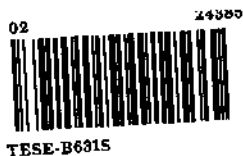


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA



"SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE δ -LACTONAS
IDENTIFICAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO RELATIVA
DO FEROMÔNIO DE FORMIGAS
DA ESPÉCIE *CALOMYRMEX sp*"
MARIA ALICE BÖCKELMANN

Tese de Mestrado

Orientador: RONALDO ALOISE PILLI

Este exemplar corresponde
à edição final da tese, defendida
por Maria Alice Böckelmann e
aprovada pela Comissão Julgadora
17/4/95
Ronaldo Pilli



UNIVERSIDADE	IQ
INSTITUTO DE QUÍMICA	
LABORATÓRIO DE QUÍMICA ORGÂNICA	
PROFESSOR	
24385	
433/95	
ALUNO	
R\$ 11,00	
23/05/95	

Im.00068744-6

Zockelmann, Maria Alice

"Síntese diastereosseletiva de
- lactonas identificação da c
onfiguração relativa do feromônio
I/UNICAMP/631s B631s
DEVOLVER NOME LEIT. (24385/95)

AGRADECIMENTOS

-Ao Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli pela orientação, paciência e dedicação durante todo o trabalho.

-À Maria M. Murta pelo aprendizado experimental.

-Ao André Del Corso, aluno de iniciação científica pela ajuda na parte experimental.

-A todos os companheiros de "bancada" pelas discussões e carinho.

-A todos os funcionários que de uma maneira ou outra contribuíram para o sucesso deste trabalho.

-À FAPESP, CNPq, CAPES e IFS pelo apoio financeiro.

RESUMO

A δ -lactona **1** foi isolada e identificada como o componente majoritário da secreção mandibular dos machos de formigas Australianas da espécie *Calomyrmex*. A esta lactona foi atribuída a função de feromônio sexual. Para estabelecer a estereoquímica relativa dos três centros desta lactona sintetizou-se os quatro possíveis racematos.

As lactonas **2** e **3** foram sintetizadas por duas rotas sintéticas tendo em comum o controle dos centros C-5 e C-6 por condensação aldólica estereosseletiva entre o enolato de lítio do propionato de BHT **9** e acetaldeído. A estereoquímica relativa dos centros C-2 e C-3 do aldol **10** foi confirmada pela síntese do acetonídeo correspondente.

A rota **A** envolveu 5 etapas com 16% de rendimento total a partir do éster de BHT **9**. Esta rota envolveu a metodologia de lactonização via formação de ligação C-C do tosilato **13** que forneceu uma mistura das lactonas **2** e **3** em uma proporção molar de 1,5:1, respectivamente, determinada por CG e $^1\text{H-RMN}$.

A rota **B** envolveu 8 etapas com 5% de rendimento total, onde o aldeído **17** foi submetido à homologação de Wittig-Horner fornecendo uma mistura **E** e **Z** dos esteres insaturados **18**. Após hidrogenação catalítica, hidrólise e lactonização obteve-se uma mistura de **2** e **3** em uma proporção molar de 2:1, respectivamente, determinada por cromatografia gasosa.

As lactonas **4** e **5** foram sintetizadas em 8 etapas em 13% de rendimento total onde os centros C-5 e C-6 foram controlados por condensação aldólica estereosseletiva entre o enolato de lítio da cetona **23** e acetaldeído. A estereoquímica relativa dos centros C-4 e C-5 do aldol **24** foi confirmada pela síntese do acetonídeo correspondente.

O aldeído **35** foi submetido à homologação de Wittig-Horner fornecendo uma mistura **E** e **Z** dos esteres insaturados **36**. Após hidrogenação catalítica, hidrólise e lactonização obteve-se uma mistura das lactonas **4** e **5** em uma proporção molar de 1:4, respectivamente, determinada por cromatografia gasosa.

A configuração relativa da lactona natural foi determinada como (3SR, 5RS, 6SR)-trimetil-tetra-hidro-piran-2H-ona (**2**) pela análise por cromatografia gasosa e $^1\text{H-RMN}$ das misturas **2** e **3**, **4** e **5**.

ABSTRACT

3,5,6-Trimethyltetrahydro-pyran-2H-one (**1**) isolated and identified as the mayor component of the mandibular gland hom males of an Australian ant of the genus *Calomyrmex*. This lactone is presumed to function as a sex pheromone. In order to establish the relative stereochemistry, the four possible racemates of this pheromone component were prepared.

δ -lactones **2** and **3** have been synthesized through two different routes, the relative stereochemistry at C-5, C-6 being established using stereoselective aldol condensation.

Route **A** required five steps (16% overall yield) starting with the addition of the lithium enolate of BHT propionate **9** to acetaldehyde. The relative stereochemistry at C-2 and C-3 of the aldol **10** has been established by the synthesis of the corresponding acetonide. The C-C bond formation through the intramolecular alkylation of tosylate **13** afforded a mixture of **2** and **3** in 1.5:1 molar ratio, respectively, established by GC analysis.

Route **B** required eight steps (5% overall yield) in which the aldehyde **17** has been submitted to a Wittig-Horner homologation affording a mixture of **E** and **Z** unsaturated esters **18**. After catalytic hydrogenation, hydrolysis and lactonization a mixture of **2** and **3** was obtained in 2:1 molar ratio, respectively, established by GC analysis.

Lactones **4** and **5** have been synthesized in eight steps (13% overall yield), the relative stereochemistry at C-5 and C-6 being established using a stereoselective aldol condensation with the addition of the lithium enolate of ketone **23** to acetaldehyde. The relative configuration at C-4 and C-5 was established by the synthesis of the corresponding acetonide.

The aldehyde **35** was submitted to a Wittig-Horner homologation to afford a mixture of **E** and **Z** unsaturated esters **36**. After catalytic hydrogenation, hydrolysis and lactonization a mixture of **4** and **5** was obtained in 1:4 molar ratio, respectively, established by GC analysis.

The relative stereochemistry of the natural lactone was established as (**3SR**, **5RS**, **6SR**)-trimethyltetrahydro-pyran-2H-one (**2**) by GC and ¹H-NMR analysis of the mixtures **2** and **3**, **4** and **5**.

ABREVIACÕES

Ac-acetil
Ac₂O-anidrido acético
BHT-2,6-di-*terc*-butil-4-metil-fenol
Bn-benzil
DBHA-2,6-di-*terc*-butil-4-metoxi-fenol
DMAP-N,N-dimetilaminopiridina
DMF-N,N-dimetilformamida
DMP-2,6-dimetil-fenol
DMSO-dimetil sulfóxido
Et₃N-trietilamina
EtOH-etanol
HAc- ácido acético
HMPA-hexametilfosforotriamida
LDA-diisopropilamideto de lítio
MCPA-ácido-meta-cloroperbenzóico
MeOH-metanol
PPTS-p-toluenosulfonato de piridínio
Pr-propil
THF-tetra-hidro-furano
Ts-tosil
TsCl-cloreto de tosila
TsOH-ácido p-toluenosulfônico

ÍNDICE

INTRODUÇÃO:

-Feromônio.....	1
- <i>Calomyrmex sp</i>	3
-Metodologias de lactonização descritas na literatura.....	5
-Objetivo.....	11

DISCUSSÃO:

CAPÍTULO I: SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DAS δ -LACTONAS (3SR,5RS,6SR) E (3RS,5RS,6SR)-TRIMETILTETRAHIDRO-PIRAN-2H-ONA (2 e 3).....

-preparação da aldol <u>10</u> ..	15
-preparação do diol <u>11</u> e do acetonídeo <u>11'</u>	19
-tentativa de obtenção das δ -lactonas <u>2</u> e <u>3</u> via rota A ..	23
-tentativa de obtenção das δ -lactonas <u>2</u> e <u>3</u> via rota alternativa B	29

CAPÍTULO II: SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DAS δ -LACTONAS (3SR,5RS,6RS) E (3RS,5RS,6RS)-TRIMETILTETRAHIDRO-PIRAN-2H-ONA (4 e 5).....

-preparação da aldol <u>24</u> ..	36
-preparação do diol <u>29</u> e do acetonídeo <u>29'</u> ..	39
-tentativa de obtenção das δ -lactonas <u>4</u> e <u>5</u> via rota A	43
-tentativa de obtenção das δ -lactonas <u>4</u> e <u>5</u> via rota alternativa B	45

CAPÍTULO III: IDENTIFICAÇÃO DEFINITIVA DA CONFIGURAÇÃO RELATIVA DA δ -LACTONA NATURAL.....

-identificação da estereoquímica relativa dos centros 3,5,6 da δ -lactona natural ..	54
- <i>Conclusão Geral</i>	59

PARTE EXPERIMENTAL:

-preparação de reagentes e aparelhos utilizados 60

BIBLIOGRAFIA 87

ESPECTROS 92

I. Introdução

-Feromônios

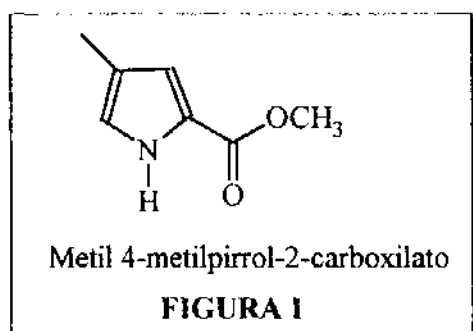
Devido à grande necessidade de limitar a utilização de organopesticidas em plantações e, principalmente, devido às suas características tóxicas ao ecossistema e ao homem, ocorreu um grande desenvolvimento na área de produtos naturais com características específicas para o controle da população de pragas^{1,2}.

No caso de insetos, certas substâncias naturais influenciam seu comportamento e fisiologia; chamadas de semioquímicos⁵, são empregadas pelos insetos para uma variedade de funções como, por exemplo, indicar locais com alimento, presença de predadores, locais para oviposição ou sinalizando a presença de um conjuge⁵.

Estudos recentes levaram à elucidação de várias estruturas de semioquímicos que agem através do sistema olfativo do inseto.⁵

Entre os semioquímicos temos a classe dos feromônios^{3,4} que são secreções que causam uma reação específica nos indivíduos da mesma espécie. Essa reação pode ser de alarme, defesa, atração sexual, agregação, demarcação de trilhas ou induzir mudanças específicas no desenvolvimento fisiológico, por exemplo a maturação sexual⁵.

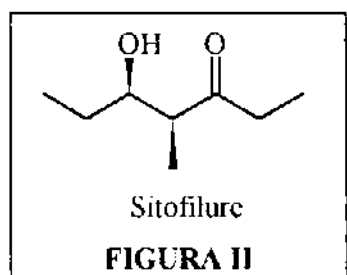
Feromônios de trilha^{5,6} são substâncias de pequena persistência, elaboradas por formigas e cupins⁶ para indicar caminhos que levam a alimento. Um exemplo deste



feromônio é um derivado do pirrol (FIGURA I), sintetizado por formigas da família Formicidae⁵.

Os feromônios de agregação^{5,6} são sintetizados e emitidos por ambos os sexos da espécie para causar agregação de insetos em uma determinada área. Um exemplo deste feromônio é o Sitofilure (FIGURA II) sintetizado pelos carunchos do milho e do arroz (*Sitophilus zeamais* Motsch e

Sitophilus oryzae L.), objeto de bioensaio realizado por Burkholder e colaboradores⁸.

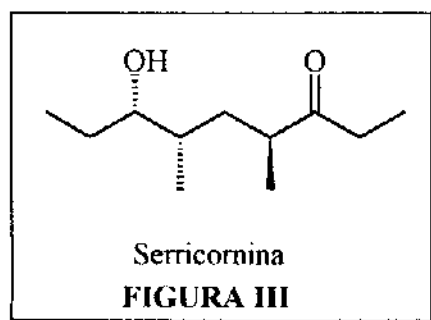


Respostas comportamentais foram observadas em machos e fêmeas do caruncho do arroz utilizando-se quantidades da forma racêmica do feromônio da ordem de 30ng e para o caruncho do milho 100-400ng.

Os feromônios sexuais^{5,6} são sintetizados/emitados por apenas um dos sexos da espécie para atrair o oposto para a reprodução. Um exemplo deste feromônio é a serricornina^{18,63}

(FIGURA III), feromônio do besouro do cigarro *Lasioderma serricorne* F., da família Anobiidae.

Os feromônios de alarme-defesa^{5,6} são elaborados pelas glândulas mandibulares, anais ou pelo ferrão e segregados no momento da agressão. De defesa pois são substâncias de natureza irritante e repelente que impedem a predação pela maioria dos marsupiais carnívoros e insetívoros⁷, de alarme pois avisa os outros membros da espécie do perigo. Um exemplo deste feromônio de alarme é a 2-metil-heptanona sintetizada pelas



formigas da subfamília Dolichoderina⁶ e responsável pelo odor de fruta quando as operárias são esmagadas, induzindo uma confusão imediata e comportamento errático de todas as outras formigas na vizinhança⁶.

Dentre estes tipos os mais explorados para o controle de pragas são os feromônios sexual e de agregação, sendo utilizadas três técnicas⁶ para o controle populacional:

1. detectando-se ou monitorando-se a população de insetos com armadilhas contendo o feromônio específico, e os inseticidas são pulverizados somente quando a população do inseto atinge o nível de dano econômico, assim racionalizando a utilização de inseticidas^{5,6};
2. atraindo-os para a destruição com armadilhas contendo o feromônio;
3. confundindo-se/distraindo-se os insetos em seu comportamento normal de agregação, alimentação e acasalamento⁵, através da impregnação da atmosfera com o feromônio sexual, por exemplo, impedindo a orientação do macho ou da fêmea de maneira a dificultar o encontro para acasalamento e reduzindo a população da espécie na próxima geração^{5,6}.

O grande avanço na área de feromônios se deve à possibilidade de sintetizá-los em laboratórios pois geralmente são isolados em pequena quantidade dificultando a determinação correta de suas estruturas^{9,10}.

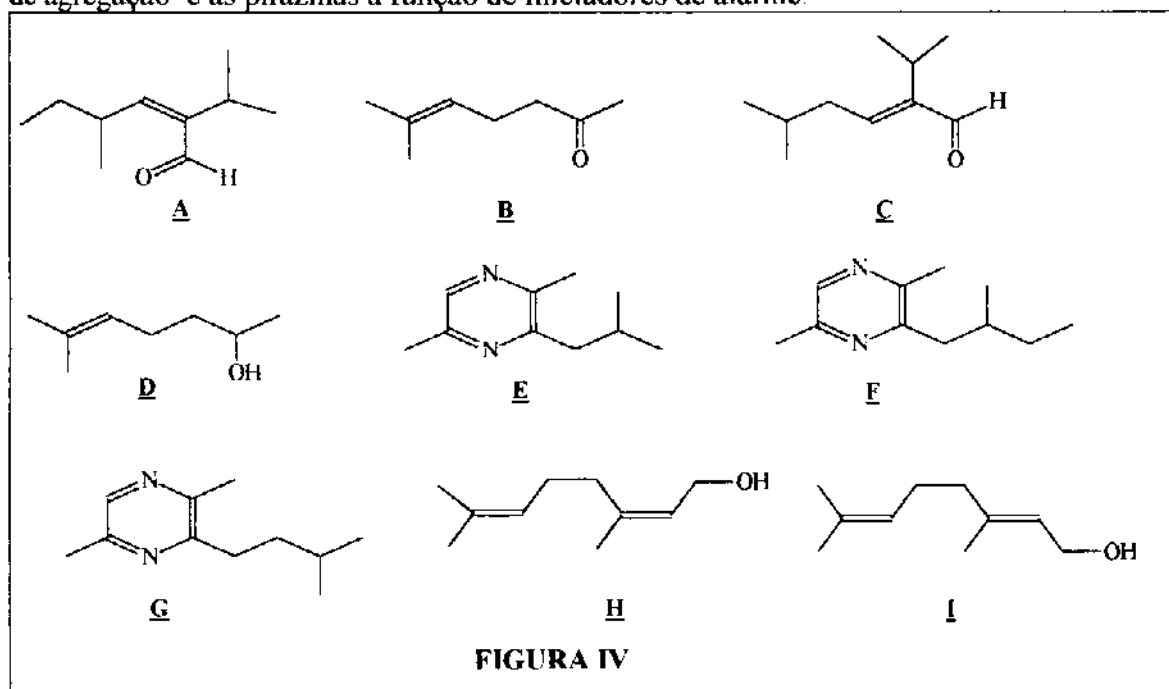
A síntese permite a realização de testes biológicos, de laboratório e campo, confirmando-se sua ação biológica e estabelecendo-se sua estrutura química (configuração absoluta) pois na maioria das vezes apenas um estereoisômero é ativo^{9,10}.

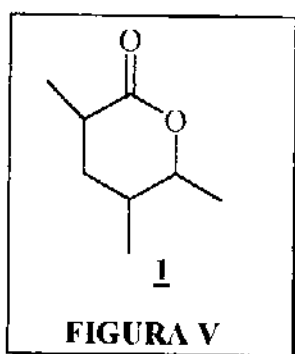
-Calomyrmex sp

Em 1977, Brough¹¹ iniciou o estudo das substâncias segregadas pelas glândulas mandibulares de formigas operárias da espécie *Calomyrmex sp*, da família Formicidae (Australia).

Em 1978⁷ e 1983¹², constatou-se a múltipla função desta substância, destacando-se a função feromonal de alarme-defesa e forte atividade antimicrobiana frente à alguns microorganismos do solo. Contudo a secreção dos machos desta espécie não apresentou a mesma função, sendo sugerida a função de feromônio sexual por Lloyd et all¹³ e Wheeler et all¹⁴, por analogia ao comportamento de outras formigas.

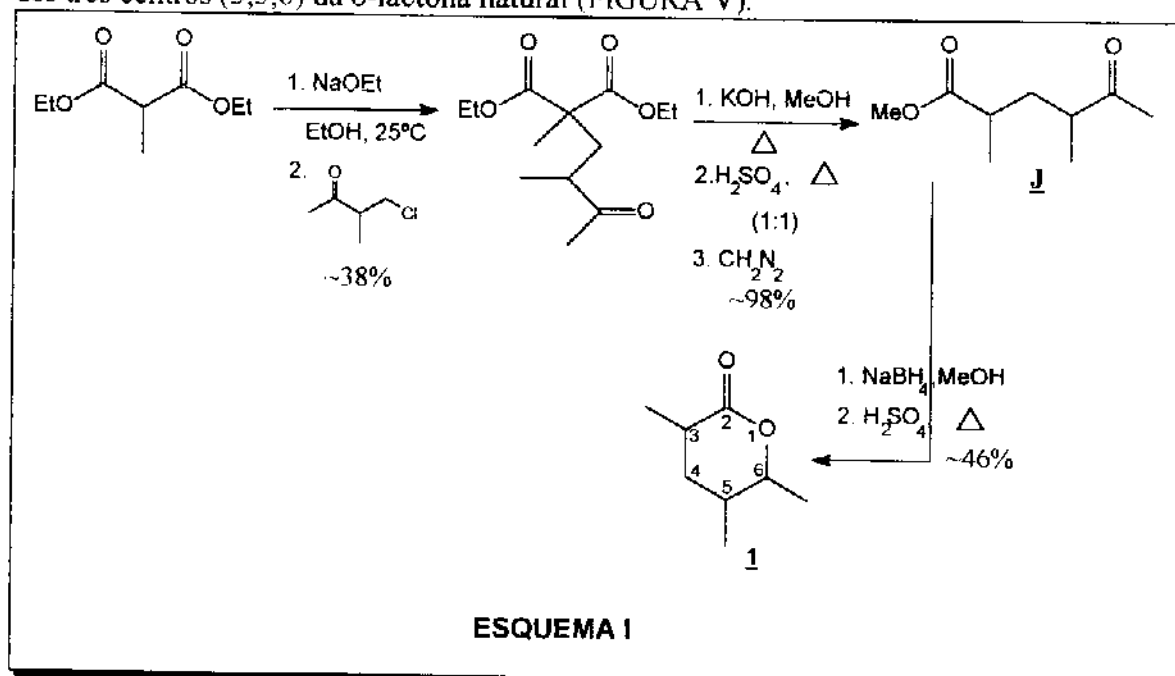
As análises realizadas por Brown e Moore¹⁵ da secreção de operárias mostrou a presença de um grande número de compostos voláteis inesperados, os quais foram identificados pela análise de seus espectros de massa. Os compostos identificados foram: 2-isopropil-4-metil-hex-2-enal **A**, 6-metilhept-5-en-2-ona **B**, 2-isopropil-5-metil-hex-2-enal **C**, 6-metil-hept-5-en-2-ol **D**, 3-(2'-metilpropil)-2,5-dimetilpirazina **E**, 3-(2'-metilbutil)-2,5-dimetil-pirazina **F**, 3-(3'-metilbutil)-2,5-dimetilpirazina **G**, nerol **H** e **I** (FIGURA IV). Ao composto **B** foi atribuída a função de feromônio de alarme, ao composto **D** a de feromônio de agregação e às pirazinas a função de iniciadores de alarme.



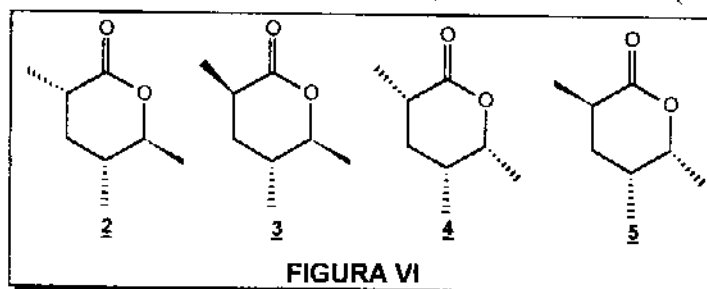


Já os machos desta espécie apresentaram apenas dois compostos majoritários nerol **H** (FIGURA IV) e uma nova lactona **1** (FIGURA V), cuja estrutura foi determinada pela análise de seu espectro de massa e confirmada pela síntese (ESQUEMA I) da mistura dos 4 possíveis racematos (FIGURA VI).

A síntese consistiu da alquilação¹⁶ do 2-metil malonato de dietila com 1-cloro-2-metil-butan-3-ona seguida da hidrólise do éster¹⁶, descarboxilação¹⁶ e esterificação¹⁶, fornecendo o intermediário **J**, cuja carbonila da cetona foi reduzida com NaBH₄¹⁶ seguida do fechamento do anel em meio ácido. No entanto, apesar dos estudos realizados não havia informação sobre a configuração relativa dos três centros (3,5,6) da δ -lactona natural (FIGURA V).



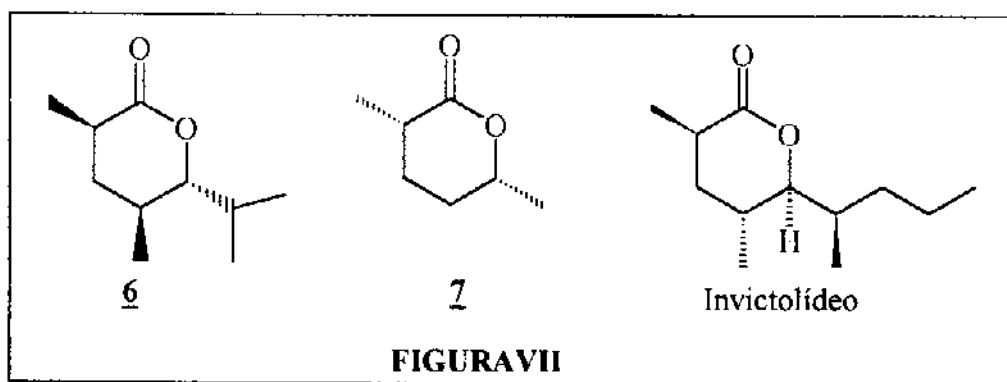
Sabe-se apenas que a δ -lactona natural é o diastereoisômero de menor tempo de retenção, quando a mistura sintética foi submetida à análise por cromatografia gasosa em coluna de fases estacionária 5%-OV-1 (ou OV-101) e carbowax 20M (w/w)^{15,17}.



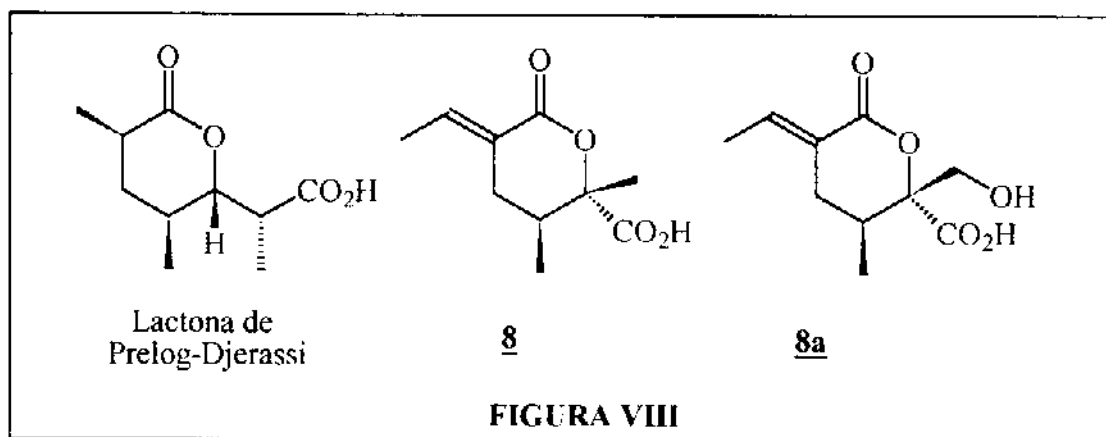
-Metodologias de lactonização descritas na literatura.

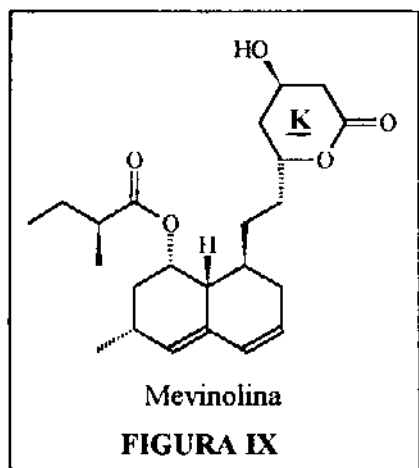
A extensa exploração de metodologias de síntese e ciclização de δ -lactonas se deve à sua presença em um grande número de produtos naturais ou como intermediários/fragmentos chaves na síntese de moléculas mais complexas.

As δ -lactonas **6**, **7** e invictolídeo (FIGURA VII) são, respectivamente, o feromônio sexual da broca do milho *Macrocentrus grandis*¹⁹, feromônio sexual da "abelha do pau" *Xylocopa hirutissima*²⁰ e componente do feromônio de reconhecimento da formiga *Solenopsis invicta*²¹.



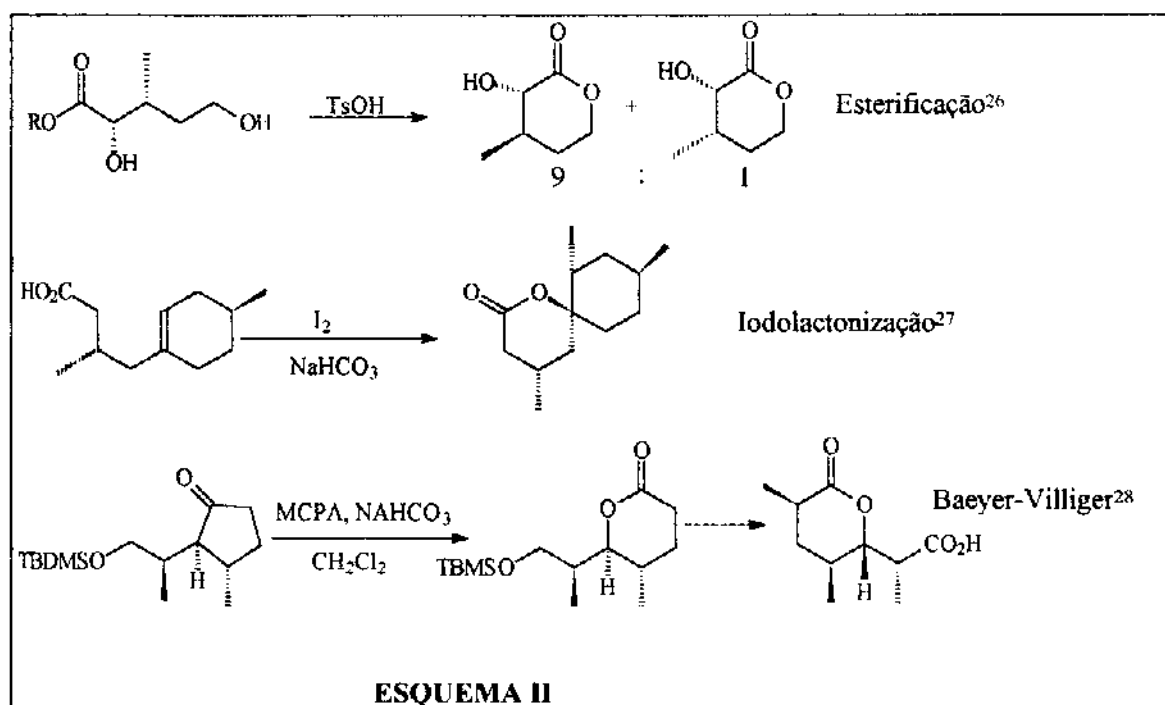
Como intermediários de síntese podemos exemplificar a δ -lactona de Prelog-Djerassi^{22a,b}, produto de degradação e intermediário de síntese dos antibióticos macrolídeos metimicina e narbomicina²³ e as δ -lactonas **8** e **8a**²⁴, intermediários na síntese dos alcalóides pirrolizidínicos integerrimina e usaramina²⁴(FIGURA VIII e ESQUEMA X).



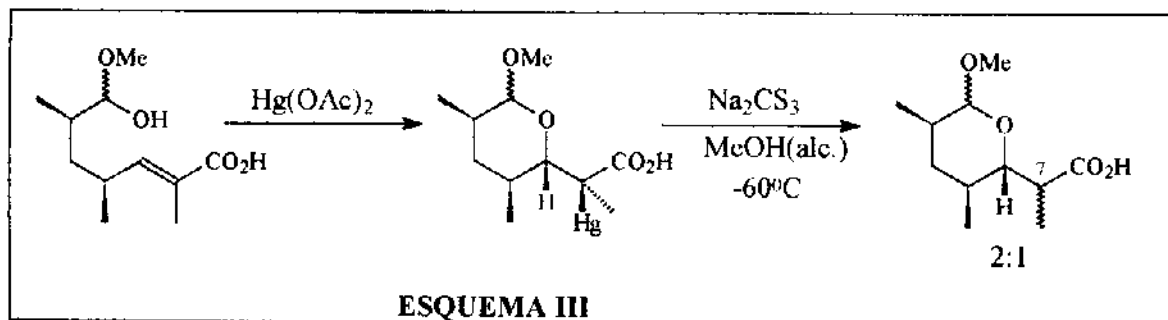


Como constituinte importante de um produto natural podemos citar a δ -lactona **K**, fragmento da mevinolina²⁵ (FIGURA XI) inibidor potente e específico da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coezima A redutase e que se encontra em uso clínico para reduzir o nível de colesterol no plasma sanguíneo²⁸.

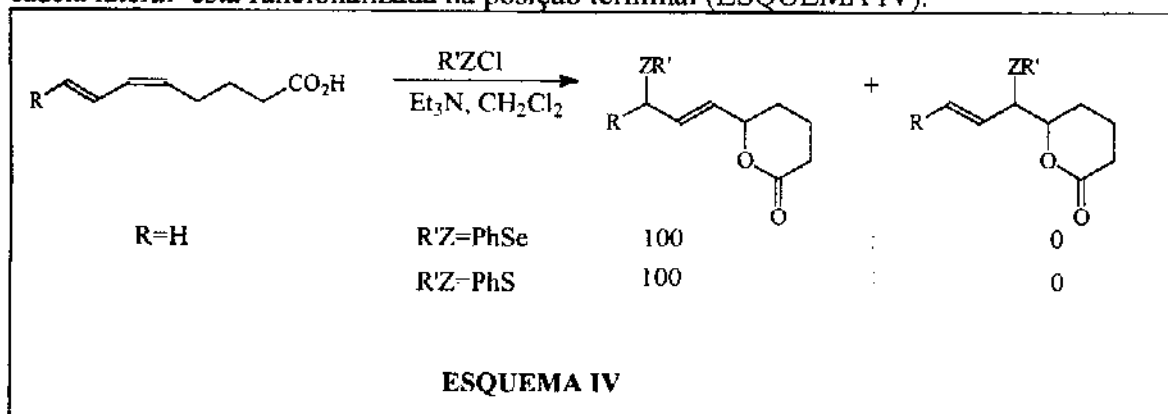
Várias metodologias tem sido exploradas de forma a fornecer caminhos alternativos para a síntese de δ -lactonas; diferente das metodologias clássicas como esterificação de δ -hidroxiácidos, iodolactonização e oxidação de Baeyer-Villiger, exemplificadas no ESQUEMA II.



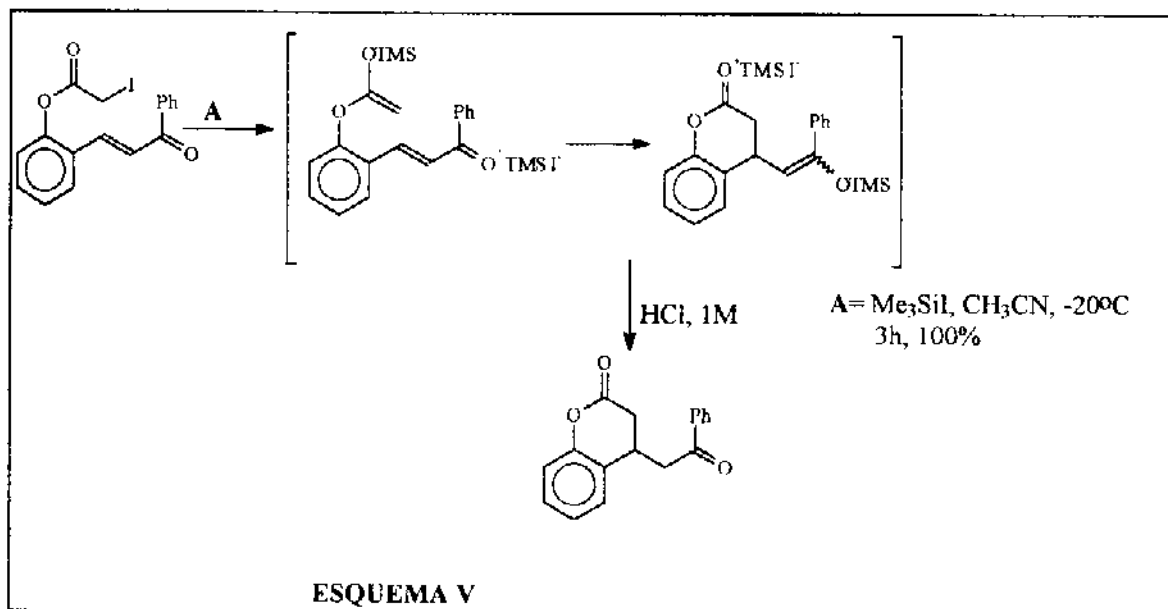
A ciclização induzida por íons mercúrio foi desenvolvida por Bartlett e Adams²⁹ (ESQUEMA III) na síntese da δ -lactona de Prelog-Djerassi: a etapa de demercuriação forneceu uma mistura de epímeros em C-7 (proporção molar 2:1), favorável ao isômero de estereoquímica análoga a da lactona de Prelog-Djerassi (FIGURA VIII).



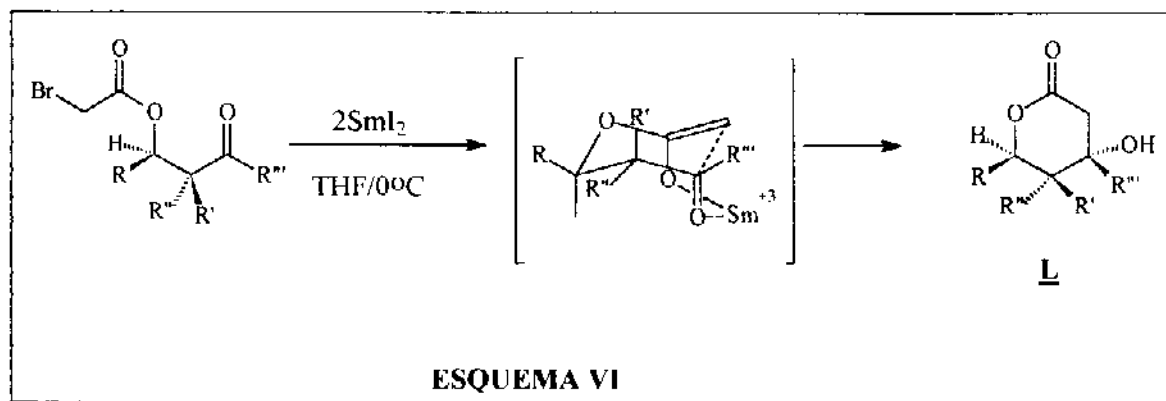
A seleno/sulfono lactonização³⁰ de ácidos 5,7-dienoicos, desenvolvida por Taylor para a obtenção de δ -lactonas funcionalizadas, forneceu exclusivamente a lactona cuja cadeia lateral esta funcionalizada na posição terminal (ESQUEMA IV).



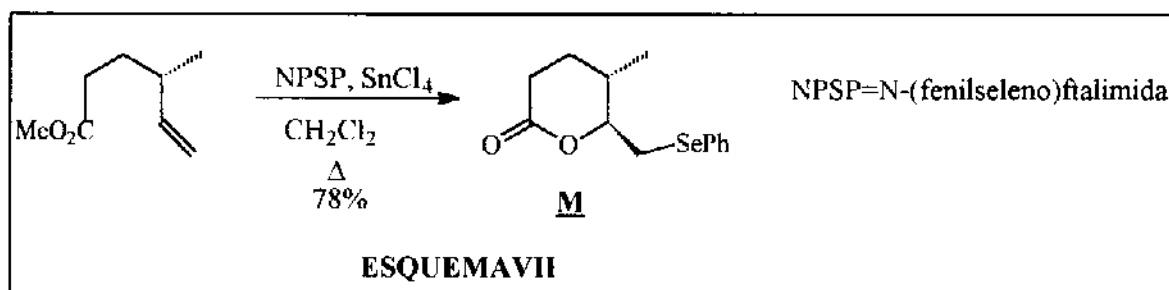
A lactonização desenvolvida por Watt et al.³¹ na síntese de quassinóides, envolve uma adição 1,4 seletiva da unidade acetato na enona (ESQUEMA V), fornecendo δ -lactonas em bons rendimentos.



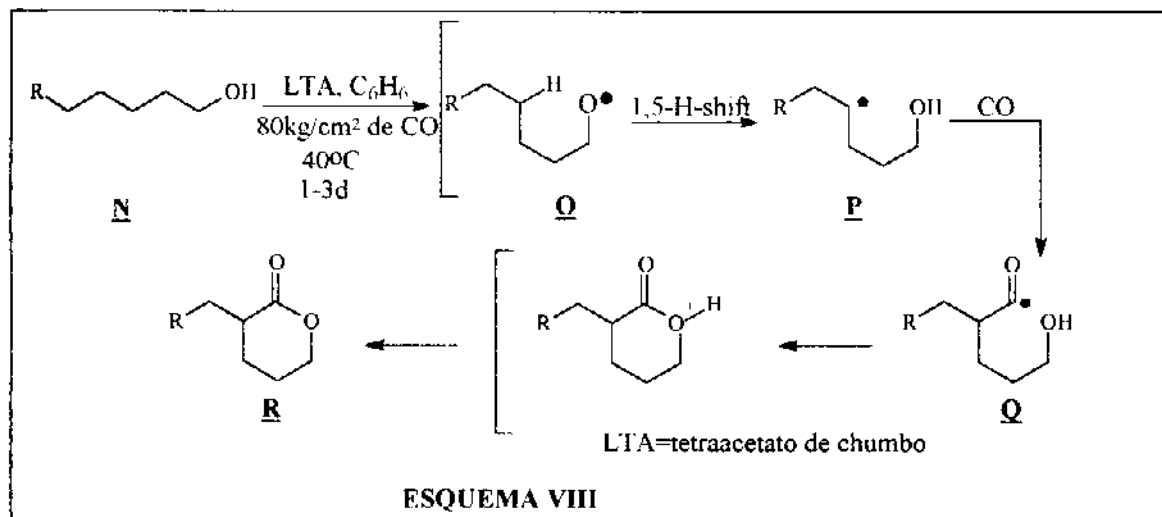
A ciclização do tipo Reformatsky promovida por iodeto de samário, desenvolvida por Molander e Etter³², envolve um estado de transição cíclico e fornece a β -hidroxi valerolactona **L** com estereoquímica definida.



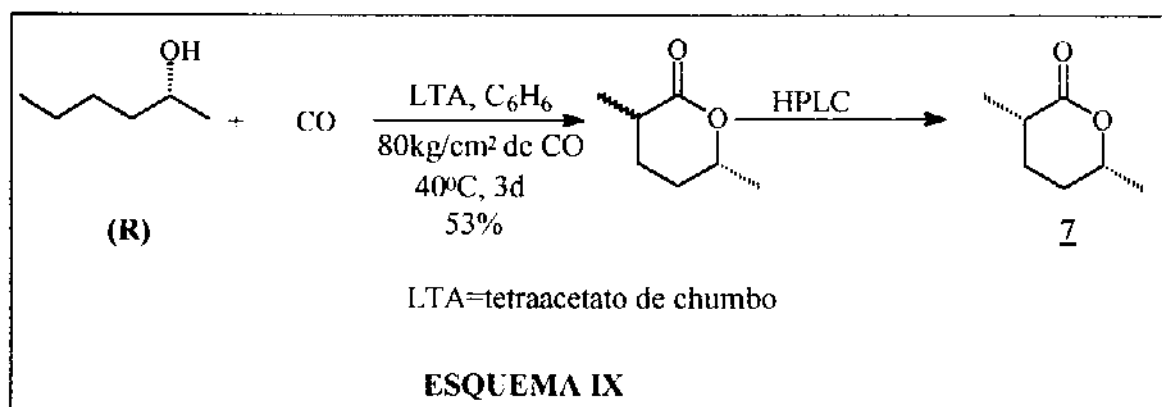
Na síntese de um dos intermediários da (-)-milbemicina β_1 , Ley et al³³ utiliza a reação de selenolactonização para a obtenção de **M** com estereoquímica *trans* entre os centros C-5 e C-6 (ESQUEMA VII).



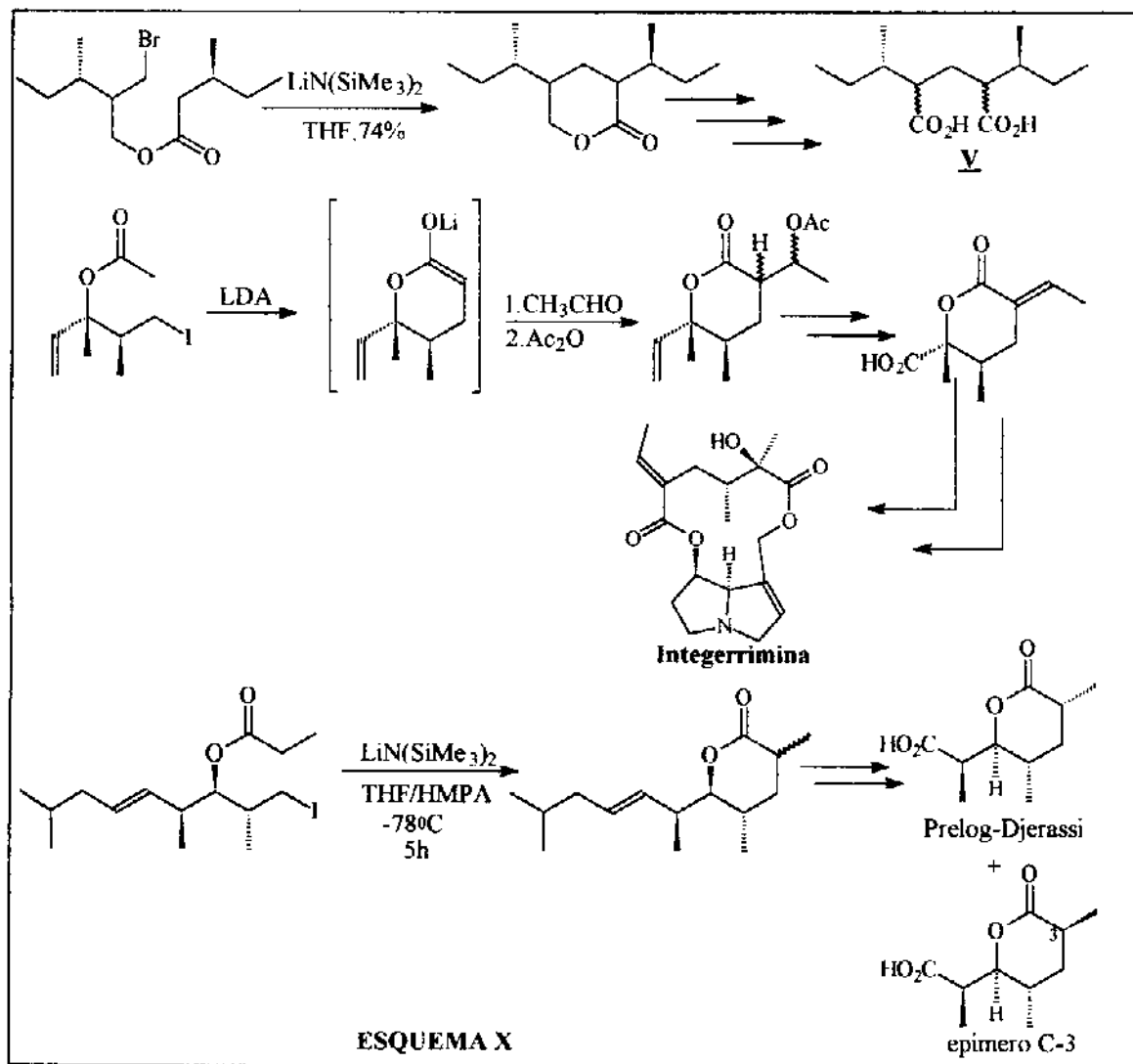
Existem alguns exemplos de lactonização radicalar^{20,34}, entre eles podemos citar a formação de lactonas a partir de álcoois saturados **N** e monóxido de carbono, desenvolvida por Sonoda e Ryu²⁰, estratégia que envolve os passos a. geração de um radical de oxigênio **Q**; b. Transferência 1,5 de hidrogênio para formar um radical de carbono δ ao oxigênio **P**; c. Intercaptação deste radical com CO e finalmente d. oxidação e ciclização do radical resultante **Q** para dar a δ -lactona **R** (ESQUEMA VIII).



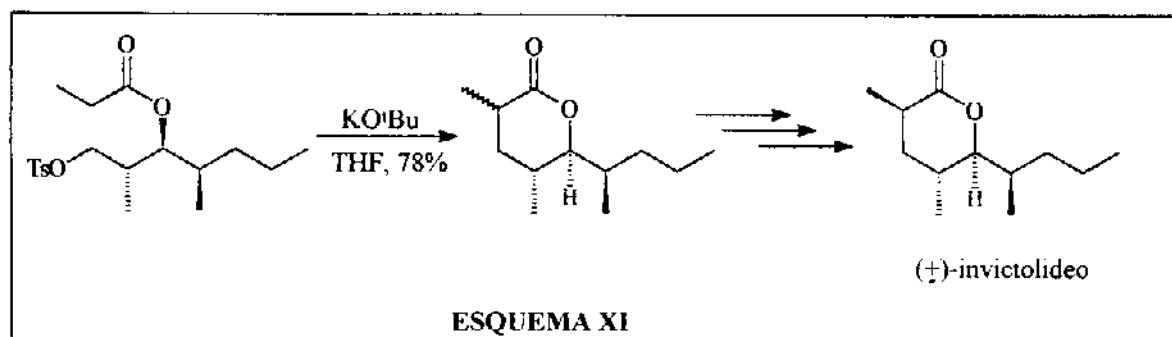
Os autores aplicaram esta metodologia na síntese quiral da δ -lactona **7**, feromônio sexual da "abelha do pau" (ESQUEMA IX).



A formação de δ -lactonas a partir de alquilação intramolecular foi explorada independentemente por Mori³⁵, White²⁴ e Nakai³⁶ nas sínteses dos três estereoisômeros possíveis do ácido dicarboxílico **V**, integerrimina e lactona de Prelog-Djerassi, respectivamente (ESQUEMA X).



Outro exemplo de lactonização via alquilação intramolecular foi a utilizada na síntese do invictolideo²¹ (ESQUEMAXI).



-Objetivo

É de grande interesse a identificação da estrutura plana e da configuração relativa^{9,10} de compostos com atividade biológica, como feromônios. Com base nisto, pretende-se:

A. Síntese das formas racêmicas das δ -lactonas 2 e 3, 4 e 5, com a configuração relativa dos centros C-5 e C-6 controlada através de condensação aldólica estereosseletiva.

B. Determinação da configuração relativa da δ -lactona natural 1, cuja estrutura plana foi identificada por Brown e Moore, através da análise dos dados obtidos por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e métodos espectroscópicos.

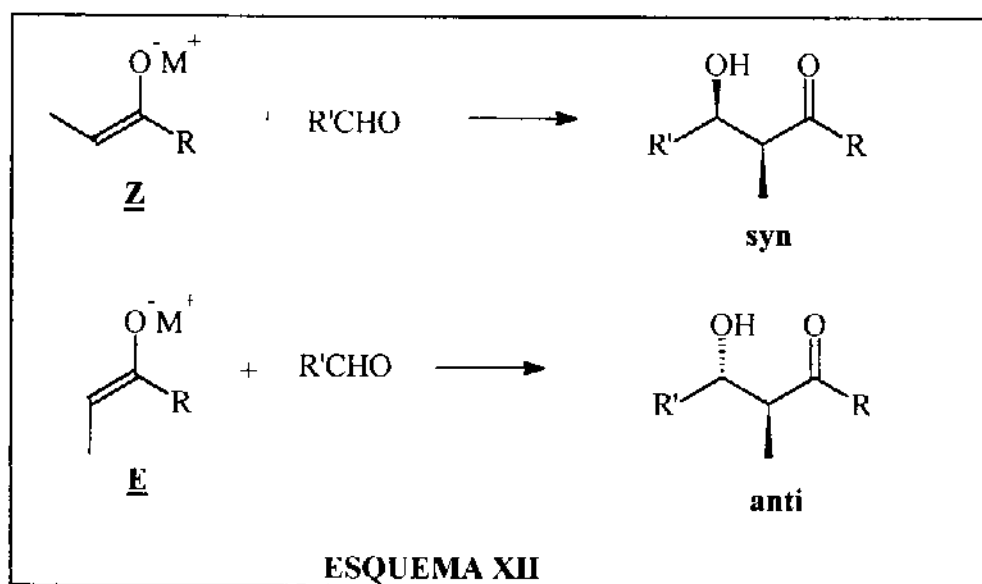
DISCUSSÃO

CAPÍTULO I

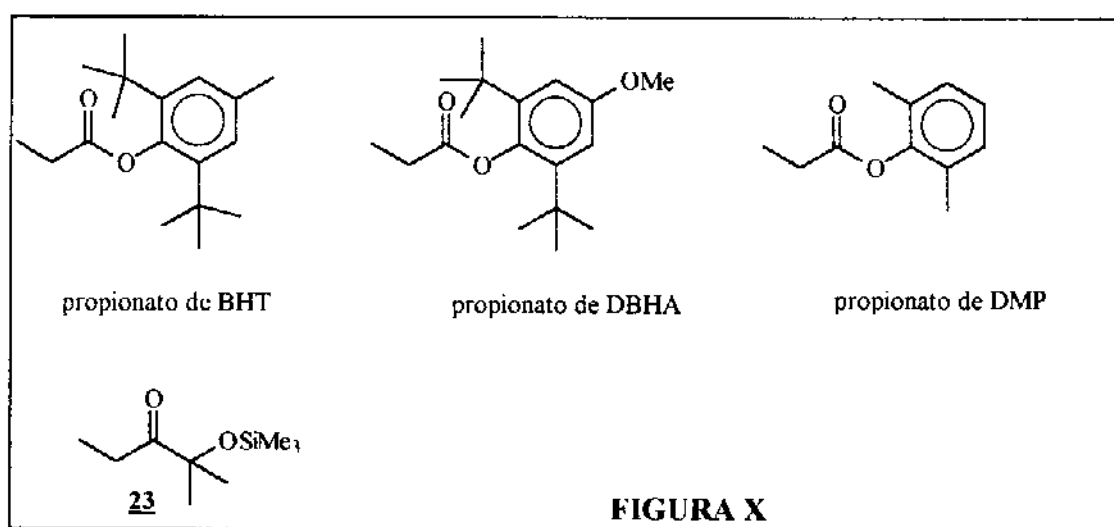
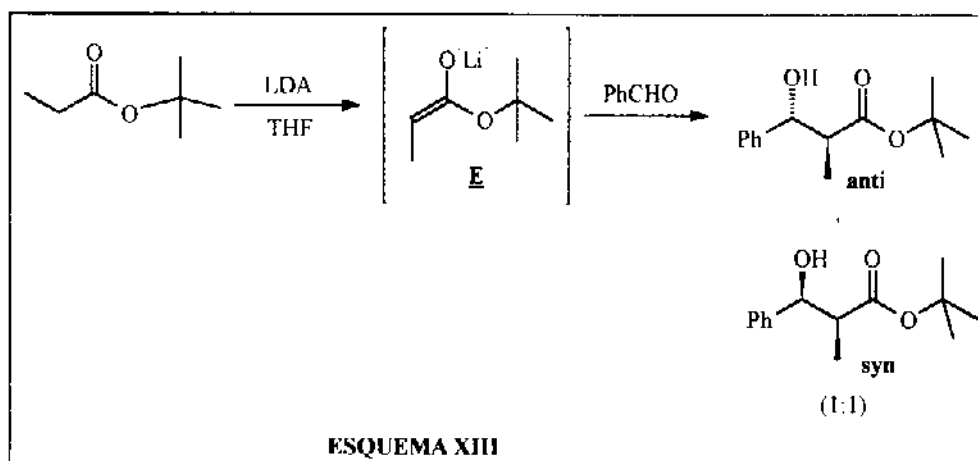
SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DAS δ -LACTONAS (3SR, 5RS, 6SR) e (3RS, 5RS, 6SR)-TRIMETILTETRA-HIDRO-PIRAN-2H-ONA⁶⁵ (2 e 3)

O grande aumento no número de sínteses diastereo e enantiosseletivas de moléculas acíclicas registrado no passado recente deve-se, em grande parte, à evolução da metodologia de condensação aldólica^{37, 38}.

Heathcock e colaboradores^{39a} estabeleceram que a seletividade **anti/syn** do aldol formado sob controle cinético depende da geometria do enolato (E ou Z) e da natureza do grupo R (ESQUEMA XII). Enolatos de lítio de geometria Z levam à aldóis **syn** e enolatos de geometria E à aldóis **anti**, quando grupos R volumosos estão presentes.

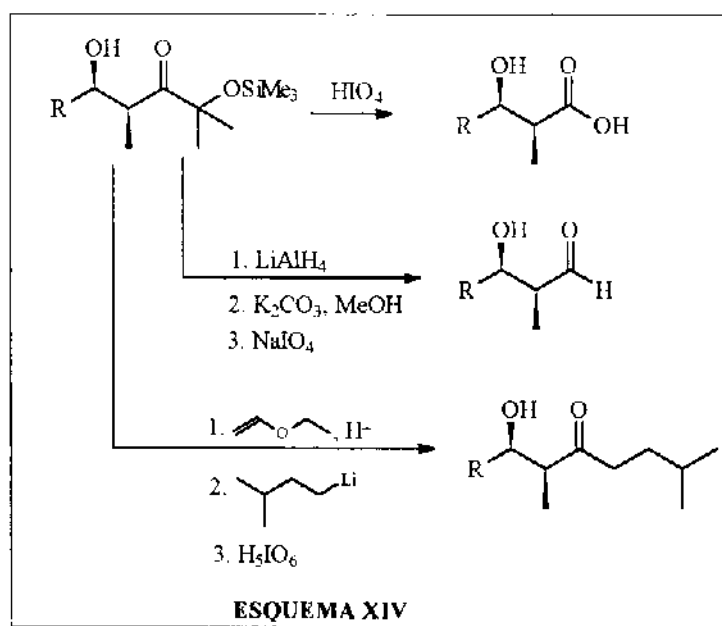


É conhecido que enolatos de lítio de geometria E podem ser obtidos a partir de ésteres ou tioésteres e enolatos de geometria Z³⁸ podem ser obtidos a partir de amidas ou cetonas com grupos volumosos ligados à carbonila. A seletividade obtida depende da natureza de R³⁹. Por exemplo o enolato E do propionato de *tert*-butila reage com benzaldeído sem nenhuma seletividade (**syn:anti**, 1:1) (ESQUEMA XIII) enquanto que propionatos de 2,6-di-*tert*-butil-4-metil-fenol (BHT), de 2,6-di-*tert*-butil-4-metoxi-fenol (DBHA) e 2,6-dimetil-fenol (DMP)³⁹ (FIGURA X) fornecem aldóis **anti** com alta seletividade (>98:2).

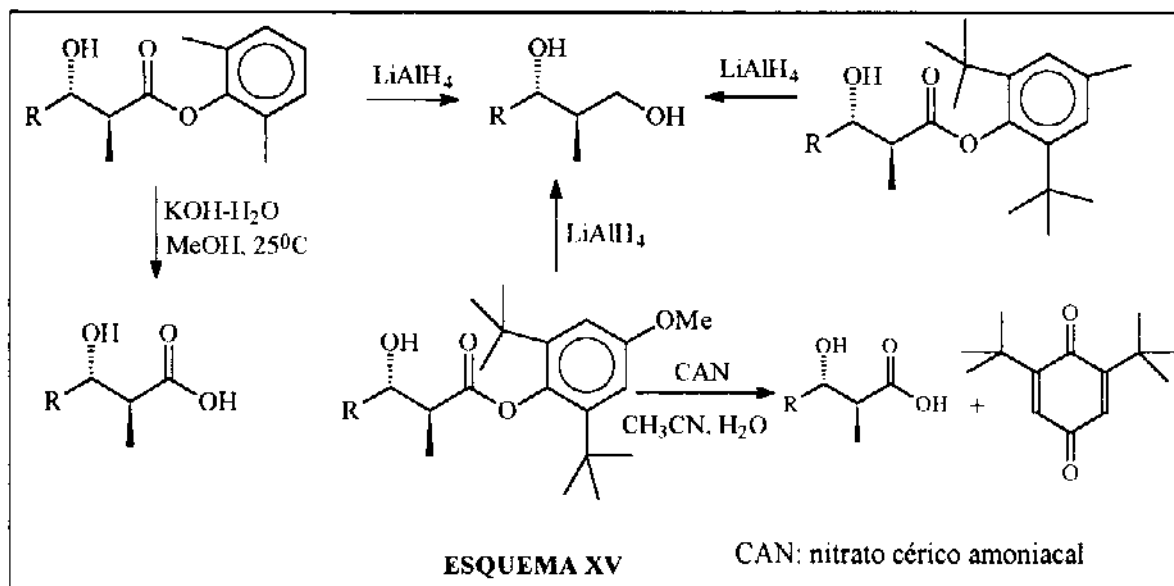


Analogamente, a cetona **23**^{40a} (FIGURA X) fornece exclusivamente aldóis *syn* pela reação de seu enolato de lítio **Z** com vários aldeídos^{40b}.

A utilização destes substratos (ésteres e cetona) fornece caminhos alternativos para a obtenção de aldóis funcionalizados. Aldóis formados a partir da cetona **23** podem ser oxidados com ácido periódico para fornecer β-hidroxiácidos; **2**, após redução da carbonila e retirada do grupo -SiMe₃, podem ser clivados com periodato de sódio para fornecerem β-hidroxiáldeídos; **3**, após proteção da hidroxila na posição β, compostos organometálicos podem ser adicionados à carbonila que, após clivagem com ácido periódico, fornece β-hidroxicetonas (ESQUEMA XIV)^{37c}.



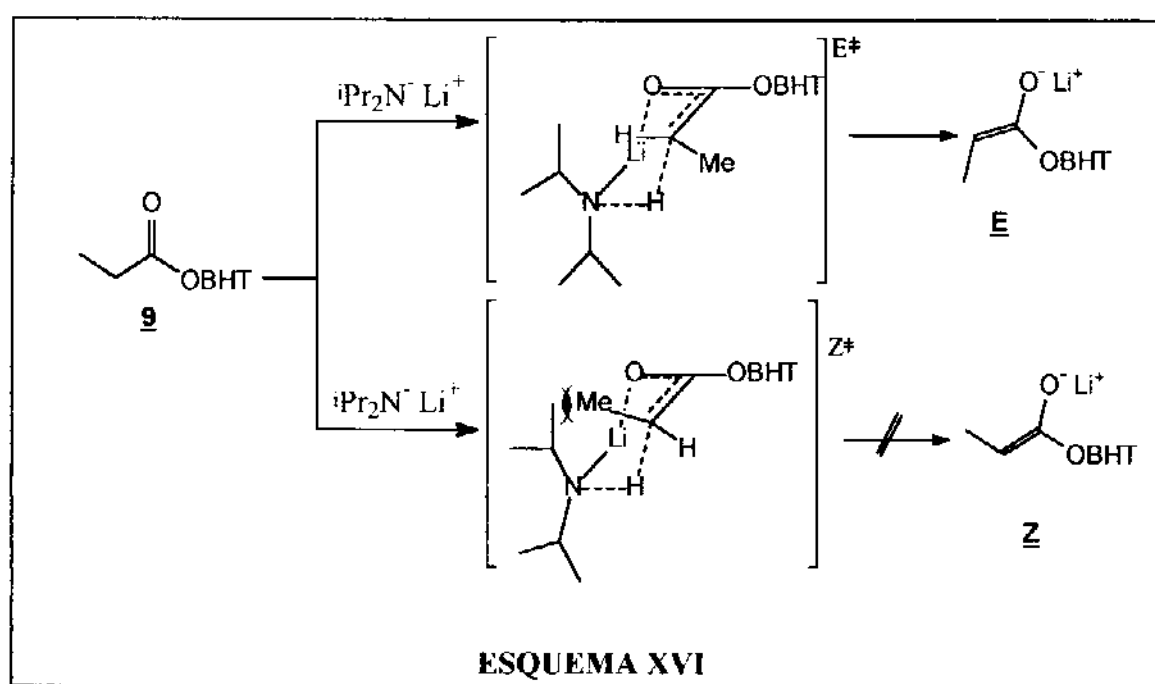
Aldóis formados à partir de ésteres de DMP podem ser hidrolisados ou reduzidos fornecendo β-hidroxiácidos e dióis, respectivamente. Ésteres de DBHA podem ser reduzidos ou oxidados para fornecer dióis e β-hidroxiácidos, respectivamente; enquanto que ésteres de BHT podem ser reduzidos para fornecer dióis. (ESQUEMA XV)³⁹.



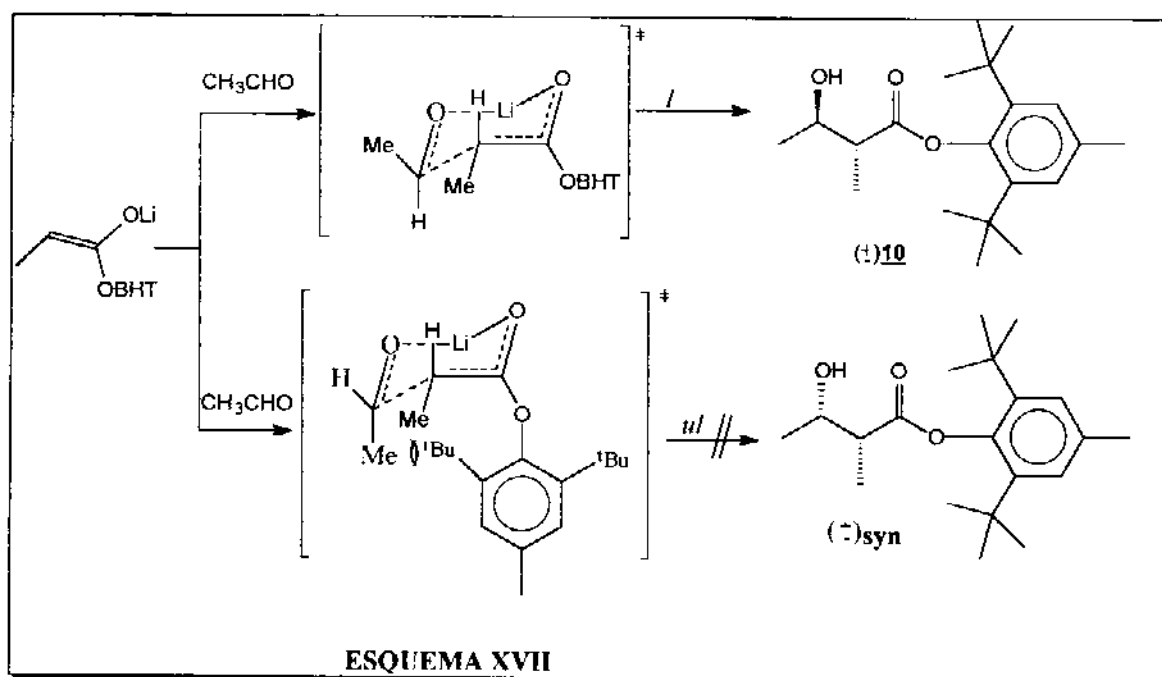
-preparação do aldol **10**

O aldol **10** foi preparado pela condensação do propionato de BHT **9**, preparado a partir de BHT e cloreto de propionila, com acetaldeído.

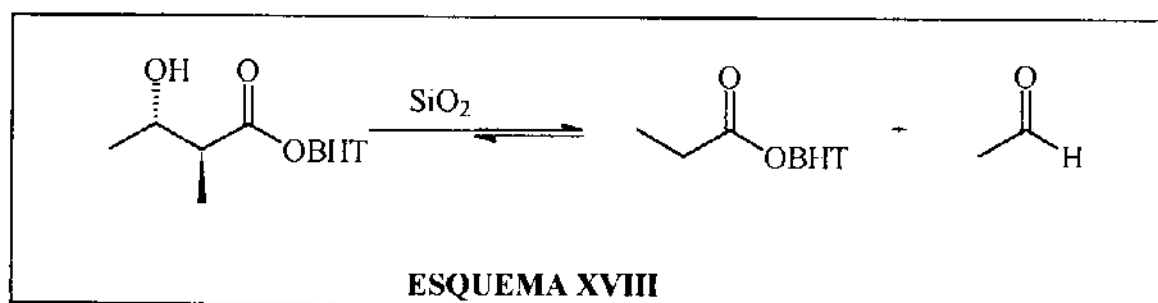
A formação do enolato de geometria **E** a partir de **9**, como proposto por Ireland⁴¹, envolve um estado de transição cadeia para a desprotonação do éster pela base e a transferência simultânea do próton e do íon metálico (ESQUEMA XVI). As interações estéricas entre a metila do éster e o grupo isopropil da base desfavorecem o estado de transição **Z**[‡].



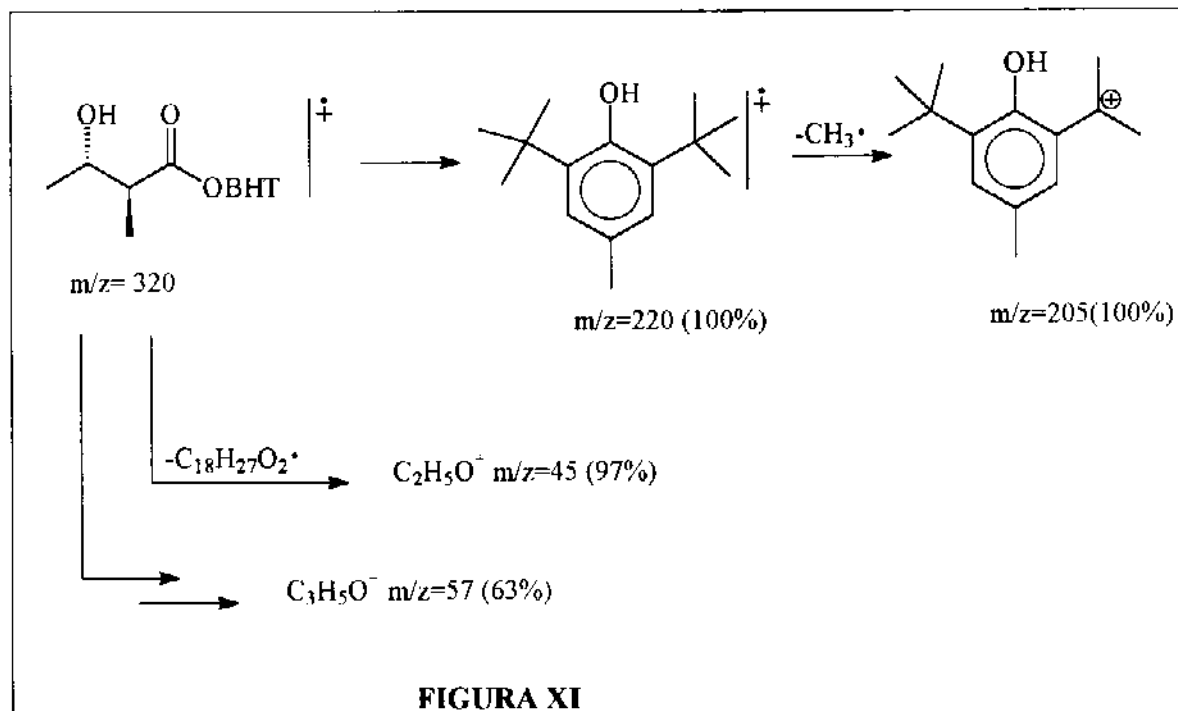
O ataque do enolato **E** ao aldeído ocorre através de um estado de transição quelado como proposto por Zimmerman-Traxler⁴², onde a aproximação *l* ("like", face *si* do enolato com face *si* do aldeído ou face *re* do enolato e *re* do aldeído⁴³) é preferida à *ul* ("unlike", face *si* de enolato e *re* do aldeído ou face *re* do enolato e *si* do aldeído) devido à interação nesta última entre a metila do aldeído e o grupo BHT do éster. Sob controle cinético a formação do aldol **10** de configuração relativa **anti** é preferencial (ESQUEMA XVII).



A purificação do aldol **10** foi feita mediante recristalização em hexano (60% de rendimento) para evitar decomposição do mesmo por reação do tipo retroaldol, observada durante tentativa de purificação por cromatografia em sílica gel (ESQUEMA XVIII).



A caracterização do aldol **10** foi realizada por infravermelho pelas bandas em 3360 e 1785 cm^{-1} (estiramento dos grupos OH e CO, respectivamente); análise elementar e espectrometria de massa que mostrou fragmentação coerente como mostra a FIGURA XI⁵⁸.



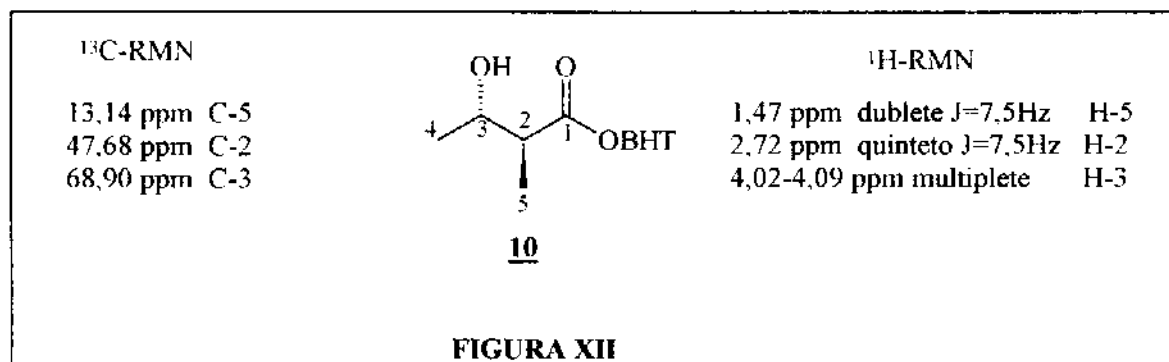
Heathcock e colaboradores^{44a} propuseram duas metodologias para a determinação da configuração relativa de aldóis: **1.** Através do deslocamento químico dos carbonos C-carbinólico, metínico e metílico nos espectros de ¹³C-RMN (TABELA I):

TABELA I

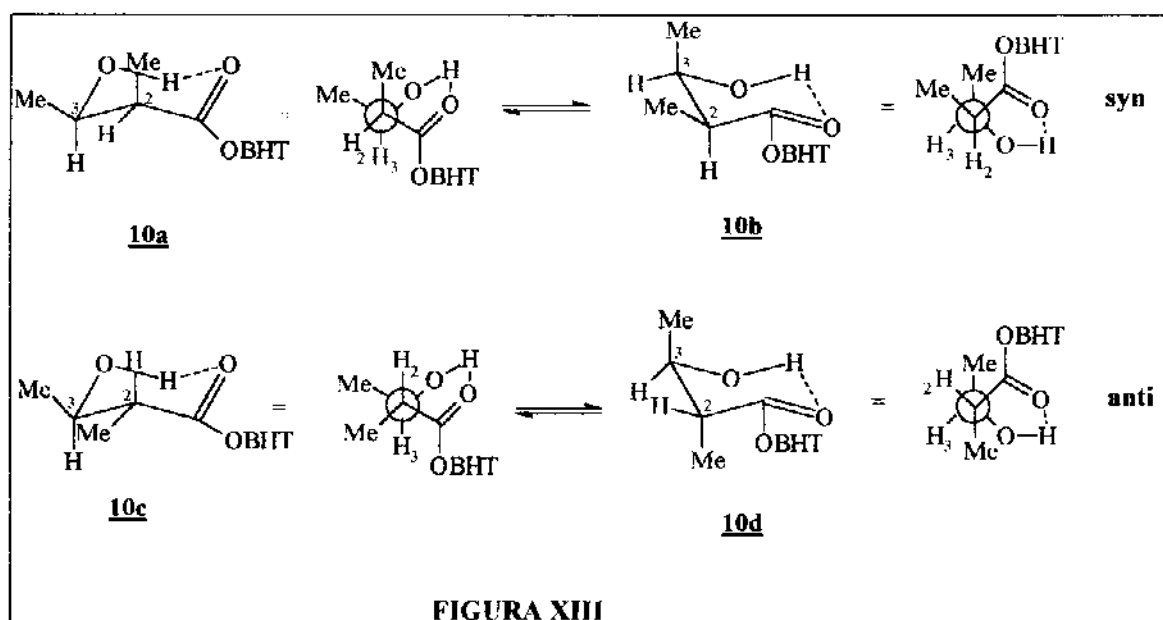
	carbinólico(ppm)	metínico(ppm)	metílico(ppm)
syn	71,6-78,1	38,6-53,8	7,6-12,9
anti	74,0-82,5	40,8-55,2	10,9-17,9

2. Pela constante de acoplamento observado entre os prótons metínico e carbinólico: entre 0-4 Hz para o isômero **syn** e 7-12 Hz para o isômero **anti**.

A figura XII apresenta os deslocamentos químicos dos prótons e carbonos observados para o aldol **10** nos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Comparando-se os sinais de ¹³C-RMN do aldol **10** com os intervalos propostos por Heathcock e colaboradores, observa-se que apenas os carbonos metínico e metílico estão contidos no intervalo característico para o isômero **anti**. O deslocamento para campo alto observado para o carbono carbinólico do aldol **10** resulta provavelmente da ausência de efeito β em aldóis derivados de acetaldeído.



Compostos β -hidroxicarbonilados existem em uma forma cíclica tipo cadeira, em razão da formação de ponte de hidrogênio intramolecular^{44b,c}. Duas conformações são possíveis para cada diastereoisômero: **10a** e **10b** para o isômero *syn* e **10c** e **10d** para o isômero *anti* (FIGURA XIII).



Comparando-se o número de interações γ -gauche nestes conformêros observa-se que o isômero *syn* possui as metilas em relação γ -gauche nas duas conformações o que não ocorre para o isômero *anti* que existe predominantemente como **10c**, possuindo portanto apenas uma interação γ -gauche. Isso explica a proteção do C-metílico (TABELA I) do isômero *syn* com relação ao *anti* pois o efeito γ -gauche devido à compressão estérica se manifesta mais fortemente no isômero *syn*^{44a}.

Pelas conformações mostradas acima (FIGURA XIII) podemos explicar as constantes de acoplamento propostas por Heatchock^{44a}, a relação gauche entre os prótons metínico e carbinólico (H2 e H3) no isômero *syn* resulta em uma constante pequena (0-4Hz), da mesma forma que a relação trans entre os mesmos para o isômero *anti* resulta em

uma constante grande (7-14Hz). O aldol **10** apresenta $J_{23}=J_{25}-7,5\text{Hz}$ no quinteto em $\delta 2,72\text{ppm}$ atribuído ao próton metínico, confirmando a configuração relativa *anti* deste aldol.

Uma metodologia útil para a identificação conclusiva da estereoquímica relativa de compostos acíclicos 1,3-dioxigenados é a preparação do acetonídeo correspondente e o estudo de seus espectros de $^1\text{H-RMN}^{55}$ e/ou $^{13}\text{C-RMN}^{56}$.

É conhecido que compostos cíclicos de 6 carbonos mostram constantes de acoplamento características e dependentes da relação espacial dos dois prótons envolvidos (axial, equatorial/ trans, gauche) no espectro de $^1\text{H-RMN}$ (TABELA II)⁵³.

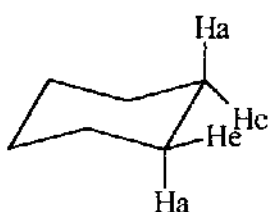


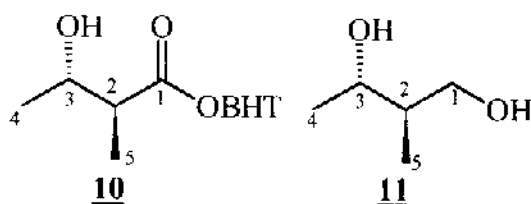
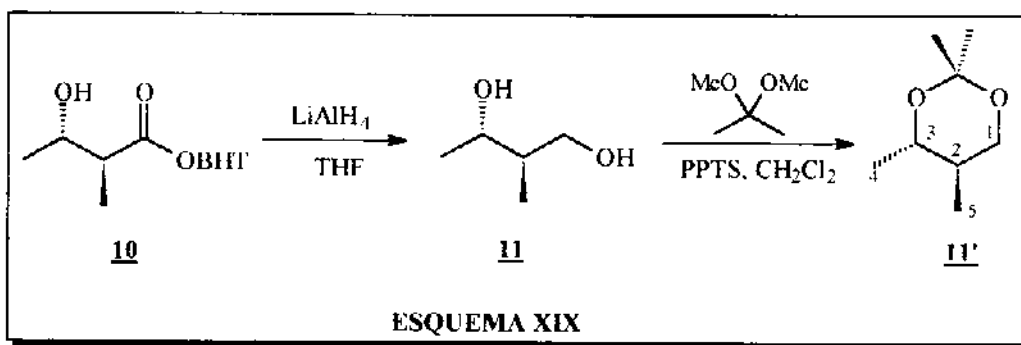
TABELA II

	J_{ab} teórico (Hz)	J_{ab} típico (Hz)
Ha-Ha ^a (trans)	8-12	8-10
Ha-He ^a (gauche)	2-6	2-3
He-He ^a (gauche)	1-5	2-3

a,a=axial, e=equatorial.

-preparação do diol **11** e do acetonídeo **11'**

O diol **11** foi obtido pela redução do aldol **10**, com LiAlH_4 (ESQUEMA XIX), em 70% de rendimento, e caracterizado por infravermelho pela presença das bandas em $3375,8$ e 624 cm^{-1} (estiramento e deformação de OH, respectivamente) e pela presença de um multiplete em $\delta 3,12-3,28\text{ ppm}$ integrando para dois prótons (TABELA III) e pela ausência de sinal na região de carbonila ($\sim 170\text{ ppm}$) no espectro de $^{13}\text{C-RMN}$. O diol **11** apresentou sinais de pequena intensidade que posteriormente foram atribuídos ao diol de configuração *syn*, em proporção de 90:10, determinada pela comparação das integrais relativas dos dubletes atribuídos à metila em C5.

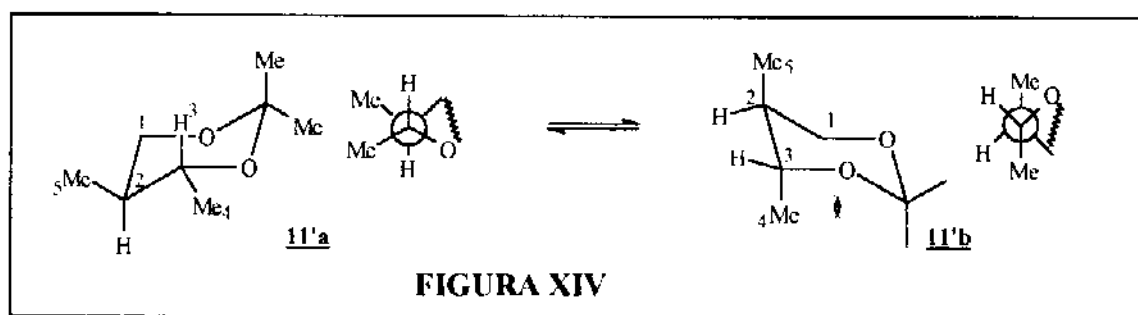
**TABELA III**

	10 (CDCl ₃ /TMS) ^a	11 (CDCl ₃ /TMS) ^a
H1	---	3,68-3,75 (m) ^b
H2	2,72 (qt) ^b	1,62-1,70 (m)
H3	4,02-4,09 (m)	3,57-3,64 (m)
H4	1,47 (d)	1,23 (d)
H5	1,30 (d)	0,84 (d)

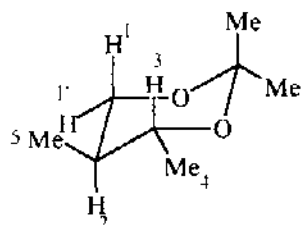
a. os valores estão expressos em ppm b. multiplicidade onde d=dublete; m=multiplete; qt=quinteto.

