

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



**Síntese total
de ($\pm$)- 2-amino-1,3-propanodióis e das
estiril-lactonas ($\pm$)- Leiocarpina A e
($\pm$)- Goniodiol.**

Dissertação de Mestrado
Paulo Henrique de Souza Paioti

Orientador:
Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho
Campinas, 2011

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

P166s Paioti, Paulo Henrique de Souza.
 Síntese total de (+/-)- 2-amino-1,3-propanodióis e das
 estilil-lactonas (+/-)- Leiocarpina A e (+/-)- Goniodiol /
 Paulo Henrique de Souza Paioti. -- Campinas, SP: [s.n],
 2011.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos
Coelho.

Mestrado - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Leiocarpina A.
3. Goniodiol. 4. 2-amino-1,3-propanodióis. I. Coelho,
Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Total synthesis of (+/-)- 2-amino-1,3-propanediols and the styryl-lactones (+/-)- Leiocarpin A and (+/-)- Goniodiol.

Palavras-chaves em inglês: Morita-Baylis-Hillman, 2-amino-1,3-propanediols, Leiocarpin A, Goniodiol

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante (ICE-DQ-UFJF)

Data de defesa: 22/07/2011

“Ponham o chão no alto...”

Prof. Everardo Miranda Passos

Dedico esse trabalho ao meu pai, Antonio Carlos Paioti, e à minha mãe, Maria Bernadete de Souza Paioti. Jamais me esquecerei de toda vossa luta, que hoje me proporciona esse momento. Vocês são meus exemplos de dignidade e honestidade. Obrigado por tudo! Amo vocês!

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida,

Aos meus irmãos, Pedro Ivo e João Marcelo, pelos momentos inesquecíveis, e por tudo o que fizeram, e ainda fazem por mim. Gostaria de dizer que me espelho muito em vocês. Agradeço também às minhas cunhadas, Isabela e Tatiana, por todo o apoio. Saibam que gosto muito de vocês, e fico muito feliz por vocês fazerem parte da minha família.

À Stella, por todos os momentos que passamos e por muitos que ainda virão ao seu lado. Obrigado pelo amor, compreensão, carinho, e tudo mais que inexplicavelmente me faz sentir melhor. A única coisa que amenizará a minha saudade será a certeza que em pouco tempo estarei novamente ao seu lado.

Ao Professor Fernando Coelho, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado. Agradeço muito não só a orientação, mas todos os conselhos que contribuíram muito para minha formação pessoal e profissional. Toda a sua dedicação é muito estimulante para nós alunos.

Ao grande amigo Flávio Cardoso, por todos os momentos que passamos juntos aqui na Unicamp. Sou eternamente grato a tudo o que fez por mim. Espero que ainda possamos nos divertir muito nessa vida, e de vez em quando compartilhar um pouco de química.

À todos os amigos que fiz durante a minha vida. Não poderia deixar de citar alguns de São José dos Campos: Lucas Micheletto, Gaúcho, Máquina, Thiaguinho, Xico e Enrico. E de Campinas: Cassapa, Fião, Francão, Moita, Pica-pau, Goli, China, Grafite, Miguel, Jovem, Imperador, Dolazza, Léo, Carandi, Ximbinha, Sid, PH, Gaúchinho, Júlio. Obrigado por todos os momentos, e por todos os goles de cerveja.

À toda minha família, por todo o suporte e ensinamentos que levarei por toda a vida. Obrigado por todos os momentos de muita alegria. Racha la macha!

À todos os amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, pela amizade e também pelas discussões que me fizeram crescer muito. Obrigado a todos: Kristerson, Bruno, Manoel, Luizão, José Tiago, André, Edson, Hamid, Lucimara, Marília, Ju, Naty, Mayra, Renan, Jorge, Giovanni, Diogo, Robert, Carlos, Giordano, Leandra e Patrícia. Ao amigo Rodrigo gostaria de fazer um agradecimento especial, por toda ajuda que me ofereceu quando eu ainda era aluno de IC.

Aos amigos dos laboratórios dos Prof. Roque, Pilli, Dias, Corbi e Formiga, por toda a ajuda oferecida. Seria impossível citar todos, mas são igualmente importantes.

Ao Prof. Mário Fukushima, pela dedicação que me fez optar por química. Esse é um exemplo de como deveríamos valorizar muito mais nossos professores de 1° e 2° graus. Eles têm muita influência em nossas vidas.

A todo o pessoal dos laboratórios de RMN, IV, e massas. Sônia, Paula, Anderson, Márcia, e Rita. Fica aqui o meu sincero muito obrigado. Em TODOS os momentos fui muito bem atendido, sempre estiveram prontos a me ajudar, inclusive quando eu tinha pressa.

A todos os funcionários e professores que me ajudaram muito no Instituto de Química. À Prof. Regina Buffon, em nome de todos os alunos, gostaria de agradecer tudo aquilo o que faz por nós, e toda sua preocupação para que o nosso curso seja um curso de excelência.

À Unicamp, pela qualidade do ensino e pela estrutura oferecida. Sou eternamente grato a essa instituição que me deu todo o suporte para que eu continuasse os meus estudos. Espero poder retribuir à sociedade todo o investimento.

Aos Prof. Giovanni Amarante, Carlos Roque e Luiz Carlos Dias, pelas sugestões no exame de qualificação e na defesa. Certamente foram sugestões que aumentaram muito o nível do trabalho, e que me fizeram crescer muito profissionalmente.

À FAPESP, pelas bolsas de IC e Mestrado. Processos 58413-8/2007 e 03995-8/2009.

Curriculum Vitae

1. Dados pessoais

Paulo Henrique de Souza Paioti

Filiação: Antonio Carlos Paioti e Maria Bernadete de Souza Paioti

Data de Nascimento: 12/01/1987

2. Formação Acadêmica

2009-2011 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Brasil

Título: Síntese total de ($\pm$)- 2-amino-1,3-propanodióis e das estiril-lactonas ($\pm$)- Leiocarpina A e ($\pm$)- Goniodiol.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

2005-2009 Bacharelado em Química

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Brasil

Monografia: Preparação de oxazolidin-2-onas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

2005-2008 Bacharelado Tecnológico em Química

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Brasil

Monografia: Produção de biodiesel em CO₂ supercrítico

Orientador : Prof. Dr. Paulo de Tarso Vieira e Rosa

3. Produção Científica

3.1 Publicações

- 1) Rezende, P, Paioti, P. H. S., Coelho, F. Diastereoselective Approach to Substituted Oxazolidinones from Morita-Baylis-Hillman adducts *Synth. Commun.* **2011**, 41, 227.

3.2 Trabalhos científicos apresentados em congresso

- 1) Paioti, P. H. S., Coelho, F. Preparação de oxazolidin-2-onas com potencial atividade antibacteriana a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, Campinas, Brasil, 2008.
- 2) Paioti, P. H. S., Coelho, F. Síntese de 2-amino-1,3-propanodióis a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Uma alternativa para a preparação estereo e regioseletiva de oxazolidin-2-onas biologicamente ativas. 33^a RASBQ, Águas de Lindóia, Brasil, 2010
- 3) Paioti, P. H. S., Coelho, F. (+/-)- Goniodiol e (+/-)- Leiocarpina A via adutos de Morita-Baylis-Hillman. 34^a RASBQ, Florianópolis, Brasil, 2011.

4. Monitorias

- 1) Química Geral Experimental, QG-100, Programa de Auxiliar Didático, Universidade Estadual de Campinas, 2009.
- 2) Química Orgânica II, QO-521, Programa de Estágio Docente, Universidade Estadual de Campinas, 2010.

RESUMO

Nesse trabalho, apresentamos duas novas aplicações para a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Inicialmente, adutos de MBH foram usados na preparação diastereosseletiva de diferentes 2-amino-1,3-propanodióis substituídos. Substâncias que apresentam esse padrão estrutural vem sendo recentemente utilizadas com sucesso como intermediários para a síntese de substâncias com elevado valor farmacológico e sintético. Baseado nesse fato, 2-amino-1,3-propanodióis com estereoquímica relativa *anti* foram facilmente sintetizados através de uma aminação redutiva de sistemas 2-oxo-1,3-propanodióis derivados de adutos de MBH. A diastereosseletividade observada na etapa de aminação redutiva foi indiretamente confirmada conduzindo os 2-amino-1,3-propanodióis à síntese de oxazolidin-2-onas. A fim de inferir a estereoquímica relativa das oxazolidin-2-onas foram usados experimentos de RMN baseados no efeito nuclear Overhauser (nOe), e também comparação com dados anteriormente publicados na literatura. Além desse trabalho, apresentamos também a síntese total da ($\pm$)- Leiocarpina A e do ($\pm$)- Goniodiol. Esses produtos naturais pertencem a classe das estiril-lactonas, uma nova classe de substâncias que foram isoladas de plantas do gênero *Goniothalamus*. Essas estiril-lactonas apresentam comprovada citotoxicidade e seletividade contra diversos tipos de células tumorais humanas. Em uma estratégia direta, um aduto de MBH foi utilizado como precursor para a síntese de um intermediário comum, um dissililoxialdeído, que por sua vez foi utilizado na síntese dos dois produtos naturais, a ($\pm$)- Leiocarpina A e o ($\pm$)- Goniodiol. Por fim, uma etapa de alilação seletiva nos permitiu apresentar também a síntese total diastereosseletiva da ($\pm$)- Leiocarpina A.

ABSTRACT

We report herein new synthetic applications of the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction. Initially, we have described a new diastereoselective approach to substituted 2-amino-1,3-propanediols from MBH adducts. These structural moieties have been widely used as intermediates of several compounds with relevant pharmacological and synthetic interests. In this work, 2-amino-1,3-propanediols with *anti* relative stereochemistry were readily prepared via reductive amination of 2-oxo-1,3-propanediols MBH adducts derivatives. The diastereoselectivity of the reductive amination step was indirectly confirmed as leading the synthesis of oxazolidin-2-ones cores. In order to establish the relative stereochemistry of these oxazolidin-2-ones, NMR experiments, based on nuclear Overhauser effect (nOe), and comparison with the literature data, were successfully performed. We have also reported a total synthesis of ($\pm$)- Leiocarpin A and ($\pm$)- Goniodiol. These natural products belong to the class of styryl-lactones, a new type of interesting substances which have been isolated from *Goniiothalamus* genus of plants. These compounds present potential cytotoxicity and selectivity against different types of human tumor cells. In a straightforward strategy, a MBH adduct preceded a common intermediate, disilyloxyaldehyde, that resulted in the target compounds, ($\pm$)- Leiocarpin A and ($\pm$)- Goniodiol. Finally, we described a diastereoselective synthesis of ($\pm$)- Leiocarpin A based on a selective allylation reaction.

ÍNDICE

LISTA DE ESQUEMAS.....	xx
LISTA DE FIGURAS.....	xxii
LISTA DE TABELAS.....	xxvii
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.1 A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN (MBH).....	1
2. SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE 2-AMINO-1,3-PROPANODIÓIS VIA REAÇÃO DE MBH.....	6
2.1 INTRODUÇÃO.....	6
2.2 OBJETIVOS	10
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
2.3.1 Análise retrossintética.....	11
2.3.2 Preparação dos adutos de MBH 1a-c.....	12
2.3.3 Proteção dos adutos de MBH: preparação dos intermediários 2a-c.....	14
2.3.3.1 Reação de proteção usando TBSCl.....	14
2.3.3.2 Reação de proteção usando TBSOTf.....	16
2.3.4 Redução dos ésteres α,β -insaturados 2a-c: preparação dos intermediários 3a-c.....	18
2.3.5 A reação de acetilação dos compostos 3a-c: preparação dos intermediários 4a-c.....	21
2.3.6 Clivagem oxidativa da dupla ligação dos compostos 4a-c: Preparação dos intermediários 5a-c.....	23
2.3.7 Aminação redutiva dos compostos 5a-c: síntese dos 2-amino-1,3-propanodióis 6a-c e 7a-c.....	28
2.3.8 Comprovando a estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis: Preparação das oxazolidin-2-onas 9, 11 e 12	34
2.3.8.1 Desproteção da hidroxila benzílica protegida com TBS	34
2.3.8.2 Preparação de oxazolidin-2-onas: Síntese da ($\pm$)- <i>trans</i> - isocitoxazona	36
2.4 CONCLUSÕES.....	40
2.5. PARTE EXPERIMENTAL	42
2.5.1 Considerações gerais	42
2.5.2 Procedimentos experimentais, espectros e dados espectroscópicos ...	44
2.5.2.1 Procedimento de preparação dos adutos de MBH 1a-c.....	44
2.5.2.2 Procedimento de preparação dos adutos de MBH protegidos 2a-c....	51
2.5.2.2.1 Preparação usando-se TBSCl.....	51

2.5.2.2.2. Preparação usando-se TBSOTf.....	51
2.5.2.3 Procedimento geral de preparação dos alcoóis alílicos 3a-c.....	58
2.5.2.4 Procedimento geral de preparação dos produtos acetilados 4a-c.....	65
2.5.2.5 Procedimento geral de preparação das cetonas 5a-b.....	72
2.5.2.6 Procedimento geral de preparação dos 2-amino-1,3-propanodióis protegidos 6/7a-c.....	79
2.5.2.7 Procedimento geral de preparação dos 2-amino-1,3-propanodióis desprotegidos 8a-b.....	88
2.5.2.8 Procedimento geral de preparação das oxazolidin-2-onas 9, 11 e 12.....	93
3. SÍNTESE TOTAL DE ESTIRIL-LACTONAS VIA REAÇÃO DE MBH:	
(±)- LEIOCARPINA A E (±)- GONIDIOL	103
3.1 INTRODUÇÃO	103
3.1.1 Estiril-lactonas: classificação e importância	103
3.1.2 Estiril-pironas: estrutura e importância.....	105
3.1.3 Leiocarpina A: estrutura, importância e abordagens sintéticas	106
3.1.4 Gonidiol: estrutura, importância e abordagens sintéticas.....	109
3.2. OBJETIVOS	111
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	111
3.3.1 Análise retrosintética.....	111
3.3.2 Ozonólise seguida de redução: preparação do diol 14 através do aduto de MBH 1a.....	112
3.3.3 Proteção do diol 14 nos respectivos éteres de silício: preparação do composto dissililado 15.....	115
3.3.4 Redução do dissililoéster 15: Preparação do triol dissililado 16.....	116
3.3.5 Oxidação da hidroxila primária do triol 16: preparação do intermediário-chave, o aldeído 17	118
3.3.6 Alilação do aldeído 17: preparação dos alcoóis homoalílicos 18-19 ...	121
3.3.6.1 Resultados e mecanismo das reações de alilação	121
3.3.6.2 Racionalização da seletividade das alilações no aldeído 17	125
3.3.7 Esterificação dos compostos 18-19: preparação dos ésteres 20-21 ...	129
3.3.8 Metátese de olefinas: preparação das lactonas α,β -insaturadas 22-23 via metátese de fechamento de anel.....	131
3.3.9 Síntese da (±)- Leiocarpina A 24 a partir da lactona 22.....	137
3.3.10 Síntese do (±)-Gonidiol 25 a partir da lactona 23	140
3.3.11 A diastereosseletividade na reação de alilação: produto majoritário leva a síntese da (±)- Leiocarpina 24.....	143
3.4 CONCLUSÃO.....	145
3.5 PARTE EXPERIMENTAL	147

3.5.1 Procedimentos experimentais, dados espectroscópicos e espectros	147
3.5.1.1 Procedimento de preparação do diol <i>anti</i> 14	147
3.5.1.2 Procedimento de preparação do diol dissililado 15	150
3.5.1.3 Procedimento de preparação do triol dissililado 16	153
3.5.1.4 Procedimento de preparação do aldeído 17	156
3.5.1.5 Procedimento de preparação do alcoóis homoalílicos 18-19	159
3.5.1.5.1 <i>Preparação usando-se brometo de alilmagnésio sem a presença de acido de Lewis</i>	159
3.5.1.5.2 <i>Preparação usando-se brometo de alilmagnésio na presença de BF₃ Et₂O</i>	160
3.5.1.5.3 <i>Preparação usando-se tributilalilestanana na presença de TiCl₄</i>	160
3.5.1.6 Procedimento de preparação dos ésteres α,β -insaturados 20-21	167
3.5.1.7 Preparação das lactonas α,β -insaturadas 22-23	171
3.5.1.8 Procedimento de preparação da ($\pm$)- Leiocarpina A 24	176
3.5.1.9 Procedimento de preparação do ($\pm$)- Goniiodiol 25	180

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).	1
Esquema 2. Mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH.	2
Esquema 3. Novas propostas para o mecanismo da reação de MBH.	4
Esquema 4. Barreiras energéticas (kcal/mol) das diferentes etapas da reação de MBH.	5
Esquema 5. Análise retrossintética para a preparação de 2-amino-1,3-propanodióis via adutos de MBH.	11
Esquema 6. Reação de formação dos adutos de MBH 1a-c.	12
Esquema 7. Reação de proteção de adutos de MBH com TBSCl e TBSOTf.	14
Esquema 8. Mecanismo para a reação de proteção do aduto de MBH com TBSCl. .	16
Esquema 9. Mecanismo para a reação de proteção de um aduto de MBH com TBSOTf.	17
Esquema 10. Redução total do éster dos adutos de MBH protegidos.	18
Esquema 11. Mecanismo de reação da redução do éster com DIBAL-H.	19
Esquema 12. Reação de acetilação dos alcoóis alílicos 3a-c.	21
Esquema 13. Mecanismo de reação de acetilação dos alcoóis alílicos 3a-c.	22
Esquema 14. Reação de ozonólise dos produtos acetilados 4a-c.	24
Esquema 15. Mecanismo da reação de ozonólise em solventes apróticos.	25
Esquema 16. Extração redutiva do ozonídeo levando ao produtos ozonizados 5a-c.	26
Esquema 17. Mecanismo de ozonólise em solventes nucleofílicos.	26
Esquema 18. Proposta de reação de aminação redutiva de 5a-c.	28
Esquema 19. Mecanismo geral de reações de aminação redutiva.	30
Esquema 20. Condições da reação de aminação redutiva na formação de 6/7a-c.	31
Esquema 21. Reação de desproteção da hidroxila protegida com TBS.	34
Esquema 22. Mecanismo da desproteção de TBS com TBAF.	35
Esquema 23. Preparação de oxazolidin-2-onas dos aminodióis majoritários 6a-b.	37
Esquema 24. Preparação de oxazolidin-2-onas através do aminodiol 7b minoritário.	38
Esquema 25. Rendimentos globais e número de etapas referentes à síntese dos 2-amino-1,3-propanodióis.	41
Esquema 26. Rendimentos globais e número de etapas referentes à síntese das oxazolidin-2-onas.	42
Esquema 27. Primeira síntese total apresentada para a Leiocarpina A.	107
Esquema 28. Segunda proposta apresentada para a síntese da Leiocarpina A.	108
Esquema 29. Algumas abordagens sintéticas para a síntese do Goniodiol 25.	110
Esquema 30. Análise retrossintética para preparação da (±)-Leiocarpina A e (±)-Goniodiol via aduto de MBH.	111
Esquema 31. Reações de preparação do diol <i>anti</i> 14.	113
Esquema 32. Reação de silição do composto 14.	115
Esquema 33. Reação de preparação do composto 16.	117
Esquema 34. Reação de preparação do composto 17.	118
Esquema 35. Mecanismo da oxidação de alcoóis com IBX.	119
Esquema 36. Proposta para a etapa lenta de velocidade na oxidação com IBX.	120
Esquema 37. Reação de preparação dos compostos 18-19.	121
Esquema 38. Reações diastereosseletivas de preparação dos compostos 18-19.	123

Esquema 39. Mecanismo da alilação do aldeído 17 com alilgrignard.....	124
Esquema 40. Mecanismo da alilação do aldeído 17 com aliltributilestanana.	124
Esquema 41. Reações de preparação dos compostos 20-21.	130
Esquema 42. Principais aplicações da reação de metátese.....	132
Esquema 43. Intermediário metalociclobutano proposto por Chauvin para a metátese de olefinas.....	132
Esquema 44. Tipos de metátese mais comuns utilizadas.....	133
Esquema 45. Reações de preparação dos compostos 22-23.	135
Esquema 46. Mecanismo da metátese de fechamento de anel (RCM).	136
Esquema 47. Reação de preparação da (±)- Leiocarpina A 24.....	137
Esquema 48. Mecanismo de adição de Michael, em meio básico.....	138
Esquema 49. Reação de preparação do (±)- Goniodiol 25.	140
Esquema 50. Síntese da (±)- Leiocarpina A 24 e (±)- Goniodiol 25 a partir da mistura dos diastereoisômeros 18 e 19.	144
Esquema 51. Reação de alilação: descoberta da seletividade.	145

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. 2-amino-1,3-propanodióis alvos desse trabalho.....	7
Figura 2. Intermediários mais comuns usados para a síntese de 2-amino-1,3-propanodióis.	8
Figura 3. Estrutura da citoxazona e de seu isômero sintético, a isocitoxazona.....	10
Figura 4. Exemplos de migração de acetila de oxigênio para nitrogênio.....	31
Figura 5. Mecanismo da migração de acetyl do oxigênio para o nitrogênio.....	32
Figura 6. Modelos de indução 1,2 para explicar a diastereosseletividade na etapa de aminação redutiva.	33
Figura 7. Resultados dos experimentos de RMN de ^1H com nOe diferencial para as oxazolidin-2-onas sintetizadas em nosso laboratório.....	40
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1a.....	46
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1a.	46
Figura 10. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do aduto de MBH 1a.....	47
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1b.	47
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1b.....	48
Figura 13. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do aduto de MBH 1b.....	48
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1c.....	49
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 1c.	49
Figura 16. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do aduto de MBH 1c.....	50
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 2a.....	53
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 2a.	53
Figura 19. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 2a.	54
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 2b.....	54
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 2b.	55
Figura 22. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 2b.	55
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS) do composto 2c.	56
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2c.	56
Figura 25. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 2c.	57
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do álcool 3a.	60
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do álcool 3a.....	60
Figura 28. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do álcool 3a.....	61
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do álcool 3b.	61
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do álcool 3b.....	62
Figura 31. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do álcool 3b.....	62
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do álcool 3c.....	63
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do álcool 3c.	63
Figura 34. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do álcool 3c.	64
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 4a.....	67
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 4a.	67
Figura 37. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 4a.	68

Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 4b.	68
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 4b.	69
Figura 40. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 4b.	69
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 4c.	70
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 4c.	70
Figura 43. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 4c.	71
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 5a.	74
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 5a.	74
Figura 46. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 5a.	75
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 5b.	75
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 5b.	76
Figura 49. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 5b.	76
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 5c.	77
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 5c.	77
Figura 52. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 5c.	78
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS) do bruto da reação de aminação redutiva de 5a.	81
Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS) do composto 6a.	82
Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS) do composto 6a.	82
Figura 56. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto 6a.	83
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do bruto da reação de aminação redutiva de 5b.	83
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 6b.	84
Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 6b.	84
Figura 60. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto 6b.	85
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do bruto da reação de aminação redutiva de 5c.	85
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 6c.	86
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 6c.	86
Figura 64. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto 6c.	87
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do composto 8b.	90
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) do composto 8b.	90
Figura 67. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 8b.	91
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do bruto da reação de preparação do composto 8a.	91
Figura 69. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 8a.	92
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) da oxazolidin-2-ona 4-substituída 9.	95
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 9.	95
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H de COSY (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 9.	96

Figura 73. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 9.	96
Figura 74. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) da oxazolidinona 4-substituída 9.	97
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 11.	97
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 11.	98
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H de COSY (250 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 11.	98
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída 11.	99
Figura 79. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) da oxazolidinona 4-substituída 11.	99
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) da (+/-)- <i>trans</i> -isocitoxazona 12.	100
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) da (+/-)- <i>trans</i> -isocitoxazona 12.	100
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H de COSY (500 MHz, MeOD) da (+/-)- <i>trans</i> -isocitoxazona 12.	101
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da (+/-)- <i>trans</i> -isocitoxazona 12.	101
Figura 84. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) da (+/-)- <i>trans</i> -isocitoxazona 12.	102
Figura 85. Biossíntese de estiril-lactonas.	104
Figura 86. Estrutura dos quatro diferentes tipos de estiril-pironas isoladas.	105
Figura 87. Estrutura da Leiocarpina A 24.	106
Figura 88. Estrutura do Goniodiol 25.	109
Figura 89. Modelo de indução 1,2 de Cram-quelado (Anti-Felkin) para racionalização de estereoquímica relativa de redução em α -hidroxicetonas.	114
Figura 90. Modelo quelado de Reetz para indução 1,3.	126
Figura 91. Modelo não quelado de Cram-Reetz de indução-1,3.	127
Figura 92. Modelo de Cram-quelado de indução-1,2.	128
Figura 93. Modelo de Felkin-Ahn de indução-1,2.	129
Figura 94. Estrutura dos catalisadores de Schrock e Grubbs usados em metátese.	134
Figura 95. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 14.	148
Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 14.	149
Figura 97. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 14.	149
Figura 98. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 15.	151
Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 15.	152
Figura 100. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 15.	152

Figura 101. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 16.	154
Figura 102. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 16.	155
Figura 103. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 16.....	155
Figura 104. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 17.	157
Figura 105. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 17.	158
Figura 106. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 17.....	158
Figura 107. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 18.	162
Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 18.	162
Figura 109. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 18.....	163
Figura 110. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 19.	163
Figura 111. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 19.	164
Figura 112. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 19.	164
Figura 113. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alilgrignard, à 0°C, sem ácido de Lewis.	165
Figura 114. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alilgrignard, à -22°C, na presença de BF_3	165
Figura 115. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alitributilestanana, à -72°C, na presença de TiCl_4	166
Figura 116. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do compostos 20-21.....	169
Figura 117. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) dos compostos 20-21.....	169
Figura 118. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) dos compostos 20-21.	170
Figura 119. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 22.	173
Figura 120. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 22.	173
Figura 121. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 22.....	174
Figura 122. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 23.	174
Figura 123. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 23.	175
Figura 124. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 23.....	175
Figura 125. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 24.	177
Figura 126. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 24.	178
Figura 127. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 24.....	178

Figura 128. Espectro de RMN ^1H de COSY(500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 24.	179
Figura 129. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 25.	182
Figura 130. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto 25.	182
Figura 131. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto 25.....	183
Figura 132. Espectro de IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto 25.....	183
Figura 133. Espectro de RMN ^1H /COSY(500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 25.	184

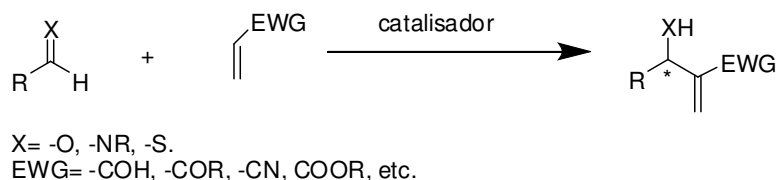
LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Adutos de Morita-Baylis-Hillman preparados nesse trabalho.	12
Tabela 2. Reações de preparação dos adutos de MBH sililados.	15
Tabela 3. Reações de redução dos adutos de MBH sililados.	20
Tabela 4. Rendimentos das reações de acetilação dos alcoóis primários.	22
Tabela 5. Rendimentos das reações de ozonólise.	27
Tabela 6. Diferentes condições usadas nas tentativas de aminação redutiva de 5b.	29
Tabela 7. Rendimentos das reações de aminações redutivas das cetonas 5a-c.	32
Tabela 8. Tempos reacionais e rendimentos de preparação das oxazolidin-2-onas.	38
Tabela 9. Leiocarpina A: dados espectrais	139
Tabela 10. Goniodiol: dados espectrais de RMN de ^1H	141
Tabela 11. Goniodiol: dados espectrais de RMN de ^{13}C	142

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN (MBH)

Desde 1968, quando a comunidade científica tomou conhecimento da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH),¹ essa vem conquistando o interesse de químicos de todo o mundo. Pode-se definir a reação de MBH como uma transformação que resulta na formação de uma nova ligação σ C-C entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente de aldeídos e aldiminas alifáticas e aromáticas) e carbonos α à olefinas com grupos retiradores de elétrons (EWG), ativada por catalisadores com características de base de Lewis (normalmente aminas terciárias) (Esquema 1).²



Esquema 1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

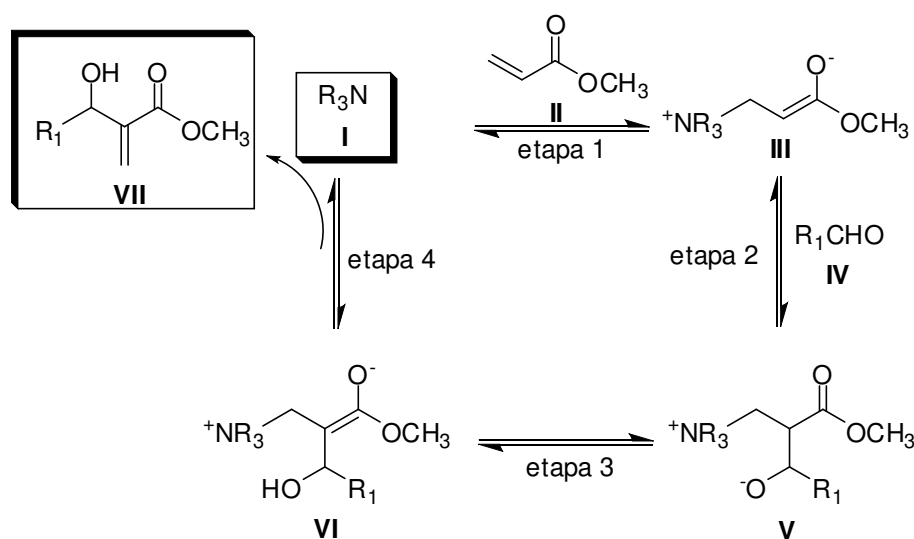
Por muito tempo, a reação ficou conhecida apenas como reação de Baylis-Hillman, mas nos últimos anos tem sido dado crédito também a *Morita*, que iniciou os estudos dessa reação utilizando fosfinas como catalisadores.^{1a} A importância das reações de MBH está basicamente relacionada a algumas características fundamentais de qualquer metodologia sintética eficiente: elas são regio, quimio e podem ser enantiosseletivas; apresentam uma elevada economia de átomos; requerem condições experimentais brandas; além de fornecerem moléculas polifuncionalizadas, que através de interconversão de grupos funcionais podem levar a uma gama de intermediários sintéticos, produtos naturais e fármacos. Vale

¹ a) Morita, K., Suzuki, Z., Hirose, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. b) Baylis, A., Hillman, M., Patente alemã 2155113, **1972** (*Chem. Abst.* **1972**, *77*, 34174).

² a) Coelho, F.; Almeida, W. *Quím. Nova*, **2000**, *23*, 98. b) Basavaiah, D., Rao, A. J., Satyarayama, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.

ressaltar que nesta reação é originado pelo menos um centro estereogênico, e o controle desse centro teria um papel importante na potencialidade dessa reação.²

O primeiro mecanismo proposto para a reação de Morita-Baylis-Hillman^{3,4} iniciava com uma reação de adição de Michael do catalisador (amina terciária **I** ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado **II**, gerando o *zwitterion* **III**. A condensação aldólica entre o enolato **III** e o aldeído **IV** levaria à formação do alcóxido **V**, que numa etapa intramolecular de transferência de próton forneceria o enolato **VI**. Neste estágio, ocorreria uma reação de eliminação levando ao produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado **VII**, regenerando o catalisador **I**. Em trabalho publicado em 2004 pelo o nosso grupo de pesquisa, foi usado espectrometria de massas sequencial para interceptar alguns intermediários do ciclo catalítico da reação de MBH (Esquema 2).⁵ Nesse mecanismo, *Hill* e *Isaacs* não observaram efeitos cinéticos isotópicos significativos quando o próton ligado ao carbono α do sistema acrílico era substituído por deutério, e assim sugeriram que a etapa de adição aldólica deveria ser determinante da velocidade de reação, consequência de um aumento do dipolo formado entre os intermediários **III** e **V**.



Esquema 2. Mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH.

³ Drewes, S., Ross, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.

⁴ a) Fort, Y., Berthe, M.; Caubere, P., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371. b) Hill, J., Isaacs, N. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285. c) Hoffman, H., Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

⁵ Santos, L. S., Pavam, C. H., Almeida, W. P., Coelho, F., Eberlin, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4330.

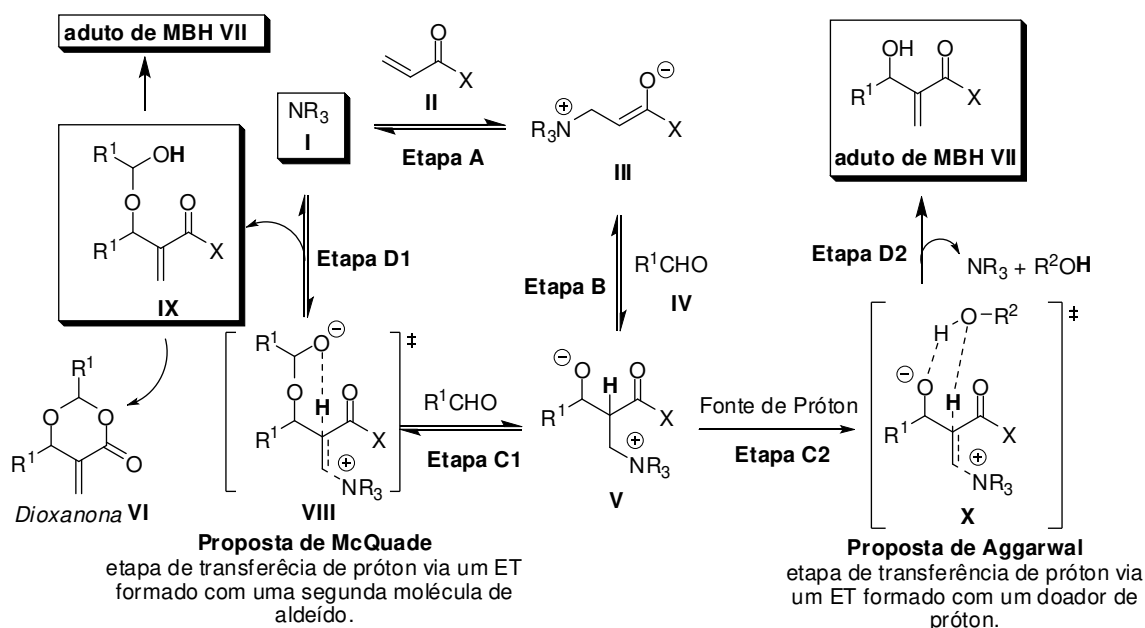
Um dos motivos que conduziu novamente a comunidade científica a buscar alternativas ao mecanismo proposto foi a formação de produtos de reação cíclicos, como a dioxanona **VI** (Esquema 3), em versões assimétricas da reação de MBH.⁶ Assim, novas propostas para o mecanismo da reação foram recentemente sugeridas e a primeira delas, proposta por *McQuade e col.*⁷, mostra que no início da reação de MBH tem-se um significativo efeito cinético isotópico (ECI) para o próton α -carbonila do sistema acrílico. Esses autores encontraram um ECI primário máximo de $5,2 \pm 0,6$ para a reação feita em DMSO (dimetilsulfóxido). Esse trabalho ainda demonstrou que a reação de MBH era de segunda ordem em relação ao aldeído e que a etapa de transferência de próton era a etapa determinante da velocidade da reação, explicando também o porquê da formação de dioxanonas, produtos cíclicos obtidos quando bons grupos abandonadores estavam presentes no sistema acrílico.

No entanto, ainda era preciso explicar como a reação perdia esse efeito cinético isotópico em conversões mais altas ou tempos maiores de reação. Em trabalho independente, *Aggarwal e col.*,⁸ através de novos experimentos cinéticos suportados por cálculos teóricos, propuseram que a reação era autocatalítica a partir de 20% de conversão, ou seja, sabendo que fontes de próton aceleravam as reações, foi proposto que o próprio aduto de MBH seria capaz de agir como uma fonte de próton. Importante salientar que nos dois mecanismos propostos a transferência de próton ocorre via um estado de transição cíclico de 6 membros (Estados de transição **VIII** e **X**), que certamente tem muito menor energia que o estado de transição de 4 membros proposto inicialmente.

⁶ Iyabuchi, Y., Nakatani, N., Yokoyama, N., Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.

⁷ a) Price K., Broadwater S., Walker, B., McQuade, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. b) Price K., Broadwater, S., Jung, H., McQuade D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.

⁸ a) Aggarwal, V., Fulford, S., Lloyd-Jones, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. b) Robiette, R., Aggarwal, V., Harvey, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.



Esquema 3. Novas propostas para o mecanismo da reação de MBH.

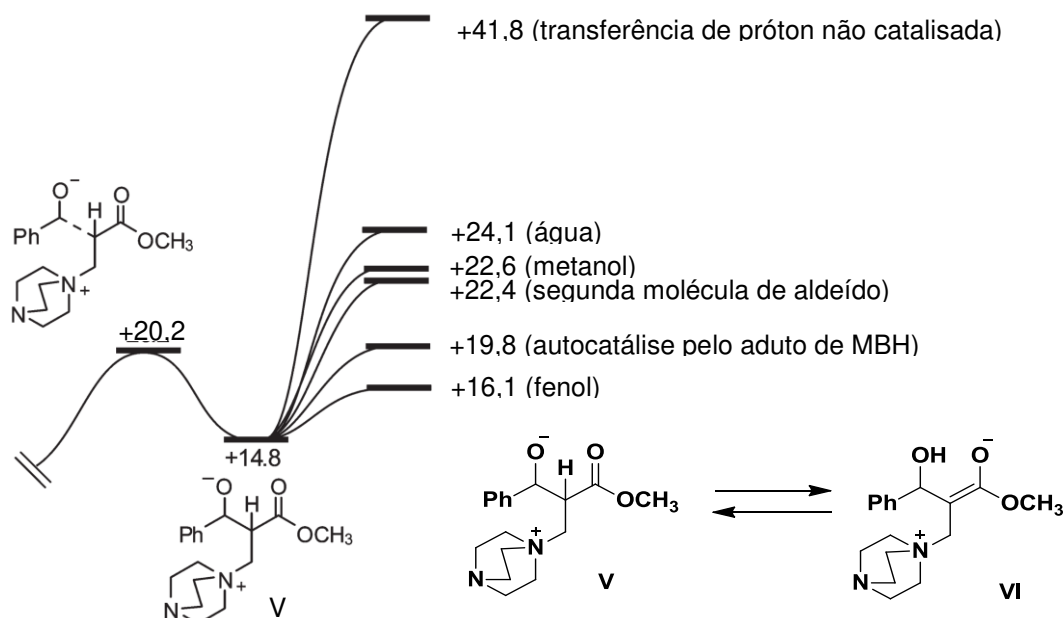
A grande contribuição do nosso grupo de pesquisa para o mecanismo da reação de MBH, foi dada novamente em 2009 através de experimentos de espectrometria de massas sequencial, em que todos os intermediários mais importantes propostos por *McQuade* e *Aggarwal* puderam ser devidamente caracterizados.⁹

Mais recentemente, no ano de 2010, *Cantillo* e *Kappe* sugeriram¹⁰ que os cálculos teóricos adotados por *Aggarwal* (B3LYP) não eram adequados na previsão das barreiras de energia para os estados de transição da reação de MBH, visto que esses cálculos não consideravam a energia vibracional para o cálculo global da energia livre desses estados. Nesse trabalho, usando um método computacional recentemente desenvolvido (M06-2X), foram calculadas algumas propriedades termodinâmicas, como a entalpia e entropia da reação de MBH. Adicionalmente, fez-se uma comparação entre as barreiras energéticas da etapa de condensação aldólica e das diferentes etapas de transferência de próton anteriormente propostas, e constatou-se que na presença de bons doadores de prótons, como por exemplo

⁹ Amarante, G. W., Milagre, H., Vaz, B., Ferreira, B. R. V., Eberlin, M. N., Coelho, F. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 3031

¹⁰ Cantillo, D., Kappe, O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8615

fenol, a reação poderia ter a etapa de condensação aldólica como determinante da velocidade da reação (Esquema 4).



Esquema 4. Barreiras energéticas (kcal/mol) das diferentes etapas da reação de MBH.

Como evidenciado anteriormente, a discussão sobre o mecanismo da reação de MBH voltou à tona na última década, e vários trabalhos estão sendo direcionados à tentativa de elucidação desse mecanismo. Obviamente, algumas questões vem sendo respondidas, como a que a reação passa por um mecanismo “dualístico”, ou seja, a transferência de próton pode ocorrer com a participação de doadores de prótons ou com participação de uma segunda molécula de aldeído, dependendo das condições reacionais. Sugere-se que em baixas conversões a transferência de próton seja feita com uma segunda molécula de aldeído, e em altas conversões com fontes de próton, que poderia ser o próprio aduto de MBH. Em contrapartida, ainda não se sabe quando cessa um mecanismo e se inicia o outro, e a hipótese mais aceita é que os dois podem ocorrer concomitantemente em determinado estágio. Outra questão que deve ser considerada é de que ainda existe muita discussão acerca da etapa determinante de velocidade da reação, e não se pode descartar a hipótese de que a condensação aldólica seja-a, em alguns momentos da reação.

Importante também ressaltar que a elucidação completa do mecanismo de reação, e de como direcioná-lo alterando-se suas condições reacionais, são passos muito importantes na busca de uma versão geral assimétrica para a reação, aumentando ainda mais o seu escopo como metodologia sintética.

2. SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE 2-AMINO-1,3-PROPANODIÓIS VIA REAÇÃO DE MBH

2.1 INTRODUÇÃO

Padrões estruturais 2-amino-1,3-propanodióis (Figura 1) estão presentes em alguns antibióticos de largo espectro, utilizados no tratamento de infecções causadas por microorganismos multirresistentes, tais como o cloranfenicol¹¹, florfenicol¹² e seus análogos. Além disso, esse padrão de estrutura pode estar também presente em inibidores de glicosidases,¹³ ou esfingolipídeos¹⁴, o que faz com que moléculas que contenham esse sistema 2-amino-1,3-propanodiol tornem-se moléculas importantes no que diz respeito ao tratamento de alguns tipos de câncer.^{14a, 15} Aliada às interessantes propriedades farmacológicas que os 2-amino-1,3-propanodióis apresentam, é importante também ressaltar a importância desses compostos em síntese orgânica.¹⁶ Esses aminodióis são importantes intermediários para a síntese de oxazolidin-2-onas, alvos sintéticos de grande interesse tanto pela atividade

¹¹ a) Hajra, S., Karmakar, A., Maji, T., Medda, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8959. b) Veeresa, G., Datta, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8503. c) Boruwa, J., Borah, J., Gogoi, S., Barua, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1743.

¹² a) Wu, G., Schumacher, D., Tormos, W., Clark, J., Murphy, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2996.

¹³ a) Hughes, A., Rudge, A. *J. Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 135. b) Liang, P., Cheng, W., Lee, Y., Yu, H., Wu, Y., Lin, Y., Wong, C. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, 7, 165

¹⁴ a) Nakamura, T., Shiozaki, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9087. b) Nakamura, T., Shiozaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2701. c) Hannun, Y., Obeid, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25847.

¹⁵ a) Hughes, A. B., Rudge, A. *J. Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 135. b) Ogretmen, B., Hannun, Y. A. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, 4, 604.

¹⁶ a) Danielmeier, K., Steckhan, E. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, 6, 1181. b) Burghardt, H., Schimz, K., Müller, M. *FEBS Lett.* **1998**, 425, 40. c) Walsh, D., Yanni, J., *US Patent* 5,086,055, 04.Feb. 1992 (CAS **1992**, 116, 188072). d) Eustice, D., Brittelli, D., Feldman, P., Brown, L., Borkowshi, J., Slee, A. *Drugs Exp. Chim. Res.* **1990**, 16, 149. e) Brickner, S. *Curr. Pharm. Design* **1996**, 2, 175.

antimicrobiana que apresentam, quanto pela sua aplicabilidade como auxiliares quirais em reações orgânicas.¹⁷

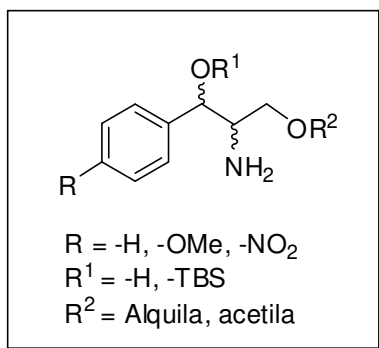


Figura 1. 2-amino-1,3-propanodióis alvos desse trabalho.

Devido à importância sintética e biológica desse padrão estrutural existem várias metodologias de preparação desses aminodióis descritos na literatura (Figura 2).¹⁸ As primeiras rotas sintéticas de preparação de 2-amino-1,3-propanodióis surgiram no final da década de 40,¹⁹ junto com a descoberta do cloranfenicol como potente antibiótico para o tratamento de infecções causadas por microorganismos resistentes aos antibióticos penicilínicos. Naquele tempo, reações de redução de compostos carbonílicos, como por exemplo, redução de ceto-oximas **27**^{19c} ou ceto-amidas **28**^{19b} foram as formas mais exploradas para a preparação de 2-amino-1,3-propanodióis.

Nos últimos anos, algumas novas metodologias surgiram como alternativa para a síntese dessas moléculas (Figura 2), como por exemplo a partir de adição de nucleófilos de carbono em α -amino- β -sililoxialdeídos **26**,²⁰ alquilação de hidrazonas

¹⁷ a) Evans, D., Ng, H.; Rieger, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446. b) Gaul, C., Scharer, K., Seebach, D., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059. d) Nakamura, T., Hashimoto, N., Ishizuka, T., Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559.

¹⁸ a) Hayes, K., Gevers, G. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 269. b) Matsumoto, T., Hata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5506. c) Smith, M., Chen, B., Hibbert, E., Kaulmann, U., Smithies, K., Galman, J., Baganz, F., Dalby, P., Hailes, H., Lye, G., Ward, J., Woodley, J., Micheletti, M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 99. d) Smithies, K., Smith, M., Kaulmann, U., Galman, J., Ward, J., Hailes, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 570.

¹⁹ a) Controulis, J., Rebstock, M., Crooks, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2463. b) Long, L., Troutman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2473. c) Hayes, K., Gevers, G., *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 269. d) Matsumoto, T.; Hata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5506.

²⁰ Restorp, P., Somfai, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 893.

quirais derivadas do RAMP **29**,²¹ ou via adição de brometo de vinil magnésio em derivados siliados de cianodrinas **30**.²² Recentemente, o uso de biocatalisadores, como as transaminases, para reações de aminação redutiva em sistemas 2-oxo-1,3-propanodióis **31** também foram empregados com bastante sucesso.²³

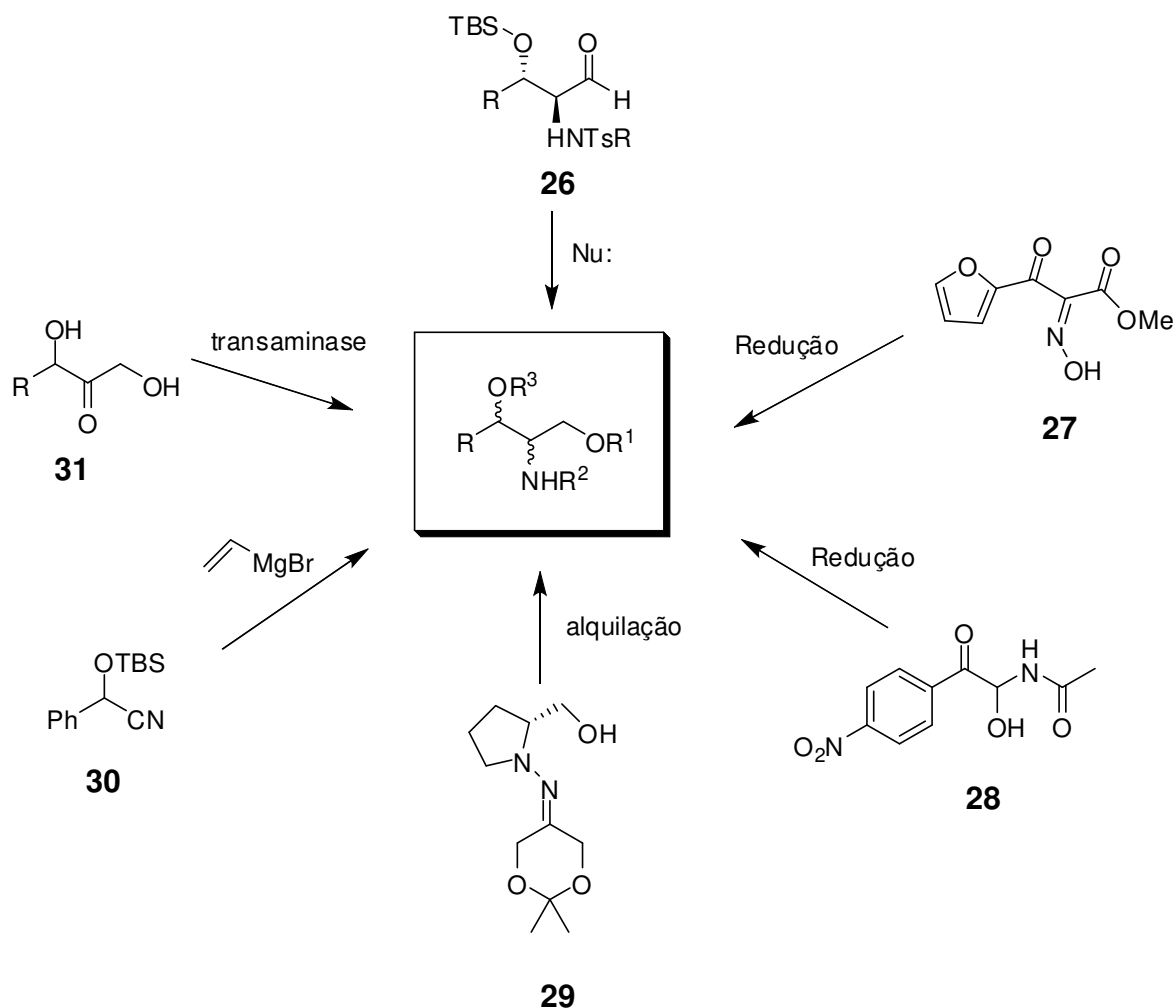


Figura 2. Intermediários mais comuns usados para a síntese de 2-amino-1,3-propanodióis.

²¹ Enders, D., Mueller-Huewen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 8, 1732

²² Effenberg, F., Gutterer, B., Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2933.

²³ a) Smithies, K., Smith, M. E. B., Kaulmann, U., Galman, J. L., Ward, J. M., Hailes, H. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 570. b) Smith, M., Chen, B., Hibbert, E., Kaulmann, U., Smithies, K., Galman, J., Baganz, F., Dalby, P., Hailes, H., Lye, G., Ward, J., Woodley, J., Micheletti, M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 99.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se especializado em usar a reação de MBH na síntese de produtos de maior valor agregado. Nesse contexto, surgiram no nosso laboratório os primeiros trabalhos que conduziram à síntese de 2-amino-1,3-propanodióis com estereoquímica 1,2-*syn* a partir de adutos de MBH.²⁴ Em todos esses trabalhos a estereoquímica 1,2-*syn* foi obtida majoritariamente, através de uma reação de hidroboração da dupla ligação de adutos de MBH.

A estereoquímica relativa desses 2-amino-1,3-propanodióis é normalmente determinada indiretamente, através da síntese de oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas. Uma delas, conhecida como isocitoxazona, tem destacado potencial farmacológico antiasmático, e tornou-se também alvo desse trabalho. A isocitoxazona é um composto sintético, que apresenta isomeria estrutural com o produto natural citoxazona (Figura 3). A citoxazona foi isolada pela primeira vez por *Ossada e col.*²⁵ de cepas de *Streptomyces sp* e se mostrou um potente modulador de citoquina, usada como potente agente quimioterapêutico no campo da imunoterapia²⁶, principalmente como agente antiasmático.²⁷ Devido às suas importâncias biológicas, existem vários métodos de preparação descritos para essas moléculas na literatura,²⁸ empregando, inclusive, intermediários análogos aos propostos nesse trabalho.²⁹

²⁴ a) Mateus, C., Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386. b) Coelho, F., Rossi, R., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797. c) Lopes, E. C. S., Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415. d) Rezende, P., Paioti, P. H. S., Coelho, F. *Synth. Commun.* **2011**, *2*, 227.

²⁵ Kakeya, H., Morishita, M., Kobinta, K., Osono, M., Ishizuka, M., Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126.

²⁶ Swamy, N. R., Krishnaiah, P., Reddy, N. S., Venkateswarlu, Y. *J. Carbohydrate Chem.* **2004**, *23*, 217.

²⁷ Hamersak, Z., Sepac, D., Zihir, D., Sunjic, V. *Synthesis* **2003**, *3*, 375.

²⁸ a) Sakamoto, Y., Shiraishi, A., Seonhee, J., Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4203. b) Miyata, O., Asai, H., Naito, T. *Synlett* **1999**, 1915. c) Park, J. N., Ko, S. Y., Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5553. d) Carda, M., Gonzales, F., Sanches, R., Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1005.

²⁹ a) Grajewska, A., Rozwadowska, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 803. b) Kwit, M., Rozwadowska, M., Gawronski, J., Grajewska, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*. c) Grajewska, A., Rozwadowska, M., Gzella, A. *Pol. J. Chem.* **2007**, *81*, 1861. d) Giorgio, E., Roje, M., Tanaka, K., Hamersak, Z., Sunjic, V., Nakanishi, K., Rosini, C., Berova, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6557.

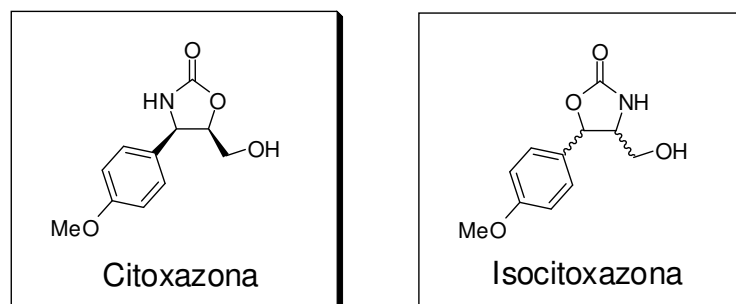


Figura 3. Estrutura da citoxazona e de seu isômero sintético, a isocitoxazona.

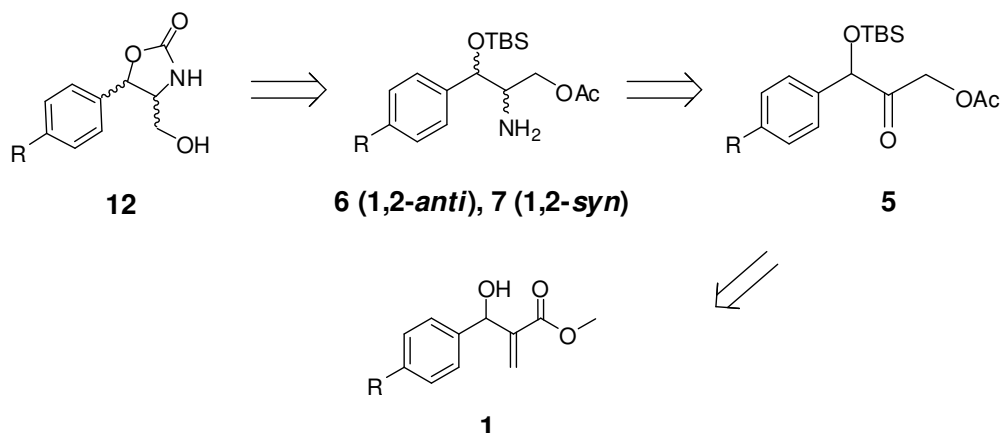
2.2 OBJETIVOS

- 1) Avaliar uma nova rota para a síntese de 2-amino-1,3-propanodióis a partir de adutos de MBH com diferentes padrões de substituição no anel aromático. A nova proposta baseia-se em realizar uma reação de aminação redutiva em sistemas 2-oxo-1,3-propanodióis provenientes de clivagem oxidativa de derivados de adutos de MBH. Comparar os resultados àqueles já descritos em nosso laboratório para a preparação de 2-amino-1,3-propanodióis.
- 2) Uma vez realizada a aminação redutiva, avaliar a diastereosseletividade do processo, bem como determinar a estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis indiretamente através da síntese de oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas. Essa determinação seria feita através de experimentos de nOe diferencial e comparação com dados de literatura.
- 3) Sintetizar a isocitoxazona, uma oxazolidin-2-ona com interessante perfil farmacológico.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Análise retrossintética

Inicialmente, idealizamos uma retrossíntese que levaria à síntese regioisomérica de oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas a partir dos nossos intermediários de interesse, os 2-amino-1,3-propanodióis, nos possibilitando assim finalizar a síntese da isocitoxazona a partir de um desses aminodióis. Concomitantemente, planejamos a retrossíntese de preparação dos padrões estruturais 2-amino-1,3-propanodióis via adutos de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 5).

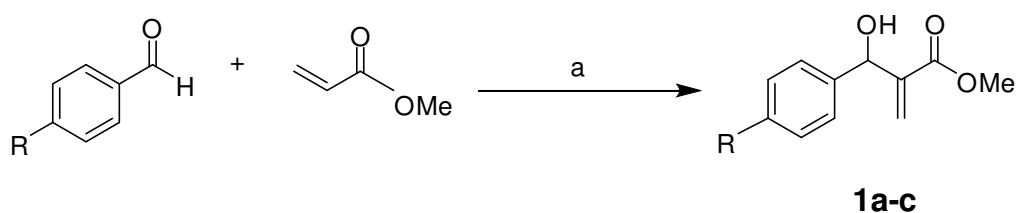


Esquema 5. Análise retrossintética para a preparação de 2-amino-1,3-propanodióis via adutos de MBH.

De acordo com nosso ponto de vista, a oxazolidin-2-ona **12** poderia ser sintetizada regioseletivamente a partir do aminodiol protegido **6 (1,2-anti)** ou **7 (1,2-syn)** através de uma desproteção seletiva da hidroxila benzílica seguida de ciclização com trifosgênio. Os 2-amino-1,3-propanodióis **6** e **7** poderiam ser sintetizados via aminação reductiva de **5**. O composto **5**, por sua vez, seria preparado através de proteção da hidroxila benzílica do aduto de MBH **1** no seu respectivo éter de silício, redução da porção éster seguida de acetilação do álcool primário formado e clivagem oxidativa da dupla ligação do aduto de MBH.

2.3.2 Preparação dos adutos de MBH 1a-c

Nesse projeto, foram usados 3 aldeídos aromáticos: o benzaldeído, o 4-metoxibenzaldeído (um aldeído substituído com grupo doador de elétrons), e o 4-nitrobenzaldeído (aldeído substituído com um grupo retirador de elétrons). Esses aldeídos foram colocados à temperatura ambiente, em acrilato de metila como solvente da reação, e DABCO (1,4-diazabicyclooctano) como base (Esquema 6). Acrilato de metila foi usado como solvente com o intuito de aumentar a velocidade da reação, no entanto, ao final da reação é possível recuperar completamente o acrilato utilizado por evaporação sob pressão reduzida. Os rendimentos reacionais variaram de excelentes a bons, dependendo da natureza eletrônica do aldeído. No nosso caso, o maior rendimento para a reação foi alcançado quando se tinha um grupo retirador de elétrons no anel aromático, conforme o esperado (Entrada 3-Tabela 1). Um grupo retirador de elétrons no anel aromático favorece muito a etapa de condensação aldólica, aumentando não só a velocidade como também o rendimento da reação.



Reagentes e condições: a) t.a., DABCO.

Esquema 6. Reação de formação dos adutos de MBH **1a-c**.

Tabela 1. Adutos de Morita-Baylis-Hillman preparados nesse trabalho.

Entrada	R	Aduto de MBH	Rdt (%) ^a	Tempo
1	H	1a	79	30 dias
2	OMe	1b	73	30 dias
3	NO ₂	1c	99	3 horas

^a Os rendimentos são referentes aos produtos isolados e purificados.

A síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman **1a-c** foi realizada com sucesso e as análises por espectroscopia na região do IV (Infravermelho) e RMN (Ressonância Magnética Nuclear) de ^1H e de ^{13}C foram utilizadas para comprovar a pureza e a estrutura dos produtos formados.

Por exemplo, a análise do espectro na região do IV do aduto de MBH **1c** (Figura 16) mostra três bandas de absorção características dos adutos de MBH. Uma relativa ao estiramento O-H da hidroxila secundária em 3491 cm^{-1} , uma segunda absorção em 1716 cm^{-1} , atribuída ao estiramento C=O da carbonila do éster α,β -insaturado e finalmente uma absorção em 1610 cm^{-1} , atribuída a um estiramento da ligação dupla.

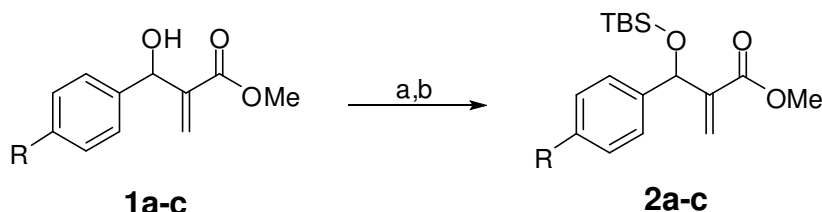
No espectro de RMN de ^1H do aduto **1c** (Figura 14) observamos o aparecimento de um singlete em 3,76 ppm, proporcional a 3 hidrogênios, que foi atribuído à metila do éster α,β -insaturado. O espectro mostra ainda dois sinais, na forma de singletos largos, em 6,41 e 5,88 ppm, proporcionais a um hidrogênio cada, que foram atribuídos aos hidrogênios terminais da ligação dupla. Observou-se também um sinal, na forma de um singlete, em 5,63 ppm, proporcional a um hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico e benzílico, e dois dubletos em 7,57 e 8,20 ppm, proporcionais a dois hidrogênios cada um, que foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos, com padrão de substituição *para*.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) do mesmo composto mostra o aparecimento de sinais em 52,2 ppm, referentes ao carbono da metila do éster, em 72,8 ppm referentes ao carbono carbinólico, três sinais (dois sobrepostos em 127,3 ppm e um em 123,7 ppm) referentes às absorções dos carbonos equivalentes do anel aromático e ao carbono terminal da dupla ligação, um sinal em 166,5 ppm referente ao carbono da carbonila e 3 sinais relacionados aos carbonos quaternários da molécula, sendo o sinal em 141,0 ppm o do carbono olefínico e 147,5 e 148,6 ppm relacionados aos outros carbonos aromáticos. Como os outros adutos de MBH apresentam similaridade espectral não os discutiremos.

2.3.3 Proteção dos adutos de MBH: preparação dos intermediários 2a-c

A preparação dos éteres de silício dos adutos de MBH tem um objetivo duplo. Essa proteção facilita o manuseio dos adutos, pois interfere diretamente com a polaridade deles, permitindo também aumentar o rendimento na etapa de redução do grupamento éster. Essa reação de redução pode ser efetuada no aduto de MBH não protegido, entretanto os rendimentos costumam não ultrapassar 40-45%. Nos produtos sililados essas reações mostraram-se quantitativas.

Neste projeto, duas metodologias foram testadas nessas reações de proteção, na primeira usou-se TBSCl (cloreto de *tert*-butildimetilsilil) e na segunda usou-se uma metodologia clássica de proteção com TBSOTf (trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsilil). Sendo TBSOTf um reagente muito caro, optou-se por usar inicialmente TBSCl. Entretanto, nessa metodologia, usa-se também imidazol como base, e como temos precedentes em nosso laboratório que o imidazol pode fazer uma adição de Michael na dupla ligação, foi usado também a metodologia com TBSOTf (não usa imidazol), a fim de contornar esse tipo de problema e, conseqüentemente, aumentar os rendimentos (Esquema 7).



Reagentes e condições: a) imidazol, TBSCl, DMF(3 gotas) t.a.; b) CH₂Cl₂, Et₃N, DMAP, TBSOTf, 0°C-t.a.

Esquema 7. Reação de proteção de adutos de MBH com TBSCl e TBSOTf.

2.3.3.1 Reação de proteção usando TBSCl

A reação de proteção de hidroxilas com TBSCl é uma reação de execução experimental muito simples, e apresenta, normalmente, rendimentos finais bastante satisfatórios. A reação utiliza DMF (N,N-Dimetilformamida) como solvente e quanto

menor a quantidade usada desse solvente melhores são os rendimentos (Tabela 2). Importante lembrar que a homogeneização dos compostos adicionados no meio é essencial, já que a reação não deve se estender por longos períodos. Já observamos em nosso laboratório a formação de adutos de adição 1,4 de Michael do imidazol à ligação dupla do aduto de MBH, e essa adição é favorecida em longos tempos reacionais e por aumento da quantidade de DMF.

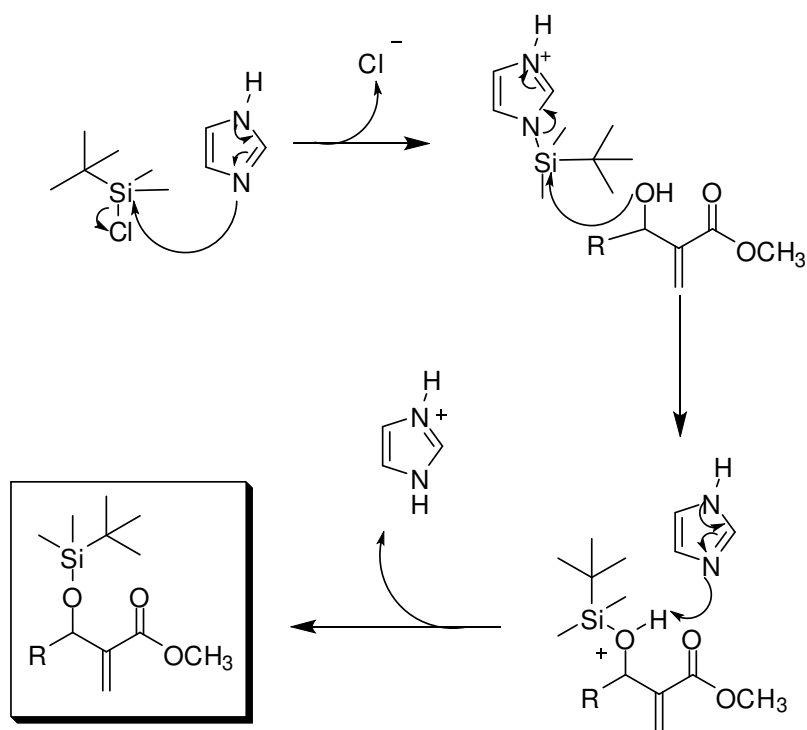
Tabela 2. Reações de preparação dos adutos de MBH sililados.

Entrada	-R	Ester sililado	Tempo (h)	Rendimentos (%)
1	H	2a	4	95 ^a
2	OMe	2b	0,5	98 ^b
3	NO ₂	2c	0,5	99 ^b

^a Rendimentos referentes aos produtos purificados usando-se TBSCl;

^b Rendimentos referentes aos produtos purificados usando-se TBSOTf.

O mecanismo mais aceito para as reações de proteção com TBSCl leva em conta um ataque nucleofílico inicial de um nitrogênio do imidazol no silício, abandonando o íon cloreto. Posteriormente, o oxigênio da hidroxila do aduto de MBH faz um ataque nucleofílico sobre o eletrófilo ativado de silício liberando o imidazol como grupo de saída. Esse último, em excesso no meio, funciona como uma base abstraindo o próton ligado ao oxigênio, e mantendo o pH do meio neutro (Esquema 8).

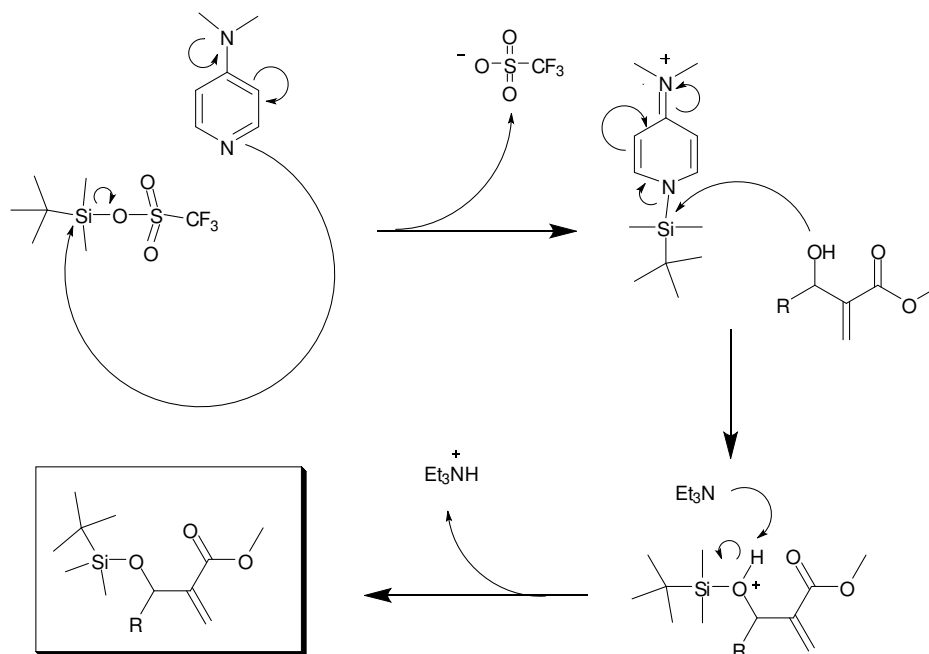


Esquema 8. Mecanismo para a reação de proteção do aduto de MBH com TBSCl.

2.3.3.2 Reação de proteção usando TBSOTf

A vantagem da reação de proteção de hidroxilas utilizando TBSOTf como agente sililante está ligada à diminuição do tempo de reação e ao aumento de rendimento, quando a comparamos com as reações feitas com TBSCl.

O mecanismo mais aceito das reações de proteção com o TBSOTf é parecido com o primeiro mostrado para o TBSCl. Nesse mecanismo, o ataque do nitrogênio nucleofílico do DMAP (N,N-dimetilaminopiridino) é feito sob o TBSOTf, ativando o silício para um posterior ataque nucleofílico do oxigênio do álcool ao silício, dando origem ao produto protonado. A Et₃N, nesse caso, atua como base abstraindo o próton e liberando o aduto de MBH sililado no meio reacional (Esquema 9).



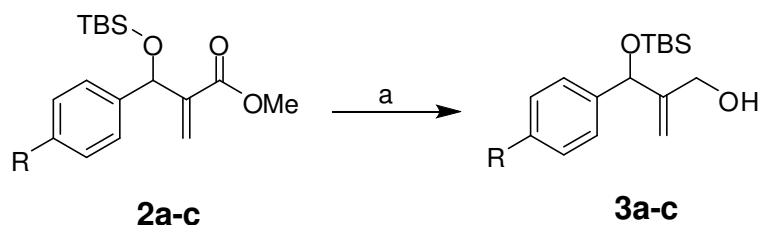
Esquema 9. Mecanismo para a reação de proteção de um aduto de MBH com TBSOTf.

A proteção da hidroxila foi comprovada tanto nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , quanto nos espectros na região do IV dos adutos de MBH sililados **2a-c**. Nos espectros na região do IV (Figuras 19, 22, e 25) dos adutos sililados observamos o desaparecimento da banda correspondente a absorção de estiramentos O-H de hidroxilas.

A análise dos espectros de RMN de ^1H (Figuras 17, 20, e 23) dos adutos sililados **2a-c**, evidenciam duas diferenças claras: o aparecimento de um singlete em torno de 1,00 ppm que corresponde aos 9 hidrogênios do grupo *tert*-butila presente no grupo de proteção, e dois singletos próximos à 0,00 ppm correspondentes às metilas diastereotópicas ligadas ao átomo de silício do mesmo grupo de proteção. Nos espectros de RMN de ^{13}C dos mesmos compostos (Figuras 18, 21, e 24) observamos o aparecimento de 2 sinais, um próximo a 25 ppm, que corresponde às metilas dos substituintes *tert*-butila do grupo protetor, e outro em torno de 18 ppm que corresponde ao carbono terciário ligado ao silício do mesmo substituinte *tert*-butila. Na região próxima a -5,0 ppm localizam-se os sinais referentes às metilas diastereotópicas ligadas ao silício.

2.3.4 Redução dos ésteres α,β -insaturados 2a-c: preparação dos intermediários 3a-c

Na preparação dos alcoóis primários **3a-c** a partir dos adutos protegidos de MBH usou-se uma metodologia de redução quimiosseletiva do éster α,β -insaturado com DIBAL-H (hidreto de diisobutilalumínio). Esse redutor é utilizado em reações de carbonilas de sistemas α,β -insaturados. O mesmo redutor pode participar de reduções parciais de carbonila de ésteres, levando diretamente ao aldeído correspondente. Para a nossa reação utilizamos um excesso do redutor (2,5 equivalentes), já que pretendíamos preparar o álcool alílico (Esquema 10).



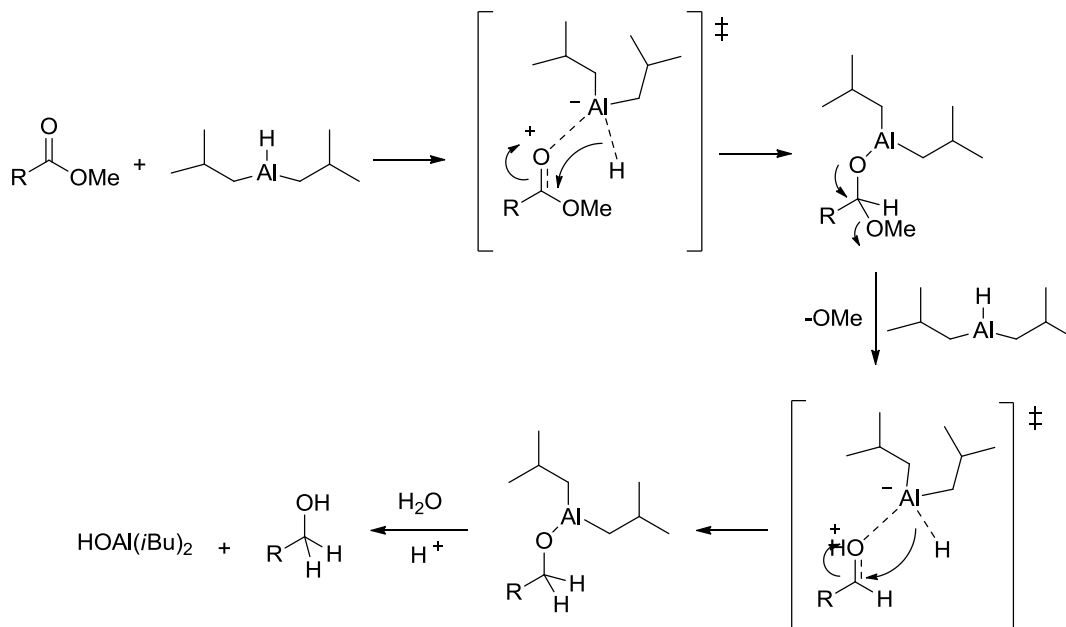
Reagentes e condições: a) CH_2Cl_2 , 2,5 eq. DIBAL-H, -78°C .

Esquema 10. Redução total do éster dos adutos de MBH protegidos.

O mecanismo mais aceito para essa reação prevê inicialmente uma complexação do tipo ácido-base do metal (alumínio) com o oxigênio da carbonila, de forma a diminuir a energia do orbital π^* do sistema α,β -insaturado (LUMO do substrato), aproximando-o em energia ao orbital HOMO do reagente doador de hidreto e promovendo a redução. Além disso, essa complexação não só aproxima a ligação Al-H do carbono carbonílico eletrofílico, mas também torna a própria ligação mais susceptível a realizar um ataque nucleofílico, favorecendo o ataque do par de elétrons dessa ligação ao carbono carbonílico.³⁰ Algumas discussões na literatura

³⁰ a) Brzezinski, L., Levy, D., Leahy, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7601. b) Scheuplein, S., Kusche, A., Brückner, R., Harms, K. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 917. c) Byun, H., Reddy, K., Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1371. d) Maguire, R., Mulzer, J., Bats, J., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6936. e) Maguire, R., Mulzer, J., Bats, J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5487. f) Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.

mostram que, de maneira geral, esse ataque acontece com o par de elétrons da ligação σ Al-H segundo um ângulo de $105^\circ \pm 5^\circ$ com relação à carbonila proposto por Bürgi-Dunitz,³¹ e não com a espécie hidreto efetivamente carregada. A discussão é baseada no fato de que esses ângulos obtusos são ângulos ótimos para promover a sobreposição do orbital σ (HOMO) do nucleófilo com os orbitais π^* da carbonila, além de minimizar a repulsão estérea entre os mesmos orbitais do nucleófilo e os orbitais preenchidos com elétrons π da carbonila (HOMO do substrato). No entanto, no nosso caso, esse ângulo de aproximadamente 105° é desfavorecido pelo estado de transição tetraédrico, e o ataque nucleofílico provavelmente ocorre segundo um ângulo menor que 105° (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de reação da redução do éster com DIBAL-H.

Nessa reação, os rendimentos são extremamente dependentes do sucesso do isolamento do produto. Nesse isolamento, adicionou-se solução saturada de NaOAc para eliminar traços de DIBAL-H que poderiam estar no meio reacional, e posteriormente foi adicionada solução saturada de NH_4Cl a fim de acidificar o meio e

³¹ Bürgi, H., Dunitz, J., Lehn, J., Wipff, G., *Tetrahedron* **1974**, 12, 1563.

garantir a protonação do alcóxido levando ao produto final, conforme o mecanismo mais provável da reação (Tabela 3).

