

IK

Instituição
Universidade Estadual de Campinas
UNICAMP

Título

**ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS A PARTIR
DO ÁCIDO L-(+)- TARTÁRICO E D-MANITOL**

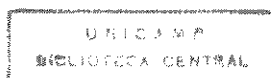
Tese de Doutorado

Antônia Maria das Graças Lopes [Citó n° 498]

Orientadora
Profa. Dra. Eva Gonçalves [Magalhães]

Campinas

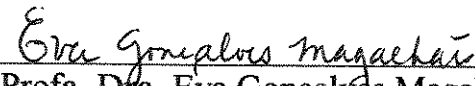
1994



BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Eva Gonçalves Magalhães (Orientadora)
Profa. Dra. Zenaide Maria Gabriela Scattone Ferreira
Profa. Dra. Vera Lúcia Garcia Rehder
Profa. Dra. Luzia Koike
Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À REDAÇÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA POR **ANTÔNIA MARIA DAS GRAÇAS LOPES CITÓ** E
APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA, NO DIA 22 DE MARÇO
DE 1994,



Profa. Dra. Eva Gonçalves Magalhães
(Orientadora)

CAMPINAS
1994

*Dedico esse trabalho
a meu marido, Arimatéia
e a meus filhos: Lorena, Alexandre e Lara,
pelo carinho, estímulo, compreensão
e muito mais.*

AGRADECIMENTOS

- ⇒ À Prof^a. Eva pela orientação, interesse e incentivo à realização deste trabalho;
- ⇒ À Universidade Federal do Piauí por incentivar a capacitação de docentes;
- ⇒ À Direção do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades concedidas;
- ⇒ Ao programa PICD/CAPES, pela bolsa de estudos concedida;
- ⇒ Ao Professor Aderbal pelo apoio, amizade e pelas valiosas sugestões, que muito contribuíram para a realização deste trabalho;
- ⇒ Aos demais Professores do Instituto de Química, especialmente:
 - À Prof^a. Anita pelo apoio, atenção e amizade;
 - e Aos Professores Paulo Imamura, Francisco Reis, Pilli e José Augusto, pelo empréstimo de reagentes;
- ⇒ Ao Vilardes pelas valiosas sugestões, pelo companheirismo, incentivo e pela doação de dois compostos;
- ⇒ Ao Moita pelo apoio e eficiência na correção deste trabalho;
- ⇒ À Bia e ao Carlos pelo trabalho de digitação;
- ⇒ Aos colegas de laboratório: Bia, Ivani, Shirley, Márcia, Inês, Lídia, Cleusa, Vera, Cármen, Maria Helena, Lúcia, Adriana, Fabíola, Alana, Valéria, Domingos, Péricles, Valmir, Gilvandete, Ângela, Antônio, Beto, César e Cecília pela agradável convivência;
- ⇒ À Dona Nena e à Maria pelo apoio técnico;
- ⇒ Ao Juan, à Neuza, à Gil e à Graziella pela amizade e carinhosa acolhida;
- ⇒ À Luciana pelos cálculos computacionais;
- ⇒ À Sônia Gimenes pela análise da atividade antibiótica do álcool acetilênico;
- ⇒ À Paula e à Sônia pelos espectros de RMN;
- ⇒ À minha família e à de meu marido, pelo amor, apoio e incentivo;
- ⇒ Finalmente, a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac	acetato
Ac ₂ O	anidrido acético
AmCPB	ácido meta-cloroperbenzóico
CCD	cromatografia em camada delgada
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
COSY	correlação homonuclear (H x H)
d	dublete
DEPT	aumento por transferência de polarização sem distorção
dd	duplo dublete
DIBAH	hidreto de diisobutilalumínio
DFL	desacoplamento em faixa larga
DFF/SFORD	desacoplamento fora de faixa
dq	duplo quarteto
dm	duplo multiplete
E	espectro
EM	espectro de massas
FIA	análise por injeção em fluxo
HETCOR	correlação heteronuclear (C x H)
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
LTBAH	hidreto de tri-t-butóxido de lítio e alumínio
M+	íon molecular
m	multiplete
max	máximo
Me	metila
MeOH	metanol
m/z	relação massa carga
nm	nanometro
ppm	partes por milhão
p.f.	ponto de fusão
pir	piridina
q	quarteto
quint	quinteto
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton

RMN ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono treze
s	singleto
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
Tf_2O	anidrido trifílico
TMS	tetrametilsilano
TsOH	ácido p-toluenossulfônico
α	rotação específica
δ	deslocamento químico em partes por milhão

ÍNDICE

Resumo

Abstract

I	INTRODUÇÃO GERAL	1
II	CAPÍTULO I:	2
	ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS A PARTIR DE ÁCIDO L-(+)- TARTÁRICO	
	II.1 - INTRODUÇÃO	2
	II.2 - DISCUSSÃO	4
	ESTRATÉGIA 1: PREPARAÇÃO DOS <i>SYNTHONS</i> ADEQUADOS À SÍNTESE DO POLIACETILENO <i>ent</i> -A.	4
	1ª ETAPA: SÍNTESE DO DIOL (III)	5
	2ª ETAPA: SÍNTESE DO DERIVADO MONOALOGENADO DO DIOL (III): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-BROMOMETIL-4-DIIDROXIMETIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XIV)	9
	3ª ETAPA: SÍNTESE DO MONOALDEÍDO	19
	1ª ROTA: SÍNTESE DO MONOALDEÍDO (XVIII) ATRAVÉS DA REDUÇÃO DO DIÉSTER (VI)	19
	2ª ROTA: SÍNTESE DO MONOALDEÍDO ATRAVÉS DE REAÇÕES DE OXIDAÇÃO	22
	ESTRATÉGIA 2: FORMAÇÃO DE UMA NOVA LIGAÇÃO DUPLA C=C, VIA REAÇÃO DE WITTIG - MODELO PARA A INTRODUÇÃO DO GRUPO R ₁ NO POLIACETILENO <i>ent</i> -A.	32
	ESTRATÉGIA 3: FORMAÇÃO DA NOVA LIGAÇÃO SIMPLES C-C, VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO - MODELO PARA A INTRODUÇÃO DO GRUPO R ₁ NO POLIACETILENO B	35
	II.3 - CONCLUSÃO	45

III	CAPÍTULO II:	46
	ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS A PARTIR DE D-MANITOL	
III.1	- INTRODUÇÃO	46
III.2	- DISCUSSÃO	47
	ESTRATÉGIA 1: PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL (IV), INTERMEDIÁRIO ADEQUADO PARA A INTRODUÇÃO DE R ₁ E R ₂ NA SÍNTESE DO POLIACETILENO C	47
	ESTRATÉGIA 2: INTRODUÇÃO DE R ₁	51
	ESTRATÉGIA 3: SÍNTESE DO (S)-EPÓXIDO (XXXIV), ADEQUADO À INTRODUÇÃO DE R ₂	55
	ESTRATÉGIA 4: INTRODUÇÃO DE R ₂ - LIGAÇÃO TRIPLA	63
III.3	- CONCLUSÃO	72
IV	CONCLUSÃO GERAL	73
V	PARTE EXPERIMENTAL	74
	PARTE I: ROTAS DE SÍNTESE A PARTIR DO ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	76
	PARTE II: REAÇÕES UTILIZANDO ISOPROPILIDENO GLICEROL, RACÊMICO, COMO MODELO	97
	PARTE III: ROTAS DE SÍNTESE A PARTIR DE D-MANITOL	103
VI	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
VII	APÊNDICES	126
	APÊNDICE I: ESPECTROS DE RMN ¹ H e RMN ¹³ C, ESPECTROS DE MASSAS e ESPECTROS DE INFRAVERMELHO	
	APÊNDICE II: SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS A PARTIR DO ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO	
	APÊNDICE III: SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS A PARTIR DE D-MANITOL	

RESUMO

Em busca de intermediários adequados para a futura síntese de poliacetilenos naturais quirais isolados de espécies Lobeliaceae (A) e Araliaceae (B, C), preparamos 16 compostos derivados do ácido L-(+)-tartárico (III, V, VI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV) e 13 de D-Manitol (XXVI, XXVII, IV, XXVIII, XXIX, XXX, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XLII, XLIII).

Entre os 29 compostos obtidos, destacamos a nova olefina (XXII) e o novo álcool acetilênico quiral (XLII) uma vez que em suas estruturas moleculares reconhecemos respectivamente fragmentos comuns às moléculas dos poliacetilenos C-14 isolados de Lobeliaceae (um diol vicinal ligado a um alceno) e de um poliacetileno C-17 isolado de Araliaceae (um álcool propargílico de cadeia longa).

Para testar várias das reações feitas, também preparamos 05 derivados do isopropilidenoglicerol (VIII, IX, X, XI, XXVIIa), o álcool 1-fenilpropargílico para averiguar a eficiência do acetileto de lítio gerado *in situ* e o 1,2-epoxioctano para testar a reação de alquinilação via abertura do epóxido.

As estruturas moleculares foram caracterizadas através dos respectivos, dados espectrais (IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM).

O novo álcool acetilênico quiral (XLII) mostrou atividade antibiótica para *Escherichia coli* (ATCC 2592), quando testado através do monitoramento do CO_2 liberado na respiração microbiana, utilizando o sistema FIA.

Finalmente devemos mencionar que o trabalho apresentado nesta tese é pioneiro no grupo de pesquisa que se dedica à química de poliacetilenos naturais no IQ - UNICAMP.

ABSTRACT

In the search for suitable intermediates for the synthesis in the near future of some chiral natural polyacetylenes isolated from Lobeliaceae (A) and Araliaceae (B, C), 16 compounds derived from L-(+)-tartaric acid (III, V, VI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV) and 13 from D-Mannitol (XXVI, XXVII, IV, XXVIII, XXIX, XXX, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XLII, XLIII) were prepared

Among the 29 compounds mentioned above, we note the new olefin (XXII) and the new chiral acetylenic alcohol (XLII). Both compounds contain fragments also found in the molecules of C-14 polyacetylenes from Lobeliaceae (a vicinal diol bonded to a carbon - carbon double bond) and of C-17 polyacetylenes from Araliaceae (a long chain propargylic alcohol).

In order to test many of the reactions, we also prepared 05 compounds derived from isopropilidene glycerol (VIII, IX, X, XI, XXVIIa), 1-phenylpropargylic alcohol to verify the efficiency of lithium acetylide generated *in situ* and 1,2-epoxyoctane to test the alkynylation reaction through the epoxide opening.

The molecular structures were characterized based upon the respective spectral data (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS).

The new acetylenic alcohol (XLII) showed activity against *Escherichia coli* (ATCC 2592), when tested by monitoring the CO_2 released during microbial respiration using FIA system.

Finally we must say that this work is pioneering for the research group dedicated to the chemistry of natural polyacetylenes in the Chemistry Institute at UNICAMP.

Antônia Maria das Graças Lopes Citó
Departamento de Química - CCN - UFPI
Campus da Ininga
64.049-550 Teresina - Piauí

Eva Gonçalves Magalhães
Instituto de Química- UNICAMP
Caixa Postal 6154
13.081-970 Campinas - SP

I - INTRODUÇÃO GERAL

I - INTRODUÇÃO GERAL

I - INTRODUÇÃO GERAL

O nosso grupo vem se dedicando à química de poliacetilenos naturais que ocorrem nas espécies brasileiras fitoquimicamente inéditas, enfatizando os seguintes aspectos:

- ⇒ Isolamento e determinação estrutural /1,2/
- ⇒ Reações de interconversão para auxiliar o trabalho de determinação estrutural /1,2/
- ⇒ Síntese de poliacetilenos naturais e/ou análogos /1/

Neste contexto surgiu a idéia de preparar *synthons* quirais partindo de ácido L-(+)-Tartárico(I) e de D-Manitol (II).

Nosso trabalho apresenta a preparação de alguns destes intermediários e sua utilização na introdução de grupos (R ou Ar) através de reações chaves, tais como: **a formação de uma nova ligação -C-C- via reação de acoplamento, a introdução de uma ligação dupla -C=C- via reação de Wittig e a introdução de uma ligação tripla via clivagem de epóxido com alcineto.** Desta forma abrimos uma nova perspectiva dentro do grupo, visando em futuro próximo a síntese total de poliacetilenos naturais isolados de várias espécies de Araliaceae /1,2/.

II - CAPÍTULO I

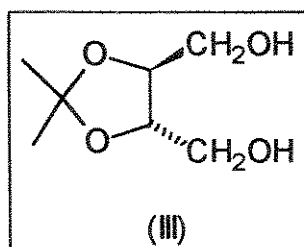
ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS A PARTIR DE ÁCIDO L(+) TARTÁRICO

II-CAPÍTULO I

II.1-INTRODUÇÃO

Nosso trabalho com ácido L-(+) tartárico iniciou em 1985, quando ainda haviam poucas publicações indicando a sua utilização como substrato quiral. Na revisão bibliográfica recente, entretanto, encontramos um grande volume de trabalhos que tratam de síntese assimétrica a partir de ácido tartárico, principalmente nos últimos sete anos (1987 - 1993). Muitos tratam-se de patentes.

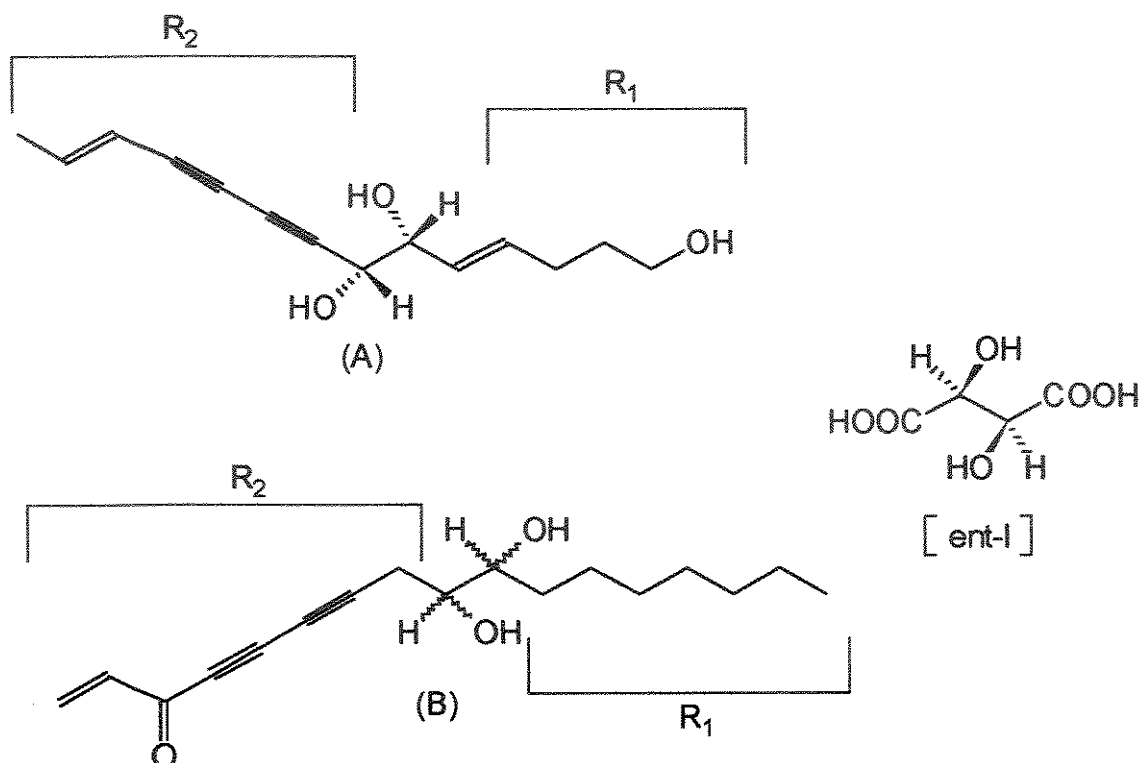
A escolha do ácido L-(+)-Tartárico como substrato quiral provém da facilidade em obtê-lo opticamente puro a preço acessível. Ele nos leva ao respectivo acetal cíclico derivado, o diol (III), de grande importância em síntese orgânica.



A grande versatilidade do diol (III), como *synthon* quiral, está evidenciada através da síntese enantiosseletiva de uma grande variedade de produtos naturais, tais como: antibióticos /3,4/ aminoácidos e peptídeos /5/, feromônios /6,7,8/ inseticidas /9,10/, lipídios de algas marinhas /11,12/, flavorizantes e aromatizantes /13/, ácidos graxos insaturados /14/, poliacetilenos /15,16/ e outros produtos naturais quirais.

Utilizamos o ácido tartárico com o objetivo de explorar rotas sintéticas visando a obtenção de *synthons* quirais adequados à incorporação dos grupos R₁ e R₂, abrindo assim, caminho para a futura síntese total de poliacetilenos naturais quirais (A e B), isolados de espécies vegetais brasileiras pertencentes as famílias Lobeliaceae /17/ e Araliaceae /18,19/ (esquema 1).

ESQUEMA (1)



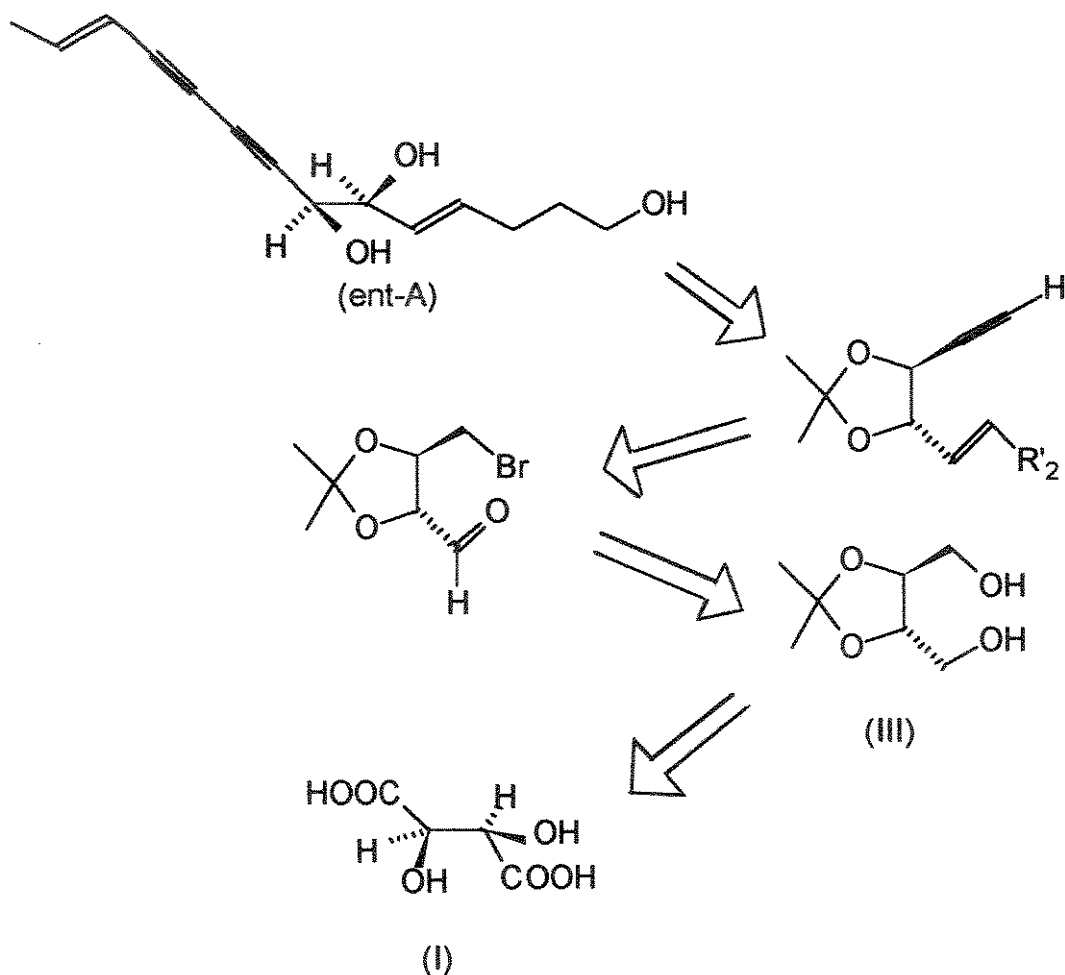
Dentre os poliacetilenos isolados, destacamos: o (6R, 7R)- trans-trans-tetradeca-4,12-dieno-8,10-diino-1,6,7-triol (A), previamente isolado de *Lobélia cardinalis* /20/, e o heptadeca-1-eno-3-ona-4,6-diino-9,10-diol (B) /19/, um novo derivado de falcariona, cuja constituição química foi proposta com base nos respectivos dados espectrais de (IV, UV e RMN ^1H a 300 Hz). A configuração absoluta do poliacetileno (A) foi proposta por via indireta /20/, enquanto que do poliacetileno (B) ainda permanece desconhecida.

II.2-DISCUSSÃO:

ESTRATÉGIA 1 - PREPARAÇÃO DOS SYNTHONS ADEQUADOS PARA A SÍNTESE DO POLIACETILENO ENT-A.

Considerando a estrutura do poliacetileno ent-A logo verificamos quais poderiam ser as características dos *synthons* utilizáveis através da análise retrossintética indicada no esquema (2).

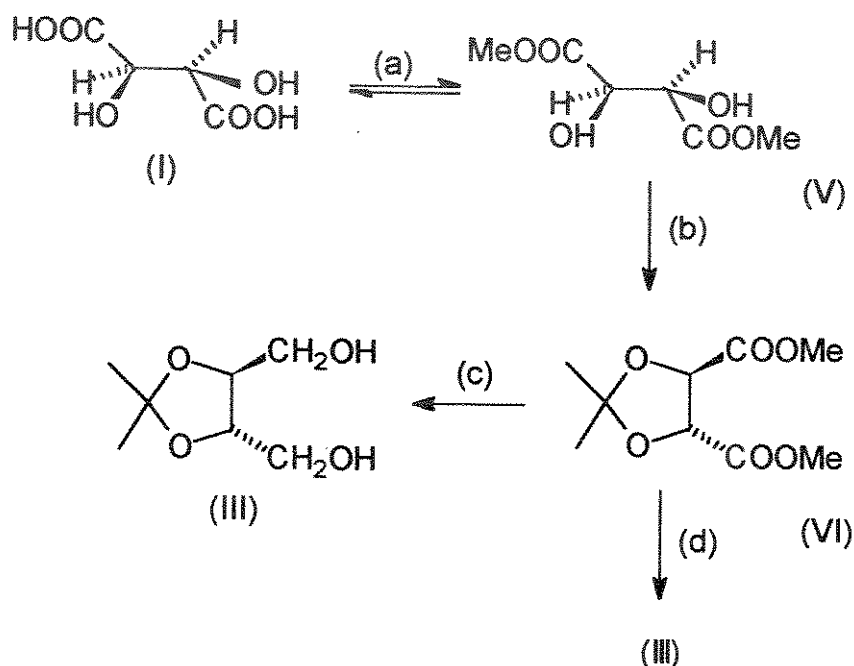
ESQUEMA (2)



1ª ETAPA: SÍNTESE DO DIOL III

Iniciamos o nosso trabalho com a síntese do diol III, substrato comum para obtenção dos *synthons* desejados, conforme a sequência de reações do esquema (3).

ESQUEMA (3).



(a) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 18 h

(b) (MeO)₂C (Me)₂, TsOH, Bz, refluxo, 2,5 h

(c) LiAlH₄, Et₂O, refluxo, 3 h

(d) NaBH₄, EtOH aq., 0 °C (6 h), T.A. (12 h)

O primeiro passo da síntese do diol (III) (esquema 3), envolveu a reação de esterificação do ácido L- (+)-Tartárico /21/, utilizando metanol em excesso e ácido sulfúrico concentrado, sob refluxo e agitação, durante 18 horas. A reação foi feita em um balão adaptado com um extrator

Soxhlet, contendo peneira molecular 3 Å, condicionada, para favorecer a formação do éster metílico (V). Após tratamento usual e purificação, obtivemos o L- (+)-Tartarato de metila, com 60 % de rendimento, cuja estrutura foi confirmada pela comparação dos respectivos dados espectrais de RMN ^1H , IV, EM e do valor de $[\alpha]_D$ com os descritos na literatura /21/.

No espectro de infravermelho, observamos a presença de forte absorção característica da carbonila de éster em 1736 cm^{-1} (estiramento C=O) e de hidroxila em 3382 cm^{-1} (estiramento O-H).

A análise do espectro de RMN ^1H evidenciou a presença dos prótons das metoxilas pelo sinal em 3,80 ppm, como um singleto com integração relativa para 6 prótons.

O espectro de massas apresentou o pico com m/z 119 (46%, $\text{M}^{+}\text{--COOMe}$).

O valor da rotação óptica $[\alpha]_D=+5,2$ (C=16, acetona), está coerente com o da literatura $[\alpha]_D=+4,8$ (C=24,9 acetona) /21/.

Em seguida, sintetizamos o acetal cíclico VI, reagindo o éster metílico (V) com 2,2-dimetoxi propano, em benzeno sob refluxo, em um balão adaptado a um extrator Soxhlet, contendo peneira molecular 4 Å, condicionada durante 2,5 h. Obtivemos o dimetil-2,3-o-isopropilideno-L-tartarato (VI), com 88% de rendimento /21/.

Um outro aluno do grupo havia testado a mesma proteção do éster metílico utilizando acetona e ácido sulfurico e obtendo o composto meso como principal produto de reação.

O produto 2-3-O-isopropilidieno-L-tartarato de dimetila (VI), foi caracterizado com base na comparação dos dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H , EM e o valor da rotação óptica $[\alpha]_D$, com os da literatura.

No espectro de infravermelho, observamos o desaparecimento da banda larga centrada em 3382 cm^{-1} , característica de absorção das hidroxilas, e a presença de duas bandas de mesma intensidade em 1382 e 1372 cm^{-1} da deformação angular da ligação C-H de CH_3 geminados.

O espectro de RMN ^1H evidenciou a presença das duas metilas (CMe_2), do grupo protetor, através do singleto em 1,50 ppm, com

integração relativa a 6 prótons.

O espectro de massas apresentou o pico com m/z 203 (32%, $M^+ - Me$).

O valor da rotação $[\alpha]_D = -51,2$ (puro) foi coerente com da literatura $[\alpha]_D = -53,7$ (puro) /21/.

Finalmente, obtivemos o diol (III), reduzindo o éster protegido (VI) com hidreto de lítio e alumínio ($LiAlH_4$) /22/ ou com boroidreto de sódio ($NaBH_4$) /23/.

Os rendimentos da redução, utilizando um ou outro redutor, foram praticamente os mesmos, 68% e 65% respectivamente, contudo as condições para a redução com $NaBH_4$ são mais acessíveis, uma vez que não é requerida condições anidras de reação. A partir de então passamos a utilizar o boroidreto de sódio ($NaBH_4$) todas as vezes que queríamos preparar o diol (III).

O diol (III) foi identificado pelas técnicas usuais de espectroscopia e pelo valor da rotação óptica, comparando os dados obtidos com os descritos na literatura.

A medida da rotação óptica obtida para o diol (III), $[\alpha]_D^{20} = +4,2$ ($C=1,0$, $CHCl_3$) está coerente com o da literatura $[\alpha]_D^{20} = +4,1$ ($C=5,0$, $CHCl_3$) /22/.

O espectro no IV (E-01) evidenciou a presença das hidroxilas, apresentando absorção centrada em 3382 cm^{-1} , e ausência de absorção característica do estiramento $C=O$ da carbonila de éster.

No espectro de RMN 1H , (E-02), foi observado um singlete largo em 2,90 ppm, com integração relativa a 2 prótons que trocam com D_2O , evidenciando a presença das duas hidroxilas.

O espectro de RMN ^{13}C mostrou 4 sinais, visto que a molécula é simétrica (E-03). Em 109,32 ppm uma absorção que desaparece no espectro DEPT e foi atribuído ao carbono quaternário (C-2). Em 78,24 ppm mostrou um sinal que não foi invertido no DEPT 135° e não diminuiu de intensidade no DEPT 90° , atribuído ao C-4 e C-5; em 62,12 ppm um sinal que foi invertido no DEPT 135° , atribuído aos dois CH_2 ligados diretamente

as hidroxilas. Finalmente em 27,01 ppm mostrou uma absorção que não foi invertida no DEPT 135°, mas que diminui de intensidade no DEPT 90°, atribuído aos dois grupos metilas geminados.

O espectro de massas mostrou o pico com m/z 131 (12%, $M^{+} - CH_2OH$).

Os produtos (III,V,VI) obtidos, segundo o esquema (3), foram identificados após purificação através de destilação fracionada sob pressão reduzida usando aparelhagem Kugelrohr.

A tabela 1 mostra as respectivas temperaturas de destilação (P.E.), comparados com os valores da literatura [21,22].

Tabela 1: Pontos de ebulição dos produtos V, VI e III

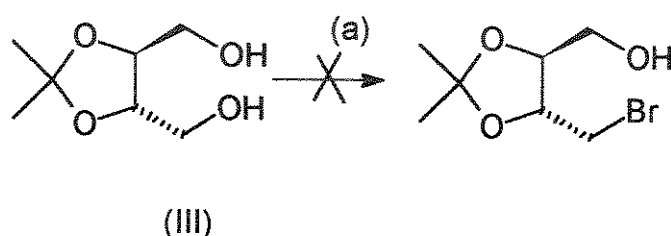
Ponto de ebulição		
Experimental		Literatura
(V)	112-115 °C (0,75 mmHg)	115 °C (0,75 mmHg)
(VI)	76 °C (0,1 mmHg)	80 °C (0,1 mmHg)
(III)	96-98 °C (~0,5 mmHg)	96-96,5 °C (0,5 mmHg)

Com a conclusão da primeira etapa e através da análise retrossintética apresentada no esquema (2) logo visualizamos a importância de testar reações de halogenação e oxidação com o diol (III)

2ª ETAPA: SÍNTESE DO DERIVADO MONOALOGENADO DO DIOL (III):
O (4S,5S)-5-BROMOMETIL-4-HIDROXIMETIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XIV).

Inicialmente, tentamos fazer a halogenação direta do diol com bromo e trifenilfosfina $[Br_2/P(C_6H_5)_3]$, em dimetil formamida, sob agitação a 0 °C, durante 3 horas, e em seguida à temperatura ambiente, durante 12 horas /24/, como mostra o esquema 4.

ESQUEMA 4:



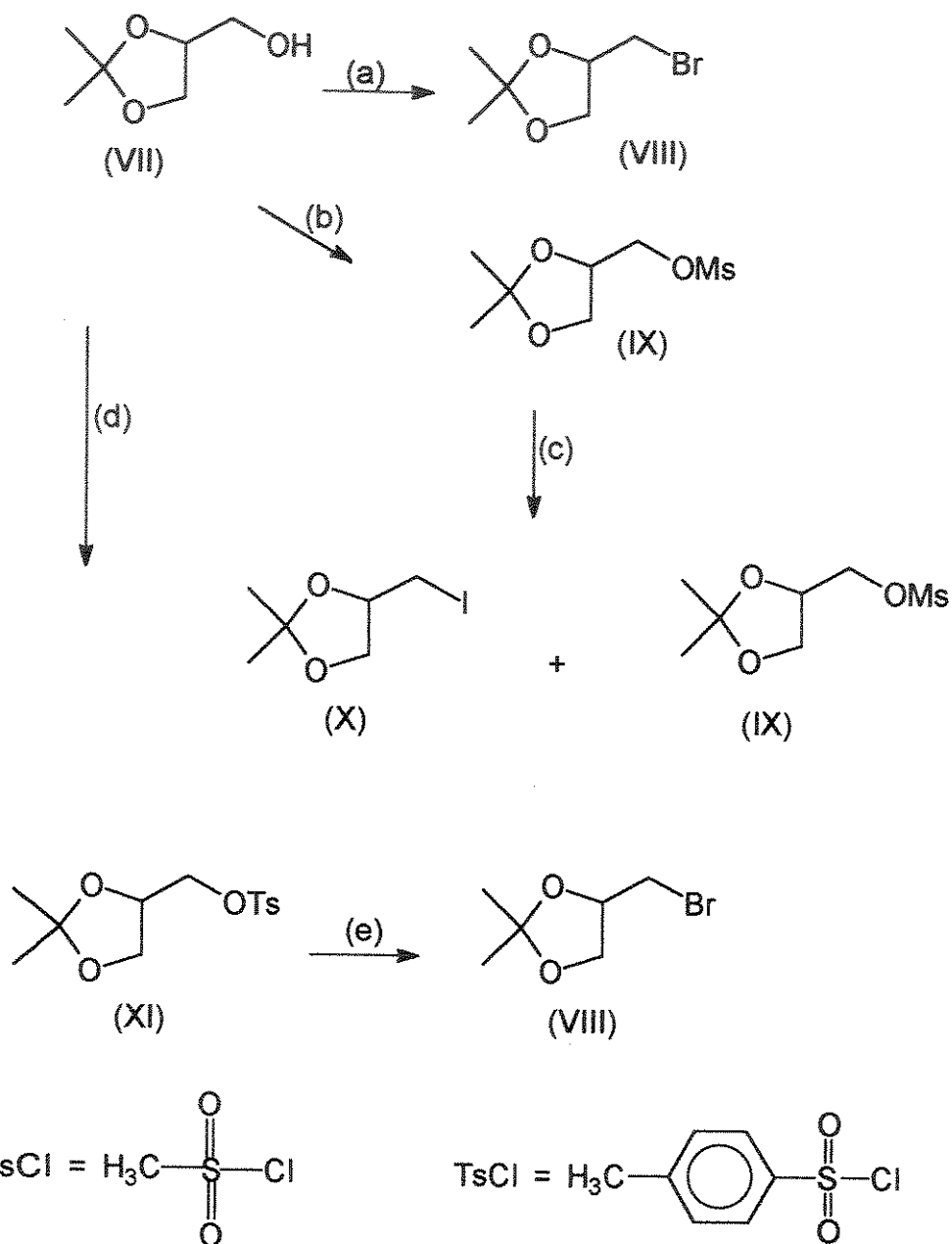
a) $Br_2/P(C_6H_5)_3$ DMF 0 °C (3hs) e t.a. (12h) .

Após tratamento usual, recuperamos o diol (III) de partida. Apesar das várias tentativas usando as mesmas condições e prolongando o tempo de reação, sempre recuperamos o composto de partida.

Devemos mencionar que o 1,2-O-isopropilideno glicerol foi bromado com sucesso através da reação de bromo trifenilfosfina em dimetilformamida /25/.

A partir de então decidimos testar algumas reações alternativas de halogenação (esquema 5) usando o 1,2-O-isopropilideno glicerol (VII) racêmico disponível em nosso laboratório, para evitar o risco de perder o nosso substrato quiral (diol (III)).

ESQUEMA 5:



(a) $\text{Br}_2/\text{P} (\text{C}_6\text{H}_5)_3$, CH_3CN , $40-50^\circ\text{C}$, 30 minutos

(b) MsCl , TEA, Bz, t.a., 30 minutos

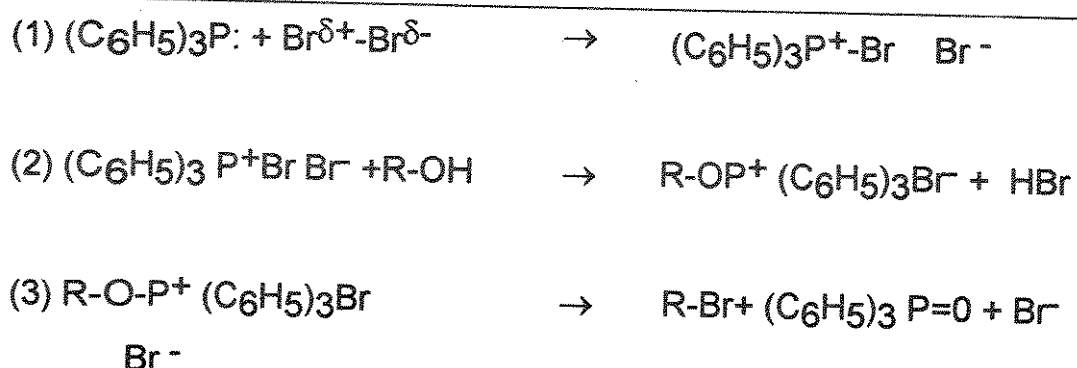
(c) NaI , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, t.a., 20 h

(d) TsCl , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 0°C (2 h), t.a. (16 h)

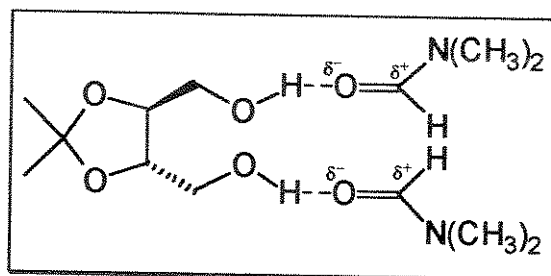
(e) LiBr , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, refluxo, 20 h

Conforme mostrado no esquema (5), repetimos a reação de bromação com bromo e trifenilfosfina, utilizando o 1,2-O-isopropilideno glicerol racêmico e substituindo a dimetilformamida por acetonitrila /26/, uma vez que a literatura /27/ menciona o favorecimento de pontes de hidrogênio entre álcoois e dimetilformamida a 0° C.

Aqui, vale a pena destacarmos o mecanismo proposto para a reação de bromação de álcoois com bromo e trifenilfosfina/24/:



Podemos racionalizar que o ataque do álcool ao sal de fosfônio (etapa 2) seja dificultado quando houver forte interação das moléculas do álcool com as moléculas do solvente, através da formação de pontes de hidrogênio:



Na reação empregando acetonitrila como solvente, obtivemos o 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-bromo metano (VIII) com 45% de rendimento, após destilação fracionada em aparelhagem Kugelrohr, à pressão

reduzida. A estrutura do produto bromado (VIII) foi confirmada¹ por comparação de seus dados espectroscópicos de RMN ^1H e EM com aqueles do composto obtido anteriormente /25/.

O espectro RMN ^1H apresentou um multipeto em 3,50 ppm, com integração relativa para 2 prótons (CH_2Br).

O espectro de massas apresentou picos de igual intensidade com relação $m/z=179/181$ e $135/137$, referentes aos fragmentos moleculares contendo isótopos de bromo.

Com o intuito de melhorarmos o rendimento na obtenção do produto halogenado, decidimos preparar os derivados mesilado e tosilado para em seguida tentarmos a obtenção do haleto desejado, através de uma reação de substituição nucleofílica com um substrato contendo um melhor grupo abandonador (-OMs ou -OTs).

A reação de mesilação do isopropilidieno glicerol racêmico, foi feita com cloreto de mesila e trietilamina, à temperatura ambiente, durante 30 minutos /28/, formando o derivado mesilado (IX) em rendimento quantitativo, cuja estrutura foi confirmada por análise do espectro de RMN ^1H que mostrou a banda de absorção em 3,00 ppm com integração relativa equivalente a 3 prótons, referente aos prótons metílicos do grupo mesil.

Ao reagir o derivado mesilado (IX) com iodeto de sódio (NaI) em acetona à temperatura ambiente, sob agitação, durante 20 horas /28/, obtivemos uma mistura 1:2 dos derivados iodado (X) e mesilado (IX), que não reagiu e foi recuperado, conforme constatado através dos dados de RMN ^1H .

A reação de tosilação /23/ do isopropilidieno glicerol racêmico, foi feita com cloreto de tosila em piridina, sob agitação, a 0 °C por 2 horas, seguido à temperatura ambiente por 16 horas. Obtivemos o produto tosilado (XI) com 94% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 2% de metanol em diclorometano.

¹ A maioria dos produtos obtidos nas reações modelo foram identificados através de ressonância magnética nuclear de próton.

A estrutura do composto monotosilado foi confirmada por análise dos dados do espectro de RMN ^1H , através das absorções em 7,80 ppm, um dubleto ($J=8,3\text{Hz}$) com integração relativa a 2 prótons; 7,36 ppm, também um dubleto ($J = 8,3 \text{ Hz}$) com integração relativa a 2 prótons e em 2,45 ppm um singlete com integração relativa a 3 prótons, evidenciando a presença do grupo tosil.

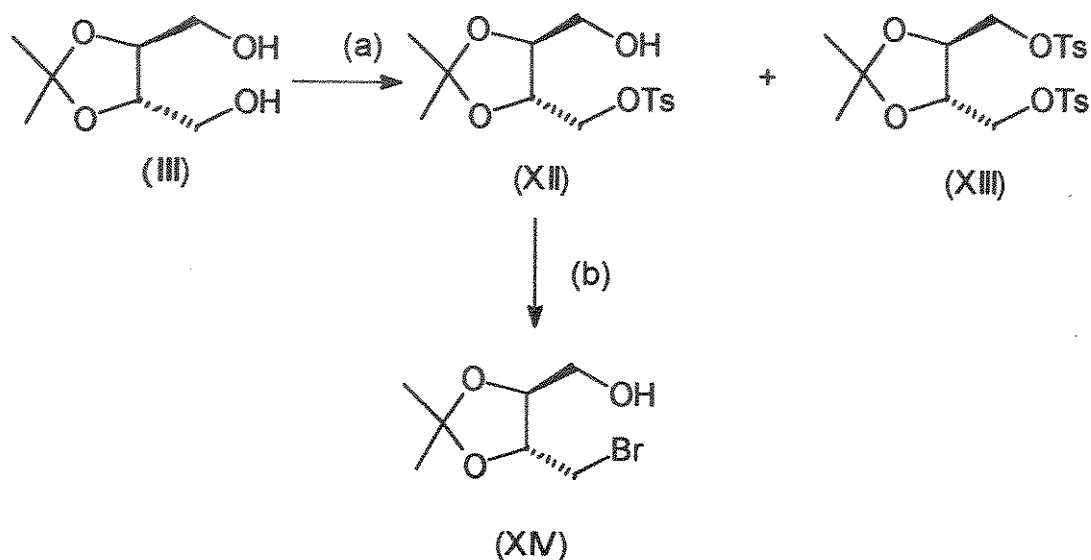
O tosilado (XI) ao ser submetido a reação de halogenação com brometo de lítio (LiBr) anidro, em acetona anidra /29/ forneceu o composto bromado 2,2-dimetil-4-bromo-metil-1,3-dioxolano (VIII) com 80% de rendimento, após purificação por destilação à pressão reduzida.

Os dados espectroscópicos foram idênticos aos do mesmo composto, obtido na reação de halogenação com bromo e trifenilfosfina, citado anteriormente.

Visto que as tentativas de bromação do 2,3-O-isopropilidieno glicerol foram bem sucedidas, retomamos o diol (III) e, novamente, tentamos a reação com bromo e trifenilfosfina [$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PBr}_2$], em acetonitrila, à temperatura de 40-50 °C, durante 1 hora /26/. Entretanto mais uma vez praticamente todo o diol (III) foi recuperado. Repetimos esse procedimento várias vezes, prolongando o tempo de reação para 2, 4, 6, 12, e 24 horas, mas sempre recuperamos o diol (III).

Em vista do êxito alcançado nas reações do derivado tosilado do isopropilideno glicerol com brometo de lítio em acetona, decidimos testar as mesmas condições de reação com o diol (III), como mostra o esquema 6.

ESQUEMA (6).



(a) TsCl , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 0°C (2 h), t.a. (16 h)

(b) LiBr , refluxo, 20 h

A reação de tosilação do diol (III) com cloreto de p-toluenossulfonila em piridina, a 0°C , sob agitação, por 2 horas e em seguida a temperatura ambiente por 16 horas, forneceu os produtos (4S,5S)-5-hidroximetil-4-tosiloximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (XII) e (4S,5S)-4,5-bistosiloximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (XIII).

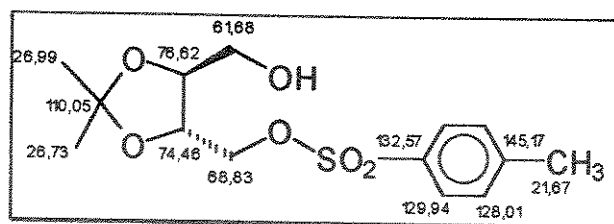
Os dois compostos, o mono e o ditosilado, foram separados em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 2% de metanol em diclorometano, e foram caracterizados por seus dados de α_D , IV , $\text{RMN } ^1\text{H}$ e EM concordantes com os da literatura /14, 23/. A rotação óptica específica do monotosilado foi $[\alpha]_D^{20} = -11,4$ ($\text{C}=3,0$, CHCl_3) e o valor da literatura é $[\alpha]_D^{20} = -10,8$ ($\text{C}=3,4$, CHCl_3) /14/.

O espectro no infravermelho do composto monotosilado (XII) apresentou absorção intensa em 1358 cm^{-1} e em 1176 cm^{-1} relativas a

estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo S (=O)₂.

O espectro de RMN ¹H confirmou a presença do grupo tosil pelas absorções em 7,80 ppm, um dubleto (J=8,0 Hz); em 7,38 ppm mais um dubleto (J=8,0 Hz), ambos com integração relativa a 2 prótons, e em 2,45 ppm, um singlete, com integração relativa a 3 prótons, característicos dos prótons aromáticos e dos prótons metílicos, respectivamente.

O espectro de RMN ¹³C mostrou 12 sinais:



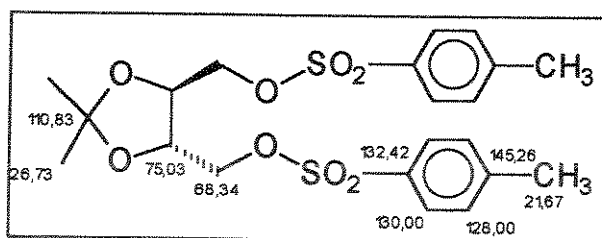
O espectro de massas apresentou o pico com m/z=301 (M⁺.-Me, 100%).

O composto ditosilado (XIII) apresentou o valor da rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ (C=7,0, CHCl₃). Na literatura o valor é $[\alpha]_D^{20} = -12,6$ (C=4,55, CHCl₃) /8/.

O espectro no infravermelho, mostrou absorção intensa em 1364 cm⁻¹ e em 1177 cm⁻¹ relativas aos estiramentos, assimétrico e simétrico, respectivamente do grupo S (=O)₂. Não apresentou absorção na região característica do grupo OH.

O espectro de RMN ¹H apresentou um dubleto em 7,78 ppm (J=8,2 Hz), outro dubleto em 7,37 ppm (J=8,2 Hz), ambos com integração relativa a 4 prótons, e em 2,45 ppm, um singlete, com integração relativa a 6 prótons, caracterizando os prótons aromáticos e os prótons metílicos relativos aos grupos tosila, respectivamente.

O espectro de RMN ¹³C mostrou 9 sinais uma vez que a estrutura do composto apresenta simetria:



O espectro de massas mostrou o pico relativo ao íon molecular, $M^+ = 470$ (4%).

Após a obtenção do derivados monotosilado (XII) em bom rendimento, realizamos a reação de bromação, nas condições anteriormente descritas para o isopropilideno glicerol racêmico /29/, ou seja, utilizando brometo de lítio anidro, em acetona anidra, sob refluxo e atmosfera de nitrogênio, durante 20 horas.

O composto mono bromado (XIV) foi obtido com 50% de rendimento, após purificação, em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 20% de éter etílico em hexano. Sua estrutura molecular foi confirmada com base na análise dos dados espectrais de RMN ^1H , IV E.M e valor de $[\alpha]_D$, comparados com os descritos na literatura /30/.

O valor de $[\alpha]_D$ encontrado foi coerente com o descrito na literatura: $[\alpha]_D^{20} = +2,15$ ($C=4,70$, CHCl_3), o valor na literatura $[\alpha]_D^{20} = +2,0$ ($C=5,49$, CHCl_3).

O espectro no IV, apresentou bandas de absorção em 665 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-Br, e em 1216 cm^{-1} banda referente a deformação angular fora do plano, de CH_2 no grupamento CH_2Br .

O espectro de RMN ^1H (300 MHz) (E-04) mostrou um multipletto bem resolvido centrado em 3,50 ppm, integração equivalente a dois prótons, referente aos prótons metilênicos do carbono diretamente ligados ao bromo. Embora os deslocamentos químicos dos prótons geminados sejam bem próximos, podemos facilmente determinar as respectivas constantes de acoplamento, pois o multipletto na realidade é um conjunto de dois duplos dubletos compondo um total de oito bandas. Desta forma analisando o duplo dubleto que aparece na faixa de 3,50 a 3,55 ppm, podemos determinar duas constantes de acoplamento sendo $J_{\text{gem}}=10,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}}=4,9\text{ Hz}$, enquanto que para o duplo dubleto na faixa de 3,44 a 3,49 ppm temos $J_{\text{gem}}=10,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}}=6,3\text{ Hz}$. Os multiplettos em 4,16 ppm e 4,02 ppm, com integração relativa a 1 próton cada, são atribuídos aos prótons carbinólicos do anel de 5 membros. Os dois conjuntos de bandas mal resolvidas, centradas em 3,73 ppm e 3,91 ppm, integrando 1 próton cada, referem-se às absorções dos prótons

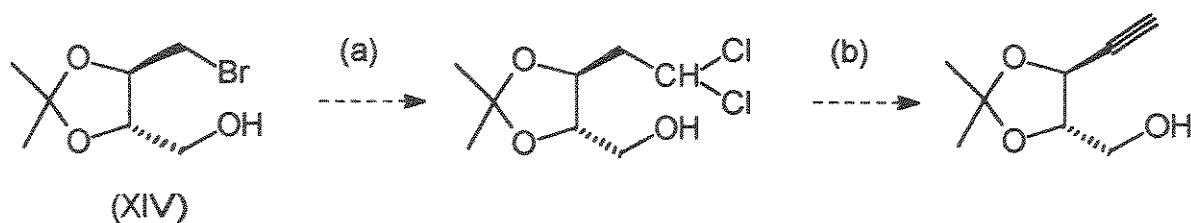
metilênicos vizinhos a hidroxila. As duas absorções intensas em 1,45 ppm e 1,44 ppm (dois singletos), são referentes aos prótons metílicos ligados ao carbono C-2 do anel.

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) (E-05) mostra seis picos, mas, pelo espectro expandido na faixa de 26 a 32 ppm, observamos claramente que o pico por volta de 27 ppm, na realidade, se desdobra em dois picos: 27,03 e 27,43 ppm, correspondentes aos dois carbonos das metilas geminadas, ligadas ao C-2 do anel. Os demais sinais aparecem em 32,06; 62,35; 75,91; 80,69 e 109,94 ppm e correspondem aos deslocamentos químicos dos carbonos $-\text{CH}_2\text{Br}$, CH_2OH ; C-4; C-5 e C-2, respectivamente. Por outro lado, o espectro DEPT mostra o desaparecimento do sinal em 109,94 ppm e a inversão dos dois sinais em 62,35 e 32,06 ppm, indicando tratar-se de um carbono quaternário e dois carbonos de grupos metilênicos, respectivamente. Estes dados, aliados ao conhecimento do efeito dos substituintes sobre os deslocamentos químicos, nos permitiram assinalar os valores correspondentes aos deslocamentos químicos de todos os carbonos da molécula. Estes dados não se encontram reportados na literatura.

Pela análise do espectro de massas (E-06) logo confirmamos a obtenção do derivado monobromado através da presença de dois picos de mesma intensidade, com $m/z=209$ e 211 , referentes aos fragmentos contendo os dois isótopos de bromo. Portanto, todos os pares de picos com diferença de 2 u.m.a. e mesma intensidade, tais como: $m/z=193/195$, $149/151$ e $135/137$, correspondem a fragmentos contendo o átomo de bromo.

Vale enfatizar que a síntese do derivado monobromado foi muito importante, uma vez que se trata de um substrato adequado a incorporação de ligação tripla α ao carbono quiral, um passo chave em futuros projetos de síntese de acetilenos ou poliacetilenos, através da reação, mostrada no esquema (7) /31/.

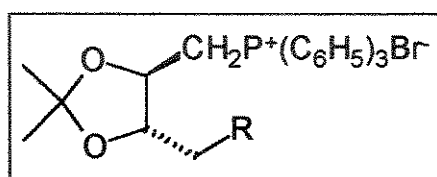
ESQUEMA (7):



(a) 1. LiCHCl_2 ; 2. H_3O^+

(b) 1. $n\text{-BuLi}$; 2. H_3O^+

Por outro lado, esse *synthon* ainda poderá ser utilizado na preparação do sal de fosfônio do tipo mostrado a seguir.



Este intermediário da reação de Wittig é adequado para a formação da ligação dupla α a hidroxila. Segundo Bohlmann /32/, ilídios desse tipo decompõem facilmente, contudo, Valverde e outros /33/ prepararam o iodeto de (4R,5S)-5-metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-(4-ilmetil)-fosfônio com 90% de rendimento.

Uma vez que com esse derivado halogenado há possibilidades, quer de introduzir o grupo R_2 com uma ligação tripla, quer o grupo R_1 com uma ligação dupla, sua importância torna-se ainda mais evidente.

3ª ETAPA: SÍNTESE DO MONOALDEÍDO.

De acordo com a nossa estratégia de síntese, a análise retrossintética evidenciou a importância de halogenar uma das hidroxilas do diol (III) e oxidar a outra para aldeído, a fim de viabilizar a introdução do grupo R_1 , através da reação de Wittig. Assim, seria obtido o monoaldeído, outro *synthon* de grande utilidade em rotas de síntese de poliacetilenos isolados de Lobeliaceas.

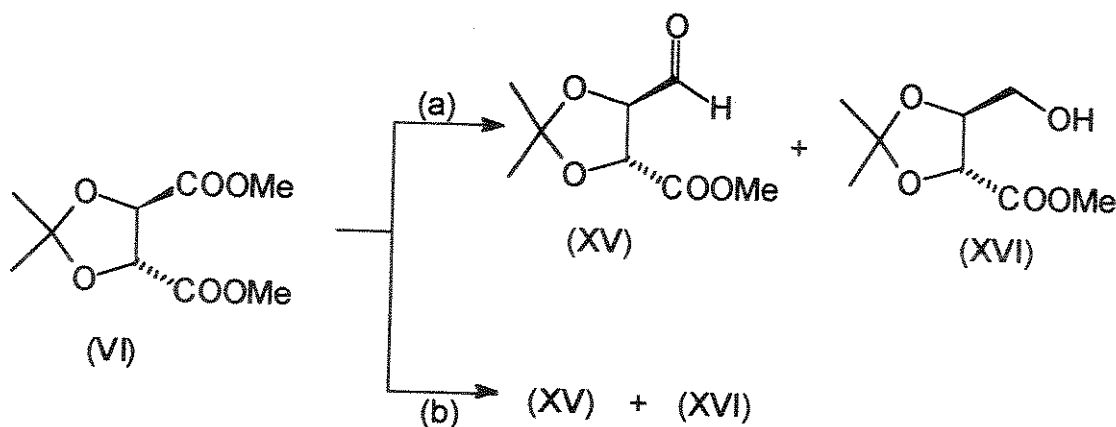
Sugerimos duas rotas alternativas para a obtenção do monoaldeído:

- ⊗ redução do diéster (VI) com hidretos volumosos, e
- ⊗ oxidação do diol (III), ou um de seus derivados.

1ª ROTA: SÍNTESE DO MONOALDEÍDO (XV) ATRAVÉS DA REDUÇÃO DO DIÉSTER (VI).

Para tanto, seguimos as rotas descritas no esquema (8).

ESQUEMA (8)



(a) $\text{LiAlH} \text{ (O-t-Bu)}_3$, THF, 0°C , 6 h

(b) DIBAH, Tolueno, -78°C , 2 h

Inicialmente reagimos o 2,3-O-isopropilideno-L-(+)-tartarato de dimetila (VI) com hidreto de triterbutóxido de lítio e alumínio (LTBAH) em

tetraidrofurano anidro, a 0 °C , sob atmosfera inerte de nitrogênio, durante 6 horas /34/. Após tratamento usual e purificação em coluna cromatográfica relâmpago (*flash*) de gel de sílica, eluída com 2% de metanol em clorofórmio, obtivemos 20% de uma mistura composta de monoaldeído (XV) e monoálcool (XVI), recuperando 70% do substrato de partida. Repetimos o procedimento, prolongando o tempo de reação para 12 horas, mas não conseguimos melhor rendimento.

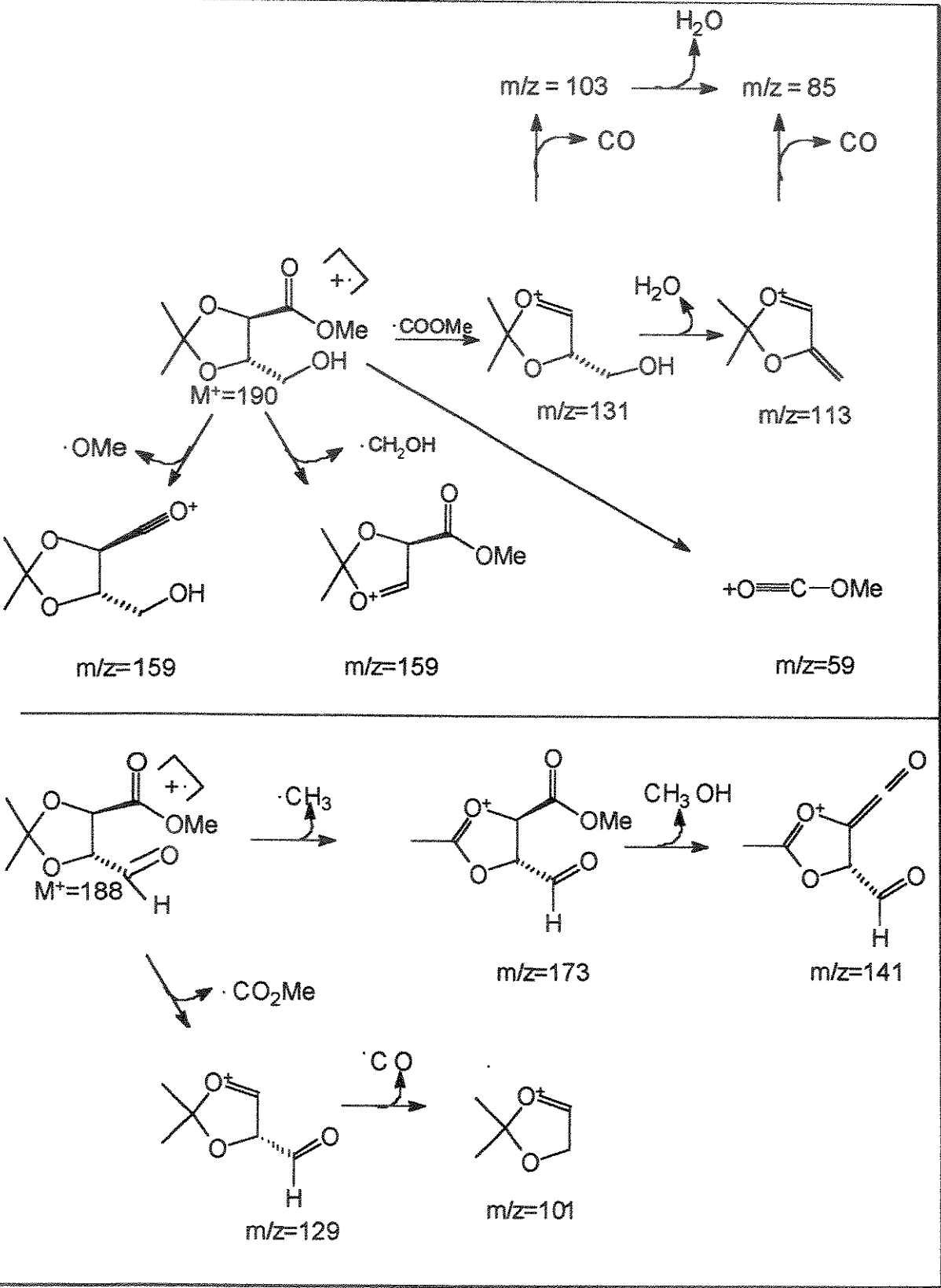
Concluimos que o produto da reação era uma mistura de aldeído e álcool pela análise dos dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H , e E.M.. Por se tratar de uma mistura, tornou-se difícil atribuir, detalhadamente, os dados espectrais, no entanto, constatamos com facilidade as características espectrais de cada função.

