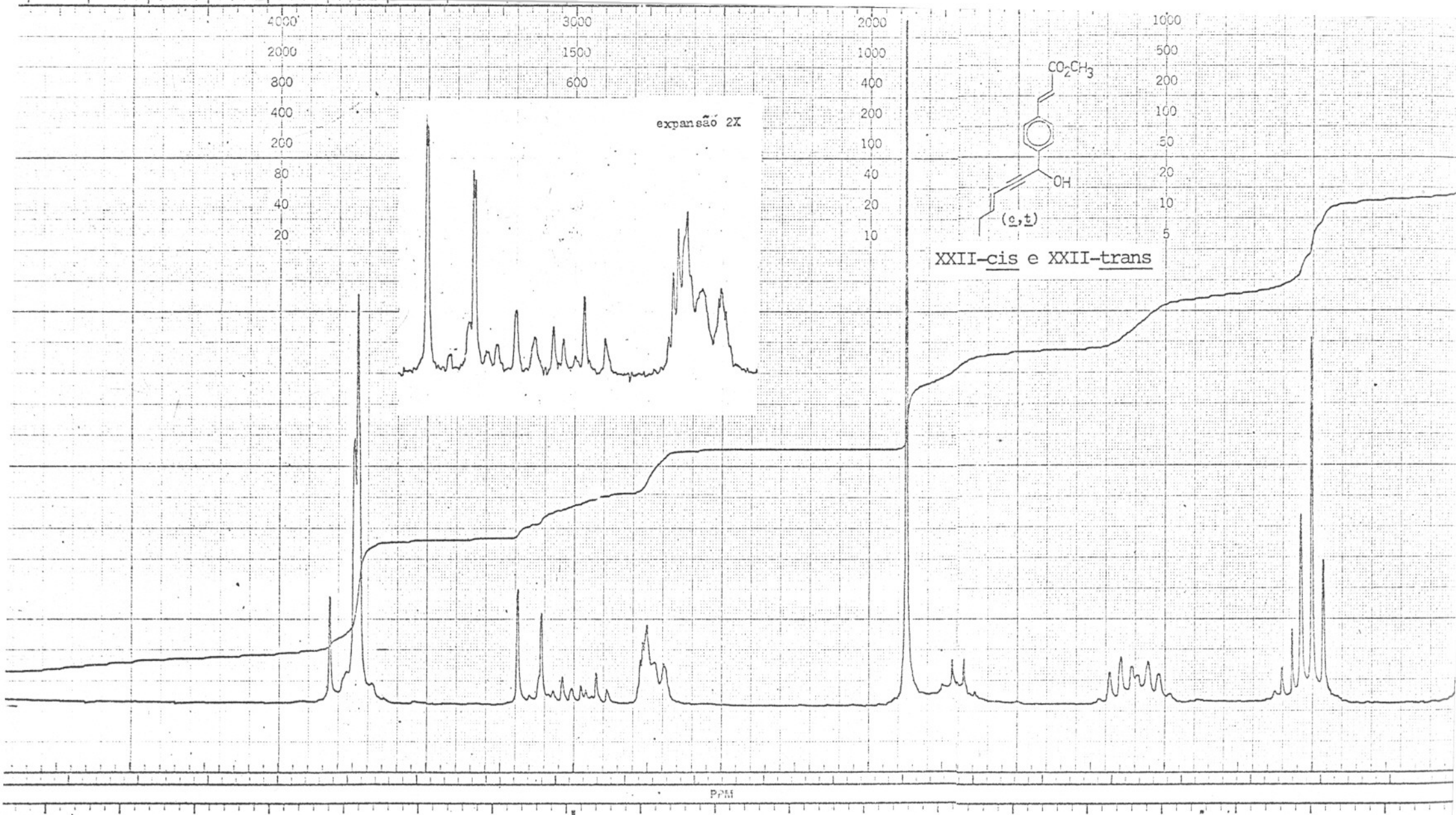


E 09 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do dec-5-ino-4,7-diol  
(em CCl<sub>4</sub>)

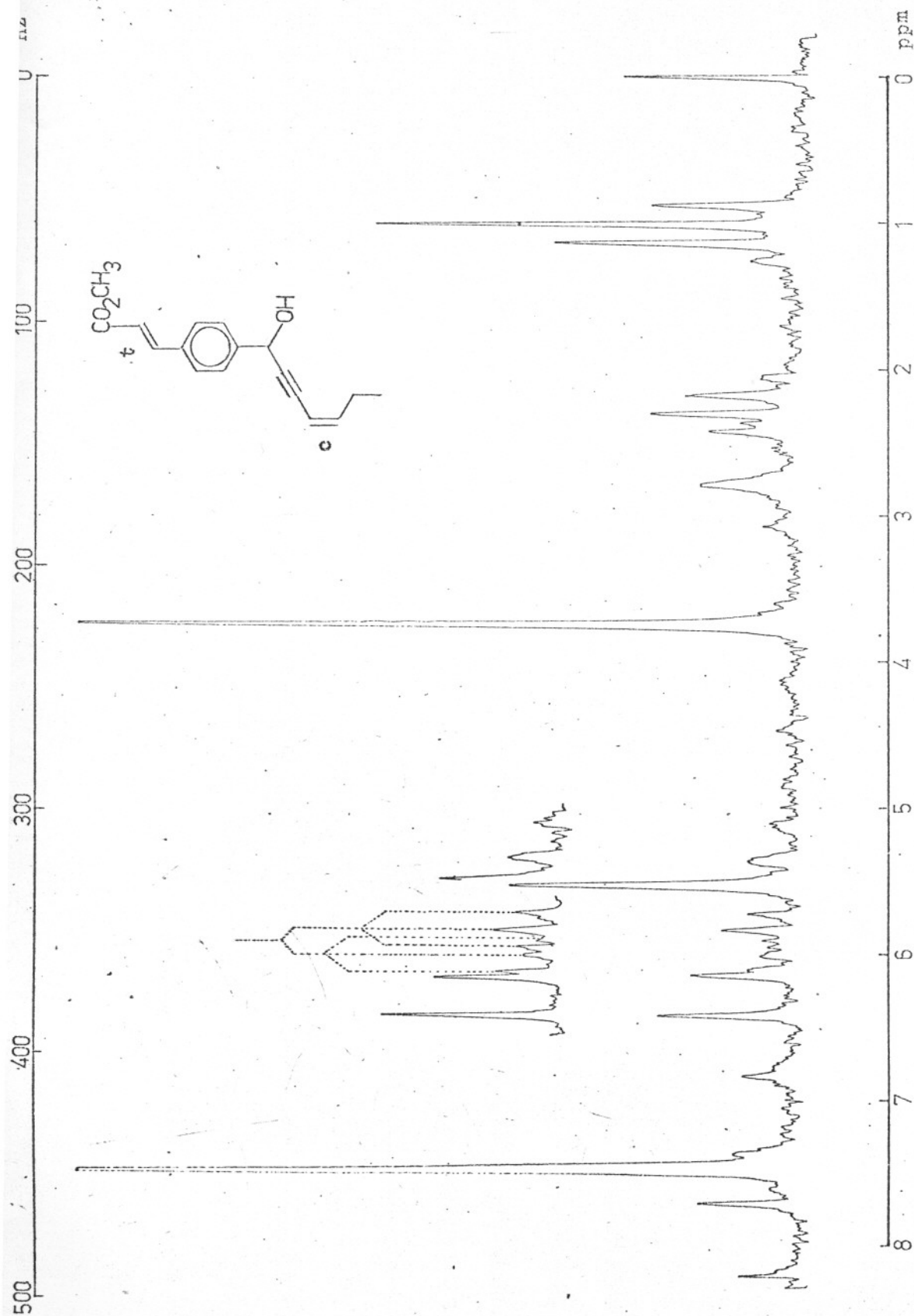




E 10 - Espectro de Infravermelho do dec-5-ino-4,7-diol  
(em solução de CCl<sub>4</sub>)

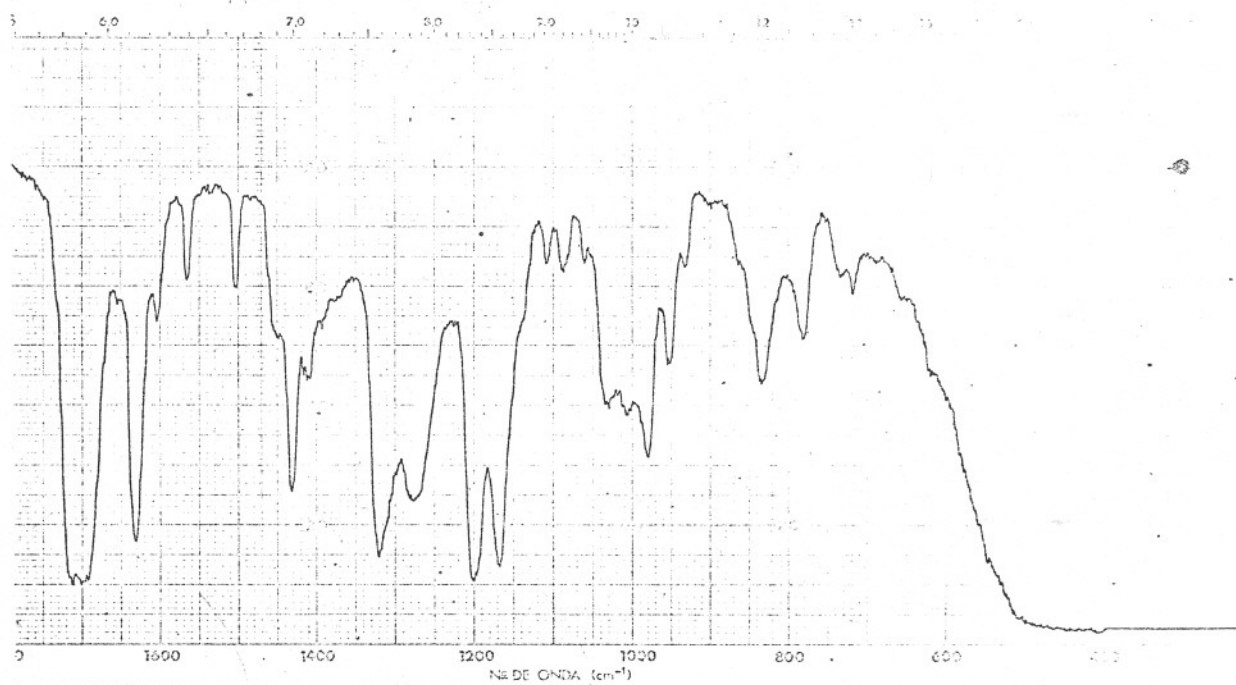
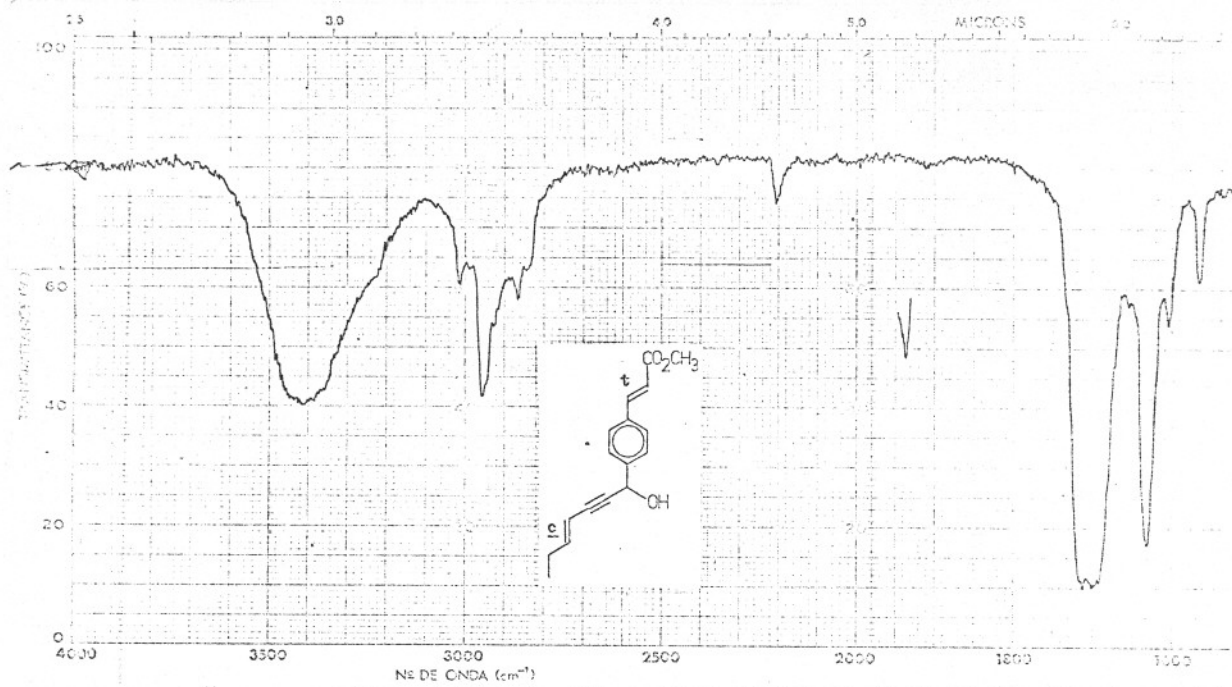


E 11 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) dos compostos XXII-cis  
e XXII-trans ( $\text{CCl}_4$ )



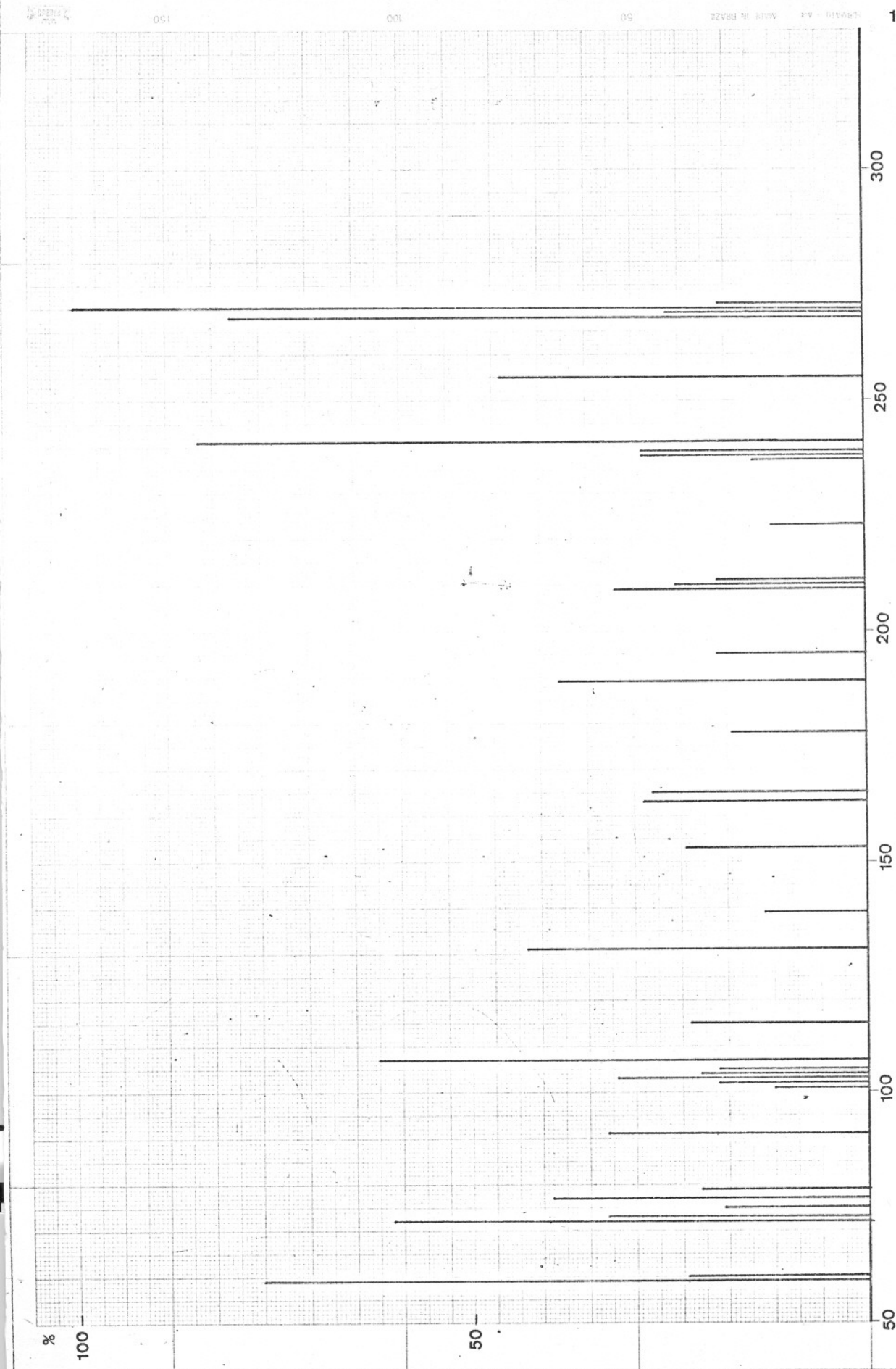
E 12 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do composto XXII-cis  
(CCl<sub>4</sub>)



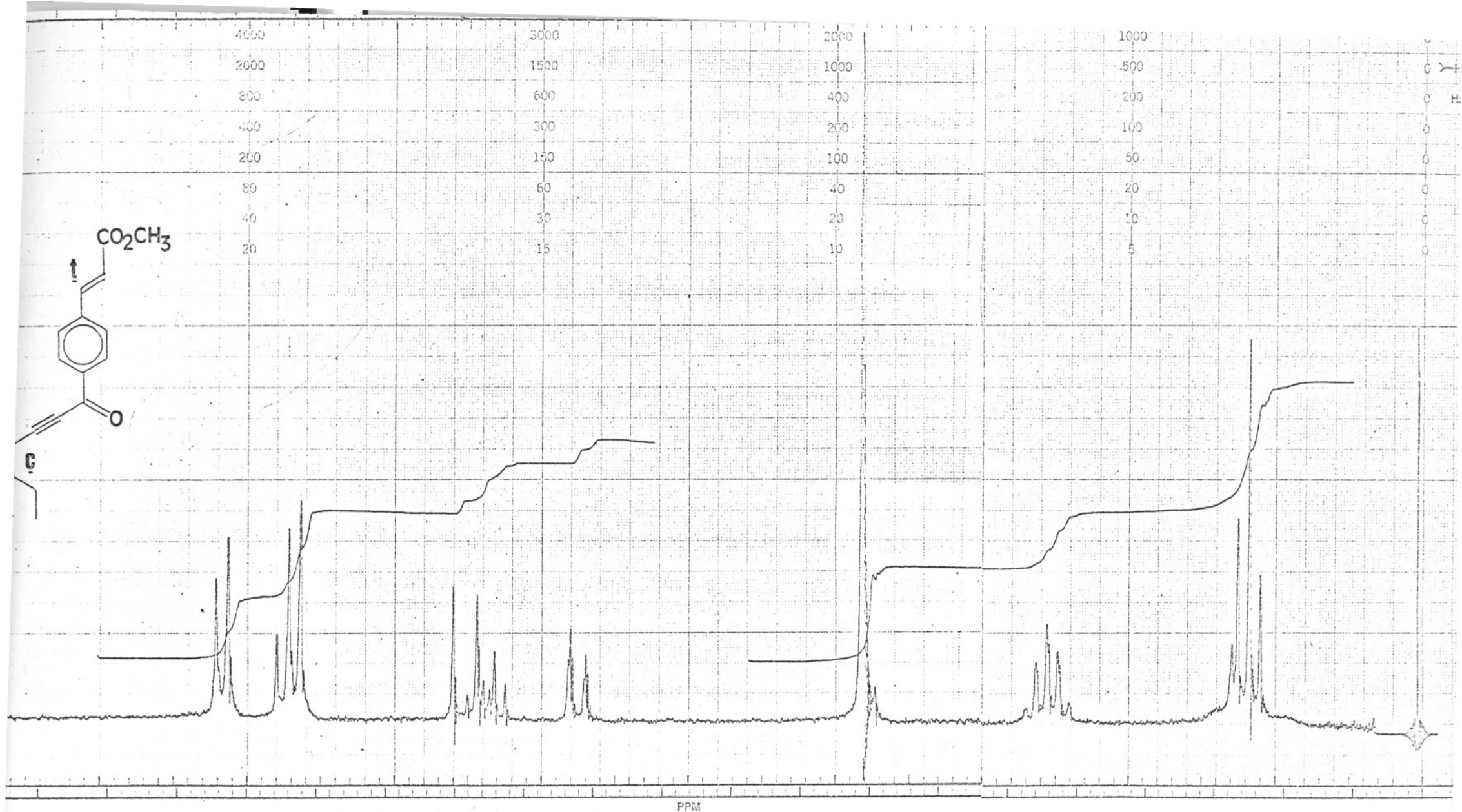


E 13 - Espectro de Infravermelho do composto XXII-cis  
(filme líquido)

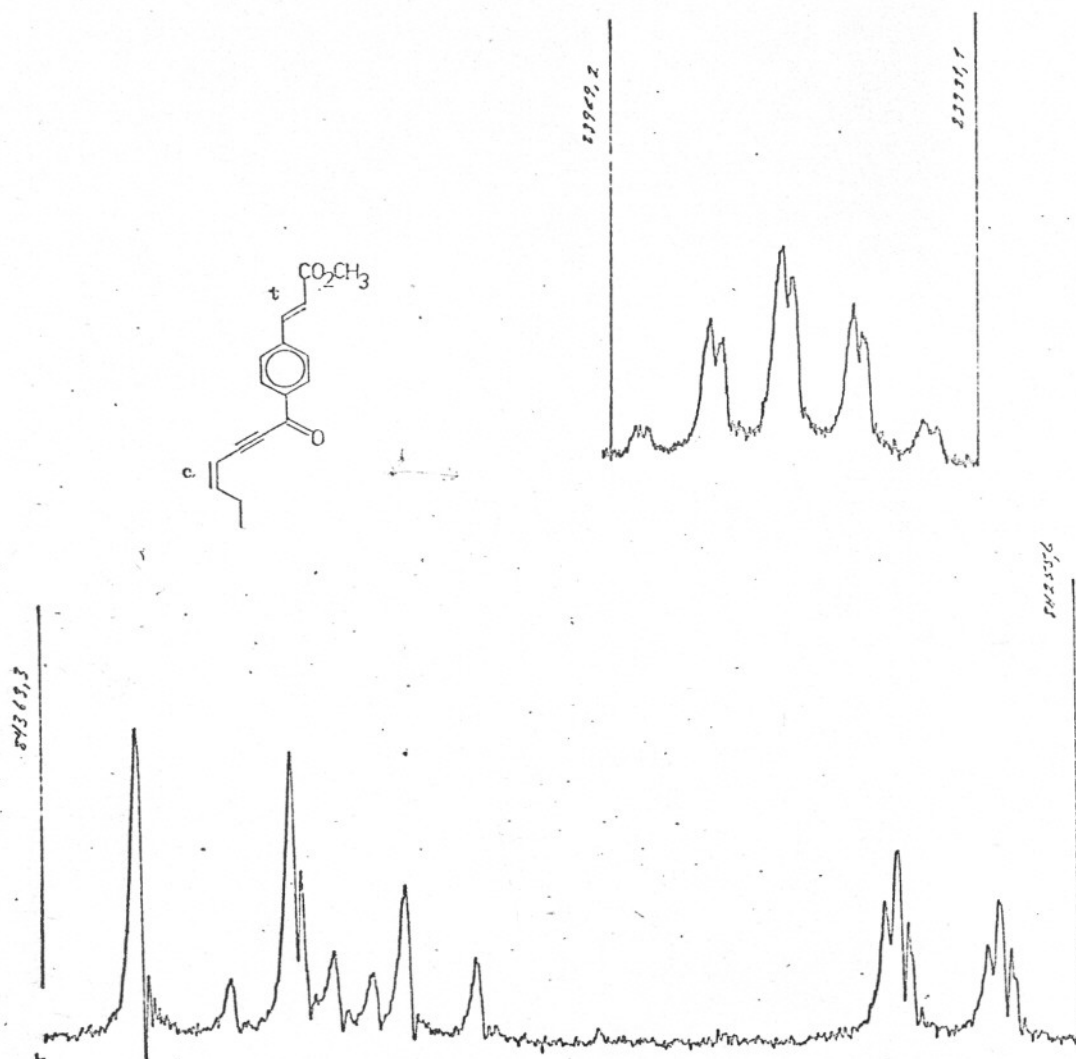




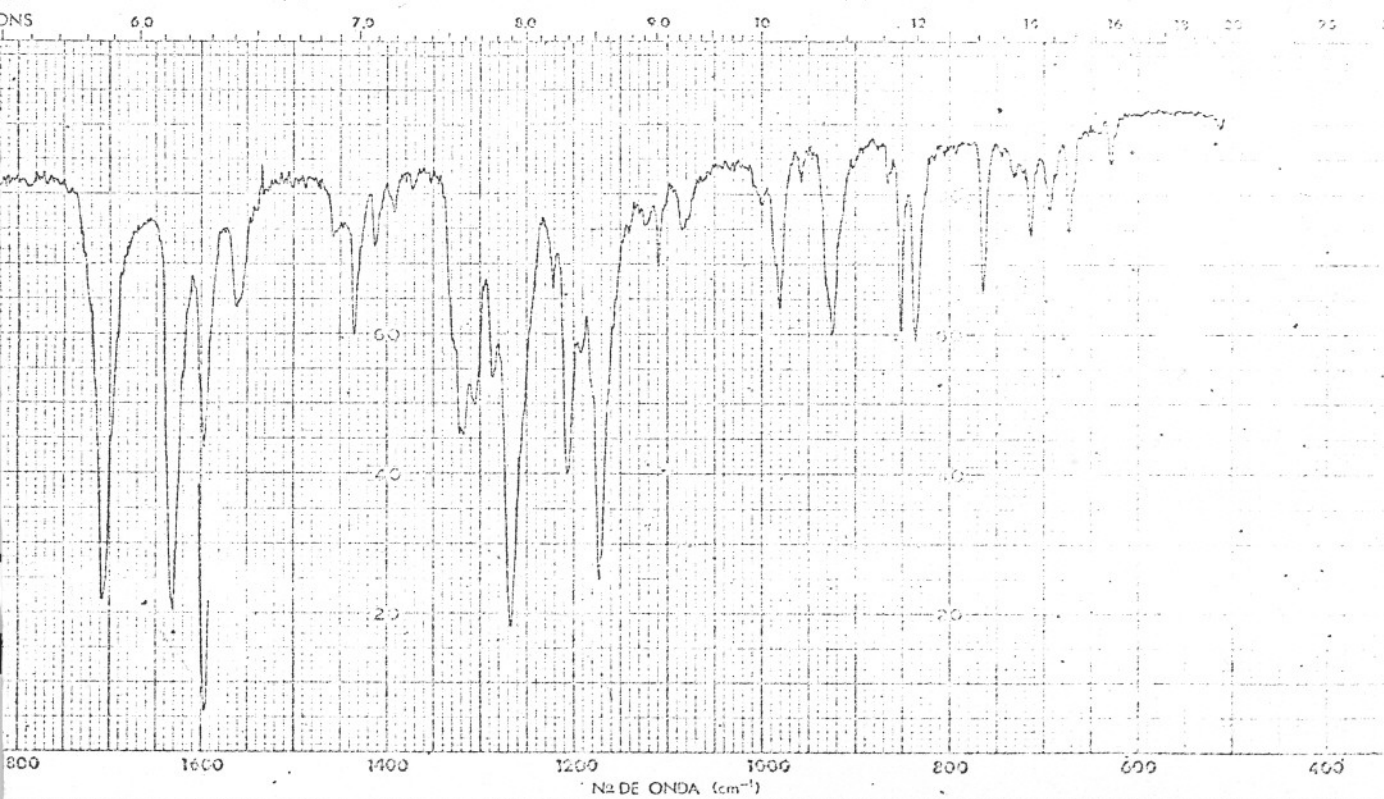
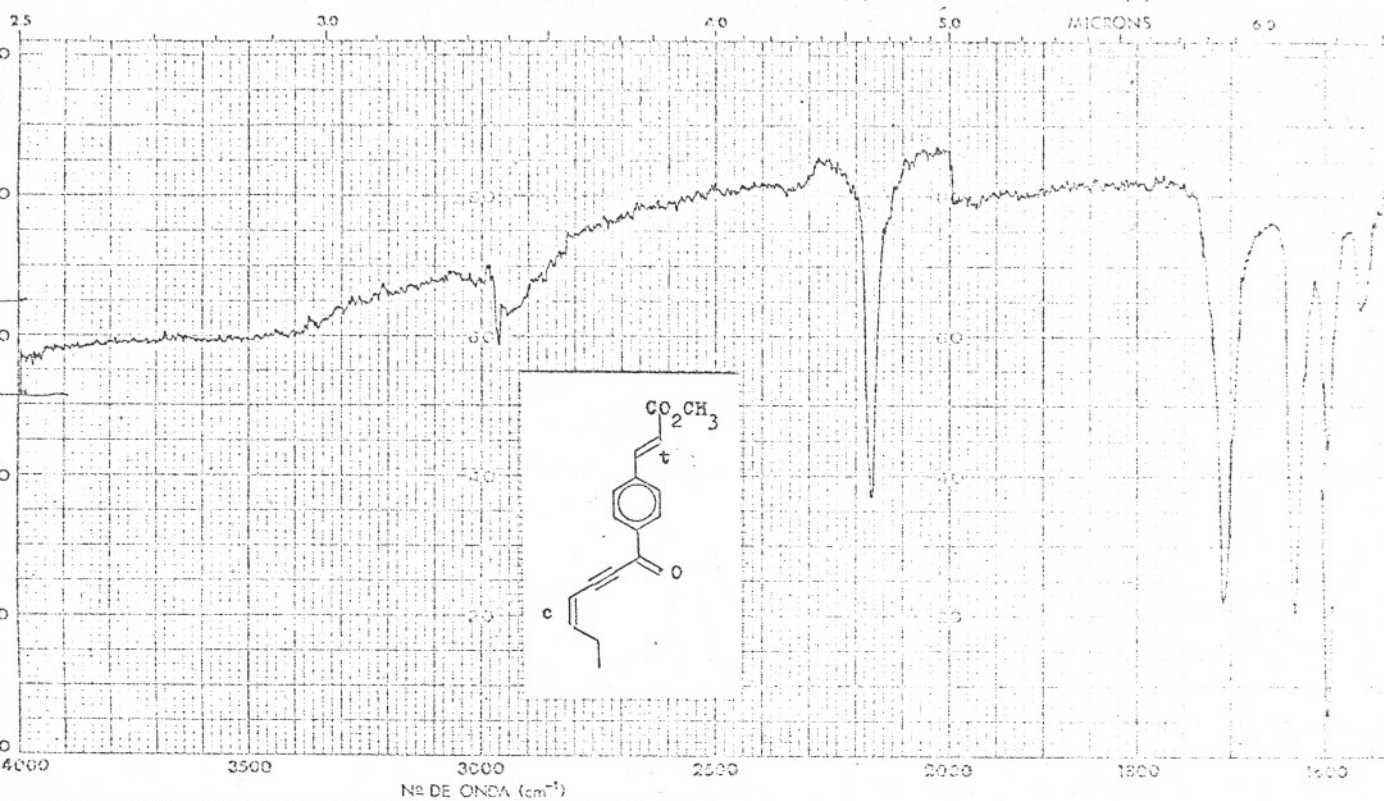
E 14 - Espectro de Massa dos compostos XXII-cis e XXII-trans



