

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final
da tese defendida por Maria Márcia Murta
e aprovado pela comissão julgadora.

12/12/91

Maria Márcia Murta

SÍNTESE TOTAL E ESTEREOSSELETIVA DO (±)-INVIC-
TOLÍDEO. COMPONENTE DO FEROMÔNIO DE RECONHECI-
MENTO DA FORMIGA SOLENOPSIS INVICTA.

MARIA MÁRCIA MURTA $\tilde{n}$

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. R. A. PILLI $\tilde{n}$

920095/30

AGRADECIMENTOS

- ao Prof. Dr. R.A. Pilli por ter oferecido todas as possibilidades na execução deste trabalho, com extrema competência e seriedade na sua orientação e, principalmente, pela grande disponibilidade em ensinar e discutir os caminhos da síntese orgânica.
- a Maria Alice Böckelmann e André Del'Corso, alunos de iniciação científica, pela ajuda em algumas etapas da parte experimental e, especialmente ao Carlos Kleber Zago de Andrade, aluno de mestrado, pela grande contribuição experimental nos resultados do estudo de lactonização e redução seletiva descritos neste trabalho.
- ao Anderson A.O. Gonçalves, aluno de mestrado, pelos cálculos de MM2 apresentados, e ao Paulo Roberto Livotto, por muitas discussões e explicações sobre este assunto.
- à FAPESP, CNPq, CAPES e IFS pelo apoio financeiro.

Este trabalho contou com a ajuda de inúmeras pessoas. Quero agradecer especialmente à:

- Vanda e Chico, que facilitaram o andamento da parte experimental suprimindo todas as necessidades técnicas sempre com disposição e também à Cida, que durante a ausência da Vanda, sempre colaborou.
- Paula e Sônia, pelos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, ao Cidão e Zelinda pelos espectros de massa e GC-MS e também à Sônia e Márcia pelos espectros de infravermelho.
- na etapa final de montagem da tese quero agradecer ao Valdir que executou o trabalho de datilografia com a maior paciência e boa vontade nas infindáveis correções; ao Iveraldo, pelos desenhos realizados com a maior presteza e ao Laurindo que ajudou a xerocar os espectros e foi responsável pela execução das cópias.
- a todas as pessoas que trabalham no 2o. andar do Bloco D, colegas, professores e funcionários, pela convivência nos últimos sete anos.

RESUMO

Invictolídeo (1), componente do feromônio de reconhecimento da formiga *Solenopsis invicta*, foi sintetizado estereosseletivamente através de três rotas distintas nas quais os centros assimétricos em C(5), C(8) e C(1') foram gerados empregando-se reação aldol sob condições de controle cinético (Esquema LXVIII).

A rota A envolveu oito etapas, com rendimento global de 24% a partir da reação do enolato de lítio do propanoato de BHT (49) com 2-metilvaleraldeído, que forneceu uma mistura de 2:1 a favor do aldol-Felkin (79a), em 98% de rendimento. Após separação cromatográfica, o produto majoritário teve sua estereoquímica relativa comprovada a partir de sua redução com LAH ao diol 93, descrito na literatura, e que se constitui em intermediário comum à Rota B.

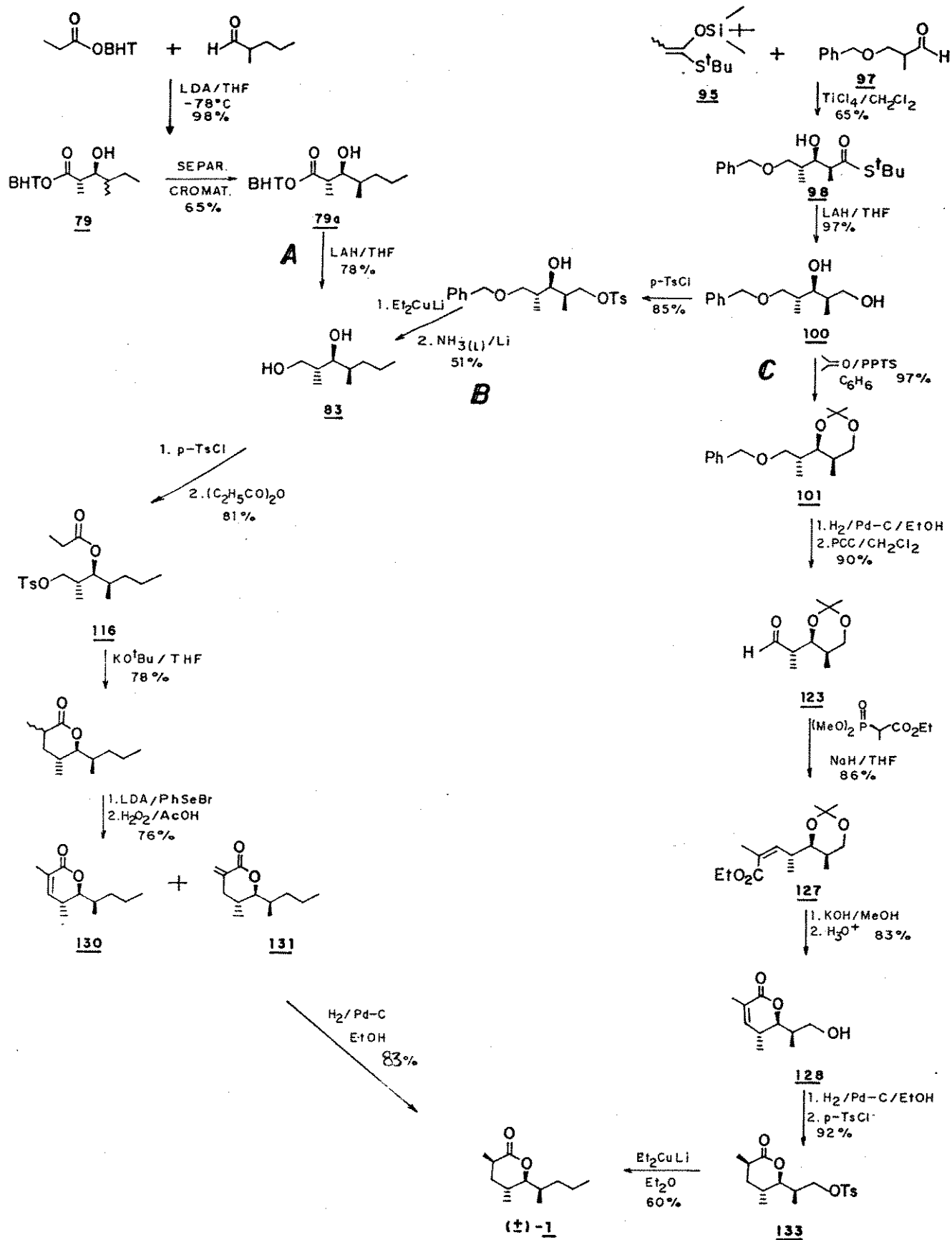
Esta segunda rota empregou dez etapas, com rendimento total de 13%, a partir da condensação entre o sililcetenotioacetal 95 e o aldeído 97, na presença de quantidade equivalente de TiCl_4 , que conduziu ao aldol 98 diastereoisomericamente homogêneo por ^{13}C -RMN e cromatografia gasosa. Sua estereoquímica relativa foi comprovada através dos espectros de correlação homonuclear (COSY) dos acetônídeos 101 e 104. O diol 100, obtido da redução de 98 com LAH, foi tosilado seletivamente no álcool primário (110), com subsequente acoplamento de dois carbonos em C(1) via dietilcuprato de lítio que, após hidrogenólise do grupo benzil, conduziu ao intermediário comum 93.

A utilização de uma metodologia de δ -lactonização via formação de ligação C-C em 115, permitiu a incorporação do grupo protetor conduzindo a uma mistura do (+)-invictolídeo (1) e

(±)-3-epi-invictolídeo (1') em uma proporção de 40:60, respectivamente, determinada por cromatografia gasosa. A inversão da estereoquímica relativa em C(3) de 1' foi alcançada através da introdução de uma insaturação na posição α,β ao grupo carbonila (LDA/PhSeBr; H_2O_2 /AcOH) fornecendo uma mistura de 2:1 a favor da olefina endo. As δ -lactonas 130 e 131 foram hidrogenadas separadamente conduzindo às proporções de 6:1 e 3:1, respectivamente, a favor do (±)-invictolídeo (1).

A rota C, com 21% de rendimento total, envolveu dez etapas, incluindo a formação do aldol bifuncionalizado 98, obtendo-se o aumento de sua cadeia através de C(5) via homologação de Wittig-Horner, produzindo o éster α,β -insaturado com geometria Z como único produto (127), estimado por 1H -RMN.

Lactonização, com posterior hidrogenação catalítica, forneceu 129 numa proporção de 5:1 (cromatografia gasosa) a favor do produto onde os grupos metila em C(3) e C(5) guardam entre si uma relação trans, e a incorporação dos carbonos remanescentes em sua cadeia lateral, após tosilação do grupo hidroxila (133), empregou dietilcuprato de lítio para a obtenção do (±)-invictolídeo (1).



ESQUEMA LXVIII

SUMMARY

Invictolide (1), a component of the queen recognition pheromone of *Solenopsis invicta* (imported fire ant) has been synthesized through three different routes, the relative stereochemistry at C(5), C(6) and C(1') being established using stereoselective aldols condensations (Scheme LXVIII).

Route A required eight steps (24% overall yield) starting with the addition of the lithium enolate of BHT propanoate (48) to 2-methylvaleraldehyde (98% yield, 2:1 molar ratio of Felkin and anti-Felkin aldol 79a and 79b, respectively). After chromatographic separation the major diastereoisomer had its stereochemistry established by LAH carbonyl reduction, affording the known diol 83.

Diol 83 was also a key intermediate in route B (ten steps, 13% overall yield) which employed the aldol condensation of silylketenethioacetal 95 and aldehyde 97, promoted by an equivalent amount of TiCl_4 . The diastereoisomerically homogeneous aldol 98 (^1H - and ^{13}C -RMN spectroscopies and GC analysis) had its relative stereochemistry established by homonuclear correlation spectroscopy (COSY) of the acetonides 101 and 104. Diol 100, obtained from the LAH reduction of 98, was monotosylated, chain elongated at C(1) with lithium diethylacuprate, followed by hydrogenolysis of the benzyl group to afford the key intermediate 83.

The C-C bond formation through the intramolecular δ -lactonization of tosylate 116 allowed the incorporation of the protecting group in the target structure affording a mixture of (+)-invictolide 1 and (+)-3-*epi*-invictolide 1' in 40:60 molar ratio,

respectively , established by GC analysis.

The desired stereochemistry at C(3) was accomplished through the following sequence: conversion of the above mixture to a 2:1 mixture of endo:exo insaturated lactones 130 and 131 (LDA/PhSeBr; H_2O_2 /AcOH), chromatographic separation and hydrogenation (H_2 /Pd-C/EtOH) to afford ($\pm$)-invictolide (1) as the major isomer (8:1 and 3:1 ratio, respectively).

Route C (ten steps, 21% overall yield) employed aldol 98 which was converted to aldehyde 125 followed by Wittig-Horner homologation at C(5).

Lactonization of the Z- α,β -unsaturated ester 127 and subsequent catalytic hydrogenation (H_2 /Pd-C/EtOH) afforded a 5:1 mixture of the desired product 129 and its C(3)-epimer 129'. Elongation of the side chain was achieved by tosylation followed by lithium diethylcuprate cross-coupling to afford ($\pm$)-invictolide as the major isomer.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO:

- comunicação química entre as formigas.....	1
- isolamento, determinação da estrutura e estereoquímica relativa do invictolídeo.....	2
- sínteses racêmicas do invictolídeo.....	4
- importância da atividade ótica dos feromônios.....	7
- sínteses quirais do invictolídeo.....	8
- objetivos.....	12

DISCUSSÃO

ESTUDO DE δ -LACTONIZAÇÃO VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C

- métodos de lactonização descritos na literatura.....	15
- preparação do substrato modelo.....	19
- cicloalquilações via S_N2	27
- preparação da δ -lactona <u>78</u>	39
- conclusão.....	42

DIASSTEREOSSELETIVIDADE FACIAL: ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A α -METILALDEÍDOS

- utilização de enolato de lítio.....	43
- utilização de sililcetenacetals.....	50
- emprego de sililcetenotioacetals	56
- atribuição da estereoquímica relativa do aldol <u>98</u>	60
- conclusão.....	67

SÍNTESE DO (±)-INVICTOLÍDEO

- preparação do substrato 83 a partir do aldol 98.....68
- cálculo das estabilidades relativas das δ -lactonas
1 e 1' através do MM2.....77
- preparação da δ -lactona α,β -insaturada 128.....80
- redução estereosseletiva de lactonas α,β -insaturadas:
obtenção do (±)-invictolídeo (1).....86
- conclusão.....91

PARTE EXPERIMENTAL

- preparação de reagentes e métodos utilizados.....95

BIBLIOGRAFIA.....149

ESPECTROS.....159

INTRODUÇÃO

- comunicação química entre as formigas

Formigas são consideradas insetos verdadeiramente sociais¹ e um dos aspectos mais importantes na sua organização é a divisão dos membros de uma comunidade em castas, permitindo uma distribuição de tarefas e funções.

Em geral, os machos têm como única função o acasalamento, as formigas-soldado, a defesa do formigueiro, operárias são encarregadas da busca de alimentos, cuidados com a manutenção do ninho, proteção e alimentação da formiga-rainha e esta, por sua vez, é responsável pela reprodução.

Um outro aspecto dos mais importantes na organização social destes insetos é a comunicação química² que envolve, entre outras, a capacidade de reconhecer membros de sua colônia e indivíduos de castas diferentes, ou ainda, a troca de informações entre si indicando presença de perigo ou fonte de alimento.

Um exemplo interessante deste tipo de comunicação é o caso da formiga *Solenopsis invicta*, conhecida como formiga lava-pés, que possui um mecanismo de busca de alimento e recrutamento³ bastante complexo. Após descobrir uma fonte de alimento, procura algum referencial, em geral luz, para sua orientação visual e no seu retorno ao ninho libera uma substância química específica, feromônio de trilha. Já no formigueiro, uma quantidade adicional deste

composto é liberada, induzindo outras operárias a seguirem a trilha. Dependendo do tamanho e da qualidade da fonte de alimento, as formigas que retornam reforçam o caminho determinando assim o número de operárias recrutadas.

Até cerca de 20 anos atrás o mecanismo de comunicação química era pouco entendido. Sabia-se que este comportamento era controlado em grande parte por feromônios que, em geral, são complexos e se apresentam em quantidades extremamente pequenas, o que dificultava o seu isolamento para posterior bioensaio⁴.

O desenvolvimento de técnicas sofisticadas de identificação e bioensaios⁴ para estas substâncias ao longo das duas últimas décadas, aliado ao grande avanço de metodologias seletivas em síntese orgânica, foi essencial para a compreensão do comportamento de insetos em geral, permitindo o acesso a um possível controle biológico de pragas⁵.

- isolamento, determinação da estrutura e estereoquímica relativa do *invictolídeo*

Como citado anteriormente, a estrutura social de um formigueiro protege a formiga-rainha que é responsável pela reprodução. Este fato dificulta o controle populacional da praga através do uso de pesticidas convencionais. Este é o caso da formiga *Solenopsis invicta*⁶, originária da América do Sul e que estende sua infestação até o sul dos Estados Unidos.⁷

Em 1974, Jouvenaz e col.⁸ evidenciaram a existência de uma substância produzida pela formiga-rainha capaz de atrair operárias.

Mais tarde, Glancey⁹ observou que extratos pentânicos de formigas-rainha, quando aplicados a objetos inanimados, faziam com que as operárias se agrupassem e carregassem este objeto até o ninho. Este comportamento sugeriu a possível existência de um feromônio de reconhecimento da formiga-rainha. A partir de então, esforços foram realizados na tentativa de isolar este composto visando um método alternativo para o controle desta praga específica.

A purificação do extrato pentânico de 18.000 formigas-rainha, monitorada por bioensaios, demonstrou que uma mistura de três lactonas (Fig. I) era responsável por este comportamento de reconhecimento da *S. invicta*¹⁰.

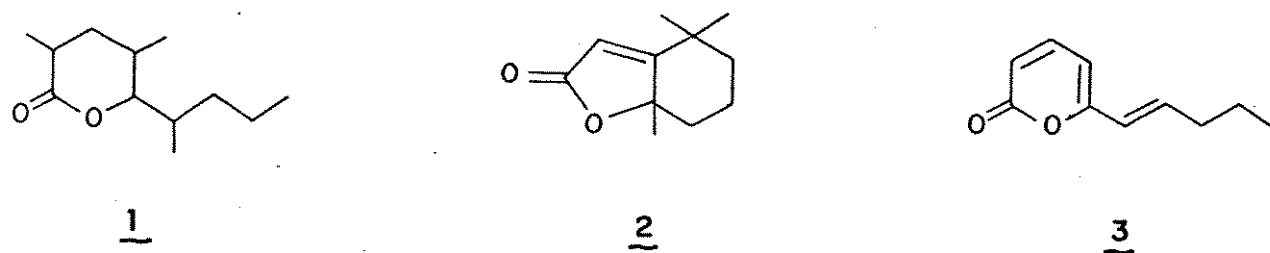
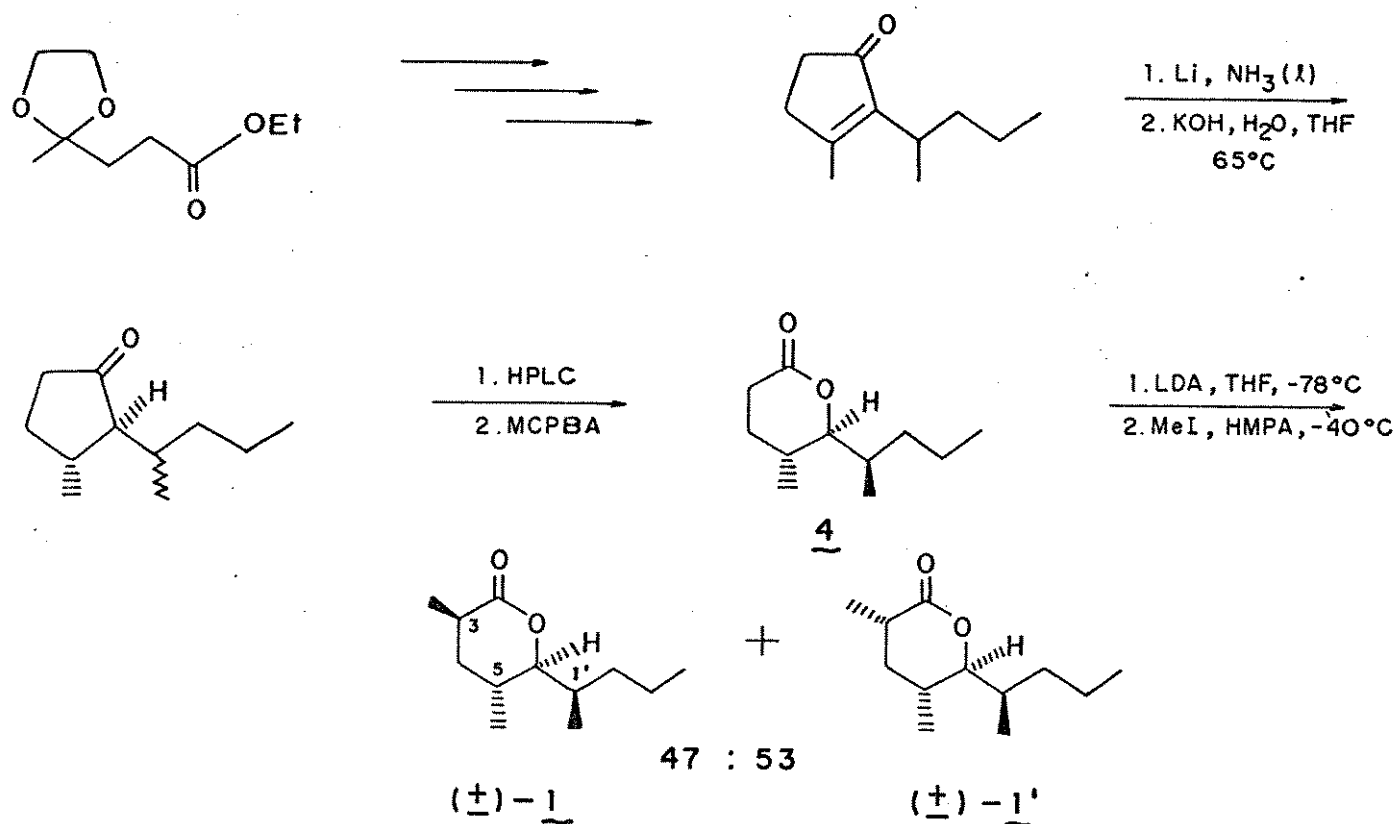


FIGURA I

A lactona 1 teve sua estrutura determinada por Tumlinson e col.¹¹ através de sua síntese racêmica, sendo denominada a partir de então *invictolídeo*. Esta preparação (Esquema I) envolveu 9 etapas com duas separações de isômeros e um rendimento inferior a 1%, mas sua grande importância se deve principalmente ao estabelecimento da estereoquímica relativa dos quatro centros assimétricos presentes em 1 como sendo (3R^{*} 5R^{*}, 6S^{*}, 1'R^{*}) 1.

Esta atribuição foi confirmada através de bioensaios



ESQUEMA I

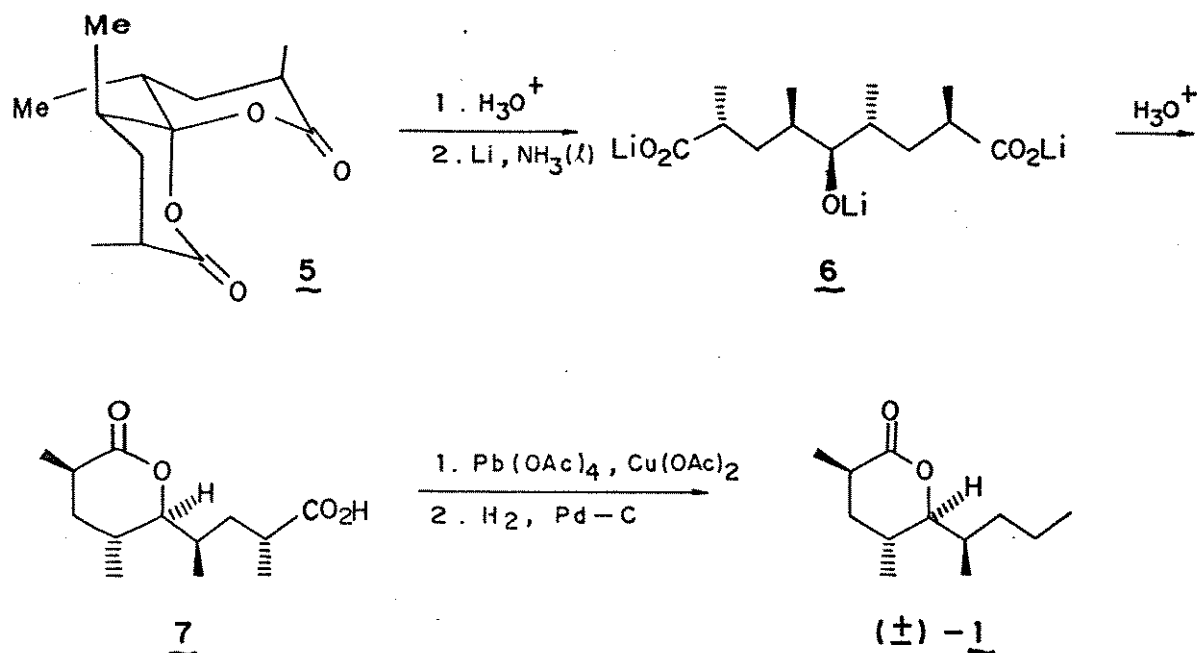
realizados com apenas 5 ng da mistura de (+)- 1 com seus outros dois componentes, as lactonas 2 e 3, que demonstrou atividade biológica.

Um segundo ponto a ser considerado é a etapa final de alquilação da δ -lactona 4, onde a mistura de cerca de 1:1 de epímeros em C(3) torna o emprego desta reação pouco atraente para o planejamento de uma síntese estereosseletiva deste componente do feromônio de reconhecimento da *Solenopsis invicta*.

- sínteses racêmicas do invictolídeo

Em 1984, Hoye e col.⁴², durante um estudo de lactonização

cinética, desenvolveram uma síntese racêmica¹³ do recém isolado invictolídeo (1) (Esquema II) empregando a espiro-lactona 5 já contendo quatro centros assimétricos controlados.



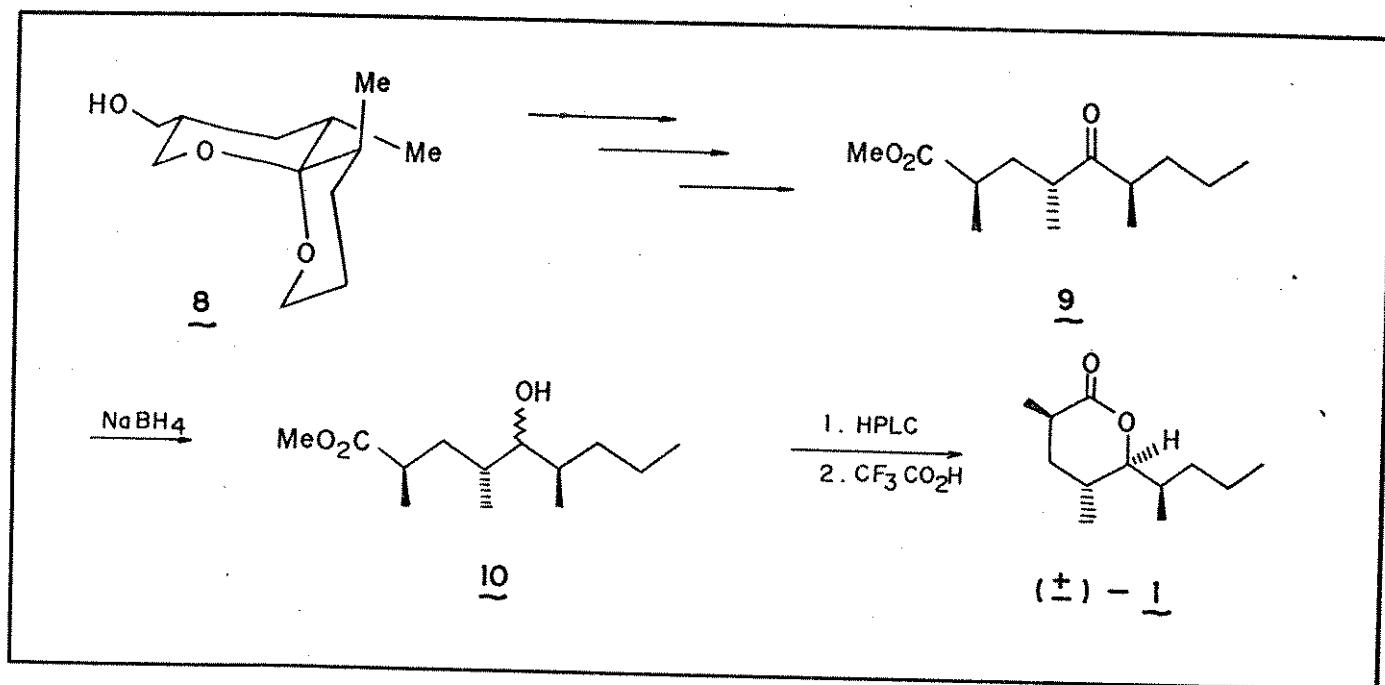
ESQUEMA II

A abertura de 5 em meio ácido, seguida da redução da carbonila fornece o diácido 6 como um único isômero. Este resultado já era esperado, pois como pode-se observar, o composto 6 possui um eixo de simetria C_2 .

Finalmente, na etapa de descarboxilação de 6 cabe salientar que foi necessário destruir um centro assimétrico já controlado para a obtenção do (+)-invictolídeo em 8 etapas, quatro das quais na preparação da espiro-lactona 5, com 10% de rendimento total.

Schreiber e Wang¹⁴, utilizando uma metodologia semelhante àquela empregada por Hoye¹³, prepararam o espiro-cetal 8 (Esquema III) a partir do qual, numa sequência de sete etapas, obtiveram o ceto-éster 9 já contendo os três centros assimétricos com a

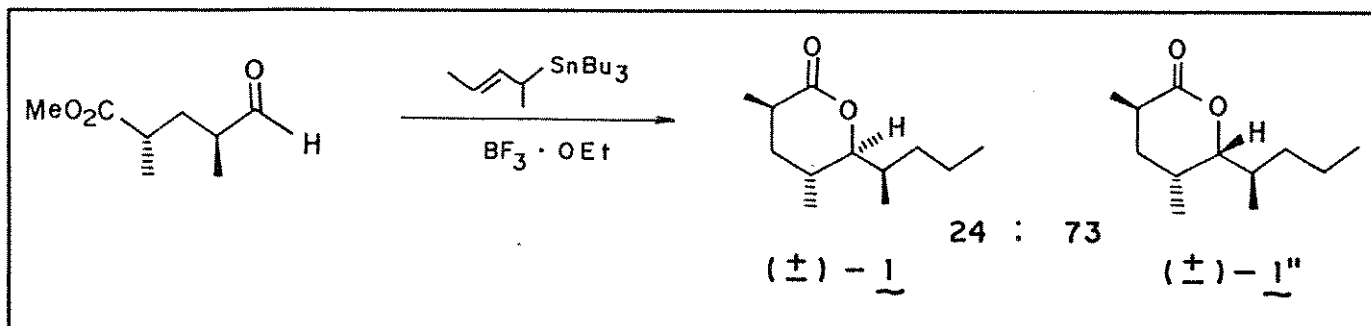
estereoquímica correta.



ESQUEMA III

Neste ponto, vale ressaltar que a redução de 9 com NaBH₄ fornece uma mistura de epímeros em C(5) sendo necessária uma separação via HPLC que, após lactonização, fornece o (+)-1 em doze etapas com rendimento total de 13%.

Ainda dentro das preparações racêmicas do invictolídeo (1), deve-se citar o trabalho de Yamamoto e col.¹⁵ (Esquema IV), que durante um estudo de indução assimétrica do tipo 1,2, prepararam os oito pares racêmicos possíveis para 1 empregando a adição de



ESQUEMA IV

alil-estanho a aldeídos, catalisada por ácido de Lewis, onde o melhor resultado obtido pelo grupo é mostrado no Esquema IV.

- importância da atividade ótica dos feromônios

Antes da abordagem das sínteses quirais do invictolídeo (1), algumas considerações gerais referentes a atividade biológica de feromônios tornam-se de interesse.

Síntese quiral de feromônios é de grande importância para o estabelecimento da relação entre a estereoquímica absoluta e a atividade biológica do composto. Nos últimos 25 anos, cerca de 100 feromônios foram isolados e identificados e a síntese de grande parte destes compostos permitiu sua classificação segundo a atividade feromonal⁵.

A grande maioria destas substâncias pertencem a um grupo onde somente um enanciômero é biologicamente ativo, mas a presença do antípoda não afeta o poder de atração deste feromônio. Pode-se citar o exemplo da serricornina¹⁶, feromônio sexual do besouro *Lasioderma serricorne* F., onde um extenso estudo¹⁷ demonstrou a pouca influência do enanciômero inativo no comportamento sexual dos machos da espécie.

Por outro lado, existem casos onde a presença do enanciômero correspondente ao feromônio causa uma inibição de sua atividade sendo necessário que apenas o isômero óticamente puro seja empregado. Este é o caso do disparlure¹⁸, feromônio sexual da traça *Lymantria dispar*.

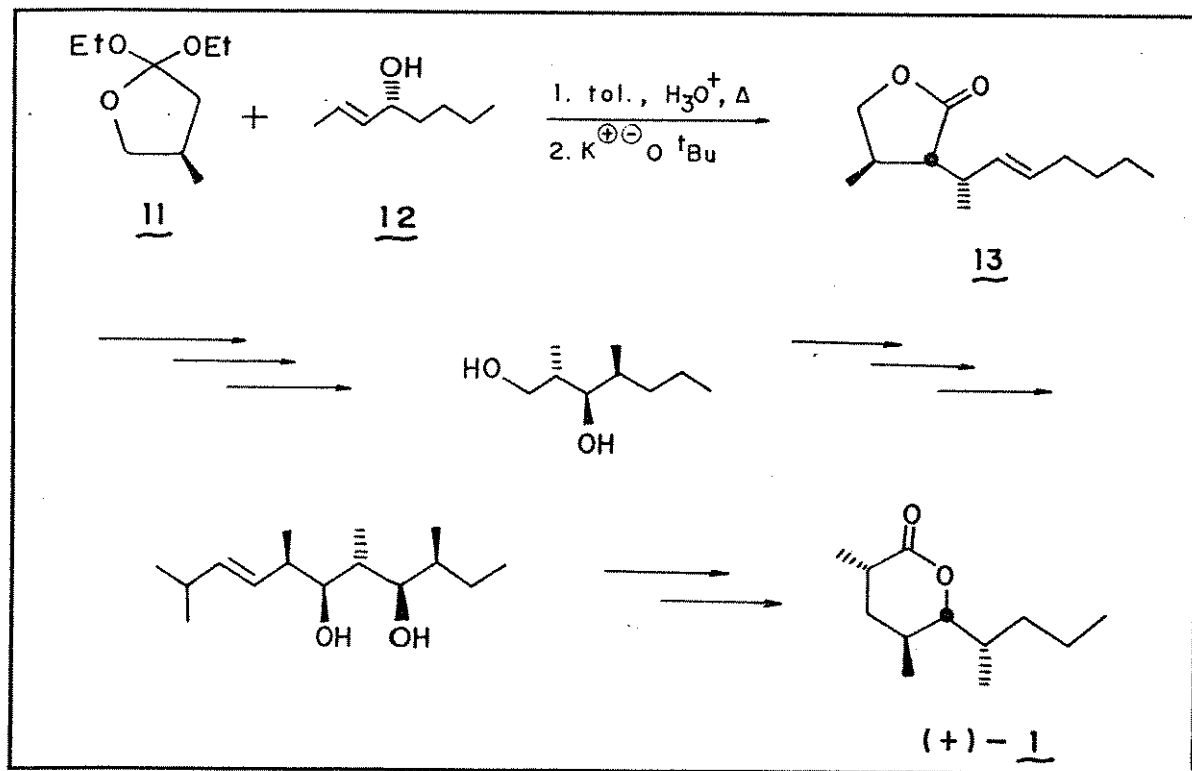
E finalmente exemplos de sinergismo, ou seja, determinadas quantidades da forma inativa aumenta a resposta ao feromônio¹⁹. Dentro deste grupo, o caso extremo é o besouro *Gnathotrichs sulcatus*, onde

apenas o racemato de seu feromônio de agregação, o sulcatol²⁰ possui bio-atividade.

Neste ponto é interessante notar que o invictolídeo (1) pertence a categoria majoritária nesta classificação, ou seja, a presença do antípoda não altera sua atividade feromonal.

- sínteses quirais do invictolídeo

A configuração absoluta dos quatro centros assimétricos presentes no invictolídeo (1) foi estabelecida a partir de 1986 quando Ziegler e col.²¹ publicaram a primeira síntese quiral utilizando como etapa chave o acoplamento da orto-lactona 11 e o álcool alílico 12, ambos quirais, via rearranjo de Claisen (Esquema V), que após epimerização em C(3) fornece a γ -lactona 13 possuindo a estereoquímica desejada.

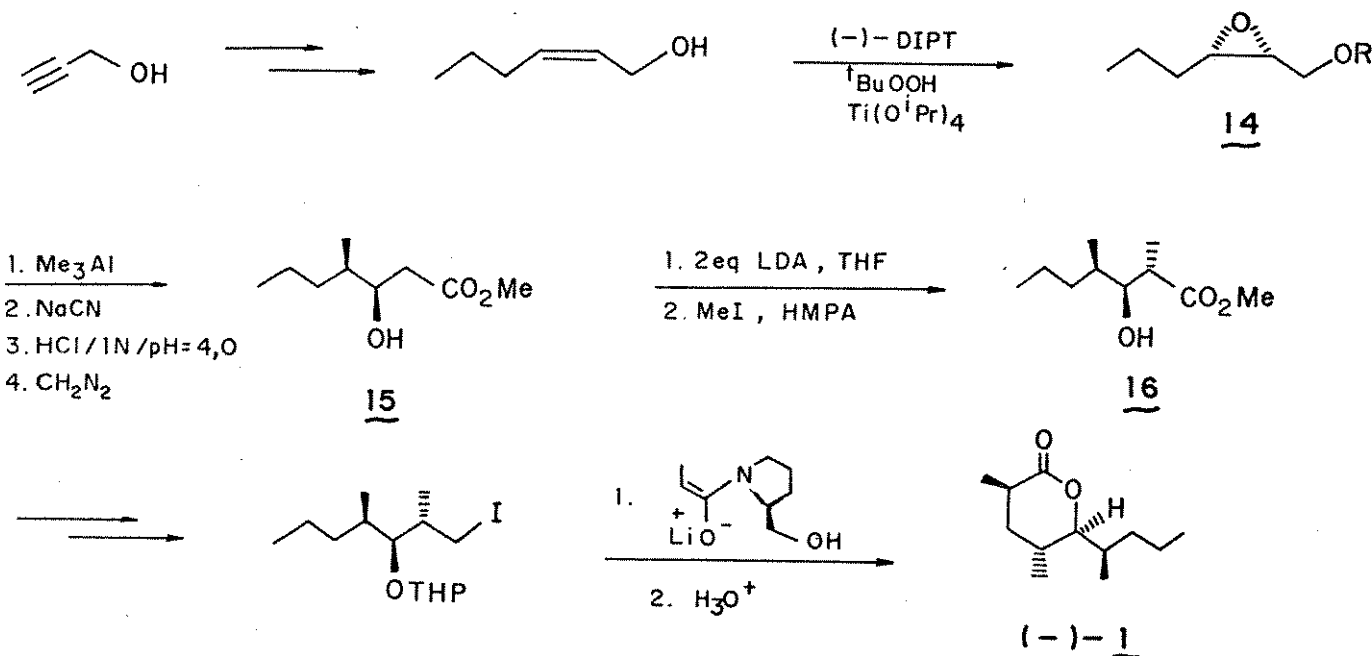


ESQUEMA V

A rota sintética adotada empregou uma longa sequência de reações envolvendo 25 etapas com um rendimento global de cerca de 1% na obtenção do (+)-invictolídeo, que juntamente com seus outros dois componentes, mostrou-se inativo em testes de campo.

Desta forma, ficou então determinado que o produto levorotatório é o enantiômero biologicamente ativo e, portanto, a estereoquímica absoluta de seus quatro carbonos assimétricos é (3R, 5R, 6S, 1'R) -1.

A partir destes resultados, Mori e col.²² prepararam o (-)-invictolídeo utilizando duas rotas distintas. A primeira empregando o álcool propargílico como material de partida^{22a} (Esquema VI), onde o controle estereoquímico envolveu epoxidação de Sharpless para a formação de 14, abertura do epóxido com Me₃Al conduzindo ao hidróxi-éster 15, introdução do terceiro centro empregando

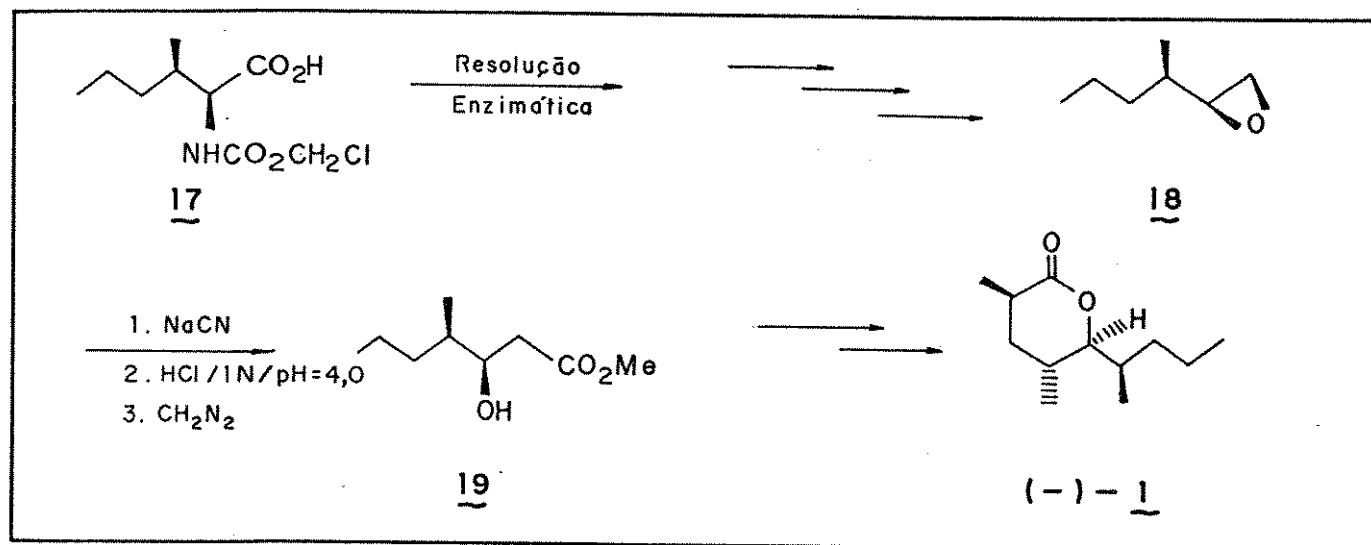


ESQUEMA VI

alquilação de Fráter para obtenção de 16 e, finalmente, alquilação de Evans para o acoplamento de três carbonos com o grupo metil de C(3).

O rendimento total da síntese foi de 0,7% para as 17 etapas envolvidas. O produto levorotatório isolado mostrou-se bioativo em testes de campo, confirmando resultado já esperado.

A segunda preparação empregou resolução enzimática do aminoácido 17 (Esquema VII)^{22b} que após várias etapas forneceu o epóxido 18 possuindo dois centros com a estereoquímica correta.



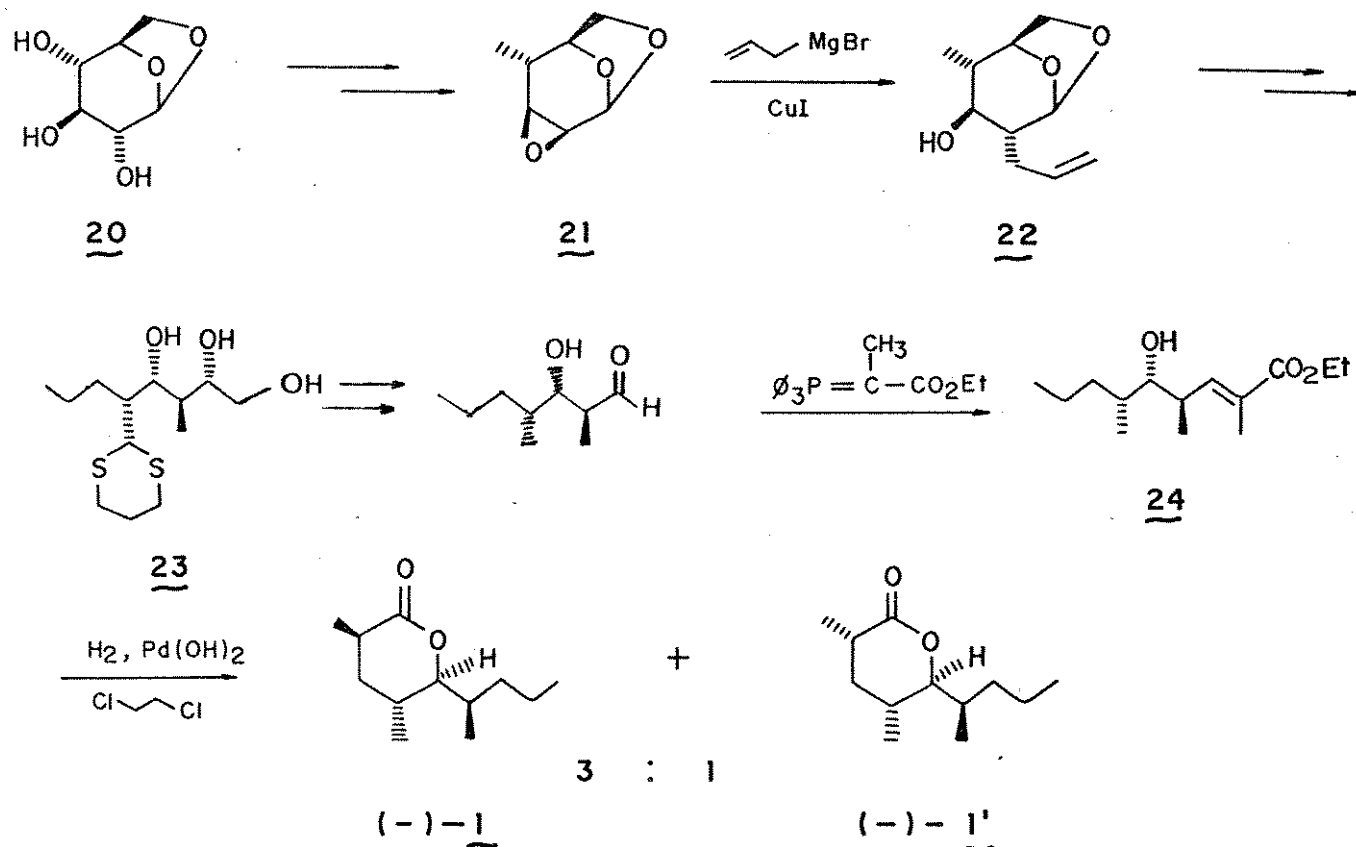
ESQUEMA VII

A partir do hidróxi-éster 19, a inserção dos carbonos assimétricos remanescentes repetiu a sequência já descrita na preparação anterior, ou seja, as alquilações de Fráter e Evans, onde o rendimento total das 15 etapas variou entre 0,04-0,06%.

Carboidratos têm sido largamente empregados na síntese de feromônios que apresentam centros quirais com função oxigenada⁵. No caso do invictolídeo (1), a única síntese descrita na literatura que utiliza açúcares como material de partida foi realizada por Wakamatsu e col.²³ a partir do levoglucoseno (20) (Esquema VIII), onde a etapa

chave visou a abertura do anel oxirano no anidro-açúcar 21 para fornecer o produto dialquilado 22, sendo necessária uma inversão de configuração da hidroxila em C(4).

A homologação dos carbonos remanescentes através da reação Wittig, com posterior hidrogenação da olefina em 24 forneceu uma mistura de epímeros em C(3) de 3:1 a favor do produto desejado, em 10 etapas e 15% de rendimento total a partir do oxirano 21.

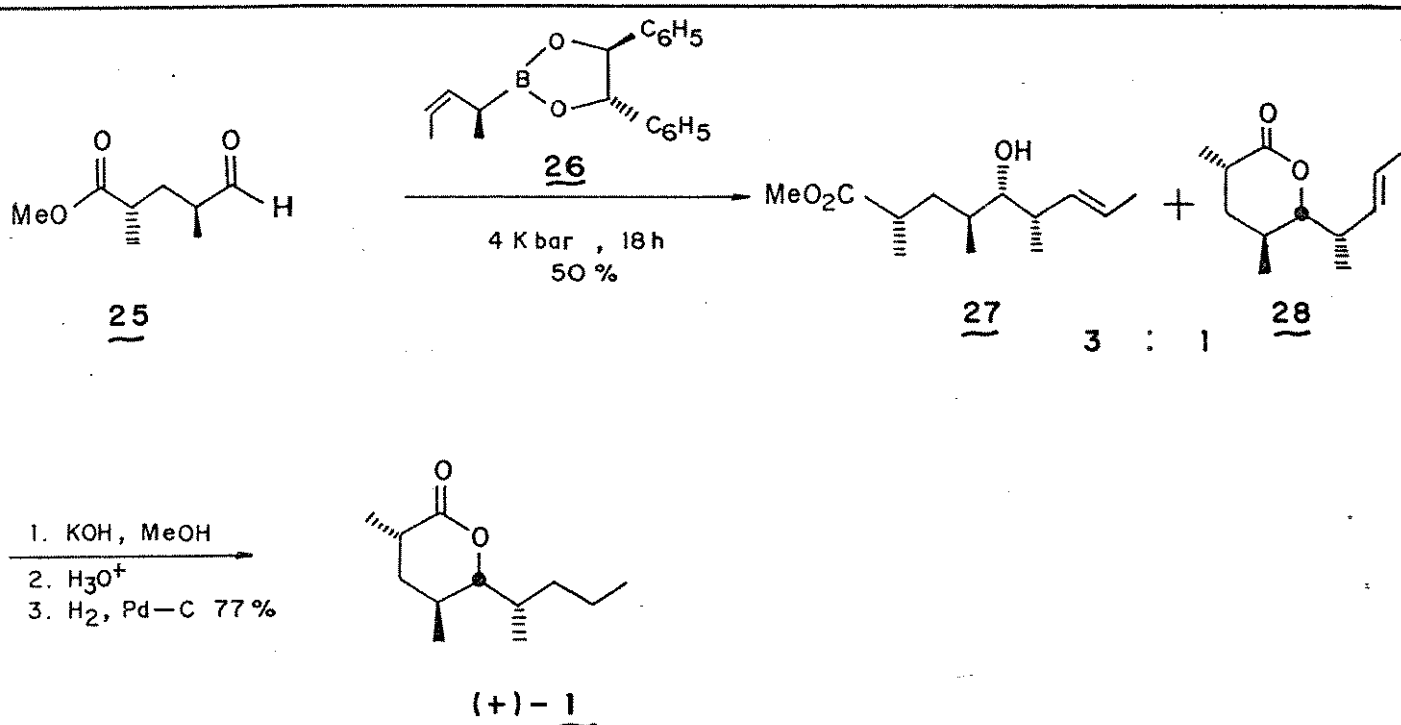


ESQUEMA VIII

Finalmente, a última síntese quiral é a do (+)-invictolídeo, o antípoda do componente do feromônio de reconhecimento da *S. invicta* e foi obtida por Hoffmann e col.²⁴ durante o desenvolvimento de uma metodologia de formação de ligação C-C via o acoplamento de

Z-pentenilboronatos quirais com aldeídos já contendo centros assimétricos.

No caso da preparação do (+)-1 foi empregado o acoplamento do aldeído 25, obtido através da resolução do ácido *d,l*-2,4-dimetilglutárico, com o Z-pentenilboronato 26 (Esquema IX). A reação ocorre com 50% de rendimento, recuperando parte do aldeído que não reagiu, fornecendo uma mistura de 3:1 entre o éster α,β -insaturado 27 e a lactona 28, onde ambos são convertidos ao (+)-invictolídeo.



ESQUEMA IX

- objetivos

O interesse na síntese racêmica do (+)-invictolídeo (1) fundamentou-se, em grande parte, na atividade feromonal do racemato demonstrada por Tumlinson e col.⁴¹ e pela ausência de rotas sintéticas

baseadas em condensações aldólicas estereosseletivas.

O Esquema X* apresenta uma análise retro-sintética para a preparação do (+)-invictolídeo explorando os seguintes pontos:

- estudo de lactonização intramolecular via formação de ligação C-C que permite a incorporação de um grupo O-protetor ao substrato 116, de grande interesse do ponto de vista sintético, e o

- estabelecimento da estereoquímica relativa dos carbonos C(5), C(6) e C(1') do (+)-invictolídeo através da diastereosseletividade facial obtida na condensação de α -metil aldeídos frente a enolatos metálicos e sililcetenacetals,

onde o estudo de lactonização e a síntese total do (+)-invictolídeo serão discutidos separadamente.

A rota sintética proposta para obtenção deste componente do feromônio apresenta como vantagem um número pequeno de etapas e a metodologia a ser utilizada para o controle da relação estereoquímica em C(5), C(6) e C(1') de (+)-1 pode potencialmente conduzir ao produto desejado.

* Embora a estrutura de todos os compostos descritos na parte experimental indiquem um único enantiômero, todas as substâncias são racematos.

ESTUDO DE δ -LACTONIZAÇÃO VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO CARBONO-CARBONO

- métodos de lactonização descritos na literatura

Lactonas em geral são compostos de grande interesse sintético, amplamente presentes entre produtos naturais e em uma variedade de compostos biologicamente ativos, como no caso de feromônios (29)²⁵ e antibióticos (30)²⁶ (Figura II). Ainda dentro

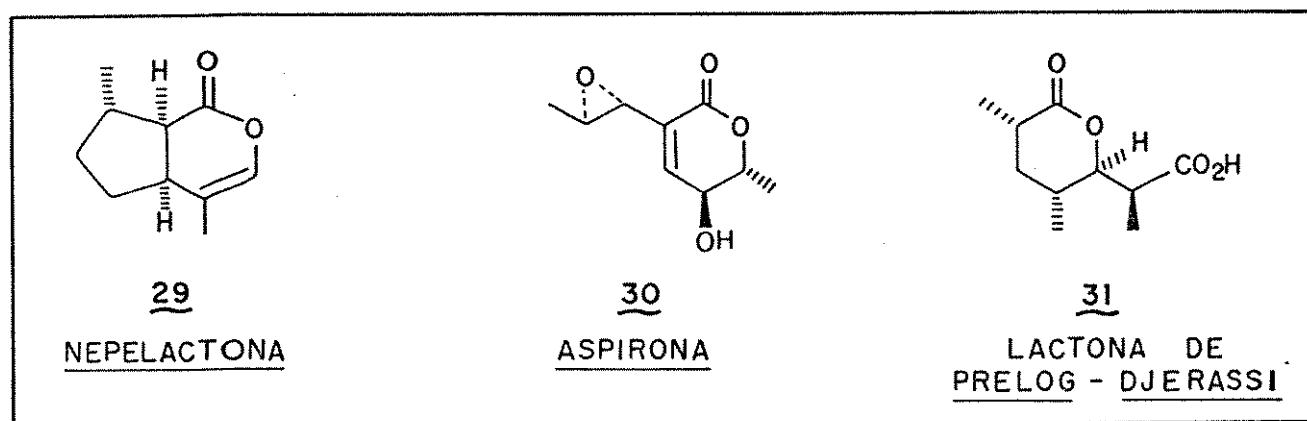


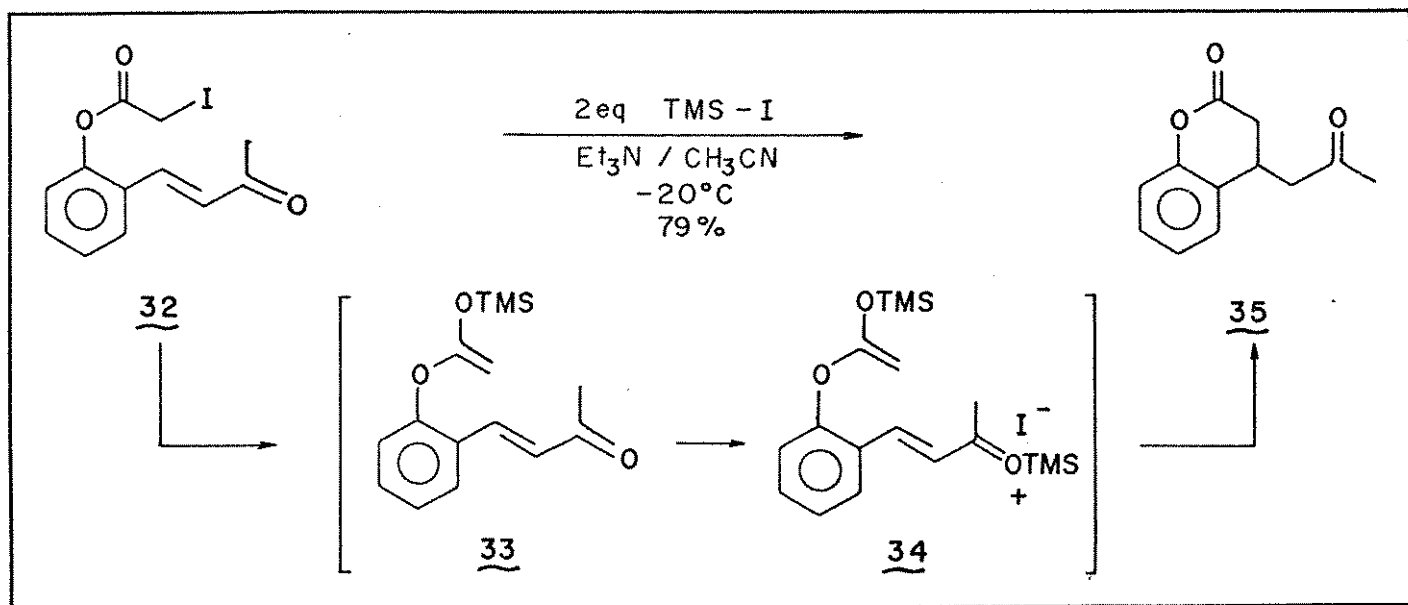
FIGURA II

destes sistemas, a lactona de Prelog-Djerassi 31²⁷ ocupa uma posição de destaque na química de antibióticos macrolídeos e ionóforos no que se refere tanto a elucidação de suas estruturas quanto a suas sínteses, tendo sido isolada como produto de degradação da narbomicina e metimicina por Prelog^{29a} e Djerassi^{28b}, respectivamente.

Além da esterificação intramolecular de δ -hidroxiácidos, iodolactonização e reação de Bayer-Villiger em cetonas cíclicas são métodos clássicos na preparação destes compostos. Aqui cabe citar

seleno- e teluro-lactonização, desenvolvida por Campos e Petragnani²⁹ a partir de ácidos γ,δ -insaturados com haletos de arilselenelila e tetracloreto de telúrio. Ainda hoje existem poucos métodos descritos na literatura que utilizam a formação de ligação C(3)-C(4) (cf. estrutura 1, p. 4) para a construção destes sistemas.

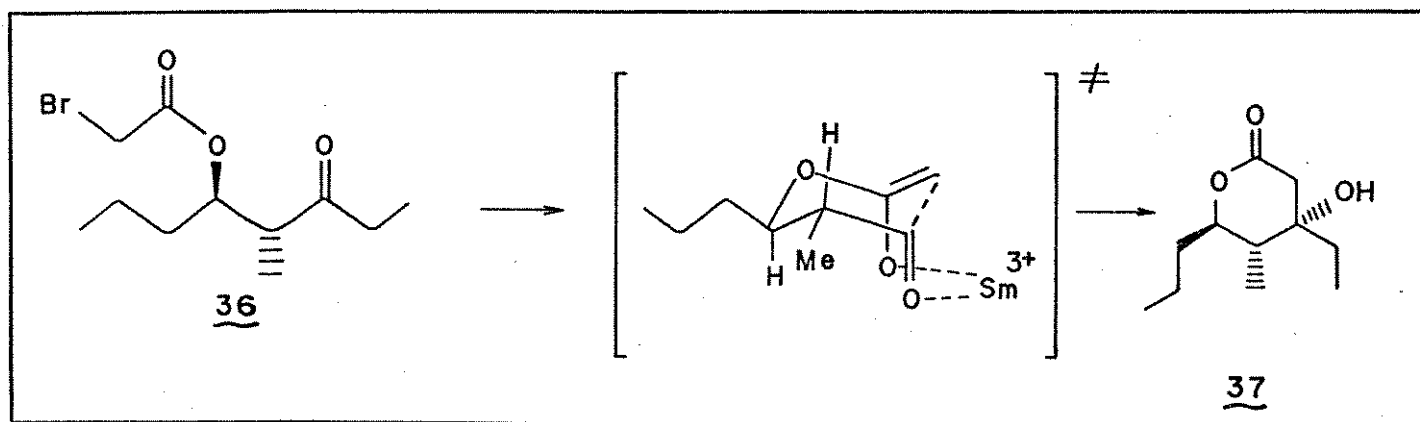
Watt e col.³⁰, em um estudo sobre síntese de quassinóides, desenvolveram uma metodologia de lactonização via adição 1,4 de α -iodoacetatos a enonas (32) (Esquema XI), onde o mecanismo proposto envolve a ativação inicial de α -iodoacetato como sililcetenoacetel (33) com subsequente ativação da enona pelo segundo equivalente de TMS-I (34) conduzindo à ciclização desejada (35).



ESQUEMA XI

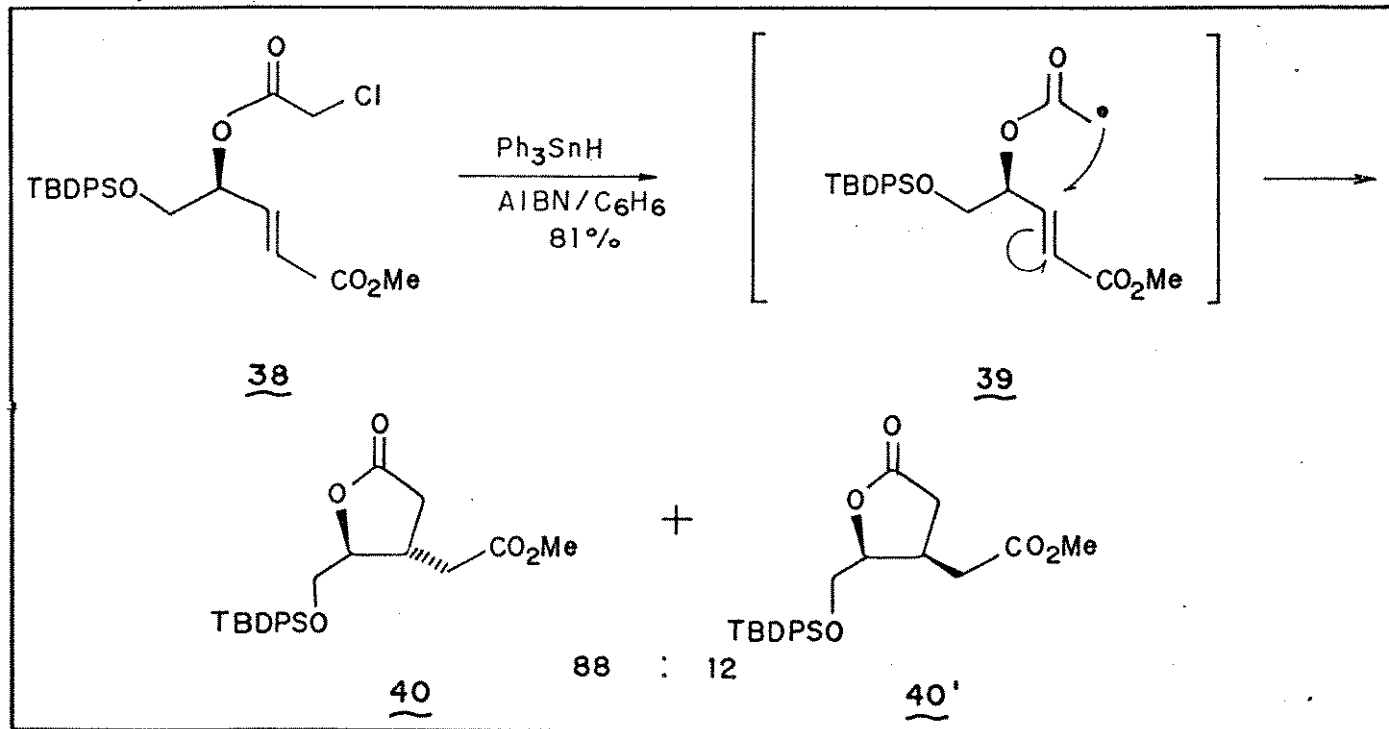
Outra metodologia bastante interessante foi desenvolvida por Molander e Etter³¹ empregando reações tipo-Reformatsky promovidas por iodeto de samário. A partir de substratos β -bromoacetoxycarbonílicos 36 (Esquema XII), gera-se inicialmente enolatos de Sm^{3+} e a lactonização passa por um estado de transição cíclico através da

quelação do lantanídeo para fornecer a β -hidroxivalerolactona 37 com estereoquímica definida.



ESQUEMA XII

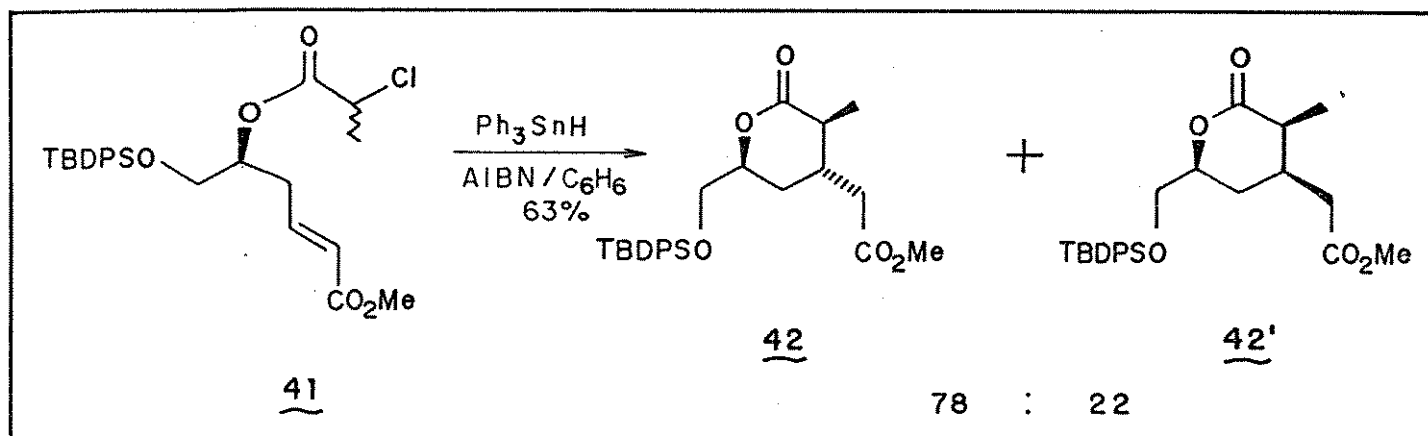
Lactonização via intermediários radicalares, um processo relativamente recente^{32a}, foi apresentado por Hanessian e col.^{32b} num extenso estudo onde, a partir de produtos naturais opticamente puros, obtiveram-se lactonas com bom rendimento químico e controle estereoquímico. No caso do α -cloroacetato 38 (Esquema XIII), gera-se a



ESQUEMA XIII

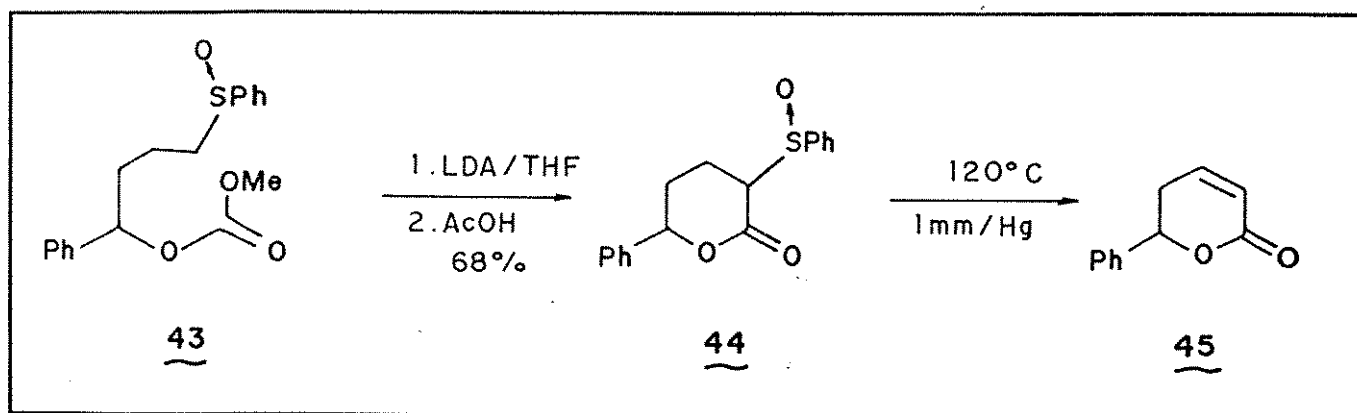
espécie radicalar estabilizada 39 que se adiciona de modo exo à olefina ativada conduzindo à γ -lactona 40 com boa seletividade anti.

No entanto, para o caso de δ -lactonas, os resultados obtidos a partir do éster homoalílico 41 (Esquema XIV) apresentaram seletividade e rendimento inferiores àqueles que conduziam a γ -lactonas.



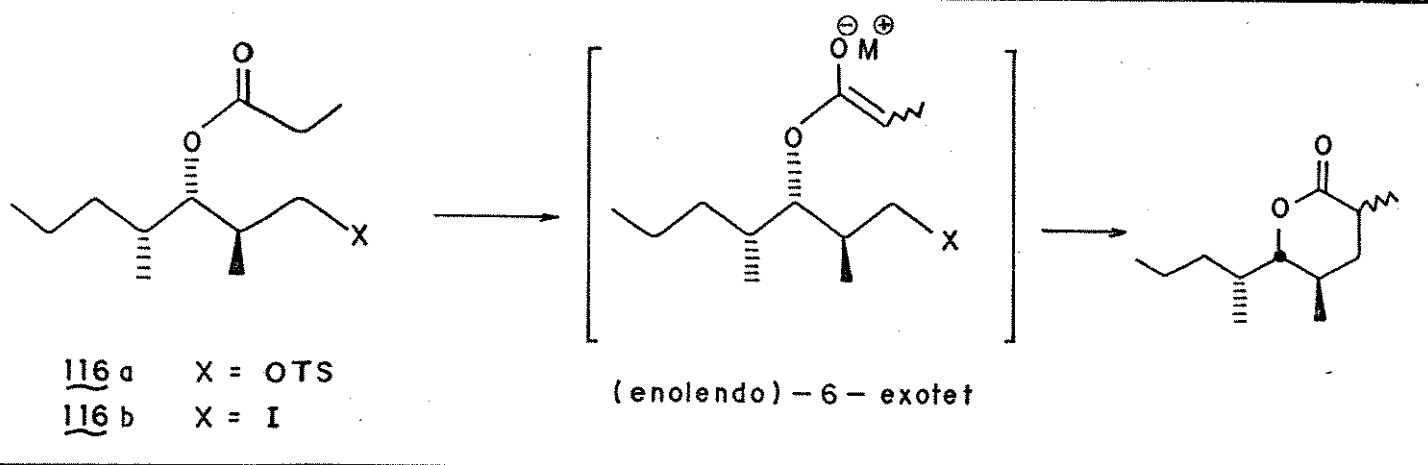
ESQUEMA XIV

Finalmente, um método de ciclização envolvendo acilação de um carbânion α -sulfenilado^{33a} (43) (Esquema XV), permite preparar δ -lactonas α -sulfeniladas (44) que são convertidas aos produtos α,β -insaturados correspondentes de grande interesse na síntese de produtos naturais^{33b}.



ESQUEMA XV

Como citado anteriormente, um dos objetivos na síntese proposta para o invictolídeo (1) envolve um estudo de lactonização visando a incorporação do grupo O-protetor ao substrato 116 através de alquilação intramolecular (Esquema XVI), que permitiria um acesso rápido a δ -lactonas a partir de produtos de condensação aldólica.

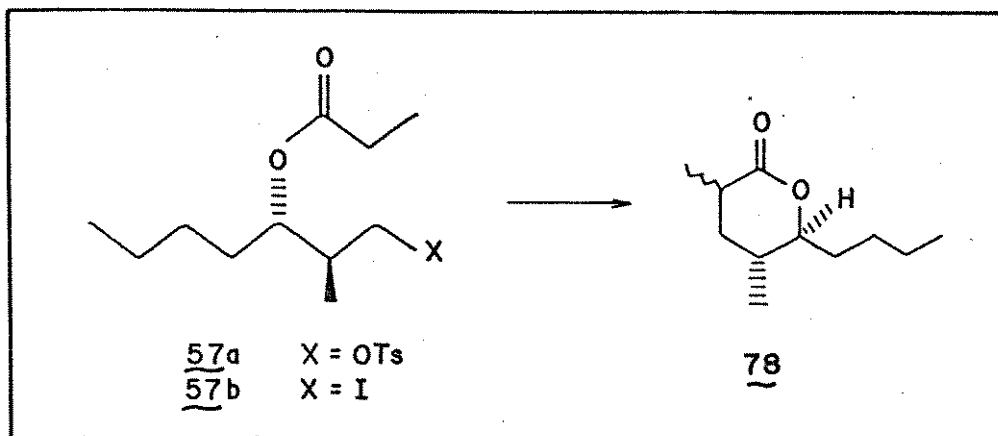


ESQUEMA XVI

Neste ponto cabe ressaltar que a ciclização proposta é um processo permitido pelas regras de fechamento de anéis descritas por Baldwin³⁴, neste caso específico (enolendo)-6-exo-tet.

- preparação do substrato modelo

Para a investigação da viabilidade da lactonização proposta, optou-se pelo uso de um substrato modelo (57) onde o grupo metil em C(4), ou seja, aquele proveniente do aldeído (cf. Esquema X, p. 14) não estivesse presente (Esquema XVII). Esta escolha visava em grande parte a facilidade no acompanhamento da reação, análise e caracterização dos produtos formados no que se refere à estereoquímica relativa do grupo metil em C(3) da lactona.

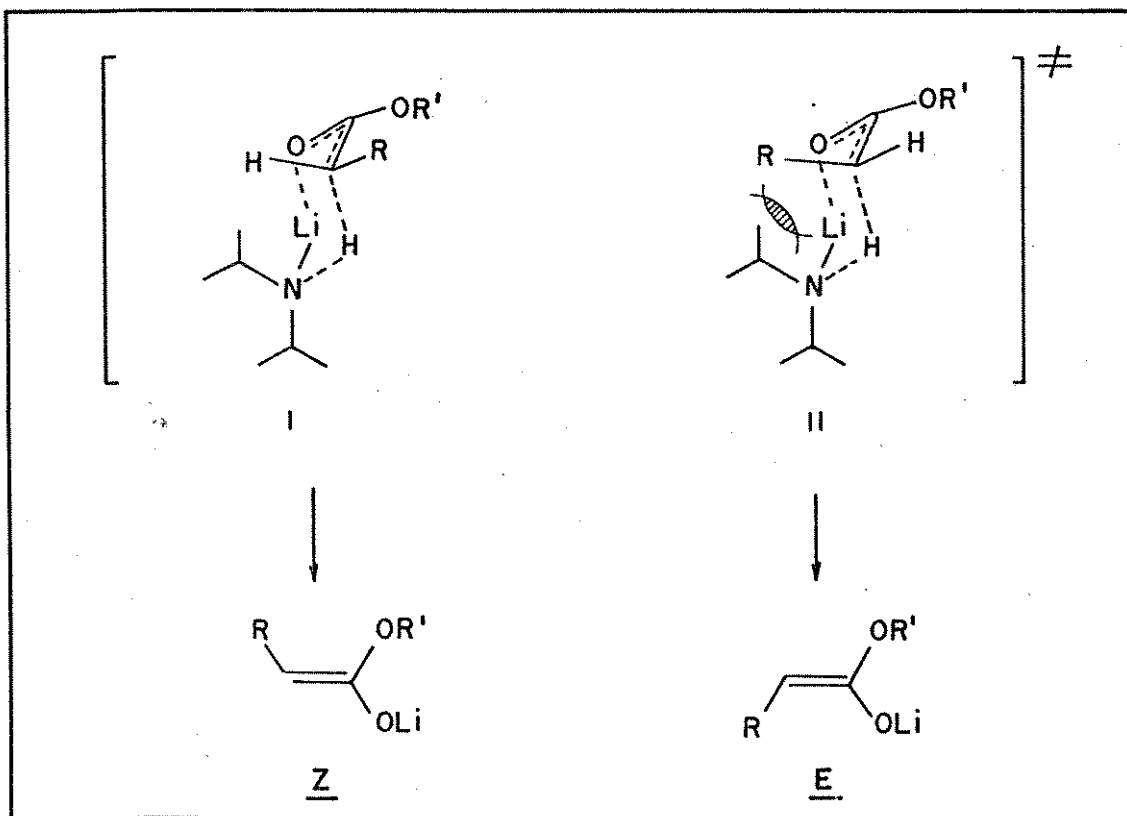


ESQUEMA XVII

Para a diastereosseletividade simples é bem estabelecido que em reações de condensação aldólica, envolvendo enolatos de lítio sob condições de controle cinético, a geometria do enolato metálico determina a estereoquímica do aldol produzido quando o grupo R ligado à carbonila é bem volumoso³⁵. No caso de enolatos de lítio de ésteres, a geometria é preferencialmente Z e frente a aldeídos fornecem aldóis, na maioria das vezes, com seletividade anti^{36a,b}.

Em 1976, Ireland^{37a} propôs um estado de transição cíclico para a enolização de ésteres com amidetos metálicos, onde em solução de THF, o cátion está coordenado ao oxigênio carbonílico e à base (Esquema XVIII). Comparando-se os estados de transição I e II, pode-se observar que a interação 1,3-diaxial entre o grupo N-isopropila e o grupo R no ET^{II} desfavorece a formação do enolato E.

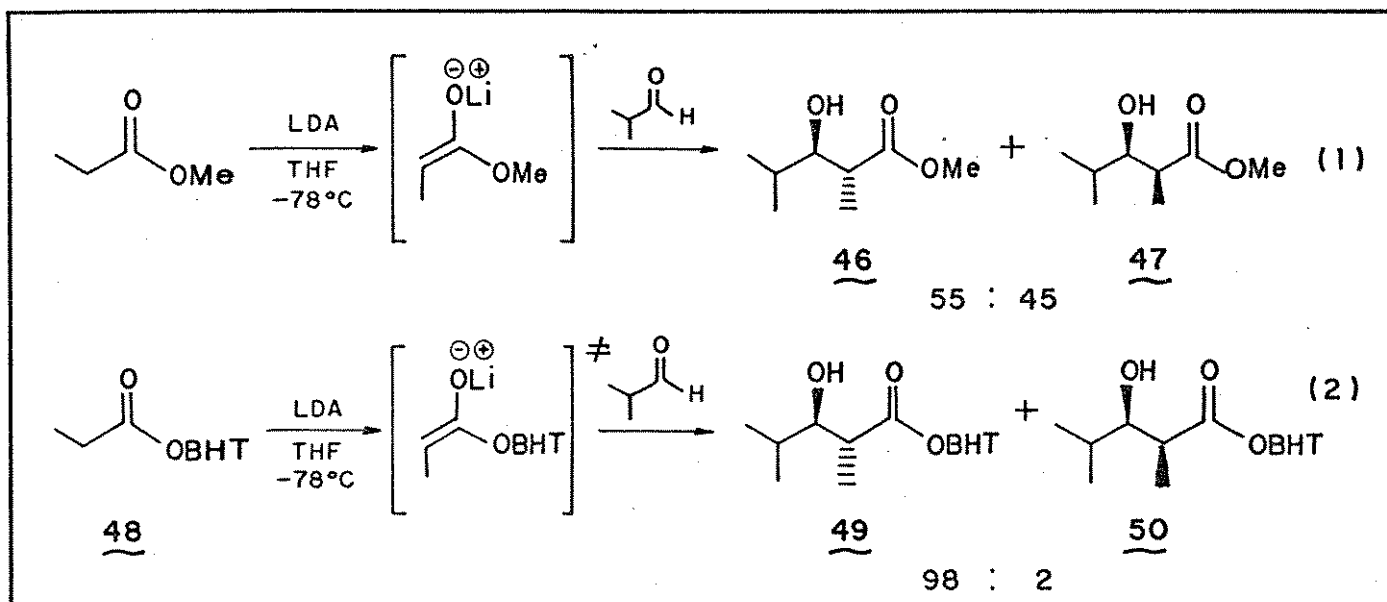
Mais recentemente, Ireland e col.^{37b}, durante um estudo de controle estereoquímico em rearranjo de Claisen, investigaram a influência do solvente e o efeito da variação da proporção éster/base na formação de enolatos E/Z. Neste sentido, ficou demonstrado que na ausência de co-solventes (HMPA, TMEDA, DMPU) e numa proporção de cerca de 1:1 éster/base, a formação do enolato Z é bastante favorecida.



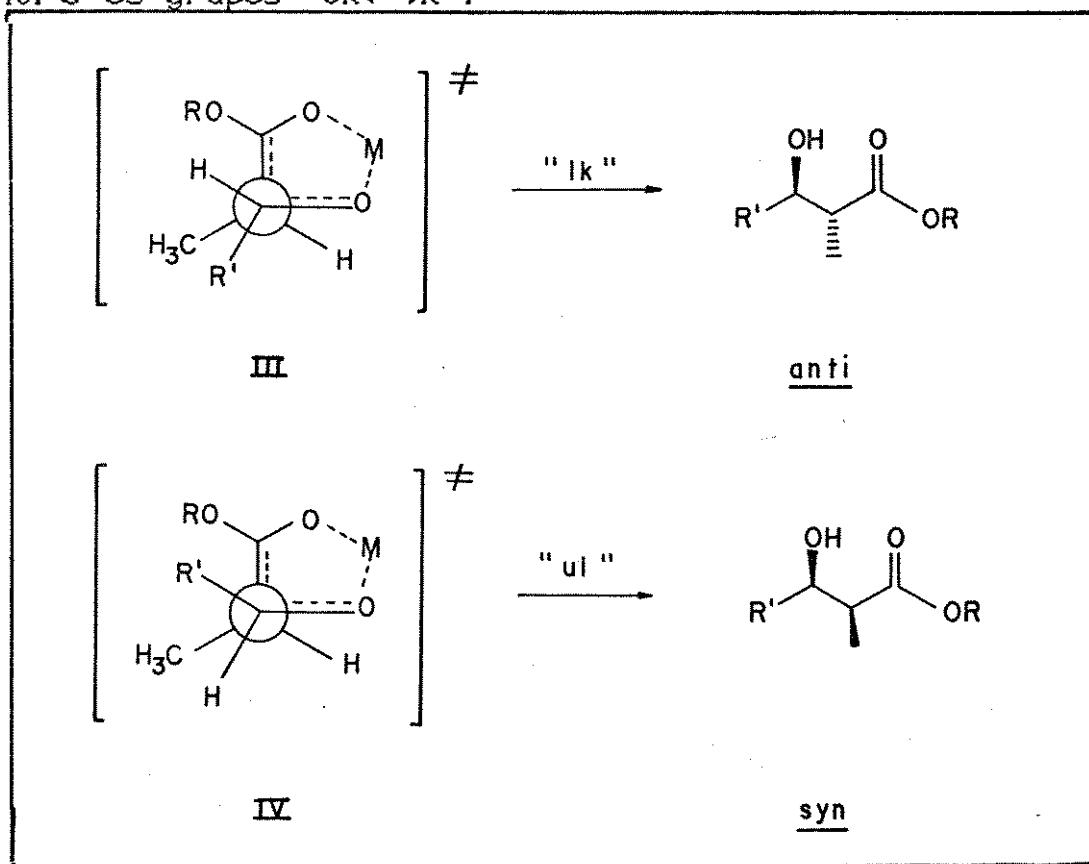
ESQUEMA XVIII

A influência do volume estérico do grupo $-OR$ ligado à carbonila na preferência diastereoisomérica do aldol formado, pode ser apreciada comparando-se os resultados mostrados nas equações (1) e (2): o enolato de lítio do propionato de metila condensado com isobutiraldeído fornece uma mistura de cerca de 1:1 dos aldóis syn: anti (46 e 47)³⁸, já a condensação do propionato de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (BHT) 48 com o mesmo aldeído fornece quase que exclusivamente o aldol anti (49)³⁹ (eq. 2).

Estes resultados podem ser explicados a partir de um estado de transição cíclico não-simétrico⁴⁰ (Esquema XIX) no qual a carbonila do aldeído e a dupla ligação do enolato estão num ângulo de aproximadamente 90° . Neste caso duas interações estéricas devem ser consideradas: $-OR \longleftrightarrow R'$, e $-CH_3 \longleftrightarrow R'$. No ET² III os grupos metil e R'



estão muito próximos, mantendo uma distância considerável entre $-OR \leftrightarrow R'$; em contrapartida, no ET^{II} IV a interação predominante é aquela entre os grupos $-OR \leftrightarrow R'$.

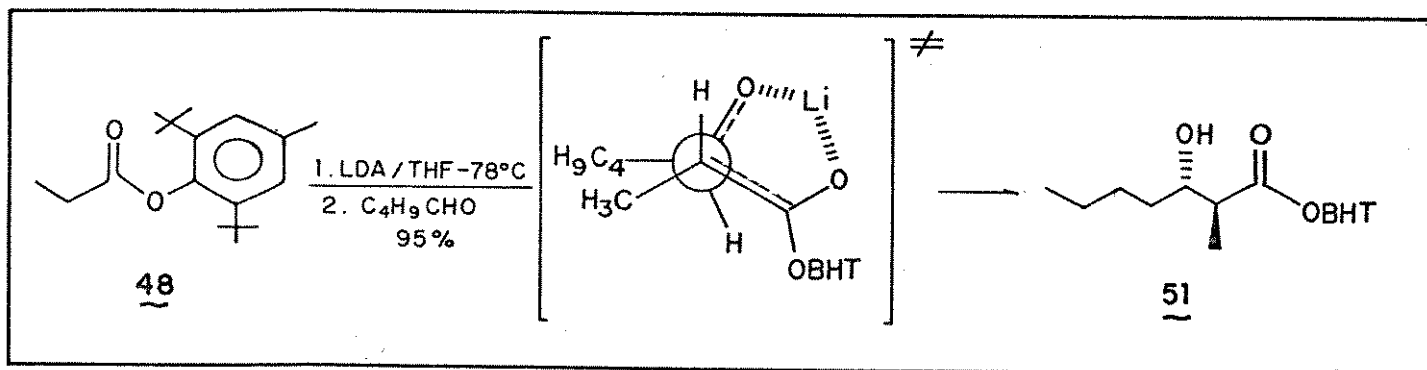


ESQUEMA XIX

Estes estados de transição poderiam explicar porque somente

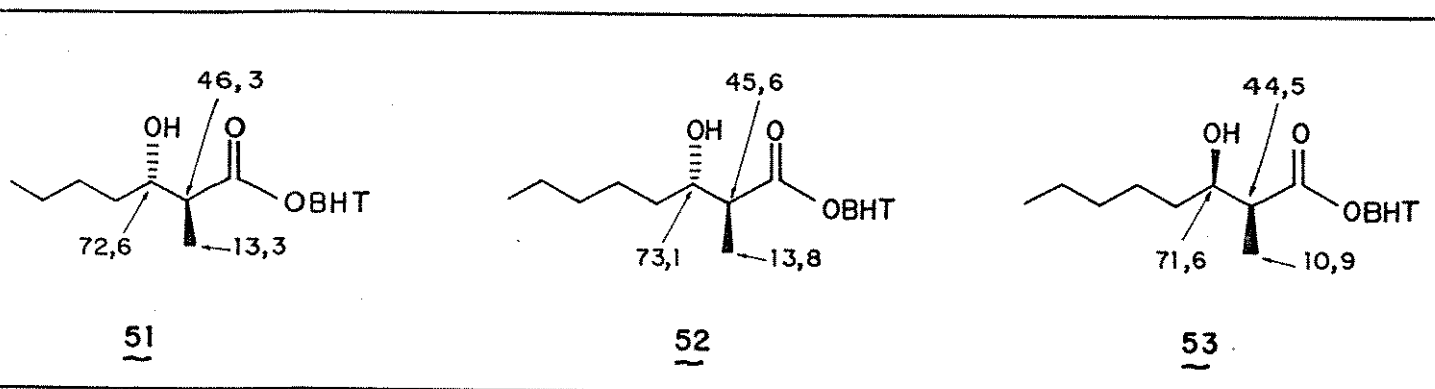
quando o grupo -OR é bastante volumoso a aproximação preferencial é do tipo "1k"⁴¹, conduzindo ao aldol com estereoquímica relativa anti.

Desta forma, a condensação aldólica entre o enolato de lítio do propionato de BHT (48) e valeraldeído (Esquema XX) forneceu majoritariamente o aldol 51, que mostrou-se diastereoisomericamente homogêneo por ¹³C-RMN (E-2).



ESQUEMA XX

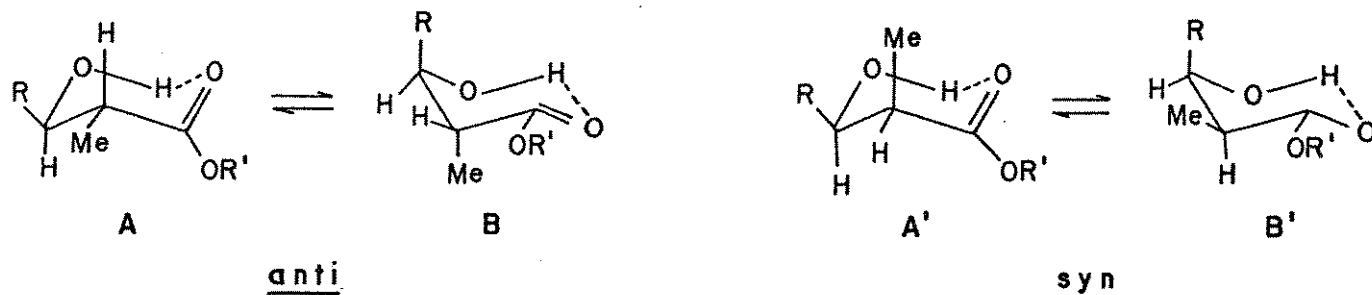
A atribuição da estereoquímica relativa baseou-se nos deslocamentos químicos dos carbonos assimétricos (Esquema XXI) e, principalmente, do carbono metílico em C(2) comparando-se com dados descritos na literatura³⁹ para os aldóis 52 e 53 que possuem um carbono a mais na cadeia principal.



ESQUEMA XXI

É conhecido que compostos β -hidróxicarbonílicos formam

ligação de hidrogênio intramolecular⁴². Desta forma, a análise dos conformêros para aldóis diastereoisoméricos (Esquema XXII) mostra que no caso do isômero anti o grupo metil encontra-se numa relação γ -gauche com o grupo R apenas em A, e numa relação anti no conformêro B, já para o diastereoisômero syn em ambas conformações, A' e B', o grupo metil está numa relação γ -gauche com o grupo R.



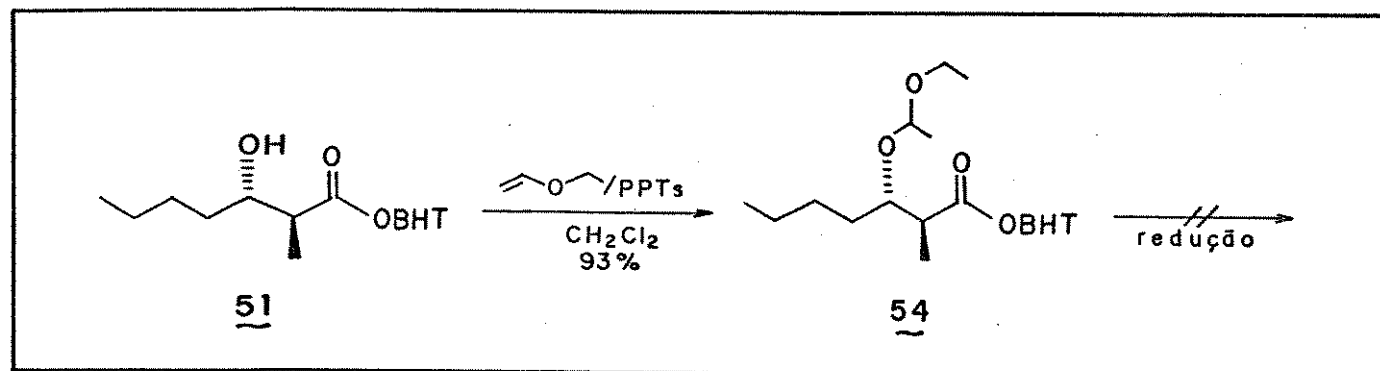
ESQUEMA XXII

Assim, o efeito γ -gauche, atribuído à compressão estérica⁴³, pode explicar a proteção significativa de cerca de 3,0 ppm do grupo metil para o aldol syn com relação ao produto com estereoquímica relativa anti.

Tendo como objetivo a preparação do substrato 57, o aldol 51 foi reduzido ao diol correspondente para posterior tosilação seletiva do álcool primário. No entanto, a utilização da metodologia clássica de incorporação do grupo tosil (p-TsCl, piridina, CH_2Cl_2) para sistemas cíclicos⁴⁴, mesmo a baixa temperatura, forneceu o diol monotosilado em apenas 47% de rendimento mais 10% do produto ditosilado, sendo este o melhor resultado.

Desta forma, optou-se pela proteção do grupo hidroxila em 51 na forma de O-etoxietil (54) (Esquema XXIII), antes de efetuar-se a

redução. O uso de éter etilvinílico como protetor permite obter o produto desejado de forma bastante branda, numa reação limpa com bom rendimento, e posteriormente sua retirada é bastante rápida em meio levemente ácido.



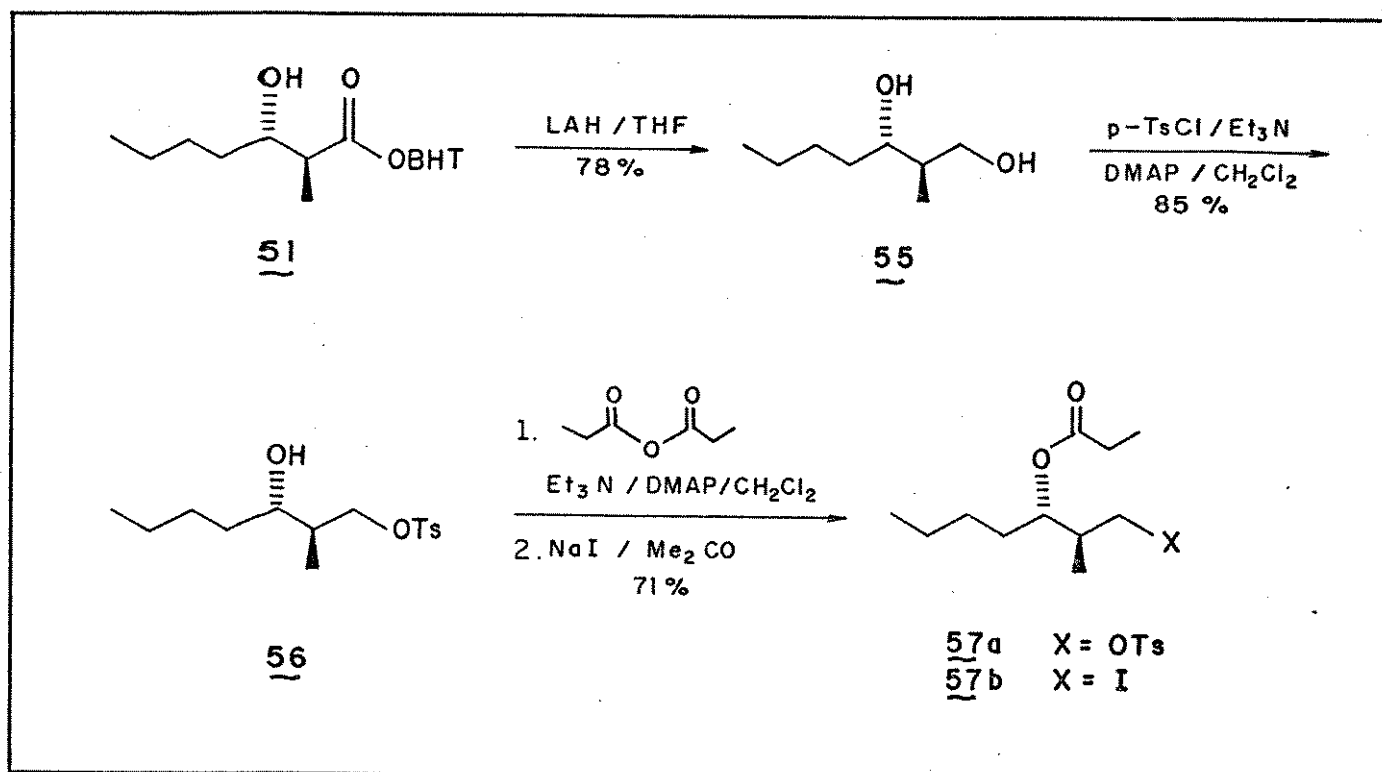
ESQUEMA XXIII

Contudo, repetidas tentativas de redução do grupo éster (LAH/THF/refluxo; DIBAL/THF/-70°C; LTBA/THF/0°C) não conduziram ao álcool desejado. Nos casos onde empregou-se DIBAL e LTBA (hidreto de lítio tri-*tert*-butóxido alumínio) como redutores, o aldol desprotegido foi produto majoritário isolado. Este resultado possivelmente se deve ao fato de o grupo BHT ser bastante volumoso dificultando a transferência do hidreto para a redução da carbonila, sendo então necessário o grupo hidroxila livre para auxiliar na quelação do alumínio.

A partir destes resultados investigou-se novos métodos de tosilção de dióis que apresentassem maior seletividade e melhores rendimentos. Kitahara e col.⁴⁵, durante a síntese da (-)-periplanona, mostraram que para sistemas acíclicos a tosilção de álcoois primários frente a secundários ocorria em alto rendimento empregando-se DMAP (N,N-dimetil-4-aminopiridina) como catalisador.

Assim, o aldol 51 foi reduzido diretamente com LAH

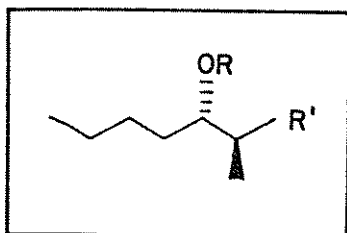
forneendo o diol 55 (Esquema XXIV) que, em seguida, foi tosilado seletivamente no álcool primário, agora em 85% de rendimento, com posterior proteção da hidroxila secundária com anidrido propiônico para fornecer o substrato 57a, em bom rendimento. Para a obtenção de 57b realizou-se a substituição do grupo -OTs empregando-se iodeto de sódio/acetona.



ESQUEMA XXIV

Todos os compostos obtidos na sequência de reações representada no Esquema XXIV foram caracterizados com base em seus dados espectroscópicos, mostrando-se diastereoisomericamente homogêneos por ¹³C-RMN. A Tabela I mostra os deslocamentos químicos dos carbonos mais representativos destes compostos, onde pode-se observar que o carbono metílico mantém um deslocamento químico de cerca de 13,5 ppm (entrada 1 a 4) com exceção do substrato 57b.

TABELA I

51 $R=H$, $R'=CO_2BHT$ 55 $R=H$, $R'=CH_2OH$ 56 $R=H$, $R'=CH_2OTs$ 57a $R=COCH_2H_5$, $R'=CH_2OTs$ 57b $R=COCH_2H_5$, $R'=CH_2I$

		C_1	C_2	C_3	$Me-C_1$
1	<u>51</u> (E2)	176,05	46,29	72,56	13,27
2	<u>55</u>	66,05	40,07	71,31	13,74
3	<u>56</u> (E9)	71,92	38,83	72,46	13,69
4	<u>57a</u> (E12)	70,55	36,30	73,56	13,49
5	<u>57b</u> (E15)	9,30	38,88	75,30	17,30
6	<u>52</u> ³⁹	--	45,60	73,10	13,80
7	<u>53</u> ³⁹	--	44,50	71,60	10,90

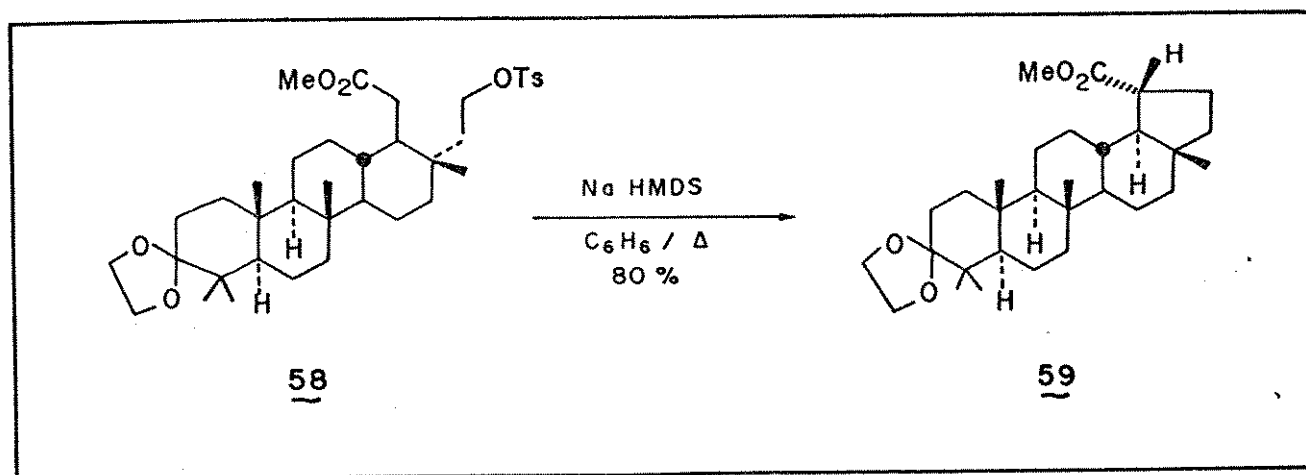
(Entrada 5) onde o substituinte iodo na posição γ causa uma desproteção de cerca de 4,0 ppm⁴⁶. No mesmo composto, a proteção acentuada de $C(1)$ é atribuída ao efeito α devido ao mesmo substituinte.

- cicloalquilações via S_N2

Para as tentativas de lactonização a partir dos substratos 57a e 57b foram considerados alguns trabalhos descritos na literatura que se utilizavam de enolatos metálicos para cicloalquilações via S_N2 .

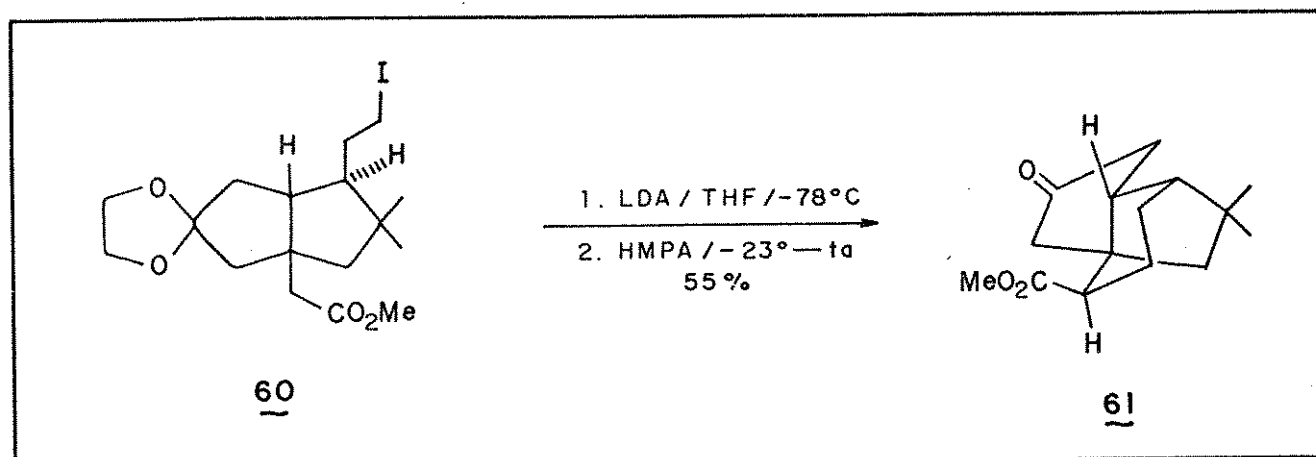
Em 1971, Stork e col.⁴⁷ durante a síntese do lupeol, um triterpeno pentacíclico, realizaram a alquilação do tosilato-éster 58 (Esquema XXV) a partir do enolato de sódio correspondente que forneceu

o produto ciclizado 59 em bom rendimento.



ESQUEMA XXV

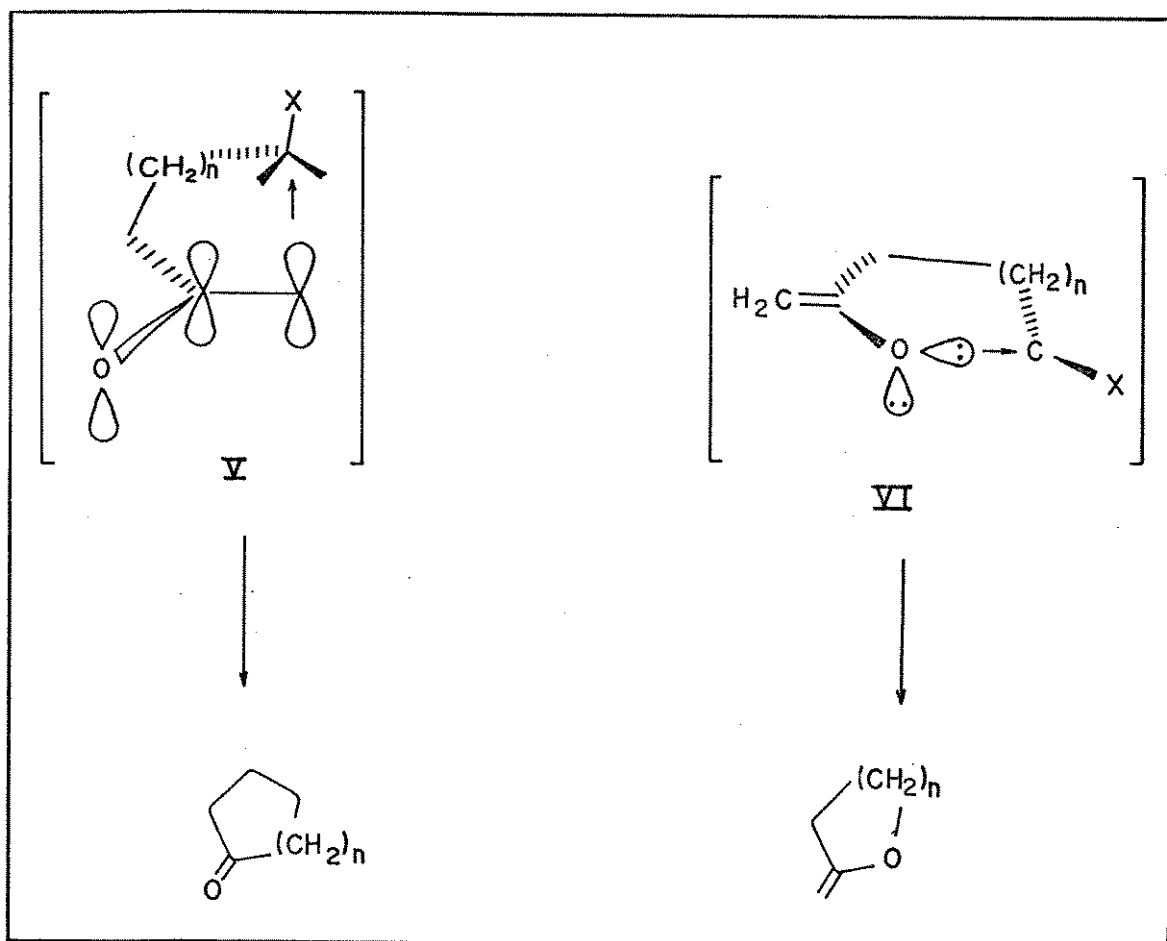
Um outro exemplo bastante interessante é a síntese da *d,l*-quadrona, um sesquiterpeno com propriedades antitumorais, realizada por Danishefsky e col.⁴⁸, que empregou como etapa chave a formação do triciclo 61 (Esquema XXVI), a partir da C-alquilação do enolato de lítio do iodo-éster 60.



ESQUEMA XXVI

House e col.⁴⁹, num extenso estudo de C-alquilações intramoleculares a partir de enolatos metálicos em sistemas abertos, demonstraram que algumas condições básicas devem ser cumpridas para que

se obtenha o produto desejado. Por imposição geométrica, o nucleófilo ataca colinearmente a ligação C-X, onde X é o grupo de saída (Esquema XXVII) e como a densidade eletrônica do carbono α do enolato está concentrada nos orbitais perpendiculares ao plano que contém o enolato, o estado de transição para estas ciclizações exige uma mobilidade da cadeia de carbonos.



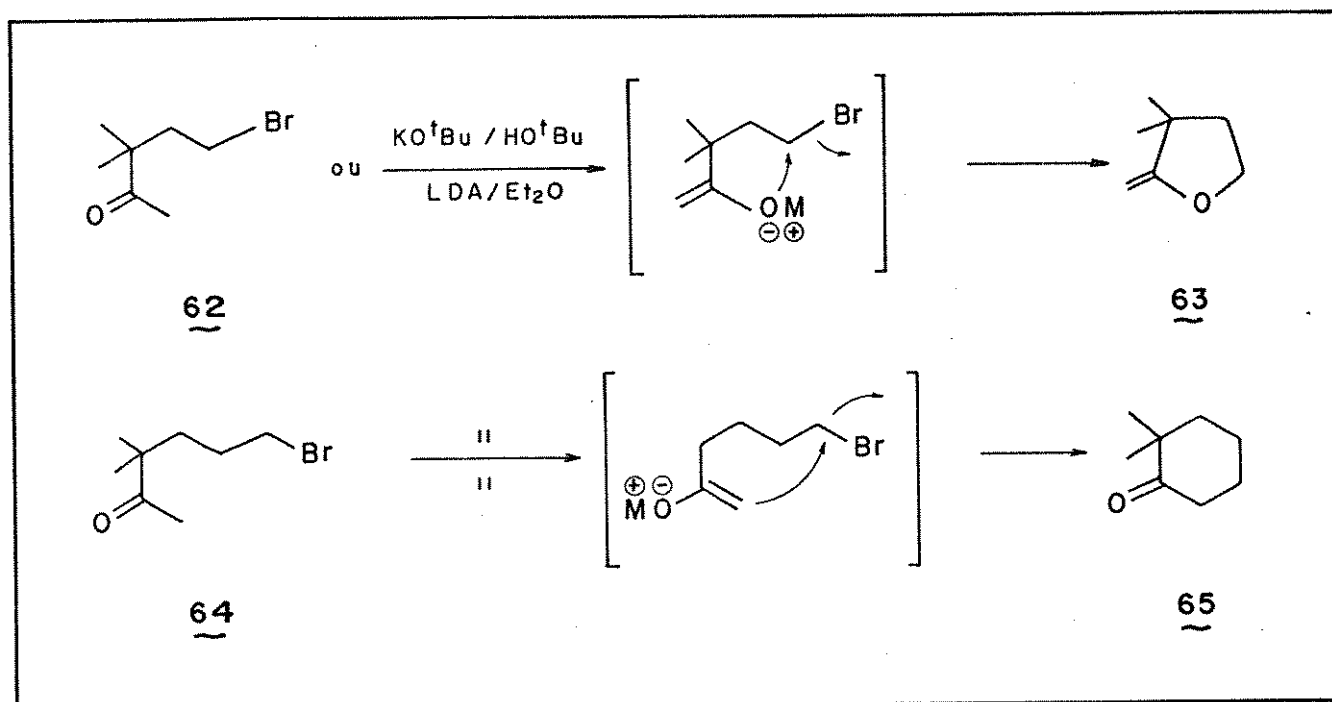
ESQUEMA XXVII

Este estudo mostrou que o estado de transição V pode ser obtido sem distorções excessivas dos ângulos de ligação quando os anéis formados são de seis ou mais membros, ou seja $n \geq 2$. Nos casos onde a formação de anéis de cinco ou menos membros é necessária, $n \leq 1$, uma grande distorção dos ângulos de ligação é requerida para

obter-se o produto C-alkilado.

Nestes casos, um estado de transição alternativo no qual se evita tais distorções (VI) fornece o enol-éter correspondente. Pode-se observar que em VI a ligação que está se formando fica no plano do enolato com o par de elétrons não ligante do átomo de oxigênio sendo o nucleófilo.

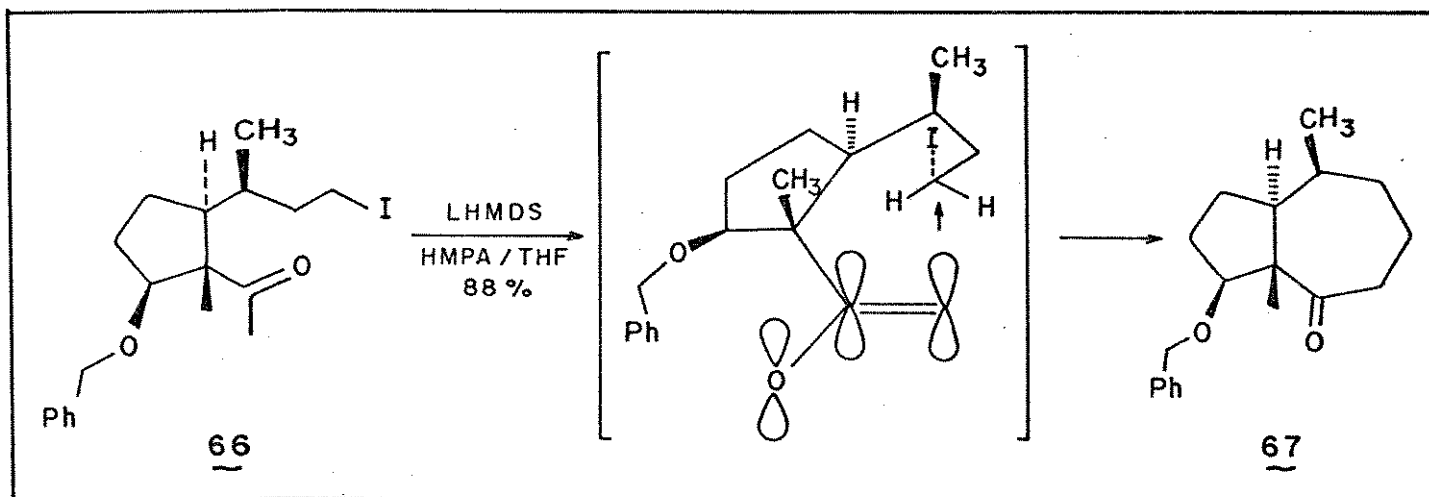
Estes resultados eram concordantes com o trabalho de Baldwin^{34b}, recém publicado na época, mostrando que o enolato de lítio ou potássio da bromocetona 62 (Esquema XXVIII) fornecia como único produto o enol-éter 63 e para a bromocetona 64, nas mesmas condições empregadas anteriormente, a ciclohexanona 65 era obtida.



ESQUEMA XXVIII

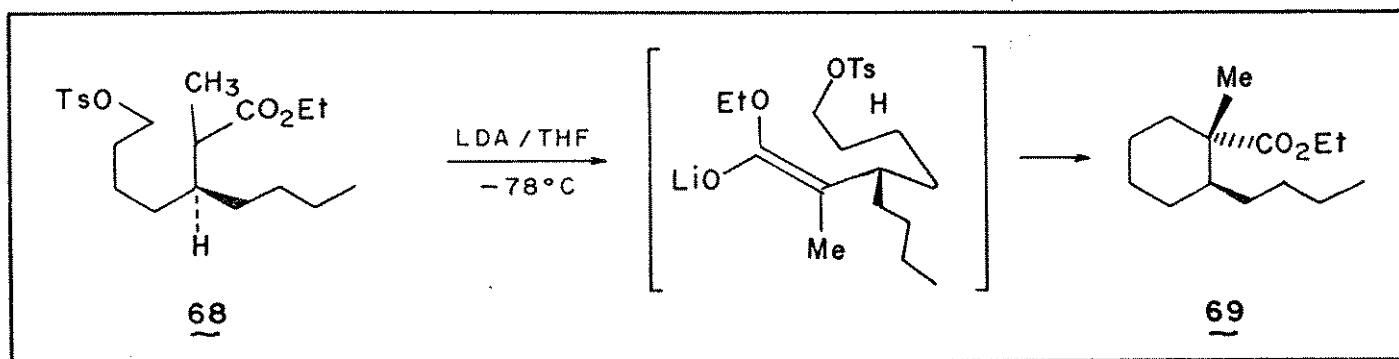
Ainda dentro da metodologia de C-alkilação intramolecular via $\text{S}_{\text{N}}2$, dois exemplos empregando moléculas mais complexas podem ser citados. Grieco e col.⁵⁰ publicaram em 1982 a síntese total de duas lactonas sesquiterpênicas, *d,l*-ambrosina e *d,l*-damsina, que envolvia

uma etapa de ciclização da iodo-cetona 66 (Esquema XXIX), onde a melhor condição encontrada para a formação do biciclo 67 contendo o anel de sete membros era aquela na qual empregava-se hexametildissilazida de lítio como base.



ESQUEMA XXIX

Mais recentemente, Kim e col.³¹ num estudo de preparação de sistemas trans-hindrindanas, realizaram uma alquilação intramolecular altamente estereosseletiva a partir do enolato de lítio do tosil-éster 68 (Esquema XXX) que produziu o cicloexanocarboxilato 69 como único produto.

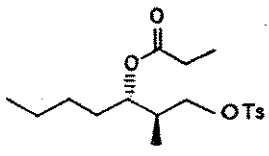
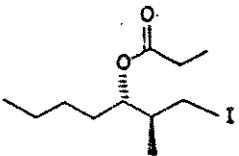


ESQUEMA XXX

Com base nestas informações, e tendo em vista que a ciclização proposta era um processo permitido para a geração de um

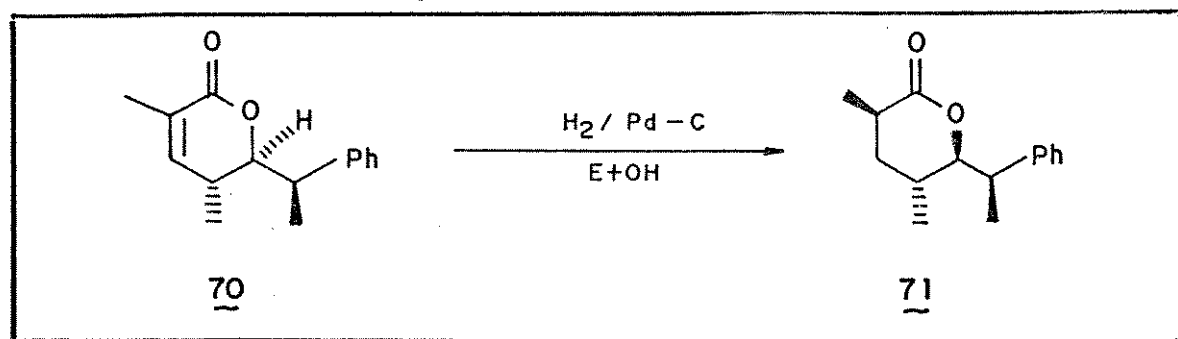
anel de seis centros ^{34b,49}, submeteram-se os substratos 57a e 57b a condições que, em princípio, poderiam conduzir à lactonização. Os primeiros estudos realizados visavam a geração de enolatos de lítio e sódio para posterior alquilação intramolecular. Neste ponto, variadas condições de reação foram testadas sem contudo obter-se o produto desejado (Tabela II).

TABELA II

SUBSTRATO	REAGENTE	TEMP. (°C)	TEMPO (h)	RESULTADO
 <u>57a</u>	LDA/THF ⁵¹ 1,5 eq	-78→ta	4	recuperação do reagente de partida
	LDA/THF/HMP ⁴⁸ 1,5 eq	-78→ta	2,5	desproteção parcial do álcool 2 ^o -ário
	NaH _{exc} /HMPA ⁵⁴	ta refluxo	18 48	perda do grupo tosil - ausência de lactona
 <u>57b</u>	LDA/THF ⁵¹ 1,5 eq	-78→ta	4	recuperação do reagente de partida
	LDA/THF/HMPA ⁴⁸ 1,0 eq	-78→-23→ta	3	recuperação do reagente de partida
	NaHMDS/C ₆ H ₆ ⁴⁷ 1,2 eq	refluxo	2	consumo do reagente - ausência de lactona

A partir destes resultados negativos, tornou-se de interesse investigar se a dificuldade de ciclização ocorria na etapa de geração do enolato ou se durante o ataque nucleofílico em C(1). Desta forma, optou-se pela interceptação do enolato, escolhendo-se como eletrófilo uma função que pudesse ser útil em um estudo posterior para o acerto da estereoquímica relativa em C(3) do invictolídeo (1).