O espectro no infravermelho (E-07) mostrou uma banda de absorção em 3480-3440 cm^{-1} característica do estiramento de OH e em 1745 cm^{-1} atribuída ao estiramento de C=O da carbonila do aldeído.

O espectro de RMN ^1H (80 MHz) (E-08) mostrou um singlete em 9,60 ppm, correspondente ao próton (CHO) do aldeído.

O espectro de massas (E-09) também confirmou que se tratava da mistura, pois apresentou picos correspondentes às fragmentações características do álcool e do aldeído, que podemos justificar através da racionalização dos respectivos caminhos da fragmentação (quadro 1). Vale ressaltar que estes dois compostos são inéditos na literatura, no entanto, apesar das várias tentativas, não conseguimos separá-los por cromatografia de adsorção (placa e/ou coluna de gel de sílica), o que nos impediu de melhor caracterizá-los.

QUADRO (1)



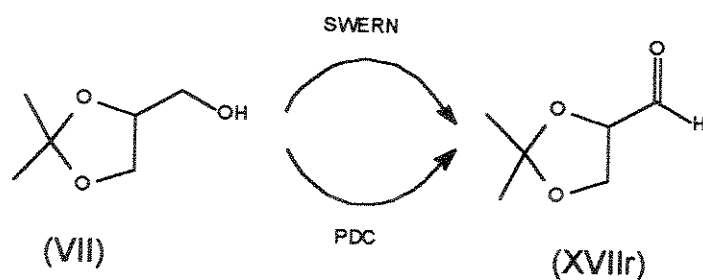
Alternativamente, tentamos ainda a redução de diéster (VI) com hidreto de diiso-butil alumínio (DIBAH) em hexano, a -78°C , sob atmosfera inerte de nitrogênio, durante duas horas /35/. Após purificação em coluna cromatográfica relâmpago de gel de sílica, eluída com 2% de metanol em clorofórmio, recuperamos 35% do diéster e obtivemos a mistura aldeído e álcool com 30% de rendimento. Repetimos a reação, prolongando o tempo para 4 e 6 horas, porém não conseguimos melhorar o rendimento.

Os dados espectrocópicos obtidos para a mistura aldeído e álcool (XVIII) foram idênticos aos da reação anterior com LTBAH.

2ª ROTA: SÍNTESE DE MONOALDEÍDO ATRAVÉS DE REAÇÕES DE OXIDAÇÃO

Antes de iniciar nossas tentativas de oxidação com o substrato quiral, achamos conveniente utilizar mais uma vez o 1,2-O-isopropilideno glicerol, como modelo, de acordo com o esquema (9).

ESQUEMA (9):



SWERN (1) $(\text{COCl})_2$, DMSO, -60°C ; (2) TEA, -60°C , 30 min.
 PDC: $(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\text{H})_2\text{Cr}_2\text{O}_7^-$, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h

A nossa primeira tentativa para a oxidação do 1,2-O-isopropilideno glicerol racêmico foi com piridina dicromato (PDC) /36/, em diclorometano, sob agitação, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Em seguida a mistura foi diluída em éter etílico, e após passagem por uma coluna

filtrante de gel de sílica, o solvente foi eliminado a pressão reduzida. A purificação do produto bruto em cromatografia de placa preparativa de gel de sílica, eluída com 2% de metanol em diclorometano, regenerou o glicerol de partida na sua quase totalidade (85%) e produziu apenas 5% do aldeído correspondente, identificado através do espectro de RMN ^1H (80 MHz) que mostrou um singleto em 9,60 ppm, com integração relativa para 1 próton.

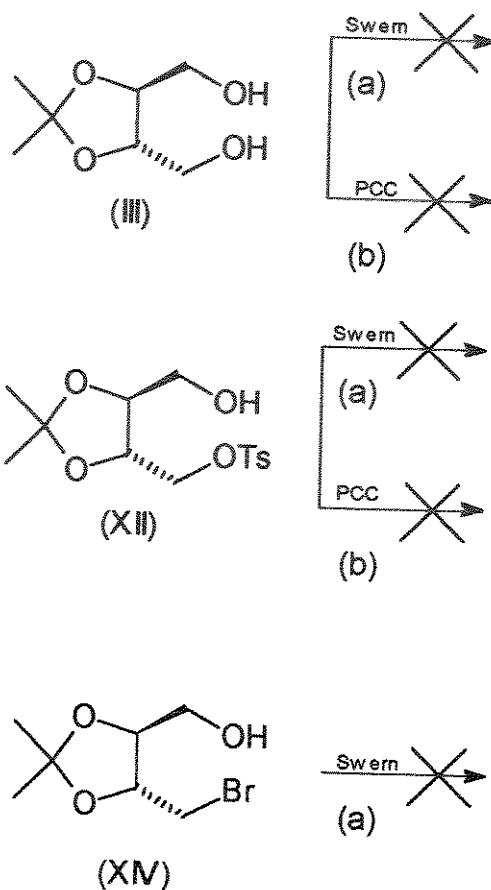
Devido ao baixo rendimento na oxidação com PDC, decidimos tentar a reação de oxidação de Swern /37/.

A reação de oxidação do 1,2-O-isopropilideno glicerol racêmico com dimetilsulfóxido ativado com cloreto de oxalila, em diclorometano anidro, sob atmosfera de nitrogênio, a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, durante 30 minutos, após tratamento usual e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 5% de metanol em diclorometano, produziu uma mistura do aldeído e seu hidrato, com 60% de rendimento.

Os dados espectroscópicos de RMN ^1H (80 MHz) e IV confirmaram a obtenção da mistura, uma vez que, o espectro no infravermelho apresentou uma banda larga centrada em 3400 cm^{-1} característica do grupamento O-H e em 1730 cm^{-1} devido ao estiramento da carbonila do aldeído, confirmado no espectro de RMN ^1H (80 MHz), que mostrou um dubleto em 9,60 ppm ($J=1,8\text{ Hz}$), atribuído ao próton do aldeído.

Uma vez que o aldeído (XVIIr) foi obtido com rendimento razoável através da oxidação de Swern, iniciamos as tentativas de oxidação do diol (III), utilizando esta reação, como mostra o esquema (10).

ESQUEMA (10)



(a) Swern: 1. DMSO, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , -60°C , 40 minutos
2. TEA, -60°C , 15 minutos

(b) PCC: $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{H} (\text{CrO}_3\text{Cl})^-$, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h

✧ Em quase todas as tentativas recuperamos o álcool de partida

Ao submetermos o diol (III) às condições da reação de oxidação de Swern, descrita anteriormente, obtivemos uma mistura complexa intratável, cujo espectro de RMN ^1H não mostrava sinal de deslocamento químico característico de próton de aldeído.

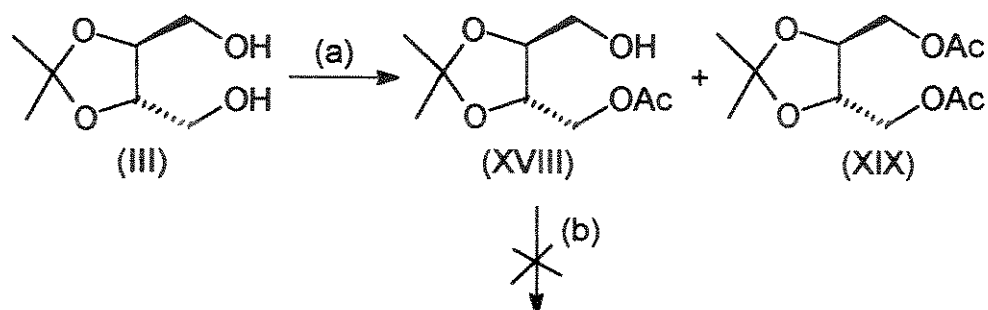
Optamos, então, por realizar a oxidação com piridina cloro cromato (PCC) /28/, uma vez que este reagente oxida o 2,3-O-isopropilideno glicerol /25/. A reação do diol (III) com piridina clorocromato (PCC) em diclorometano, à temperatura ambiente, durante 2 horas, após tratamento usual, levou à recuperação do diol (III). Repetimos o mesmo procedimento, variando o tempo de reação para 4, 12 e 24 horas, mas sempre recuperamos o diol (III) de partida.

Como não logramos êxito nas oxidações com o diol (III), optamos por reações de oxidação de seus derivados monobromado (XIV) e monotosilado(XII). Inicialmente, tentamos a oxidação do monobromado (XIV) utilizando as condições de Swern descritas anteriormente com o diol (III). Ao final da reação, entretanto, recuperamos o álcool de partida (XIV).

O derivado monotosilado (XII) foi então submetido a esta reação, nas mesmas condições e também à oxidação com PCC, nas condições descritas anteriormente para o diol (III), mas, ambas, resultaram na recuperação do material de partida.

Decidimos sintetizar o derivado monoacetilado para submetê-lo a oxidação como mostra o esquema 11.

ESQUEMA 11:



(a) Ac₂O, C₅H₅N, 0°C, 3,5 h

(b) 1. DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -60°C, 40 minutos

2. TEA, -60°C, 15 minutos

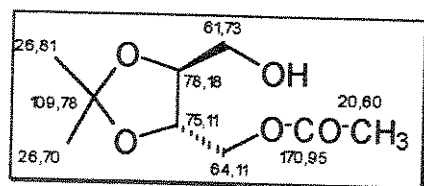
A reação de acetilação do diol (III) /38/ com anidrido acético, em piridina, a 0°C, durante 3 horas e 30 minutos, após tratamento usual, forneceu os produtos (4S, 5S)-4hidroximetil-5-acetoximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (XVIII) e (4S, 5S)-4-5-bisacetoximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (XIX) que foram separados em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 2,5% de metanol em diclorometano, rendendo 50% do derivado monoacetilado (XVIII) e 25% do diacetilado (XIX). As estruturas destes compostos foram determinadas por dados espectrocópicos (IV, RMN ^1H e E.M.).

A rotação óptica específica foi determinada como $[\alpha]_D^{25} = -11,4$ ($C=7,0$, CHCl_3) e não encontrou-se reportada na literatura, que apresenta o valor correspondente ao do diastereoisômero preparado a partir do diol meso, via reação enzimática /39/.

O espectro no infravermelho (E-10) do composto monoacetilado (XVIII) mostrou uma banda de absorção em 3466 cm^{-1} , característica de estiramento de OH; apresentou forte banda de absorção em 1743 cm^{-1} , característica de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de éster alifático e em 1052 cm^{-1} , característica de estiramento de $\text{C}-\text{O}$.

O espectro de RMN ^1H (E-11) confirmou a estrutura do produto monoacetilado por mostrar em 2,70 ppm um tripleto ($J=6,0\text{ Hz}$), com integração relativa a 1 próton e em 2,20 ppm, um singleto, com integração relativa a três prótons, atribuídos, respectivamente, ao próton do grupo hidroxila e aos três prótons metílicos do grupo acetila.

O espectro de RMN ^{13}C (E-12) mostrou nove sinais:



O espectro de massas mostrou o pico com $m/z = 189$ ($\text{M} - \text{Me}$, 91%) e o pico $m/z = 43$ (100%) que deve ser atribuído ao íon acetila $[\text{O}^+ \equiv \text{C}-\text{CH}_3]$.

O derivado diacetilado (XIX), apresentou $[\alpha]_D^{25} = -34$ ($c=1,0$, CHCl_3), também não encontrado na literatura, tratando-se portanto de mais um composto inédito.

O espectro no infravermelho de (XIX) não apresentou banda na região característica de OH. Mostrou fortes bandas de absorção em 1740 cm^{-1} e em 1160 cm^{-1} características de estiramento dos grupos C=O e C-O, respectivamente, de diésteres alifáticos saturados.

O espectro de RMN ^1H (80 MHz) mostrou em 2,0 ppm um singletto, com integração relativa aos 6 prótons metílicos dos dois grupos acetilas.

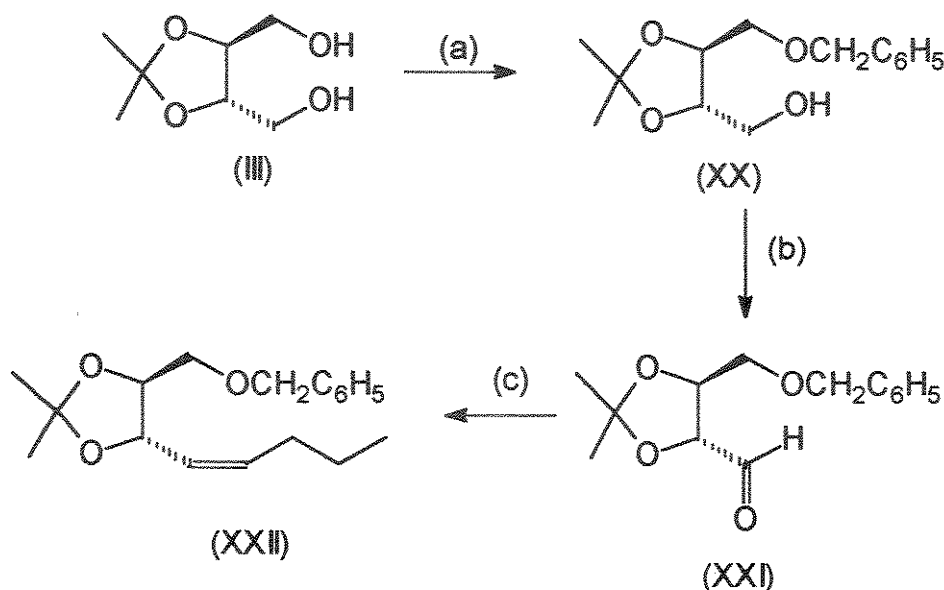
O espectro de massas mostrou os picos com $m/z=231$ (M^+-Me , 20%) e $m/z = 43$ (100%) que deve ser atribuído ao íon acetila $[\text{O}^+=\text{C}-\text{CH}_3]$.

Tentamos a reação de oxidação de Swern /37/ com o derivado monoacetilado (XVIII), e ao final da reação obtivemos uma mistura complexa intratável.

Repetimos a reação prolongando o tempo para 2,0, 4,0 e 6,0 horas mas não conseguimos o aldeído desejado.

Devido às dificuldades encontradas para a obtenção do aldeído com estes substratos, optamos por preparar o aldeído benzilado (XXI), que já havia sido sintetizado por Mukayama, Suzuki e Yamada, em 1982 /40/, como mostra o esquema 12.

ESQUEMA (12)



(a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, DMF, NaH, -20°C (15 minutos), 0°C

(b) 1. DMSO, $(\text{COCl})_2$, -60°C , 1,5 h

2. TEA, -60°C , 15 minutos

(c) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{Br}/\text{THF}$, nBuLi/ Hex, -78°C , t.a. 24 h

Para a conversão do diol (III) em álcool monobenzilado seguimos o método de Seebach e Hungerbuhler /41/, utilizando cloreto de benzila e hidreto de sódio em dimetilformamida, sob atmosfera de argônio, inicialmente a -20°C e em seguida a 0°C , durante 4 horas. Após tratamento usual e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 20% de acetato de etila em hexano, obtivemos o (4S, 5S)-4-benziloximetil-5-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (XX) com 65% de rendimento.

A confirmação da estrutura de (XX) foi feita baseada na análise dos espectros no infravermelho, ressonância magnética de próton, espectrometria de massas e o valor da rotação óptica específica $[\alpha]_D$ por

comparação com os dados descritos na literatura /41/.

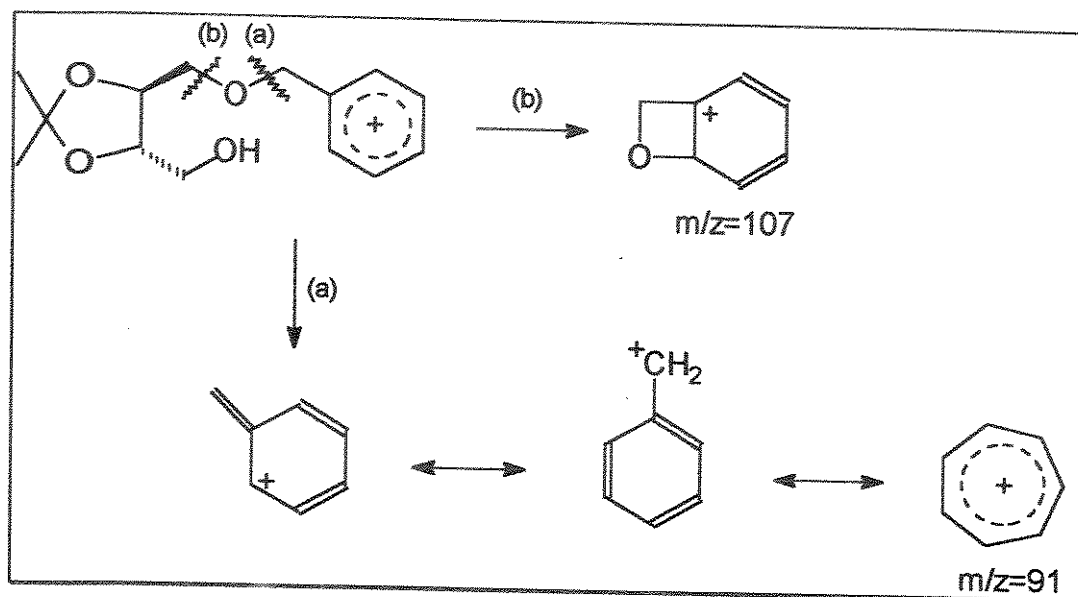
O valor da rotação óptica específica encontrado: $[\alpha]_D^{25}=+9,8$ (C=1,0, CHCl₃), está coerente com o valor da literatura $[\alpha]_D^{25}=+9,0$ (C=0,99, CHCl₃) /41/.

O espectro no infravermelho mostrou uma banda de absorção larga centrada em 3450 cm⁻¹, característica de estiramento da ligação O-H, em 3090 e 3025 cm⁻¹, bandas de absorção relativas a estiramento C-H aromático, em 1495,1450 cm⁻¹ bandas de estiramento (C=C) e ainda, confirmando a presença do anel aromático no composto, o espectro mostra bandas de deformação angular da ligação C-H, fora do plano do anel, em 845 e 740 cm⁻¹.

No espectro de RMN ¹H (80 MHz) observamos a presença de um singleto em 7,30 ppm, com integração relativa a 5 prótons e mais um singleto em 4,57 ppm, com integração relativa a dois prótons referentes aos prótons aromáticos e aos prótons vizinhos do anel, respectivamente, característicos do grupo benzílico.

O espectro de massas não mostrou o íon molecular, mas os picos com m/z 91 (100%) e m/z 107 (7%) indicam que o principal caminho de fragmentação, envolve respectivamente a clivagem das ligações O-benzil (a) e O-alquil (b), evidenciando a obtenção do derivado benzilado desejado, conforme mostrado no quadro (2).

QUADRO (2)



O álcool monobenzilado (XX) foi submetido a oxidação, utilizando o procedimento de Swern /37/ já citado anteriormente, conforme mostrado no esquema 12.

A reação do monobenzilado (XX) com dimetilsulfoxido ativado com cloreto de oxalila, a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora e 30 minutos², após tratamento, usual forneceu uma mistura composta do aldeído (XXI) e seu hidrato correspondente. Não conseguimos separar a mistura aldeído/hidrato, apesar das várias tentativas de purificação tais como: destilação a pressão reduzida, coluna cromatográfica relâmpago de gel de sílica, eluída com 2 % de metanol em diclorometano e placa preparativa, utilizando o mesmo eluente.

O rendimento da mistura após a destilação foi de 65%.

Os dados espectroscópicos no infravermelho, ressonância magnética nuclear protônica e espectrometria de massas confirmaram a composição da mistura.

O espectro no infravermelho mostrou uma banda larga centrada em

²Esta reação quando feita em 40 minutos, como consta na referência 37, resulta muito álcool sem reagir.

3420 cm^{-1} , característica de estiramento O-H de álcool. Em 1730 cm^{-1} uma banda de absorção correspondente ao estiramento da carbonila (C=O) de aldeído.

O espectro de RMN ^1H (80MHz) mostrou um dubleto em 9,60 ppm característico de próton de aldeído (CHO).

O espectro de massas forneceu mais evidências para confirmar que tratava-se de mistura aldeído/hidrato, mostrando os picos com m/z 268 e com m/z 250, referentes aos íons moleculares do hidrato e do aldeído, respectivamente.

Devido a dificuldade de manipulação do aldeído e o seu isolamento do hidrato, passamos a utilizar a mistura na etapa posterior. A obtenção da mistura aldeído/hidrato, com rendimento razoável, significou uma etapa importante considerando que um dos nossos objetivos seria a introdução do grupo R_1 via reação de Wittig.

ESTRATÉGIA 2: FORMAÇÃO DE UMA NOVA LIGAÇÃO DUPLA $C=C$, VIA REAÇÃO DE WITTIG: MODELO PARA A INTRODUÇÃO DO GRUPO R_1 NO POLIACETILENO ENT-A.

O grupo R_1 , do poliacetileno ent-a (esquema 1), contém, além de hidrogênios, quatro carbonos e um grupo hidroxila (OH) na extremidade. Logo, a introdução do grupo R_1 implicaria na preparação do brometo de 4-hidroxibutiltrifenilfosfônio, o que tornou-se inviável devido a não disponibilidade de 4-bromobutanol. Alternativamente, preparamos o brometo de n-butil trifenil fosfônio, seguindo o procedimento da literatura /42/, reagindo brometo de n-butila e trifenilfosfina em benzeno. Recristalização em diclorometano forneceu o sal com 70% de rendimento e ponto de fusão $232\text{ }^{\circ}\text{C}$, coerente com o da literatura $234\text{--}235\text{ }^{\circ}\text{C}$ /42/. Preparamos o ilídio adicionando n-butil lítio ao sal de fosfônio em tetrahidrofurano a -78°C e deixando a temperatura da mistura reacional atingir lentamente a temperatura ambiente. Após 15 minutos verificamos uma nítida mudança na coloração do meio reacional (amarelo para vermelho), indicando a obtenção do ilídio desejado. Novamente resfriamos o ilídio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e entornamos na solução da mistura aldeído/hidrato em tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob agitação magnética e atmosfera de argônio deixando a temperatura da mistura reacional lentamente atingir a temperatura ambiente e então, permanecendo nestas condições por 24 horas /43/.

Após tratamento usual e purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com gradiente hexano éter etílico obtivemos a nova olefina Z (XXII), na forma de um óleo com 14 % de rendimento, calculado a partir do álcool (XX). A reação é mostrada no esquema (12). A estrutura da nova olefina foi proposta com base na análise dos dados espectrais no infravermelho, ressonância magnética nuclear protônica e espectrometria de massas.

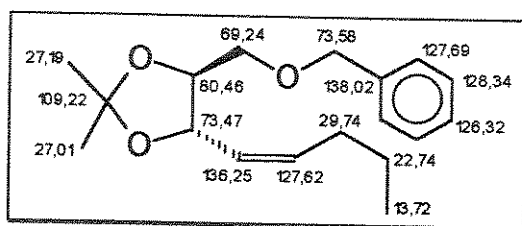
Determinamos a rotação óptica específica $[\alpha]_D^{25} = -57,0$ ($C=13,0$, CHCl_3).

O espectro no infravermelho (E-13), confirmou que a olefina apresentava configuração (Z), por mostrar bandas de absorção em 1660 cm^{-1} característica do estiramento ($C=C$) de olefina Z dissustituída e

também uma banda forte em 730 cm^{-1} devido a deformação angular da ligação C-H fora do plano da ligação dupla. Vale lembrar que a deformação angular (C-H) fora do plano é o modo vibracional mais característico de olefinas.

O espectro de ressonância magnética nuclear protônica (300 MHz) (E-14) também confirmou tratar-se da olefina Z, por mostrar em 5,35-5,45 ppm um dubleto de dubleto de tripleto com integração relativa a 1 próton (H_4) e em 5,62-5,72 ppm um dubleto de tripleto dubleto, com integração relativa a 1 próton (H_5), cujas constantes de acoplamento (J) mostradas no quadro (3) estão coerentes com a configuração Z.

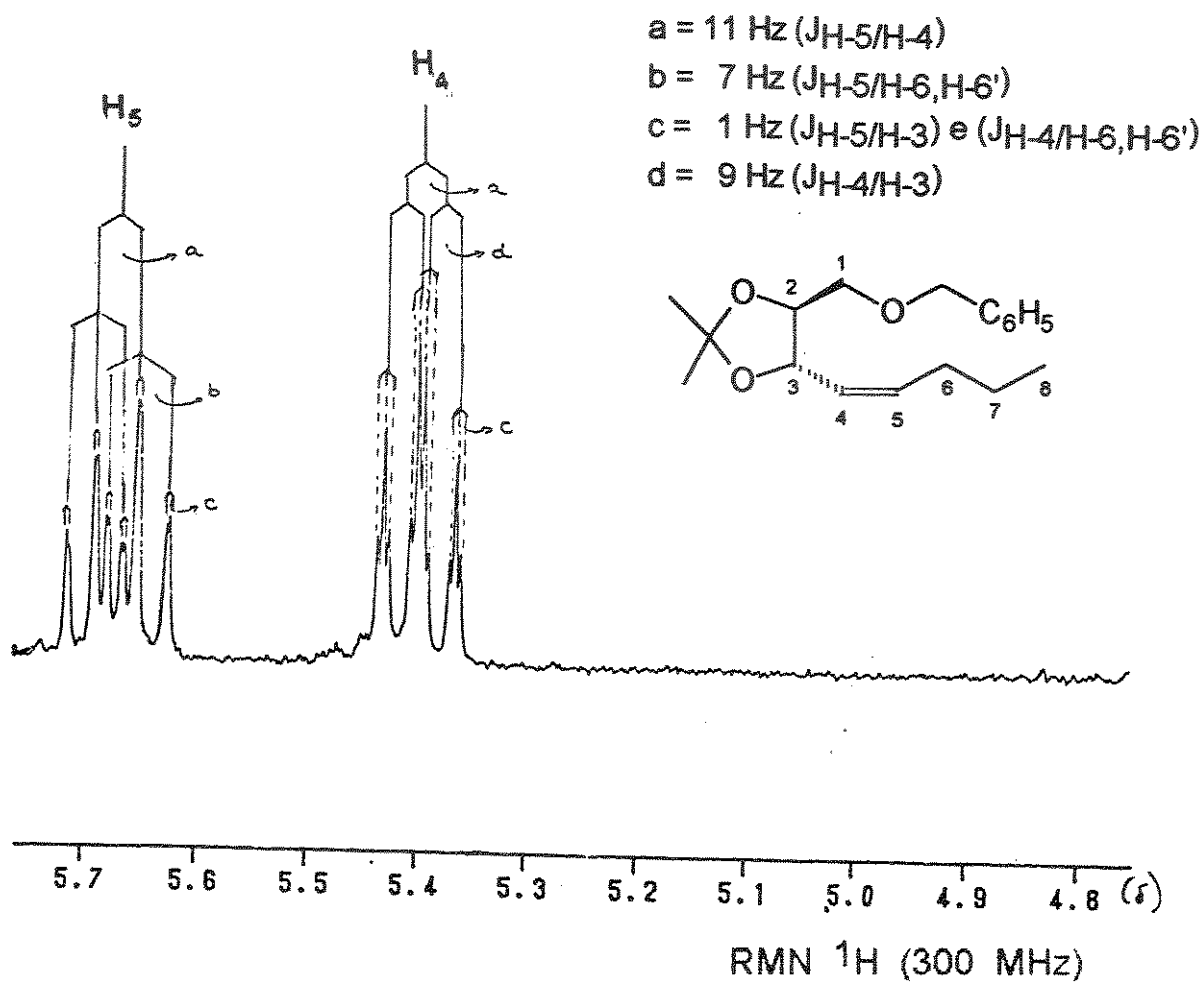
O espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C mostra 16 sinais:



O espectro de massas (E-16) mostrou, além dos fragmentos característicos do grupo O-benzil com m/z 91 (100%) e m/z 107 (18%), o pico com 290 (2%) referente ao íon molecular M^+ .

Uma vez que a obtenção da olefina (XXII) não teve rendimento satisfatório, passamos a explorar a formação de uma nova ligação simples C-C visando a introdução do grupo R_1 , que constitui uma nova etapa chave na futura síntese do poliacetileno (B) mostrado no esquema 1.

QUADRO (3)



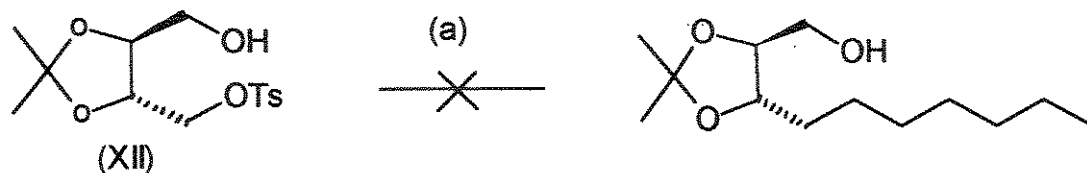
ESTRATÉGIA 3: FORMAÇÃO DA NOVA LIGAÇÃO SIMPLES C-C VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO - MODELO PARA A INTRODUÇÃO DO GRUPO R_1 , NO POLIACETILENO B.

O baixo rendimento da reação de Wittig e a não obtenção do aldeído através da oxidação do derivado monobromado (XIV), aliados aos resultados publicados por Sakai, Harabe e Suemune /14/ em 1988 anteciparam a decisão de explorar a rota sintética que forneceria o heptadeca-1-eno-3-ona-4,5-diino-9,10-diol (B), onde a introdução de R_1 se faz através de uma C-alquilação. Sakai, Harabe e Suemune /14/ sintetizaram vários ácidos graxos insaturados a partir de (+) dimetil tartarato, utilizando compostos intermediários semelhantes aos nossos, o que nos despertou um grande interesse.

Em 1990, um outro trabalho publicado por Kotsuki, Kadota e Ochi /44/ partiu do mesmo intermediário (XII) para sintetizar três produtos naturais opticamente ativos. Em ambos os trabalhos /14,44/, os rendimentos estavam na faixa de 80%, especialmente nas reações de alquilação, utilizando reagente de Grignard (catalisada por cobre) e reações com organocupratos do tipo R_2CuLi .

Propusemos então explorar a introdução do grupo R_1 , ao derivado monotosilado (XII) adequado a rota sintética do poliacetileno (B), de acordo com o esquema (13) mostrado a seguir.

ESQUEMA (13):

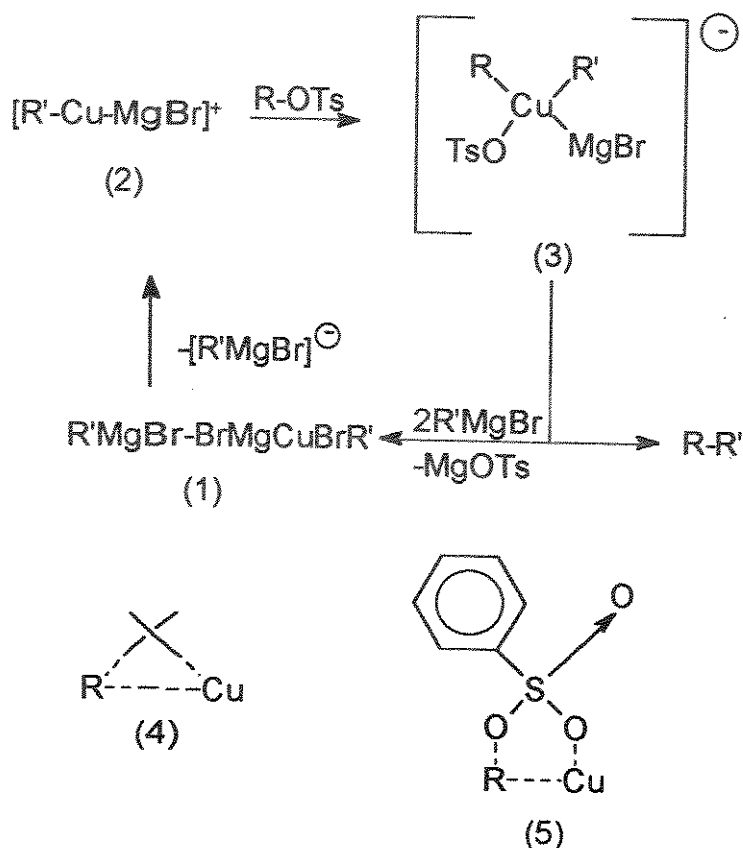


(a) $C_6H_{13}MgBr$, $CuBr$, THF, $0^\circ C$, t.a. 5h;

Uma vez que as etapas até a obtenção do monotosilado (XII) já haviam sido realizadas, como citamos anteriormente na rota exploratória do ent-A, passamos a utilizar este intermediário na tentativa de formação da ligação C-C através da substituição o grupo O-tosil pelo reagente de Grignard, catalisada por sais de cobre /44/. Condensações envolvendo tosilatos e haletos com reagente de Grignard vem sendo muito empregada /44,45,46/. Aspectos mecanísticos desta reação não são bem esclarecidos. Contudo, Fouquet e Schollosser /45/ fizeram algumas considerações mostrando a formação de alguns intermediários (quadro 4):

- 1) Compostos de cobre (I) preferem coordenação tetragonal. Cupratos do tipo $MCuXR$ ($M=Mg, Li$, etc.: $X=$ haleto, alcóxido ou outro grupo orgânico) adquirem a tetracoordenação (estável) por própria associação ou por associação com outras espécies organometálicas que possam estar presentes em excesso. É importante que complexos do tipo (1) sejam formados sem interferência.
- 2) A etapa de iniciação é assumida pelo cátion cuprato monomérico (2), que é um composto eletron-deficiente e pode fazer a inserção, tipo carbeno (4), na ligação CX, para formar (3). Essa inserção pode ser facilitada por grupos abandonadores que, como o paratoluenossulfonato (5), são capazes de fazer interações 1,4.

QUADRO (4)



Para a reação de acoplamento, o reagente de Grignard utilizado foi o brometo de n-hexilmagnésio preparado *in situ*. Este reagente foi obtido a partir de brometo de n-hexila, recém destilado, e magnésio, em éter etílico anidro, sob atmosfera de argônio.

Neste ponto, vale ressaltar que o brometo de n-hexila foi preparado em nosso laboratório por Vilardes /47/ seguindo procedimento da literatura /48/.

A reação, a partir do tosilato (XII) e brometo de n-hexilmagnésio, catalisada por brometo cuproso³ (produto comercial purificado seguindo o procedimento de Keller, Wycoff e Marchi /49/), em tetraidrofurano anidro, sob atmosfera de argônio, a 0 ° C, com posterior aumento de temperatura até cerca de 25 ° C (t.a.), durante 5 horas e após tratamento usual, levou a recuperação do reagente de partida (80%). Observamos por cromatografia

³Resultado semelhante foi obtido quando utilizamos o iodeto cuproso, como catalisador.

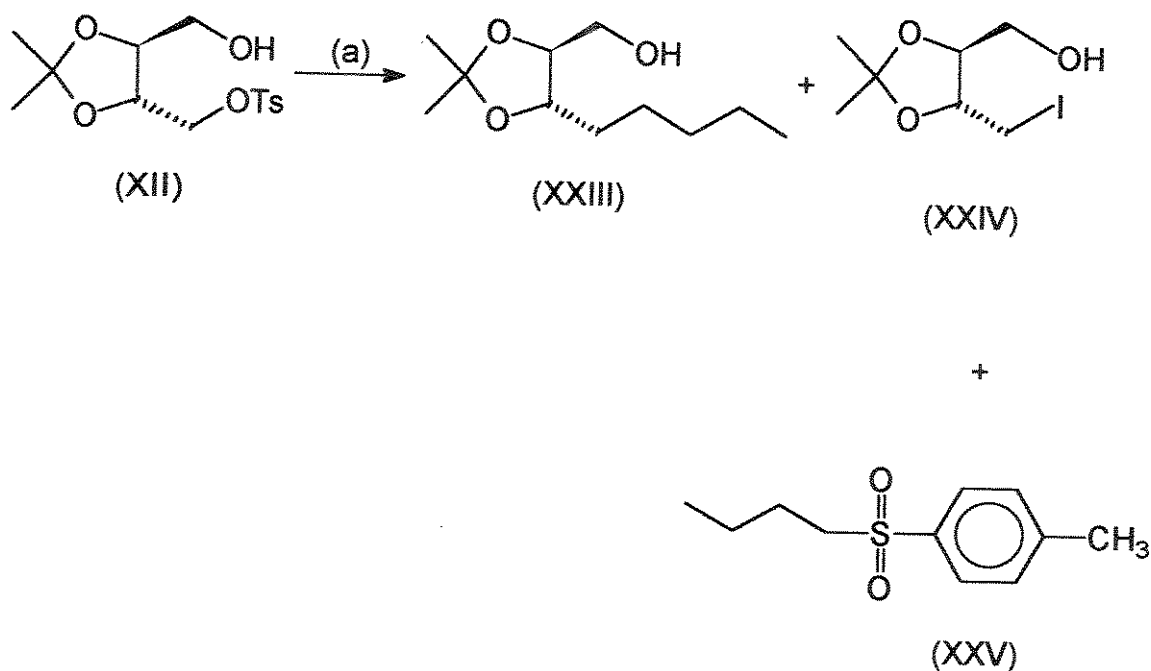
em camada delgada a formação de uma mistura de produtos, da qual isolamos o dímero $C_{12}H_{26}$, identificado através do espectro de RMN 1H (300 MHz).

Repetidas tentativas, para a obtenção do produto alquilado desejado, empregando as mesmas condições e prolongando o tempo de reação para 12 e 24 horas, conduziram sempre à recuperação do material de partida na sua quase totalidade.

Essa mesma reação também foi testada em nosso laboratório /47/, utilizando como substrato o tosilado derivado do manitol, e o resultado foi semelhante ao nosso, ou seja, recuperação do material de partida.

Diante desses resultados, partimos para reação utilizando organocuprato /14/ como alternativa para a obtenção do produto alquilado, de acordo com o esquema (14).

ESQUEMA (14)



(a) $n\text{-BuLi/CuI}$, Et_2O , -30°C , 1 h

Embora cientes de que a adição do grupo R_1 ao poliacetileno B

implicaria na obtenção do diexilcuprato de lítio, optamos pela preparação de di-n-butilcuprato de lítio partindo de n-butil lítio, um reagente comercialmente disponível. Aqui vale mencionar que todas as tentativas anteriores para preparar n-diexilcuprato de lítio testadas em nosso laboratório /47/, produziram predominantemente o hidrocarboneto resultante da reação de acoplamento entre o alquil lítio e o haleto de alquila.

Assim utilizamos n-butil lítio e iodeto cuproso na preparação do di-n-butilcuprato de lítio ($\text{n-Bu}_2\text{CuLi}$) /14,50/.

O iodeto cuproso empregado nesta reação foi obtido comercialmente e purificado imediatamente antes do uso de acordo com procedimento da literatura /51/. O reagente foi preparado *in situ*, sob vigorosa agitação e atmosfera de argônio a -30°C . Inicialmente a coloração da suspensão é amarela brilhante e persiste até aproximadamente metade da adição do n-butil lítio, quando então muda para uma solução azul escura, indicativa da formação do organo cuprato desejado. Após a formação do dialquilcuprato adicionamos lentamente, através de uma cânula, o monotosilato (XII) dissolvido em éter etílico a -30°C . A agitação à esta temperatura permaneceu durante 1 hora. A reação foi interrompida pela adição de 15 mL da solução aquosa de cloreto de amônio a 10% e após tratamento usual, o produto bruto por purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 15% de acetato de etila em hexano forneceu: 10% do álcool desejado (XXIII), 20% do composto iodado (XXIV), 20% da sulfona (XXV) e 5% de um composto cujo espectro de RMN ^1H mostrou um multipeto em 5,20-5,80 ppm, região característica de prótons olefínicos, dois multipetos em 4,50 e 3,50 ppm, integrando um total de três prótons, região de prótons carbinólicos e absorções na faixa entre 1,00 e 2,00 ppm, como esperado para prótons numa cadeia alifática, não permitindo contudo definir uma estrutura.

Repetimos essa reação diversas vezes, variando tanto a temperatura como o tempo de reação. Os melhores rendimentos foram obtidos quando preparamos o di-n-butilcuprato de lítio a -78°C , adicionando n-butil lítio, gradativamente, no intervalo de 1 hora, tempo necessário para obtenção do di-n-butilcuprato de lítio. Em seguida adicionamos o monotosilato (XII) lentamente no intervalo de 30 minutos,

elevamos a temperatura a -35°C e deixamos a mistura reacional a essa temperatura durante 2 horas. Nessas condições obtivemos 20% do álcool (XXIII).

Os compostos: (XXIII) e (XXIV) foram identificados por comparação da rotação específica e dos dados espectrocópicos no infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas, com os da literatura /14,30/.

Para o álcool (XXIII) encontramos o valor de $[\alpha]_D^{20} = -25,20^{\circ}$ ($C=1,0$, CHCl_3), coerente com o valor da literatura $[\alpha]_D^{25} = -25,36^{\circ}$ ($C=2,32$, CHCl_3) /14/.

O espectro no infravermelho mostrou uma banda larga centrada em 3482 cm^{-1} característica de estiramento da ligação O-H e o desaparecimento das bandas em 1358 e 1176 cm^{-1} características da deformação assimétrica e simétrica, respectivamente, do grupo S ($=\text{O}$)₂, do tosilato.

O espectro de RMN ^1H (300 MHz) (E-17) confirmou a estrutura do álcool (XXIII), uma vez que mostrou as bandas de absorção esperadas para o grupo alquil, ou seja, um multiplete entre 1,36 e 1,28 ppm, integrando 8 prótons e um tripleto em 0,85 ppm, integrando 3 prótons, representando, respectivamente, os quatro grupos metilênicos e o grupo metil terminal. Os singletos em 1,43 e 1,37 ppm, integrando juntos 6 prótons, representam os prótons metílicos ligados ao C-2. Os três grupos de bandas na faixa entre 4,50 - 3,45 ppm, integrando juntos 4 prótons e a banda larga em 2,20 ppm, integrando um próton, representam os prótons metínicos do anel, os prótons metilênicos diasterotópicos ligados ao carbono carbinólico e o próton da hidroxila.

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) (E-18) mostrou dez sinais, mas pelo espectro expandido na faixa de 24,00 a 26,00 ppm, vemos claramente que o pico por volta de 25 ppm, na realidade, se desdobra em dois picos: 25,42 e 25,28 ppm correspondentes aos dois carbonos das metilas geminadas, ligadas ao C quaternário do isopropilidenodioxo. Os demais sinais apareceram em 109,55; 79,34; 72,46; 66,32; 33,78; 31,88; 26,74; 22,63 e 14,06 ppm e correspondem aos deslocamentos químicos

dos carbonos: C (Me)₂ do grupo isopropilidenodioxo; C-2; C-3; C-1; C-4; C-6; C-5; C-7 e C-8, respectivamente. Por outro lado o espectro DEPT mostra o desaparecimento do sinal em 109,55 e a inversão dos cinco sinais em 66,32; 33,78; 31,88; 26,74 e 22,63 ppm, indicando tratar-se de um carbono quaternário e cinco carbonos de grupos metilênicos respectivamente.

Estes dados, aliados ao conhecimento do efeito dos substituintes sobre os deslocamentos químicos, permitiram atribuir os valores correspondentes aos deslocamentos químicos de todos os carbonos da molécula, já que os mesmos não encontram-se reportados na literatura.

Para o composto iodado (XXIV) encontramos o valor $[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$ (C=5,7, CH₃OH) coerente com o valor da literatura $[\alpha]_D^{28} = -17,3^\circ$ (C=4,83, CH₃OH) /30/.

O espectro no infravermelho mostrou em 3448 cm⁻¹ uma banda larga atribuída ao estiramento de O-H, em 1216 cm⁻¹, banda intensa atribuída a deformação fora do plano do grupo CH₂ ligado diretamente ao iodo, e em 509 cm⁻¹ uma banda fraca atribuída ao estiramento da ligação C-I.

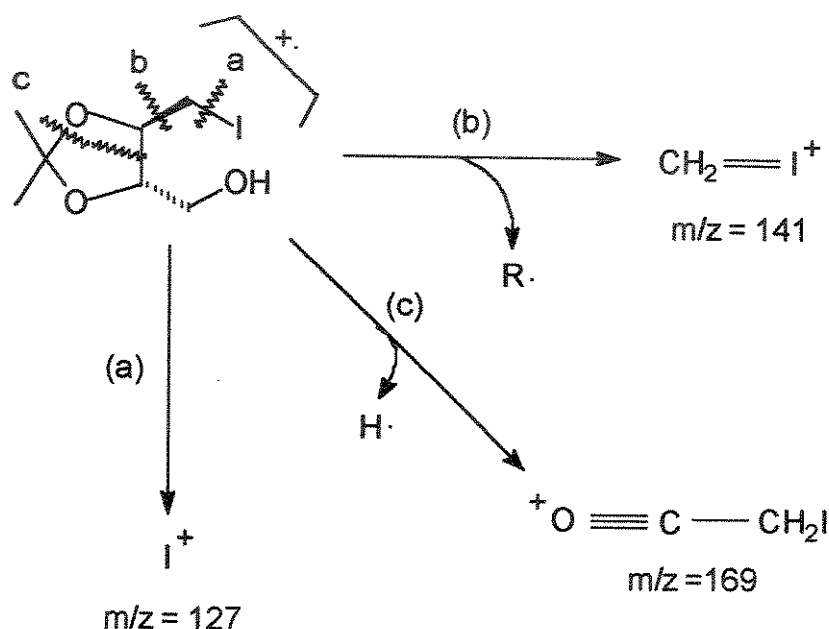
O espectro de RMN ¹H (300 MHz) mostrou um multipeto em 4,00-3,87 ppm, integrando 3 prótons, atribuídos aos dois prótons metilênicos do carbono carbinólico e ao próton ligado ao C-4 e em 3,74-3,70 ppm mais um multipeto, integrando um próton, atribuído ao próton ligado ao C-5. Em 3,30 ppm apareceu um dubleto, integrando dois prótons, com a constante de acoplamento (J=5,2 Hz), referente aos prótons metilênicos do carbono ligado diretamente ao iodo (CH₂I), em 2,16 ppm um singleto largo, integrando um próton, que troca com D₂O, relativo ao próton da hidroxila (OH) e finalmente, em 1,47 e 1,43 ppm, dois singletos integrando três prótons cada, correspondentes aos prótons dos grupos metílicos geminados ligados ao C-2.

O espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz) (E-19) mostrou 6 picos, contudo, o pico em 27,39 ppm é atribuído aos dois carbonos das metilas geminadas ligadas ao C-2 do anel. Os demais sinais apareceram em 109,90; 81,86; 76,06; 62,56 e 5,80 ppm e correspondem aos

deslocamentos químicos dos carbonos: C-2; C-5; C-4; -CH₂OH; e -CH₂I. Os valores atribuídos a cada carbono estão concordantes com o espectro DEPT, no qual há o desaparecimento do sinal em 109,90 ppm e a inversão dos sinais em 62,56 e 5,80 ppm.

O espectro de massas não mostrou o íon molecular mas os picos com $m/z=127$ (93%), $m/z=141$ (37%) e $m/z=169$ (14%), podem ser racionalizados através da fragmentação proposta no quadro 5.

QUADRO (5)



A sulfona (XXV) foi identificada pela análise dos dados espectroscópicos de ressonância magnética nuclear prótonica e espectrometria de massas.

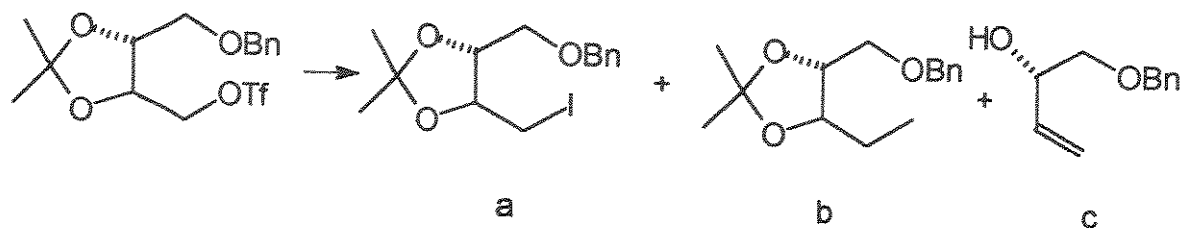
O espectro de RMN ¹H (300 MHz) mostrou em 7,78 e 7,36 ppm dois dubletos, integrando dois prótons cada, e em 2,45 ppm um singleto integrando três prótons, atribuídos, respectivamente, aos prótons aromáticos e prótons metílicos do grupo tosil; em 3,06 ppm um tripleto deformado ($J=8,0$ Hz), integrando dois prótons atribuído aos prótons metilênicos do carbono C-1, em 1,67 e 1,38 ppm dois multipletos

integrando dois prótons cada, atribuídos aos grupos metilênicos ligados aos carbonos C-2' e C-3, respectivamente, e finalmente, em 0,88 ppm, um tripleto integrando três prótons, atribuído aos prótons do grupo metil terminal.

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) mostrou 8 picos, mas quando expandido na faixa de 20 a 22 ppm observamos que o pico por volta de 21 ppm se desdobra em dois: 21,65 e 21,58 ppm e referem-se respectivamente aos carbonos C-3' e C-7. Os sinais em 130,08 e 128,29 ppm referem-se aos dois carbonos aromáticos orto e aos dois carbonos aromáticos meta em relação ao grupo sulfonila, respectivamente. Os demais sinais aparecem em 144,80; 136,52; 56,80; 24,76 e 13,53 ppm e referem-se respectivamente ao C-4; C-1; C-1'; C-2' e C-4'. Os dados acima descritos foram confirmados pelo espectro DEPT.

O espectro de massas confirmou a estrutura do composto, visto que mostrou o pico do íon molecular, $\text{M}^+ = 212$ (2%). Os nossos resultados assemelham-se àqueles obtidos por Meyer /7/ quando utilizou substrato semelhante ao nosso e tentou alquilar, conforme mostrados no esquema 15.

ESQUEMA (15)



Condições	a	b	c
MeMgI:CuI, t.a. 24h	-	54%	22%
Me ₂ CuLi, -15°C, 0,5h	62%	-	-
Me ₂ Cu (CN)Li ₂ , -78 °C, 0,5h	72%	-	-

Por outro lado, a formação da sulfona também tem precedentes na literatura, pois, quando Johnson e Dutra /50/ realizaram a reação de alquilação análoga, utilizando tosilato de cicloexila e dimetilcuprato de lítio, observaram a formação da sulfona proposta através do ataque do cuprato ao átomo de enxofre do grupo tosilato, rendendo a sulfona correspondente e o alcóxido; como indicado a seguir:



II.3-CONCLUSÃO

As rotas sintéticas realizadas a partir do ácido L- (+)-tartárico nos levaram à obtenção de 16 substâncias cujas estruturas moleculares foram determinadas através das análises dos respectivos dados espectrais de ressonância magnética nuclear, infravermelho, espectrometria de massas e valores de α_D . Entre elas devemos mencionar que o monoacetilado (XVIII), o diacetilado (XIX), o aldeído (XV) e a olefina (XXII) são substâncias inéditas na literatura.

A obtenção dos derivados monobromado (XIV), aldeído benzilado (XXI) e a olefina (XXII) constitui passo importante para o nosso grupo de pesquisa, devido a grande versatilidade que apresentam na síntese de vários produtos naturais, incluindo poliacetilenos de nosso interesse.

Vale ressaltar, que a maioria das reações envolvidas na síntese dessas substâncias não são simples, principalmente no que se refere a manipulação. Geralmente levam a rendimentos baixos e à formação de sub-produtos tornando-se difícil o controle experimental. Em 1989 Krief, Dumond, Pasau e Lecomte /9/ surpreenderam-se com o fato da literatura não reportar a síntese do 2,3-isopropilideno tartaraldeído a partir de reações de redução do ácido tartárico, dada a sua grande versatilidade em síntese orgânica. Então, eles decidiram sintetizá-lo a partir do diéster (VI) e DIBA-H, mas citam que devido a manipulação tediosa (*tedious manipulation*) para a obtenção do aldeído, prepararam o intermediário dialuminato e o empregaram diretamente na reação de Wittig-Horner, evidenciando o quanto a manipulação desses compostos e, particularmente, do aldeído é complicada.

III - CAPÍTULO II

ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS A PARTIR DE D-MANITOL

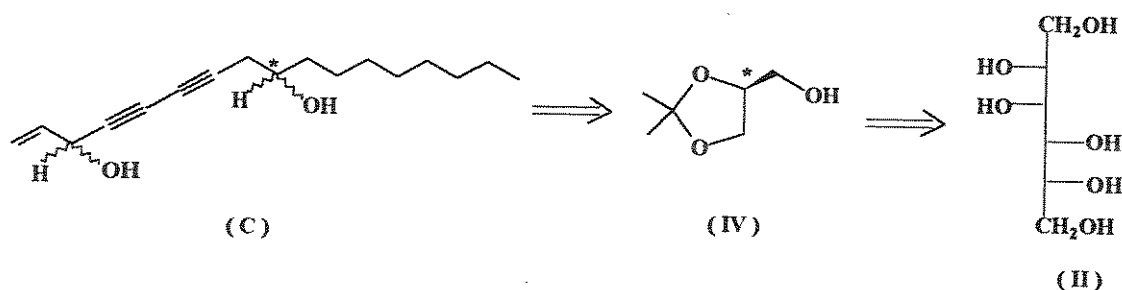
III - CAPÍTULO II

III.1. INTRODUÇÃO:

Como mostrado no capítulo anterior, apesar de termos sintetizado 16 derivados de ácido tartárico; os baixos rendimentos obtidos até a introdução de R₁ aliados ao insucesso de Takano e colaboradores /11/ na tentativa de introduzir uma tripla ligação no substrato análogo monotosilado (XII), nos desestimularam a prosseguir com as rotas exploratórias para a introdução de R₂ partindo de ácido L-(+)-tartárico.

Por outro lado, explorar rotas que pudessem contribuir para a síntese do poliacetileno, heptadeca-1-eno-4,6-diino-3,9-diol (C), isolado das raízes de *Panax ginseng*, uma Araliaceae coreana, /53/ era também de interesse, uma vez que sua configuração absoluta ainda permanece desconhecida. Uma alternativa, seria a utilização de D-manitol como material de partida, segundo a análise retrossintética apresentado no esquema (16).

ESQUEMA 16:



Todas as vantagens na utilização do ácido L-(+)-tartárico apresentadas no capítulo anterior também se aplicam ao D-manitol, pois trata-se igualmente de matéria prima quiral disponível a preço acessível, cujo derivado acetal (IV) representa um *synthon* largamente empregado na síntese quiral de uma grande variedade de substâncias tais como: AZT e

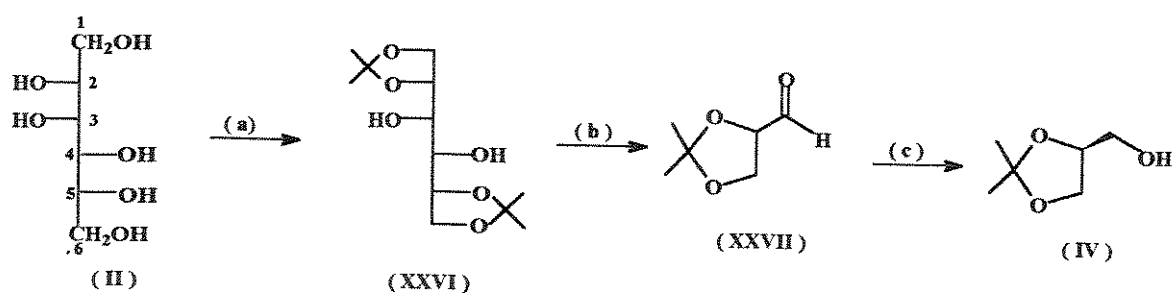
outros inibidores de HIV /54,55/, Leucotrieno - B₄ /56,57/, Prostaglandinas /58/, fungicidas /59/, Antibióticos /60/, inseticidas /61,9/ dentre outros.

III.2. DISCUSSÃO:

ESTRATÉGIA 1: PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL (IV), INTERMEDIÁRIO ADEQUADO PARA A INTRODUÇÃO DE R₁ E R₂ NA SÍNTESE DO POLIACETILENO (C).

Para síntese do acetal cíclico (IV), foi proposta a rota mostrada no esquema (17).

ESQUEMA 17:



(a) ZnCl₂, Acetona, 0 °C 30 min., t.a., 2h;

(b) NaIO₄, H₂O, 0 °C 30 min., t.a. 1h.;

(c) NaBH₄; EtOH, 0 °C, 2h

Partimos de D-manitol e realizamos a proteção /62/ utilizando cloreto de zinco e acetona, a temperatura ambiente, sob agitação durante duas horas. Após tratamento usual, o produto bruto foi recristalizado em éter de petróleo fornecendo o 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol (XXVI) com 55% de rendimento, cuja estrutura foi confirmada por comparação do

ponto de fusão e dados espectroscópicos com valores descritos na literatura.

