

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química



1150029998



IQ
T/UNICAMP R351s

**SÍNTESE QUIMIOENZIMÁTICA DE (-)-SERRICORNINA E
(+)-SITOFILURE**

Dissertação de Mestrado

Valéria Belli Riatto

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli



TESE R351S



CM-00098156-5

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

R351s Riatto, Valéria Belli
Síntese quimioenzimática de (-)-serricornina e (+)-sito-
filure / Valéria Belli Riatto. -- Campinas, [SP : s.n.], 1997.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química.

1. Feromônio. 2. *Sacchromyces cerevisiae*. 3. *
Enantioselectividade. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Uni-
versidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III.
Título.

*“A palavra progresso não terá qualquer
sentido enquanto houver crianças infelizes.”*

Albert Einstein

*Esta dissertação é dedicada às
pessoas que lutam por uma
sociedade mais digna e justa*

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Ronaldo Aloise Pilli, meu orientador; alguém que se dedica a passar o conhecimento com muita seriedade e competência. Pelas valiosas discussões e incentivo, também pela paciência.
- Ao Mauricio, meu eterno companheiro; por todos estes anos em que compartilhamos o aprendizado, a bancada e nossas vidas. Alguém que sempre me compreendeu, ajudou e incentivou, pela enorme paciência e dedicação. Pelo amor.
- Aos meus pais, Giovanni e Denise e meu irmão Fabrizio; pela família que formamos. Os momentos difíceis foram superados com muita força e amor. Hoje sei que nada seria assim se não fôssemos tão unidos e lutadores em potencial. Obrigada por tudo.
- Ao Olyr, meu querido amigo; pela convivência no dia-a-dia. Merece um prêmio por me aguentar.
- À Vandinha, nosso indispensável braço direito; pela dedicação profissional.
- À Cida e demais funcionários que colaboraram com este trabalho; pelo apoio técnico.
- Aos colegas de laboratório; pelas discussões, apoio e auxílio.
- À Cristina e André, meus amigos do peito; pela convivência e por serem, junto com o Mau e o Olyr, minha segunda família.
- Ao Guê e a Cris, meus tios; por terem me acolhido aqui em Campinas com tanto carinho e dedicação.
- A todos que colaboraram para que este trabalho pudesse ser realizado, mesmo que tenha sido apenas em pensamento.
- Ao CNPq, FINEP e PADCT, pela bolsa e auxílio financeiro.

RESUMO

Álcoois quirais são intermediários sintéticos versáteis na síntese de compostos com atividade biológica. Redução assimétrica de β -ceto-ésteres com fermento de padaria (*S. cerevisiae*) tem sido muito usada na obtenção de álcoois quirais devido a sua simplicidade, baixo custo e enantiosseletividade. Entretanto, a pureza óptica e o rendimento destes compostos são frequentemente variáveis. Nós otimizamos a síntese de β -hidróxi-ésteres ópticamente ativos empregando-se *S. cerevisiae* com as condições disponíveis no nosso laboratório. A estereoquímica das reduções microbiológicas foi controlada pela adição de um inibidor enzimático, variamos a cepa (Sigma-Aldrich e Fleischmann), a estrutura do substrato e o inibidor enzimático (álcool alílico, metil vinil cetona e cloroacetato de etila). A redução do 3-oxo-pentanoato de metila com *S. cerevisiae* pré-tratada com álcool alílico levou ao (R)-3-hidróxi-pentanoato de metila em 88% de rendimento e 76% de e.e., enquanto que o isômero (S) foi obtido em 70% de rendimento e 82% de e.e., quando o sistema foi pré-tratado com cloroacetato de etila.

Dois feromônios de insetos, (-)-serricornina **1** e (+)-sitofilure **2**, foram sintetizados com pureza óptica satisfatória usando como intermediários o (R)-3-hidróxi-pentanoato de metila e o (S)-3-hidróxi-pentanoato de metila, respectivamente, de origem microbiológica. (-)-Serricornina **1** é o feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro do fumo *Lasioderma serricorne* F., que é a praga do fumo. (+)-Sitofilure **2** é o feromônio de agregação produzido pelo macho dos carunchos do arroz, *Sitophilus oryzae* L. e do milho, *Sitophilus zeamais* M. que são responsáveis por infestações em grãos de cereais.

Nossa estratégia sintética baseou-se na redução microbiológica com fermento de padaria seguida de alquilação de Fráter para formação dos centros estereogênicos em C(6) e C(7) da (-)-serricornina e C(4) e C(5) do (+)-sitofilure. Em ambos feromônios a estereoquímica *syn* foi obtida após inversão de Mitsunobu. A δ -lactona trissubstituída **11** foi o último intermediário que levou a (-)-serricornina. Para a síntese do (+)-sitofilure, o aldeído **17** foi empregado na formação do feromônio sintético.

(-)-Serricornina foi sintetizada em 9 etapas, 12% de rendimento total, 96% e.d. e 80% de e.e. a partir do 3-oxo-pentanoato de metila e o (+)-sitofilure foi sintetizado em 12 etapas, 18% de rendimento total e 86% de e.e. a partir do mesmo β -ceto-éster.

SUMMARY

Chiral alcohols are versatile and convenient building blocks in the synthesis of biologically important compounds. Asymmetric reduction of β -keto esters by Baker's yeast (*S. cerevisiae*) has been widely used to obtain chiral alcohols because of simplicity, cheapness and enantioselectivity. However, the optical purities and the yields of these compounds are oftenly variable. We optimized the methods to synthesize optically active β -hydroxy esters under catalysis of *S. cerevisiae* with the conditions available in our laboratory. The stereochemistry of the microbial reduction was controlled by the addition of an enzymatic inhibitor. We varied the yeast supplier (Sigma-Aldrich and Fleischmann), the structure of the substrate and the enzymatic inhibitor (allyl alcohol, methyl vinyl ketone and ethyl chloroacetate). The reduction of methyl 3-oxopentanoate with *S. cerevisiae* pretreated with allyl alcohol afforded methyl (R)-3-hydroxypentanoate in 88% yield and 76% ee, whereas the (S)-isomer was obtained in 70% yield and 82% ee when the reducing system was treated with ethyl chloroacetate.

Two insect pheromones, (-)-serricornine **1** and (+)-sitophilure **2** were synthesized in satisfactory optically pure forms by using methyl (R)-3-hydroxypentanoate and methyl (S)-3-hydroxypentanoate, respectively, of microbial origin. (-)-Serricornine **1** is a sex pheromone produced by the female cigarette beetle *Lasioderma serricornne* F., which is a serious pest of cured tobacco leaves. (+)-Sitophilure **2** is an aggregation pheromone produced by the male rice weevil, *Sitophilus oryzae* L. and maize weevil, *Sitophilus zeamais* M. wich massively infest stored cereal grains.

Our synthetic strategy was based on a microbial reduction with Baker's yeast followed by a Fräter alkylation to establish the stereogenic centers at C(6) and C(7) of (-)-serricornine and at C(4) and C(5) of (+)-sitofilure. In both pheromones the *syn* stereochemistry was obtained after Mitsunobu inversion. The trisubstituted δ -lactone **11** was the ultimate precursor of the (-)-serricornine. For the synthesis of (+)-sitofilure aldehyde **17** was converted into the synthetic pheromone.

(-)-Serricornine was synthesized in 9 steps, 12% overall yield, 96% de and 80% ee from methyl 3-oxopentanoate and (+)-sitophilure was synthesized in 12 steps, 18% overall yield and 86% ee from the same β -keto ester.

ÍNDICE

1- Introdução Geral.....	01
1.1- Feromônios.....	01
1.2- Reações Biocatalisadas.....	05
1.3- Objetivo.....	08
1.4- Estratégia Sintética.....	09
2- Redução de β-Ceto-Ésteres pró-Quirais com <i>S. cerevisiae</i>.....	13
2.1- Introdução.....	13
2.1.1- Outros Métodos de Redução de β -Ceto-Ésteres.....	18
2.2- Resultados e Discussão.....	20
2.2.1- Cromatografia Gasosa em Fase Quiral.....	20
2.2.2- Redução de 3-Oxo-Pentanoatos.....	21
2.3- Conclusão.....	29
3- Síntese de (-)-Serricornina, Feromônio Sexual de <i>Lasioderma serricorne</i> F.....	30
3.1- Introdução.....	30
3.1.1- Isolamento e Caracterização.....	30
3.1.2- Sínteses Descritas na Literatura.....	31
3.2- Resultados e Discussão.....	44
3.3- Conclusão.....	58
4- Síntese de (+)-Sitofilure, Feromônio de Agregação de <i>Sitophilus oryzae</i> L. e <i>Sitophilus zeamais</i> M.....	60
4.1- Introdução.....	60
4.1.1- Isolamento e Caracterização.....	60
4.1.2- Sínteses Descritas na Literatura.....	62
4.2- Resultados e Discussão.....	71
4.3- Conclusão.....	81
5- Conclusão Geral.....	83
6- Parte Experimental.....	85
6.1- Preparação dos Reagentes e Aparelhos Utilizados.....	85
6.2- Preparação dos β -Hidróxi-Ésteres Quirais.....	86
6.3- Preparação de (-)-Serricornina.....	92
6.4- Preparação de (+)-Sitofilure.....	101
ESPECTROS.....	113

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Ac₂O - Anidrido acético
BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
Cp - Ciclopentadienil
DEAD - Azodicarboxilato de dietila
DIPEA - Diisopropiletilamina
DMAP - N,N-Dimetilaminopiridina
DMF - Dimetilformamida
DMPU - Dimetilpropiluréia
DMSO - Dimetilsulfóxido
HMPA - Hexametilfosforamida
HOMO -Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LAH -Hidreto de lítio e alumínio
LDA - Diisopropilamideto de lítio
LHMDS - Hexametildissilazida de lítio
LUMO - Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
OPNB - p-Nitrobenzoato
TBAF - Fluoreto de terc-butilamônio
TBSCl - Cloreto de terc-butil-dimetilssilila
TBSOTf - Tril fluorometanossulfonato de terc-butil-dimetilssilila
TsCl - Cloreto de p-toluenossulfonila
TMS - Tetrametilsilano
CG - Cromatografia gasosa
CG-MS - Cromatografia gasosa acoplada a espectro de massa
 δ - Deslocamento químico
e.e. - Excesso enantiomérico
e.d. - Excesso diastereoisomérico
IV - Infra vermelho
J - Constante de acoplamento em Hz
Ref. - Referência
¹³C-RMN - Ressonância magnética nuclear de carbono-13
¹H-RMN - Ressonância magnética nuclear de próton
³¹P-RMN - Ressonância magnética nuclear de fósforo-31
ppm - Partes por milhão
sat. - Saturada
t_r- Tempo de retenção

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 FEROMÔNIOS

Para os humanos as informações são geralmente transferidas a partir da visão e dos sons, estes são os nossos sentidos mais desenvolvidos. Para outras criaturas, como os insetos, os sinais químicos são a fonte primária de informação. Alguns fenômenos biológicos tais como metamorfose, agregação e acasalamento, são regulados por substâncias químicas chamadas feromônios.

Feromônios (*pherein*, transferir + *hormon*, estímulo) são sinais químicos secretados e transferidos por membros da mesma espécie produzindo uma reação específica, como por exemplo, um comportamento definido ou um processo de desenvolvimento¹. São substâncias químicas usadas para uma comunicação intraespecífica. É importante distinguir feromônios de alomônios e cairomônios, sinais químicos que são transferidos por membros de espécies diferentes e causam um efeito interespecífico, beneficiando o emissor ou o receptor, respectivamente. Os feromônios também não são considerados hormônios, sinais químicos que operam dentro de um indivíduo, levando mensagens de uma parte do organismo para outra².

Os feromônios são frequentemente extraídos a partir de insetos em quantidades muito pequenas além de, em geral, serem substâncias voláteis. São muitas vezes compostos quirais e em muitos casos somente um enantiômero é bioativo. A estereoquímica absoluta pode ser esclarecida combinando-se a síntese de um enantiômero de configuração absoluta conhecida a resultados de bioensaios.

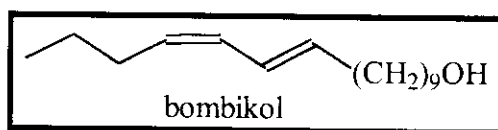
Considerando-se a disponibilidade limitada de feromônios a partir de fontes naturais, a abordagem sintética vem desempenhando grande importância devido a três fatores:

- 1) determinação estrutural, incluindo a geometria de uma olefina e/ou a estereoquímica relativa e absoluta dos centros quirais;
- 2) preparação de material suficiente para estudos biológicos, como testes de campo;
- 3) estudos da relação estrutura/atividade do feromônio, incluindo a preparação de isômeros e análogos (estudos recentes sobre a relação estrutura/atividade feromonal revelaram a importância da estereoquímica na percepção de feromônios pelos insetos).

¹ Mori, K. "The Synthesis of Insect Pheromones" em "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 4; J. ApSimon, Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: Nova York, 1992, pg 1.

² Agosta, W. C. "Chemical Communication: The Language of Pheromones", Scientific American Library, Nova York, 1992.

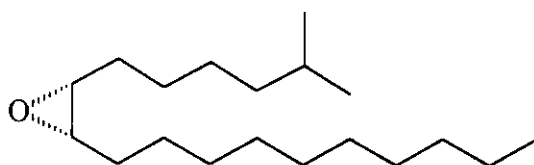
O primeiro feromônio de inseto isolado foi o bombikol, feromônio sexual produzido pela fêmea da lagarta da seda *Bombyx mori*³.



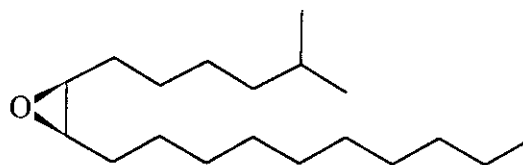
Seus 4 possíveis isômeros geométricos foram sintetizados⁴ e testes biológicos mostraram que o isômero (10E,12Z) é o natural, possuindo maior bioatividade, enquanto os demais isômeros possuem atividade fraca ou moderada.

Os exemplos abaixo mostram que a natureza da estrutura dos feromônios é um fator determinante na percepção dos insetos, isômeros ópticos ou geométricos podem causar uma grande mudança nos seus comportamentos. A relação estrutura/atividade é muito complexa, tornando-se importante o emprego de rotas sintéticas estereosseletivas na obtenção de tais compostos⁵.

A- Somente um enantiômero é bioativo, mas seu antípodo inibe a ação do feromônio:

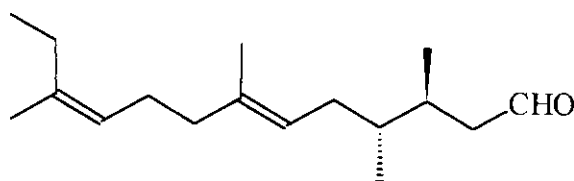


(disparlure - isômero ativo)

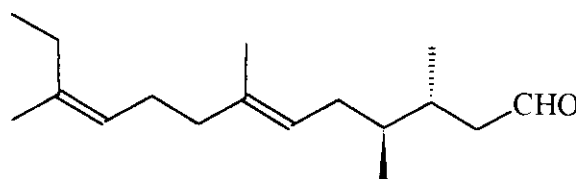


(inibe a ação do feromônio)

B- Somente um enantiômero é bioativo, mas seu antípodo não inibe a ação do feromônio:



(faranal - enantiômero ativo)
formiga do faraó



(inativo)

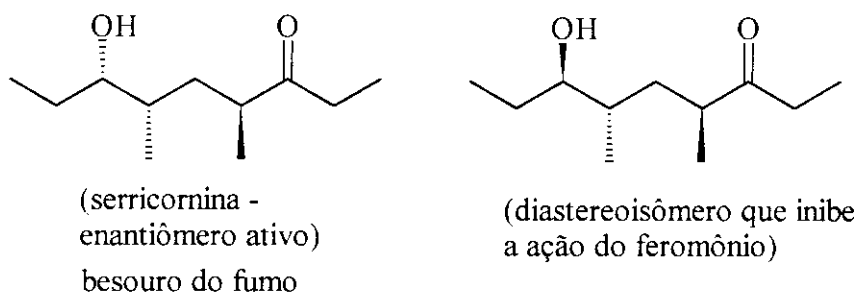
³ Butenandt, A.; Beckman, R.; Stamm, D. e Hecker, E. *Z. Naturforsch.* **1959**, *14B*, 283.

⁴ a) Butenandt, A. e Hecker E. *Z. Angew. Chem.* **1961**, *73*, 349. b) Butenandt, A.; Hecker E. Z.; Hopp, M. e Kock, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 39. c) Truscheit, E. e Eiter, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 65.

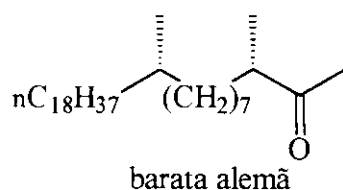
⁵ Revisões sobre sínteses de feromônios:

a) Kazenellenbogen, J. A. *Science* **1976**, *194*, 139. b) Henrik, C. A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1845. c) Rossi, R. *Synthesis* **1977**, 817. d) Rossi, R. *Synthesis* **1978**, 413. e) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233. f) Mori, K. *Pure and Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1991.

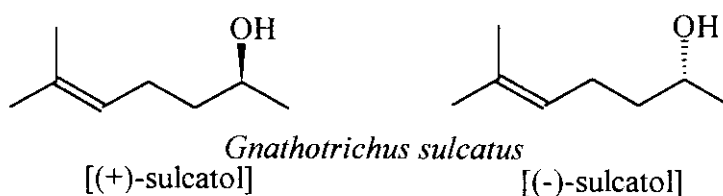
C- Somente um enantiômero é bioativo, mas seu diastereoisômero inibe a ação do feromônio:



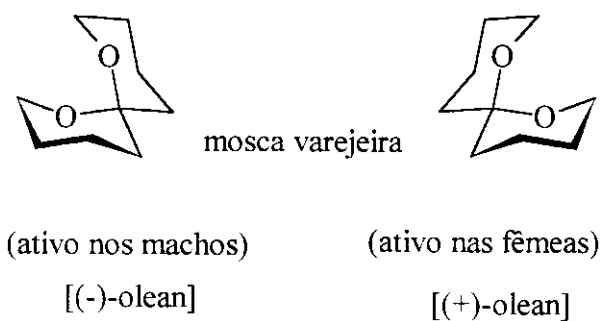
D- Todos os estereoisômeros são bioativos:



E- Ambos enantiômeros são necessários para a bioatividade:



F- Um enantiômero é ativo nos insetos machos, enquanto o outro é ativo nas fêmeas:



O emprego intensivo e indiscriminado de pesticidas ao longo do tempo acarreta efeitos nocivos tanto ao equilíbrio biológico como à saúde humana. Este fato incentivou estudos de novos métodos visando o controle das pragas através de produtos naturais capazes de manipular o comportamento dos insetos⁶.

⁶ Brand, J. M.; Young, J. C. e Silverstein, R. M. em "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 37, Springer-Verlag, 1979.

* Os feromônios são substâncias químicas mensageiras que são utilizados na comunicação individual entre os insetos, provocando uma mudança de comportamento. Podem ser sexuais, de agregação, de alarme, de oviposição, de dispersão e de marcação de trilha.

Os insetos são, muitas vezes, os maiores responsáveis pelas perdas econômicas na agricultura. Seus feromônios de agregação e sexual destacam-se como métodos alternativos e não tóxicos de controle de determinadas espécies. Os produtos agrícolas estocados tem um valor econômico superior comparando-se com aqueles que ainda estão em fase de plantio: os investimentos para colheita e processamento são geralmente bastante elevados. As pragas que atacam armazéns representam grandes prejuízos econômicos e o uso de inseticidas para o controle destas pestes pode comprometer o alimento, já que ele está pronto para ser consumido. O fator econômico associado à proteção ambiental, inclusive a preservação da saúde humana, incentivaram o desenvolvimento dos estudos sobre feromônios que podem ser usados como forma de controlar este tipo de praga.

Existem basicamente duas técnicas de aplicação de feromônios às lavouras: o monitoramento e a impregnação da atmosfera. O monitoramento consiste na distribuição de armadilhas contendo quantidades mínimas do feromônio que são checadas em determinados intervalos de tempo, possibilitando a detecção da densidade populacional, o grau de infestação e o período de fuga dos insetos, viabilizando o emprego de quantidades mínimas de pesticidas em locais estratégicos. O monitoramento associado às armadilhas que retém os insetos pode ser empregado para extinção da espécie sem aplicação de qualquer tipo de veneno. A técnica de impregnação da atmosfera pelo feromônio impede a orientação dos machos, dificultando o encontro para o acasalamento e reduzindo a população da espécie na geração seguinte.

O desenvolvimento de novas técnicas para a aplicação de feromônios, associado a estudos sobre a sua detecção pelos insetos, abre novas perspectivas para um controle racional de pragas.

1.2 REAÇÕES BIOCATALISADAS

O emprego de catálise enzimática em síntese de compostos opticamente ativos tem assumido grande relevância nos últimos anos⁷. Existem dois sistemas diferentes de biotransformações: um que envolve células inteiras (microorganismos) e outro que envolve enzimas isoladas. As enzimas são altamente específicas na complexação com substratos e na catálise de reações. Esta estereoespecificidade é inerente a sua quiralidade (proteínas são constituídas somente por L-aminoácidos, que formam sítios ativos assimétricos).

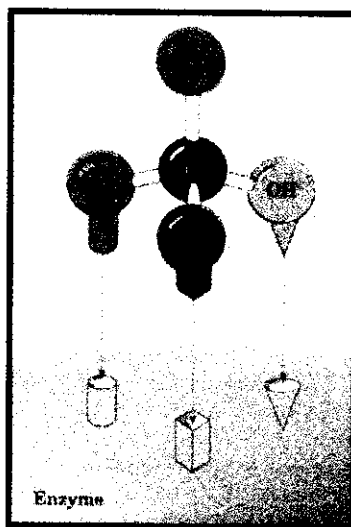


FIGURA 1

A figura 1 ilustra a complementariedade entre enzimas e substratos. A ligação entre o sítio ativo da enzima e o substrato é altamente específica, capaz de diferenciar entre os grupos pró-quirais do substrato.

Além de estereoespecíficas as enzimas são muito seletivas quanto à natureza de seus substratos. A especificidade geométrica varia muito de acordo com a enzima. Por exemplo, a álcool desidrogenase do fermento (YADH - *yeast alcohol dehydrogenase*) catalisa a oxidação de álcoois primários e secundários aos aldeídos e cetonas correspondentes, mas não tão eficientemente quanto catalisa a oxidação do etanol, seu substrato natural: tanto metanol como isopropanol são oxidados pela YADH com velocidades que são, respectivamente, 25 e 2,5 vezes mais lentas que o etanol. Analogamente, NADP^+ que se difere do NAD^+ somente pela presença do grupo fosfato na posição 2' do grupo ribose adenosina (esquema 1), não consegue se ligar a YADH. Por outro lado, existem várias enzimas que se ligam ao NADP^+ , mas não ao NAD^+ .

⁷ Revisões sobre reações biocatalisadas:

a) Chi-Huey Wong *et al.* *Chem. Rev.* **1996**, 96, 443. b) Chi-Huey Wong *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 412. c) Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P. e Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1071. d) Gänzer, B. I. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 49. e) Servi S. *Synthesis* **1990**, 1.

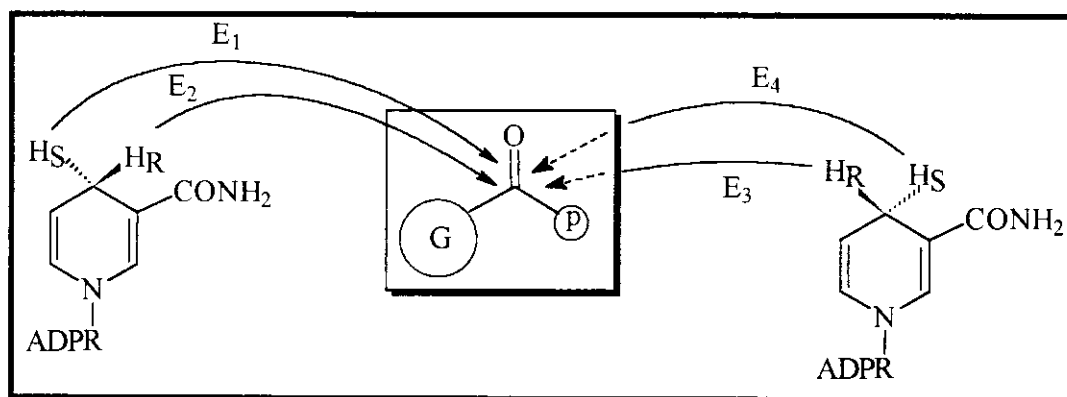


FIGURA 2

Porém, estes cofatores são muito caros para serem utilizados como reagentes estequiométricos: o preço está na ordem de US\$ 500 por mol de NAD^+ e US\$ 200000 por mol de NADPH ⁸. Para viabilizar o seu uso em síntese é necessário a sua regeneração. Entretanto, este processo também pode apresentar alto custo e dificuldade de execução⁹.

A disponibilidade de certos microorganismos é frequentemente o fator decisivo na escolha do sistema de biotransformação em síntese. O fermento de padaria (*Saccharomyces cerevisiae*) é muito barato e facilmente obtido (a produção mundial é maior que 600000 ton/ano¹⁰), admite uma grande variedade de substratos^{7c,7d,7e}, não requer adição de cofator e glicose pode ser usada como nutriente. O produto, em pureza relativamente alta, pode ser facilmente isolado filtrando-se a cultura e extraíndo-se a fase aquosa.

Entretanto, o processo não é completamente enantiosseletivo. O substrato pode ser reduzido por uma única redutase que interage com ambas as faces, formando dois estados de transição diastereoisoméricos, um mais favorecido que o outro, e/ou duas ou mais redutases presentes no metabolismo do microorganismo podem atuar gerando produtos de configurações opostas com diferentes velocidades¹¹.

A estereoquímica e o excesso enantiomérico do produto dependem do substrato e da cepa empregada. Uma alta enantiosseletividade é alcançada quando somente as enzimas que levam à configuração desejada estão ativas. Vários métodos tem sido desenvolvidos para controlar a estereoquímica dessas reações, tais como o uso de solventes orgânicos¹², aditivos¹³, inibidores enzimáticos¹⁴ ou tratamento térmico do fermento¹⁵. Os resultados da literatura nem sempre são reprodutíveis, tornando-se importante e necessário um estudo para determinar as melhores condições experimentais em função das cepas à disposição no laboratório.

⁸ Wong, C. H. e Whitesides, G. M. "Enzymes in Synthetic Organic Chemistry", Tetrahedron Organic Chemistry Series, V. 12, Ed. Pergamon, 1994.

⁹ Ward, O. P. e Young, C. S. *Enzyme Microb. Technol.* **1990**, 12, 482.

¹⁰ Köhl, H. K. et al. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 825.

¹¹ Sih, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 570.

¹² North, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1699.

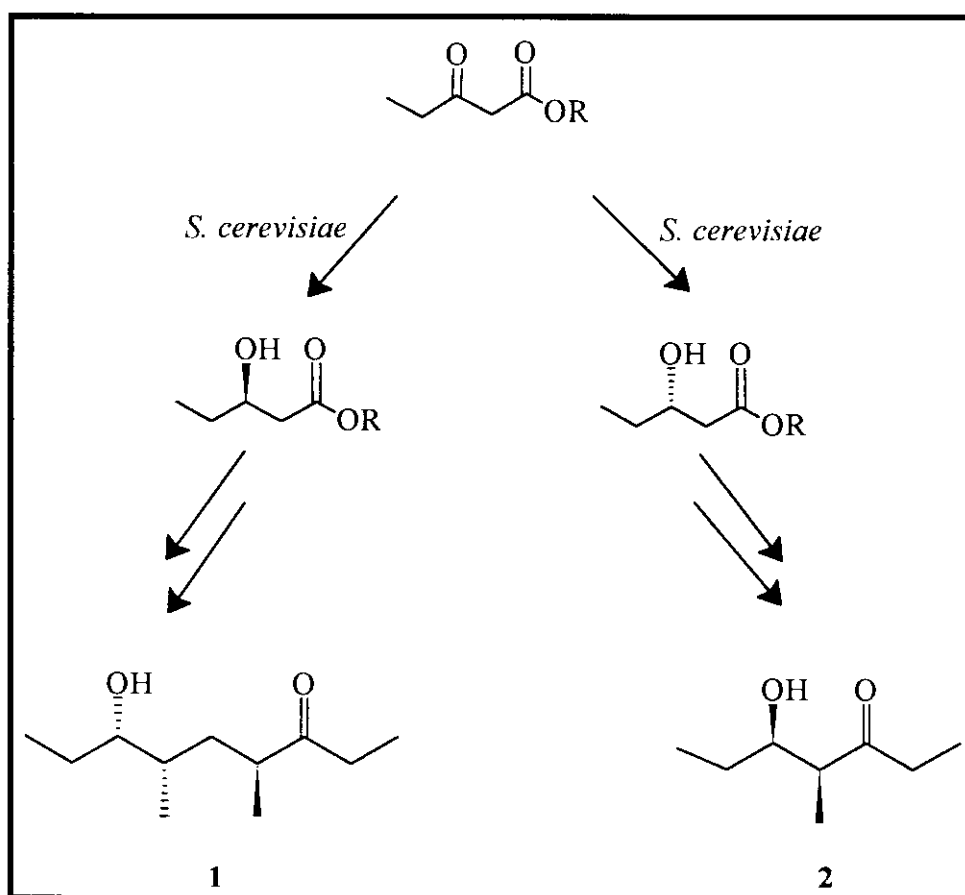
¹³ Nakamura, K.; Inoue, Y. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 265.

¹⁴ Nakamura, K.; Kawai, Y.; Nakajima, N. e Ohno, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4778.

¹⁵ Nakamura, K.; Kawai, Y. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2927.

1.3 OBJETIVO

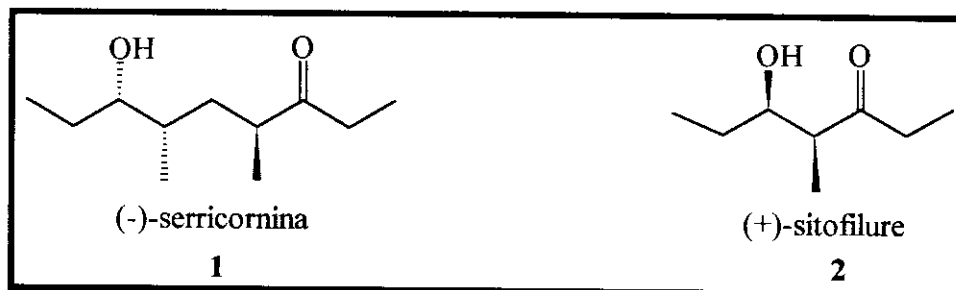
Considerando-se o crescente interesse do emprego de feromônios no controle de pragas de alimentos armazenados, este trabalho tem como objetivo aplicar uma metodologia simples, barata e eficiente para síntese de feromônios. O estudo do efeito do inibidor enzimático sobre a estereoquímica de reduções microbiológicas de β -ceto-ésteres com cepas de *S. cerevisiae* disponíveis no mercado pode levar a β -hidróxi-ésteres quirais, com configurações opostas, em rendimentos e excessos enantioméricos bastante satisfatórios. Esta metodologia seria empregada na preparação de (-)-serricornina (**1**), feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro do fumo e (+)-sitofilure (**2**), feromônio de agregação produzido pelo macho dos carunchos do arroz e do milho.



ESQUEMA 2

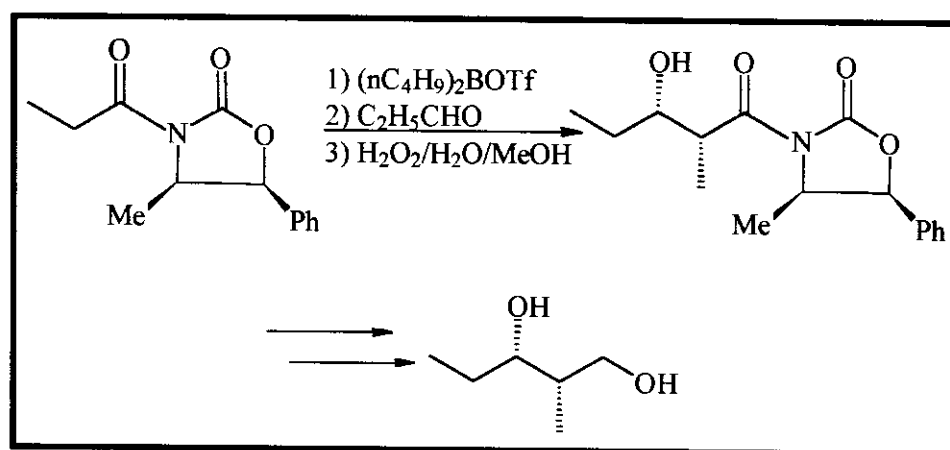
1.4 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

Os dois alvos sintéticos apresentam uma característica comum: a presença de dois centros estereogênicos adjacentes com configuração relativa *syn*.



Existem basicamente 3 maneiras de se obter este tipo de esqueleto:

1) Através da reação de condensação aldólica empregando-se, por exemplo, a metodologia de Evans¹⁶ que envolve a formação dos dois centros estereogênicos com configuração relativa *syn* usando enolato de boro (esquema 3);

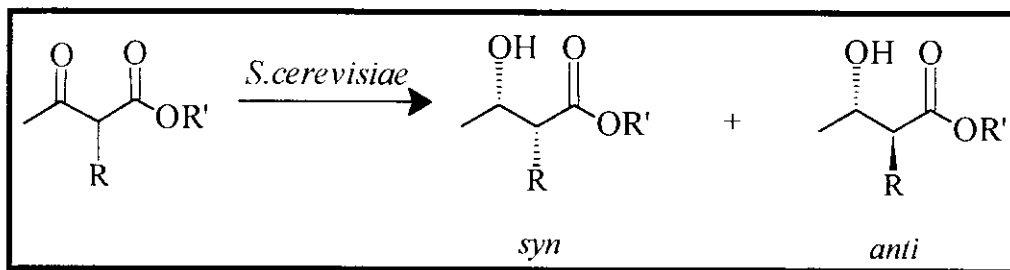


ESQUEMA 3

2) Através da resolução cinética dinâmica de β -ceto-ésteres α -substituídos com *S. cerevisiae*. A estereoquímica da hidroxila formada é exclusivamente S, enquanto que a diastereosseletividade varia dependendo da estrutura dos grupos alcóxi (R') e alquila (R)¹⁷ (esquema 4).

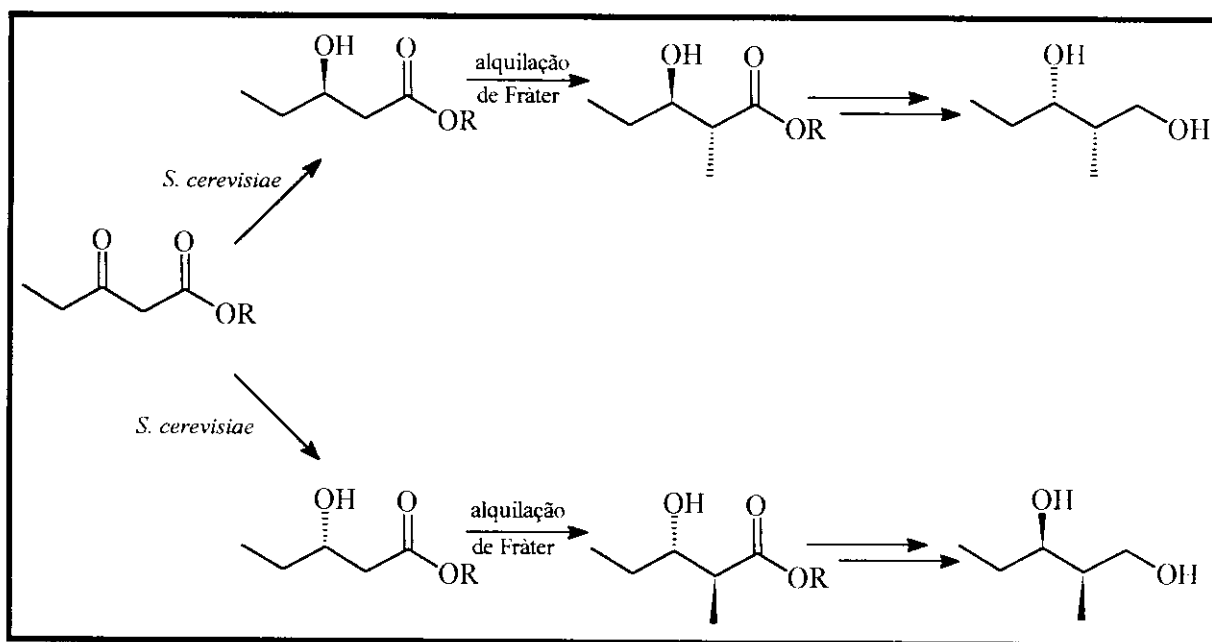
¹⁶ Evans, D. A.; Bartoli, J. e Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *101*, 2127.

¹⁷ Nakamura, K.; Miyai, T.; Nagar, A.; Oka, S. e Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1179.



ESQUEMA 4

3) O primeiro centro poderia ser facilmente obtido através da redução microbiológica de β -ceto-ésteres empregando-se *S. cerevisiae*. A configuração do centro seria controlada dependendo do inibidor enzimático utilizado. É conhecido na literatura que alquilação de Fräter¹⁸ pode fornecer o segundo centro, adjacente ao primeiro, com configuração relativa *anti*. Em ambos casos os centros quirais com a hidroxila poderiam ser invertidos sob condições de Mitsunobu¹⁹ (esquema 5).



ESQUEMA 5

A primeira alternativa foi descartada, uma vez que a nossa intenção era usar uma metodologia barata que empregasse condições de trabalho bastante simples. Para a obtenção de enolatos de boro são necessários reagentes muito caros e vários cuidados, tais como condições anidras e atmosfera inerte.

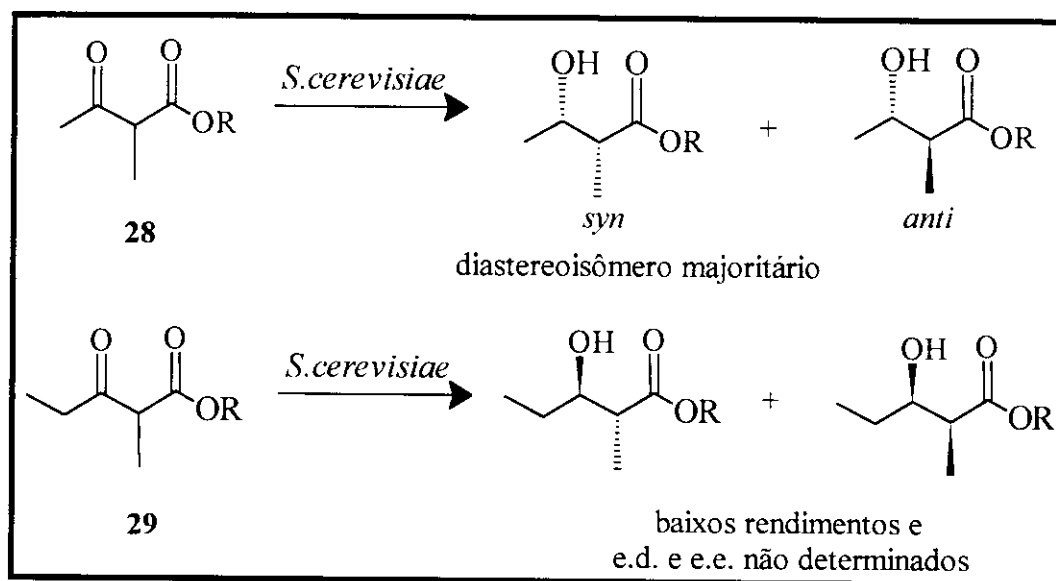
A segunda possibilidade não é viável, uma vez que embora as reduções de 2-alkil-3-oxo-butanoatos **28** já estejam bem descritas na literatura^{20,17}, no nosso grupo foram empregadas as mesmas condições reacionais para a redução de 2-metil-3-oxo-pentanoatos **29** e

¹⁸ Fräter, G.; *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2829.

¹⁹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

²⁰ Nakamura, K.; Kawai, Y.; Miyai, T. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3631.

os β -hidróxi-ésteres correspondentes foram obtidos em baixos rendimentos e diastereosseletividades²¹.



ESQUEMA 6

A terceira alternativa pareceu-nos bastante interessante, uma vez que os dois alvos sintéticos poderiam ser obtidos através do mesmo β -ceto-éster **3a**, controlando-se a estereoquímica das reduções através da adição de diferentes inibidores enzimáticos. Deste modo, a síntese do (+)-sitofilure (**2**) já teria os dois centros com a estereoquímica correta e para a (-)-serricornina (**1**) só faltaria a formação do terceiro centro.

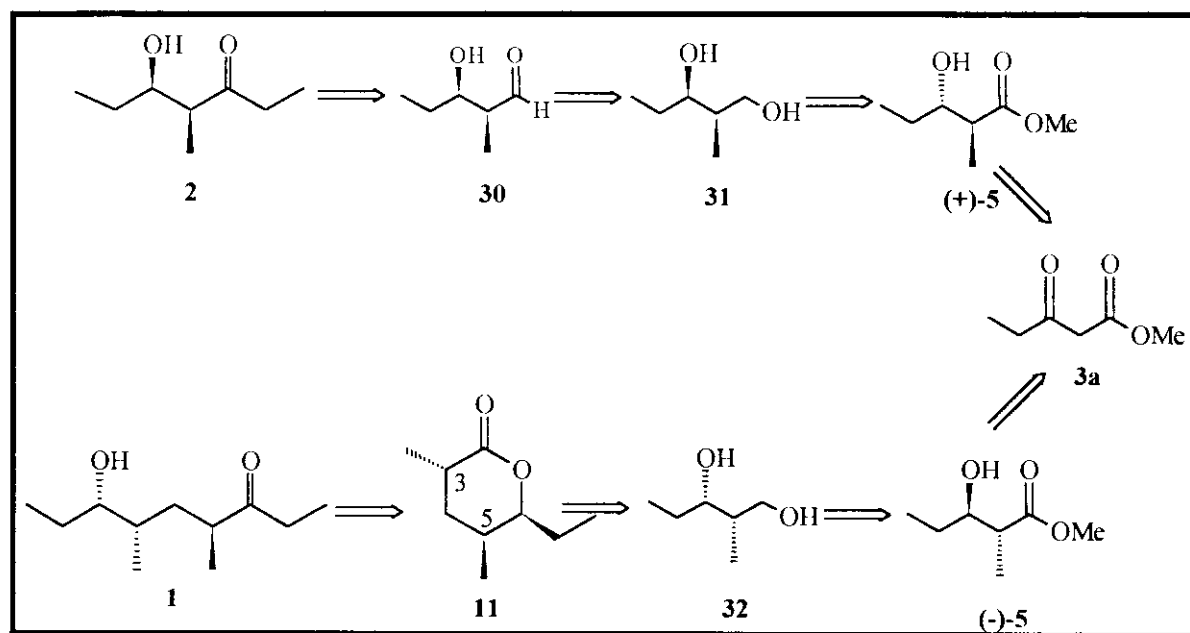
A estratégia sintética para a (-)-serricornina (**1**) envolve a δ -lactona trissubstituída **11** como último precursor do feromônio sintético. A relação *trans* entre as metilas em C(3) e C(5) é favorecida termodinamicamente, devendo ser alcançada através da reação de alquilação intramolecular na presença de terc-butoxido de potássio em THF²².

De maneira análoga o (+)-sitofilure (**2**) poderia ser obtido através do aldeído **30** como intermediário sintético.

²¹ Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Boeckelmann, M. A.; Pilli, J. J. e Nakamura, M. M. 5º BMOS, 1992.

²² Murta, M. M., Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, 1987.

O esquema retrosintético está representado abaixo:



ESQUEMA 7

2. REDUÇÃO DE β -CETO-ÉSTERES PRÓ-QUIRAIS COM *S. cerevisiae*

2.1 INTRODUÇÃO

β -Hidróxi-ésteres quirais são intermediários sintéticos versáteis para a síntese de produtos naturais^{5c}. Sua preparação via redução assimétrica de β -ceto-ésteres empregando-se microorganismos, em particular *S. cerevisiae*, pode levar a excelentes estereosseletividades.

O interesse por reações que envolvem *S. cerevisiae* vem aumentando muito nas últimas décadas devido ao seu baixo custo, alta versatilidade e facilidade de execução^{7c,7d,7e}. Porém, as várias enzimas do microorganismo que atuam no sistema reacional podem concorrer pelas faces enantiotópicas do substrato levando a uma baixa seletividade. Quando duas ou mais enzimas atuam simultaneamente, mas somente algumas produzem o álcool de configuração R e outras são responsáveis pelo álcool de configuração S, a estereosseletividade do produto é baixa. Contudo, o curso da estereoquímica pode ser controlado, alcançando níveis satisfatórios. Vários métodos de inativação enzimática tem sido desenvolvidos nos últimos anos.

Embora as reações de redução de β -ceto-ésteres com *S. cerevisiae* já sejam conhecidas há muito tempo²³, somente em 1976 reduções de 3-oxo-butanoatos foram reexaminadas²⁴. A possibilidade de usar uma grande variedade de substratos homólogos, isto é, β -ceto-ésteres γ -substituídos aumentou o interesse por estas transformações. Entretanto, os experimentos neste campo nem sempre obtiveram bons resultados, apresentando baixos excessos enantioméricos e configurações absolutas contrárias, sendo a estereoquímica do produto dependente da concentração do substrato. Baseados neste fato Sih e colaboradores²⁵ formularam uma hipótese em que haveria uma competição entre diferentes enzimas pelas faces do substrato e o controle da estereoquímica seria possível inativando algumas delas.

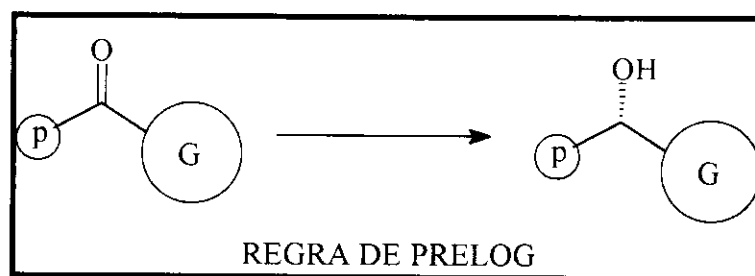
Sih e colaboradores¹¹ foram os primeiros a estudar a influência da geometria do substrato na seletividade das reduções. A aplicação da regra de Prelog²⁶ à β -ceto-ésteres pode ajudar a prever a configuração do hidróxi-éster formado. A regra de Prelog foi inicialmente elaborada para redução de decalonas por *Curvularia lunata* e postula que quanto maior a diferença no tamanho dos grupos ligados à carbonila, maior a tendência do hidreto ser transferido pela face *Re* do substrato (esquema 8).