O acetonídeo **11'** foi preparado pela reação do diol **11** com 2,2-dimetoxi propano, catalisada por PPTS (p-toluenosulfonato de piridínio) em diclorometano (ESQUEMA XIX).

Pela comparação dos confôrmeros **11'a** e **11'b** (FIGURA XIV) observou-se que em razão da interação 1,3-diaxial entre as metilas no confôrmero **11'b**, o acetonídeo **11'** existe preferencialmente como **11'a**.



Aplicando os dados da TABELA II à este conformero é possível confirmar a estereoquímica relativa entre os centros 2 e 3 pelas constantes de acoplamento esperadas (TABELA IV).

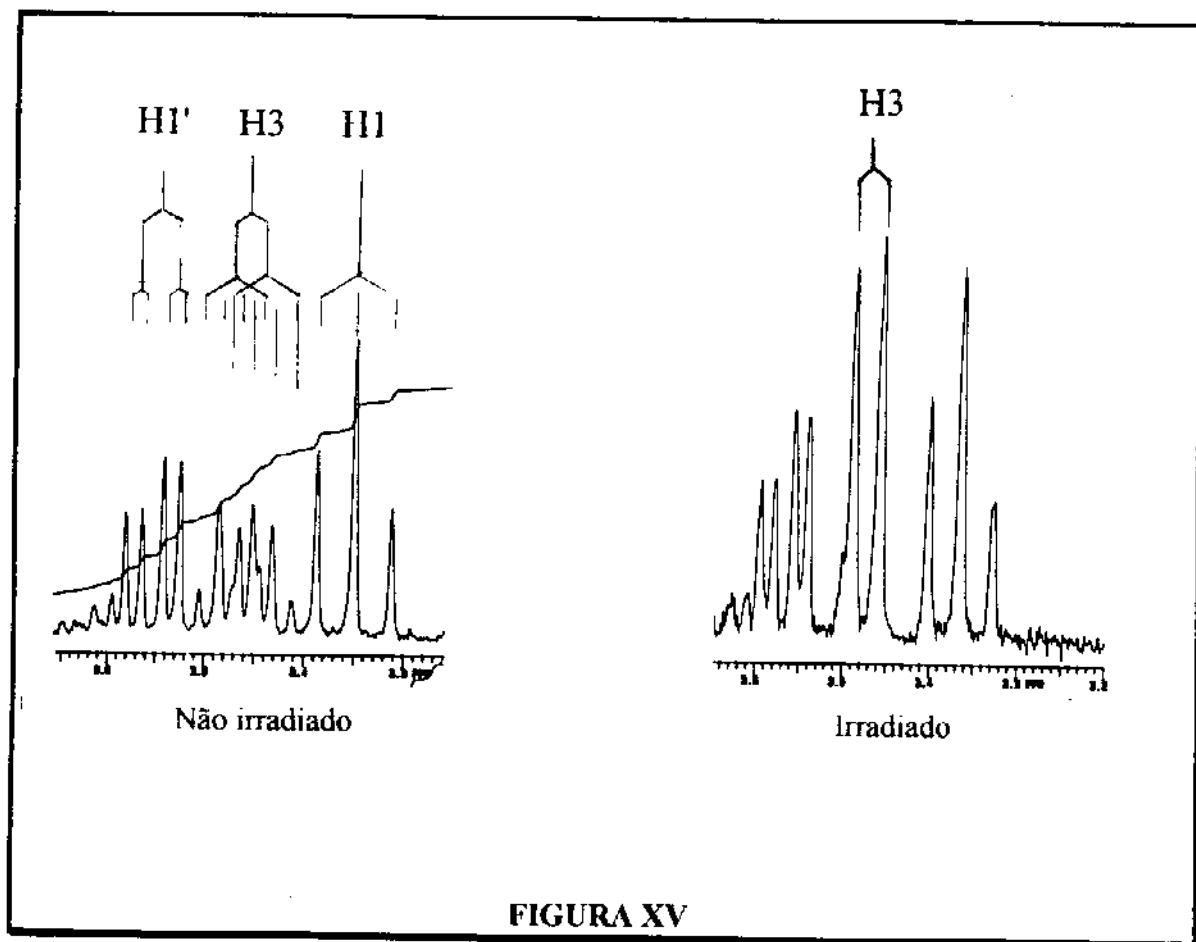
**11'****TABELA IV**

	11'^a	J esperado (Hz)
H-1(axial)	3,35 (t, $J_{11}-J_{12}=11,31$)	$J_{11}-J_{12}=8-12$
H-1'(equatorial)	3,55 (dd, $J_{11}=11,6$ e $J_{12}=5,1$)	$J_{12}=2-6$
H-2(axial)	1,40-1,52 (m)	$J_{23}=8-12$
H-3(axial)	3,46 (dq, $J_{34}=6,1$ e $J_{32}=10,0$)	$J_{32}=8-12$

a. os valores de deslocamento estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento em Hz.

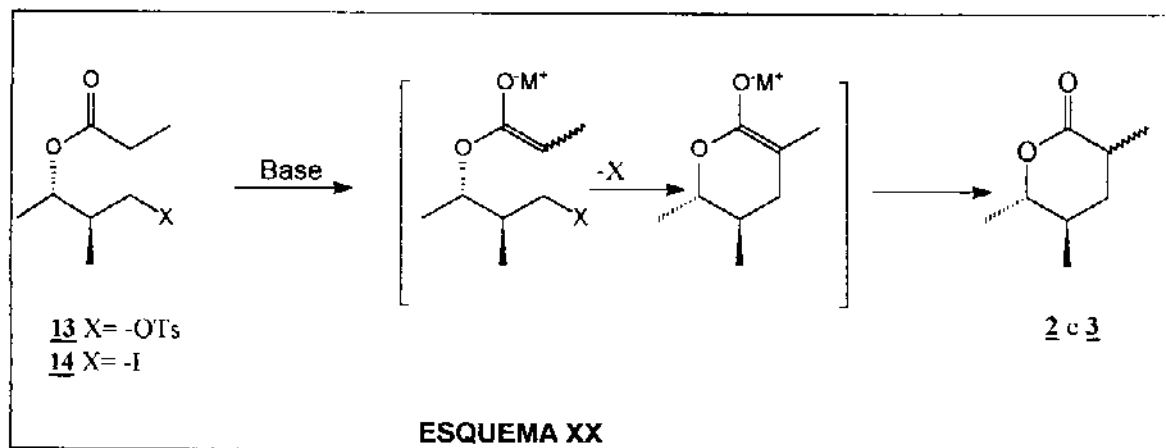
No sentido de simplificar o espectro de ^1H -RMN e obter diretamente a constante de acoplamento entre os prótons metínico e carbinólico (H-2 e H-3) para **11'a** recorreu-se à técnica de dupla ressonância, onde um núcleo é continuamente irradiado por uma radio-freqüência secundária forte provocando a remoção do acoplamento deste núcleo com qualquer outro. Irradiando a metila na posição 4 ocorreu o desacoplamento entre esta e o próton carbinólico (H-3, $J_{34}=J_{43}=0$) e a constante de acoplamento entre os prótons carbinólico e metínico foi facilmente obtida ($J_{23}=9,23$ Hz, $J_{\text{esperado}}=8-12$ Hz) no dublete em $\delta 3,47$ ppm como mostra a FIGURA XV.

Com este resultado confirmou-se sem qualquer dúvida a estereoquímica relativa **anti** do aldol **10**.

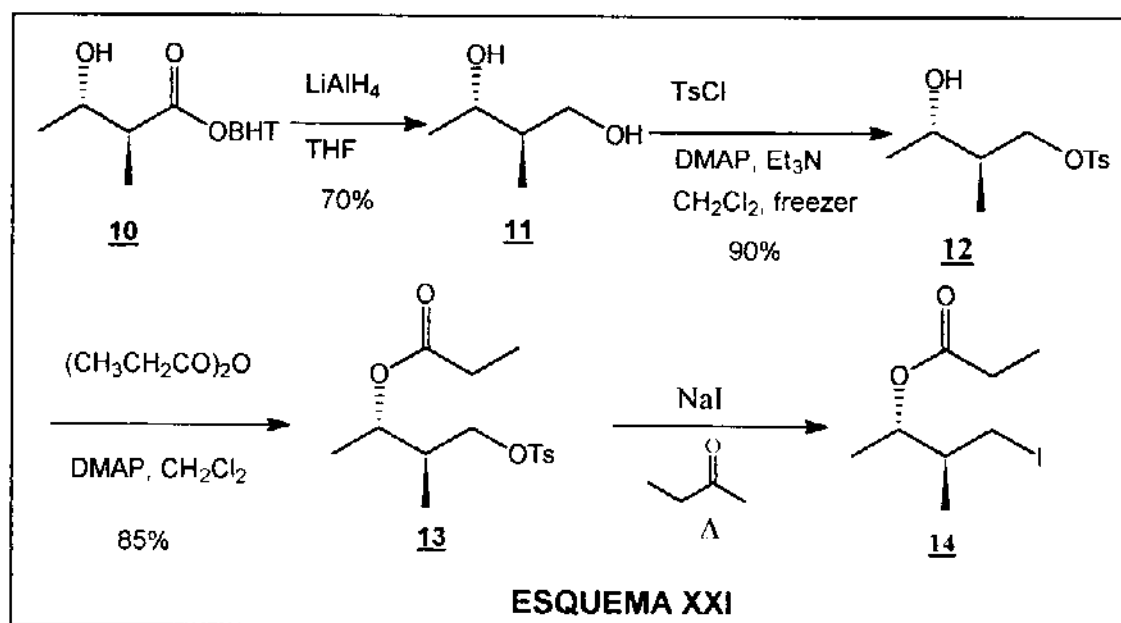


-Tentativa de obtenção das δ -lactonas **2** e **3** via rota A (ESQUEMA GERAL I, pg 35).

A primeira proposta para obtenção de **2** e **3**, requer a preparação do intermediário comum **13** (ESQUEMA GERAL I e ESQUEMA XXI) e sua posterior ciclização via alquilação intramolecular (ESQUEMA XX).



A partir do diol **11**, descrito anteriormente, preparou-se **13** pela tosilatação seletiva da hidroxila primária⁴⁵ e propionilação da secundária, em 76% de rendimento a partir do diol **11** (ESQUEMA XXI). A conversão do tosilato **13** ao iodeto **14** foi realizada mediante refluxo com iodeto de sódio em 2-butanona²⁴ (80% de rendimento).



O monotosilado **12** foi caracterizado pela presença de dois dubletes na região aromática (~7ppm), pelo sistema ABX (-CH₂) que aparece como dois duplodubletes em δ 4,05 e 4,11 ppm e pelas bandas em 1355 e 1175 cm⁻¹ (estiramento assimétrico e simétrico para o grupo SO₂).

O composto **13** mostrou uma banda em 1730 cm⁻¹ (estiramento do grupo CO) e os sinais característicos do grupo propionil, por exemplo o triplete em δ 1,07 ppm. Para o iodeto **14** observa-se o efeito α e γ da presença do grupo -I resultando na proteção significativa do carbono na posição 1 e desproteção do carbono na posição 5 em \pm 4 ppm no espectro de ¹³C-RMN (TABELA V), quando comparado com os tosilatos **12** e **13**.

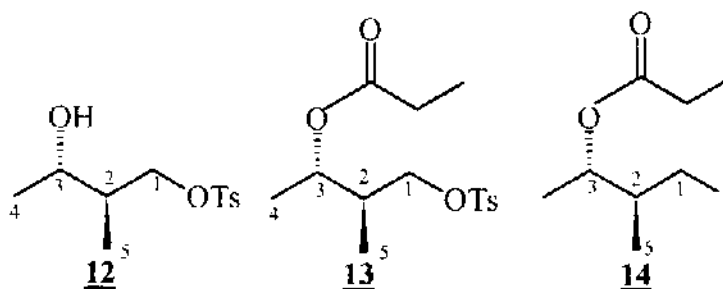


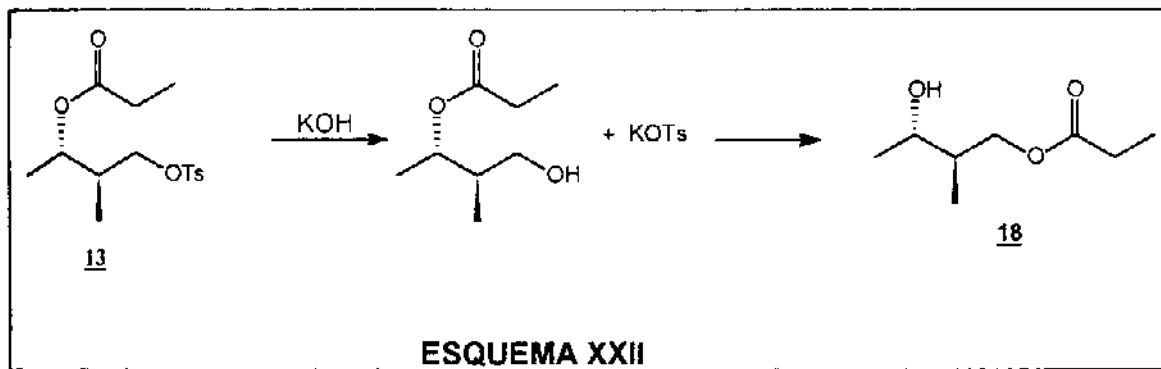
TABELA V

	12 (CDCl ₃ /TMS) ^a	13 (CDCl ₃ /TMS) ^a	14 (CCl ₄ /TMS) ^a
C1	72,78	71,32	9,06
C2	40,46	37,68	39,73
C3	68,61	70,78	72,41
C4	20,86	16,90	17,07
C5	13,22	12,98	16,84

a. os valores estão expressos em ppm.

Em trabalhos anteriores em nosso grupo^{21,46,54}, as melhores condições experimentais para a reação de alquilação intramolecular empregavam 4 equivalentes de ^tBuOK em THF, à temperatura ambiente, seguido de tratamento com MeOH/NH₄Cl(sat).

As primeiras tentativas utilizando esta metodologia levou-nos ao produto **18**, em 52% de rendimento, fazendo supor a presença de KOH no reagente utilizado (ESQUEMA XXII).



A sublimação do ${}^1\text{BuOK}$ levou-nos à obtenção das δ -lactonas **2** e **3**, em 50% de rendimento.

A análise comparada de ${}^1\text{H-RMN}$ e ${}^{13}\text{C-RMN}$ da mistura de lactonas **2** e **3** com os compostos análogos invictolídeo e 3-epi-invictolídeo²¹ (TABELA VI) mostrou a formação da δ -lactona **2** como produto majoritário. Para a atribuição conclusiva da posição dos prótons dos três centros assimétricos presentes nas δ -lactonas **2** e **3** incluindo as metilas no espectro de ${}^1\text{H-RMN}$ (TABELA VI) recorreu-se à técnica de correlação homonuclear de deslocamentos químicos (COSY)⁶⁴ mostrada na FIGURA XVI. A proporção molar das δ -lactonas **2** e **3** foi determinada por cromatografia gasosa e ${}^1\text{H-RMN}$ (**2:3**=1,5:1), sendo que a mistura foi enriquecida na δ -lactona **2** (**2:3**=2:1) após equilibração em ${}^1\text{BuOK}/{}^1\text{BuOH}$ ⁴⁷.

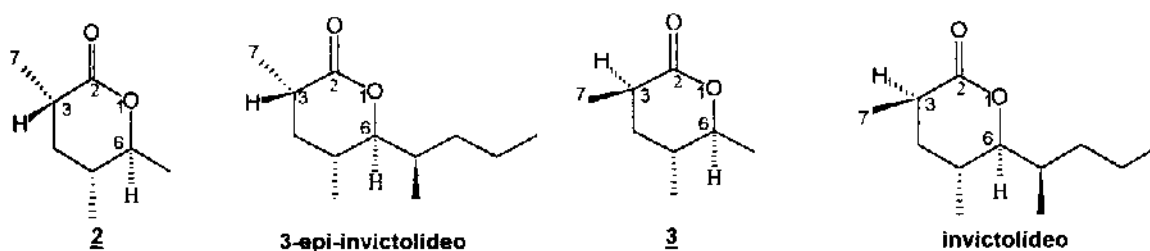
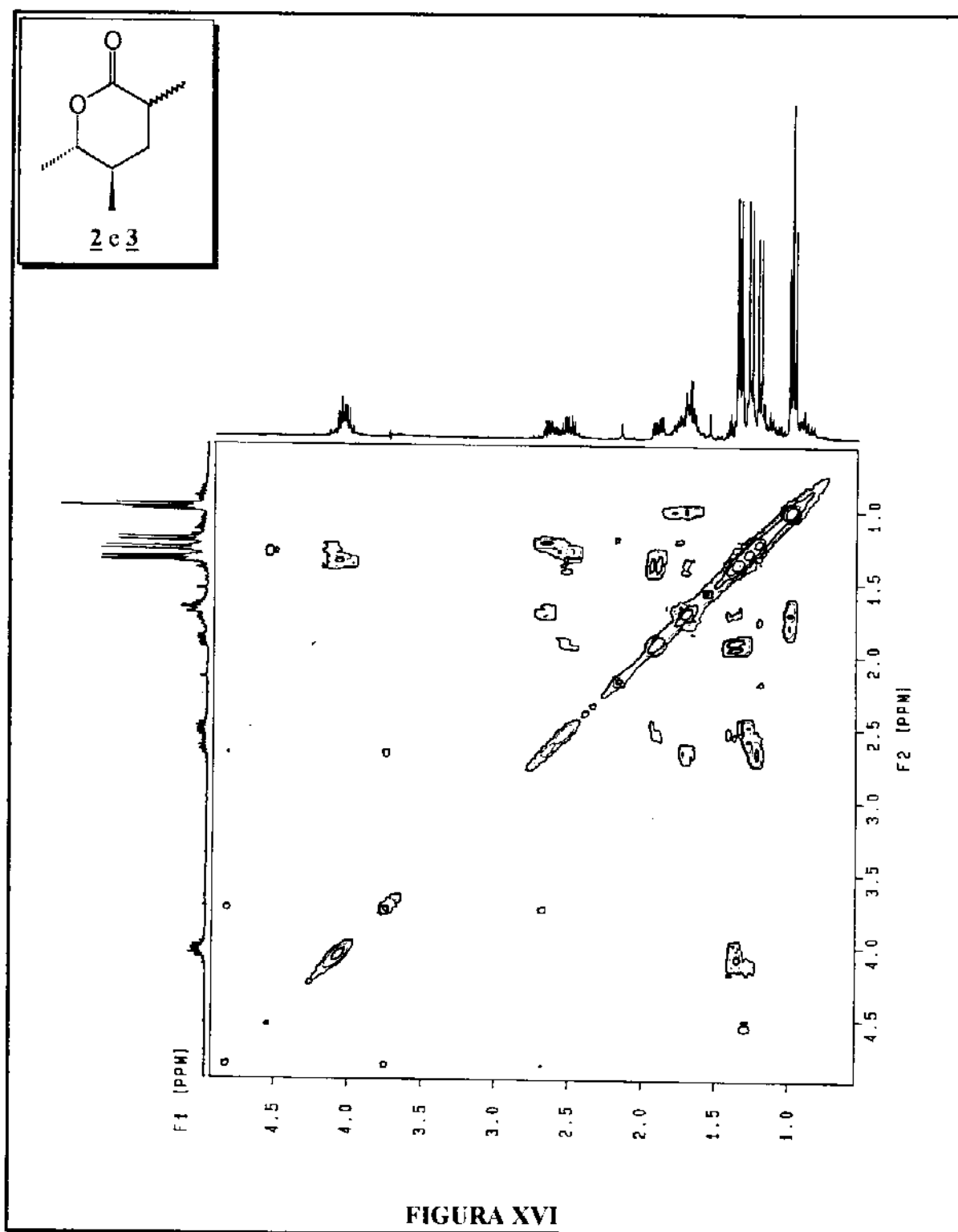


TABELA VI

	2 ^b (CDCl_3/TMS)	3-epi- invictolideo ^b (CDCl_3/TMS)	3 ^b (CDCl_3/TMS)	invictolideo ^b (CDCl_3/TMS)
C2	174,63	174,82	176,49	176,50
C6	83,76	89,36	80,90	85,85
H3	2,46-2,58 (m) ^a	2,46 (m) ^a	2,58-2,72 (m) ^a	2,64 (m) ^a
H4	1,36 e 1,91 (m)	_____	1,66-1,76 (m)	_____
H7	1,29 (d)	1,26 (d)	1,22 (d)	1,22 (d)
H9	1,36 (d)	_____	1,35 (d)	_____

a. entre parênteses é mostrado a multiplicidade observada (d=dublete, m=multiplète). **b.** os valores estão expressos em ppm.

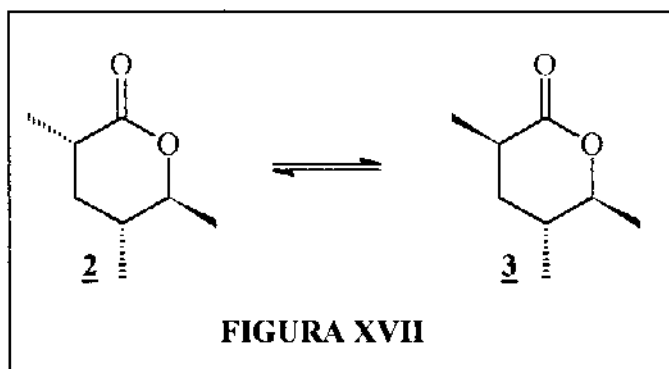


A maior estabilidade termodinâmica da δ -lactona **2** em relação à **3** foi confirmada através de cálculos de Mecânica Molecular (MM+) que utiliza a teoria de campo de força de Allinger⁴⁸ e cálculos semi-empíricos desenvolvido por Dewar⁴⁹(AM1) (FIGURA XVIII). Para estes cálculos foi utilizado o programa Hyperchem, o algoritmo Polak-Ribierre, que

mostra um gradiente como parâmetro de confiança. A lactona **2** se mostrou mais estável em 1,15 (gradiente=0,09) e 1,02 (gradiente=0,09) Kcal/mol quando comparada com a lactona **3**, pelos cálculos MM⁺ e AM1, respectivamente.

A partir dos valores de energia estérica e calor de formação obtidos através dos cálculos de Mecânica Molecular (MM⁺) e semi-empírico (AM1) é possível estimar a proporção das lactonas **2** e **3** (MM⁺ 7:1 e AM1 3:1, **2**:**3**), em uma situação de equilíbrio termodinâmico (FIGURA XVII).

Ainda que se considere as limitações inerentes à metodologia empregada, os resultados obtidos a partir do método semi-empírico AM1 reproduziram melhor a proporção de lactonas observada experimentalmente, em condições de equilíbrio termodinâmico.



A reação com ^tBuOK se mostrou de difícil reprodução e mesmo quando variou-se as condições experimentais como: a base empregada (diisopropilamideto de lítio (LDA)²⁴, de potássio (KDA) e hexametildisilazida de potássio), o solvente utilizado (THF, éter etílico, benzeno), o tratamento (HAc, HCl, NH₄Cl, H₂SO₄) e o grupo de saída (**13** para **14**) não se obteve as δ-lactonas em rendimento maior que 10%; o que nos levou a alterar a rota sintética para obtenção das δ-lactonas **2** e **3**.

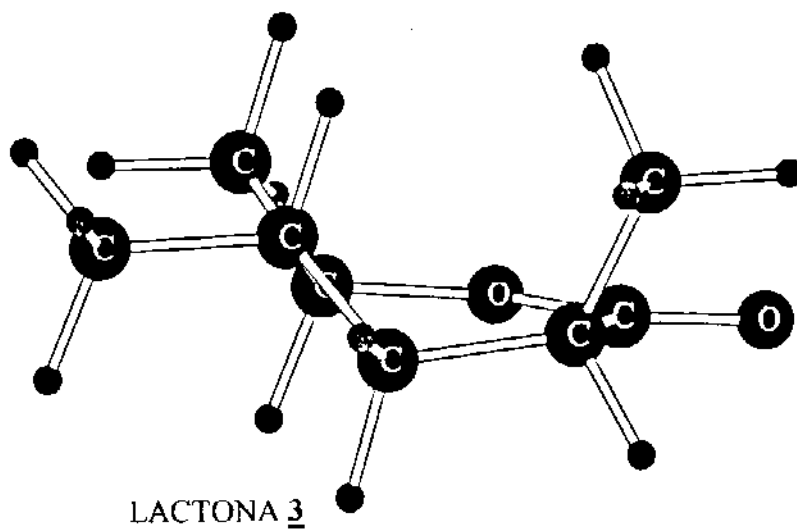
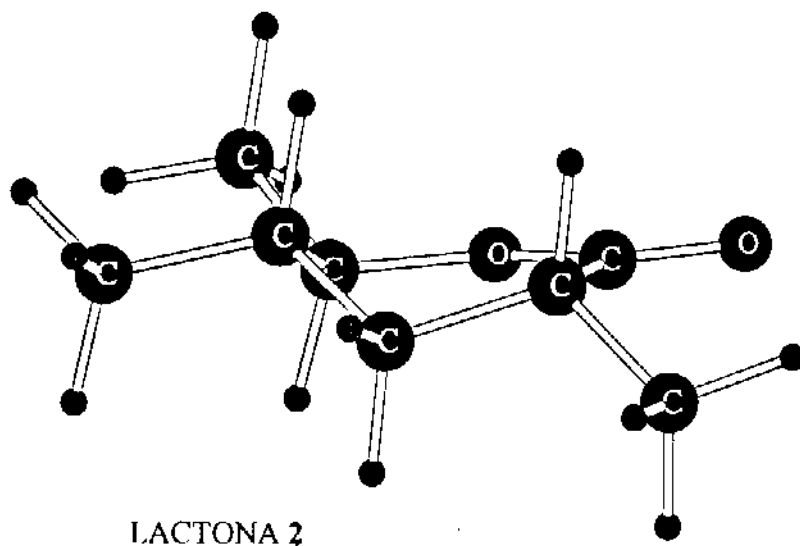
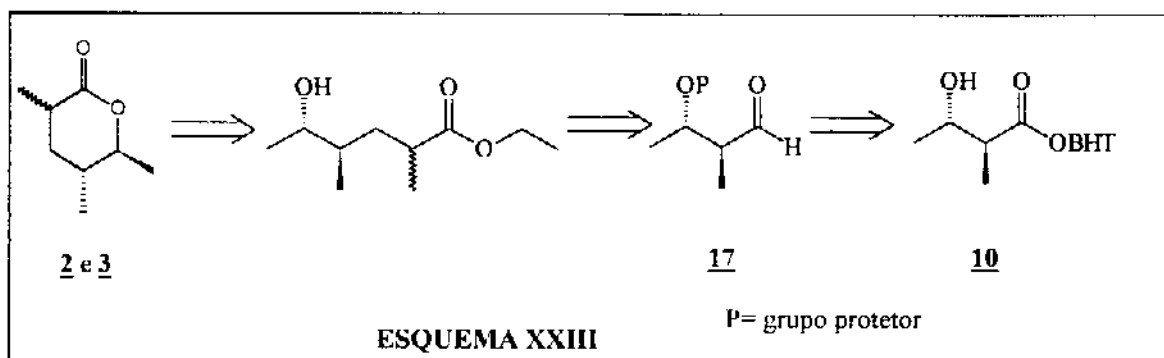


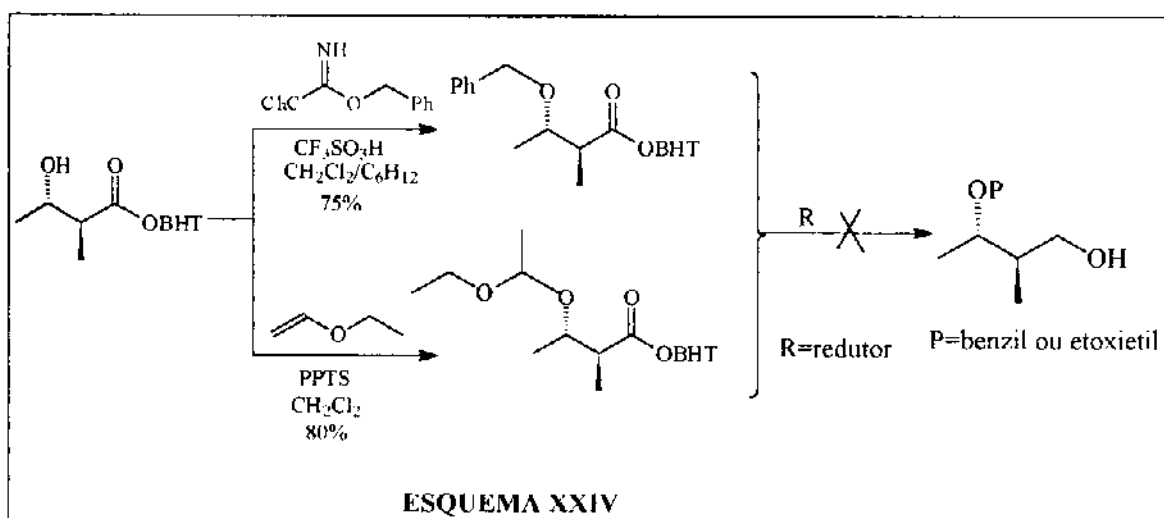
FIGURA XVIII

-Tentativa de obtenção das δ -lactonas 2 e 3 via rota alternativa **B** (ESQUEMA GERAL I, pg 35)

Pela análise retrossintética (ESQUEMA XXIII), as δ -lactonas 2 e 3 podem ser obtidas a partir do aldol 10, descrito anteriormente, através da reação de Wittig-Horner entre o aldeído 17 e 2-fosfonopropionato de trietila.

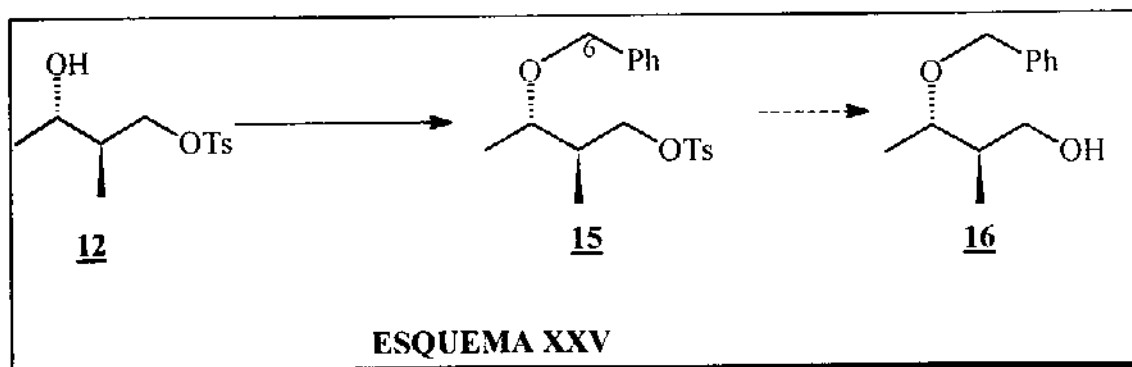


Em razão da limitada estabilidade de β -hidroxialdeídos, a primeira tentativa para obtenção de 17 envolveu a proteção prévia da hidroxila secundária do aldol 10. Os dois grupos protetores etoxietil e benzil foram convenientemente introduzidos pela reação de 10 com etilviniléter, em presença de quantidade catalítica de PPTS e com tricloroacetimidato de benzila, em presença de quantidade catalítica de ácido trifílico, respectivamente (ESQUEMA XXIV)⁵¹.



No entanto repetidas tentativas de redução dos produtos, com a hidroxila secundária protegida, com LiAlH_4 não conduziram ao álcool desejado, recuperando-se o material de partida. A dificuldade observada pode ser atribuída à inibição estérica da reatividade do grupo carboxilato durante a transferência intermolecular de hidreto. Como descrito anteriormente, a redução do aldol **10** ocorre de maneira suave em decorrência da coordenação do agente redutor à hidroxila secundária, garantindo a transferência intramolecular de hidreto.

Com estes resultados e com os obtidos na rota A, o álcool desejado pode ser obtido a partir da proteção da hidroxila secundária do monotosilado **12** e posterior retirada do grupo tosil (ESQUEMA XXV). O grupo protetor escolhido foi benzil por ser resistente⁵¹ e de fácil retirada por hidrogenólise⁵¹.

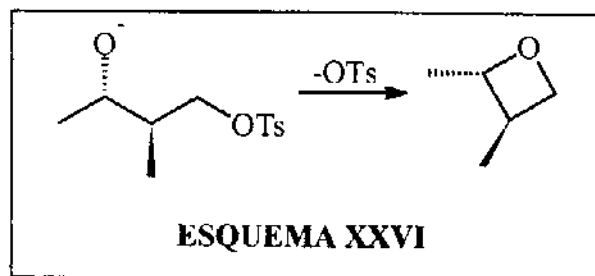


Várias metodologias foram empregadas para obtenção do benzilado **15** (TABELA VII), sendo a melhor aquela em que o alcóxido de sódio obtido a partir de **12** foi alquilado com brometo de benzila em DMF.

TABELA VII

Reagente	Condições	Solvente	Resultado
	CF_3SO_3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}(2:1)$	material de partida
	NaH , $n\text{Bu}_4\text{NI}$	THF	material de partida
	NaI	DMF	15 , 60%

Observou-se a necessidade de adicionar o brometo de benzila ao meio reacional antes do álcool **12**, muito provavelmente devido à competição pela formação da oxetana correspondente (ESQUEMA XXVI) que não pode ser isolada em razão de sua volatilidade elevada.

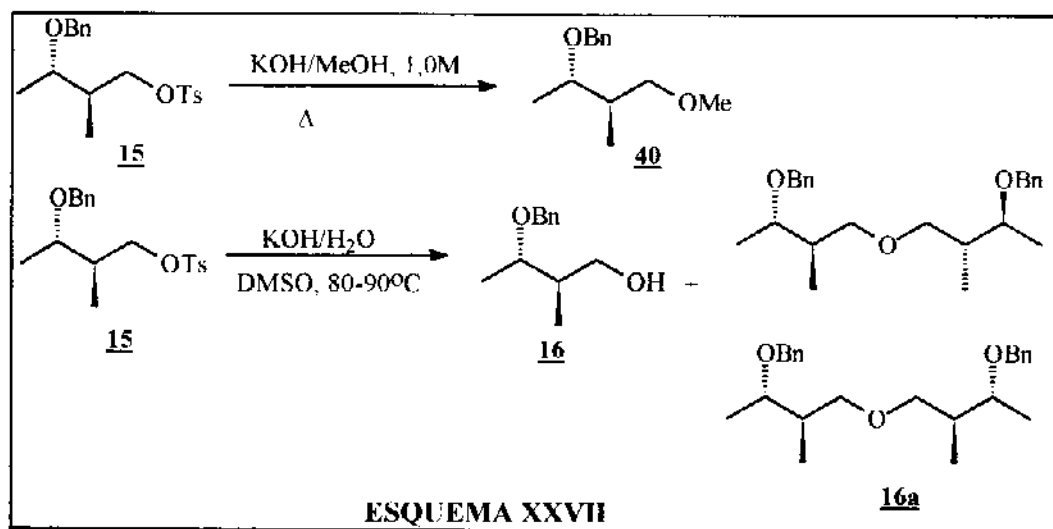


O composto **15** é facilmente caracterizado pela presença de dois dubletes em δ 4,22 e 4,44 ppm (TABELA IX) atribuídos aos prótons diastereotópicos do grupo metileno (C-6, ESQUEMA XXV) do grupo benzila e pela presença de sinais em δ 7,12-7,24 atribuídos aos prótons aromáticos. No espectro de infravermelho observa-se a ausência do estiramento da hidroxila.

Várias metodologias foram empregadas para a hidrólise do grupo tosil de **15** (TABELA VIII), obtendo-se sucesso quando solução 2,0M de KOH em H₂O foi empregada utilizando dimetilsulfóxido como solvente. Nessas condições, obteve-se o álcool **16**, em 60% de rendimento, além de uma fração menos polar (20% de rendimento) constituída de uma mistura dos éteres **16a** (ESQUEMA XXVII).

TABELA VIII

Reagente	Solvente (temperatura)	Resultado
KOH	MeOH 1,0M; refluxo	40 (ESQUEMA XXVI)
KOH/H ₂ O 1,0M	THF, refluxo	15
HCl/H ₂ O 2,0M	Dioxano, refluxo	15
LiOH	THF, refluxo	15
h ν , Et ₃ N 0,02M ⁵²	MeOH, 25°C	15
KOH/H ₂ O 1,0M	DMSO, 80-90°C	16 e 16a



O álcool **16** foi então submetido à oxidação pelo método de Swern¹⁷ para a obtenção do aldeído **17**, em 87% de rendimento. O composto **16** foi caracterizado pela ausência dos dubletes na região aromática (TABELA IX e X), e pela banda em $3420,3\text{cm}^{-1}$ (estiramento do grupo OH) e ausência de estiramento assimétrico e simétrico do grupo SO_2 no infravermelho. O aldeído foi caracterizado pelo sinal em $\delta 201,29\text{ppm}$ (TABELA X) atribuído ao grupo CO, pelo dublete em $89,62\text{ ppm}$ atribuído ao grupo CHO no espectro de $^1\text{H-RMN}$ (TABELA IX) e pela presença da banda em $1723,9\text{ cm}^{-1}$ (estiramento do grupo CO).

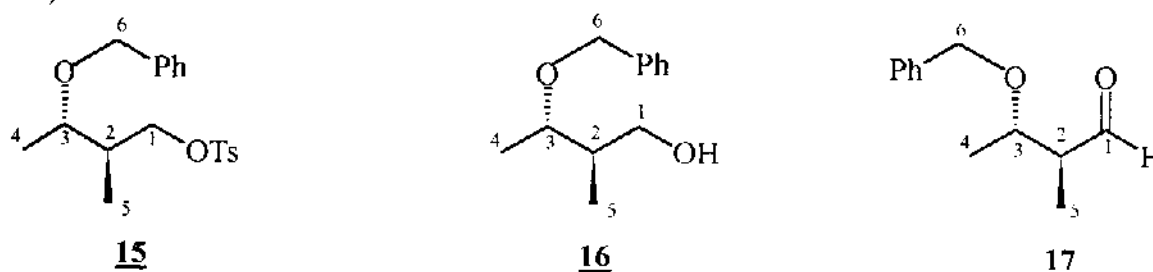


TABELA IX

	15 ^a (CCl_4/TMS)	16 ^a (CCl_4/TMS)	17 ^a (CCl_4/TMS)
H-1	3,93 e 3,94 (dd) ^b	3,44 e 3,57 (dd) ^b	9,62 (d) ^b
H-2	1,82-1,86 (m)	1,64-1,77 (m)	2,45 (m)
H-3	3,35 (qt)	3,42 (qt)	3,72 (qt)
H-4	1,08 (d)	1,20 (d)	1,18 (d)
H-5	0,90 (d)	0,88 (d)	1,03 (d)
H-6	4,21 e 4,44 (d)	4,36 e 4,60 (d)	4,37 e 4,54 (d)

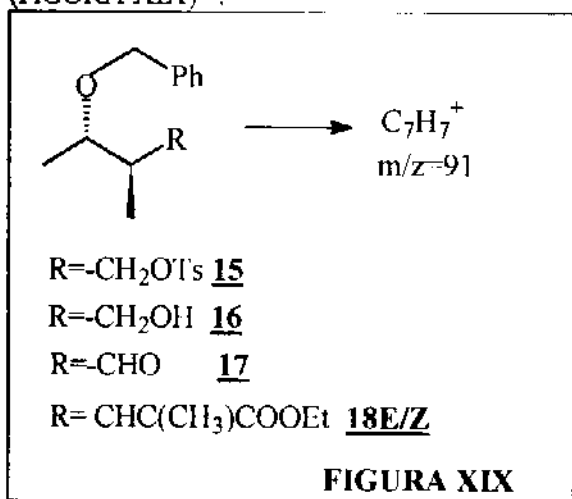
a. os valores estão expressos em ppm. b. entre parênteses é mostrado a multiplicidade observada(d=dublete, dd=duplodublete, qt=quinteto m=multiplote).

TABELA X

	15^a (CCl ₄ /TMS)	16^a (CCl ₄ /TMS)	17^a (CCl ₄ /TMS)
C-1	71,42	65,76	201,29
C-2	38,51	41,03	51,13
C-3	74,83	78,99	74,79
C-4	12,19	16,90	16,53
C-5	16,09	13,75	9,72
C-6	70,24	70,48	70,23

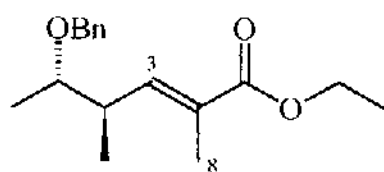
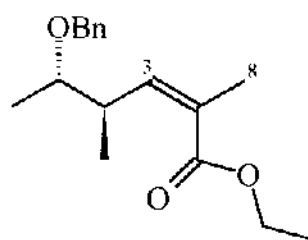
a. os valores estão expressos em ppm.

É interessante ressaltar aqui que a análise destes compostos por espectrometria de massas não forneceu nenhum dado conclusivo devido à formação do cátion comum $m/z=91$ (FIGURA XIX)⁵⁸.



A reação Wittig-Horner⁶² entre o aldeído **17** e o anion de sódio do 2-fosfonopropionato de trietil forneceu uma mistura **E** e **Z** de ésteres insaturados (**18**), em 70% de rendimento. A proporção de isômeros foi determinada por cromatografia gasosa como sendo de 2:1 e através da análise do espectro de ¹H-RMN, a geometria **E** foi atribuída ao isômero majoritário. O deslocamento químico para prótons olefínicos pode ser calculado pela

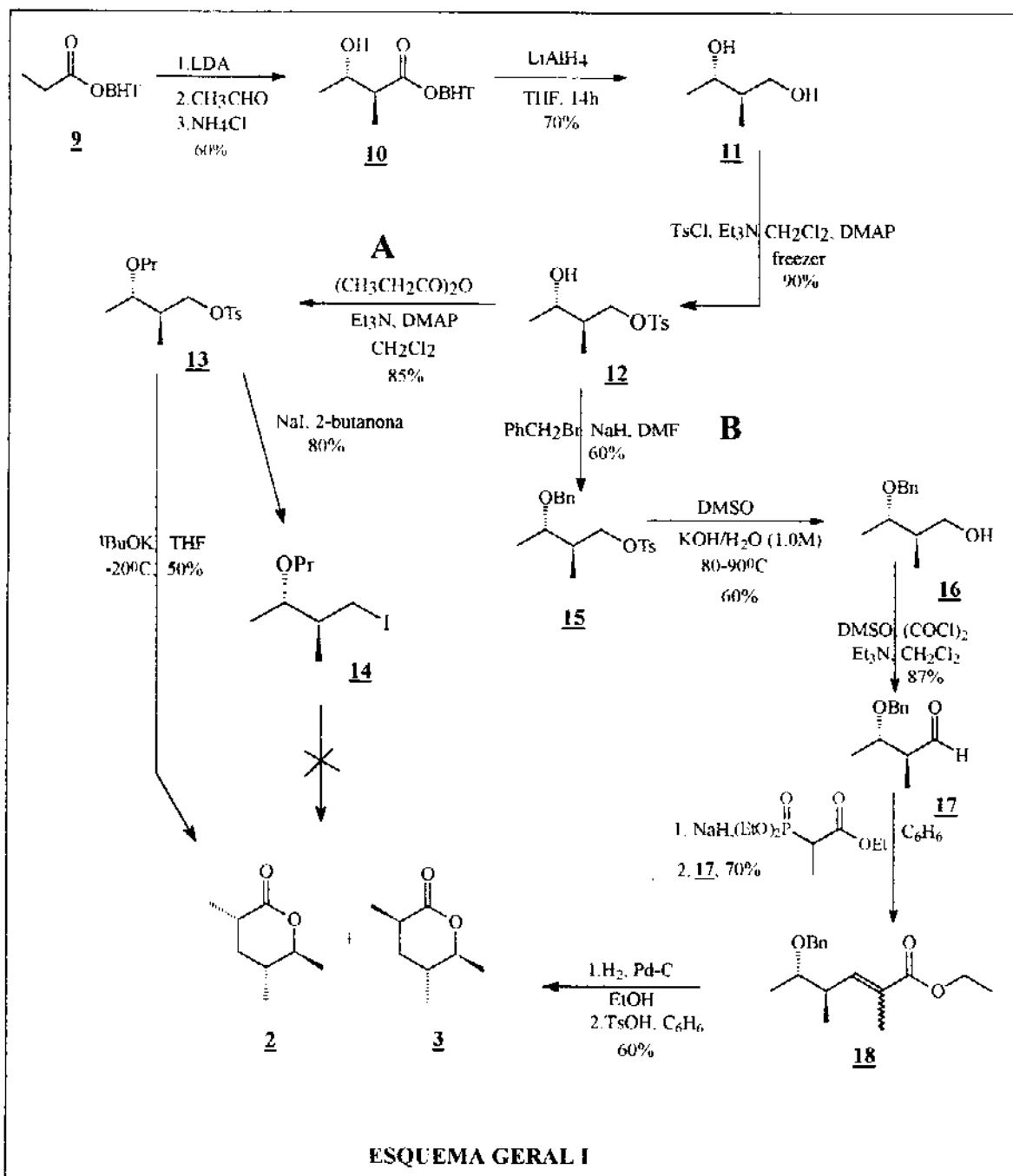
relação $\delta H = 5,28 + \sum_i z_i^{53}$ (valores de z_i encontram-se tabelados e variam de acordo com a natureza dos grupos ligados à olefina⁵³) tornando possível a identificação dos isômeros **E** (H3 em $\delta 6,58$ ppm) e **Z** (H3 em $\delta 6,02$ ppm) pela comparação dos dados obtidos no espectro de ¹H-RMN (TABELA XI) com os calculados. Vale ressaltar aqui que a mistura **E** e **Z** foi separada por cromatografia em sílica gel (espectros **E34** e **E35**). A mistura **E** e **Z** foi também caracterizada pela banda em 1710 cm^{-1} (estiramento da carbonila); a análise por espectrometria de massas novamente se mostrou infrutífera pela presença do cátion de $m/z=91$ (FIGURA XIX)⁵⁸.

**18E****18Z****TABELA XI**

	E18^a (CCl ₄ /TMS)	Z18^a (CCl ₄ /TMS)
H-3	6,54 (dq, J=1,4 e 10,1Hz) ^b	5,80 (dq, J=1,3 e 9,6Hz) ^b
H-8	1,79 (d, J=1,4Hz) ^b	1,88 (d, J=1,4Hz) ^b
C-3	143,14	144,57
C-8	16,41	20,74

a. os valores estão expressos em ppm. b. entre parênteses é mostrada a multiplicidade e a constante de acoplamento observada.

As etapas finais para obtenção das δ -lactonas **2** e **3** envolveram a hidrogenólise do grupo benzil e hidrogenação da ligação dupla, realizada simultaneamente em etanol sob catálise de Pd-C e 4 atm de hidrogênio. O produto bruto foi diluído em benzeno e tratado com quantidade catalítica de TsOH por 12 horas de agitação à temperatura ambiente; obteve-se uma mistura de lactonas **2** e **3** em 60% de rendimento, após purificação por cromatografia em florisil. Análise por cromatografia gasosa mostrou a predominância da δ -lactona **2** na mistura obtida (**2:3**=2:1).



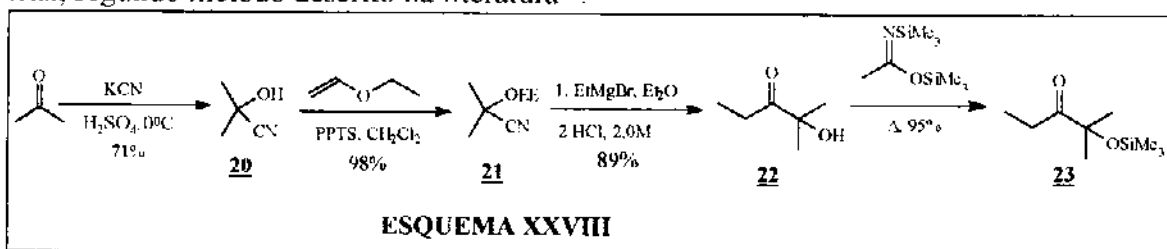
CAPÍTULO II

SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DAS δ -LACTONAS (3SR, 5RS, 6RS) e (3RS, 5RS, 6RS)-3,5,6-TRIMETILTETRA-HIDRO-PIRAN-2H-ONA⁶⁵ (4 E 5)

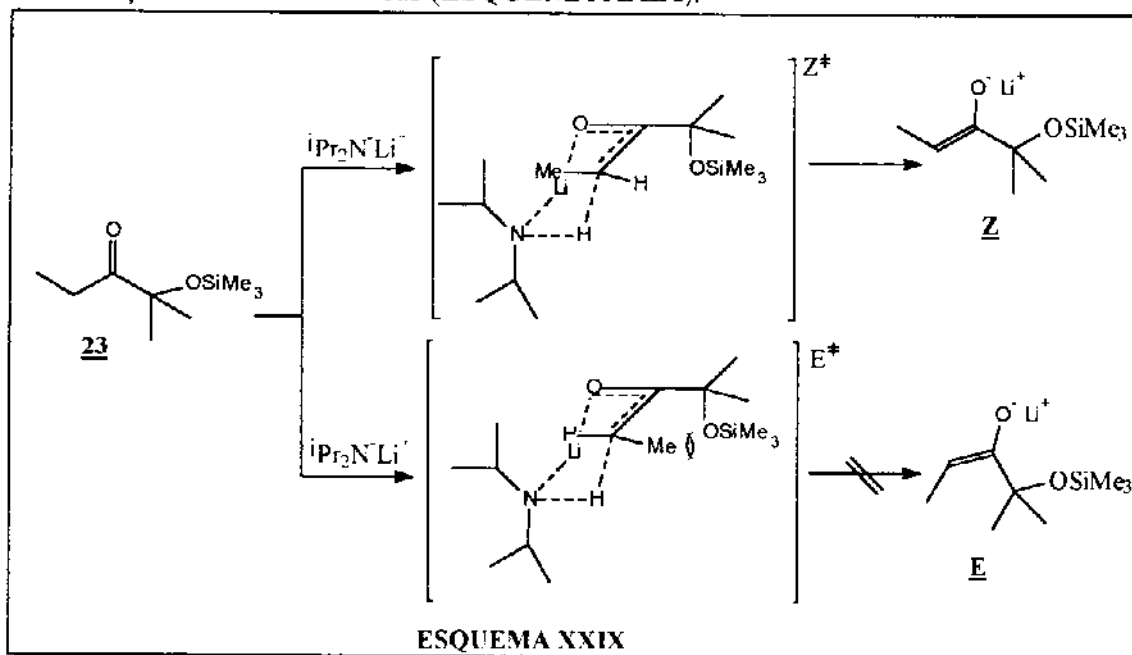
Paralelamente à síntese da mistura de δ -lactonas **2** e **3**, o mesmo estudo foi realizado para a síntese das lactonas **4** e **5** (ESQUEMA GERAL II, pg 53). Da mesma forma, o controle dos centros C5 e C6 foi realizado via condensação aldólica diastereosseletiva a partir da cetona **23** discutida anteriormente.

-preparação do aldol 24

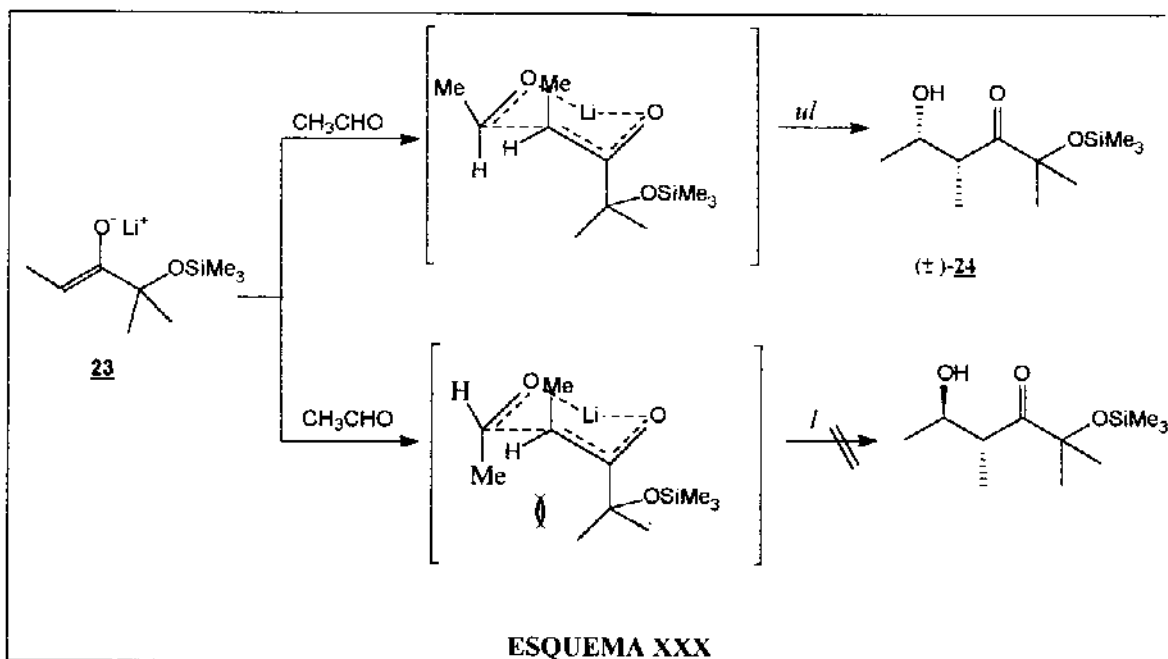
O aldol **24** foi obtido pela condensação da cetona **23** com acetaldeído. A cetona **23** foi preparada a partir da acetona, em 4 etapas (ESQUEMA XXVIII) e 59% de rendimento total, segundo método descrito na literatura⁴⁰.



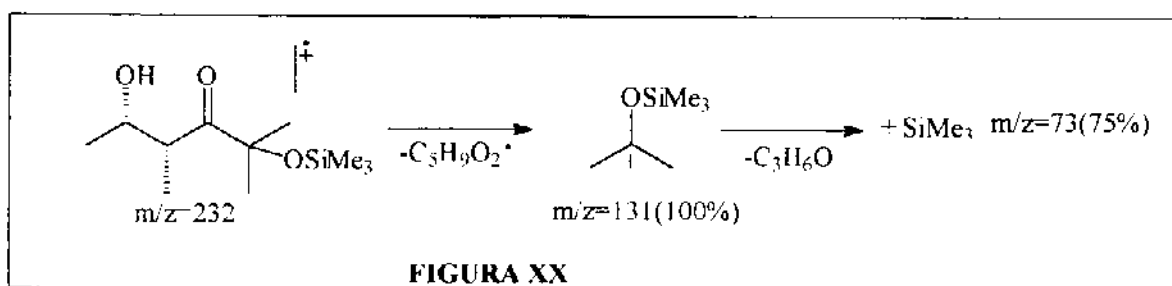
Segundo Ireland⁴¹, a desprotonação da cetona **23** pela base ocorre através de um estado de transição cadeira, onde a geometria **Z** do enolato é determinada pela minimização das tensões alílicas (ESQUEMA XXIX).



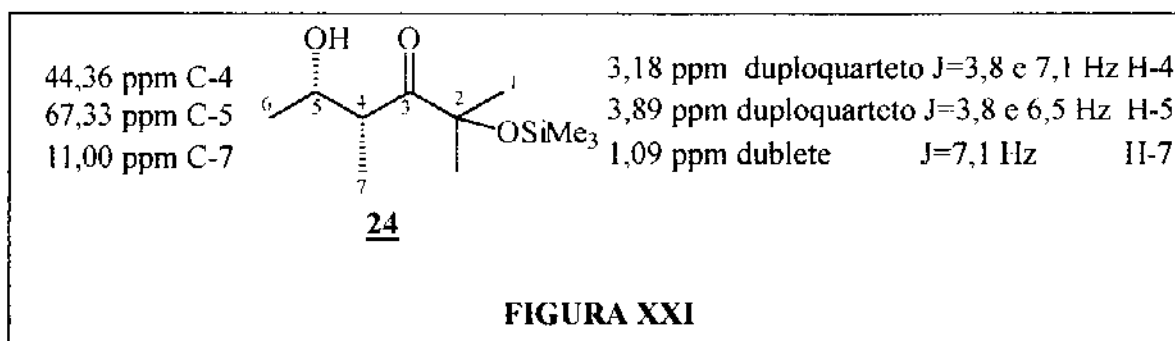
O ataque do enolato **Z** da cetona **23** ao aldeído ocorre através de um estado de transição quelado, como proposto por Zimmerman-Traxler⁴², onde a aproximação *ul* ("unlike", face *si* do enolato com face *re* do aldeído ou face *re* do enolato com face *si* do aldeído⁴³) é preferida à *l* ("like", face *si* de enolato e *si* do aldeído ou face *re* do enolato e *re* do aldeído) devido à presença nesta última de uma interação 1,3 diaxial entre a metila do aldeído e o grupo $-C(\text{Me})_2\text{OSiMe}_3$ da cetona. Sob controle cinético a formação do aldol **24** de configuração relativa *syn* é preferencial (ESQUEMA XXX).



O aldol **24** foi obtido em 90% de rendimento após purificação por destilação em aparato de kugelrohr (65-70°C, 2mmHg); caracterizado por infravermelho pelas bandas em 3431,8 e 1708,9 cm^{-1} (estiramento da hidroxila e da carbonila, respectivamente); e por espectrometria de massas que mostrou fragmentação coerente (FIGURA XX)⁵⁸.

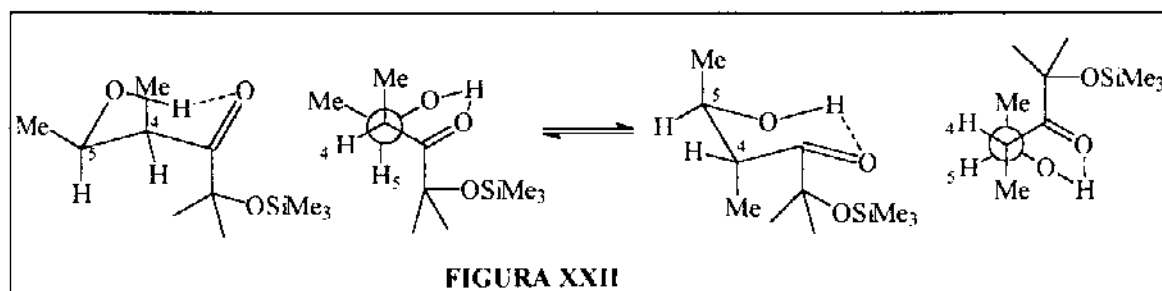


A caracterização da configuração relativa de aldóis, como dito anteriormente, é feita principalmente pelos sinais atribuídos aos centros metínico, carbinólico e metílico (4,5,7) nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN (FIGURA XXI).



Observa-se que os carbonos metínico e metílico (C-4 e C-7) estão contidos nos intervalos (TABELA I, pg 17) propostos por Heathcock e colaboradores^{44a}, tanto para o *syn* como para o *anti*, não fornecendo nenhum dado conclusivo acerca da estereoquímica relativa dos centros 4 e 5. Da mesma forma que o aldol **10**, a proteção do carbono carbinólico (C-5) do aldol **24** se deve provavelmente à ausência de efeito β em aldóis derivados de acetaldeído.

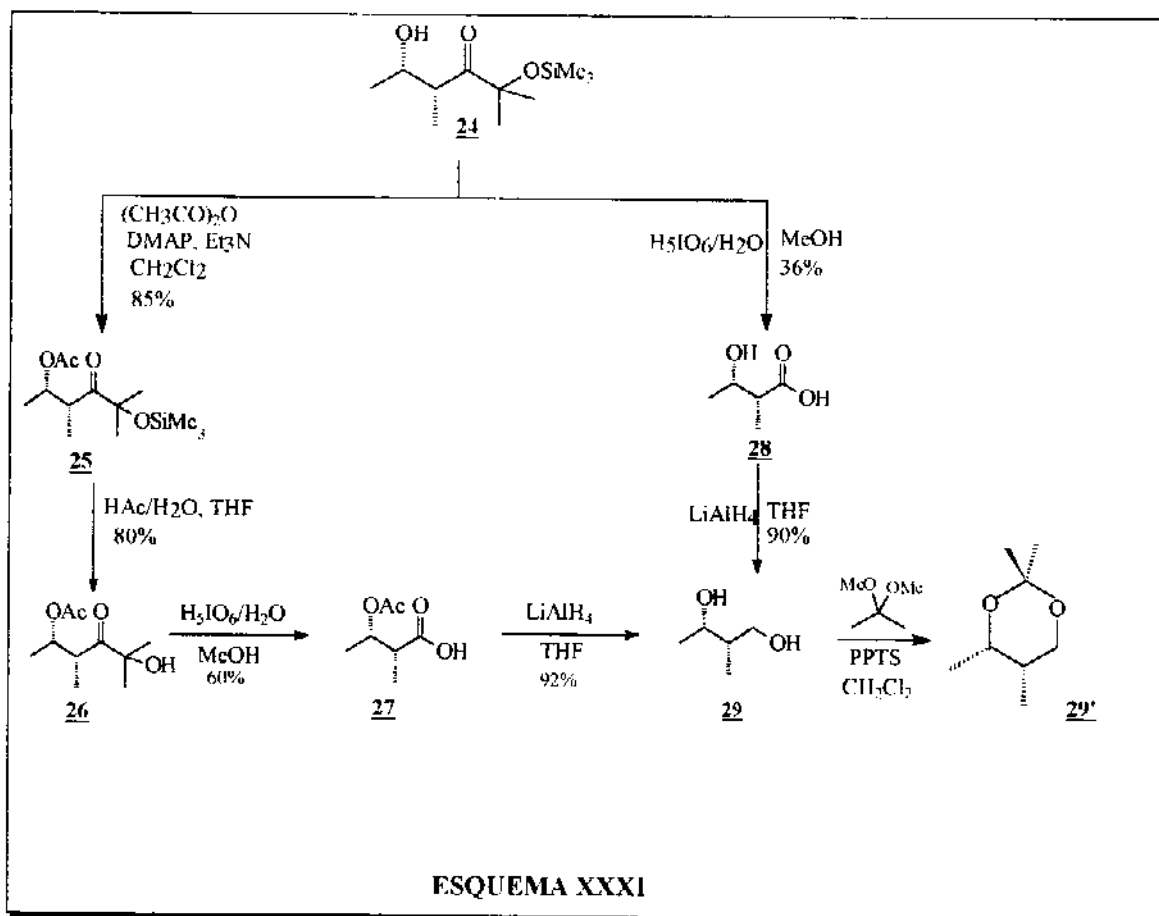
Compostos β -hidroxicarbonilados existem em uma forma cíclica tipo cadeira, pela formação de uma ponte de hidrogênio; para o isomero *syn* temos duas conformações possíveis (FIGURA XXII). Observa-se a relação *gauche* entre os prótons carbinólico e metínico (H-5 e H-4) o que, segundo Heathcock, acarreta em uma constante de acoplamento pequena (0-4Hz). O aldol **24** apresenta $J_{45}=J_{54}=3,8$ nos duploquartetos em 83,18 e 3,89ppm atribuídos aos prótons metínico e carbinólico (H-4 e H-5) (FIGURA XXI), respectivamente; confirmando a estereoquímica relativa *syn* do aldol **24**.



Como descrito para o aldol **10**, uma metodologia muito empregada na identificação da estereoquímica relativa de compostos acíclicos 1,3 dioxigenados é a preparação do acetoneídeo do diol correspondente.

-preparação do diol **29** e do acetonídeo **29'**

Para a obtenção do diol **29**, o aldol **24** foi submetido à clivagem oxidativa com ácido periódico fornecendo o hidroxiácido **28** (ESQUEMA XXXI) em apenas 36% de rendimento. Através da proteção da hidroxila secundária do aldol **24** (**25**), da retirada do grupo TMS (**26**) e da clivagem oxidativa o rendimento da oxidação aumentou para 60%. No entanto, o rendimento total foi de apenas 41% nas 3 etapas até **27** (ESQUEMA XXXI).



O composto **25** foi facilmente caracterizado pelo singlete em $\delta 1,14$ ppm atribuído à metila do grupo acetil (TABELA XII) e pelas bandas em $1741,5$ e $1717,5$ cm^{-1} (estiramento dos grupos carbonílicos). Já o composto **26** foi identificado principalmente pela banda larga em $3485,6$ cm^{-1} (estiramento da hidroxila) e pela ausência de sinal atribuído ao grupo TMS no espectro de ^1H -RMN (TABELA XII). O ácido **27** foi caracterizado pelo sinal largo em $\delta 10,1$ - $10,4$ ppm atribuído ao próton do grupo carboxílico (H-c) e pelas bandas em

1735,9 e 3488,9 cm^{-1} , da mesma forma o ácido **28** foi caracterizado pelo sinal largo em 86,30-6,70 ppm integrando para dois prótons (H-c e hidroxila secundária), em campo mais alto do que para o ácido **27**. Devido à troca química rápida e a possibilidade de formação de pontes de hidrogênio para o composto **28** ocorre a desproteção da hidroxila secundária e proteção da hidroxila do grupo carboxílico.

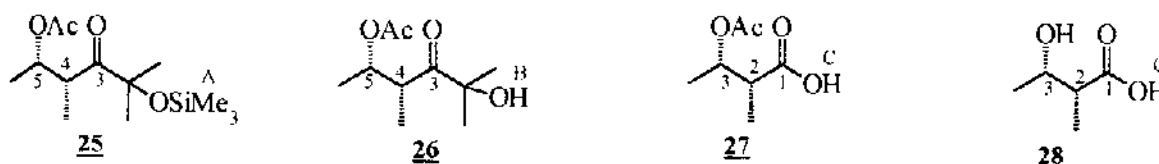


TABELA XII

	H-4 ou H-2 ^a	H-5 ou H-3 ^a	H-A ou B ou C ^a
25 (CDCl ₃ /TMS)	3,27 (qt) ^b	5,03 (qt) ^b	0,01 (s) ^b
26 (CDCl ₃ /TMS)	3,27 (qt)	5,17 (qt)	3,61-3,69 (sl)
27 (CCl ₄ /TMS)	2,61 (qt)	5,08 (qt)	10,1-10,4 (sl)
28 (CDCl ₃ /TMS)	2,57 (dq)	4,15 (dq)	6,30-6,70 (sl)

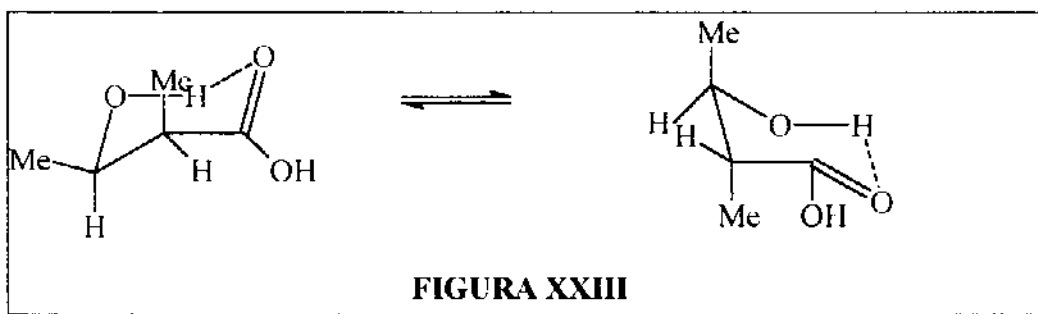
a. os valores estão expressos em ppm. b. os dados expressos entre parênteses mostram a multiplicidade observada (dq=duploquarteto, qt=quinteto, sl= sinal largo, s=singlete).

TABELA XIII

	C-3 ou C-1 ^a	C-4 ou C-2 ^a	C-5 ou C-3 ^a
25 (CDCl ₃ /TMS)	216,10	44,06	71,31
26 (CDCl ₃ /TMS)	216,12	43,93	71,97
27 (CCl ₄ /TMS)	179,29	40,12	70,41
28 (CDCl ₃ /TMS)	180,35	45,43	68,33

a. os valores estão expressos em ppm.

Observou-se que, como o aldol **24**, o hidroxiácido **28** apresenta $J_{23}=J_{34}-4,0\text{Hz}$ (FIGURA XXIII), pois existe em uma forma cíclica tipo cadeira pela formação de uma ponte de hidrogênio, mantendo os prótons metínico e carbinólico (H-2 e H-3) em uma relação gauche nas duas conformações o que, como explicado anteriormente, resulta em uma constante de acoplamento pequena (0-4Hz).

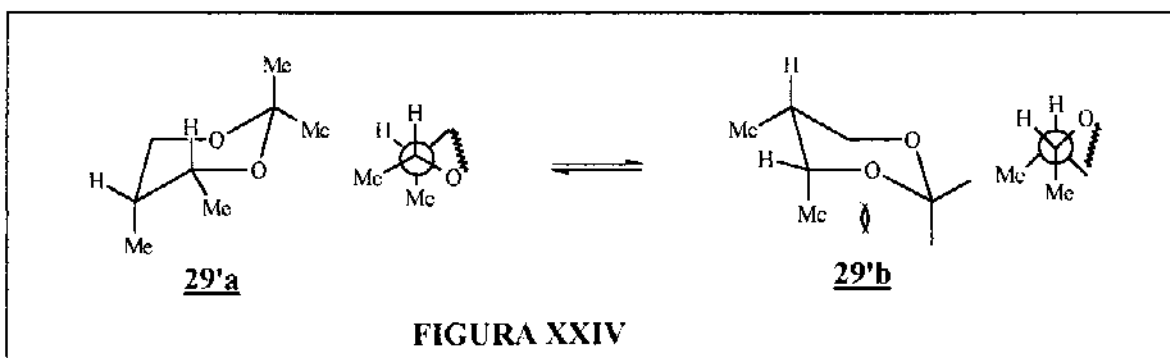


A redução dos ácidos **27** e **28**, com LiAlH_4 forneceu o diol **29** (ESQUEMA XXXI, pg 39) em 92 e 90% de rendimento respectivamente, após purificação por cromatografia em sílica gel.

O diol **29** foi caracterizado pela banda em $3361,8 \text{ cm}^{-1}$ (estiramento do grupo OH) e pelos duplodubletes em 83,67 e 3,71 ppm atribuídos ao grupo metileno (H-1) e pela ausência do sinal característico de carbonila no espectro de ^{13}C -RMN.

O acetonídeo **29'** foi obtido pela reação do diol **29** com dimetoxi propano, catalisada por PPTS em diclorometano (ESQUEMA XXXI).

Pela comparação dos conformêros **29'a** e **29'b** deste acetonídeo observa-se que em razão da interação 1,3-diaxial entre as metilas em **29'b**, o acetonídeo **29'** deve existir preferencialmente como **29'a** (FIGURA XXIV).



O acetonídeo **29'** apresentou as constantes de acoplamento (TABELA XIV) entre os prótons metínico, carbinólico e metilênico de acordo com os valores esperados para compostos cíclicos, descrito anteriormente (TABELA II, pg 19).

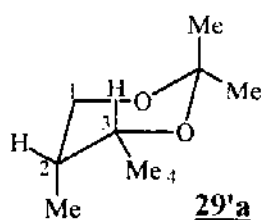


TABELA XIV

	29'a ^a (CCl ₄ /TMS)	J esperado ^a
H-1	3,47(dd, J ₁₂ =1,7 e J ₁₁ =-11,3) 3,98(dd, J ₁₂ =3,0 e J ₁₁ =-11,3)	J ₁₂ =2-6; J ₁₂ =1-5
H-2	1,43-1,70 (m)	—
H-3	4,04 (dq, J ₃₂ =2,6 e J ₃₄ =-6,4)	J ₃₂ =2-6

a. os valores para deslocamento químico estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento em Hz.

O valor da constante de acoplamento entre os prótons carbinólico e metínico ($J_{32}=J_{23}=2,20$ Hz) foi obtida diretamente pela irradiação da metila na posição 4 (FIGURA XXV) que como descrito anteriormente, provoca a remoção do acoplamento desta com o próton carbinólico. Como esperado pela relação gauche destes dois prótons (H3 axial/H2equatorial), a constante é pequena (2-6Hz), confirmando de forma definitiva a estereoquímica *anti* para o aldol 24.

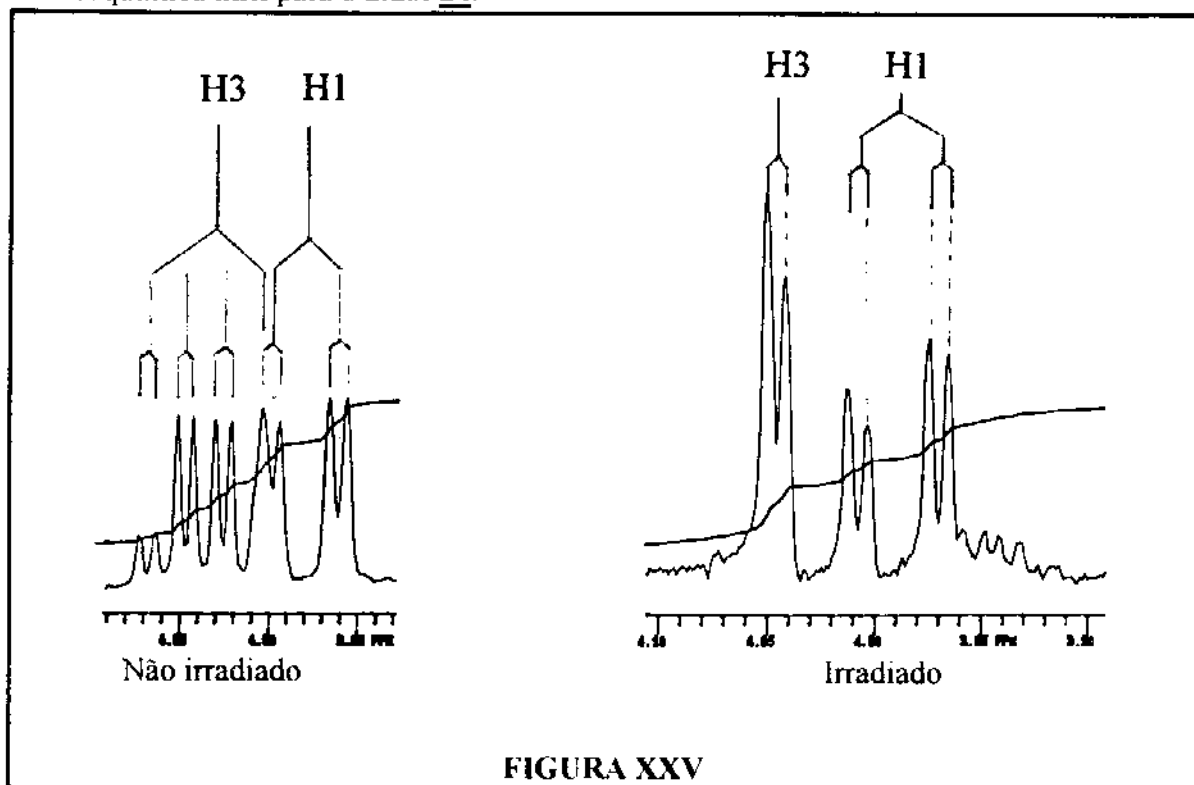
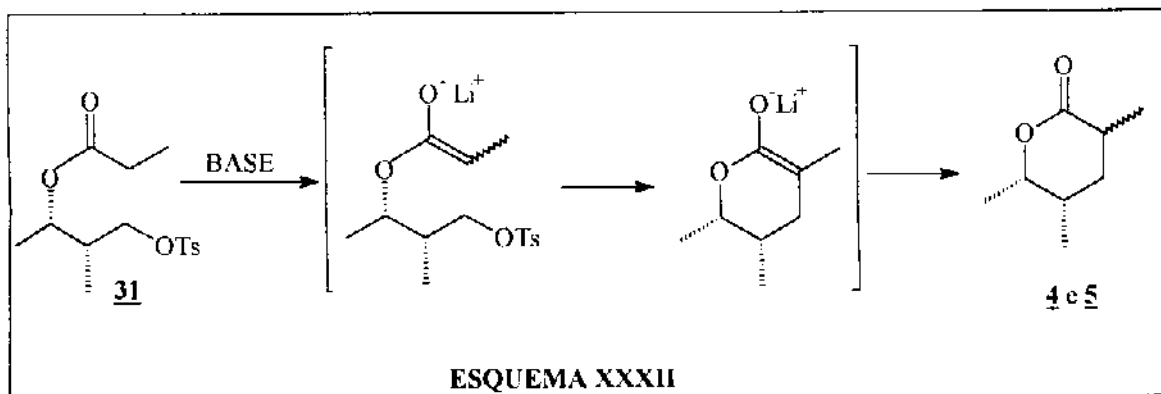


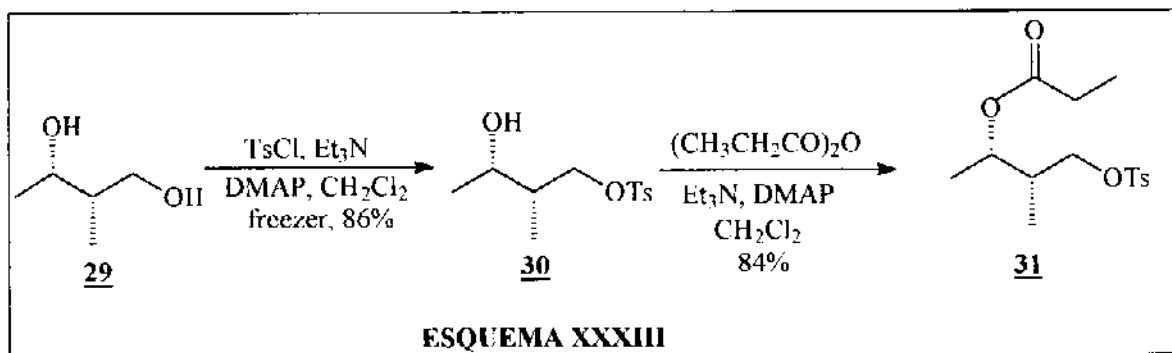
FIGURA XXV

-Tentativa de obtenção das δ -lactonas **4** e **5** via rota A

Da mesma forma que para as lactonas **2** e **3**, a primeira proposta para obtenção da mistura **4** e **5** envolve a obtenção do intermediário comum **31** (ESQUEMA GERAL II pg 53 e XXXIII) e sua ciclização via alquilação intramolecular (ESQUEMA XXXII).



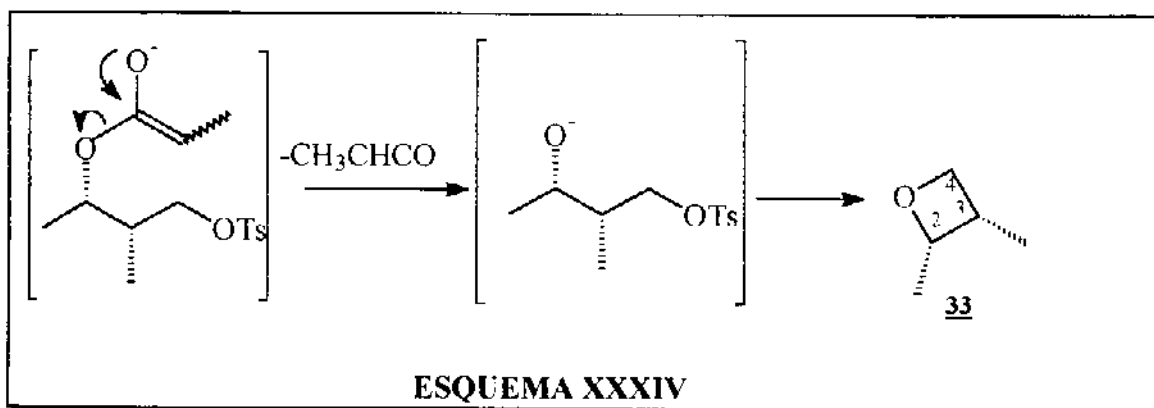
Tosilação seletiva da hidroxila primária⁴⁵ e propionilação da secundária do diol **29**, descrito anteriormente, forneceu o substrato de interesse **31** em 86% e 84% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA XXXIII).



O monotosilado **30** foi facilmente caracterizado pelos dubletes na região aromática ($\sim 7,0$ ppm, H-6,6',7,7') e pelas bandas em 1355,9 e 1175,9 cm^{-1} (estiramento assimétrico e simétrico do grupo SO_2) no infravermelho; enquanto que o composto **31** foi caracterizado pela presença de um triplete em $\delta 1,07$ ppm e um quarteto em $\delta 2,21$ ppm atribuídos ao grupo O-propil, e pela banda em 1734,7 cm^{-1} (estiramento do grupo CO).