O ponto de fusão encontrado foi 117 - 118 °C coerente com o valor da literatura 117 - 119 °C /63/.

A rotação ótica específica encontrada $[\alpha]_D^{20}=+1,9$ (c=2,50, CH₃OH) também está coerente com o valor da literatura, $[\alpha]_D^{20}=+1,9$ (c=1,74, CH₃OH) /64/.

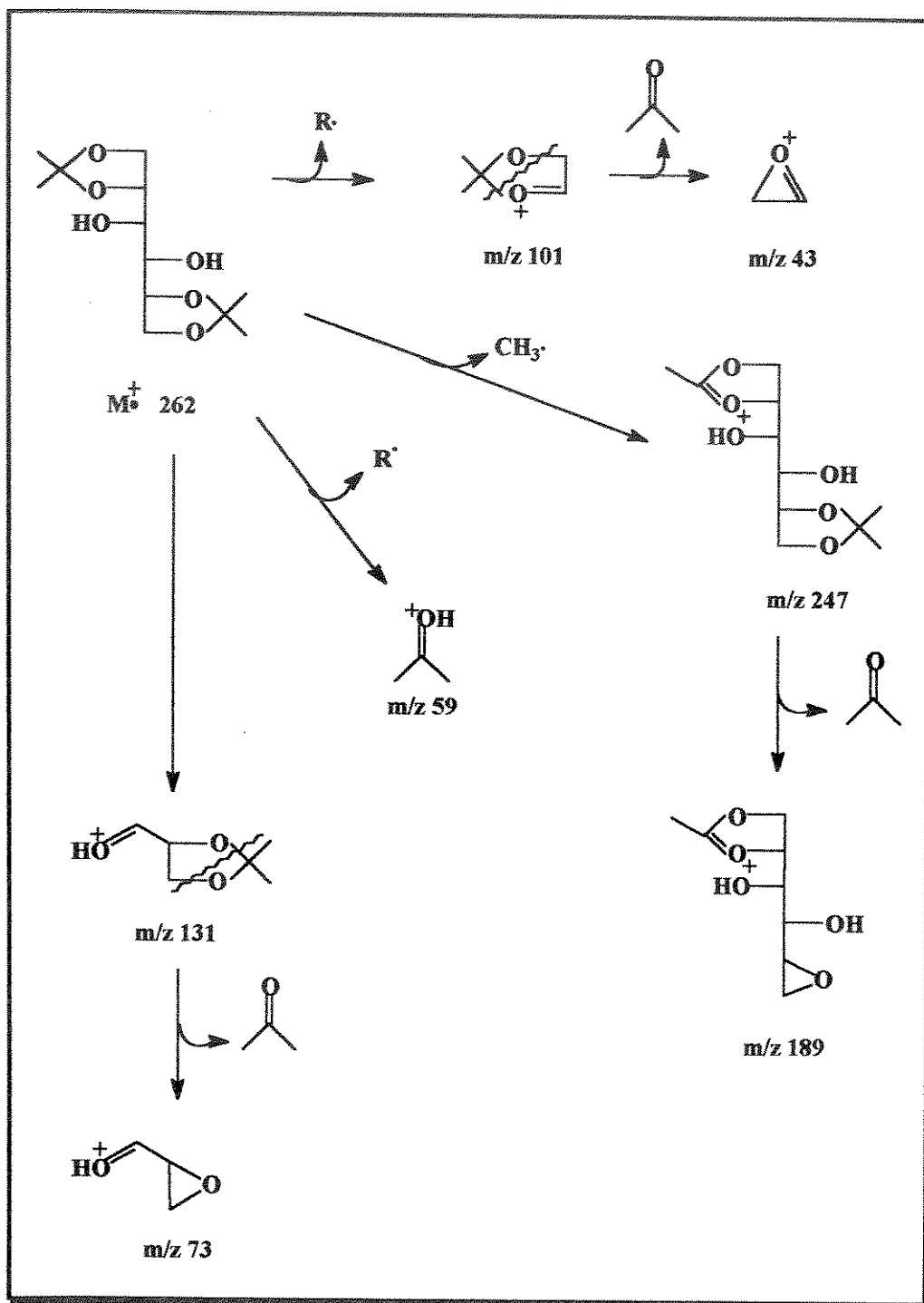
O espectro no infravermelho confirmou que o composto foi protegido por apresentar duas bandas de igual intensidade em 1382 e 1372 cm⁻¹ característico de deformação angular de C-H dos grupos metilas geminados.

O espectro de RMN ¹H (80 MHz), confirmou a estrutura do composto por mostrar em 4,22 - 3,98 ppm, um multiplete integrando 6 prótons referentes aos prótons em C₁, C₂, C₅ e C₆ em 3,75 ppm apresentou quase um tripleto (J=6,2 Hz) integrando 2 prótons referentes aos prótons em C₃ e C₄, em 2,70 ppm mostrou dois singletos integrando 2 prótons referentes aos prótons hidroxílicos e em 1,42 e 1,36 ppm dois singletos integrando 12 prótons referentes aos 4 grupos metilas geminados dois a dois.

O espectro de RMN ¹³C (25,2 MHz) em clorofórmio deuterado mostrou 6 sinais, uma vez que a estrutura do composto é simétrica; um sinal em 109,23 ppm, referentes aos dois carbonos quaternários dos grupos isopropilidênicos (não houve desdobramento no espectro *sford*), em 71,50 e 76,58 ppm dois sinais que desdobraram em dubletos no espectro *sford* foram atribuídos ao C-3, C-4 e C-2, C-5 respectivamente, em 66,94 ppm um sinal, que desdobrou em tripleto atribuído ao C-1 e C-6, e em 26,85 e 25,92 ppm dois sinais que desdobraram em quarteto, referentes aos grupos metílicos geminados.

O espectro de massas não mostrou o pico relativo ao íon molecular, mas os picos com m/z 101 (100 %) e 43 (54 %) podem ser racionalizados através dos caminhos de fragmentação mostrados no quadro (5).

QUADRO 5:



Para a obtenção do álcool (IV) /59,65,66/, passamos pelo aldeído (XXVII) intermediário, partimos do produto protegido, (+)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-manitol (XXVI) que sofreu clivagem oxidativa com periodato de sódio, 0 °C, sob agitação durante 30 minutos e posteriormente uma hora a temperatura ambiente. Após a adição de etanol para precipitar o iodato de sódio, que foi removido do meio reacional por filtração à vácuo, o aldeído bruto obtido sofreu redução por adição de boroidreto de sódio, à 0 °C sob agitação durante duas horas. Após tratamento usual e purificação do produto bruto por destilação em Kugelrohr obtivemos o álcool (IV) com 85% de rendimento, cuja estrutura foi confirmada por comparação do ponto de ebulição, rotação ótica específica e dados espectroscópicos com os descritos na literatura /66/.

O ponto de ebulição do composto foi de 105 - 110°C (71 mmHg), coerente com o valor da literatura 82 °C (13 mmHg) /67/.

A rotação ótica específica também foi coerente com o valor da literatura, $[\alpha]_D^{20} = +14,7$ (puro), literatura $[\alpha]_D^{25} = +14,5$ (puro) /66/.

O espectro no IV (E-20) mostrou uma absorção larga centrada em 3450 cm^{-1} relativa ao estiramento do grupo OH do álcool, em 1382 e 1372 cm^{-1} duas bandas de igual intensidade relativas a deformação C-H dos grupos metilas geminados e ainda absorção em 1215 e 1155 cm^{-1} , características de frequência de estiramento C-O.

O espectro de RMN ^1H (80 MHz) (E-21), revelou a presença de um multipeto em 4,40 a 3,55 ppm, integrando 5 prótons relativo aos 3 prótons do anel e aos 2 prótons carbinólicos, em 2,80 ppm um singeto largo que trocou com D_2O , integrando 1 próton relativo ao grupo hidroxila. Observamos ainda dois singletos em 1,45 e 1,39 ppm com integração relativa a 3 prótons cada, referentes aos prótons dos dois grupos metilas geminados.

O espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz) (E-22) foi de extrema valia para confirmar a formação do álcool (IV). Observamos em 108,89 ppm um sinal, que utilizando a técnica *sford* mostrou tratar-se de um singeto e foi atribuído ao carbono quaternário do grupo isopropilideno; em 76,73 ppm mostrou um dubleto e foi atribuído ao C-2 do anel; em 66,83 e 63,13 ppm observamos dois sinais, ambos desdobram em tripletos e foram atribuídos

ao C-1 e C-3 respectivamente. Os dois sinais em 27,27 e 26,94 ppm que desdobram em quartetos foram atribuídos aos dois grupos CH_3 geminados.

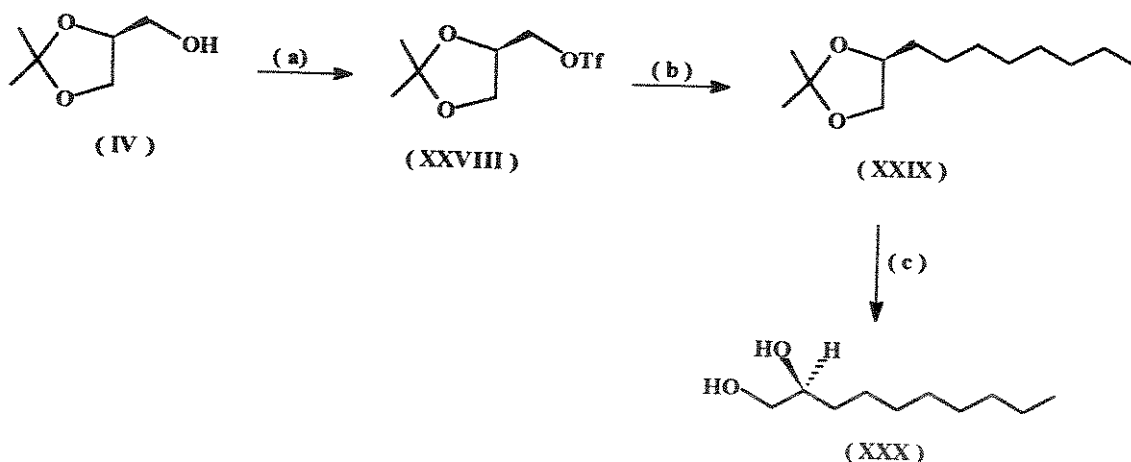
O espectro de massas mostrou os picos com relação m/z 131, 101, 59, 43 comuns aos fragmentos do isopropilideno manitol mostrados no quadro 5. O pico com m/z 117 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 53 %) caracteriza a obtenção do álcool (IV).

O êxito na síntese do álcool (IV) nos motivou a prosseguir na tentativa de introduzir R_1 .

ESTRATÉGIA 2: INTRODUÇÃO DE R_1 :

O insucesso da nossa tentativa para introduzir o grupo R_1 , ao derivado monotosilado (XII) através de uma reação de Grignard catalisada por sal de cobre, aliado ao resultado negativo análogo obtido anteriormente em nosso laboratório com um derivado tosilado do D-manitol /47/ nos levaram a preparar o derivado triflado (XXVIII) /44/, nos fornecendo um substrato contendo um melhor grupo abandonador do que o tosilato, como mostra o esquema (18).

ESQUEMA 18:



- (a) TiF_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 20 min., N_2 ;
- (b) $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{MgBr}$ / CuI , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ 2h;
- (c) HCl , metanol, t.a., 10h.

Reagimos o (S)-isopropilideno glicerol (IV) com anidrido trifílico em diclorometano e trietilamina a $-15\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio e agitação durante 20 minutos. Após diluição com diclorometano, a mistura foi tratada de maneira usual e o solvente foi evaporado, a pressão reduzida, para produzir o triflato que foi seco, azeotropicamente com tolueno e utilizado imediatamente na etapa posterior de C-alkilação, via reação Grignard /68/. Para essa reação, o reagente de Grignard utilizado foi o brometo de n-heptil magnésio preparado *in situ*. Este reagente foi obtido a partir do brometo de n-heptila, preparado em nosso laboratório /47/, recém destilado e magnésio em éter etílico anidro, sob atmosfera de argônio.

A reação foi realizada utilizando o triflato (XXVIII), em tetraidrofurano anidro e brometo de n-heptil magnésio em éter etílico. iodeto cuproso, sob atmosfera de argônio e vigorosa agitação, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante duas horas. À mistura de reação foi adicionada solução saturada de cloreto de amônio e o produto bruto foi isolado por extração com éter etílico. Após evaporação do solvente e sem prévia purificação o acetal (XXIX) foi tratado com ácido clorídrico diluído e após tratamento usual e purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 10% de metanol em clorofórmio, forneceu o (S)-1,2-decanodiol (XXX) com 16% de rendimento (a partir do álcool IV), cuja estrutura foi caracterizada por comparação do ponto de fusão, rotação ótica específica e dados espectroscópicos com os descritos na literatura /69/.

O produto apresentou ponto de fusão $46 - 49\text{ }^\circ\text{C}$, coerente com o valor da literatura, $48 - 50\text{ }^\circ\text{C}$.

A rotação ótica encontrada foi $[\alpha]_D^{20} = -16,0$ ($c = 5,3$, CHCl_3) e o valor da literatura foi $[\alpha]_D^{20} = -12,2$ ($c = 0,58$, CH_3OH).

O espectro no infravermelho (E-23) mostrou além de várias absorções, uma banda larga centrada em 3225 cm^{-1} característica do estiramento da ligação O-H.

O espectro de RMN prótons (E-24) também confirmou a estrutura do composto por mostrar em 3,70 ppm um multipeto integrando um próton atribuído ao H-2; em 3,65 ppm e 3,45 ppm o espectro mostrou dois duplos dubletos, o primeiro com $J_{\text{gem}} = 10,7\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 3,6\text{ Hz}$, o segundo com $J_{\text{gem}} = 10,7\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 7,0\text{ Hz}$ foram atribuídos ao H-1 ou H-1'. O pico em 2,91 ppm um singleto largo (trocou com D_2O), foi atribuído ao próton da hidroxila.

O espectro de RMN bidimensional COSY (E-24) confirmou as correlações próton - próton descritas para H-1 e H-2.

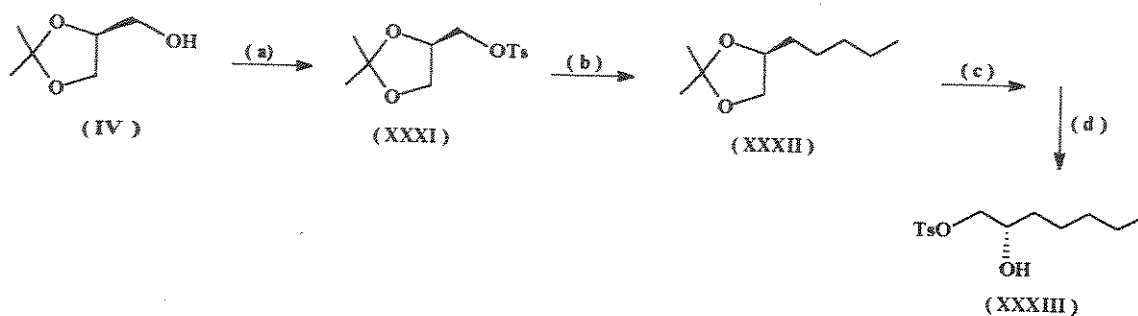
O espectro de RMN ^{13}C (E-25) mostrou 10 picos: em 72,27 ppm , 66,67 ppm e 33,01 ppm foram atribuídos aos carbonos C-2, C-1 e C-3 respectivamente, os picos em 31,73; 29,58; 29,39; 29,13; 25,44; 22,51 referem-se aos demais grupos metilênicos do composto e finalmente o pico em 13,94 ppm foi atribuído ao CH_3 terminal.

Estas atribuições estão coerentes com o espectro DEPT (E-25) e também com o espectro bidimensional heteronuclear - HETCOR (E-26).

A obtenção do derivado alquilado (XXX) foi para nós uma etapa bastante significativa principalmente considerando as reações de Grignard mal sucedidas que havíamos tentado anteriormente com os derivados tosilados, tanto partindo do ácido L-(+)-tartárico como do D-manitol.

Nesse ponto vale ressaltar que Vilardes /47/, obteve o derivado alquilado ($\text{R} = \text{n-butil}$) com 94% de rendimento, ao reagir o derivado tosilado (XXXI) com di-n-butil cuprato de lítio, de acordo com o esquema 19.

ESQUEMA 19:



(a) TsCl, Pir, 0 °C, 2h ;t.a.

(b) BuLi, CuI, Et₂O, -78 °C;

(c) HCl, Acetona, refluxo 4h;

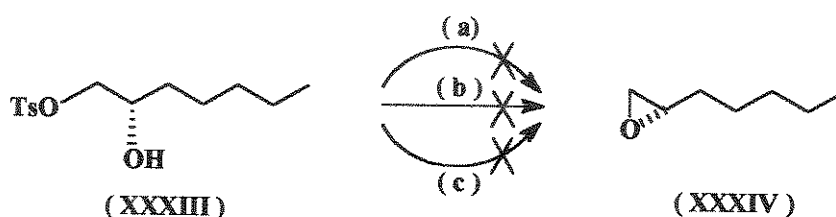
(d) TsCl, Pir, t.a.. 2h.

Considerando o baixo rendimento de nosso produto alquilado (XXX), decidimos prosseguir a rota utilizando os substratos (XXXII) e (XXXIII) que nos foram gentilmente fornecidos pelo Vilardes. Lembramos que tratam-se de compostos inteiramente análogos aos nossos, apenas contendo três átomos de carbono a menos na cadeia lateral.

ESTRATÉGIA 3: SÍNTESE DO (S)-EPÓXIDO (XXXIV) ADEQUADO PARA A INTRODUÇÃO DE R₂

Utilizando o composto (XXXIII) realizamos várias reações /70, 71, 72/, com a finalidade de obter o epóxido correspondente, como mostra o esquema (20):

ESQUEMA 20:



(a) MeONa / Et₂O, 0 °C - t.a., 15 h;

(b) KOH, MeOH, 0 °C 1h, t.a. 2,5h;

(c) K₂CO₃ / MeOH, t.a.; 3h.

Devido a dificuldade para obtenção do epóxido, levantamos a hipótese de que a conformação preferida do composto XXXIII, entre os grupos OH e OTs, seria *syn* e não *anti* como requerida para a epoxidação. Empregando métodos computacionais (MOPAC-6), foi feita a otimização para as duas conformações: *syn* e *anti*. Os resultados dos cálculos teóricos e as respectivas estruturas otimizadas (figura 1) confirmaram a nossa hipótese, ou seja, na estrutura *anti* otimizada os grupos OH e OTs encontram-se em posição *gauche* formando ponte.

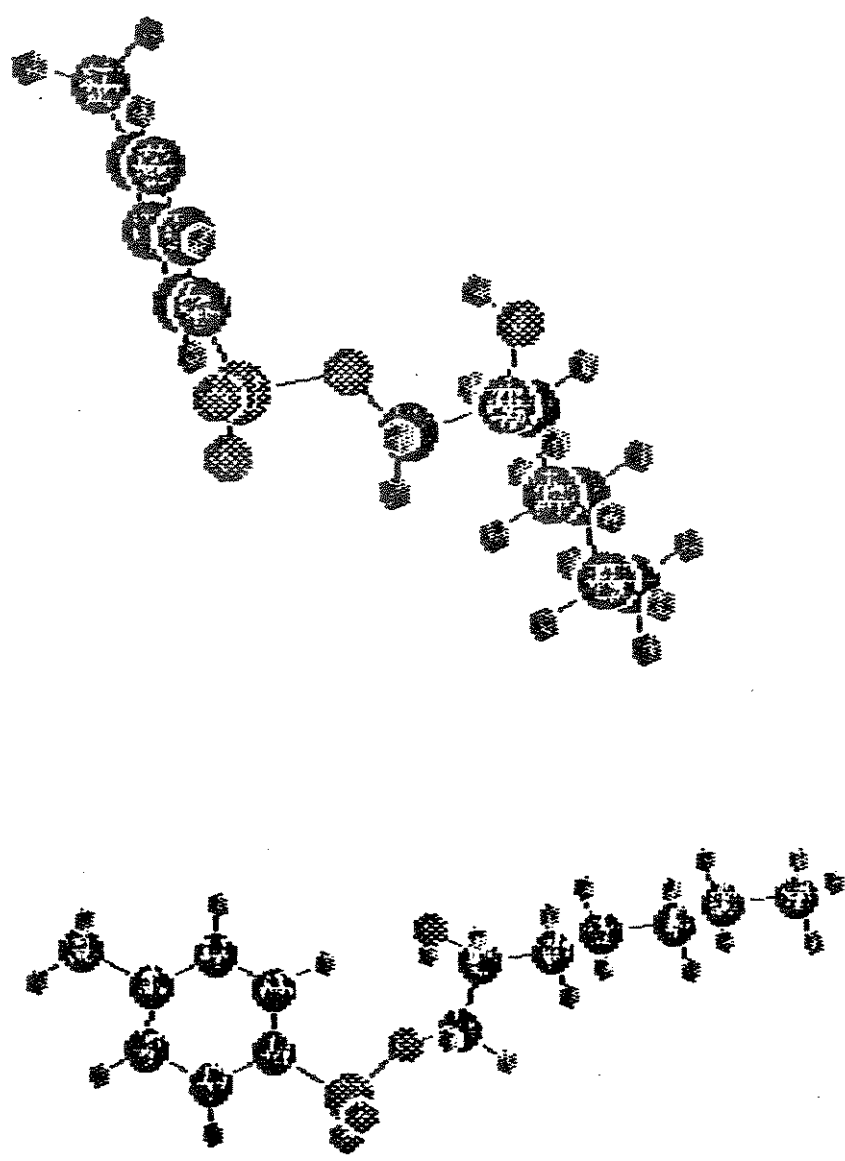
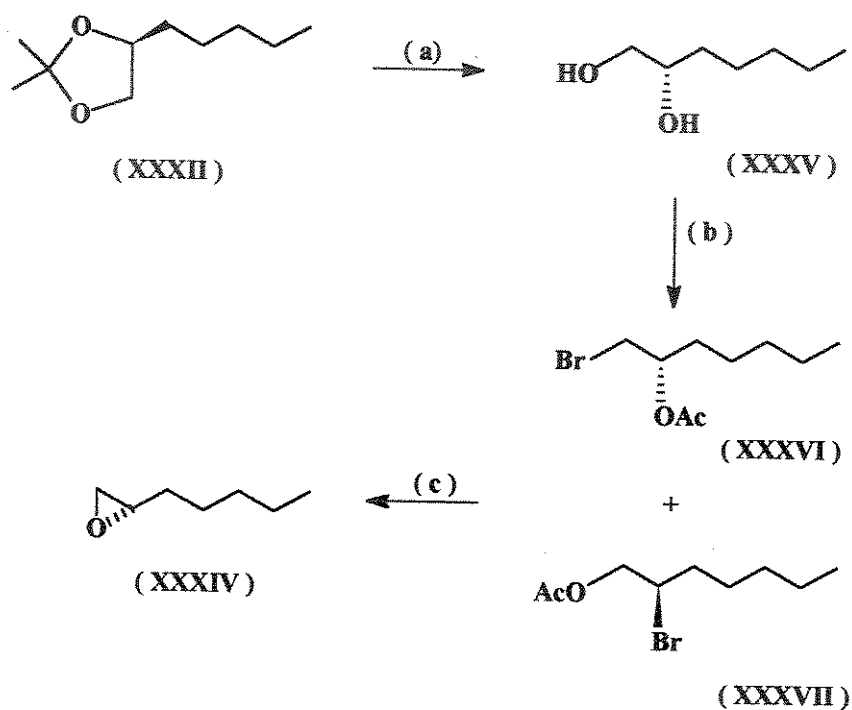


FIGURA 1: Configurações otimizadas do álcool tosilado (XXXIII)

Alternativamente, preparamos o epóxido via acetoxibrometo, conforme mostra o esquema 21:

ESQUEMA 21:



(a) HCl, MeOH, refluxo 4h;

(b) HBr / HOAc, 0 °C - t.a., 0,5h;

(c) KOH, MeOH, t.a. 20 min.

Inicialmente desprotegemos o composto (XXXII), com ácido clorídrico diluído sob refluxo em metanol, durante 4 horas. Após tratamento usual e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com gradiente de éter de petróleo / éter de etílico, obtivemos o diol (XXXV) com 95% de rendimento. A estrutura foi

confirmada por comparação do valor da rotação ótica específica e dados espectroscópicos com valores descritos na literatura. O valor da rotação ótica específica encontrado foi : $[\alpha]_D^{20} = -15,4$ ($c = 2,0$, EtOH) e o valor da literatura $[\alpha]_D^{20} = -15,2$ ($c = 1,67$, EtOH) /73/.

O espectro no infravermelho mostrou, além de outras absorções, forte banda em 3362 cm^{-1} , característica da ligação O-H.

O espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) mostrou em 3,82 ppm um singlete largo integrando dois prótons (desapareceu com D_2O), referente aos prótons das duas hidroxilas; em 3,67 ppm um multipeto com integração relativa a um próton referente ao próton carbinólico ($-\text{CH}(\text{OH})$); em 3,60 ppm e 3,40 ppm ($J_{\text{gem}} = 11,2\text{ Hz}$; $J_{\text{vic}} = 7,8\text{ Hz}$) aparecem dois duplos dubletos, o primeiro deformado, referentes aos dois prótons diastereotópicos do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) mostrou sete sinais correspondentes aos sete carbonos da molécula. Em 72,33 ppm mostrou um sinal que foi atribuído ao C-2; em 66,65 ppm um sinal que foi invertido no espectro DEPT (135°) atribuído ao C-1. Os picos em 33,00; 31,81; 25,23 e 22,50 ppm foram todos invertidos no espectro de DEPT e foram atribuídos aos demais carbonos metilênicos da molécula. Finalmente o pico em 13,92 ppm foi atribuído ao carbono do grupo CH_3 terminal.

Seguindo a sequência de síntese do esquema 21, preparamos inicialmente uma mistura dos acetoxi-brometos (XXXVI) e (XXXVII)/74,75/ [isto é: (S)-2-acetoxi-1-bromoeptano e (R)-1-acetoxi-2-bromoeptano], obtida da reação de (-)-(S)-heptano-1,2-diol com solução saturada de ácido bromídrico em ácido acético (HBA) [produto comercial, 48% peso/volume, densidade = $1,4\text{ g/ml}$], de 0°C a temperatura ambiente sob agitação, durante 30 minutos /74,75/. Após adição de água a mistura foi neutralizada e submetida a tratamento usual. O produto bruto, por purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com diclorometano levou a 85% de rendimento da mistura [(XXXVI) e (XXXVII)], cujo espectro de ressonância magnética de prótons mostrou ser composta de 94% do (S)-2-acetoxi-1-bromoeptano (XXXVI) evidenciando a alta regioseletividade da reação.

Não tentamos separar os regioisômeros (XXXVI) e (XXXVII) utilizando outras técnicas, visto que, ambos levam ao (S)-(-)-epóxido desejado (XXXIV).

O espectro no IV mostrou uma banda intensa em 1743 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C=O da carbonila do éster; em 1235 cm^{-1} uma banda referente a deformação angular do grupo CH_2 (CH_2Br) e em 604 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C-Br.

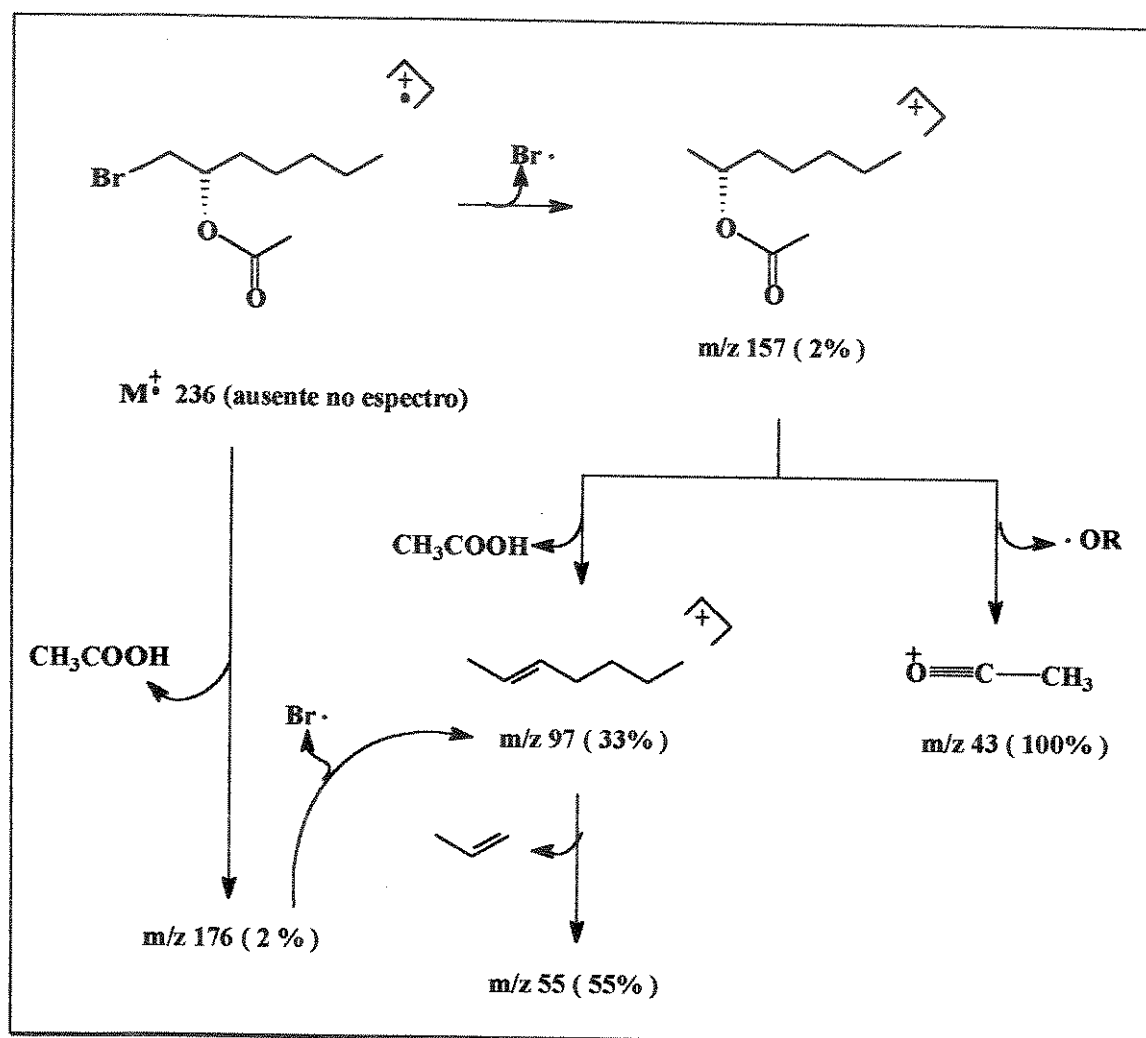
O espectro de RMN ^1H (300 MHz) mostra claramente a presença dos dois regioisômeros (XXXVI) e (XXXVII) 94:6, de acordo com a integração. Comentaremos apenas sobre os sinais do regioisômero (XXXVI) mais abundante. Em 5,00 ppm mostrou um quinteto com a constante de acoplamento $J=5,2\text{ Hz}$, integrando 1 próton atribuído ao CH do carbono 2 ($-\text{CH}-\text{OAc}$); na faixa de 3,54 a 3,48 ppm há um duplo dubleto com as constantes de acoplamentos $J_{\text{gem}}=10,8\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}}=4,5\text{ Hz}$; na faixa de 3,40 a 3,45 ppm aparece um outro duplo dubleto cujas constantes de acoplamento são: $J_{\text{gem}}=10,8\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}}=5,4\text{ Hz}$. Cada duplo dubleto analisado apresenta integração relativa a um próton e refere-se aos prótons metilênicos diastereotópicos do carbono diretamente ligado ao bromo. Em 2,09 ppm há um singleto integrando três prótons, atribuído ao CH_3 do grupo acetato; em 1,68 ppm há um multiplete, integrando dois prótons atribuídos aos prótons metilênicos do C-3; em 1,30 ppm há uma banda larga integrando seis prótons atribuídos aos 3 grupos metilênicos em C-4, C-5 e C-6 e em 0,89 ppm há um tripleto, com a constante de acoplamento $J=6,6\text{ Hz}$, com integração relativa a três prótons atribuídos aos prótons do grupo metil terminal (C-7).

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) mostra 9 picos, correspondentes aos 9 carbonos da molécula. Em 170,71 ppm um pico de baixa intensidade atribuído ao carbono da carbonila; o pico em 72,60 ppm foi atribuído ao C-2 (CH), os cinco sinais que aparecem na faixa de 34,29 a 22,49 ppm referem-se aos carbonos de grupos metilênicos presentes na molécula, em 34,29; 32,53; 31,52; 24,76 e 22,49 ppm. Os demais sinais em 21,05 e 13,97 ppm referem-se aos carbonos dos dois grupos metílicos, do grupo acetila e do CH_3 terminal (C-7) respectivamente. Os dados acima mencionados foram confirmados no espectro DEPT 135° , onde observamos o desaparecimento dos sinais referentes ao carbono da

carbonila, a inversão dos sinais referentes aos carbonos metilênicos e a 90° onde observamos o pico correspondente ao carbono metínico (C-2).

O espectro de massas também está coerente com a estrutura proposta para o acetoxi-brometo (XXXVI), como mostrado no quadro 6.

QUADRO 6:



Finalmente preparamos o (S)-1,2-epoxieptano (XXXIV) tratando a mistura dos regioisômeros (XXXVI) e (XXXVII), com hidróxido de potássio, em metanol, a temperatura ambiente, sob agitação durante 20 minutos

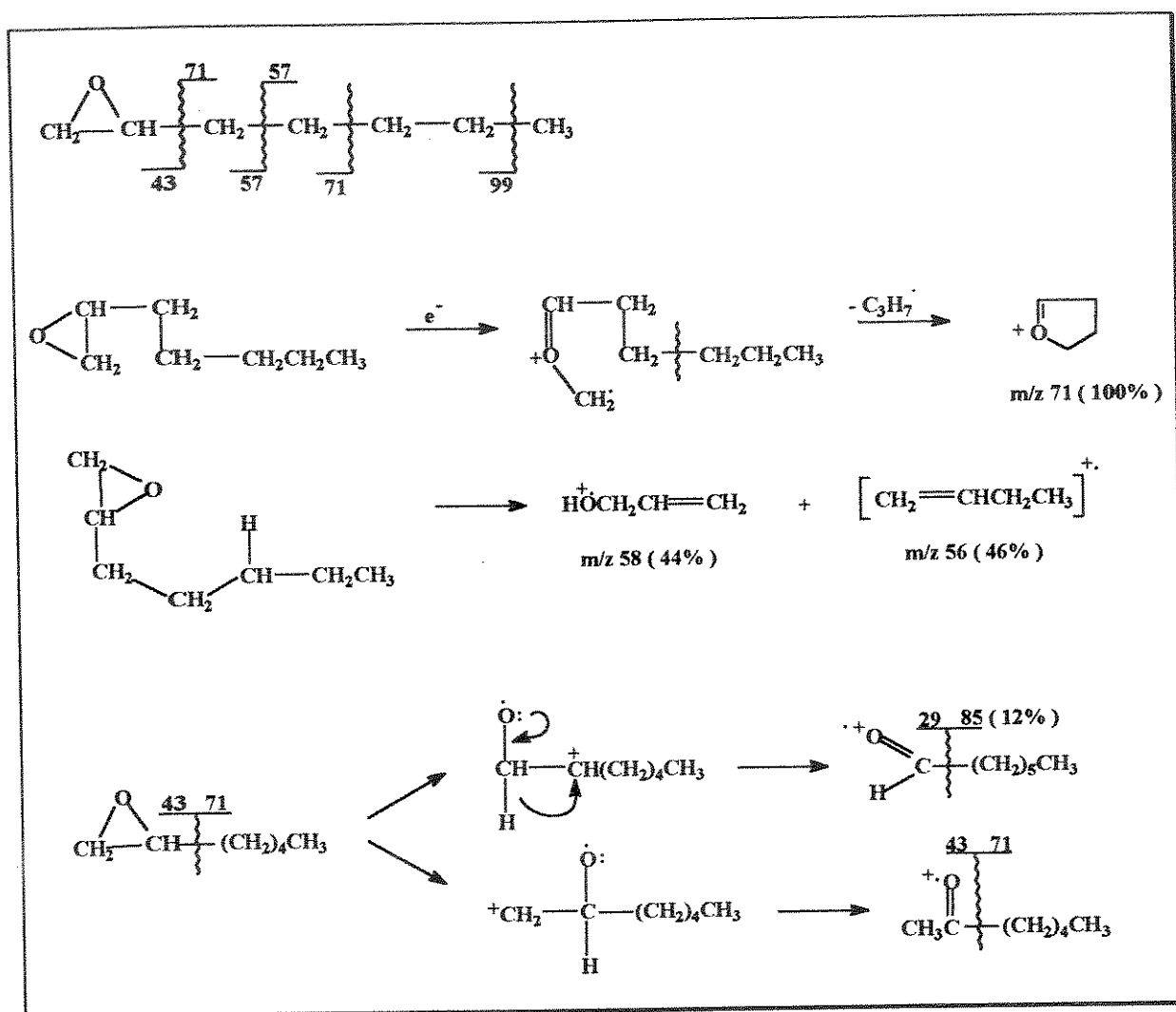
/73/. Após tratamento usual, o solvente foi eliminado por destilação cuidadosa utilizando uma coluna de Vigreux. O óleo incolor residual obtido com rendimento quantitativo apresentou um única mancha em cromatografia de camada delgada desenvolvida em vários eluentes. A obtenção do epóxido (XXXIV) foi confirmada por comparação da rotação ótica específica e respectivos dados espectroscópicos com os valores descritos na literatura. O valor da rotação específica $[\alpha]_D^{20} = -15,1$ ($c = 2,0$, EtOH) está coerente com os valores da literatura: $[\alpha]_D^{20} = -14,0$ ($c = 2,3$, EtOH) /73/ e $[\alpha]_D^{20} = -15,6$ ($c = 1,8$, EtOH). /76/

O espectro de RMN ^1H (300MHz) (E-27) mostra na faixa de 2,93 a 2,88 ppm um multipeto integrando um próton atribuído ao próton ligado ao carbono quiral (C-2). Na faixa de 2,76 a 2,73 ppm há um duplo dubleto, com integração relativa a um próton, atribuído a um dos prótons do C-1, cujas constantes de acoplamento são: $J_{\text{gem}} = 5,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,0$ Hz; há um segundo duplo dubleto em 2,48 a 2,45 ppm, também integrando um próton atribuído ao outro próton em C-1 e as constantes de acoplamento determinadas foram $J_{\text{gem}} = 5,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 2,8$ Hz. As absorções correspondentes aos prótons da cadeia lateral (C-3 a C-7) que ocorrem na faixa entre 1,60 a 0,80 ppm estão sobrepostas àquelas do pentano, o solvente para extrair o epóxido do meio reacional, que não foi totalmente eliminado na destilação. Podemos claramente deduzir por exemplo que na região de 0,84 a 0,52 ppm aparecem dois tripletos sobrepostos, sendo um referente aos prótons metílicos da cadeia lateral do epóxido.

O espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz) (E-28) mostrou sete picos mais intensos. O sinal em 52,38 ppm é atribuído ao C-2, confirmado por ser o único sinal que não diminuiu de intensidade no espectro DEPT (90°). Os picos que aparecem em 47,08; 32,44; 31,61; 25,62; 22,56 ppm são todos invertidos no espectro DEPT (135°) e são atribuídos aos carbonos dos grupos metilênicos da cadeia lateral e finalmente o pico em 13,94 ppm é atribuído ao grupo metila (C-7), o que é confirmado pela não inversão do sinal no espectro DEPT-135 e pela diminuição de intensidade no espectro DEPT-90.

O espectro de massas (E-29) não mostrou o pico do íon molecular, entretanto os picos observados estão plenamente de acordo com a fragmentação característica de epóxidos terminais alifáticos (quadro 7).

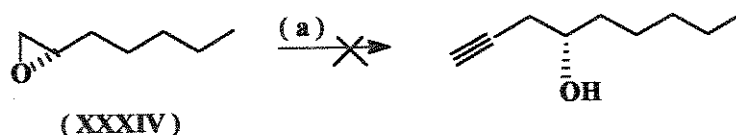
QUADRO 7:



ESTRATÉGIA 4: INTRODUÇÃO DE R₂ (LIGAÇÃO TRIPLA)

Com a obtenção do (S)-1,2-epóxieptano (XXXIV) em bom rendimento, passamos a explorar reações de alquinilação, através da abertura do epóxido com acetiletos. A primeira tentativa envolveu a utilização de acetileto de lítio, seguindo o procedimento descrito por Brandsma /77/, sem contudo obtermos o produto esperado (esquema 22).

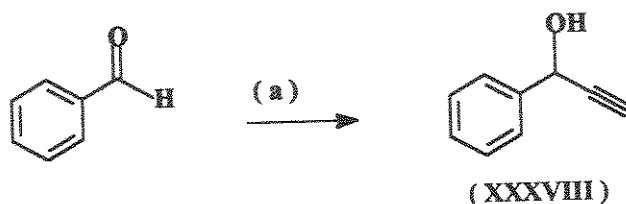
ESQUEMA 22:



(a) HCCLi, DMSO, 20 °C - t.a., 14h.

Para confirmar a formação do acetileto de lítio, fizemos a reação com benzaldeído, obtendo o produto de adição esperado (XXXVIII) com 35% de rendimento sem prévia purificação do benzaldeído utilizado (esquema 23). A estrutura do composto (XXXVIII) foi confirmada por comparação dos dados espectroscópicos, com os descritos na literatura./78/

ESQUEMA 23:

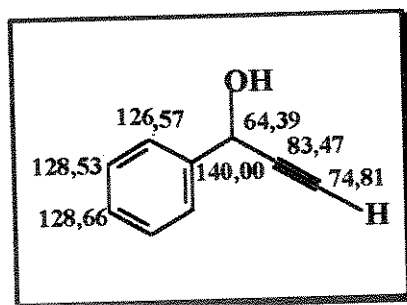


(a) HCCLi , NH_3 liq., $-50\text{ }^\circ\text{C}$ - $-45\text{ }^\circ\text{C}$.

O espectro no infravermelho mostrou absorção intensa na região de estiramento da hidroxila em 3406 cm^{-1} e também mostrou fraca absorção na região de estiramento da tripla ligação, dissubstituída em 2118 cm^{-1} .

O espectro de RMN ^1H mostrou em 7,55 ppm em dubleto, com a constante de acoplamento $J = 7,0\text{ Hz}$, com integração relativa para 2 prótons, atribuídos aos prótons orto do anel aromático; em 7,39 ppm mostrou um multiplete, com integração relativa a 3 prótons, atribuídos aos prótons meta e para do anel aromático; em 5,50 ppm mostrou um singlete integrando 1 próton, atribuído ao próton carbinólico ligado ao carbono-1; e finalmente em 2,60 e 2,40 ppm mostrados dois singletos, o segundo trocou com D_2O , e foram atribuídos ao próton acetilênico e ao próton da hidroxila respectivamente.

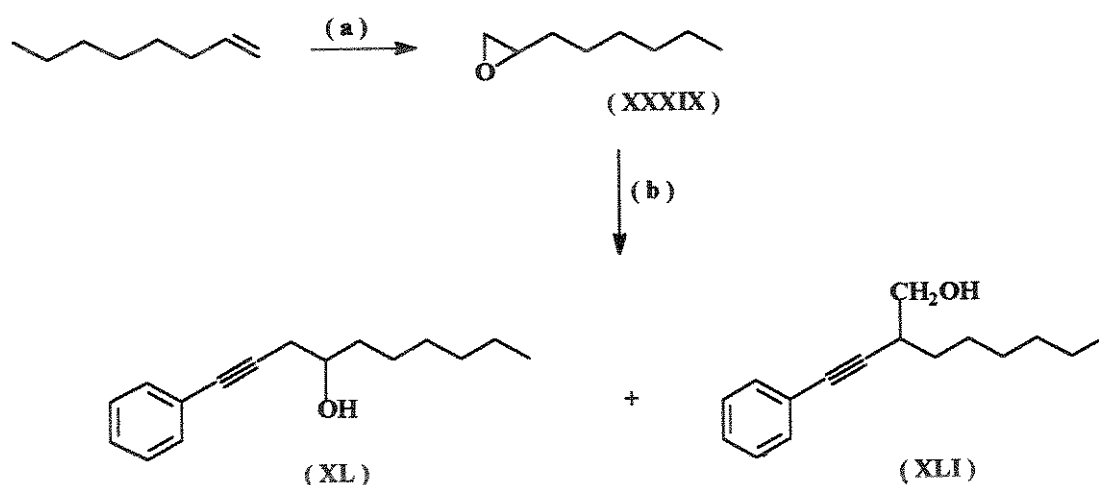
O espectro de RMN ^{13}C mostrou 7 picos:



Em vista de mais uma possível reação de alquinilação via abertura do epóxido com fenilacetileto de lítio na presença de trifluoreto de boro eterato /78/, preparamos o epoxioctano (XXXIX), para ser utilizado como substrato teste, através da reação de octeno-1 com AMCPB /79/, cuja estrutura foi confirmada através dos respectivos dados de RMN ^1H a 80 MHz, que mostrou entre 2,95 - 2,80 ppm um multiplete integrando um próton atribuído ao H_2 ; em 2,78 - 2,60 ppm mostrou um duplo dubleto, com constante de acoplamento $J_{\text{gem}} = 6,0 \text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 4,0 \text{ Hz}$, integrando 1 próton atribuído ao próton H_1 ; em 2,45 - 3,30 ppm, mostrou também um duplo dubleto, com as constantes de acoplamento $J_{\text{gem}} = 6,0 \text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 3,2 \text{ Hz}$, atribuído ao H_1' , além dos outros sinais relativos aos prótons da cadeia lateral.

A reação de alquinilação do epoxioctano com fenilacetileto de lítio (preparado *in situ* a partir de fenilacetileno comercial utilizado sem prévia purificação) na presença de trifluoreto de boro eterato /80, 81/, nos forneceu a mistura de regioisômeros (XL) e (XLI) com 30% de rendimento, na proporção de 91:09 respectivamente conforme indicado pela integração do espectro de RMN ^1H (300MHz). A sequência das reações acima descritas encontra-se no esquema (24).

ESQUEMA 24:



- (a) AMCPB / CH_2Cl_2 , T.A., 1,5 h;
(b) 1. PhCCH / BuLi, THF, -78°C 10min.;
2. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, -78°C 30 min.

As várias tentativas de separar os dois regioisômeros através de cromatografia de camada delgada preparativa, incluindo a técnica de cromatografia acelerada radialmente (cromatotron), sempre resultaram na obtenção da mistura.

O espectro no infravermelho (E-30) apresentou forte absorção em 3379 cm^{-1} característico do estiramento da ligação O-H da hidroxila; em 3060 cm^{-1} devido ao estiramento C-H aromático, em 2928 cm^{-1} bandas de absorção devido ao estiramento C-H alifático, além de outras absorções, contudo a banda de estiramento da ligação $\text{C} \equiv \text{C}$ -dissubstituída que ocorre na faixa de $2260 - 2190\text{ cm}^{-1}$ apresenta baixa intensidade provavelmente devido as semelhanças de efeitos indutivos e/ou mesoméricos dos grupos ligados ao acetileno /82/.

Quanto aos dados de ressonância magnética nuclear podemos identificar claramente os sinais do regioisômero mais abundante (XL) na mistura.

O espectro de prótons (300 MHz) (E-31) mostrou em 7,43 ppm um multipletto integrando 2 prótons e em 7,25 ppm outro multipletto integrando 3 prótons atribuídos aos prótons H-2', H-6' e H-3', H-4' e H-5' respectivamente. Em 3,82 ppm aparece um quinteto integrando um próton, com a constante de acoplamento $J = 5,5\text{ Hz}$ atribuído ao H-4 carbinólico. Entre 2,69 e 2,50 ppm há dois duplos dubletos, sendo o primeiro com constantes de acoplamento $J_{\text{gem}} = 16,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 4,8\text{ Hz}$, o segundo com $J_{\text{gem}} = 16,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{vic}} = 6,6\text{ Hz}$ atribuídos aos prótons metilênicos ligados ao carbono C-3; em 2,00 ppm há um singletto largo, que trocou com D_2O , integrando um próton, atribuído ao próton da hidroxila; entre 1,61 a 1,56 ppm há um multipletto integrando dois prótons atribuídos aos prótons metilênicos ligados ao carbono C-5; em 1,30 ppm há um singletto largo, com integração relativa a oito prótons atribuídos aos demais prótons

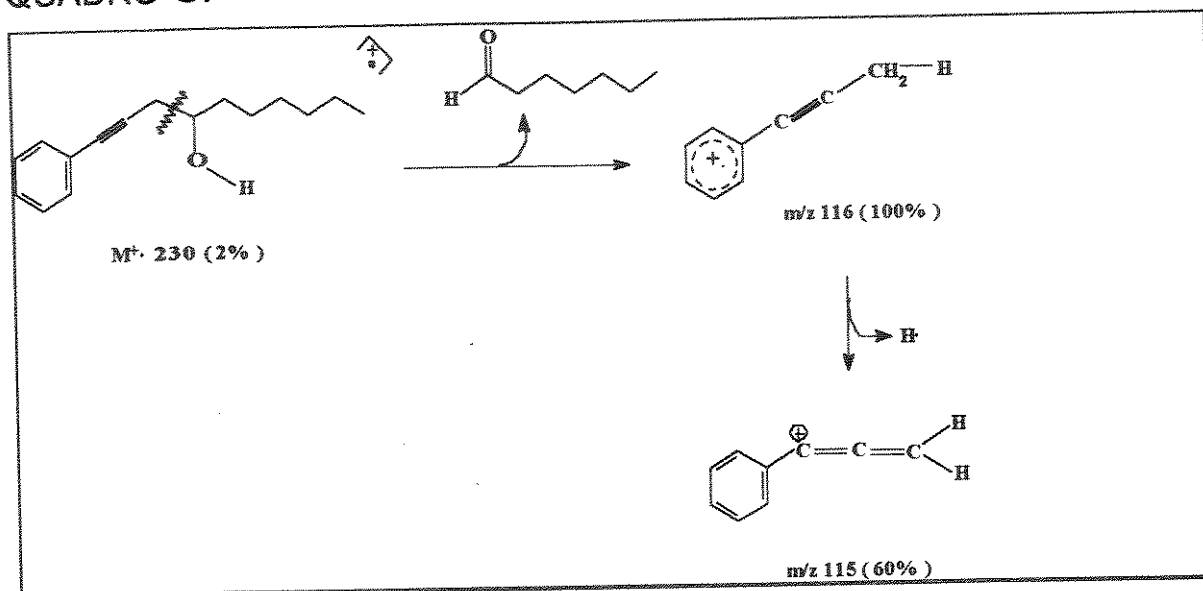
metilênicos da cadeia alifática lateral e em 0,89 ppm o espectro mostra um tripleto, com a constante de acoplamento $J = 6,7$ Hz, atribuído ao grupo metil terminal.

O espectro de RMN bidimensional COSY (E-31) destacado na faixa de 4,0 a 0,5 ppm confirmou as correlações próton - próton descrita para H-4, H-3 e H-5 conforme indicado através dos quadrados tracejados.

O espectro de RMN ^{13}C (E-32) mostrou 14 sinais com maior intensidade, atribuídos ao regioisômeros (XL). Em 131,72; 128,31 e 127,97 ppm três sinais de alta intensidade que não são invertidos no DEPT (135°) e nem diminuem de intensidade no DEPT (90°), tratando-se de CH aromáticos e foram atribuídos aos carbonos C-2' e C-6'; C-3' e C-5' e C-4' respectivamente. Em 123,45 ppm um sinal de baixa intensidade que desaparece no espectro DEPT, foi atribuído ao carbono quaternário (C-1'). Em 86,21 e 83,00 ppm dois sinais que também desaparecem no espectro DEPT e foram atribuídos aos carbonos acetilênicos C-1 e C-2 respectivamente. Em 70,19 ppm um sinal que não é invertido no espectro DEPT e foi atribuído ao carbono carbinólico (C-4). Os sinais que aparecem em: 36,30; 31,68; 29,13; 28,30; 25,49 e 22,49 ppm são todos invertidos no espectro DEPT e são atribuídos aos carbonos dos grupos metilênicos (C-5; C-8; C-7; C-3; C-6 e C-9) respectivamente. O sinal em 13,96 ppm é atribuído ao carbono C-10 e de fato além de não ter invertido no espectro DEPT (135°) diminuiu de intensidade no espectro DEPT (90°) como esperado, em se tratando de um carbono do grupo metil terminal. Finalmente o espectro de RMN bidimensional HETCOR (E-33) confirma os deslocamentos químicos atribuídos para todos os prótons e carbonos da molécula.

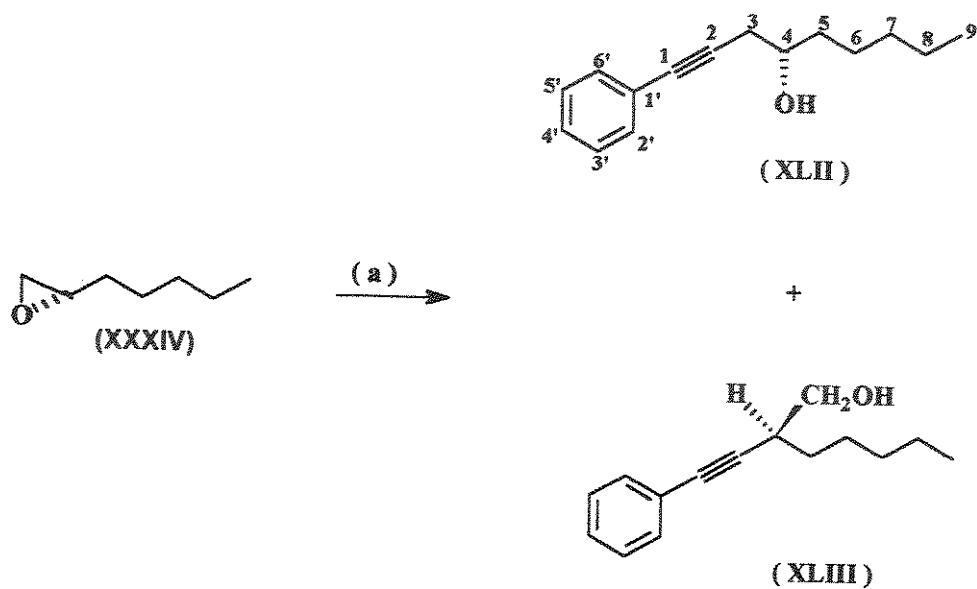
O espectro de massas (E-34) foi obtido num sistema acoplado CG/EM e o composto com tempo de retenção 9,072 min., apresentou o pico do íon molecular m/z 230 (M^+ , 2%) e os picos com m/z 116 (100%) e 115 (60%) que podem ser facilmente racionalizados através das fragmentações indicadas no quadro 8.

QUADRO 8:



Diante do sucesso obtido com a alquinilação do 1,2-epoxioctano, repetimos o mesmo procedimento com o (S)-1,2-epoxieptano (XXXIV) (esquema 25). Desta vez, preparamos o fenil acetileno de lítio com fenilacetileno recém destilado. Obtivemos a mistura de regioisômeros (XLII, XLIII; 91:9) com 70% de rendimento, após purificação do produto de reação bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 15% de acetato de etila em éter de petróleo.

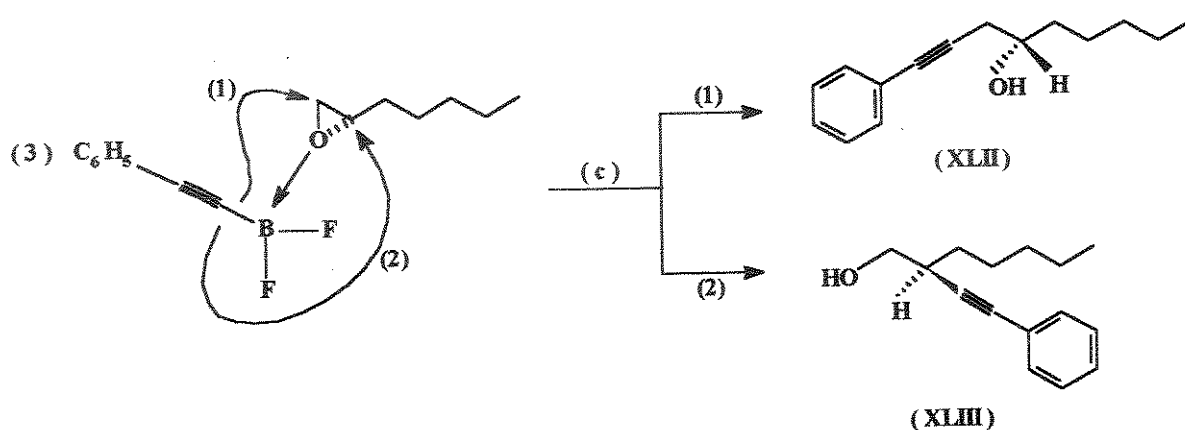
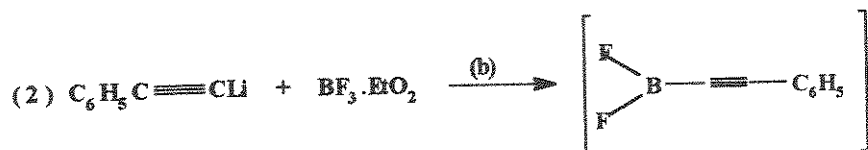
ESQUEMA 25:



- (a) 1. $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CH}$ / BuLi , THF, -78°C , 10 min.;
 2. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 30 min.

O mecanismo proposto /81/, (esquema 26), justifica a alta regioseletividade desta reação.

ESQUEMA 26:



(a) THF, 78 °C, 10 min;

(b) 10 min.;

(c) -78 °C, 30 min.

A estrutura do regioisômero mais abundante (XLII) foi confirmada por análise dos dados espectroscópicos no IV (E-35), RMN ^1H (E-36) e ^{13}C e EM que são análogos aos do composto aquiral (XL) e portanto não serão comentados detalhadamente, com exceção do espectro de massas, RMN ^{13}C e RMN HETCOR.