²³ a) Friedmann, E. *Biochem Z.* **1931**, 243, 125. b) Lemieux, R. U. e Giguere, J. *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 678.

²⁴ Deol, B. S.; Ridley, D. D. e Simpson, G. W. *Aus. J. Chem.* **1976**, 29, 2459.

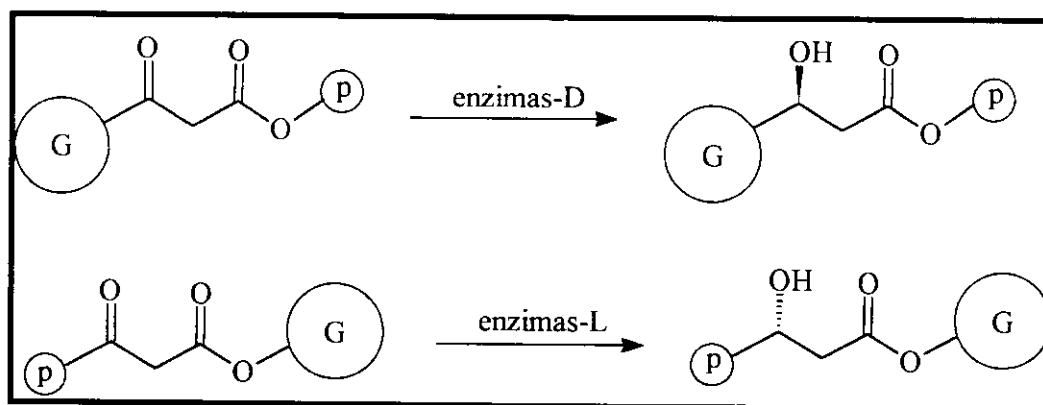
²⁵ Shieh, W. R.; Gopalan, A. S. e Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2993.

²⁶ Prelog, V. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 119.



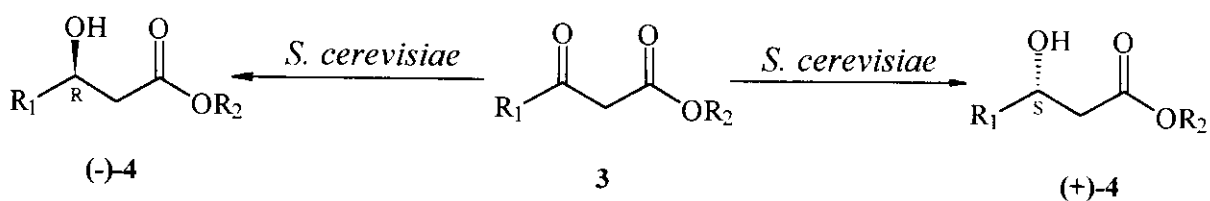
ESQUEMA 8

Para β -ceto-ésteres, quando o grupo alcóxi é bem menos volumoso que o grupo vizinho à carbonila, as enzimas que catalisam a transferência do hidreto pela face *Si* (enzimas-D) são mais rápidas, mas quando o grupo alcóxi é mais volumoso que o grupo vizinho à carbonila, geralmente a seletividade se inverte, sendo as enzimas-L mais rápidas (esquema 9).



ESQUEMA 9

Na tabela 1^{7e} pode-se observar alguns exemplos onde a seletividade depende do volume dos grupos do substrato.

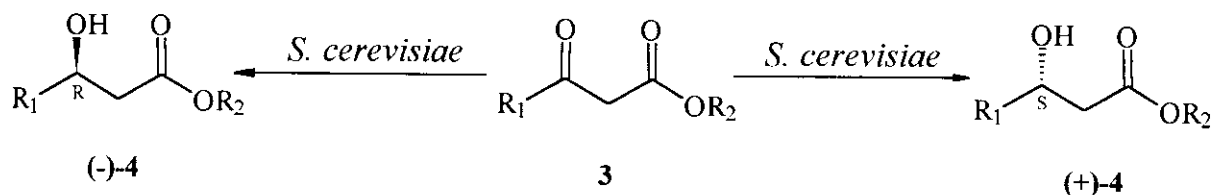


substr.	R ₁	R ₂	configuração	e.e. %	rendimento %
3e	Me	Me	S	87	23
3f	Me	n-C ₄ H ₉	S	90	58
3g	Et	n-C ₈ H ₁₇	S	98	67
3b	Et	Et	R	40	67
3a	Et	Me	R	54	47
3h	C ₄ H ₈ CH=CH ₂	Me	R	92	30

TABELA 1

Embora as enzimas sejam bastante seletivas para alguns substratos, quando o tamanho do grupo vizinho à carbonila e o grupo alcóxi não tem uma diferença significativa, o excesso enantiomérico nem sempre é muito expressivo.

Um dos primeiros métodos para se tentar controlar a estereoquímica de reduções de β -ceto-ésteres com *S. cerevisiae* foi proposto por Nakamura e colaboradores²⁷. A imobilização do fermento pode causar um aumento no excesso enantiomérico e até provocar a troca da configuração do produto, além de facilitar seu isolamento.



substr.	R ₁	R ₂	configuração	e.e. %	Imob.
3j	Me	Et	S	>98	sem
3j	Me	Et	S	60	poliuretano
3a	Et	Me	R	5	sem
3a	Et	Me	R	86	poliuretano

TABELA 2

A tabela 2 mostra alguns resultados. As comparações são feitas empregando-se as mesmas condições experimentais, usando fermento imobilizado ou não. Os rendimentos não foram divulgados.

A adição de MgCl₂ sobre *S. cerevisiae* imobilizada com alginato de magnésio²⁸ aumenta a seletividade na redução de 3-oxo-butanoato de etila (**3j**) e inverte a seletividade na redução de 3-oxo-pentanoato de metila (**3a**). Em altas concentrações (4,0 M) a seletividade obtida é bastante satisfatória (tabela 3).

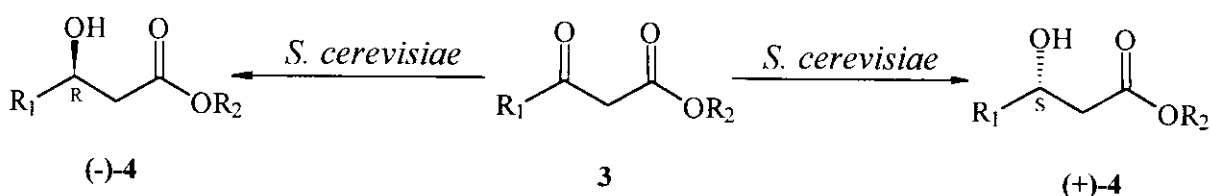
substr.	R ₁	R ₂	e.e. %	configuração	aditivo	rendimento %
3j	Me	Et	77	S	sem	66
3j	Me	Et	99	S	MgCl ₂	65
3a	Et	Me	12	S	sem	44
3a	Et	Me	89	R	MgCl ₂	46

TABELA 3

²⁷ Nakamura, K.; Higaki, M.; Ushio, K.; Oka, S. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett* **1985**, 26, 4213.

²⁸ Nakamura, K.; Kawai, Y.; Oka, S. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 2245.

Nakamura e colaboradores¹⁴ desenvolveram um segundo método para tentar controlar a estereoquímica de reduções de β -ceto ésteres com *S. cerevisiae*. Trata-se da adição de inibidores enzimáticos que desativam as enzimas que levariam ao estereoisômero indesejado, preservando a atividade das demais. Derivados do álcool alílico e carbonilas α,β -insaturadas são empregados como inibidores enzimáticos para aumentar a formação de (R)- β -hidróxi-ésteres²⁹.



substr.	R ₁	R ₂	e.e. %	configuração	inibidor	rendimento %
3j	Me	Et	77	S	sem	66
3j	Me	Et	40	S	álcool alílico	68
3j	Me	Et	47	S	metil vinil cetona	66
3a	Et	Me	59	R	sem	54
3a	Et	Me	96	R	álcool alílico	56
3a	Et	Me	90	R	metil vinil cetona	70

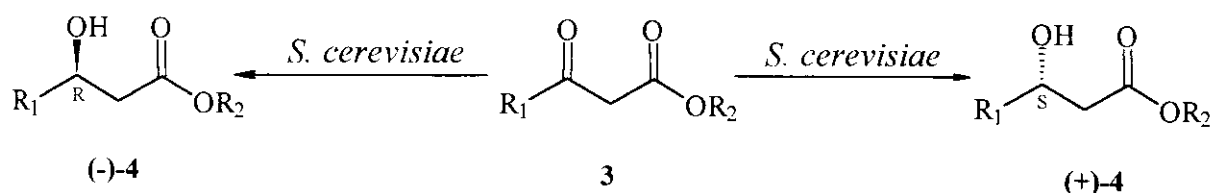
TABELA 4

Vários inibidores desta classe foram testados e os que se mostraram mais eficientes foram o álcool alílico e a metil vinil cetona (tabela 4). Embora a redução do 3-oxo-butanoato de etila (**3j**) não leve a uma inversão de configuração, pode-se notar que diferentemente do 3-oxo-pentanoato de metila (**3a**), a redução deste substrato com a adição do inibidor leva a uma diminuição do excesso enantiomérico da configuração S, quando comparamos com a mesma reação sem a adição do inibidor. Portanto, esta classe de inibidores desativa as enzimas que catalisariam a transferência do hidreto pela face *Re*, e quando são empregados em substratos que tendem a formar R- β -hidróxi-ésteres em pequeno excesso naturalmente, os resultados obtidos são bastantes satisfatórios.

Haloacetatos são outra classe de inibidores³⁰, que atuam sobre as enzimas que catalisariam a transferência do hidreto pela face *Si*. Diferentemente dos derivados do álcool alílico ou carbonilas α,β -insaturadas, eles são capazes de até inverter a estereoquímica de reduções de β -ceto-ésteres com *S. cerevisiae*.

²⁹ Nakamura, K.; Kawai, Y.; Oka, S. e Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 875.

³⁰ Nakamura, K.; Kawai, Y. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 267.



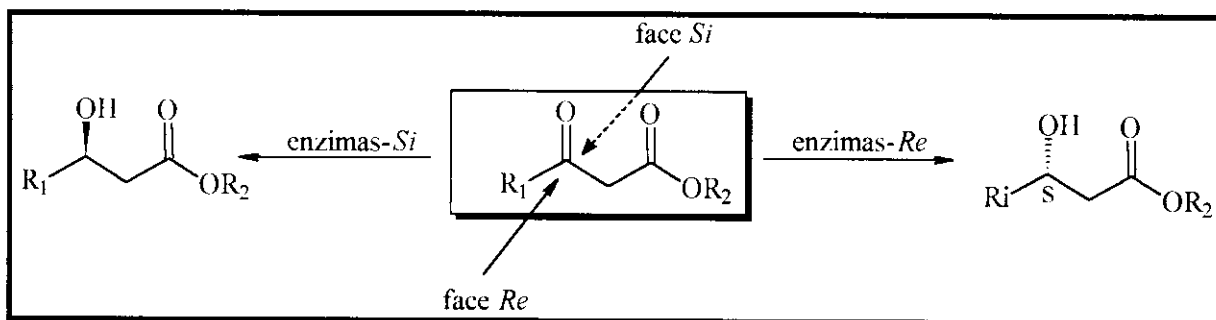
substr.	R ₁	R ₂	e.e. %	configuração	inibidor	rendimento %
3j	Me	Et	77	S	sem	66
3j	Me	Et	99	S	ClCH ₂ CO ₂ Et	75
3a	Et	Me	12	R	sem	46
3a	Et	Me	91	S	ClCH ₂ CO ₂ Et	51

TABELA 5

Vários haloacetatos foram testados e o cloroacetato de etila se mostrou o inibidor mais eficiente. Alguns resultados estão na tabela 5. É interessante notar que este inibidor inverteu a estereoquímica da redução do 3-oxo-pentanoato de metila (**3a**), formando o S-β-hidróxi-éster correspondente **(+)4a** num excesso enantiomérico bastante satisfatório.

O mecanismo de ação desses inibidores enzimáticos não está ainda muito esclarecido. Porém, acredita-se que as enzimas que catalisariam a transferência do hidreto pela face *Re* se localizem num sítio diferente do microorganismo que as enzimas que catalisariam a transferência do hidreto pela face *Si*. A desativação deve ocorrer porque resíduos nucleofílicos presentes no sítio ativo das enzimas devem atacar o sítio deficiente de elétrons do inibidor, concorrendo com o substrato. Aminoácidos que possuem substituintes nucleofílicos além daqueles que estão envolvidos na ligação peptídica, tais como metionina, lisina, histidina, etc., devem participar dessas reações. Considerando que as carbonilas α,β-insaturadas são eletrófilos menos reativos que os haloacetatos, elas devem penetrar em sítios do microorganismo que os haloacetatos não conseguem. Enquanto as carbonilas α,β-insaturadas não sofrem um ataque nucleofílico rapidamente, os haloacetatos devem logo se ligar às enzimas que se localizam na “periferia” do microorganismo. Os derivados do álcool alílico inibem as enzimas da mesma forma que as carbonilas α,β-insaturadas³¹, pois devem ser oxidados pelas oxidoreduases formando os aldeídos ou cetonas α,β-insaturados correspondentes.

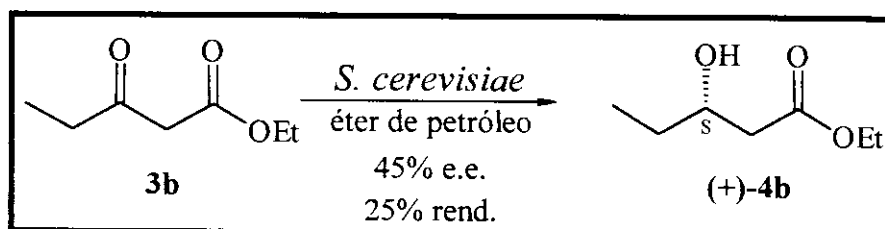
³¹ Nakamura, K.; Inoue, K.; Ushio, K.; Oka, S. e Ohno, A. *Chem. Lett.* **1987**, 62, 875.



ESQUEMA 10

Devido a natureza hidrofóbica de muitos β -ceto-ésteres, o uso de *S. cerevisiae* para reduções pode causar problemas, particularmente quando uma grande escala é empregada. Smallridge e colaboradores³² verificaram que uma suspensão de *S. cerevisiae* em solventes orgânicos, tais como éter de petróleo, éter etílico, tolueno e tetracloreto de carbono, foi capaz de reduzir 3-oxo-butanoato de etila (**3j**) com excesso enantiomérico e rendimento similares aos obtidos em fase aquosa.

Recentemente North¹² verificou que uma grande variedade de β -ceto-ésteres podem ser reduzidos com uma suspensão de *S. cerevisiae* em éter de petróleo, contendo pequena quantidade de água, podendo levar a uma alteração da seletividade esperada para reação em meio aquoso. Embora os resultados obtidos para vários β -ceto-ésteres sejam interessantes, para o 3-oxo-pentanoato de etila (**3b**) o (S)- β -hidróxi-éster correspondente (+)-**4b** foi obtido em baixo rendimento e excesso enantiomérico.



ESQUEMA 11

2.1.1 OUTROS MÉTODOS DE REDUÇÃO DE β -CETO-ÉSTERES

Entre vários métodos para a obtenção de β -hidróxi-éster quirais, o emprego de outros microorganismos pode levar a bons resultados^{7c}, porém a maior dificuldade em se ampliar o uso dessa metodologia em síntese orgânica é devido a escassa familiaridade com técnicas microbiológicas, sendo necessário um trabalho interdisciplinar entre químicos orgânicos sintéticos e microbiologistas. Por exemplo, redução de β -ceto-ésteres empregando-se uma suspensão de *Geotrichum candidum* em acetona leva a excelentes rendimentos e excessos

³² Jayasinghe, L. Y.; Koddituwaku, D.; Smallridge, A. J. e Trehwella, M. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2528.

enantioméricos³³. Embora não se trate de uma enzima isolada, esses extratos brutos também requerem a adição de cofator e a sua regeneração é necessária.

Complexos metálicos com ligantes quirais vem sendo muito empregados para catalisar hidrogenações assimétricas de cetonas substituídas³⁴. Hidrogenação assimétrica usando o sistema de Ru(II)-BINAP introduzido por Noyori e colaboradores³⁵ pode ser empregado numa grande variedade de β -ceto-ésteres levando aos β -hidróxi-ésteres correspondentes em altos rendimentos e excessos enantioméricos (tabela 6).

$ \begin{array}{ccccc} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}_1-\text{C}^{\text{R}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2 \\ \text{(-)-4} \end{array} & \xleftarrow[\text{(R)-BINAP-Ru(II)}]{\text{H}_2} & \begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OR}_2 \\ \text{3} \end{array} & \xrightarrow[\text{(S)-BINAP-Ru(II)}]{\text{H}_2} & \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}_1-\text{C}^{\text{S}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2 \\ \text{(+)4} \end{array} \end{array} $						
substr.	R ₁	R ₂	H ₂ (atm)	catalisador	e.e. %	rendimento %
3j*	Me	Et	100	RuBr ₂ [(S)-BINAP]	100	100
3j	Me	Et	103	RuCl ₂ [(R)-BINAP]	99	99
3a	Et	Me	98	RuCl ₂ [(R)-BINAP]	100	100
3e	Me	Me	100	RuCl ₂ [(R)-BINAP]	99	99

* ref. 36

TABELA 6

O grande potencial de complexos Ru-BINAP como catalisador para hidrogenações catalíticas é devido a 3 fatores:

- 1) Admite uma grande variedade de substratos, tanto alcenos como carbonilas pró-quirais ou carbonilas que já contenham um álcool secundário quiral.
- 2) Alta seletividade. Na maioria dos casos possuem uma quimiosseletividade quantitativa e enantioseletividade acima de 95%.
- 3) Alta atividade catalítica. A razão molar substrato/catalisador usada é de aproximadamente 10⁵.

Existem várias aplicações desta metodologia na indústria. A cadeia lateral do α -tocopherol (vitamina E) e intermediários de β -lactamas (atividade antibiótica) já vem sendo preparados, em grande escala, através de reduções assimétricas catalisadas por complexos de Ru-BINAP³⁶.

Entretanto, essas reações são realizadas a temperaturas maiores que 80°C e pressões maiores que 80 atm, inviabilizando o seu emprego no nosso laboratório, pois seria necessário um aparato especial^{34b}.

³³ Nakamura, K.; Kitano, K.; Matsuda, T. e Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1629.

³⁴ a) Noyori, R. em "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nova York, 1994.

b) King, S. A.; Thompson, A. S.; King, A. O. e Verhoeven, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6689.

³⁵ Noyori, R.; Ohkuma, T. e Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856.

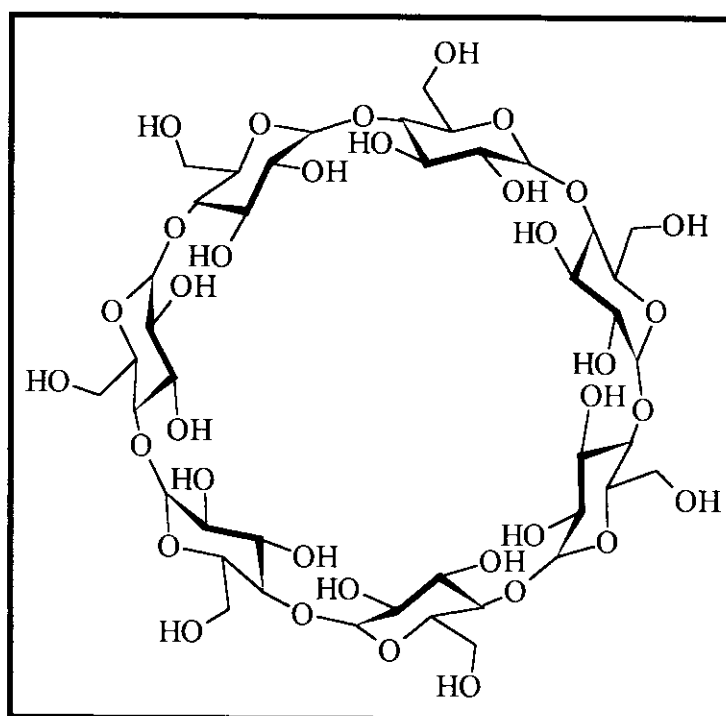
³⁶ Collins, A.N.; Sheldrake, G. N. e Crosby, J. "Chirality in Industry", John Wiley & Sons, Chichester, 1992.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 CROMATOGRAFIA GASOSA EM FASE QUIRAL

O uso da cromatografia gasosa em fase quiral na análise de substâncias opticamente ativas é uma técnica extremamente importante³⁷. A dificuldade de determinação da composição enantiomérica (excesso enantiomérico e.e.) é central para todas as pesquisas preocupadas com a síntese, caracterização e uso de compostos quirais. A cromatografia gasosa em fase quiral constitui-se num dos métodos mais poderosos para a resolução (separação) de compostos enantioméricos que possam ser vaporizados. Esta técnica tem como vantagens a simplicidade, rapidez, reprodutibilidade e sensibilidade.

A partir de 1987 vem sendo estudada mais intensivamente a separação de compostos quirais, utilizando-se derivados das ciclodextrinas como fase estacionária³⁸. As ciclodextrinas são oligopolissacarídeos cíclicos, não redutores, não higroscópicos e hidrossolúveis, que formam vários hidratos solúveis³⁹.



β -ciclodextrina

³⁷ a) Allenmark, S. G. "Chromatographic Enantioseparations Methods and Applications", 2ª ed., Prentice Hall, New Jersey, 1991. b) Eliel, E. L. "Stereochemistry Of Organic Compounds", John Wiley, New York, 1994.

³⁸ Schuring, V. e Nowotny, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 939.

³⁹ Bergon, R. J. e Villiers, A. C. R. *Acad. Sic. Paris* **1991**, 112, 536.

Somente α , β e γ -ciclodextrinas (6, 7 e 8 unidades de glicopirranose, respectivamente) são disponíveis comercialmente. Em função da diferente natureza química das hidroxilas em C(2), C(3) e C(6), pode-se obter diferentes derivados mono, bi e/ou trifuncionalizados acarretando numa modificação de suas propriedades⁴⁰.

A separação ocorre através do fenômeno de inclusão. A relativa estabilidade das ciclodextrinas na inclusão de compostos é governada por pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas, efeito de solvatação, etc. Com isso, quando o centro quiral está próximo à entrada da cavidade ou tem o substituinte orientado em posição específica, tal que possa formar uma interação com os grupos presentes na entrada da cavidade, a possibilidade de reconhecimento quiral é favorecida. Dependendo do tamanho e geometria da molécula em relação à dimensão da cavidade dos derivados das ciclodextrinas, diferentes interações podem ser observadas.

Para empregar β -hidróxi-ésteres quirais na síntese dos feromônios foi necessário otimizar sua preparação e análise das misturas enantiomericamente enriquecidas. As reações seriam feitas em duplicata e o processo de determinação dos excessos enantioméricos deveria ser rápido, de fácil execução e que permitisse trabalhar com alíquotas. A cromatografia gasosa em fase quiral nos pareceu o método mais adequado e para tanto a coluna desenvolvida pelo prof. W. A. König da Universidade de Hamburgo, Alemanha (fase estacionária: heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina, comprimento: 25m, diâmetro interno: 0,25mm, 20% em ov 1701 (cv/cv)) mostrou-se eficiente para a separação dos β -hidróxi-ésteres quirais.

2.2.2 REDUÇÃO DE 3-OXO-PENTANOATOS

O maior problema na tentativa de reproduzir as reações de redução de β -ceto-ésteres empregando-se *S. cerevisiae* descritas na literatura é a origem da cepa, a maioria dos trabalhos são feitos pelo grupo de Nakamura e a cepa empregada é de origem japonesa. Como nós não tínhamos acesso a esta cepa, realizamos os nossos estudos testando o fermento Fleischmann, disponível no mercado nacional e o fermento da Sigma-Aldrich, disponível no mercado internacional

Considerando-se que estas reações são muito sensíveis à natureza do substrato, realizamos os testes com 3-oxo-pentanoatos de etila (**3b**) e de metila (**3a**). Embora, a natureza do grupo alcóxi não interessasse, a sua mudança poderia levar a resultados mais satisfatórios.

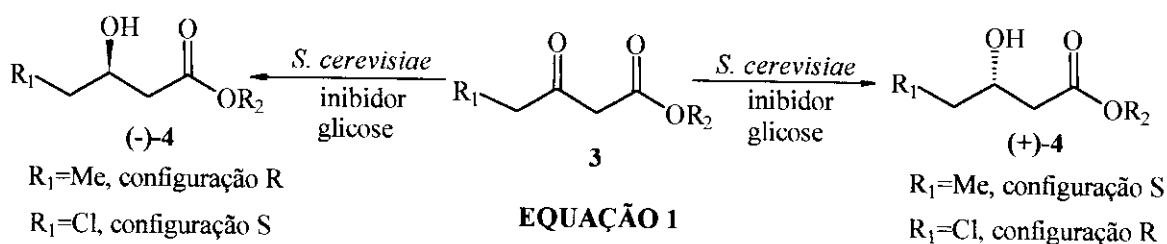
Entre os métodos descritos na literatura para a obtenção de 3-hidróxi-pentanoatos quirais, o emprego de inibidores enzimáticos nos pareceu o mais conveniente. As condições reacionais são simples, a partir do mesmo β -ceto-éster seria possível controlar a estereoquímica da redução e os β -hidróxi-ésteres quirais poderiam ser obtidos em bons

⁴⁰ a) Irei, T. *Pharm. Res.* **1988**, 5, 713. b) Pitha, J. *Int. J. Pharm.* **1986**, 29, 73. c) Pitha, J. *Life Sci.* **1988**, 43, 493.

rendimentos e excessos enantioméricos. Além dos inibidores enzimáticos empregados serem compostos de fácil acesso.

Considerando-se os melhores resultados descritos na literatura, testamos o álcool alílico (AA) e a metil vinil cetona (MVC)²⁹, para a obtenção dos β -hidróxi-ésteres de configuração R e cloroacetato de etila (ClAc)³⁰ para os β -hidróxi-ésteres de configuração S.

Iniciamos os trabalhos testando a obtenção dos β -hidróxi-ésteres de configuração R, para isto variamos a natureza do ceto-éster (etilico (**3b**) ou metílico (**3a**)), a cepa (Fleischmann ou Sigma-Aldrich) e o inibidor enzimático (álcool alílico ou metil vinil cetona). A concentração do inibidor foi mantida constante (0,5eq.).



substr.	R ₁	R ₂	fermento	inibid.	cond. exp.	config.	conv. (%)	e.e. (%)	literatura e.e.(%)
3b	Me	Et	S.Aldrich	AA	a	R	100	54	-
3b	Me	Et	S.Aldrich	MVC	a	R	100	30	-
3b	Me	Et	Fleisch.	AA	a	-	10	-	-
3b	Me	Et	Fleisch.	MVC	a	-	65	-	-
3a	Me	Me	S.Aldrich	AA	a	R	100	76	96 ²⁹
3a	Me	Me	S.Aldrich	MVC	a	-	37	-	90 ²⁹
3a	Me	Me	Fleisch.	AA	a	-	4	-	-
3a	Me	Me	Fleisch.	MVC	a	-	1	-	-

a- 1 mmol de ceto-éster, 0,5 mmol de inibidor - álcool alílico (AA) ou metil vinil cetona (MVC), 2g de fermento seco (Sigma-Aldrich) ou 4g de fermento úmido (Fleischmann), 2g de glicose, 20mL de H₂O, 1,0h de inibição, 30°C, 24h.

TABELA 7

O melhor excesso enantiomérico (76%) foi obtido na preparação de (R)-3-hidróxi-pentanoato de metila (-)-**4a** empregando-se fermento Sigma-Aldrich e álcool alílico como inibidor. Com o intuito de aumentar ainda mais os excessos enantioméricos tentamos variar algumas condições experimentais. Testamos 1 e 2eq. de álcool alílico, aplicamos tratamento térmico prévio no fermento e realizamos uma reação sem glicose, para verificar a influência da mesma sobre a seletividade da redução (tabela 8).

substr.	R ₁	R ₂	fermento	inibid.	cond. exp.	config .	conv. (%)	e.e. (%)	literatura e.e.(%)
3a	Me	Me	S.Aldrich	AA	a ₁	R	62	79	98 ²⁹
3a	Me	Me	S.Aldrich	AA	a ₂	R	30	82	-
3a	Me	Me	S.Aldrich	-	a ₃	R	97	45	59 ²⁹
3a	Me	Me	S.Aldrich	AA	a ₄	R	79	76	-
3a	Me	Me	S.Aldrich	AA	a ₅	R	100	60	-
3a	Me	Me	N.Seifun.	AA	a ₆	R	100	76	-

a₁ - Idem a, exceto que 1 mmol de álcool alílico; a₂ - Idem a, exceto que 2 mmol de álcool alílico; a₃ - Idem a, exceto que sem inibidor; a₄ - com tratamento térmico durante 30min. à 50°C; a₅ - Idem a, exceto que sem glicose; a₆ - fermento Nishin Seifun Co. Tabela referente a equação 1, pág. 22.

TABELA 8

Essas mudanças não levaram a resultados mais expressivos. O aumento da quantidade de inibidor resulta em pequena melhora na pureza óptica, mas diminui a eficiência do processo. Provavelmente, o excesso do inibidor deve alterar a atividade das enzimas envolvidas na redução. A utilização de tratamento térmico prévio do fermento (50°C durante 30min.) não melhorou a pureza óptica do produto.

Tentando alcançar os resultados descritos na literatura, conseguimos um fermento de origem japonesa (Nishin Seifun Co.), disponível nas padarias daquele país. Fizemos uma reação empregando este fermento (tabela 8) e o resultado obtido foi muito semelhante ao já encontrado anteriormente empregando-se o fermento da Sigma-Aldrich (tabela 7).

Devido a alta versatilidade de β -hidróxi-ésteres γ -clorados em síntese, testamos os cloroacetoacetatos de etila (**3d**) e de metila (**3c**) com as melhores condições empregadas anteriormente (tabela 9).

substr.	R ₁	R ₂	fermento	inibid.	cond. exp.	config.	conv. (%)	e.e. (%)	literatura e.e.(%)
3c	Cl	Me	S.Aldrich	AA	a	S	100	32	-
3c	Cl	Me	S.Aldrich	AA	a ₁	S	100	38	78 ²⁹
3d	Cl	Et	S.Aldrich	AA	a	S	100	75	-
3d	Cl	Et	S.Aldrich	AA	a ₁	S	100	76	85 ²⁹

a- 1 mmol de ceto-éster, 0,5 mmol de inibidor (AA), 2g de fermento seco (Sigma-Aldrich), 2g de glicose, 20mL de H₂O, 1,0h de inibição, 30°C, 24h; a₁ - Idem a, exceto que 1 mmol de álcool alílico. Tabela referente a equação 1, pág. 22.

TABELA 9

Ao contrário do relatado por Nakamura e colaboradores²⁹, excessos enantioméricos baixos foram obtidos na redução de 4-cloro-3-oxo-butanoato de metila (**3c**), porém bons excessos enantioméricos (76%) foram alcançados na preparação de (S)-4-cloro-3-hidróxi-butanoato de etila (-)-**4d** (a configuração é S porque inverte a ordem de prioridade, o hidreto é transferido preferencialmente pela mesma face que nos casos anteriores).

Finalmente, testamos a obtenção dos β -hidróxi-ésteres de configuração S. Variamos apenas a natureza do ceto-éster (etílico **3d** ou metílico **3a**), o fermento da Sigma-Aldrich já tinha se mostrado como o mais eficiente e o inibidor enzimático empregado foi o cloroacetato de etila. Variamos a relação fermento:substrato:inibidor:água e retiramos a glicose do meio reacional. Os resultados obtidos estão na tabela 10.

substr.	R ₁	R ₂	fermento	inibid.	cond. exp.	config.	conv. (%)	e.e. (%)	literatura e.e.(%)
3a	Me	Me	S.Aldrich	ClAc	b	S	100	82	91 ³⁰
3a	Me	Me	S. Aldrich	ClAc	b ₂	-	12	-	69 ³⁰
3b	Me	Et	S.Aldrich	ClAc	b	S	100	87	94 ³⁰
3b	Me	Et	S.Aldrich	ClAc	b ₁	S	100	80	-
3b	Me	Et	S. Aldrich	ClAc	b ₂	-	30	-	-

b - 1mmol de ceto-éster, 60 mL de cloroacetato de etila (ClAc) 67mM em H₂O, 20g de fermento, 20g de glicose, 1,5h de inibição, 30°C, 24h; b₁ - Idem b, exceto que sem glicose; b₂ - 1 mmol do ceto-éster, 1,34 mmol de cloroacetato de etila (ClAc), 4g de fermento, 4g de glicose, 20mL de H₂O, 1,5h de inibição, 30°C, 24h. Tabela referente a equação 1, pág. 22.

TABELA 10

Bons excessos enantioméricos foram alcançados na preparação de (S)-3-hidróxi-pentanoato de etila (+)-**4b** (87%) e metila (+)-**4a** (82%) quando cloroacetato de etila foi utilizado como inibidor. A diminuição da proporção fermento:substrato:cloroacetato de etila:água leva a uma pequena taxa de conversão.

Todos resultados diferem daqueles relatados por Nakamura e colaboradores^{29,30}, onde uma cepa diferente (Oriental Co.) foi utilizada.

Nas reações onde álcool alílico e cloroacetato de etila foram empregados como inibidores, a adição de glicose aumentou a seletividade. Na presença de glicose o sistema de glicólise do microorganismo é estimulado, aumentando o ganho de energia e alterando a produção de NAD(P)H. Consequentemente, o nível de desidrogenases fica distorcido podendo-se esperar uma mudança na seletividade.

Os valores de conversão foram determinados por cromatografia gasosa através do desaparecimento do sinal correspondente ao β -ceto-éster. A estereoquímica dos β -hidróxi-ésteres foi determinada isolando-se o produto, comparando o seu valor de rotação óptica com o valor descrito na literatura e associando este estereoisômero com o tempo de retenção do

pico mais abundante da cromatografia gasosa em fase quiral. A figura 3 mostra a separação dos enantiômeros na coluna quiral (condições da análise: isotérmica 70°C), a figura da esquerda refere-se ao (R)-3-hidróxi-pentanoato de metila (-)-**4a** obtido pela redução empregando-se fermento Sigma-Aldrich, condição experimental **a** e álcool alílico como inibidor. A figura da direita refere-se ao (S)-3-hidróxi-pentanoato de metila (+)-**4a** obtido pela redução com fermento Sigma-Aldrich, condição experimental **b** e cloro acetato de etila como inibidor.

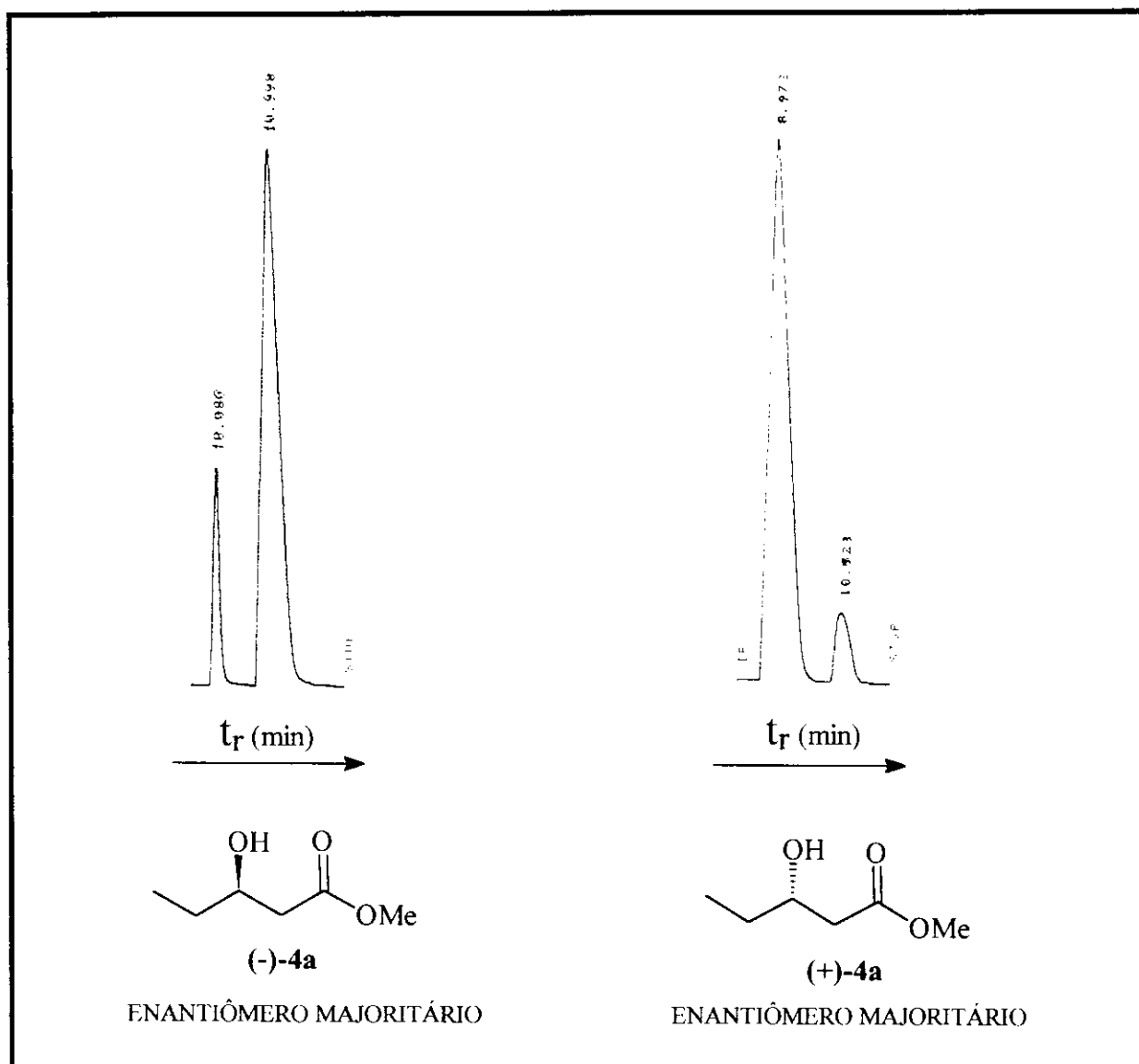


FIGURA 3

A reprodução das melhores condições experimentais determinadas anteriormente (tabelas 7, 9 e 10) em escala preparativa permitiu isolar (S)-3-hidróxi-pentanoato de etila (+)-**4b** (87% e.e., 70% rend.) e metila (+)-**4a** (82% e.e., 70% rend.) e (R)-3-hidróxi-pentanoato de metila (-)-**4a** (76% e.e., 88% rend.) em quantidades e pureza óptica adequadas para seu aproveitamento na síntese dos feromônios (-)-serricornina (**1**) e (+)-sitofilure (**2**).

Considerando que as cepas de *S. cerevisiae* empregadas nas reduções eram de origem diferente, o metabolismo dos microorganismos poderia se comportar de maneira distinta. Uma maior tendência por caminhos aeróbicos ou anaeróbicos poderia influenciar na produção de desidrogenases capazes de reduzir o substrato. Com o intuito de verificar se a eficiência catalítica do microorganismo estava relacionada com a preferência pela via respiratória, determinamos a produção de CO_2 das diferentes cepas por análise de injeção em fluxo (figura 4).

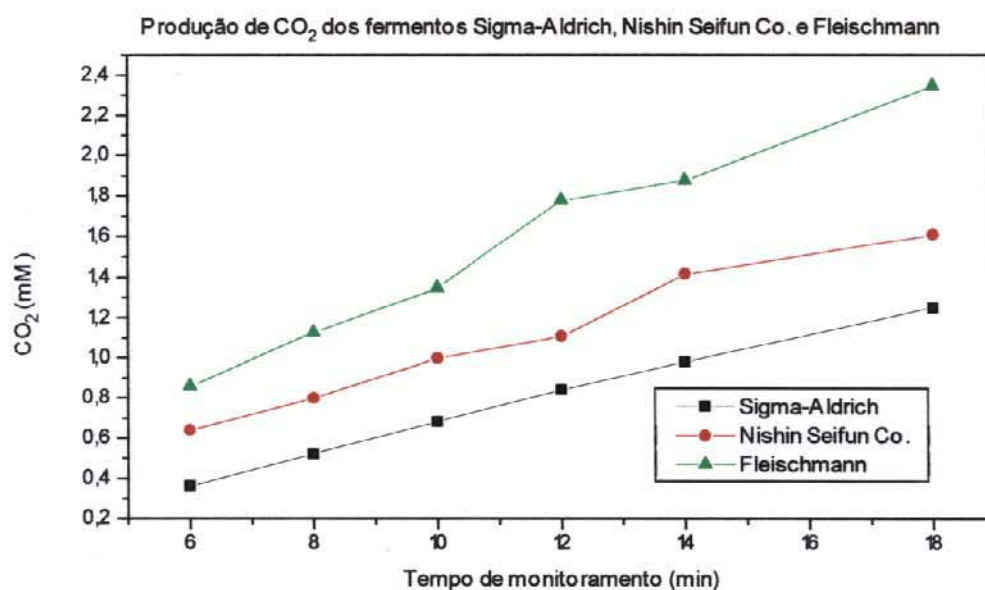


FIGURA 4

Observando-se o gráfico acima, podemos verificar que o fermento Fleischmann é a cepa que produz maior quantidade de CO_2 , portanto seu metabolismo deve ter maior preferência pela via aeróbica. Já o fermento da Sigma-Aldrich é a cepa que produz menos CO_2 e seu metabolismo deve ter menor preferência pela via aeróbica. Considerando-se que a cepa que apresentou maior eficiência catalítica foi a Sigma-Aldrich, a maioria das desidrogenases capazes de participar das reduções devem estar associadas com a via anaeróbica do metabolismo da *S. cerevisiae*.

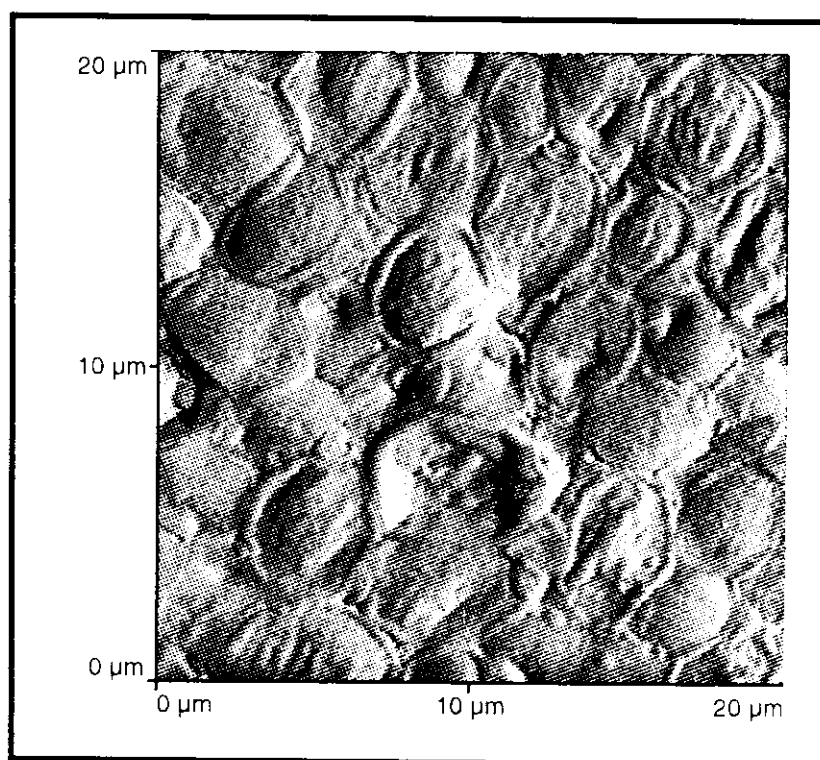
O microscópio de tunelamento, uma das mais notáveis invenções da década de oitenta⁴¹, se baseia no fenômeno quântico de tunelamento eletrônico através de uma fenda com vácuo controlado entre dois condutores. A resolução das imagens de materiais condutores e semi-condutores é excelente, porém imagens de materiais biológicos (não condutores) só são possíveis quando estão adsorvidos em um material condutor. Embora, estas imagens sejam coerentes com estruturas conhecidas dessas moléculas, a resolução fica muito empobrecida. A

⁴¹ Bennig, G.; Quate, C. F. e Gerber, C. *Phys. Rev. Lett.* **1986**, 56, 930.

interpretação dessas imagens também é um problema, já que ainda não está claro como os elétrons interagem com materiais não condutores.

Microscópios que utilizam outro tipo de mecanismo para mapear superfícies vem sendo desenvolvidos, entre eles, o microscópio de força atômica (AFM)⁴² é o mais adequado para sistemas biológicos⁴³. Um sensor com uma ponta finíssima (raio $\sim 10\text{nm}$) é utilizado para determinar força. Quando a ponta é pressionada sobre a superfície do material ocorrem interações repulsivas que geralmente são forças de van der Waals. O desvio do sensor no sentido vertical será proporcional à intensidade das forças e este desvio pode ser medido através da reflexão de um feixe de laser. A varredura dessa ponta sobre a superfície do material pode fornecer informações com alta resolução sobre a sua topografia.