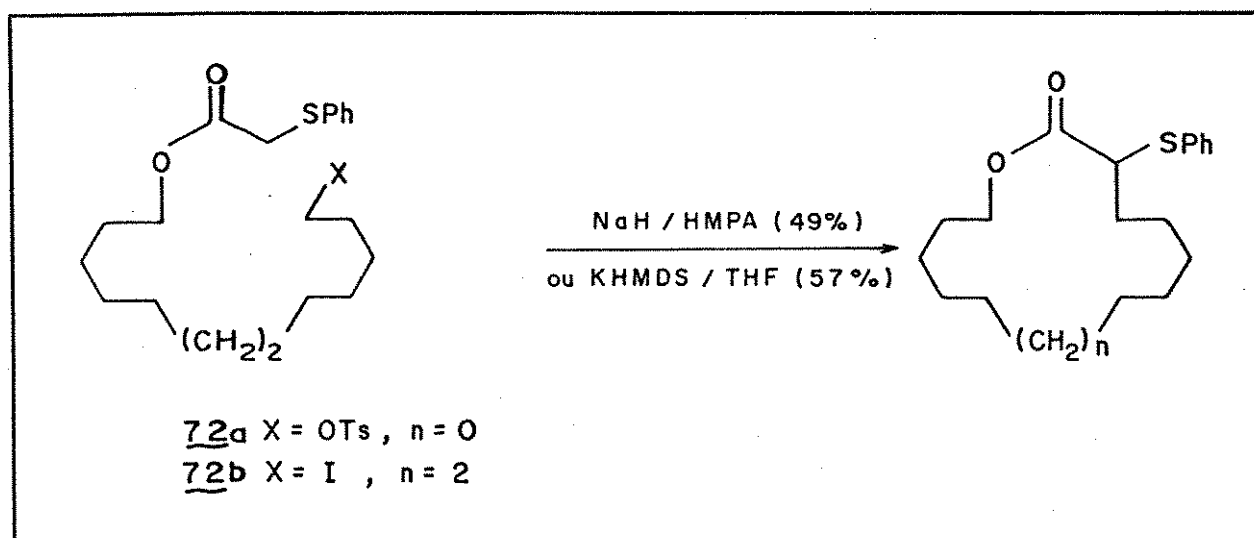
A partir de um trabalho de Danishefsky e col.⁵² sobre ciclocondensação de dienos oxigenados com aldeídos, ficou demonstrado que δ -lactonas α,β -insaturadas trissubstituídas tais como 70 (Esquema XXXI) podem ser reduzidas estereoespecificamente fornecendo o produto saturado no qual os grupos metila em C(3) e C(5) guardam entre si uma relação trans (71). Notar que os substituintes em C(5), C(6) e C(1') de 70 possuem a mesma estereoquímica relativa encontrada no invictolídeo (1), sugerindo que a presença de uma lactona α,β -insaturada poderia permitir o acerto estereoquímico no referido centro.



ESQUEMA XXXI

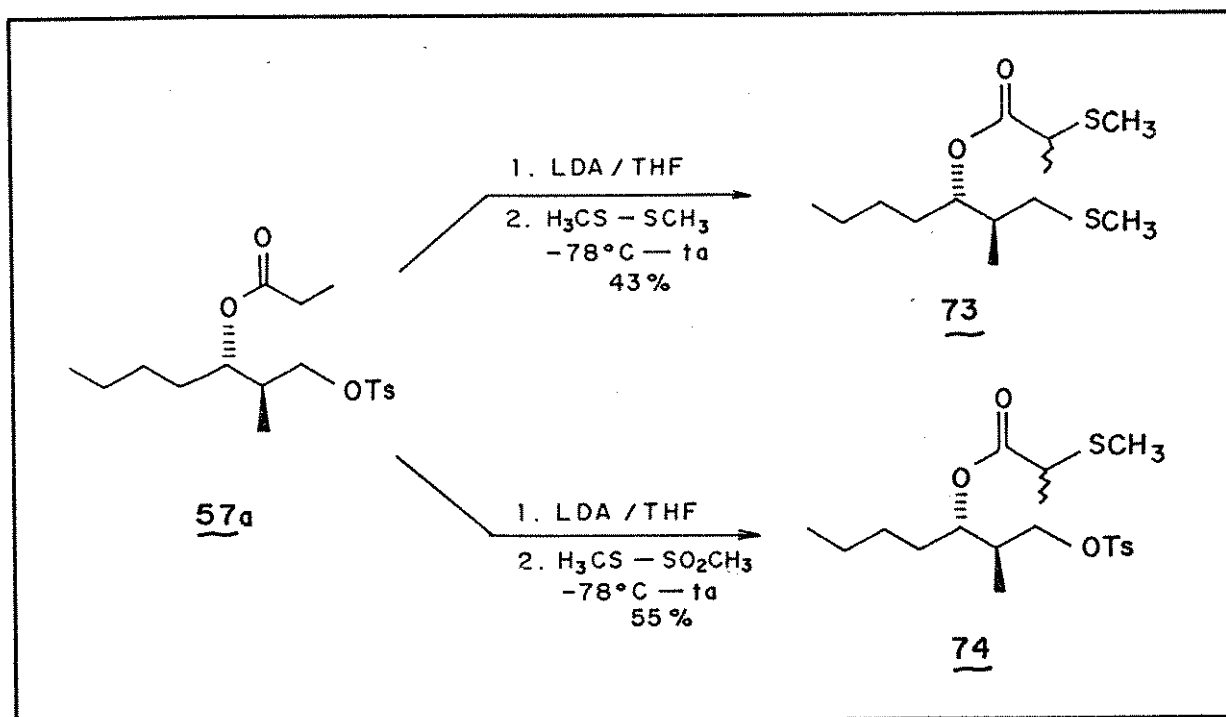
É conhecida a sequência de reação sulfenilação-desidrossulfenilação como método para a introdução de uma insaturação α,β a um grupo carbonila⁵³. Desta forma, o grupo sulfenila mostrou-se como uma boa alternativa para a interceptação do enolato. Adicionalmente, existia na literatura um estudo de macrolactonização envolvendo alquilação intramolecular de enolatos de sódio e potássio de feniltioacetatos a tosilatos e iodetos⁵⁴ (Esquema XXXII). Embora o sistema apresentado (72) possua uma grande mobilidade em vista do tamanho da cadeia que, como foi citado anteriormente, é de grande importância nestas ciclizações, este método poderia servir como base nas tentativas de lactonização empregando protetores sulfenilados.

... A primeira tentativa de sulfenilação do enolato de lítio



ESQUEMA XXXII

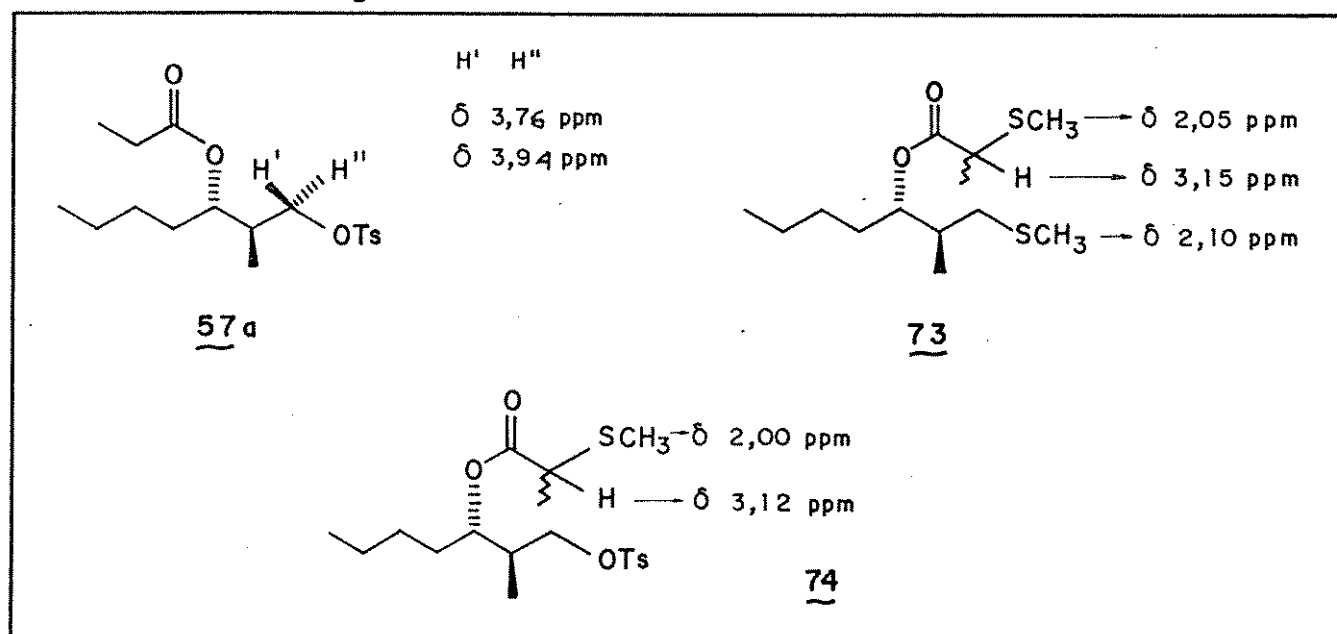
correspondente ao substrato 57a empregou 1,5 eq.⁵³ de dimetil dissulfeto como eletrófilo. Neste caso, o produto obtido (73) (Esquema XXXIII), além da sulfenilação desejada, havia sofrido substituição



ESQUEMA XXXIII

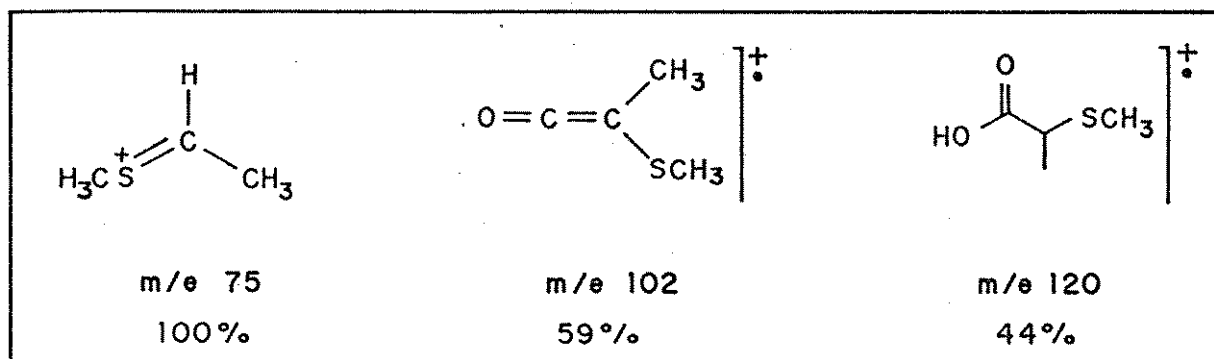
nucleofílica em C(1), provavelmente pelo ataque do ânion metilsulfeto remanescente no meio reacional. Em contrapartida, o emprego de metanotiosulfonato de metila⁵⁵ forneceu 74 como único produto em 55% de rendimento após purificação cromatográfica.

A caracterização de 73 foi realizada com base em seu espectro de ^1H -RMN. Os prótons metilênicos em C(1) de 57a que se apresentam como dois duplos dubletes a δ 3,76 e 3,94 ppm (E-11), um sistema de segunda ordem, está ausente em 73 assim como os prótons aromáticos (δ 7,27 e 7,70 ppm) e o grupo metil referentes a função tosila (E-17). Por outro lado, o aparecimento de um quarteto a δ 3,15 ppm, correspondente ao próton metínico do grupo α -metilttilpropionil e os dois singletes a δ 2,05 e 2,10 ppm dos grupos metila $-\text{SCH}_3$, confirmam a estrutura proposta para 73.



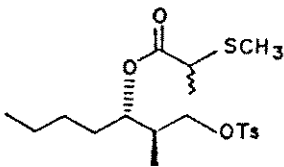
Além dos deslocamentos químicos no espectro de ^1H -RMN (E-18), o composto 74 foi caracterizado através de seu espectro de massa que apresenta íon molecular a m/e 402, fragmentação referente à função tosila (m/e 190 e m/e 155) e os íons a m/e 120, 102 e 75 que

confirmam a incorporação do grupo sulfenila.



Entretanto, os testes realizados para a ciclização a partir do substrato sulfenilado 74 (Tabela III) conduziram ou a recuperação do material de partida ou a sua decomposição. Embora os resultados tenham sido negativos, a obtenção de 74 comprova a formação do enolato de lítio no substrato 57a, indicando que a dificuldade de ciclização está no ataque intramolecular do enolato ao carbono eletrofílico C(1).

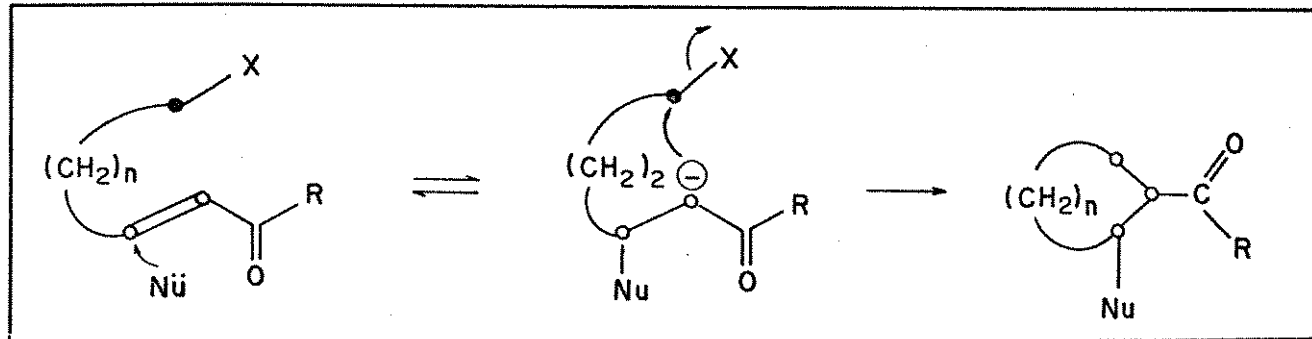
TABELA III

SUBSTRATO	REAGENTE	TEMP. (°C)	TEMPO(h)	RESULTADO
 <u>74</u>	LDA/THF ⁴⁹ 1,5 eq	-78→-23→ta	3	recuperação do reagente de partida
	NaHMDS/THF ⁴⁷ 1,5 eq	refluxo	5	recuperação do reagente de partida
	NaH _{exc} /HMPA ⁵⁴	ta	24	consumo do reagente - ausência de lactona

Como citado anteriormente, a presença de um grupo sulfenila na posição α ou β à carbonila do grupo protetor é de grande interesse em um estudo posterior para o acerto da estereoquímica relativa em

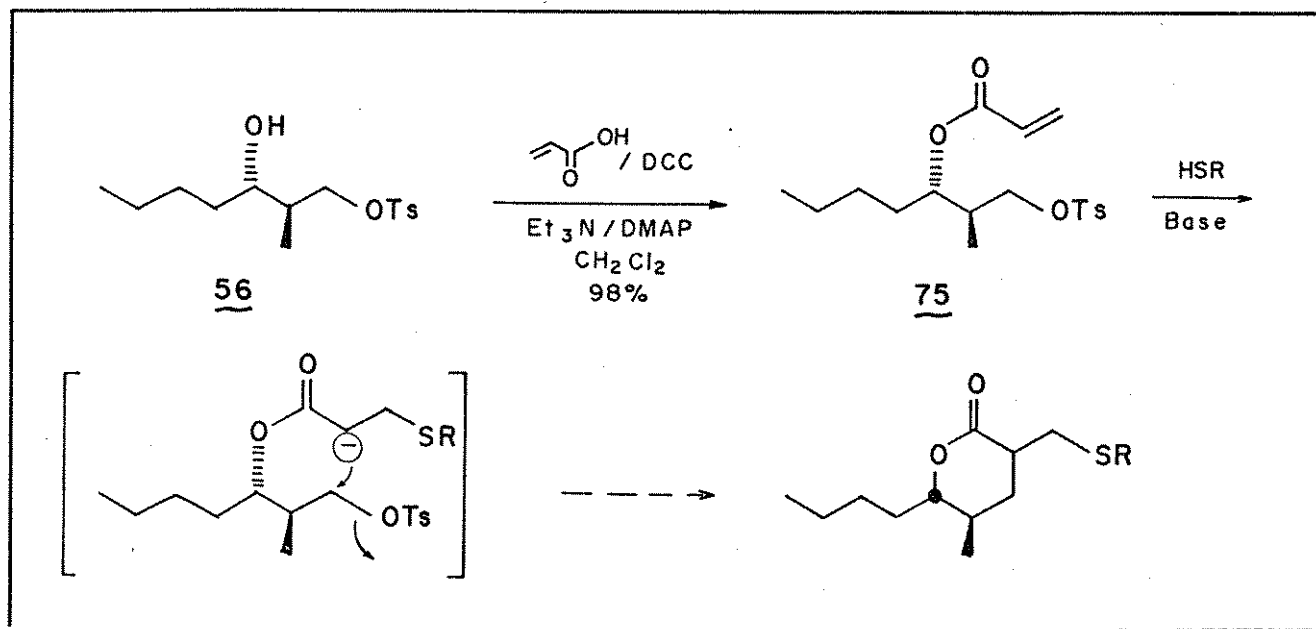
C(3) do invictolídeo.

Ciclizações iniciadas por adição de Michael são relativamente bem conhecidas⁵⁶, permitindo a adição conjugada de um nucleófilo a um composto carbonílico α,β -insaturado seguindo-se o fechamento do anel pelo enolato resultante (Esquema XXXIV).



ESQUEMA XXXIV

A partir deste ponto, considerou-se a possibilidade de inserção de um grupo sulfenila na posição β à carbonila do grupo éster através da adição tipo-Michael ao substrato 75 (Esquema XXXV) com subsequente ataque do ânion gerado ao carbono eletrofílico C(1), fechando o anel lactônico.

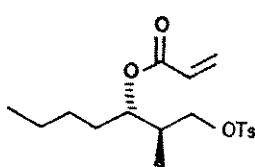
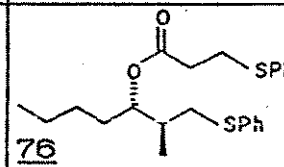
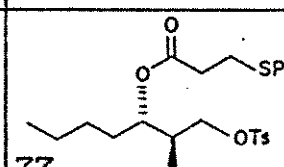


ESQUEMA XXXV

Para explorar estas considerações experimentalmente, preparou-se o tosil-acrilato 75 gerando-se o anidrido acrílico in situ, a partir da desidratação do ácido correspondente com dicicloexilcarbodiimida (DCC) e DMAP como catalisador⁵⁷.

O éster α,β -insaturado 75, obtido em alto rendimento, foi caracterizado a partir de seus dados espectroscópicos, mostrando-se diastereoisomericamente homogêneo por ^{13}C -RMN (E-20). No espectro de ^1H -RMN (E-19) os prótons olefínicos se apresentam como um sistema ABC⁵⁸; o espectro de IV (E-21) apresenta uma banda de absorção a $\text{C}=\text{O}$ a 1725 cm^{-1} , característica de carbonila de éster conjugado e outra a 1600 cm^{-1} , devida a frequência de absorção $\text{C}=\text{C}$, também conjugada. O espectro de massa, embora não apresentando íon molecular, possui o cátion $^+\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ($m/e = 55$) correspondente ao pico base.

TABELA IV

SUBSTRATO	REAGENTE	TEMP. (°C)	TEMPO (h)	RESULTADO
 <u>75</u>	$t\text{BuSH}/\text{Et}_3\text{N}$ CH_2Cl_2 (2 ^o eq)	ta refluxo	48 3	recuperação do reagente de partida
	$\text{PhSH}/\text{C}_6\text{H}_5$ NaH (exc)	ta	18	 <u>76</u>
	PhSH/DMF NaH (1,5 eq)	ta	4	<u>76</u> (72%)
	$\text{PhSH}/\text{C}_6\text{H}_5$ NaH NaH (1,2 eq)	ta	6	 <u>77</u>

No entanto, todas as tentativas no sentido de alcançar o fechamento de anel a partir da adição de tiolatos de sódio ao substrato 75 conduziram ou ao produto de bis-adição (Tabela IV, entradas 2 e 3) ou apenas a adição 1,4 (entrada 4).

A formação do produto de bis-adição (76) indica uma competição entre o ataque intramolecular do enolato e a substituição nucleofílica do -OTs pelo tiofenóxido de sódio presente no meio reacional. Estes resultados já haviam sido observados por Little e Dawson⁵⁹ quando tiolatos de lítio eram empregados na construção de anéis de cinco e seis centros.

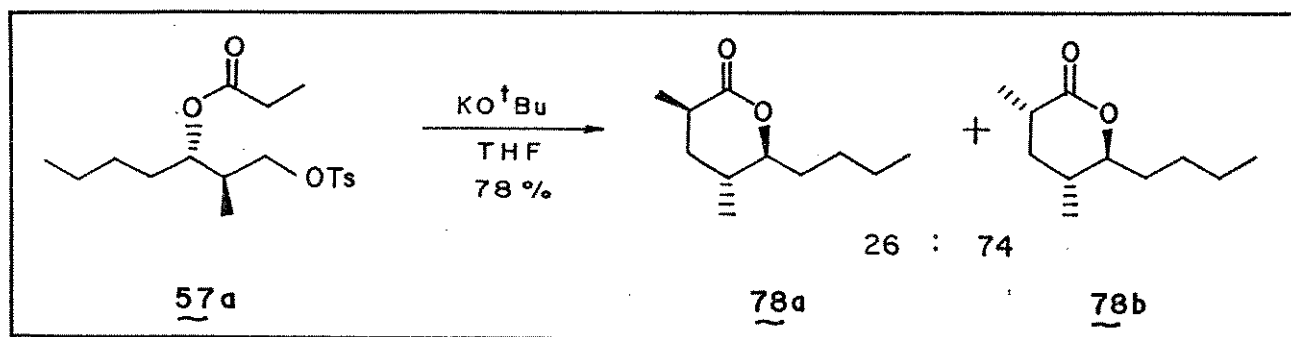
- preparação da δ -lactona 78

Uma análise dos resultados obtidos até este ponto mostra a possibilidade da geração do enolato de lítio no grupo protetor O-propionil comprovada pela reação de sulfenilação que conduziu ao substrato 74. Adicionalmente, como já citado, estudos na literatura mostram a possibilidade de alquilações intramoleculares em sistemas (enolendo)- δ -exotet^{34,42}, que é o caso de 57a.

Estes fatos, incentivaram a continuidade do estudo de lactonização, agora trocando-se o metal. Com base no Princípio Ácido-Base Duro-Mole (HSAB)⁶⁰, procurou-se um metal menos duro que lítio que conduzisse a um par-iônico, na ligação O-Metal do enolato, menos forte. Esta proposta visava a geração de um enolato mais reativo com relação aos gerados anteriormente (Li e Na). Neste ponto, o potássio com raio iônico bastante superior ao lítio, já empregado em alguns casos de alquilação intramolecular^{49,54}, mostrou-se como uma

boa alternativa.

Desta forma, a partir do substrato 57a (Esquema XXXVI), desenvolveu-se em nosso laboratório⁶¹, uma investigação acerca do fechamento do anel lactônico a partir do enolato de potássio correspondente. Após algumas tentativas, variando-se a quantidade de base, temperatura e tempo de reação; a melhor condição encontrada empregou 4 eq. de KO^tBu em THF/ta/30 minutos fornecendo finalmente a δ -lactona 78 em bom rendimento após purificação cromatográfica.

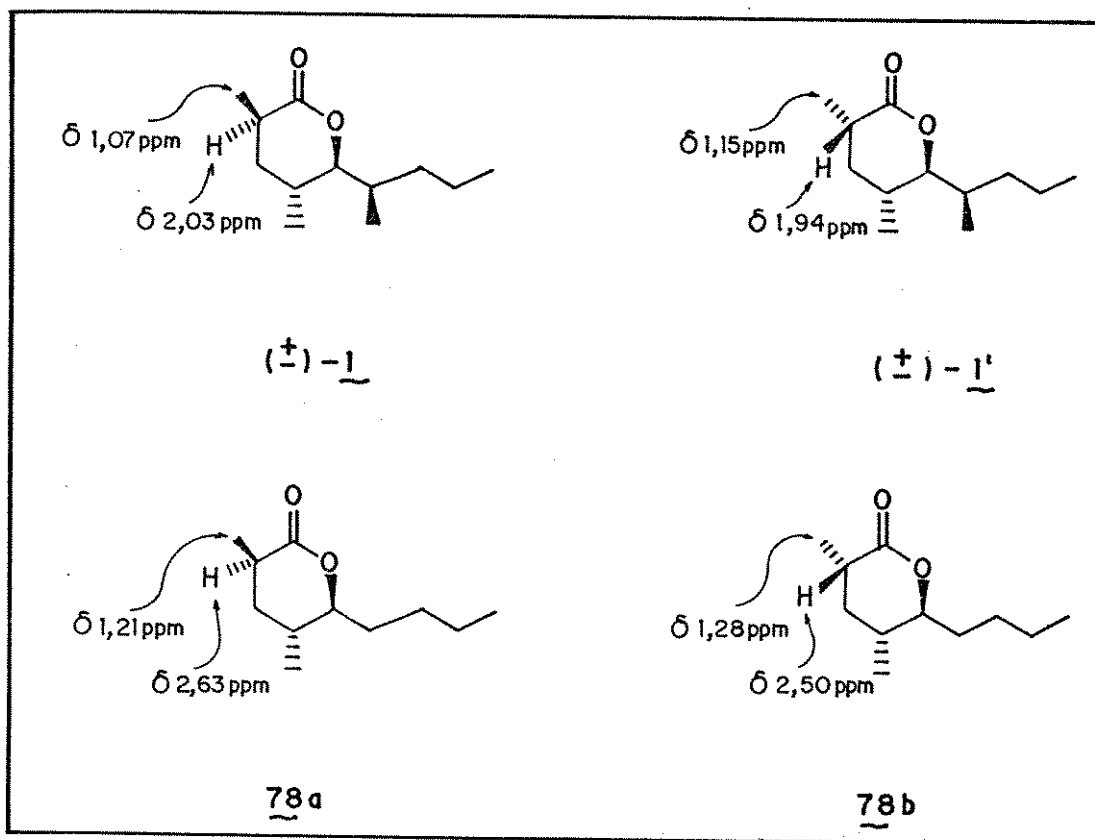


ESQUEMA XXXVI

Como citado anteriormente, o fechamento do anel introduz um novo centro assimétrico na molécula e, a análise do GC-MS (E-26) do produto sem purificação prévia, permitiu estimar a proporção das lactonas formadas (26:74). Embora apenas o espectro de massa, do pico de menor tempo de retenção apresente íon molecular, a fragmentação dos dois produtos é coerente com a estrutura proposta.

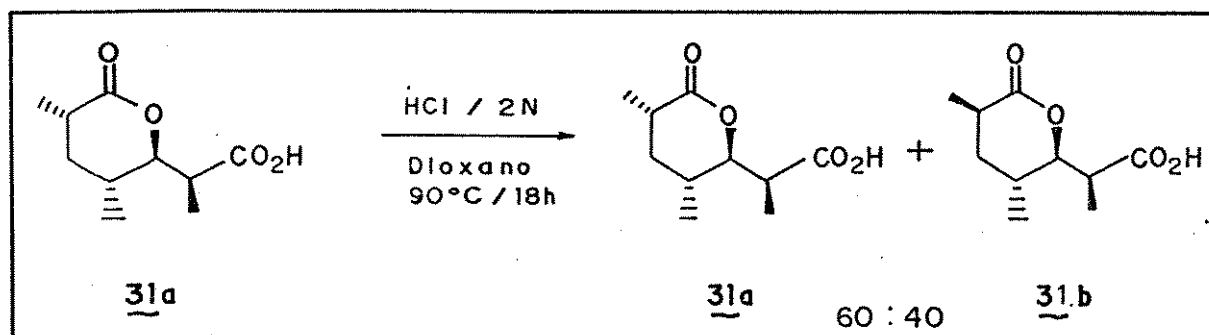
A atribuição da estereoquímica relativa foi realizada com base nos deslocamentos químicos no espectro de ^1H -RMN (E-24) dos prótons metílicos e metínico em C(3), comparando-se com dados da literatura¹¹ para o invictolídeo (1) e 3-epi-invictolídeo (1'), mostrando que o produto majoritário é aquele no qual os grupos metil em C(3) e C(5) guardam entre si uma relação cis, contrária àquela

desejada para o invictolídeo (1).



Deve-se notar que a estereoquímica relativa dos três centros assimétricos do anel lactônico do 3-epi-invictolídeo (1') possui a mesma relação dos substituintes na lactona de Prelog-Djerassi. Bartlett e Adams^{52a}, durante a síntese desta lactona, promoveram a equilibrização do grupo metil em C(3) a partir do produto puro 31a (Esquema XXXVII), mostrando que a proporção termodinâmica (60:40) é favorável a 31a, sendo este resultado bastante próximo ao obtido na ciclização de 57a.

Desta forma, procurou-se alternativas para reverter a proporção diastereoisomérica obtida na lactonização. A partir da desprotonação da mistura de 78 com LDA/THF a -78°C , duas tentativas distintas de interceptação cinética do enolato foram testadas: a primeira empregando solução 1N em HCl^{52b} e, posteriormente, BHT⁵⁰ como



ESQUEMA XXXVII

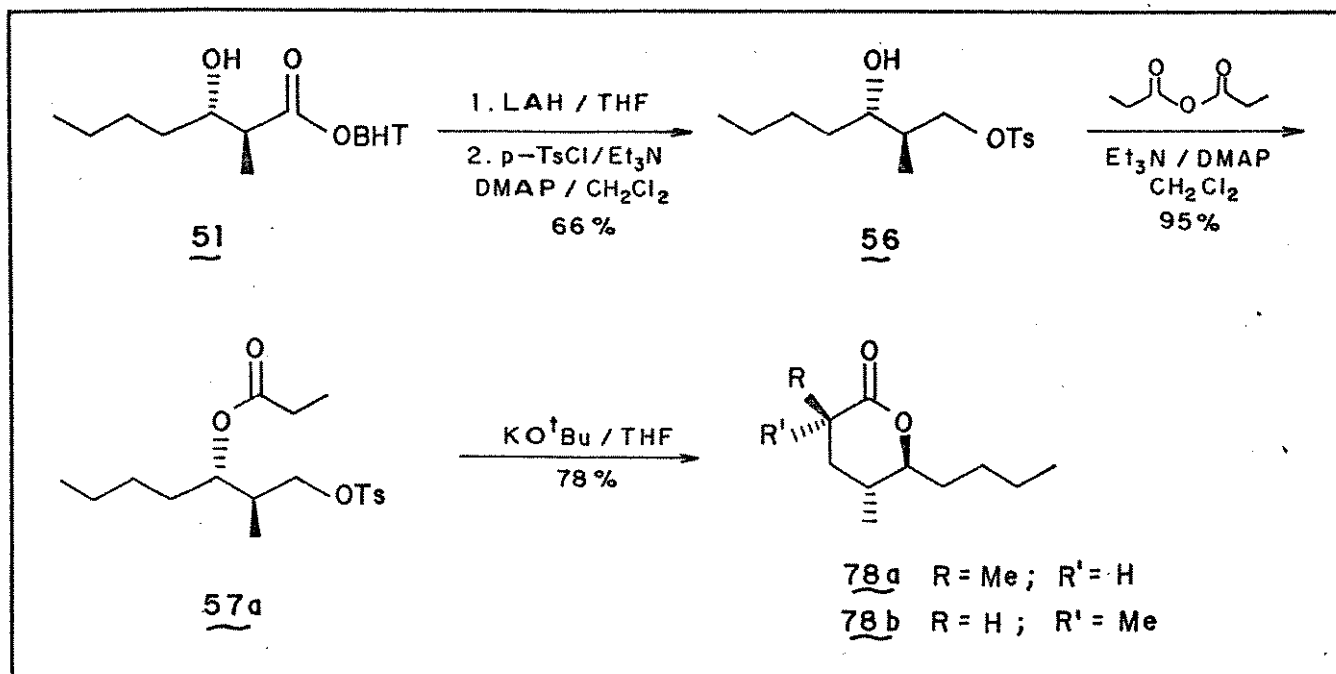
fonte de próton altamente impedida. Em ambas situações, o produto isolado manteve a proporção inicial, estimada por cromatografia gasosa.

Conclusão

O desenvolvimento de uma metodologia de lactonização que permite a incorporação do grupo protetor O-propionil ao substrato **57a** foi alcançada a partir do produto de condensação aldólica (**51**) em quatro etapas com rendimento global de 49% (Esquema XXXVIII).

As tentativas de lactonização empregando-se enolatos de Li e Na (1,0 - 1,5 eq) não conduziram ao produto desejado, em contrapartida, o uso de potássio como cátion metálico (4,0 eq) forneceu a δ -lactona **78**.

A proporção de epímeros em C(3) de cerca de 70:30 a favor do produto no qual as metilas de C(3) e C(5) encontram-se numa relação *cis* (**78b**) sugere que este é o produto termodinâmico.



ESQUEMA XXXVIII

Finalmente, a obtenção da δ -lactona 78 mostra-se como uma rota sintética bastante atraente para a preparação do ($\pm$)-invictolídeo (1), restando, além do acerto da estereoquímica relativa em C(3), a inserção do grupo metil na cadeia lateral da lactona.

DIASSTEREOSSELETIVIDADE FACIAL: ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A α -METILALDEÍDOS

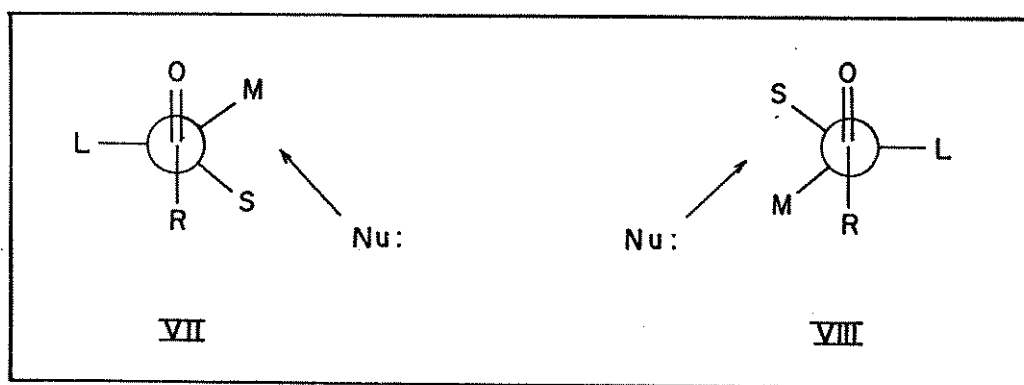
- utilização de enolato de lítio

Como já citado, para a síntese do invictolídeo (1) usando-se a metodologia desenvolvida na preparação de 78, é necessário a presença de um grupo metila em C(1'), ou seja, na cadeia lateral da δ -lactona. Para tanto, o uso de um aldeído α -metil substituído na reação aldol é a escolha apropriada.

Quando um dos reagentes possui faces diastereotópicas, neste caso o aldeído, a preferência diastereoisomérica do produto formado é denominada diastereosseletividade facial³⁵ e o modelo de Felkin-Anh é amplamente empregado na explicação da estereosseletividade obtida.

É conhecido que em condensações aldólicas de enolatos de lítio com aldeídos que possuem substituintes alquila adjacentes ao grupo carbonila, a preferência diastereofacial é relativamente baixa, da ordem de 2:1 a 6:1 a favor do aldol-Felkin⁶³. Antes de se analisar estes resultados, uma breve exposição do modelo Felkin-Anh é necessária.

O modelo proposto inicialmente por Chérest, Felkin e Prudent⁶⁴ para indução assimétrica em adições de nucleófilos a aldeídos e cetonas com faces diastereotópicas assume que a interação dominante é aquela entre o nucleófilo que está se aproximando e o grupo maior (L) ligado ao carbono assimétrico. Através deste modelo, a diferença diastereoisomérica é o resultado das interações gauche do grupo R com os ligantes médio (M) e pequeno (S).

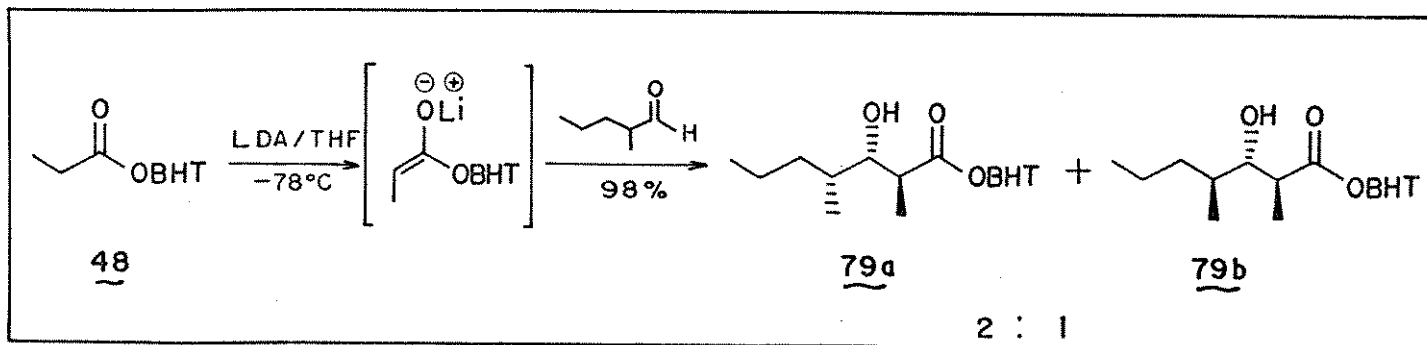


Anh e Eisenstein⁶⁵, através de cálculos teóricos, mostraram que este modelo possui energia significativamente mais baixa que outros anteriormente propostos⁶⁶, e evidenciaram dois pontos

importantes: a diastereosseletividade observada é explicada assumindo-se a trajetória de Bürgi-Dunitz⁶⁷ para o ataque nucleofílico, como em VII e VIII, ambos possuindo energias comparáveis. Desta forma, a preferência facial deve-se às diferenças de interação entre o nucleófilo e os ligantes médio (M) e pequeno (S). O segundo ponto, com base em orbitais de fronteira, considera que o ligante com orbital σ^* com mais baixa energia, não necessariamente o grupo com maior volume estérico, se coloca perpendicular ao plano da carbonila e anti ao nucleófilo que está se aproximando.

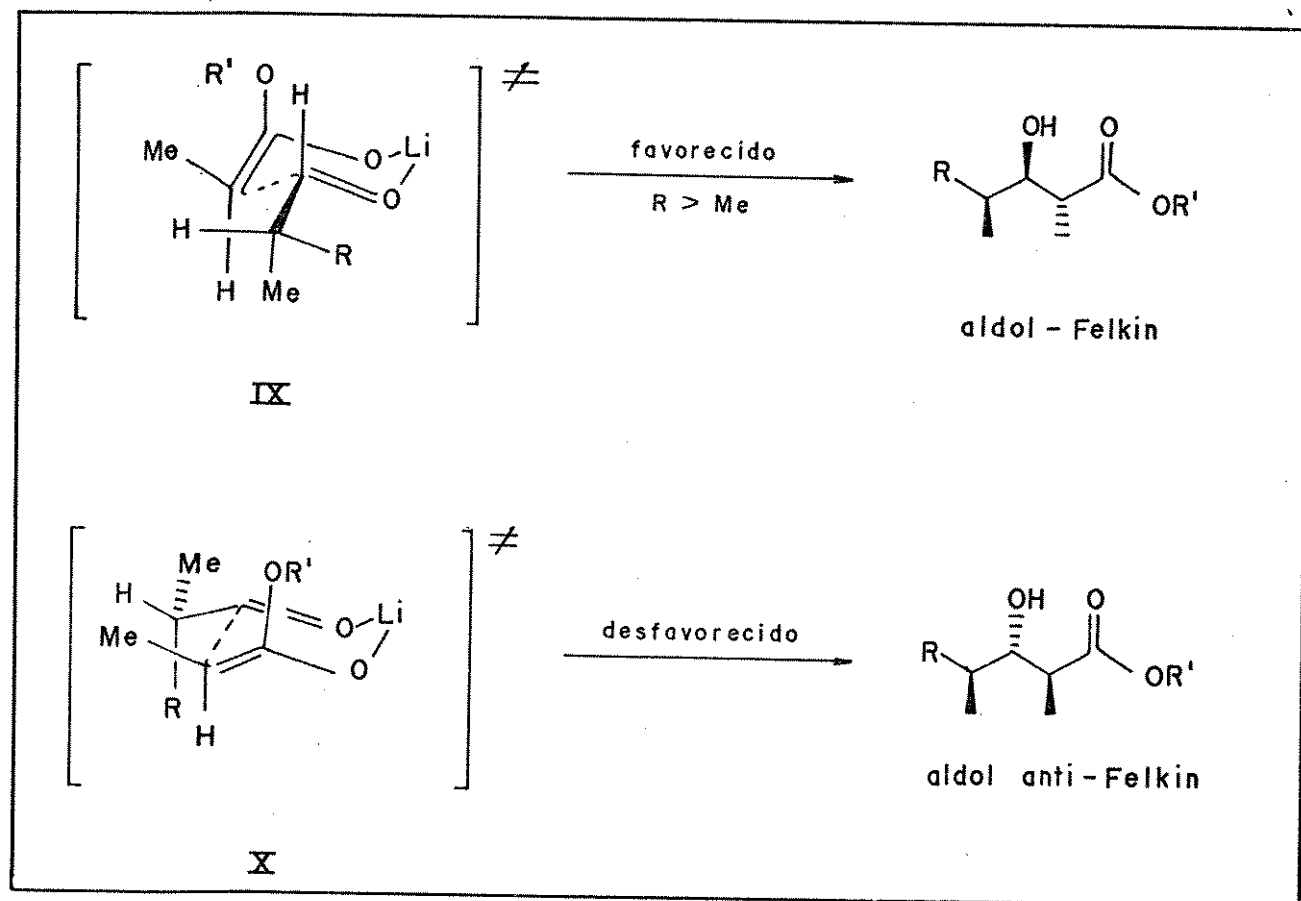
A partir destes resultados, Heathcock e Lodge⁶⁸ realizaram um importante estudo analisando a influência de efeitos estéricos e eletrônicos (energia do orbital σ^*) na diastereosseletividade facial de adições de nucleófilos a aldeídos com faces diastereotópicas. Os resultados obtidos mostraram que, em geral, a racionalização de Anh-Eisenstein para o modelo de Felkin era consistente e portanto, efeitos estéricos e eletrônicos contribuem para definir a proporção dos produtos formados.

A condensação aldólica entre o enolato de lítio do propionato de BHT (48) e 2-metilvaleraldeído (Esquema XXXIX) é um bom exemplo de preferência diastereofacial em direção ao aldol-Felkin (79a), embora a proporção de cerca de 2:1 seja relativamente baixa.



ESQUEMA XXXIX

A análise destes resultados através da representação tridimensional do modelo de Felkin-Anh (Esquema XL), recentemente apresentada por Roush⁶⁹, mostra que na estrutura de transição IX o grupo carbonila está alinhado syn ao substituinte α -metil e, a ligação C-C que está se formando encontra-se anti ao substituinte de maior volume estérico que, adicionalmente, possui orbital σ^* de energia mais baixa⁷⁰.

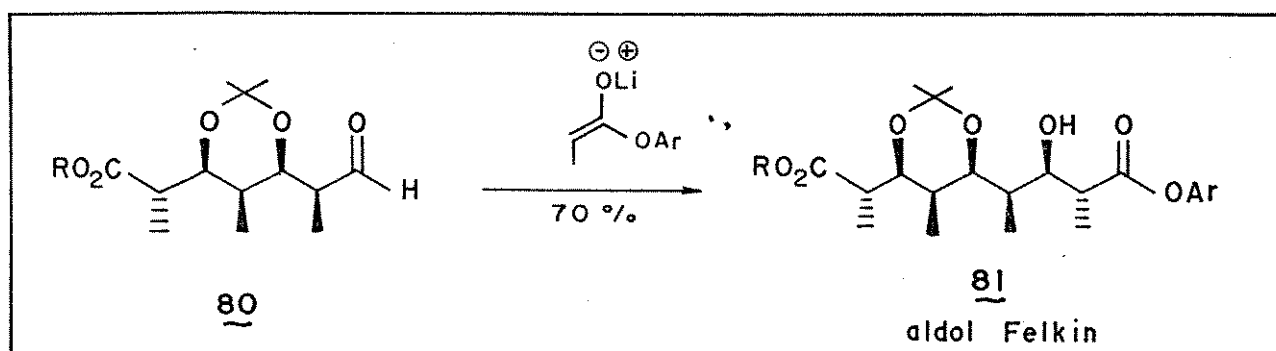


ESQUEMA XL

Examinando-se as relações estéricas nos estados de transição IX e X, observa-se no primeiro, três interações pentano-gauche⁷¹, sendo duas $\text{Me} \longleftrightarrow \text{H}$ e uma $\text{Me} \longleftrightarrow \text{Me}$, e embora a estrutura de transição X, denominada anti-Felkin por fornecer diastereoisômeros não previstos por este modelo, também possua três interações pentano-gauche ($\text{Me} \longleftrightarrow \text{H}$;

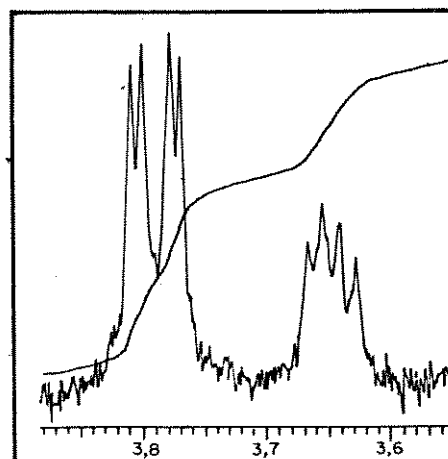
$R \leftrightarrow H$; $R \leftrightarrow Me$), certamente a interação $R \leftrightarrow Me$ promove uma desestabilização maior no $ET^{\ddagger}$ anti-Felkin do que a interação $Me \leftrightarrow Me$ no $ET^{\ddagger}$ IX, mas não o suficiente para direcionar fortemente a reação no sentido do aldol-Felkin.

O efeito estérico pode ser melhor apreciado quando o grupo R é bastante volumoso. Um exemplo significativo é a obtenção de 81 como único produto (Esquema XLI) na reação aldol realizada por Tamm e col⁷², durante um estudo para a síntese da rifamicina, empregando o aldeído 80.

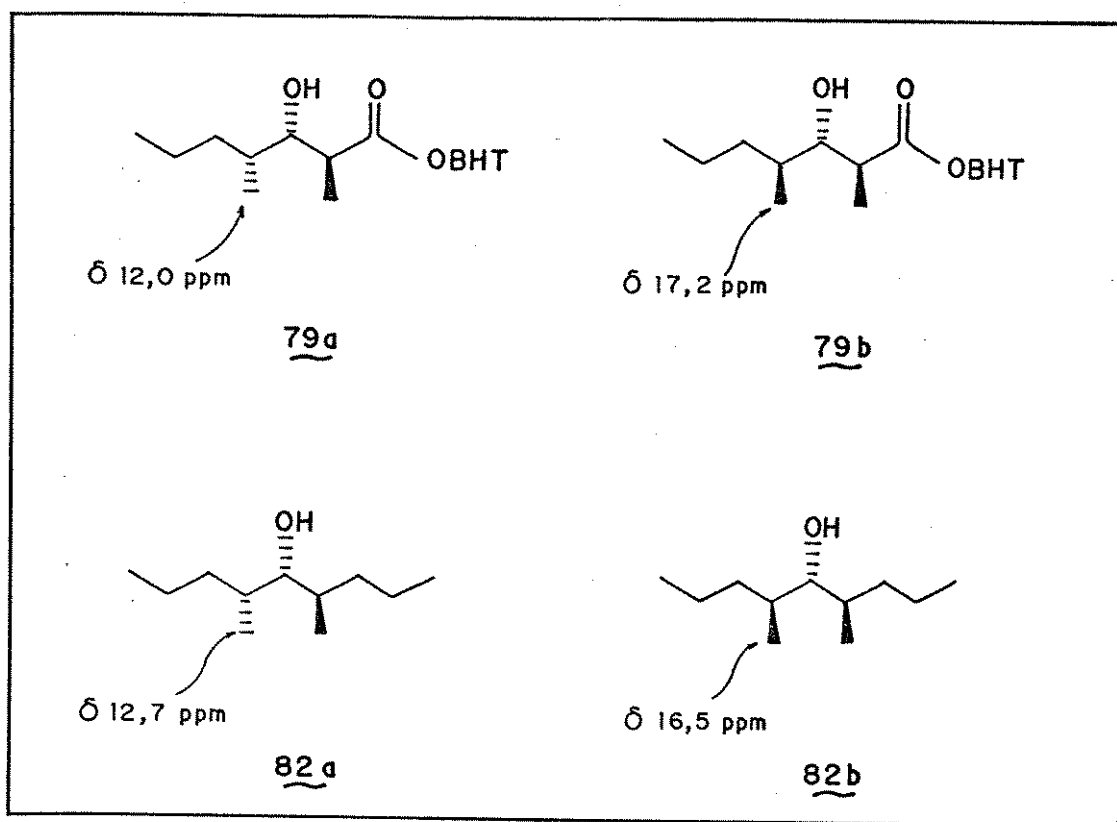


ESQUEMA XLI

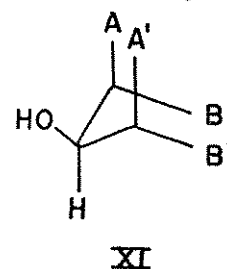
A proporção de 2:1 para os aldóis 79a e 79b foi estimada através do integração do próton carbinólico no espectro de ^1H -RMN onde produto majoritário apresenta um duplo dublete a δ 3,80 ppm ($J=8,7$ e $3,0$ Hz) e no aldol anti-Felkin (79b) como um multiplete a δ 3.66 ppm. A atribuição da estereoquímica relativa foi feita inicialmente através dos deslocamentos químicos no espectro de ^{13}C -RMN que apresenta diferença bastante sensível para o grupo metila ligado a C(4). Usando-se como modelo os álcoois 82a e 82b⁷³ observam-se valores



bastante similares para o deslocamento químico deste carbono.

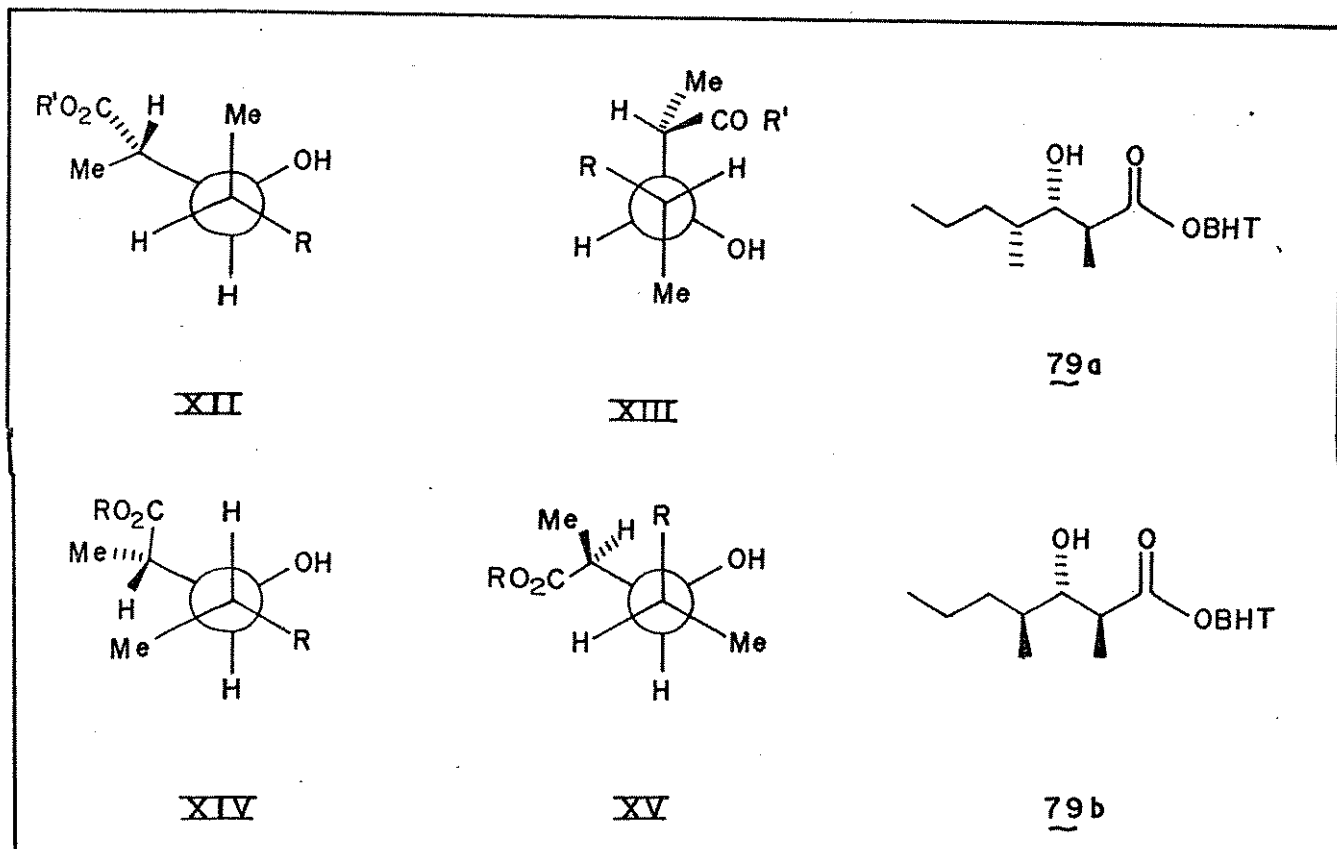


Como já citado, uma das influências dominantes no deslocamento químico de um carbono é de natureza estérica e se refere a interações com átomos situados na posição γ , efeito γ -gauche de proteção. A utilização do modelo proposto por Whitesell⁷³ para a determinação da estereoquímica relativa em compostos com três centros assimétricos contíguos em sistemas acíclicos (XI), onde um dos substituintes em ambos os pares A-A' e B-B' deve ser hidrogênio para se evitar interações estéricas, permite que apenas dois conformeros possuam população significativa.



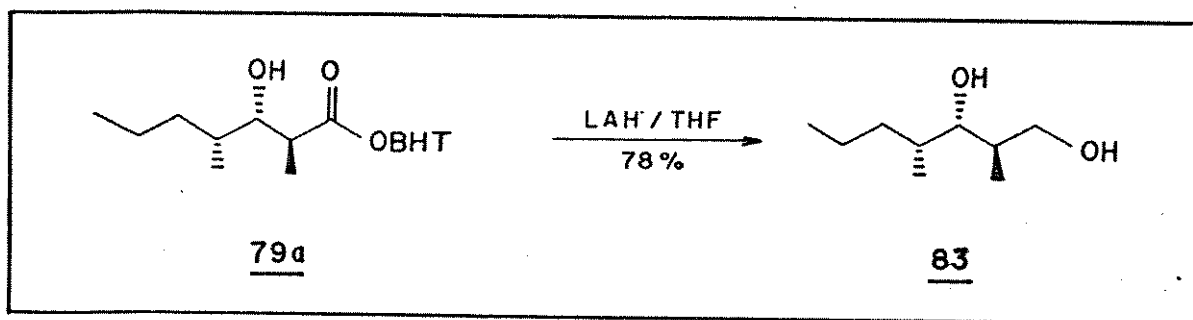
Uma análise das interações presentes nos aldóis diastereoisoméricos **79a** e **79b** mostra que o grupo metil em C(4) de **79a** possui três interações γ -gauche: $\text{Me} \leftrightarrow \text{OH}$ e $\text{Me} \leftrightarrow \text{CHMeCO}_2\text{R}$ em XII e $\text{Me} \leftrightarrow \text{OH}$

em XIII. Em contrapartida, para 79b apenas duas destas interações são observadas $CMe \longleftrightarrow CHMeCO_2R$ em XIV e $Me \longleftrightarrow OH$ em XV, nos dois conformêros possíveis.



Desta forma, o efeito γ -gauche sobre o grupo metil de C(4) se manifesta mais fortemente em 79a causando uma proteção de cerca de 5,0 ppm com relação ao mesmo carbono de 79b.

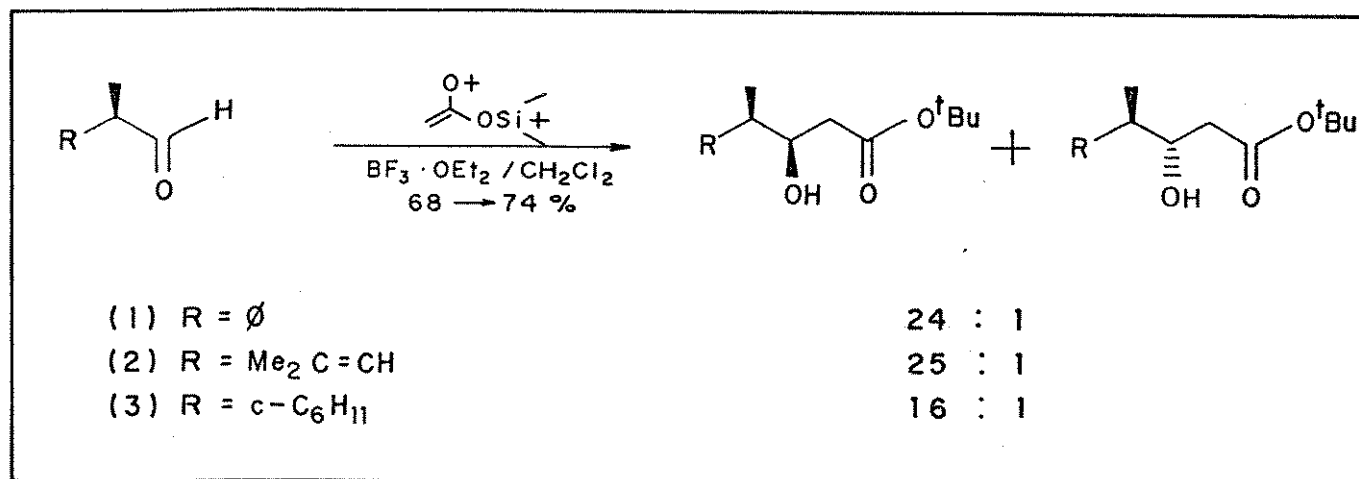
Neste ponto, é interessante mostrar que foi possível confirmar a atribuição da estereoquímica relativa através de separação cromatográfica utilizando-se coluna LOBAR[®] (40-63 μ m), onde o produto majoritário, após redução com LAH, forneceu o diol 83 (Esquema XLII) que possui deslocamentos químicos e constantes de acoplamento no espectro de 1H -RMN (E-32) concordantes com o mesmo álcool descrito na literatura⁷⁴.



ESQUEMA XLII

- utilização de sililcetenacetals

Um extenso estudo envolvendo adição de sililcetenacetals^{63a} a aldeídos com faces diastereotópicas, catalisada por ácido de Lewis, foi desenvolvido por Heathcock e Flippin^{63b} (Esquema XLIII). Excelente diastereosseletividade facial foi obtida quando empregaram aldeídos α -alquil-substituídos contendo uma insaturação β,γ (Entrada 1 e 2) ou

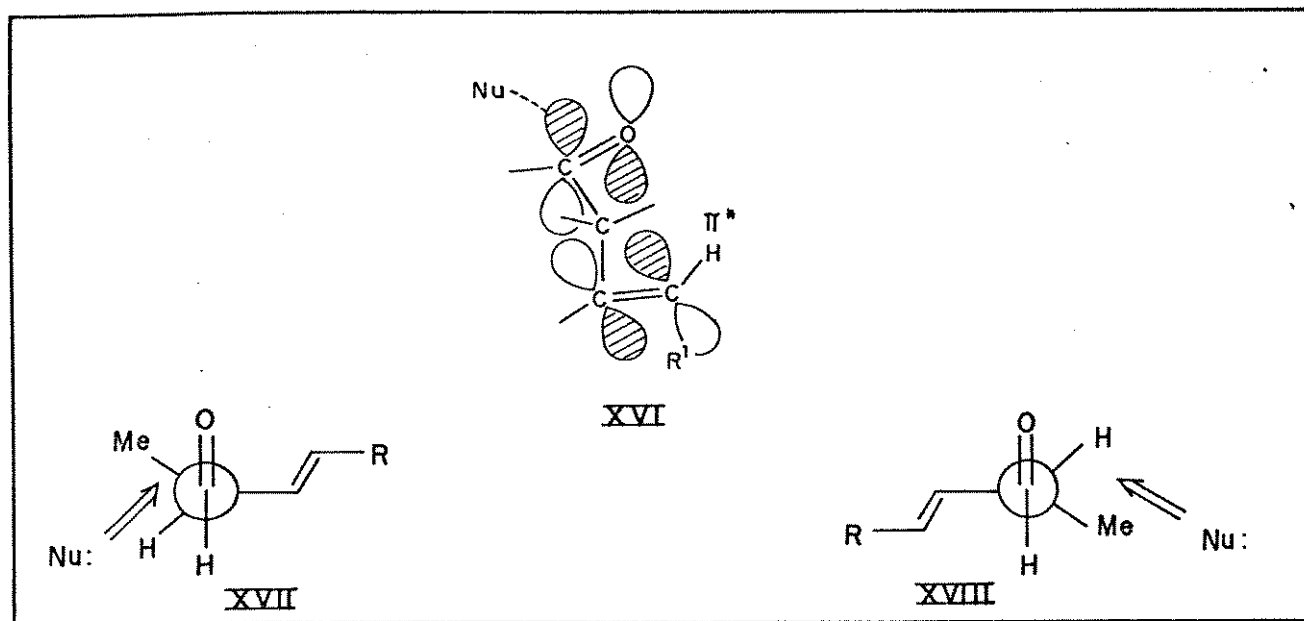


ESQUEMA XLIII

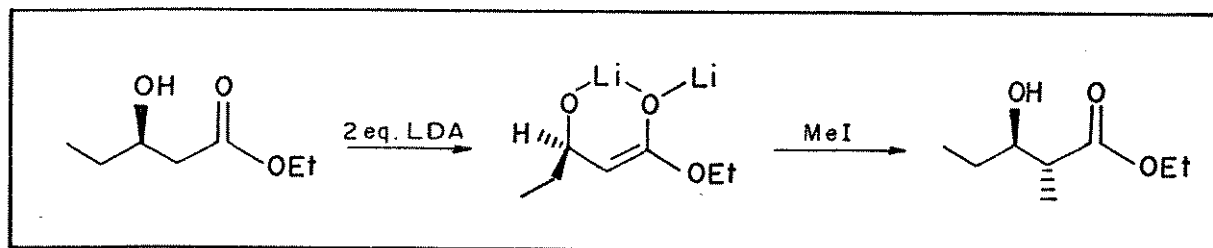
quando o grupo R era bastante volumoso (Entrada 3).

Neste caso, novamente o uso de um modelo do tipo Felkin para o estado de transição tem sido proposto para explicar estes

resultados⁷⁵. Sato e col.⁷⁶ têm sugerido que aldeídos β,γ -insaturados fornecem um alto grau de seletividade facial pela existência de uma interação entre os orbitais $\pi^*_{C=O} - \pi^*_{C=C}$ (XVI) que torna o ET^z XVII mais estável com relação ao ET^z XVIII, onde não é possível esta interação.



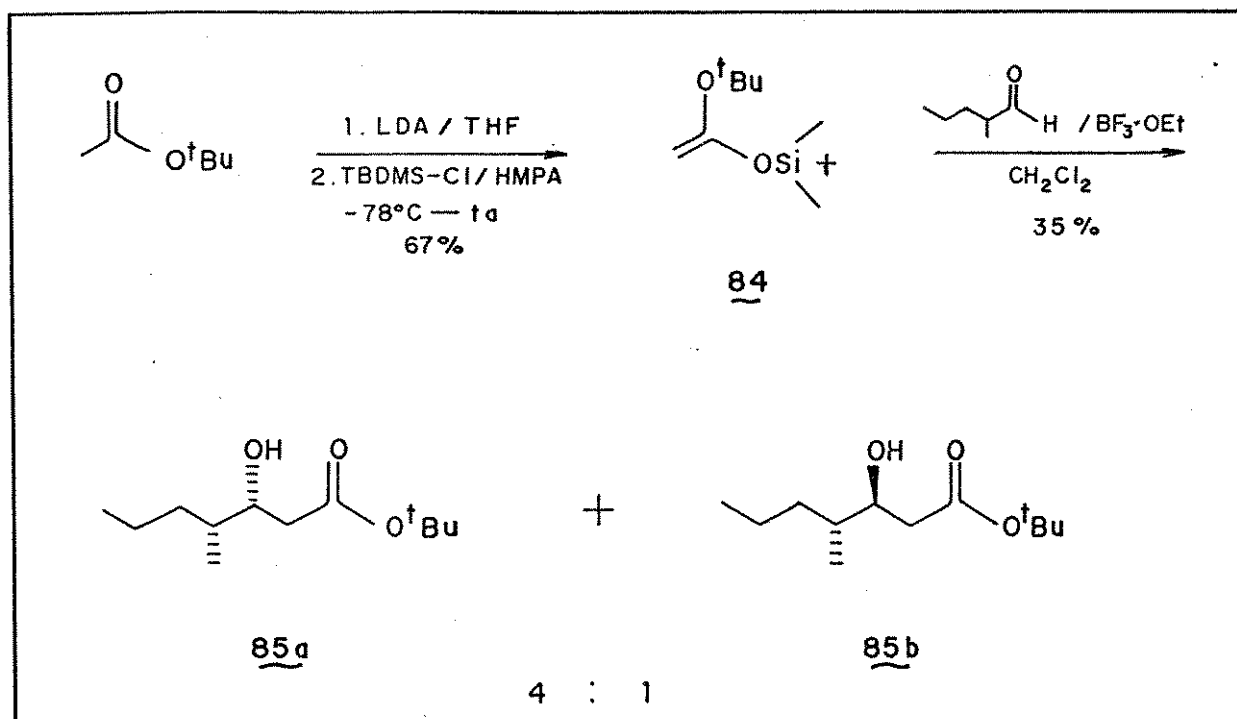
O emprego desta metodologia, que resulta num aldol com dois centros já estabelecidos, mostrou-se bastante atraente para a síntese de (+)-1, em vista da possibilidade de se introduzir o terceiro centro assimétrico via alquilação de Fráter⁷⁷ que fornece o produto anti em C(2)-C(3) (Esquema XLIV), sendo esta a relação estereoquímica desejada.



ESQUEMA XLIV

Desta forma, realizou-se inicialmente a adição do

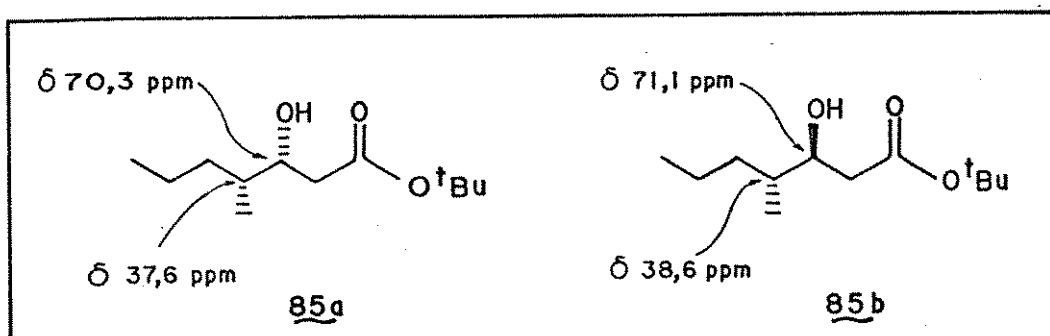
sililcetenacetol 84 ao α -metilvaleraldeído, sob catálise de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema XLV), visando uma avaliação do grau de seletividade facial obtida quando o grupo R no aldeído se apresenta como uma cadeia alifática não substituída.



ESQUEMA XLV

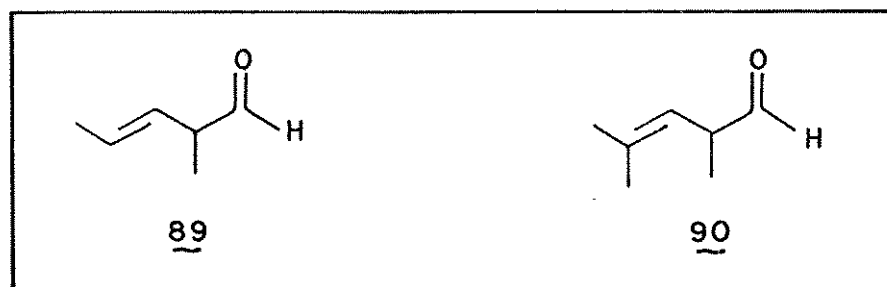
A proporção de 4:1 para os aldóis diastereoisoméricos 85a e 85b foi estimada através de cromatografia gasosa e sua caracterização foi feita com base em seus dados espectroscópicos. O espectro de massa apresenta íon molecular a m/e 216 e no espectro de infravermelho observa-se absorções a 3490 e 1725 cm^{-1} correspondentes a função hidroxila e carbonila de grupo éster, respectivamente (E-37).

A atribuição da estereoquímica relativa por ^{13}C -RMN foi dificultada pela pequena diferença nos deslocamentos químicos observada para os carbonos assimétricos e a ausência de modelos que permitissem uma comparação precisa.



Estudos comparativos empregando-se enolatos de lítio e sililcetenacetais como nucleófilos na adição aos mesmos aldeídos com faces diastereotópicas mostram uma tendência a favor da formação do aldol Felkin, embora no segundo caso com maior seletividade^{6a}. Estes resultados podem ser empregados como um reforço na argumentação de que o aldol **85a** seja o majoritário quando compara-se a adição do enolato de lítio de **48** ao α -metilvaleraldeído (cf. Esquema XXXIX, p. 45) onde, embora a diastereosseletividade simples também esteja operando, o favorecimento do aldol-Felkin foi exaustivamente comprovado.

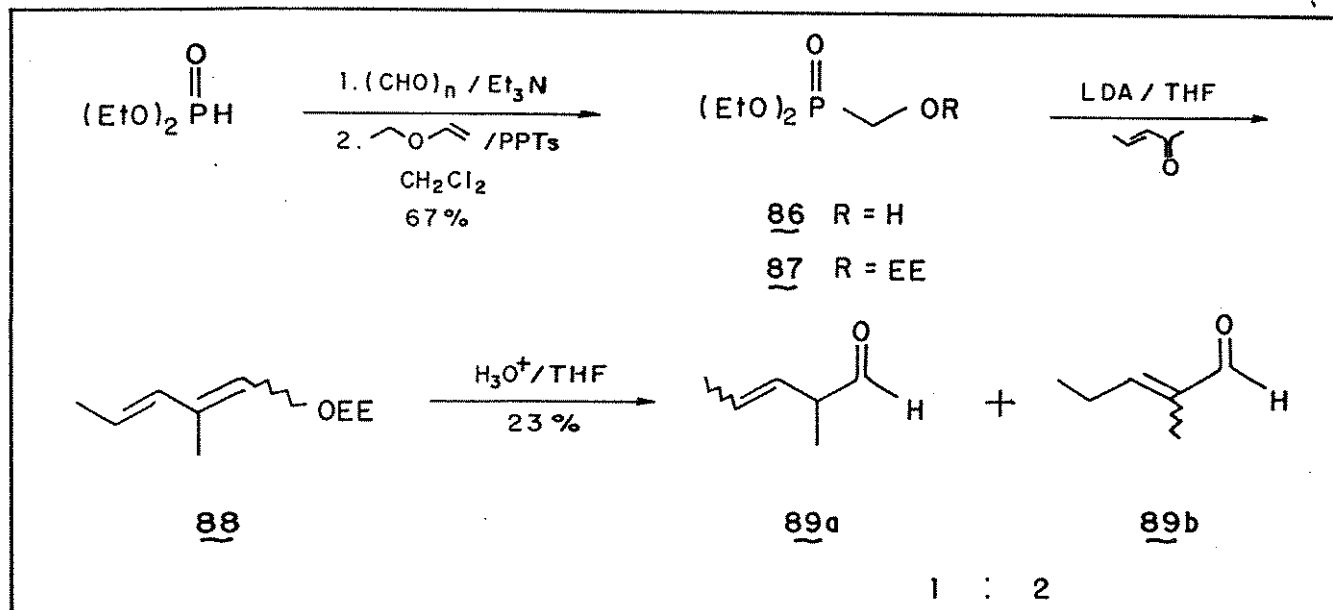
Assim, o emprego de um aldeído com uma insaturação na posição β,γ mostrou-se como uma possibilidade para o controle estereoquímico do grupo metila em C(1'), embora uma análise cuidadosa da estrutura de **89** apontasse algumas dificuldades na sua preparação. Como pode-se notar, este composto é termodinamicamente pouco



favorecido com relação a seu isômero α,β -insaturado que, além da conjugação com o grupo carbonila, produz uma olefina trissubstituída.

Adicionalmente, era conhecido que a preparação do composto análogo 90⁷⁸, fornecia uma mistura contendo 10% de seu isômero α,β -insaturado.

A primeira rota sintética investigada⁷⁸ - envolveu a preparação do fosfonato 87 (Esquema XLVI) para posterior homologação do grupo $-\text{CH}_2\text{OEE}$ a 3-penten-2-ona via reação de Wittig-Horner. A desproteção do dieno 88 em meio levemente ácido ($\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/10\text{h}/\text{ta}$)

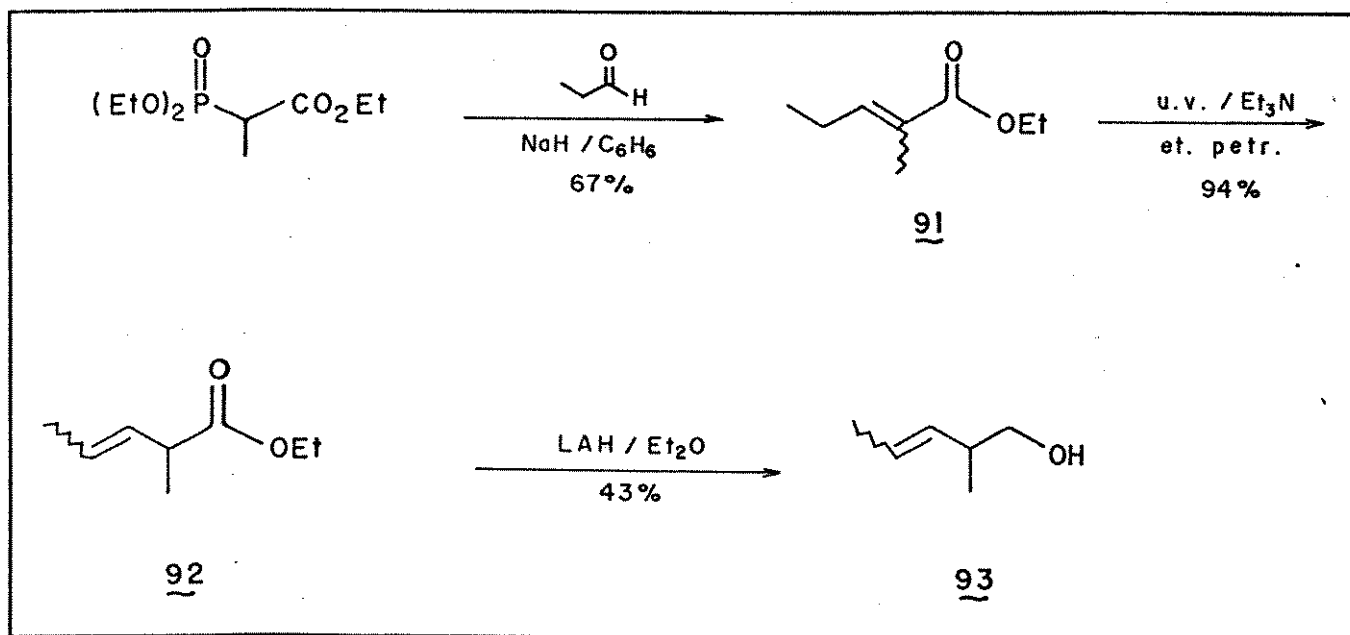


ESQUEMA XLVI

foi suficiente para promover a equilibração do aldeído assim formado, fornecendo uma mistura de 2:1 a favor do isômero α,β -insaturado. Esta proporção foi estimada através da integração no espectro de ^1H -RMN (E-41), dos prótons olefínicos que se apresentam como um triplete largo a 6,38 ppm para 89b e como um multiplete a 4,96 ppm para 89a.

Desta forma, procurou-se alternativas para a síntese de 89a onde fossem evitadas condições para o favorecimento do equilíbrio na etapa final. O emprego de fotodesconjugação⁷⁹ do éster α,β -insaturado 91 (Esquema XLVII), através de radiação ultravioleta, produziu sua

conversão em cerca de 92%, ao isômero β,γ -insaturado 92.



ESQUEMA XLVII

A desconjugação da olefina foi monitorada por cromatografia gasosa, o que possibilitou acompanhar a diminuição dos picos correspondentes à mistura E/Z de 91 (Fig. IIIa, $\text{RT} = 3,88$ e $4,94$) e o aparecimento dos sinais com menor tempo de retenção do produto β,γ -insaturado (Fig. IIIb, $\text{RT} = 3,62$ e $3,76$, 9 h de irradiação) até a sensível diminuição dos sinais referentes ao éster de partida

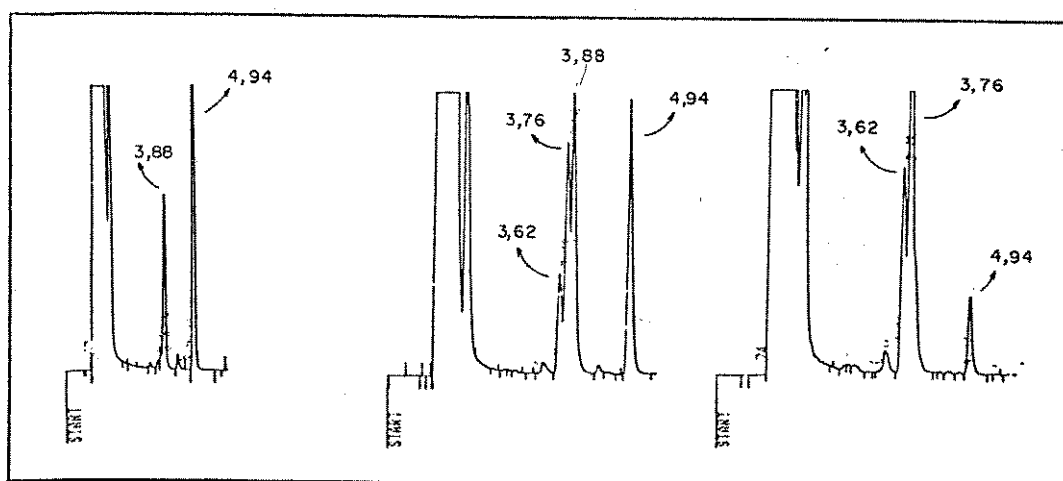


FIGURA III

(Fig. IIIc, 19 h de irradiação). Também a análise comparativa do deslocamento químico do próton olefínico em 91 (δ 6,60 ppm) mostra uma sensível proteção para 92 desconjugado (δ 5,32 ppm).

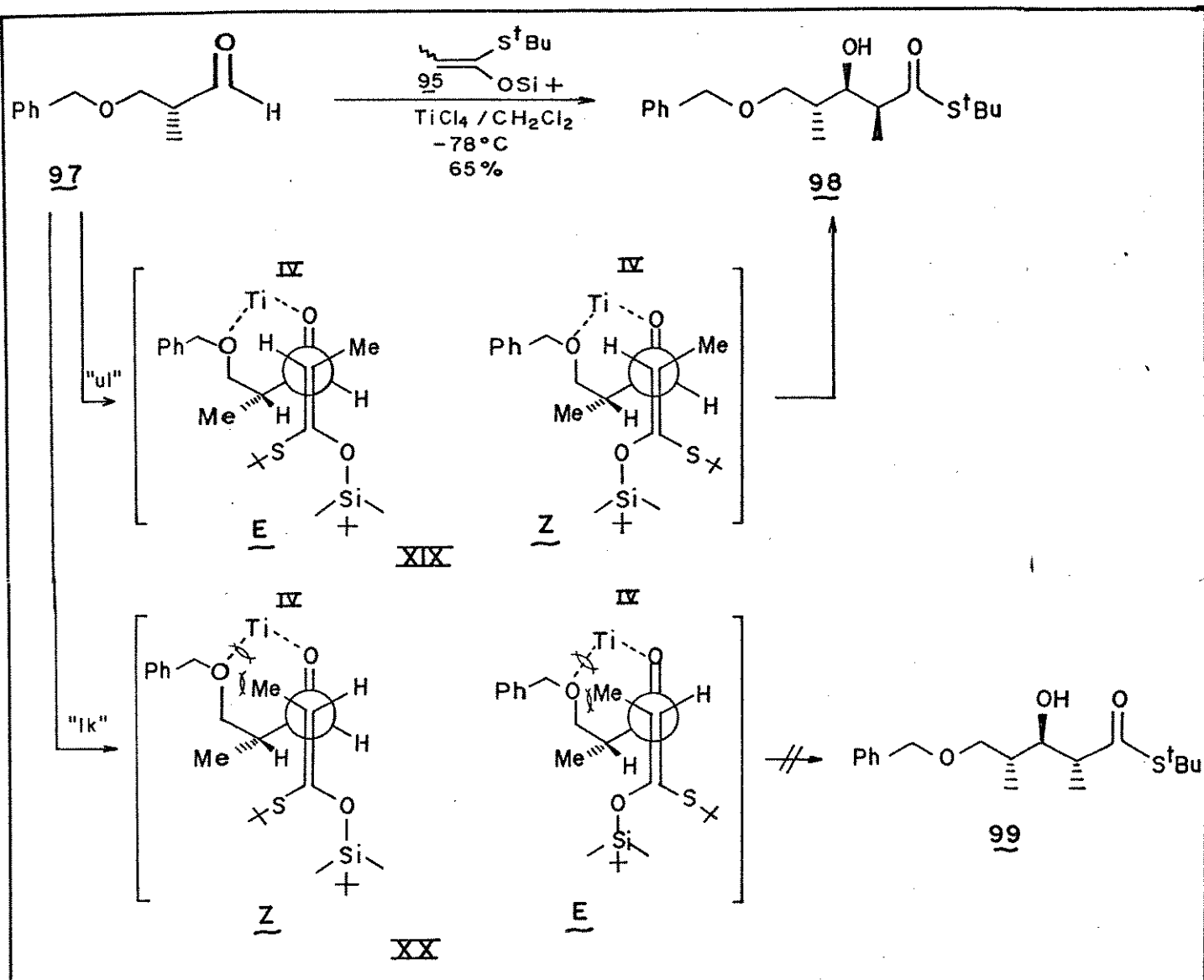
O passo seguinte consistiu na conversão de 92 ao álcool correspondente onde pretendia-se em seguida sua oxidação através de um método brando, mas a volatilidade de 93 (Esq. XLVIII) desestimulou o emprego desta rota como um todo, diante da dificuldade na preparação de um dos reagentes de partida, ou seja, o aldeído β,γ -insaturado.

- emprego de sililcetenotioacetais

Gennari e col.⁸⁰ demonstraram que sililcetenotioacetais (SCTA) em adições a α -metil- β -alcoxialdeídos forneciam uma alta seletividade diastereofacial empregando-se ácidos de Lewis capazes de promover quelação (TiCl_4 e SnCl_4) e, a utilização de derivados de tiopropionatos conduziam a alta diastereosseletividade simples, independente da geometria do SCTA.

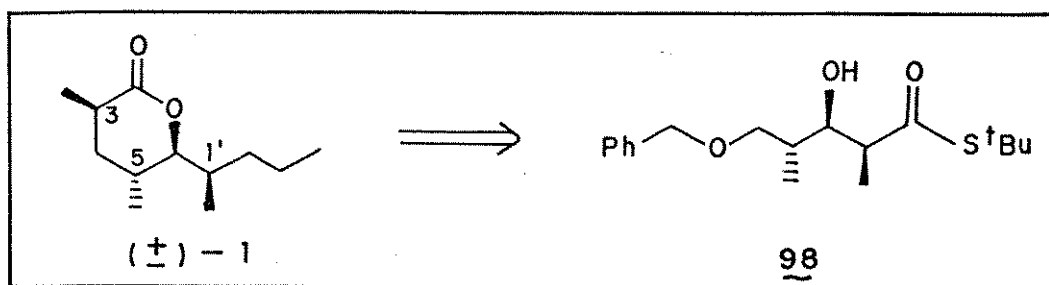
Esta estereoconvergência pode ser entendida a partir de um estado de transição acíclico no qual apenas a aproximação unlike⁴¹ é possível (XIX Z e XIX E). A aproximação do SCTA com a face oposta (like) implica em interações gauche do grupo metila desfavorecendo os ET^{Z} XX Z e XX E (Esquema XLVIII)

A possibilidade de utilização desta metodologia na síntese do ($\pm$)-1 se deve a bifuncionalidade do aldol formado. Como pode-se notar a estereoquímica obtida em 98 corresponde àquela de C(3), C(6) e

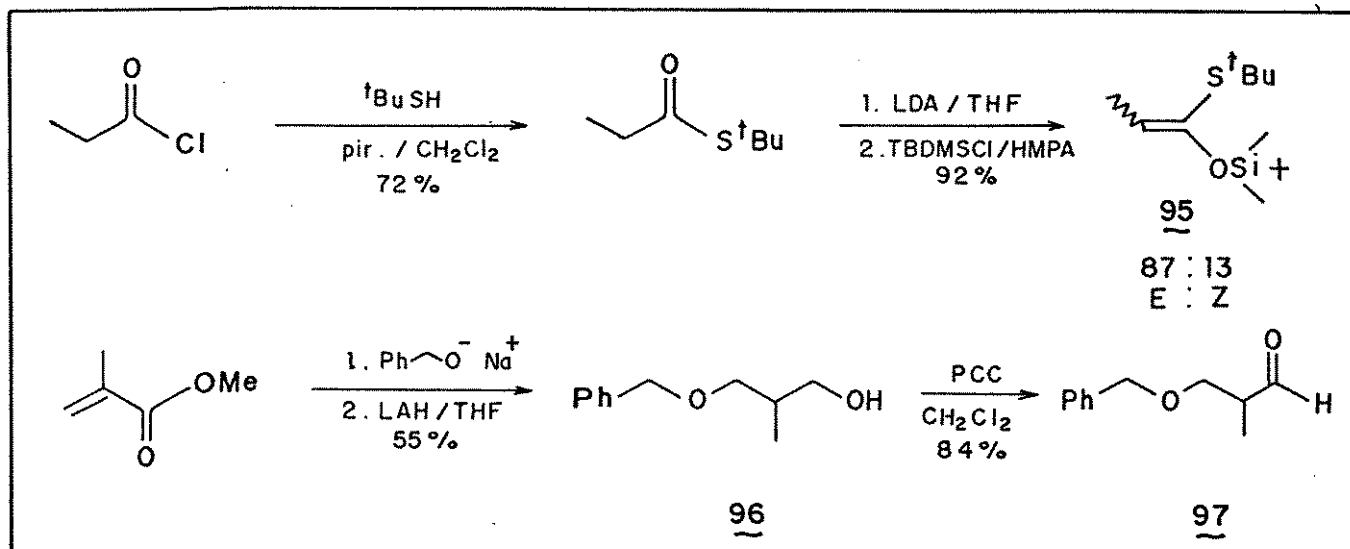


ESQUEMA XLVIII

C(1') do invictolídeo restando o acoplamento de dois carbonos em C(1) de 98 para a formação da cadeia lateral.



O sililcetenotioacetal 95 foi preparado em duas etapas em 66% de rendimento (Esquema XLIX), fornecendo uma proporção de 87:13 a favor do isômero E, avaliada pela integração do próton olefínico no espectro de ^1H -RMN (E-45). O aldeído 97 foi obtido através da adição de Michael do ânion benzilóxido ao metacrilato de metila, seguida da redução da mistura dos ésteres metílico e benzílico com posterior oxidação do álcool correspondente (96) (Esquema XLIX).

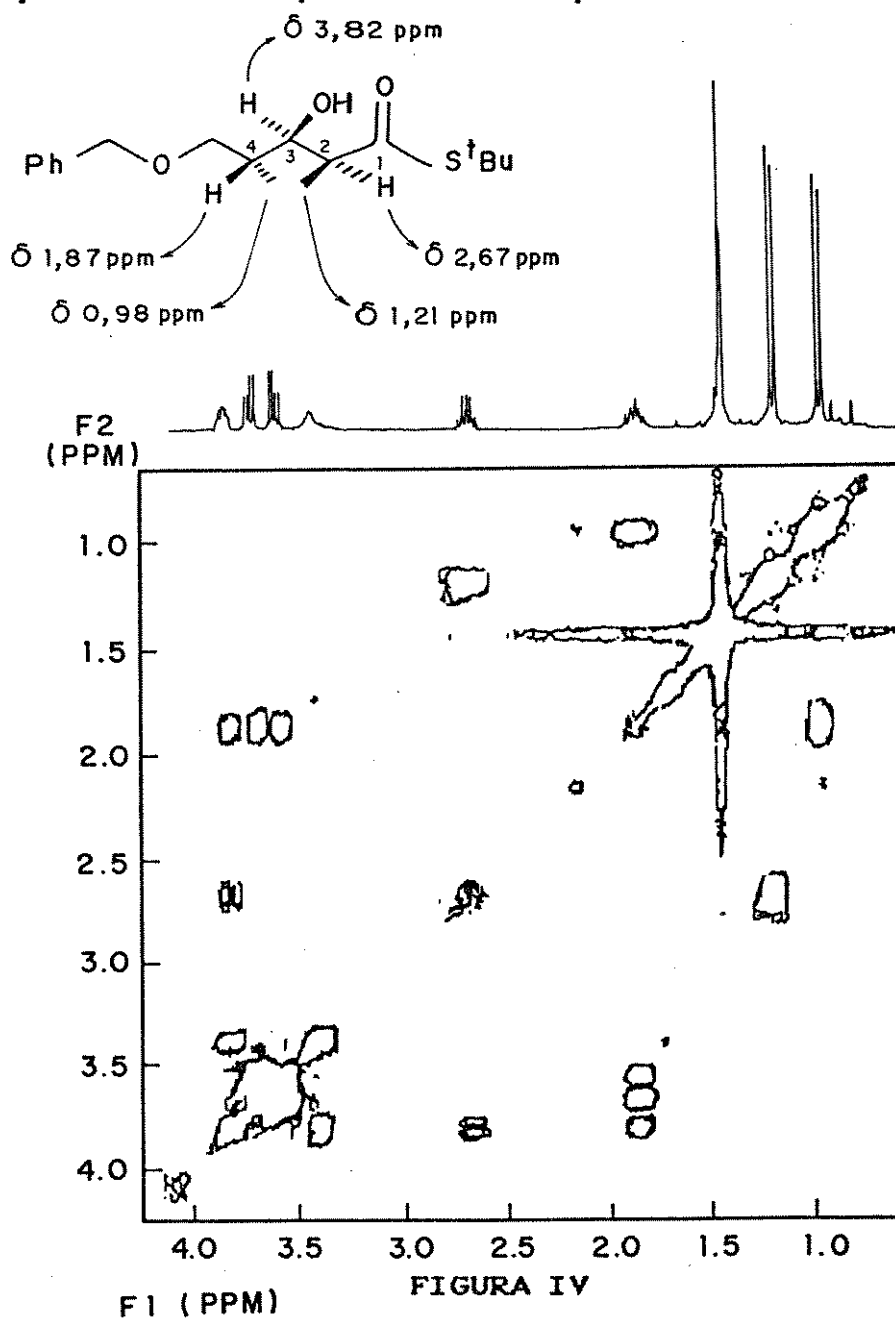


ESQUEMA XLIX

A condensação entre SCTA 95 e o β -benziloxialdeído 97, empregando TiCl_4 , ocorreu em 65% de rendimento (Esquema XLVIII, p. 57) fornecendo o aldol 98 como um único diastereoisômero mostrado no espectro de ^{13}C -RMN (E-49) e na análise por cromatografia gasosa (E-51). A caracterização de 98 foi feita a partir de seus dados espectroscópicos onde o espectro de infravermelho apresenta uma banda de absorção a 1675 cm^{-1} característica de carbonila de tioéster (E-50). O espectro de massa não apresenta ion molecular e a fragmentação mais representativa se refere aos cátions benzílico e t butílico presentes na molécula.

Embora a análise do espectro de ^1H -RMN, combinada com o restante dos dados espectroscópicos, confirmasse a estrutura proposta, o emprego do espectro de correlação homonuclear de deslocamentos químicos (COSY)⁸¹, permitiu que se atribuisse a posição dos prótons dos três centros assimétricos incluindo os grupos metila.

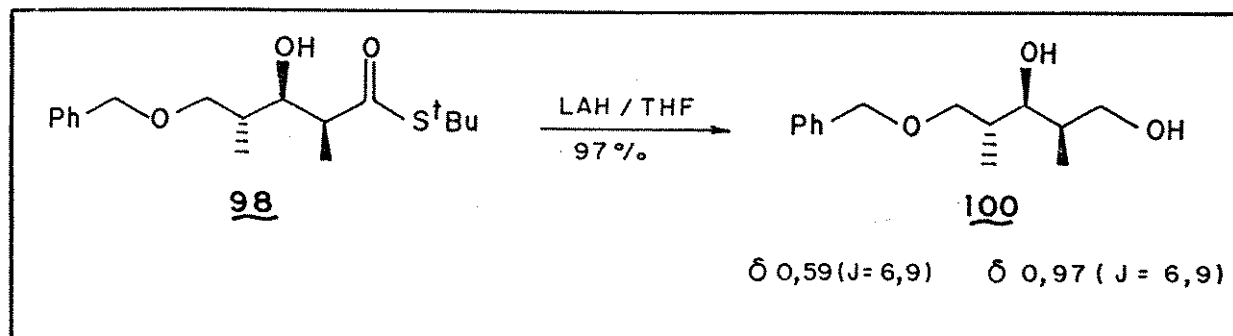
A Fig. IV mostra o gráfico de contornos da região onde os prótons em questão estão presentes. A partir do deslocamento químico



do próton metínico na posição α ao grupo carbonila, que como é bem estabelecido se situa em torno de 2,5 ppm para hidrogênio em carbono terciário^{46a} foi possível estabelecer a posição do próton carbinólico a 3,82 ppm e também seu acoplamento com o grupo metil mais desprotegido a 1,21 ppm. A partir da definição do próton carbinólico determina-se seu acoplamento com o próton metínico em C(4) e este por sua vez está ligado ao mesmo carbono que o grupo metil mais protegido.

- atribuição da estereoquímica relativa do aldol 98

Numa primeira etapa, a atribuição da estereoquímica relativa dos três centros assimétricos formados na reação entre o SCTA 95 e o aldeído 97, foi realizada a partir dos deslocamentos químicos dos grupos metila no espectro de ^1H -RMN do diol correspondente 100 (Esquema L).

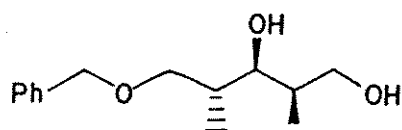


ESQUEMA L

Durante o desenvolvimento desta metodologia, Gennari e col.⁸⁰ prepararam três dos quatro possíveis diastereoisômeros de 100 e atribuíram a relação estereoquímica baseados no trabalho que Kishi e Nagaoka⁸² realizaram durante a síntese da rifamicina. O Esquema LI mostra uma comparação dos deslocamentos químicos dos grupos metila dos centros assimétricos onde algumas discrepâncias entre os dois

trabalhos podem ser observadas. Adicionalmente, os dióis 100a e 100d apresentam valores bastante similares para estes deslocamentos.

Kishi 1981⁸²

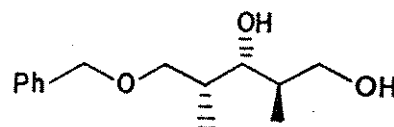


100a

δ 0,55 (J = 6,9) δ 0,98 (J = 6,9)

[δ 0,58 (J = 6,9) δ 1,00 (J = 6,9)]

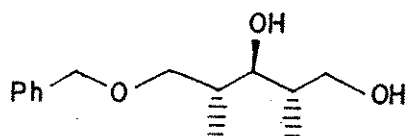
[Gennari 1986]⁸⁰



100b

δ 0,57 (J = 6,9) δ 0,97 (J = 6,9)

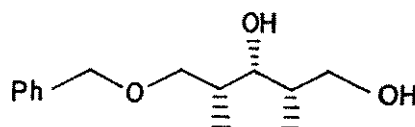
[δ 0,75 (J = 6,9) δ 0,98 (J = 7,5)]



100c

δ 0,84 (J = 6,9) δ 0,86 (J = 6,9)

[δ 1,00 (J = 6,6) δ 1,09 (J = 6,6)]

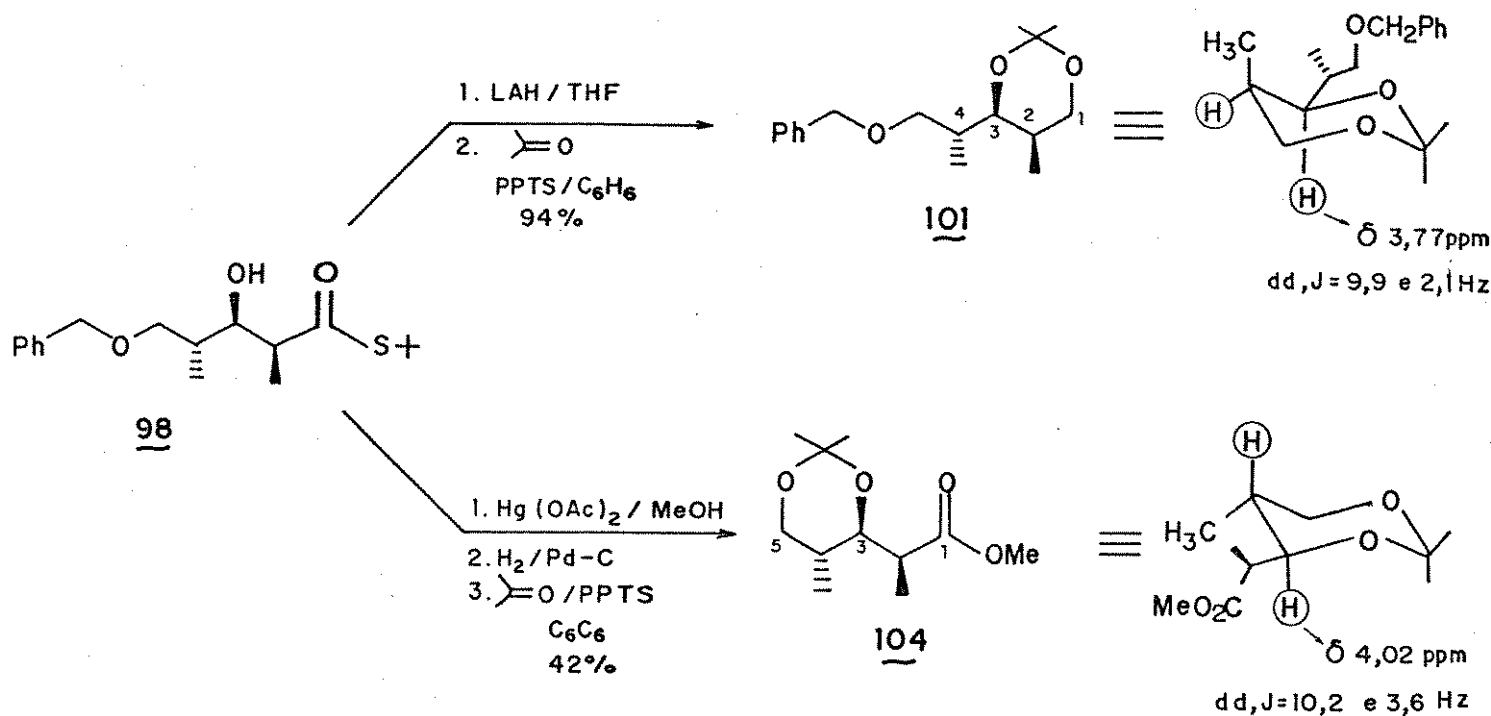


100d

δ 0,55 (J = 6,9) δ 0,93 (J = 6,9)

ESQUEMA LI

A maneira encontrada para se confirmar a relação diastereomérica nestes três centros consistiu na conversão dos dois possíveis dióis, a partir de 98, aos acetonídeos correspondentes (Esquema LII). Como o sistema agora é rígido a atribuição através das constantes de acoplamento do próton carbinólico com o próton metínico de cada anel conduz à informação desejada⁷⁴. No caso do acetonídeo 101 observa-se um duplo dublete a δ 3,77 ppm com J=9,9 e 2,1 Hz (E-54) indicando uma relação cis (ax - eq) entre H₃—H₂. Em contrapartida, no acetonídeo 104 o próton carbinólico apresenta-se como um duplo dublete a δ 4,02 ppm com J=10,2 e 3,6 Hz (E-60) onde se atribui a constante de acoplamento de maior valor a relação axial-axial entre



ESQUEMA LII

Novamente, para os acetonídeos **101** e **104** utilizou-se o espectro de correlação homonuclear de deslocamentos químicos (COSY)⁸¹ que permitiu determinar a posição dos prótons metínicos confirmando as relações propostas a partir das constantes de acoplamento.

No caso do acetonídeo **101** o espectro de ^1H -RMN apresenta quatro conjuntos distintos na região 3,4 a 4,6 ppm correspondentes aos prótons carbinólicos presentes na molécula (Fig. V). Os quatro sinais em campo mais baixo mostram um sistema AB correspondente aos prótons benzílicos e o conjunto em campo mais alto representando a porção AB de um sistema ABX que, em princípio, foi atribuído ao $-\text{CH}_2$ carbinólico em C(5). Por exclusão, os sinais restantes pertenciam ao próton

carbinólico do centro assimétrico que se mostra como um duplo dublete e o $-\text{CH}_2$ carbinólico do acetonídeo que, por inspeção, apresenta-se como a porção AM de um sistema AMX.

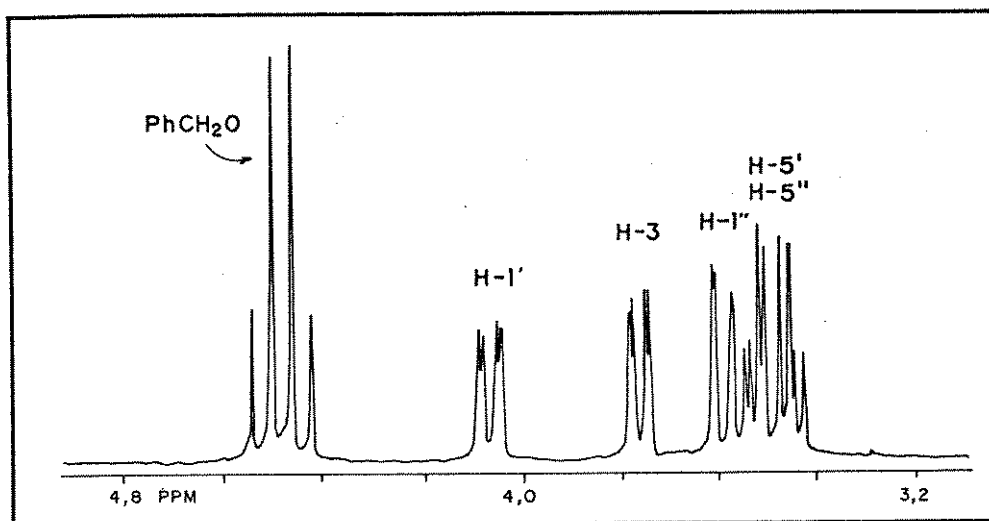


FIGURA V

Analisando-se o gráfico de contornos nesta região (Fig. VI), observa-se que o duplo dublete a δ 4,07 ppm está acoplado ao duplo dublete a δ 3,59 ppm e ao próton metínico mais protegido, sugerindo que esta seja a porção AM do conjunto AMX dos prótons em C(1) e, portanto, o duplo dublete a 3,77 ppm com constantes de acoplamento 9,9 e 2,1 Hz corresponda ao próton carbinólico em C(3), sugerindo um acoplamento cis (ax - eq) para H_2 e H_3 .

Já para o acetonídeo 104 a atribuição dos deslocamentos químicos e posterior estabelecimento das constantes de acoplamento relacionadas foi bastante simples. O ponto de partida foi o próton metínico α ao grupo carbonila que se apresenta como um sistema AX_2 a δ 2,65 ppm com $J = 7,2$ e $3,6$ Hz (E-60). A partir do gráfico de contornos

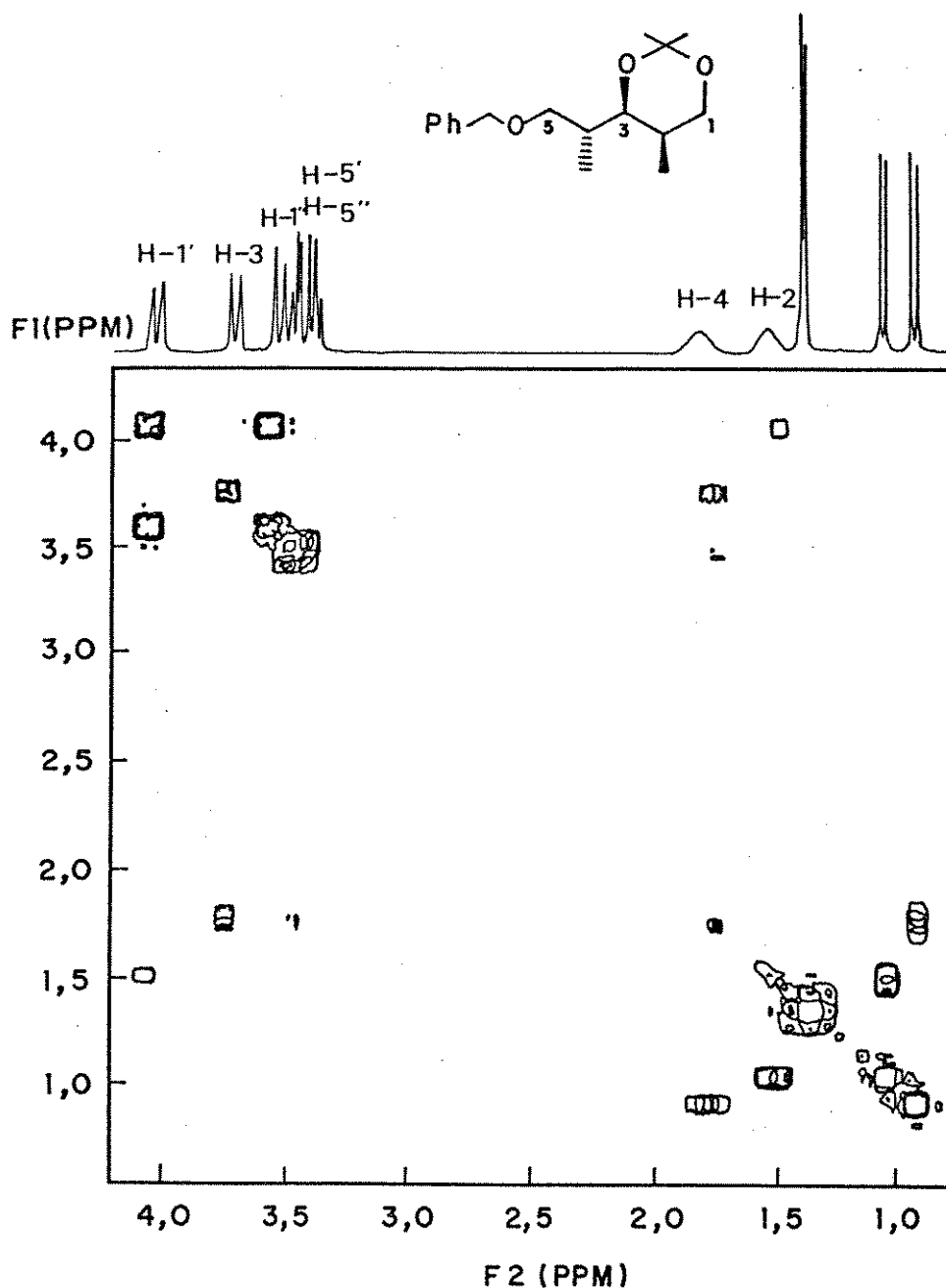


FIGURA VI

mostrado na Fig. VII observa-se seu acoplamento com o próton carbinólico a δ 4,02 ppm que se apresenta como um duplo dublete com constantes de acoplamento $J=10,2$ e $3,6$ Hz.

Desta forma, pode-se sugerir que a constante $J=10,2$ Hz seja referente ao acoplamento trans (ax - ax) entre H₃-H₄ confirmando a

estereoquímica obtida no aldol 98 (cf Esquema LII, p. 62).

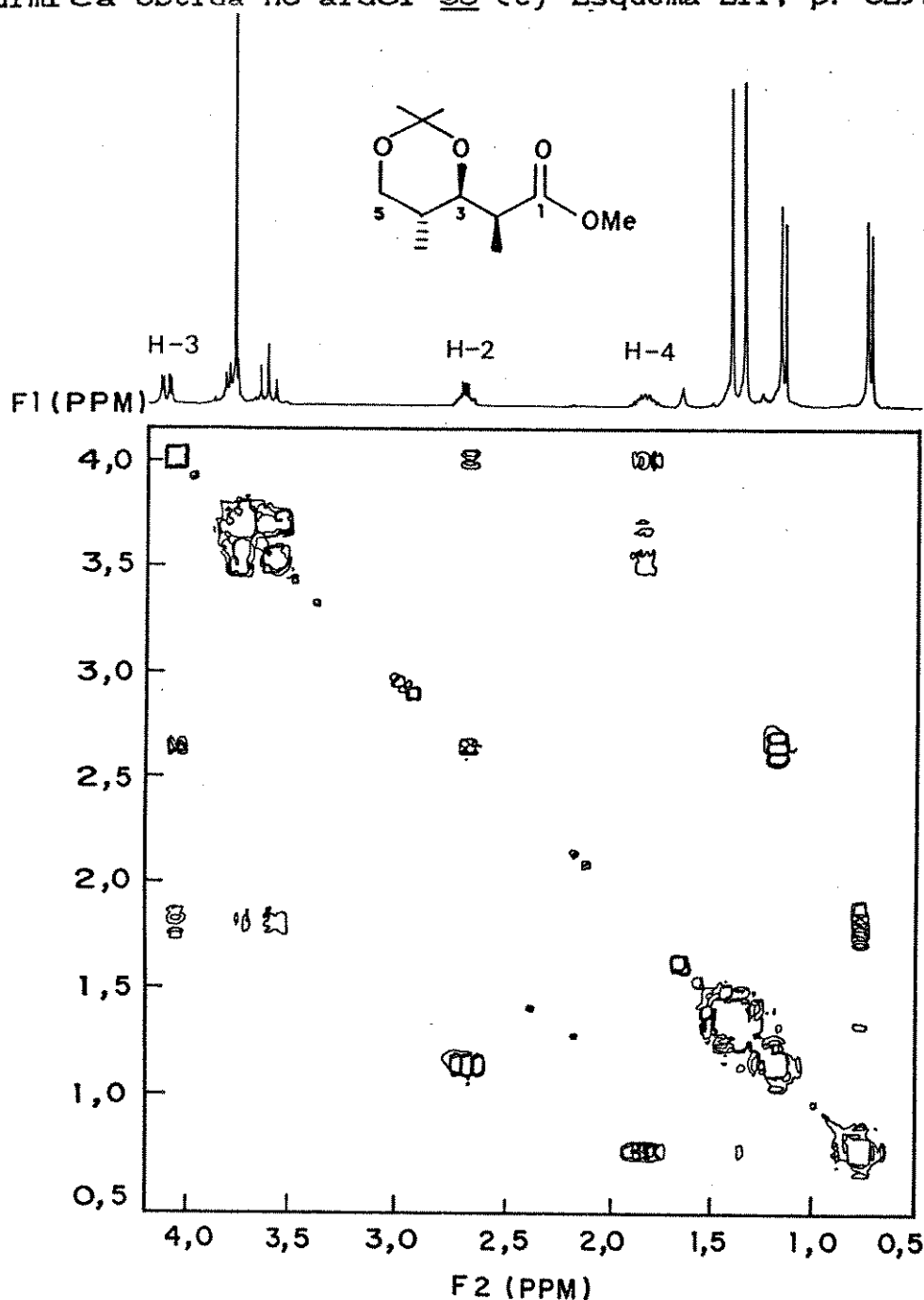
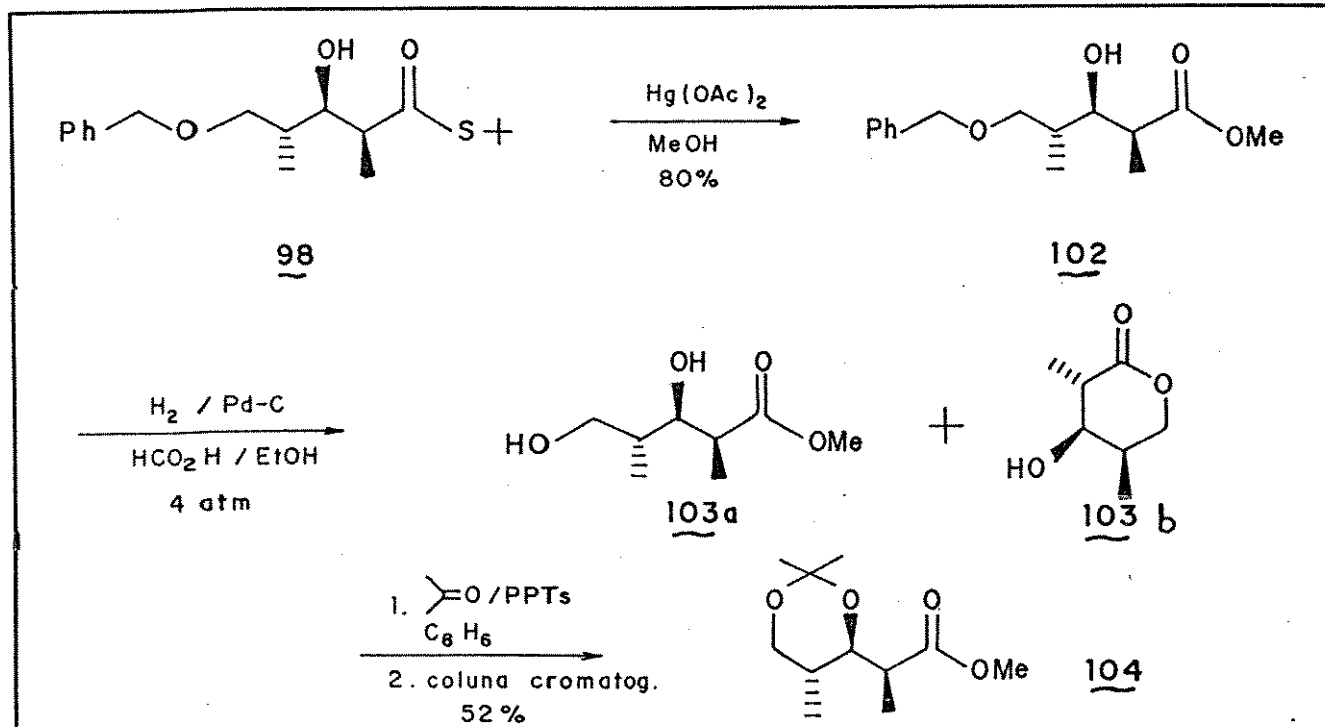


FIGURA VII

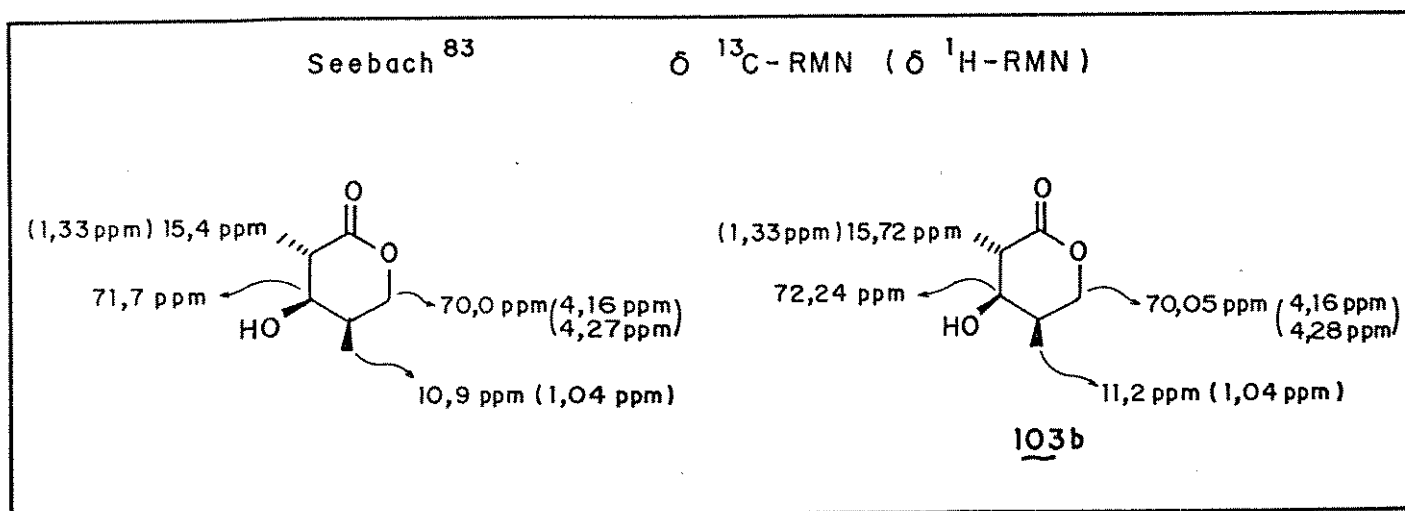
Neste ponto, vale mostrar que durante a preparação do acetonídeo 104 (Esquema LIII) na etapa de hidrogenólise do grupo benzil em 102, além do produto desejado 103a um outro composto estava presente numa proporção minoritária (E-58 e E-59).

A primeira sugestão para sua estrutura foi a lactona 103b, pois a utilização de ácido fórmico como catalisador na hidrogenólise, pode provocar a lactonização do δ -hidroxiéster 103a. Um forte indicativo para esta proposta se baseia nos deslocamentos químicos nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN para este mesmo composto descrito na



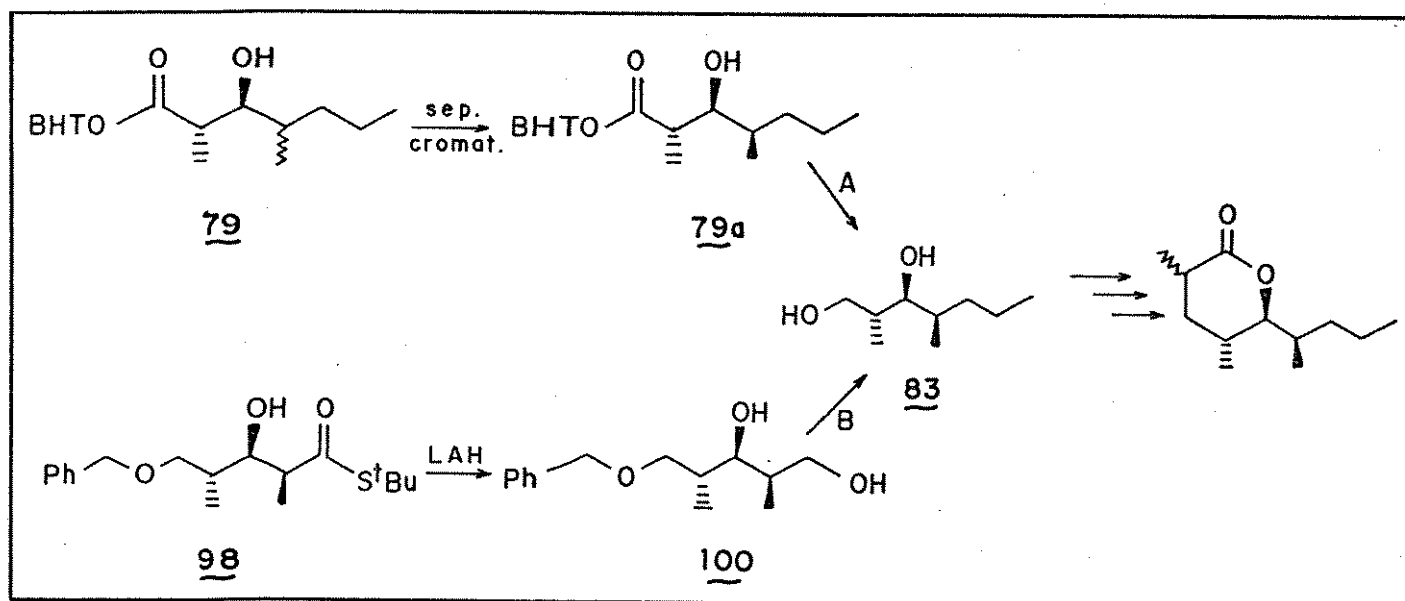
ESQUEMA LIII

na literatura por Seebach e col.⁸³ durante um estudo para a síntese do antibiótico macrolídeo elaiofilina, que apresentam valores bastante similares aos obtidos para 103b.



- conclusão

A partir dos resultados discutidos até este ponto duas rotas distintas, permitindo o controle da estereoquímica relativa dos carbonos C(5), C(6) e C(1') do invictolídeo, podem ser propostas tendo o diol 83 como intermediário comum (Esquema LIV).