E 15 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) do composto XXIII-cis  
( $\text{CCl}_4$ )



E 16 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (100 MHz - expandido e ampliado)  
do composto XXIII-cis (CCl<sub>4</sub>)

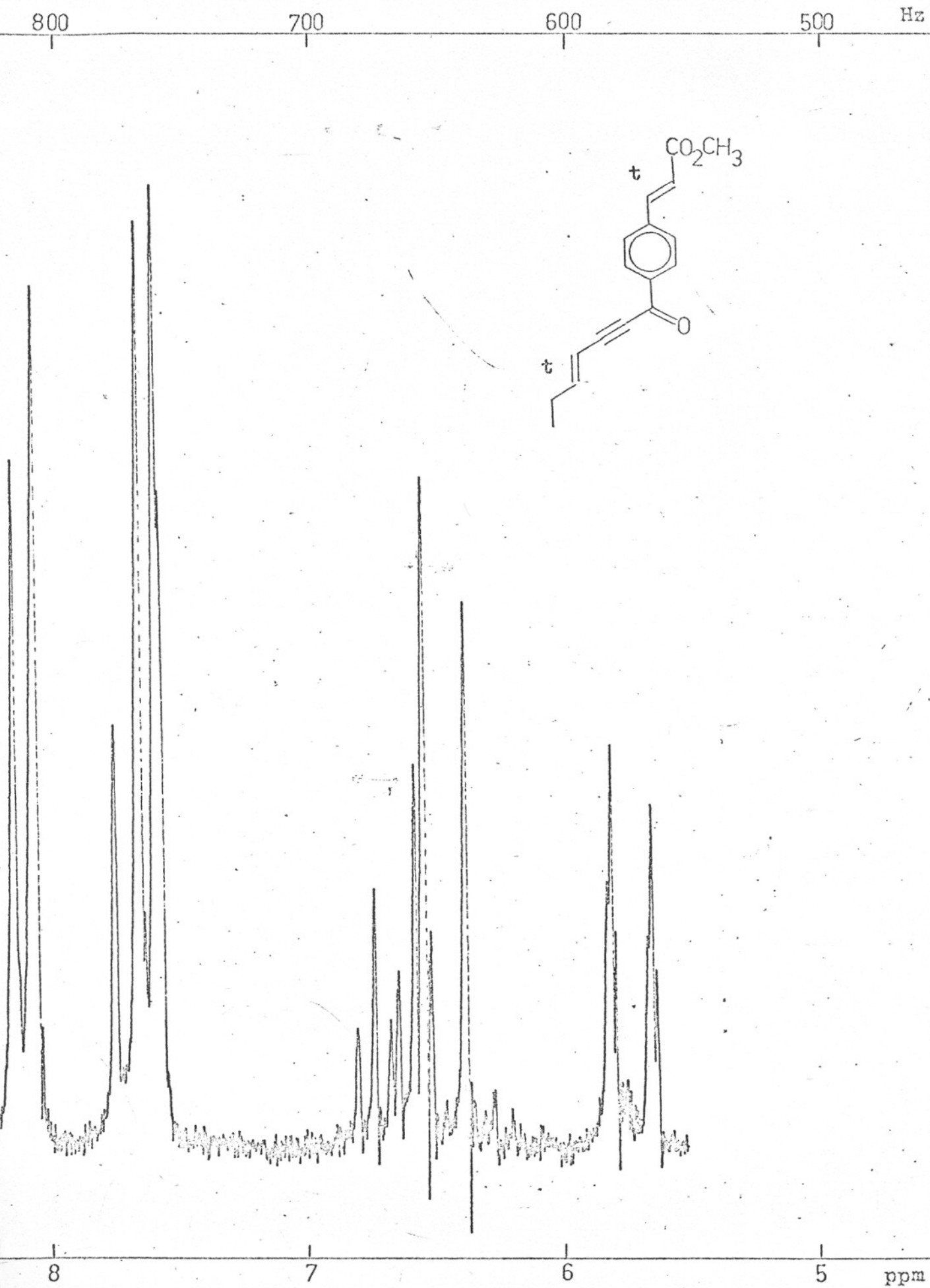


E 17 - Espectro de Infravermelho do composto XXIII-cis  
(pastilha de KBr)

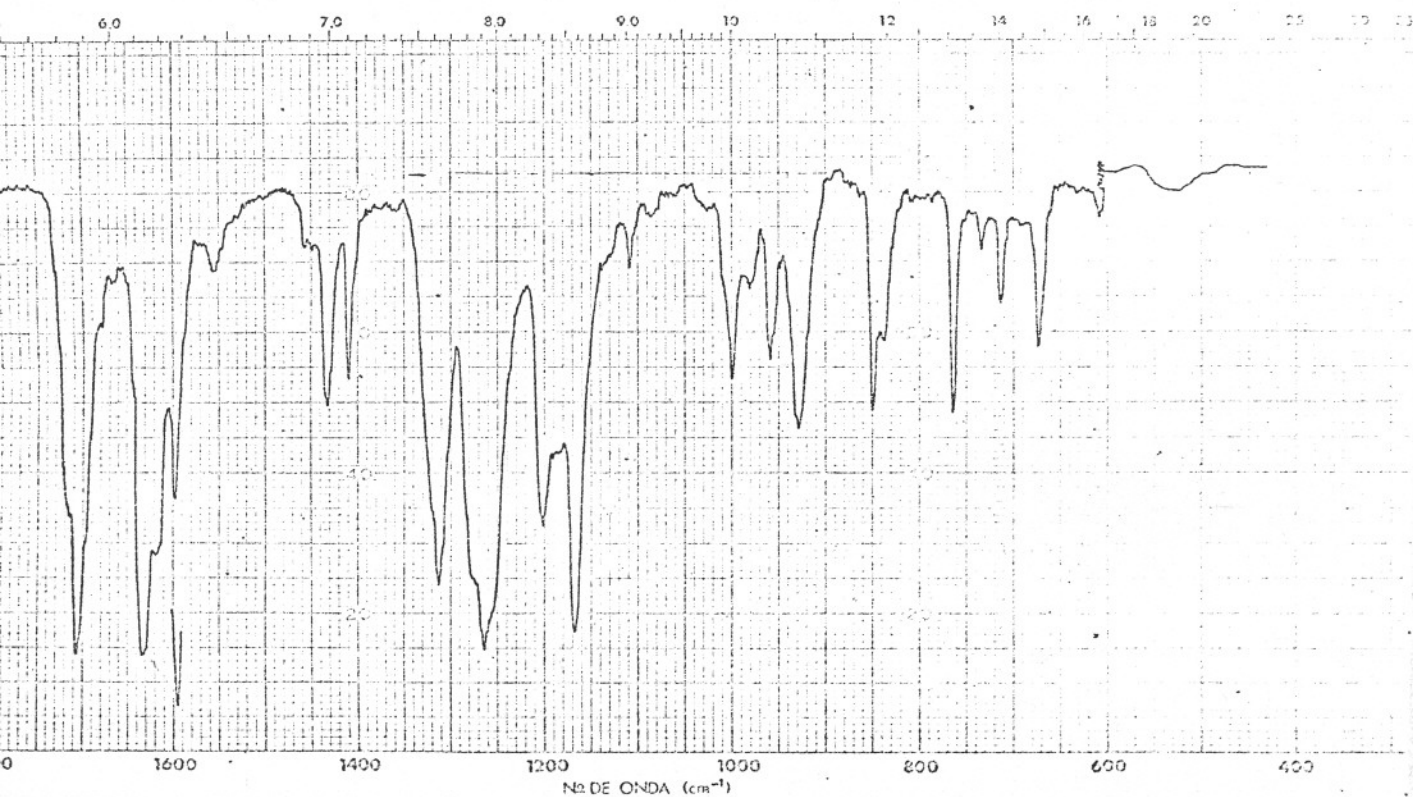
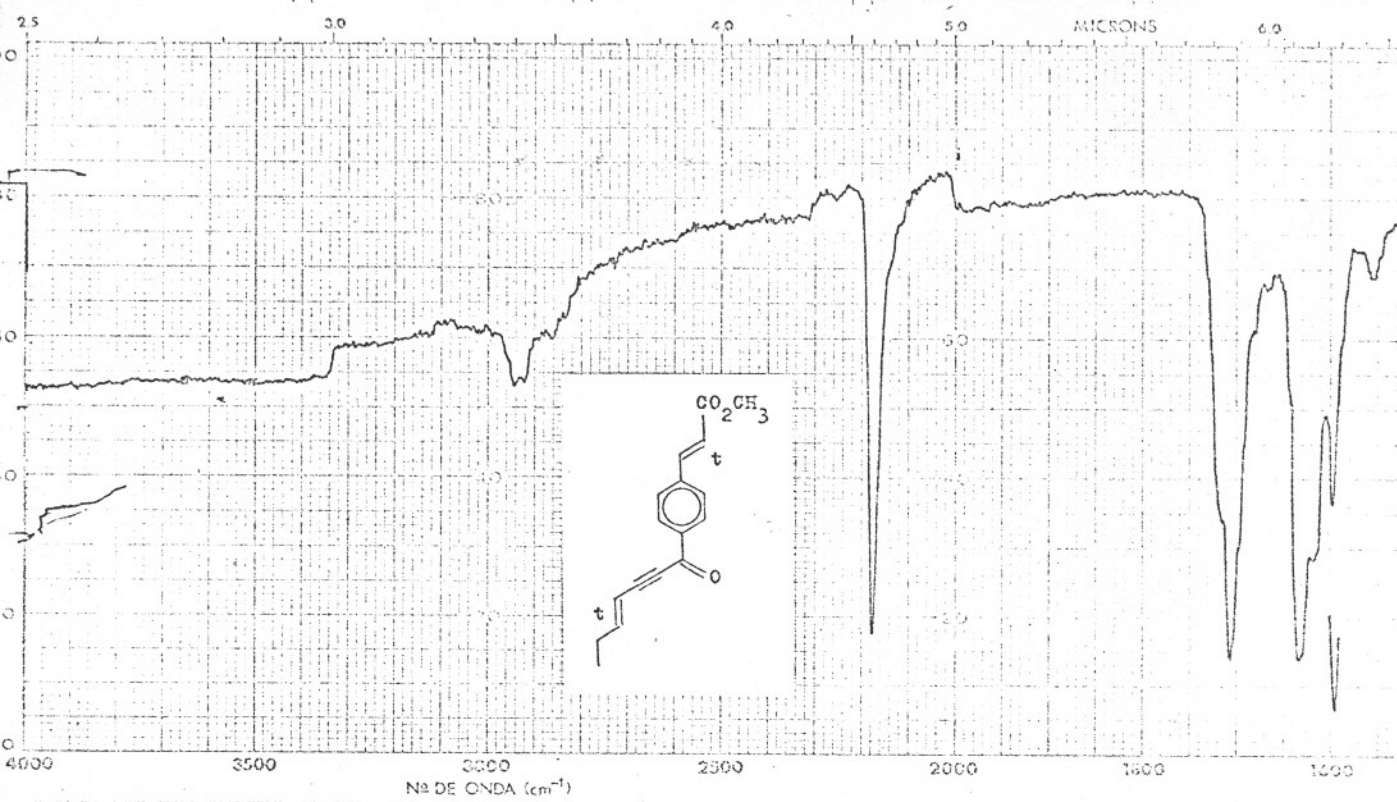




E 18 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) do composto XXIII-trans  
( $\text{CCl}_4$ )

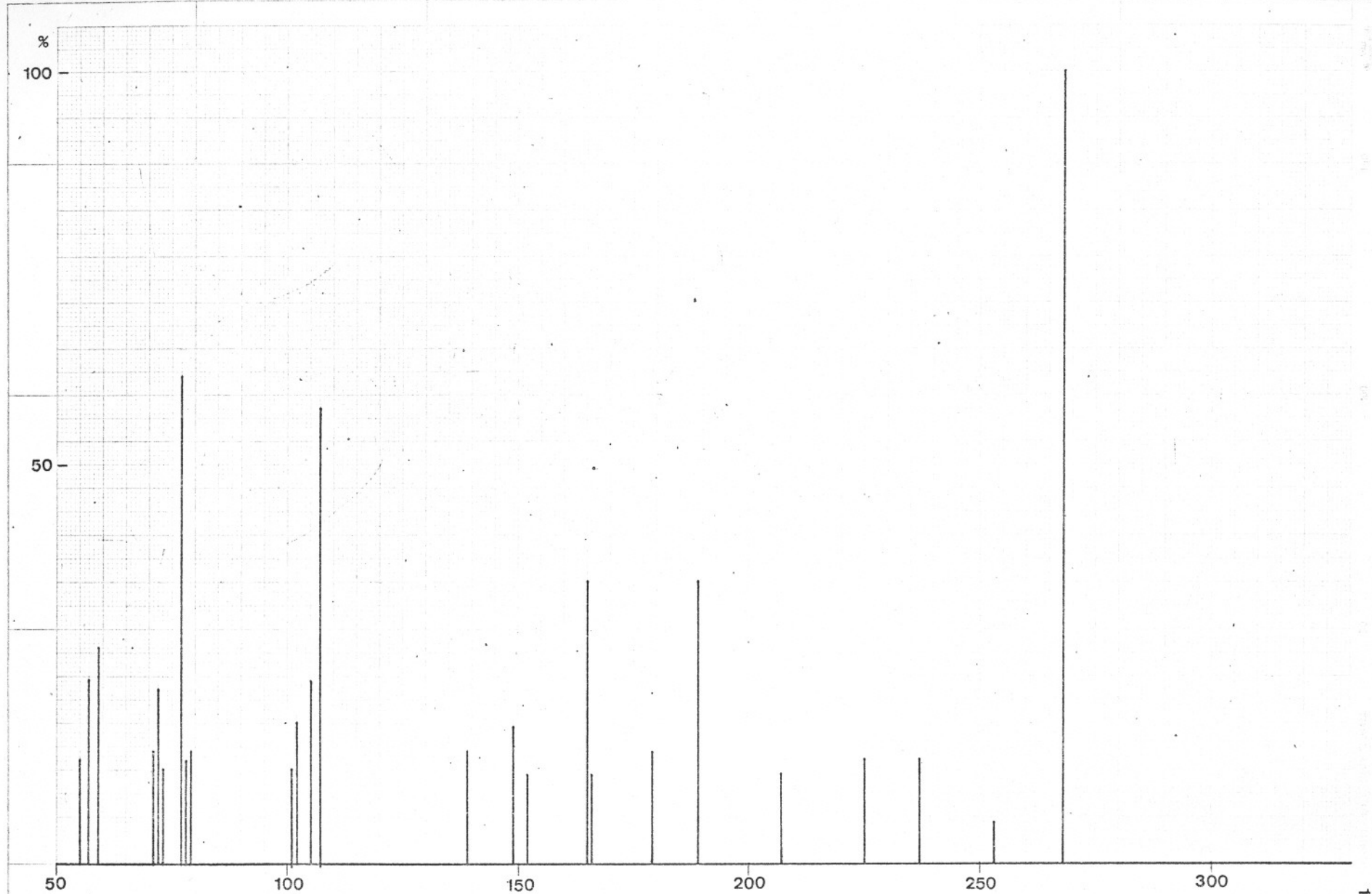


E 19 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz - ampliado) do composto  
XXIII-trans ( $\text{CCl}_4$ )

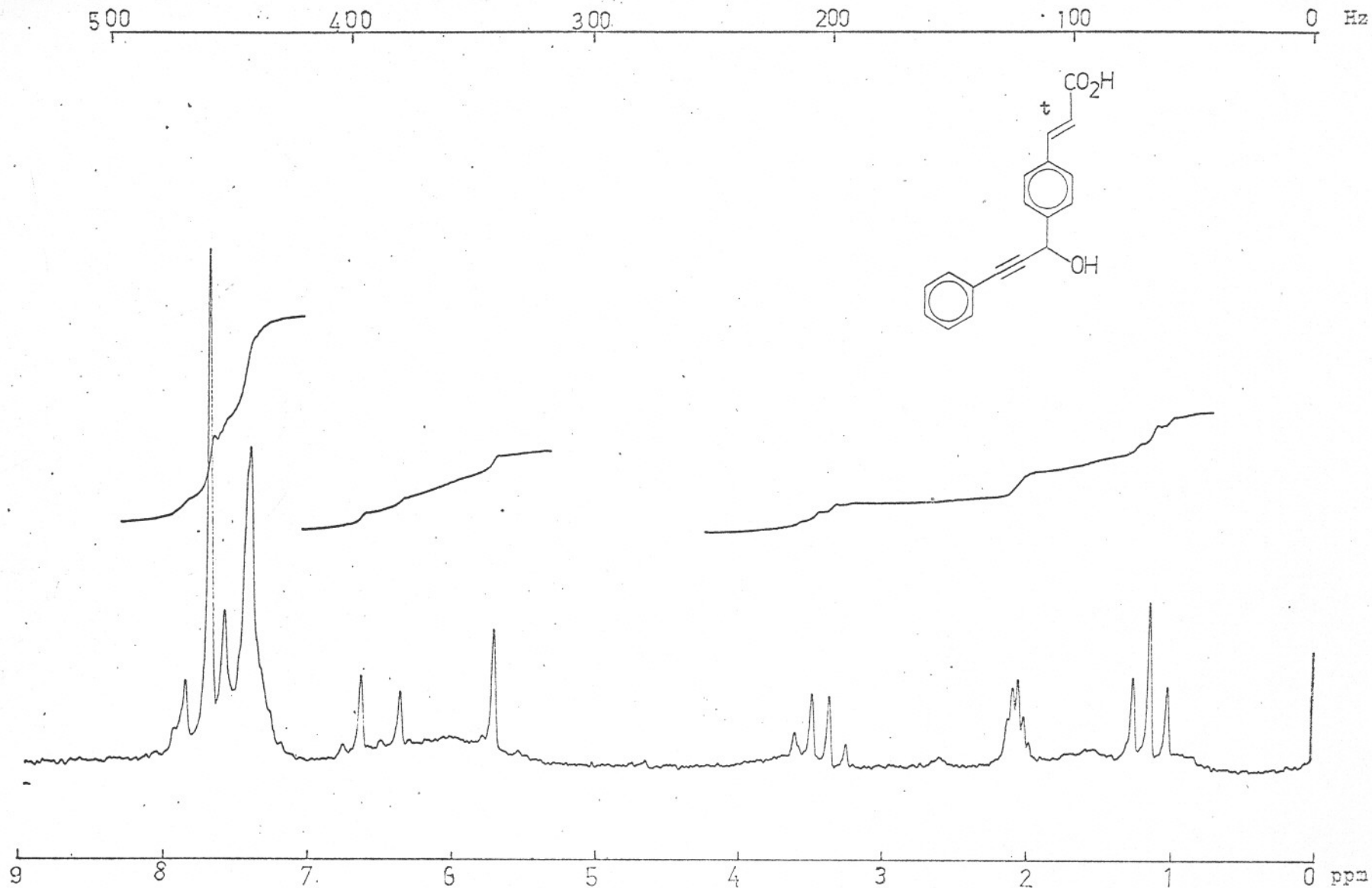


E 20 - Espectro de Infravermelho do composto XXIII-trans  
(pastilha de KBr)

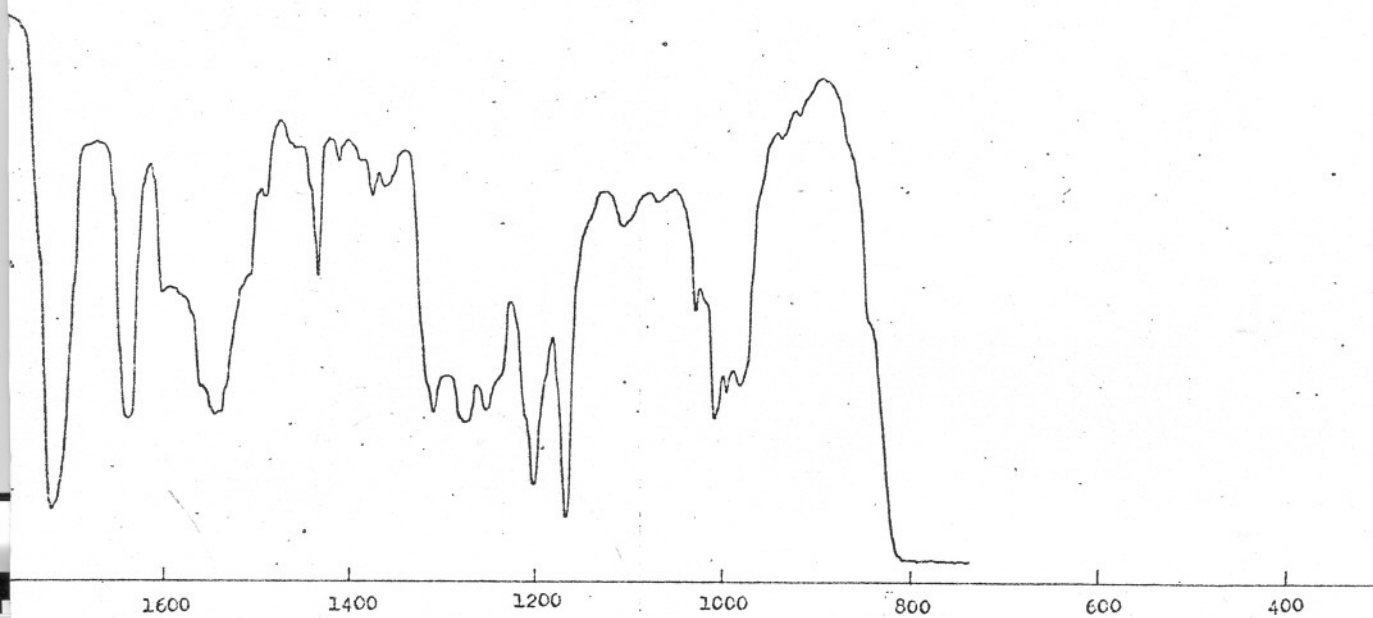
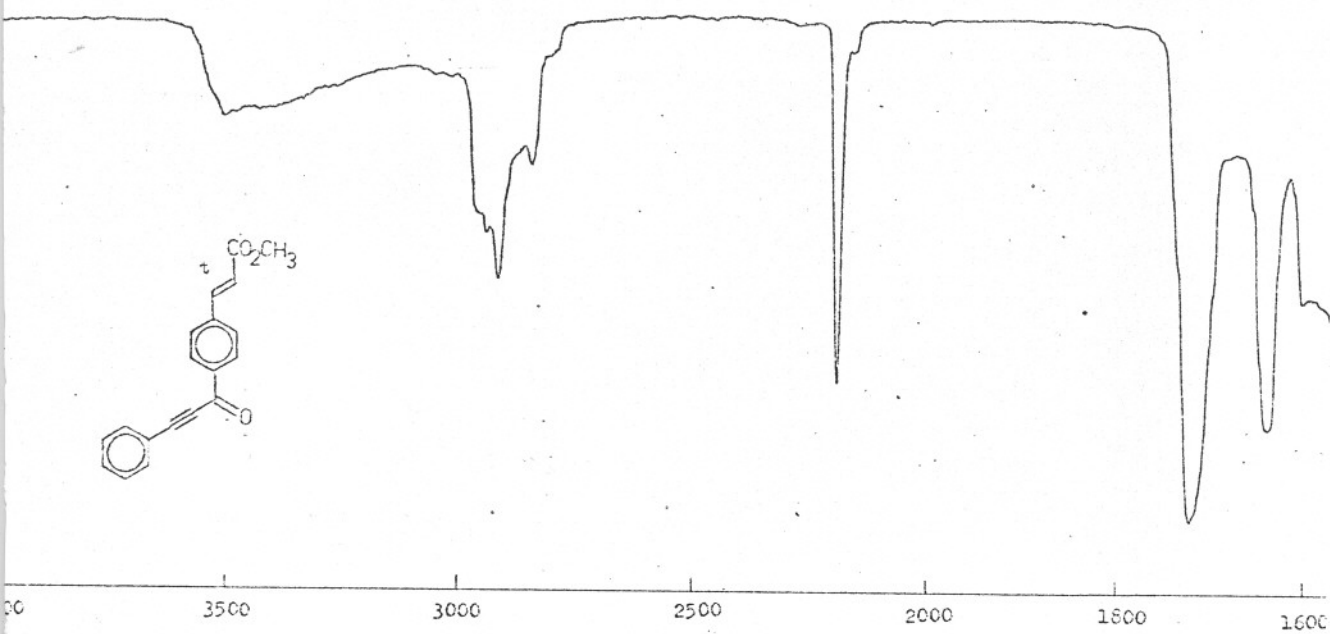




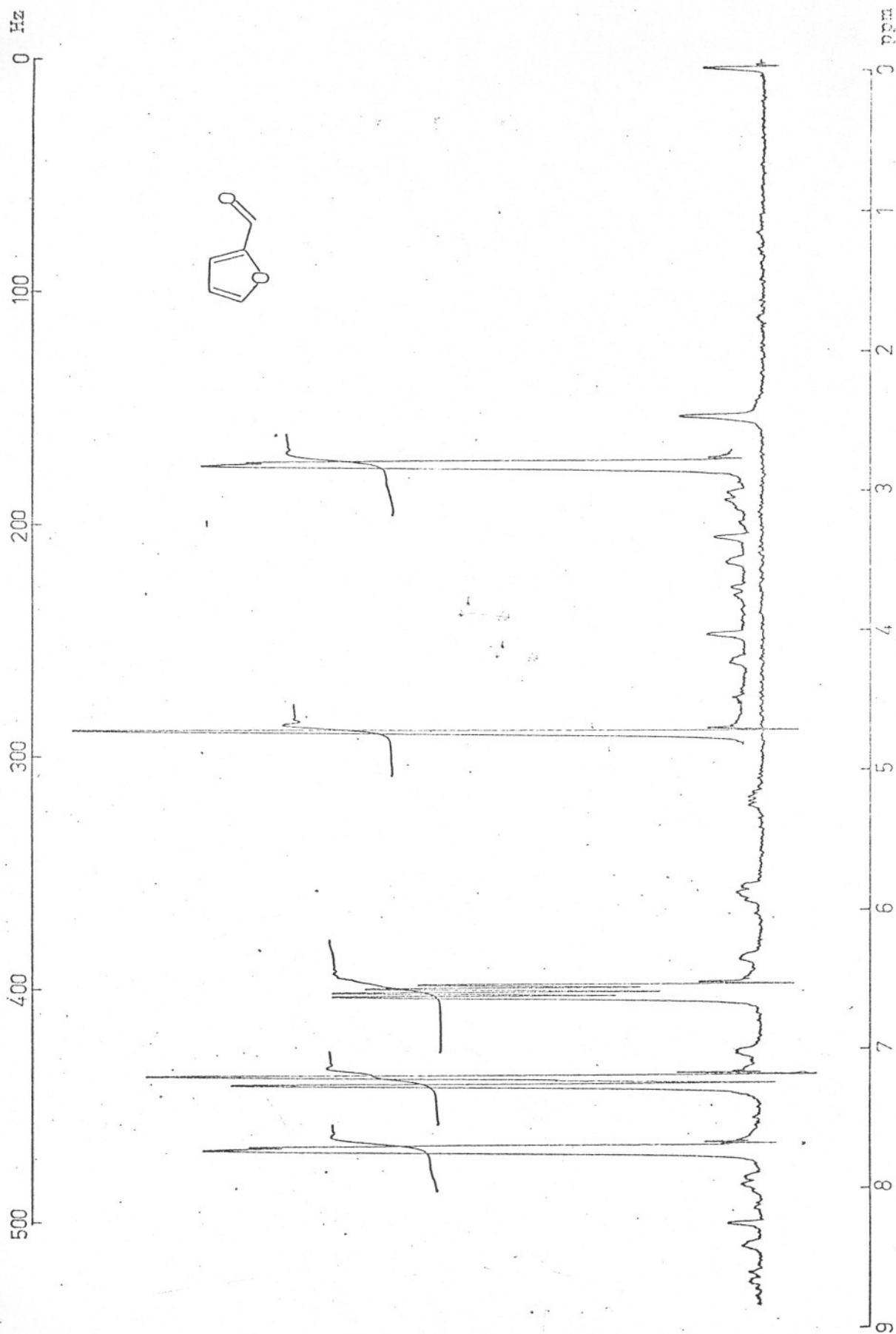
E. 21 - Espectro de Massa dos compostos XXIII-cis e trans