Tabela 3. Reações de redução dos adutos de MBH sililados.

Entrada	R	Álcool alílico	Tempo (h)	Rendimentos (%) ^a
1	H	3a	1,5	96
2	OMe	3b	1,5	95
3	NO ₂	3c	1,5	73

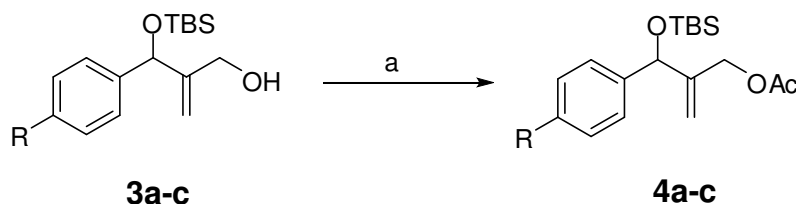
^a Rendimentos referentes aos produtos brutos.

As sínteses dos alcoóis alílicos **3a-c** foi realizada com sucesso, conforme evidenciaram as análises feita por espectroscopia na região do IV e espectroscopia de RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Nos espectros na região do IV dos alcoóis alílicos **3a-c** (Figuras 28, 31, e 34) é possível observar o desaparecimento das bandas de estiramento C=O de carbonilas de éster α,β -insaturado próximas a 1720 cm⁻¹, e novamente o aparecimento de bandas largas características de estiramento O-H de hidroxilas livres na região entre 3400-3300 cm⁻¹.

Nos espectros de RMN de ¹H (Figuras 26, 29, e 32) dos mesmos compostos é possível observar que não aparecem mais os singletos referentes aos hidrogênios das metilas dos ésteres dos adutos de MBH na região de 3,75 ppm, evidenciando que o material de partida foi reduzido. Além disso, a evidência de formação do álcool vem do aparecimento de dois dubletos típicos de hidrogênios do tipo -CH₂ diastereotópicos em torno de 4,0 ppm, e do aparecimento de um singlete largo relativo ao próton hidroxílico na região de 2,0 ppm. Nos espectros de RMN de ¹³C (Figuras 27, 30, e 33) é possível observar o desaparecimento do sinal em torno de 165 ppm, atribuído ao carbono carbonílico e o aparecimento de um sinal em 65 ppm, atribuído ao carbono carbinólico.

2.3.5 A reação de acetilação dos compostos 3a-c: preparação dos intermediários 4a-c

Nessa etapa do projeto, resolvemos proteger a hidroxila primária antes de realizar a clivagem oxidativa da dupla ligação por, ao menos, duas razões. Primeira, acreditávamos que teríamos mais facilidade na realização da clivagem oxidativa; segunda, e mais importante, porque essa proteção poderia permitir a realização da síntese regioisomérica da isocitoxazona. Em outras palavras, resolvemos usar um grupo protetor com características químicas distintas dos protetores de silício, para que, após uma futura aminação redutiva, conseguíssemos desproteger seletivamente a hidroxila benzílica (sem realizar a desproteção do grupamento acetila) e assim realizar a ciclização do aminoálcool de forma a sintetizarmos somente as oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas. Considerando que a isocitoxazona é uma oxazolidinona dessa classe, poderíamos dessa forma ter sua síntese finalizada. Para essa reação, utilizamos uma metodologia clássica de acetilação de álcoois. Os álcoois alílicos **3a-c** foram tratados com cloreto de acetila em CH_2Cl_2 , a 0°C , na presença de trietilamina como base (Esquema 12).

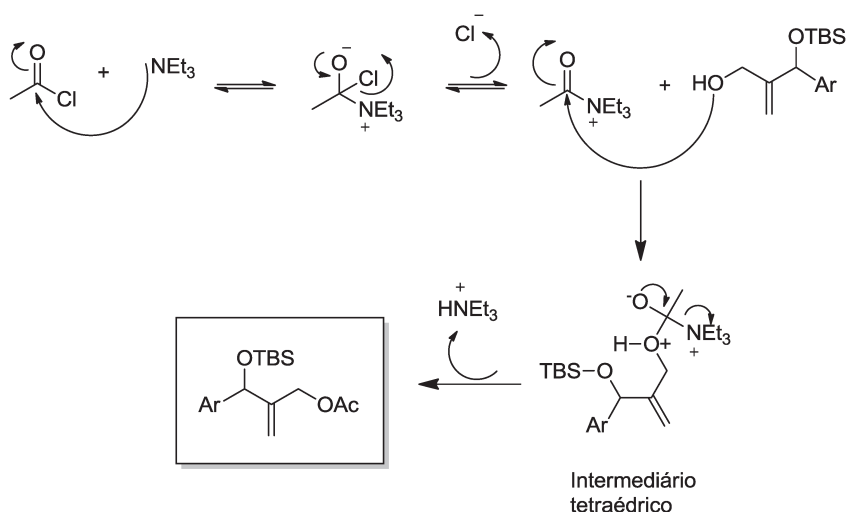


Reagentes e condições: a) CH_2Cl_2 , 1,5 eq. CH_3COCl / 0°C , 2 eq. NEt_3 , t.a.

Esquema 12. Reação de acetilação dos álcoois alílicos **3a-c**.

Segundo o mecanismo de reação mais aceito para essa acetilação, primeiro ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons livre da amina terciária no carbono carbonílico, deslocalizando o par de elétrons da carbonila. Após a regeneração da carbonila, forma-se, no equilíbrio, uma espécie extremamente reativa, chamada trietilacetimídeo. Essa espécie sofre um ataque nucleofílico do álcool primário no carbono eletrofílico formando um intermediário tetraédrico. A partir daí, a carbonila é

regenerada, e ocorre a saída de um excelente grupo abandonador, a trietilamina. Finalmente, a Et_3N no meio reacional atua como uma base abstraindo o próton e mantendo o pH do meio neutro, já que um meio ácido poderia causar a queda do grupo protetor TBS. A Et_3N tem também importante papel no favorecimento da reação para a formação de produtos, já que se forma imediatamente cloridrato de trietilamônio, que precipita no meio reacional, o que serve também como indicativo da ocorrência da reação (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de reação de acetilação dos alcoóis alílicos **3a-c**.

Essas reações clássicas de acetilação costumam dar excelentes rendimentos, que puderam ser observados em todos os casos em que a metodologia foi usada. Outra metodologia clássica utiliza anidrido acético em piridina, no entanto a grande disponibilidade de cloreto de acetila no nosso laboratório nos fez optar pela primeira metodologia (Tabela 4).

Tabela 4. Rendimentos das reações de acetilação dos alcoóis primários.

Entrada	R	Produto acetilado	Tempo (h)	Rendimentos (%) ^a
1	H	4a	0,5	85
2	OMe	4b	0,5	90
3	NO ₂	4c	0,5	90

^a Rendimentos referentes aos produtos purificados.

A acetilação dos alcoóis alílicos **3a-c**, que conduziu aos compostos **4a-c** foram concluídas com sucesso, como mostrado pela análise dos espectros na região do IV e espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Nos espectros na região do IV (Figuras 37, 40, e 43) foi possível observar o aparecimento das bandas de estiramento C=O de carbonilas de ésteres em torno de 1745 cm^{-1} , e o desaparecimento das bandas de estiramento O-H de hidroxilas em torno de $3450\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$.

Nos espectros de RMN de ^1H (Figura 35, 38, e 41) é possível notar o aparecimento de singletos na região de 2,0 ppm que correspondem aos hidrogênios das metilas terminais do grupamento acetila adicionado no composto. Além disso, é possível observar que os hidrogênios diastereotópicos estão relativamente mais desblindados do que os mesmos hidrogênios nos materiais de partida **3a-c**, devido ao maior efeito retirador de elétrons do grupamento éster com relação à hidroxila, e esses hidrogênios aparecem na região de 4,50 ppm, nos compostos acetilados **4a-c**, enquanto apareciam na região de 4,0 ppm nos compostos **3a-c**.

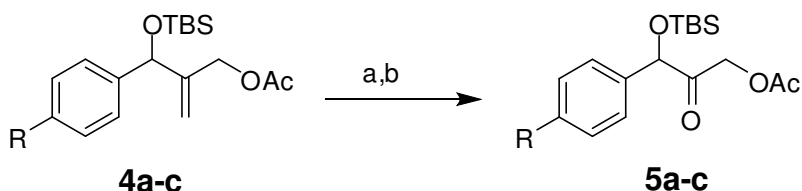
Relacionando os espectros de RMN de ^{13}C (Figura 36, 39, 42) dos compostos **4a-c** com os dos compostos **3a-c** é possível notar o aparecimento de sinais de absorção na região de 170 ppm que correspondem aos carbonos da carbonila dos produtos acetilados, e em 21,0 ppm é possível também observar o aparecimento de sinais de absorção relativos às metilas dos ésteres terminais.

2.3.6 Clivagem oxidativa da dupla ligação dos compostos 4a-c: Preparação dos intermediários 5a-c

A proposta de ozonólise da ligação dupla de adutos de MBH é bem estabelecida em nosso laboratório,³² no entanto apenas alguns pontos isolados foram realizados em adutos de MBH reduzidos. As reações de ozonólise com os produtos acetilados **4a-c** aconteceram de maneira bastante satisfatória, terminando em 15 minutos, e fornecendo bons rendimentos em todos os casos. O solvente usado na reação foi metanol, sendo a temperatura controlada a -72°C a fim de que

³² Abella, C.; Rezende, P.; Souza, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 145.

não houvesse qualquer outro tipo de oxidação no material de partida, já que é possível a abertura do anel aromático e formação de produtos de *overoxidation*,³³ principalmente em anéis aromáticos com grupos doadores de elétrons presente (Esquema 14).



Reagentes e condições: a).O₃, MeOH, -72°C, b) 10 eq. S(CH₃)₂, t.a.

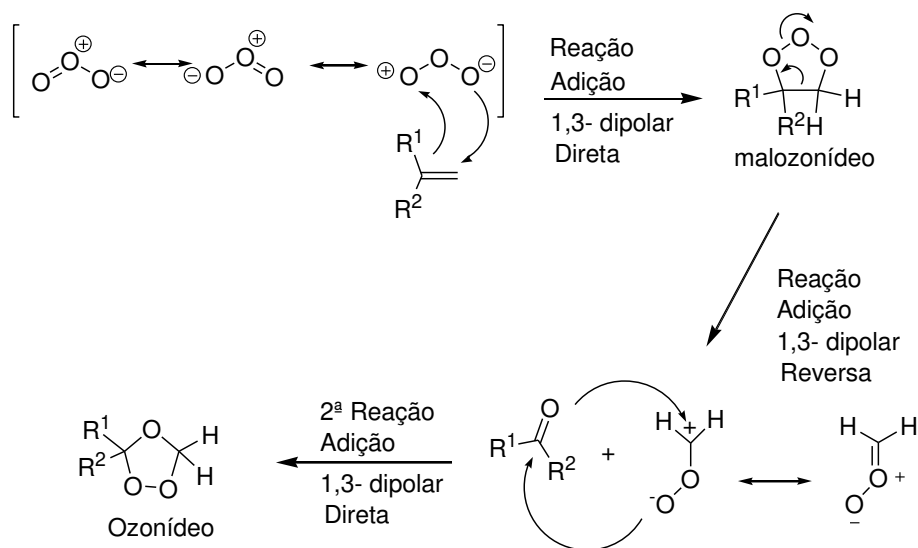
Esquema 14. Reação de ozonólise dos produtos acetilados **4a-c**.

A ozonólise é um exemplo de uma cicloadição [3 + 2], que portanto ocorre via mecanismo concertado (que não necessariamente é sincronizado) dependente dos orbitais moleculares de fronteira das espécies envolvidas na reação. É conhecido que tais reações ocorrem entre um reagente que apresenta dipolo, no caso o ozônio, e um dipolarófilo, no caso uma dupla ligação de alkenos. O resultado das reações de ozonólise é uma clivagem oxidativa da dupla ligação. Para entender o mecanismo pelo qual passam as reações de ozonólise é necessário saber que o ozônio faz parte de um grupo de moléculas chamadas de reagentes 1,3-dipolares, pois não é possível para o ozônio fazer formas de ressonância sem a presença de cargas. Assim como o ozônio, encontram-se moléculas como o óxido nitroso, as azidas e os diazo compostos. O mecanismo de reação mais provável para a ozonólise³⁴ inicia-se com uma adição direta 1,3-dipolar de uma das formas de ressonância do ozônio na dupla ligação, formando o ozonídeo primário ou malozonídeo. Em seguida ocorre uma adição 1,3-dipolar reversa no malozonídeo gerando o composto carbonilado e óxido de carbonila que também é um reagente 1,3-dipolar. Por fim, ocorre mais uma reação de adição direta 1,3-dipolar na dupla ligação da carbonila, como na primeira adição, formando o chamado ozonídeo. Como a reação é concertada a

³³ a) Costa, P. R. R., Pinheiro, S., Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4155. b) Yoshida, Y., Ichikawa, S., Shinozuka, Y., Satoh, M., Mohri, K., Isobe, K. *Heterocycles* **2005**, 65, 1481.

³⁴ Jones, M. Jr., "*Organic Chemistry*", third edition, WW NORTON, New York, **2005**, 465-470

estereoquímica presente no alceno é totalmente relacionada com a estereoquímica do ozonídeo (Esquema 15).

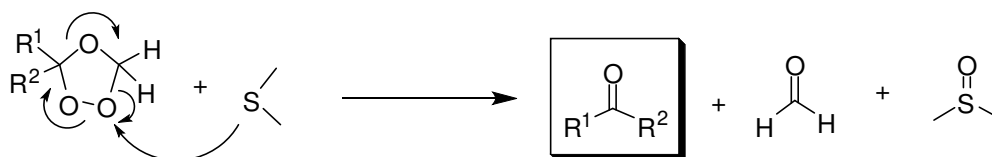


Esquema 15. Mecanismo da reação de ozonólise em solventes apróticos.

Outro questionamento está no motivo pelo qual a reação é favorecida para a formação do ozonídeo com relação ao malozonídeo, sendo importante ressaltar que o malozonídeo primário é um composto extremamente instável, e por isso muito difícil de ser isolado. Nesse caso, essa é uma reação dirigida por fatores termodinâmicos, mais precisamente pelo fator entálpico, pois deve-se considerar que uma ligação O-O é mais fraca (entalpia de ligação ~40 kcal/mol) do que ligações C-C (entalpia de ligação ~85-90 kcal/mol), e que no ozonídeo se tem portanto um ganho de estabilidade, já que tal composto tem mais ligações fortes C-O e menos ligações fracas O-O em comparação com o malozonídeo.

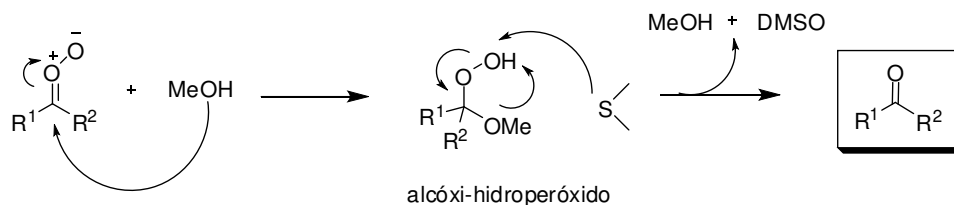
Assim, para a formação do composto carbonilado de interesse a partir do ozonídeo formado no meio basta que se faça uma extração redutiva, e nesse caso pode ser usado o DMS (dimetilsulfeto) em excesso, para que ele reduza o ozonídeo ao composto carbonilado de interesse, e se oxide, formando DMSO (dimetilsulfóxido). Ozonólises são reações extremamente versáteis que podem levar a diferentes produtos, de acordo com o tipo de extração realizada, como produtos de

redução de carbonila, se são usados hidretos, ou de completa oxidação, quando são adicionados peróxidos ao final da reação (Esquema 16).³⁵



Esquema 16. Extração redutiva do ozonídeo levando ao produtos ozonizados 5a-c.

Para a ozonólise feita em solventes próticos, como por exemplo o MeOH, tem-se uma pequena mudança no mecanismo de reação. Visto que alcoóis são solventes nucleofílicos, eles podem interceptar o intermediário óxido de carbonila formando uma espécie alcóxi-hidroperóxido.³⁶ Esse é o intermediário que se reduz na presença de DMS, formando a cetona de interesse (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de ozonólise em solventes nucleofílicos.

Nessas reações, os rendimentos apresentaram-se sempre bons e os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel (Tabela 5). As clivagens oxidativas dos alcenos **4a-c** foram comprovadas através dos espectros na região do IV, e dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **5a-c**.

³⁵ a) Amarante, G. W. *Synlett* **2009**, 1, 155.

³⁶ Criegge, R.; *Angew. Chem.* **1975**, 14, 745.

Tabela 5. Rendimentos das reações de ozonólise.

Entrada	R	Ceto-éster	Tempo ^a	Rdt (%) ^b
1	H	5a	1h/ 2h	91
2	OCH ₃	5b	1h/ 2h	80
3	NO ₂	5c	1h/ 2h	82

^a tempo da ozonólise/ tempo da reação com dimetilsulfeto

^b Rendimentos referentes aos produtos purificados.

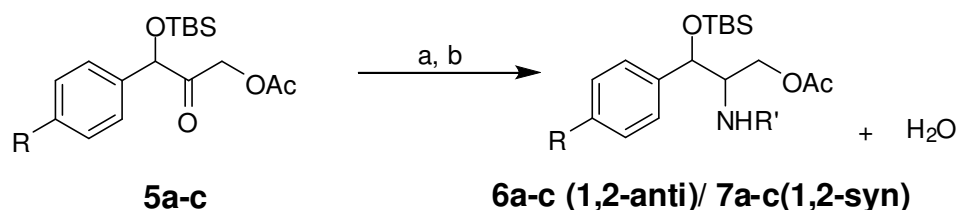
Os espectros na região do IV (Figuras 46, 49, e 52) dos compostos **5a-c** são análogos aos dos materiais de partidas, entretanto é possível observar um desdobramento das bandas na região de absorção de estiramento C=O de carbonilas, devido a nova carbonila de cetona formada na ozonólise. Assim, aparecem dois sinais em aproximadamente 1755 e 1740 cm⁻¹ para todas as cetonas, sendo que a ligação C=O da cetona é mais forte e portanto absorve em uma região de maior energia, consequentemente maior número de onda.

Nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **5a-c** (Figura 44, 47, e 50), é possível observar o desaparecimento dos singletos relativos aos hidrogênios metilênicos olefínicos dos compostos **4a-c** no intervalo entre 5,4-5,2 ppm, e um deslocamento dos dois dubletos relativos aos hidrogênios diastereotópicos para uma região mais desblindada do espectro, em aproximadamente 5,0 ppm. O deslocamento dos hidrogênios diastereotópicos é provavelmente causado pela troca do grupamento -CH₂ por um oxigênio eletronegativo, o que acaba por retirar ainda mais densidade eletrônica desses hidrogênios.

Já nos espectros de RMN de ¹³C de **5a-c** (Figura 45, 49, e 51), observa-se o desaparecimento dos sinais de absorção relativos aos carbonos olefínicos secundários dos compostos **4a-c** em 115-110 ppm, e um deslocamento dos sinais dos carbonos olefínicos quaternários dos compostos **5a-c**, que estavam aproximadamente em 145,0 ppm e passaram para aproximadamente 203,0 ppm, evidenciando que tais carbonos nos compostos **5a-c** são os carbonos carbonílicos da cetona formada.

2.3.7 Aaminação redutiva dos compostos 5a-c: síntese dos 2-amino-1,3-propanodióis 6a-c e 7a-c

Na preparação dos sistemas 2-amino-1,3-propanodióis **6/7a-c** de interesse era necessário estabelecermos uma metodologia para a aaminação redutiva das cetonas **5a-c**. Em trabalhos anteriores, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu com sucesso algumas metodologias de aaminação redutiva para outros tipos de substratos,³⁷ e também para substratos similares, mas em rendimentos que não ultrapassaram os 25 % (Esquema 18).³⁸



Reagentes e condições: a) MeOH/DCE, 3 eq. NH₂R, b) 1,5 eq. NaBHR₃;

Esquema 18. Proposta de reação de aaminação redutiva de **5a-c**.

Algumas metodologias para a aaminação redutiva foram testadas e foram utilizados dois solventes, um solvente prótico (MeOH) e um aprótico (dicloroetano). Vários hidretos foram utilizados, tais como: triacetóxi-boroidreto de sódio [NaBH(OAc)₃], o cianoboroidreto de sódio (NaBH₃CN) e o próprio boroidreto de sódio (NaBH₄). Também foram alteradas outras variáveis, como o tempo e temperatura em que a amina ficava sob agitação com o substrato, bem como a temperatura no momento da adição do hidreto. Espectros de RMN de ¹H dos brutos reacionais foram feitos a fim de determinar se quantidades significativas do produto desejado estavam presentes, após o término da reação. Analisando-se a Tabela 6, é possível observar que o produto desejado foi isolado somente nas condições mostradas nas Entradas 5 e 6, e que algumas outras condições reacionais conduziram a mistura complexa de produtos (Entradas 1 e 4), ou à recuperação completa de material de partida

³⁷ Amarante, G. W.; Tese de Doutorado, IQ-Unicamp, **2009**, p. 102.

³⁸ Pirovani, R. V.; Dissertação de Mestrado, IQ-Unicamp, **2009**, p. 27.

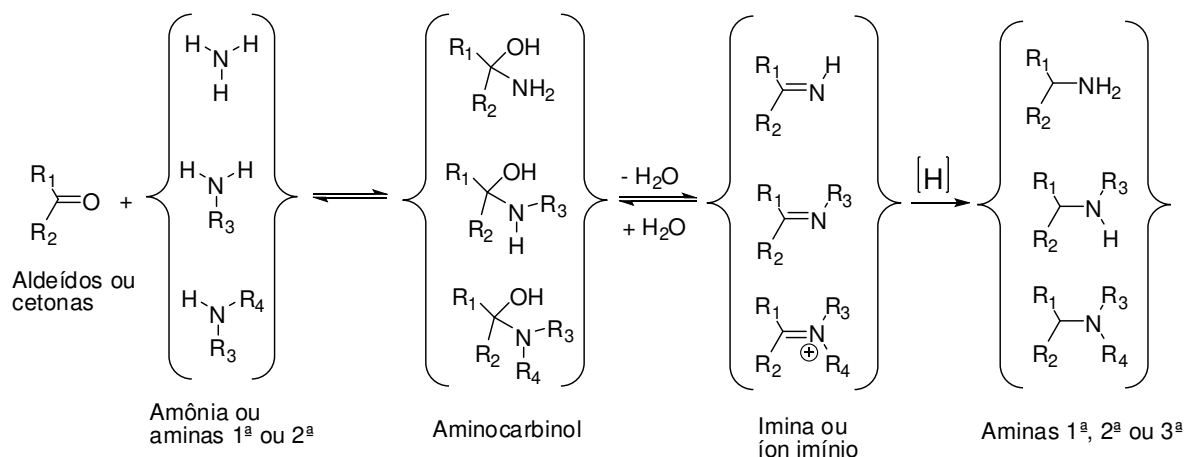
(Entradas 2 e 3). O modelo utilizado nos testes foi aquele em que R= -OMe (Tabela 6).

Tabela 6. Diferentes condições usadas nas tentativas de aminação redutiva de 5b.

Ent.	Solvente	Amina	Hidreto	Tempo ^a	Temp. ^b	Rend. (%)
1	MeOH	benzilamina	NaBH ₄	1h/12 h	t.a./ -78°C	Nd ^e
2	DCE	benzilamina	NaBH(OAc) ₃	1h/12 h	t.a.	Nd ^f
3	DCE	benzilamina	NaBH ₃ CN	1h/12 h	t.a.	Nd ^f
4	MeOH	benzilamina	NaBH ₃ CN	1h/12 h	t.a./0°C	Nd ^e
5	MeOH	NH ₄ AcO ^c	NaBH ₃ CN	12 h	t.a.	< 25 %
6	MeOH	NH ₄ AcO ^d	NaBH ₃ CN	12 h	t.a.	63%

^a tempo de reação de amina/ tempo de reação após adição de hidreto; ^b temperatura na adição de amina/ temperatura na adição de hidreto; ^c 10 eq. de acetato de amônio; ^d 30 eq. de acetato de amônio; ^e Mistura complexa de produtos após o fim da reação; ^f Recuperação do material de partida.

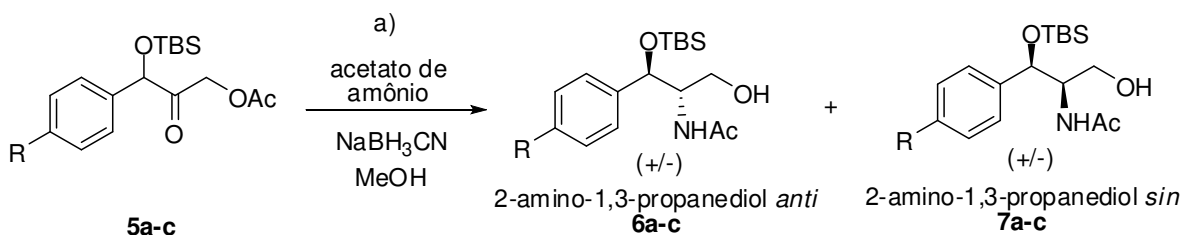
O mecanismo mais aceito para essa reação (Esquema 19), prevê uma protonação da carbonila da cetona do material de partida no oxigênio, que faz abaixar a energia de LUMO do eletrófilo e ativa um subsequente ataque do HOMO do nucleófilo, que no caso pode ser a amônia, uma amina primária, ou secundária, formando um intermediário tetraédrico denominado aminocarbinol. Em seguida, ocorre um prototropismo, tornando possível a formação da imina, ou íon imínio, e consequentemente o intermediário perde água. Assim que a imina é formada, pode ocorrer um ataque nucleofílico entre uma espécie redutora e o carbono eletrofílico da imina, segundo um mecanismo similar àquele mostrado para a redução do éster α,β -insaturado com hidretos metálicos (Esquema 11) e assim formar o produto de aminação redutiva desejado, que pode ser uma amina primária, secundária ou terciária (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo geral de reações de aminação redutiva.

Nessa reação de aminação redutiva, alguns conceitos sobre equilíbrio químico são muito importantes, pois sendo uma reação que libera água no meio, deve-se eliminar qualquer traço de água que possa estar presente no meio reacional, a fim de perturbar o equilíbrio para condições de maior formação da imina, e consequentemente de produtos. Assim as reações foram feitas sempre em solventes anidros, e com todas as vidrarias cuidadosamente secas. Outro fator é a escolha do solvente, já que um solvente prótico, como metanol, tende a favorecer etapas de transferência de próton, se comparado a um solvente aprótico, como o dicloroetano. Com relação ao hidreto de escolha, o ideal seria o uso do $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, que é um redutor seletivo para iminas e que na maioria dos casos não é capaz de reduzir cetonas. Entretanto tal hidreto é consumido rapidamente em metanol, pois poderiam ocorrer substituições dos grupos $-\text{OAc}$ por grupamentos $-\text{OMe}$ em torno do átomo de boro, fazendo com que esse hidreto perca rapidamente sua efetividade somente como redutor de iminas. Sendo assim, optou-se por usar NaBH_3CN , que é um hidreto também seletivo para iminas, em pH levemente ácido, na faixa entre 7-6.³⁹ O controle do pH foi feito usando-se NaHCO_3 , e ao final das reações foi possível perceber que pouco álcool havia sido formado, analisando os espectros do bruto de reação (Esquema 20).

³⁹ a) Borch, R., Bernstein, M., Durst, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897. b) Borch, R. F., Durst, H. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3996.



Reagentes e condições: c) NH_4AcO , NaBH_3CN , NaHCO_3 , 12h, 48-63%.

Esquema 20. Condições da reação de aminação redutiva na formação de **6/7a-c**.

Ao final da reação, foi possível perceber através dos espectros na região do IV dos compostos **6a-c** (Figura 56, 60, e 64) que os produtos isolados na reação de aminação redutiva foram produtos de migração do grupamento acetila do oxigênio para o nitrogênio, já que as bandas de estiramento $\text{C}=\text{O}$ das carbonilas deslocaram-se para aproximadamente 1650 cm^{-1} , que é exatamente a região típica em que aparecem os estiramentos $\text{C}=\text{O}$ de carbonilas de amidas. Tal migração ocorre de maneira muito frequente via um intermediário cíclico de 5 membros, e vários trabalhos publicados na literatura demonstram esse fato,⁴⁰ sobretudo na química de aza-açúcares (Figura 4).⁴¹

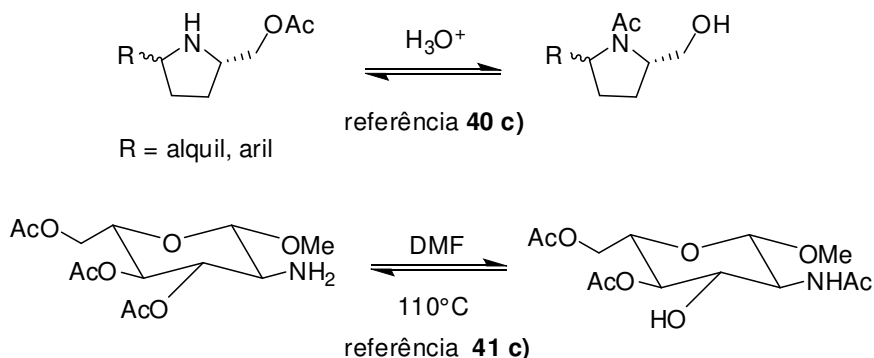


Figura 4. Exemplos de migração de acetila de oxigênio para nitrogênio.

⁴⁰ a) Yamaguchi, T., Heseck, D., Lee, M., Oliver, A., Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3515. b) Kamerling, J., Schauer, R., Shukla, A., Stoll, S., Van H., Herman, V., Johannes F. *Eur. J. Biochem.* **1987**, 162, 601. c) Sakurai, H., Ishimaru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 3524. d) Horton, D., Mast, W., Philips, K. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1471.

⁴¹ a) Gorbach, V., Krasikova, I., Luk'yanov, P., Solov'eva, T., Ovodov, Y., *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1987**, 2106, (CAN 109:55091). b) Patel, A., Poller, R. *Rec. Travaux Chim. des Pays-Bas* **1988**, 107, 182, (CAN 109: 211336). c) Yamasaki, T., Kubota, Y., Tsuchiya, T., Umezawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 3190.

O mecanismo dessa migração ocorre, primeiramente, através de um ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio da amina no carbono eletrofílico do éster. Após subsequente transferência de prótons, e regeneração da carbonila, é abandonado o alcóxido, que capta um próton, gerando a hidroxila livre, e formando a amida em questão. (Figura 5)

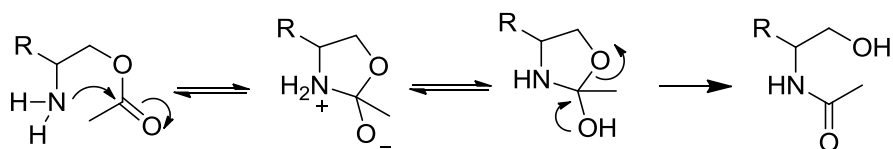


Figura 5. Mecanismo da migração de acetil do oxigênio para o nitrogênio.

Os espectros de RMN de ^1H (Figuras 54, 58, e 62) e ^{13}C (Figuras 55, 59, e 63) dos compostos **6a-c** sugerem apenas que a redução foi realizada, entretanto eles não são conclusivos para determinar se o grupamento acetila permaneceu no oxigênio, ou deslocou-se para o nitrogênio. No entanto, não se pode deixar de salientar que apareceram sinais característicos de hidrogênios ligados ao nitrogênio de amidas, na região de 6,5 ppm. Já no espectro de RMN de ^{13}C , foi possível observar o desaparecimento dos sinais dos carbonos carbonílicos das cetonas, e o aparecimento de sinais em aproximadamente 55 ppm, que correspondem aos carbonos ligados ao nitrogênio.

Os rendimentos das reações de aminação redutiva, bem como as diastereosseletividades observadas através dos espectros de RMN de ^1H dos brutos de reação (Figuras 53, 57, e 61) foram colocados abaixo (Tabela 7).

Tabela 7. Rendimentos das reações de aminações redutivas das cetonas **5a-c**.

Entrada	R	Composto	Rendimentos (%) ^a	dr ^b (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
1	H	6a/7a	52	87:13
2	OMe	6b/7b	63	79:21
3	NO ₂	6c/7c	48	72:28

^a Rendimentos referentes à soma do produto majoritário cristalizado mais a mistura de diastereoisômeros purificada em coluna cromatográfica.

^b Diastereosseletividade relativa medida através da integração relativa dos hidrogênios benzílicos-carbinólicos do espectro do bruto de reação.

Os diastereoisômeros *anti* são racionalizados a partir do modelo de indução 1,2 de Cram e de Felkin,⁴² que analisa fatores estereoeletrônicos na redução de iminas e carbonilas. Assim, para esses sistemas, seletividade *anti* é atribuída a uma quelação via um intermediário de 5 membros, em que participam o nitrogênio da imina, o hidrogênio ligado a esse nitrogênio, e o oxigênio do éter de silício, fazendo uma ligação de hidrogênio. Esses produtos são conhecidos como Cram-quelado ou anti-Felkin. Estudos feitos com éteres de silício⁴³ mostraram que o oxigênio ligado ao silício pode ter propriedades quelantes, sobretudo se a quelação é com hidrogênio, e suporta o estado de transição proposto para a redução (Figura 6). Sabe-se que um metal como sódio não é um bom quelante, no entanto, a quelação com sódio não pode ser descartada e levaria também ao mesmo produto *anti*.

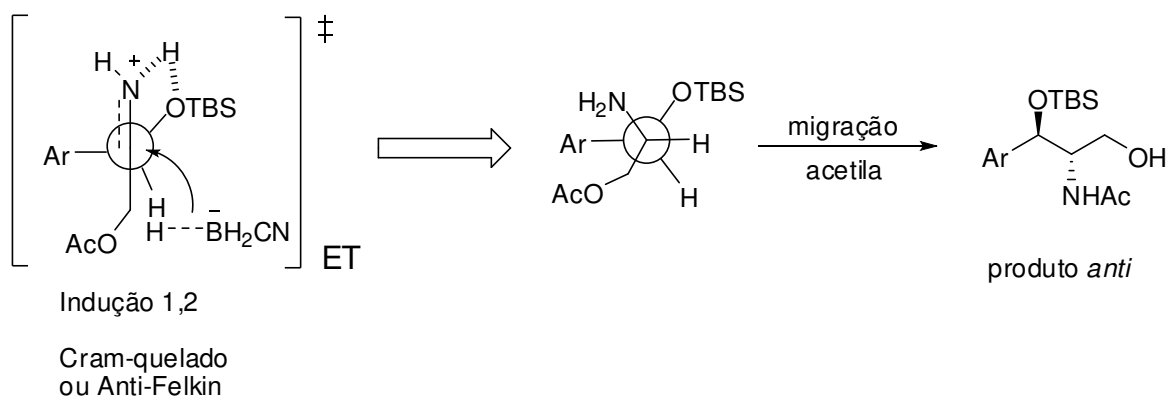


Figura 6. Modelos de indução 1,2 para explicar a diastereosseletividade na etapa de aminação redutiva.

No entanto, para inferir de forma conclusiva a estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis, era necessário separar esses aminodióis diastereoisoméricos e promover a síntese de oxazolidin-2-onas, com intuito de comparar as constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel oxazolidinônico com dados de literatura, já que na estrutura acíclica não é possível obter informações conclusivas.

⁴² Mengel, A., Reiser, O., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191e referências citadas.

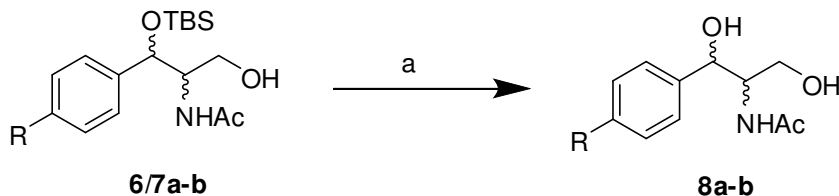
⁴³ a) Dias, L., Ferreira, Marco, A., Tormena, C., *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 232. b) Stanton, G. R., Koz, G., Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *20*, 7969. c) Stanton, G. R., Johnson, C. N., Walsh, P. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **2010**, *12*, 4399.

Os diastereoisômeros foram facilmente separados, considerando que os diastereoisômeros majoritários **6a-c** foram todos cristalizados preferencialmente em uma mistura de acetato de etila /hexano, a partir do material bruto da reação, segundo procedimento mostrado na parte experimental. Assim sendo, levou-se separadamente **6a**, **6b**, e **7b** para o preparo das oxazolidin-2-onas.

2.3.8 Comprovando a estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis: Preparação das oxazolidin-2-onas 9, 11 e 12

2.3.8.1 Desproteção da hidroxila benzílica protegida com TBS

Inúmeros métodos são conhecidos na literatura para a desproteção de éteres de silício, alguns seletivos para compostos sililados com ligação Si-O mais lábil. No nosso caso, escolhemos uma metodologia clássica que usa o TBAF (fluoreto de *n*-tetrabutylamônio), em THF como solvente, e em 30 minutos observou-se total consumo do material de partida e aparecimento do produto desprotegido (Esquema 21).

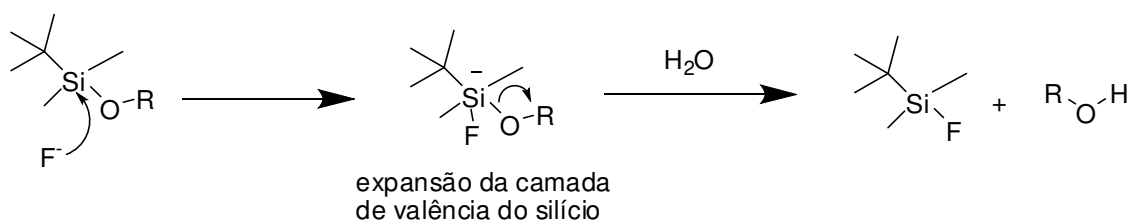


Reagentes e condições: a) THF, TBAF gota a gota, 0°C, 30 min.

Esquema 21. Reação de desproteção da hidroxila protegida com TBS.

Com o intuito de entender como essa reação ocorre, é necessário considerar o caráter nucleofílico dos íons fluoretos, além do fenômeno denominado hipervalência, que é a capacidade de expansão da camada eletrônica de valência do silício devido à presença de orbitais *d* não preenchidos. Inicialmente ocorrerá um ataque nucleofílico do íon fluoreto no silício, que está aparentemente impedido, mas que devido ao seu grande volume e ao grande comprimento da ligação Si-C permite a

aproximação do ânion fluoreto. Uma vez ocorrido o ataque, o silício pentavalente torna-se instável e a ligação Si-O (109 kcal/ mol) é quebrada muito mais facilmente que a ligação Si-F (135 kcal/ mol). Fatores termodinâmicos são também necessários ao entendimento de como a reação é espontânea no sentido de formação dos produtos. Analisando os valores de energia da ligação Si-F e da ligação Si-O e considerando que uma reação espontânea ocorre quando a energia de Gibbs é menor que zero (sendo que $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), tem-se para essa desproteção uma estabilização de 26 kcal/mol no parâmetro entálpico, o que causa uma diminuição considerável na energia livre do sistema, tornando a reação espontânea. Nesse tipo de raciocínio é de suma importância salientar que qualquer mudança na entropia do sistema não é capaz de superar o ganho de estabilidade dado pelo parâmetro entálpico. Esses dados termodinâmicos explicam também a alta afinidade que o silício tem pelo flúor, uma vez que a ligação formada entre esses dois átomos é uma das ligações químicas mais fortes conhecidas (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo da desproteção de TBS com TBAF.

Algumas evidências mostraram que a reação de desproteção da hidroxila protegida ocorreu, pois ao final da reação obteve-se um produto mais polar, observado nas placas de CCD. Outras evidências do sucesso da reação estão mostradas nos espectros na região do IV, e nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro na região do IV do composto **8b** (Figura 67), é possível ver o aparecimento de uma banda larga e intensa na região entre 3340-3320 cm^{-1} , que corresponde à região de absorção do estiramento da ligação O-H de hidroxilas livres. Já nos espectros de RMN de ^1H (Figura 65) e RMN de ^{13}C (Figura 66), foi possível observar que as absorções respectivamente dos hidrogênios e dos carbonos do grupo protetor -TBS não aparecem mais nos espectros.

Apenas o composto **8b** foi purificado e os rendimentos caíram drasticamente, o que nos levou a usar os aminodióis desprotegidos análogos sem qualquer etapa de purificação. Devido a esse fato no espectro de RMN de ^1H (Figura 68) de **8a** aparecem sinais referentes aos grupos alquilas do contra-íon catiônico do fluoreto, no caso sinais do *n*-tetrabutilamônio.

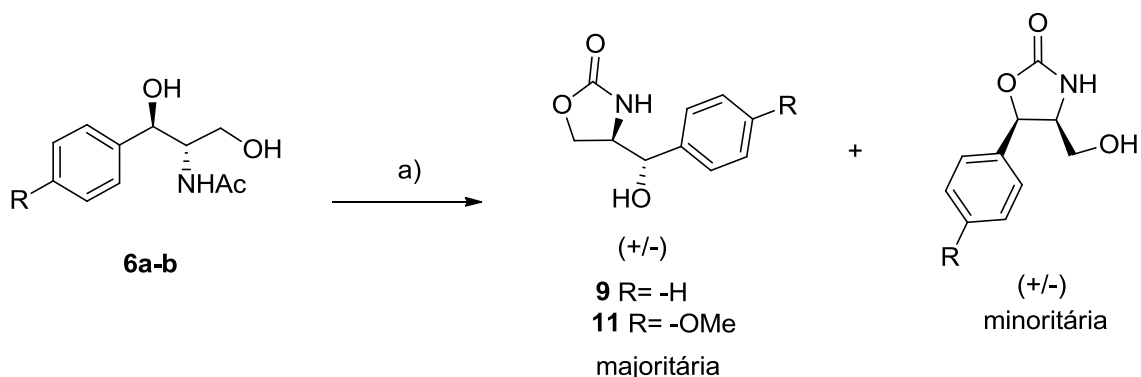
2.3.8.2 Preparação de oxazolidin-2-onas: Síntese da ($\pm$)-*trans*-isocitoxazona

Para a determinação da estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis **6a-c** usamos uma estratégia indireta. Visto que em sistemas acíclicos a aferição da estereoquímica relativa é quase sempre inconclusiva, decidimos sintetizar compostos cíclicos, como as oxazolidin-2-onas 4,5- dissustituídas, que exibem constantes de acoplamento entre os hidrogênios vicinais ligados ao anel bastante particulares, e conhecidas na literatura.⁴⁴ Desse modo, uma oxazolidin-2-ona *cis* corresponderia ao 2-amino-1,3-propanodiol *anti*, e a correspondente oxazolidin-2-ona *trans* ao 2-amino-1,3-propanodiol *syn*. Obviamente, nessa estratégia é fundamental garantir que as condições experimentais utilizadas na ciclização não sejam capazes de epimerizar os centros estereogênicos analisados. Além disso, também realizaram-se experimentos de nOe diferencial, irradiando-se os hidrogênios benzílicos das oxazolidinonas sintetizadas, que podem ser considerados importantes na confirmação da estereoquímica relativa dos aminodióis.

Na metodologia usada para ciclização dos 2-amino-1,3-propanodióis *anti* majoritário **6a-b** foi usado como solvente uma mistura contendo dietilcarbonato e tolueno, que foram colocados sob refluxo. Em seguida, foi adicionado primeiramente K_2CO_3 para basificar o meio e favorecer a desproteção do grupamento acetila. Após 1 hora de reação, várias manchas foram visualizadas nas placas de CCD, o que nos levou a pensar que alguns intermediários do composto cíclico estavam sendo

⁴⁴ a) Futagawa, S., Inui, T., Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308. b) Anaya de Parrodi, C., Clara-Sosa, A., Perez, L., Quintero, L., Maranon, V., Toscano, R., Avina, J., Rojas-Lima, S., Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 69. c) Spasov, S., Stefanovskii, Y., Kurtev, B., Fodor, G. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2462. d) Wohl, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3858.

formados. Assim evaporou-se o tolueno e o dietilcarbonato, e o bruto reacional foi tratado com LiOH em uma mistura de metanol e água. Após mais 1 hora de agitação à temperatura ambiente, percebeu-se que as manchas se juntaram, e posteriormente as análises espectroscópicas nos mostraram que foram sintetizadas as oxazolidin-2-onas 4-substituídas **9** e **11** majoritariamente (Esquema 23).

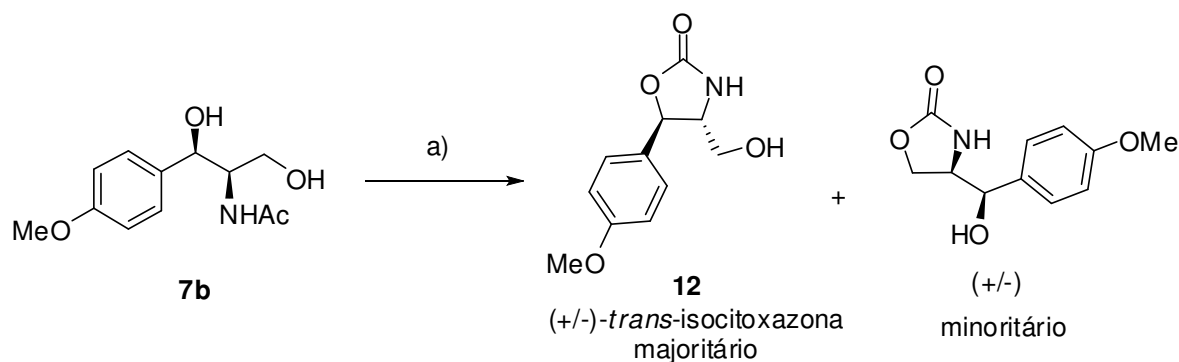


Reagentes e condições: a) i. CO(OEt)₂, K₂CO₃, tolueno, 110°C, 1 h ii. LiOH, MeOH, H₂O, 1 h.

Esquema 23. Preparação de oxazolidin-2-onas dos aminodióis majoritários **6a-b**.

O composto *syn* **7b** (R= OMe) foi submetido ao mesmo procedimento de ciclização e surpreendentemente mostrou que a ($\pm$)-*trans*-isocitoxazona 4,5-dissubstituída **12** foi sintetizada majoritariamente, sendo observados apenas traços da oxazolidinona 4-substituída (Esquema 24). Esse resultado é suportado pela síntese assimétrica da isocitoxazona proposta por *Rozwadowska e col.*⁴⁵ partindo-se de substratos análogos. Tais fatos sugerem que a regioseletividade é resultado não só da nucleofilicidade das hidroxilas livres, mas também da estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis. Provavelmente, a formação das oxazolidin-2-onas 4,5-substituídas *cis* a partir de **6a** e **6b**, e também da 4-substituída *syn* a partir de **7b** não ocorre, pois as oxazolidin-2-onas **9**, **11** e **12** parecem ser as oxazolidin-2-onas mais estáveis cinética e termodinamicamente.

⁴⁵ Rozwadowska, M., Tomczak, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2048.



Reagentes e condições: a) i. $\text{CO}(\text{OEt})_2$, K_2CO_3 , tolueno, 110°C , 1 h ii. LiOH , MeOH , H_2O , 1h.

Esquema 24. Preparação de oxazolidin-2-onas através do aminodiol **7b** minoritário.

Os rendimentos foram calculados como um somatório da etapa de desproteção do éter de silício, em que os produtos não foram purificados, e da etapa de ciclização regioseletiva das oxazolidin-2-onas (Tabela 8).

Tabela 8. Tempos reacionais e rendimentos de preparação das oxazolidin-2-onas.

Entrada	R	oxazolidin-2-onas, % ^a	Tempo (h) ^d	Proporção de regioisômeros ^b
1	H	9 , 42	2	2:1 ^c
2	OMe	11 , 50	2	>10:1
3	OMe	12 , 45	2	>10:1

^a Entradas 1 e 2: Rendimentos globais de preparação das oxazolidin-2-onas **9** e **11** a partir dos aminodióis **6a-b**. Entrada 3: Rendimento global de preparação da oxazolidin-2-ona **12** a partir do aminodiol **7b**.

^b Regioisômero majoritário: Regioisômero minoritário (analisados no espectro do bruto de RMN de ^1H , através dos hidrogênios benzílicos).

^c Os regioisômeros foram separados em placa preparativa.

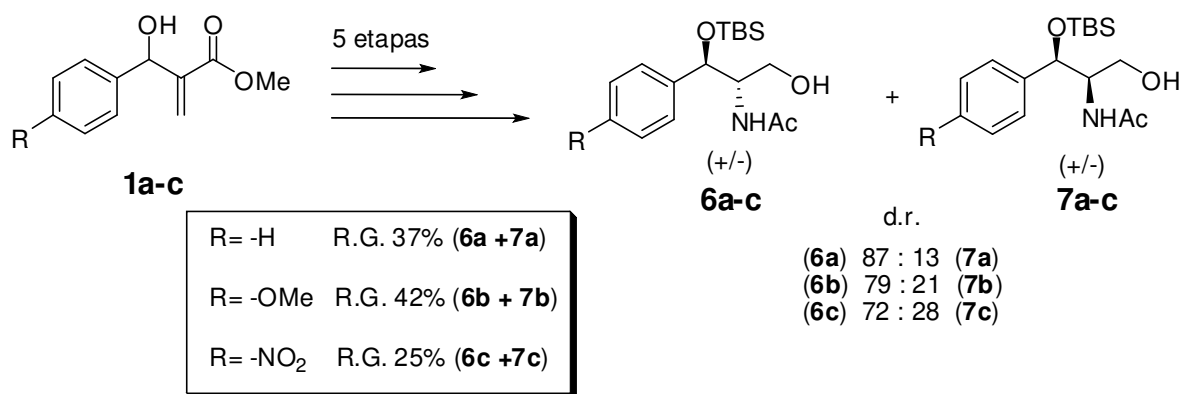
^d Os tempos de 2h são somados 1h em reação com dietilcarbonato em tolueno, e 1h em solução de metanol e água basificada com LiOH .

Considerando que os aminodióis **6-7** não devem ser transformados nos seus epímeros sob as condições reacionais de desproteção da hidroxila com TBAF e também sob as condições básicas de ciclização, já que não tem centros estereogênicos passíveis de sofrer epimerização, é possível inferir a estereoquímica dos aminodióis se for determinada a estereoquímica das oxazolidin-2-onas, como

dito anteriormente. Comparação com dados de literatura ⁴⁵ mostram que a ($\pm$)-*trans*-isocitoxazona **12** foi sintetizada regioselectivamente a partir do aminodiol minoritário **7b**. Outro fator importante é que a constante de acoplamento dos hidrogênios ligados ao anel oxazolidinônico é de 5,6 Hz, o que sugere que os hidrogênios estão em posição *trans*, já que nessas oxazolidin-2-onas hidrogênios *cis* têm constantes de acoplamento normalmente maiores do que 7,5 Hz.⁴⁴

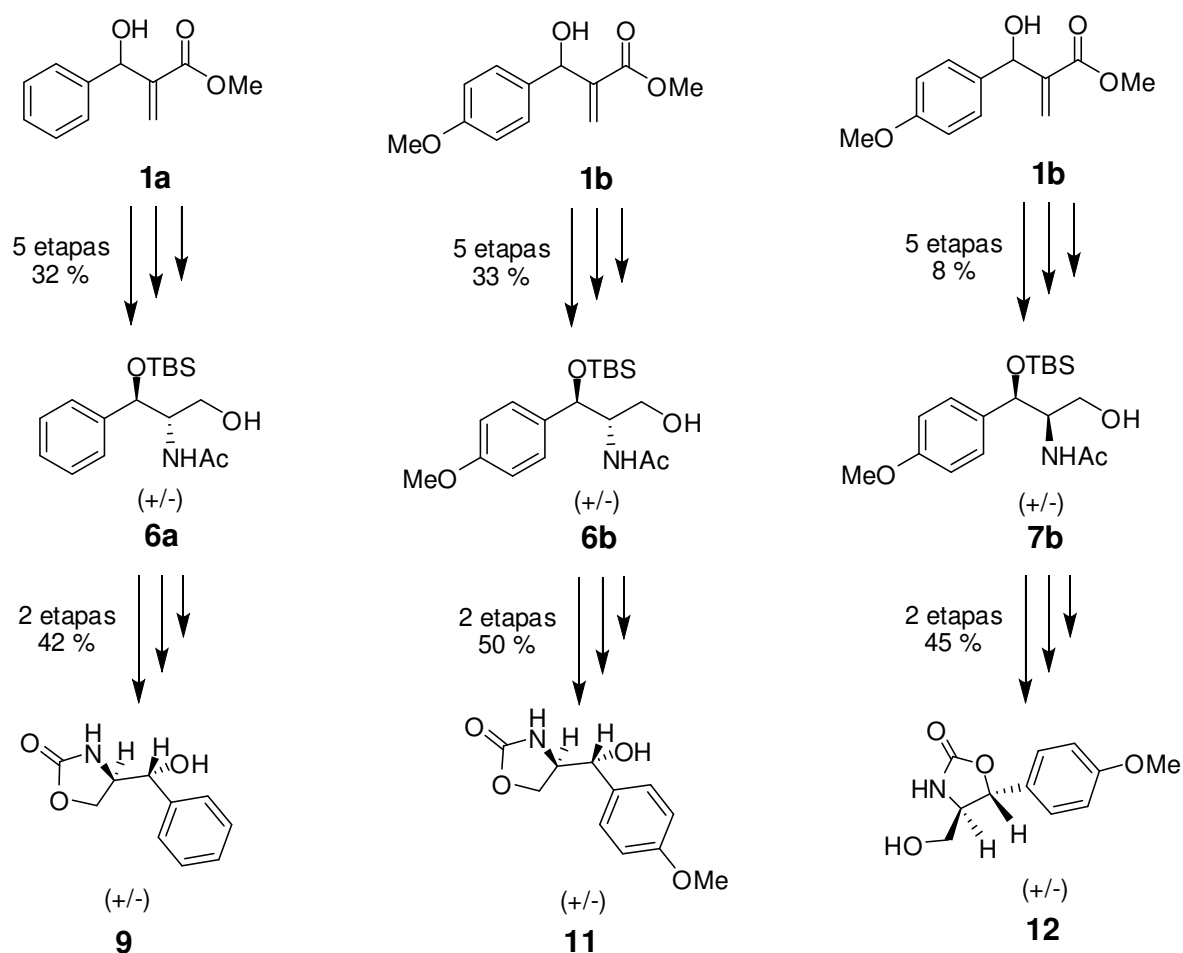
Importante também fazer a análise da diferença entre os espectros de RMN de ¹H (Figuras 70, 75, e 80) das oxazolidin-2-onas 4- e 4,5-dissubstituídas. Oxazolidin-2-onas 4-substituídas, como os compostos **9** e **11**, costumam apresentar o sinal dos hidrogênios benzílicos (e ao mesmo tempo carbinólico) em deslocamentos químicos menores do que 5 ppm, enquanto em oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas, como o composto **12**, esses deslocamentos estão mais desblindados, normalmente acima de 5 ppm, sendo provavelmente devido ao maior efeito retirador de elétrons do carbamato cíclico em comparação ao hidrogênio puramente carbinólico. Com isso, foi possível perceber que a partir dos diastereoisômeros majoritários **6a-b** foram sintetizadas regioselectivamente as oxazolidin-2-onas 4-substituídas **9** e **11**.

As constantes de acoplamento dos hidrogênios benzílicos de **9** e **11** sugerem que a estereoquímica relativa é *anti* entre os hidrogênios vizinhos, pois apresentam valores em torno de 5,5 Hz, no entanto é sabido que em sistemas acíclicos não é possível apenas fazer conclusões dessa natureza. Dados de experimentos de NOE diferencial de todas as oxazolidin-2-onas foram coletados (Figuras 73, 78, e 83), e o acréscimo observado quando irradiamos o hidrogênio benzílico foi de apenas 0,7% para a *trans*-isocitoxazona **12**, e ficou em aproximadamente em 1,5% para as oxazolidin-2-onas 4,5-dissubstituídas **9** e **11**. Esses dados corroboram com dados já publicados na literatura, inclusive dados também publicados por nosso grupo de pesquisa.^{24d} Esses valores baixos de NOE mais uma vez suportam a estereoquímica aferida aos compostos, principalmente se considerarmos a possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila livre e o grupamento -NH do carbamato nas oxazolidin-2-onas 4-substituídas, formando um pseudo anel de 5 membros, que colocaria os hidrogênios em posição *trans* (Figura 7).



Esquema 25. Rendimentos globais e número de etapas referentes à síntese dos 2-amino-1,3-propanodióis.

Para a determinação da estereoquímica relativa dos 2-amino-1,3-propanodióis foram sintetizadas oxazolidin-2-onas, e experimentos de NOE e comparação com dados de literatura foram utilizados na determinação com bastante sucesso. As oxazolidin-2-onas 4-substituídas **9** e **11** foram sintetizadas régio e estereosseletivamente em 7 etapas, respectivamente, a partir dos adutos de MBH **1a** e **1b**, com um rendimento global que variou de 13 % na síntese de **9** a 17 % na síntese de **11**. A partir do diastereoisômero minoritário completou-se a síntese da (+/-) -*trans*-isocitoxazona **12**, que tem elevado interesse farmacológico, sobretudo no tratamento da asma (Esquema 26).



Esquema 26. Rendimentos globais e número de etapas referentes à síntese das oxazolidin-2-onas.

2.5. PARTE EXPERIMENTAL

2.5.1 Considerações gerais

Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados previamente, seguindo procedimentos específicos para cada tipo de solvente, imediatamente antes do uso. Os solventes etéreos (éter etílico e tetraidrofurano) foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e redistilados sob sódio/benzofenona. Os solventes clorados, metanol, acetonitrila anidros utilizados foram destilados sob hidreto de cálcio.

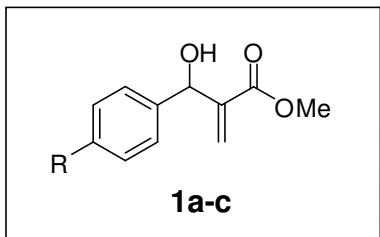
Os aldeídos utilizados nas reações de Morita-Baylis-Hillman são comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados sendo usados sem tratamento prévio. As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel (70-230 mesh), e o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplaças Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol, vanilina sulfúrica e lâmpada de UV (400-700 nm)

As caracterizações por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizadas nos espectrofotômetros Varian Gemini 2000 (300 MHz para ^1H e 75,4 MHz para ^{13}C), BRUKER (250 MHz para ^1H e 62,5 MHz para ^{13}C), BRUKER (300 MHz para ^1H e 75,0 MHz para ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm utilizando como padrão interno: clorofórmio deuterado (CDCl_3), com $\delta=7,27$ ppm para ^1H e $\delta=77,0$ ppm para ^{13}C e metanol (MeOD), com $\delta=3,31$ ppm para ^1H e $\delta=49,2$ ppm para ^{13}C .

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) expressos em cm^{-1} foram obtidos em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet Impact 410. As amostras líquidas foram aplicadas em um filme de NaCl, e as sólidas em pastilhas de KBr. Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Micromass (Manchester-UK) ESI-QqTOF, e num Premier-Waters CG/MS GCT EI-TOF, sempre com alta exatidão no detector TOF. Os nomes dados aos compostos são nomes IUPAC, segundo o programa Marvin Sketch 5.5.0.1.

2.5.2 Procedimentos experimentais, espectros e dados espectroscópicos

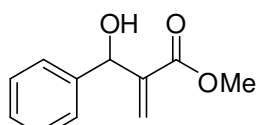
2.5.2.1 Procedimento de preparação dos adutos de MBH 1a-c



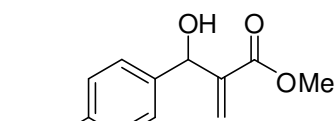
Em um balão de 100 mL colocou-se o aldeído de partida (20 a 30 mmol) e aproximadamente 20 mL de acrilato de metila (usado como solvente da reação). Posteriormente adicionou-se 0,65 equivalentes de DABCO sob agitação magnética. Acompanhou-se o avanço da reação por cromatografia em camada delgada (CCD) e viu-se o aparecimento de uma mancha mais polar referente ao aduto. Ao término da reação evaporou-se o acrilato de metila sob pressão reduzida (o acrilato pode ser recuperado e usado numa próxima reação). Posteriormente, foi feita extração do produto com 50 mL de acetato de etila, lavando-se a fase orgânica com 50 mL de água destilada e 2 vezes com 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido a purificação em coluna cromatográfica utilizando-se como eluente soluções de acetato de etila:hexano 1:9 (V:V).

Procedimento para a cristalização do aduto de MBH **1c**:

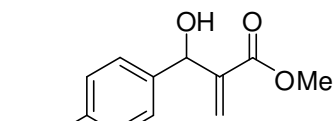
O produto bruto foi dissolvido na menor quantidade possível de acetato de etila a quente e logo após foi adicionado carvão ativo. A mistura foi filtrada em papel de filtro diretamente para um erlenmeyer, e hexano foi adicionado lentamente até o momento em que observou-se a turvação do meio. O erlenmeyer foi colocado em geladeira e a cristalização completa ocorreu após 3 dias à 8° C.



1a



1b



1c

Composto 1a: 2-[hidroxi(fenil)metil]prop-2-enoato de metila

Característica: Óleo incolor, 79%

IV (Filme, ν_{max}): 3452, 2953, 1722, 1630, 1440 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,38-7,22 (m, 5H), 6,31 (t, $^2J = 1,1$ Hz, 1H), 5,86 (t, $^2J = 1,3$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (sl, 1H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 166,8, 142,1, 141,4, 128,3, 127,8, 126,7, 125,7, 72,8, 52,0.

Composto 1b: 2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]prop-2-enoato de metila

Característica: Sólido branco amorfo, 73%

IV (Pastilha de KBr, ν_{max}): 3429, 2954, 2837, 1718, 1611, 1513, 1250 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,29 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 6,87 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,43 (bs, 1H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 166,8, 159,2, 142,1, 133,4, 127,9, 125,7, 113,8, 72,8, 55,2, 51,9.

Composto 1c: 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila

Característica: Sólido cristalino amarelo, 99%

IV (Pastilha de KBr, ν_{max}): 3492, 2954, 1716, 1607, 1521, 1349 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 8,20 (d, $^3J = 9$ Hz, 2H), 7,57 (d, $^3J = 9$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,76 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 166,5, 148,6, 147,5, 141,0, 127,3, 127,3, 123,7, 72,8, 52,2.

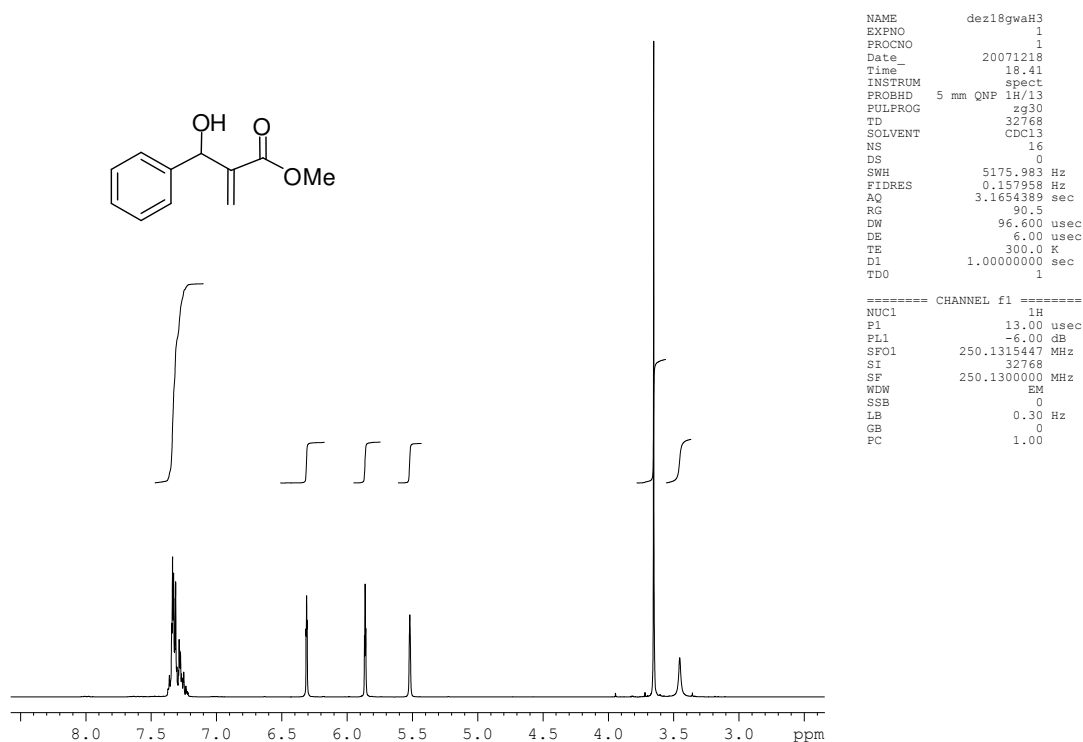


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **1a**.

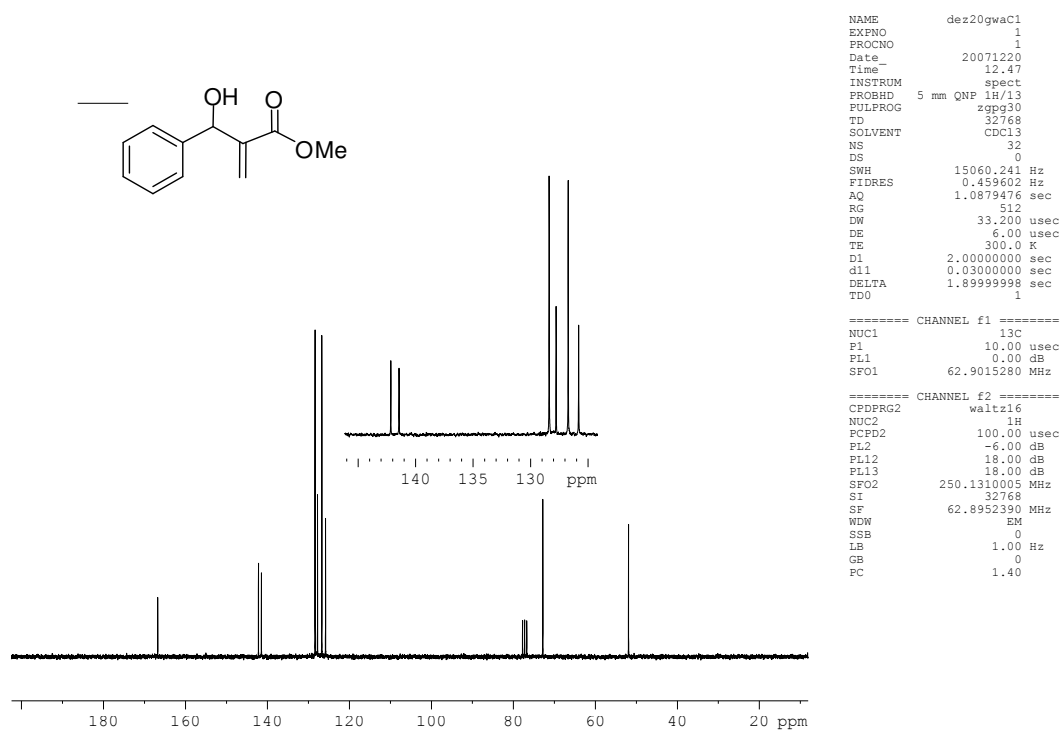


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **1a**.

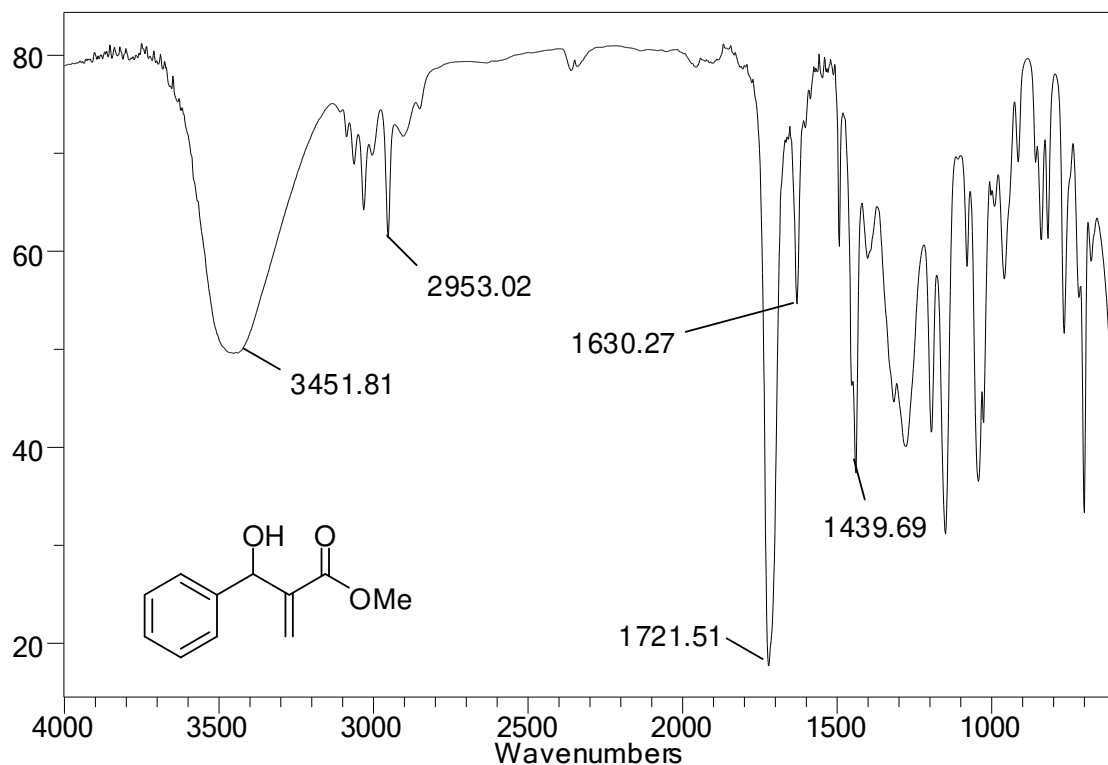


Figura 10. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do aduto de MBH **1a**.

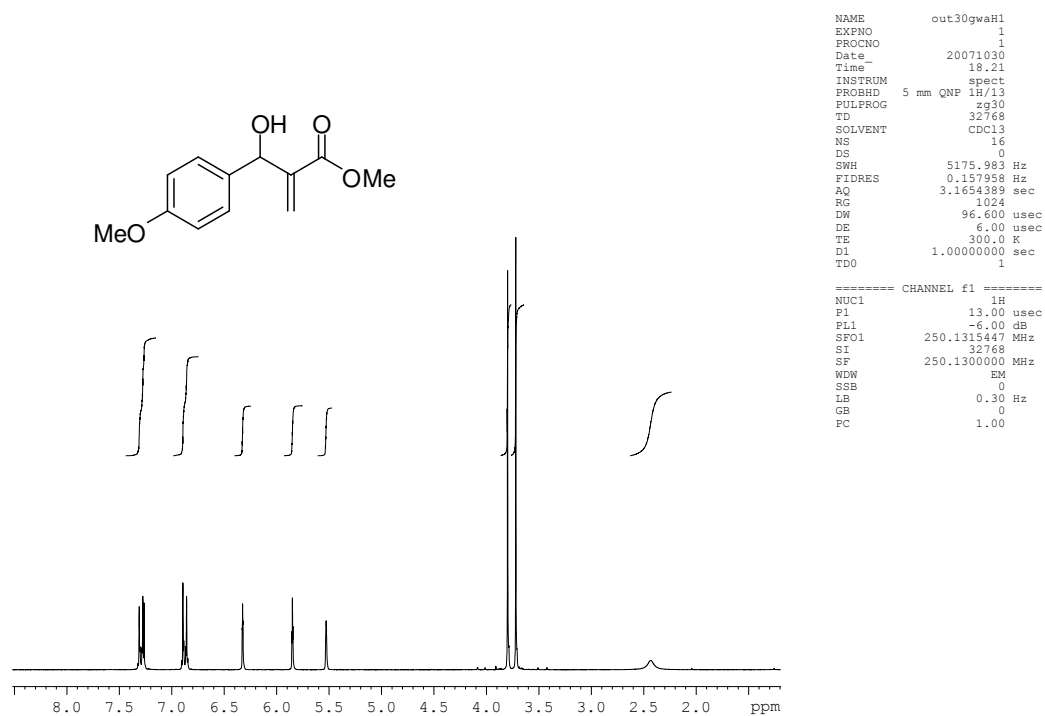


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **1b**.

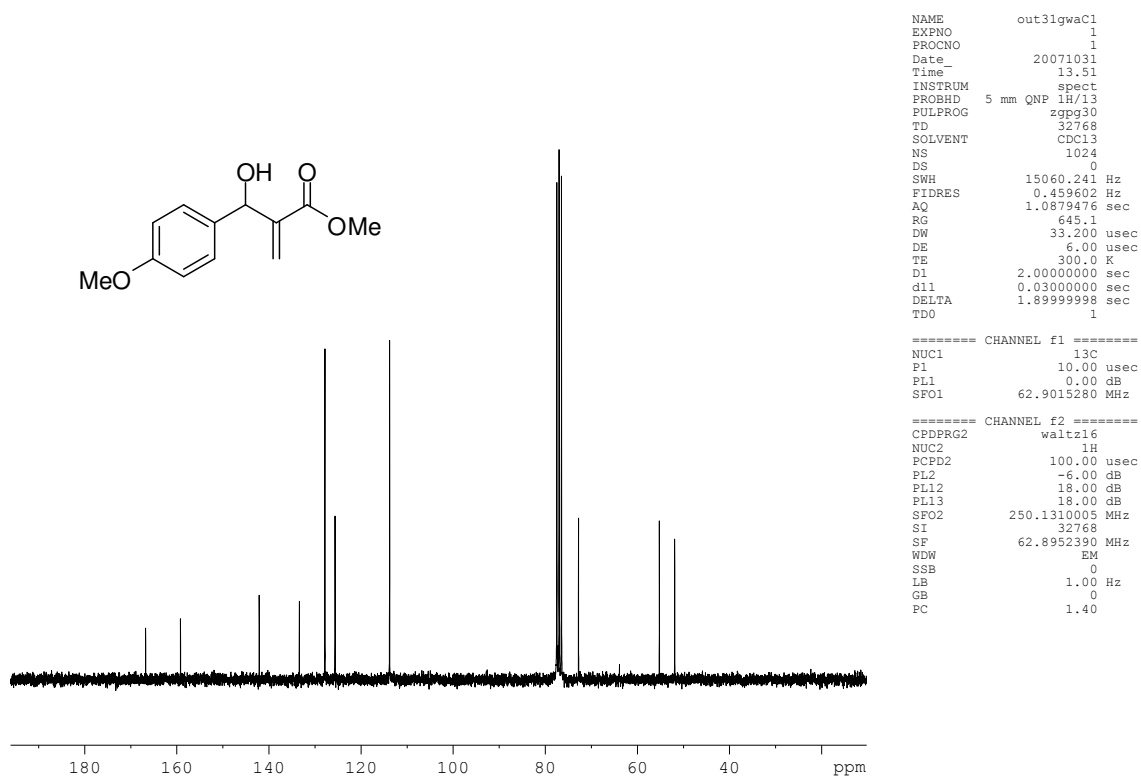


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **1b**.

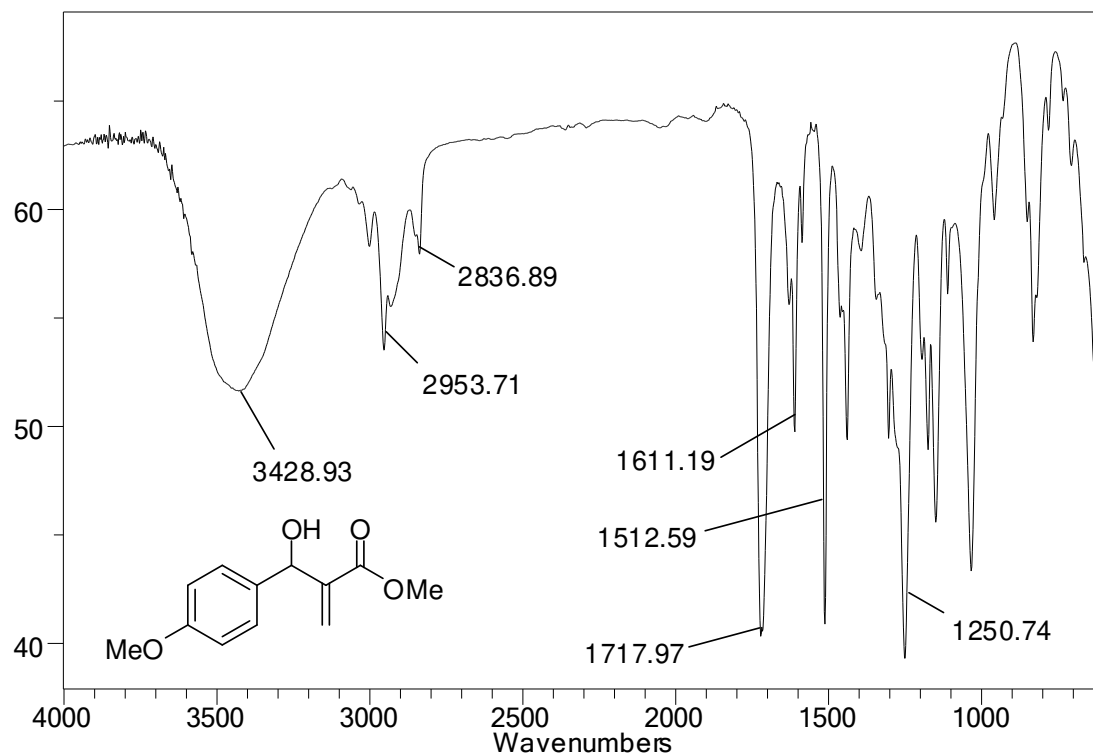


Figura 13. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do aduto de MBH **1b**.