ESQUEMA LIV

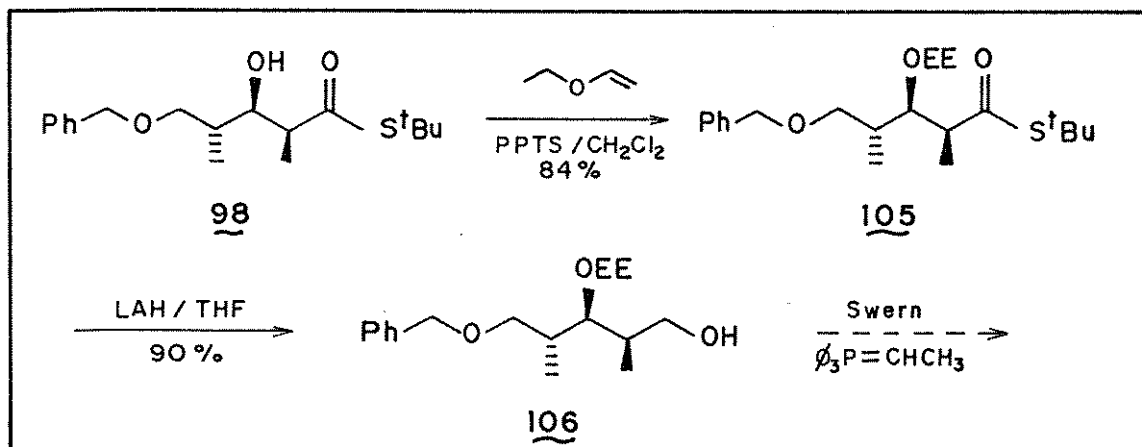
Para a obtenção de 83 a partir da rota A foi preciso uma separação cromatográfica dos aldóis diastereoisoméricos 79a e 79b mas, em contrapartida este substrato já contém a cadeia lateral do invictolídeo com o número de carbonos necessário. Já o aldol 98 preparado a partir da rota B possui seus três centros assimétricos com a estereoquímica relativa correta, mas é necessário, entre outras etapas, o acoplamento de dois carbonos em C(1) do diol 100 para a obtenção do intermediário chave 83, a partir do qual pode-se obter a δ-lactona (cf Esquema XXXVIII, p. 43) restando apenas o acerto estereoquímico em C(3) para se alcançar a síntese do (±)-invictolídeo.

SÍNTESE DO (±)-INVICTOLÍDEO

- preparação do substrato 83 a partir do aldol 98

Como já citado anteriormente, a versatilidade do aldol 98 se deve a sua bifuncionalidade que permite a incorporação de dois carbonos em C(1) para a obtenção do intermediário chave 83, a partir do qual é possível o acesso ao (±)-invictolídeo (1).

Inicialmente, a estratégia adotada para o acoplamento envolveu o estudo da conversão de 98 ao aldeído correspondente (Esquema LV) para posterior homologação de dois carbonos via reação de Wittig. Mas a dificuldade de manipulação do aldeído e o isolamento de uma mistura de produtos na reação final desestimularam o emprego do método.

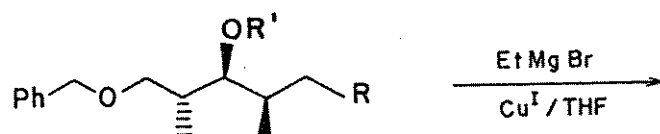


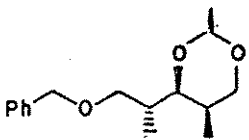
ESQUEMA LV

Uma alternativa para a introdução dos carbonos necessários é a metodologia de formação de ligação de C-C que emprega a adição de reagente de Grignard a tosilatos e haletos primários catalisada por sais de cobre⁸⁴. A partir do tosilato 107 realizou-se a primeira tentativa de acoplamento do grupo etil empregando-se Li_2CuCl_4 ⁸⁵ como

catalisador (Tabela V, entrada 1), mas um único produto foi isolado em 72% de rendimento.

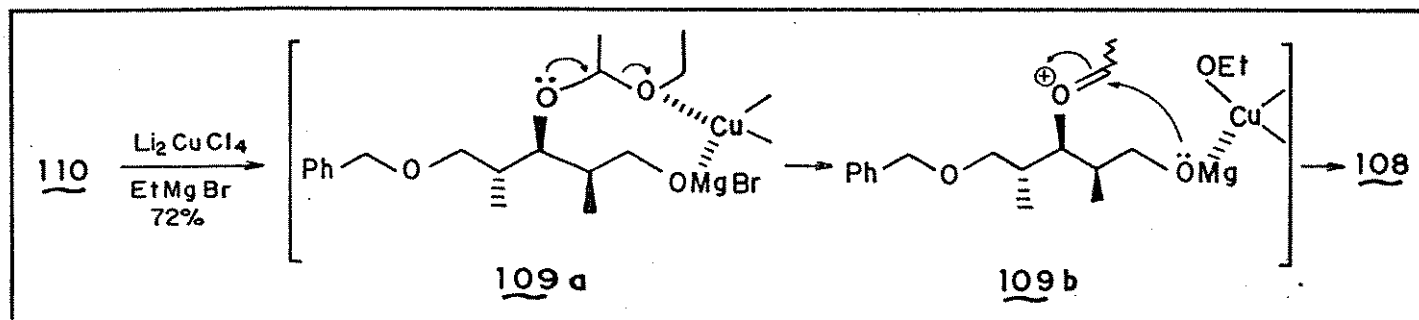
TABELA V



SUBSTRATO		CONDIÇÕES	RESULTADOS
1	<u>107</u> R' = EE ; R = OTs	Li ₂ CuCl ₄ -78°C → ta 12h	 <u>108</u>
2	<u>110</u> R' = H; R = OTs	Me ₂ S·CuBr -78°C → Δ 30 min.	Cromatografia gasosa indica formação de uma mistura de vários produtos
3	<u>111</u> R' = H; R = I	Me ₂ S·CuBr -78°C → ta 12 h	Reagente de partida mais mistura de produtos
4	<u>112</u> R' = COC ₂ H ₅ ; R = OTs	MeS·CuBr -78°C → ta	Reagente de partida mais mistura de produtos

A uma estrutura proposta para 108 se baseou na análise de seus dados espectroscópicos onde o espectro de massa apresenta íon molecular a m/e 264 e, além da fragmentação correspondente ao grupo O-benzil (m/e 91 e 107), o cátion radicalar a m/e 157 pode ser sugerido como gerado da clivagem α do grupo éter da molécula. Adicionalmente, a presença do cátion (M-1)⁺ é bastante característica de sistemas 1,3-dioxano.

A presença de um sinal à δ 99,0ppm no espectro de ¹³C-RMN, que se apresenta como um dublete no espectro parcialmente desacoplado (E-66) indicando um carbono terciário, pode ser sugerido como



ESQUEMA LVII

queação de um outro grupo presente na molécula por esta possuir apenas cadeia alcânica^{86,87} ou, quando o composto é funcionalizado em várias posições⁸⁸, não existe mobilidade suficiente da cadeia para uma possível troca do grupo alquila.

Assim, repetidas tentativas para a obtenção do álcool desejado empregando-se as mesmas condições e o mesmo catalisador em substratos diferentes (**100** e **111**) conduziram, na maioria das vezes, à recuperação do material de partida.

Desta forma, testou-se a homologação dos carbonos necessários trocando-se o catalisador. Quando empregou-se $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuBr}$ ⁸⁹ (Tabela V, entradas 2, 3 e 4; p. 69) o acompanhamento da reação por cromatografia de camada delgada mostrou que só após aquecimento o reagente de partida era todo consumido. No caso do tosilato **110**, a análise por cromatografia gasosa do produto isolado, apresentou uma mistura de vários produtos. Portanto, para os substratos **111** e **112**, apenas um longo tempo de reação foi permitido sem no entanto conduzir ao produto de acoplamento.

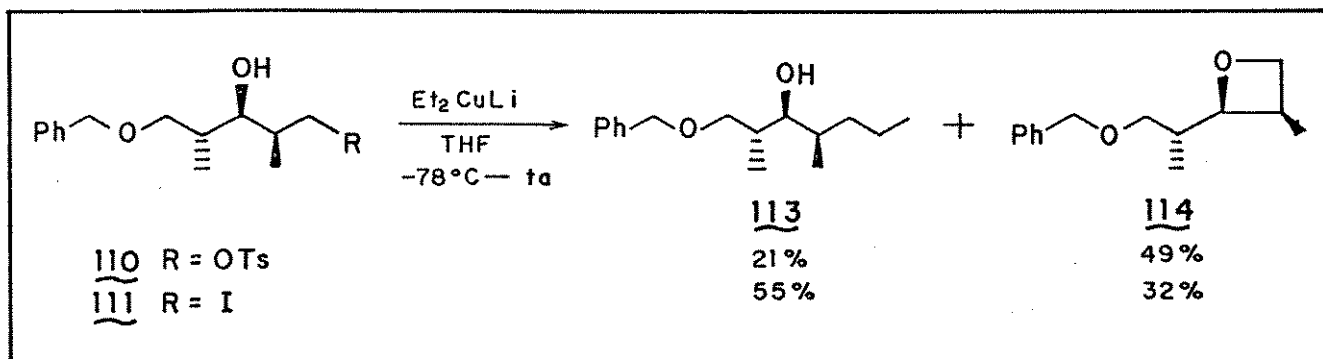
A partir destes resultados, o emprego de dietil cuprato de lítio⁹⁰ mostrou-se como uma alternativa a ser testada para a obtenção

do precursor do diol 83. Nos últimos anos, a construção de ligação C-C empregando-se organocupratos⁹¹ na adição à haletos e tosilatos foi intensamente desenvolvida transformando-se numa metodologia eficiente capaz de realizar reações de acoplamento em condições suaves.

Neste caso, o reagente foi preparado in situ empregando-se etil-lítio e $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuBr}$ obtido comercialmente em alto grau de pureza. A presença de dimetil sulfeto como estabilizante foi desenvolvida por House e col.⁹² pois é conhecido que a existência de Cu^{II} no meio reacional acelera a decomposição do cuprato⁹³.

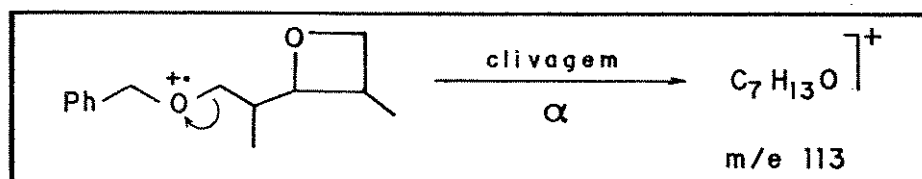
Neste ponto, deve-se citar que o etil lítio, gerado empregando-se ultrassom⁹⁴ a partir de lítio metálico e brometo de etila em solução etérea, não teve seu título determinado⁹⁵ e sua adição à suspensão de $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuBr}/\text{THF}$ a -78°C com posterior aumento de temperatura até cerca de -30°C , foi acompanhada de desaparecimento do sólido suspenso, com a coloração da solução passando de amarelo a marrom, cor indicativa da formação do cuprato desejado⁹¹.

A primeira tentativa de acoplamento empregou o tosilato 110 que forneceu uma mistura de dois produtos: o álcool 113 e um produto majoritário para o qual a estrutura 114 (Esquema LVIII) foi sugerida com base na análise de seus dados espectroscópicos.



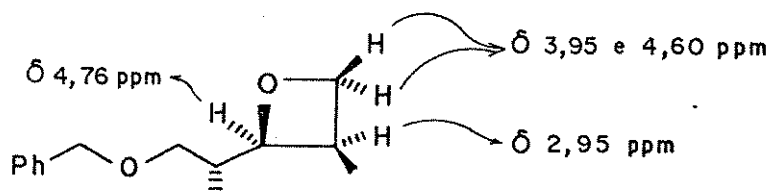
ESQUEMA LVIII

O espectro de massa não apresenta íon molecular e sua fragmentação principal se refere à porção benzílica da molécula (m/e 91 e 107), mas a presença do cátion a m/e 113, embora em intensidade baixa, pode ser atribuída à clivagem α do éter benzílico a partir do íon molecular.



A análise do espectro de ^{13}C -RMN (E-76) apresentou, excluindo-se os carbonos referentes ao anel aromático, oito sinais dos quais quatro se encontram na região entre 70 e 86 ppm, característica de C-sp^3 ligado ao oxigênio. Uma sequência de pulsos do tipo DEPT⁸⁴ 135° indicou a presença de 3 carbonos carbinólicos secundários e apenas um terciário coerente com a estrutura proposta, juntamente com os outros sinais presentes.

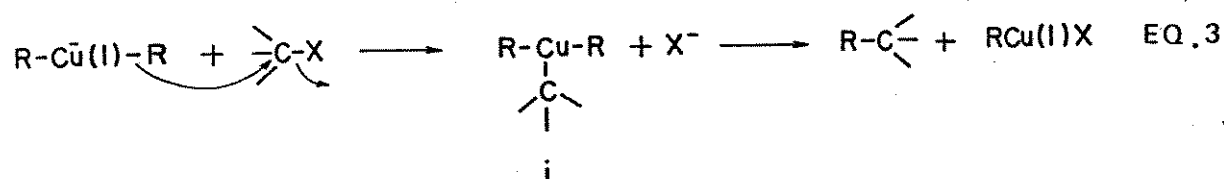
O espectro de ^1H -RMN apresenta para os três prótons carbinólicos contidos no anel dois conjuntos distintos: a δ 4,76 ppm observa-se um duplo duplete com constantes de acoplamento $J = 7,8$ e $5,8$ Hz atribuído a H-2 e a δ 3,95 e 4,60 ppm a porção AM do sistema AMX composto pelos dois prótons H-4 e o próton metínico H-3.



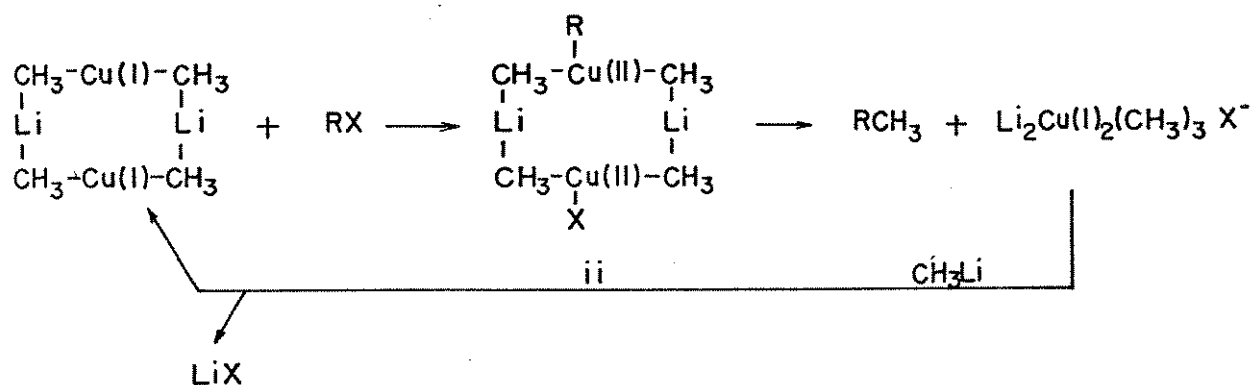
114

Ainda hoje, existe muita controvérsia com relação ao

mecanismo envolvido nestas reações, mas um extenso estudo empregando acoplamento de organocupratos a tosilatos foi desenvolvido por Johnson e Dutra⁹⁶, indicando uma adição oxidativa tipo S_N2, ou seja, um ataque nucleofílico feito pelo cobre (Eq. 3), resultando numa espécie Cu^{III} (i) como intermediário.



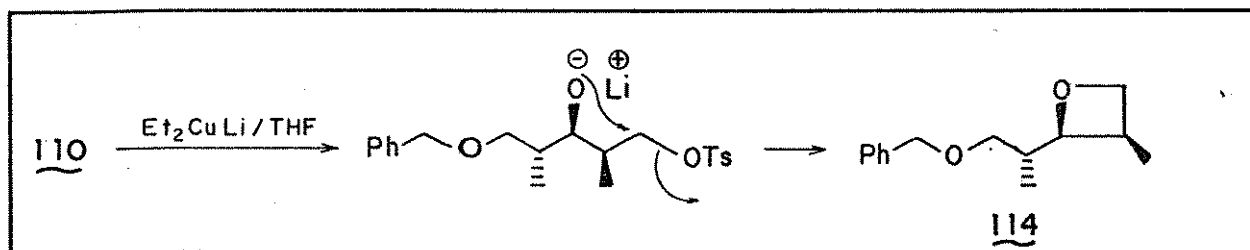
Mais recentemente, tem sido proposto um mecanismo alternativo envolvendo um complexo dimérico (ii, Esquema LIX)⁹⁷ no qual cada cobre contribui com um único elétron para o processo de adição oxidativa, resultando na formação de dois centros contendo Cu^{II}, onde os grupos alquila tanto do cuprato quanto do substrato são distinguíveis, conduzindo a um acoplamento seletivo.



ESQUEMA LIX

Embora estes organocupratos apresentem uma nucleofilicidade bastante superior a organometálicos de larga utilização como reagentes de Grignard e organolítio, são básicos o suficiente para abstrair prótons de acetileno terminal⁹⁸ (pK_a ≈ 25). Assim, a formação da oxetana 114 poderia ser explicada pelo ataque nucleofílico do alcóxido

que possivelmente tenha sido gerado no substrato 110 (R-OH, pKa $\approx$ 16) através do Et_2CuLi (ou mesmo pelo etil lítio que pudesse ainda estar presente no meio reacional), deslocando o grupo toсила em C(1) num processo intramolecular, análogo aos descritos na literatura que utilizam 1,3-dióis monotosilados como material de partida na síntese de oxetanas⁹⁹.

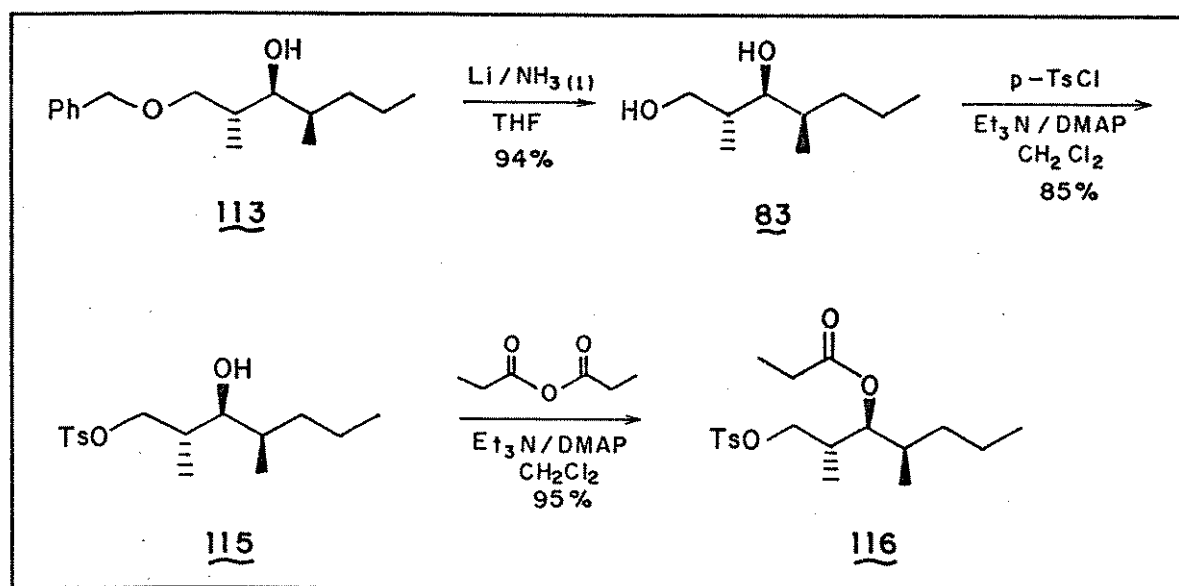


Esta argumentação também é coerente na explicação dos produtos obtidos quando o iodeto correspondente 111 foi utilizado (cf. Esquema LVIII, p. 72). A formação preferencial do álcool 113, neste caso, pode ser atribuída a uma maior velocidade na reação de acoplamento de iodetos com relação a tosilatos primários utilizando-se THF como solvente¹⁰⁰.

Neste ponto, deve-se citar que esta mesma metodologia foi testada empregando-se o substrato 112, ou seja, o tosilato correspondente a 110 com o grupo hidroxila protegido na forma do éster propiônico, mas o isolamento de uma mistura de vários produtos dificultou sua identificação.

Assim, a partir do benzilóxi-álcool 113 realizou-se a hidrogenólise do grupo benzil empregando-se lítio metálico em amônia líquida e a reação foi monitorada por cromatografia gasosa utilizando-se o diol 93 como padrão (Esquema LX) que, em seguida, foi submetido à tosilacão do álcool primário e posterior proteção na forma de O-propionil da hidroxila secundária conduzindo ao substrato 116.

análogo a 57a (cf. Esquema XXIV, p. 26).



ESQUEMA LX

Os compostos 115 e 116 foram caracterizados através de seus dados espectroscópicos mostrando-se diastereoisomericamente homogêneo por ^{13}C -RMN (E-78 e E-80) e a Tabela VI apresenta os deslocamentos químicos dos prótons metínicos e carbinólicos dos dois sistemas, onde pode-se observar a desproteção de cerca de 1,35 ppm para o próton carbinólico H-3 em 116 devida ao efeito da carbonila no grupo protetor.

TABELA VI

	CH_2 (C-1)	H-2	H-3	H-4
<u>115</u> (E-77)	4,10; dd 4,20; dd	1,86; m	3,40; d	1,57; m
<u>116</u> (E-79)	3,76; dd 3,99; dd	2,12; m	4,75; d	1,67; m

- cálculo das estabilidades relativas das δ -lactonas 1 e 1' através de MM2.

O grande avanço do controle estereosseletivo em reações orgânicas alcançado nos últimos anos paralelo ao desenvolvimento de métodos computacionais, conduziu a estudos para o entendimento destes resultados através da aplicação de métodos teóricos¹⁰¹. Embora uma previsão quantitativa do grau de estereosseletividade obtido numa dada reação tenha como base o cálculo das energias relativas dos estados de transição que competem entre si, pode-se obter informações qualitativas com relação à direção do produto formado a partir do cálculo de suas estabilidades, quando esta reação se processa com controle termodinâmico.

Desta forma, antes de efetuar-se a lactonização no substrato 116 empregando-se o método descrito anteriormente (cf, Esquema XXXVI, p. 40), que ocorre sob condições de controle termodinâmico, realizou-se o cálculo das estabilidades relativas dos dois possíveis produtos, 1 e 1', a partir do programa MM2.UEC¹⁰², que utiliza o modelo de Campo de Força proposto por Allinger¹⁰³.

Os resultados obtidos (Tabela VII) mostram que a δ -lactona 1' é cerca de 1,14 Kcal.mol⁻¹ mais estável que o invictolídeo 1. Observando-se as geometrias otimizadas obtidas através do Campo de Força empregado (Fig. VIII) pode-se notar que os três substituintes na meia-cadeira correspondente a 1' (Fig. VIIIB) encontram-se numa posição pseudo-equatorial e em 1, apenas dois destes substituintes encontram-se nesta posição (Fig. VIIIA).

TABELA VII

FINAL STERIC ENERGY IS		16.1519 KCAL.	
COMPRESSION	1.0468		
BENDING	8.3445		
STRETCH-BEND	0.4249		
VANDERWAALS			
1,4 ENERGY	9.3588		
OTHER	-2.2214		
TORSIONAL	0.1503		
DIPOLE	-0.9521	DIPOLE MOMENT	3.293 D

END OF LACTONA (metil trans)			

FINAL STERIC ENERGY IS		15.0066 KCAL.	
COMPRESSION	1.0272		
BENDING	8.2073		
STRETCH-BEND	0.4230		
VANDERWAALS			
1,4 ENERGY	9.2715		
OTHER	-2.1989		
TORSIONAL	-0.7732		
DIPOLE	-0.9503	DIPOLE MOMENT	3.295 D

END OF LACTONA (metil cis)			

Aplicando-se a lei de distribuição de Boltzmann que permite calcular a população nestes dois estados energéticos¹⁰⁴, obtém-se, a 298 K, uma relação de 14:86 entre a lactona 1 e seu epímero em C(3), em condições de controle termodinâmico.

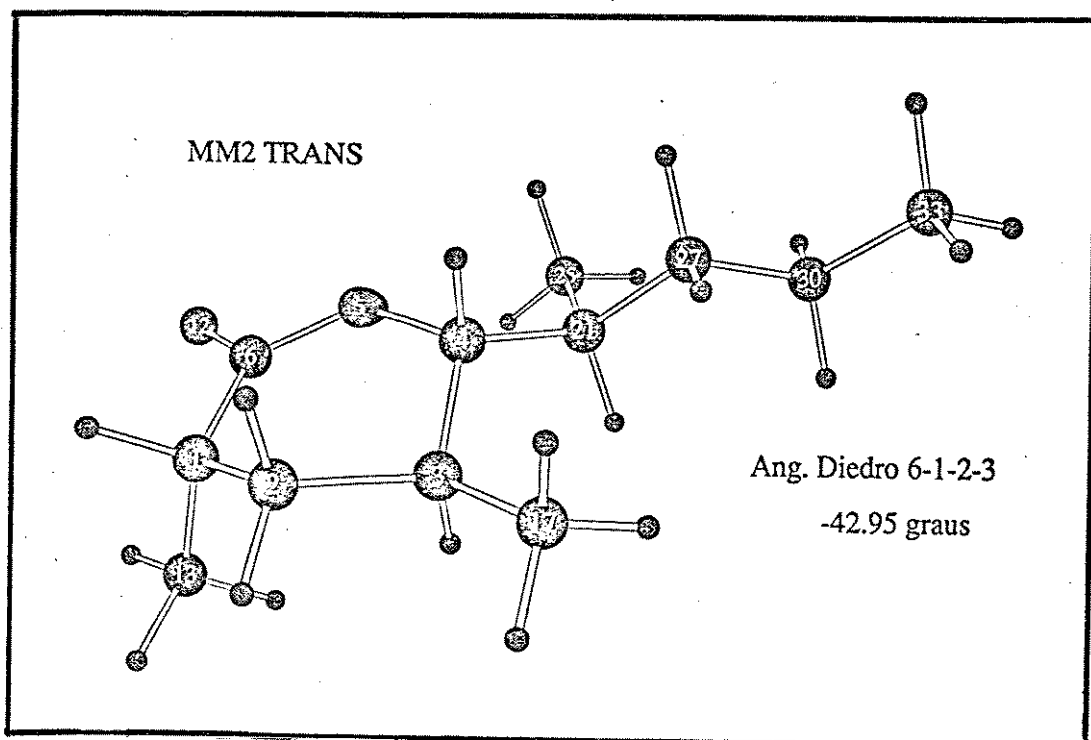


FIGURA VIIIa

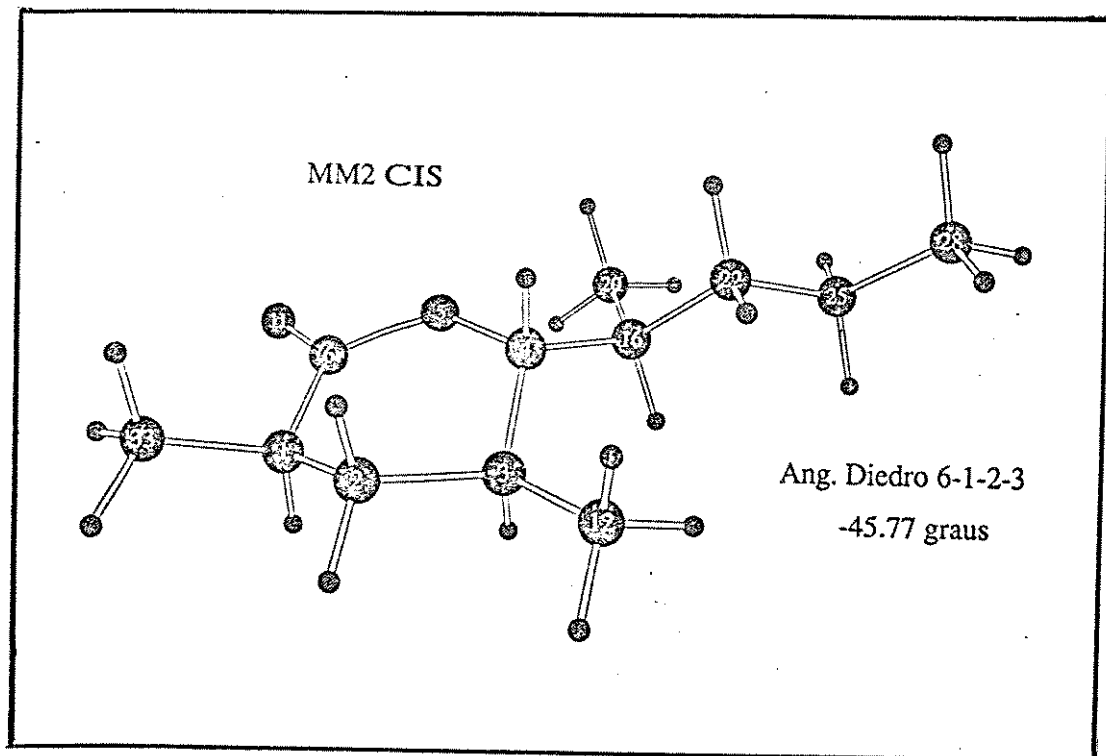
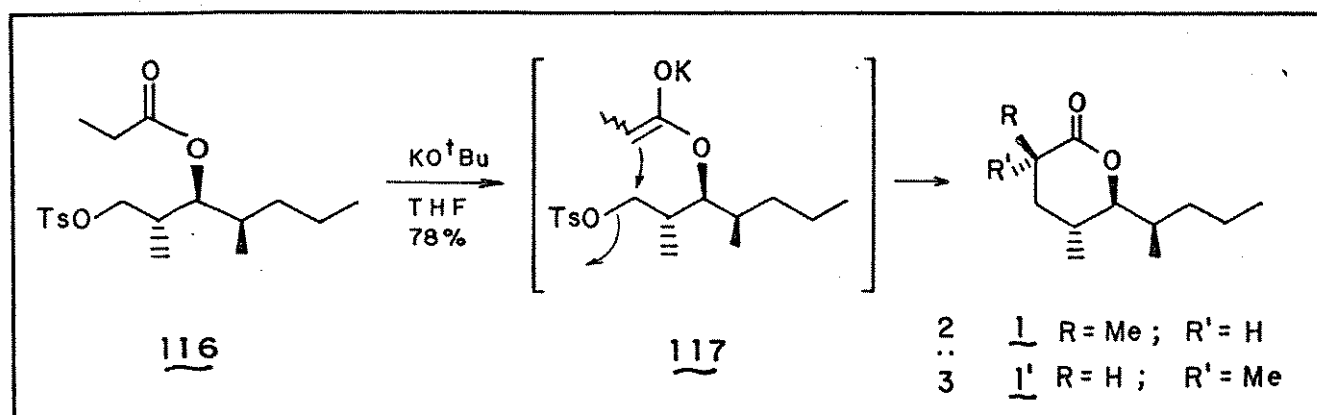


FIGURA VIIIb

Com essa indicação em mãos, procedeu-se a lactonização de 116 empregando-se $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{THF}/\text{ta}$ (Esquema LXI). A análise por cromatografia gasosa (E-84) dos produtos formados na reação mostrou uma proporção de cerca de 40:60 a favor do 3-epi-invictolídeo (1')^{*}, sendo concordante qualitativamente com os resultados obtidos através de cálculo teórico.



ESQUEMA LXI

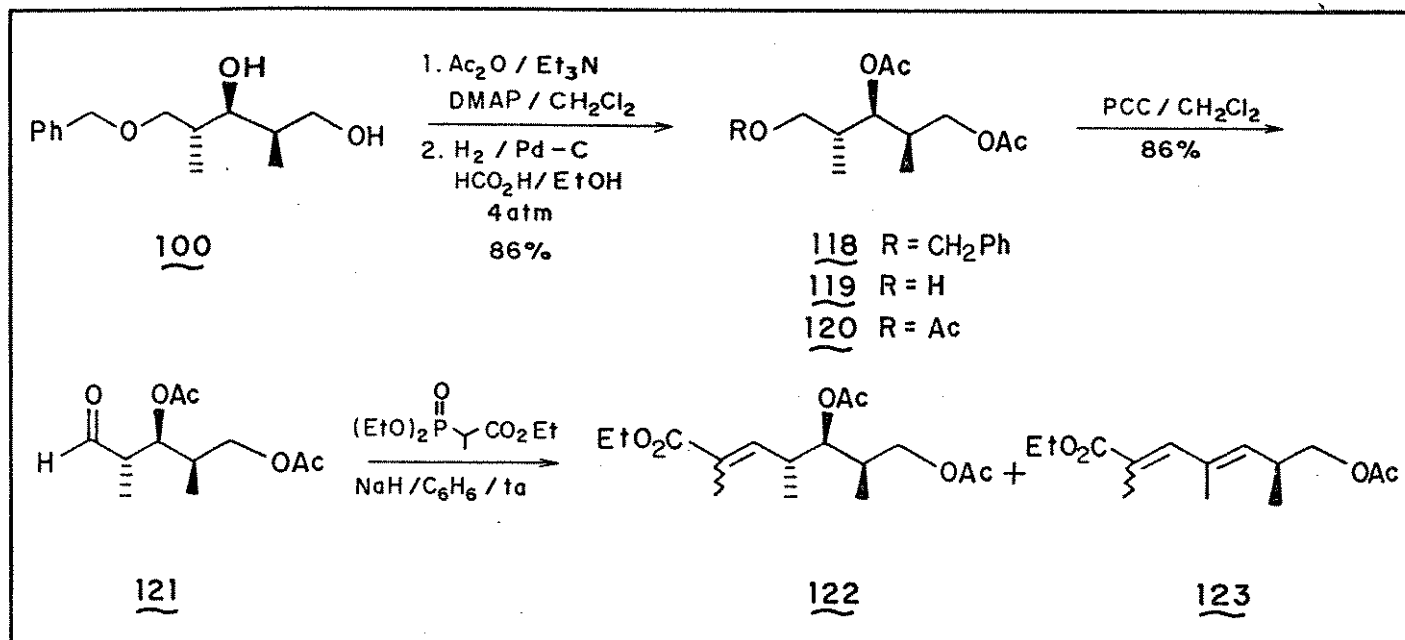
- preparação da δ -lactona α,β -insaturada 128

A partir da obtenção da mistura de δ -lactonas numa proporção desfavorável àquela desejada para a síntese do ($\pm$)-invictolídeo, investigou-se uma rota alternativa que permitisse a obtenção de um sistema lactônico já contendo uma insaturação na posição α,β com relação à carbonila que poderia ser aproveitada em um processo de redução estereosseletivo. (cf. Esquema XXXI, p. 33).

Para este estudo, utilizou-se como material de partida o

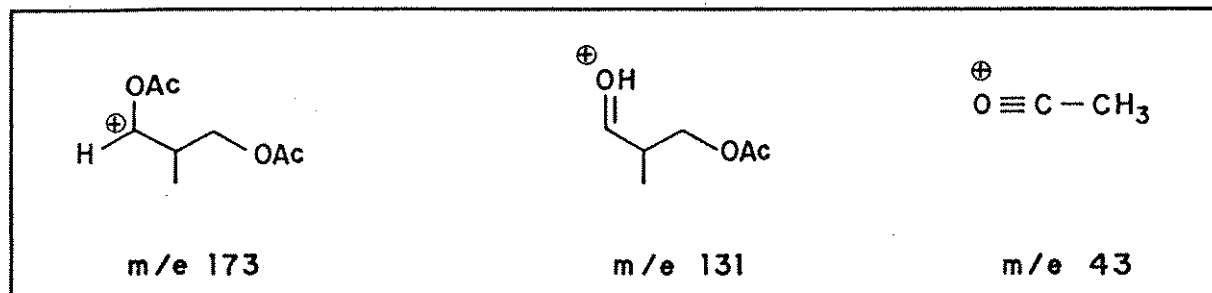
* a caracterização do invictolídeo (1) e do 3-epi-invictolídeo (1') através de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN serão discutidos posteriormente (Tabela X e XI, p. 88-89)

diol 100 visando o aumento da cadeia através de C-(5). Inicialmente, protegeu-se os grupos hidroxila na forma do diacetato 118 (Esquema LXII) que, com posterior hidrogenólise e oxidação conduziu ao aldeído 121, sendo submetido à reação de Wittig-Horner com o ânion correspondente ao 2-fosfonopropionato de trietila fornecendo éster α,β -insaturado 122 numa mistura de aproximadamente 1:1 dos isômeros E e Z, avaliada por $^1\text{H-RMN}$ (E-91).



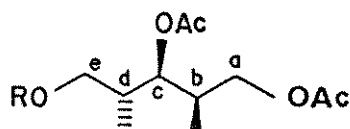
ESQUEMA LXII

Os compostos descritos na sequência de reações apresentada neste esquema foram caracterizados a partir de seus dados espectroscópicos mostrando-se diastereoisomericamente homogêneos por $^{13}\text{C-RMN}$ (118, 119 e 120) e $^1\text{H-RMN}$ (121). A fragmentação apresentada pelos espectros de massa mostrou-se bastante coerente para os três



compostos analisados (118, 119 e 122), onde 118 e 122 apresentaram íon molecular a m/e 322 e 314, respectivamente, e a presença de fragmentos comuns a m/e 173, 131 e 43, sendo que em todos, o pico base se refere ao íon acílio originado da clivagem α do grupo acetil protetor.

TABELA VIII



118 R=CH₂Ph

119 R=H

120 R=Ac

	2-H _a	H _b e H _d	H _c	H _e
<u>118</u> (E-85)	3,85; dd 3,94; dd	2,15; m 2,18; m	4,99; dd	3,25; dd 3,42; dd
<u>119</u> (E-87)	3,87; dd 3,95; dd	2,19; m 1,82; m	4,94; dd	3,48; sl
<u>120</u> (E-89)	3,82 - 4,10 m	2,10; m	4,99; dd	3,82 - 4,10 m
<u>120</u> (E-89)	3,8 - 4,0 m	2,09; m 2,58; m	5,12; dd	9,48; d

A Tabela VIII mostra os deslocamentos químicos no espectro de ¹H-RMN dos prótons contidos na cadeia principal. Observando-se o próton carbinólico do centro assimétrico (H_c) pode-se notar que em todos os compostos se apresenta como um duplo dublete sendo a porção M do sistema AMX para 119 e 121 do qual também fazem parte os prótons metínicos H_b e H_d, e como a porção B do sistema ABX para 188 e 120, já que nestes compostos os prótons metínicos estão muito próximos.

O fato de se estar realizando modificações sempre a partir

do mesmo carbono permite uma análise comparativa do restante dos prótons carbinólicos e, em consequência, sua atribuição. Por exemplo, o conjunto de prótons H_b apresenta-se como a porção AB de um sistema ABX que tende a ser de primeira ordem ($\Delta \nu/J = 5$) em 118 (E-85) e, com a retirada do grupo benzil (119, E-87) transforma-se num singlete largo possivelmente pela maior liberdade de rotação da ligação CH_2-OH , aumentando o número de confôrmeros. Esta atribuição é confirmada através da análise do triacetato 120 no qual os dois conjuntos de prótons H_b e H_a encontram-se na mesma região a δ 3,88-4,10 ppm (E-89).

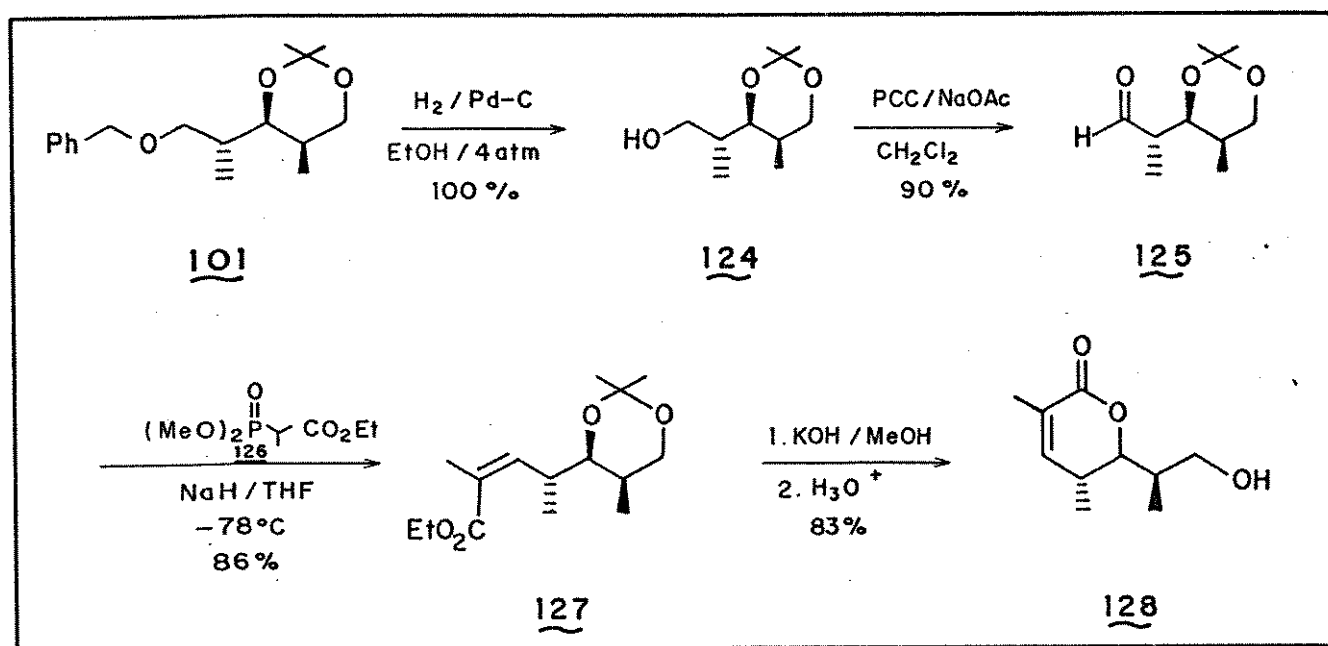
Neste ponto, vale mostrar que a utilização do grupo acetil como protetor traz algumas desvantagens: a possibilidade de transesterificação no álcool 119, facilitada por um processo intramolecular, e sua eliminação num meio fortemente básico como na reação de Wittig-Horner, evidenciada pelo isolamento do éster 123 (Esquema LXII, p. 81)

Uma alternativa para solucionar este problema é a troca do grupo acetil por outro protetor que seja menos lábil. Assim, a escolha recaiu sobre a proteção na forma do acetonídeo que não seria afetado pelas condições básicas exigidas na reação de Wittig-Horner e também por esta proteção, já realizada anteriormente durante a determinação da estereoquímica relativa de 98, se processar em bom rendimento.

Este protetor não foi o inicialmente escolhido tendo em vista que a reação de hidrogenólise empregava ácido fórmico também como catalisador e ainda o fato do agente oxidante utilizado na rota anterior, PCC, bastante prático na sua manipulação, ser levemente ácido.

Durante a execução desse caminho sintético (Esquema LXIII) os

dois problemas foram facilmente contornados: a hidrogenólise na



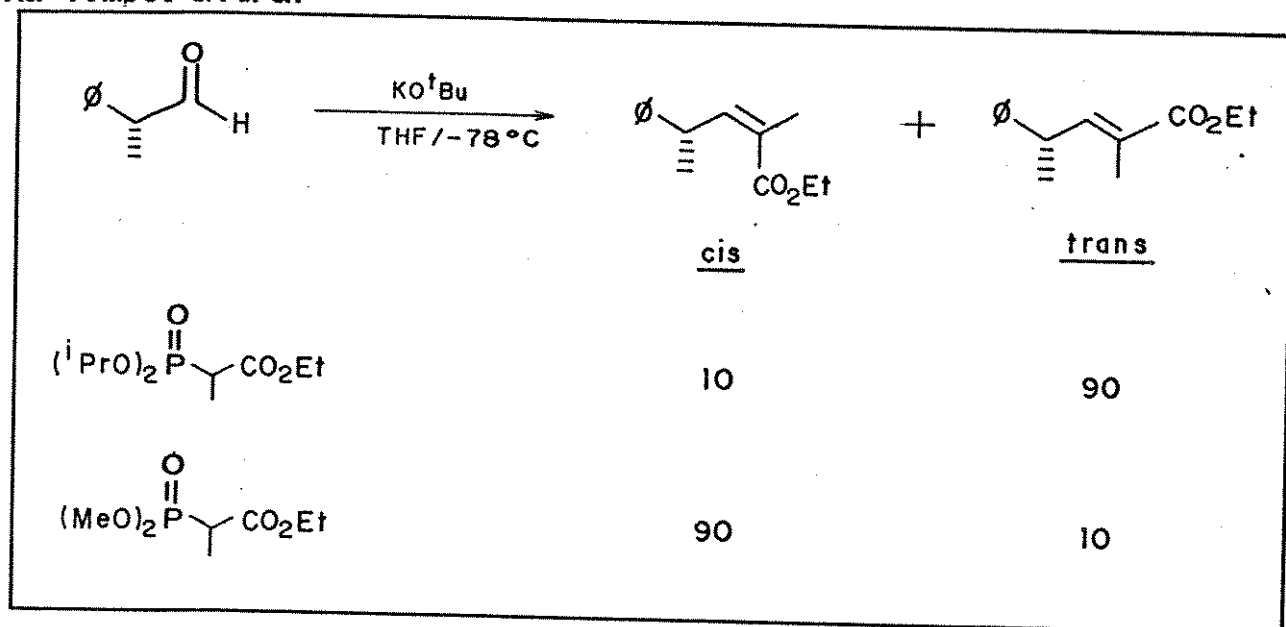
ESQUEMA LXIII

ausência de ácido fórmico se processou sem qualquer traço de desproteção, apenas exigindo um tempo maior de reação e na oxidação com PCC utilizou-se acetato de sódio para tamponar o meio¹⁰⁵. Desta forma, o aldeído 125 foi isolado em 85% a partir do aldol 98 sendo empregado na etapa posterior sem purificação prévia visto que mostrou-se instável através da epimerização do centro assimétrico em C(2) durante sua purificação cromatográfica.

Como já citado, a reação de Wittig-Horner com o aldeído 121 forneceu uma mistura de cerca de 1:1 dos isômeros E e Z. Por imposição geométrica, δ -hidroxiésteres α,β -insaturados com geometria E não sofrem lactonização, assim, a obtenção na olefina Z nesta reação é de grande interesse do ponto de vista sintético.

Tem sido observado⁸² que a estrutura do fosfonato influencia a proporção dos isômeros formados: reagentes que contêm o grupo éster

do fosfonato volumoso fornecem preferencialmente o produto trans, enquanto que grupos pequenos fornecem a olefina cis (Esquema LXIV), a baixa temperatura.



ESQUEMA LXIV

Desta forma, a homologação via reação de Wittig-Horner empregando-se o fosfonato 126 (Esquema LXIII, p. 84) ao aldeído 125 forneceu exclusivamente o isômero Z (127), através da análise do espectro de ^1H -RMN do produto bruto que apresentou um dublete a δ 5,79 ppm correspondente ao próton olefínico. Após sua purificação, 127 foi submetido à hidrólise e a posterior acidificação do meio conduziu a δ lactona α,β -insaturada 128 em 61% de rendimento a partir do aldol 98.

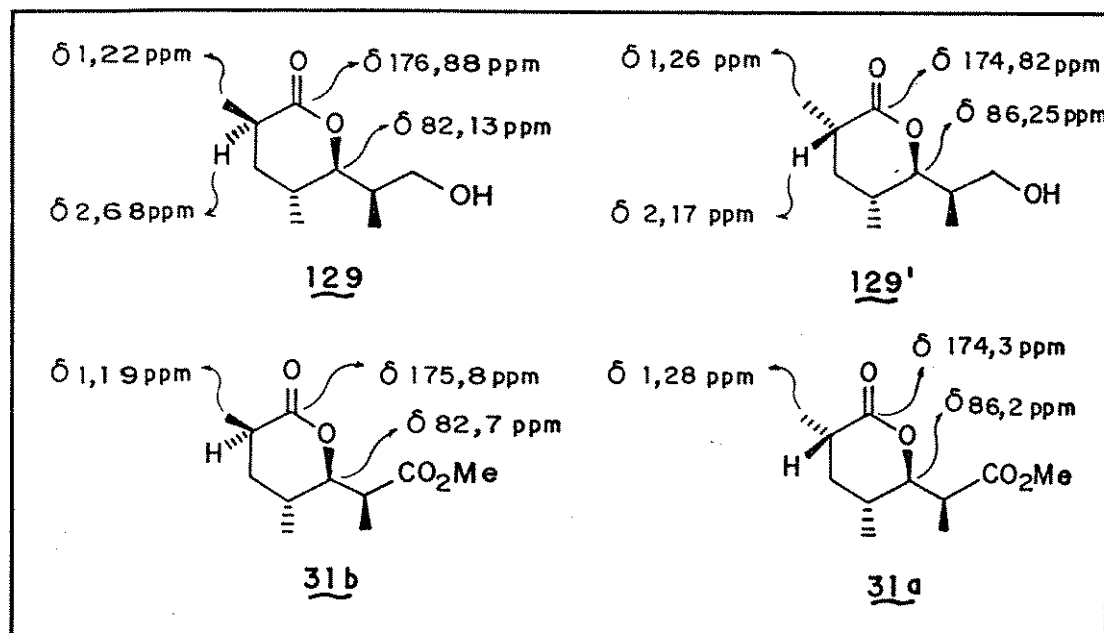
A análise de seu espectro de infravermelho (E-100) mostra bandas de absorção a 3401 cm^{-1} correspondente ao grupo hidroxila, 1706 e 1645 cm^{-1} características de lactona α,β -insaturada e dupla ligação conjugada, respectivamente. O espectro de massa (E-101) apresenta uma ion radical a m/e 166 correspondente à perda de água a partir do ion molecular e o cátion a m/e 125 à clivagem da cadeia lateral em C(6). Sua caracterização através de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN será discutida

posteriormente nas Tabelas IX e X, respectivamente.

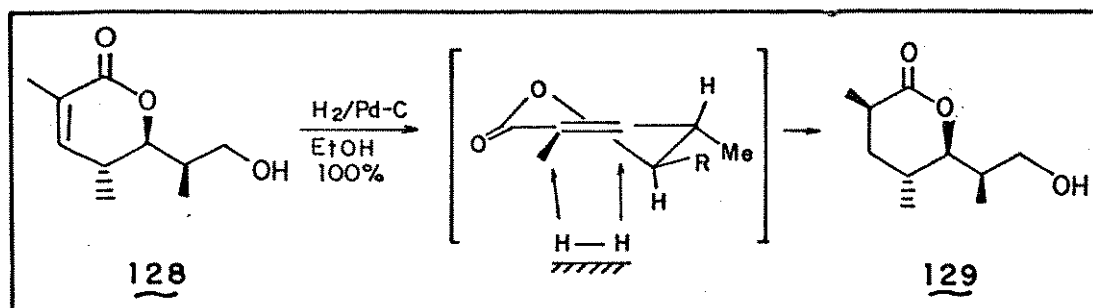
- redução estereosseletiva de lactonas α,β -insaturadas: Obtenção do ($\pm$)-invictolideo (1).

A hidrogenação catalítica de 128 empregando-se as condições descritas por Danishefsky⁵² ($\text{CH}_2/\text{Pd-C}/\text{EtOH}$; cf. Esquema XXXI, p. 33) resultou numa proporção de 5:1, estimada por cromatografia gasosa (E-103), favorável ao produto contendo os grupos metila em C(3) e C(5) numa relação trans.

A atribuição da estereoquímica relativa de 129 e 129' baseou-se nos deslocamentos químicos dos prótons metílicos e metínico em C(3) no espectro de ^1H -RMN (E-102), comparando-se com a lactona de Prelog-Djerassi (31a) e 3-epi-(31b) e também nos deslocamentos químicos dos carbonos carbonílico e carbinólico no espectro de ^{13}C -RMN.



A seletividade observada nesta redução, que conduz ao produto cinético (129), pode ser explicada principalmente por fatores estéricos¹⁰⁶, onde o grupo R em C(6) favorece a transferência de hidrogênio pela face α da molécula (Esquema LXV).



ESQUEMA LXV

A partir destes resultados, a introdução de uma insaturação na posição α,β ao grupo carbonila na mistura de lactonas, 1 e 1', obtida a partir de 116, onde o produto termodinâmico (1') era favorecido (cf. Esquema LXI, p. 80) mostrou-se como uma possibilidade de inversão na estereoquímica relativa em C(3), o que conduziria ao ($\pm$)-invictolídeo.

É conhecido que a reação de enolatos de lítio de cetonas e ésteres com brometo de fenil selenelila podem fornecer diretamente os produtos α,β -insaturados correspondentes, sob condições de oxidação¹⁰⁷. Assim, o emprego desta metodologia permitiu obter uma mistura de 2:1 das lactonas endo:exo (Esquema LXVI) determinada através da integração dos prótons olefínicos no espectro de ^1H -RMN (E-104 e E-106), antes de sua purificação.

A Tabela IX apresenta os deslocamentos químicos para os prótons dos três centros assimétricos e dos substituintes sobre a dupla ligação para as lactonas 128, 130, 131; e a Tabela X mostra os deslocamentos químicos no espectro de ^{13}C -RMN para os carbonos

olefínicos, carbonílico e carbinólico de 128 e 130.

TABELA IX

	$\text{MeC}(3)$	H-4	H-5	H-6	H-1'
<u>128</u> (E-98)	1,90; s	6,38; s	2,65; m	4,30; dd	2,01; m
<u>130</u> (E-104)	1,90; d	6,33; d	2,63; m	3,97; dd	1,73; m
<u>131</u> (E-106)	-	-	1,95; m	3,96; dd	1,70; m

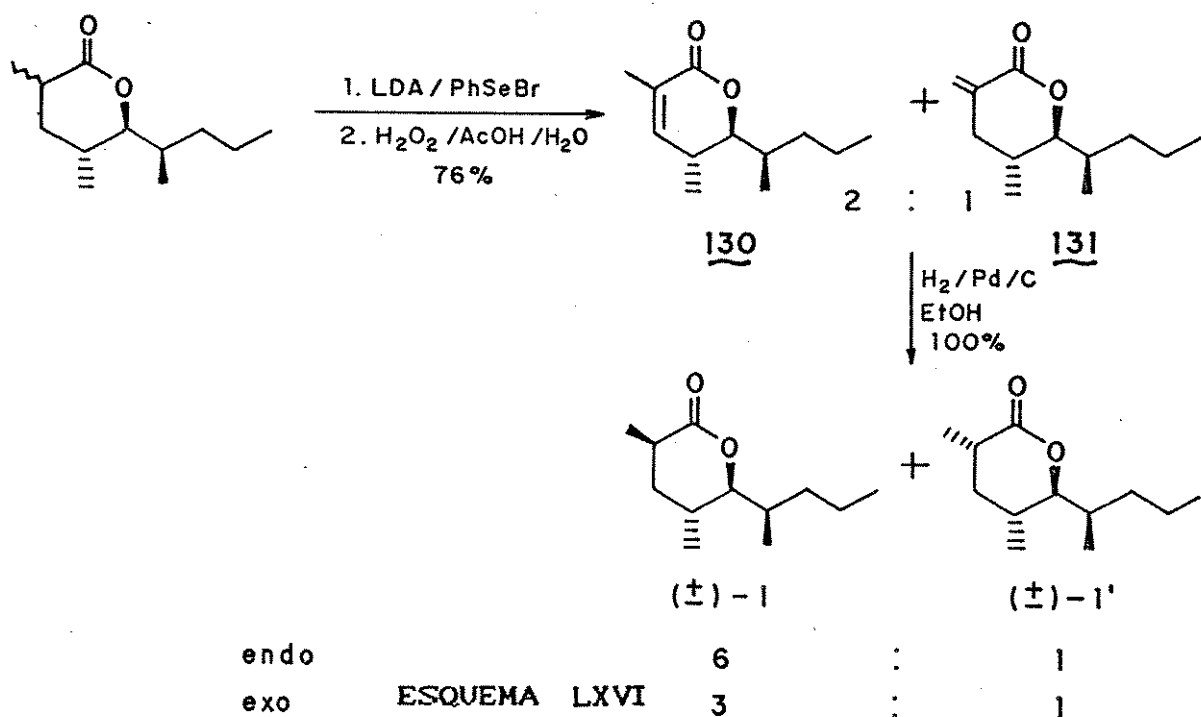


TABELA X - ^{13}C -RMN

	C-2	C-3	C-4	C-6
<u>128</u> (E-99)	166,58	147,03	127,27	83,12
<u>130</u> (E-105)	166,29	146,39	127,14	86,10

Neste ponto, vale mostrar que após a separação dos produtos endo e exo através de placa preparativa, a posterior redução

catalítica, apresentou uma maior seletividade para a lactona majoritária 130. Uma análise comparativa dos espectros de ^1H -RMN (E-81 e E-110), nos quais 1' e 1 são, respectivamente, os produtos majoritários (Fig. IX), permite observar a sensível diferença nos

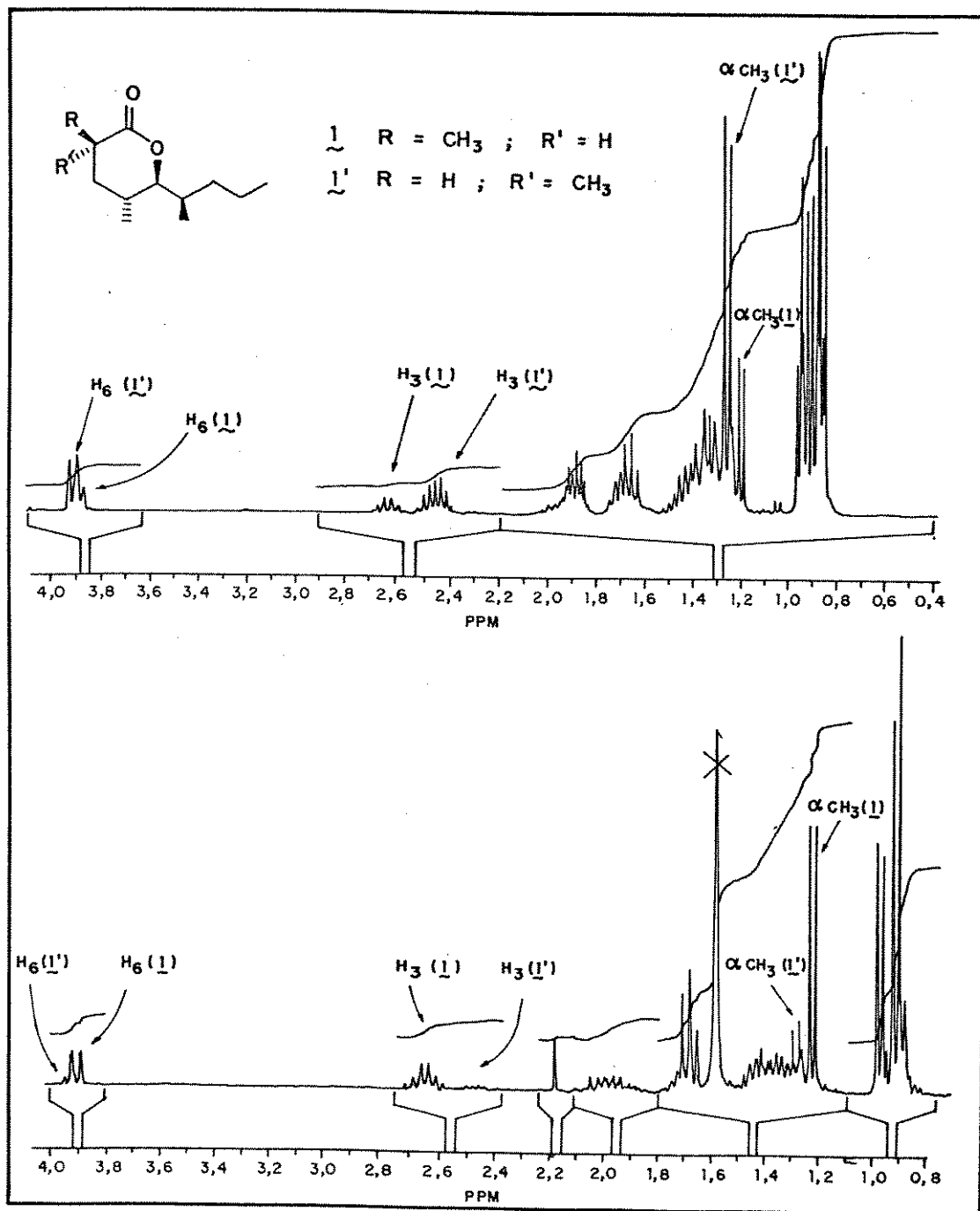


FIGURA IX

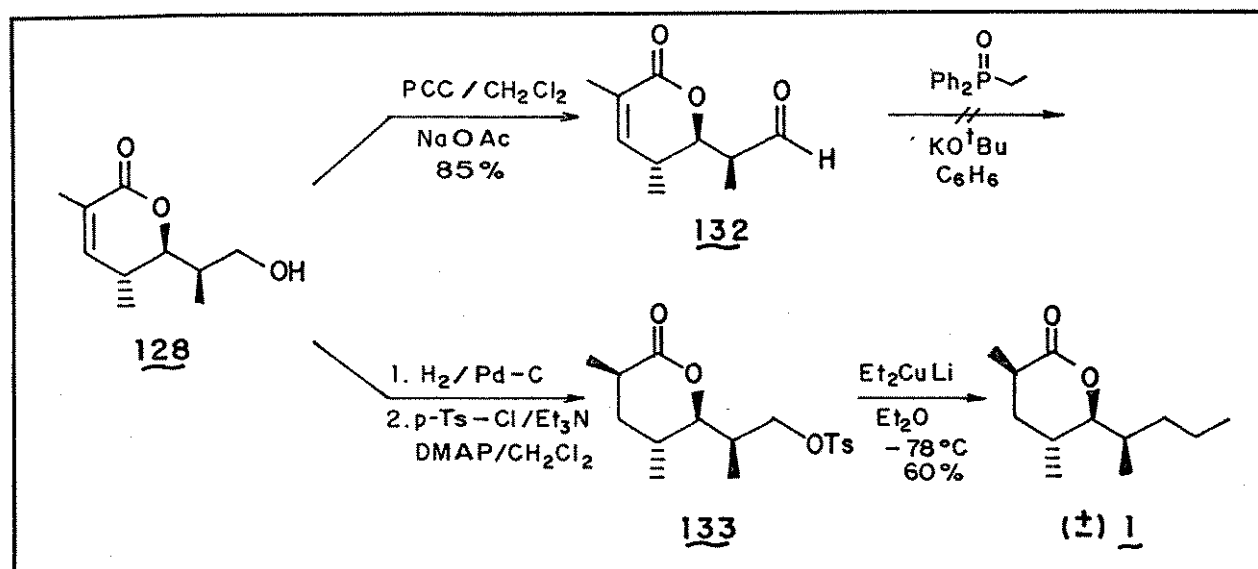
deslocamentos químicos e intensidades dos sinais para os prótons metínico (δ 2,46 e 2,64) e metílicos (δ 1,26 e 1,22) em C(3) para os dois produtos (Tabela XI). Da mesma forma, a análise dos espectros de ^{13}C -RMN (E-82 e E-114) mostra que tanto o carbono carbinólico quanto o carbonílico apresentam deslocamentos químicos bastante específicos para 1 e 1' (Tabela XI) e, juntamente com os outros sinais, foram concordantes com aqueles descritos na literatura para o invictolídeo²⁴.

TABELA XI

^1H -RMN ^{13}C -RMN

	H-3	Me-C(3)	C(2)	C-6
<u>1</u> (E-110)				
(E-114)	2,64; m	1,22; d	176,50	85,85
<u>1'</u> (E-81)				
(E-82)	2,46; m	1,26; d	174,92	89,36

Neste ponto, a incorporação de dois carbonos na cadeia lateral da δ -lactona 129 poderia se constituir em uma rota alternativa para a obtenção do feromônio desejado. Assim, a primeira tentativa



visou a homologação via reação de Wittig¹⁰⁸ ao substrato 132 (Esquema LXVII) para posterior hidrogenação catalítica nas duas duplas ligações e, adicionalmente, permitiria uma avaliação do grau de seletividade da redução neste novo substrato.

Contudo, a lactona 132, funcionalizada em várias posições, quando submetida às condições da reação de Wittig foi rapidamente consumida e a análise do espectro de ¹H-RMN do produto isolado indicou a ausência dos sinais referentes ao próton carbinólico (δ 4,30 ppm) e olefínico (δ 6,38 ppm) da 132, sugerindo um possível ataque tipo 1,2 do ânion fosfinóxido.

Assim, a utilização de dietilcuprato de lítio para o acoplamento dos carbonos necessários, já empregado anteriormente na obtenção de 113 (cf. Esquema LVIII, p. 72), exige a hidrogenação da olefina em 128, já que estes cupratos são bastante eficientes em adições tipo 1,4 a sistemas conjugados^{84,92}.

Desta forma, o emprego do tosilato correspondente a δ -lactona 129, já reduzida, foi submetida ao acoplamento com dietilcuprato de lítio, mas a análise por cromatografia gasosa do produto isolado, empregando-se o ($\pm$)-invictolídeo como padrão, mostrou uma proporção de apenas 2:1 a favor do feromônio desejado. Esta epimerização em C(3) pode ser explicada pela basicidade do organocuprato que, como já citado, é capaz de retirar prótons de acetileno terminal.

- conclusão

A síntese do ($\pm$)-invictolídeo (1) foi alcançada através de

três rotas distintas (Esquema LXVIII) empregando-se consensação aldólica estereosseletiva para o estabelecimento da estereoquímica relativa nos centros assimétricos em C(5), C(6) e C(1'), onde A e B utilizam o diol 83 como intermediário chave.

A rota A, embora tenha exigido uma separação cromatográfica da mistura de isômeros correspondente ao aldol 79 mostrou-se bastante rápida conduzindo ao (±)-invictolídeo em 8 etapas com rendimento total de 24%.

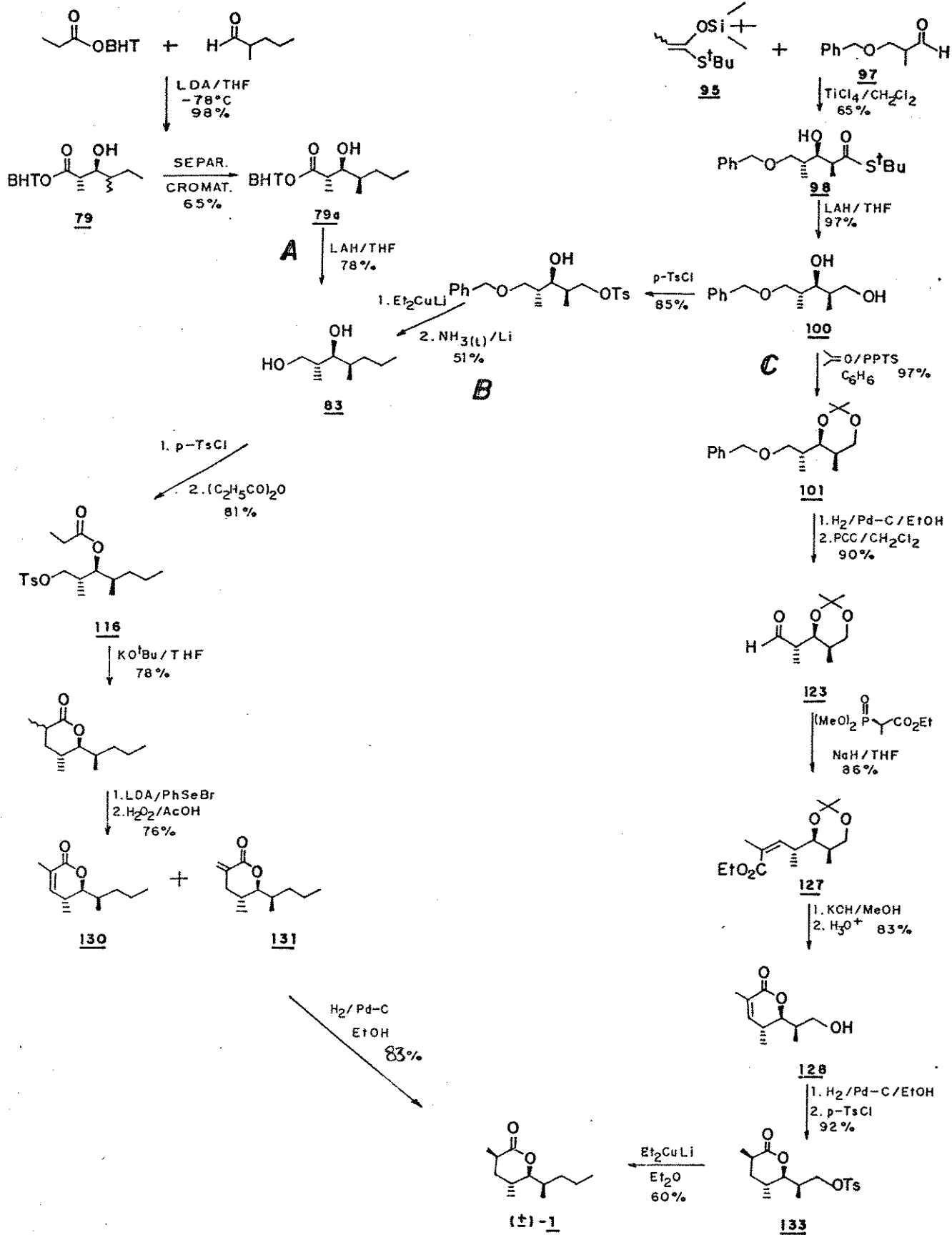
A utilização da consensação entre o sililcetenotioacetal 95 com o aldeído 97, mediada por TiCl_4 (Rota B, 10 etapas, 13% de rendimento global) conduziu ao aldol 98 já contendo os três centros assimétricos com a estereoquímica relativa controlada. Neste caso, a obtenção do diol 83 empregou 4 etapas incluindo o acoplamento dos dois carbonos necessário para se completar a cadeia lateral de 1 via dietilcuprato de lítio.

A lactonização via formação de ligação C-C, sob condições de controle termodinâmico permitiu a incorporação do grupo protetor em 116, fornecendo uma mistura do (±)-1 e (±)-1' numa proporção de 40:60, respectivamente. A introdução de uma insaturação na posição α,β ao grupo carbonila permitiu a inversão da estereoquímica relativa em C(3) de 1' através da hidrogenação catalítica que favoreceu o produto cinético, ou seja, (±)-invictolídeo.

A rota C, tendo o aldol bifuncionalizado 98 como material de partida, empregou o aumento da cadeia através de C(5) via homologação de Wittig-Horner, conduzindo ao éster α,β insaturado com geometria Z como único produto (127). A subsequente lactonização e hidrogenação catalítica a partir de 127 forneceu uma mistura de 5:1 a favor de

129 que contém a estereoquímica relativa desejada para obtenção do (±)-1 que, como já citado, é o produto cinético. O alongamento da cadeia lateral empregando-se dietilcuprato de lítio favoreceu a epimerização em C(3) conduzindo ao isolamento de uma mistura de 2:1 ainda favorável ao invictolídeo em 10 etapas com rendimento global de 21%.

Neste ponto, deve-se citar a versatilidade de produtos de condensação aldólica que permitem o rápido acesso a δ -lactonas através da incorporação de grupos protetores derivados de ésteres (rotas A e B) e a possibilidade de se obter o produto cinético através da hidrogenação catalítica de sistemas lactônicos α,β insaturados, permite a utilização desta mesma metodologia na síntese tanto de feromônios quanto de antibióticos com outros padrões de substituição.



ESQUEMA LXVIII

PARTE EXPERIMENTAL

- preparação de reagentes e aparelhos utilizados

As reações com diisopropilamideto de lítio (LDA), tetracloreto de titânio e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foram realizadas sob atmosfera de Argônio, em balão previamente flambado. Éter etílico e tetraidrofurano foram tratados com Sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano, diisopropilamina, trietilamina, piridina, dimetilformamida e benzeno foram tratados com hidreto de cálcio e valeraldeído, 2-metilvaleraldeído, anidrido propiônico, 2-fosfonopropionato de trietila foram destilados antes de sua utilização. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores e empregados sem purificação prévia.

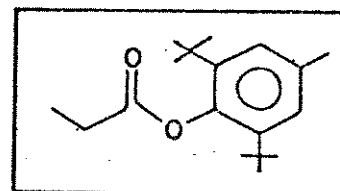
Para as reações de hidrogenação catalítica empregou-se aparelho Parr. Sílica Gel Merck (70-230 mesh e 35-70 mesh) e HF254 foram empregados para cromatografia em coluna e camada delgada respectivamente. Também utilizou-se Alumina Neutra Aldrich (150 mesh, 58 Å) e Florisil Riedel-deHaën (100-200 mesh) em coluna cromatográfica.

A análise por cromatografia gasosa foi realizada em aparelho VANDEN modelo VDC 5890-A, utilizando-se colunas LM 100 (etilenglicol "cross-linked") e LM5 (5% PhMe silicone), ambas 30 m X 0,53 mm X 1,3 µm film, tendo Nitrogênio como gás de arraste e equipada com detector de ionização em chama. Nos casos onde empregou-se cromatografia gasosa com espectro de massa utilizou-se aparelho Hewlett-Packard 5890-Série II acoplado ao HP-5988A, com coluna HP-1 (methylsilicone) com as seguintes especificações: 25 m X 0,20 mm X 0,33 µ film.

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram medidos em aparelhos VARIAN T-60, BRUCKER AW-80, VARIAN XL-100, VARIAN GEMINI-300 e BRUCKER AC-300/P os espectros de infravermelho em aparelho PERKIN-ELMER 399 B e PERKIN-ELMER 1600-Series FTIR os espectros de massa em aparelho VARIAN MAT 311 A.

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

48 Propanoato de 2',6'-di-*terc*-butil-4'-metilfenil

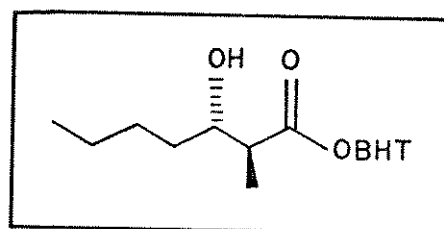


A uma solução de 2,20 g (10,0 mmol) de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol em 10,0 ml de THF a 0°C, sob atmosfera de Argônio, adicionaram-se 9,0 ml (10,0 mmol) de uma solução 1,12 M de $n\text{BuLi}$ em hexano. Após 10 minutos, adicionaram-se 1,39 g (15,0 mmol) de cloreto de propionila, mantendo-se a reação sob agitação a temperatura ambiente durante 14 horas.

Após a adição de 10,0 ml de uma solução aquosa saturada em NH_4Cl , diluiu-se com 20,0 ml de éter etílico, extraíndo-se a fase aquosa com éter (2 x 10,0 ml), a fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (2 x 10,0 ml), salmoura e seca sobre MgSO_4 . A evaporação dos solventes forneceu 2,14 g (7,75 mmol) de 48 após destilação em aparelho Kugelrohr (110°C, 1mm/Hg) em 77% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,30 (s, 18H); 1,40 (t, $J=6$, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,55 (q, $J=6$, 2H); 7,00 (s, 2H).

51 (2SR, 3SR) -3-hidroxi-2-metil heptanoato de 2', 6'-di-terc-butil-4'-metilfenil.



A uma solução de 1,32 g (13,1 mmol) de diisopropilamina em 10,0 ml de THF a 0°C sob a atmosfera de Argônio, adicionaram-se 10,6 ml (11,9 mmol) de uma solução de $n\text{BuLi}$ em hexano (1,12 M). Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e 3,28 g (11,9 mmol) de propionato de BHT (48) foram adicionados gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 45 minutos a -78°C , adicionado-se em seguida 2,05 g (23,8 mmol) de valeraldeído. Após 5 minutos, adicionaram-se 10,0 ml de uma solução aquosa saturada em NH_4Cl , permitindo-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação diluindo-se em 30,0 ml de éter etílico lavando-se a fase orgânica com solução aquosa 1% em HCl ($3 \times 10,0$ ml), solução aquosa saturada em NaHCO_3 ($2 \times 10,0$ ml), salmoura ($2 \times 10,0$ ml) e secou-se sobre MgSO_4 . A evaporação dos solventes forneceu 4,10 g (11,3 mmol) de 51 em 95% de rendimento do produto bruto.

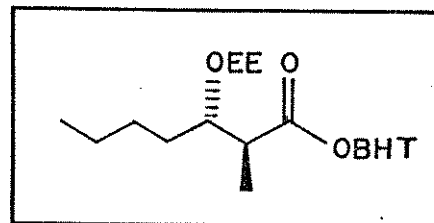
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,92 (m, 6H); 1,30 (s, 18H); 1,40 (m, 6H); 2,30 (s, 3H); 2,65 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 6,97 (s, 2H). E1

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 13,27; 14,10; 21,49; 22,74; 27,56; 31,50; 33,60; 35,14; 35,26; 46,29; 72,56; 126,87; 127,08; 134,54; 141,60;

141,93; 145,81; 176,03. E2

IV (filme): 3500; 1740; 1600 cm^{-1} . E9

54 (2SR, 3SR) -3-O-1'-etoxietil-2-metilhepta-
noato de 2',6'-di-*terc*-butil-4'-metilfenil



A uma solução de 0,85 g (2,35 mmol) de 51 em 2,5 ml de diclorometano, foram adicionados 0,38 g (5,22 mmol) de éter etilvinílico e quantidade catalítica de p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 14 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml), secando-se sobre MgSO_4 . A evaporação do solvente forneceu 0,95 g (2,19 mmol) de 54 em 93% de rendimento.

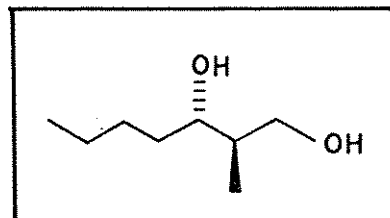
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,70 - 1,12 (m, 12H); 1,40 (s, 18H); 1,32 - 1,62 (m, 7H); 2,30 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,00 (s, 2H). E4

IV (filme): 1750 cm^{-1} . E5

EM (m/e): 220 (3,5%); 171 (15%); 125 (10%); 97 (13%); 73 (100%); 57 (38%).

55 (2RS, 3SR)-2-metil-

1,3-heptanodiol



Uma suspensão de 0,20 g (5,27 mmol) de hidreto de lítio e alumínio em 5,0 ml de THF foi mantida sob atmosfera de Argônio durante 15 minutos. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se 0,95 g (2,62 mmol) de **51** diluído em 3,0 ml de THF. A reação foi mantida sob agitação durante 20 horas a temperatura ambiente.

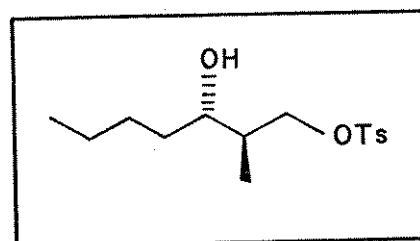
Tratou-se a reação pelo método N,N,3N¹⁰⁹, extraiu-se com éter etílico, decantando-se, secando-se a fase etérea sobre MgSO₄. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica (1:1 éter/CH₂Cl₂) fornecendo 0,30 g (2,05 mmol) de **55** em 78% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,82 (d, J=8, 6H); 1,10 - 1,85 (m, 7H); 3,20 - 3,85 (m, 3H); 4,10 (sl, 2H). E7

¹³C-RMN (CCl₄): δ 13,74; 14,05; 22,80; 27,57; 34,40; 40,07; 66,05; 71,31.

IV (filme): 3350 cm⁻¹. E6

56 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR)-3-hidroxi-2-metilheptila



A uma solução de 0,34 g (2,32 mmol) do diol **55** em 4,5 ml de diclorometano a -15°C, adicionaram-se 0,49 g (2,57 mmol) de cloreto

de p-toluenossulfonila, 0,26 g (2,60 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), mantendo-se a -15°C durante 3 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2 x 5,0 ml), solução aquosa saturada em NaHCO_3 (2 x 5,0 ml), e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,59 g (1,96 mmol) de 56 em 85% de rendimento.

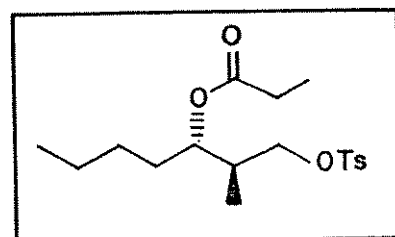
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,87 (t, $J=6$, 3H); 0,90 (d, $J=8$, 3H); 1,32 (m, 6H); 1,72 (m, 1H); 2,05 (sl, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 4,02 (d, $J=5$, 2H); 7,27 (d, $J=8$, 2H); 7,78 (d, $J=8$, 2H) E8

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 13,60; 14,16; 21,60; 22,60; 27,60; 33,04; 38,85; 71,92; 72,46; 127,69; 129,59; 133,40; 144,07 E9

IV (filme): 3550; 1605; 1360; 1180 cm^{-1} . E10

EM (m/e): 259 (8%); 172 (100%); 155 (16%); 91 (73%); 71 (34%); 69 (29%); 57 (17%); 55 (12%); 43 (49%); 41 (37%)

57a p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR)
-2-metil-3-[(propionil)oxil] heptila



A uma solução de 0,30 g (1,0 mmol) de 56 em 2,0 ml de diclorometano, adicionaram-se 0,16 g (1,2 mmol) de anidrido

propiónico, 0,12 g (1,2 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP).

A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos e tratada diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2 x 5,0 ml), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5,0 ml), secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,34 g (0,95 mmol) de 57a em 95% de rendimento.

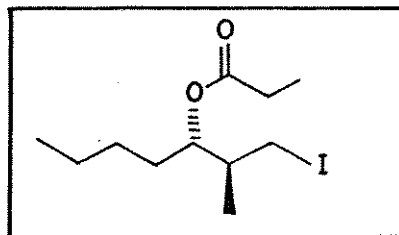
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,90 (t, J=6, 3H); 1,00 (d, J=8, 3H); 1,17 (t, J=7, 3H); 1,20-1,70 (m, 6H); 1,97 (m, 1H); 2,17 (d, J=6, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,76 (dd, J=9 e 7, 1H); 3,94 (dd, J=9 e 5, 1H); 4,75 (q, J=6, 1H); 7,27 (d, J=8, 2H); 7,70 (d, J=8, 2H) E11

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 9,16; 13,49; 13,96; 21,46; 22,41; 27,13; 27,24; 30,94; 36,30; 70,55; 73,56; 127,72; 129,33; 133,66; 143,66; 172,11 E12

(IV) filme: 1740; 1600; 1365; 1180 cm^{-1} E13

EM (m/e): 356 (M^+ , 0,5%); 229 (9%); 155 (8%); 110 (10%); 91 (13%); 57 (100%)

57b (2RS, 3SR)-1-iodo-2-metil-3-[(propionil)oxil] heptano



A uma solução de 0,23 g (1,53 mmol) de iodeto de sódio em 1,0 ml de acetona, foram adicionados 0,28 g (0,79 mmol) de 57a diluído em 0,5 ml de acetona, mantendo-se sob refluxo durante três horas.

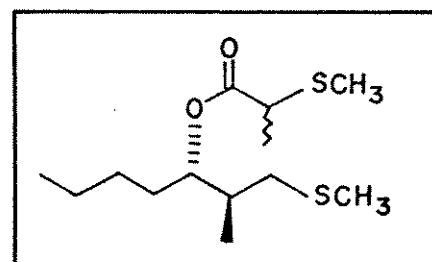
Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica (5% éter/hexano) fornecendo 0,19 g (0,58 mmol) de 57b em 73% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,87 (t, $J=7$, 3H); 1,03 (d, $J=6$, 3H); 1,11 (t, $J=7$, 3H); 1,17-1,70 (m, 6H); 1,86 (m, 1H); 2,26 (q, $J=7$, 2H); 2,92 (dd, $J=7$ e 10, 1H); 3,20 (dd, $J=4$ e 10, 1H); 4,71 (q, $J=6$, 1H) E14

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 0,30; 0,61; 14,02; 17,30; 22,54; 27,30; 30,01; 39,88; 75,39; 171,82 E15

IV (filme): 1740 cm^{-1} E16

73 (2RS, 3SR)-2-metil-1-metiltio-
3-[(propionil-2'-metiltio)oxil]
heptano



A uma solução de 0,03 g (0,30 mmol) de diisopropilamina a 0°C , sob atmosfera de Argônio foram adicionados 0,17 ml (0,28 mmol) de uma solução de *n*-Buli em hexano (1,6 M). Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e 0,10 g (0,28 mmol) de 57a foram adicionados

gota-a-gota.

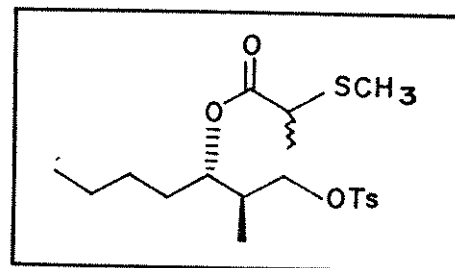
Após 30 minutos a -78°C , elevou-se a temperatura até -25°C e adicionaram-se 0,03 g (0,33 mmol) de metildissulfeto, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora.

Em seguida, verteu-se a mistura reacional num funil de extração contendo 5,0 ml de éter etílico e 5,0 ml de uma solução aquosa 10% em HCl. Após separação, lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada em NaHCO_3 , salmoura e secou-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica (10% éter/hexano) sobre sílica gel para fornecer 0,03 g (0,12 mmol) de 73 em 43% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,86 (t, $J=8$, 3H); 0,92 (d, $J=7$, 3H); 1,32 (d, $J=7$, 3H); 1,15–1,62 (m, 7H); 2,05 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,17–2,70 (m, 2H); 3,15 (q, $J=7$, 1H); 4,80 (m, 1H)
E17

74 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR)
-2-metil-3-[(propionil-2'-metiltio)
oxil-heptila



A uma solução de 0,025 g (0,25 mmol) de diisopropilamina em 1,0 ml de THF a 0°C sob a atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,14 ml (0,22 mmol) de uma solução de n-Buli em hexano (1,6 M). Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e 0,07 g (0,20 mmol) de 57a foram adicionados gota-a-gota.

Após 30 minutos a -78°C , adicionaram-se 0,03 g (0,22 mmol) de metanotiosulfonato de metila

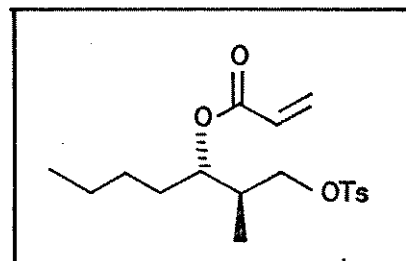
elevando-se a temperatura lentamente: 40 minutos a -25°C e 40 minutos a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação diluindo-se com éter etílico, adicionando-se 5,0 ml de uma solução aquosa 10% em HCl, em seguida, lavou-se a fase orgânica saturada em NaHCO_3 (1 x 5,0 ml), salmoura e secou-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (15% éter/hexano) fornecendo 0,044 g (0,11 mmol) de 74 em 55% de rendimento.

^1H -RMN (CCl_4): δ 0,86 (t, $J=6$, 3H); 0,94 (d, $J=8$, 3H); 1,10-1,85 (m, 7H); 1,27 (d, $J=8$, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,12 (q, $J=8$, 1H); 3,60-4,30 (m, 2H); 4,77 (q, $J=6$, 1H); 7,27 (d, $J=8$, 2H); 7,72 (d, $J=8$, 2H) E18

75 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR)
-3-acriloxi-2-metilheptila



A uma solução de 0,14 g (0,68 mmol) de diclorohexilcarbodiimida (DCC) em 1,0 ml de diclorometano, foram adicionados 0,05 g (0,69 mmol) de ácido acrílico. Em seguida, adicionaram-se 0,10 g (0,33 mmol) de 56 diluído em diclorometano, 0,04 g (0,40 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 3 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de éter etílico, filtrando-se, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml), solução aquosa saturada em NaHCO_3 (2 x 5,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,12 g (0,32 mmol) de 75 em 98% de rendimento.

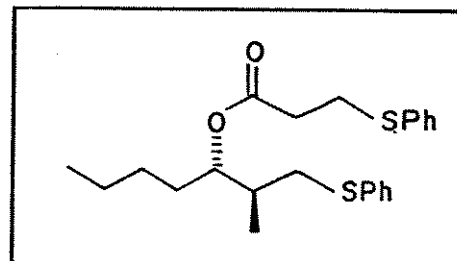
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,82 (t, $J=6$, 3H); 0,92 (d, $J=6$, 3H); 1,05–1,70 (m, 6H); 2,05 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,75 (dd, $J=6$ e 11, 1H); 3,96 (dd, $J=5$ e 11, 1H); 4,82 (q, $J=6$, 1H); 5,70 (dd, $J=4$ e 10, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,32 (dd, $J=4$ e 15, 1H); 7,27 (d, $J=8$, 2H); 7,70 (d, $J=8$, 2H) E19

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 13,45; 13,95; 21,46; 22,40; 27,14; 30,88; 36,31; 70,51; 74,08; 127,67; 128,31; 129,38; 129,92; 133,58; 143,69; 164,12 E20

IV (filme): 1725; 1635; 1620; 1600; 1365; 1180 cm^{-1} E21

EM (m/e): 227 (7%); 155 (12%); 110 (11%); 91 (12%); 81 (17%); 55 (100%)

76 (2RS, 3SR)-2-metil-1-feniltio-
3[(propionil-3'-feniltio)oxil]-
heptano



A uma suspensão de 0,014 g (0,34 mmol) de NaH (60% em óleo mineral) em 0,2 ml de DMF a temperatura ambiente, sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,037 g (0,34 mmol) de tiofenol. Após dez minutos, adicionaram-se 0,10 g (0,34 mmol) de 75.

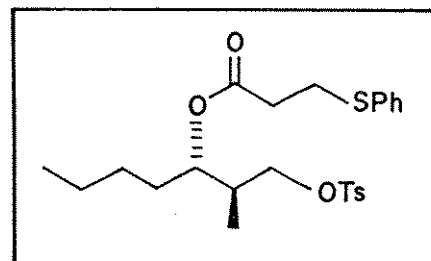
A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 4 horas, sendo interrompida pela adição de 3,0 ml de água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, a fase orgânica combinada lavou-se com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (1 x 5,0 ml) e secou-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel (10% éter/hexano) para fornecer 0,080 g (0,20 mmol) de 76 em 72% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,86 (t, $J=8$, 3H); 0,95 (d, $J=7$, 3H); 1,07 - 1,67 (m, 6H); 1,87 (m, 1H); 2,32-2,70 (m, 3H), 2,85-3,25 (m, 3H); 4,82 (q, $J=6$, 1H); 7,20 (m, 10H) E22

IV (filme): 1735; 1585; 740, 690 cm^{-1}

77 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR)-
2-metil-3-[(propionil)-3'-feniltio)oxil]
heptila



A uma suspensão de 0,014 g (0,34 mmol) de NaH (60% em óleo mineral) em 0,2 ml de benzeno foram adicionados 0,037 g (0,34 mmol) de tiofenol. Após 10 minutos a temperatura ambiente sob atmosfera de Argônio, todo NaH havia sido consumido, então adicionaram-se 0,10 g (0,28 mmol) de 75 diluído em 0,5 ml de benzeno.

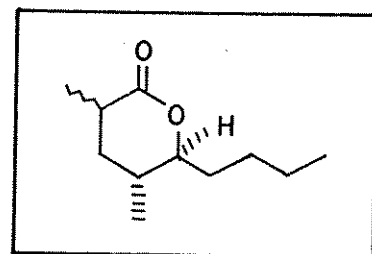
A reação foi mantida a temperatura ambiente durante 5 horas, em seguida, diluída em 3,0 ml de água destilada e 5 ml de diclorometano. A fase aquosa foi extraída e a fase orgânica combinada secou-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel (15% éter/hexano) para fornecer 0,097 g (0,21 mmol) de 77 em 75% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,85 (t, $J=7$, 3H); 0,92 (d, $J=8$, 3H); 1,05 - 1,72 (m, 6H); 1,97 (m, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,47 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 4,77 (q, $J=6$, 1H); 6,93 - 7,40 (m, 7H); 7,75 (d, $J=8$, 2H) E23

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

78 (5RS, 6SR)-tetrahydro-6-butyl-5,3-dimetil-2H-piran-2-ona



A uma solução de 0,284 g (2,24 mmol) de KO^tBu em 4,5 ml de THF a 0°C , sob atmosfera de Ar, foram adicionados 0,200 g (0,56 mmol) de 57a diluído em 1,0 ml de THF.

Após 30 minutos a temperatura ambiente, adicionou-se 1,0 ml de metanol e, em seguida, 3,0 ml de uma solução aquosa saturada em NH_4Cl mantendo-se sob agitação durante 20 minutos. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 15 ml), lavou-se a fase orgânica combinada com salmoura (2 x 10 ml) e secou-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre florisil (5% éter/hexano) para fornecer 0,081 g (0,44 mmol) da δ -lactona 78 em 78% de rendimento.

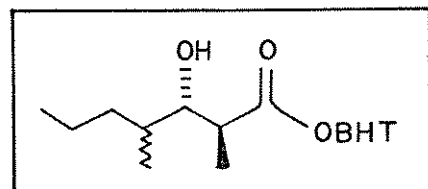
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,91 (t, $J=6,9$, 3H); 0,98 e 1,01 (d, $J=6,9$, 3H); 1,22 e 1,28 (d, $J=6,9$ e 7,2, respectivamente, 3H); 1,25 - 1,46 (m, 4H); 1,48-1,62 (m, 2H); 1,64 - 1,80 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 2,52 e 2,62 (m, 1H); 3,83 - 3,99 (m, 1H) E24

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 13,96; (16,36); 17,25; 17,41; (18,00); 22,61; 26,49;
 (26,97); (31,22); (32,46); 32,85; 33,26; 33,31;
 (35,22); 36,26; 37,69; (83,46); 87,08; 174,59;
 (176,59) E25

IV (filme): 1732 cm^{-1} E26

EM (m/e): (184 (M^+ , 0,2 %); 142 (7%); 127 (26%); 98 (28%); 85 (11%); 70
 (33%); 56 (100%); 43 (53%) E27

79 (2SR, 3SR)-3-Hidroxi-2,4-dimetilheptanoato de
 2',6'-di-*terc*-butil-4'-metilfenil



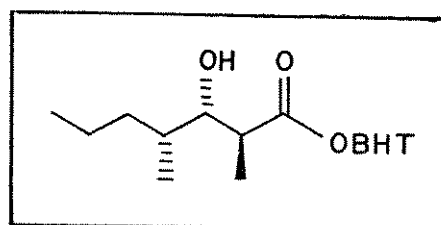
A uma solução de 2,22 g (22 mmol) de diisopropilamina em 20,0 ml de THF a 0°C sob atmosfera de Argônio, adicionaram-se 12,5 ml (20 mmol) de uma solução de $n\text{BuLi}$ em hexano (1,6 M). Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e 5,52 g (20 mmol) de propionato de BHT foram adicionados gota-a-gota. A mistura reacional foi agitada durante 45 minutos a -78°C , adicionando-se em seguida 2,60 g (26 mmol) de 2-metilvaleraldeído. Após 5 minutos, adicionaram-se 10,0 ml de uma solução aquosa saturada em NH_4Cl .

Tratou-se a reação diluindo-se em 50 ml de éter etílico, lavando-se a fase orgânica com solução aquosa 1% em HCl (3 x 20,0 ml), solução aquosa 5% em NaHCO_3 (3 x 20,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 .

A evaporação dos solventes forneceu 7,13 g (19,60 mmol) de 79 em 98% de rendimento do produto bruto. Parte da mistura de

diastereoisômeros (2:1 a favor de 79a determinado por ^1H -RMN) foi separada empregando-se coluna LOBAR [Si60(40-30 μm)] eluindo-se com 5% éter/hexano.

(2SR, 3SR, 4RS) - 79a (Felkin)

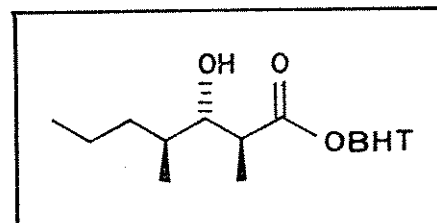


^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,93 (d, $J=6,6$, 6H); 1,32 (s, 9H); 1,33 (s, 9H); 1,41 - 1,44 (m, 7H); 1,70 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,85 (qt, $J=7,5$, 1H); 3,66 (d, $J=2,1$, 1H); 3,80 (dd, $J=8,7$ e $3,0$, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,14 (s, 1H)

E-28

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 12,05; 13,02; 14,35; 20,62; 21,55; 31,57; 31,62; 34,04; 35,30; 35,42; 36,60; 44,29; 74,86; 127,50; 127,73; 135,28; 142,31; 142,51; 146,42; 177,86 E29

(2SR, 3SR, 4SR) - 79b (anti-Felkin)



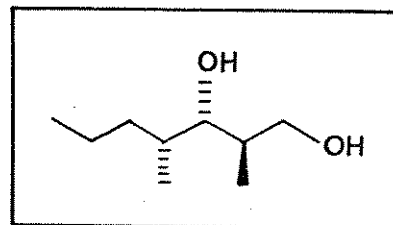
^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,93 (t, $J=6,6$, 3H); 1,03 (d, $J=6,9$, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,34 (s, 9H); 1,43-1,48 (m, 5H); 1,58 (sl, 2H); 1,77 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,92 (qt, $J=7,5$, 1H); 3,55 (d, $J=4,2$, 1H); 3,66 (m, 1H); 7,14 (s, 2H) E30

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 13,63; 14,39; 17,23; 20,53; 21,55; 31,31; 31,56; 31,63; 34,33; 35,30; 35,41; 43,83; 77,59; 127,51; 127,72; 135,29; 142,32; 142,55; 146,42; 177,68 E31

IV (filme): 3530; 1735; 1600 cm^{-1}

EM (m/e): 249 (5%); 220 (71%); 204 (32%); 111 (15%); 83 (22%); 71 (32%); 57 (100%)

83 (2RS, 3SR, 4RS)-2,4-dimetil-1,3-heptanodiol



Uma suspensão de 0,034 g (0,90 mmol) de LAH em 1,0 ml de THF foi mantida sob agitação durante 15 minutos, em seguida resfriada a 0°C para a adição de 0,17 g (0,45 mmol) do aldol 79a diluído em 1,0 ml de THF, mantendo-se sob agitação durante 20 horas a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação pelo método N,N,3N, extraiu-se com éter etílico (3 x 20,0 ml) e secou-se sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (1:1 éter/ CH_2Cl_2) fornecendo 0,056 g (0,35 mmol) do diol 83 em 78% de rendimento.

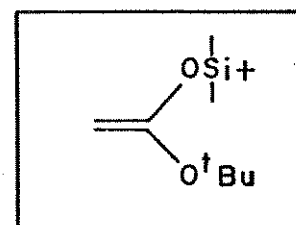
^1H -RMN (CDCl_3 , D_2O) δ 0,81 (d, $J=6,9$, 3H); 0,87 (d, $J=6,9$, 3H); 0,91 (t, $J=6,9$, 3H); 1,21-1,44 (m, 4H); 1,66 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 3,47 (dd, $J=8,9$ e 2,7, 1H); 3,63 (dd, $J=10,8$ e 7,8, 1H); 3,72 (dd, $J=10,8$ e 3,9, 1H) E-3

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 12,26; 13,59; 14,29; 20,43; 34,82; 36,31; 37,27; 68,52; 80,04 E33

IV (filme): 3350 cm^{-1}

EM (m/e): 101 (58%); 89 (100%); 71 (75%); 59 (48%); 58 (47%); 57 (17%); 55 (29%); 43 (93%)

84 1-(terc-butildimetilsilil)oxil-1-butoxieteno



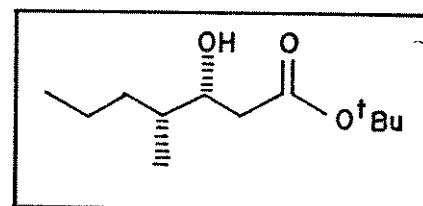
A uma solução de 0,56 g (5,5 mmol) de diisopropilamina em 7,0 ml de THF, sob atmosfera de Argônio a 0°C, foram adicionados 3,44 ml (5,5 mmol) de uma solução 1,6 M de BuLi em hexano. Após 15 minutos, a mistura foi resfriada a -78°C e 2,0 ml de HMPA foram adicionados seguidos da adição de 0,59 g (5,0 mmol) de acetato de terc-butila. Depois de 2,5 minutos, uma solução de 0,83 g (5,5 mmol) de TBDMS-Cl em 2,0 ml de HMPA foi adicionada.

A mistura reacional foi aquecida até 25°C ficando nesta temperatura durante 30 minutos. Tratou-se a reação diluindo-se em 30,0 ml de éter de petróleo gelado; lavando-se com água gelada (5 x 15,0 ml) e secando-se sobre MgSO₄.

Após evaporação dos solventes, o resíduo foi destilado através de Kugelrohr para fornecer 0,77 g (3,35 mmol) do silicetenoacetal 84 em 67% de rendimento (pe 55-65°C, 1 mm/Hg).

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,15 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 1,31 (s, 9H); 3,35 (d, J=4,2H) E35

85 (3SR, 4RS)-3-hidroxi-4-metilheptanoato de ^tbutila



A uma solução de 0,69 g (3,0 mmol) do sililcetenoaceto 84, 0,20 g (2,0 mmol) de valeraldeído em 8,0 ml de diclorometano, a -78°C , sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,29 g (2,0 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ recém destilado.

A reação foi interrompida após 4 horas pela adição de 2,0 ml de solução aquosa saturada em NaHCO_3 e aquecida até temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15,0 ml) e a fase orgânica combinada, secou-se sobre MgSO_4 .

O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel fornecendo 0,15 g (0,70 mmol) do aldol Felkin 85a numa proporção de 4:1 com relação ao aldol anti-Felkin 85b, determinado por cromatografia gasosa.

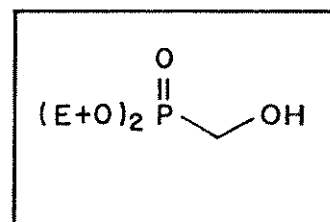
$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,73-1,10 (m, 6H); 1,27 (m, 5H); 2,20 (s, 9H); 2,27 (d, $J=7$, 2H); 3,07 (sl, 1H); 3,80 (m, 1H) E35

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4): δ 14,41; 20,36; 28,15; (34,44) 35,08; 37, 61 (38,58); 39,49; 70,30 (71,11); 80,03; 172,08 E36

IV (filme): 3490; 1725 cm^{-1} E37

EM (m/e): 216 (M^+ , 4%); 145 (28%); 143 (14%); 127 (40%) 89 (68%); 57 (100%)

86 (Hidroximetil)-fosfonato de dietila



A uma solução de 3,05 g (100 mmol) de formaldeído em 13,0 ml

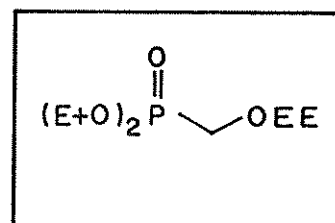
(100 mmol) de dietilfosfito, adicionaram-se 1,01 g (10 mmol) de trietilamina aquecendo-se a mistura reacional lentamente até a dissolução do formaldeído.

A reação foi mantida sob agitação a 130°C, durante 4 horas. Em seguida, evaporou-se a trietilamina e realizou-se a destilação através de Kugelrohr (115-125°C, p=0,5 mm/Hg), fornecendo 12,01 g (71,5 mmol) do fosfonato 86 em 71,5% de rendimento

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,35 (t, J=6, 6H); 3,73 (d, J=6, 2H); 4,10 (qt, J=6, 4H); 4,94 (s, 1H) E38

IV (filme): 3310 cm^{-1}

87 [(2-etoxietil)oxilmetil-
fosfonato de dietila



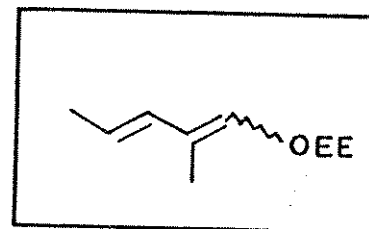
A uma solução de 11,2 g (67 mmol) do fosfonato 86 em 100 ml de diclorometano foram adicionados 7,54 g (104 mmol) de éter etilvinílico e quantidade catalítica de PPTS.

A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 22 horas e tratada diluindo-se em 50 ml de diclorometano, lavando-se em H_2O (2 x 30 ml) e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 15,17 g (63,2 mmol) de 87 em 94% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,18 (t, J=7, 3H); 1,28 (d, J=6, 3H); 1,30 (t, J=7, 6H); 3,63 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,14 (qt, J=7, 4H); 4,80 (q, J=6, 1H) E39

88 1-[(2-etoxietil)oxil]-2-metil-

1,3-pentadieno



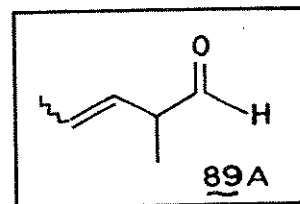
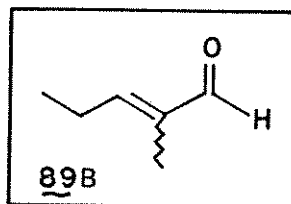
A uma solução de 5,05 g (50 mmol) de diisopropilamina em 40,0 ml de THF sob atmosfera de Argônio a 0°C, foram adicionados 28,5 (45, 7 mmol) de uma solução 1,0 M de n-BuLi em hexano. Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e 10,0 g (41,6 mmol) do fosfonato 87 foram adicionando gota-a-gota. Depois de 10 minutos, adicionaram-se 3,18 g (37,8 mmol) de 3-penten-2-ona permitindo-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e em seguida mantida sob refluxo durante 6 horas.

Tratou-se a reação diluindo-se em 50,0 ml de éter de petróleo, lavando-se com solução aquosa 5% em HCl (3 x 30 ml), solução aquosa saturada em NaHCO₃ (1 x 20,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO₄.

Após evaporação dos solventes, o resíduo foi destilado utilizando-se Kugelrohr para fornecer 3,43 g (20,2 mmol) do dieno 88 em 53% de rendimento (pe = 80-90°C, 1 mm/Hg).

¹H-RMN (CCl₄): δ 1,20 (t, J=6, 3H); 1,30 (d, J=5, 3H); 1,52-1,92 (m, 6H); 3,15-3,80 (m, 2H); 4,85 (m, 1H); 5,35 (m, 1H); 5,65-6,65 (m, 2H) E40

89 (E,Z)-2-metil-3-pentenal



A uma solução de 1,21 g (7,12 mmol) do dieno éter 88 em

14,0 ml de THF e 7,0 ml de H₂O foram adicionados 0,45 ml de HCl 12,0N.

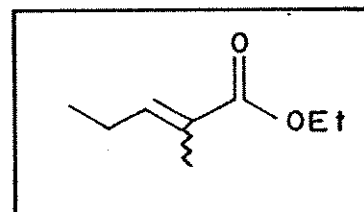
A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 10 horas, em seguida diluída em 20,0 ml de éter etílico, resultando em duas fases. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 15 ml) e a fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada em NaHCO₃ (2 x 10,0 ml), salmoura e seca sobre MgSO₄.

Filtração, remoção dos solventes no evaporador rotativo e destilação (Kulgelrohr) forneceu 0,16 g (1,63 mmol) de uma mistura dos aldeídos 89a e 89b (1:2 a favor de 89b, por ¹H-RMN em 23% de rendimento (pe 55-65°C, 50 mm/Hg).

89a ¹H-RMN (CCl₄): δ 1,06 (d, J=6,6, 3H); 1,78 (s, 3H); 3,10 (m, 1H); 4,96 (m, 2H); 9,71 (d, J=2, 1H).

89b ¹H-RMN (CCl₄): δ 1,10 (t, J=6, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,95 - 2,66 (m, 2H); 6,38 (m, 1H); 9,62 (s, 1H). E-41

91 (E,Z)-2-metil-pentenoato de etila



A uma suspensão de 0,40 g (10 mmol, 60% suspenso em óleo mineral) de hidreto de sódio em 10,0 ml de benzeno, foram adicionados 2,38 g (10 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietila.

Quando a solução tornou-se límpida, cerca de 15 minutos, 0,88 g (15,0 mmol) de propionaldeído foram adicionados, mantendo-se sob agitação a temperatura durante 2 horas.

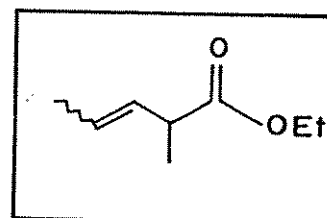
Tratou-se a reação diluindo-se 20 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (2 x 15,0 ml), solução aquosa 1% em HCl

(2 x 10,0 ml), solução saturada em NaHCO_3 (1 x 10,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 .

Após a remoção dos solventes, o resíduo foi purificado através de destilação (Kugelrohr, $p_e = 80-100^\circ\text{C}$, $p = 40-50 \text{ mm/Hg}$) para fornecer 0,93 g (6,55 mmol) do éster 91 em 65% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4)$: δ 1,10 (t, $J=6,5$, 3H); 1,28 (t, $J=7$, 3H); 1,80 (s, 3H);
2,00 - 2,40 (m, 2H); 4,13 (q, $J=7$, 2H); 6,60 (t, $J=8$,
1H) E42

92 (E,Z)-2-metil-3-pentenoato de etila



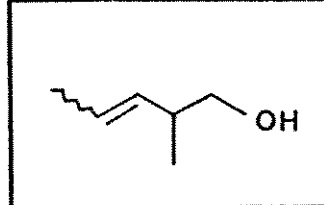
A uma solução de 1,42 g (10,0 mmol) de éster α , β -insaturado 91 em 100 ml de éter de petróleo e 0,14 g (1,4 mmol) de trietilamina, foi irradiada com lâmpada U.V. de baixa pressão utilizando-se um aparato onde as lâmpadas ficam externas à reação.

Após 19 horas de irradiação, a reação foi diluída com 50,0 ml de éter de petróleo, lavada com água destilada (5 x 40 ml) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi retirado por destilação fornecendo 1,34 g (9,4 mmol) do éster β,γ -insaturado 92 em 94% de rendimento (este rendimento é aproximado pois não foi possível retirar o solvente residual através da bomba de vácuo).

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4)$: δ 1,21 (d, $J=6$, 3H); 1,28 (t, $J=7$, 3H); 1,60 e 1,78 (s, 3H); 3,03 (m, 1H); 4,10 (q, $J=7$, 2H); 5,40 (m, 2H)

E43

93 (E,Z)-2-metil-3-penten-1-ol

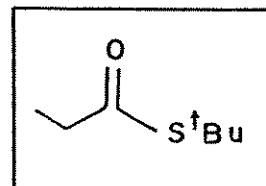


A uma suspensão de 0,53 g (14 mmol) de LiAlH_4 em 15,0 ml de éter etílico foram adicionados 1,0 g (7,0 mmol) do éster 92. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante duas horas, em seguida, tratada pelo método N,N,3N, extração com éter etílico (3 x 20,0 ml), e secagem sobre MgSO_4 .

O solvente foi removido por destilação fornecendo 0,30 g (3,0 mmol) do álcool 93 em 43% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,99 (d, $J=7$, 3H); 1,65 (d, $J=2,4$, 3H); 2,71 (m, 2H); 3,32 (d, $J=7$, 2H); 5,32 (m, 2H)

94 Tiopropanoato de S-terc-butila



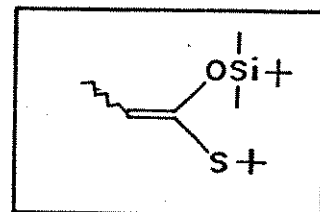
A uma solução de 3,95 g (50 mmol) de piridina em 50,0 ml de diclorometano foram adicionados 4,96 g (55 mmol) de terc-butiltiol e em seguida 4,63 g (50 mmol) de cloreto de propionila.

A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 20 horas. O tratamento envolveu a diluição em 50,0 ml de diclorometano, lavagem com água destilada (5 x 30,0 ml) e secagem sobre MgSO_4 .

O solvente foi removido por destilação e o produto bruto destilado à pressão normal (120°C) para fornecer 5,26 g (36 mmol) de 94 em 72% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,10 (t, $J=7$, 3H); 1,41 (s, 9H); 2,41 (q, $J=7$, 2H) E-4

95 (Z)- e (E)-1-(*tert*-butildimetilsilil)oxil
-1-(S-*tert*-butil)-tio-1-propeno



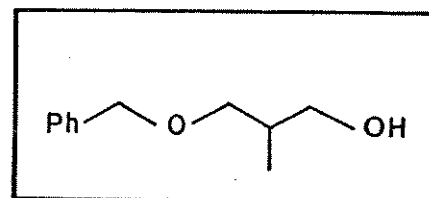
A uma solução de 2,82 g (27 mmol) de diisopropilamina em 20,0 ml de THF, a 0°C, foram adicionados 16,8 ml (27 mmol) de uma solução de *n*-BuLi em hexano 1,6 M. Após 15 minutos, a solução foi resfriada a -78°C e adicionaram-se 8,0 ml de HMPA. Em seguida, 2,7 g (18,5 mmol) de tiopropanoato de *tert*-butila foram adicionados gota-a-gota durante 5 minutos. Após 2,5 minutos, adicionaram-se 4,05 g (27 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilano solubilizado em 8,0 ml de HMPA.

Permitiu-se a reação atingir temperatura ambiente e após 30 minutos, verteu-se a mistura reacional sobre 50,0 ml de éter de petróleo gelado, lavou-se a fase orgânica com água destilada gelada (5 x 30,0 ml) e secou-se sobre MgSO₄.

O produto bruto foi purificado via destilação empregando-se Kugelrohr (p=1 mm/Hg, t=70-75°C), obtendo-se 4,35 g (16,7 mmol) de 95 em 92% de rendimento, numa proporção E:Z de 86:14, estimada pela integração no espectro de ¹H-RMN.

(E)-¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,19 (s, 6H); 0,96 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 1,63 (d, J= 6,9, 3H); 5,24 (q, J=6,9, 1H)

(Z)-¹H-RMN(CDCl₃): 0,15 (s, 6H); 0,93 (s, 9H); 1,37 (s, 9H); 1,74 (d, J=6,9, 3H); 5,36 (q, J=6,9, 1H) E45



96 (2R,3S)-3-benziloxi-2-metil-1-propanol

Sobre 10,8 g (100 mmol) de álcool benzílico foram adicionados 0,40 g (10 mmol, 60% suspenso em óleo mineral) de NaH. Quando a solução apresentou-se límpida, cerca de 30 minutos, adicionaram-se 11,0 g (110 mmol) de metacrilato de metila, mantendo-se sob agitação durante 72 horas.

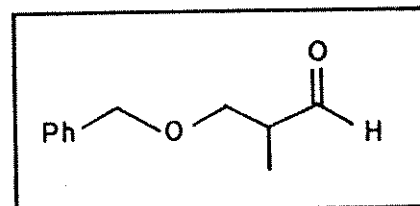
Tratou-se a reação diluindo-se em 50,0 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (3 x 30,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 15,0 g de uma mistura de éster benzílico com o correspondente éster metílico. O produto bruto foi reduzido sem purificação prévia.

A uma dispersão de 1,14 g (30 mmol) de LiAlH_4 em 50,0 ml de THF, sob atmosfera de Argônio, adicionaram-se 8,51 g (30,0 mmol) da mistura de ésteres gota-a-gota, mantendo-se sob agitação durante 15 horas.

Tratou-se a reação utilizando o método N,N,3N, extração com éster etílico (3 x 50,0 ml) e, após evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado por destilação para fornecer 4,91 g (27,3 mmol) do álcool 96 em 55% de rendimento para as duas etapas (pe 110-120°C, 1mm/Hg).

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,83 (d, $J=7$, 3H); 1,88 (m, 1H); 2,91 (sl, 1H); 3,35 (m, 4H); 4,48 (s, 2H); 7,25 (s, 5H) E46

97 (2R,3S)-3-benziloxi-2-metilpropanal



A uma solução de 2,2 g (12,2 mmol) do álcool 96 em 150 ml de diclorometano, adicionaram-se 5,25 g (24,4 mmol) de PCC, 1,6 g de

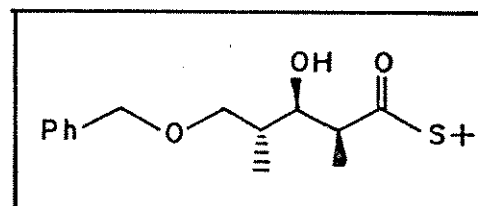
celite e 1,6 g de MgSO_4 previamente misturados.

Após uma hora sob agitação a temperatura ambiente, evaporou-se o diclorometano e extraiu-se o resíduo com éter etílico (5 x 30,0 ml) e em seguida filtrou-se a fase etérea sobre sílica gel.

Após remoção do solvente, o resíduo foi destilado para fornecer 1,81 g (10,2 mmol) do aldeído 97 em 84% de rendimento (Kugelrohr, pe 80-92°C, 1 mm/Hg).

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,05 (d, $J=8$, 3H); 2,52 (m, 1H); 3,55 (d, $J=6$, 2H); 4,50 (s, 2H); 7,22 (s, 5H); 9,6 (d, $J=2$, 1H) E47

98 (2SR, 3RS, 4RS)-5-benziloxi-3-hidroxi-2,4-dimetiltiopentanoato de S-terc-butila



A uma solução de 0,77 g (4,3 mmol) do aldeído 97 em 8,6 ml de diclorometano sob atmosfera de Argônio a -78°C, adicionou-se uma solução de 0,82 g (4,3 mmol) de tetracloreto de titânio em 4,3 ml de diclorometano.

Em seguida, adicionaram-se 1,69 g (6,5 mmol) do sililcetenotioacetal 95 e a reação foi mantida sob agitação a -78°C, durante 40 minutos sendo interrompida pela adição de 10,0 ml de uma solução aquosa 5% em KOH, permitindo-se que atingisse a temperatura ambiente.

Tratou-se a reação diluindo-se com 20,0 ml de diclorometano, lavando-se com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (2 x 15,0 ml), água destilada (2 x 15,0 ml), seguida por filtração sobre celite e secando-se sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de

coluna cromatográfica em sílica gel (10% éter/hexano), fornecendo 0,90 g (2,79 mmol) do aldol 98 em 65% de rendimento.

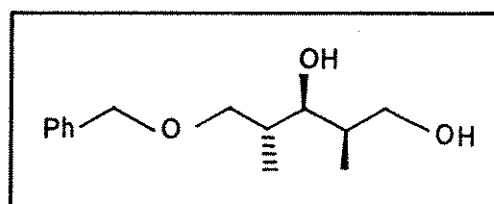
^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,97 (d, $J=6,9$, 3H); 1,20 (d, $J=6,9$, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,87 (m, 1H); 2,67 (m, 1H); 3,98 (d, $J=4,2$, 1H); 3,56 (dd, $J=9,0$ e 5,1, 1H); 3,69 (dd, $J=9,0$ e 4,8, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,52 (s, 2H); 7,33 (s, 5H) E48

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 11,49; 14,49; 29,88; 36,02; 48,15; 51,74; 73,74; 74,07; 76,05; 128,11; 128,17; 128,88; 138,43; 205,11 E49

IV (filme): 3500; 1675; 1455; 1365 cm^{-1} E50

EM (m/e): 235 (5%); 107 (8%); 91 (100%); 57 (28%) E51

100 (2RS, 3SR, 4RS)-5-benziloxi-2,4-dimetil-1,3-pentanodiol.



A uma suspensão de 0,14 g (3,7 mmol) de LiAlH_4 em 3,0 ml de THF sob atmosfera de Argônio a 0°C , adicionaram-se 0,60 g (1,85 mmol) do aldol 98 diluído em 3,0 ml de THF.

A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 20 horas seguidas de tratamento pelo método N,N,3N, extração com éter etílico (3 x 20,0 ml) e secagem sobre MgSO_4 .

Os solventes foram destilados e o resíduo concentrado a vácuo para fornecer 0,43 g (1,80 mmol) do diol 100 em 97% de

rendimento.

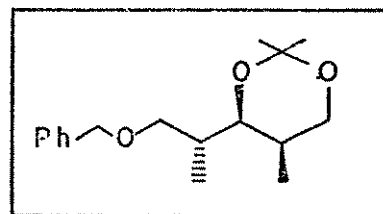
$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6): δ 0,59 (d, $J=6,9$, 3H); 0,97 (d, $J=6,9$, 3H); 1,58 (m, 1H);
1,86 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 3,58 (sl, 2H); 3,69 (m,
3H); 4,21 (s, 2H); 7,16 (m, 5H) E52

$^{13}\text{C-RMN}$ (C_6D_6): δ 9,13; 13,43; 36,60; 37,08; 67,71; 73,75; 76,29; 78,22
128,16; 128,30; 128,36; 128,49; 128,81; 129,13 E53

IV (filme): 3410; 1460; 735; 700 cm^{-1}

EM (m/e): 220 (2%); 180 (18%); 107 (90%); 108 (72%); 92 (38%); 91 (100%)

101 (2RS, 3RS, 4RS)-5-Benziloxi-
1,3-O-isopropilideno-2,4-
dimetil-pentano.



A uma solução de 0,10 g (0,42 mmol) do diol 100 em 20,0 ml de benzeno seco, foram adicionados 0,49 g (8,4 mmol) de acetona e quantidade catalítica de PPTS.

A reação foi mantida em refluxo durante 2 horas utilizando-se Dean-Stark, em seguida diluída em 20,0 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (2 x 15,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 , para fornecer 0,11 g (0,41 mmol) do acetonídeo 101 em 97% de rendimento.