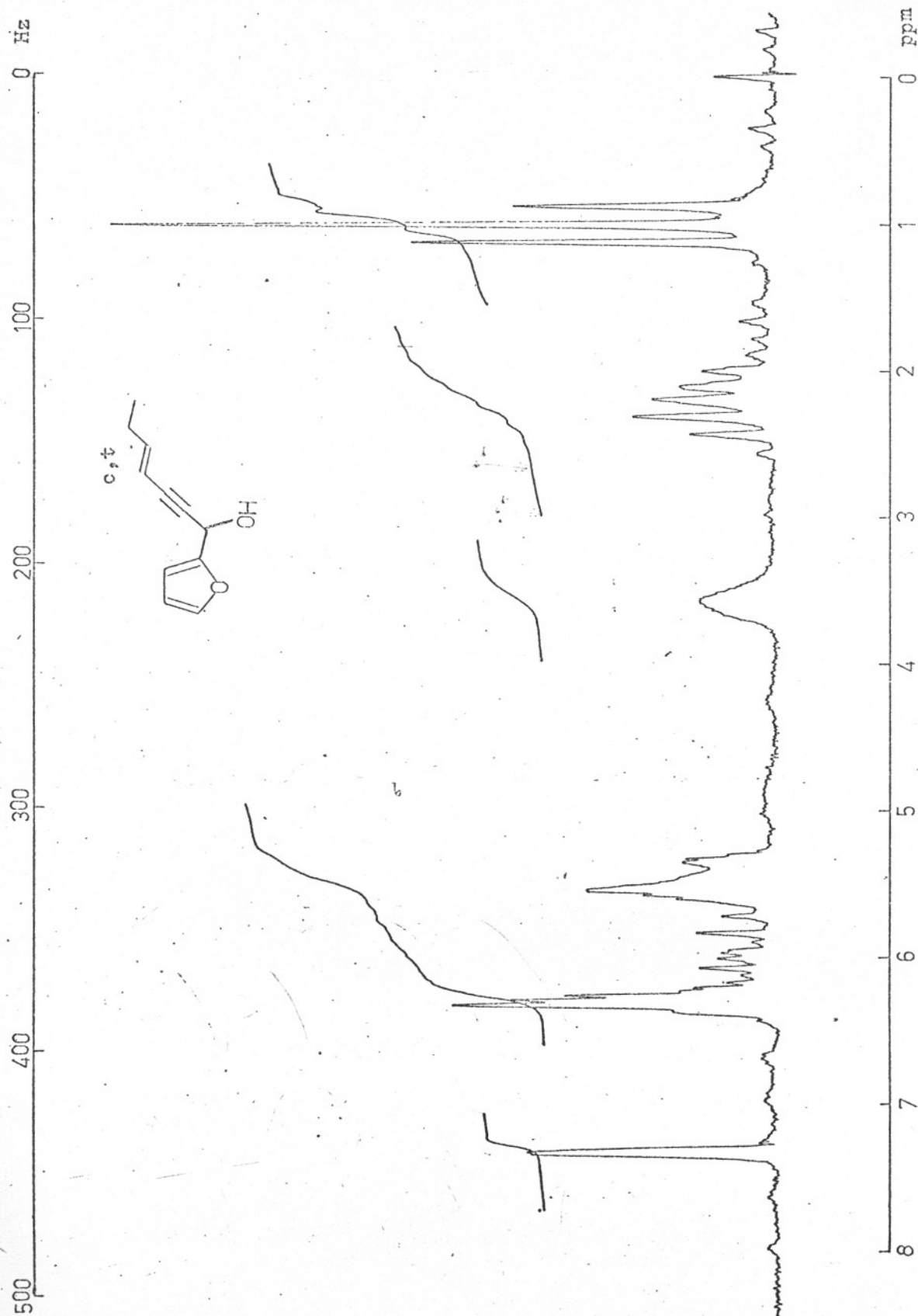
E 22 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do composto XXXIII  
(acetona hexadeuterada)



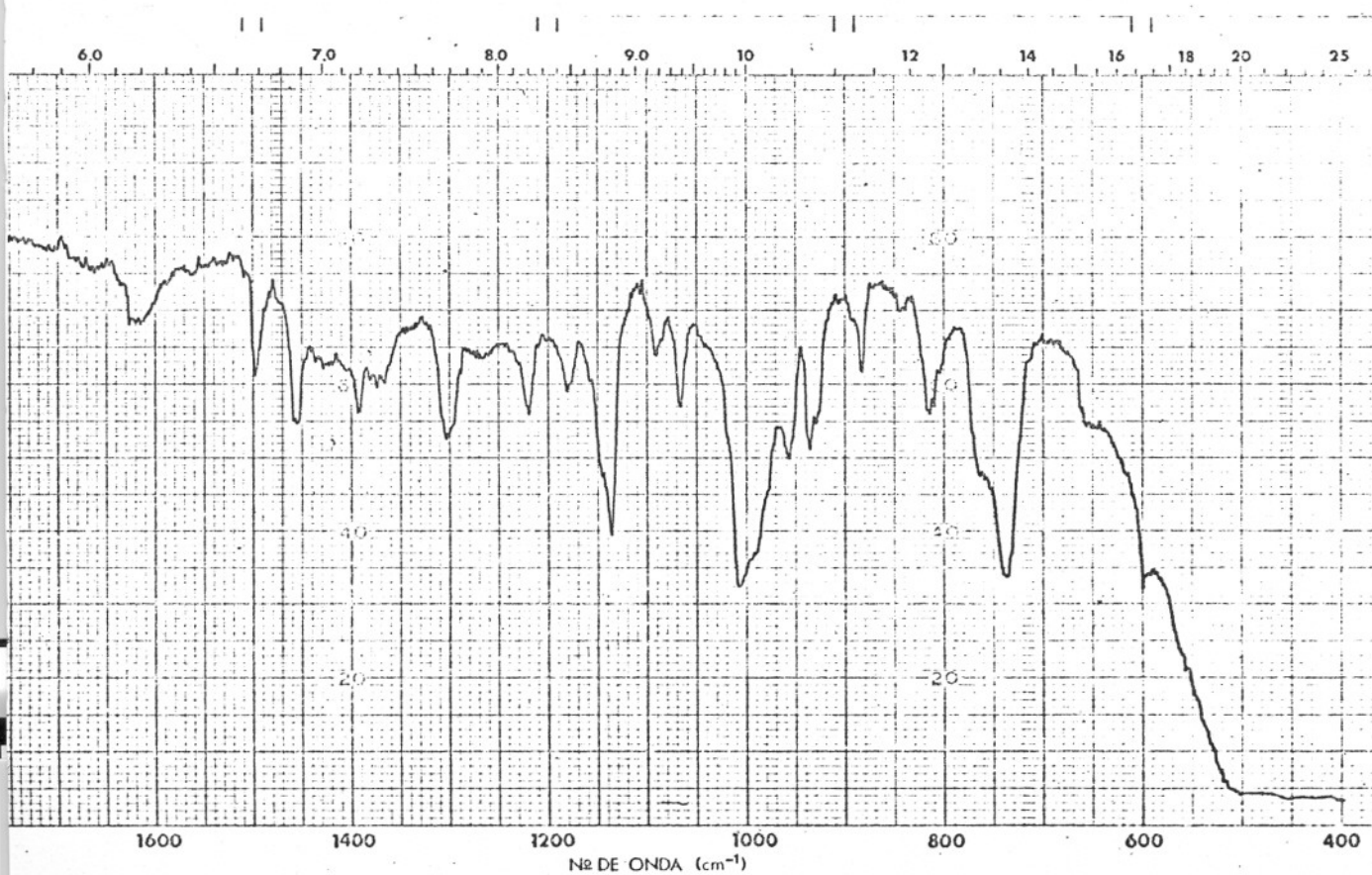
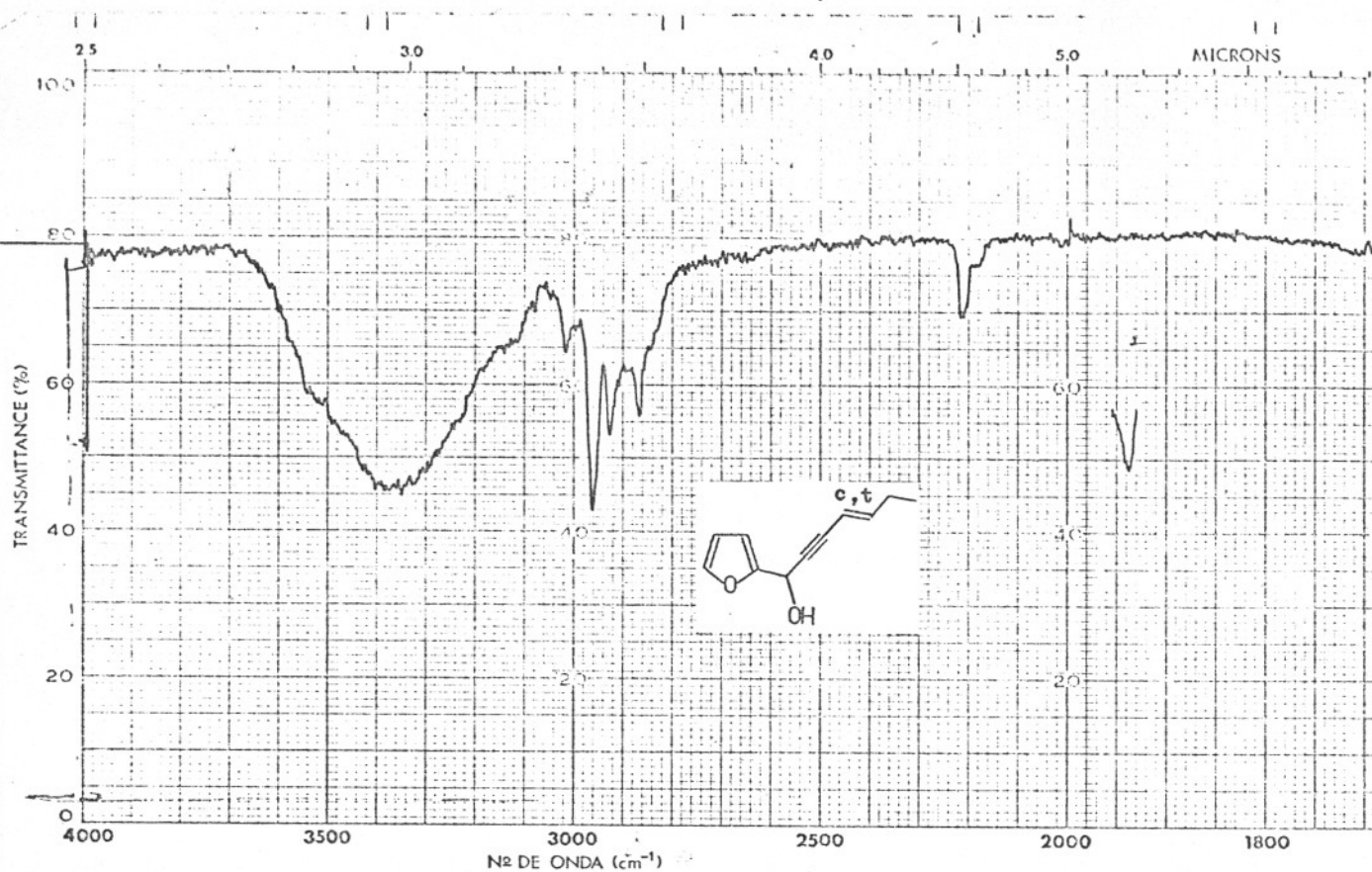
E 23 - Espectro de Infravermelho do composto XXXIV  
(solução de CCl<sub>4</sub>)



E 24 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do furfural (CCl<sub>4</sub>)

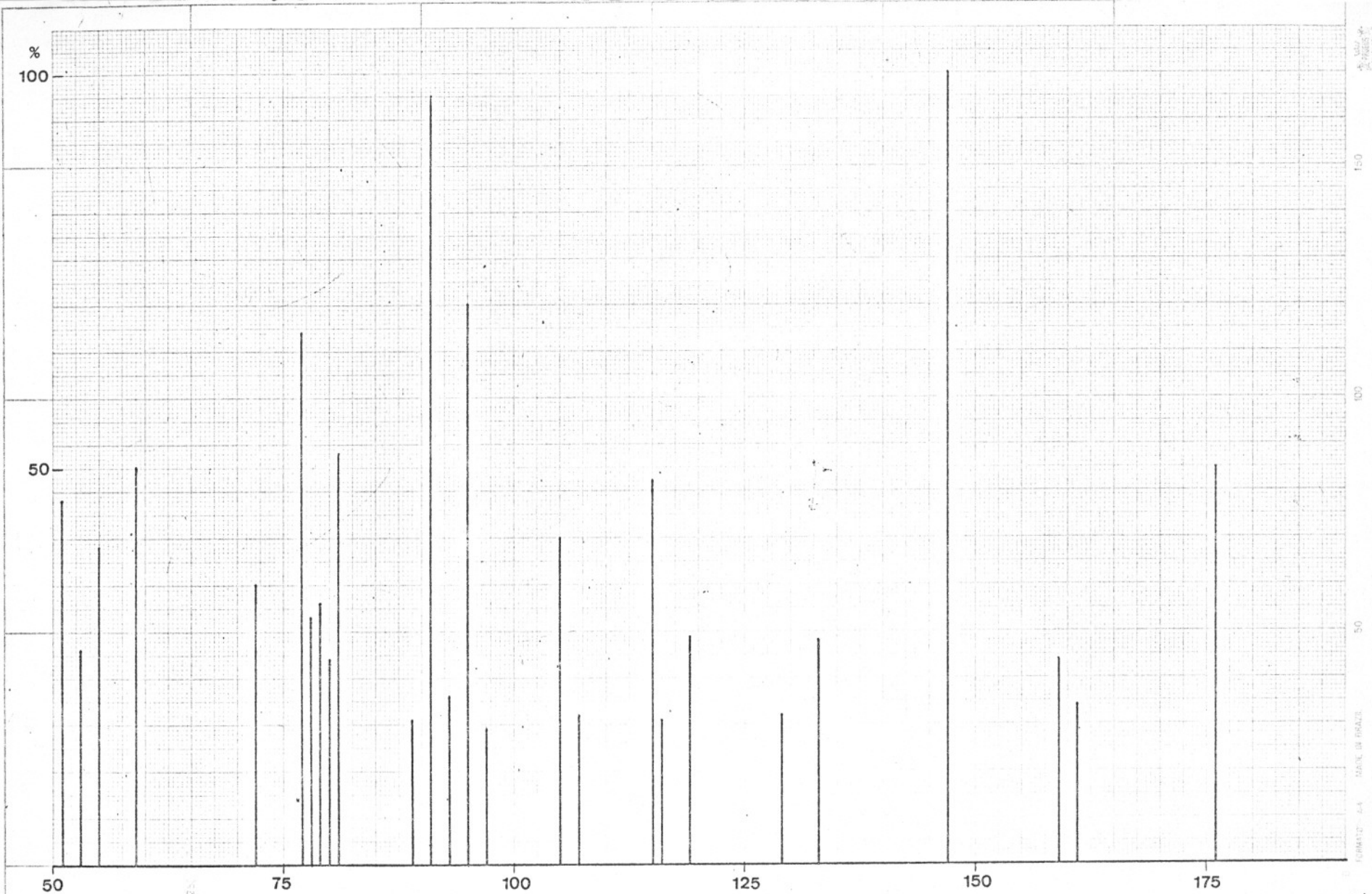


E 25 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) dos compostos XXXV-cis  
e XXXV-trans ( $\text{CCl}_4$ )



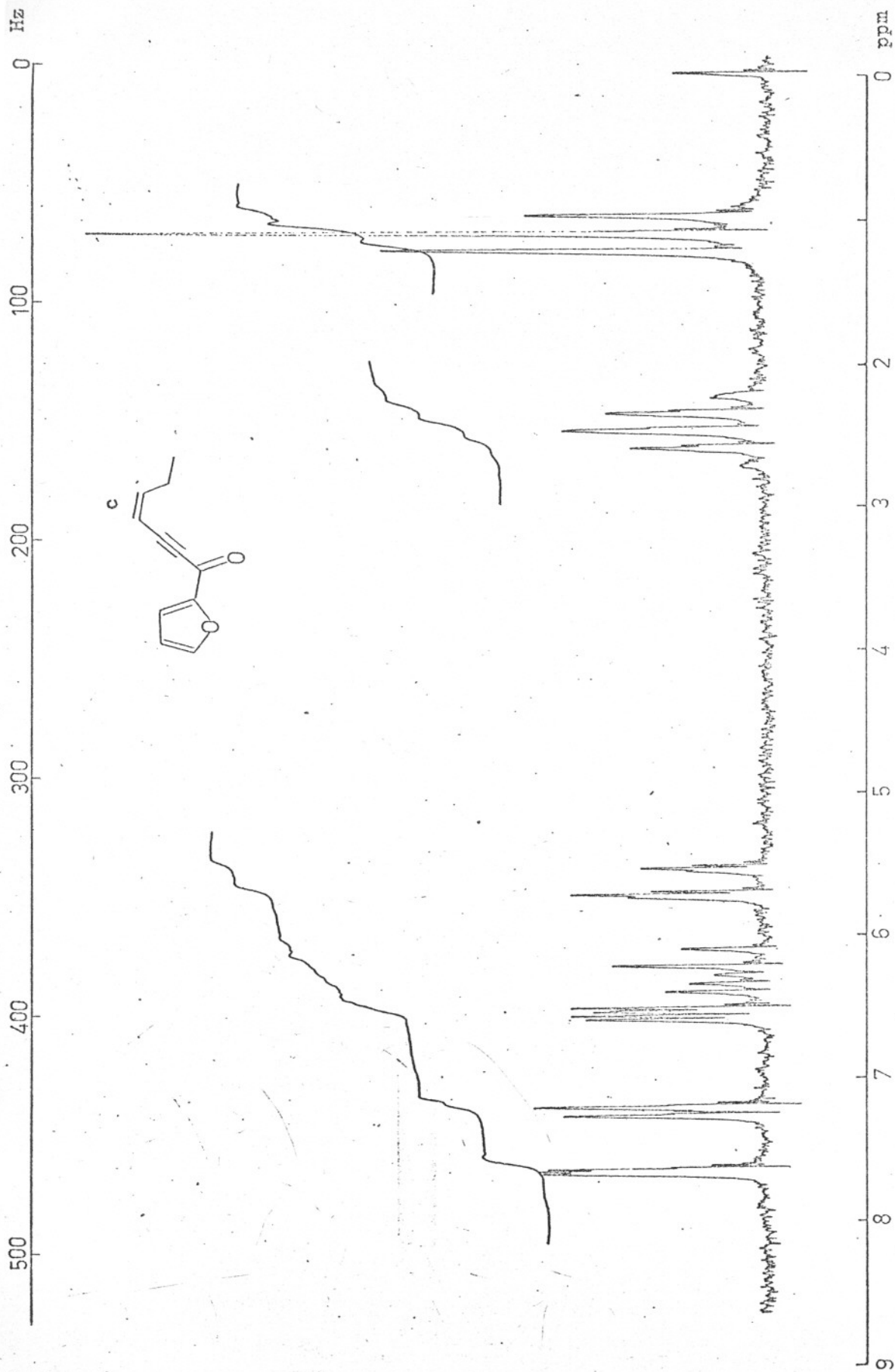
E 26 - Espectro de Infravermelho dos compostos XXXV-cis  
e XXXV-trans (filme líquido)



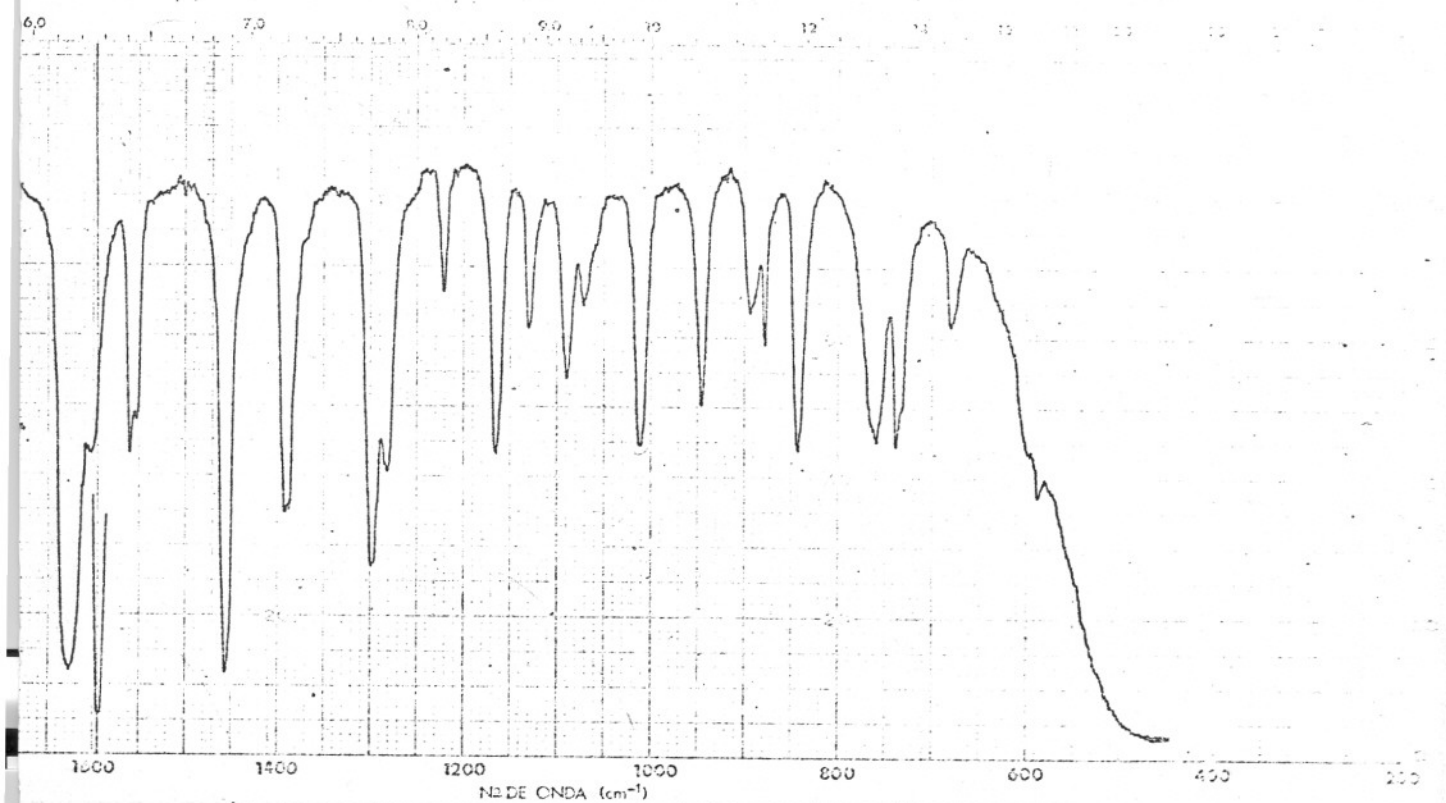
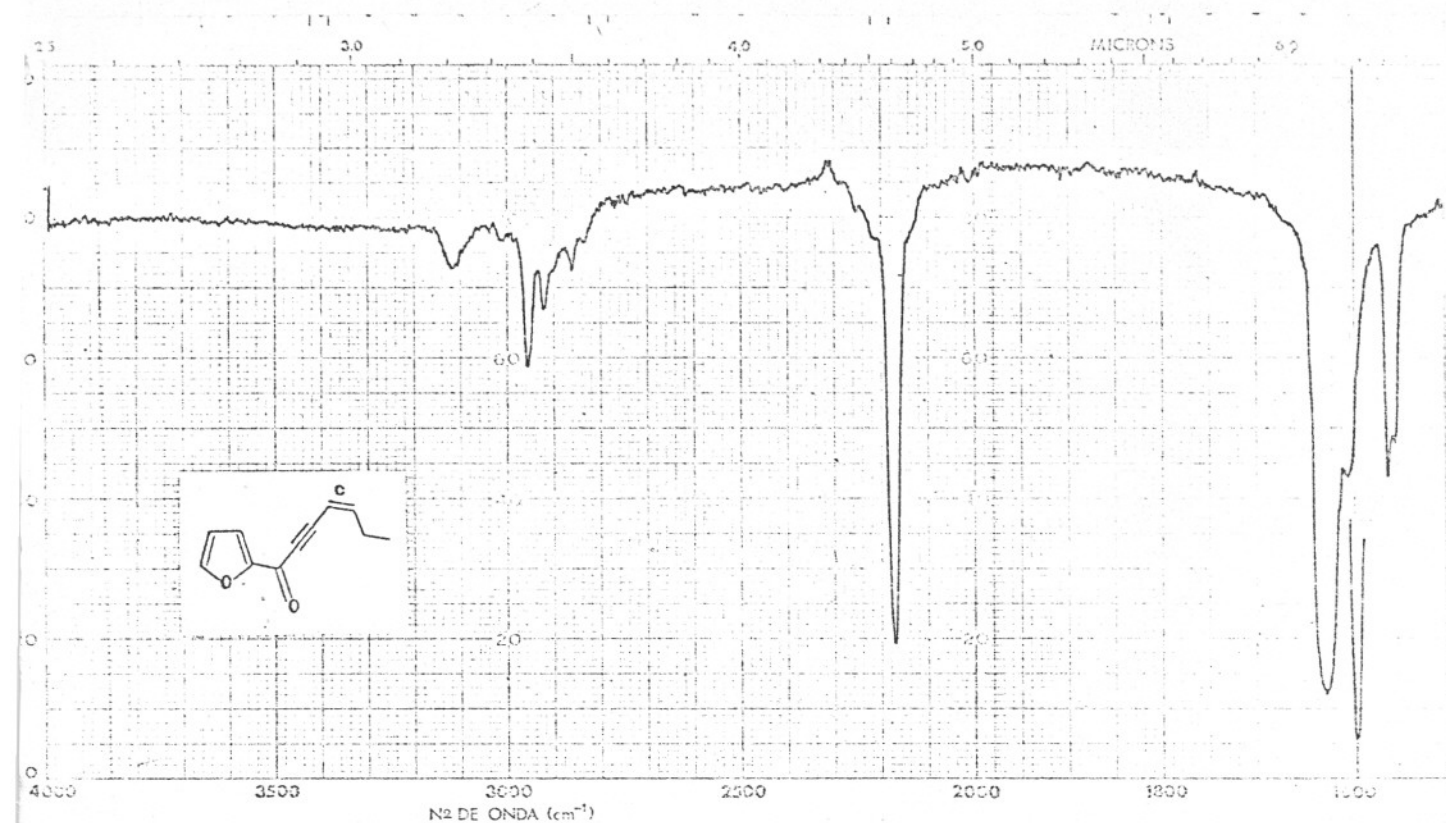