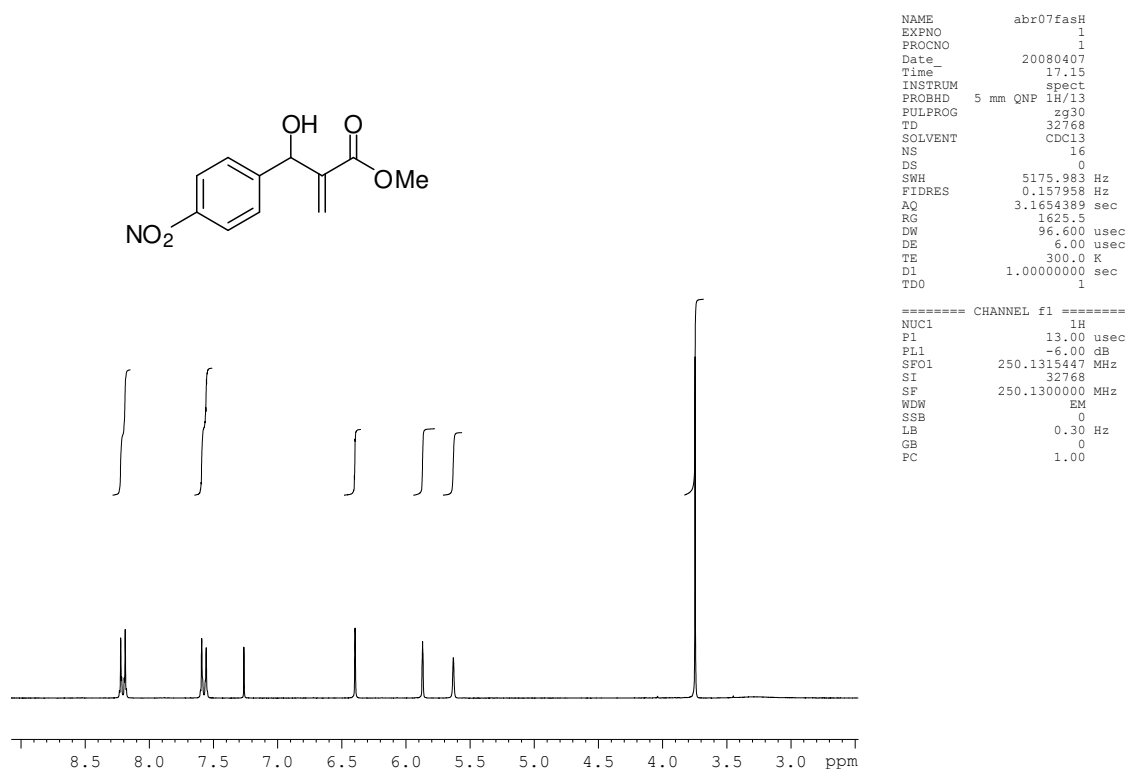


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **1c**.

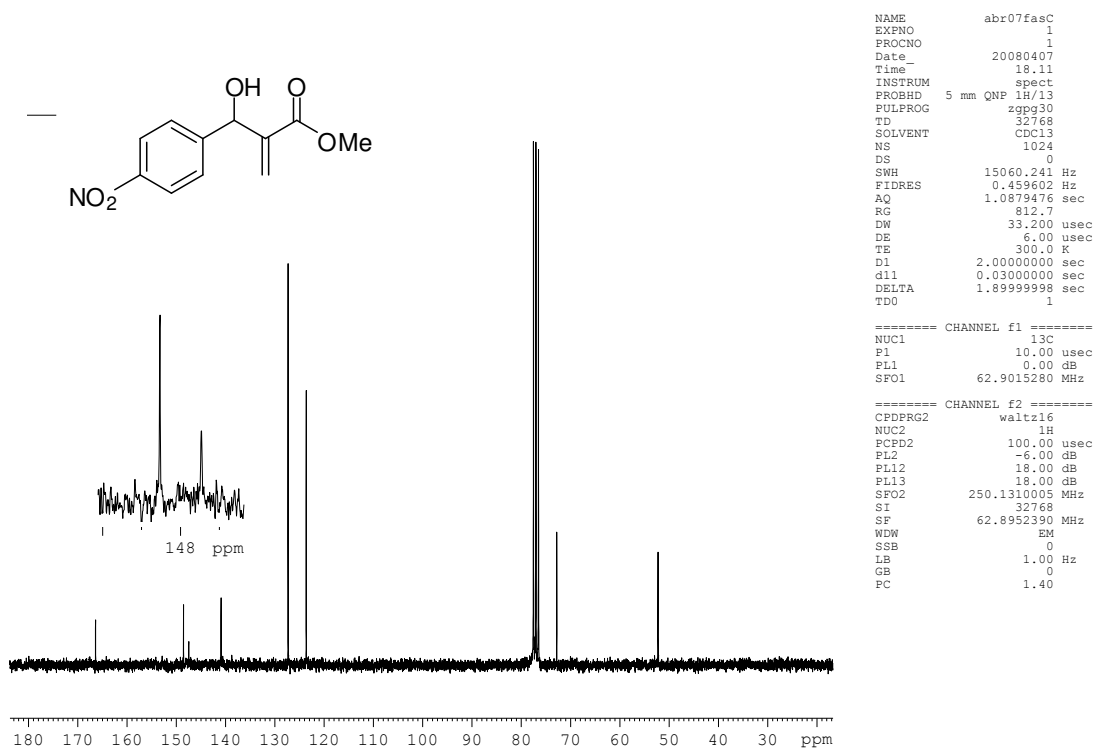


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **1c**.

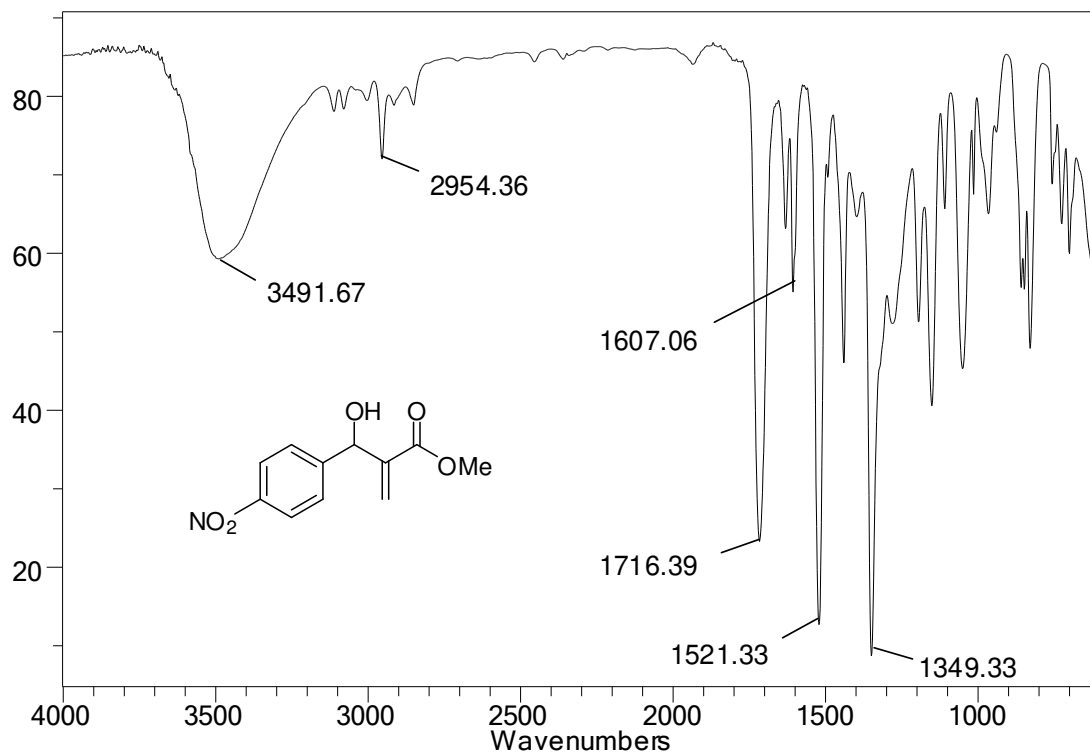
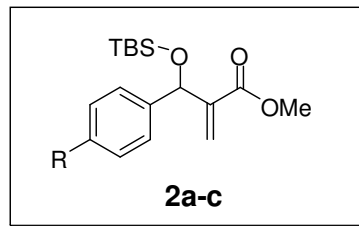


Figura 16. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do aduto de MBH **1c**.

2.5.2.2 Procedimento de preparação dos adutos de MBH protegidos 2a-c



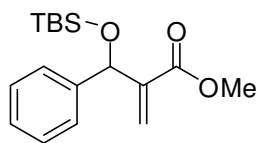
2.5.2.2.1 Preparação usando-se TBSCl

Em um balão de 100 mL previamente seco em estufa anidra adicionou-se os adutos de MBH **1a-c** (1 a 10 mmol) e, sob atmosfera de argônio, colocou-se primeiramente o imidazol (2,5 equivalentes) e o TBSCl (1,5 equivalentes), controlando a agitação magnética a fim de melhorar a homogeneização da mistura formada. Quando essa homogeneização não foi completa adicionou-se no máximo 5 gotas de DMF seco.

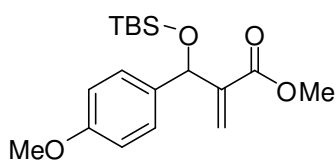
Acompanhou-se o andamento da reação através de placas de CCD e o material de partida foi totalmente consumido após 4 h de reação, observando-se o aparecimento de uma mancha mais apolar referente ao aduto de MBH protegido. Ao final da reação adicionou-se 30 mL de acetato de etila à solução e a fase orgânica foi lavada por 3 vezes com 30 mL de solução saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi filtrado num plug de sílica gel, usando-se como solvente de eluição soluções de acetato de etila:hexano 2:8 (V:V).

2.5.2.2.2. Preparação usando-se TBSOTf

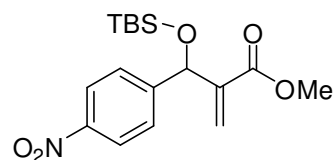
Em um balão de 100 mL previamente seco em estufa anidra adicionou-se os adutos de MBH de partida **1a-c** (1 a 10 mmol), e sob atmosfera de argônio, diclorometano seco. Em banho de gelo, adicionou-se Et₃N seca (1,5 equivalentes), quantidade catalítica de DMAP, e por fim o TBSOTf (1,2 equivalentes). Retirou-se o banho de gelo, e manteve-se a agitação magnética. Após 30 minutos observou-se o consumo total do material de partida. A extração foi feita em diclorometano, e os procedimentos de lavagem e purificação foram análogos aos da reação usando TBSCl.



2a



2b



2c

Composto 2a: 2-[[*(tert*-butildimetilsilil)oxi](fenil)metil}prop-2-enoato de metila

Característica: Óleo incolor, 95%

IV (Filme, ν_{max}): 2955, 2857, 1723, 1630, 1257 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,40-7,18 (m, 5H), 6,26-6,24 (m, 1H), 6,08 (t, $^2J = 1,6$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,11 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 166,4, 144,0, 142,6, 128,1, 127,4, 127,1, 123,8, 72,7, 51,6, 25,8, 18,3, -4,9, -5,1.

Composto 2b: 2-[[*(tert*-butildimetilsilil)oxi](4-metoxifenil)metil}prop-2-enoato de metila

Característica: Óleo levemente amarelado, 98%

IV (Filme, ν_{max}): 2954, 2857, 1724, 1611, 1512, 1211, 1088 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,27 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 2H), 6,82 (d, $^3J = 7,0$ Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,11 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 166,4, 158,8, 144,1, 134,8, 128,2, 123,3, 113,4, 72,3, 55,1, 51,6, 25,7, 18,1, -4,9, -5,1.

Composto 2c: 2-[[*(tert*-butildimetilsilil)oxi](4-nitrofenil)metil}prop-2-enoato de metila

Característica: Óleo amarelado, 99%

IV (Filme, ν_{max}): 2954, 2858, 1720, 1630, 1608 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS), δ ppm:** 8,13 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,08 (s, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 165,9, 150,3, 147,3, 142,9, 127,8, 125,2, 123,3, 71,9, 51,9, 25,6, 18,2, -4,9, -5,0.

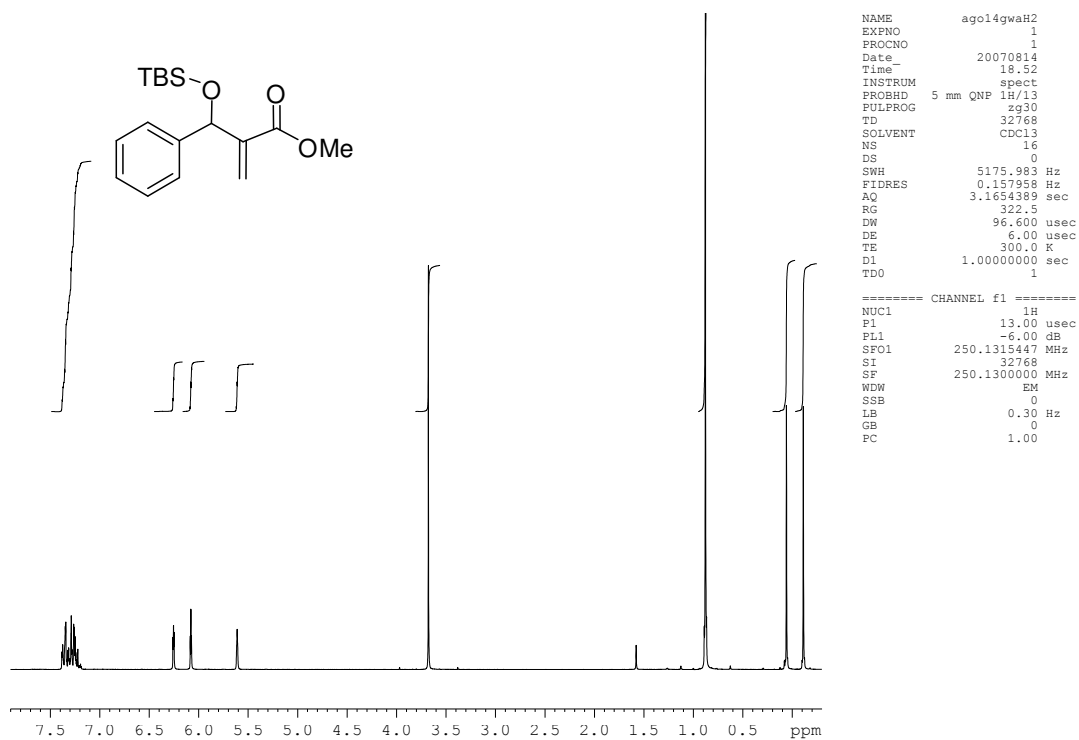


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **2a**.

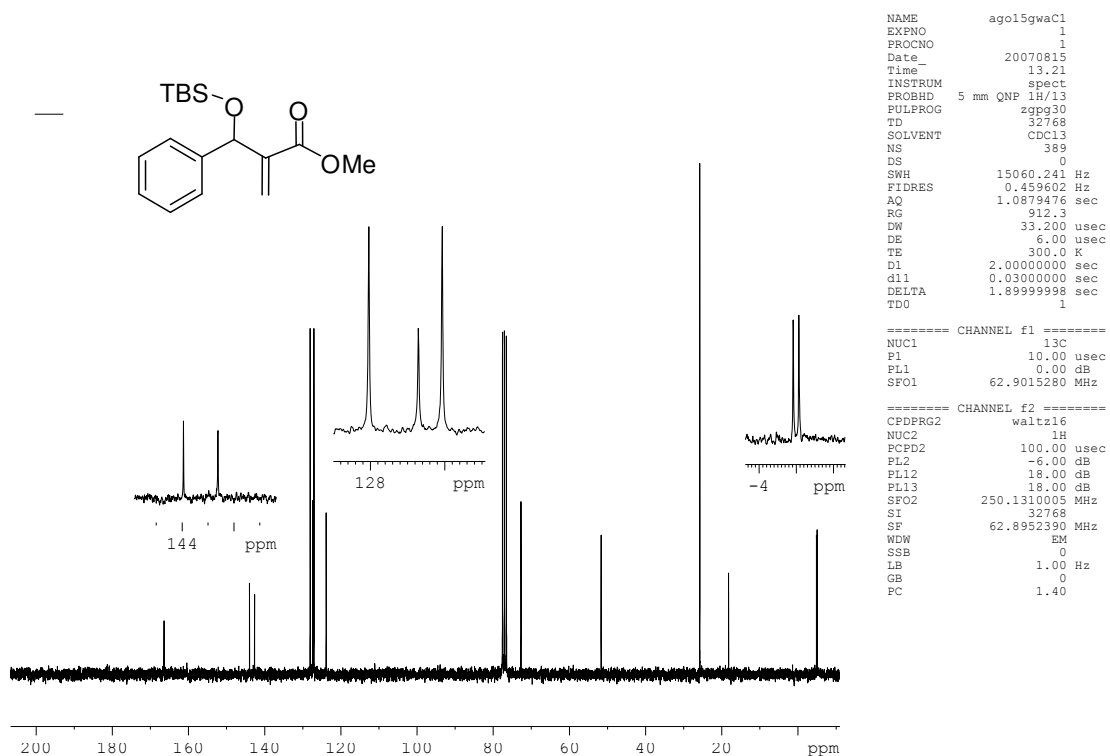
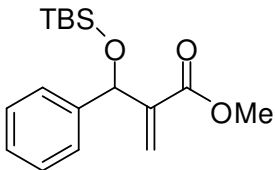


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **2a**.



Chemical structure: COc1ccc(cc1)C(OC(=C)C)C(=O)OC

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks at approximately 7.1 ppm (d, 2H), 6.5 ppm (d, 1H), 5.5 ppm (d, 1H), 3.8 ppm (s, 3H), and 1.0 ppm (d, 3H). Integration values are provided below the peaks.

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.1	1.00
6.5	1.00
5.5	1.00
3.8	1.00
1.0	1.00

54

NAME nov07gwaC.fid
EXPNO 1
PROCNO 1

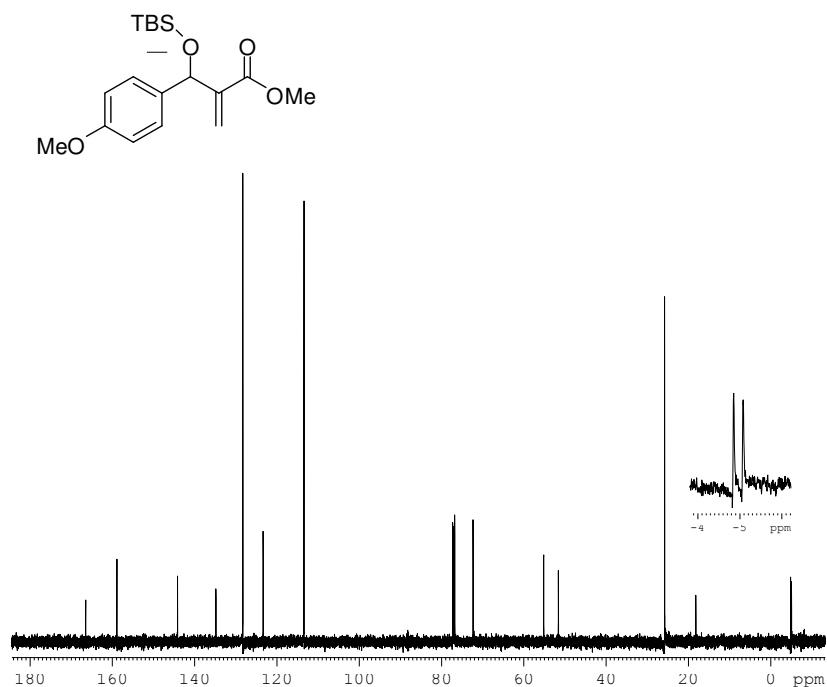


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.

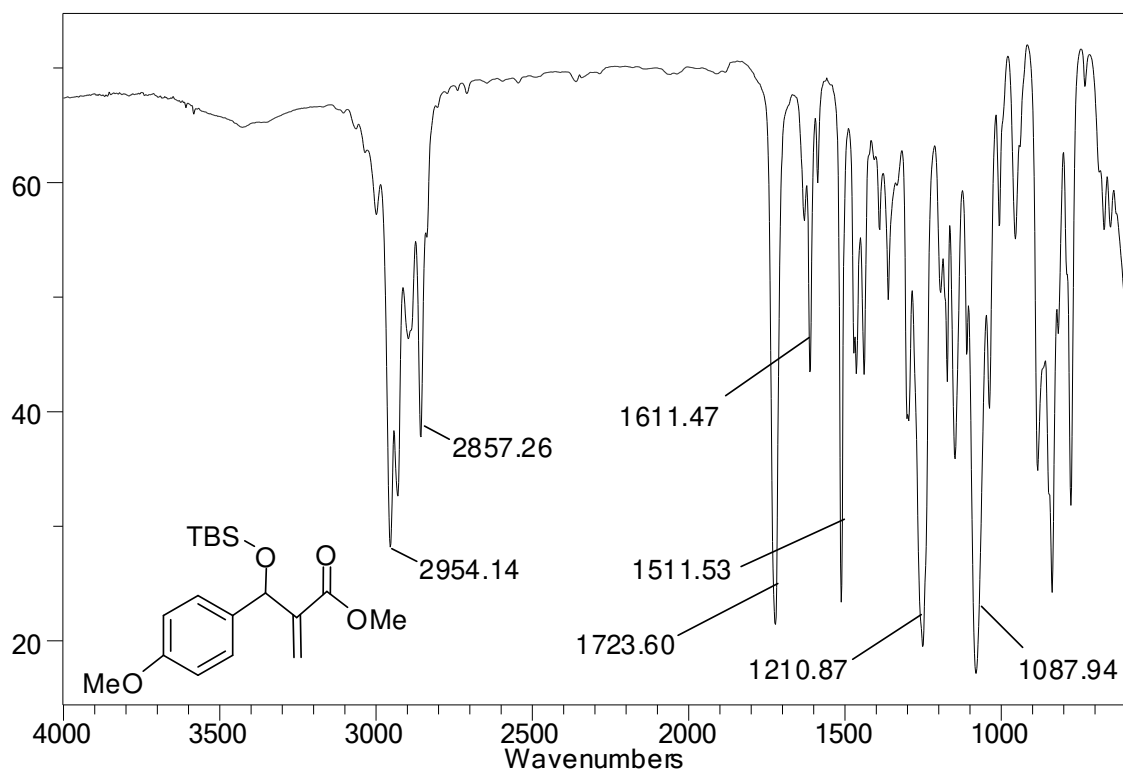


Figura 22. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **2b**.

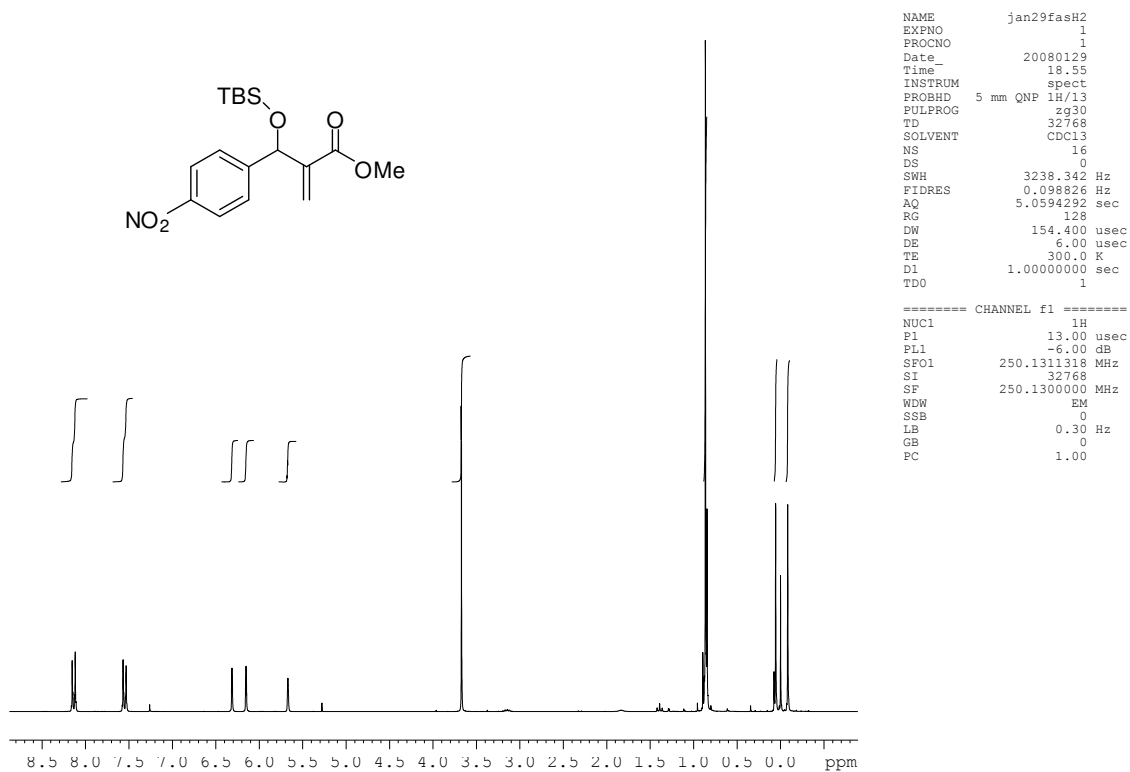


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃ com 0,05% de TMS) do composto **2c**.

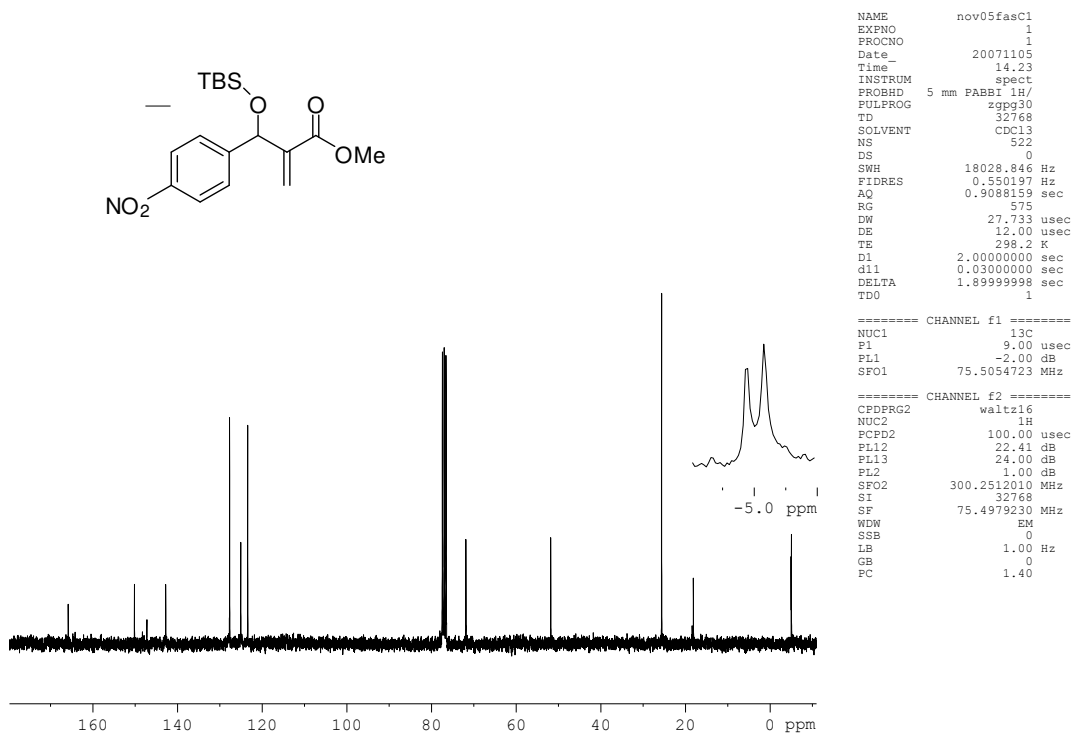


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2c**.

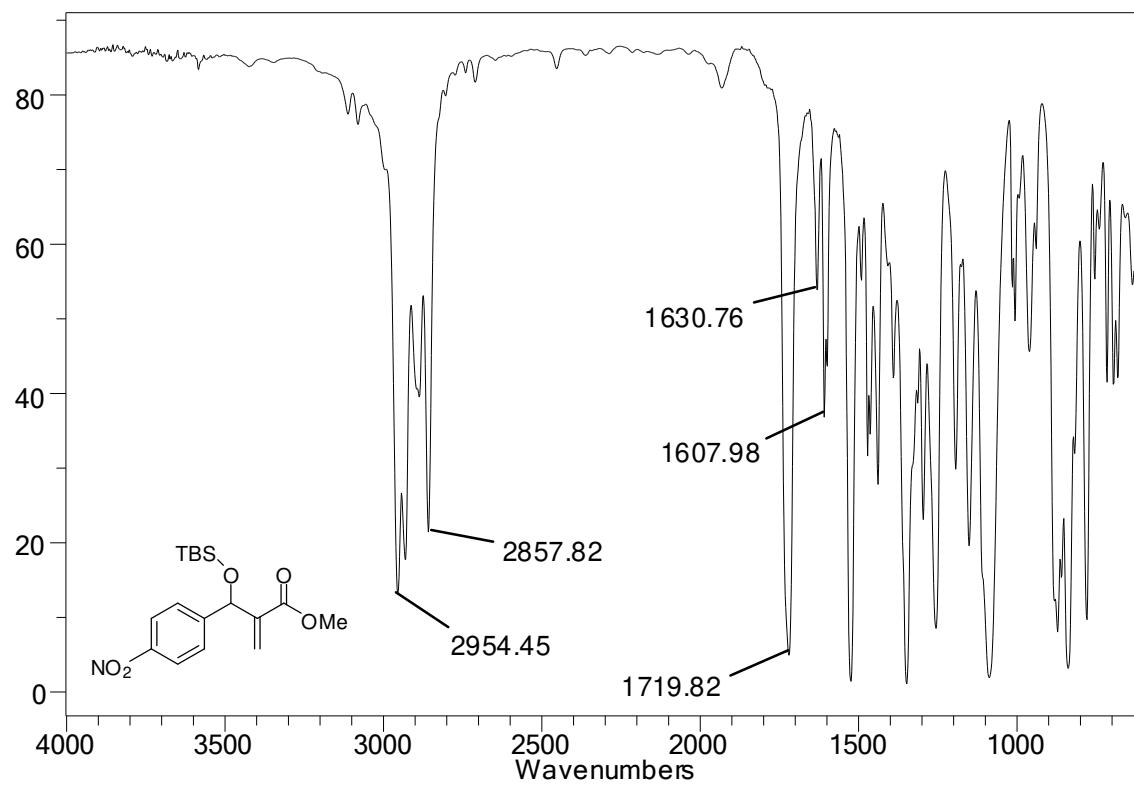
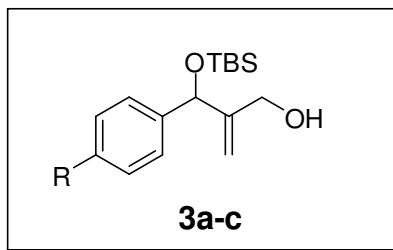
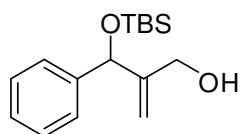


Figura 25. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **2c**.

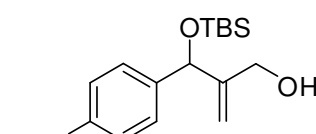
2.5.2.3 Procedimento geral de preparação dos alcoóis alílicos 3a-c



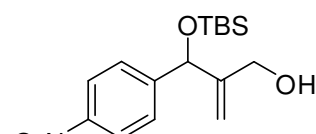
Em um balão de 100 mL colocou-se álcool alílico **2a-c** (5 mmol) e adicionou-se, sob atmosfera de argônio, 20 mL de CH_2Cl_2 anidro, resfriando-se a solução à -72°C . Sob agitação, adicionou-se rapidamente à solução resfriada DIBAL-H (12,5 mmol) em solução 1,5 mol/L do reagente dissolvido em tolueno, fazendo com que imediatamente a mistura mudasse de cor e liberasse algumas pequenas bolhas. Em 1 hora percebeu-se através de acompanhamento por placas de cromatografia em camada delgada (CCD) que a reação havia terminado, pois havia somente uma mancha mais polar. No isolamento do produto, adicionou-se lentamente ao balão reacional 10 mL de solução saturada de acetato de sódio, observando-se a formação de um gel branco que foi transferido para um erlenmeyer com 100 mL de éter etílico. Adicionou-se então 15 mL de solução saturada de NH_4Cl , deixando-se sob agitação por 1 hora. Após 1 hora o gel branco precipitou sendo a mistura do erlenmeyer filtrada em um funil de placa de placa porosa em 0,5 cm de celite sob vácuo. A solução obtida foi transferida para um funil de separação e lavada com 20 mL de água destilada e mais 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Mg_2SO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi usado bruto na próxima etapa, sem qualquer tipo de purificação.



3a



3b



3c

Composto 3a: 2-[[*(terc*-butildimetilsilil)oxi](fenil)metil}prop-2-en-1-ol

Característica: Óleo incolor, 96%

IV (Filme, ν_{max}): 3345, 2920, 2857, 1453, 1361 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 7,40- 7,16 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,11 (d, $^2J = 13,8$ Hz, 1H), 3,93 (d, $^2J = 13,8$ Hz, 1H), 2,15 (bs, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,10, (s, 3H), -0,01 (s, 3H). **$RMN^{13}C$ (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 150,4, 142,5, 128,1, 127,3, 126,1, 111,8, 77,6, 63,0, 25,8, 18,2, -4,9, -5,1. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($C_{16}H_{26}O_2Si$) – *t*-Bu calc: 221,0998, M^+ – *t*-Bu encontrada: 221,1013.

Composto 3b: 2-[[*(terc*-butildimetilsilil)oxi](4-metoxifenil)metil}prop-2-en-1-ol

Característica: Óleo incolor, 95%

IV (Filme, ν_{max}): 3457, 1956, 2857, 1767, 1739, 1610, 1511, 1249 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 7,27 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (dd, $^3J = 8,7$ Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,11 (d, $^2J = 13,3$ Hz, 1H), 3,95 (d, $^2J = 13,3$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,01 (s, 3H). **$RMN^{13}C$ (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 158,8, 150,6, 134,7, 127,2, 135,5, 111,6, 77,0, 63,2, 55,2, 25,8, 18,2, -4,9, -5,1. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($C_{17}H_{28}O_3Si$) – *t*-Bu calc: 251,1098, M^+ – *t*-Bu encontrada: 251,1180.

Composto 3c: 2-[[*(terc*-butildimetilsilil)oxi](4-nitrofenil)metil}prop-2-en-1-ol

Característica: Óleo levemente amarelado, 73%

IV (Filme, ν_{max}): 3390, 2858, 2830, 1523, 1347 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 8,18 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 2H), 7,54 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,10 (d, $^2J = 13,5$ Hz, 1H), 3,88 (d, $^2J = 13,5$ Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). **$RMN^{13}C$ (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ ppm:** 150,2, 149,4, 147,3, 126,8, 123,5, 112,8, 76,4, 62,5, 25,7, 18,2, -5,0, -5,1. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($C_{16}H_{25}O_4NSi$) – *t*-Bu calc: 266,0849, M^+ – *t*-Bu encontrada: 266,0907.

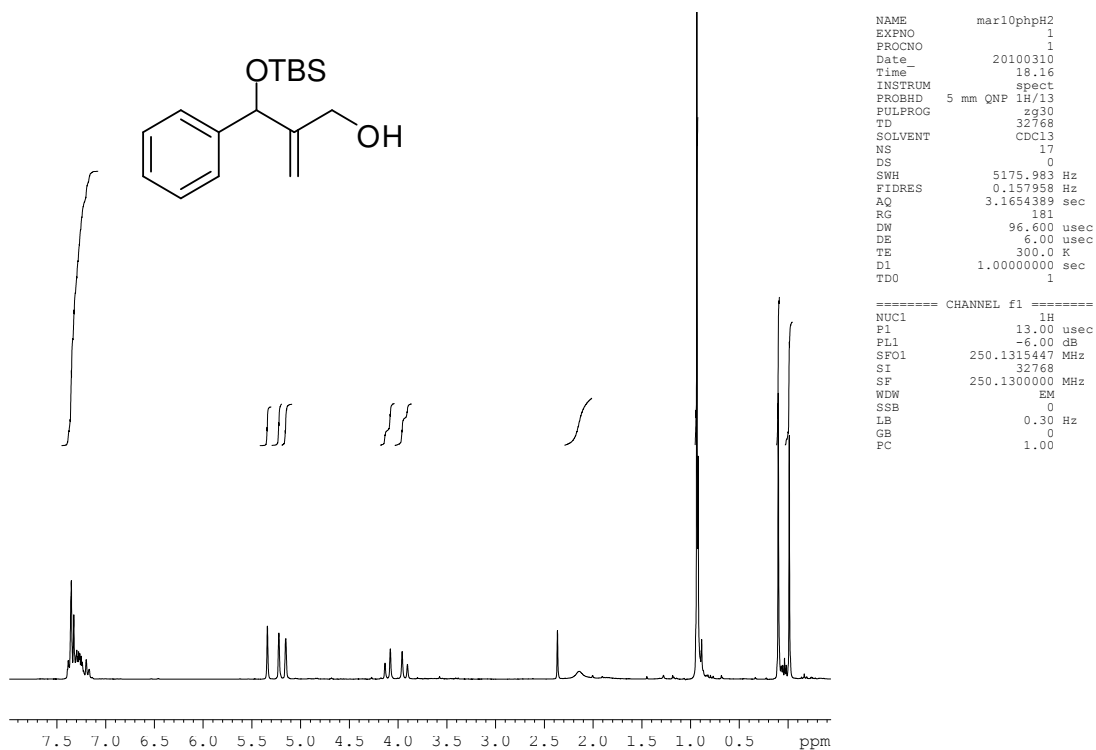


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do álcool **3a**.

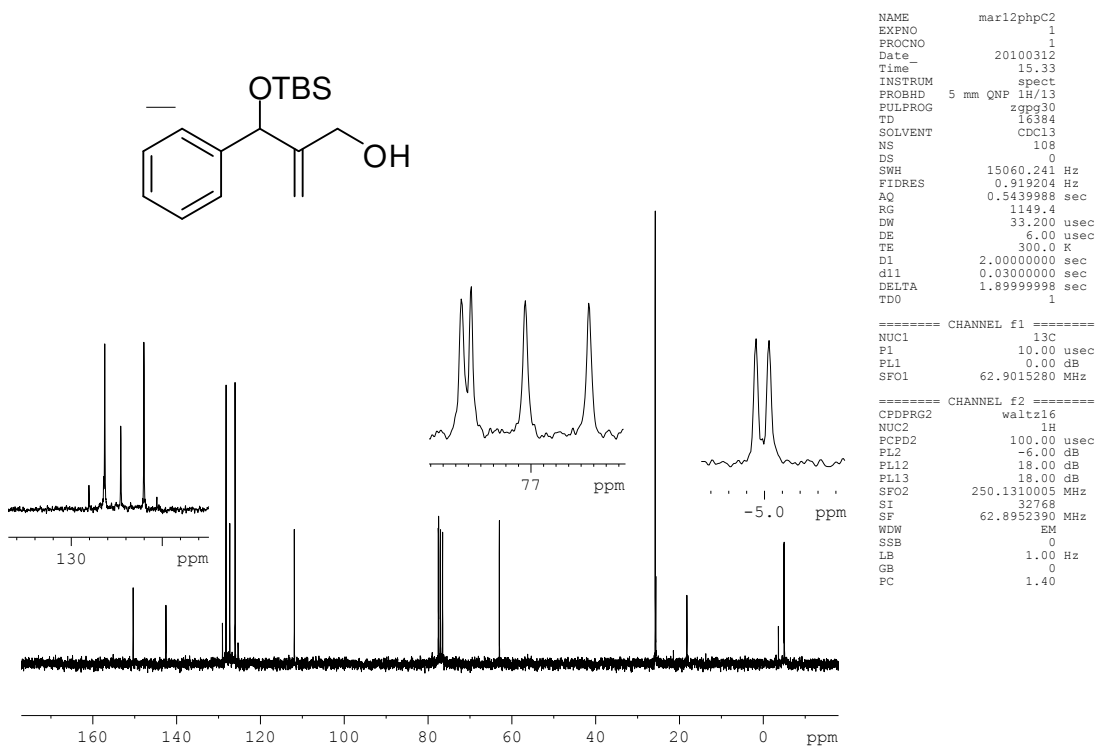


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do álcool **3a**.

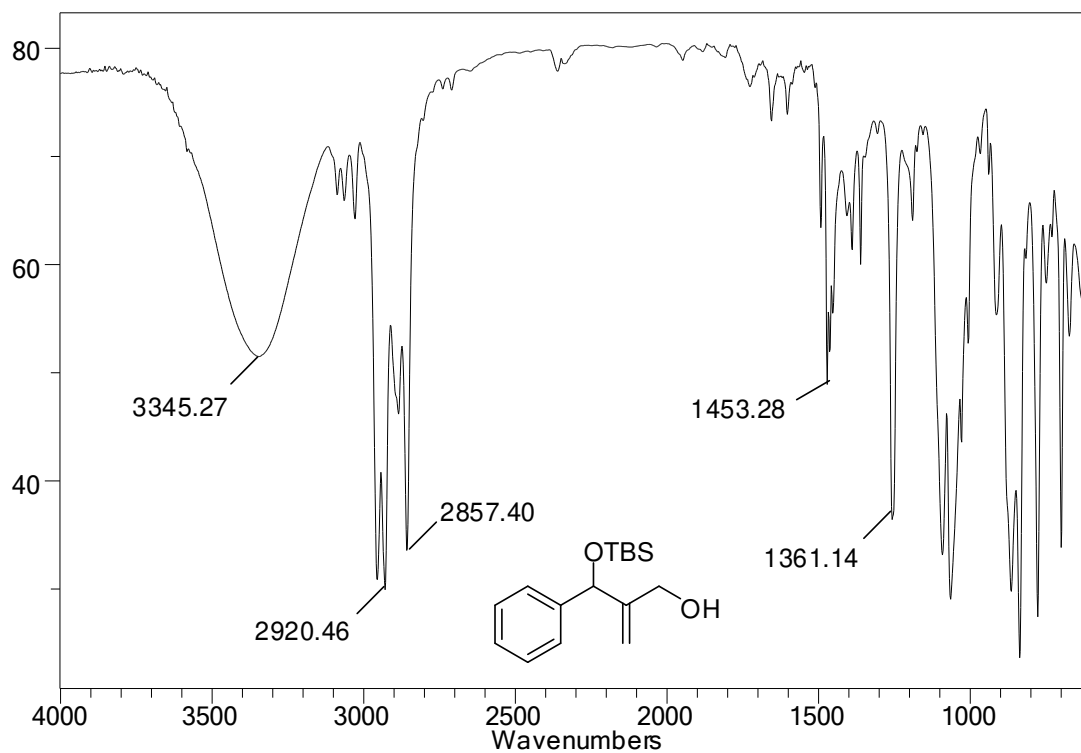


Figura 28. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do álcool **3a**.

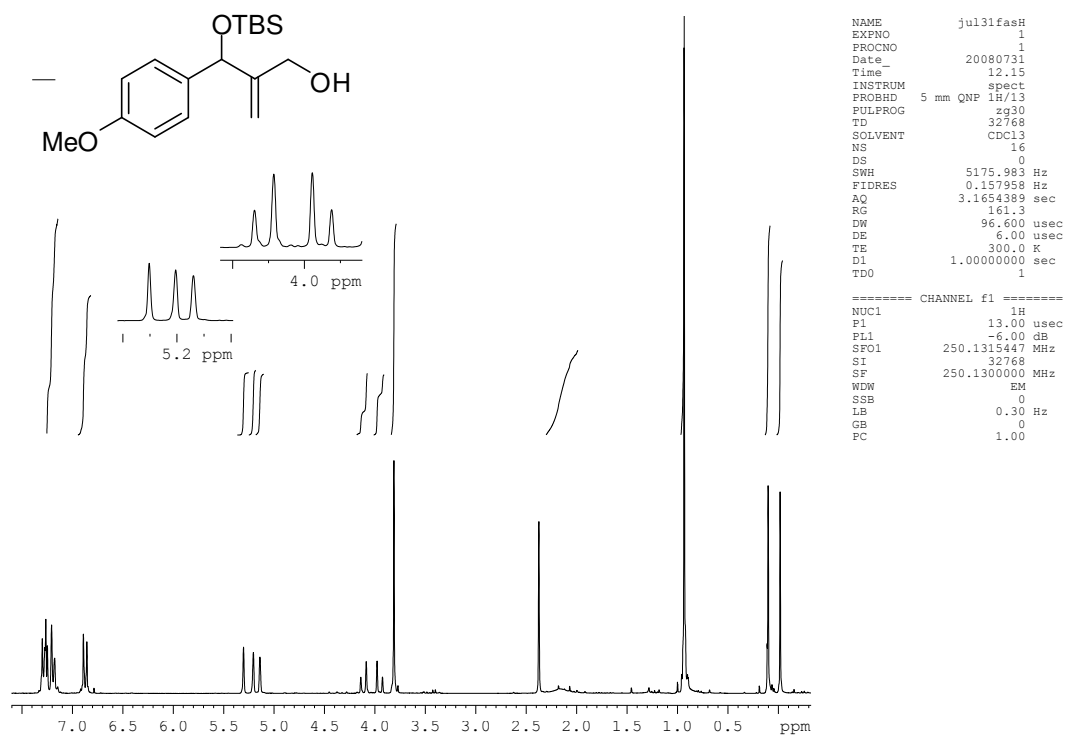


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do álcool **3b**.

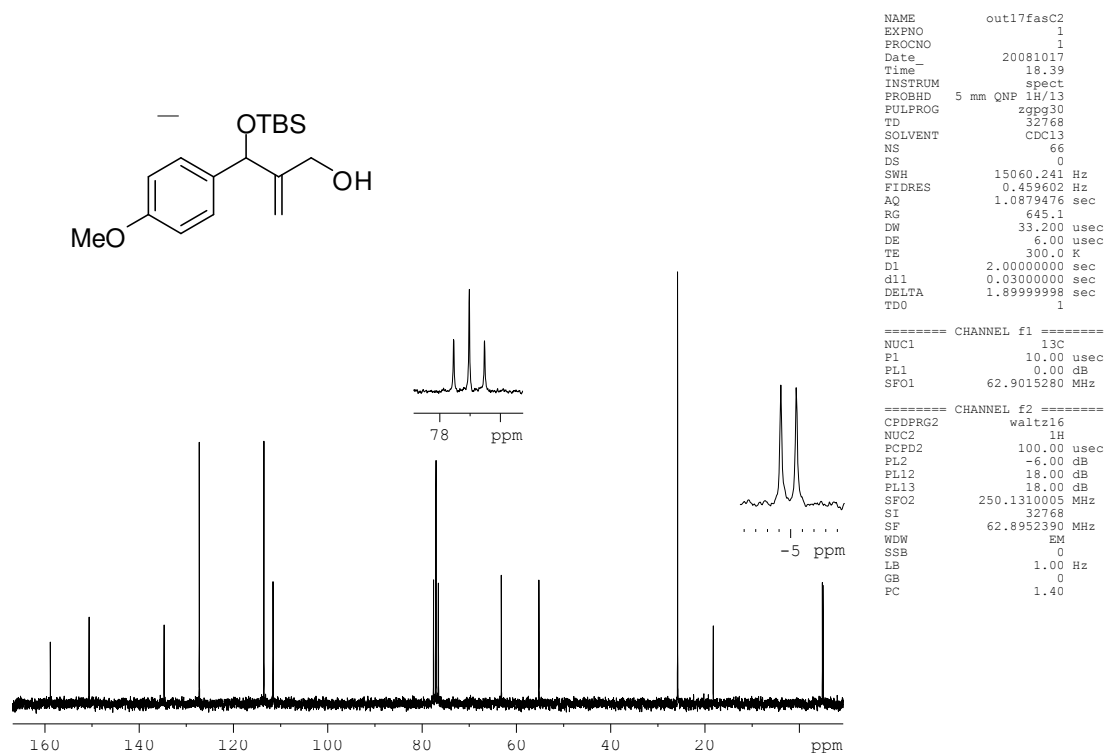


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do álcool **3b**.

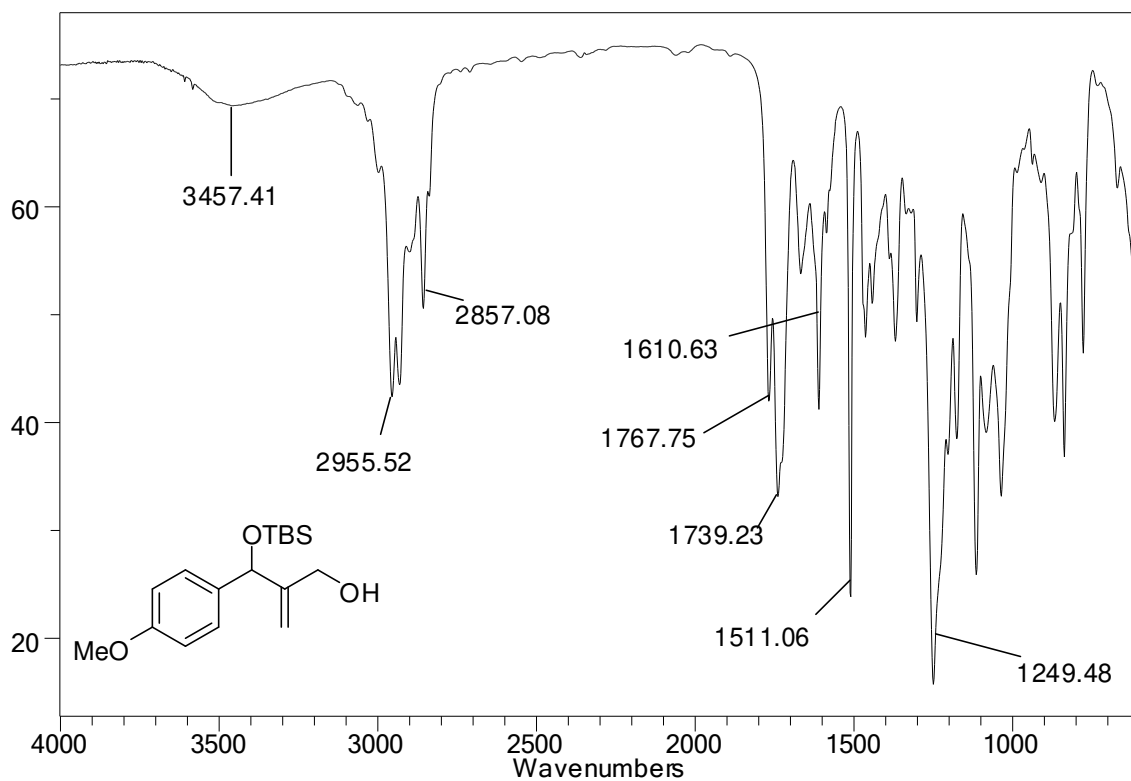


Figura 31. Espectro na região do IV (filme de NaCl , ν_{max}) do álcool **3b**.

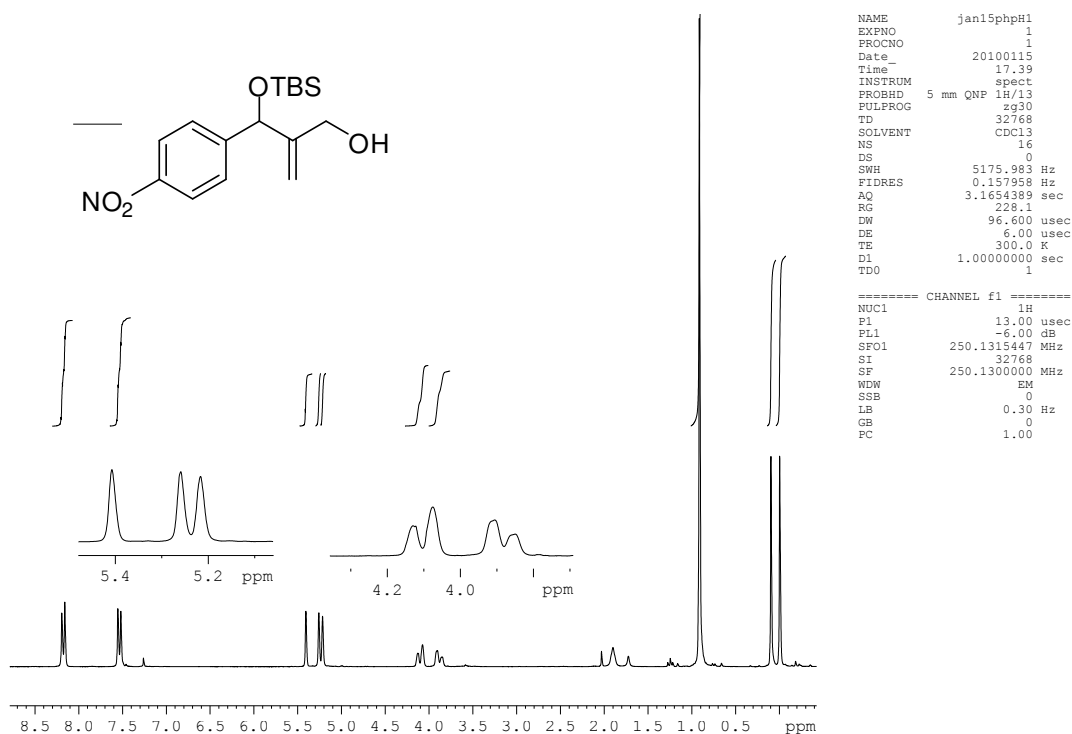


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do álcool **3c**.

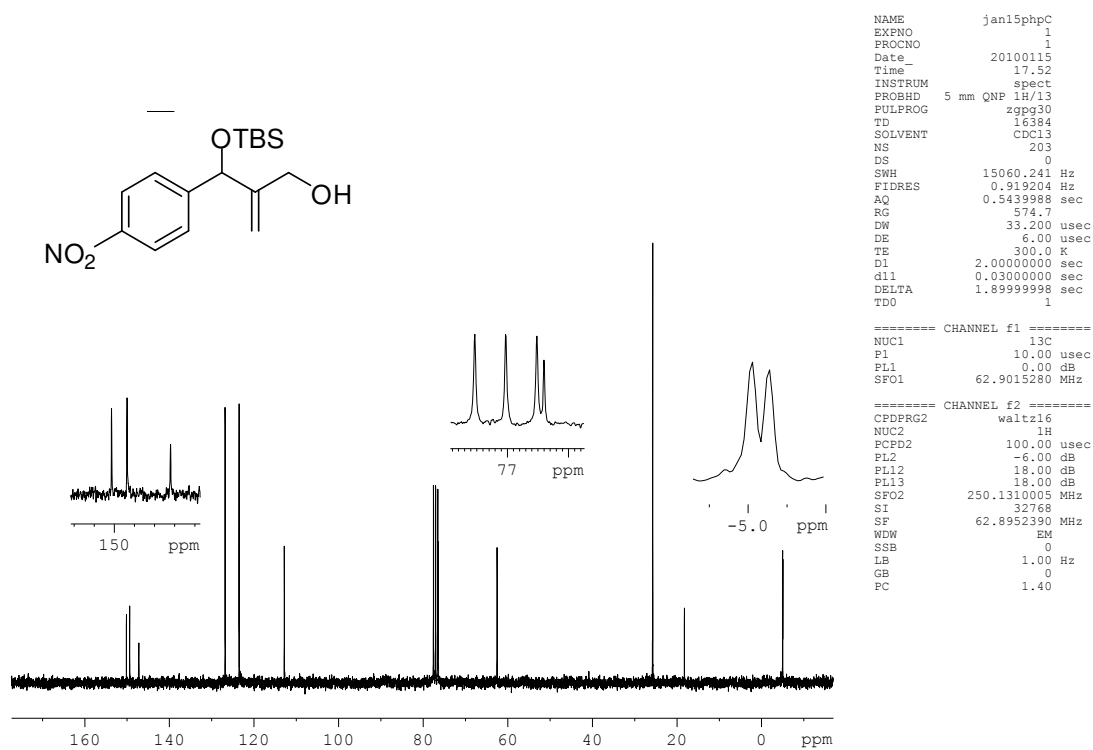


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do álcool **3c**.

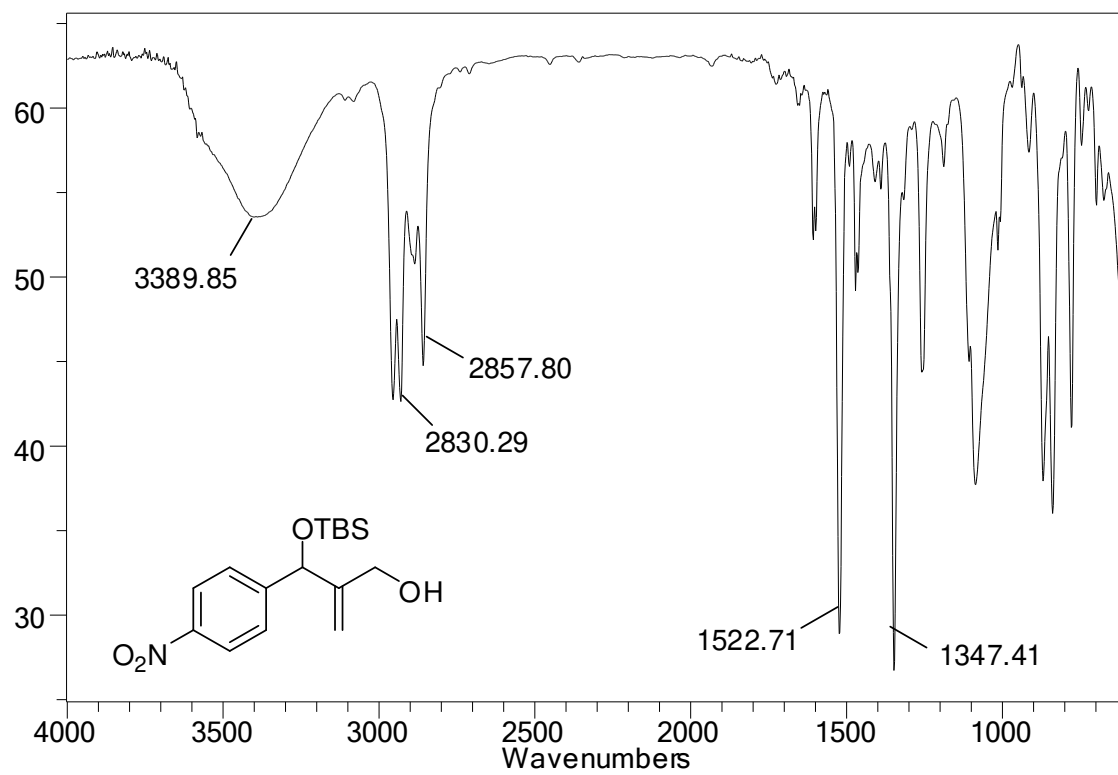
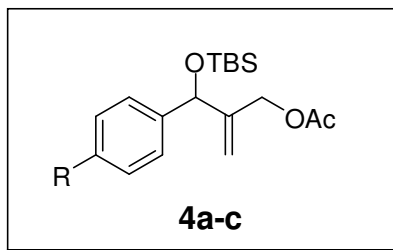
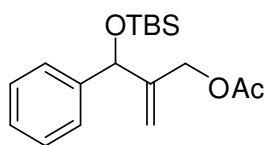


Figura 34. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do álcool **3c**.

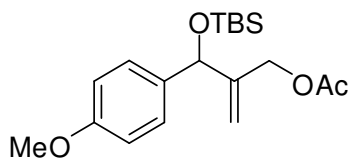
2.5.2.4 Procedimento geral de preparação dos produtos acetilados 4a-c



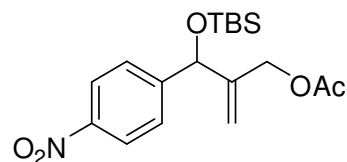
Em um balão de 50 mL adicionou-se o álcool de partida **3a-c** (2 mmol), e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 15 mL de CH_2Cl_2 anidro, seguido de Et_3N (4 mmol). Levou-se a mistura reacional à 0°C e fez-se uma adição rápida de cloreto de acetila (3 mmol) destilado. No momento da adição do cloreto de acetila a solução passou de incolor a levemente esbranquiçada, devido provavelmente a formação do cloridrato de trietilamônio no meio. Após 30 minutos a reação terminou, pois foi observada em placas de CCD o aparecimento de uma mancha mais apolar referente ao produto acetilado. Fez-se a extração com 30 mL de diclorometano, lavando-se a fase orgânica com 20 mL de água destilada e mais 2 vezes com 20 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando-se como gradiente de eluição uma solução de acetato de etila: hexano 2:8 (V:V).



4a



4b



4c

Composto 4a: acetato de 2-[[[(*terc*-butildimetilsilil)oxi](fenil)metil]prop-2-en-1-il

Característica: Óleo levemente amarelado, 85% **IV (Filme, ν_{max}):** 2956, 2858, 1747, 1657, 1252 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS), δ ppm:** 7,37-7,20 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,56 (d, $^2J=14,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $^2J=14,1$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,04 (s, 3H). **RMN^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS), δ ppm:** 170,5, 146,2, 142,2, 128,2, 127,3, 126,2, 112,7, 76,1, 63,5, 28,9, 20,9, 13,7, -5,0, -5,0. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$) – *t*-Bu calc: 263,1098, M^+ – *t*-Bu encontrada: 263,1104.

Composto 4b: acetato de 2-[[[(*terc*-butildimetilsilil)oxi](4-metoxifenil)metil]prop-2-en-1-il

Característica: Óleo levemente amarelado, 90% **IV (Filme, ν_{max}):** 2956, 2886, 1746, 1612, 1511, 1250 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS), δ ppm:** 7,23 (d, $^3J=8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $^3J=8,6$ Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (d, $^2J=13,5$ Hz, 1H), 4,37 (d, $^2J=13,5$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,05 (s, 3H). **RMN^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS), δ ppm:** 170,9, 159,0, 146,7, 134,6, 127,6, 114,1, 112,4, 75,9, 63,8, 55,4, 25,9, 21,1, 18,5, -4,9, -5,1. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$) – *t*-Bu calc: 293,1204, M^+ – *t*-Bu encontrada: 293,1234.

Composto 4c: acetato de 2-[[[(*terc*-butildimetilsilil)oxi](4-nitrofenil)metil]prop-2-en-1-il

Característica: Óleo amarelado, 90% **IV (Filme, ν_{max}):** 2931, 2858, 1746, 16078, 1525, 1348 cm^{-1} . **RMN^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 8,17 (d, $^3J=9,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $^3J=9,2$ Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,54 (d, $^2J=14,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $^2J=14,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,01 (s, 3H). **RMN^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 202,4, 170,4, 148,1, 145,0, 126,9, 123,9, 79,6, 65,3, 25,6, 20,3, 18,1, -4,9, -5,3. **EMAR (EI 70 eV /TOF), m/z:** M^+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NSi}$) – *t*-Bu calc: 308,0849, M^+ – *t*-Bu encontrada: 308,0931.

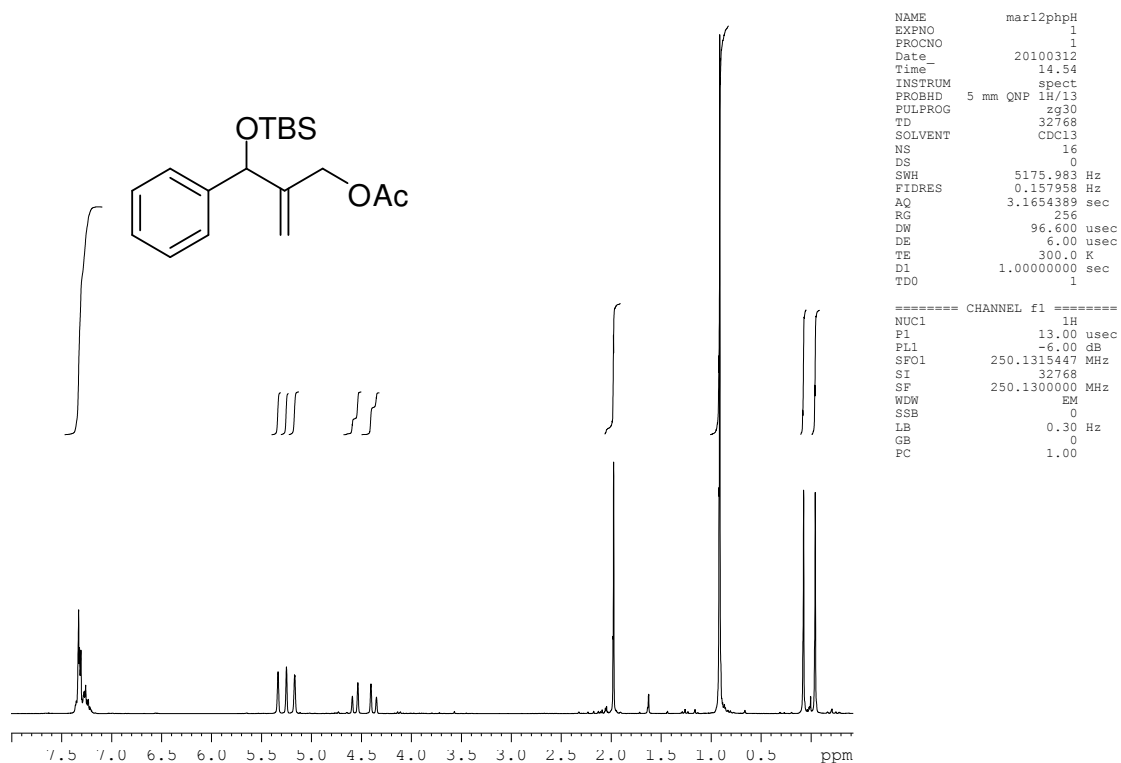


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

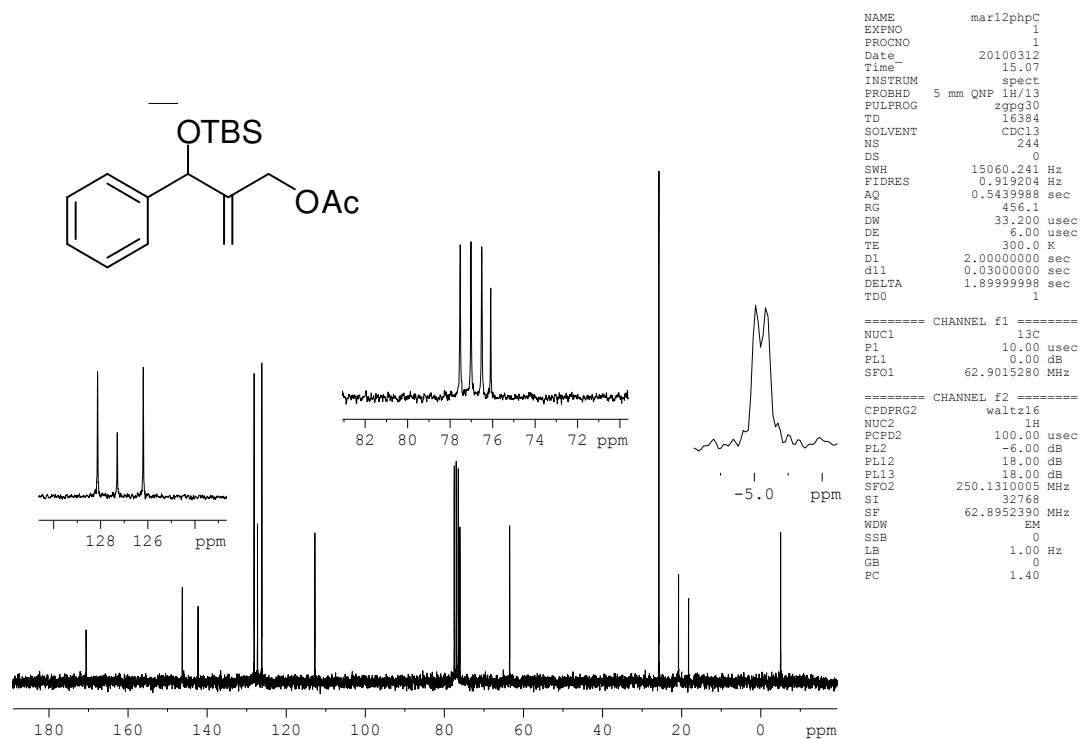


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

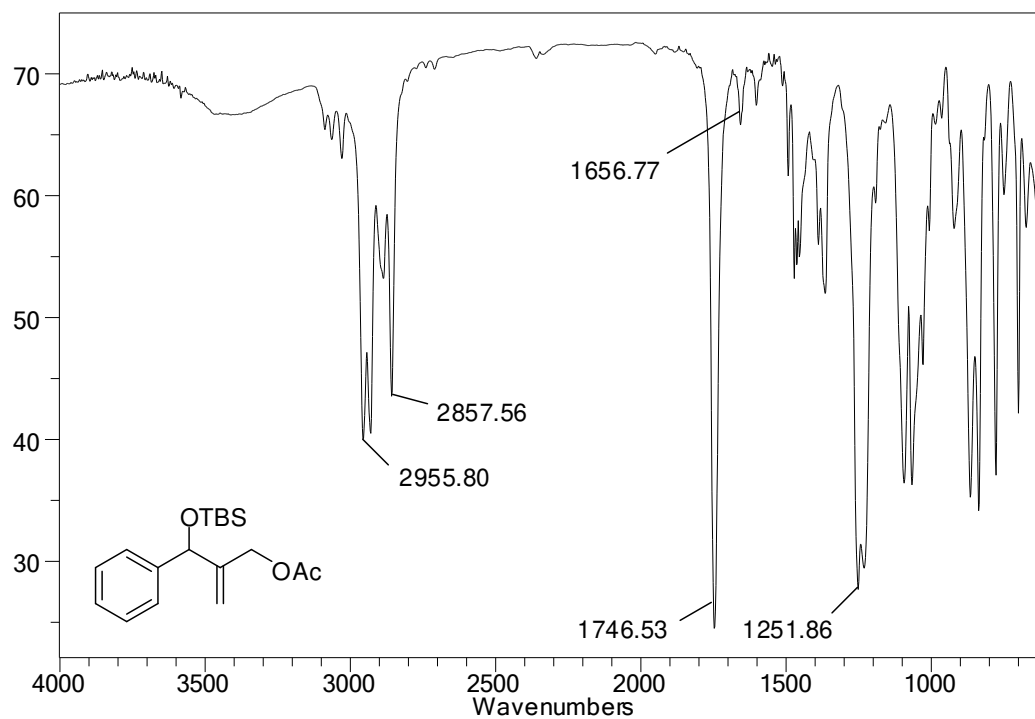


Figura 37. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **4a**.

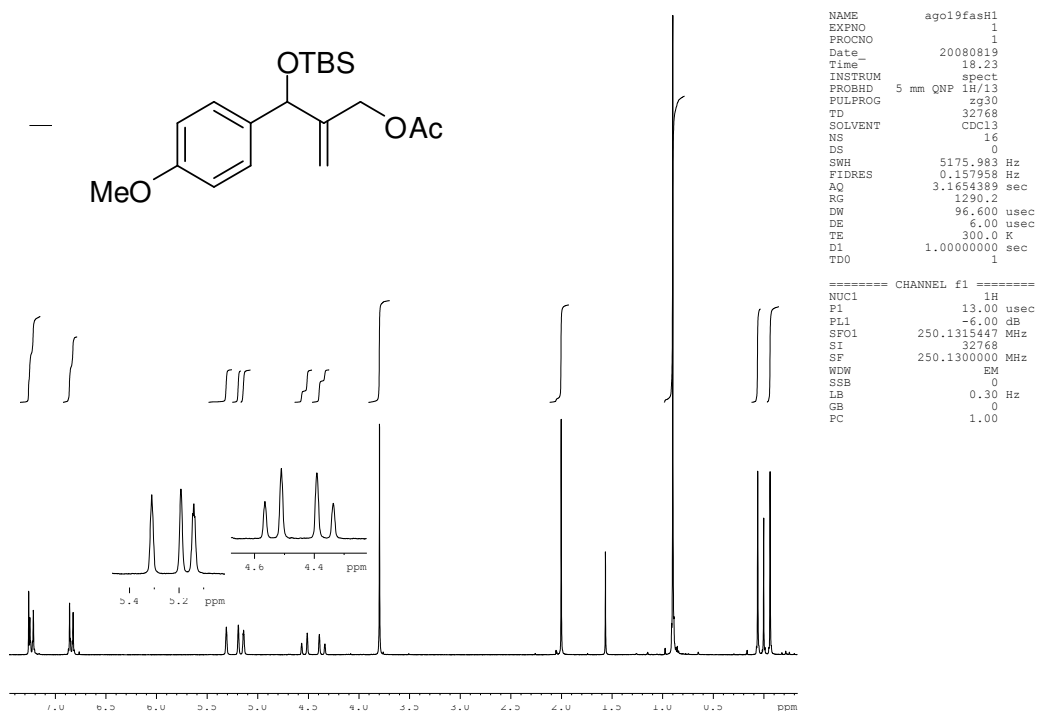


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **4b**.

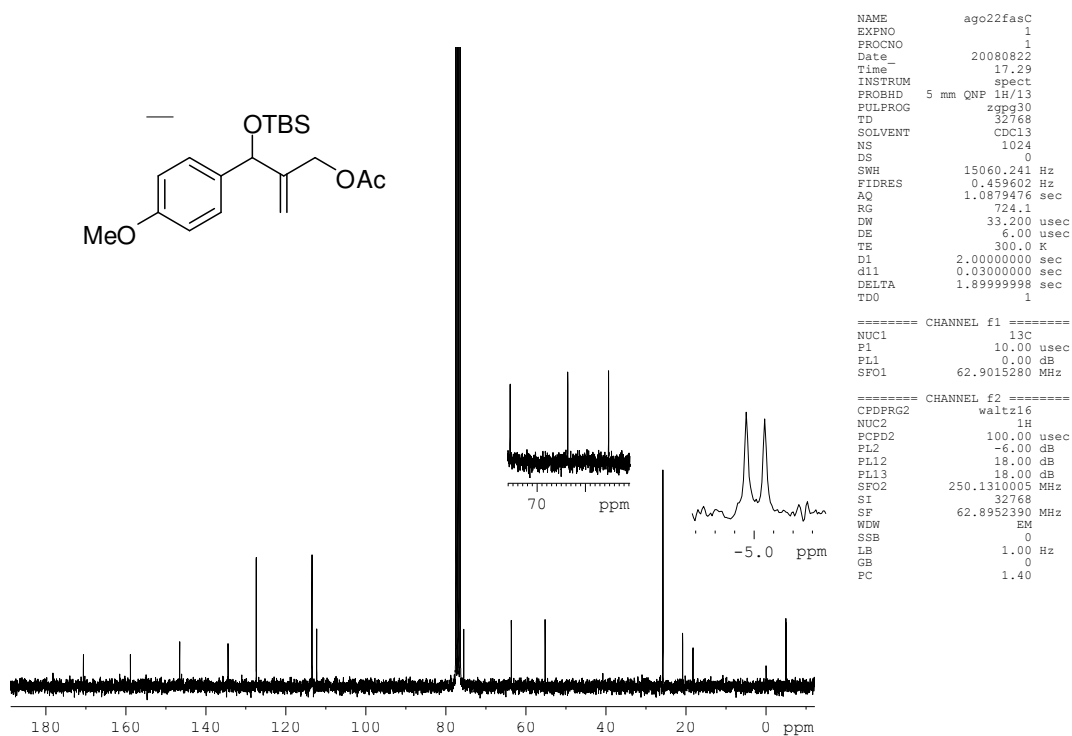


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **4b**.

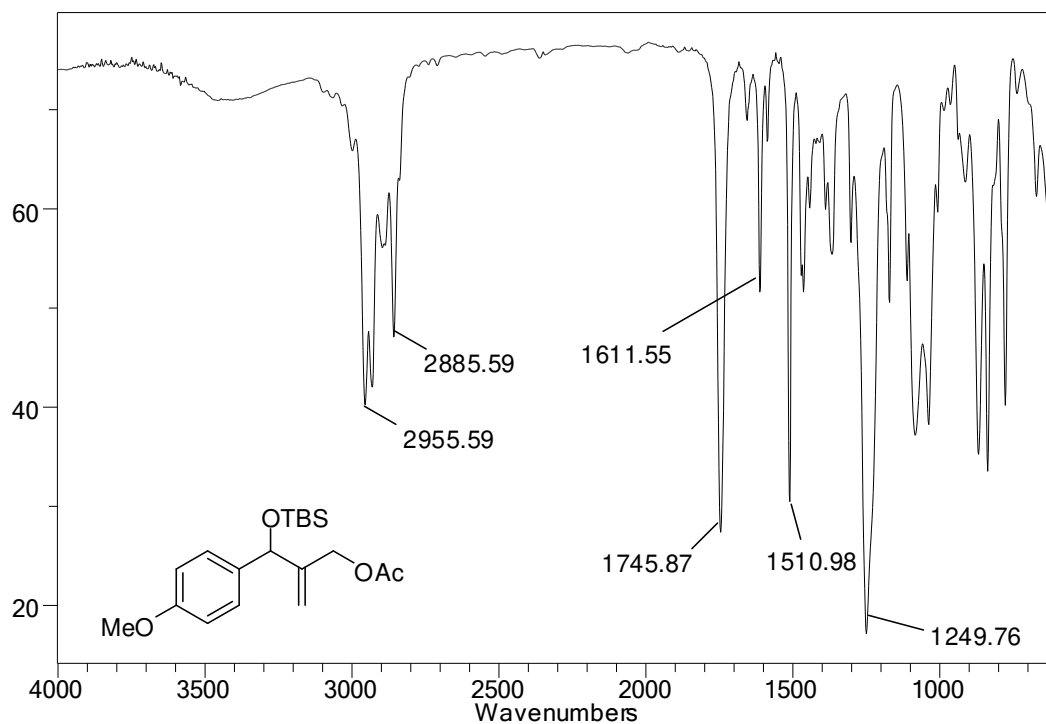


Figura 40. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **4b**.