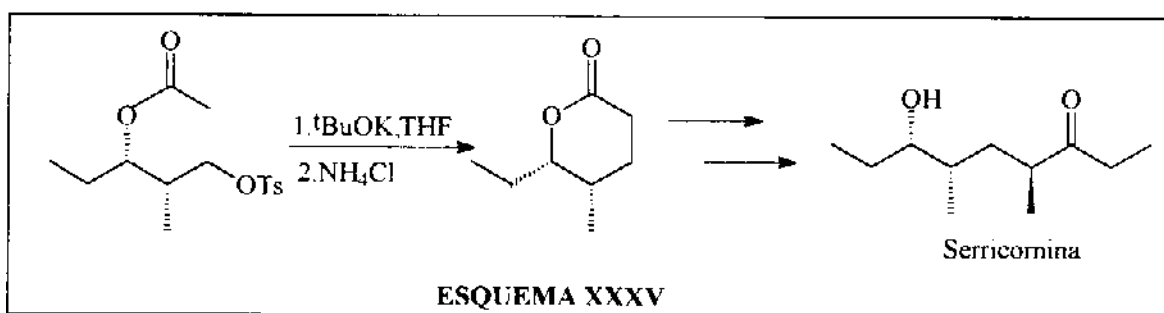
Para ciclização de **31**, primeiramente utilizou-se $^t\text{BuOK}$ como base em THF à temperatura ambiente, seguido de tratamento com $\text{HCl}(\text{conc})$, a melhor condição encontrada para obtenção das lactonas **2** e **3**, como descrito anteriormente. No entanto, o produto obtido desta reação foi a oxetana **33**, mesmo quando esta reação foi realizada à

baixa temperatura não se obteve a mistura de lactonas desejada (4 e 5) (ESQUEMA XXXIV).



A oxetana 33 foi caracterizada pelos dois duplodubletes (sistema AMX) e um duploquarteto em δ 3,38; 3,57 e 3,96 ppm atribuído aos prótons carbinólicos (H4; H4' e H2, ESQUEMA XXXIV).

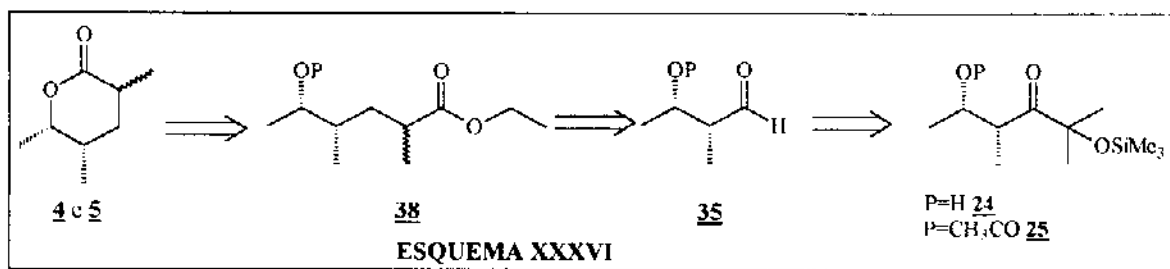
Na síntese da serricornina desenvolvida em nosso grupo⁵⁴ foi utilizado com sucesso o substrato acetilado (ESQUEMA XXXV), para a obtenção do intermediário lactônico via alquilação intramolecular. Baseado nisto o substrato 32 foi preparado pela acetilação de 30 (ESQUEMA GERAL II, PG 53).



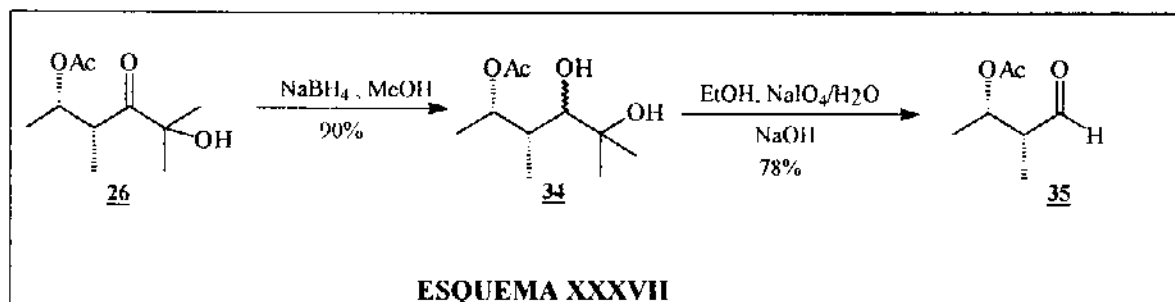
No entanto mesmo empregando o substrato 32 e variando-se as condições experimentais, tais como a base empregada, o solvente, a temperatura e o tratamento da reação, em nenhum momento foi isolada a mistura de δ -lactonas desejada. Por esse motivo alterou-se a rota sintética para obtenção das lactonas 4 e 5.

-Tentativa de obtenção das δ -lactonas 4 e 5 via rota **B**.

Pela análise retróssintética (ESQUEMA XXXVI) as δ -lactonas 4 e 5 podem ser obtidas a partir do aldol 24/25, descrito anteriormente, pela reação de Wittig-Horner entre o aldeído 35 e o ânion do 2-fosfonopropionato de trietila.



Para obtenção do aldeído 35, a carbonila de 26 foi reduzida com NaBH₄, fornecendo uma mistura de diastereoisômeros, em 90% de rendimento. O composto 34 foi então submetido à clivagem com periodato de sódio, para fornecer o aldeído 35 desejado em 78% de rendimento (ESQUEMA XXXVII).



O diol 34 foi caracterizado pelos dubletes em δ 3,11 e 3,55 ppm atribuídos ao próton carbinólico (H-1) de cada isômero (TABELA XV e XVI) e pelas bandas em 3448,0 e 1717,1 cm⁻¹ (estiramento das hidroxilas e da carbonila, respectivamente). O aldeído 35 mostrou o singlete característico em δ 9,66 ppm (H-1) e o sinal em δ 199,7 ppm atribuído ao carbono carbonílico do aldeído no espectro de ¹³C-RMN (TABELA XV e XVI).

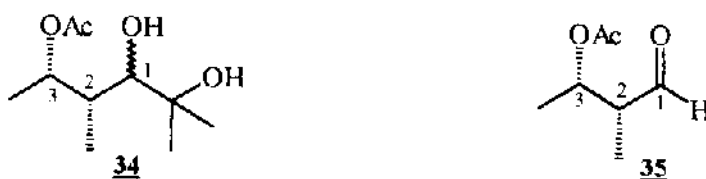


TABELA XV

	34 m(M) ^a (CDCl ₃ /TMS)	35 (CCl ₄ /TMS)
H-1 ^c	3,11(3,55) (d) ^b	9,66 (s)
H-2 ^c	1,66-1,78(1,91-2,10) (m)	2,46-2,51 (m)
H-3 ^c	5,47(4,91) (dq)	5,20-5,24 (m)

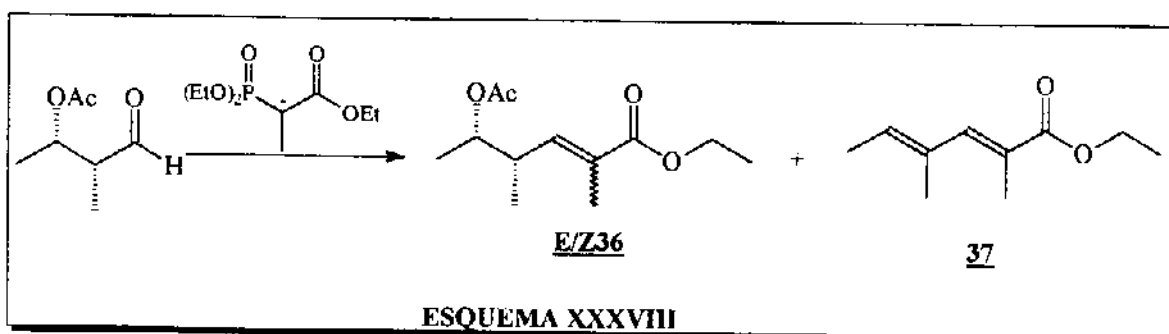
a. sinais atribuídos aos diastereoisômeros m=minoritário, M=majoritário; b. multiplicidade observada d=dublete, m=multiplete, dq=duploquarteto, s=singlete. c. valores expressos em ppm.

TABELA XVI

	34 m (M) ^a (CDCl ₃ /TMS)	35 (CCl ₄ /TMS)
C-1 ^b	72,75 (71,41)	199,77
C-2 ^b	39,96 (37,83)	50,64
C-3 ^b	73,50 (74,96)	68,99

a. sinais atribuídos aos diastereoisômeros m=minoritário, M=majoritário. b. valores expressos em ppm.

A reação de Wittig-Horner entre o aldeído **35** e o ânion de sódio do 2-fosfonopropionato de trietila forneceu uma mistura de **E** e **Z** dos ésteres insaturados **36** em 50% de rendimento, e o produto de eliminação do grupo acetil **37** em 40% de rendimento (ESQUEMA XXXVIII).



Pela relação $\delta H = 5,28 + \sum z_i$ (os valores de z_i encontram-se tabelados⁵³ e variam de acordo com a natureza dos grupos ligados à olefina) é possível calcular o deslocamento químico dos prótons olefinicos para os isômeros **E** (H-3, 86,45 ppm) e **Z** (H-3, 85,79 ppm)

dos ésteres insaturados **36** tornando possível a identificação dos mesmos por $^1\text{H-RMN}$ (TABELA XVII). Esta análise mostrou a formação majoritária do isômero **Z** em uma proporção molar de 1,2:1, confirmada posteriormente pela análise por cromatografia gasosa.

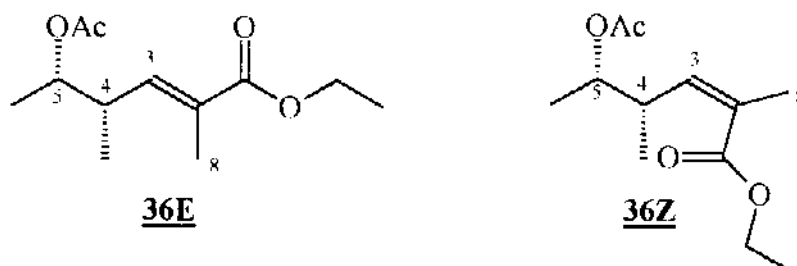
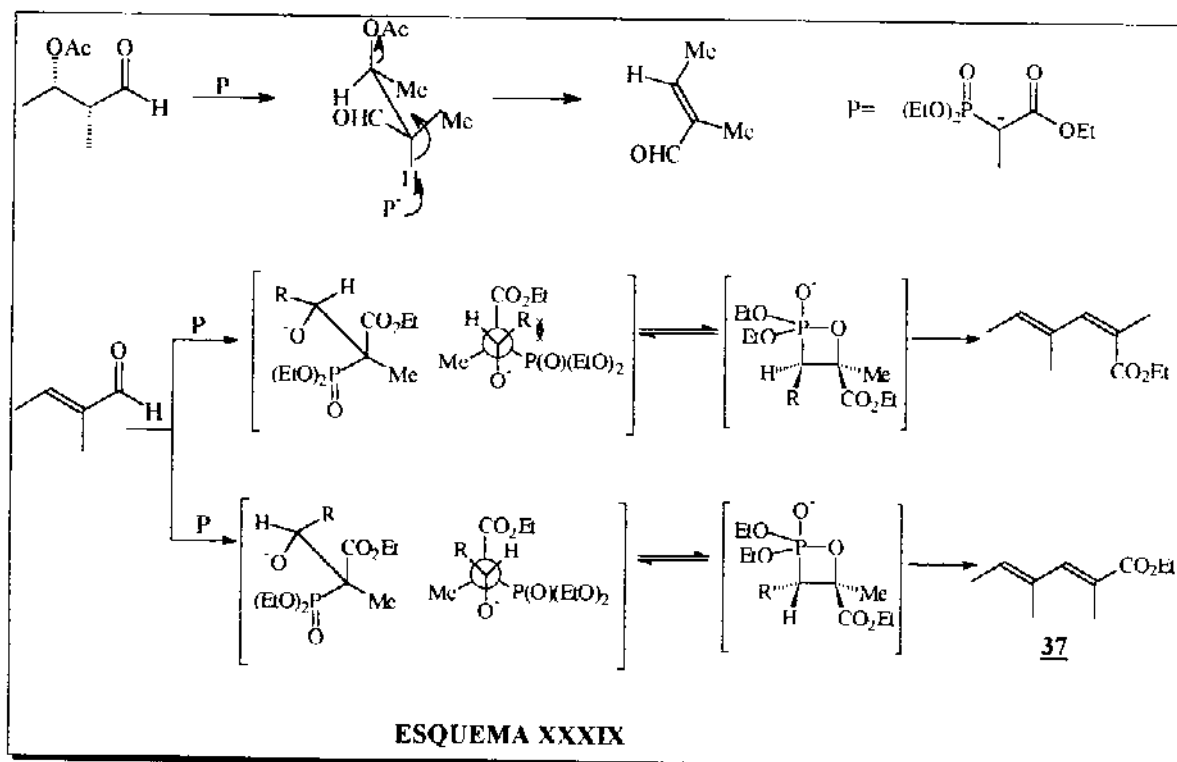


TABELA XVII

	36E ^a (CCl_4/TMS)	36Z ^a (CCl_4/TMS)
H-3	6,47 (dq, J=1,5 e 10,3) ^b	5,63 (dq, J=1,5 e 10,2) ^b
H-4	2,26-2,28 (m)	3,21-3,41 (m)
H-5	4,73 (qt, J=6,3)	4,67 (qt, J=6,3)
H-8	1,82 (d, J=1,5)	1,88 (d, J=1,5)

a. valores expressos em ppm. b. multiplicidade e constante de acoplamento observada (m=multiplete, qt=quinteto, d=dublete, dq=duploquarteto).

A mesma metodologia foi empregada na identificação da geometria das duplas do produto de eliminação **37** (**EE** H-3 δ 7,12ppm e H-5 δ 5,79 ppm, **ZZ** H-3 δ 6,56 ppm e H-5 δ 5,56 ppm). Pelo estudo de seu espectro de $^1\text{H-RMN}$ foi determinado que este composto possui as duas duplas com geometria **E** (H-3 em δ 6,98 ppm e H-5 em δ 5,64 ppm). Através de uma análise mecanística é possível explicar este resultado: primeiramente ocorre a abstração do próton α carbonila e simultânea saída do grupo -OAc antiperiplanar, como mostra o ESQUEMA XXXIX, explicando a geometria **E** desta olefina. A segunda etapa seria a reação de Wittig-Horner entre o aldeído e o ânion de sódio do 2-fosfonopropionato de trietila e a geometria **E** desta olefina é determinada pela minimização das tensões estéricas entre os diferentes grupos⁶².



A mistura **36** foi submetida à hidrogenação catalítica (acetato de etila, Pd-C) obtendo-se o éster **38**, em rendimento quantitativo, sob a forma de uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção molar de 1,5:1 determinada por cromatografia gasosa. O produto **38** foi caracterizado pelos multipletes em 82,40-2,50, 1,51-1,70 e 1,30-1,40 ppm atribuídos ao próton α carbonila e aos prótons diastereotópicos do grupo metileno (H-3, TABELA XVIII), respectivamente; por infravermelho pela banda em $1734,2\text{ cm}^{-1}$ (estiramento da carbonila).

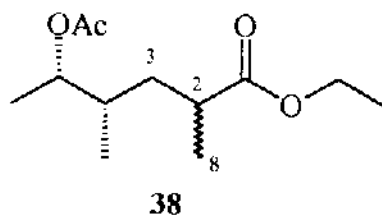


TABELA XVIII

	38 M(m) ^a (CCl ₄ /TMS)
H-2 ^c	2,40-2,50 (m) ^b
H-3 ^c	1,51-1,70 (1,30-1,40) (m)
H-8 ^c	1,15 (1,14) (d)
C-2 ^c	36,77 (36,40)
C-3 ^c	37,03 (36,84)

a.M=majoritário, m=minoritário; b. multiplicidade observada (m=multiplete, d=dublete).
c. valores expressos em ppm.

O éster **38** foi submetido à hidrólise em KOH/MeOH sob refluxo, fornecendo a mistura das δ -lactonas **4** e **5**, após tratamento ácido, em 60% de rendimento.

A análise comparada de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN da mistura de lactonas **4** e **5** com os intermediários lactônicos **39** e 3-epi-**39** empregados na síntese da serricornina⁶³ (TABELA XIX) mostrou a formação da δ -lactona **5** como produto majoritário. Para a atribuição conclusiva da posição dos prótons dos três centros assimétricos presentes nas δ -lactonas **4** e **5** incluindo as metilas no espectro de ^1H -RMN (TABELA XIX) recorreu-se à técnica de correlação homonuclear de deslocamentos químicos (COSY)⁶⁴ mostrada na FIGURA XXVI. A proporção molar das δ -lactonas **4** e **5** foi determinada por cromatografia gasosa e ^1H -RMN (**5:4**=4:1).

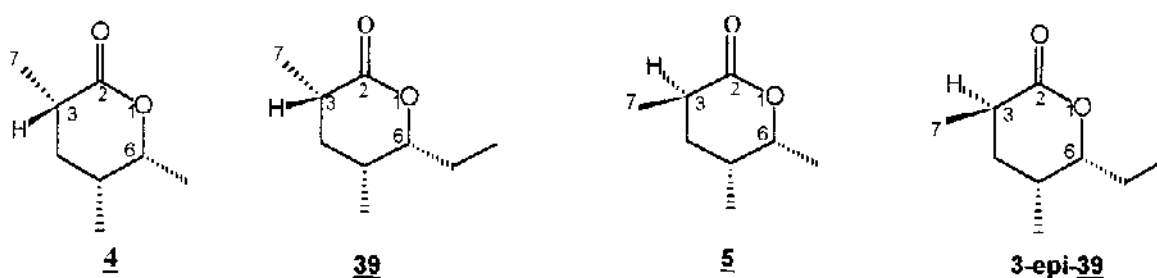
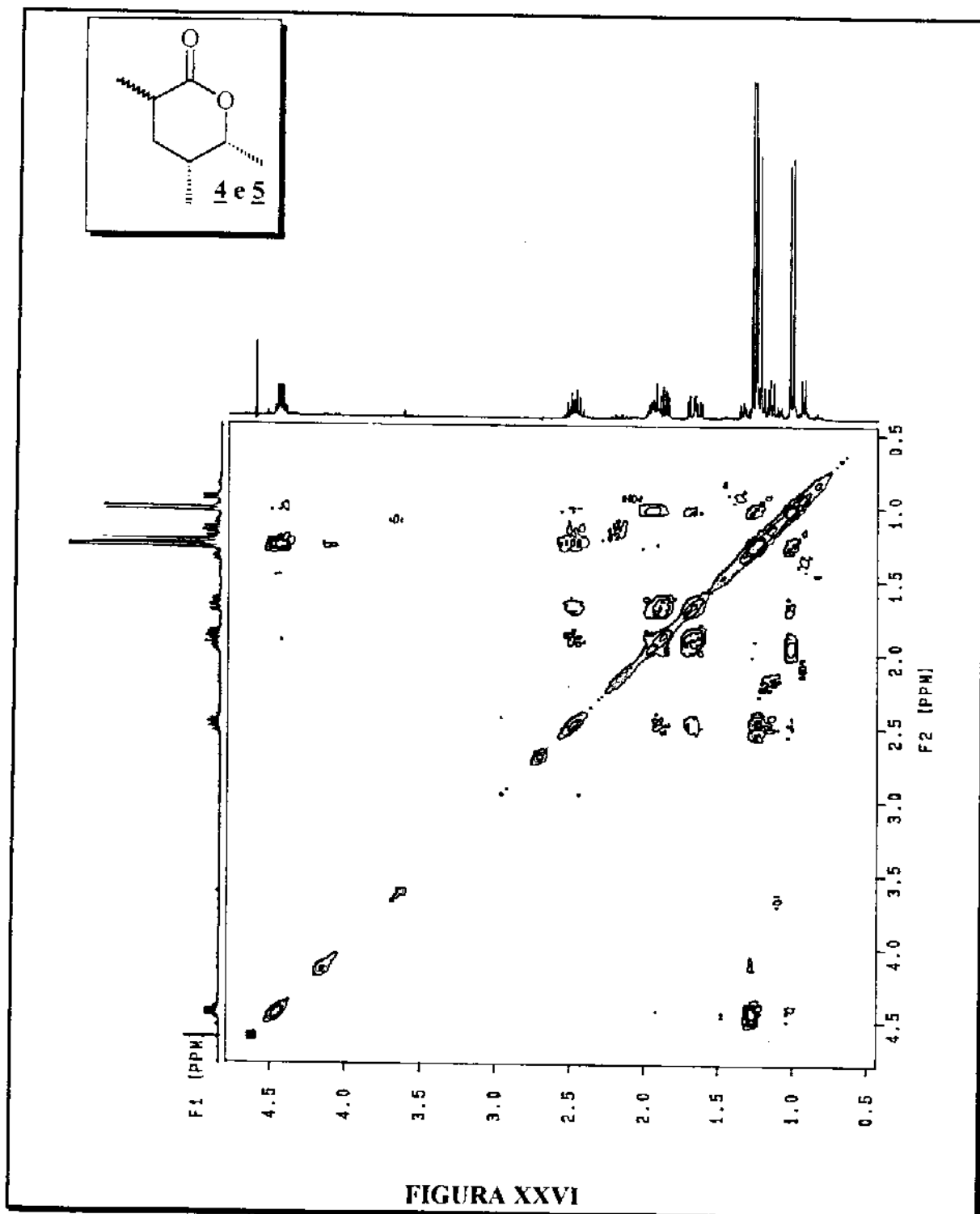


TABELA XIX

	4 ^b (CCl ₄ /TMS)	39 ^b (CDCl ₃ /TMS)	5 ^b (CCl ₄ /TMS)	3-epi- 39 ^b (CDCl ₃ /TMS)
H-3	2,43-2,49 (m) ^a	2,59 (m) ^a	2,58-2,72 (m) ^a	2,62 (m) ^a
H-4	1,98 e 1,88 (m)	2,32 e 1,03	1,88 e 1,66 (m)	1,92 e 1,69
CH ₃ -3	1,14 (d)	1,20 (d)	1,22 (d)	1,30 (d)
CH ₃ -5	0,94 (d)	0,92 (d)	1,01 (d)	0,91 (d)

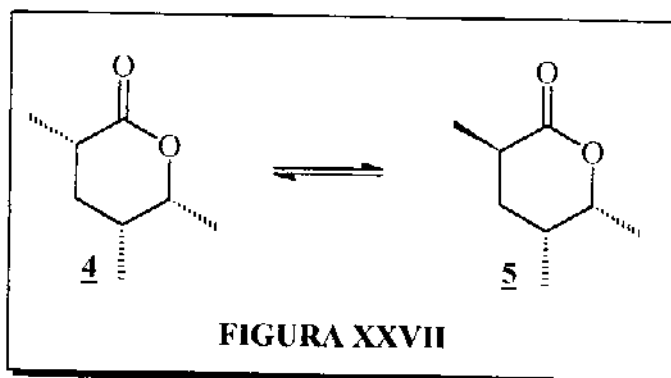
a. entre parênteses é mostrado a multiplicidade observada (d=dublete, m=multiplcte).b.os valores estão expressos em ppm.



Os cálculos de Mecânica Molecular (MM-) e semi-empírico (AM1)⁴⁹ mostraram a maior estabilidade termodinâmica da δ -lactona 5 em 1,67 (gradiente-0,09) e 0,74 Kcal/mol (gradiente-0,09), respectivamente, quando comparada com a 4 (FIGURA XXVIII).

A partir destes dados de energia estérica e calor de formação (ΔH_f) é possível calcular a proporção (MM: 1:17 e AM1: 1:2, 4:5) esperada para as δ -lactonas 4 e 5 em uma situação de equilíbrio termodinâmico (FIGURA XXVII).

Considerando que em nenhum momento a mistura de δ -lactonas 4 e 5 foi colocada em condições de equilíbrio, a proporção observada não pode ser comparada com os dados obtidos nos cálculos. O único dado conclusivo é a formação majoritária da δ -lactona 5.



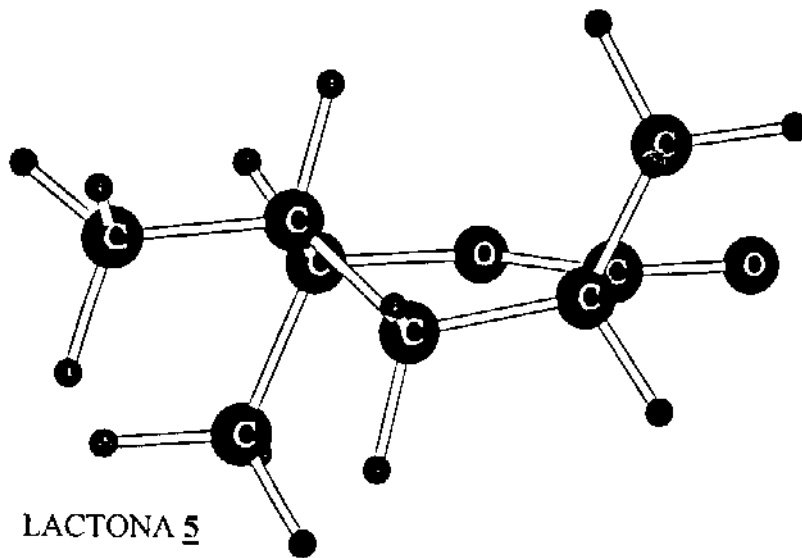
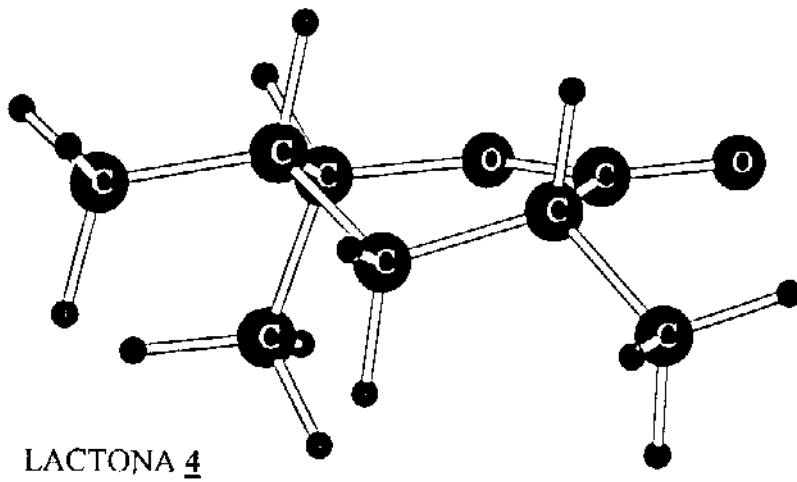
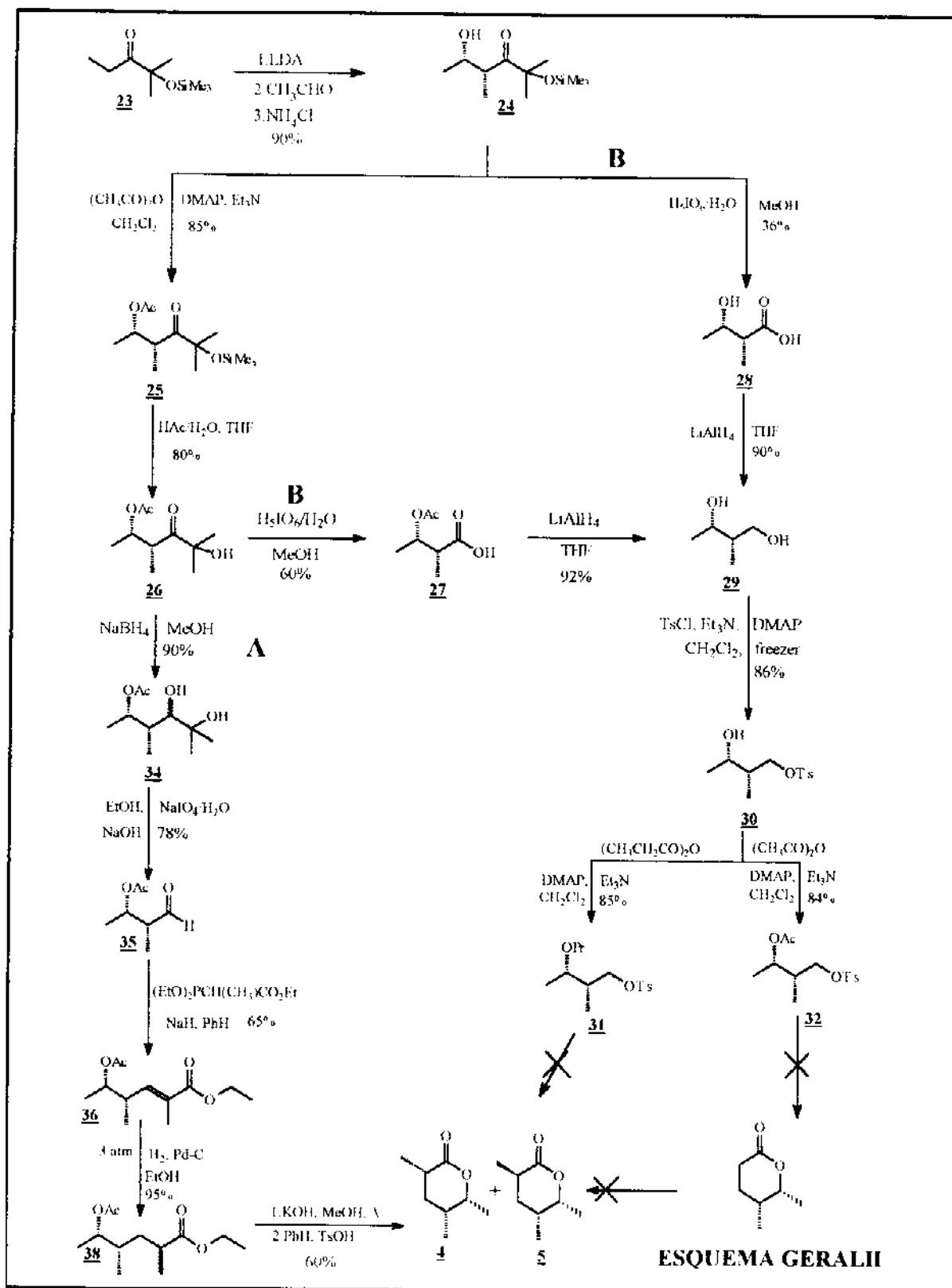


FIGURA XXVIII

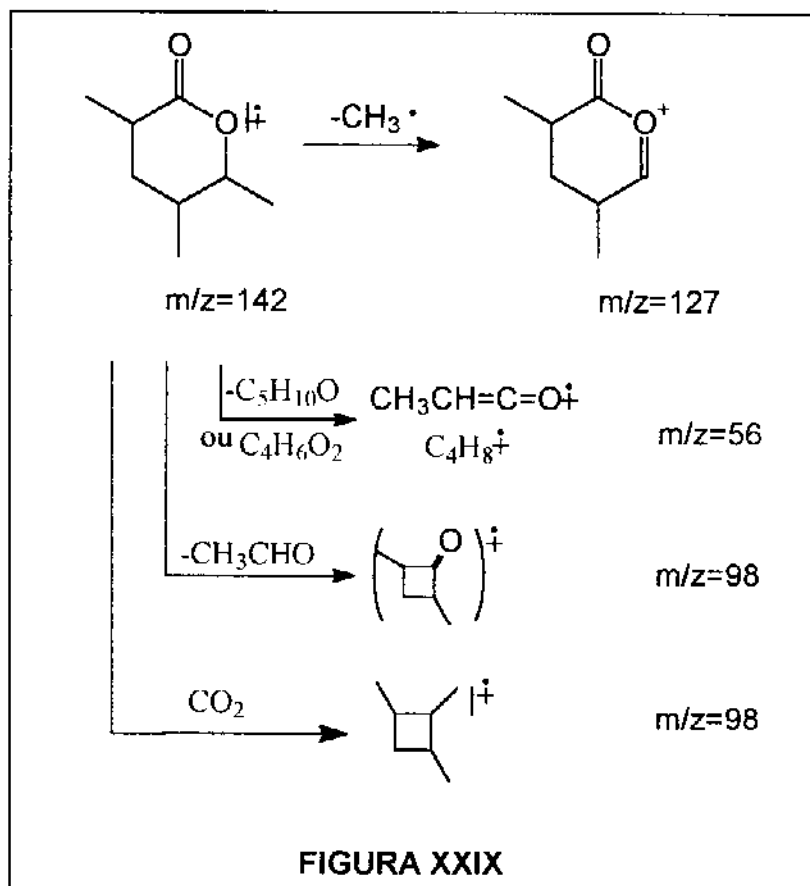


CAPÍTULO III. IDENTIFICAÇÃO DEFINITIVA DA CONFIGURAÇÃO RELATIVA DA δ -LACTONA NATURAL

-identificação da estereoquímica relativa dos centros 3,5,6 da δ -lactona natural.

A única informação acerca da δ -lactona natural, como já foi comentado, é que consiste no componente de menor tempo de retenção quando comparado com a mistura dos quatro estereoisômeros possíveis, quando submetidos à análise por cromatografia gasosa, em colunas de fase estacionária: 5%-OV-1 e 5% Carbowax 20M (w/w).

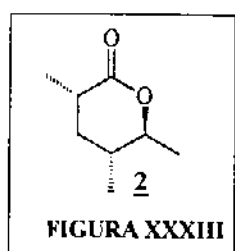
Um estudo por cromatografia gasosa acoplada com detetor de massas (CGMS) com coluna de fase estacionária Carbowax 20M (HP-5) das misturas de δ -lactonas 2/3(FIGURA XXX) e 4/5(FIGURA XXXI) mostrou uma fragmentação coerente e igual ao relatado por Brown e Moore¹⁵(FIGURA XXIX).



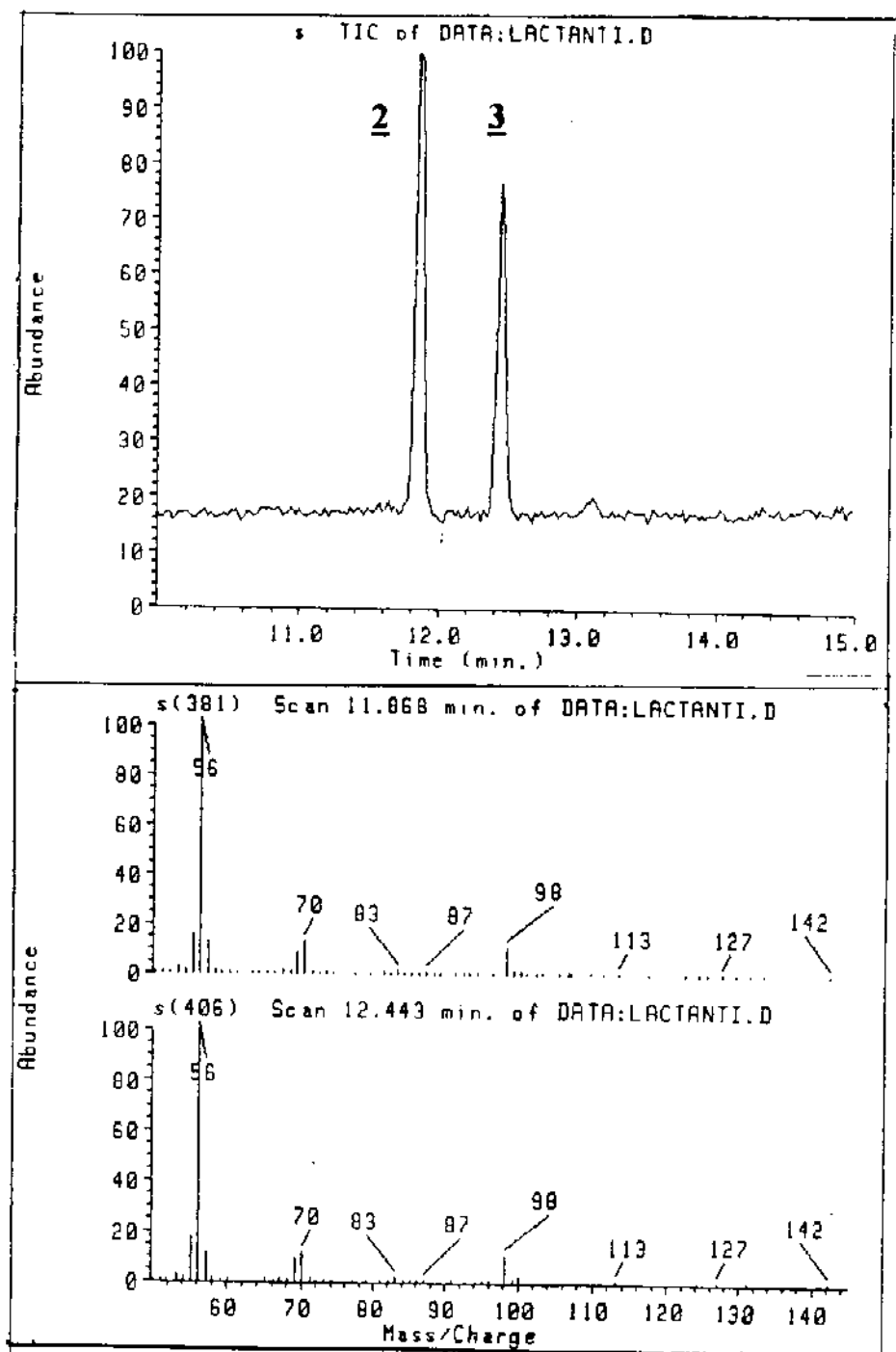
Pela atribuição de cada pico no cromatograma através da área esperada para cada isômero (2/3 1,5:1 e 4/5 1:4) (TABELA XX), fez-se a análise por cromatografia gasosa acoplada com detetor de massas da mistura das δ -lactonas 2-5 (FIGURA XXXII).

TABELA XX

	tempo de retenção
<u>2</u>	11,87 min
<u>3</u>	12,44 min
<u>4</u>	13,46 min
<u>5</u>	13,18 min



A análise da mistura 2-5 mostrou que a δ -lactona 2 é o componente de menor tempo de retenção e, por analogia ao trabalho de Brown e Moore, a δ -lactona natural tem a mesma configuração relativa da δ -lactona 2, ou seja, (**3SR, 5RS, 6SR**)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona (FIGURA XXXIII).



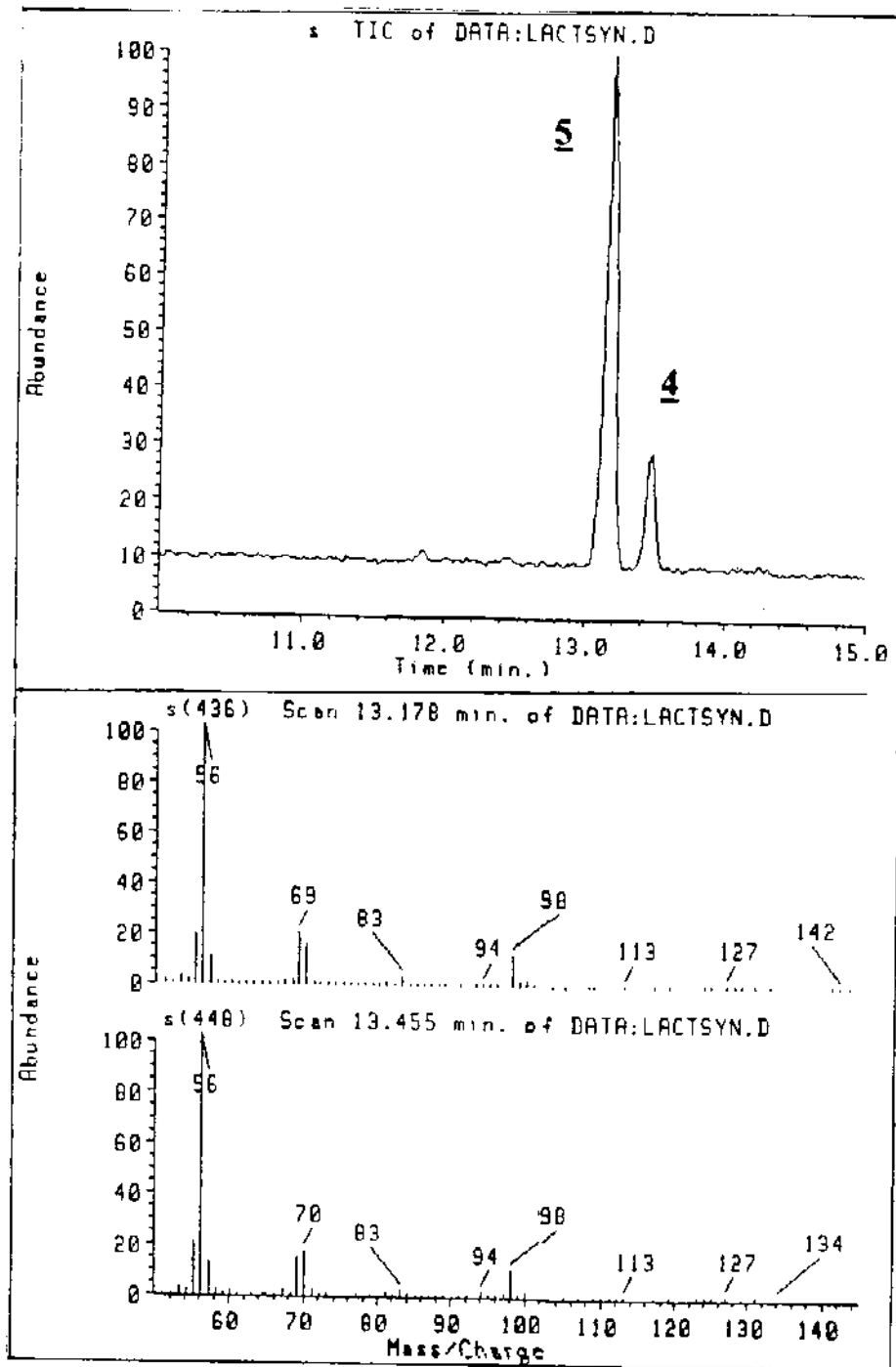


FIGURA XXXI

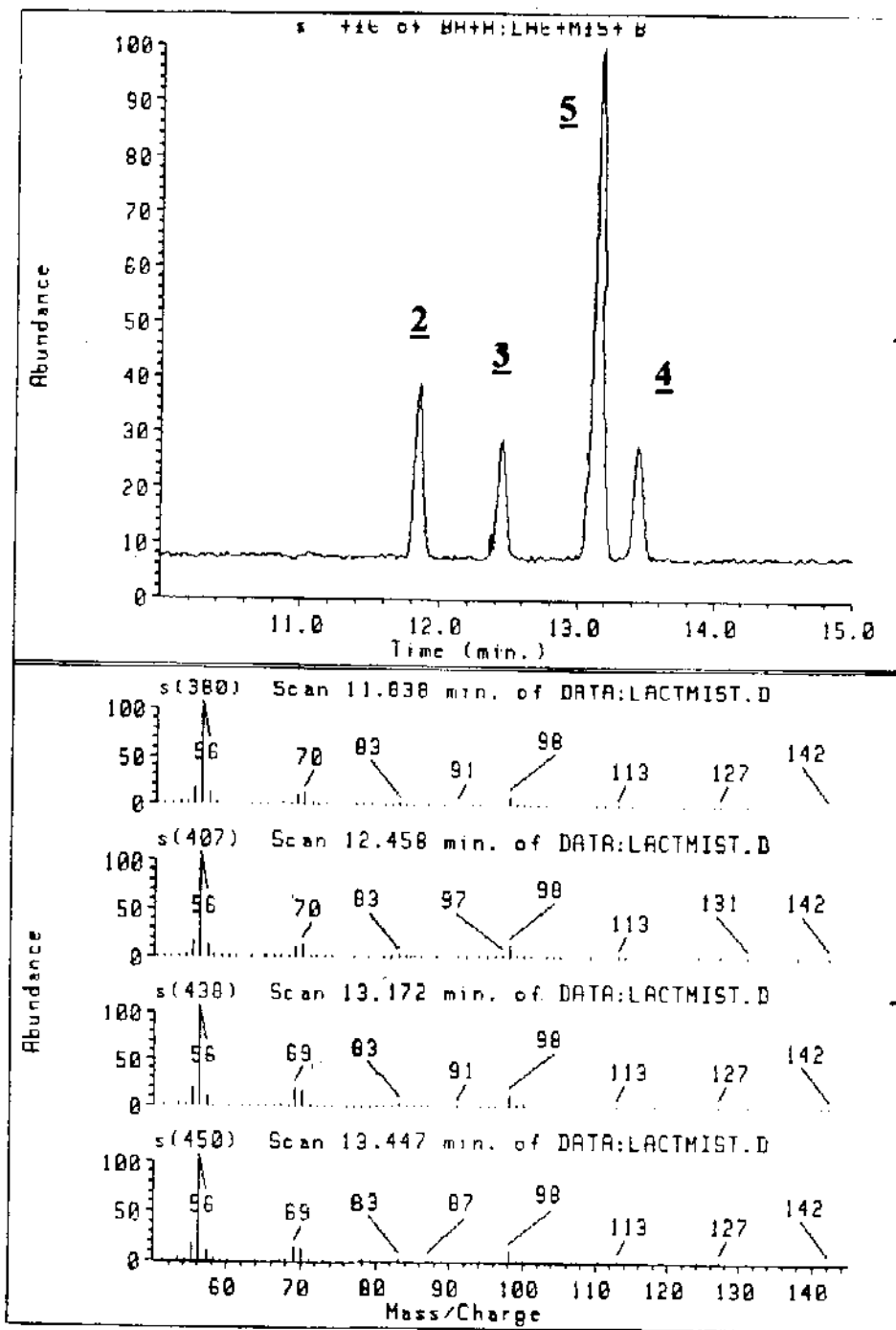


FIGURA XXXII

Conclusão Geral

A mistura de δ -lactonas **2** e **3** foi obtida pelas rotas sintéticas **A** e **B** em 16% e 5% de rendimento total e proporção molar de 1,5:1 e 2:1, respectivamente a favor da lactona **2**, tendo o éster de BHT **9** como material de partida (ESQUEMA GERAL I, pg 35). A mistura de δ -lactonas **4** e **5** foi obtida em 13% de rendimento total, em uma proporção molar de 4:1 em favor de **5**, a partir da cetona **23** (ESQUEMA GERAL II, pg 53).

A configuração relativa nas posições 5,6 das δ -lactonas foi controlada via condensação aldólica estereosseletiva, onde a estereoquímica relativa obtida foi confirmada pela síntese dos acetonídeos correspondentes. A configuração relativa em C-3 foi determinada por comparação com compostos descritos na literatura, através da análise por $^1\text{H-RMN}$: as lactonas **2** e **3**, pela comparação com os dados do invictolídeo e 3-epi-invictolídeo e as lactonas **4** e **5** com as lactonas **39** e 3-epi-**39**, intermediário na síntese da sericornina.

Pelo estudo por cromatografia gasosa comparada com os dados obtidos por Brown e Moore, a configuração relativa da δ -lactona natural foi estabelecida como (3SR, 5RS, 6SR)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona (**2**).

PARTE EXPERIMENTAL

-preparação de reagentes e aparelhos utilizados

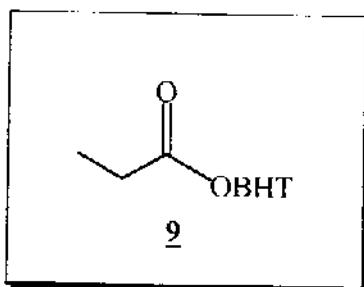
Os solventes utilizados como THF, éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados antes do uso. Diclorometano, tretilamina, diisopropilamina, benzeno foram tratados previamente com CaH_2 e também destilados antes do uso. Dimetilformamida foi tratada previamente com pentóxido de fósforo e destilado. Acetaldeído, cloreto de oxalila, anidridos acético e propiônico foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores e empregados sem purificação prévia.

Todas as reações com solvente anidro foram realizadas sob atmosfera de Argônio e em balão previamente flambado. Todas as purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel Merk como fase estacionária, quando não é indicado especificamente.

Análise por cromatografia foi realizada em aparelho VANDEN-5890; com as colunas LM-5 (5% PhMe silicone; 30m x 0,53mm) e LM-100 (etilenoglicol "cross-linked"; 30m x 0,53mm) utilizando como gás de arraste nitrogênio e detector de ionização em chama. As análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrometro de massa Hewlett-Packard 5890-serie II acoplado ao HP-5988, com a coluna HP-1 (metil-silicone; 25m x 0,20 x 0,33 μ) e Hewlett-Packard 5890 acoplado ao MSD 5970 com a coluna HP-5 (Carbowax 20M; 25m x 0,20 x 0,33 μ).

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidos nos aparelhos Bruker AW-80, Bruker AC-300MHz e VARIAN GEMINI-300MHz; os espectros de infravermelho em aparelho PERKIN-ELMER 399B e PERKIN-ELMER 1600-series FTIR.

Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, indicando-se a multiplicidade (s,singlete; d,dublete; t,triplete; q,quarteto; qt,quinteto; dd,duplodublete; dq,duploquarteto; oct,octeto; sl,sinal largo), constante de acoplamento e número de prótons, respectivamente.

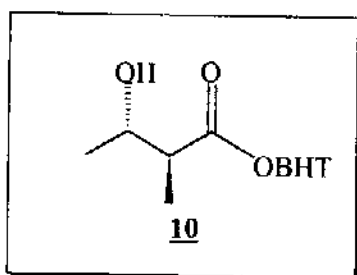


9. Propanoato de 2',5'-di-terc-butil-4'-metil fenila.^{39a}

À uma solução de 8,8g (40,0 mmol) de 2,6-di-terc-butil fenol em 20ml de THF à 0°C, foi adicionado 26ml (40,0mmol) de uma solução 1,55M de n-Butil Lítio (n-BuLi) em hexano. A reação foi mantida sob agitação por 10 minutos, quando foi adicionado 5,0ml (57,7 mmol) de cloreto de propionila, a reação foi mantida sob agitação por uma noite à temperatura ambiente. A reação foi tratada pela adição de 10,0 ml de solução saturada de NH₄Cl, extraída com Et₂O (3 x 30,0 ml), lavando a fase orgânica com soluções saturada de NaHCO₃ (2 x 10ml) e NaCl (2 x 10,0 ml); seca em MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado fornecendo 10,92g de óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano), fornecendo 9,95g (36mmol) em 90% de rendimento.

¹H-RMN (CCl₄/TMS, 80MHz): δ1,10 (t, J=8,0, 3H); 1,28 (s, 18H); 2,26 (s, 3H); 2,56 (q, J=8,0, 2H); 6,94 (s, 2H).

IV (filme): 1759,4 cm⁻¹



10. (2SR,3SR)-3-hidroxi-2-metil Butanoato de 2',6'-di-terc-butil-4'-metil fenila.

Uma solução de 1,12ml (7,96mmol) de Pr₂NH e 4,7ml (7,24mmol) de uma solução 1,6M de n-BuLi em hexano; em 3,0ml de THF, sob atmosfera de argônio foi mantida sob agitação por 10 minutos, à -78°C. À essa solução foi adicionado, gota-a-gota, 2,0g (7,24mmol) de 9 dissolvido em 2,0ml de THF. Após uma hora foi adicionado uma solução de 1,04g (23,46 mmol) de acetaldeído dissolvido em 2 ml de THF. A reação foi interrompida após 30 minutos pela adição de 7,24 ml de solução saturada de NH₄Cl. A reação foi diluída em Et₂O, lavada com soluções 1% de HCl (3 x 5,0 ml); saturada de NaHCO₃ (3 x 5,0 ml) e saturada de NaCl (3 x 5,0 ml); seca sob MgSO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por recristalização em hexano, fornecendo 1,39g (4,34mmol) de um sólido branco (ponto de fusão: 109,9-110,7) em 60% de rendimento.

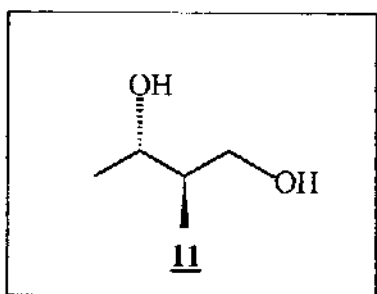
Análise Elementar	Obtido	Calculado (C ₂₀ H ₃₂ O ₃)
C	75,51%	74,96%
H	10,39%	10,06%

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 /TMS, 300MHz): δ 1,30 (d, $J=6,3$, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,33 (s, 9H); 1,47 (d, $J=7,5$, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,72 (qt, $J=7,5$, 1H); 3,70 (d, $J=3,30$, OH); 4,02-4,08 (m, 1H); 7,13 (s, 2H). **E3**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 /TMS, 300MHz): 176,34; 145,83; 141,97; 141,76; 134,78; 127,22; 127,02; 68,90; 47,68; 35,27; 35,15; 31,49; 31,43; 21,47; 20,36; 13,14. **E4**

EM(m/z, VARIAN MAT 311 A): 220 (100%); 205 (100%); 103 (23%); 73(25%); 72 (19%); 59 (26%); 57 (63%); 55 (21%); 45 (97%); 43(22%).

IV(KBr): 3360 cm^{-1} (larga) **E5**
1785 cm^{-1} .



11. (2RS, 3SR)-2-metil-1,3-butanodiol.

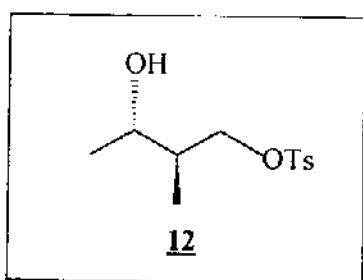
À uma suspensão de 200,8mg (5,29mmol) de LiAlH_4 em 15ml de THF à 0°C , sob atmosfera de argônio, foi adicionado 848,5mg (2,65mmol) de **10** dissolvido em 8 ml de THF. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. O tratamento da reação consiste na adição de N (0,85ml) de H_2O , N (0,85ml) de solução 10% de NaOH e 3N (2,55ml) de H_2O , onde N é a massa de LiAlH_4 tomada em ml. A reação foi extraída com Et_2O por decantação e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (Acetato:Hexano, 1:1) fornecendo 193mg (1,85mmol) de óleo incolor, em 70% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 /TMS, 300MHz): δ 0,84 (d, $J=7,0$, 3H); 1,23 (d, $J=6,3$, 3H); 1,62-1,70 (m, 1H); 3,12- 3,28 (sl, 2H); 3,57-3,64 (m, 1H); 3,64-3,75 (m, 2H). **E6**

^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz): 73,68; 68,08; 41,70; 21,92; 13,62. E7

EM(m/z): 71(23%); 45(100%); 43(37%); 42(66%); 41(30%).E8

IV(filme): 3375,8 cm^{-1} (larga) E9
624,0 cm^{-1} (larga)



12. p-Toluenosulfonato de (2RS, 3SR)-3-hidroxi- 2-metil Butila.

A uma solução de 268mg (2,57mmol) de **11**, 0,40ml (2,83mmol) de Et_3N e N,N dimetilaminopiridina (DMAP) catalítico em 2,0ml de CH_2Cl_2 à 0°C , foi adicionado 514,4mg (2,70mmol) de cloreto de p-toluenosulfonila (TsCl). A reação foi mantida no freezer durante uma noite. Diluída com CH_2Cl_2 , lavada consecutivamente com soluções aquosa de 1% de HCl, saturada de NaHCO_3 , saturada de NaCl e seca em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (15% acetato:hexano) fornecendo 596mg (2,31mmol) de óleo incolor em 90% de rendimento.

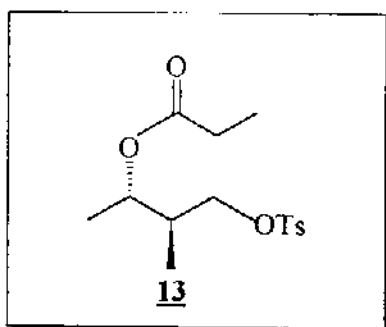
Análise Elementar	Obtido	Calculado ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{SO}_4$)
C	55,79%	55,79%
H	6,97%	7,02%

^1H -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz): 80,91 (d, $J=6,7$, 3H); 1,15 (d, $J=6,3$, 3H); 1,75-1,82 (m, 1H); 2,02-2,03 (sl, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,65 -3,69 (m, 1H); 4,05 (dd, $J=4,60$ e $9,60$, 1H); 4,11 (dd, $J=5,50$ e $9,80$, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,79 (d, 2H). E10

^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz): 145,04; 133,35; 130,10; 128,11; 72,78; 68,61; 40,46; 21,64; 20,86; 13,22. E11

EM(m/z): 217 (8%); 173(100%); 172 (50%); 155 (27%); 108 (12%); 107(15%); 91 (88%); 65 (31%); 45(13%). **E12**

IV(filme): 3422,1 cm^{-1} (larga) **E13**
1355,0 cm^{-1}
1175,0 cm^{-1}



13. p-Toluenosulfonato de (2RS,3SR)-2-metil-3-O-propionil butila.

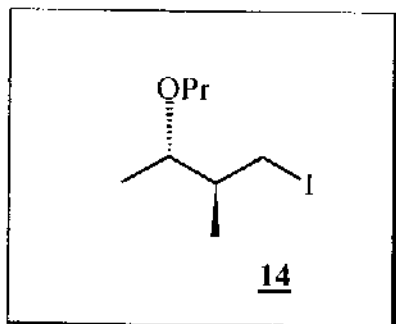
À uma solução de 180mg (0,70mmol) de **12** em 2,0ml de diclorometano foi adicionado 0,16ml (1,14mmol) de trietilamina, quantidade catalítica de DMAP e 0,10ml (0,76mmol) de anidrido propiônico, gota-a-gota. Após 30 minutos sob agitação, a reação foi diluída em diclorometano, lavada com água destilada (2 x 5,0ml), soluções 1% HCl (2 x 5,0ml), saturada de NaHCO_3 e saturada de NaCl (2 x 5,0ml); seca em MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia em coluna (5% acetato:hexano) fornecendo 185mg (0,59mmol) de óleo incolor, em 85% de rendimento.

Análise Elementar	Obtido	Calculado ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{SO}_5$)
C	57,43%	57,30%
H	6,68%	7,05%

^1H -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz): 80,94 (d, J=6,7, 3H); 1,07 (t, J=7,6, 3H); 1,15 (d, J=6,3, 3H); 1,95-2,10 (m, 1H); 2,21 (dq, J=7,6, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,91 (dd, J=9,5 e 6,2, 1H); 4,01 (dd, J=9,5 e 4,8, 1H); 4,79 (qt, J=6,6, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,78 (d, 2H). **E14**

^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz): 173,56; 144,81; 132,80; 129,83; 127,91; 71,32; 70,78; 37,68; 27,66; 21,62; 16,90; 12,98. **E15**

IV(filme): 1730 cm^{-1} E16
 1355 cm^{-1}
 1170 cm^{-1}



14. Iodeto de (2RS,3SR)-3-prpionilóxi-2-metil butila.

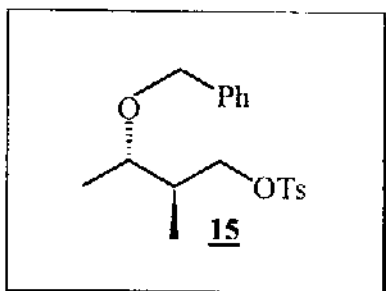
A uma solução de 350,9mg (1,12mmol) de **13** em 10,0ml de 2-butanona foi adicionado 502,5mg (3,35mmol) de NaI; o sistema foi mantido sob refluxo por duas horas. A reação foi filtrada e lavada com hexano; evaporada e então diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água e solução 10% de Na_2SO_3 e seca em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado em coluna cromatografica (hexano:acetato 2%) fornecendo 242,5mg (0,90mmol) de **14** em 80% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4/TMS , 300MHz): 81,05 (d, $J=6,73$, 3H); 1,13 (t, $J=7,57$, 3H); 1,21 (d, $J=6,30$, 3H); 1,73 (m, 1H); 2,25 (q, $J=7,49$, 1H); 2,26 (q, $J=7,68$, 1H); 3,07 (dd, $J=7,56$ e $9,73$, 1H); 3,23 (dd, $J=3,77$ e $9,72$, 1H); 4,69 (qt, $J=6,59$, 1H). E17

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4/TMS , 300MHz): 171,61; 72,41; 39,73; 27,32; 17,07; 16,84; 10,20; 9,06. E18

EM(m/z): 143 (30%); 101 (9%); 69 (45%); 57 (100%); 41 (20%). E19

IV(filme): 1736,5 cm^{-1} E20



15. p-Toluenosulfonato de (2RS,3SR)-3-benziloxi-2-metil butila.

A uma suspensão de 27,84mg (1,16mmol) de NaH em 2,0ml de DMF, à 0°C , foi adicionado 0,09ml (0,77mmol) de brometo de benzila e 100mg (0,39mmol) de **12** dissolvido em 1,5ml de DMF, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação por 45 minutos, quando foi adicionado 4,0ml de solução saturada de NH_4Cl ; extraída com CH_2Cl_2 . A mistura de **15** e

DMF foi purificada em cromatografia em coluna (5% Hexano:acetato); fornecendo 82,9mg de **15** em 60% de rendimento.

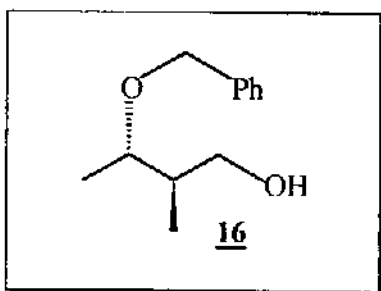
Análise Elementar	Obtido	Calculado (C ₁₉ H ₂₄ SO ₄)
C	65,07%	65,49%
H	7,06%	6,94%

¹H-RMN(CCl₄/TMS; 300MHz): 8,90 (d, J=7,0, 3H); 1,08 (d, J=6,3, 3H); 1,82-1,87 (m, 1H); 2,36 (s,3H); 3,35 (qt, J=6,4, 1H); 3,93 (dd, J=4,7 e 9,5, 1H); 3,94 (dd, J=5,6 e 9,5, 1H); 4,22 (d, J=11,68, 1H); 4,44 (d, J=11,68, 1H); 7,12-7,24 (m, 7H); 7,66 (d, 2H). **E21**

¹³C-RMN(CCl₄/TMS; 300MHz): 143,61; 138,52; 133,86; 129,39; 127,88; 127,73; 127,20; 127,01; 74,83; 71,42; 70,24; 38,51; 21,24; 16,09; 12,79. **E22**

EM(m/z): 176 (7%); 155 (7%); 108 (7%); 107 (30%); 92 (14%); 91(100%);79 (5%); 77(5%); 70 (26%); 65 (14%).**E23**

IV(filme): 1359,8 cm⁻¹ **E24**
1177,1 cm⁻¹



16.(2RS, 3SR)-3-benzilóxi-1-hidróxi-2-metil-butila.

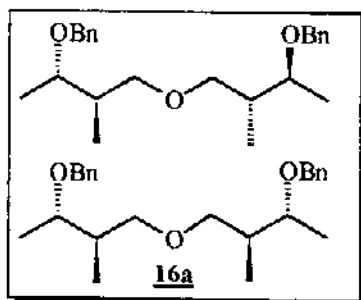
À uma solução de 502,2mg (1,44mmol) de **15** em 1,46ml de DMSO foi adicionado uma solução aquosa 5,0M de KOH. A reação foi mantida à temperatura de 85°C por 12 horas; extraída com Et₂O (3x30ml), lavada com solução 10% de HCl (2x20ml), solução saturada de NaHSO₄(2x20ml), solução saturada de NaCl (2x20ml) e seca em MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (10% acetato:hexano) fornecendo 163,4mg de **16** em 60% de rendimento e 51mg do diéster **16a**, em 20% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}; 300\text{MHz})$: δ 0,88 (d, $J=6,96$, 3H); 1,20 (d, $J=6,19$, 3H); 1,64-1,77 (m, 1H); 2,15-2,30 (sl, 1H); 3,42 (qt, $J=6,41$, 1H); 3,44 (dd, $J=3,9$ e $10,9$, 1H); 3,53 (dd, $J=3,95$ e $10,9$, 1H); 4,37 (d, $J=11,67$, 1H); 4,60 (d, $J=11,72$, 1H); 7,15-7,35 (m, 5H). **E25**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 138,37; 128,25; 127,51; 127,45; 78,99; 70,48; 65,77; 41,03; 16,90; 13,75. **E26**

EM(m/z): 176(5%); 135 (5%); 108 (7%); 107 (12%); 92 (14%); 91 (100%); 79 (7%); 77(7%); 70 (7%); 65 (14%). **E27**

IV(filme): 3420,3 cm^{-1} **E28**

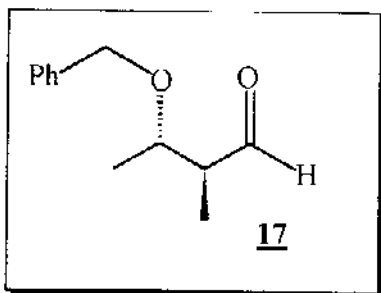


16a, éter (2SR, 3RS; 2'SR, 3'RS), (2SR, 3RS; 2'RS, 3'SR)-2,2'-O-benzil-3,3'-metil-butílico.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}; 300\text{MHz})$: δ 0,88 (d, $J=7,0$, 6H); 1,09(d, $J=6,6$, 6H); 1,84-1,98 (m, 2H); 3,20-3,38 (m, 4H); 3,44 (qt, $J=6,0$, 2H); 4,35 (d, $J=12,0$, 2H); 4,49 (d, $J=12,0$, 2H); 7,10-7,30 (m, 10H). **E25a**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}; 300\text{MHz})$: 138,96; 127,72; 126,99; 126,75; 75,47; 72,85 (72,85); 70,12 (70,10); 38,45 (38,37); 15,65 (15,57); 12,73 (12,65). **E26a**

IV(filme): 1093,5 cm^{-1} **E28a**



17. (2RS, 3RS)-3-O-benzil-2-metil-butanal.

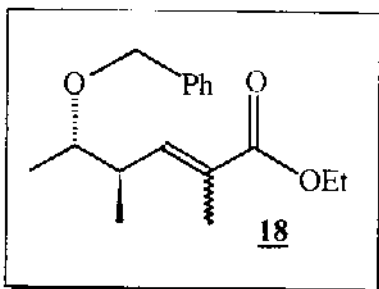
À uma solução de 450,9mg (3,55mmol) de cloreto de oxalila em 6,0ml de CH_2Cl_2 , à -78°C , foi adicionado 604,1mg (7,18mmol) de DMSO gota-a-gota; permanecendo sob agitação por 15 minutos. Uma solução de 576,6mg (2,97mmol) de **16** em 6,0ml de CH_2Cl_2 foi adicionada gota-a-gota, permanecendo sob agitação por 45 minutos. Foi adicionado então 1,51g (14,97mmol) de Et_3N , lentamente. Foi permitido ao sistema atingir a temperatura de -25°C onde permaneceu por 15 minutos; e então a temperatura ambiente. A solução foi diluída com Et_2O , lavada com soluções saturada de NaHSO_4 , 10% de HCl , água, saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi colunado (hexano:acetato 2%) fornecendo 496,6mg de **17** em 87% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4/TMS , 300MHz): δ 1,03 (d, $J=7,17$, 3H); 1,18 (d, $J=6,24$, 3H); 2,45 (m, $J=2,0$ e $6,27$, 1H); 3,72 (qt, $J=6,22$, 1H); 4,37 (d, $J=11,9$, 1H); 4,54 (d, $J=11,9$, 1H); 7,15-7,30 (m, 5H), 9,62 (d, $J=2,0$, 1H). **E29**

$^{13}\text{C-RMN}$ (CCl_4/TMS , 300MHz): 201,29; 138,09; 127,94; 127,17; 74,79; 70,23; 51,13; 16,53; 9,72. **E30**

EM(m/z): 134 (4%); 107 (26%); 91 (100%); 86 (13%); 65 (13%). **E31**

IV(filme): 1723,9 cm^{-1} **E32**



18. E/Z(4RS, 5SR)-5-O-benzil-2,4-dimetil-2-hexanoato de etila

A uma suspensão de 93,4mg (3,89mmol) de NaH em 10,0ml de benzeno foi adicionado 926,7mg (3,89mmol) de 2-fosfonopropionato de trietila, a solução foi resfriada a 0°C e foi adicionado uma solução de 496,8mg (2,59mmol) de **17** em 11,0ml de benzeno. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por uma hora; diluída com Et_2O e lavada com água destilada e soluções de HCl 1% (2x5,0ml), saturada de NaHCO_3 (2x5ml) e saturada de NaCl (2x5,0ml) e seca com MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em

coluna (hexano:acetato 2%) fornecendo 487,2mg (1,77mmol) de **18** em 70% de rendimento e uma proporção E/Z de 2:1 determinada por cromatografia gasosa.

IV (filme): 1710,9 cm^{-1} **E38**

E-(4RS,5SR)-5-O-benzil-2,4-dimetil-2-hexanoato de etila

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 1,02 (d, $J=6,95$, 3H); 1,12 (d, $J=6,22$, 3H); 1,30 (t, $J=7,12,3\text{H}$); 1,79 (d, $J=1,39$, 3H); 2,59-2,68 (m, 1H); 3,37 (qt, $J=6,00$, 1H); 4,14 (q, $J=7,15$, 2H); 4,39 (d, $J=12,13$, 1H); 4,55 (d, $J=12,16$, 1H); 6,54 (dq, $J=1,39$ e 10,05, 1H); 7,10-7,30 (m, 5H). **E33/E34**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 166,33; 143,14; 138,96; 127,82; 127,56; 127,14; 126,96; 76,90; 70,18; 59,50; 38,47; 16,41; 15,30; 14,29; 12,40. **E36**

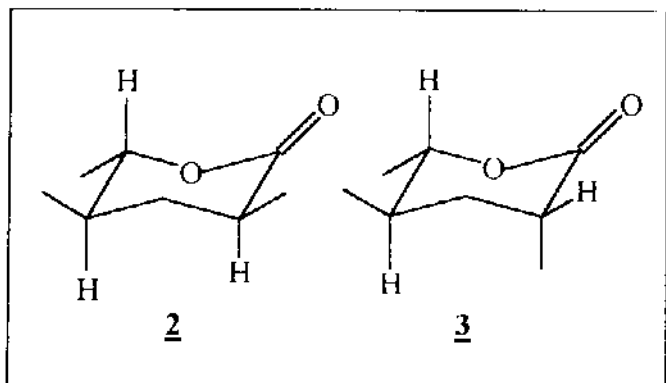
EM(m/z, $t=15,39$): 232 (5%); 141 (14%); 135 (10%); 113 (33%); 91 (100%); 65 (10%). **E37**

Z-(4RS,5SR)-5-O-benzil-2,4-dimetil-2-hexanoato de etila

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 1,01 (d, $J=6,55$, 3H); 1,07 (d, $J=6,18$, 3H); 1,29 (t, $J=7,12$, 3H); 1,88 (d, $J=1,39$, 3H); 3,30-3,50 (m, 2H); 4,14 (q, $J=7,11$, 2H); 4,40 (d, $J=12,09$, 1H); 4,54 (d, $J=11,96$, 1H); 5,80 (dq, $J=1,34$ e 9,64, 1H); 7,10-7,30 (m, 5H). **E33/E35**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 166,16; 144,57; 138,56; 127,71; 127,56; 127,14; 126,78; 77,43; 70,05; 59,16; 37,75; 20,74; 16,70; 16,13; 14,21. **E36**

EM(m/z, t-14,15): 232 (5%); 141 (14%); 135 (10%); 113 (33%); 91 (100%); 65 (10%). **E37**



2 e 3 (3SR, 5RS, 6SR) e (3RS, 5RS, 6SR) 3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona.

I. À uma solução de 148,1mg (1,32mmol) de ^tBuOK em 10,0 ml de THF, à -20°; foi adicionado 103,6mg (0,33mmol) de **13** dissolvido em 6,30ml de THF, gota-a-gota. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Adicionou-se

então algumas gotas de HCl concentrado, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído em uma solução 1:1 hexano/CH₂Cl₂ e extraída por decantação; seca em MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de florisil (2% acetato:hexano), fornecendo 23,4mg (0,17mmol) de um sólido branco em 50% de rendimento; com proporção determinada por cromatografia gasosa de 1,5:1 (**2:3**); após equilibração em ^tBuOK/^tBuOH a proporção foi para 2:1.

II. Uma solução de 424mg (1,54 mmol) de **18** em 8,0ml de EtOH e quantidade catalítica de Pd-C permaneceu durante 48 horas sob pressão de 3 atm de H₂. A mistura foi filtrada sob celite, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi diluído em 2,0ml de benzeno e foi adicionado quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfônico, permanecendo sob agitação por 12 horas. Diluída com Et₂O e seca em MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (florisil; 2% acetato:hexano), fornecendo 131mg (0,92 mmol) de uma mistura de **2** e **3** em 60% de rendimento. Uma proporção de 2:1 (**2:3**) foi determinada por cromatografia gasosa.

EM(m/z): 142 (M⁺, 3%); 127 (3%); 113 (3%); 100 (3%); 98 (18%); 70 (16%); 57 (13%); 56 (100%); 55 (13%). **E41**

IV(filme): 1731,9 cm⁻¹ **E42**

2 (3SR, 5RS, 6SR)- 3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona

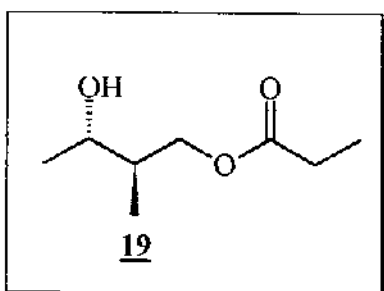
¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz): 80,99 (d, J=6,48, 3H); 1,29 (d, J=6,99, 3H); 1,36 (d, J= 6,30, 3H); 1,36 (m, 1H); 1,66-1,76 (m, 1H); 1,91 (ddd, J=3,10; 6,24 e 13,33, 1H); 2,48-2,52 (m, 1H); 3,89-4,20 (m, 1H). **E39**

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz): 174,63; 83,76; 37,85; 36,45; 35,99; 20,24; 17,33; 17,29. **E40**

3 (3RS, 5RS, 6SR)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona.

^1H -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz): δ 1,01 (d, $J=5,79$, 3H); 1,22 (d, $J=6,90$, 3H); 1,35 (d, $J=6,21$, 3H); 1,66-1,76 (m, 3H); 2,53-2,57 (m, 1H); 3,89-4,20 (m, 1H). **E39**

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz): 176,49; 80,06; 35,37; 33,51; 32,67; 19,50; 17,94; 16,53. **E40**



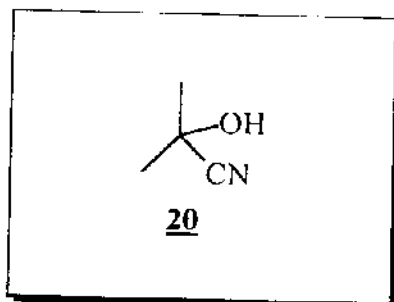
19 Propionato de (2RS, 3SR)-2-metil-3-hidroxi-butila.

Produto secundário da reação para preparação das δ -lactonas **3** e **4**; devido à presença de KOH no $^t\text{BuOK}$.

^1H -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz): δ 1,02 (d, $J=6,80$, 3H); 1,15 (t, $J=7,50$, 3H); 1,22 (d, $J=6,30$, 3H); 1,81-1,89 (m, 1H); 2,38 (q, $J=7,50$, 2H); 3,67 (dq, $J=5,00$ e 10,80, 2H); 3,79 (qt, $J=6,40$, 1H); 3,82-3,92 (sl, 1H). **E43**

^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz): 179,45; 69,09; 48,28; 42,37; 27,14; 20,58; 14,02; 8,72. **E44**

IV(filme): 1729,9 cm^{-1} **E45**
3407,8 cm^{-1} .

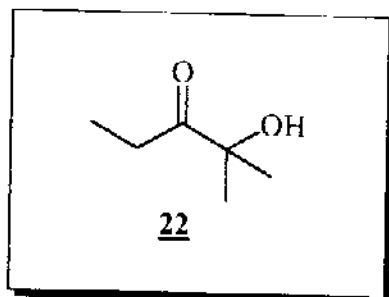


20. Acetocianidrina.⁵⁹

À uma solução de 24,75g (380mmol) de KCN em 80 ml de água destilada foi adicionado 29,4ml (400mmol) de acetona. A reação foi resfriada à 0°C e então foi adicionado 110 ml de solução 30% de H₂SO₄, gota-a-gota, mantida sob agitação por 15 minutos. A solução foi saturada com NaCl e a extraída com CH₂Cl₂ (4x30ml). A fase orgânica foi seca com MgSO₄; o produto bruto foi destilado em aparato de Kugelrohr fornecendo 24,14g (284mmol) de 20 em 71% de rendimento.

¹H-RMN(CCl₄/TMS, 80MHz): 81,55 (s, 6H); 4,40 (m, 1H).

IV(filme): 3440 cm⁻¹
 2240 cm⁻¹
 1360 cm⁻¹
 1185 cm⁻¹



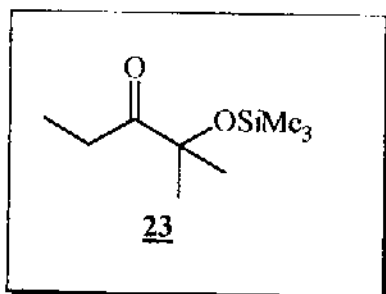
22. 2-hidroxi-2-metil-3-pentanona^{40a}

À uma solução de 8,5g (100mmol) de 20 em 100ml de CH₂Cl₂ foi adicionado quantidade catalítica de PPTS (p-toluenosulfonato de piridinium) e 47,8ml (500mmol) de etil vinil éter. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação durante uma noite. A solução foi lavada com água destilada (3x30ml) e seca sob MgSO₄. O produto bruto foi destilado em aparato de Kugelrohr fornecendo 15,3g (98mmol) de 21 (2-(1-etoxietil)-2-metil-propionila) em 98% de rendimento.

À uma mistura de 100ml de Et₂O e 4,76g (195,9mmol) de magnésio metálico foi adicionado uma solução de 32,04g (294,03mmol) de EtBr em 10,0ml de Et₂O, lentamente, mantendo um refluxo constante; em seguida foi adicionado uma solução de 19,21g (122,2mmol) de 21 em 10,0ml de Et₂O, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação por 3 horas, resfriada à 0°C e então foi adicionado 358ml de solução 2,0M de HCl, lentamente, permanecendo sob agitação por 14 horas. A reação foi diluída com 180ml de Et₂O; a fase aquosa saturada com NaCl e extraída com Et₂O (3x50ml); a fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl e seca sob MgSO₄. O produto bruto foi destilado em aparato de kugelrohr (2mmHg, 55-60°C) fornecendo 12,55g (108,1mmol) de 22 em 89% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 80\text{MHz}): \delta 1,12$ (t, $J=7,0$, 3H); 1,38 (s, 6H); 2,59 (q, $J=7,0$, 2H); 5,31 (s, 1H).

IV(filme): 3452,0 cm^{-1}
1708,4 cm^{-1}

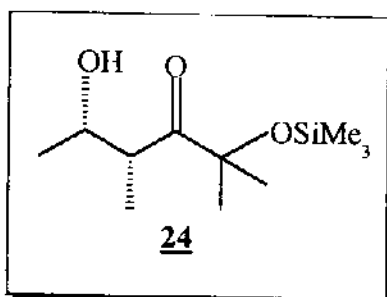


23. 2-metil-2-trimetilsililóxi-3-pentanona.^{40a}

Em ampola selada foi mantido por 14 horas em reação, à 100°C, uma mistura de 9,10g (78,4mmol) da cetona **22** e 12,0ml (48,56mmol) de bis-(trimetilsilil) acetamida. A reação foi diluída com éter de petróleo, lavada com água destilada e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por destilação em aparato de kugelhor fornecendo 14,0g (74,5mmol) de **23** em 95% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 80\text{MHz}): \delta 0,10$ (s, 9H); 0,96 (t, $J=7,0$, 3H); 1,39 (s, 6H); 2,57 (q, $J=7,0$, 2H).

IV(filme): 1710,1 cm^{-1}



24. (4RS, 5SR)-5-hidroxi-2,4-dimetil-2-O-trimetilsilil-3-hexanona⁴⁰.

À uma solução de 646mg (6,34mmol) de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ em 10,5ml de THF, à -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 2,33ml de uma solução 2,5M de $n\text{BuLi}$ em hexano; permanecendo sob agitação por 15 minutos. Uma solução de 1,0g (5,31mmol) de **23** em 2,0ml de THF foi adicionada à mistura, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora; então foi adicionado 695mg (15,78mmol) de CH_3CHO dissolvido em 2,0ml de THF. Após 45 minutos a reação foi interrompida pela adição de 2,3ml de solução saturada de NH_4Cl , permanecendo sob agitação até atingir a temperatura ambiente. A reação foi diluída com Et_2O (10,0ml); extraída e as fases orgânicas combinadas lavada com solução 1% de HCl , saturada de NaHCO_3 , saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 . O produto

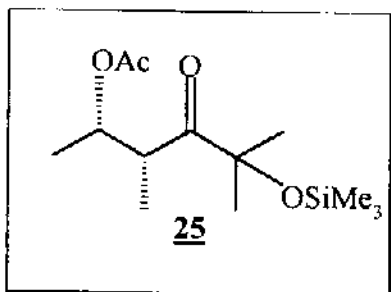
foi destilado em aparato de kugelrohr (2mmHg, 65-70°C) fornecendo 1,11g (4,8mmol) do aldol **24** em 90% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4, 300\text{MHz})$: δ 0,19 (s, 9H); 1,08 (d, $J=6,4$, 3H); 1,09 (d, $J=7,0$, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 2,69-2,85 (sl, 1H); 3,18 (dq, $J=3,7$ e $7,0$, 1H); 3,89 (dq, $J=3,8$ e $6,4$, 1H). **E52**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4, 300\text{MHz})$: 217,98; 80,14; 67,33; 44,36; 27,32; 26,96; 20,02; 11,00; 2,17. **E53**

EM(m/z): 132(12%); 131(100%); 75(26%); 73(75%); 45(12%). **E54**

IV(filme): 3431,8 cm^{-1} **E55**
1708,9 cm^{-1}



25. (4RS, 5SR)-5-O-acetil-2,4-dimetil-2-O-trimetilsilil-3-hexanona¹⁹.