E 27 - Espectro de Massa dos compostos XXXV-cis e XXXV-trans

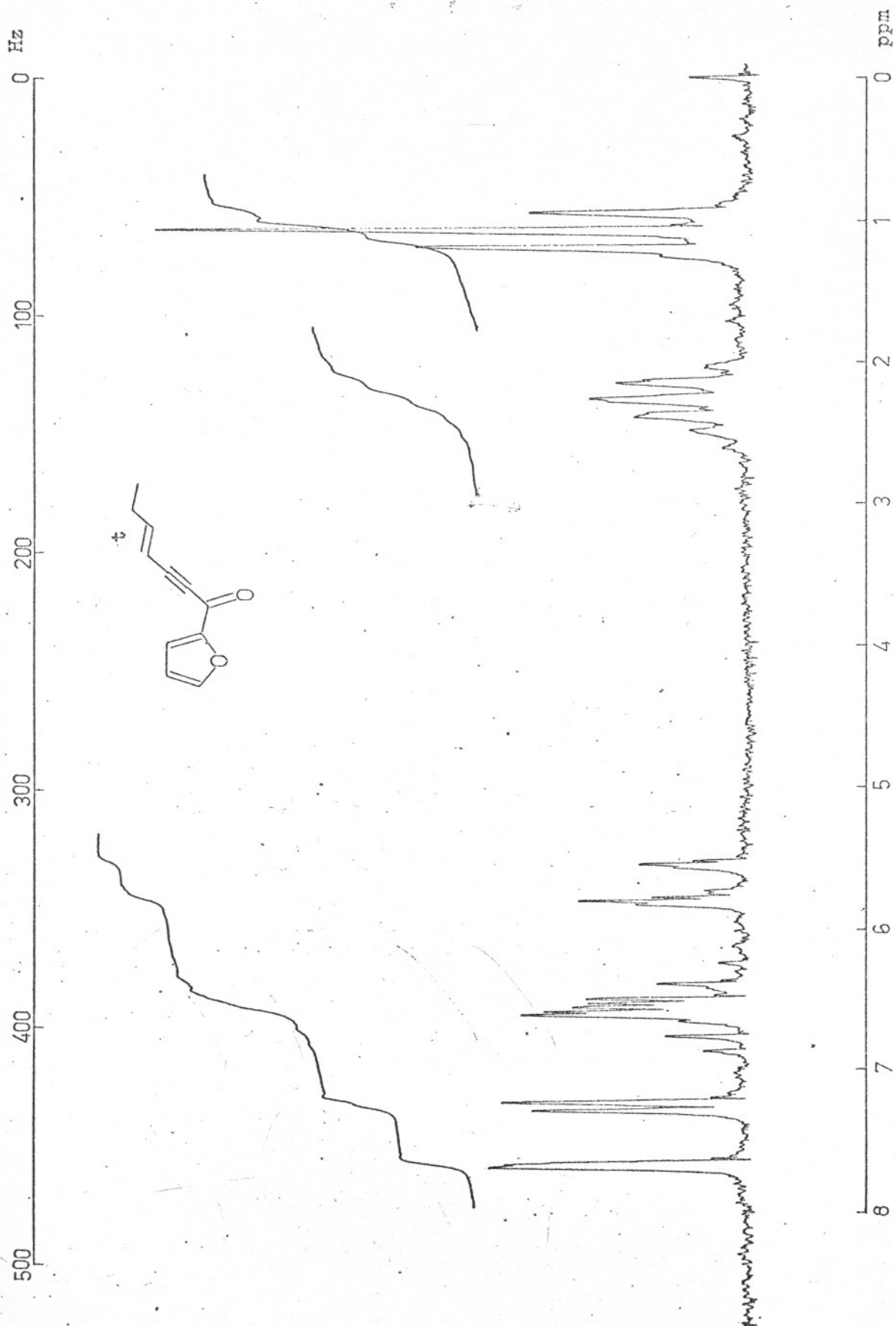


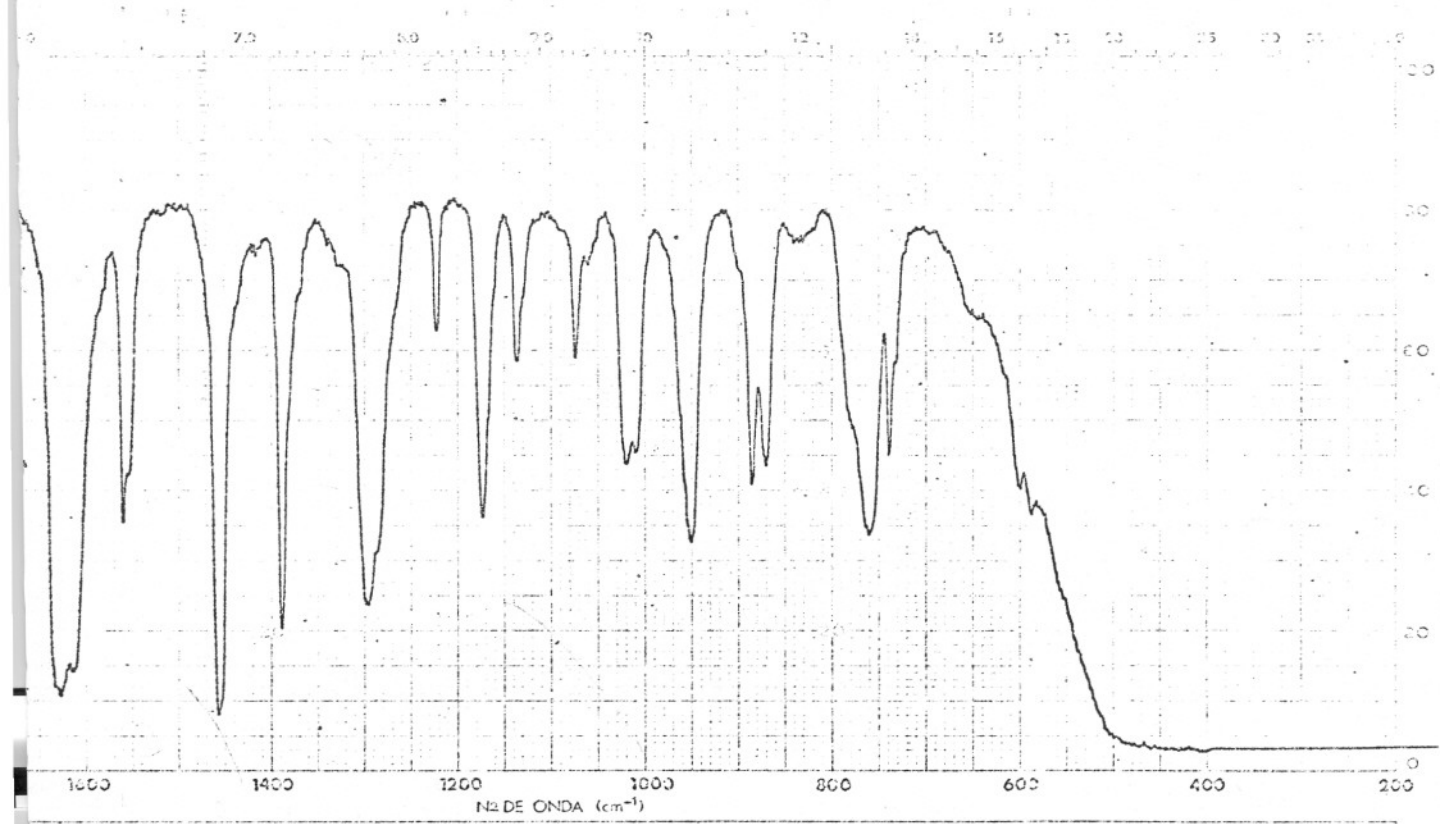
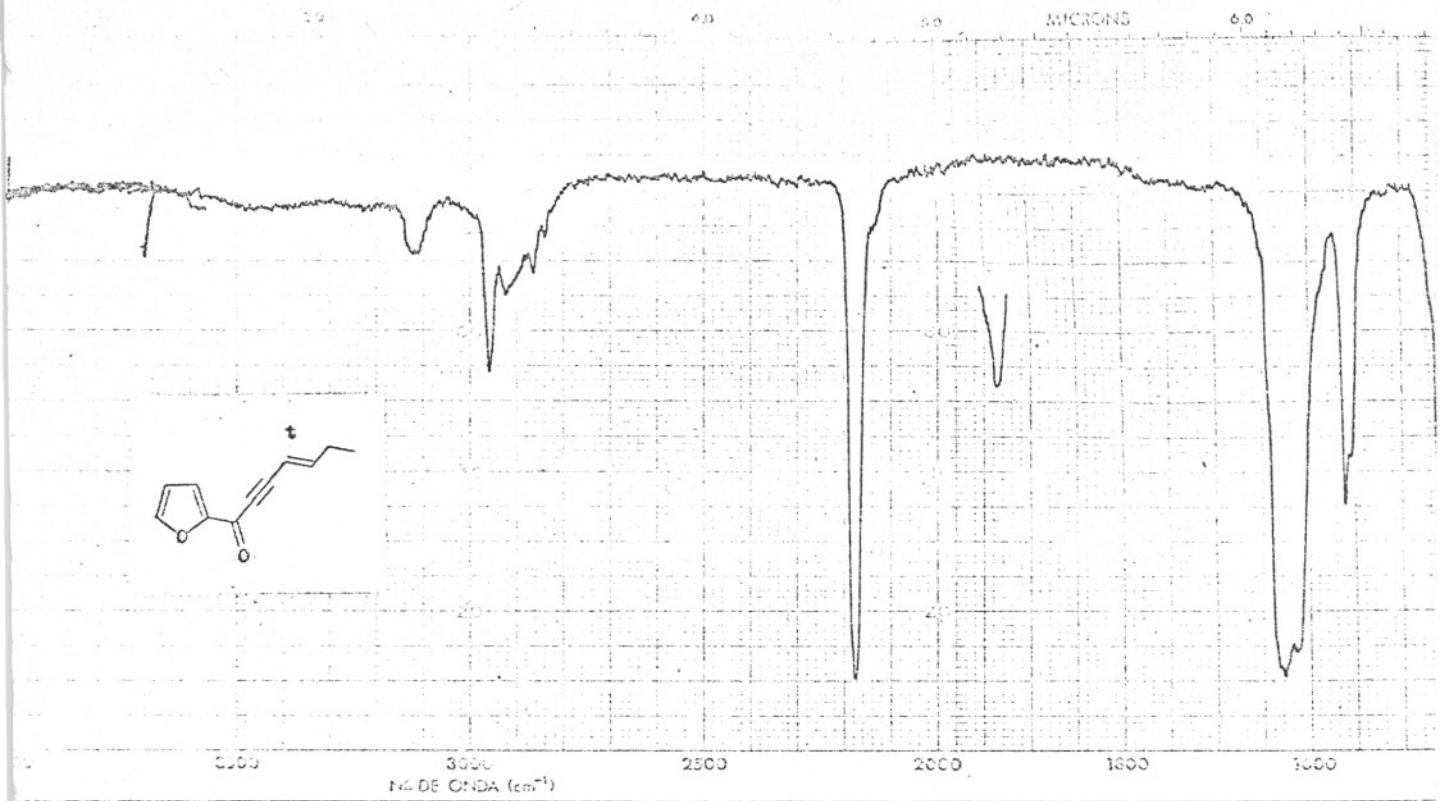


E 28 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto XXXVI-cis (CCl<sub>4</sub>)

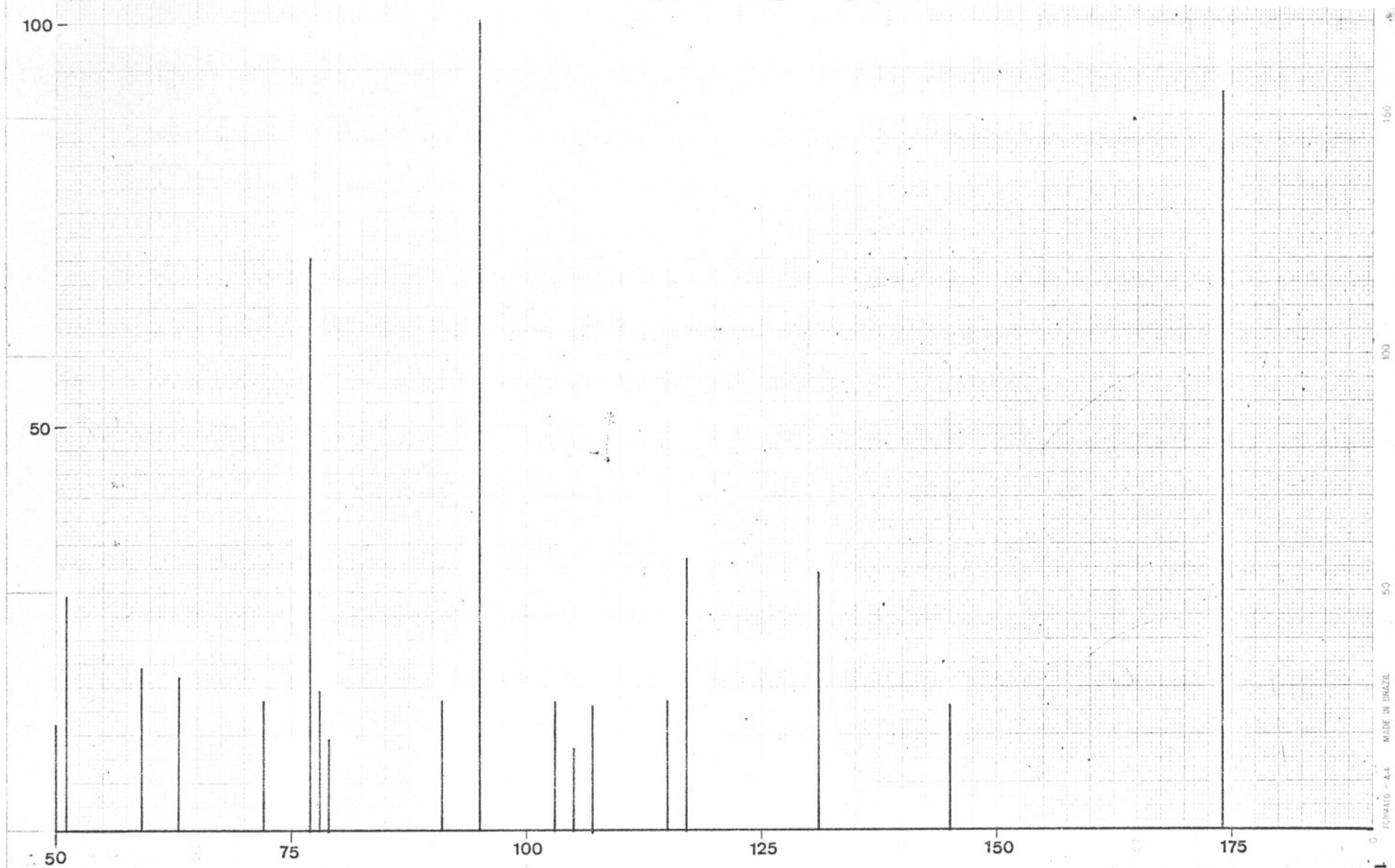


E 29 - Espectro de Infravermelho do composto XXXVI-cis  
(filme líquido)

E 30 - Espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  do composto XXXVI-trans ( $\text{CCl}_4$ )

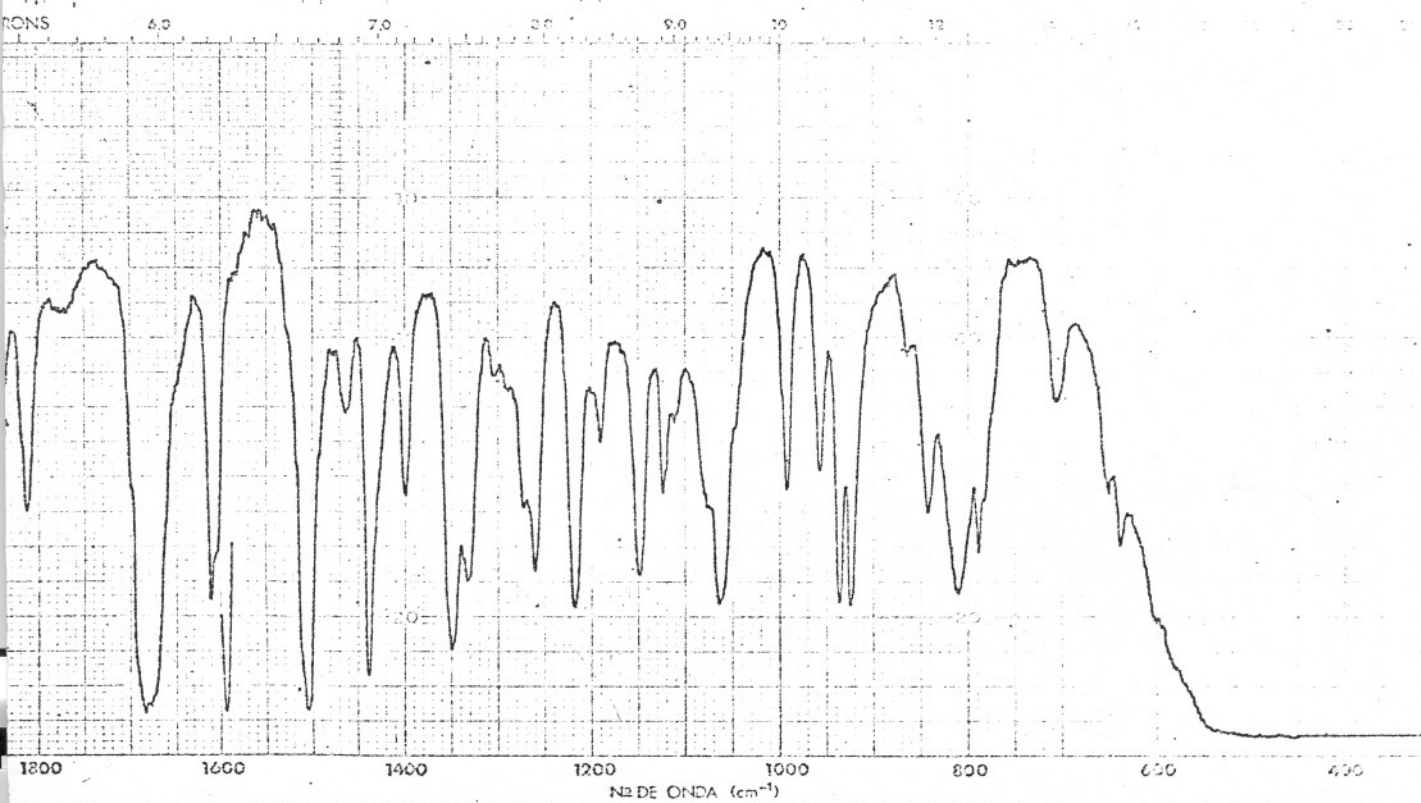
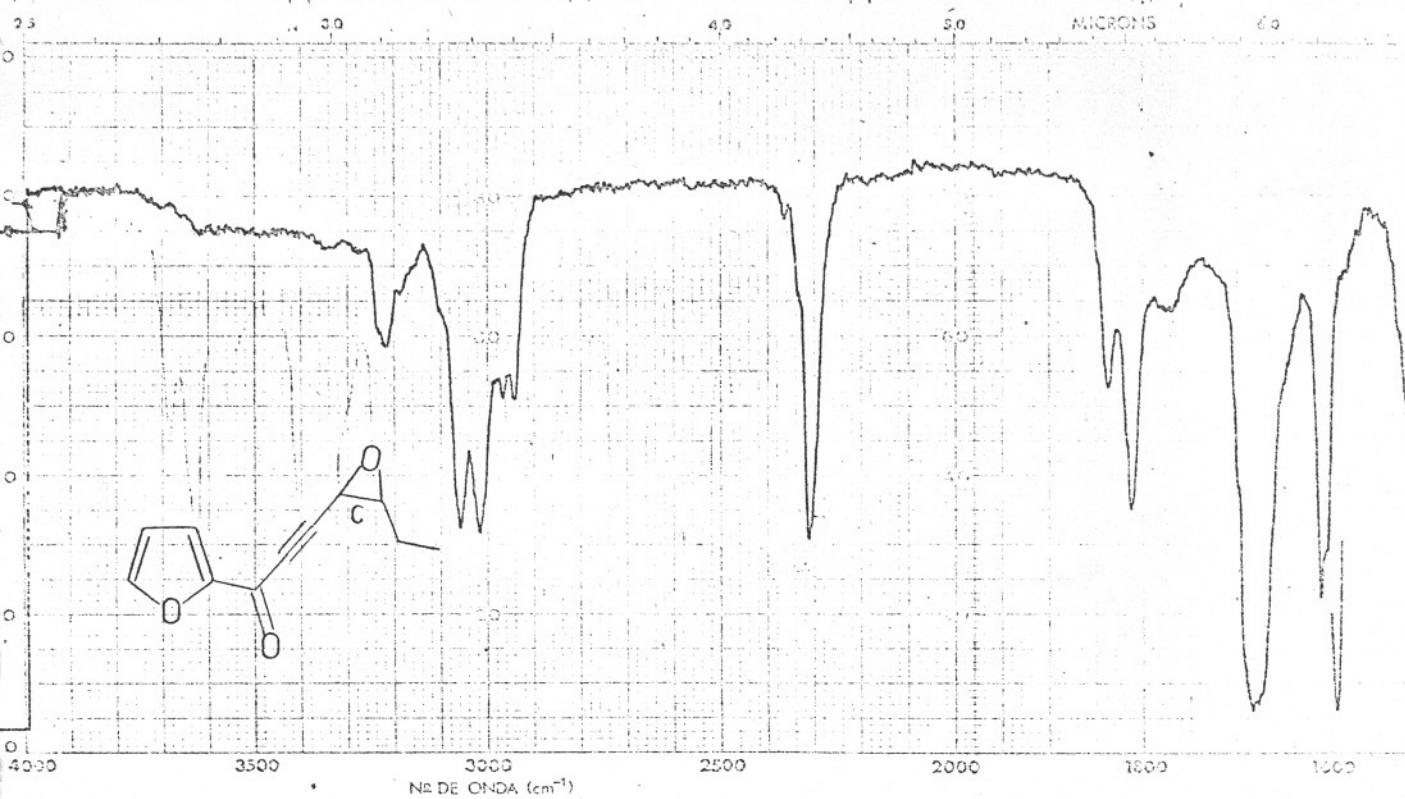


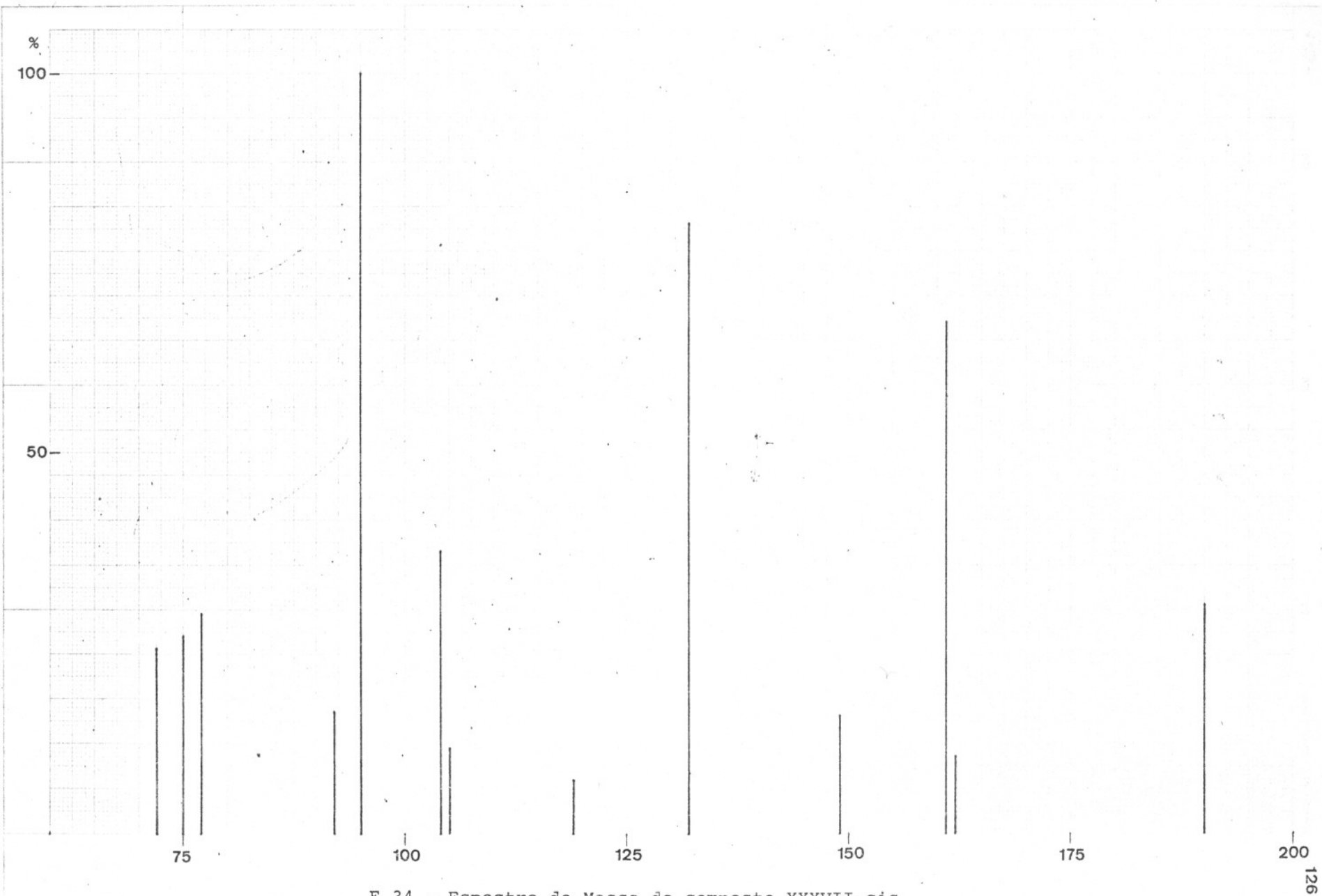
E 31 - Espectro de Infravermelho do composto XXXVI-trans (CCl<sub>4</sub>)



E 32 - Espectro de Massa dos compostos XXXVI-cis e XXXVI-trans





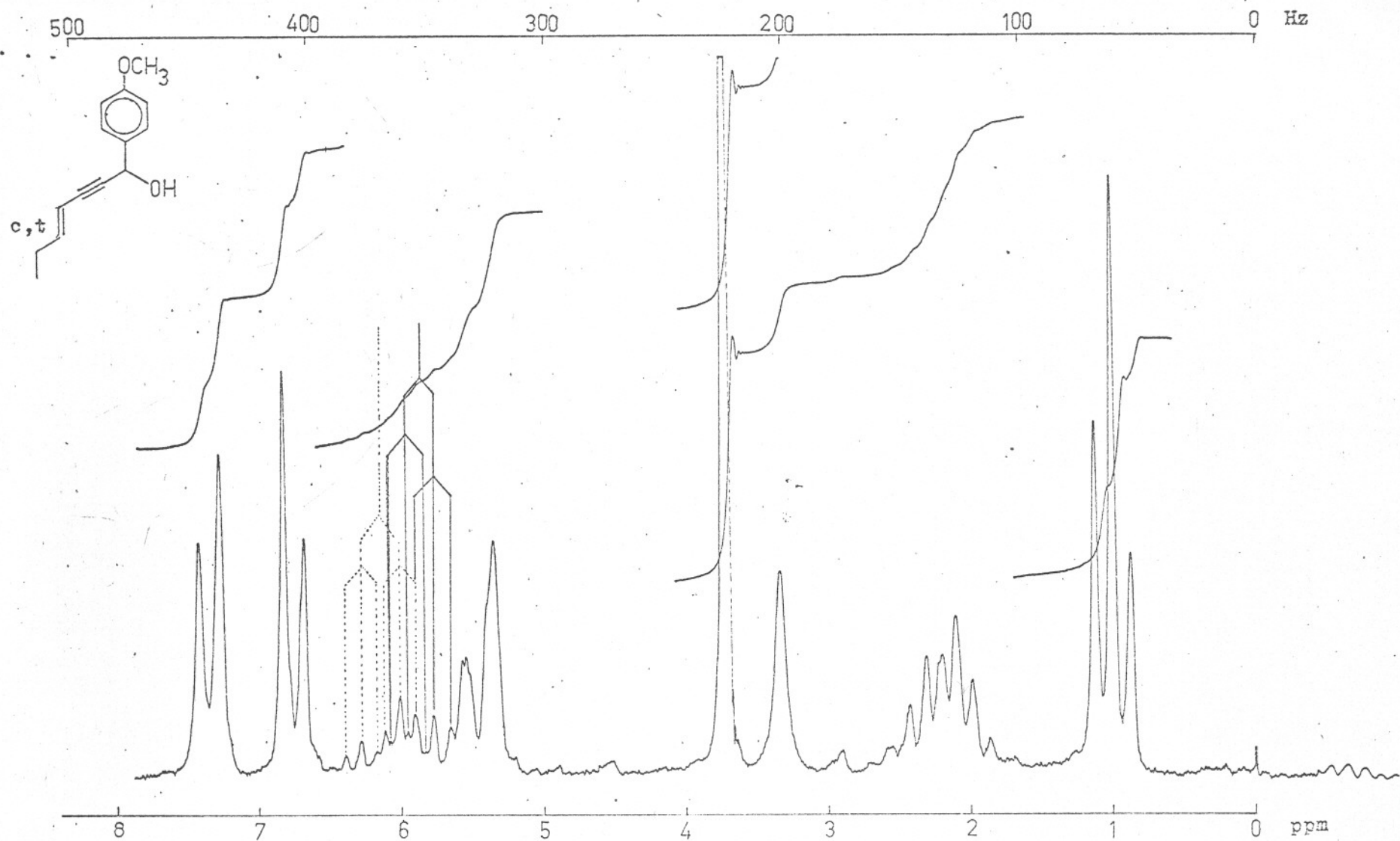


E 34 - Espectro de Massa do composto XXXVII-cis

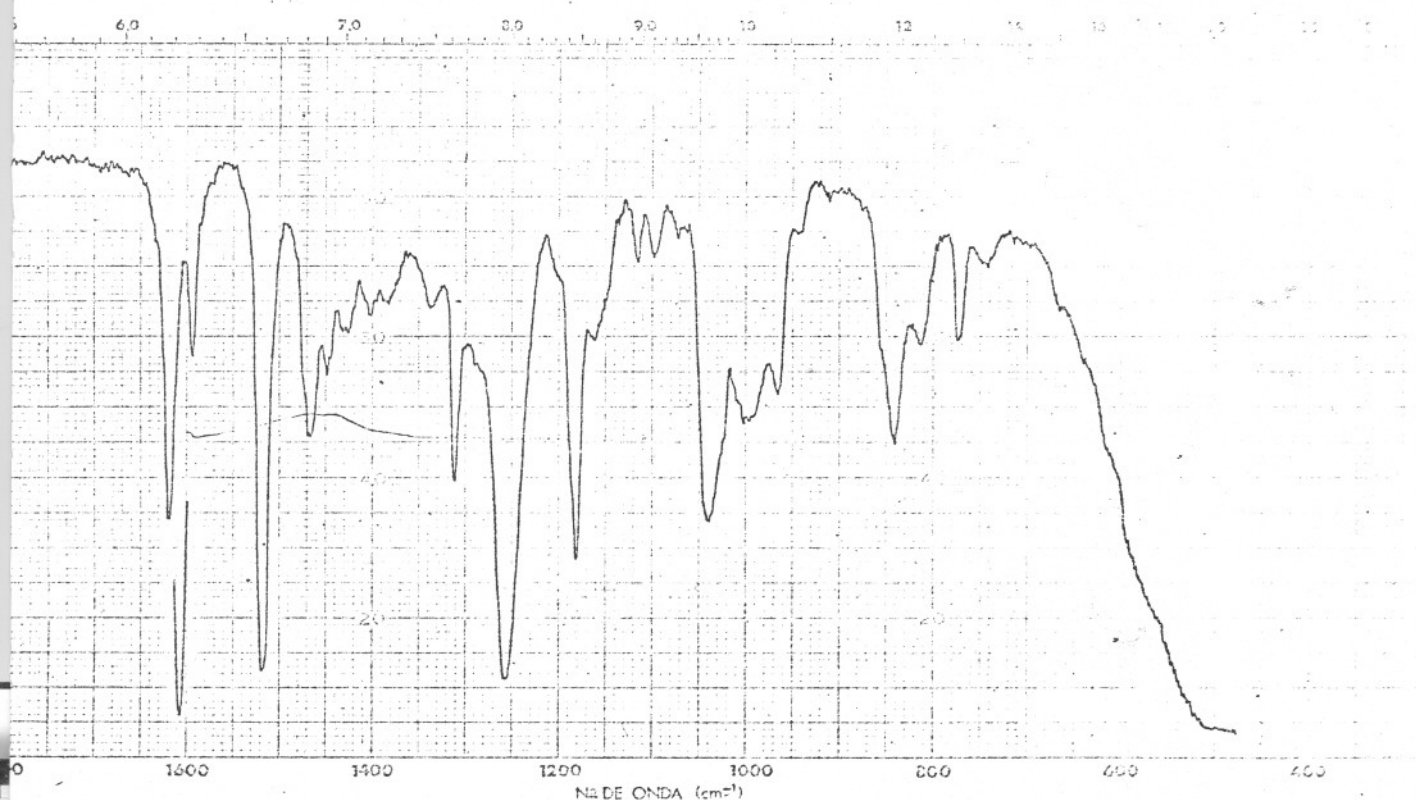
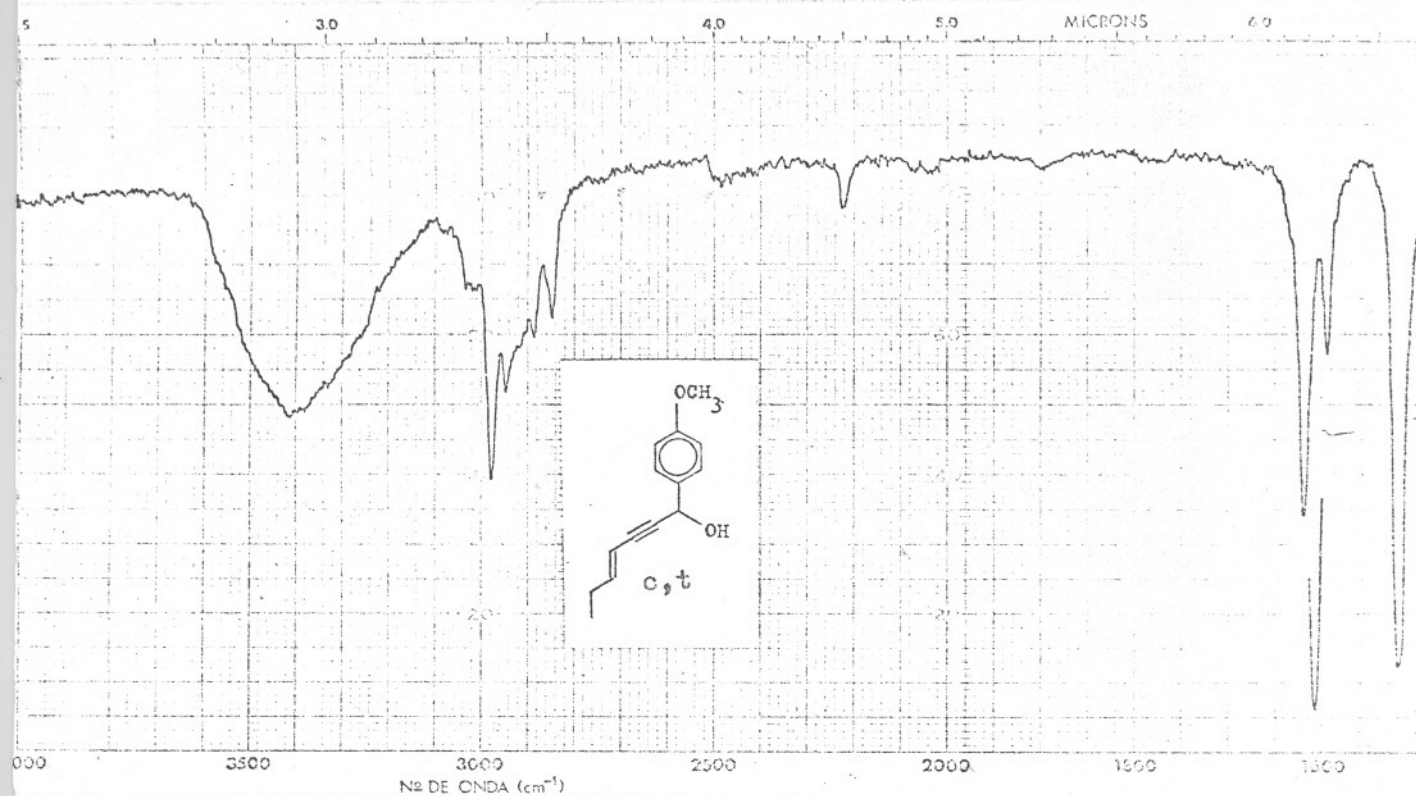