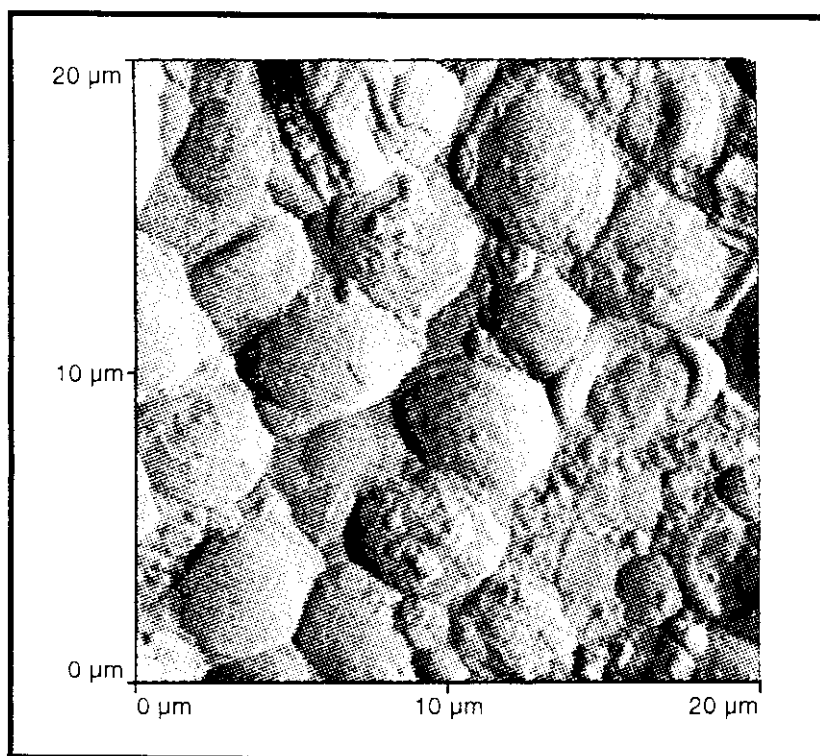
A morfologia das cepas de *S. cerevisiae* empregadas nas reduções dos β -ceto-ésteres foram observadas através de microscopia de força atômica (figura 5). O microscópio empregado foi o Topometrix TMX 2000 do laboratório do Prof. Omar Teschke (Instituto de Física) e as amostras foram feitas com o auxílio de Ricardo de Souza Pereira. Considerando-se que as diferentes linhagens da levedura apresentaram uma eficiência variável na produção dos β -hidróxi-ésteres, a preservação da parede celular nas cepas Sigma-Aldrich e Nishin Seifun Co. pode estar relacionada com a sua maior eficiência.



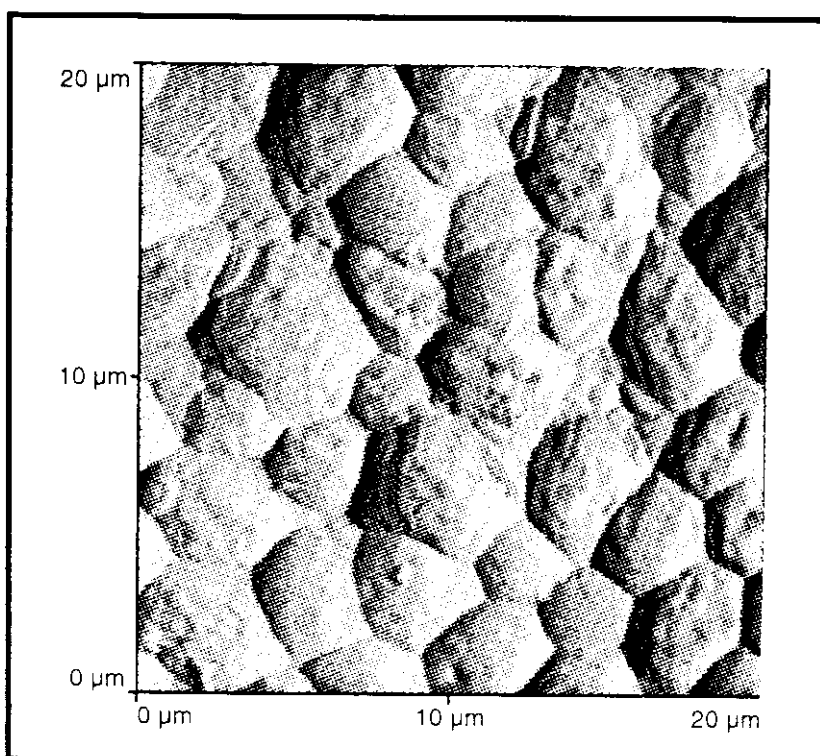
Fermento Fleischmann

⁴² Binnig, G.; Rohrer, H.; Gerber, C. e Weibel, E. *Appl. Phys. Lett.* **1982**, *40*, 178.

⁴³ Yang, J.; Tamm, K.; Somlyo, P. e Shao, Z. *J. Microscopy*, **1993**, *171*, 183.



Fermento Sigma-Aldrich



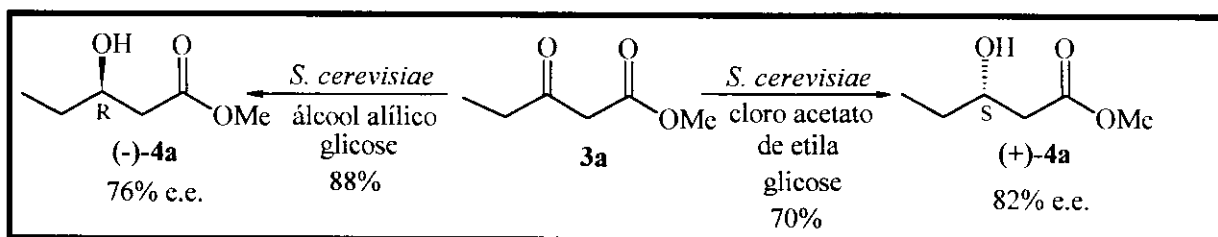
Fermento Nishin Seifun Co.

FIGURA 5

2.3 CONCLUSÃO

A redução microbiológica empregando-se *S. cerevisiae* para a obtenção de β -hidróxi-ésteres quirais foi otimizada com as condições disponíveis no laboratório. A metodologia atendeu aos requisitos iniciais no que diz respeito à eficiência do processo: as reações são de fácil execução, são feitas em meio aquoso e glicose é usada como nutriente, o microorganismo empregado é extremamente barato e os β -hidróxi-ésteres foram obtidos em bons rendimentos químicos (70-88%) e excessos enantioméricos aceitáveis (76-87%). Considerando-se que a atividade feromonal de (-)-serricornina e (+)-sitofilure não é afetada pela presença do seu enantiômero em pequena escala, os β -hidróxi-ésteres enantiomericamente enriquecidos são adequados para serem empregados nas sínteses dos feromônios.

A partir do mesmo β -ceto-éster (**3a**), foi possível obter os β -hidróxi-ésteres quirais correspondentes (+)-**4a** e (-)-**4a**, controlando-se a estereoquímica da redução através da adição de inibidores enzimáticos (esquema 12).



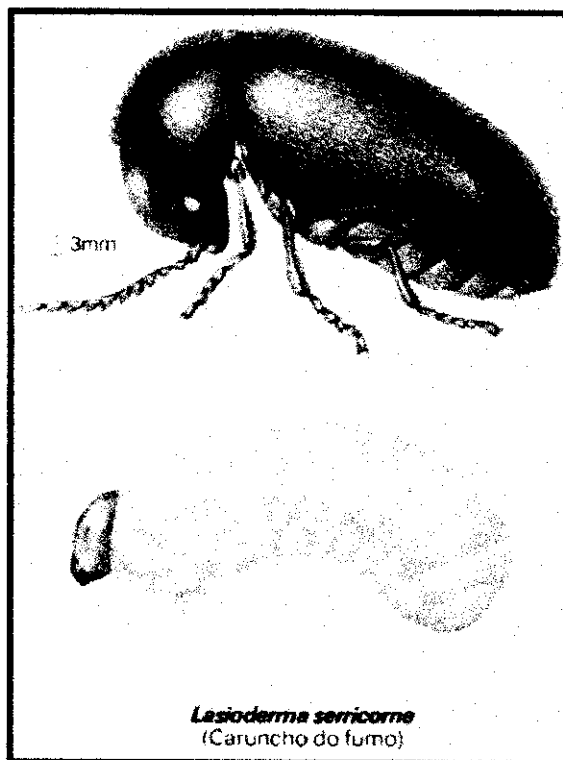
ESQUEMA 12

A cromatografia gasosa em fase quiral foi um método de análise reprodutível e muito eficiente para a agilização do processo.

Os resultados obtidos nas reduções dos β -ceto-ésteres confirmaram que uma pequena alteração estrutural do substrato pode alterar o curso da reação a nível de seletividade e até mesmo não levar ao produto esperado. As cepas testadas apresentaram taxas de produção de CO_2 (figura 4) e morfologia (figura 5) diferentes, evidenciando que linhagens distintas possuem comportamento diferenciado tanto no formato e distribuição celular quanto a nível de metabolismo.

Considerando a versatilidade do (S)-4-cloro-butanoato de etila e os bons resultados obtidos (76% e.e. e 73% rend.), este substrato pode ser usado na síntese de produtos naturais de interesse.

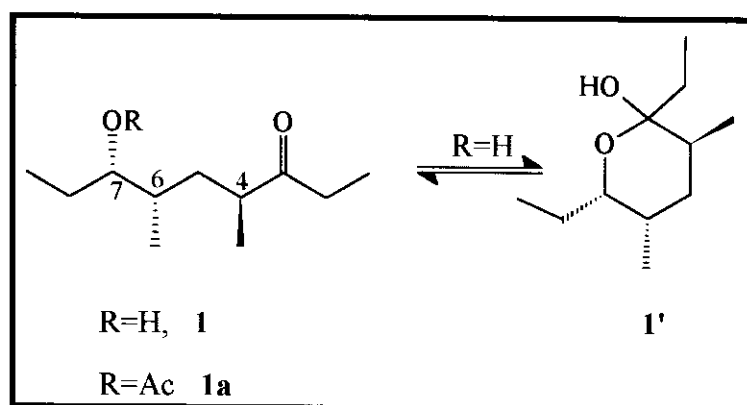
3. SÍNTESE DE (-)-SERRICORNINA, FEROMÔNIO SEXUAL DE *Lasioderma serricorne* F.



3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO

A (-)-serricornina (**1**) é o feromônio sexual produzido pela fêmea do besouro *Lasioderma serricorne* F., que se constitui na principal praga de folhas de fumo em fase de armazenamento, mas que também ataca outros produtos agrícolas como sementes, cereais e a maioria dos vegetais secos estocados⁴⁴.



⁴⁴ Burkholder, W.E.; Wood, D.; Silverstein, R. e Nakajima, M. "Control of Insect Behavior by Natural Products", Ed. Academic Press, New York, 1970, p. 1-20.

Foi isolada em 1979 por Chuman e colaboradores⁴⁵ através dos extratos hexânicos de uma população de 65000 fêmeas. O estudo preliminar, realizado antes do isolamento em larga escala, demonstrou que a estrutura do feromônio era um cetó-álcool bastante instável quando submetido a aquecimento. A fração principal do extrato foi acetilada para torná-lo mais estável e, após purificação por cromatografia, 1,5mg do acetato correspondente foi obtido como componente principal.

Após um estudo espectroscópico detalhado do produto obtido (¹H-RMN, ¹³C-RMN, espectrometria de massa e IV) atribuiu-se a estrutura 7-hidróxi-4,6-dimetil-3-nonanona à serricornina.

A estereoquímica absoluta foi primeiramente estabelecida para os carbonos C(6) e C(7) por Mori e colaboradores⁴⁶, através da síntese do isômero (4R,6R,7R)-1, a partir do éster (2R,3S)-erythro-β-metilmaleato de dietila. O feromônio natural foi epimerizado em C(4) e seus dados espectroscópicos foram comparados com os dados do isômero sintetizado. A análise de CG-MS coincidiu para os dois compostos, porém a rotação óptica era contrária, indicando que o isômero sintetizado era o enantiômero do produto natural. Portanto, a configuração absoluta ficou definida como sendo (6S,7S).

Logo em seguida, a configuração absoluta em C(4) foi determinada através da síntese assimétrica do isômero (4S,6R,7R)-1⁴⁷, empregando-se a química de carboidratos. Análise de ¹³C-RMN do composto sintetizado não coincidiu com os dados do feromônio natural, porém eram idênticos aqueles do epímero em C(4), confirmando a estereoquímica absoluta da serricornina como sendo (4S,6S,7S)-7-hidróxi-4,6-dimetil-3-nonanona. Testes de campo realizados quando a (-)-serricornina sintética foi obtida pela primeira vez⁴⁸ confirmaram a sua identidade com o produto natural.

3.1.2 SÍNTESES DESCRITAS NA LITERATURA

Devido a sua bioatividade tanto na forma natural como racêmica⁴⁹, várias sínteses estão descritas na literatura⁵⁰. Há alguns anos descobriu-se que o isômero (4S,6S,7R)-1 da serricornina possui propriedades inibitórias sobre o feromônio natural⁵¹ e apesar do centro em C(4) sofrer rápida epimerização em condições levemente ácidas, os isômeros (4R,6S,7S)-1

⁴⁵ Chuman, T.; Kono, N.; Kato, K. e Noguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2361.

⁴⁶ Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K. e Noguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1127.

⁴⁷ Mori, M.; Mochizuki, K.; Kohno, M.; Chuman, T.; Ohnishi, A.; Watanabe, H. e Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 667.

⁴⁸ Mori, K.; Nomi, H.; Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K. e Noguchi, M. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3705.

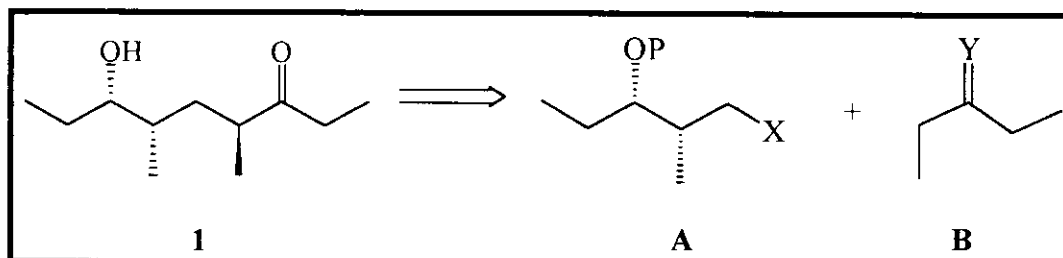
⁴⁹ a) Chuman, T.; Kato, K. e Noguchi, M. *Agric. Biol. Chem.* **1979**, 43, 2005. b) Ono, M.; Onishi, I.; Chuman, T.; Kohno, M. e Kato, K. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2259. c) Chuman, T.; Mochizuki, K.; Mori, M.; Kohno, M.; Kato, K. e Noguchi, M. *J. Ecol. Chem.* **1985**, 11, 417. E referências citadas no artigo.

⁵⁰ Revisão das sínteses publicadas entre 1979 e 1989: seção 135 de K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones, 1979-1989". Em "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 9, Ed. J. ApSimon, John Wiley and Sons, Nova York, 1992, pg 1-534.

⁵¹ a) Mori, M.; Mochizuki, K.; Kohno, M.; Chuman, T.; Ohnishi, A.; Watanabe, H. e Mori, K. *J. Chem. Ecol.* **1986**, 12, 83. b) Levinson, H. Z. e Levinson, A. R. *J. Appl. Ent.* **1983**, 103, 217.

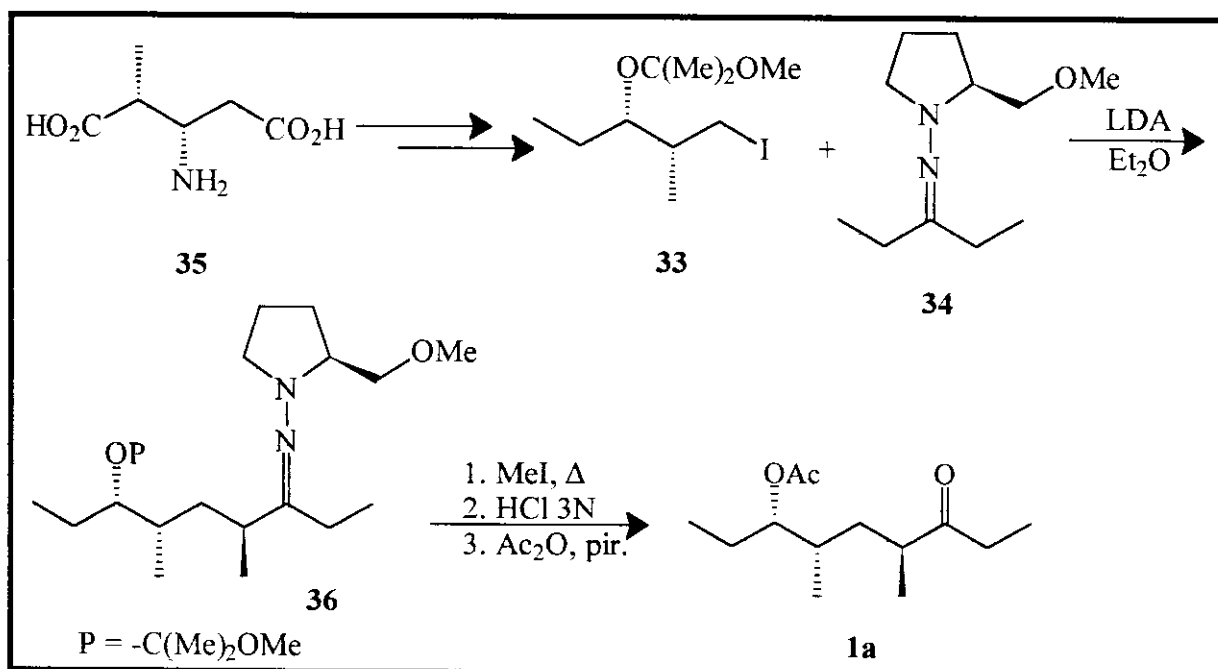
e (4S,6S,7S)-**1** são facilmente separáveis por cromatografia⁵². Sendo assim, uma rota sintética deve ser voltada principalmente para o controle dos centros em C(6) e C(7).

Mori e colaboradores⁴⁸ publicaram a primeira síntese quiral para serricornina. A estratégia sintética mostrada no esquema 13 baseou-se no acoplamento de dois fragmentos A e B pelo método de Enders e Eichenauer⁵³ para alquilação assimétrica de cetonas.



ESQUEMA 13

A alquilação assimétrica envolve o iodeto **33** e o enolato da hidrazona quiral da 3-pentanona **34** (esquema 14). O iodeto quiral **33** foi preparado em 17 etapas a partir do ácido (2R,3R)-*threo*-metilaspártico (**35**) e a reação de alquilação com a hidrazona **34** forneceu, após remoção do auxiliar quiral e acetilação, o acetato da serricornina **1a**, em 94% de e.e. e 6% de rendimento. A síntese envolveu 21 etapas e rendimento total foi inferior a 1%.



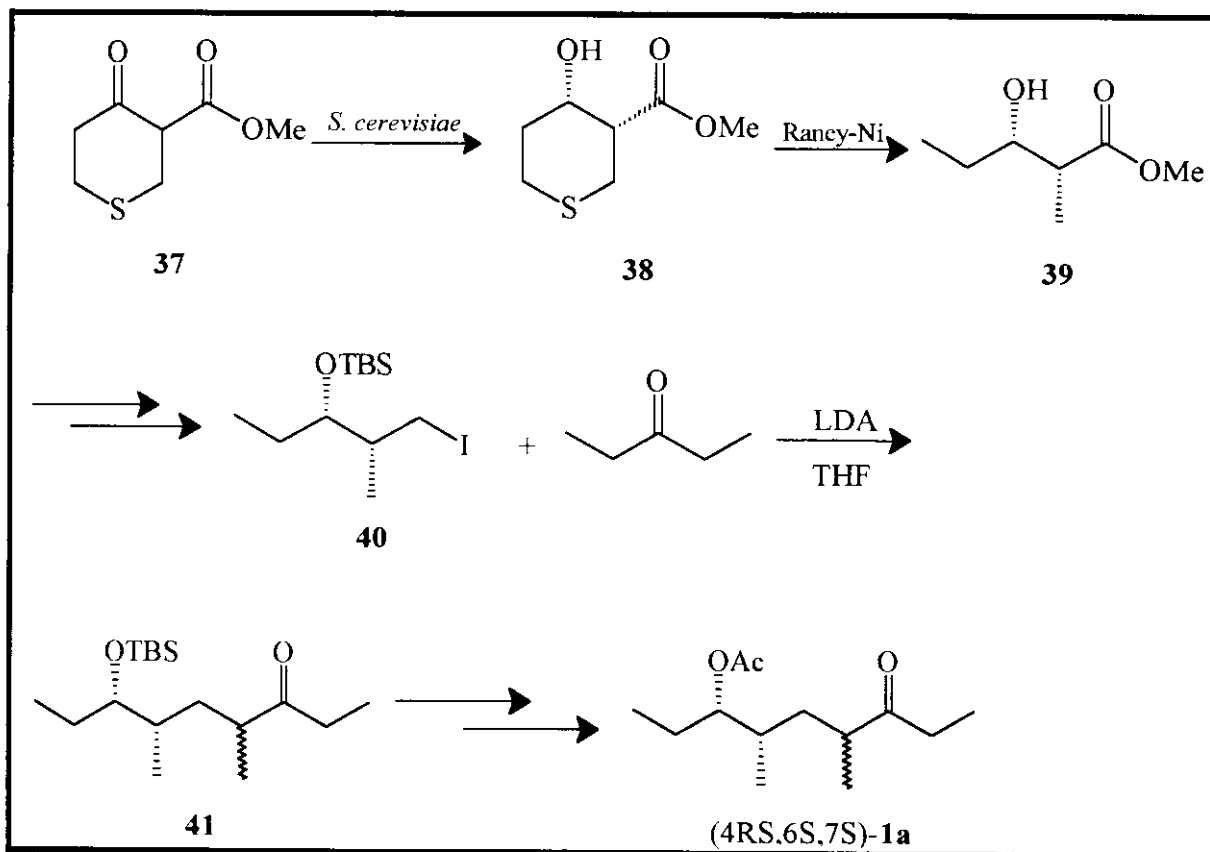
ESQUEMA 14

⁵² Mori, K. e Watanabe, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3423.

⁵³ Enders, D. e Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933.

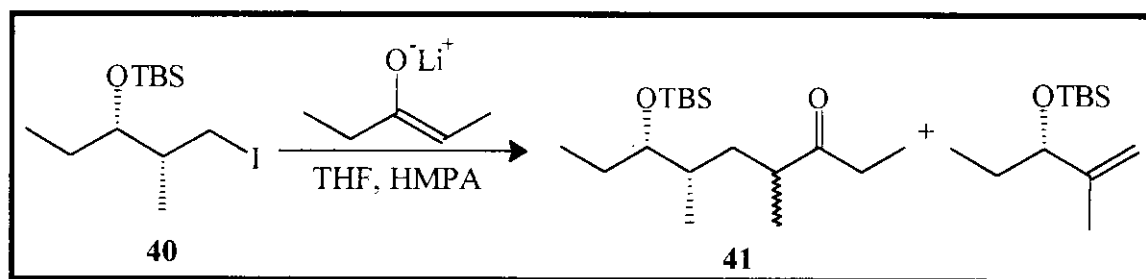
Várias sínteses também se basearam na estratégia de promover um ataque nucleofílico do enolato de uma cetona (ou equivalente) a um agente alquilante (esquema 13). Entretanto, na maioria delas, esta etapa apresentou rendimentos muito baixos.

A primeira síntese quiral que empregou *S. cerevisiae* foi descrita por Hoffmann e colaboradores⁵⁴ (esquema 15). A estratégia sintética, envolveu a alquilação entre o iodeto **40** e o enolato da 3-pentanona. O carbono em C(4) foi obtido na forma de mistura de epímeros.



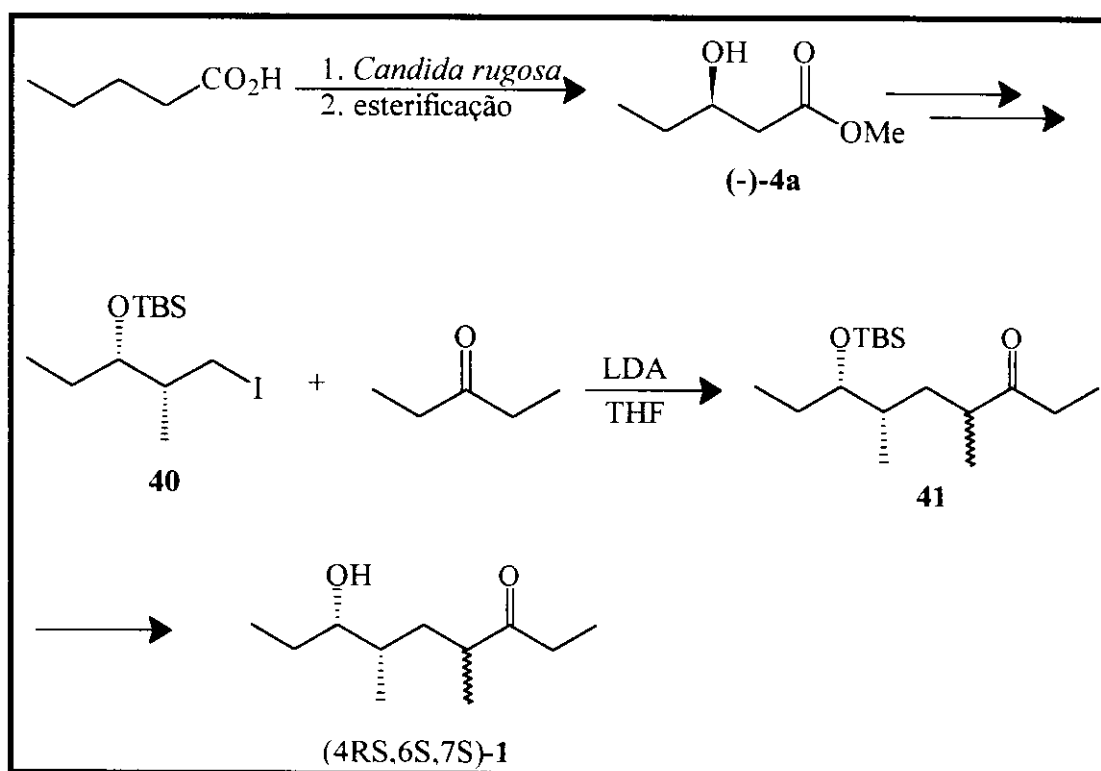
Redução microbiológica empregando-se *S. cerevisiae* de **37** levou ao intermediário **38**, que após dessulfurização com Raney-Ni forneceu o hidróxi-éster **39** em 59% de rendimento, 85% de e.e. e como único diastereoisômero. O iodeto **40** foi obtido facilmente a partir do hidróxi-éster **39** em 4 etapas. A etapa de alquilação do enolato de lítio da 3-pentanona pelo iodeto **40** mostrou-se problemática. O rendimento ficou em torno de 35% devido a uma competição com a reação de eliminação do iodeto **40** (esquema 16).

⁵⁴ Hoffmann, R. W.; Helbig, W. e Landner, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3479.



ESQUEMA 16

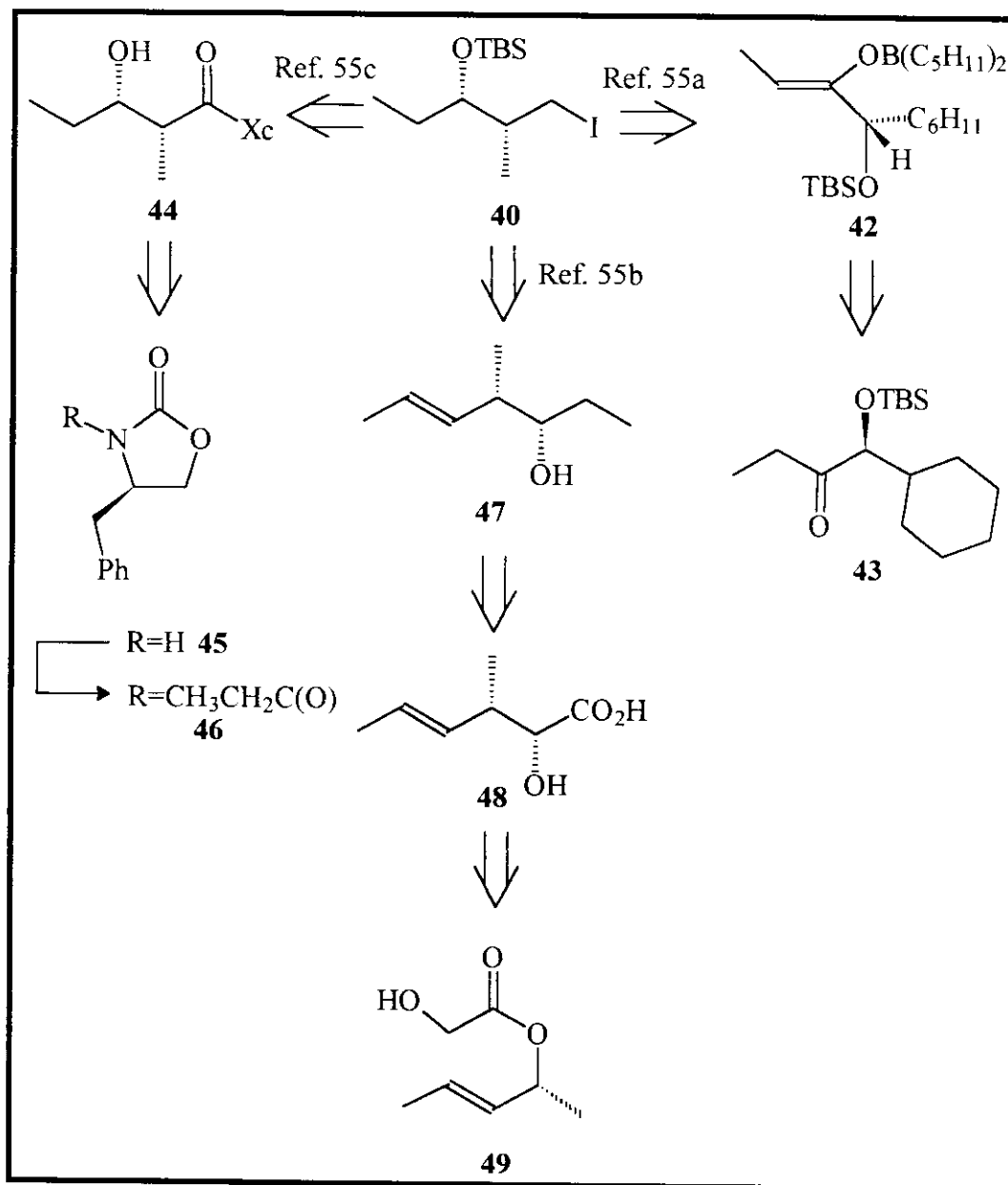
Mori e colaboradores⁵² também empregaram a mesma estratégia sintética para obtenção de (-)-serricornina, através da alquilação do iodeto **40** com enolato de lítio da 3-pentanona (esquema 13). β -Oxidação microbológica com *Candida rugosa* do ácido pentanóico, seguido de esterificação forneceu o hidróxi-éster (-)-**4a** em 93% de e.e. (rendimento químico não divulgado).



ESQUEMA 17

O iodeto **40** foi obtido a partir do ácido pentanóico em 13 etapas. Separação cromatográfica da mistura epimérica (4R,6S,7S)-**1** e (4S,6S,7S)-**1** levou a (-)-serricornina (**1**) em 7,6% de rendimento total a partir de (-)-**4a**.

Há mais três sínteses descritas que utilizam o mesmo agente alquilante (o iodeto **40**) na etapa de acoplamento⁵⁵. O esquema 18 mostra as diferentes rotas sintéticas para o iodeto **40**.

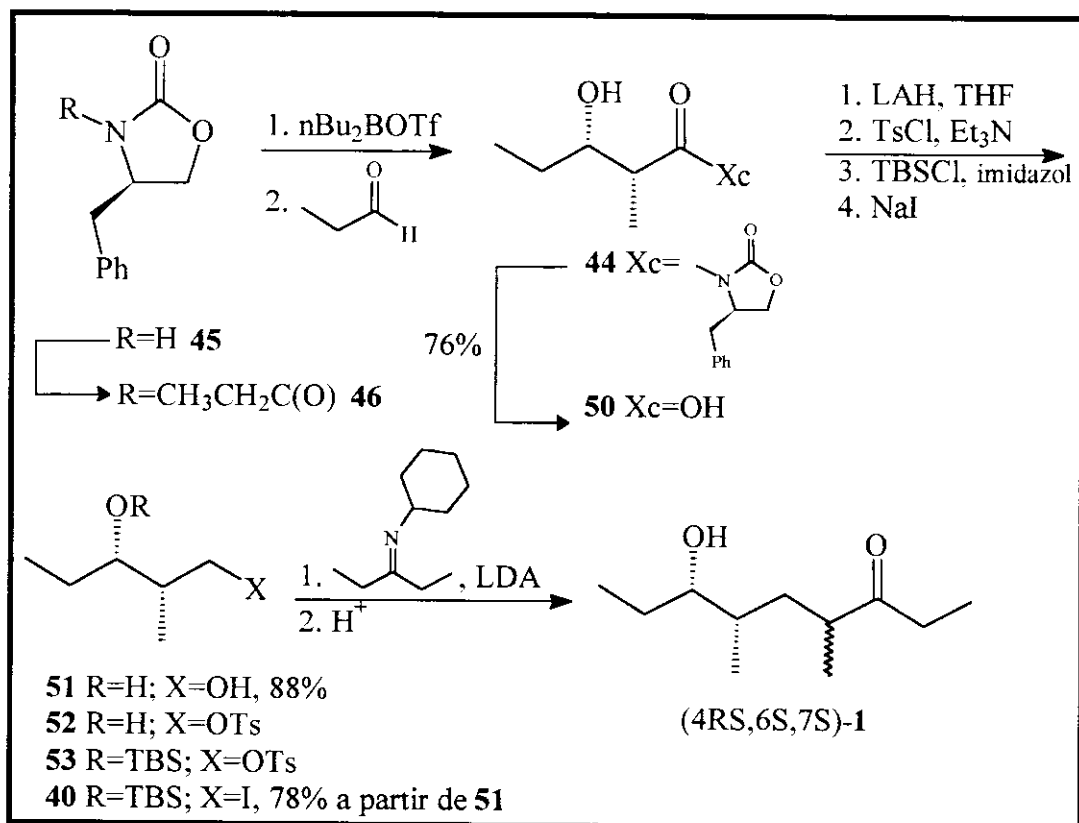


ESQUEMA 18

Em ambas as sínteses (ref. 55a e 55b) a etapa de alquilação do enolato de lítio pelo iodeto **40** também apresentou baixo rendimento devido ao problema da competição com a reação de eliminação no iodeto **40** (esquema 16).

Devido aos baixos rendimentos, esta metodologia ficou anos sem ser empregada, até que Chong e colaboradores^{55c} contornaram esse problema usando alquilação de metaloiminas.

⁵⁵ a) Baker, R. e Devlin, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 147. b) Fujisawa, T.; Tajima, K. e Sato, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1669. c) Chan, P. C. M.; Chong, J. M. e Kousha, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2703.

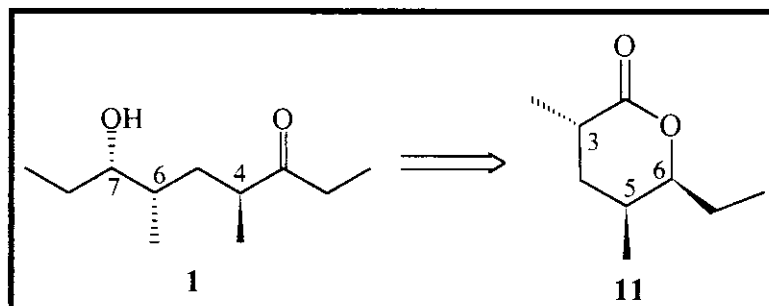


ESQUEMA 19

O iodeto **40** foi obtido a partir da metodologia de Evans⁵⁶. Condensação aldólica empregando o enolato de boro derivado da oxazolidinona **46** gerou os dois centros estereogênicos de configuração relativa *syn* em alta pureza óptica. A imina foi desprotonada na presença de LDA e a reação com o iodeto **40** forneceu o produto de alquilação como uma mistura epimérica em C(4), sem apresentar produto de eliminação e em bons rendimentos (85-94%). A mistura (4RS,6S,7S)-**1** foi obtida a partir da oxazolidinona **46** em 8 etapas e 33% de rendimento total. Esta síntese é uma das mais eficientes quando se considera número de etapas e rendimento total.

⁵⁶ a) Evans, D. A.; Bartoli, J. e Shih, T. L. *J. Chem. Am. Soc.* **1981**, 103, 2127. b) Gage, J. R. e Evans D. A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.

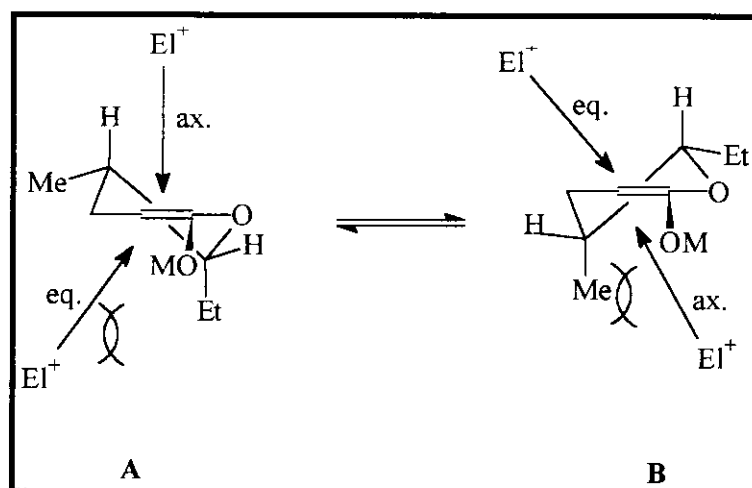
Outra estratégia sintética muito empregada para a síntese de (-)-serricornina (**1**) é a obtenção do sistema acíclico via um sistema cíclico, a δ -lactona **11**. O centro assimétrico em C(3) é controlado por alquilação estereosseletiva do enolato da lactona **58**.



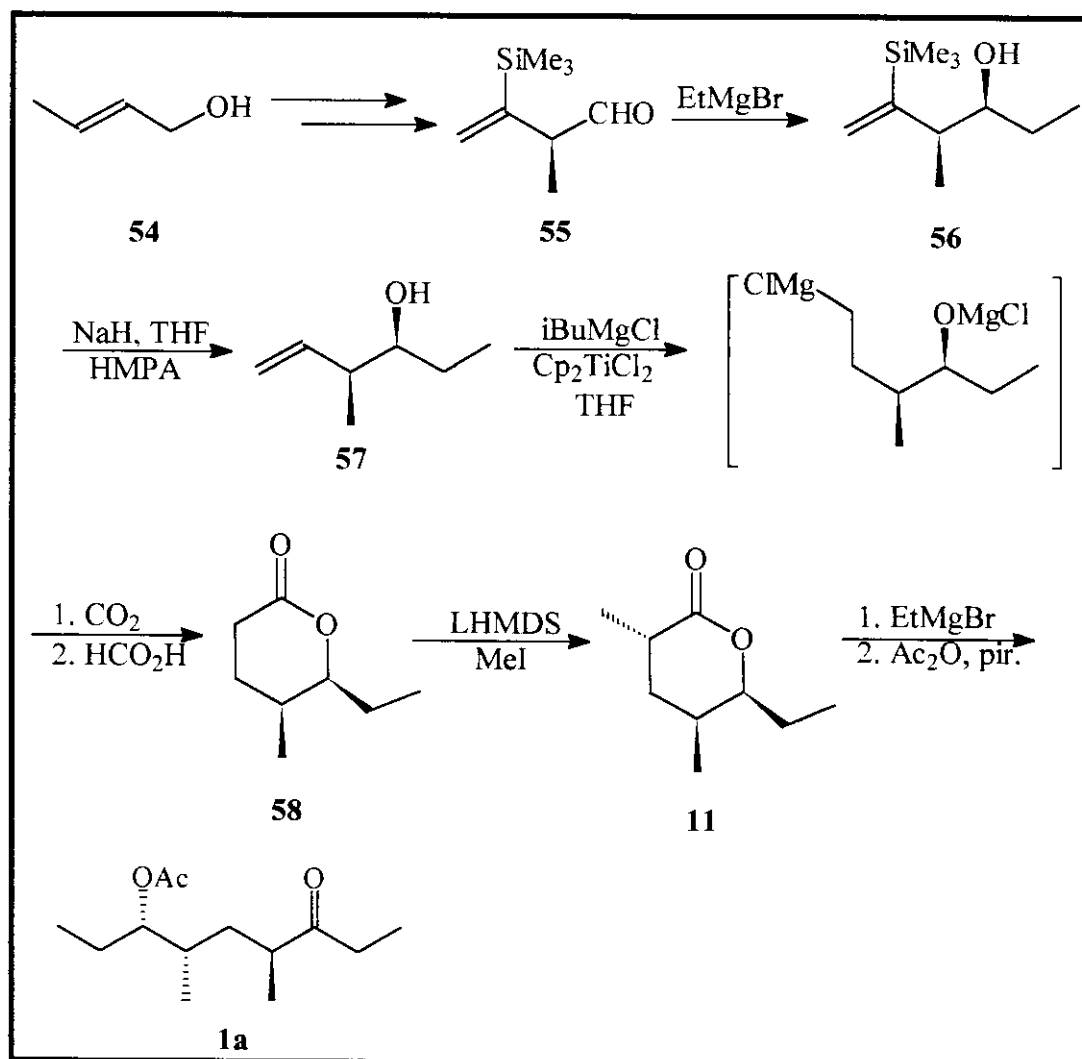
ESQUEMA 20

Sato e colaboradores⁵⁷ desenvolveram um método de preparação do álcool **57** pela adição estereosseletiva de nucleófilos em compostos carbonílicos quirais α -alquil- β -trimetilssilil- β,γ -insaturados (esquema 22). O álcool **57** foi preparado a partir do (E)-2-buten-1-ol, em 5 etapas e 21% de rendimento. A lactona **58** foi obtida através de hidromagnesiação de **57**, seguido de tratamento com CO_2 e oxidação em 54% de rendimento. O centro em C(3) foi exclusivamente obtido por metilação estereosseletiva do enolato derivado da lactona **58** em 86% de rendimento. A seletividade pode ser explicada porque no conformero **A** (esquema 21) o ataque axial é favorecido por efeitos estereoeletrônicos de interações de orbitais e por efeitos estéricos no momento do ataque do eletrófilo. No conformero **B**, o ataque axial é desfavorecido porque envolve interações estéricas e o ataque equatorial leva a um intermediário do tipo barco torcido. Ambos ataques (axial em **A** e equatorial em **B**) levam ao mesmo produto que possui estereoquímica relativa *trans* entre as metilas do anel. A síntese envolveu 10 etapas e 7,5% de rendimento total.

⁵⁷ Kobayashi, Y.; Kitano, Y.; Takeda, Y. e Sato, F. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2937.

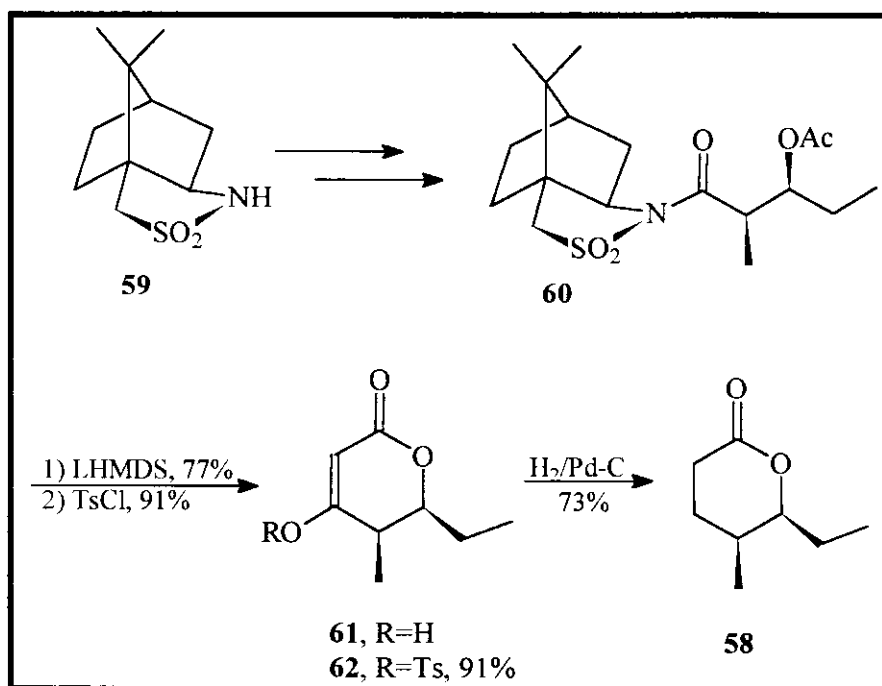


ESQUEMA 21



ESQUEMA 22

Várias sínteses empregaram condensação aldólica para a obtenção dos centros assimétricos C(6) e C(7) com estereoquímica relativa *syn*. Brandänge e Leinjonmark⁵⁸ descreveram uma síntese formal onde os centros em C(6) e C(7) foram obtidos através de uma condensação aldólica com enolato de boro, utilizando o auxiliar quiral **59** desenvolvido por Oppolzer⁵⁹. A lactona **58** foi obtida através de uma condensação de Claisen intramolecular em 6 etapas e o rendimento total não foi fornecido.