À uma solução de 1,73g (7,45mmol) de **24** em 15ml de CH_2Cl_2 foi adicionado 1,24ml (8,93mmol) de Et_3N , quantidade catalítica de DMAP e 0,84ml (8,93mmol) de anidrido acético, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação por 30 minutos e então diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água destilada, solução 5% de HCl, saturada de NaHCO_3 e de NaCl e seca sob MgSO_4 . O produto foi destilado em aparato de kugelrohr (2mmHg, 85-90°C) fornecendo 1,73g (6,3mmol) de **25** em 85% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 0,01 (s, 9H); 0,90 (d, $J=7,0$, 3H); 0,99 (d, $J=6,35$, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 3,27 (qt, $J=7,0$, 1H); 5,02 (qt, $J=6,60$, 1H). **E56**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 216,10; 170,35; 80,51; 71,31; 44,06; 27,64; 27,09; 21,14; 18,48; 13,28; 2,30. **E57**

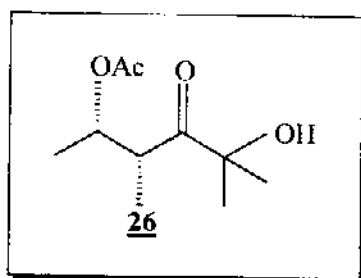
EM(m/z): 133 (11%); 132 (13%); 131 (100%); 117 (9%); 75 (13%); 73 (69%);
43 (19%). **E58**

IV(filme): 1741,5 cm^{-1} **E59**

1717,5 cm^{-1}

1243,2 cm^{-1}

1199,8 cm^{-1}



26.(4RS,5SR)- 5-acetóxi - 2,4- dimetil- 2- hidroxi -3 - hexanona¹⁹.

À uma solução de 4,17g (15,2mmol) de **25** em 32ml de THF foi adicionado uma solução de 9,04ml (158mmol) de ácido acético em 29,4ml de água destilada. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 14 horas ; extraída com Et₂O, lavada com solução saturada de NaHCO₃ até pH básico e saturada de NaCl e seca sob MgSO₄. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato:hexano) fornecendo 2,45g (12,1mmol) de **26** em 80% de rendimento.

¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz): δ 1,15 (d, J=6,9, 3H); 1,22 (d, J=6,5, 3H); δ 1,38 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 3,27 (qt, J=6,9, 1H); 3,61-3,69 (sl, 1H); 5,17 (qt, J=6,5, 1H). **E60**

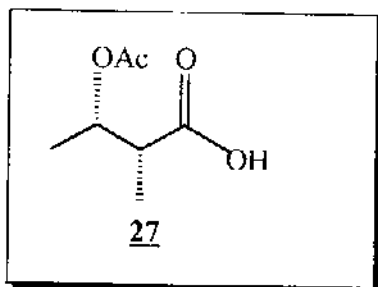
¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz): 216,12; 170,72; 77,19; 71,97; 43,93; 26,47; 26,28; 21,21; 17,84; 14,59. **E61**

EM(m/z): 119(16%); 83(11%); 59(100%); 56(49%), 43(55%). **E62**

IV(filme): 3485,6 cm^{-1} **E63**

1734,6 cm^{-1}

1711,1 cm^{-1}



27. Ácido (2RS, 3SR)-3-acetóxi-2-metil-butanóico⁶⁰.

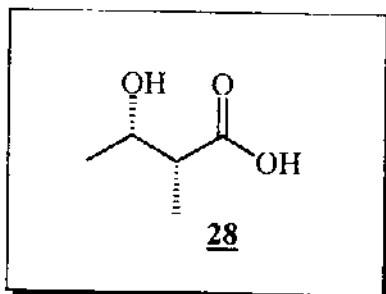
À uma solução de 1,0g (5,0mmol) de **26** em 99,0ml de MeOH foi adicionado 37,0ml de solução aquosa de ácido periódico. A reação foi mantida sob agitação durante 14 horas. O solvente foi removido à vácuo e a fase aquosa extraída com Et₂O, a fase orgânica seca sob MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato:hexano) fornecendo 483,2mg de **27** em 60% de rendimento.

¹H-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 81,20 (d, J=7,08, 3H); 1,27 (d, J=6,39, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,61 (qt, J=6,63, 1H); 5,08 (qt, J=6,26, 1H); 10,10-10,40 (sl, 1H). **E64**

¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 179,29; 169,19; 70,41; 40,12; 20,60; 17,50; 12,18. **E65**

EM(m/z): 117(8%); 100(12%); 85(12%); 36(28%); 43(100%). **E66**

IV(filme): 3488,9 cm⁻¹ (larga) **E67**
1735,9 cm⁻¹



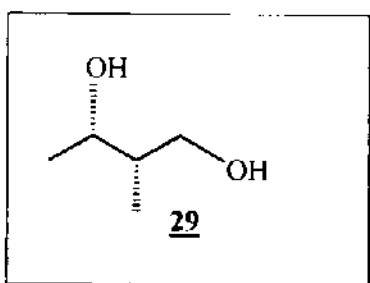
28. Ácido (2RS, 3SR)-3-hidroxi-2-metil-butanóico⁶⁰.

À uma solução de 2,79g (11,83mmol) de **24** em 236ml de MeOH foi adicionado 88,0ml de uma solução aquosa 0,54M de ácido periódico. A mistura foi mantida sob agitação por 14 horas. O solvente foi removido à vácuo, a fase aquosa extraída com Et₂O, a fase orgânica obtida seca com MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (30% acetato:hexano) fornecendo 497mg de **28** em 36% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 1,20 (d, $J=7,40$, 3H); 1,22 (d, $J=6,79$, 3H); 2,56 (dq, $J=4,0$ e $7,20$, 1H); 4,15 (dq, $J=4,0$ e $6,47$, 1H); 6,3- 6,7 (m, 2H).E68

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 180,35; 68,33; 45,44; 19,58; 10,86.E69

IV(filme): $3406,6\text{ cm}^{-1}$ E70
 $1708,1\text{ cm}^{-1}$



29. (2RS,3RS)-2-metil-3-butanodiol⁸.

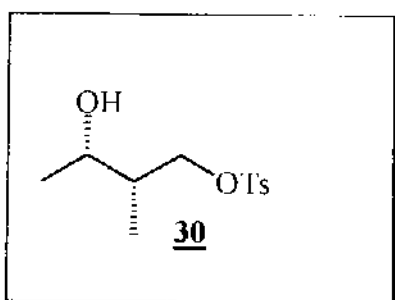
I)A uma suspensão de 183mg (1,82mmol) de LiAlH_4 em 18,0ml de THF, à 0°C , foi adicionado 282mg (2,41mmol) de 28 diluído em 2,0ml de THF, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas.O tratamento⁶¹ da reação consiste na adição de N (0,18ml) de água, N (0,18ml) de solução 10% de NaOH e 3N (0,54ml) de água; extraída com Et_2O e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (50% acetato:hexano) fornecendo 226mg (2,17mmol) de 29 em 90% de rendimento.

II)A uma suspensão de 230mg (6,06mmol) de LiAlH_4 em 20,0ml de THF, à 0°C , foi adicionado 486,2mg (3,04mmol) de 27 diluído em 8,0ml de THF, gota-a-gota. A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas. O tratamento⁶¹ da reação consiste na adição de N (0,23ml) de água, N (0,23ml) de solução 10% de NaOH e 3N (0,69ml) de água; extraída com Et_2O e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (50% acetato:hexano) fornecendo 291,3mg (2,8mmol) de 29 em 92% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 0,89 (d, $J=7,08$, 3H); 1,19 (d, $J=6,53$, 3H); 1,75-1,87 (m, 1H); 2,75-3,05 (sl, 2H); 3,67 (dd, $J=4,73$ e $10,67$, 1H); 3,71 (dd, $J=6,78$ e $10,66$, 1H); 4,03 (dq, $J=3,06$ e $6,48$, 1H).E71

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 70,50; 66,32; 40,16; 19,42; 10,76.E72

IV(filme): $3361,8\text{ cm}^{-1}$ E73
 $629,0\text{ cm}^{-1}$



30. p-toluenosulfonato de (2SR, 3SR)-3-hidroxi-2- metil-butila.

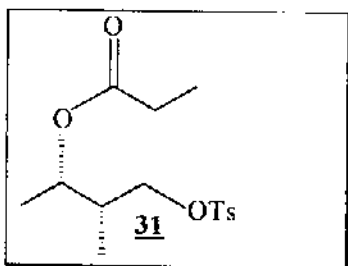
À uma solução de 151mg (1,41mmol) de **29** em 1,3ml de CH_2Cl_2 foi adicionado 0,22ml (1,60mmol) de Et_3N , quantidade catalítica de DMAP e 290mg (1,52mmol) de cloreto de toсила. O balão foi imediatamente colocado no freezer, onde permaneceu por 14 horas. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água destilada (2x10ml), solução aquosa de HCl 1% (2X5ml), solução saturada de NaHCO_3 (2X5ml) e solução saturada de NaCl (2X5ml) e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (15% acetato:hexano) fornecendo 243mg (1,25mmol) de **30** em 86% de rendimento.

Análise elementar	Obtido	Calculado ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{SO}_4$)
C	55,74%	55,79%
H	6,78%	6,97%

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 0,88 (d, $J=6,95$, 3H); 1,15 (d, $J=5,85$, 3H); 1,60-1,70 (sl, 1H); 1,80-1,91 (sl, 1H); 2,46 (s, 3H); 3,90 (dd, $J=6,2$ e $9,56$, 1H); 3,91 (qt, $J=5,74$, 1H); 4,07 (dd, $J=8,02$ e $9,56$, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,80 (d, 2H). **E74**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 144,93; 133,00; 129,95; 127,95; 72,57; 66,80; 38,99; 21,52; 20,28; 9,80. **E75**

IV(filme): 3544,4 cm^{-1} **E76**
 3422,8 cm^{-1}
 1355,9 cm^{-1}
 1175,9 cm^{-1}



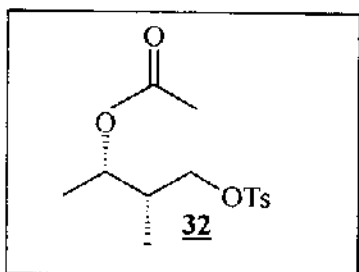
31. p-Toluenosulfonato de (2SR, 3SR) -2 -metil -3 -propionilóxi butila.

À uma solução de 300mg (1,16mmol) de **30** em 4,5ml de CH_2Cl_2 foi adicionado 0,26ml (1,84mmol) de Et_3N , quantidade catalítica de DMAP e 0,16ml (1,26mmol) de anidrido propiônico, gota-a-gota. Após 30 minutos sob agitação, a reação foi diluída em CH_2Cl_2 e lavada com água destilada (2x10,0ml), solução 5% de HCl (2x5,0ml), solução saturada de NaHCO_3 (2x5,0ml) e solução saturada de NaCl (2x5,0ml); seca sob MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia em coluna (5% acetato:hexano) fornecendo 309mg (0,98mmol) de **31** em 85% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 80,94 (d, $J=7,0$, 3H); 1,07 (t, $J=7,61$, 3H); 1,15 (d, $J=6,51$, 3H); 1,71-2,20 (m, 1H); 2,21 (q, $J=7,61$, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,89 (dd, $J=9,85$ e 6,55, 1H); 3,95 (dd, $J=9,71$ e 6,74, 1H); 4,92 (dq, $J=4,03$ e 6,51, 1H); 7,34 (d, 2H); 7,77 (d, 2H). **E77**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 173,54; 144,70; 133,30; 129,90; 128,10; 71,27; 66,79; 37,53; 27,62; 21,59; 16,92; 11,23; 9,01. **E78**

IV(filme): 1734,7 cm^{-1} **E79**
1360,3 cm^{-1}
1177,4 cm^{-1}



32. p-Toluenosulfonato de (2SR, 3SR)-3- acetoxi-2-metil butila.

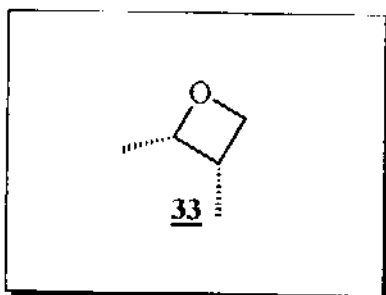
À uma solução de 150mg (0,58mmol) de **30** em 2,4ml de CH_2Cl_2 foi adicionado 0,14ml (0,99mmol) de Et_3N , quantidade catalítica de DMAP e 0,06ml (0,63mmol) de anidrido acético, gota-a-gota. Após 30 minutos, a reação foi diluída em CH_2Cl_2 e lavada com água destilada (2x5,0ml), solução 5% de HCl (2x5,0ml), solução saturada de NaHCO_3 (2x5,0ml) e solução saturada de NaCl (2x5,0ml); seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em

coluna (5% acetato:hexano) fornecendo 146,2mg (0,49mmol) de **32** em 84% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 80,96 (d, $J=7,0$, 3H); 1,16 (d, $J=6,51$, 3H); 1,90 (s, 3H); 1,95-2,10 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 3,83 (dd, $J=6,23$ e $9,73$, 1H); 3,89 (dd, $J=6,82$ e $9,71$, 1H); 4,85 (dq, $J=4,02$ e $6,51$, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,74 (d, 2H). **E80**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 174,62; 170,30; 144,80; 129,84; 127,92; 71,37; 70,10; 37,40; 21,63; 21,05; 16,87; 11,26. **E81**

IV(filme): 1732,8 cm^{-1} **E82**
1360,7 cm^{-1}
1177,3 cm^{-1}

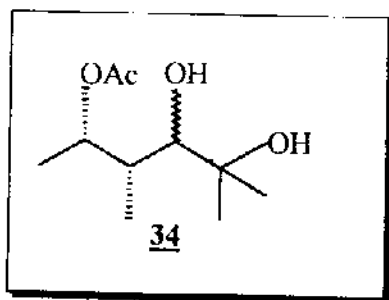


33. (2SR, 3SR)-2,3-dimetil-óxido de trimetileno.

À uma solução, à 0°C , de 134,4mg (1,19mmol) de $^t\text{BuOK}$ em 2,0ml de THF foi adicionado uma solução de 94mg (0,30mmol) de **31** em 1,0ml de THF, gota-a-gota. Após 30 minutos foi adicionado algumas gotas de HCl concentrado, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em Et_2O lavado com pequena quantidade de NaHCO_3 e seca sob MgSO_4 , fornecendo 13,33mg (0,16mmol) de **33** em 50% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 81,00 (d, $J=6,87$, 3H); 1,18 (d, $J=6,38$, 3H); 1,76 (dq, $J=6,74$ e $3,76$, 1H); 3,38 (dd, $J=6,47$ e $10,75$, 1H); 3,57 (dd, $J=6,47$ e $10,75$, 1H); 3,96 (dq, $J=3,77$ e $6,43$, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 67,34; 47,35; 41,91; 20,39; 11,68.



34. (3RS,4RS,5SR) e (3SR,4RS,5SR)- 5 - acetóxi- 2,4 - dimetil-2,3-hexanodiol.

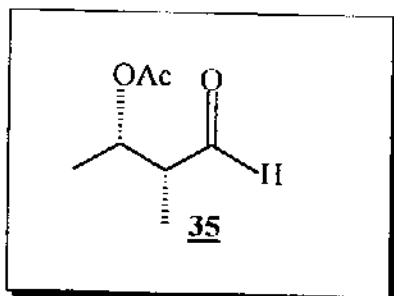
À uma solução de 980mg (4,84mmol) de **26** em 10,0ml de MeOH, a 0°C, foi adicionado durante 45 minutos 366mg (9,67mmol) de NaBH₄. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora; tratada pela adição de solução 5% de HCl até pH ácido, saturada com NaCl e extraída com Et₂O (3x15ml); a fase orgânica foi seca sob MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (30% acetato:hexano) fornecendo 890mg (4,36mmol) de **34** em 90% de rendimento.

¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz): 81,00 e 1,02 (d, J=7,16 e 7,21 respectivamente, 3H); 1,19; 1,22 e 1,27 (s, 6H); 1,25 e 1,27 (d, J= 6,47 e 6,59, respectivamente, 3H); 1,66-1,78 e 1,91-2,10 (m, 1H); 2,05 e 2,08 (s, 3H); 2,41-2,69 (sl, 2H); 3,11 e 3,55 (d, J=7,69 e 1,26, 1H); 4,91 e 5,47 (dq, J=4,52 e 6,47; 1,8 e 6,55, respectivamente, 1H). **E85**

¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz): (171,79); 170,71; (79,41); 76,80; 74,96; (73,50); (72,75); 71,41; (39,96); 37,83; (27,59); 27,36; (24,65); 24,51; 21,42; (21,34); (18,28); 16,67; (12,04); 9,32. **E86**

EM(m/z): 145(9,5%); 86(33%); 85(33%); 71(67%); 59(62%); 43(100%). **E87**

IV(filme): 3448,0 cm⁻¹ **E88**
1717,1 cm⁻¹



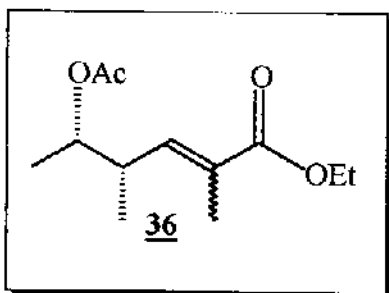
35.(2RS, 3SR)-3-acetóxi-2-metil-butanal.

À uma solução de 400mg (1,96mmol) de **34** em 13,0ml de EtOH, a 0°C, foi adicionada 29ml de uma solução 0,20M de NaIO₄, gota-a-gota; seguida pela adição de 0,8ml de uma solução 0,25M de NaOH. A reação foi mantida sob agitação, a 0°C, durante uma hora; vertida sobre 20,0ml de água destilada extraída com CH₂Cl₂

(3x10,0ml). A fase orgânica foi lavada com água destilada (3x10,0ml) e seca sob $MgSO_4$; fornecendo 220mg (1,53mmol) de **35** em 78% de rendimento.

1H -RMN(CCl_4 /TMS, 300MHz): δ 1,10 (d, $J=5,51$, 3H); 1,27 (d, $J=6,31$, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,46-2,51 (m, 1H); 5,20-5,24 (m, 1H); 9,66 (s, 1H). **E89**

^{13}C -RMN(CCl_4 /TMS, 300MHz): 199,77; 168,59; 68,99; 50,64; 20,50; 17,38; 8,36. **E90**



36, (4SR, 5SR)- 5- O-acetil- 2,4 -dimetil- 2 -hexenoato de etila.

À uma suspensão de 55,7mg (2,32mmol) de NaH em 2,0ml de benzeno foi adicionado 553mg (2,32mg) de 2-fosfonopropionato de trietila, a solução foi resfriada a 0°C e foi adicionado uma solução de 220mg (1,53mmol) de **35** em 1,4ml de benzeno. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora; diluída com Et_2O e lavada com água destilada e soluções de HCl 1% (2x5,0ml), saturada de $NaHCO_3$ (2x5,0) e saturada de NaCl (2x5,0ml) e seca com $MgSO_4$. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (2% acetato:hexano) fornecendo 264,5mg (1,16mmol) de **36** em 50% de rendimento, com proporção Z:E de 1,2:1 e 155mg de **32** como produto colateral em 40% de rendimento.

EM(m/z): 184(7%); 142(100%); 141(19%); 114(30%); 43(30%). **E93**

IV(filme): 1735,4 cm^{-1} **E94**
1711,1 cm^{-1}

Z-(4SR, 5SR)-5-acetóxi-2,4-dimetil-2-hexenoato de etila.

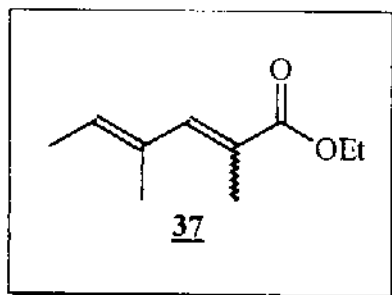
$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 0,97 (d, $J=6,79$, 3H); 1,14 (d, $J=6,35,3\text{H}$); 1,30 (t, $J=7,12$, 3H); 1,89 (d, $J=1,47$, 3H); 1,97 (s, 3H); 3,21-3,41 (m, 1H); 4,16 (q, $J=7,12$, 2H); 4,68 (qt, $J=6,33$, 1H); 5,63 (dq, $J=1,47$ e $10,17$, 1H). **E91**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 169,53; 167,07; 142,58; 128,03; 73,30; 59,81; 38,01; 20,86; 17,51; 15,95; 14,20; 12,63. **E92**

E-(4SR, 5SR)-5-acetóxi-2,4-dimetil-2-hexenoato de etila.

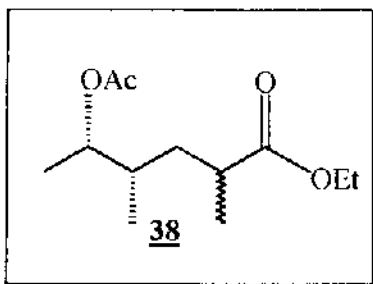
$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 1,02 (d, $J=6,79$, 3H); 1,16 (d, $J=6,35$, 3H); 1,29 (t, $J=7,14$, 3H); 1,82 (d, $J=1,51$, 3H); 1,98 (s, 3H); 2,26-2,28 (m, 1H); 4,14 (q, $J=7,11$, 2H); 4,73 (qt, $J=6,33$, 1H); 6,47 (dq, $J=1,49$ e $10,31$, 1H). **E91**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 169,69; 167,16; 141,77; 128,70; 73,35; 60,19; 37,72; 20,91; 17,34; 16,07; 14,25; 12,63. **E92**

**37. 2,4-dimetil-2,4-hexadienoato de etila.**

$^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: δ 1,28 (t, $J=7,14$, 3H), 1,74 (d, $J=6,76$, 3H); 1,83 (s, 3H); 1,94 (s, 3H); 4,14 (q, $J=7,13$, 2H); 5,64 (q, $J=6,87$, 1H); 6,99 (s, 1H). **E95**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$: 167,47; 142,12; 133,15; 129,41; 125,26; 59,72; 15,92; 14,35; 13,86; 13,80. **E96**



38(4SR, 5SR)-5-O-acetil-2,4-dimetil-hexanoato de etila.

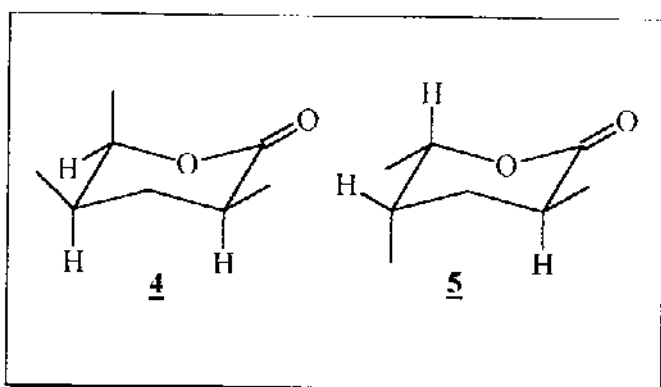
Uma solução de 181,0mg (0,79mmol) de 36 em 40,0ml de EtOH e quantidade catalítica de Pd-C, foi submetida à uma pressão de 3 atm de H₂ durante 17 horas. A solução foi filtrada através de celite obtendo-se 181,7mg (0,79mmol) do produto reduzido 38 em rendimento quantitativo.

¹H-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): δ0,89 e 0,90 (d, J=6,88 e 6,87, respectivamente, 3H); 1,09 e 1,13(d, J=6,96 e 6,96, respectivamente, 3H); 1,14 e 1,15(d, J=6,35 e 6,51, respectivamente, 3H); 1,24 e 1,24 (t, J=7,14 e 7,12, respectivamente, 3H); 1,30-1,40 e 1,40-1,51 (m, 2H); 1,51-1,70 e 1,71-1,85 (m, 1H); 1,71-1,85 (m, 1H); 1,96 e 1,97 (s, 3H); 2,40-2,50 (m, 1H); 4,06 e 4,07 (q, J=7,12 e 7,11, respectivamente, 2H); 4,61-4,75 e 4,75-4,80 (m, 1H).E97

¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 175,27; 175,01; 168,74; 72,89; 72,28; 59,51; 37,03; 36,84; 36,77; 36,40; 35,30; 35,24; 20,77; 18,28; 17,29; 16,60; 16,35; 14,90; 14,75; 14,30. E98

EM(m/z): 186(2%); 170(14%); 144(16%); 143(52%); 141(14%); 140(27%); 125 (10%); 115(19%); 102(100%); 96(23%); 87(14%); 74(14%); 69(15%); 56(12%); 55(16%); 43(51%). E99

IV(filme): 1728,3 cm⁻¹E100



4 e 5(3SR, 5RS, 6RS) e (3RS, 5RS, 6RS)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran 2H-ona.

À 100mg (0,44mmol) de **33** foi adicionado 2,18ml de solução 1,0M de KOH em MeOH. A reação foi mantida em refluxo por 2 horas. O metanol foi evaporado e o óleo remanescente foi diluído com 10,0ml de Et₂O e neutralizada com solução aquosa de 5% de HCl; a fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com Et₂O (3x10ml). O produto bruto foi diluído em 1,3ml de benzeno e foi adicionado quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfônico. A reação foi mantida sob agitação por 16 horas; diluída em Et₂O e seca sob MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (florisil como fase estacionaria) fornecendo 37,5mg (0,26mmol) em 60% de rendimento; onde verificou-se uma proporção de 4:1 de **5** : **4**.

EM(m/z): 142 (M, 2%); 98 (11%); 70 (16%); 69 (20%); 57 (11%); 56 (100%); 55 (20%). **E103**

IV(filme): 1734,1 cm⁻¹**E104**

4 (3SR,5RS,6RS)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona.

¹H-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 80,94 (d, J=6,95, 3H); 1,14 (d, J=6,71, 3H); 1,27 (d, J=6,55, 3H); 1,62-1,72 (m, 1H); 2,02-2,24 (m, 2H); 2,43-2,49 (m, 1H); 4,43 (dq, J=3,30 e 6,60, 1H).**E101**

¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 171,20; 75,28; 34,62; 32,90; 31,15; 16,68; 16,30; 15,40.**E102**

5(3RS,5RS,6RS)-3,5,6-trimetiltetra-hidro-piran-2H-ona.

¹H-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): δ1,01 (d, J=6,95, 3H); 1,23 (d, J=7,12, 3H); 1,27(d, J=6,55, 3H); 1,62-1,72 (m, 1H); 1,84-1,98 (m, 2H); 2,43-2,49 (m, 1H); 4,44(dq, J=3,25 e 6,68, 1H).

E101

¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz): 171,20; 78,26; 35,78; 30,79; 30,69; 17,98; 17,91; 11,78. **E102**

BIBLIOGRAFIA

1. Vilela, E. F. e Della Lucia, T. M. C. em *Ferômonios de insetos, biología, química e emprego no manejo de pragas*, UFV-Impr.Univ., Viçosa (1987).
2. 2.Jacobson, M., em *Insect Sex Pheromones*, Academic Press, New York (1972).
3. Law, J. H. e Rednier, F. E. , *Ann. Rev. Entomol.* 1971, **40**, 533.
4. 4.Karlsob, P. e Butenandt, A., *Ann. Rev. Entomol.* 1959, **4**, 39.
5. Morgan, E. D.; Mandava, N. B., *Handbook of Natural Pesticides*, CRC Press, Florida, vol 5, parte A e B (1988).
6. Metclaf, R. L.; Luckmann, W. H.; *Introdution to insect pest management*, John Willey & Sons, New York, pg 279 (1982).
7. Brough, E. J., *Z. Tierpsychol* 1978, **46**(3), 279.
8. Phillips, J. K.; Walgenbach, C. A.; Klein, J. A.; Burkholder, W. E.; Schnuff, N. R.; Fales, H. M. ; *J. Chem. Ecol.* 1985, **9**, 1263.
9. Ferreira, J. T. B.; *Química Nova* 1993, **16**(5), 455.
10. Mori, K., *Chemica Scripta* 1989, **29**, 395.
11. Brough, E. J., *Zoomorphologie* 1977, **87**, 73.
12. Brough, E. J., *J. Invertbr. Path.*, **42**(3), 306 (1983).
13. Lloyd, H. A.; Blum, M. S.; Duffield, R. M., *Insect Biochem.*, **5**, 489 (1975).
14. Wheeler, J. W.; Evans, S. L.; Blum, M. S.; Velthius, H. H. V.; de Camargo, J. M. F.; *Tetrahedron Lett.* 1976, **45**, 402 .
15. Brown, W. V.; Moore, B. P., *Insect Biochem.* 1979, **9**, 451.

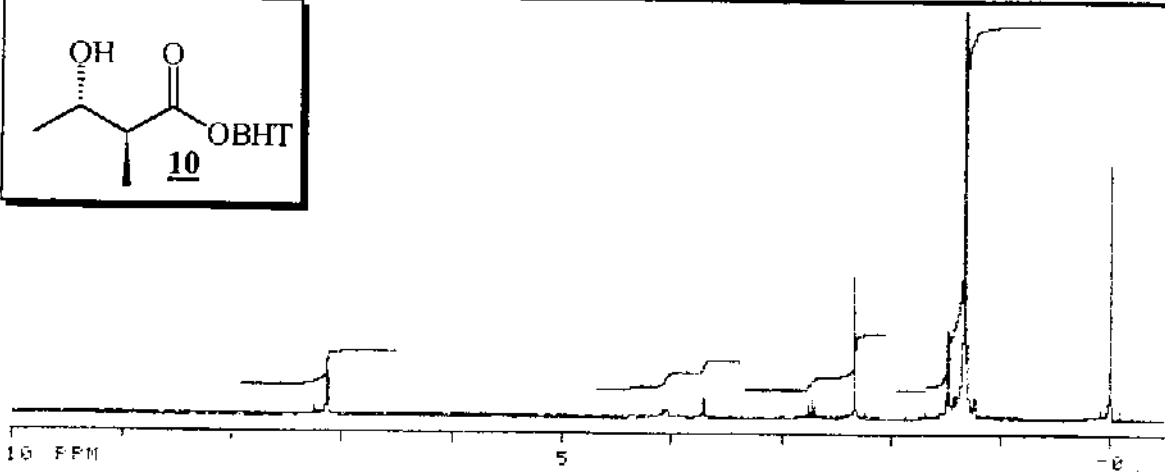
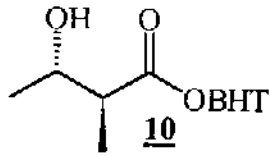
16. March, J. in *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 4ª edição (1992).
17. Comunicação pessoal do Prof Brown.
18. Pilli, R. A.; Murta, M. M., *Synth. Commun.* 1989, **18**, 981.
19. Liu, H.; Que, N. L. S.; Zhou, H.; Shin, I.; *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2923.
20. Sonoda, N.; Ryu, I.; Tsunoi, S., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 5473.
21. Pilli, R. A.; Murta, M. M.; *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 338.
22. a. Anliker, R.; Dvornik, D.; Gubler, K.; Heusser, H.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* 1956, **39**, 1785.
b. Djerassi, C.; Zderic, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 2907 e 6390.
23. Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* 1985, **41**, 3569.
24. White, J. D.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Ohira, S.; Jayasinghe, L. R. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 2270.
25. Kumar, A.; Dittmer, D. C. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 4760.
26. Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *Tetrahedron* 1984, **40**, 2239.
27. Wovkulich, P. M.; Tang, P. C.; Chadha, W. K.; Batcho, A. D.; Barrish, J. C.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 2596.
28. Grieco, P. A.; Ohfuné, Y.; Yokayama, Y.; Owens, W.; *J. Am. Chem. Soc.* 1979, **101**, 4749.
29. Barlett, P. A.; Adams, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**, 337.
30. Taylor, J. K. R.; Huckstep, R. M. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 5919.

31. Watt, D. S.; Bashir-Hashemi, H.; Dunlap, N. K.; Gross, S. R.; Demir, A. S. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 5567.
32. Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 6556.
33. Ley, V. S.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Brasca, M. G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R. N.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron* 1989, **45**, 7161.
34. Hanesian, S.; Fabio, R. Di; Marcoux, J. F.; Prud'honme, M. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 3436.
35. Mori, K.; Kamada, A.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 775.
36. Nakai, T.; Ueno, Y.; Sayo, N.; Kitahara, E.; Nakai, E. *Chemistry Letters* 1985, 1725.
37. a. Masamune, J.; Choy, W. *Aldrichimica Acta* 1982, **15**, 47.
b. Masamune, J. *Organic Synthesis- Today and Tomorrow* (edited by B. M. Trost and C. R. Hutchinson) p.197 Pergamon Press, New York (1981)
c. Heathcock, C. H. *Asymmetric Synthesis*, vol.3, cap2, J. D. Morrison, Ed, Academic Press, New York (1984).
d. Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* 1982, **15**, 23.
e. Mukaiama, T. *Org. React.* 1982, **18**, 203.
38. Heathcock, C. H. *Comprehensive Organic Synthesis*, edited by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press 1993, vol2.
39. a. Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J. *Tetrahedron* 1981, **37**, 4087.
b. Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitname, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, **19**, 557.
40. a. Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 1066.
b. Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pilli, R. A.; Badertscher, U. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 2095.

41. Ireland, E.; Mueller, R. H.; Willard, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, **98**, 2868.
42. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 1920.
43. Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, **21**, 654.
44. a. Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 4294.
b. Stiles, M.; Winkler, R.; Chang, Y.; Traynor, L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 3337.
c. House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 3310.
45. Kitahara, T.; Mori, M.; Koscki, K.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 1343.
46. Murta, M. M. T. D. em *Síntese Total e estereosseletiva do (±)-invictolideo. Componente do feromônio de reconhecimento da Formiga Solenopsis Invicta*, Unicamp, Campinas, 1991.
47. Suzuki, K.; Tomooka, K.; Katayama, E.; Matsumoto, T.; Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**, 5221.
48. Allinger, N. L.; Burker, U. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph, Washington D. C., 1982.
49. Dewar, M. J. S.; Zoebish, F. G.; Hcaly, E. F.; Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, **107**, 3902.
50. Lowry, T. H.; Richardson, K. S. in *Mechanism and theory in organic chemistry*, 2nd Ed, Harper & Row Publisher, New York, 1981.
51. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. in *Protective groups in organic chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, 1991.
52. Binkley, W. R.; Koholic, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 3577.
53. Scheinmann, T. *An introduction to spectroscopic methods for the identification of organic compounds*, vol.1, Pergamon Press, 1970.

54. Pilli, R. A.; de Andarde, C. K. Z., *Synth. Commun.*, 1994, **24**, 233.
55. Lipshutz, B. H.; Barton, J. C. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 4495.
56. Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3511.
57. Brow, D. W.; Floyd, A. J.; Sainsbury, M.; *Organic Spectroscopy*, John Wiley & Sons, 1988.
58. a. Porter, Q. N. *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, 2nd ed., John Wiley & Sons, 1985.
b. McLafferty, F. W. *Interpretation of Mass Spectra*, W. A. Benjamin, Inc., 2nd, 1973.
59. Vogel, A. T. em *Química Orgânica- Análise qualitativa*, vol.1, USP, São Paulo, 1971, p.375.
60. Murta, M. M. T.M. em *Síntese total e estereosseletiva da (±)-serricornina, Feromônio sexual do Besouro Lasioderma serricorne F.*, UNICAMP, Campinas.
61. Fieser, L. F.; Fieser, M. in *Reagents for Organic Synthesis*, vol.1, John Wiley & Sons, New York, 1967.
62. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1989, **89**, 863.
63. Redlich, H.; Samm, K.; Lenfers, J. B.; Bruns, W. *Carbohydrate Research*, 1988, **174**, 341.
64. Derome, A. E. *Modern NMR Techniques For Chemistry Research*, Pergamon Press, 1989.
65. a. de Alencastro, R. B. *Química Nova*, 1982, **5**(3), 67-104.
b. de Alencastro, R. B. *Química Nova*, 1985, **8**(3), 156-162.

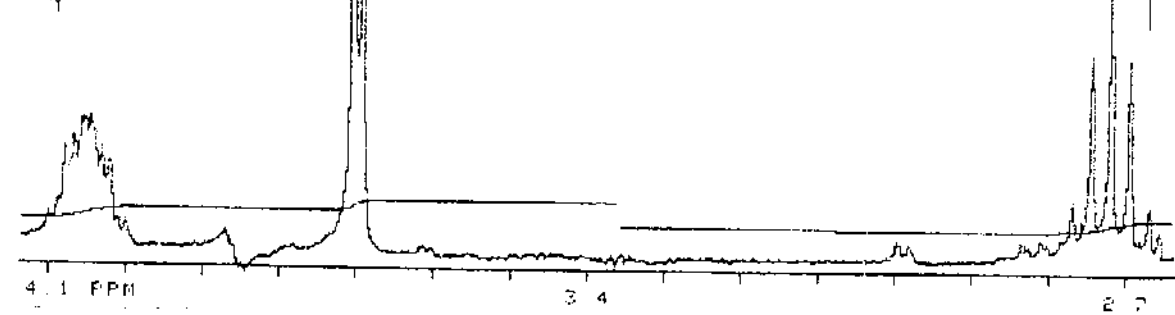
ESPECTROS



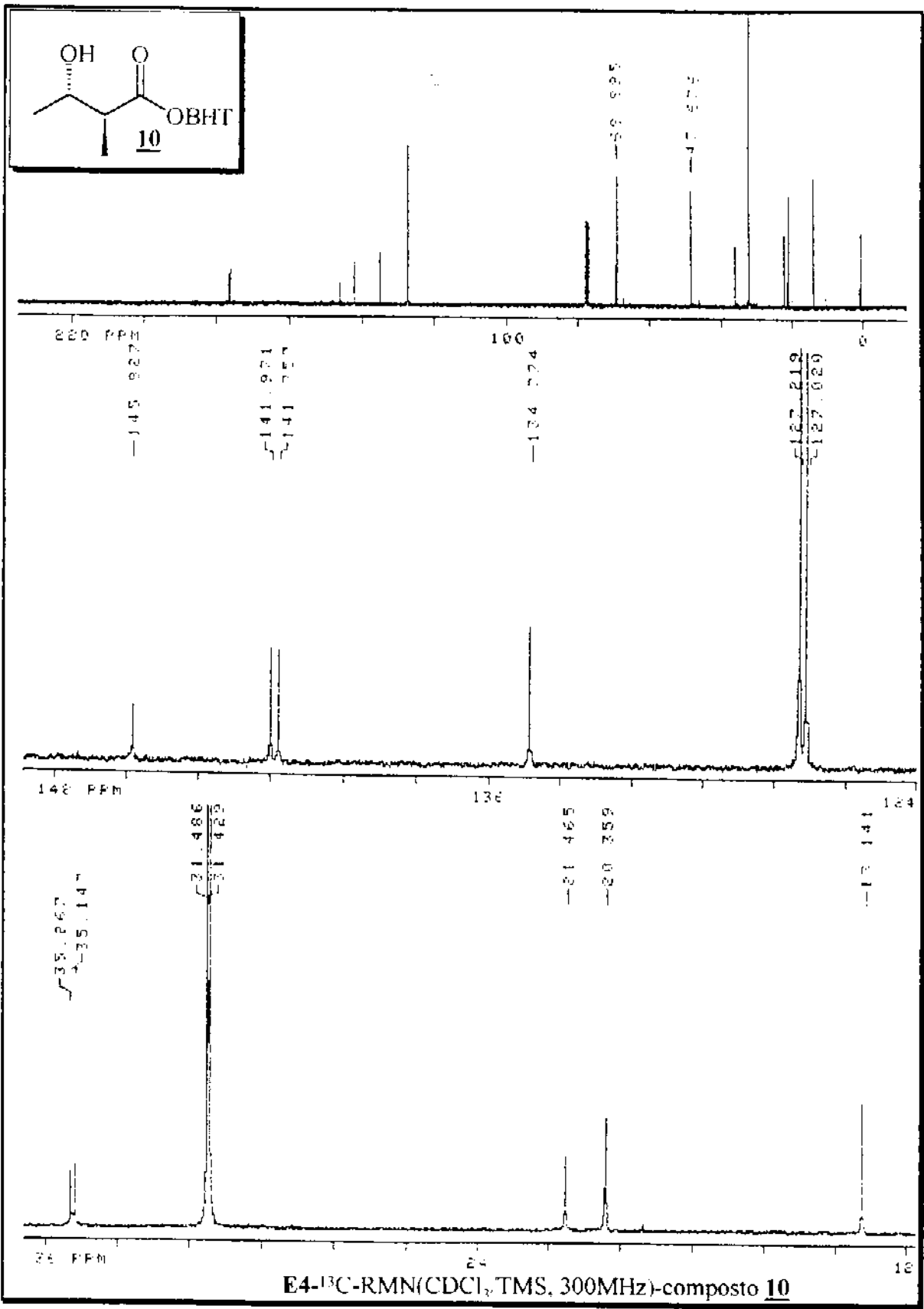
4.81	4.52	3.51	3.13	2.09	1.258
1	1	1	1	1	1

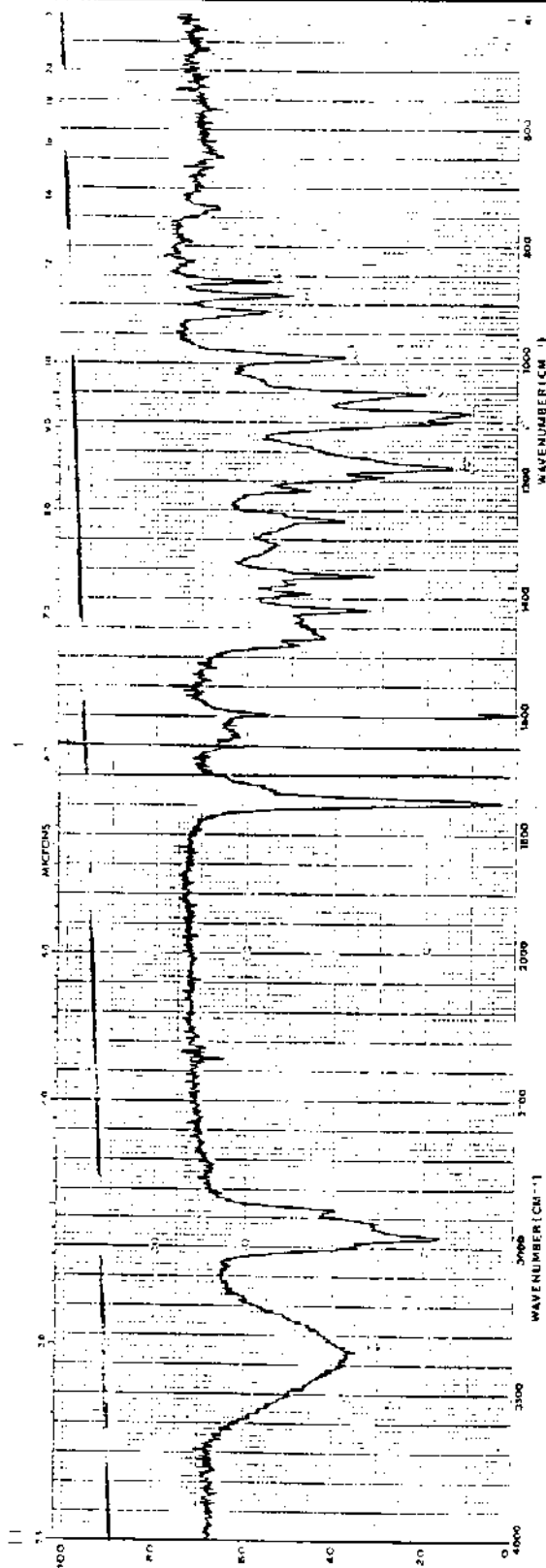
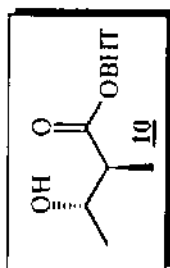


4.807	4.076	4.056	4.052	4.045	4.031	4.020	3.702	3.692	3.500	3.490	3.260	3.243	3.218	3.195	3.168
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

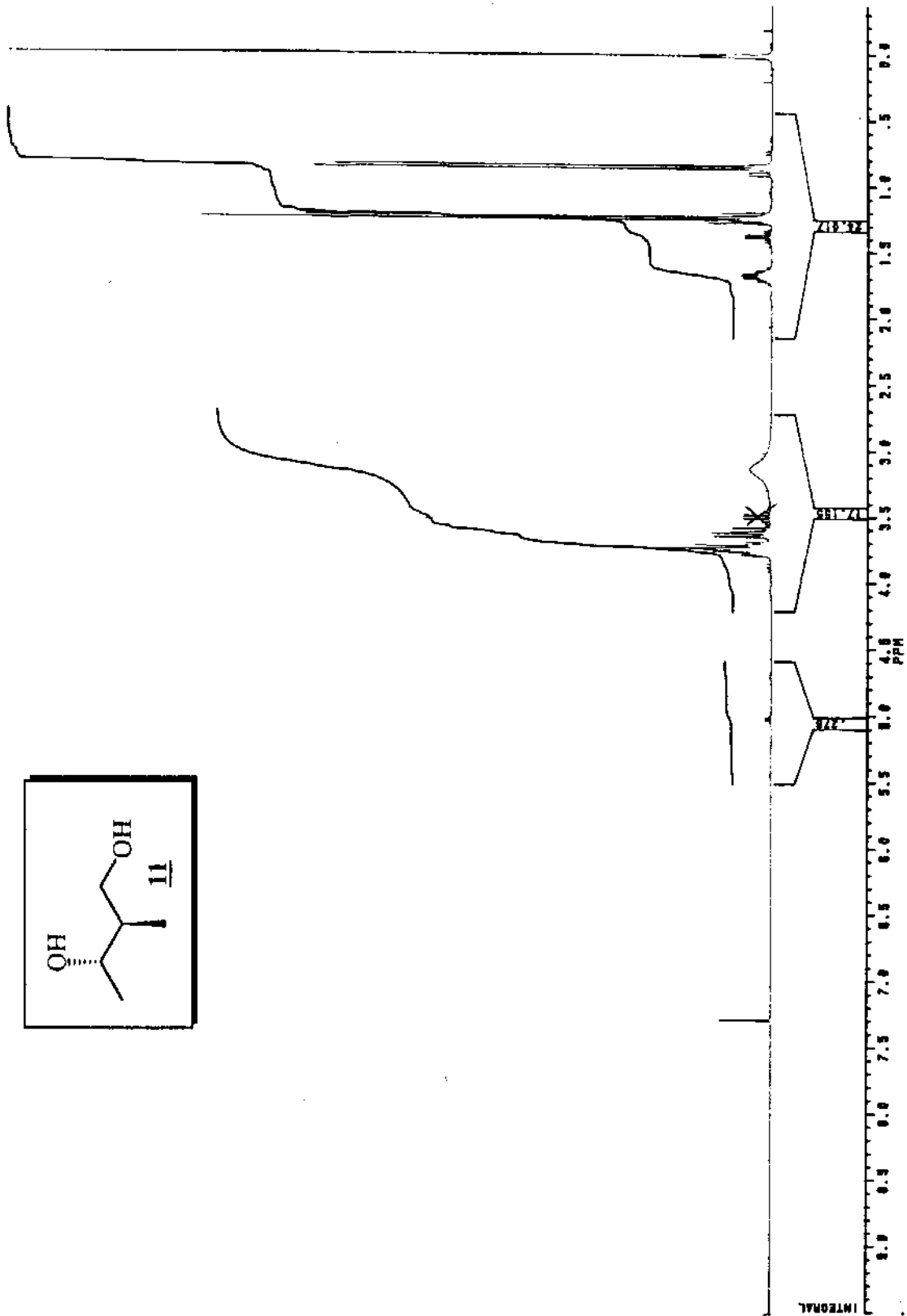
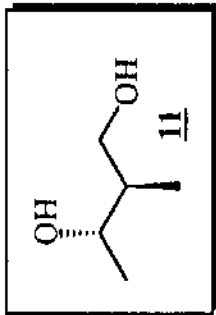


E3-1H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto **10**

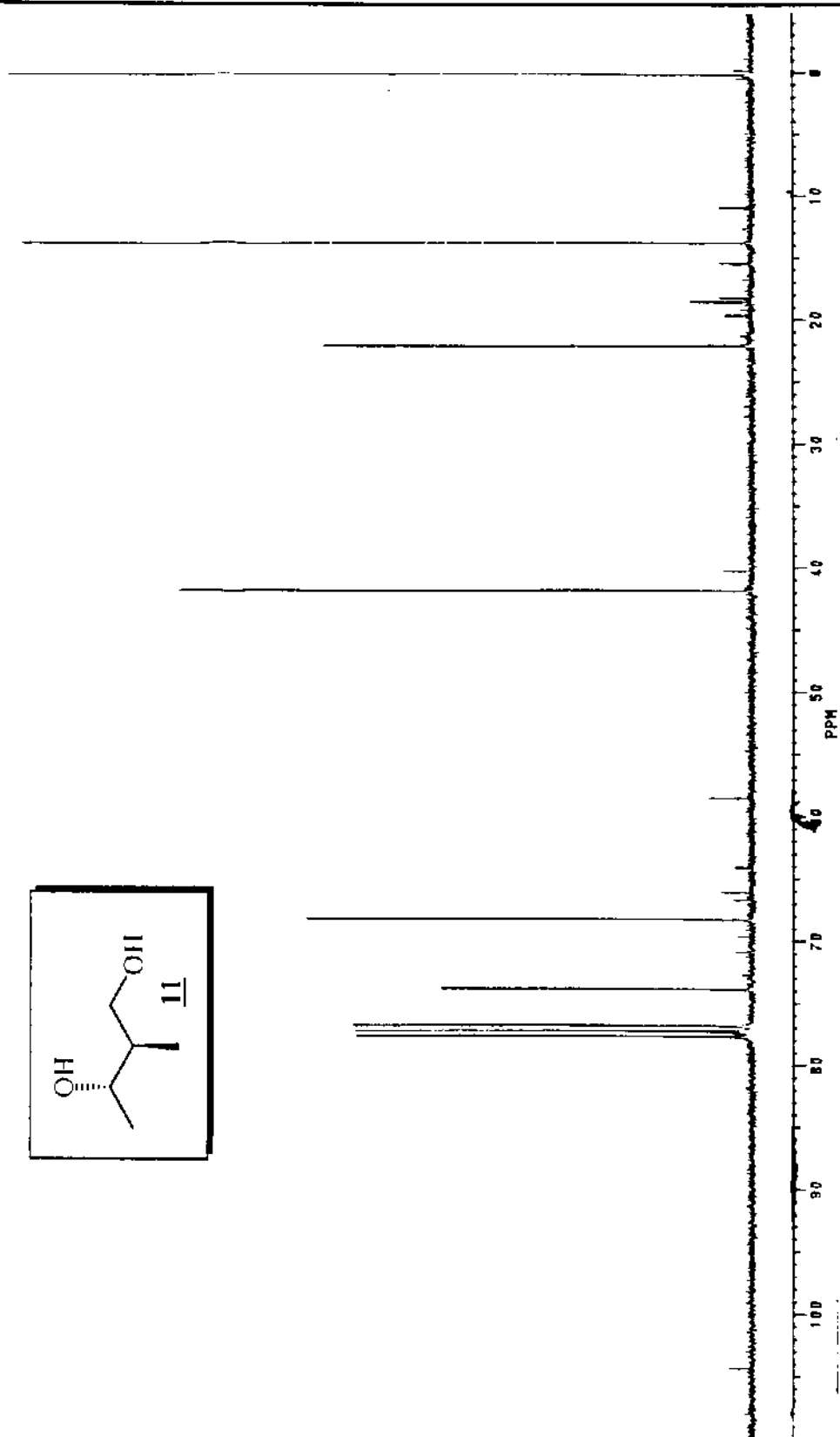
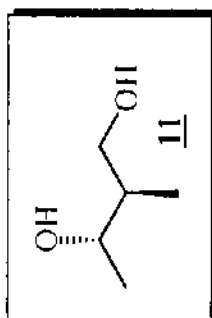




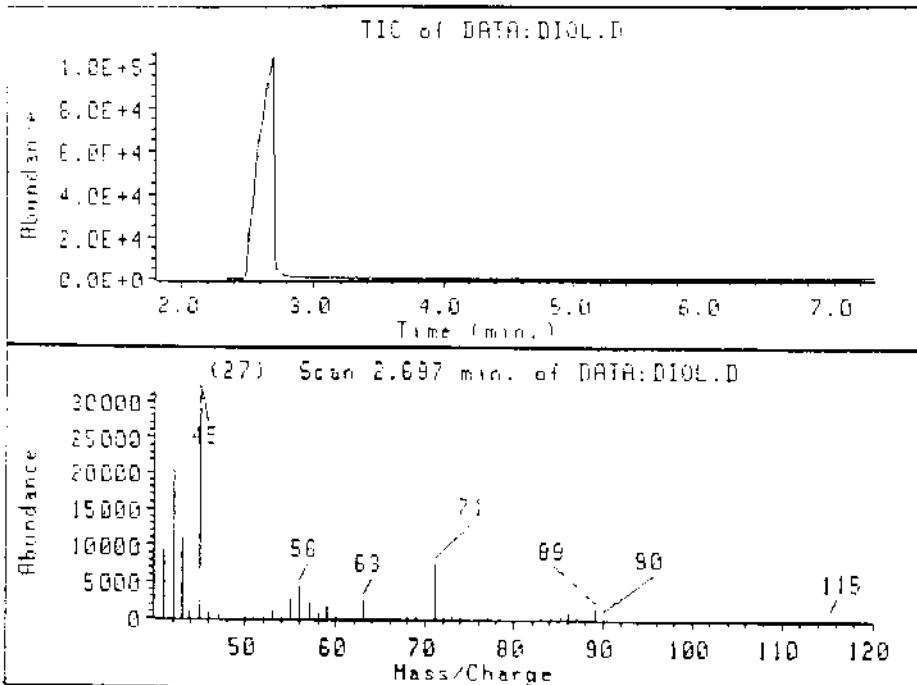
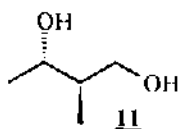
E5 IV(KBr)-composto 10



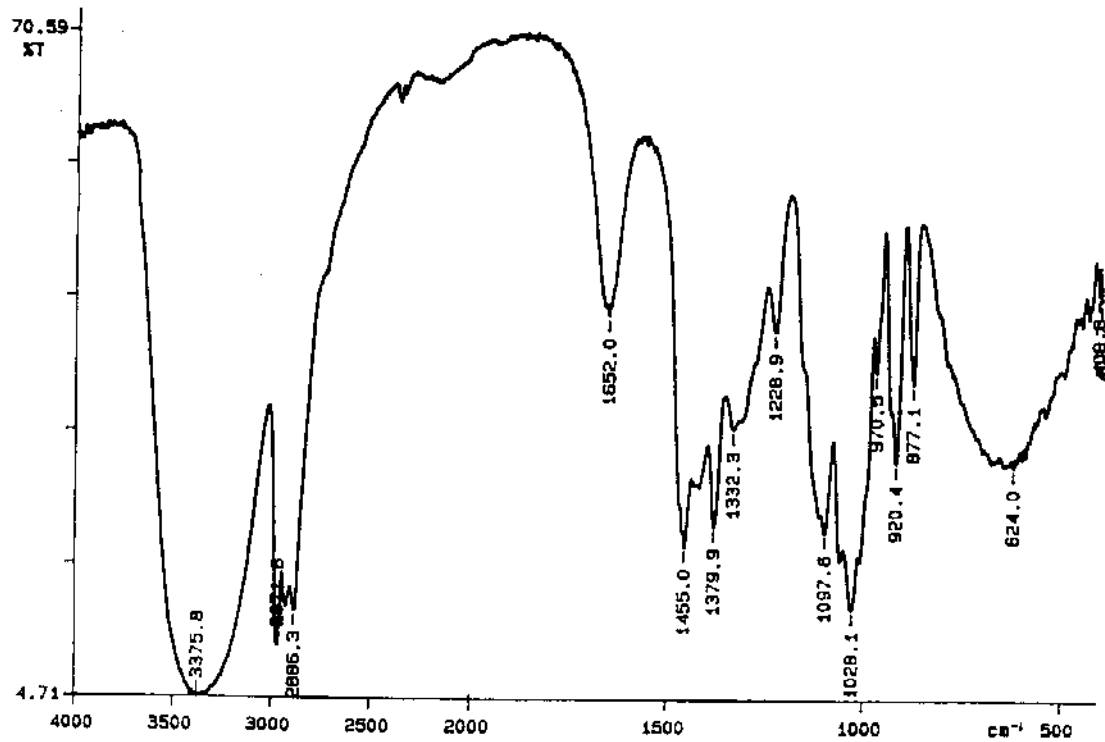
E6¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto **11**



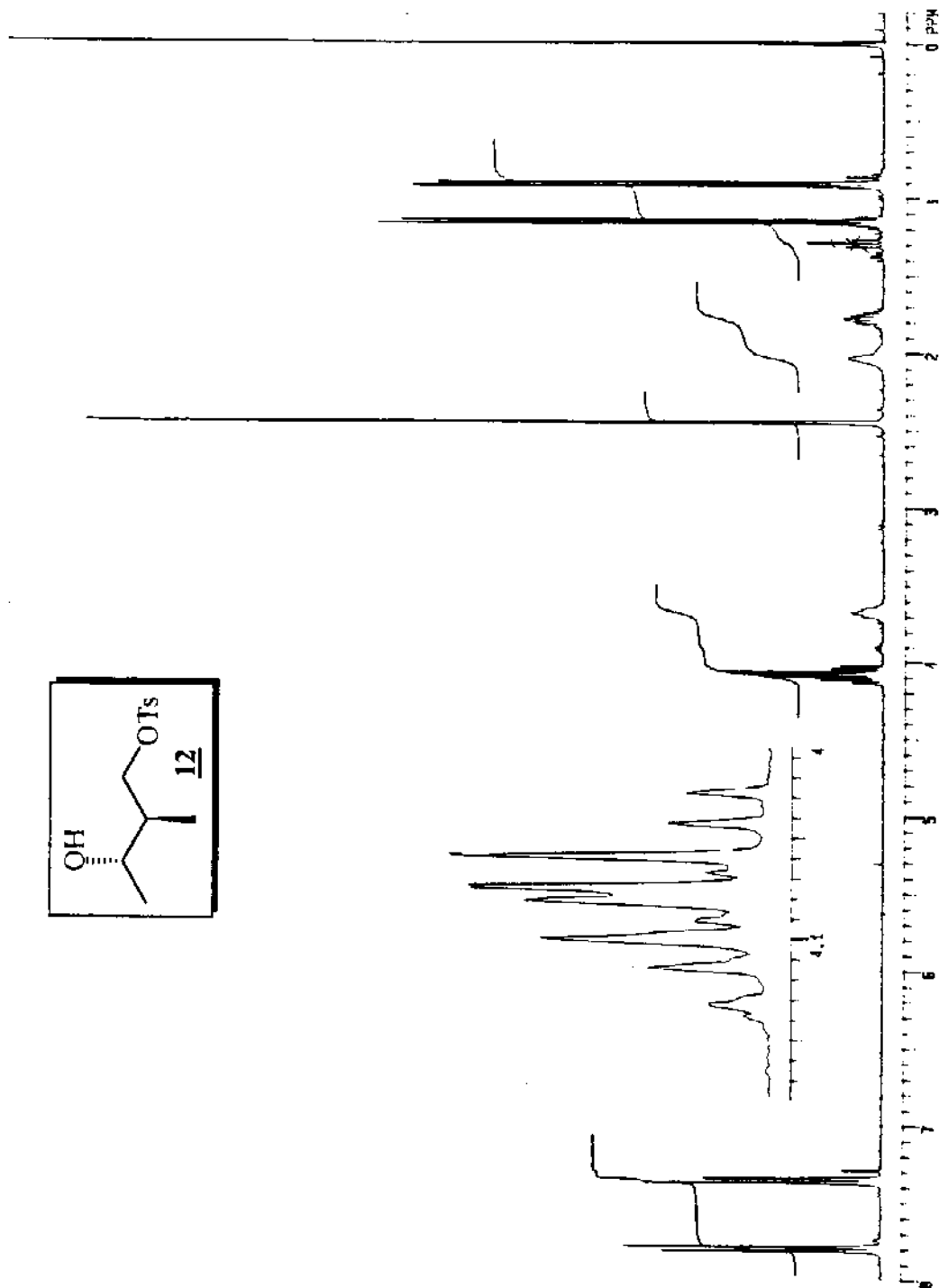
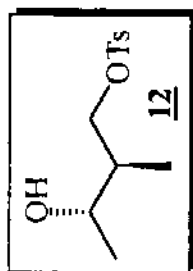
E7-¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto **11**



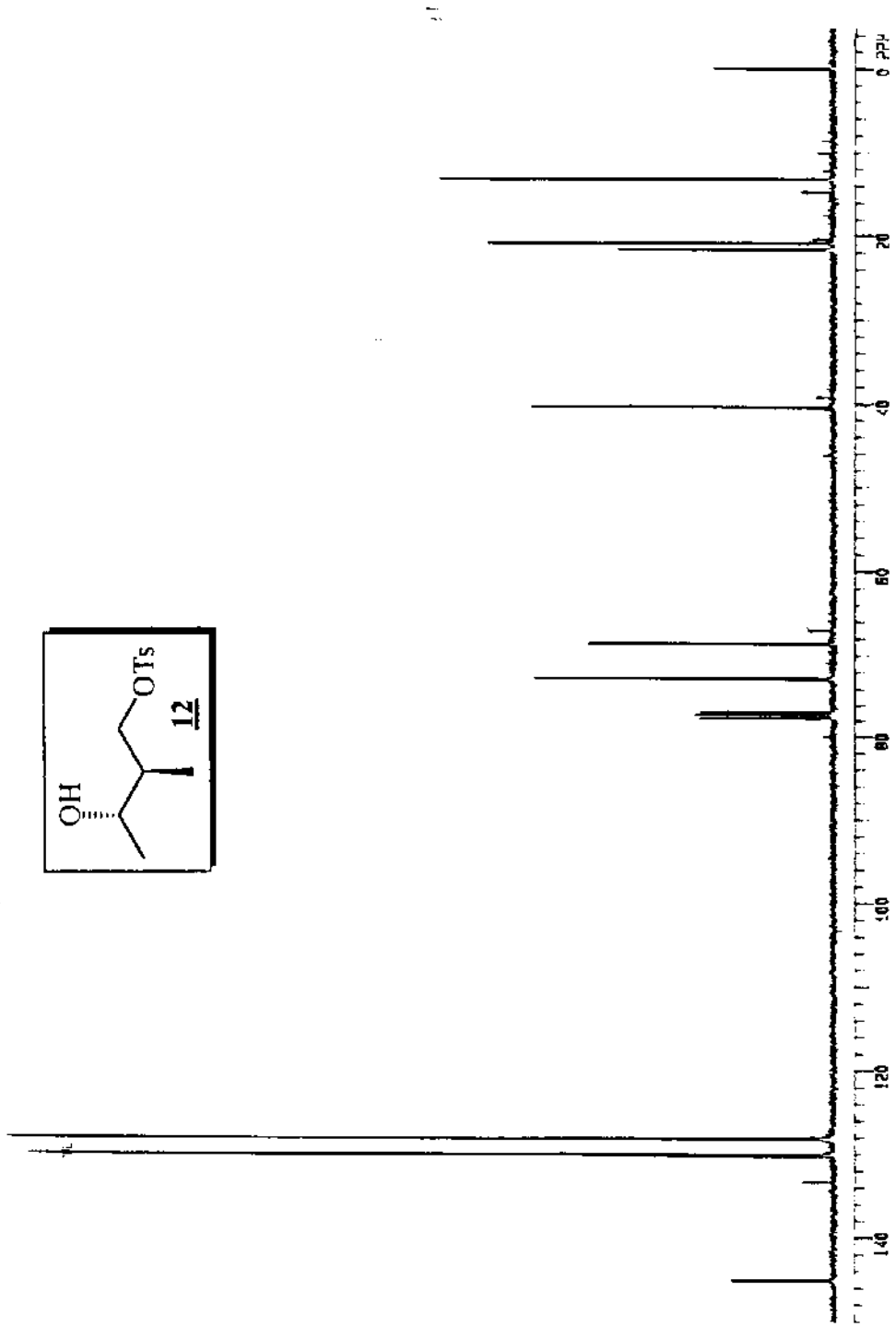
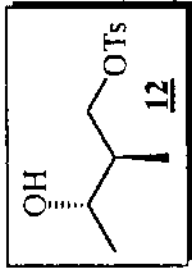
E8. EM(m/z)-composto 11



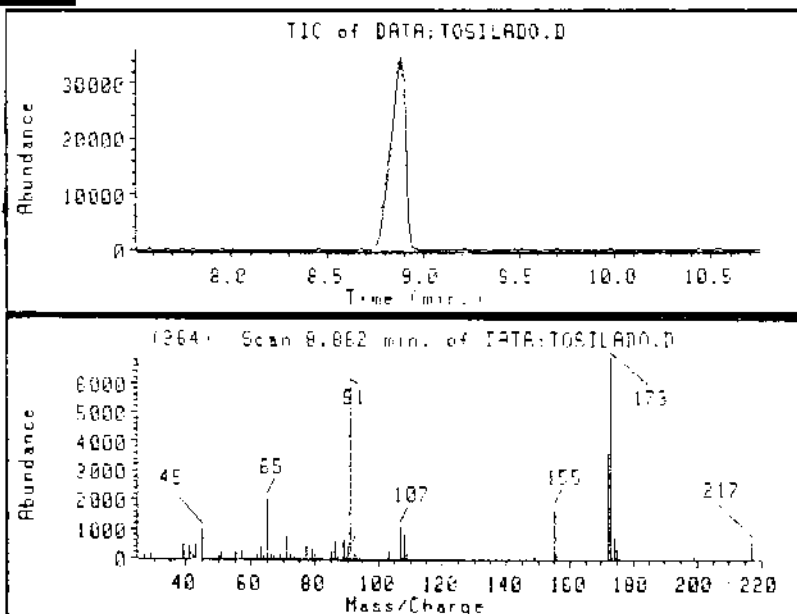
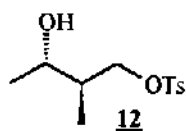
E9. IV (filme)-composto 11



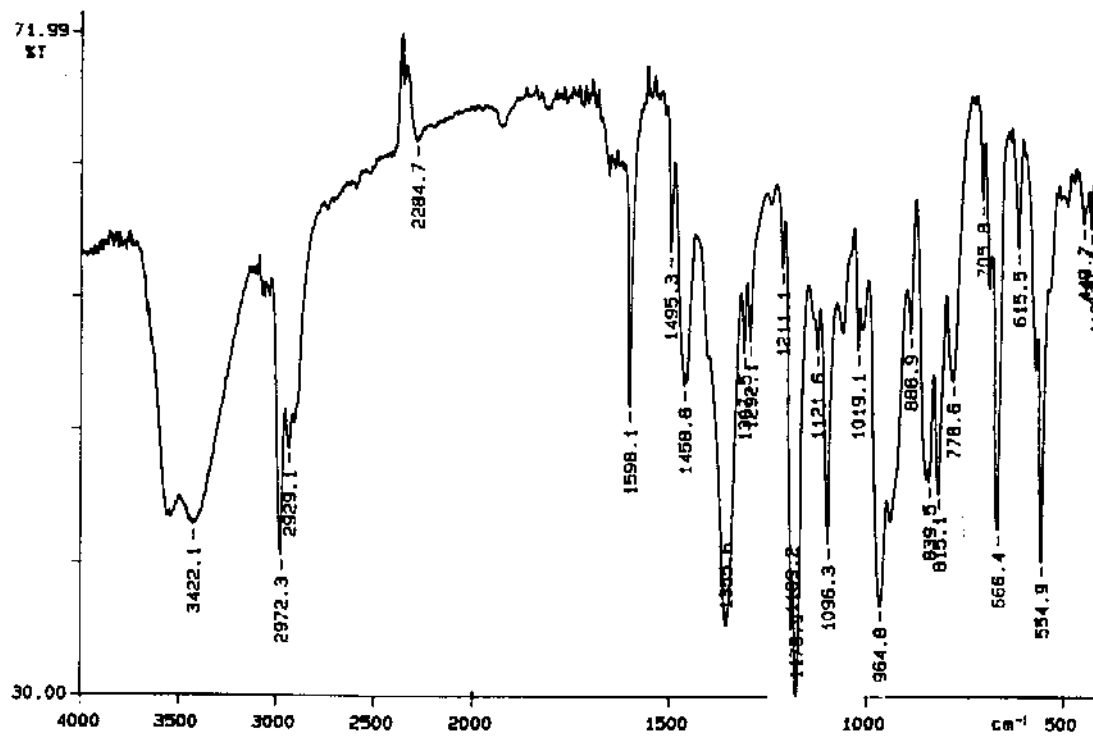
E10 ^1H -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz)-composto 12



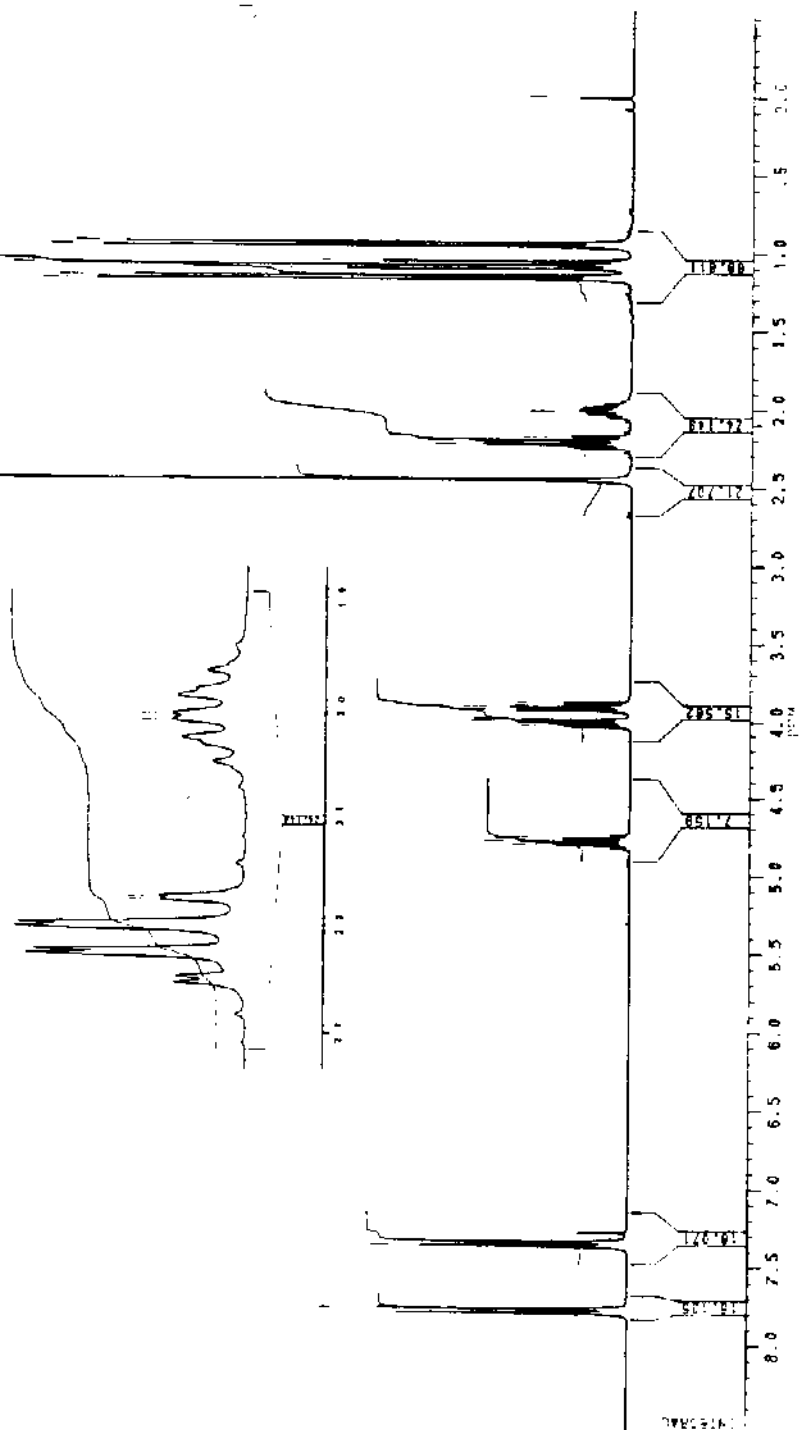
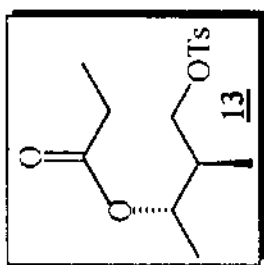
E11 ^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz)-composto **12**



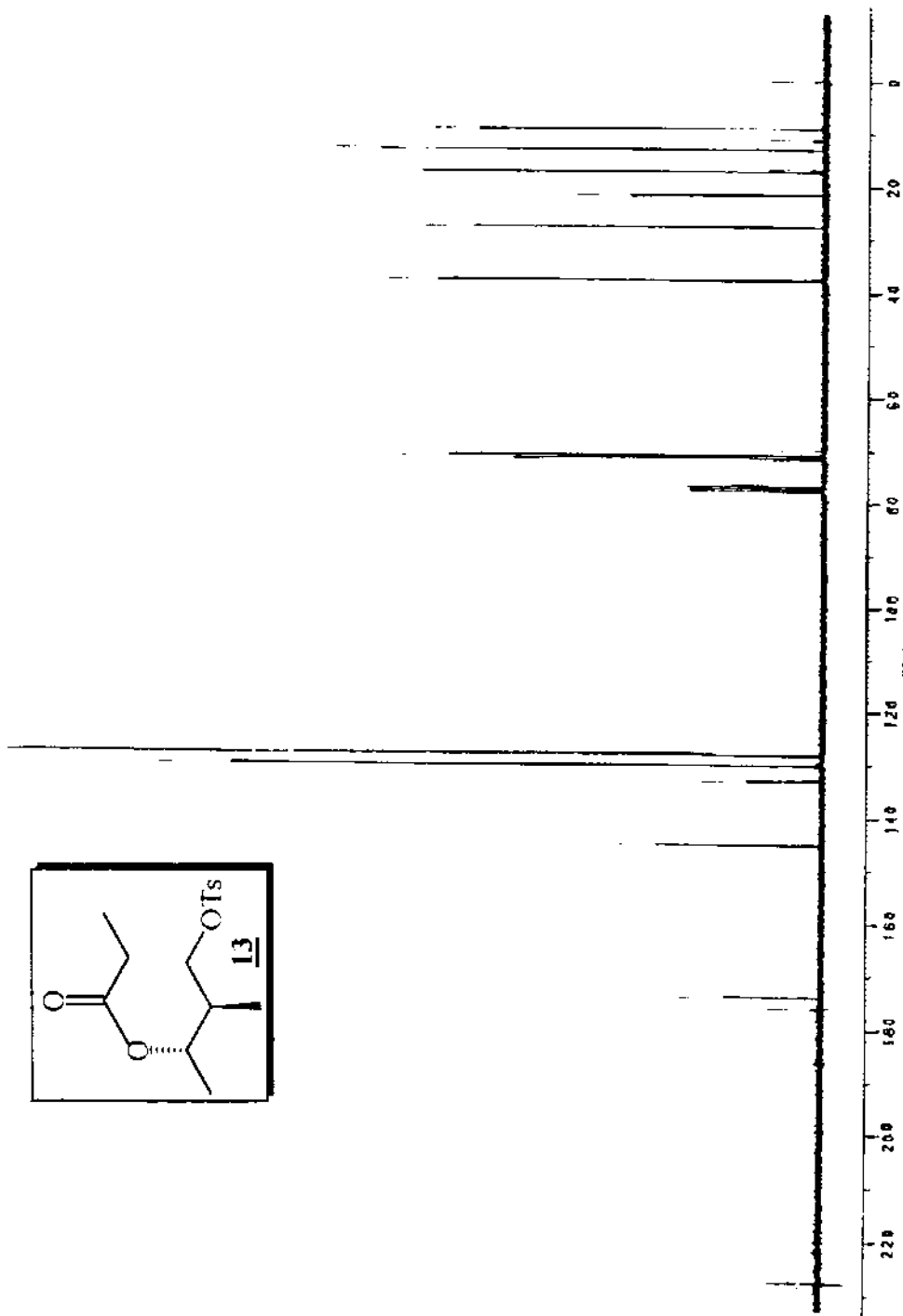
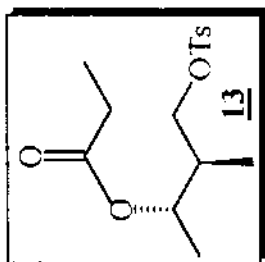
E12. EM(m/z)-composto **12**



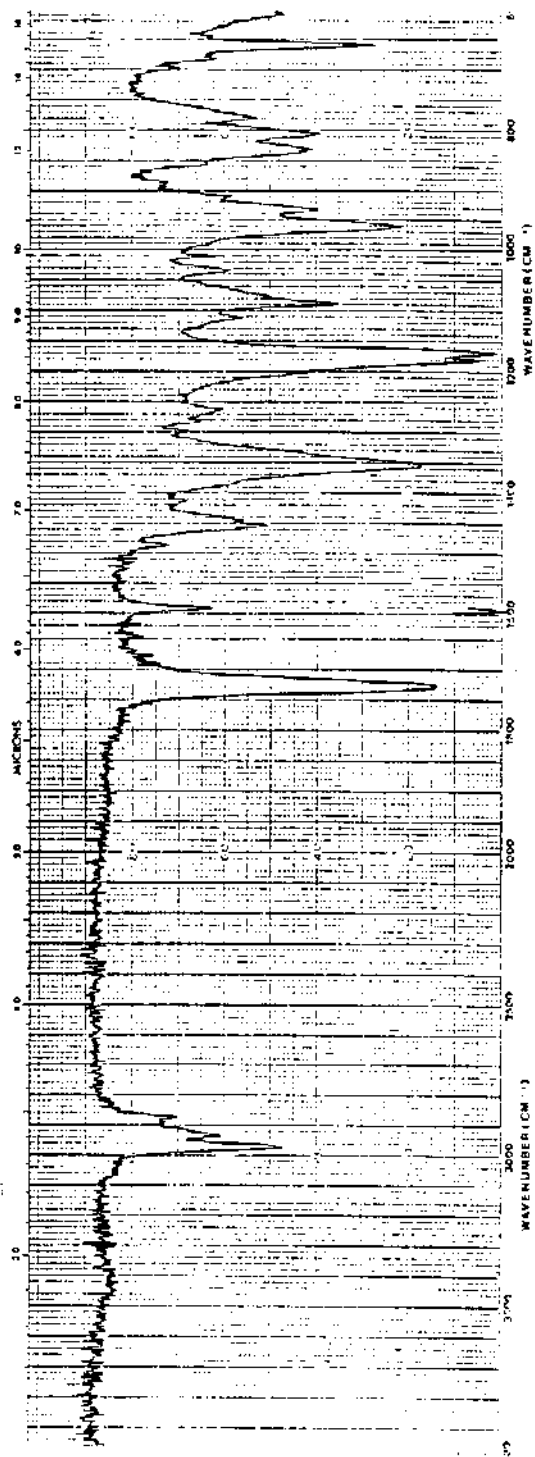
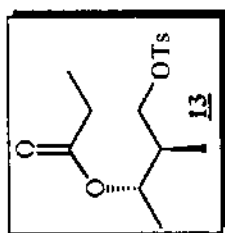
E13. IV(filme)-composto **12**