O espectro de RMN ^{13}C (E-37) mostrou 13 picos de absorção, com maior intensidade, atribuídos ao regioisômero mais abundante (XLII). Seguindo de campo baixo para campo alto, assinalaremos os deslocamentos químicos de cada sinal e o respectivo carbono a que se refere: 131,70 (C-2' e C-6'); 128,30 (C-3' e C-5'); 127,95 (C-4'); 123,45 (C-

1'); 86,22 (C-1); 82,98 (C-2); 70,19 (C-4); 36,24 (C-5); 31,65 (C-7); 28,27 (C-3); 25,20 (C-6); 22,48 (C-8) e 13,89 (C-9). As atribuições referidas acima estão de acordo com o espectro DEPT.

O espectro de RMN bidimensional HETCOR (E-38) confirma os deslocamentos químicos atribuídos para todos os prótons e carbonos da molécula.

Finalmente o espectro de massas (E-39) do principal regioisômero (tempo de retenção = 13,072 min.) também obtido num sistema acoplado CG/EM, mostrou o pico do íon molecular $M^+ = 216$ (2%) e os picos com $m/z = 116$ (100%) e $m/z = 115$ (46%) de acordo com o caminho de fragmentação proposto no quadro 8, evidenciando que a carga sempre fica do lado insaturado da molécula que é idêntico nos dois casos.

CONCLUSÃO:

A partir de D-manitol, preparamos 13 substâncias, cujas estruturas foram confirmadas através das análises dos respectivos valores de α_D e dados espectrais de ressonância magnética nuclear, infravermelho e espectrometria de massas. Essas substâncias foram preparadas com bons rendimentos, na faixa de aproximadamente 80%, com exceção do 1,2-hexanodiol, sintetizado via reação de Grignard que foi obtido com rendimento de 16% a partir do álcool (IV).

A mistura de novos regioisômeros quirais (XLII) e (XLIII) (91:9) foi obtida com rendimento total de 27,5%. Essa mistura com alta porcentagem do regioisômero (XLII) foi utilizada para testar sua atividade com *E. coli*.

O resultado da análise da atividade antibiótica através do monitoramento de CO₂ liberado na respiração microbiana utilizando-se o sistema FIA, mostrou tratar-se de uma substância ativa contra *E. coli*.

IV - CONCLUSÃO GERAL

CONCLUSÃO GERAL

Os resultados obtidos neste trabalho, constituem mais uma evidência de que tanto o ácido L-(+)-tartárico como o D-manitol apresentam grande potencialidade para serem utilizados como material de partida em rotas sintéticas de uma grande variedade de produtos naturais quirais, incluindo acetilenos e poliacetilenos, uma vez que conseguimos sintetizar alguns intermediários chaves para a preparação desses compostos.

Com base nos resultados obtidos em nosso trabalho, concluímos que o D-manitol nos leva sempre à obtenção de produtos com rendimentos mais elevados do que o ácido L-(+)-tartárico. Talvez possamos explicar este fato considerando por um lado que a menor reatividade do diol III derivado do ácido L-(+)-tartárico se deva a maior repulsão causada pelos elétrons descompartilhados sobre os átomos de oxigênio sempre que um reagente nucleofílico se aproxima da molécula e por outro lado sua maior polaridade, assim também como um maior número de pontes de hidrogênio existente entre solvente-substrato, muitas vezes, dificulta o isolamento dos produtos obtidos.

V - PARTE EXPERIMENTAL

PARTE I:

ROTAS DE SÍNTESE A PARTIR DO ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO

PARTE II:

**REAÇÕES UTILIZANDO ISOPROPILIDENO GLICEROL RACÊMICO
COMO MODELO**

PARTE III:

ROTAS DE SÍNTESE A PARTIR DO D-MANITOL

MÉTODOS GERAIS

Os pontos de fusão foram determinados com a ajuda de uma placa aquecedora Reichert, acoplada a um microscópio, e não foram corrigidos.

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram medidos em um polarímetro Carl Zeiss Jena Polamat A com lâmpada de mercúrio (546 nm) e posteriormente corrigidos para o sódio ($\alpha_{\text{leitura}} = 1,17543 \times \alpha_{\text{Na}}$) utilizando clorofórmio ou metanol como solvente.

Os espectros de absorção no infravermelho (I.V.) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399 B e modelo 1600 com transformada de Fourier, em filmes sobre cela de NaCl. A referência utilizada foi a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) foram registrados em espectrômetros Varian T-60 (60 MHz), Bruker W.P.-80 (80 MHz), Bruker AC 300 (300 MHz) e Varian Gemini-300 (300 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono (CCl_4), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) foram obtidos em instrumentos Varian XL 100 (25,2 MHz), Varian Gemini (75,5 MHz) e Bruker AC(75,5 MHz), em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono (CCl_4), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de massas (E.M.) foram obtidos em um espectrômetro Varian Mat 311 por impacto eletrônico à 70 eV e em um espectrômetro de massas HP 5970 acoplado a um cromatógrafo a gás HP 5890-II.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas em sílica gel G e PF₂₅₄ da Merck (na proporção 1:1), sobre suporte de vidro (espessura 0,25 mm). A detecção dos compostos foi feita por irradiação com lâmpada ultravioleta a 254 nm e pulverização com solução ácido sulfúrico:metanol (1:1), ou solução ácido acético:ácido sulfúrico:

Parte Experimental

anisaldeído (50:1:0,5) seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

As cromatografias em escala preparativa (CCP) foram realizadas em sílica gel PF₂₅₄ da Merck, sobre suporte de vidro (espessura 1 mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultravioleta.

As cromatografias em coluna relâmpago (*flash*) foram realizadas em sílica gel 0,037 a 0,062 mm da Merck.

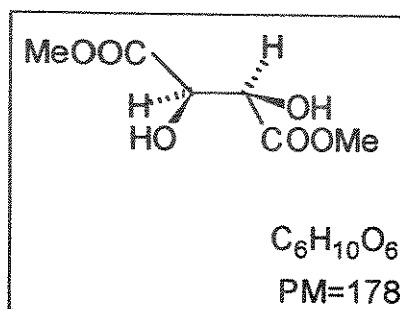
As cromatografias em coluna foram feitas com sílica gel 60 (0,02 - 0,20 mm) da Merck, como fase estacionária. A proporção de sílica é cerca de 30 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

Para cromatografia em camada espessa circular (CCEC) acelerada radialmente, foram utilizadas placas de vidro circular (diâmetro = 12 cm), cobertas com camada de sílica gel PF₂₅₄ e sulfato de cálcio 10 % com espessura de 2,0 mm. Este tipo de cromatografia foi realizada no Chromatotron.

A purificação e tratamento dos solventes e reagentes, quando necessário, foram feitas segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores /83/.

Por tratamento usual entende-se que o meio reacional foi extraído com um solvente orgânico adequado após diluição com água, lavagem novamente com água ou solução saturada de cloreto de sódio, secagem com sulfato de sódio anidro, filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida.

DIMETIL -L-TARTARATO (V) /21/.



Uma mistura de ácido L-(+)-tartárico (75,0 g, 0,50 mol), metanol (162 mL) e ácido sulfúrico concentrado (2,5 mL) foi colocada num balão adaptado a um extrator Soxhlet contendo peneira molecular 3 Å (100g) e um volume adicional de metanol (160 mL). A reação foi agitada sob refluxo (temperatura interna 67-68 °C) durante 18 horas. Em seguida, a mistura reacional resfriada foi neutralizada com carbonato de sódio anidro (4,77 g) e filtrada. Após eliminação do metanol em evaporador rotativo à pressão reduzida, o resíduo foi destilado em aparelhagem Kugelrhor, 112 - 115 °C (0,75 mmHg) fornecendo o dimetil-L-tartarato puro com 60% de rendimento .

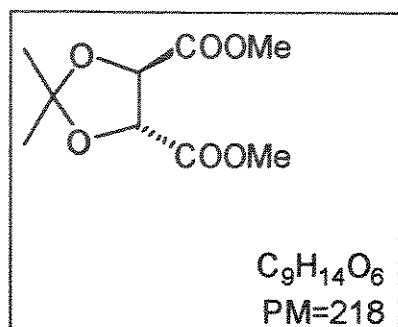
$[\alpha]_D^{20} = +5,2$ (c=16, acetona), lit.: +4,8 (c=24,9 acetona) /21/

IV: $\nu_{\max}^{NaCl}$ 3383; 2956; 2611; 1736, 1636; 1439; 1239; 1129; 1086 cm^{-1}

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,60 (s, 2H); 3,80 (s, 6H); 2,90 (sl, 2H, -OH-troca com D_2O) ppm

EM m/z 119 ($M^+ - COOMe$; 46%); 90 ($M^+ - C_3H_4O_3$; 100%)

(R,R) 2,3-O-ISOPROPILIDENO-L-TARTARATO DE DIMETILA (VI) /21/



Uma mistura de L-tartarato de dimetila (V) (35,6 g, 0,20 mol), 2,2-dimetoxipropano (31,4g, 0,302 mol), e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (121 mg, 0,64 mmol) em benzeno (80 mL) foi colocada num balão adaptado a um extrator Soxhlet contendo peneira molecular 4 Å (20g). A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 2,5 horas. Após 1,5 h de reação, a peneira molecular foi substituída por uma nova porção. Foi adicionado carbonato de potássio anidro (210 mg) à mistura reacional resfriada, a qual foi agitada durante 4 horas a temperatura ambiente, filtrada e evaporado o solvente a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter etílico (400 mL). A solução etérea foi lavada com solução saturada de borax ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, 50 mL), água (25 mL) e após tratamento com sulfato de sódio anidro o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi destilado em aparelhagem Kugelrohr, 76 °C (0,1 mmHg), fornecendo produto puro com 88% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -51,20$ (puro), lit.: -53,7 (puro) /21/.

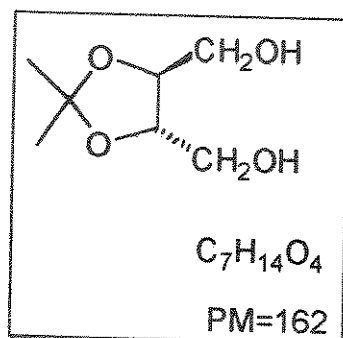
IV: ν_{max}^{NaCl} 2960, 2990, 1760-1740, 1440, 1382, 1372, 1210, 1110 cm^{-1}

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,82 (s, 2H); 3,85 (s, 6H); 1,50 (s, 6H) ppm

EM m/z 203 ($M^+ - Me$; 32%); 159 ($M^+ - COOMe$; 12%); 43 ($CH_3C=O^+$; 100%)

(+) 2,3 -O-ISOPROPILIDENO-1-TREITOL OU
(S,S)-4,5-BIS(HIDROXIMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO(III)

PROCEDIMENTO 1 /22/.



À uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (4,2 g; 0,11 mol) em éter etílico anidro (40 mL) sob vigorosa agitação e mantida sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada, lentamente, uma solução de 2,3-O-isopropilideno-L-tartarato de dimetila (10,9 g; 0,05 mol) em éter etílico (50 mL) por um período de duas horas aproximadamente. O calor liberado pela reação produziu um leve refluxo. A mistura racional foi mantida sob refluxo durante 3 horas. Em seguida, foi adicionado, cautelosamente, acetato de etila (5 mL) e a mistura de reação foi resfriada até a temperatura de 0-5 °C. Em seguida, adicionou-se sucessivamente água (4,2 mL), solução 4N de NaOH (4,2 mL) e água (13 mL), observando-se a formação de um precipitado inorgânico que foi removido por filtração e extraído com éter etílico em um Soxhlet. Os extratos etéreos combinados foram tratados com sulfato de magnésio e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi destilado em aparelhagem Kugellrohr no intervalo de temperatura 96 - 98 °C, (0,5 mmHg) fornecendo o (+)-2,3-O-isopropilideno-L-treitol com 68% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = +4,20$ (c=1,0 $CHCl_3$), lit.: +4,1 (c=5,0 $CHCl_3$) /22/.

IV: ν_{max}^{NaCl} 3382; 2998; 2930; 1660; 1640; 1452; 1382; 1372; cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,00 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 2,90 (sl, 2H, OH troca com D_2O); 1,43 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 109,32; 78,24; 62,12; 27,01 ppm

EM m/z 147($M^+ - Me$; 17%); 131($M^+ \cdot CH_2OH$; 12%); 101 (50%); 43 (100%)

(+) 2,3 -O-ISOPROPILIDENO-1-TREITOL OU
(S,S)-4,5-BIS(HIDROXIMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO(III)

PROCEDIMENTO 2 /23/

Uma solução de dimetiltartarato (VI) (21,8 g, 1 mmol) em etanol (50 mL). foi adicionada lentamente a uma suspensão de boroidreto de sódio (8,3 g, 0,22 mol) em etanol 99% (100 mL), a 0 °C sob vigorosa agitação. A mistura reacional permaneceu a 0 °C durante 6 horas e em seguida, à temperatura ambiente por mais 12 horas. O excesso de hidreto foi decomposto com ácido acético, colocado em quantidade suficiente para neutralizar a mistura. Após filtração os sólidos foram lavados com etanol que em seguida foi evaporado à vácuo. O resíduo foi misturado com éter etílico, filtrado e os sólidos foram lavados também, com éter etílico e filtrado. As fases etéreas foram reunidas e após evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceram o produto bruto da reação, que foi destilado em aparelhagem Kugelrohr no intervalo de temperatura entre 96-98 °C (0,5 mmHg) dando o diol (III) puro com 65% de rendimento, cujos dados espectroscópicos foram idênticos aos do diol sintetizado pela redução com hidreto de lítio e alumínio descrita no procedimento 1.

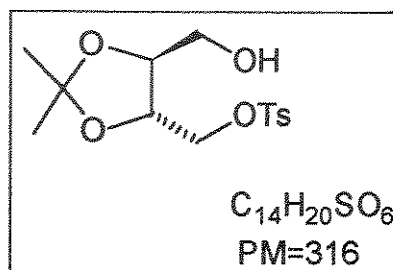
TENTATIVA DE BROMAÇÃO DO DIOL (III) /10/

Uma solução do diol (III) (0,486g, 3 mmoles) em dimetilformamida (15 mL) foi adicionada a uma mistura de bromo (0,23 mL; 4,5 moles) e trifenilfosfina (1,78 g, 6,8 mmoles) em dimetilformamida (8 mL)), sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. A agitação foi mantida por 3h a 0 °C permanecendo à temperatura ambiente por mais 12 horas. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (5X10 mL). As fases etéreas foram reunidas e então lavadas com solução de bicarbonato de sódio 5%. Após a adição de sulfato de sódio anidro para secar a fase orgânica, o solvente foi evaporado à pressão reduzida levando ao produto de reação bruto cuja análise por CCD mostrou a presença do diol (III) em grande quantidade. Por outro lado o espectro de RMN ^1H indicou também as bandas de absorção referentes à dimetilformamida. Todas as tentativas de eliminação da dimetilformamida foram mal sucedidas, indicando uma forte interação das moléculas do diol (III) com as do solvente.

Esta mesma reação foi repetida diversas vezes prolongando-se o tempo de reação para 24,36 e 48 horas. Em todos os casos recuperou-se o diol (III) fortemente associado com a dimetilformamida.

Numa última alternativa o solvente foi substituído por acetonitrila /26/, mas novamente o produto não foi obtido.

(4S,5S)-5-HIDROXIMETIL-4-TOSILOXIMETIL-2,2-DIMETIL-
-1,3-DIOXOLANO (XII) /3/



A uma solução do diol (III) (1,62 g, 10 mmoles) em piridina (15,6 mL) a 0 °C, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (1,906 g, 10 mmoles), sob vigorosa agitação. A temperatura foi mantida a 0 °C durante 2 horas e a temperatura ambiente por 16 horas, quando foi adicionado gelo (16 g). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3X30 mL) e os extratos etéreos lavados repetidamente com solução aquosa de sulfato de cobre 10% até a coloração da fase aquosa permanecer levemente azul /52/. O extrato etéreo foi seco sob sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Após purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente 2% de metanol em diclorometano, obteve-se 60% do produto monotosilado (XII); 15% do produto ditosilado (XIII) e 10% do diol (III) de partida.

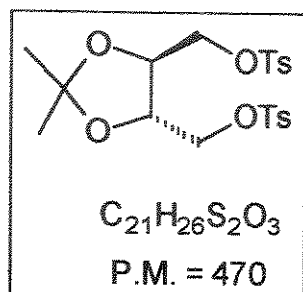
$[\alpha]_D^{20} = -11,40$ (c=3,0; $CHCl_3$), lit.: -10,82 (c=3,40; $CHCl_3$) /14/.

IV: ν_{max}^{NaCl} 3418; 2987; 2933; 1598; 1382; 1358; 1190; 1176; 1096; 977; 816; 665 cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,80 (d, 2H, H-2' e H-6', J= 8,0 Hz) 7,38 (d, 2H, H-3' e H-5', J= 8,0 Hz); 4,16-4,08 (m, 3H, H-5, H-4 e H-9_a); 4,00-3,94 (m, 1H, H-9_b); 3,83-3,77 (m, 1H, H-8_a); 3,67-3,59 (m, 1H, H-8_b); 2,45 (s, 3H, H-10); 2,20 (m, 1H, OH); 1,40 (s, 3H); 1,35 (s, 3H)

RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 145,17; 132,57; 129,94; 128,01; 110,05; 76,62; 74,46; 68,83; 61,68; 26,99; 26,73; 21,67 ppm.

EM m/z 301 ($M^+ - Me$; 100%); 285 ($M^+ - CH_2OH$; 9%); 227 (30%); 131 (37%); 113 (25%); 91 (56%); 43 (84%).

(4S, 5S)-4,5-BIS-TOSILOXIMETIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XIII)

$[\alpha]_D^{20} = -7,20$ ($c=7,0$, $CHCl_3$), lit.: $12,6$ ($c=4,55$, $CHCl_3$) /28/.

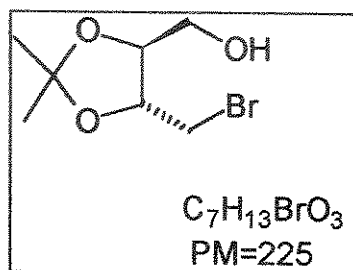
IV: ν_{max}^{NaCl} : 3067; 2989; 2938; 1598; 1495; 1453; 1380; 1364; 1213; 1177; 1096; 998; 816; 666; 554 cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,77 (d, 4H, $J=8,3Hz$); 7,37 (d, 4H, $J=8,3Hz$); 4,15 (m, 2H); 4,10 (m, 4H); 2,45 (s, 6H); 1,45 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 145,26; 132,42; 130,00; 128,03; 110,82; 75,03; 68,43; 28,73; 21,67 ppm,

EM m/z 470 (M^+ , 4%); 455 ($M^+ - Me$, 100%); 285 (10%); 227 (32%); 155 (67%); 91(84%); 43 (22%).

(4S, 5R)-5-BROMOMETIL-4-HIDROXIMETIL-2,2-DIMETIL-
-1,3-DIOXOLANO (XIV) /7/



À uma solução do composto monotosilado (XII) (1,053 g, 3,33 mmoles) em acetona anidra (30 mL), adicionou-se brometo de lítio (870 mg, 10 mmoles). A mistura reacional, sob vigorosa agitação, condições anidras e atmosfera inerte de nitrogênio, foi refluxada durante 20 horas. A acetona foi evaporada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em éter etílico. A solução foi lavada com água e após tratamento da fase orgânica com sulfato de sódio anidro o solvente foi evaporado à vácuo fornecendo o produto bruto da reação que em seguida foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente 20% de éter etílico em hexano. O produto puro foi obtido com 50% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = +2,15$ (c=4,7 $CHCl_3$), lit.: 2,0 (c=5,49 $CHCl_3$) /30/.

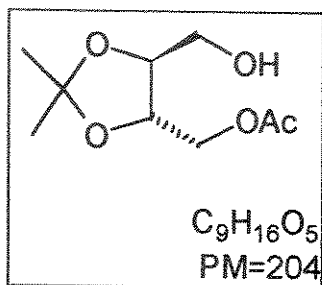
IV: ν_{max}^{NaCl} : 3410; 2986; 2933; 1667; 1438; 1383; 1255; 1217; 1178; 1098; 1059 cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,50-3,55 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, $J_{vic} = 4,9$ Hz); 3,44-3,49 (dd, 1H, $J_{gem} = 10,6$ Hz, $J_{vic} = 6,3$ Hz); 4,16 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,44 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 109,93 (C_2); 80,68 (C_5); 75,912 (C_4); 62,35 ($CH_2 OH$); 32,06 ($CH_2 Br$); 27,134 e 27,03 (2Me) ppm

EM m/z (%): 211/209 ($M^+ - Me$, 25%); 195/193 ($M^+ - CH_2OH$, 15%); 151/149 (15%); 137/135 (15%); 109/107 (10%); 43 (100%)

(4S, 5S) -5-HIDROXIMETIL-4-ACETOXIMETIL-2,2-DIMETIL-
-1,3-DIOXOLANO (XVIII) /38/



À uma solução do diol (III) (324 mg; 2 mmoles) em piridina (10 mL) a 0 °C foi adicionado anidrido acético (5 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C durante 3,5 horas. Após esse tempo, adicionou-se água (10 mL) e a mistura foi extraída com éter etílico (5X20ml). Os extratos etéreos combinados foram lavados repetidamente com solução de sulfato de cobre 10%, até permanecer levemente azul /52/. Em seguida a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, tratada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando-se como eluente 2,5% de metanol em diclorometano, forneceu o composto monoacetilado (XVIII) com 50% de rendimento e o diacetilado (XIX) com 25% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -11,40$ (c=0,7 CHCl₃),

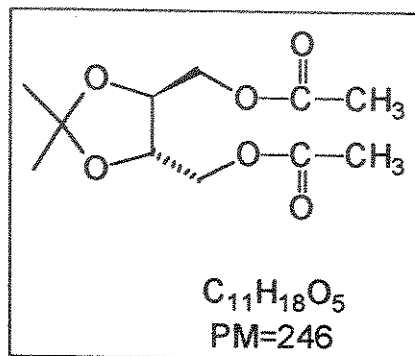
IV: $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ 3466; 2988; 2938; 1743; 1373; 1239; 1168; 1052 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,30 (dd, 1H, J_{gem} 15,0 Hz, J_{vic} 6,3 Hz, H-9); 4,15 (m, 2H, H-9, H-4); 3,93 (ddd, 1H, H-5, J_{H-5/H-4} = 7,5 Hz, J_{H-5/H-8} = 3,8 Hz); 3,82 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,2Hz, J_{vic} = 3,8 Hz, J_{H-8/OH} = 5,0 Hz); 3,69 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,2 Hz, J_{H-8-OH} = 6,2 Hz, J_{vic} = 3,8 Hz); 2,70 (t, 1H, J = 6,0 Hz, OH); 2,20 (s, 3H, OAc); 1,46 (s, 3H, CH₃ gem); 1,45 (s, 3H) ppm

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 170,95; 109,78; 78,18; 75,11; 64,11; 61,73; 26,81; 26,70; 20,60 ppm.

EM m/z (%): 189 (91%); 115 (71%), 69 (48%), 59 (78%), 43 (100%)

(4S, 5S)-4,5-BISCETOXIMETIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XIX)



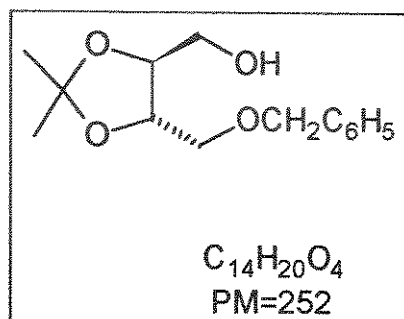
$[\alpha]_D^{20} = -34$ (c=0,1, $CHCl_3$),

IV: ν_{max}^{NaCl} : 2980; 2930; 1740; 1370; 1230; 1160; 1100; 1040 cm^{-1}

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,20(d, 4H); 3,80 (t, 2H); 2,00 (s, 6H, OAc); 1,40 (s, 6H, $C(Me)_2$) ppm.

EM m/z (%): 231 ($M^+ - Me$ 20%); 115 (20%); 69 (18%); 43 (100%)

(4S, 5S)- 4 BENZILOXIMETIL-5-HIDROXIMETIL-2,2-DIMETIL-
-1,3-DIOXOLANO (XX) /41/.



À uma solução de hidreto de sódio (79,2 mg, 3,3 mmoles) em dimetilformamida (6 mL) sob atmosfera de argônio a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e vigorosa agitação foi adicionado gota a gota a solução do diol (III) (486 mg, 3 mmoles) em dimetilformamida (4 mL); no intervalo de 15 minutos. Em seguida foi adicionado a solução de cloreto de benzila (0,42 mL, 3 mmoles) em dimetilformamida (2,5 mL). A temperatura da mistura foi elevada até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, a fim de obter-se melhor controle da evolução de hidrogênio, deixando sob agitação a essa temperatura por 4 horas. Em seguida evaporou-se a dimetilformamida a pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se água (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio.

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando-se como eluente 20% de acetato de etila em hexano. O álcool benzilado (XX) foi então obtido puro, com 65 % de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = +9,8$ ($c=1,0$ CHCl_3), lit.: $+9,0$ ($c=0,99$ CHCl_3) /4/.

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 3450; 3090; 3025; 2990; 2930; 2865; 1495; 1450; 1375; 1376; 1080; 1040; 1025; 900; 845; 740; 695 cm^{-1}

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (s, 5H, do anel aromático); 4,57 (s, 2H, CH_2 -Ar); 4,10-3,50 (m, 6H, $2\text{H}_2\text{C-O}$, 1H(C_5) e 1H(C_4); 2,70-2,40 (s, 1H OH, que troca com D_2O); 1,40 (s, 6H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}$) ppm

EM m/z (%): 237 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 13%); 194 (8%) 133 (9%); 131 (19%); 107 (7%); 91 (CH_2 -Ar, 100%); 59 (43%), 43 (CH_3CO^+ , 24%).

TENTATIVAS DE OXIDAÇÃO:**a) REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DO DIOL (III) COM CLOROCROMATO DE PIRIDINA (PCC) /28/**

À uma solução de clorocromato de piridina (194 mg, 0,9 mmol) em diclorometano (5 mL), à temperatura ambiente foi adicionado o diol (III) (50 mg, 0,3 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas. Após tratamento usual, verificou-se a recuperação do diol (III).

A reação foi repetida 3 vezes, extentendo-se o seu tempo para 4 horas, 12 horas e 24 horas, mas sempre resultando a recuperação do diol (III) de partida.

O derivado monotosilado (XII) foi também submetido às mesmas condições de oxidação com PCC, mas igualmente, foi recuperado do meio reacional, após tratamento usual.

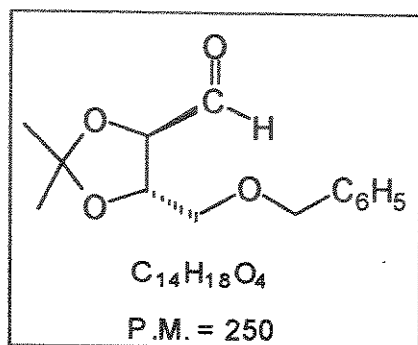
b) OXIDAÇÃO DE SWERN:

Esta reação foi realizada com o diol (III), com o monotosilado (XII), com o monobromado (XIV), com o monoacetilado (XVIII) e com o monobenzilado (XX), de acordo com o procedimento descrito a seguir.

PROCEDIMENTO GERAL PARA A OXIDAÇÃO DE SWERN /37/

A uma solução de cloreto de oxalila (0,11 mL; 1,10 mmoles) em diclorometano anidro (2,5 mL) mantida sob atmosfera inerte de nitrogênio a -60 °C, adicionou-se dimetilsulfóxido anidro (0,15 mL, 2,4 mmoles). Após agitação por 10 minutos, adicionou-se o álcool (1 mmol) diluído em diclorometano (0,5 mL) e mantendo-se a agitação durante 30 minutos a -60 °C. Seguiu-se com adição de trietilamina (0,7 mL, 5 mmoles). Após agitação durante 15 minutos adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se a mistura reacional com diclorometano (5X20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e submetidos a tratamento usual. Com exceção do álcool monobenzilado que foi oxidado ao aldeído correspondente, todos os demais não deram o produto de oxidação desejado.

4-O-BENZIL-2,3-O-ISOPROLIDENO-L-TREOSE (XXI) /37/



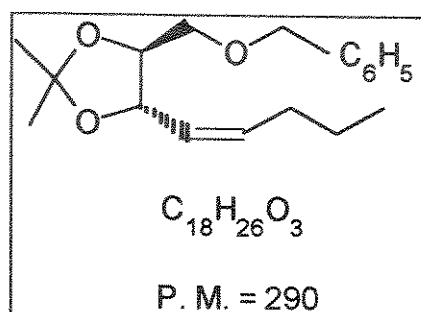
Utilizou-se o procedimento geral para a oxidação de Swern¹. O álcool monobenzilado (XX) (2,50 mg, 10 mmoles) reagiu com cloreto de oxalila (1,1 mL, 11 mmoles) e dimetilsulfóxido (1,5 mL, 24 mmoles) para fornecer a aldeído (XXI) e o seu hidrato com 65% de rendimento após destilação à pressão reduzida (145-148 °C, 0,75 mmHg). Por tratar-se de uma mistura, os dados espectroscópicos apresentaram sinais referentes ao aldeído (XXI) e seu hidrato. No espectro de RMN ¹H tornou-se difícil fazer atribuições de todos os prótons devido a sobreposição de alguns sinais. Assim foram feitas atribuições apenas de alguns.

IV: $\nu_{\max}^{NaCl}$ 3420; 3090; 3060; 3030; 2990; 2930; 2865; 1730; 1495; 1455; 1380; 1370; 1085; 855; 740; 700 cm^{-1}

RMN ¹H (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz, -CHO); 7,20-7,40 (m, 5H, prótons aromáticos), 3,40-4,80 (m, 4H, H-4, H-5, CH_2Ar) ppm.

EM m/z (%): 268(M^+ , hidrato, 2%); 250 (M^+ , aldeído, 5%). 235 (M^+ , aldeído, -Me, 4%); 221(M^+ , aldeído-CHO 6%) 149 (10%); 129 (7%); 108(10%), 107 (10%) 91 ($CH_2 Ar^+$; 100%), 43 (16%).

¹Tempo de reação: 1,5 horas

(4Z, 2S, 3S)-1-BENZILOXI-2,3-O-ISOPROPILIDENO-4-OCTENO (XXII)²
/43/

A uma suspensão de 2,64 mmoles (10 g de brometo de n-butil trifenilfosfônio em tetraidrofurano (5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de argônio, e agitação magnética adicionou-se n-butil lítio (2,86 mmoles). A temperatura foi elevada gradativamente até atingir a temperatura ambiente e a mistura permaneceu, sob agitação, durante 15 minutos, tempo necessário para a formação do ilídio, que foi confirmado pela mudança de coloração amarela para vermelha.

Esta solução foi então resfriada a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, e adicionada lentamente, através de uma cânula a uma solução do aldeído/hidrato 2,2 moles (~550 mg). em tetraidrofurano (5 mL), a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob vigorosa agitação e sob atmosfera de argônio, até persistir a coloração vermelha. A temperatura da reação foi elevada gradativamente até atingir a temperatura ambiente, mantendo-se agitação durante 24 horas. Em seguida, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (5X10 mL). O produto bruto, foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com gradiente éter/hexano, fornecendo a olefina Z, com 14 % de rendimento.

A configuração, Z, da nova olefina quiral foi confirmada com base na análise dos dados espectrais de infravermelho e ressonância magnética protônica.

$$[\alpha]_D^{25} = -57 (c=13, \text{CHCl}_3).$$

²ou (4S, 5S)-4-metoxibenzil-5-[(1Z)-pentenil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano
ou (4S,5S)--2,2-dimetil-1,3-dioxalano-5-[(1Z)-pentenil]-4-il-metoxibenzil

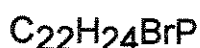
IV: $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ 2990;2980;2935;2445;1660; 1500; 1460; 1380; 1370; 1240; 1215; 1170; 1070; 1030; 910; 860; 730; 700 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,34-7,33 (d, 5H, $J = 5$ Hz); 5,71-5,62 (dtd, 1H, H-5, $J_{\text{H-5/H-4}} = 11,0$ Hz, $J_{\text{H-5/H-6}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{H-5/H-3}} = 1,0$ Hz); 5,44-5,36 (ddt, 1H, H-4, $J_{\text{H-4/H-5}} = 11,0$ Hz, $J_{\text{H-4/H-6}} = 1$ Hz, $J_{\text{H-4/H-3}} = 9,0$ Hz); 4,66-4,60 (ddd, 1H, H-3, $J_{\text{H-3/H-2}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-3/H-4}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-3/H-5}} = 1,0$ Hz); 4,59 (s, CH_2Ar); 3,89-3,83 (ddd, 1H, H-2, $J_{\text{H-2/H-3}} = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-2/H-1}} = 5,0$ Hz, $J_{\text{H-2/H-1}} = 3,0$ Hz); 3,62 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{gem}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3,0$ Hz); 3,56 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{gem}} = 9,0$, $J_{\text{vic}} = 5,0$); 2,16-1,98 (m, 2H, H-6); 1,44 (s, 6H); 1,42-1,31 (m, 2H, H-7); 0,85 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 136,25; 128,35; 127,69; 127,63; 126,32; 80,46; 73,59; 73,47; 69,23; 29,75; 27,19; 27,01; 22,75; 13,73 ppm.

EM m/z (%): 290 (M^+ , 2%), 275 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 5%) 140 (20%); 107 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{Ph}$, 18%), 91 (CH_2Ar^+ , 100%) (43 [$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$] $^+$ 35%)

BROMETO DE N-BUTIL TRIFENILFOSFÔNIO



A uma solução de trifenilfosfina (47,16 g, 0,18 mol) em benzeno (80 mL) adicionou-se brometo de n-butil (25 g, 0,18 mol) e a mistura foi mantida sob refluxo durante 48 horas. Após a eliminação do solvente a pressão reduzida, o produto bruto foi recristalizado em diclorometano/acetato de etila e forneceu 70% do sal.

P.F. = 232 °C, **lit.**: 234-235 °C /42/

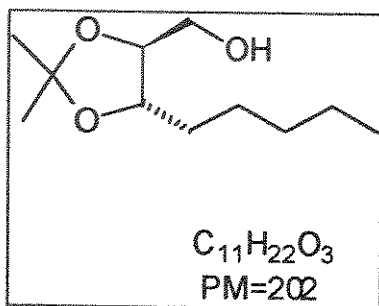
RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 7,50-8,00 (m, 15H); 3,40-3,80 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,27 (t, 3H)

TENTATIVA DE ALQUILAÇÃO DO MONOTOSILADO (XII) VIA REAÇÃO DE GRIGNARD, CATALISADA POR SAIS DE COBRE /44/

À uma suspensão de brometo cuproso (54,3 mg; 0,38 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 0 °C, sob atmosfera de argônio, foi adicionado brometo de n-hexil magnésio (1,82 mmoles), preparado a partir da adição de brometo de n-hexila (300,3 mg, 1,82 mmoles) sobre magnésio (43,68 mg, 1,82 mmoles) em éter etílico anidro (5 mL) sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente, previamente resfriado a 0 °C. Em seguida adicionou-se o monotosilato (XII) (83 mg, 0,26 mmol) em tetraidrofurano (3 mL). A mistura reacional, lentamente atingiu a temperatura ambiente e permaneceu, sob agitação, durante 5 horas, após esse tempo foi interrompida pela adição de 10 mL de uma mistura (1:1), de NH₄OH (9:1) e solução saturada de NH₄Cl. As substâncias insolúveis foram removidas por filtração em celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo diluído em éter etílico (15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e após tratamento com sulfato de sódio anidro e remoção do solvente, por evaporação a pressão reduzida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 30% de éter etílico em hexano e resultando na recuperação do tosilato (XII) de partida (66,4 mg, 0,21 mmoles) com 80% de rendimento e obtenção do dímero C₁₂H₂₆ (61 mg, 0,364 mmoles) com 40% de rendimento.

A reação foi repetida mais 2 vezes variando-se o tempo para 12 e 24 horas mas essas condições também resultaram na recuperação do reagente de partida, ao lado da obtenção do dímero tal como descrito na primeira tentativa.

(4S, 5S) -2,2 DIMETIL-4-(HIDROXIMETIL) -5-PENTIL-1,3-DIOXOLANO
OU (2S, 3S) - 2,3-O-ISOPROPILIDENO-1-OCTANOL (XXIII) /14/



À uma suspensão de iodeto cuproso (857 mg, 4,5 mmoles) em éter etílico (10 mL) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de argônio e vigorosa agitação, foi adicionado gota a gota n-butil lítio em hexano (5,7 mL, 9,18 mmoles). A agitação permaneceu durante aproximadamente 30 minutos, tempo mínimo necessário para haver a formação do di-n-butil cuprato de lítio, observado pela mudança de coloração de amarelo para azul escuro, quando então a solução do tosilato (XII) (240 mg, 0,76 mmol) em éter etílico (0,5 mL) foi adicionado gota a gota a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A agitação permaneceu durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com solução aquosa de cloreto de amônio 10% (15 mL) e extraída com éter etílico. O extrato etéreo foi lavado com solução saturada de NaCl, tratado com sulfato de sódio anidro e concentrado a vácuo produzindo um resíduo, oleoso. Após cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com 15% de acetato de etila em hexano, forneceu 10% do álcool desejado (XXIII), 20% do composto iodado (XXIV), 20% da sulfona e 5% de um composto cuja estrutura não foi determinada, cujo o espectro de RMN ^1H (80 MHz) mostrou um multipeto na região característica de prótons olefínicos em 5,20 a 5,80 ppm.

A seguir estão citados o valor de $[\alpha]_D$ e os dados espectroscópicos do álcool (XXIII), do composto iodado (XXIV) e da sulfona (XXV).

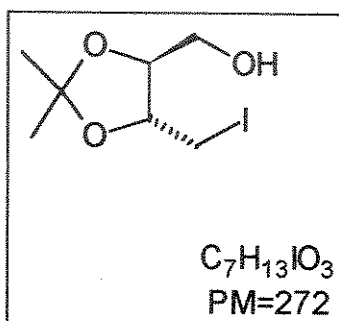
$[\alpha]_D^{25} = -25,20$ ($c=1,0$ CHCl_3), lit.: $-25,36$ ($c=2,32$, CHCl_3) /14/.

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 3482; 2986; 2933; 2860 1457; 1380; 1379; 1255; 1214; 1159; 1067cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,05-3,95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3,77-3,69 (m, 1H, HC-O); 3,54-3,45 (m, 1H, HC-O); 2,20 (s, 1H, OH); 1,43 (s, 3H, CH_3); 1,37 (s, 3H, CH_3) 1,36-1,28 (m, 8H, 4CH_2); 0,89-0,88 (t, 3H, CH_3) ppm

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ : 109,55; 79,34; 72,46; 66,32; 33,78; 31,88; 26,74; 25,42; 25,28; 22,63; 14,06 ppm

[(4R, 5S)-5-iodometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il]-
-METANOL (XXIV)



$[\alpha]_D^{25} = -17,3$ (c=5,7 CH_3OH); lit.: $[\alpha]_D^{25} = -17,3$ (c=4,83, CH_3OH) /30/

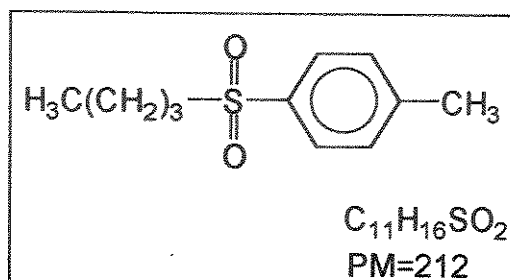
IV: ν_{NaCl} max = 3448; 2986; 2933; 2880; 1456; 1414; 1372; 1216; 1164; 1108; 1053; 857; 509 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,00-3,87 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C-O}$; HC-O); 3,74-3,70 (m, 1H, HC-O) 3,30 (d; 2H; $J=5,2\text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{-I}$); 2,16 (s; 1H; OH); 1,47 e 1,43 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 109,90 (C-2); 81,96 (C-4); 76,06 (C-5); 62,56 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 27,39 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$] 5,80 ($-\text{CH}_2\text{I}$) ppm

E.M. m/z =197 (25,6%); 169 (14%) 141 (37%); 127 (93%); 43 (100%)

n-BUTIL-TOLIL SULFONA (XXV)

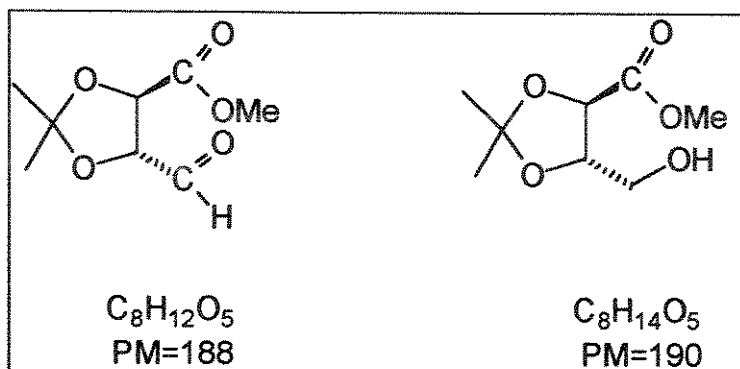


RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 7,78 (d, 2H, $J=8,3$ Hz); 7,36 (d, 2H, $J=7,7$ Hz); 3,06 ppm (t, 2H- $\text{CH}_2\text{-SO}_2$) 2,45 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-Ar}$); 1,67 (m, 2H); 1,38 (m, 2H) 0,88 (t, 3H, $J=7,2$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 144,80; 136,52; 130,08; 128,29; 56,80; 24,76; 21,65; 21,65 e 13,56 ppm.

E.M. $m/z = 212$ (M^+ , 2%), 157 (43%); 92 (100%)

(4R, 5R)-4-CARBOMETOXI-5-METANAL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XV) e (4R, 5S)-4-CARBOMETOXI-5-HIDROXIMETIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XVI)



a) REAÇÃO COM HIDRETO DE TRITERBUTÓXIDO DE LÍCIO E ALUMÍNIO (LTBAH) /33/

À uma solução de LTBAH (1,008 g, 4 mmoles) em tetraidrofurano (5 mL), a 0 °C, sob vigorosa agitação e atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de 2-3-O-isopropilideno-L-tartarato de dimetila (VI) (872 mg, 4 mmoles) em tetraidrofurano (5 mL), deixando-se sob agitação à mesma temperatura durante 6 horas. Após adição de uma solução saturada de sulfato de amônio, a mistura reacional foi extraída com éter etílico (5X30 mL). As fases etéreas combinadas foram tratadas com sulfato de sódio anidro e após eliminação do solvente, em evaporador rotativo, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 2% de metanol em clorofórmio. Recuperou-se 70% de éster de partida e obteve-se 20% de uma mistura composta de monoaldeído (XV) e monoálcool(XVI). Tentou-se separar a mistura por cromatografia sem contudo obter-se o resultado desejado.

A reação foi repetida prolongando-se o tempo de duração para 12 horas, mas o resultado permaneceu inalterado.

A seguir encontram-se os dados espectrais da mistura composta pelo monoaldeído (XV) e o monoálcool (XVI)

IV: ν NaCl_{max} 3480-3440; 3000, 2960, 2940, 1760, 1745, 1380, 1230 cm⁻¹

RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 9,60 (s, 1H, CHO); 4,60 (m, 6H); 3,85 (s, 6H); 1,55 -1,56 (2s, 12H, -(C(CH₃)₂)₂, cada) ppm

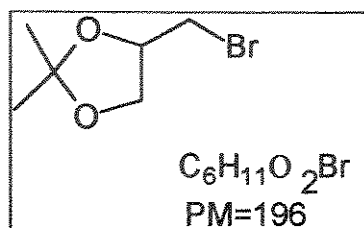
EM m/z (%): 173(M⁺. Me, 59%), 159(M⁺.-CHO, 100%), 141(56%); 129(M⁺.-CO₂Me 34%), 103(19%), 101(16%), 85(33%), 59([MeO-C= O]⁺, 39%).

b) REAÇÃO COM HIDRETO DE DIISOBUTIL ALUMÍNIO (DIBAH) /35/

À uma solução do éster 2,3-O-isopropileno-L-tartarato de dimetila (VI) (1,00 g, 4,6 mmoles) em tolueno (10 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob vigorosa agitação e atmosfera inerte de nitrogênio foi adicionado hidreto de diisobutil alumínio em hexano (4,6 mmoles 11,5 mL). A mistura reacional permaneceu a essa temperatura durante duas horas. Em seguida foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com éter etílico. Após purificação em coluna cromatográfica relâmpago de gel de sílica eluída com 2% de metanol em clorofórmio, 35% do diéster (VI) foi recuperado e a mistura aldeído/álcool foi obtida com 30% de rendimento.

A reação foi repetida várias vezes, prolongando-se o tempo de duração para 4 e 6 horas; sem contudo melhorar o rendimento.

Os dados espectroscópicos obtidos para a mistura aldeído/álcool foram idênticos aos descritos anteriormente na redução com LTBAH.

**2,2-DIMETIL-4-BROMOMETIL-1,3-DIOXOLANO OU
1-BROMOISOPROPILIDENO GLICEROL (VIII)****(a) OBTIDO A PARTIR DE ISOPROPILIDENO GLICEROL**

A uma suspensão de trifenilfosfina (1,064g; 4,1 mmoles) em acetonitrila anidra (4 mL) resfriada em banho de gelo, e mantida sob agitação, foi adicionado bromo (0,64g, 4 mmoles) gota a gota. O banho de gelo foi removido e a solução de isopropilideno glicerol (0,528g, 4 mmoles) em acetonitrila (2,0 mL) foi adicionada, por um período de 15 minutos, aproximadamente. Um leve aquecimento da mistura reacional, numa temperatura entre 40 e 50 °C, por 30 minutos dissolveu completamente o precipitado. Após a evaporação do solvente à pressão reduzida o resíduo foi destilado em Kugelrohr (64-65 °C/12 mmHg) e rendeu 45% do produto bromado, cuja estrutura foi confirmada por dados espectroscópicos de RMN 1H e E.M.

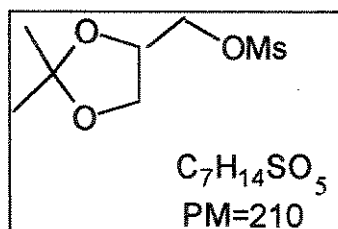
RMN 1H (80 MHz), CCl_4 , δ : 4,40-3,80 (m, 3H); 3,45-3,25 (m, 2H, CH_2Br); 1,45 (s, 3H) e 1,30 (s, 3H) ppm

E.M. m/z 181/179 (40%, M^+ - Me, 40%) 101 (13%), 72 (20%); 59 (20%) 43 (100%).

(b) OBTIDO A PARTIR DE 2,2-DIMETIL-4-p-TOSILOXIMETIL-
-1,3-DIOXOLANO /29/

À uma solução do composto tosilado (XI) (1,02g 3 mmoles) em acetona anidra (30 mL) adicionou-se brometo de lítio (92,8 mg, 10,66 mmoles). A mistura reacional, sob condições anidras e atmosfera de nitrogênio, foi refluxada durante 20 horas. A acetona foi evaporada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em éter etílico e lavado com água. O éter foi evaporado e o resíduo foi destilado (63-65 °C/12 mmHg), fornecendo 80% do produto bromado, cuja estrutura foi confirmada por dados espectroscópicos de RMN ^1H e E.M., concordantes com os descritos anteriormente.

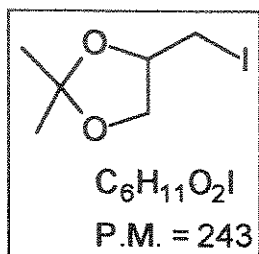
2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO 4-MESILOXIMETIL (IX)/28/.



À uma solução de isopropilideno glicerol (VII) (31,68 mg, 0,24 mmol) em benzeno (1 mL) foi adicionado cloreto de mesila (28 mg, 0,48 mmol) e trietilamina (35 mg), à temperatura ambiente, sob vigorosa agitação. Após 30 minutos a mistura reacional foi diluída com éter etílico (20 mL), lavada com água, tratada com sulfato de sódio e o solvente evaporado a pressão reduzida para produzir o composto mesilado (IX) em rendimento quantitativo.

RMN ^1H (60 MHz; CCl_4) δ : 3,8-4,2 (m,5H); 3,0 (s, 3H); 1,37 (s,3H); 1,40 (s,3H)

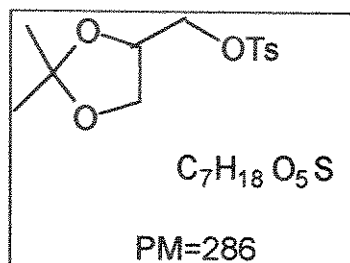
2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO-4-IODOMETIL (X) /28/



Uma solução do mesilado (IX) (21 mg, 0,1 mmol) e iodeto de sódio (75 mg, 0,5 mmol) em acetona (1,5 mL) foi mantida com agitação à temperatura ambiente, durante 20 horas. Após tratamento usual; a análise de CCD e o espectro de 1H RMN (60 MHz) revelaram que havia uma mistura do reagente mesilado (IX) e do produto iodado (X). A integração do espectro de RMN 1H (60 MHz) mostrou que a proporção dos produtos (IX) : (X) foi de 2:1.

2,2-DIMETIL-4-p-TOLUENOSULFONILOXIMETIL-1,3-DIOXOLANO(XI)

/23/



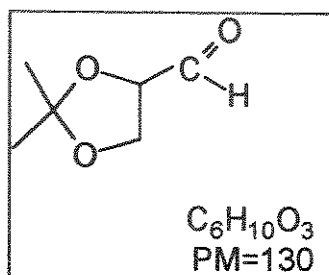
À uma solução de isopropilideno glicerol (5,0 g, 0,038 mol) em piridina (55 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (7,25 g 0,38 mol), sob vigorosa agitação. A temperatura da reação foi mantida a 0 °C durante 2 horas , e a temperatura ambiente durante 16 horas. Após esse tempo foi adicionado gelo (50 g). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 vezes 100 mL) e os extratos etéreos foram lavados repetidamente com solução aquosa de sulfato de cobre 10% até a lavagem permanecer levemente azul /52/. O extrato etéreo foi seco sob sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto em coluna de gel de sílica utilizando como eluente 2% de metanol em diclorometano, rendeu 94% do produto tosilado, cuja estrutura foi confirmada por dados espectroscópicos de IV, RMN 1H , e E.M.

I.V. ν_{NaCl} max 2990, 2980, 1600, 1380, 1250, 1190, 1180 e 900 cm^{-1}

RMN 1H (80 MHz) CCl_4 , δ =7,80 (d, 2H); 7,36 (d, 2H); 4,20-3,80 (m, 5H); 2,45 (s,3H); 1,35 (s,3H); 1,30 (s, 3H).

E.M. m/z 271 (M^+ -Me,44%), 155 (37%); 101 (87%); 91 (69%) e 43(100%)

2,3-ISOPROPILIDENO GLICERALDEIDO (XVIIIr)



(a) OXIDAÇÃO DE SWERN /37/

À uma solução de cloreto de oxalila (0,11 mL, 1,1 mmoles) em diclorometano anidro (2,5 mL) mantida sob atmosfera inerte de nitrogênio a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se dimetilsulfóxido anidro (0,15 mL, 2,4 mmoles). Após agitação por 10 minutos, adicionou-se o álcool, isopropilideno glicerol, (132 mg, 1 mmol) diluído em diclorometano (0,5 mL) e manteve-se a agitação durante 30 minutos a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, quando então foi adicionada a trietilamina (0,7 mL, 5 mmoles). Após agitação durante 15 minutos, adicionou-se água destilada (3 mL) e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (5X10 mL). Os extratos orgânicos reunidos foram submetidos a tratamento usual para fornecer o produto bruto, após cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com 5% de metanol em diclorometano, forneceu a mistura aldeído/hidrato com 60% de rendimento, cujos dados espectrais encontram-se a seguir.

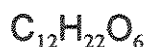
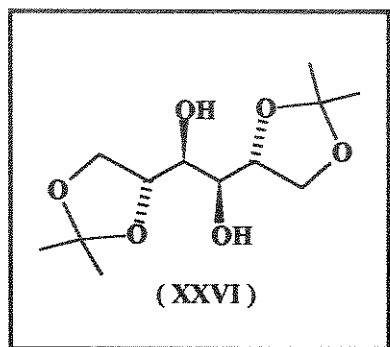
I.V. ν_{NaCl} max 3400; 2990; 2960; 1730; 1370; 1280; 1210; 1120; 850 cm^{-1}

RMN ^1H (80 MHz), CDCl_3 δ : 9,66 (d, 1H); 4,40-3,80 (m, 6H); 3,45 (s, 2H); 1,45-1,30 (4s, 12H)

(b) REAÇÃO DE OXIDAÇÃO COM PDC /36/

À uma solução de isopropilideno glicerol (132 mg, 1 mmol) em diclorometano (1,5 mL) anidro, adicionou-se PDC (564 mg, 1,5 mmoles), e deixou-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. A seguir adicionou-se éter etílico (10 mL) e a mistura reacional foi filtrada numa coluna cromatográfica de gel de sílica. Após evaporação do solvente e purificação do produto bruto em cromatografia de placa preparativa de gel de sílica, eluída com 2% de metanol em diclorometano recuperou-se 85% do isopropilideno glicerol de partida e obteve-se apenas 5% da mistura aldeído/hidrato, cujos dados de IV e RMN ^1H foram concordantes com aqueles obtidos para o mesmo composto descrito na reação anterior (oxidação de Swern).

(+)-1,2:5,6 -DI-O-ISOPROPILIDENO-D-MANITOL (XXVI)



P.M. = 262

A uma solução de cloreto de zinco (67,39 g; 0,495 mol) em 500 mL de acetona, adicionou-se D-Manitol (50 g ; 0,275 mol) e deixou-se sob agitação, a 0 °C por 30 minutos e à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida adicionou-se 250 mL de clorofórmio e 250 mL de solução saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 150 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução de hidróxido de amônia 5 % (2 x 500 mL) e tratada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado à vácuo e ao resíduo foi adicionado éter de petróleo. A mistura foi aquecida até ebulição durante 30 minutos. O manitol que não reagiu, permaneceu insolúvel no éter de petróleo e foi removido por filtração a quente. Com o resfriamento do éter de petróleo houve cristalização e após filtração obteve-se o produto cristalino (XXVI) com 55 % de rendimento.

Ponto de fusão = 117 - 118 °C, lit. : 117 - 119 °C. /63/

$[\alpha]_D^{20} = +1,9$ (c = 2,5, CH₃OH), lit. : +1,9 (c = 1,74, CH₃OH). /64/

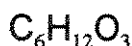
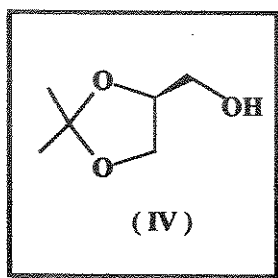
IV : $\nu_{\text{KBr max}}$ 3405; 3280; 1382; 1372; 1260; 1210; 1160; 1070; 860 cm⁻¹

RMN ¹H (80 MHz; CDCl₃) δ : 4,22 - 3,98 (m, 6H, prótons ligados a C₁, C₃, C₄ e C₆); 3,75 (t, 2H, H₂ e H₅); 2,70 (d, 2H, OH); 1,42 e 1,36 [2s, 12H, 2 C(CH₃)₂] ppm.

RMN ^{13}C (25,2 MHz; CDCl_3) δ : 109,23 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 76,58 (d, C_3 e C_4); 71,50 (d, C_2 e C_5); 66,94 (t, C_1 e C_6); 26,85 (q, 2 CH_3 gem.) e 25,92 (q, 2 CH_3 gem.) ppm.

E.M. m/z (%) : 247 (18%); 189 (10%); 131 (7%); 101 (100%); 59 (36%); 43 (54%).

(2S)-(+)-1,2-O-ISOPROPILIDENOGLICEROL (IV) /59, 65, 66/.



P.M. = 132

A uma suspensão de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-Manitol (30 g, 112,7 mmols) em solução aquosa de bicarbonato de sódio (5 %, 300 mL), sob agitação, a 0 °C, adicionou-se uma solução de periodato de sódio (29,4 g, 137,4 mmols) em água (90 mL), gota a gota. A agitação foi mantida durante 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado etanol (1 l), para precipitar o iodato de sódio, removido do meio reacional por filtração.

O filtrado, contendo R-gliceraldeído, foi resfriado a 0 °C, tratado com boroidreto de sódio (8,52 g, 225,2 mmols) e mantido sob agitação durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado a um volume de aproximadamente 200 mL. Adicionou-se clorofórmio (200 mL), ácido acético foi adicionado cautelosamente, a 0 °C com agitação, até pH 8. Após 10 minutos, a mistura foi extraída com clorofórmio (6 x 200 mL). Os extratos reunidos foram tratados com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob vácuo, fornecendo o álcool (IV) bruto, o qual

após destilação em aparelhagem Kugelrhor foi obtido com 85 % de rendimento.

Ponto de Ebulição = 105 - 110 °C (71 mmHg), lit. : 82 °C (13 mmHg). /67/

$[\alpha]_D^{20} = +14,7$ (puro), lit. : $+14,5$ (puro). /66/

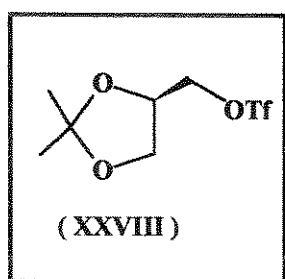
IV : $\nu_{\text{NaCl}_{\text{max}}}$ 3450; 2990; 2940; 1382; 1372; 1215; 1155 cm^{-1}

RMN ^1H (80 MHz; CDCl_3) δ : 4,40 - 3,55 (m, 5H); 2,80 (sl, 1H, OH); 1,45 e 1,39 (2s, 6H, 2 CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (25,2 MHz; CCl_4) δ : 108,89; 76,73; 66,83; 63,13; 27,27 e 26,94 (2 CH_3 gem.) ppm.

E.M. m/z (%) : 131 ($\text{M}^+ - 1$, 1%); 117 (53%); 101 (45%); 61 (32%); 59 (38%); 57 (53%) e 43 (100%).