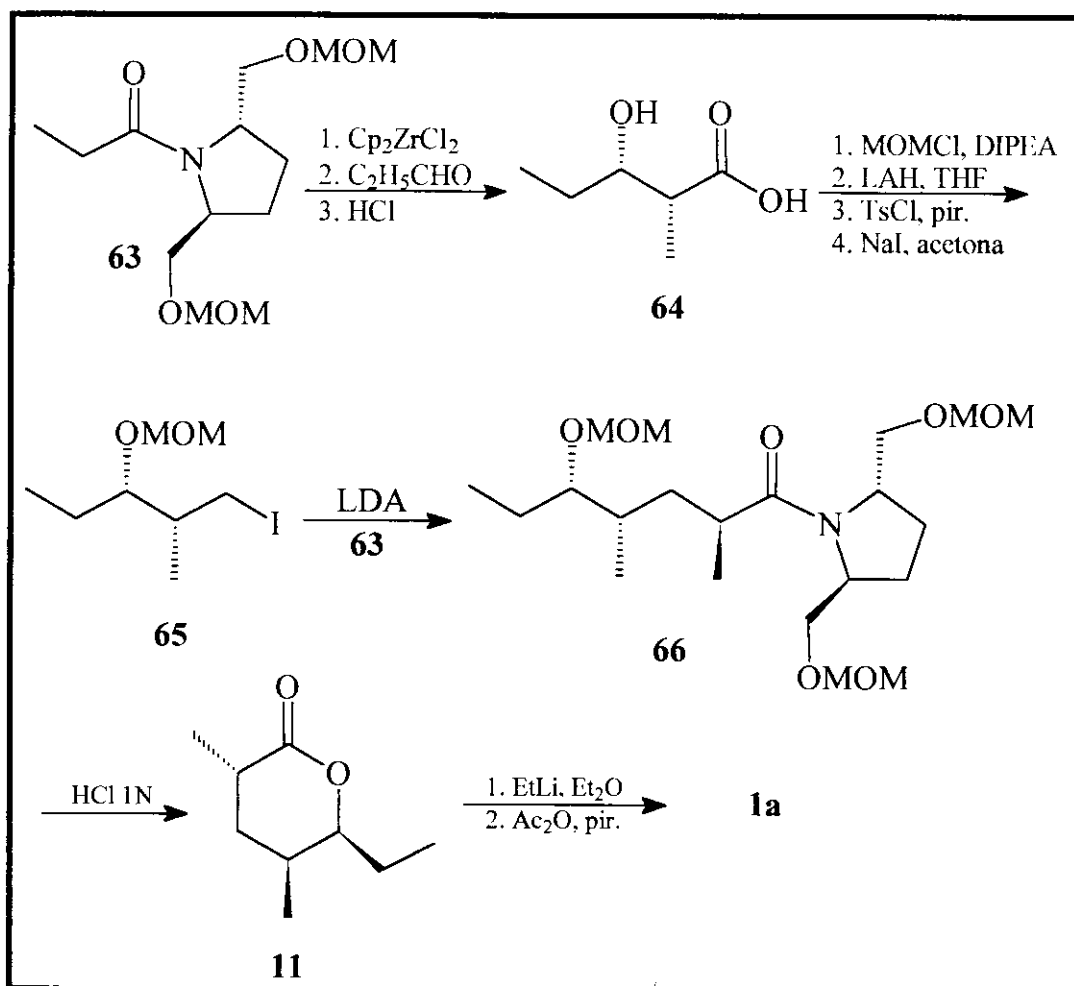
ESQUEMA 23

Katsuki e Yamaguchi⁶⁰ desenvolveram uma síntese empregando alquilação com o iodeto **65** (esquema 20) e a lactona **11** (esquema 13) como precursor da (-)-serricornina (**1**) (esquema 24). Para a obtenção do iodeto **65** a etapa chave foi uma condensação aldólica com enolato de zircônio da amida **63** e propionaldeído. Alquilação do enolato de lítio da mesma amida **63** com o iodeto **65** forneceu, após hidrólise do aldol **66**, a lactona **11** em 70% de rendimento. A síntese total envolveu 11 etapas e o rendimento global não foi fornecido.

⁵⁸ Brandänge, S. e Leinjonmark, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3025.

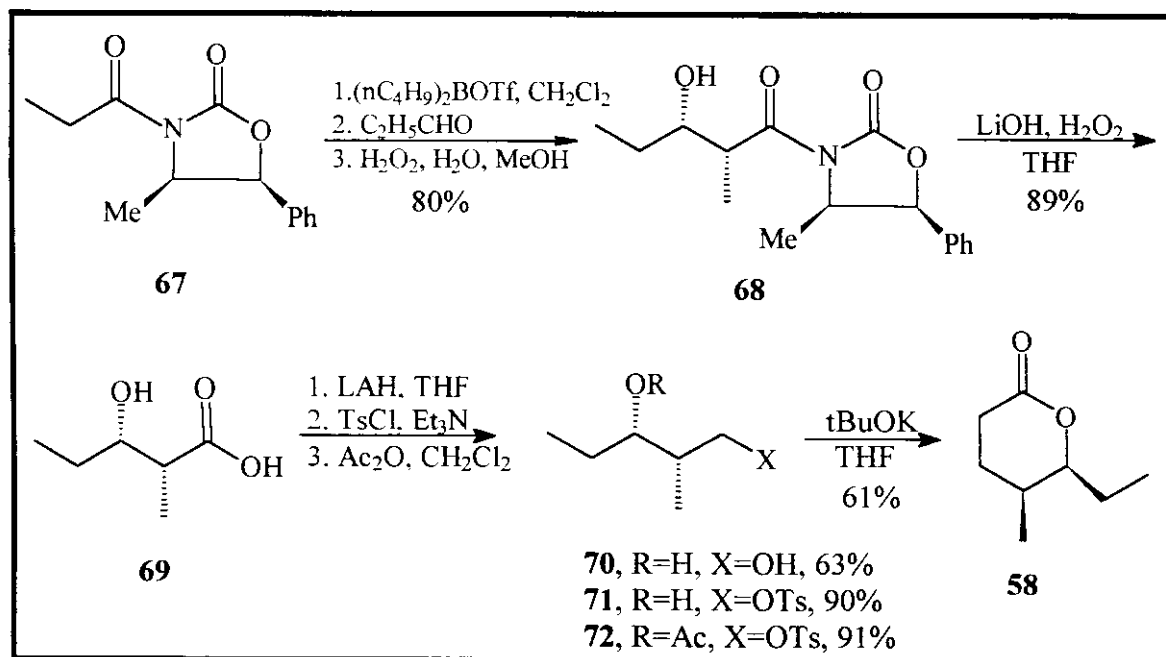
⁵⁹ Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I. e Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767.

⁶⁰ Katsuki, T. e Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 651.



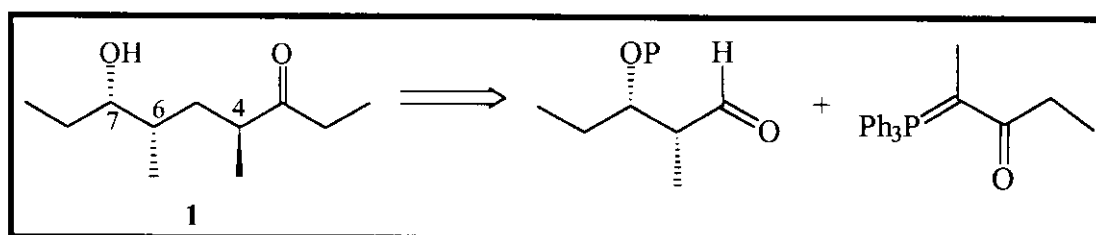
ESQUEMA 24

No nosso grupo já foi relatada uma síntese formal da forma natural da serricornina⁶¹ (esquema 25). A síntese envolveu a formação da lactona **58** como único estereoisômero em 61%, obtida através da ciclização intramolecular do enolato de potássio do derivado acetilado **72**. Este intermediário foi obtido empregando-se como etapa chave a condensação aldólica do enolato de boro da oxazolidinona **67** com propionaldeído (metodologia de Evans⁵⁶). A síntese envolveu 6 etapas e 22% de rendimento total.



ESQUEMA 25

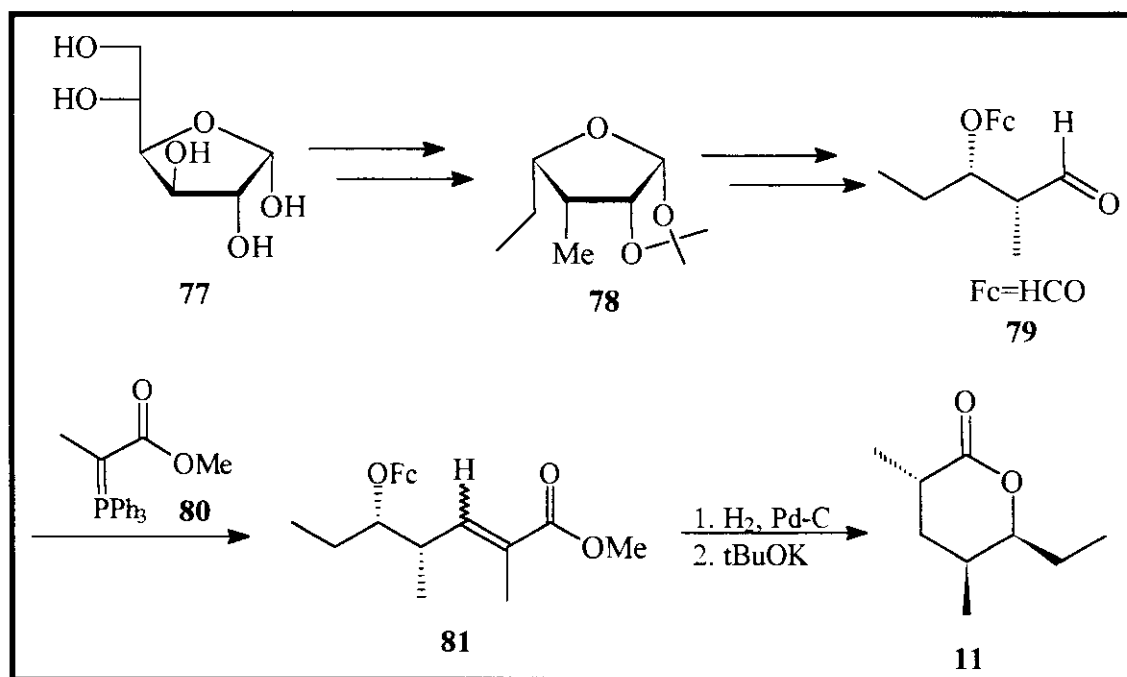
A terceira estratégia sintética muito utilizada é o emprego da reação de Wittig para a formação do esqueleto hidrocarbônico da serricornina (**1**) (esquema 26).



ESQUEMA 26

⁶¹ Pilli, R. A. e Andrade, C. K. Z. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 233.

Redlich e colaboradores⁶² desenvolveram uma síntese empregando a reação de Wittig para obtenção de **11** (esquema 27).



ESQUEMA 27

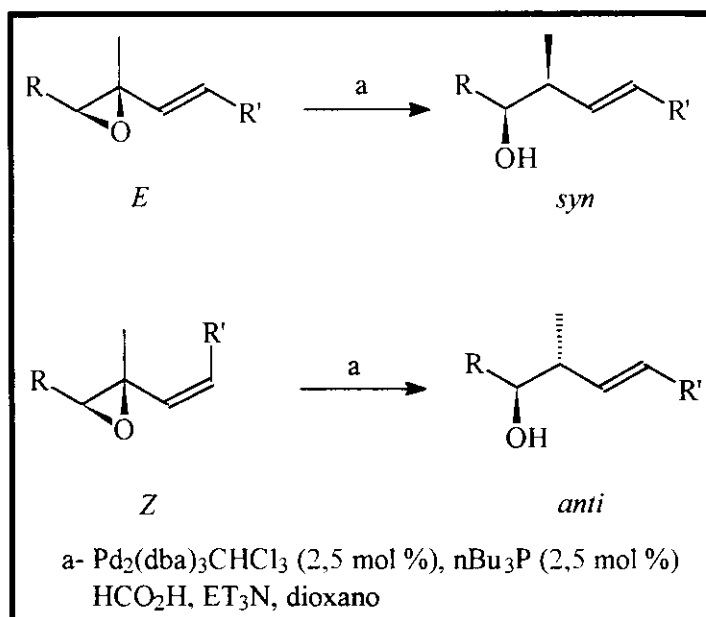
A partir da D-glicose **77**, o derivado hexafuranose **78** foi obtido em 4 etapas. Hidrólise ácida, neutralização e clivagem com periodato levaram ao aldeído **79** que foi condensado com o reagente de Wittig **80** fornecendo o éster **81**. Após hidrogenação e hidrólise a lactona **11** foi formada como uma mistura epimérica em C(3) de 19:1. A síntese envolveu 8 etapas e o rendimento total não foi informado.

Shimizu e colaboradores⁶³ desenvolveram um método para obtenção de compostos acíclicos com uma hidroxila adjacente a uma metila por hidrogenólise de 4-metil-4,5-epóxi-2-alquenoatos empregando ácido fórmico sob catálise de paládio (esquema 28). A seletividade do ataque do hidreto depende da geometria da olefina. Olefinas *E* levam a uma estereoquímica *syn* entre a metila e a hidroxila adjacente, enquanto olefinas *Z* levam ao produto *anti*. Esta metodologia foi aplicada para a síntese de (-)-serricornina (**1**)⁶⁴ (esquema 29).

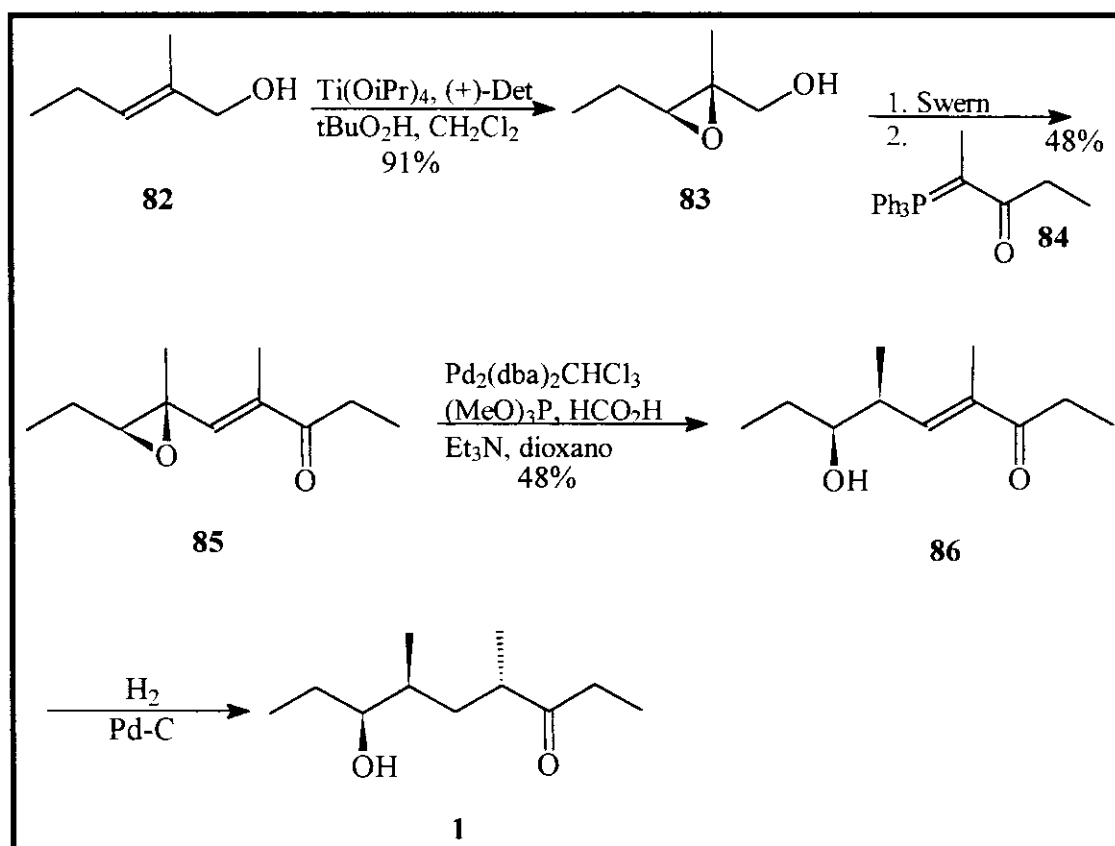
⁶² Redlich, H.; Samm, K.; Lenfers, J. B. e Bruns, W. *Carbohydrate Res.* **1988**, 174, 341.

⁶³ Shimizu, I.; Hayashi, K. e Oshima M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4758.

⁶⁴ Shimizu, I.; Hayashi, K.; Ide, N. e Oshima M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2991.



ESQUEMA 28

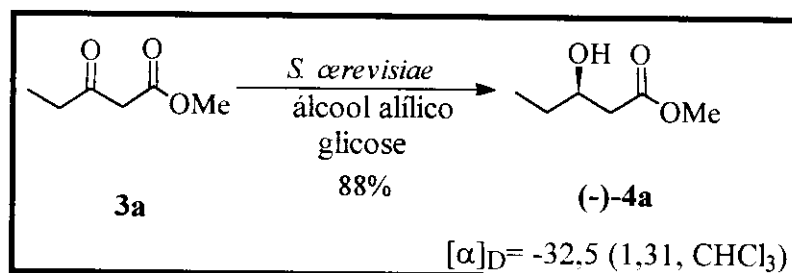


ESQUEMA 29

O composto **83** foi obtido através da epoxidação de (*E*)-2-metil-2-pentenol (**82**), que após condensação com o reagente de Wittig **84** levou ao epóxido insaturado **85** de geometria *E*. Hidrogenólise seguida de hidrogenação sob Pd-C formou uma mistura epimérica em C(4) de **1**. A (-)-serricornina foi obtida após equilibração (4:1) e separação cromatográfica. A síntese envolveu 5 etapas, 88-96% de e.e. e o rendimento total não foi informado.

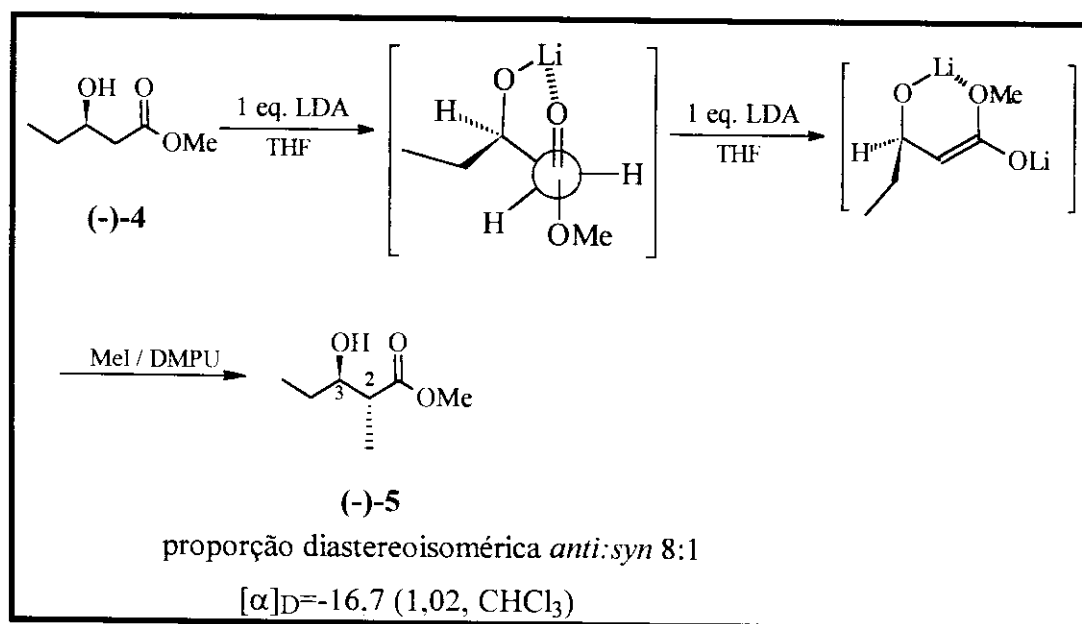
3.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3-Oxo-pentanoato de metila (**3a**) foi reduzido seletivamente fornecendo o β -hidróxi-éster (-)-**4a** com configuração 3R em 88% de rendimento (esquema 30), conforme descrito anteriormente (item 2.2.2). O valor da rotação óptica se refere a mistura enantiomericamente enriquecida.



ESQUEMA 30

Alquilação de Fráter empregando 2 eq. de LDA e MeI formou estereosseletivamente o produto **5** como uma mistura diastereoisomérica dos produtos *anti:syn* em proporção molar de 8:1.



ESQUEMA 31

A proporção diastereoisomérica foi estimada por análise de cromatografia gasosa (figura 6 - condições da análise: $T_i = 50^\circ\text{C}$, $t_i = 5\text{min}$, taxa de aquecimento = $10^\circ\text{C}/\text{min}$, $T_f = 210^\circ\text{C}$, $t_f = 5\text{min}$).

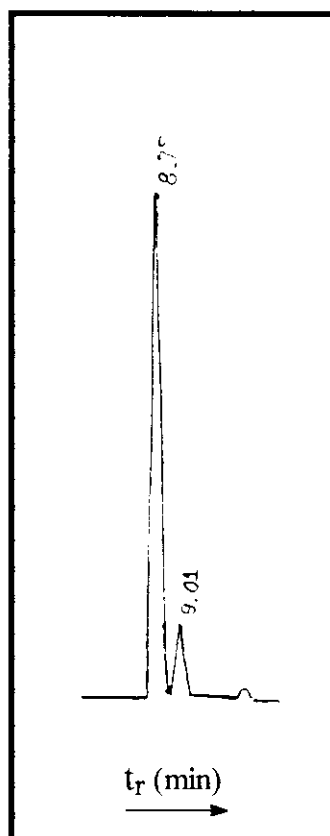


FIGURA 6

A seletividade da alquilação pode ser atribuída à estrutura cíclica rígida formada quando o Li^+ se quela com os 2 átomos de oxigênio. A etila fica posicionada de modo a orientar a alquilação preferencialmente pela face oposta (*Re* do enolato de lítio).

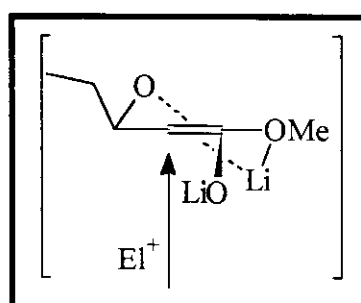


FIGURA 7

A separação dos 4 estereoisômeros pode ser observada por cromatografia gasosa em fase quiral (figura 8 - condições da análise: isotérmica 70°C).

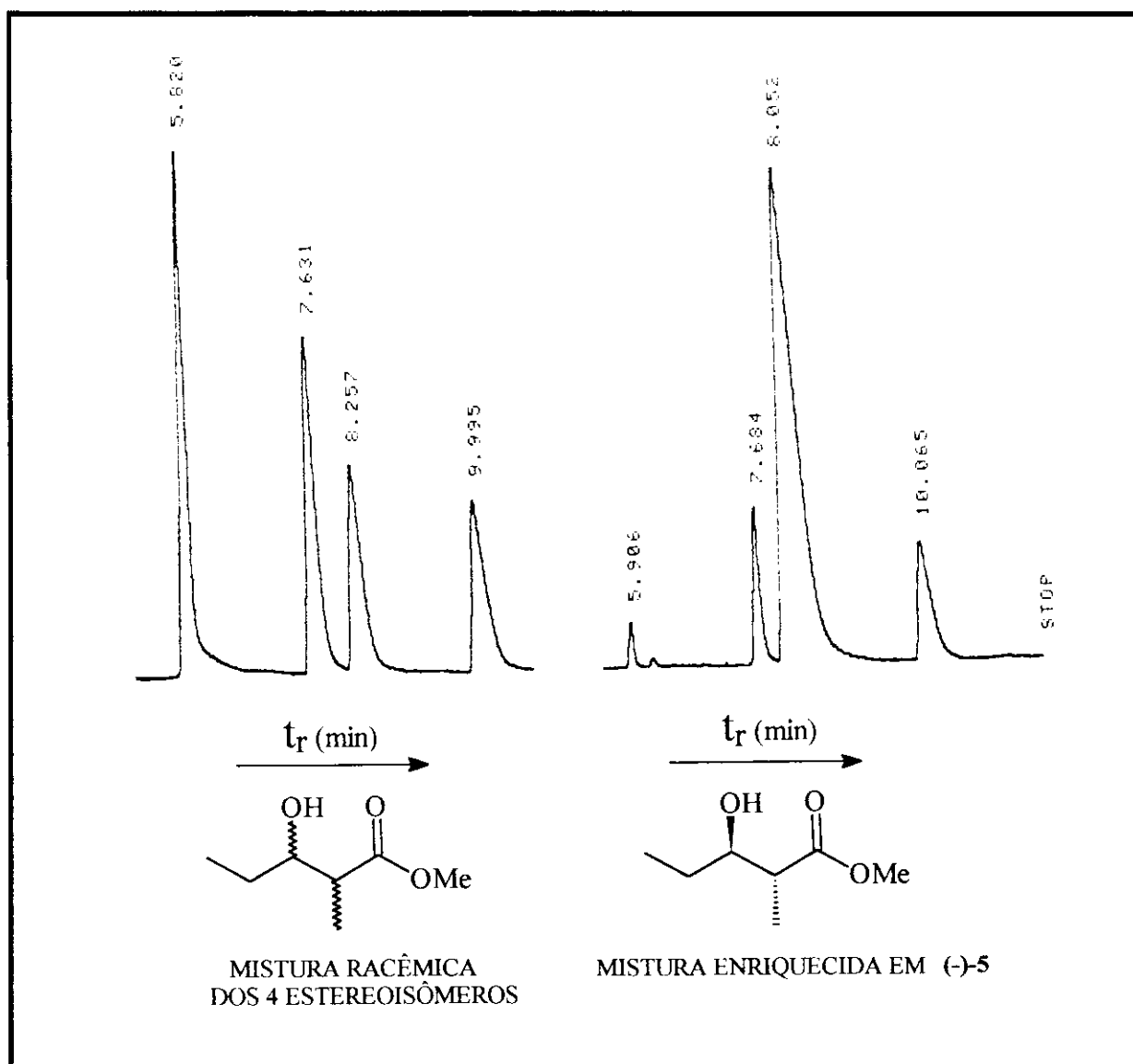


FIGURA 8

Considerando-se que o hidróxi-éster (-)-4a foi obtido em 76% de e.e. e a alquilação levou a uma mistura 8:1 dos produtos *anti:syn*, pode-se relacionar cada pico da cromatografia gasosa em fase quiral (figura 8) a cada um dos estereoisômeros e calcular suas proporções na mistura (figura 9):

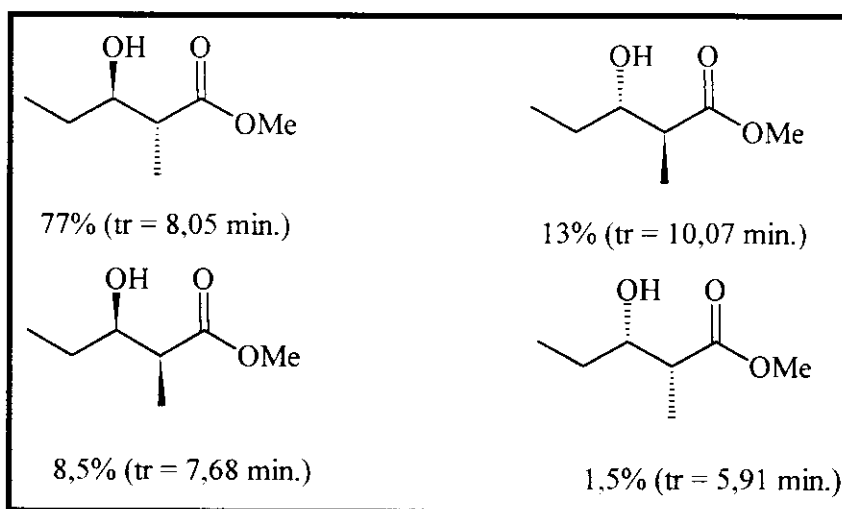


FIGURA 9

A estereoquímica do isômero majoritário foi determinada como sendo (2R,3R)-5 de configuração relativa *anti* através da análise de ^1H -RMN (figura 10). O H(2) absorve em δ 2,58ppm na forma de quinteto com $^3J_{2,3}=7\text{Hz}$ e $^3J_{2,\text{CH}_3}=7\text{Hz}$. Sabe-se que o valor da constante de acoplamento quando H(2) e H(3) se encontram posicionados numa relação *anti* é $J_{\text{anti}} \sim 7\text{Hz}$ e quando estão posicionados com uma relação *syn* é $J_{\text{syn}} \sim 4\text{Hz}$ ^{65a}.

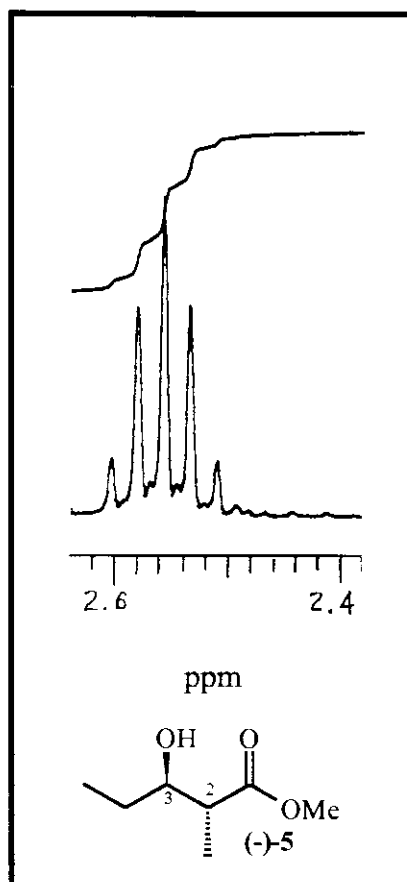


FIGURA 10

⁶⁵ a) Fräter, G.; Müller, U. e Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1269. b) Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C. e Sohn, J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4294.

O espectro de ^{13}C -RMN também é muito útil para a determinação da estereoquímica relativa^{65b}. O efeito γ -gauche é responsável pela blindagem de carbonos quirais adjacentes com substituintes *syn*. Pode-se observar na figura 11 que os carbonos C(2) e C(3) do diastereoisômero minoritário (*syn*) absorvem com pequena intensidade em δ 26,7ppm e 73,2ppm, respectivamente. Enquanto que os carbonos C(2) e C(3) do diastereoisômero *anti* encontram-se mais desblindados, absorvendo em 27,4ppm e 74,5ppm, respectivamente.

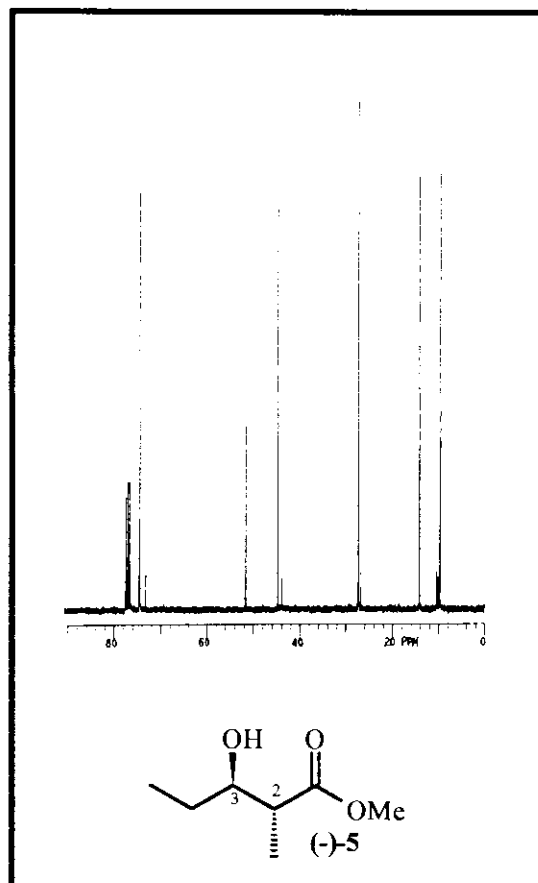
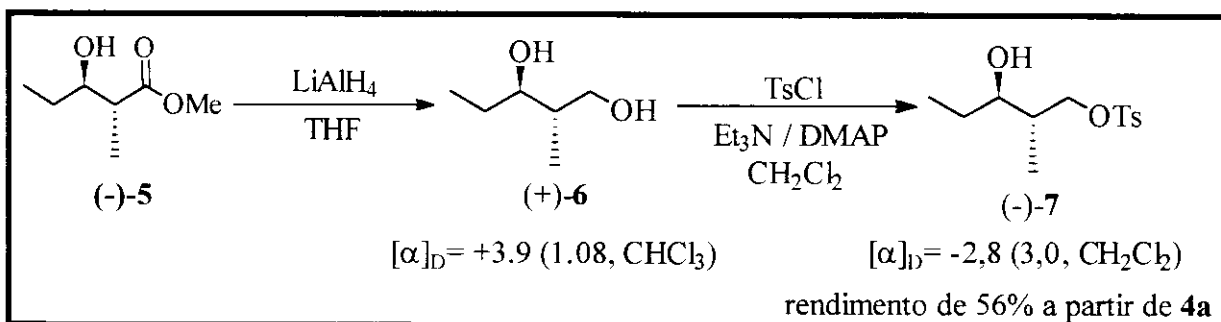


FIGURA 11

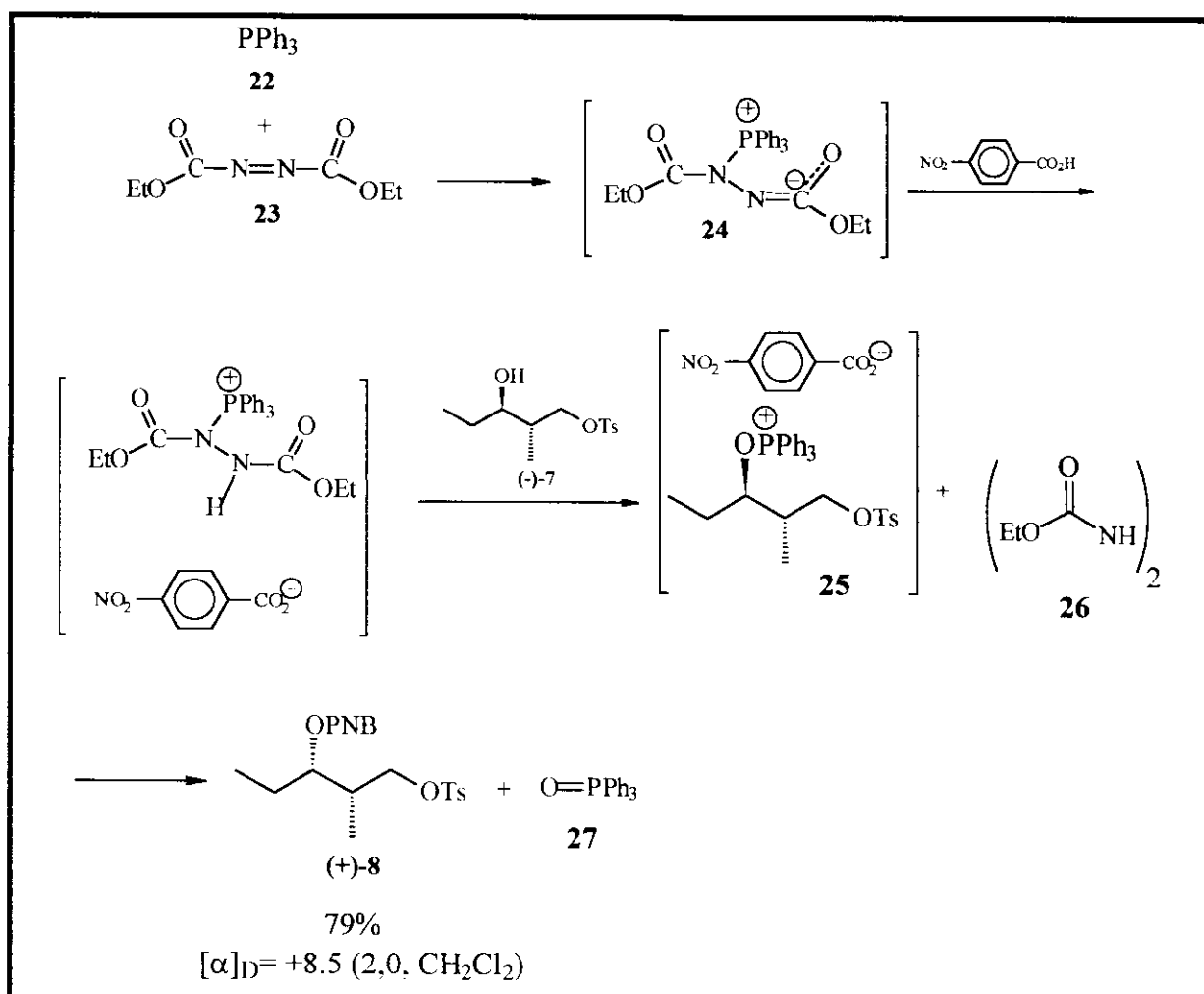
Os diastereoisômeros não foram separados neste ponto e o valor de rotação óptica desse produto refere-se a uma mistura de 4 estereoisômeros, enriquecida no isômero (2R,3R)-5.

Redução do éster (-)-5 com LiAlH_4 forneceu o diol (+)-6, cuja tosilação seletiva da hidroxila primária levou ao derivado (-)-7 em 56% de rendimento para as 3 etapas. Os intermediários não foram purificados devido a suas relativas instabilidades durante o processo.



ESQUEMA 32

Substituição S_N2 de grupos hidroxila sob condições de Mitsunobu é um método bem eficiente para inversão de configuração. Trifenilfosfina (**22**) foi adicionada ao azodicarboxilato de dietila (**23**) formando o sal de fosfônio quartenário **24**. Na presença de ácido ocorre protonação de **24**, formação do intermediário sal oxifosfônio **25** e hidrazinodicarboxilato de etila (**26**). Substituição tipo S_N2 leva a formação do éster com configuração invertida e óxido de trifenilfosfina (**27**).

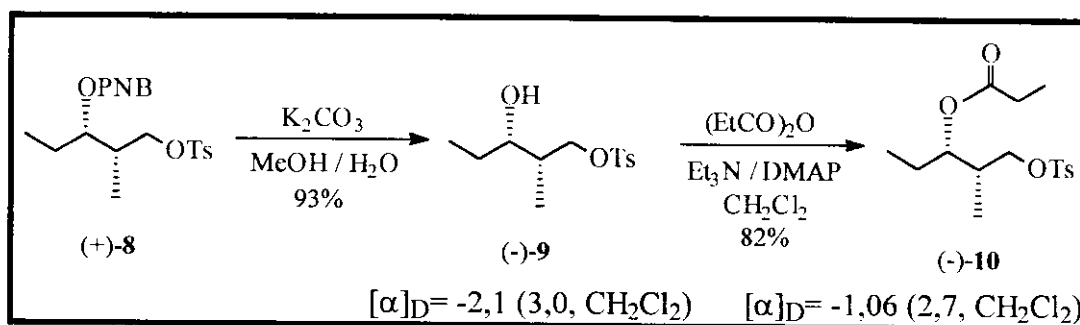


ESQUEMA 33

Quando o substrato é estericamente impedido, principalmente quando existe um substituinte em posição α à hidroxila a ser invertida, a reação não ocorre em bons rendimentos⁶⁶. Porém, o pKa do ácido pode afetar o curso da reação. Existem estudos de ³¹P-RMN que indicam que quando o ácido usado tem pKa menor que o ácido benzóico o equilíbrio é favorecido para a formação do intermediário oxifosfônio levando mais facilmente para o processo de inversão⁶⁷.

Tentamos primeiro fazer a reação de inversão usando ácido propiônico, em razão de nosso interesse no derivado propionilado (-)-10, porém não foi observada a formação de produto. Uma mudança nas condições reacionais se mostrou necessária e empregando-se ácido p-nitrobenzóico em benzeno chegamos ao produto (+)-8, em 79% de rendimento (esquema 33).

Hidrólise do éster (93%), seguida de propionilação (82%) forneceu o derivado propionilado (-)-10.



ESQUEMA 34

A inversão de configuração foi confirmada comparando-se os espectros de ¹H-RMN dos diastereoisômeros (2S,3R)-7 (figura 12) e (2S,3S)-9 (figura 13). O H carbinólico H(3) do álcool (-)-7 absorve em δ 3,40ppm na forma de duplo tripleto com $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 8\text{Hz}$ e $^3J_{3,4'} = 3\text{Hz}$ e o H(3) do álcool (-)-9 absorve em δ 3,62ppm na forma de duplo duplo dubleto com $^3J_{3,2} = 5\text{Hz}$, $^3J_{3,4} = 8\text{Hz}$ e $^3J_{3,4'} = 3\text{Hz}$.

⁶⁶ Martin, S. F. *et al. Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.

⁶⁷ Jenkins, C. D. *et al. J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3045.

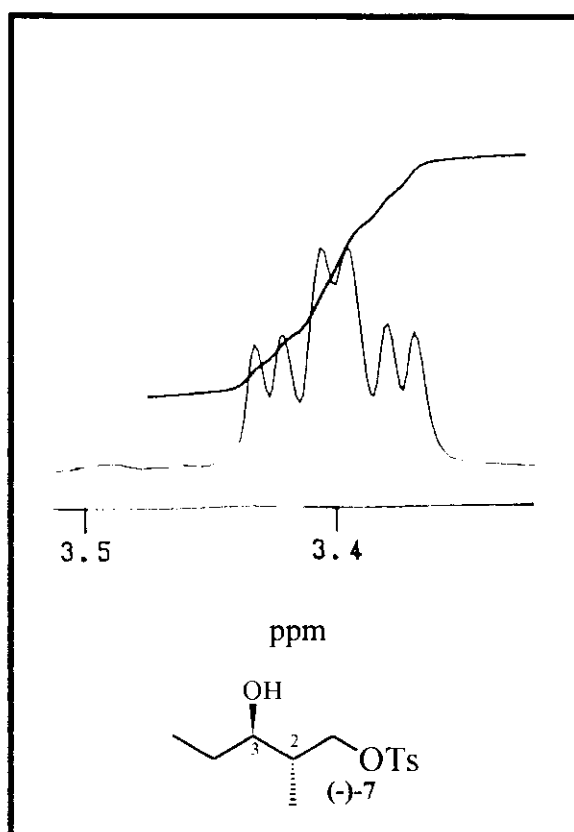


FIGURA 12

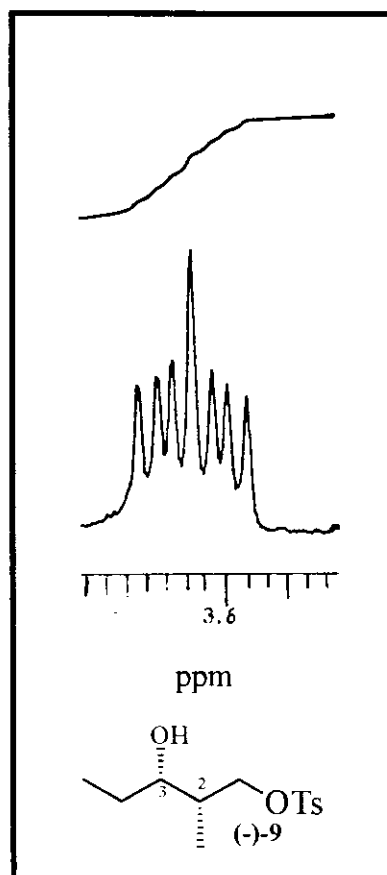
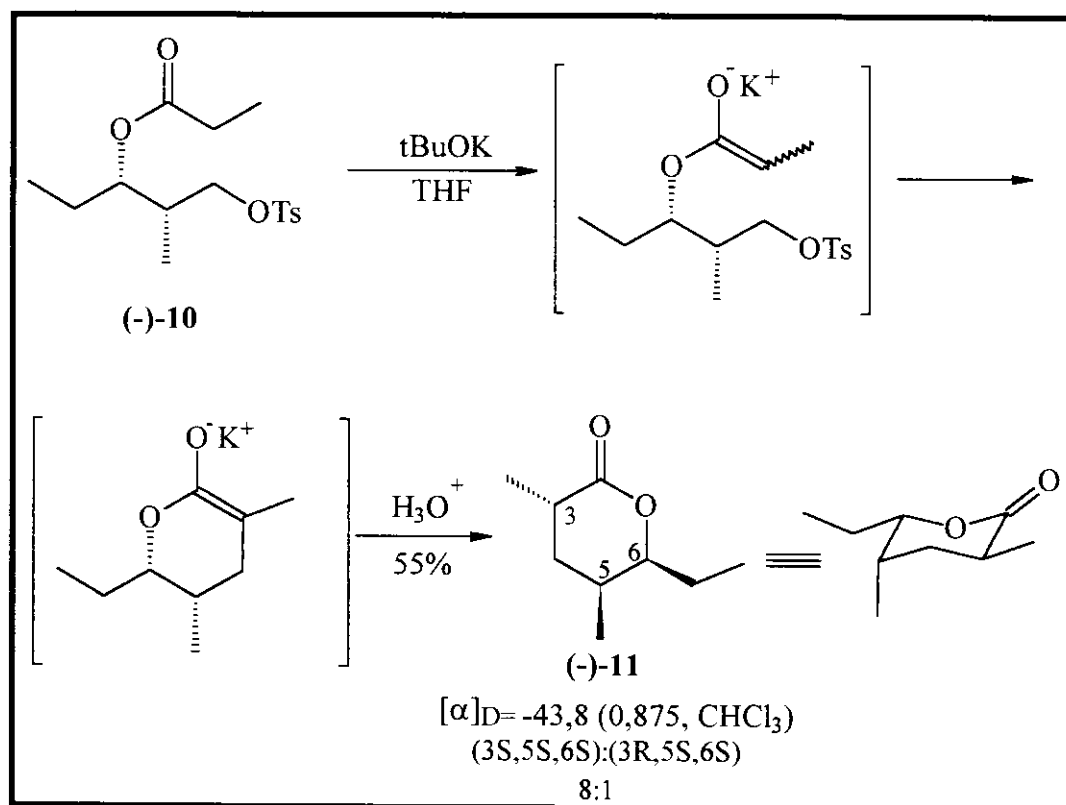


FIGURA 13

A metodologia para obtenção de δ -lactonas através da formação de ligação C-C via reações de alquilação intramolecular já foi estudada no grupo⁶⁸. O processo consiste em gerar o enolato de potássio do propionato (-)-10, a ciclização ocorre por alquilação intramolecular com expulsão do grupo de saída e incorporação do grupo O-propionil. Após protonação do enolato formado, a lactona (-)-11 foi obtida em 55% de rendimento como uma mistura epimérica em C(3) numa proporção 8:1 *trans*:*cis* em relação as metilas C(3) e C(5) (esquema 35).



ESQUEMA 35

A seletividade pode ser atribuída ao controle termodinâmico na etapa de acidificação da mistura contendo o enolato da lactona (-)-11, devido a maior estabilidade termodinâmica do produto *trans*, onde o grupo etila em C(6) assume preferencialmente a posição pseudo-equatorial mantendo o grupo metila em C(5), menos volumoso, em posição axial. Considerando-se que o derivado propionilado (-)-10 é uma mistura enriquecida de 4 estereoisômeros e que a alquilação não foi totalmente seletiva, formando os produtos de ciclização *trans*:*cis* numa razão de 8:1, então a lactona (-)-11 é uma mistura enriquecida de 8 estereoisômeros, como pode-se observar na análise de cromatografia gasosa em fase quiral (figura 14 - condições da análise: $T_i=70^\circ\text{C}$, $t_i=20\text{min}$, taxa de aquecimento = 2°C/min , $T_f=170^\circ\text{C}$, $t_f=5\text{min}$).

⁶⁸ Andrade, C. K. Z., Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1996.