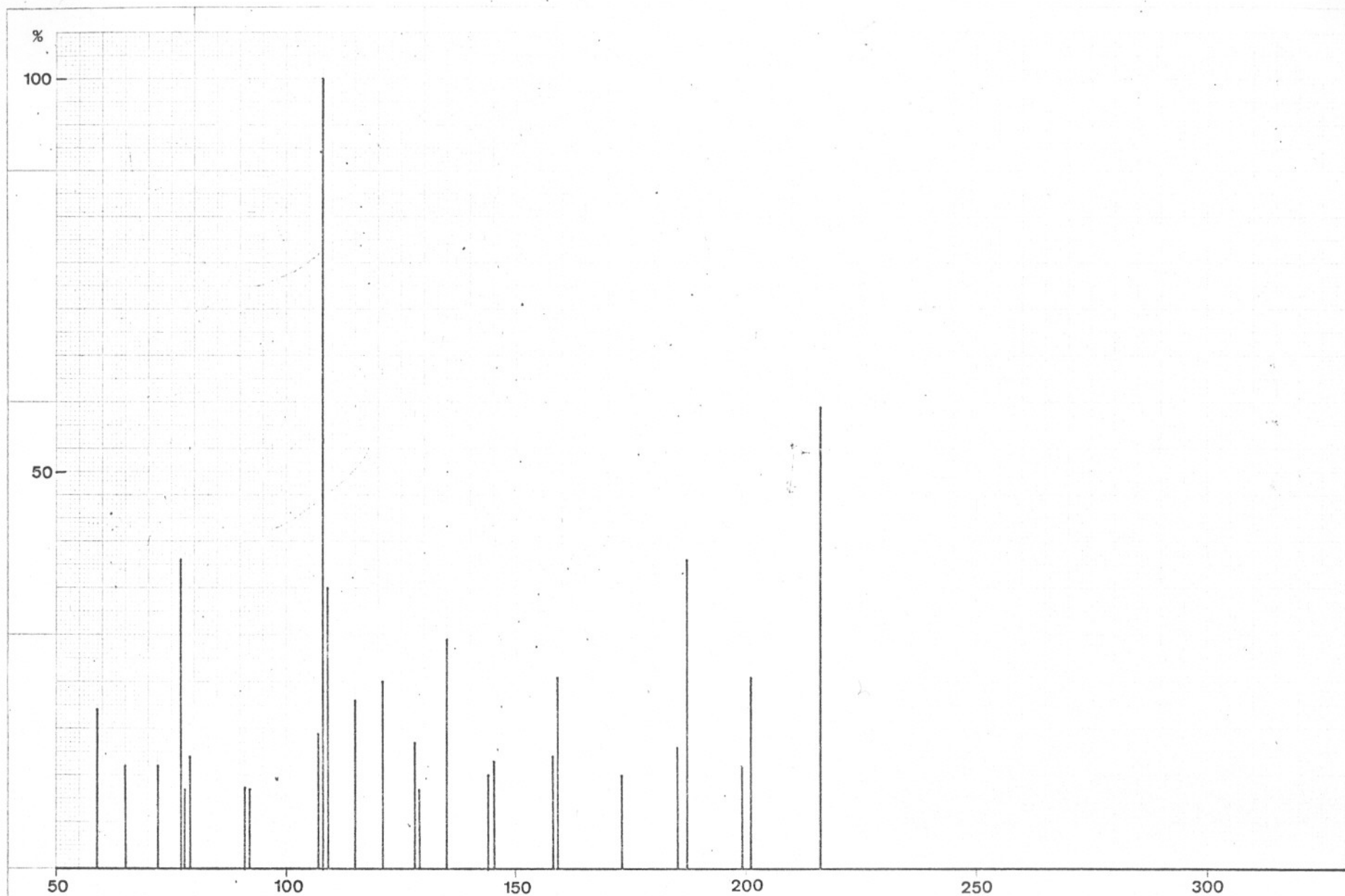
E 35 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do p-metoxibenzaldeído  
( $\text{CCl}_4$ )



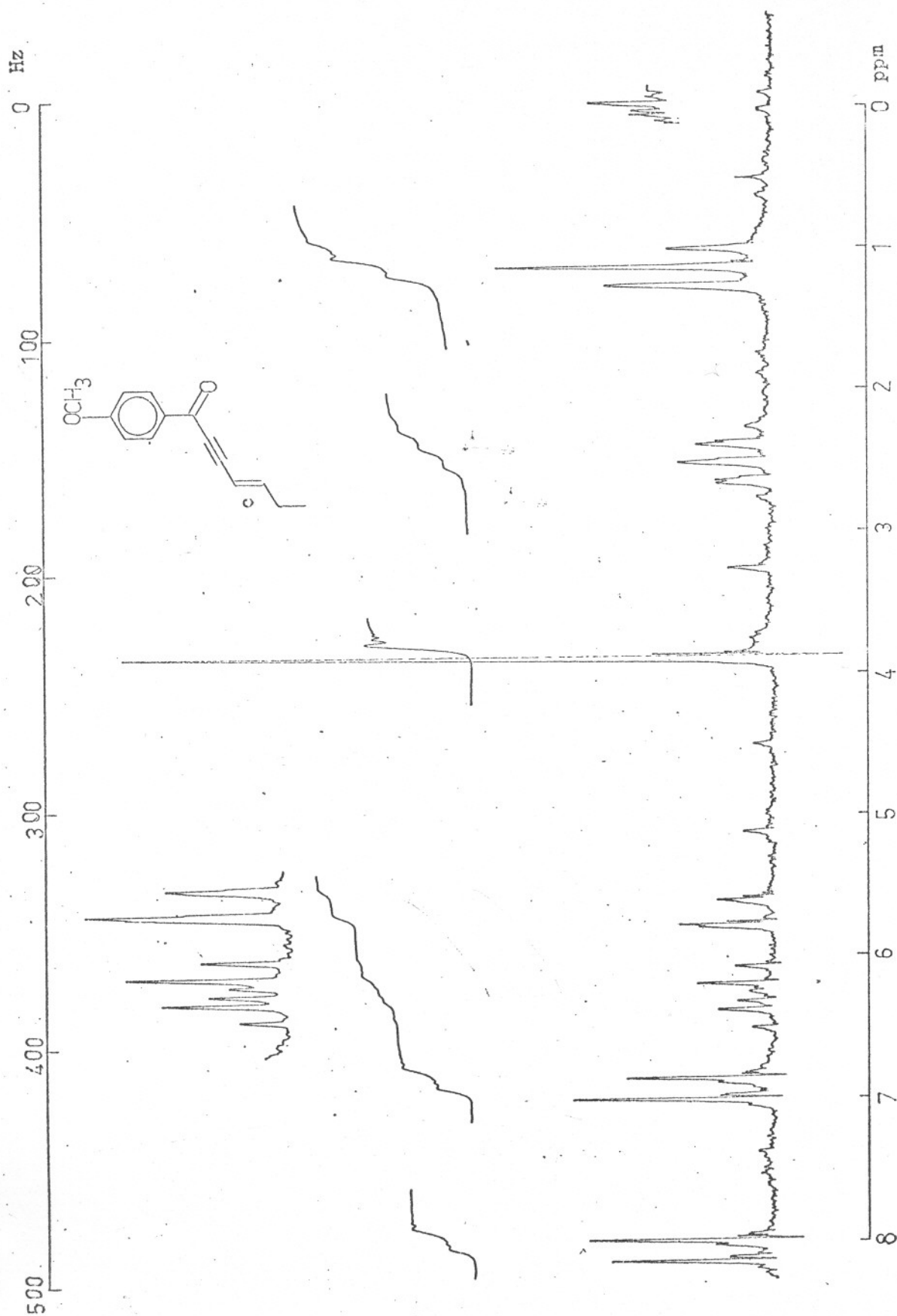
E 36 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  dos compostos XXXVIII-cis e  
 XXXVIII-trans ( $\text{CCl}_4$ )



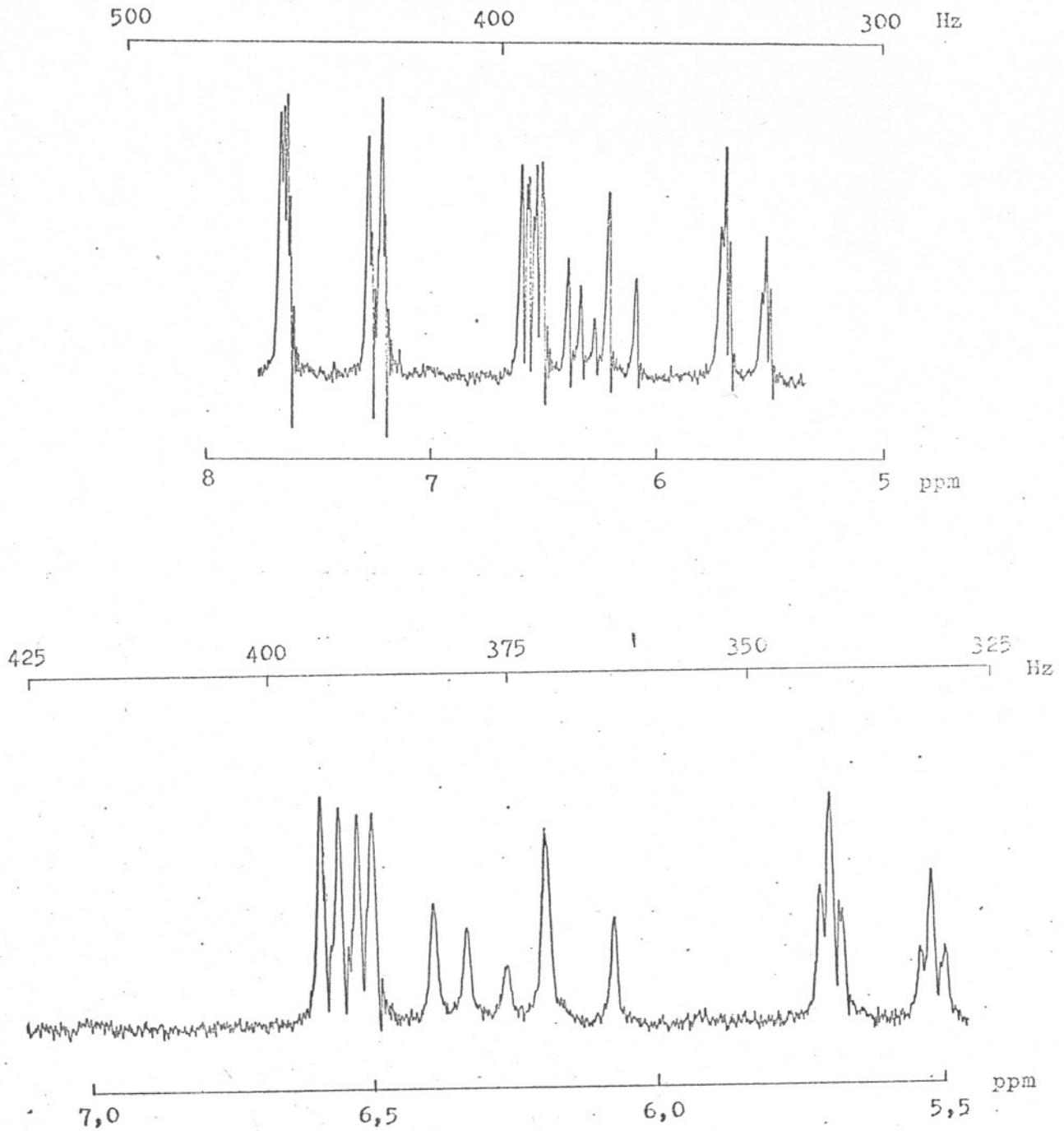
E 37 - Espectro de Infravermelho dos compostos XXXVIII-cis  
e XXXVIII-trans (filme líquido)



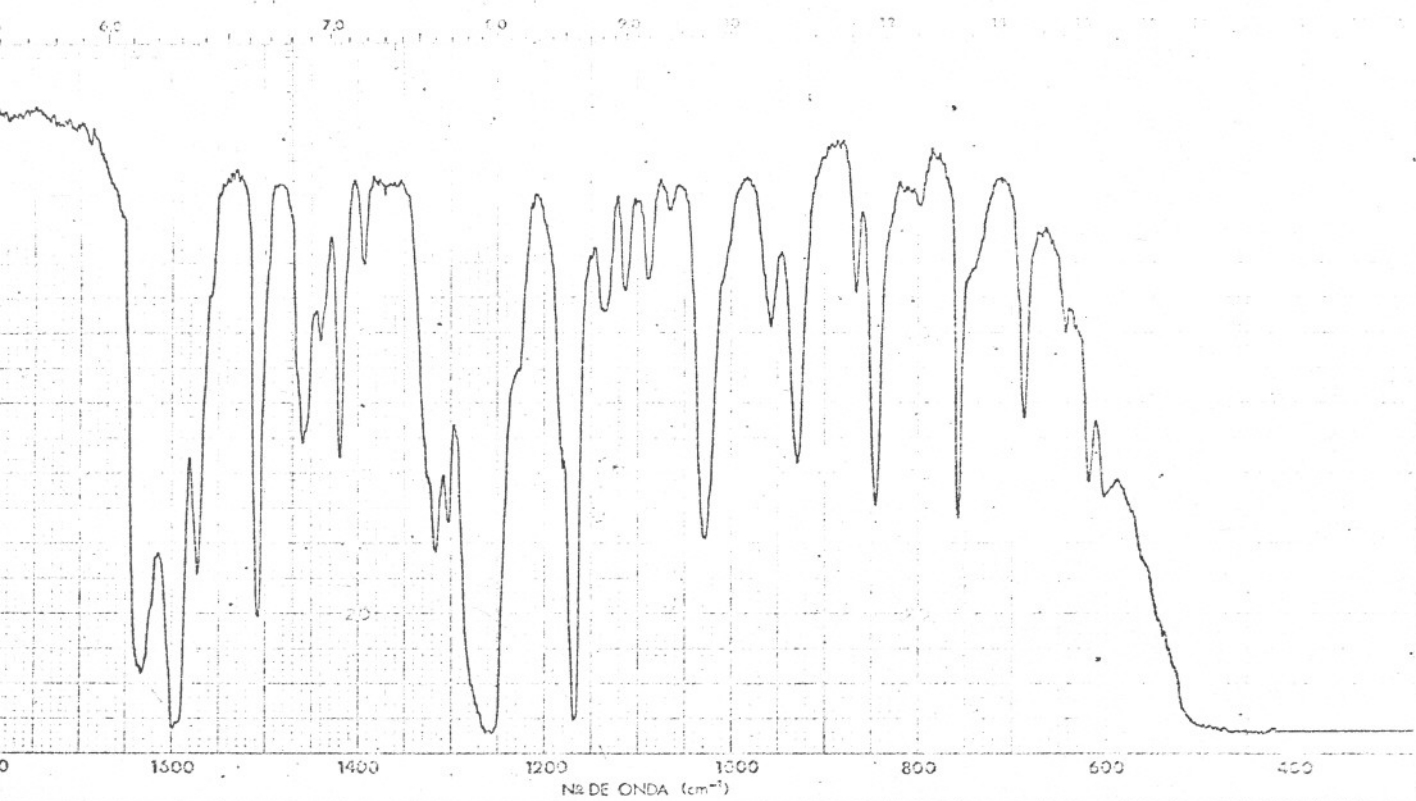
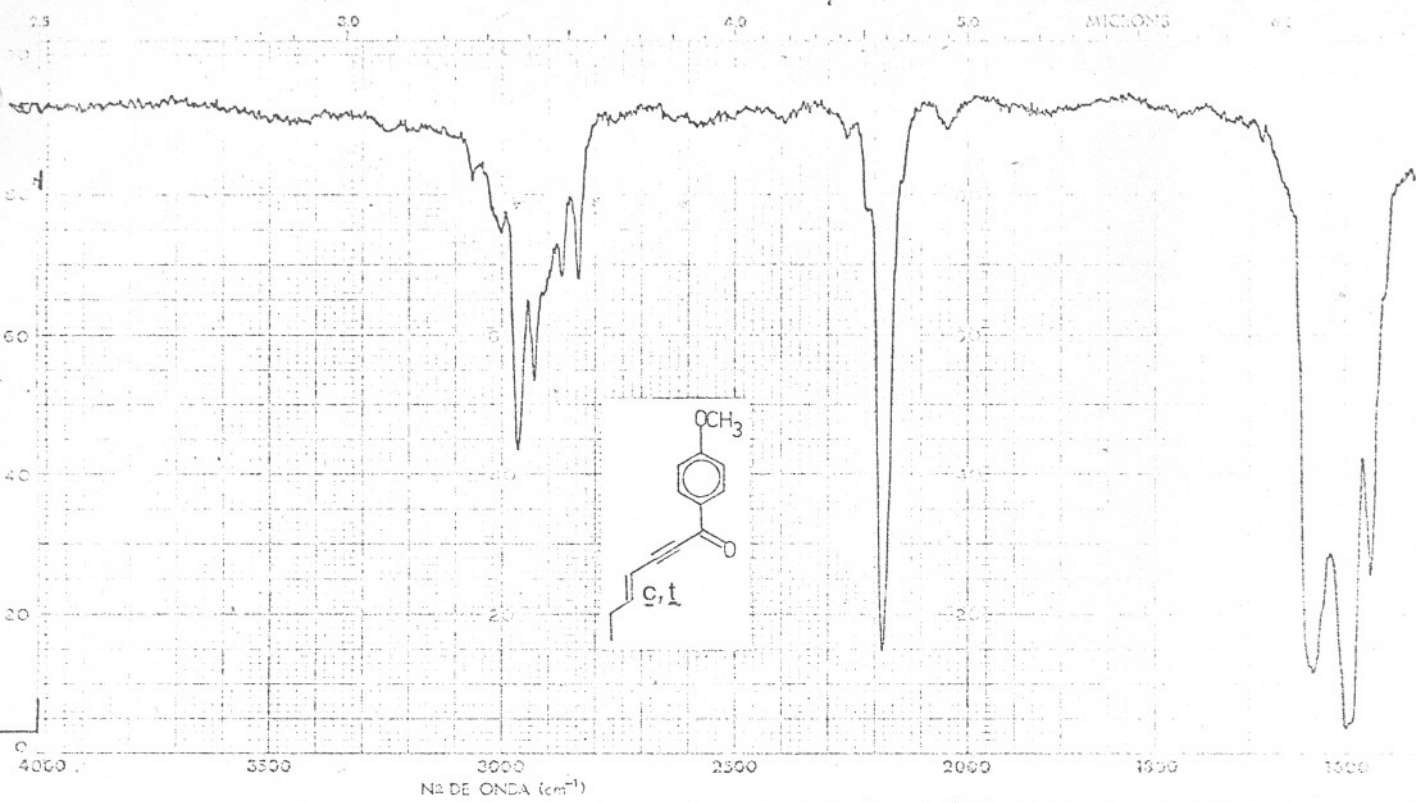
E 38 - Espectro de Massa dos compostos XXXVIII-cis e  
XXXVIII-trans



E 39 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do composto XXXIX-cis

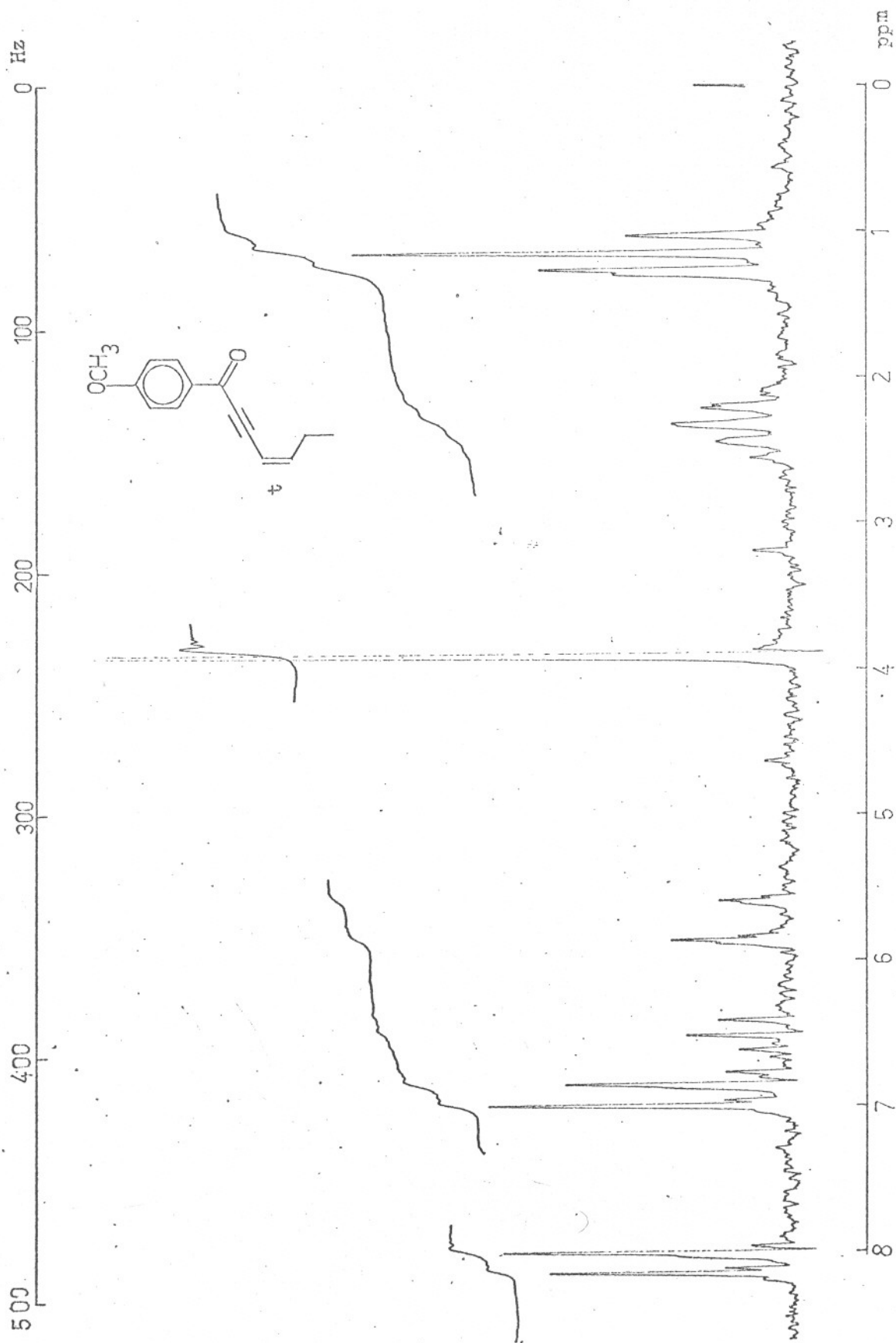


E 40 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz - expandido e ampliado entre  $\delta$  5 - 7 ppm) do composto XXXVI-cis ( $\text{CCl}_4$ )



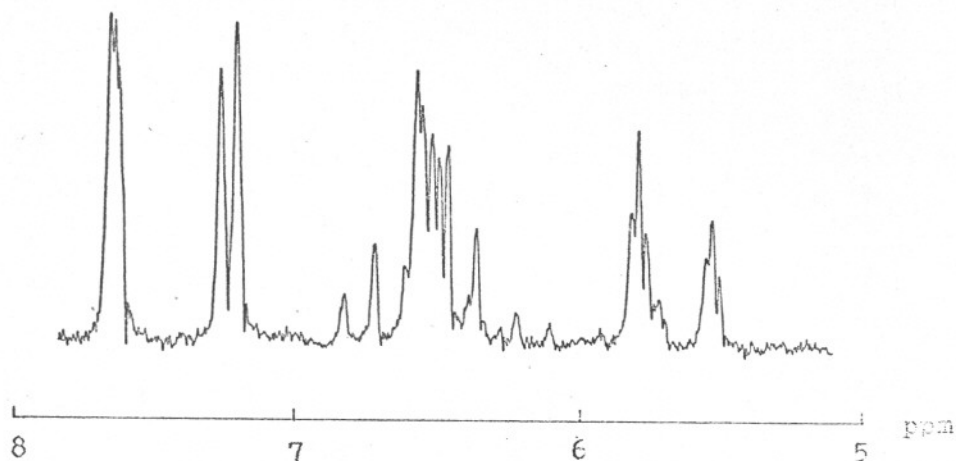
E 41 - Espectro de Infravermelho dos compostos XXXIX-cis e  
XXXIX-trans (CCl<sub>4</sub>)



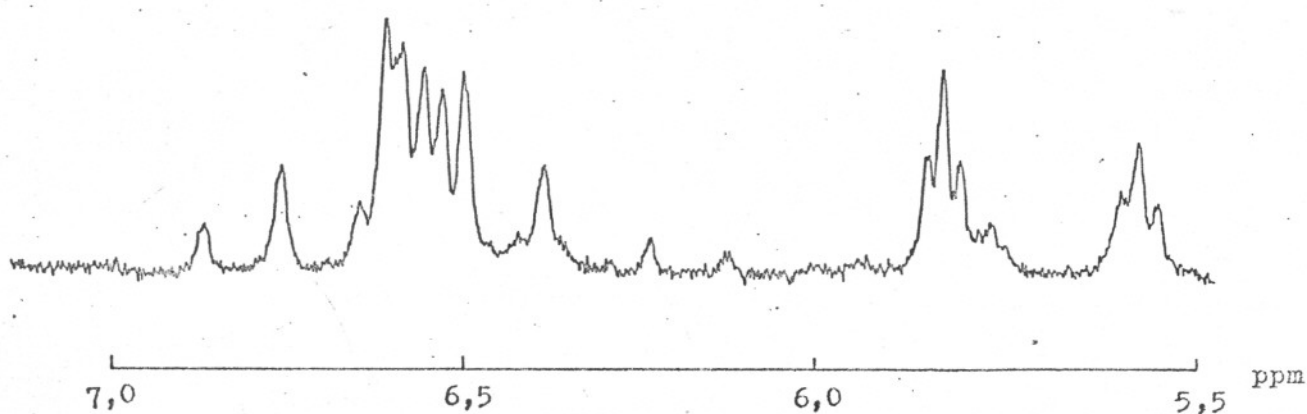


E 42 - Espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (60 MHz) do composto XXXIX-trans  
( $\text{CCl}_4$ )