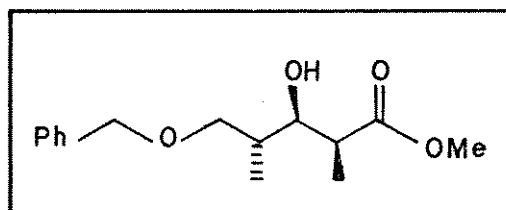
^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,94 (d, $J=6,9$, 3H); 1,06 (d, $J=6,9$, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,53 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 3,45 (dd, $J=14,7$ e $6,1$, 1H); 3,49 (dd, $J=14,7$ e $3,0$, 1H); 3,59 (dd, $J=13,2$ e $1,5$, 1H); 3,76 (dd, $J=13,2$ e $2,1$, 1H); 4,09 (dd, $J=5,7$ e $2,7$, 1H); 4,45 (d, $J=12$, 1H); 4,51 (d, $J=12$, 1H); 7,33 (s, 5H) E54

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 10,24; 12,65; 19,11; 29,69; 29,87; 35,57; 67,47; 72,24; 72,40; 73,42; 98,92; 127,80; 127,94; 128,71; 139,44 E55

IV (filme): 1450; 735; 700 cm^{-1}

EM (m/e): 278 (M^+ , 3%); 263 (35%); 220 (20%); 148 (33%); 107 (83%); 91 (100%)

102 (2SR, 3RS, 4RS)-5-benzilóxi-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoato de metila



A uma solução de 0,19 g (0,62 mmol) de acetato de mercúrio em 2,0 ml de metanol foram adicionados 0,10 g (0,31 mmol) do aldol 98, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora.

Tratou-se a reação diluindo-se em 20,0 ml de éter de petróleo, filtrando-se, lavando-se a fase orgânica com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (2 x 10,0 ml) e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,07 g (0,25 mmol) do éster 102 em 80% de rendimento.

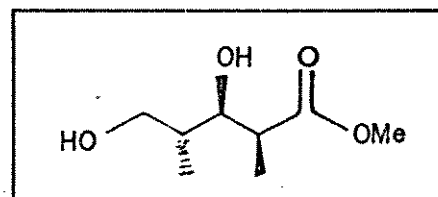
^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,92 (d, $J=7,2$, 3H); 1,19 (d, $J=7,2$, 3H); 1,89 (m, 1H); 2,62 (dq, $J=7,2$ e 4,2, 1H); 3,55 (dd, $J=9,0$ e 6,6, 1H); 3,59 (d, $J=3,5$, 1H); 3,63 (dd, $J=4,5$ e 9,0, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,90 (m, 1H); 4,51 (s, 2H); 7,32 (s, 5H) E56

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 9,80; 13,93; 35,89; 42,54; 51,87; 73,70; 74,80; 76,02; 128,04; 128,13; 128,82; 138,21; 176,64 E57

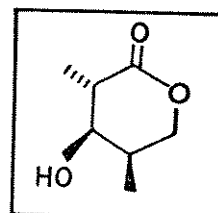
IV (filme): 3480; 1730 cm^{-1}

EM (m/e): 266 ($M \pm 2\%$); 235 (8%); 179 (23%); 160 (16%); 142 (61%); 108 (58%); 107 (46%); 92 (42%); 91 (100%); 57 (46%)

103a (2 SR , 3 RS , 4 RS)-3,5-dihidroxi-2,4-dimetil pentanoato de metila



103b (3 SR , 4 RS , 5 SR)-tetrahydro-4-hidroxi-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



O benziloxi-éster 102 (0,27 g; 1,0 mmol) foi dissolvido em 15,0 ml de uma mistura 1:10 de ácido fórmico/etanol e 0,15 g de Pd-C 10% foram adicionados.

A mistura foi agitada durante 5 horas sob 4 atm de H_2 , em seguida, removeu-se o catalisador através de filtração sobre celite. Tratou-se a reação adicionando-se solução aquosa saturada em NaHCO_3 até pH básico, saturou-se a fase aquosa com NaCl, extraiu-se com

CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), a fase orgânica combinada secou-se MgSO_4 . Após evaporação dos solventes obteve-se 0,17 g de uma mistura do diol 103a e da lactona 103b, que foi empregada na etapa de proteção sem purificação prévia.

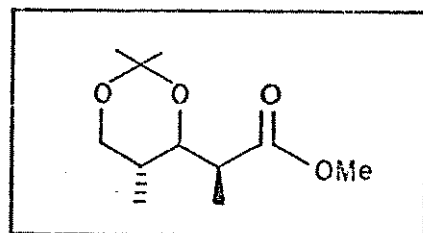
103a ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,84 (d, $J=6,9$, 3H); 1,21 (d, $J=7,2$, 3H); 1,84 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,84 (sl, 2H); 3,92 (m, 2H)

103b ^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,04 (d, $J=7,2$, 3H); 1,33 (d, $J=7,2$, 3H); 2,16 - 2,30 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 4,16 (dd, $J=5$ e 7, 1H); 4,28 (t, $J=11$, 1H) E-58

103a ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 9,55; 13,42; 36,74; 41,70; 51,98; 67,93; 76,72; 176,92.

103b ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 11,2; 15,72; 31,14; 42,95; 70,05; 72,24; 174,90 E-59

104 (2SR, 3RS, 4RS)-3,5-O-isopropilideno-2,4-dimetil pentanoato de metila



A uma solução de 0,17 g da mistura de 103a e 103b em 20,0 ml de benzeno, foram adicionados 0,50 g (8,5 mmol) de acetona e quantidade catalítica de PPTS.

A reação foi mantida sob refluxo durante 2 horas

utilizando-se Dean-Stark, em seguida diluída em 10,0 ml de éter etílico, lavada com água destilada (2 x 10,0 ml), salmoura e secagem sobre MgSO_4 .

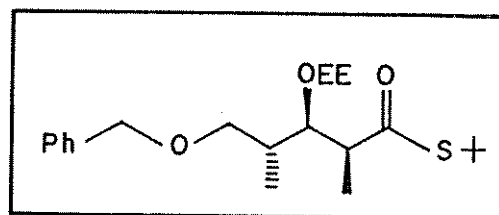
O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel fornecendo 0,03 g (0,14 mmol) de 104 em 52% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,75 (d, $J=6,9$, 3H); 1,16 (d, $J=7,2$, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,82 (m, 1H); 2,65 (dq, $J=7,2$ e 3,6, 1H); 3,52 (t, $J=10,8$, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 4,02 (dd, $J=10,2$ e 3,6, 1H). E-60

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,08; 12,23; 18,96; 29,52; 31,18; 41,10; 51,69; 66,07; 75,32; 98,37; 174,90. E-61

IV (filme): 1745 cm^{-1}

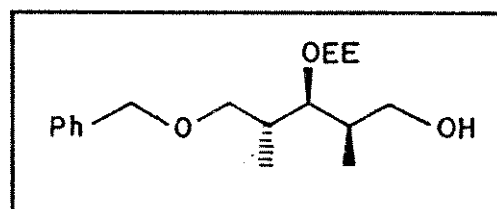
105 (2SR, 3RS, 4RS)-5-benzilóxi-3-etoxietil-2,4-dimetiltiopentano de S-terc-butila



A proteção da função hidroxila no aldol 98 empregou o mesmo procedimento descrito para o aldol protegido 54.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,82 - 1,32 (m, 12H); 1,47 (s, 9H); 1,95 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 3,05 - 3,57 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 4,56 (q, $J=5,6$, 1H); 7,20 (s, 5H). E-62

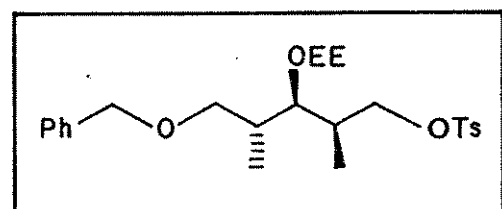
106 (2RS, 3SR, 4RS)-5-benzilóxi-3-etoxi-etil-2,4-dimetil-1-pentanol



A redução de 105 utilizou o mesmo método descrito para a preparação do diol 100.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,67 (d, $J=5,3$, 3H); 0,95 (d, $J=6,0$, 3H); 1,10 (d, $J=6,0$, 3H); 1,15 (t, $J=7,0$, 3H); 1,77 (m, 2H); 3,07 - 3,92 (m, 8H); 4,20 (s, 2H); 4,48 (q, $J=5,3$, 1H); 7,22 (s, 5H). E-63

107 p-toluenossulfonato de (2RS, 3SR, 4RS)-3-0-1'-etoxietil-2,4-dimetilpentila



A uma solução de 0,20 g (0,84 mmol) do álcool 106 em 2,0 ml de diclorometano foram adicionados 0,19 g (1,0 mmol) de p-TsCl, seguidos de 0,10 g (1,0 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de DMAP.

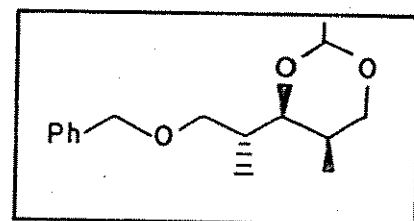
Após duas horas a temperatura ambiente, a reação foi tratada diluindo-se em 15,0 ml de éter etílico, lavando-se com água destilada (2 x 10,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2 x 10,0 ml), solução aquosa 5% em NaHCO_3 (2 x 10,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre alumina (10% éter/hexano) para fornecer 0,24 g (0,51 mmol) de 107 em 80% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,80 - 1,32 (m, 12H); 1,62 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,40

(s, 3H); 2,92 - 3,55 (m, 5H); 3,92 (d, J=6,2H); 4,30 (s, 2H); 4,32 (q, J=5,1, 1H); 7,23 (m, 7H); 7,65 (d, J=8, 2H). E-64

108 (4SR, 5RS, 1'SR)-4-(2'-benzilo-
xi-1'-metil etil)-2,5-dimetil-1,3-dioxano



Gerou-se 5,0 mmol de EtMgBr adicionando-se 0,73 g (6,0 mmol) de brometo de etila a uma mistura de 0,12 g (5,0 mmol) de Mg⁰ em 5,0 ml de THF, sob atmosfera de Argônio, a temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e uma alíquota de 0,7 ml (0,07 mmol) de uma solução 0,1M de Li₂CuCl₄ [preparada pela adição de 0,085 g (2,0 mmol) de LiCl e 0,135 g (1,0 mmol) de CuCl₂ em 10,0 ml de THF] foi adicionada gota-a-gota.

Após 5 minutos foram adicionados 0,10 g (0,21 mmol) de tosilato 107 diluído em 1,0 ml de THF. A reação foi mantida durante 2 horas a 0°C e 12 h a temperatura ambiente e interrompida pela adição de 10,0 ml de uma solução 1N em HCl. Depois de 15 minutos sob agitação, diluiu-se com 15,0 ml de éter etílico, lavou-se com solução aquosa saturada em NaHCO₃ (2 x 10,0 ml), salmoura, secando-se sobre MgSO₄.

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel (10% éter/hexano) para fornecer 0,04 g (0,15 mmol) de 1,3-dioxano 108 em 72% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄): δ 0,87 (d, J=6,8, 3H); 1,01 (d, J=7,2, 3H); 1,16 (d, J=5,1, 3H); 1,37 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 3,32 - 3,54 (m, 5H); 3,92 (d, J=6,2, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,32 (q, J=5,1, 1H); 7,23 (m, 7H); 7,65 (d, J=8, 2H).

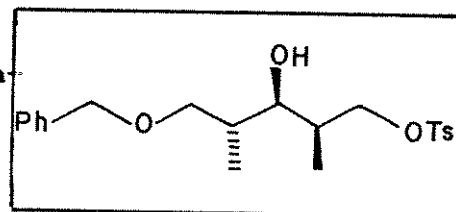
3H); 3,70 (s, 1H); 3,74 (s, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,49 (q, J=5,1, 1H); 7,17 (s, 5H). E-65

^{13}C -RMN (CCl_4): δ 10,79; 12,49; 21,04; 29,43; 35,25; 71,16; 72,73; 79,17; 99,00; 126,95; 127,78; 138,70. E-66

IV (filme): 2820; 840; 730; 690 cm^{-1} .

EM (m/e): 264 (M^+ , 27%); 263 (M^+ -1,2%); 157 (14%); 107 (54%); 91 (100%).

110 p-toluenossulfonato de (2RS, 3RS, 4RS)-5-benziloxi-3-hidroxi-2,4-dimetil pentano



Na monotosilação do diol 100 utilizou-se o mesmo procedimento para a preparação de 56.

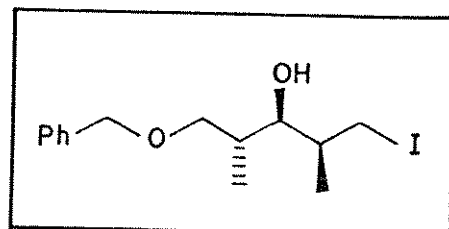
^1H -RMN (CDCl_3): 0,74 (d, J=7,0, 3H); 0,84 (d, J=6,9, 3H); 1,92 (m, 1H); 2,00 (dq, J=7,0 e 2,3, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,96 (s1, 1H); 3,45 (t, J=8,9, 1H); 3,55 - 3,61 (m, 2H); 3,89 (dd, J=9,4 e 6,7, 1H); 4,09 (dd, J=9,4 e 7,5, 1H); 4,50 (s, 2H); 7,26 - 7,40 (m, 7H); 7,79 (d, J=8,4, 2H). E-67

^{13}C -RMN (CDCl_3): 8,66; 12,98; 21,62; 35,34; 35,61; 73,37; 73,58; 75,12; 76,52; 127,69; 127,93; 128,51; 129,77; 133,14; 137,41; 144,58. E-68

IV (filme): 3420 cm^{-1} .

EM (m/e): 348 CM^+ , 0,4%; 108 (11%); 107 (14%); 91 (100%).

111 (2RS, 3RS, 4RS)-5-benzilóxi-3-hidroxi-2,4-dimetil-1-iodo pentano



O iodeto 111 foi preparado utilizando-se o mesmo método para a preparação do substrato 57b.

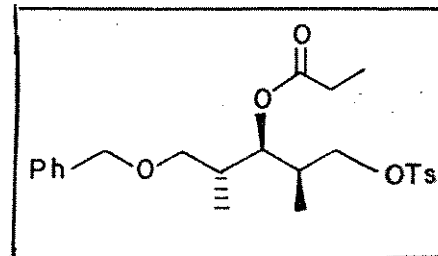
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,79 (d, $J=7,0$, 3H); 1,01 (d, $J=6,7$, 3H); 1,88 (dq, $J=7,0$ e 2,4, 1H); 1,95 (m, 1H); 3,19 (dd, $J=9,5$ e 6,6, 1H); 3,36 (dd, $J=9,5$ e 7,7, 1H); 3,50 (t, $J=9,0$, 1H); 3,61 (dd, $J=9,1$ e 3,9, 1H); 3,66 (dd, $J=8,0$ e 2,4, 2H); 4,51 (d, $J=12$, 1H); 4,54 (d, $J=12$, 1H); 7,32 (m, 5H). E-69

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 12,89; 13,19; 13,31; 36,14; 38,72; 73,58; 76,37; 77,97; 127,70; 127,88; 128,50; 137,39. E-70

IV (filme): 3430 cm^{-1} .

EM (m/e): 172 (24%); 155 (4%); 107 (49%); 91 (100%).

112 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3RS, 4RS)-5-benzilóxi-2,4-dimetil-3[(propionil)oxi]-pentano

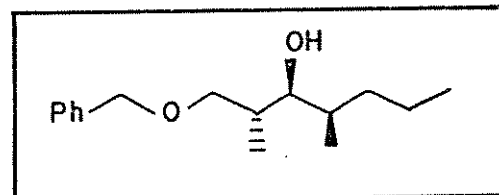


Na proteção do álcool secundário em 110 empregou-se o mesmo procedimento para a preparação do substrato 57a.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,91 (d, $J=6,9$, 6H); 1,04 (t, $J=7,5$, 3H); 1,82 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,19 (q, $J=7,5$, 2H); 2,44 (s, 3H); 3,19 (dd, $J=9,0$ e 6,6, 1H); 3,36 (dd, $J=9,0$ e 4,8, 1H); 3,84 (dd, $J=8,1$ e 6,6, 1H); 3,88 (dd, $J=8,1$ e 6,3, 1H); 4,42 (s, 2H); 4,99 (dd, $J=8,4$ e 3,6, 1H); 7,28 - 7,34 (m, 7H); 7,77 (d, $J=9,4$, 2H). E-71

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 9,18; 10,40; 14,31; 21,63; 27,51; 34,43; 35,39; 72,10; 72,42; 73,20; 73,97; 127,52; 127,62; 127,99; 128,30; 129,78; 132,86; 138,25; 144,70; 173,73. E-72

113 (2RS, 3RS, 4RS)-1-benziloxi-
-3-hidroxi-2,4-dimetil heptano



A uma suspensão de 0,06 g (9,0 mmol) de lítio metálico em 3,0 ml de éter etílico a -30°C sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,48 g (4,5 mmol) de brometo de etila recém destilado de P_2O_5 . A reação foi mantida no ultra-som durante 1 hora até todo consumo do lítio com a temperatura variando de -30 a 0°C .

Em seguida, 1,0 ml (1,5 mmol) desta solução 1,5 M de etil-lítio foi adicionado, via cânula, a uma suspensão de 0,15 g (0,75 mmol) de $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuBr}$ em 0,5 ml de éter etílico, a -78°C sob atmosfera de Argônio. Com a elevação da temperatura a -30°C , observou-se o desaparecimento do $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuBr}$ e a solução apresentou-se marrom.

Novamente a temperatura foi abaixada a -78°C e adicionaram-se 0,05 g (0,13 mmol) do tosilato 110 diluído em 0,5 ml de éter etílico.

Elevou-se a temperatura lentamente até 25°C e após 30 minutos interrompeu-se a reação pela adição de 5,0 ml de uma mistura 10% de NH_4OH em solução aquosa saturada em NH_4Cl . A fase orgânica foi lavada em salmoura, secando-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de placa preparativa sobre sílica gel para fornecer 0,007 g (0,028 mmol) de 113 e 0,014 g (0,054 mmol) de 114.

A mesma reação de acoplamento foi repetida empregando-se o iodeto de 111 como substrato, partindo-se de 0,04 g (0,13 mmol) e obtendo-se 0,018 g (0,072 mmol) de 113 em 55% de rendimento mais 0,09 g (0,041 mmol) da oxetana 114.

Conversão do benziloxi-álcool 113 ao diol 83: uma suspensão de 0,012 g (2,0 mmol) de lítio em 10 ml de $\text{NH}_3(\text{l})$, a -78°C , foi mantida sob agitação até que todo o metal fosse consumido. Em seguida, foram adicionados 0,018 g (0,072 mmol) de 113 diluído em 0,5 ml de THF. Após duas horas a -78°C , adicionaram-se 0,5 g de NH_4Cl e permitiu-se a reação atingir a temperatura ambiente até que toda amônia fosse evaporada.

Tratou-se a reação diluindo-se com 10,0 ml de éter etílico, lavando-se com solução aquosa 1% em HCl (2 x 5,0 ml), salmoura e secando-se sobre MgSO_4 . A purificação cromatográfica através da sílica gel (1:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu 0,011 g (0,068 mmol) do diol 83 em 94% de rendimento.

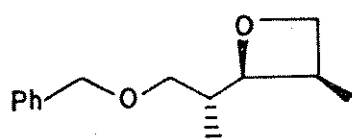
113 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,83 (d, $J=7,0$, 3H); 0,86 (d, $J=6,7$, 3H); 0,87

(t, J=7,0, 3H); 1,22 - 1,43 (m, 5H); 1,98 (m, 1H); 3,38 (s, 1H); 3,41 (dd, J=8,4 e 2,8, 1H); 3,50 (t, J=8,6, 1H); 3,60 (dd, J=8,6 e 4,2, 1H); 4,52 (s, 2H); 7,32 (m, 5H). E-73

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 12,39; 13,72; 14,34; 20,50; 34,86; 35,98; 36,45; 73,56; 76,32; 79,03; 127,71; 127,77; 128,45; 137,73. E-74

EM (m/e): 120 (3%); 108 (31%); 91 (100%); 87 (25%).

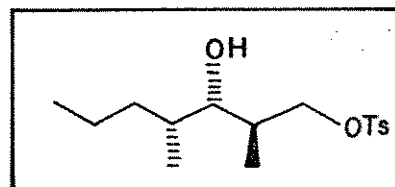
114 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,86 (d, J=6,7, 1H); 1,24 (d, J=7,1, 3H); 2,31 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,30 (dd, J=9,0 e 7,1, 1H); 3,55 (dd, J=9,0 e 3,3, 1H); 3,95 (t, J=10,3, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,60 (dd, J=10,7 e 7,3, 1H); 4,76 (dd, J=7,2 e 5,8, 1H); 7,32 (s, 5H). E-75



^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 12,54; 13,68; 31,84; 35,30; 71,27; 73,24; 75,04; 85,41; 127,37; 127,54; 128,27; 138,75. E-76

EM (m/e): 113 (3%); 107 (31%); 91 (100%); 71 (29%).

115 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR, 4RS)-3-hidroxi-2,4-dimetil heptila



A tosilção do álcool primário em 114 seguiu o mesmo procedimento empregado na preparação de 56.

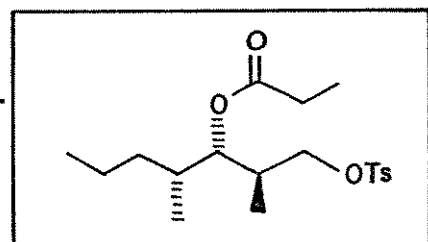
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,79 (d, $J=6,9$, 3H); 0,88 (t, $J=6,9$, 3H); 0,90 (d, $J=6,9$, 3H); 1,16 - 1,40 (m, 4H); 1,57 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,40 (d, $J=9$, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,10 (dd, $J=9,3$ e $3,6$, 1H); 4,20 (dd, $J=9,3$ e $5,4$, 1H); 7,34 (d, $J=8,1$, 2H); 7,80 (d, $J=8,1$, 2H). E-7

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 11,96; 13,68; 14,24; 20,34; 21,64; 34,01; 36,46; 73,47; 74,55; 127,92; 129,82; 133,04; 144,71. E-78

IV (filme): 3560; 1600 cm^{-1} .

EM (m/e): 273 (8%); 243 (20%); 175 (98%); 155 (46%); 101 (65%); 91 (91%); 71 (100%).

116 p-Toluenossulfonato de (2RS, 3SR, 4RS)-2,4-dimetil-3-[(propionil)oxil] heptano



Na proteção do álcool secundário em 115 empregou-se o mesmo procedimento para a preparação do substrato 57a

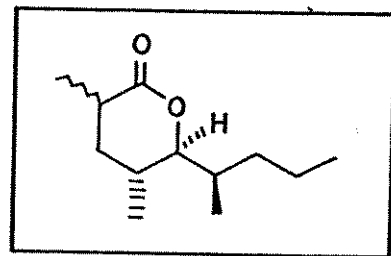
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,81 (d, $J=6,6$, 3H); 0,84 (t, $J=6,9$, 3H); 0,92 (d, $J=6,9$, 3H); 1,09 (t, $J=7,5$, 3H); 1,27 (m, 4H); 1,67 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,25 (q, $J=7,5$, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,76 (dd, $J=9,6$ e $7,2$, 1H); 3,99 (dd, $J=9,6$ e $4,2$, 1H); 4,75 (dd, $J=9,1$ e $4,2$, 1H); 7,34 (d, $J=8,4$,

2H); 7,77 (d, J=8,4, 2H). E-79

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 9,30; 13,34; 14,14; 20,08; 21,63; 27,57; 33,81;
34,81; 35,76; 71,99; 76,66; 127,98; 129,77; 132,98;
144,72; 173,96. E-80

IV (filme): 1736; 1598; 1362; 1178 cm^{-1} .

1' e 1 (5RS, 6SR, 1'RS)-tetrahydro-6-(1'-metil-
butil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



A mistura de lactonas 1' e 1 foi preparada empregando-se o
mesmo método utilizado na obtenção de 78.

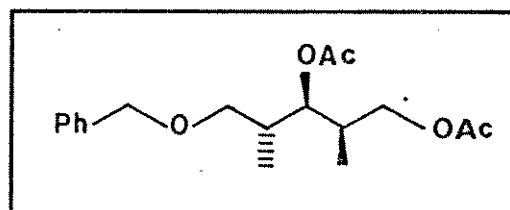
^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,86 (d, J=6,8, 3H); 0,88 (t, J=6,9, 3H); 0,94 e 0,96
(d, J=6,4 e 6,7, respectivamente, 3H); 1,20 e 1,26 (d, J=6,9 e 7,1, respectivamente, 3H); 1,31 - 1,52 (m, 4H); 1,63 - 1,74 (m, 2H); 1,83 - 1,99 (m, 2H); 2,46
2,62 (m, 1H); 3,89 (dd, J=10,1 e 2,0) e 3,91 (dd, J=10,1 e 1,6); 1H. E-81

^{13}C -RMN(CDCl_3): δ (12,30); 12,35; (14,12); (16,57); 17,23; 17,33;
(17,65); (20,45); (28,40); 30,97; (32,53); (33,62);
34,06; (35,41); 35,95; (36,09); 36,33; 37,79;
(85,71); 89,36; 174,92; (176,79). E-82

IV (filme): 1730 cm^{-1} . E-83

EM (m/e): 198 (M⁺, 3%); 156 (19%); 127 (87%); 99 (48%); 69 (26%); 56 (100%). E-84

118 (2RS, 3RS, 4RS)-1,3 [(diacetil-)oxil]-5-[(benzil)oxil]-2,4-dimetil pentano



A uma solução de 0,43 g (1,80 mmol) do diol 100 em 5,0 ml de diclorometano foram adicionados 0,44 g (4,32 mmol) de anidrido acético, 0,47 g (4,32 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de DMAP, mantendo-se sob agitação a temperatura durante 1 hora.

A reação foi tratada diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (3 x 10,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2 x 10,0 ml), solução aquosa 5% em NaHCO₃ (2 x 10,0 ml) e secando-se sobre MgSO₄.

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel para fornecer 0,52 g (1,62 mmol) do diacetato 118 em 90% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,92 (d, J=6,9, 3H); 0,98 (d, J=6,9, 3H); 1,98 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 3,25 (dd, J=8,7 e 6,6, 1H); 3,42 (dd, J=8,7 e 4,8, 1H); 3,85 (dd, J=9,9 e 5,7, 1H); 3,94 (dd, J=9,9 e 7,5, 1H); 4,44 (d, J=10, 1H); 4,45 (d, J=10, 1H); 4,99 (dd, J=8,7 e 3,3, 1H); 7,25 (s, 5H). E-85

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 10,31; 14,25; 20,68; 20,75; 33,60; 35,32; 66,10;

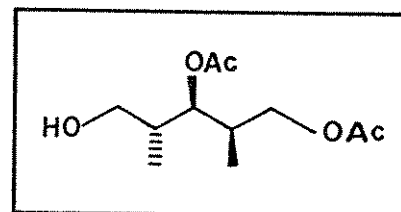
72,37; 73,13; 74,30; 127,39; 127,56; 128,18; 138,25;

170,42; 170,85. E-86

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

EM (m/e): 322 (M⁺, 2%); 173 (7%); 131 (20%); 91 (20%); 43 (100%).

119 (2RS, 3RS, 4RS)-3,5-[(diacetil)oxil]-
2,4-dimetil-1-pentanol



O diacetato 118 (0,21 g; 0,65 mmol) foi dissolvido em 11,0 ml de uma mistura 1:10 de ácido fórmico/etanol e 0,10 g de Pd-C 10% foram adicionados.

A mistura foi agitada durante 4 h sob 3 atm de H₂, em seguida removeu-se o catalisador através de filtração sobre celite, diluiu-se com 30,0 ml de éter etílico, lavou-se com solução aquosa saturada em NaHCO₃ (3 x 15,0 ml), salmoura e secou-se sobre MgSO₄.

Após remoção dos solventes obteve-se 0,14 g (0,59 mmol) do álcool 119 em 91% de rendimento.

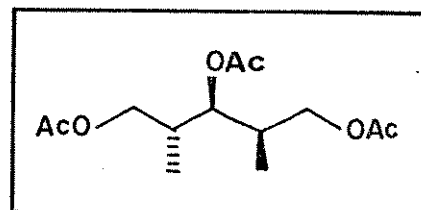
¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,95 (d, J=6,9, 3H); 1,02 (d, J=7,2, 3H); 1,82 (m, 1H); 2,05 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 3,48 (sl, 2H); 3,87 (dd, J=11,1 e 6,0, 1H); 3,95 (dd, J=11,1 e 8,7, 1H); 4,94 (dd, J=10,8 e 2,4, 1H). E-87

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 9,73; 13,76; 20,82; 33,28; 36,72; 63,87; 65,88;
73,56; 171,01; 172,18. E-88

IV (filme): 3470; 1740 cm^{-1} .

EM (m/e): 173 (45%); 131 (22%); 71 (39%); 43 (100%).

120 (2RS, 3RS, 4RS)-1,3,5-triacetato-2,4-dimetilpentano



A uma solução de 0,05 g (0,21 mmol) do diacetato 119 em 1,0 ml de diclorometano foram adicionados 0,03 g (0,25 mmol) de anidrido acético 0,03 g (0,25 mmol) de trietilamina e quantidade catalítica de DMAP, mantendo-se sob agitação durante 30 minutos.

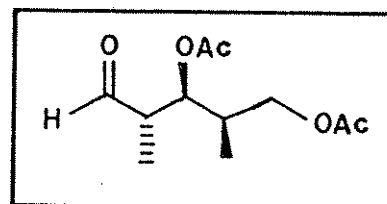
Tratou-se a reação diluindo-se em 10,0 ml de diclorometano, lavando-se com água destilada (2 x 5,0 ml); solução aquosa 5% em NaHCO_3 (2 x 5,0 ml) e secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,055 (0,20 mmol) do triacetato 120 em 95% de rendimento

^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,94 (d, $J=6,9$, 3H); 0,99 (d, $J=7,2$, 3H); 2,05 (s, 9H); 2,10 (m, 2H); 3,82 - 4,10 (m, 4H); 4,99 (dd, $J=8,7$ e 3,3, 1H). E-89

^{13}C -RMN(CDCl_3): δ 10,56; 14,28; 20,77; 20,88; 33,83; 34,39; 65,85; 66,16; 73,92; 170,42; 170,96; 171,01. E-90

IV (filme): 1750 cm^{-1} .

121 (2SR, 3SR, 4RS)-2,5-[(diacetil)oxil-2,4-metilpentanal

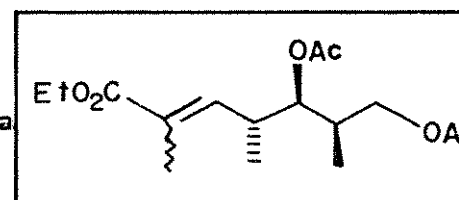


A uma solução de 0,15 g (0,85 mmol) do álcool 119 em 13,0 ml de diclorometano foram adicionados 0,28 g (1,30 mmol) de PCC, 0,10 g de $MgSO_4$ e 0,10 g de celite previamente misturados, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora.

Tratou-se a reação evaporando-se o diclorometano, extraíndo-se o resíduo com éter etílico (3 x 30,0 ml), filtrando-se sobre celite. Após a evaporação do solvente obteve-se 0,13 g (0,56 mmol) do aldeído 121 em 86% de rendimento.

1H -RMN (CCl_4): δ 0,91 (d, $J=7,0$, 3H); 1,07 (d, $J=7,0$, 3H); 2,02 (s, 6H); 2,09 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 3,80-4,00 (m, 2H); 5,12 (dd, $J=9$ e 4, 1H); 9,48 (d, $J=3$, 1H). E-91

122 (2SR, 3SR, 4RS)-5,7-[(diacetil)oxil-2,4,6-trimetil-(E, Z)-2-heptenoato de etila



A uma suspensão de 0,02 g (0,4 mmol, 50% disperso em óleo mineral) de NaH em 1,0 ml de benzeno, sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,09 g (0,4 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietila. Após 20 minutos, todo o NaH havia sido consumido e então adicionaram-se 0,076 g (0,33 mmol) do aldeído 121 diluído em 1,0 ml de benzeno.

A reação foi mantida a temperatura ambiente durante 30

minutos e, em seguida, diluída com 10,0 ml de éter etílico, lavada com água destilada (2 x 10,0 ml), solução aquosa 1% em HCl (2 x 5,0 ml), salmoura e secou-se sobre MgSO_4 .

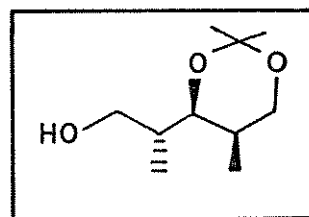
O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica-gel para fornecer 0,04 g (0,13 mmol) do éster α,β -insaturado 122 em 40% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 0,82 - 1,24 (m, 6H); 1,28 (t, $J=6,8$, 3H); 1,74 e 1,8 (s, 3H); 1,92 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,35 - 4,06 (m, 2H); 4,25 (q, $J=6,8$ 2H); 4,81 (dd, $J=7,3$ e 4,5, 1H); 5,70 e 6,17 (d, $J=10$ 1H). E-92

IV (filme): 1745; 1650 cm^{-1} .

EM (m/e): 314 (M^+ , 3%); 227 (8%); 173 (20%); 131 (14%); 142 (66%); 43 (100%).

124 (2RS, 3RS, 4RS)-3,5-0-isopropilideno
-2,4-dimetil-1-pentanol



A uma solução de 0,47 g (1,69 mmol) do triol 101 em 10,0 ml de etanol foram adicionados 0,31 g de Pd-C 10%. A reação foi mantida sob agitação durante 9 horas a uma pressão de 4 atm de H_2 .

Em seguida, filtrou-se sobre celite, evaporou-se o etanol e o resíduo foi diluído em éter de petróleo e seco sobre MgSO_4 para

fornecer 0,32 g (1,69 mmol) do álcool 124 em rendimento quantitativo.

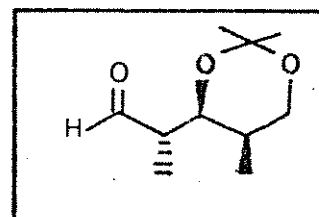
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,77 (d, $J=6,9$, 3H); 1,10 (d, $J=7,2$, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,55 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 3,1 (s, 1H); 3,52 - 3,64 (m, 3H); 3,82 (dd, $J=9,9$ e 2,4, 1H); 4,12 (dd, $J=11,4$ e 2,7, 1H). E-93

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 10,49; 11,96; 19,16; 29,73; 29,99; 36,49; 67,01; 68,67; 78,04; 98,67. E-94

IV (filme): 3460 cm^{-1} .

EM (m/e): 173 (40%); 130 (10%); 129 (10%); 95 (33%); 89 (47%); 59 (100%).

125 (2SR, 3SR, 4RS)-3,5-O-isopropilideno-2,4-dimetil pentanal



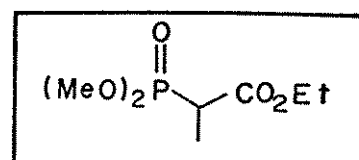
A uma solução de 0,18 g (0,96 mmol) do álcool 124 em 20,0 ml de diclorometano adicionaram-se 0,025 g (0,30 mmol) de NaOAc, em seguida foram adicionados 0,31 g (1,44 mmol) de PCC, 0,11 g de MgSO_4 e 0,11 g de celite previamente misturados mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 2 horas.

Tratou-se a reação evaporando-se o diclorometano, extraíndo-se o resíduo com éter de petróleo (3 x 30,0 ml), filtrando-se sobre celite e MgSO_4 para obter-se 0,16 g (0,87 mmol) de 125 em 90% de rendimento bruto, sendo empregado na etapa posterior sem purificação prévia.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,95 (d, $J=7,2$, 3H); 1,11 (d, $J=6,9$, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,55 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 3,65 (dd, $J=11,4$ e $1,8$, 1H); 4,13 (dt, $J=12,6$ e $1,8$, 2H); 9,66 (d, $J=1,8$, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,07; 10,34; 18,96; 29,38; 29,51; 47,61; 66,78; 72,75; 98,82; 204,83.

126 2-Fosfonopropionato de dimetiletil

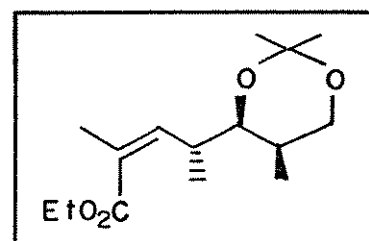


Uma mistura de 2,5 g (20 mmol) de trimetilfosfito e 3,6 g (20 mmol) de 2-bromopropionato de etila foi aquecida lentamente até atingir 100°C , mantendo-se nesta temperatura durante quatro horas.

O produto foi destilado (80°C , 1mm/Hg) para fornecer 2,85 g (13,6 mmol) do fosfonato ~ em 68% de rendimento

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,30 (d, $J=6,8$, 3H); 1,45 (d, $J=6,8$, 3H); 2,87 (dq, $J=22,5$ e $6,8$; 1H); 3,71 (d, $J=11,2$, 6H); 4,15 (q, $J=6,8$, 2H). E-95

127 (4RS, 5SR, 6RS)-5-7-0-isopropilideno-2,4,6-trimetil-(Z)-2-heptenoato de etila



A uma suspensão de 0,04 g (1,65 mmol) de NaH (60% em óleo mineral) em 8,5 ml de THF sob atmosfera de Argônio, a 0°C , foram adicionados 0,43 g (2,05 mmol) do fosfonato 126 mantendo-se sob

agitação durante 1 hora. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional a -90°C ($\text{Et}_2\text{O}/\text{CO}_2$) e 0,13 g (0,70 mmol) do aldeído 125, diluído em 3,5 ml de THF, foi adicionado gota-a-gota mantendo-se nesta temperatura durante 3 horas.

Após 20 horas a -15°C interrompeu-se a reação por adição de 5,0 ml de uma solução saturada em NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 15,0 ml), lavou-se a fase orgânica combinada com salmoura, secando-se sobre MgSO_4 .

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre sílica gel para fornecer 0,15 g (0,50 mmol) do éster insaturado 127 em 98% de rendimento.

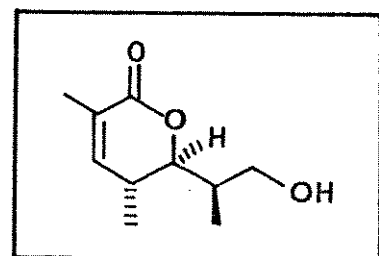
^1H -RMN (CDCl_3): 0,92 (d, $J=6,8$, 3H); 1,07 (d, $J=6,9$, 3H); 1,30 (t, $J=7,1$, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,57 (m, 1H); 1,89 (d, $J=1,5$, 3H); 3,23 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 4,07 (dd, $J=11,6$ e $2,8$, 1H); 4,19 (dq, $J=7,1$ e $2,4$, 2H); 5,79 (d, $J=9$, 1H). E-96

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 10,64; 14,26; 15,66; 19,02; 20,97; 29,69; 30,03; 35,34; 60,09; 67,26; 76,31; 98,84; 127,37; 146,70; 158,33. E-97

IV (filme): 1710; 1650 cm^{-1} .

EM (m/e): 270 (M^+ , 3%); 255 (22%); 143 (54%); 129 (70%); 95 (77%); 71 (59%); 59 (100%).

128 (5RS, 6SR, 1'RS)-5,6-dihidro-6-(2'-hidroxi-1'-metiletil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



A uma solução de 0,10 g (0,37 mmol) de 127 em 10,0 ml de metanol foram adicionados 5 ml de uma solução 1,0 M em KOH, mantendo-se sob refluxo durante 3 horas. Após evaporação do solvente, adicionaram-se 10,0 ml de éter etílico e a mistura foi acidificada com HCl concentrado, mantendo-se sob agitação a temperatura ambiente durante 12 horas.

Tratou-se a reação extraíndo-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 20,0 ml), lavando-se com salmoura e secando-se sobre MgSO_4 . O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica sobre florisil para fornecer 0,057 g (0,31 mmol) da δ -lactona insaturada 128 em 83% de rendimento.

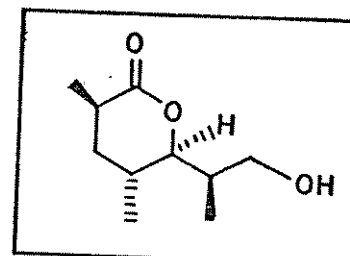
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,95 (d, $J=7,0$, 3H); 1,07 (d, $J=7,2$, 3H); 1,90 (s, 3H); 2,01 (m, 1H); 2,15 (sl, 1H); 2,65 (m, 1H); 3,64 (dd, $J=10,6$ e 5,5, 1H); 3,77 (dd, $J=10,6$ e 8,6, 1H); 4,30 (dd, $J=11,4$ e 2,1, 1H); 6,38 (s, 1H). E-98

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,74; 15,92; 16,83; 30,85; 36,18; 64,45; 83,12; 127,27; 147,03; 166,58. E-99

IV (filme): 3401,4; 1706,7; 1645,3 cm^{-1} . E-100

EM (m/e): 166 (3%); 154 (5%); 125 (26%); 109 (8%); 96 (100%); 68 (23%); 67 (28%). E-101

129 (3RS, 5RS, 6RS, 1'RS)-tetrahidro-6-(2'-hidroxi
1'-metil etil)-3,5-di-metil 2H-piran-2-ona



Uma mistura de 0,012 g (0,065 mmol) da lactona α,β -insaturada ~ em 10,0 ml de etanol e quantidade catalítica de Pd-10% foi mantida durante 5 horas sob 4 atm de H_2 . Em seguida, filtrou-se a mistura sobre celite e, após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica sobre florisil para fornecer 0,010 g (0,054 mmol) da δ -lactona insaturada 129 em rendimento quantitativo.

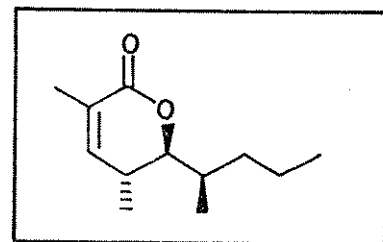
1H -RMN ($CDCl_3$): δ 0,91 (d, $J=7,0$, 3H); 0,99 (d, $J=6,7$, 3H); 1,22 (d, $J=7,1$, 3H); 1,70 (t, $J=8,4$, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 3,59 (dd, $J=10,5$ e 5,7, 1H); 3,71 (m, 1H); 4,25 (dd, $J=10,5$ e 1,8, 1H). E-10

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): δ 8,89; 16,49; 16,86; 17,24; 17,41; 28,14; 30,65; 32,55; 35,33; 36,32; 36,60; 37,71; 64,49; 64,54; 82,13; 86,25; 174,82; 176,88.

IV (filme): 3410; 1730 cm^{-1} .

EM (m/e): 164 (5%); 138 (2%); 127 (49%); 99 (40%); 69 (50%); 56 (100%); 43 (95%). E-103

130 (5RS, 6SR, 1'RS)-5,6-dihidro-6-(1'-metil
butil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



A uma solução de 0,20 mmol de diisopropilamido de lítio [preparada com 0,031 g (0,22 mmol) de diisopropilamina e 0,13 ml (0,20 mmol) de uma solução 1,5 M de $^n\text{BuLi}$ em hexano] em 0,5 ml de THF a -78°C sob atmosfera de Argônio, foram adicionados 0,02 g (0,10 mmol) de 1' gota-a-gota. Após 30 minutos 0,047 g (0,20 mmol) do brometo de fenilselenelila foram adicionados.

Depois de duas horas, elevou-se a temperatura até 0°C e uma solução de 0,15 ml de água destilada, 0,03 ml de ácido acético e 0,14 ml de peróxido de hidrogênio 30% foi adicionado, mantendo-se a temperatura ambiente durante 30 minutos.

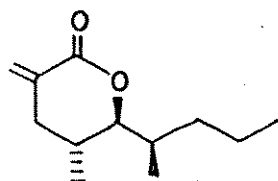
Verteu-se a mistura reacional sobre uma solução de 10,0 ml de $\text{NaHCO}_{3(\text{sat})}$ e 10,0 ml de uma mistura 1:1 de éter/hexano, lavando-se a fase orgânica com água destilada (1 x 10,0 ml) solução aquosa 1% em HCl (2 x 10,0 ml), água destilada (1 x 10,0 ml) e salmoura, secando-se sobre MgSO_4 para fornecer 0,015 g (0,077 mmol) de uma mistura 2:1 de 130:131, avaliada por $^1\text{H-RMN}$, em 76% de rendimento.

As lactonas α,β -insaturadas endo e exo foram separadas através de placa preparativa sobre sílica gel fornecendo 0,010 g (0,51 mmol) de 130 e 0,005 g (0,026 mmol) de 131.

130 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,90 (t, $J=7,0$, 3H); 0,95 (d, $J=6,9$, 3H); 1,05 (d, $J=7,2$, 3H); 1,26 -1,51 (m, 4H); 1,73 (m, 1H); 1,90 (d, $J=1,6$, 3H); 2,63 (m, 1H); 3,97 (dd, $J=11,1$ e $2,4$, 1H); 6,33 (d, $J=1,6$, 1H). E-104

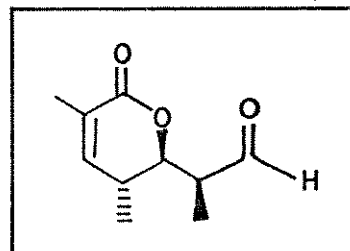
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 13,18; 14,12; 16,22; 16,86; 20,39; 31,05; 33,49;

131 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,90 (t, $J=6,9$, 3H); 0,91 (t, $J=6,9$, 3H); 0,97 (t,



$J=7,2$, 3H); 1,28 - 1,57 (m, 4H); 1,70 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,66 (dd, $J=18,9$ e $4,5$, 1H); 3,96 (dd, $J=9,6$ e $2,1$, 1H); 5,52 (d, $J=1,2$, 1H); 6,39 (d, $J=1,2$, 1H). E-106

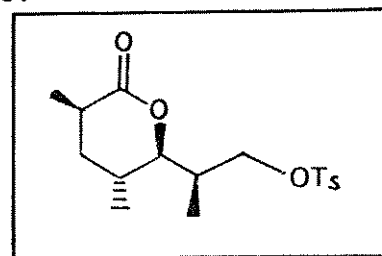
132 (5RS, 6RS, 1'SR)-5,6-dihidro-6-(1'-metil-etanal)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



A preparação da aldeído-lactona 132 utilizou a mesma metodologia empregada na obtenção de 121, com rendimento de 85%.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): δ 1,06 (d, $J=7,0$, 3H); 1,16 (d, $J=7,0$, 3H); 1,85 (s, 3H); 2,20 - 2,78 (m, 2H); 4,42 (dd, $J=2,8$ e $8,7$, 1H); 6,21 (sl, 1H); 9,58 (s, 1H). E-107

133 (3RS, 5RS, 6RS, 1'RS)-tetrahidro-6-(1'-metil-2'-tosiletil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



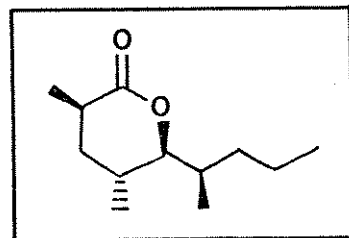
A preparação de 133 empregou o mesmo método descrito para o substrato 107, com rendimento de 92%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,88 (d, $J=6,9$, 3H); 0,94 (d, $J=6,6$, 3H); 1,18 (d, $J=6,9$, 3H); 1,66 (m, 3H); 1,91 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,53 (m, 1H); 3,96 (dd, $J=9,8$ e

3,0 1H; 4,02 (t, J=9,6, 1H); 7,35 (d, J=8,1, 2H);
7,80 (d, J=8,1, 2H). E-108

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 16,31; (16,65); 17,18; (17,30); 21,69; 28,25;
(29,74); (30,49); 32,48; 34,11; (34,68); 35,12;
(36,32); (37,57); 71,63; (71,87); (84,75); 129,10;
130,18; 132,92; 145,34; 176,13. E-109

($\pm$)-1 (3RS, 5RS, 6SR, 1'RS)-tetrahydro-6-(1'-
metilbutil)-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona



Uma mistura de 0,005 g (0,025 mmol) de 130 em 8,0 ml de etanol e quantidade catalítica de Pd-C 10% foi mantida sob agitação a 4 atm de H_2 durante 17 horas. Em seguida, filtrou-se a mistura sobre celite e, após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica sobre florisil para fornecer ($\pm$)-invictolídeo (1) em rendimento quantitativo

^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,90 (t, J=6,9, 3H); 0,91 (d, J=6,9, 3H); 0,97 (d, J=6,7, 3H); 1,22 (d, J=6,9, 3H); 1,31 - 1,48 (m, 4H); 1,68 (t, J=8,1, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,72 - 2,04 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 3,91 (dd, J=10,1 e 2,0, 1H). E-110

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 12,31 (12,36); 14,15; 16,59; 20,46; 28,44; 32,58;
33,67; 35,46; (36,00) 36,14; 85,85; 176,50 E-111

BIBLIOGRAFIA

1. E.O. Wilson in "The Insect Societies". Harvard University Press, 1971. Cambridge, Massachussets.
2. K. Parry e E.D. Morgan, *Physiol. Entomol.* 1979, 4, 161
3. R.K. Vander Meer e C.S. Lofgren, *J. Chem. Ecol.* 1989, 15, 1757.
4. a) T. Chuman, K. Mochizuki, M. Mori, M. Kohno, K. Kato, N. Nomi e K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* 1982, 46, 3109.
 b) T. Chuman, M. Mochizuki, M. Mori, M. Kohno, M. Ono, K. Kato, I. Onishi e K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* 1982, 46, 593.
5. K. Mori, *Tetrahedron* 1989, 45, 3233.
6. S.L. Battenfield, ed.; *Proc. of the Symp. on the Imported Fire Ant*, Atlanta, GA, 1982.
7. H.J. Williams, M.R. Strand e S.B. Vinson, *Experientia* 1981, 37, 1159.
8. D.P. Jouvenaz, W.A. Banks e C.S. Lofgren; *Ann. Entomol. Soc. Am.* 1974, 67, 442.
9. B.M. Glancey, R.K. Vander Meer, C.S. Lofgren, A. Glover, J.H. Tumlinson e J. Rocca; *Ann. Entomol. Soc. Am.* 1980, 73, 609.
10. J.R. Rocca, J.H. Tumlinson, B.M. Glancey e C.S. Lofgren; *Tetrahedron Lett.* 1983, 1989.
11. J.R. Rocca, J.H. Tumlinson, B.M. Glancey e C.S. Lofgren; *Tetrahedron Lett.* 1983, 1893.
12. T.R. Hoye, D.R. Peck e P.K. Trumper; *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5618.
13. T.R. Hoye, D.R. Peck e T.A. Swanson; *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2738.

14. S.L. Schreiber e Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5303.
15. Y. Yamamoto, K. Taniguchi e K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1429.
16. R. A. Pilli e M.M. Murta; *Synth. Commun.* 1988, 18, 981.
17. K. Mochizuki, T. Chuman, M. Mori, M. Kohno e K. Kato; *Agric. Biol. Chem.* 1984, 48, 2833.
18. S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada e K. Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7842.
19. T. Suzuki, J. Kozaki, R. Sugawara e K. Mori; *Appl. Entomol. Zool.* 1984, 19, 15.
20. J.H. Borden, L. Chong, J.A. McLean, K.N. Slessor e K. Mori; *Science* 1976, 192, 894.
21. F.E. Ziegler, E.P. Stirchak e R.T. Wester; *Tetrahedron Lett.* 1986, 1229.
22. a) K. Mori e Y. Nakazono; *Tetrahedron* 1986, 42, 6459.
b) S. Senda e K. Mori; *Agric. Biol. Chem.* 1987, 51, 1379.
23. T. Wakamatsu, Y. Nishikimi, H. Kikuri e H. Nakamura; *Heterocycles* 1987, 26, 1761.
24. R.W. Hoffman, K. Ditrach, G. Koster e R. Sturmer; *Chem. Ber.* 1989, 122, 1783.
25. G.W. Dawson, D.C. Griffiths, N.F. Janes, A. Mudd, J.A. Pickett, L.J. Wadhanes e C.M. Woodcock; *Nature* 1987, 325, 614.
26. T. Sugiyama, T.M. Murayama e K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* 1990, 7343.
27. S.F. Martin e D.E. Guinn, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5588.
28. a) R. Anlinker, D. Dvornik, K. Gluber, H. Heusser e V. Prelog; *Helv. Chim. Acta* 1956, 39, 1785.

- b) C. Djerassi e J.A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 6390.
29. a) M.M. Campos e N. Petragnani; *Chem. Ber.* 1960, 93, 317.
 b) M.M. Campos e N. Petragnani; *Tetrahedron Lett.* 1962, 521.
30. A.S. Demir, R.S. Gross, N.K. Dunlap, A.B. Hashemi e D.S. Watt, *Tetrahedron Lett.* 1986, 5567.
31. G.A. Molander e J.B. Etter; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6558.
32. a) B. Giese in "Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds"; Pergamon Press: Oxford, 1986. D. P. Curran; *Synthesis* 1988, 417, 489.
 b) S. Hanessian, R. Di Fabio, J.F. Marcoux e M. Proud'homme; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3436.
33. a) M. Pohmakotr e P. Jarupan; *Tetrahedron Lett.* 1985, 2253.
 b) T. Honda, T. Kametane, K. Kanai, Y. Tatsuzaki e M. Tsubuki; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 1733.
34. a) J.E. Baldwin; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
 b) J.E. Baldwin e L.I. Kruse; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 233.
 c) J.E. Baldwin e M.J. Lusch; *Tetrahedron* 1982, 38, 2939.
35. C.H. Heathcock in "Asymmetric Synthesis", vol. 3, J.D. Morrison, ed., Academic Press, New York, 1983.
36. a) Neste texto, emprega-se a notação *syn - anti* para os compostos α -metil- β -hidroxí carbonílicos, onde a cadeia principal é escrita na forma estendida (zig-zag), sendo que no isômero *syn*, os dois substituintes nos carbonos assimétricos se projetam para o mesmo lado do plano que contém a cadeia principal, e no isômero *anti*, em lados opostos. S. Masamune, S.A. Ali, D.L. Snitman e D.S. Garney, *Angew. Chem. Int. Ed.*

Engl. 1980, 19, 557.

b) C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J. Lampe e J.E. Sohn; *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066.

37. a) R.E. Ireland, R.H. Mueller e A.K. Willard; *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 2868.

b) R.E. Ireland, P. Wipf e J.D. Armstrong; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 650.

38. A.I. Meyers e P. Reider; *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2501.

39. C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, J. Lampe, S.H. Montgomery; *Tetrahedron* 1981, 37, 4087.

40. C.H. Heathcock in "Comprehensive Carbonion Chemistry", T. Durst e E. Bunsel, Eds., Vol. 2. Elsevier, Amsterdam 1983.

P. Fellmann e J.E. Dubois, *Tetrahedron* 1978, 34, 1349.

Recentemente, estudos teóricos visando cálculo da energia de estado de transição para enolatos de lítio e boro foram descritos.

Y. Li, M.N. Paddon-Row e K.N. Houk; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 481.

A. Bernardi, A.M. Capelli e C. Gennari; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3576.

41. Neste texto, a topicidade relativa da aproximação dos reagentes é definido como lk ("like") quando os pares são Re, Re; Si, Si, R, Re; S, Si e como ul ("unlike") se a aproximação é Re, Si; Si, Re; S, Re; R, Si.

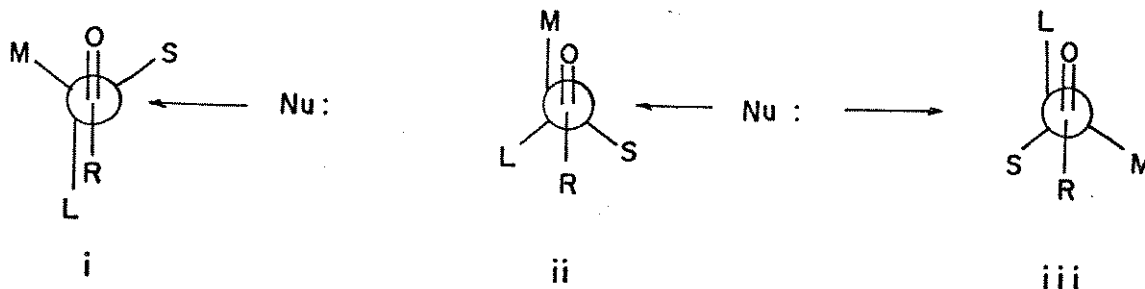
D. Seebach e V. Prelog; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 654.

42. H.O. House, D.S. Crumrine, A.W. Teranishi e H.P. Olmstead; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3310.

43. J.B. Stothers in "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York, 1972.
44. B.M. Trost e A.G. Romero; *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2332.
45. T. Kitahara, M. Mori, K. Koseki e K. Mori; *Tetrahedron Lett.* 1986, 1343.
46. a) E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon e T. Clerc in "Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds"; Springer Verlag: Berlin, 1983.
- b) J.B. Lambert, H.F. Schurvell, D.A. Lightner e R.G. Cooks in "Introduction to Organic Spectroscopy"; Macmillan Publishing Company: New York, 1987.
47. G. Stork, S. Uyeyo, T. Wakamatsu, P. Grieco e J. Labovitz; *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 4945.
48. S. Danishefsky, K. Vaughan, R. Gadwood e K. Tsuzuki; *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4136.
49. H.O. House, W.V. Phillips, T.S.B. Sayer e C.C. Yau; *J. Org. Chem.* 1978, 43, 700.
50. P.A. Grieco, G.F. Majetich e Y. Ohfume; *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4226.
51. S.H. Ahn, D. Kim, M.W. Chun e W. Chung; *Tetrahedron Lett.* 1986, 943.
52. S. Danishefsky, N. Kato, D. Askin e J.F. Kerwin; *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 360.
53. B.M. Trost e T.N. Salzmänn; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6840.
54. T. Takahashi, S. Hashigushi, K. Kasuga e J. Tsuji; *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7424.
55. D. Scholz; *Synthesis* 1983, 944.

56. C. Thebtaranonth e Y. Thebtaranonth; *Tetrahedron* 1990, 46, 1385.
57. A. Hassner e V. Alexanian; *Tetrahedron Lett.* 1978, 4475.
58. a) W. Brügel, T. Ankel e F. Kruckeberg; *Z. Elektrochem.* 1960, 64, 1121.
b) E.W. Garbisch, Jr; *J. Chem. Ed.* 1968, 45, 402.
59. R.D. Little e J.R. Dawson; *Tetrahedron Lett.* 1980, 2609.
60. Tse-Lok Ho; *Chem. Rev.* 1975, 75, 1.
61. Carlos K. Z. de Andrade, aluno de mestrado.
62. a) P.A. Bartlett e J.L. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 1980; 102, 337.
b) S. Takano, J. Kudo, M. Takahashi e K. Ogasawara; *Tetrahedron Lett.* 1986, 2405.
63. a) T. Mukaiyama, K. Narazawa e K. Banno, *Chem. Lett* 1973, 1011; *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7503.
b) C.H. Heathcock e L.A. Flippin; *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 1667.
64. M. Chérest, H. Felkin e N. Prudent; *Tetrahedron Lett* 1968, 2199.
65. N.T. Anh e O. Eisenstein; *Nouv. J. Chem.* 1977, 1,61
66. a) D.J. Cram e F.A. Abd Elhafez; *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3210.

A formulação original de Cram prevê que o diastereoisômero predominante será aquele formado pelo ataque do nucleófilo através da face menos impedida, onde a carbonila está flanqueada pelos dois grupos com menor volume estérico ligado ao centro assimétrico como em i.



b) G.J. Karabatsos; *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 89, 1367.

Este modelo propõe, baseado em conformações de mais baixa energia, que um dos ligantes do carbono- α está eclipsado com a ligação C=O como em ii e iii, onde o produto majoritário é formado pelo ataque nucleofílico através da face menos impedida.

67. Burgi e Dunitz, através da análise de estruturas cristalinas de moléculas que contêm grupos nucleofílicos e centros eletrofílicos, demonstraram que o nucleófilo se aproxima ao longo de uma linha que forma um ângulo de 107° com o plano que contém a ligação C=O, no caso o centro eletrofílico.

H.B. Burgi, J.D. Dunitz e E. Shefter; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065.

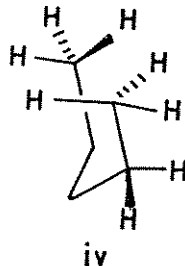
68. E.P. Lodge e C.H. Heathcock; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3353.

69. W.R. Roush; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4151.

70. No caso em questão, R e Me são grupos alquil e a diferença de energia dos orbitais δ^* é muito pequena [K. Fukui, K. Morokuma, H. Kato e T. Yonezawa; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1963, 36, 2171]; portanto, efeitos estéricos predominam sobre os efeitos eletrônicos na preferência do aldol formado.

71. S. Sycora; *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1968, 33, 3514.

Interações pentano-guache, como em iv, têm se mostrado suficientemente grandes para dificultar ataque de nucleófilos



a carbonos carbonílicos e, arranjos estruturais que tendem a minimizar estas interações têm sido observados¹²⁻¹⁴.

72. T.

- Tschamber, N.W. Sarcevic e C. Tamm; *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 621.
73. J.K. Whitesell; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4975.
 74. F.E. Ziegler; W. T. Cain, A. Kneisley, E. P. Stirchak e R. T. Wester; *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5442.
 75. C.H. Heathcock; *Aldrichim. Acta* 1990, 23, 99.
 76. F. Sato, Y. Takeda, H. Uchiyama e Y. Kobayashi; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1132.
Y. Kobayashi, Y. Kitano, Y. Takeda e F. Sato; *Tetrahedron* 1986, 42, 2937.
 77. G. Fráter, U. Muller e W. Gunther; *Tetrahedron* 1984, 40, 1269.
 78. C.H. Heathcock, S.D. Young, J.P. Hagen, R. Pilli e U. Bodertscher; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2095.
 79. D.A. Lombardo e A.C. Wedon, *Tetrahedron Lett.* 1986, 5555.
 80. C. Gennari, M.G. Beretta, A. Bernardi, G. Moro, C. Scolastico e R. Todeschini; *Tetrahedron* 1986, 42, 909.
 81. A.E. Derome "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", J.E. Baldwin, Ed., Pergamon Press., Oxford 1987.
 82. H. Nagaoka e Y. Kishi; *Tetrahedron* 1981, 37, 3873.
 83. D. Seebach, H. Chow, R.F.W. Jackson, Marius, A. Seitter, S. Thaisrinongs e J. Zimmermann; *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1281.
 84. E. Erdik, *Tetrahedron* 1984, 40, 641.
 85. M. Tamura e J. Kochi, *Synthesis* 1971, 303.
 86. G. Fouquet e M. Schlosser; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 82.
M. Schlosser; *ibid* 1974, 13, 701.
 87. N. Cohen, W.F. Eichel, R.J. Lopresti, C. Neukome, G. Saucy; *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3505; M. Schmid e R. Barner; *Helv. Chim.*

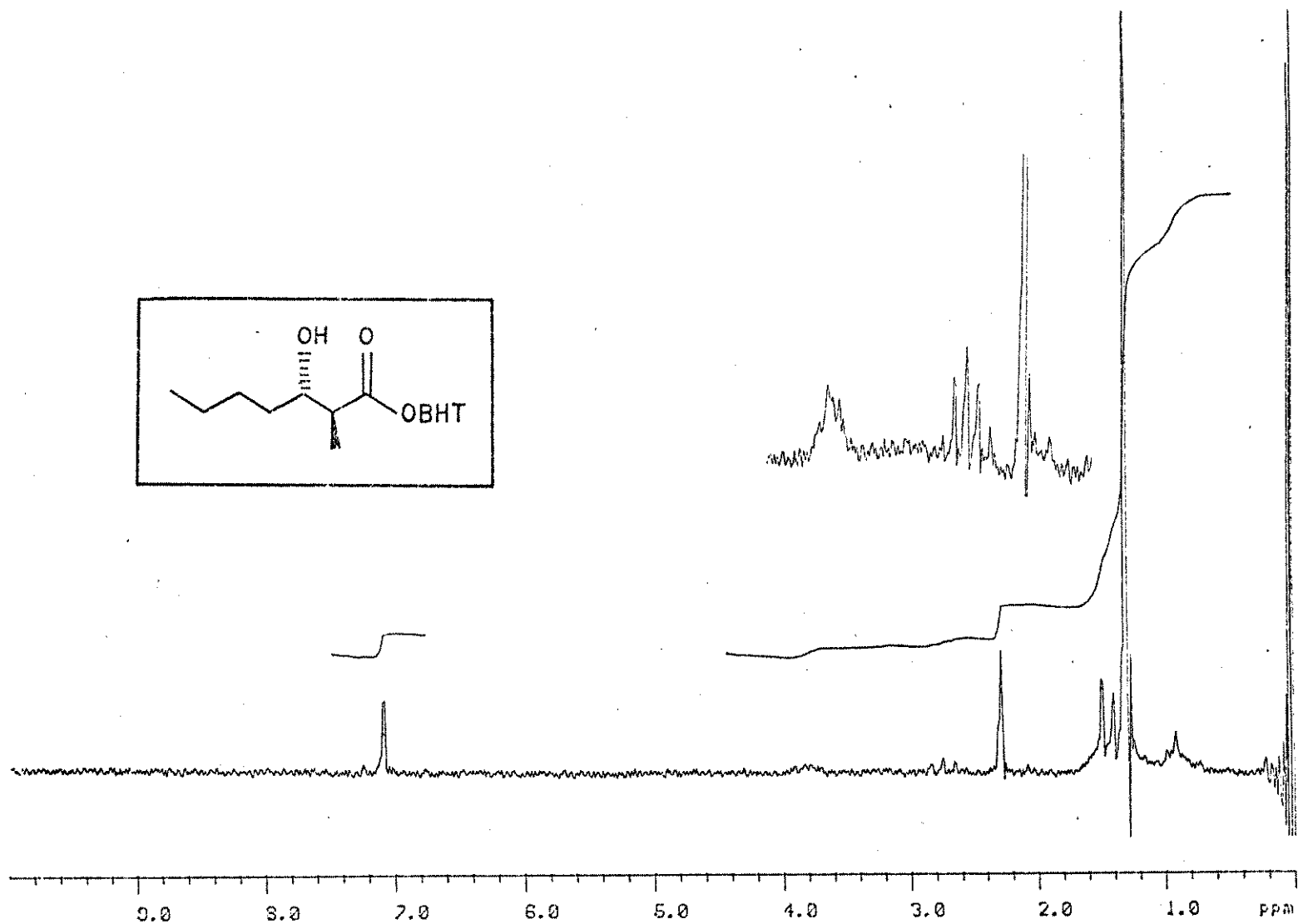
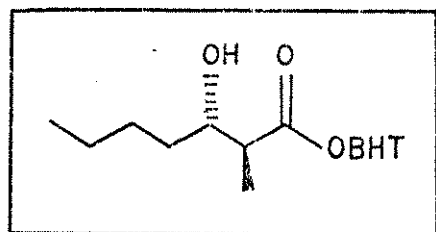
Acta 1980, 62, 464.

88. M. Morisaki, M. Shibata, C. Duque, N. Imamura e N. Ikekawa; *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 606.
89. J.F. Normant, J. Villieras e F. Scott; *Tetrahedron Lett.* 1977, 3263.
90. H. Gilman, R.G. Jones e L.A. Woods; *J. Org. Chem.* 1952, 17, 1630.
91. B.H. Lipshutz, R.S. Wilhelm, J.A. Kozlowski e D. Parker; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3928.
92. H.O. House, C.Y. Chu, J.M. Wilkins e M.J. Umen; *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1460.
93. G.M. Whitesides, J. San Filippo, C.P. Casey e J. Panek; *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5302.
94. J.L. Luche e J.C. Damiano; *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7927.
95. S.C. Watson e J.F. Easthan, *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165.
96. C.R. Johnson e G.A. Dutra; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7783.
97. J.P. Collman, L.S. Hegedus, J.R. Norton e R.G. Finke; in "Principles and Applications of Organotransition Metal: Mill Valley, CA, 1987.
98. G. Posner; *Org. React.* 1975, 22, 253.
99. P. Picard, D. Leclercq, J.P. Bats e J. Moulines, *Synthesis* 1981, 550.
100. C.R. Johnson e G.A. Dutra; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7777.
101. K.N. Houk, M.N. Paddon-Row, N.G. Rondan, Y.D. Wu, F.K. Brown, D.C. Spellmeyer, J.T. Metz, Y. Li e R.J. Loncharich; *Science* 1986, 23, 1108.
102. Y. Hase, *JCPE Newsletter* 1990, 2, 49.
103. U. Burkert e N.L. Allinger. *Molecular Mechanics*; American

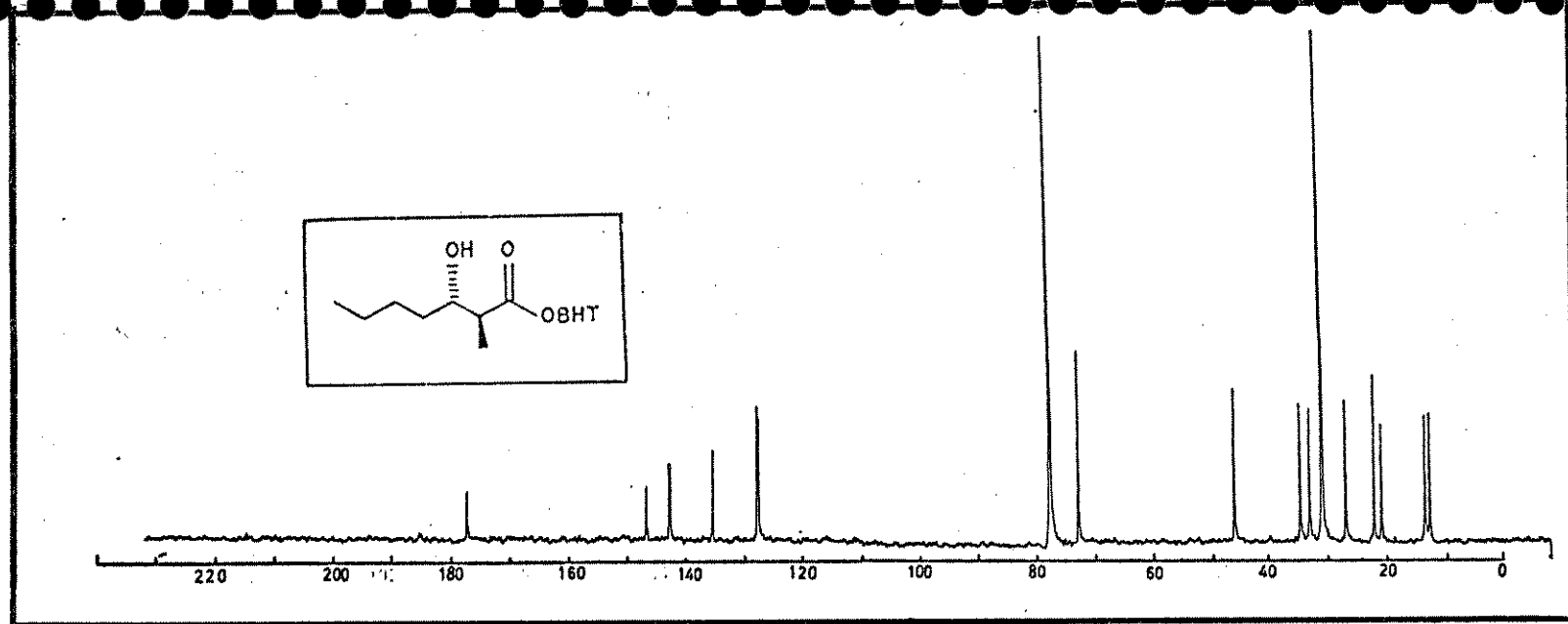
Chemical Society: Washington, DC, 1982.

104. T.H. Lowry e K.S. Richardson in "Mechanism and Theory in Organic Chemistry"; 2nd. Ed.; Harper & Row, Publishers; New York, 1981.
105. E.J. Corey e W. Suggs; *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- 106 M. Nógródi in "Stereoselective Synthesis", VHC, Weinheim 1987.
- 107 H.J. Reich, I.L. Reich e J.M. Renga; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5813. H. J. Reich, I.L. Reich; *J. Org. Chem.*, 39, 2133.
- 108 A.D. Buss e S. Warren; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1985, 2037.
- 109 H.O. House e G.H. Rasmussen, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4278.

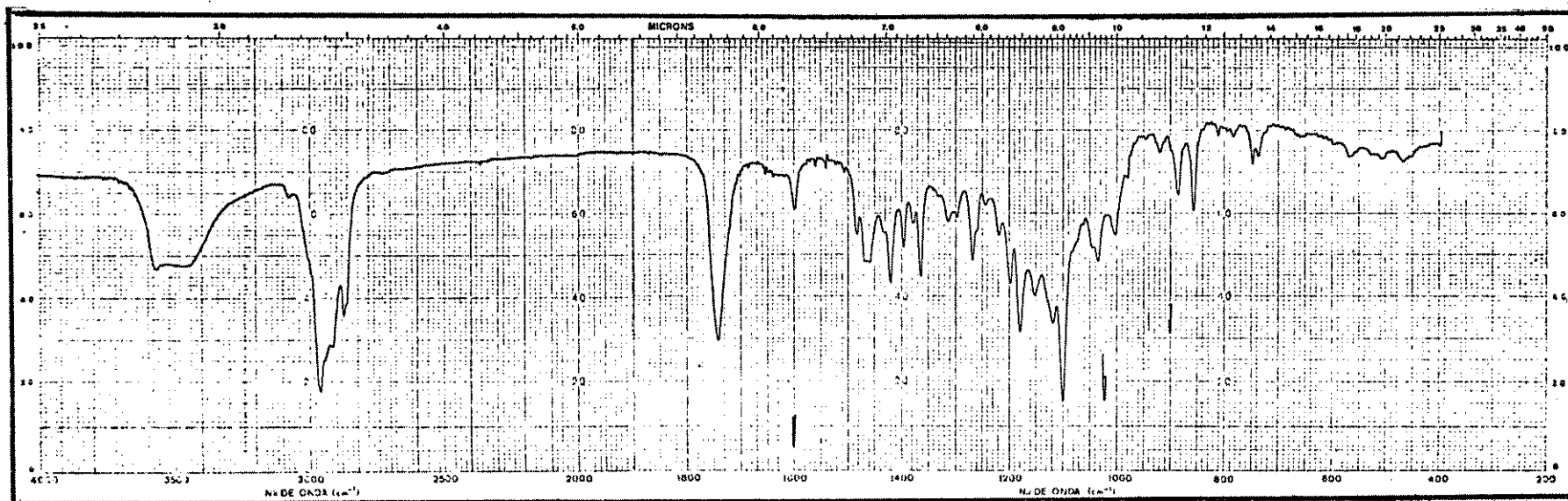
ESPECTROS



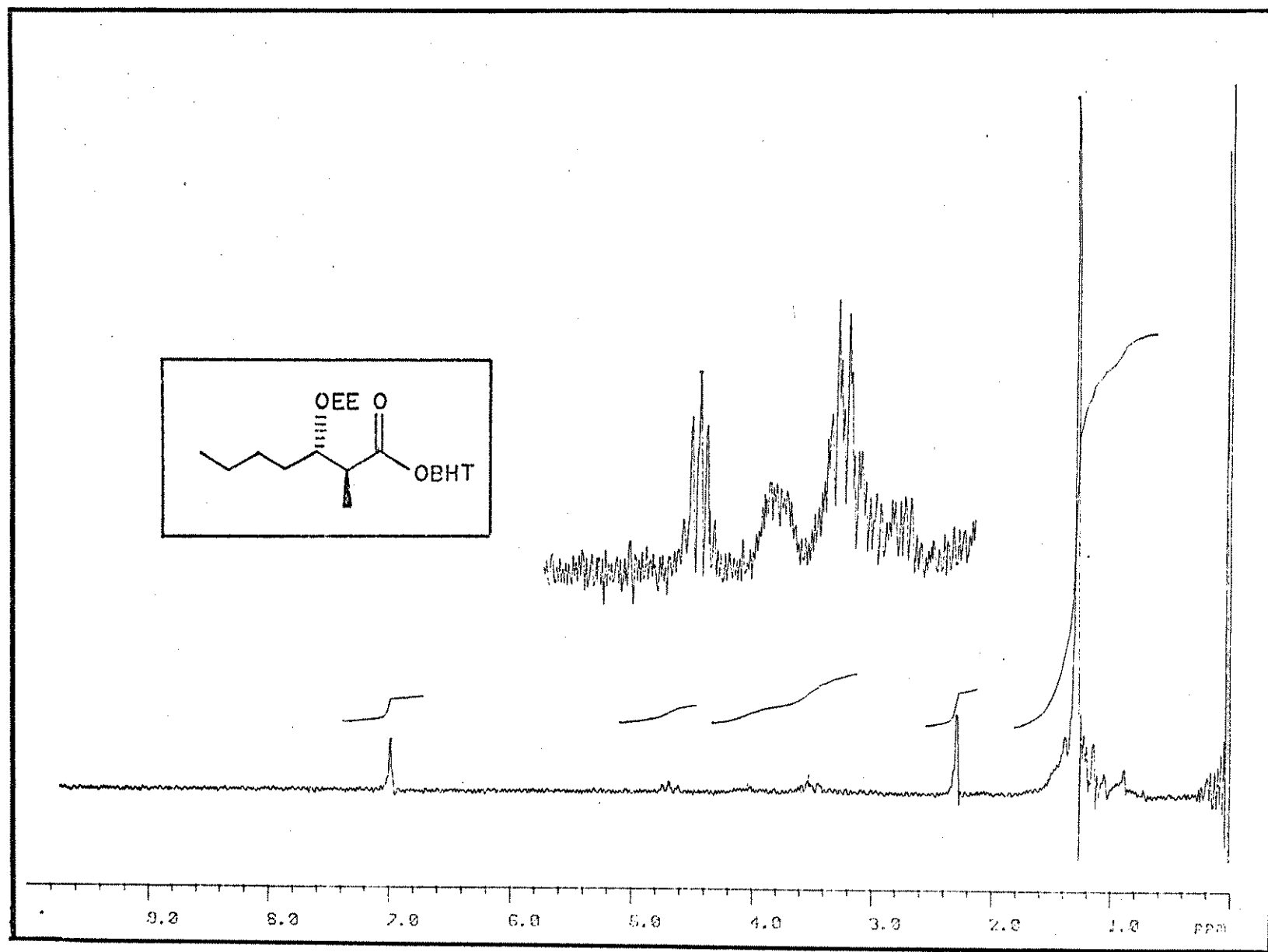
E-1 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 51



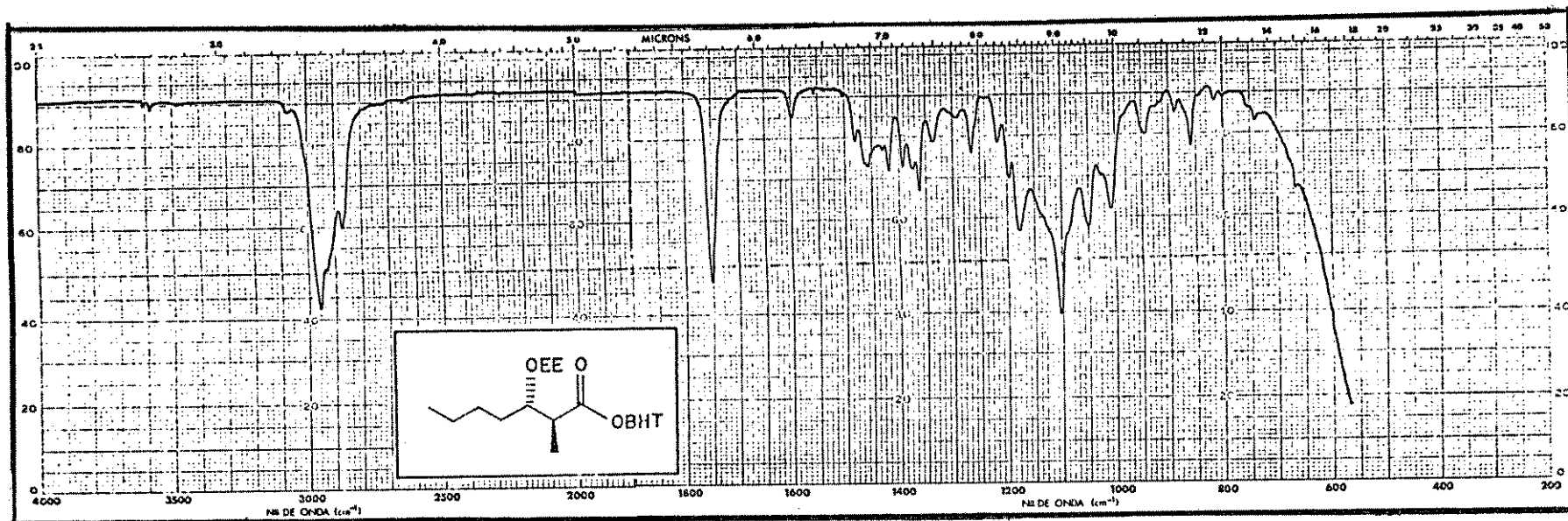
E-2 ^{13}C -RMN (25,2 MHz; CHCl_3) - composto 51



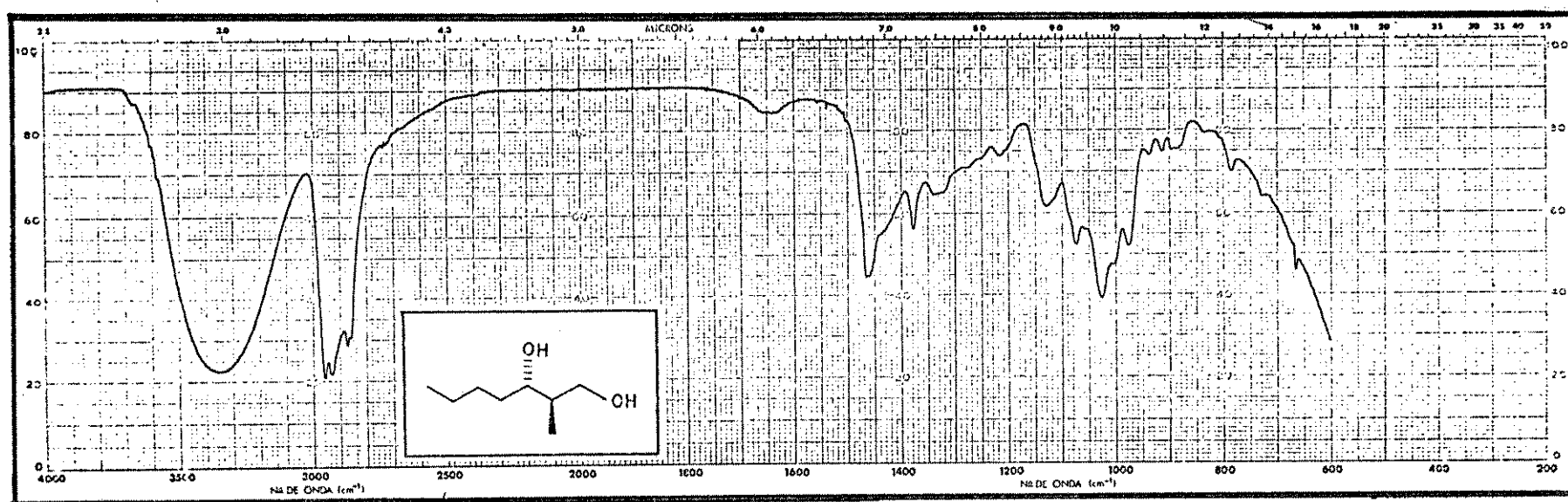
E-3 IV (filme) - composto 51



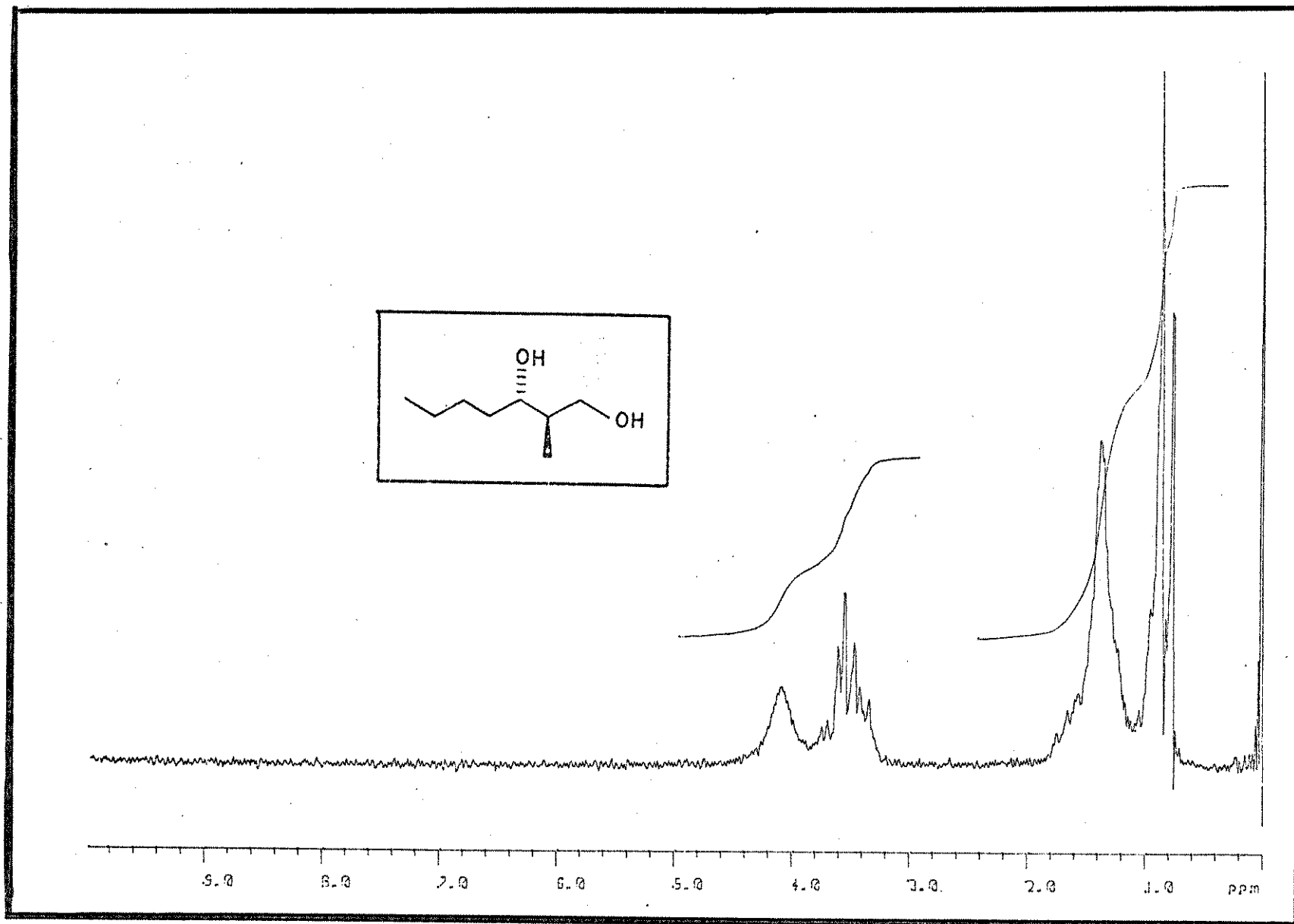
E-4 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 54



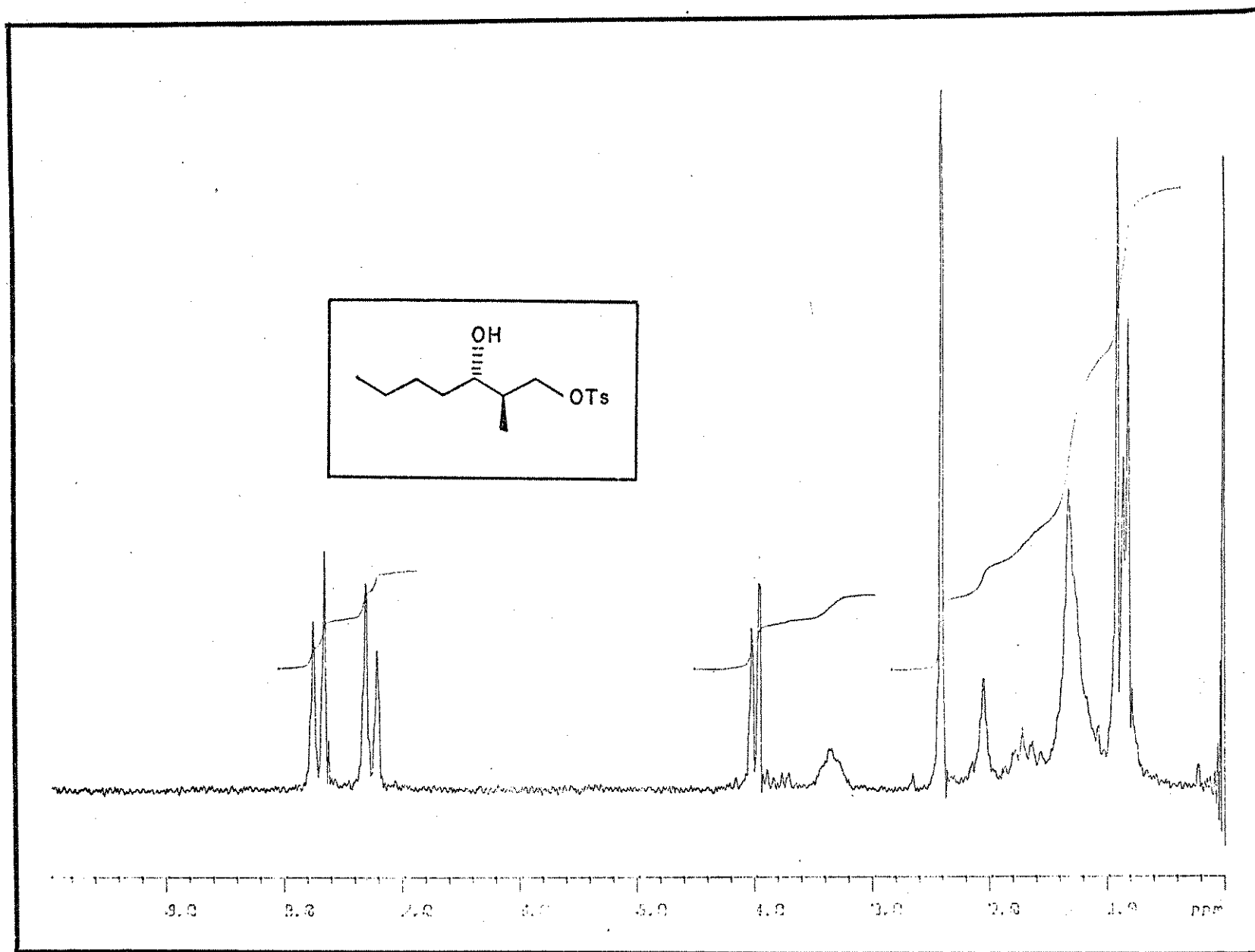
E-5 IV (filme) - composto 54



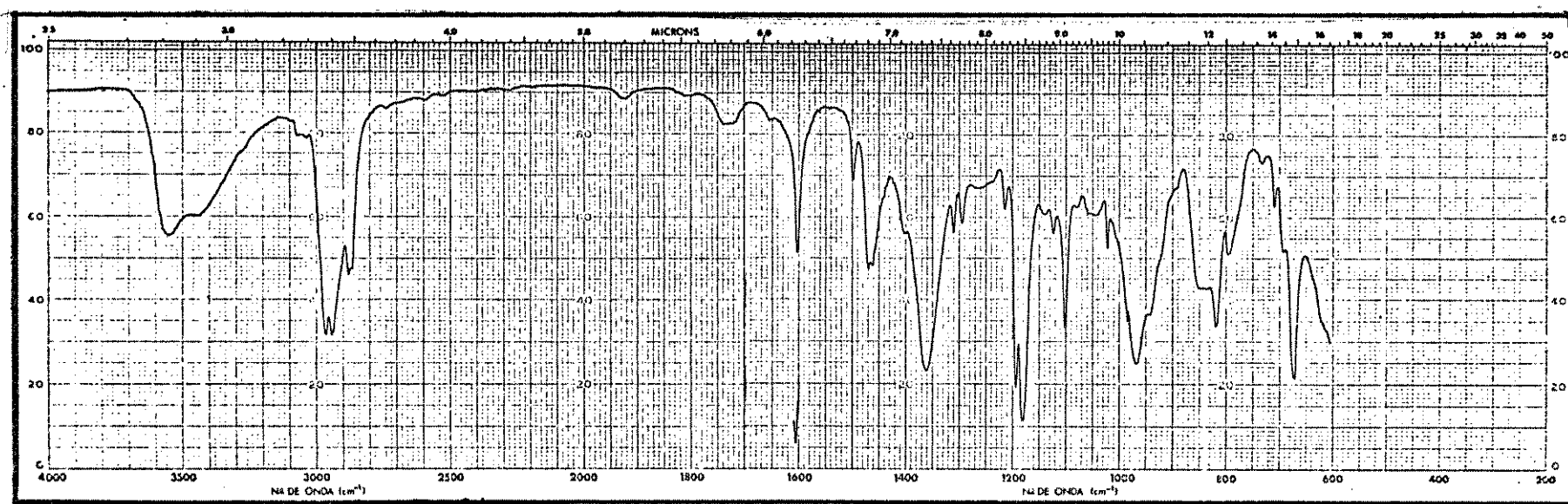
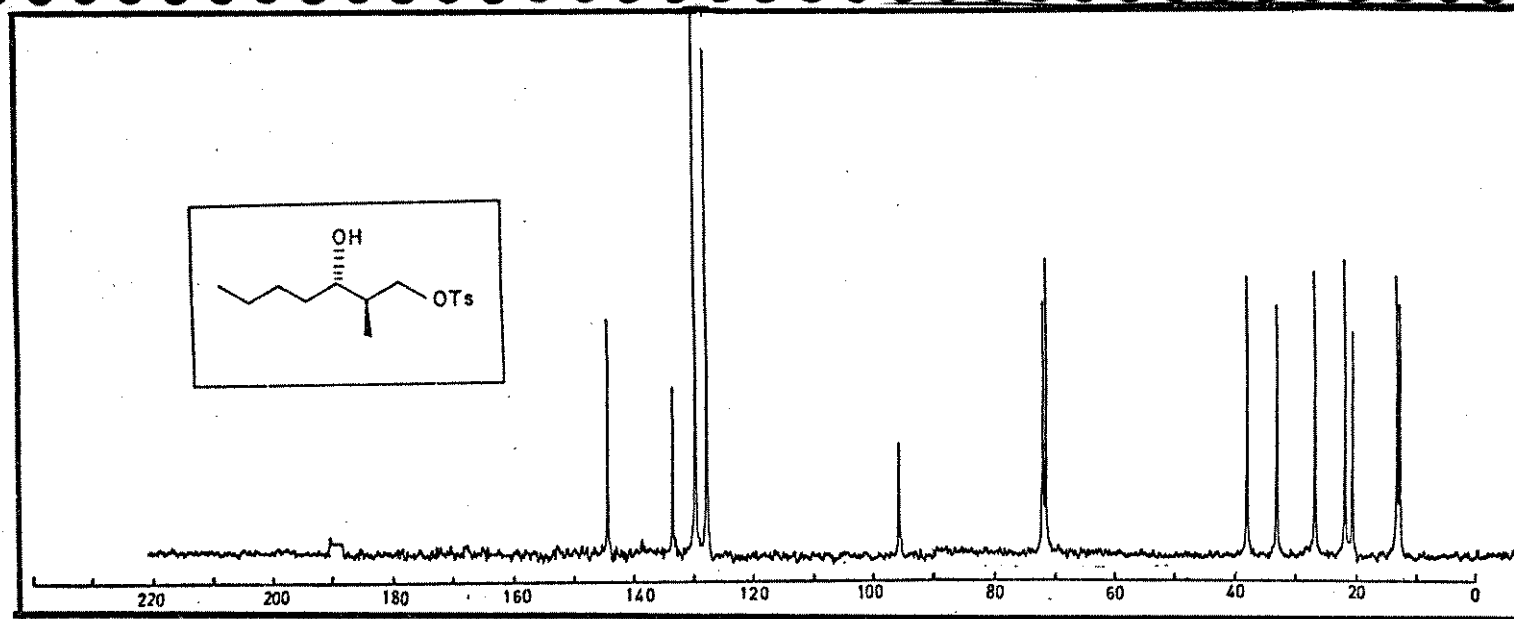
E-6 IV (filme) - composto 55



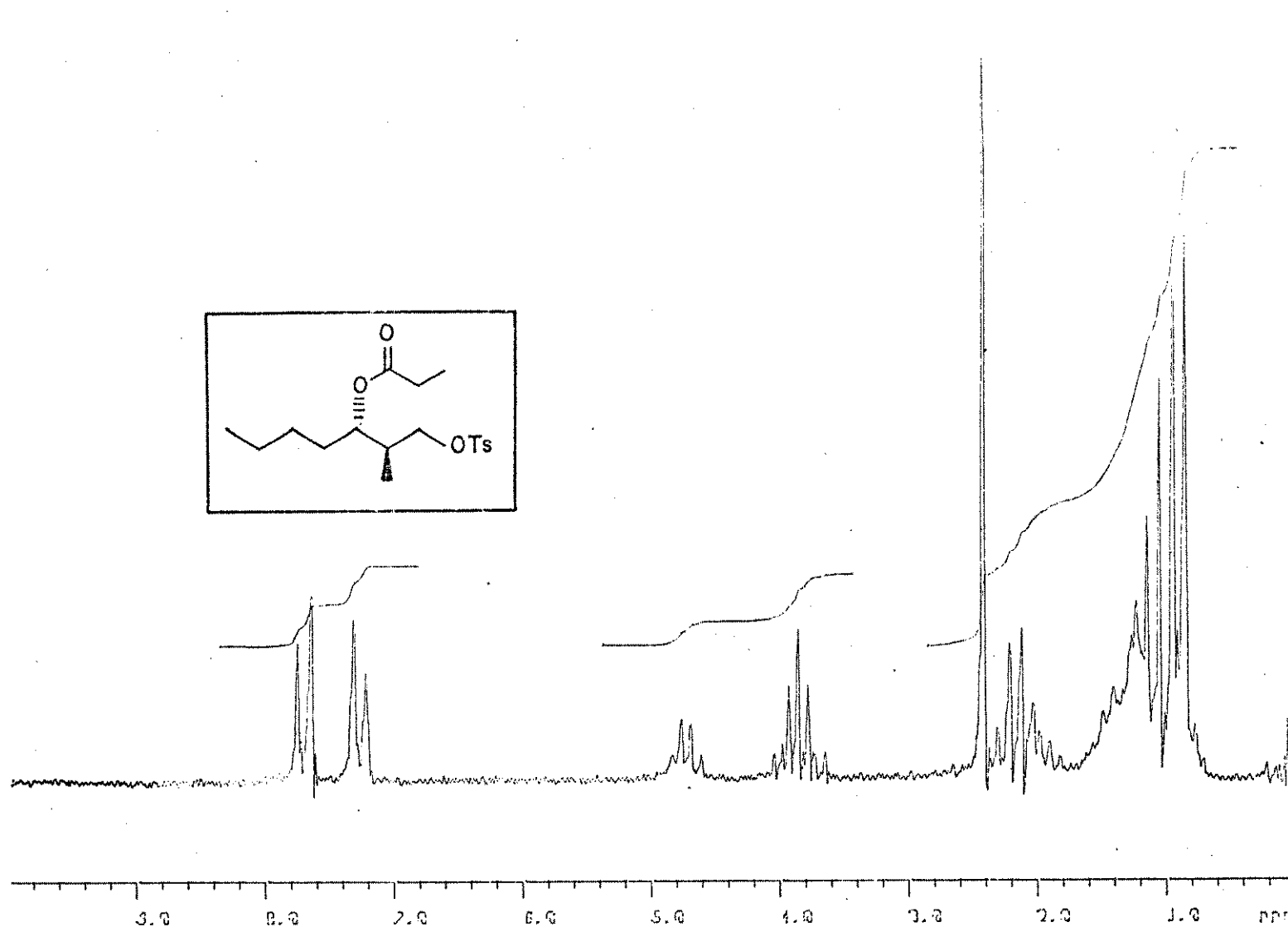
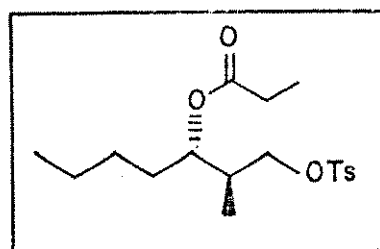
E-7 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 55



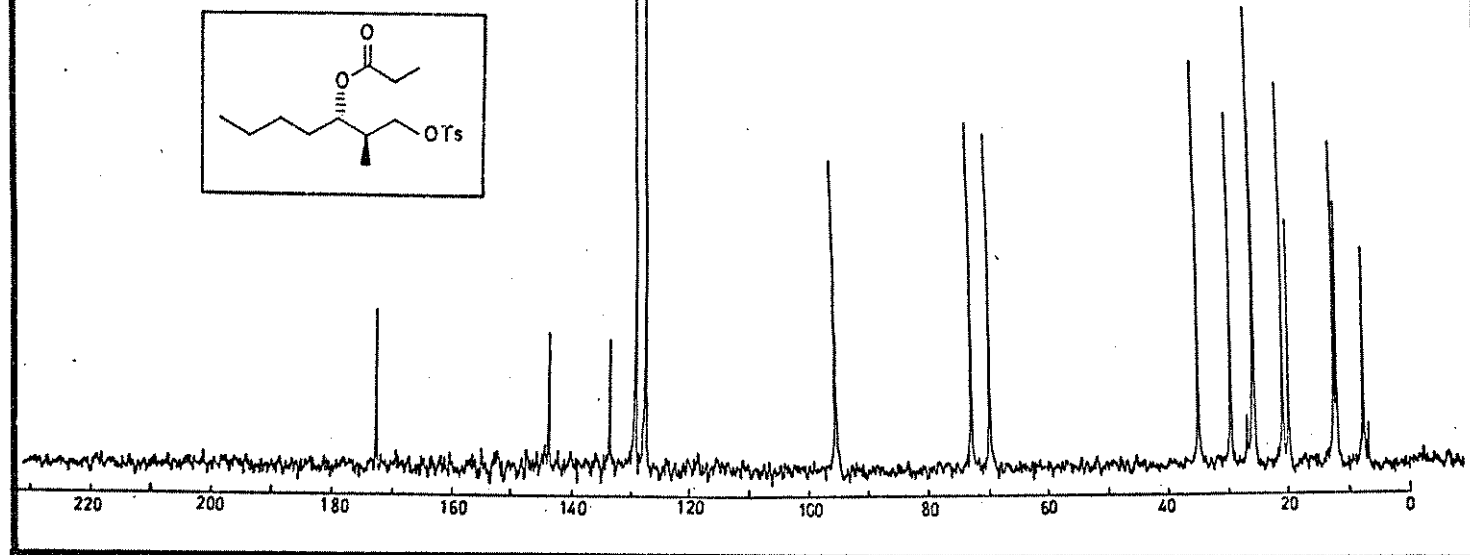
E-8 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 56



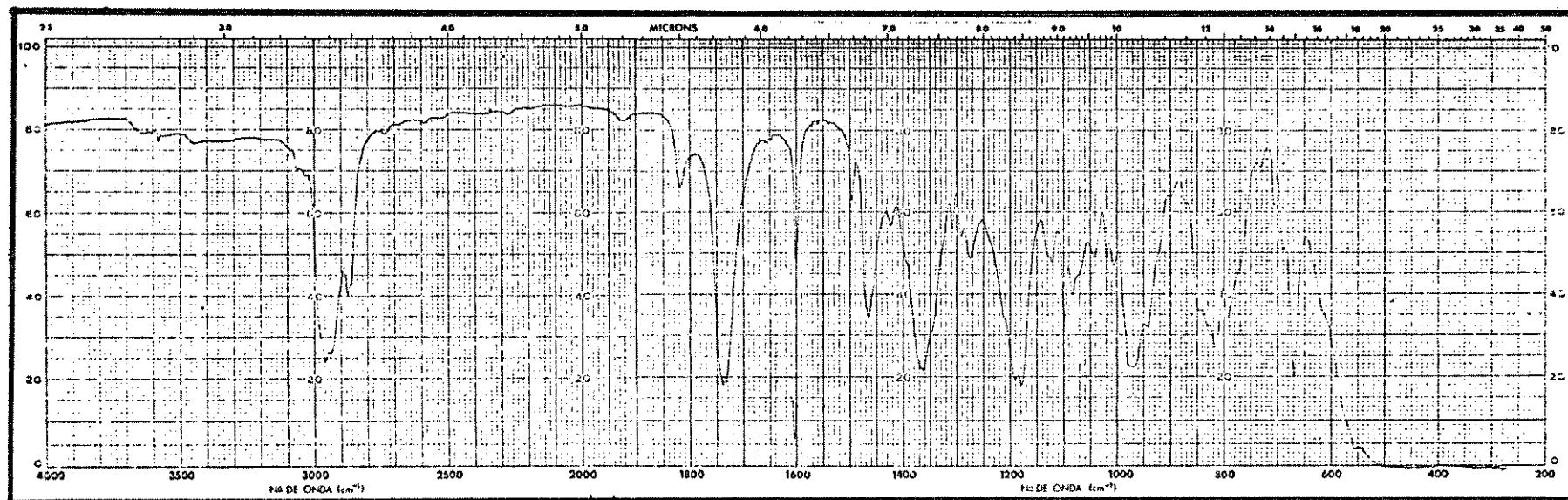
E-10 IV (filme) - composto 56



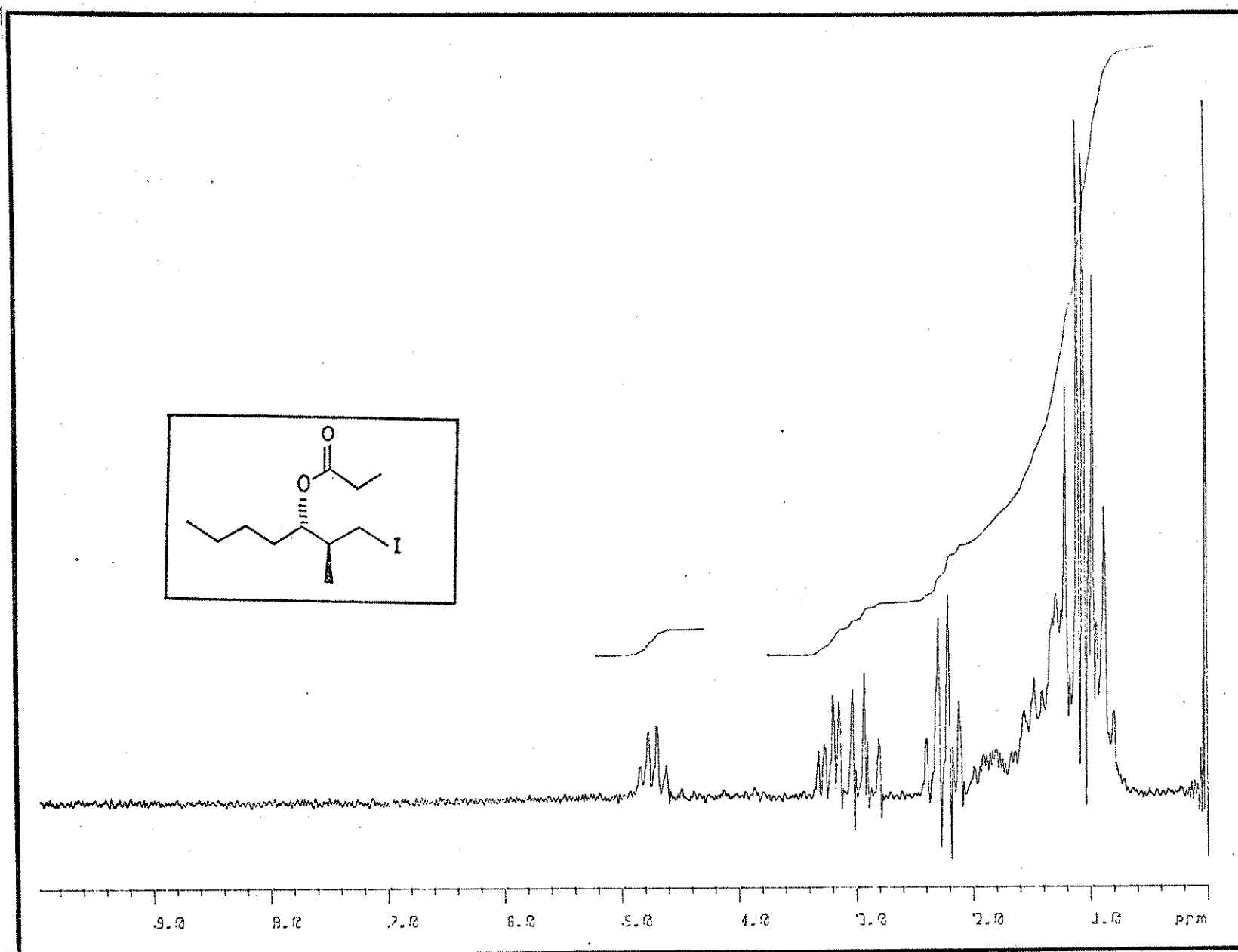
E-11 ^1H -RMN (80 MHz; CDCl_3) - composto 57a



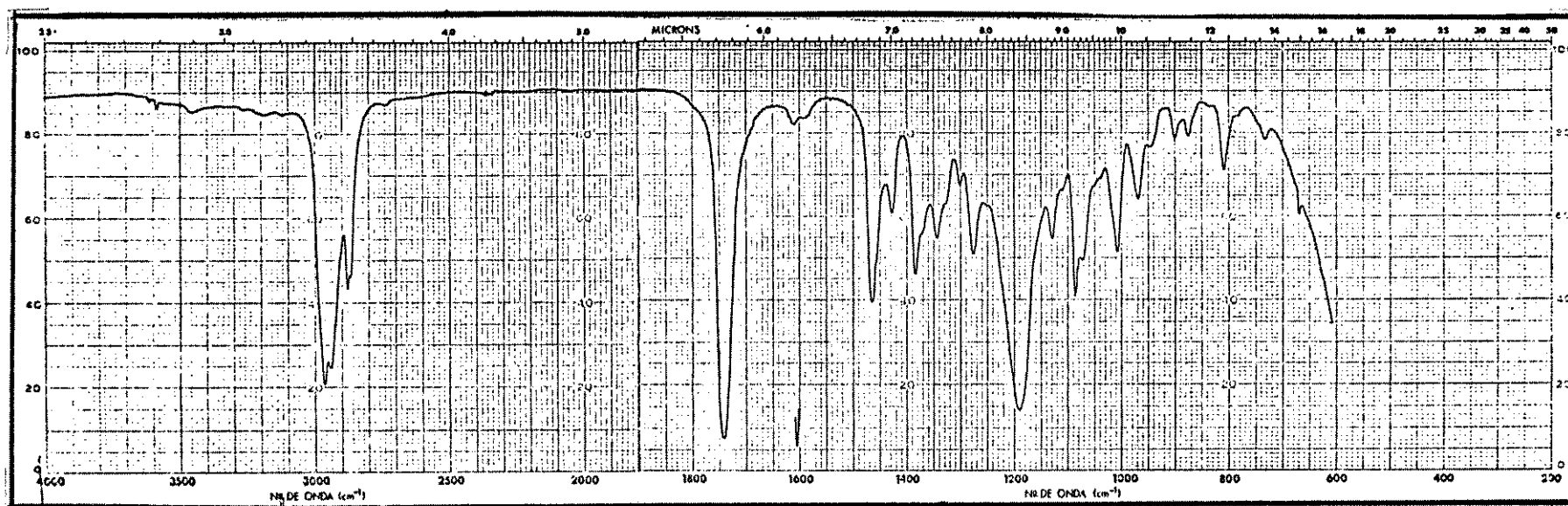
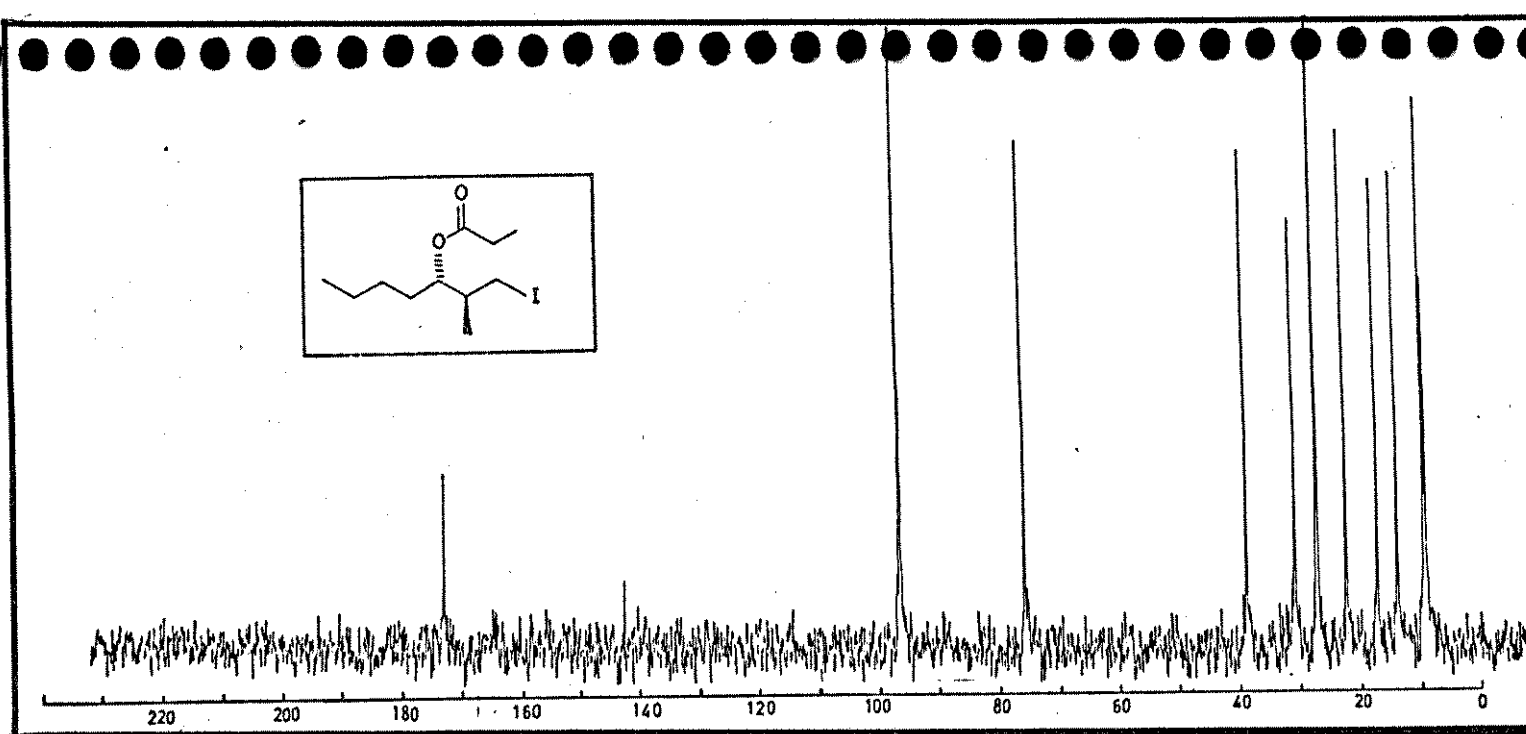
E-12 ^{13}C -RMN (25,2 MHz; CCl_4) - composto 57a



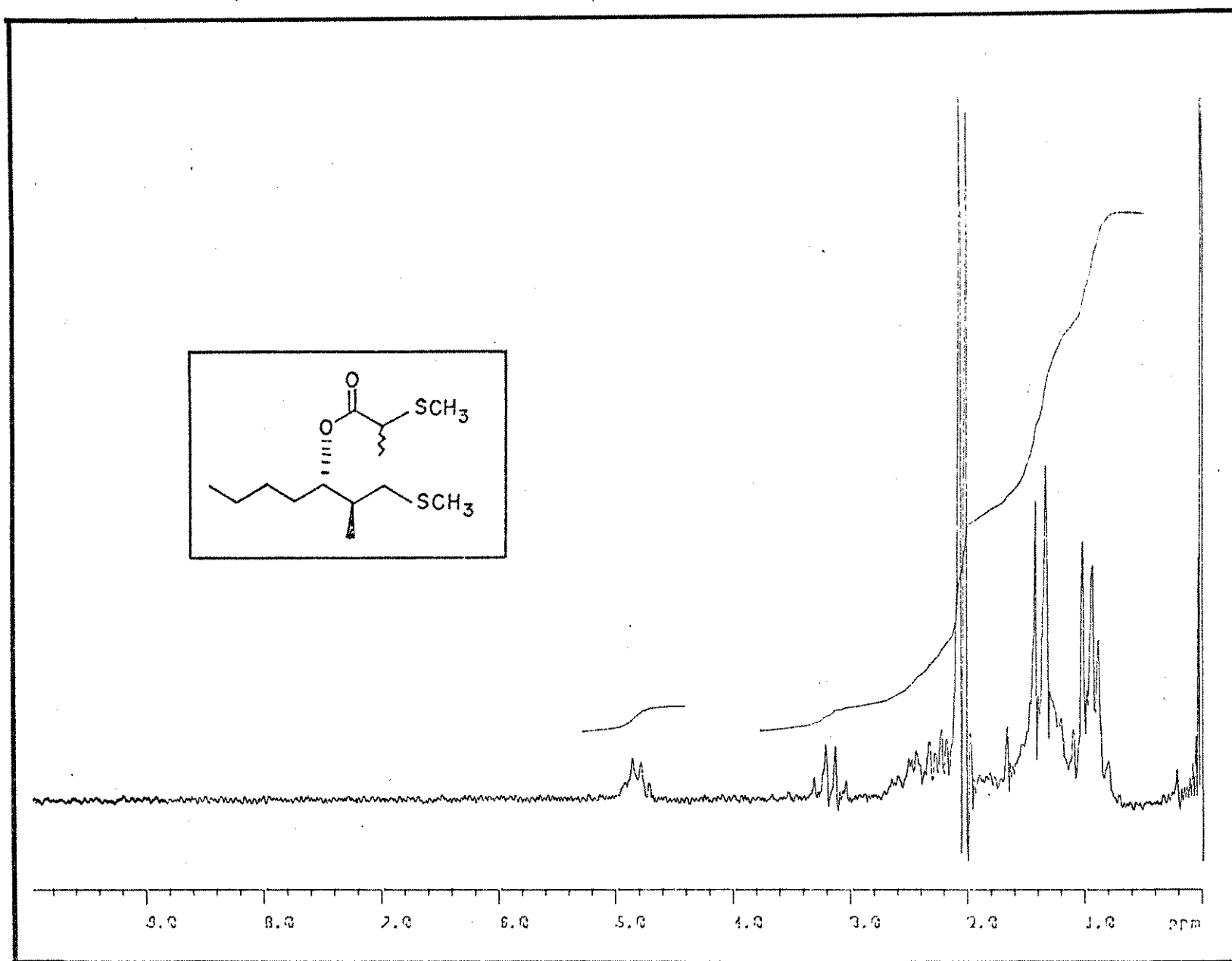
E-13 IV (filme) - composto 57a



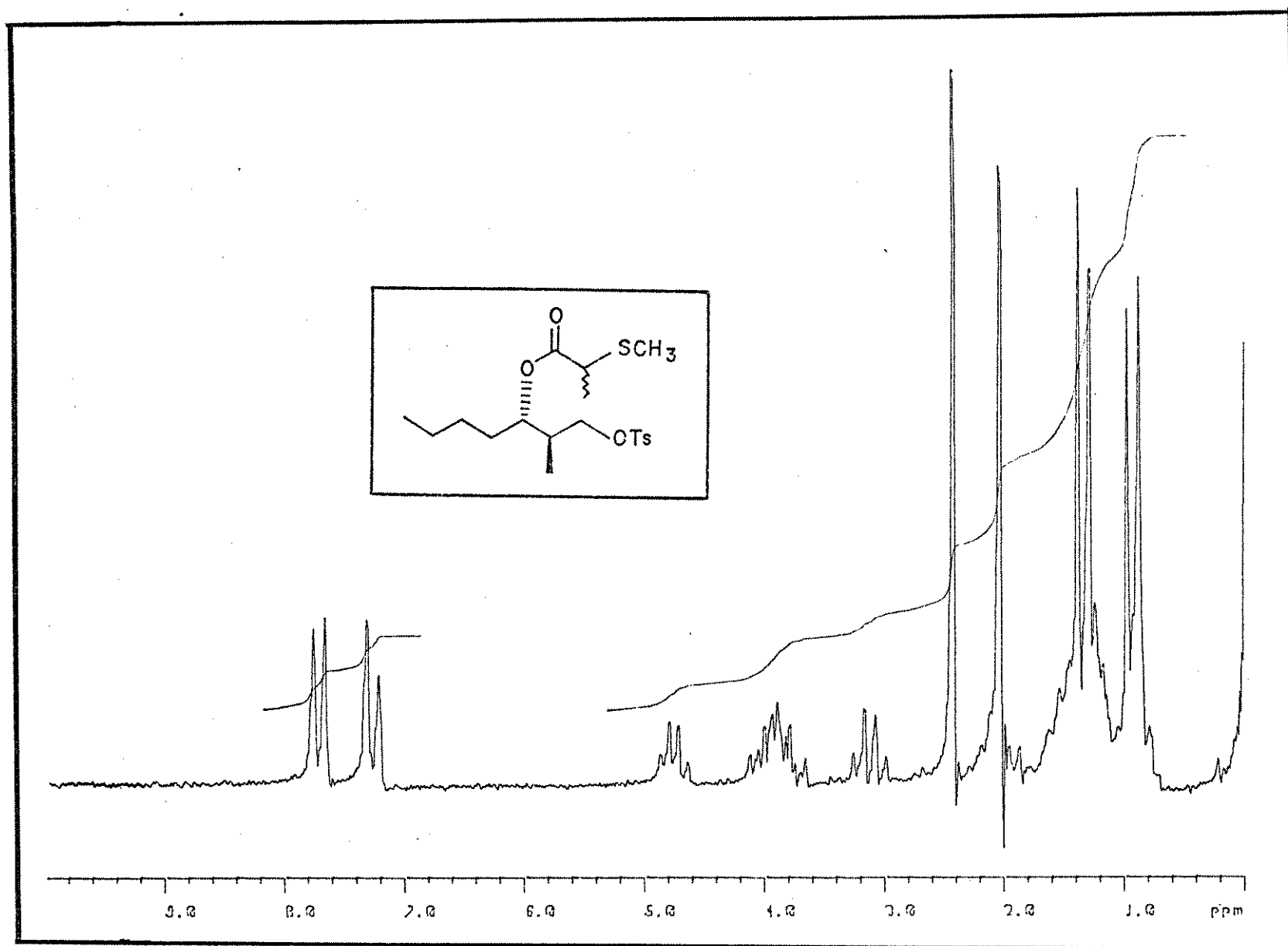
E-14 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 57b