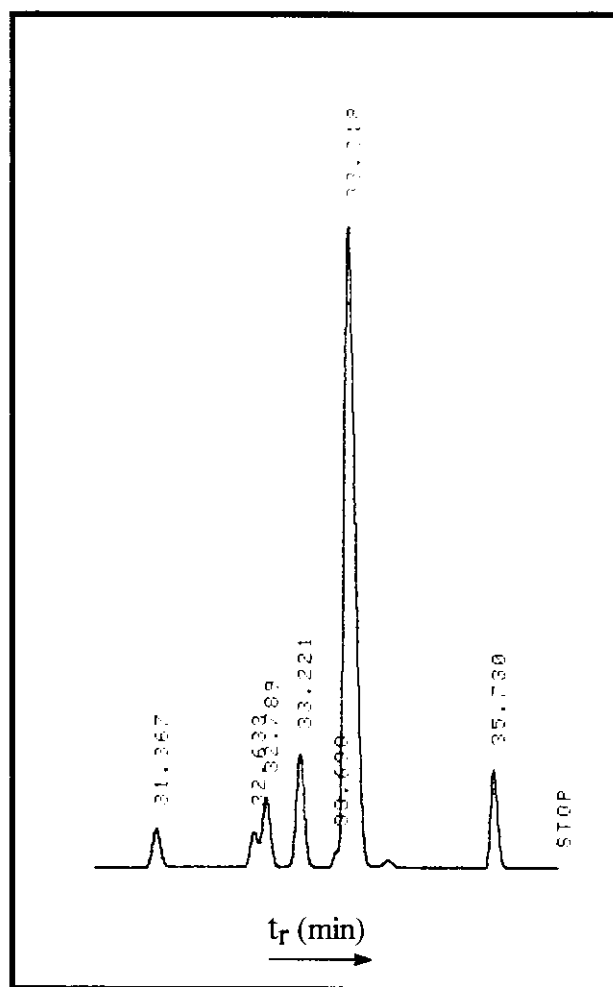


FIGURA 14

A estereoquímica do produto majoritário (3S,5S,6S)-**11** foi atribuída comparando-se o espectro de ^1H -RMN da lactona (-)-**11** (figura 15) com os dados descritos na literatura⁶² (tabela 11).

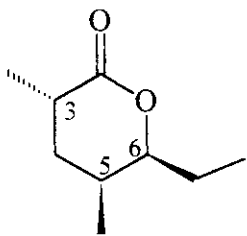
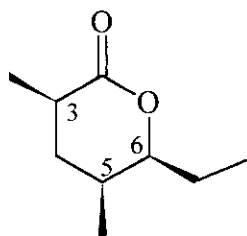
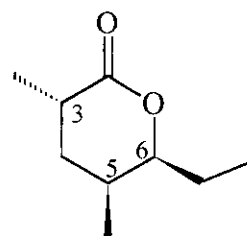
^1H	literatura ⁶² (CDCl_3/TMS) δ -ppm		experimental (CDCl_3/TMS) δ -ppm
	 (3S,5S,6S)- 11	 (3R,5S,6S)- 11	 11
H(3)	2,62 (m)	2,59 (m)	2,62 (m)
$\text{CH}_3\text{-C}(3)$	1,30 (d)	1,20 (d)	1,30 (d)

TABELA 11

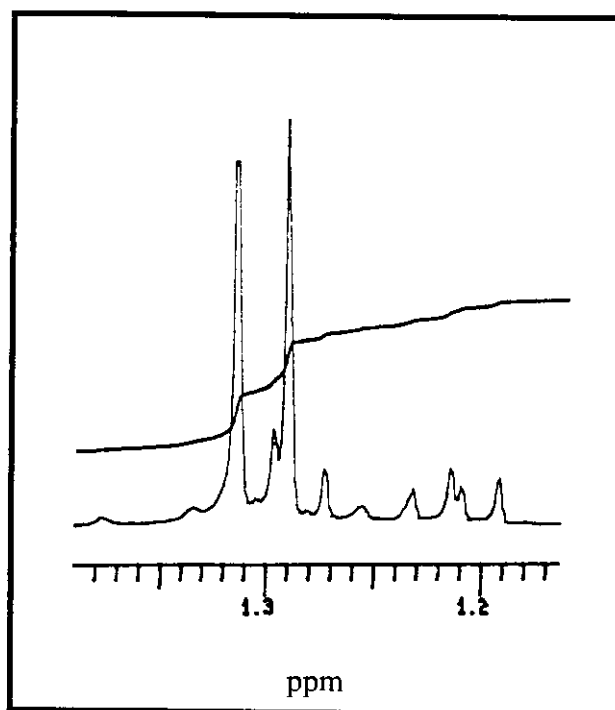
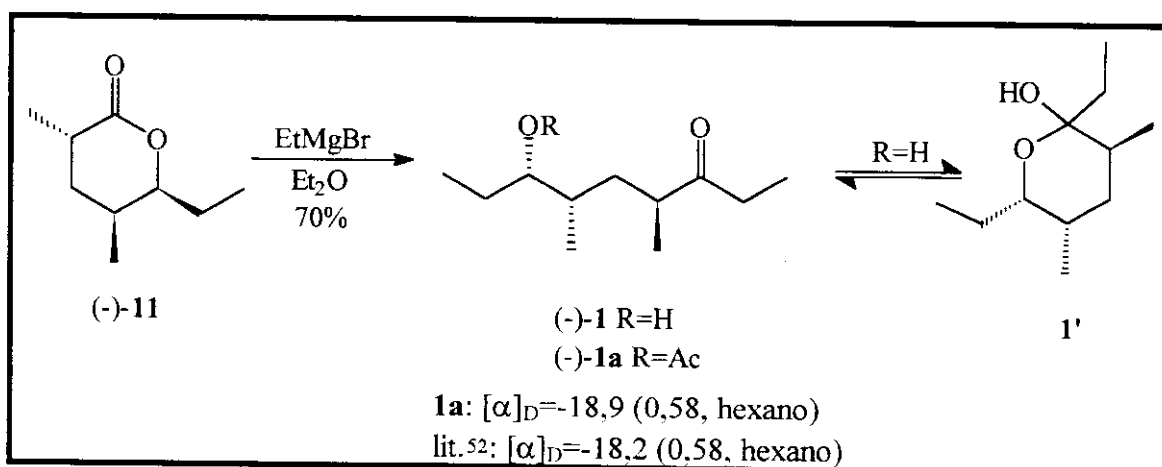


FIGURA 15

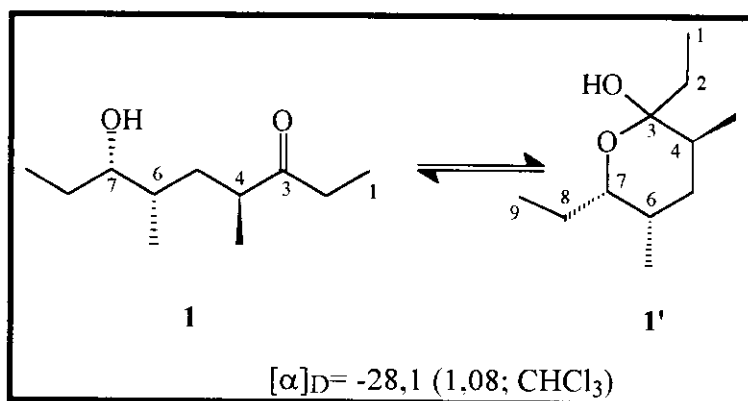
A figura 15 mostra a região do espectro de ^1H -RMN da lactona (-)-11 correspondente à metila em C(3) em δ 1,30 ppm. Pode-se notar a presença de outro dublete minoritário em δ 1,20 ppm referente à metila ligada a C(3) do seu epímero. Pela medida da integração dos prótons calculou-se a proporção diastereoisomérica como sendo de aproximadamente 8:1 (*trans*:*cis*).

Adição de EtMgBr a baixa temperatura à lactona (-)-11, para evitar a dupla adição a carbonila, levou à (-)-serricornina como uma mistura das formas acíclica **1** e hemiacetal cíclica **1'** em 70% de rendimento.



ESQUEMA 36

Os dados do espectro de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN são concordantes com os obtidos por Mori e colaboradores⁶⁹, porém a presença dos dois isômeros **1** e **1'** dificulta a perfeita atribuição de todos prótons e carbonos. A tabela 12 mostra uma comparação de alguns valores de deslocamento químico de ^1H e ^{13}C obtidos experimentalmente com aqueles descritos na literatura. As diferenças observadas nos deslocamentos químicos são provocadas pelo efeito do solvente.



^1H -RMN

^1H	literatura ⁶⁹ ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) (δ -ppm)	experimental (CDCl_3/TMS) (δ -ppm)
H(2)- 1	2,10	2,48
H(4)- 1	2,52	2,63
H(7)- 1	3,23	3,40
H(7)- 1'	3,96	3,78

^{13}C -RMN

^{13}C	literatura ⁶⁹ ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) (δ -ppm)	experimental (CDCl_3/TMS) (δ -ppm)
C(3)- 1	213,4	215,6
C(7)- 1	76,2	76,6
C(3)- 1'	98,5	98,7
C(7)- 1'	72,5	72,6

TABELA 12

Neste ponto, a síntese da (-)-serricornina (**1**) está completa. Porém acetilação da mistura de isômeros foi necessária para mantê-la na forma aberta, permitindo uma inequívoca identificação. O derivado acetilado **1a** foi obtido após tratamento de **1** com $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ em piridina e DMAP cat. em 70% de rendimento, 96% de excesso diastereoisomérico e 80% de

⁶⁹ Mori, M.; Chuman, T. e Kato, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2553.

excesso enantiomérico após purificação cromatográfica. O excesso diastereoisomérico foi determinado por cromatografia gasosa (figura 16 - condições da análise: $T_i=70^\circ\text{C}$, $t_i=2\text{min}$, $\text{rampa}=10^\circ\text{C/min}$, $T_f=210^\circ\text{C}$, $t_f=5\text{min}$) e o excesso enantiomérico por cromatografia gasosa em fase quiral (figura 17 - condições da análise: $T_i=70^\circ\text{C}$, $t_i=20\text{min}$, $\text{rampa}=2^\circ\text{C/min}$, $T_f=170^\circ\text{C}$, $t_f=5\text{min}$). Como é possível observar por análise cromatográfica, os diastereoisômeros foram separados durante a purificação do derivado acetilado, levando à obtenção do acetato da serricornina em 80% de excesso enantiomérico

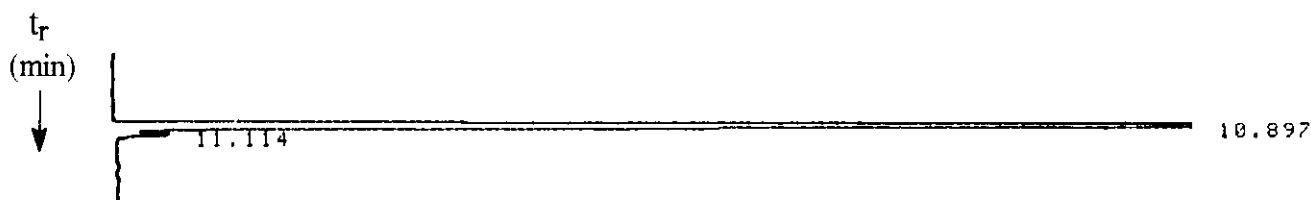


FIGURA 16

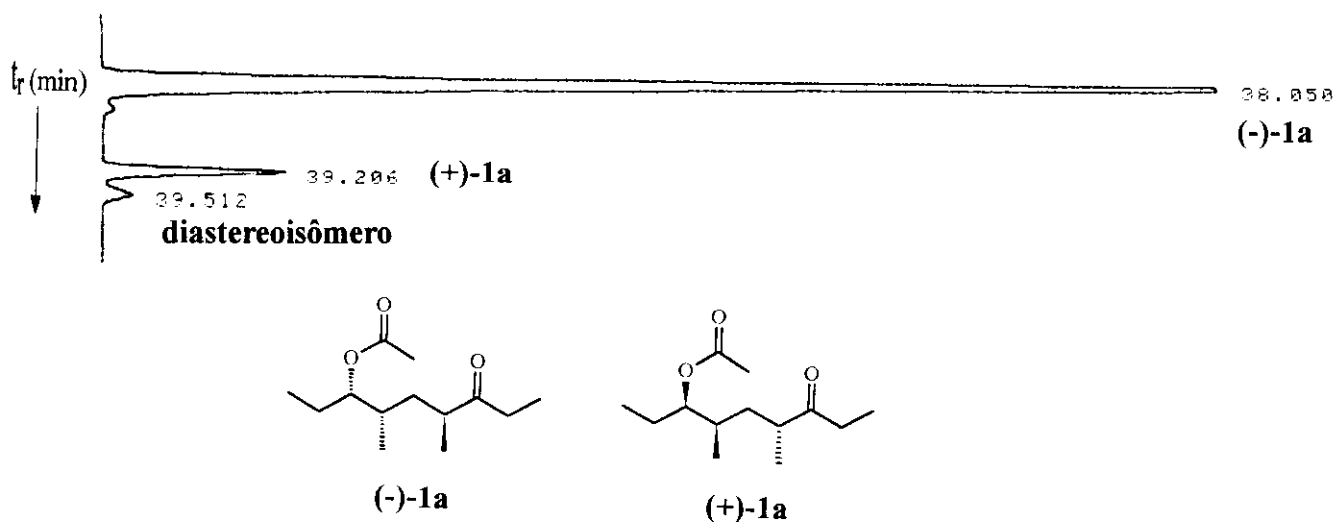
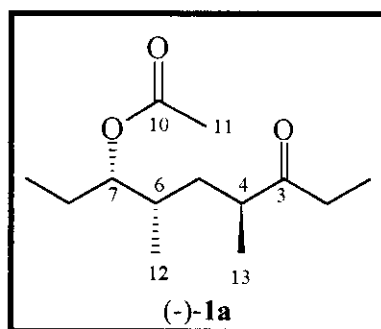


FIGURA 17

Os dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN para o derivado acetilado **1a** da (-)-serricornina são concordantes com os obtidos na literatura (tabela 13).

**¹H-RMN**

¹ H	literatura ⁴⁸ (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)	experimental (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)
H(1, 9, 12, 13)	0,80-1,14 (m)	0,83-0,88 6H (d, J=7Hz e t J=7Hz) 1,02-1,07 6H (d, J=7Hz e t J=7Hz)
H(5, 6, 8)	1,30-1,70 (m)	1,24-1,36 2H (m) 1,42-1,70 3H (m)
H(11)	2,08 (s)	2,06 3H (s)
H(2, 4)	2,40-2,80 (m)	2,46 2H (m) 2,63 1H (m)
H(7)	4,76 (m)	4,75 1H (ddd, J = 5Hz, 4Hz e 1,5Hz)

¹³C-RMN

¹³ C	literatura ⁵² (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)	experimental (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)
C(1)	7,9	7,8
C(2)	34,2	34,2
C(3)	214,9	215,2
C(4)	43,5	43,4
C(5)	24,2	24,1
C(6)	33,7	33,6
C(7)	78,1	78,1
C(8)	35,9	35,5
C(9)	10,2	10,1
C(10)	21,8	21,1
C(11)	170,9	171,0
C(12)	16,6	16,6
C(13)	14,4	14,4

TABELA 13

Uma vez que o derivado acetilado **1a** foi inequivocamente identificado, a síntese da (-)-serricornina (**1**) foi realizada em 9 etapas e 12% de rendimento total a partir do 3-oxo-pentanoato de metila **3a**. O derivado **1a** foi obtido em 80% de e.e. e 96% de e.d.

3.3 CONCLUSÃO

A metodologia otimizada para obtenção de β -hidróxi-ésteres quirais através da redução microbiológica de β -ceto-ésteres empregando-se *S. cerevisiae* foi utilizada com sucesso na síntese de (-)-serricornina (**1**).

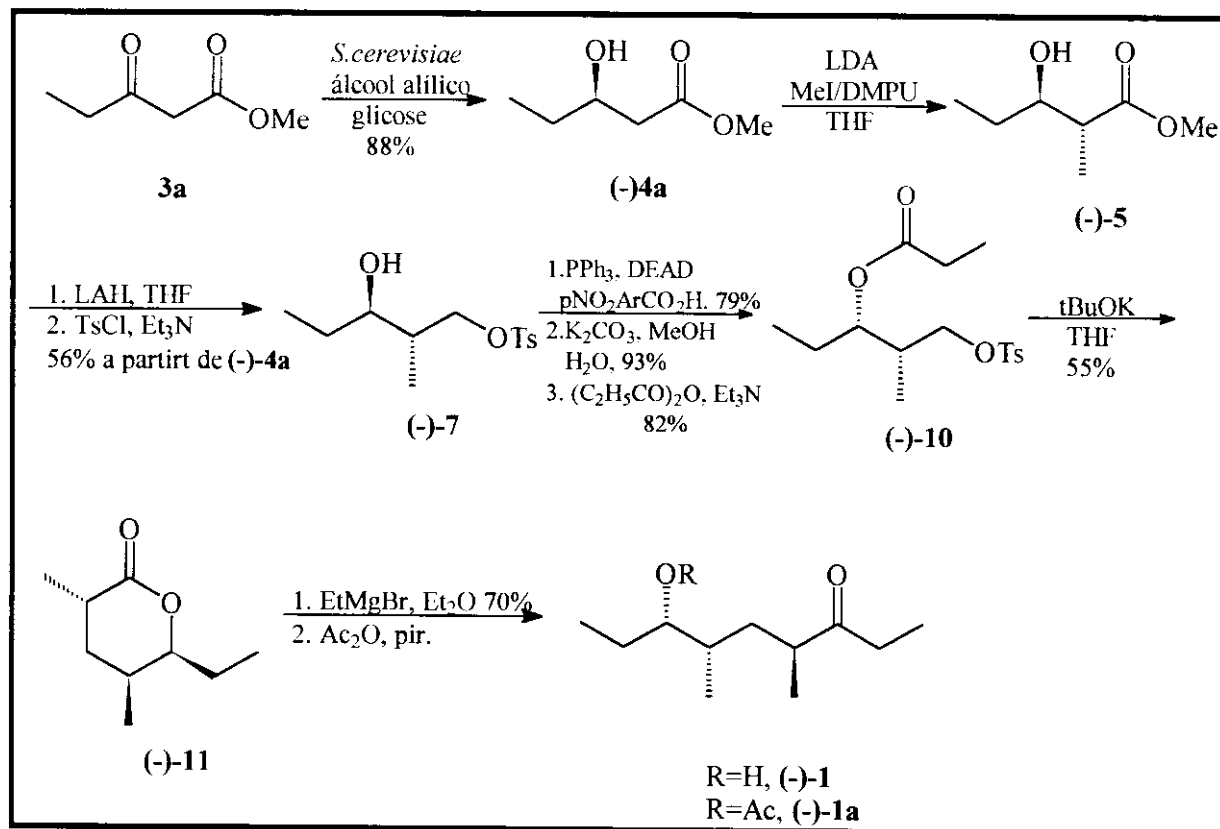
Alquilação de Fráter de (3R)-hidróxi-pentanoato de metila [(-)-**4a**] gerou estereosseletivamente o segundo centro assimétrico levando ao produto (-)-**5** numa proporção 8:1 do isômero *anti* em relação ao *syn*, determinada por cromatografia gasosa.

A estereoquímica relativa *syn* dos centros assimétricos C(6) e C(7) da (-)-serricornina (**1**) foi obtida após inversão de configuração da hidroxila em C(3) do álcool (-)-**7**, através do método de Mitsunobu.

O centro assimétrico em C(4) da serricornina foi gerado após alquilação intramolecular do derivado propionilado (-)-**10**. A lactona (-)-**11** foi obtida como uma mistura de epímeros em C(3) numa proporção *trans:cis* de 8:1 com relação as metilas do anel, determinada por ¹H-RMN. A seletividade foi atribuída a maior estabilidade termodinâmica do produto *trans*.

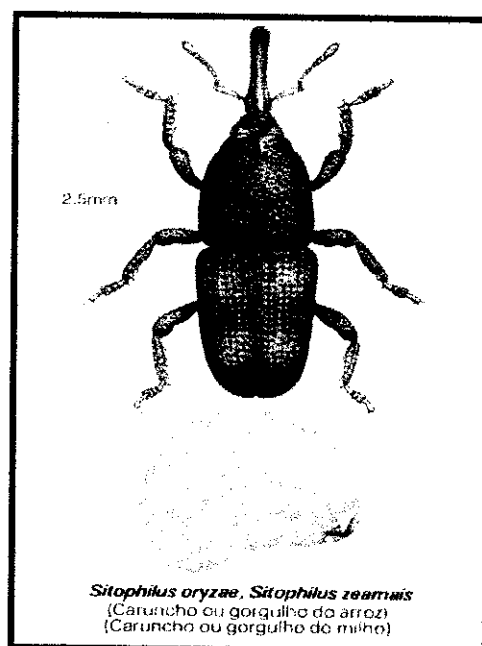
Após abertura da lactona (-)-**11** com EtMgBr, a (-)-serricornina (**1**) foi obtida em 9 etapas e 12% de rendimento total a partir do 3-oxo-pentanoato de metila **3a**. O derivado **1a** foi obtido em 80% de excesso enantiomérico e 96% de excesso diastereoisomérico. Das sínteses já descritas, a que se mostrou mais eficiente foi a proposta por Chong e colaboradores^{55c}, onde os centros em C(6) e C(7) foram obtidos através de condensação aldólica usando enolato de boro, envolveu 8 etapas e 33% de rendimento total.

Os resultados obtidos neste trabalho para a síntese de (-)-serricornina comparam favoravelmente aos já descritos na literatura quando se considera número de etapas, rendimento total, pureza óptica e custo das matérias primas utilizadas.



ESQUEMA 37

4. SÍNTESE DE (+)-SITOFILURE, FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DE *Sitophilus oryzae* L. E *Sitophilus zeamais* M.



4.1 INTRODUÇÃO

4.1.1 ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO

Carunchos do gênero *Sitophilus* são os maiores causadores de infestações em grãos de cereais estocados e são responsáveis por grandes perdas econômicas neste setor em todo mundo⁷⁰. Phillips e Burkholder⁷¹ verificaram a existência de um feromônio de agregação produzido pelo macho do caruncho do arroz (*Sitophilus oryzae* L.) enquanto que Walgenbach e colaboradores⁷² encontraram evidências de que o caruncho do milho (*S. zeamais* Motsch) produzia uma substância semelhante.

Em 1984 Schmuff e colaboradores⁷³ isolaram o feromônio produzido pelo macho do caruncho do milho e pelo macho do caruncho do arroz através de cromatografia líquida preparativa dos respectivos extratos hexânicos. As frações que apresentaram bioatividade foram analisadas por CG-MS e ¹H-RMN. Verificaram que ambos possuíam mesmas características espectroscópicas e atribuíram a estrutura 5-hidróxi-4-metil-3-heptanona ao sitofilure. A estereoquímica relativa foi determinada após síntese da mistura de (4SR, 5RS)-

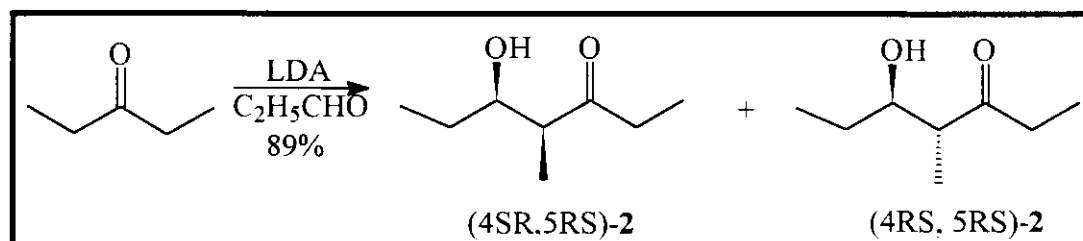
⁷⁰ Reddy, D. B. *J. Econ. Entomol.* **1950**, *43*, 203.

⁷¹ Phillips, J. K. e Burkholder, W. E. *J. Econ. Entomol.* **1981**, *74*, 539.

⁷² Walgenbach, C. A.; Phillips, J. K.; Faustini, D. L. e Burkholder, W. E. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 831.

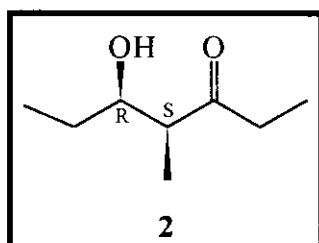
⁷³ a) Schmuff, N. R.; Phillips, J. K.; Burkholder, W. E.; Fales, H. M.; Chen, C. W.; Roller, P. P. e Ma, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1533. b) Phillips, J. K.; Walgenbach, C. A.; Klein, J. A.; Burkholder, W. E.; Schmuff, N. R. e Fales, H. M. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 1263.

2 e (4RS, 5RS)-**2** por condensação aldólica do propionaldeído com o enolato de lítio da 3-pentanona⁷⁴, separação por cromatografia líquida preparativa e comparação com os dados espectroscópicos do feromônio natural. Os resultados identificaram o sitofileure como a mistura racêmica (4SR, 5RS)-**2** com estereoquímica relativa *syn* e composição enantiomérica desconhecida.



ESQUEMA 38

Mori e Ebata⁷⁵ sintetizaram e identificaram os 4 possíveis isômeros do sitofileure (**2**). A estereoquímica absoluta do isômero bioativo foi definida por Phillips e colaboradores⁷⁶ como sendo (4S,5R)-5-hidróxi-4-metil-3-heptanona **2**. Também verificaram que mais de 98% do feromônio produzido pelo caruncho do milho é composto pelo isômero (4S,5R)-**2** e 92% do feromônio produzido pelo caruncho do arroz é composto pelo mesmo isômero. Os demais estereoisômeros apresentaram atividade muito baixa.



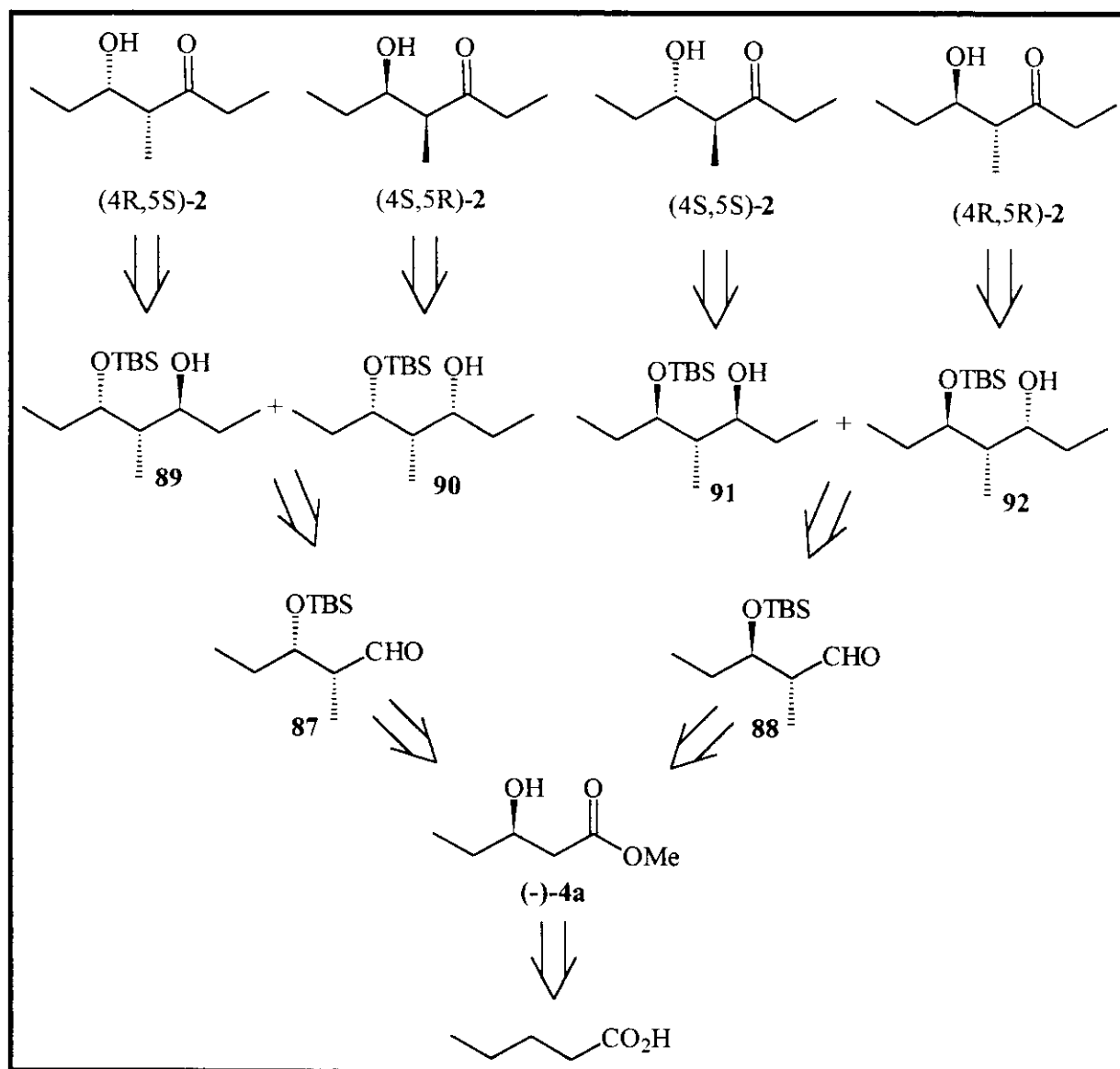
⁷⁴ Smith, A. B. e Levenberg, P. A. *Synthesis* **1981**, 567.

⁷⁵ Mori, K. e Ebata, T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4421.

⁷⁶ Walgenbach, C. A.; Phillips, J. K.; Burkholder, W. E.; King, G. G. S.; Slessor, K. N. e Mori, K. *J. Chem. Ecol.* **1987**, 13, 2159.

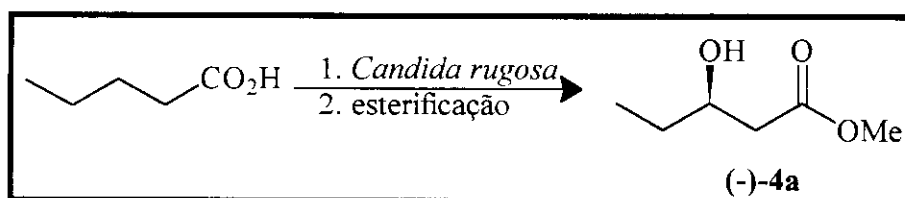
4.1.2 SÍNTESES DESCRITAS NA LITERATURA

Os 4 possíveis estereoisômeros do (+)-sitofilure foram sintetizados pela primeira vez por Mori e Ebata⁷⁵ partindo do mesmo β -hidróxi-éster (-)-**4a** de origem microbiológica (esquema 39).



ESQUEMA 39

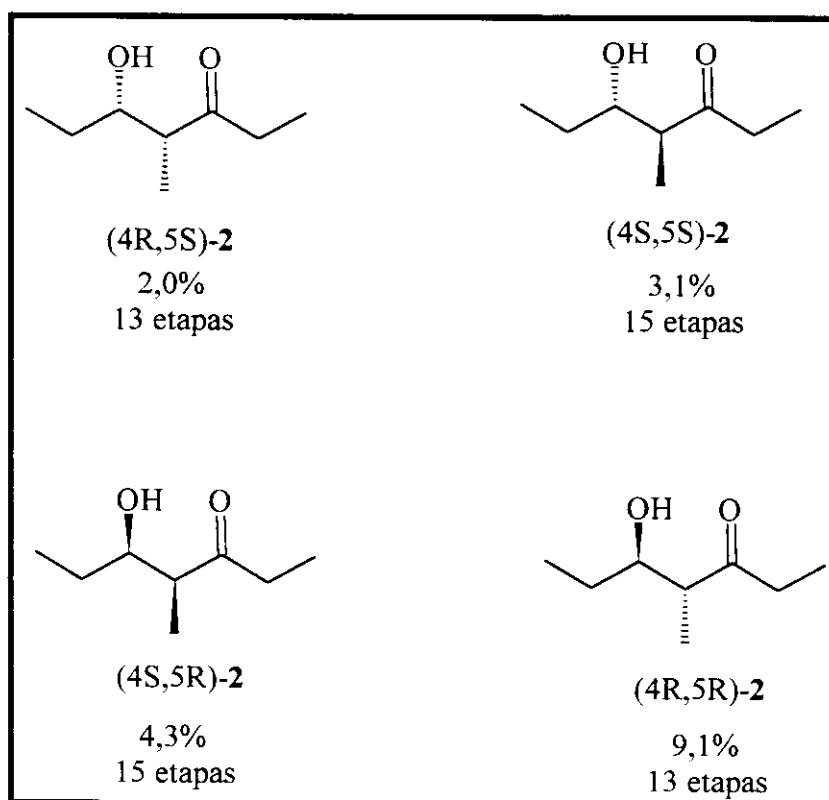
O hidróxi-éster (-)-**4a** foi obtido através da mesma metodologia usada na síntese de (-)-serricornina⁵²: β -oxidação microbiológica com *Candida rugosa* do ácido pentanóico, seguido de esterificação formou o hidróxi-éster (-)-**4a** em 93% de e.e. e o rendimento não foi divulgado.



ESQUEMA 40

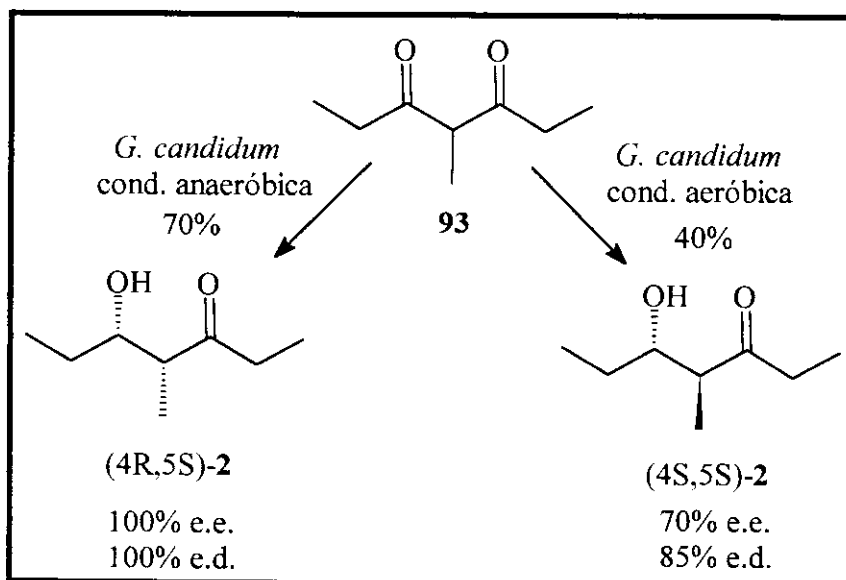
Os aldeídos **87** e **88** foram obtidos a partir de **4a** seguindo a mesma sequência sintética, em 10 e 8 etapas, respectivamente. Para a síntese de **87** foram necessárias mais duas etapas (inversão e hidrólise) referentes a obtenção da estereoquímica relativa *syn*.

Adição de brometo de etilmagnésio aos aldeídos **87** e **88** formou as misturas diastereoisoméricas **89,90** e **91,92** respectivamente, numa proporção 3:1 *syn:anti* em 72-76% de rendimento. As misturas foram separadas por cromatografia e cada estereoisômero foi convertido num dos 4 diastereoisômeros do sitofilure (**2**). O rendimento total de cada diastereoisômero foi divulgado somente a partir de **4a** (esquema 41).



ESQUEMA 41

Em seguida, Fauve e Veschambre⁷⁷ desenvolveram uma síntese quimioenzimática do isômero não natural (4R,5S)-2, pensando que se tratava do feromônio natural. Redução microbiológica da dicetona **93** empregando-se *Geotrichum candidum*, sob condições anaeróbicas, forneceu o isômero (4R,5S)-2. O diastereoisômero (4S,5S)-2 foi obtido sob condições aeróbicas (esquema 42).

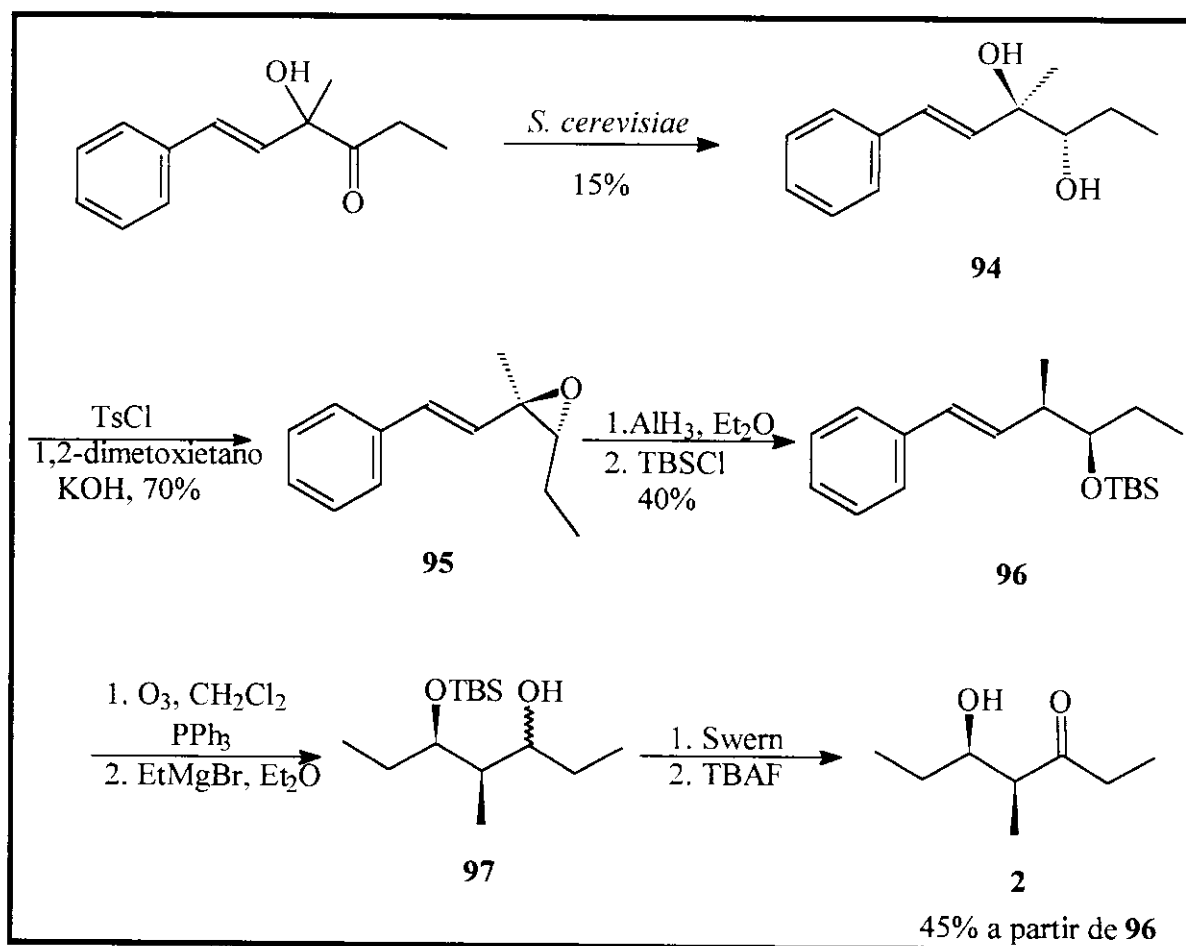


ESQUEMA 42

Fronza e colaboradores⁷⁸ desenvolveram uma síntese para o feromônio natural, baseados na obtenção do álcool homoalílico **94** por redução microbiológica da respectiva cetona, empregando *S. cerevisiae*. O epóxido **95** foi obtido diretamente do diol **94** em 70% de rendimento, tratamento com AlH_3 seguido de proteção forneceu o carbinol **96** protegido. Clivagem da olefina e adição de EtMgBr levaram ao intermediário **97**, semelhante ao obtido anteriormente por Mori e Ebata⁷⁵. A síntese de (+)-sitofilure (**2**) levou 9 etapas e 1,8% de rendimento total.

⁷⁷ Fauve, A. e Veschambre, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5037.

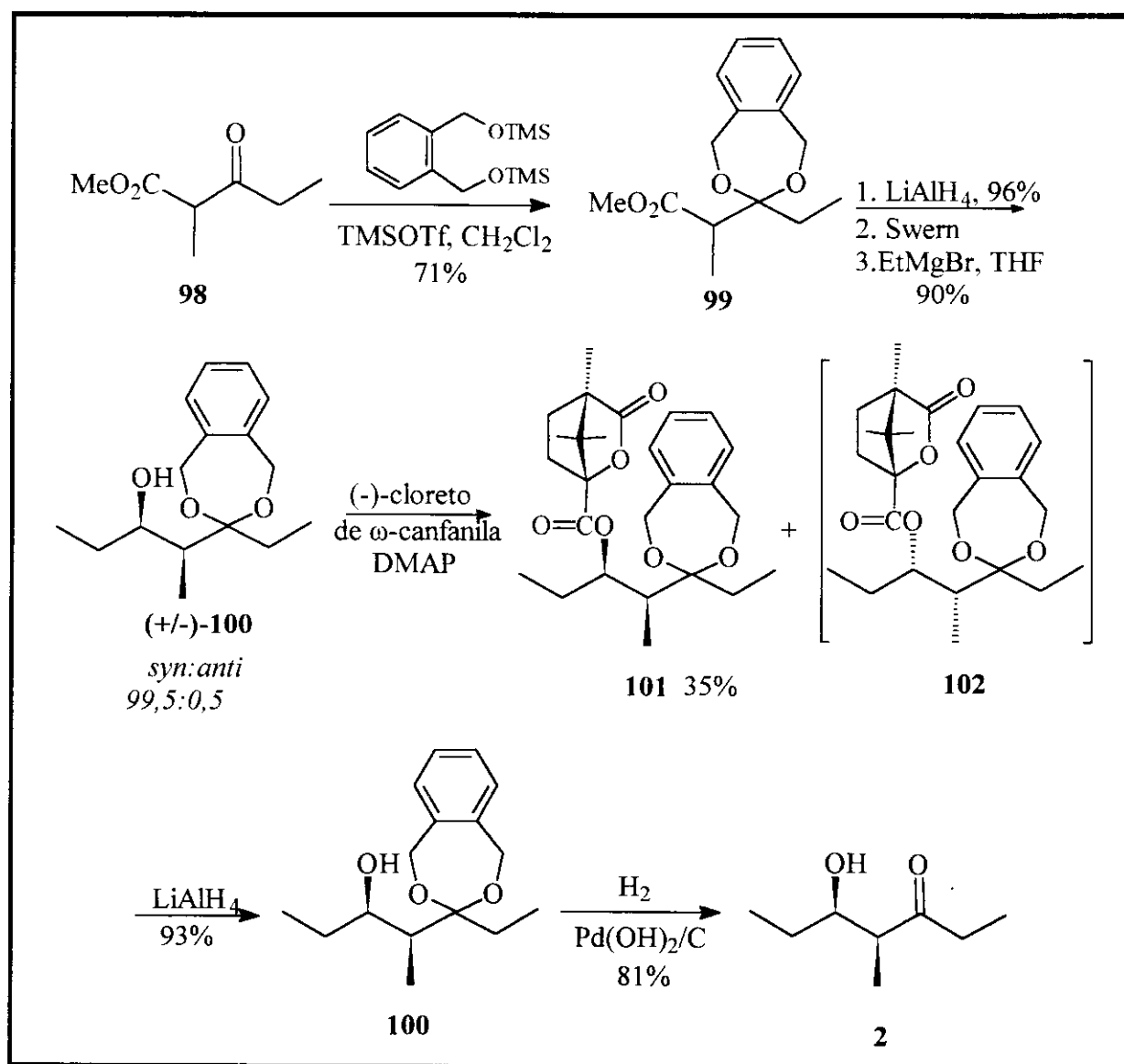
⁷⁸ Fronza, G.; Fuganti, C.; Högberg, H. E.; Pedrocchi-Fantoni, G. e Servi, S. *Chem. Lett.* **1988**, 385.



ESQUEMA 43

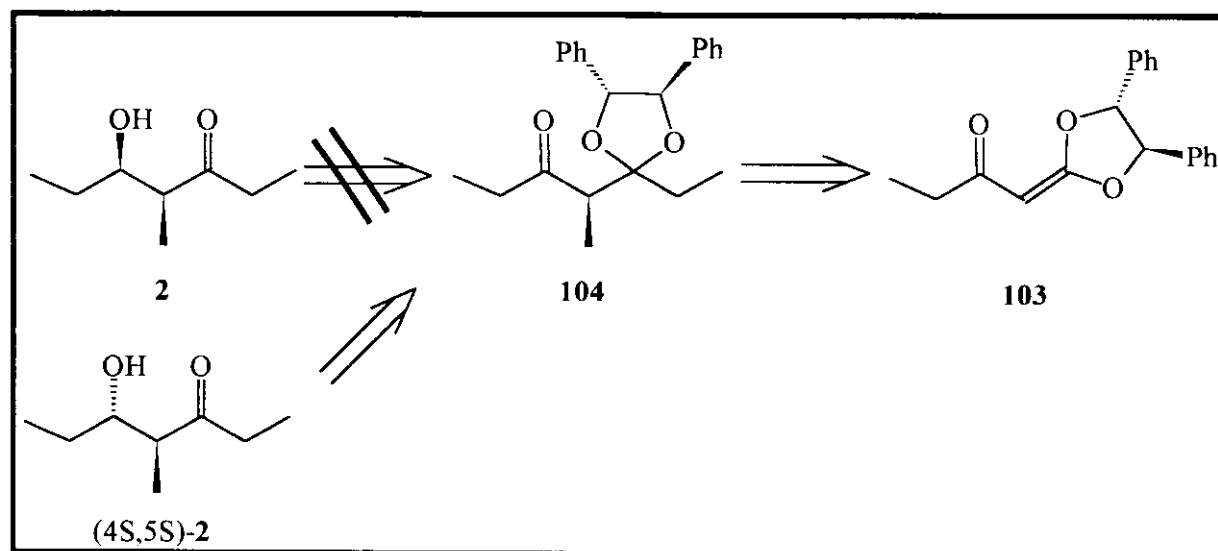
Mori e colaboradores⁷⁹ sintetizaram o (+)-sitofilure (**2**) partindo do β -ceto-éster **98** via resolução óptica de (+/-)-**100**. O o-xilileno- α,α' -dioxiacetal **99** foi reduzido e oxidado ao aldeído correspondente. Adição de EtMgBr à -70°C levou diastereosseletivamente à mistura racêmica **100** de configuração relativa *syn*, numa proporção 95,5:0,5 *syn:anti*. Acilação de **100** com (-)-cloreto de ω -canfanila levou a uma mistura diastereoisomérica que foi separada por cromatografia em coluna fornecendo o estereoisômero **101** em 35% de rendimento. Redução seguida de hidrogenólise levaram ao (+)-sitofilure (**2**) num total de 7 etapas, 99% de e.e. e 16% de rendimento total.

⁷⁹ Mori, K.; Yoshimura, T. e Sugai, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 899.