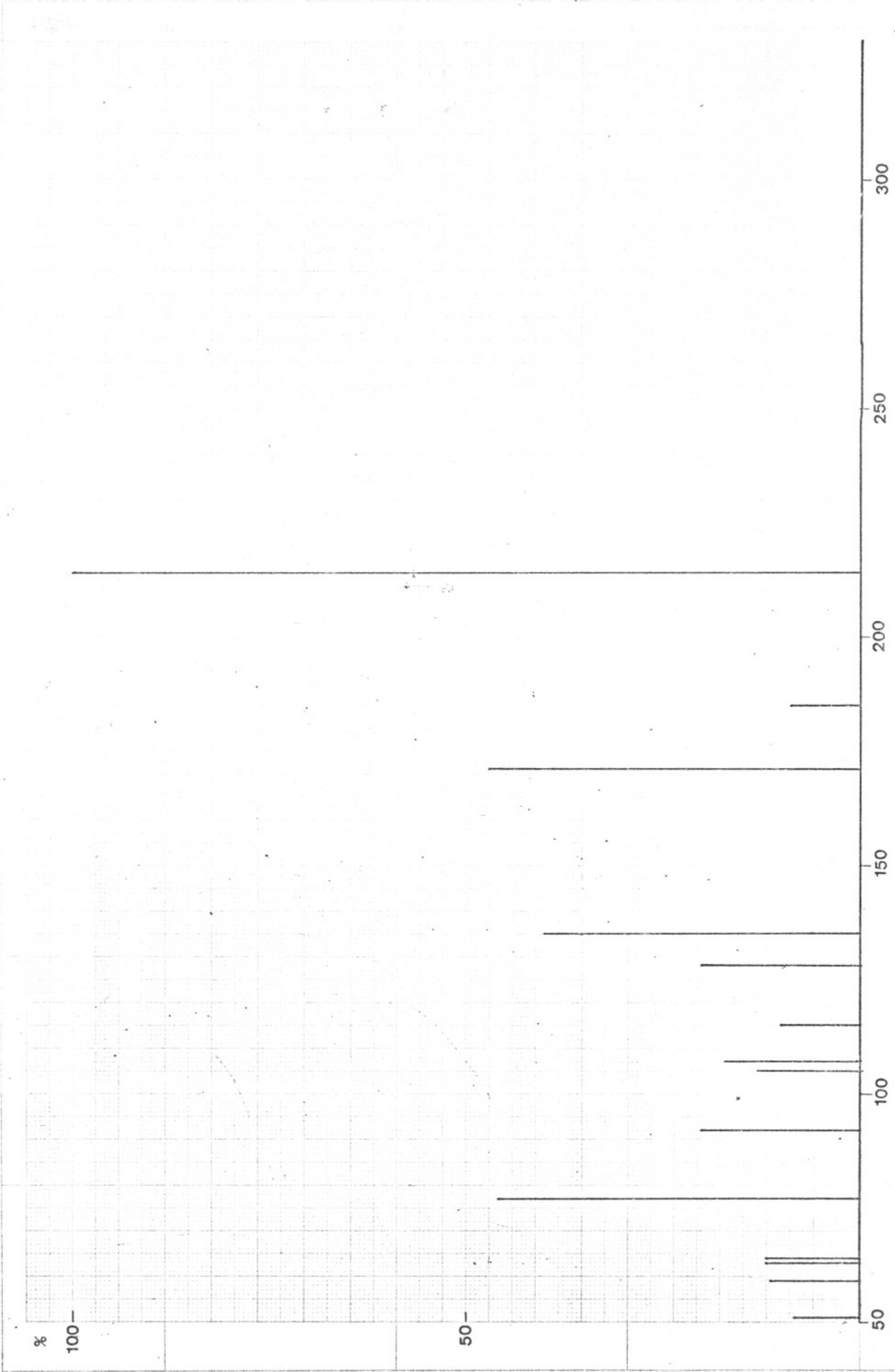
500 400 300 Hz

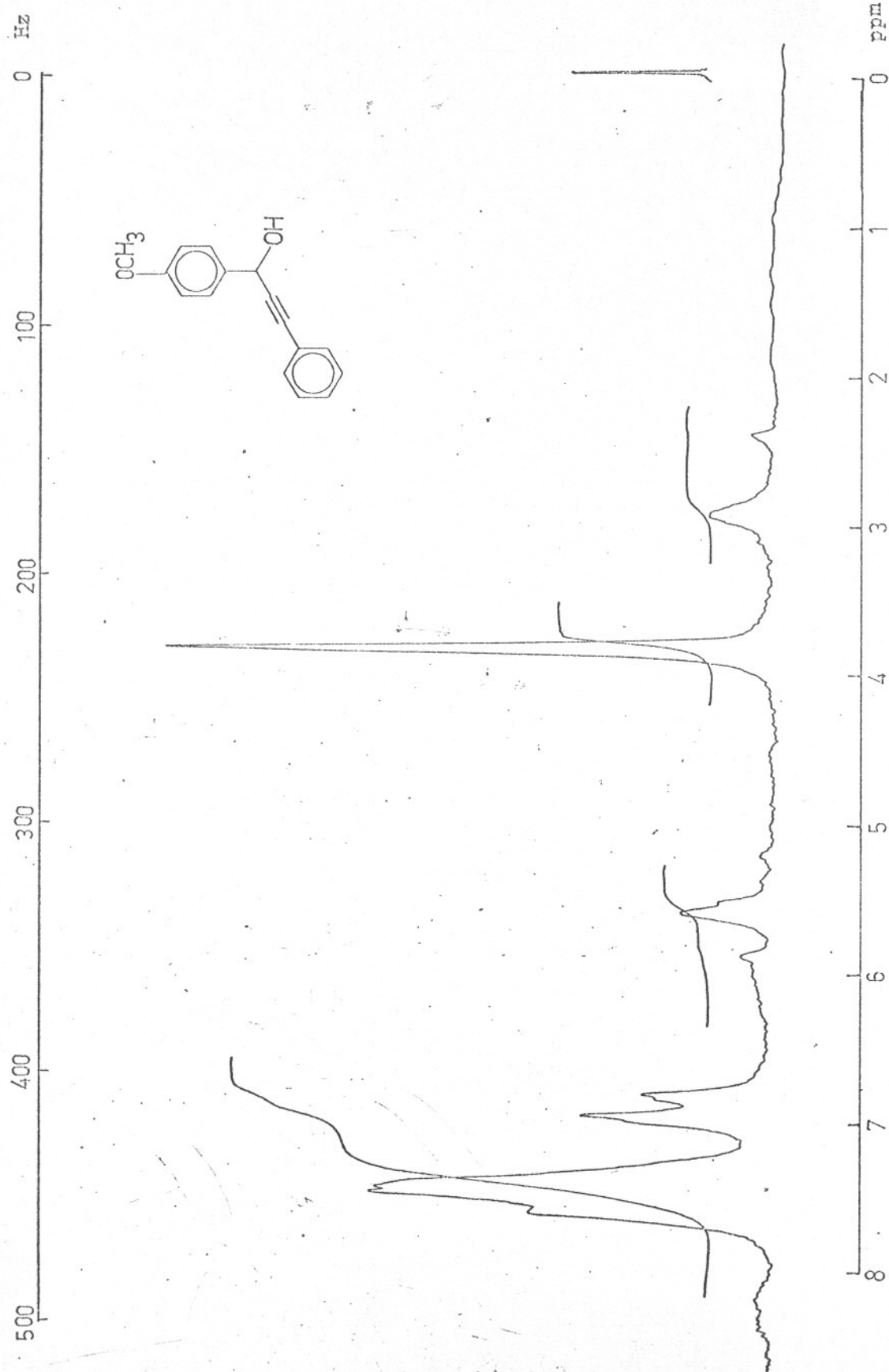


425 400 375 350 325 Hz

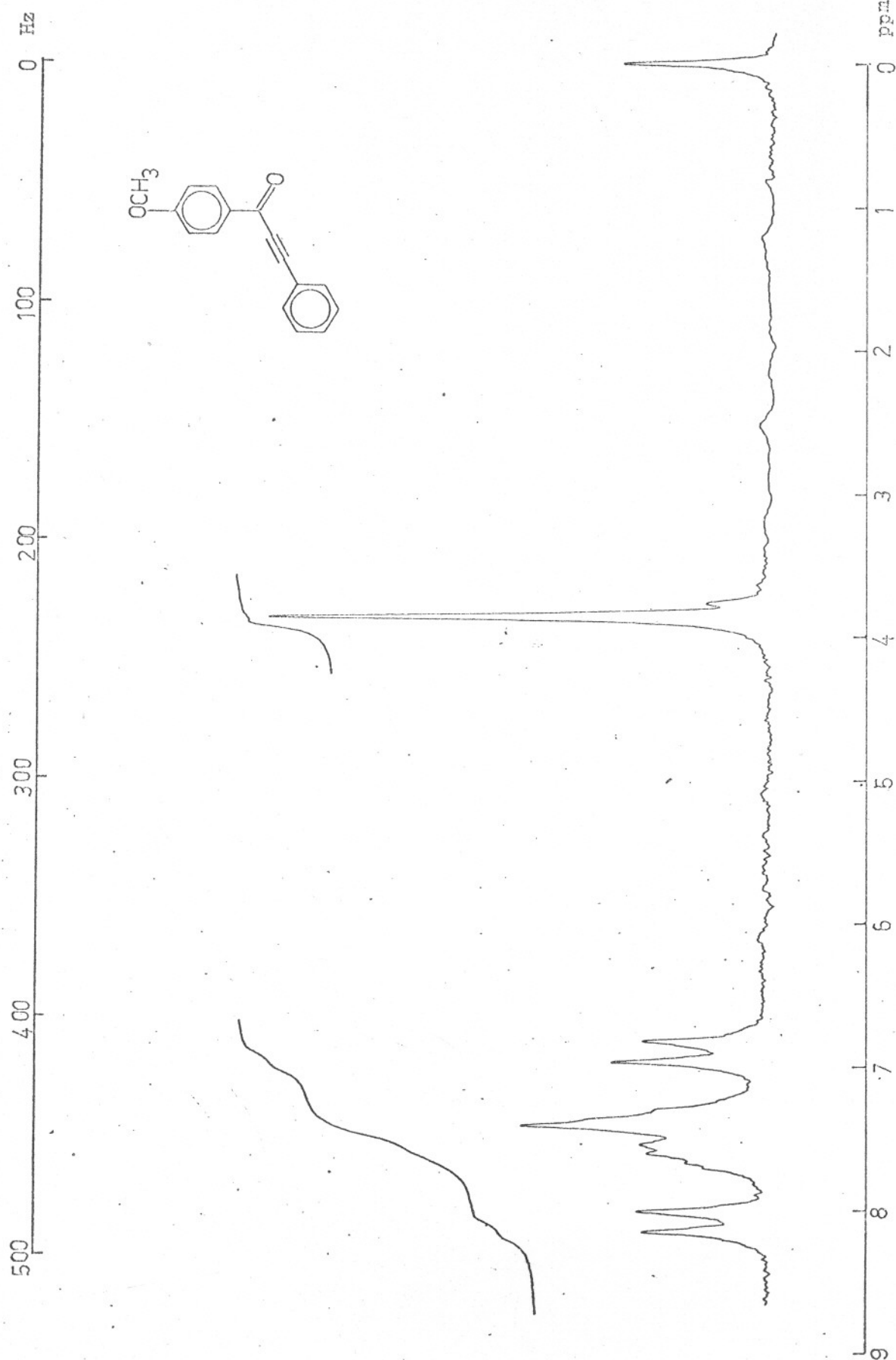


E 43 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz - expandido e ampliado entre  $\delta$  5 - 7 ppm) do composto XXXVI-trans ( $\text{CCl}_4$ )

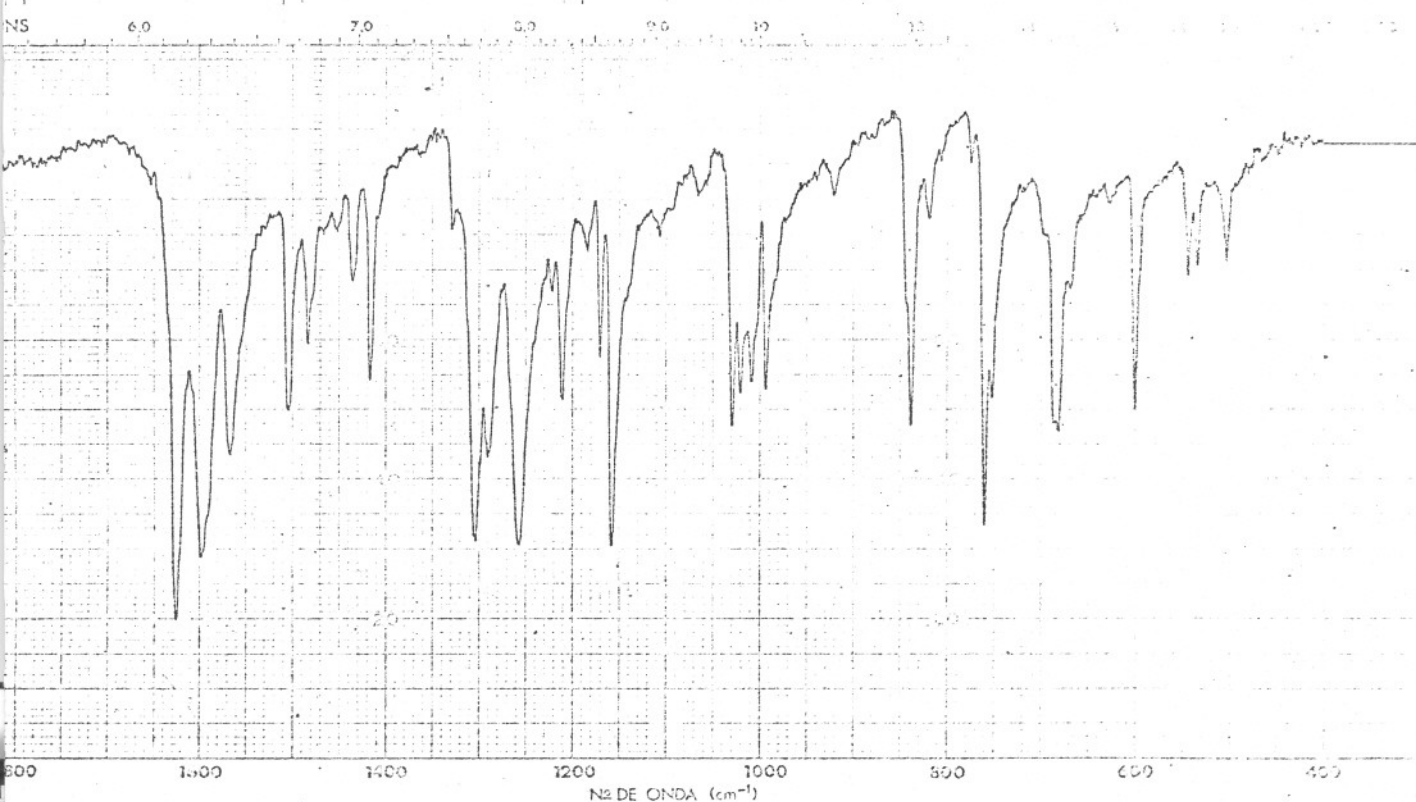
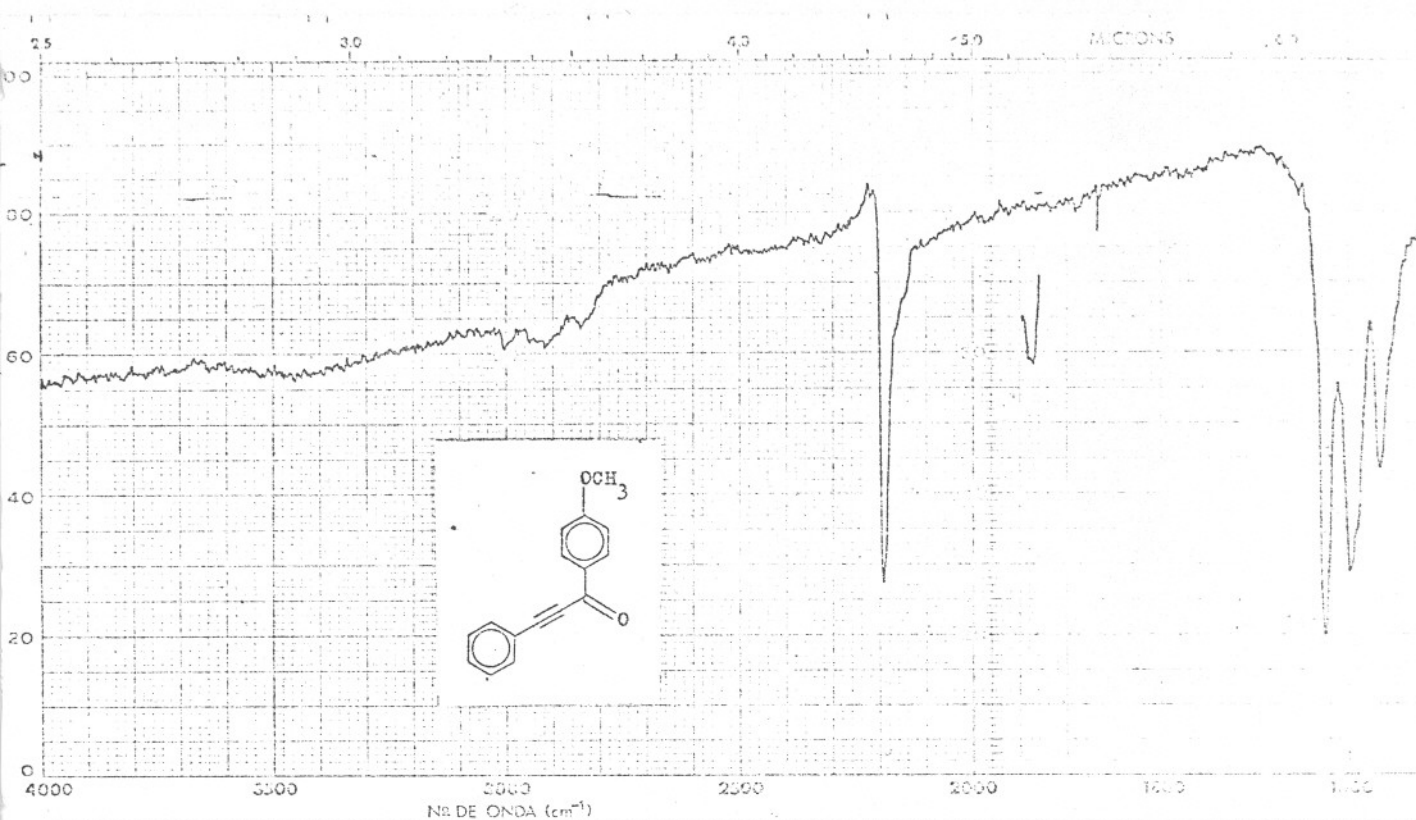




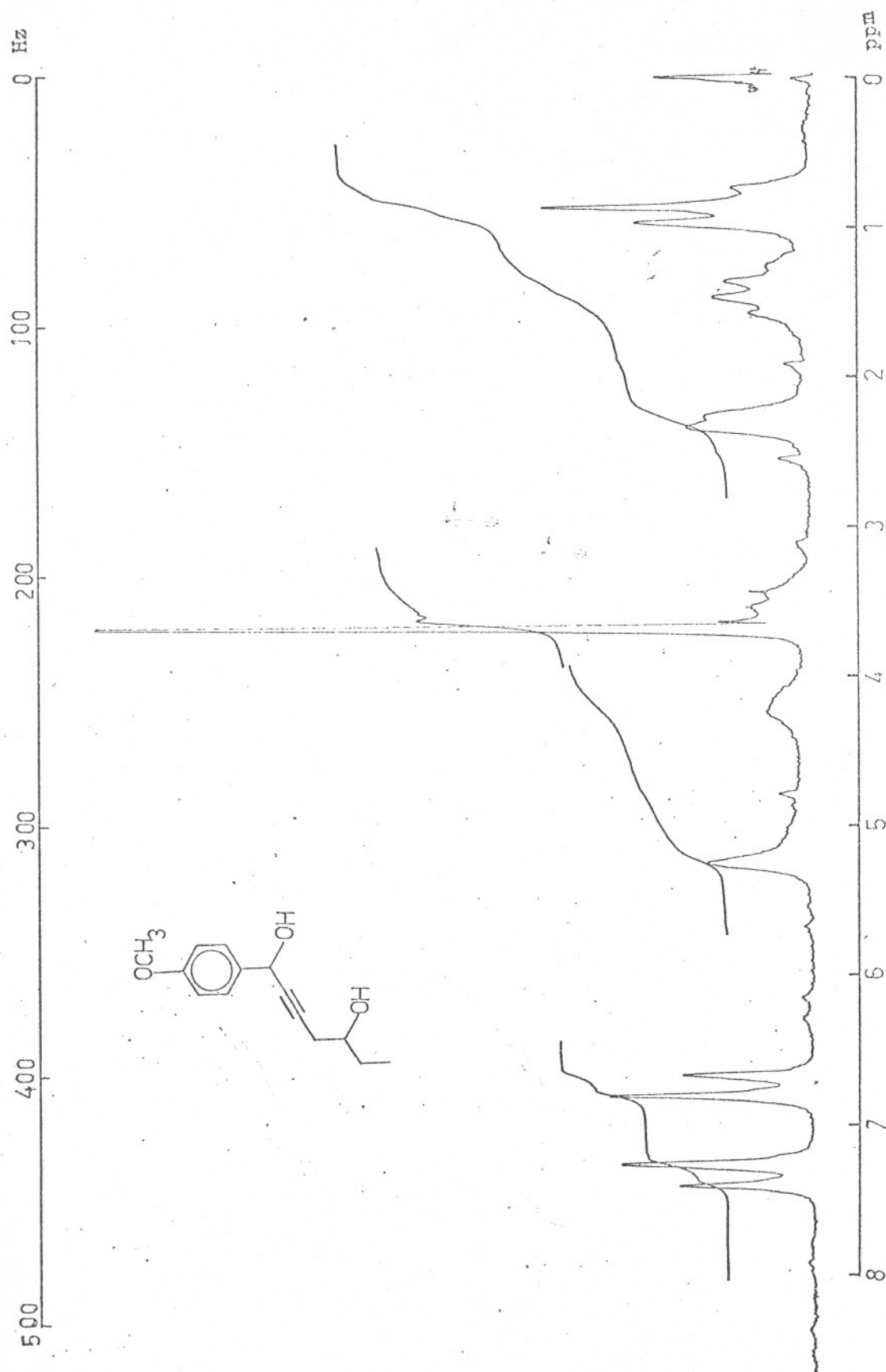
E 45 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do composto XXXI ( $\text{CCl}_4$ )



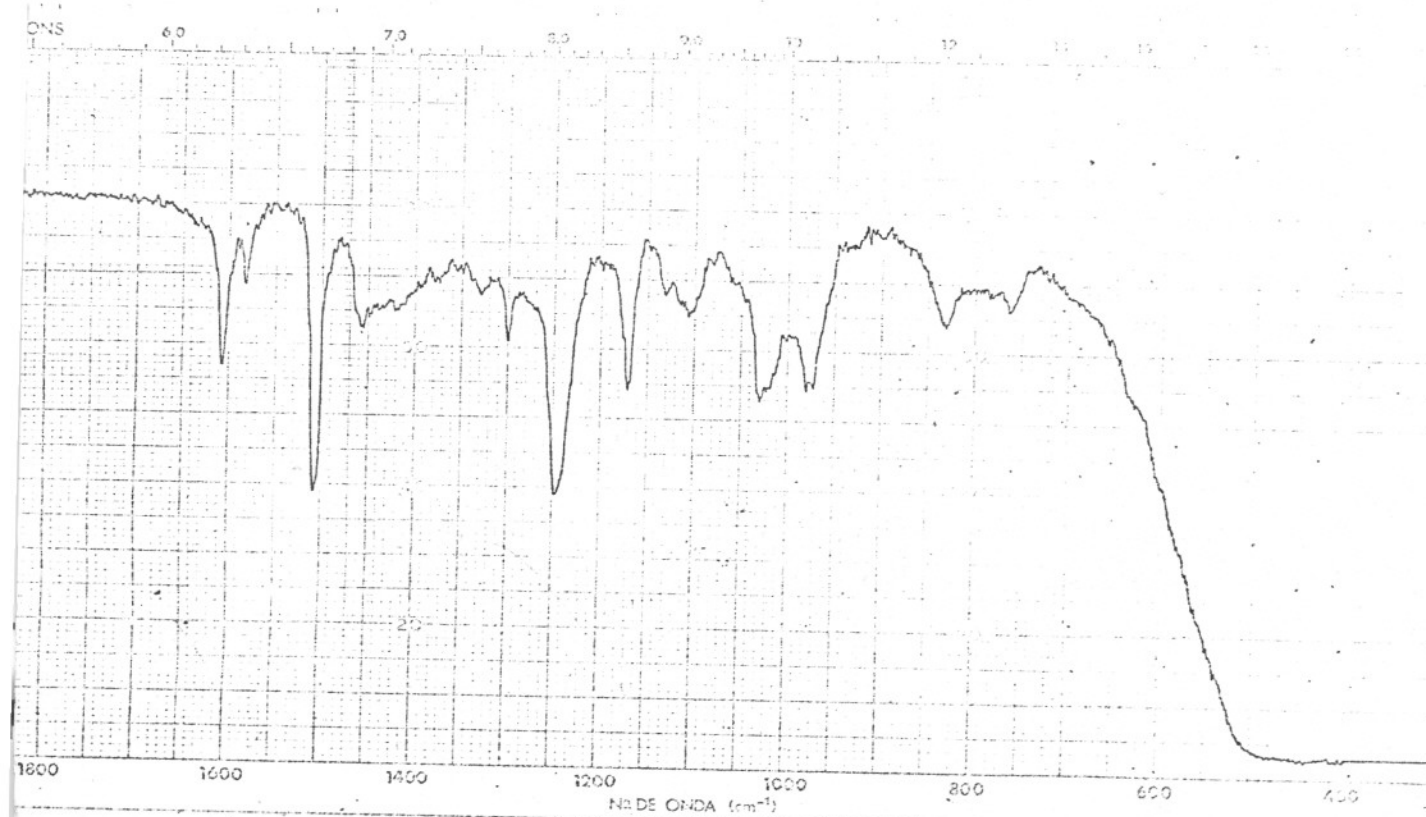
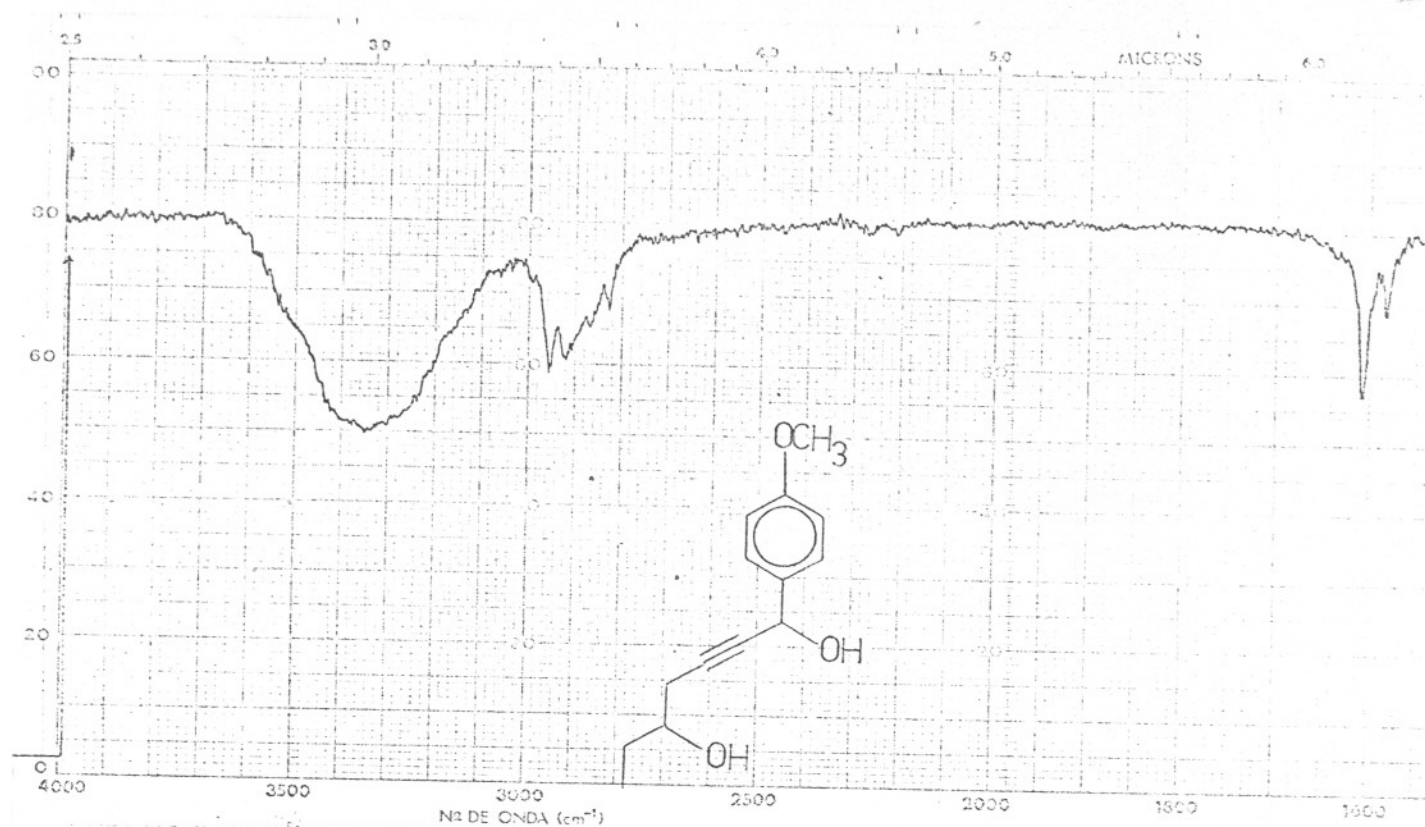
E 46 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do composto XXXII ( $\text{CCl}_4$ )