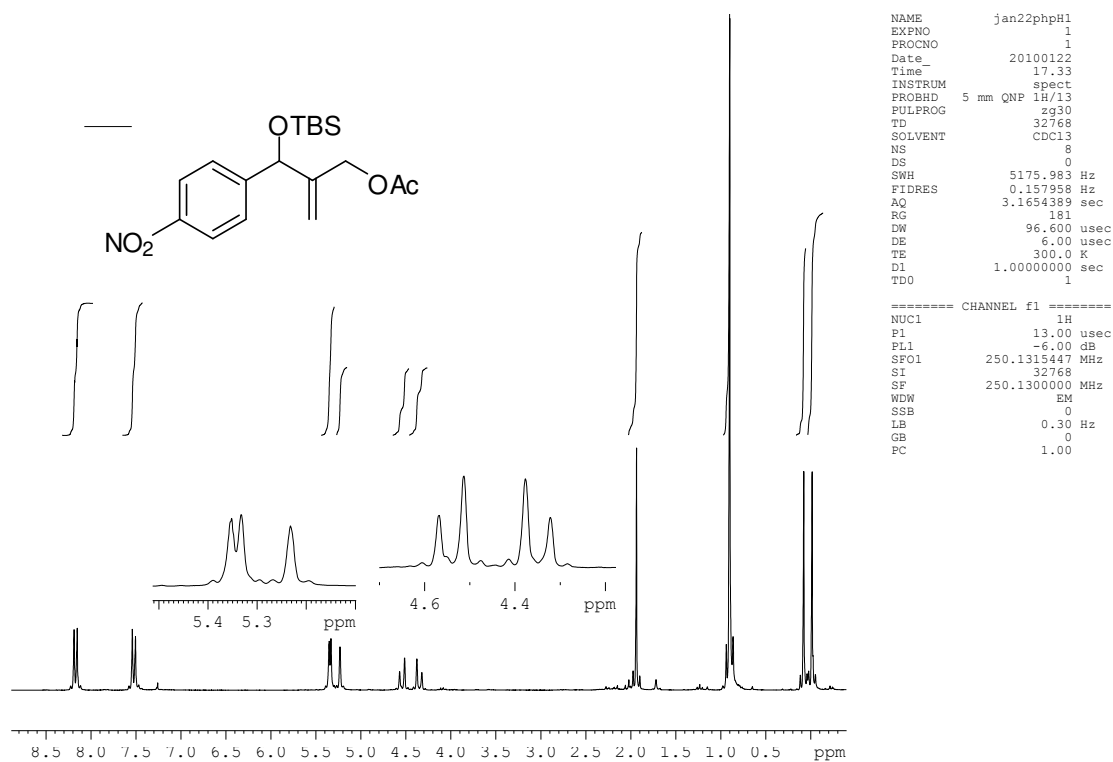


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **4c**.

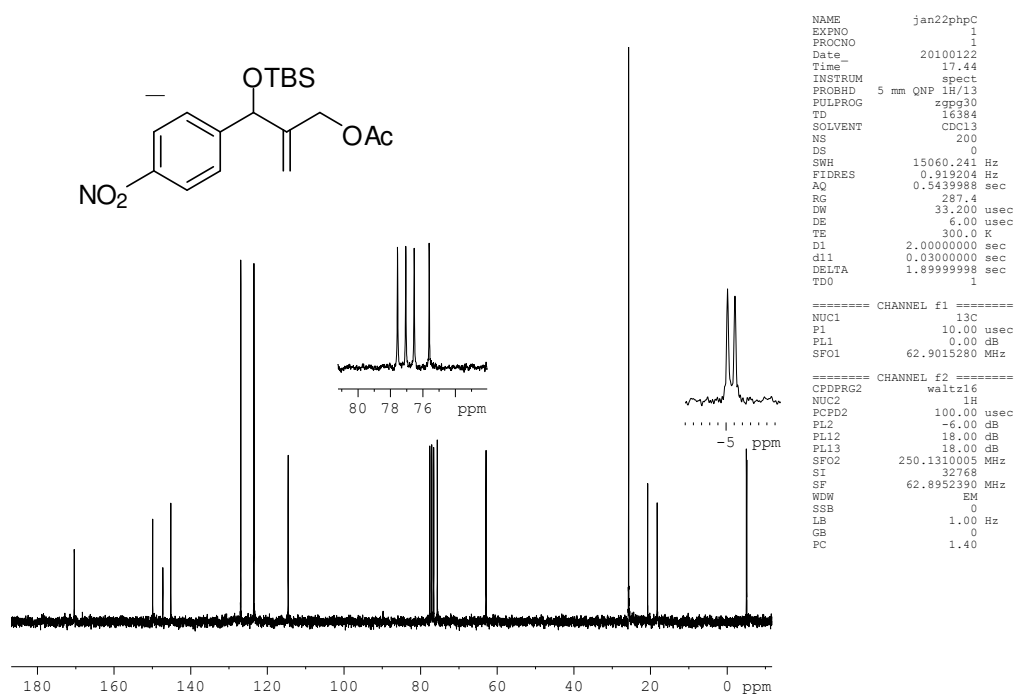


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do composto **4c**.

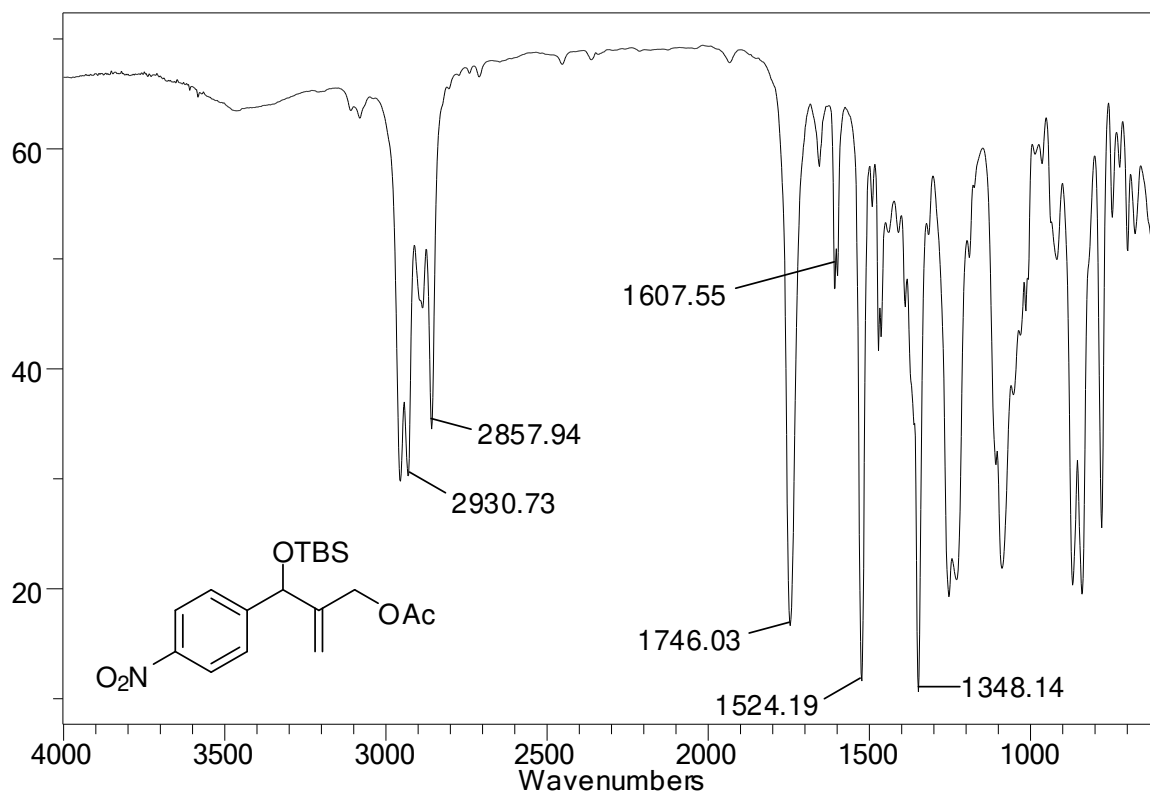
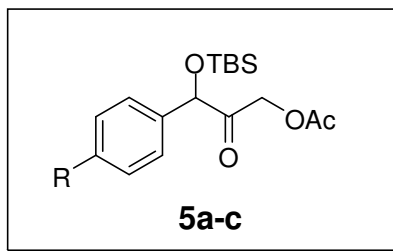


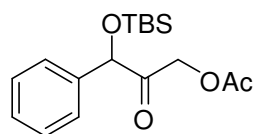
Figura 43. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **4c**.

2.5.2.5 Procedimento geral de preparação das cetonas 5a-b

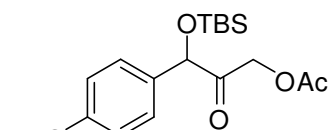


Em um sistema acoplado com o auxílio de mangueiras de silicone a um ozonizador, adicionou-se o material de partida **4a-c** (1 mmol) dissolvido em quantidade suficiente de metanol (aproximadamente 10 mL) para que toda a solução entrasse em contato com o fluxo de ozônio. O fluxo de ozônio entrou em contato com a solução através de vidro sinterizado. O sistema foi resfriado a -72°C e após 15 minutos de reação, sob fluxo de ozônio, percebeu-se que a reação havia terminado, pois formou-se um produto ligeiramente mais polar que foi observado em placas de CCD. Ao sistema foi então adicionado $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (10 mmol) e após 1 hora a reação foi interrompida.

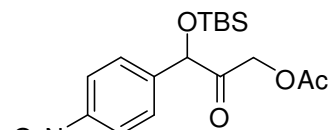
A extração do produto foi feita evaporando-se o solvente da reação, junto com $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, sob pressão reduzida. Após adicionou-se 20 mL de acetato de etila, e lavou-se por 2 vezes com 10 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com gradiente de eluição de acetato de etila:hexano 1:10 (V:V).



5a



5b



5c

Composto 5a: acetato de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-oxo-3-fenilpropil

Característica: Óleo incolor, 91%

IV (Filme, ν_{max}): 2931, 2859, 1757, 1741, 1373 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,45-7,25 (m, 5H), 5,20 (s, 1H), 5,13 (d, $^2J = 18,1$ Hz, 1H), 4,87 (d, $^2J = 18,1$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), -0,00 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 203,2, 170,2, 137,8, 128,7, 128,4, 125,9, 80,1, 65,1, 25,7, 20,4, 18,2, -4,9, -5,3. **EMAR (ESI+/TOF), m/z:** [M ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$) + Na] $^+$ calc: 345,1498, [M + Na] $^+$ encontrado: 345,1660.

Composto 5b: acetato de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-(4-metoxifeni)-2-oxo-propil

Característica: Óleo incolor, 80%

IV (Filme, ν_{max}): 2955, 2858, 1756, 1740, 1511, 1232 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,32 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 2H), 6,88 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,09 (d, $^2J = 17,6$ Hz, 1H), 4,89 (d, $^2J = 17,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 203,5, 170,3, 159,9, 130,1, 127,3, 114,4, 79,8, 65,2, 55,4, 25,8, 20,5, 18,3, -4,8, -5,3. **EMAR (ESI+/TOF), m/z:** [M ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$) + H] $^+$ calc: 353,1784, [M + H] $^+$ encontrado: 353,1916.

Composto 5c: acetato de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-(4-nitrofeni)-2-oxo-propil

Característica: Óleo levemente amarelado, 82%

IV (Filme, ν_{max}): 2931, 2859, 1754, 1741, 1526, 1349, 1257 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 8,22 (d, $^3J = 9,3$ Hz, 2H), 7,62 (d, $^3J = 9,3$ Hz, 2H), 5,08 (s, $^2J = 17,6$ Hz, 1H), 4,88 (s, $^2J = 17,6$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,14 (s, 1H), -0,00 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 202,9, 170,2, 148,0, 144,9, 126,9, 124,1, 79,6, 65,3, 25,9, 20,5, 18,3, -5,0, -5,3. **EMAR (ESI+/TOF), m/z:** [M ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NSi}$) + H] $^+$ calc: 368,1530, [M + H] $^+$ encontrado: 368,1673.

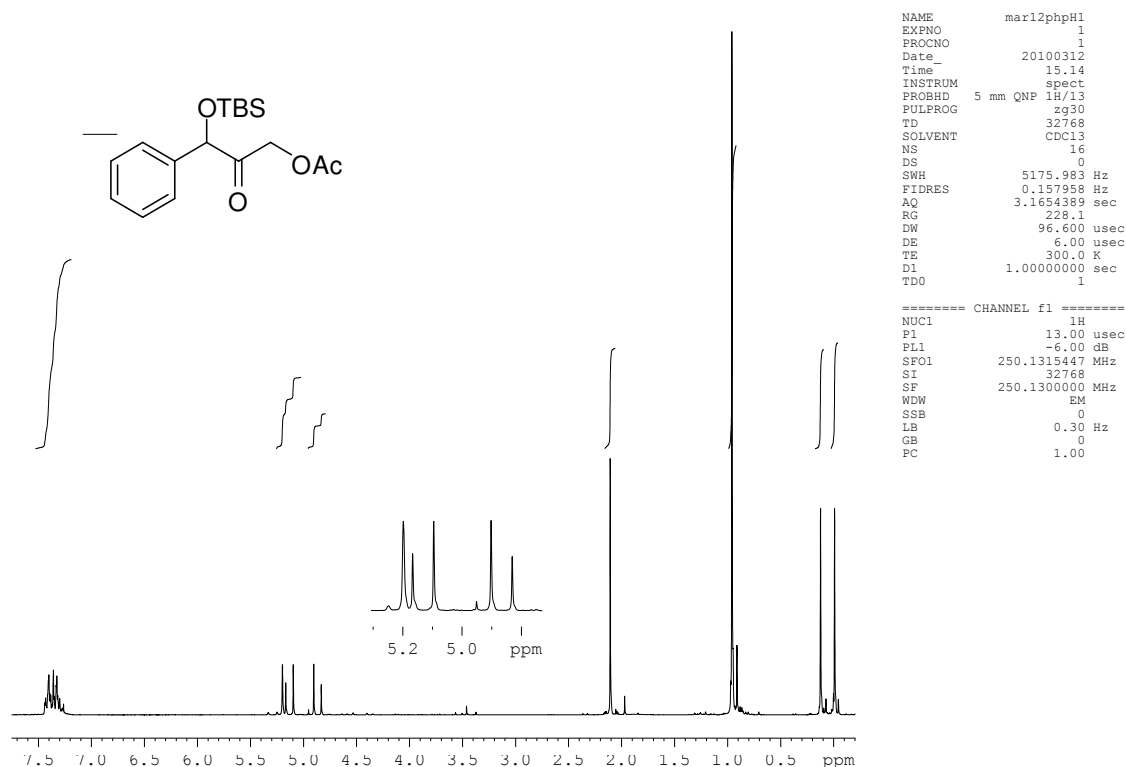


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

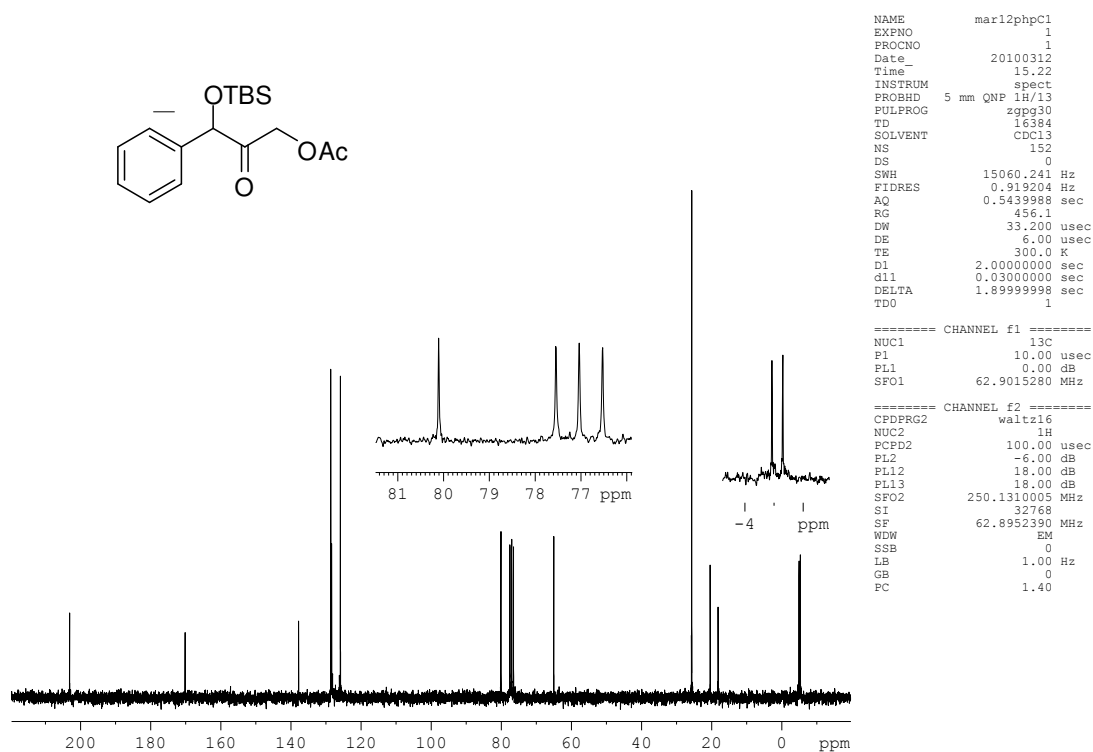


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

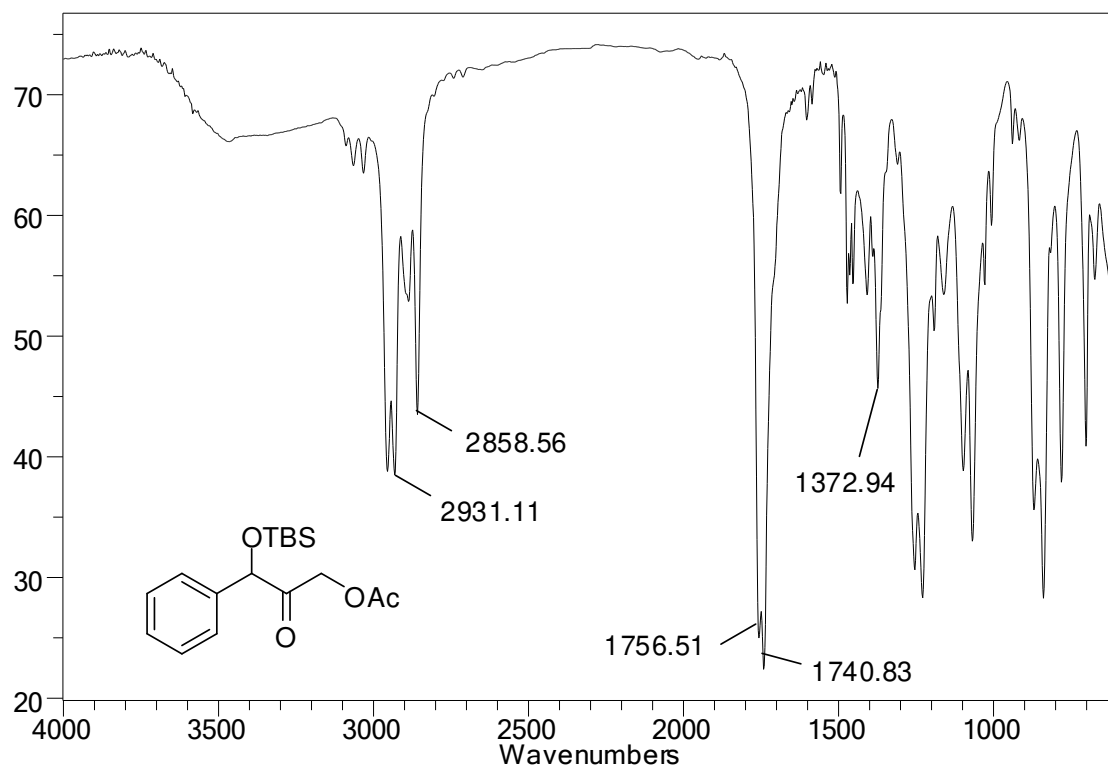


Figura 46. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **5a**.

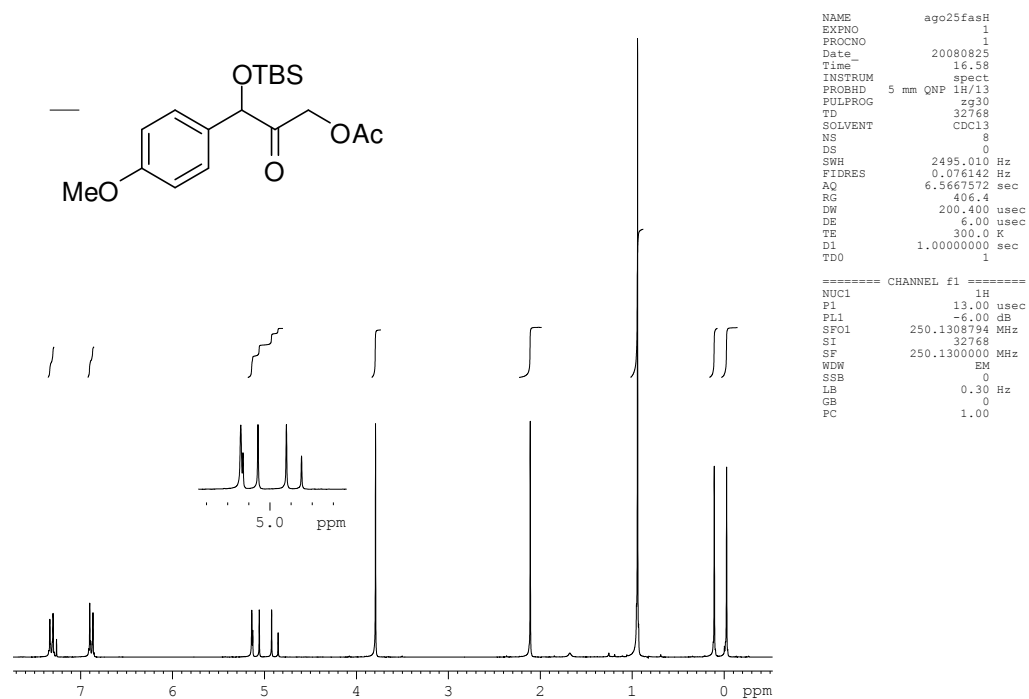
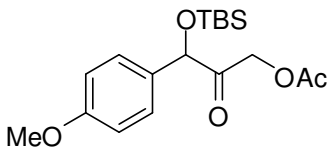


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.



Chemical structure of compound 10: COc1ccc(cc1)C(=O)C(OTBS)COAc

IR spectrum (Wavenumbers, cm⁻¹) showing characteristic absorption bands:

- 3475.46
- 2955.03
- 2858.13
- 1756.01
- 1739.90
- 1611.18
- 1511.15
- 1231.65

76

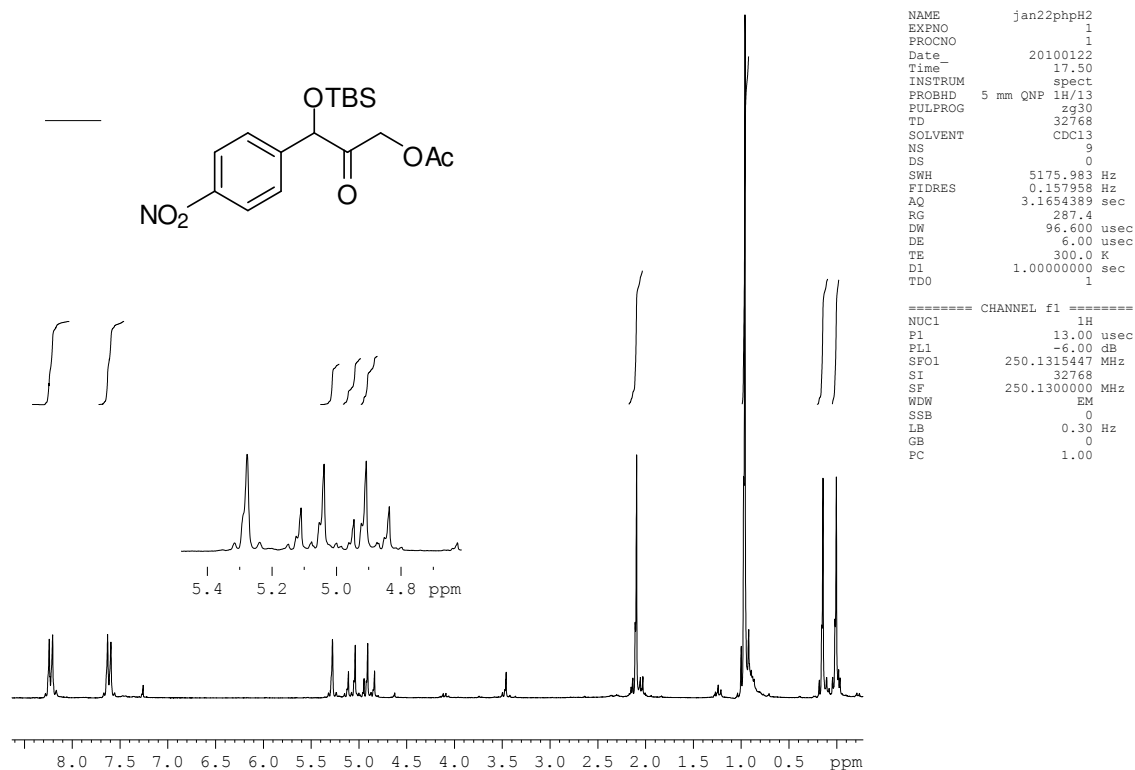


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

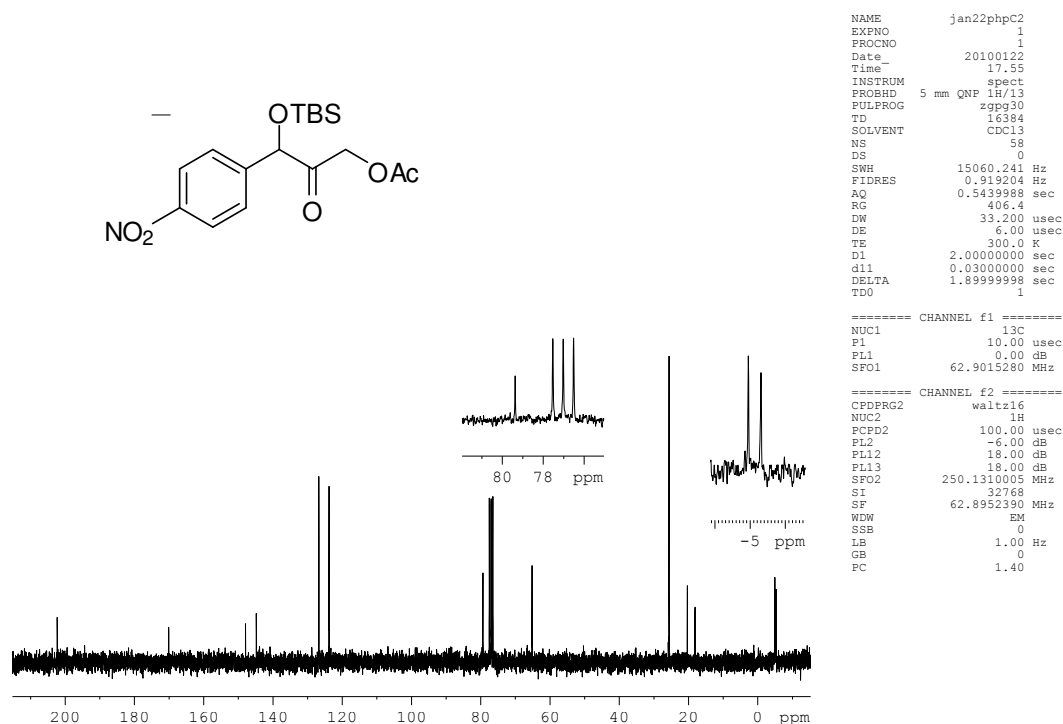


Figura 51. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

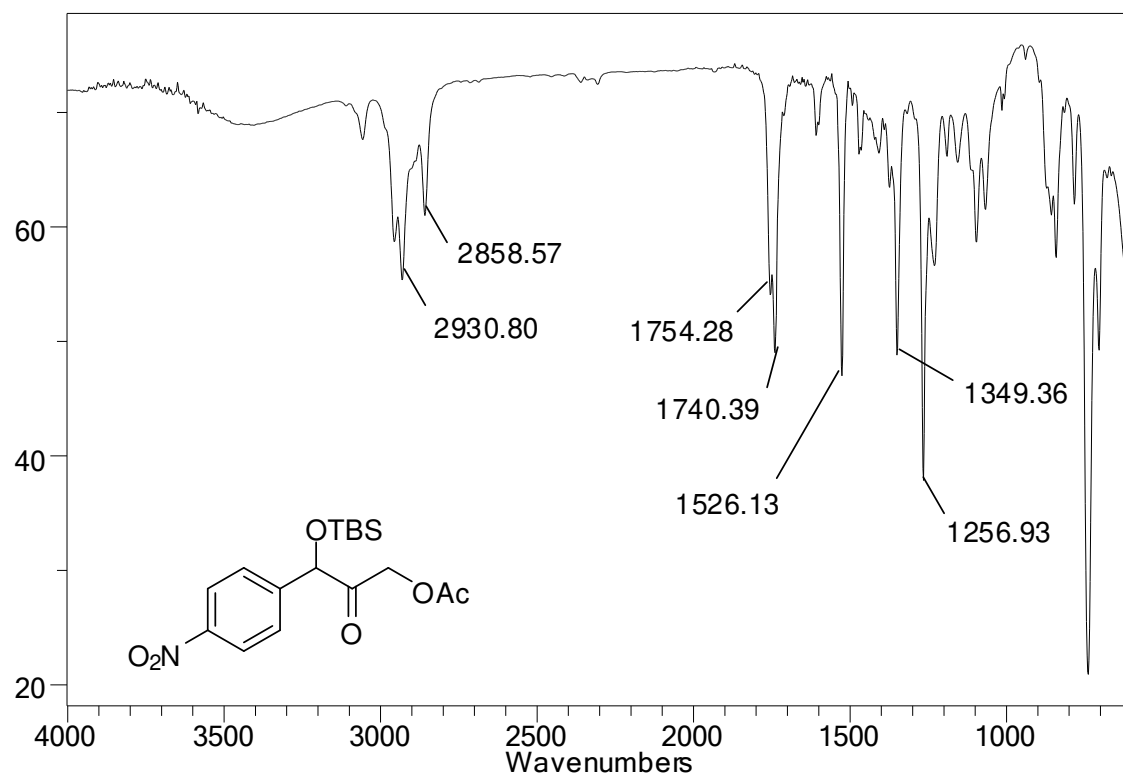
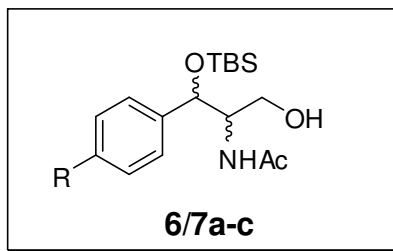


Figura 52. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **5c**.

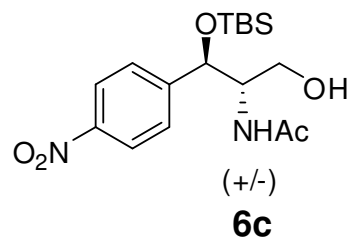
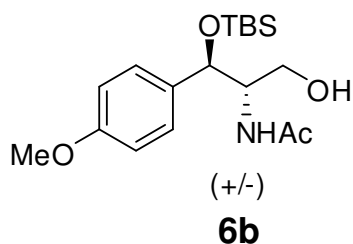
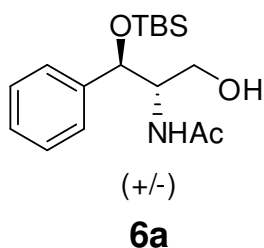
2.5.2.6 Procedimento geral de preparação dos 2-amino-1,3-propanodióis protegidos 6/7a-c



Em um balão de 50 mL previamente seco adicionou-se a cetona **5a-c** (1 mmol) e, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5 mL de MeOH previamente tratado e destilado. Sob agitação magnética, adicionou-se ao meio reacional NaHCO₃ (2 mmol) e NH₄OAc (30 mmol). Logo depois foi adicionado NaBH₃CN (1,5 mmol - 0,75 mmol a cada meia hora). A reação permaneceu *overnight*, sendo depois o solvente evaporado sob pressão reduzida antes da extração do material orgânico. Para a extração, adicionou-se 20 mL de acetato de etila ao resíduo do balão e usando um funil de separação lavou-se a fase orgânica por 2 vezes com 5 mL de água destilada e uma vez com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada em papel de filtro, e concentrada sob pressão reduzida. Após a cristalização do produto majoritário **6a-c**, foi feita coluna cromatográfica em sílica gel da mistura que não cristalizou usando-se como gradiente de eluição uma solução de acetato de etila:hexano 3,5:6,5 (V:V).

Cristalização dos produtos majoritários **6a-c**:

Dissolveu-se o produto bruto na menor quantidade possível de acetato de etila a quente, transferiu-se a solução para um erlenmeyer e adicionou-se hexano até que observou-se a turvação do meio. A mistura foi colocada em geladeira para cristalização após 1 dia à 8° C.



Composto 6a: (+/-)-N-(1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)acetamida

Característica: Sólido branco amorfo, 52% (**6a + 7a**)

IV (Pastilha de KBr, ν_{max}): 3374, 3268, 2853, 1656, 1560 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS), δ ppm:** 7,43-7,26 (m, 5H), 6,43 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,41 (td, $J = 11,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,1 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). **RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS), δ ppm:** 170,0, 140,9, 128,4, 127,6, 125,8, 77,6, 61,1, 55,4, 25,8, 23,4, 18,1, -4,9, -5,4. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** [M ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$) + H] $^+$ calc: 324,1995, [M + H] $^+$ encontrado: 324,2155. **Ponto de fusão:** 191°C

Composto 6b: (+/-)-N-(1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida

Característica: Sólido branco amorfo, 63% (**6b + 7b**)

IV (Pastilha de KBr, ν_{max}): 3387, 3285, 2929, 1656, 1613, 1511, 1250 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 7,30 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 6,41 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 5,14 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). **RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 170,1, 159,0, 132,9, 127,0, 113,8, 77,2, 61,1, 55,4, 55,3, 25,8, 23,5, 18,1, -4,9, -5,3. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** [M ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$) + Na] $^+$ calc: 376,1920, [M + Na] $^+$ encontrado: 376,2041. **Ponto de fusão:** 162°C

Composto 6c: (+/-)-N-(1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-hidroxi-1-(4-nitrofenil)propan-2-il]acetamida

Característica: Sólido avermelhado amorfo, 48% (**6c** + **7c**)

IV (Pastilha de KBr, ν_{max}): 3390, 3258, 2952, 1652, 1522, 1348 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 8,24 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 6,45 (d, $^3J = 7,7$ Hz, 1H), 5,29 (d, $^3J = 2,9$ Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (dd, $^2J = 11,4$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $^2J = 11,4$ Hz, $^3J = 3,5$ Hz, 1H), 2,1 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,11 (s, 3H). **RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3), δ ppm:** 170,3, 148,8, 126,8, 123,7, 76,5, 60,6, 55,4, 25,7, 23,3, 18,0, -5,0, -5,3. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** [M ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$) + Na] $^+$ calc: 391,1665, [M + Na] $^+$ encontrado: 391,1649. **Ponto de fusão:** 160°C

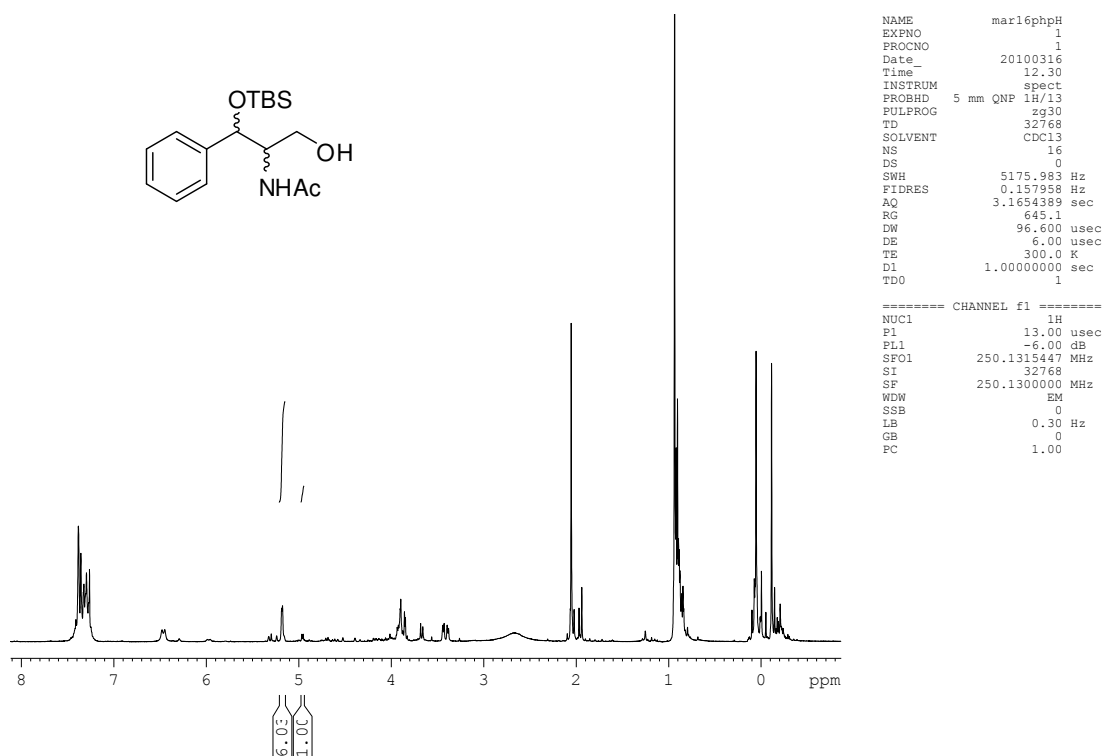


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMS) do bruto da reação de aminação redutiva de **5a**.

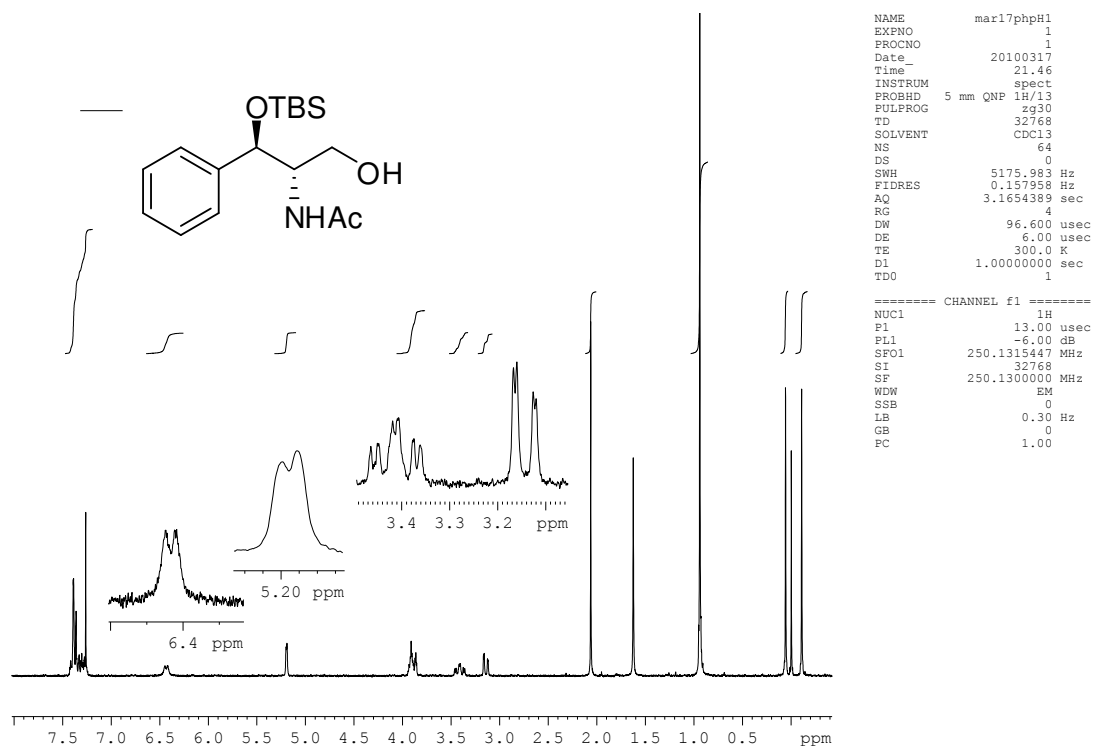


Figura 54. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃ com 0,05% de TMS) do composto **6a**.

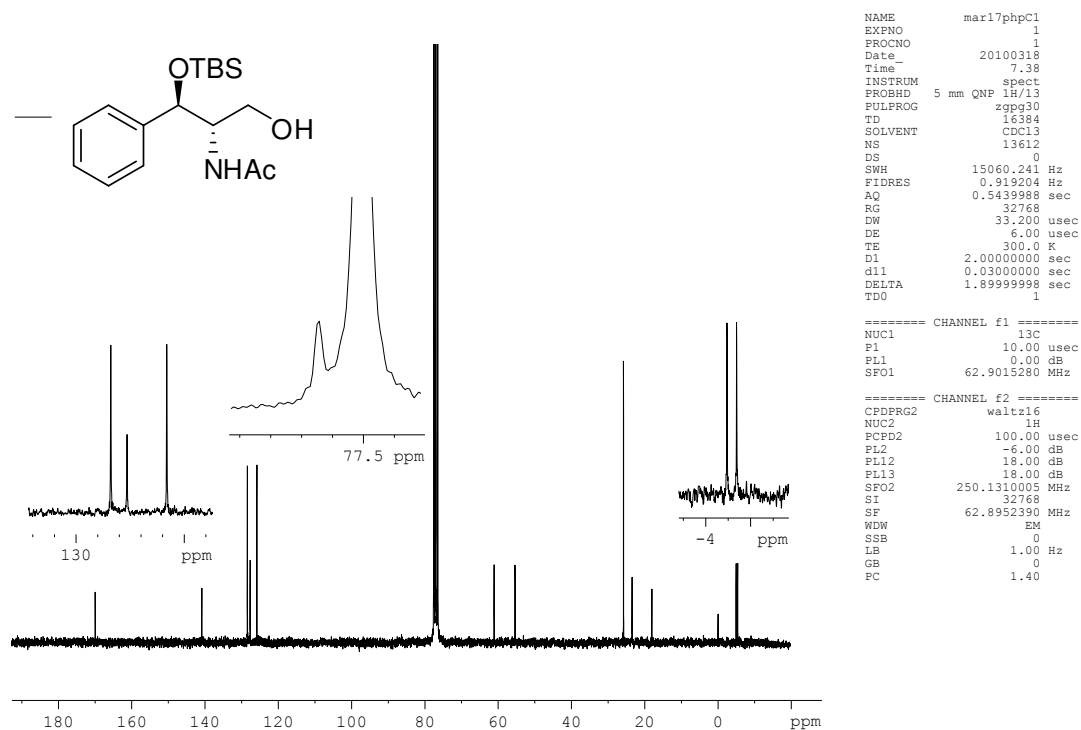


Figura 55. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃ com 0,05% de TMS) do composto **6a**.

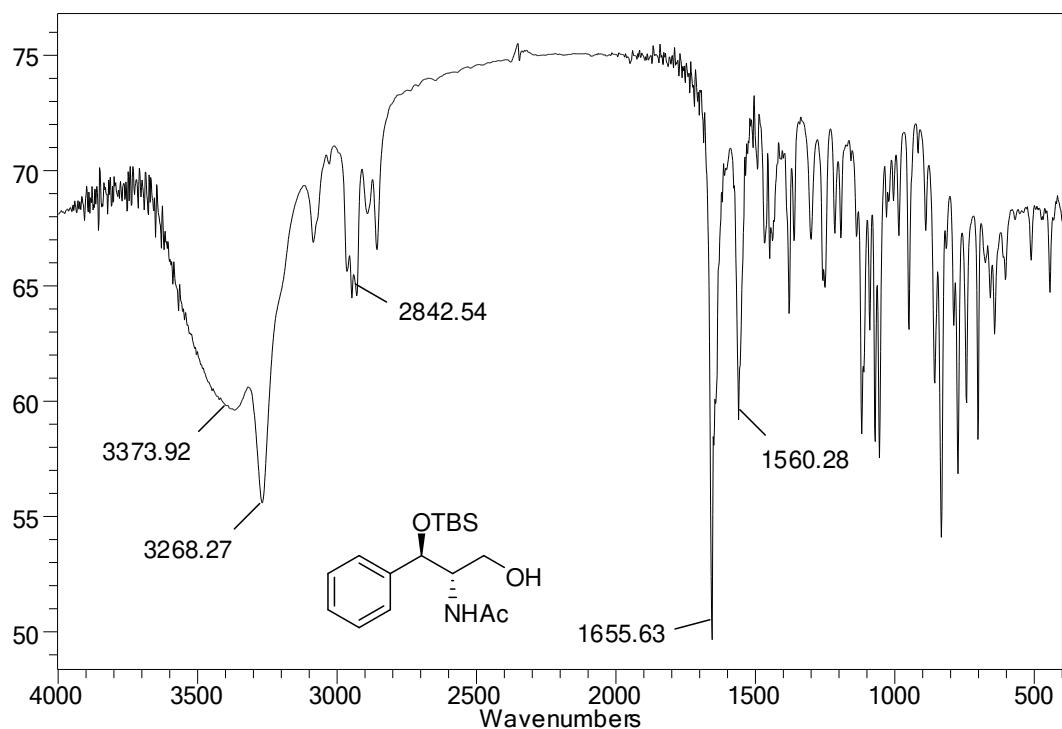


Figura 56. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto **6a**.

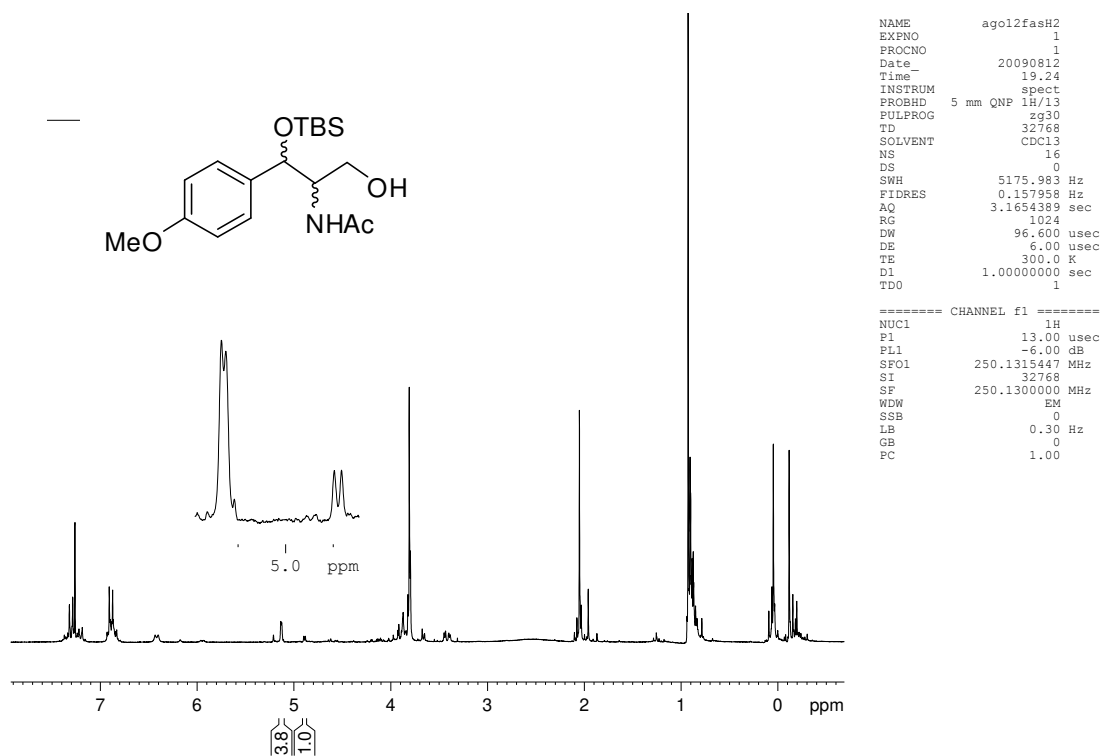


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do bruto da reação de aminação redutiva de **5b**.

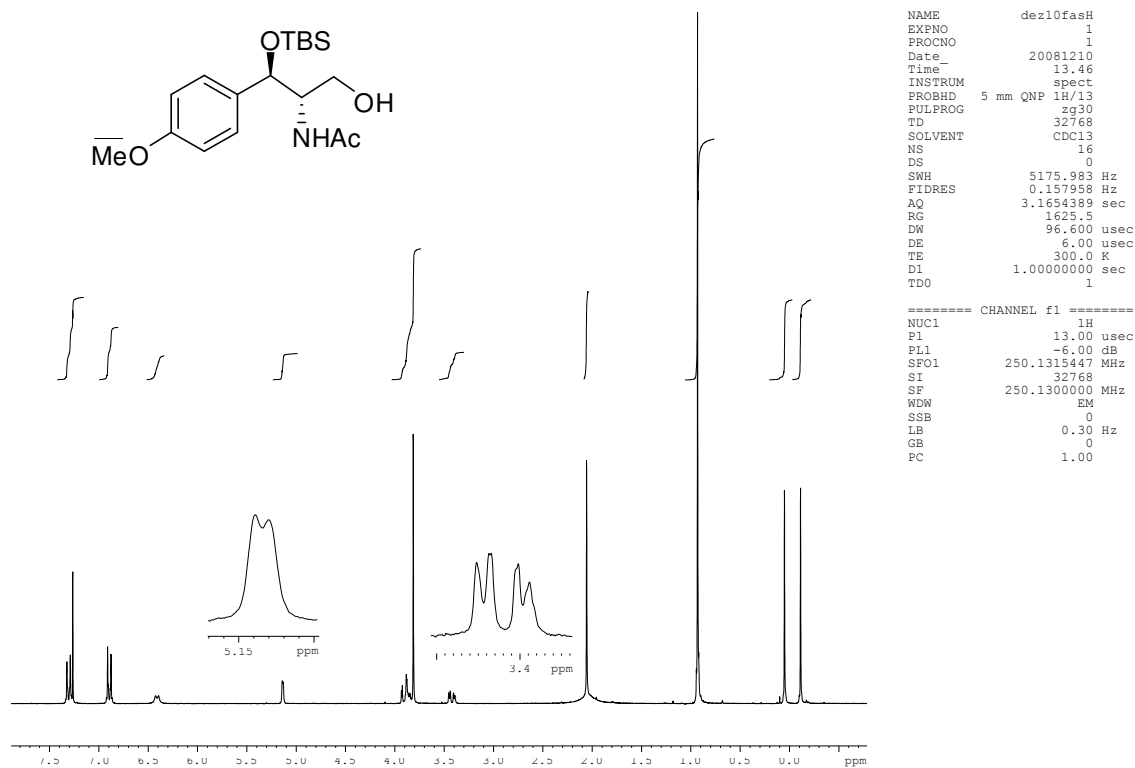


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

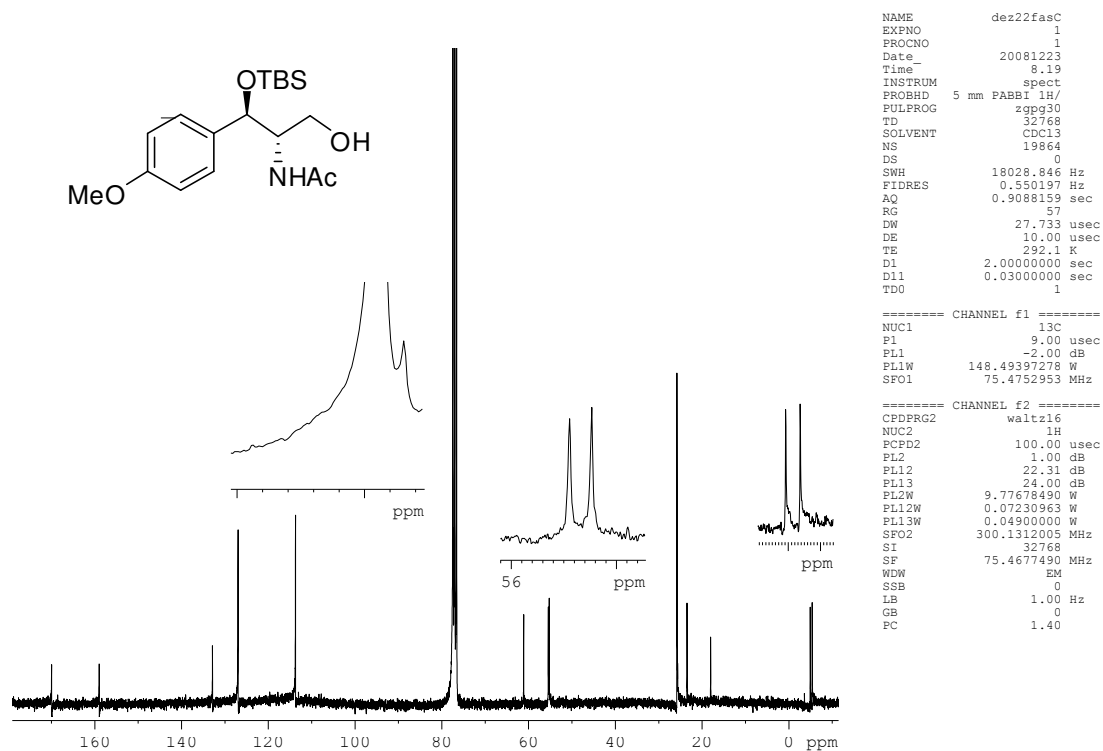


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

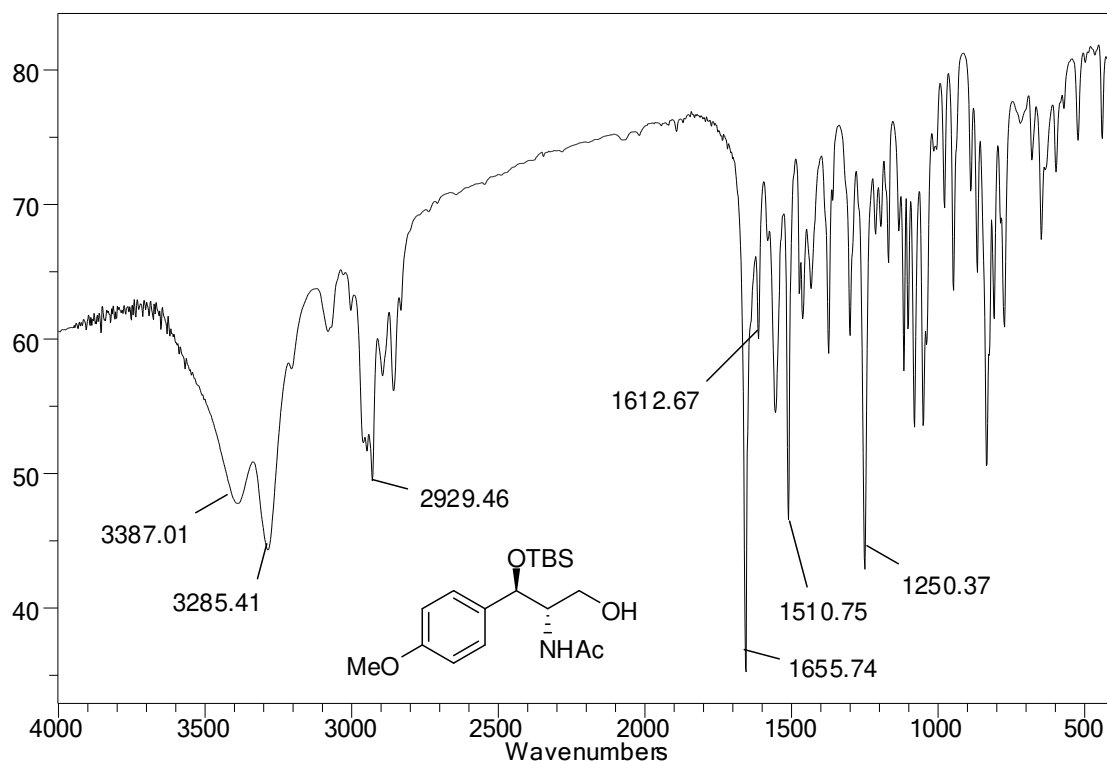


Figura 60. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto **6b**.

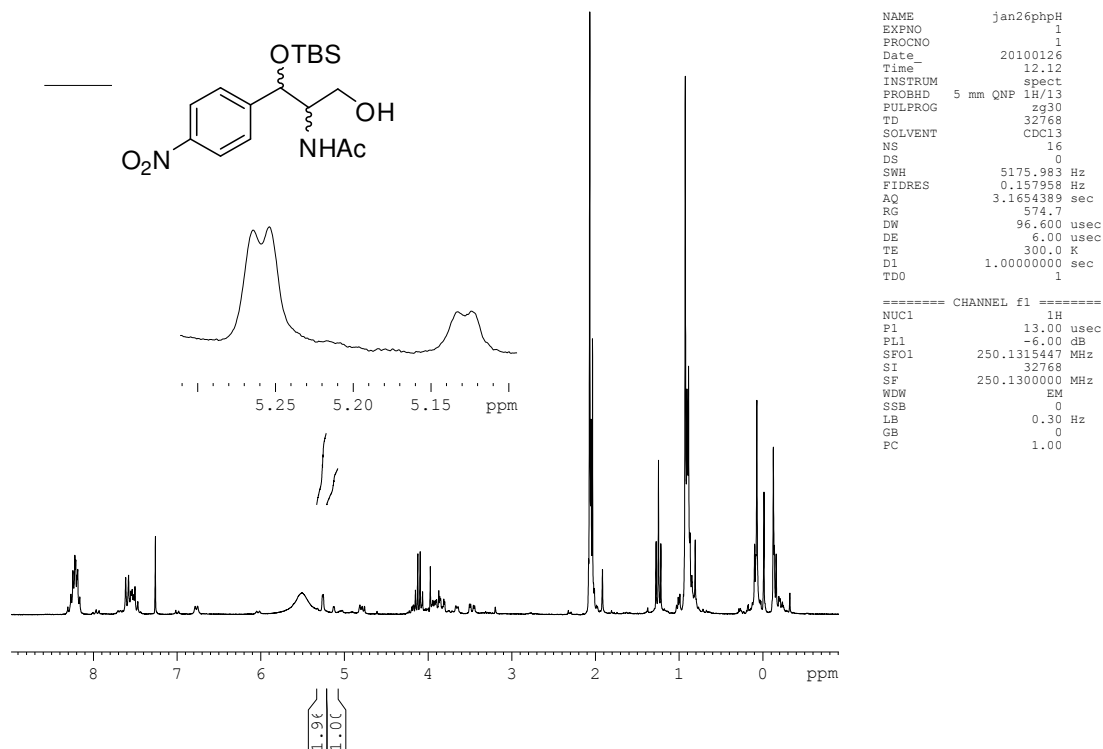


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do bruto da reação de aminação redutiva de **5c**.

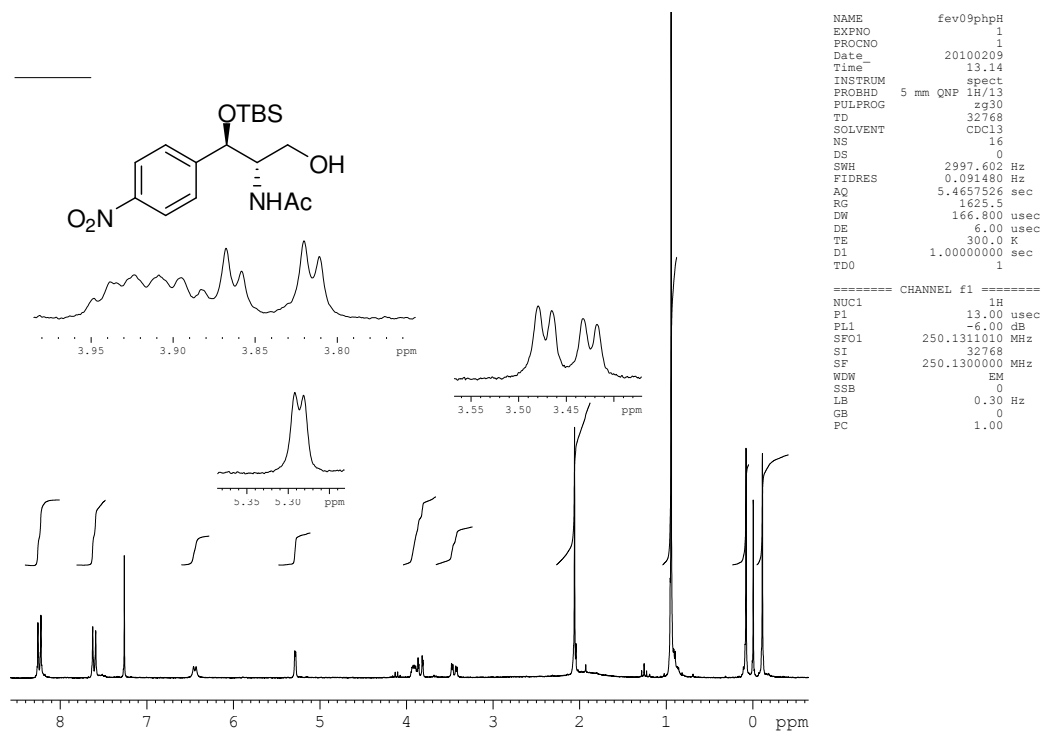


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

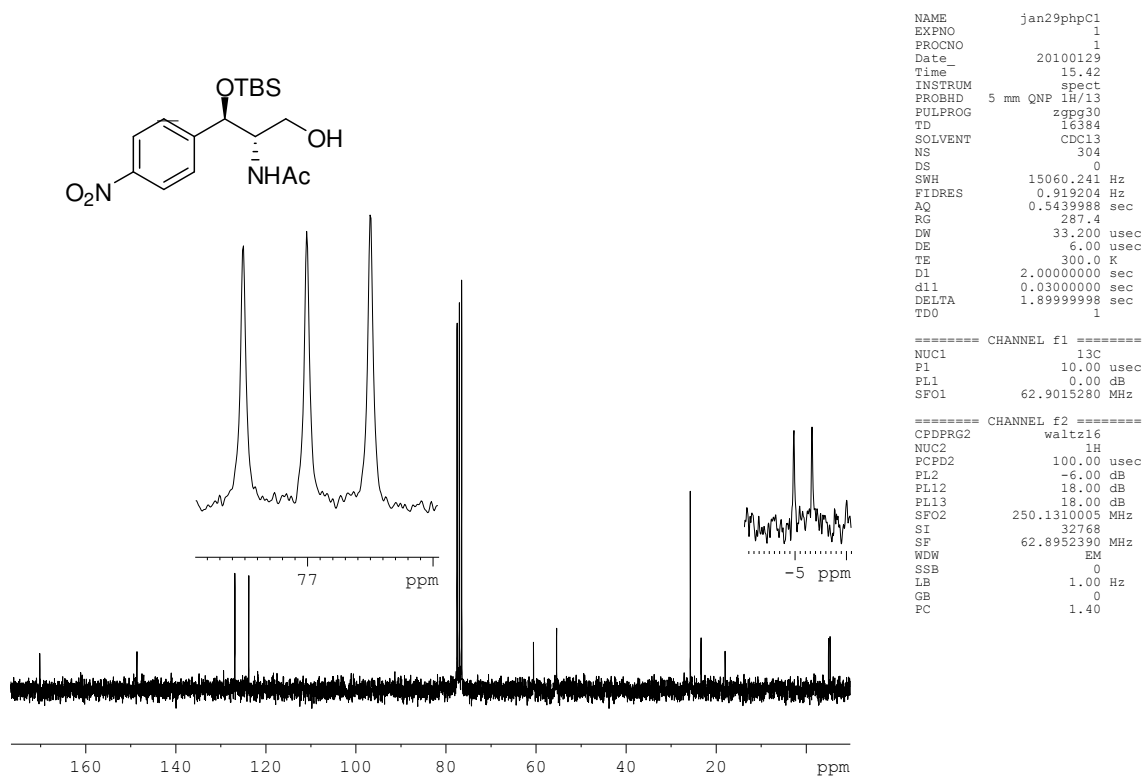


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

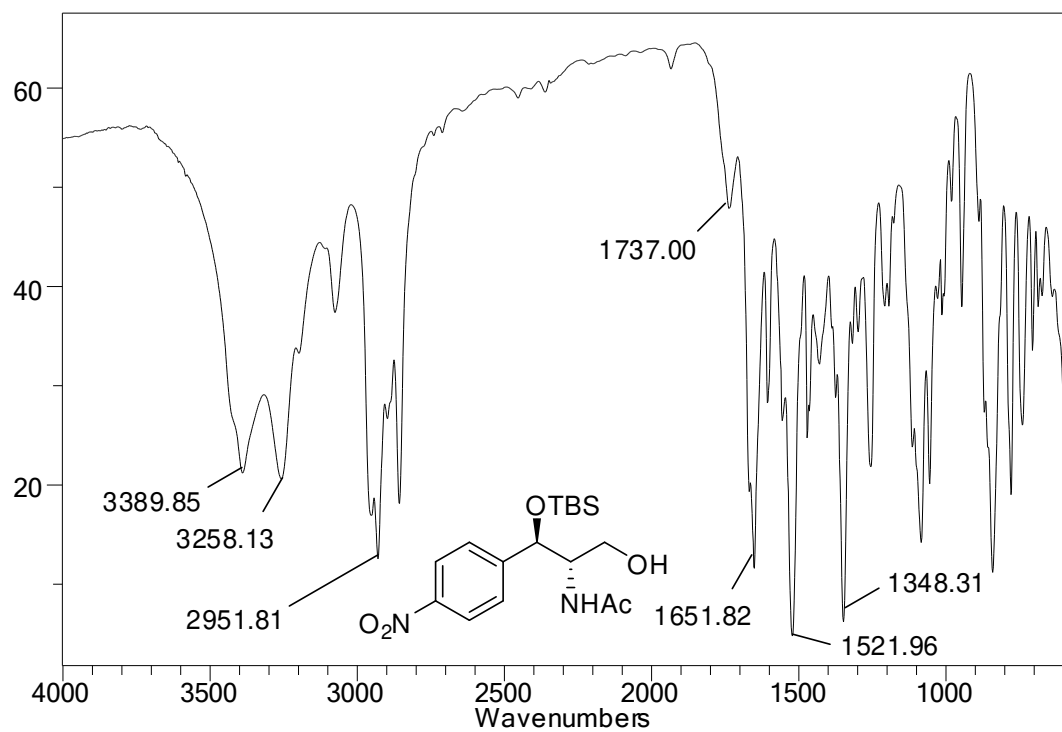
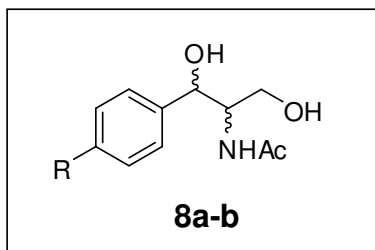
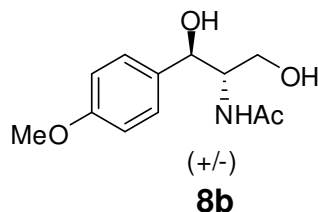
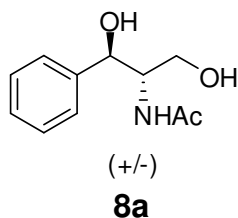


Figura 64. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) do composto **6c**.

2.5.2.7 Procedimento geral de preparação dos 2-amino-1,3-propanodióis desprotegidos 8a-b



Em um balão de 10 mL previamente seco adicionou-se o material de partida **6/7a-b** (0,5 mmol) que foi dissolvido em 5 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio. O meio reacional foi resfriado à 0°C usando-se banho de gelo. Adicionou-se gota a gota uma solução de TBAF (1,25 mmol) na concentração de 1 mol/ L do reagente dissolvido em THF. Acompanhando-se por cromatografia em camada delgada (CCD) constatou-se que a reação havia terminado em 1 hora, devido ao consumo do material de partida e ao aparecimento de uma mancha mais polar na placa, conforme o esperado. Ao final da reação, evaporou-se o THF sob pressão reduzida, adicionou-se 20 mL de acetato de etila ao balão reacional e a solução foi lavada com 5 mL de solução de NH₄Cl saturada, e 5 mL de solução saturada de NaCl. A fase aquosa foi colocada sob agitação por diversas vezes junto com acetato de etila até que não aparecesse mais produto na fase aquosa, observando-se em placas de CCD o desaparecimento completo da mancha polar. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada em papel de filtro, e concentrada sob pressão reduzida. Tentativas de purificação em coluna cromatográfica de sílica gel levaram a quedas drásticas no rendimento. Sendo assim, o produto foi usado bruto na próxima etapa.



Composto 8a: (+/-)-N-(1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)acetamida

Característica: Óleo amarelado

IV (Filme, ν_{max}): 3318, 2961, 1650, 1551 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, MeOD), δ ppm:** 7,43-7,19 (m, 5H), 4,75 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,76 (dd, $^3J = 6,2$ Hz, $^2J = 11,5$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $^3J = 4,4$ Hz, $^2J = 11,5$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H).

Composto 8b: (+/-)-N-[1,3-dihidroxi-1-(4-metoxifenil)-propan-2-il]acetamida

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3342, 2963, 2876, 1651, 1513, 1247 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, MeOD), δ ppm:** 7,30 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H), 4,69 (d, $^3J = 6,9$ Hz, 1H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,77-3,61 (m, 2H), 1,83 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, MeOD), δ ppm:** 171,9, 159,2, 134,0, 127,6, 113,3, 73,0, 60,8, 56,8, 54,4, 21,4. **EMAR (ESI+/TOF), m/z:** [M ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$) + Na] $^+$ calc: 262,1055, [M + Na] $^+$ encontrado: 262,1181.

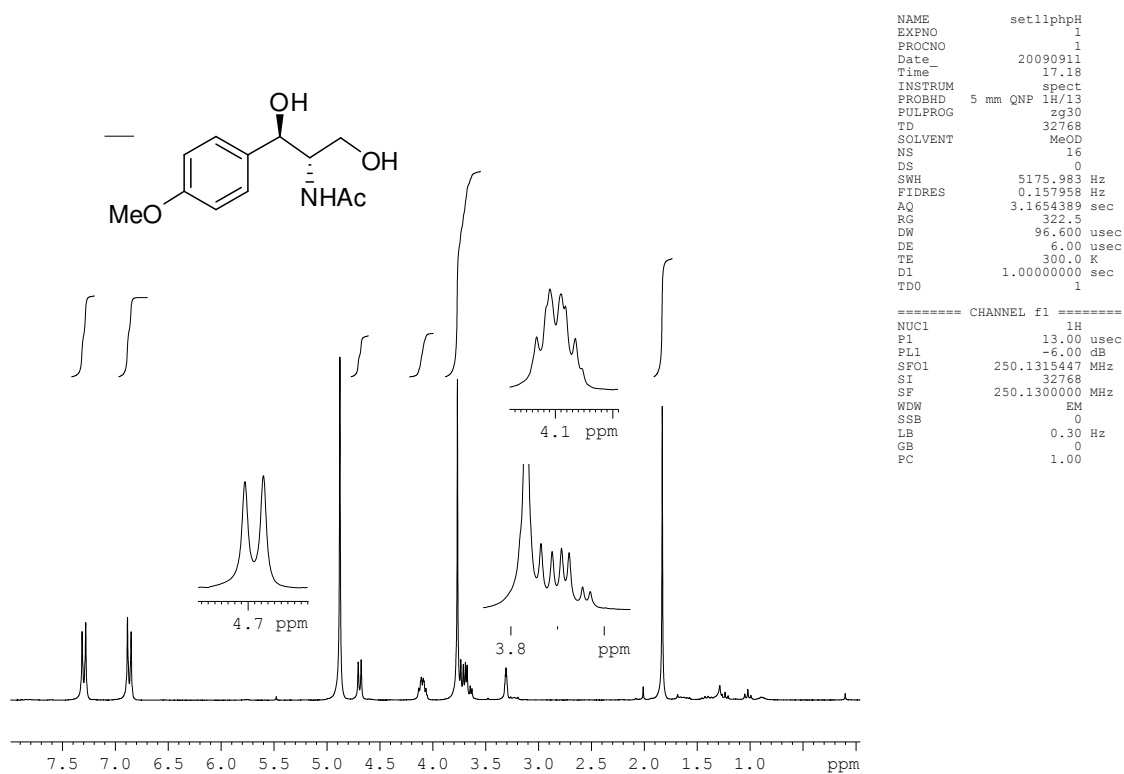


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, MeOD) do composto **8b**.

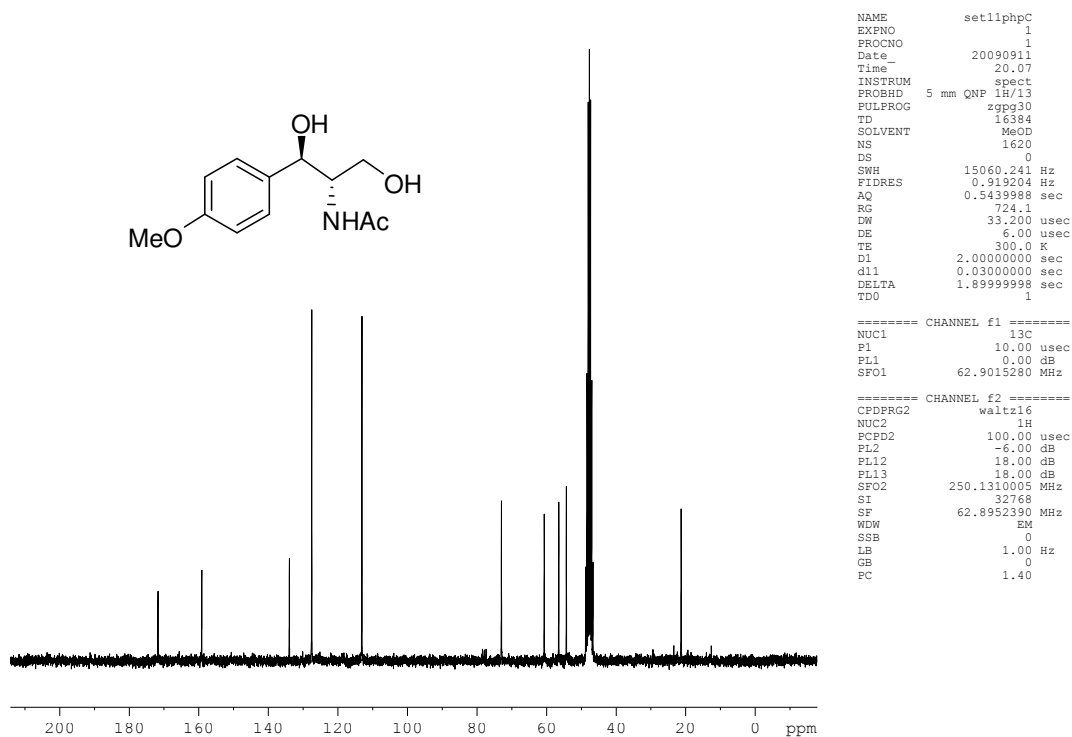


Figura 66. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, MeOD) do composto **8b**.

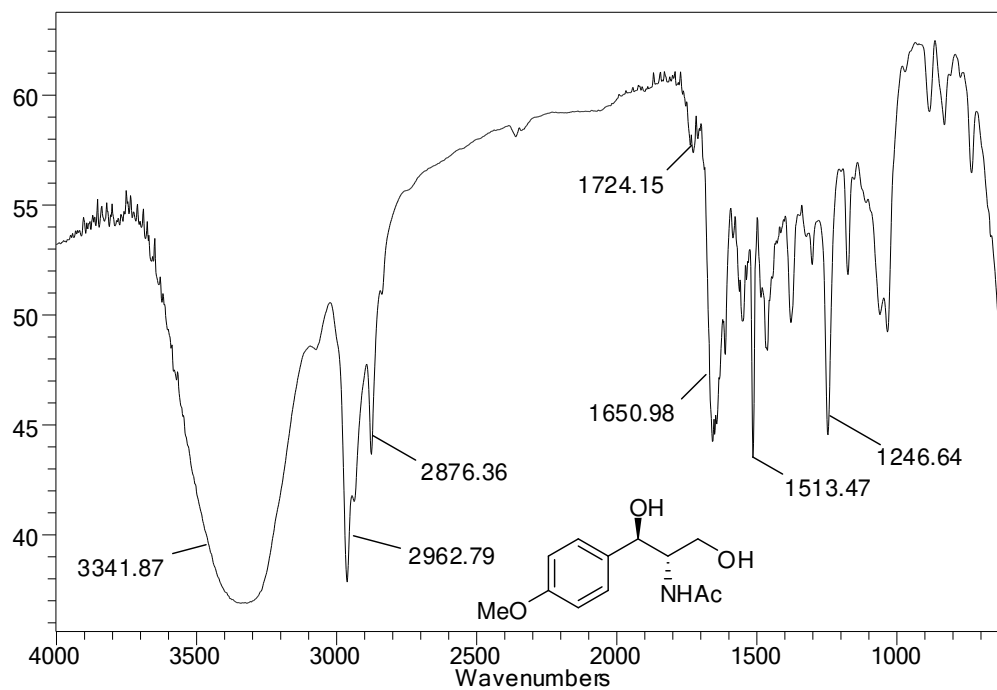


Figura 67. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **8b**.