ESQUEMA 44

Eid e Konopelski⁸⁰ tentaram chegar ao isômero natural via alquilação estereosseletiva do acilcetenaoacetal homoquiral **103** seguida de redução estereosseletiva e desproteção. Entretanto, todas tentativas de redução formaram o produto de estereoquímica *anti*, levando ao isômero não natural (4*S*,5*S*)-**2**.



ESQUEMA 45

A reação de condensação aldólica é de fundamental importância em síntese por proporcionar a construção de unidades polipropionatos, presentes em diversos produtos naturais com atividade biológica⁸¹. A reação do enolato metálico de um composto carbonílico com um aldeído fornece 4 possíveis isômeros. Assumindo-se que a reação passe pelo estado de transição cíclico de 6 membros proposto por Zimmerman e Traxler⁸², a diastereosseletividade é controlada pela geometria do enolato. Enolatos *E* fornecem preferencialmente aldóis *anti*, uma vez que o estado de transição que levaria ao aldol *syn* é desestabilizado por interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial (R-R₁ e R-L). Da mesma forma, enolatos *Z* fornecem preferencialmente aldóis *syn*. O metal desempenha um papel importante para preparação diastereosseletiva de aldóis. Embora enolatos de lítio e boro levem preferencialmente a enolatos *Z*, a seletividade na formação do enolato de lítio só é alta quando envolve substituintes volumosos. Enolatos de boro tem se mostrado bem mais eficientes na preparação diastereosseletiva de aldóis⁸³.

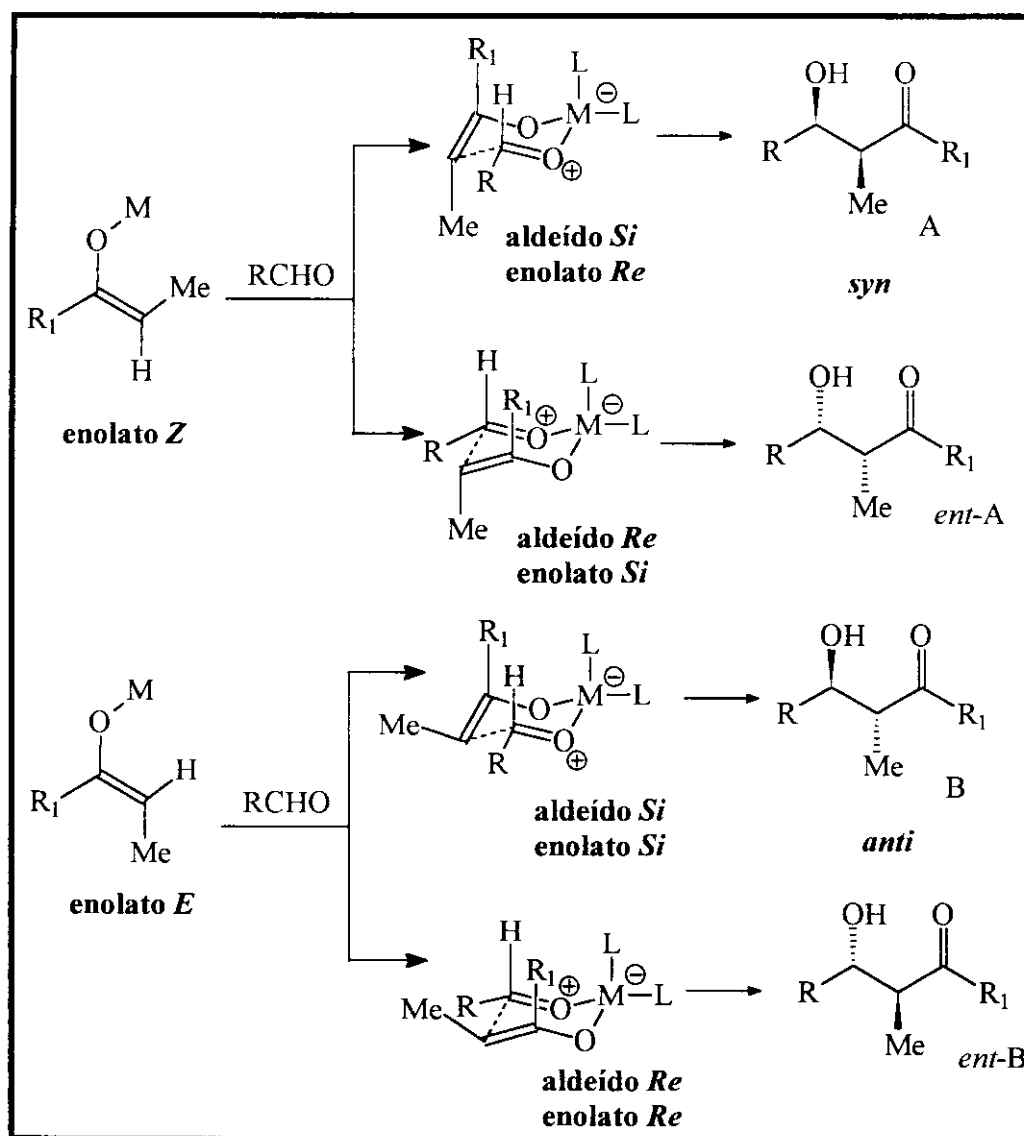
Considerando-se que o estado de transição formado preferencialmente é aquele que envolve o menor número de interações, a enantiosseletividade pode ser controlada pela face do aldeído que sofrerá a adição do enolato (esquema 46).

⁸⁰ Eid, C. N. e Konopelski, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 461.

⁸¹ Paterson, I. *Pure and Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821.

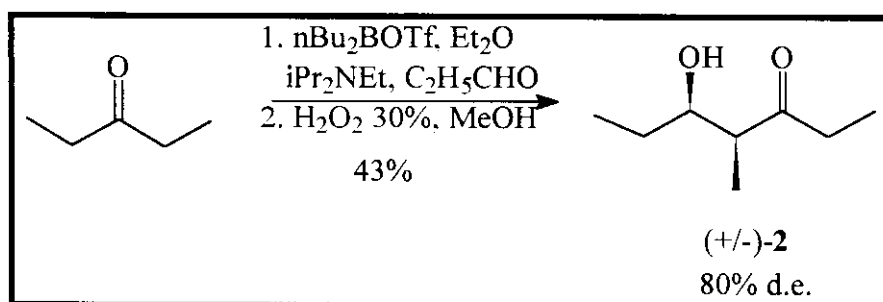
⁸² Heathcock, C. H. em "*Asymmetric Synthesis*", Vol. 3, Parte B, Academic Press, 1984, pg 111.

⁸³ Evans, A. D. *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.



ESQUEMA 46

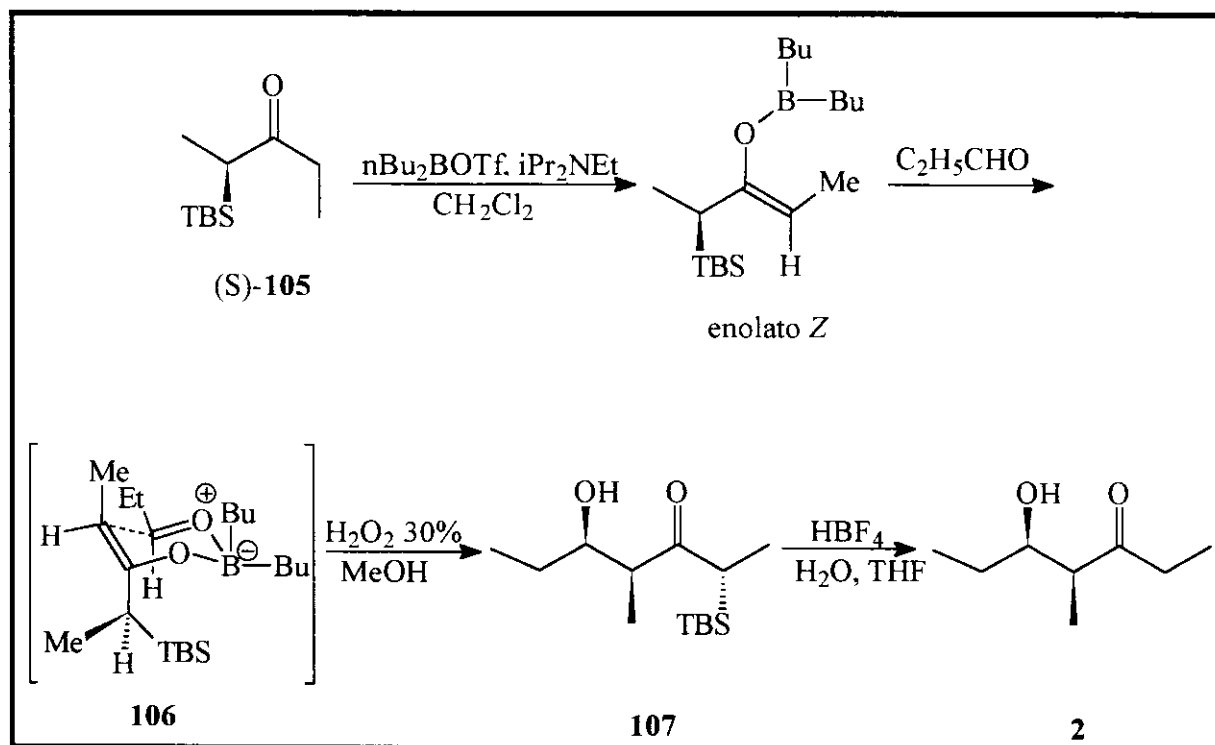
Existem algumas sínteses descritas na literatura que envolvem reações de condensação aldólica. No nosso grupo foi realizada uma síntese estereosseletiva de (4SR,5RS)-2⁸⁴ envolvendo a adição do enolato de boro da 3-pentanona ao propionaldeído, seguida de tratamento oxidativo. O sitofilure foi obtido na forma racêmica com configuração relativa *syn* em 80% de e.d. e 43% de rendimento total.



ESQUEMA 47

⁸⁴ Pilli, R. A.; Murta, M. M.; Russowsky, D. e Boeckelmann, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 121.

Enders e Lohray⁸⁵ sintetizaram o (+)-sitofilure (**2**) via condensação aldólica, o controle da enantiosseletividade foi induzido por uma cetona quiral. Adição do enolato de boro da α -silylcetona quiral **105** ao propionaldeído, seguido de tratamento oxidativo levou ao intermediário **107** em 80% de e.d. e 98% de e.e. O sitofilure (**2**) foi gerado com alta pureza óptica após separação dos estereoisômeros por cromatografia em coluna seguida de desproteção em 58% de rendimento total.



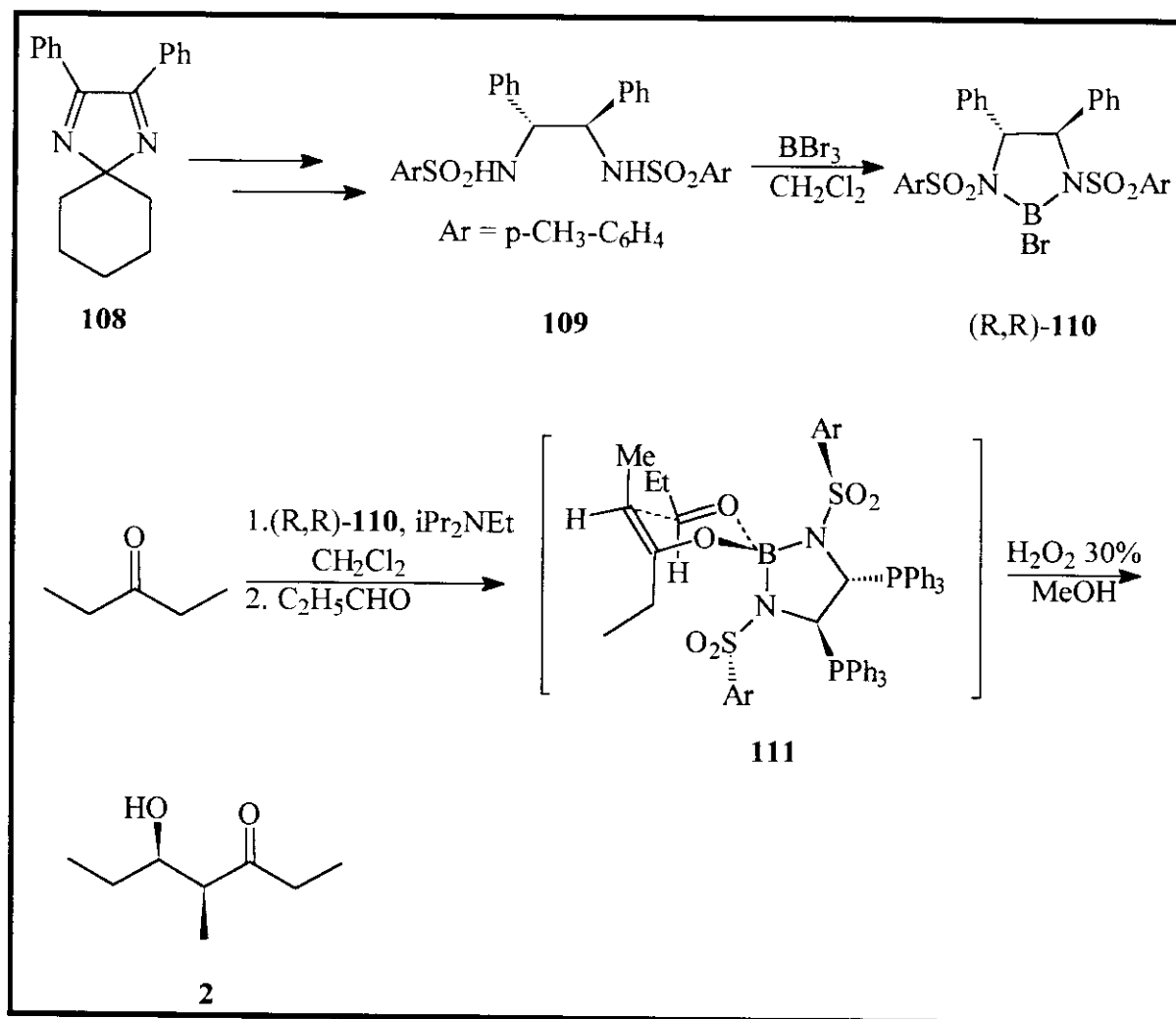
ESQUEMA 48

Corey e colaboradores⁸⁶ desenvolveram um reagente de boro quiral para controlar a estereoquímica de condensações aldólicas e aplicaram esta metodologia na síntese de (+)-sitofilure (**2**). O sistema apresentou um alto potencial porque além de levar ao produto com alta pureza óptica, é bastante disponível e de fácil recuperação. A bisimina cíclica **108** foi convertida na bis-sulfonamida **109** após 5 etapas incluindo resolução com ácido tartárico, ambos isômeros (R,R)-**109** e (S,S)-**109** podem ser obtidos. Reação de **109** com tribrometo de boro leva ao bromo borano cíclico **110** que é empregado na formação do enolato quiral.

Adição do enolato quiral derivado da 3-pentanona e (R,R)-**110** ao propionaldeído, seguido de tratamento oxidativo gerou o (+)-sitofilure (**2**) em 91% de rendimento, >98% de e.e. e > 96% de e.d.

⁸⁵ Enders, D. e Lohray, B. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 581.

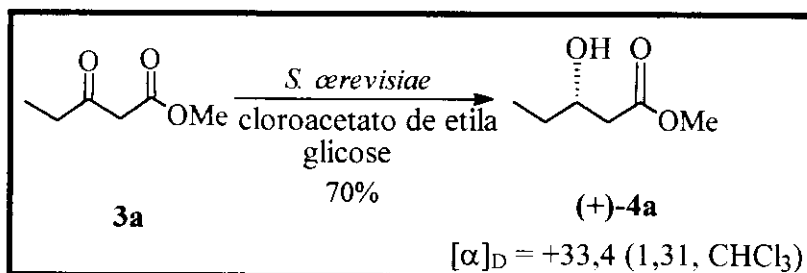
⁸⁶ Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S. e Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493.



ESQUEMA 49

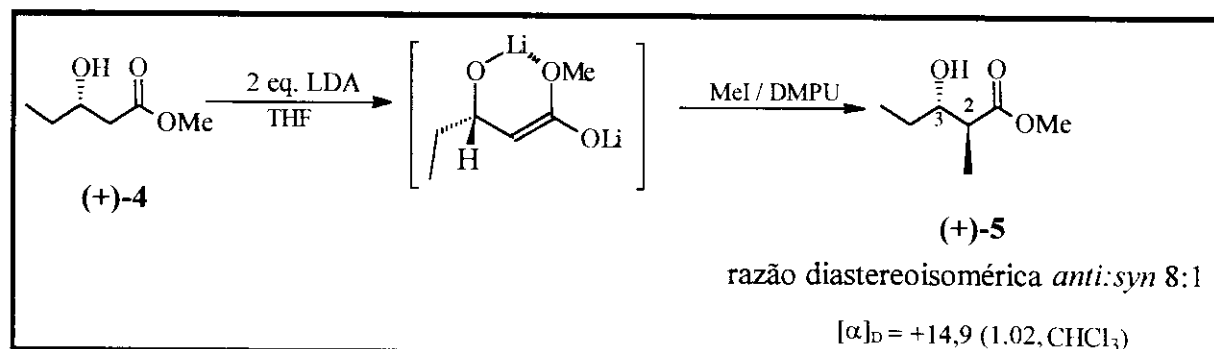
4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Empregando-se cloroacetato de etila como inibidor enzimático, na redução de 3-oxopentanoato de metila (**3a**), foi possível obter o β -hidróxi-éster (+)-**4a** com configuração S em 70% de rendimento, conforme descrito anteriormente no item 2.2.2. O valor da rotação óptica se refere a mistura enantiomericamente enriquecida.



ESQUEMA 50

Alquilação de Fráter empregando 2 eq. de LDA e MeI formou estereosseletivamente o produto (+)-**5** como uma mistura diastereoisomérica dos produtos *anti:syn* numa razão de 8:1.



ESQUEMA 51

Considerando-se que esta reação já foi empregada na síntese de (-)-serricornina (**1**), o resultado esperado é o mesmo observado anteriormente. A seletividade da alquilação também é atribuída à estrutura cíclica rígida formada quando o Li^+ se quela com os 2 átomos de oxigênio. A etila fica posicionada de modo a orientar a alquilação preferencialmente pela face oposta (*Si* do enolato de lítio). A proporção diastereoisomérica foi estimada por análise de cromatografia gasosa (figura 18) e o resultado concorda com o observado na síntese da (-)-serricornina (condições da análise: $T_i=50^\circ\text{C}$, $t_i=3\text{min}$, taxa de aquecimento= 10°C/min , $T_f=210^\circ\text{C}$, $t_f=5\text{min}$).

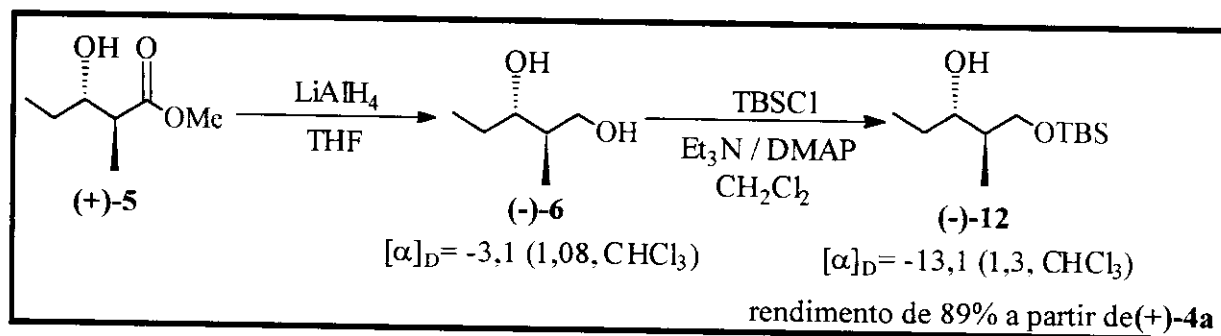


FIGURA 18

Como o hidróxi-éster (+)-5 é enantiômero de (-)-5, seus espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN são idênticos. Conforme discutido anteriormente, a estereoquímica foi determinada como sendo (2S,3S)-5 (*anti*) através da constante de acoplamento para H(2) e H(3) de aproximadamente 7Hz, característica para uma relação *anti*. No espectro de ^{13}C -RMN pode-se observar que os carbonos C(2) e C(3) do estereoisômero *syn* (minoritário) estão mais blindados que os carbonos do estereoisômero *anti*.

Os diastereoisômeros não foram separados e os valores de rotação óptica desse produto refere-se a uma mistura enriquecida no isômero (2S,3S)-5.

Redução do éster com LiAlH_4 forneceu o diol (-)-6, cuja proteção seletiva da hidroxila primária com TBSCl levou ao derivado sililado (-)-12 em 89% de rendimento nas 3 etapas.



ESQUEMA 52

Na etapa de purificação do álcool sililado 12 os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna, conforme pode ser observado pela análise de ^{13}C -RMN (figura 19).

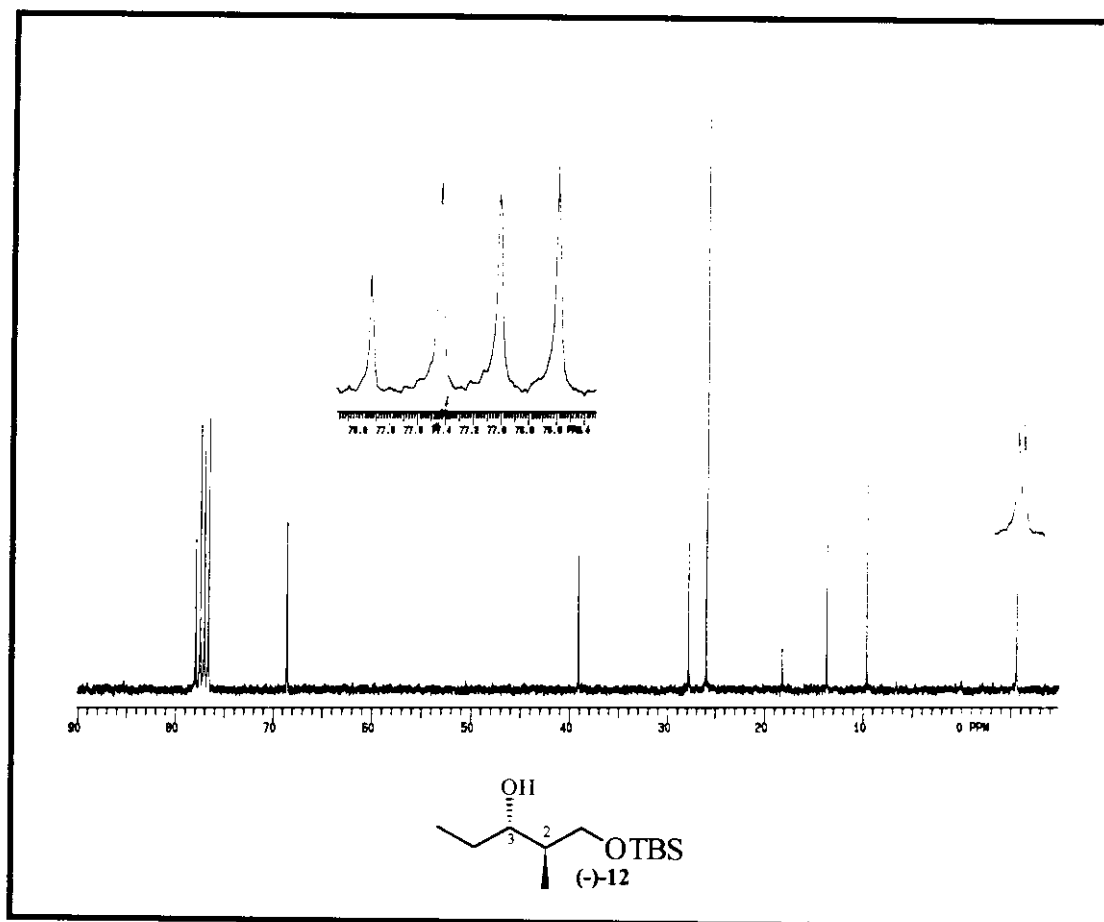
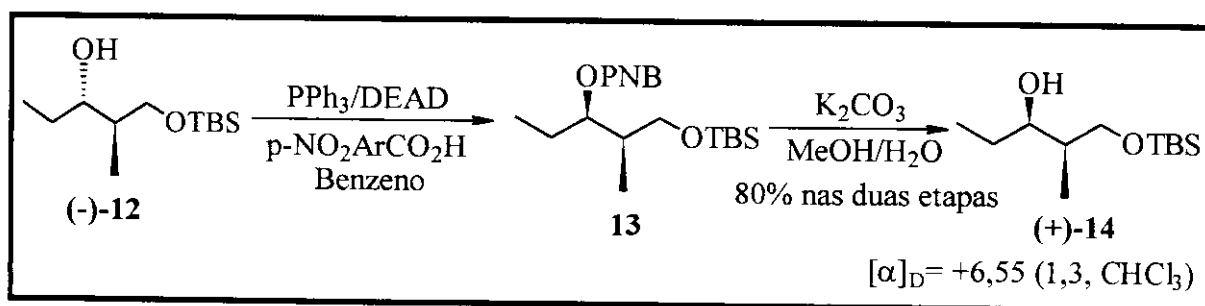


FIGURA 19

Para inversão de configuração também foi empregada a metodologia de Mitsunobu com ácido p-nitrobenzôico em benzeno. O éster de configuração invertida **13** foi hidrolisado fornecendo (+)-**14** em 80% de rendimento nas duas etapas.



ESQUEMA 53

A inversão de configuração foi confirmada comparando-se os espectros de ^{13}C RMN dos diastereoisômeros (2R,3S)-**12** (figura 19) e (2R,3R)-**14** (figura 20). Pelo efeito γ -gauche pode-se notar que os carbonos quirais com substituintes *syn* apresentam-se mais blindados. No álcool **12** (diastereoisômero *anti*) C(3) absorve em δ 77,9ppm e C(2) em δ 39,0ppm, enquanto que no álcool **14** (diastereoisômero *syn*) C(3) absorve em δ 76,4ppm e C(2) em δ 38,3ppm.

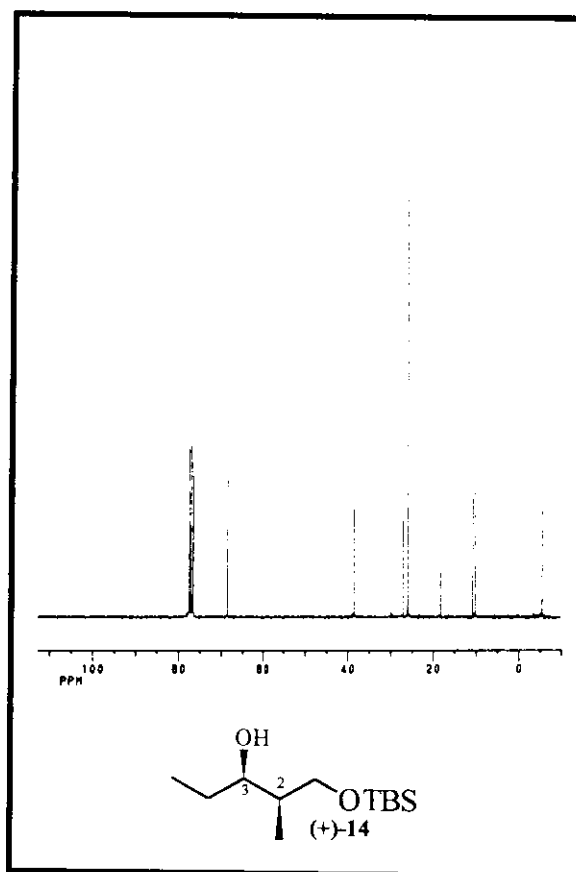
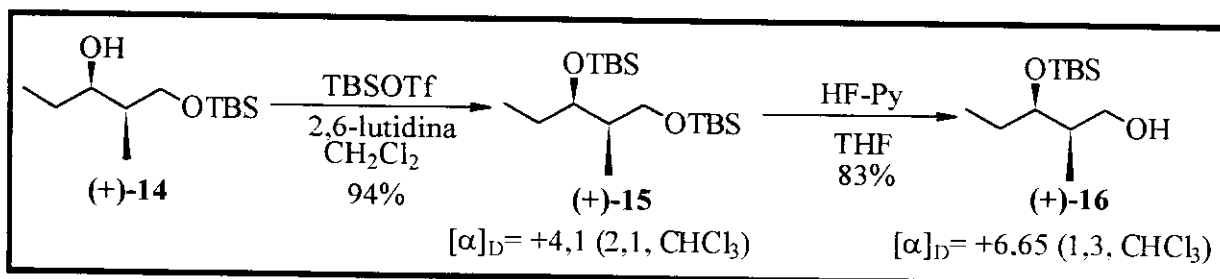


FIGURA 20

Neste ponto, os dois centros do (+)-sitofilure (**2**) já estavam formados na configuração correta. Para obtenção do aldeído tínhamos que pensar num grupo protetor para o OH secundário que possibilitasse a desproteção seletiva do primário. Baseados na literatura o procedimento que nos pareceu mais adequado seria proteger o OH secundário também com TBS e promover a desproteção seletiva do derivado dissililado com HF/piridina⁸⁷.

A hidroxila secundária foi protegida com TBSOTf, formando o derivado dissililado (+)-**15** em 94% de rendimento. A desproteção seletiva do OTBS primário com HF/piridina foi acompanhada por cromatografia gasosa e não foi observada a formação do respectivo diol. O álcool (+)-**16** foi obtido em 83% de rendimento. Esse procedimento é muito interessante, uma vez que é possível desproteger OTBS primário sem atingir o secundário.



ESQUEMA 54

⁸⁷ Evans, D. A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

O aldeído **17** foi obtido através de oxidação de Swern em 85% de rendimento bruto. Por se tratar de um composto instável, a sua purificação não foi realizada. Adição de EtMgBr formou uma mistura de diastereoisômeros **18** *syn* e **19** *anti* numa proporção 4,5:1 *syn:anti*, determinada por cromatografia gasosa (figura 21 - condições da análise: $T_i=100^\circ\text{C}$, $t_i=1\text{min}$, taxa de aquecimento= 10°C/min , $T_f=210^\circ\text{C}$, $t_f=5\text{min}$), em 93% de rendimento.

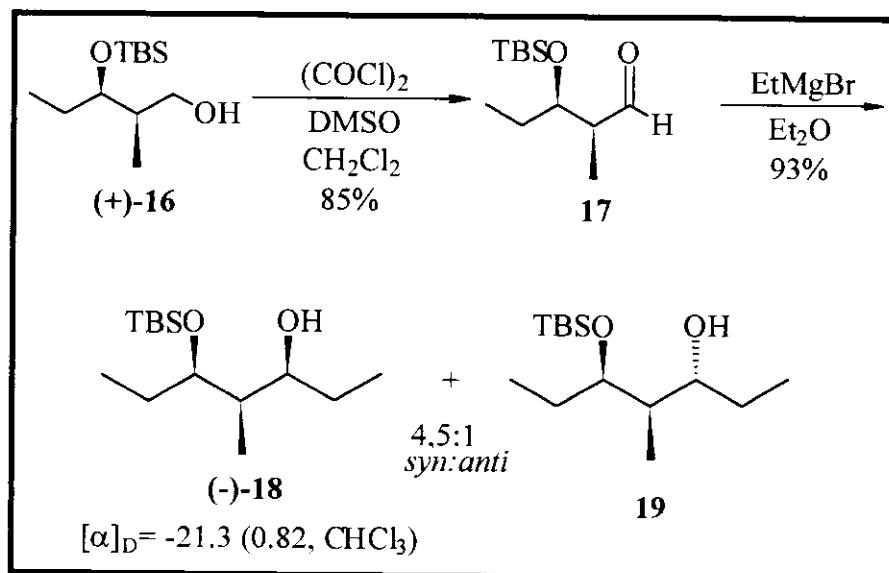
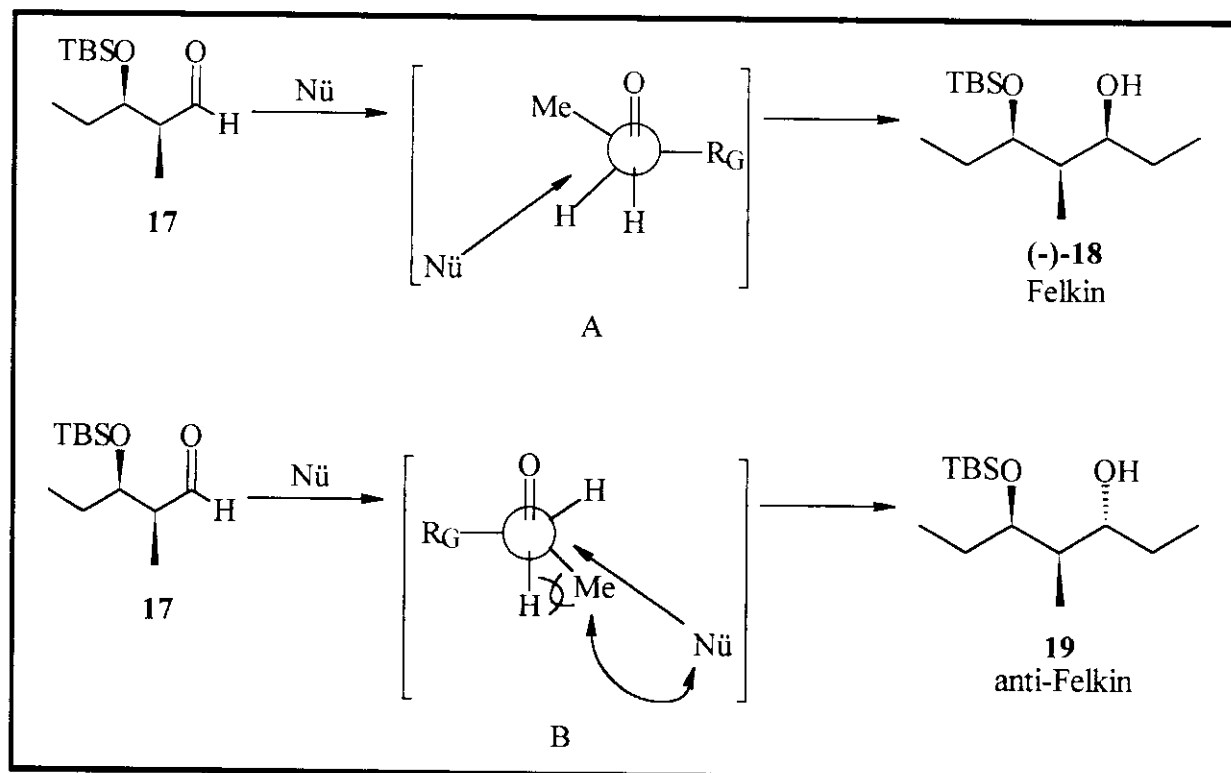


FIGURA 21

Esta seletividade pode ser atribuída ao modelo de indução assimétrica 1,2 proposto por Felkin⁸⁸. O estado de transição preferido é aquele em que há maior sobreposição de orbitais moleculares. Isto ocorre quando o LUMO π^* da carbonila está posicionado perpendicular ao HOMO da ligação C-R_G (figura 22). Existem duas conformações possíveis para o estado de transição (**A** e **B**), como a trajetória do ataque nucleofílico é de 107° à carbonila (trajetória de Dunitz-Bürgi), o conformero **A** é favorecido porque ocorre minimização de interações não ligantes entre o nucleófilo e os substituintes α à carbonila.

⁸⁸ a) Chérest, M.; Felkin, H. e Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Evans, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4322 e referências citadas no artigo.



ESQUEMA 56

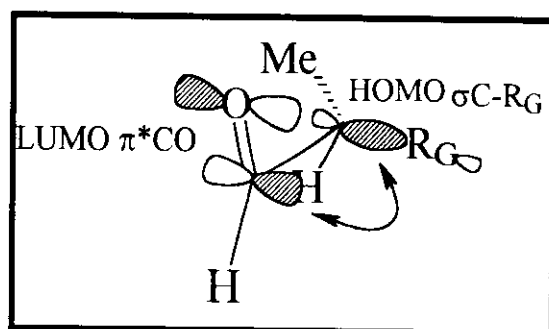


FIGURA 22

Embora a estereoquímica em C(3) seja irrelevante para a síntese de (+)-sitofilure, pois o centro seria destruído na etapa de oxidação, o isômero majoritário foi separado por cromatografia e caracterizado. Os dados espectroscópicos são idênticos aos descritos na literatura⁷⁵ para o isômero de configuração relativa *syn* (tabela 15), porém o valor da rotação óptica obtido não corresponde ao descrito para este isômero, mas coincide com o do isômero *anti* (tabela 14).

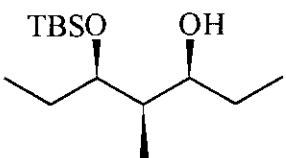
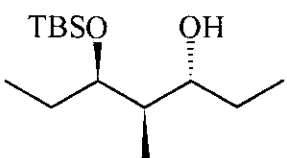
literatura ⁷⁵	literatura ⁷⁵	experimental
 (-)-18 $[\alpha]_D = +32,8$ (0,81, CHCl₃)	 19 $[\alpha]_D = -21,7$ (0,83, CHCl₃)	$[\alpha]_D = -21,3$ (0,82, CHCl₃)

TABELA 14

¹H-RMN

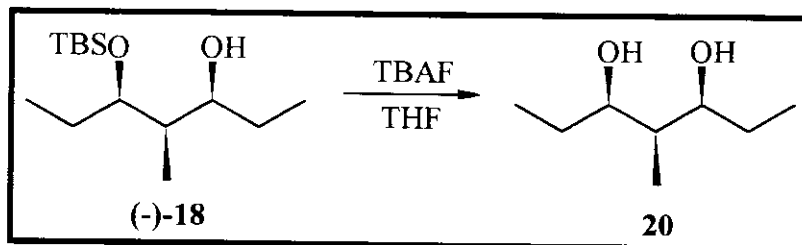
¹ H	literatura ⁷⁵ (CCl ₄ /TMS) δ-ppm (multipl., J Hz)	literatura ⁷⁵ (CCl ₄ /TMS) δ-ppm (multipl., J Hz)	experimental (CDCl ₃ /TMS) δ-ppm (multipl., J Hz)
	18-syn	19-anti	
H(Me-Si)	0,08 6H (s)	0,08 6H (s)	0,09 6H (s)
H(1,7,8)	0,64-1,05 9H (m)	0,64-1,08 9H (m)	0,77-0,95 9H (m)
H(tBu-Si)	0,89 9H (s)	0,90 9H (s)	0,90 9H (s)
H(2,4,6)	1,12-1,82 5H (m)	1,16-1,80 5H (m)	1,40-1,62 5H (m)
H(OH)	2,05 1H (m)	3,00 1H (m)	2,87 1H (m)
H(3,5)	3,30-3,81 2H (m)	3,20-3,85 2H (m)	3,64 (ddd, 2, 6, 8) H(3) 3,76 (ddd, 3, 6, 9) H(5)

¹³C-RMN

18-syn literatura ⁷⁵ (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)	19-anti literatura ⁷⁵ (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)	experimental (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)
-4,6	-4,5	-4,6
-3,7	-4,4	-3,7
5,5	8,9	5,2
9,8	11,3	9,8
10,5	13,3	10,5
18,0	18,0	18,0
25,9	24,5	25,8
27,5	25,9	27,5
28,0	27,8	27,9
38,5	41,6	38,2
76,6	74,5	76,6
79,0	79,1	79,3

TABELA 15

Para nos certificarmos que a reação tinha fornecido preferencialmente o isômero *syn*, desprotegemos o álcool sililado **18** e verificamos por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN a formação do diol simétrico **20** (figura 23 e 24). Confirmando-se assim, que o isômero “Felkin” é levorotatório ($[\alpha]_D = -21,3$ (0,82, CHCl_3)) e não dextrorotatório, como descrito na literatura.



ESQUEMA 57

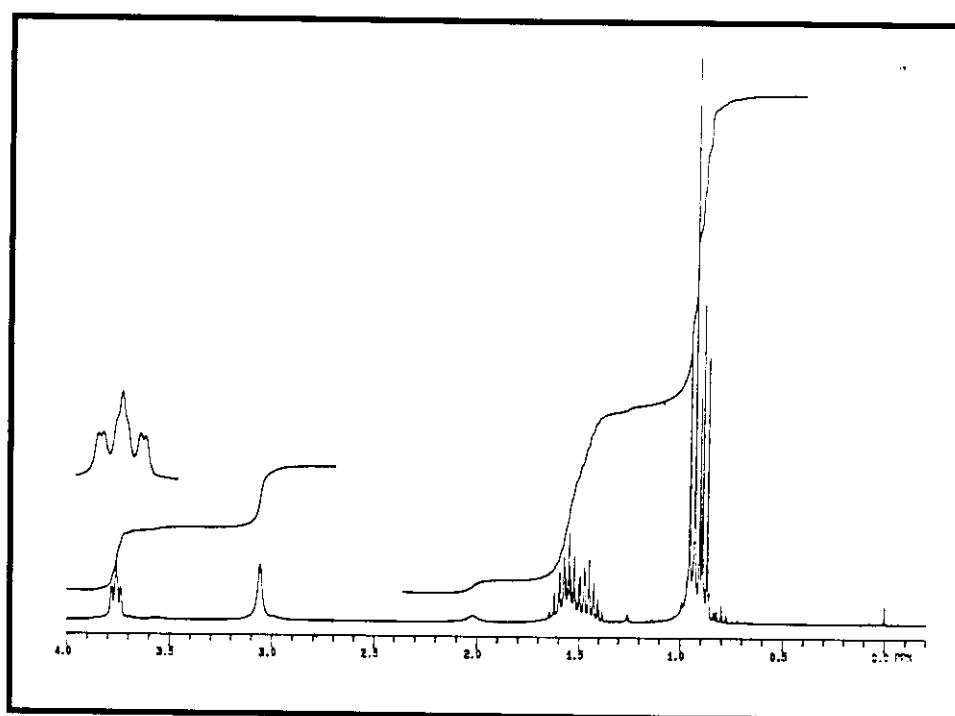


FIGURA 23

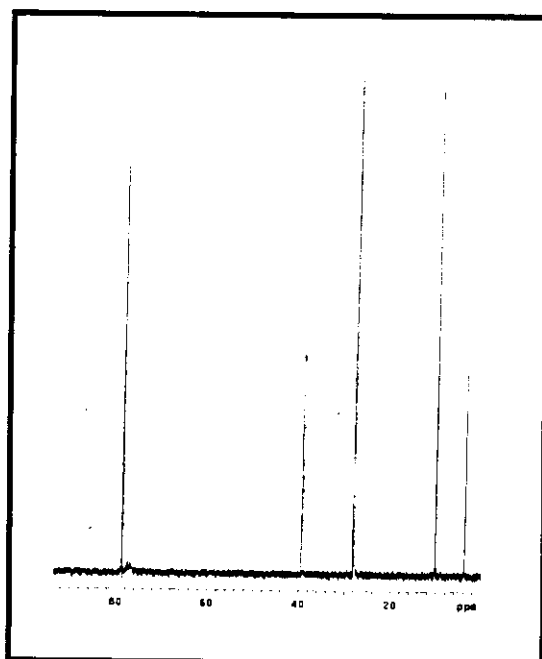
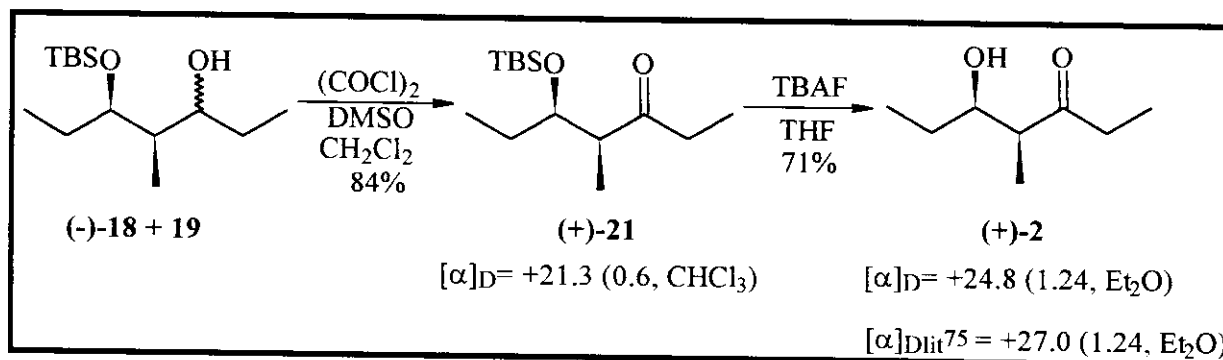


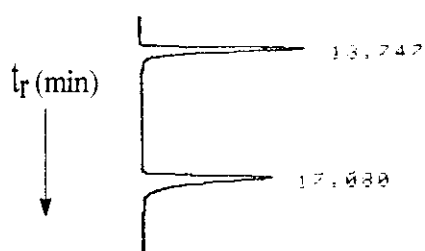
FIGURA 24

Os compostos **18** e **19** foram combinados e submetidos à oxidação de Swern fornecendo **21** em 84% de rendimento. O feromônio natural (+)-sitofilure (**2**) foi obtido após desproteção do OTBS e purificação cromatográfica em 71% de rendimento e 86% de e.e.. O e.e. foi determinado por CG em fase quiral (isotérmica 70°C), conforme a figura 25.



ESQUEMA 58

MISTURA RACÊMICA:



MISTURA ENANTIOMERICAMENTE ENRIQUECIDA:

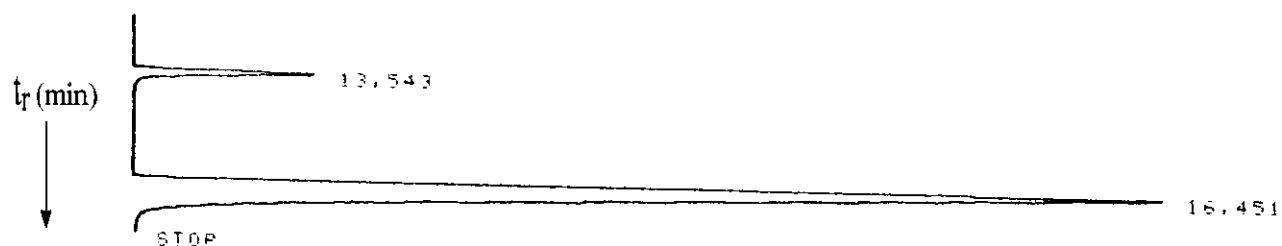
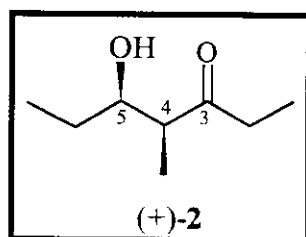


FIGURA 25

Os dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN para o (+)-sitofilure (**2**) são concordantes com os obtidos na literatura⁷⁵ (tabela 16).