(S)-4-TRIFLATO-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (XXVIII) /44/



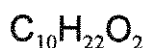
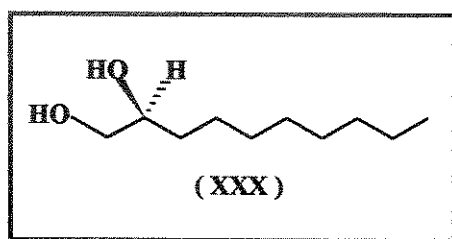
P.M. = 264

A uma mistura do álcool isopropilideno glicerol (IV) (264 mg, 2 mmols) e trietilamina (654 mL) em diclorometano (5 mL) a -15 °C, sob agitação e atmosfera de nitrogênio, adicionou-se anidrido triflico (500 mL) em diclorometano (2 mL) mantendo-se a mistura reacional sob agitação

por 20 minutos à mesma temperatura. Após diluição com diclorometano (5 mL), e tratamento usual da mistura, obteve-se o produto bruto, o qual foi seco azeotropicamente com tolueno e usado imediatamente na reação de Grignard, descrita a seguir.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 4,50 - 4,45 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-5$); 4,43 - 4,38 (m, 1H, H-4); 4,18 - 4,11 (dd, 1H, H-8a ou H-8b, $J_{\text{gem}} = 9,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 6$ Hz); 3,89 - 3,85 (dd, 1H, H-8a ou H-8b, $J_{\text{gem}} = 9,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,7$ Hz); 1,45 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-7$); 1,39 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-6$) ppm.

(S)-(-)-1,2-DECANODIOL (XXX) /68/



P.M. = 174

A uma suspensão de iodeto cuproso (89,3 mg, 0,46 mmol) em tetraidrofurano, a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação foi adicionado uma solução de brometo de n-heptil magnésio¹ (~ 4 mL, 2,7 mmols) seguida pela introdução de uma solução do triflato (XXXI) em tetraidrofurano (3 mL). Durante a reação uma substância insolúvel preta foi gradualmente depositada. Após agitação durante 2 horas a 0 °C, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e o produto bruto foi extraído com éter etílico (4 x 10 mL). Sem prévia purificação o acetal (XXIX) foi dissolvido em metanol (6 mL) e ácido clorídrico 1 N (4 mL) foi adicionado. A mistura reacional permaneceu a temperatura ambiente durante 10 horas, sob agitação. O metanol foi removido a vácuo e a fase

¹Este reagente foi preparado *in situ* a partir da reação de brometo de n-heptila e magnésio em éter etílico anidro.

aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída com éter etílico (6 x 10 mL). Após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 10 % de metanol em clorofórmio obteve-se o S - 1,2 - decanodiol (XXX), com 16 % de rendimento.

Ponto de fusão = 46 - 49 °C, lit. : 48 - 50 °C. /69/

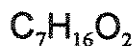
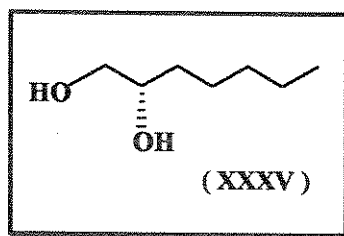
$[\alpha]_D^{20} = -16,0$ (c = 5,3, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D^{22} = -12,2$ (c = 0,58, CH_3OH). /69/

IV : $\nu_{\text{NaCl}_{\text{max}}}$ 3225; 2918; 2850; 1468; 1098; 1074 e 873 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 3,70 [m, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$]; 3,65 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,7$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,45 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,7$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 2,91 (sl, 2H, troca com D_2O); 1,43 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ α ao $-\text{CHOH}$); 1,30 (sl, 12H, 6 x CH_2); 0,88 (t, 3H, 6 Hz, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 72,27; 66,67; 33,01; 31,73; 29,53; 29,39; 29,13; 25,44; 22,51 e 13,94 ppm.

(S)-(-)-1,2-HEPTANODIOL (XXXV) /58/



P.M. = 132

A uma solução do acetonídio (XXII) (1,72 g, 0,1 mol) em metanol (10 mL) adicionou-se ácido clorídrico (1N, 15 mL) mantendo-se a mistura reacional sob refluxo durante 4 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída com

éter etílico (6 x 10 mL). Os extratos reunidos foram tratados com sulfato de sódio anidro e a eliminação do solvente levou ao produto bruto, o qual após cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com um gradiente éter de petróleo / éter etílico forneceu o diol (XXXV) com 95 % de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -15,40$ ($c = 2,0$, EtOH), lit. : $-15,20$ ($c = 1,67$, EtOH). /73/

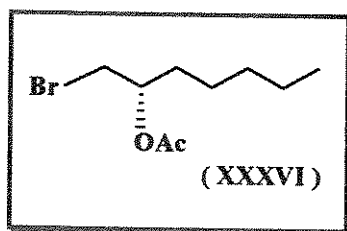
IV : $\nu_{\text{NaCl max}}$ 3362; 2956; 2860; 1459; 1072; 1027 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 3,8 (sl, 2H, troca com D_2O , 2 x OH); 3,67 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 3,60 (dd, 1H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 3,40 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz e $J_{\text{vic}} = 7,8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 1,40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}$); 1,38 (m, 6H, 3 x CH_2); 0,90 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3) ppm.

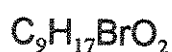
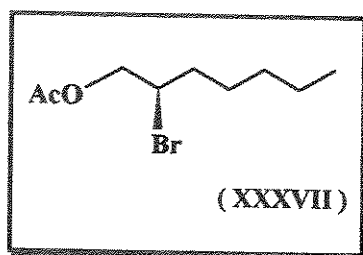
RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 72,33; 66,65; 33,00; 31,81; 25,23; 22,50; 13,92 ppm.

E.M. m/z (%) : 101 (M^+ , $-\text{CH}_2\text{OH}$); 83 (100%); 61 (M^+ , $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 55.

(S) - 2 - ACETOXI - 1 - BROMOEPTANO (XXXVI)



e (R) - 1 - ACETOXI - 2 - BROMOEPTANO (XXXVII) /73, 74, 75/



Uma solução de ácido bromídrico em ácido acético (8,1 g, 34,2 mmols) foi adicionada ao diol (XXXV) (1,5 g, 11,4 mmols), sob agitação em banho de gelo. Após 5 minutos, o banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação durante 30 minutos. Após adição de água (25 mL) a solução foi neutralizada com carbonato de sódio e extraída com éter etílico (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram tratados com sulfato de sódio anidro. Após eliminação do solvente à pressão reduzida obteve-se o produto bruto, o qual por purificação em coluna cromatográfica relâmpago de gel de sílica eluída com diclorometano forneceu a mistura de (XXXVI) + (XXXVII), com 85 % de rendimento respectivamente na proporção de 94 : 6 conforme integração do espectro de ressonância de próton.

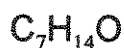
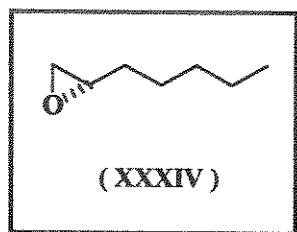
IV : $\nu_{\text{NaCl}_{\text{max}}}$ 2956; 2931; 2860; 1743; 1372; 1235; 1025; 604 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 5,00 (quint., 1H, $J = 5,2$ Hz); 3,54 - 3,48 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,5$ Hz); 3,45 - 3,40 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz e $J_{\text{vic}} = 5,4$ Hz); 2,09 (s, 3H); 1,68 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 0,89 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 170,71; 72,60; 34,29; 32,53; 31,52; 24,76; 22,49; 21,05; 13,97 ppm.

E.M. m/z 176 (2 %); 157 (2 %); 97 (33 %); 55 (55 %); 43 (100 %).

(S)-(-)-1,2-EPOXIEPTANO (XXXIV) /73/



P.M. = 114

Uma solução de hidróxido de potássio (120 mg) em metanol (1 mL), foi adicionada à mistura de regioisômeros: (S)-2-acetoxi-1-bromoeptano (XXXVI) e (R)-1-acetoxi-2-bromoeptano (XXXVII) (536,4 mg, mmols). Após 20 minutos, adicionou-se água para dissolver o brometo de potássio e a solução foi extraída com pentano (5 x 10 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio e tratados com sulfato de sódio anidro. O solvente foi eliminado através de destilação cuidadosa utilizando-se uma coluna de Vigreux. O resíduo oleoso incolor foi obtido com rendimento quantitativo.

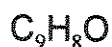
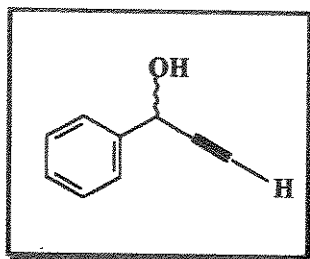
$[\alpha]_D^{20} = -15,1$ ($c = 2,0$, EtOH); lit. : $-14,0$ ($c = 2,3$, EtOH) /73/, $[\alpha]_D^{20} = -15,6$ ($c = 1,8$, EtOH) /76/

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 2,93 - 2,88 (m, 1H, -CH, C-2); 2,76 - 2,73 (dd, 1H, - CH_2 , C-1, $J_{\text{gem}} = 5,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,0$ Hz); 2,48 - 2,45 (dd, 1H, - CH_2 , C-1, $J_{\text{gem}} = 5,5$ Hz e $J_{\text{vic}} = 2,8$ Hz); 1,56 - 1,41 (m, 2H, - CH_2 , C-3); 1,37 - 1,24 (m, 6H, - CH_2 , C-4, C-5 e C-6); 0,92 - 0,84 (t, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 52,38; 47,08; 32,44; 31,61; 25,62; 22,56; 13,94 ppm.

E.M. m/z (%) : 99 (M^+ , Me, 2%); 71 (M^+ , -COMe, 100 %); 67; 56; 41.

1-FENIL-2-PROPIN-1-OL (XXXVIII) /77/



Em um balão contendo amônia líquida (± 21 mL), mantido na faixa de temperatura entre -45 e -50 °C, sob agitação, borbulhou-se acetileno². O fluxo do gás foi controlado através de um borbulhador contendo óleo mineral. Lítio (96,6 mg, 14 mmols) foi introduzido durante 20 a 30 minutos, lentamente em uma velocidade tal que a cor azul não permaneceu uniforme. Quando 80% do metal foi adicionado, interrompeu-se o fluxo de gás acetileno e adicionou-se lentamente o metal restante mantendo-se a agitação até o desaparecimento da coloração azul, quando a solução tornou-se incolor. A esta solução foi borbulhado mais acetileno, sob vigorosa agitação, durante 5 min., mantendo-se ainda a temperatura entre -45 e -50 °C. Subsequentemente, adicionou-se benzaldeído (106,12 mg, 1 mmol) dissolvido em tetraidrofurano (1 mL), no intervalo de 5 min. O banho de resfriamento foi removido. Em seguida a amônia foi eliminada, colocando-se a reação em um banho de água a 40 °C, e uma solução de cloreto de amônio (250 mg) em água (5 mL) foi cuidadosamente adicionada. A mistura foi extraída com éter etílico (5 x 10 mL). Os extratos foram tratados com sulfato de sódio anidro e subsequentemente concentrados a vácuo. O produto bruto, após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com um gradiente éter de petróleo / diclorometano, forneceu 35 % do álcool (XXXVIII), cuja estrutura foi

²Para eliminar a acetona do acetileno, o gás passou por 5 traps resfriados a -78 °C (gelo seco / acetona), antes de ser borbulhado na mistura reacional.

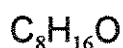
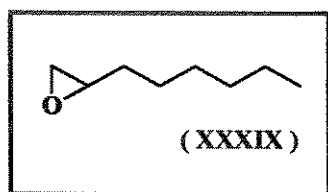
confirmada por comparação de seus dados espectroscópicos com os descritos na literatura. /78/

IV : $\nu_{\text{NaCl}_{\text{max}}}$ 3406; 3293; 3063; 2118; 1628; 1493; 1454; 1277; 1192; 1023; 947; 699 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 7,55 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,39 (m, 3H); 5,50 (s, 1H); 2,60 (s, 1H); 2,40 (1s, 1H, troca com D_2O) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 140,00; 128,66; 128,53; 126,57; 83,47; 74,81; 64,39 ppm.

1,2 - EPOXIOCTANO (XXXIX) /79/

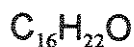
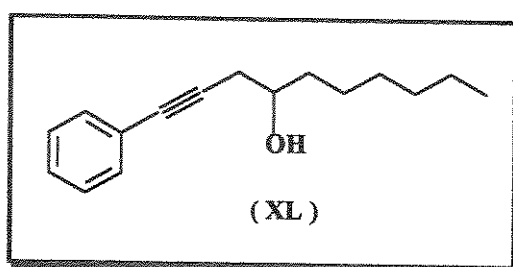


P.M. = 128

A uma solução de 1-octeno (0,5g, 4,4 mmols) em diclorometano (20 mL), sob agitação a temperatura ambiente, adicionou-se ácido metacloroperbenzóico (1,78g, 8,8 mmols). A mistura permaneceu nestas condições durante 1,5 horas. Em seguida, foi filtrada em funil da placa porosa contendo alumina neutra. O filtrado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 20 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e após eliminação do solvente a pressão reduzida forneceu o epóxido (XXXIX) com 80% de rendimento.

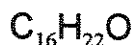
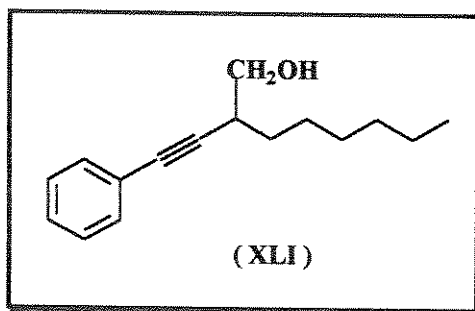
RMN ^1H (80 MHz; CDCl_3) δ : 2,95 - 2,80 (m, 1H); 2,78 - 2,60 (dd, 1H, H-1, $J_{\text{gem}} = 6,0$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,0$ Hz); 2,45 - 2,30 (dd, 1H, H-1', $J_{\text{gem}} = 6,0$ Hz e $J_{\text{vic}} = 3,2$ Hz); 1,50 - 1,20 (m, 10 H); 0,90 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz).

1-FENIL-1-DECIN-4-OL (XL)



P.M. = 230

1-FENIL-1-DECIN-4-METANOL (XLI) /81/



P.M. = 230

Uma solução de n-butil lítio em hexano (1,6 mL, 3 mmols) foi adicionada a uma solução de fenilacetileno (306 mg, 3 mmols) em tetraidrofurano (4 mL) a -78°C , sob atmosfera de argônio e agitação. A

mistura permaneceu sob agitação por 10 min. Adicionou-se trifluoreto de boro eterato (0,4 mL) e a agitação permaneceu por mais 10 minutos. Em seguida adicionou-se uma solução de 1,2-epoxioctano (256 mg, 2 mmols) em tetraidrofurano (2 mL) e após agitação durante 30 min. a -78°C , a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e tratada com sulfato de sódio anidro. Após a eliminação do solvente e purificação do produto bruto por cromatografia de placa preparativa acelerada radialmente (cromatotron), utilizando-se como eluente um gradiente de éter de petróleo / acetato de etila, obteve-se 30 % de rendimento da mistura de regioisômeros (XL) e (XLI) na proporção de 9:1, conforme determinado através da integração dos respectivos espectros de RMN ^1H .

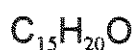
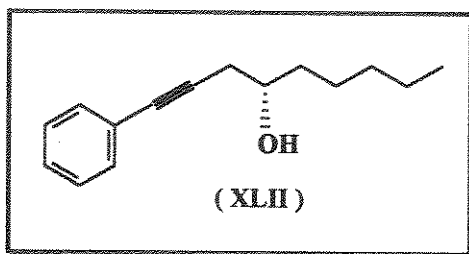
IV : $\nu_{\text{NaCl}_{\text{max}}}$ 3379; 3060; 2928; 1598; 1490; 1465; 1442; 1377; 1125; 912 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 7,43 - 7,25 (2m, 5H, aromáticos); 3,82 (quinteto, 1H, $J = 5,5$ Hz, $-\text{HC}-\text{OH}$); 2,69 - 2,50 (2dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 16,6$ Hz, $J_{\text{vic}} = 4,8$ Hz, e $J_{\text{gem}} = 16,6$ Hz, $J_{\text{vic}} = 6,6$ Hz, CH_2 , C-3); 2,00 (sl, 1H, $-\text{OH}$); 1,61 - 1,56 (m, 2H, $-\text{CH}_2$, C-5); 1,30 (sl, 8 H, 4 x $-\text{CH}_2$); 0,89 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 131,72; 128,31; 127,97; 123,45; 86,21; 83,00; 70,19; 36,30; 31,68; 29,13; 28,30; 25,49; 22,49; 13,96.

E.M. m/z (%) : 230 (M^+ , 2 %); 116 (M^+ , 100%).

(S)-1-FENIL-1-NONIN-4-OL (XLII) /81/



P.M. = 216

Uma solução de n-butil lítio em hexano (0,8 mL, 1,5 mmols) foi adicionada a uma solução de fenilacetileno (153 mg, 1,5 mmols) em tetraidrofurano (2 mL) a -78 °C sob agitação e atmosfera de argônio. A mistura permaneceu sob agitação durante 10 min. Então, trifluoreto de boro eterato (0,2 mL) foi adicionado e a agitação permaneceu por 10 min. a -78 °C. Em seguida adicionou-se uma solução de 1,2 - epoxieptano (114 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) e após agitação durante 30 min. a -78 °C, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de cloreto de amônia. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e tratada com sulfato de sódio anidro. Após eliminação do solvente e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com 15 % de acetato de etila em éter de petróleo obteve-se 70 % (91:9) de rendimento da mistura regioisômeros (XLII) e (XLIII), na proporção de 9:1, conforme determinado através da integração dos respectivos espectros de RMN ^1H .

IV: $\nu_{\text{NaCl max}}$ 3374; 3056; 2930; 2858; 2247; 1598; 1490; 1466; 1442; 1378; 1124; 1070; 1028; 691; 526; 500 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ : 7,34 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,25 (m, 3H, H-3', H-4', H-5,); 3,82 (quint, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-4); 2,68 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,7$ Hz, $J_{\text{vic}} = 4,8$ Hz, H-3); 2,50 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,7$, $J_{\text{vic}} = 6,6$ Hz, H-3'); 2,07 (sl, 1H, OH); 1,58 (m, 2H, H-5); 1,34 (m, 6H, H-6, H-7, H-9); 0,92 (t, 3H, 6,7 Hz, H-9) ppm

RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3) δ : 131,70; 128,30; 127,95; 123,45; 86,22; 82,98; 70,19; 36,24; 31,65; 28,27; 25,20; 22,48; 13,89 ppm

E.M. m/z (%) : 216 (27%); 116(100%); 115(46%); 83(9%); 55(27%).

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- VIEIRA, D. M. *Poliacetilenos de Lobélia e Siphocampylus*. Campinas-Unicamp I.Q. 1986, 263 p. Tese de Doutorado.
- 2- NUNES JR., Vilardes. *Poliacetilenos do Gênero Pterocaulon*. Campinas-Unicamp I.Q.1988, 161 p. Tese de Mestrado.
- 3- SCHNÜRRENBARGER, P., Hungerbuhler, E. e SEEBACH, D. *Total Synthesis of (+)-Colletodiol from (S,S)-Tartrate and (R)-3-Hidroxybutanoate*. Liebigs Ann. Chem., 733-744 (1987).
- 4- IIDA, H. Yamazaki, N. e Kibayashi, C.; *Total Synthesis of (+) Nojirimycin and (+)-1-Deoxynojirimycin*. J. Org. Chem. **52**, 3337-3342 (1987).
- 5- a) SCHMIDT, U., Lieberknecht, A., Griesser, H., Jung, G., Metzger, J. *Amino Acids and Peptides; 75 Synthesis of di and Trihydroxyamino Acids - Construction of lipophilic Tripalmitoyldihydroxy- α -Amino Acids*. Synthesis, 49-55 (1991).
b) SCHMIDT, U., Lieberknecht, A., Griesser, H., Utz, R., Beuttler, T. e Bartkowiak, F.; *amino Acids and peptides; Synthesis of Biologically Active Cyclopeptides; total Synthesis of Chalmidocin*, Synthesis; **5**, 361-366(1986).
- 6- YADAV, J. S. Reddy, S. e JOSHI, B. V.; *A Convenient reduction of Alkylated tosylmethillsocyanides: Aplications for the syntesis of natural products*. Tetrahedron **44**, 7243-7254 (1988).
- 7- MEYER, H. H. *Synthese von (-)- (1S, 7S)-exobrevicominaus(+)(2R,3R)weinsäurediethylester*. Liebigs Ann. Chem., 732-736 (1977).
- 8- MORI, K. E TAMARA, S. *Stereocontrolled Synthesis of all of the four possible stereoisomers of Erythro-3,7-dimethylpentadec-2-yl Acetate and propionate, the sex pheromone of the pine sawflies*. Tetrahedron **35**, 1279-1284 (1979).
- 9- KRIEF, A., DUMONT, W., PASSAU P. and LECOMTE, Ph.; *Stereoselective Synthesis of methyl (1R) Trans- and (1R) cis-Hemicaronaldeides from natural tartaric acid: aollethrin and deltamethrin insecticides*. Tetrahedron, **45**, 3039-3052(1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 10- KRIEF, A., Dumont, W. e Passau, P.; *From Tartaric Acid to the Most Biologically active insecticides*. Tetrahedron Lett. **29**, 1079-1082 (1988).
- 11- HATAKEYAMA, S., SAKURAI, K., SAIJO, K. e TAKANO, S.; *Enantioselective Synthesis of (6S, 7S, 9R, 10R)-6,9-Epoxy-nonadec-18-Ene-7,10-diol, A Marine Natural Product*. Tetrahedron Lett. **26**, 1333-1336 (1985).
- 12- FUKUZAWA, A. SATO, H., MIAMOTO, M. e MASSAMUNE, T.; *Synthesis of (6S, 7S)trans-laurediol and its [9, 10-²H₂]- Analogue*. Tetrahedron lett. **27**, 2901-2902 (1986).
- 13- BRIGGS, A. M. e HAINES, A. H.; *Synthesis of 4-hidroxi-2,5-Dimethylfuran-3(2H)- one (Furaneol) from (2R, 3R) - Tartaric Acid*. J. Chem. Soc. Perkin trans I, 795-798 (1985).
- 14- SUEMUNE, H., HARABE, T. e SAKAI, K. *Synthesis of Unsaturated Trihydroxi C-18 Fatty Acids Isolated from Rice Plants Suffering from Rice Blastdisease*. Chem Pharm. Bull., **36** , 3632-3637 (1988).
- 15- FUJIMOTO, Y., SATOH, M., TAKEUCHI, N. e KIRISAWA, M. *Synthesis and absolute Configurations of the Cytotoxic Polyacetilenes Isolated from the Callus of Panax ginseng*. Chem. Pharm. Bull., **38**, 1447-1450 (1990).
- 16- KOTSUKI, H., KADOKA, I. e OCHI, M. *An Efficient Method for the Alkylation of Chiral Triflates with Alkynyllithium Reagents. A Highly Concise Total Synthesis of (+)-Panaxacol*. Tetrahedron Lett. **31**, 4609-4612 (1990).
- 17- MAGALHÃES, A. F., VIEIRA, D. M., MAGALHÃES E. G. e SHEPHERID, G. J.; *C14 Polyacethylenes from Brazilian Lobelioiadeae*. Phytochemistry, **26**, 3827-3830 (1988).
- 18- MAGALHÃES, E. G. e DUARTE, L.H.G. *Estudo Químico de Dendropanax Cuneatum Araliaceae*. VII Encontro Interno Estudantil de Pesquisas, Livro Resumo p. 91, UNICAMP (1990).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 19- MAGALHÃES, A. F., MAGALHÃES, E. G., LEITÃO FILHO, H. F. e NUNES JR., V. *Polyacetylenes of Brazilian Species of Didymopanax (Araliaceae)*. Biochemical Systematics and Ecology, **20**, 783-784 (1992).
- 20- BENTLEY, R. K.; EART, R. H. J.; ROSS, R.A.M. e THALER, V. *Natural Acetylenes. Part XXXVI. Poliacetylenes from the Lobeliaceae Plant Family. A C14 Eneidyne Triol from Lobelia cardinalis L.*, J. Chem. Soc. Perkin I, **2**, 140-144 (1973).
- 21- MUSICH, J. A. e RAPOPORT, H.; *Synthesis of Anthopleurine. the alarm pheromone from anthopleura elegantissima*. J. Am. Chem Soc. **100**, 4865- 4872 (1978).
- 22- FEIT, P. W.; *1,4-Bismethansulfonates of the Stereoisomeric butanetetraols and related compounds* J. Med. Chem., **7**, 14-17 (1964).
- 23- HOLY, A.; *Stereospecific Synthesis of isomeric 4-Substituted 9-(2,3-Dihydroxybutyl Adenines*. Collect. Czech. Chem Commun., **47**, 173-189 (1982).
- 24- AHMED, M., BARLEY, G. C., HEARN, M. T. W., EWART, R. H. J.; THALLER, V. e YATES, J. A. *Natural Acetilenes. Part XLIII. Poliacetylenes from cultures of the fungus Fistulina Pallida* J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1981-1987(1974).
- 25- MAGALHÃES, A. F. e THALLER, V.; Comunicação Pessoal.
- 26- LUTTIKI, R. M. W. *A Convenient preparation of a, a'- Dibromoalkynes from alkinediols*. Synthesis, 255-256 (1975).
- 27- RAUF, M. A., AFRAN, M. e FARAHATAZIZ *Excess Molar Volumes of (N,N- dimethyl Formamide + an aliphatic Alcohol) at 298, 15K*, J. Chem. Thermodynamics, **15**, 1021-1023(1983).
- 28- OIKAWA, Y. NISH, T. e YONEMITSY, O., *Chirol Synthesis or Polyketide-Derived Natural Products. part I. Synthesis of Left-hand Segment with Six Consecutive Chiral Center of dihidrocrytonalide A for the Total Synthesis of Eritromycin A from D- Glucose* J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 7-14 (1985).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 29- BIRD, P. R. e CHADHA, J. S. *The Synthesis of Diacyl- L- 1- Glicerol Bromohidrins (Intermediates in the Synthesis of phosphatidic acids)*, Tetrahedron Lett. **38**, 4541 -4546(1966).
- 30- MEYER, H.; SEEBACH, D., *Synthese Einiger Pilzmetabolite Mit 4-Methoxy-5,6-Dihydro 2 -Pyrone-Struktur*. Liebigs Ann. Chem., 2261-2278 (1975).
- 31- VHIHRAS, J., PIRRIOT, J. e NORMANI J. F. *A New Easy Route to 1-Alkynes and Disubstituted Alkynes by a 1-Carbon Atom Chain Elongation of Bromoalkanes*. Synthesis, 502-504 (1979).
- 32- BOHOLMANN, F. e HERBERT, P. *Synthesen der Polyini aus centaurea rethenica L.* Chem. Ber., **92**, 1319(1959).
- 33- VALVERDE, S., HERRADON, B., ROSENAL, R. M. e LOMAS, M. M. *Preparation of (4R, 5S)-(5-methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4 ylmethyl) - phosponium iodide. A Synthetic Approach to Olguine Further Model Studies*. Can. J. Chem., **65**, 332-338 (1987).
- 34- BROWN, H. C., WEISSMAN, P. M. e YOON, N. M.; *Selective Reductions IX Reaction of Lithium Aluminium Hydride with selected Organic Compounds. Containing represen-tative Functional groups*. J. Amer. Chem. Soc., **88**, 1458-1463 (1966).
- 35- ZAKHARKIN, L. I. e KHORLINA, I. M. *Reduction of Esters of Carboxylic Acids into Aldheydes with diisobutilaluminium hidride*. Tetrahedron Lett **14**, 619-620 (1966).
- 36- COREY, E. J. e SCHIMIDT, G. *Useful Producers for the Oxidation of Alcohls involving Pyridium Dichromate in Aprotic Media*. Tetrahedron Lett. **5**, 399-402 (1979).
- 37- SWERN, D. e OMURA, K.; *Oxidation of Alcohols by Activated Dimethil Sulfoxide a Preparative., Steric and Mechanistic Study*; Tetrahedron **34**, 1651-1660 (1978).
- 38- HORII, s., FUKASE , H. e KAMEDA, Y.; *Stereoselective Conversion of Valienamine and and validamine into valiolamine*. Carbohydr. Res. **143**, 185-200 (1985).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 39- POTTIE, M., EYCKEN, J. V. & VANDEWALLE, *The Synthesis or optically Active Derivatives of erythritol*. *Tetrahedron Asymmetry*, **2** 329-330 (1991).
- 40- MUKAIYAMA, T.; SUZUKI, K. e YAMADA, T.; *4-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidene-L-Threose-A new and useful Building Bloc for the Syntheses of L-Sugars*. *Chem. Lett.*, 929-932 (1982)
- 41- SEEBACH, D. & HUGERBUHLER, E. *Chirale eletrophile Synthesebausteine mit vier verschiedenen funktionelen Gruppen aus Weinsäure, 2,3-and 3,4-epoxy-butandiolderivate in allen vier stereoisomeren Formen*. *Helv. Chim. Acta*, **64**, 687-702(1981).
- 42- SCHLOSSER, M. & CHRISTMANN, K.F. *Mechanismus und Stererochemie der Wittig-Reaktion-* *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **708**, 1-25 (1967).
- 43- MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B. e EMSWILER, B. A. D. *Stereochemistry of the Wittig Reaction. Effect of Nucleophilic Grups in the Phosponium ylide*. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 217-226 (1985).
- 44- KOTSUKI, H.; KADOKA, I. & OCHI, M. *Novel Carbon-carbon Bond-forming Reaction of triflates with Copper (I) Catalized Reagents Grignard reagents. A new Consise and enantiospecific Synthesis of (+) exo-Brevicomín, (5R, 6s)-(-)-6-Acetoxy-5-hexadecano an L-Factor*. *J. Org Chem.* **55**, 4417-4422 (1990)
- 45- FOUQUET, G. e SCHLOSSER, M. *Improved Carbon-carbon Linking by Controlled Copper Catalysis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **13**, 82-83 (1974).
- 46- ERDIK, E. *Copper(I) Catalyzed Reactions of Organolithiums and Grignard Reagents*. *Tetrahedron*, **40**, 641-657 (1984).
- 47- VILARDES, Nunes Jr., Tese de Doutorado em Andamento - UNICAMP.
- 48- VOGEL, A. I.; *Análise Orgânica Qualitativa*, Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico S.A. e Editora da Universidade de S. Paulo., 1971. p.304.
- 49- KELLER, R. N. e WYCOFF, H. D. *Copper (I) Chloride*. *Inorganic Syntheses II*, 1-4. (1946).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 50- JOHNSON, C. R. & DUTRA, A. G.; *Reactions of Lithium Diorganocuprates(I) with Tosilates. I. Synthetic Aspects*, J. Am. Chem Soc. **52**, 7777-7782 (1973)
- 51- KAUFFMAN, E. B. & FANG, L. Y.; *Transition of Copper(I) Iodide*. Inorganic Syntheses **22**, 101-103 (1983).
- 52- WHITE, D. J., SKEEN, R. W. e TRAMMELL, G. L. *Lewis Acid and photochemically Mediated Cyclization of olefinic β -keto Esters*, J. Org. Chem., **50**, 1939-1948 (1985).
- 53- DABROWSKI, Z.; WROBEL, J.T. e WOJTASICWIZ, K.; *Structure of an Acetylenic Compound from Panax ginseng*, Phytochemistry, **19**, 2464 - 2465 (1980).
- 54- DUELHOLM, K.L. e PEDERSEN, E.B.; *Dideoxyfuranoses in Convergent Synthesis of 2', 3'- Dideoxy Nucleosides*, Synthesis, 1-15 (1992).
- 55- GHOSH, A.K.; MCKEE, S.P. & THOMPSON, W.J.; *Stereocontrolled Synthesis of HIV - 1 Protease Inhibitors with C₂ - axis of Symetry*, Tetrahedron Lett., **32**, 5729-5732 (1991).
- 56- ORTURNO, I.F.; GUILERM, D. & LINSTRUMELLE, G.; *Stereocontrolled Total Synthesis of Leucotriene B₄*, J. Org. Chem., **57**, 651-654 (1992).
- 57- MERRER, Y.L.; PELLETIER, C.G.; LANGUIN, D.M.; MESTRE, F.; DMREAULT, A. & DEPEZAY, J.C.; *Total Synthesis of Leucotriene B₄ [(+) - LT B₄] and Homo - LTB₄ from D-Mannitol*, J. Org. Chem., **54**, 2409-2416 (1989).
- 58- JHONSON, F.; PAUL, K.G.; FAVARA, D.; CIABATTI, R. & GUZZI, M.; *Prostaglandins .2. Synthesis of Prostaglandin F_{2a} in Optically Active Form from Chiral Precursors*, J. Am. Chem. Soc., **104**, 2190-2198 (1982).
- 59- KONOSU, T. & OIDA, S.; *Enantiocontrolled Synthesis of the Antyfungal b - Lactam (2R, 5S) - 2 - (Hidroxymethyl) Clavam*; Chem Pharm. Bull., **39**, 2112-2215 (1991).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 60- SCHIMIDT, M.; STABLER, F. & LIEBERKNECHT, A.; *Stereoselective Synthesis of the Antibiotics (+) Neojamycin and (-) HON (RI - 331)*; *Synthesis*, **5**, 482-486 (1992).
- 61- KRIEF, A. & DUMONT, W.; *From Tartaric Acid to the most Biologically Active Inseticides*, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1083-1084 (1988).
- 62- a) BAER, E.; *L-(+)-Glycerophosphoric Acid*, *Biochem. Prepn.*, **2**, 31 (1952).
- b) BAER, E. e FISCHER, H. D. L. *Studies on acetone-glyceraldeyde*. *J. Biol. Chem.* **128**, 463-473 (1939)
- 63- KOHAN, G. & JUST, G.; *A Simplified Synthesis of 1,2 : 5,6 - Di - O - isopropylidene - D - Mannitol*; *Synthesis*, 192-193 (1974).
- 64- SCHIMID, C.R.; BRYANT, D.J.; DOWLATZEDH, M.; PHILLIPS, J.L.; PRATHER, D.E.; SCHANTZ, R.D.; SEAR, N.L. & VIANCO, C.S.; *2,3 - O - isopropylidene D - Glyceraldeyde in High Chemical and Optical Putity: Observations on the Development of a Practical Bulk Process*; *J. Org. Chem.*, **56**, 4056-4058 (1991).
- 65- TAKANO, S.; KUROTAKE, A.; TAKAHASHI, M. & OGASAWARA, K.; *Practical Synthesis of some Versatile Chiral Building Blocks from D-Mannitol*; *Synthesis*, 403-405 (1986).
- 66- LECOCQ, J. & BALLOU, E.C.; *On the Structure of Cardiolipin*, *Biochem.*, **3**, 976-980 (1964).
- 67- HIRTH, G. & WILLY, W.; *Synthese des (R) et (S) - O - isopropylidene - 1,2 - glycerols. Determination de la Pureté Optique*; *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1863-1871 (1985).
- 68- KOTSUKI, H.; KADOTA, I. e OCHI, M.; *A Novel Method for Copper (I) - Catalyzed Coupling Reactions of Triflates with Grignard Reagents*; *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1281 - 1284 (1989).
- 69- CHATTOPADHYAY, S.; MAMOAPUR, V.R. e CHADHA, M.S.; *Synthesis of both the Enantiomers of 4 - Dodecanolide, the Pheromone of the Rove Beetle*, *Tetrahedron*, **40**, 3667 - 3672 (1990).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- 70- BALDWIN, J.J.; RAAB, A.W.; MEASLER, K.; ARISON, B.H. e McLURE, D.E.; *Synthesis of (R) and (S) - Epichlorohydrin*, J. Org. Chem., **43**, 4876 - 4878 (1978).
- 71- MORI, K.; TAKIGAWA, T. e MATSUI, M.; *Stereoselective Synthesis of both Enantiomers of Disparlure the Pheromone of the Gypsy Moth*, Tetrahedron, **35**, 833 - 837 (1979).
- 72- COREY, E.J.; MARFAT, A.; GOTO, G. e BRION, F.; , J. Am. Chem. Soc., **102**, 7984-7985 (1980).
- 73- MORI, K.; *Absolute Configuration of (-) - Massoillactone as Confirmed by a Synthesis of (S) - (+) - isomer*, Agr. Biol. Chem., **40** (8), 1617 -
- 74- HOYER, T.; KJAE, A. e LYKKESFELDT, J.; *A Convenient Synthesis of Homochiral d-Alkylates a,b - unsaturated d-lactones*, Collect. Czech. Chem Commun., **56**, 1042 - 1051 (1991).
- 75- GOLDING, B.T.; HALL, D.R. e SAKRIKAR, S.; *Reaction between Vicinal Diols and Hydrogen Bromide in Acetic Acid; Synthesis of Chiral Propylene Oxide*, J. Chem. Soc. Perkin I, 1214 - 1220 (1973).
- 76- SCHIMIDT., U.; TALBIERSKY, J.; BARKOWIAK, F. e WILD, J.; *Synthesis of Monosubstituted (S) - Oxiranes in High Optical Purity*, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., **19**, 198 - 199 (1980).
- 77- BRANDSMA, L.; *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd ed, Elsevier, Oxford, 1988, p. 94 .
- 78- HEARN, W. T. M. *Carbon-13 Chemical Shifts of some Propargyl Alcohol Derivatives*, Tetrahedon, **32**, 115-120 (1976).
- 79- BROWN, H. C., KAVAKAMI, J. H. e IKEGAMI, S. *Additions to Bicyclic Olefins. Stereochemistry of the Epoxidation of Norbornene, 7,7-Dimethyl-norbornene and Related Bicyclic Olefins. Steric Effects in the 7,7-Dimethyl norbornyl System*. J. Am. Chem. Soc., **92**, 6914-6917 (1970).
- 80- CHINI, M.; CROTTI, P.; FAVERO, L. e MACHIA, F.; *Stereo and Regioselective Metal Salt - Catalyzed Alkynylation of 1,2 - Epoxides*, Tetrahedron Lett., **3**, 6617 - 6620 (1991).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 81- YAMAGUCHI, M. e HIRAO, I.; *An Efficient Method for the Alkynylation of Oxiranes using Alkynyl Boranes*; Tetrahedron Lett., **24**, 391 - 394 (1983).
- 82- COLTHUP, N. B. ; DAILY, L.H. e WIBERLEY, S. E.; *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, London, Academic Press, 1964, p.202.
- 83- PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F.; PERRIN, D.R.; *Purification of Laboratory Chemical*, Pergamon Press, Oxford, 1986.

VII - APÊNDICES

ESPECTROS

- E-01 Espectro no infravermelho do diol (III)
- E-02 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do diol (III)
- E-03A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (III)
- E-03B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (III)-DEPT
- E-04 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do monobromado (XIV)
- E-05A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monobromado (XIV)
- E-05B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monobromado (XIV)-DEPT
- E-06 Espectro de massas do monobromado (XIV)
- E-07 Espectro no infravermelho do aldeído (XV)/álcool (XVI)
- E-08 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do aldeído (XV)/álcool (XVI)
- E-09 Espectro de massas do aldeído (XV)/álcool (XVI)
- E-10 Espectro no infravermelho do monoacetilado (XVIII)
- E-11 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do monoacetilado (XVIII)
- E-12A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoacetilado (XVIII)
- E-12B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoacetilado (XVIII) - DEPT
- E-13 Espectro no infravermelho da olefina (XXII)

Apêndice I

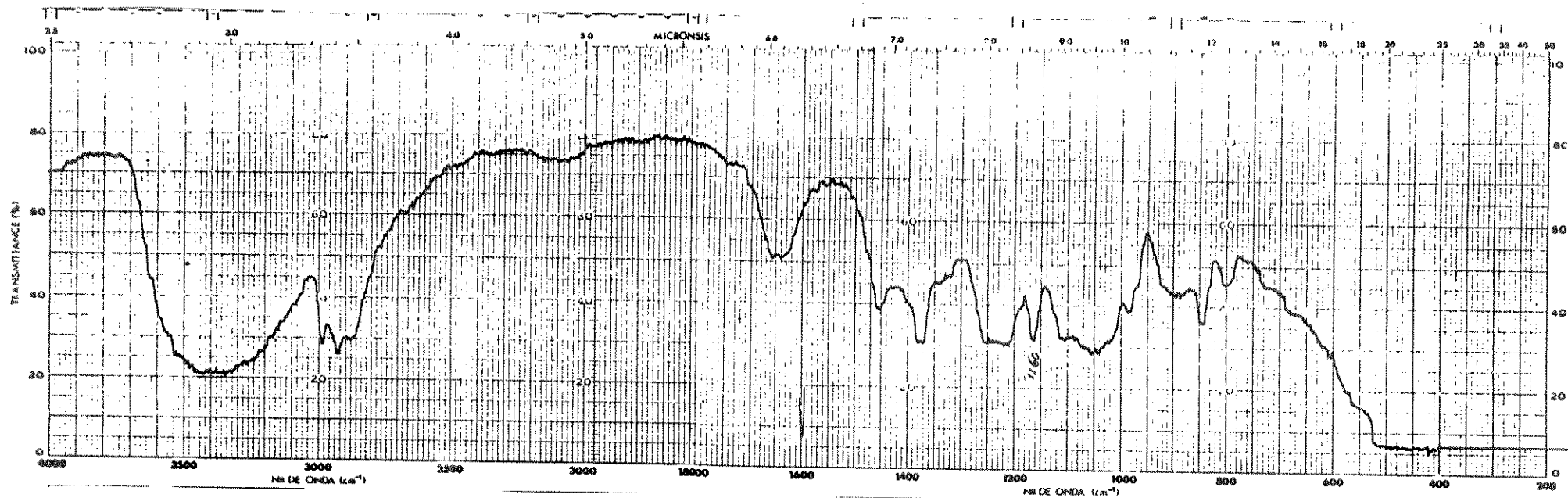
- E-14 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton da olefina (XXII)
- E-15A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 da olefina (XXII)
- E-15B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 da olefina (XXII) -DEPT
- E-16 Espectro de massas da olefina (XXII)
- E-17 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool (XXIII)
- E-18A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (XXIII)
- E-18B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (XXIII) - DEPT
- E-19A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoiodado (XXIV)
- E-19B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoiodado (XXIV)-DEPT
- E-20 Espectro no infravermelho do álcool (IV)
- E-21 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool (IV)
- E-22A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (IV)
- E-22B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (IV) - SFORD
- E-23 Espectro no infravermelho do diol (XXX)
- E-24A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do diol (XXX)
- E-24B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do diol (XXX) - COSY
- E-25A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (XXX)

Apêndice I

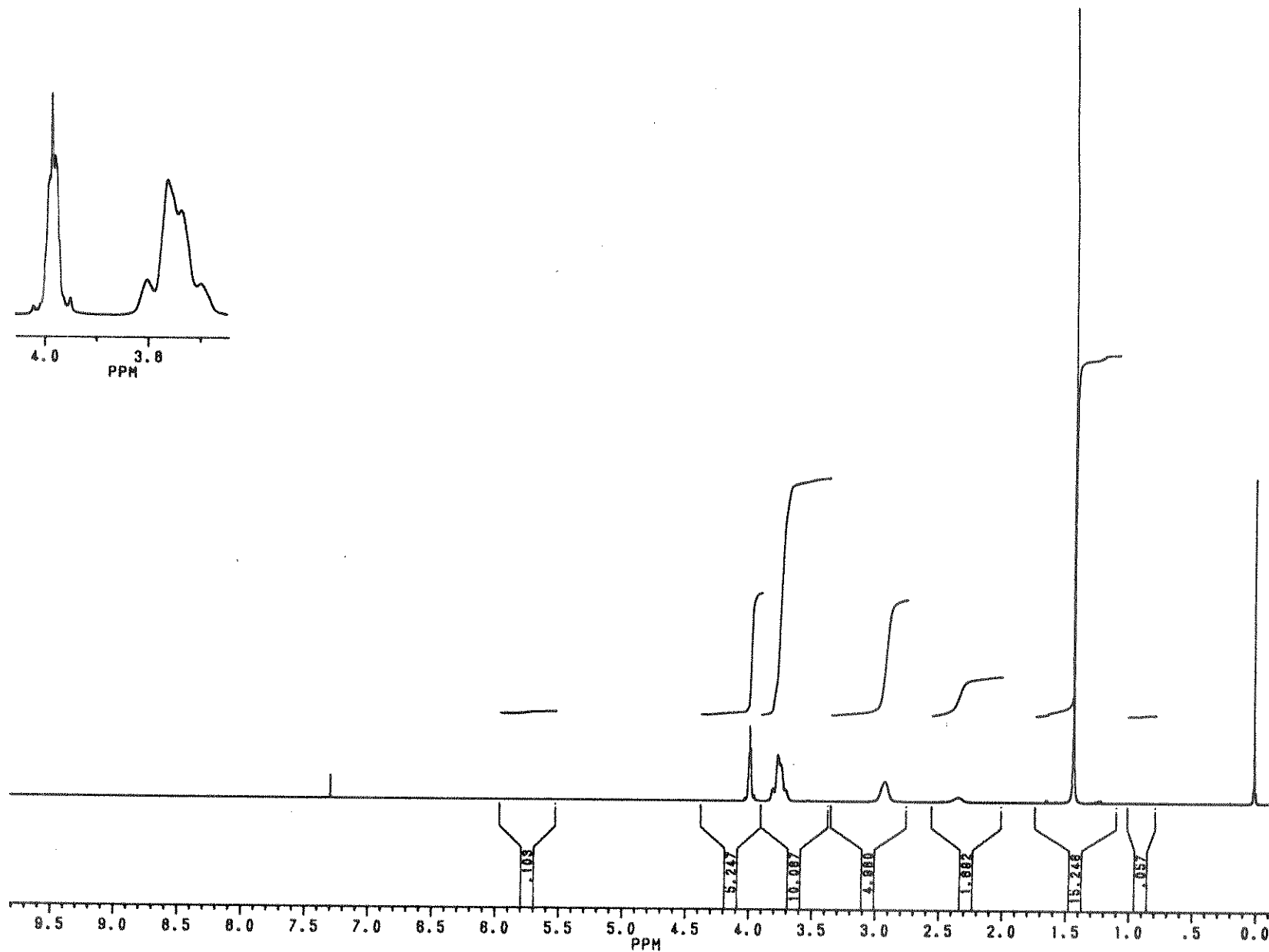
- E-25B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (XXX) - DEPT
- E-26 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do diol (XXX)
- E-27 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do epóxido (XXXIV)
- E-28A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do epóxido (XXXIV)
- E-28B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do epóxido (XXXIV) -DEPT
- E-29 Espectro de massas do epóxido (XXXIV)
- E-30 Espectro no infravermelho do álcool acetilênico racêmico (XL)
- E-31A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool acetilênico racêmico (XL)
- E-31B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do álcool acetilênico racêmico (XL) - COSY
- E-32A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico racêmico (XL)
- E-32B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico racêmico (XL) - DEPT
- E-33 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do álcool acetilênico racêmico (XL)
- E-34 Espectro de massas do álcool acetilênico racêmico (XL)
- E-35 Espectro no infravermelho do álcool acetilênico quiral (XLII)
- E-36A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool acetilênico quiral (XLII)
- E-36B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do álcool acetilênico quiral (XLII) - COSY
- E-37A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico quiral (XLII)

Apêndice I

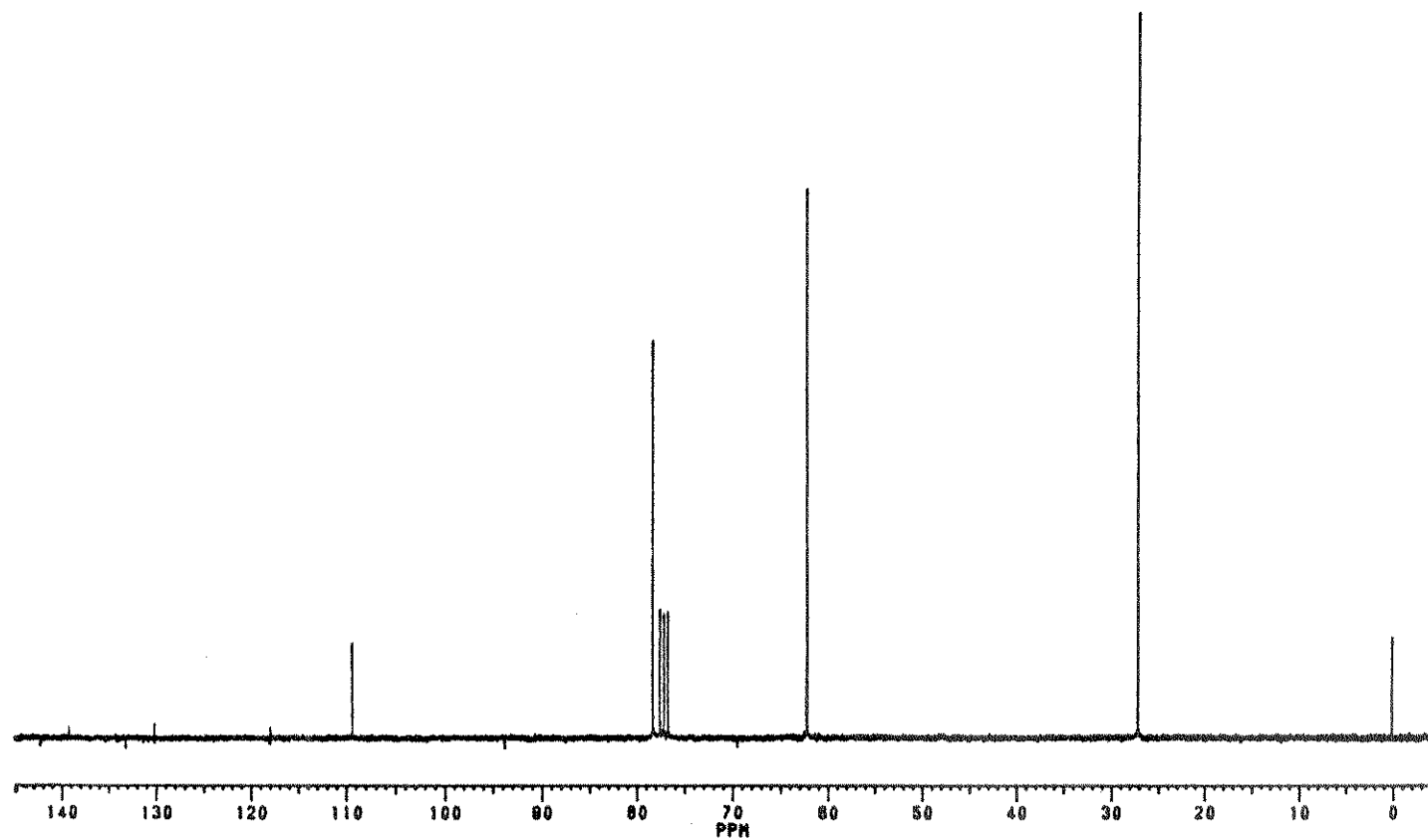
- E-37B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico quiral (XLII) - DEPT
- E-38 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do álcool acetilênico quiral (XLII)
- E-39 Espectro de massas do álcool acetilênico quiral (XLII)



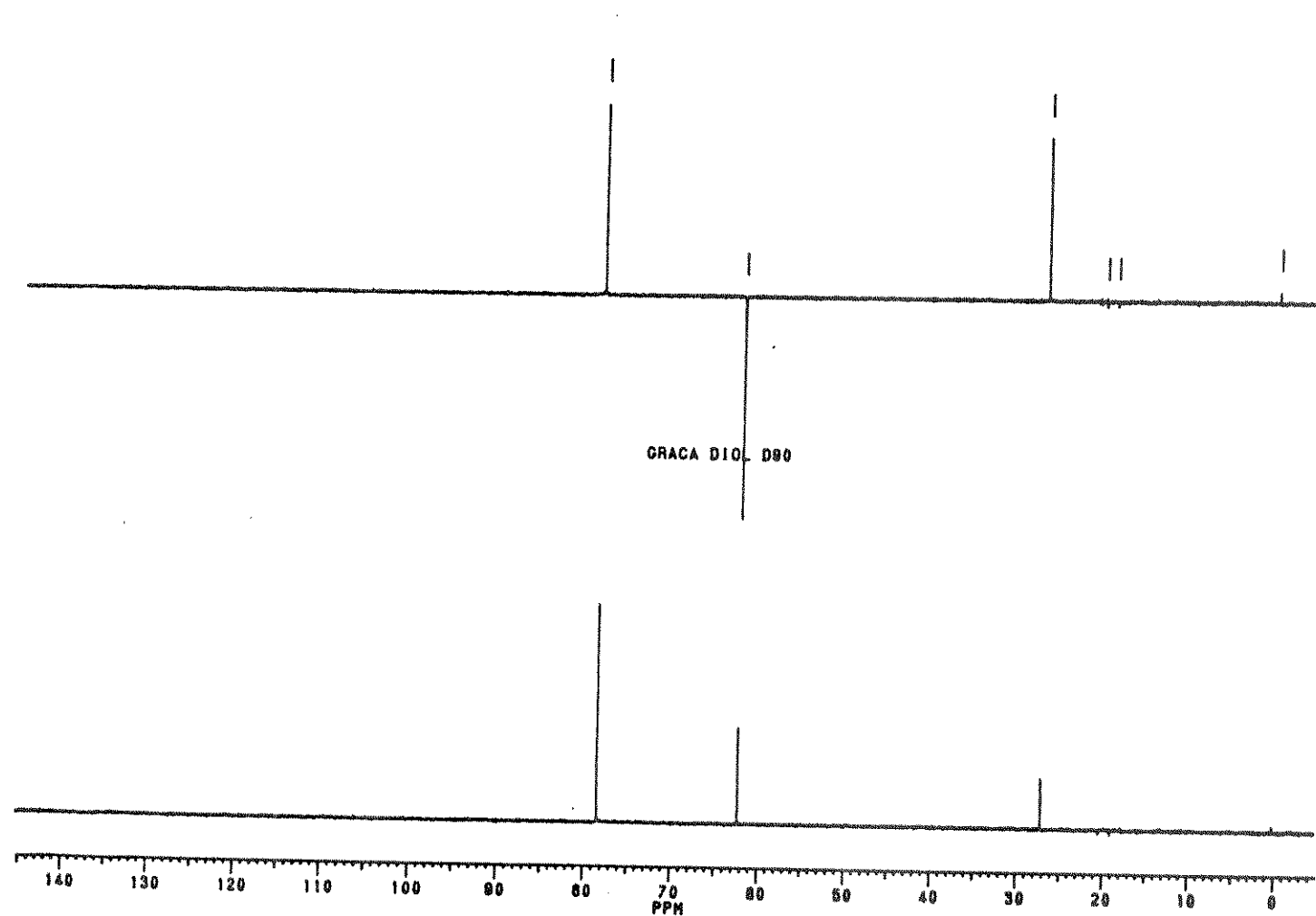
E-01 Espectro no infravermelho do diol (III)



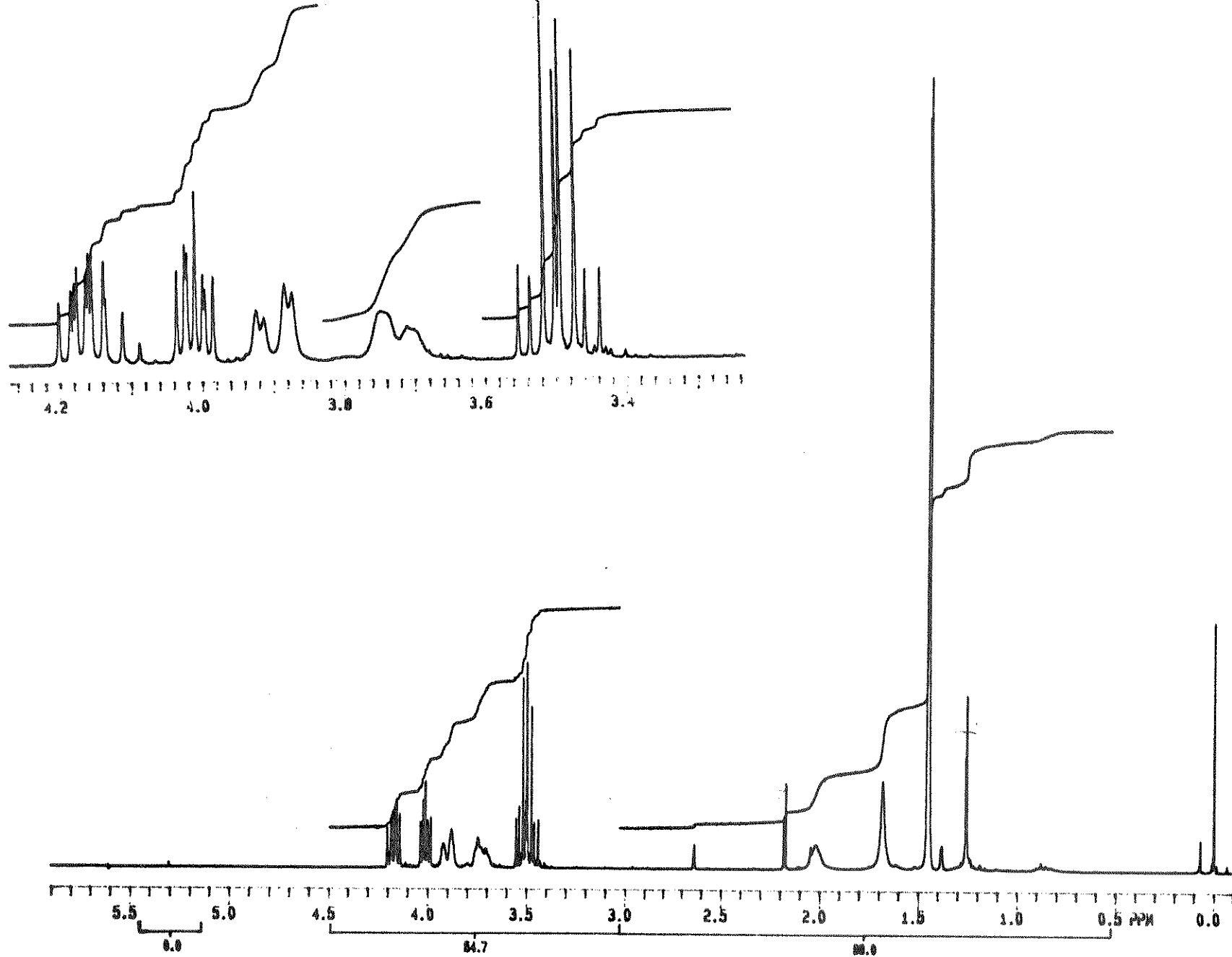
E-02 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do diol (III)