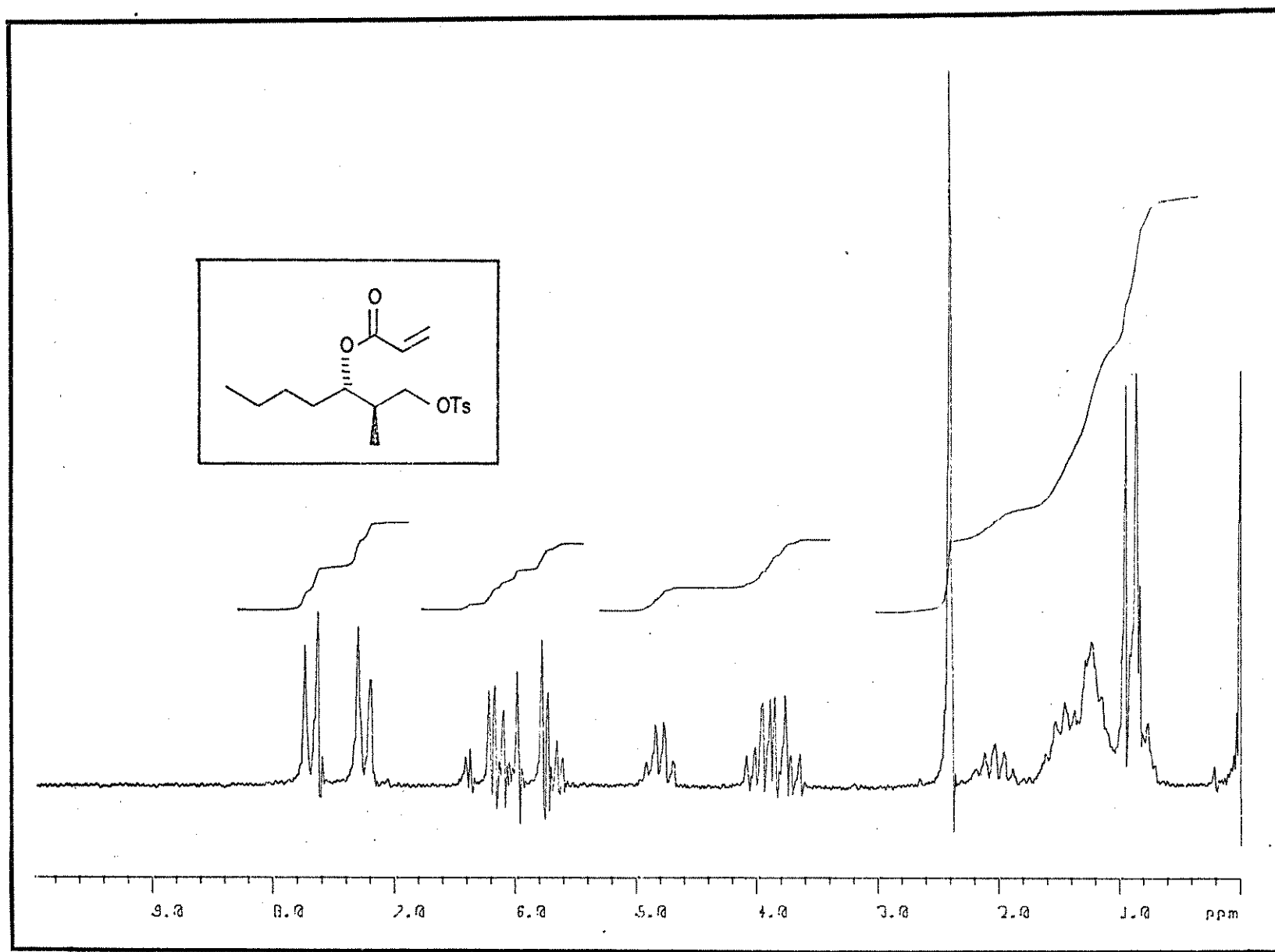
E-16 IV (filme) - composto 57b



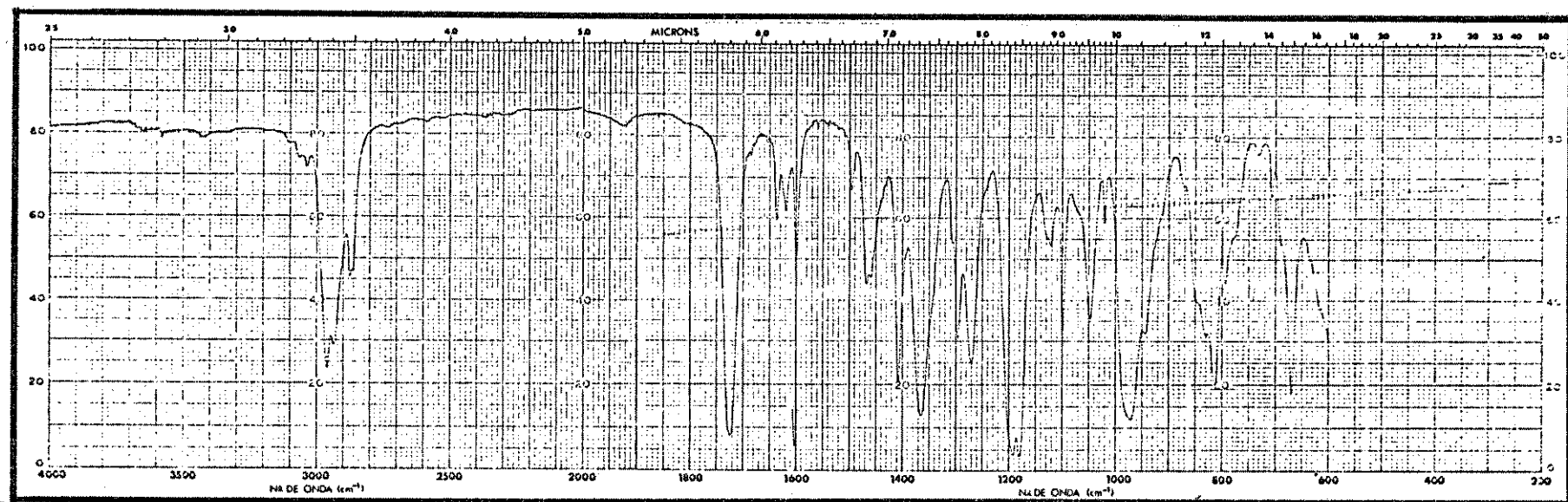
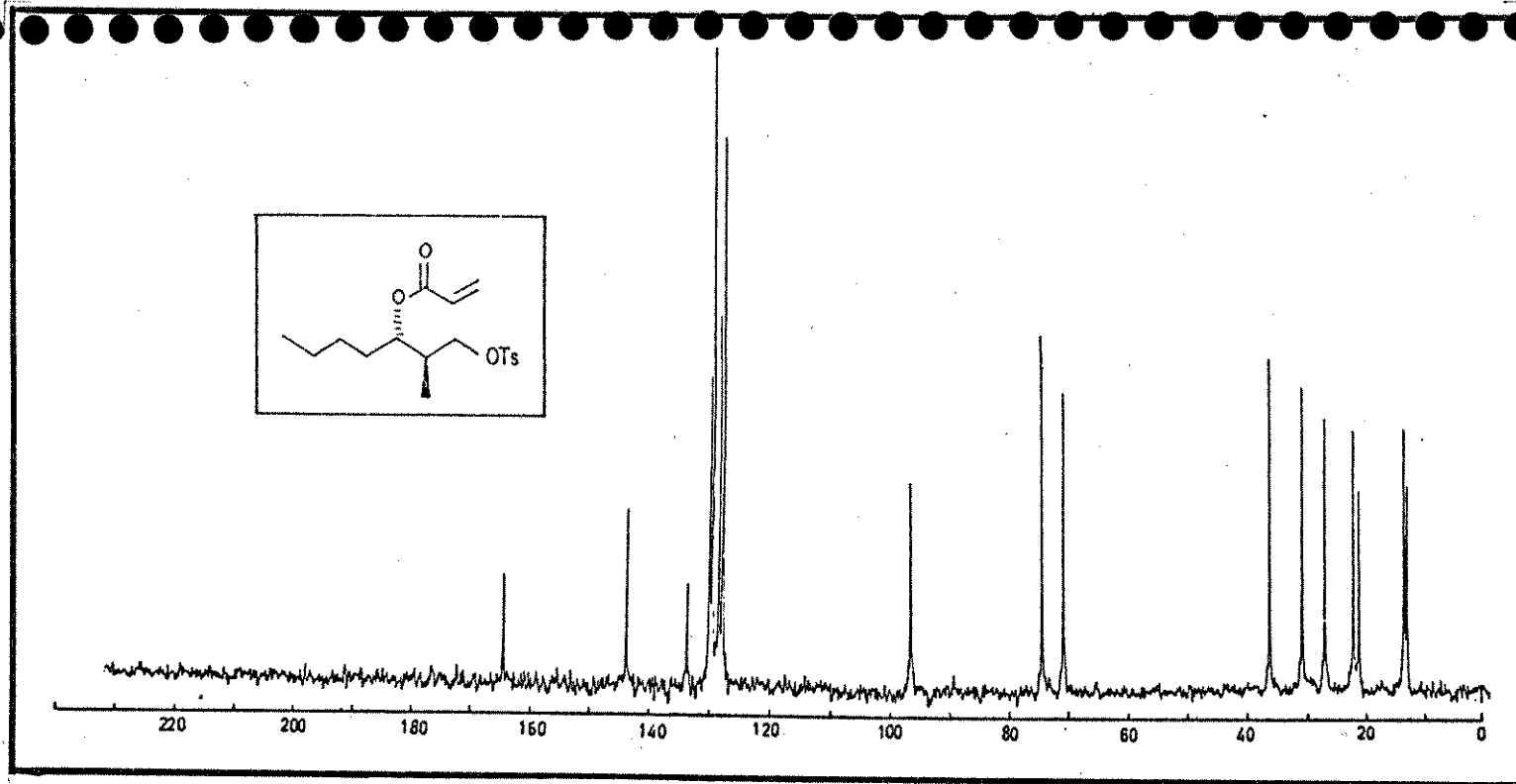
E-17 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 73



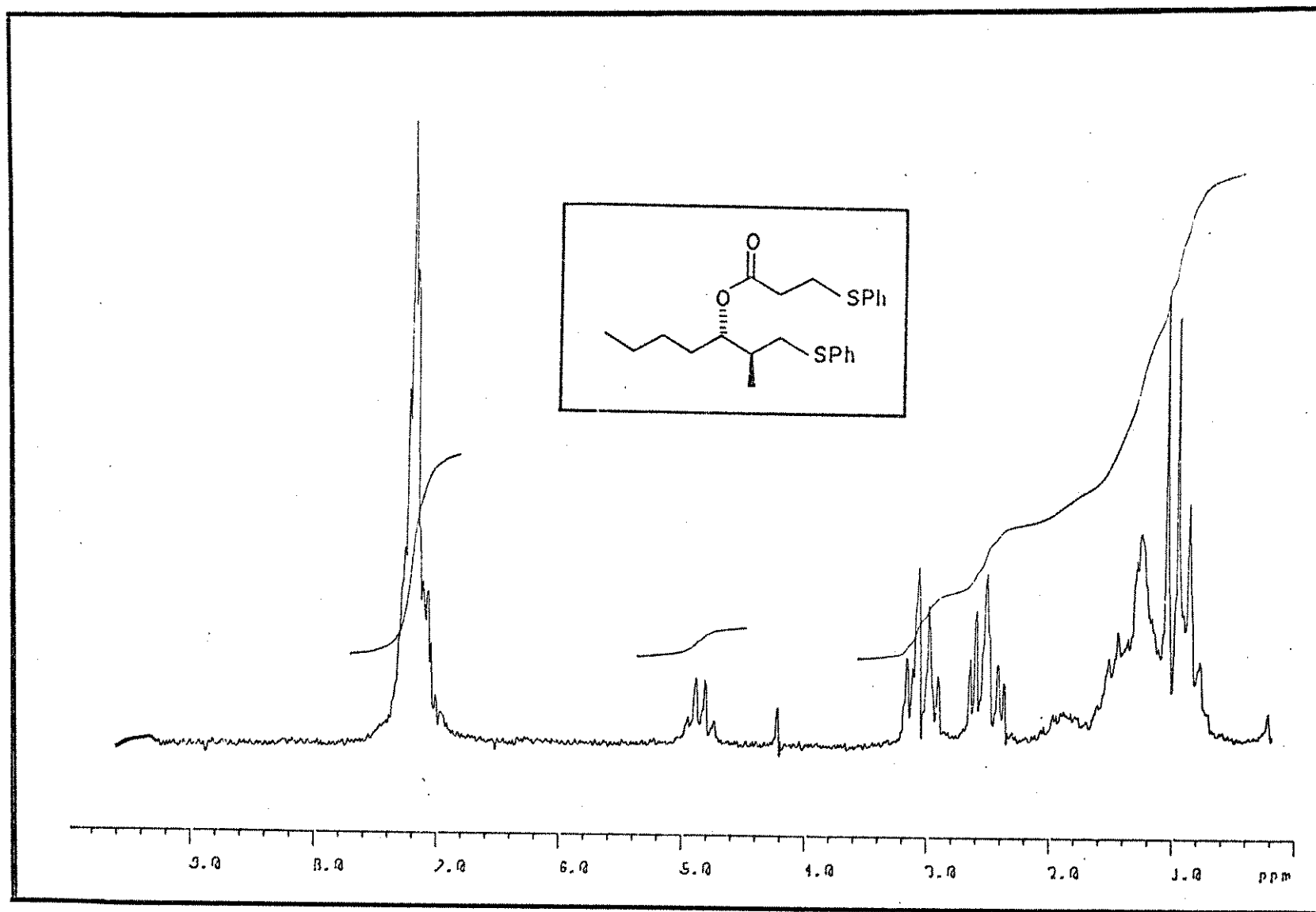
E-18 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 74



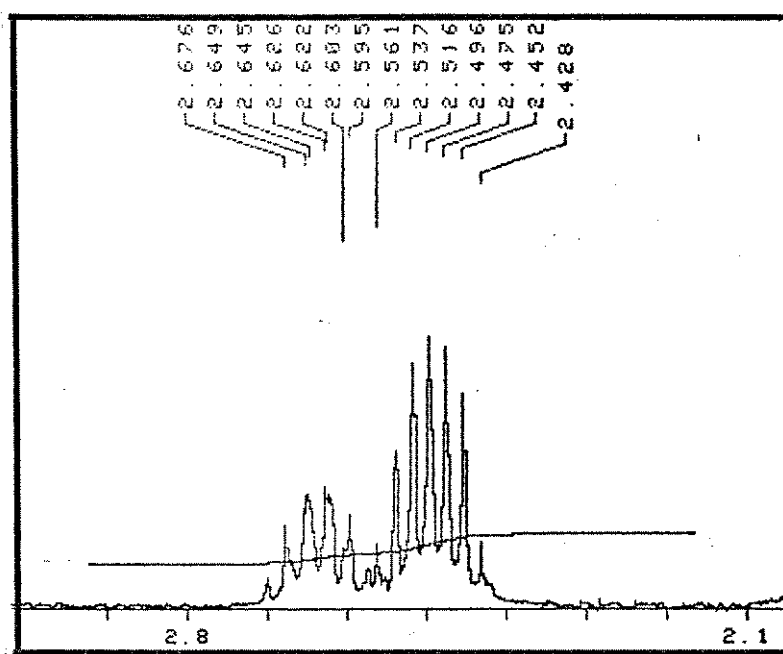
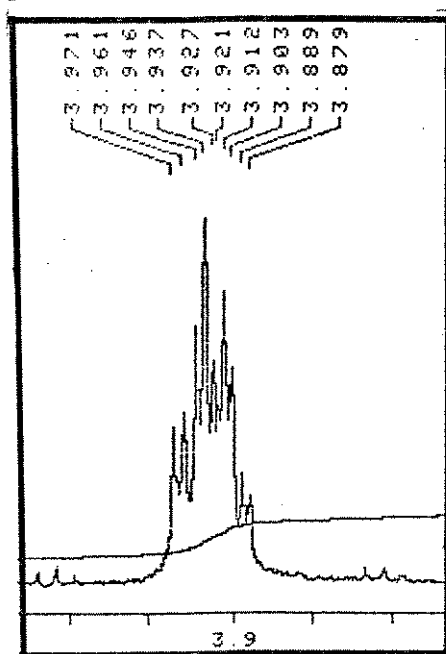
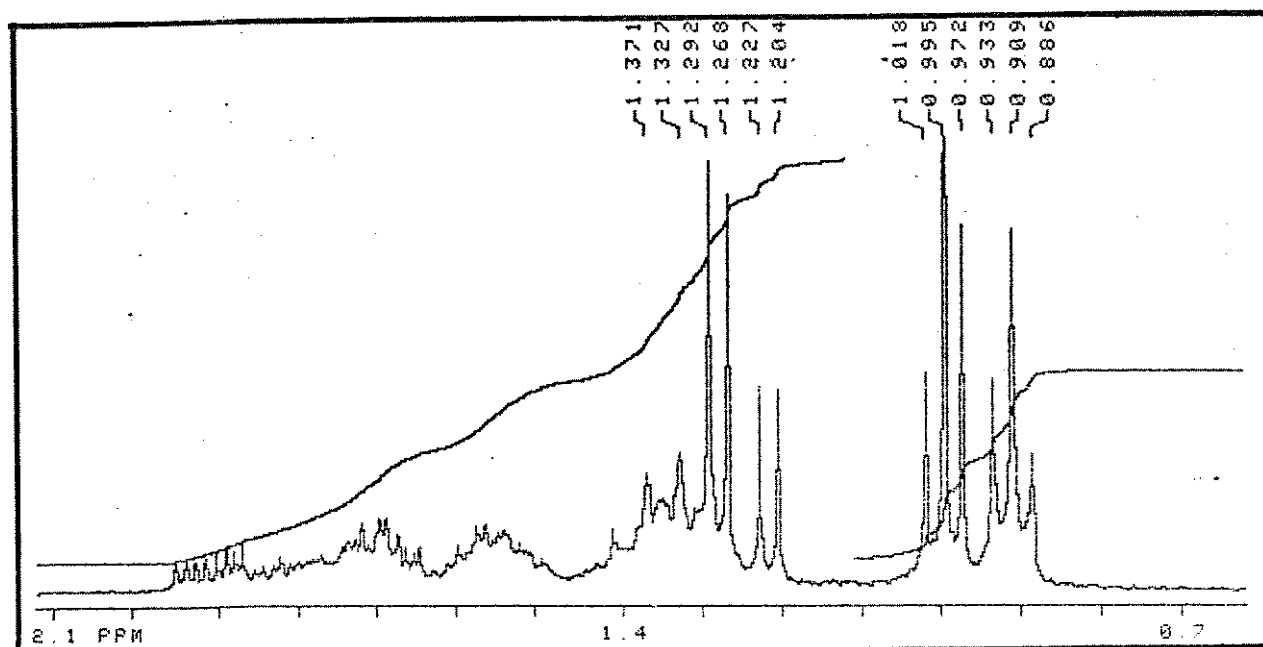
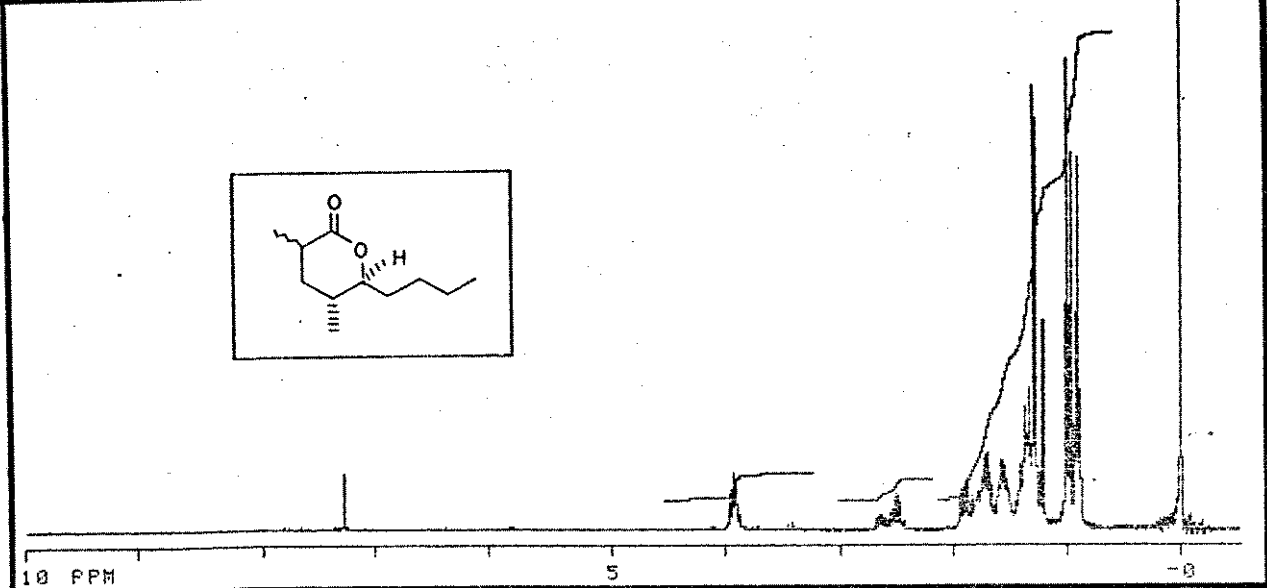
E-19 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 75



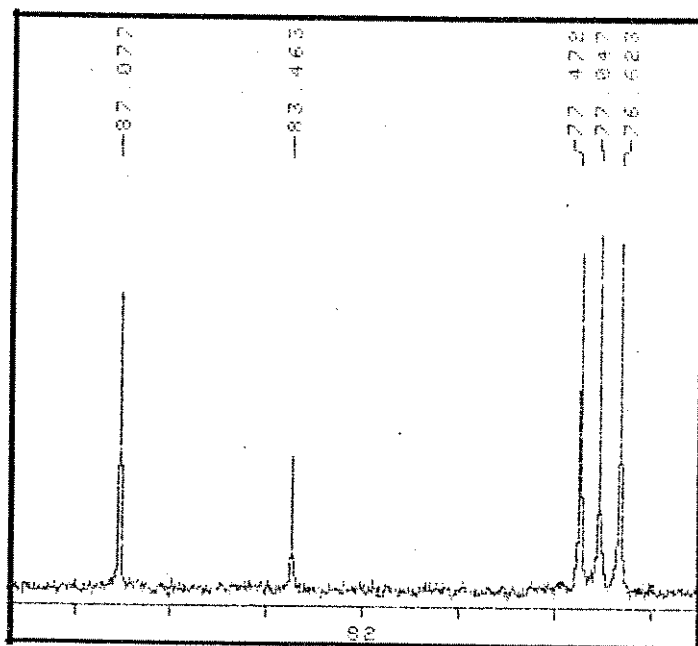
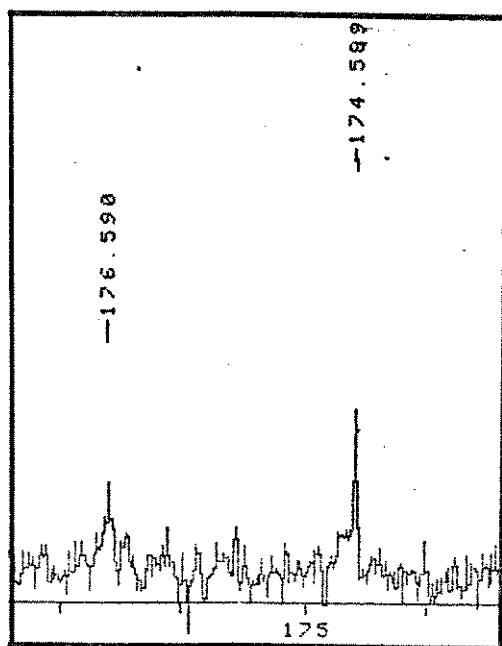
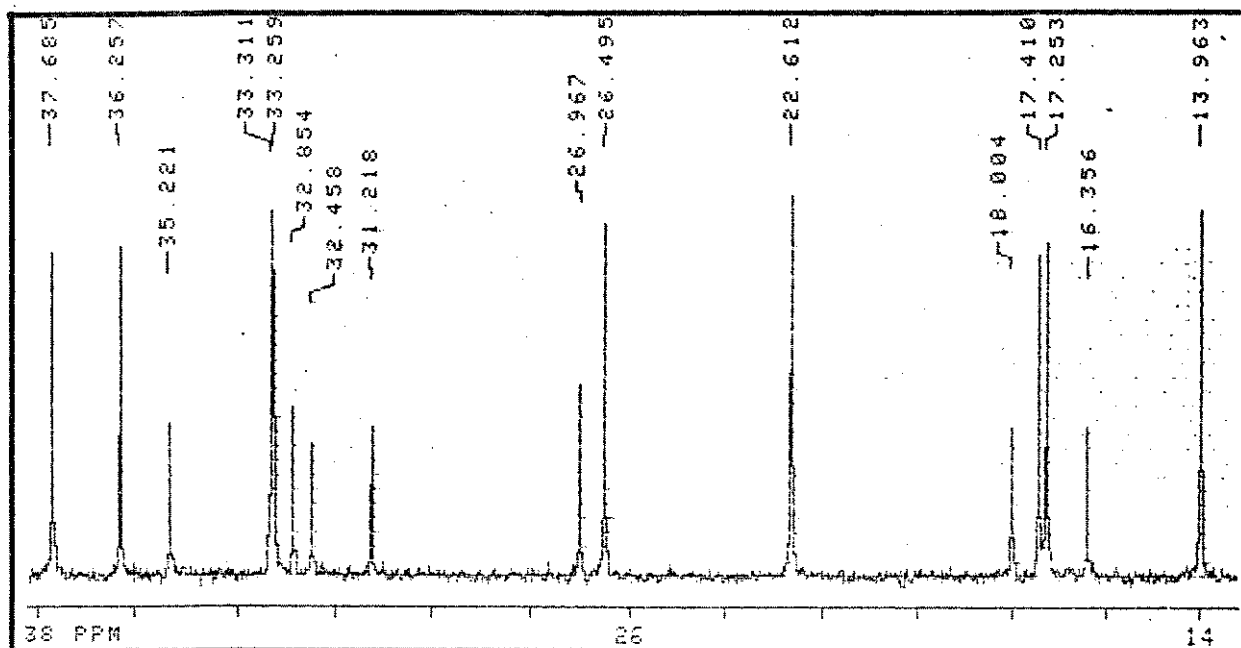
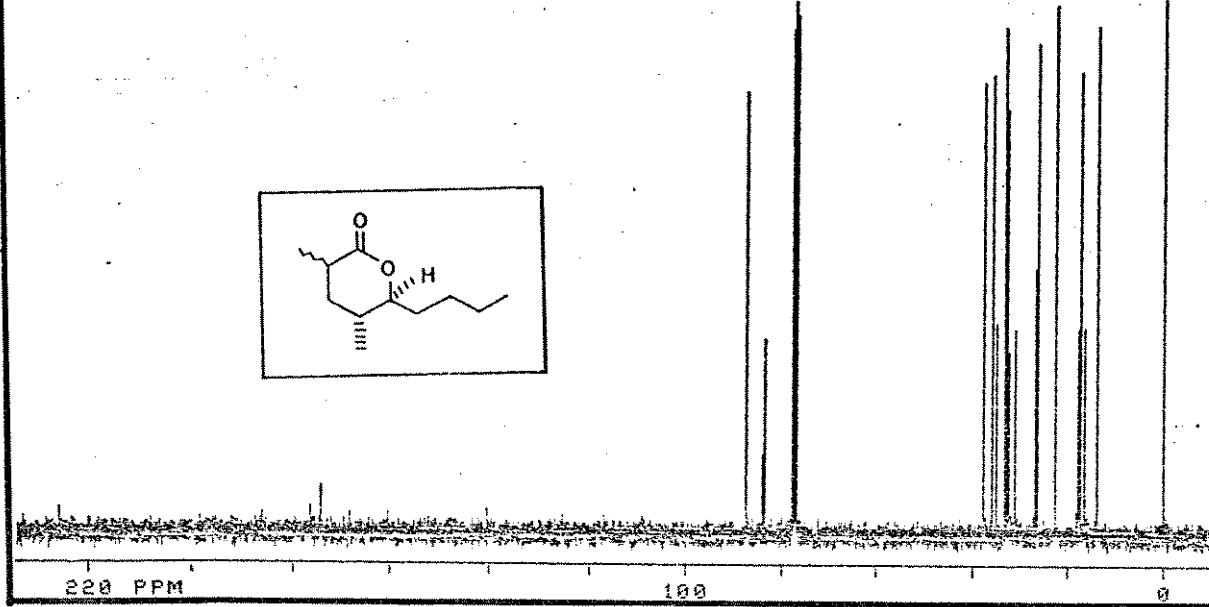
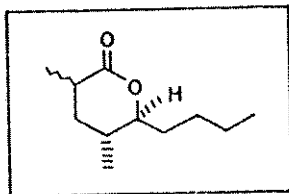
E-21 IV (filme) - composto 75



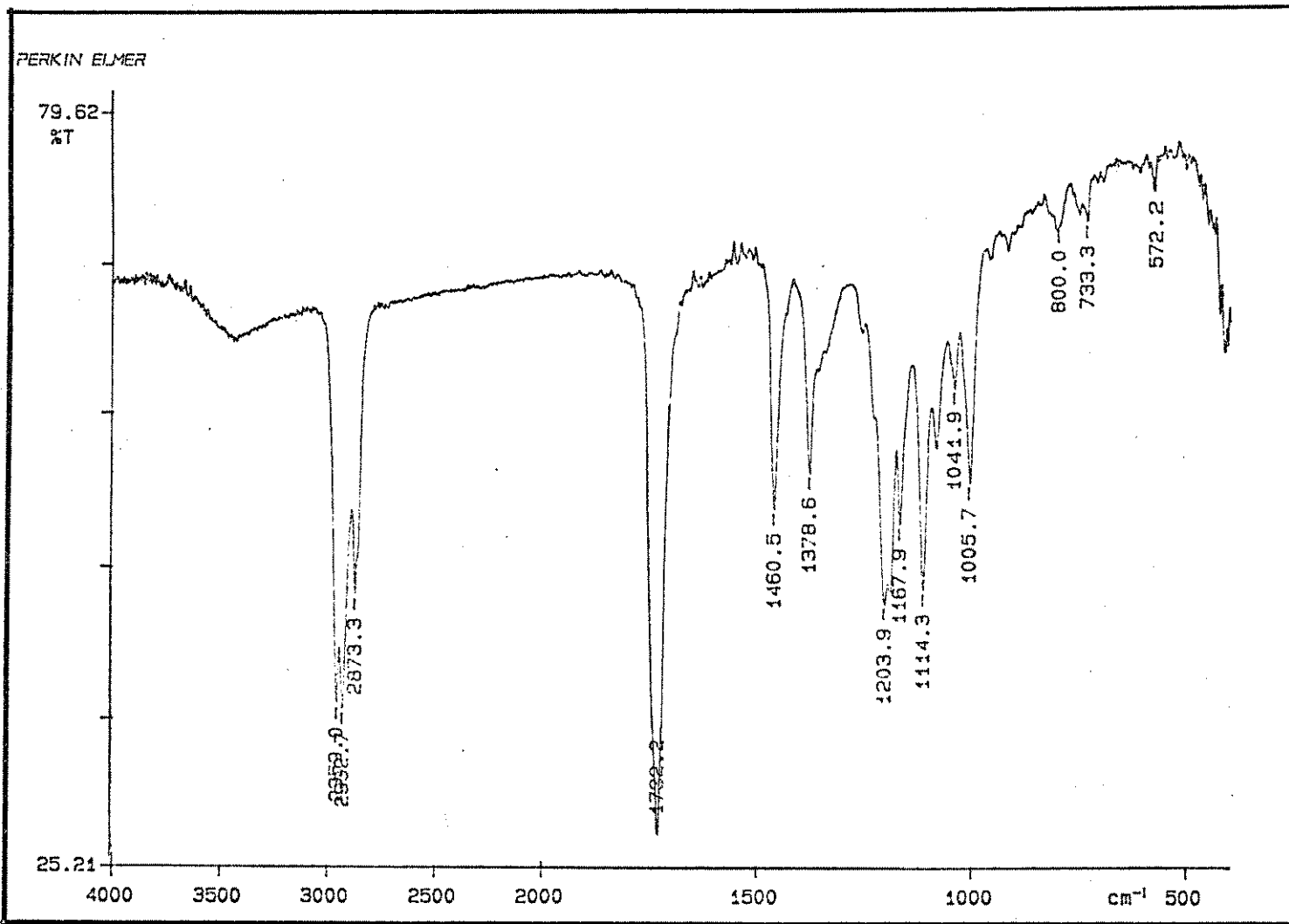
E-22 ^1H -RMN (80 MHz; CCl_4) - composto 76



E-24 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) - composto 78

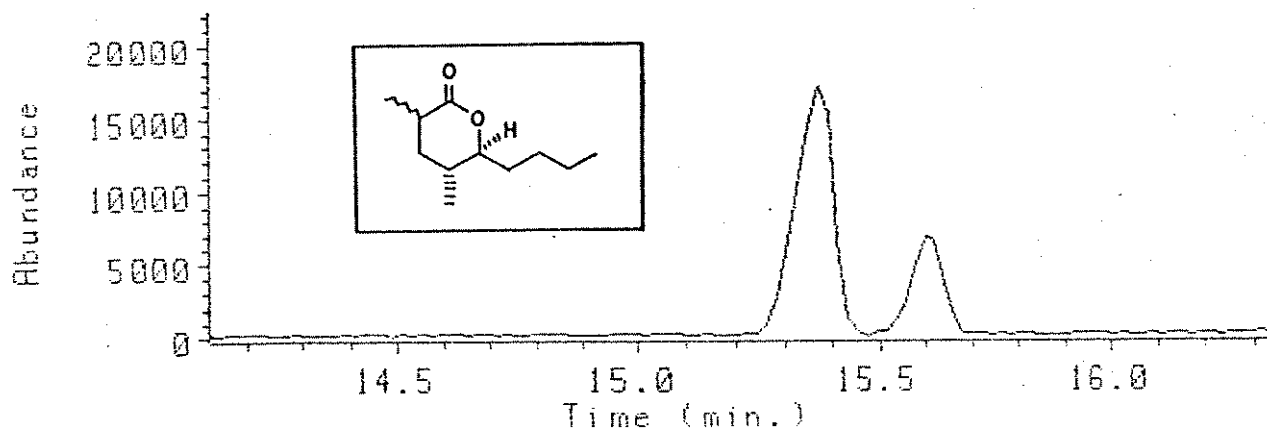


E-25 ^{13}C -RMN (75,46 MHz; CDCl_3) - composto 78

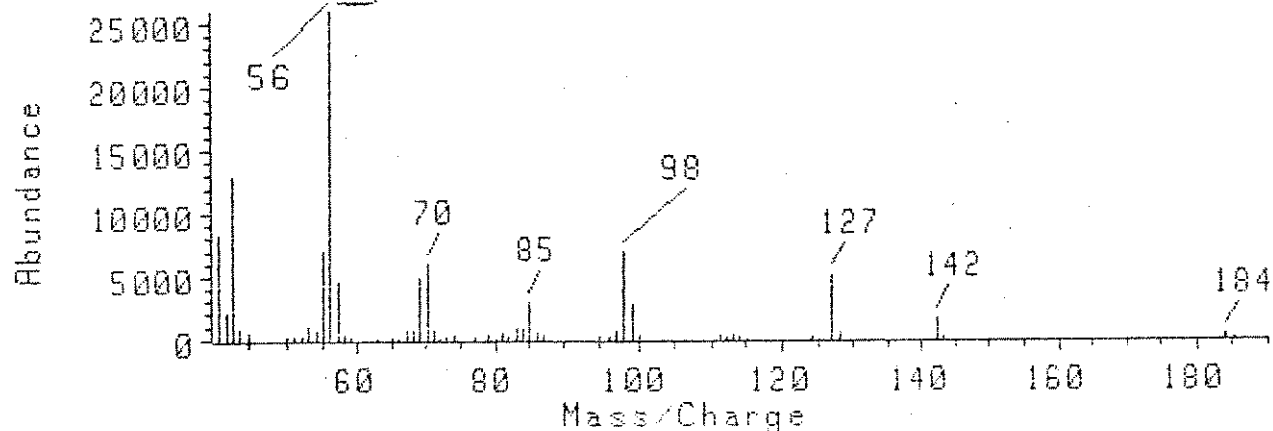


E-26 IV (filme) - composto 78

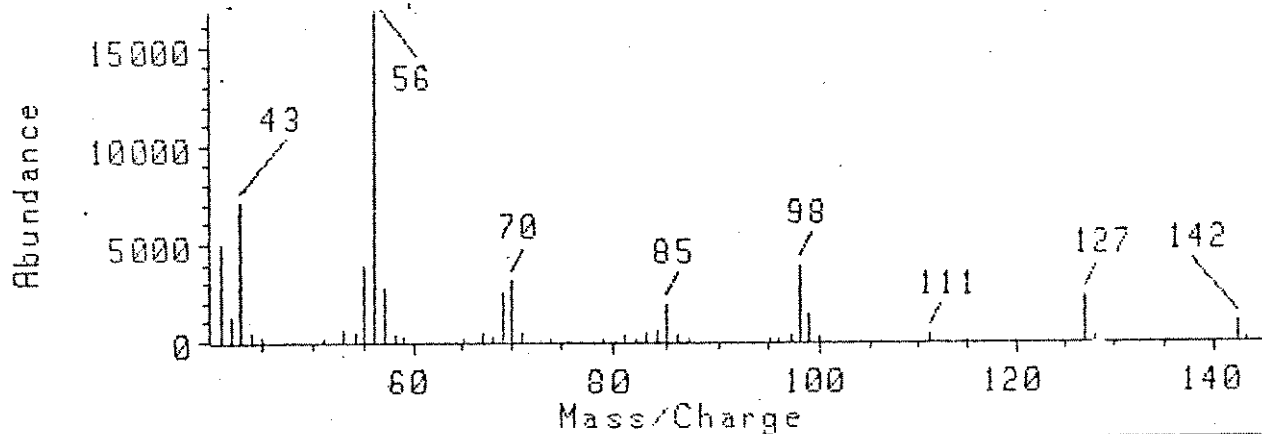
TIC of DATA:LACTSME1.D

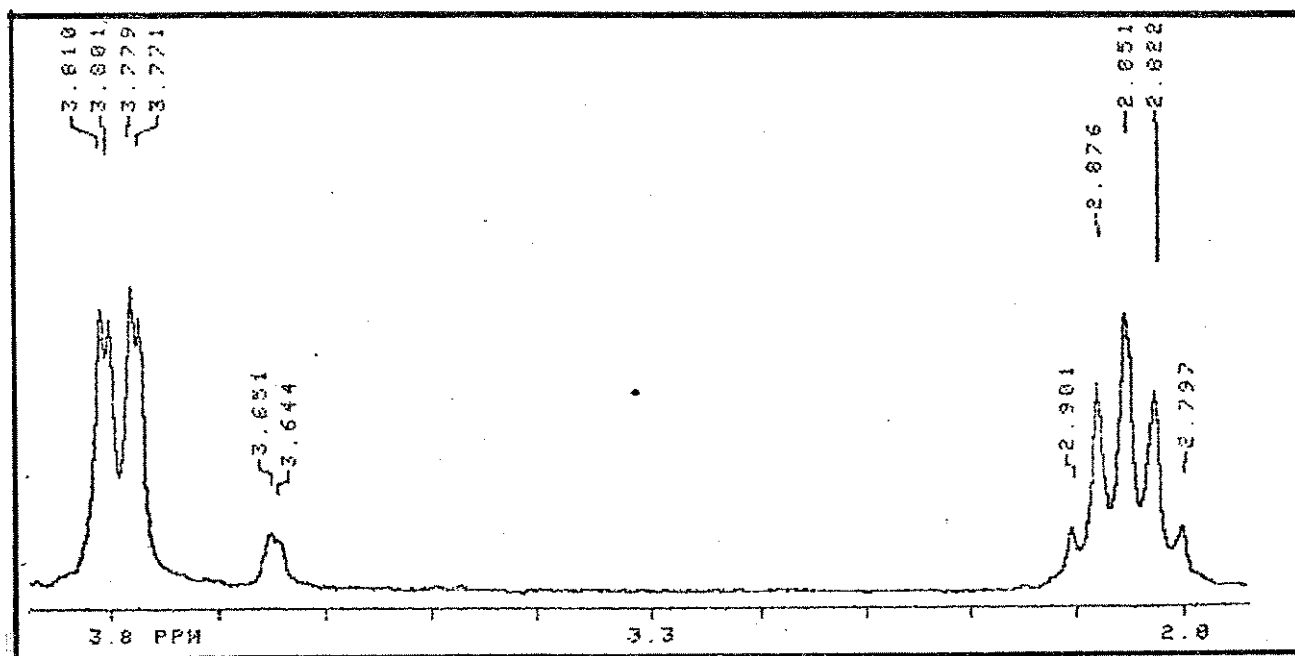
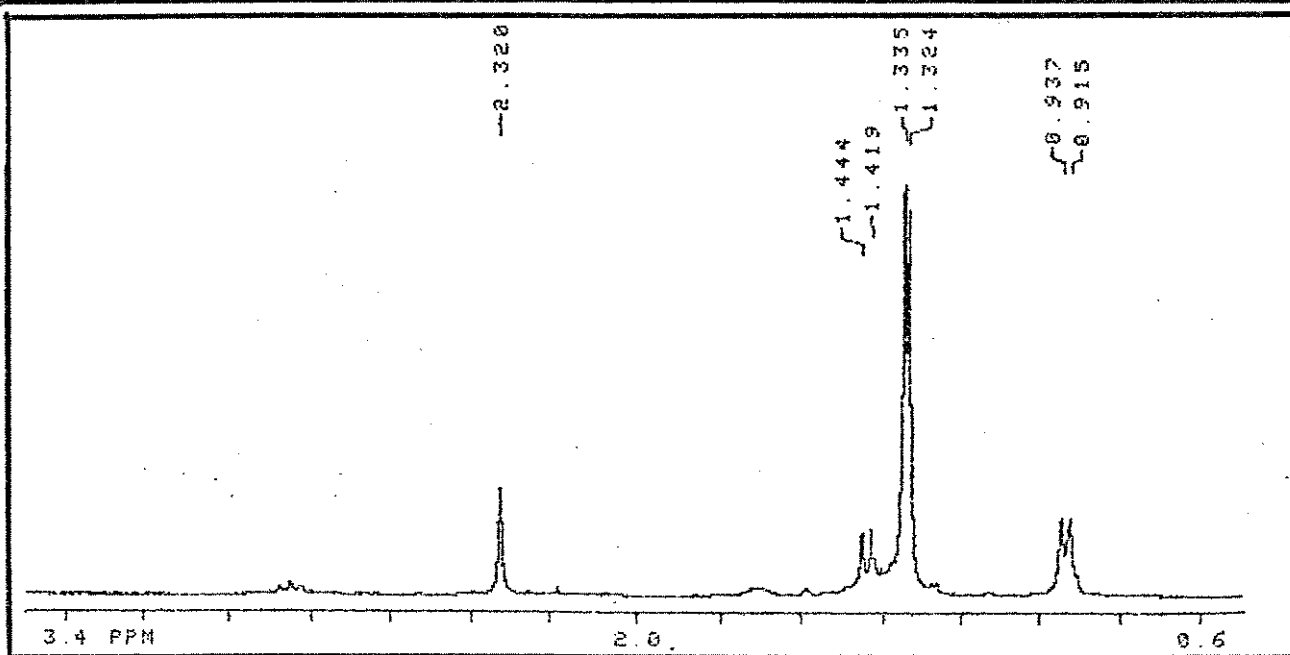
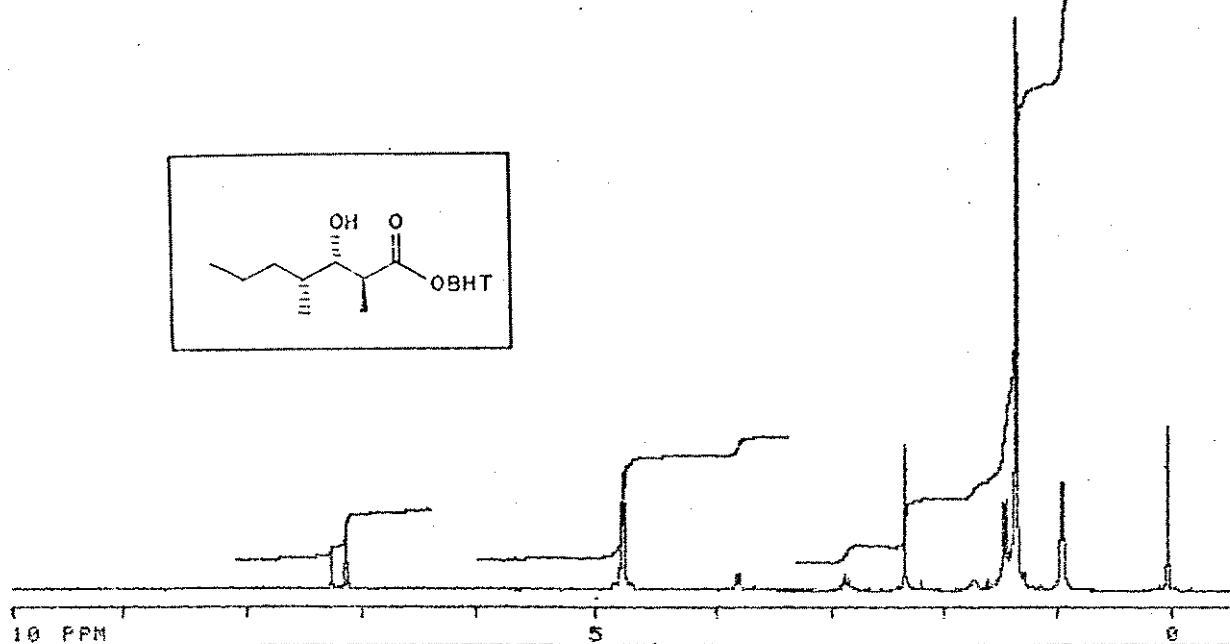
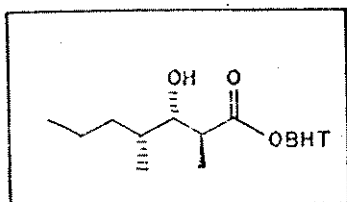


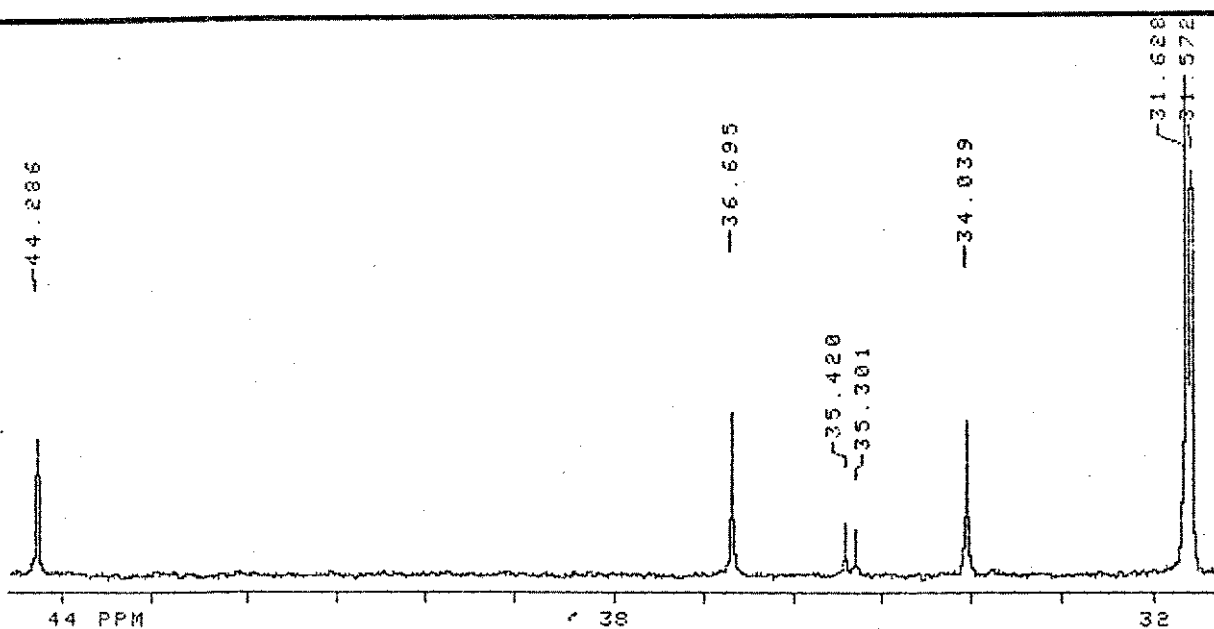
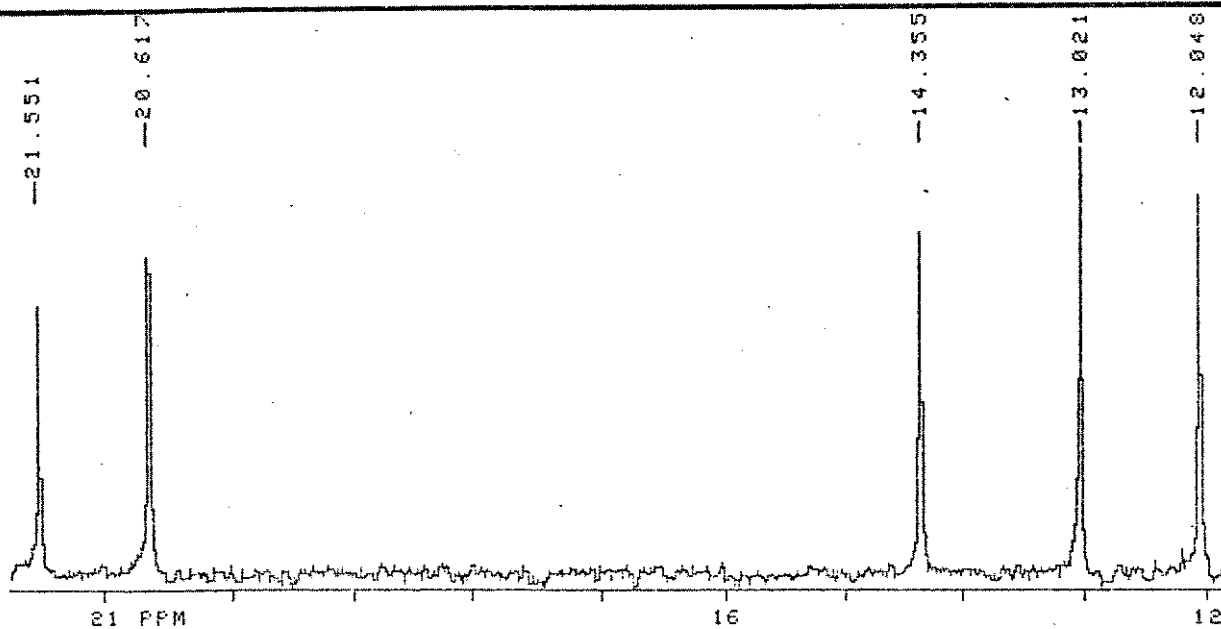
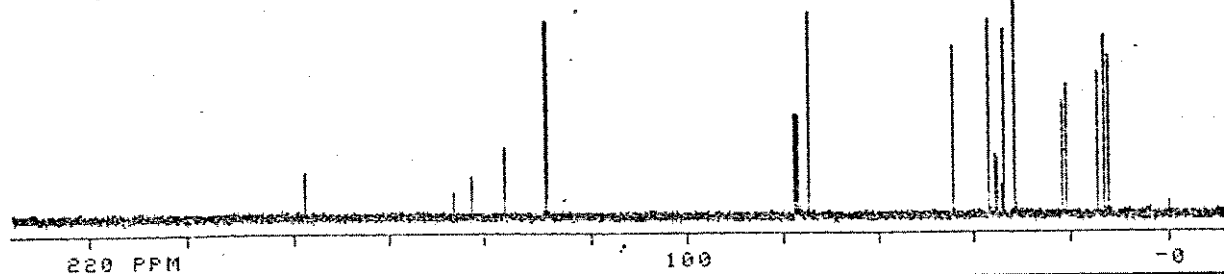
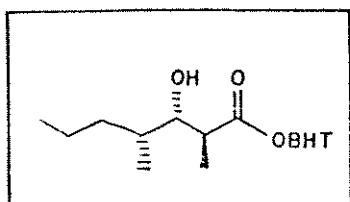
(596) Scan 15.368 min. of DATA:LACTSME1.D



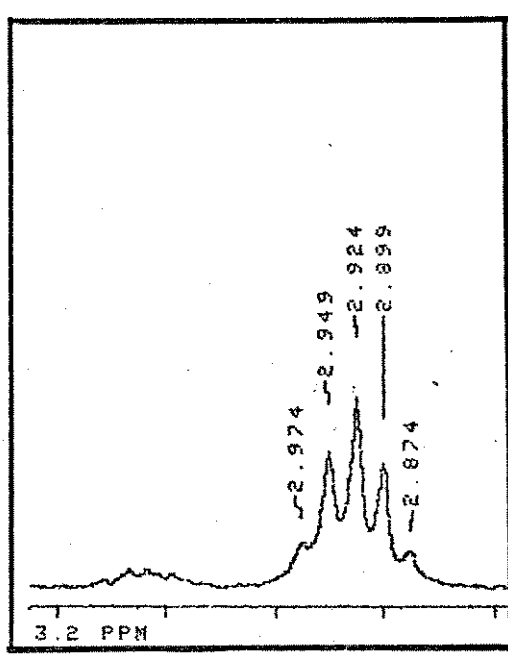
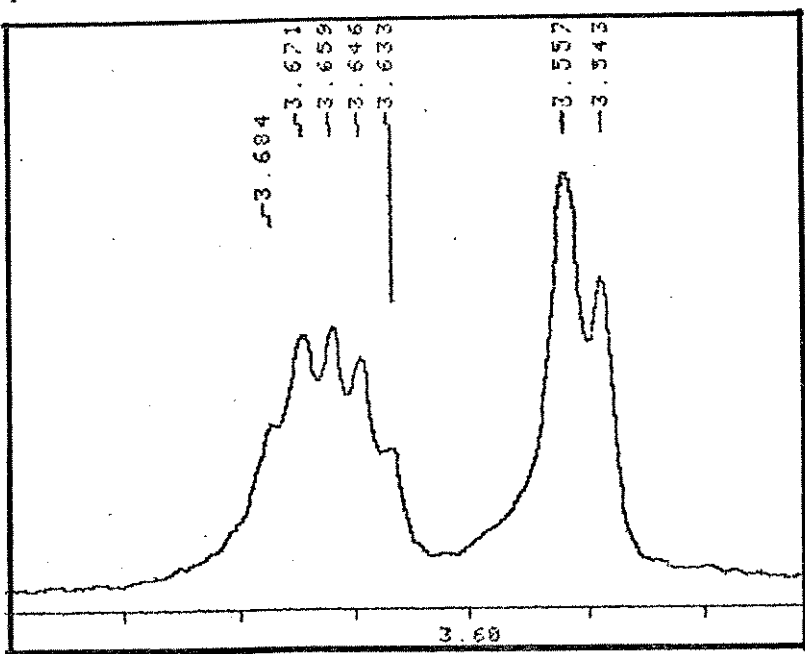
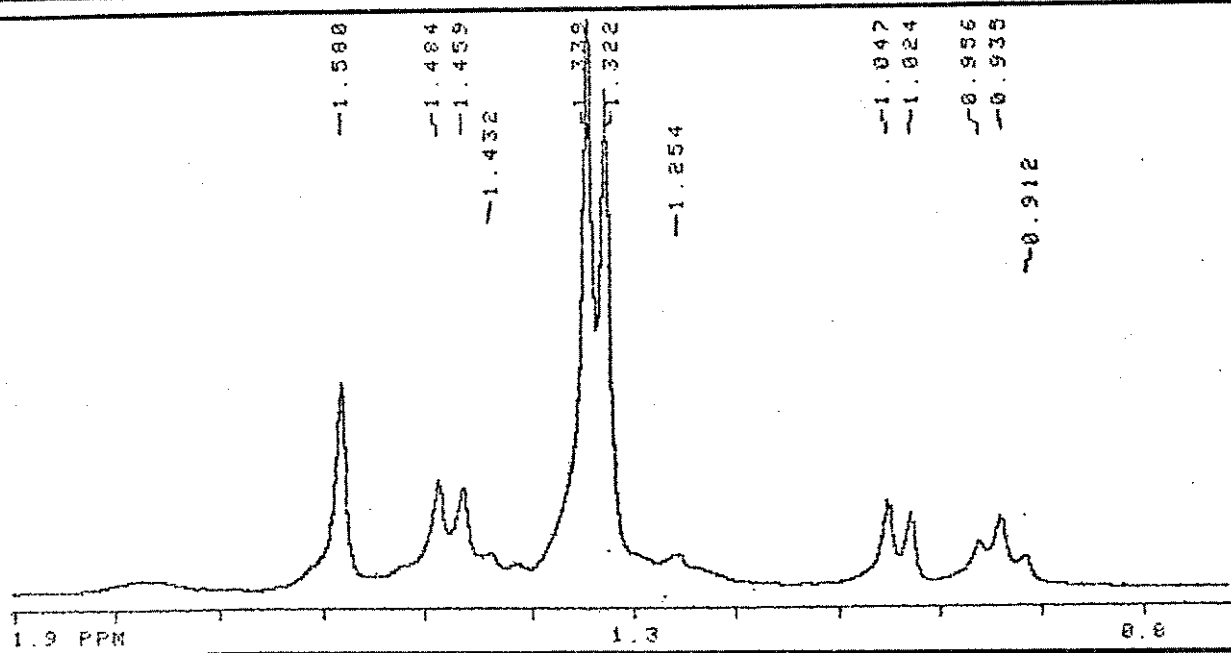
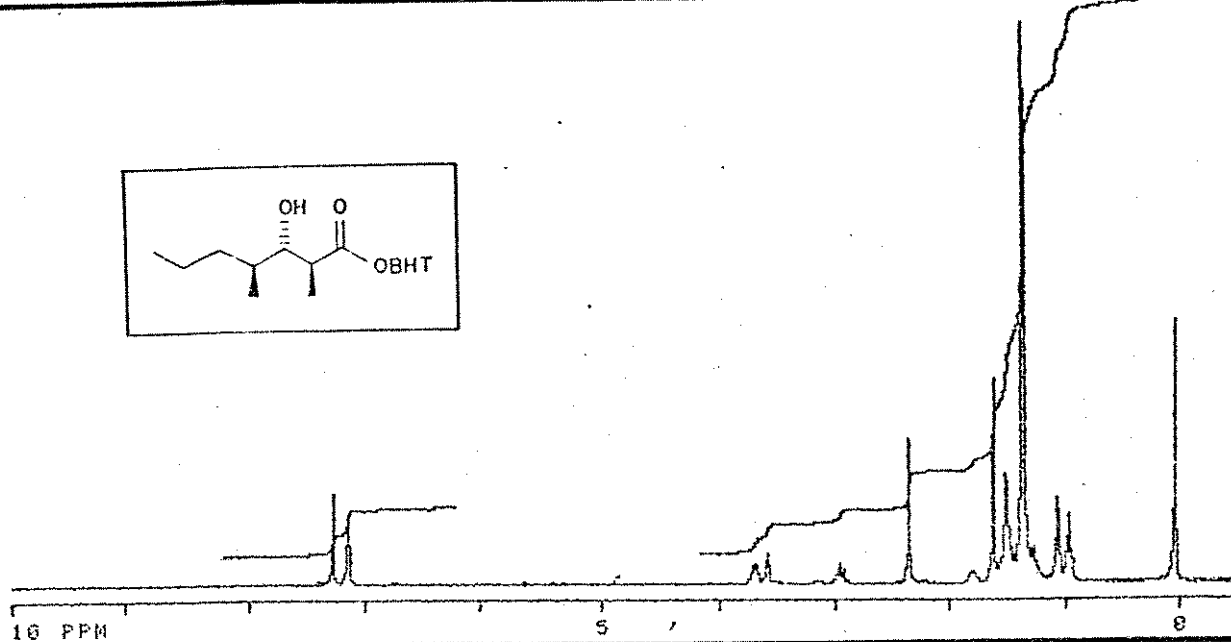
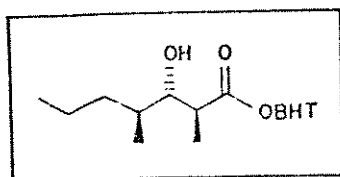
(607) Scan 15.598 min. of DATA:LACTSME1.D



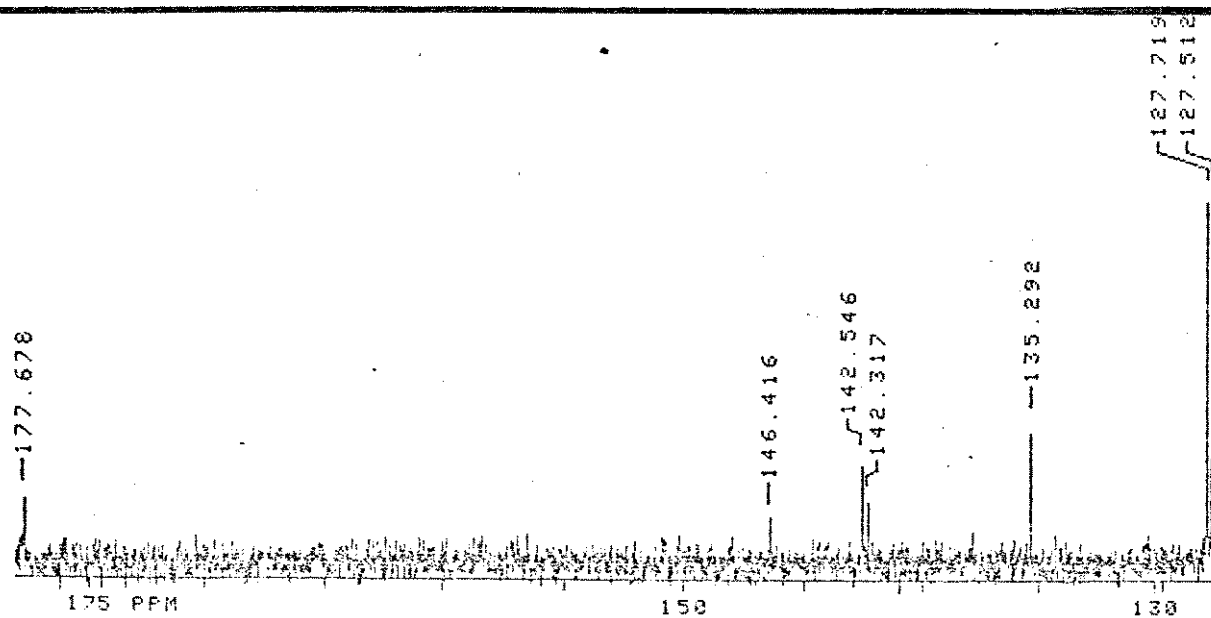
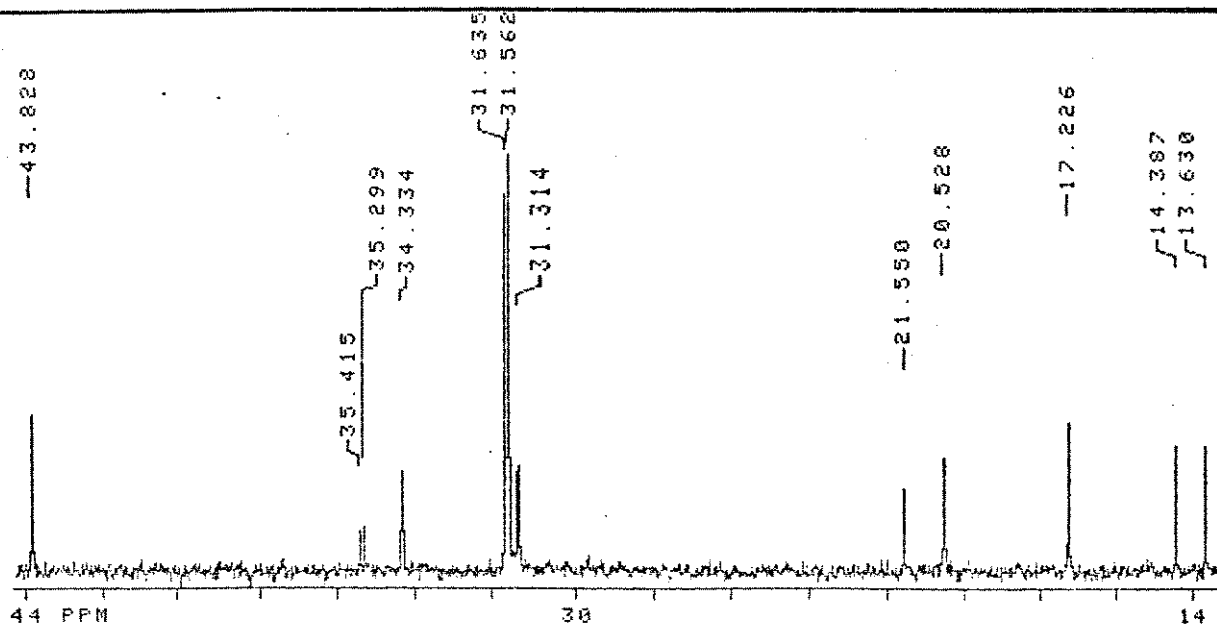
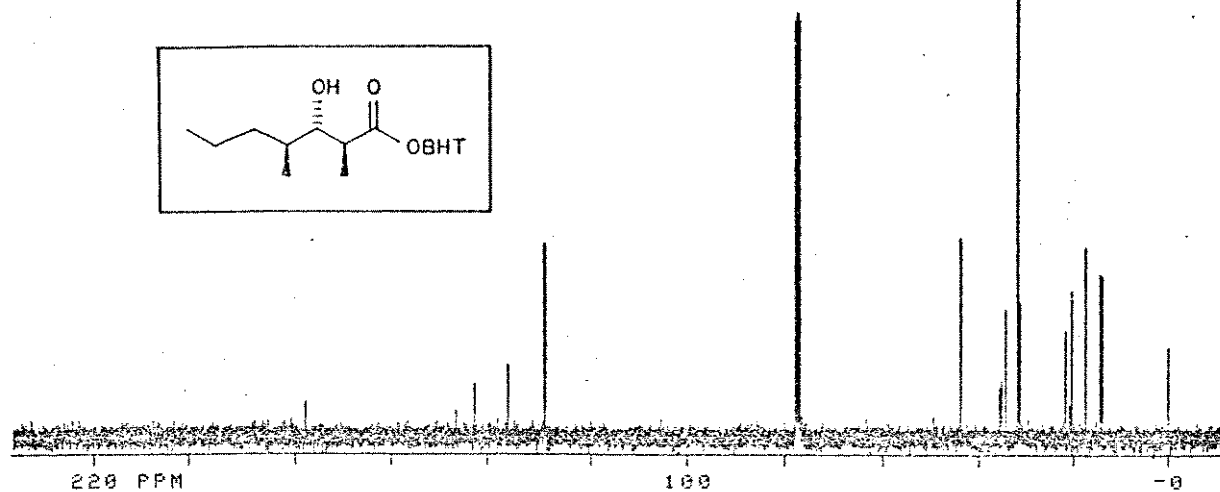
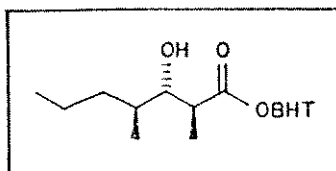




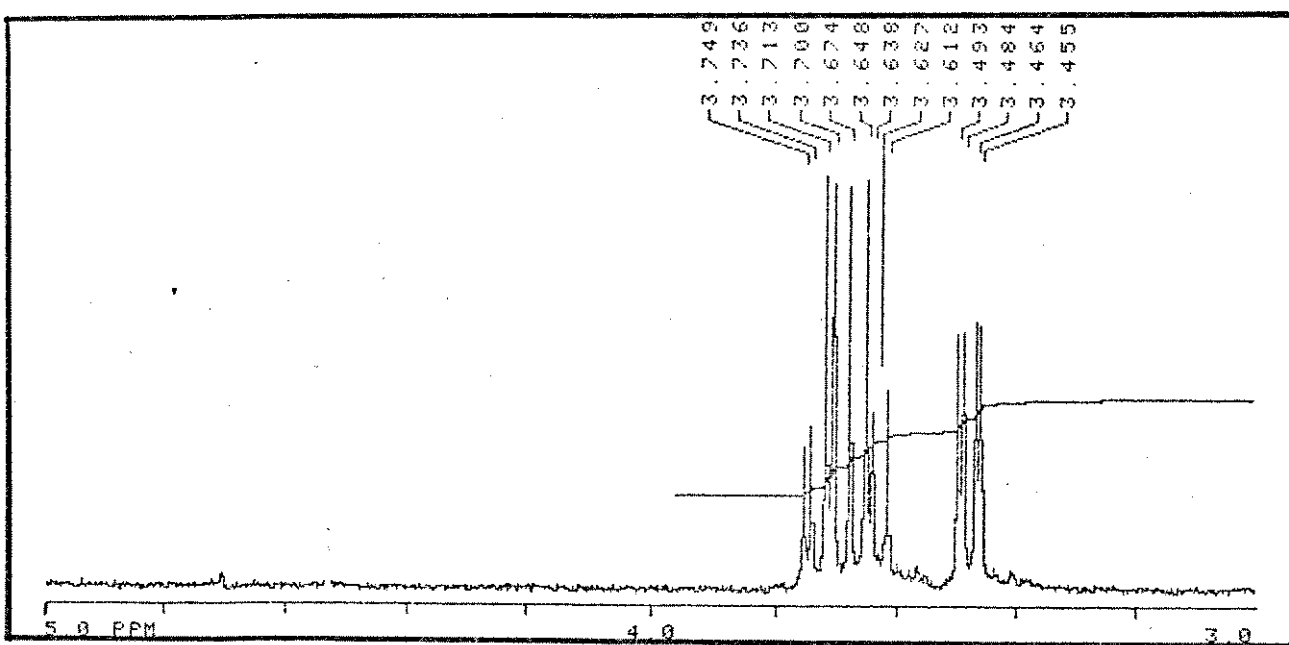
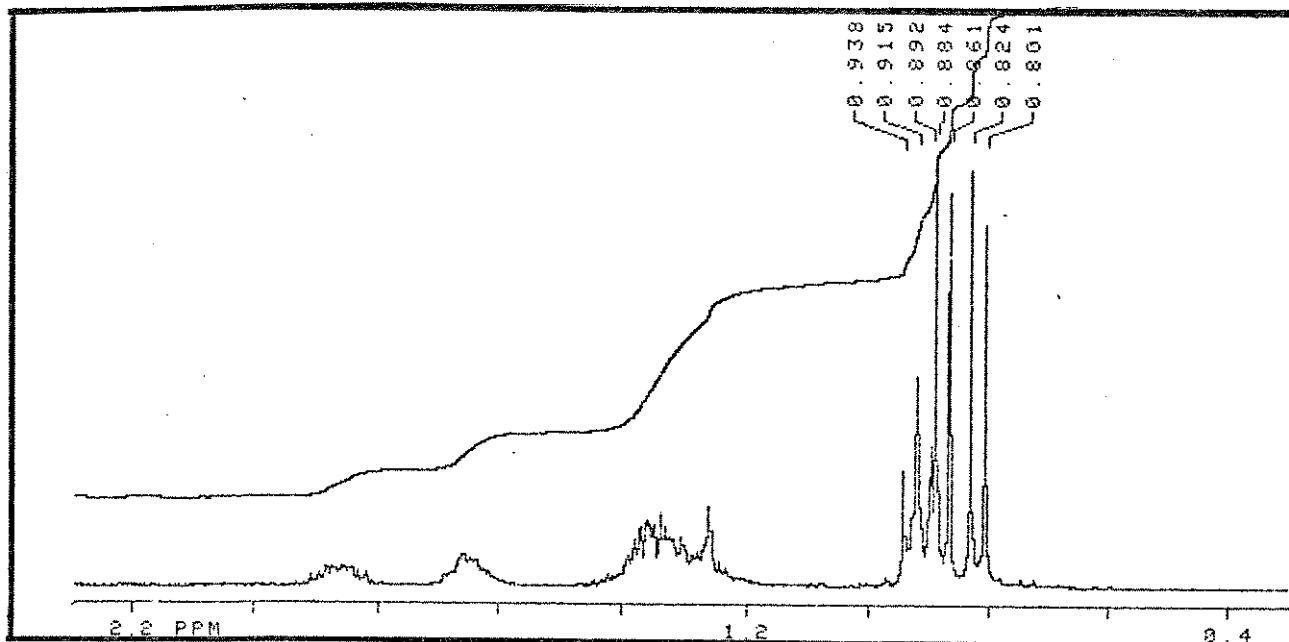
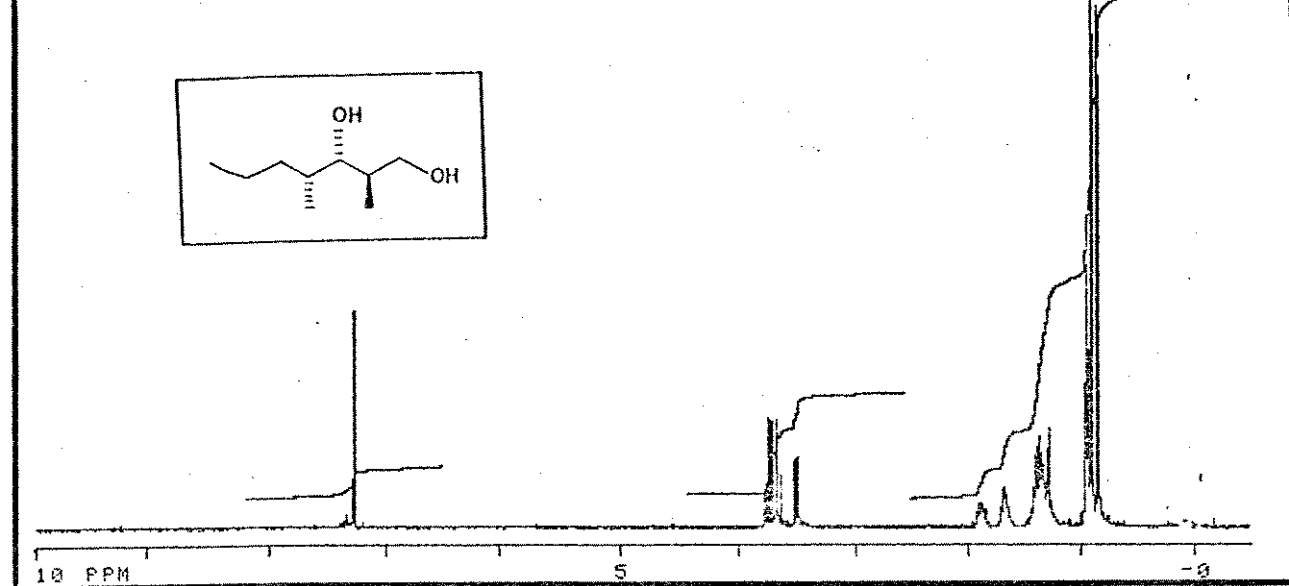
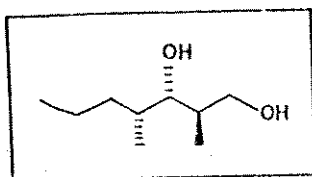
E-29 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 79a



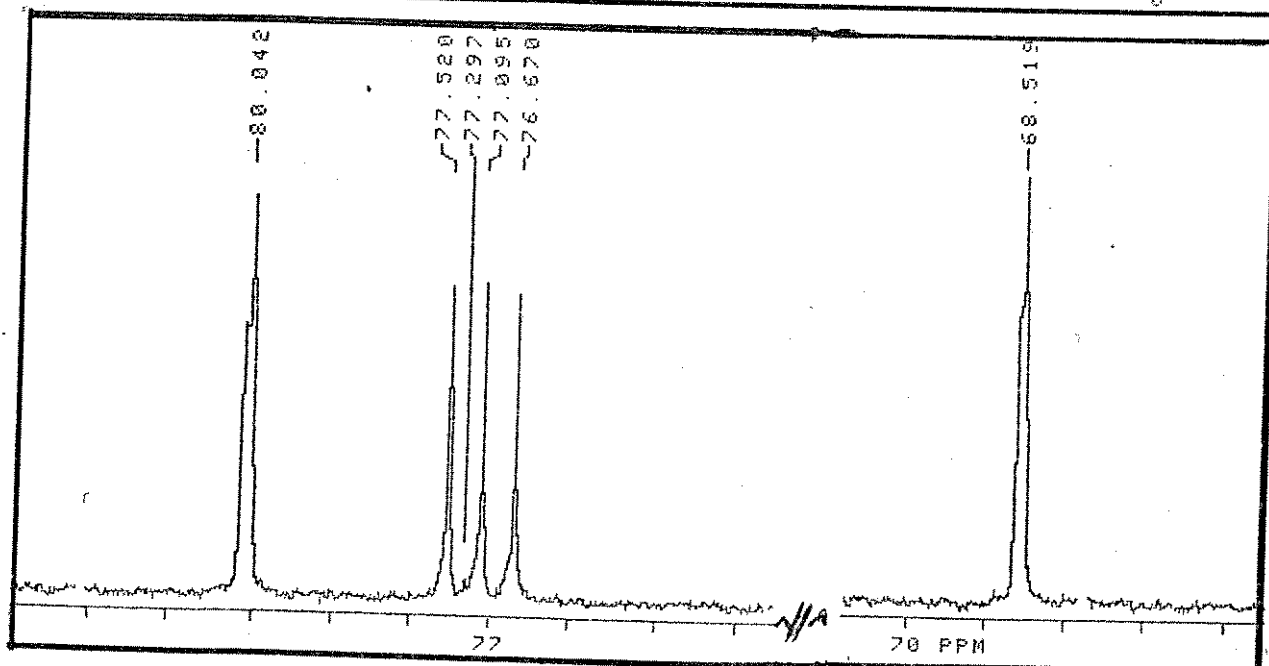
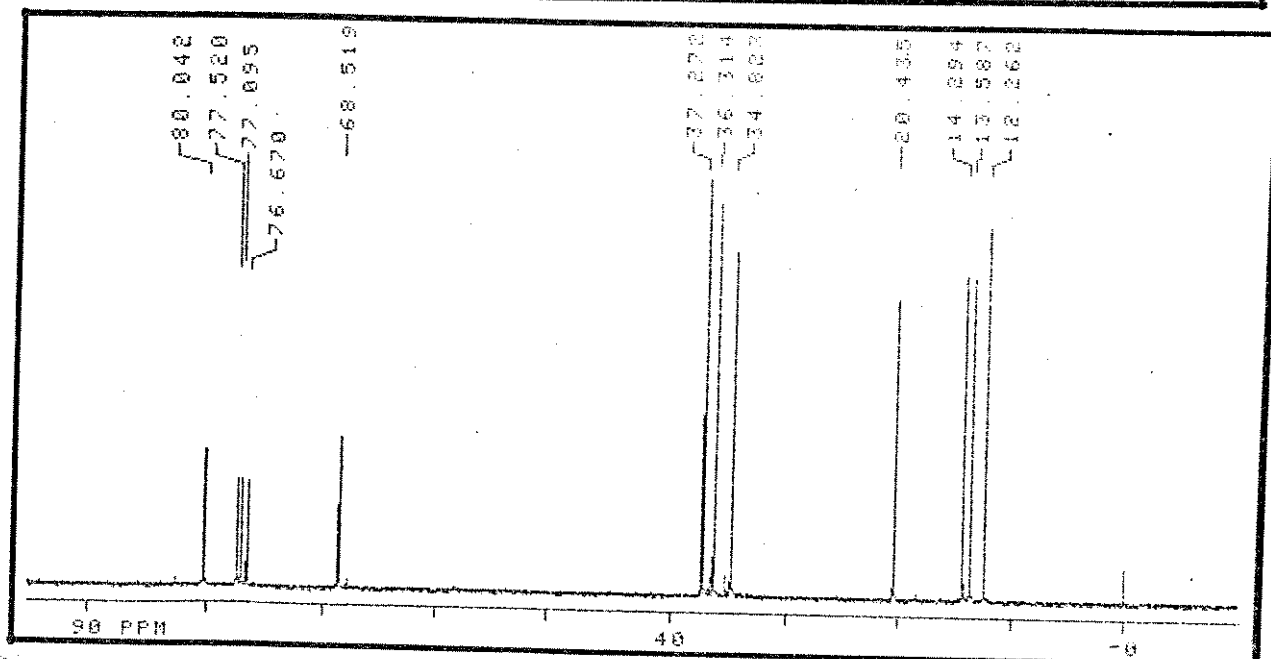
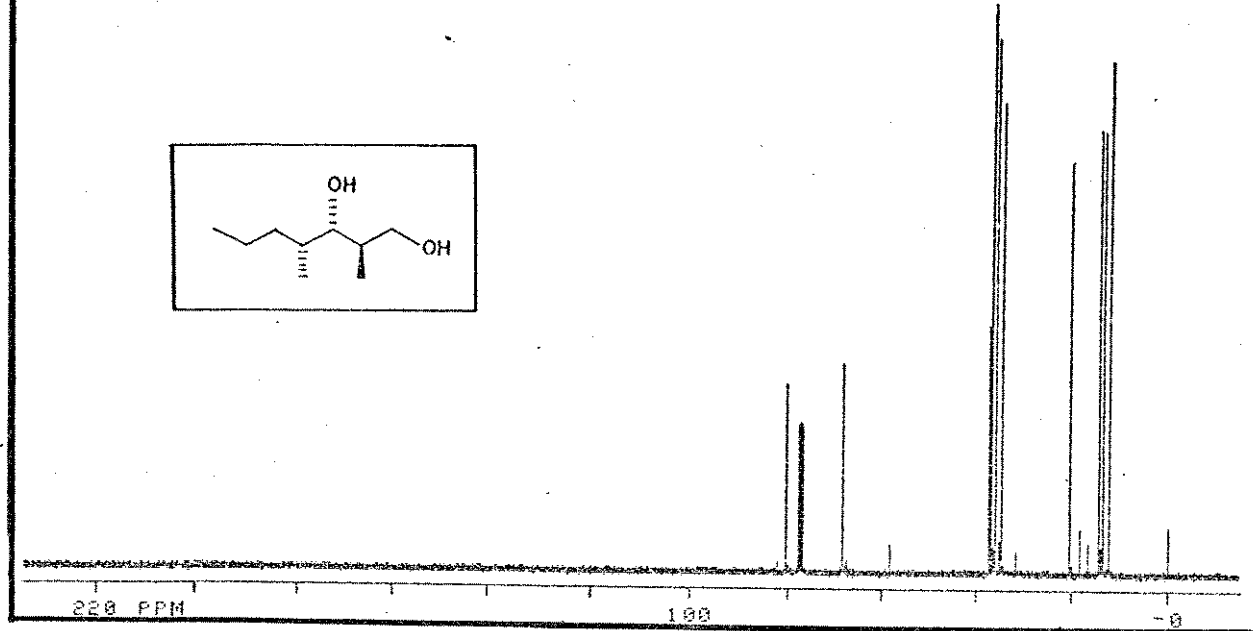
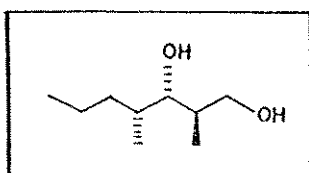
E-30 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 79b



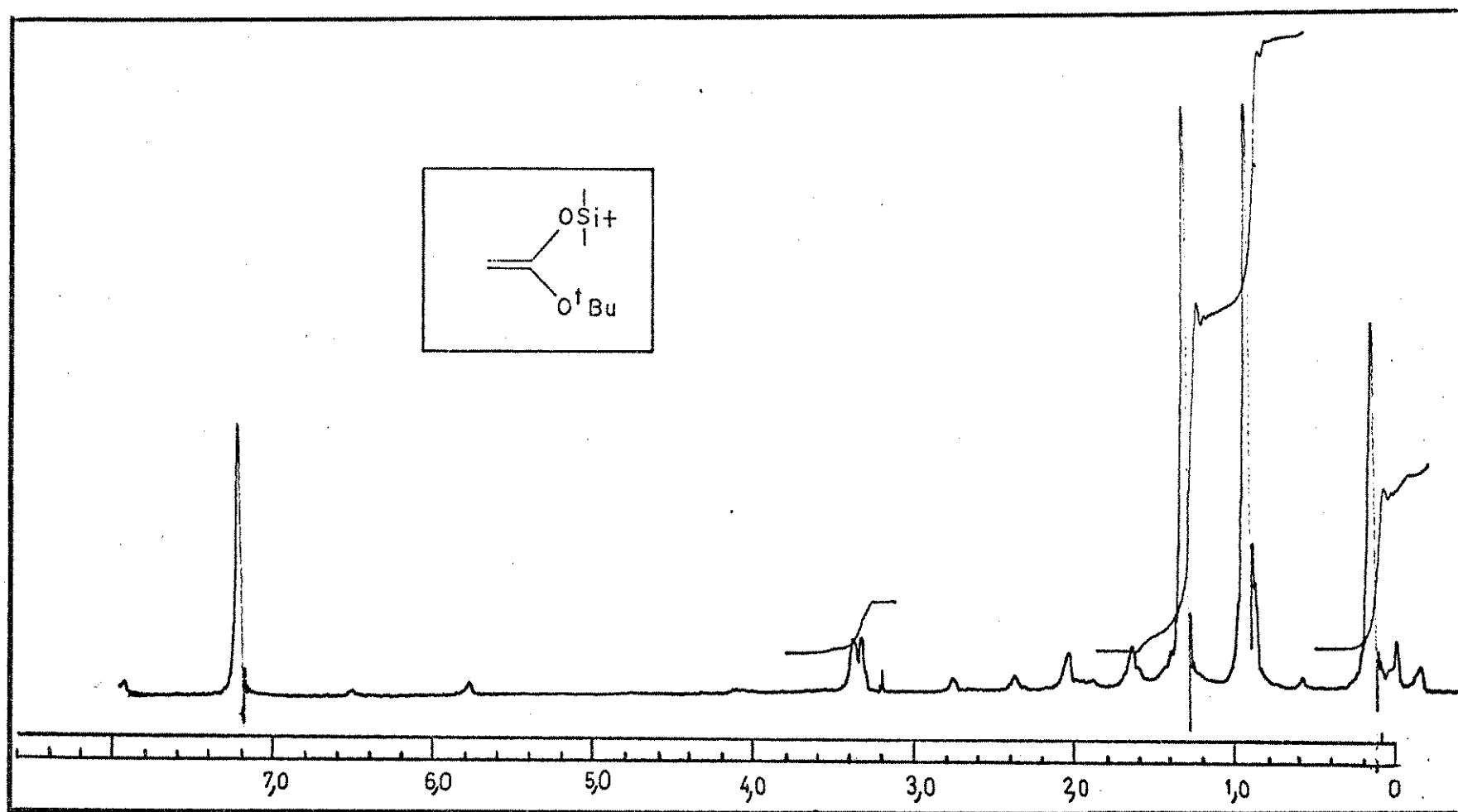
E-31 ^{13}C -RMN (75, 46 MHz, CDCl_3) - composto 79b



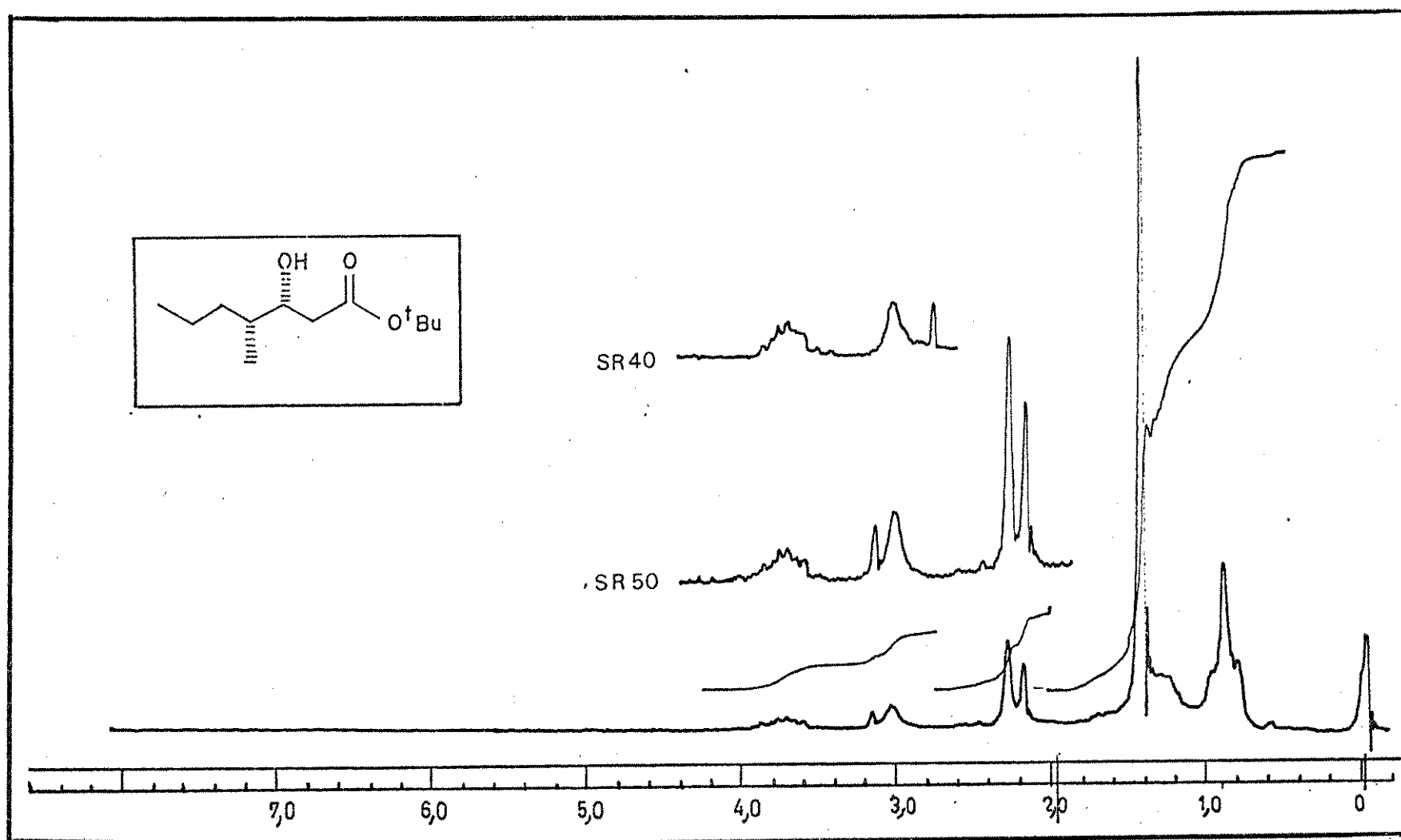
E-32 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 83



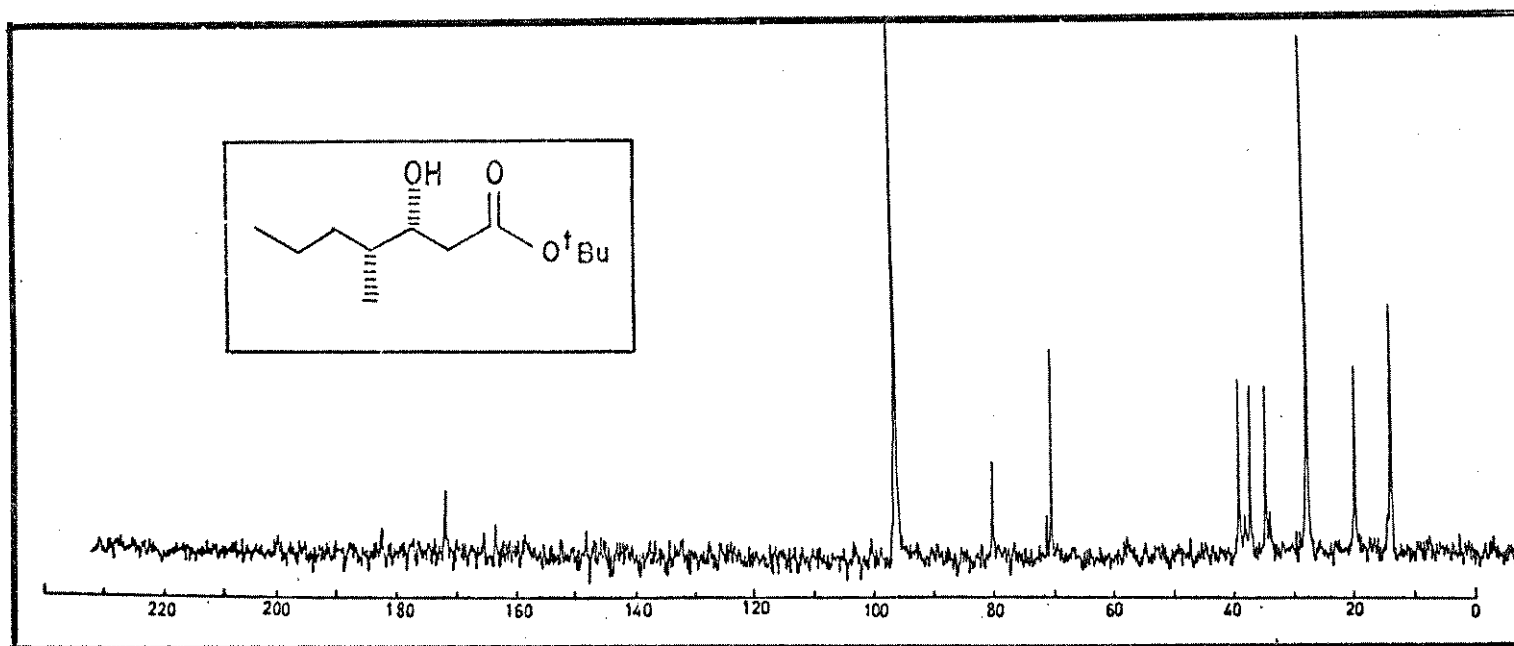
E-33 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 83



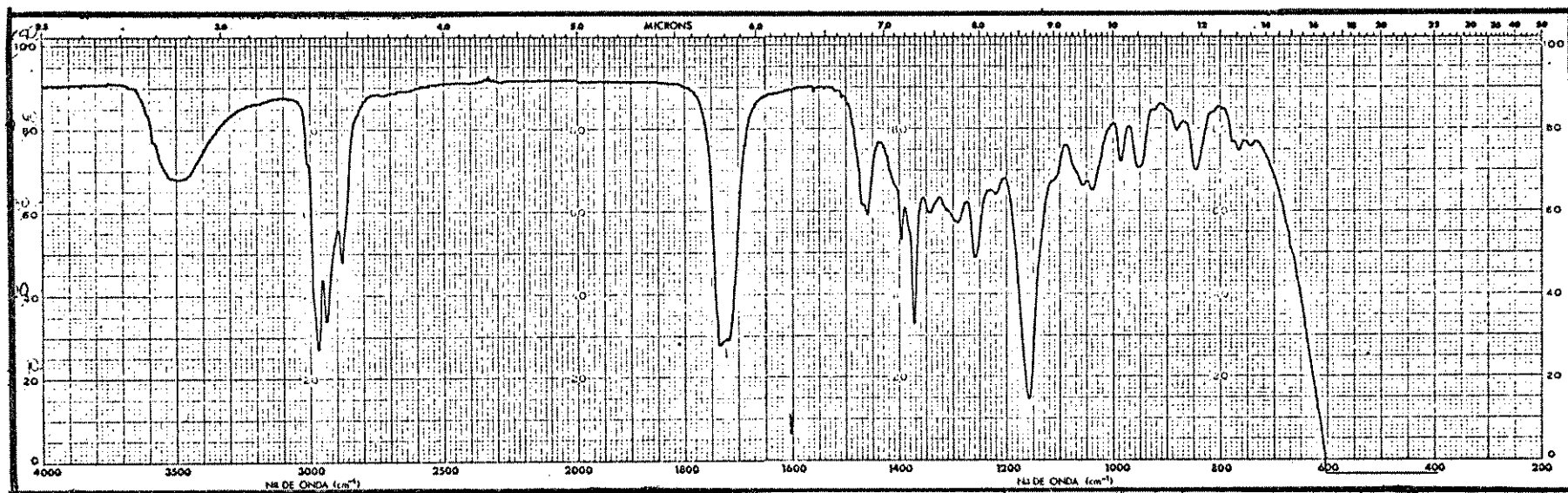
E-34 ^1H -RMN (60 MHz, CCl_4) - composto 84



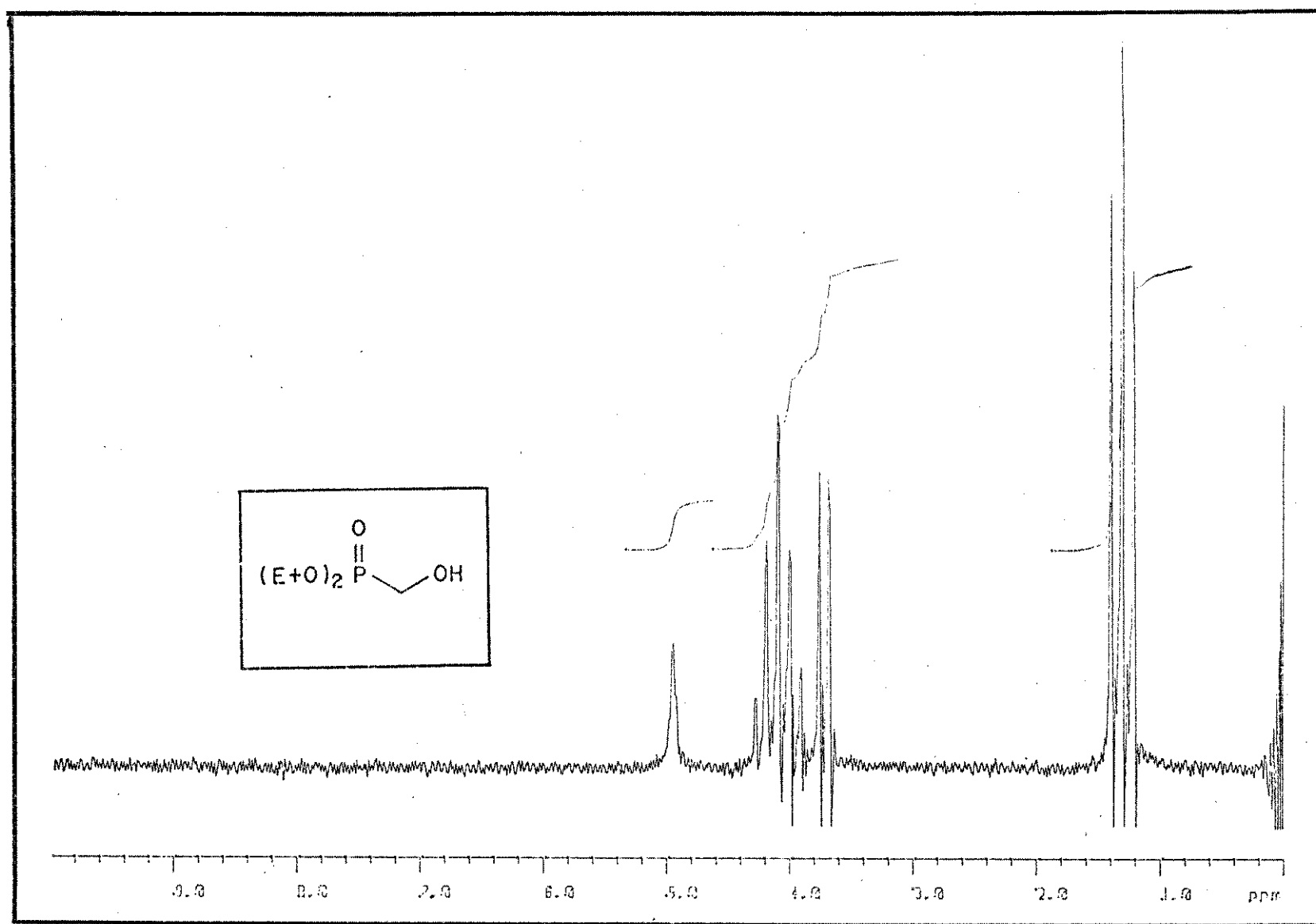
E-35 ^1H -RMN (60 MHz, CCl_4) - composto 85



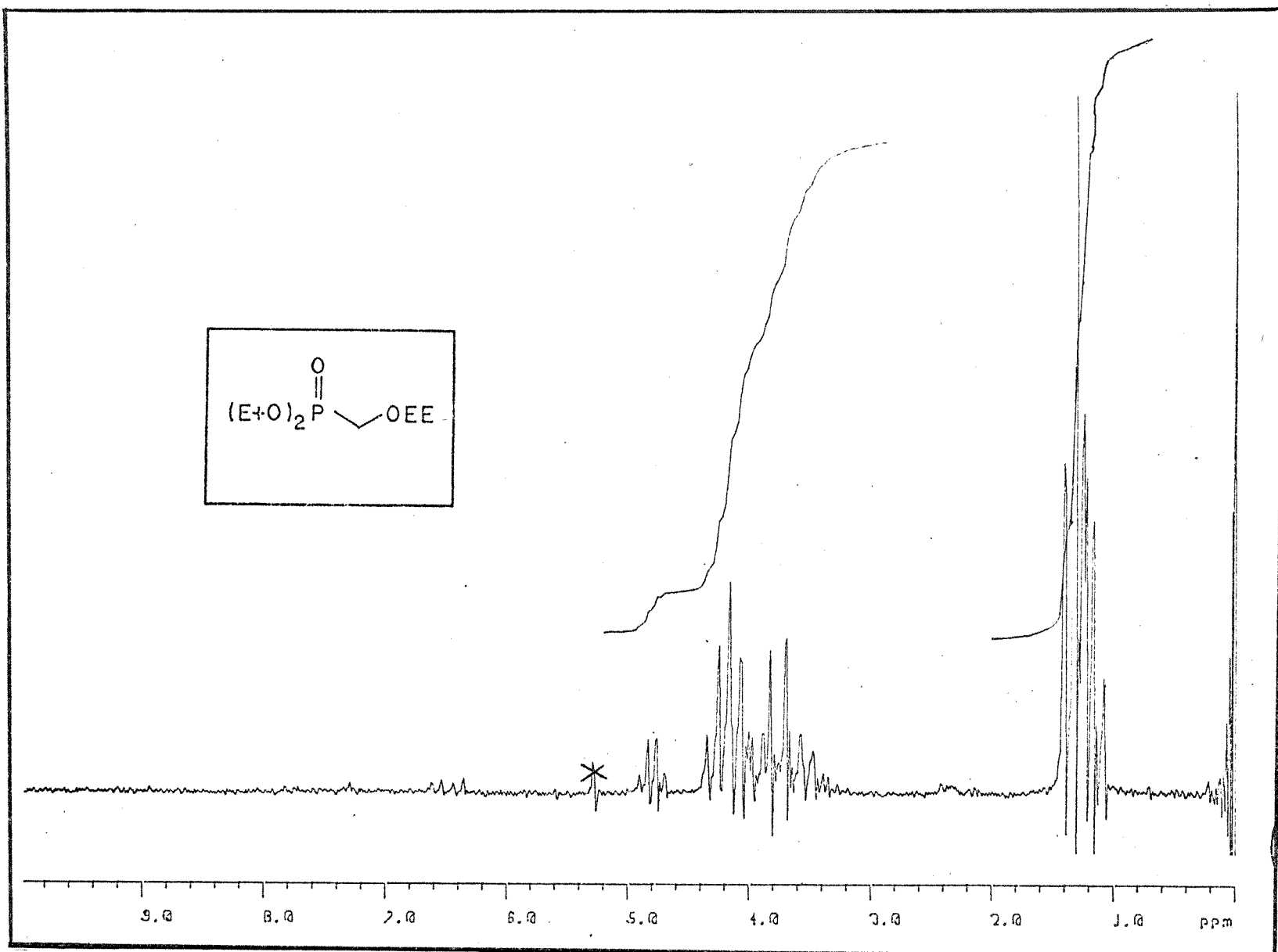
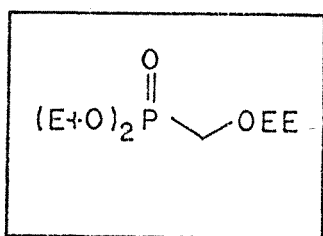
E-36 ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CCl_4) - composto 85



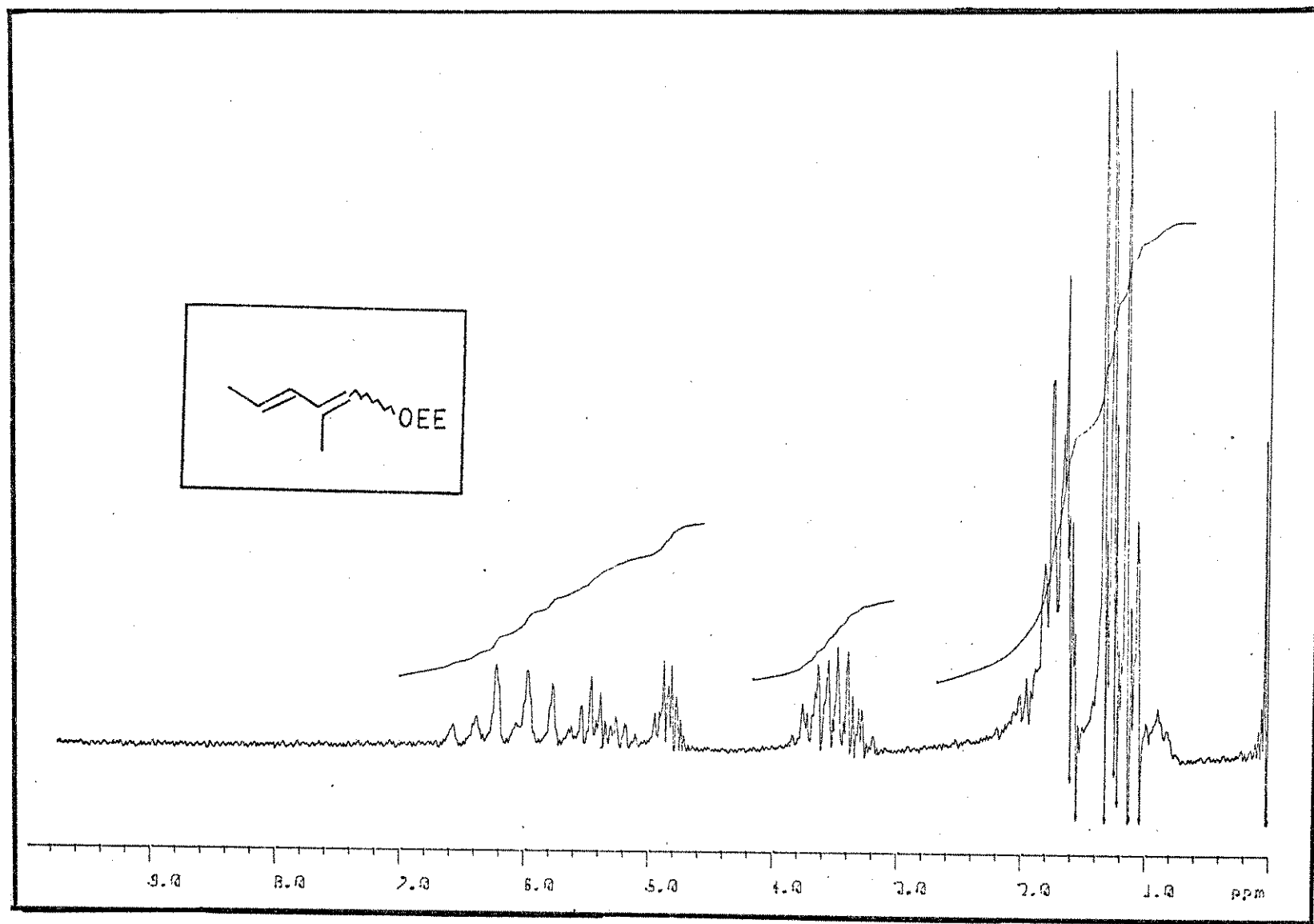
E-37 IV (filme) - composto 85



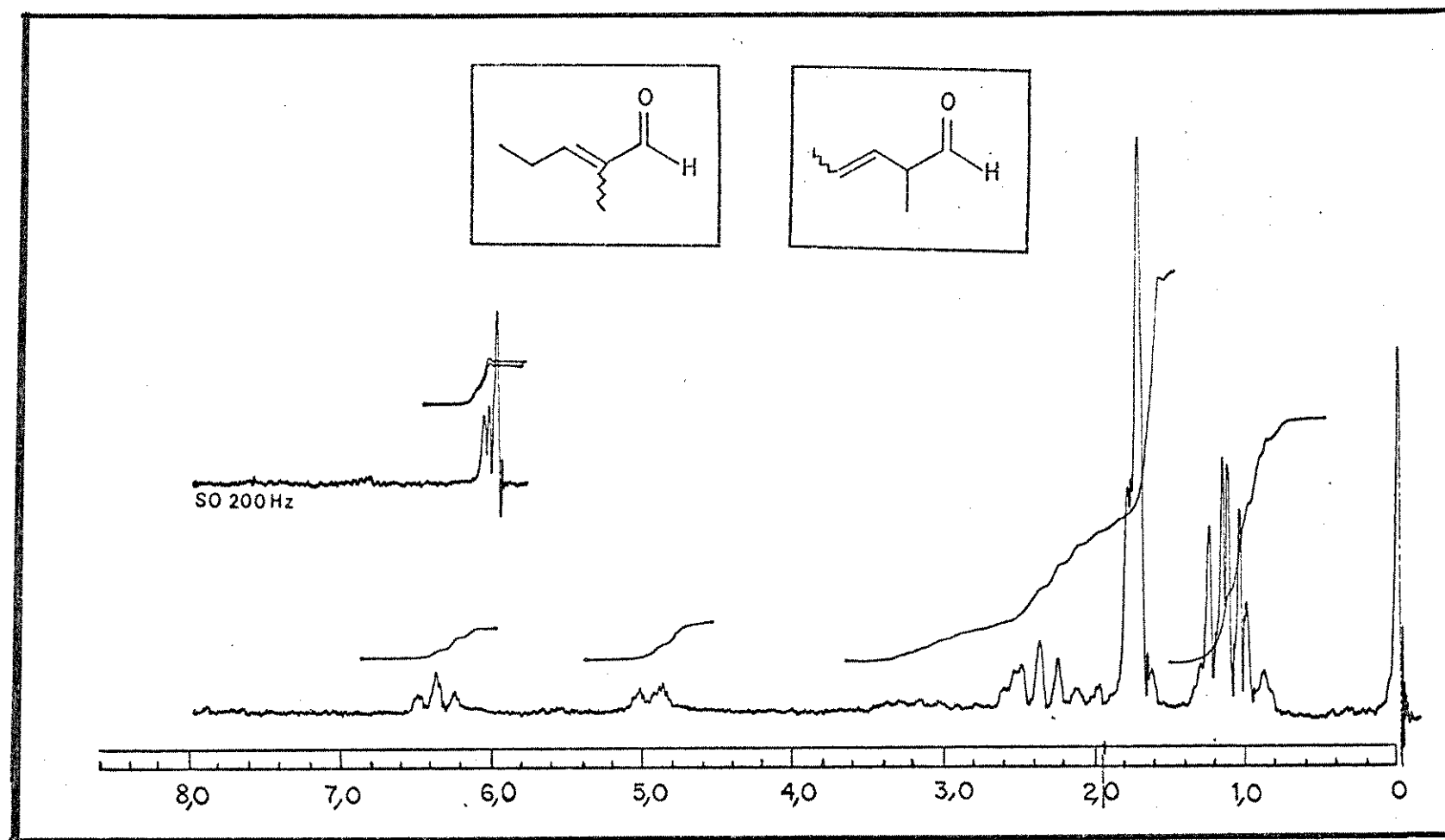
E-38 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 86



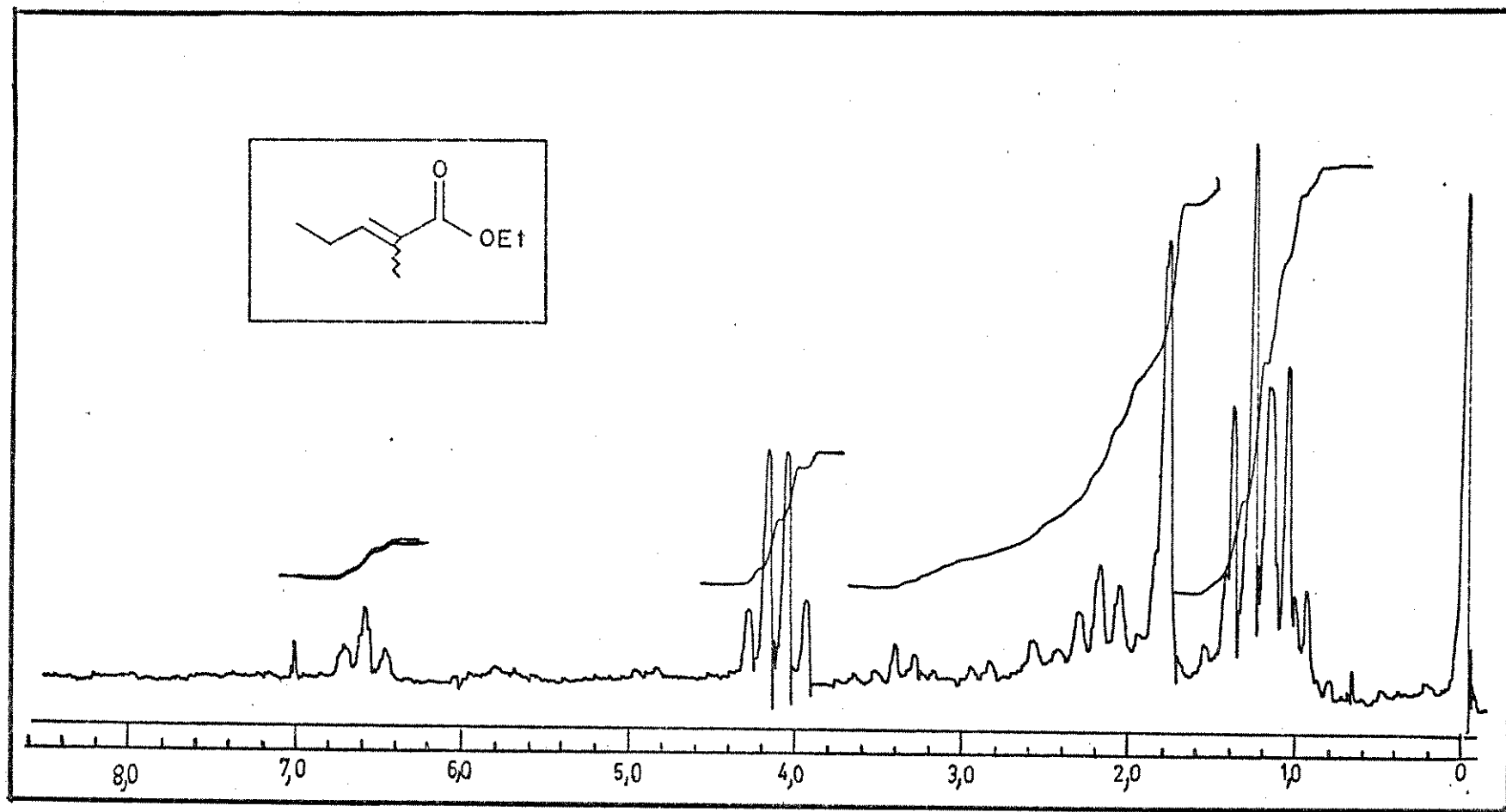
E-39 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 87



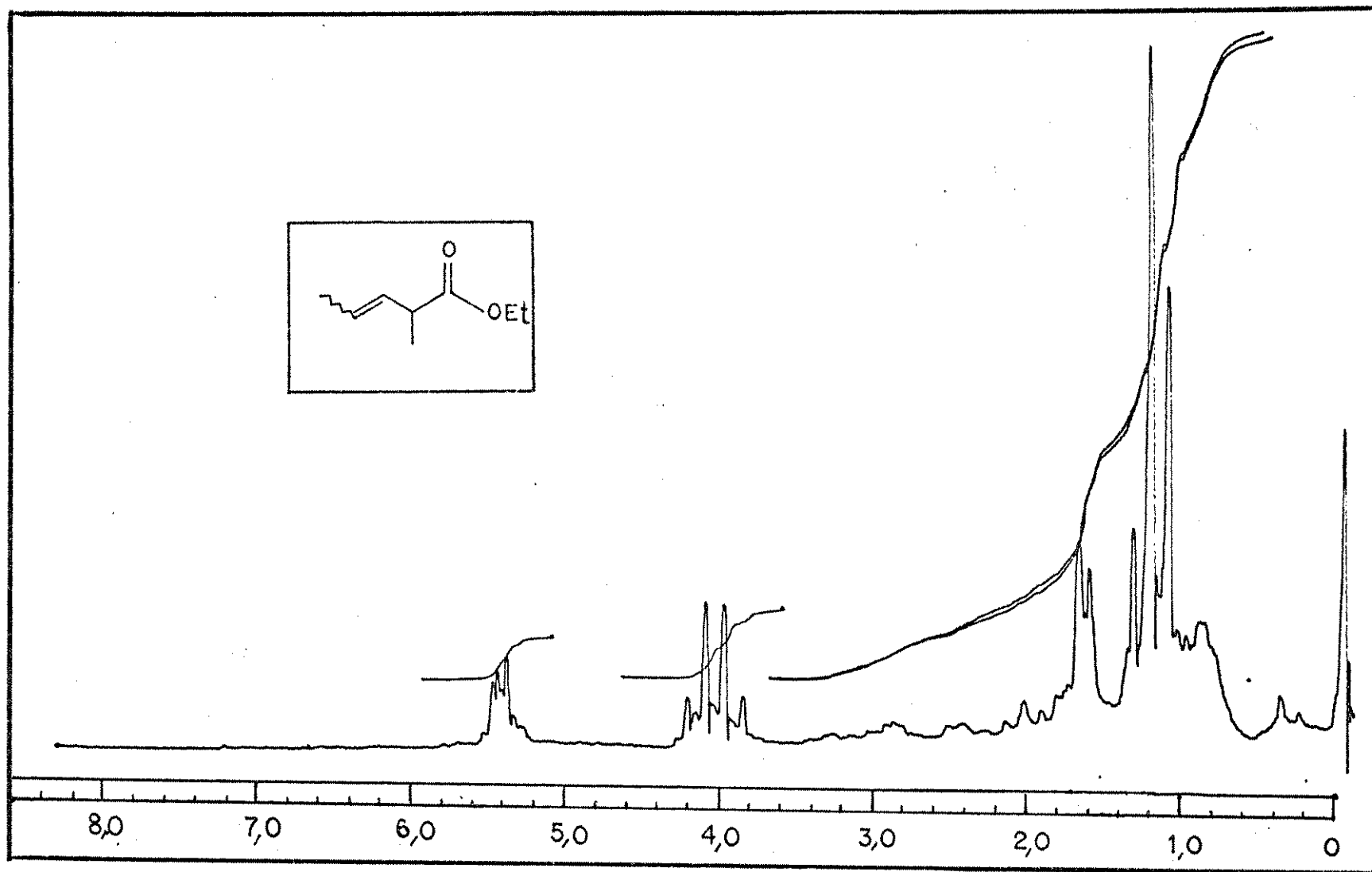
E-40 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 88