^1H	^1H -RMN	
	literatura ⁷⁵ ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$)	experimental (CDCl_3/TMS)
	δ -ppm (multipl., J Hz)	δ -ppm (multipl., J Hz)
H(7)	0,85 3H (t, 7)	0,96 3H (t, 7)
H(1)	0,89 3H (t, 7)	1,06 3H (t, 7)
H(8)	0,90 3H (d, 7)	1,14 3H (d, 7)
H(6)	1,13 1H (ddq, 4, 14, 7)	1,37 1H (ddq, 2,15,7)
H(6')	1,37 1H (ddq, 8, 14, 7)	1,51 1H (ddq, 8, 15, 7)
H(2, 4)	1,92 1H (dq, 18, 7)	2,42-2,70 3H (m)
	2,00 1H (dq, 18, 7)	
	2,07 1H (dq, 4, 7)	
H(OH)	2,40 1H (s)	2,86 1H (s)
H(5)	3,58-3,64 1H (m)	3,83 1H (ddd, 3, 5, 8)

¹³C-RMN

¹³ C	literatura ⁷⁵ (C ₆ D ₆ /TMS) (δ-ppm)	experimental (CDCl ₃ /TMS) (δ-ppm)
C(7)	7,8	7,6
C(1)	10,7	9,9
C(8)	10,9	10,4
C(6)	27,8	26,8
C(2)	35,1	35,1
C(4)	50,9	49,3
C(5)	73,4	72,6
C(3)	214,9	216,8

TABELA 16

Uma vez que o (+)-sitofilure (**2**) foi inequivocamente identificado, a síntese foi realizada em 12 etapas, 18% de rendimento total a partir de **3a** e o (+)-sitofilure (**2**) foi obtido em 80% de excesso enantiomérico. Todos os compostos foram caracterizados por ¹H- e ¹³C-RMN, IV e medidas de rotação óptica.

4.3 CONCLUSÃO

A metodologia otimizada para obtenção de β-hidróxi-ésteres quirais através da redução microbiológica de β-ceto-ésteres empregando-se *S. cerevisiae* foi utilizada com sucesso na síntese de (+)-sitofilure (**2**).

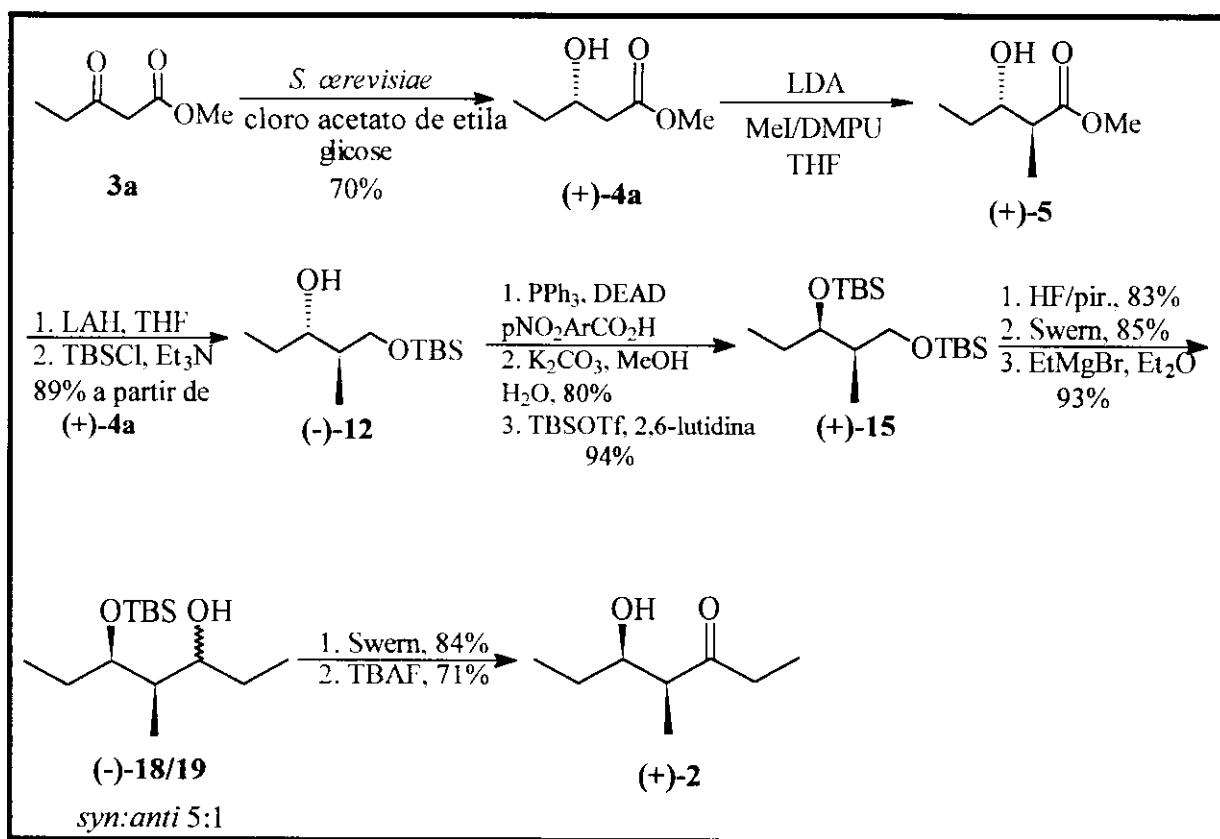
Alquilação de Fráter de (3S)-hidróxi-pentanoato de metila [(+)-**4a**] gerou estereosseletivamente o segundo centro assimétrico levando ao produto (+)-**5** numa proporção 8:1 do isômero *anti* em relação ao *syn*, determinada por cromatografia gasosa

A estereoquímica relativa *syn* dos centros assimétricos C(4) e C(5) do (+)-sitofilure (**2**) foi obtida após inversão de configuração da hidroxila em C(3) do álcool (-)-**12**, através do método de Mitsunobu.

Adição de EtMgBr ao aldeído **17** forneceu a mistura de diastereoisômeros **18** e **19** numa proporção 5:1, sendo o produto “Felkin” o diastereoisômero majoritário. Confirmou-se experimentalmente que o isômero “Felkin” **18** é levorotatório e não dextrorotatório como descrito anteriormente por Mori e colaboradores⁷⁵.

O (+)-sitofilure (**2**) foi obtido em 86% de excesso enantiomérico (determinado por CG em fase quiral), a síntese levou 12 etapas e 18% de rendimento total a partir de **3a**. Corey e colaboradores⁸⁶ sintetizaram o feromônio natural via condensação aldólica utilizando um enolato de boro quiral, em 91% de rendimento e alta pureza óptica. Contudo, o reagente de boro empregado para controlar a estereoquímica absoluta levou 7 etapas para ser sintetizado e seu rendimento global não foi divulgado. Embora o (+)-sitofilure (**2**) possa ser obtido

fácilmente empregando-se condensação aldólica, geralmente os reagentes utilizados são caros e de execução trabalhosa.



ESQUEMA 59

5. CONCLUSÃO GERAL

A metodologia para obtenção de β -hidróxi-ésteres quirais via redução microbiológica de β -ceto-ésteres, empregando-se *S. cerevisiae*, foi otimizada com as condições disponíveis no laboratório e se mostrou muito eficiente. A partir do mesmo β -ceto-éster (**3a**), foi possível obter os β -hidróxi-ésteres correspondentes, de configuração opostas. Álcool alílico e cloroacetato de etila foram utilizados como inibidores enzimáticos fornecendo os β -hidróxi-ésteres quirais em bons rendimentos (70-88%) e excessos enantioméricos (76-86%).

O microorganismo empregado é extremamente barato, a cepa utilizada é disponível no mercado internacional e as reações são de fácil execução. São feitas em meio aquoso, glicose é usada como nutriente e o produto, em pureza relativamente alta, pode ser facilmente isolado filtrando-se a cultura e extraíndo-se a fase aquosa. Embora estas reações já estejam descritas na literatura^{29,30}, a sua reprodutibilidade depende da origem da cepa empregada. Considerando-se que os trabalhos descritos utilizam uma cepa de difícil acesso, testamos cepas que podem ser facilmente adquiridas e qualquer pesquisador poderia reproduzir os resultados obtidos.

Foram realizados vários testes variando-se a origem da cepa (Fleischmann e Sigma-Aldrich), o substrato, o inibidor enzimático (álcool alílico, metilvinilcetona e cloroacetato de etila) e as condições experimentais, tais como a quantidade de inibidor e tratamento térmico. A cromatografia gasosa em fase quiral foi um método de análise de fundamental importância para a agilização do processo.

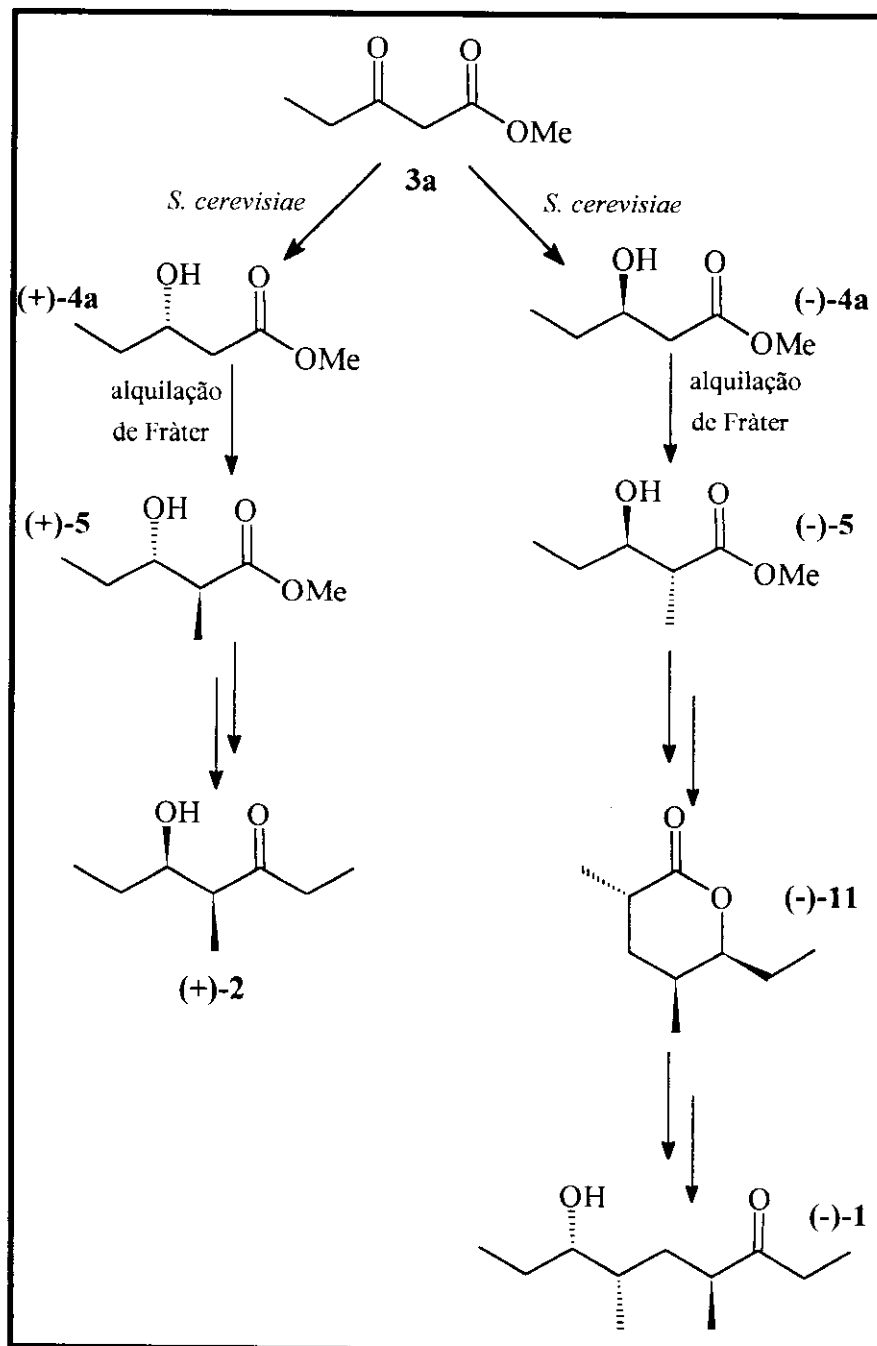
A metodologia otimizada para obtenção de β -hidróxi-ésteres quirais através da redução microbiológica de β -ceto-ésteres empregando-se *S. cerevisiae* foi utilizada com sucesso na síntese de (-)-serricornina (**1**) e (+)-sitofilure (**2**).

As primeiras etapas das sínteses dos feromônios empregaram a mesma sequência de reações (esquema 60). Alquilação de Fráter dos β -hidróxi-ésteres quirais (-)-**4a** e (+)-**4a** gerou estereosseletivamente o segundo centro assimétrico fornecendo os produtos de alquilação numa proporção 8:1 do isômero *anti* em relação ao *syn*. A estereoquímica relativa *syn* de ambos feromônios naturais foi obtida após inversão de configuração do OH em C(3) do álcool (-)-**7** e C(3) do álcool (-)-**12**, através do método de Mitsunobu.

O centro assimétrico em C(4) da serricornina foi gerado após alquilação intramolecular do derivado propionilado (-)-**10**. A lactona (-)-**11** foi obtida como uma mistura de epímeros em C(3) numa proporção *trans:cis* de 8:1 com relação as metilas do anel. A seletividade foi atribuída a maior estabilidade termodinâmica do produto *trans*. Após abertura da lactona (-)-**11** com EtMgBr, a (-)-serricornina (**1**) foi obtida em 9 etapas e 12% de rendimento total. O derivado acetilado **1a** foi obtido em 80% de excesso enantiomérico e 96% de excesso diastereoisomérico.

Para a síntese do (+)-sitofilure (**2**), adição de EtMgBr ao aldeído **17**, seguida de oxidação e desproteção, forneceu o (+)-sitofilure (**2**) em 86% de excesso enantiomérico. A síntese levou 12 etapas e 18% de rendimento total a partir de **3a**.

Os feromônios naturais (-)-serricornina e (+)-sitofilure foram obtidos através de rotas sintéticas que envolveram reagentes acessíveis e etapas de fácil execução, podendo ser adaptadas para produção desses feromônios em escala adequada para que possam ser empregados no controle de pragas sem agredir a natureza.



ESQUEMA 60

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 PREPARAÇÃO DOS REAGENTES E APARELHOS UTILIZADOS

As reações envolvendo tBuOK, LDA, EtMgBr, LiAlH₄, DEAD, (COCl)₂ e DMSO foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Éter etílico, tetrahydrofurano (THF) e benzeno foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano, diisopropilamina, trietilamina, piridina, DMPU e DMSO foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. tBuOK foi ressublimado. (COCl)₂, EtBr, metilvinilcetona e MeI foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

O fermento Fleischmann utilizado foi o úmido, disponível em padarias e o fermento Sigma-Aldrich utilizado foi o tipo II (YSC-2), lote 65H0425.

As colunas cromatográficas foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh).

Os espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN foram realizados em aparelhos Bruker AW-80, Varian Gemini 300 e Bruker AC 300/P. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo tetrametilsilano (¹H-RMN) e clorofórmio ou clorofórmio deuterado (¹³C-RMN) como padrão interno. Os espectros de próton são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; m, multipletto; ddd, duplo duplo dubleto; quint, quinteto; sl, sinal largo, número de prótons e constante de acoplamento em Hz.

Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelhos Perkin-Elmer 399B, Perkin-Elmer 1600 (séries FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

Os valores de rotação óptica específica foram medidos à 25°C em um polarímetro Polarmat A (Carl Zeiss) à 546nm (lâmpada de mercúrio) e corrigidos à 589nm (raia D do sódio). Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal-9100, com um termômetro não aferido.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890 A, utilizando-se colunas LM 100 (etilenoglicol "cross linked") e LM 5 (5% PhMe silicone), ambas com comprimento de 30m, diâmetro externo de 0,53mm e diâmetro interno de 1,3μm. Tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama. As análises por cromatografia gasosa em fase quiral foram realizadas em aparelho HP 5890 A, utilizando-se coluna com fase estacionária heptakis-(2,6-metil-3-pentil)-β-ciclodextrina, comprimento de 25m, diâmetro interno de 0,25mm e 20% em ov 1701 (cv/cv). Tendo hidrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

6.2 PREPARAÇÃO DOS β -HIDRÓXI-ÉSTERES QUIRAIS

Procedimento geral para preparação dos β -hidróxi-ésteres quirais empregando-se álcool alílico ou metilvinilcetona como inibidor enzimático:

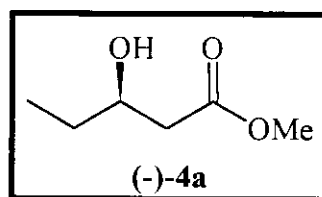
A uma suspensão de 7,7g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 77mL de água destilada, foram adicionados 1,92mmol do inibidor enzimático (0,13mL de álcool alílico ou 0,16mL de metilvinilcetona). A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados (3,84mmol) do β -ceto-éster e 7,7g de glicose. A agitação foi mantida durante 24h à 30°C. A mistura foi filtrada sob celite e o filtrado foi extraído com (3 X 30mL) éter etílico. O solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr fornecendo o β -hidróxi-éster quiral correspondente.

Os β -ceto-ésteres empregados foram:

- 1) 3-oxo-pentanoato de etila **3b**: 3,84mmol (0,55mL)
- 2) 3-oxo-pentanoato de metila **3a**: 3,84mmol (0,5mL)
- 3) cloroacetoacetato de etila **3d**: 3,84mmol (0,52mL)
- 4) cloroacetoacetato de metila **3c**: 3,84mmol (0,44mL)

As reações onde foram empregados 1eq. e 2eq. de álcool alílico foram realizadas da mesma forma, porém com 3,84mmol (0,26mL) e 7,68mmol (0,52mL) do álcool alílico, respectivamente.

As reações onde foi empregado tratamento prévio do fermento foram realizadas da mesma forma, porém a suspensão de fermento em água foi agitada durante 30min. à 50°C antes da adição do álcool alílico.

(-)-(3R)-Hidróxi-pentanoato de metila (4a)

A uma suspensão de 7,7g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 77mL de água destilada, foram adicionados 0,13mL (1,92mmol) de álcool alílico. A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados 0,5mL (3,84mmol) de 3-oxo-pentanoato de metila **3a** e 7,7g de glicose. A agitação foi mantida à 30°C durante 24h. A mistura foi filtrada sob celite e o filtrado foi extraído com (3 X 30mL) éter etílico. O solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr (70-80°C, 1mm Hg), fornecendo 0,45g (3,38mmol) do β-hidróxi-éster quiral (-)-**4a** em 88% de rendimento e 76% de e.e.

¹H-RMN (CCl₄, 300 MHz): δ 0,96 (t, 3H, J=7); 1,43-1,49 (m, 2H); 2,33 (dd, 1H, J=16 e 8); 2,41 (dd, 1H, J= 16 e 4); 3,08 (sl, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,81-3,84 (m, 1H). p. 113

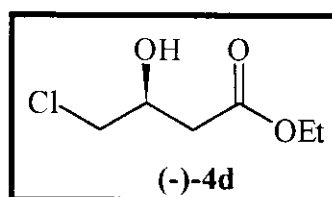
¹³C-RMN (CCl₄, 75,5 MHz): δ 9,8; 29,3; 40,7; 51,0; 68,6; 172,4. p. 114

[α]_D = -32,5 (1,31, CHCl₃)

literatura⁵² = [α]_D = -36,9 (1,31, CHCl₃)

IV (filme): 3431; 1736 cm⁻¹. p. 115

(-)-(3S)-4-Cloro-3-hidróxi-butanoato de etila (4d)



A uma suspensão de 7,7g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 77mL de água destilada, foram adicionados 0,23mL (3,84mmol) de álcool alílico. A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados 0,52mL (3,84mmol) de cloroacetoacetato de etila **3d** e 7,7g de glicose. A agitação foi mantida durante 24h à 30°C. A mistura foi filtrada sob celite e o filtrado foi extraído com (3 X 30mL) éter etílico. O solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr (120-130°C, 1mm Hg), fornecendo 0,47g (2,80mmol) do β-hidróxi-éster quiral (-)-**4d** em 73% de rendimento e 76% de e.e.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,29 (t, 3H, J=7); 2,62 (d, 1H, J=5); 2,64 (d, 1H, J=3); 3,30 (sl, 1H); 3,61 (dd, 2H, J=5 e 1); 4,19 (q, 2H, J=7); 4,22-4,29 (m, 1H). p. 116

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 14,5; 38,9; 48,5; 61,4; 68,3; 172,2. p. 117

[α]_D = -15,5 (5,75, CHCl₃)

IV (filme): 3442; 1724; 755 cm⁻¹. p. 118

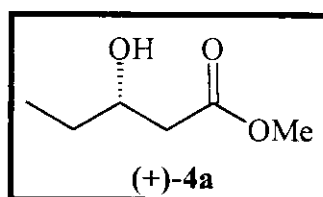
Procedimento geral para preparação dos β -hidróxi-ésteres quirais empregando-se cloroacetato de etila como inibidor enzimático:

A uma suspensão de 20g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 60mL de água destilada, foram adicionados 0,43mL (4,02mmol) de cloroacetato de etila. A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados (1mmol) do β -ceto-éster e 20g de glicose. A agitação foi mantida durante 24h à 30°C. A mistura foi extraída com (3 X 30mL) éter etílico, o solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr, fornecendo o β -hidróxi-éster quiral correspondente.

Os β -ceto-ésteres empregados foram:

- 1) 3-oxo-pentanoato de etila **3b**: 1mmol (0,14mL)
- 2) 3-oxo-pentanoato de metila **3a**: 1mmol (0,13mL)

As reações onde foi variada a relação fermento:substrato:inibidor:água, foram realizadas da mesma forma, porém com 4g de fermento de padaria, 20mL de água, 0,14mL (1,34mmol) de cloroacetato de etila, 4g de glicose e 1 mmol do β -ceto-éster.

(+)-(3S)-Hidróxi-pentanoato de metila (4a)

A uma suspensão de 20g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 60mL de água destilada, foram adicionados 0,43mL (4,02mmol) de cloroacetato de etila. A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados 0,13mL (1mmol) do 3-oxo-pentanoato de metila **3a** e 20g de glicose. A agitação foi mantida durante 24h à 30°C. A mistura foi extraída com (3 X 30mL) éter etílico, o solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr (70-80°C e 1mm Hg), fornecendo 0,09g (0,70mmol) do β-hidróxi-éster (+)-**4a** em 70% de rendimento e 82% de e.e.

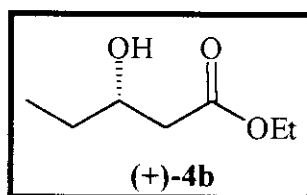
¹H-RMN (CCl₄, 300 MHz): δ 0,96 (t, 3H, J=7); 1,43-1,49 (m, 2H); 2,33 (dd, 1H, J=16 e 8); 2,41 (dd, 1H, J= 16 e 4); 3,08 (sl, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,81-3,84 (m, 1H). p. 119

¹³C-RMN (CCl₄, 75,5 MHz): δ 9,8; 29,3; 40,6; 51,0; 68,6; 172,4. p. 120

[α]_D = +33,4 (1,31, CHCl₃)

IV (filme): 3431; 1736 cm⁻¹. p. 121

(+)-(3S)-Hidróxi-pentanoato de etila (4b)



A uma suspensão de 20g de fermento de padaria Sigma-Aldrich em 60mL de água destilada, foram adicionados 0,43mL (4,02mmol) de cloroacetato de etila. A reação foi agitada durante 1h à 30°C. Então foram adicionados 0,14mL (1mmol) do 3-oxo-pentanoato de etila **3b** e 20g de glicose. A agitação foi mantida durante 24h à 30°C. A mistura foi extraída com (3 X 30mL) éter etílico, o solvente foi lavado com salmoura (20mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr (110-120°C e 1mm Hg), fornecendo 0,10g (0,70mmol) do β-hidróxi-éster (+)-**4b** em 70% de rendimento e 87% de e.e.

¹H-RMN (CCl₄, 300 MHz): δ 0,98 (t, 3H, J=7); 1,30 (t, 3H, J=7); 1,44-1,51 (m, 2H); 2,33 (dd, 1H, J=16 e 8); 2,42 (dd, 1H, J= 16 e 4); 3,13 (sl, 1H); 3,78-3,91 (m, 1H); 4,14 (q, 2H, J=7). p. 122

¹³C-RMN (CCl₄, 75,5 MHz): δ 9,8; 14,1; 29,3; 40,9; 59,8; 68,6; 172,0. p. 123

[α]_D = +10,6 (1,20, CHCl₃) literatura (-)-4b¹⁸ = [α]_D = -13,4 (1,20, CHCl₃)

IV (filme): 3435; 1732 cm⁻¹. p. 124

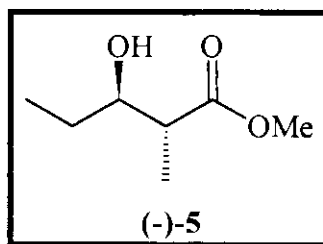
6.2.1 DETERMINAÇÃO DA PRODUÇÃO DE CO₂

A produção de CO₂ das cepas foi determinada no laboratório do Prof. Nelson Duran, com o auxílio de Sandra Gomes de Moraes, pelo método FIA-condutométrico (análise em injeção em fluxo).

Uma amostra de 1mL de uma suspensão de 10mg de *S. cerevisiae* em 100mL de água foi injetada no sistema e carregada por H₂SO₄ 10% até uma cela de permeação que só deixa passar CO₂. O CO₂ atinge um eletrodo ligado a um condutivímetro e produz um sinal que fica registrado no registrador. Esse procedimento foi repetido cada 2 min., iniciando no momento em que a *S. cerevisiae* foi colocada em contato com água, até 20 minutos depois. Foi feita uma curva de calibração utilizando-se 5 soluções de Na₂CO₃ com concentrações conhecidas (0,25; 0,5; 1,0; 2,0 e 3,0mM) e os resultados obtidos foram interpolados através de regressão linear com a curva de calibração.

6.3 PREPARAÇÃO DE (-)-SERRICORNINA

(-)-(2R,3R)-3-Hidróxi-2-metil-pentanoato de metila (5)



A um balão contendo 3,3mL (23,3mmol) de diisopropilamina em 8mL de THF, à 0°C, foram adicionados, gota a gota, 15mL (23,3mmol) de solução 1,55M de nBuLi em hexano. Após 30min. à 0°C, resfriou-se o banho à -78°C e foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1,7g (11,63mmol) do hidróxi-éster (-)-4 em 5 mL de THF. Após 45min. à 0°C, resfriou-se o banho à -40°C e foi adicionada uma solução de 1,1mL (17,4mmol) de MeI em 4,72mL de DMPU. A reação foi mantida 45min. com gradual elevação da temperatura até atingir TA. O banho foi resfriado à 0°C e foram adicionados 5mL de solução saturada de NH₄Cl. Após 5min. as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com (3 X 15mL) de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 10% (20mL), NaHCO₃ (sat.) (20mL), salmoura (20mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida fornecendo 1,19g do produto bruto em 78% de e.d., que foi empregado na próxima etapa sem purificação.

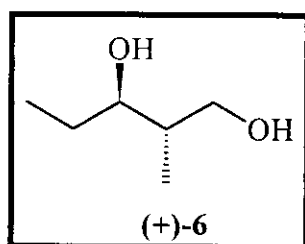
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,98 (t, 3H, J=7); 1,20 (d, 3H, J=7); 1,41-1,58 (m, 2H); 2,56 (quint, 1H, J=7); 2,72 (sl, 1H); 3,58-3,67 (m, 1H); 3,71 (s, 3H). p. 125

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 9,7; 14,2; 27,4; 44,8; 51,7; 74,5; 176,4. p. 126

[α]_D = -16,7 (1,02, CHCl₃)

literatura⁵² = [α]_D = -13,5 (1,02, CHCl₃)

IV (filme): 3426; 1735 cm⁻¹. p. 127

(+)-(2S,3R)-3-Hidróxi-2-metil-pentanodiol (6)

A uma suspensão de 0,63g (16,28mmol) de LiAlH_4 em 20mL de THF, à 0°C , foram adicionados 1,19g (8,14mmol) do hidróxi-éster **5**, diluído em 8mL de THF. A reação foi agitada à TA por 20h, diluída em 20mL de éter etílico e tratada à 0°C com água (0,63mL), NaOH 10% (0,63mL) e água (1,88mL), método N, N, 3N^{89} . O sólido branco foi lavado com éter etílico, filtrado e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida fornecendo 0,86g do produto bruto, que foi empregado na próxima etapa sem purificação.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,87 (d, 3H, $J=7$); 0,97 (t, 3H, $J=7$); 1,37-1,78 (m, 3H); 3,36 (sl, 2H); 3,49 (dt, 1H, $J=8$ e 3); 3,61 (dd, 1H, $J=11$ e 7); 3,76 (dd, 1H, $J=11$ e 4). p. 128

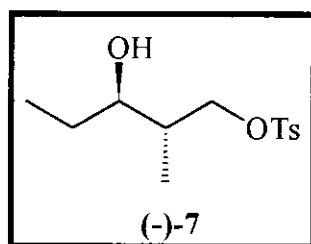
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 9,3; 13,7; 27,7; 39,2; 67,4; 78,2. p. 129

$[\alpha]_D = +3,9$ (1,08, CHCl_3)

IV (filme): 3346, 1459 cm^{-1} . p. 130

⁸⁹ Fieser, L. F. e Fieser, M. "Reagents for Organic Synthesis", Wiley, Vol. 1, New York, 1967, pg. 584.

(-)-(2S,3R)-2-Metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (7)



A uma solução de 0,86g (7,24mmol) do diol **6** em 15mL CH_2Cl_2 , à 0°C, foram adicionados 1,52g (7,96mmol) de cloreto de p-toluenossulfonila, 1,2mL (7,96mmol) trietilamina e DMAP (10mol %). A reação foi mantida no freezer por 16h e diluída em 50mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água (30mL), HCl 10% (30mL), NaHCO_3 (sat.) (30mL), salmoura (30mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 1,77g (6,52mmol) do álcool **7** em 56% de rendimento a partir de (-)-**4**.

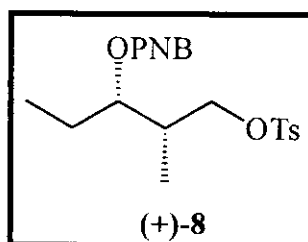
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,93 (t, 3H, $J=7$); 0,93 (d, 3H, $J=7$); 1,32-1,41 (m, 1H); 1,48-1,59 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 3,40 (dt, 1H, $J=8$ e 3); 4,06 (dd, 1H, $J=10$ e 6); 4,12 (dd, 1H, $J=10$ e 4); 7,35 (d, 2H, $J=8$); 7,78 (d, 2H, $J=8$). p. 131

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 9,6; 13,6; 21,6; 27,0; 38,4; 72,7; 73,7; 127,8; 129,8; 132,9; 144,7. p. 132

$[\alpha]_D = -2,8$ (3,0, CH_2Cl_2)

IV (filme): 3548, 1598, 1356, 1176 cm^{-1} . p. 133

(+)-(2S,3S)-3-O-p-Nitrobenzoil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (8)



A um balão contendo 0,27g (1mmol) do álcool **7** em 6mL de benzeno, à 0°C, foram adicionados 0,91g (3,5mmol) de PPh₃, 0,58g (3,5mmol) de ácido p-nitrobenzóico e uma solução de 0,55mL (3,5mmol) de azodicarboxilato de dietila (DEAD) em 3mL de benzeno, gota a gota. A reação foi mantida à TA durante 15h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,332g (0,79mmol) do éster **8**, na forma de um sólido amarelado, em 79% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,92 (t, 3H, J=7); 1,04 (d, 3H, J=7); 1,63-1,79 (m, 2H); 2,24-2,27 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 3,97 (d, 2H, J=6); 5,11-5,17 (m, 1H); 7,27 (d, 2H, J=8); 7,74 (d, 2H, J=8); 8,12 (d, 2H, J=9); 8,27 (d, 2H, J=9). p. 134

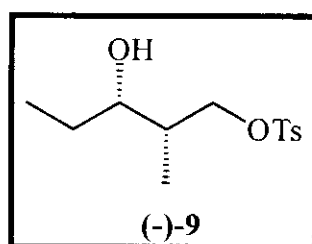
¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 10,0; 11,1; 21,6; 24,2; 35,8; 71,3; 76,6; 123,5; 127,9; 129,8; 130,6; 132,6; 135,5; 144,8; 150,5; 164,0. p. 135

[α]_D = +8,5 (2,0, CH₂Cl₂)

IV (KBr): 1714; 1598; 1526; 1357; 1177 cm⁻¹. p. 136

Ponto de fusão = 64-65°C

(-)-(2S,3S)-2-Metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (9)



A uma solução de 0,80g (1,90mmol) do éster **8** em 20mL de MeOH, à TA, foram adicionados 5mL de água e 1,57g (11,39mmol) de K_2CO_3 . A reação foi mantida à TA por 2h, o MeOH foi evaporado e a reação foi diluída em 40mL de éter etílico e 10mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 15mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (15mL) e secas sobre $MgSO_4$. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,48g (1,77mmol) do álcool **9** em 93% de rendimento.

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,85 (d, 3H, $J=7$); 0,92 (t, 3H, $J=7$); 1,35-1,55 (m, 2H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,62 (ddd, 1H, $J=8, 5, 3$); 3,89 (dd, 1H, $J=10$ e 6); 4,08 (dd, 1H, $J=10$ e 8); 7,35 (d, 2H, $J=8$); 7,78 (d, 2H, $J=8$). p. 137

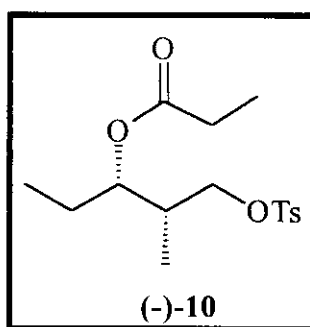
^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,5 MHz): δ 9,3; 10,4; 21,6; 27,2; 37,3; 72,0; 72,8; 127,8; 129,8; 132,9; 144,8. p. 138

$[\alpha]_D = -2,1$ (3,0, CH_2Cl_2)

literatura⁶¹ = $[\alpha]_D = -2,5$ (3,0, CH_2Cl_2)

IV (filme): 3548, 1598, 1356, 1176 cm^{-1} . p. 139

(-)-(2S,3S)-3-O-Propionil-2-metil-1-O-p-toluenossulfonil-1,3-pentanodiol (10)



A uma solução de 0,27g (1mmol) do álcool **9** em 3mL de CH₂Cl₂, à TA, foram adicionados 0,13mL (1,3mmol) de trietilamina, 0,19mL (1,5mmol) de anidrido propiônico e DMAP (10mol %). A solução foi agitada à TA por 1,5h, diluída em CH₂Cl₂ (20mL), lavada com HCl 10% (5mL), NaHCO₃ (sat.) (5mL), salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% AcOEt/hexano), fornecendo 0,27g (0,82mmol) do derivado propionilado **10** em 82% de rendimento.

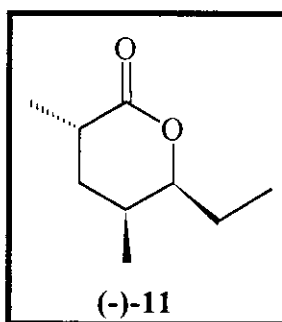
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,83 (t, 3H, J=7); 0,92 (d, 3H, J=7); 1,09 (t, 3H, J=7); 1,46-1,62 (m, 2H); 2,05-2,09 (m, 1H); 2,25 (dq, 2H, J=7 e 2); 2,45 (s, 3H); 3,89 (dq, 2H, J=10 e 7); 4,79-4,85 (m, 1H); 7,35 (d, 2H, J=8); 7,79 (d, 2H, J=8). p. 140

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 9,2; 9,9; 11,0; 21,6; 24,2; 27,6; 35,8; 71,8; 74,4; 128,4; 129,8; 132,8; 144,8; 173,9. p. 141

[α]_D = -1,06 (2,7, CH₂Cl₂)

IV (filme): 1735; 1598, 1362, 1177 cm⁻¹. p. 142

(-)-(3S,5S,6S)-6-Etil-tetrahydro-3,5-dimetil-2H-piran-2-ona (11)



A uma suspensão de 0,41g (3,65mmol) de tBuOK em 20mL de THF, à 0°C, foram adicionados 0,3g (0,91mmol) do derivado propionilado **10**, diluídos em 5mL de THF, gota a gota. A reação foi agitada à TA por 30min. e o solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído em 30mL de éter etílico, acidificado com HCl conc. (0,76mL) e deixado sob agitação por 16h à TA. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 X mL), seca sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (8% AcOEt/hexano), fornecendo 0,078g (0,5mmol) da lactona **11** em 55% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,99 (t, 3H, J=7); 0,99 (d, 3H, J=7); 1,30 (d, 3H, J=7); 1,48-1,52 (m, 1H); 1,53-1,57 (m, 1H); 1,65-1,77 (m, 1H); 1,88-1,96 (m, 1H); 2,03-2,06 (m, 1H); 2,58-2,67 (m, 1H); 4,24 (ddd, 1H, J=8; 6 e 3). p. 143

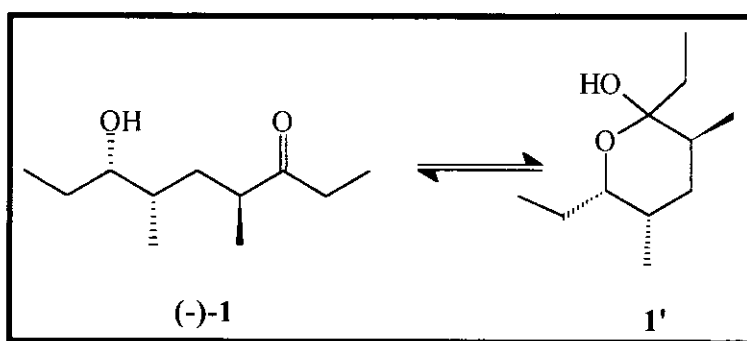
¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 9,9; 11,3; 17,9; 25,6; 29,4; 31,3; 36,0; 85,4; 174,6. p. 144

[α]_D = -43,8 (0,88, CHCl₃)

literatura⁵⁷ = [α]_D = -45,5 (0,88, CHCl₃)

IV (filme): 1732 cm⁻¹. p. 145

(-)-(4S,6S,7S)-7-Hidróxi-4,6-dimetil-3-nonanona (1)



A uma solução de 0,11g (0,71mmol) da lactona **11** em 10mL de éter etílico, à -78°C, foram adicionados 0,86mL de uma solução 1M (0,86mmol) de brometo de etil magnésio em éter etílico. A reação foi aquecida à 0°C, observando-se a formação de um precipitado branco. Após 10 min. foram adicionados 1,5mL de NH₄Cl (sat.), a reação foi diluída em 10mL de éter etílico e 5mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 3mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (5mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (4% EtOAc/hexano), fornecendo 0,092g (0,5mmol) do feromônio (-)-serricornina como uma mistura da forma aberta **1** e fechada **1'** em 70% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,45-2,51 (m, 1H); 2,62-2,66 (m, 1H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,76-3,81 (m, 1H). Aqui estão citados apenas os sinais mais característicos. p. 146

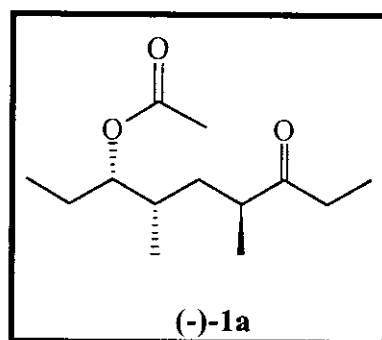
¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 7,1; 7,9; 10,4; 10,6; 11,4; 13,4; 16,3; 16,5; 25,7; 27,2; 30,0; 30,6; 32,6; 34,0; 35,3; 35,8; 36,4; 43,7; 72,7; 76,7; 98,7; 215,6. p. 147

[α]_D = -28,1 (1,08, CHCl₃)

literatura⁶⁴ = [α]_D = -30,6 (1,08, CHCl₃)

IV (filme): 3463; 1707; 1460; 1379 cm⁻¹. p. 148

(-)-(4S,6S,7S)-7-Acetóxi-4,6-dimetil-3-nonanona (1a)



A uma solução de 0,027g (0,15mmol) da mistura **1** e **1'** em 0,5mL de piridina foram adicionados 0,04mL (0,45mmol) de anidrido acético e DMAP (10mol %). A solução foi agitada à TA por 24h, diluída em éter etílico (20mL), lavada com HCl 10% (5mL), NaHCO₃ (sat.) (5mL), salmoura (5mL) e seca sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% AcOEt/hexano), fornecendo 0,024g (0,11mmol) do derivado acetilado da (-)-serricornina **1a** em 70% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,83-0,88 (d, 3H, J=7) e (t, 3H, J=7); 1,02-1,07 (d, 3H, J=7) e (t, 3H, J=7); 1,24-1,36 (m, 2H); 1,42-1,70 (m, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,42-2,52 (m, 2H); 2,59-2,70 (m, 1H); 4,75 (ddd, 1H, J=5; 4 e 2). p. 149

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 7,8; 10,1; 14,4; 16,6; 21,1; 24,1; 33,6; 34,2; 35,8; 43,4; 78,1; 171,0; 215,2. p. 150

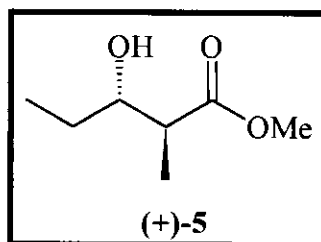
[α]_D = -18,9 (0,58, hexano)

literatura⁵² = [α]_D = -18,2 (0,58, hexano)

IV (filme): 1733; 1714; 1459; 1372; 1242; 1018 cm⁻¹. p. 151

6.4 PREPARAÇÃO DE (+)-SITOFILURE

(+)-(2S,3S)-3-Hidróxi-2-metil-pentanoato de metila (5)



A um balão contendo 2,1mL (14,9mmol) de diisopropilamina em 5mL de THF, à 0°C, foram adicionados, gota a gota, 10,4mL (14,9mmol) de solução 1,44M de nBuLi em hexano. Após 30min. à 0°C, resfriou-se o banho à -78°C e foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1,18g (7,46mmol) do hidróxi-éster (+)-4 em 5 mL de THF. Após 45min. à 0°C, resfriou-se o banho à -40°C e foi adicionada uma solução de 0,7mL (11,2mmol) de MeI em 2,5mL de DMPU. A agitação foi mantida 45min. com gradual elevação da temperatura até atingir TA. O banho foi resfriado à 0°C e foram adicionados 4mL de solução saturada de NH₄Cl. Após 5min. as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com (3 X 10mL) de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 10% (10mL), NaHCO₃ (sat.) (10mL), salmoura (10mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida fornecendo 1,30g do produto bruto em 78% de e.d., que foi empregado na próxima etapa sem purificação.

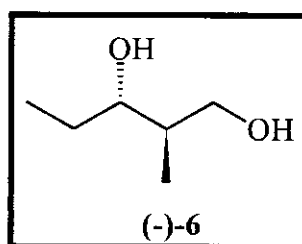
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,98 (t, 3H, J=7); 1,20 (d, 3H, J=7); 1,41-1,58 (m, 2H); 2,56 (quint, 1H, J=7); 2,72 (sl, 1H); 3,58-3,67 (m, 1H); 3,71 (s, 3H). p. 152

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 9,7; 14,2; 27,4; 44,8; 51,7; 74,5; 176,4. p. 153

[α]_D = +14,9 (1,02, CHCl₃)

IV (filme): 3426; 1735 cm⁻¹. p. 154

(-)-(2R,3S)-3-Hidróxi-2-metil-pentanodiol (6)



A uma suspensão de 0,69g (17,79mmol) de LiAlH_4 em 18mL de THF, à 0°C, foram adicionados 1,30g (8,89mmol) do hidróxi-éster (+)-5, diluído em 7mL de THF. A reação foi agitada à TA por 20h, diluída em 20mL de éter etílico e tratada à 0°C com água (0,69mL), NaOH 10% (0,69mL) e água (2,06mL), método N, N, 3N. O sólido branco foi lavado com éter etílico, filtrado e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida fornecendo 1,0g do produto bruto, que foi empregado na próxima etapa sem purificação.