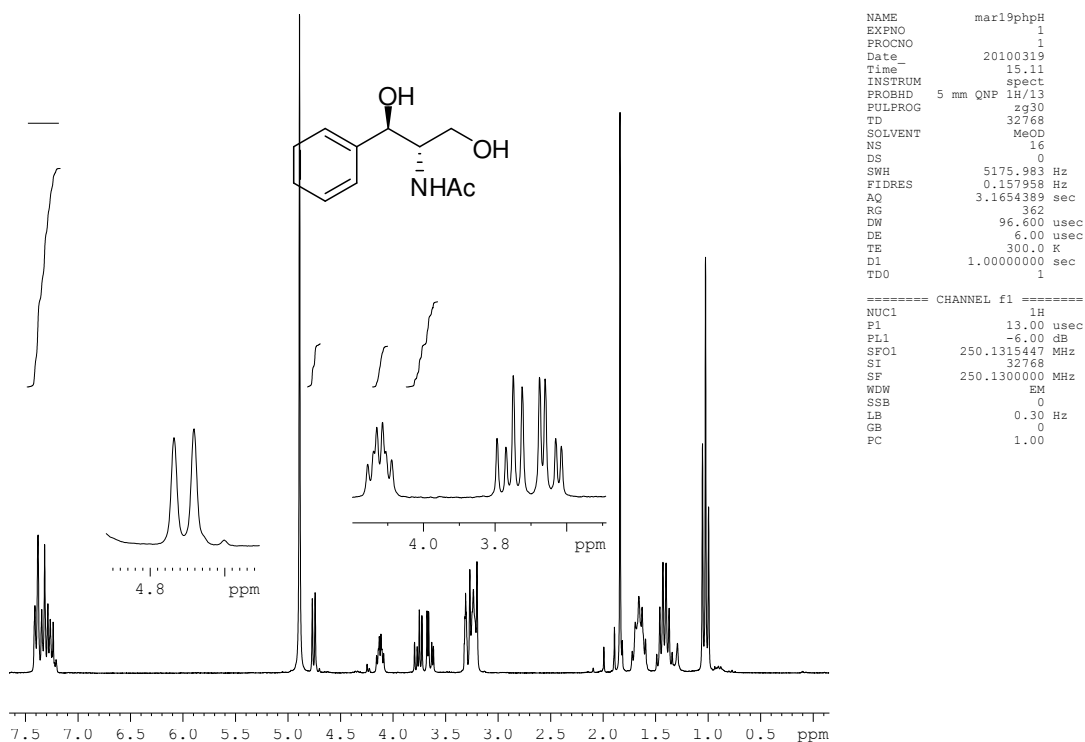


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do bruto da reação de preparação do composto **8a**.

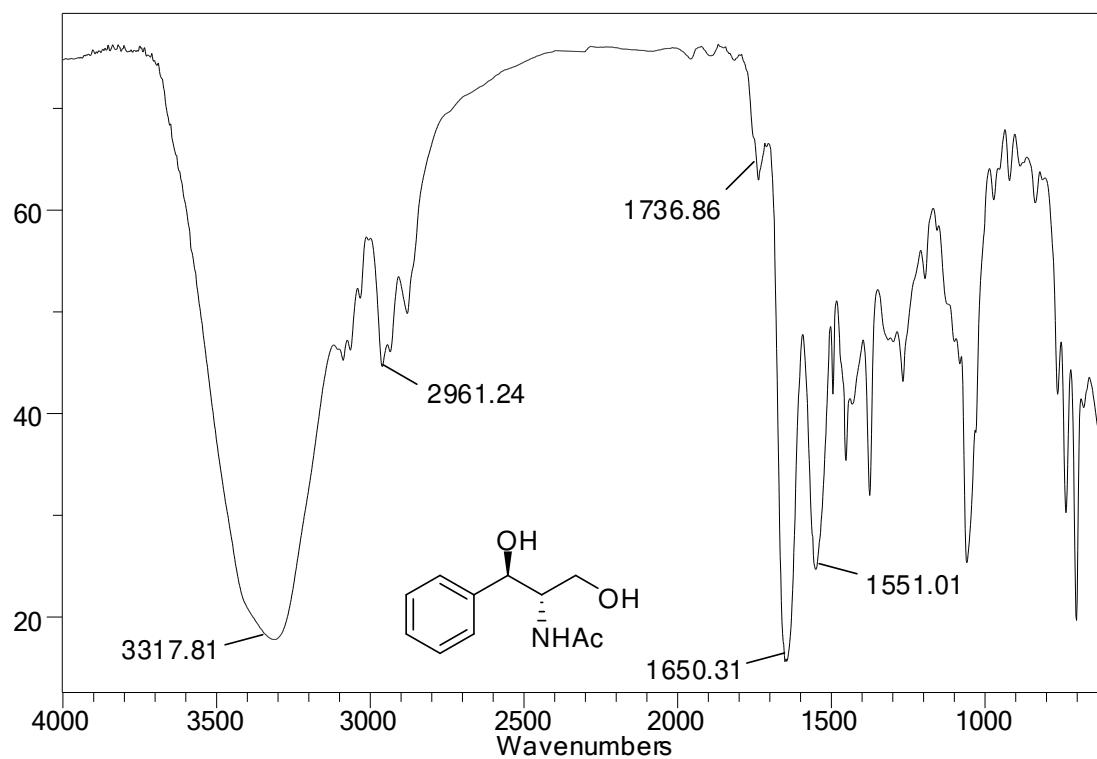
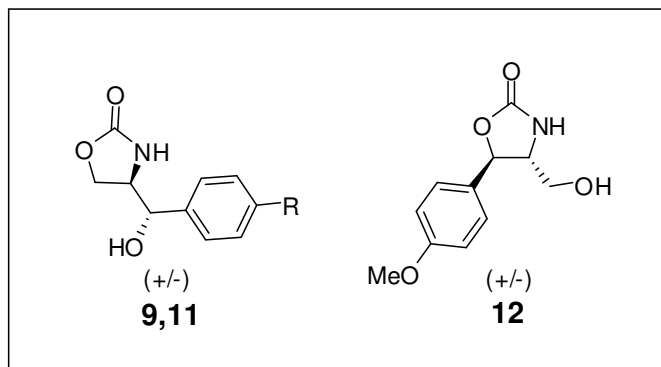
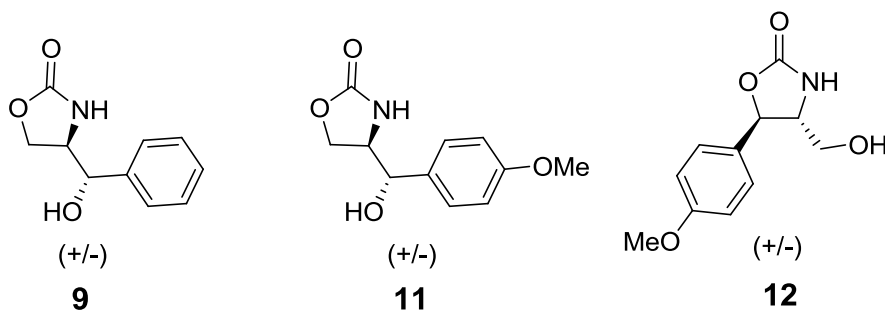


Figura 69. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **8a**.

2.5.2.8 Procedimento geral de preparação das oxazolidin-2-onas **9**, **11** e **12**



Em um balão de 10 mL acoplado a um condensador foi colocado 0,2 mmol do material de partida **8a-b** (0,2 mmol) que foi dissolvido em 2 mL de uma mistura tolueno:dietilcarbonato 1:1 (V:V). O meio reacional foi colocado em refluxo, à aproximadamente 110° C e a reação foi parada após uma hora, observando-se a formação de algumas manchas mais apolares que seriam dos intermediários que levariam a ciclização do material de partida. O solvente foi totalmente evaporado sob pressão reduzida e o resíduo levado para a próxima reação sem qualquer tratamento. Esse resíduo foi então colocado num balão de 10 mL ao qual foram adicionados 3 mL de uma solução de metanol:água 1:1 (V:V). Foram adicionados 2 mmol de LiOH e sob forte agitação a reação terminou após 30 minutos, observando-se em placas de CCD que apenas 2 manchas muito próximas estavam na placas e que provavelmente corresponderiam aos regioisômeros das oxazolidinonas. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, e o material orgânico foi extraído com 10 mL de acetato de etila, lavando-se por 3 vezes com água. A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada em papel de filtro, e concentrada sob pressão reduzida. Para as oxazolidin-2-onas **11** e **12**, não foi necessário nenhum processo de purificação porque apenas um regioisômero era formado, aparecendo no espectro de RMN¹H apenas traços do outro regioisômero. Na purificação de **9** foi feita uma placa preparativa do produto bruto para separar os regioisômeros usando-se como solução de eluição uma mistura de hexano:metanol:diclorometano 1:4,5:4,5 (V:V:V).



Composto 9: (+/-)-4-[hidroxi(fenil)metil]-1,3-oxazolidin-2-one

Característica: Sólido branco amorfo, 42% *IV (Pastilha de KBr, $\nu_{\max}$):* 3384, 2874, 2510, 1742, 1716, 1421 cm^{-1} . *RMN ^1H (500 MHz, MeOD), δ ppm:* 7,42-7,29 (m, 5H), 4,66 (d, $^3J = 5,3$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $^3J = 5,1$ Hz, $^2J = 9$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^2J = 9$ Hz, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H). *RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD), δ ppm:* 161,4, 140,8, 128,4, 127,9, 126,6, 74,2, 66,7, 58,1. *EMAR (ESI+/TOF), m/z:* [M (C₁₀H₁₁NO₃) + H]⁺ calc: 194,0817, [M + H]⁺ encontrado: 194,0899. **Ponto de fusão:** 135°C.

Composto 11: (+/-)-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-1,3-oxazolidin-2-one

Característica: Óleo incolor viscoso, 50% *IV (Filme, $\nu_{\max}$):* 3380, 2928, 1741, 1613, 1515, 1250 cm^{-1} . *RMN ^1H (250 MHz, MeOD), δ ppm:* 7,23 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H), 4,50 (d, $^3J = 5,7$ Hz, 1H), 4,35-4,21 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H). *RMN ^{13}C (62,5 MHz, MeOD), δ ppm:* 161,1, 159,6, 132,5, 127,6, 113,6, 73,8, 66,6, 57,7, 54,2. *EMAR (ESI+/TOF), m/z:* [M (C₁₁H₁₃NO₄) + H]⁺ calc: 224,0923, [M + H]⁺ encontrado: 224,1003.

Composto 12: (+/-)-4-(hydroxymethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazolidin-2-one

Característica: Óleo incolor viscoso, 45% *IV (Filme, $\nu_{\max}$):* 3505, 3293, 2961, 1754, 1613, 1516, 1241 cm^{-1} . *RMN ^1H (500 MHz, MeOD), δ ppm:* 7,32 (d, $^3J = 9,4$ Hz, 2H), 6,96 (d, $^3J = 9,4$ Hz, 2H), 5,33 (d, $^3J = 5,6$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,67 (dd, $^3J = 4,9$ Hz, $^2J = 11,5$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $^3J = 4,5$ Hz, $^2J = 11,6$ Hz, 1H). *RMN ^{13}C (250 MHz, MeOD), δ ppm:* 160,3, 131,1, 127,1, 113,9, 113,4, 80,0, 62,3, 62,0, 54,4. *EMAR (ESI+/TOF), m/z:* [M (C₁₁H₁₃NO₄) + K]⁺ calc: 262,0482, [M + K]⁺ encontrado: 262,0611.

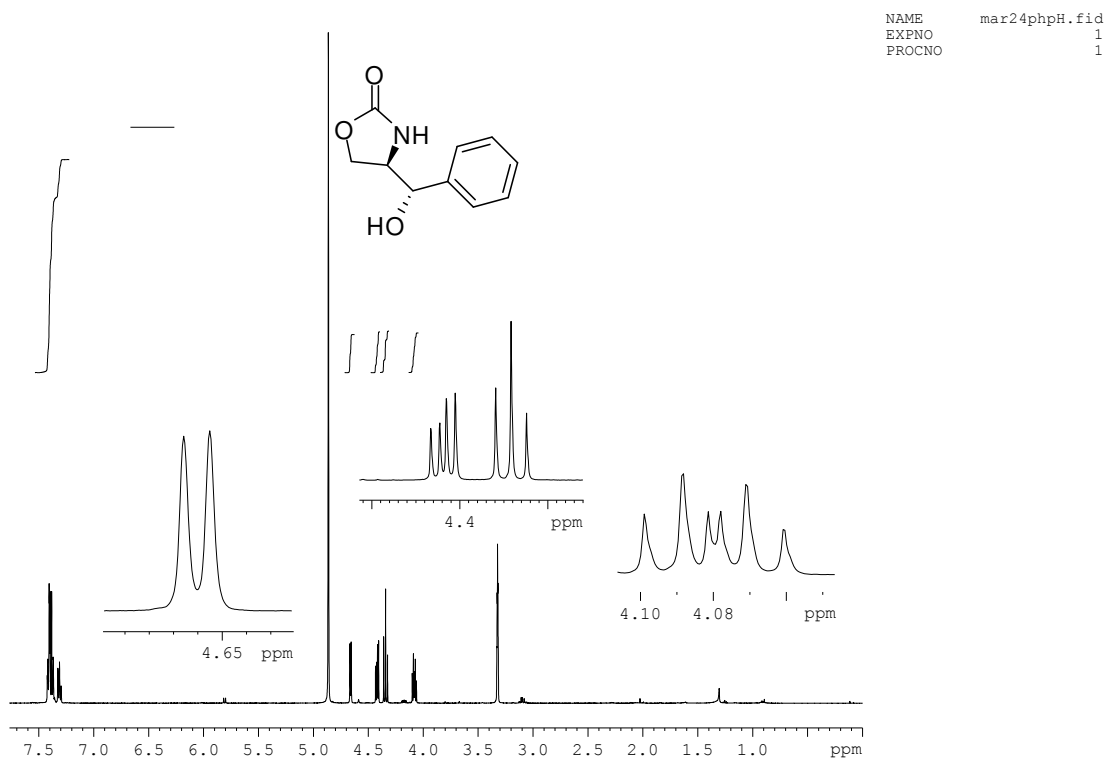


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) da oxazolidin-2-ona 4-substituída **9**.

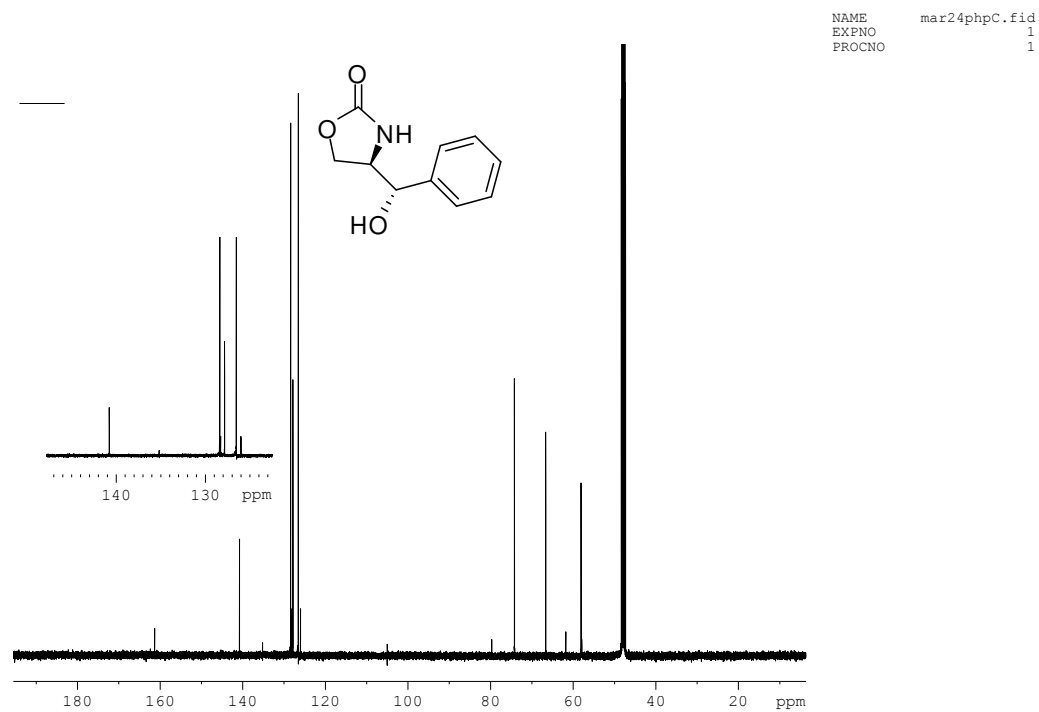


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **9**.

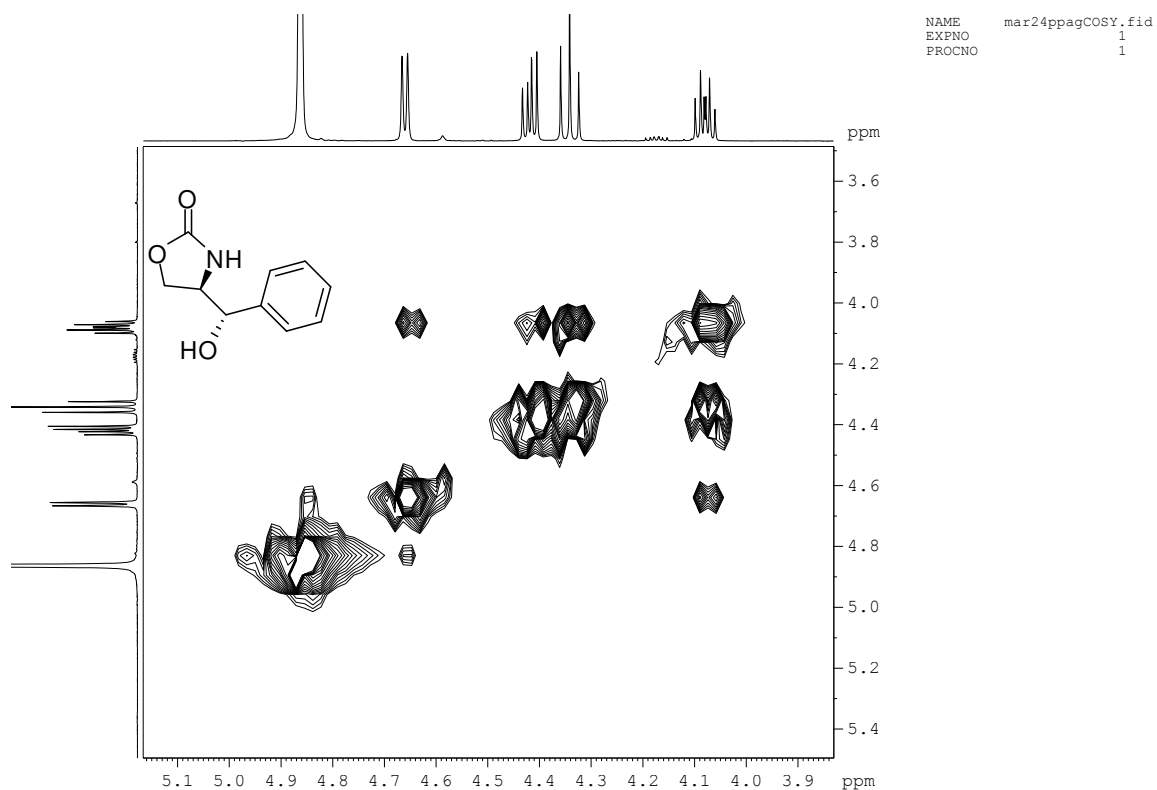


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H de COSY (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **9**.

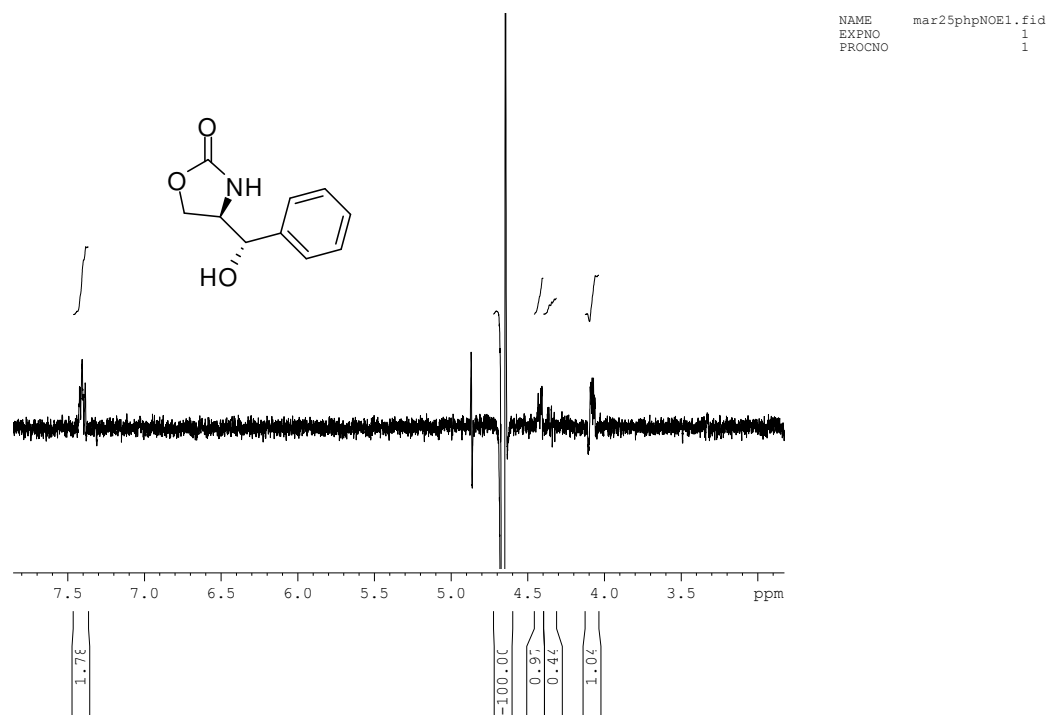


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **9**.

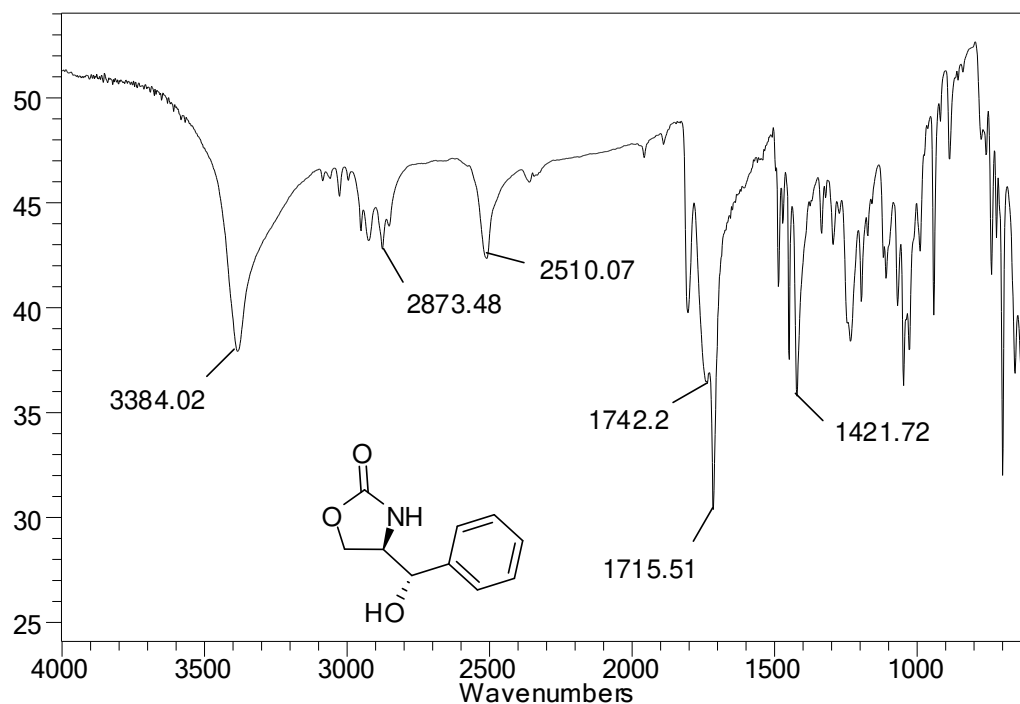


Figura 74. Espectro na região do IV (pastilha de KBr, ν_{max}) da oxazolidinona 4-substituída **9**.

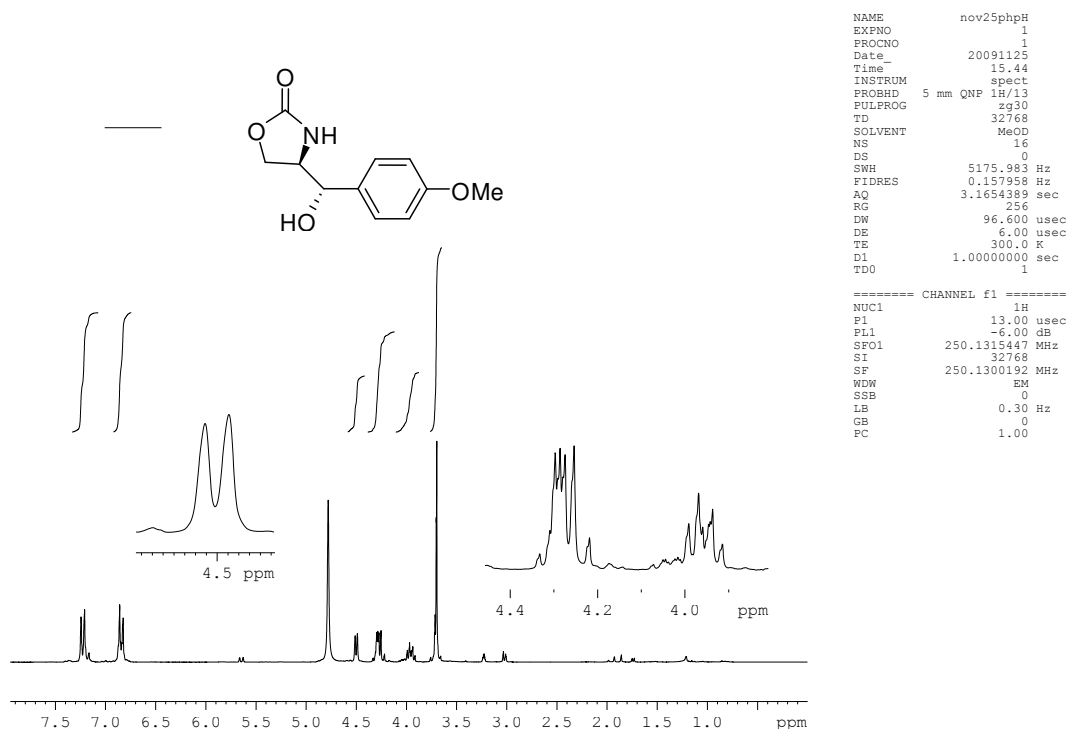


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **11**.

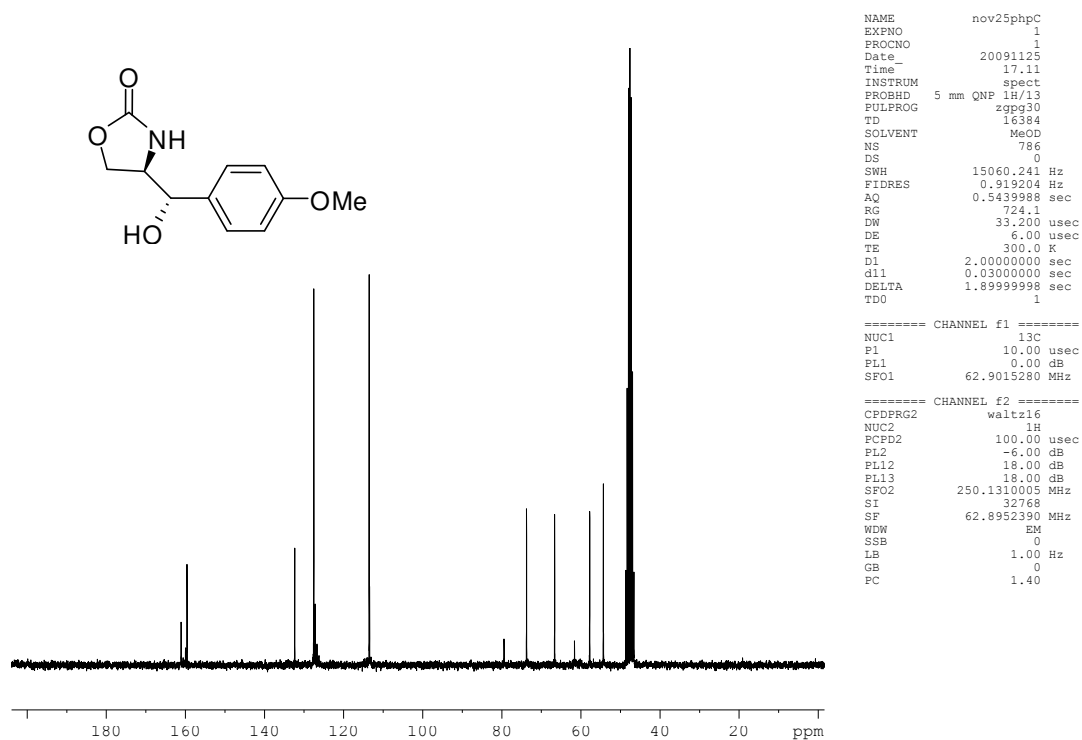


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **11**.

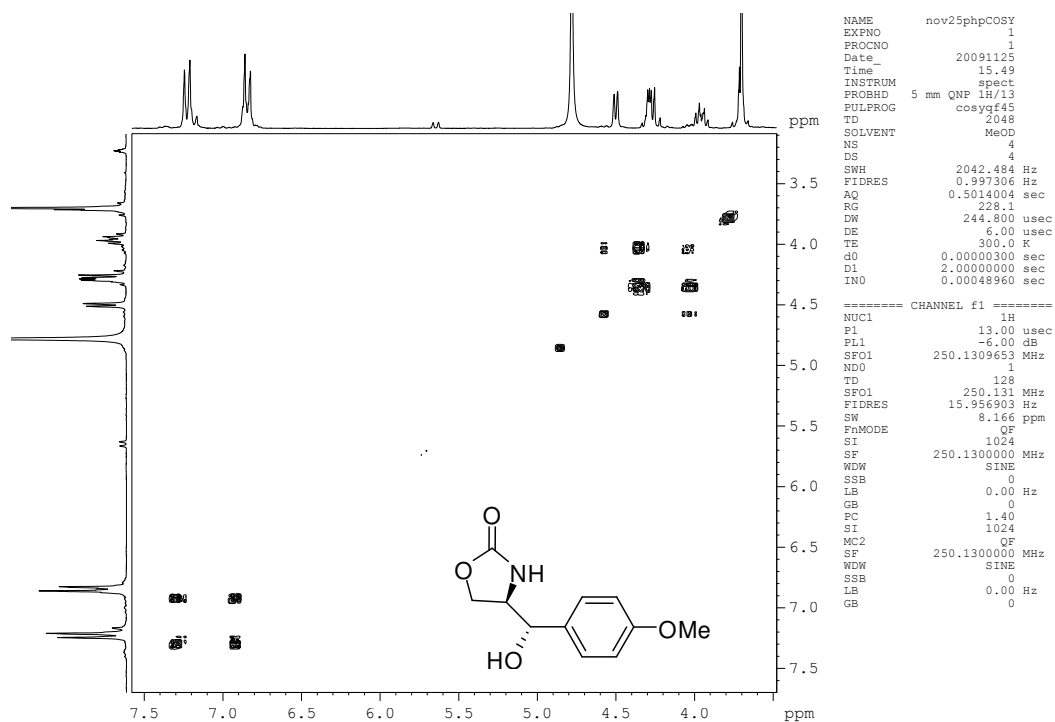


Figura 77. Espectro de RMN de ¹H de COSY (250 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **11**.

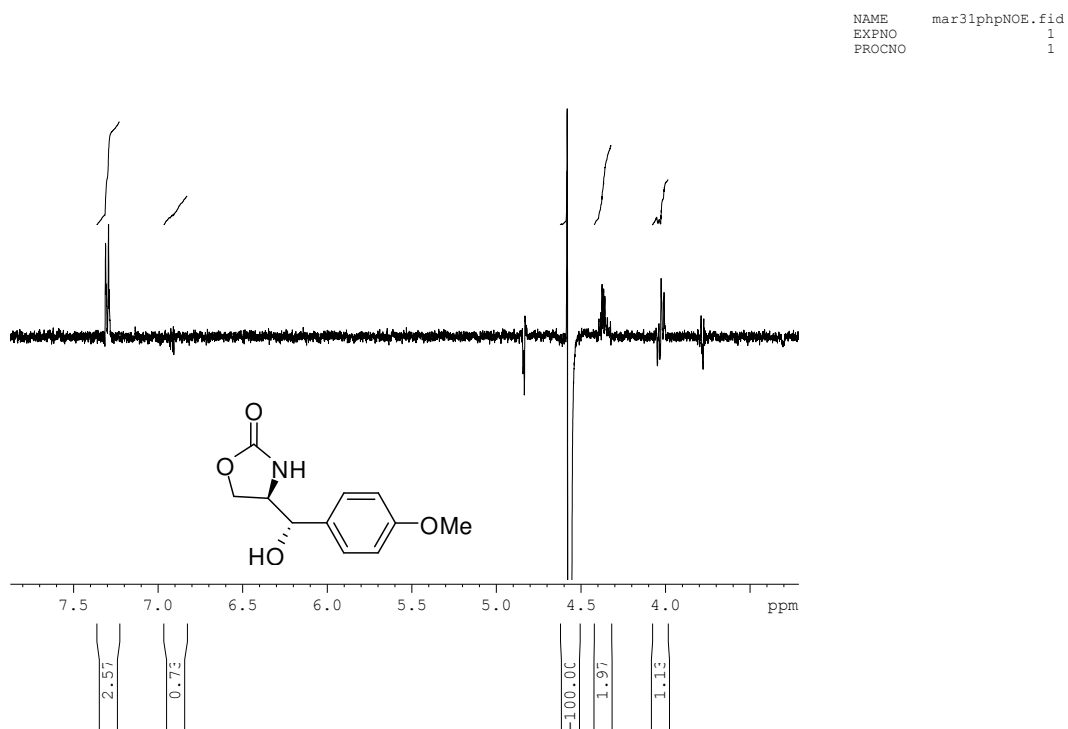


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da oxazolidinona 4-substituída **11**.

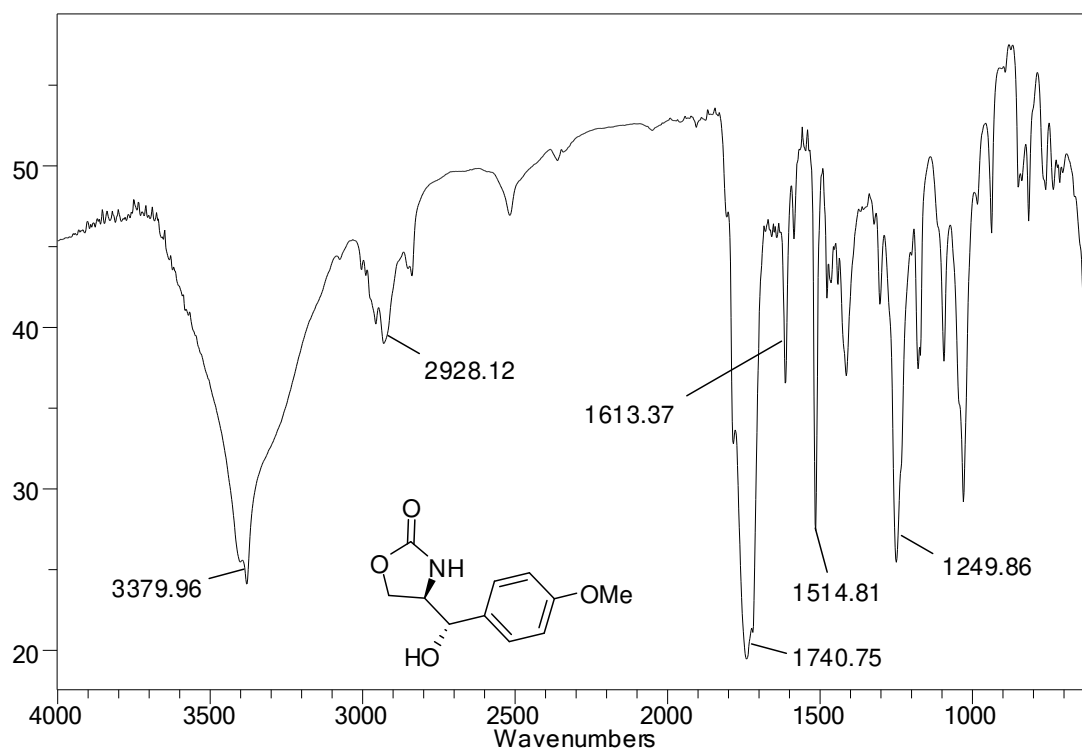


Figura 79. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) da oxazolidinona 4-substituída **11**.

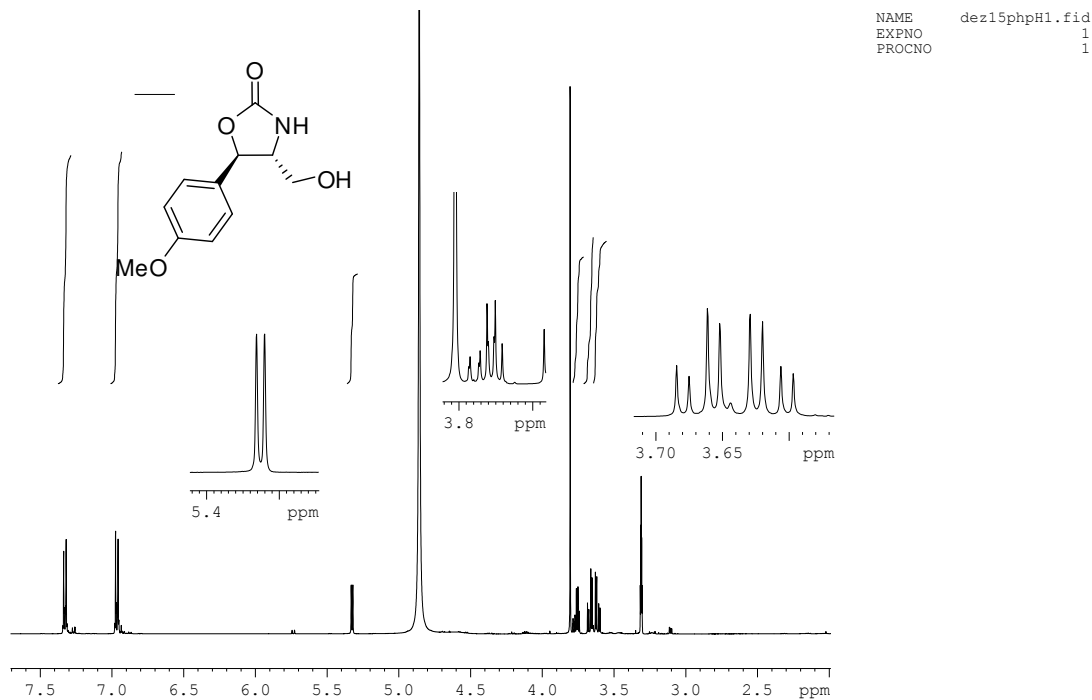


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) da (+/-)- *trans*-isocitoxazona **12**.

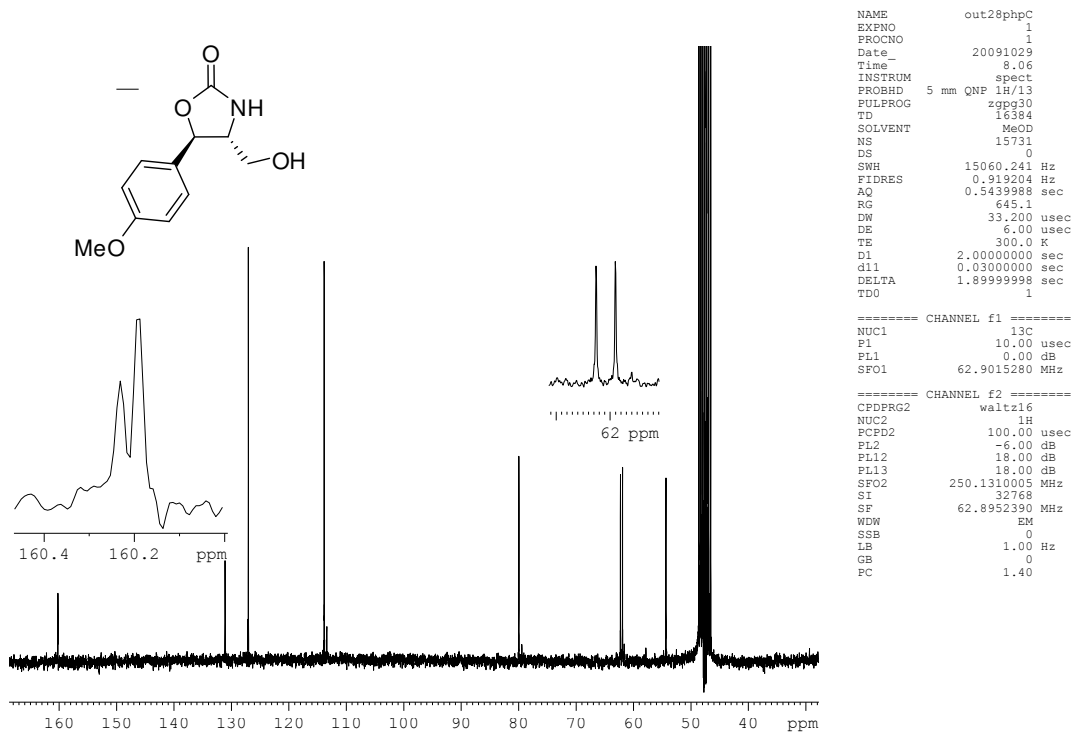


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) da (+/-)-*trans*-isocitoxazona **12**.

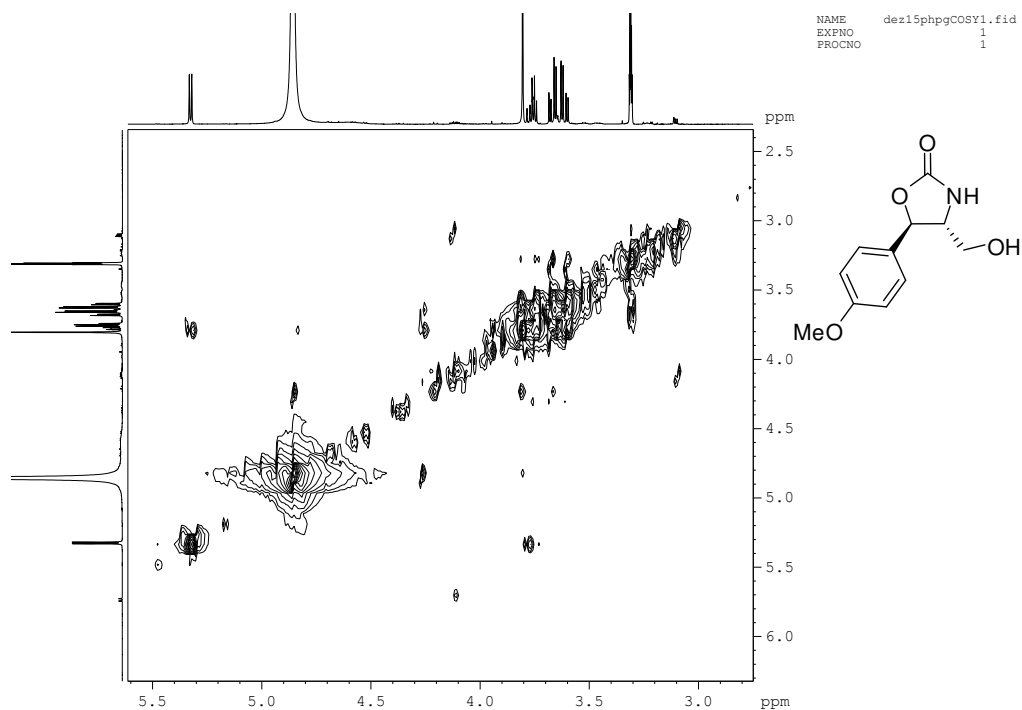


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H de COSY (500 MHz, MeOD) da (+/-)-*trans*-isocitoxazona **12**.

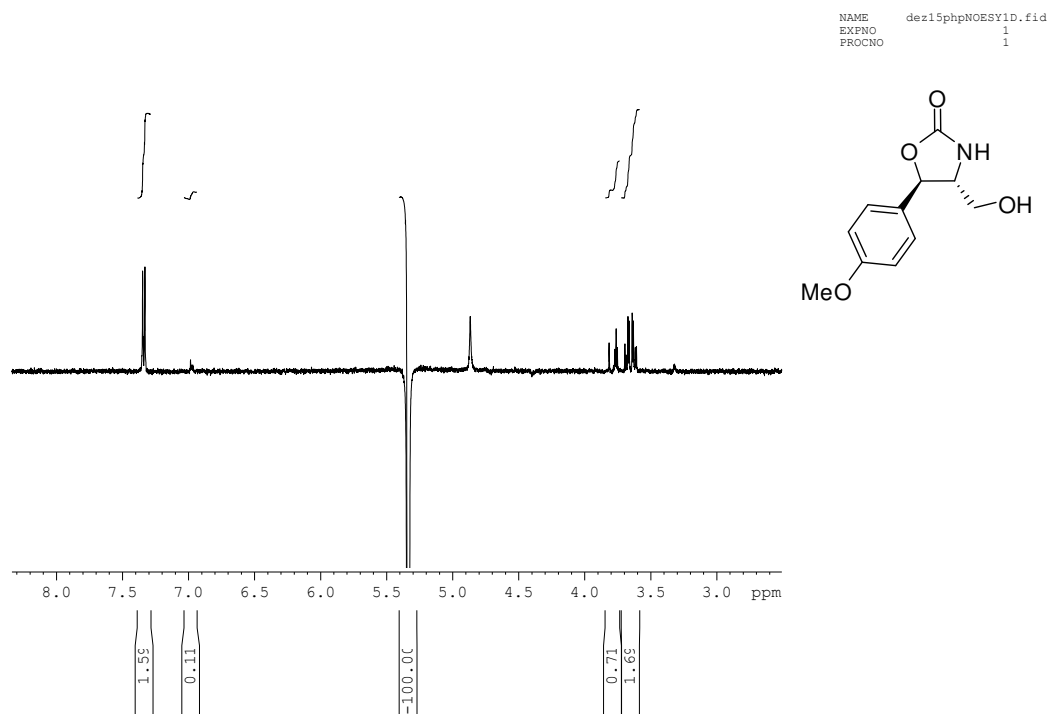


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H com nOe diferencial (500 MHz, MeOD) da (+/-)-*trans*-isocitoxazona **12**.

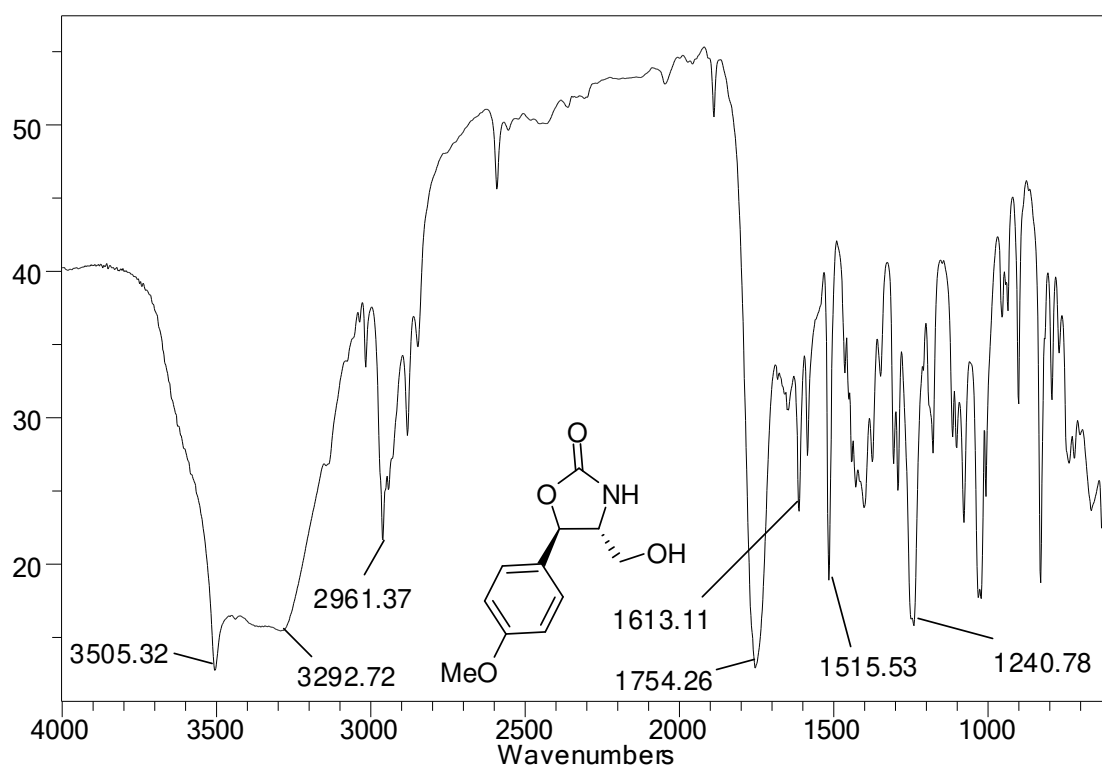


Figura 84. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) da (+/-)-*trans*-isocitoxazona **12**.

3. SÍNTESE TOTAL DE ESTIRIL-LACTONAS VIA REAÇÃO DE MBH: (±)- LEIOCARPINA A E (±)- GONIDIOL

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 Estiril-lactonas: classificação e importância

Árvores do gênero *Goniothalamus*, da família de plantas Annonaceae encontram-se predominantemente em florestas tropicais no sudeste asiático. São conhecidas há muito tempo na medicina tradicional, por suas propriedades medicinais.⁴⁶ Extratos de folhas, caule e raízes eram usados frequentemente no tratamento de edemas e reumatismo,⁴⁷ na indução de partos⁴⁸ e abortos.⁴⁹ Nesse contexto, foram isolados dessas plantas, nos últimos 30 anos, aproximadamente 30 compostos denominados de estiril-lactonas, que exibem atividade pesticida, antifúngica, antibacteriana e antimalárica, e ainda apresentam citotoxicidade contra uma gama de células tumorais humanas, como células tumorais do colo do útero, mama, rins, fígado e pâncreas.⁵⁰ Devido ao amplo perfil farmacológico dessa classe de substâncias, muitos grupos de pesquisa em todo o mundo têm se preocupado com o isolamento, caracterização, síntese e também com o potencial biológico dessas moléculas.⁵¹

⁴⁶ a) Lu, S. T., Wu, Y. C., Leou, S. P. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1829. b) Fang, X. P., Anderson, J. E., Chang, C., J., Fanwick, P. E., McLaughlin, J. L. *J. Chem., Perkin Trans. 1* **1990**, 1655.

⁴⁷ Wu, Y. C., Duh, C. Y., Chang, F. R., Chang, G. Y., Wang, S. K., Chang, J. J., McPhail, A. T., Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1077

⁴⁸ a) Talapatra, S. K., Basu, D., De, T., Goswami, S., Talapatra, B., *Indian J. Chem. Sect B* **1985**, *24B*, 29. b) Lan, Y. H., Chang, F. R., Liaw, C. C., Wu, C. C. Chiang, M. Y., Wu, Y. C. *Plant. Med.* **2005**, *71*, 153

⁴⁹ a) Sam, T., Sew-Yeu, C., Matsjeh, S., Gan, E. K., Razak, D., Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2541.

⁵⁰ Para revisões da bioatividade de estiril-lactonas: a) Mereyala, H. B., Joe, M. *Curr. Med. Chem-Anti Cancer Agents* **2001**, *1*, 293. b) Blázquez, M. A., Bermejo, A., Zafra-Polo, M. C., Cortes, D. *Phytochem Anal.* **1999**, *10*, 161.

⁵¹ a) Dixon, D. J., Ley, S. V., Tate, E. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3125. b) Tate, E. W., Dixon, D. J., Ley, S. V., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1698. c) Karunaratne, O. P., Smith, J. A. Welling, L. L., Willis, A. C., *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 585. d) Surivet, J. P., Vatele, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7299. e) Prasad, K. R., Dhaware, M. G. *Synlett.* **2007**, 1112. f) Mukai, C., Hirai, S., Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6619. g) Ramachandran, P. V., Chandra, J. S., Reddy, M. V. R.

As estiril-lactonas isoladas apresentam seis tipos básicos de esqueletos estruturais: estiril-pirona, furano-furona, pirano-pirona, furano-pirona, butenolídeo e heptolídeo.⁵² O esqueleto precursor de todas as estiril-lactonas é o estiril-pirona, que é biossintetizado a partir de uma rota bioquímica que se inicia com o ácido chiquímico e acetilcoenzima A. O esqueleto estiril-pirona é um esqueleto com unidades C4, C3 e C6 de carbonos, sendo as unidades C4 provenientes de duas moléculas de acetilcoenzima A (2 unidades C2) e as C3 e C6 do metabolismo do ácido chiquímico (Figura 85).

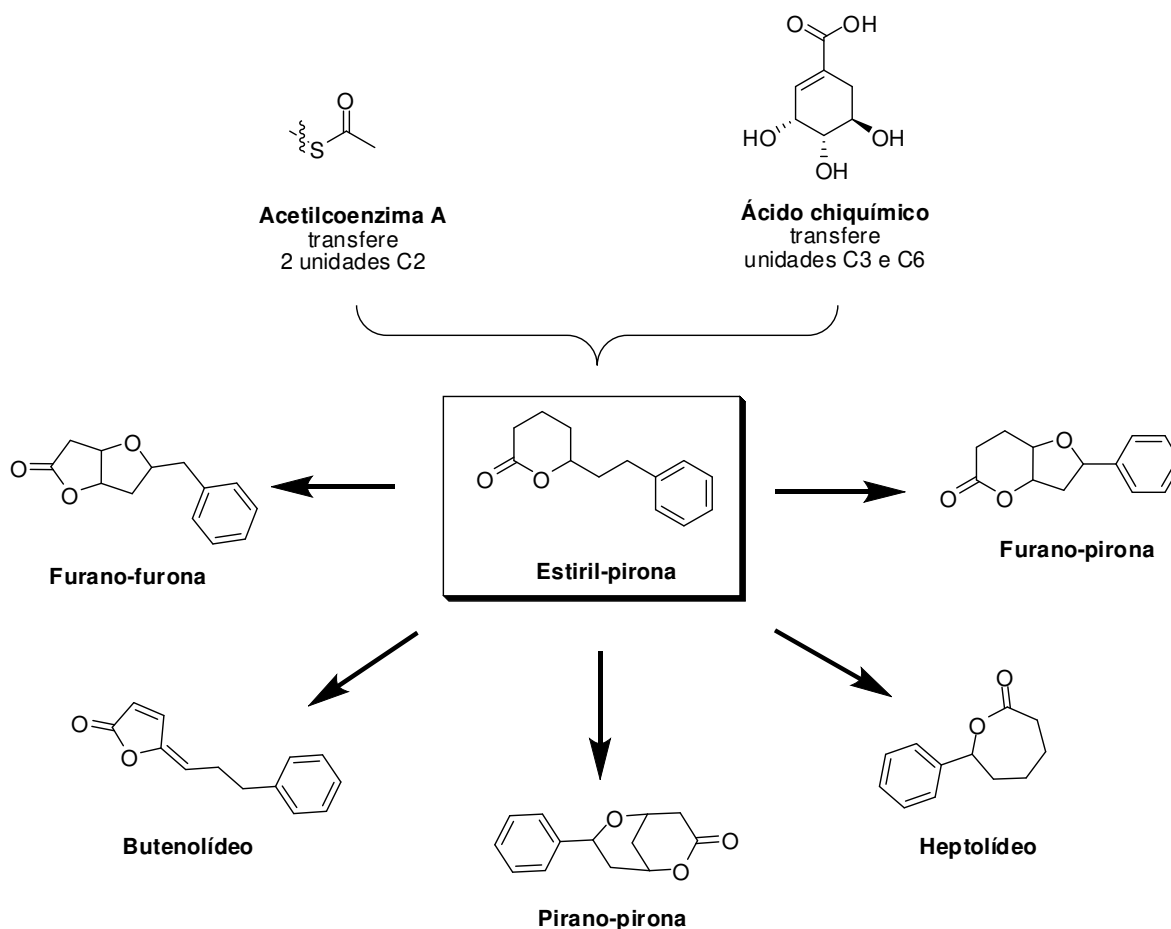


Figura 85. Biossíntese de estiril-lactonas.

J. Org. Chem. **2002**, 67, 7547. h) Yamashita, Y., Saito, S., Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3793. i) Tsubasi, M., Kanai, K., Nagaase, H., Honda, T., *Tetrahedron* **1999**, 55, 2493. j) Yoshida, T., Yamauchi, S., Tago, R., Maruyama, M., Akiyama, K., Sugahara, T., Kishida, T., Koba, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, 72, 2342.

⁵² Barbien, J., Enders, D., "Asymmetric synthesis of (+)-altholactone, a styryllactone from various *Goniiothalamus* species", tese de doutorado acessível na internet, no endereço: http://darwin.bth.rwth-aachen.de/opus3/volltexte/2006/1681/pdf/Barbion_Julien.pdf Aachen University, Germany, **2006**.

3.1.2 Estiril-pironas: estrutura e importância

A classe das estiril-pironas é considerada a mais importante dentre as seis existentes, não só pelo fato de ser a precursora biogenética de todas as outras estiril-lactonas, mas também por ter sido a classe com o maior número de substâncias isoladas. A diferença básica entre as estiril-pironas está no grau de oxidação da cadeia alifática e no grau de saturação do motivo pirona (Figura 86). Essas características tornam possível a classificação das estiril-pironas em quatro tipos distintos:⁵³

- 1) 7-8 olefínica (C7=C8), ou do tipo *goniotalamina*;
- 2) 7-8 epoxidada, ou do tipo *óxido de goniotalamina*;
- 3) 7-8 dihidroxilada, ou do tipo *goniodiol*;
- 4) totalmente saturada, do tipo *garvensintriol*.

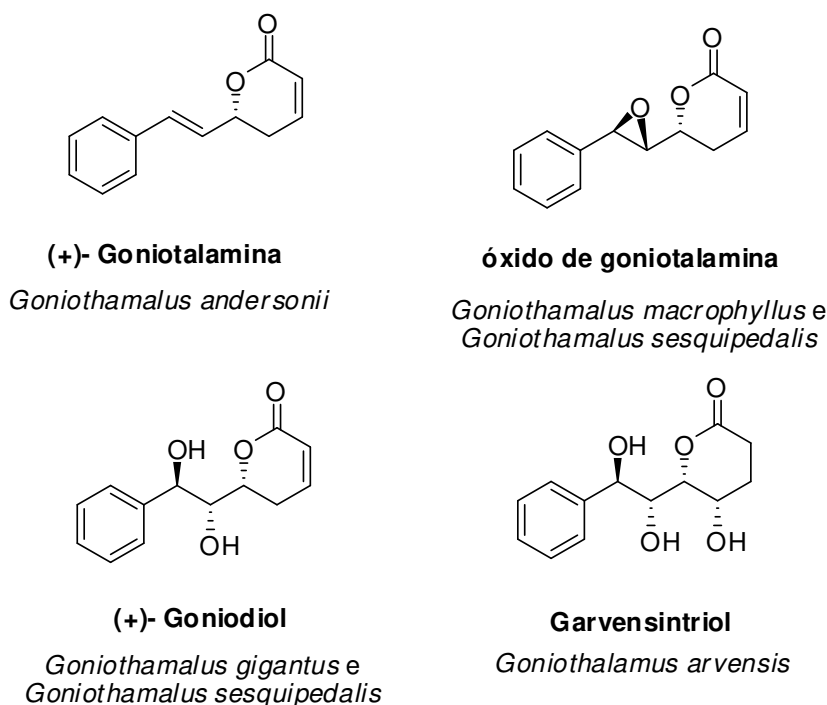


Figura 86. Estrutura dos quatro diferentes tipos de estiril-pironas isoladas.

⁵³ Domalapally, S., Nagaiah, K., "Stereoselective total synthesis of plant natural product Leiocarpin A", tese de doutorado acessível na internet, no endereço: http://eprints.csirexplorations.com/4/1/DS_thesis.pdf Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, India, 2008.

3.1.3 Leiocarpina A: estrutura, importância e abordagens sintéticas

A Leiocarpina A **24** é uma estiril-lactona com esqueleto pirano-pirona, isolada recentemente do extrato etanólico da casca do caule da espécie *Goniiothalamus leiocapus*, na província chinesa de Yunnan, e apresentou citotoxicidade promissora para alguns tipos de células tumorais.⁵⁴ A Leiocarpina A **24** apresenta um anel bicíclico [3.3.1], sendo um dos anéis um heterociclo de 6 membros, com a presença de um oxigênio na posição 6 desse anel, fundido com uma γ -lactona, em que C3 é o carbono carbonílico. O anel bicíclico tem um substituinte hidroxila em C8, e uma fenila em C7, além de apresentar 4 centros estereogênicos, sendo 3 deles adjacentes, com estereoquímica relativa 7,8-*trans* e 1,7-*cis* (Figura 87).

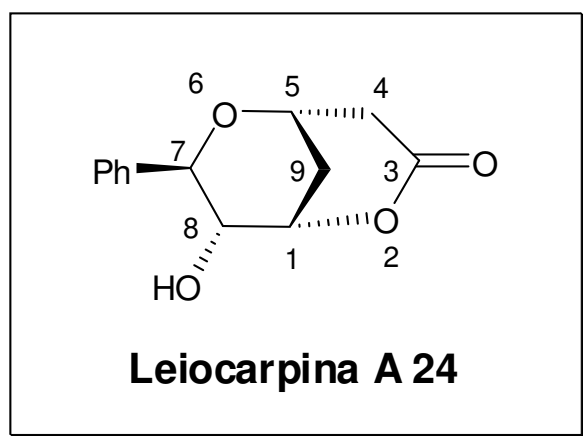


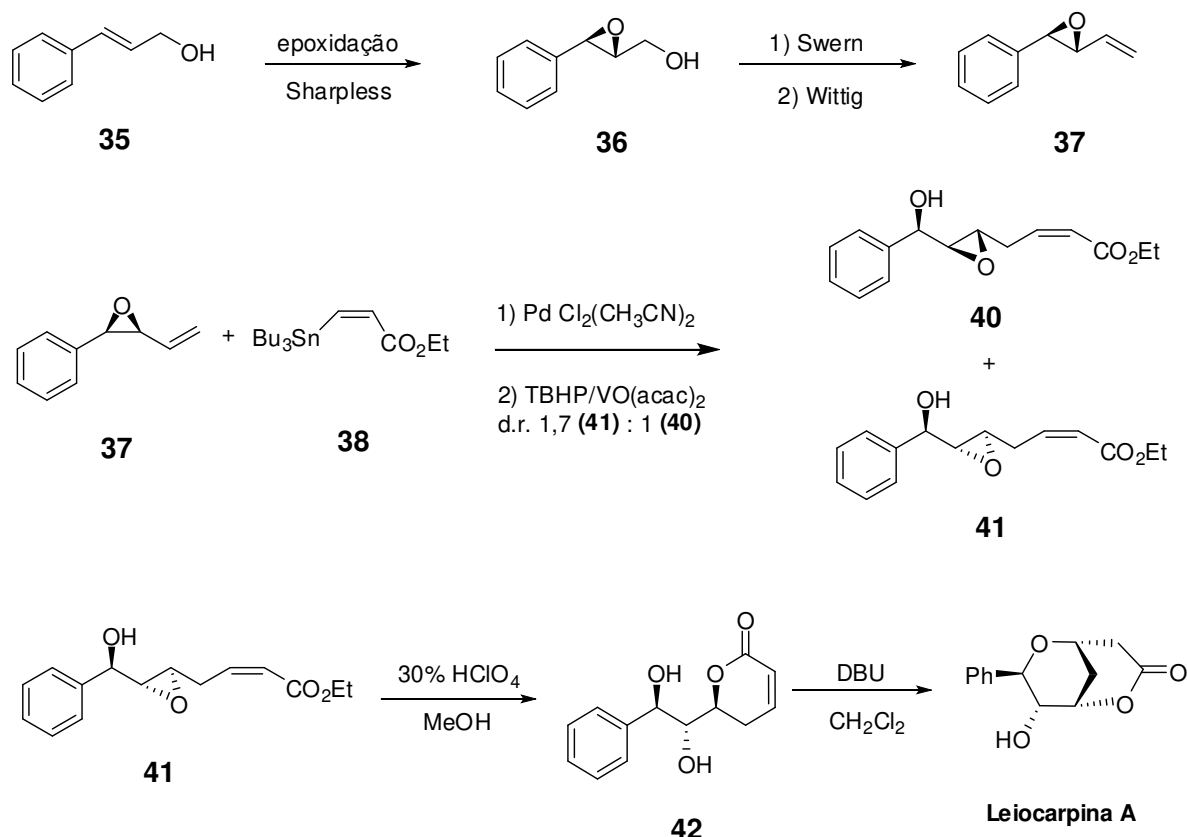
Figura 87. Estrutura da Leiocarpina A **24**.

Apesar do interesse da Leiocarpina A **24**, no que se refere ao seu potencial farmacológico, existem na literatura apenas duas sínteses totais apresentadas para essa molécula. A primeira delas foi proposta em 2004, por *Lin e colaboradores*,⁵⁵ e inicia-se a partir de uma epoxidação assimétrica de Sharpless no álcool cinâmico **35**, gerando o composto **36** com excelentes enantiosseletividade e rendimento. Uma oxidação de Swern em **36**, seguida de olefinação de Wittig gerou o epóxido vinílico

⁵⁴ Mu, Q., Tang, W., Li, C.; Lu, Y., Sun, H., Zheng, X., Wu, N., Lou, B., Xu, B. *Heterocycles* **1999**, *12*, 2969. b) Mu, Q., Li, C. M., He, Y. N., Sun, H.D., Zheng, H. L., Lu, Y., Zheng, Q. T., Jiang, W. *Chin. Chem. Lett.* **1999**, *10*, 35.

⁵⁵ Chen, J., Lin, G. K., Liu, H. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8111.

37 que, através de acoplamento cruzado catalisado por paládio com a viniltributilestanana **38**, levou a síntese de um álcool alílico que, após epoxidado, conduziu a mistura dos diastereoisômeros **40** e **41**. O diastereoisômero **41** foi então submetido a uma abertura de epóxido com HClO₄ 30% em metanol, gerando o 6-epigoniodiol **42** que sob tratamento com DBU gerou a Leiocarpina A **24**, em 20% de rendimento global, em 7 etapas (Esquema 27).

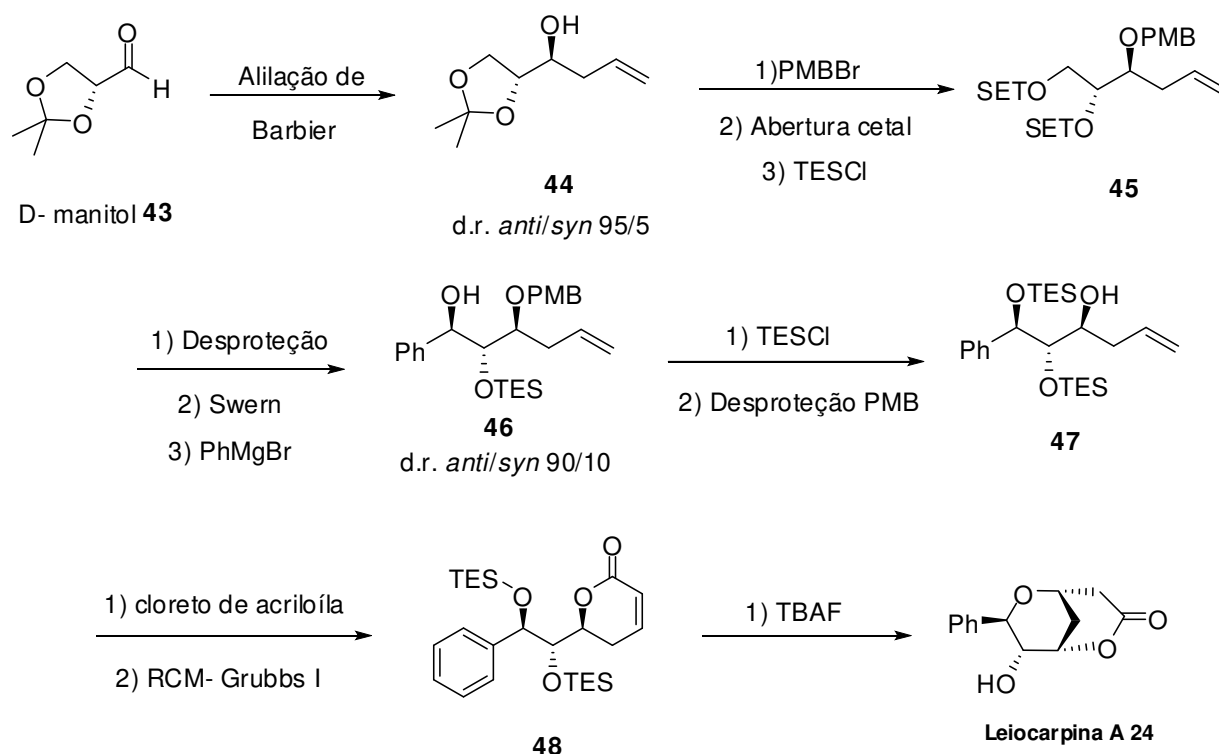


Esquema 27. Primeira síntese total apresentada para a Leiocarpina A.

Mais recentemente, no ano de 2008, foi publicada por *Nagaiah e col.*⁵⁶ uma nova rota sintética que levou à síntese da Leiocarpina A **24**. Inicialmente, fez-se uma alilação de Barbier no D-Manitol **43**, com excelente diastereosseletividade 1,2-*anti*, preparando-se o álcool homoaílico **44**. Esse álcool foi tratado com brometo de *para*-metoxibenzila, e posteriormente sofreu uma abertura do cetal em meio ácido,

⁵⁶ Nagaiah, K., Sreenu, D., Purmina, K.V., Rao, R.S., Yadav, J. S. *Synthesis* **2009**, 8, 1386.

seguida de proteção das hidroxilas com TESCI, (cloreto de trietilsilil) conduzindo à síntese do triol triprotegido **45**. A hidroxila primária desse triol foi desprotegida seletivamente, e após oxidação de Swern, e adição de brometo de fenilmagnésio no aldeído gerou o triol diprotegido **46** em boa diastereosseletividade. Posteriormente, através de nova proteção da hidroxila secundária com TESCI e desproteção do grupo *para*-metoxibenzila preparou-se o álcool **47**, que sofreu uma esterificação com cloreto de acríloila, e metátese de fechamento de anel com catalisador de Grubbs de primeira geração, gerando a lactona α,β -insaturada **48**. Por fim, essa lactona sofreu uma reação de desproteção e ciclização intramolecular em meio básico, usando TBAF, para gerar a Leiocarpina A **24**, em 12 etapas, com 26 % de rendimento global. (Esquema 28)



Esquema 28. Segunda proposta apresentada para a síntese da Leiocarpina A.

3.1.4 Goniodiol: estrutura, importância e abordagens sintéticas

O Goniodiol **25** é uma estiril-lactona que apresenta esqueleto estiril-pirona, e foi isolado de folhas e galhos da espécie *Goniothalamus sesquipedalis* e da casca do caule de *Goniothalamus gigantus*.⁵⁷ Essa substância mostrou potente e seletiva citotoxicidade contra carcinoma pulmonar A-549 ($ED_{50} = 0,5 \mu M$)⁵⁸ e contra células leucêmicas p-388 ($IC_{50} = 19 \mu M$).⁵⁹

Esse produto natural pode ser classificado como uma estiril-pirona diidroxilada nos carbonos C7 e C8. A molécula também possui em sua estrutura 3 carbonos estereogênicos adjacentes, com estereoquímica 6,7-*syn* e 6,8-*anti*, sendo que o C6 estereogênico pertence a uma δ -lactona α,β -insaturada (Figura 88).

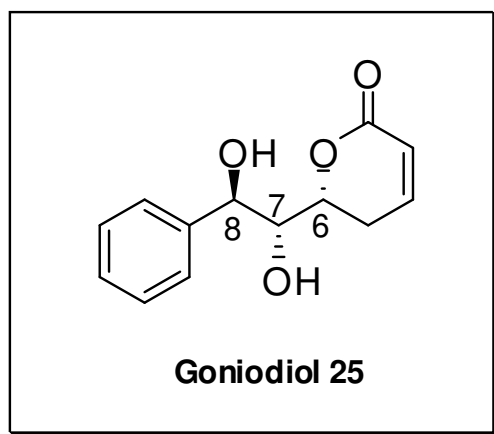


Figura 88. Estrutura do Goniodiol **25**.

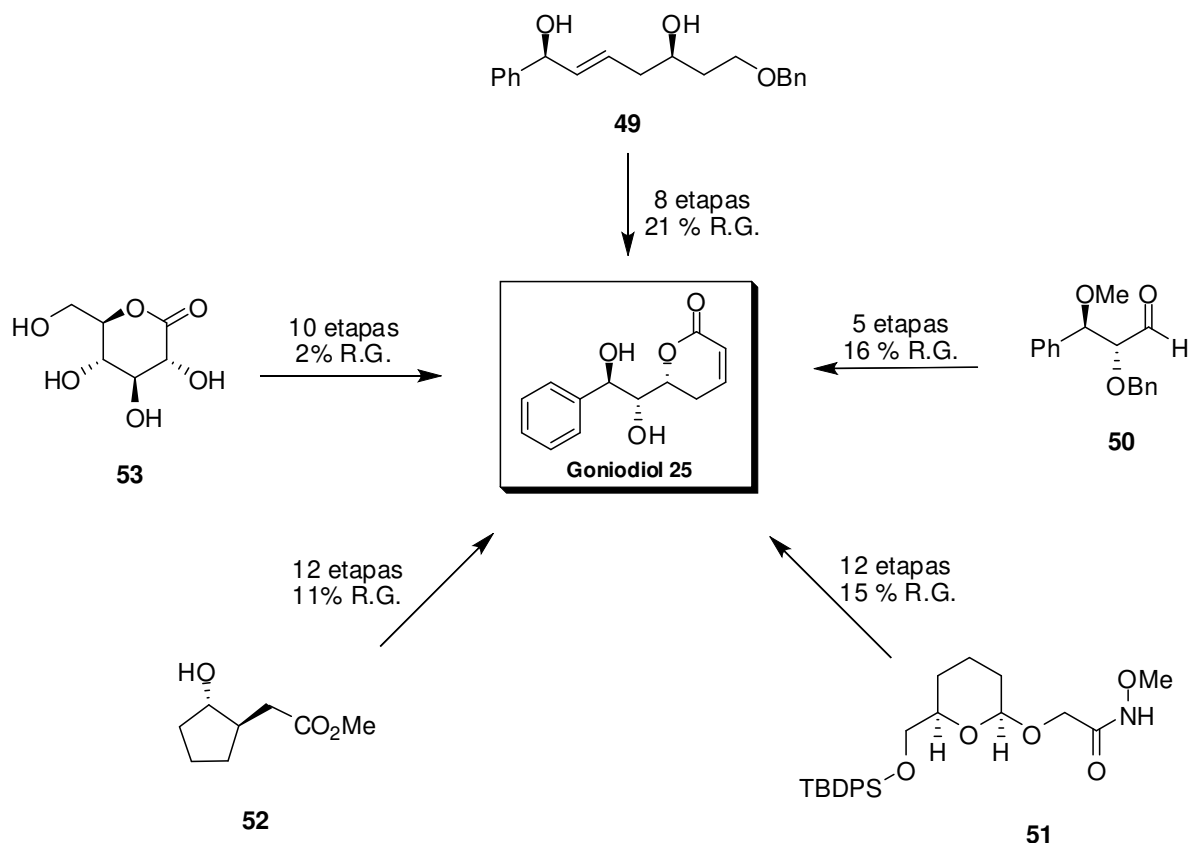
Nos últimos anos, foi publicada na literatura uma série de diferentes abordagens sintéticas que levaram à síntese do Goniodiol **25**, e também de alguns de seus análogos, como o 6,7-epigoniodiol, 8-metoxigoniodiol, 7,8-diacetilgoniodiol. Em 2006, *Ley e colaboradores* publicaram a síntese do Goniodiol utilizando como

⁵⁷ a) Yadav, J. S., Premalatha, K., Harshavardhan, S. J., Reddy, B. V.S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6765. b) Tori, M., Sato, M., Kondoh, M., Kawase, M., Suzuki, S., Sono, M. Ando, K., Miki, T., Shirayama, D., Kikuchi, N., Nakashima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 2, 387.