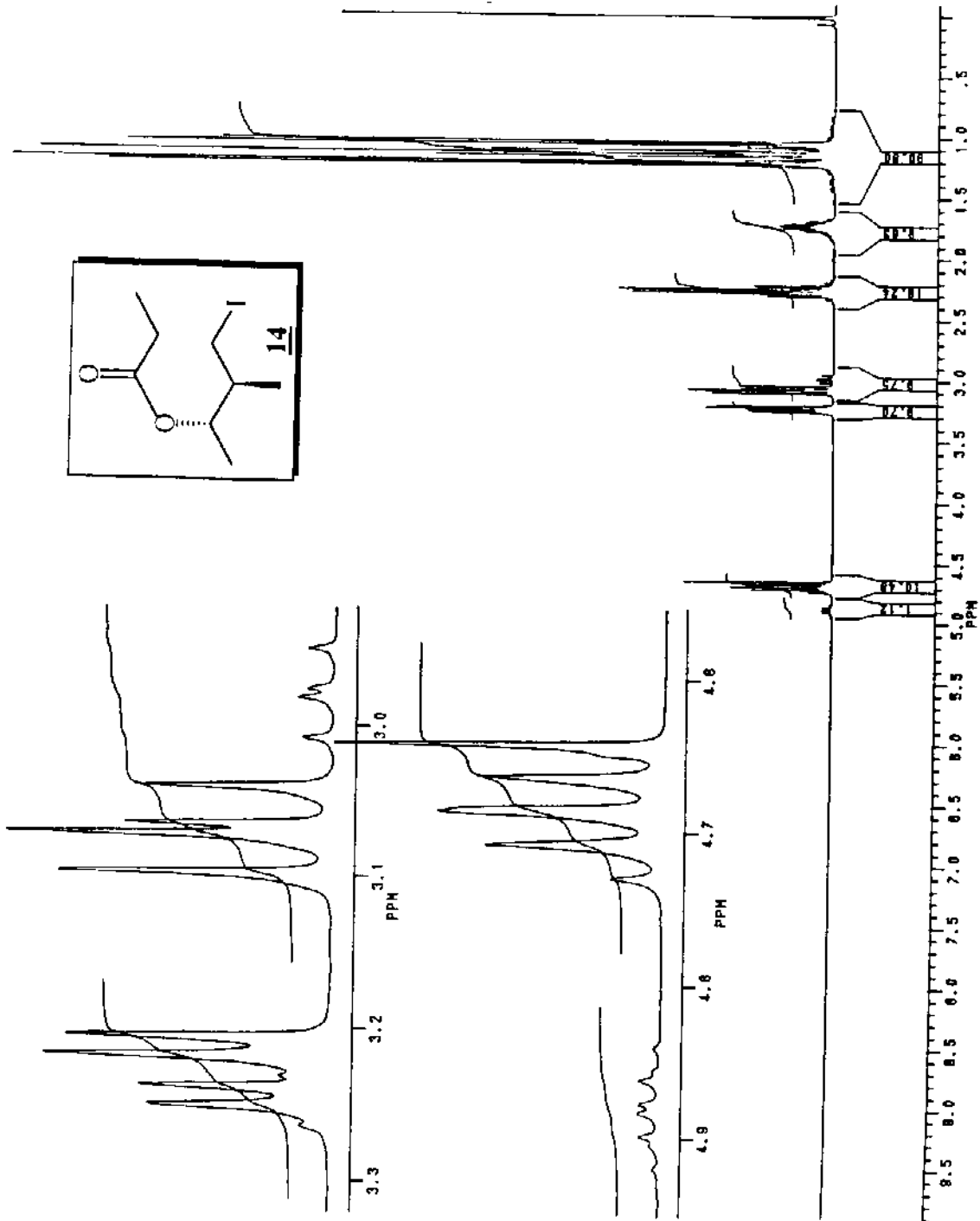
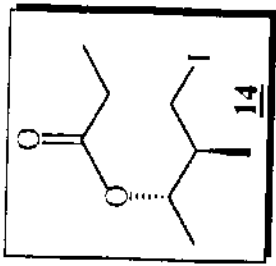
E14 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 300MHz)-composto **13**



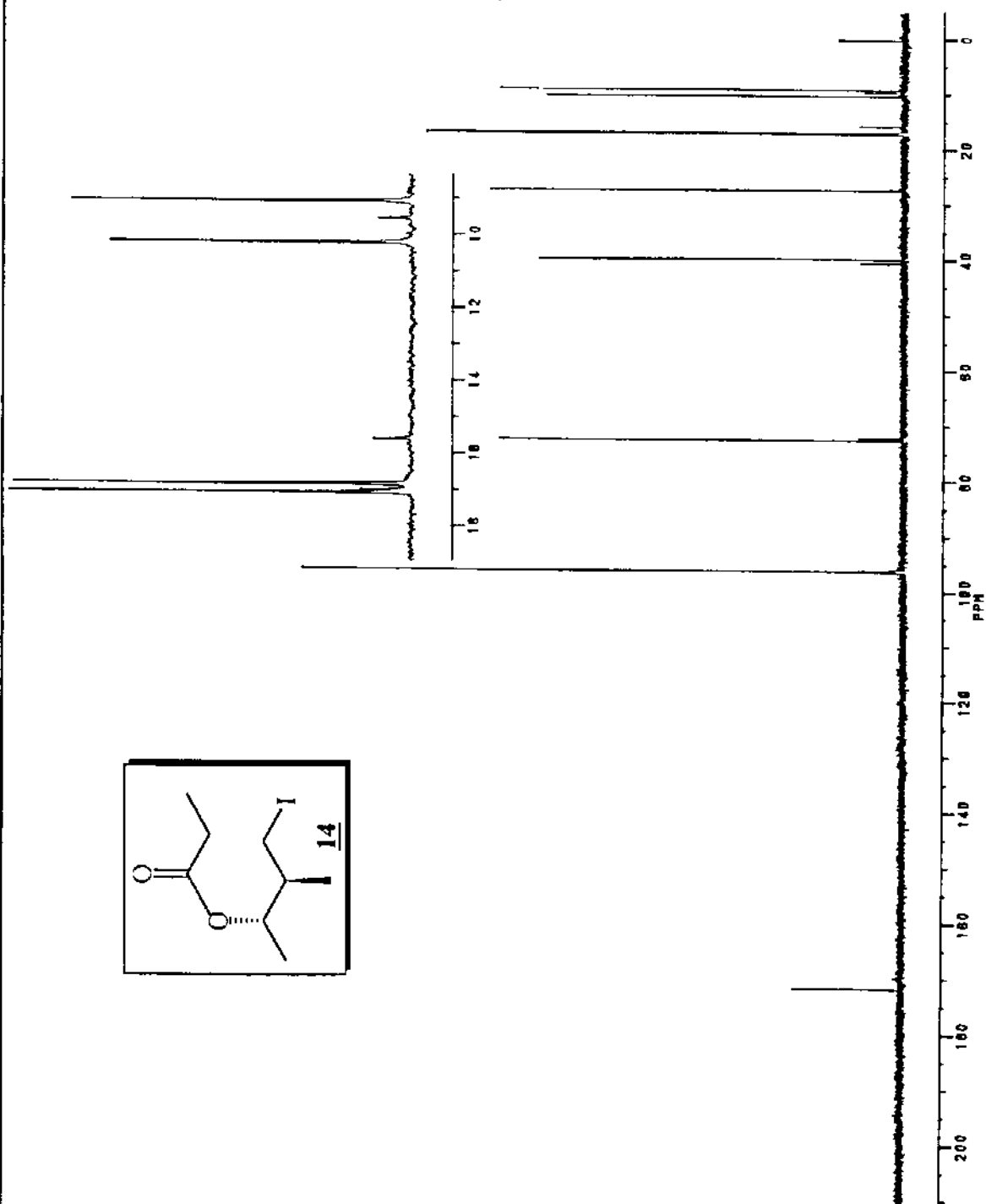
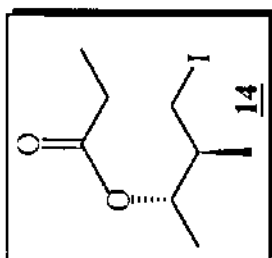
E15 ^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz)-composto **13**



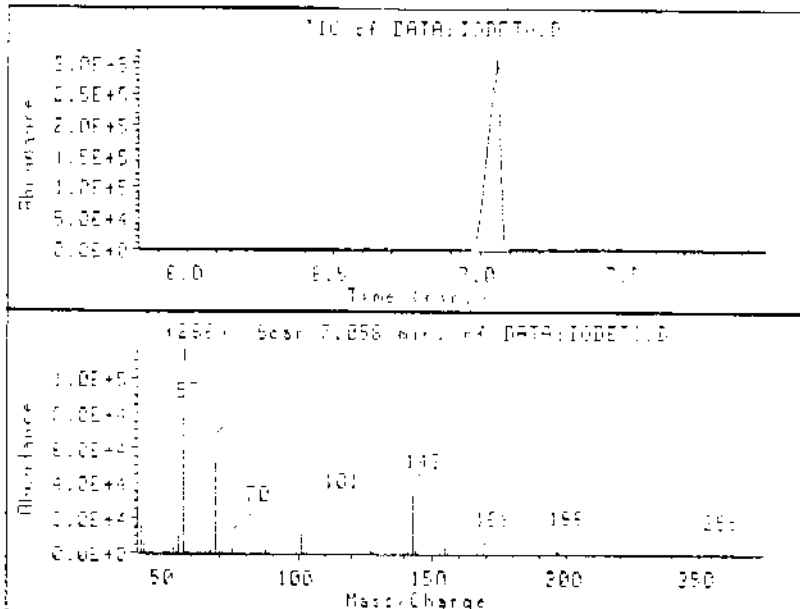
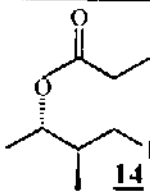
E16 IV(KBr)-composto **13**



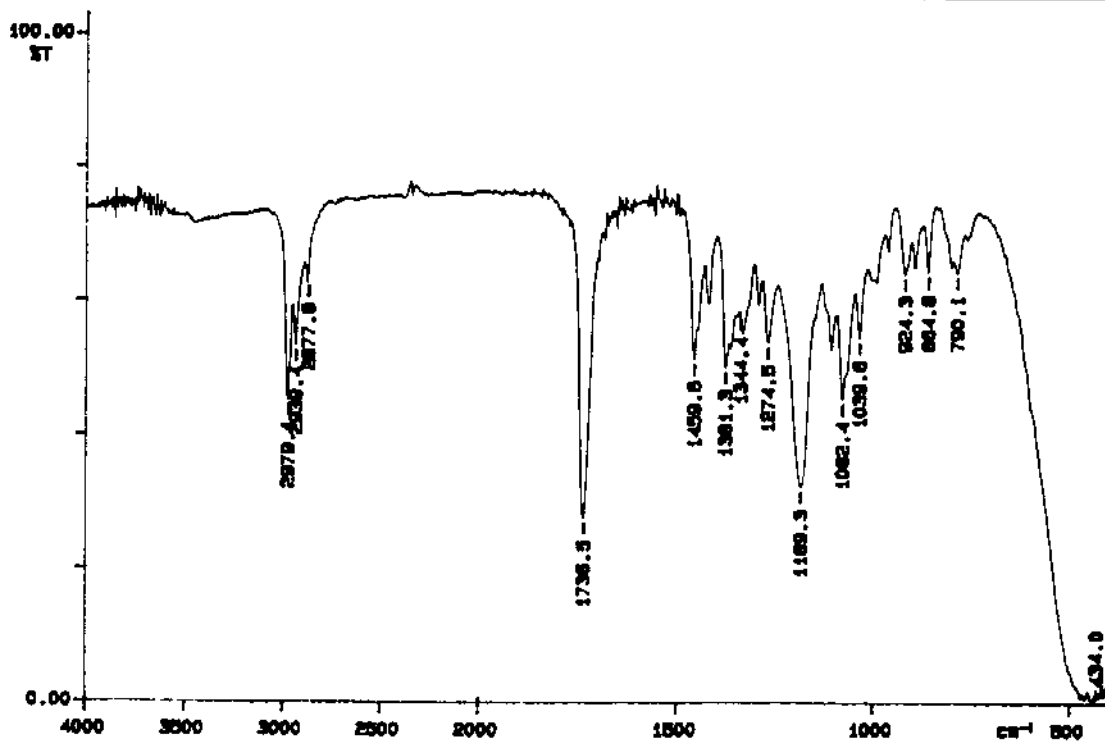
E17 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto 14



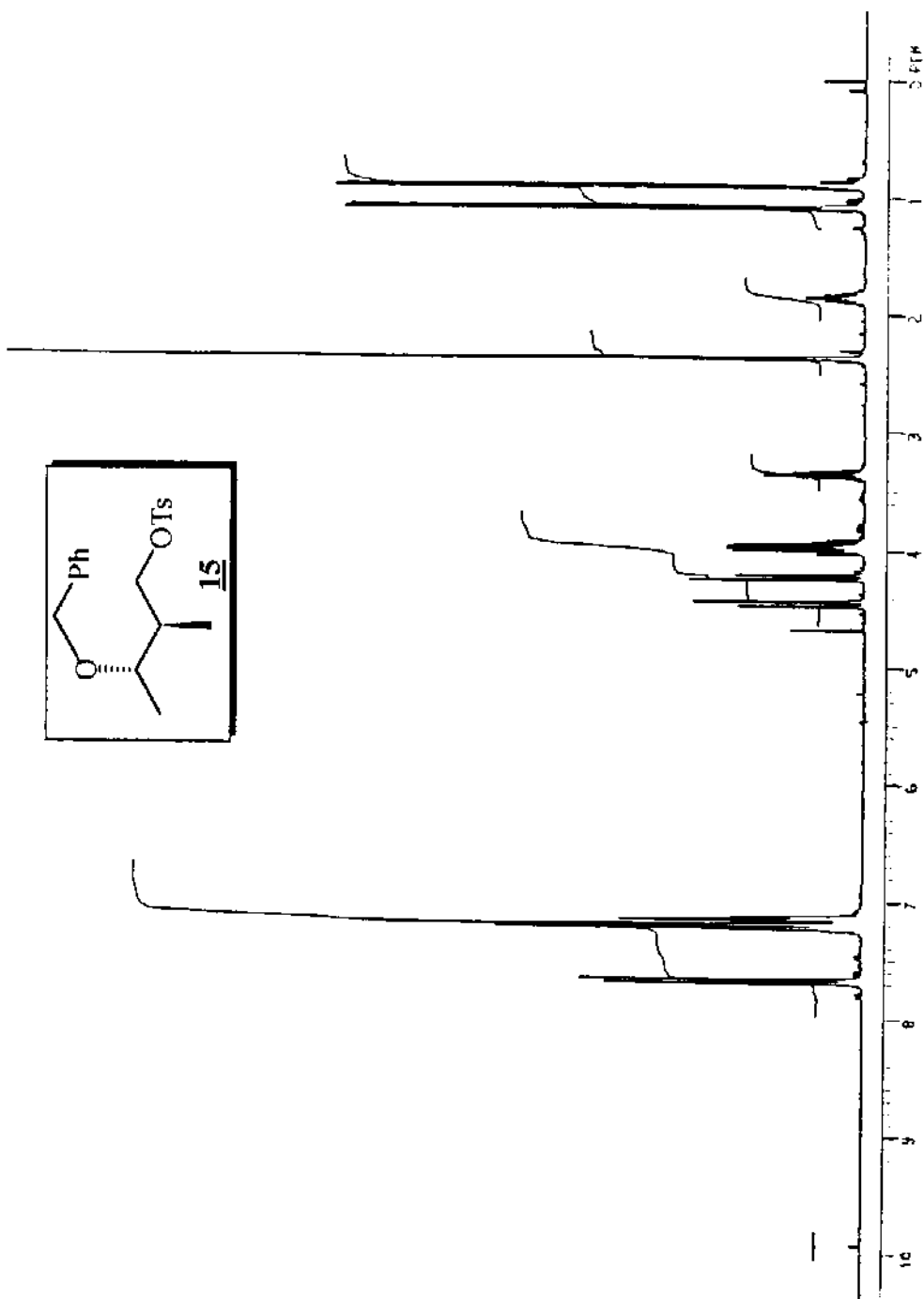
E18 ^{13}C -RMN(CCl_4 , TMS, 300MHz)-composto **14**



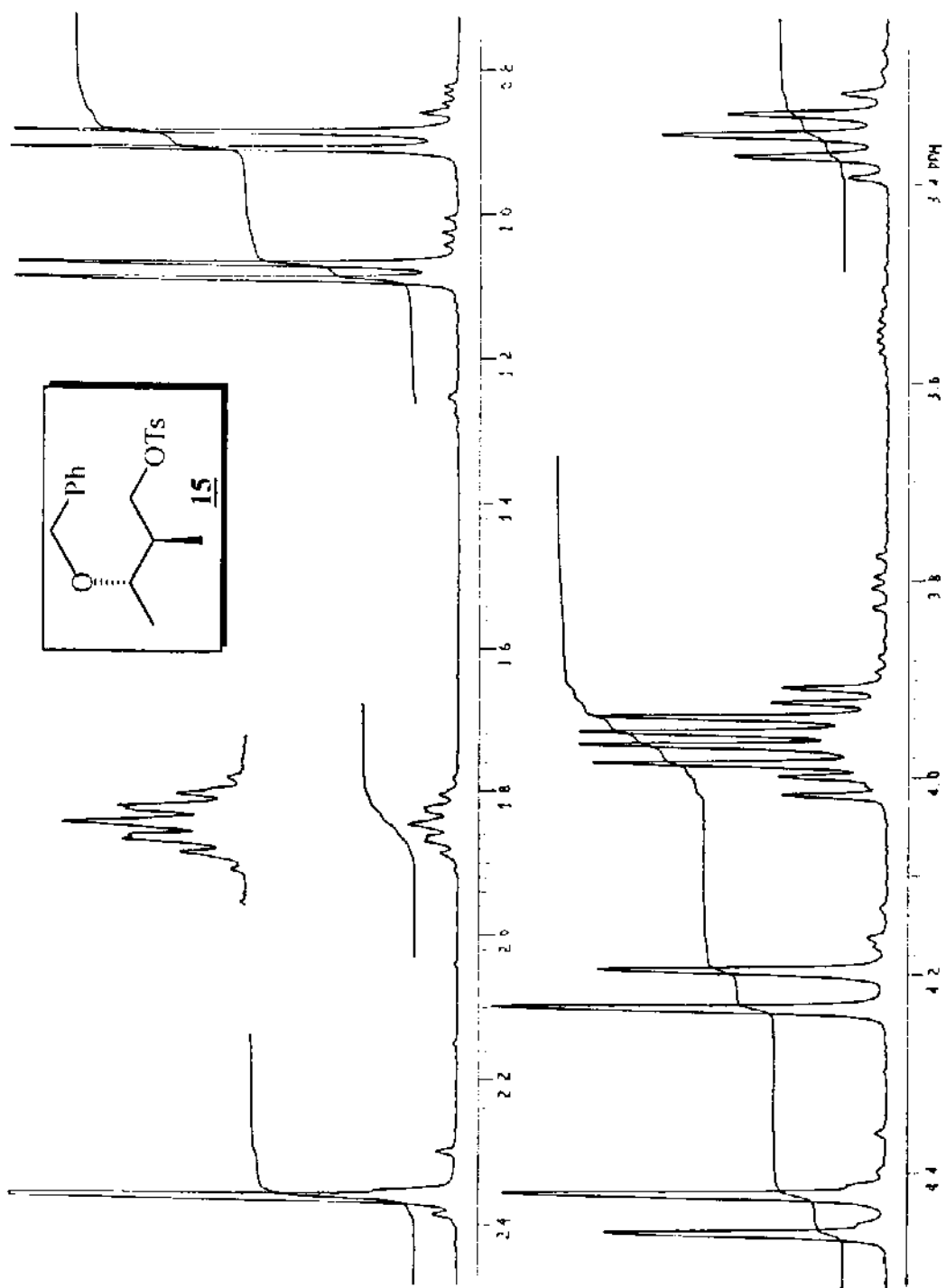
E19. EM(m/z)-composto **14**



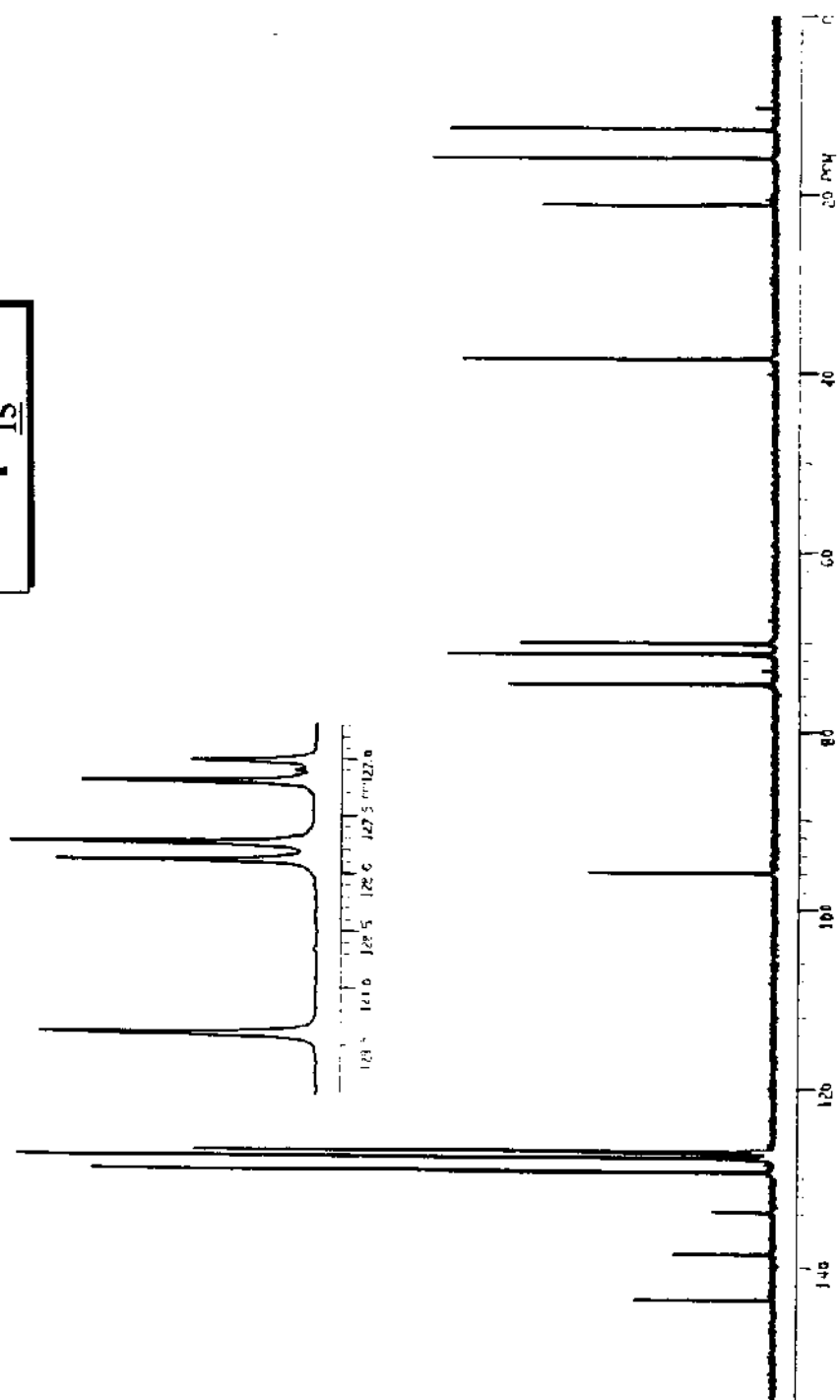
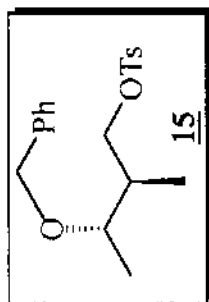
E20. IV(filme)-composto **14**



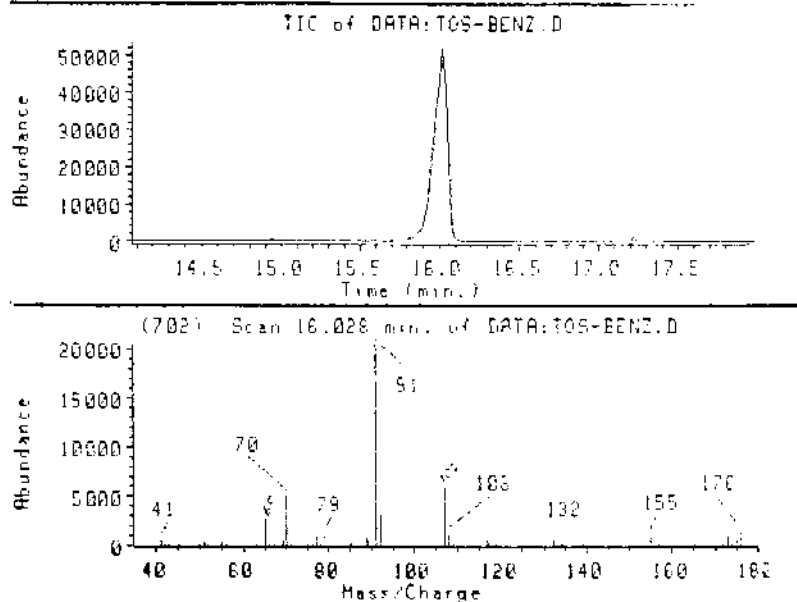
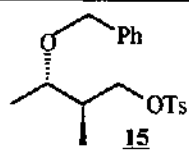
E21 $^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto **15**



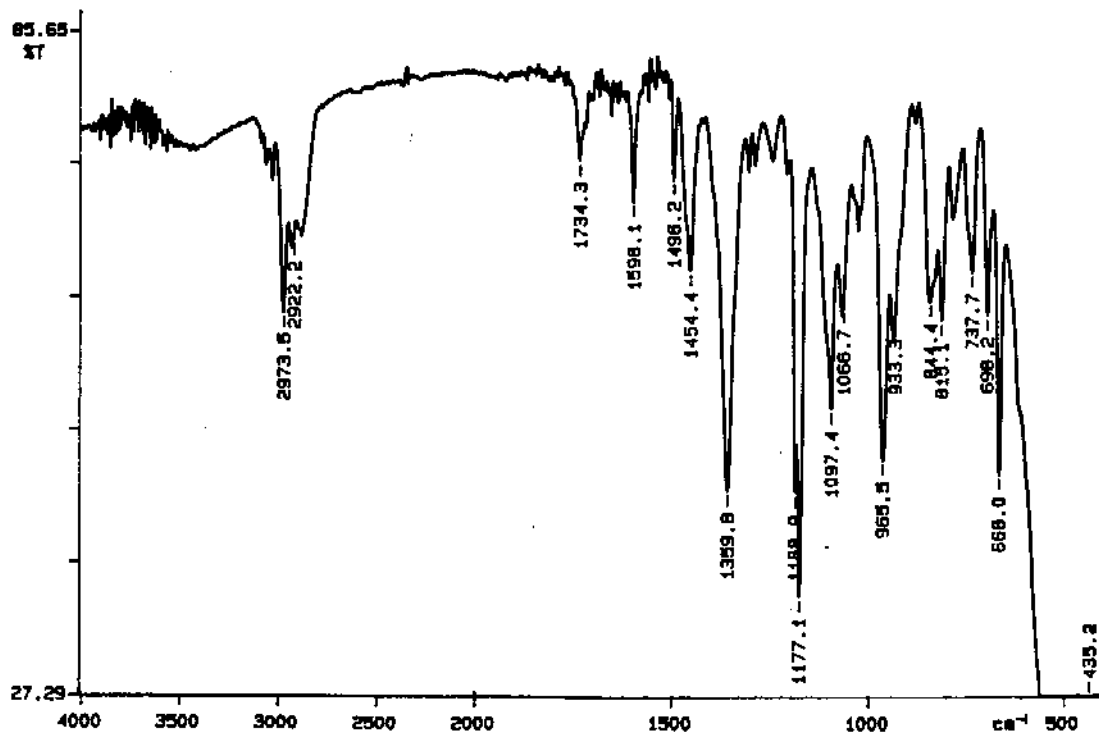
E21 $^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz}(\text{EXPANSÃO}))$ -composto **15**



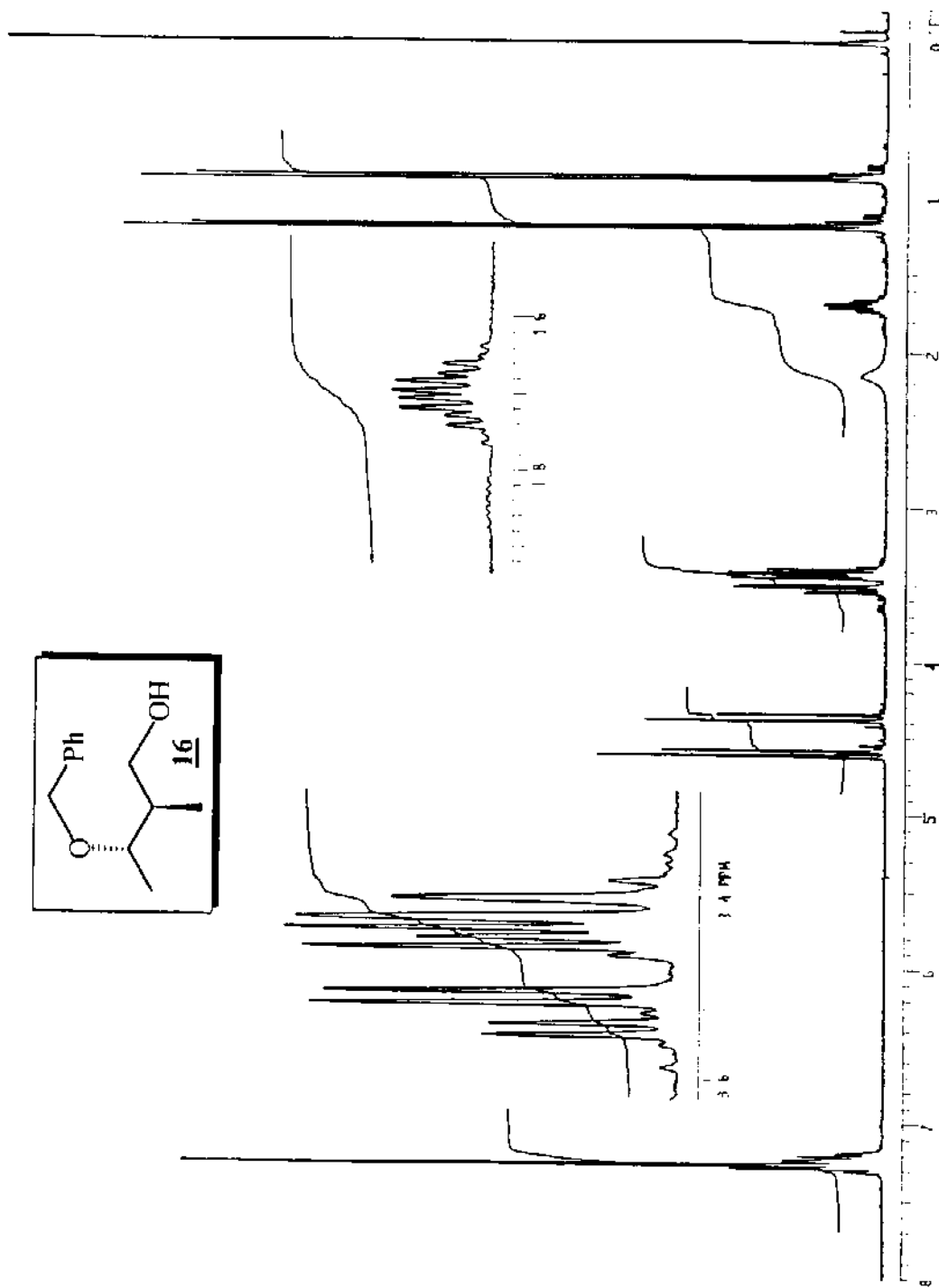
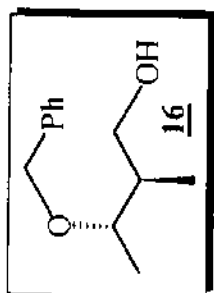
E22 ¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz)-composto **15**



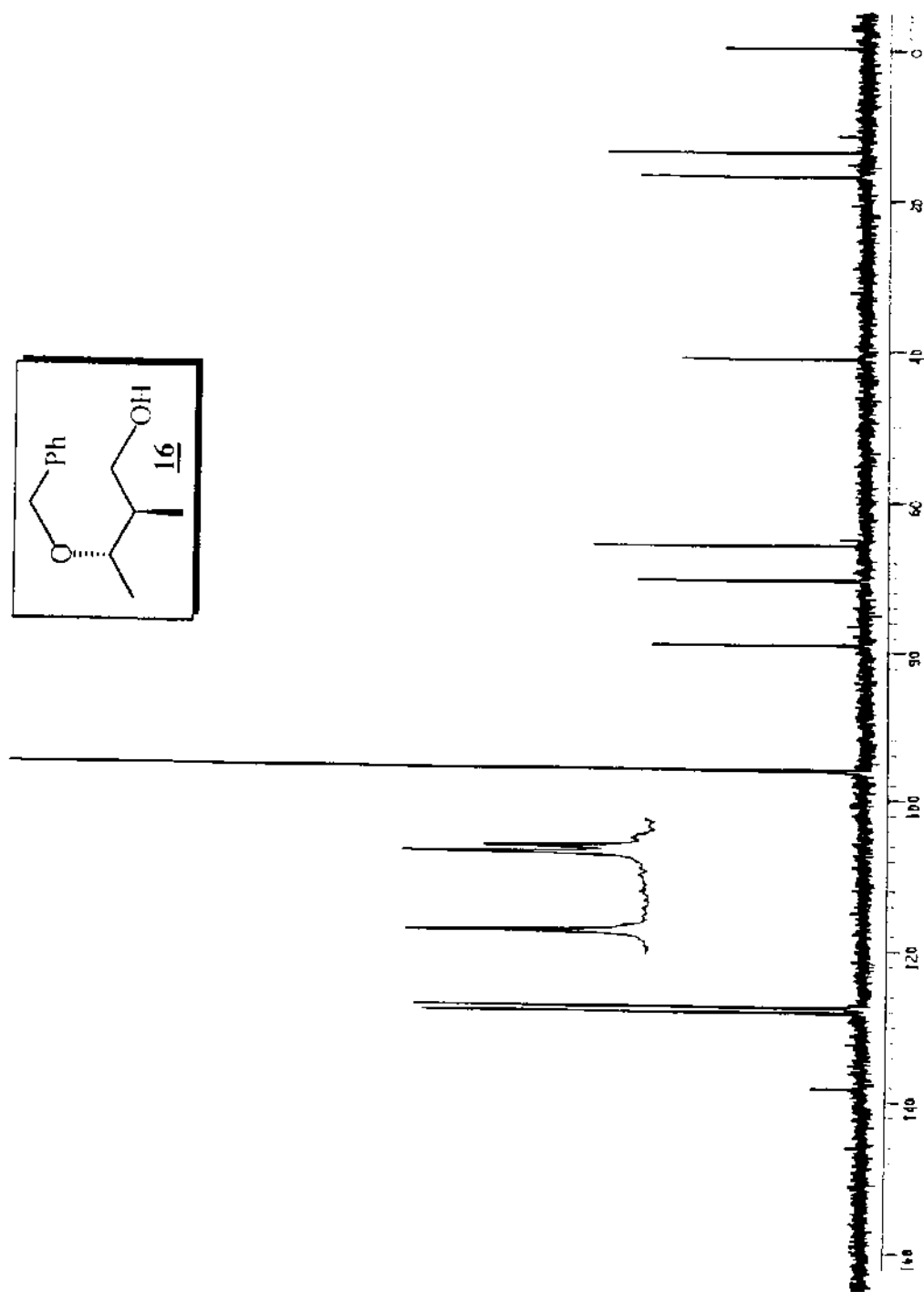
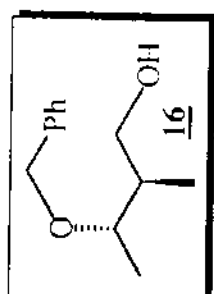
E23. EM(m/z)-composto 15



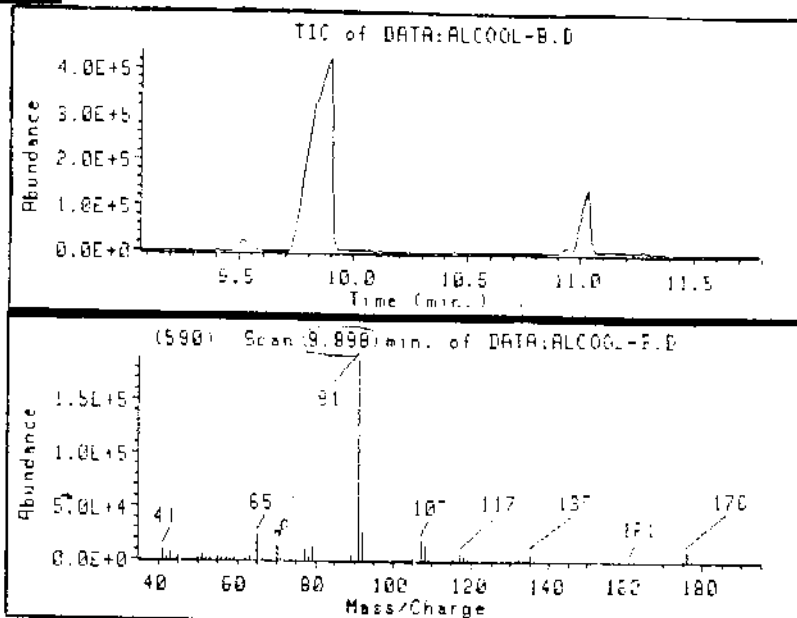
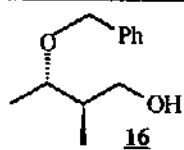
E24. IV(filme)-composto 15



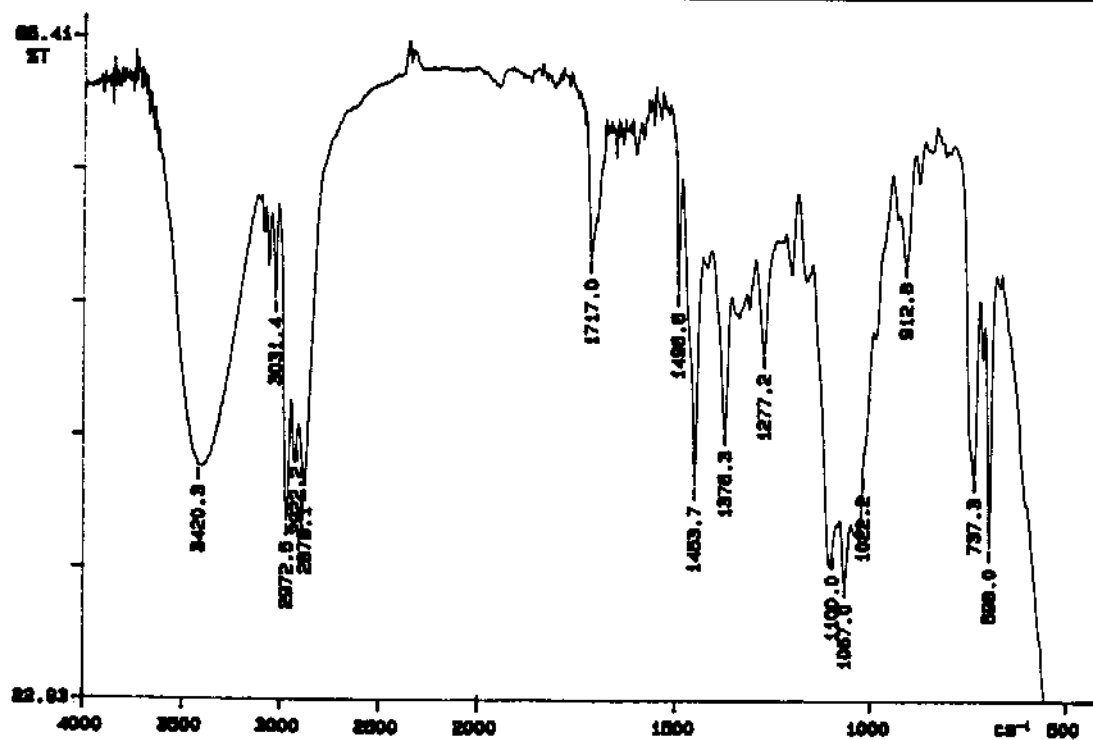
E25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 300MHz)-composto **16**



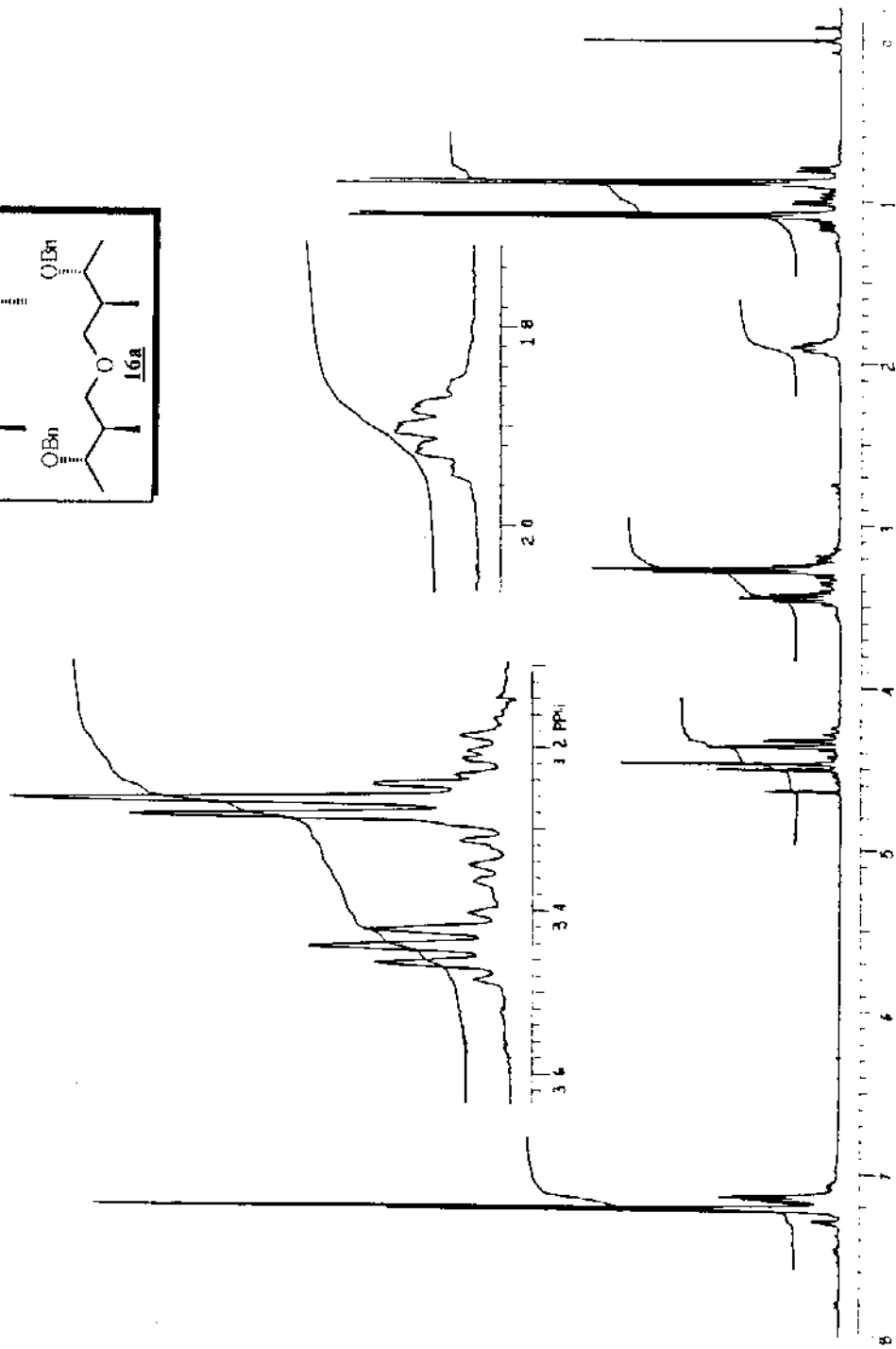
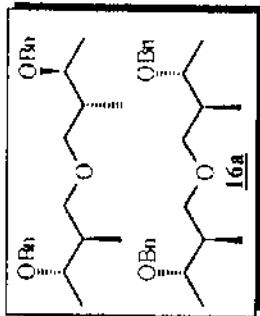
E26 ¹³C-RMN(CCl₃/TMS, 300MHz)-composto 16



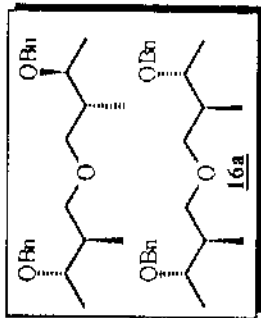
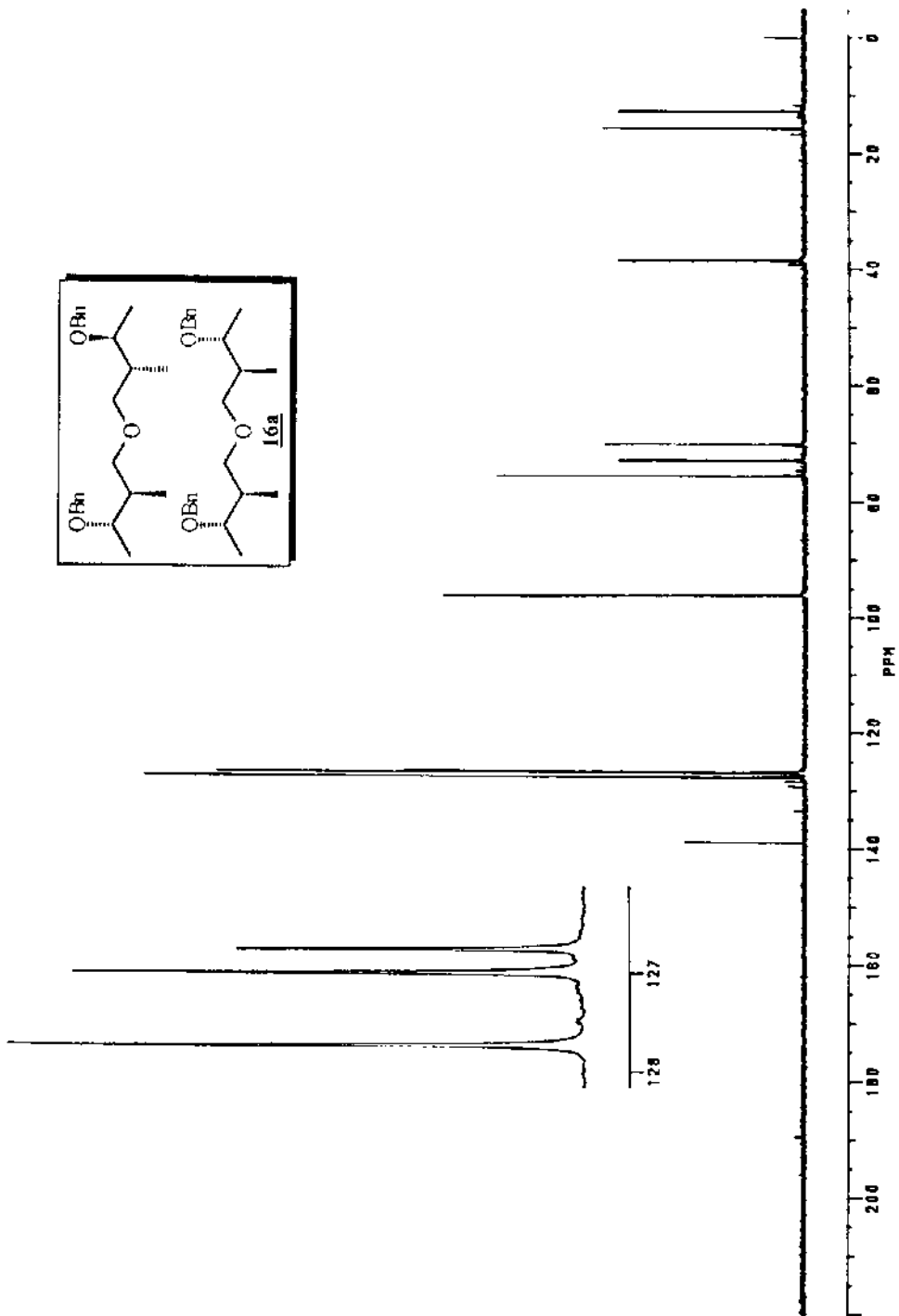
E27. EM(m/z)-composto **16**



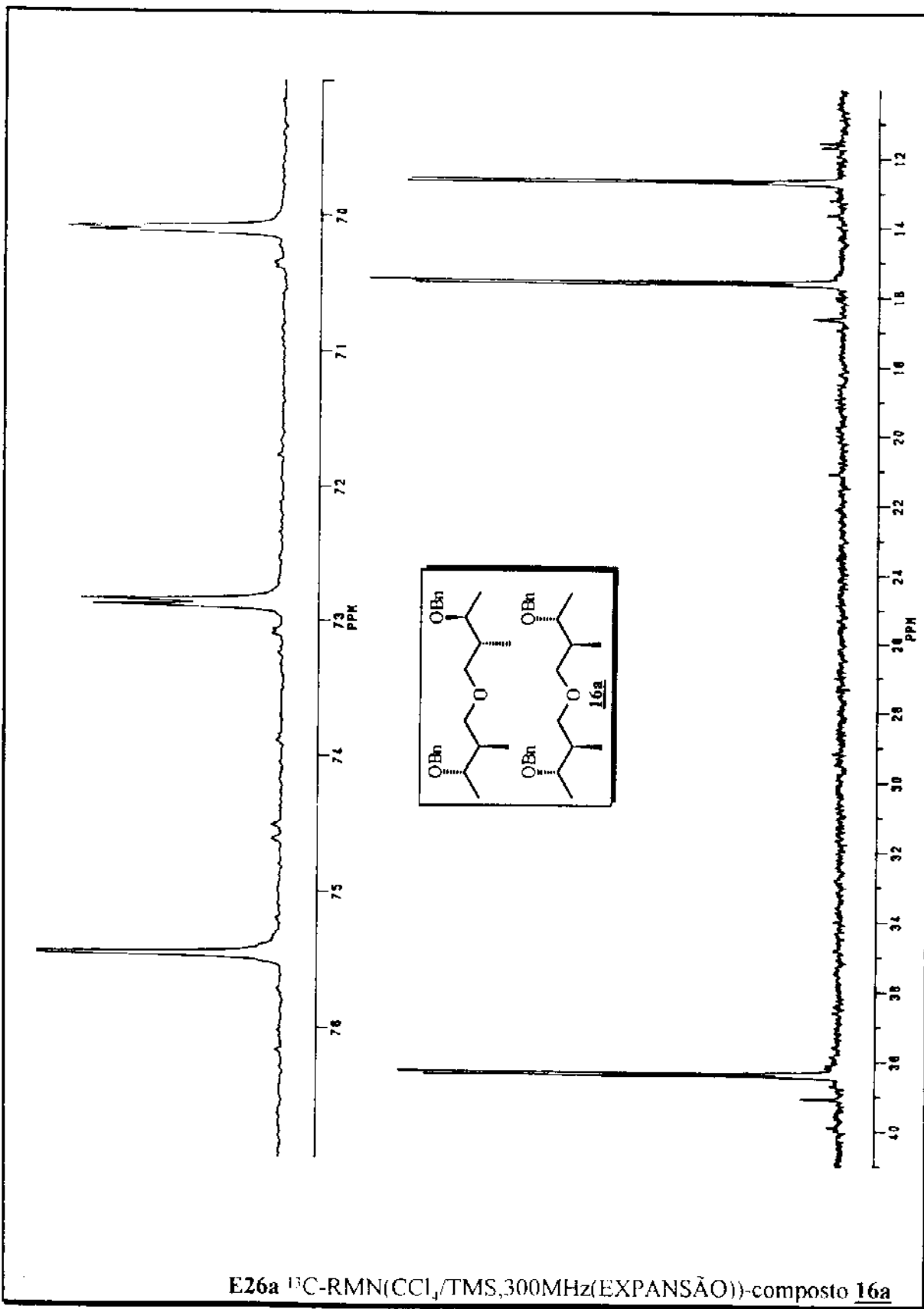
E28. IV(filme)-composto **16**



E25a ^1H -RMN(CCl_4 , TMS, 300MHz)-composto 16a

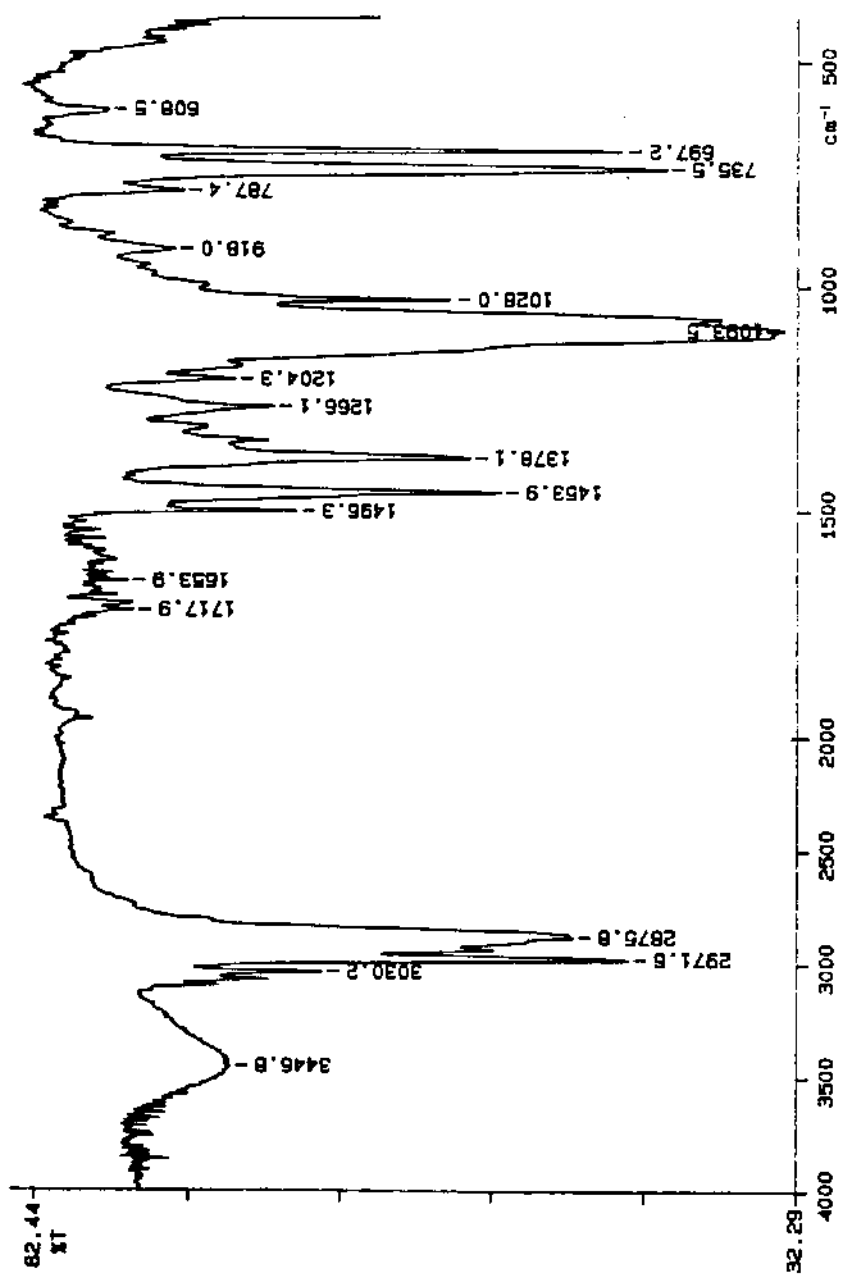
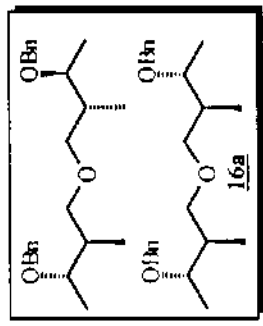


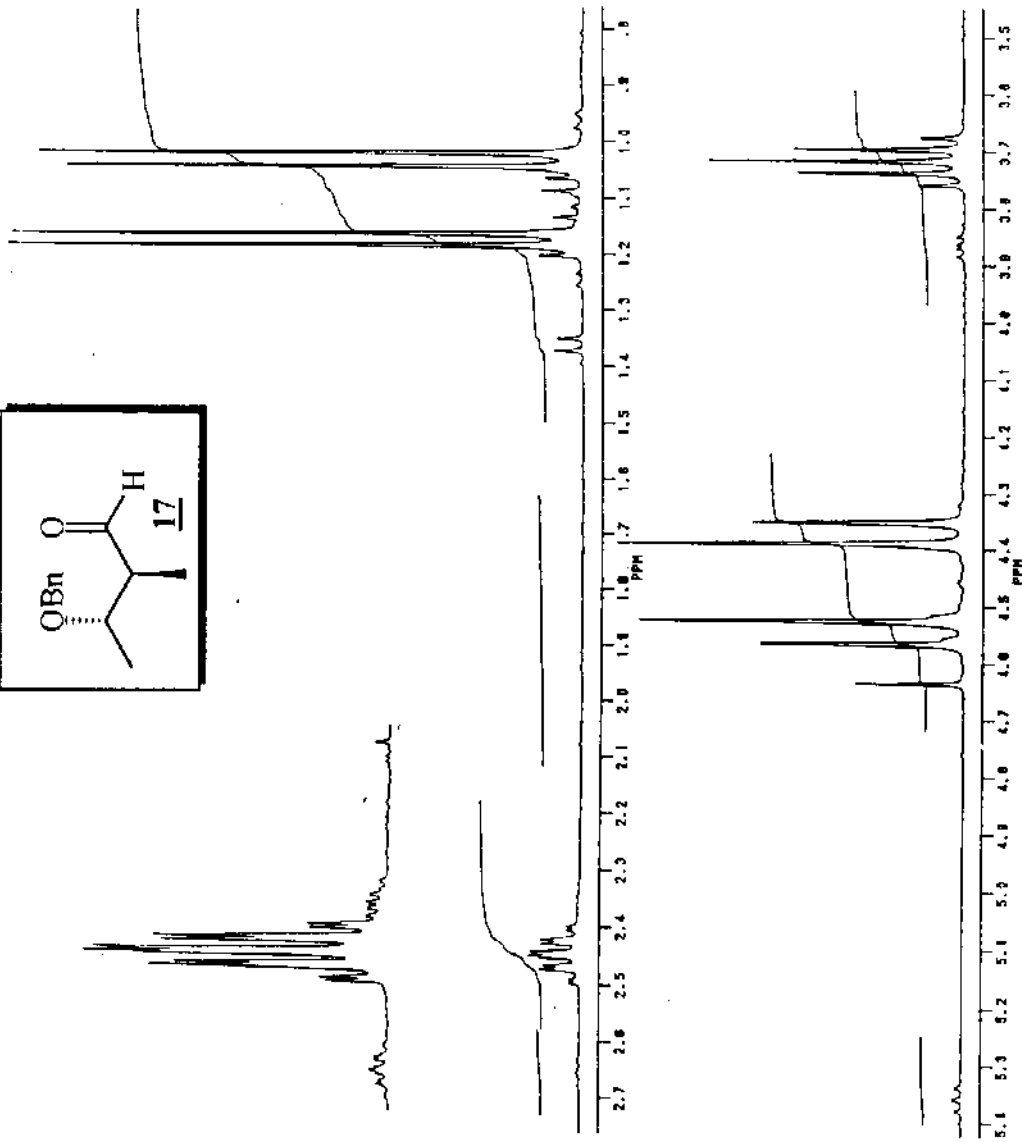
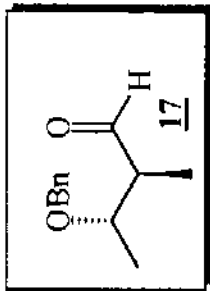
E26a ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz)-composto **16a**



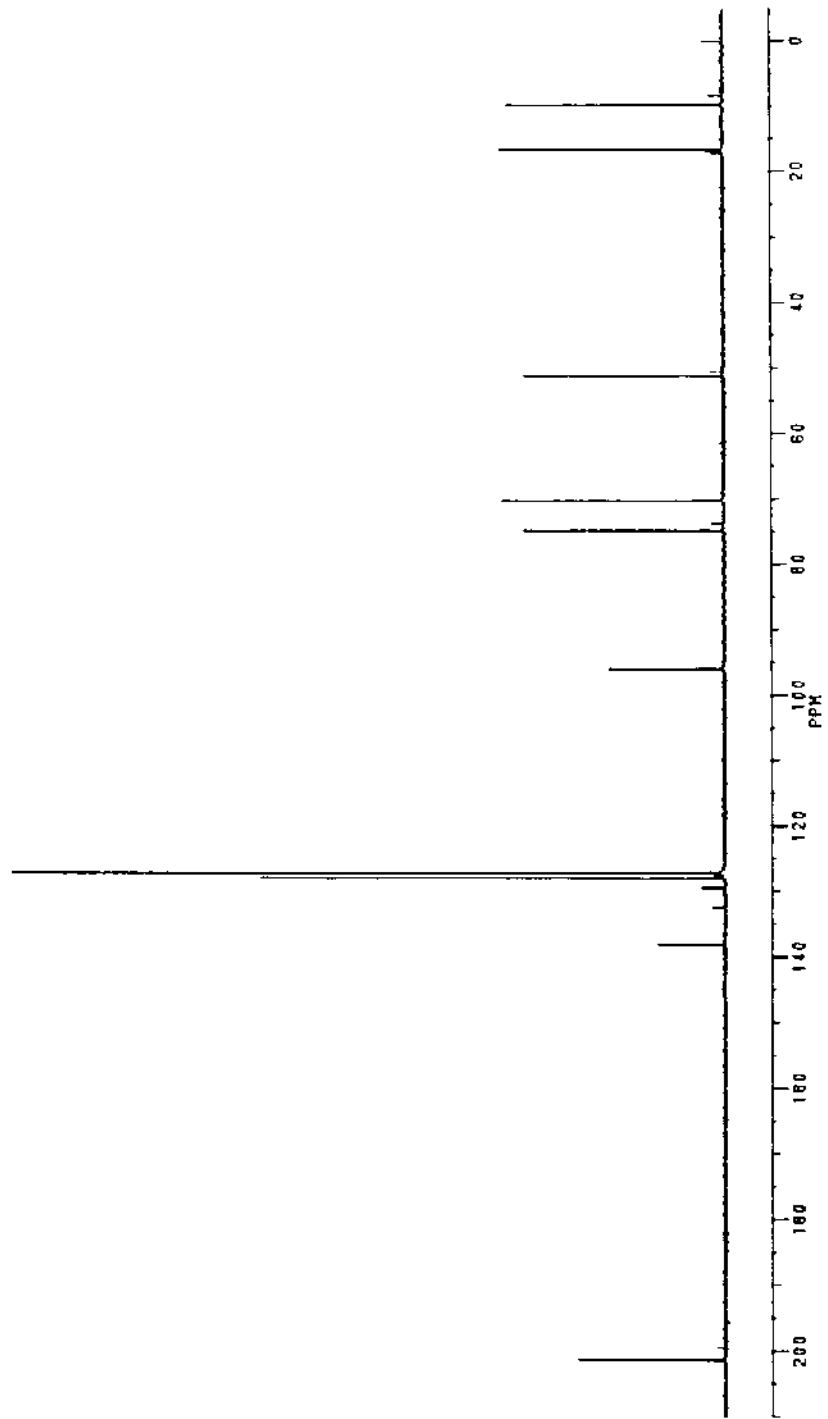
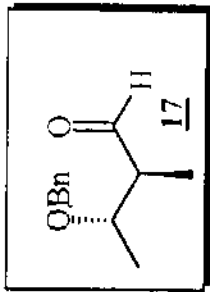
E26a ¹³C-RMN(CCl₄/TMS,300MHz(EXPANSÃO))-composto **16a**

E28a IV(filme)-composto 16a

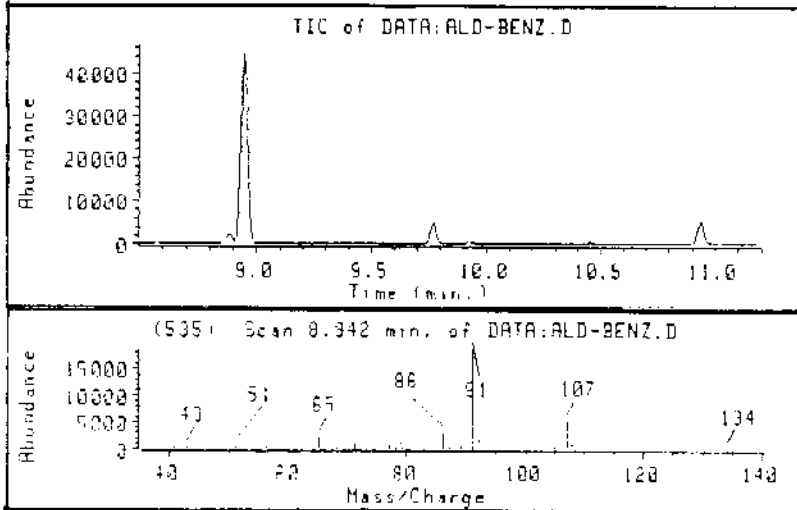
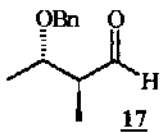




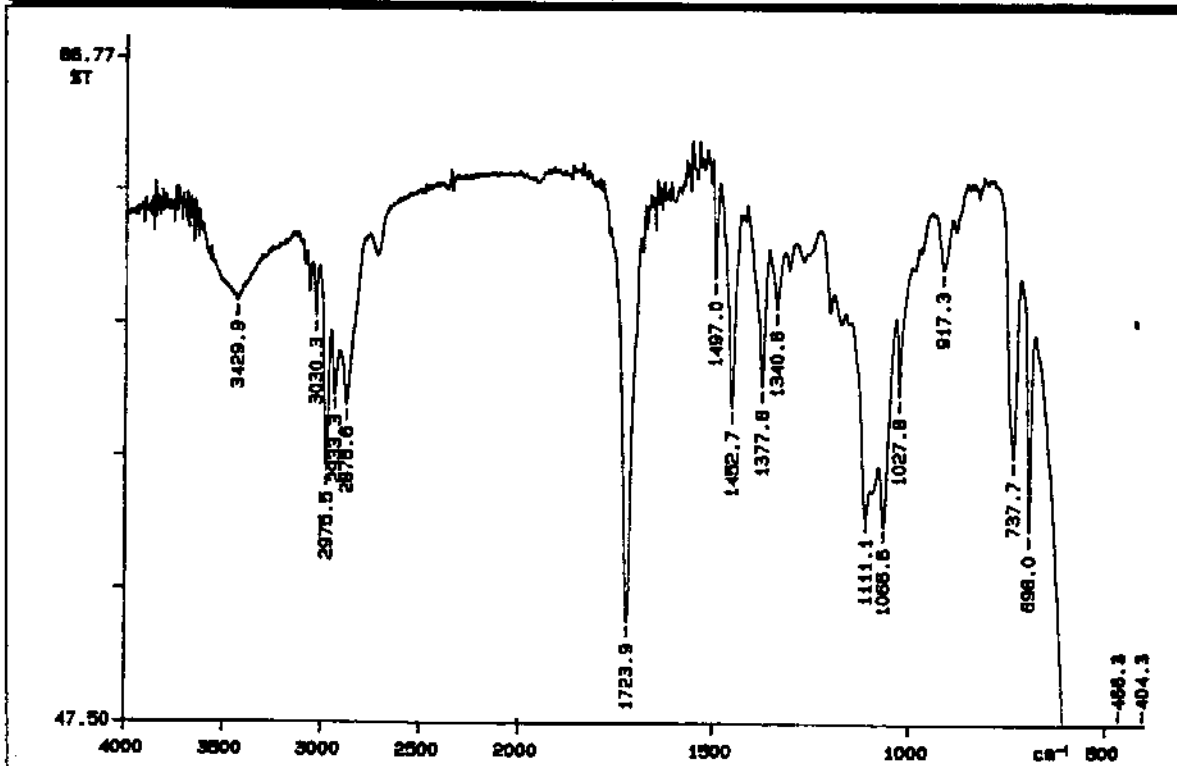
E29 $^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz}(\text{EXPANSÃO}))$ -composto 17



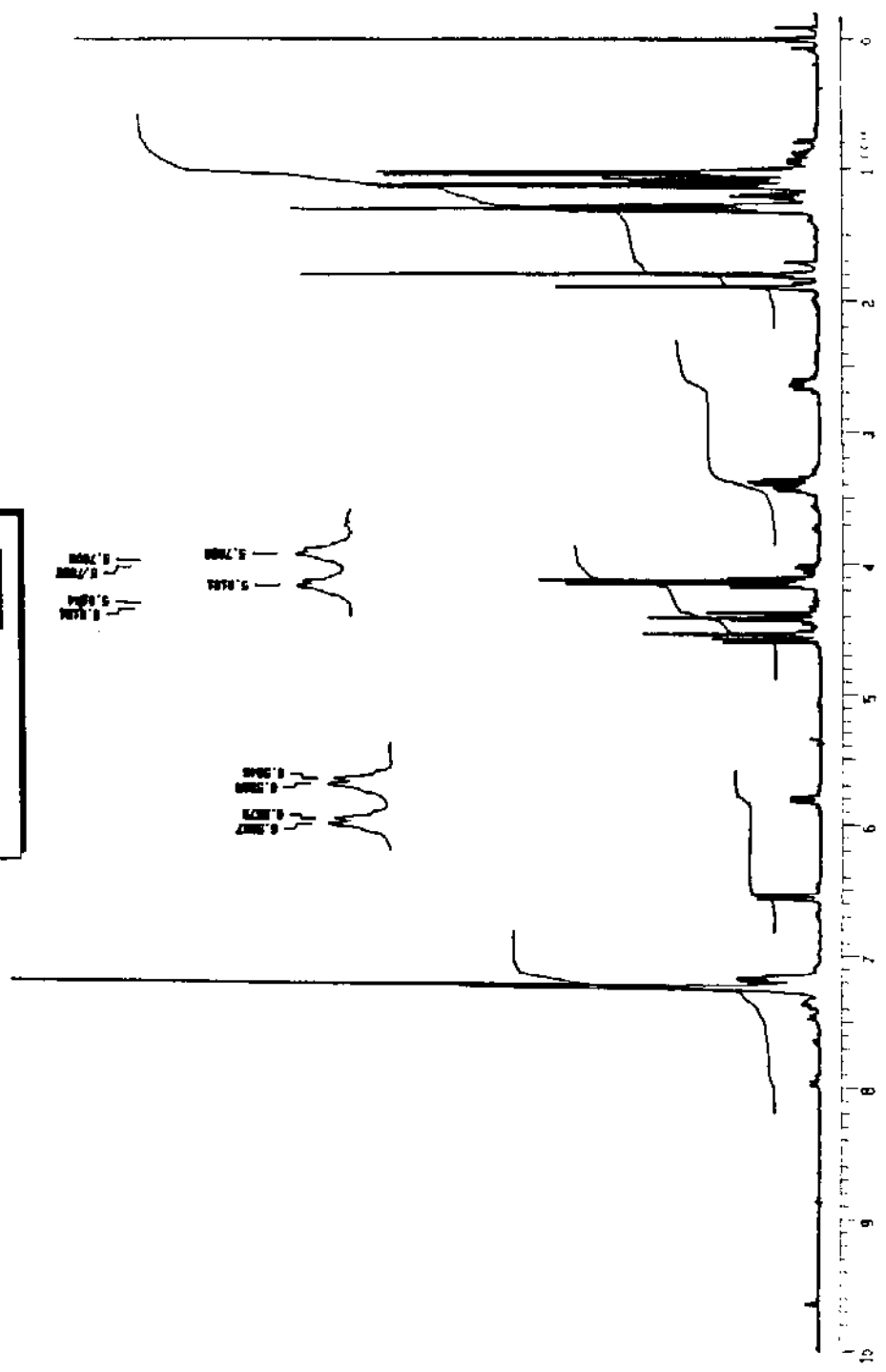
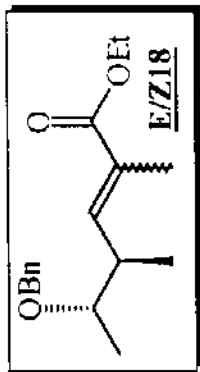
E30 ¹³C-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz)-composto 17



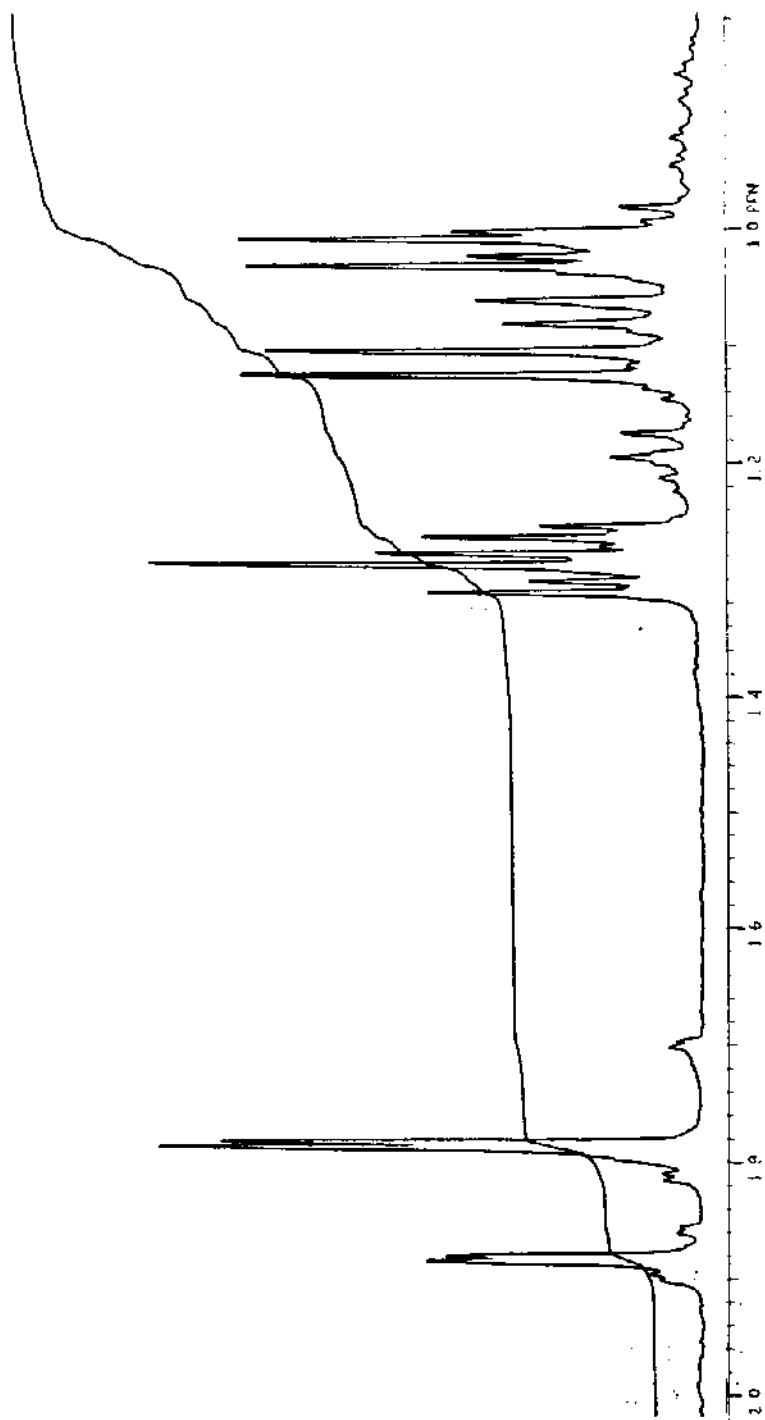
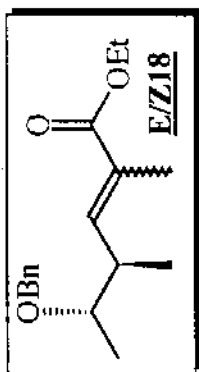
E31. EM(m/z)-composto 17



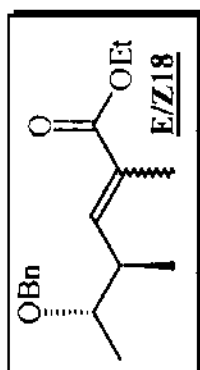
E32. IV(film)-composto 17



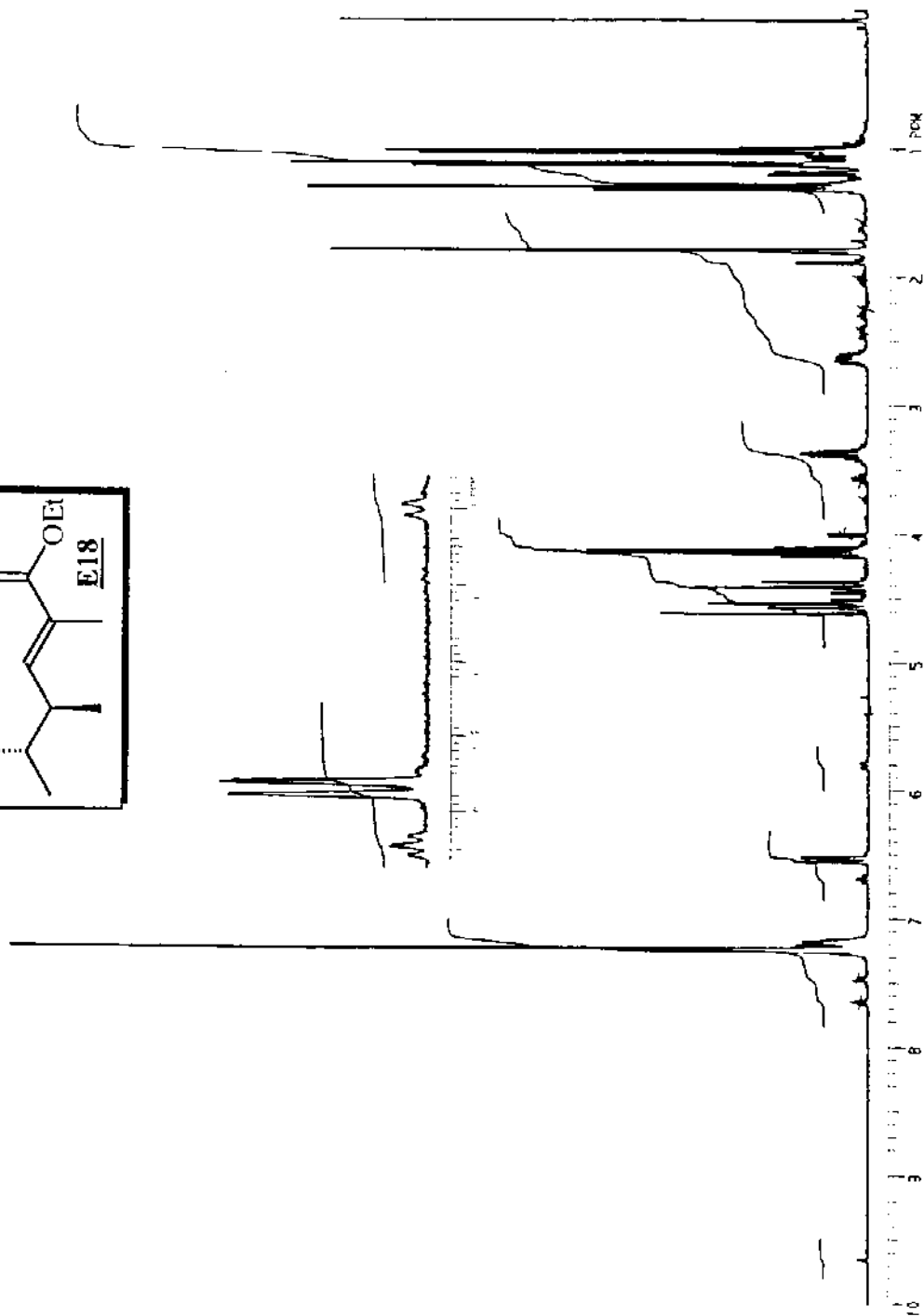
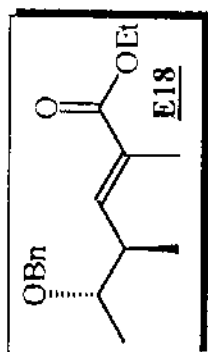
E33 ¹H-RMN(CCl₄, TMS, 300MHz)-composto **E/Z18**



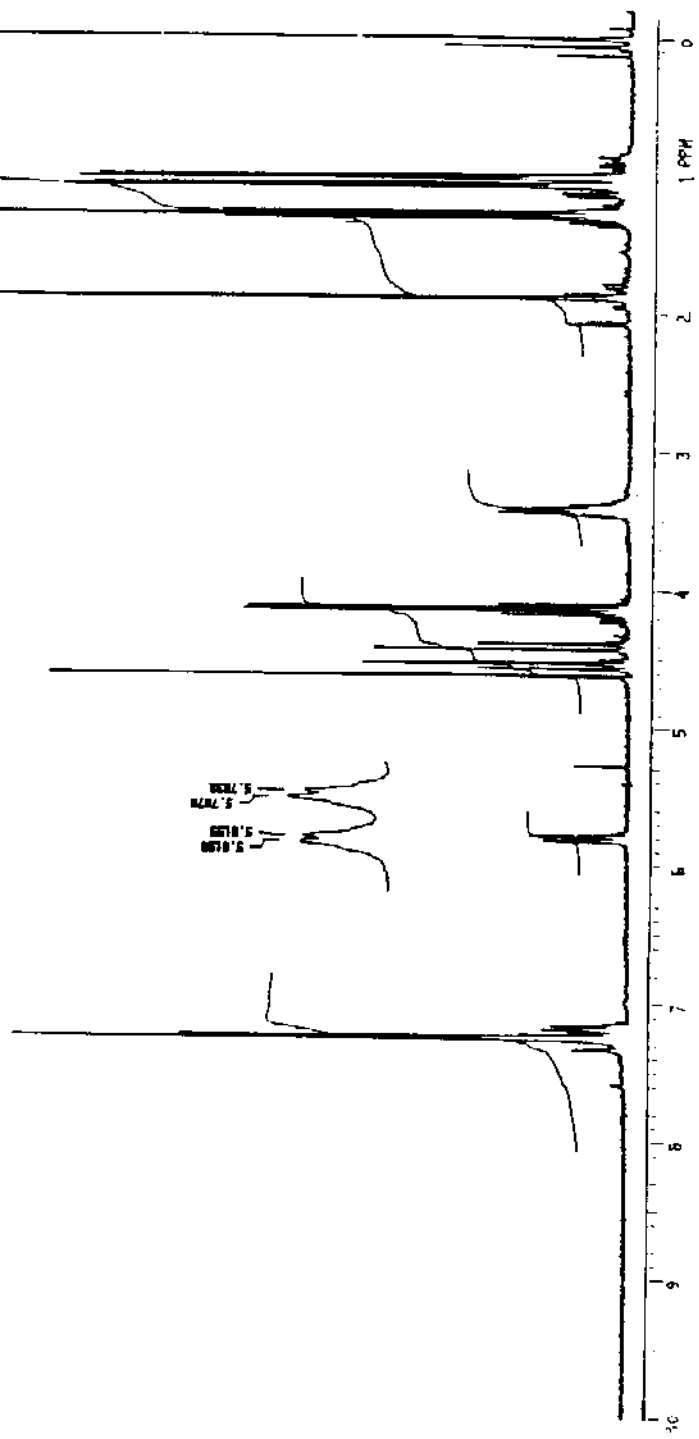
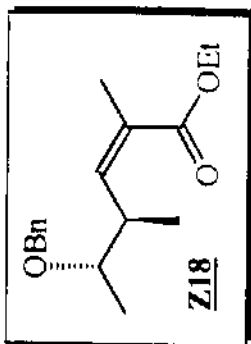
E33 ^1H -RMN(CCl_4 , TMS, 300MHzEXPANSÃO))-composto **E/Z18**