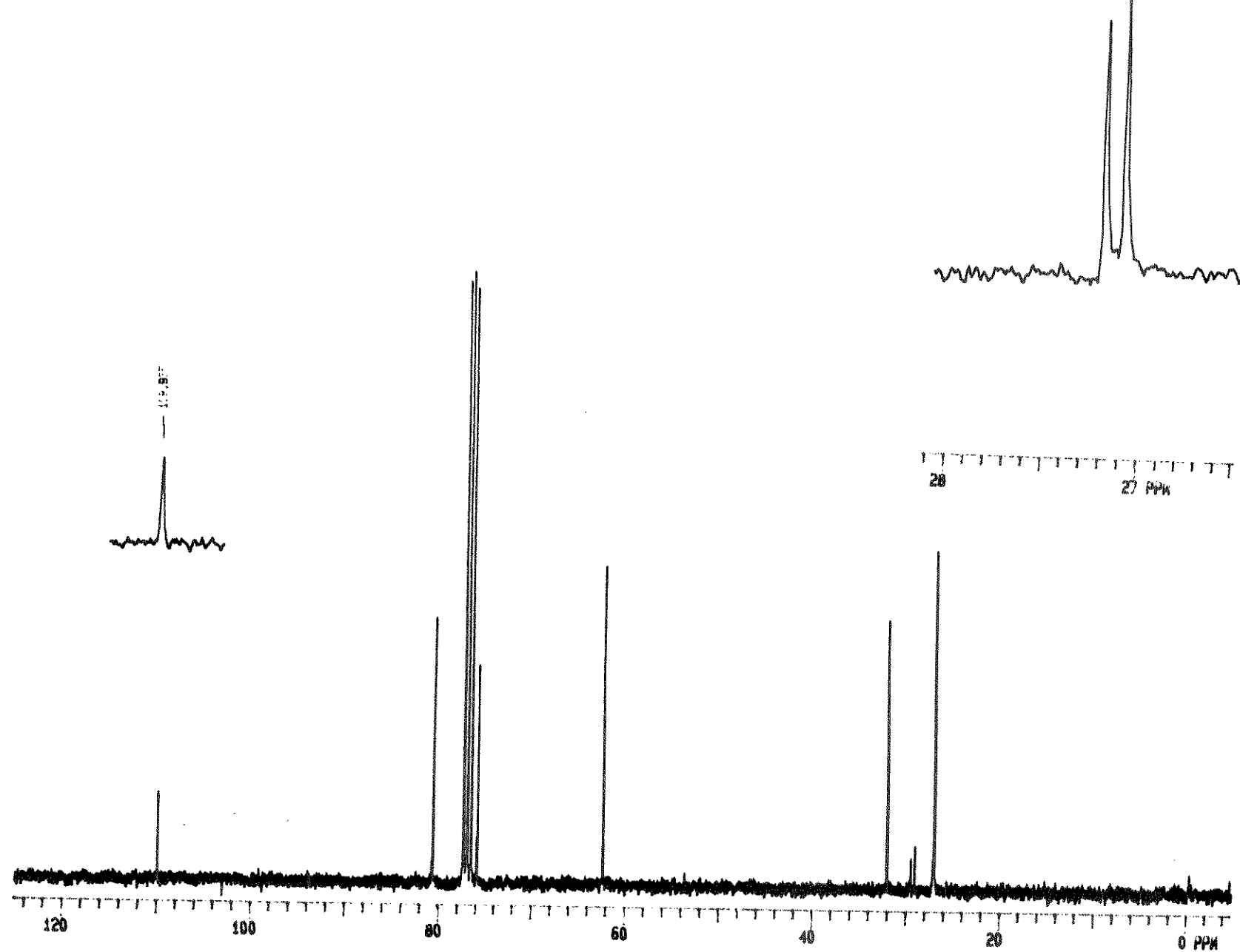
E-03A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (III)



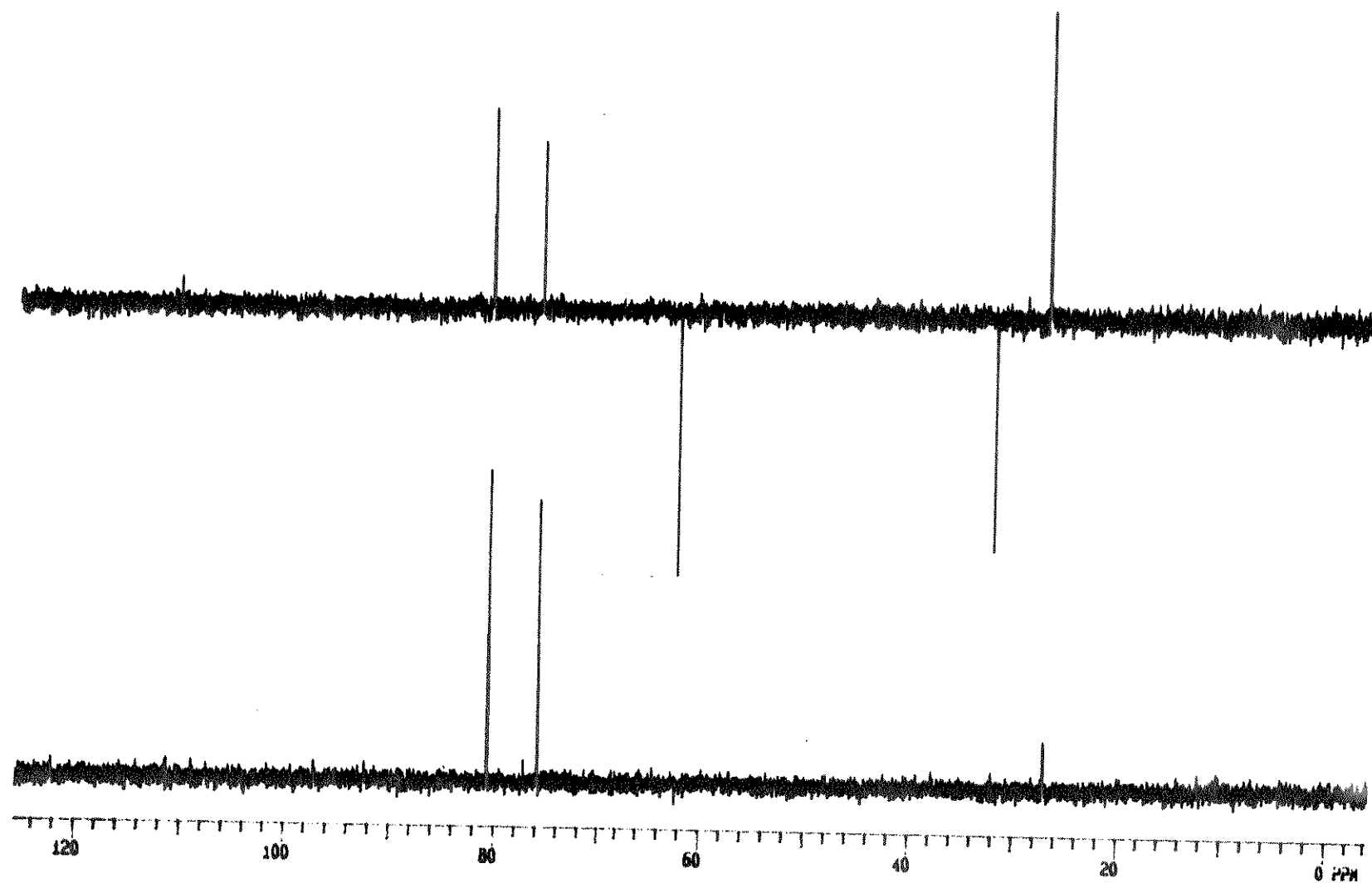
E-03B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (III)-DEPT



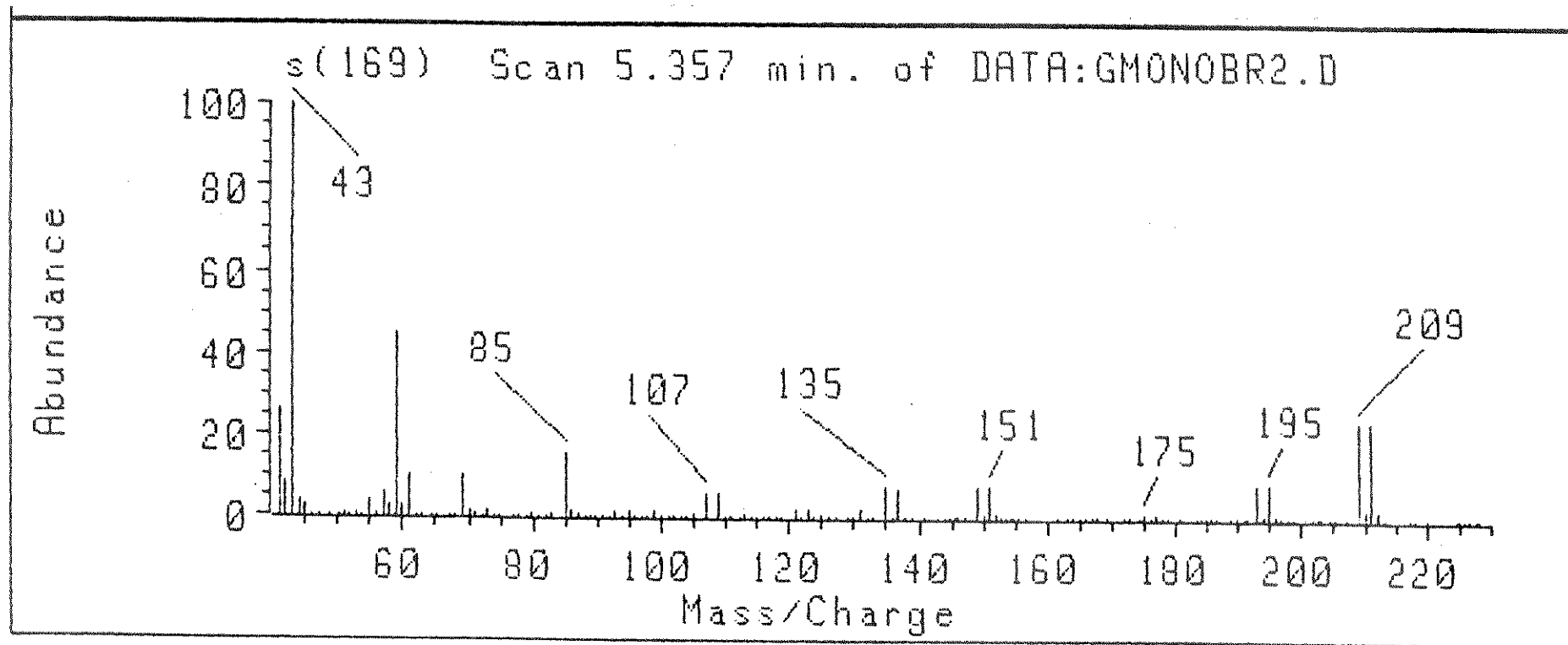
E-04 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do monobromado (XIV)



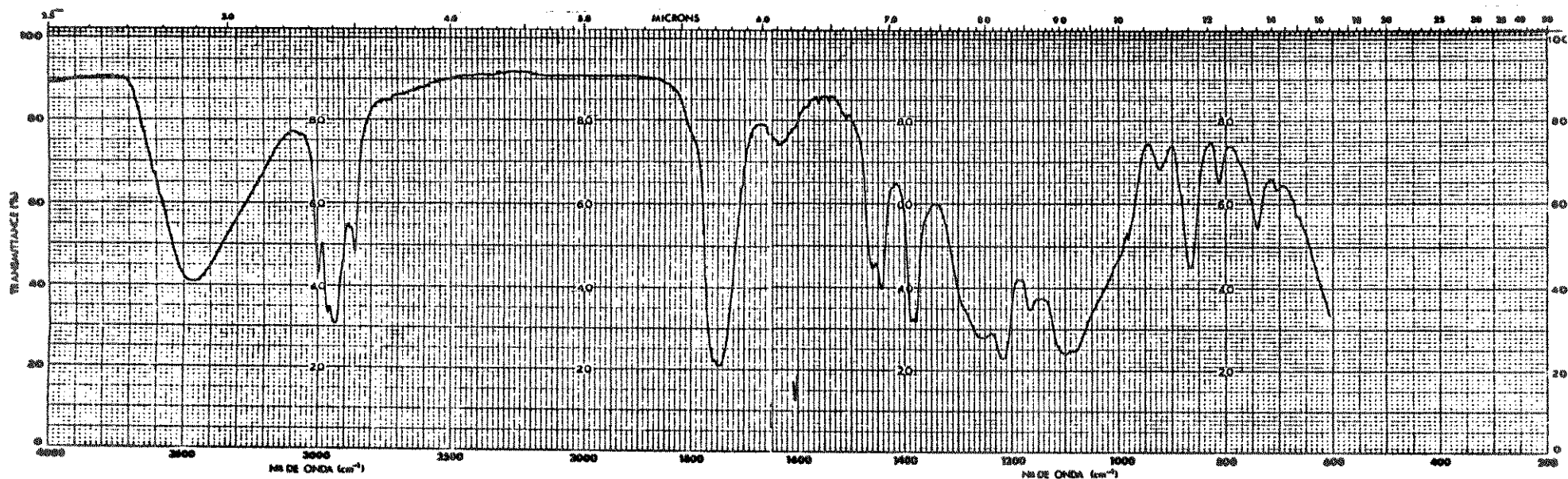
E-05A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monobromado (XIV)



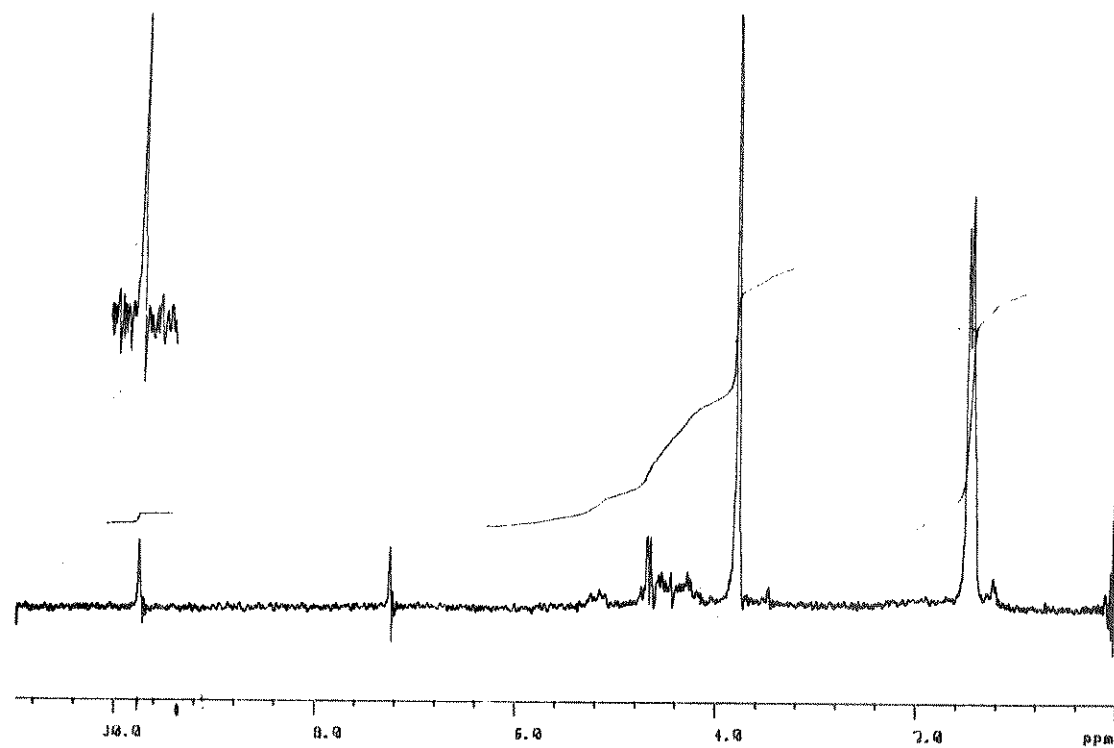
E-05B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monobromado (XIV)-DEPT



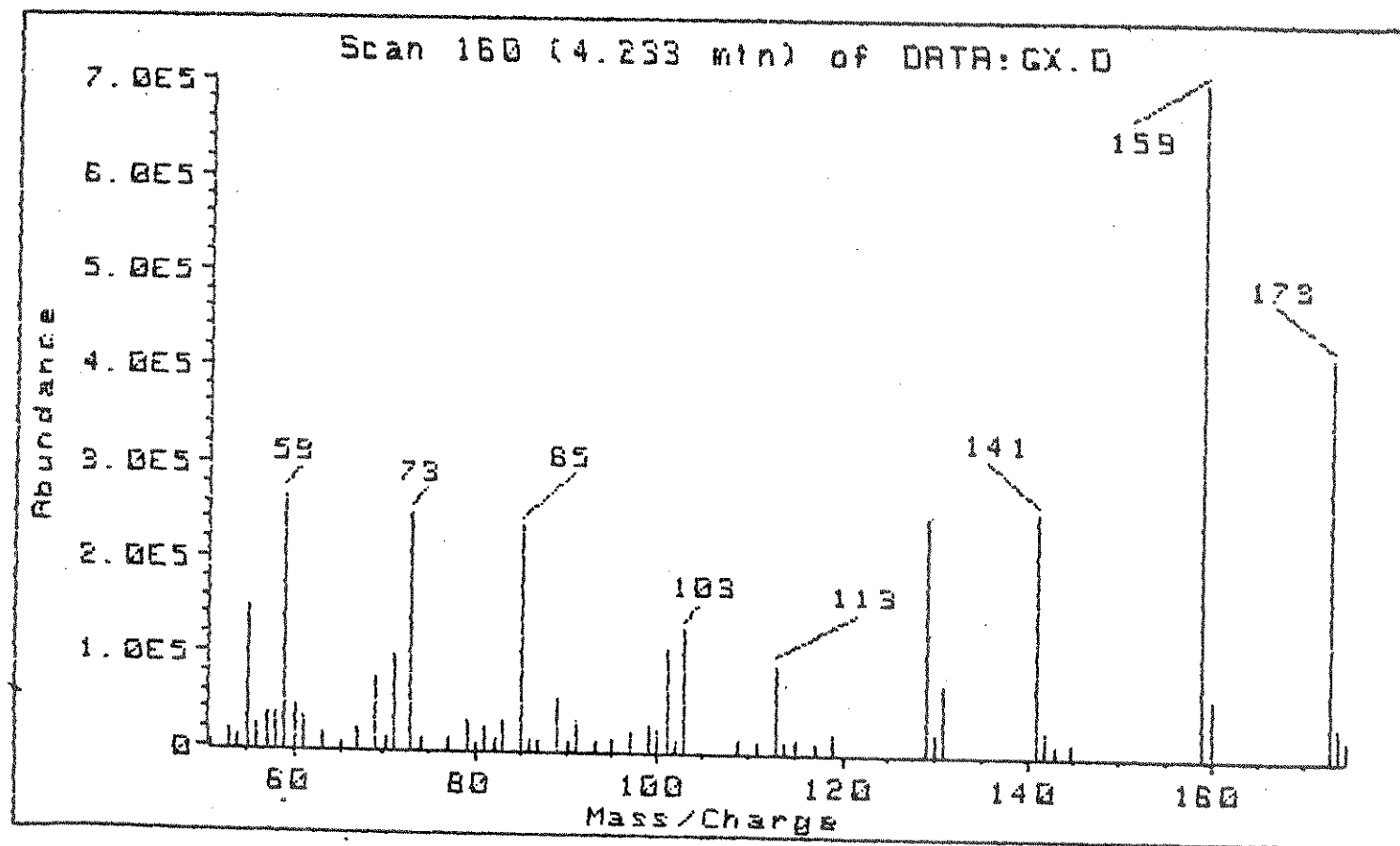
E-06 Espectro de massas do monobromado (XIV)



E-07 Espectro no infravermelho do aldeído (XV)/álcool (XVI)

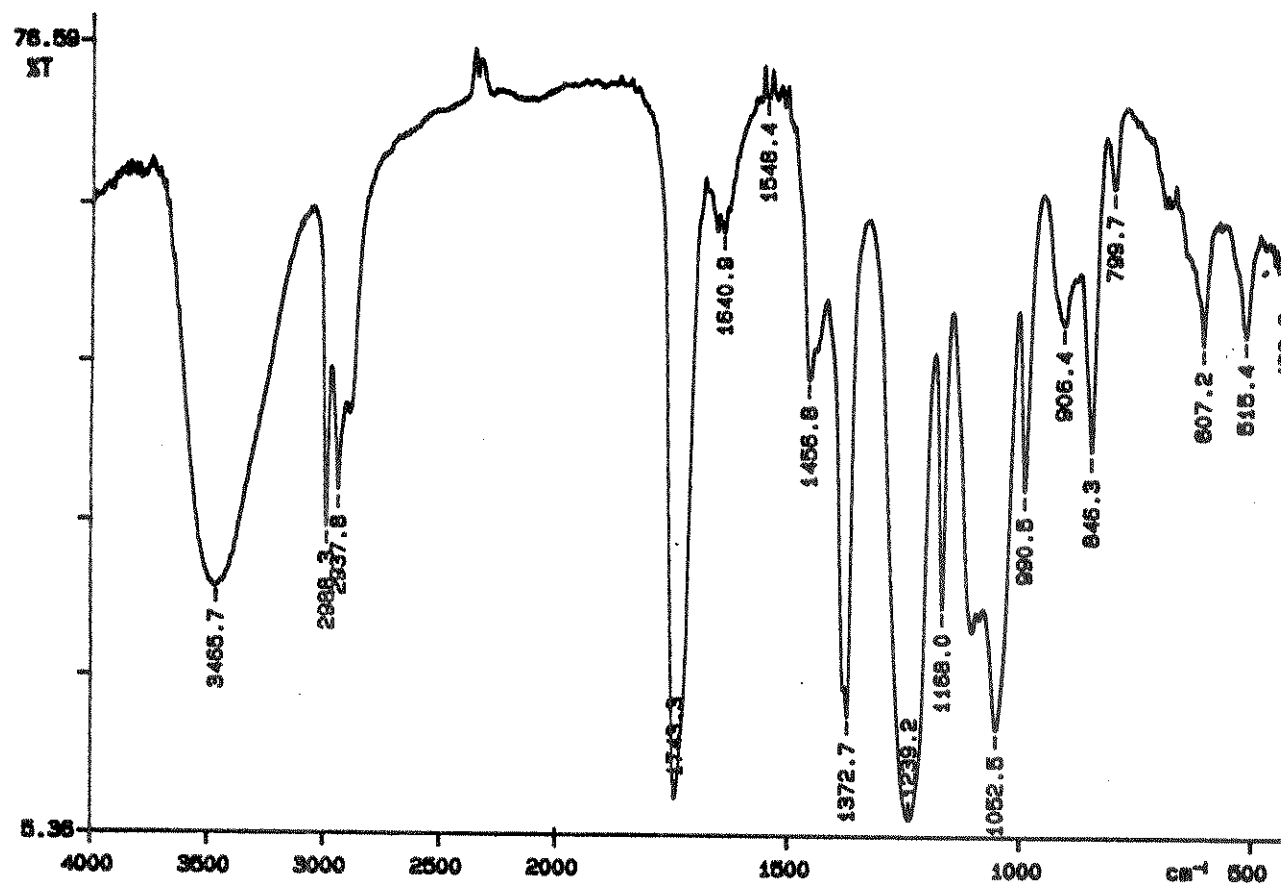


E-08 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do aldeído (XV)/álcool (XVI)

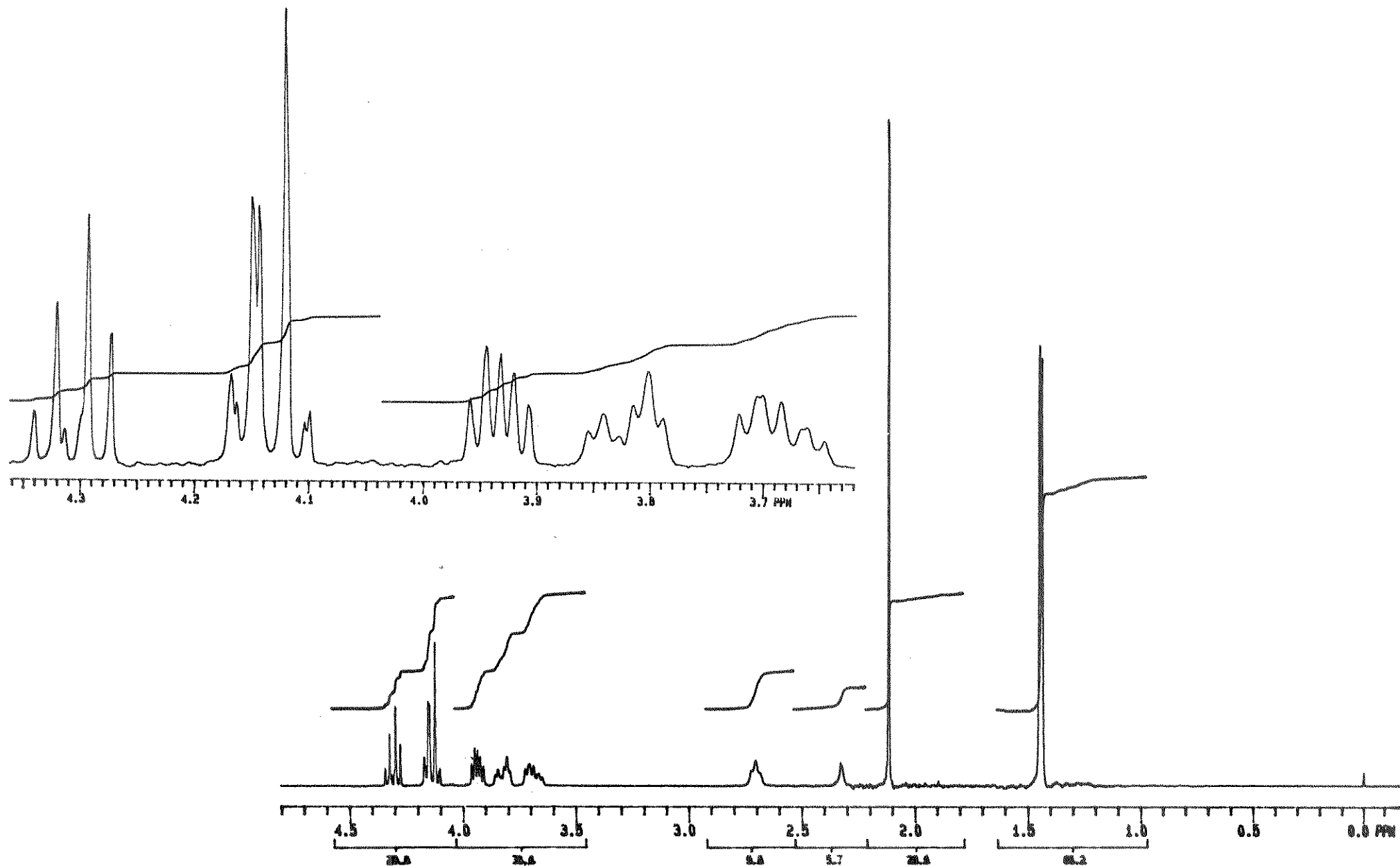


E-09 Espectro de massas do aldeído (XV)/álcool (XVI)

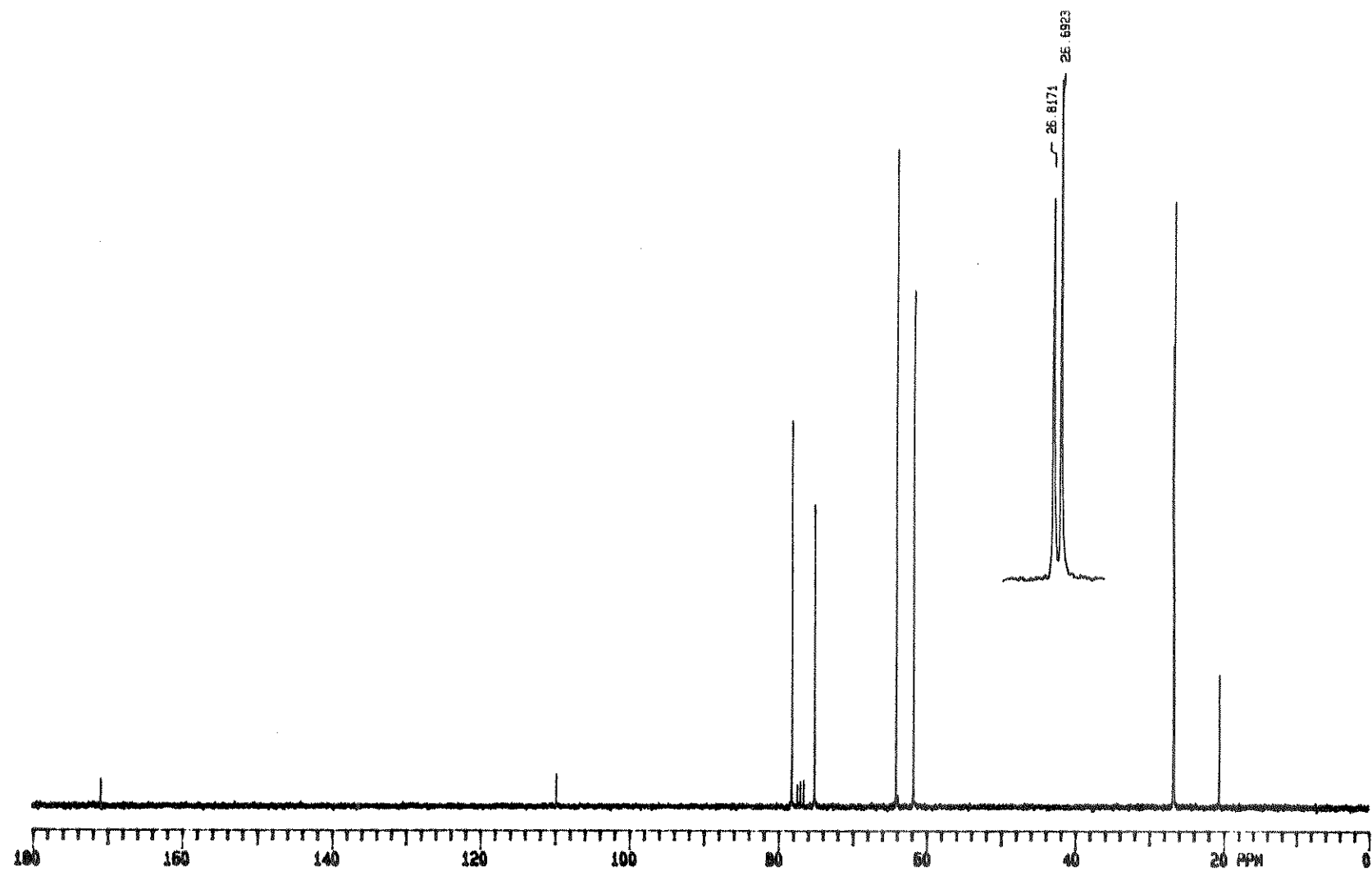
PERKIN ELMER



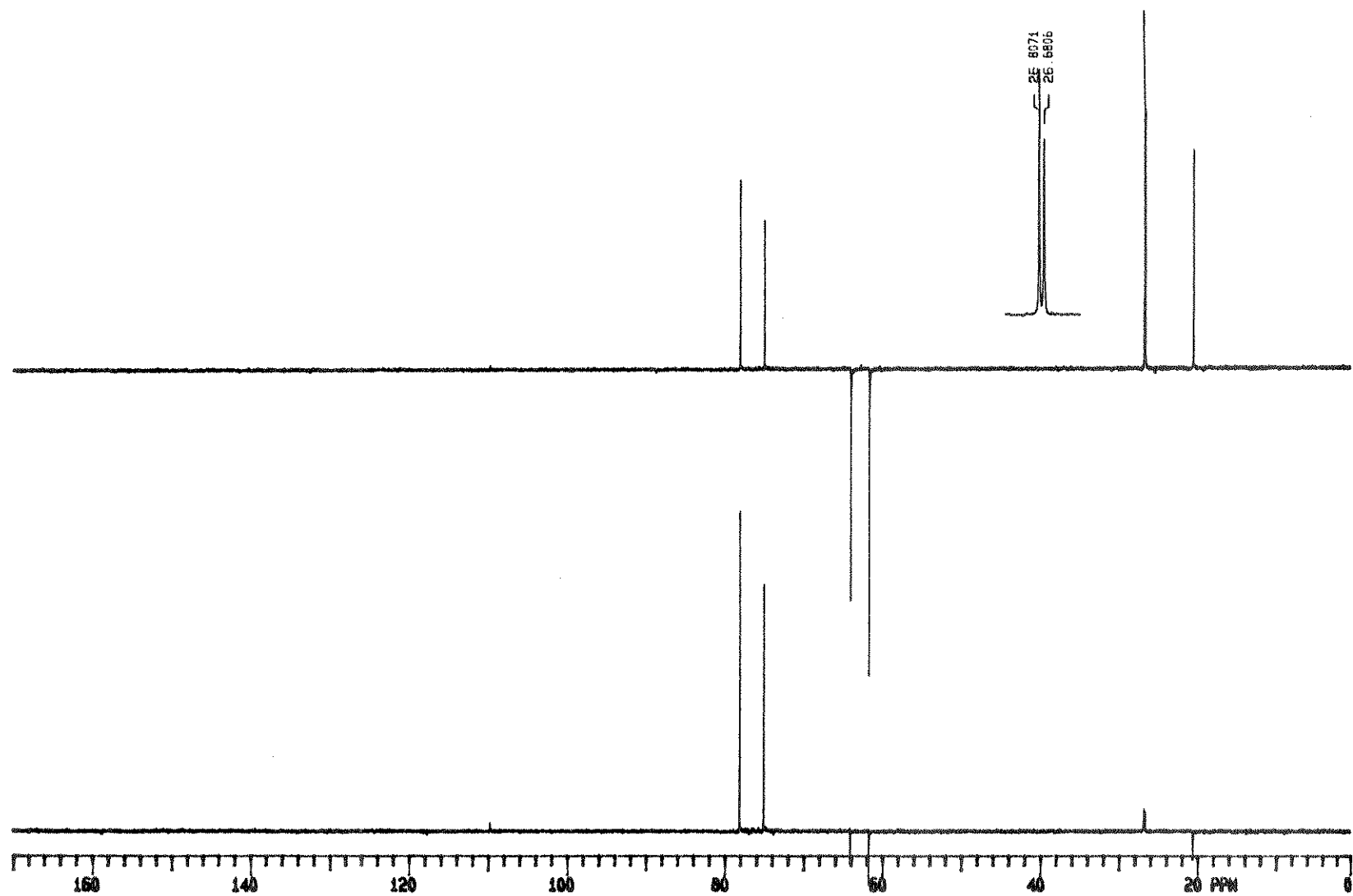
E-10 Espectro no infravermelho do monoacetilado (XVIII)



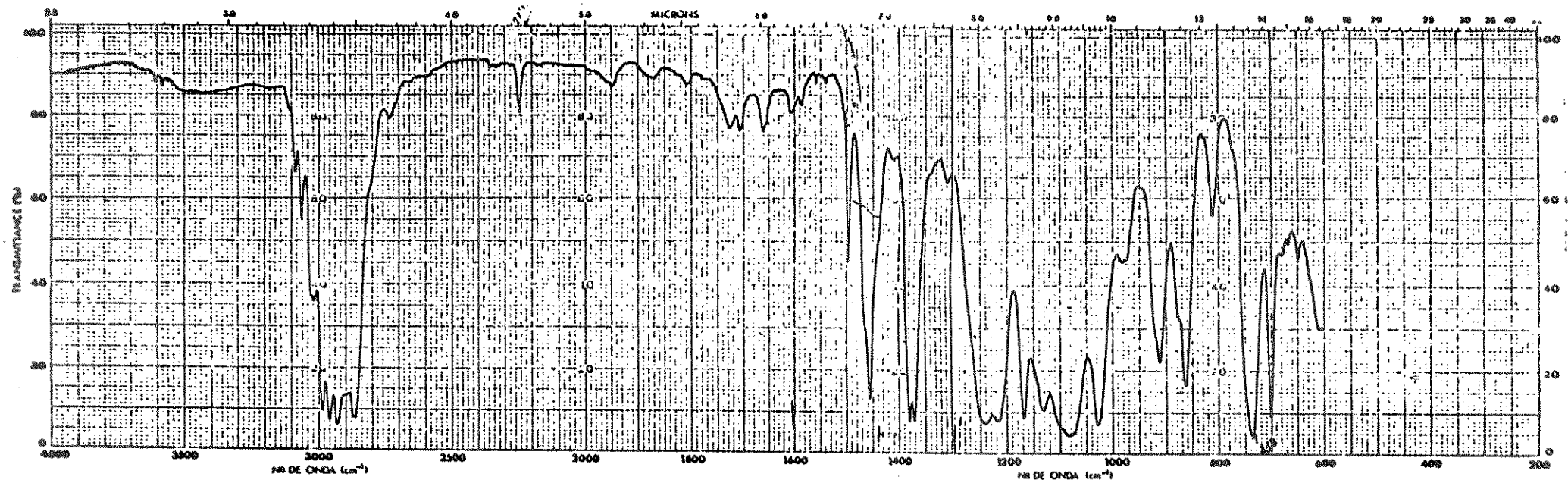
E-11 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do monoacetilado (XVIII)



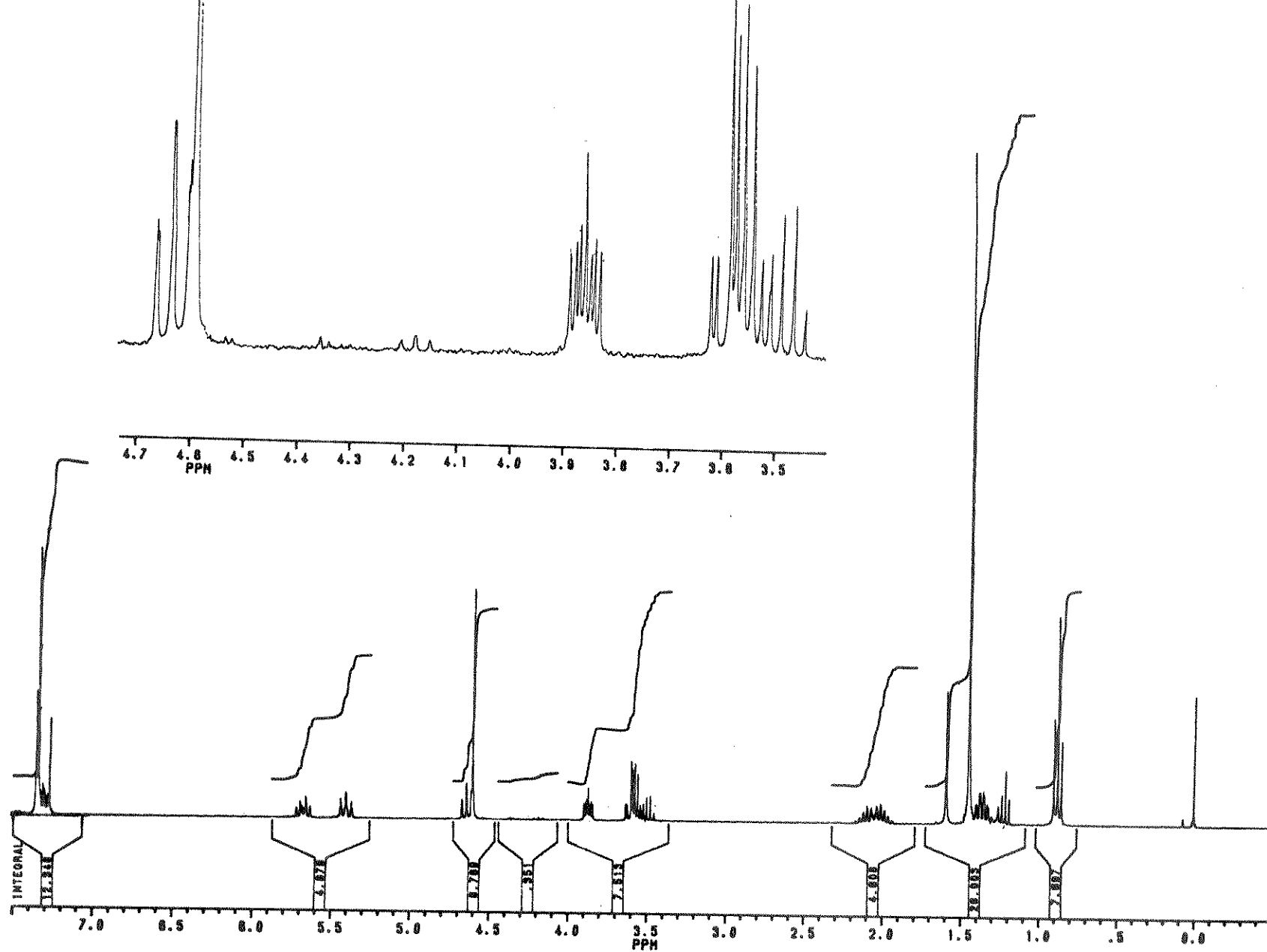
E-12A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoacetilado (XVIII)



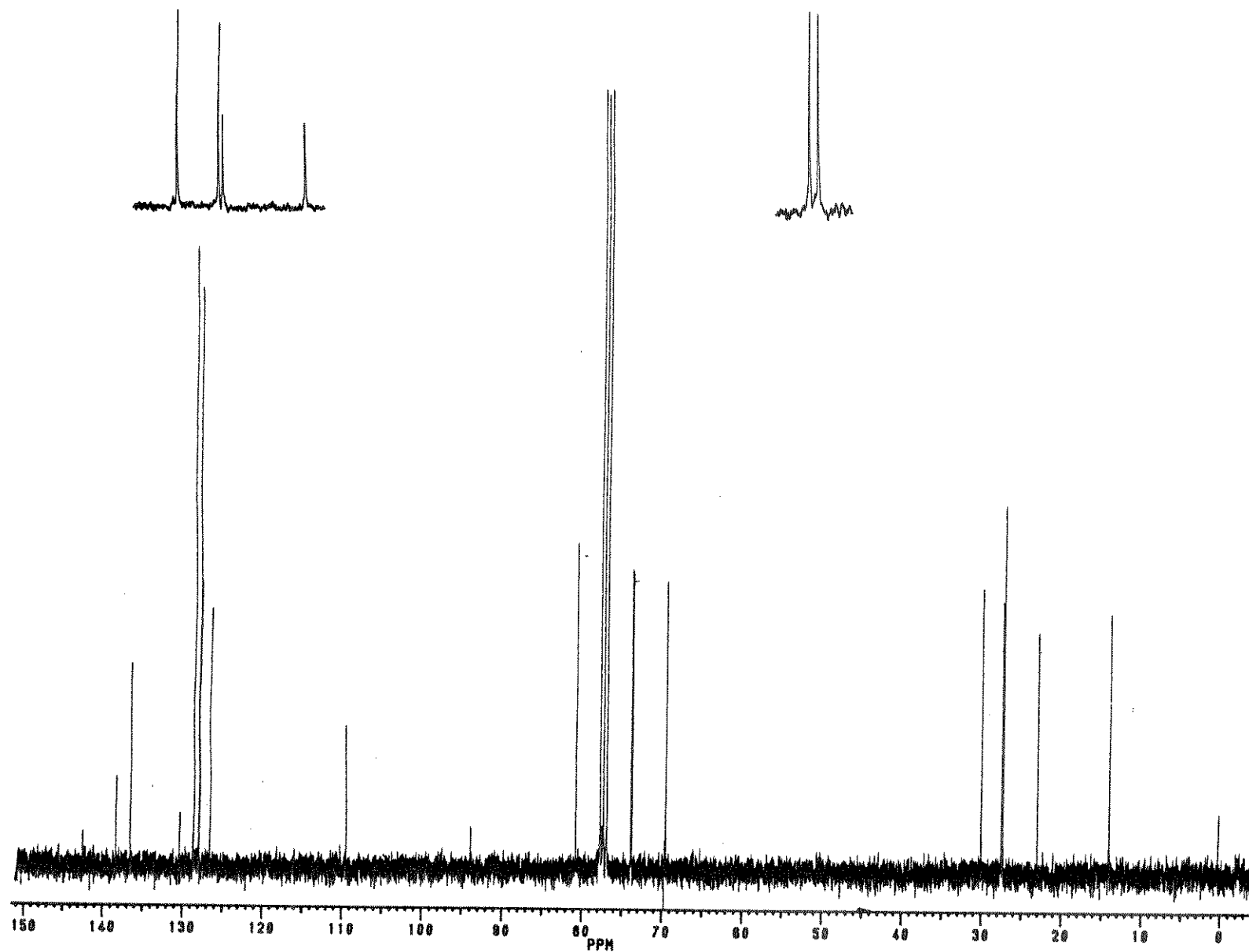
E-12B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do metilacetilado (XVIII)-DEPT



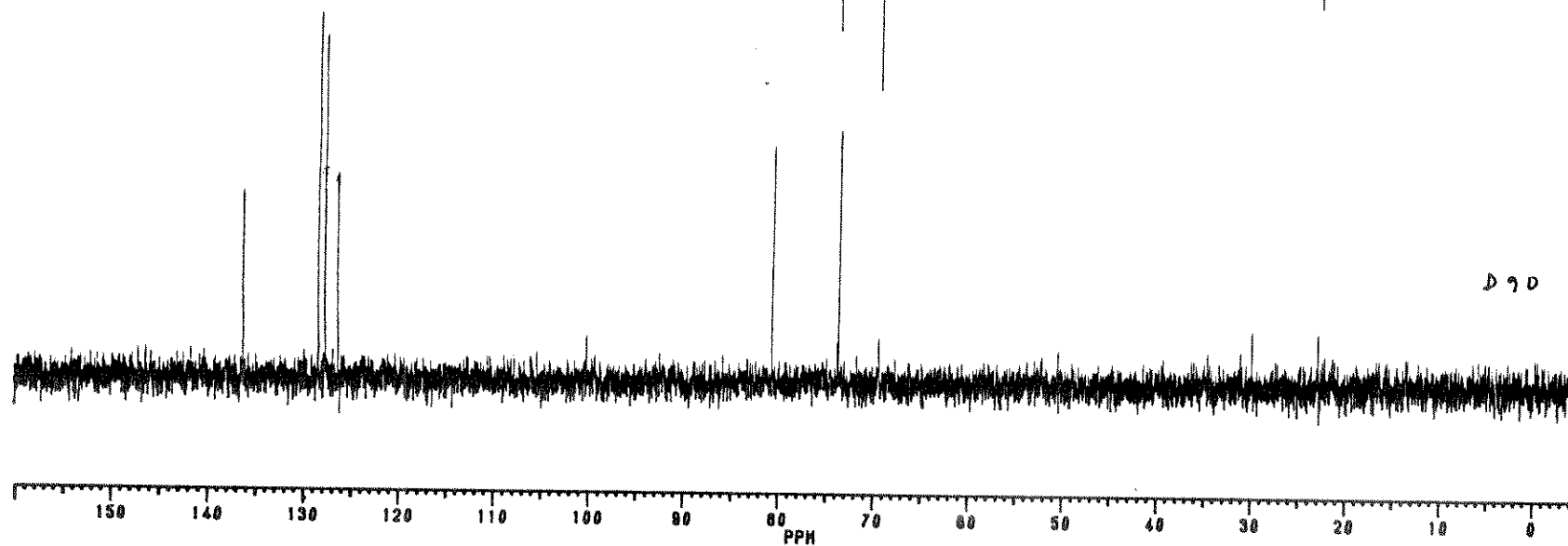
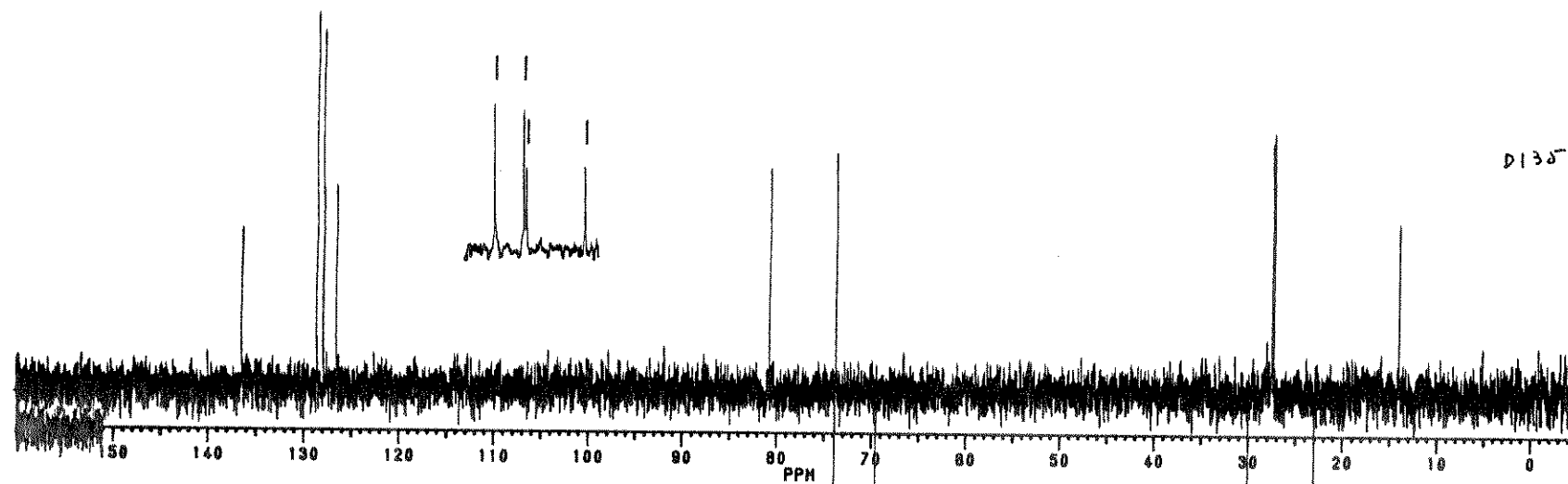
E-13 Espectro no infravermelho da olefina (XXII)



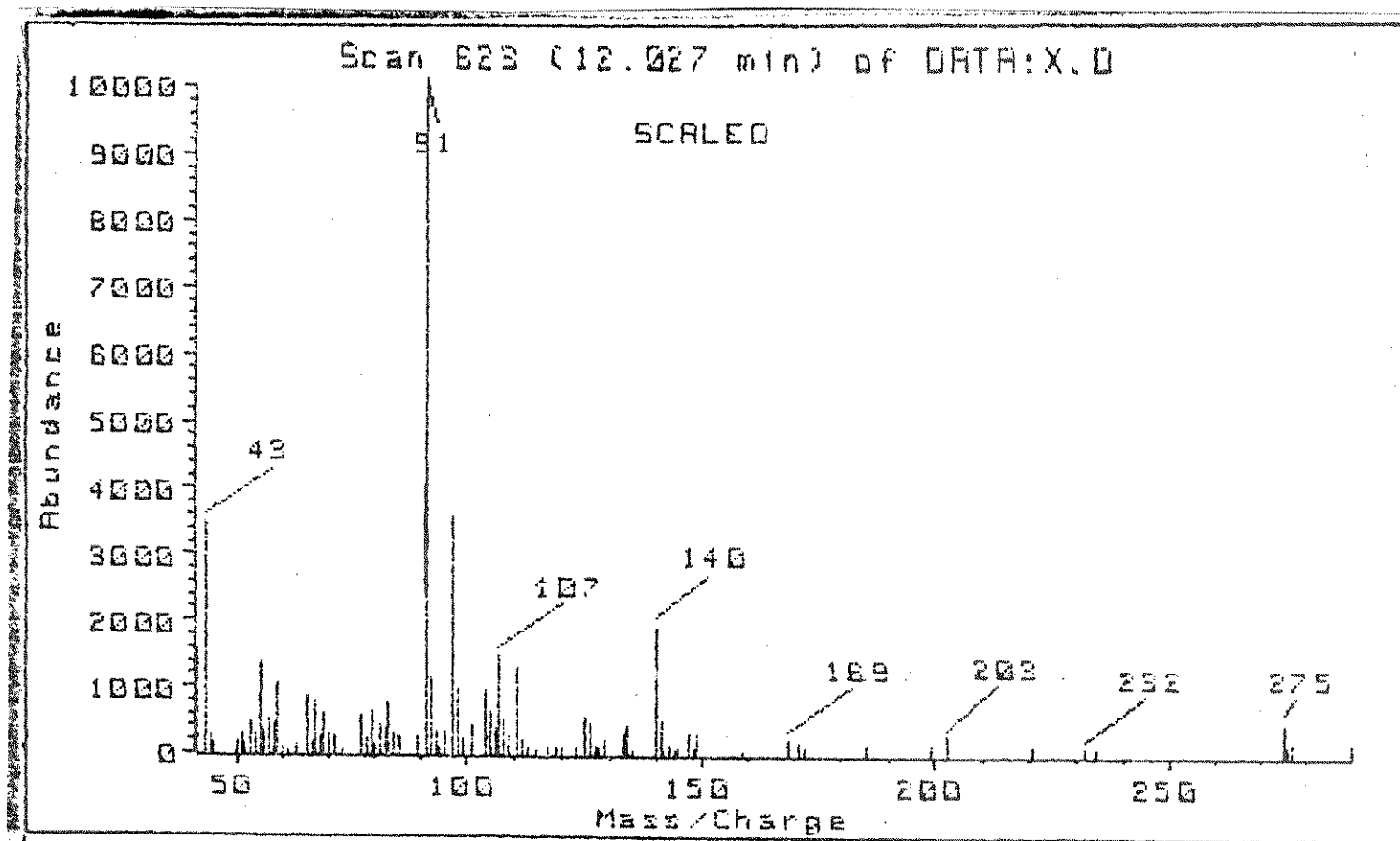
E-14 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton da olefina (XXII)



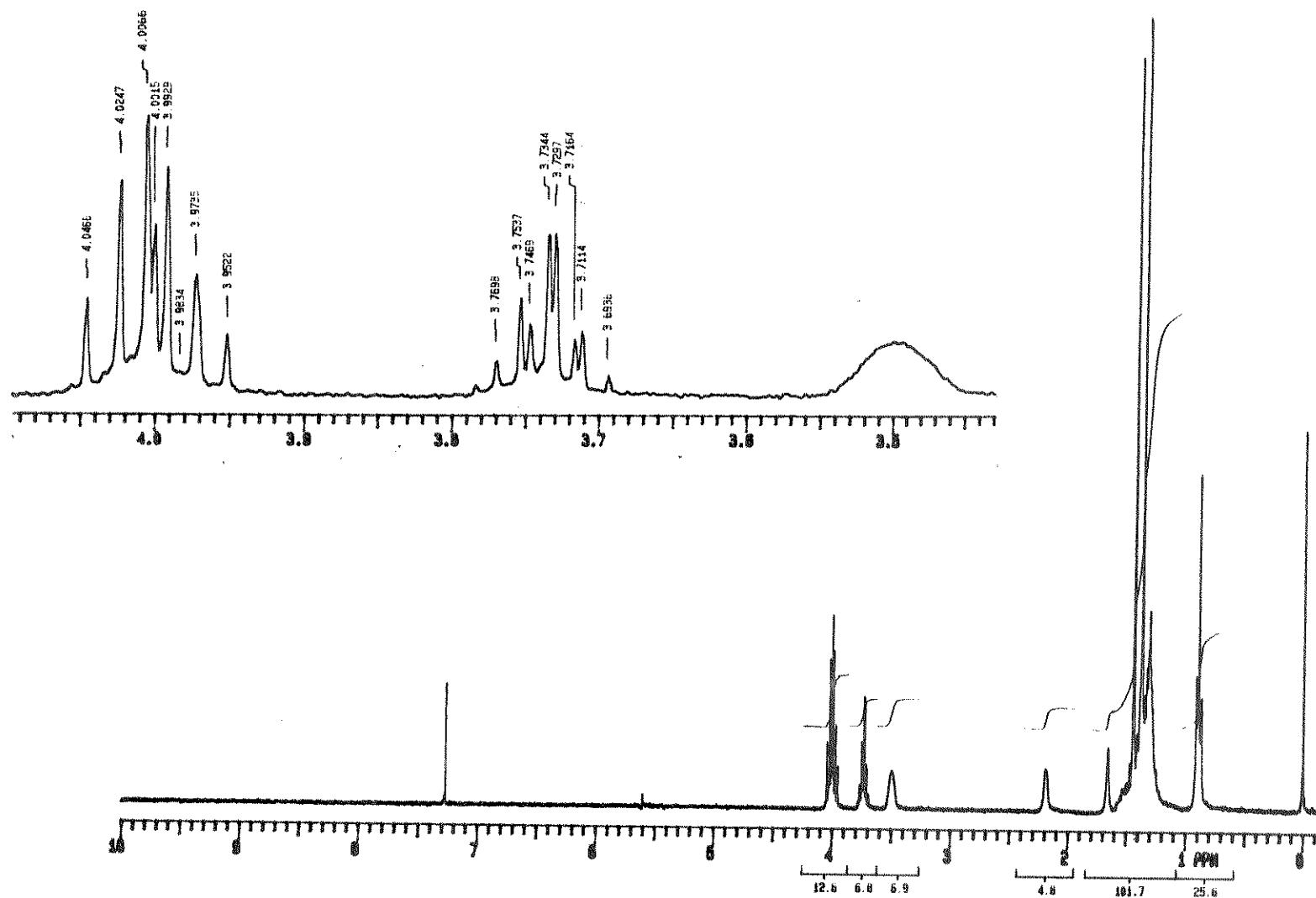
E-15A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 da olefina (XXII)