⁵⁸ Talapatra, S. K., Basu, D., Deb, T., Goswami, B., Talapatra, B. *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, 24, 29.

⁵⁹ a) Tsubuki, M., Kanai, T., Honda, T., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 1640. b) Tsubuki, M., Kanai, T., Nagase, H., Honda, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2493.

intermediário a amida de Weinreb **51**.⁶⁰ Recentemente, no ano de 2008, *Yamauchi e colaboradores* publicaram uma síntese utilizando como material de partida o éster **52**.⁶¹ Também recentemente, *Yadav e colaboradores* publicaram duas sínteses totais para o goniodiol, a primeira a partir do diol 1,5-*syn* **49**,⁶² e a segunda em 2010, a partir da γ -gluconolactona **53**.⁶³ Ainda neste ano, *Sudalai e colaboradores* publicaram uma nova metodologia sintética para o goniodiol, em que a etapa chave era uma reação de alilação no diidroxialdeído protegido **50** (Esquema 29).⁶⁴



⁶⁰ Tate, E. W., Dixon, D. J., Ley, S. V. *Org. Biom. Chem.* **2006**, 4, 1698.

⁶¹ Yoshida, T., Yamauchi, S., Tago, R., Maruyama, M., Akiyama, K., Sugahara, T., Kishida, T., Koba, Y. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* **2008**, 72, 2342.

⁶² Yadav, J. S., Premalatha, K., Harshavardhan, S. J., Reddy, B. V.S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6765.

⁶³ Yadav, J. S., Das, S., Mishra, A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2443.

⁶⁴ Kiran, I. N. C., Reddy, R. S., Suryavanshi, G., Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 438.

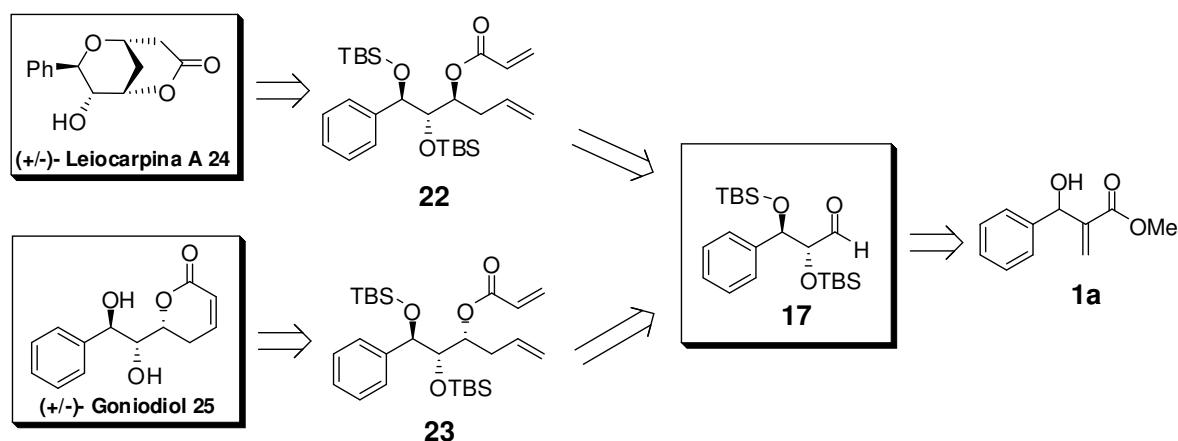
3.2. OBJETIVOS

1) Nessa parte do projeto, pretendemos sintetizar duas diferentes estiril-lactonas via reação de MBH, a ($\pm$)- Leiocarpina A **24** e ($\pm$)- Goniodiol **25**. Ambas as sínteses seriam finalizadas a partir de um intermediário comum: o dissililoxialdeído **17**. Por sua vez, a síntese desse aldeído poderia ser alcançada em 5 etapas a partir de um aduto de MBH. Importante salientar que o sucesso desse trabalho seria o primeiro relato de uma síntese total de estiril-lactonas via reação de MBH.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Análise retrossintética

A preparação das duas estiril-lactonas de interesse, a ($\pm$)-Leiocarpina A **24** e o ($\pm$)- Goniodiol **25**, poderia ser feita a partir de um intermediário comum, o 1,2-*anti* dissililoxialdeído **17**. Assim, propusemos também como preparar esse aldeído **17** a partir de um aduto de MBH, no caso o aduto **1a** (Esquema 30).



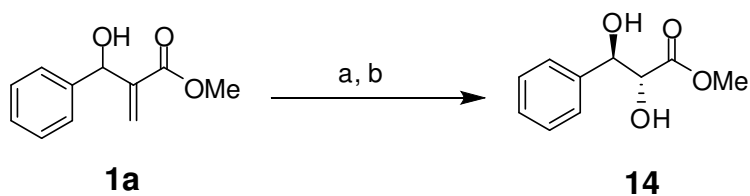
Esquema 30. Análise retrossintética para preparação da ($\pm$)-Leiocarpina A e ($\pm$)-Goniodiol via aduto de MBH.

Inicialmente, propusemos que a ($\pm$)-Leiocarpina A **24** poderia ser sintetizada a partir do composto **22**, através de metátese de fechamento de anel, desproteção e ciclização intramolecular via adição de Michael da hidroxila benzílica no sistema α,β -insaturado formado após a metátese. O composto **22** viria do aldeído **17** através de uma alilação na face *Si* desse aldeído, seguida de esterificação, formando o éster α,β -insaturado. Analogamente, o ($\pm$)- Gonioliol **25** poderia ser sintetizado a partir de **23** via metátese de fechamento de anel e desproteção, e o intermediário **23** viria do aldeído **17** através de uma alilação na face *Re* desse aldeído, seguida de esterificação.

Por fim, acreditamos que o dissililoxialdeído **17** poderia ser sintetizado através de clivagem oxidativa da ligação dupla do aduto de MBH **1a**, seguida de subsequente redução diastereosseletiva da cetona formada, proteção e redução do éster.

3.3.2 Ozonólise seguida de redução: preparação do diol 14 através do aduto de MBH 1a

Baseado na análise retrossintética proposta, iniciamos os trabalhos para a preparação do diol com estereoquímica relativa *anti* que seria usado na preparação do intermediário-chave **17**. Para isso, contamos com resultados já publicados por nosso grupo de pesquisa.³² Nesse trabalho, uma série de dióis com estereoquímica relativa *anti* derivados de adutos de MBH foram preparados através de ozonólise da ligação dupla desses adutos, seguida de redução com NaBH₄ em CH₂Cl₂. Nesse momento, é importante ressaltar que elevada diastereosseletividade *anti* no processo de redução ocorre se a hidroxila benzílica do aduto de MBH estiver livre. A diastereosseletividade diminui em adutos protegidos, sobretudo em adutos de MBH sililados, por exemplo, em que observou-se nenhuma diastereosseletividade. Assim, submetemos o aduto de MBH **1a** a uma ozonólise, seguida de redução com NaBH₄ (Esquema 31).



Reagentes e Condições. a) i. O_3 , MeOH, -72°C , 1 h. ii. $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, -72°C , 1h. b) NaBH_4 , CH_2Cl_2 , -72°C -t.a., 12 horas.

Esquema 31. Reações de preparação do diol *anti* **14**.

Após a reação de ozonólise, analisamos o espectro de RMN de ^1H do bruto reacional, e observamos não só a presença do ceto-éster desejado, mas também quantidade significativa de benzaldeído, o que sugere que nas condições de ozonólise ocorre competitivamente reação retro-MBH. Devido à instabilidade do α -cetoéster formado, decidiu-se fazer a redução com o bruto reacional. Após a redução, novamente analisamos o bruto reacional através do espectro de RMN de ^1H , e observamos a presença do diol **14** desejado em excelente diastereosseletividade, maior que 95 : 5, em favor do diastereoisômero *anti*. Nesse material bruto também havia a presença de álcool benzílico, produto de redução do benzaldeído. Tentativas de purificação do diol *anti* **14** em coluna cromatográfica de sílica gel levaram a quedas drásticas de rendimento, e o produto bruto foi usado na próxima etapa sem qualquer tipo de purificação. O mecanismo dessa ozonólise não será colocado em detalhes devido à similaridade com o mecanismo para a ozonólise dos compostos **4a-c** anteriormente apresentado (Esquemas 15, 16 e 17). Na reação de redução, a diastereosseletividade *anti* observada é resultado novamente da possibilidade de quelação do oxigênio da hidroxila α -carbonílica e do oxigênio carbonílico com o hidrogênio, fazendo uma ligação de hidrogênio, ou com sódio, formando um intermediário quelado de 5 membros. Esse intermediário dirige a seletividade segundo o modelo de indução 1,2 de Cram-quelado, ou Anti-Felkin, analogamente ao modelo apresentado para as reações de aminação redutiva de **5a-c**. Além do mais, existe a possibilidade de ocorrer uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os mesmos oxigênios, o que dirigiria novamente a seletividade favoravelmente à formação do produto com estereoquímica relativa *anti* (Figura 89).

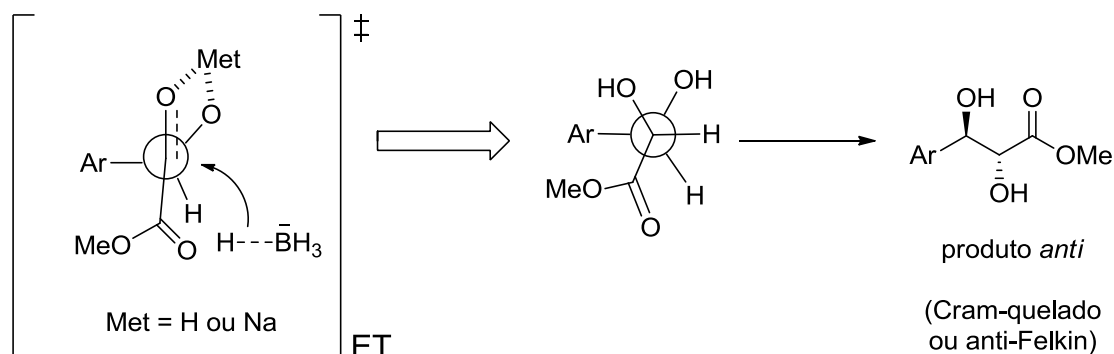


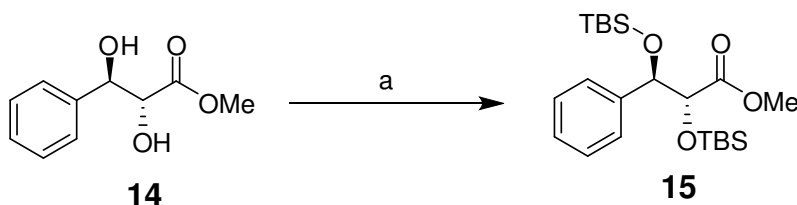
Figura 89. Modelo de indução 1,2 de Cram-quelado (Anti-Felkin) para racionalização de estereoquímica relativa de redução em α -hidroxicetonas.

A confirmação da formação do diol *anti* **14** foi realizada analisando-se os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , e também o espectro na região do IV desse diol. No espectro na região do IV (Figura 97) pode-se ver claramente um deslocamento da banda de estiramento $\text{C}=\text{O}$ da carbonila do éster. Anteriormente, no aduto de MBH **1a**, observou-se uma banda típica de estiramento $\text{C}=\text{O}$ de carbonilas de ésteres α,β -insaturados em 1721 cm^{-1} , e no composto **14** se apresentou em 1737 cm^{-1} , valor típico de estiramento $\text{C}=\text{O}$ de carbonilas de ésteres alquílicos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **14** (Figura 95), viu-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios metilênicos da dupla ligação do aduto de MBH **1a**, que apareciam como singletos em 6,31 e 5,86 ppm, e aparecimento de um duplo dubleto em 4,48 ppm, referente ao hidrogênio α -carbonílico. Também observou-se o aparecimento de dubleto em 3,32, referente ao hidrogênio da hidroxila α -carbonílica. Já no espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (Figura 96), observou-se o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos da dupla ligação do aduto de MBH **1a** em 142,1 e 141,4 ppm, e aparecimento de um sinal referente ao carbono carbinólico e α -carbonílico em 75 ppm.

3.3.3 Proteção do diol **14** nos respectivos éteres de silício: preparação do composto dissililado **15**

Seguiu-se então para a reação de sililação das hidroxilas utilizando para essa reação a mesma metodologia usada na proteção dos adutos de MBH **1a-c**. Assim, o composto **14** foi submetido a reação com TBSCl, na presença de imidazol, em DMF como solvente. O composto **15** foi isolado em 47% de rendimento global para as 3 primeiras etapas da síntese (ozonólise, redução e sililação) (Esquema 32).



Reagentes e Condições. a) TBSCl, imidazol, DMF, 12 horas, t.a, 47 % (3 etapas).

Esquema 32. Reação de sililação do composto **14**.

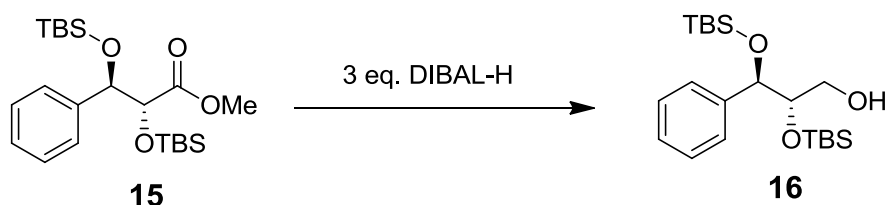
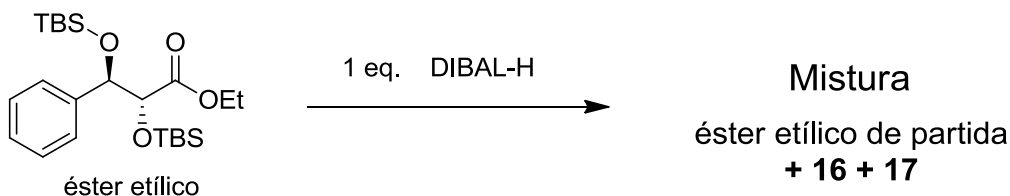
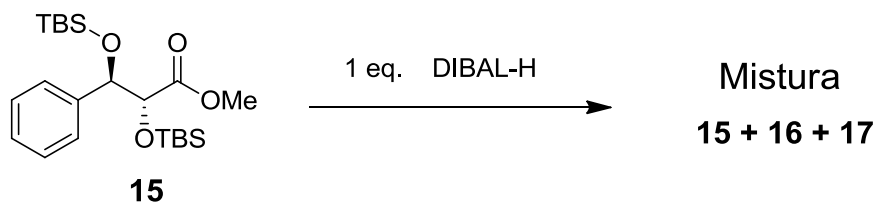
Novamente, não serão feitas considerações acerca desse mecanismo, visto que o mesmo é igual àquele anteriormente mostrado para proteção das hidroxilas dos compostos **1a-c** (Esquema 8). A formação do produto foi confirmada pelos espectros na região do IV, de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **15**. Primeiramente, no espectro na região do IV (Figura 100), observou-se o desaparecimento da banda de estiramento O-H das hidroxilas livres do composto **14**, que aparecia na região de 3410 cm^{-1} , e também um deslocamento da banda de estiramento C=O da carbonila do éster, que apareceu em 1737 cm^{-1} no composto **14**, e em 1752 cm^{-1} no composto **15**.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do diol livre **14** (Figura 95), em comparação com o do diol dissililado **15** (Figura 98), pode-se perceber que os duplos dubletos em 4,99 e 4,48 ppm que apareciam no espectro de **14** se apresentaram como dubletos em 4,72 e 4,07 ppm no composto **15**. Além disso, percebe-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios hidroxílicos em **15**, que estavam em 3,65 e 3,42 ppm, e conseqüentemente o aparecimento dos sinais dos hidrogênios

dos grupos protetores. Os dois singletos em 0,82 e 0,69 ppm correspondem aos dois grupamentos *terc*-butila, e os singletos em -0,03, -0,24, -0,25 e -0,38 correspondem às quatro metilas presentes nos dois grupos protetores. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 99), é possível concluir que o composto dissililado **15** foi formado novamente observando-se o aparecimento dos sinais dos grupos protetores. Em 25,5 e 25,4 ppm apareceram os sinais referentes às metilas dos dois grupamentos *terc*-butila, em 18,0 e 17,9 ppm os sinais correspondentes aos carbonos ligados ao silício, e os sinais em -4,6, -5,4, -5,8 e -5,9 correspondentes às quatro metilas desse grupo protetor.

3.3.4 Redução do dissililoxiéster **15**: Preparação do triol dissililado **16**

Com o intuito de se preparar o dissililoxialdeído **17**, poderíamos pensar na possibilidade de redução parcial do éster metílico **15**, e também do seu análogo etílico, que nos daria a economia de uma etapa no processo. Partimos então para a reação de redução usando 1 equivalente de DIBAL-H, sob temperatura extremamente controlada a -72°C , em CH_2Cl_2 como solvente, no entanto não foi possível parar a redução no aldeído, já que observou-se em placas de CCD uma mistura de produtos que atribuímos ser do álcool **16**, do aldeído **17**, e aparentemente de grande quantidade da material de partida **15** (Esquema 30), tanto para o éster metílico quanto para o éster etílico como material de partida. Sendo assim, decidiu-se fazer a redução total seguida de oxidação para o aldeído. Assim, usou-se 3 equivalentes de DIBAL-H, novamente a -72°C , e pode-se ver claramente a formação do produto desejado, sem observação de qualquer traço do material de partida ou do aldeído intermediário da reação. Após o isolamento, obteve-se o produto em 79% de rendimento, e nenhum tipo de purificação foi necessária (Esquema 33). O mecanismo mais aceito para essa reação é o mesmo mostrado para a redução dos ésteres de **2a-c** (Esquema 11).



Reagentes e Condições. a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -72°C, 1 h, 79 %.

Esquema 33. Reação de preparação do composto **16**.

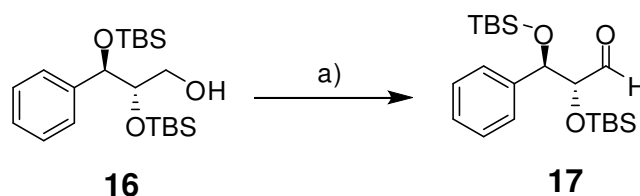
O composto **16** foi analisado por espectroscopia na região do IV, e RMN de ¹H e ¹³C. No espectro na região do IV (Figura 103), foi possível observar o desaparecimento da banda de estiramento C=O de carbonila de éster, que aparecia em 1752 cm⁻¹ no espectro do composto **15** e não aparece no composto **16**. Adicionalmente, observou-se, no composto **16**, o aparecimento de uma banda típica de estiramento O-H de hidroxila na região de 3476 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H do composto **16** (Figura 101), observou-se o desaparecimento do singlete referente aos três hidrogênios da metila do éster **15** e também o aparecimento de um multiplete entre 3,73-3,62 ppm referente aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos do composto **16**, além do aparecimento de um singlete largo em 2,75 ppm, provavelmente correspondente ao hidrogênio hidroxílico que aparece após a redução. Analisando o espectro de RMN de ¹³C de **16** (Figura 102), observa-se o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico, em 172,7 ppm, presente no composto de partida **15**, e também o desaparecimento do sinal em 51,6 ppm, referente ao sinal da metoxila do éster. No mesmo espectro,

observou-se o aparecimento de um sinal em 64,1 ppm, que corresponde ao carbono ligado à hidroxila primária formada após a reação.

3.3.5 Oxidação da hidroxila primária do triol **16**: preparação do intermediário-chave, o aldeído **17**

Devido à impossibilidade de preparação do dissililoxialdeído **17** diretamente via redução do éster **15**, decidimos fazer a oxidação do álcool primário **16**. Com esse objetivo, realizamos uma reação de oxidação com um reagente de iodo hipervalente, o ácido *orto*-iodoxibenzóico, mais conhecido como IBX. A reação foi feita em DMSO como solvente, com 2 equivalentes de IBX, e após 1 hora, isolou-se o produto em 88% de rendimento. Não foi necessária qualquer tipo de purificação adicional, visto que o produto após a extração tinha excelente pureza, atestada pelo RMN de ^1H (Esquema 34).



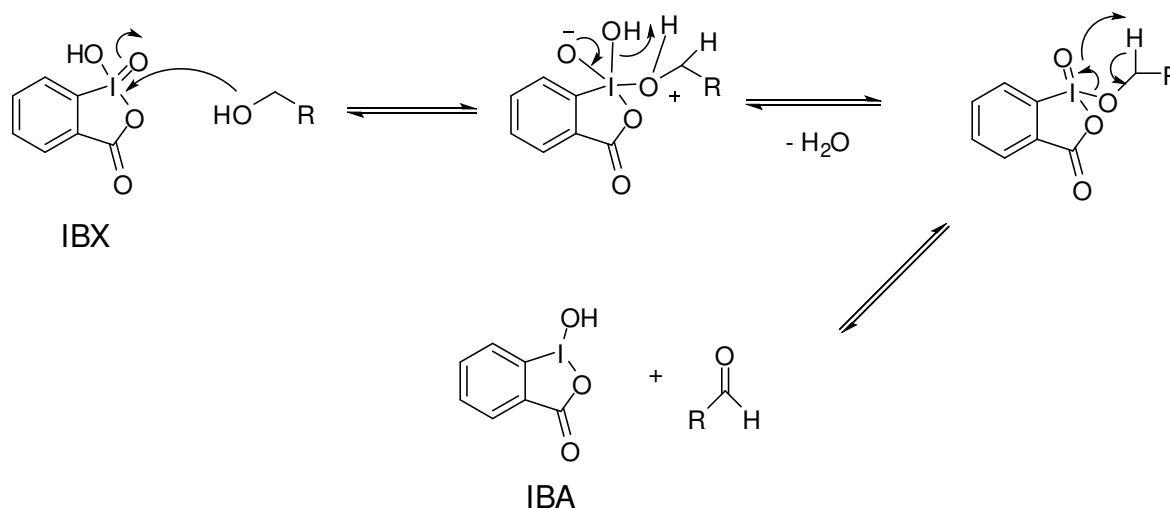
Reagentes e Condições. a) IBX, DMSO, t.a., 1h, 88%.

Esquema 34. Reação de preparação do composto **17**.

O mecanismo da reação de oxidação com IBX ainda é bastante discutido na literatura,⁶⁵ o que se sabe é que na primeira etapa ocorre uma troca entre ligantes em torno do átomo de iodo do IBX, ou seja, ocorre a saída de uma molécula de água e entrada do álcool. Em seguida, ocorre a abstração do próton carbinólico do álcool,

⁶⁵ a) Nicolaou, K. C., Baran, P. S., Zhong, Y.L., Barluenga, S., Hunt, K. W., Kranich, R., Vega, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233. b) Nicolaou, K. C., Casey, J. N. M., Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192. c) Corey, E. J., Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945. d) Crone, B., Kirsch, S. F. *Chem. Comm.* **2006**, *7*, 764.

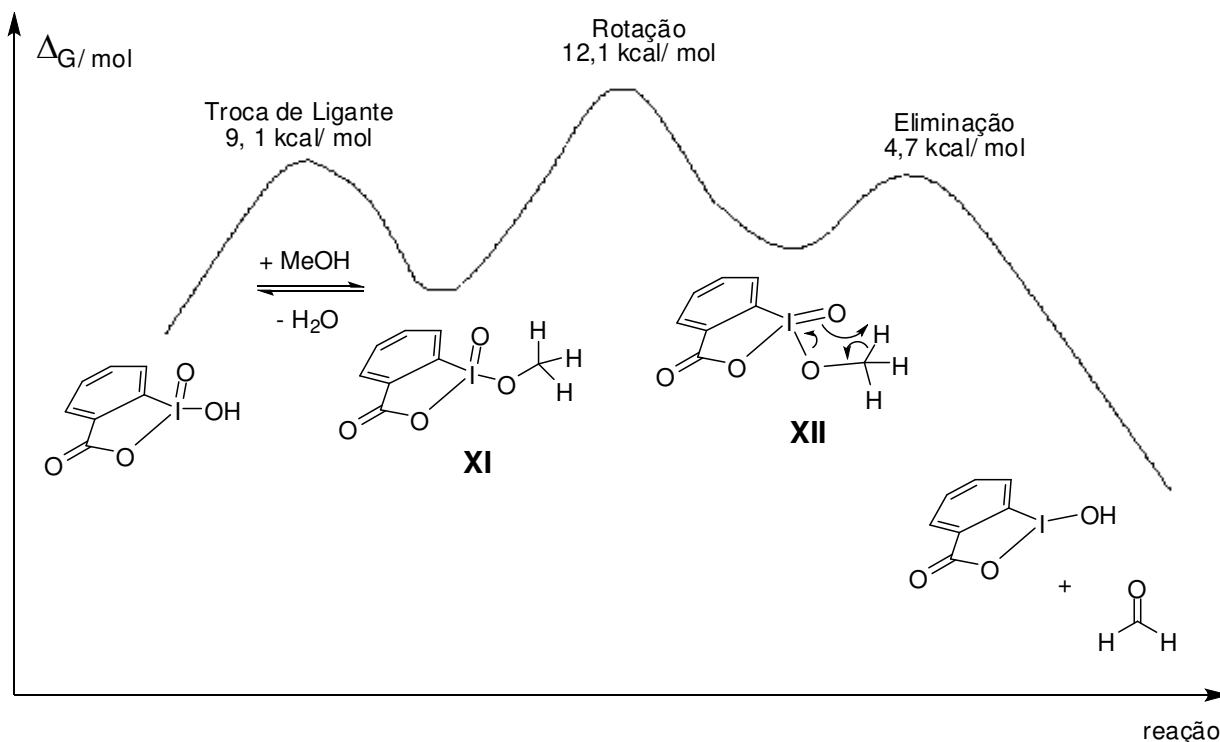
formando a carbonila, e eliminando ácido *orto*-iodosobenzóico, chamado IBA, juntamente com o composto carbonílico desejado (Esquema 35).



Esquema 35. Mecanismo da oxidação de alcoóis com IBX.

No entanto, hoje sabe-se que a primeira etapa, de troca de ligante, e a última etapa, de eliminação, não são as etapas determinantes de velocidade da reação. *Goddard III e colaboradores*⁶⁶ propuseram, através de cálculos teóricos e experimentos de cinética, que a etapa lenta de velocidade seria uma rotação das ligações em torno do átomo de iodo no intermediário **XI**, levando ao intermediário **XII**. Esse intermediário estaria, nesta conformação, pronto para a eliminação e consequente formação do IBA, que tem uma geometria trigonal plana distorcida em torno do átomo de iodo. À etapa determinante de velocidade foi atribuída uma barreira de energia de 12,1 kcal/mol, contra 9,1 kcal/mol na etapa de troca de ligante e 4,7 kcal/mol da eliminação (Esquema 36). Nessa proposta, os autores propuseram que substituintes volumosos no álcool de partida favoreceriam essa rotação e consequentemente aumentariam a velocidade da reação.

⁶⁶ Goddard III, W. A., Su, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.



Esquema 36. Proposta para a etapa lenta de velocidade na oxidação com IBX.

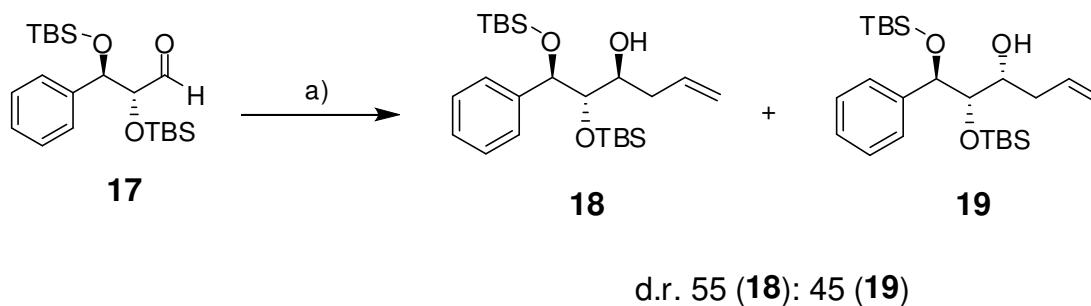
A confirmação da formação do dissililoxialdeído **17** foi feita através dos espectros na região de IV, e RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro na região do IV do composto **17** (Figura 106) é possível observar uma banda de estiramento $\text{C}=\text{O}$ típica de carbonila de aldeídos alifáticos, em 1731 cm^{-1} , que não existia no composto **16**.

Analisando-se o espectro de RMN de ^1H (Figura 104) ficou muito clara a formação do aldeído desejado. Primeiramente, desapareceram os sinais dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos do composto **16**, que apareciam em 3,73-3,62 ppm, e no espectro do composto **17** apareceu um dubleto em 9,66 ppm, que corresponde ao hidrogênio do aldeído. Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 105), foi possível ver o aparecimento de um sinal em 201,6 ppm no espectro do aldeído **17**, que é referente ao carbono carbonílico desse aldeído, e também o desaparecimento do sinal em 64,1 ppm do álcool **16**, que correspondia ao carbono ligado a hidroxila primária que não existe mais no composto **17**.

3.3.6 Alilação do aldeído 17: preparação dos alcoóis homoalílicos 18-19

3.3.6.1 Resultados e mecanismo das reações de alilação

Devido à possível instabilidade do aldeído **17** frente à umidade e ao ar,⁶⁴ todas as reações de alilação foram feitas imediatamente após o isolamento desse aldeído. Nessa etapa do projeto, nosso objetivo era ter em mãos os dois alcoóis homoalílicos diastereoisoméricos **18** e **19**, se possível separados, a fim de avaliar as duas rotas sintéticas propostas para cada um deles. No caso, o álcool homoalílico **18** levaria a síntese da (±)- Leiocarpina A **24**, e o álcool **19** à síntese do (±)- Goniodiol **25**. Para isso, resolvemos primeiramente realizar uma reação de Grignard, com brometo de alilmagnésio (também conhecido como alilgrignard), em THF a 0°C. Instantaneamente, observou-se em placas de CCD o fim da reação e o aparecimento de duas manchas mais polares que supusemos ser dos dois diastereoisômeros desejados, conforme o esperado (Esquema 37).



Reagentes e Condições. a) BrMgCH₂CHCH₂, THF, 0°C, 5 min, 82%.

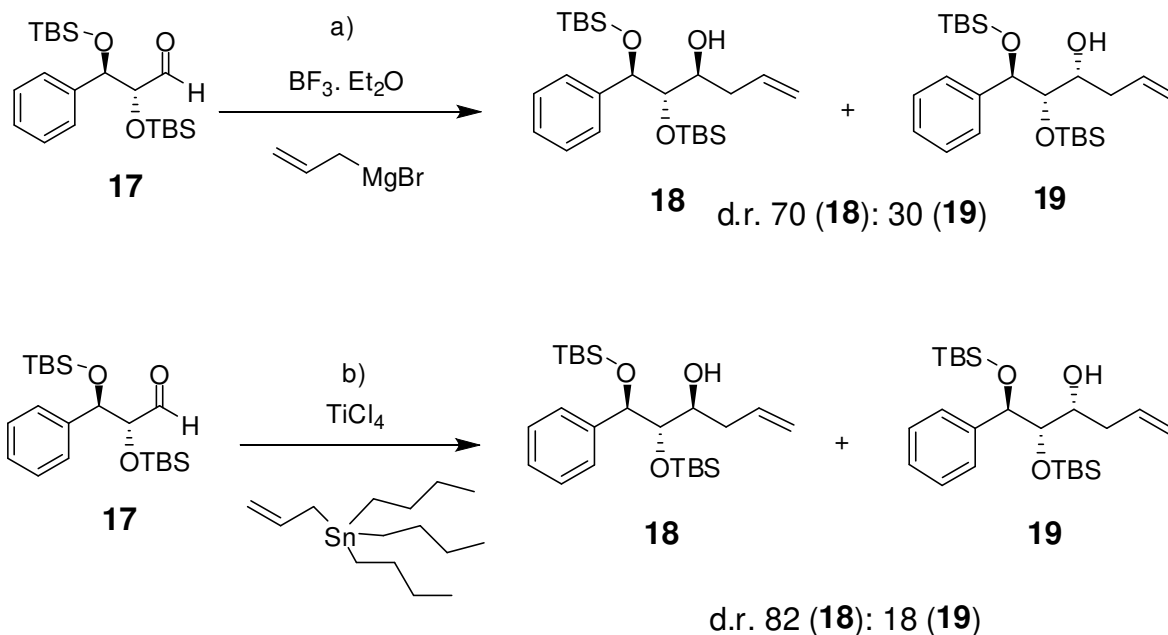
Esquema 37. Reação de preparação dos compostos **18-19**.

Observamos, pela análise de RMN de ¹H do bruto reacional que a reação havia ocorrido e a diastereosseletividade relativa do processo havia sido baixa, de 55: 45. Os sinais dos hidrogênios benzílicos foram analisados, visto que estes são bastante característicos e aparecem em regiões limpas do espectro. É necessário ressaltar que nesse momento ainda não sabíamos identificar qual sinal no espectro correspondia a qual diastereoisômero, devido a impossibilidade de comparação com

dados de literatura, já que as constantes de acoplamento dos hidrogênios benzílicos eram muito parecidas, de 7,0 Hz para o sinal em 4,56 ppm e 7,7 Hz para o sinal em 4,66 ppm. Sendo assim, a separação dos compostos **18-19** seria uma boa alternativa para descobrirmos a seletividade da reação, já que os diastereoisômeros levariam a compostos finais bastante diferentes e com espectros de RMN de ^1H já conhecidos na literatura, no caso **18** levaria à (±)- Leiocarpina A **24** e **19** ao (±)- Goniodiol **25**.

No entanto, essa separação só foi realizada em placa preparativa, após sucessivas eluições, sendo que inúmeras tentativas de separação dos compostos **18-19** não foram bem sucedidas em coluna cromatográfica de sílica gel, conforme as condições colocadas no procedimento experimental deste trabalho. Assim, decidiu-se levar a mistura de diastereoisômeros para as reações adiante, e tentar a separação em um momento posterior.

Além disso, realizamos algumas tentativas de alilação diastereosseletiva. Inicialmente, submetemos o aldeído **17** à reação de Grignard semelhante a já feita, sendo que a temperatura foi mudada para -22°C , e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ foi adicionado como ácido de Lewis. Essa reação terminou em 10 minutos e conduziu a um rendimento de 87%, com diastereosseletividade relativa de 70 : 30 em favor de um dos diastereoisômeros. Ainda na busca por um método mais seletivo, resolvemos testar o aldeído **17** frente a adição de um outro nucleófilo, no caso, frente a aliltributilestanana, que não só é um nucleófilo mais volumoso, como também mais mole. A reação clássica de adição de aliltributilestanana em aldeídos usa normalmente como ácido de Lewis o TiCl_4 . Assim, realizamos essa reação de alilação em CH_2Cl_2 , à -72°C e a diastereosseletividade relativa observada foi ainda maior, de 82 : 18, com um rendimento de 79%, após a purificação dos produtos (Esquema 38).



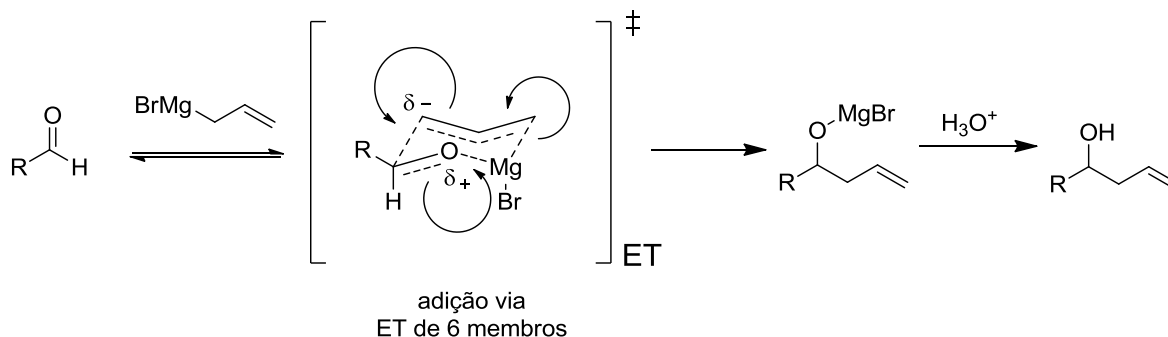
Reagentes e Condições. a) $\text{BrMgCH}_2\text{CHCH}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, -22°C , 10 min, 87%. b) aliltributilestanana, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -72°C , 79%, 1h.

Esquema 38. Reações diastereosseletivas de preparação dos compostos **18-19**.

Todas as alilações realizadas foram seletivas em favor do mesmo diastereoisômero. Essa reação de alilação diastereosseletiva nos possibilitou afirmar ao certo qual era o diastereoisômero majoritário. Concluímos que o diastereoisômero majoritário havia sido sempre o diastereoisômero 2,3-*anti* **18**, já que esse diastereoisômero, proveniente da reação em que usamos aliltributilestanana, foi levado a síntese do composto **22**, que subsequentemente foi levado a síntese da ($\pm$)-Leiocarpina A **24**, como poderá ser visto nas próximas seções.

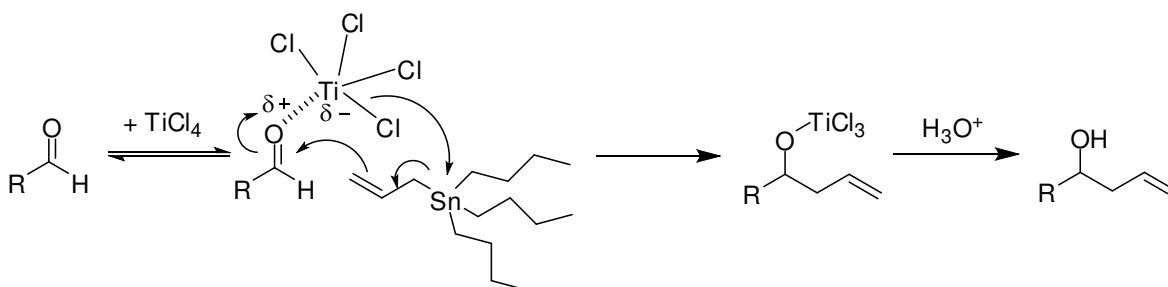
O mecanismo simplificado para a reação de Grignard prevê uma complexação do ácido de Lewis no oxigênio da carbonila (pode ser o Mg, na reação sem presença de ácido de Lewis, ou BF_3 na reação em que ele foi usado) e subsequente adição do nucleófilo de carbono. No entanto, para a adição de alilgrignard, a nova ligação C-C é formada com o carbono terminal do sistema alílico, e não com o carbono ligado ao metal, como ocorre com os haletos de alquila. Nesse caso, um estado de transição

de 6 membros suporta a proposta, já que o estado de transição de 4 membros seria desfavorável energeticamente (Esquema 39).⁶⁷



Esquema 39. Mecanismo da alilação do aldeído 17 com alilgrignard.

O mecanismo para a alilação em que se usou a aliltributilestanana é ligeiramente diferente, no entanto a complexação do ácido de Lewis também ocorre. Logo após, ocorre a liberação de um cloreto, que ataca nucleofilicamente o estanho ativando a quebra da ligação Sn-C, sendo que novamente o carbono que se liga ao carbono carbonílico é o carbono terminal do sistema alílico (Esquema 40).



Esquema 40. Mecanismo da alilação do aldeído 17 com aliltributilestanana.

A confirmação da formação do composto **18** foi feita usando-se novamente espectroscopia na região do IV, e RMN de ¹H e ¹³C. No espectro na região do IV (Figura 109) do álcool **18** houve o desaparecimento do estiramento C=O de carbonila que estava presente no aldeído **17** em 1731 cm⁻¹. Já no espectro de RMN de ¹H do composto **18** (Figura 107) foi possível perceber o desaparecimento do sinal em 9,66

⁶⁷ Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. "Organic Chemistry"- Oxford university Press 2001, 1st ed.

ppm, que correspondia ao hidrogênio ligado ao carbono carbonílico de **17**. No mesmo espectro, pode-se ver o aparecimento de sinais referentes aos hidrogênios olefínicos do composto **18**. Em 6,00-5,80 ppm apareceu um multiplete referente ao hidrogênio olefínico não terminal, já em 5,17 e 5,12 ppm apareceram os hidrogênios olefínicos terminais, sendo provavelmente o duplete em 5,17 ppm o hidrogênio *cis* ($^3J = 7,0$ Hz típico de acoplamento vicinal *cis*) em relação ao hidrogênio vicinal. Também é possível observar os sinais dos hidrogênios alílicos diastereotópicos em 2,53-2,41 e 2,33-2,17 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C do álcool homoalílico **18** (Figura 108) nos mostra o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico que aparecia em 201,6 ppm para o aldeído **17**. Adicionalmente, vê-se o aparecimento dos sinais em 135,9 e 117,6 ppm que correspondem aos carbonos olefínicos do composto **18**, sendo provavelmente o núcleo mais blindado o do carbono terminal. Também observa-se o aparecimento de um sinal em 72,0 ppm referente ao carbono homoalílico e um sinal referente ao carbono alílico em 36,3 ppm. Os espectros do composto **19** são muito similares e por isso não serão discutidos em detalhes.

3.3.6.2 Racionalização da seletividade das alilações no aldeído **17**

Para explicar a diastereosseletividade das reações de alilação recorreremos aos modelos de indução-1,2 de adição de nucleófilos em compostos carbonílicos, sem nos esquecermos dos modelos de indução-1,3, já que o dissililoxialdeído **17** tem substituintes nas posições α e β .⁴² Todos os modelos apresentados a seguir são modelos de indução para sistemas em que só se tem substituintes nas posições α ou β , no entanto, nos modelos de indução 1,2 considerou-se a presença de substituinte em β , e no modelos de indução 1,3 considerou-se também a presença do substituinte em α .

Primeiramente abordaremos os modelos de indução-1,3 e, a seguir, os de de indução-1,2, como segue:

1) indução-1,3 controlada por quelação, modelo de Reetz,

Nesse caso, a possibilidade de quelação de um ácido de Lewis (no caso BF_3 ou TiCl_4) com o oxigênio ligado ao grupo protetor TBS e com o oxigênio carbonílico, via um estado de transição de 6 membros conduziria ao produto 1,3-*anti* (modelo de Reetz). Nesse modelo, o nucleófilo faz uma adição em posição axial com relação ao estado de transição cadeira formado. Transportando esse modelo para o aldeído **17**, é possível perceber que esse modelo explicaria a formação do diastereoisômero **19**, e não de **18**, como obtivemos (Figura 90).

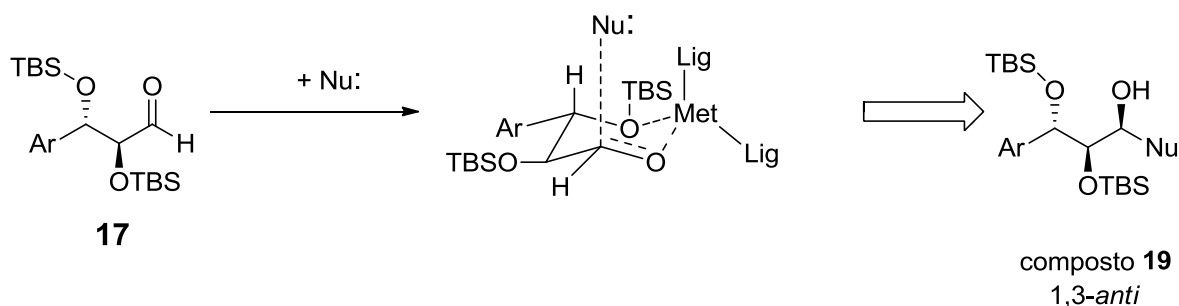


Figura 90. Modelo quelado de Reetz para indução 1,3.

Nesse caso, podemos observar que mesmo se ocorresse a quelação do ácido de lewis, o que parece ser difícil, já que a nucleofilicidade do oxigênio ligado ao protetor TBS é reduzida, o ataque do nucleófilo axial faria com que houvesse uma interação do tipo *gauche* com o grupamento $-\text{OTBS}$ que está na posição α à carbonila. Assim, o ataque da aliltributilestanana, que é bastante volumosa, seria energeticamente falando desfavorável, e o produto 1,3-*anti* é minoritário na reação.

2) indução-1,3 não controlado por quelação, modelo de Cram-Reetz

Nesse caso, um dos bons modelos a ser considerado é o modelo de Cram-Reetz. Primeiramente, nesse modelo acíclico, o maior grupo em posição β é colocado em posição *anti* à carbonila, minimizando efeitos estéreos, ou se esse substituinte tem um átomo eletronegativo, minimizando o dipolo formado num

possível estado de transição. No nosso caso, o grupo –OTBS na posição β obedece as duas características. O ataque nucleofílico ocorre pela face menos impedida da carbonila, ou seja, na face em que está apontada o menor substituinte em β . Novamente, esse modelo explicaria a formação do diastereoisômero 1,3-*anti* **19**, que é o minoritário formado na reação (Figura 91). Nesse modelo, pode-se ver que o grupamento –OTBS em posição α fica na face oposta em que é feita o ataque, em outras palavras, o ataque poderia ocorrer na face menos impedida sem maiores problemas, levando ao produto minoritário da reação.

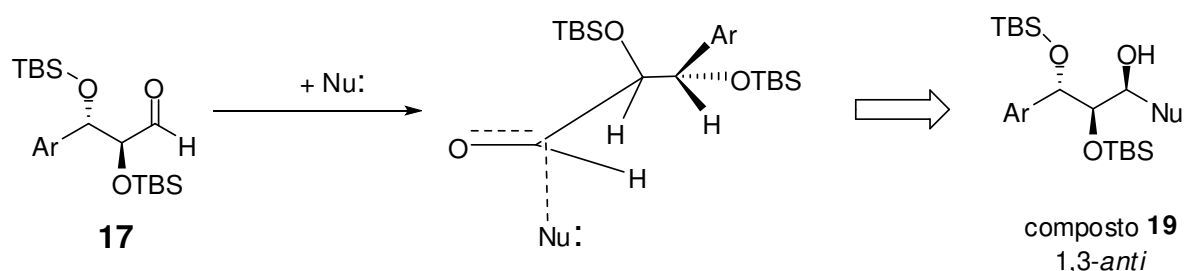


Figura 91. Modelo não quelado de Cram-Reetz de indução-1,3.

3) indução-1,2 controlado por quelação, modelo de Cram-quelado;

Nesse modelo, prevê-se uma quelação entre o metal e os oxigênios carbonílicos e do substituinte em posição α , conforme mostrado também para a redução e a aminação redutiva feitas anteriormente. O ataque do nucleófilo é feito pela face que está menos impedida. Dessa forma, esse modelo explicaria novamente a formação do diastereoisômero minoritário **19** (Figura 92).

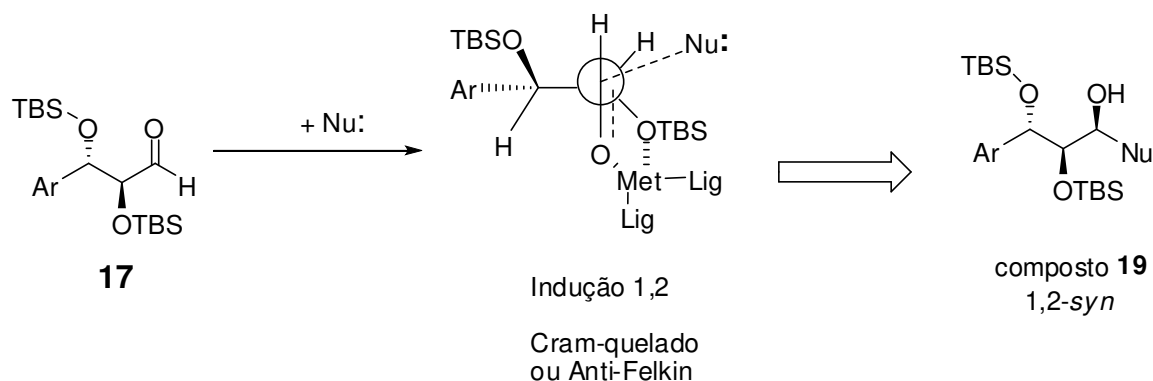


Figura 92. Modelo de Cram-quelado de indução-1,2.

No nosso caso, a estereoquímica do substituinte em posição β tem menor importância, já que todos os substituintes se colocam afastados do carbono carbonílico e da face em que está ocorrendo o ataque.

4) modelo de indução-1,2 controlado por fatores estéreo-eletrônicos, modelo de Felkin-Ahn;

O modelo de Felkin-Ahn de indução-1,2 prevê que o substituinte mais retirador de elétrons em posição α , ou seja, o que tem menor energia do orbital σ^*_{C-Lig} , se posiciona de maneira ortogonal a carbonila. Desta forma, esse mesmo orbital σ^* não preenchido em elétrons fica paralelo aos orbitais π e π^* da carbonila, e acabam por retirar densidade eletrônica dos orbitais da carbonila, facilitando o ataque de um nucleófilo no carbono carbonílico. Esse modelo coloca o grupamento –OTBS ortogonal a carbonila e o nucleófilo ataca o aldeído próximo ao menor substituinte, no caso o hidrogênio, conduzindo ao diastereoisômero 1,2-*anti* **18**, que corresponde ao majoritário na reação de alilação (Figura 93).

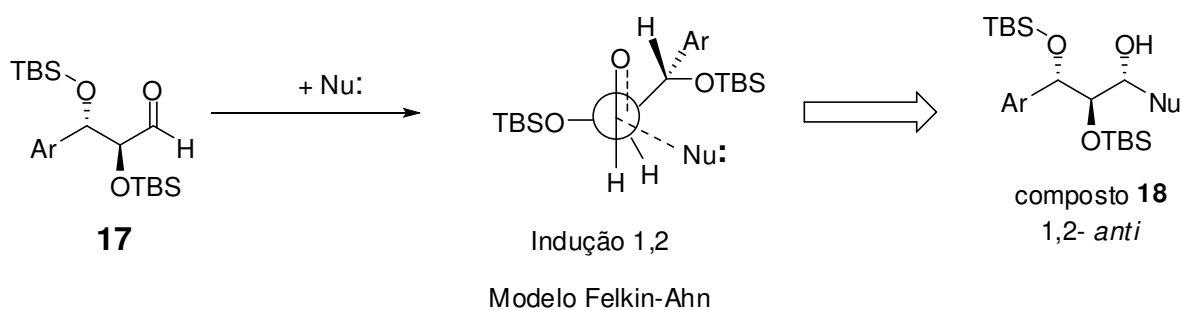
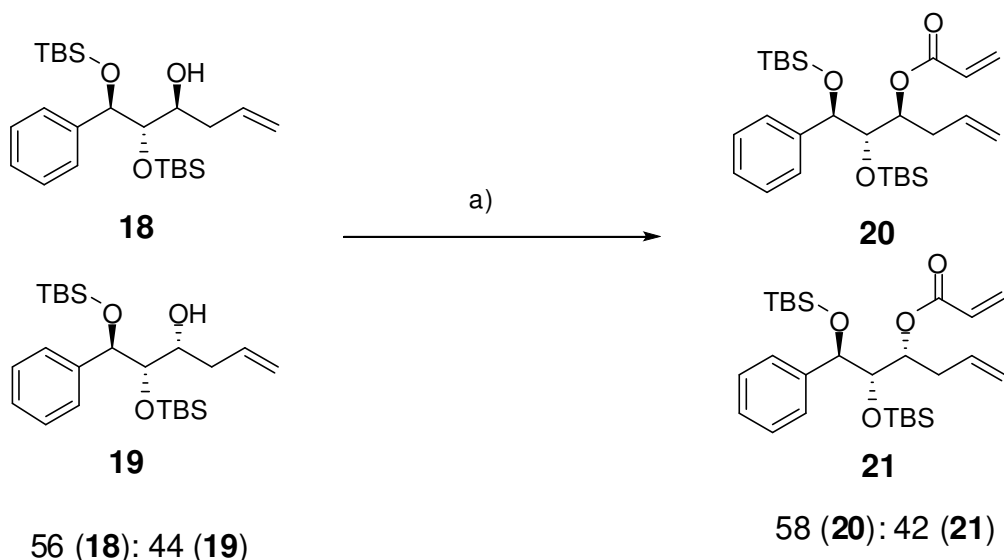


Figura 93. Modelo de Felkin-Ahn de indução-1,2.

Considerando todos os modelos propostos, aparentemente uma quelação não ocorre, já que os dois modelos quelados levariam, predominantemente, ao produto minoritário na reação de alilação, o diastereoisômero **19**. Já os dois modelos não quelados, que no caso são os modelos de indução 1,3 de Cram-Reetz e 1,2 de Felkin-Ahn levam a compostos distintos. No caso o modelo de Cram-Reetz levaria predominantemente a síntese do diastereoisômero minoritário **19**, enquanto o modelo de Felkin-Ahn explicaria a síntese do diastereoisômero majoritário **18**. Sendo assim, nas nossas reações parece que o substituinte em β parece ter maior importância e, aparentemente, dirige a seletividade da reação. Não podemos, contudo, esquecer que a seletividade da reação de alilação foi baixa, de apenas 55 : 45, quando se usou o brometo de alilmagnésio à 0°C. Quando se diminui a temperatura para -22°C, a seletividade aumentou um pouco, e foi para 70 : 30. Num terceiro experimento, a temperatura foi abaixada à -72°C, e o nucleófilo utilizado foi um mais mole e volumoso, a alitributilestanana. Com esses dados, acreditamos que a temperatura está influenciando na seletividade, e o uso de um nucleófilo mais volumoso também parece aumentar a seletividade.

3.3.7 Esterificação dos compostos 18-19: preparação dos ésteres 20-21

Inicialmente, trabalhamos com a mistura de diastereoisômeros dos alcoóis homoalílicos **18-19**, numa proporção 56: 44 em favor do majoritário. Na esterificação, foi usado cloreto de acrilóila, em CH₂Cl₂, na presença de NEt₃, à 0°C (Esquema 41).



Reagentes e Condições. a) cloreto de acrilóila, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 83%.

Esquema 41. Reações de preparação dos compostos **20-21**.

Nessa reação, foi usada uma mistura de 56 : 44 em favor do diastereoisômero majoritário como material de partida, ao final da reação isolou-se os ésteres diastereoisoméricos numa proporção 58 : 42, analisado pelo espectro de RMN de ^1H , em rendimento de 83%, considerando a soma das massas de **20** e **21**. Novamente, não foi possível separar os diastereoisômeros, já que em todas as misturas de solventes testadas não observou-se qualquer separação através de placas de CCD. Os solventes testados foram hexano, acetato de etila, diclorometano, clorofórmio e éter etílico. Sendo assim, essa mistura foi levada para a próxima etapa, no caso para a reação de preparação das lactonas α,β -insaturadas **22-23**. O mecanismo da reação de esterificação com cloreto de acrilóila é análogo ao mecanismo de acetilação dos alcoóis **3a-c** (Esquema 13), por isso não será abordado nessa seção.

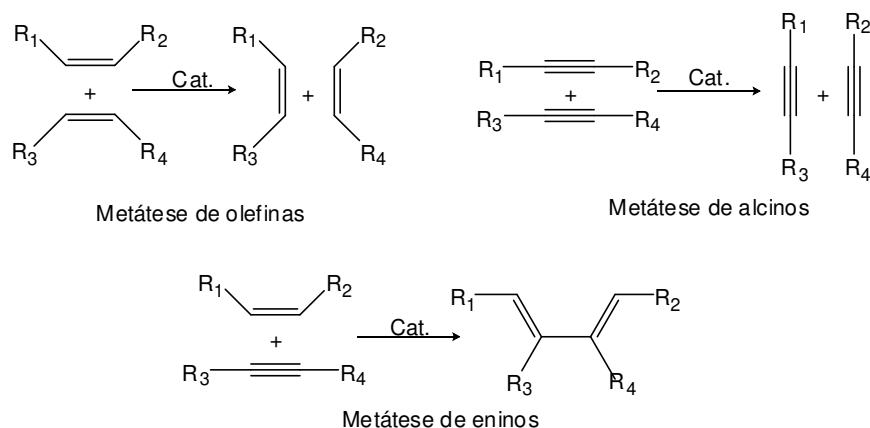
A caracterização dos compostos **20-21** foi feita através dos espectros na região do IV, de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro na região do IV da mistura dos compostos **20-21** (Figura 118), pode-se ver o aparecimento de uma banda de estiramento $\text{C}=\text{O}$ de carbonila típica de ésteres α,β -insaturados em 1728 cm^{-1} , e o

desaparecimento da banda de estiramento O-H de hidroxilas que aparecia na região entre 3550-3450 cm^{-1} no espectro de **18** e **19**. Já no espectro de RMN de ^1H da mistura de **20** e **21** (Figura 116), é possível atestar que a reação ocorreu, principalmente devido aos sinais que aparecem entre 6,48-6,02 ppm integando para 2 hidrogênios, que correspondem aos hidrogênios olefínicos terminais do sistema α,β -insaturado. Outra mudança importante foi o deslocamento químico dos hidrogênios homoalílicos, que passaram de 3,96-3,82 ppm em **18**, e 3,91-3,80 ppm em **19**, para a região entre 5,20-4,96 ppm nos compostos **20-21**, devido à clara desblindagem decorrente do efeito retirador do sistema carbonílico. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 117), pode-se ver o aparecimento dos sinais referentes ao carbonos carbonílicos dos compostos **20-21**, em 165,8 e 165,6 ppm, e também os sinais dos carbonos da dupla ligação α,β -insaturada, na região entre 135-130 ppm.

3.3.8 Metátese de olefinas: preparação das lactonas α,β -insaturadas 22-23 via metátese de fechamento de anel

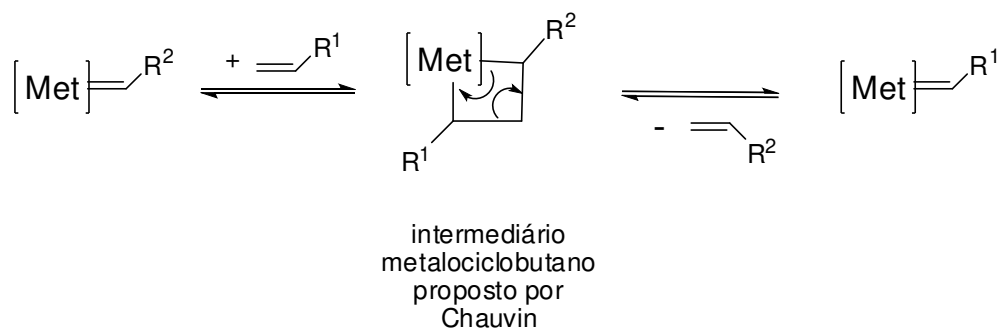
Em 2005, Robert Grubbs, Richard Schrock, e Yves Chauvin dividiram o prêmio nobel em química devido às contribuições dadas à reação de metátese e suas aplicações em síntese orgânica. A primeira reação descoberta foi a metátese de olefinas, e foi inicialmente chamada de “desproporcionamento de olefinas”. A reação de metátese pode ser definida como uma troca de substituintes entre as espécies participantes, ou seja, na metátese entre duas diferentes olefinas, por exemplo, formam-se duas novas olefinas, com substituintes diferentes daqueles que as olefinas possuíam anteriormente à reação.⁶⁸ As outras reações de metátese mais comuns são a metátese de alquinos e eninos (Esquema 42).

⁶⁸ Frederico, D., Brocksom, U., Brocksom, T. J., *Quim. Nova* **2005**, 28, 692.



Esquema 42. Principais aplicações da reação de metátese.

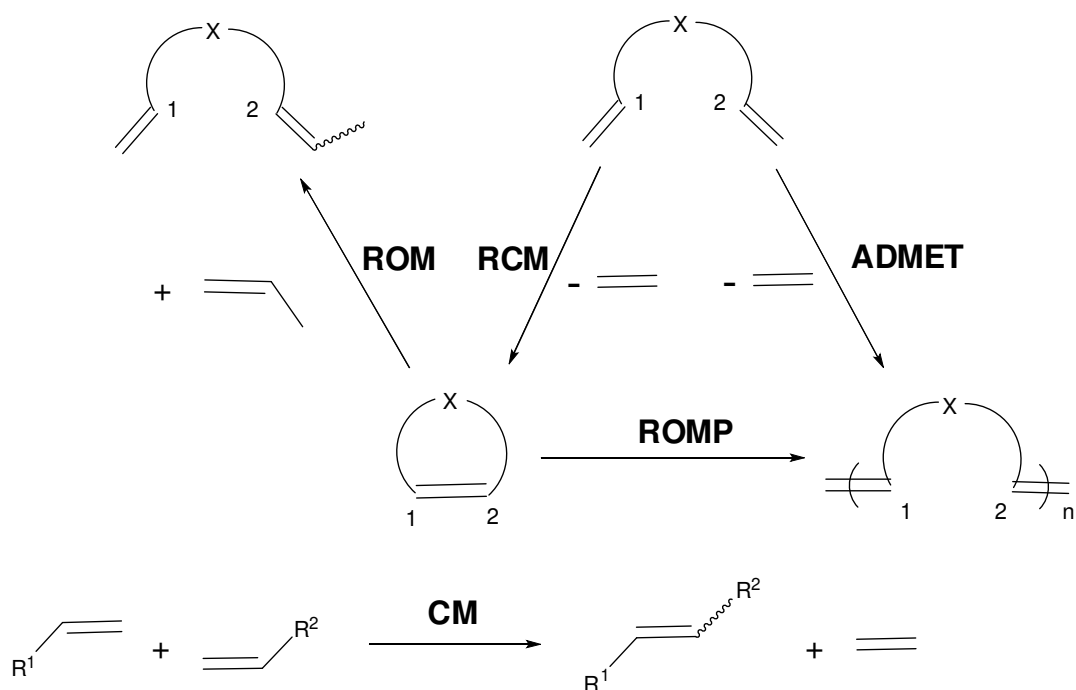
As reações de metátese são reações catalisadas por um complexo organometálico, no caso complexos que possuem ligações metal-alquilideno, ou metal-carbeno. O mecanismo aceito para a reação de metátese foi proposto por Yves Chauvin⁶⁹ mostrando que a olefina se aproxima do metal-alquilideno e forma um intermediário ciclobutano com a participação do metal no ciclo (metalociclobutano), via uma reação de cicloadição [2+2]. Esse intermediário sofre então um rearranjo, que pode ser considerado uma cicloreversão [2+2], que libera uma nova olefina, formando um novo complexo metal-alquilideno. Esse mecanismo ficou durante muito tempo em aberto e hoje todos os exemplos de metátese encontrados na literatura podem ser explicados a partir dele (Esquema 43).



Esquema 43. Intermediário metalociclobutano proposto por Chauvin para a metátese de olefinas.

⁶⁹ a) Hérisson, J.L., Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161. b) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3741.

As reações de metátese mais utilizadas podem ser divididas em 5 tipos. A mais comum, intermolecular, chamada metátese cruzada (**CM**- *Cross Metathesis*); a versão intramolecular conhecida como metátese de fechamento de anéis (**RCM**- *Ring Closing Metathesis*); a reação inversa à essa, chamada metátese de abertura de anéis (**ROM**- *Ring Opening Metathesis*) e também as reações de metátese relacionadas à polimerização de olefinas, como a metátese de polimerização por abertura de anéis (**ROMP**- *Ring Opening Metathesis Polymerization*) e a metátese de polimerização de dienos acíclicos (**ADMET**- *Acyclic Dienes Metathesis*) (Esquema 44).⁷⁰



Esquema 44. Tipos de metátese mais comuns utilizadas.⁷¹

Em síntese orgânica, os tipos de metátese mais empregados são a metátese de fechamento de anel (**RCM**) e a metátese cruzada (**CM**). Essas reações ganharam inúmeras aplicações após o desenvolvimento dos catalisadores de molibdênio de

⁷⁰ Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**.

⁷¹ Ferreira, V. F., Silva, F.C. *Quim. Nova*, **2005**, 22, 3.

Schrock e, principalmente, os de rutênio de Grubbs.⁷² Os catalisadores de Schrock são muito reativos frente a uma gama de substratos, no entanto essa reatividade também confere uma baixa estabilidade frente à umidade, ao oxigênio molecular e frente à alguns grupos funcionais polares, como por exemplo alcoóis. Já os catalisadores de Grubbs foram desenvolvidos com o objetivo de solucionar esse problema, e devido a esse fato são muito mais fáceis de serem manuseados, sendo que em muitas reações não é necessário uso de atmosfera inerte. Assim, sem dúvida alguma, o desenvolvimento dos catalisadores de Grubbs trouxe uma maior aplicabilidade às reações de metátese (Figura 94).

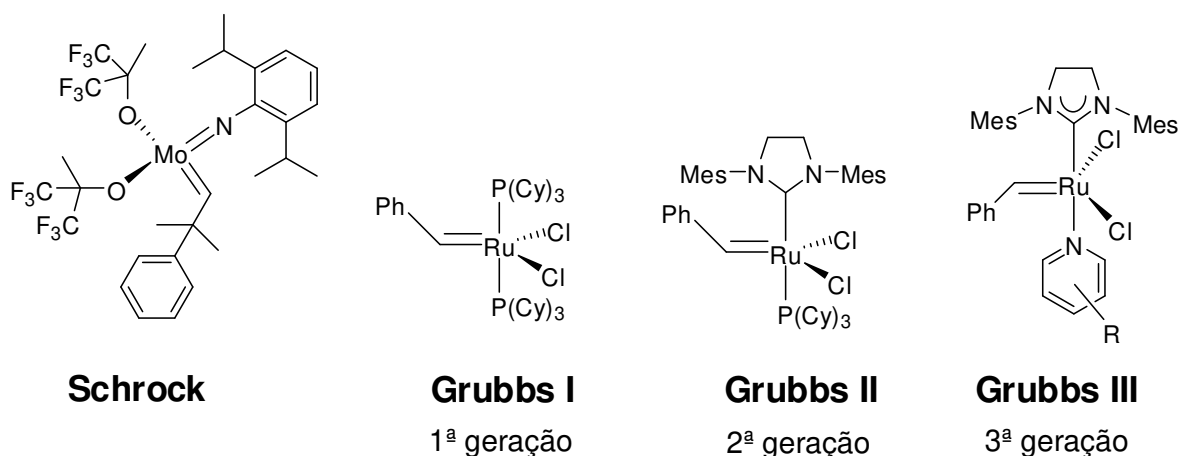
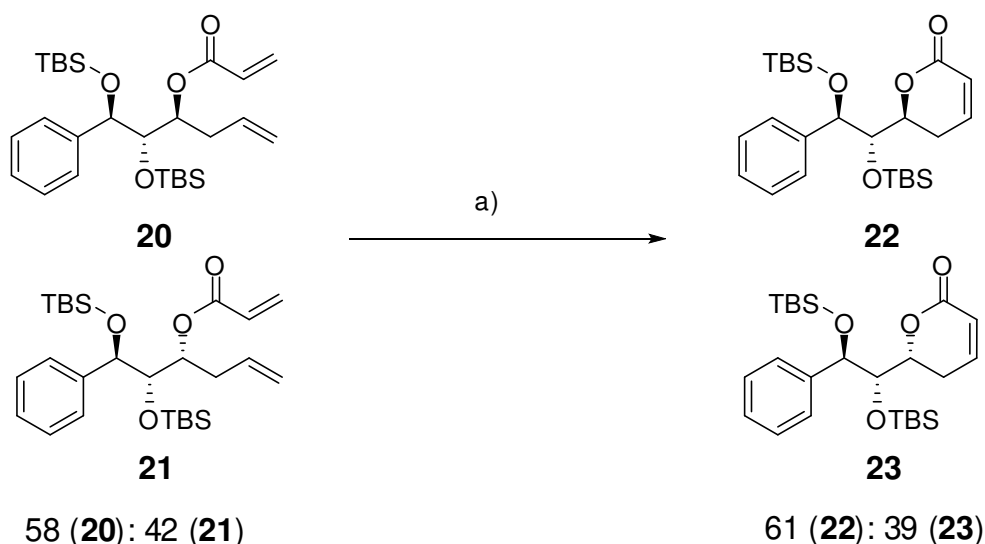


Figura 94. Estrutura dos catalisadores de Schrock e Grubbs usados em metátese.

No nosso caso, o catalisador utilizado para realizar a metátese de fechamento de anel nos ésteres **20-21** foi o catalisador de Grubbs I. A reação foi feita em CH₂Cl₂ sob refluxo e após 18 horas foram isoladas as lactonas diastereoisoméricas **22-23**, em 64% de rendimento para a soma dos dois diastereoisômeros, que apareceram na mistura em uma proporção 61 : 39 em favor do majoritário. Nessa reação, foi possível separar os dois diastereoisômeros em coluna cromatográfica de sílica gel. A eluição foi feita isocraticamente, usando hexano : acetato de etila 10 : 90 (V: V) (Esquema 45).

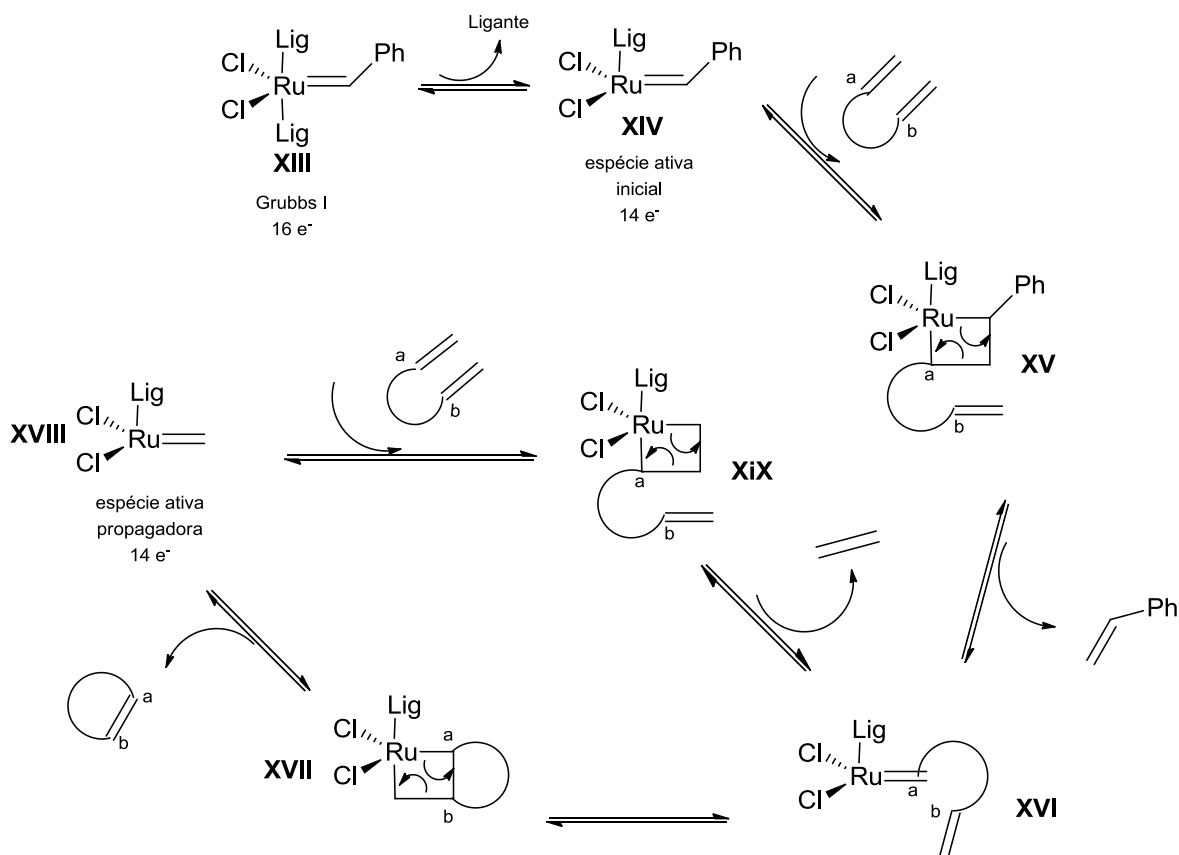
⁷² a) Schrock, R. R. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 1., b) Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. c) Trnka, T.M., Morgan, J.P., Sanford, M.S., Wilhelm, T.E, Scholl, M., Choi, T. L., Ding, S., Day, M. W., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc* **2003**, 125, 2546.



Reagentes e Condições. a) Grubbs I, CH₂Cl₂, refluxo, 18 h, 64%.

Esquema 45. Reações de preparação dos compostos **22-23**.

Para entender o mecanismo dessa reação, é necessário saber que a espécie ativa do catalisador é uma espécie em que o metal apresenta 14 elétrons. Sendo assim, o catalisador organometálico **XIII**, que inicialmente tem 16 elétrons, perde uma molécula de fosfina (ligante) e se transforma na espécie ativa **XIV**. Nesse momento, a olefina se coordena à ligação metal-carbeno, através de uma cicloadição [2+2], formando o intermediário metalociclobutano **XV**. Esse intermediário sofre uma cicloreversão [2+2], que dá origem a mais uma espécie ativa metal-alquilideno, o intermediário **XVI**. Esse intermediário, que possui o substrato já coordenado, sofre uma cicloadição intramolecular, que leva ao intermediário **XVII**. Após uma nova cicloreversão é gerado o produto de reação e mais uma espécie ativa metal-alquilideno **XVIII**, que sofre mais uma reação de coordenação gerando o intermediário **XIX**, que entra no ciclo, e passa a ser a espécie que sempre se renova no meio. (Esquema 46).



Esquema 46. Mecanismo da metátese de fechamento de anel (RCM).

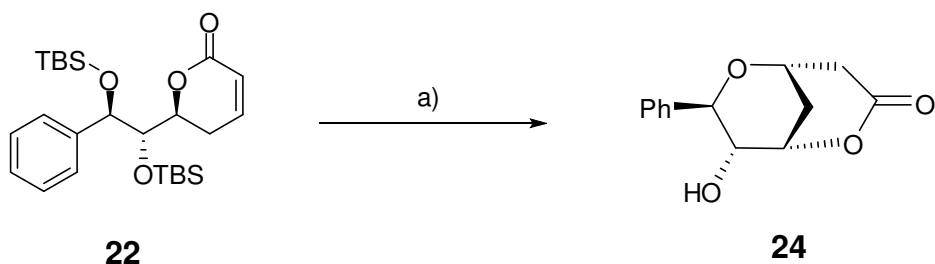
Os diastereoisômeros **22** e **23**, após separados pro coluna cromatográfica de sílica gel, foram analisados por espectroscopia na região do IV, e RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Os espectros na região do IV dos compostos **22** e **23** (Figuras 121 e 124, respectivamente) mostram claramente o deslocamento da banda de estiramento de carbonila C=O, que no éster α,β-insaturado aparecia em 1728 cm⁻¹, e aparece em 1726 cm⁻¹ em **22** e 1717 cm⁻¹ em **23**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **22** (Figura 119), é possível observar que dois dos sinais dos hidrogênios olefínicos terminais que estavam no espectro de **20-21** desapareceram. Adicionalmente, o hidrogênio na posição β-carbonila passou de 6,48-6,32 ppm em **20-21**, para 6,93 ppm no composto **22**. Já no espectro de RMN de ¹³C do composto **22** (Figura 120), as diferenças mais evidentes estão no deslocamento do sinal do carbono carbonílico, que passa de 165,8 e 165,6 ppm no espectro dos compostos **20-21**, para 164,3 ppm no espectro de **22**. Outro sinal que

se altera é o do carbono homoalílico, que aparecia na região de 35 e 35,2 ppm em **20-21**, mas apareceu em 23,1 ppm na lactona **22**. O espectro do diastereoisômero **23** é análogo ao de **22**, e por isso não será comentado em detalhes.

3.3.9 Síntese da (±)- Leiocarpina A **24** a partir da lactona **22**

Conforme dito anteriormente, os diastereoisômeros **22** e **23** foram separados, e o diastereoisômero **22** foi levado à síntese da (±)- Leiocarpina A **24**, para isso, usamos uma metodologia de desproteção de éteres de silício em meio básico com TBAF. Baseado em resultados obtidos por *Nagaiah e colaboradores*,⁵⁶ após a desproteção dos éteres de silício, ocorreria uma ciclização da hidroxila benzílica com o sistema α,β -insaturado da lactona, através de uma reação de adição de Michael (Esquema 47).

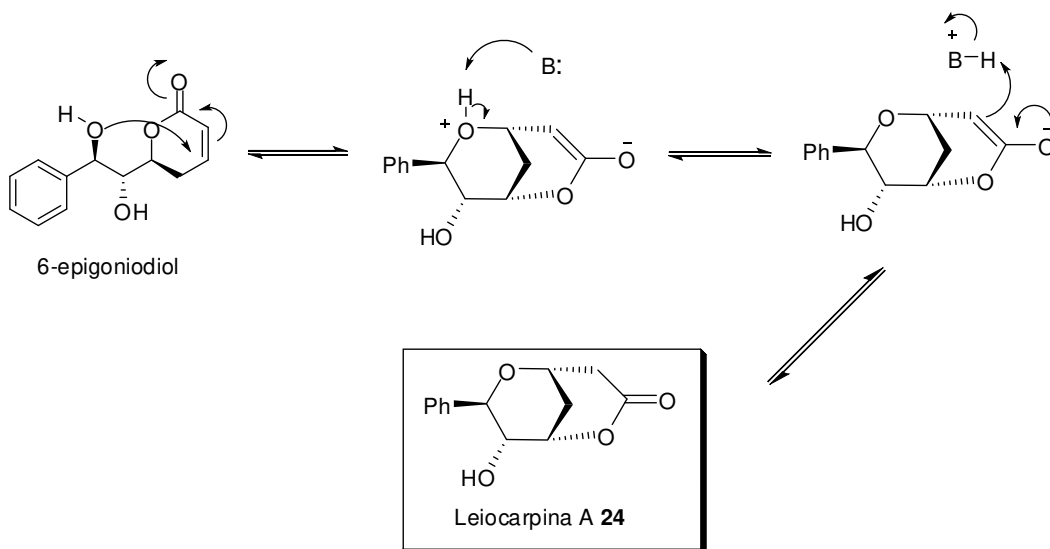


Reagentes e Condições. a) TBAF, THF, 0°C-t.a., 12 h, 46 %.