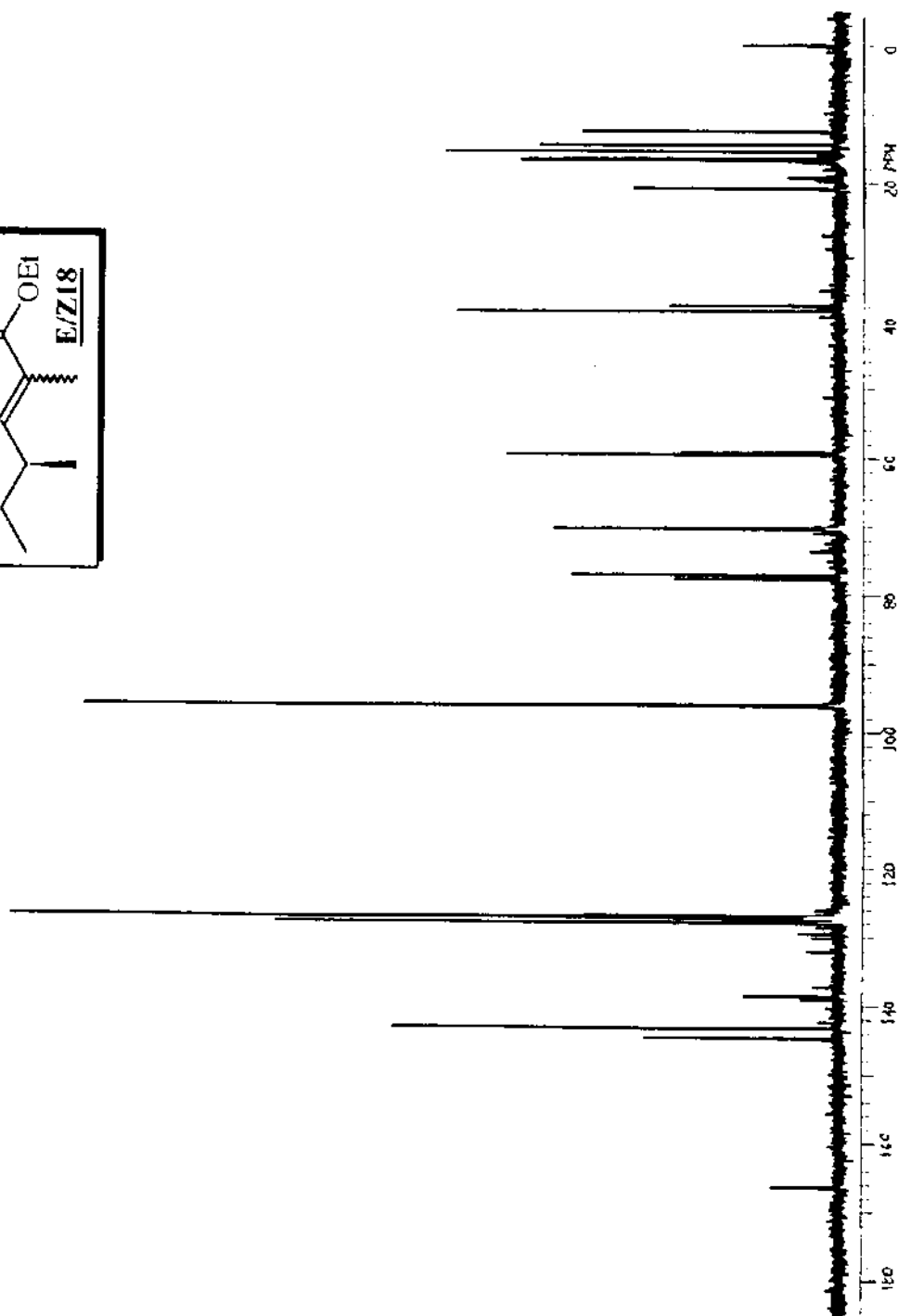
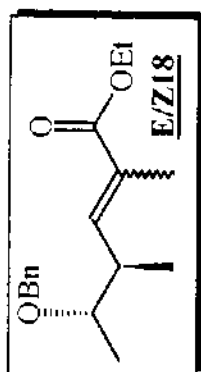
E33 ^{31}P -RMN(CCl_4/TMS , 300MHzEXPANSÃO)-composto **E/Z18**



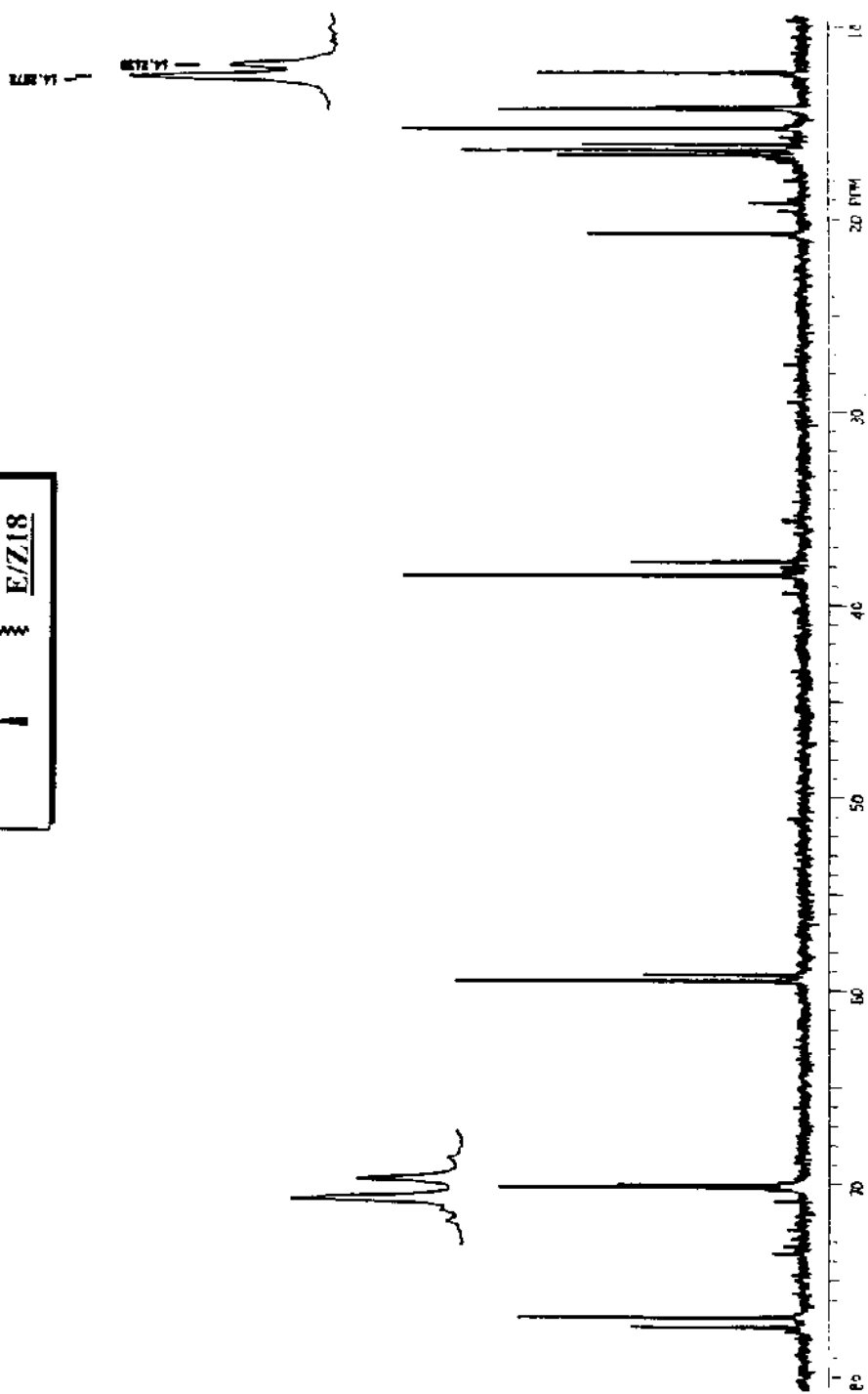
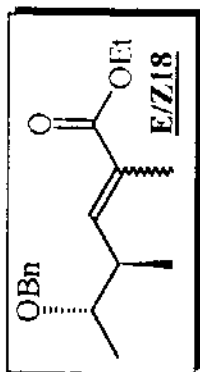
E34 $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4 , TMS, 300MHz)-composto **E18**



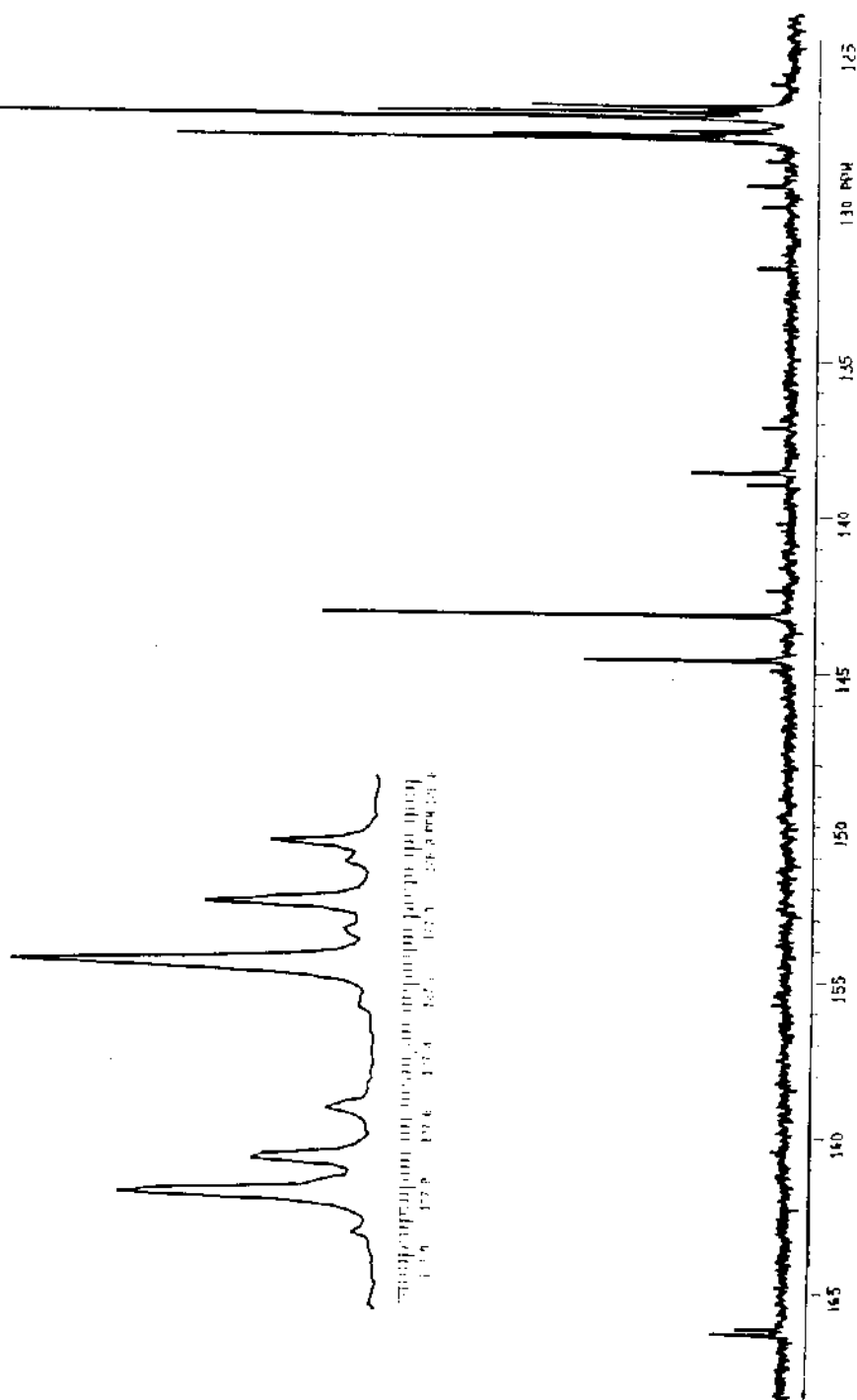
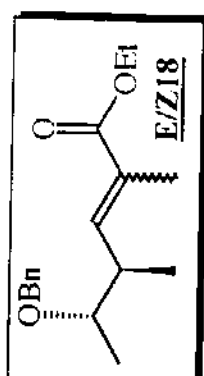
E35 ¹H-RMN(CCl₃, TMS, 300MHz)-composto **Z18**



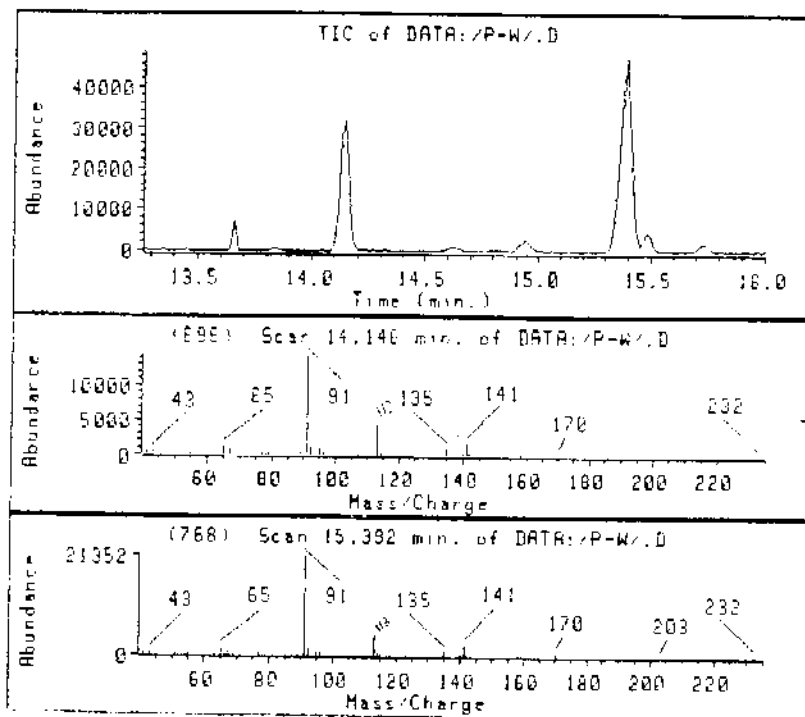
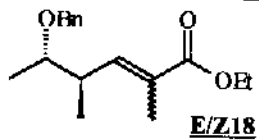
E36 ^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz)-composto E/Z18



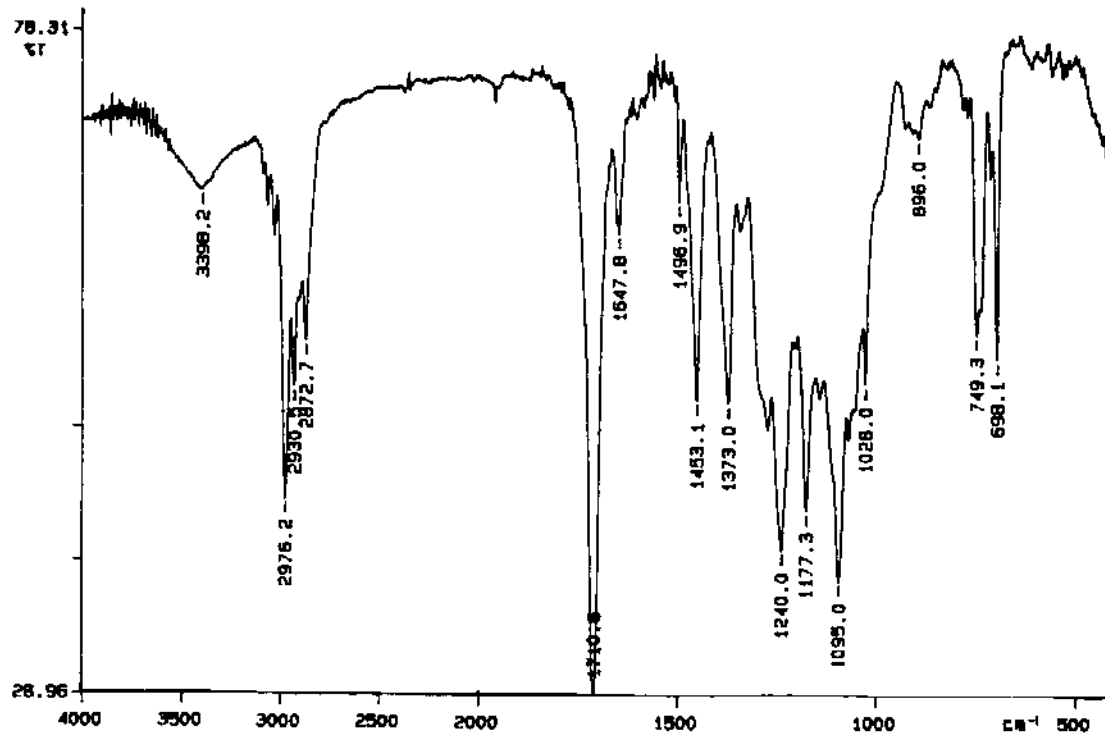
E36 ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz(EXPANSÃO))-composto E/Z18



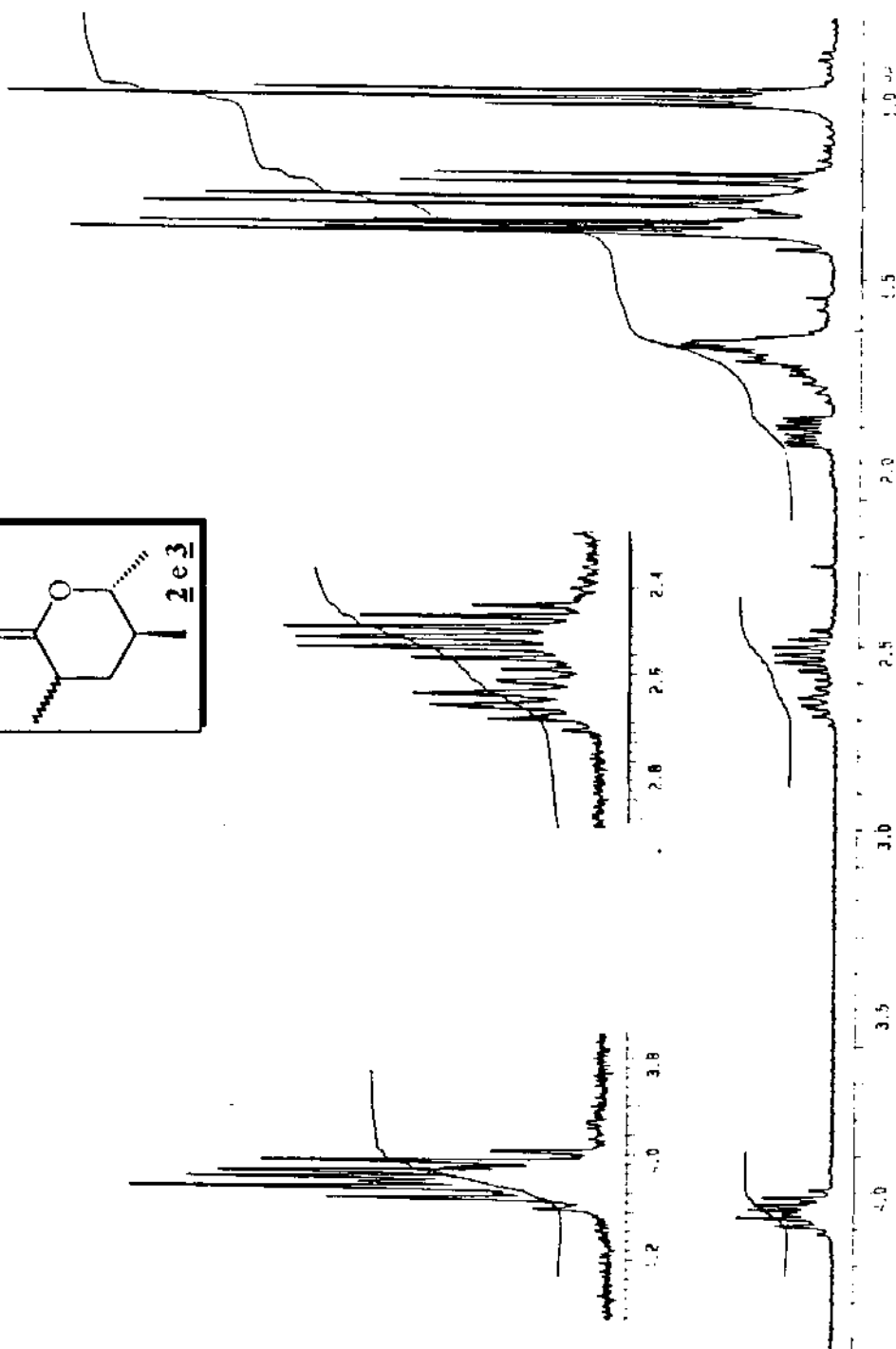
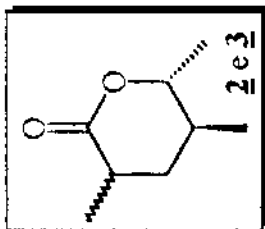
E36 ^{13}C -RMN(CCl_4 , TMS, 300MHz(EXPANSÃO))-composto E/Z18



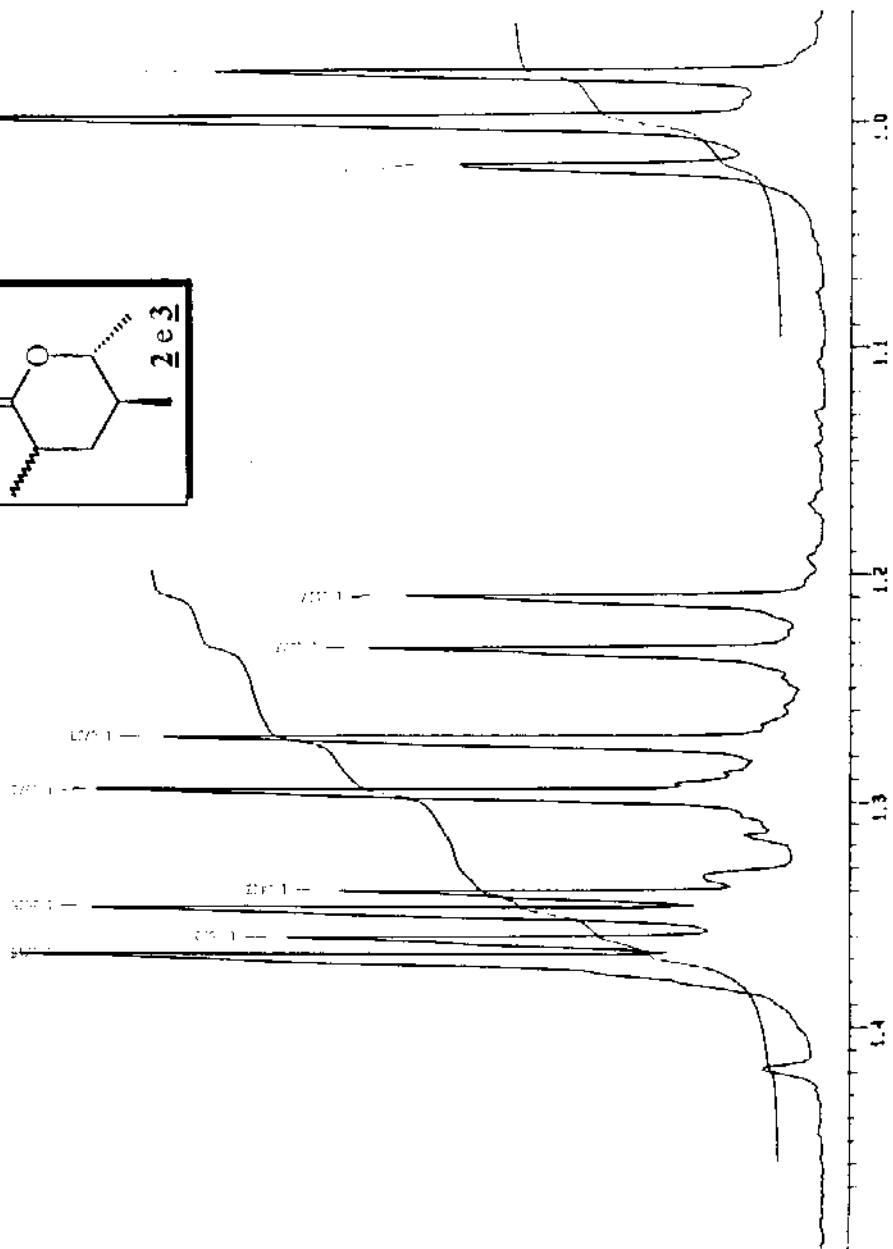
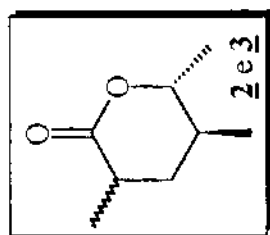
E37. EM(m/z)-composto **E/Z18**



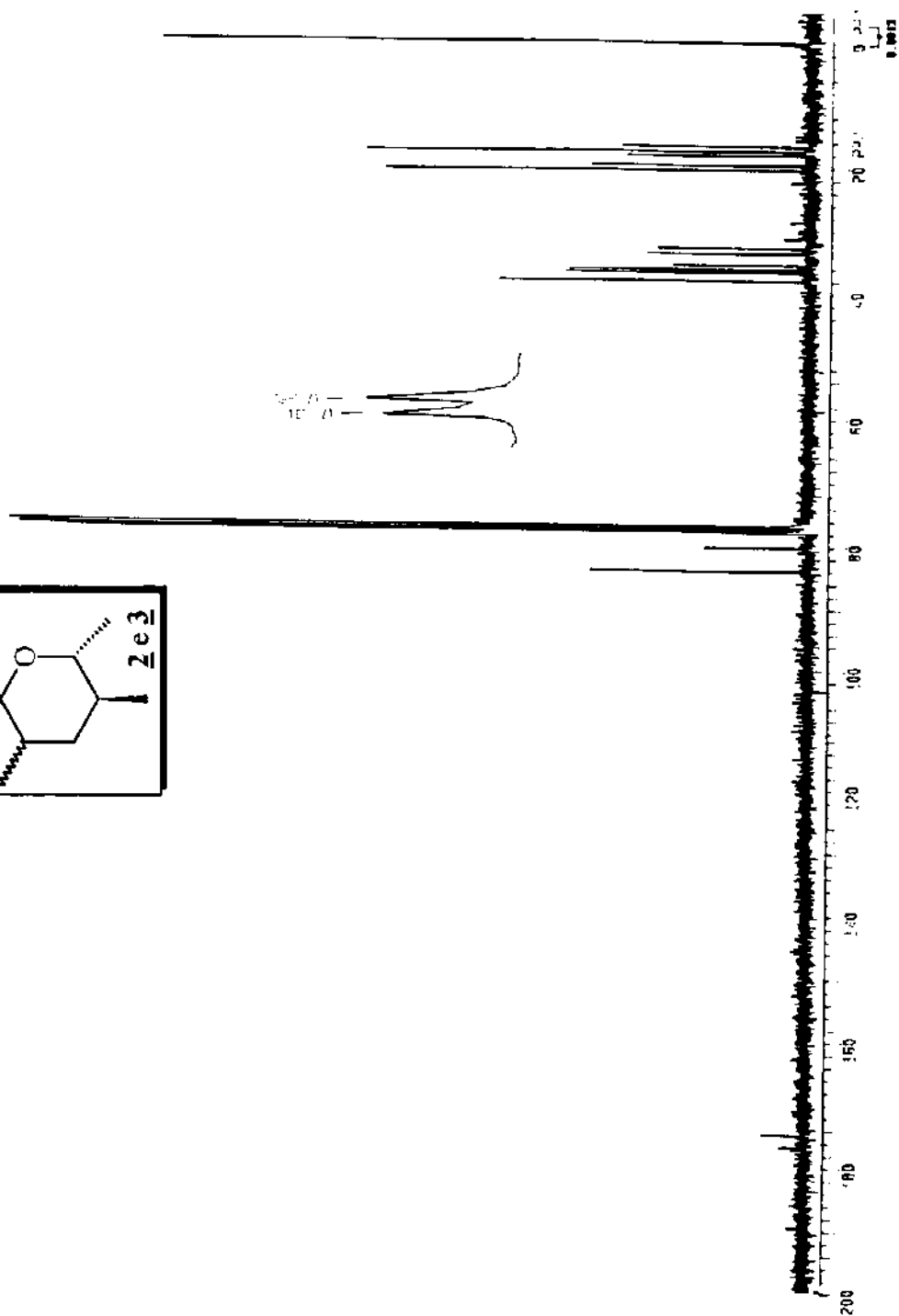
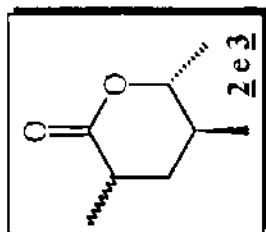
E38. IV(filme)-composto **E/Z18**



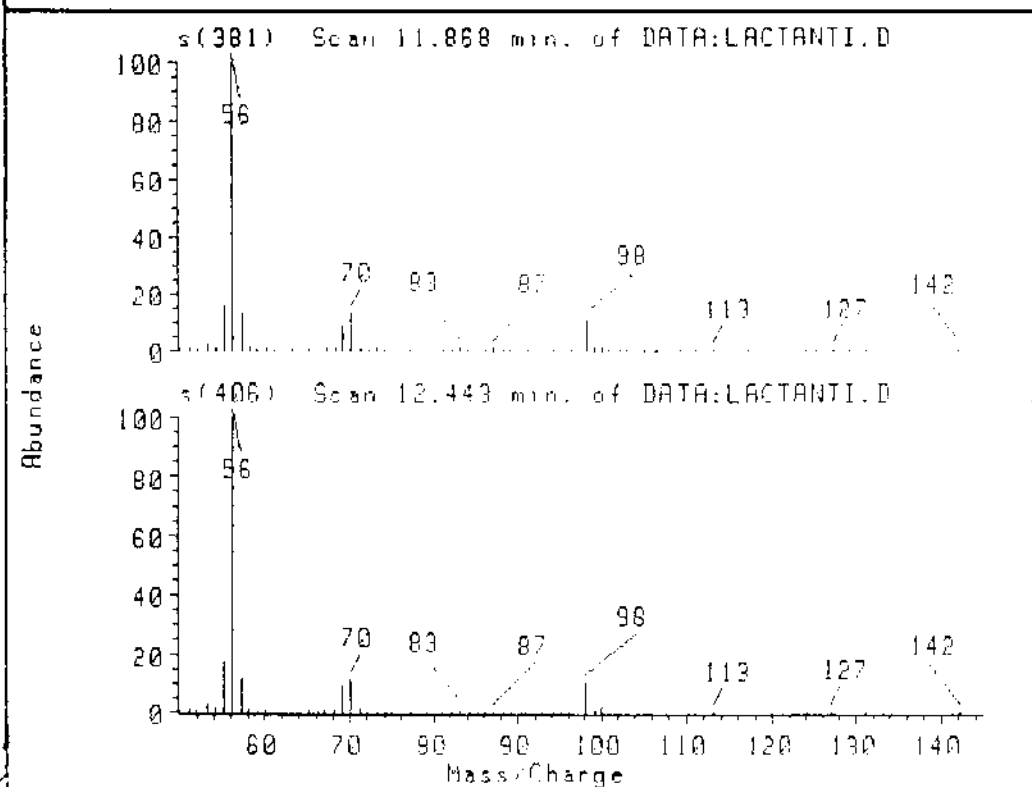
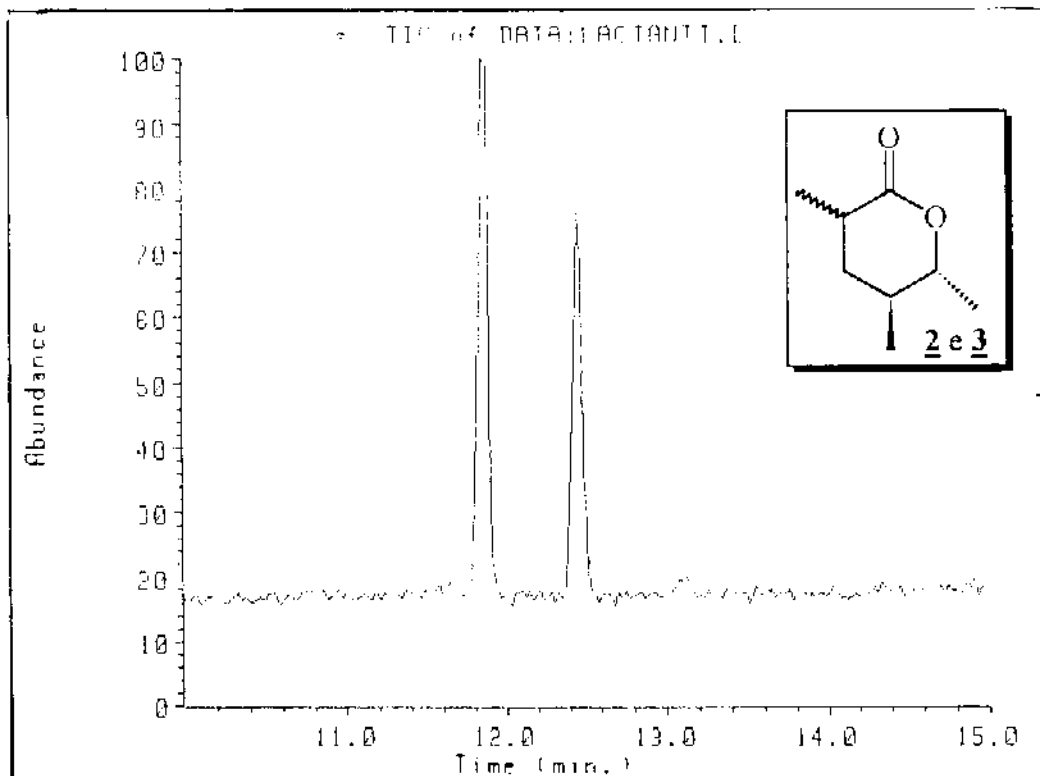
E39 ¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto **2e3**



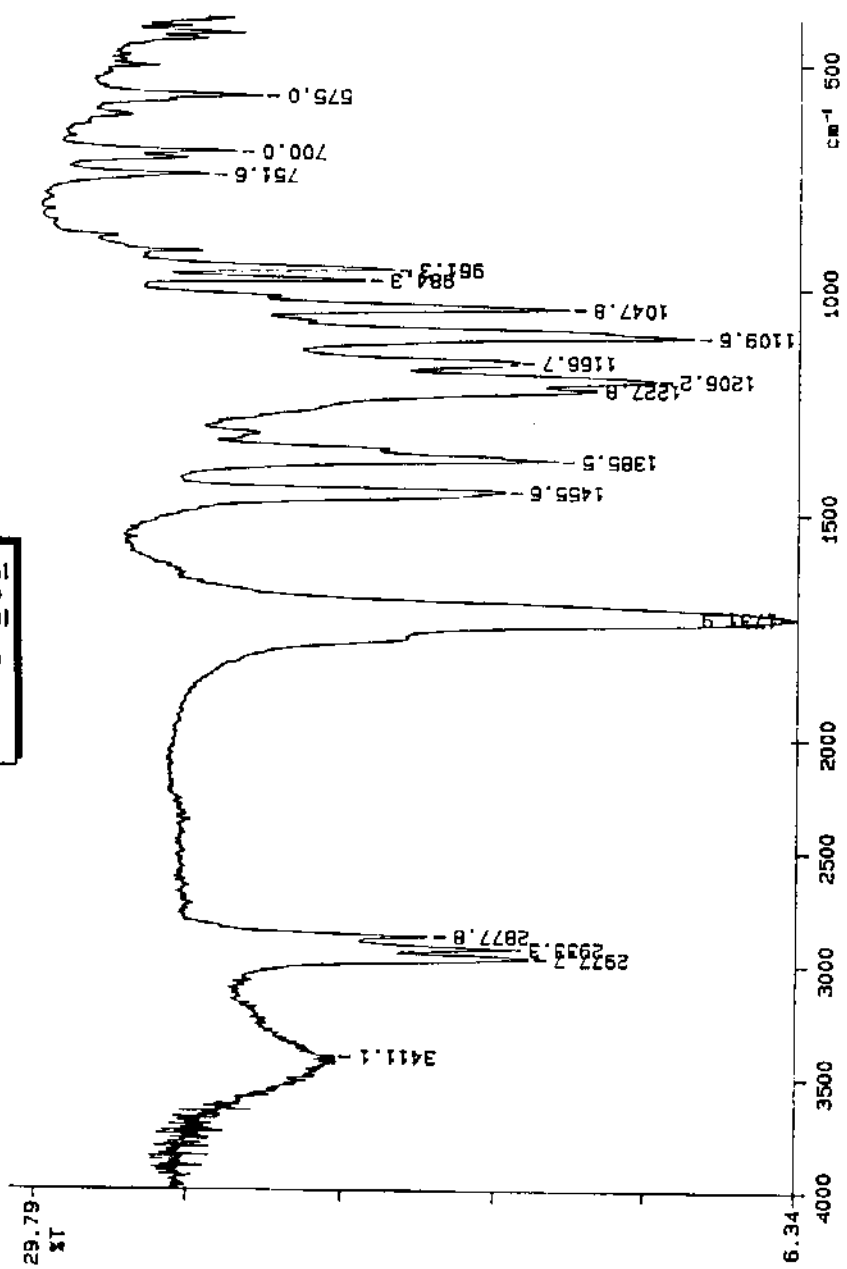
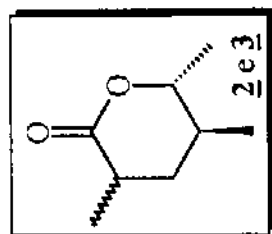
E39 ¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz(EXPANSÃO))-composto 2 e 3



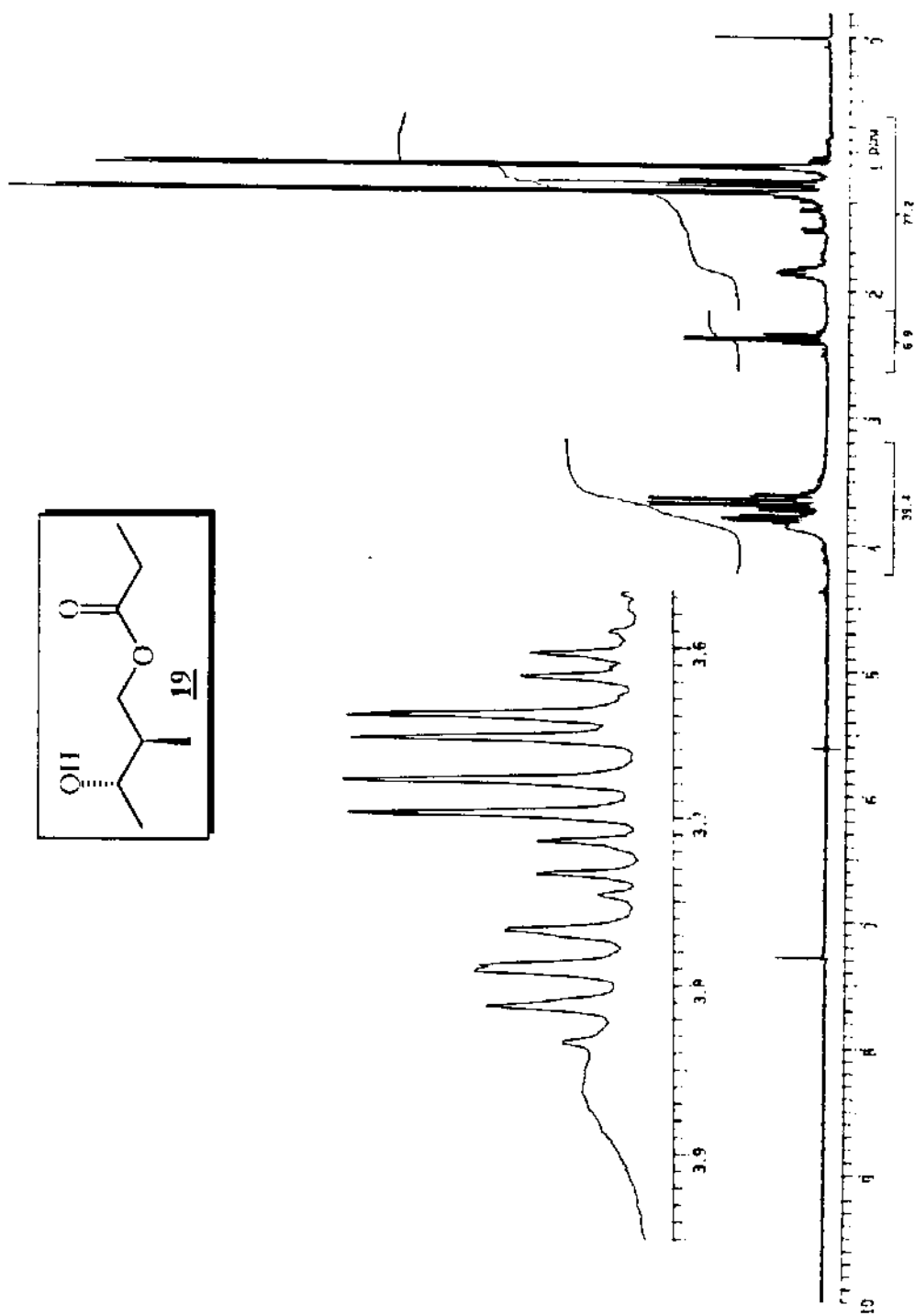
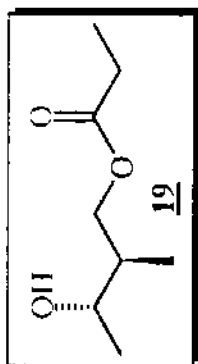
E40 ^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz)-composto 2 e 3



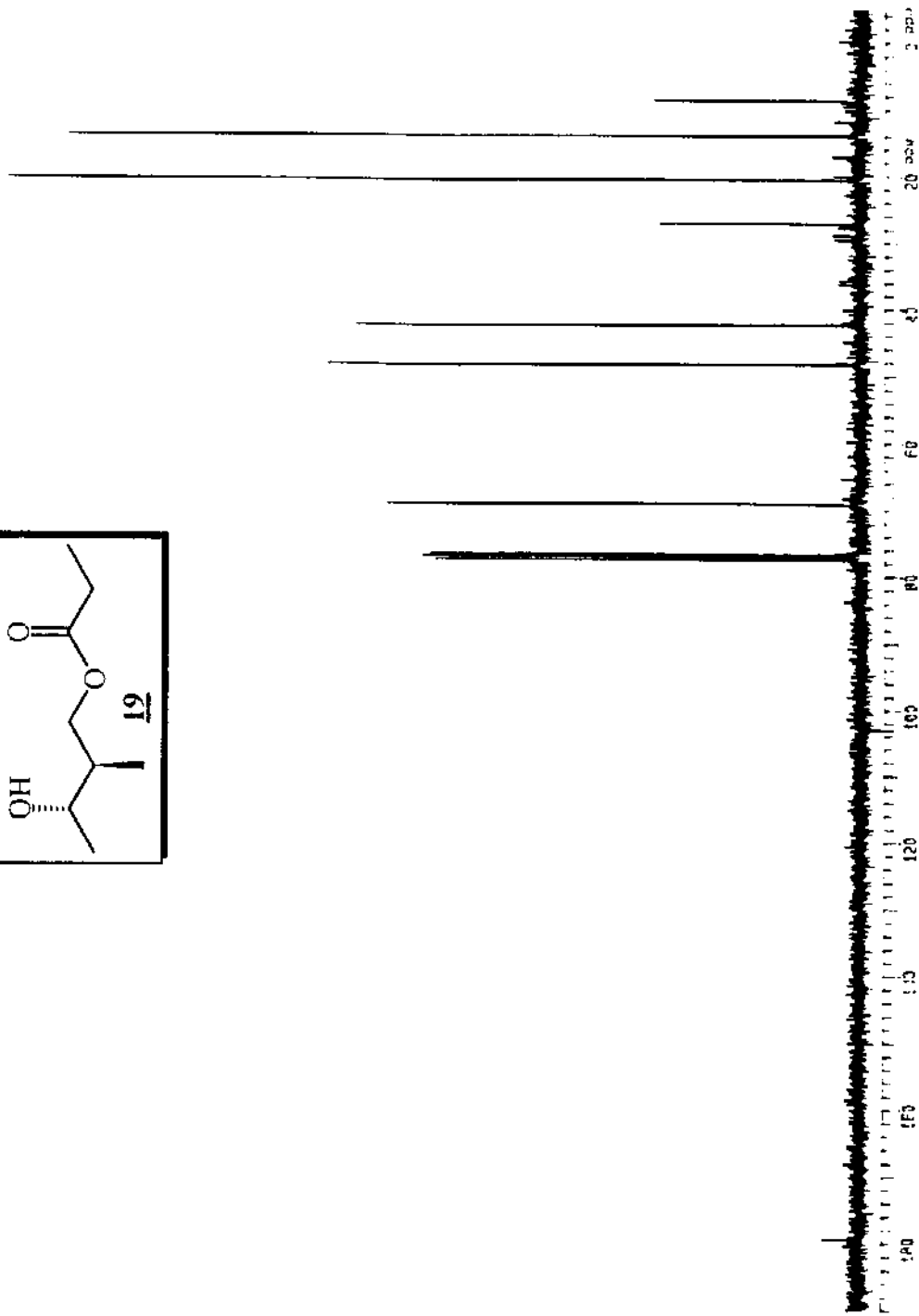
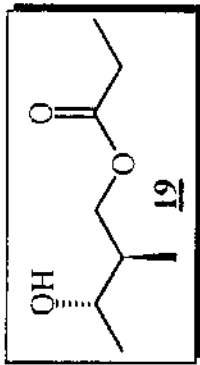
E41 EM(m/z)-composto 2 e 3



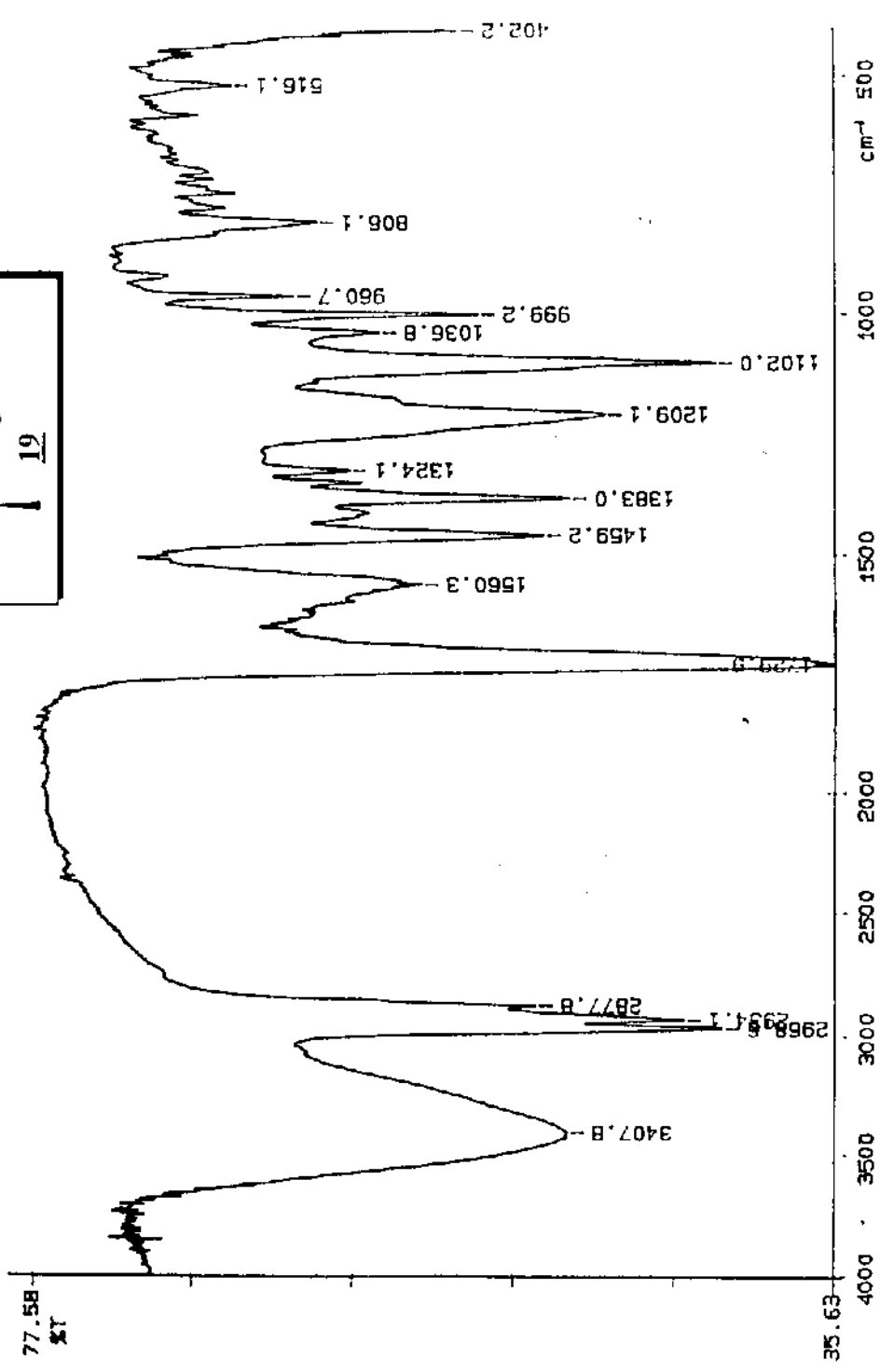
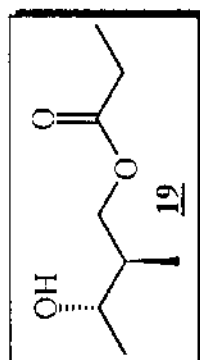
E42 IV(filme)-composto 2 e 3



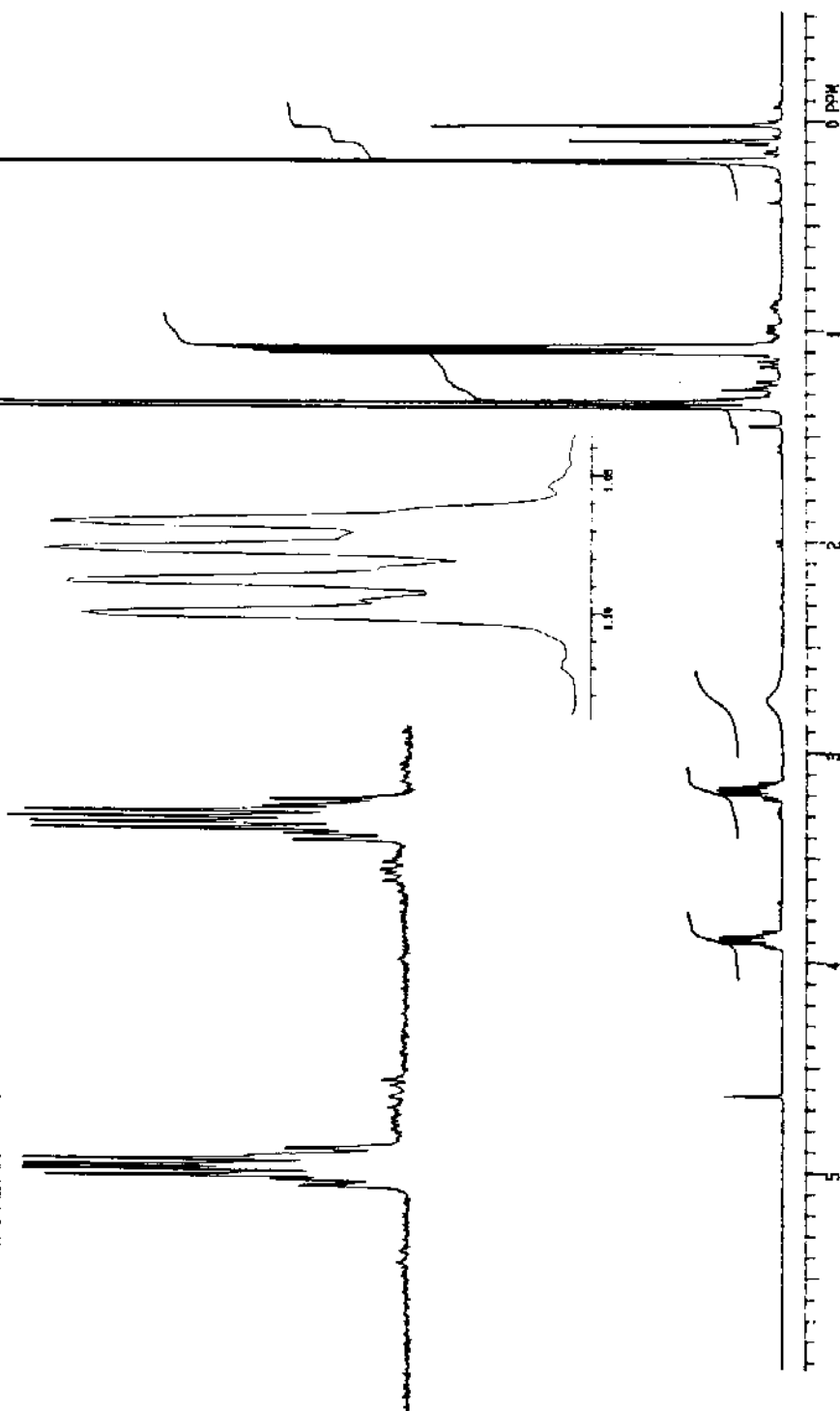
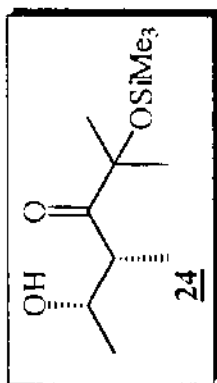
E43 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 300MHz)-composto **19**



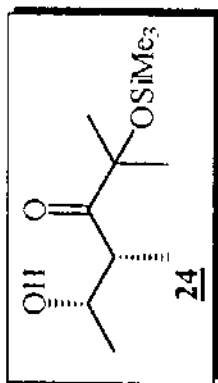
E.44 ¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto 19



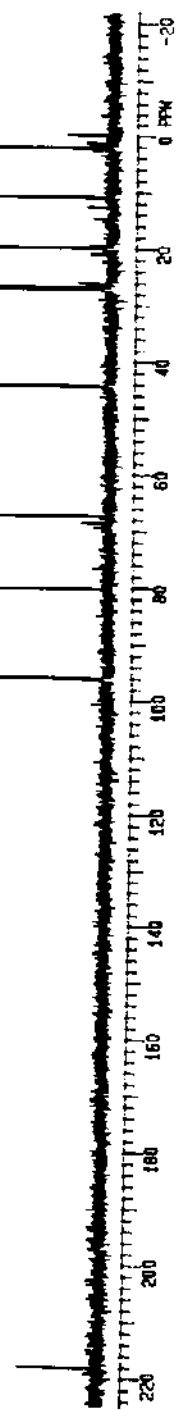
E45 IV(filme)-composto 19



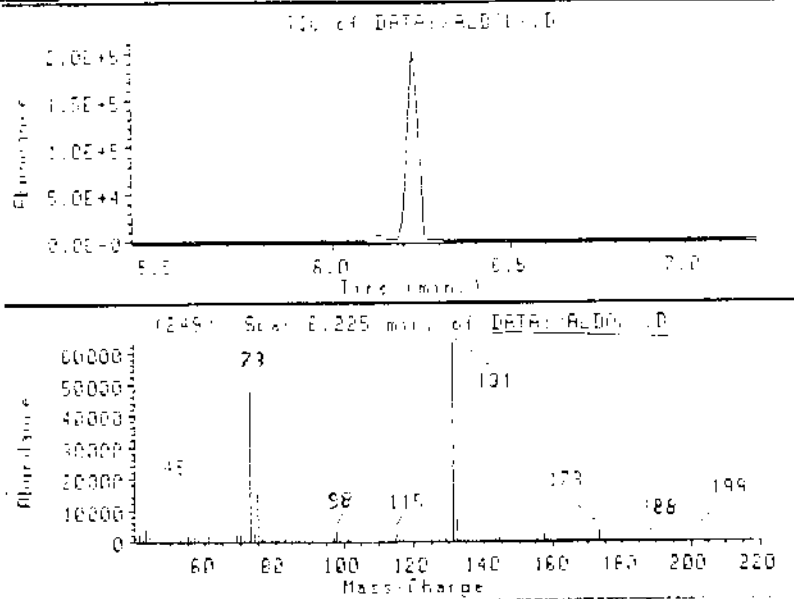
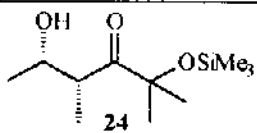
E52 ^1H -RMN(CCl_3 , 300MHz)-composto **24**



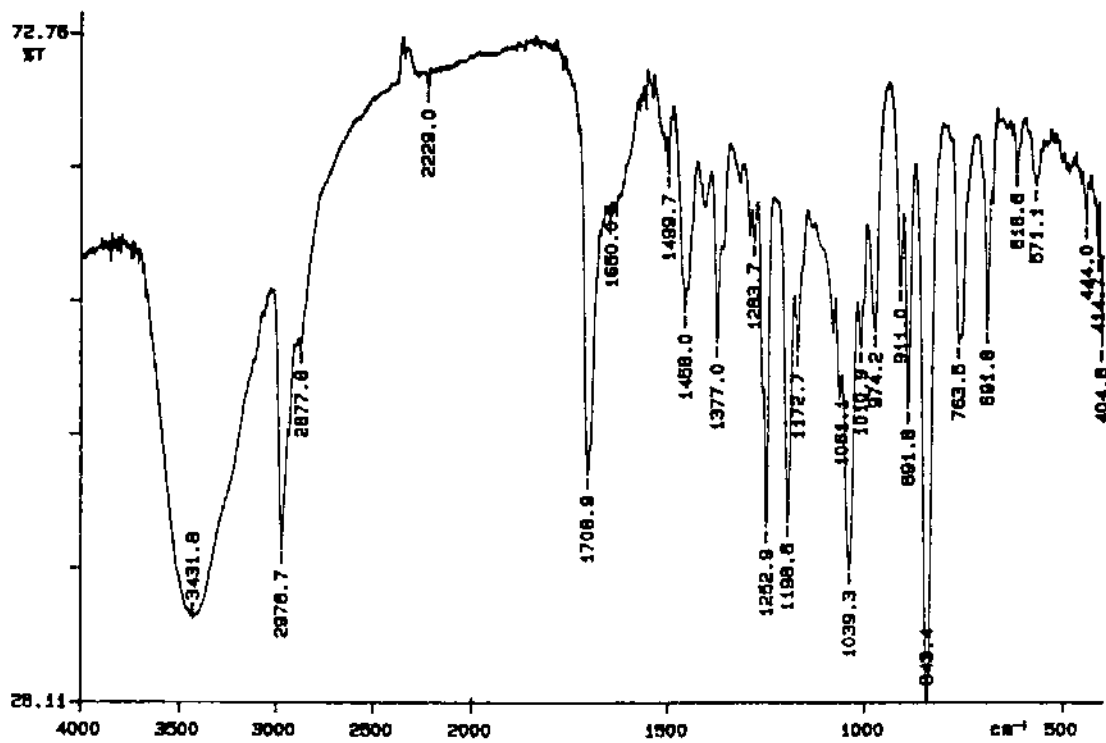
27.319
27.321



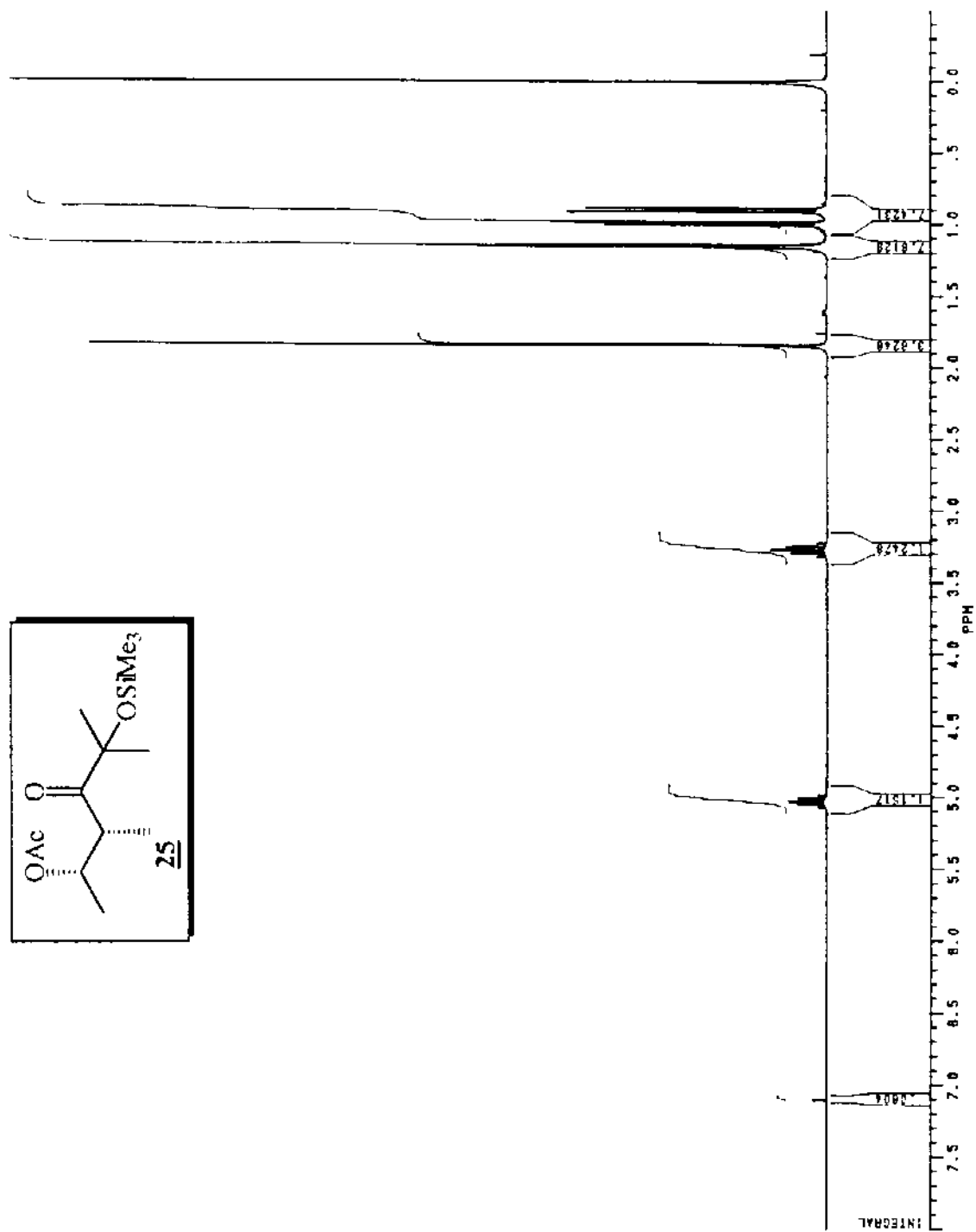
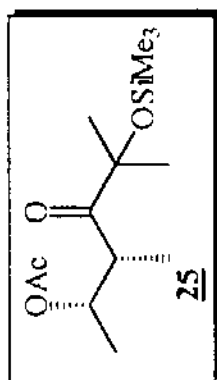
E53 ¹³C-RMN(CCl₄, 300MHz)-composto 24



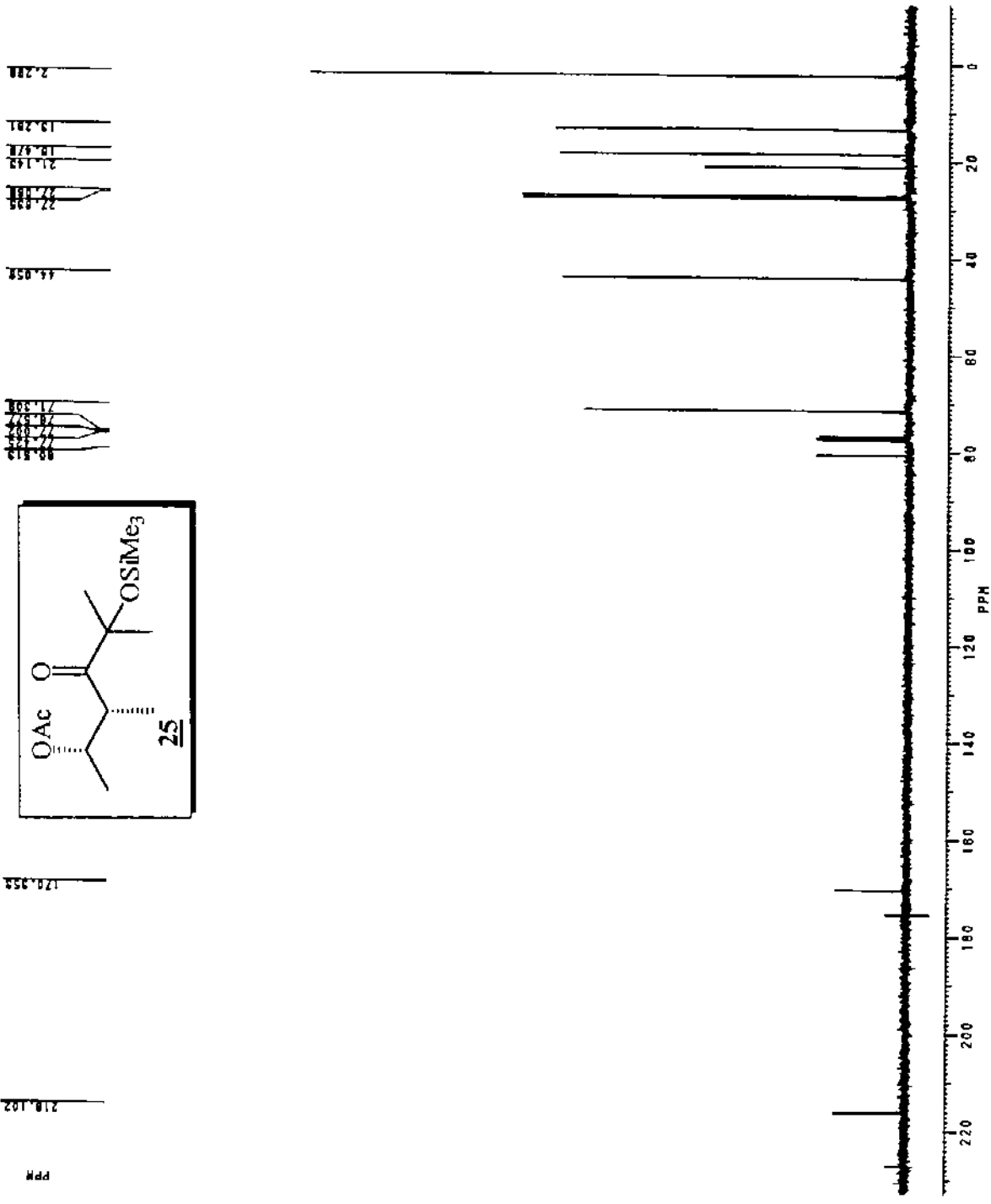
E54. EM(m/z)-composto 24



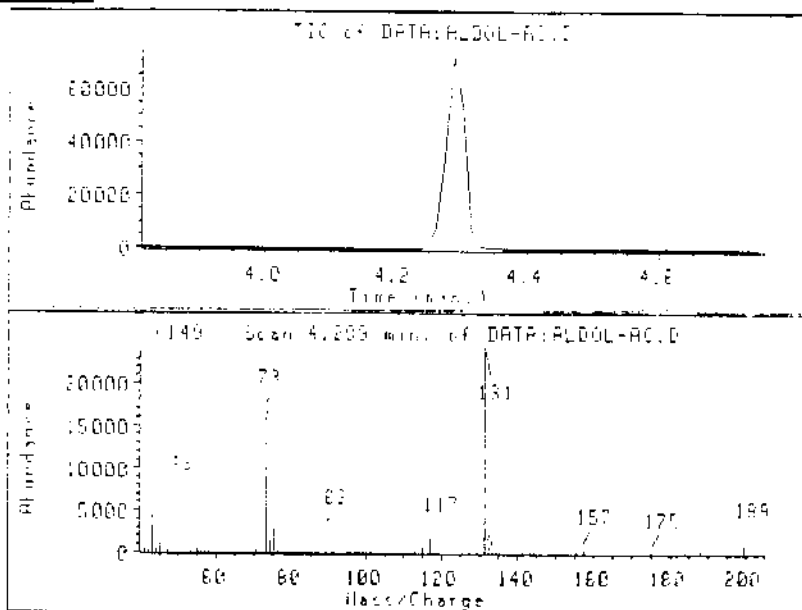
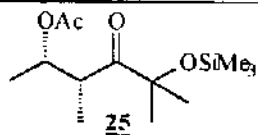
E55. IV(filme)-composto 24



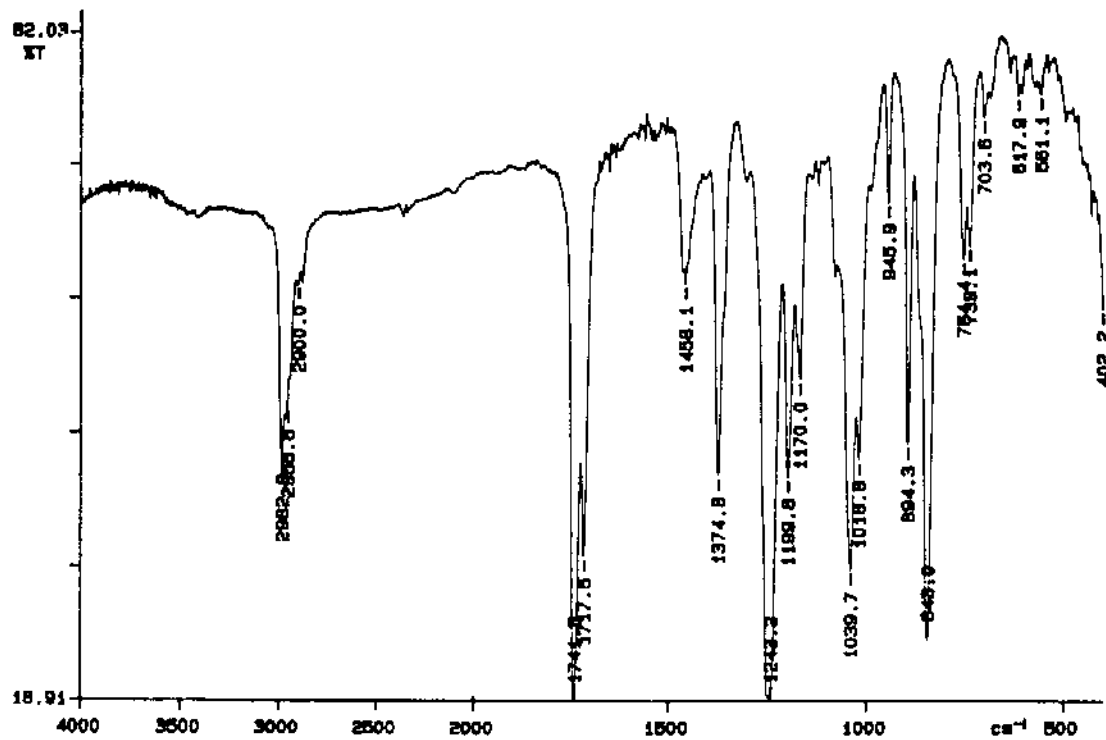
E56 ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz)-composto 25



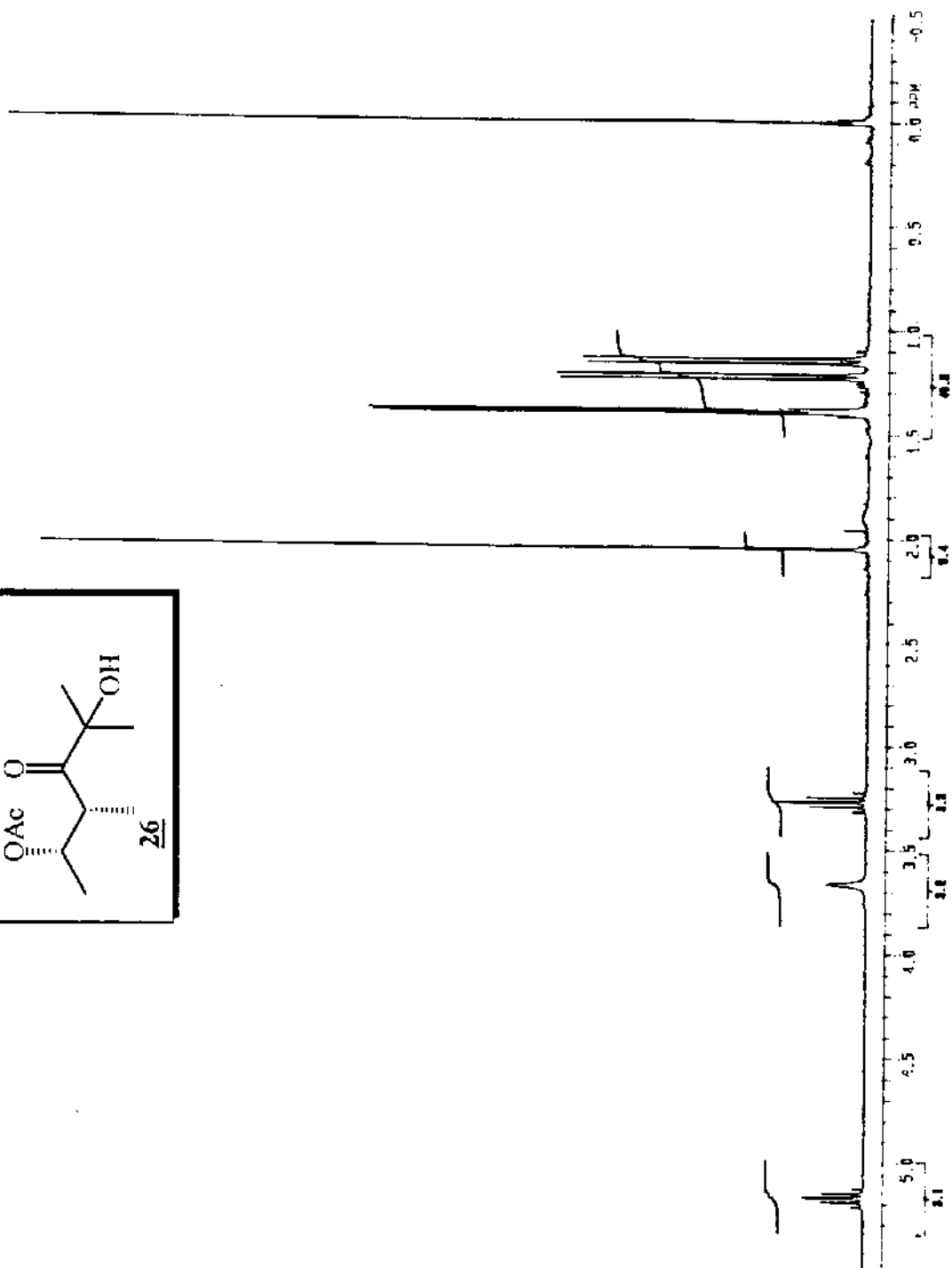
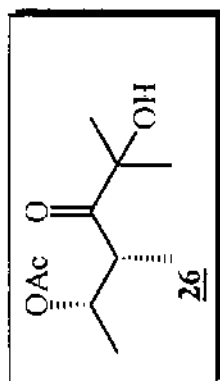
E57 ¹³C-RMN(CDCl₃, 300MHz)-composto **25**



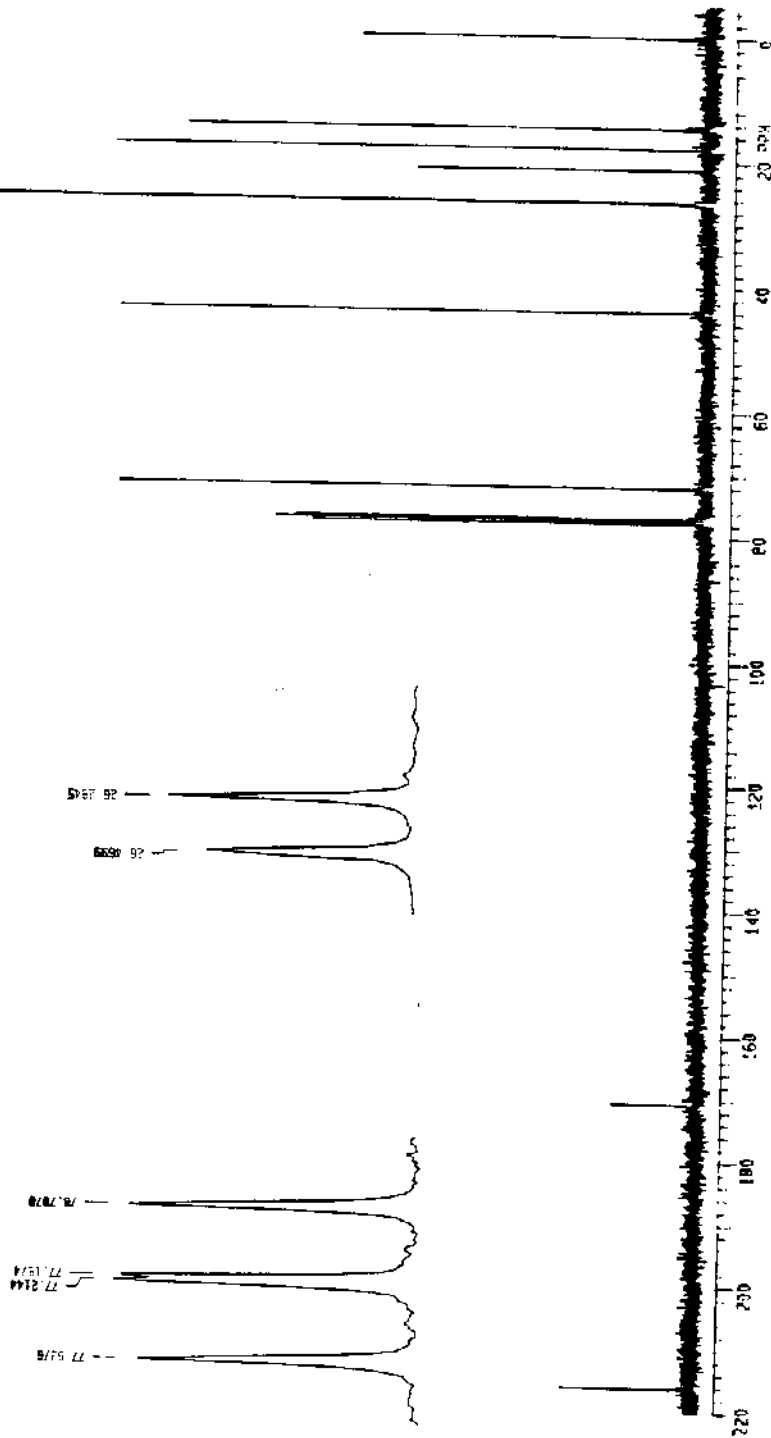
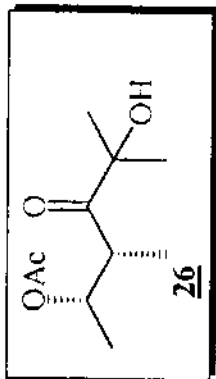
E58. EM(m/z)-composto **25**