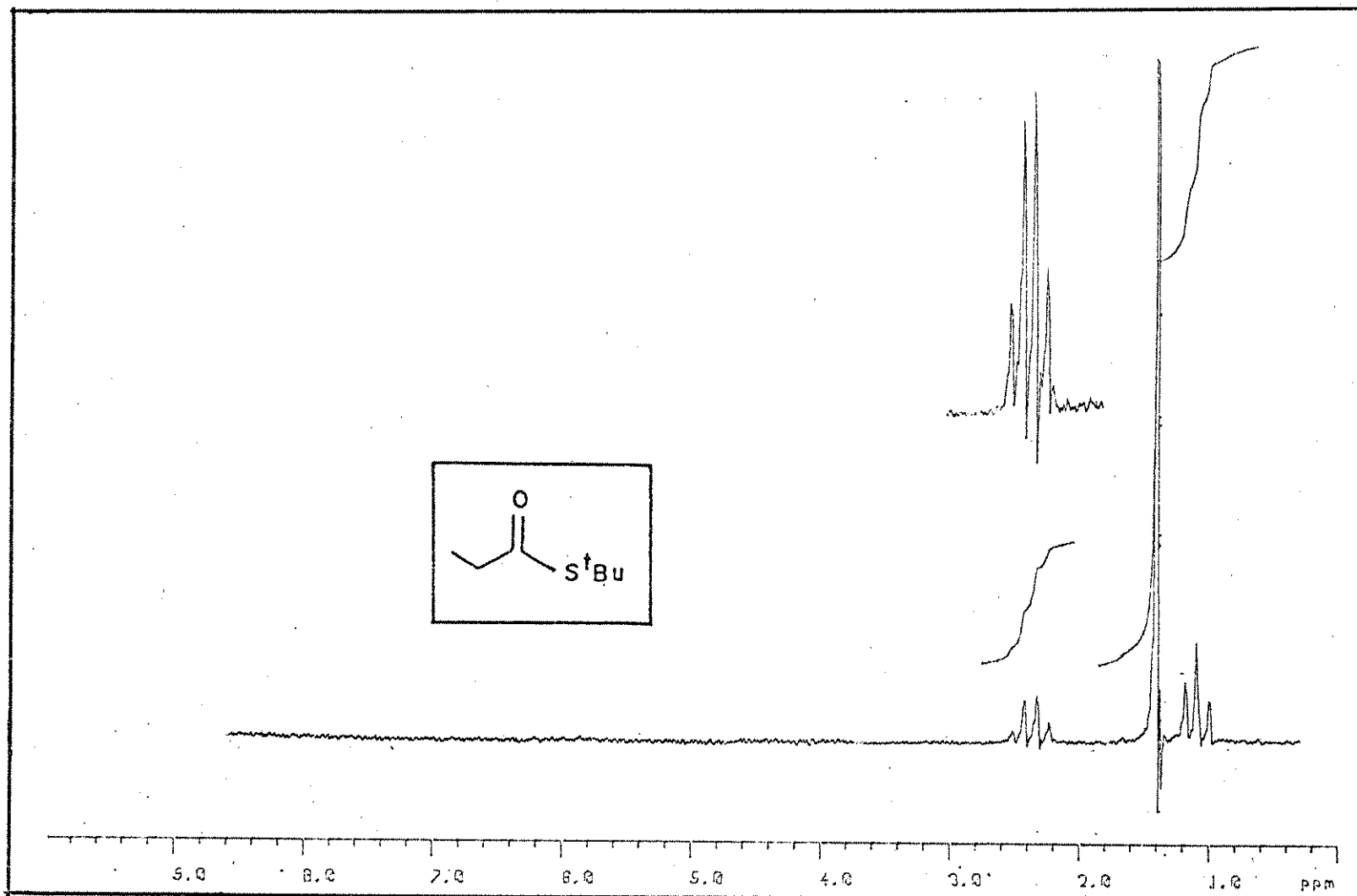
E-41 ^1H -RMN (60 MHz, CCl_4) - composto 89



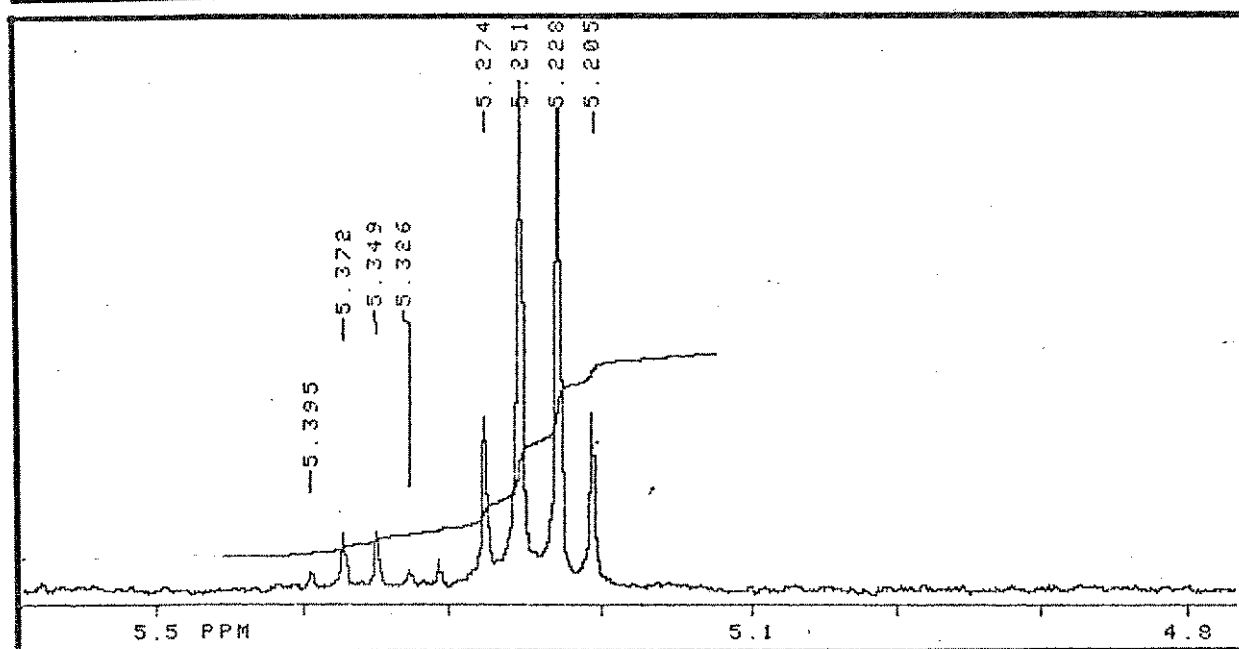
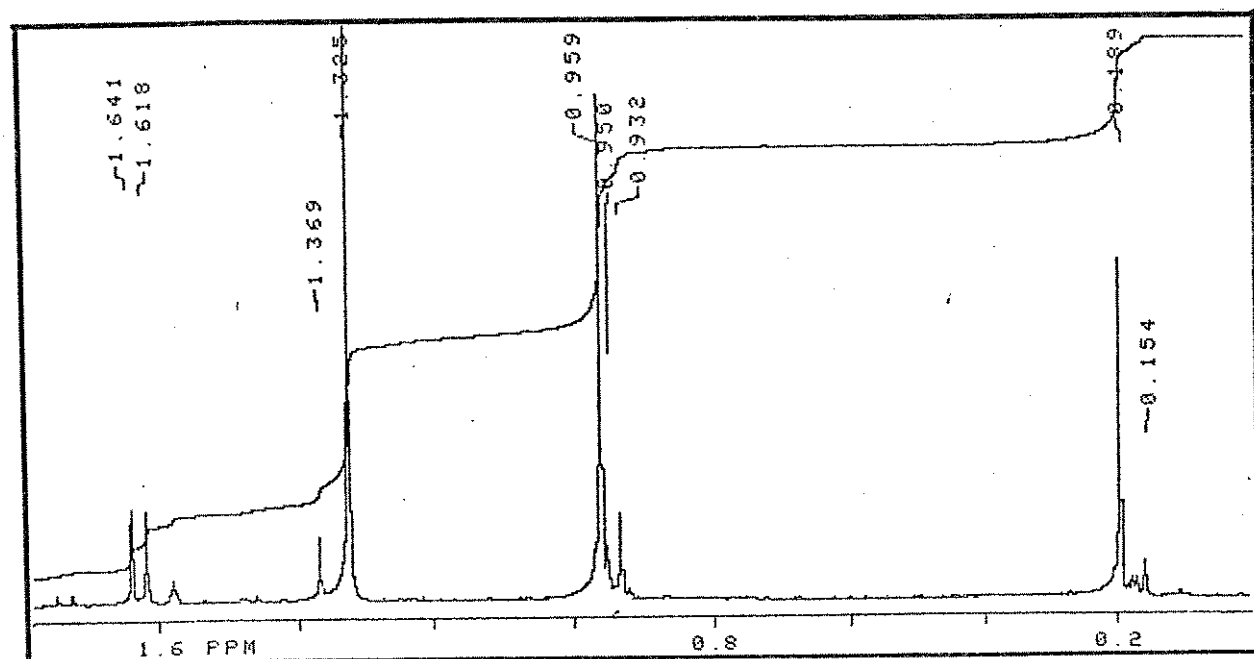
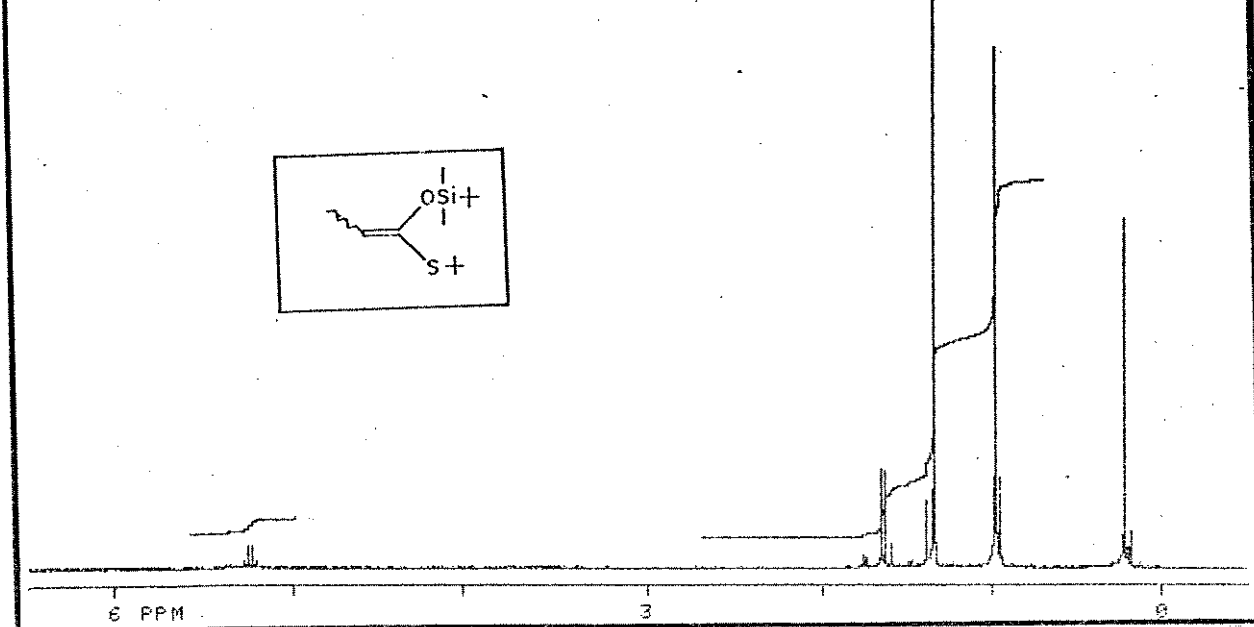
E-42 ^1H -RMN (60 MHz, CCl_4) - composto 91



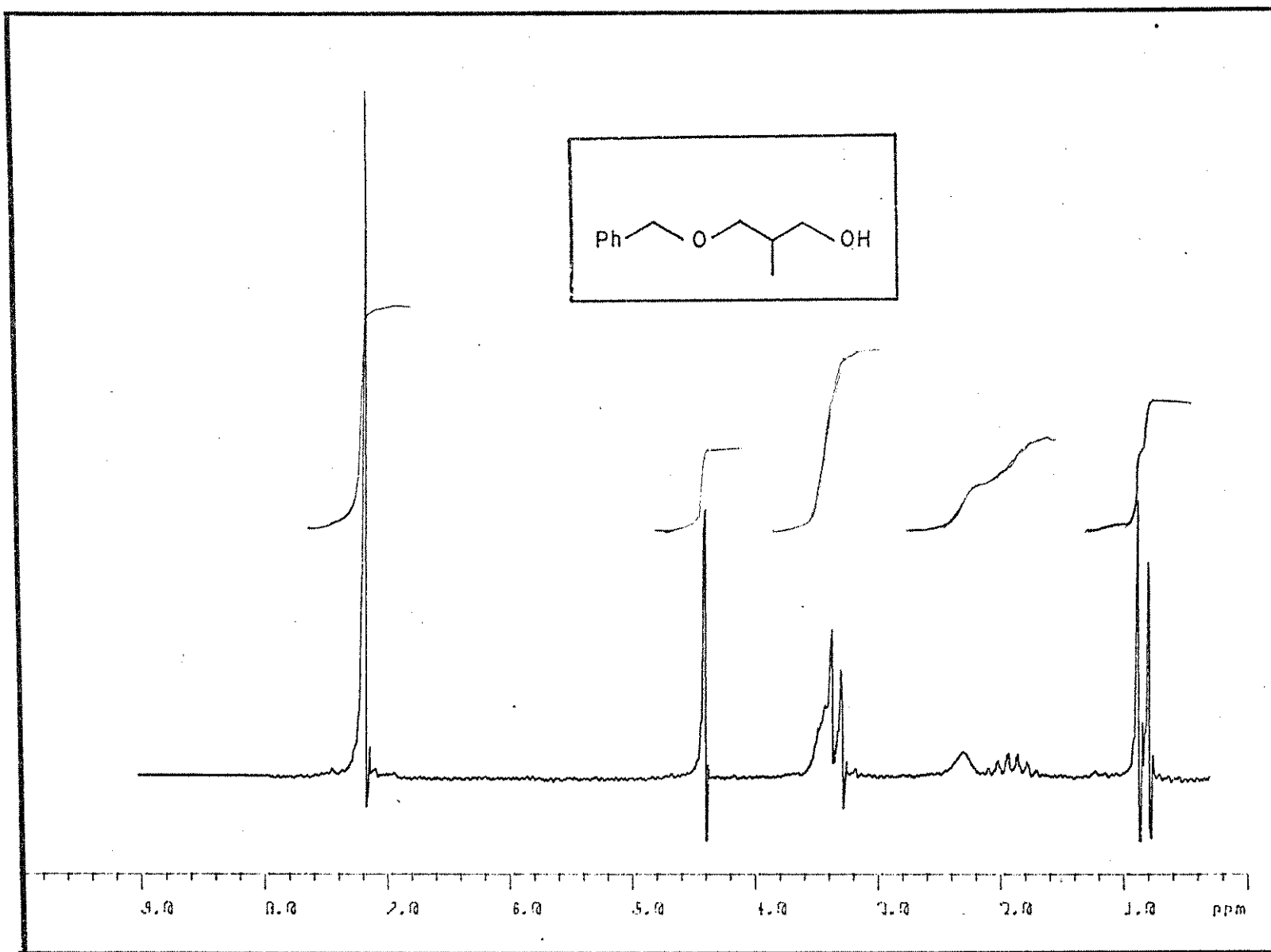
E-43 ^1H -RMN (60 MHz, CCl_4) - composto 92



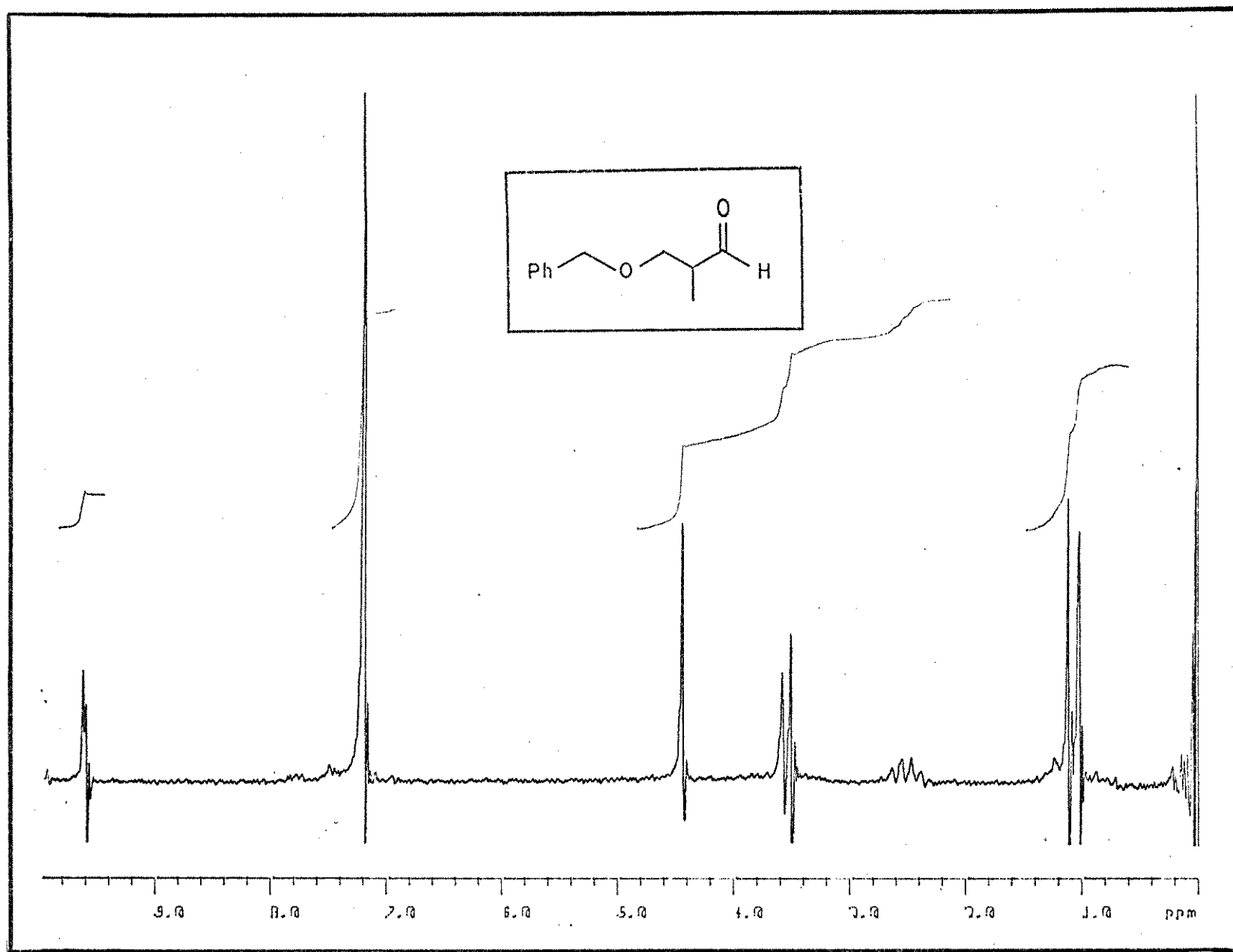
E-44 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 94



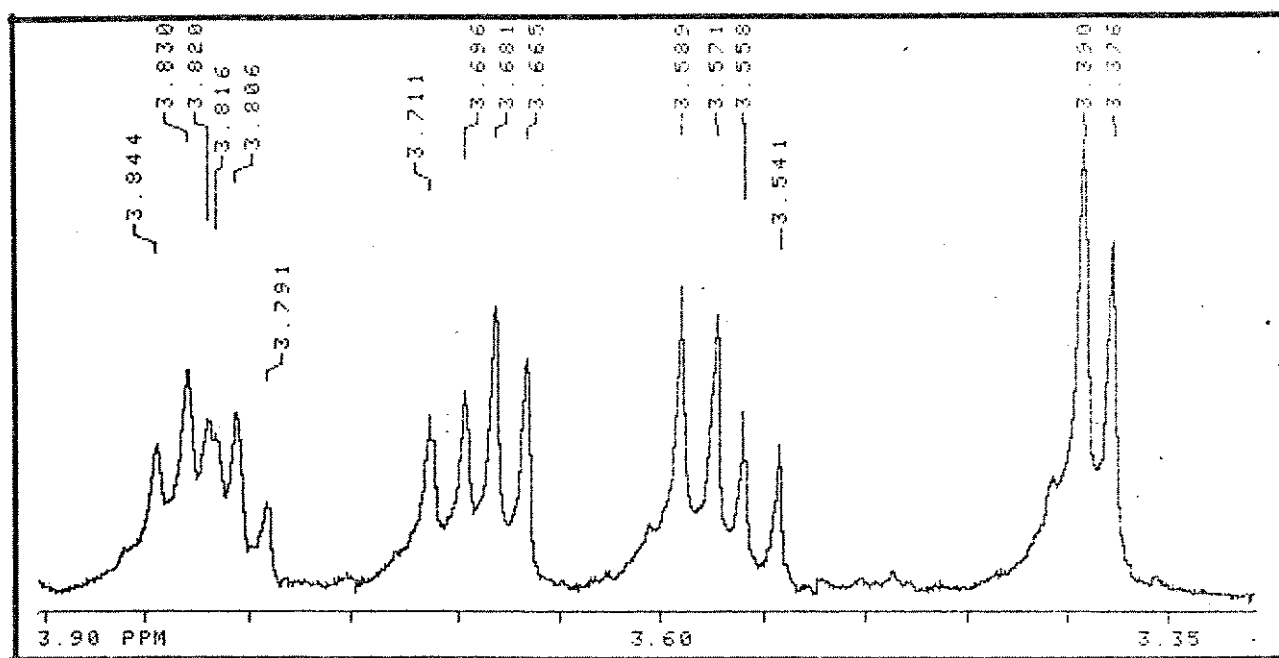
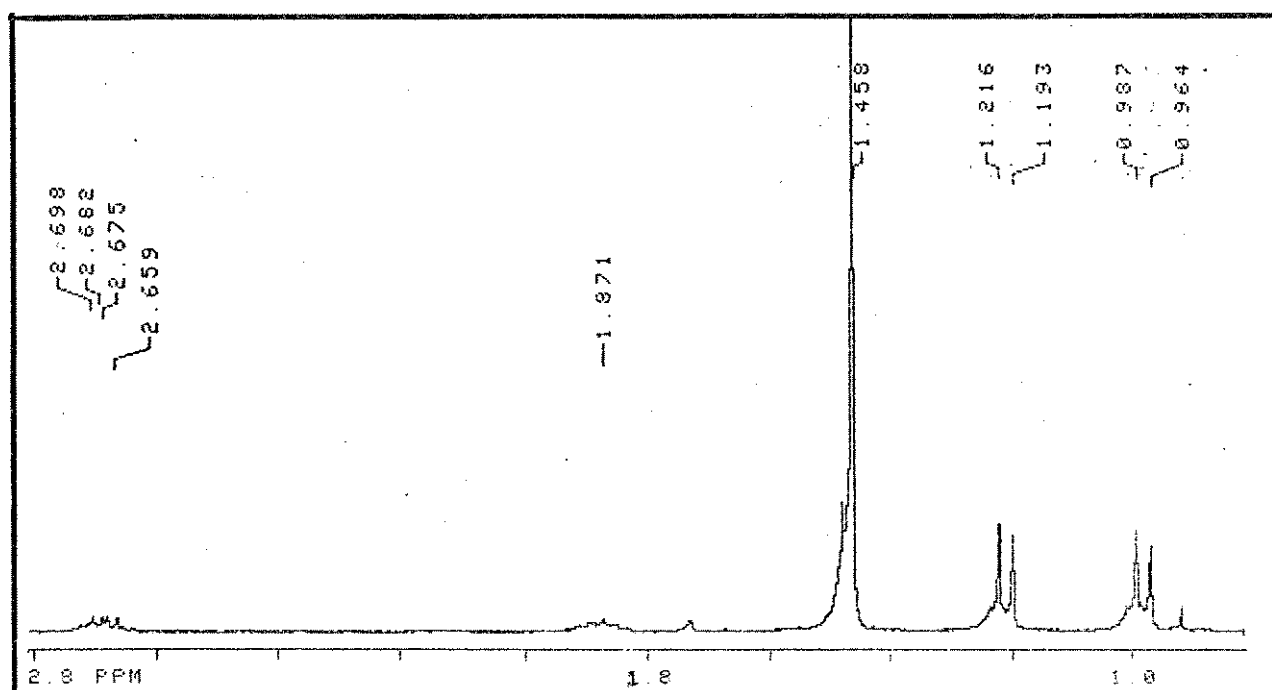
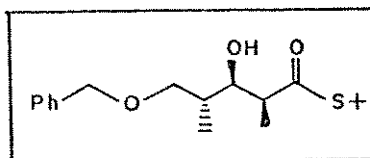
E-45 ¹H-RMN (300 Mhz, CDCl₃) - composto 95



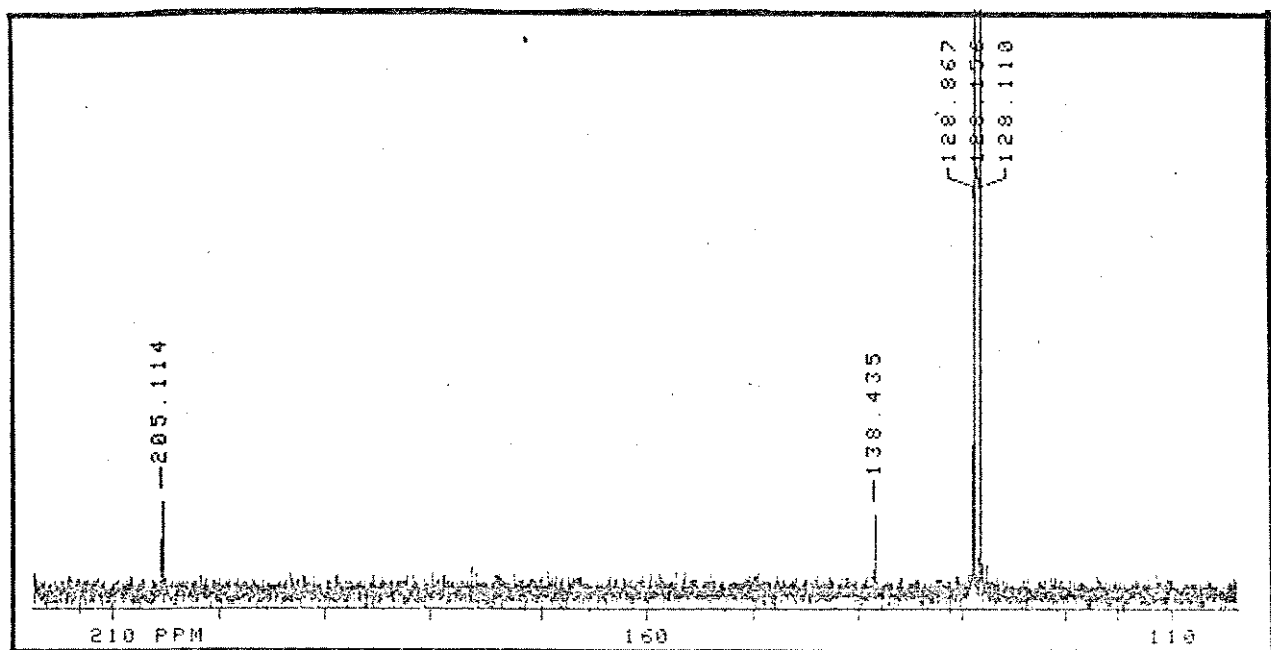
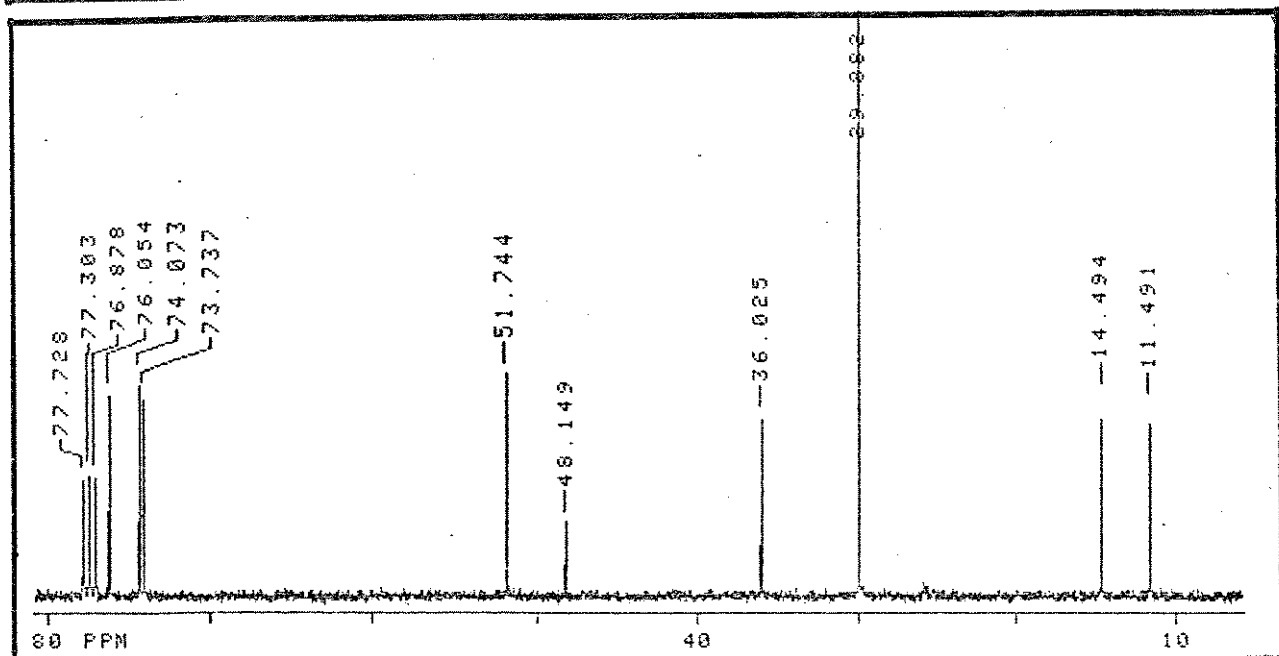
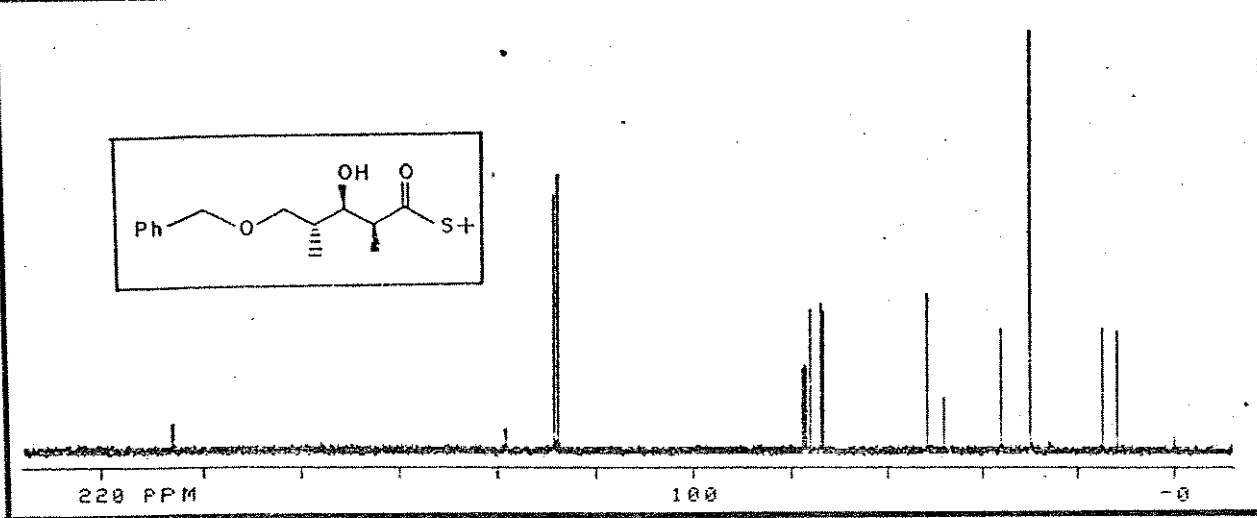
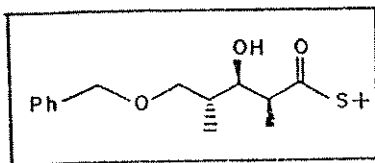
E-46 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 96



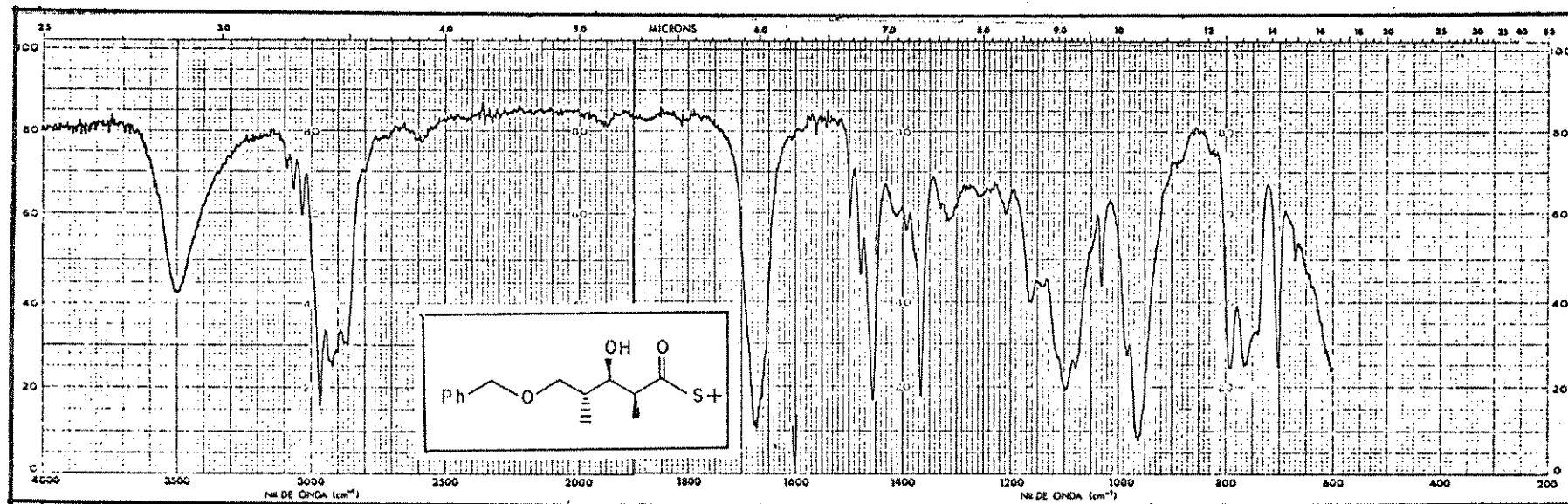
E-47 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 97



E-48 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 98

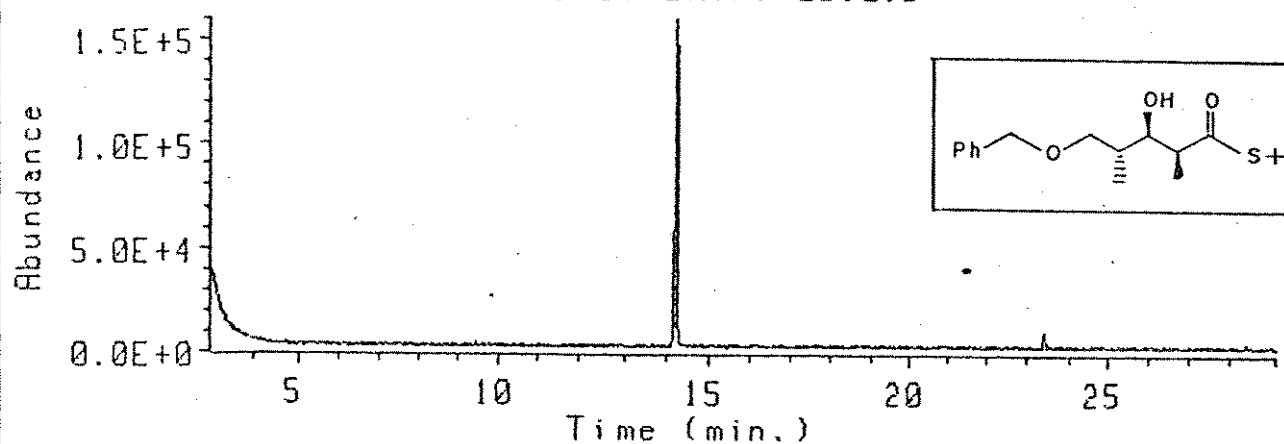


E-49 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 98

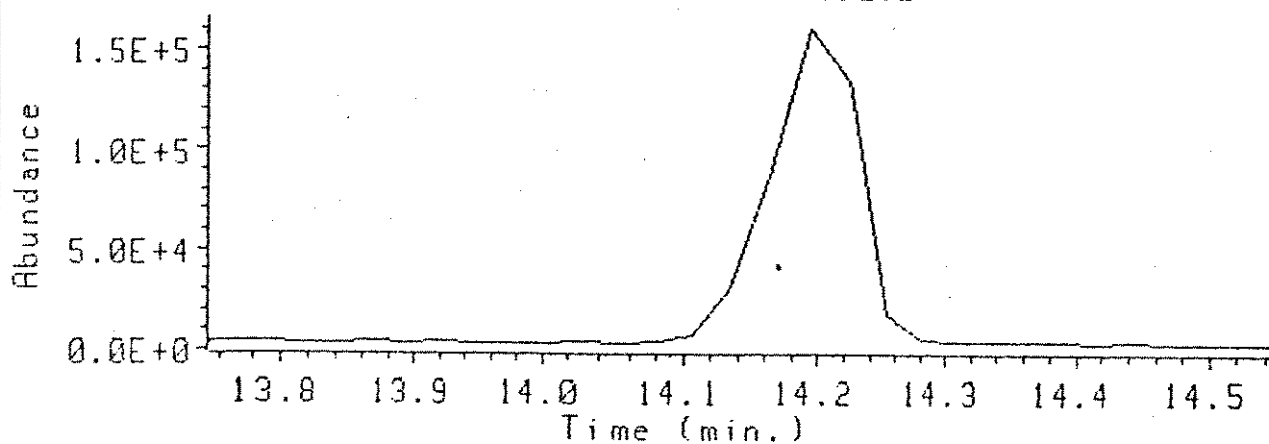


E-50 IV (filme) - composto 98

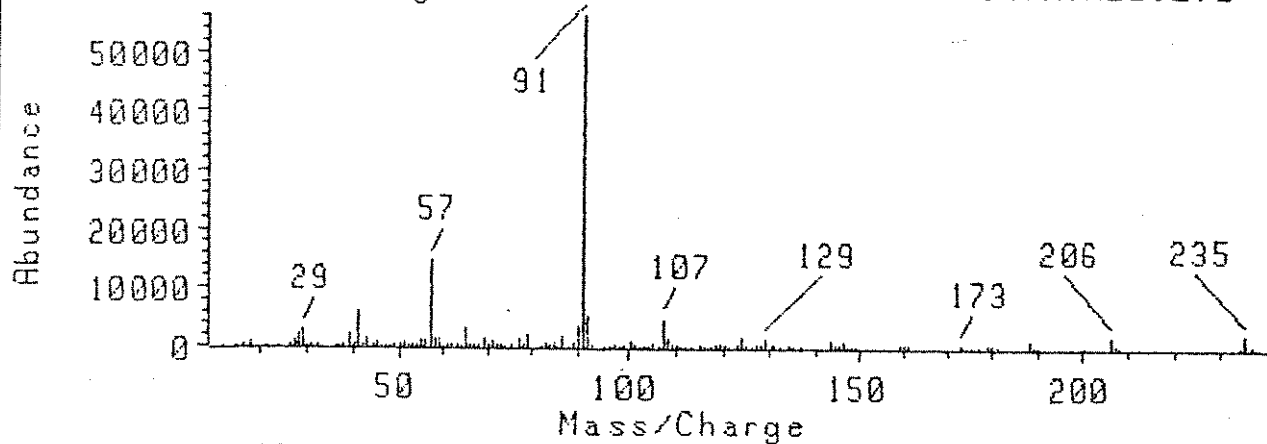
TIC of DATA:ALDOL.D

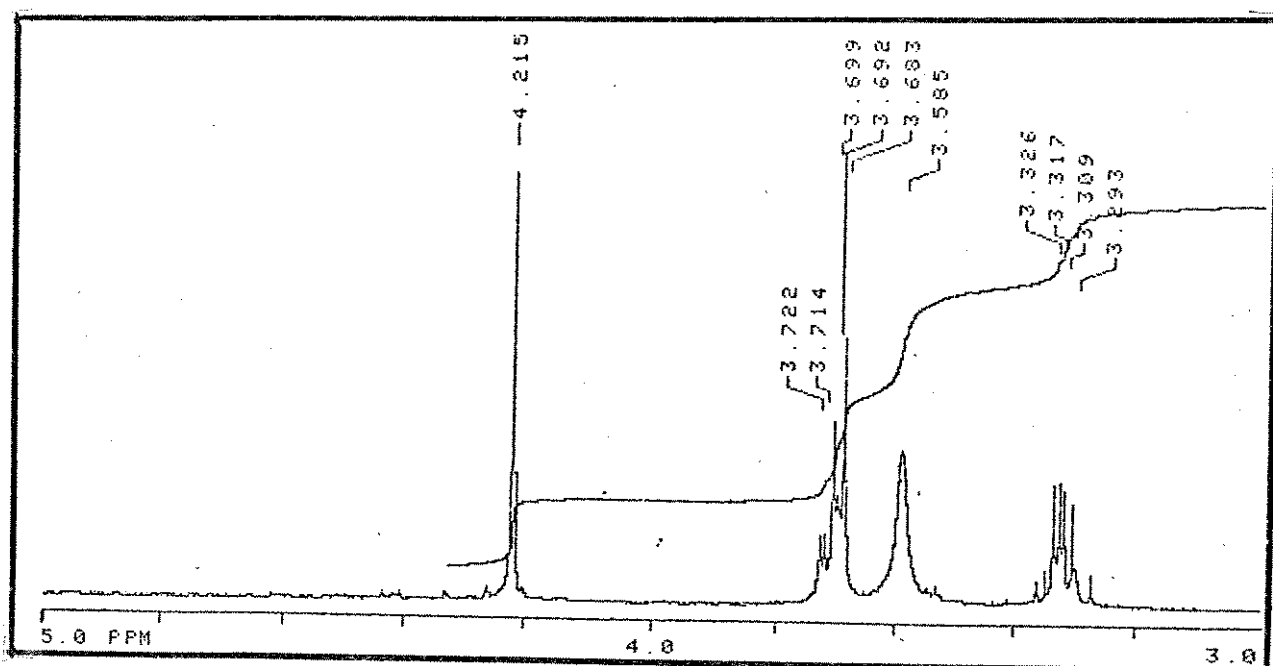
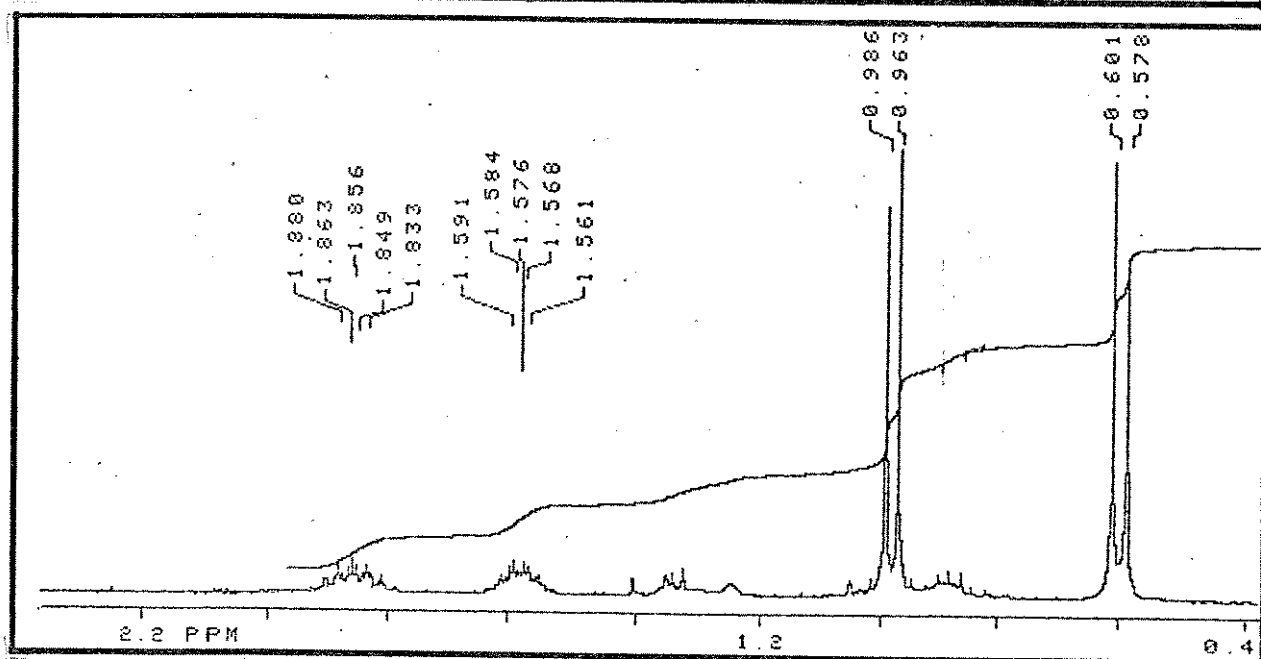
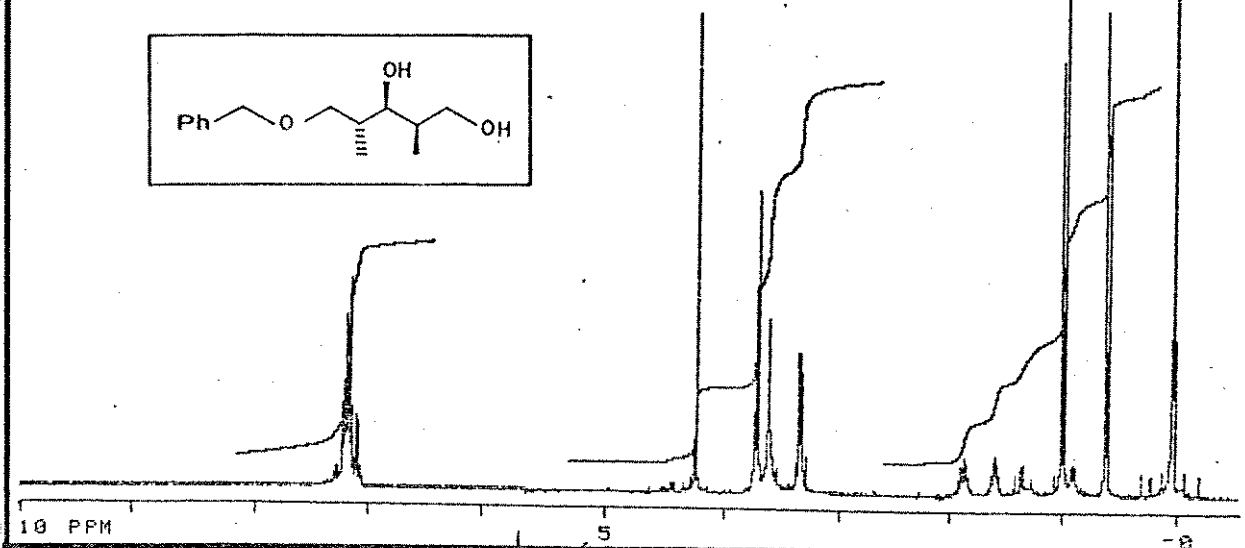
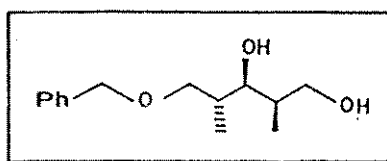


TIC of DATA:ALDOL.D

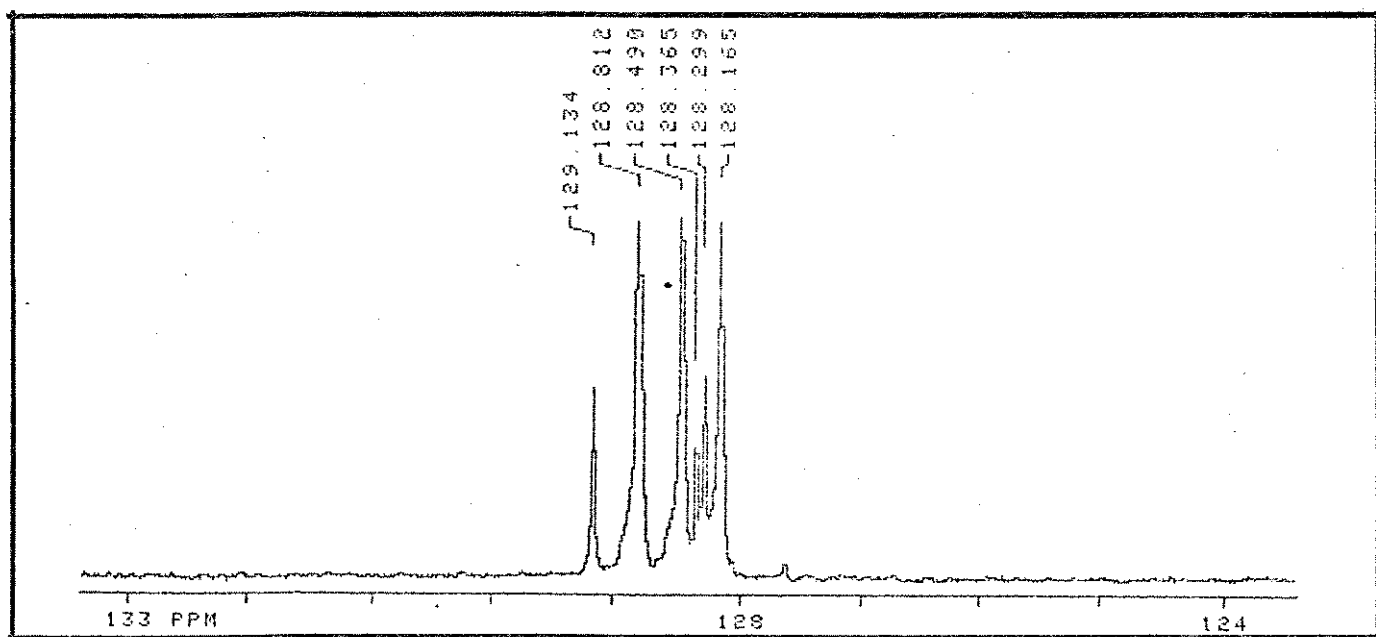
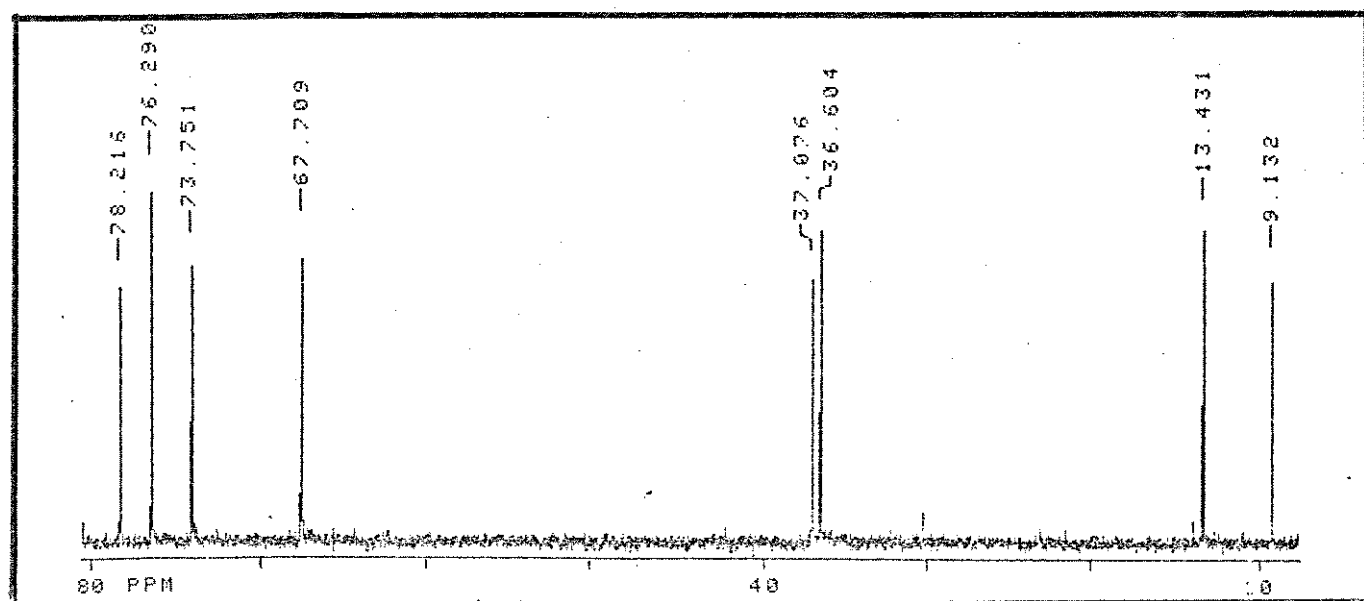
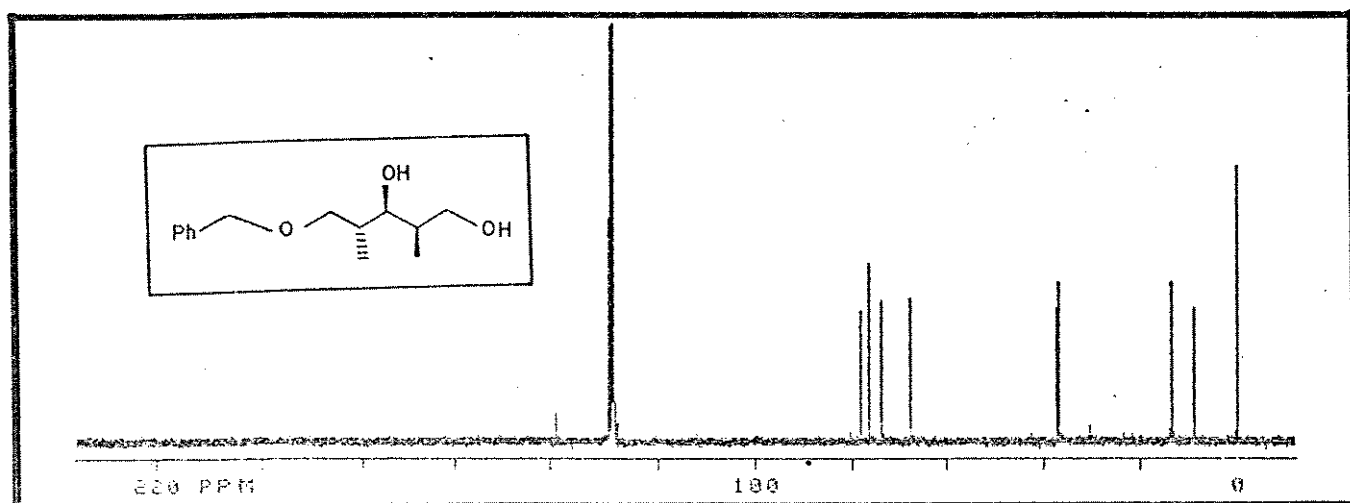


(415:416) Avg 14.193:14.223 min. from DATA:ALDOL.D

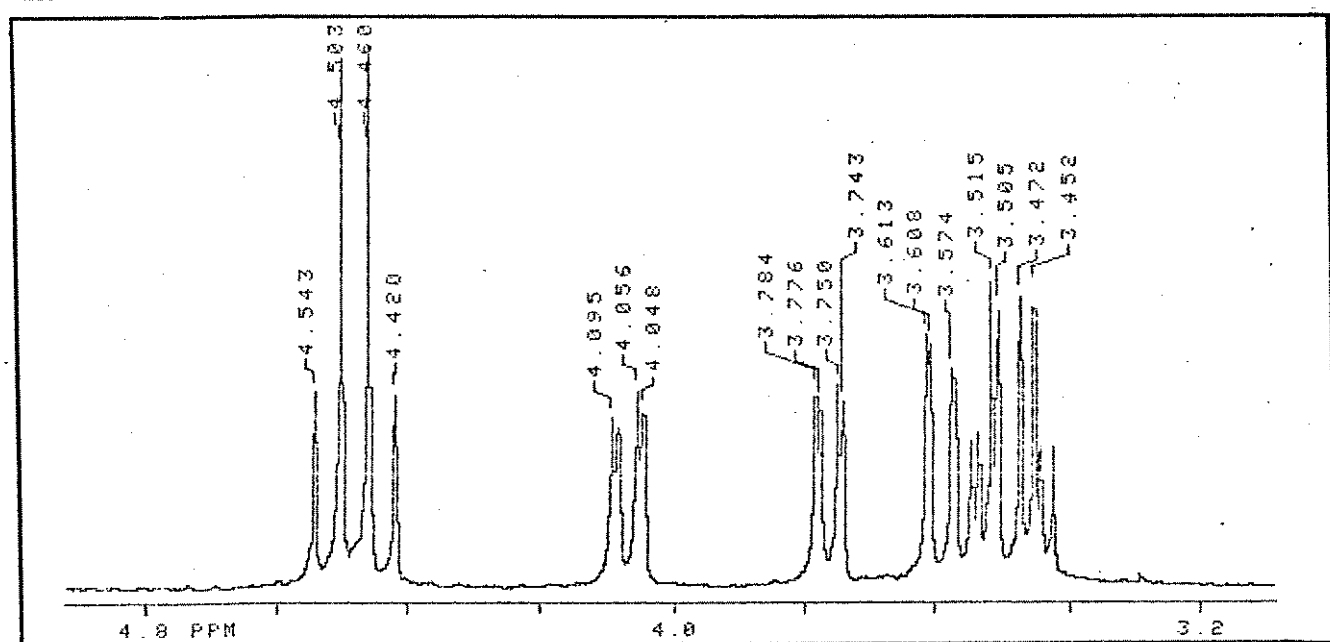
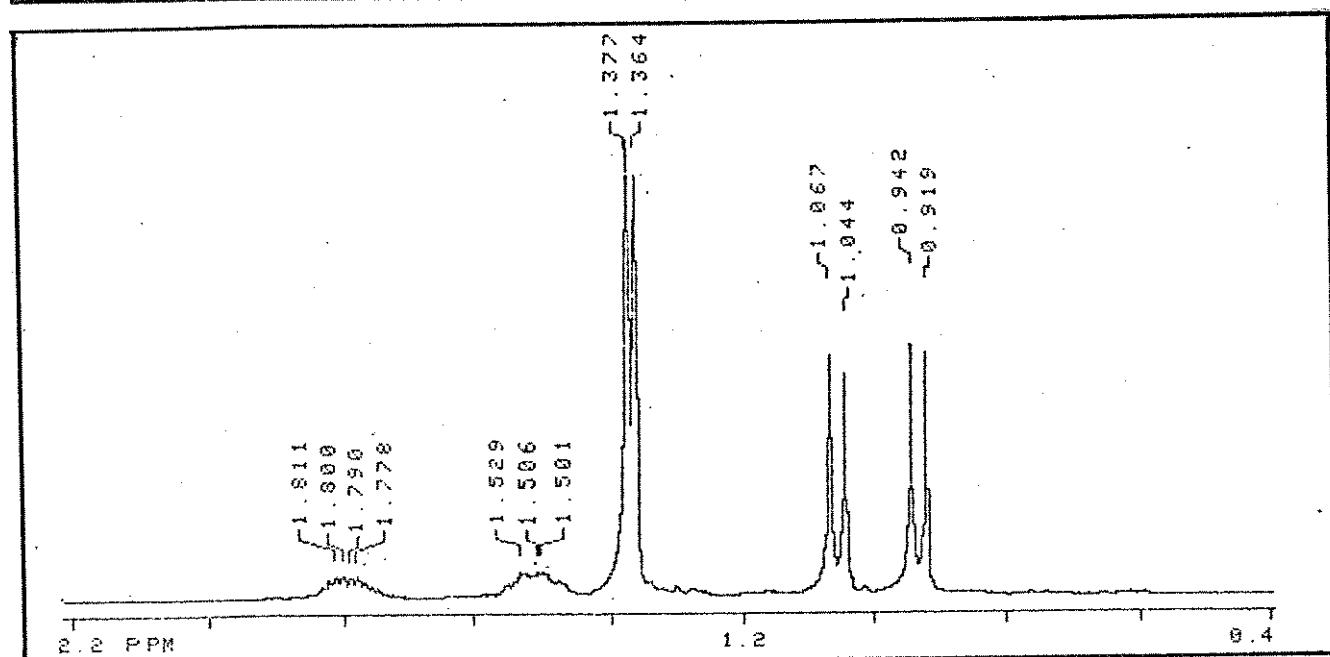
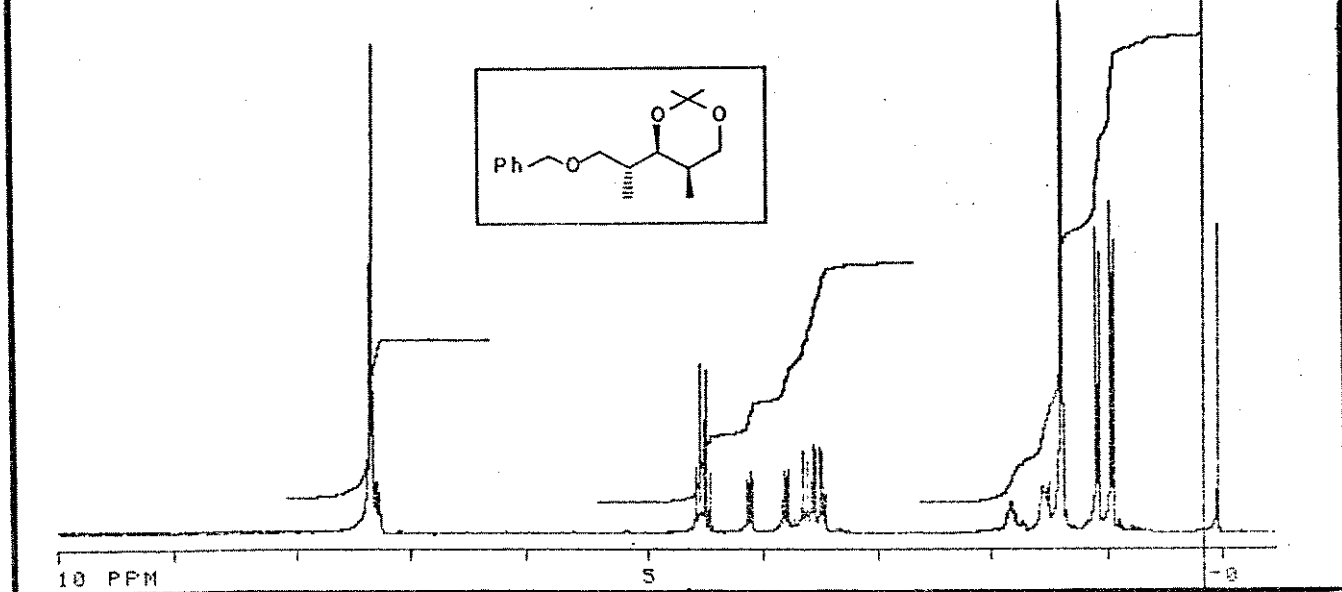




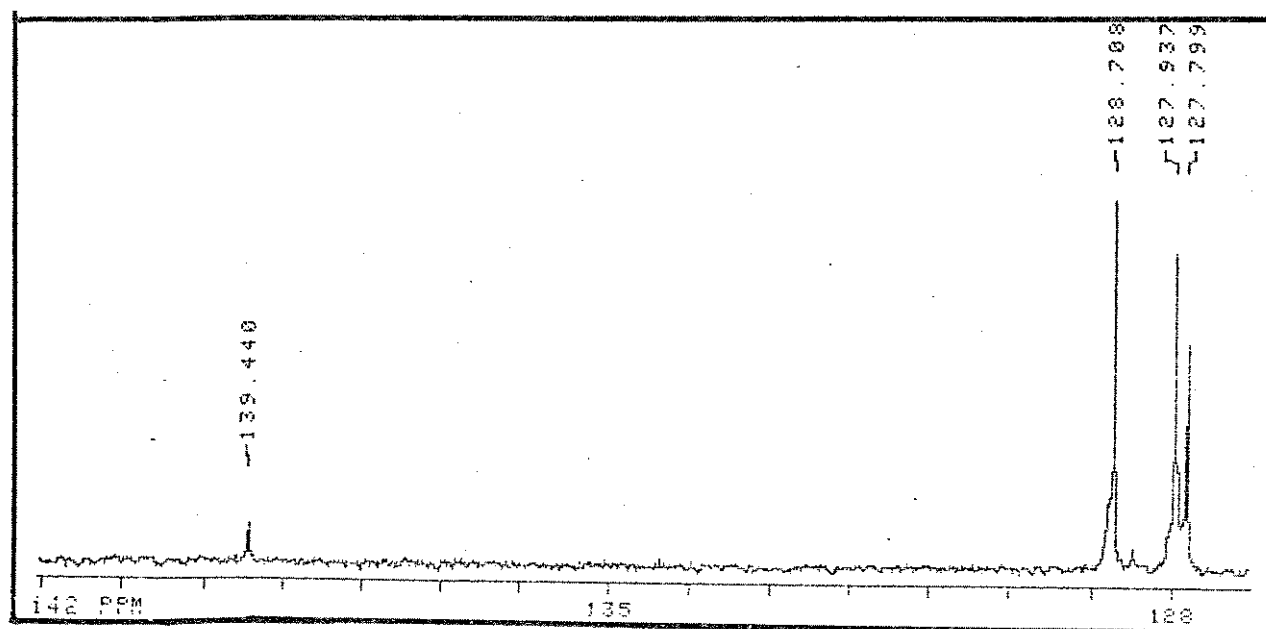
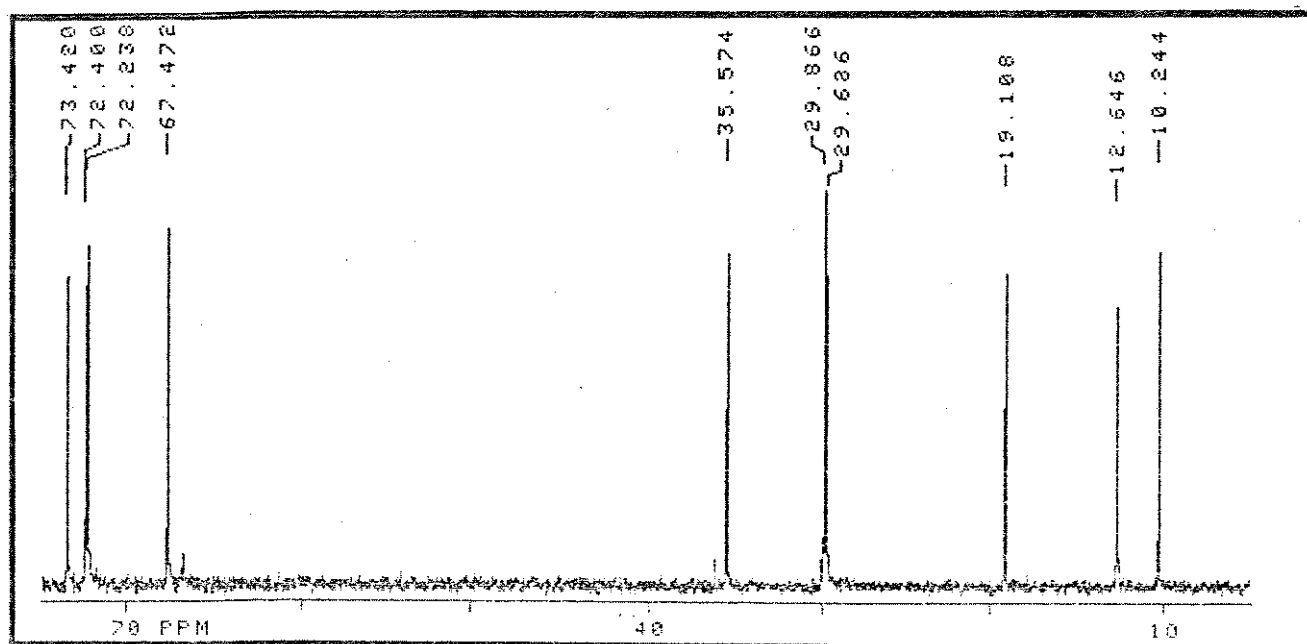
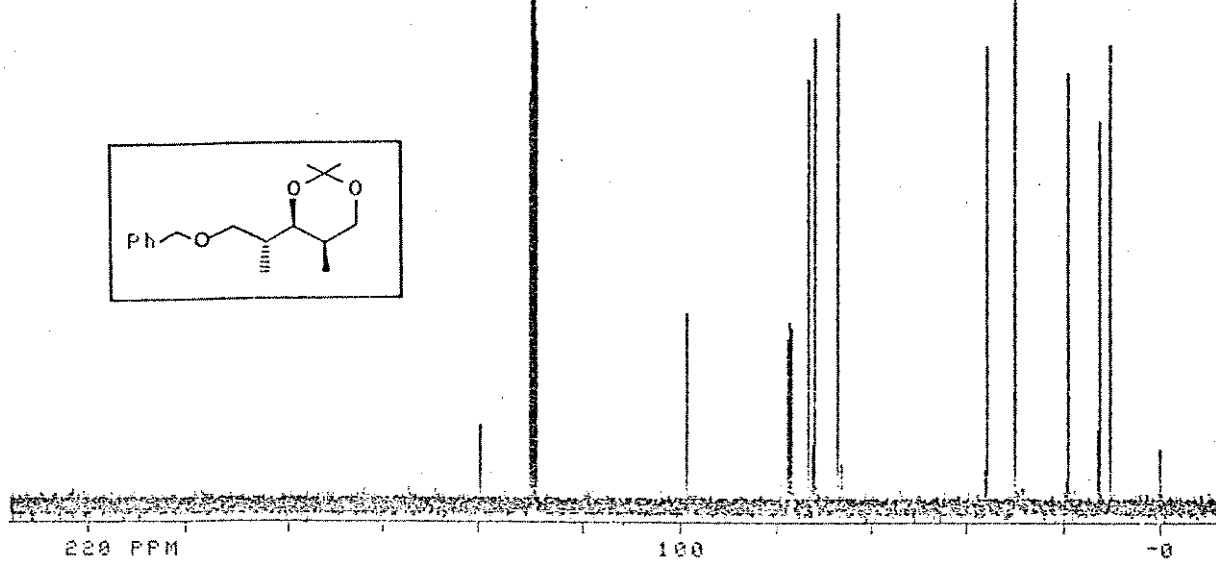
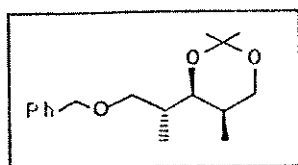
E-52 ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6) - composto 100



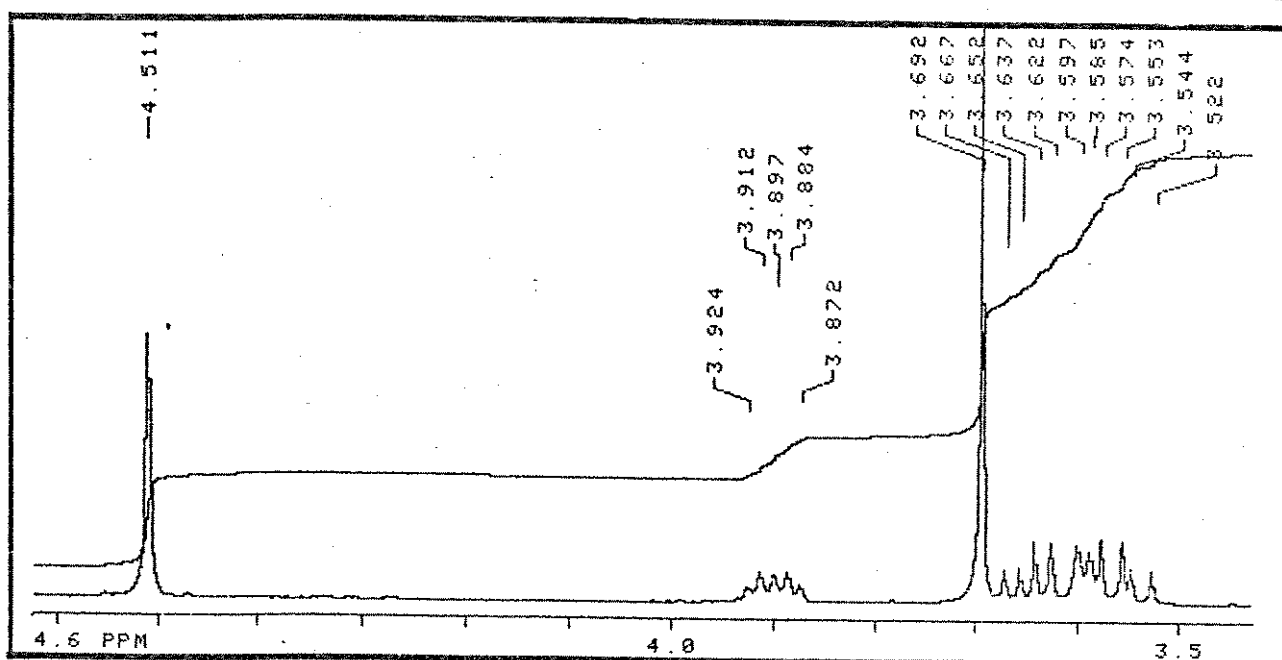
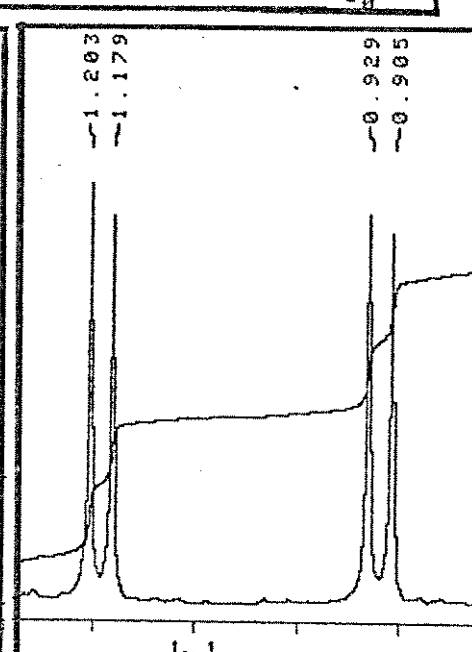
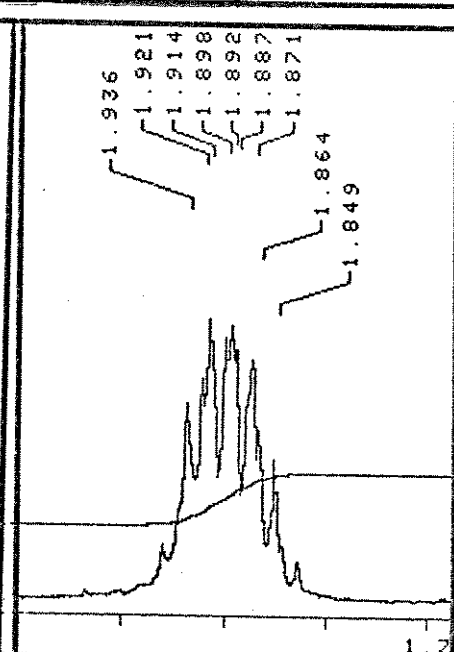
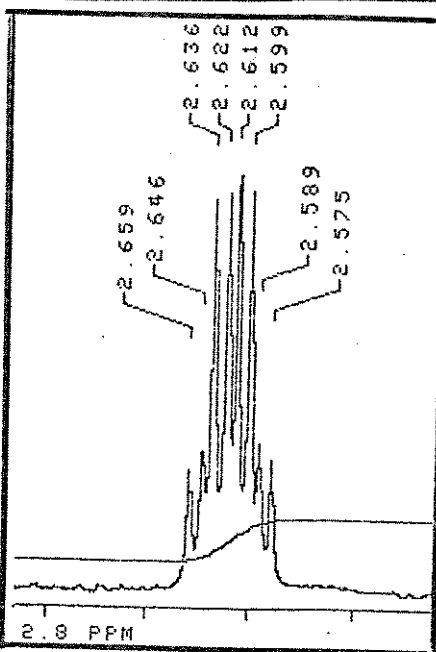
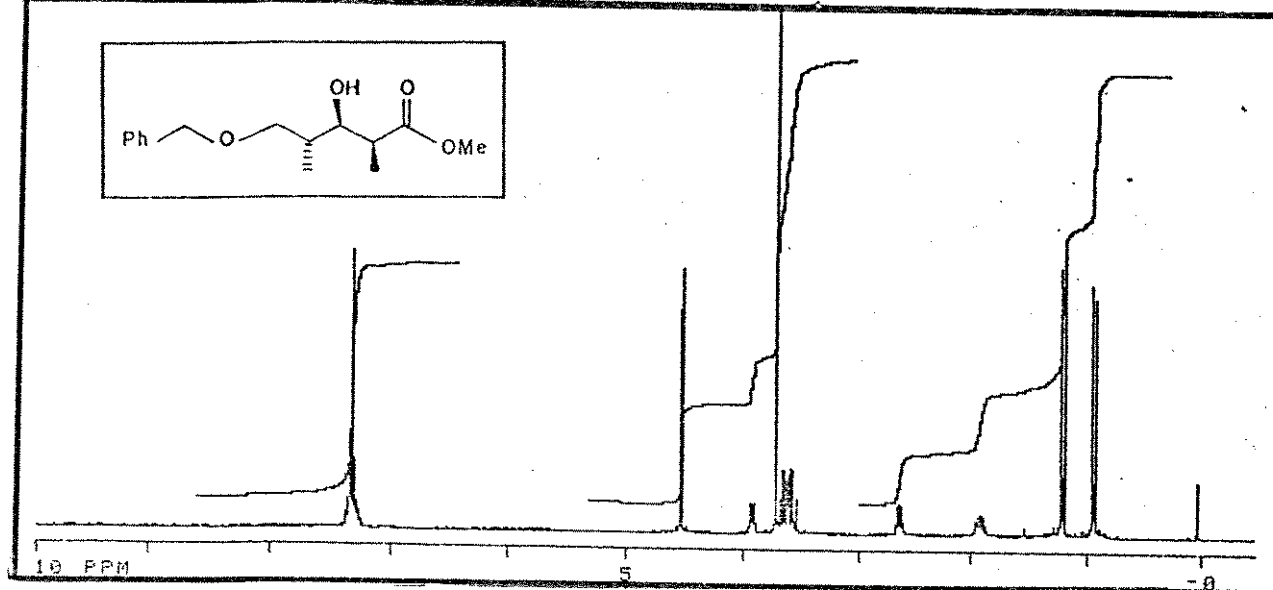
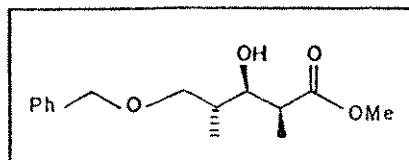
E-53 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, C_6D_6) - composto 100



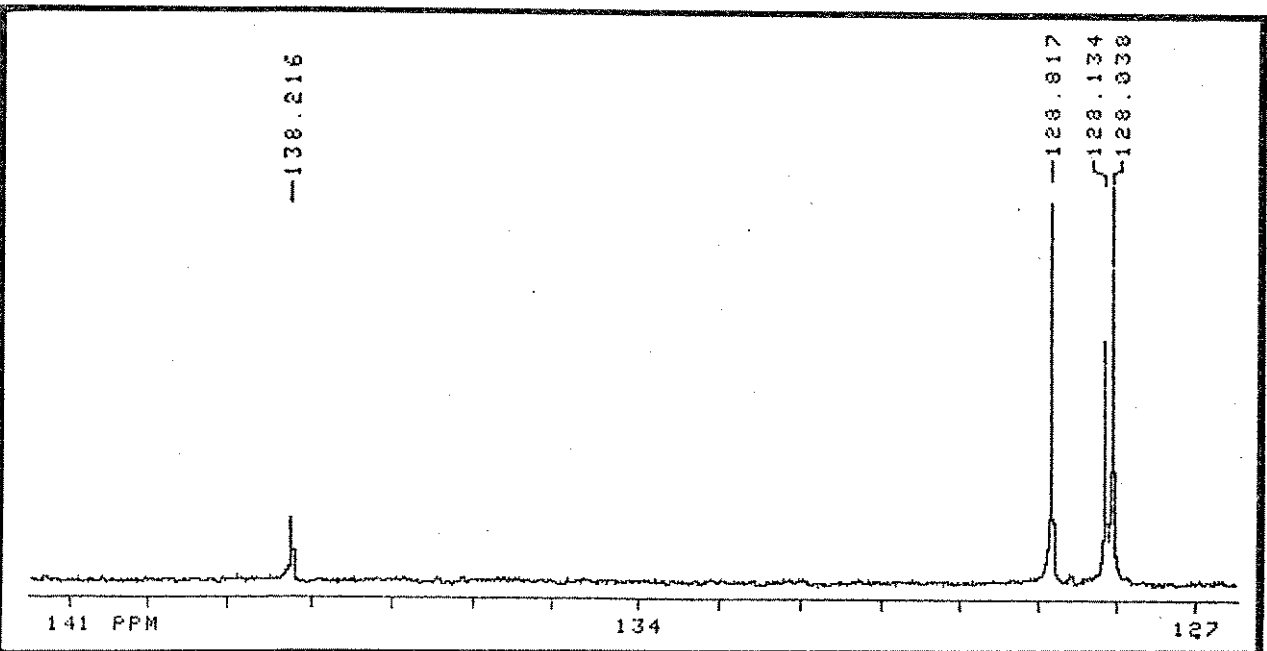
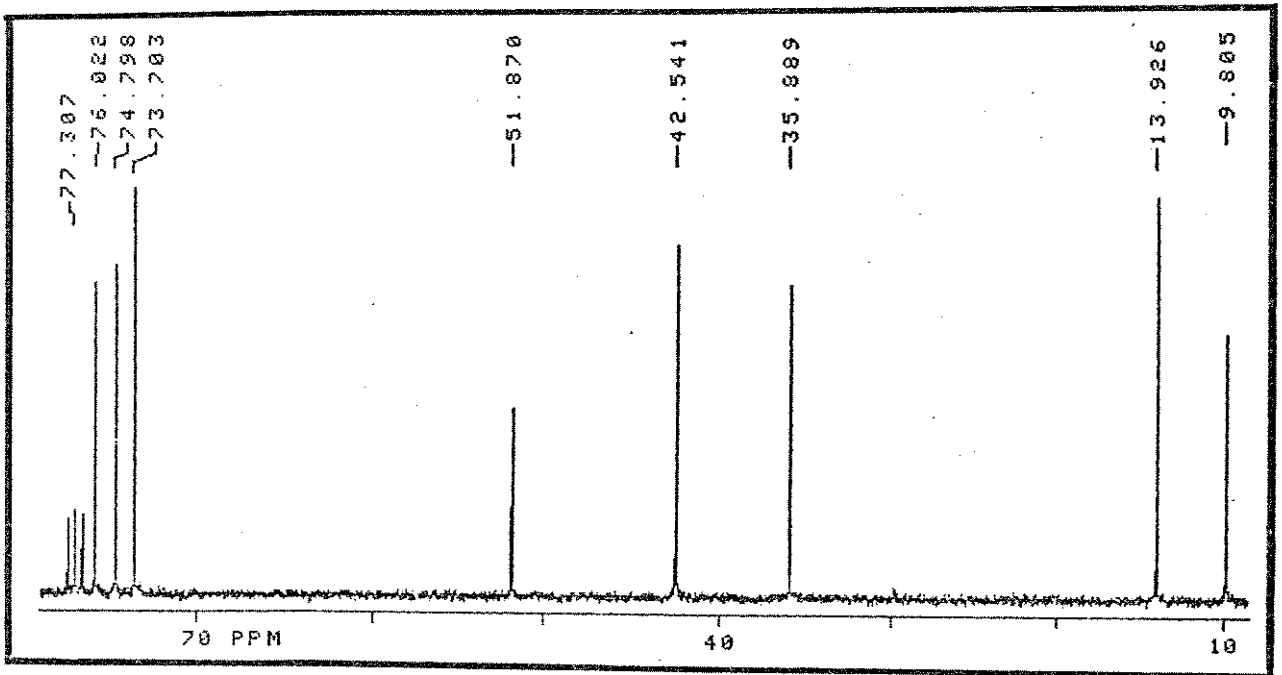
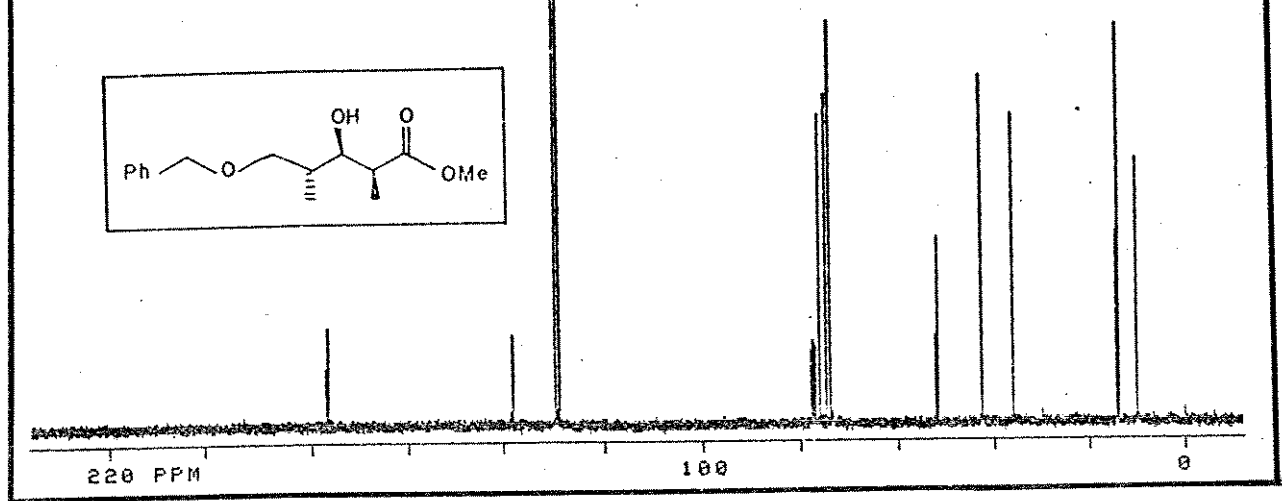
E-54 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 101



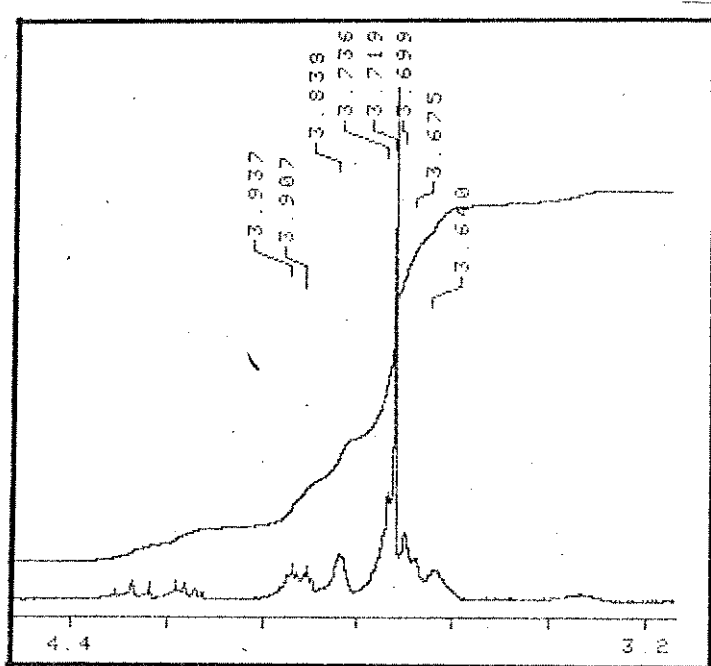
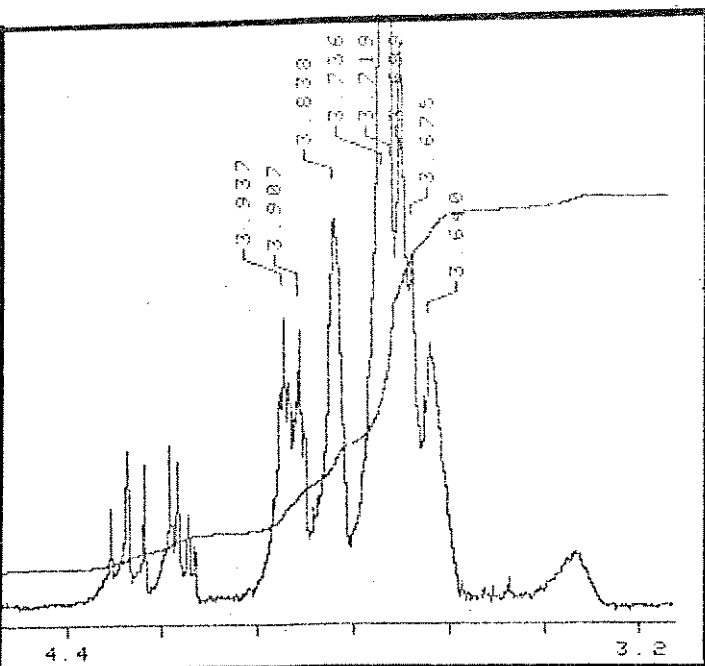
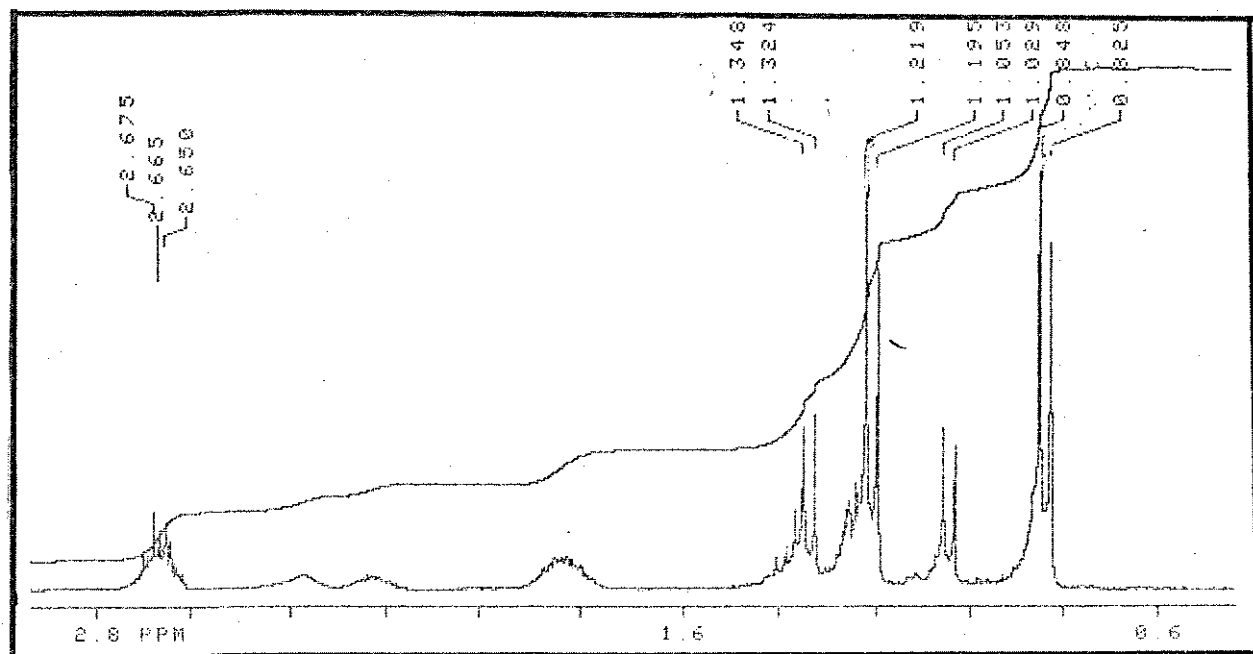
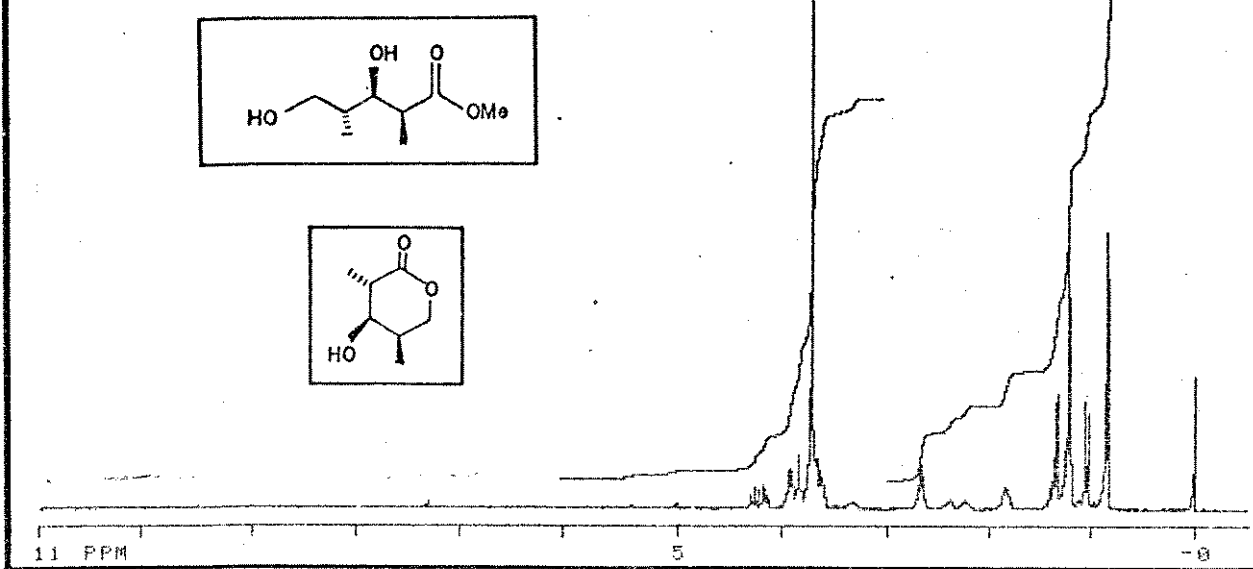
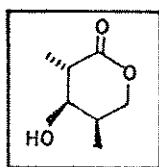
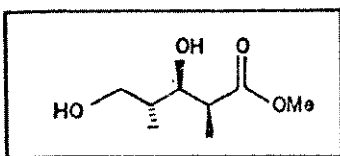
E-55 ^{13}C -RMN (75,46 Mhz, CDCl_3) - composto 101



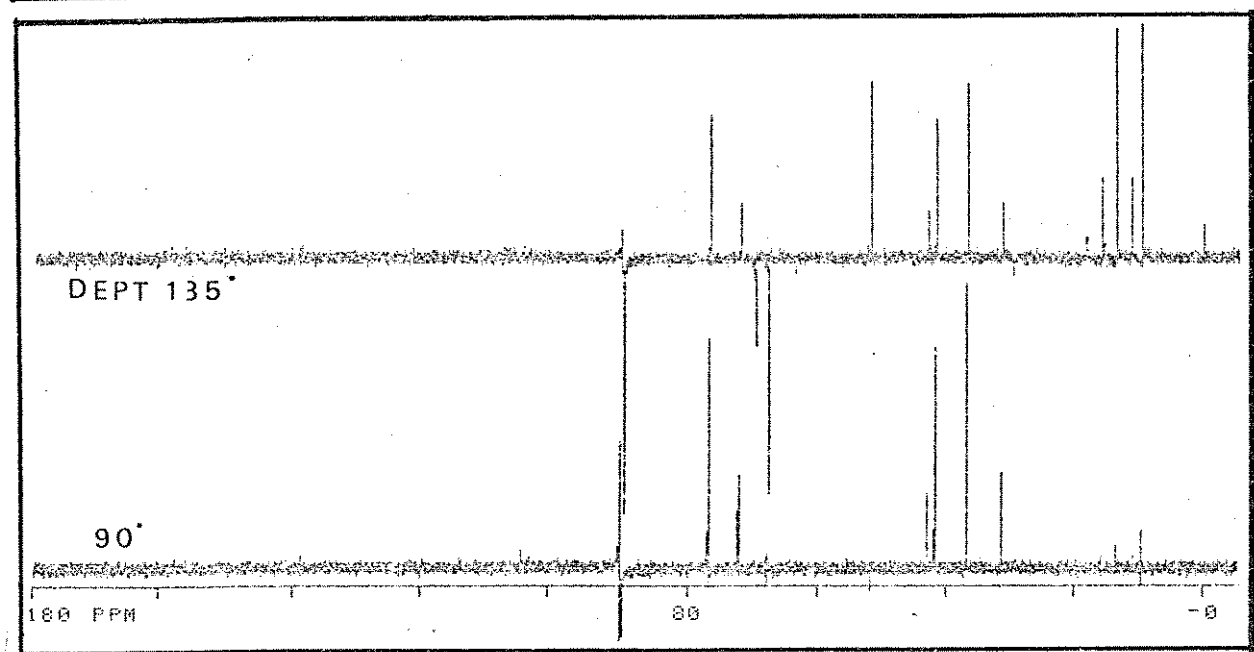
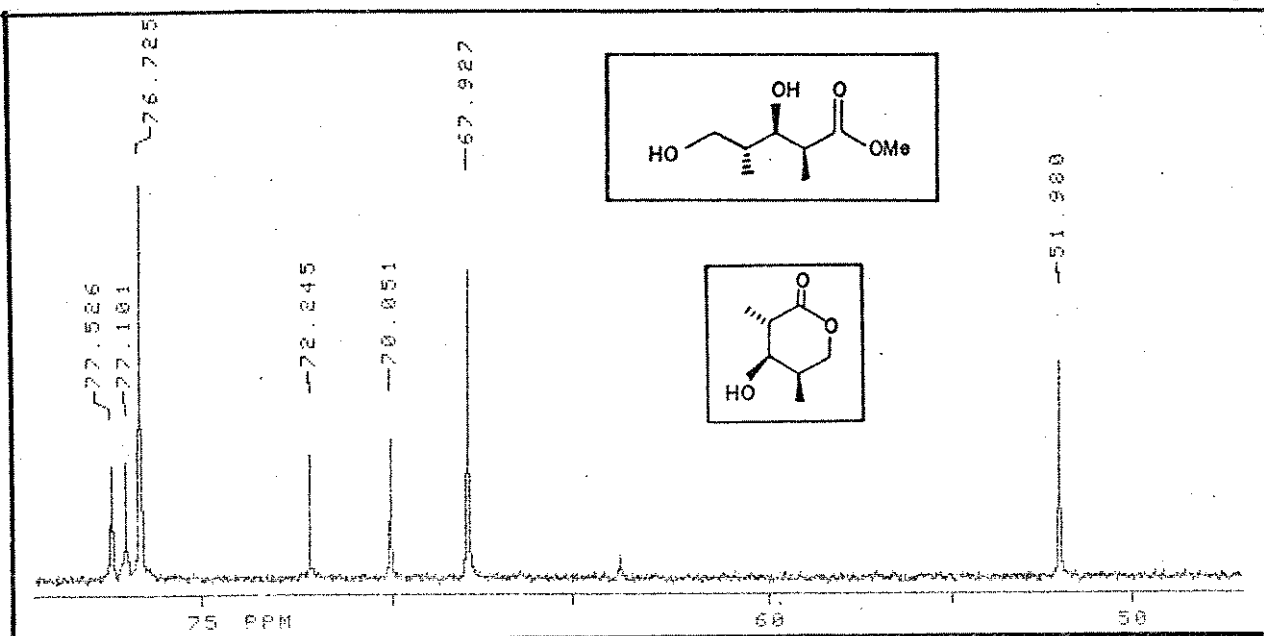
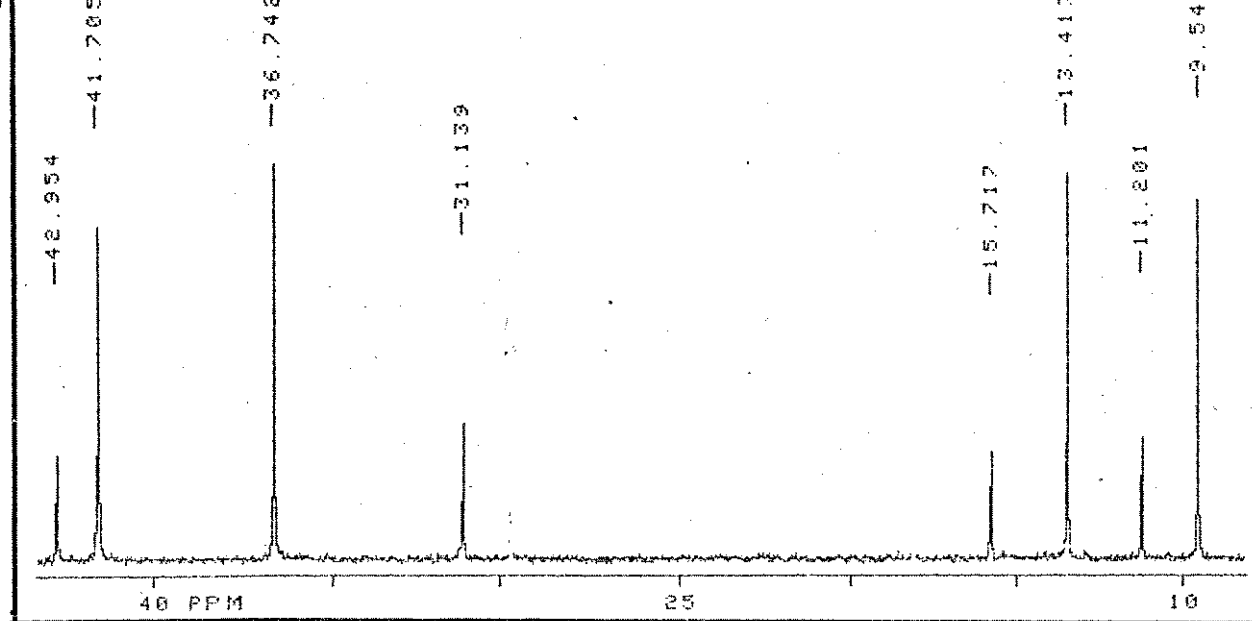
E-56 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 102



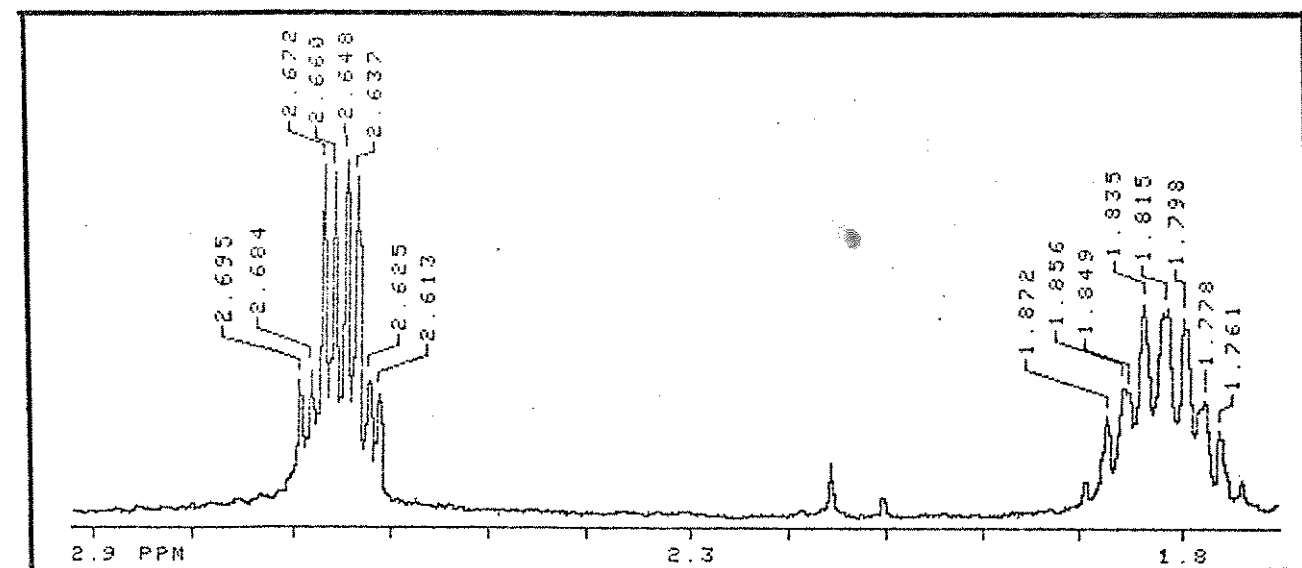
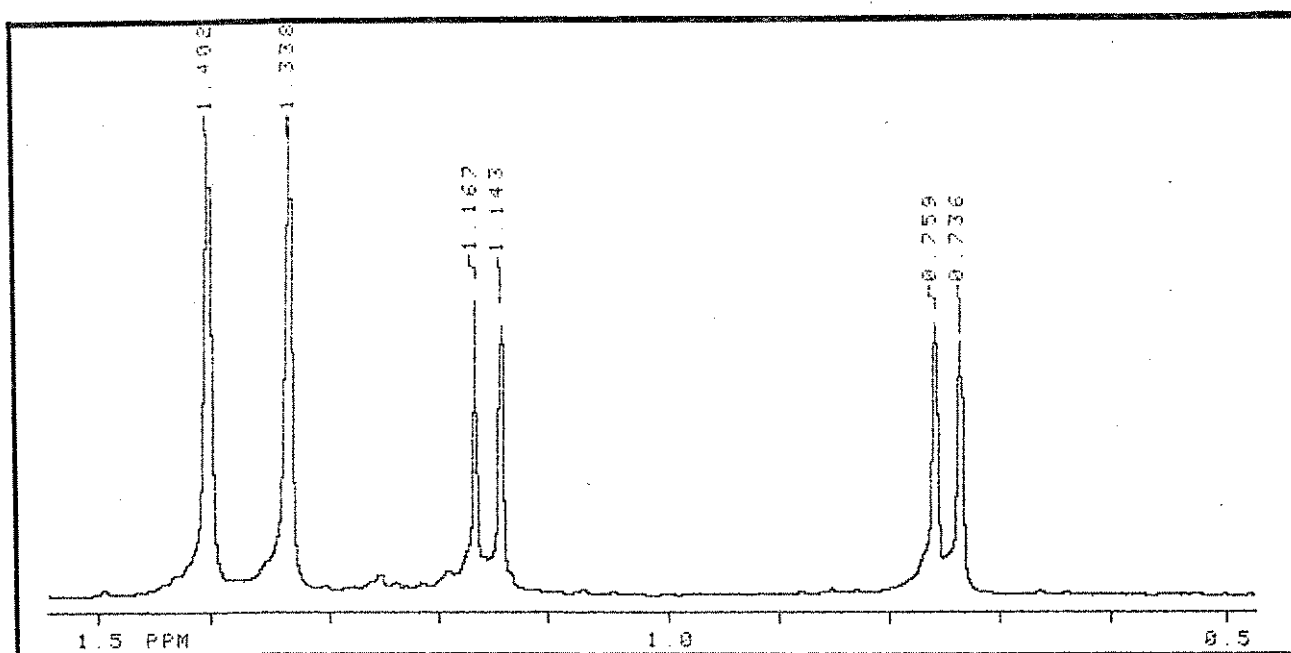
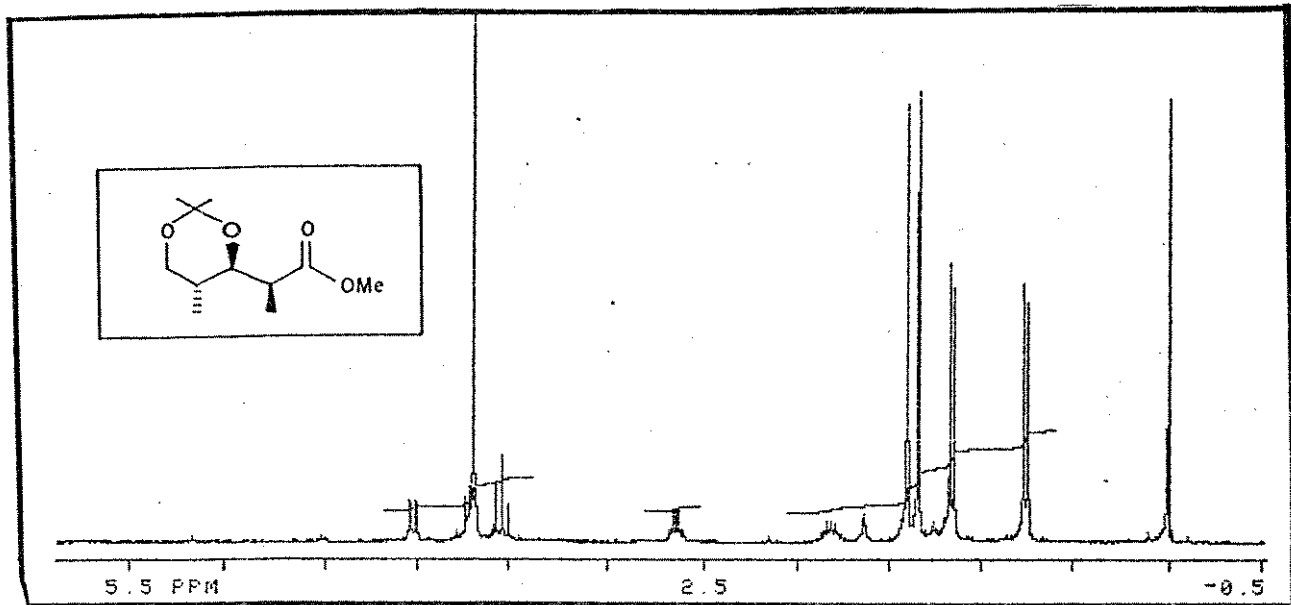
E-57 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 102



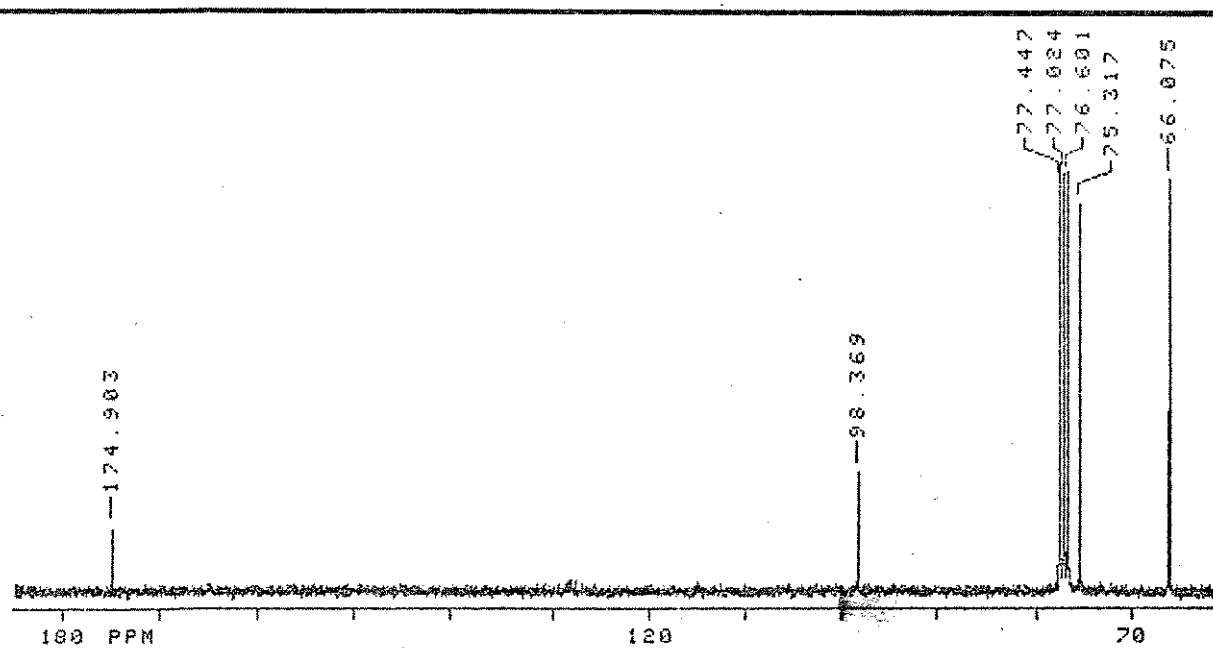
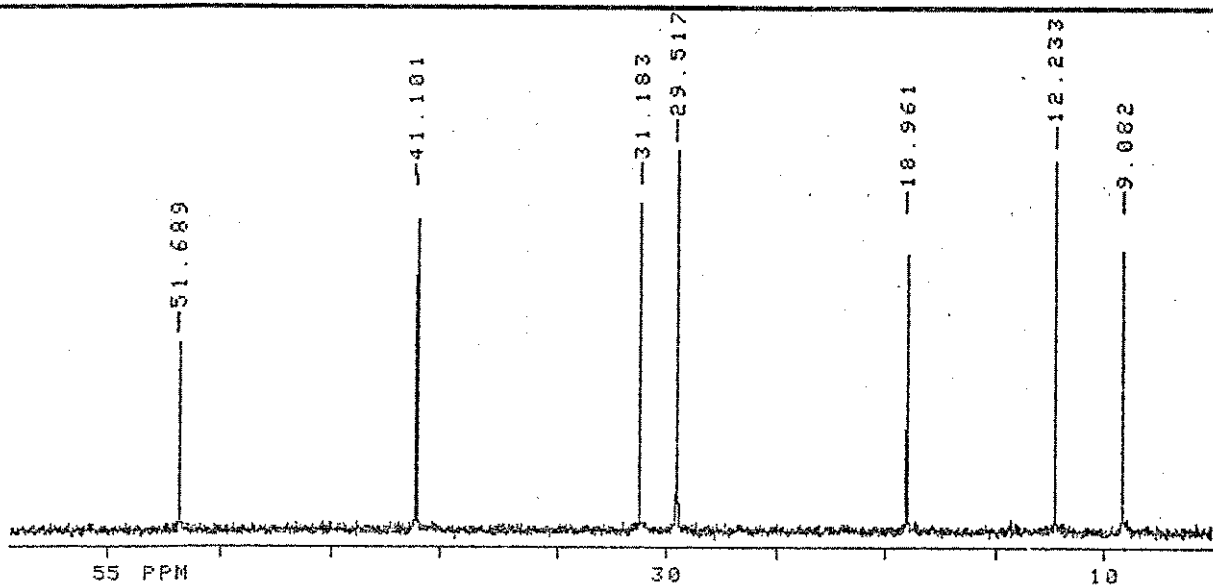
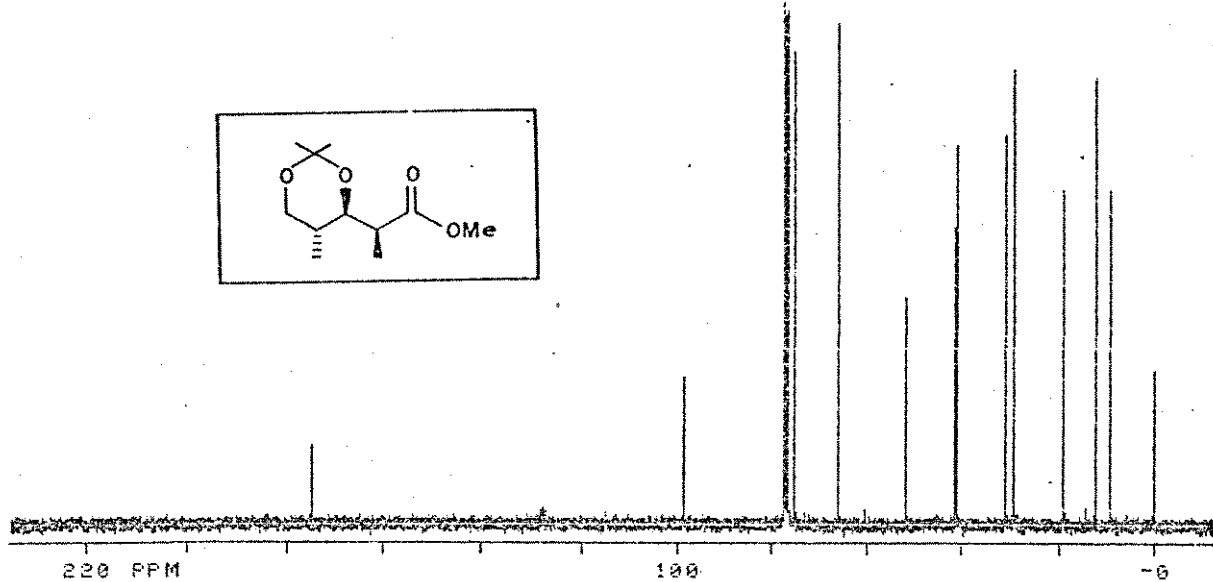
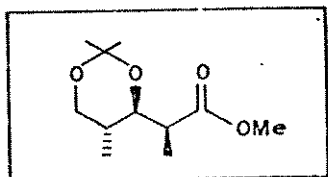
E-58 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 103a + 103b



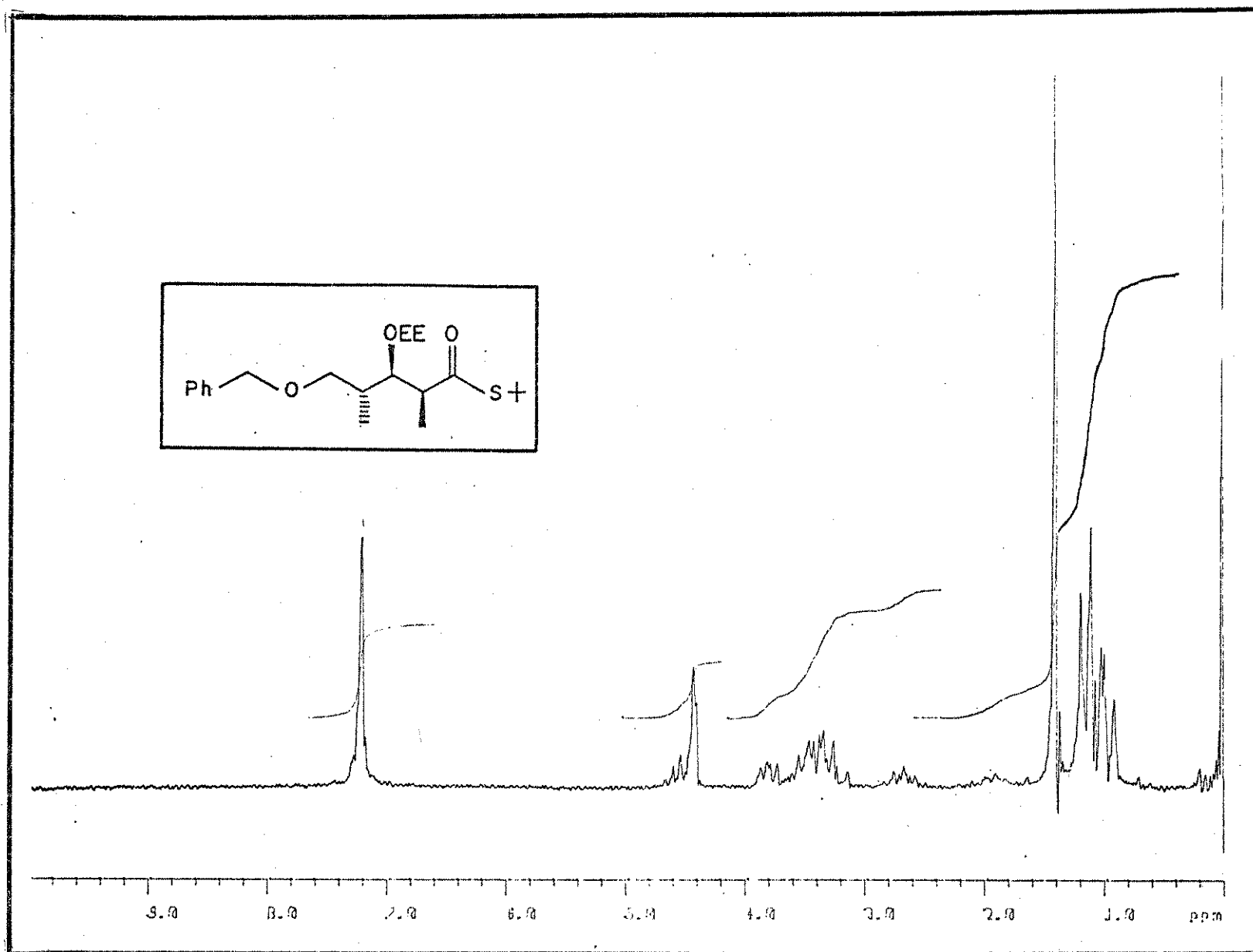
E-59 ^{13}C -RMN (75.46 MHz, CDCl_3) - composto 103a + 103b