Esquema 47. Reação de preparação da (±)- Leiocarpina A **24**.

O mecanismo de desproteção de éteres de silício, nesse caso, é análogo aos apresentados na desproteção dos 2-amino-1,3-propanodióis **6/7a-c** (Esquema 22), por isso não será comentado em detalhes novamente. Já o mecanismo da ciclização é típico para reações de adição 1,4 de Michael em meio básico. Primeiramente, o álcool faz um ataque nucleofílico no carbono β do sistema α,β -insaturado, visto que esse é o carbono com maior coeficiente de LUMO (Orbital molecular de mais baixa energia não ocupado). Assim, o sistema de elétrons π se deslocaliza em direção ao carbono carbonílico, e a regeneração da carbonila conduz a formação do produto

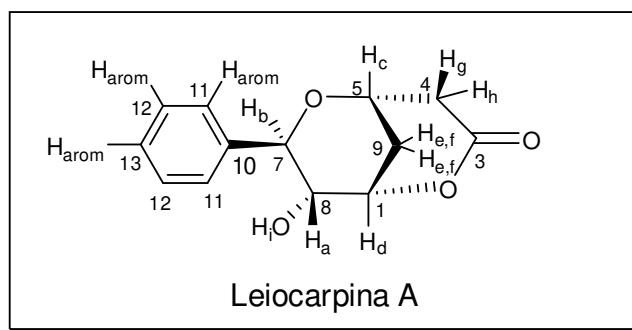
final. A base atua na abstração do próton, no momento do primeiro ataque nucleofílico (Esquema 48).



Esquema 48. Mecanismo de adição de Michael, em meio básico.

A análise da formação da Leiocarpina A **24** foi feita em comparação com dados já publicados na literatura. Primeiramente, foram usados resultados publicados para o produto natural isolado,⁵⁴ e depois usamos também dados publicados para uma das sínteses totais existentes.⁵⁶ A comparação foi realizada utilizando dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Analisando os dados de literatura da tabela abaixo podemos concluir que a síntese total da ($\pm$)- Leiocarpina A **24** foi realizada a partir do diastereoisômero **22**. Ao final da reação pudemos isolar também quantidades significativas de um produto lateral, que acreditamos ser do intermediário não ciclizado (6-epigoniodiol). A impureza presente no espectro de RMN de ^1H do composto **24** é devido a presença de traços desse composto (R_f de **24**= 0,31, e R_f do 6-epigoniodiol= 0,34). Na tentativa de aumentar o rendimento da reação, o tempo reacional foi estendido para 24 horas de reação, no entanto nesse tempo foi vista completa degradação do material de partida. Os dados espectrais para a ($\pm$)- Leiocarpina A **24** colocados na tabela abaixo (Tabela 9) são referentes aos espectros de RMN de ^1H (Figura 125) e RMN de ^{13}C (Figura 126) colocados na parte experimental.

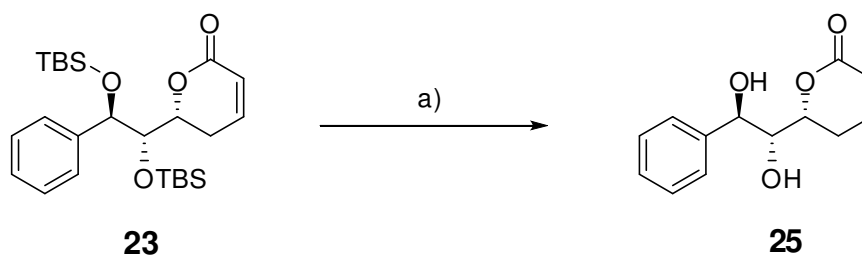
Tabela 9. Leiocarpina A: dados espectrais



RMN de ^1H		RMN de ^{13}C		
($\pm$)- Leiocarpina A 24 (sintético)	Nagaiah et al ⁵⁶ (sintético)	24 (sintético)	Nagaiah et al ⁵⁶ (sintético)	Wu et al ⁵⁴ (natural)
(CDCl_3 , 500 MHz):	(CDCl_3 , 300 MHz):	(CDCl_3 , 125 MHz):	(CDCl_3 , 75 MHz):	(CDCl_3 , 100 MHz):
7,51-7,32 (m, 5H _{arom}),	7,44-7,27 (m, 5H)	168,8	168,8	169,2 (C3)
4,98 (sl, 1H _d),	4,89 (sl, 1H)	137,8	137,7	138,2 (C10)
4,50 (sl, 1H _c)	4,44 (m, 1H)	128,8	128,7	128,3 (C12)
4,45 (d, $^3J= 9,7$ Hz, 1H _b)	4,39 (d, $J= 9,8$ Hz, 1H)	128,7	128,6	128,3 (C13)
3,65 (t, $^3J= 9,1$ Hz, 1H _a)	3,52 (dd, $J= 9,8$ Hz, $^3J= 3,0$ Hz, 1H)	127,3	127,3	127,4 (C11)
3,02 (dd, $^2J= 19,5$ Hz, $^3J= 1,7$ Hz, 1H _h)	2,96 (d, $^2J= 18,9$ Hz, 1H)	76,6	77,1	76,9 (C1)
2,91 (dd, $^2J= 19,4$ Hz, $^3J= 5,1$ Hz, 1H _g),	2,86 (dd, $^2J= 18,9$ Hz , $^3J= 5,3$ Hz, 1H)	74,5	74,4	73,9 (C7)
2,28-2,25 (m, 2H _{e,f})	2,22 (m, 2H)	72,6	72,5	72,3 (C8)
2,19 (d, $^3J= 8,5$ Hz, 1H _i)		65,6	65,8	65,6 (C5)
		36,6	36,5	36,4 (C4)
		29,9	22,6	29,6 (C9)

3.3.10 Síntese do (±)-Goniodiol **25** a partir da lactona **23**

Na preparação do (±)- Goniodiol **25**, foi necessário somente desproteger os dois éteres de silício, para isso usou-se uma metodologia de desproteção utilizando-se HF/Piridina. O diastereoisômero **23** ficou sob agitação em CH₃CN com HF/piridina durante 24 horas, a temperatura ambiente, em um frasco cônico plástico (Esquema 49). Essa metodologia foi utilizada porque o sistema HF/piridina mantém o meio reacional relativamente neutro, sendo os íons fluoretos os responsáveis pela queda dos protetores, conforme já explicado (Esquema 22).

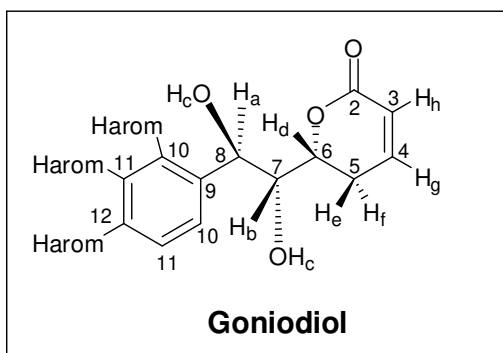


Reagentes e Condições. a) HF/ piridina, CH₃CN , t.a., 24 h, 74 %.

Esquema 49. Reação de preparação do (±)- Goniodiol **25**.

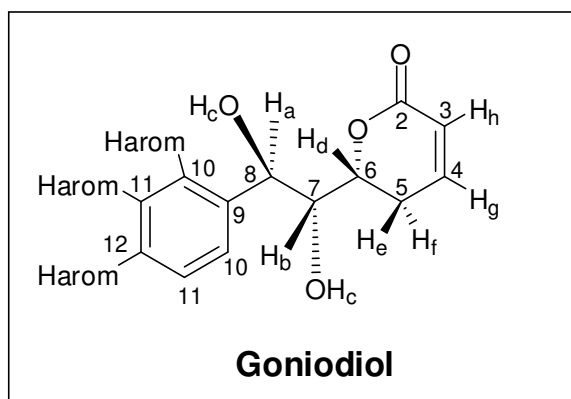
A confirmação da preparação do (±)- Goniodiol **25** veio através de comparação com os dados já publicados na literatura, tanto para o produto isolado,⁵⁸ quanto para o produto sintetizado.^{57b} Os dados espectrais do (±)- Goniodiol **25** (Tabelas 10 e 11) estão relacionados ao espectro de RMN de ¹H (Figura 129) e RMN de ¹³C em CDCl₃ (Figura 130) e DMSO-d₆ (Figura 131) colocados na parte experimental.

Tabela 10. Goniodiol: dados espectrais de RMN de ^1H



RMN de ^1H		
($\pm$)- Goniodiol 25 (sintético)	Talapatra et al ⁵⁸ (natural)	Tori et al ^{57b} (sintético)
(CDCl_3 , 500 MHz):	(CDCl_3 , 270 MHz):	(CDCl_3 , 200 MHz):
7,46- 7,30 (m, 5H_{arom})	7,33 (m, 5H)	7,43-7,30 (m, 5H)
6,92 (ddd, $^3J = 9,7 \text{ Hz}$, $^3J = 6,5 \text{ Hz}$, $^3J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H_g)	6,93 (ddd, $J = 10 \text{ Hz}$, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H)	6,93 (ddd, $J = 9,8 \text{ Hz}$, $J = 6,4 \text{ Hz}$, $J = 2,3 \text{ Hz}$, 1H)
6,00 (dd, $^3J = 9,9 \text{ Hz}$, $^3J = 3,0 \text{ Hz}$, 1H_h)	6,00 (dd, $J = 10 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H)	5,99 (dd, $J = 9,9 \text{ Hz}$, $J = 3,0 \text{ Hz}$, 1H)
4,95 (d, $^3J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H_a)	4,95 (dd, $J = 7,5 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H)	4,94 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, $J = 3,4 \text{ Hz}$, 1H)
4,79 (ddd, $^3J = 12,8 \text{ Hz}$, $^3J = 3,9 \text{ Hz}$, $^3J = 2,3 \text{ Hz}$, 1H_d)	4,80 (ddd, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 4 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H)	4,80 (ddd, $J = 12,9 \text{ Hz}$, $J = 3,8 \text{ Hz}$, $J = 2,3 \text{ Hz}$, 1H)
3,73 (dd, $^3J = 7,4 \text{ Hz}$, $^3J = 2,3 \text{ Hz}$, 1H_b)	3,71 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H)	3,72 (dd, $J = 7,0$, 1H)
2,79 (ddt, $^2J = 18,7 \text{ Hz}$, $^3J = 12,9 \text{ Hz}$, $^3J = 2,7 \text{ Hz}$, 1H_f)	2,78 (m, 1H)	2,79 (ddt, $J = 18,5 \text{ Hz}$, $^3J = 12,9 \text{ Hz}$, $J = 2,7 \text{ Hz}$)
2,42 (sl, 2H_c)	2,37 (d, $^3J = 2,7 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2,78 (s, 1H, OH)	2,49 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1-OH) 2,92 (s, 1-OH)
2,18 (ddd, $^2J = 18,6 \text{ Hz}$, $^3J = 6,3 \text{ Hz}$, $^3J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H_e)	2,17 (ddd, $J = 15 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H)	2,18 (ddd, $J = 18,5 \text{ Hz}$, $J = 6,4 \text{ Hz}$, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H).

Tabela 11. Goniodiol: dados espectrais de RMN de ^{13}C .



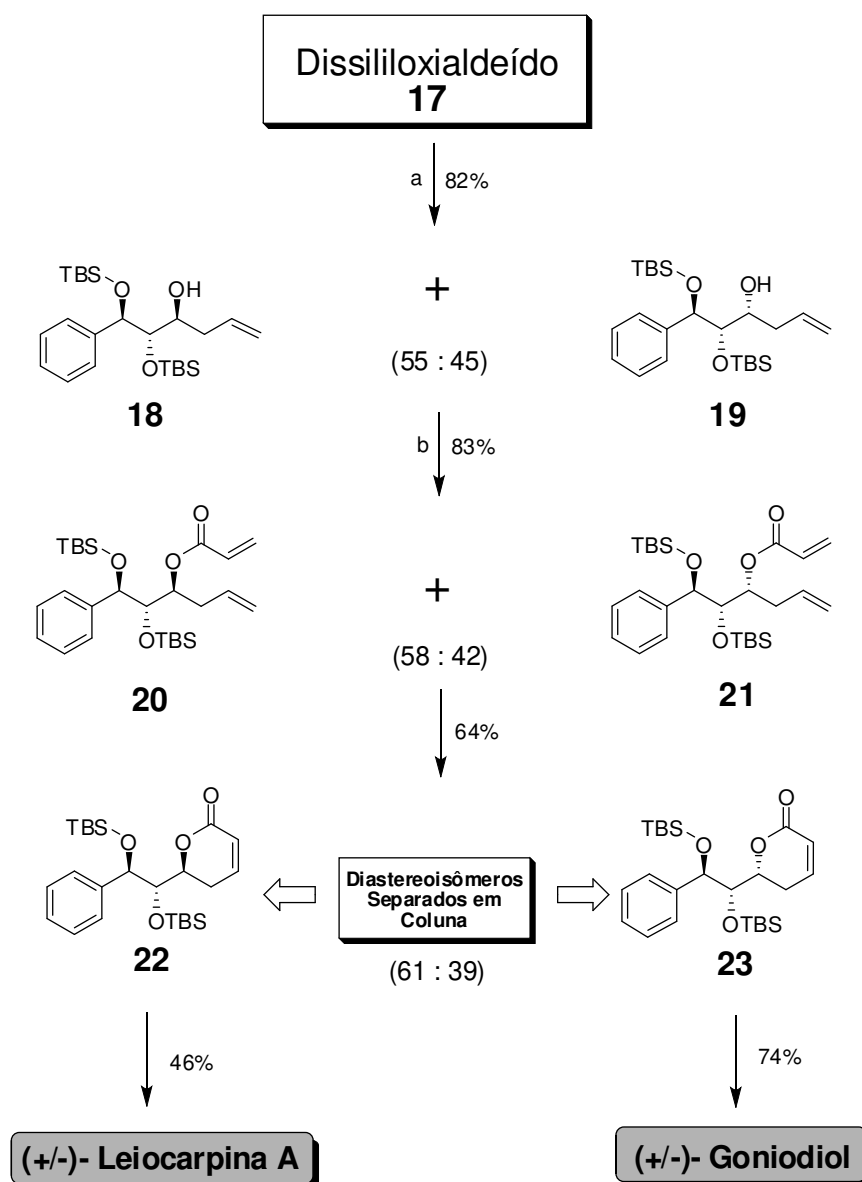
RMN de ^{13}C			
(±)- Goniodiol 25 (sintético)	Talapatra et al ⁵⁸ (natural)	(±)- Goniodiol 25 (sintético)	Tori et al ^{57b} (sintético)
(DMSO-d ₆ , 125 MHz):	(DMSO-d ₆ , 75 MHz):	(CDCl ₃ , 125 MHz):	(CDCl ₃ , 50 MHz):
164,0 (C2)	164,2	164,0 (C2)	163,8
147,7 (C4)	147,9	146,4 (C4)	146,2
144,4 (C9)	144,6	141,0 (C9)	140,8
127,6 (C11)	127,8	129,0 (C11)	128,8
127,4 (C12)	127,6	128,6 (C12)	128,3
126,8 (C10)	127,0	126,8 (C10)	126,6
119,8 (C3)	120,0	120,8 (C3)	120,6
76,6 (C6)	76,9	77,0 (C6)	76,8
74,6 (C8)	74,8	75,3 (C8)	75,1
71,5(C7)	71,7	74,0 (C7)	73,7
25,7 (C5)	25,9	26,3 (C5)	26,1

3.3.11 A diastereosseletividade na reação de alilação: produto majoritário leva a síntese da (±)- Leiocarpina 24

Primeiramente, a síntese da (±)- Leiocarpina A **24** e do (±)- Goniodiol **25** foi feita a partir da mistura dos alcoóis homoalílicos diastereoisoméricos **18** e **19**. Esses diastereoisômeros reagiram com cloreto de acrilóila e formaram a mistura dos ésteres diastereoisoméricos **20** e **21**. A partir dessa nova mistura, foram sintetizadas as duas lactonas **22** e **23** precursoras dos dois produtos naturais, via metátese de fechamento de anel. Somente nessa etapa, os diastereoisômeros **22** e **23** foram separados, e um deles foi levado a síntese da (±)- Leiocarpina A **24**, enquanto o outro foi levado a síntese do (±)- Goniodiol **25** (Esquema 50).

No entanto, dessa forma não podíamos garantir que o diastereoisômero **18** era o diastereoisômero que levava a síntese de **22** e conseqüentemente da (±)- Leiocarpina A **24**. Para a comprovação correta desse fato tínhamos duas alternativas: primeira, após a reação de alilação separar os diastereoisômeros **18** e **19** e os levarmos até a síntese total dos precursores dos produtos naturais; segunda, realizar uma alilação com boa diastereosseletividade, com o objetivo de ter em mãos um dos diastereoisômeros, **18** ou **19**, e levá-lo até a síntese total do precursor do produto natural. As sínteses precisariam ser levadas até a síntese dos precursores **22** e **23**, visto que estes foram separados completamente, e levados a síntese dos produtos naturais **24** e **25**, respectivamente.

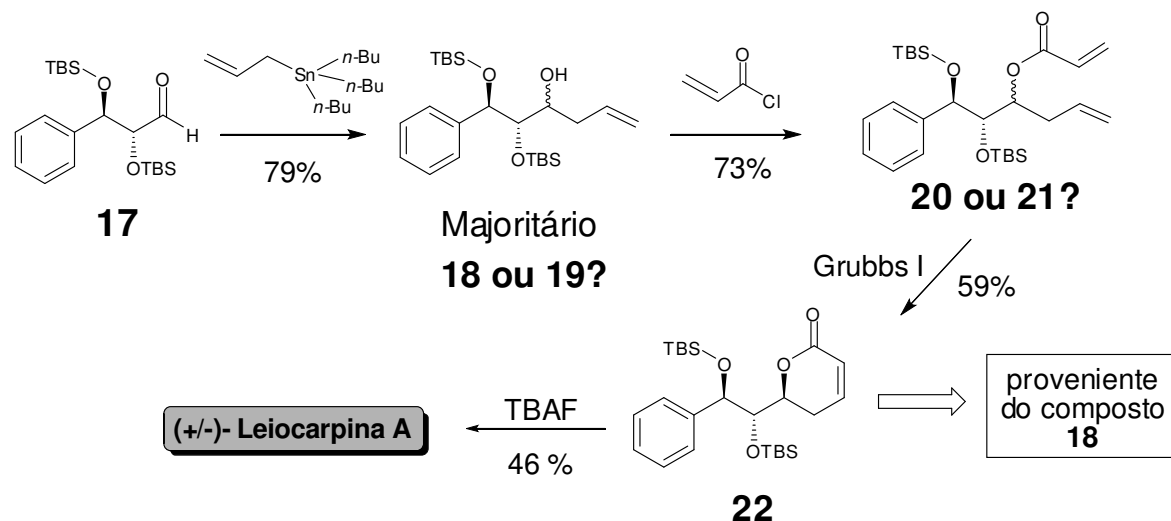
Como não conseguimos separar em coluna cromatográfica de sílica gel os diastereoisômeros **18** e **19**, e além disso queríamos realizar a síntese completamente diastereosseletiva para um dos produtos naturais, resolvemos fazer as tentativas de alilação diastereosseletiva. Nesse contexto, realizamos duas tentativas de alilação diastereosseletiva e, na alilação em que aliltributilestanana atuou como nucleófilo, obtivemos o melhor resultado, no caso uma diastereosseletividade relativa de 82 : 18.



Esquema 50. Síntese da (±)- Leiocarpina A **24** e (±)- Goniodiol **25** a partir da mistura dos diastereoisômeros **18** e **19**.

Assim, com o diastereoisômero majoritário (d.r. 88 : 12) em mãos fizemos a esterificação (73% de rendimento), depois a metátese de fechamento de anel (59% de rendimento), e obtivemos a lactona **22** como produto. Sabendo que a lactona **22** era a precursora da (±)- Leiocarpina A **24**, inferimos, com absoluta certeza, que o diastereoisômero majoritário sintetizado na alilação era o composto **18**. Desta forma,

também fizemos a síntese total altamente diastereosseletiva da ($\pm$)- Leiocarpina A **24**, via o aduto de MBH **1a** (Esquema 51).



Esquema 51. Reação de alilação: descoberta da seletividade.

Nesse raciocínio é de suma importância garantir que nenhuma condição experimental é capaz de epimerizar os centros estereogênicos presentes na molécula. Como completamos a síntese tanto da (+/-)- Leiocarpina A quanto do (+/-)- Goniodiol, certamente nas nossas reações nenhum centro foi epimerizado.

3.4 CONCLUSÃO

Relatamos nesse trabalho, a síntese de dois produtos naturais que pertencem a classe das estiril-lactonas, a ($\pm$)- Leiocarpina A **24** e o ($\pm$)- Goniodiol **25**, através de um aduto de MBH. Essas sínteses foram concluídas em 9 etapas a partir de um aduto de MBH, o aduto **1a**. Importante lembrar também que as duas sínteses totais tiveram como intermediário-chave o mesmo composto, o dissililoxialdeído **17**, que foi sintetizado em 5 etapas a partir do aduto de MBH **1a**, em 33% de rendimento global.

A síntese total da ($\pm$)- Leiocarpina A **24** foi realizada com diastereosseletividade relativa de 95 : 5 em favor do diol *anti* **14**, na etapa de redução, e também de 82 : 18 em favor do álcool homoalílico **18**, na etapa de alilação. Após a preparação e purificação de **22**, a razão diastereoisomérica subiu para maior do que 95 : 5 (**22** : **23**). Já a síntese do ($\pm$)- Goniodiol **25** foi realizada a

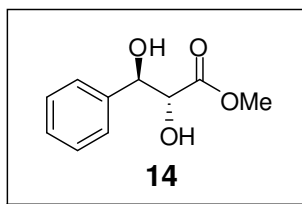
partir do álcool homoalílico **19**, que foi produto da reação de alilação em que a diastereosseletividade foi baixa, somente de 55 : 45 em favor do composto **18**. Assim sendo, os rendimentos globais para as sínteses da (±)- Leiocarpina A **24** e do (±)- Goniodiol **25** a partir do aduto de MBH **1a** foram, respectivamente, 4% e 5%.

A síntese diastereosseletiva da (+/-)- Leiocarpina A **24** através de um aduto de MBH apresenta algumas vantagens e desvantagens com relação aos métodos já descritos na literatura. Primeiro deve-se considerar que a síntese foi feita de forma racêmica enquanto as duas outras sínteses descritas na literatura são sínteses assimétricas, que usam ambas uma abordagem quiral. Sendo assim, o desenvolvimento de uma versão assimétrica geral para a reação de MBH significaria que teríamos também em mãos a síntese formal assimétrica para o produto natural. Importante considerar também que a preparação do aldeído **17** foi extremamente eficiente, em que apenas uma purificação se fez necessária, sendo a diastereosseletividade observada excelente. Normalmente, a preparação desse tipo de substrato requer um maior número de etapas que as cinco utilizadas partindo-se do aduto de MBH **1a**. Com relação ao número de etapas, a nossa síntese se coloca num patamar interessante, no entanto, alguns rendimentos ainda precisam ser otimizados para que alcancemos melhores rendimentos globais.

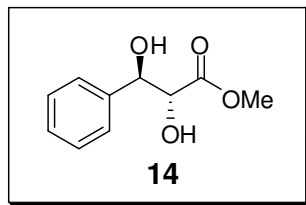
3.5 PARTE EXPERIMENTAL

3.5.1 Procedimentos experimentais, dados espectroscópicos e espectros

3.5.1.1 Procedimento de preparação do diol *anti* **14**



Em um sistema ozonizador, foi colocado o aduto de MBH **1a** (1 a 2,5 mmol) dissolvido em aproximadamente 15 mL de metanol. Abaixou-se a temperatura da solução até -72°C e, sob agitação magnética, liberou-se o fluxo de ozônio que, através de vidro sinterizado, entrou em contato com a solução metanólica. Acompanhou-se a reação por placas de CCD, e após 1 hora observou-se o total consumo do material de partida. Na placa foi possível claramente observar uma mancha mais polar, referente ao ozonídeo de interesse, e uma mancha mais apolar, referente ao benzaldeído (retro MBH). Adicionou-se à solução, ainda a -72°C , 1 mL de $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, e após 1 hora evaporou-se o solvente. O produto foi usado bruto sem qualquer tipo de tratamento na próxima etapa. Esse produto bruto foi então colocado em um balão de 25 mL, sob atmosfera de argônio, dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2 anidro, e sob agitação magnética abaixou-se a temperatura da solução até -72°C . Posteriormente adicionou-se NaBH_4 (1,2 equivalentes) e o sistema foi lentamente levado a temperatura ambiente. A reação foi deixada por 12 horas, e viu-se o aparecimento de duas manchas mais polares, referentes ao diol desejado e ao álcool benzílico (redução do benzaldeído). A extração foi feita adicionando-se à solução 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . Nesse momento observou-se uma liberação de bolhas, e após o término da evolução de gases todo o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação e as fases orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi lavada por duas vezes com 5 mL de solução saturada de NaCl , seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi usado sem qualquer tipo de purificação na etapa seguinte.



Composto 14: (+/-)-2,3-dihidroxi-3-fenilpropanoato de metila

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3410, 3062, 2954, 1737, 1633, 1453 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCL), δ ppm:** 7,40-7,21 (m, 5H), 4,99 (dd, $^3J= 4,4$ Hz, $^3J= 4,3$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $^3J= 6,2$ Hz, $^3J= 4,4$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (d, $^3J= 4,9$ Hz, 1H), 3,32 (d, $^3J= 6,5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCL), δ ppm:** 172,4, 138,6, 128,3, 128,1, 126,4, 75,0, 74,9, 52,3.

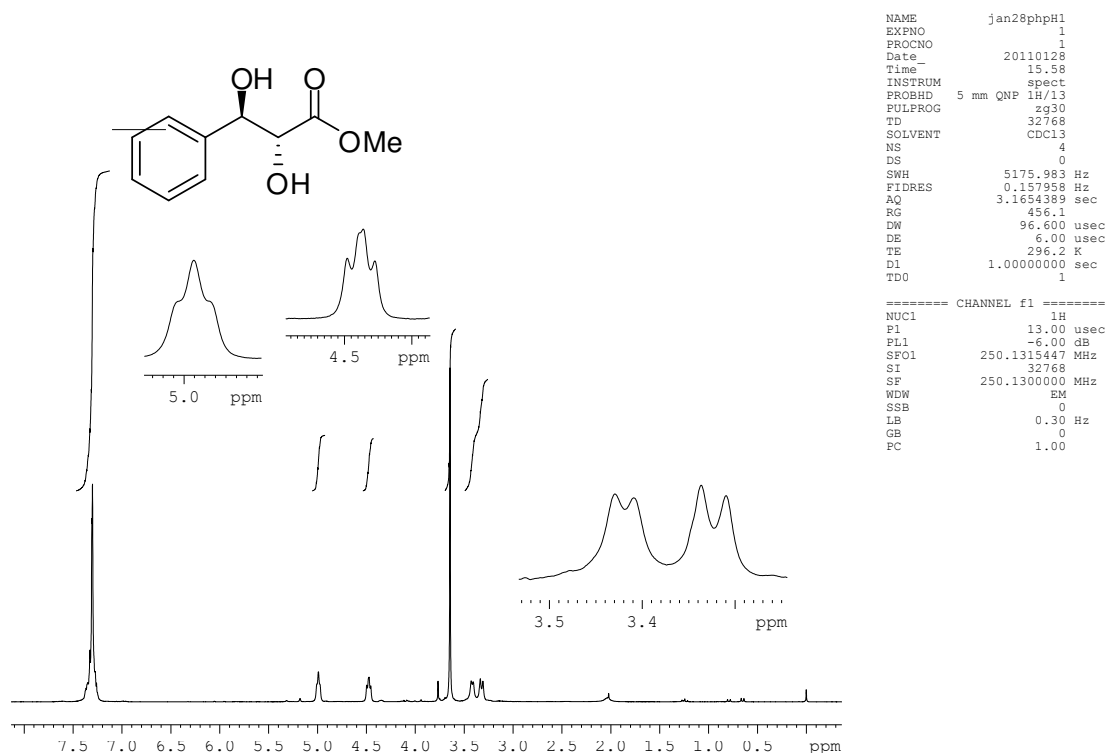


Figura 95. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto 14.

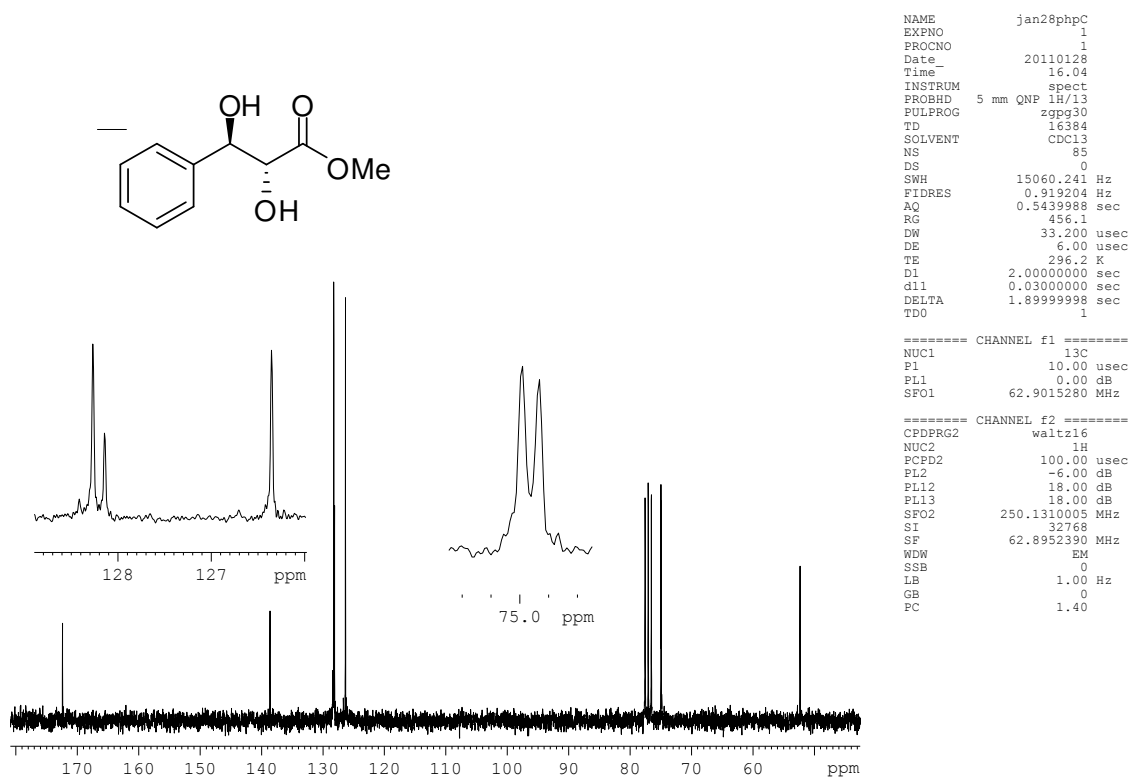


Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto **14**.

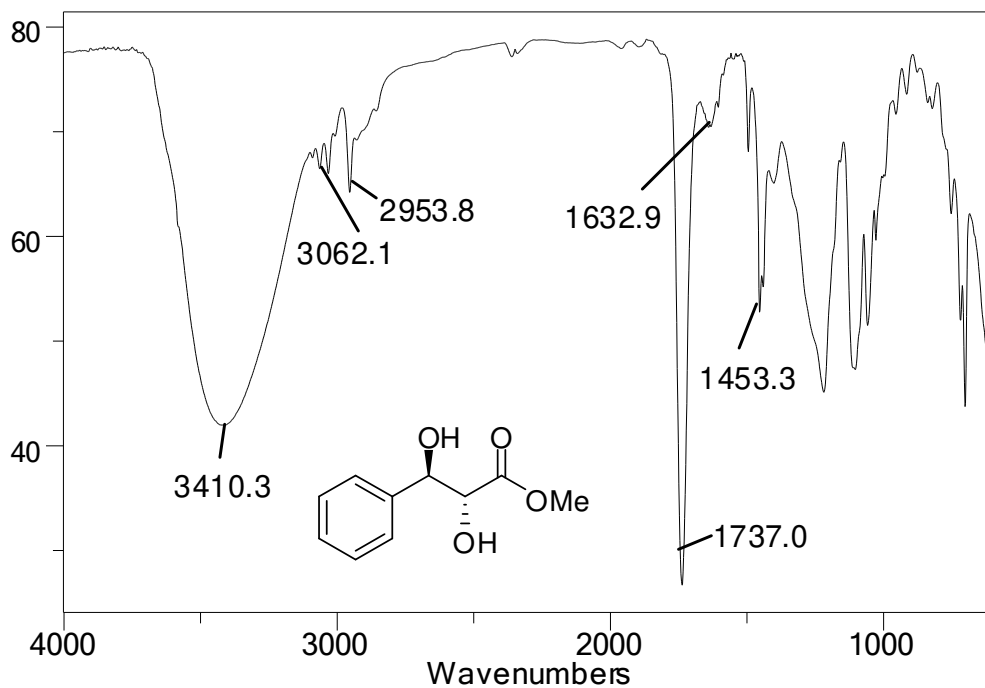
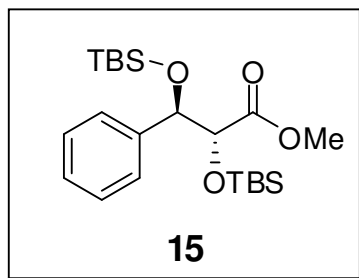
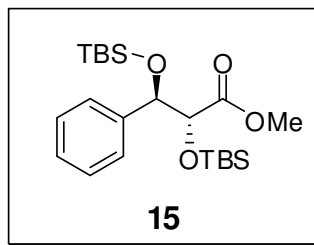


Figura 97. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **14**.

3.5.1.2 Procedimento de preparação do diol dissililado **15**



Em um balão de 50 mL previamente seco em estufa anidra colocou-se o diol **14** (5 mmol), e sob atmosfera de argônio adicionou-se DMF anidro. Sob agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionou-se o imidazol (5 equivalentes), e depois o TBSCl (3 equivalentes). A mistura final foi mantida sob agitação por 12 horas e após o término da reação evaporou-se o DMF sob pressão reduzida, dissolveu-se a mistura em 15 mL de acetato de etila, transferindo-a para um funil de separação. A partir daí, lavou-se a fase orgânica com 10 mL de solução saturada de NaCl e depois com mais 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à coluna cromatográfica de sílica gel, e o solvente utilizado foi uma mistura de acetato de etila : hexano 10 : 90 (V : V). Essa separação foi feita para remover o éter de silício do álcool benzílico, que contaminava o do produto dissililado **15**. Importante lembrar que álcool benzílico é produzido na reação anterior de redução, e como essa reação é feita com o bruto da reação anterior, tem-se nessa etapa a formação desse álcool protegido como produto lateral. O produto mais apolar correspondeu ao diol dissililado **15**, que foi isolado em 47% para as 3 primeiras etapas.



Composto 15: (+/-)-2,3-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-fenilpropanoato de metila

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 2954, 2858, 1752, 1473 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCl), δ ppm:** 7,34-7,20 (m, 5H), 4,72 (d, $^3J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,07 (d, $^3J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 3,74 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), -0,03 (s, 3H), -0,24 (s, 3H), -0,25 (s, 3H), -0,38 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCl), δ ppm:** 172,7, 141,5, 127,8, 127,8, 127,6, 78,1, 76,7, 51,6, 25,5, 25,4, 18,0, 17,9, -4,6, -5,4, -5,8, -5,9. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** $[\text{M} (\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2) + \text{H}]^+$ calc: 425,2543, $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado: 425,2599.

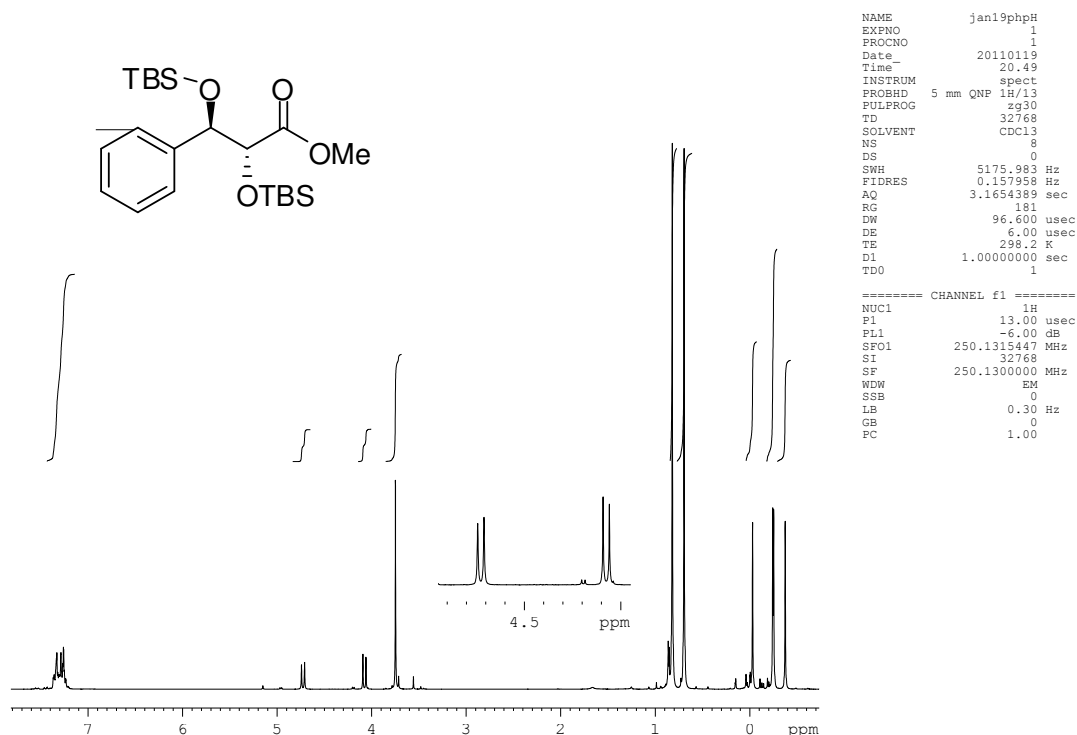


Figura 98. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **15**.

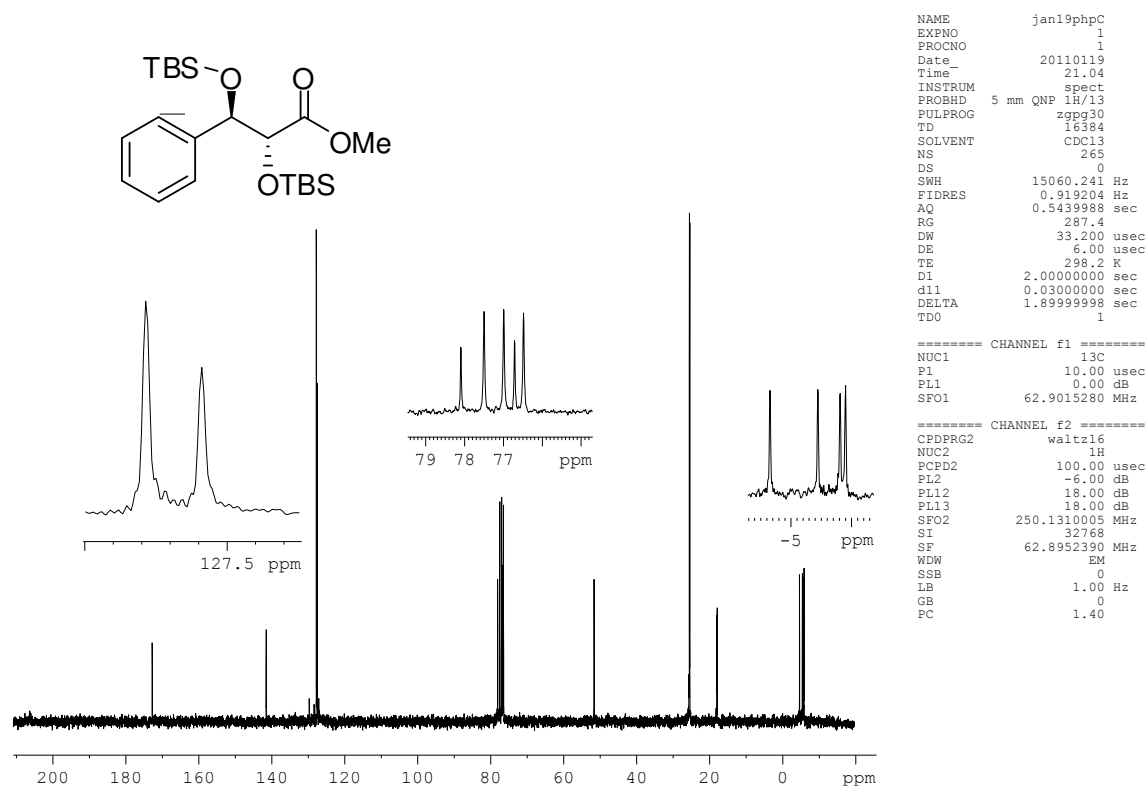


Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto **15**.

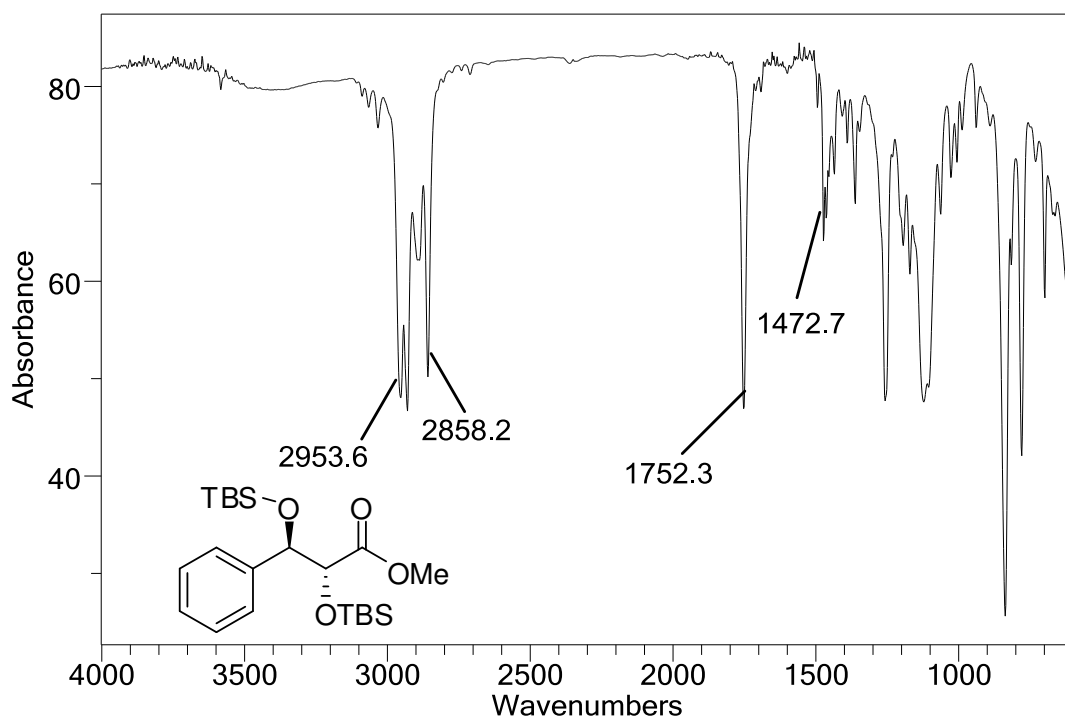
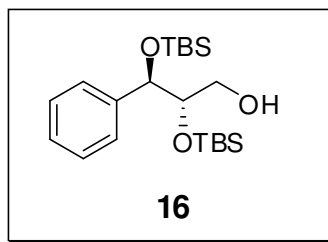
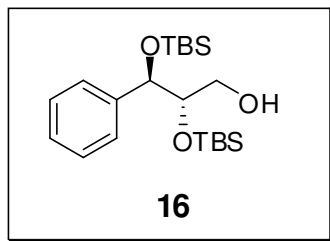


Figura 100. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **15**.

3.5.1.3 Procedimento de preparação do triol dissililado **16**



Em um balão de 50 mL previamente seco em estufa anidra colocou-se o éster dissililado **15** (5 mmol) e sob atmosfera de argônio foram adicionados 15 mL de CH_2Cl_2 anidro. Sob agitação magnética, abaixou-se a temperatura até -72°C e adicionaram-se rapidamente 3 equivalentes de DIBAL-H (dissolvido em solução de tolueno 1 mol/L). No momento da adição pode-se ver instantaneamente a liberação de bolhas. Após 30 minutos, observou-se em placas de CCD o consumo total do material de partida, e o aparecimento de uma mancha mais polar, corresponde ao éster desejado. Ao fim da reação, adicionaram-se 5 mL de solução saturada de NaOAc, e prontamente se formou um gel branco em solução. A mistura foi então transferida do balão para um erlenmeyer e, a partir daí, foram adicionados 10 mL de solução saturada de NH_4Cl , 30 mL de éter etílico e deixou-se a mistura por 1 hora sob forte agitação magnética. Após esse período, formou-se um precipitado branco no fundo do erlenmeyer, e a solução foi filtrada a vácuo em um funil de placa porosa com 0,5 cm de celite. O filtrado foi colocado em um funil de separação e as fases orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O espectro de RMN ^1H do bruto reacional mostrou pureza elevada e o produto foi levado bruto a próxima etapa, em rendimento de 79%.



Composto 16: (+/-)-2,3-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-fenilpropan-1-ol

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3476, 2956, 2857, 1472, 1256 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCl), δ ppm:** 7,39-7,15 (m, 5H), 4,61 (d, $^3J = 7,2$ Hz), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 2 H), 2,75 (sl, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), -0,20 (s, 3H), -0,52 (s, 3H). **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCl), δ ppm:** 142,8, 127,9, 127,7, 127,5, 76,9, 76,5, 64,1, 25,8, 25,8, 18,0, 17,9, -4,6, -5,0, -5,2, -5,8. **EMAR (ESI+/TOF), m/z:** $[\text{M} (\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}_2) + \text{H}]^+$ calc: 397,2594, $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado: 397,2585.

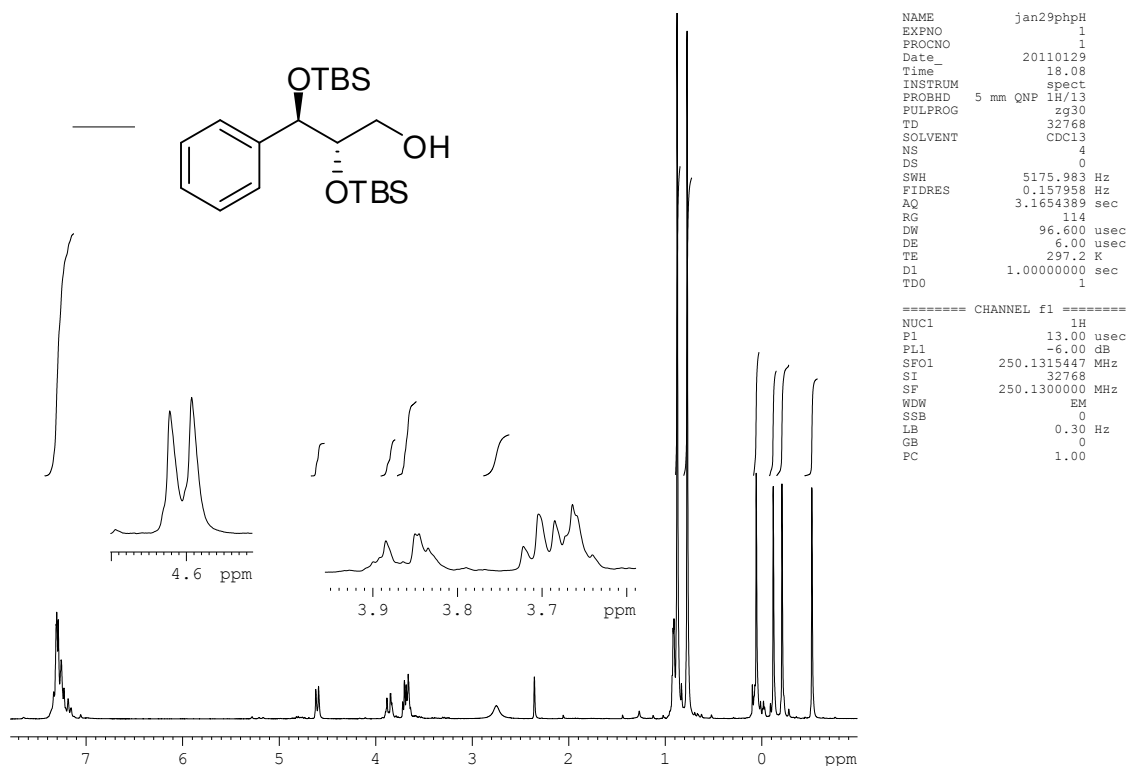


Figura 101. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **16**.

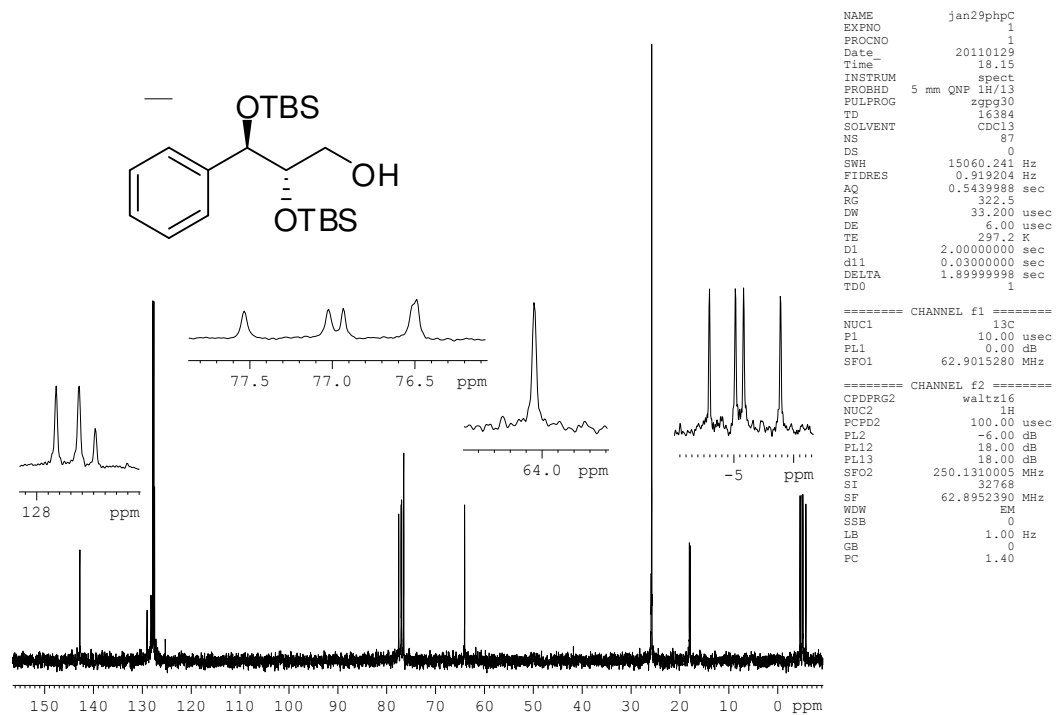


Figura 102. Espectro de RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃ com 0,05%TMS) do composto **16**.

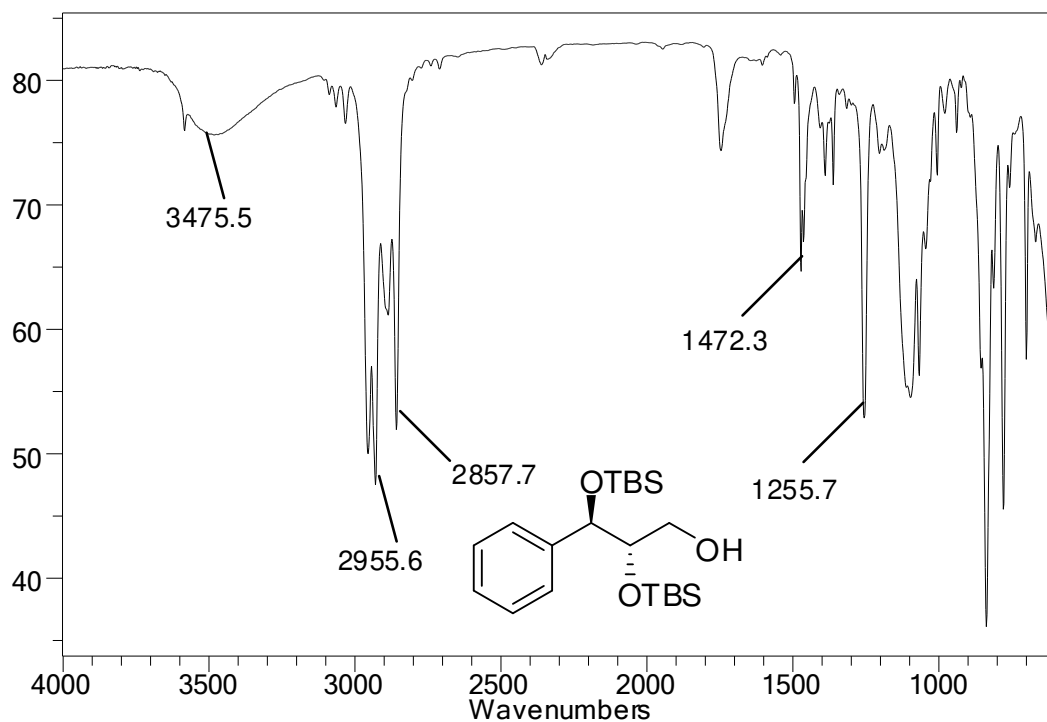
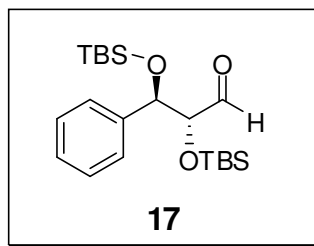
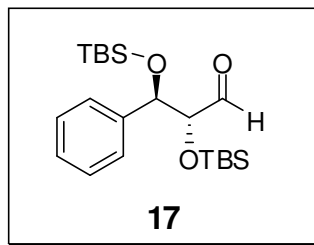


Figura 103. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **16**.

3.5.1.4 Procedimento de preparação do aldeído 17



Em um balão de 50 mL adicionou-se o triol dissililado **16** (5 mmol), que foi dissolvido em 10 mL de DMSO. À temperatura ambiente, foi adicionado o IBX (2 equivalentes). Como a solução ficou levemente turva, agitou-se fortemente a mistura, e em 5 minutos observou-se total dissolução do reagente na mistura, ficando a solução totalmente translúcida. Após 1 hora, observou-se através de placas de CCD que a reação havia terminado, pois o material de partida havia sido completamente consumido e uma mancha mais apolar havia aparecido. Após o fim da reação adicionaram-se 20 mL de AcOEt à mistura, e transferiu-se a solução para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada por 5 vezes com 10 mL de água destilada, seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto revelou-se em excelente pureza, observando-se o espectro de RMN ^1H , e o produto foi usado bruto na próxima etapa, em 88% de rendimento. Provavelmente, tentativas de purificação causariam degradação do produto, visto que produtos análogos ao aldeído **17** são conhecidamente instáveis a umidade e ao ar.



Composto 17: (+/-)-2,3-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-fenilpropanal

Característica: óleo incolor

IV (Filme, ν_{max}): 3417, 2930, 2858, 1731, 1472, 1256 cm^{-1} . **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCl), δ ppm:** 9,66 (d, $^3J = 2,6$ Hz), 7,36-7,24 (m, 5H), 4,78 (d, $^3J = 6,8$ Hz), 3,98 (dd, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 2,5$ Hz), $^3J =$ **RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCl), δ ppm:** 201,6, 141,0 128,0, 127,9, 127,2, 82,1, 76,4, 25,7, 25,6, 18,1, 18,1, -4,6, -5,1, -5,1, -5,5. **EMAR (EI 70 eV/ TOF), m/z:** $[\text{M}]^{+}$. ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$) calc: 337,1655, $[\text{M}]^{+}$ encontrado: 337.1699.

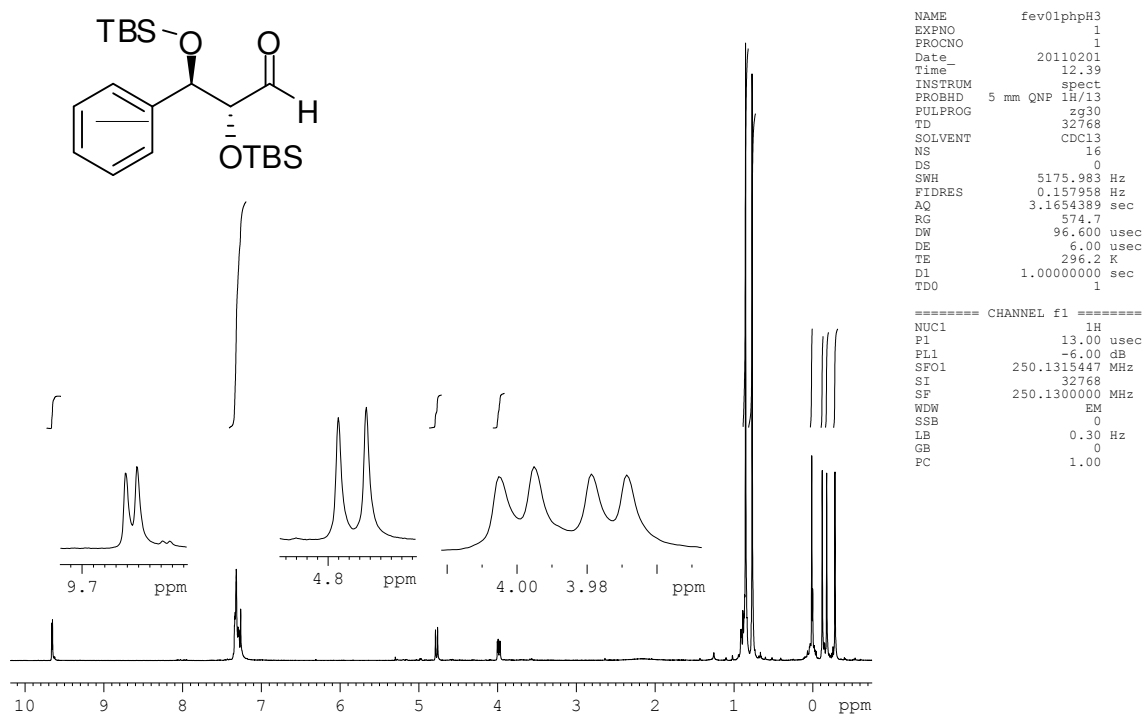


Figura 104. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **17**.

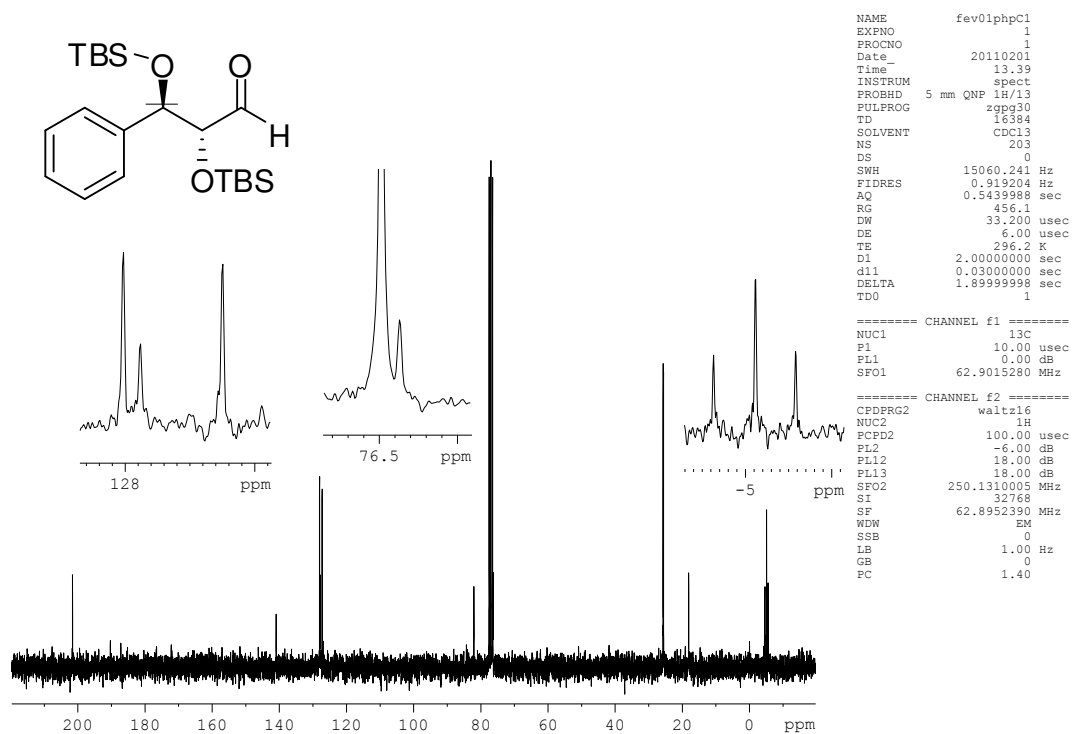


Figura 105. Espectro de RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃ com 0,05%TMS) do composto **17**.

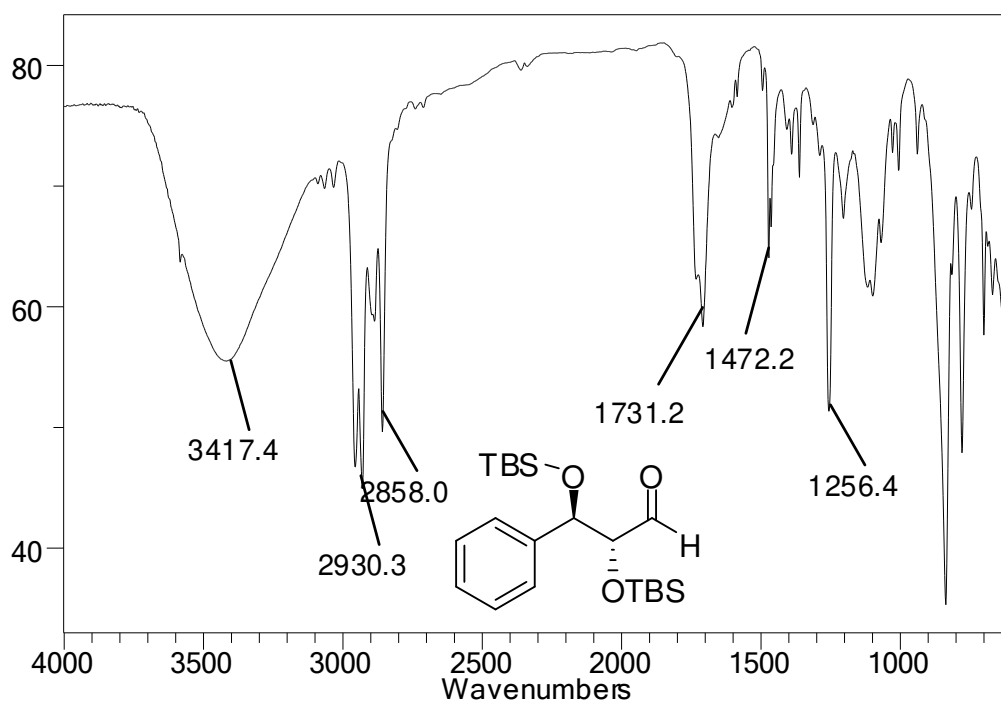
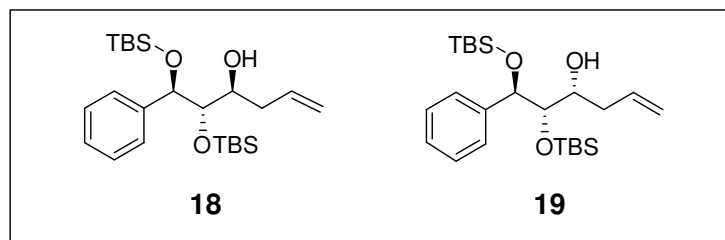


Figura 106. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **17**.

3.5.1.5 Procedimento de preparação do alcoóis homoalílicos 18-19



3.5.1.5.1 Preparação usando-se brometo de alilmagnésio sem a presença de ácido de Lewis

Em um balão de 25 mL previamente seco em estufa anidra foi colocado o aldeído **17** (1 mmol) e, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 5 mL de THF anidro. A mistura foi colocada em agitação magnética e, à temperatura de 0°C, adicionou-se brometo de alilmagnésio (1,3 equivalentes). Logo após a adição do reagente, a mistura passou de incolor a levemente amarelada, e através de placas de CCD viu-se instantaneamente o consumo total do material de partida, e o aparecimento de duas manchas mais polares, correspondentes aos dois diastereoisômeros formados na reação. Para realizar a extração do material orgânico, foram adicionados à mistura 5 mL de éter etílico e 5 mL de solução saturada de NH₄Cl, e transferiu-se toda a solução a um funil de separação. A fase orgânica foi lavada uma vez com 5 mL de solução saturada de NaCl e uma vez com 5 mL de água destilada, seca sob MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O espectro de RMN ¹H do bruto reacional tinha uma boa pureza e evidenciou unicamente a presença dos diastereoisômeros **18-19**. Não foi obtido sucesso nas tentativas de separação desses diastereoisômeros via coluna cromatográfica de sílica gel. Inicialmente, percebeu-se através de placas de CCD que a mistura de hexano : acetato de etila 90:10 (V:V) parecia ser a melhor para separar os dois compostos, sendo que vários solventes foram testados, como éter etílico, acetona, diclorometano, clorofórmio e metanol. Assim, tentou-se realizar uma coluna isocrática, nessa proporção entre os solventes, e também utilizando-se de gradiente (iniciando com hexano puro). No entanto, observou-se a saída dos dois

compostos ao mesmo tempo da coluna cromatográfica. Os compostos **18** e **19** foram isolados em 82% de rendimento.

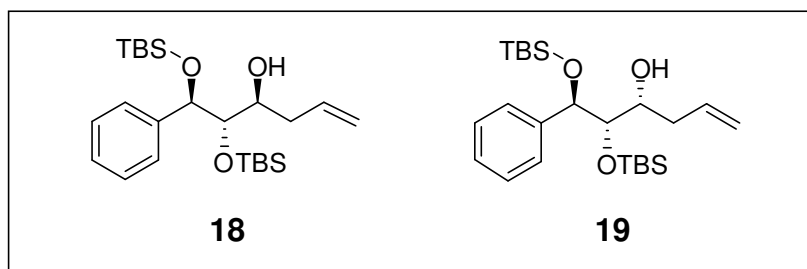
3.5.1.5.2 Preparação usando-se brometo de alilmagnésio na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Em um balão de 25 mL previamente seco em estufa anidra foi colocado o aldeído **17** (1 mmol) e, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5 mL de THF anidro. A mistura foi colocada em agitação magnética e, à temperatura de -22°C , adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,1 equivalentes). Após 10 minutos de agitação, adicionou-se o brometo de alilmagnésio (1,3 equivalentes) e em mais 10 minutos percebeu-se o término da reação. A extração do material orgânico foi feita exatamente como no procedimento acima, em que não usou-se o BF_3 . O rendimento dessa reação foi de 87%.

3.5.1.5.3 Preparação usando-se tributilalilestanana na presença de TiCl_4

Em um balão de 25 mL previamente seco em estufa anidra foi colocado o aldeído **17** (1 mmol) e, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 5 mL de CH_2Cl_2 anidro. A mistura foi colocada em agitação magnética e, à temperatura de -72°C , adicionou-se TiCl_4 (1 equivalente). Nesse momento, a mistura passou de incolor a avermelhada. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se a tributilalilestanana (1,5 equivalentes) e a solução mudou de cor novamente, passando a coloração púrpura. Após 1 hora, ainda a -72°C , foi possível perceber, através de placas de CCD, o total consumo do material de partida e o aparecimento de duas manchas mais polares, referentes aos dois diastereoisômeros dos alcoóis homoalílicos **18-19**. Para a extração do material orgânico, foram adicionados 2 mL de solução saturada de NaHCO_3 , e transferiu-se a mistura para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada mais duas vezes com solução saturada de NaCl . Nesse momento toda a coloração púrpura havia sumido, e a fase orgânica estava esbranquiçada. Assim sendo, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se em papel de filtro, e concentrou-se a mistura bruta sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se inicialmente com hexano puro,

passando a uma mistura de hexano : acetato de etila 95:5 (V:V). O rendimento dessa reação foi de 79%.



Composto 18: (+/-)-1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxy]-1-fenilhex-5-en-3-ol

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3511, 2930, 2858, 1472, 1251 cm^{-1} . ***RMN*¹H (250 MHz, *CDCl*₃ com 0,05% de *TMS**Cl*), δ ppm:** 7,35-7,22 (m, 5H), 6,00-5,80 (m, 1H), 5,17 (d, ³*J*= 7,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,56 (d, ³*J*= 7,0 Hz), 3,96-3,82 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 1H), 1,99 (d, ³*J*= 4,7 Hz, 1), 0,85 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), -0,32 (s, 3H), -0,52 (s, 3H). ***RMN*¹³C (62,5 MHz, *CDCl*₃ com 0,05 % de *TMS**Cl*), δ ppm:** 142,6, 135,9, 128,3, 127,9, 127,6, 117,6, 79,8, 77,3, 72,0, 36,3, 26,0, 25,8, 18,2, 18,1, -4,2, -4,4, -5,0, -5,3. **EMAR (*ESI*+/*TOF*), *m/z*:** [M (C₂₄H₄₄O₃Si₂) + H]⁺ calc: 437,2907, [M + H]⁺ encontrado: 437,2894.

Composto 19: (+/-)-1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxy]-1-fenilhex-5-en-3-ol

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3468, 2929, 2857, 1472, 1251 cm^{-1} . ***RMN*¹H (250 MHz, *CDCl*₃ com 0,05% de *TMS**Cl*), δ ppm:** 7,34-7,33 (m, 5H), 6,00-5,78 (m, 1H), 5,11 (d, ³*J*= 6,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,66 (d, ³*J*= 7,7 Hz), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,71 (dd, ³*J*= 7,3 Hz, ³*J*= 2,4 Hz, 1H), 2,31 (dd, ²*J*= 7,2 Hz, ²*J*= 7,0 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,31 (s, 3H), -0,60 (s, 3H). ***RMN*¹³C (62,5 MHz, *CDCl*₃ com 0,05 % de *TMS**Cl*), δ ppm:** 142,3, 135,9, 128,0, 128,0, 127,8, 77,7, 77,3, 72,0, 38,0, 25,9, 25,8, 18,0, 18,0, -4,4, -4,6, -5,1, -5,4. **EMAR (*ESI*+/*TOF*), *m/z*:** [M (C₂₄H₄₄O₃Si₂) + H]⁺ calc: 437,2907, [M + H]⁺ encontrado: 437,2993

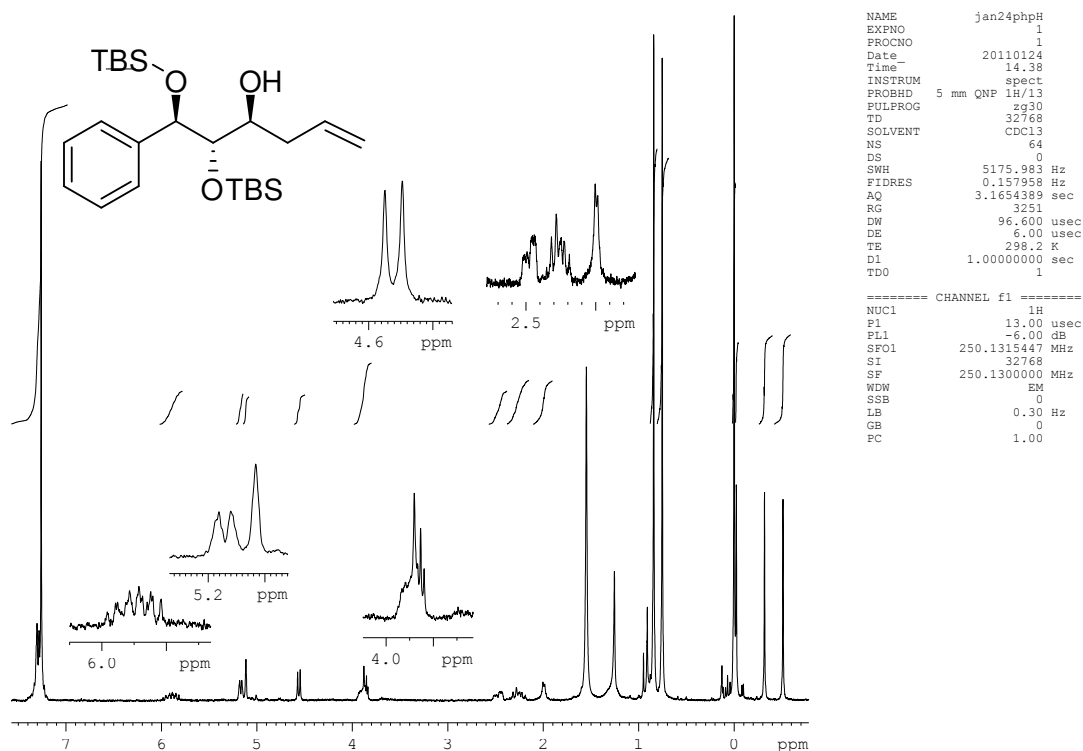


Figura 107. Espectro de RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **18**.

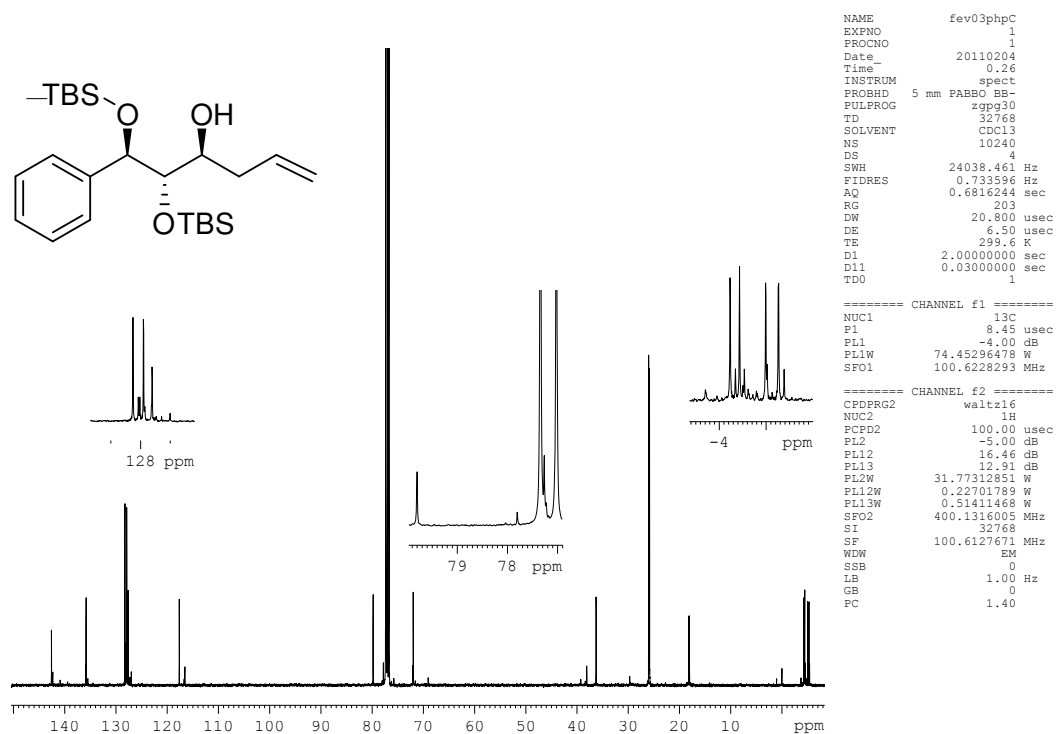


Figura 108. Espectro de RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **18**.