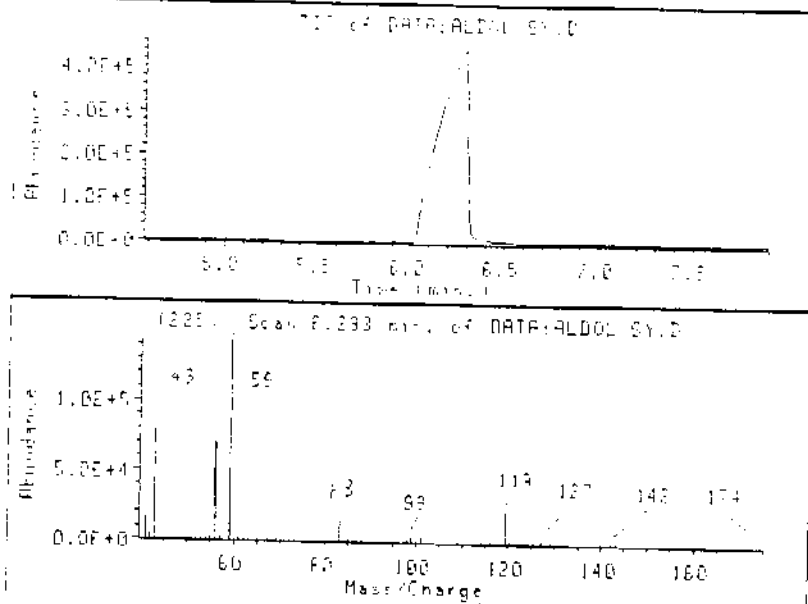
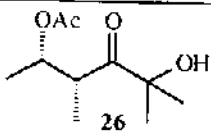
E59. IV(filme)-composto **25**



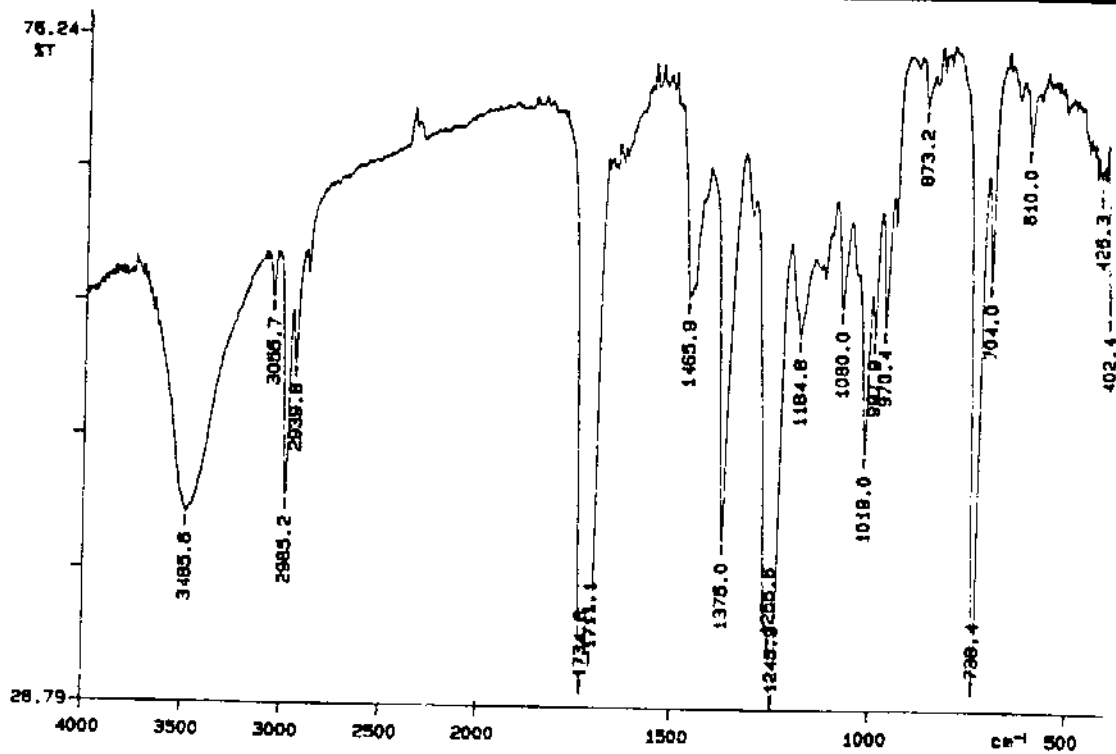
E60 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto **26**



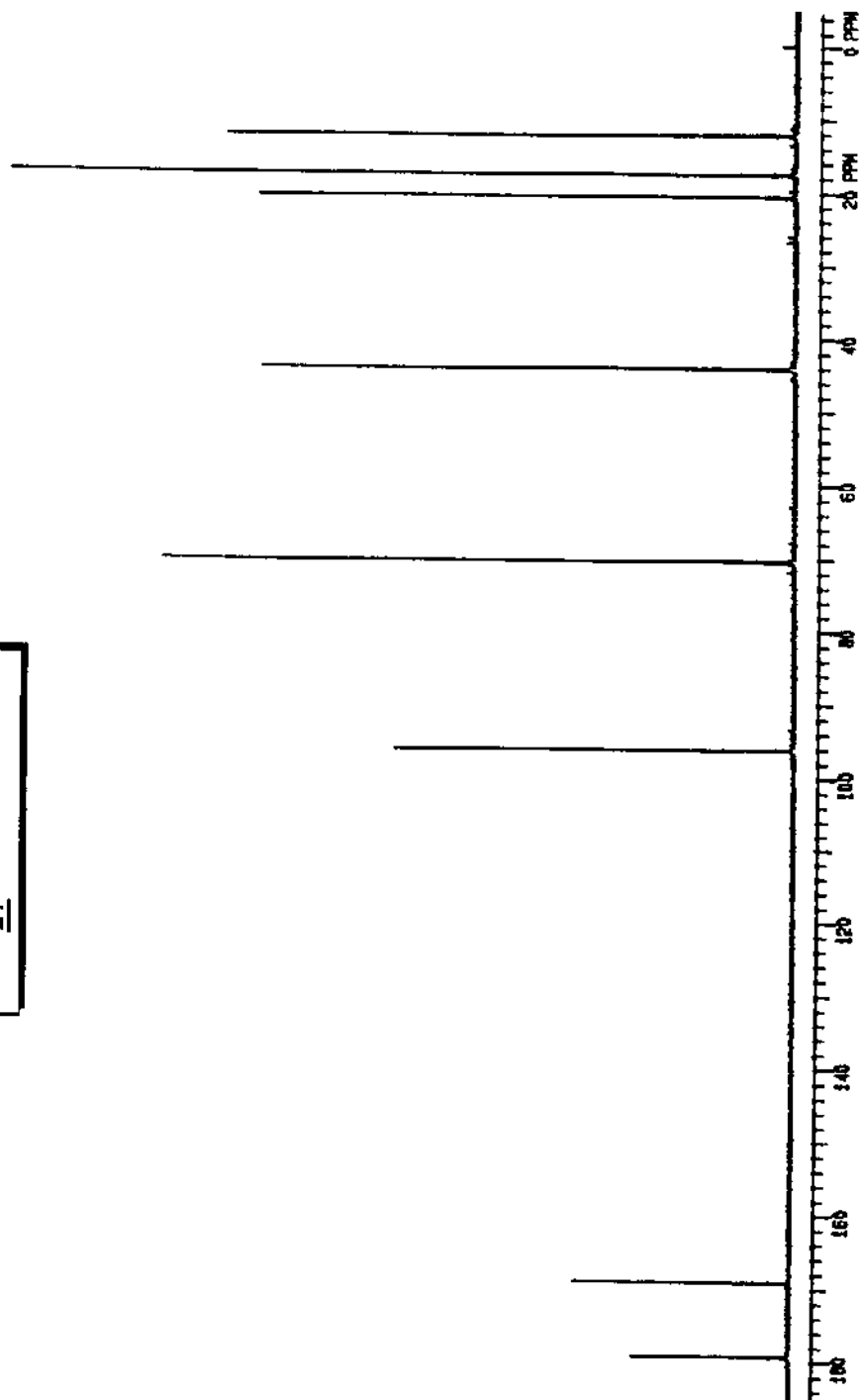
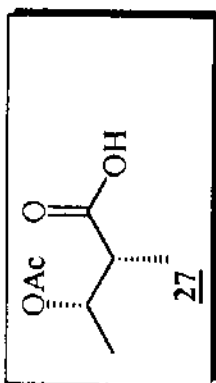
E61 ¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz)-composto **26**



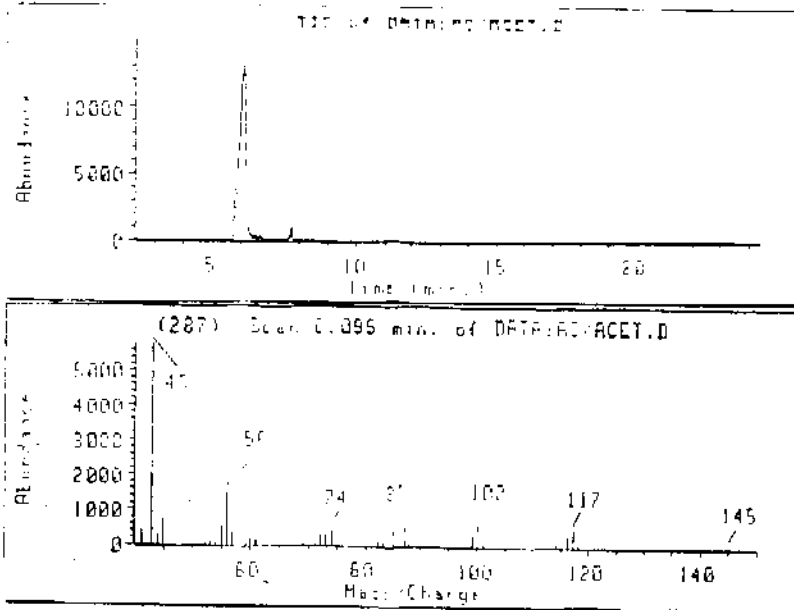
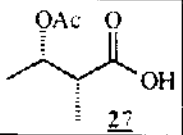
E62. EM(m/z)-composto 26



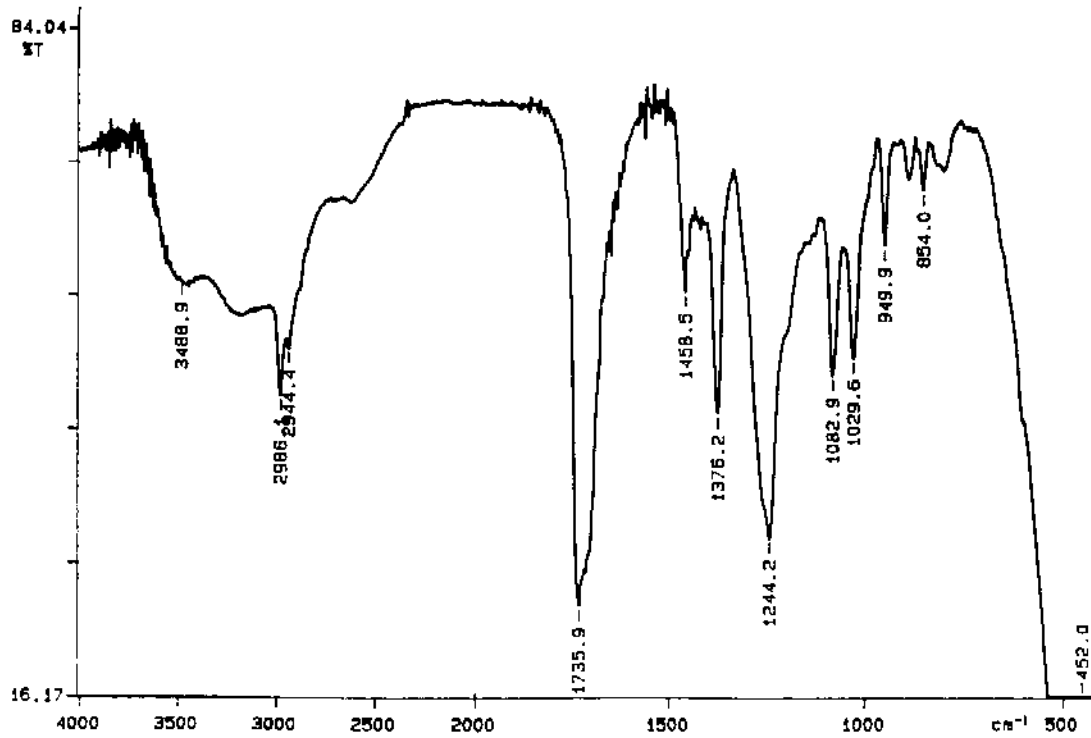
E63. IV(filme)-composto 26



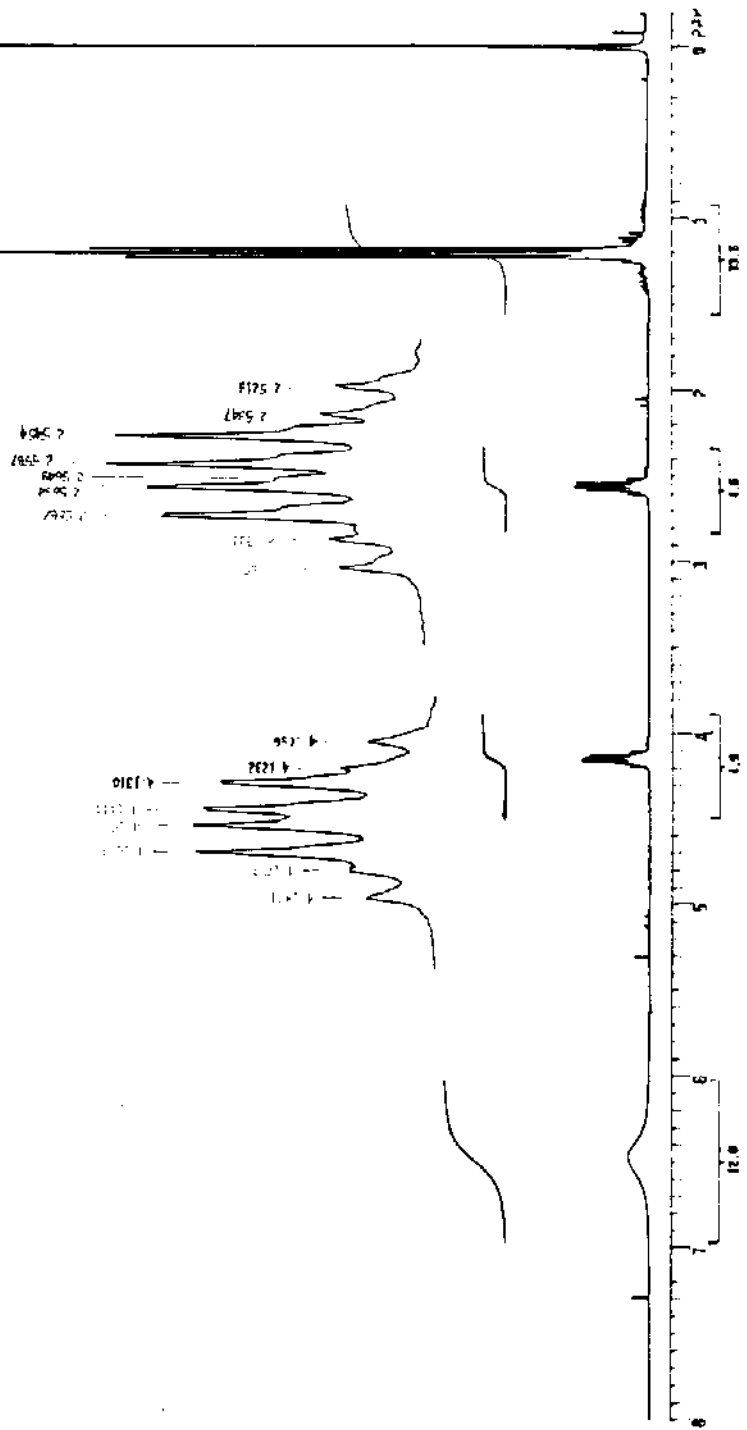
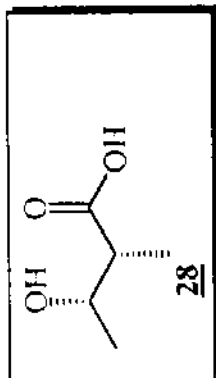
E65 ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz)-composto 27



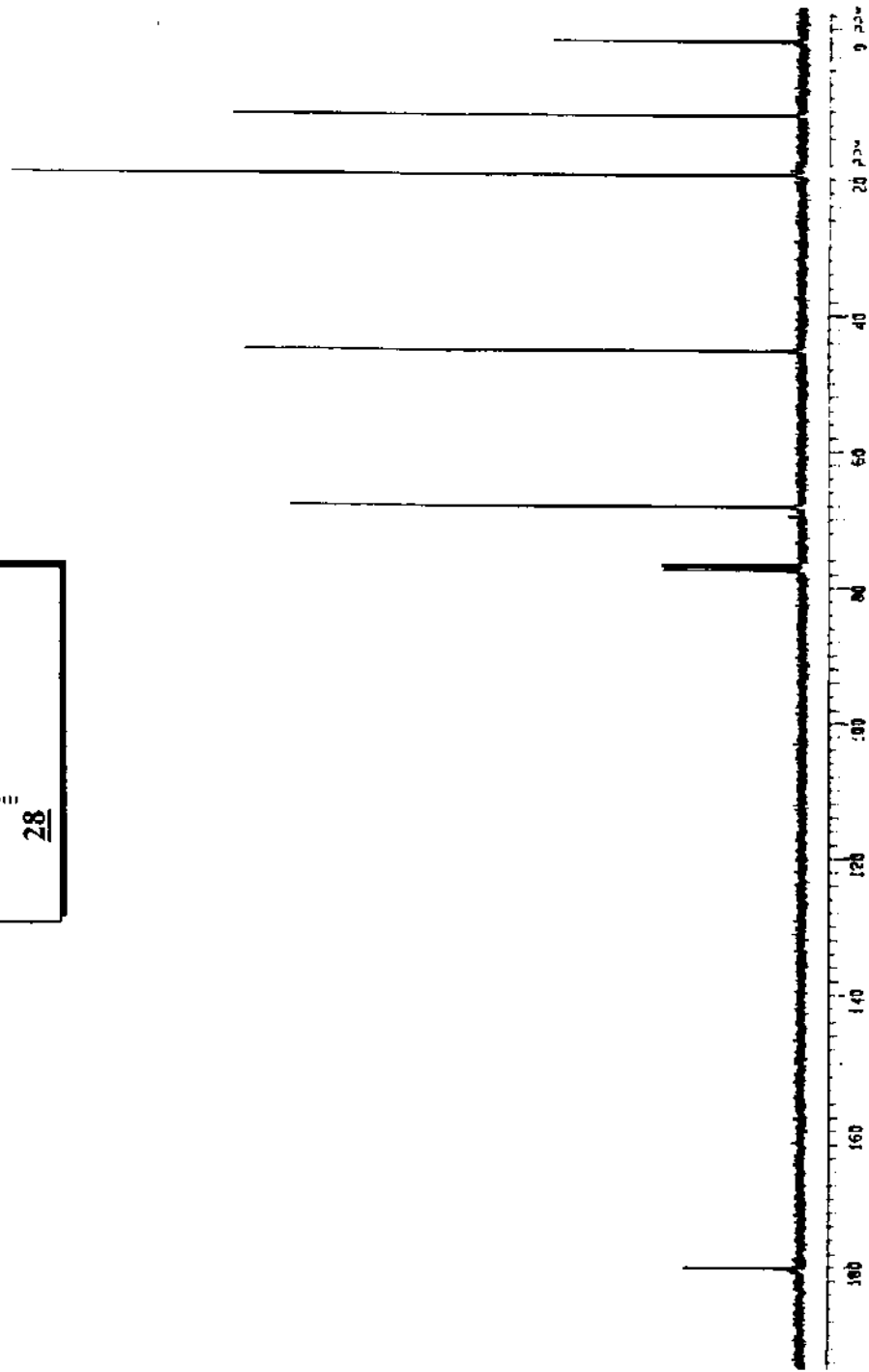
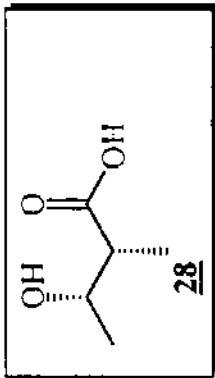
E66. EM(m/z)-composto 27



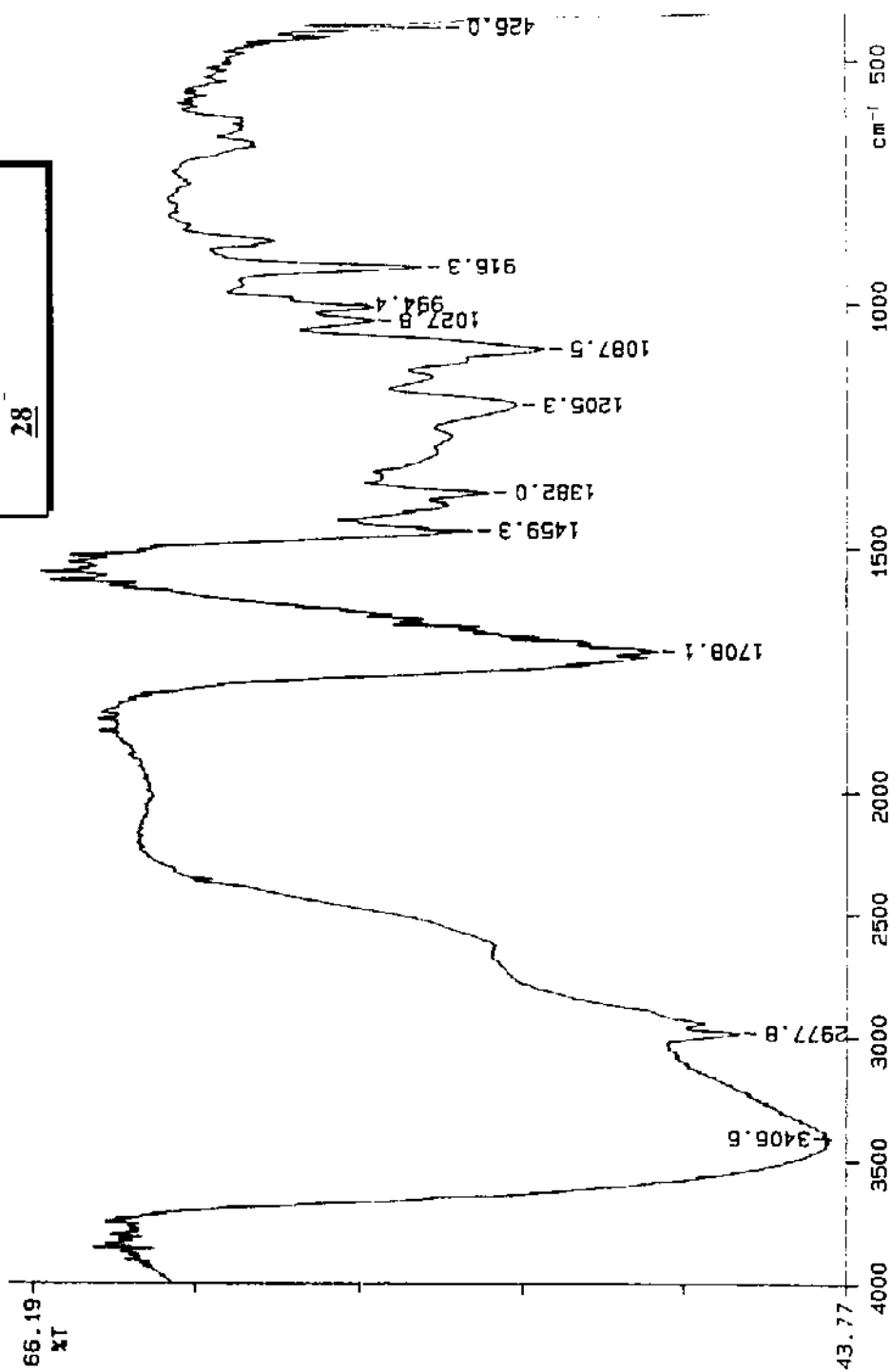
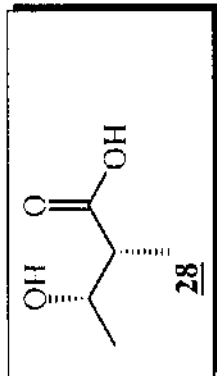
E67. IV(filme)-composto 27



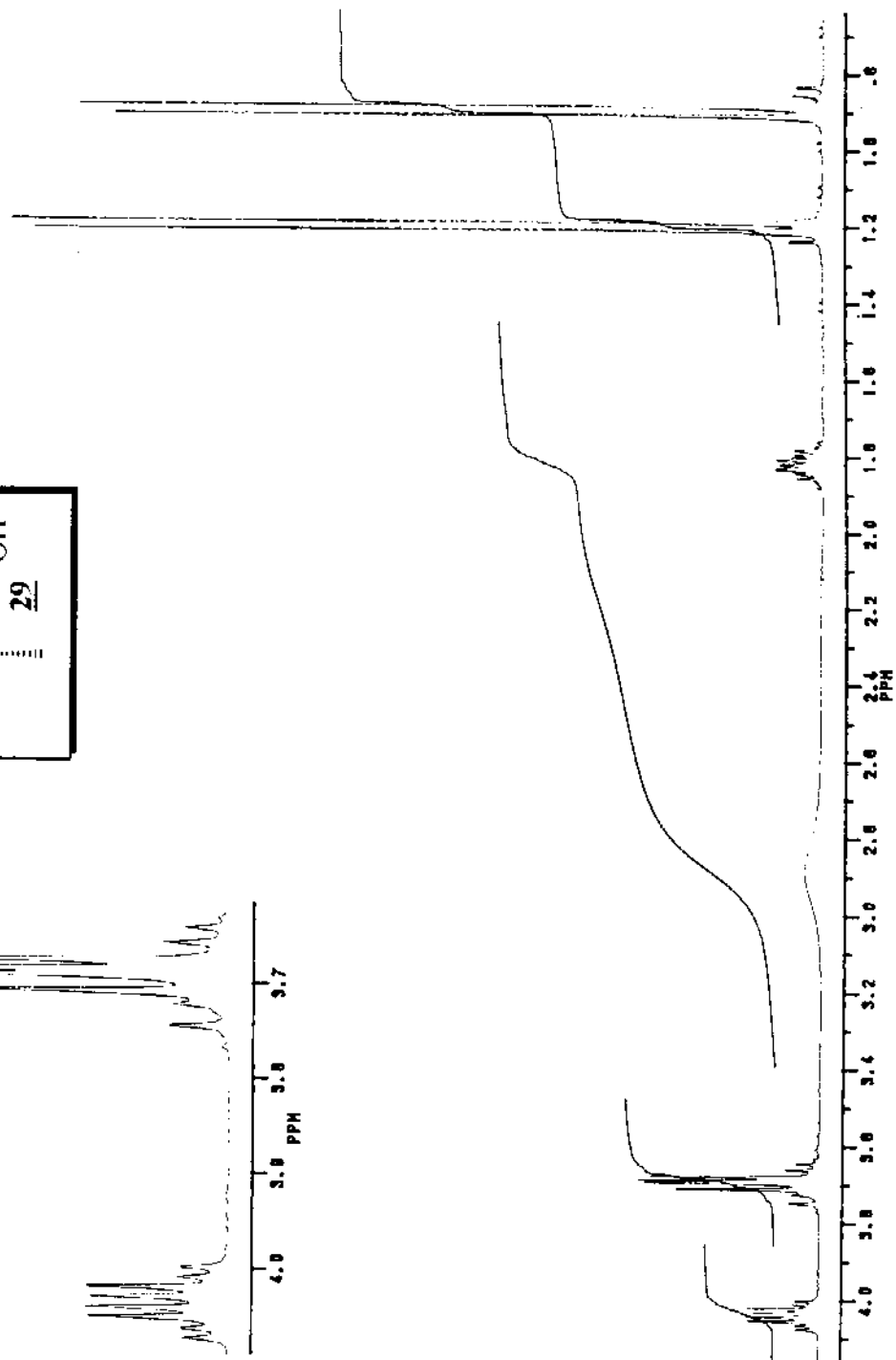
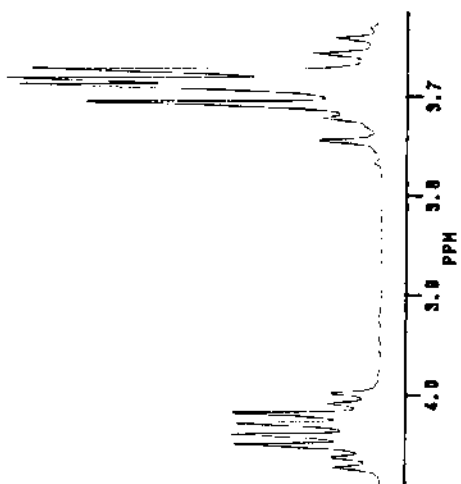
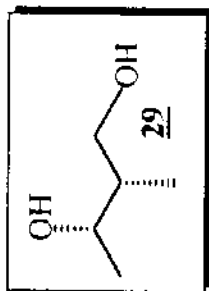
E68 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 300MHz) -composto **28**



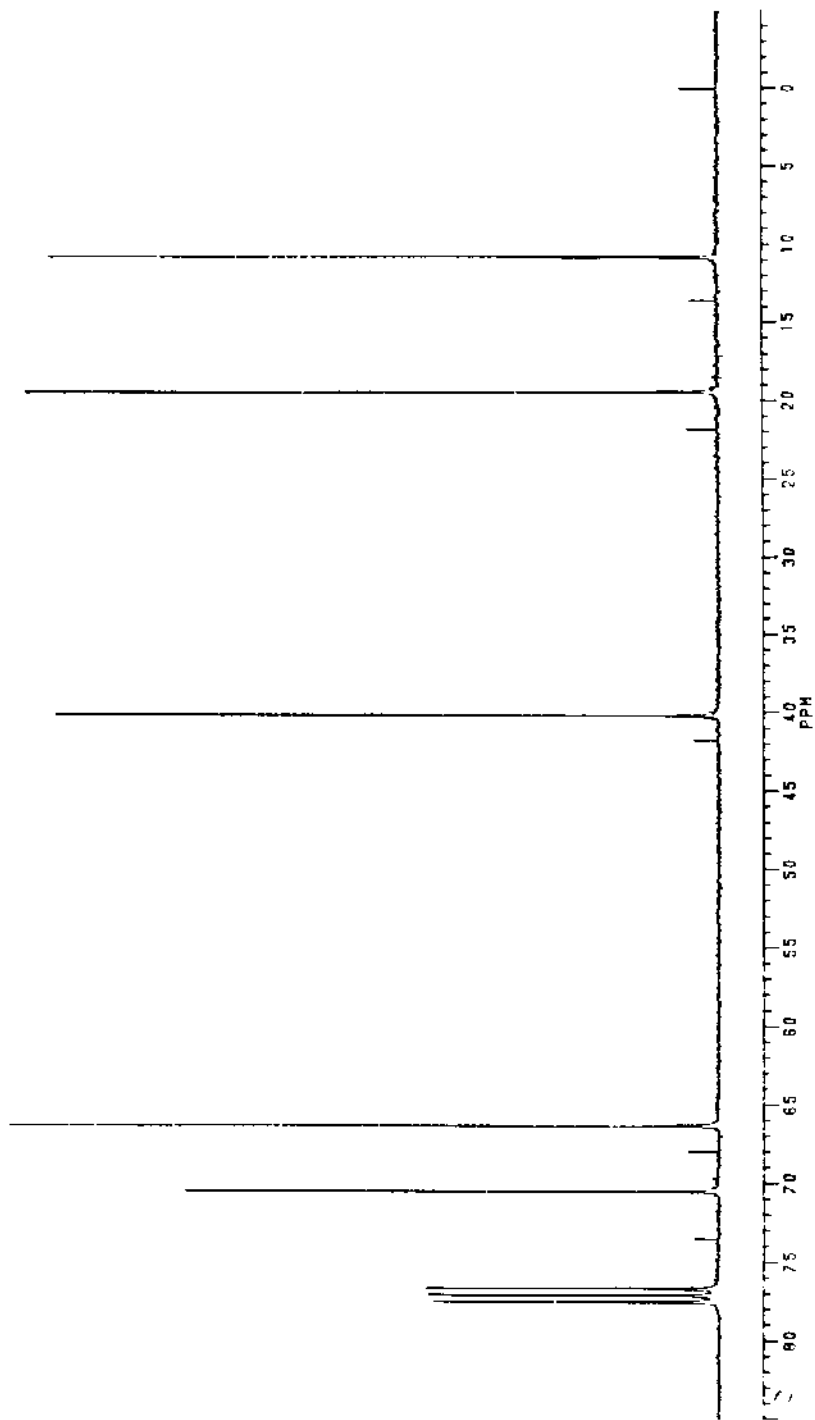
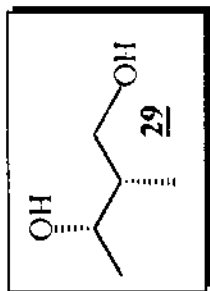
E69 ^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz) -composto 28



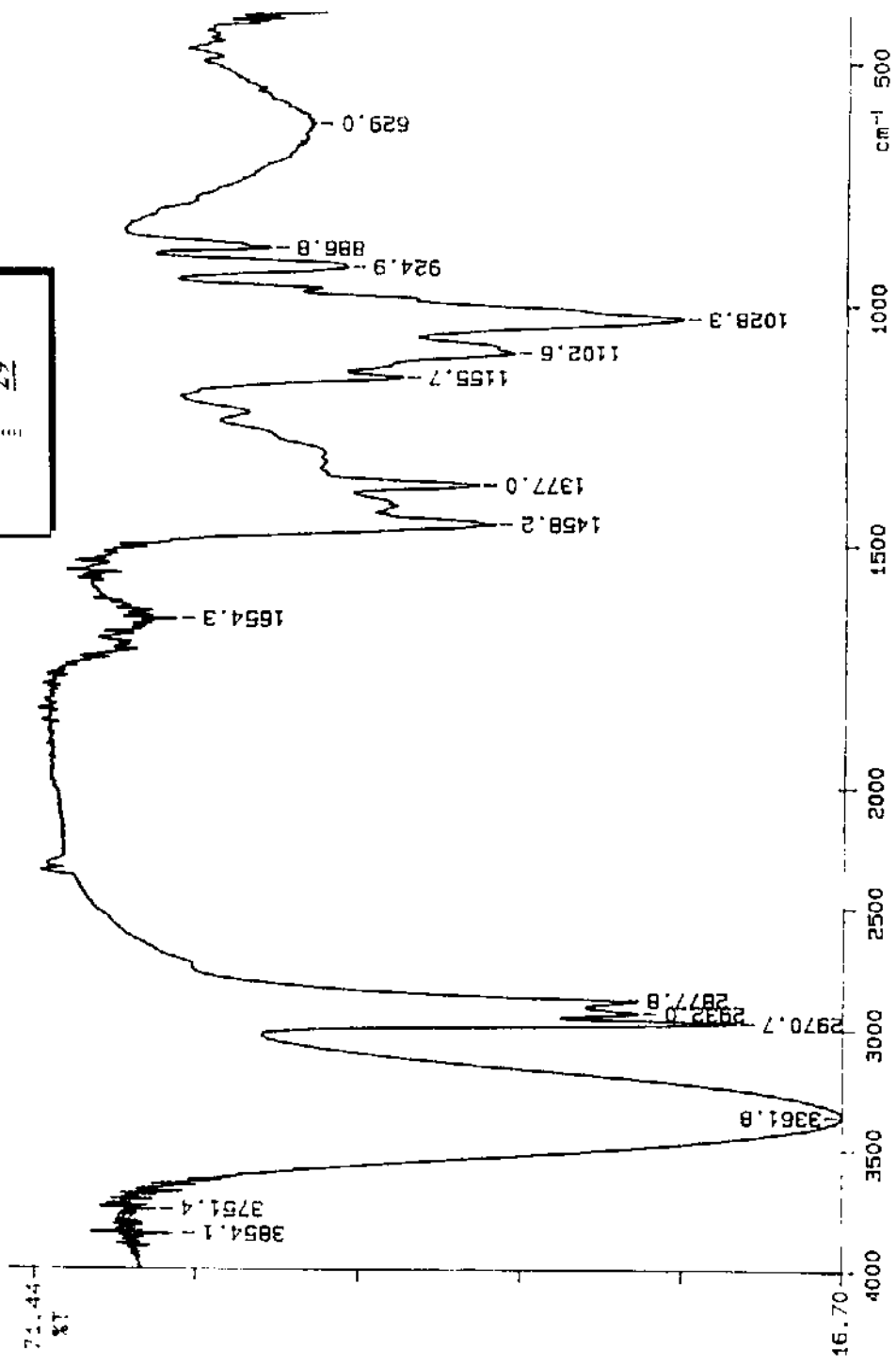
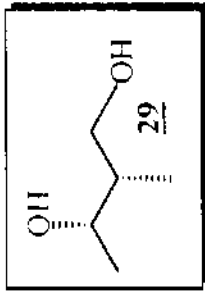
E70 IV(filme)-composto 28



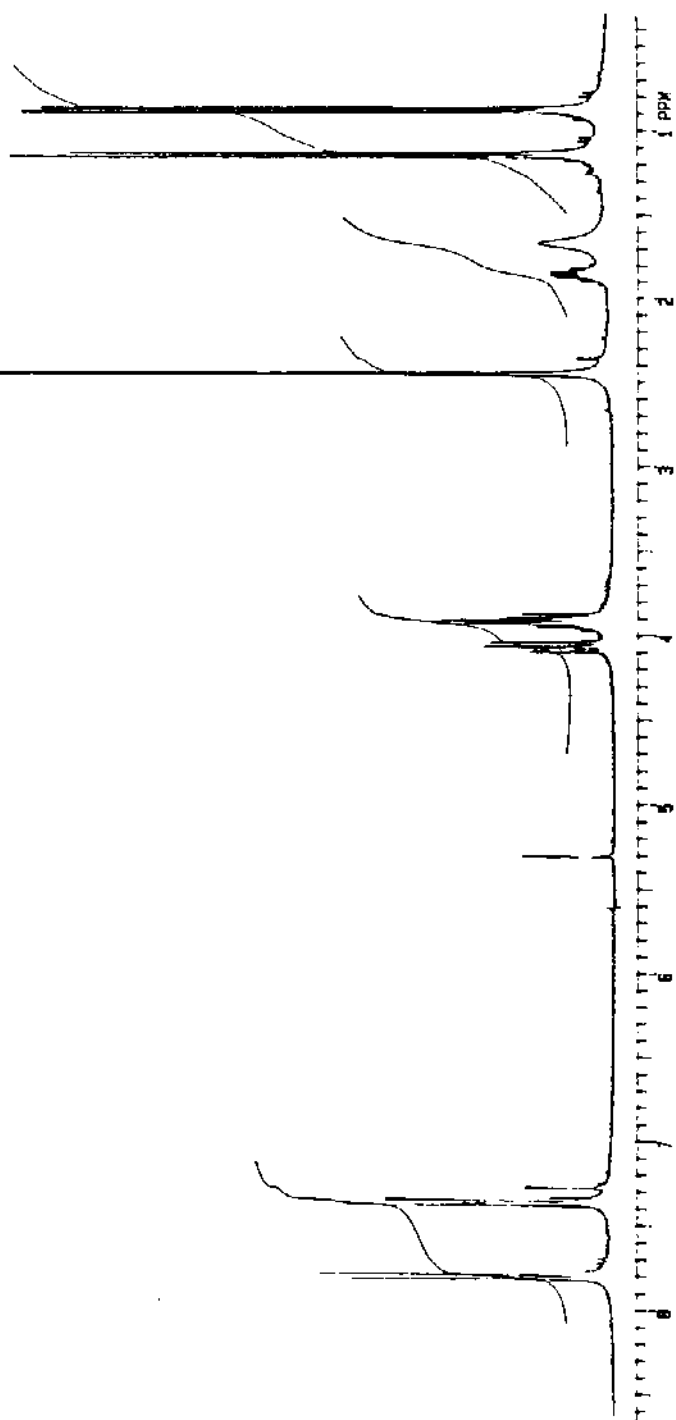
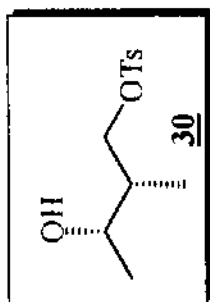
E71 ¹H-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz) -composto **29**



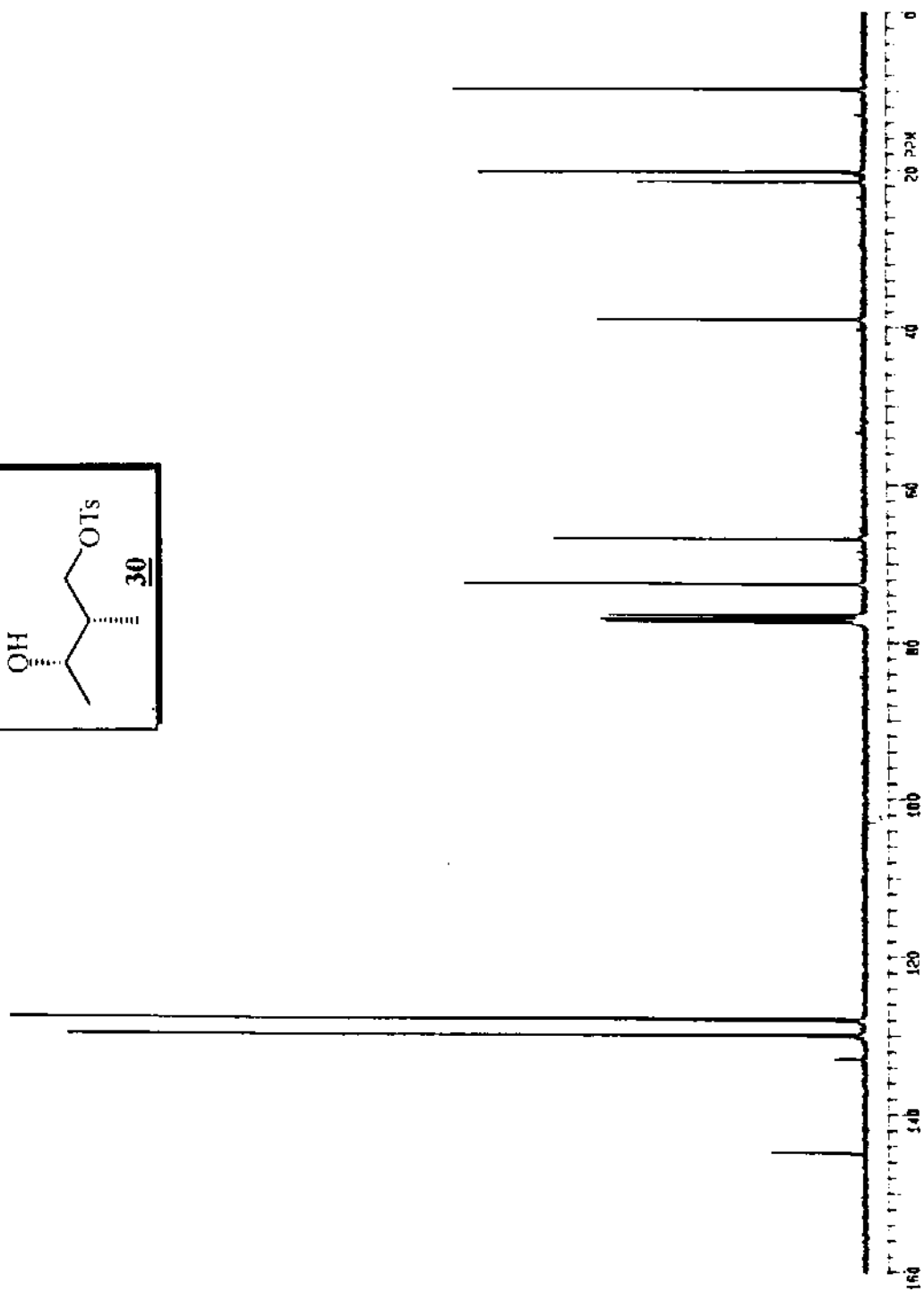
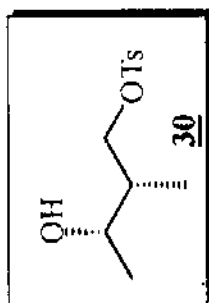
E72 ¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz) -composto 29



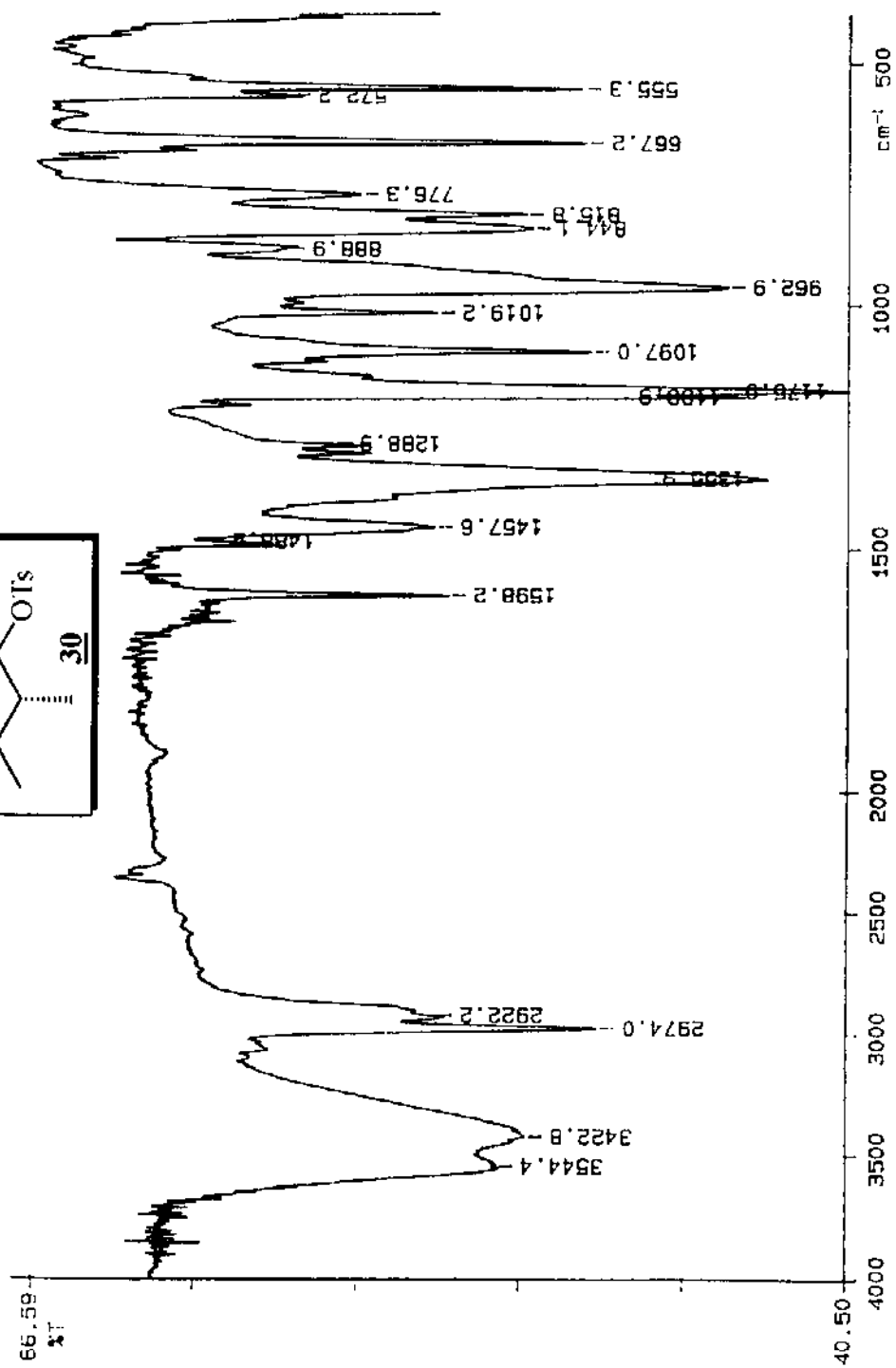
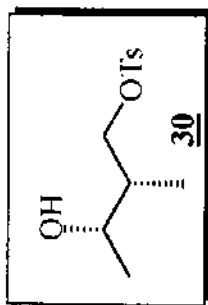
E73 IV(filme)-composto 29



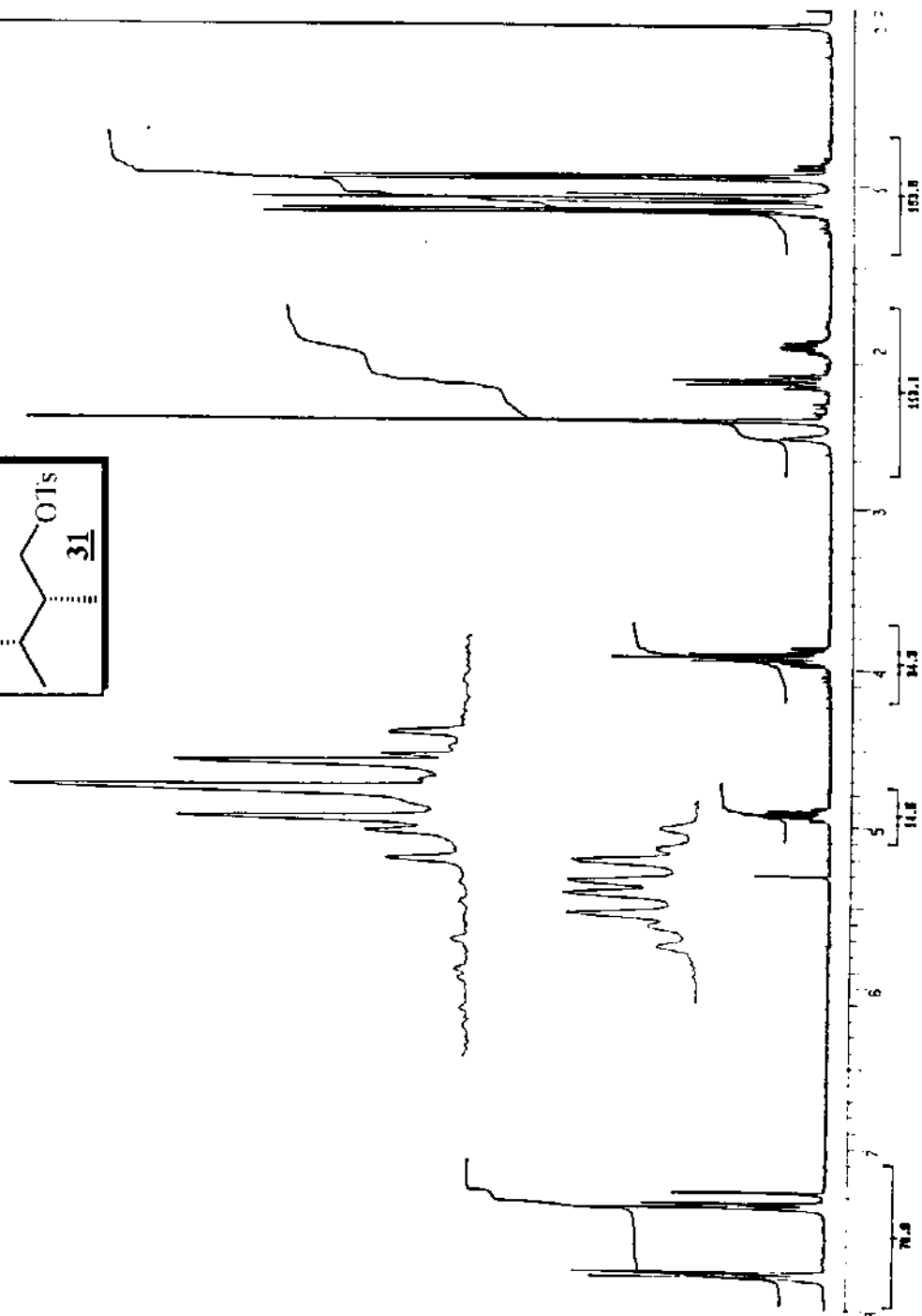
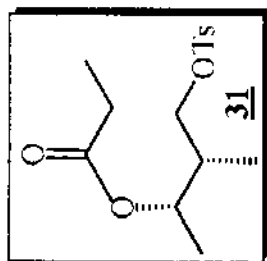
E74 ^1H -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz) -composto **30**



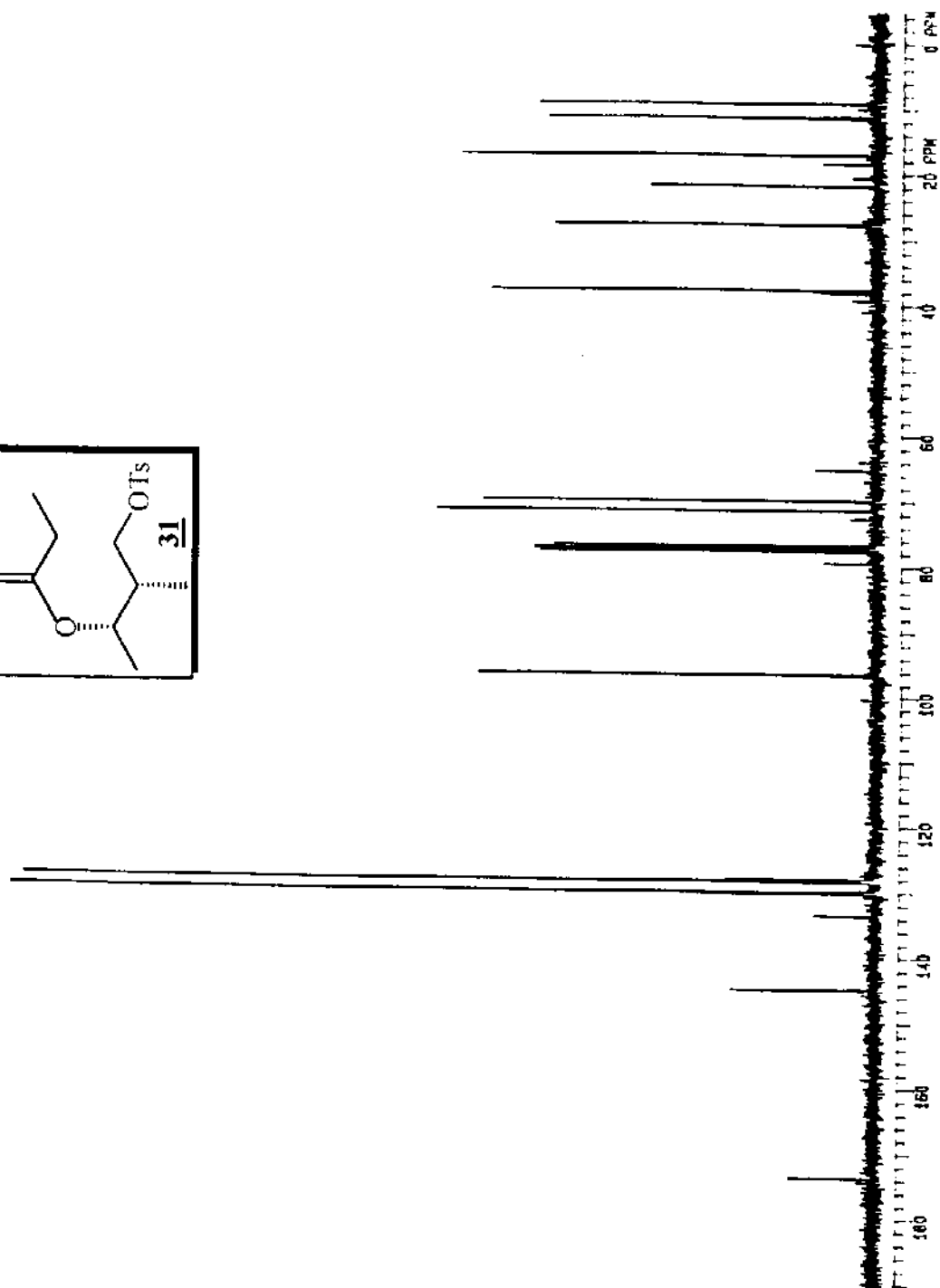
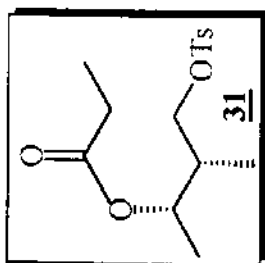
E75 ^{13}C -RMN(CDCl_3 /TMS, 300MHz) -composto 30



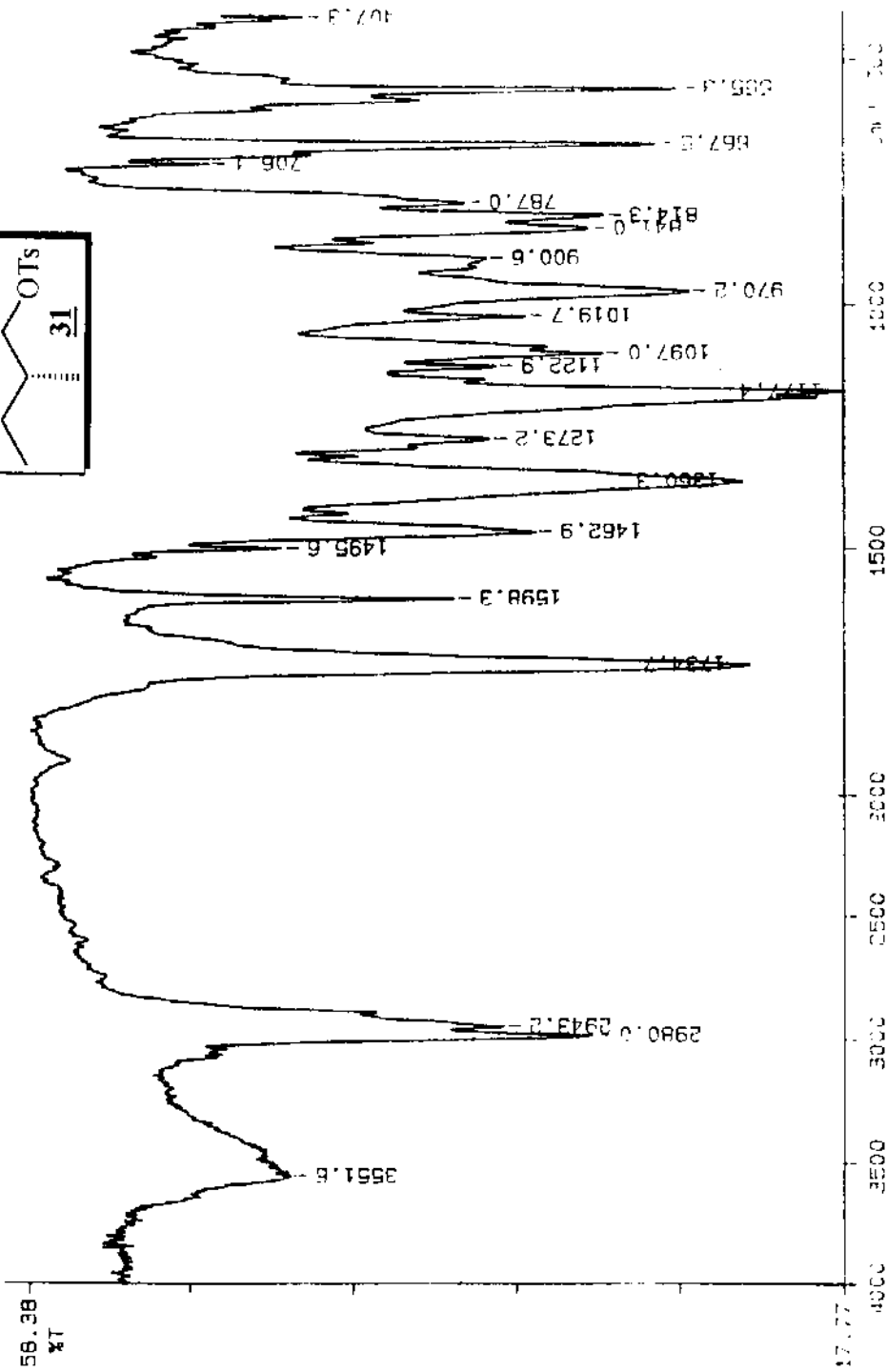
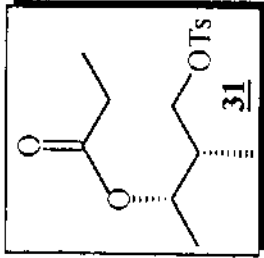
E76 IV(filme)-composto 30



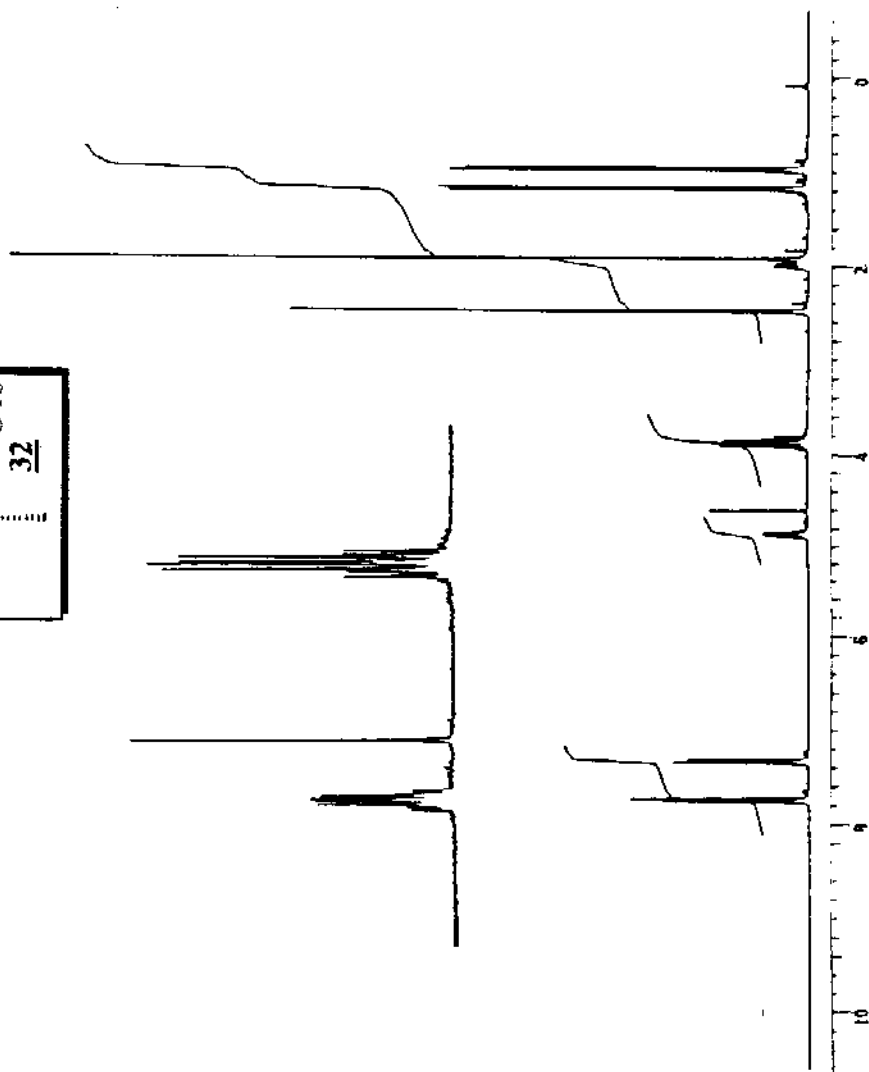
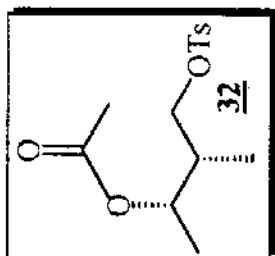
E77 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto **31**



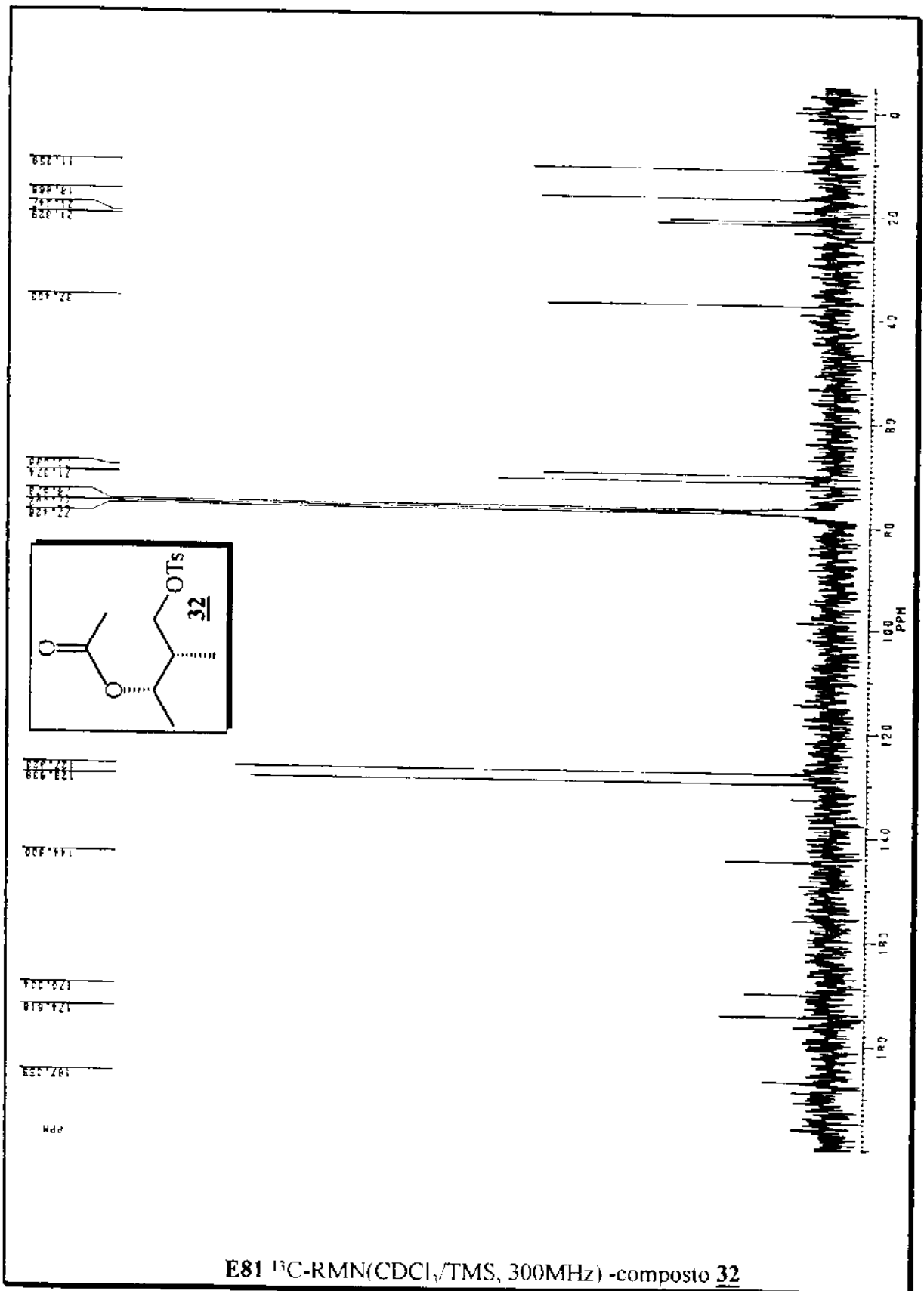
E78 ^{13}C -RMN(CDCl_3/TMS , 300MHz) -composto **31**



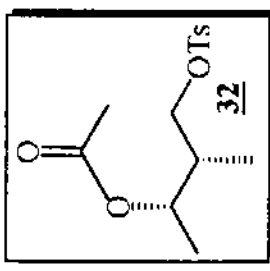
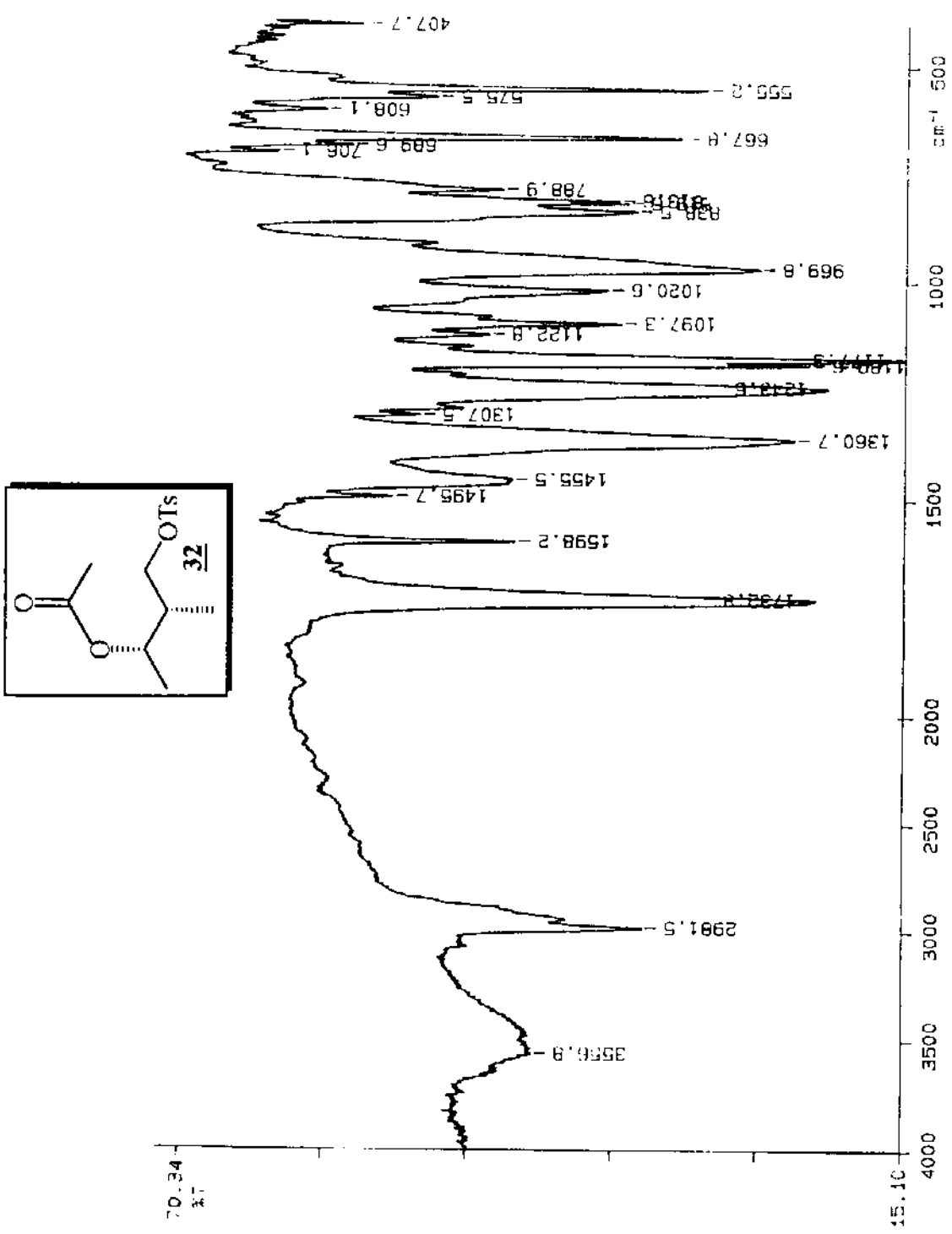
E79 IV(filme)-composto **31**



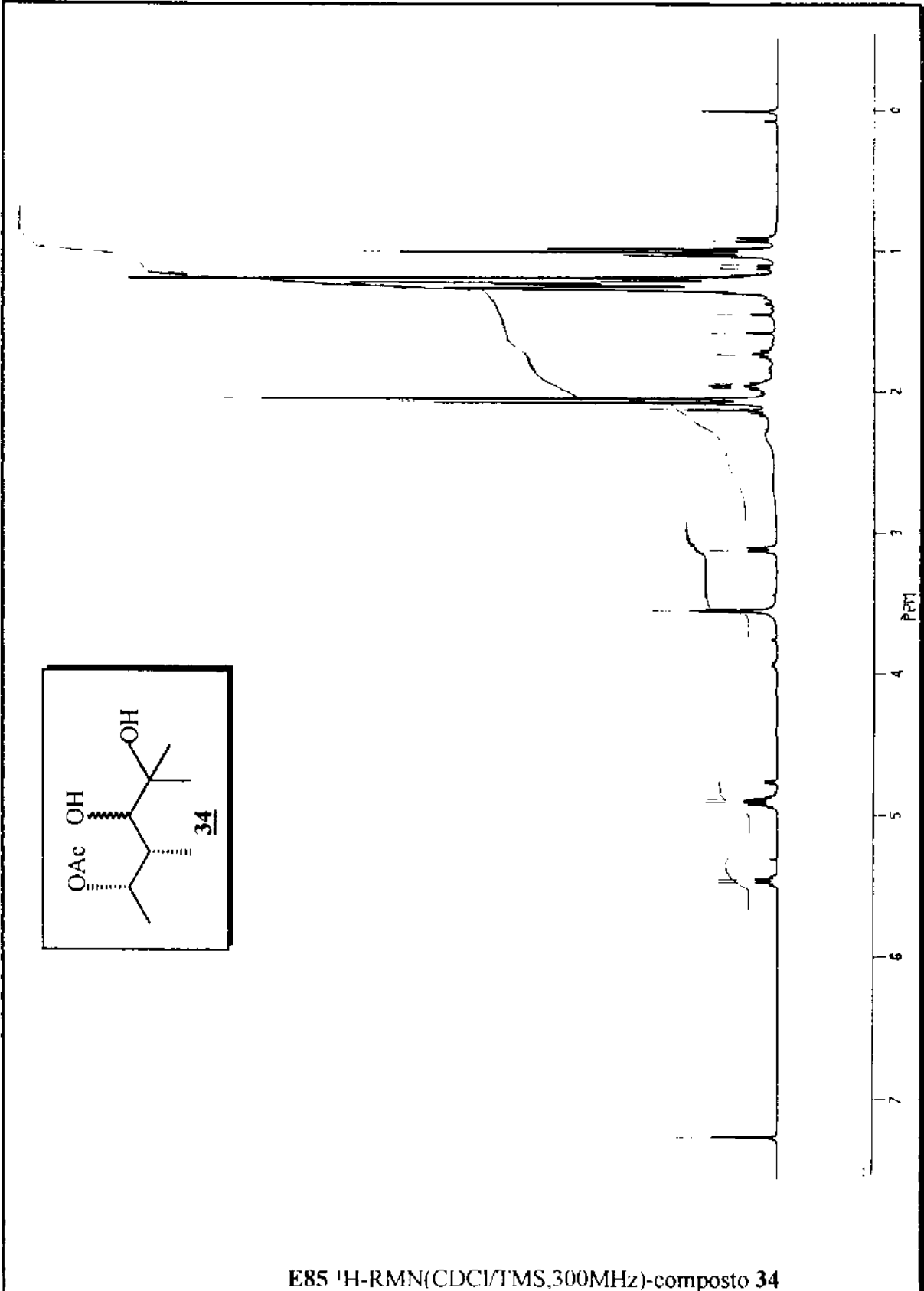
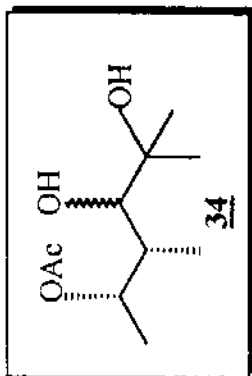
E80 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto **32**



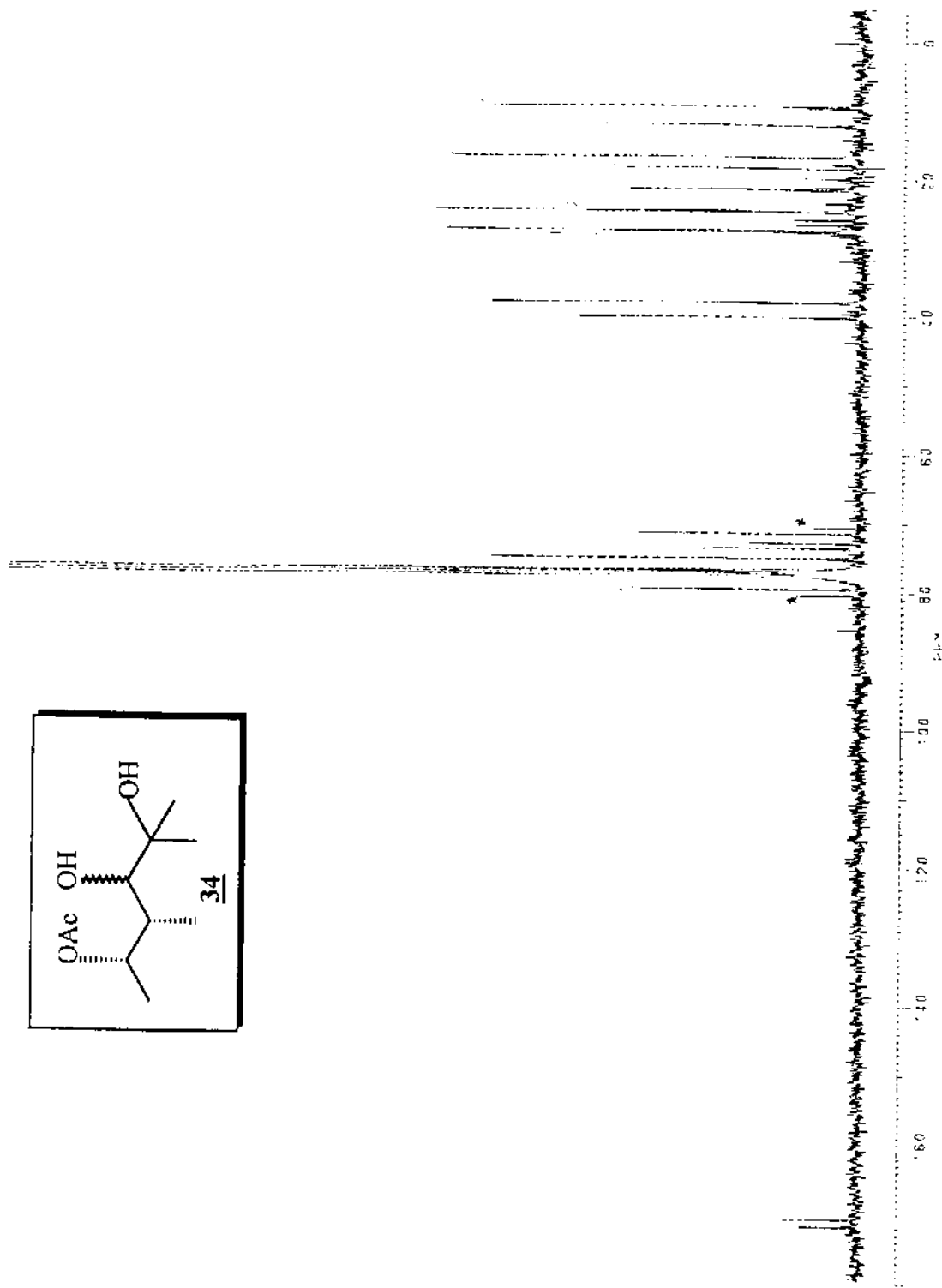
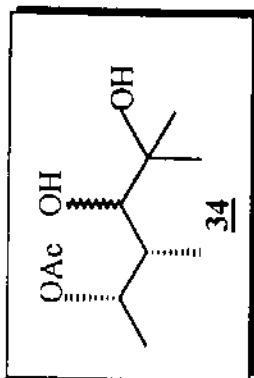
E81 ¹³C-RMN(CDCl₃/TMS, 300MHz) -composto **32**



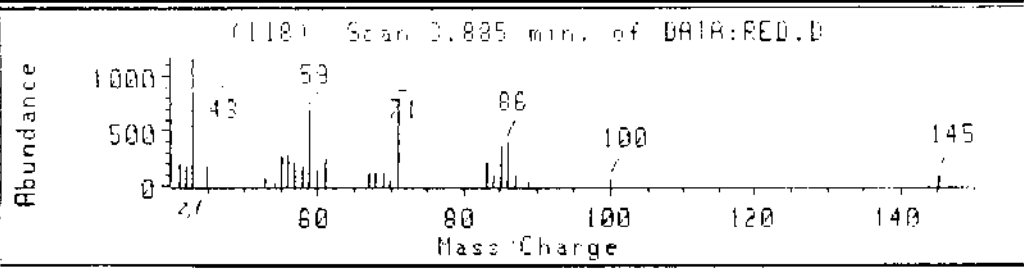
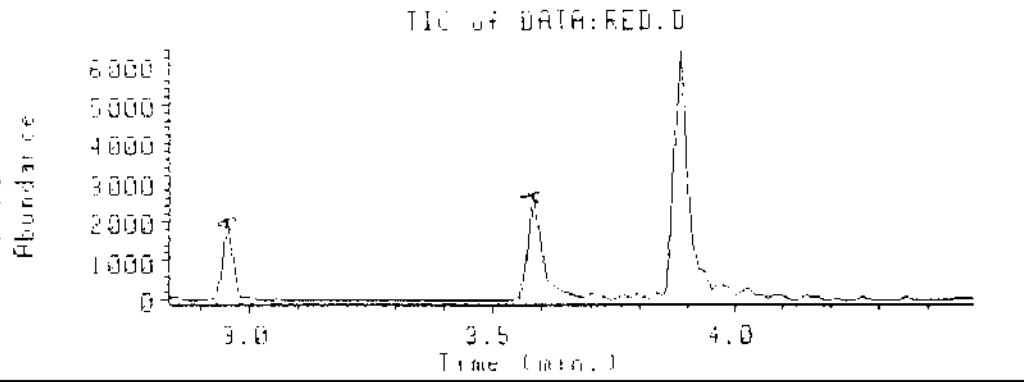
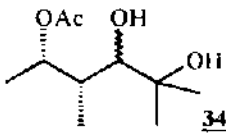
E82 IV(filme)-composto 32