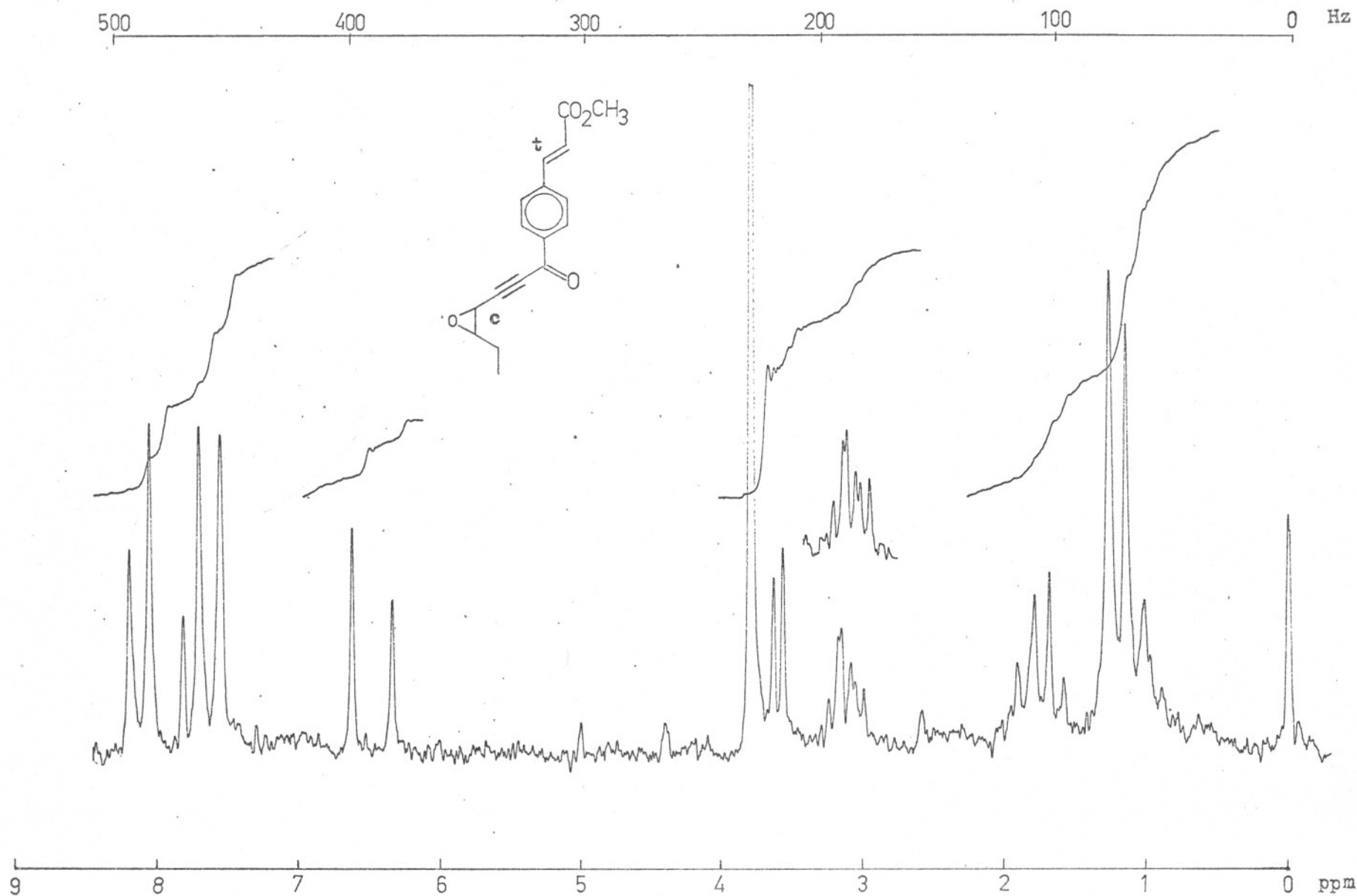
E 47 - Espectro de Infravermelho do composto XXXII  
(pastilha de KBr)

E 48 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (60 MHz) do composto XLI ( $\text{CCl}_4$ )

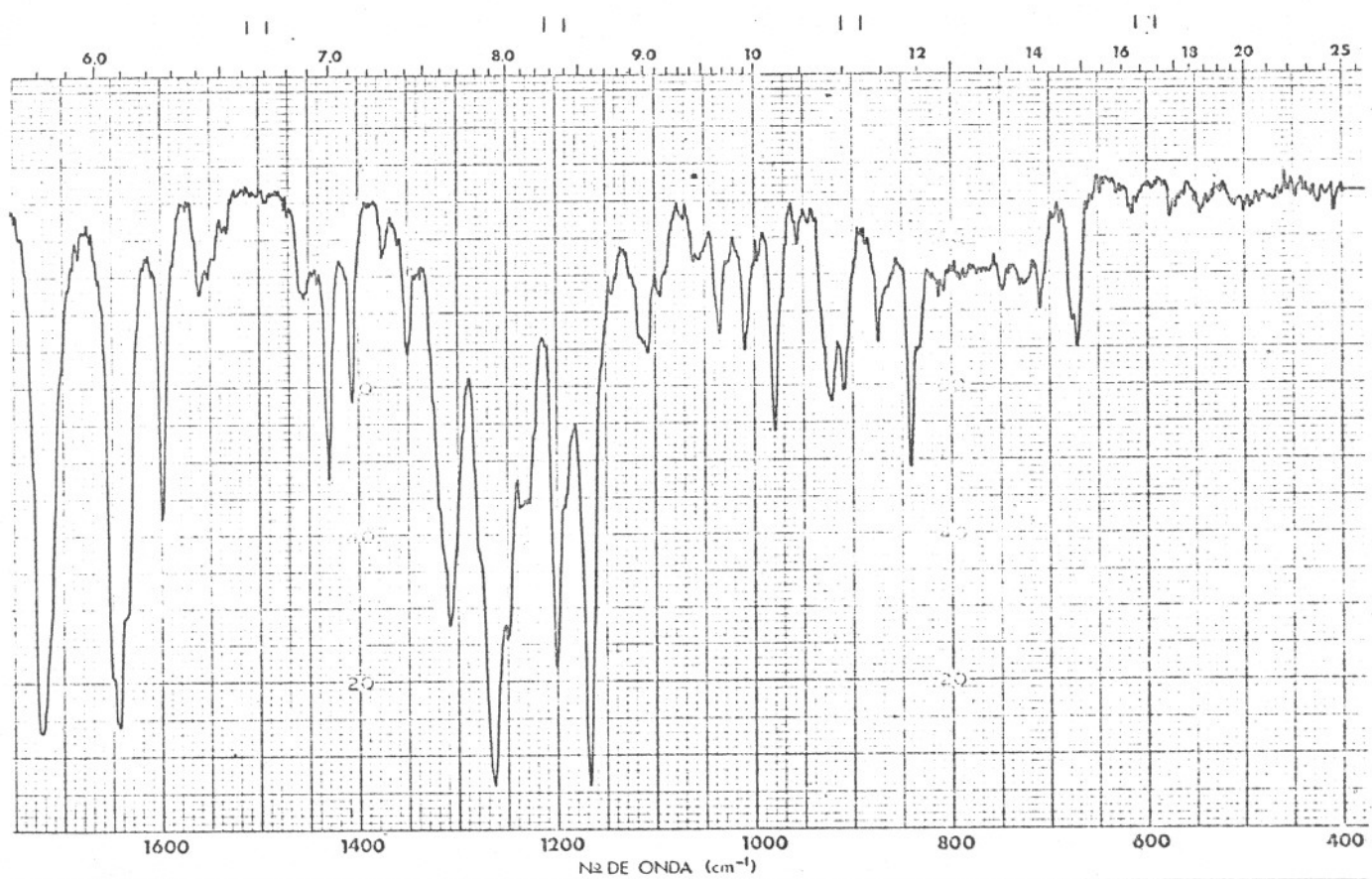
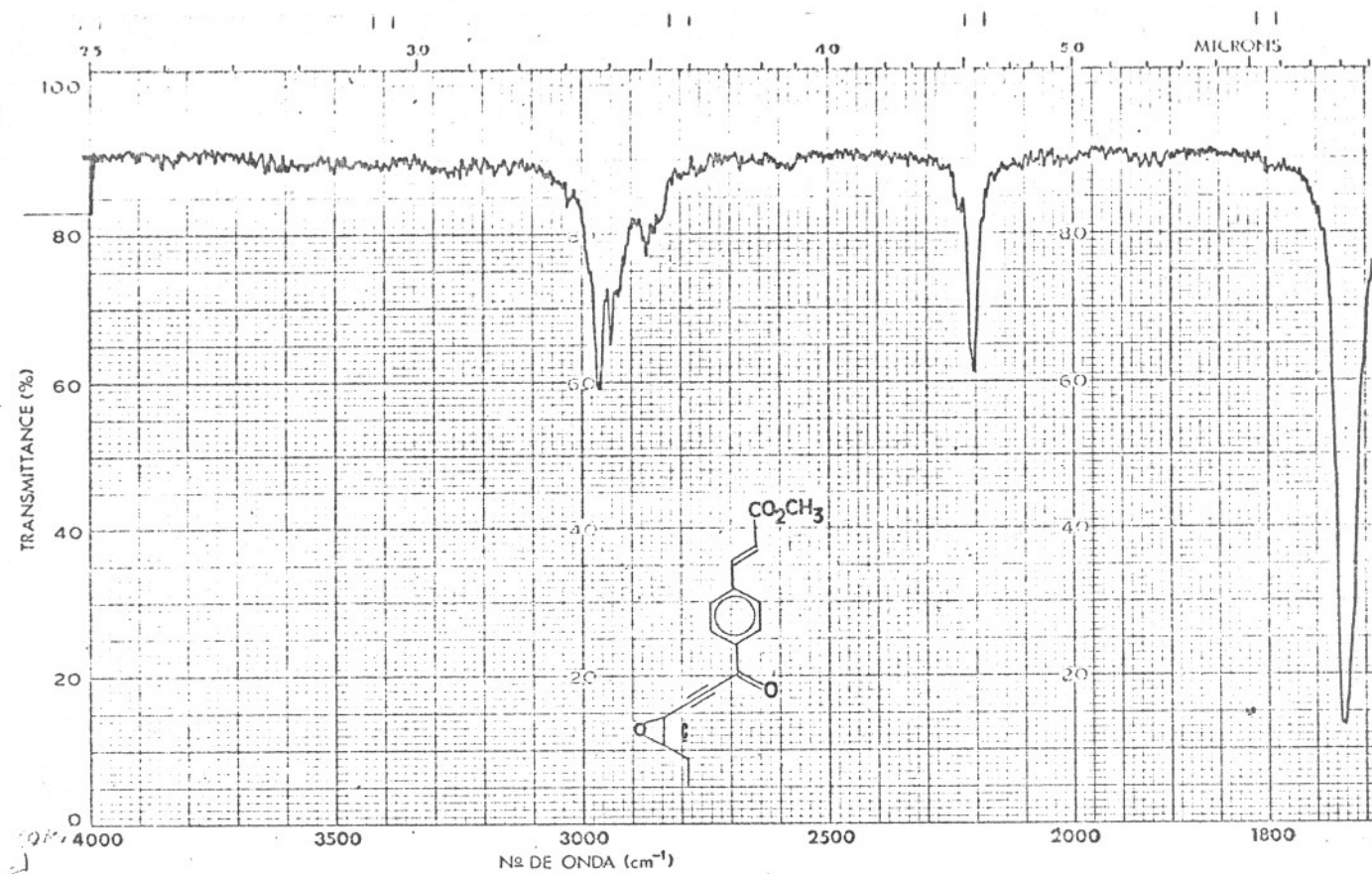




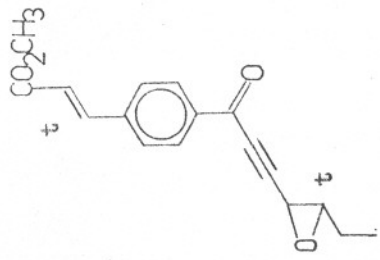
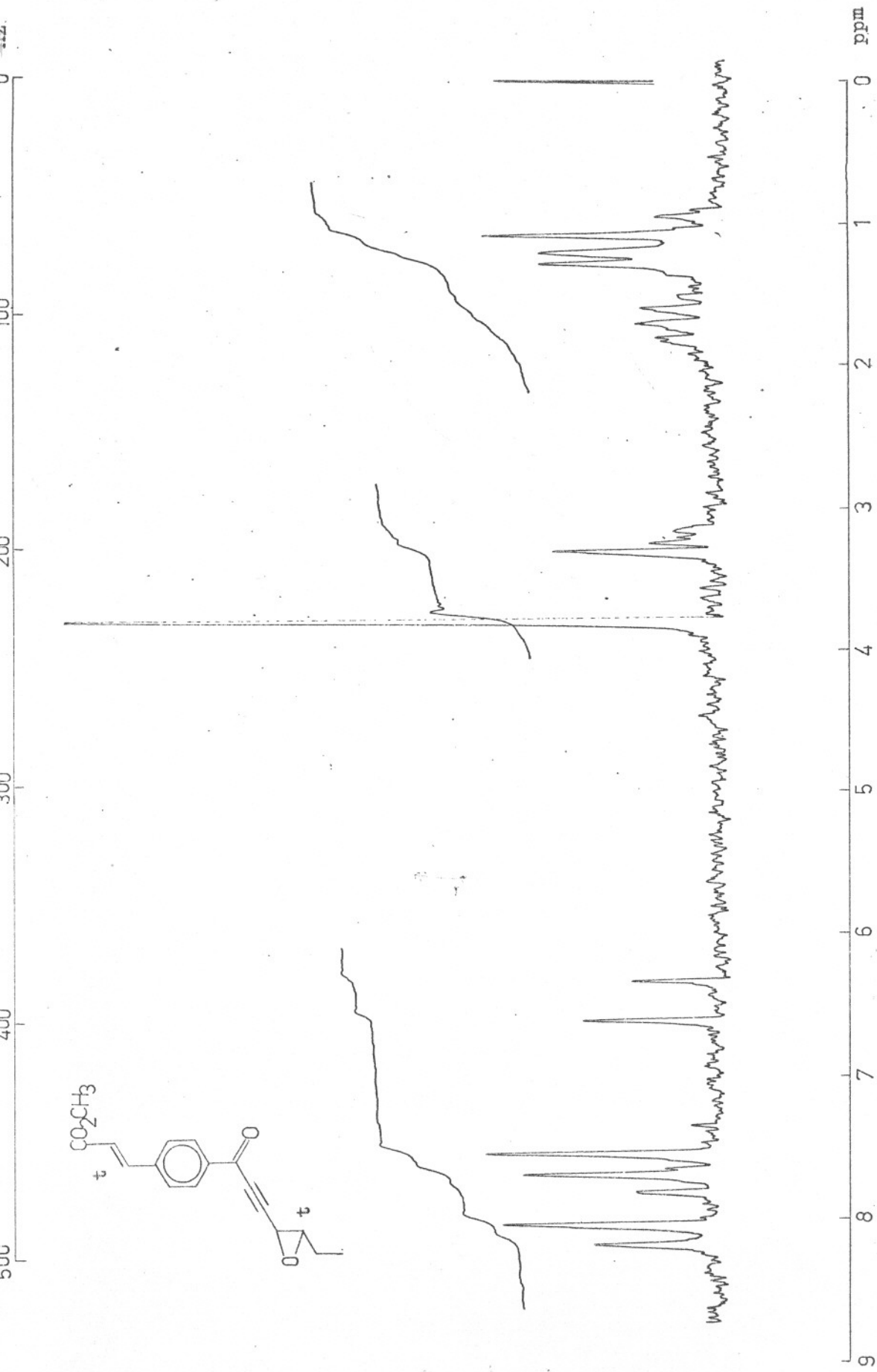
E 49 - Espectro de Infravermelho do composto XLI (filme líquido)



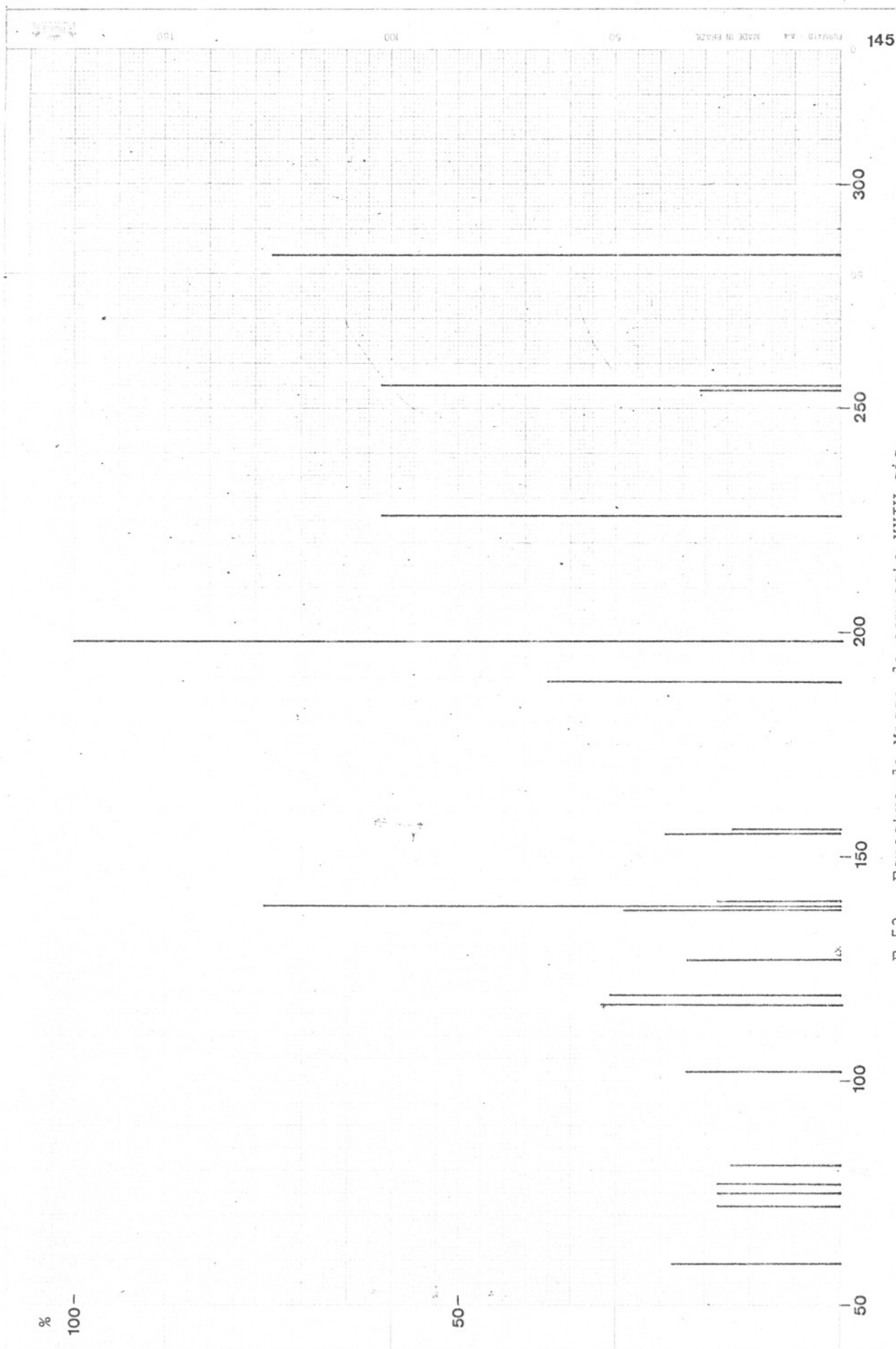
E 50 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (60 MHz) do composto XXIV-cis (CCl<sub>4</sub>)



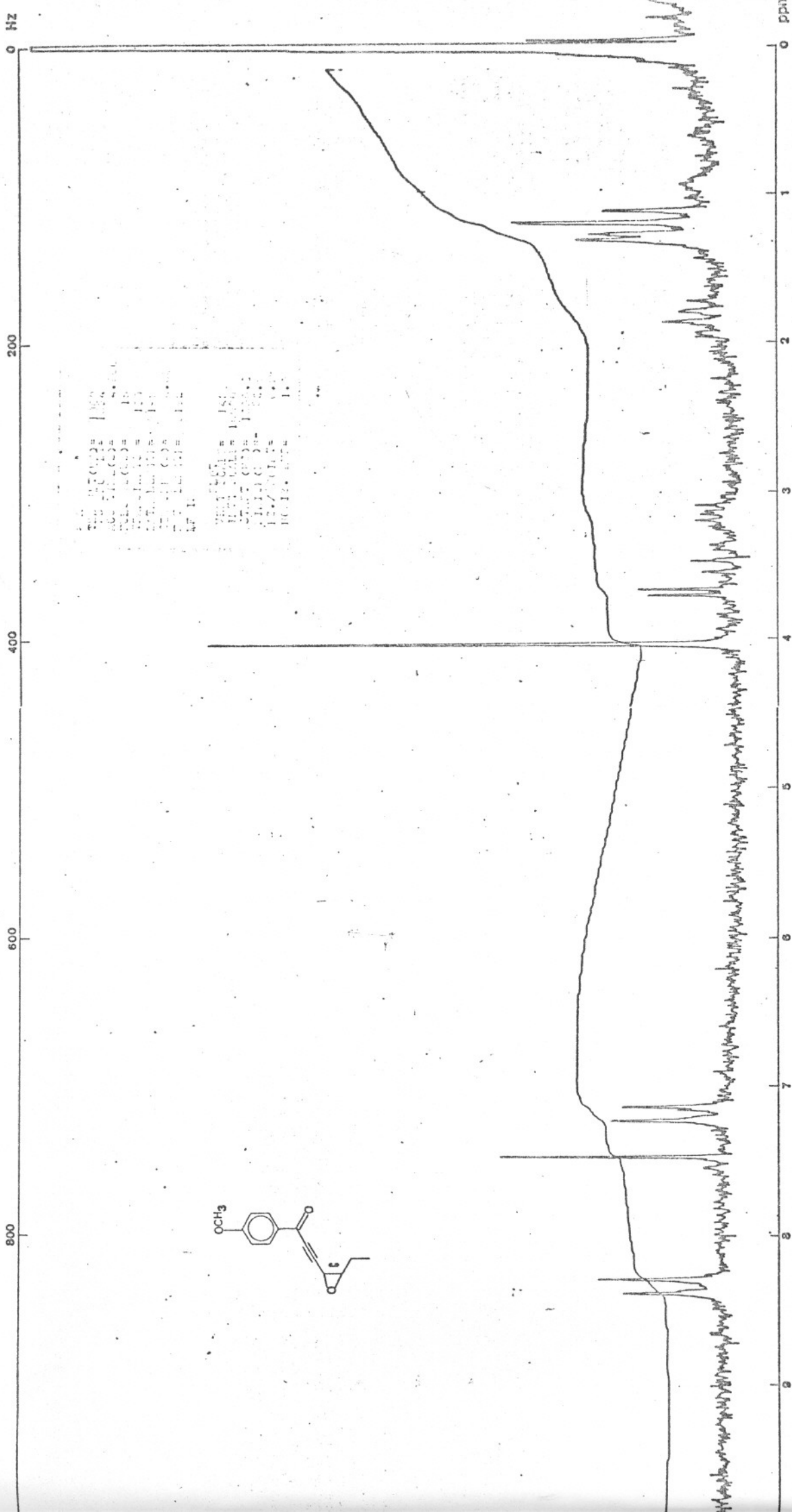
E 51 - Espectro de Infravermelho do composto XXIV-cis ( $\text{CCl}_4$ )



E 52 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto XXIV-trans (CCl<sub>4</sub>)

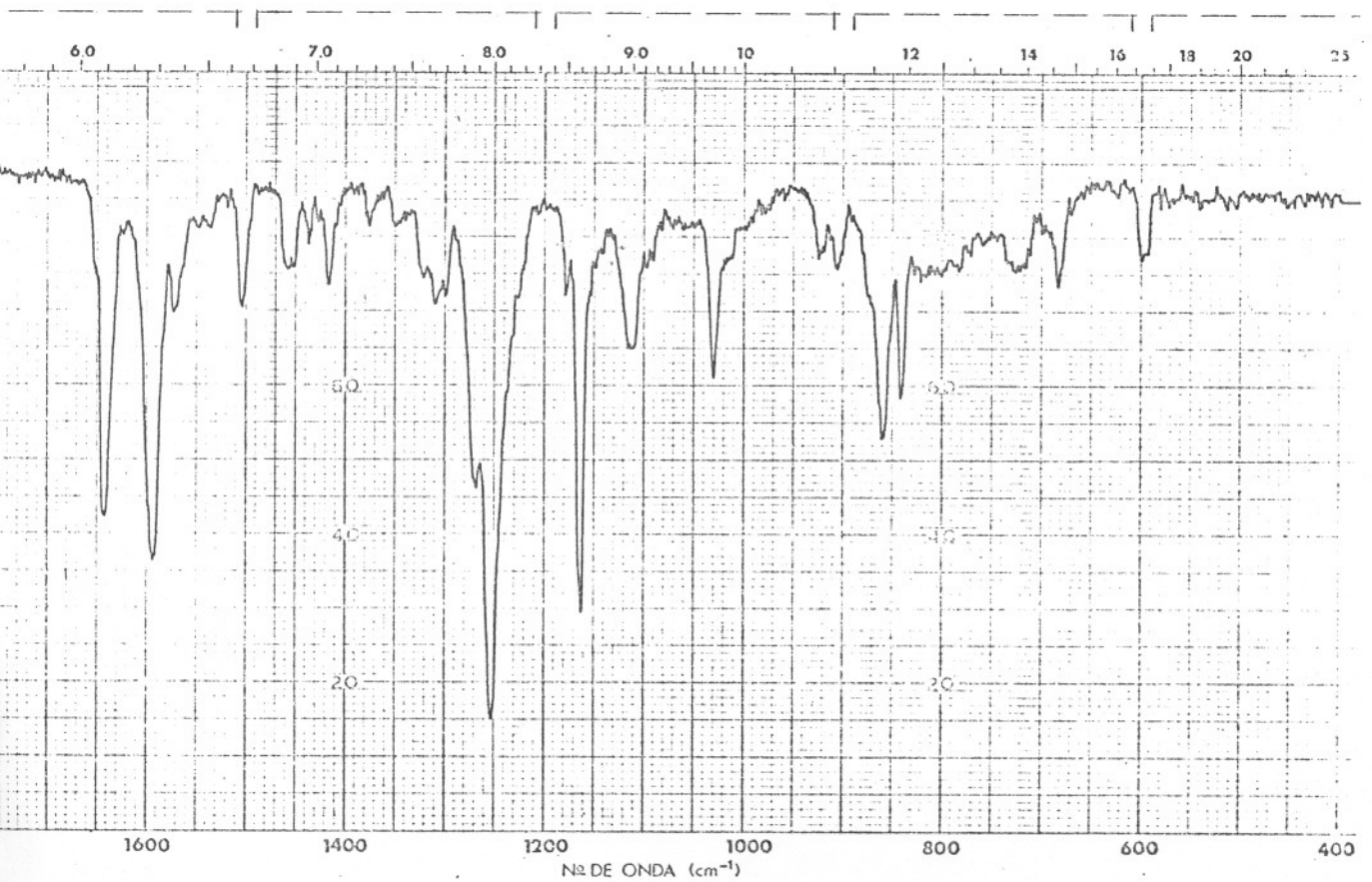
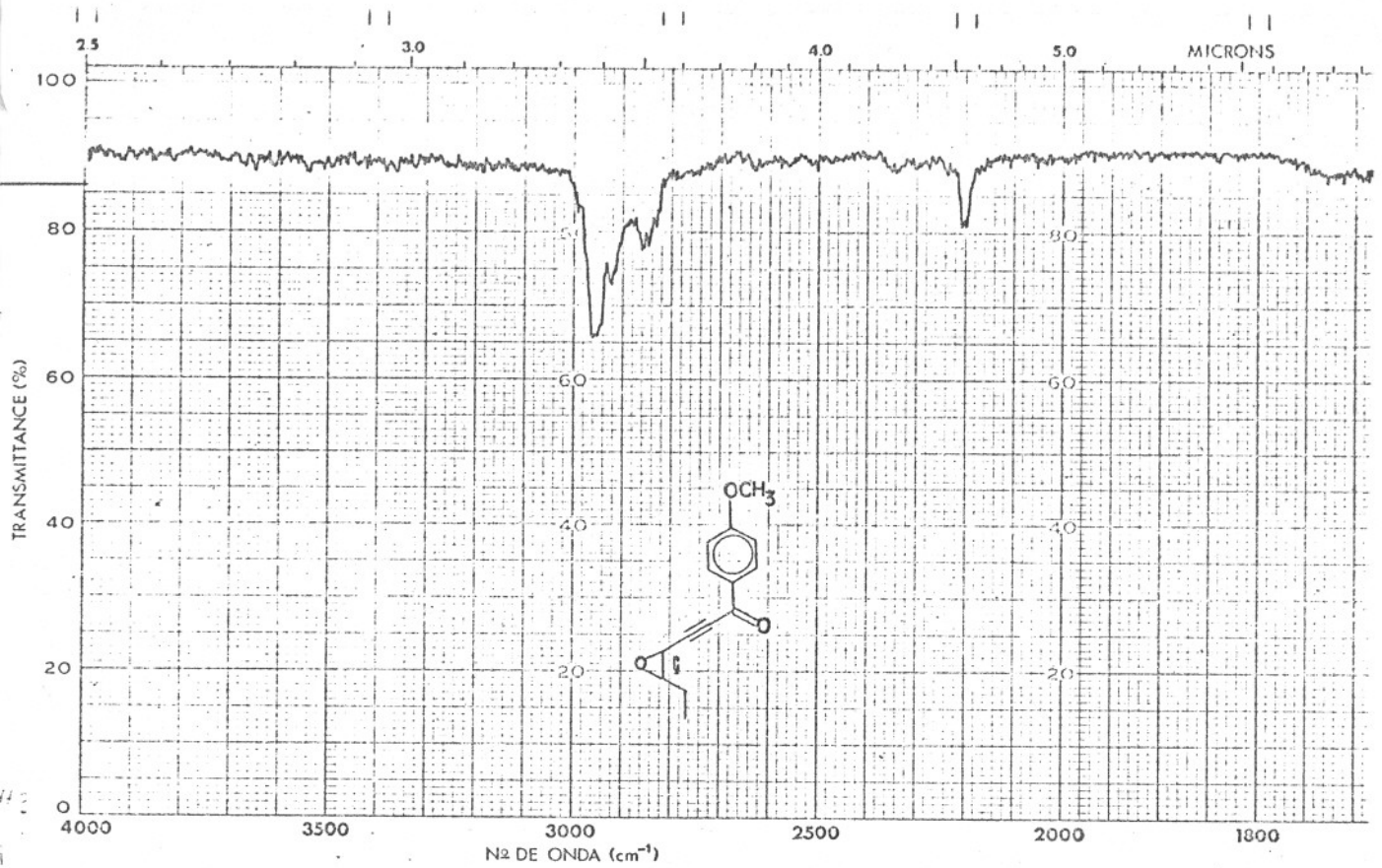