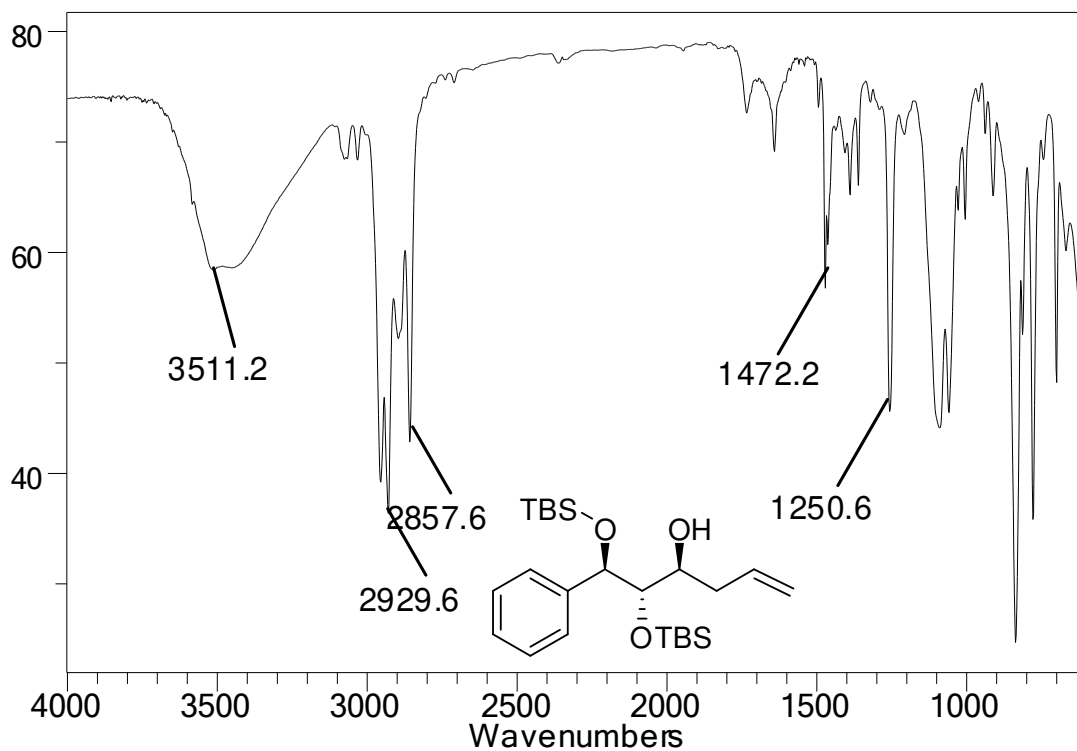


Figura 109. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **18**.

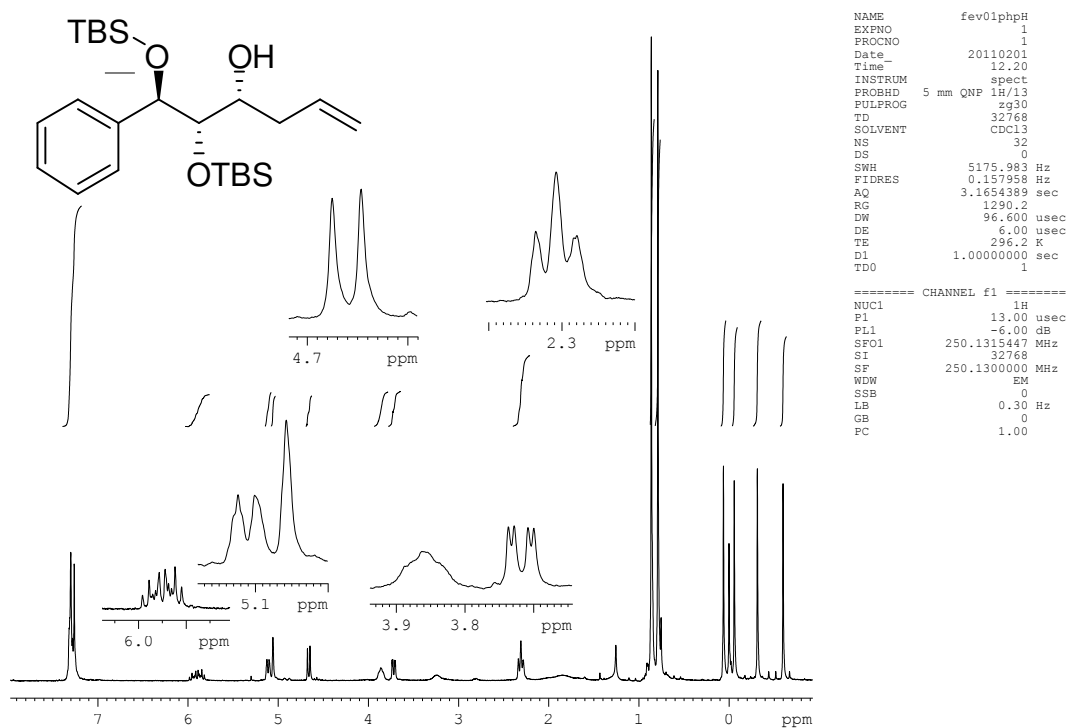


Figura 110. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **19**.

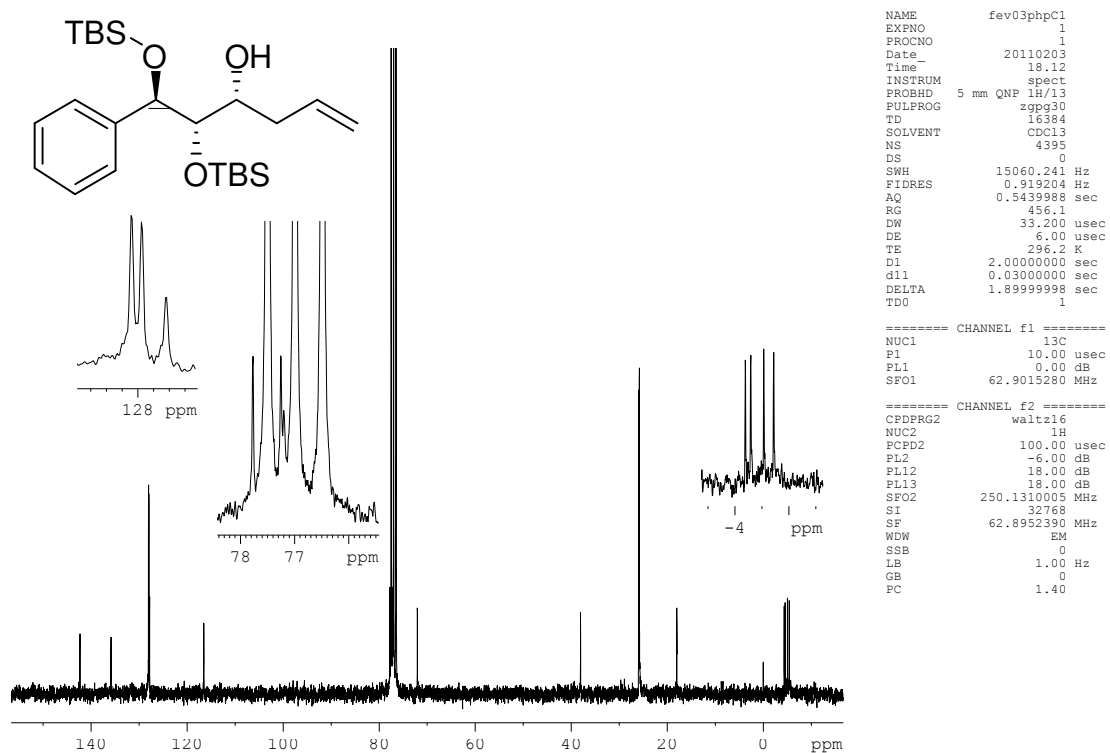


Figura 111. Espectro de RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃ com 0,05%TMS) do composto **19**.

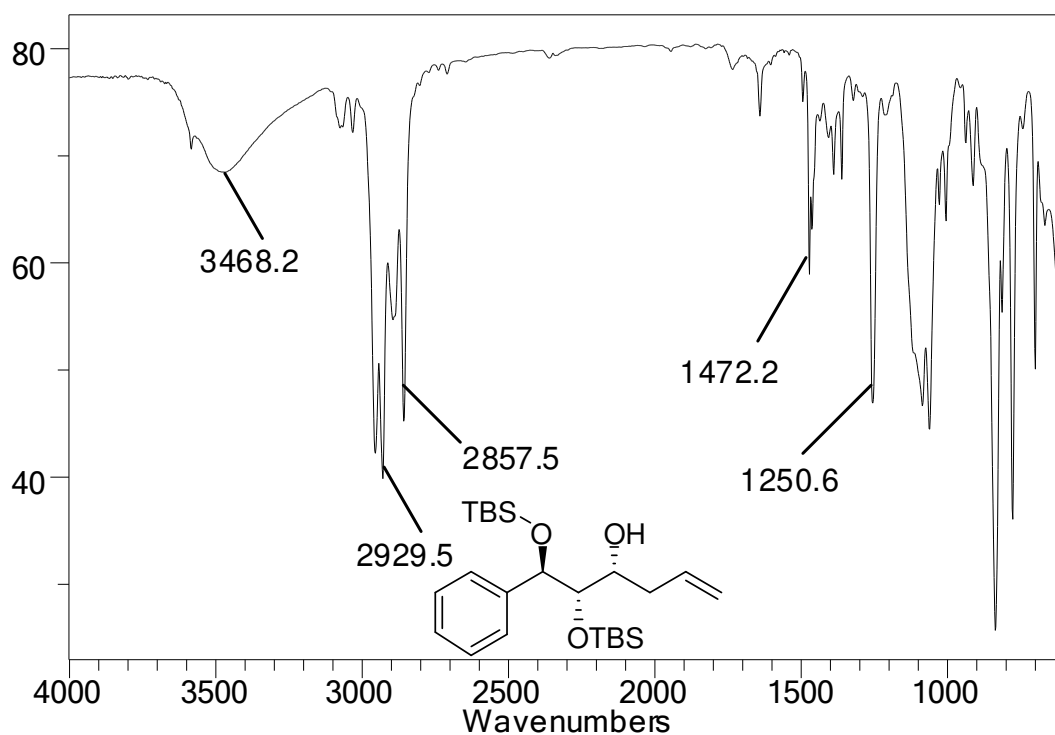


Figura 112. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **19**.

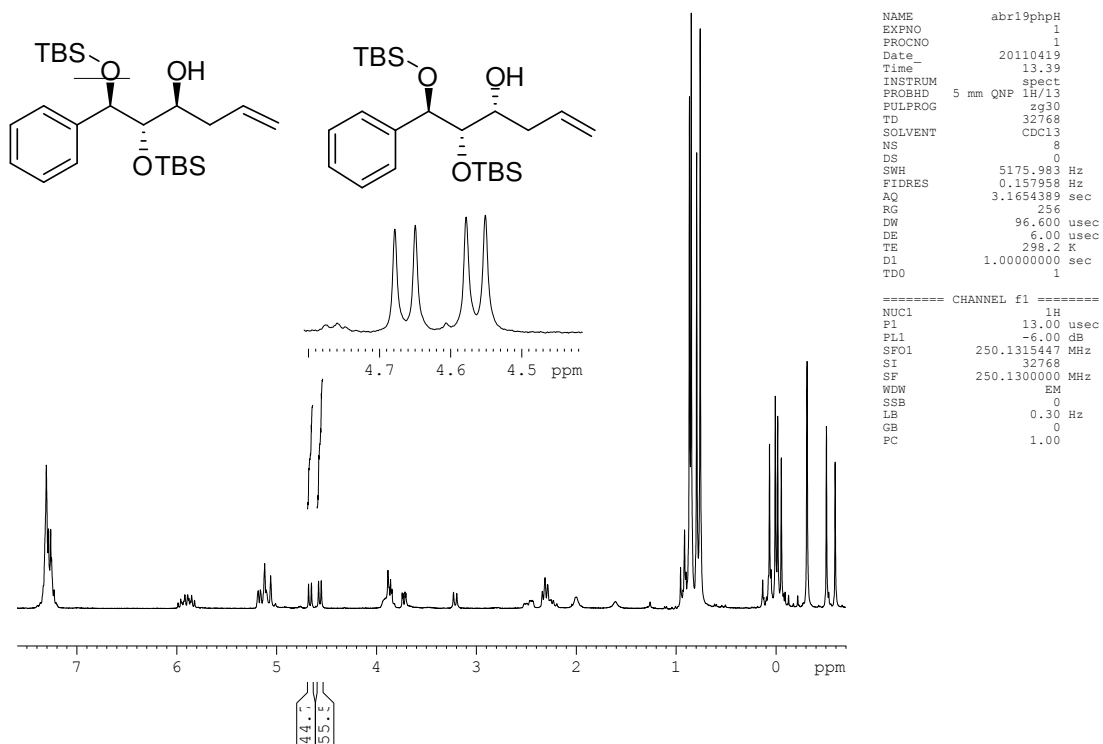


Figura 113. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alilgrignard, à 0°C , sem ácido de Lewis.

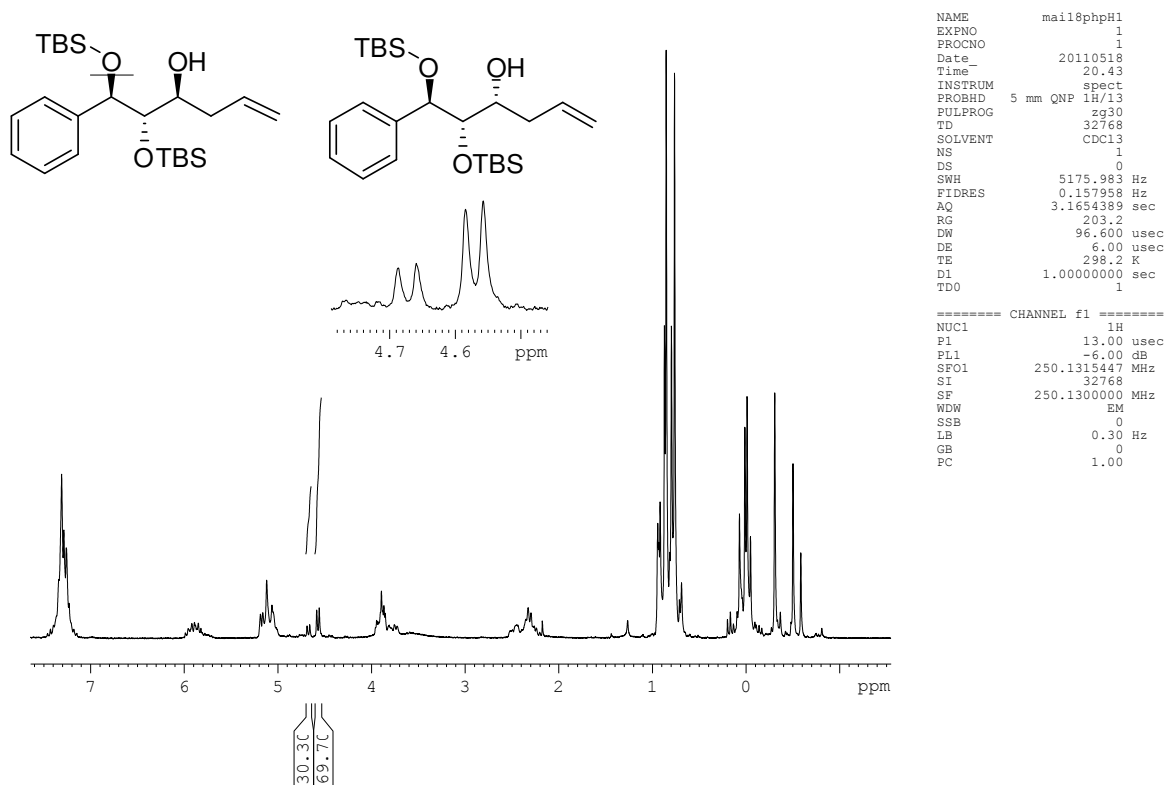


Figura 114. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alilgrignard, à -22°C , na presença de BF_3 .

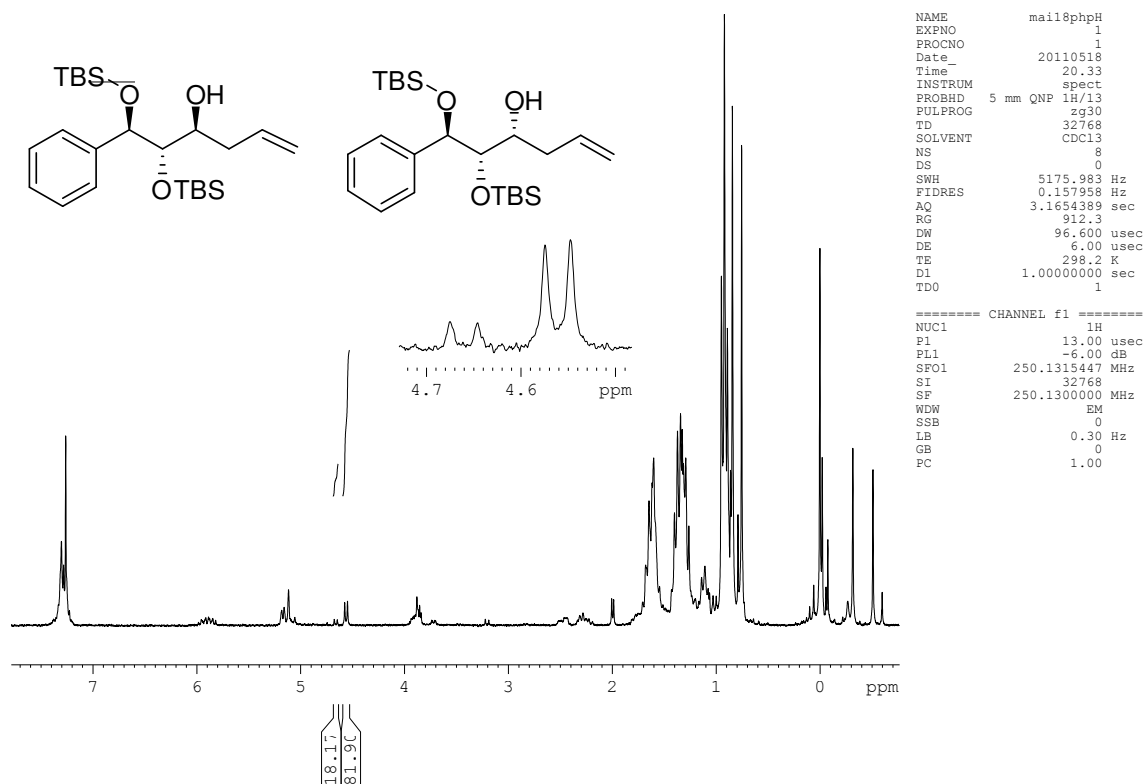
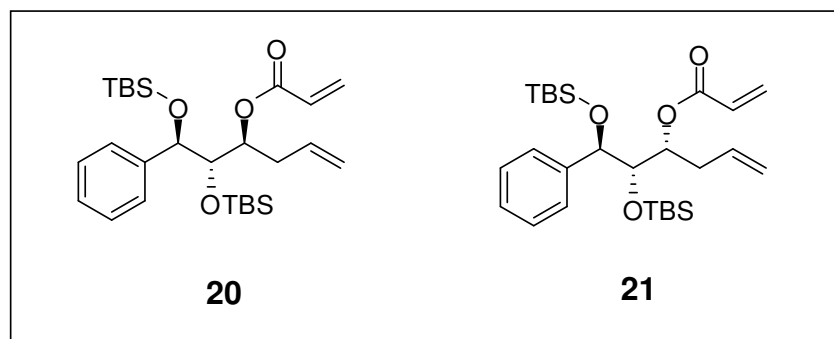
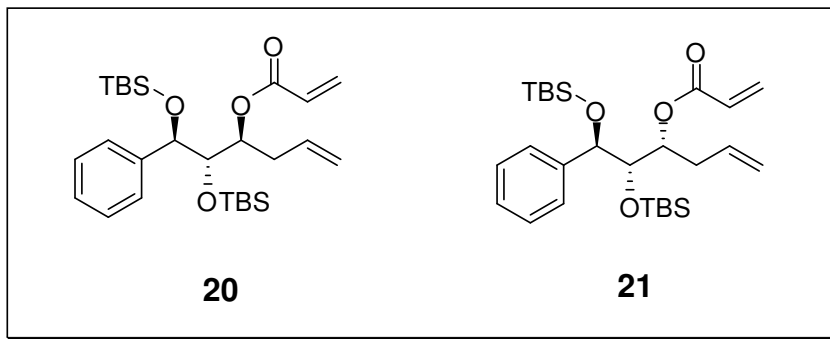


Figura 115. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do bruto da reação de alilação usando alitributilestanana, à -72°C , na presença de TiCl_4 .

3.5.1.6 Procedimento de preparação dos ésteres α,β -insaturados 20-21



Em um balão de 25 mL, previamente seco em estufa anidra, foi colocado o álcool homoalílico **18-19** (1 mmol), e foram adicionados 5 mL de CH_2Cl_2 anidro. Sob agitação magnética, abaixou-se a temperatura à 0°C . Primeiramente, foi adicionada a NEt_3 anidra (3 equivalentes), e depois o cloreto de acrilóila (1,5 equivalentes). Deixou-se a mistura alcançar lentamente a temperatura ambiente, e após 4 horas, observou-se o total consumo do material de partida, e o aparecimento de uma mancha mais apolar, referente aos ésteres α,β -insaturados **20-21** desejados. Na extração, foram adicionados mais 5 mL de CH_2Cl_2 , e 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A mistura foi transferida para um funil de separação, e as fases orgânica e aquosa foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de NaCl e 5 mL de água destilada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel, usando-se como solvente de eluição uma mistura de hexano : acetato de etila 80:20 (V:V). O rendimento dessa reação foi de 83%, e no caso em que se usou uma mistura enriquecida em **18** obteve-se um rendimento de 73%.



Composto 20: (+/-)-prop-2-enoato de 1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-fenilhex-5-en-3-il

Composto 21: (+/-)-prop-2-enoato de 1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-fenilhex-5-en-3-il

Característica: óleo incolor

IV (Filme, ν_{max}): 2929, 2857, 1728, 1494, 1257 cm^{-1} . ***RMN*¹H (250 MHz, *CDCl*₃ com 0,05% de *TMSCl*), δ ppm:** 7,43-7,16 (m, 10H), 6,48-6,32 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 2H), 5,88-5,69 (m, 4H), 5,68-5,53 (m, 2H), 5,20-4,96 (m, 4H), 4,61 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H), 4,42 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H'), 3,97 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 1H'), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,64-2,30 (m, 4H), 0,88 (s, 9H'), 0,86 (s, 9H), 0,78 (s, 9H'), 0,73 (s, 9H), 0,03 (s, 3H'), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), -0,08 (s, 3H'), -0,32 (s, 3H), -0,36 (s, 3H'), -0,52 (s, 3H), -0,66 (s, 3H'). ***RMN*¹³C (62,5 MHz, *CDCl*₃ com 0,05 % de *TMSCl*), δ ppm:** 165,8, 165,6, 142,6, 142,5, 134,7, 134,4, 130,7, 130,3, 128,9, 128,8, 128,2, 128,1, 128,0, 127,8, 127,8, 127,5, 117,2, 117,1, 78,6, 77,0, 76,6, 76,5, 74,4, 74,2, 35,0, 32,3, 25,9, 25,8, 25,8, 25,7, 18,1, 18,1, 18,0, 18,0, -4,4, -4,4, -4,5, -5,0, -5,2, -5,4, -5,8. **EMAR (ESI+/TOF), *m/z*:** [M (C₂₇H₄₆O₄Si₂) + H]⁺ calc: 491,3013, [M + H]⁺ encontrado: 491,3080.

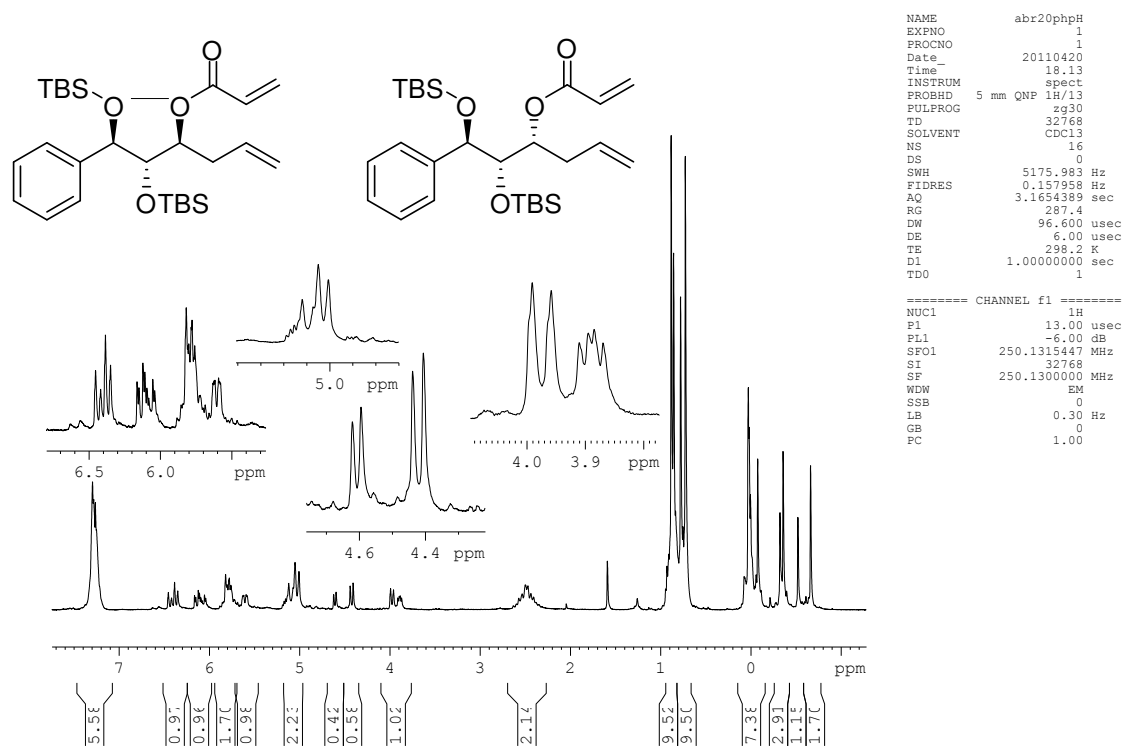


Figura 116. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do compostos **20-21**.

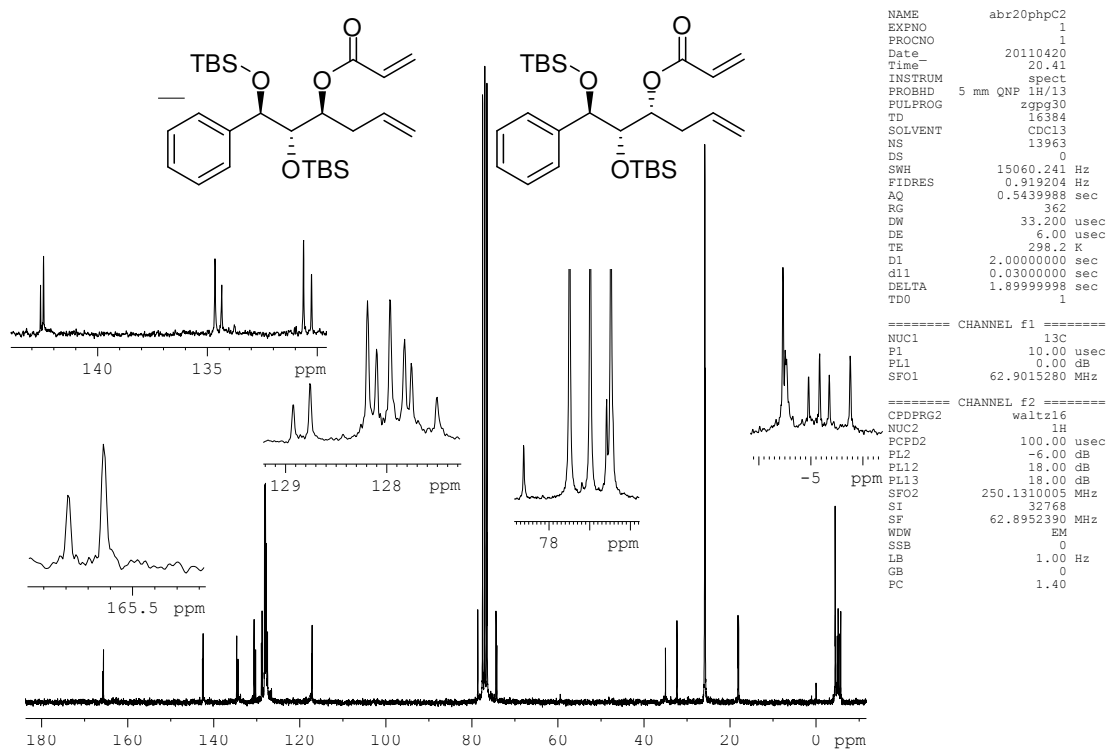


Figura 117. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) dos compostos **20-21**.

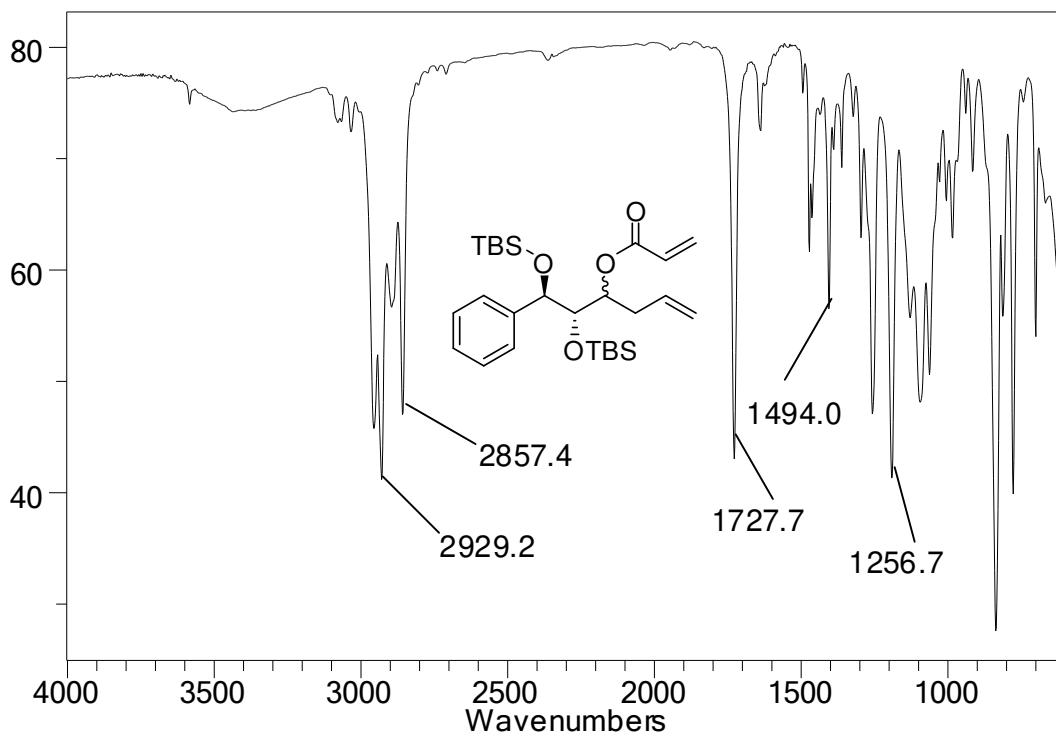
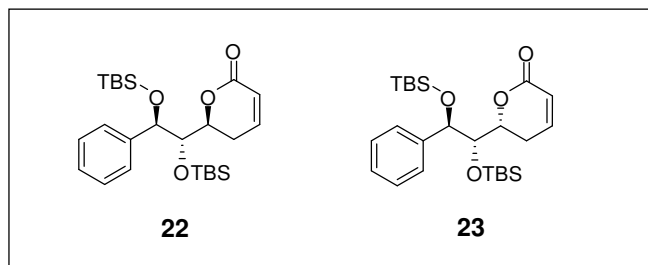
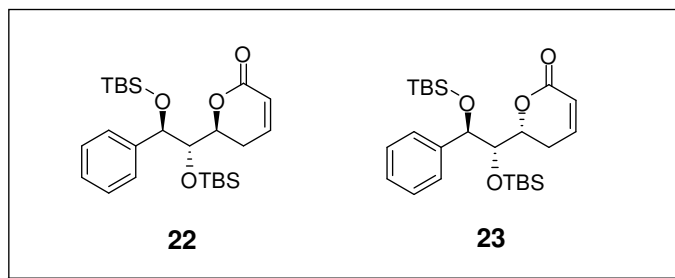


Figura 118. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) dos compostos **20-21**.

3.5.1.7 Preparação das lactonas α,β -insaturadas **22-23**



Em um balão de 100 mL, previamente seco em estufa anidra, adicionou-se os ésteres α,β -insaturados **20-21** (0,5 mmol). Acoplou-se o balão a um condensador previamente flambado, e trocou-se a atmosfera do sistema para atmosfera inerte. A partir daí, foram adicionados 30 mL de CH_2Cl_2 anidro, e a solução foi levada ao refluxo. Num outro balão de 100 mL, previamente seco em estufa anidra, foram colocados 6 mol% do catalisador de Grubbs-I. Foram adicionados a esse balão 10 mL de CH_2Cl_2 anidro. A solução do catalisador foi gotejada lentamente no balão reacional, com o auxílio de uma seringa. O procedimento de adição de 6 mol% do catalisador de Grubbs-I ao meio reacional foi feito por mais duas vezes, sempre dissolvendo-o em 10 mL de CH_2Cl_2 anidro. A segunda adição foi feita após 6 horas, e a terceira após 9 horas do início da reação. Após 24 horas de reação, observou-se, através de placas de CCD, o total consumo do material de partida, e o aparecimento de duas manchas mais polares, referentes às lactonas α,β -insaturadas **22-23**. A purificação dos produtos foi feita diretamente em coluna cromatográfica de sílica gel, sem qualquer tratamento prévio para isolar o material bruto. Sendo assim, abaixou-se a temperatura do meio reacional para a temperatura ambiente, e adicionou-se ao balão sílica gel, evaporando-se o solvente da reação sob pressão reduzida. Posteriormente, a pastilha de sílica com material orgânico aderido à sílica foi adicionada em uma coluna de sílica gel, e a eluição foi feita usando-se uma mistura de hexano : acetato de etila 90:10 (V:V). Dessa forma, os dois diastereoisômeros **22** e **23** puderam ser separados, e foram usados separadamente nas etapas posteriores. O rendimento da reação foi de 64%, para a mistura de **22** e **23**. Na reação em que foi usado uma mistura enriquecida em **20**, o rendimento foi de 59 %.



Composto 22: (+/-)-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-6-fenil-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-il)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona

Característica: sólido branco *IV (Filme, ν_{max}):* 2927, 2855, 1726, 1471, 1254 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCL), δ ppm: 7,35-7,25 (m, 5H), 6,93 (ddd, $^3J = 9,8$ Hz, $^3J = 8,1$ Hz, $^3J = 1,9$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $^3J = 9,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1H), 4,81 (ddd, $^3J = 12,7$, $^3J = 4,1$, $^3J = 2,1$, 1H), 4,48 (d, $^3J = 7,1$ Hz), 4,14 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 1,7$ Hz, 1H), 2,80 (dddd, $^2J = 18,8$ Hz, $^3J = 12,9$, $^3J = 2,9$ Hz, $^4J = 2,7$ Hz, 1H), 2,33 (ddd, $^2J = 18,7$, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 4,3$ Hz, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,73 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), -0,31 (s, 3H), -0,38 (s, 3H). ***RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCL), δ ppm:*** 164,3, 145,6, 141,7, 128,2, 128,0, 127,8, 120,9, 78,6, 77,8, 76,6, 25,9, 25,8, 23,1, 18,2, 18,1, -4,2, -4,5, -5,1, -5,2. ***EMAR (ESI+/TOF), m/z:*** $[\text{M} (\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2) + \text{H}]^+$ calc: 463,2694, $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado:

Composto 23: (+/-)-6-(2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-6-fenil-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-il)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona

Característica: sólido branco *IV (Filme, ν_{max}):* 2929, 2856, 1716, 1471, 1254 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCL), δ ppm: 7,38-7,22 (m, 5H), 6,91 (ddd, $^3J = 9,7$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz, $^3J = 2,1$ Hz, 1H), 6,01 (dd, $^3J = 9,8$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,86 (d, $^3J = 7,8$ Hz), 3,78 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 2,2$ Hz, 1H), 2,54 (dddd, $^2J = 18,0$ Hz, $^3J = 13,0$, $^3J = 2,7$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, 1H), 2,16 (ddd, $^2J = 18,0$, $^3J = 6,2$ Hz, $^3J = 3,7$ Hz, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,27 (s, 3H), -0,80 (s, 3H). ***RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCL), δ ppm:*** 162,2, 145,5, 142,6, 128,3, 128,0, 127,8, 121,2, 77,6, 77,4, 74,5, 26,5, 25,9, 25,7, 18,2, 18,0, -4,0, -4,7, -5,1, -5,8. ***EMAR (ESI+/TOF), m/z:*** $[\text{M} (\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2) + \text{H}]^+$ calc: 463,2694, $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado: 463,2747.

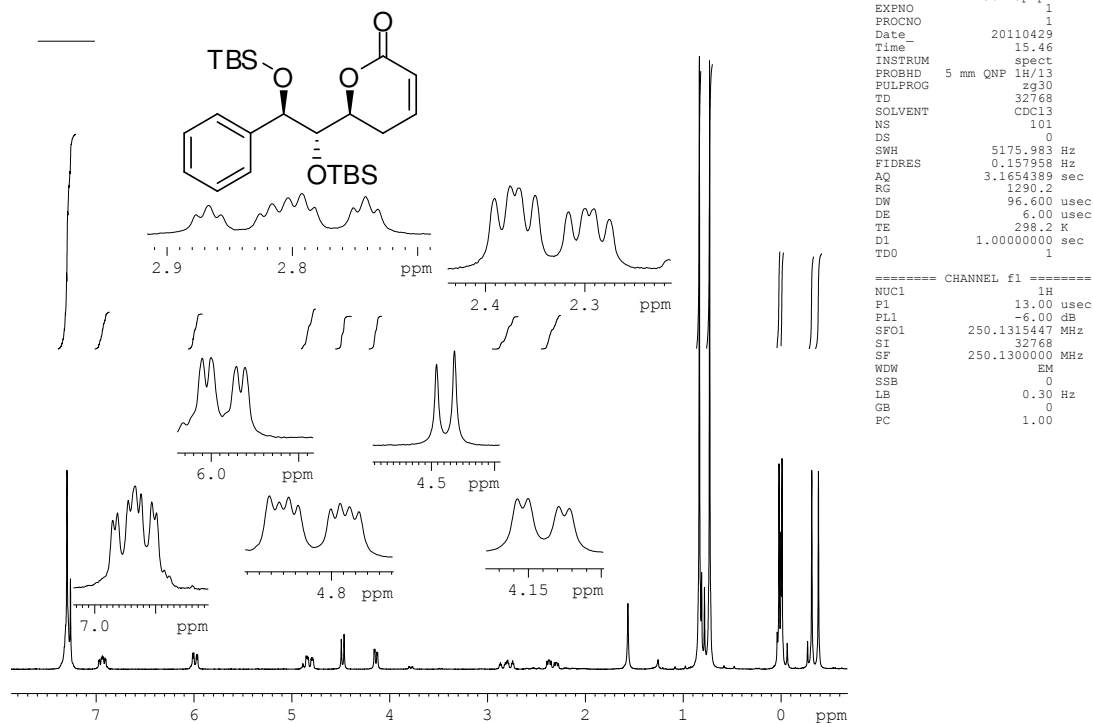


Figura 119. Espectro de RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **22**.

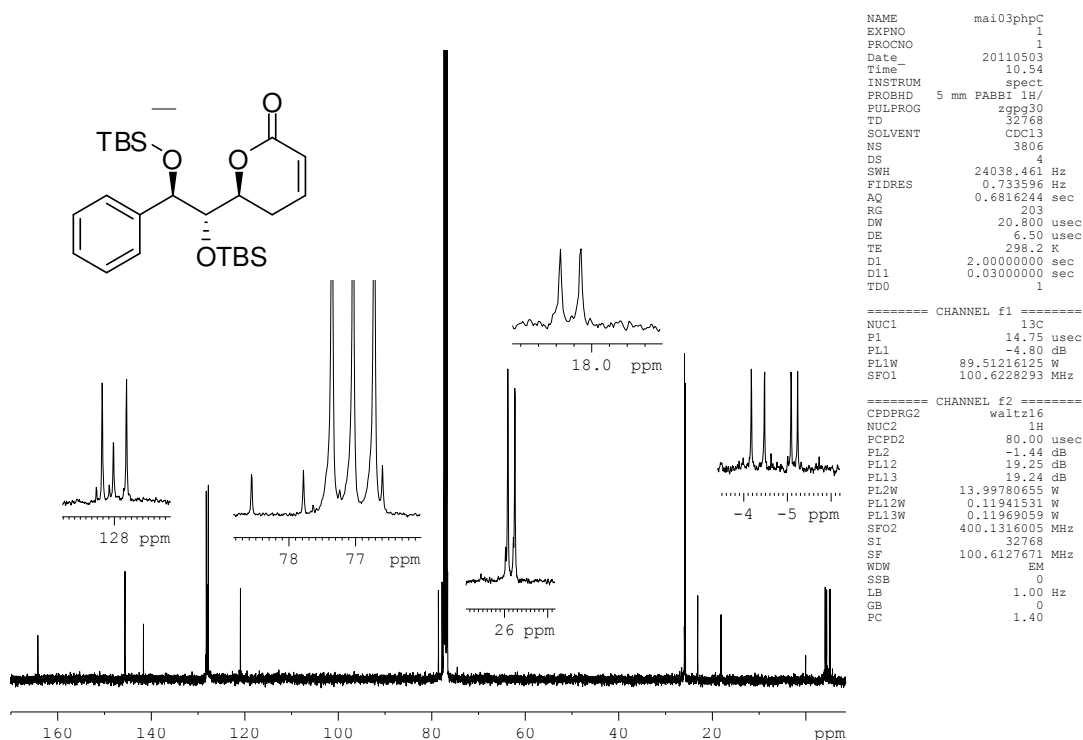
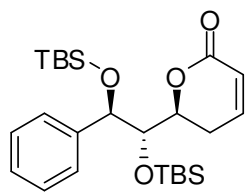


Figura 120. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **22**.



Chemical Structure:

Cc1ccccc1[C@H](OC(C)(C)C(=O)c2ccccc2)[C@@H](OC(C)(C)C(=O)c3ccccc3)C(=O)c4ccccc4

NMR Spectrum Data:

Parameter	Value
NAME	abr29phpl1
EXPNO	1
PROCNO	1
Date_	20110429
Time	15.57
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm QNP 1H/13
PULPROG	zg30
TD	32768
SOLVENT	CDC13
NS	91
DS	0
SWH	5175.983 Hz
FIDRES	0.157958 Hz
AQ	3.1654389 sec
RG	1448.2
DW	96.600 usec
DE	6.00 usec
TE	298.2 K
D1	1.00000000 sec
TDO	1

Channel f1 Parameters:

Parameter	Value
NUC1	1H
P1	13.00 usec
PL1	-6.00 dB
SFO1	250.1315447 MHz
SI	32768
SF	250.1300000 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

174

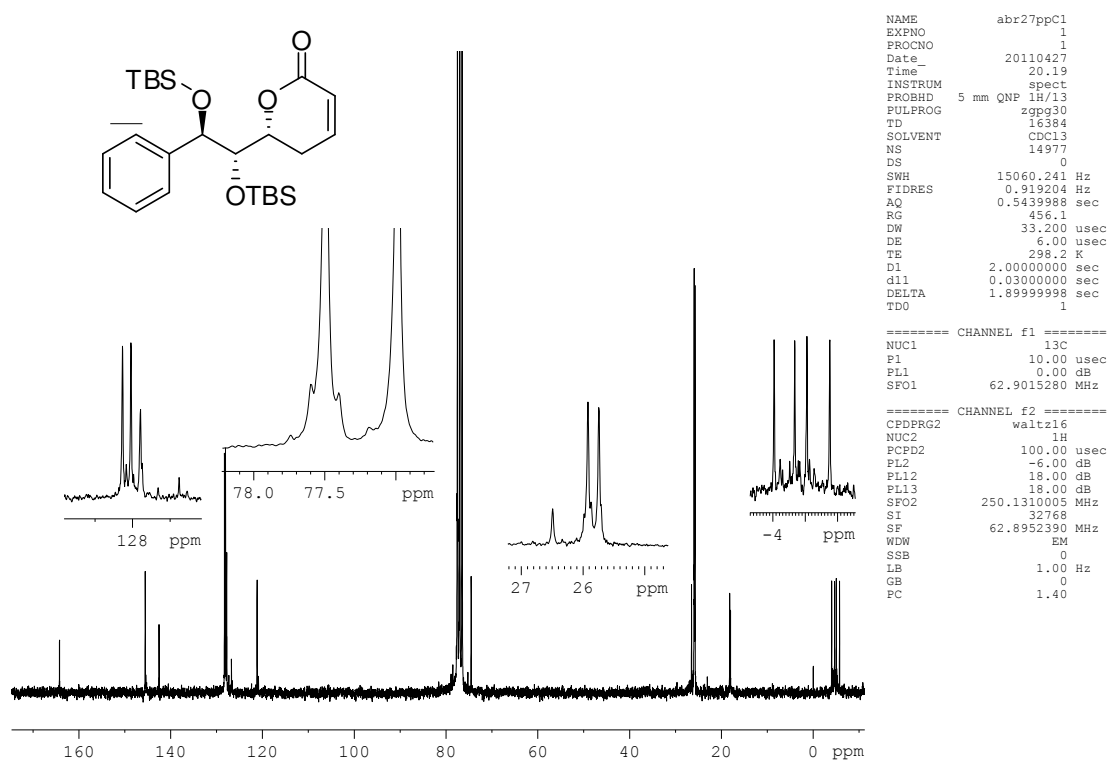


Figura 123. Espectro de RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 com 0,05%TMS) do composto **23**.

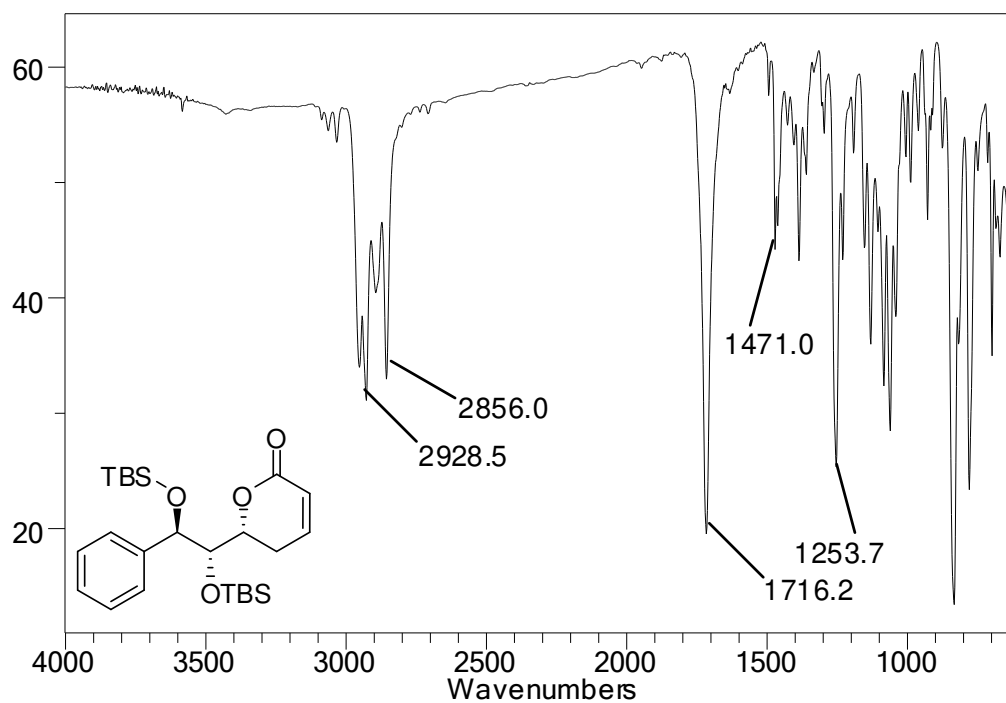
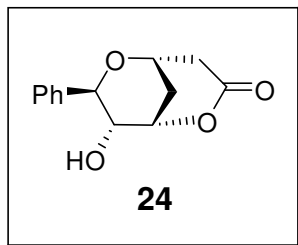
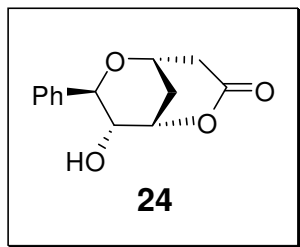


Figura 124. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **23**.

3.5.1.8 Procedimento de preparação da (±)- Leiocarpina A **24**



Em um balão de 10 mL, previamente seco em estufa anidra, foi adicionada a lactona **22** (0,1 mmol) que, sob atmosfera inerte, foi dissolvida em 3 mL de THF anidro. A solução foi colocada à 0°C, e então adicionou-se o TBAF (3 equivalentes). Após 12 horas, observou-se o total consumo do material de partida, e aparecimento de uma mancha mais polar nas placas de CCD, que correspondia a Leiocarpina A **24**. A extração foi feita adicionando-se 3 mL de éter etílico e após 3 mL de solução saturada de NH₄Cl, transferindo-se toda a solução para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com 3 mL de solução saturada de NaCl, e mais 3 mL de água destilada, seca em MgSO₄ anidro, filtrada em papel de filtro e por fim concentrada sob pressão reduzida. A purificação do material bruto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de hexano : acetato de etila 40 : 60 (V:V), e o produto pode ser isolado em 46% de rendimento.



Composto 24: (+/-)-8-hidroxi-7-fenil-2,6-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3418, 2953, 1728, 1455, 1272 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSCl), δ ppm:** 7,51-7,32 (m, 5H), 4,98 (sl, 1H), 4,50 (sl, 1H), 4,45 (d, $^3J = 9,7$ Hz, 1H), 3,65 (t, $^3J = 9,1$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $^2J = 19,5$ Hz, $^3J = 1,7$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $^2J = 19,4$ Hz, $^3J = 5,1$ Hz, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,19 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSCl), δ ppm:** 168,8, 137,8, 128,8, 128,7, 127,3, 76,6, 74,5, 72,6, 65,6, 36,6, 29,9. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** [M ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$) + H] $^+$ calc: 235,0970, [M + H] $^+$ encontrado: 235,0999.

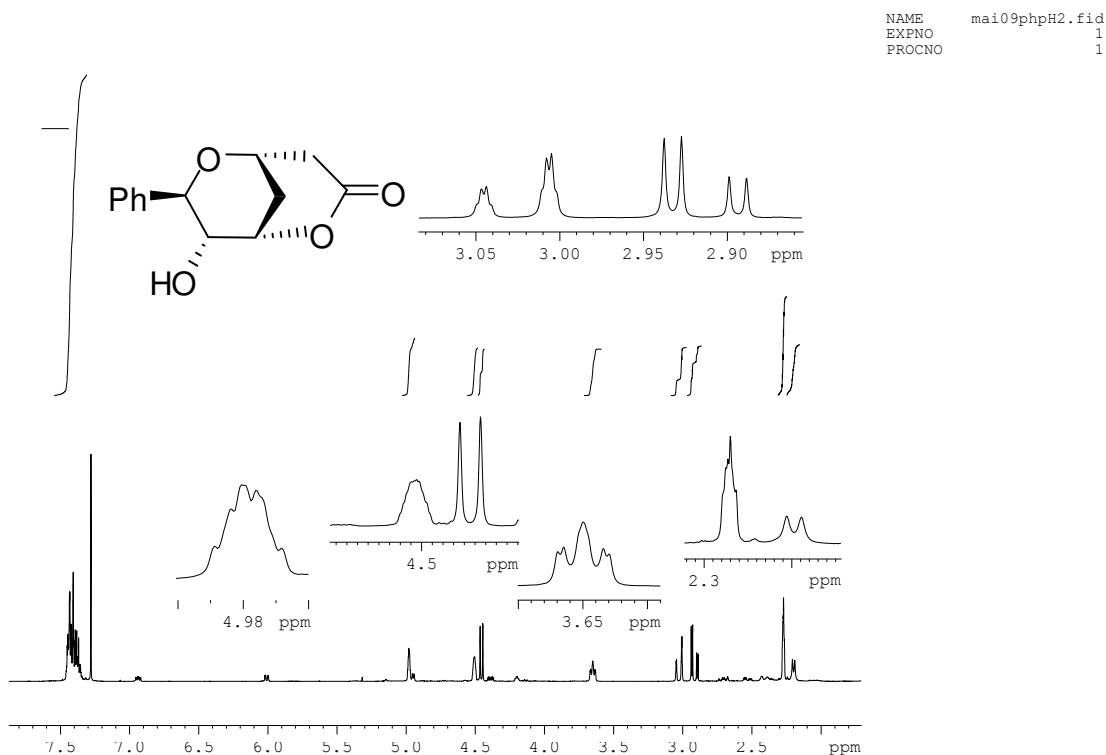


Figura 125. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **24**.

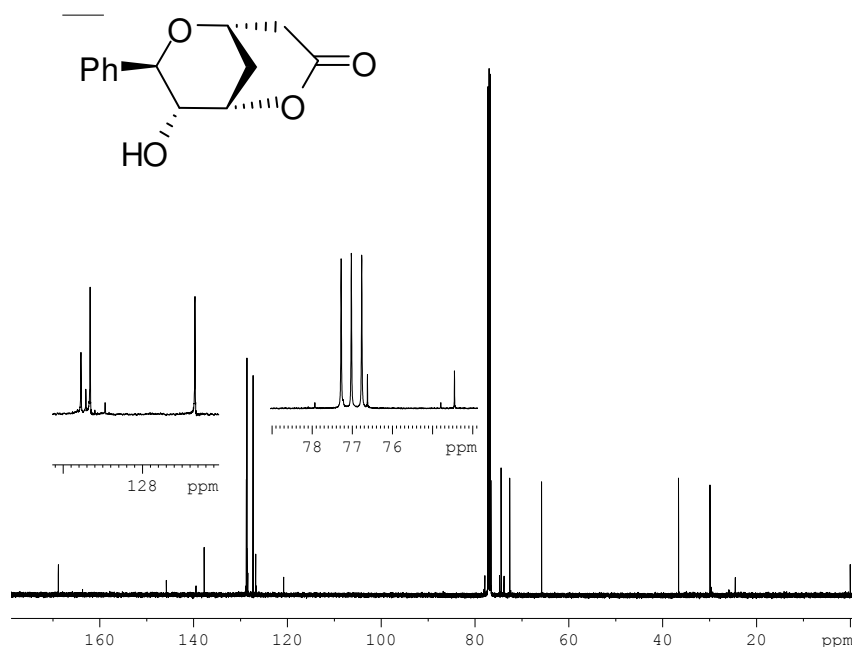


Figura 126. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃ com 0,05% TMS) do composto **24**.

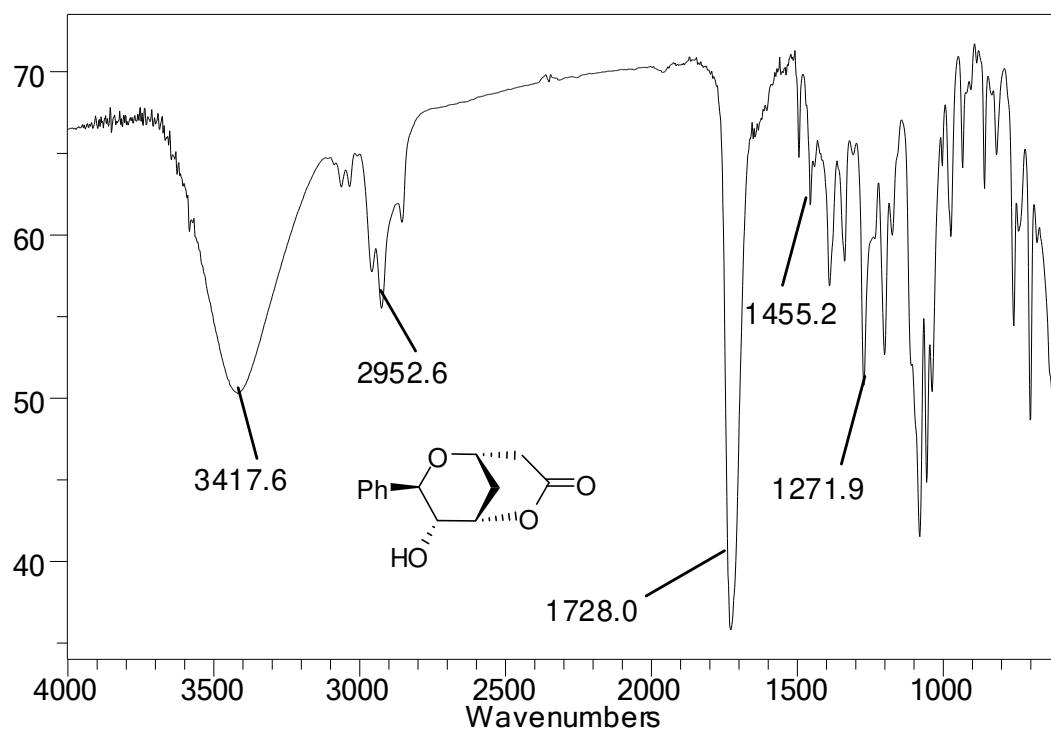


Figura 127. Espectro na região do IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **24**.

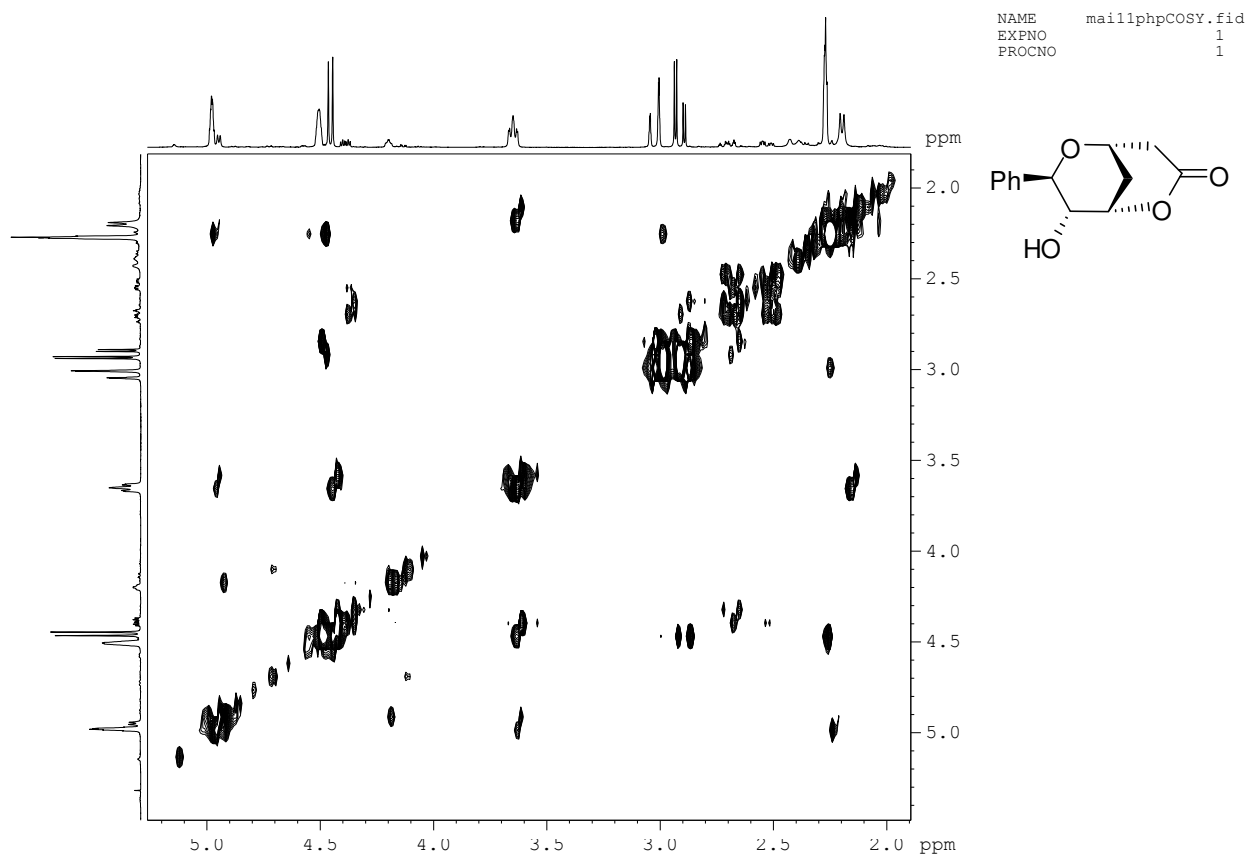
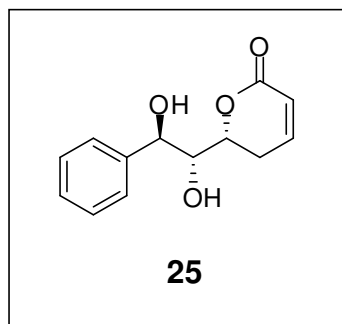
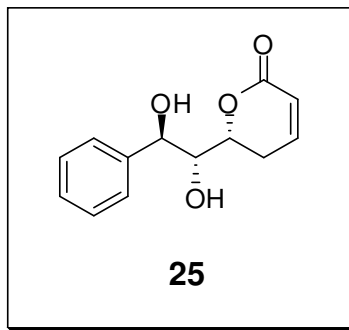


Figura 128. Espectro de RMN ^1H de COSY(500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **24**.

3.5.1.9 Procedimento de preparação do (±)- Goniodiol **25**



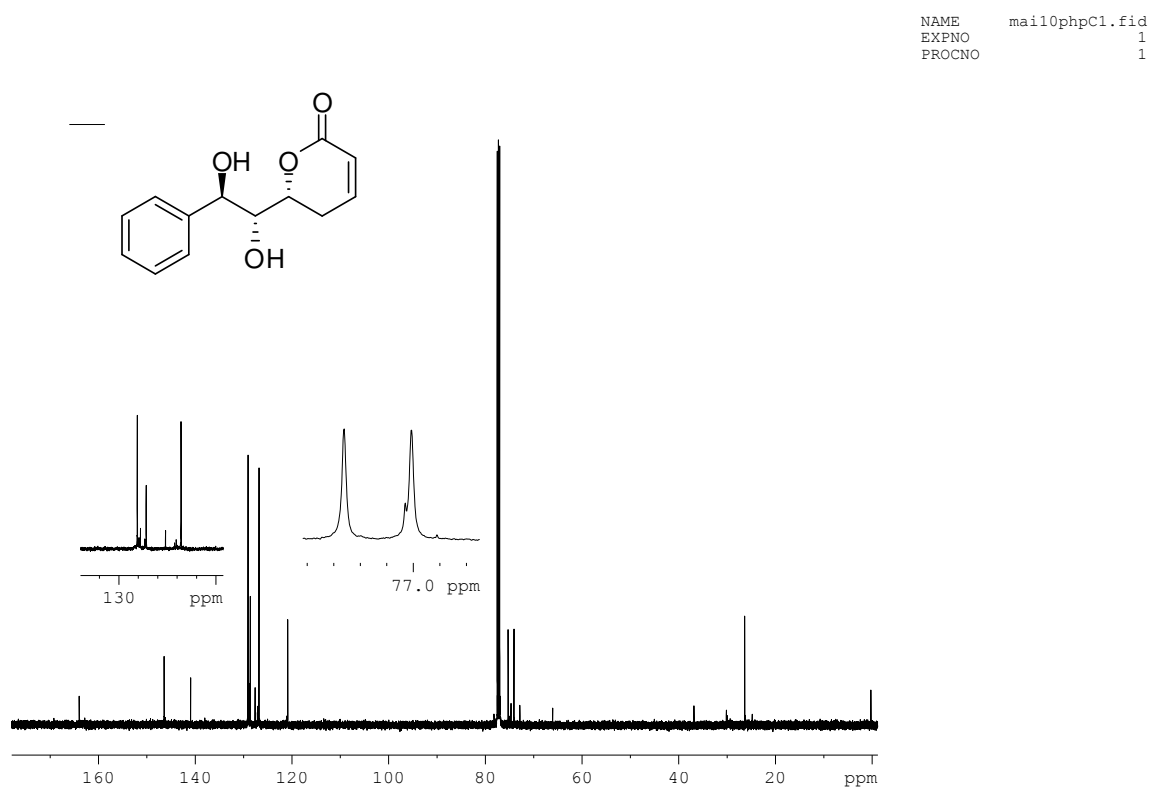
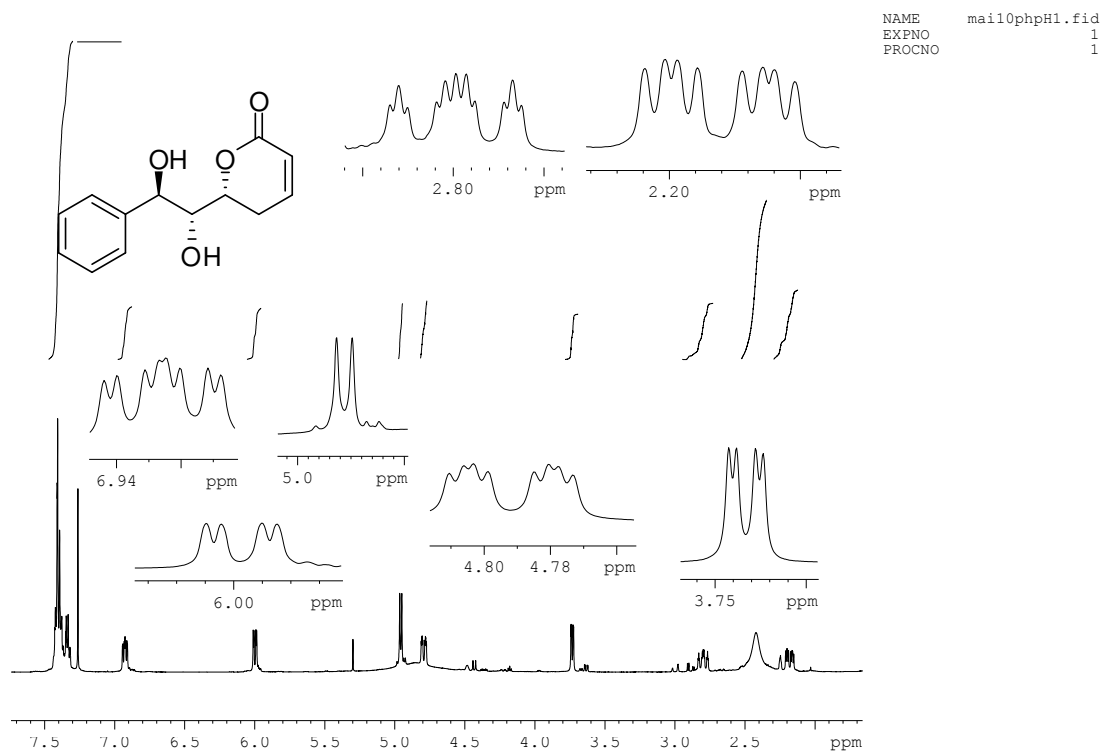
Em um frasco cônico de plástico, adicionou-se a lactona **23** (0,05 mmol), que foi dissolvida em 3 mL de CH₃CN anidra. Sob agitação magnética, adicionou-se lentamente ao meio reacional 1 mL de solução HF/piridina 70 : 30 (m : m). Após 18 horas, observou-se em placas de CCD o desaparecimento da mancha referente ao material de partida, e aparecimento de uma mancha mais polar, referente ao Goniodiol **25**. Para a extração do produto, foram adicionados lentamente 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ ao meio reacional (a adição foi feita cuidadosamente, em pequenas porções, pois observou-se violenta evolução de gases quando foi adicionada a solução de NaHCO₃). À mistura adicionaram-se 10 mL de AcOEt, transferindo-se a solução para um funil de separação. Após separação das fases orgânica e aquosa, a fase orgânica foi lavada com 5 mL de solução saturada de NaCl e com 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi então seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada em papel de filtro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de uma filtração em sílica gel, em que usou-se uma pequena quantidade de sílica, e na eluição uma mistura de metanol : acetato de etila : hexano 10 : 45 : 45 (V:V:V), e foi isolado em 76% de rendimento.



Composto 25: (+/-)-6-(1,2-dihidroxi-2-feniletil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona

Característica: sólido branco

IV (Filme, ν_{max}): 3401, 2925, 1703, 1455, 1263 cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% de TMSI), δ ppm:** 7,46-7,30 (m, 5H), 6,92 (ddd, $^3J= 9,7$ Hz, $^3J= 6,5$ Hz, $^3J= 2,0$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $^3J= 9,9$ Hz, $^3J= 3,0$ Hz, 1H), 4,95 (d, $^3J= 7,2$ Hz, 1H), 4,79 (ddd, $^3J= 12,8$ Hz, $^3J= 3,9$ Hz, $^3J= 2,3$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $^3J= 7,4$ Hz, $^3J= 2,3$ Hz, 1H), 2,79 (dddd, $^2J= 18,7$ Hz, $^3J= 12,9$ Hz, $^3J= 2,7$ Hz, $^4J= 2,5$ Hz, 1H), 2,42 (sl, 2H), 2,18 (ddd, $^2J= 18,6$ Hz, $^3J= 6,3$ Hz, $^3J= 3,8$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 com 0,05 % de TMSI), δ ppm:** 164,0, 146,4, 141,0, 129,0, 128,6, 126,8, 120,8, 77,0, 75,3, 74,0, 26,3. **RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm:** 164,0, 147,8, 144,4, 127,6, 127,4, 126,8, 119,8, 76,7, 74,6, 71,4, 25,7. **EMAR (ESI+/TOF), m/z :** $[\text{M} (\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4) + \text{H}]^+$ calc: 257,0790, $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado: 257,0787.



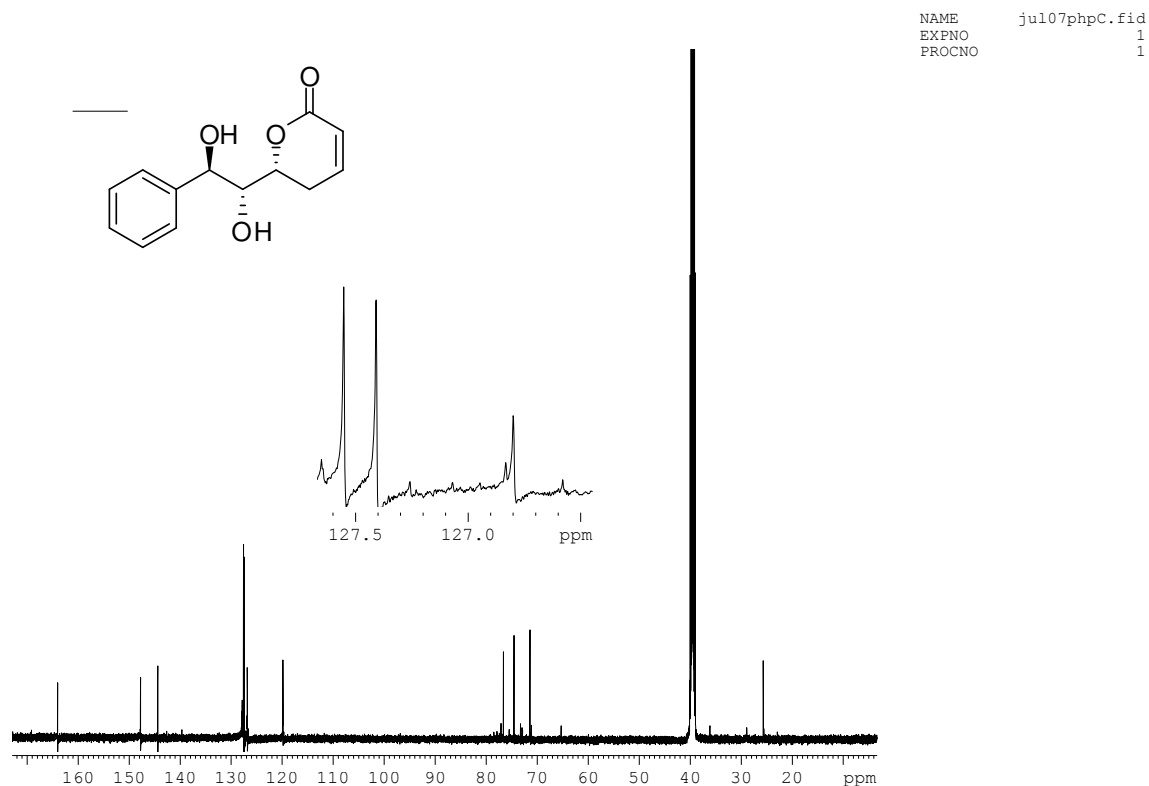


Figura 131. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do composto **25**.

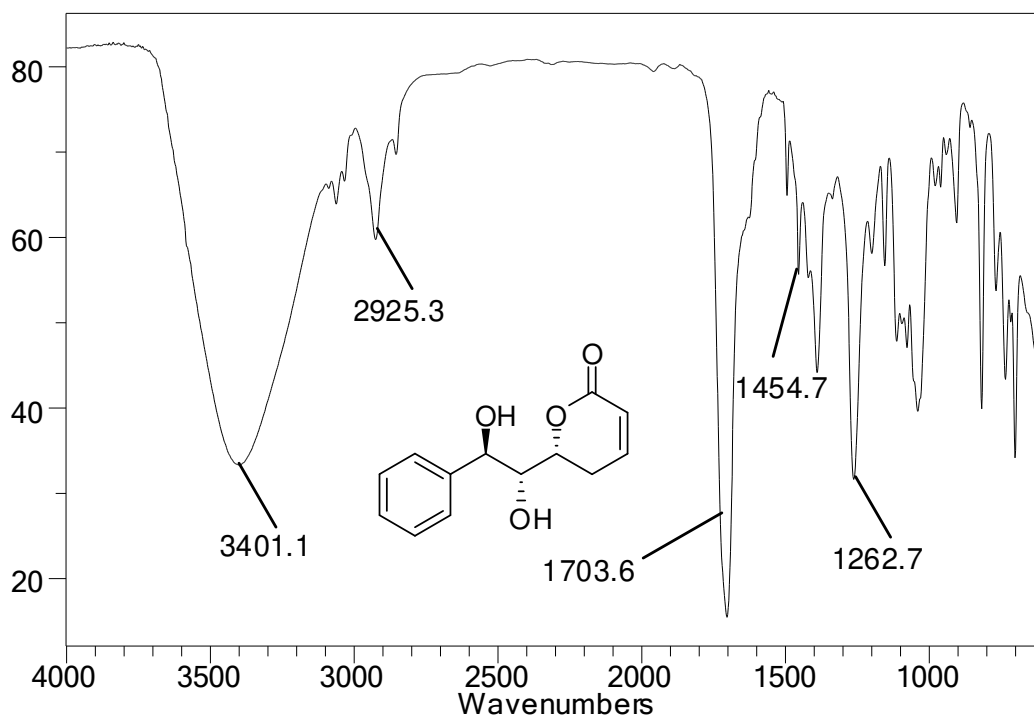


Figura 132. Espectro de IV (filme de NaCl, ν_{max}) do composto **25**.

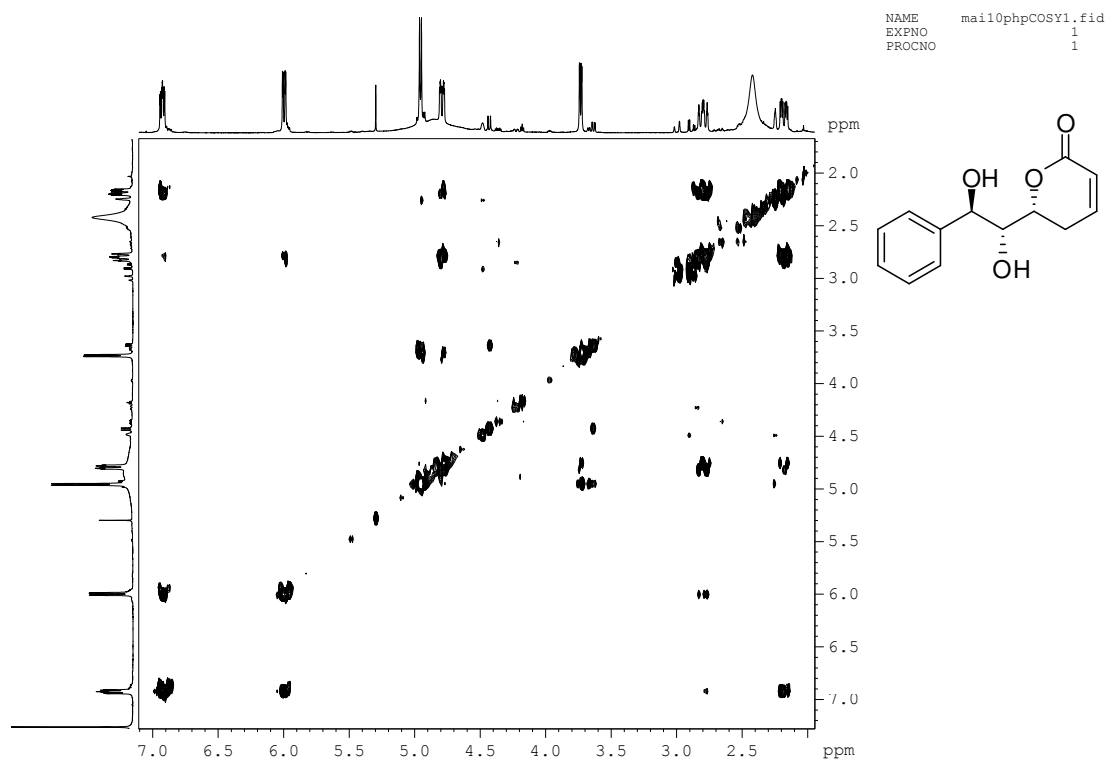


Figura 133. Espectro de RMN $^1\text{H}/\text{COSY}$ (500 MHz, CDCl_3 com 0,05% TMS) do composto **25**.