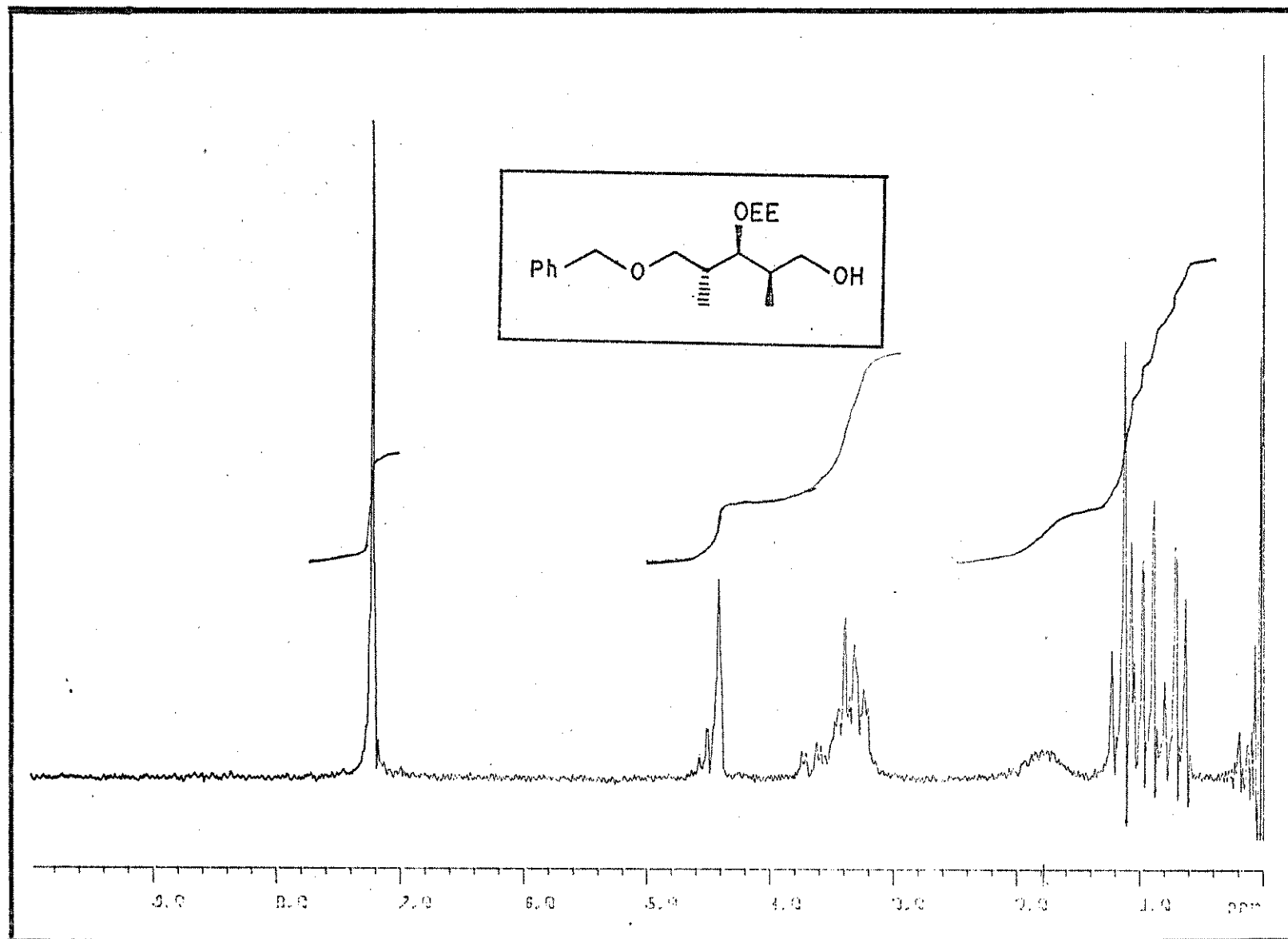
E-60 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) - composto 104



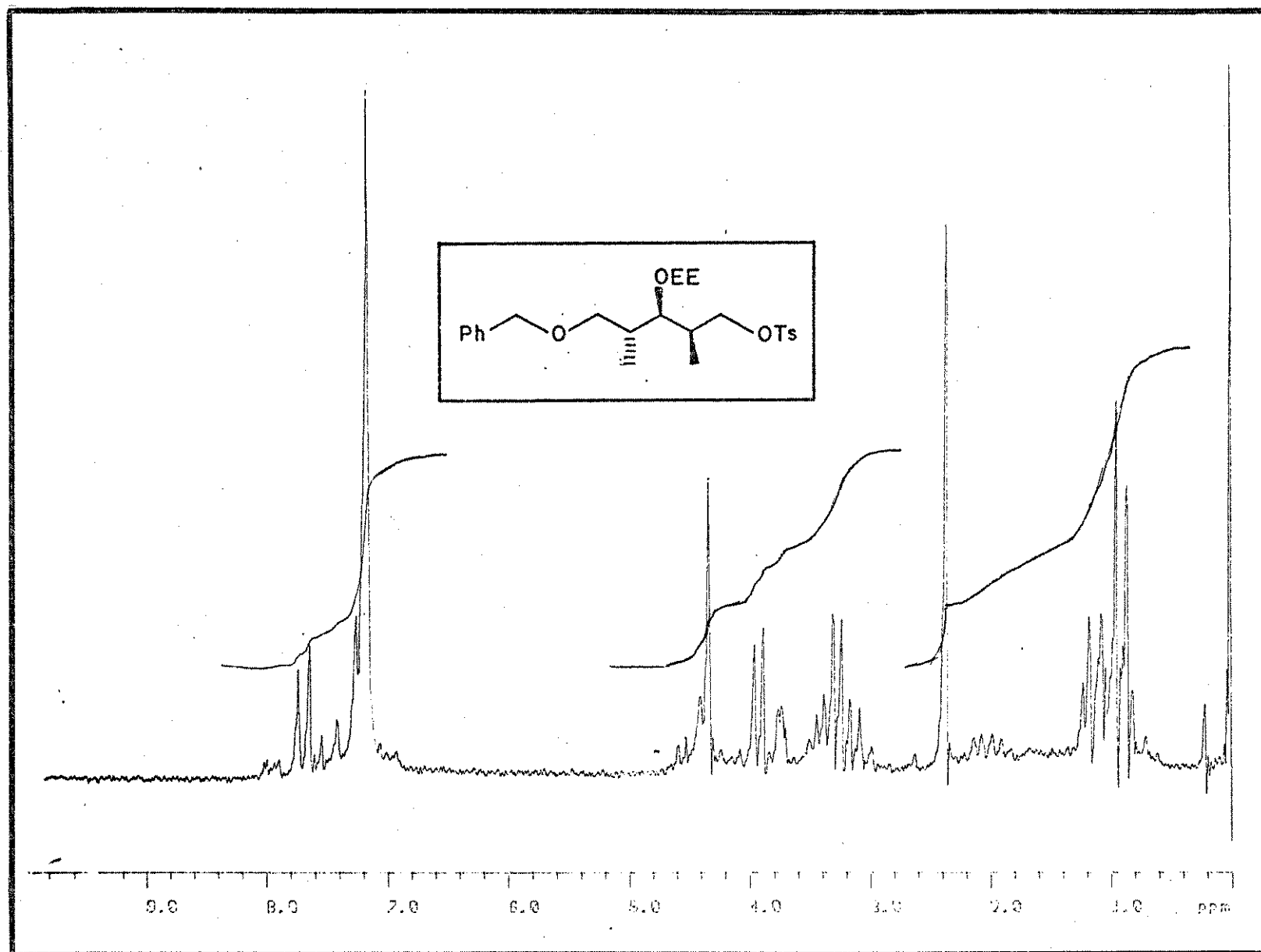
E-61 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 104



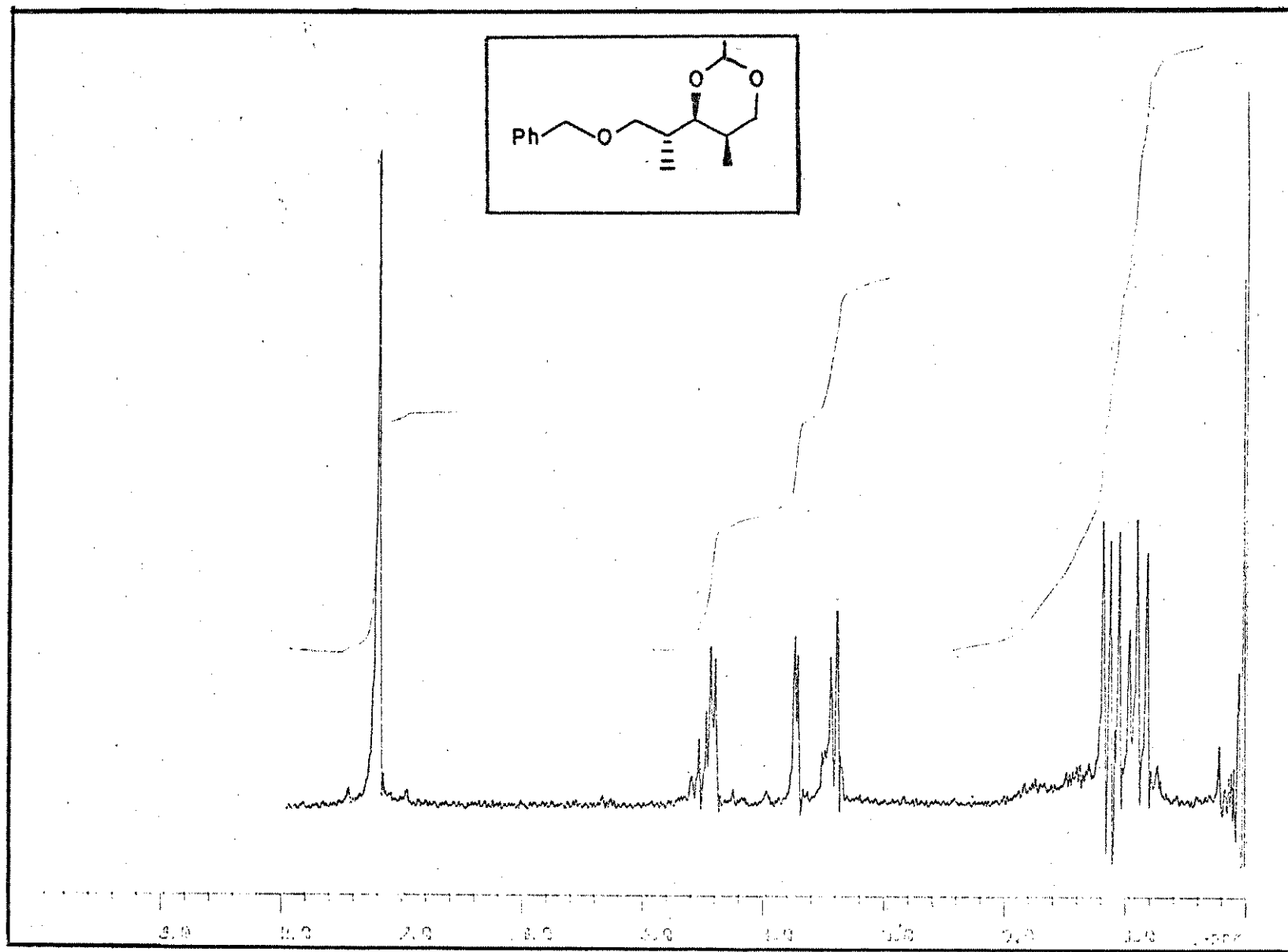
E-62 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 105



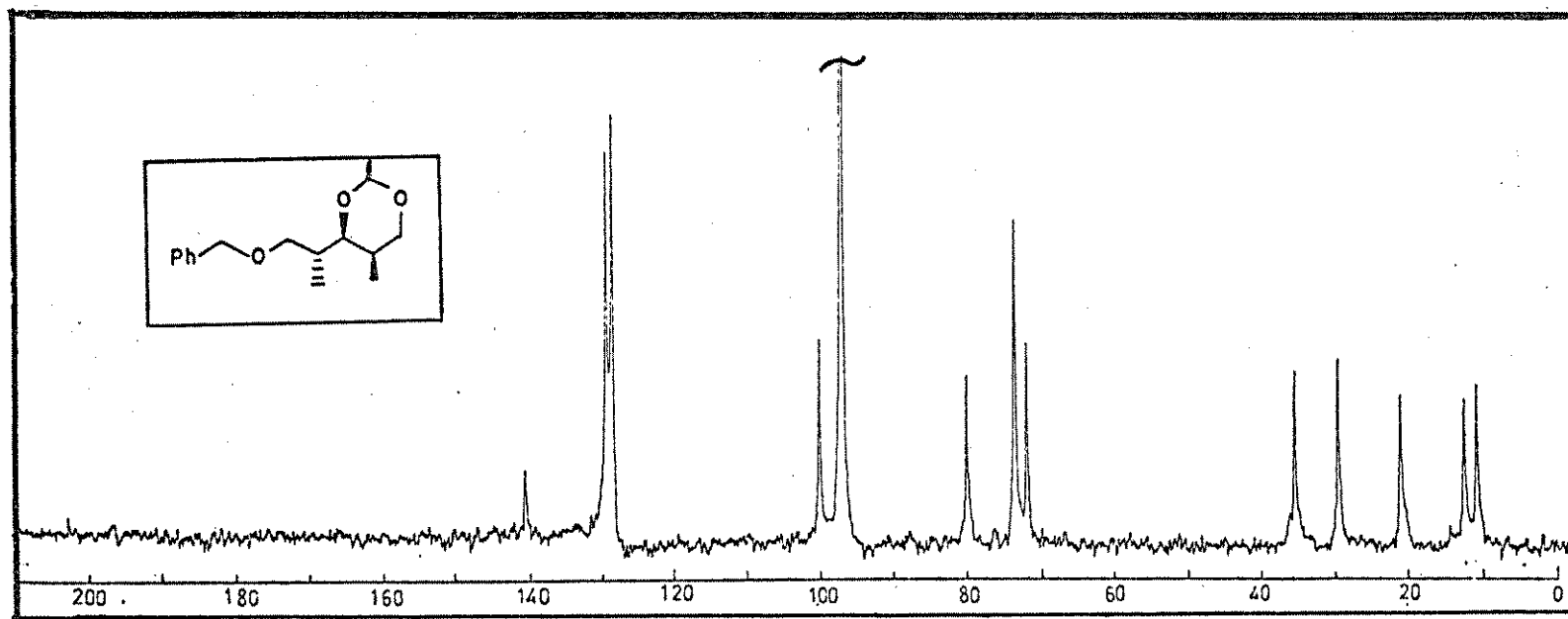
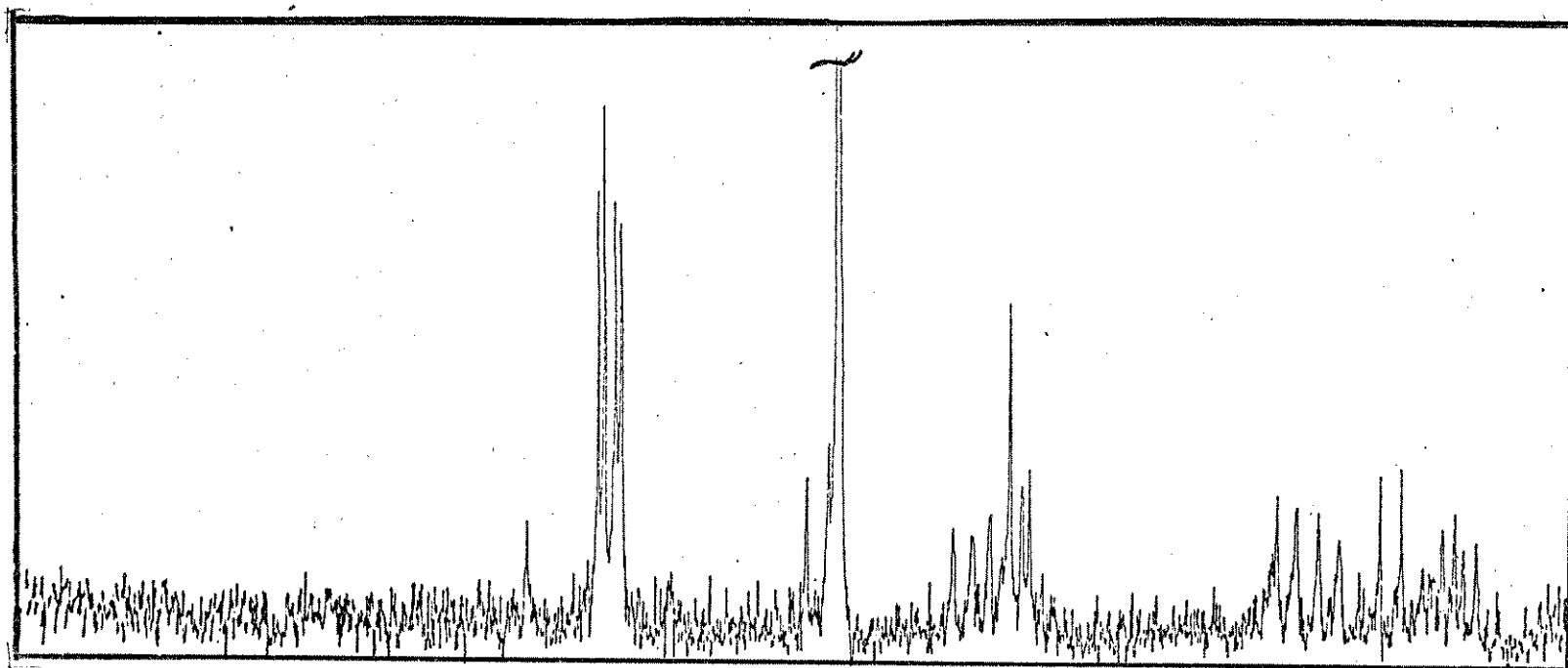
E-63 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 106



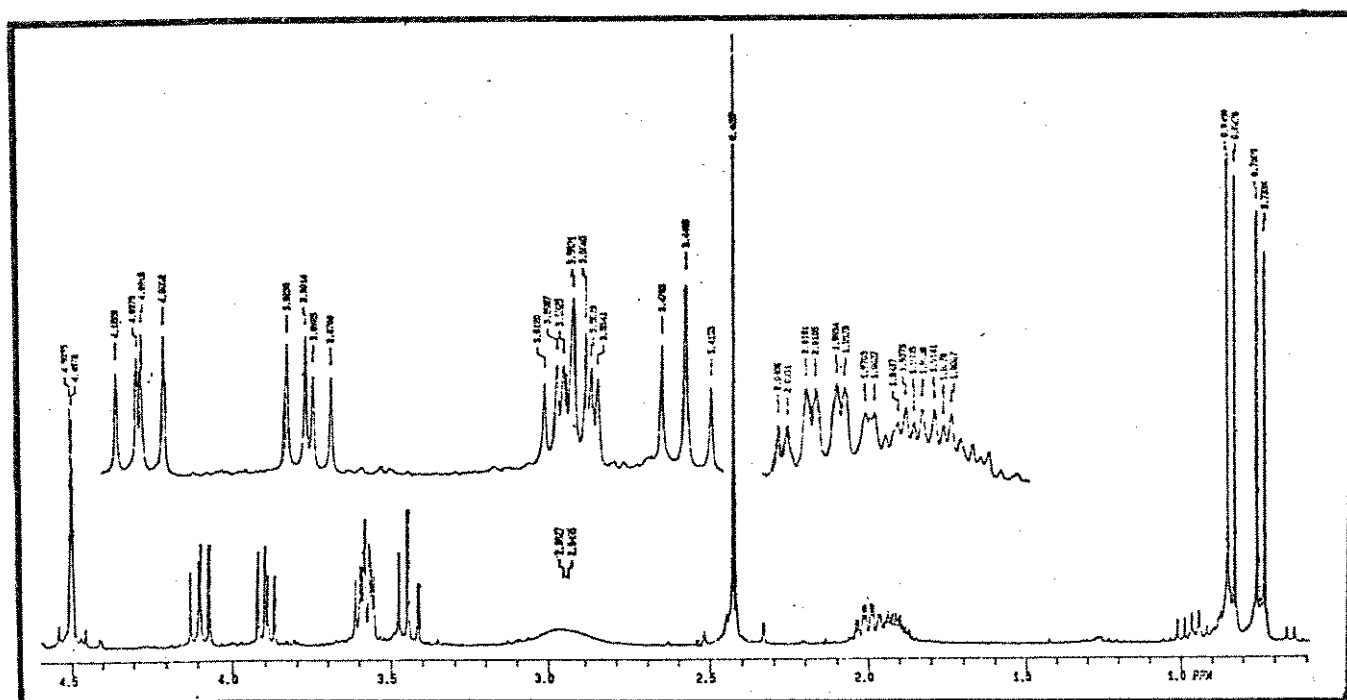
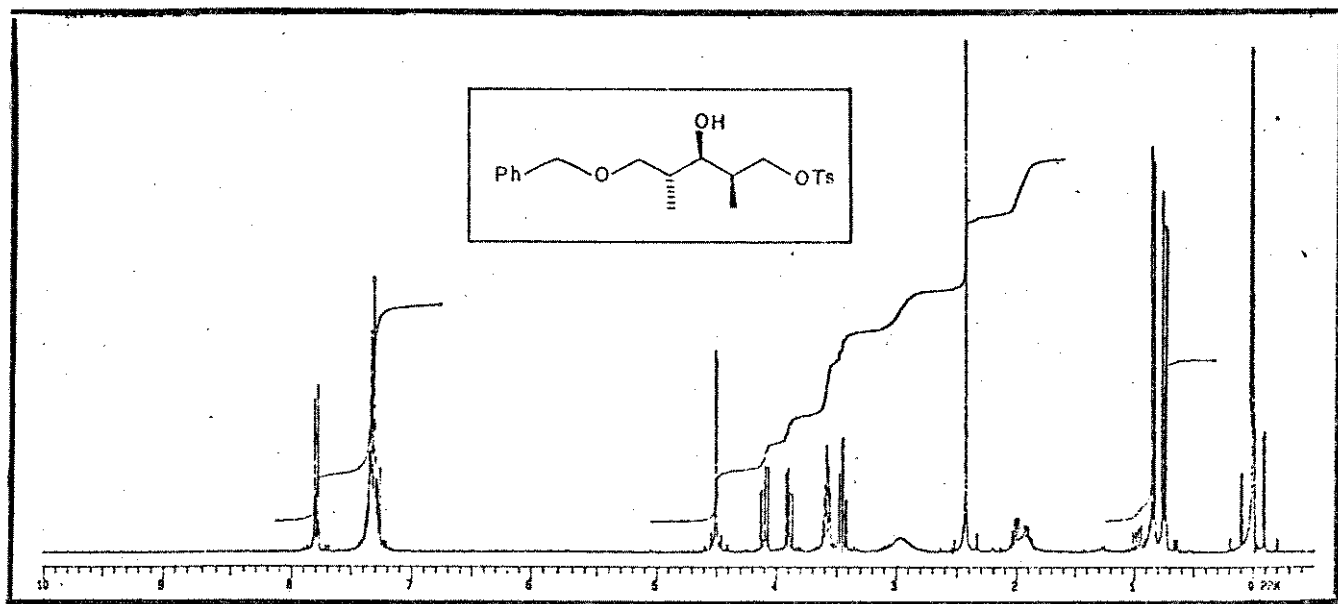
E-64 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 107



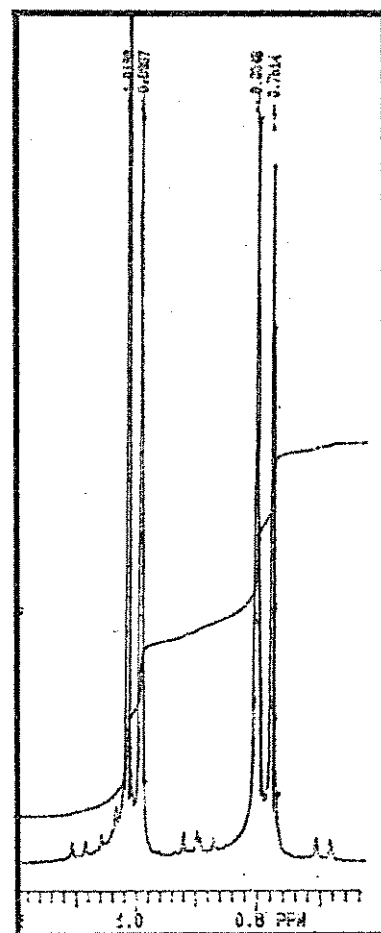
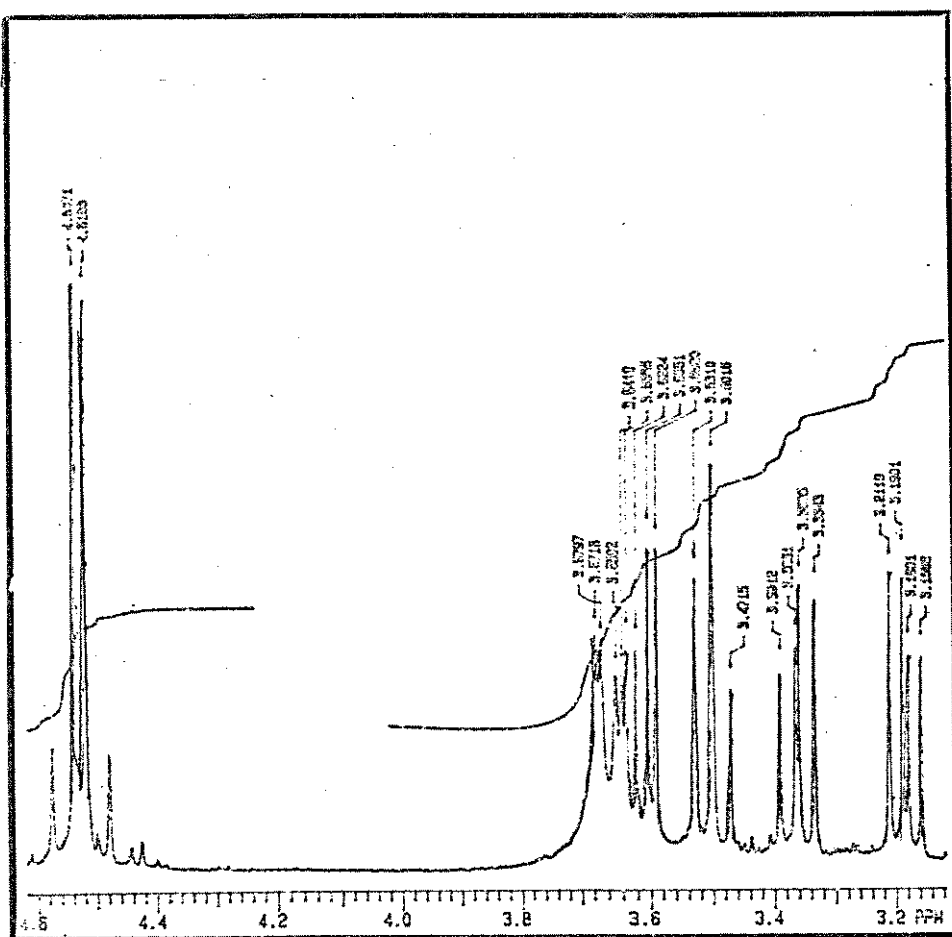
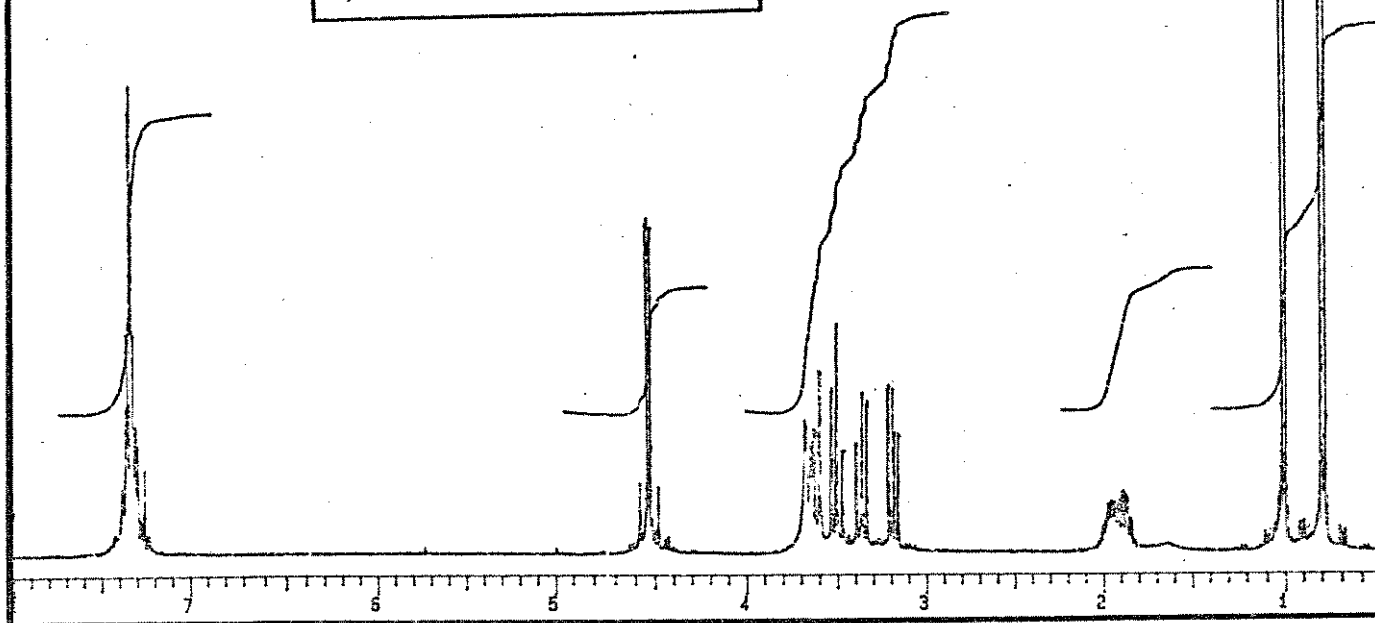
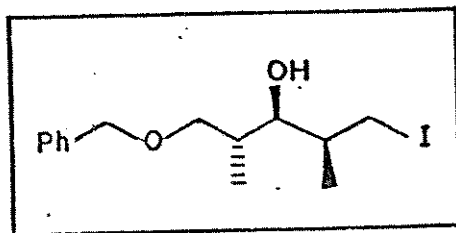
E-65 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 108



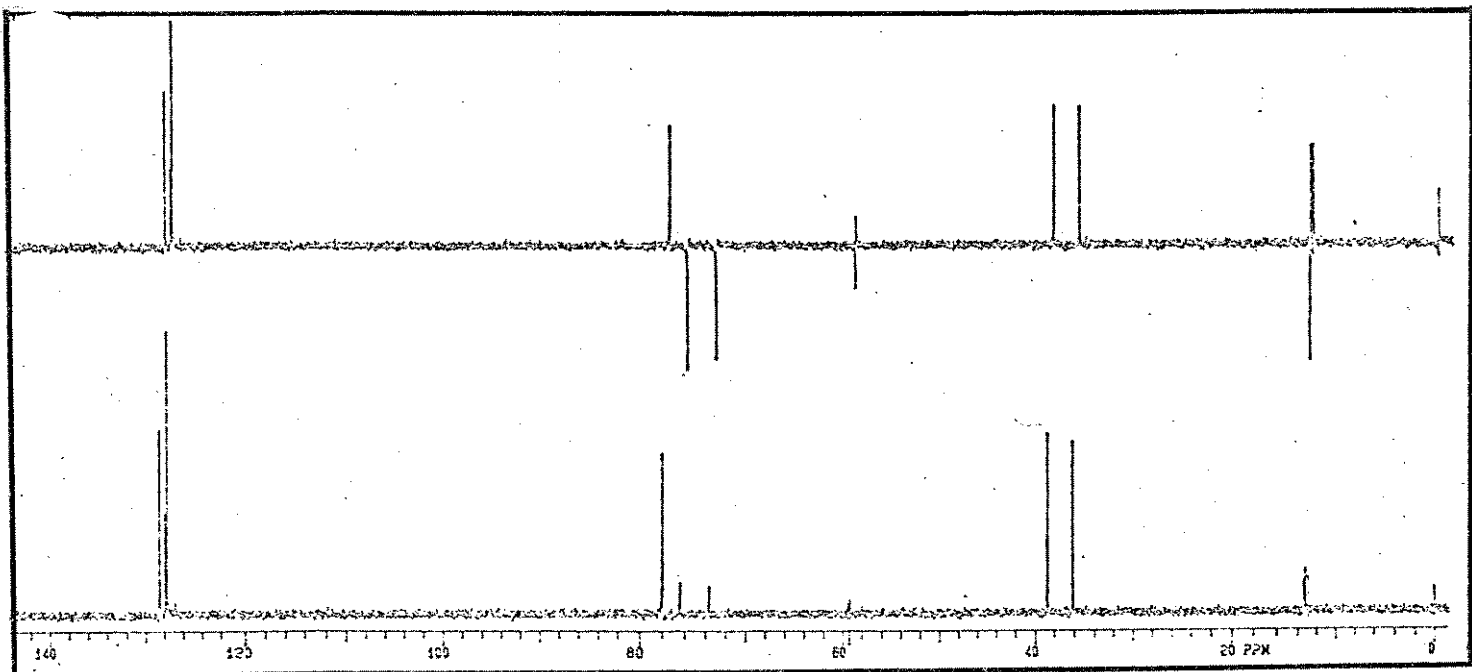
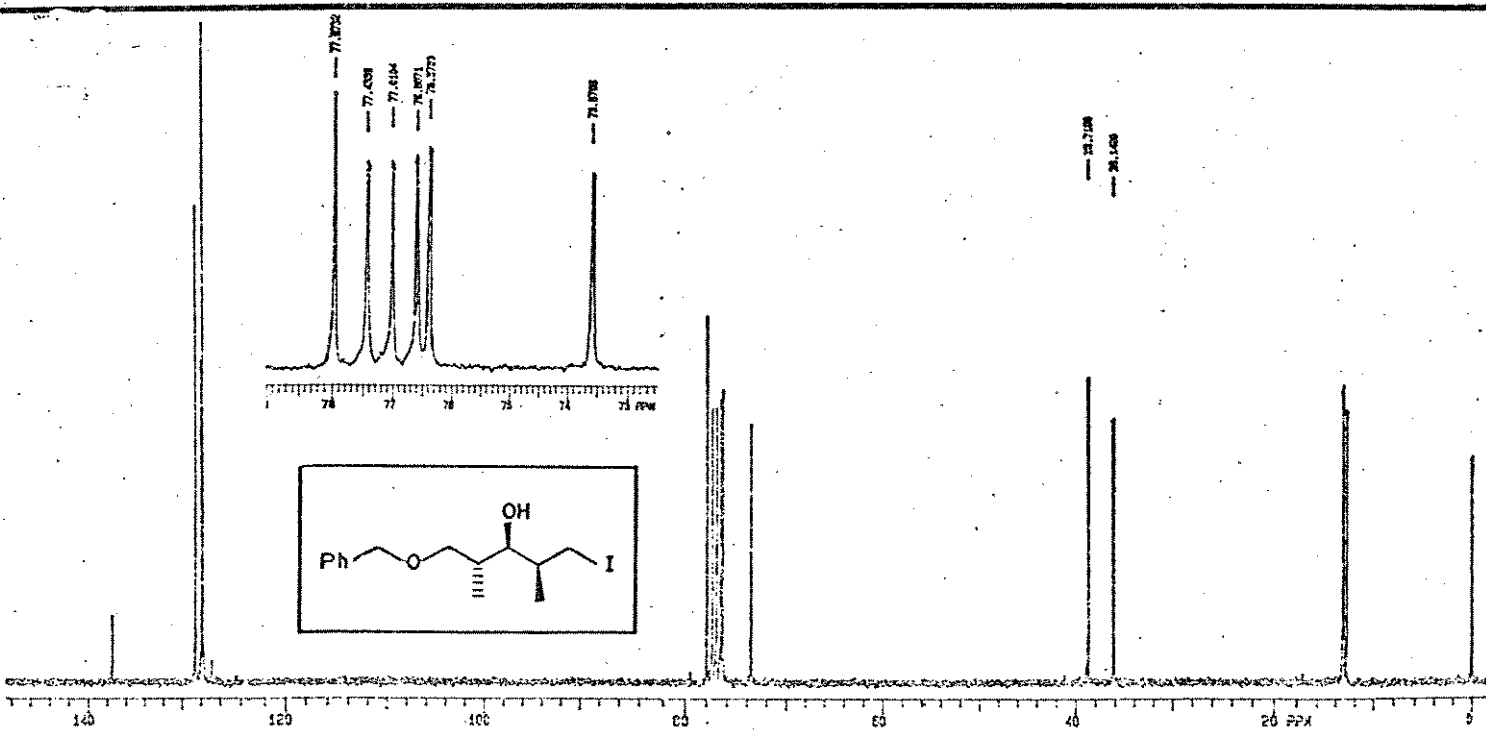
E-66 ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CCl_4) - composto 108



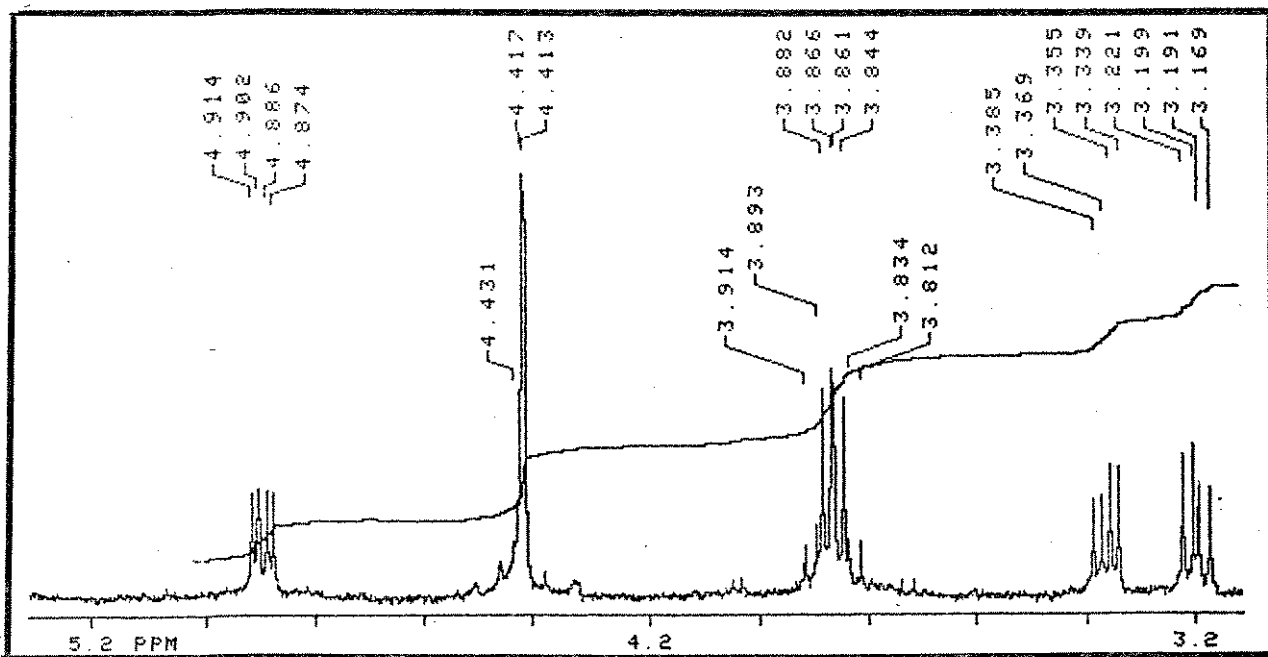
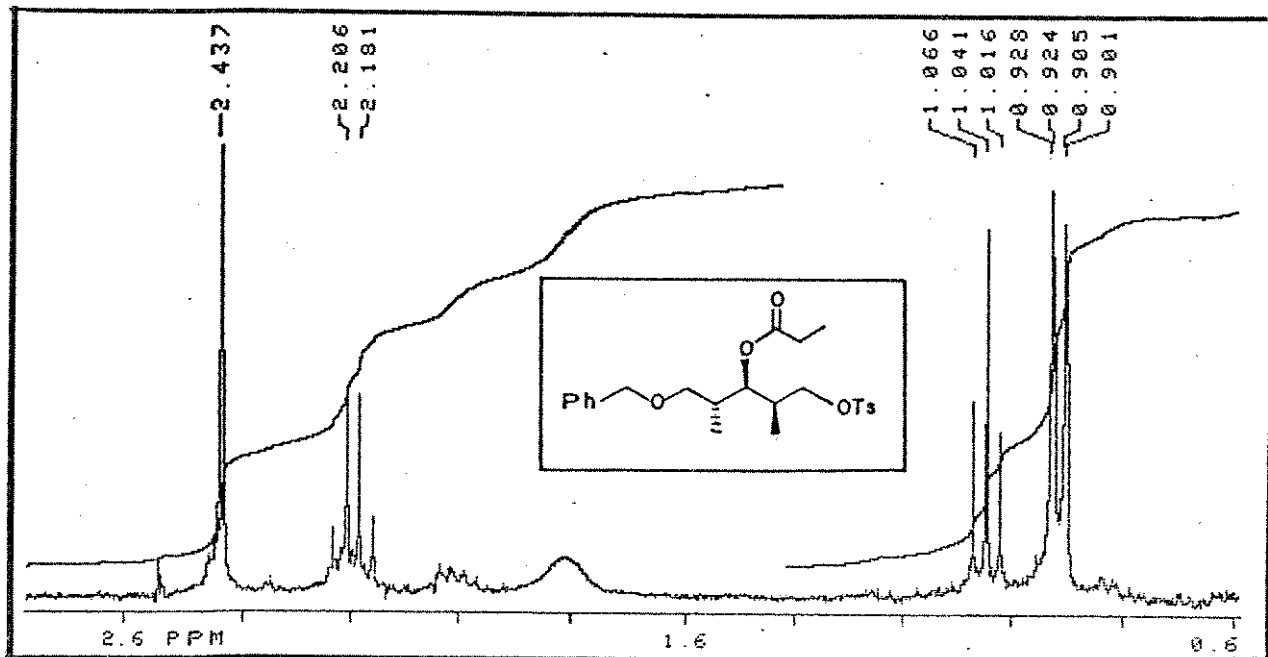
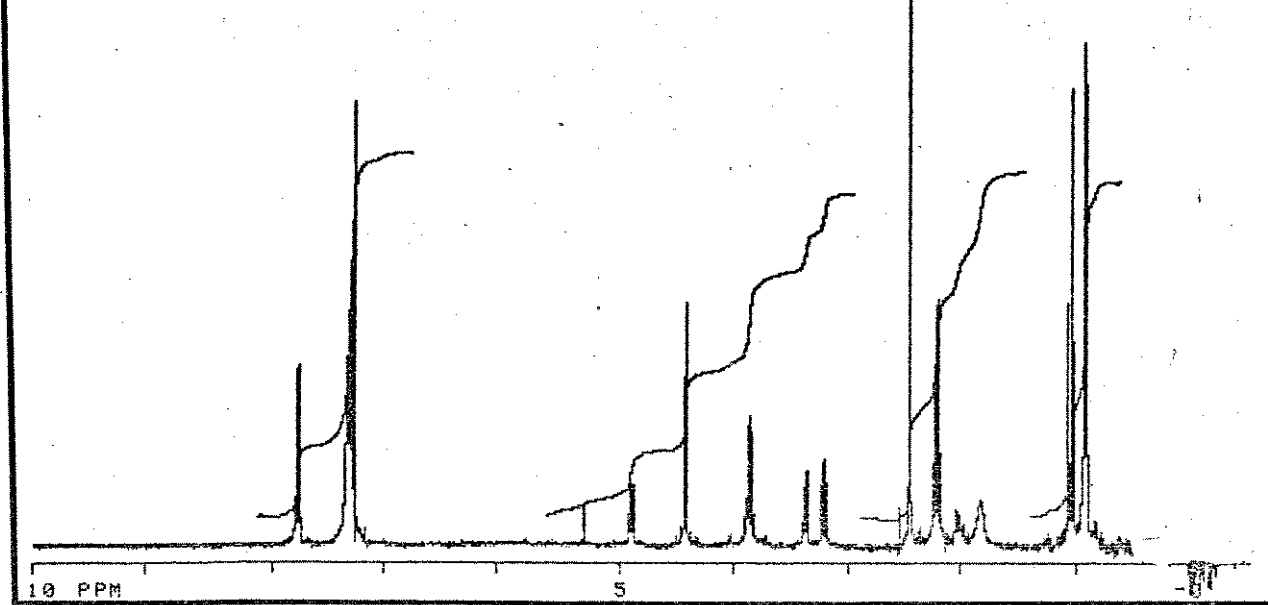
E-67 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 110



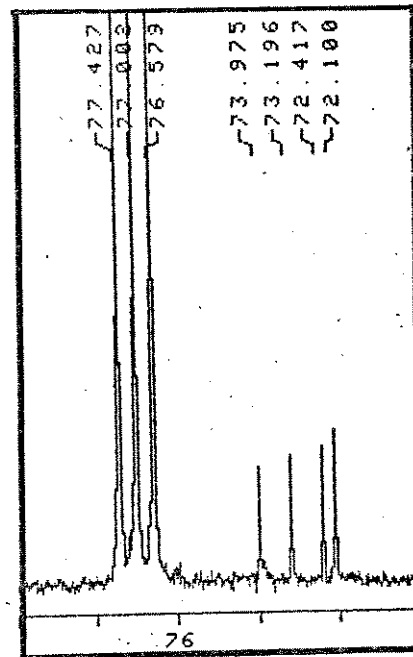
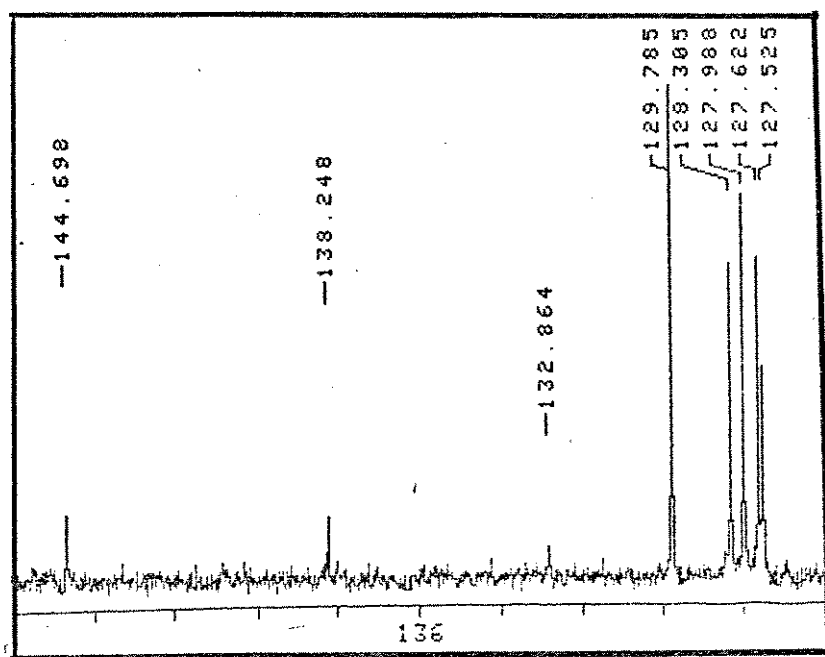
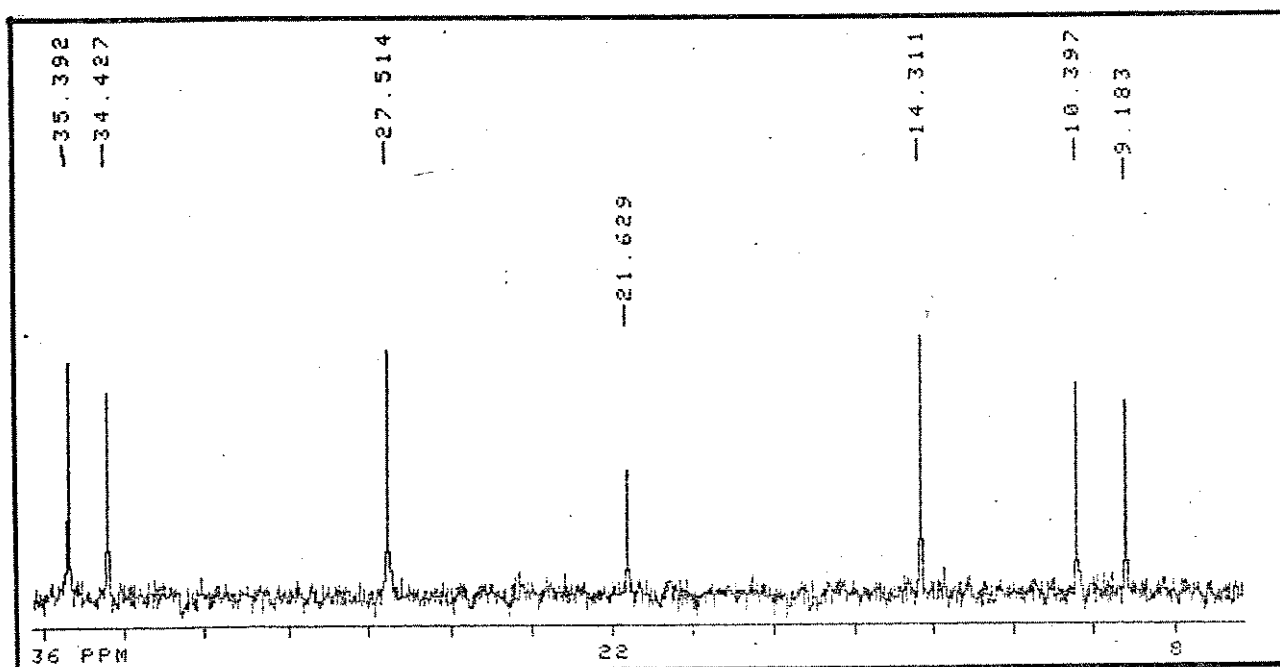
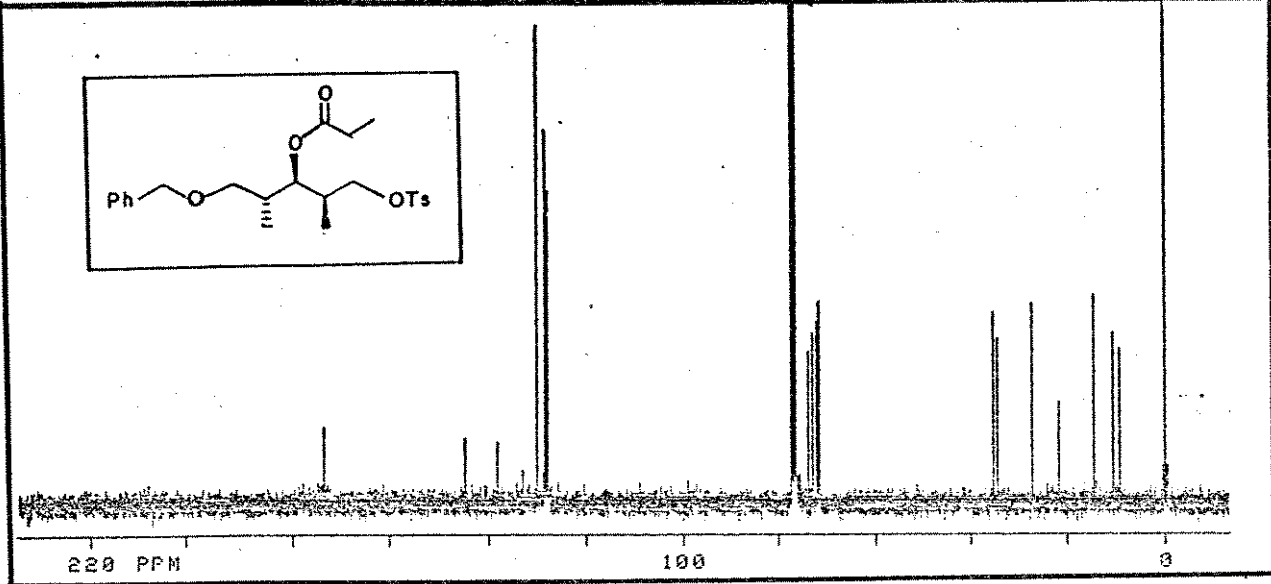
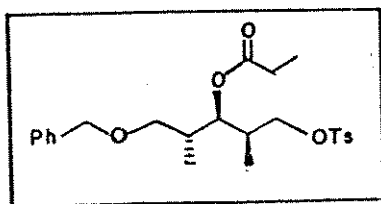
E-69 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 111

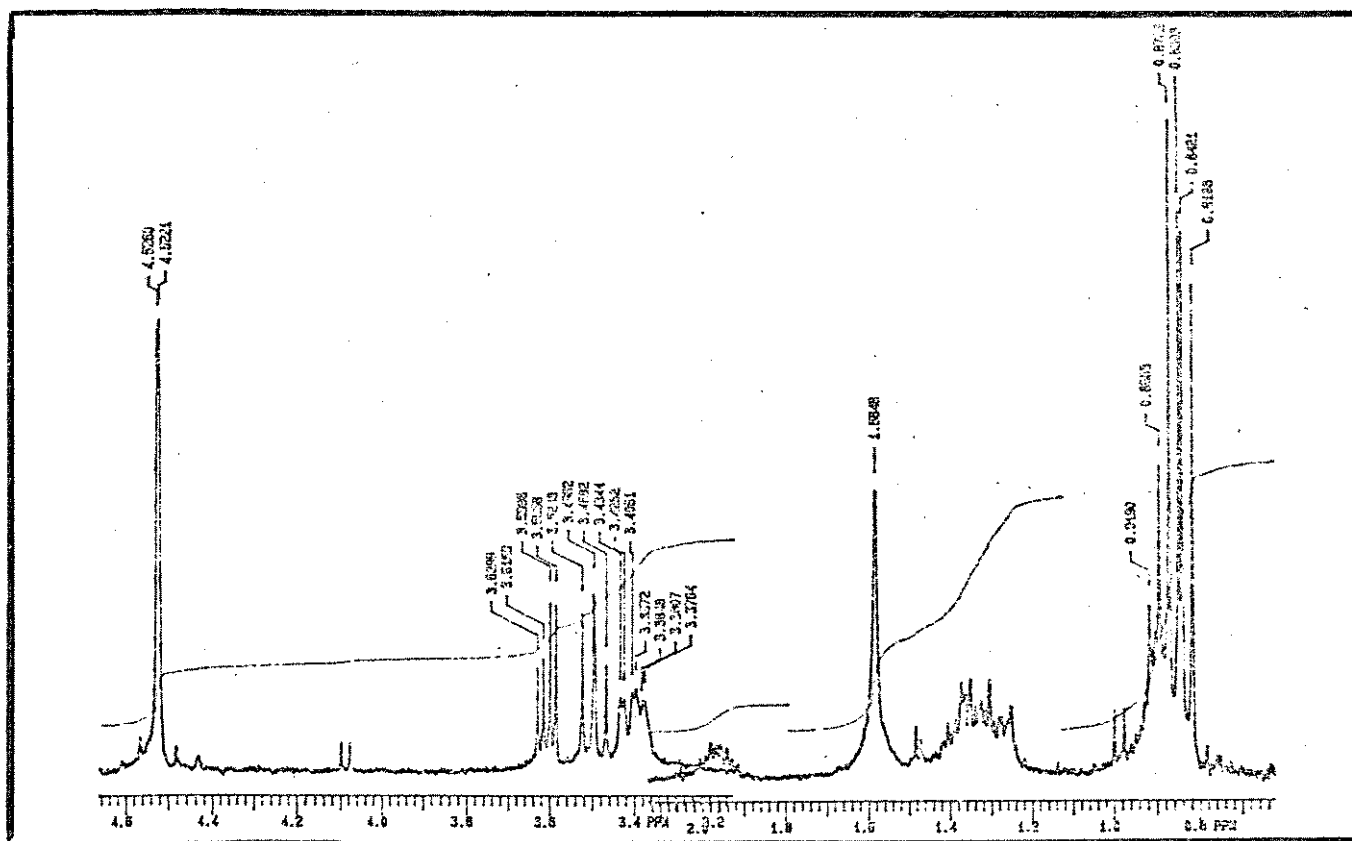
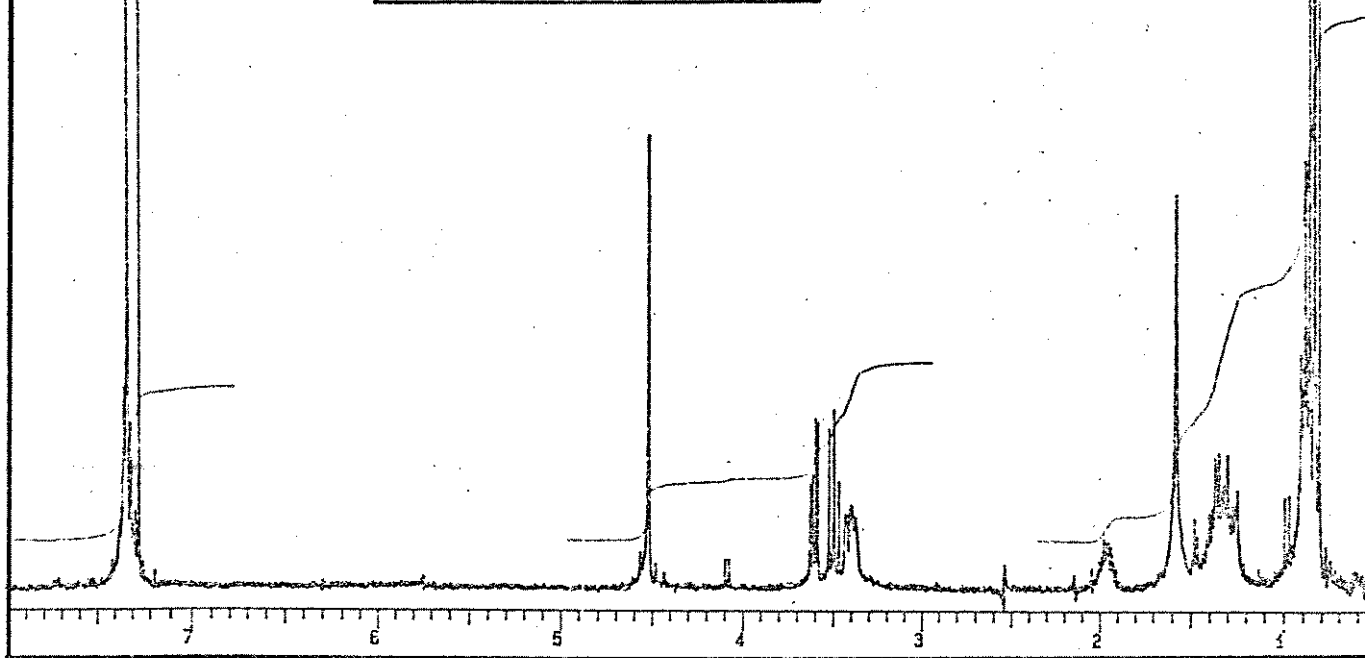
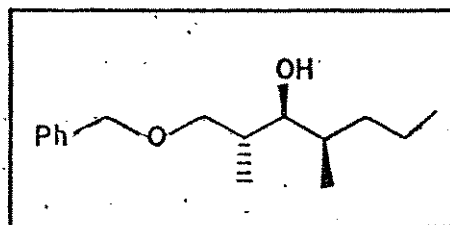


E-70 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 111

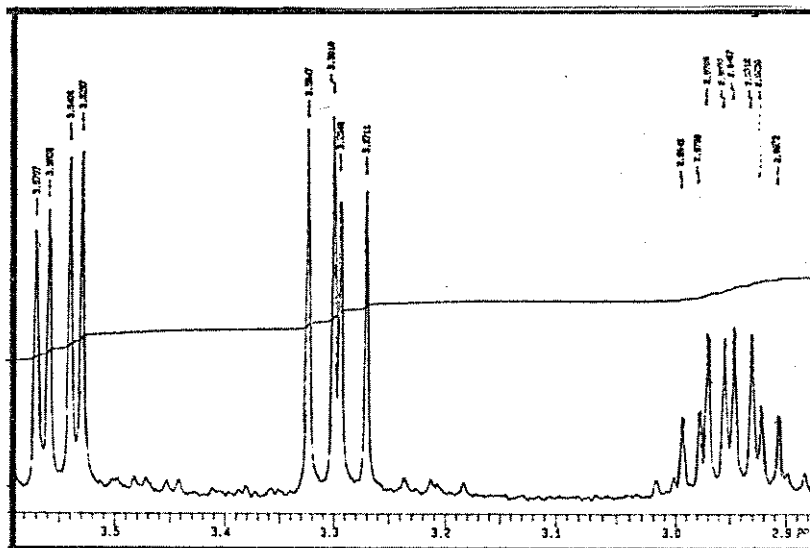
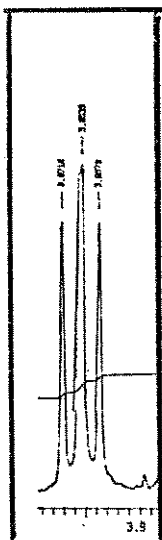
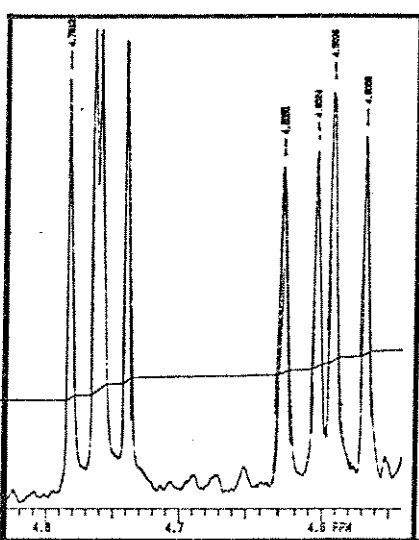
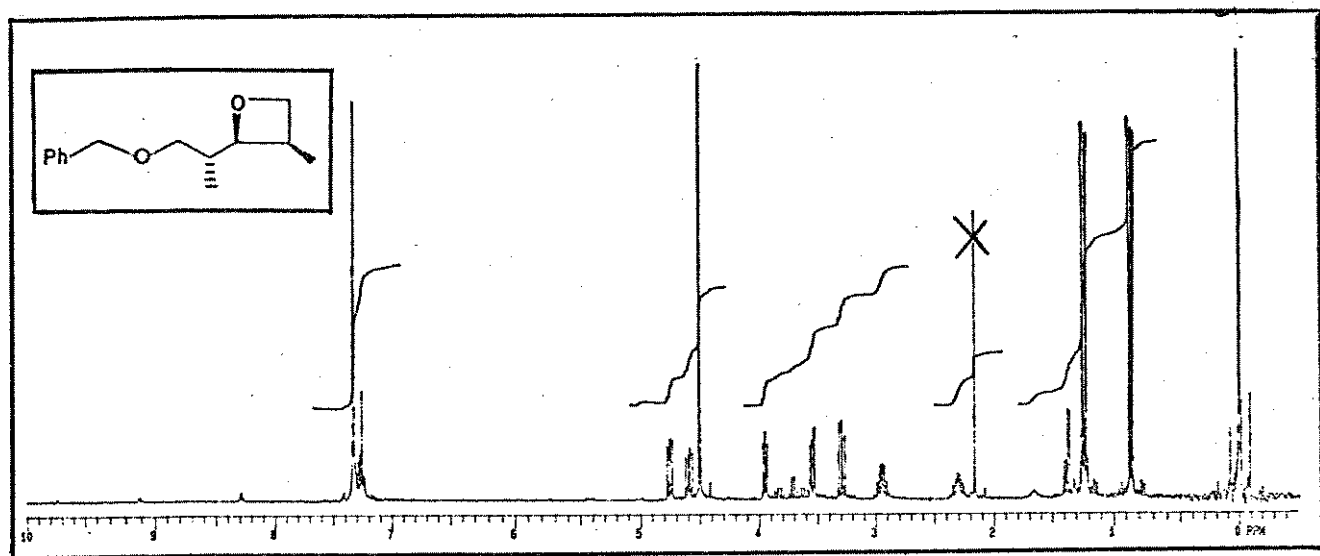


E-71 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 112

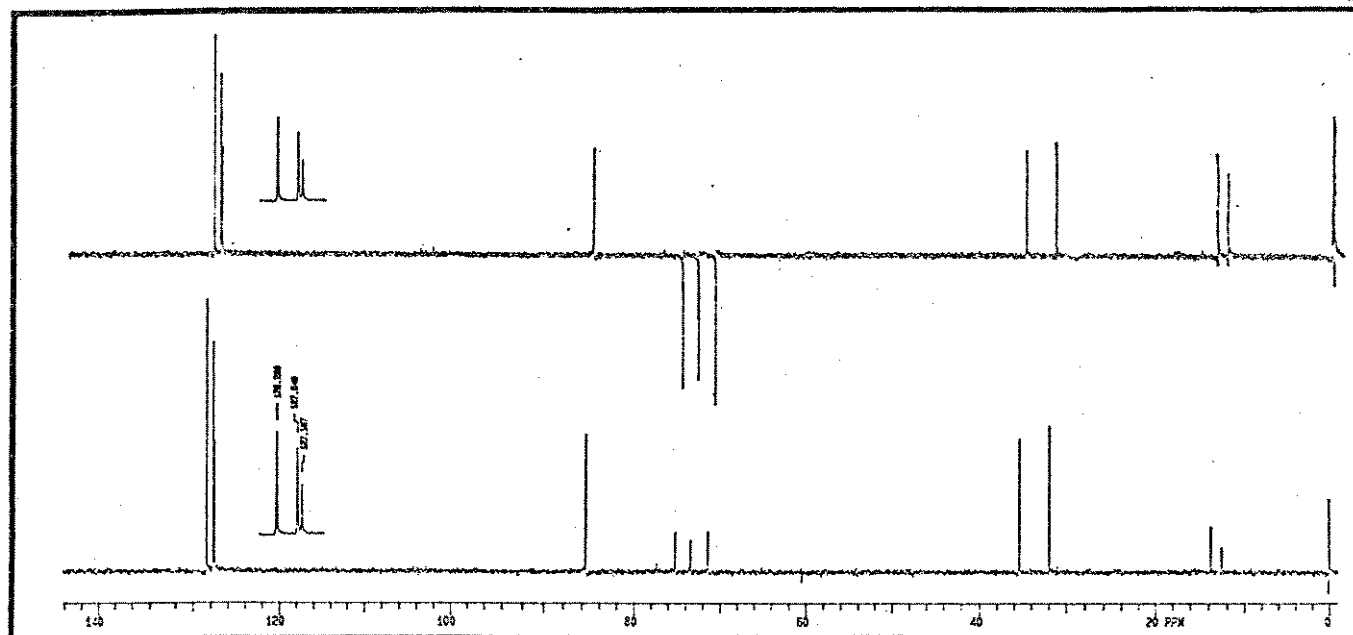
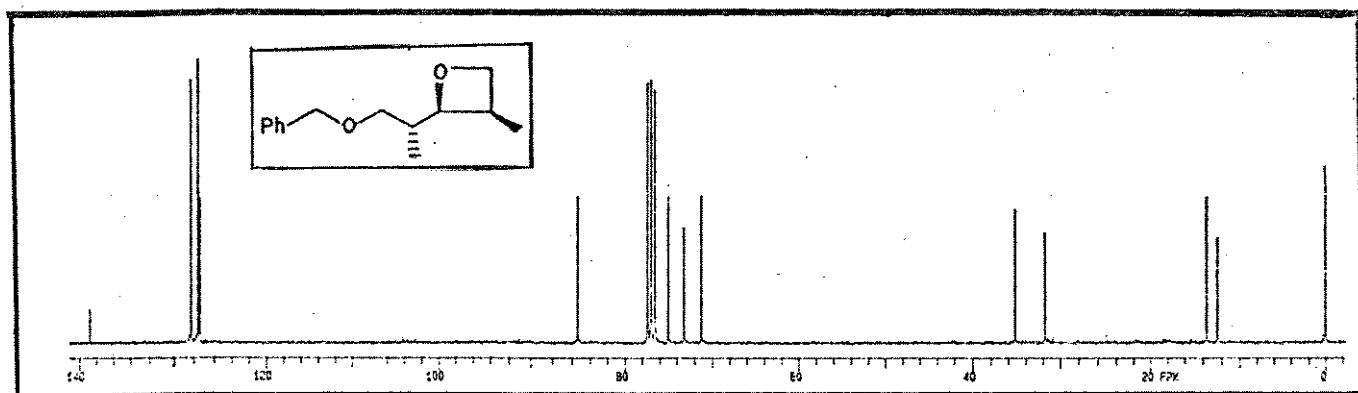




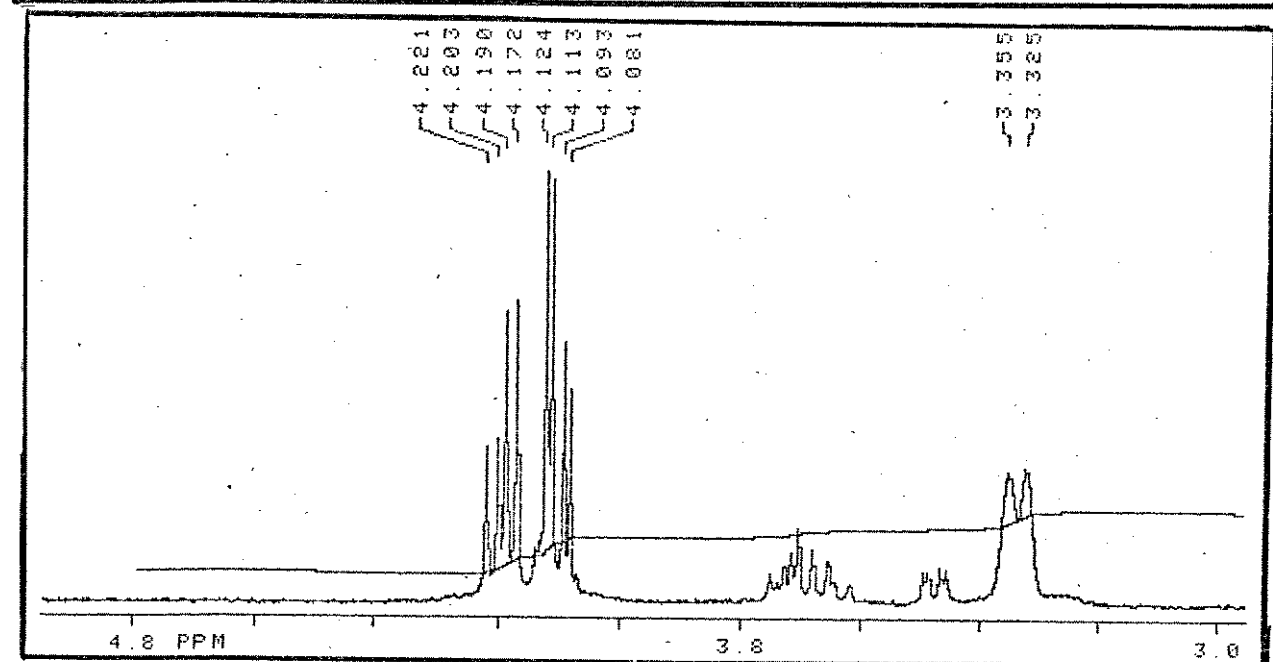
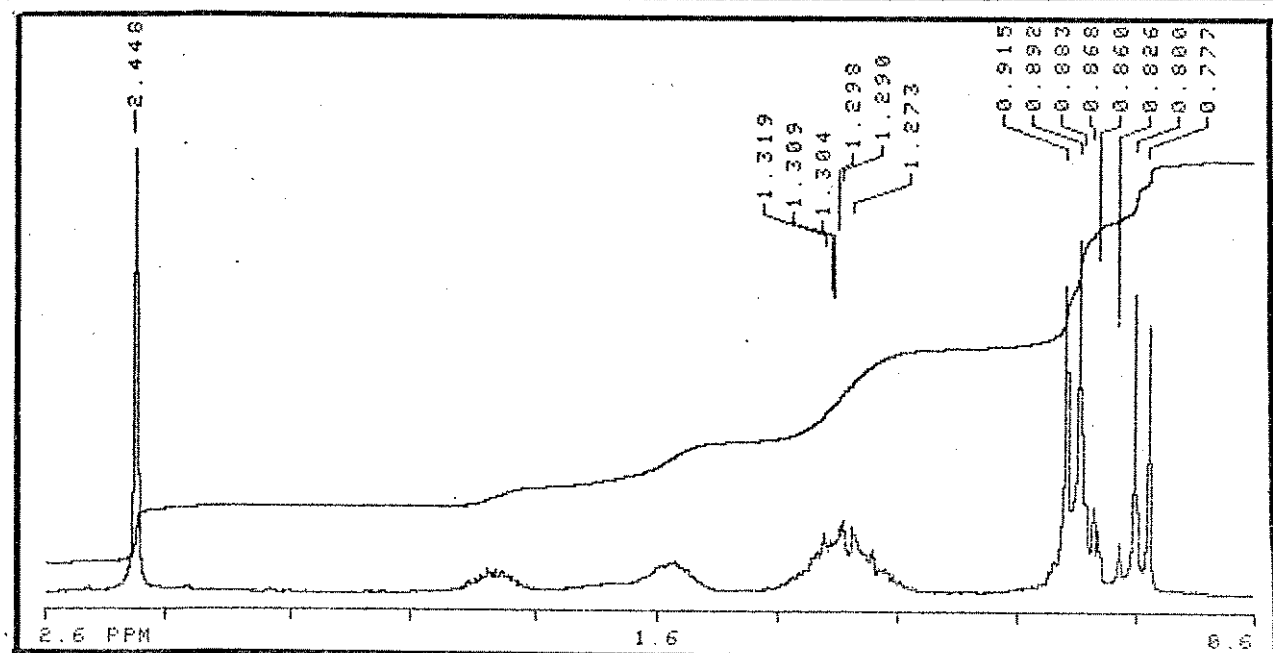
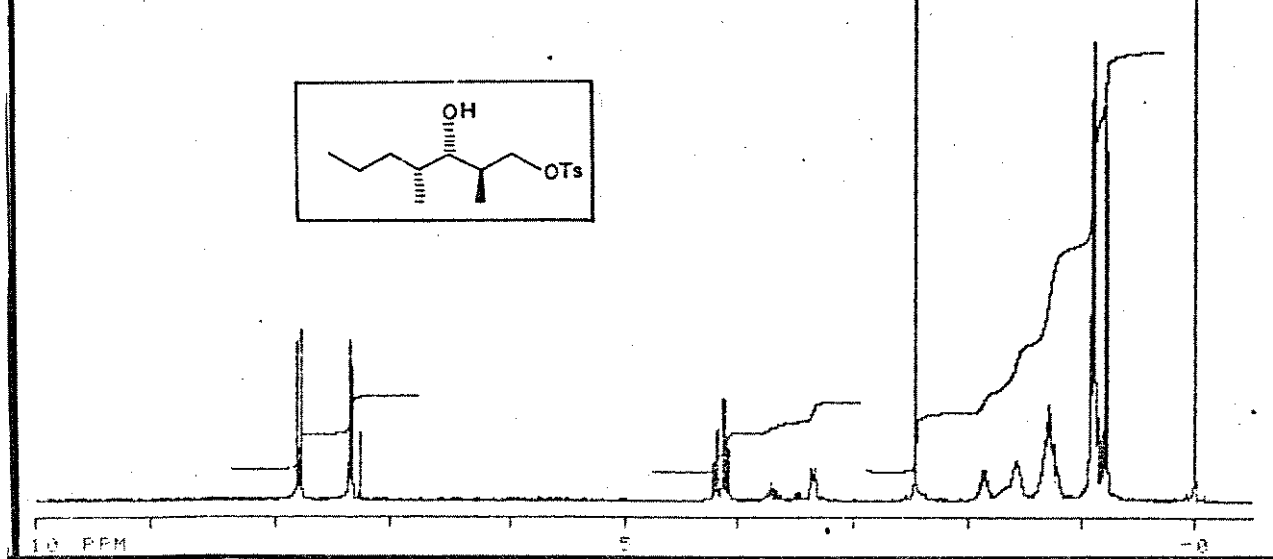
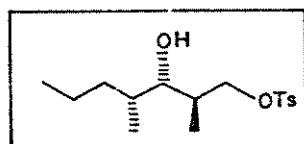
E-73 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 113



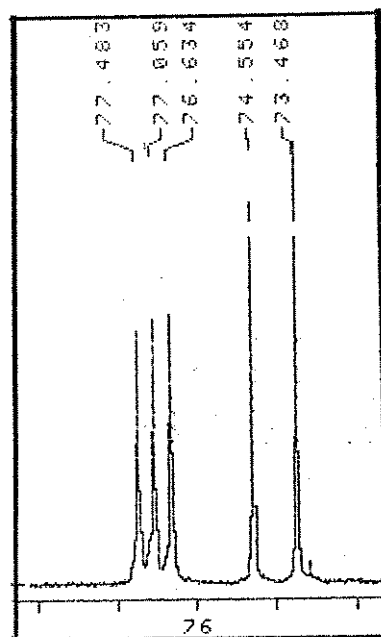
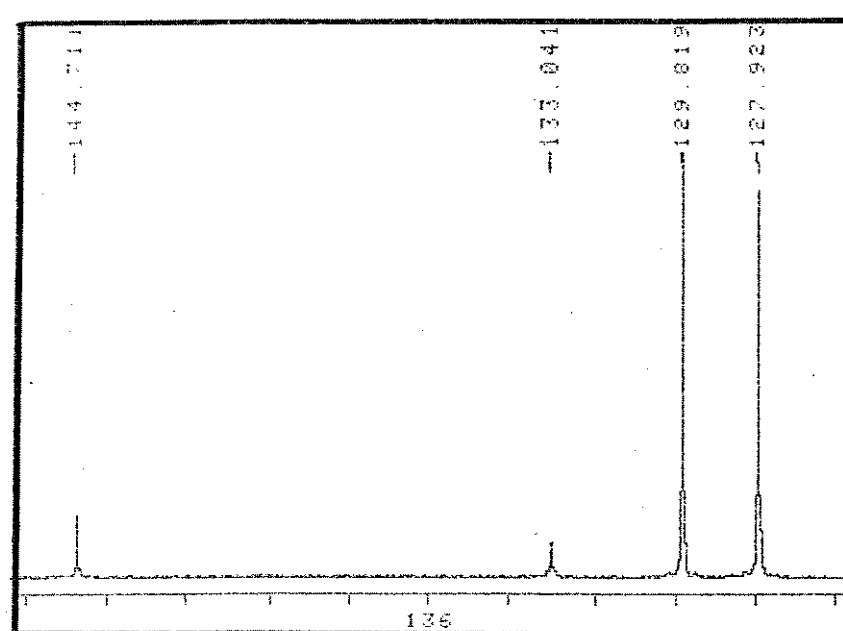
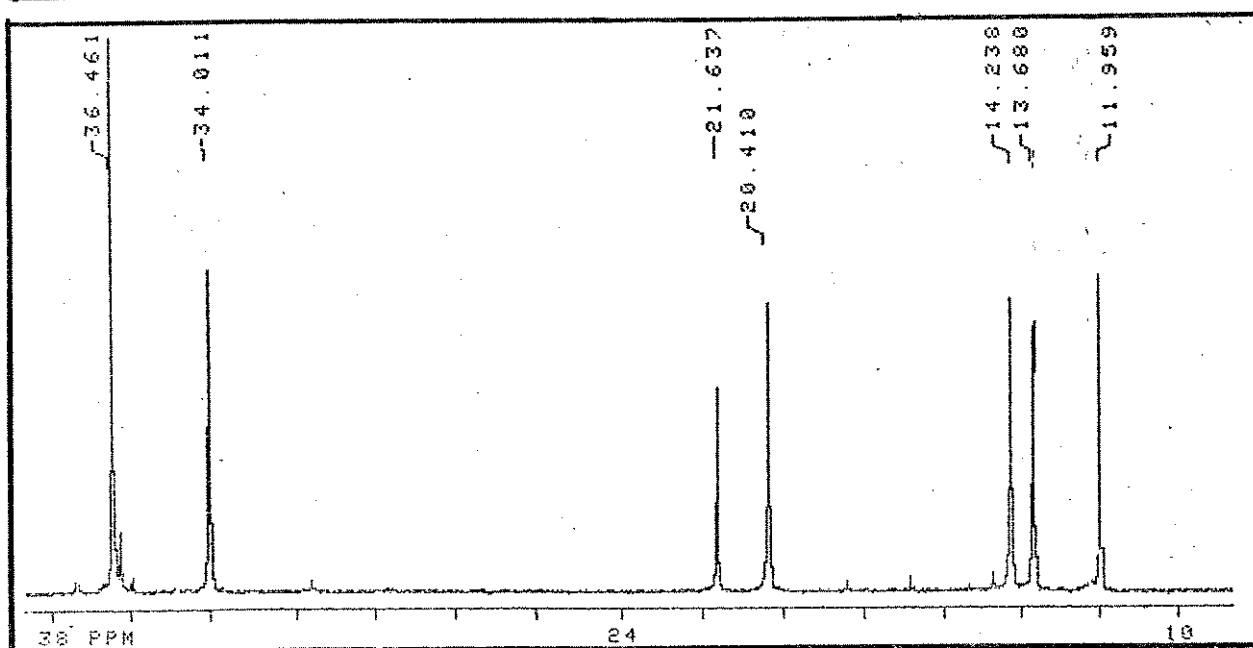
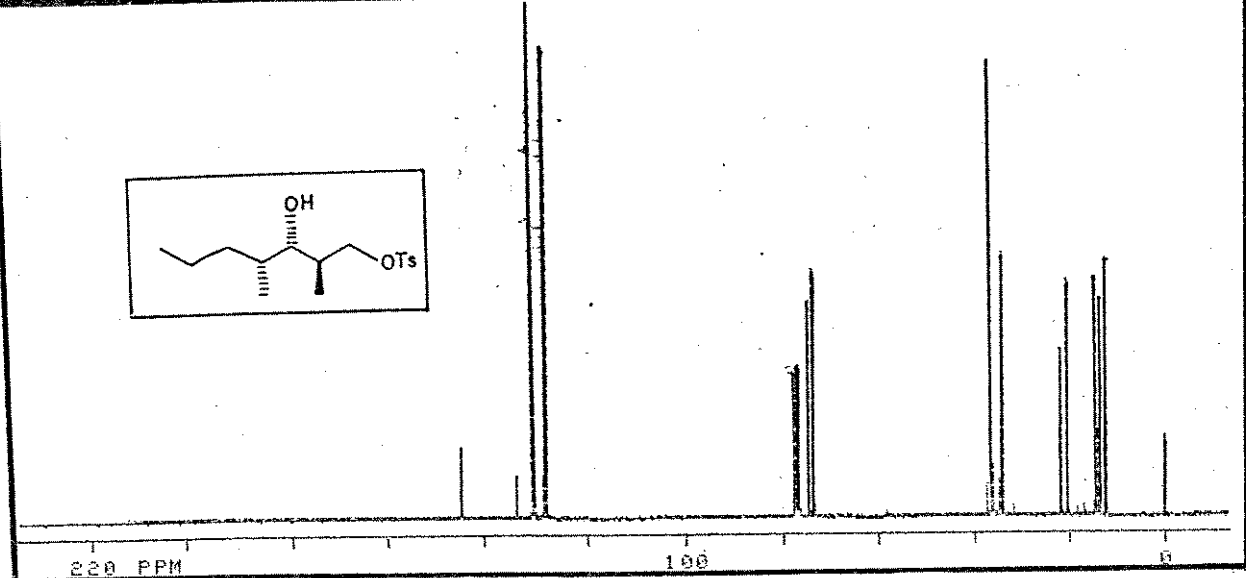
E-75 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) - composto 114

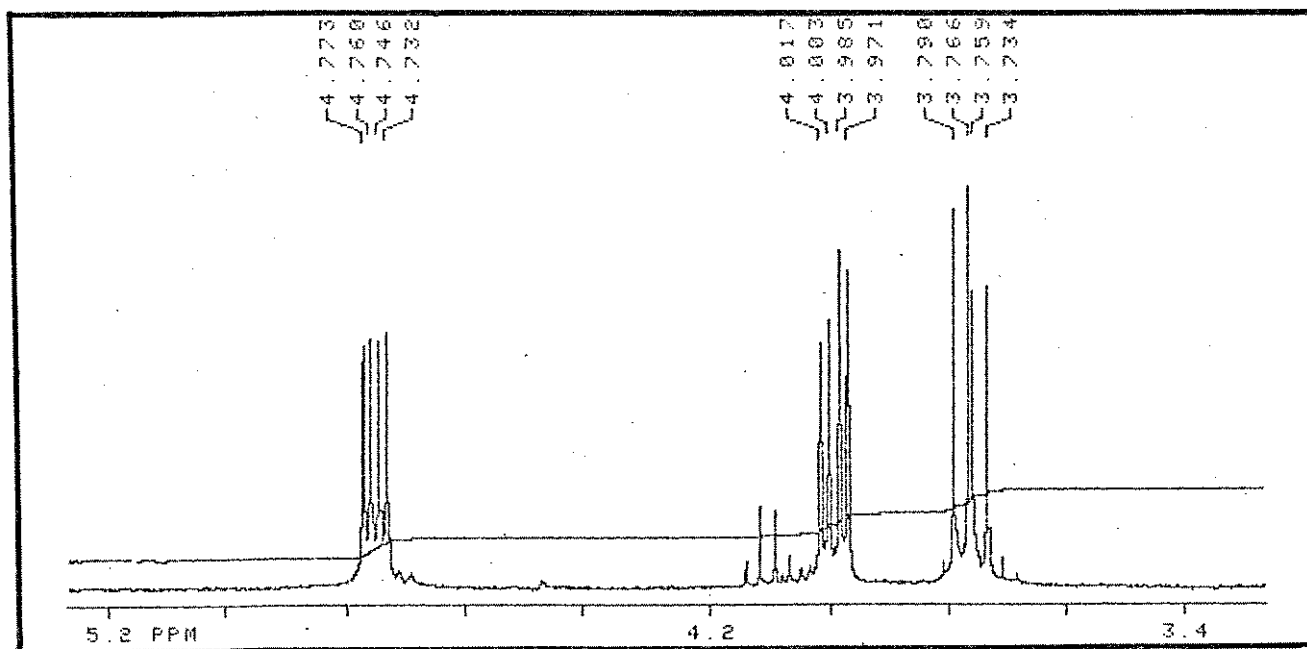
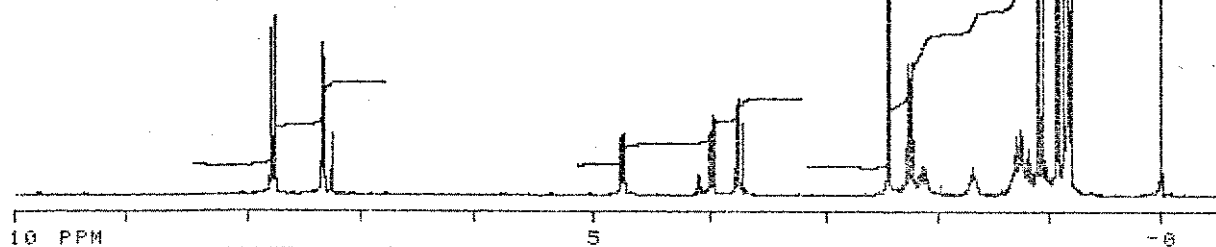


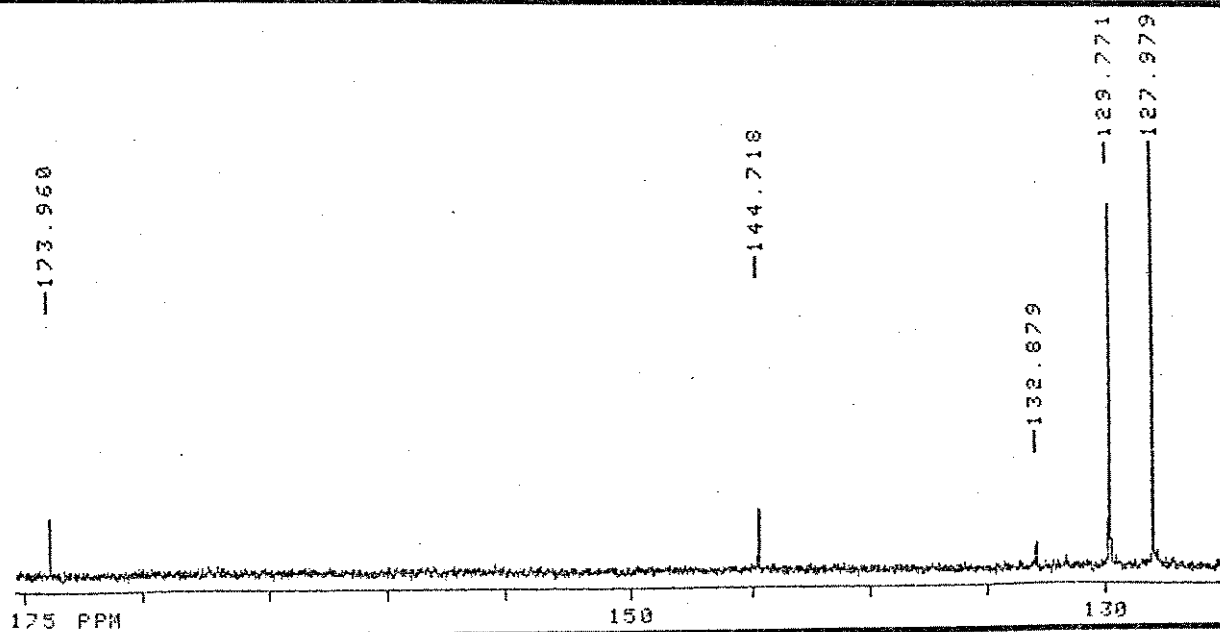
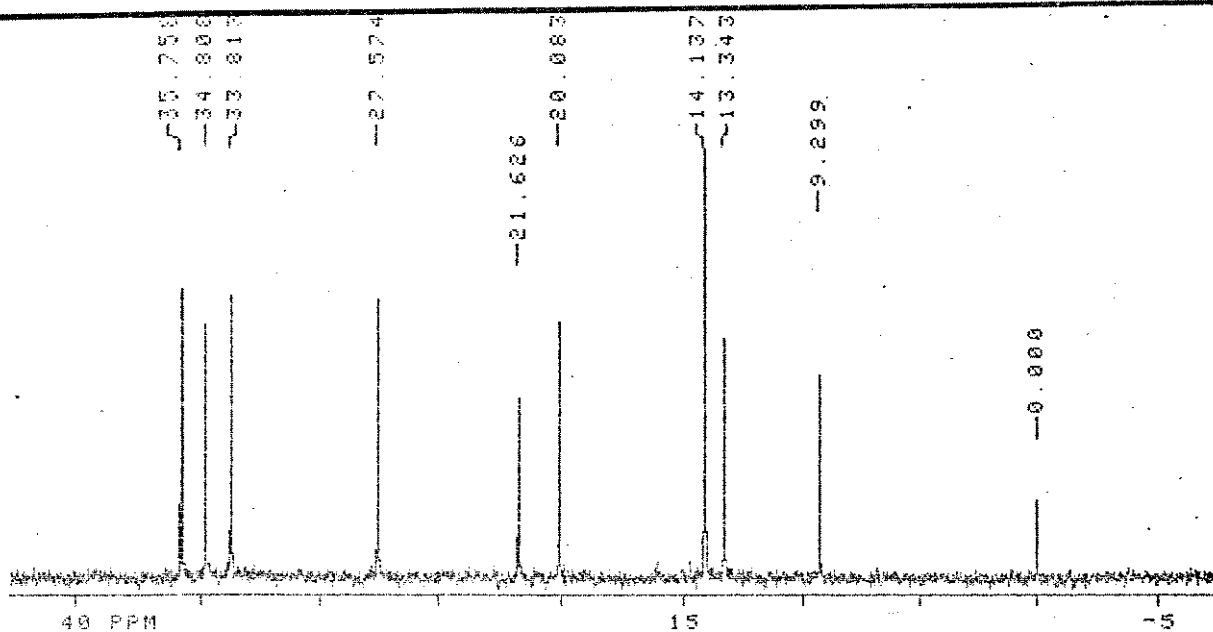
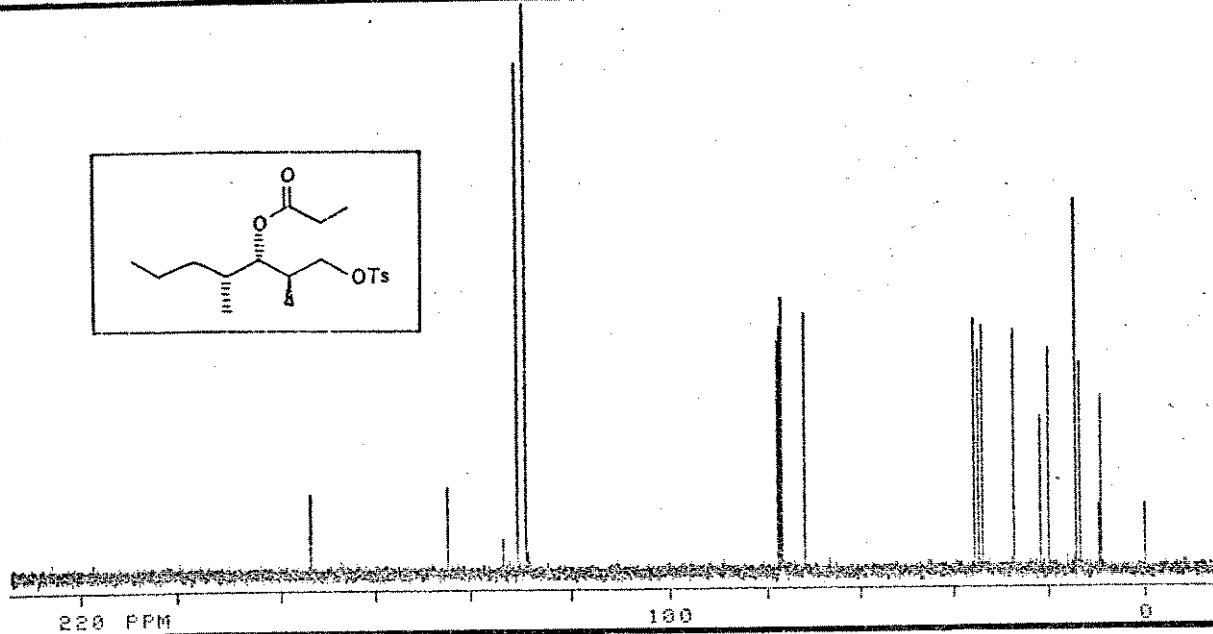
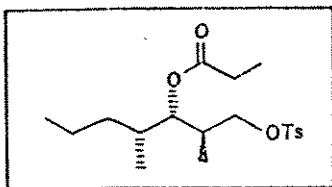
E-76 ^{13}C -RMN (75.46 MHz, CDCl_3) - composto 114

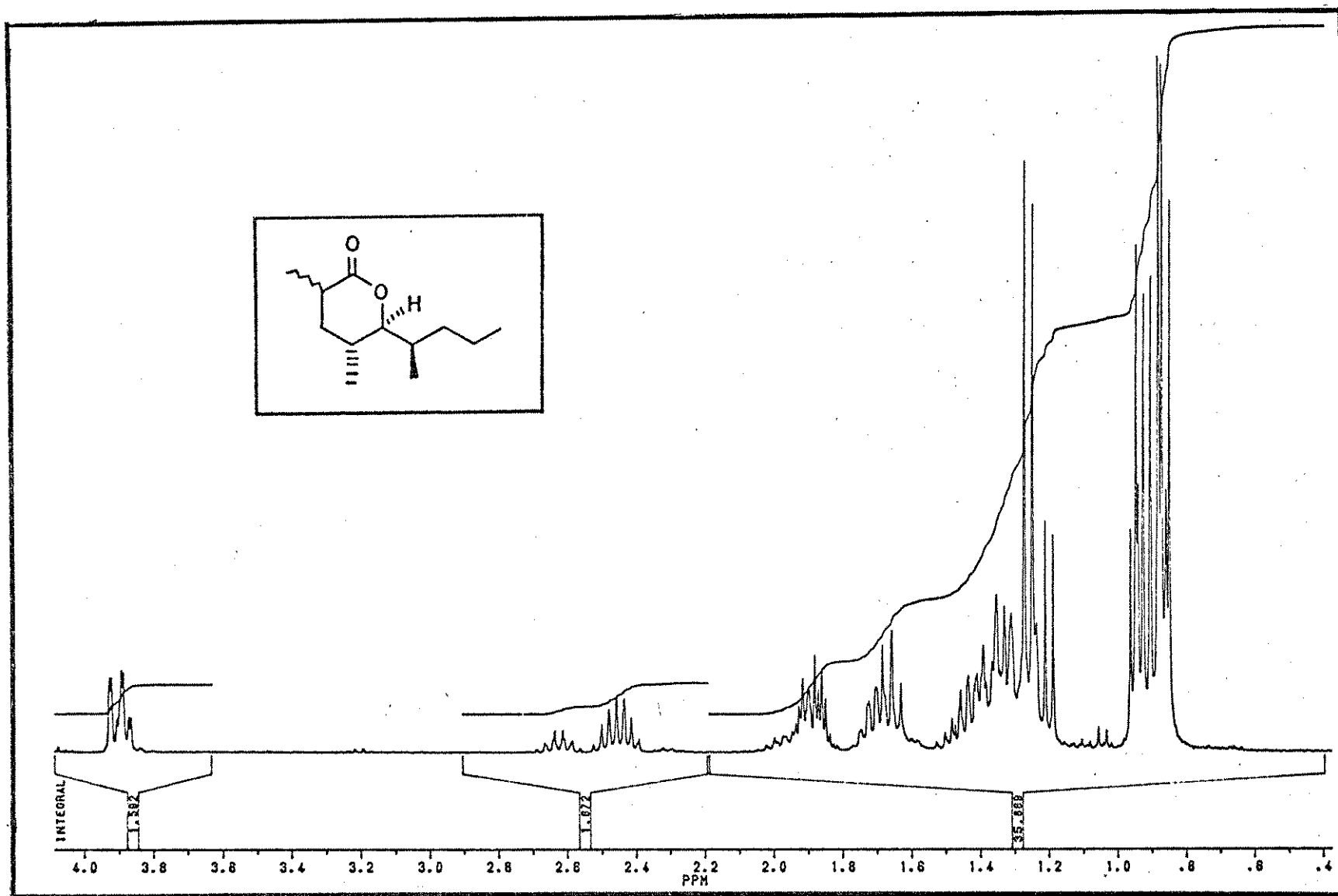


E-77 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 115

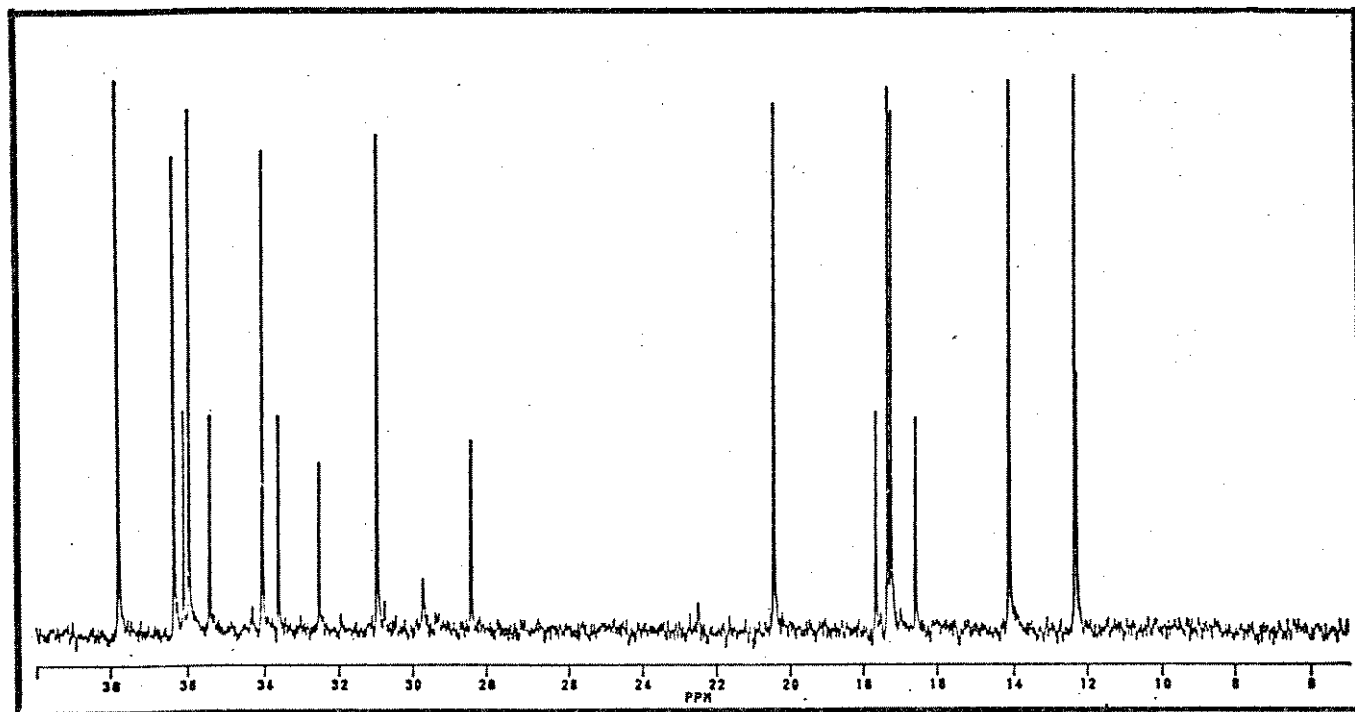
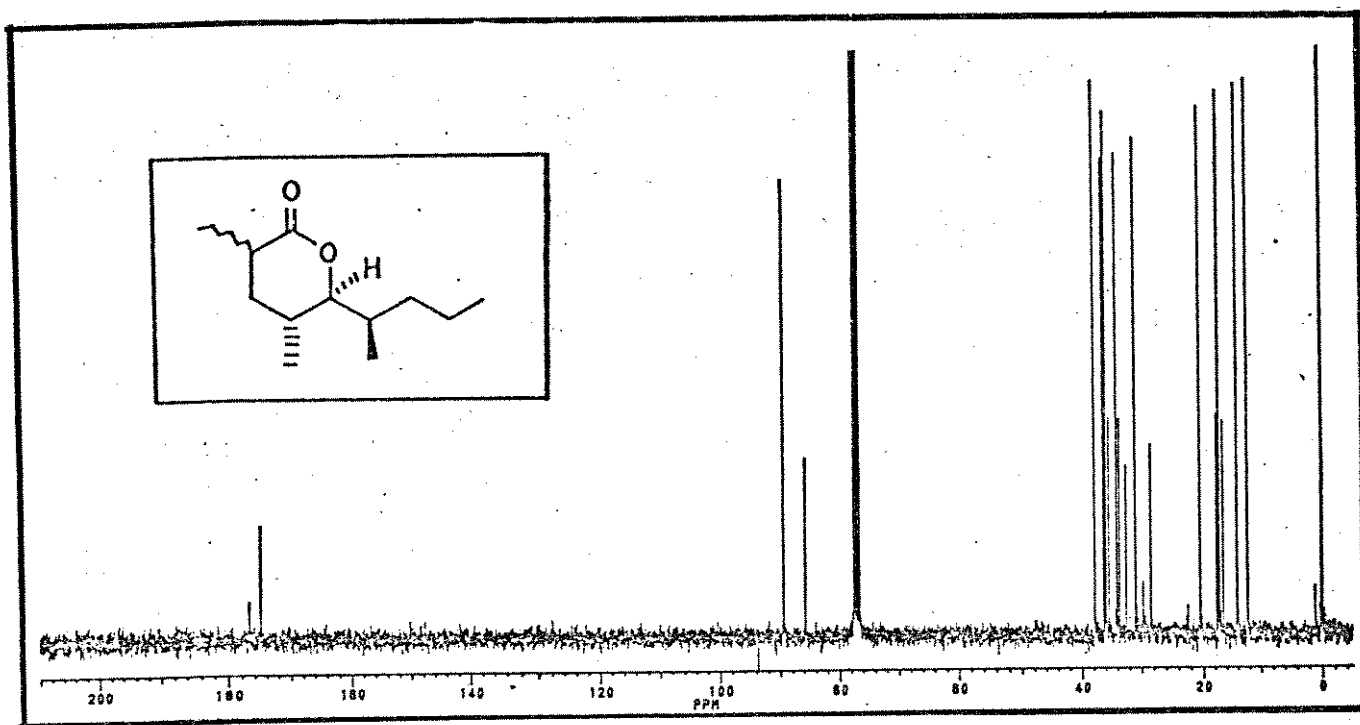




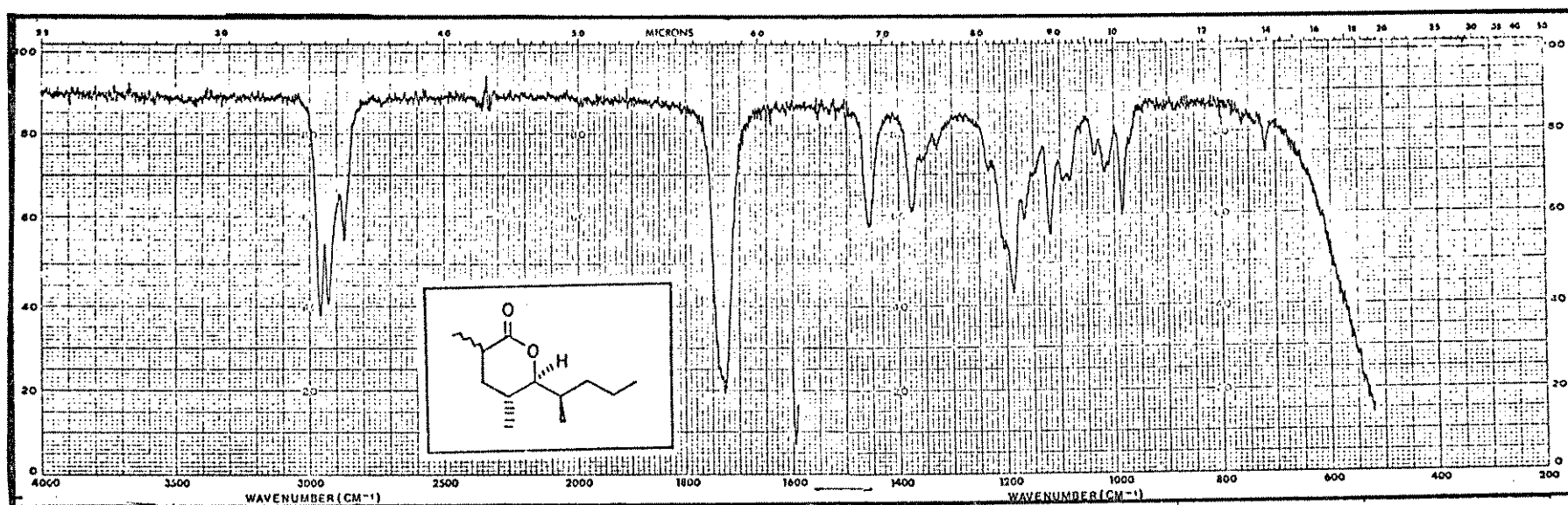




E-81 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 1

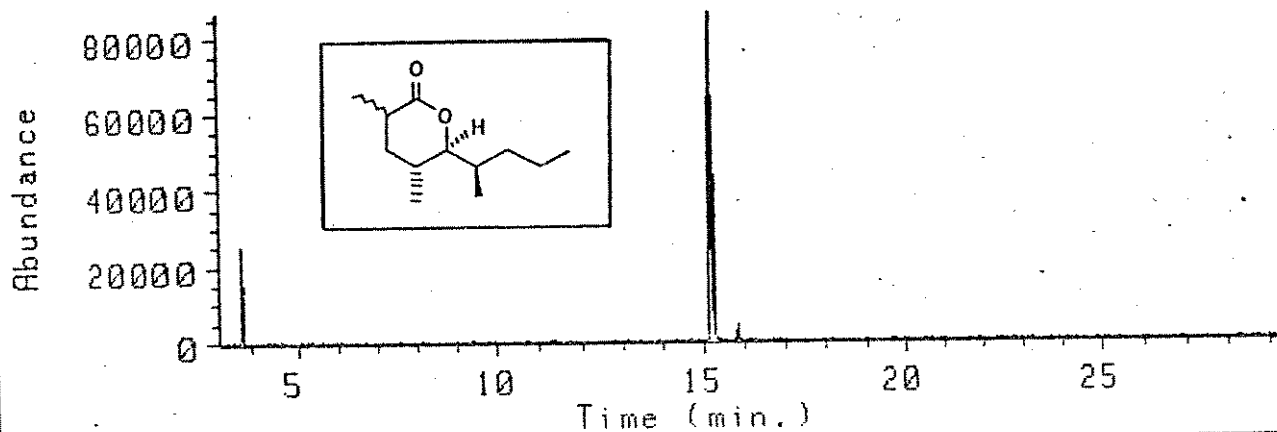


E-82 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 1

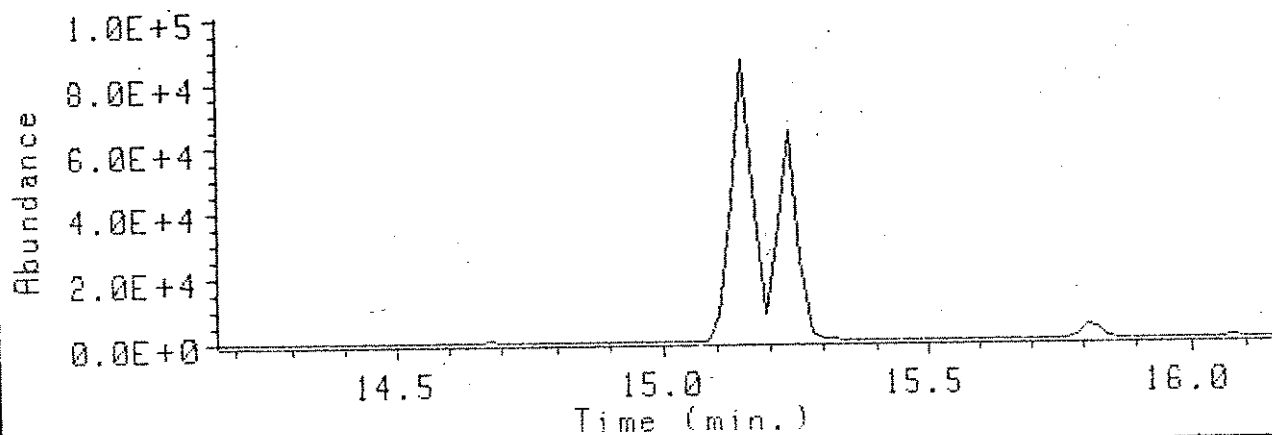


E-83 IV (filme) - composto 1'

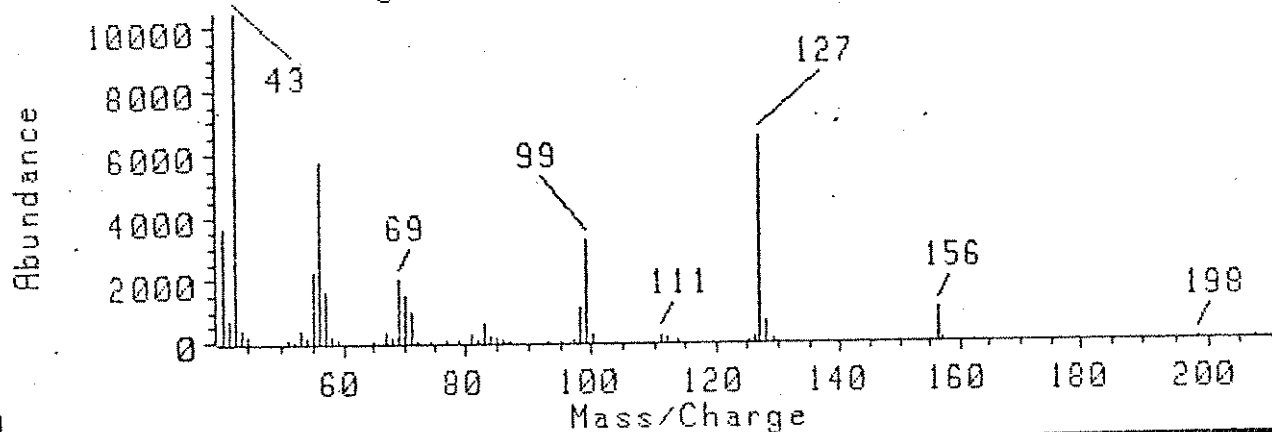
TIC of DATA:LACT-CME.D



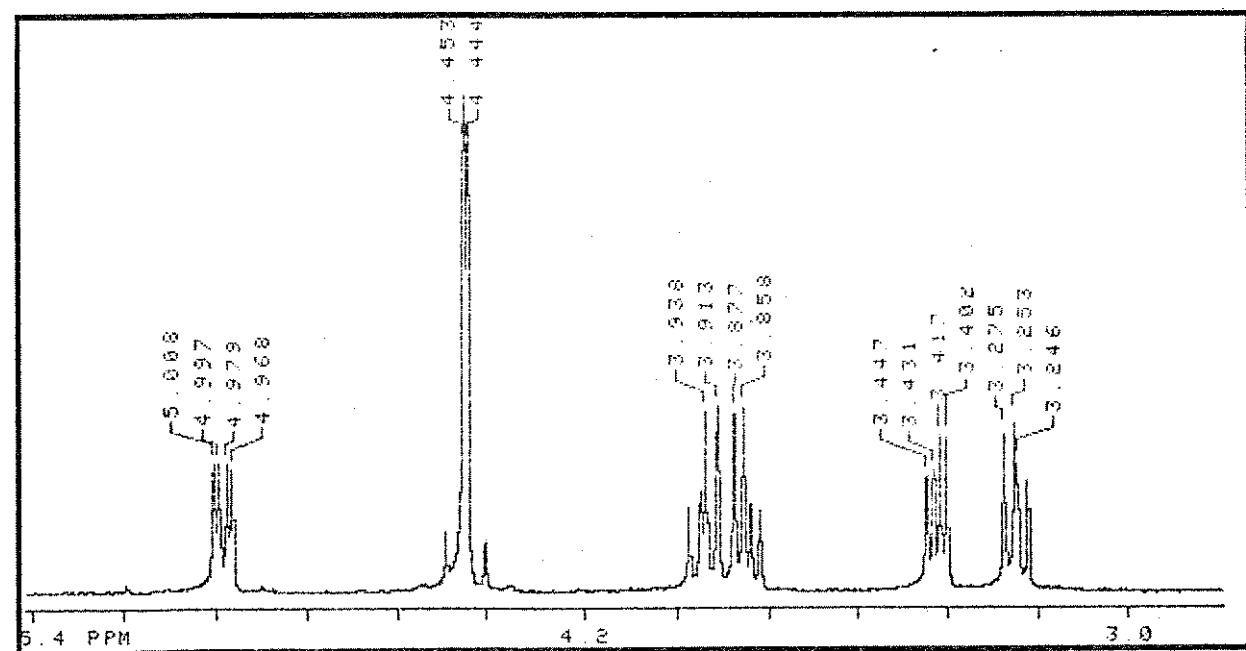
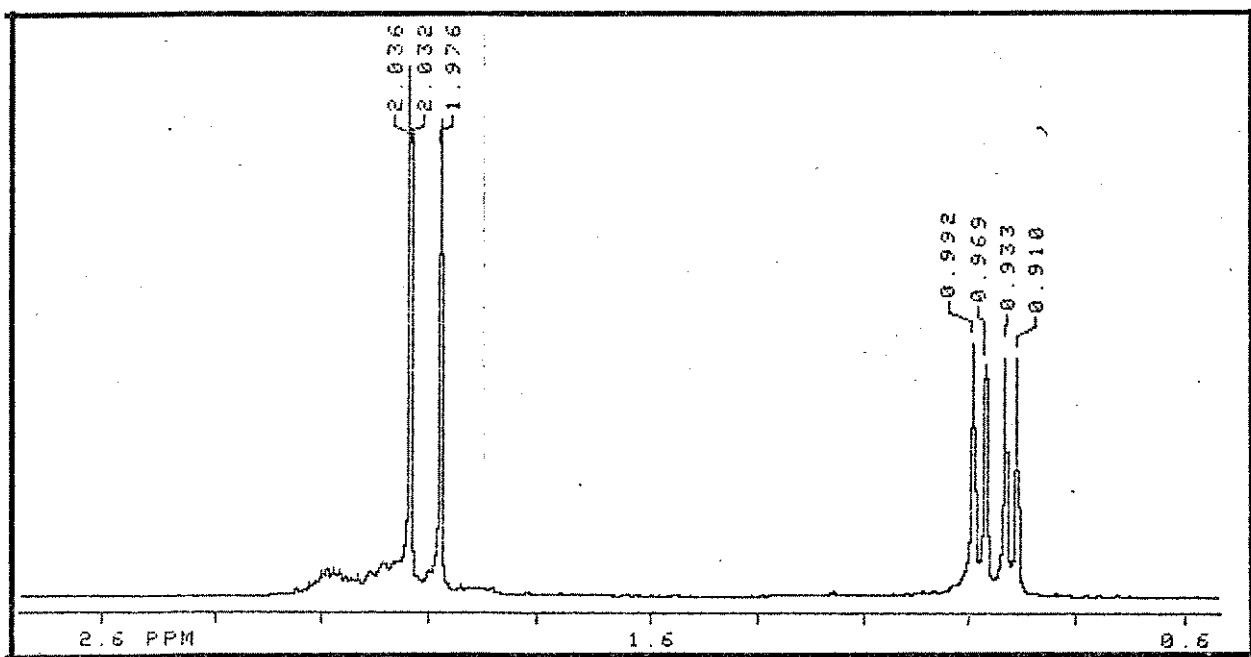
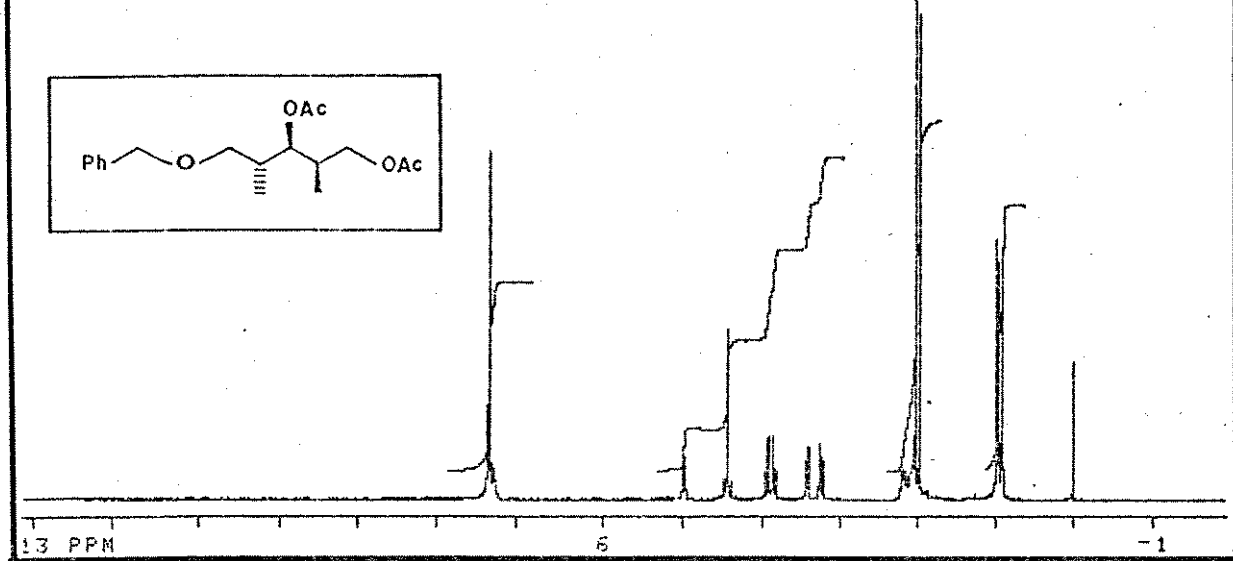
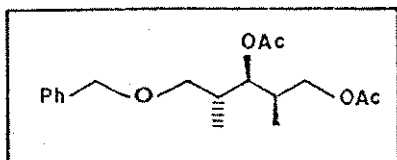
TIC of DATA:LACT-CME.D