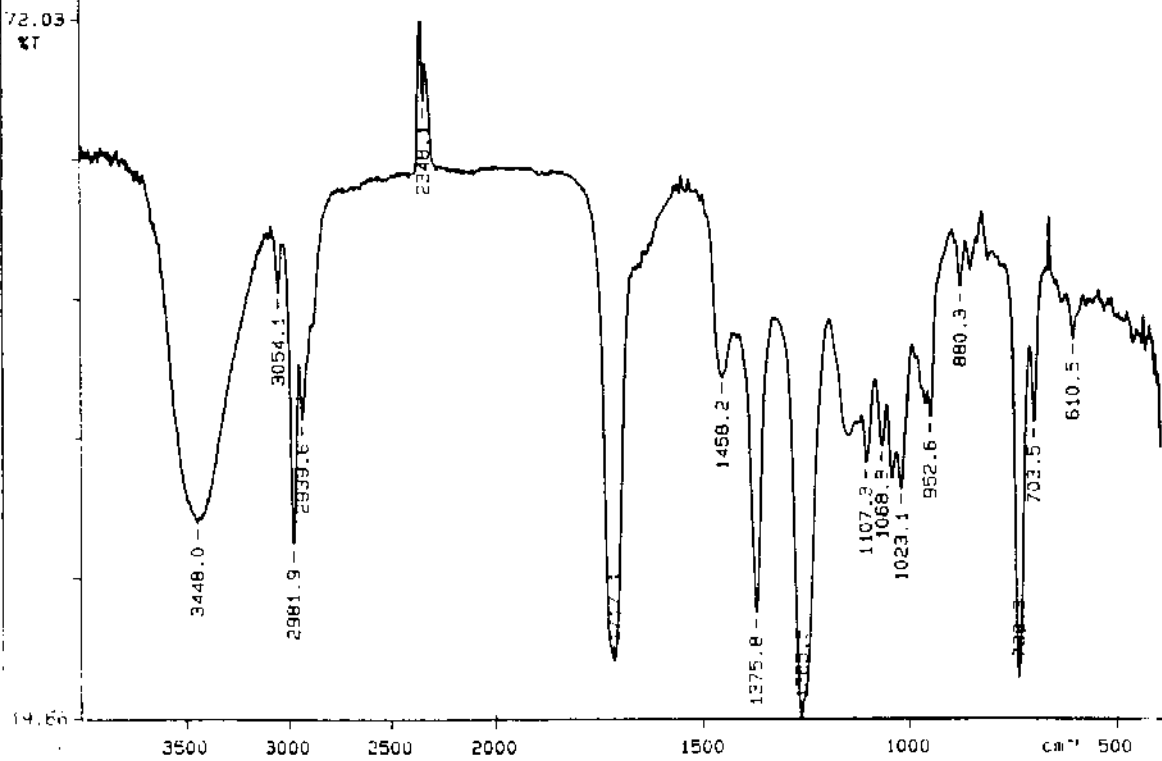
E85 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto 34



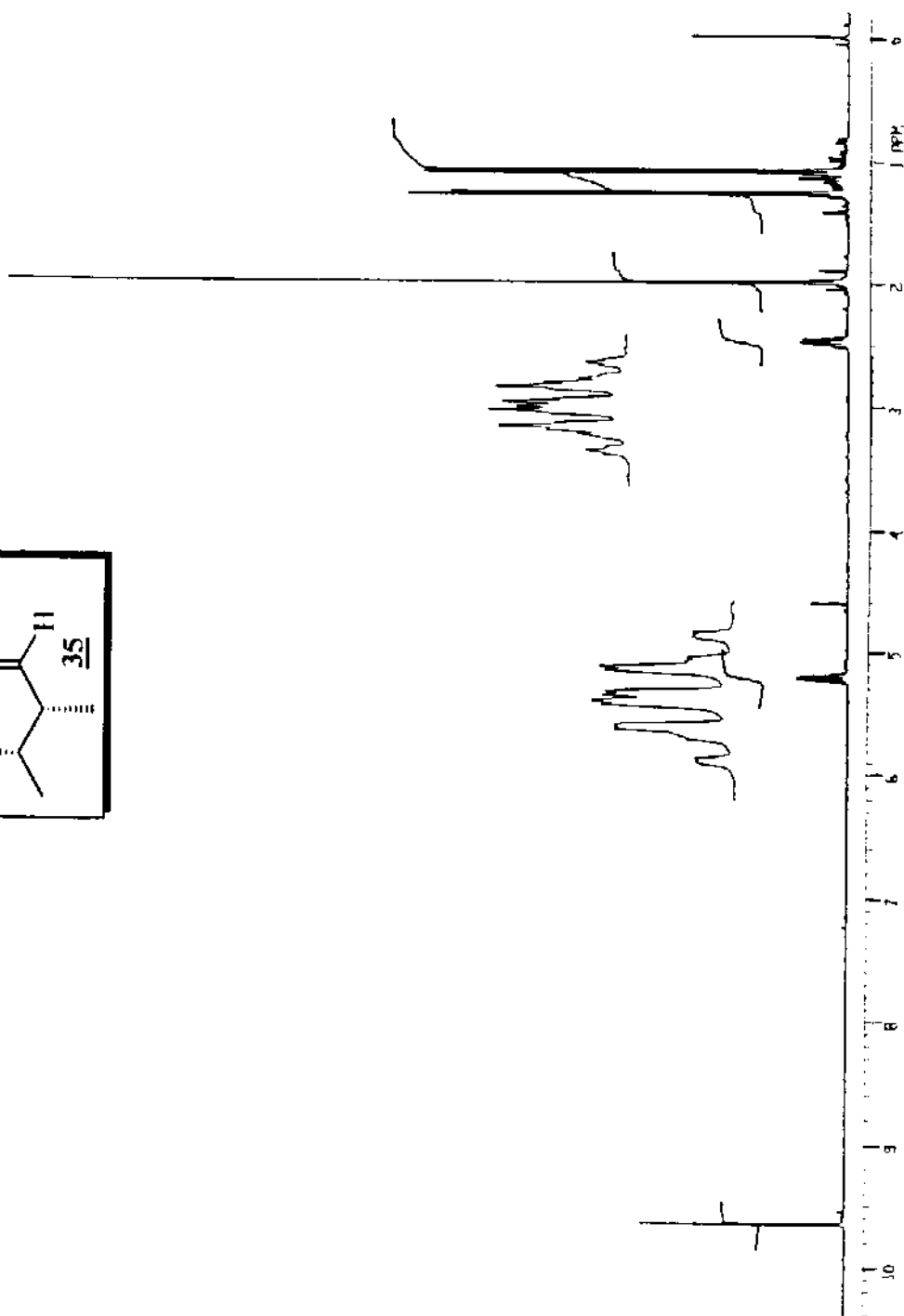
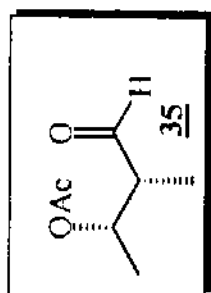
E86 ^{13}C -RMN(CDCl₃/TMS,300MHz)-composto 34



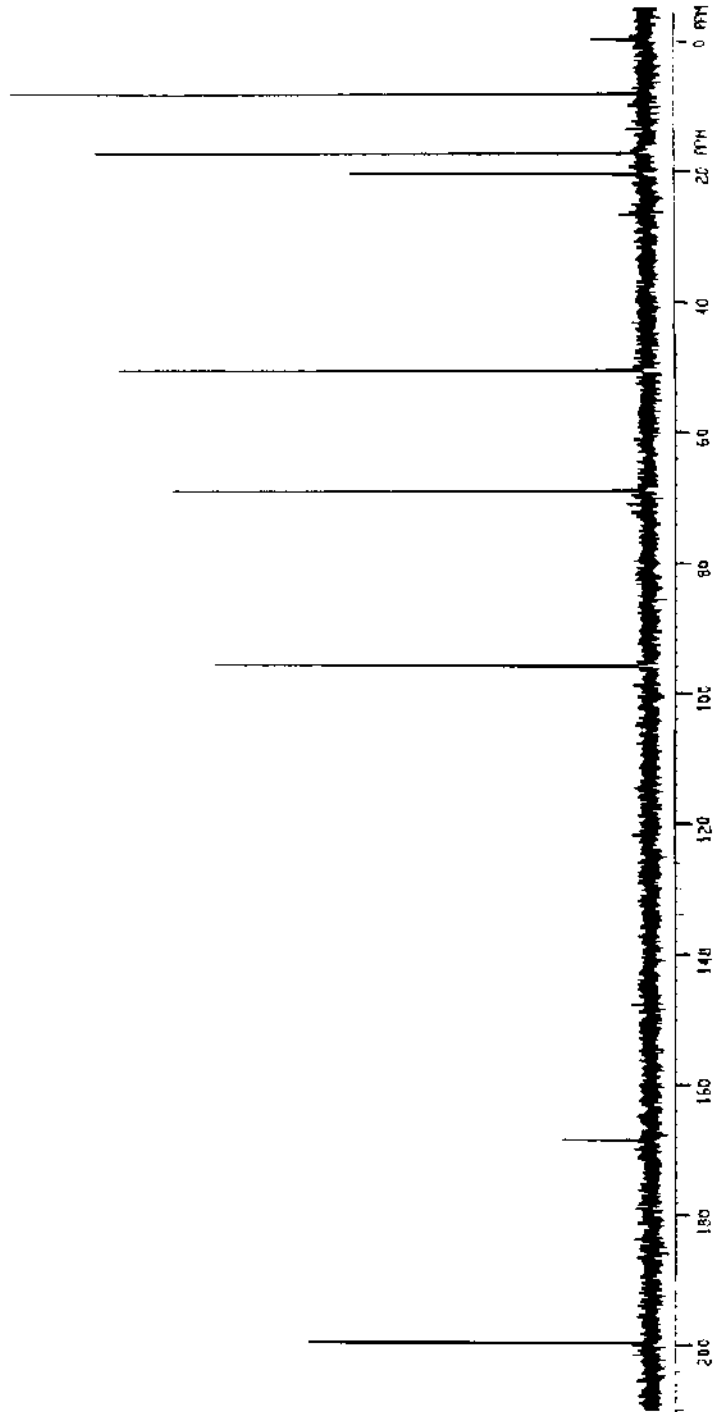
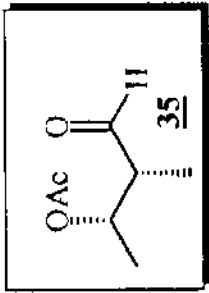
E87. EM(m/z)-composto 34



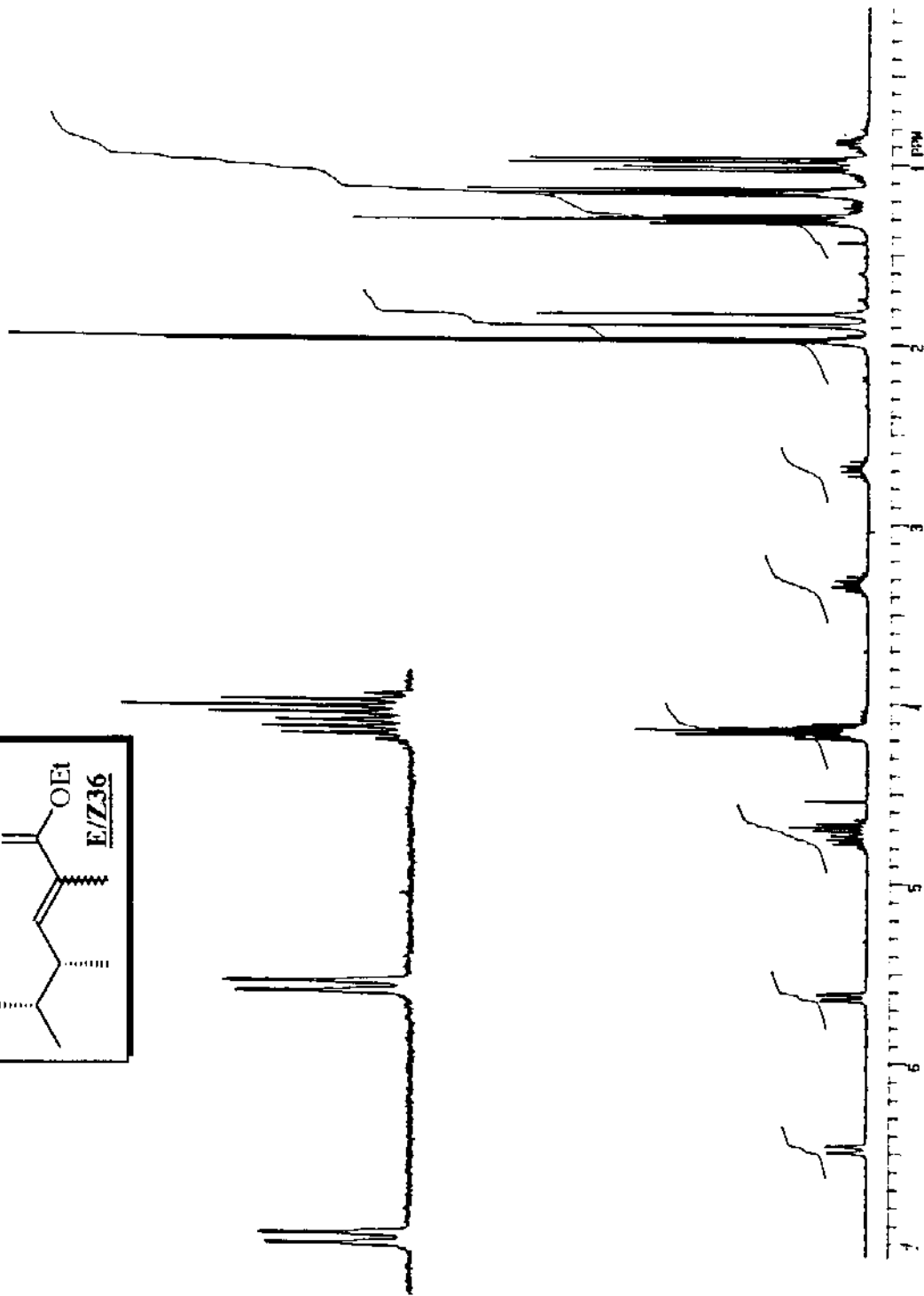
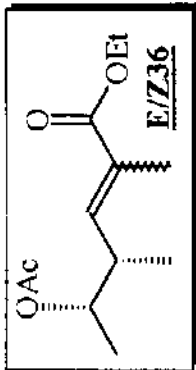
E88. IV(filme)-composto 34



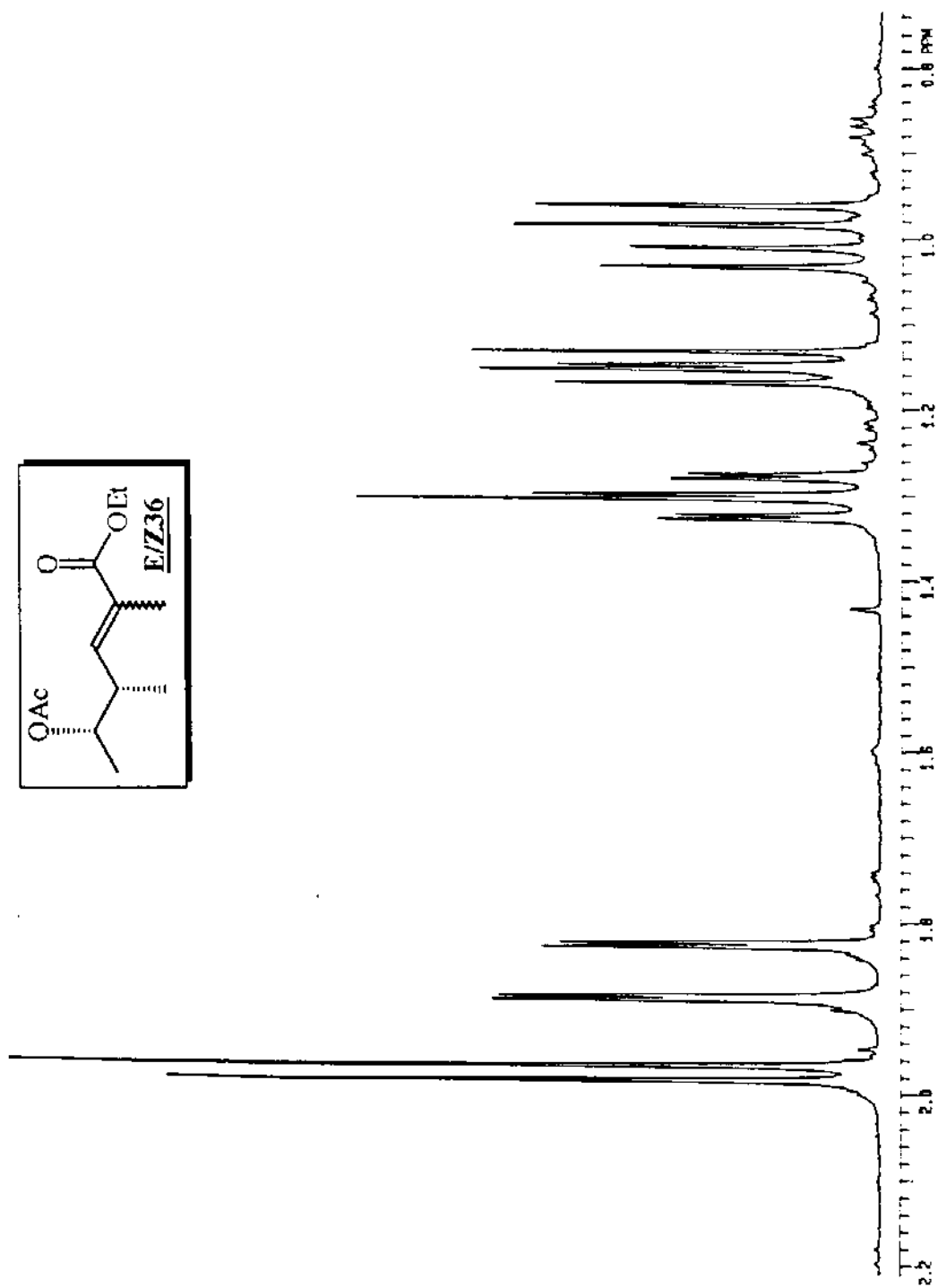
E89 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 300MHz) -composto **35**



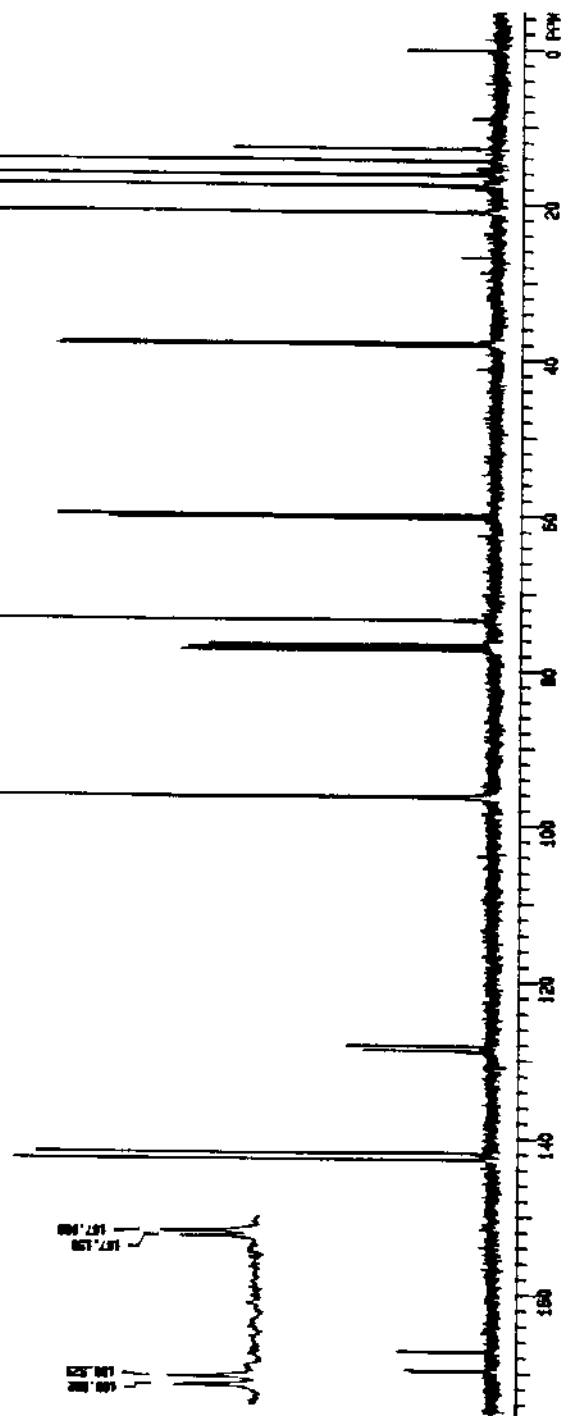
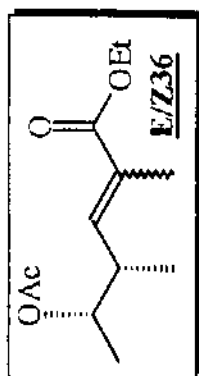
E90 ¹³C-RMN(CCl₄, TMS, 300MHz) -composto 35



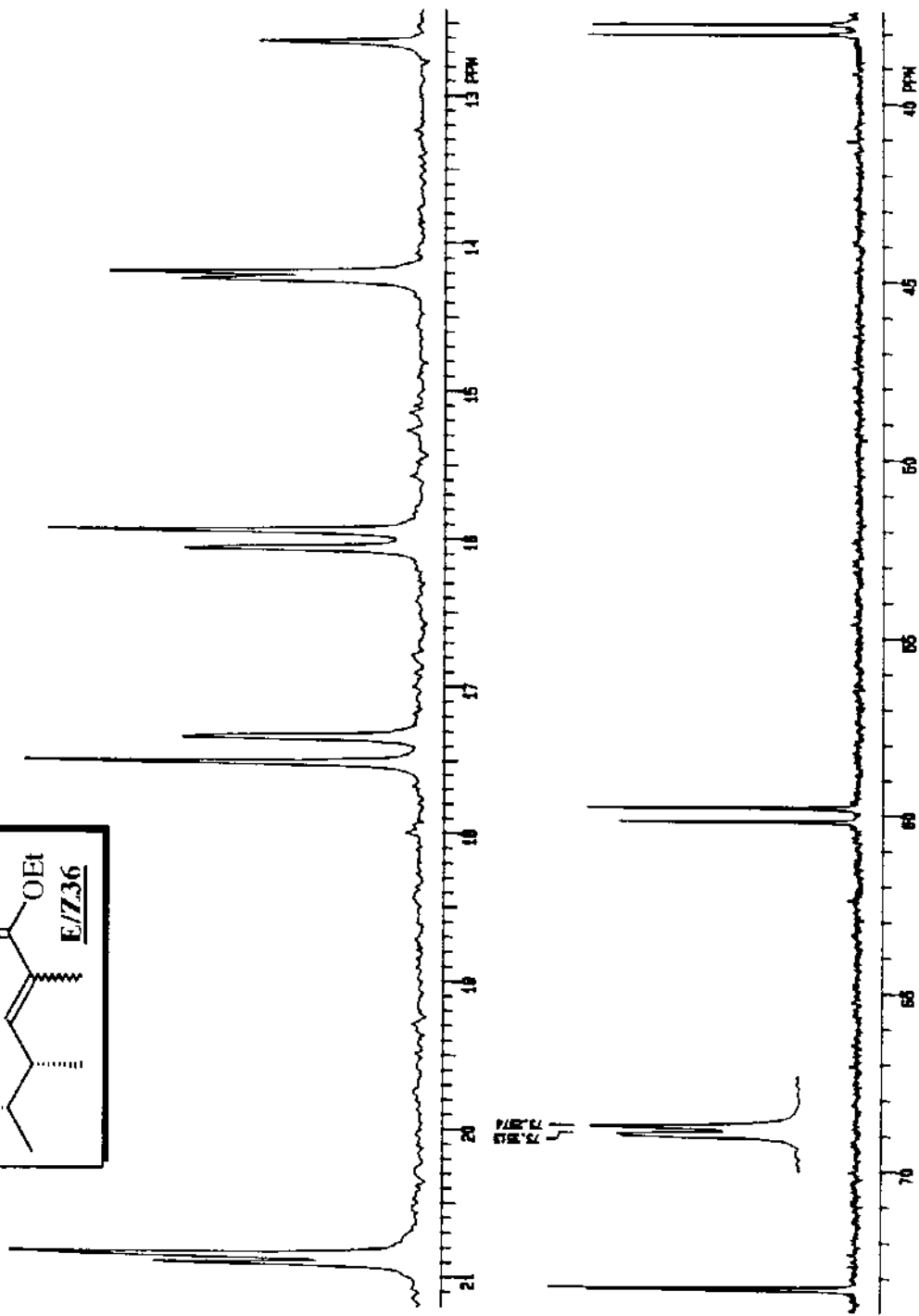
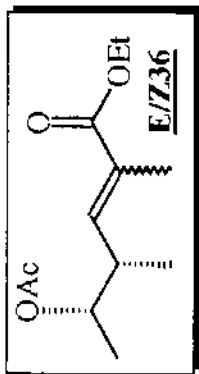
E91 ¹H-RMN(CCl₃/TMS, 300MHz) -composto 36



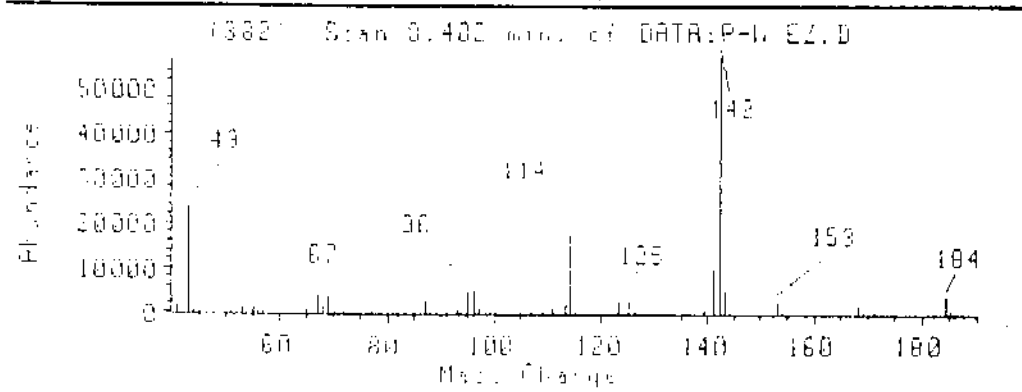
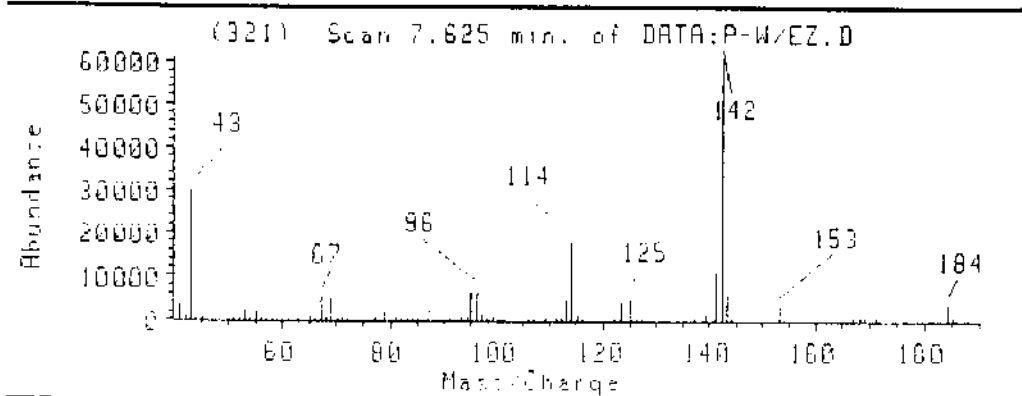
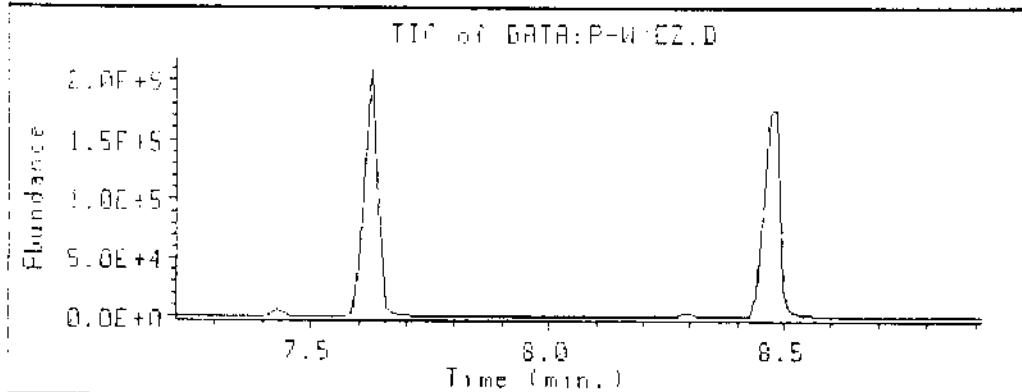
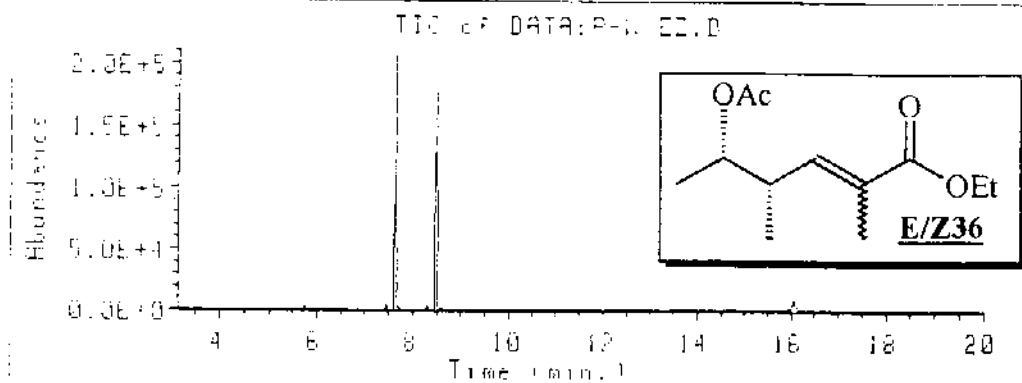
E91 $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4/TMS , 300MHz(EXPANSÃO)) -composto 36



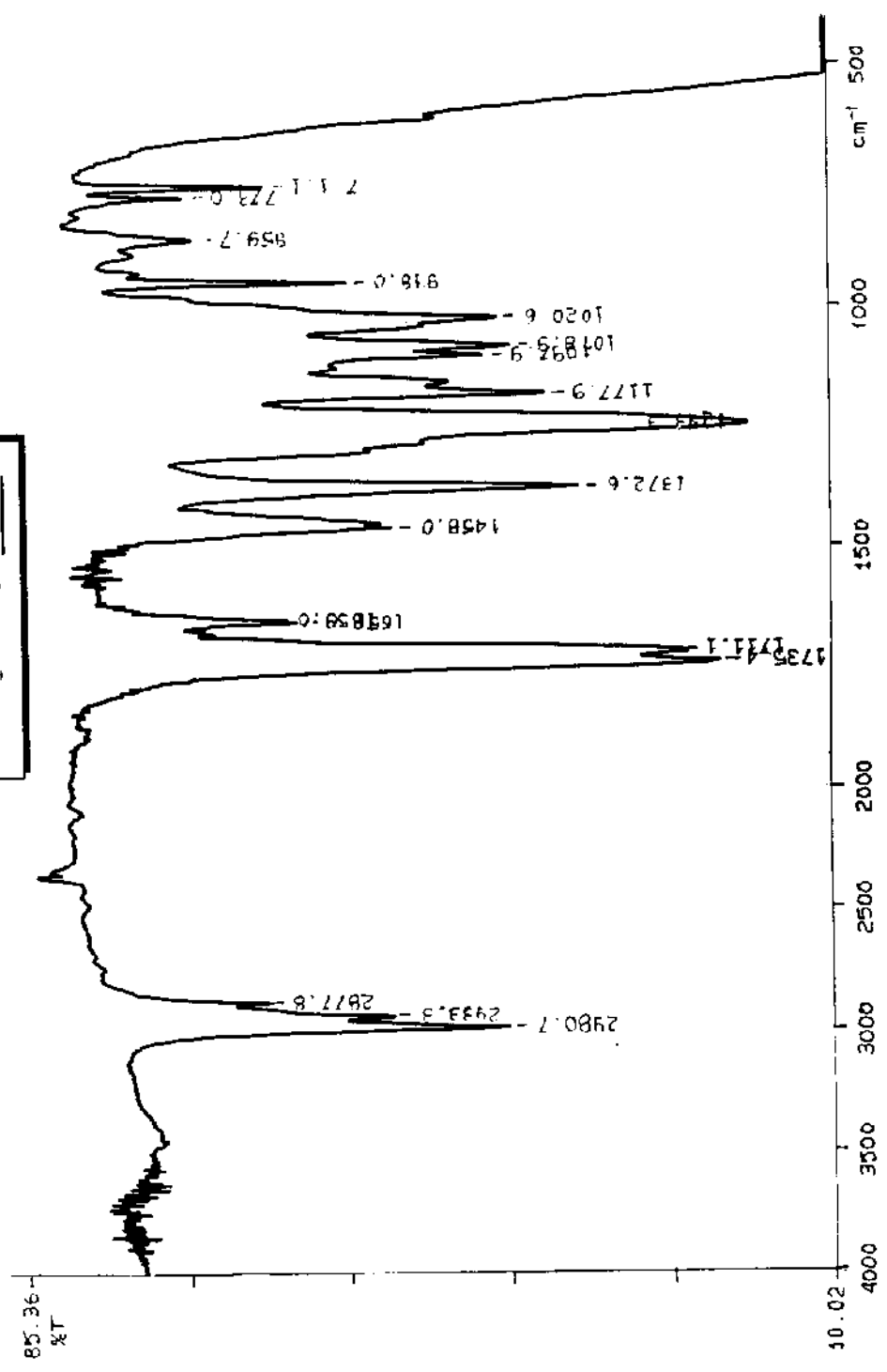
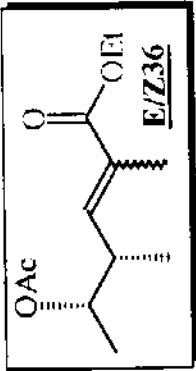
E92 ^{13}C -RMN(CCl_4 /TMS, 300MHz) -composto 36



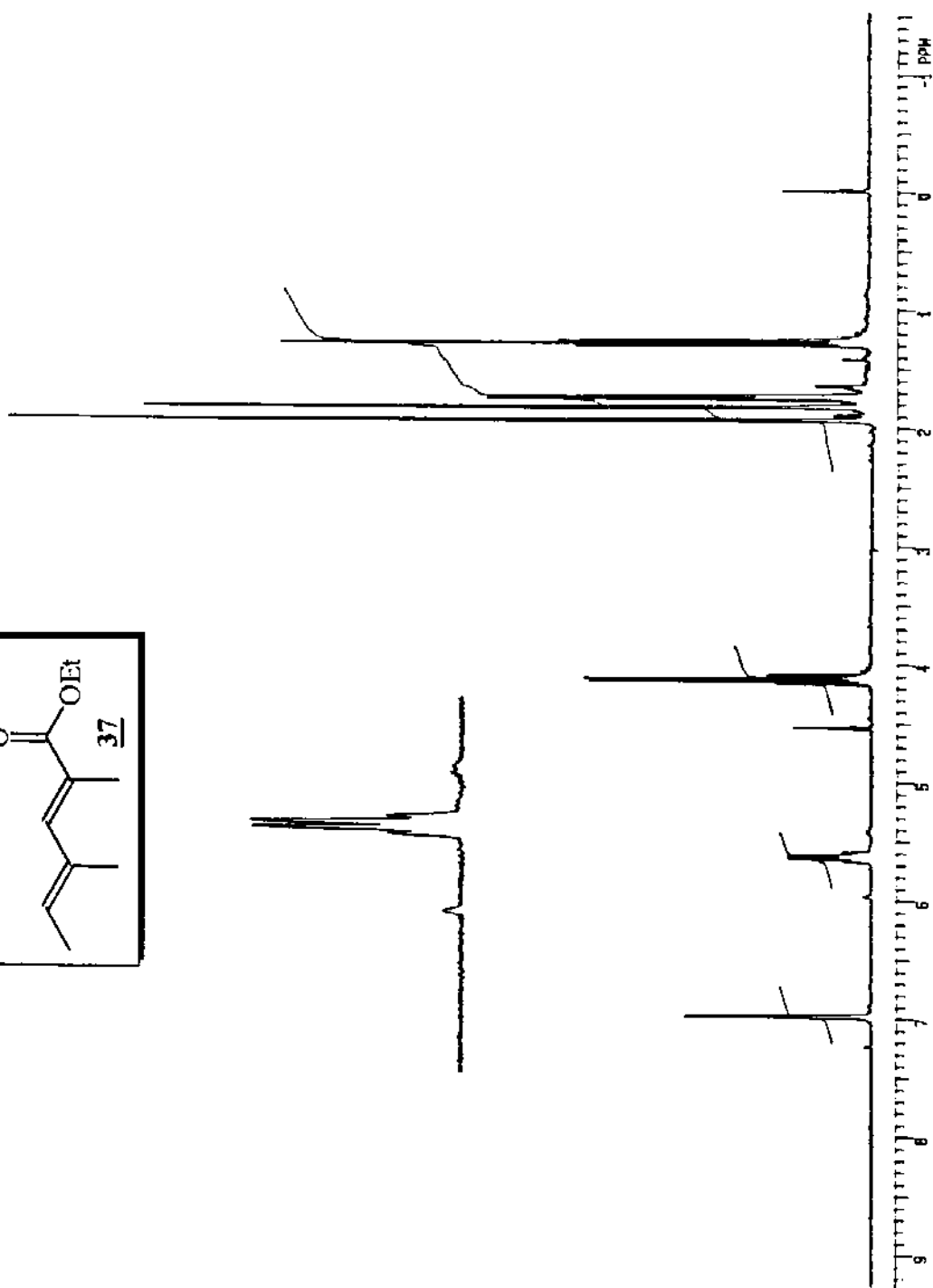
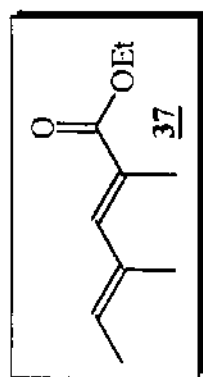
E92 ¹³C-RMN(CCl₃/TMS, 300MHz(EXPANSÃO)) -composto **36**



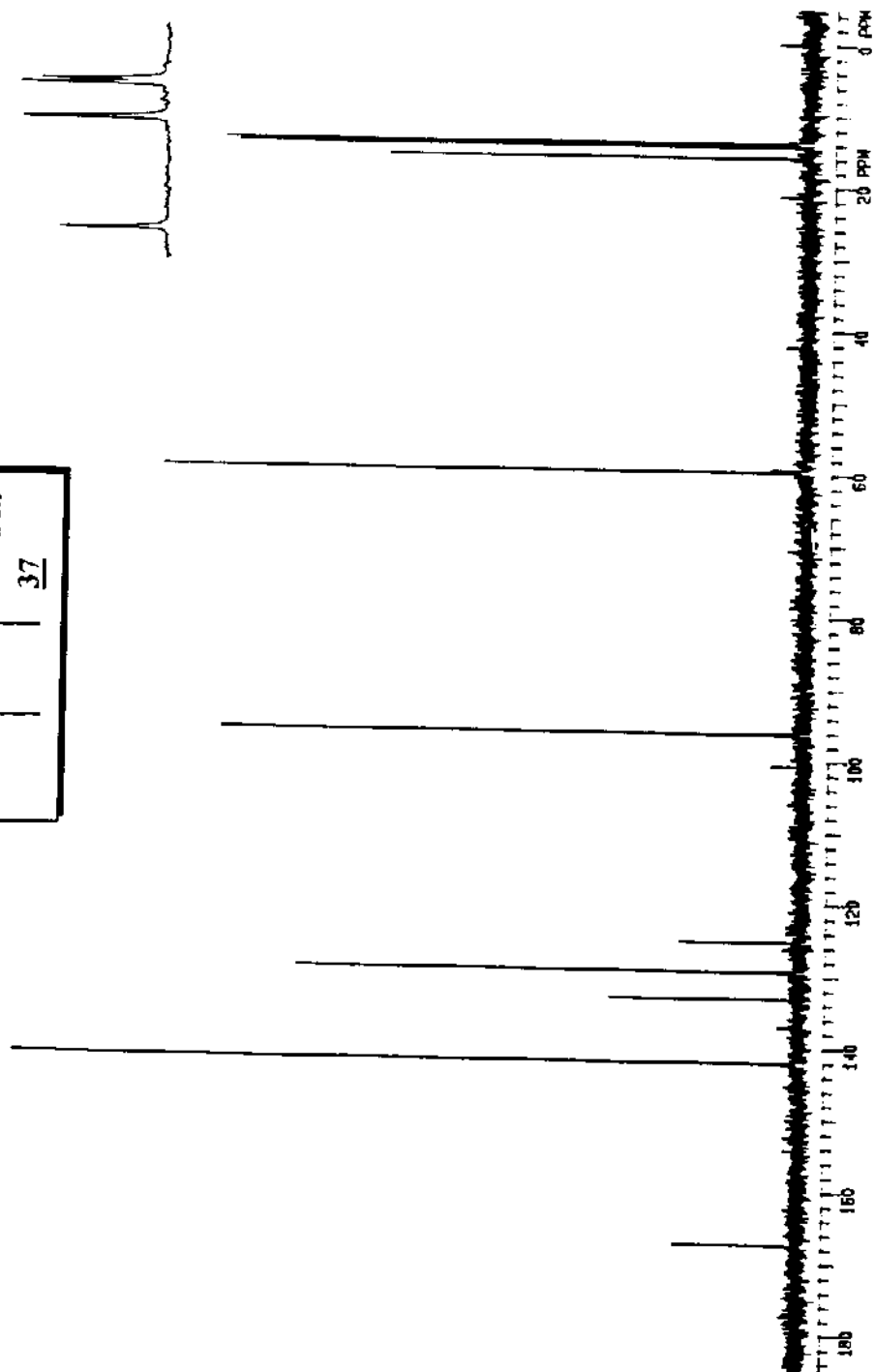
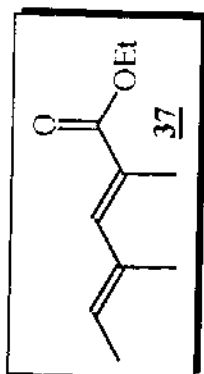
E93 EM(m/z)-composto **E/Z36**



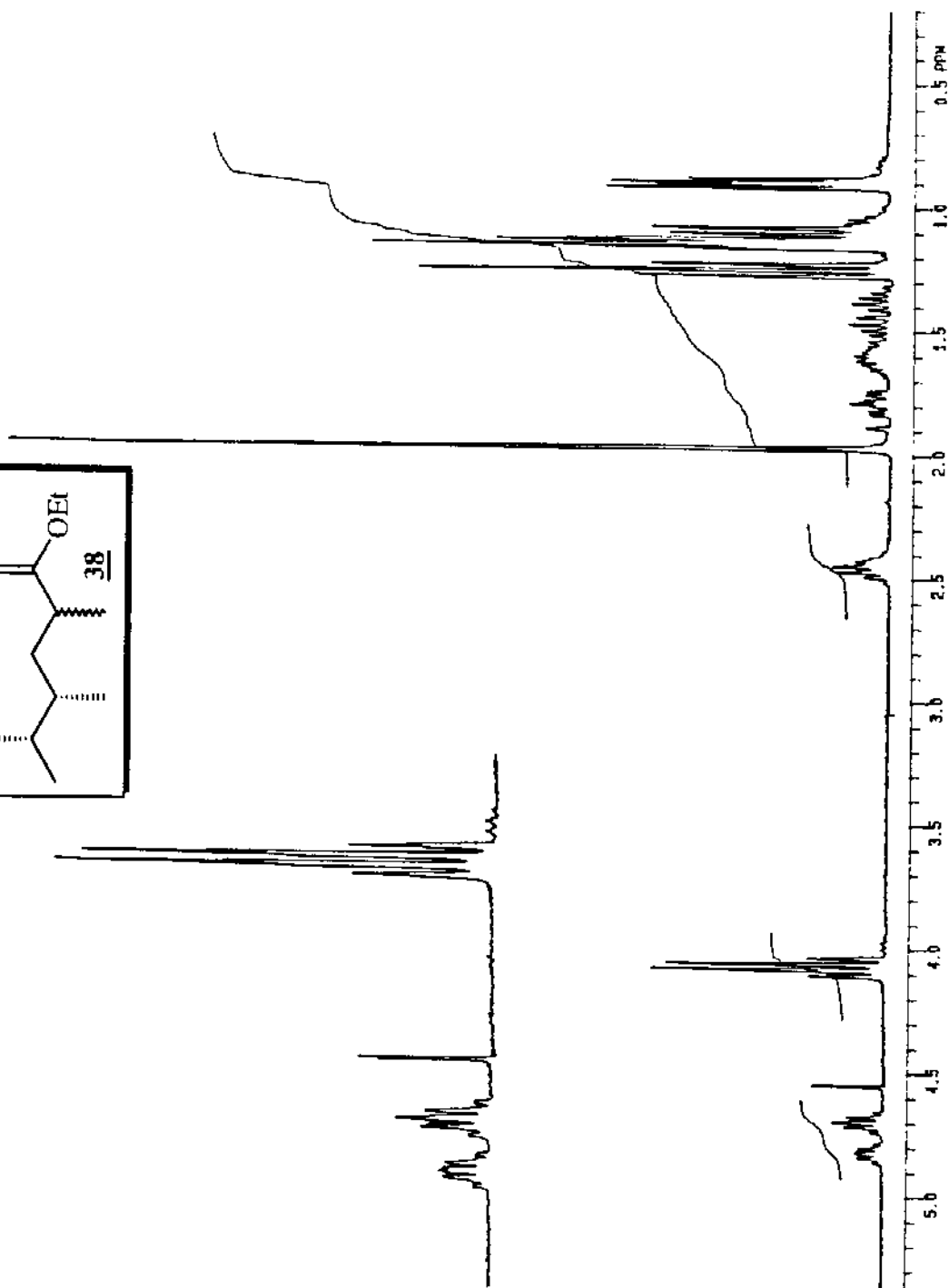
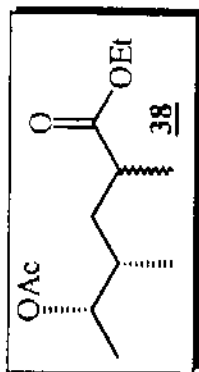
E94 IV(film)-composto **E/Z36**



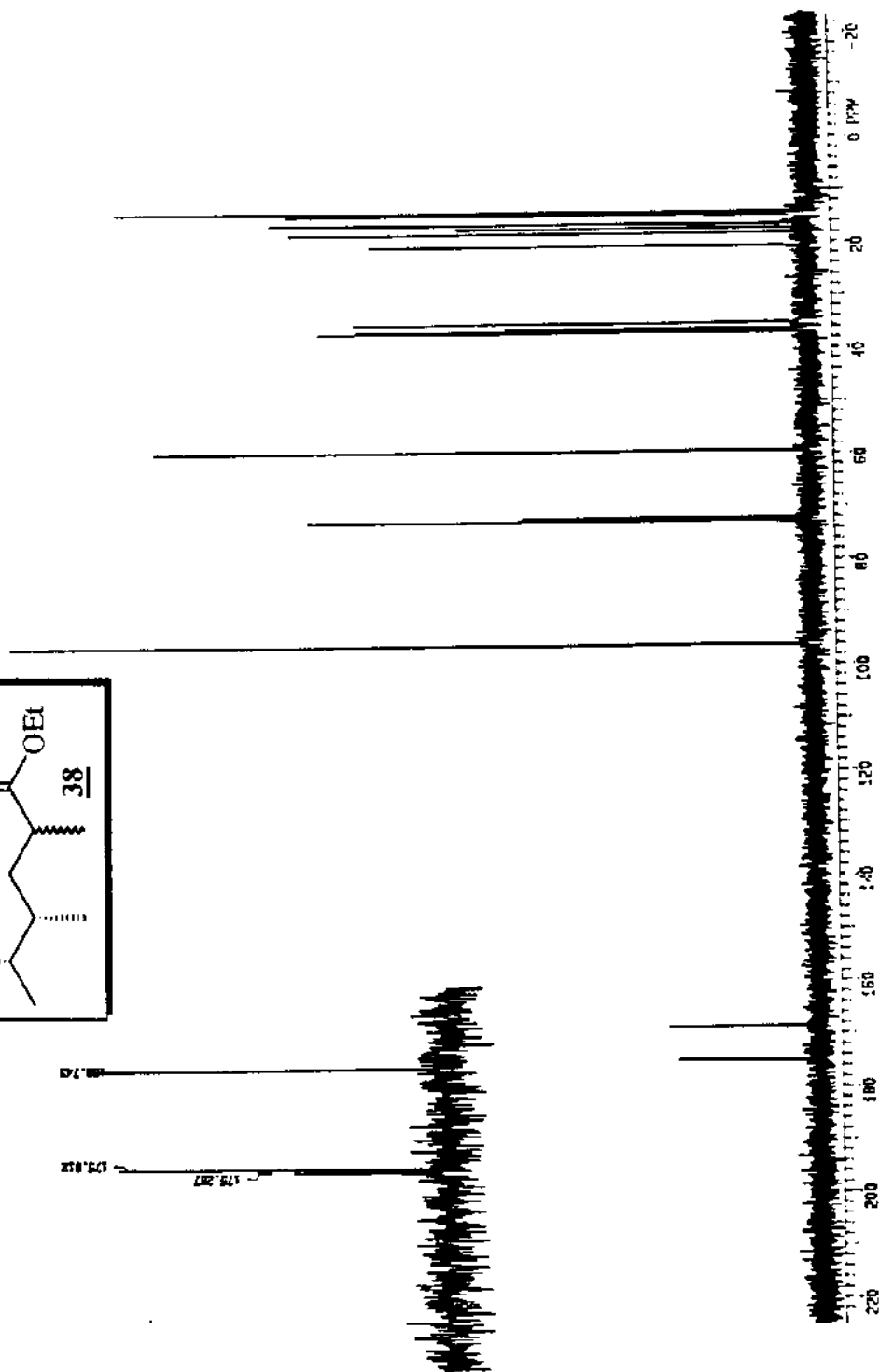
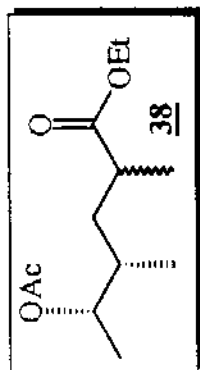
E95 $^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto 37



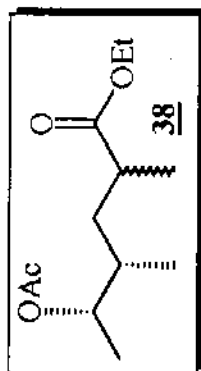
F96 ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz) -composto 37



E97 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, 300\text{MHz})$ -composto **38**

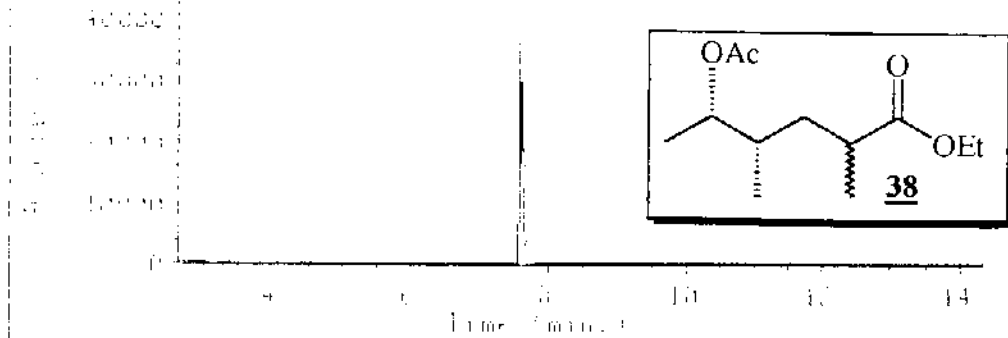


E98 ^{13}C -RMN(CCl₄/TMS, 300MHz) -composto **38**

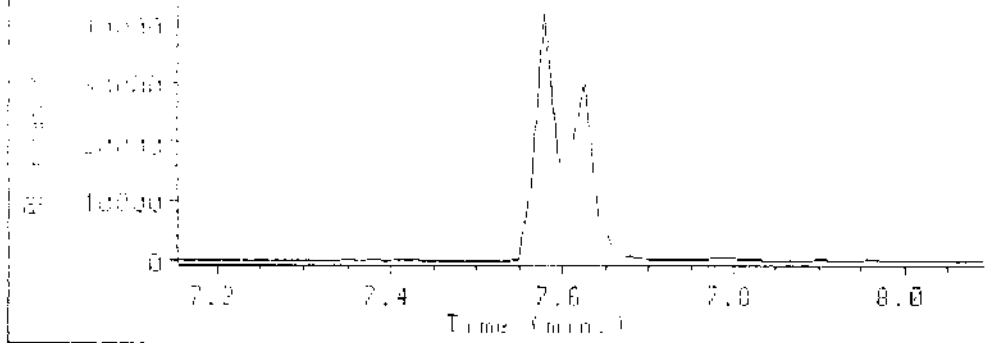


E98 ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz(EXPANSÃO)) -composto 38

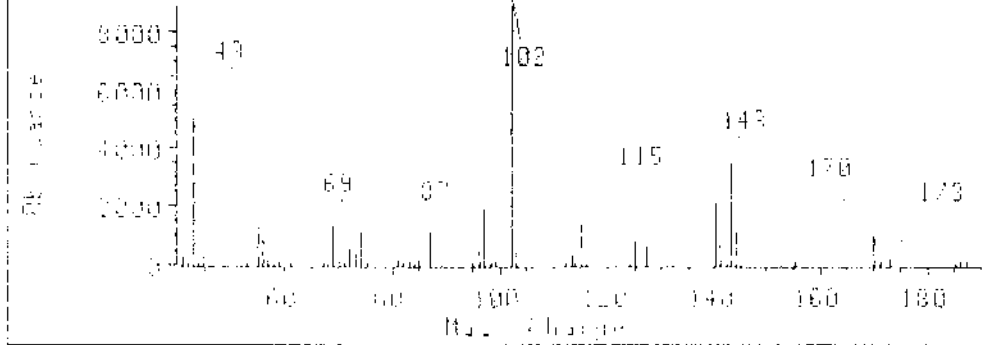
TIC of DATA:HIDPOGEN.D



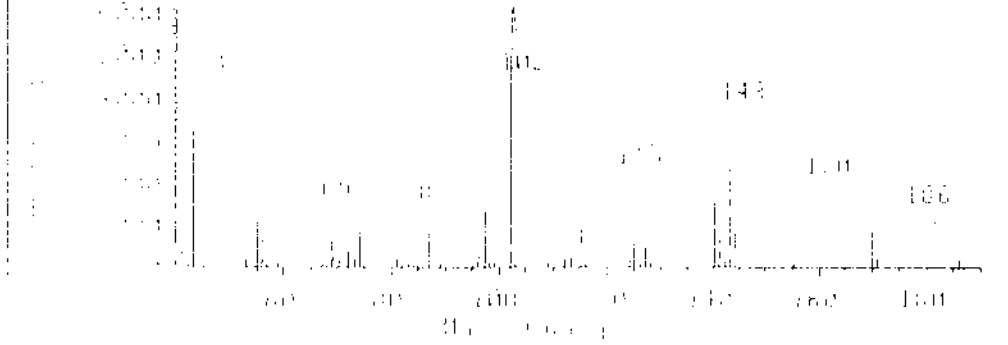
UV of DATA:HIDPOGEN.D



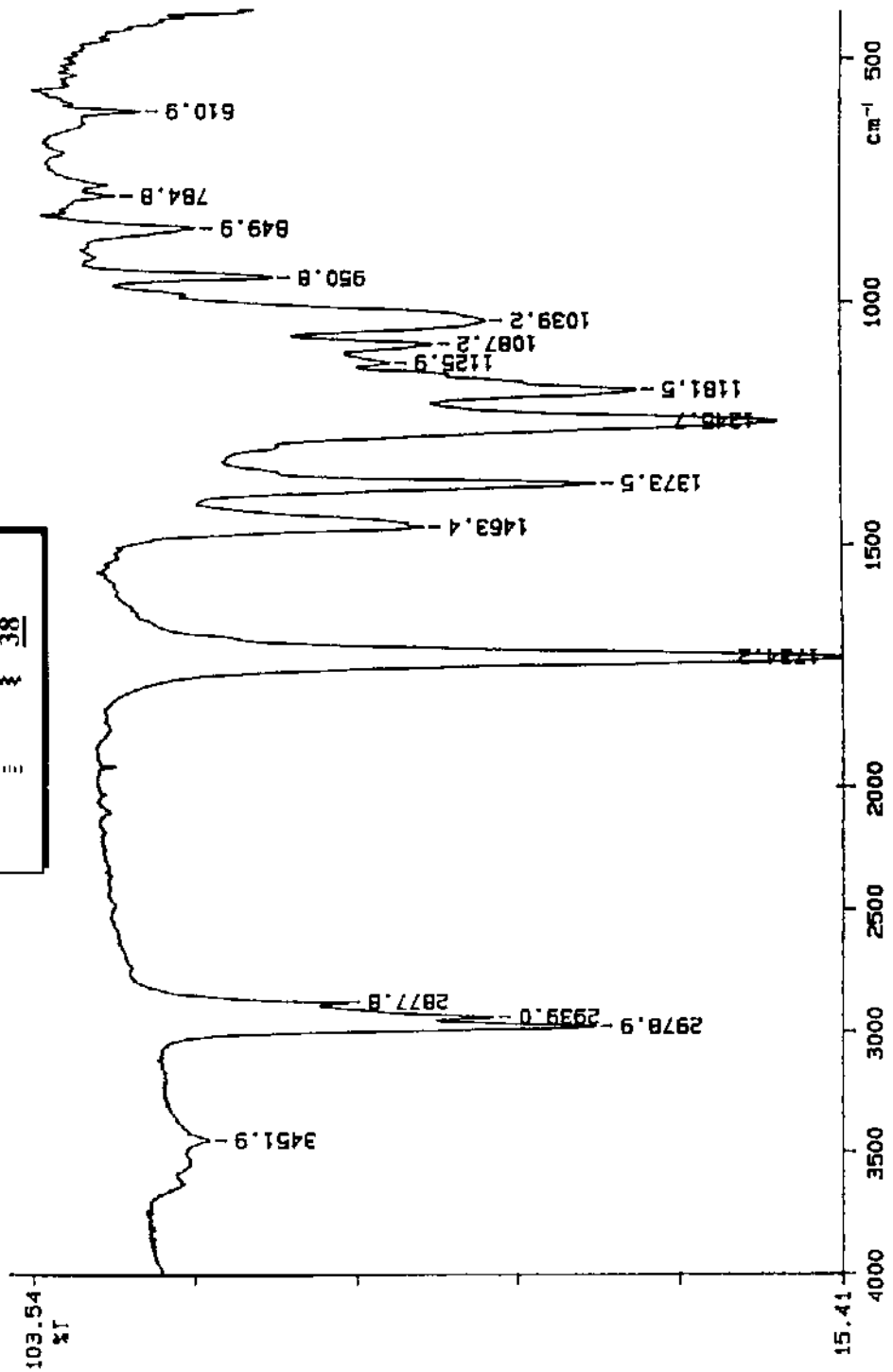
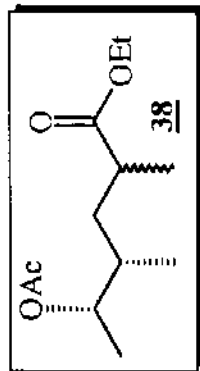
7.584 Scan 7.580 min. of DATA:HIDPOGEN.D



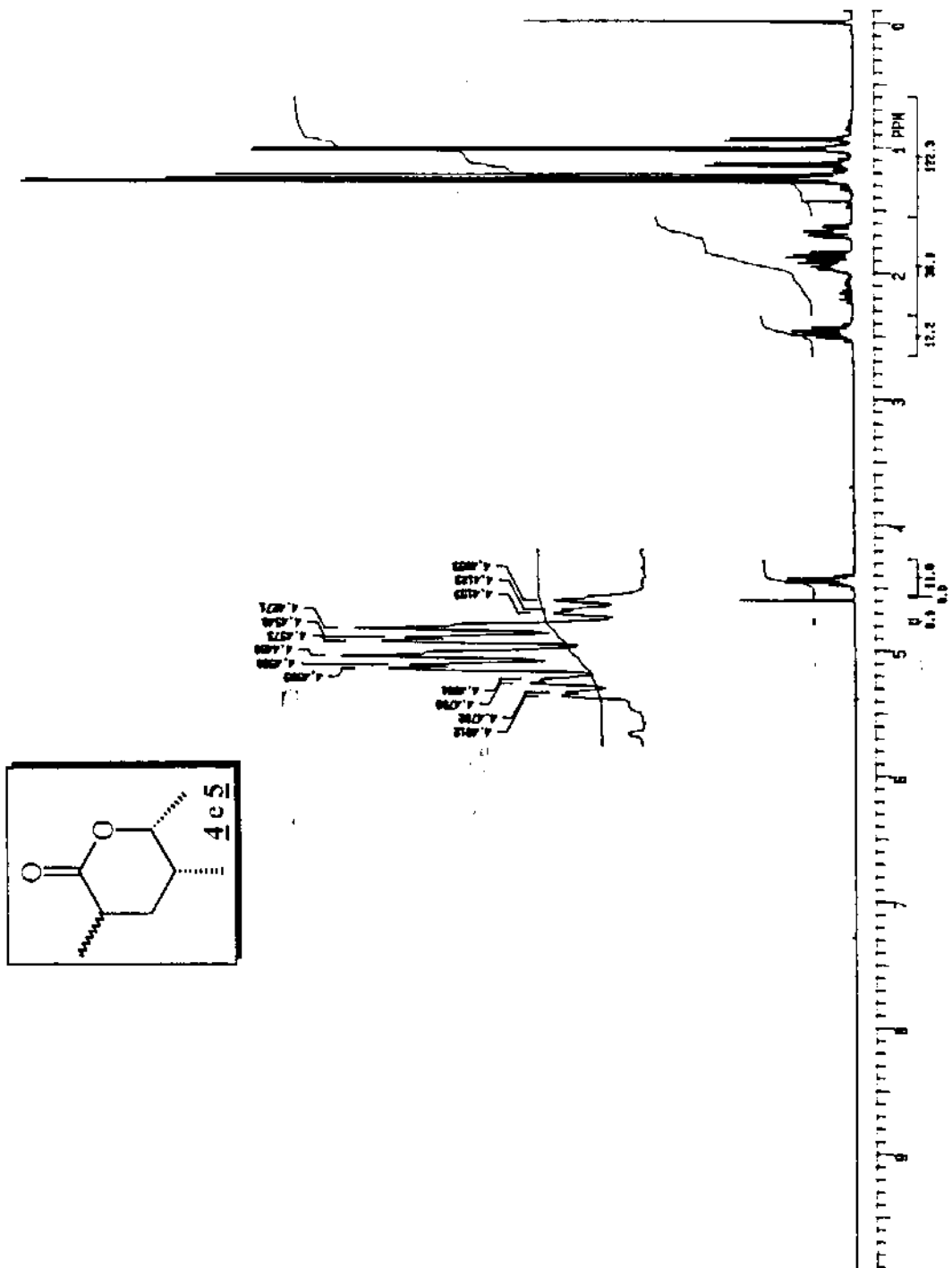
7.587 Scan 7.627 min. of DATA:HIDPOGEN.D



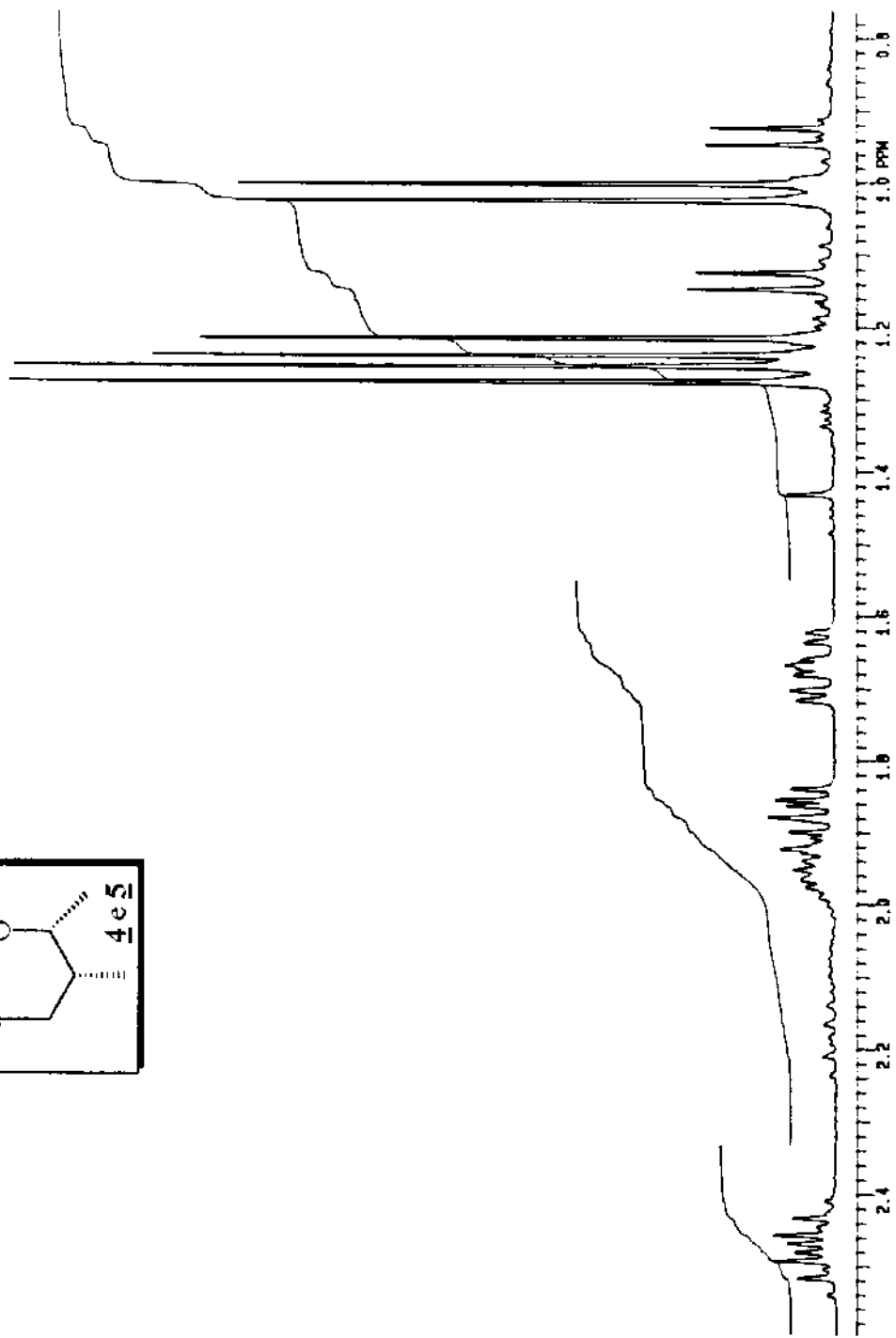
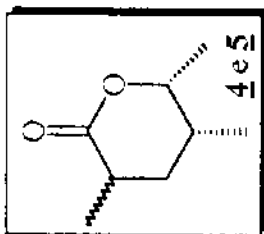
E99 EM(m/z)-composto **38**



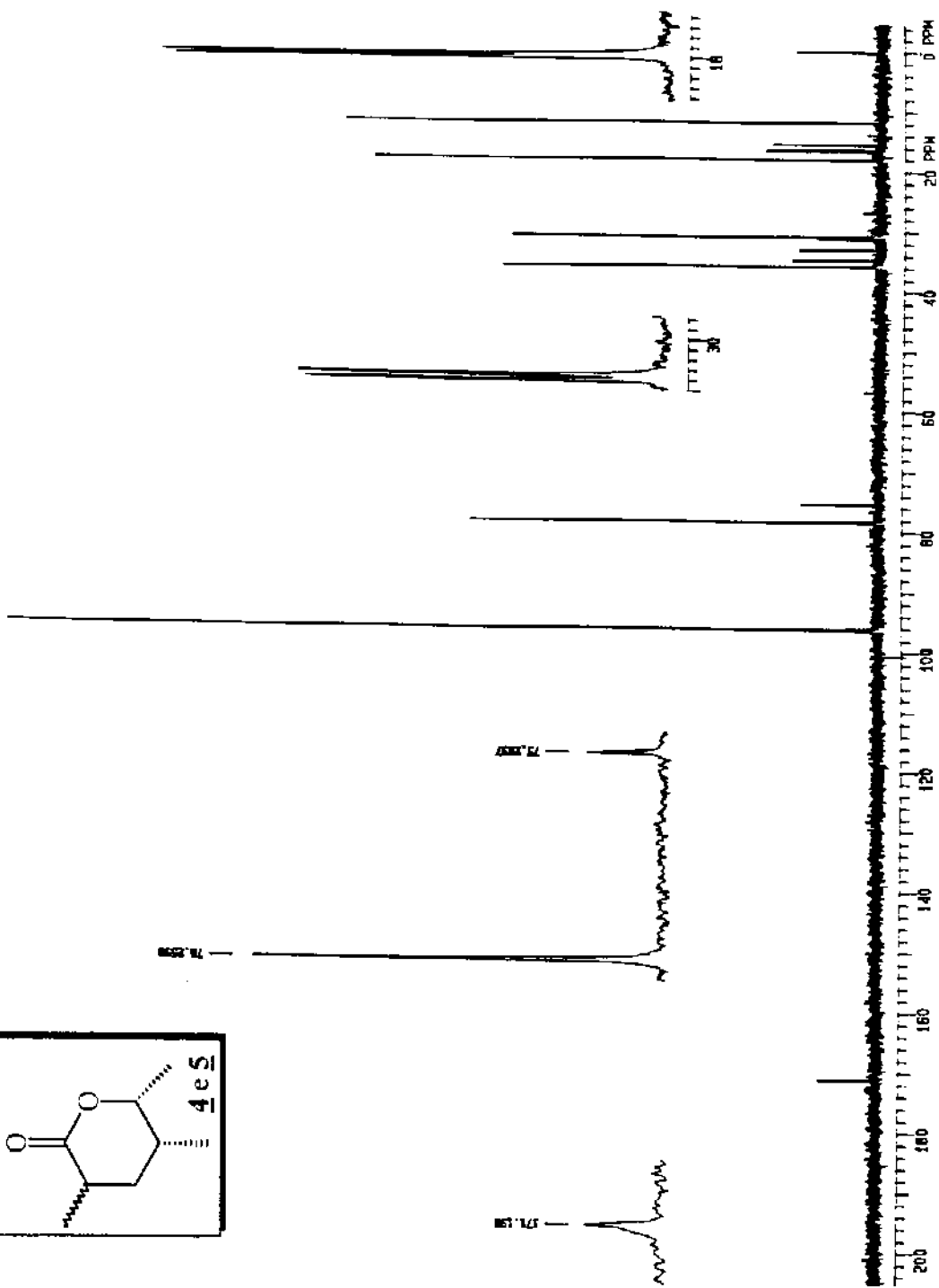
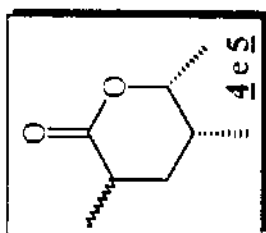
E100 IV(filme)-composto 38



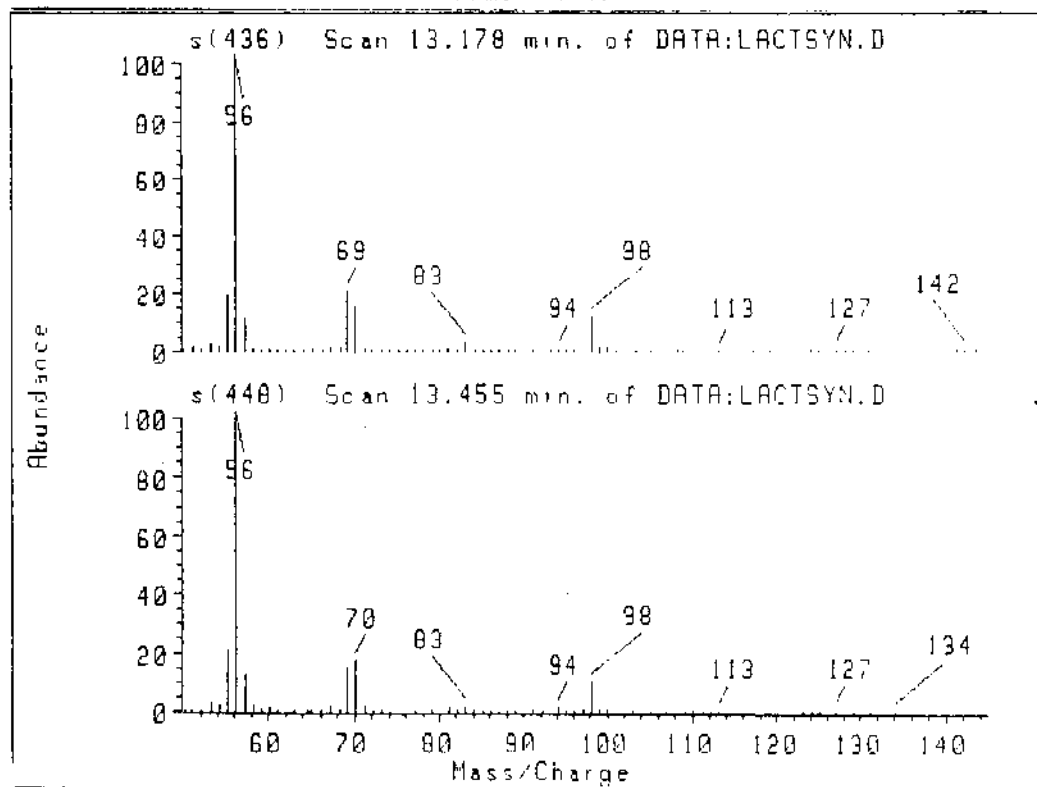
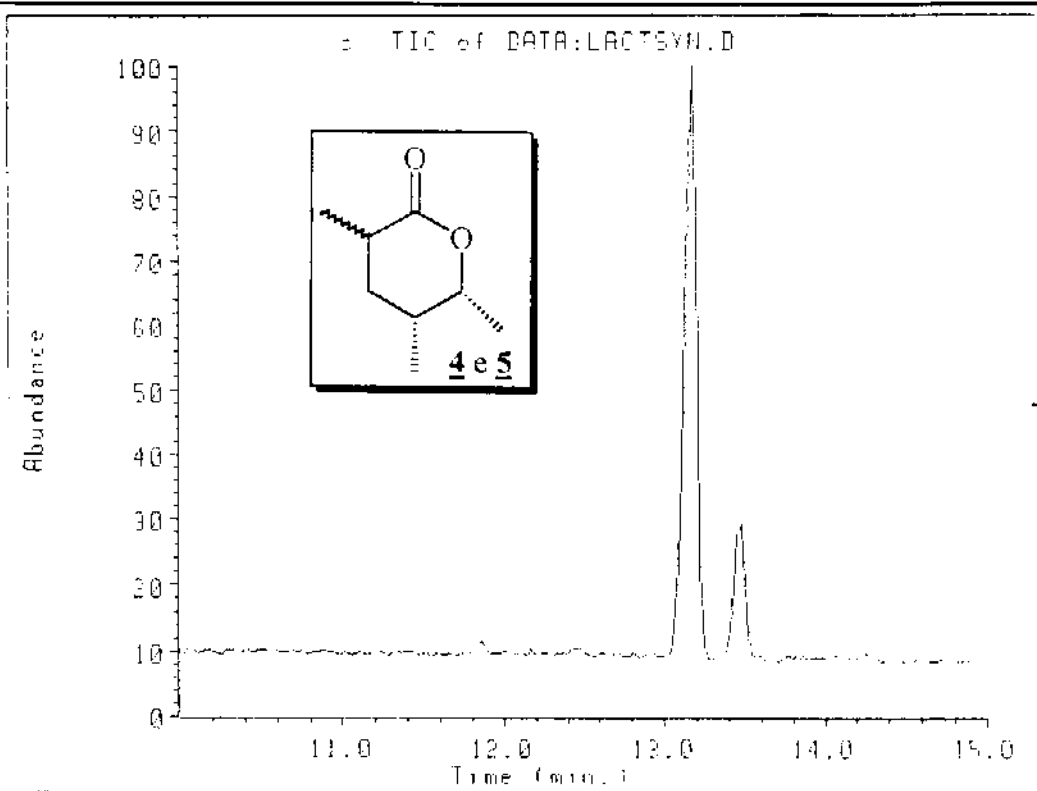
E101 ¹H-RMN(CCl₄/TMS, 300MHz) -composto 4 e 5



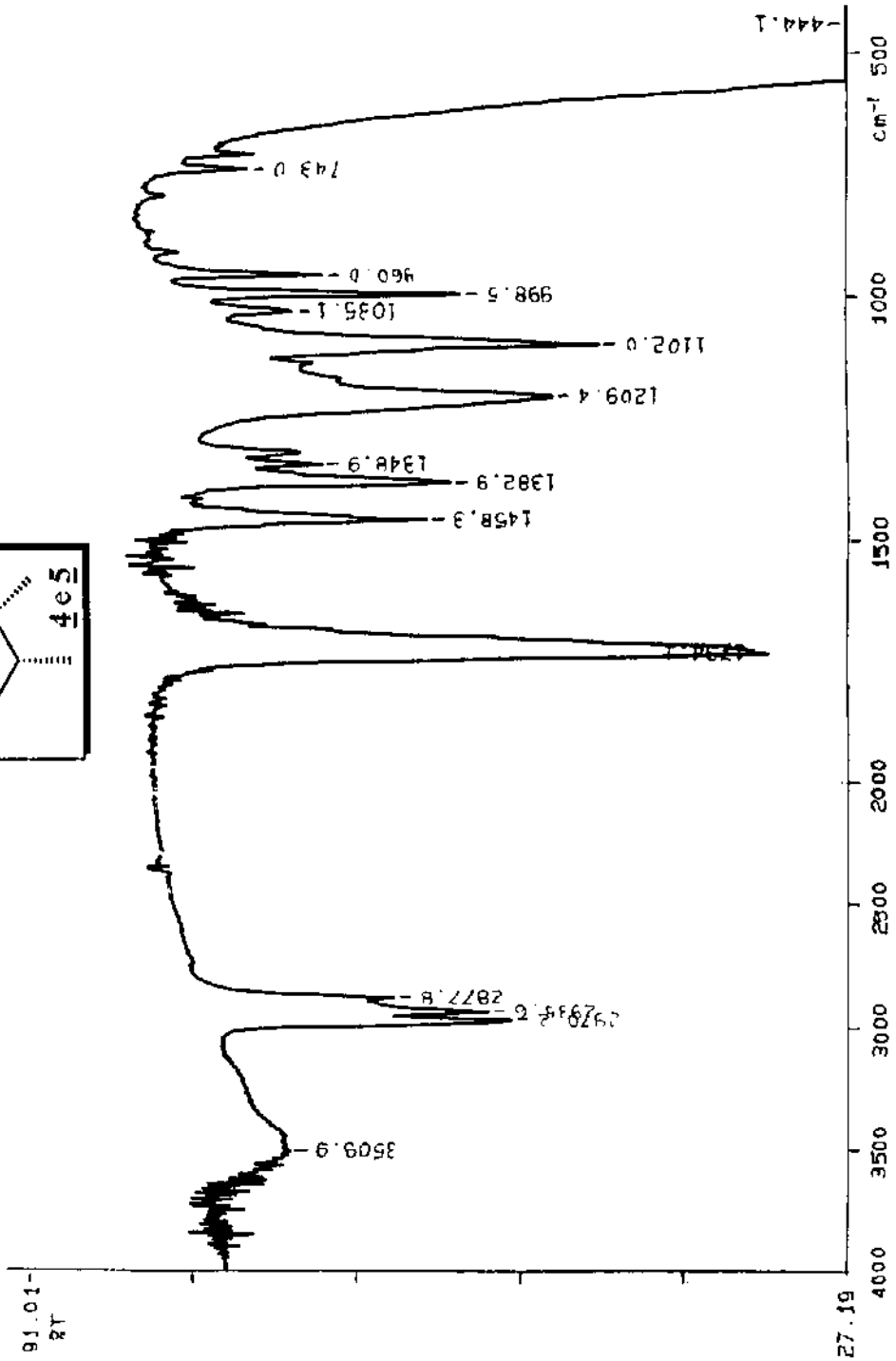
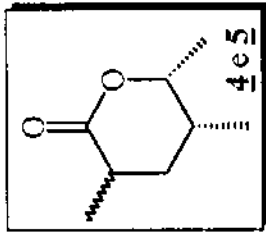
E101 ¹H-RMN(CCl₃/TMS, 300MHz(EXPANSÃO)) -composto 4 e 5



E102 ^{13}C -RMN(CCl_4/TMS , 300MHz) -composto 4 e 5



E103 EM(m/z)-composto 4 e 5



E104 IV(filme)-composto 4 e 5