E 53 - Espectro de Massa do composto XXIV-cis



E 54 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto XL-cis (CCl<sub>4</sub>)





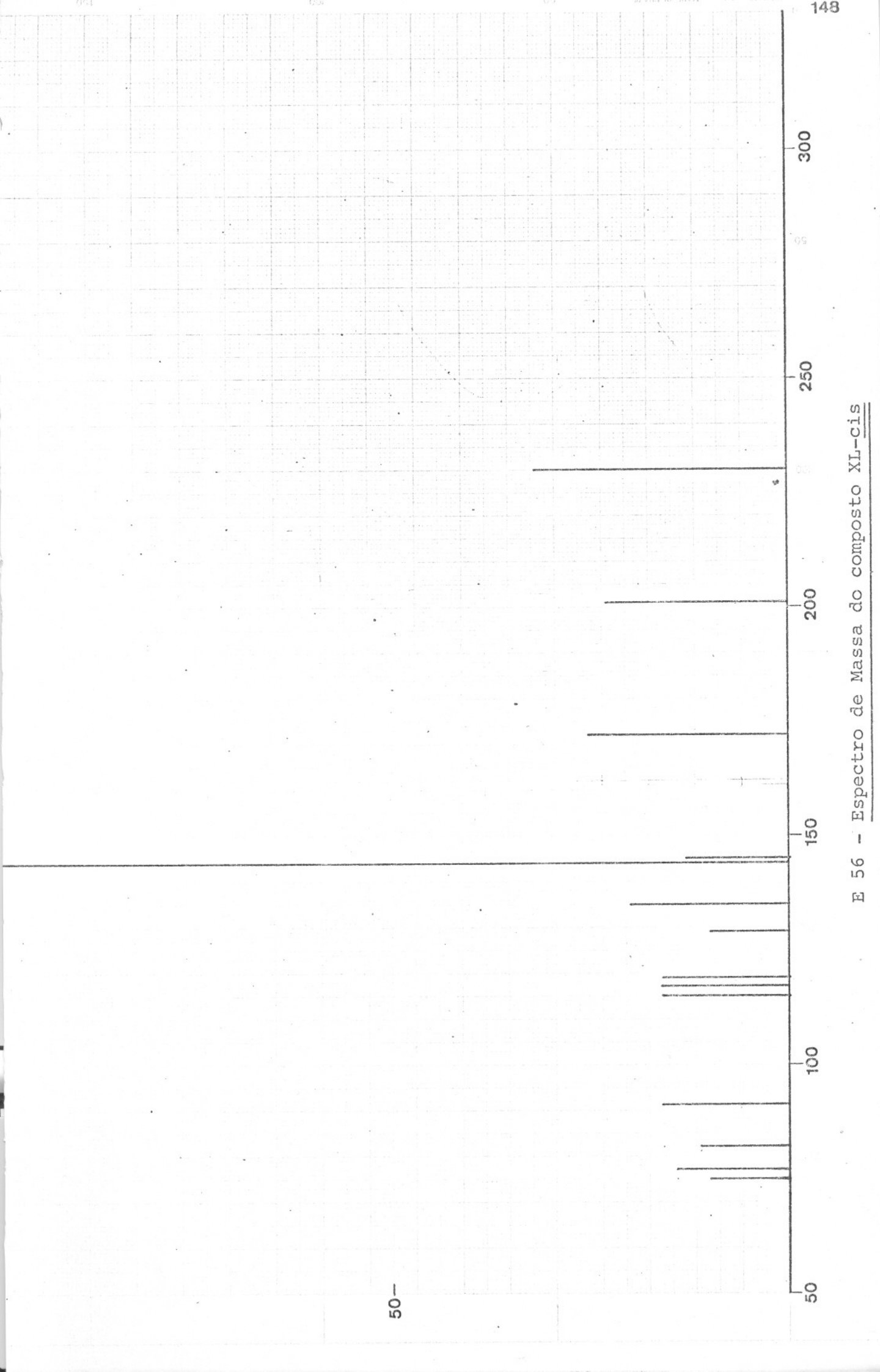
E 55 - Espectro de Infravermelho do composto XL-cis (CCl<sub>4</sub>)

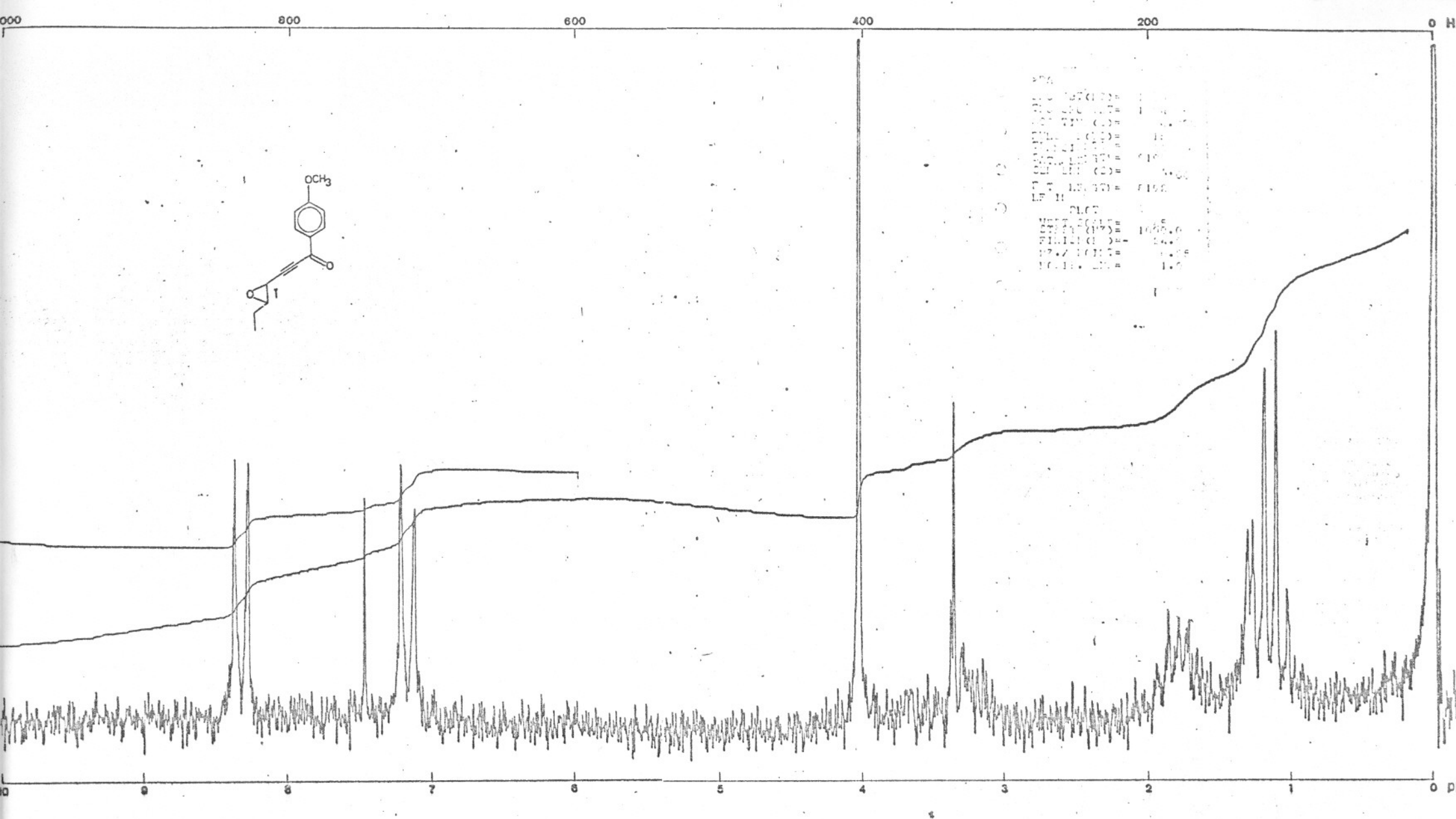


50-

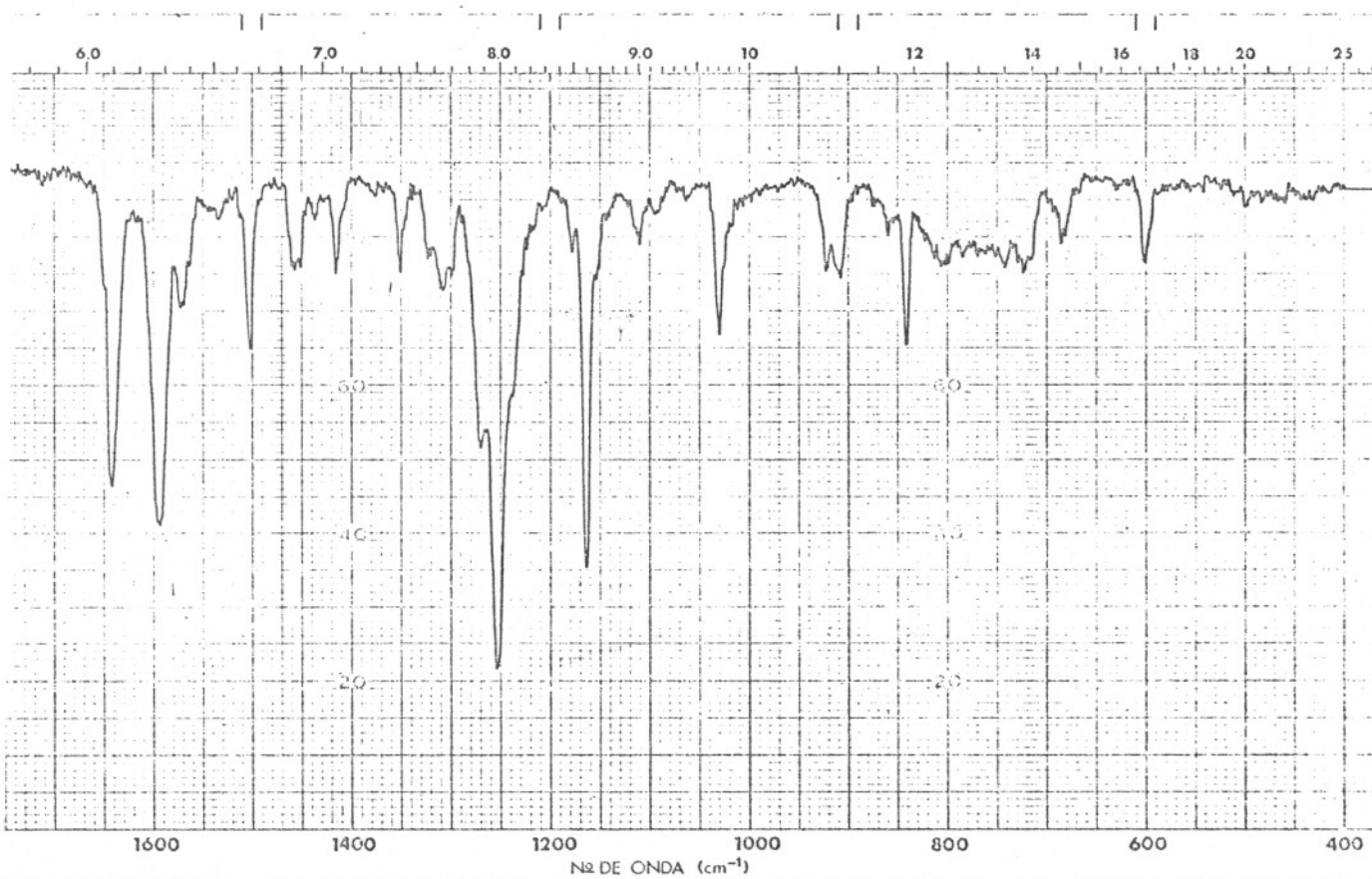
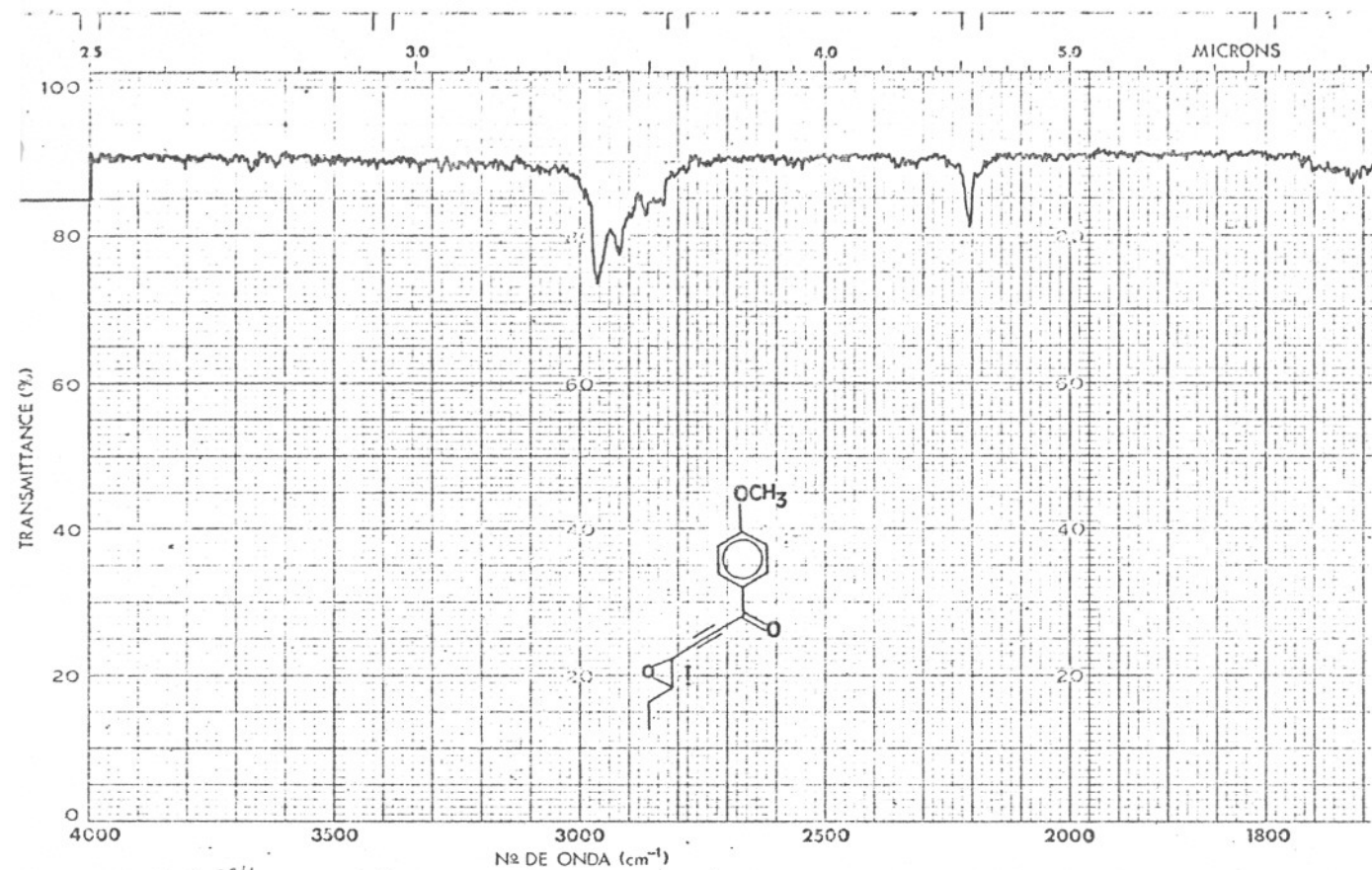
50 100 150 200 250 300

E 56 - Espectro de Massa do composto XL-cis

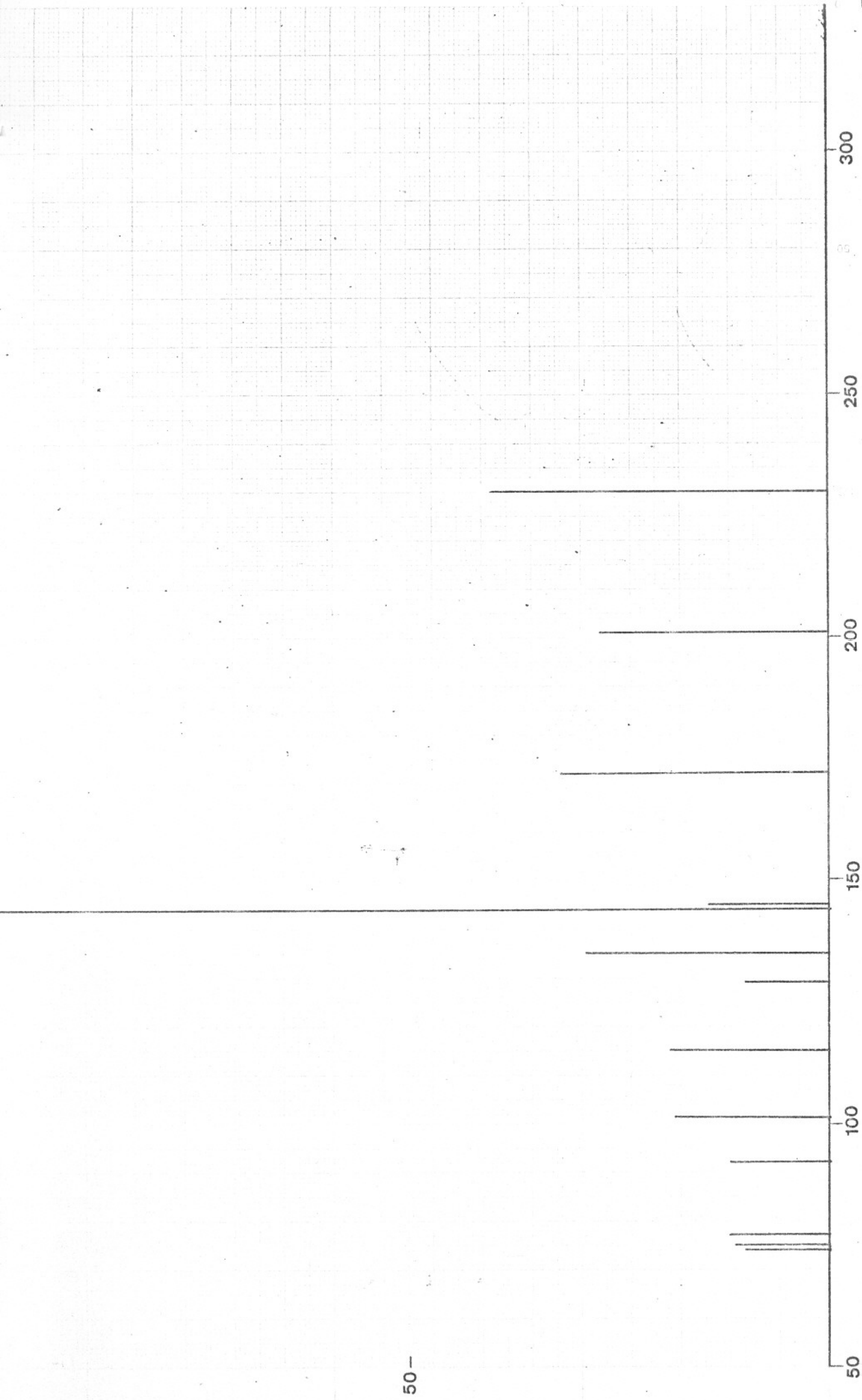




E 57 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) do composto XL-trans ( $\text{CCl}_4$ ).



E 58 - Espectro de Infravermelho do composto **XL-trans** ( $\text{CCl}_4$ )



E 59 - Espectro de Massa do composto XL-trans

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - MÜLLER, K.O.; BÖRGER, H: Experimentelle Untersuchungen über die Phytophthora - Resistenz der Kartoffel. Arb.Biol. (Reichsanst) Berlin, 23, 189 (1941).
- 2 - GRISEBACH, H; EBEL, J.: Phytoalexins, Chemical Defense Substances of Higher Plants?. Angew.Chem., 17, 635-47 (1978).
- 3 - GRROSS, V. D.: Fytoalexine und Verwandte Pflanzenstoffe. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 34, 187-247 (1977).
- 4 - BIRCH, A.J. & PHIL, F.R.: Some Natural Antifungal Agents. Chem. Ind., 1173 (1966).
- 5 - BURDEN, R.S; ROGERS, P.M.; WAIN, R.L.: Fungicides XVI. Natural Resistance of Plant Roots to Fungal Pathogens. Ann . Appl. Biol., 78, 59 (1974).
- 6 - FAWCETT. C.W.; FIRN, R.D; SPENCER, D.M.: Weyerona Increase in Leaves of Vicia faba (broad Bean) after Infection by Botrytis fabae. Physiol. Plant Pathol., 1, 163-6, (1971).
- 7 - ROBESON, D.J: Furanoacetylene and Isoflavonóide Phytoalexins in Lens culinaris. Phytochemistry, 17, 807-8 (1978).
- 8 - LETCHER, R.M.; WIDDWSON, D.A: DEVERALL, B.J.; MANSFIELD, J.W. Identification and Activity of wyerone acid as a Phytoalexin in Broad Bean (Vicia faba) after Infection by Botrytis. Phytochemistry, 9, 49-52, (1970).
- 9 - HARGREAVES, J.A.; MANSFIELD, J.W.; COXON, D.T.; PRICE, K.R.: Wyerone Epoxide as a Phytoalexin in Vicia faba and its

Metabolism by Botrytis cinerea and Botrytis fabae in vitro. Phytochemistry, 15, 1119-21 (1976).

- 10 - FAWCETT, C.W; SPENCER, D.M.; WAIN, R.L; JONES, E.R.; PAGE, C.B.; Le QUAN, M; THALLER, V.: A Antifungal Acetylenic Keto-Ester from Plant of the Papilionaceae Family. J.Chem. Soc. (C), 422-3 (1965).
- 11 - YASHIMA, O.G.; VERESHCHANGIN, L.I.: Natural and Synthetic Acetylenic Antimicrotics. Russian Chem.Rev., 47, 307-17 (1978).
- 12 - FAWCETT, C.W; SPENCER, D.M.; WAIN, R.L.; FALLIS, A.G.; JONES, E.R.H.; Le QUAN, M.; THALLER, V: An Antifungal Acetylenic Furanoid Keto-Ester (Wyerone) from Shoots of the Broad Bean (Vicia faba L. Family Papilionaceae). J. Chem.Soc. (C) , 2455 (1968).
- 13 - JONES, G.: The Knoevenagel Condensation. Org. Reactions, 15 204 - 599 (1967).
- 14 - MAERCHER, A.: The Wittig Reaction. Org. Reactions, 14, 270-490 (1965).
- 15 - JOHNSON, J.R.: The Perkin Reaction and Related Reactions. Org. Reactions, 1, 210-265 (1942).
- 16 - KORSHUNOV, S.P.; VERESHCHAGIN, L.I.: Oxidation of Organic Compounds with Active Manganese Dioxide. Russian Chem. Rev., 35, 942-57 (1966). e referências citadas.
- 17 - COREY, E.J. & SUGGS, J.W.: Pyridinium Chlorochromate an Efficient Reagent for Oxidations of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. Tetrahedron Letters , (31) , 2647-50 (1975).



- 18 - TRAYNELIS, V.J.; HERGEN ZOTHER, W.L.: The Selective Oxidation of Arylcarbinols to Aldehydes. J.Am.Chem.Soc., 86, 298-9 (1964).
- 19 - HOLUM, J.R.: Study of the Chromium (VI) Oxide-Pyridine Complex. J.Org.Chem., 26, 4814-6 (1961).
- 20 - SNELL, J.M.; WEISSBERGER, A.: Terephthalaldehyde. Org.Syn., 20, 92-4 (1940).
- 21 - LIEBERMAN, S.V. & CONNOR, R.: p-Nitrobenzaldehyde. Org.Syn. Coll. vol. 2, 441-3 (1943) (e bibliografia citada).
- 22 - PETROV, A.A.; PORFIRYEVA, Y.I.; SEMENOV, G.I.: Investigations in the Field of Conjugated Systems. LXXV. The Interaction of Propargyl Bromide with Aliphatic Aldehydes under the Conditions of the Reformatsky Reaction. J. Gen.Chem. (URSS) 27, 1258-61 (1957).
- 23 - ALLAN, J.L.A.; WHITTING, M.C.: The Preparation and Properties of cis and trans Pent-2-en-4-ine. J.Chem.Soc., 3314 (1953).
- 24 - HENBEST, H.B.; JONES, E.R.; WALLS, I.M.S.: Researches on Acetylenic Compounds. Part XXI. Reformatsky Reactions with Propargyl Bromides. J.Chem.Soc., 2696-700 (1949)-
- 25 - SHRIMER, L.R.: The Reformatsky Reaction. Org. Reactions, 1, 2-37 (1942).
- 26 - RATHKE, M.W.: The Reformatsky Reaction. Org. Reactions, 22, 423-60 (1975).
- 27 - EGLINTON, R. & WHITING, M.C.: Researches on Acetylenic Compounds. Part XXVII. The Preparation and Properties of the Toluene-p-Sulfonates of Acetylenic Alcohols. J.Chem. Soc., 3650-6 (1950).



- 28 - BRANDSMA, L. "Preparative Acetylenic Chemistry", Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London. New York (1971).
- 29 - SKATTEBOL, L.; JONES, E.R.H.; WHITTING, M.C.; NEWMAN, M.S.; DESSY, R.E.: 1-Phenyl-1-penten-4-yn-3-ol. Org. Syn. Coll. vol. 4, 792-5 (1963).
- 30 - COREY, E.J.; RUDEN, R.A.: Stereoselective Method for the Synthesis of Terminal cis and trans Enyne Units. Tetrahedron Letters, 1495-9 (1973).
- 31 - EASTMOND, R.; JOHNSON, T.R.; WALTON, D.R.M.: Silylation as a Protective Method for Terminal Acetylenes in Oxidative Couplings a General Synthesis of Parent Polyyenes  $H(C\equiv C)_nH$   $n = 4-10, 12$ , Tetrahedron, 28, 4601 (1972).
- 32 - FARREL, I.W.; HEARN, M.T.W.; THALLER, V.: Natural Acetylenes Part 53. A Route to  $C_5, C_6$  and  $C_7$  cis and trans Alk-3-en-1-yne via their Trimethylsilyl Derivatives. J. Chem. Soc. Perkin I, 1485 (1978).
- 33 - KROEGER, J.W.: The Synthesis of Acetylenic Ketones from Acetylenic Grignard Reagents. J. Am. Chem. Soc., 58, 1861-3 (1936).
- 34 - HOSTETTMANN, K.; HOSTETTMANN-KALDAS, M.; STICHER, O.: Rapid Preparative Separation of Natural Products by Centrifugal Thin-Layer Chromatography. J. Chromatog., 202, 154 - 6 (1980).
- 35 - STAHL, E.: A Quarter Century of Thin-Layer Chromatography - An Interim Report. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22, 507-16 (1983).
- 36 - LYNCH, B.M.; PAUSACHER, K.H.: The Oxidation of Olefins with

- Perbenzoic Acids. A Kinetic Study. J.Chem.Soc., 1525-31 (1955).
- 37 - SWERN, D.: Epoxidation and Hydroxylation of Ethylenic Compounds with Organic Peracids. Org. Reactions, 7, 378-433 (1953).
- 38 - SWERN, D.: Organic Peracids. Chem.Rev., 45, 1-68 (1949).
- 39 - WINSTEIN, D.; HENDERSON, R.B.: Heterocyclic Compounds, v. 1 Wiley, New York, pg. 1-66 (1950).
- 40 - PARKER, R.E.; ISAACS, N.S.: Mechanisms of Epoxide Reactions. Chem.Rev., 59, 737-99 (1959).
- 41 - STARCHER, P.S.; FROSTICK, F.C.; PHILLIPS, B.: Synthesis of Some Special Types of Glycidic Esteres. J.Org.Chem., 25, 1420-4 (1960).
- 42 - HOUSE, H.O.: "Modern Synthetic Reactions" , W.A. Benjamin Inc. 2.ed., pg. 302-319, 1972. e referências citadas.
- 43 - McPECK, D.L.; STARCHER, P.S.: Synthesis of Glicid Esters by Epoxidation of  $\alpha$ - $\beta$ -insaturated Esters with Peracetic Acid. J.Am.Chem.Soc., 81, 680-683 (1959).
- 44 - "THE ALDRICH LIBRARY OF INFRARED SPECTRA". 2.ed. Milwawke - Winconsin - USA, 1975, pg. 906 F.
- 45 - "THE ALDRICH LIBRARY OF INFRARED SPECTRA", 2.ed. Milwawke - Winconsin - USA, 1975, pg. 607 A.
- 46 - "THE ALDRICH LIBRARY OF INFRARED SPECTRA", 2.ed. Milwawke - Winconsin-USA, 1975, pg. 801 G.
- 47 - "THE ALDRICH LIBRARY OF INFRARED SPECTRA", 2.ed., Milwawke - Winconsin - USA, 1975 , pg. 834 H.

- 48 - JOHNSTON, K.M. & SHOTTER, R.G.: Reactions of unsaturated Acids Halides. Part II. Aluminium Chloride - Catalyzed Reactions of Phenylpropiolylchloride with Anisole, Toluene and Naphthalene. J.Chem.Soc. (C), 2476-8 (1967).