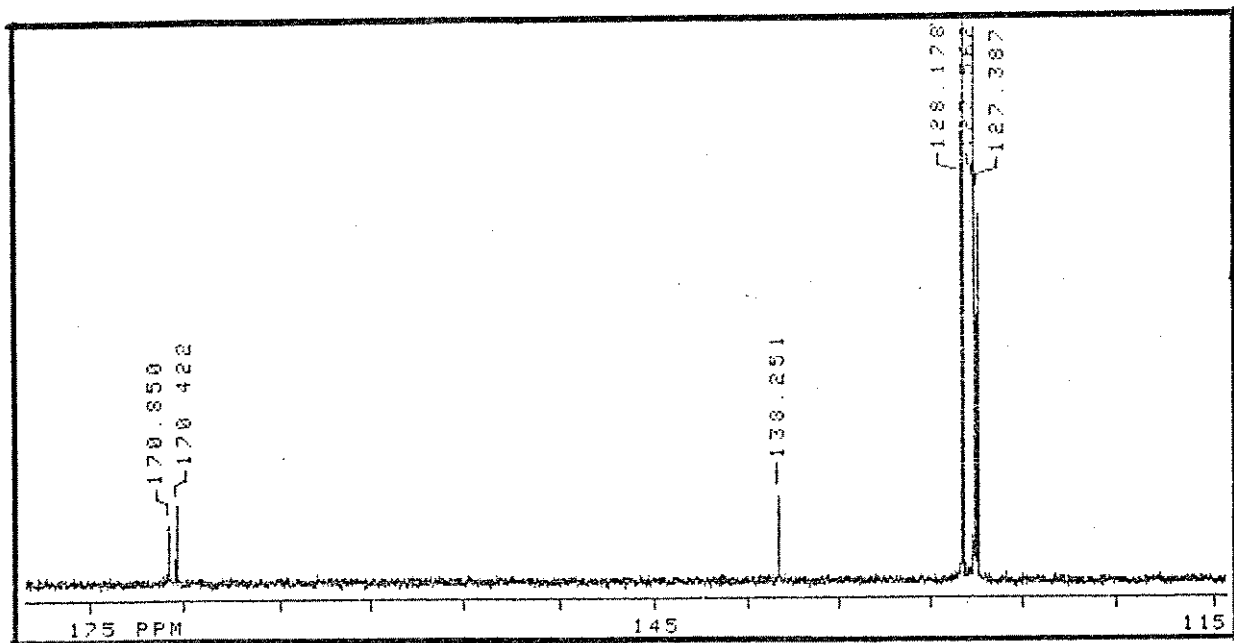
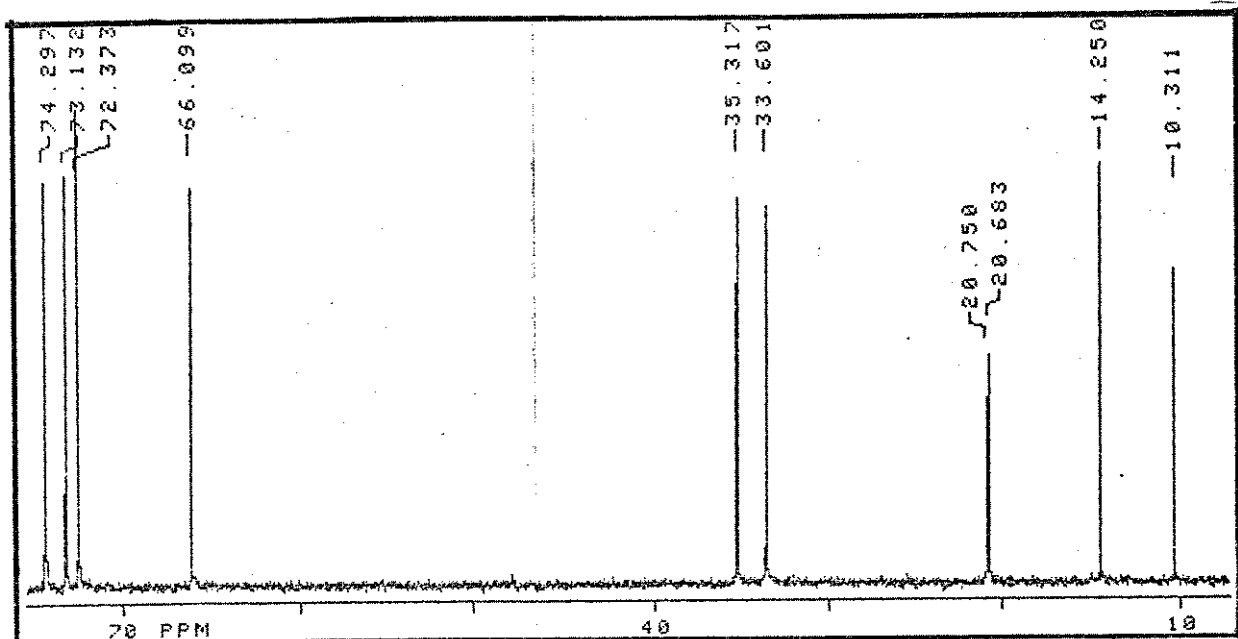
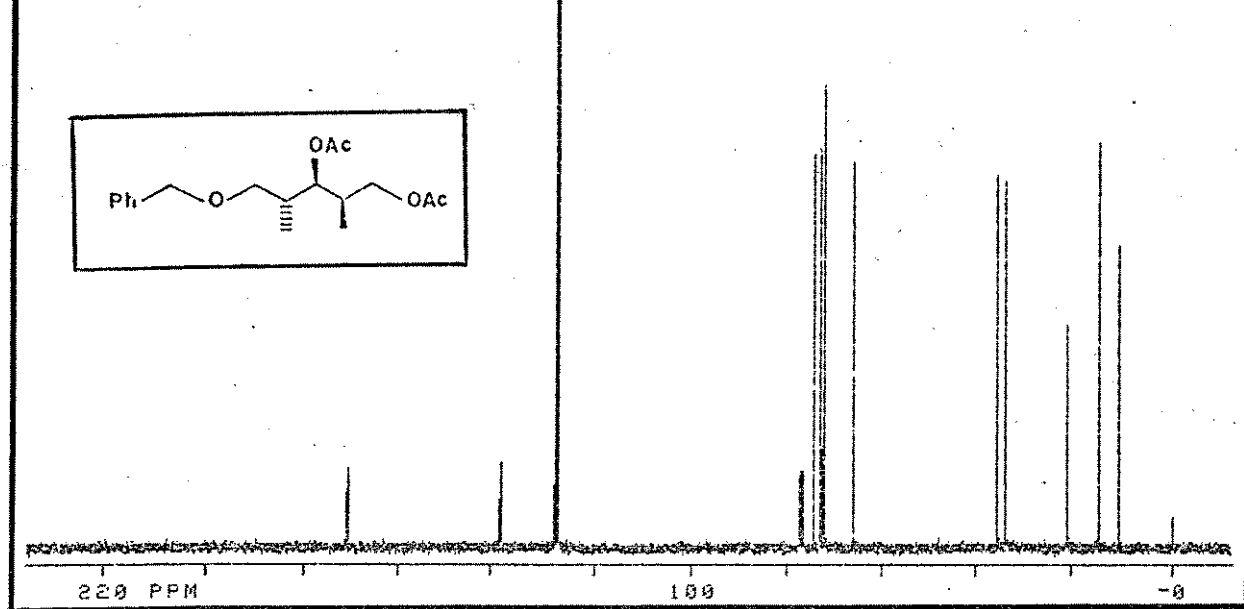
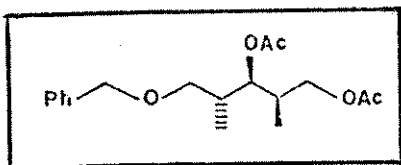


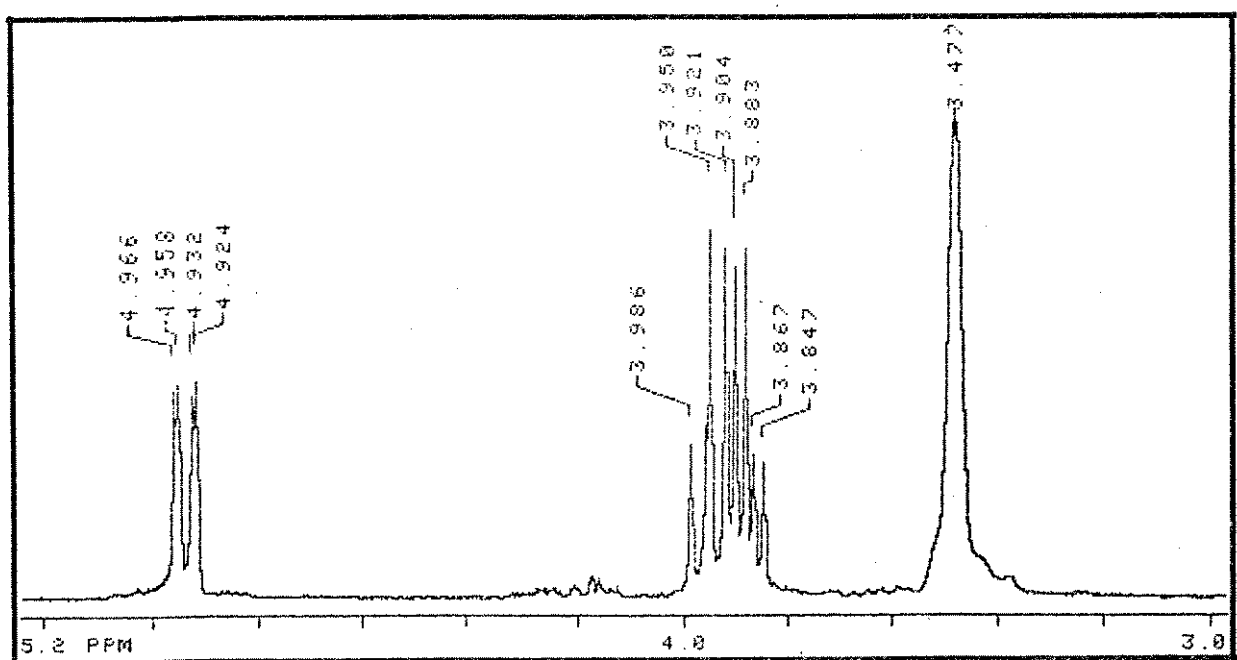
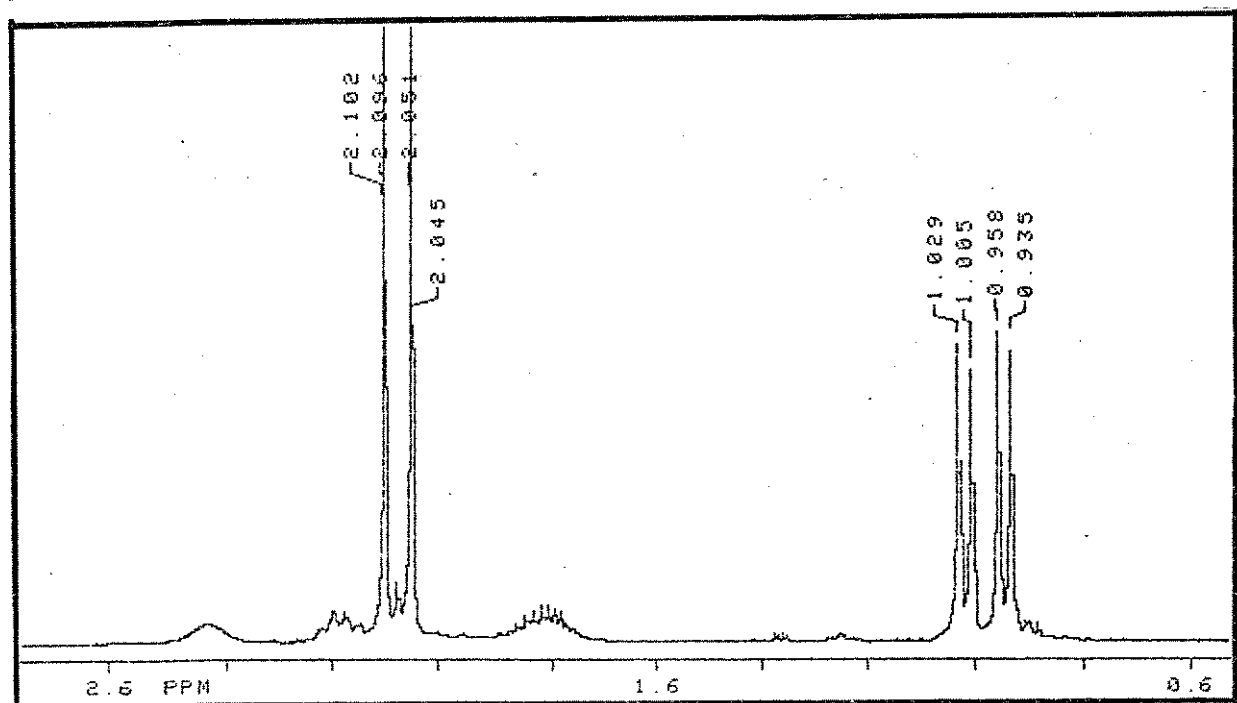
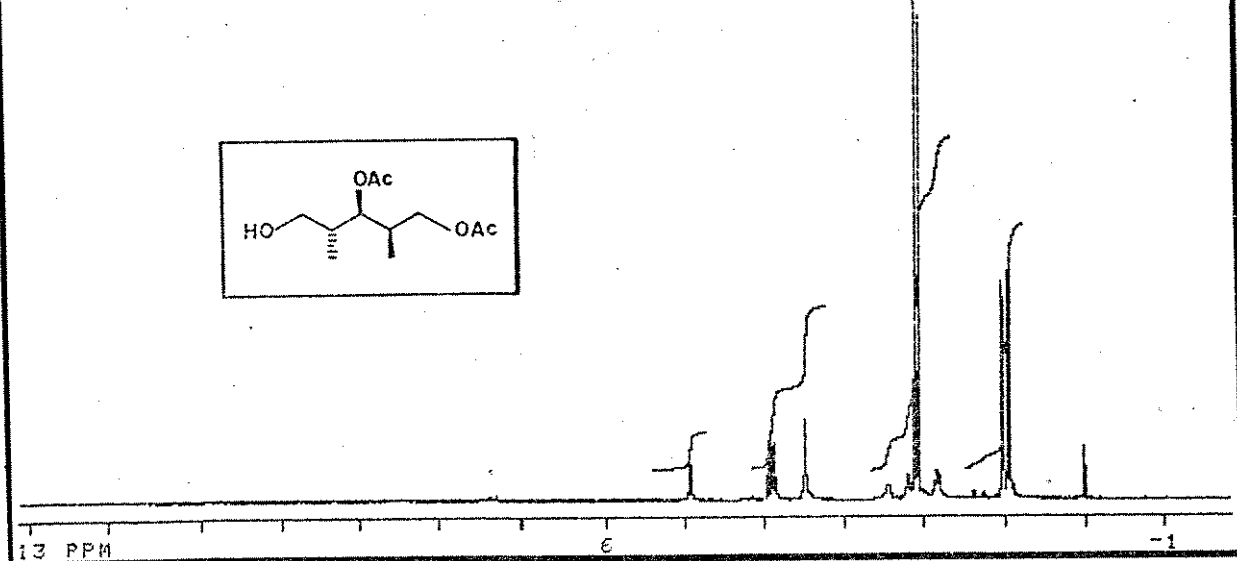
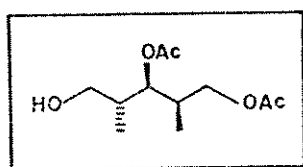
(586:590) Avg 15.148:15.234 min. from DATA:LACT-CME.D



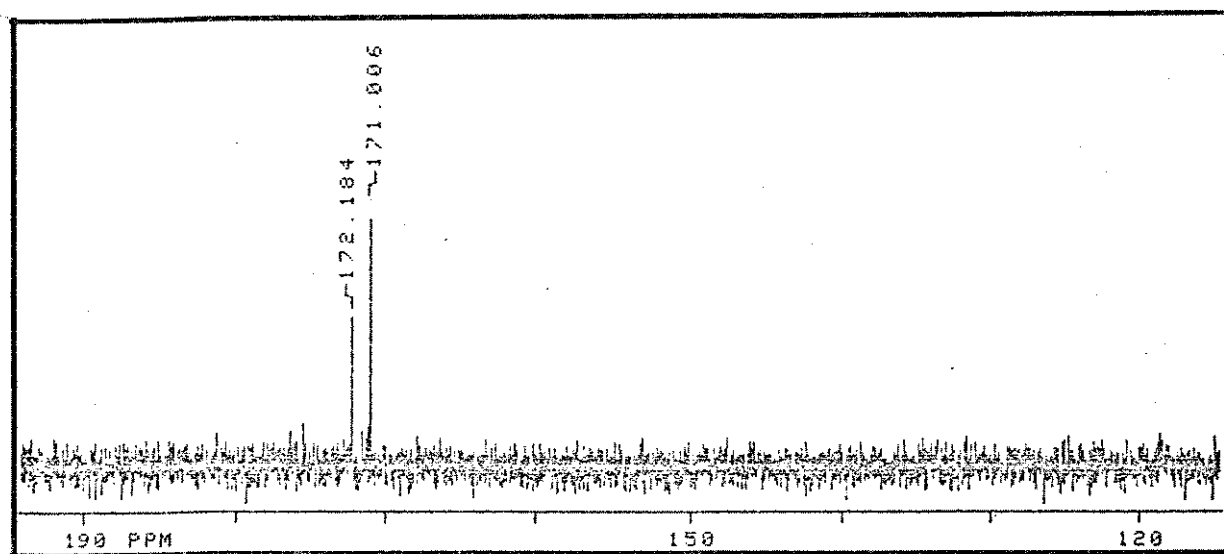
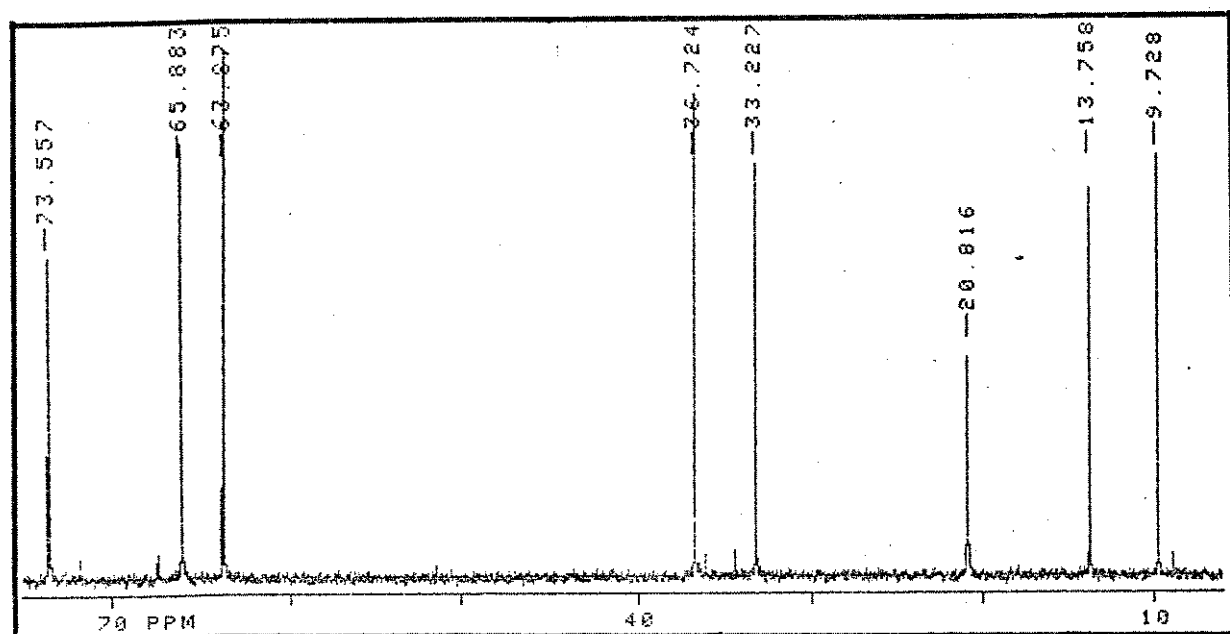
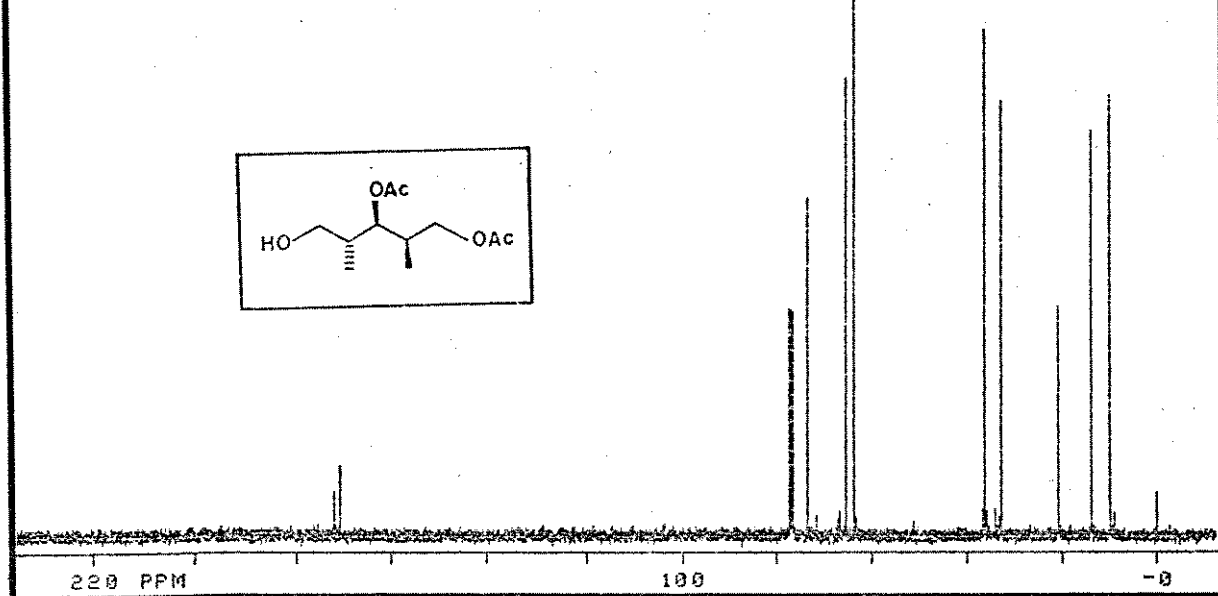
E-84 EM (m/e) - composto 1'



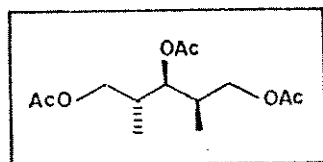




E-87 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 119



E-88 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 119



13 PPM

6

-1

1.4 PPM

1.0

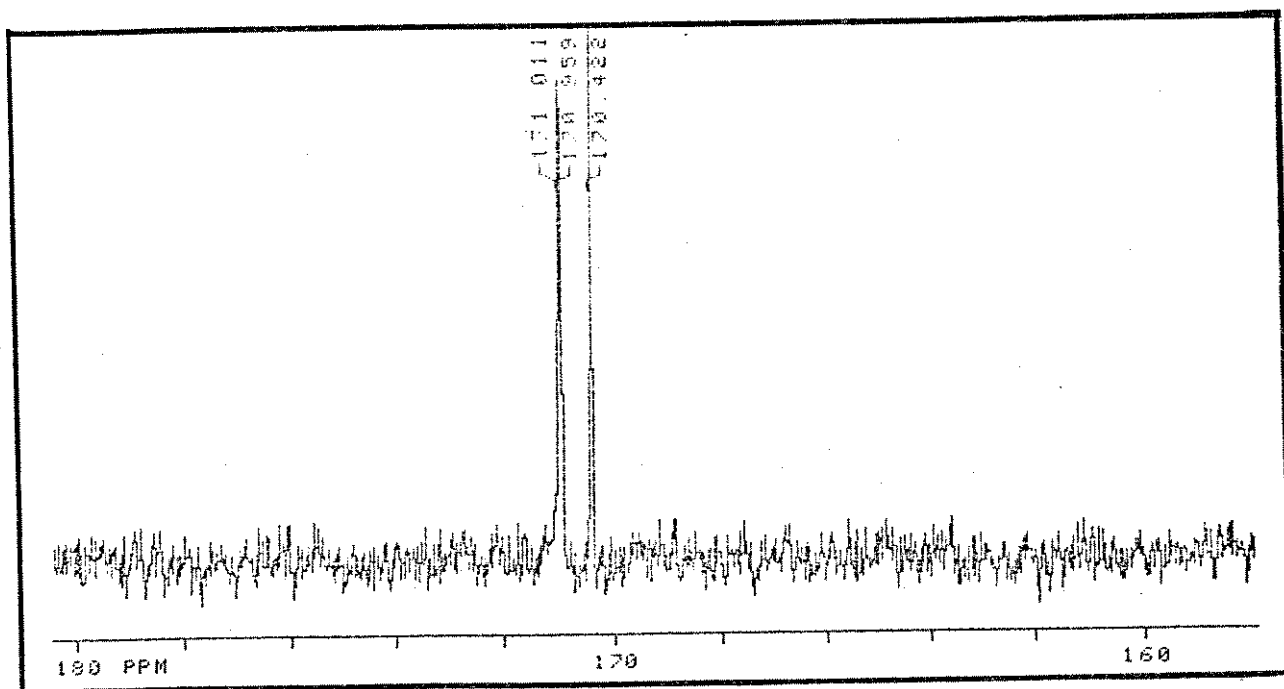
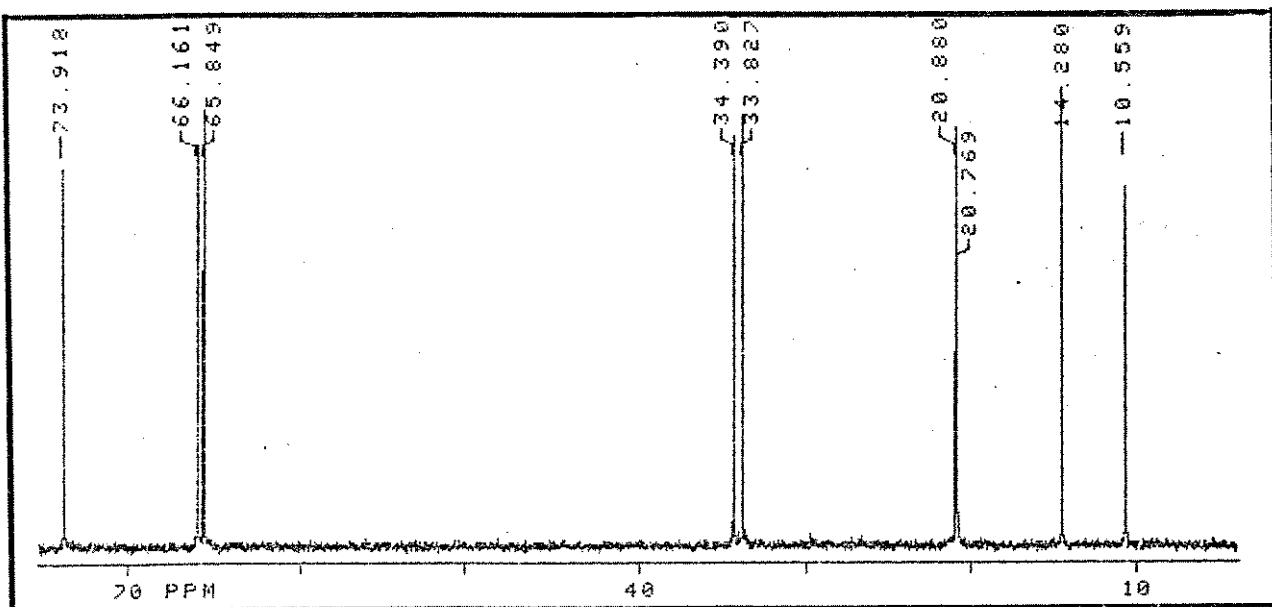
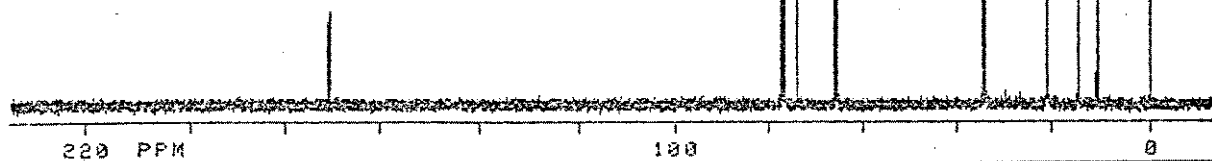
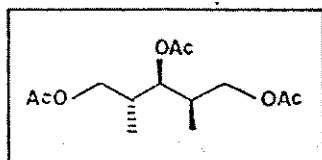
0.6

5.4 PPM

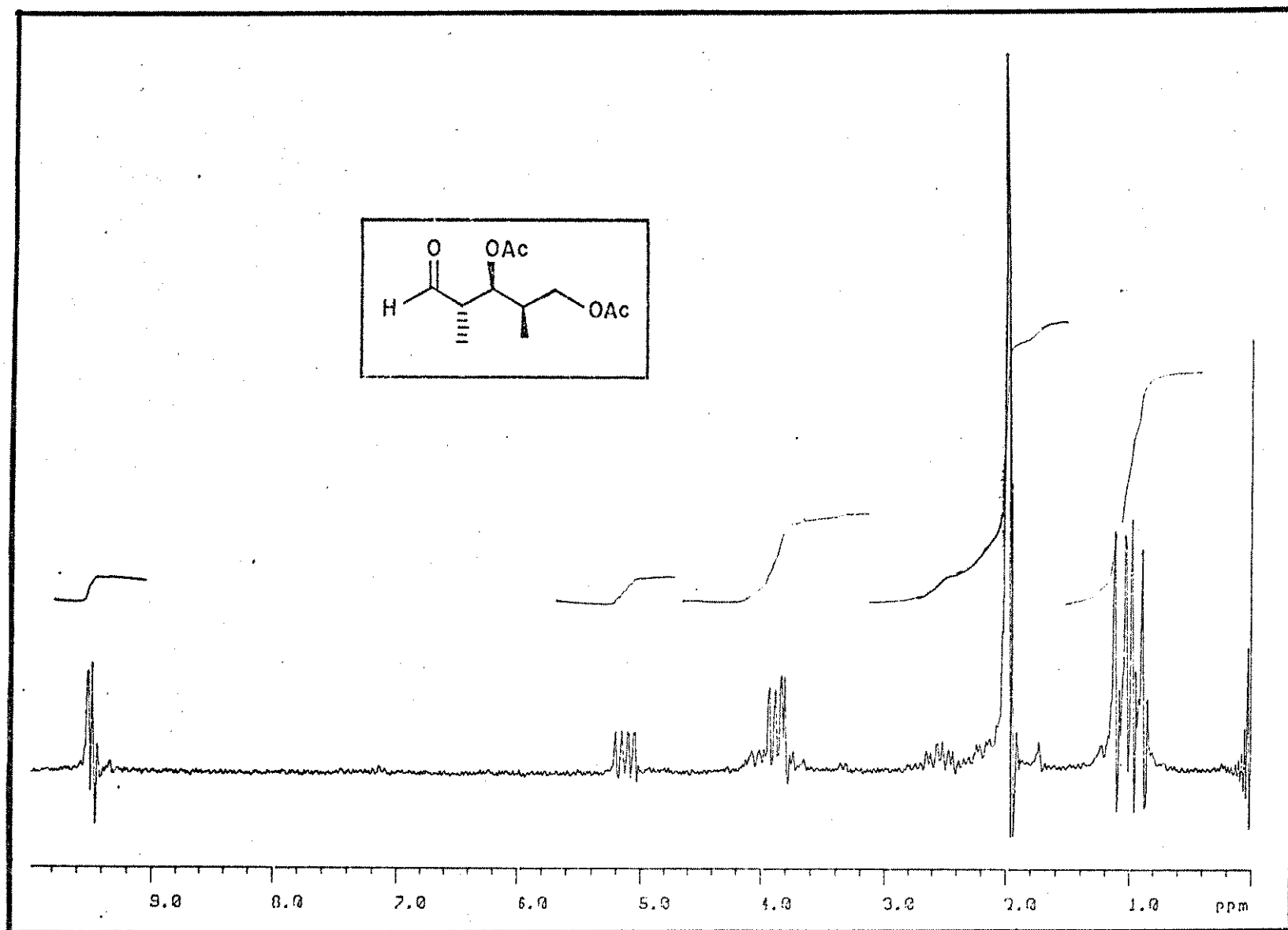
4.2

3.0

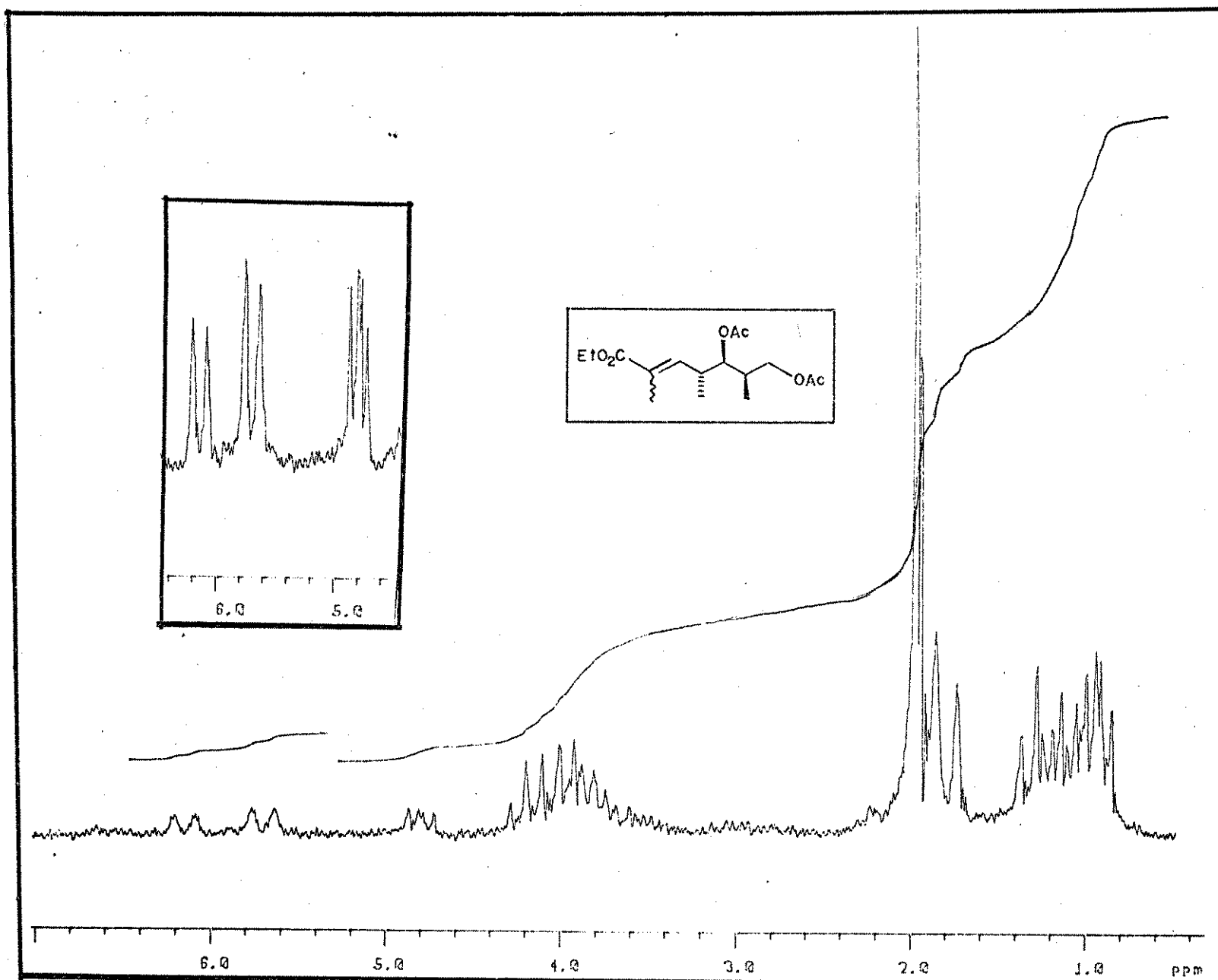
E-89 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 120



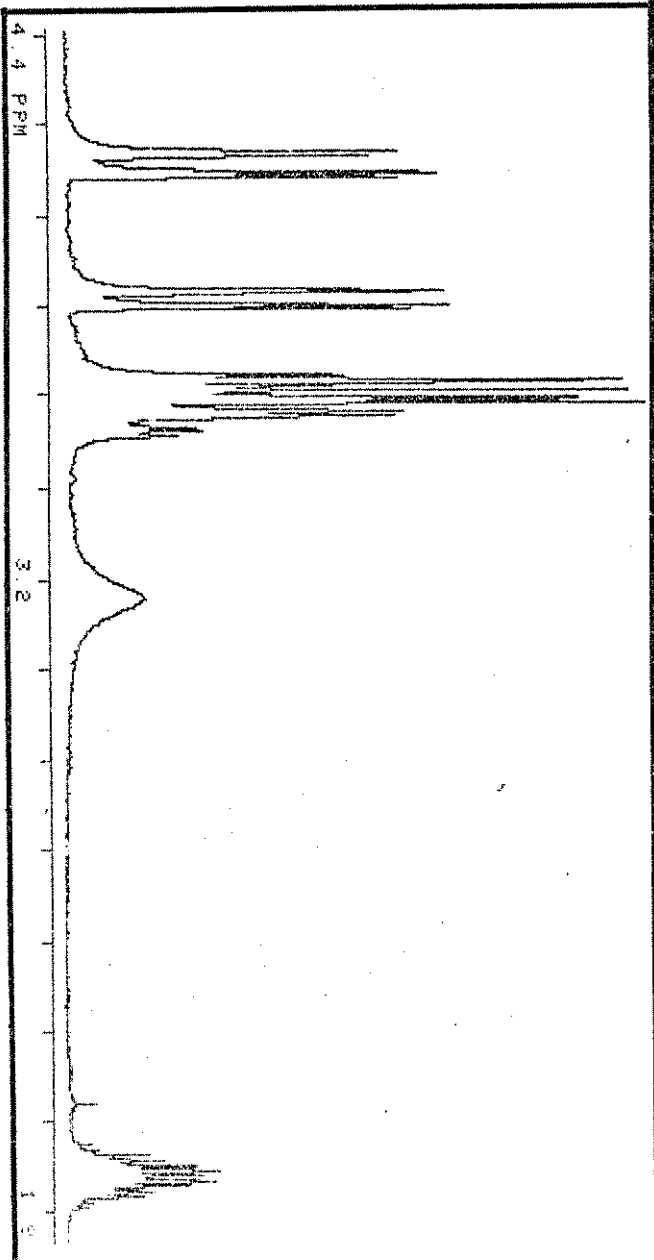
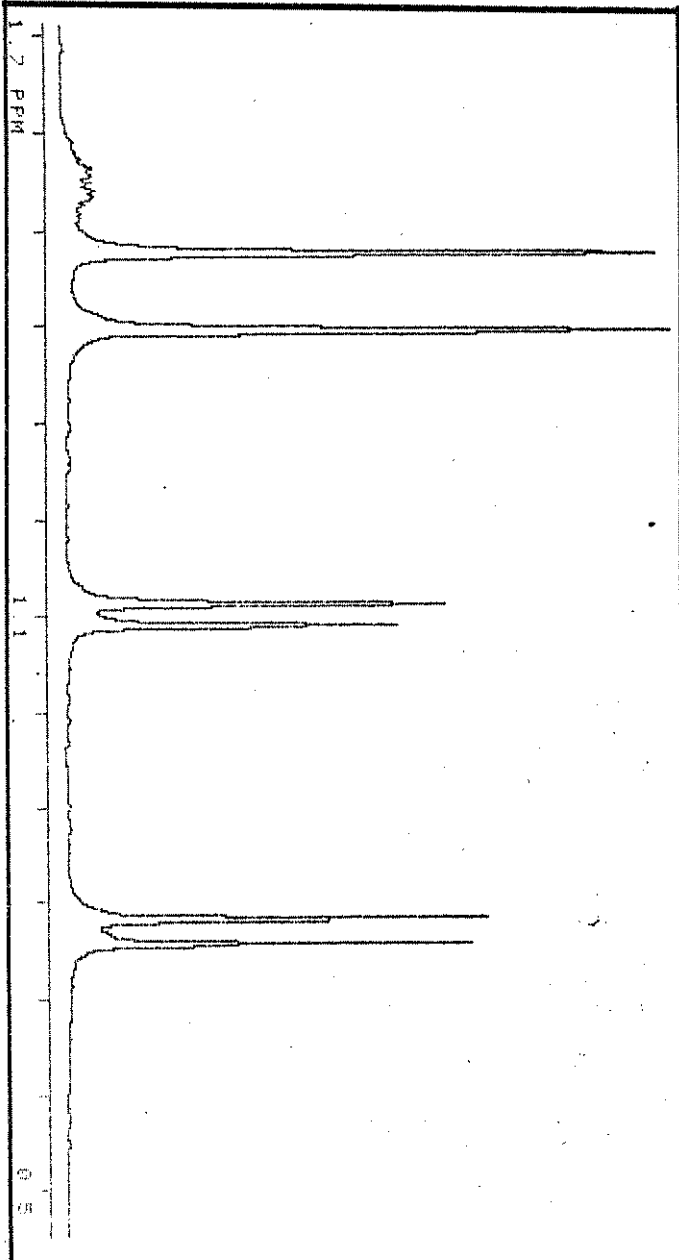
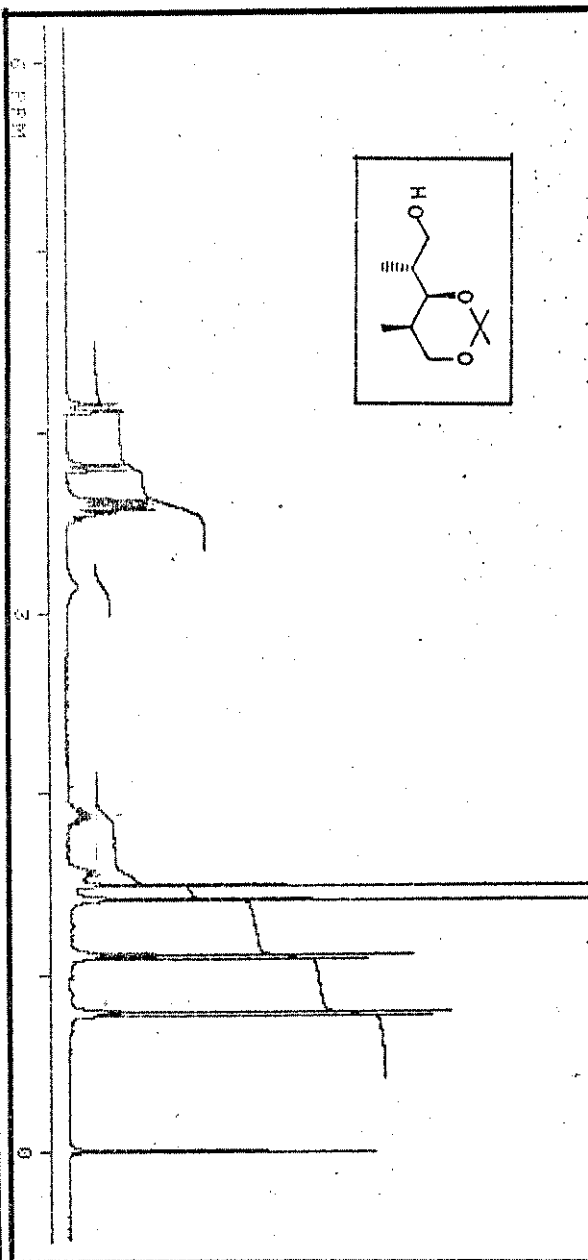
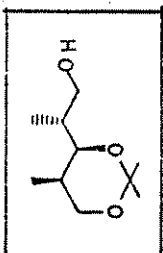
E-90 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 120

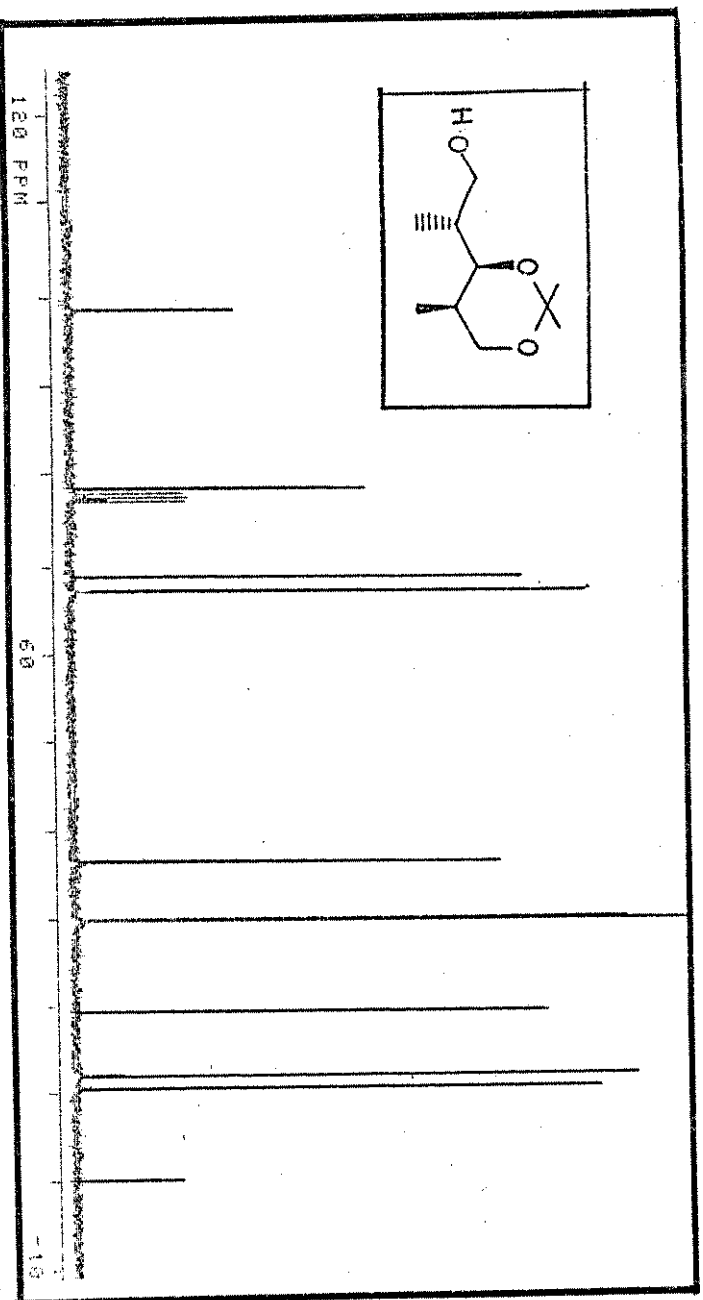


E-91 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 121



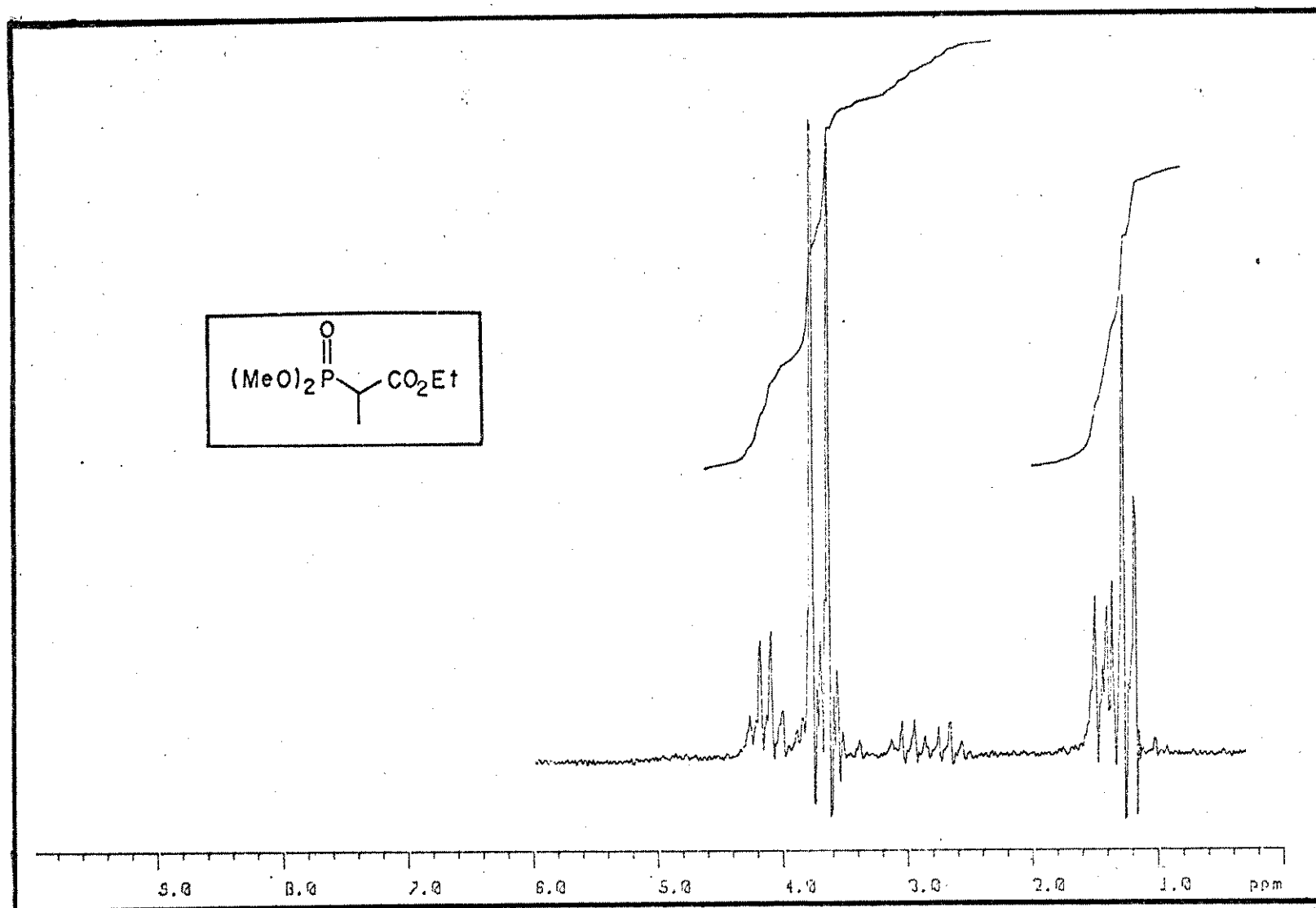
E-92 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 122



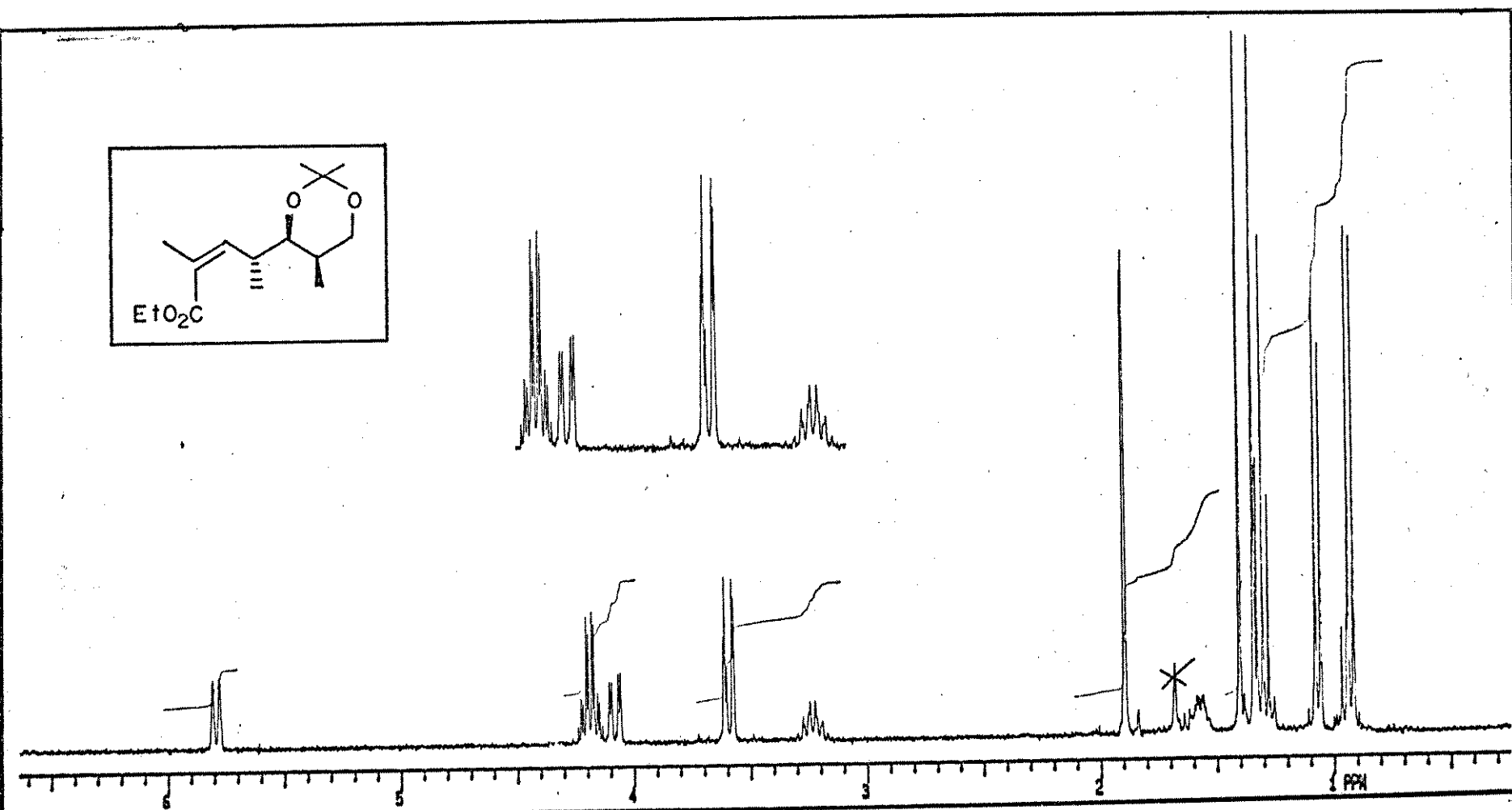
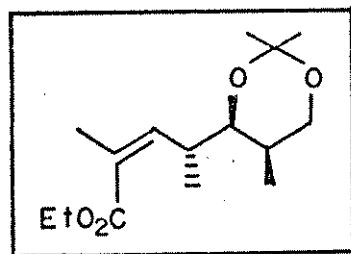


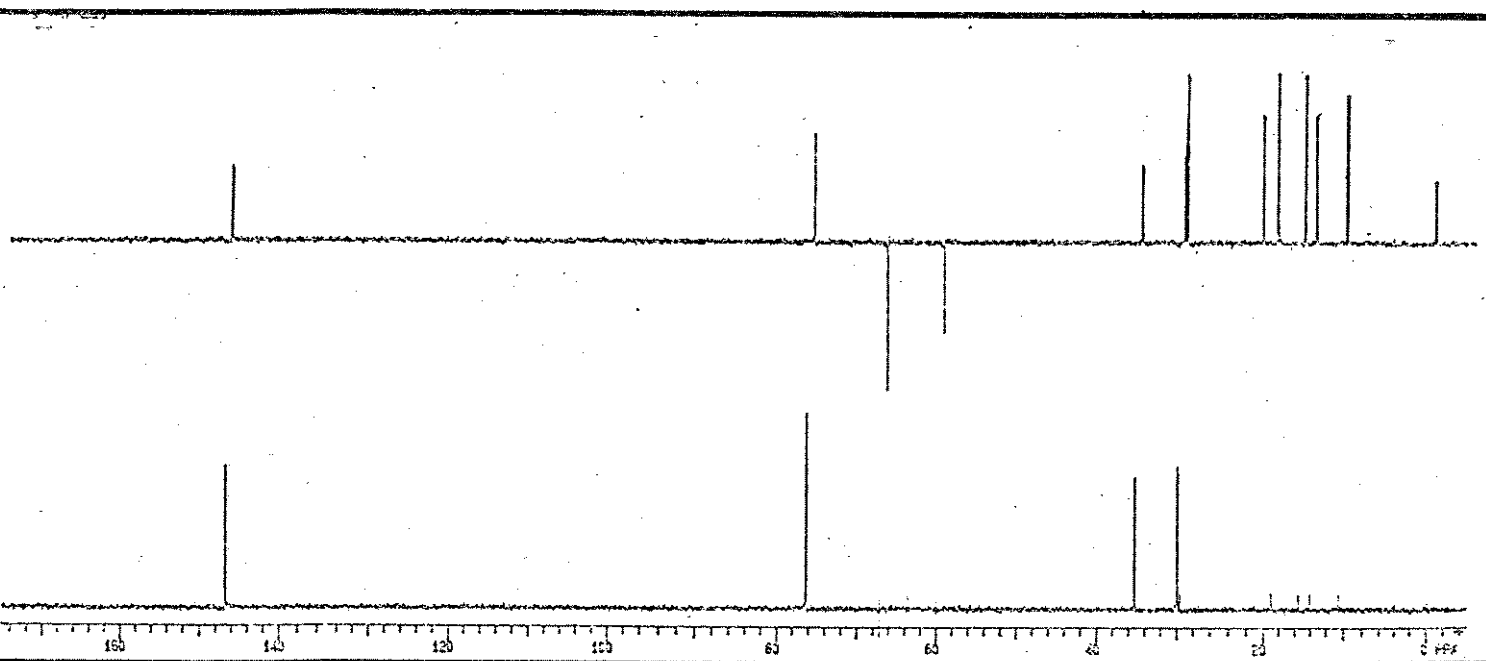
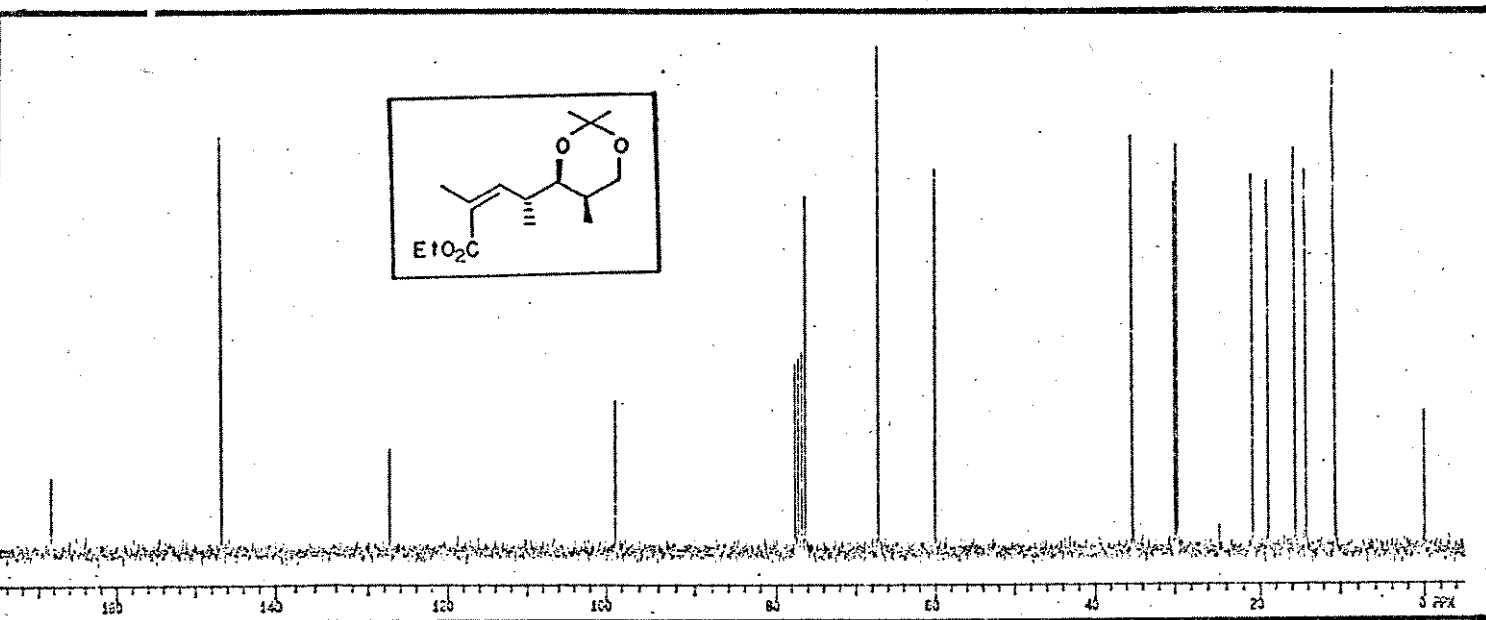
INDEX	FREQ	PPM	INTENSITY
01	7445.9	98.671	55.570
02	5889.1	78.041	106.498
03	5182.1	68.672	152.071
04	5056.8	67.011	182.896
05	2753.4	36.488	151.292
06	2262.9	29.987	184.443
07	2243.4	29.729	214.316
08	1446.1	19.164	161.097
09	902.4	11.959	187.272
10	791.3	10.486	174.973

E-94 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) = composto 124

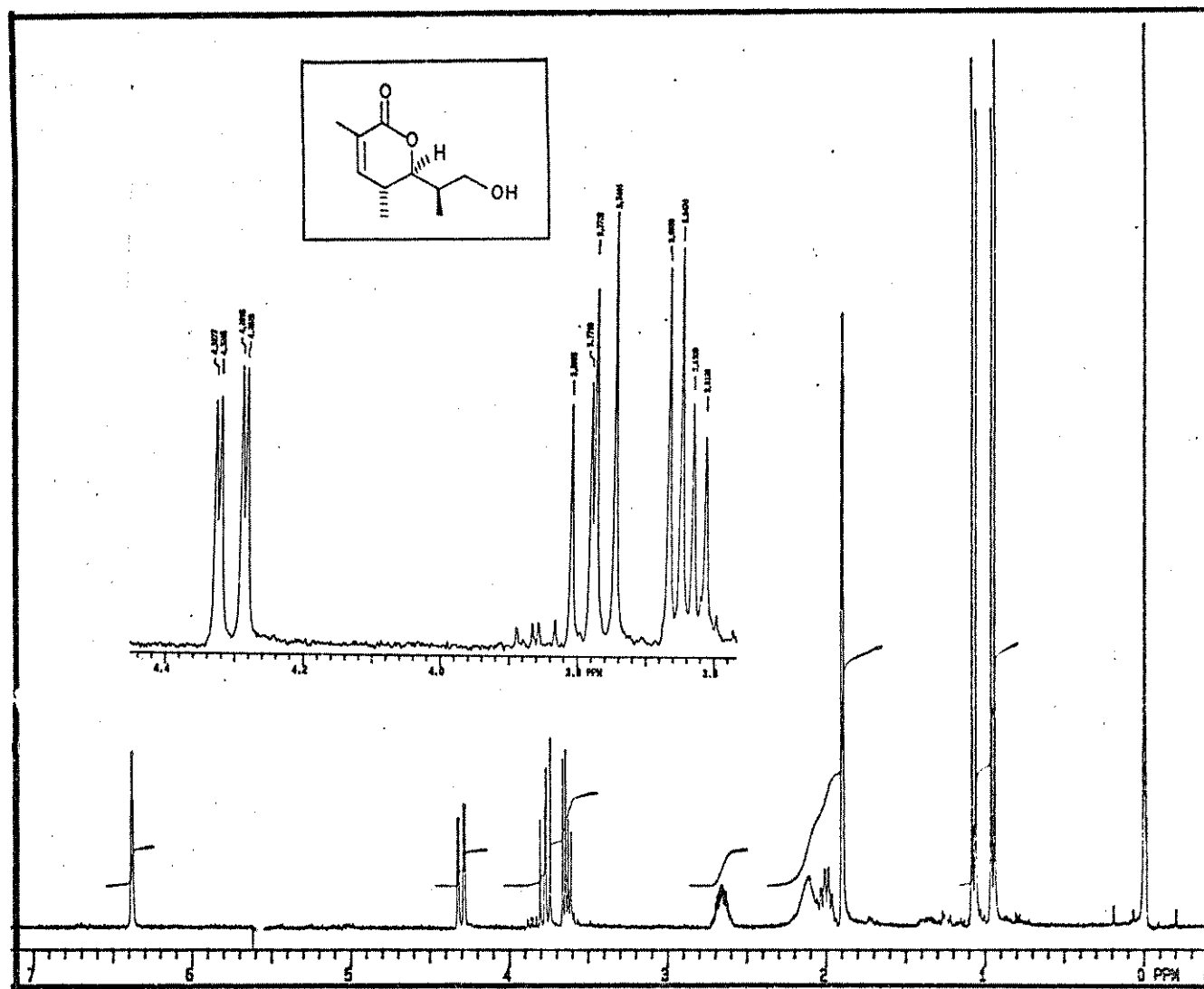


E-95 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 126

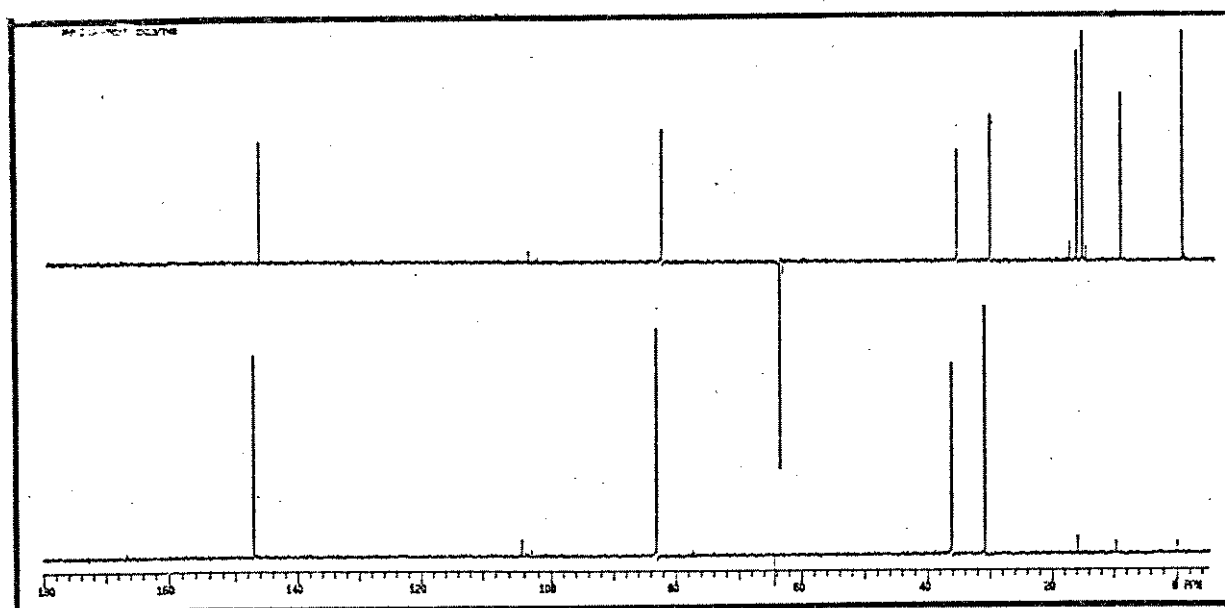
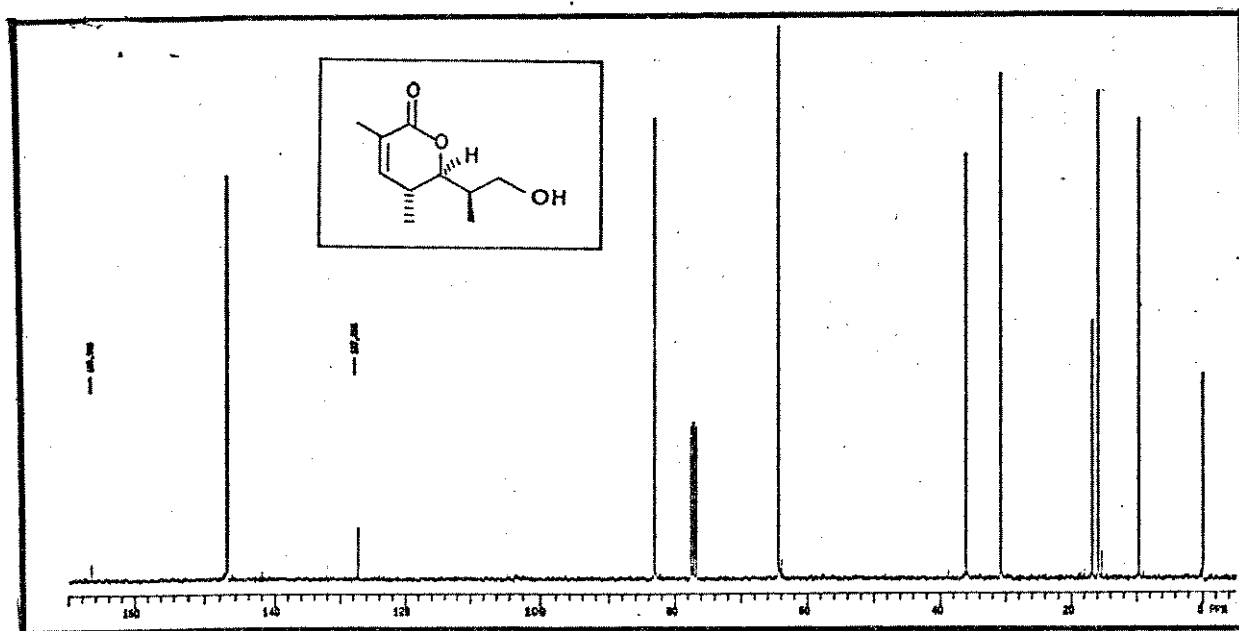




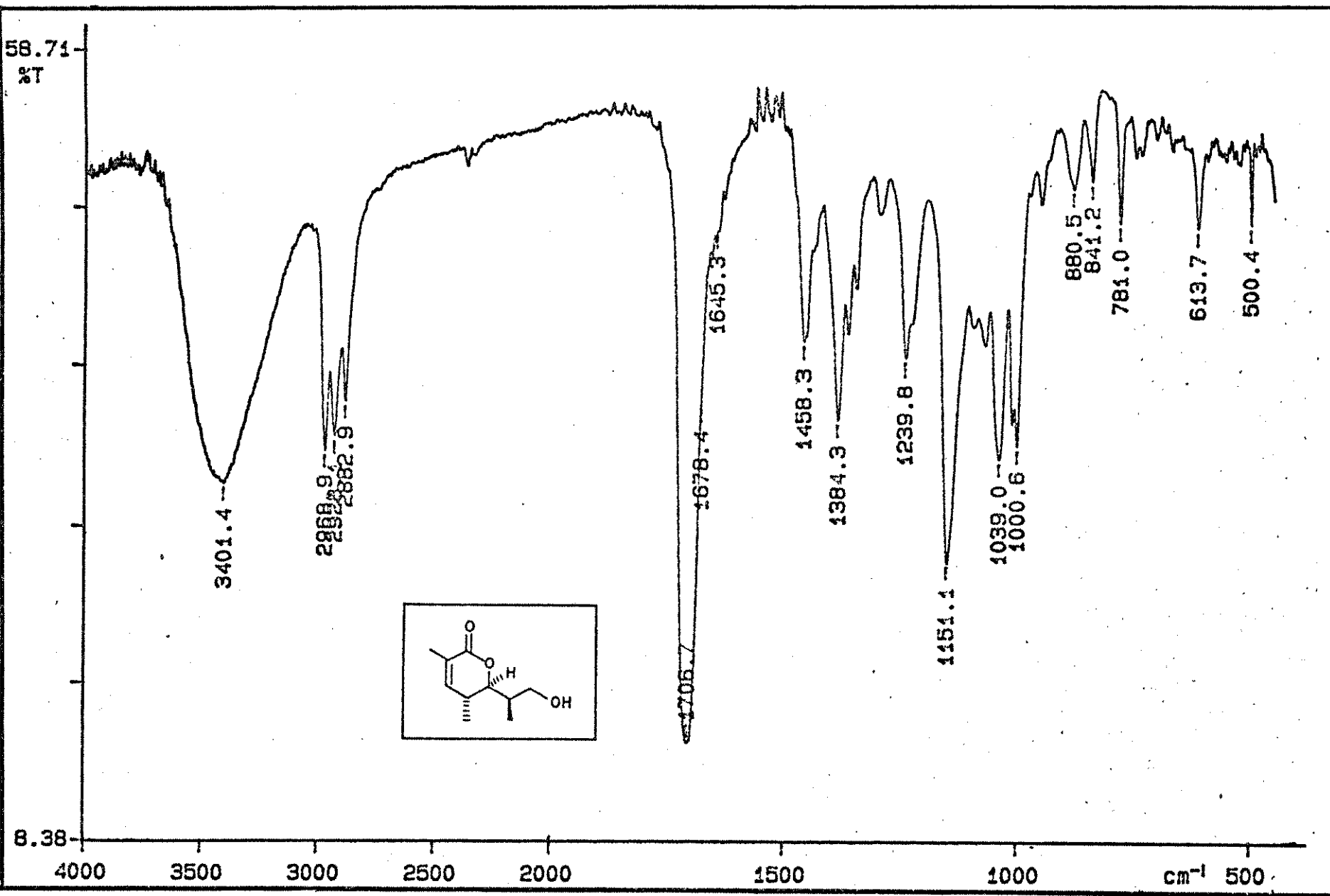
E-97 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 127

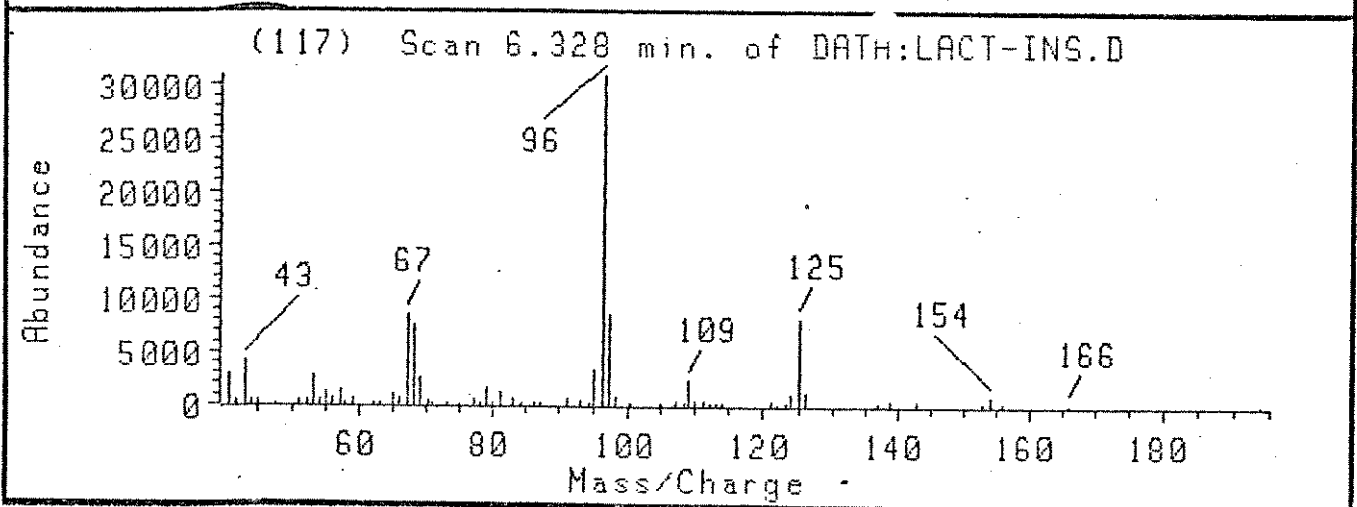
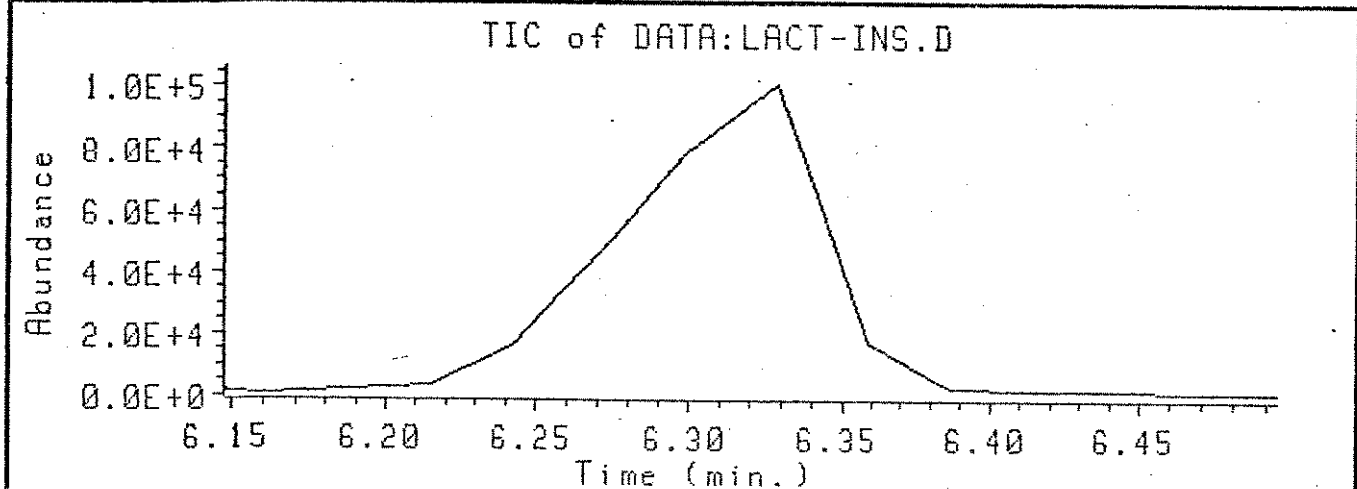
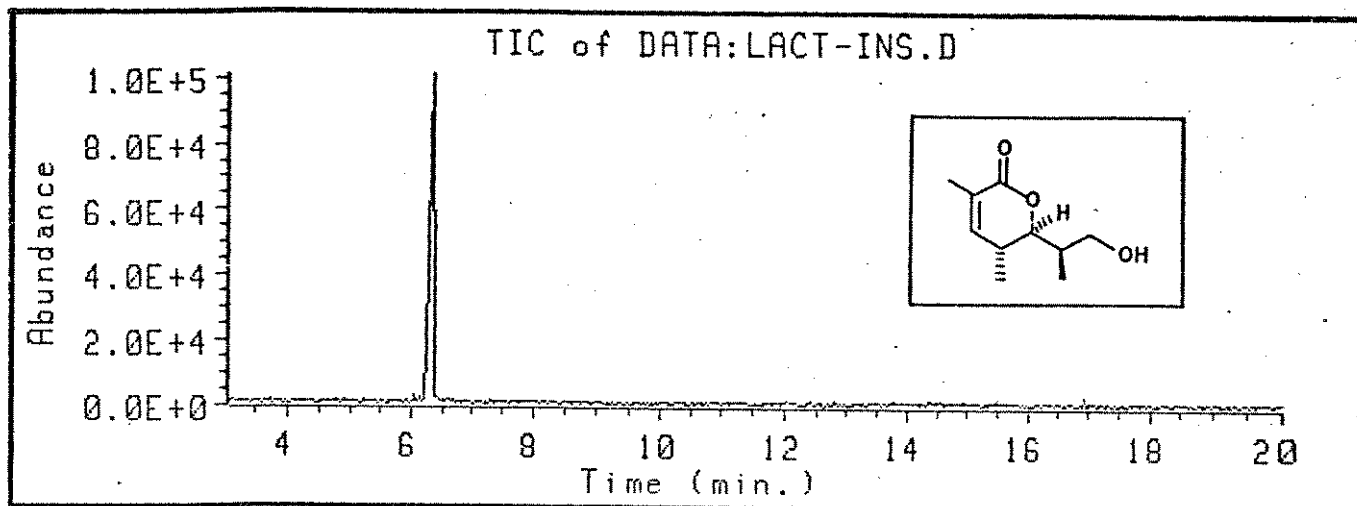


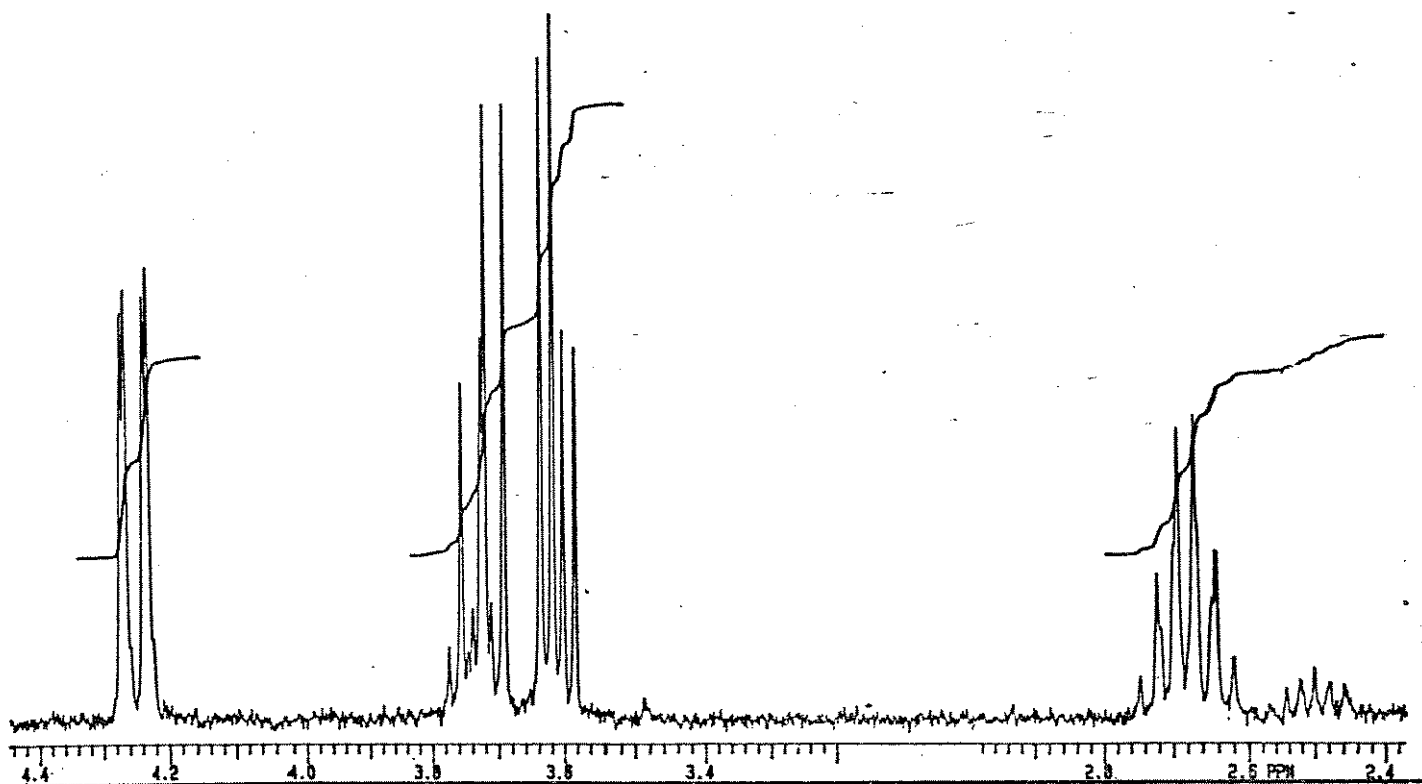
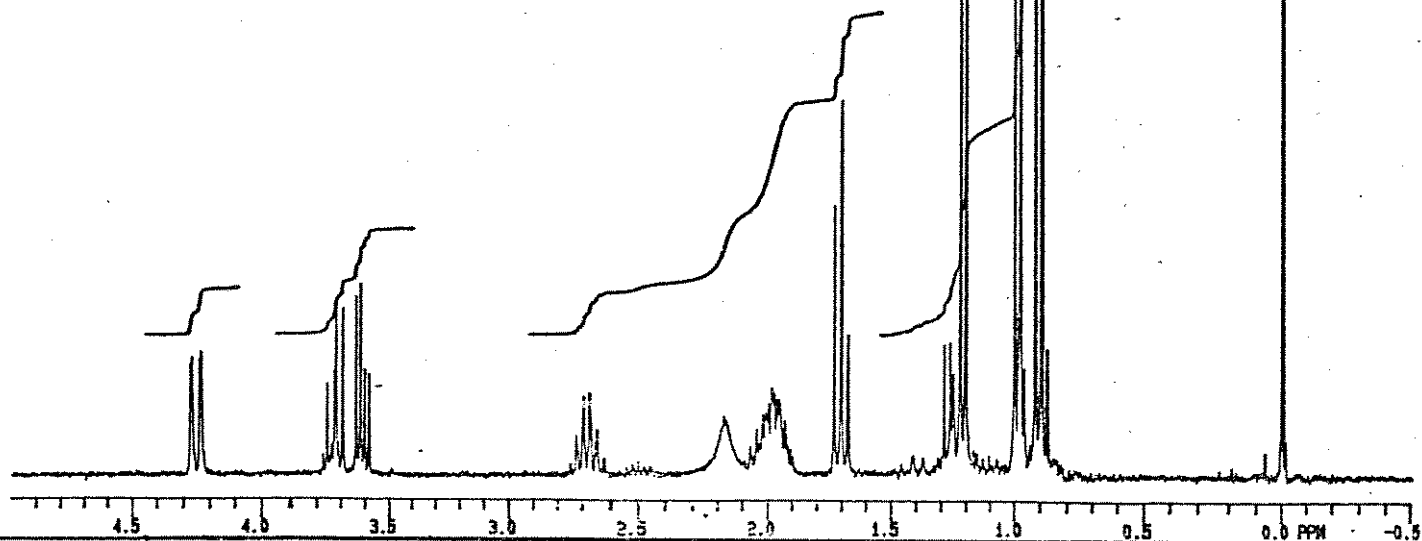
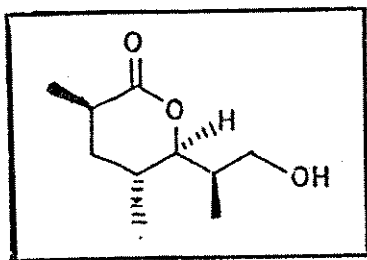
E-98 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 128



E-99 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 128.

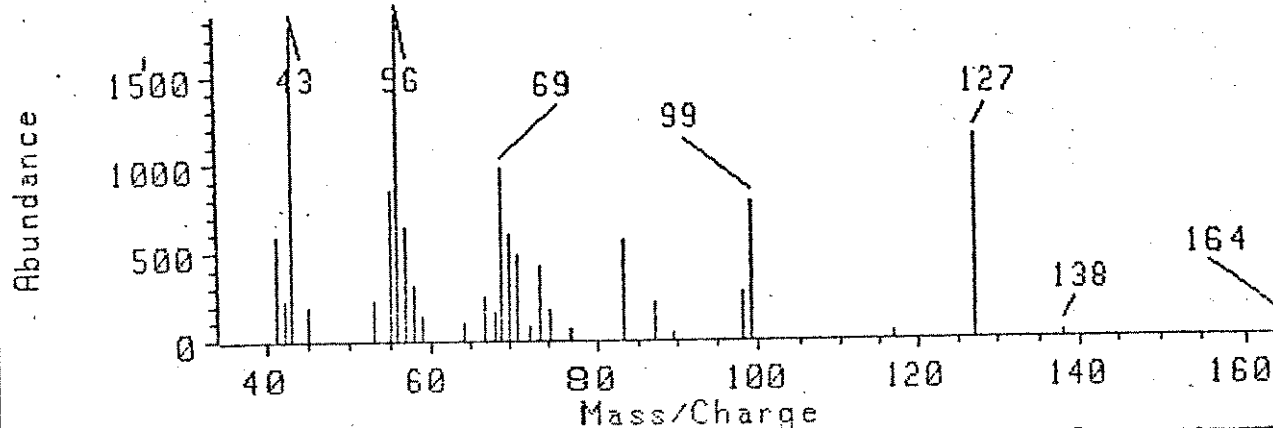




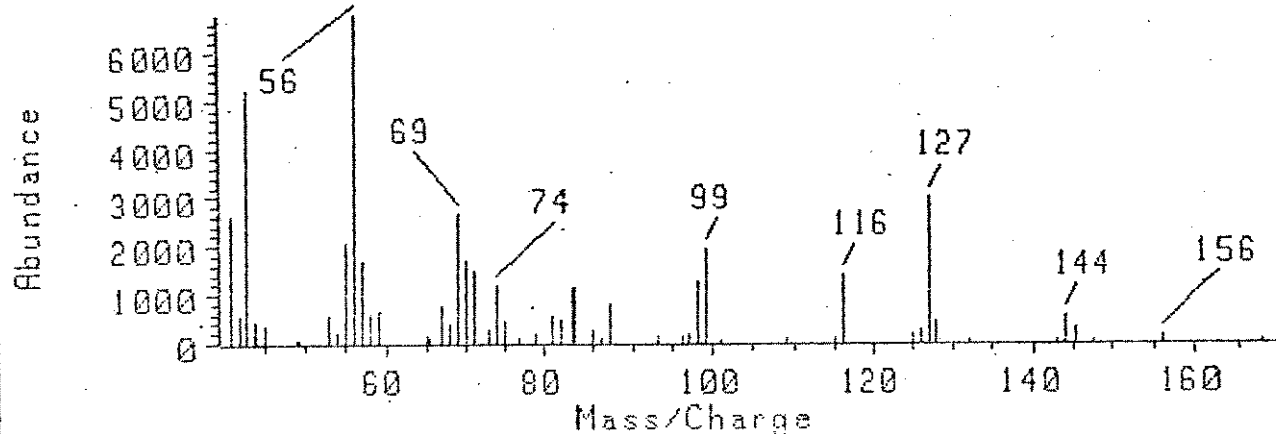


E-102 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 129

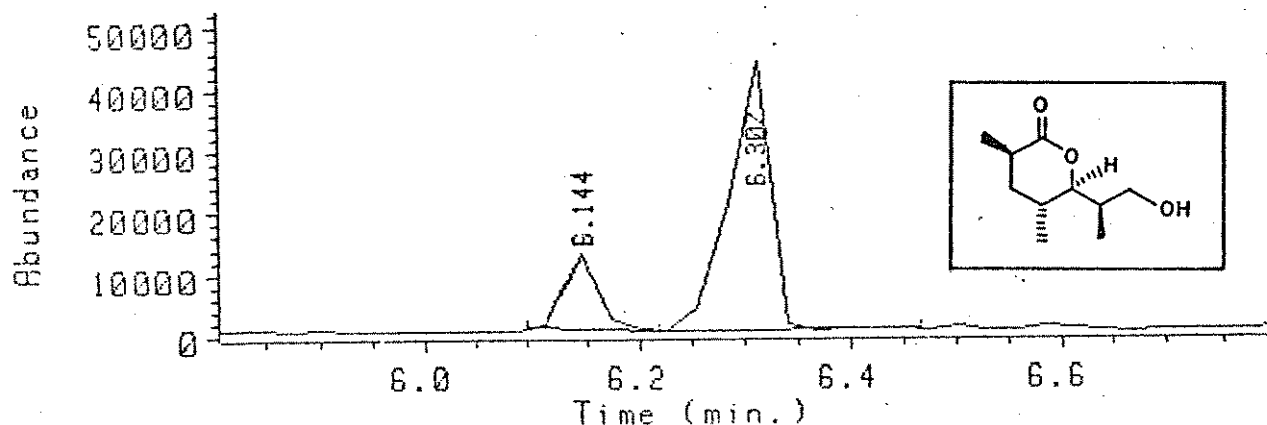
(111) Scan 6.145 min. of DATA:LACT-SAT.D



(117) Scan 6.311 min. of DATA:LACT-SAT.D

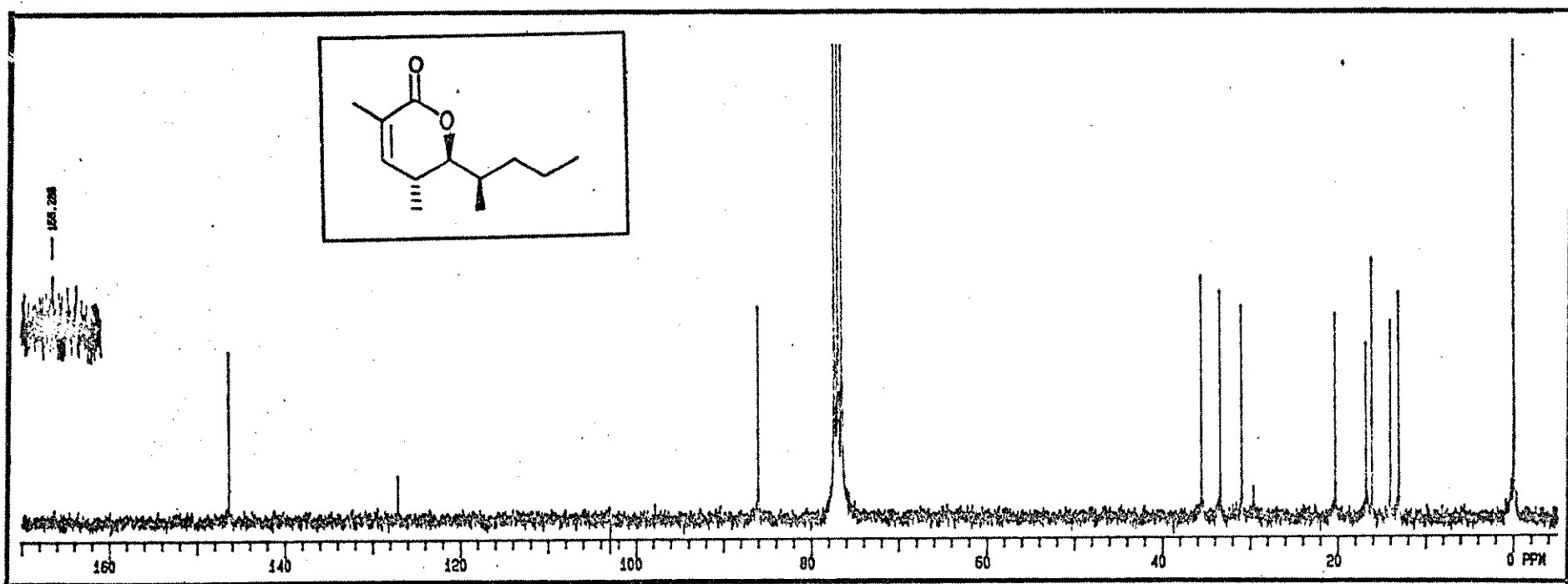


TIC of DATA:LACT-SAT.D

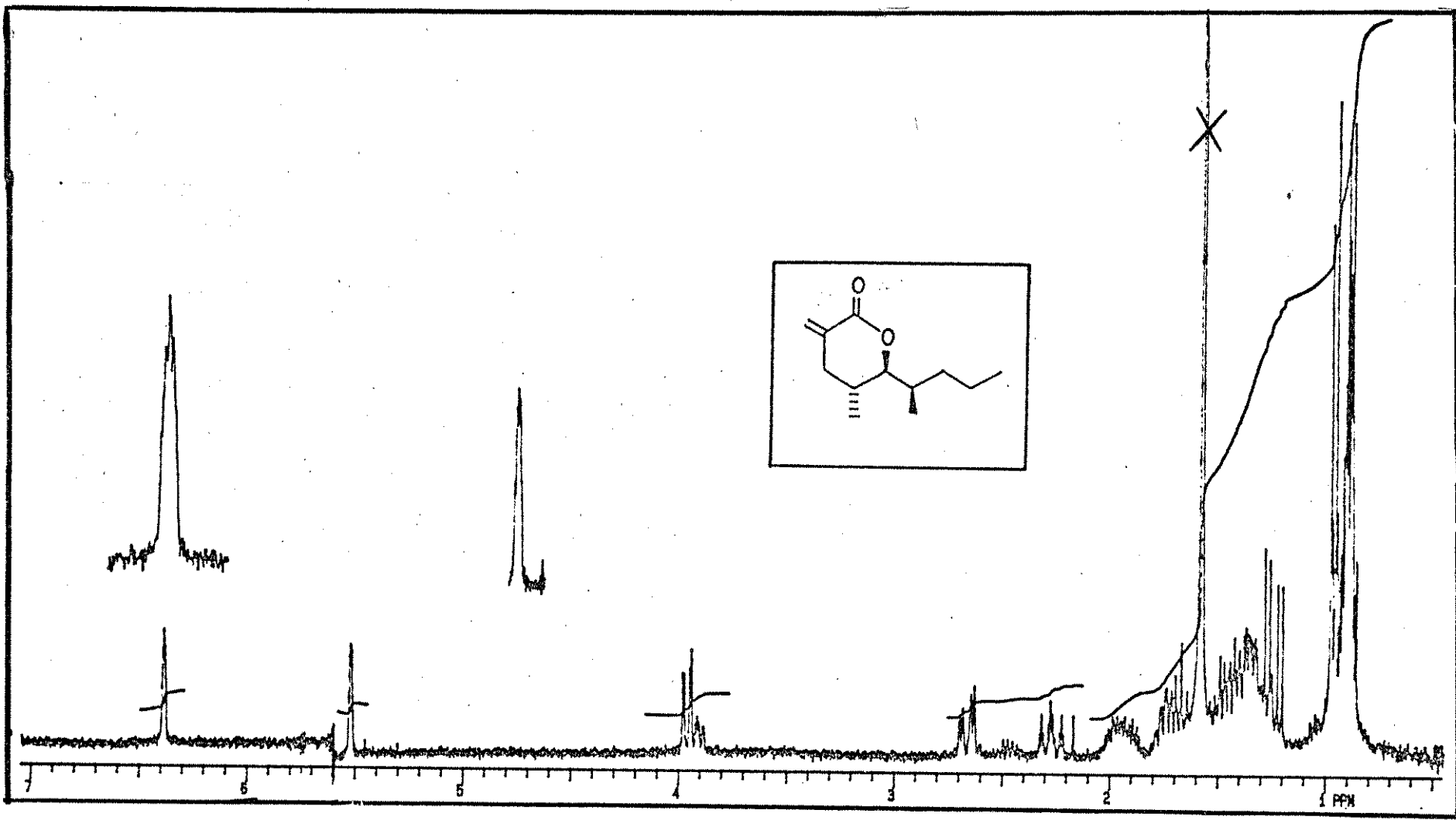


*** Area Percent ***

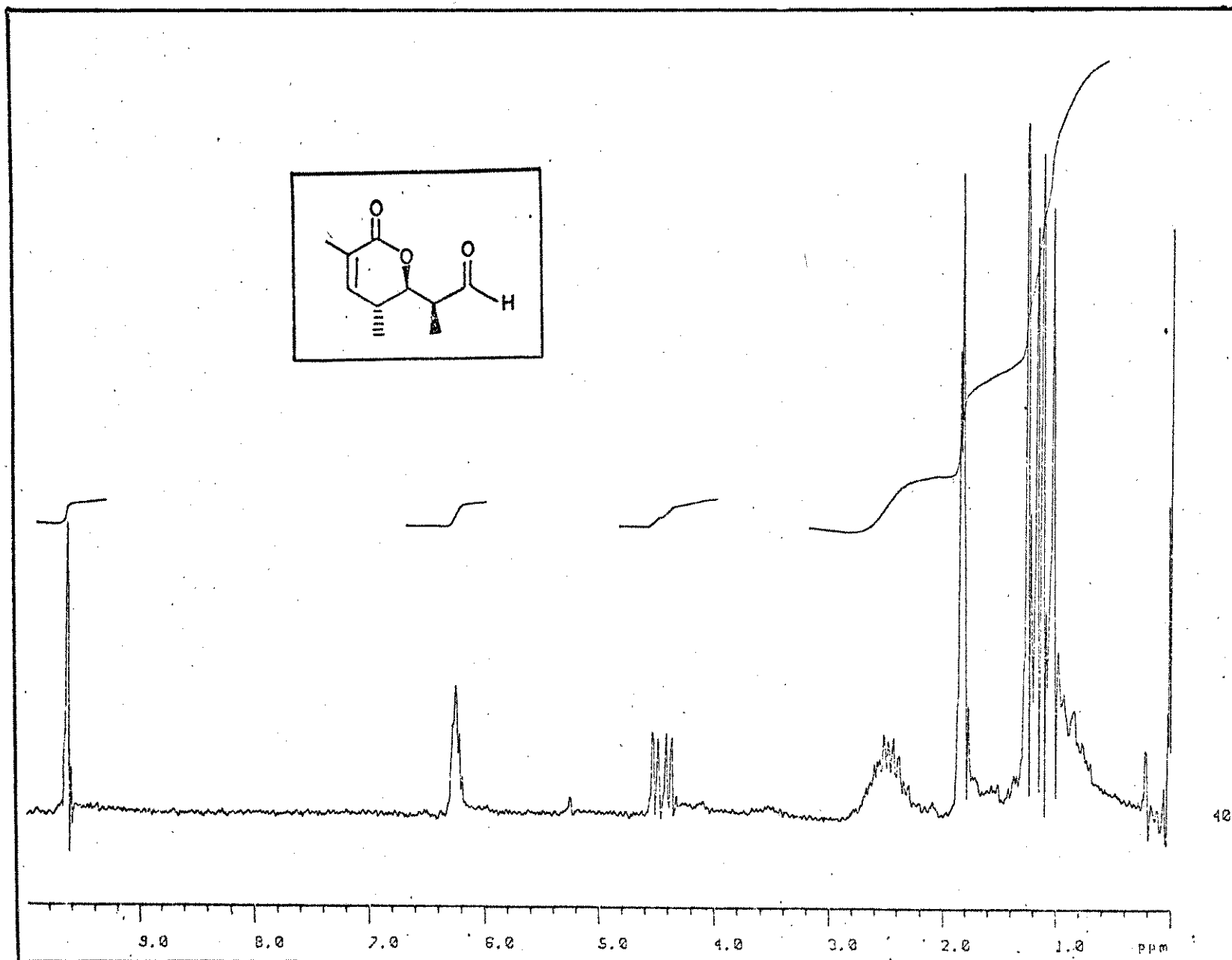
Ret Time	Signal Descr	Type	Area	Height	% Pk	% Sg	% LPk	% LSg
6.144	Total Ion	BV	234044.4	11295.92	50.00	16.80	100.00	20.19
6.144	Total Ion	BV	234044.4	11295.92	50.00	16.80	100.00	20.19
6.307	Total Ion	PB	1158980	39040.39	50.00	83.20	100.00	100.00
6.307	Total Ion	PB	1158980	39040.39	50.00	83.20	100.00	100.00



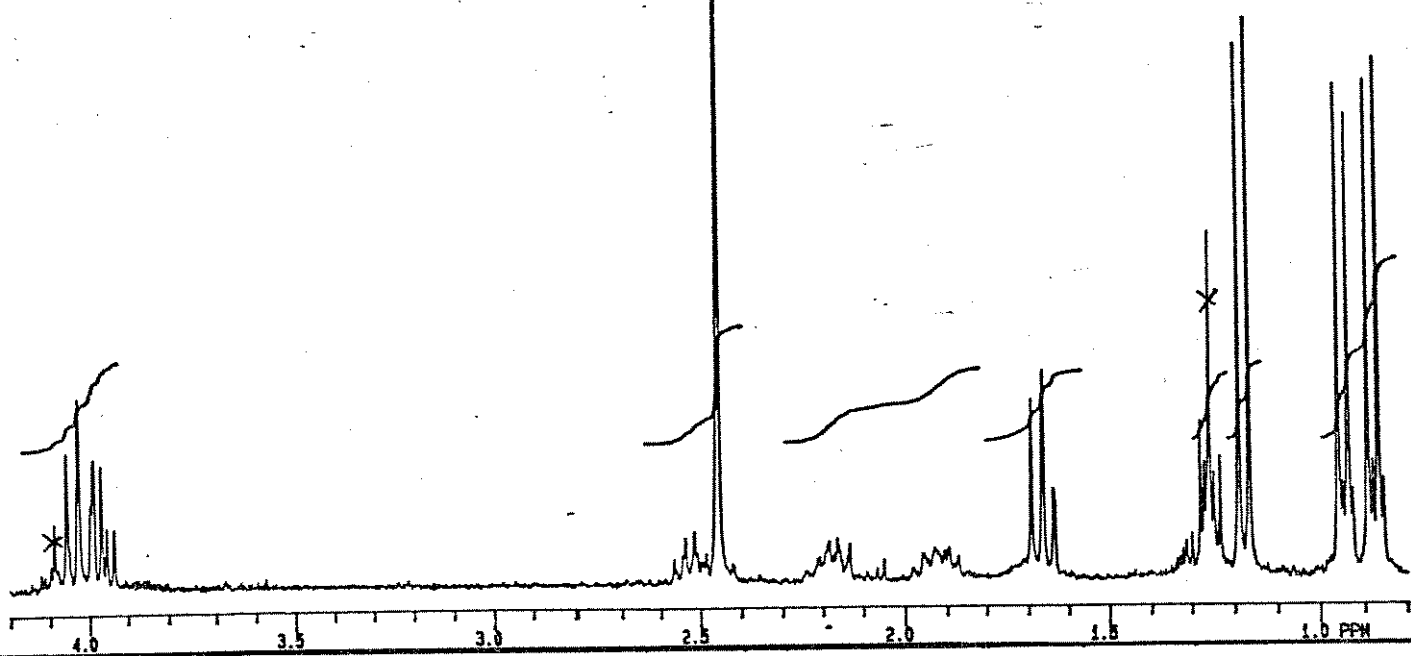
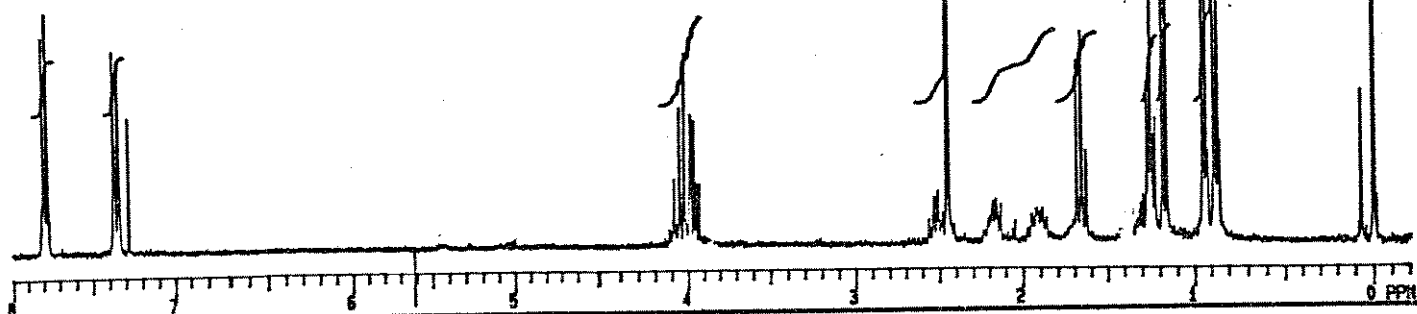
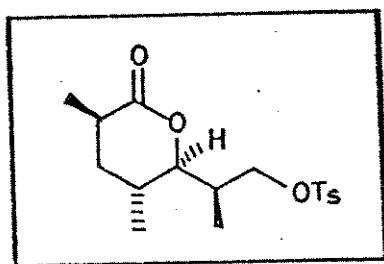
E-105 ^{13}C -RMN (75,46 MHz, CDCl_3) - composto 130



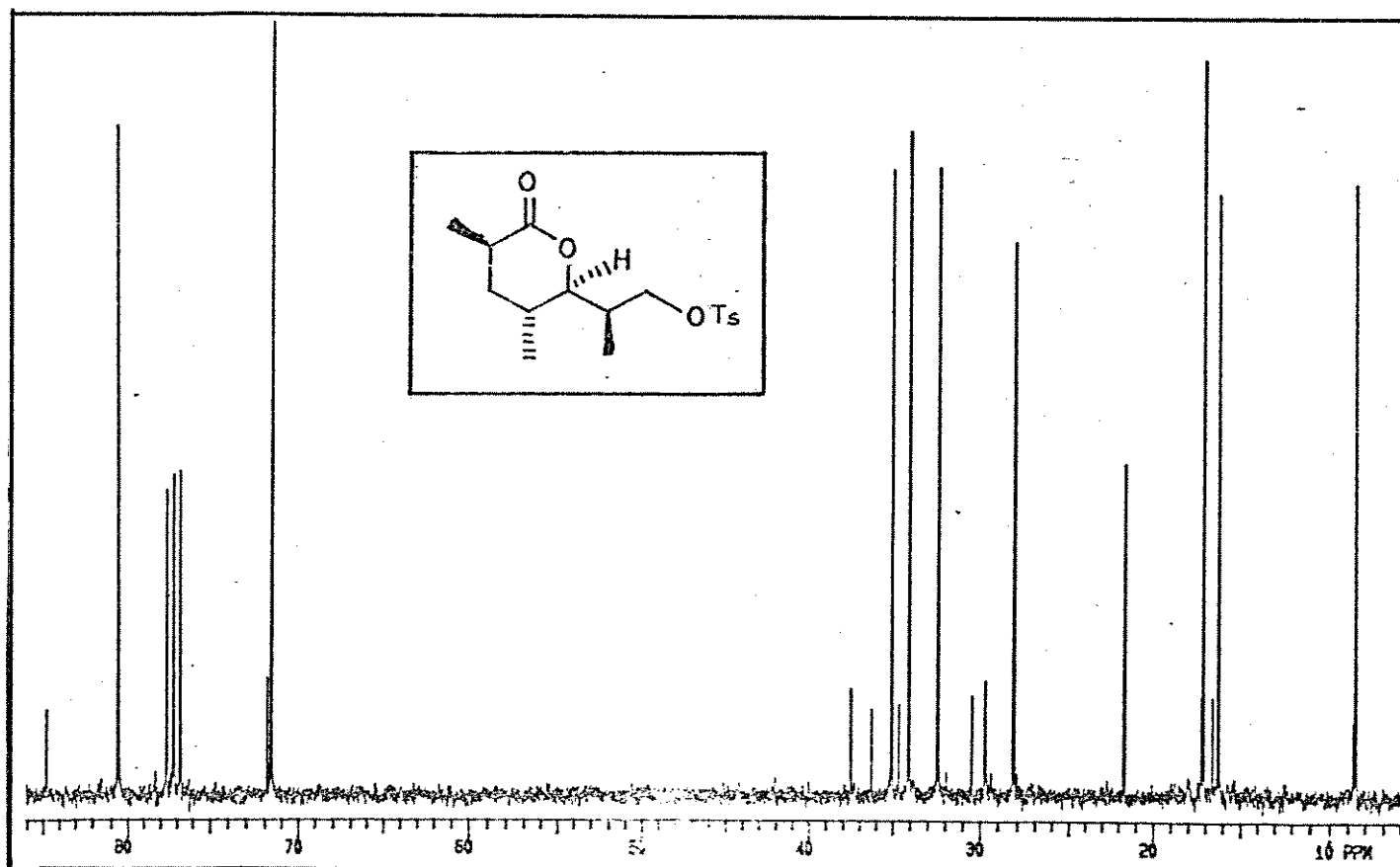
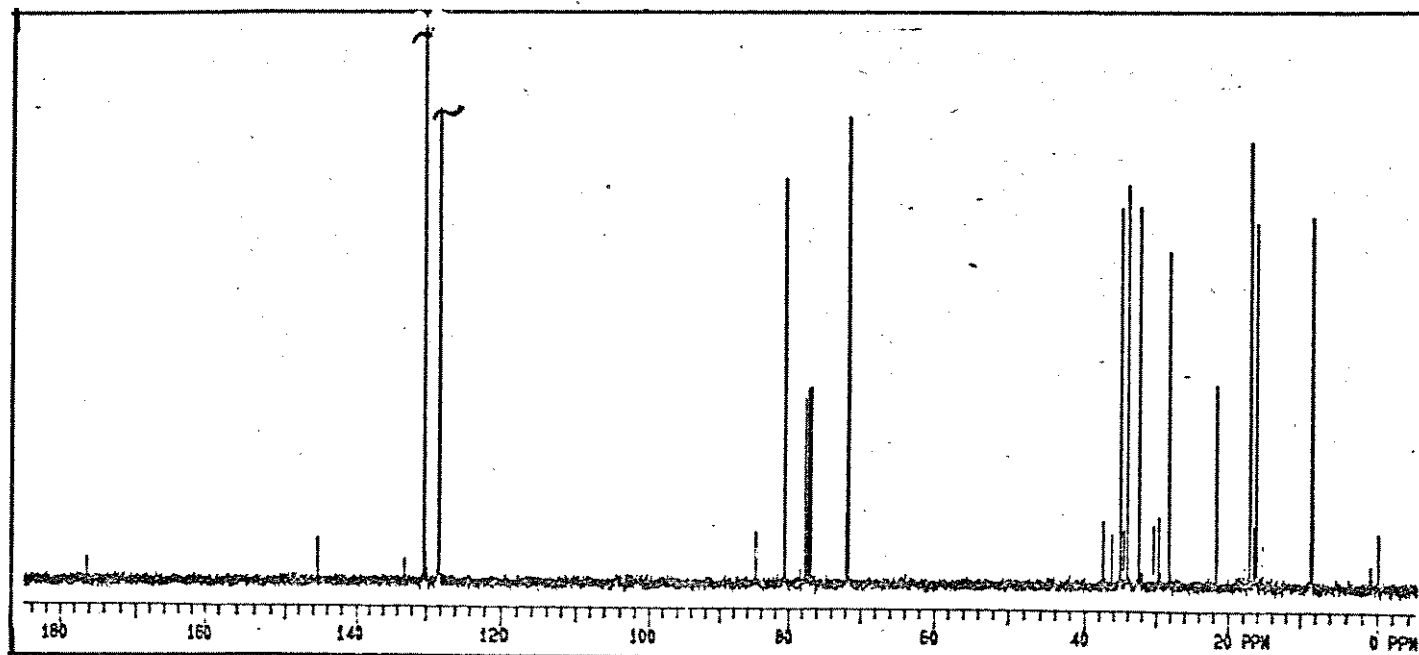
E-106 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 131



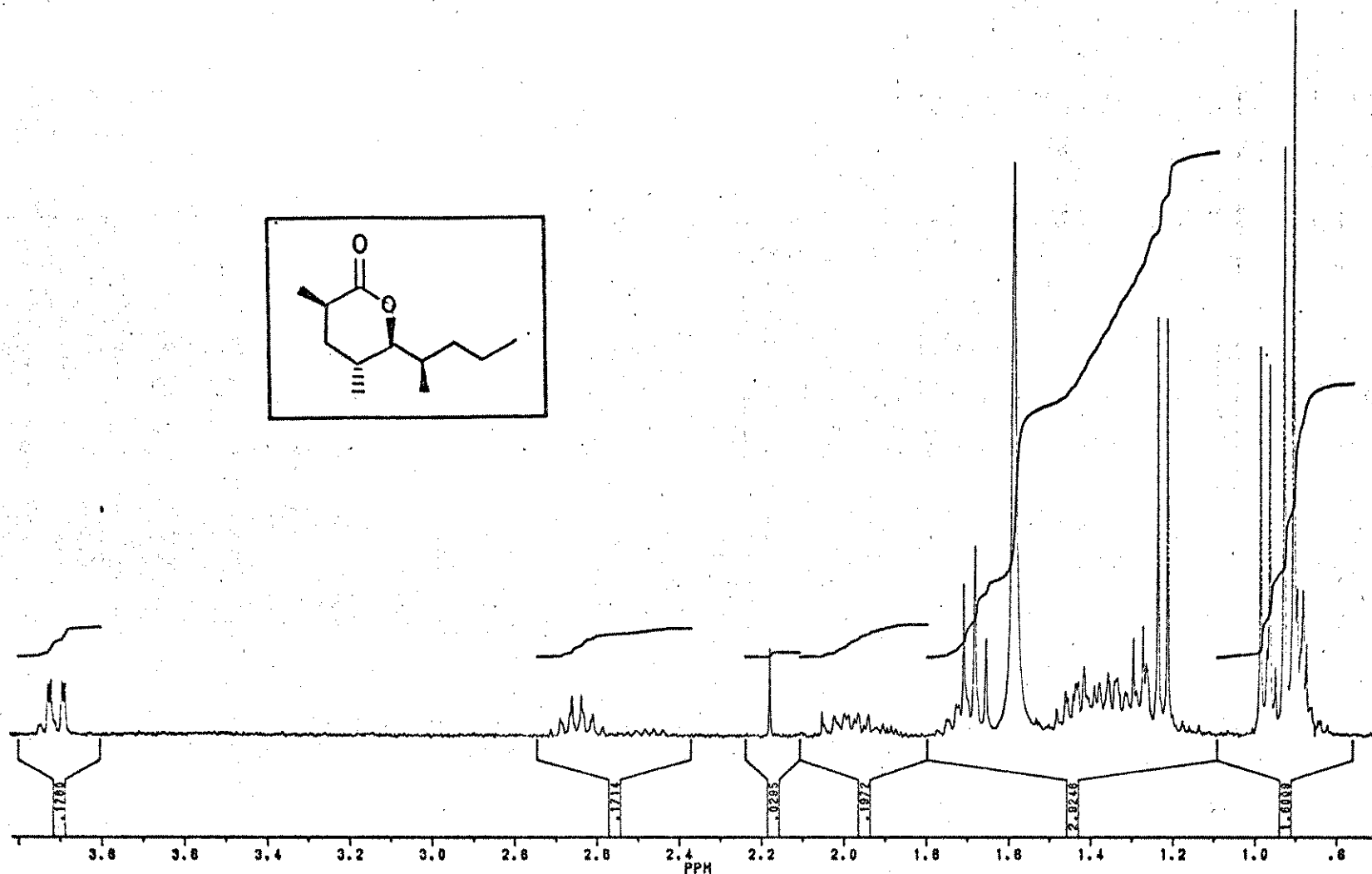
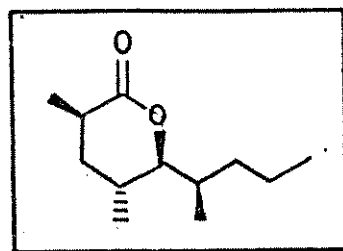
E-107 ^1H -RMN (80 MHz, CCl_4) - composto 132



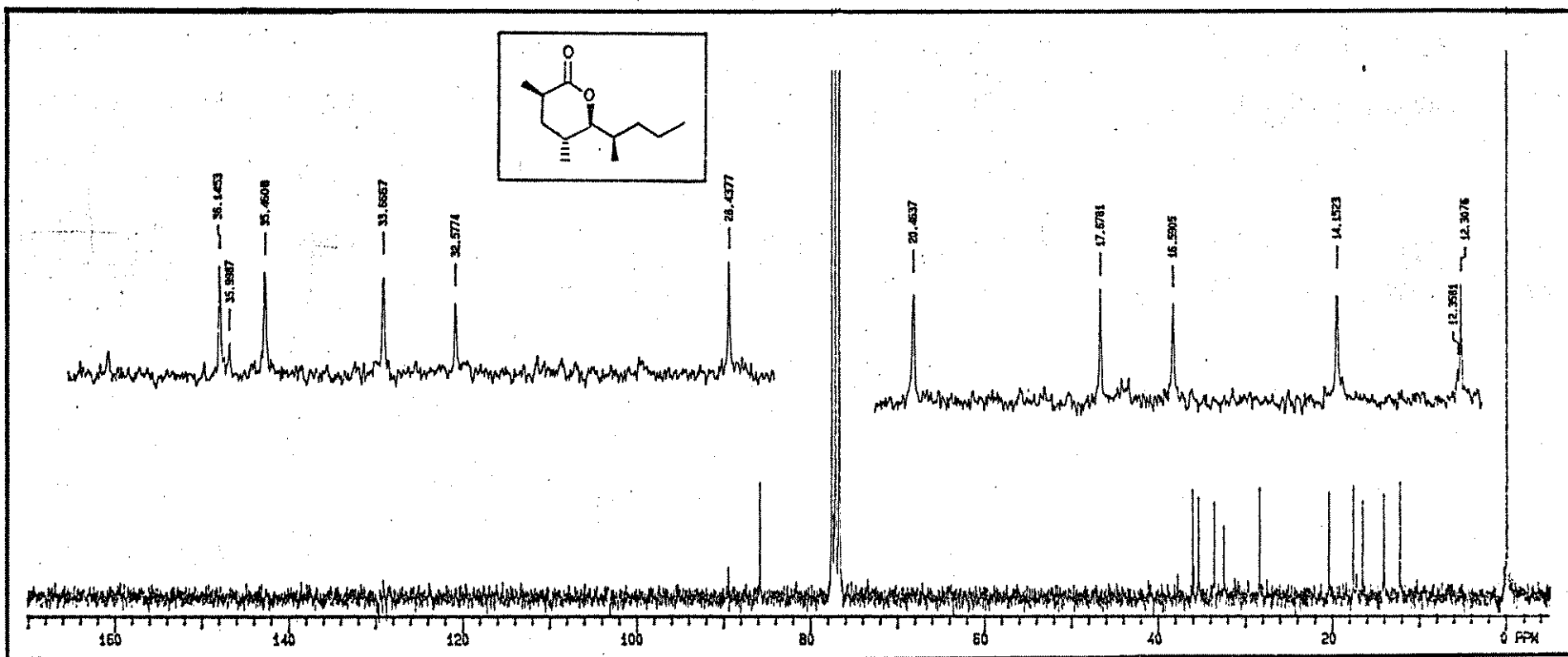
E-108 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 133



E-109 ¹³C-RMN (75,46 MHz, CDCl₃) - composto 133



E-110 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) - composto 1



E-111 ^{13}C -RMN (75.46 MHz, CDCl_3) - composto 1