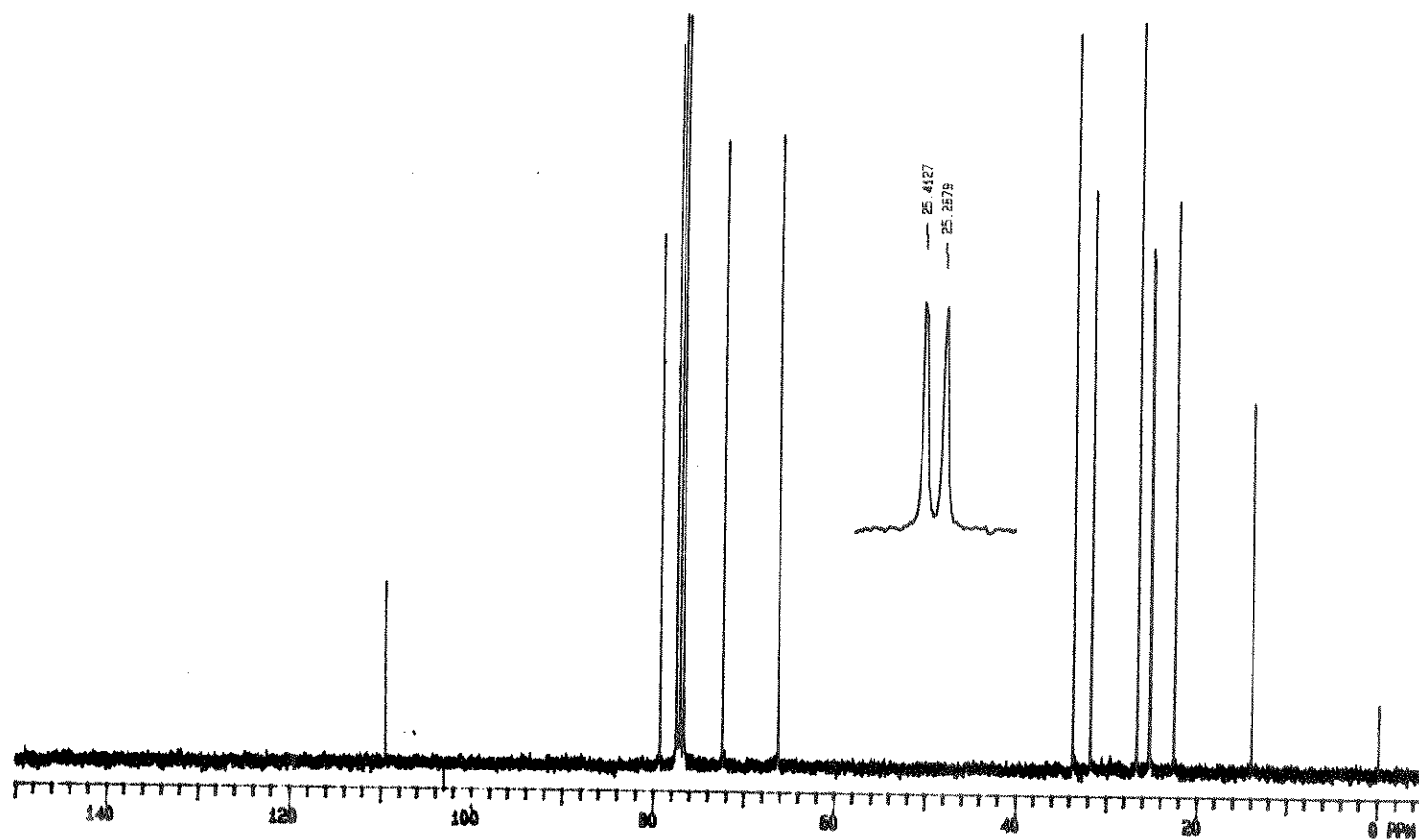
E-15B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 da olefina (XXII) -DEPT



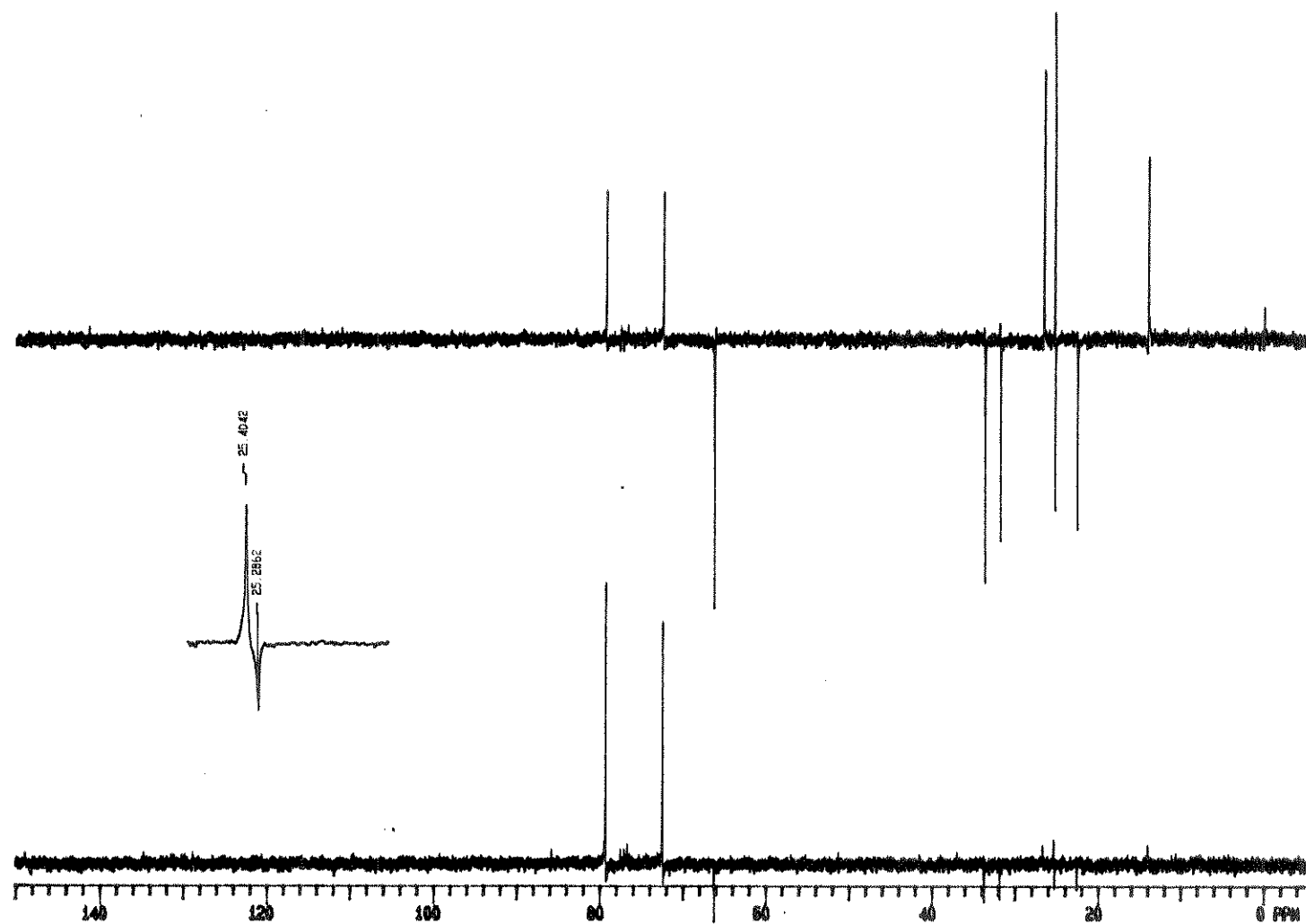
E-16 Espectro de massas da olefina (XXII)



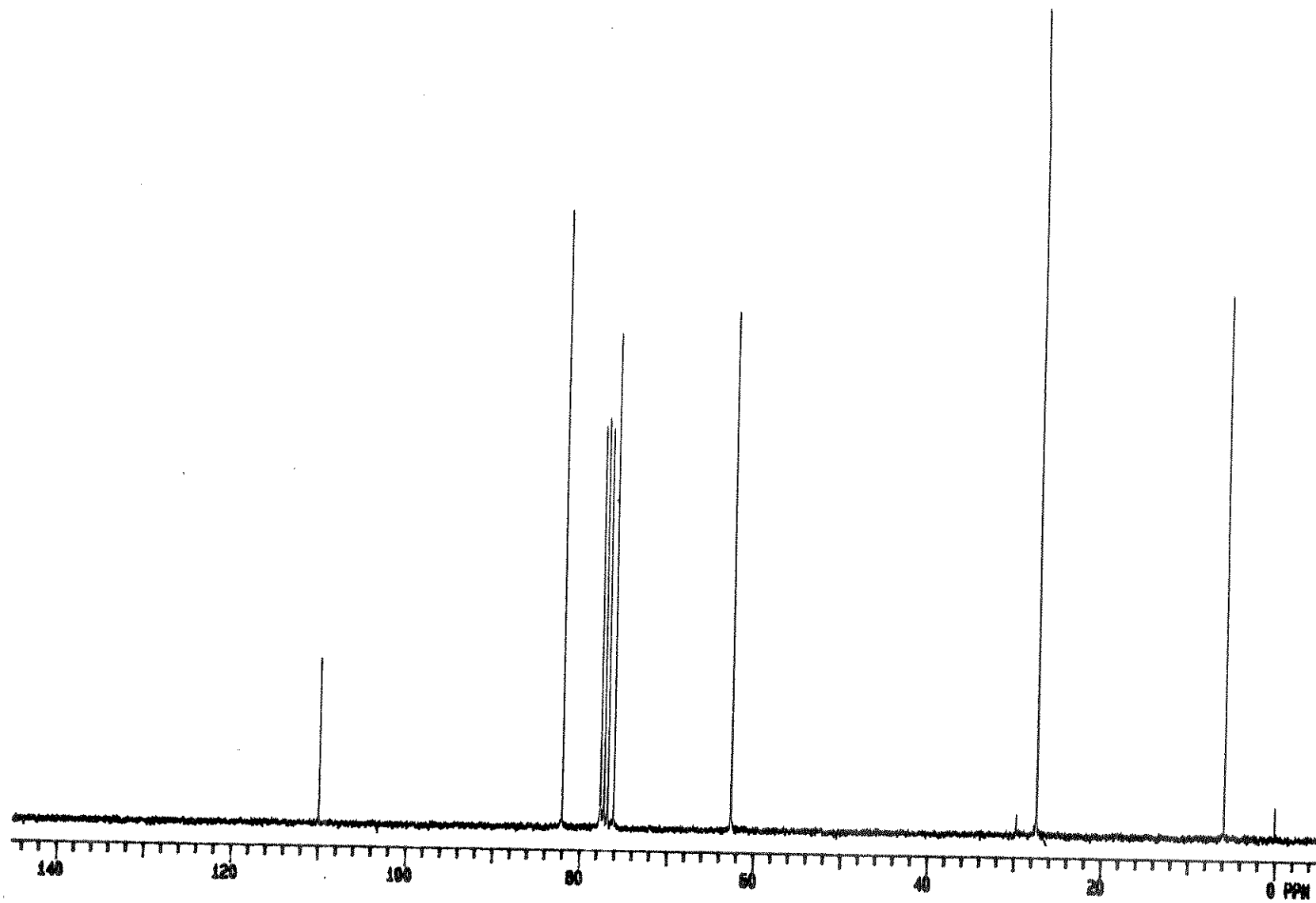
E-17 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool (XXIII)



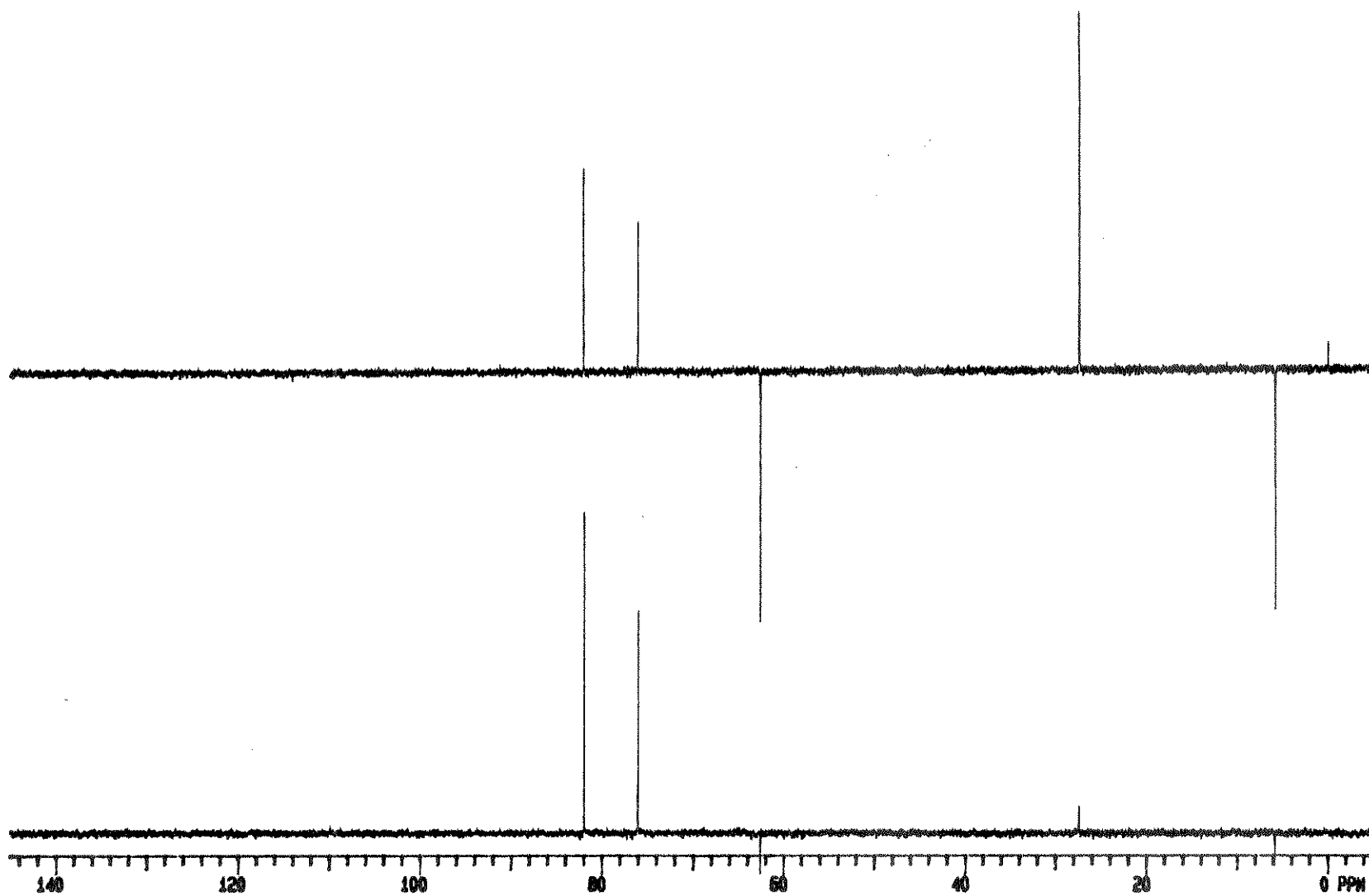
E-18A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (XXIII)



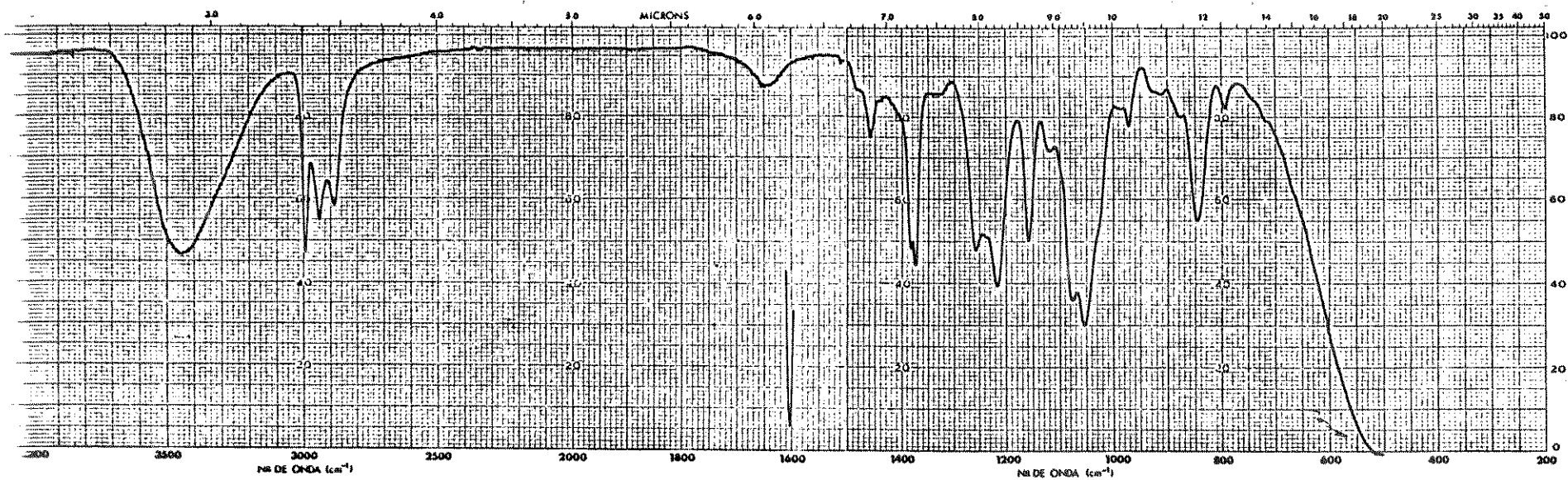
E-18B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (XXIII) - DEPT



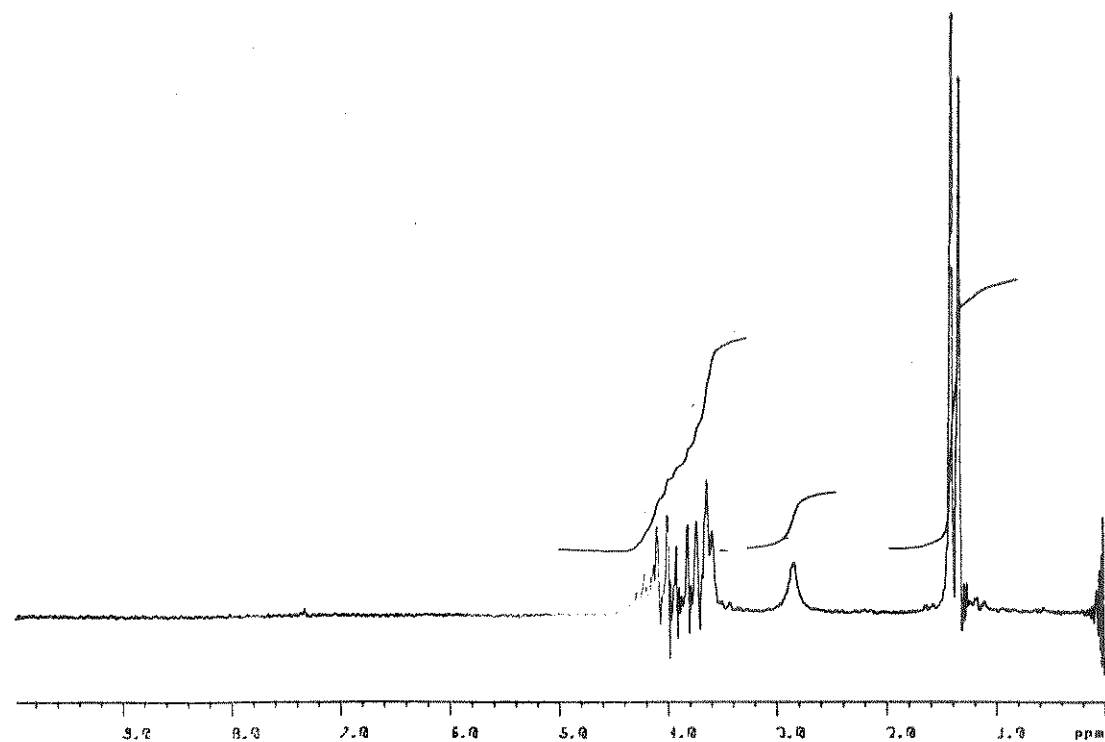
E-19A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoiodado (XXIV)



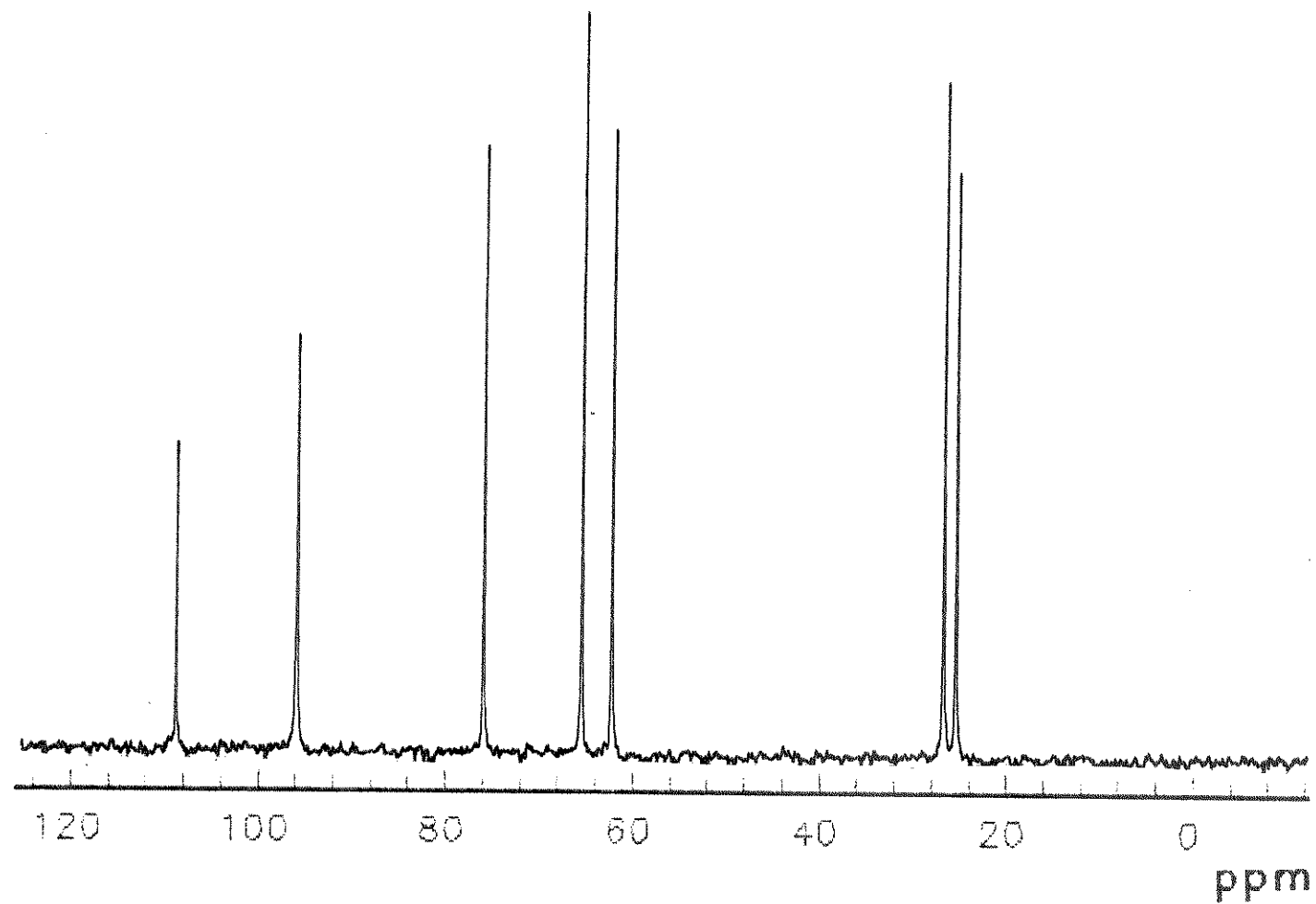
E-19B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do monoiodado (XXIV)-DEPT



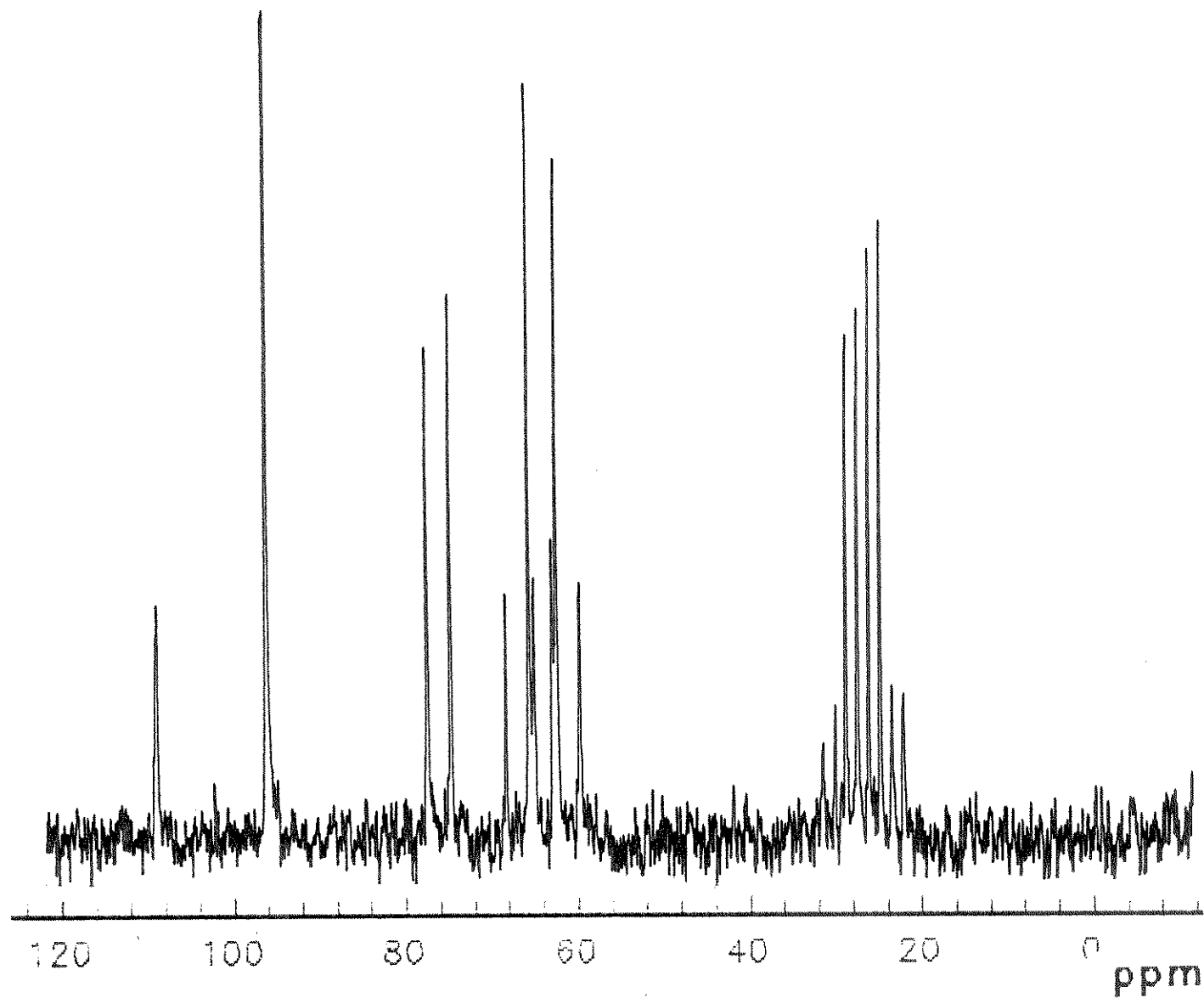
E-20 Espectro no infravermelho do álcool (IV)



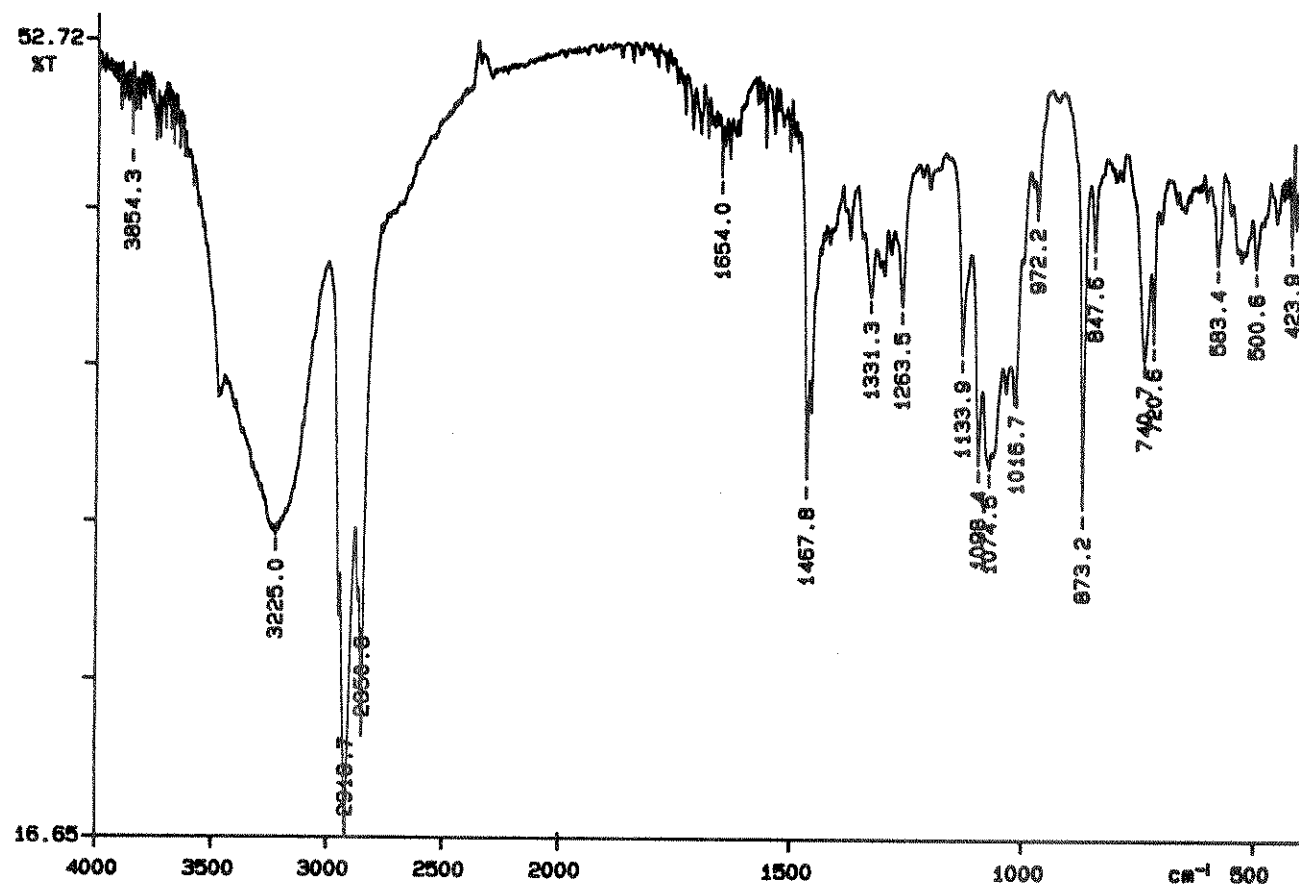
E-21 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool (IV)



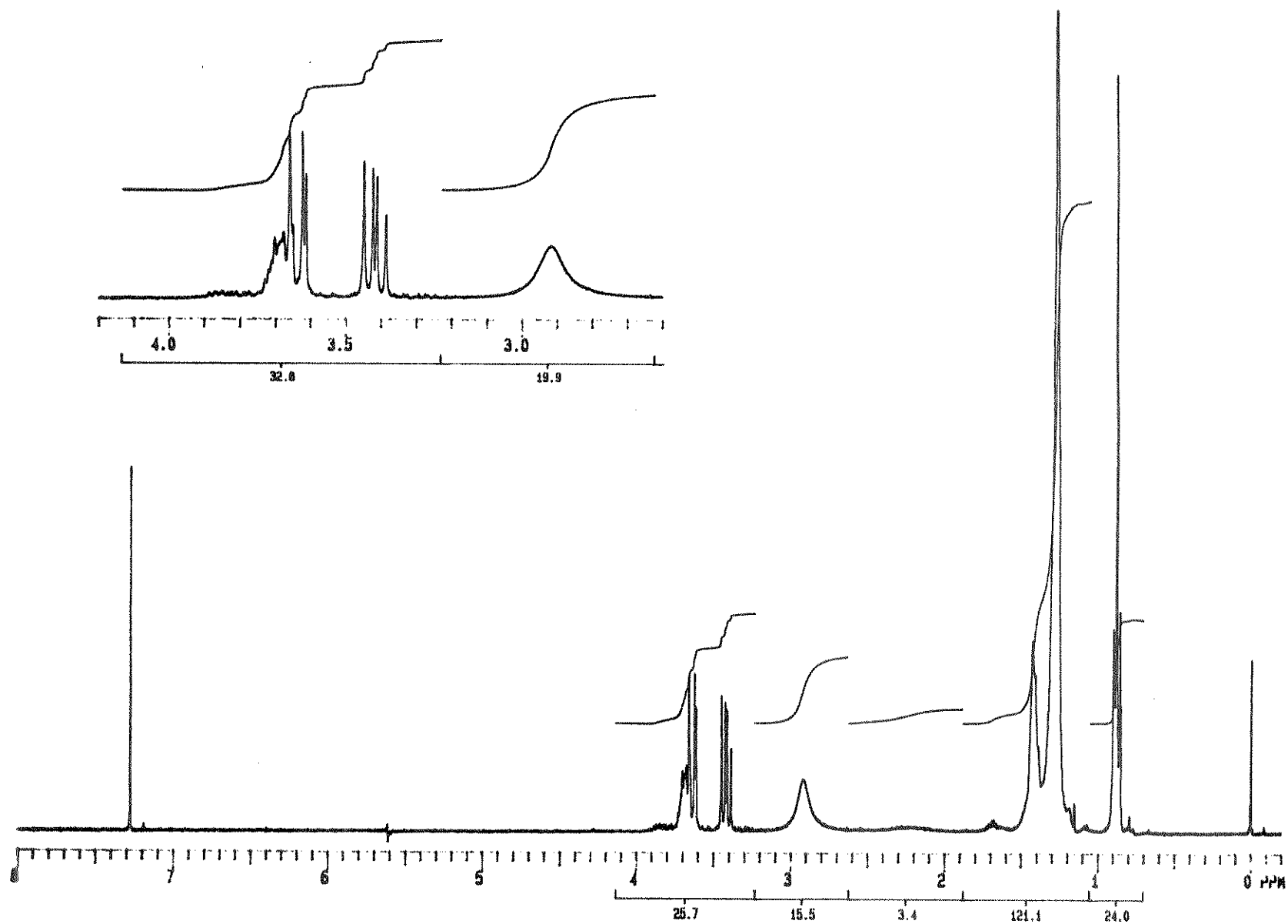
E-22A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (IV)



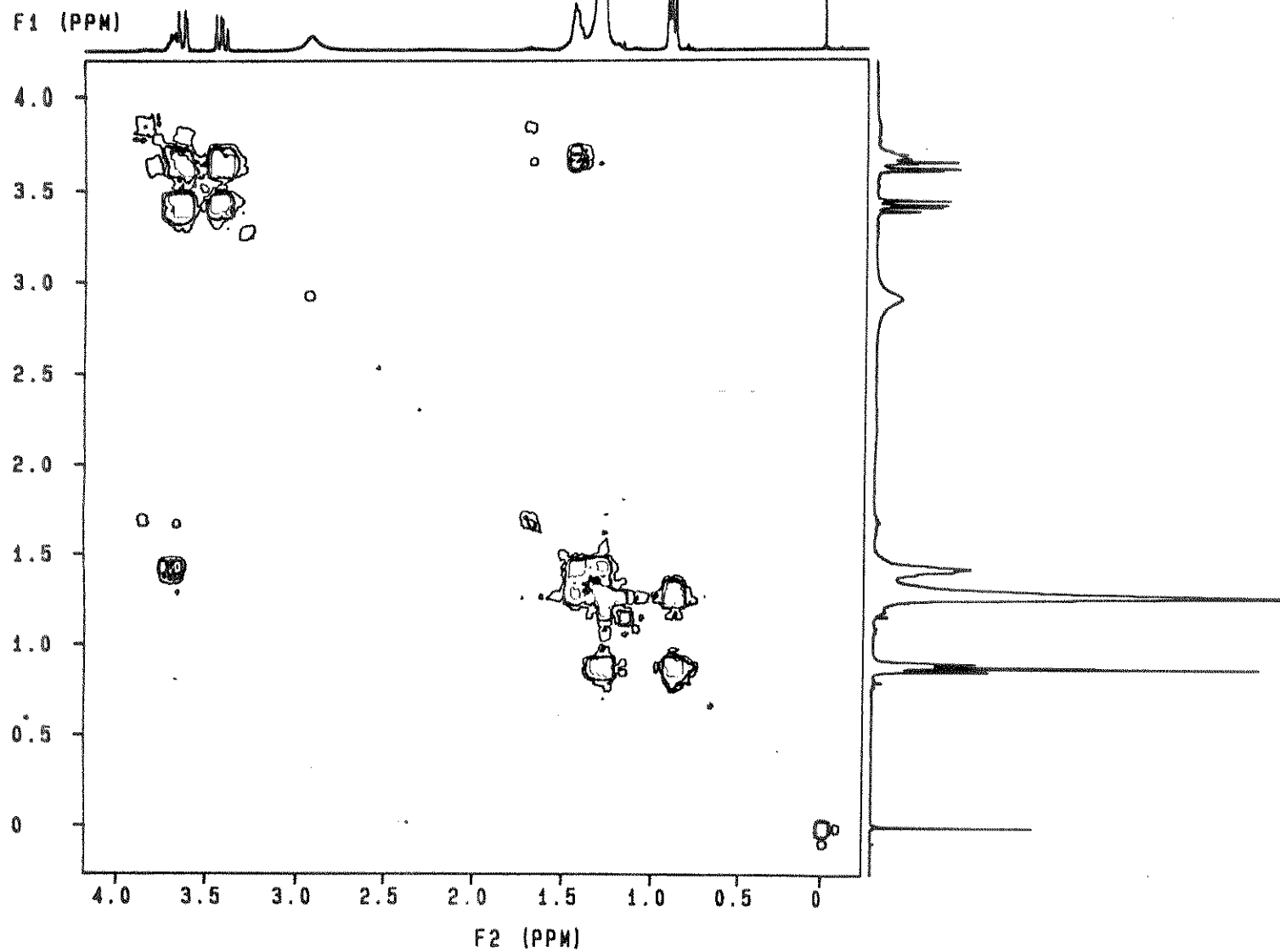
E-22B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool (IV) - SFORD



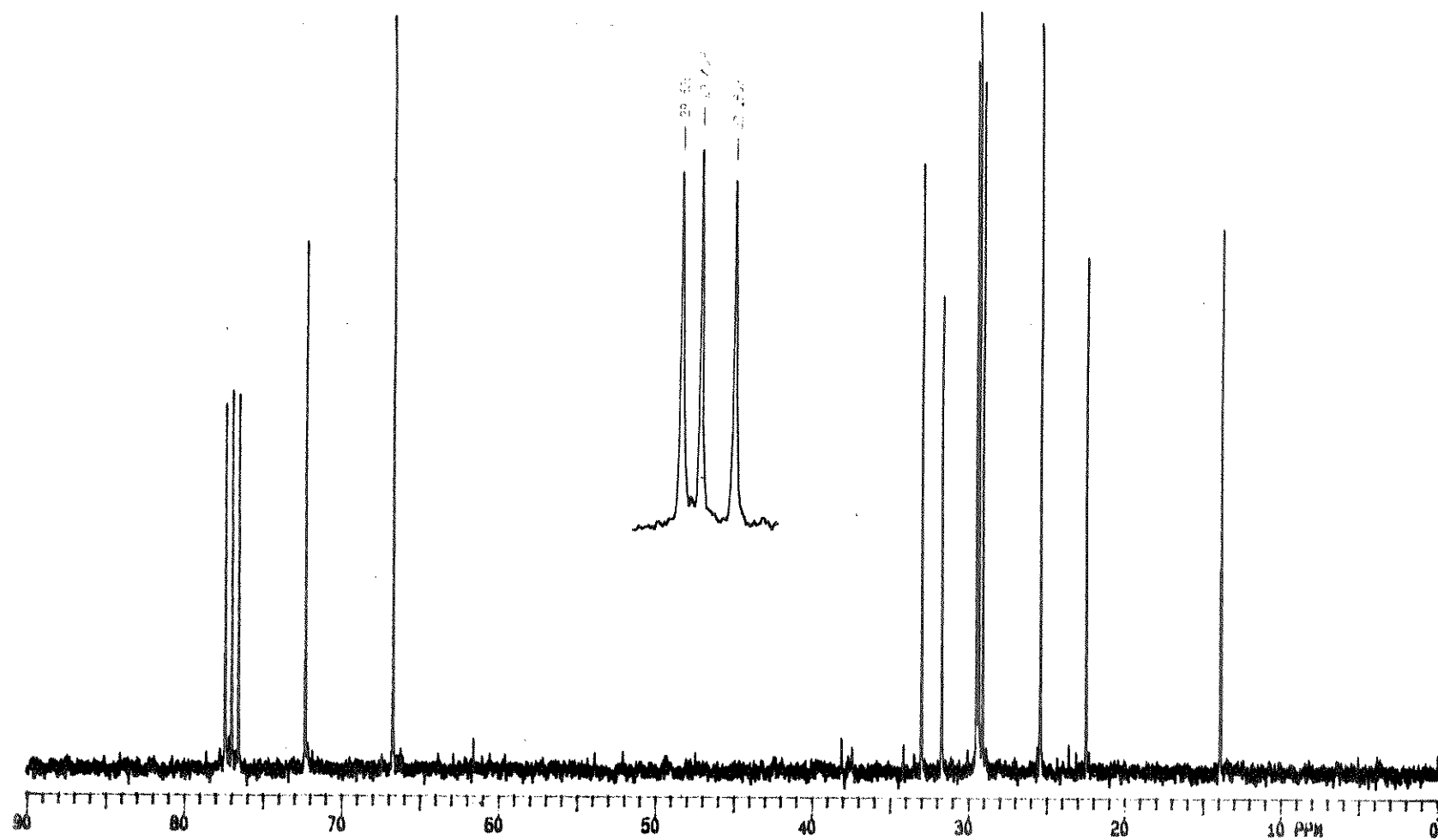
E-23 Espectro no infravermelho do diol (XXX)



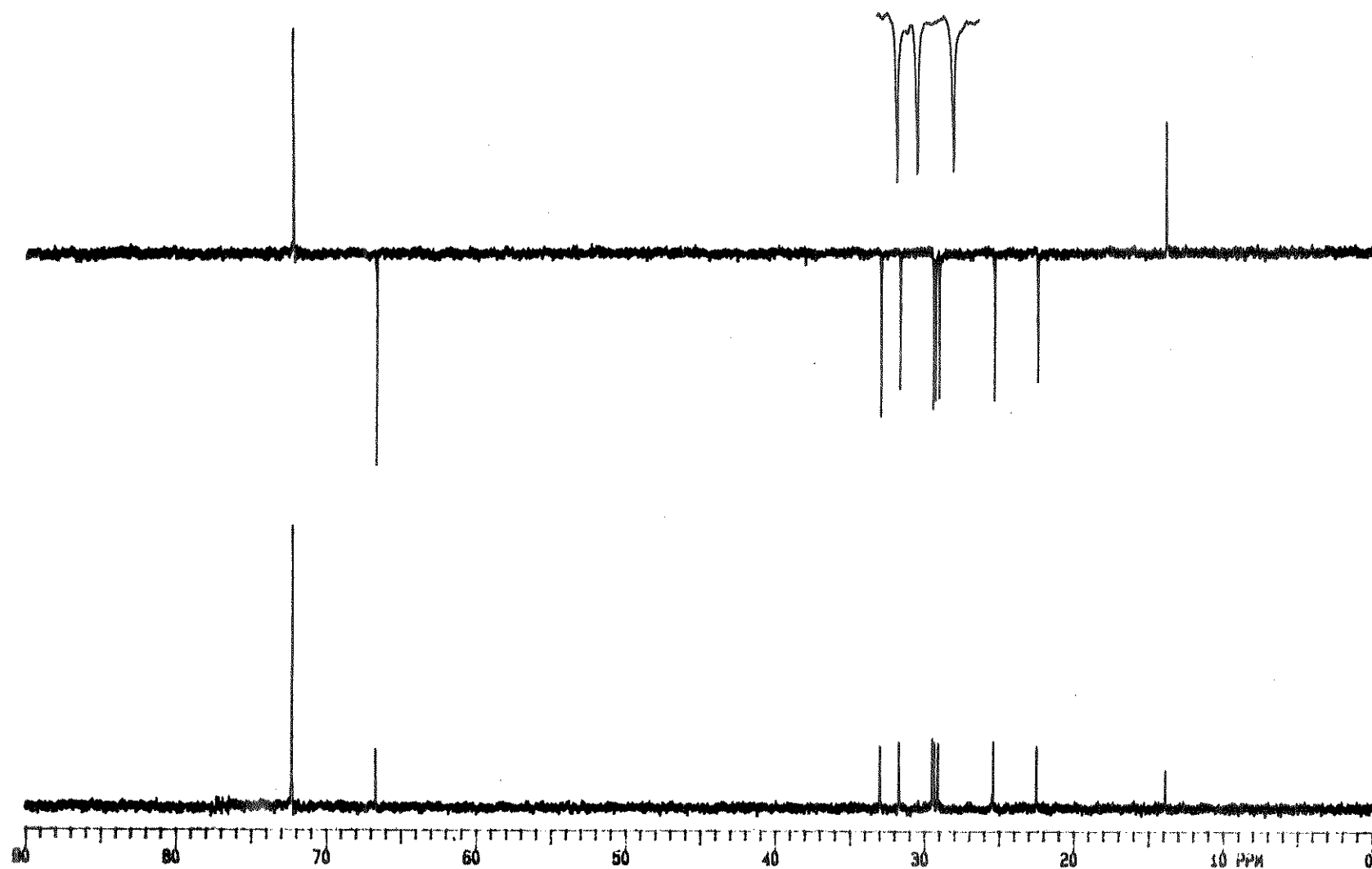
E-24A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do diol (XXX)



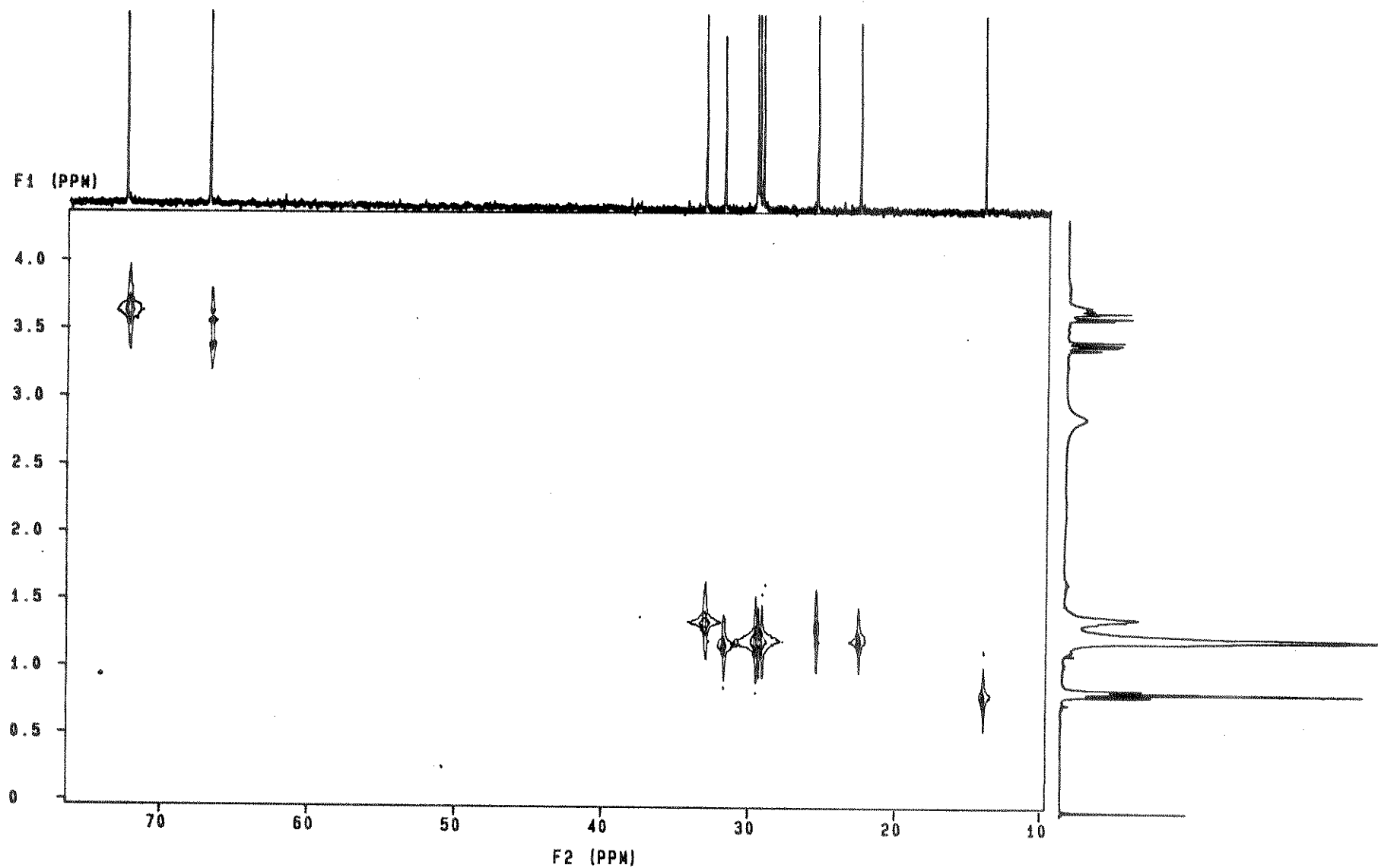
E-24B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do diol (XXX) - COSY



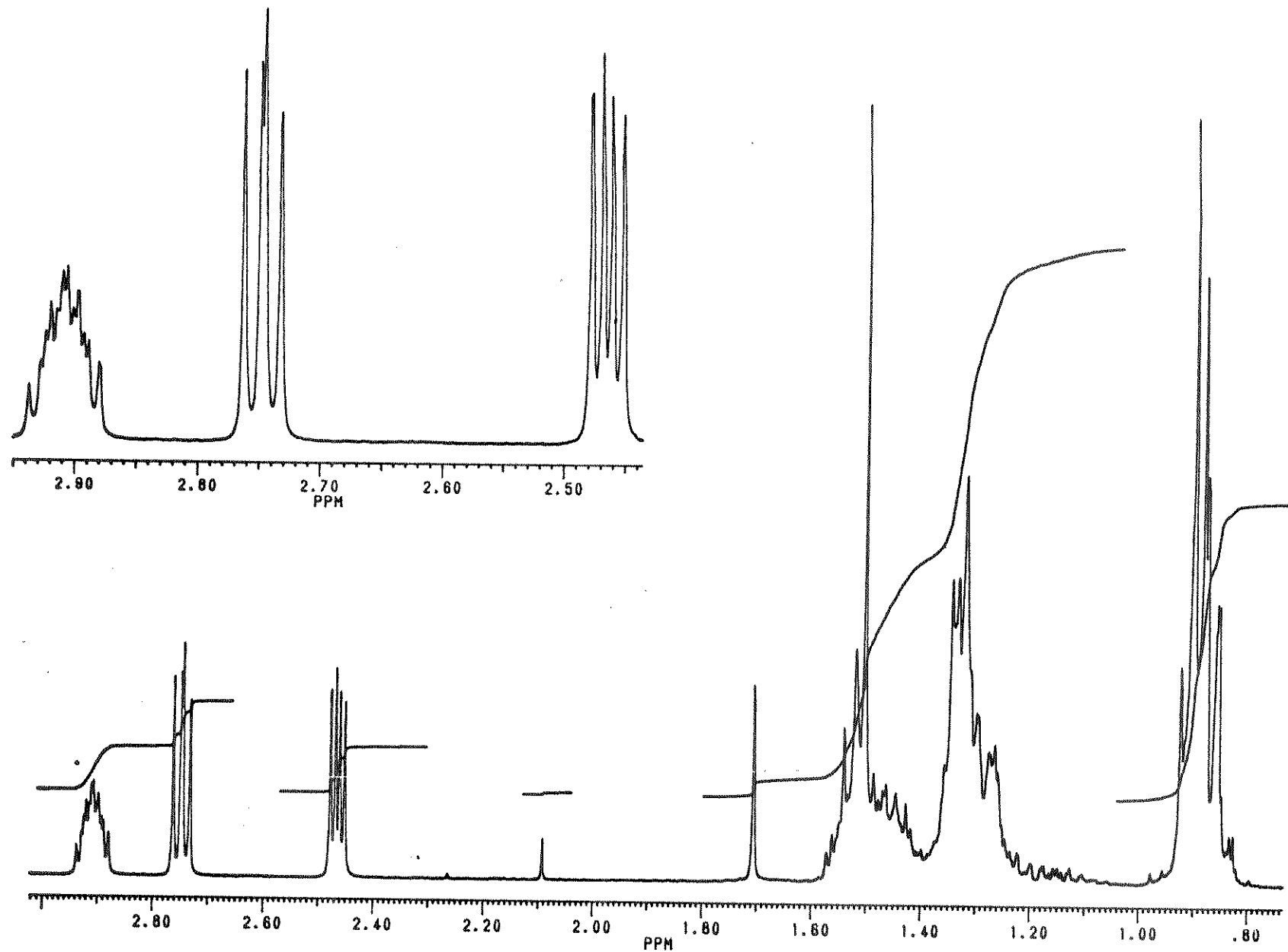
E-25A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (XXX)



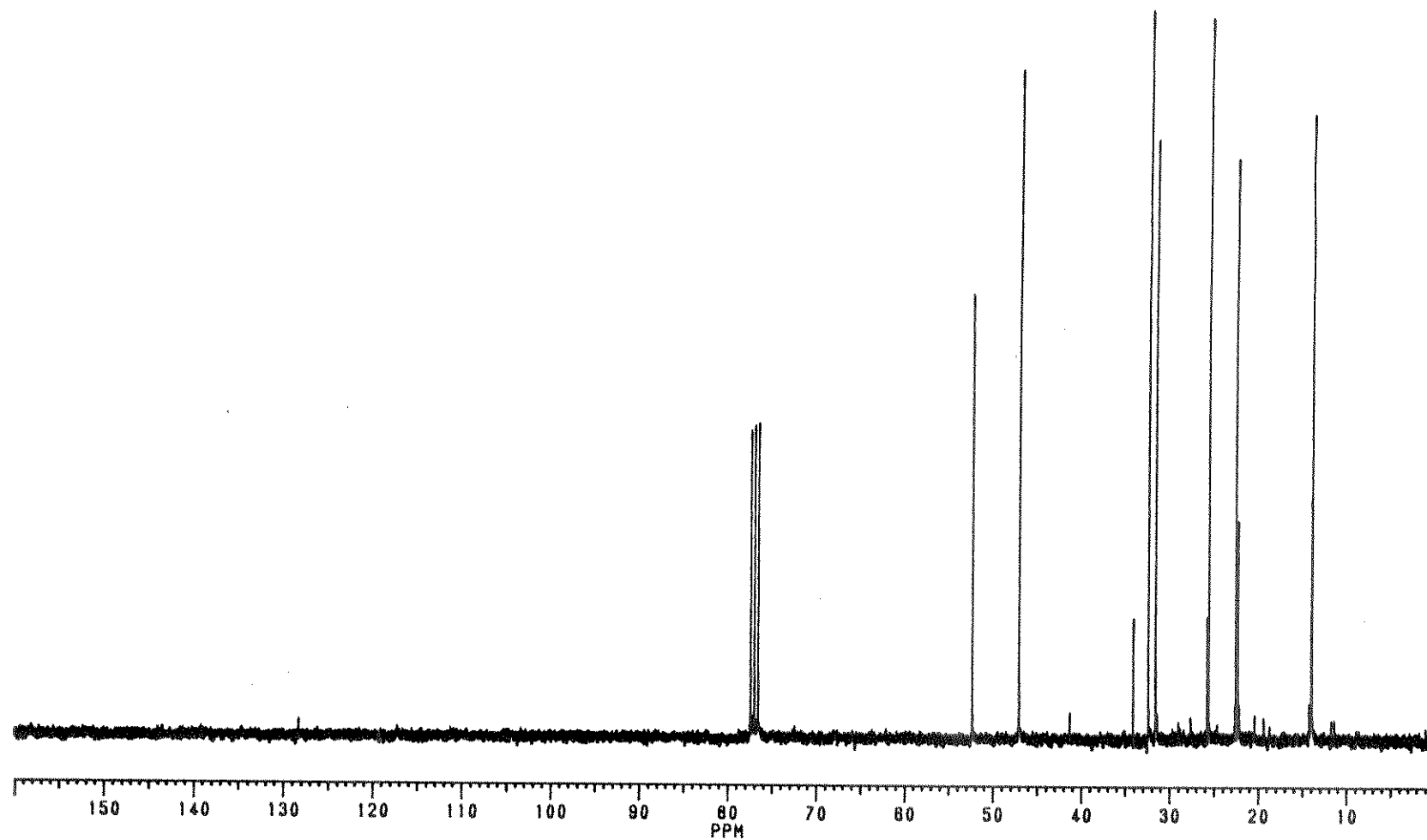
E-25B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do diol (XXX) - DEPT



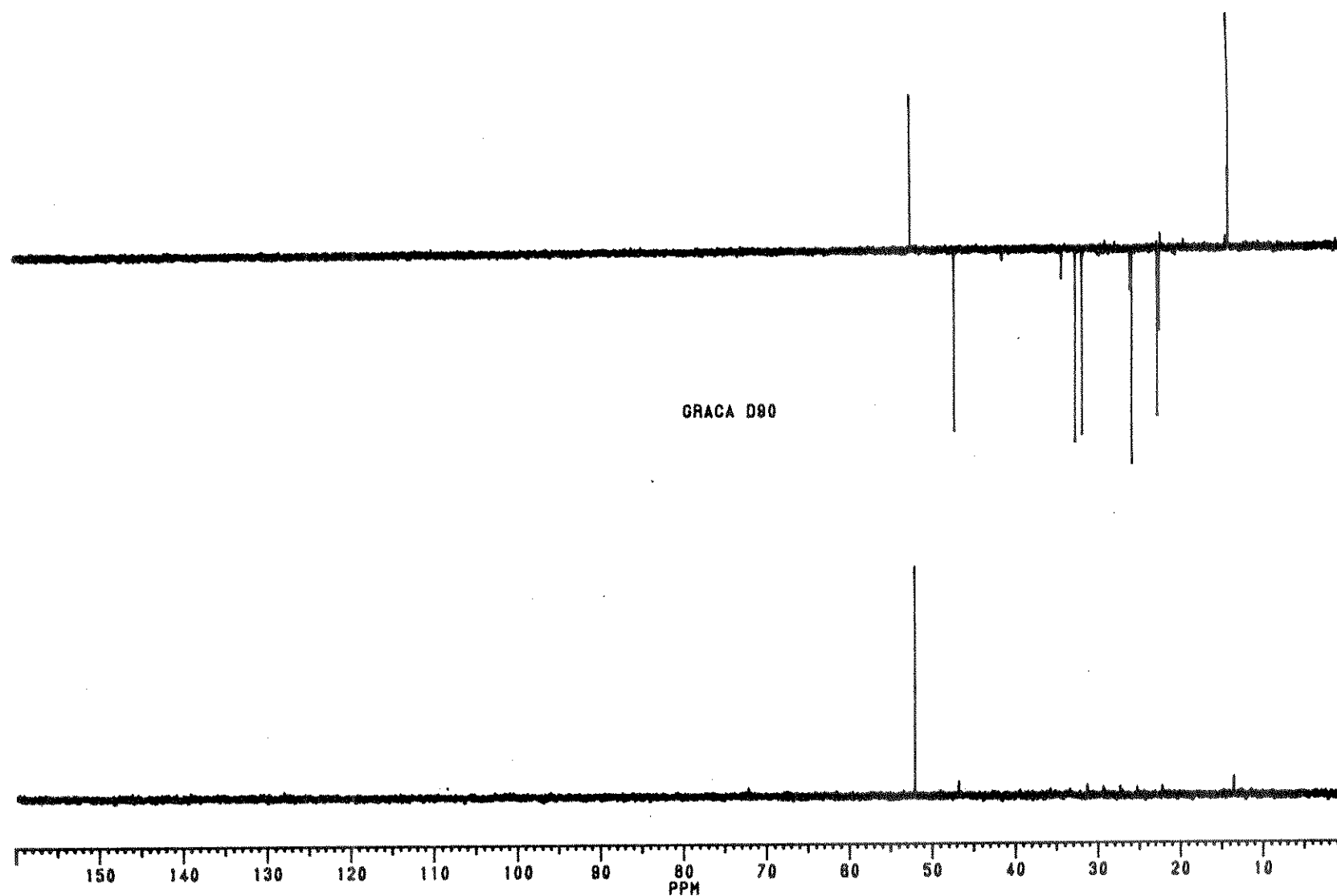
E-26 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do diol (XXX)



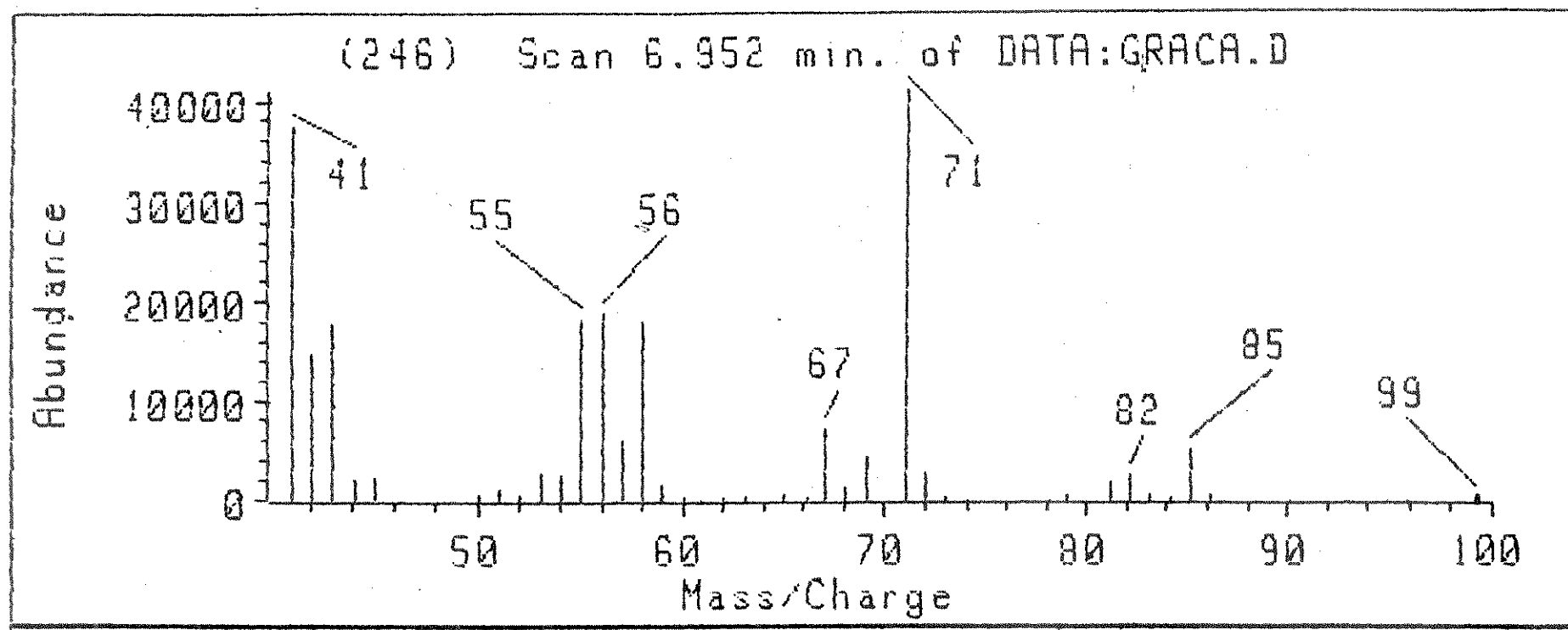
E-27 Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do epóxido (XXXIV)

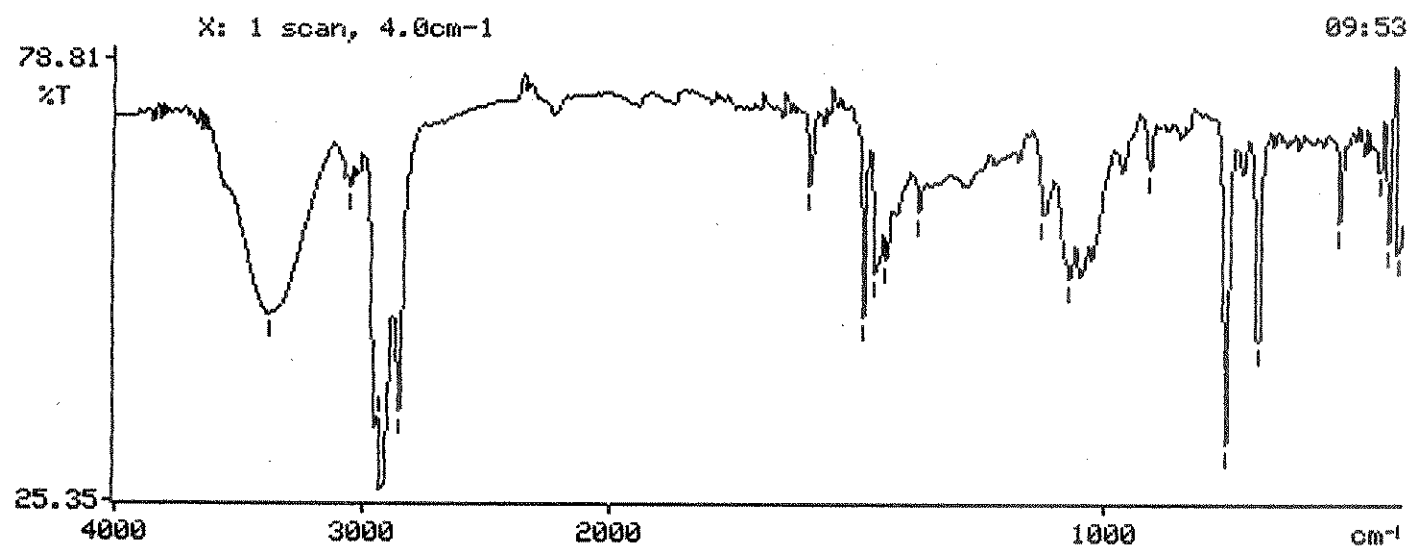


E-28A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do epóxido (XXXIV)

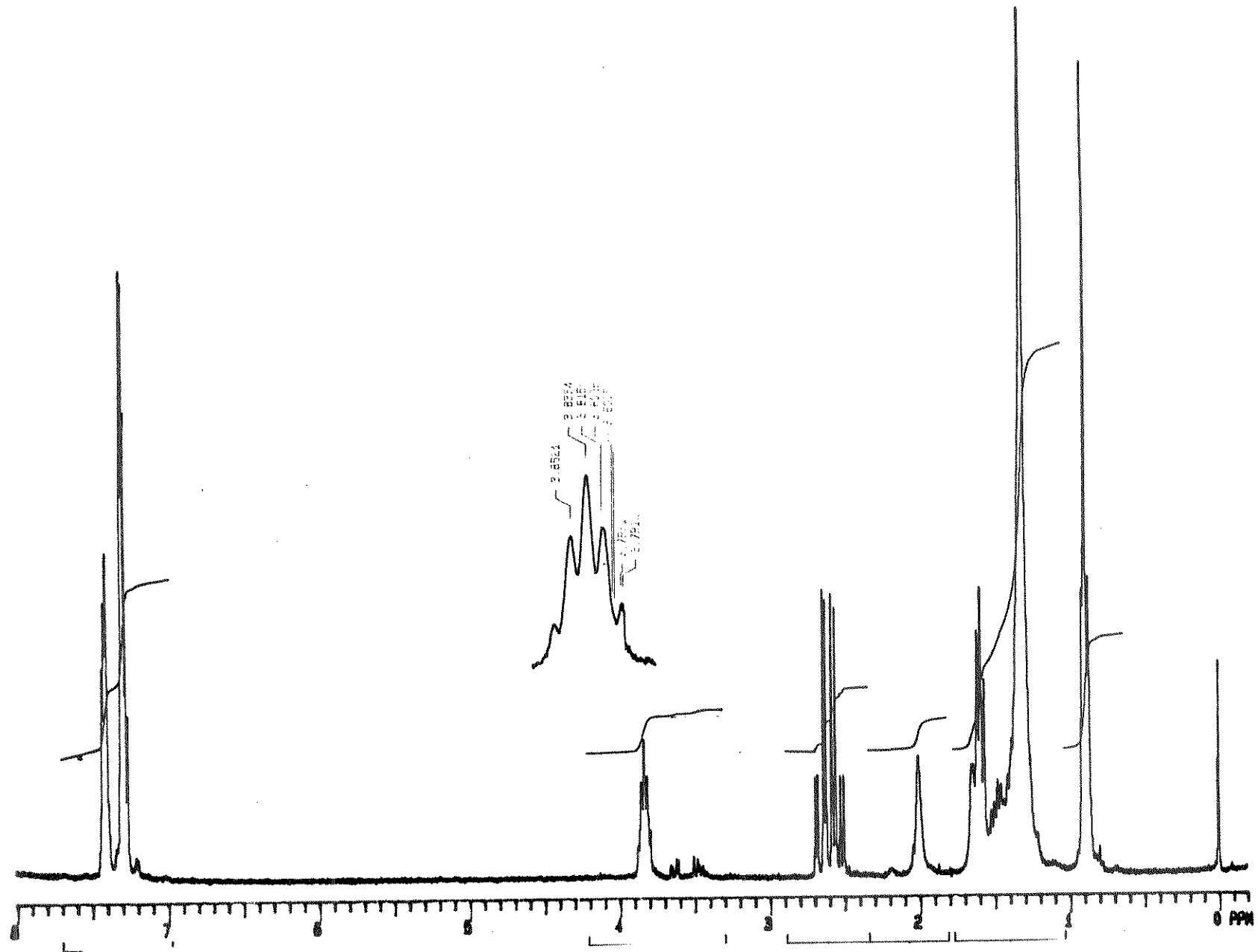


E-28B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do epóxido (XXXIV) -DEPT

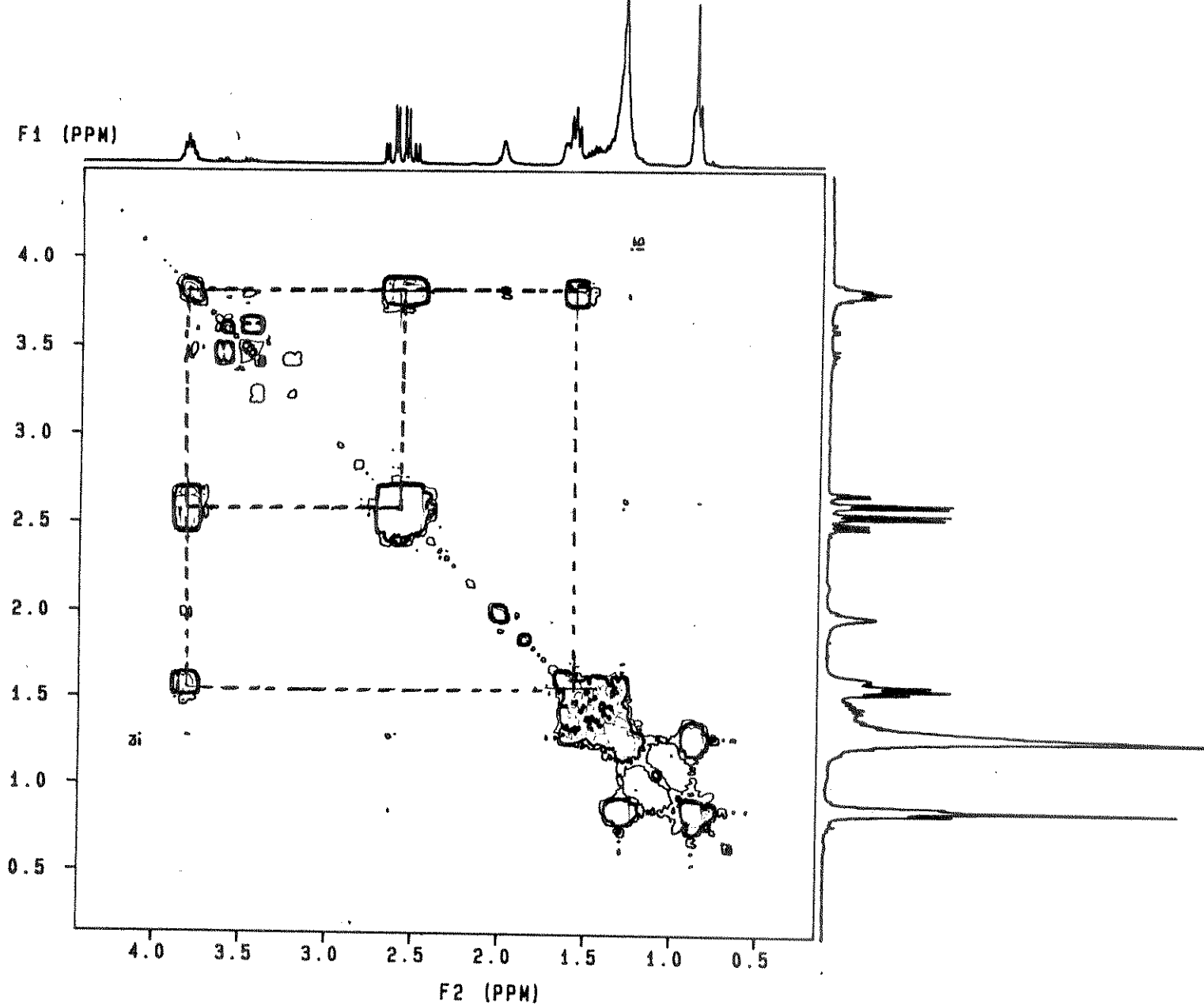




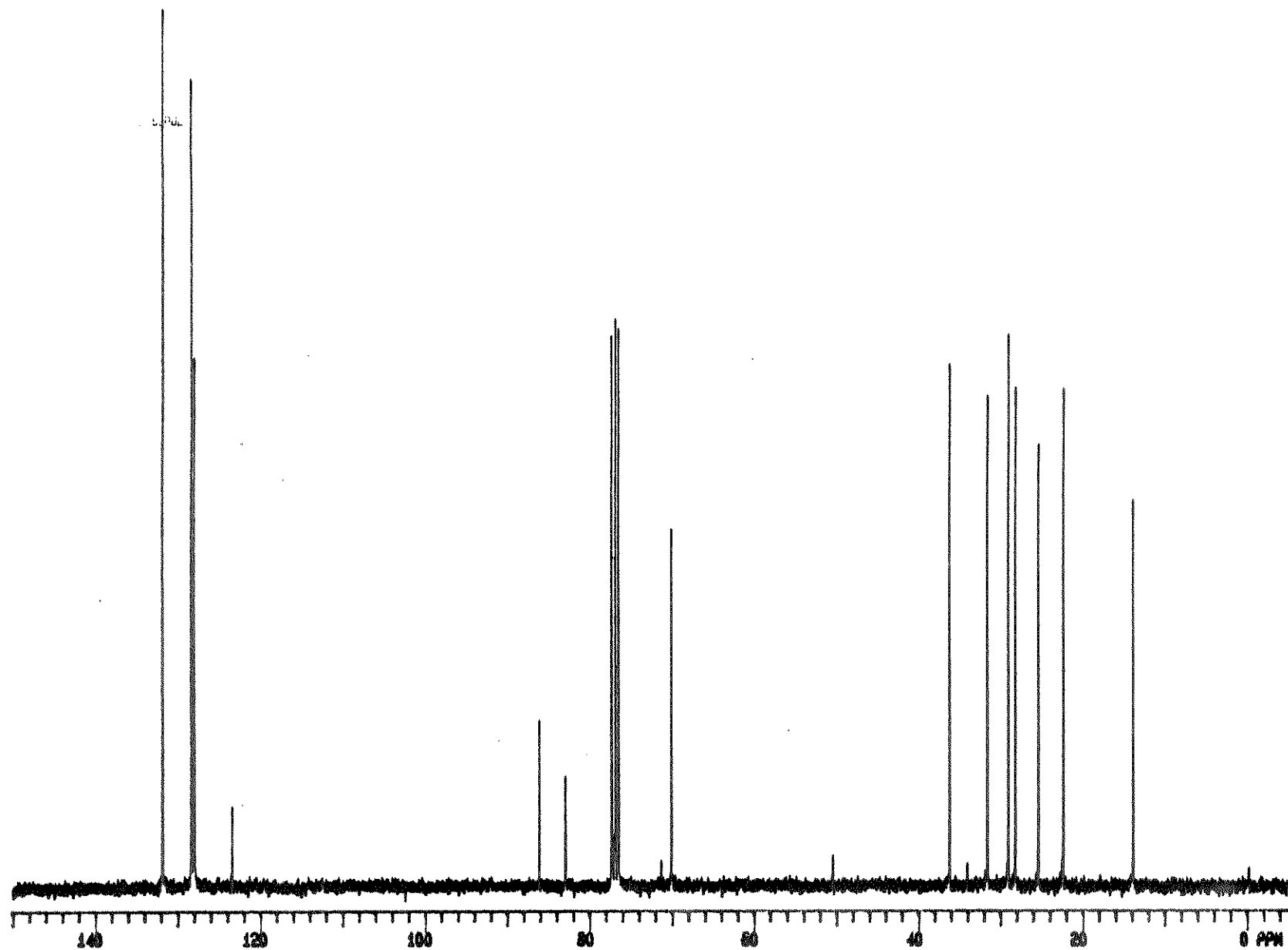
E-30 Espectro no infravermelho do álcool acetilênico racêmico (XL)



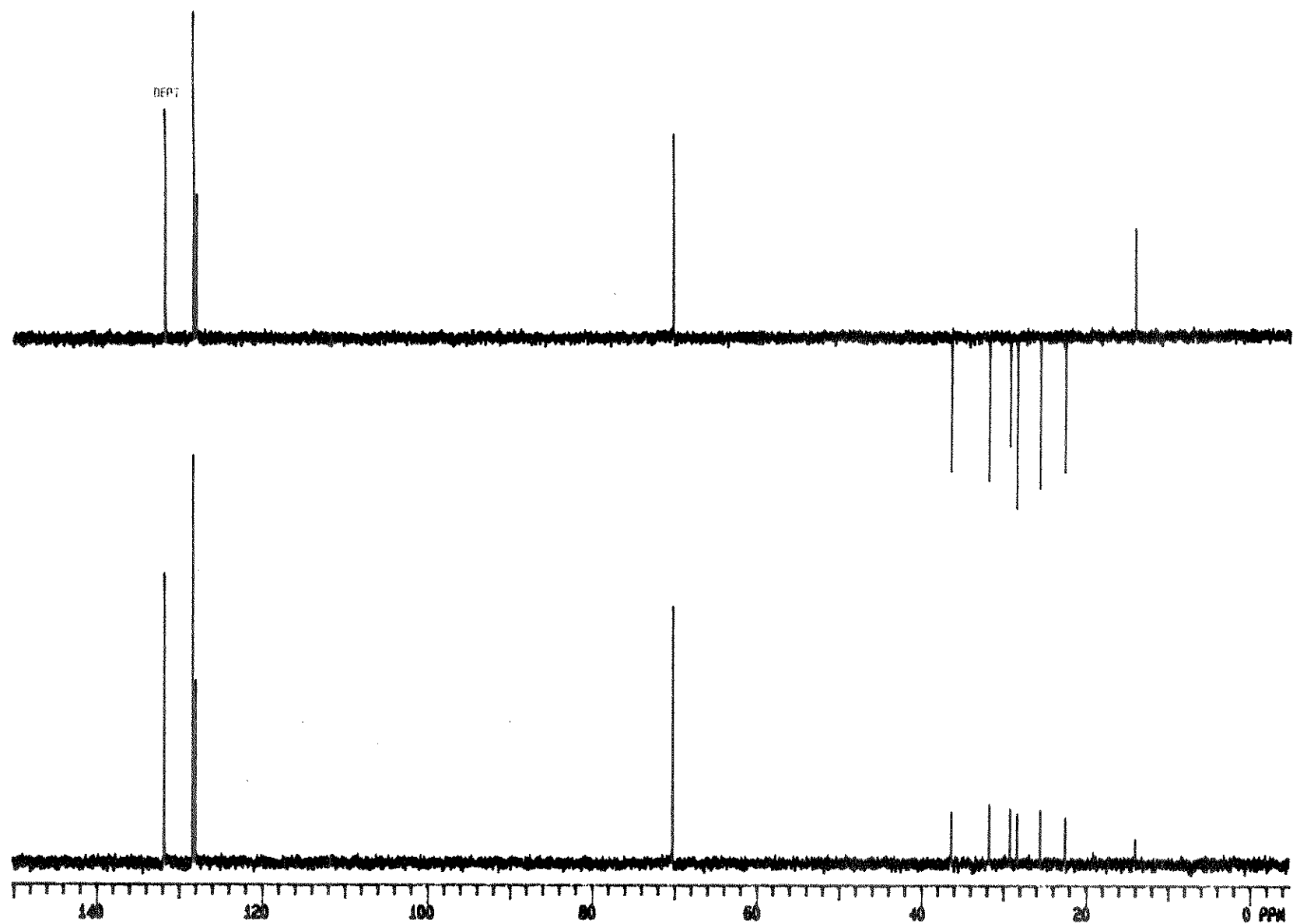
E-31A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool acetilênico racêmico (XL)



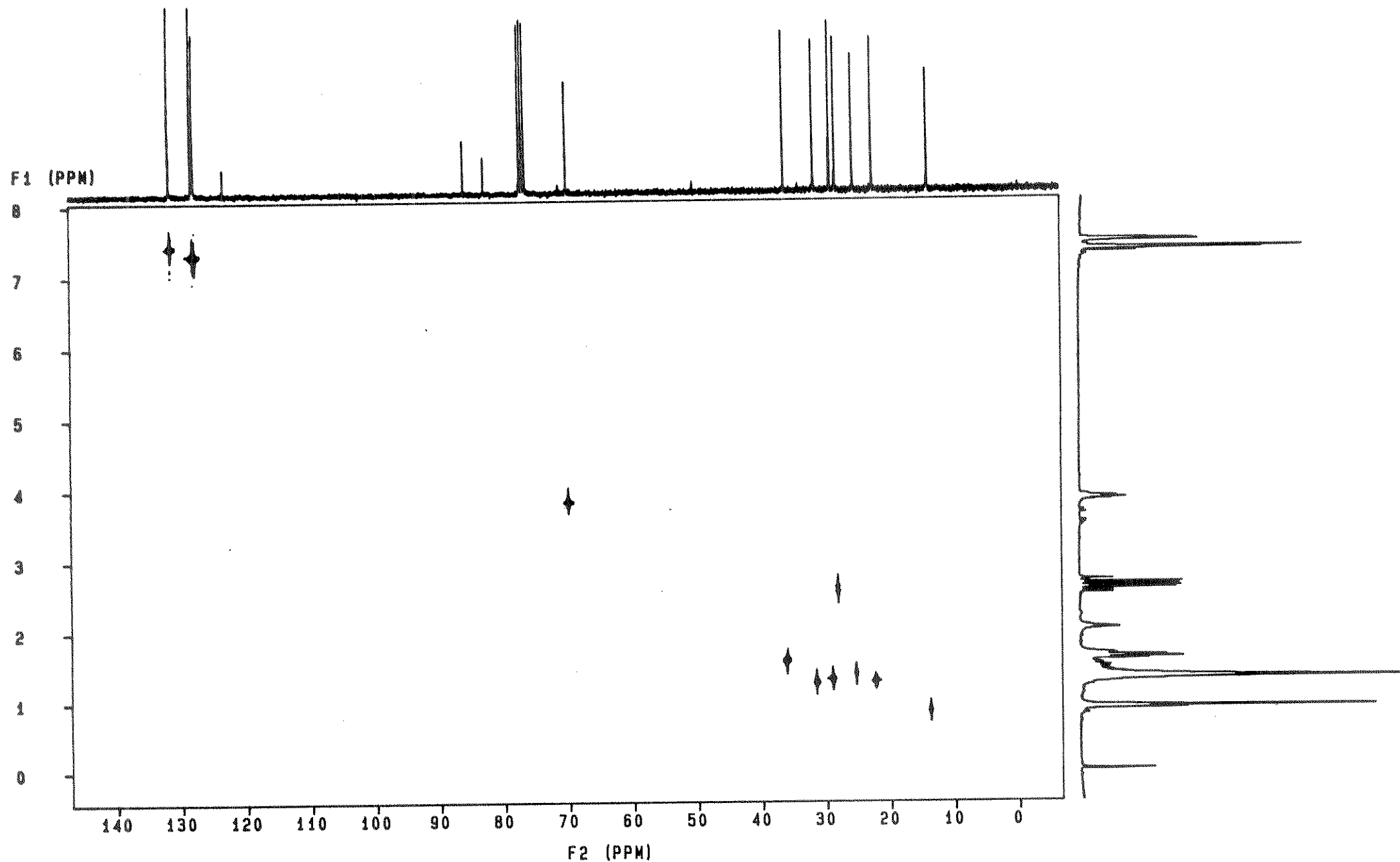
E-31B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do álcool acetilênico racêmico (XL) - COSY



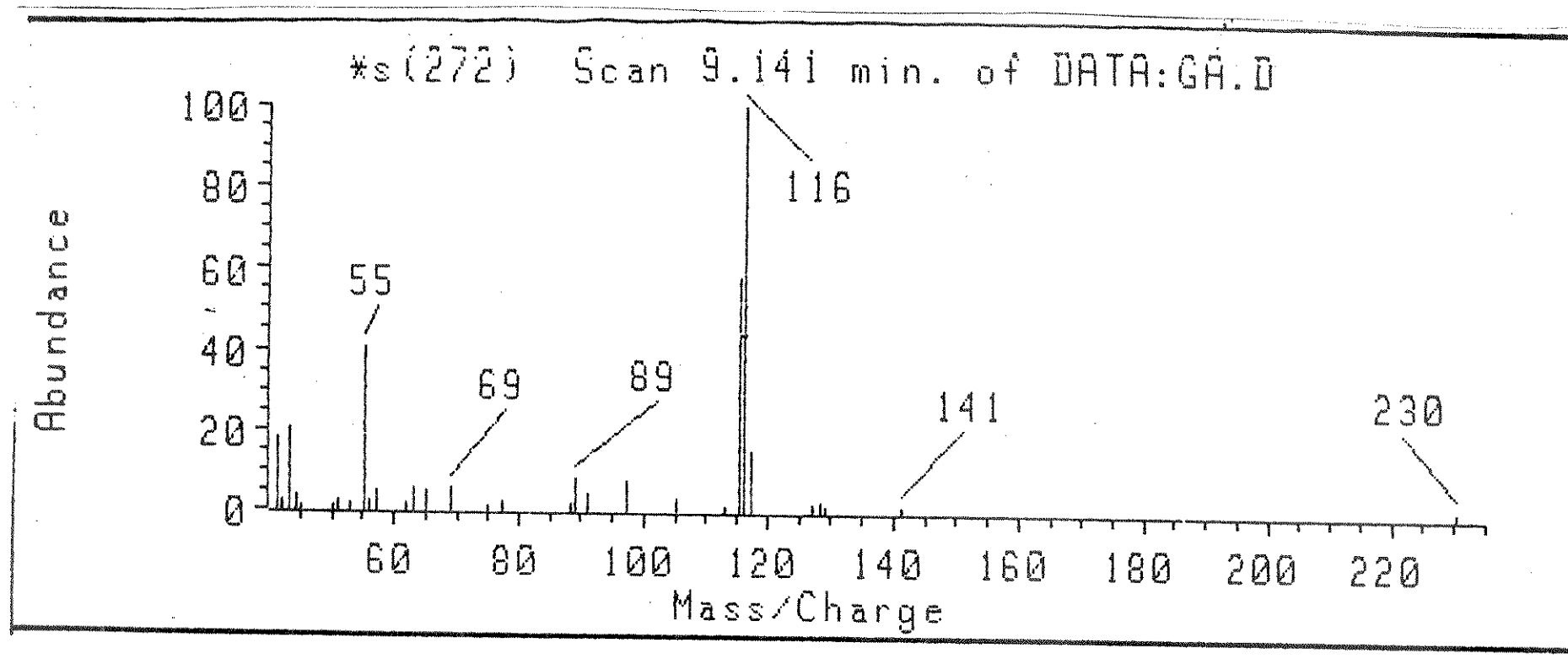
E-32A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico racêmico (XL)



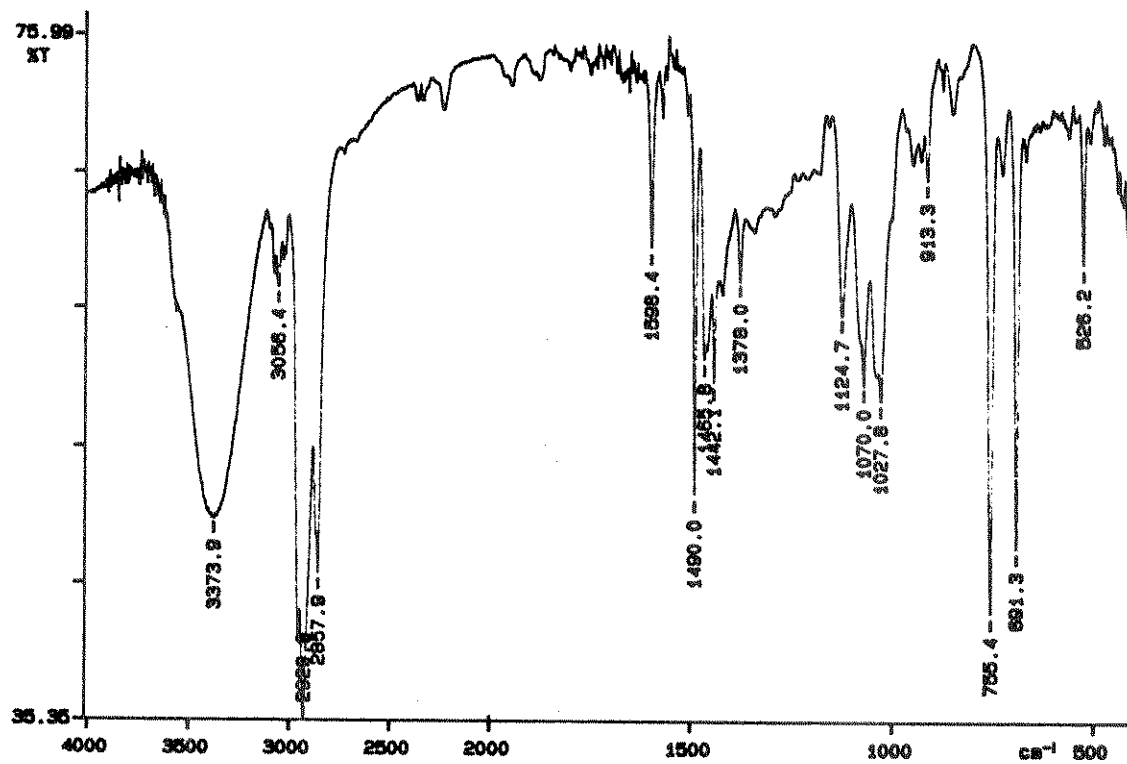
E-32B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico racêmico (XL) - DEPT



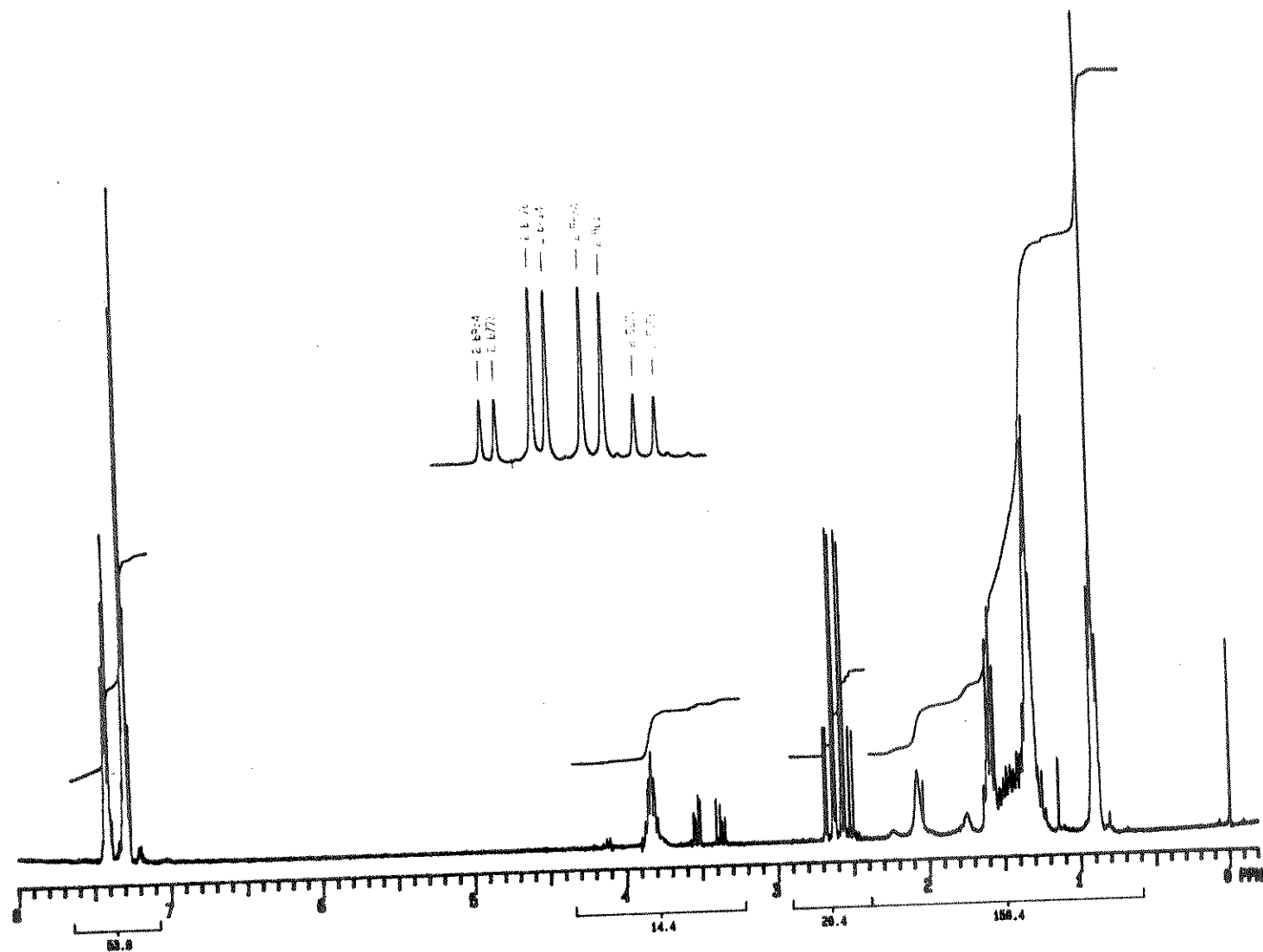
E-33 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do álcool acetilênico racêmico (XL)



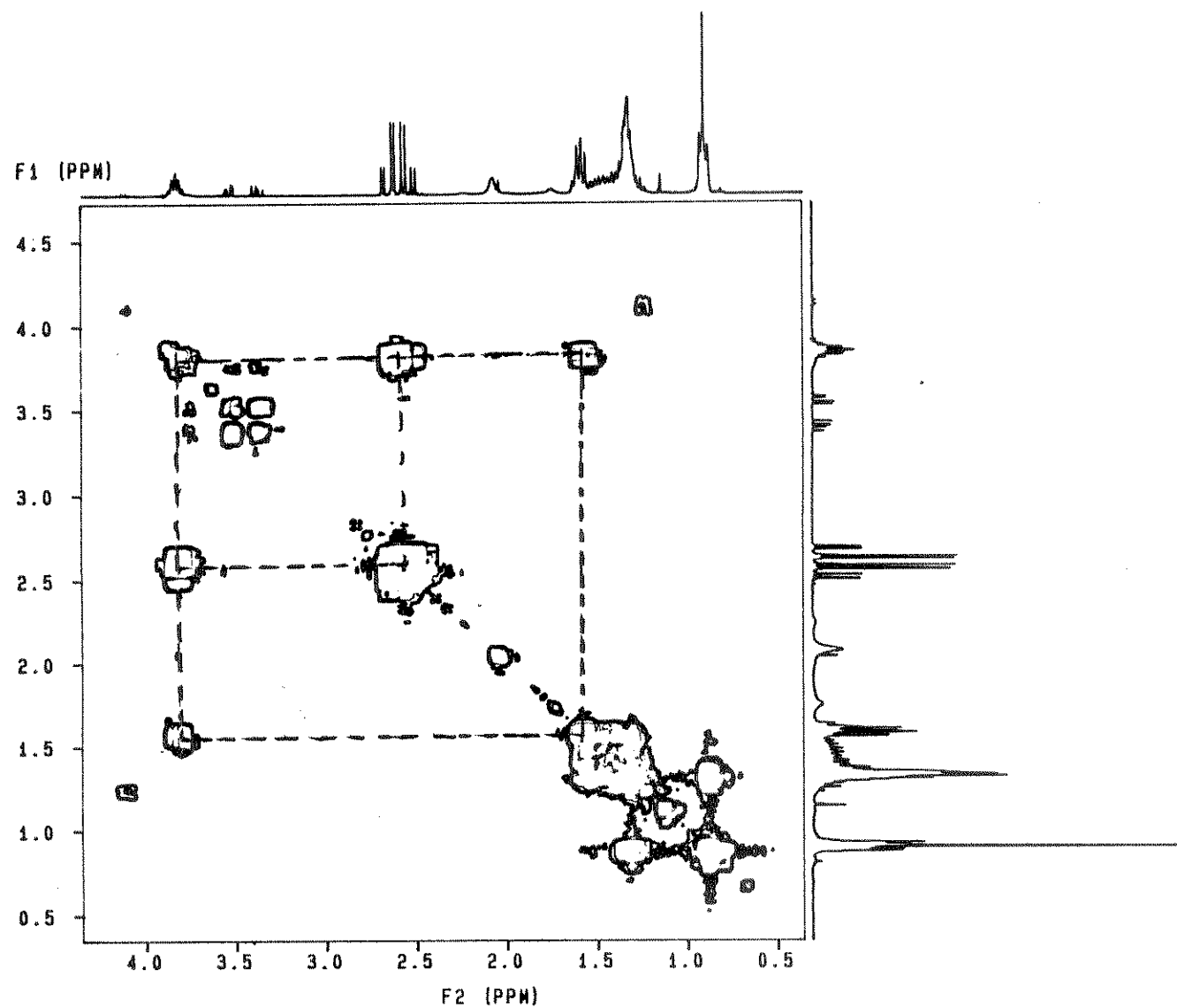
E-34 Espectro de massas do álcool acetilênico racêmico (XL)



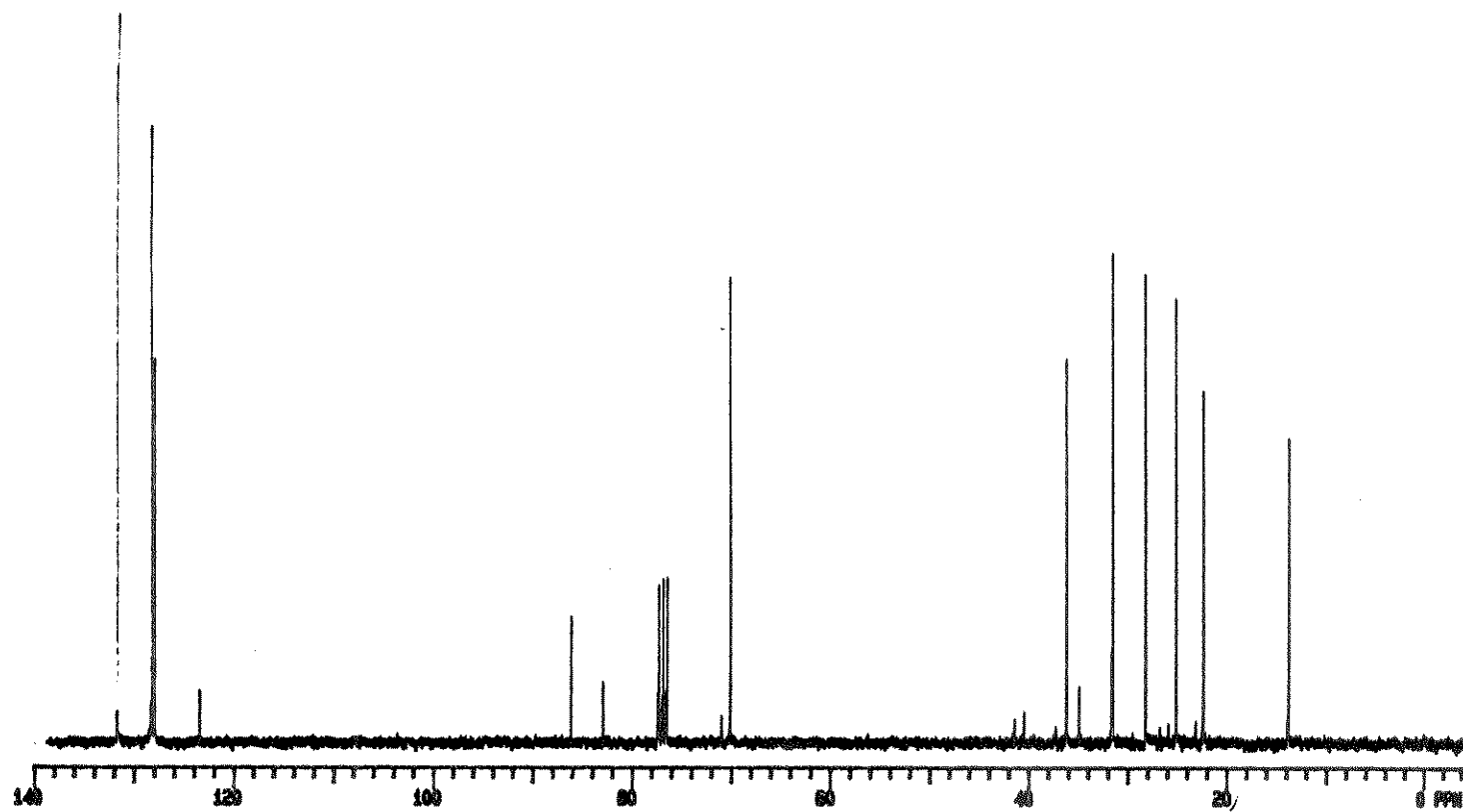
E-35 Espectro no infravermelho do álcool acetilênico quiral (XLII)



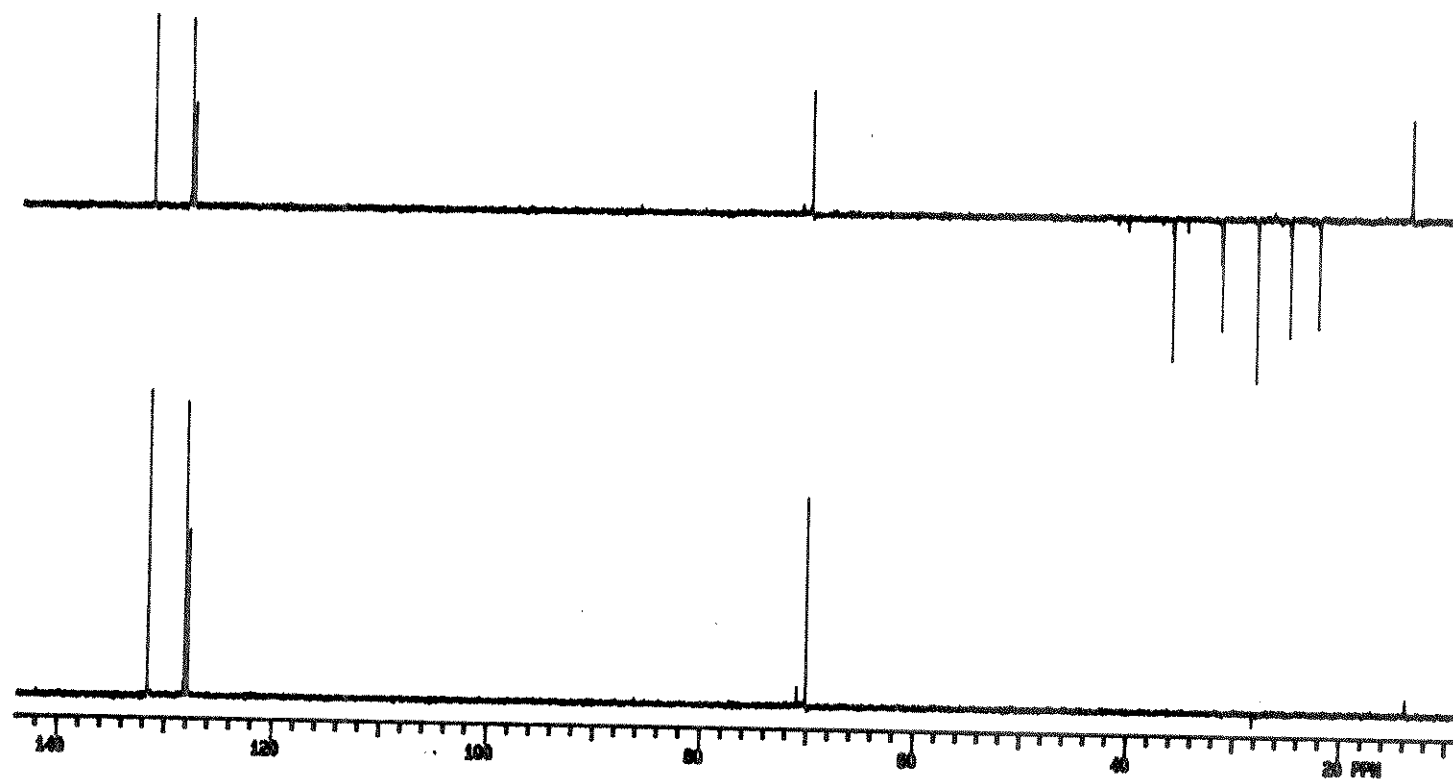
E-36A Espectro de ressonância magnética nuclear de próton do álcool acetilênico quiral (XLII)



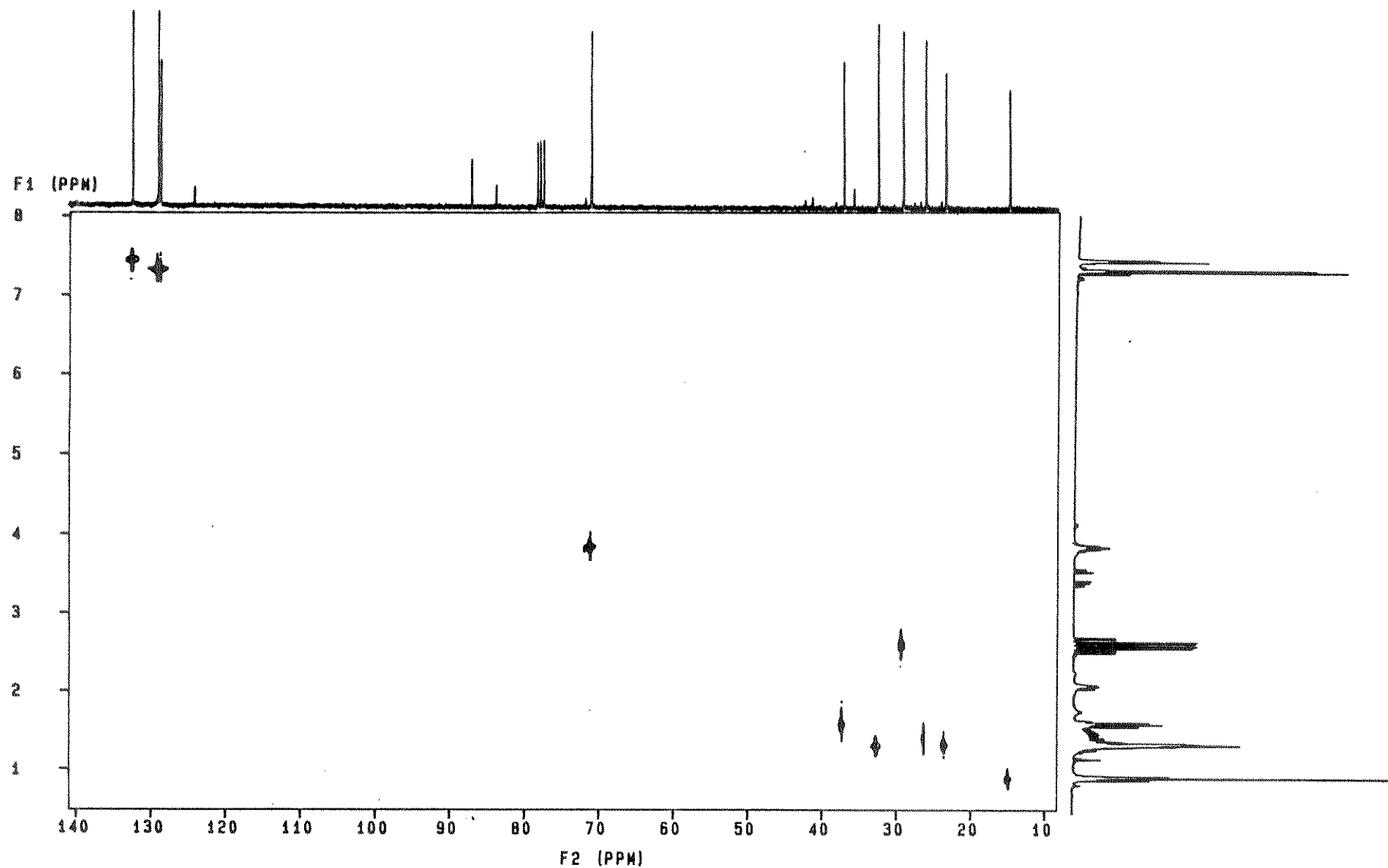
E-36B Espectro de ressonância magnética bidimensional homonuclear de próton do álcool acetilênico quiral (XLII) - COSY



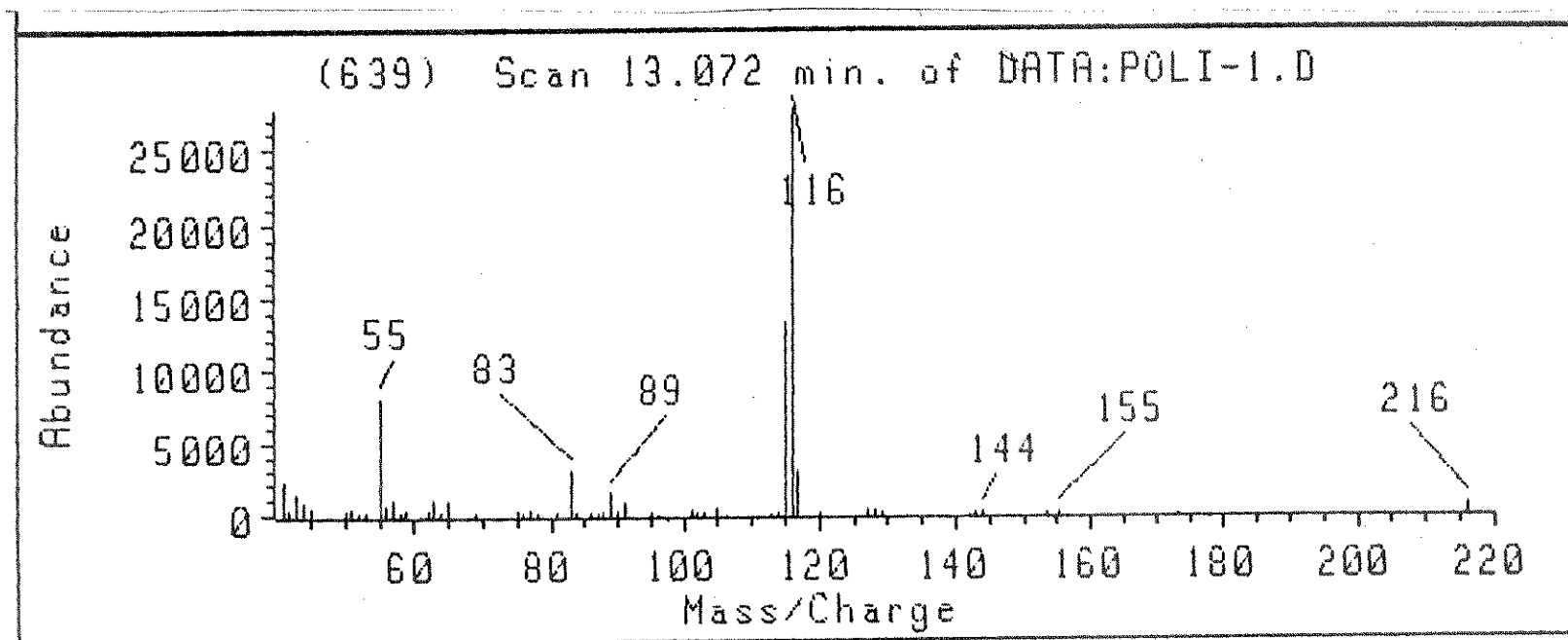
E-37A Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico quiral (XLII)



E-37B Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 do álcool acetilênico quiral (XLII) - DEPT

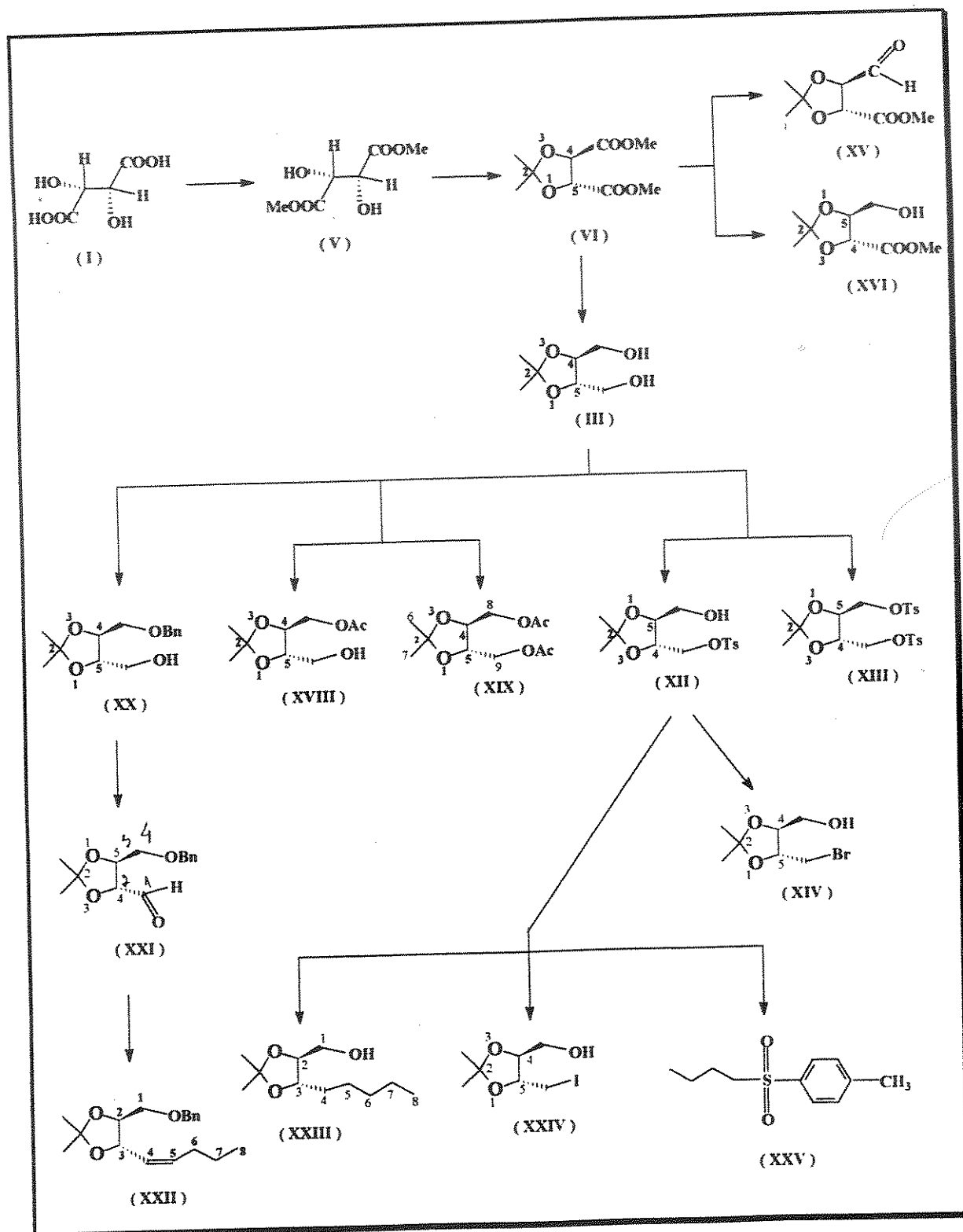


E-38 Espectro de ressonância magnética bidimensional heteronuclear - HETCOR do álcool acetilênico quiral (XLII)



E-39 Espectro de massas do álcool acetilênico quiral (XLII)

SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS A PARTIR DO ÁCIDO L-(+)-TARTÁRICO



SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS A PARTIR DE D - MANITOL