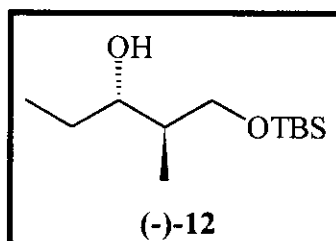
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,87 (d, 3H, $J=7$); 0,97 (t, 3H, $J=7$); 1,37-1,78 (m, 3H); 3,36 (sl, 2H); 3,49 (dt, 1H, $J=8$ e 3); 3,61 (dd, 1H, $J=11$ e 7); 3,76 (dd, 1H, $J=11$ e 4). p. 155

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 9,3; 13,7; 27,7; 39,2; 67,4; 78,2. p. 156

$[\alpha]_D = -3,1$ (1,08, CHCl_3)

IV (filme): 3346, 1459 cm^{-1} . p. 157

(-)-(2R,3S)-2-Metil-1-O-terc-butil-dimetilssilil-1,3-pentanodiol (12)



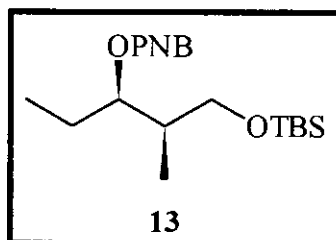
A uma solução de 1g (8,46mmol) do diol (-)-6 em 12mL CH_2Cl_2 , à TA, foram adicionados 1,3mL (9,31mmol) trietilamina, DMAP (10mol %) e 1,40g (9,31mmol) de TBSCl. A reação foi agitada à TA durante 1h e diluída em 50mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com NH_4Cl (sat.) (20mL), salmoura (20mL) e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (2% EtOAc/hexano), fornecendo 1,54g (6,64mmol) do álcool 12 em 89% de rendimento a partir de (+)-4.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,08 (s, 6H); 0,84 (d, 3H, $J=7$); 0,90 (s, 9H); 0,95 (t, 3H, $J=7$); 1,36-1,50 (m, 1H); 1,50-1,65 (m, 1H); 1,65-1,78 (m, 1H); 3,41-3,51 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H, $J=10$ e 8); 3,79 (dd, 1H, $J=10$ e 4); 3,84 (sl, 1H). p. 158

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ -5,7; -5,6; 9,5; 13,6; 18,1; 25,8; 27,8; 39,0; 68,5; 77,9. p. 159

$[\alpha]_D = -13,1$ (1,3, CHCl_3)

IV (filme): 3442, 1255, 1083 cm^{-1} . p. 160

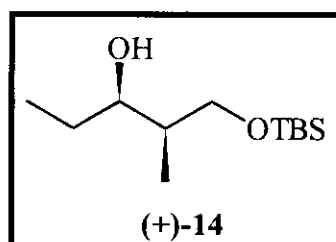
(2R,3R)-3-O-p-Nitrobenzoi-2-metil-1-O-terc-butil-dimetilssilil-1,3-pentanodiol**(13)**

A um balão contendo 0,52g (2,22mmol) do álcool **12** em 5mL de benzeno, à 0°C, foram adicionados 2,04g (7,77mmol) de PPh₃, 1,29g (7,77mmol) de ácido p-nitrobenzóico e uma solução de 1,21mL (7,77mmol) de azodicrboxilato de dietila (DEAD) em 3mL de benzeno, gota a gota. A reação foi mantida à TA durante 15h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto foi filtrado em sílica gel (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,8g do éster **13** misturado com PPh₃. O produto bruto foi empregado na próxima etapa sem purificação.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,0 (s, 6H); 0,88(s, 9H); 0,95 (t, 3H, J=7); 1,02 (d, 3H, J=7); 1,66-1,88 (m, 2H); 1,94-2,06 (m, 1H); 3,53 (dd, 2H, J=7 e 2); 5,21-5,28 (m, 1H); 8,21 (d, 2H, J=9); 8,29 (d, 2H, J=9). p. 161

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ -5,5; 10,0; 11,4; 18,2; 24,8; 25,8; 38,6; 65,0; 77,8; 164,3. Os carbonos aromáticos estão misturados com os carbonos da PPh₃. p. 162

IV (filme): 1726, 1531, 1348, 1099 cm⁻¹. p. 163

(+)-(2R,3R)-2-Metil-1-O-terc-butil-dimetilssilil-1,3-pentanodiol (14)

A uma solução de 0,80g (2,1mmol) do éster **13** em 20mL de MeOH, à TA, foram adicionados 5mL de água e 1,73g (12,58mmol) de K_2CO_3 . A reação foi mantida à TA por 24h, o MeOH foi evaporado e a reação foi diluída em 40mL de éter etílico e 10mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 15mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (15mL) e secas sobre $MgSO_4$. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (2% EtOAc/hexano), fornecendo 0,41g (1,78mmol) do álcool **14** em 80% de rendimento nas duas etapas.

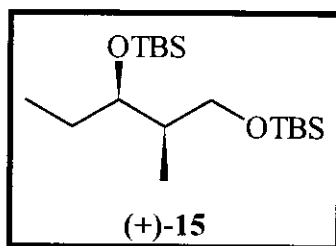
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,07 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, $J=7$); 0,95 (t, 3H, $J=7$); 1,32-1,61 (m, 2H); 1,66-1,79 (m, 1H); 3,05 (sl, 1H); 3,68 (dd, 1H, $J=10$ e 5); 3,65-3,79 (m, 1H); 3,76 (dd, 1H, $J=10$ e 4). p. 164

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,5 MHz): δ -5,7; -5,6; 10,0; 10,6; 18,1; 25,8; 26,9; 38,3; 68,5; 76,4. p. 165

$[\alpha]_D = +6,55$ (1,3, $CHCl_3$)

IV (filme): 3442, 1255, 1083 cm^{-1} . p. 166

(+)-(2R,3R)-2-Metil-1,3-O-di-terc-butil-dimetilssilil-1,3-pentanodiol (15)



A uma solução de 0,334g (1,44mmol) do álcool **14** e 0,33mL (2,88mmol) de 2,6-lutidina em 6,5mL de CH_2Cl_2 , à 0°C , foram adicionados 0,50mL (2,16mmol) de TBSOTf. Após 30min. à 0°C , foram adicionados 17mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 X 5mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (15mL) e secas sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (5% EtOAc/hexano), fornecendo 0,47g (1,36mmol) do dissililado **15** em 94% de rendimento.

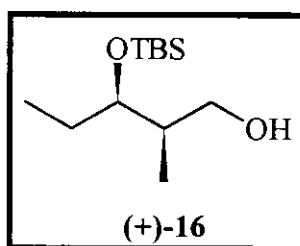
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,03 (s, 12H); 0,86 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,81 (d, 3H, $J=7$); 0,86 (t, 3H, $J=7$); 1,36-1,56 (m, 2H); 1,65-1,77 (m, 1H); 3,40 (dd, 1H, $J=10$ e 7); 3,56 (dd, 1H, $J=10$ e 6); 3,63-3,70 (m, 1H). p. 167

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ -5,3; -4,7; -4,2; -2,9; 10,2; 10,4; 18,2; 18,3; 25,7; 25,9; 27,3; 39,5; 65,6; 73,5. p. 168

$[\alpha]_D = +4,1$ (2,1, CHCl_3)

IV (filme): 1471, 1089, 1049 cm^{-1} . p. 169

(+)-(2R,3R)-3-O-terc-Butil-dimetilssilil-2-metil-1,3-pentanodiol (16)



Solução tampão: 16mL de THF, 4mL de piridina e 2mL de solução de HF 70% em piridina.

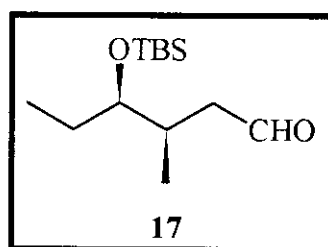
A uma solução de 0,398g (1,15mmol) do dissililado **15** em 20mL de THF, à TA, foram adicionados 19mL (63mmol) da solução tampão de HF, previamente preparada. Após 3h à TA, foi adicionado NaHCO₃ (sat.) até que parasse de evoluir CO₂. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 5mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (15mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,22g (0,95mmol) do álcool **16** em 83% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ -0,01 (d, 6H); 0,71 (d, 3H, J=7); 0,80 (t, 3H, J=7); 0,80 (s, 9H); 1,30-1,50 (m, 2H); 1,81-1,95 (m, 1H); 2,56 (sl, 1H); 3,38-3,48 (m, 1H); 3,51-3,66 (m, 2H). p. 170

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ -4,5; -4,4; 10,8; 11,9; 18,0; 25,1; 25,8; 36,2; 66,1; 76,6. p. 171

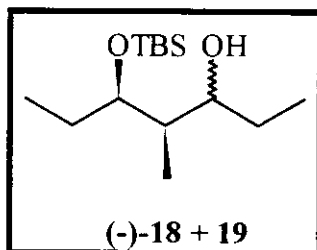
[α]_D = +6,65 (1,3, CHCl₃)

IV (filme): 3355, 1253, 1049-1022 cm⁻¹. p. 172

(3R,4R)-4-terc-Butil-dimetilssiloxi-3-metil-pentanaldeído (17)

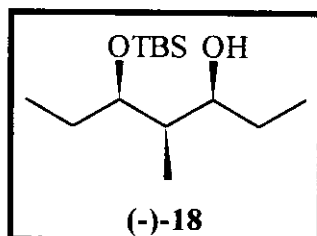
A uma solução de 0,078mL (0,88mmol) de $(\text{COCl})_2$ em 2,5mL de CH_2Cl_2 , à -78°C , foram adicionados 0,12mL (1,76mmol) de DMSO. Após 5min. foram adicionados 0,103g (0,44mmol) do álcool **16** diluído em 2,5mL de CH_2Cl_2 , gota a gota. Após 1,5h, à -78°C , foram adicionados 0,36mL (2,64mmol) de trietilamina, a reação foi aquecida à TA e diluída em éter etílico (20mL). O solvente foi lavado com HCl 5% (5mL), NaHCO_3 (sat.) (5mL), salmoura (5mL) e seco sobre MgSO_4 . Após evaporação à pressão reduzida, o produto bruto foi imediatamente empregado na próxima etapa. Foram obtidos 0,087g (0,38mmol) do aldeído **17**, fornecendo 85% de rendimento.

(-)-(3S,4S,5R)-5-O-terc-Butil-dimetilssilil-4-metil-3,5-pentanodiol (18)
e (3R,4S,5R)-5-O-terc-butil-dimetilssilil-4-metil-3,5-pentanodiol 19



A uma solução de 0,087g (0,38mmol) do aldeído **17** em 6mL de éter etílico, à 0°C, foram adicionados 0,76mL de uma solução 1M (0,76mmol) de brometo de etil magnésio em éter etílico. Após 30 min., à TA, foram adicionados 1,5mL de NH₄Cl (sat.), a reação foi diluída em 10mL de CH₂Cl₂ e 5mL de água. As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 X 3mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (5mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc/hexano), fornecendo 0,092g (0,35mmol) da mistura de álcoois **18** e **19** em 93% de rendimento.

A mistura de álcoois **18** e **19** foi separada por cromatografia em sílica gel (3% EtOAc/hexano), fornecendo 0,062g do álcool **18**. O composto **19** não foi caracterizado.

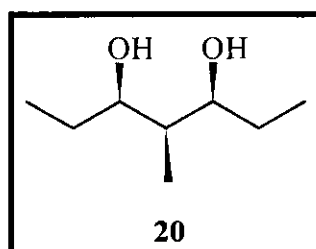


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,09 (s, 6H); 0,77-0,95 (m, 9H); 0,90 (s, 9H); 1,40-1,62 (m, 5H); 2,87 (sl, 1H); 3,64 (ddd, 1H, J=8; 6 e 2); 3,76 (ddd, 1H, J=9; 6 e 3). p. 173

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ -4,6; -3,7; 5,2; 9,8; 10,5; 18,0; 25,8; 27,5; 27,9; 38,2; 76,6; 79,3. p. 174

[α]_D = -21,3 (0,82, CHCl₃)

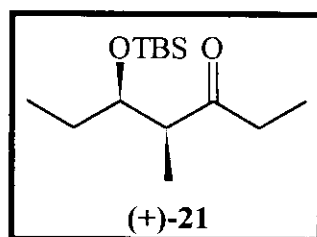
IV (filme): 3423, 1461, 1105-1004 cm⁻¹. p. 175

(3S,5R)-4-Metil-3,5-pentanodiol (20)

A uma solução de 0,014g (0,054mmol) do álcool **18** em 1mL de THF, à TA, foram adicionados 0,15mL de solução 1M de TBAF em THF. A reação foi mantida à TA por 24h, diluída em 20mL de éter etílico e foram adicionados 5mL de NH₄Cl (sat.). As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 5mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (5mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em sílica gel (40% EtOAc/hexano), fornecendo 0,0055g (0,038mmol) do diol simétrico **20** em 70% de rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,89 (d, 6H, J=7); 0,94 (t, 3H, J=7); 1,37-1,66 (m, 5H); 3,10 (sl, 2H); 3,76 (ddd, 2H, J=8; 6 e 2). p. 176

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 3,8; 10,3; 27,9; 39,0; 78,9. p. 177

(+)-(4S,5R)-5-terc-Butil-dimetilssililoxi-4-metil-3-pentanona (21)

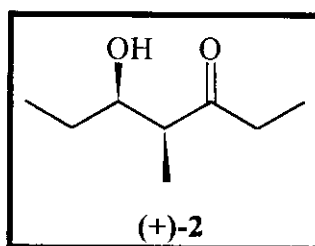
A uma solução de 0,013mL (0,154mmol) de $(\text{COCl})_2$ em 1,0mL de CH_2Cl_2 , à -78°C , foram adicionados 0,02mL (0,31mmol) de DMSO. Após 5min. foram adicionados 0,020g (0,077mmol) da mistura de álcoois **18** e **19** diluídos em 1mL de CH_2Cl_2 , gota a gota. Após 1,5h, à -78°C , foram adicionados 0,06mL (0,46mmol) de trietilamina, a reação foi aquecida à TA e diluída em éter etílico (20mL). O solvente foi lavado com HCl 5% (5mL), NaHCO_3 (sat.) (5mL), salmoura (5mL) e seco sobre MgSO_4 . Após evaporação à pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (2% EtOAc/hexano), fornecendo 0,017g (0,065mmol) do sitofilure protegido **21** em 84% de rendimento.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,04 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 0,88 (t, 3H, $J=7$); 1,04 (t, 3H, $J=7$); 1,04 (d, 3H, $J=7$); 1,22-1,58 (m, 2H); 2,36-2,79 (m, 3H); 3,81-3,86 (m, 1H). p. 178

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ -4,5; -4,3; 7,5; 9,7; 12,1; 18,0; 25,8; 27,4; 35,8; 50,6; 74,8; 214,0. p. 179

$[\alpha]_D = +21,3$ (0,6, CHCl_3)

IV (filme): 1712; 1467; 1253; 1101-1012 cm^{-1} . p. 180

(+)-(4S,5R)-5-Hidróxi-4-metil-3-pentanona (2)

A uma solução de 0,013g (0,05mmol) da cetona **21** em 1mL de THF, à TA, foram adicionados 0,1mL de solução 1M de TBAF em THF. A reação foi mantida à TA por 24h, diluída em 20mL de éter etílico e foram adicionados 5mL de NH_4Cl (sat.). As fases foram separadas, a aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 5mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (5mL) e secas sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (30% EtOAc/hexano), fornecendo 0,0052g (0,036mmol) do feromônio (+)-sitofilure (**2**) em 71% de rendimento.

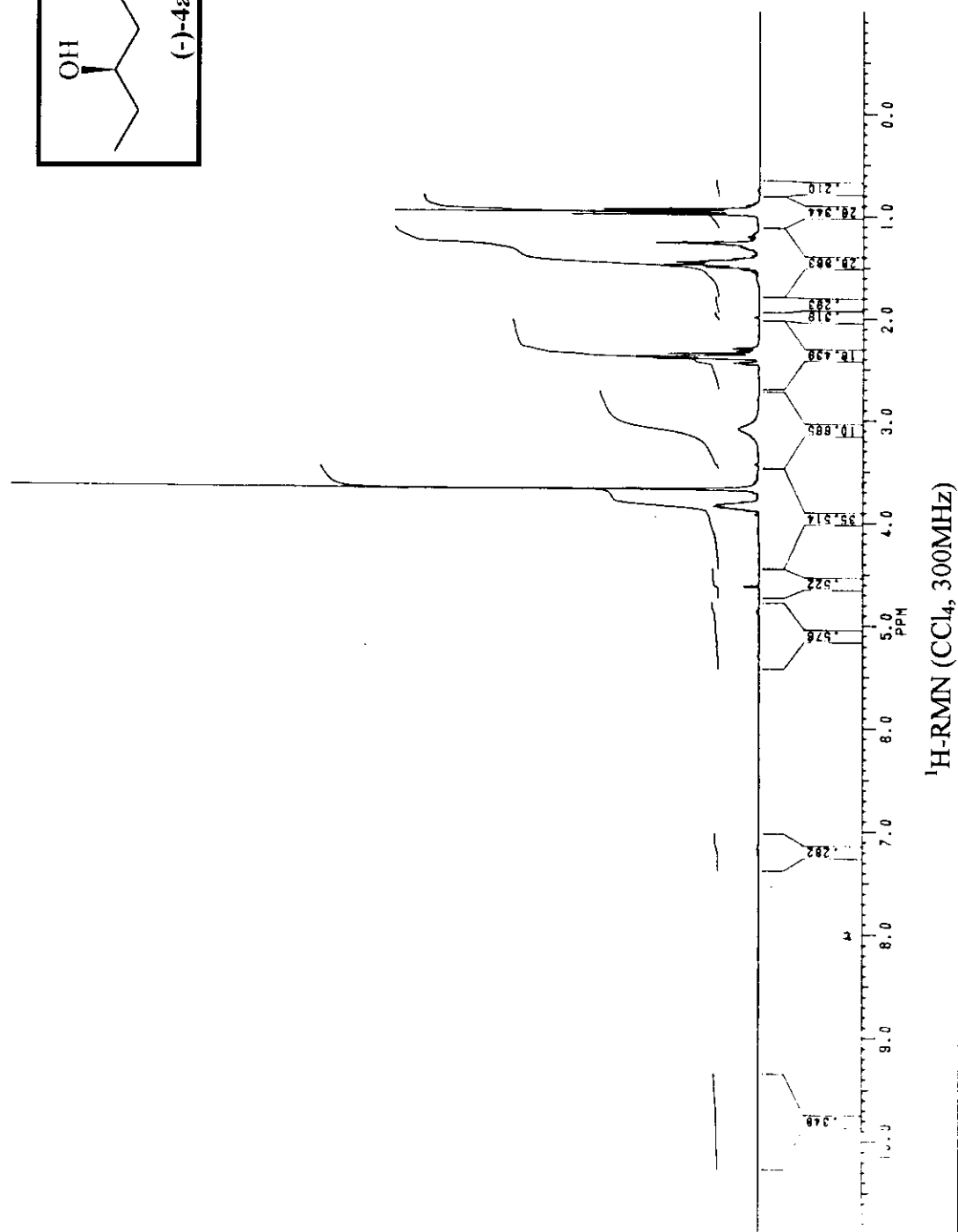
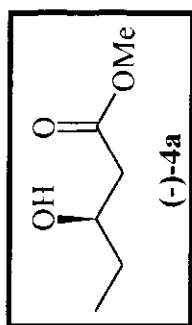
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,96 (t, 3H, $J=7$); 1,06 (t, 3H, $J=7$); 1,14 (d, 3H, $J=7$); 1,37 (ddd, 1H, $J=15$; 7 e 2); 1,51 (ddd, 1H, $J=15$; 8 e 7); 2,42-2,70 (m, 3H); 2,86 (sl, 1H); 3,83 (ddd, 1H, $J=8$; 5 e 3). p. 181

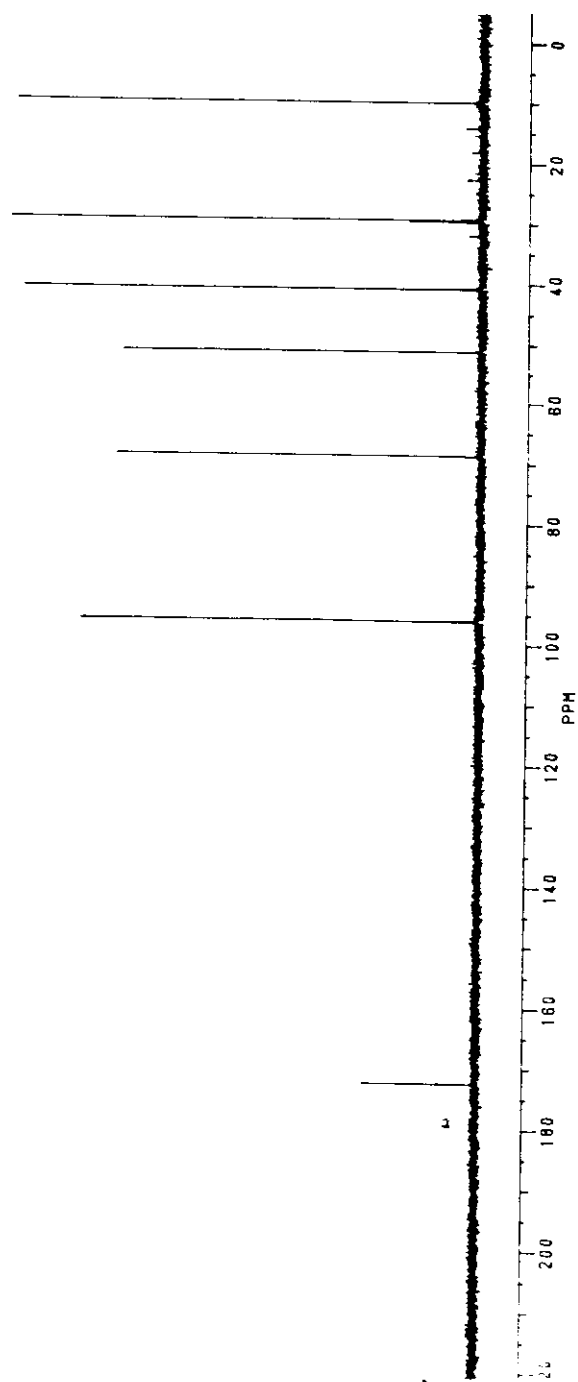
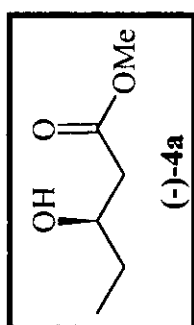
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 7,6; 9,9; 10,4; 26,8; 35,1; 49,3; 72,6; 216,8. p. 182

$[\alpha]_D = +24,8$ (1,24, Et_2O)

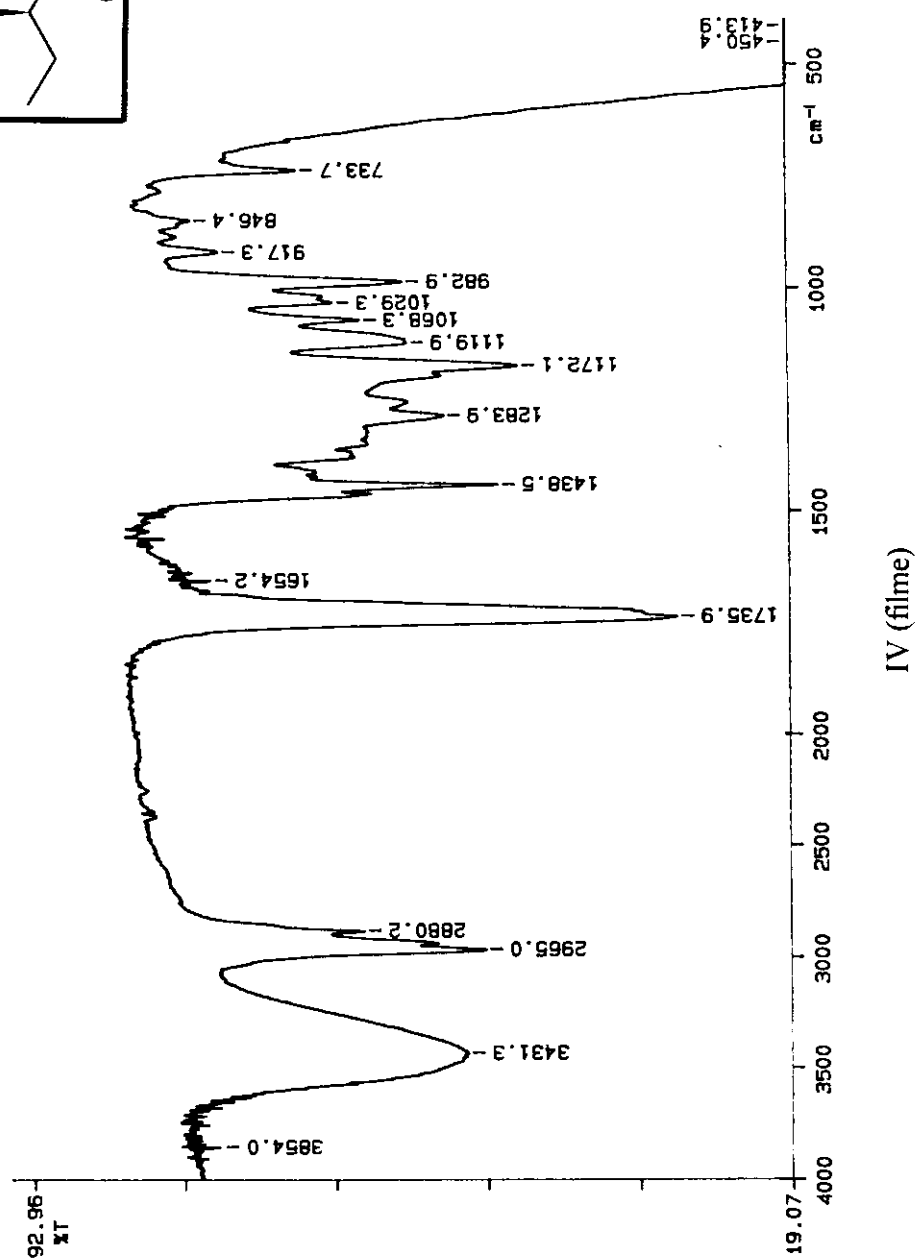
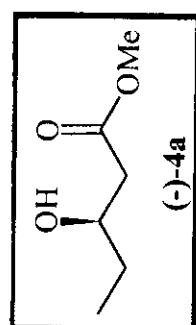
literatura⁷⁵ $[\alpha]_D = +27,0$ (1,24, Et_2O)

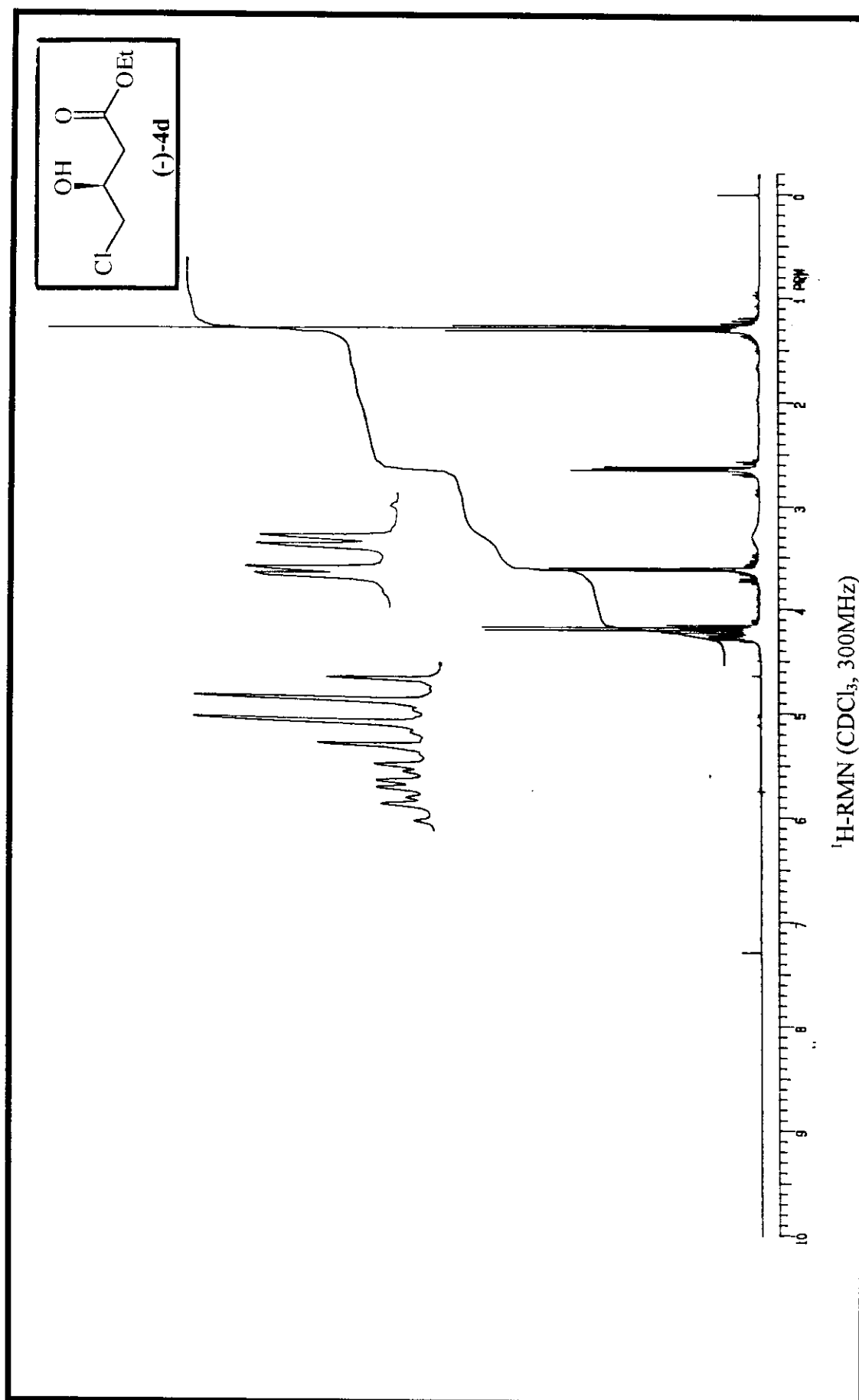
IV (filme): 3453; 1701; 1460 cm^{-1} . p. 183

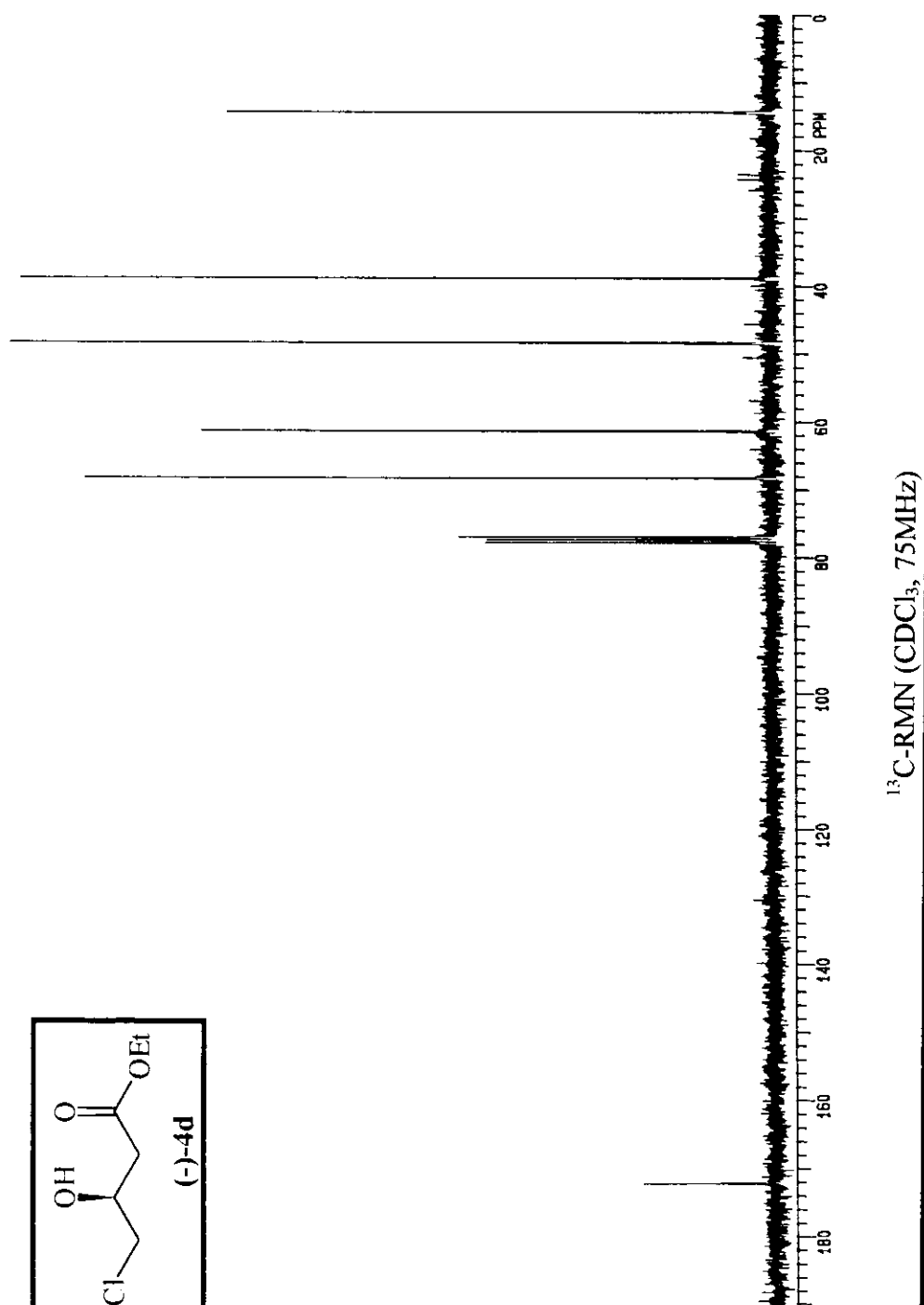
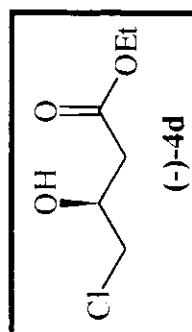


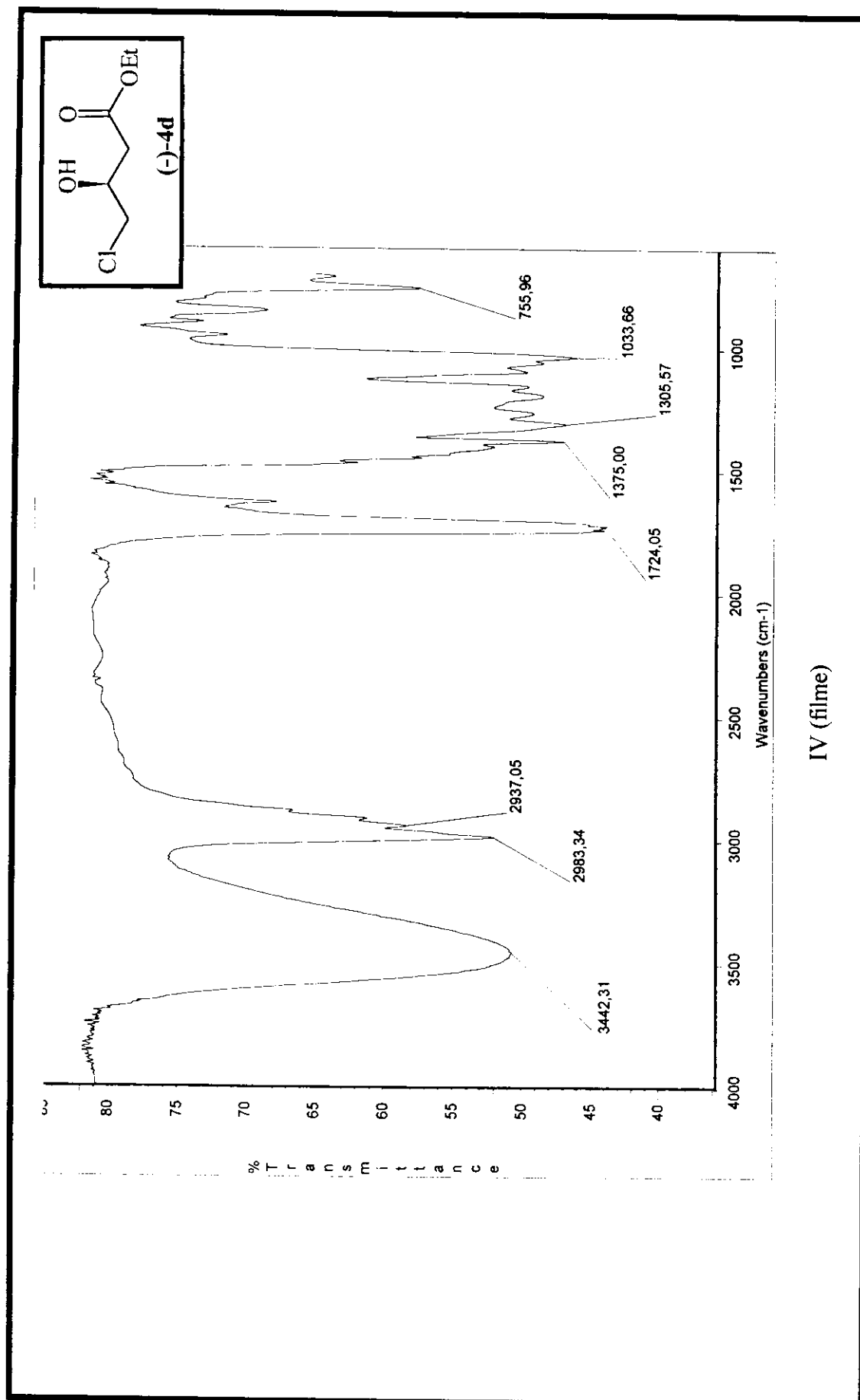


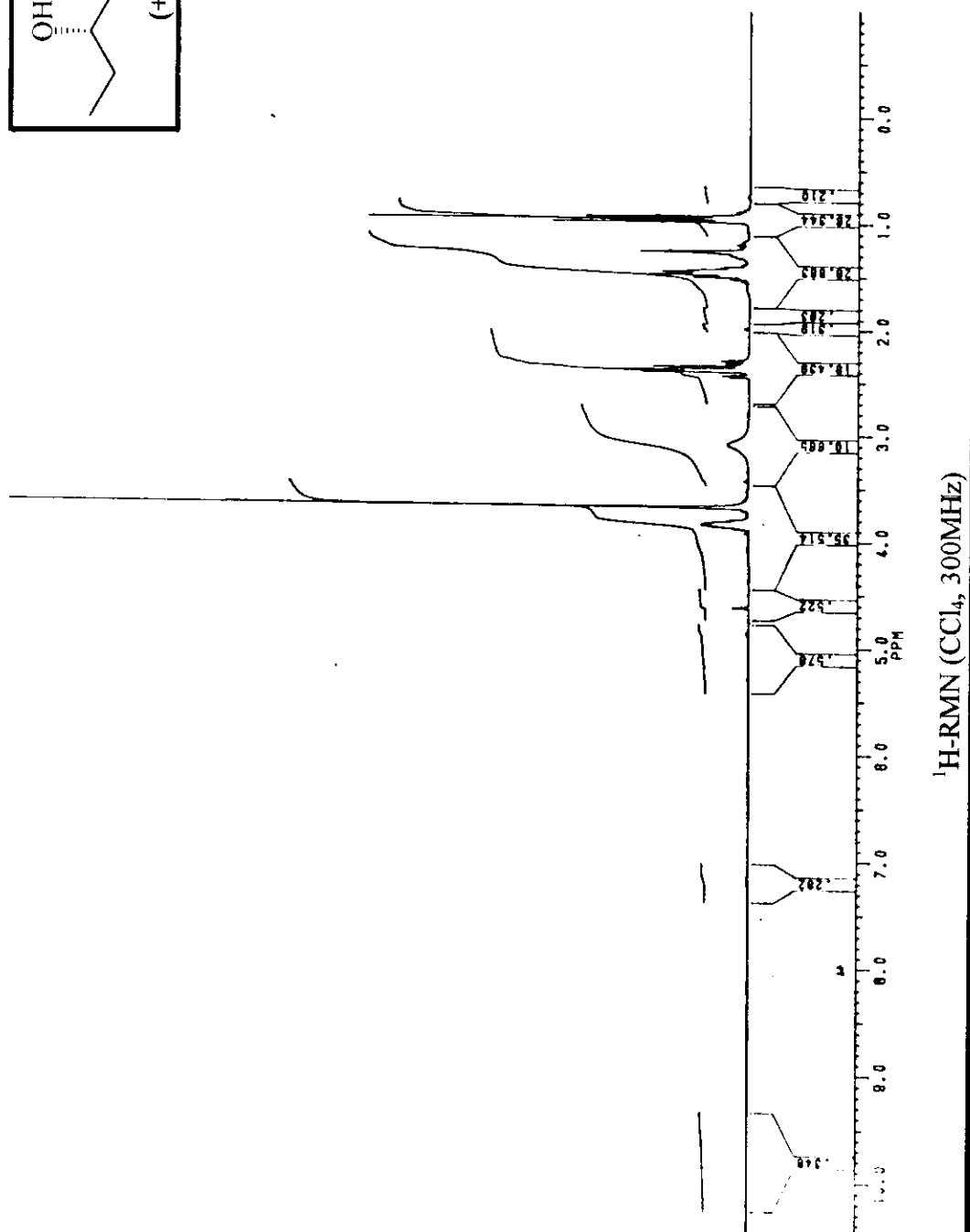
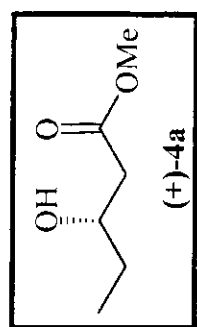
^{13}C -RMN (CCl₄, 75MHz)

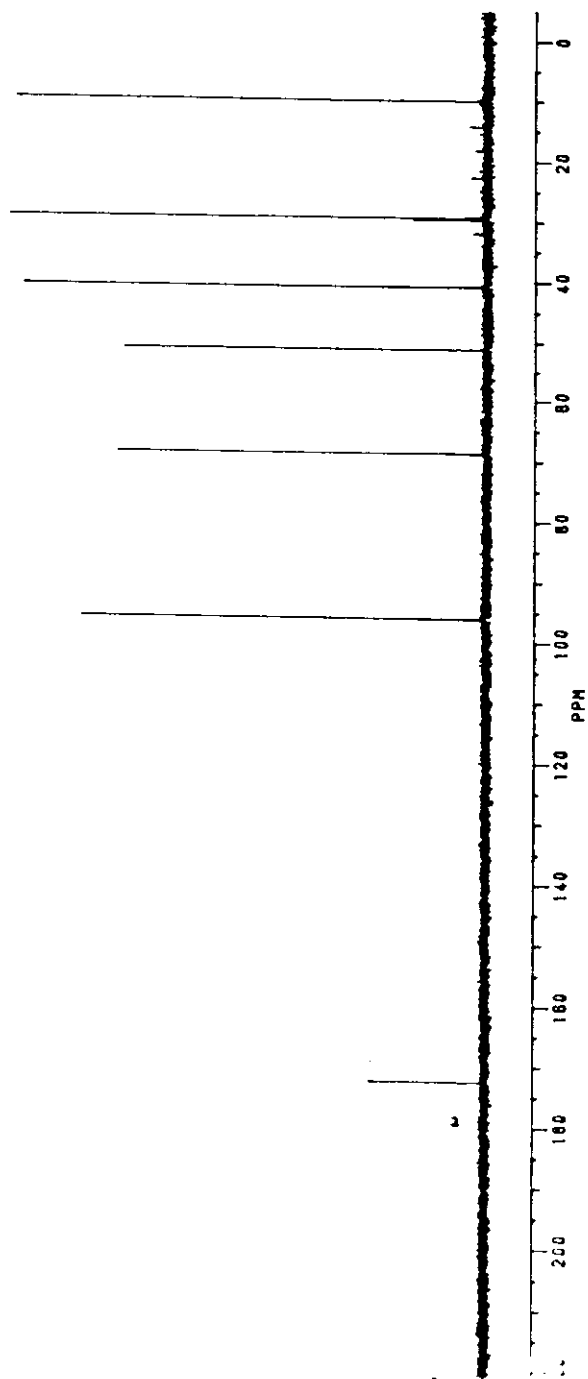
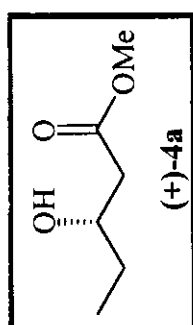




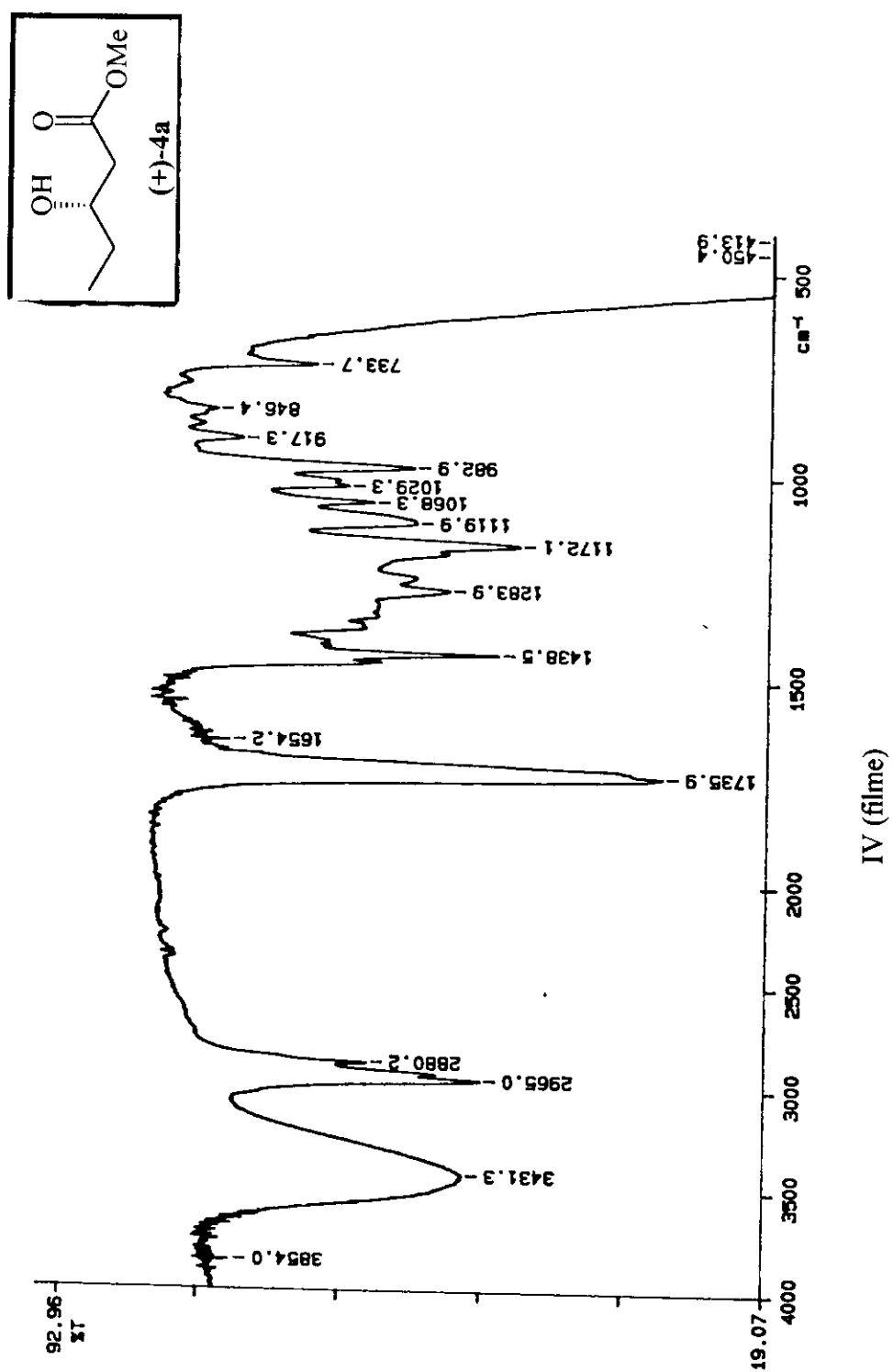


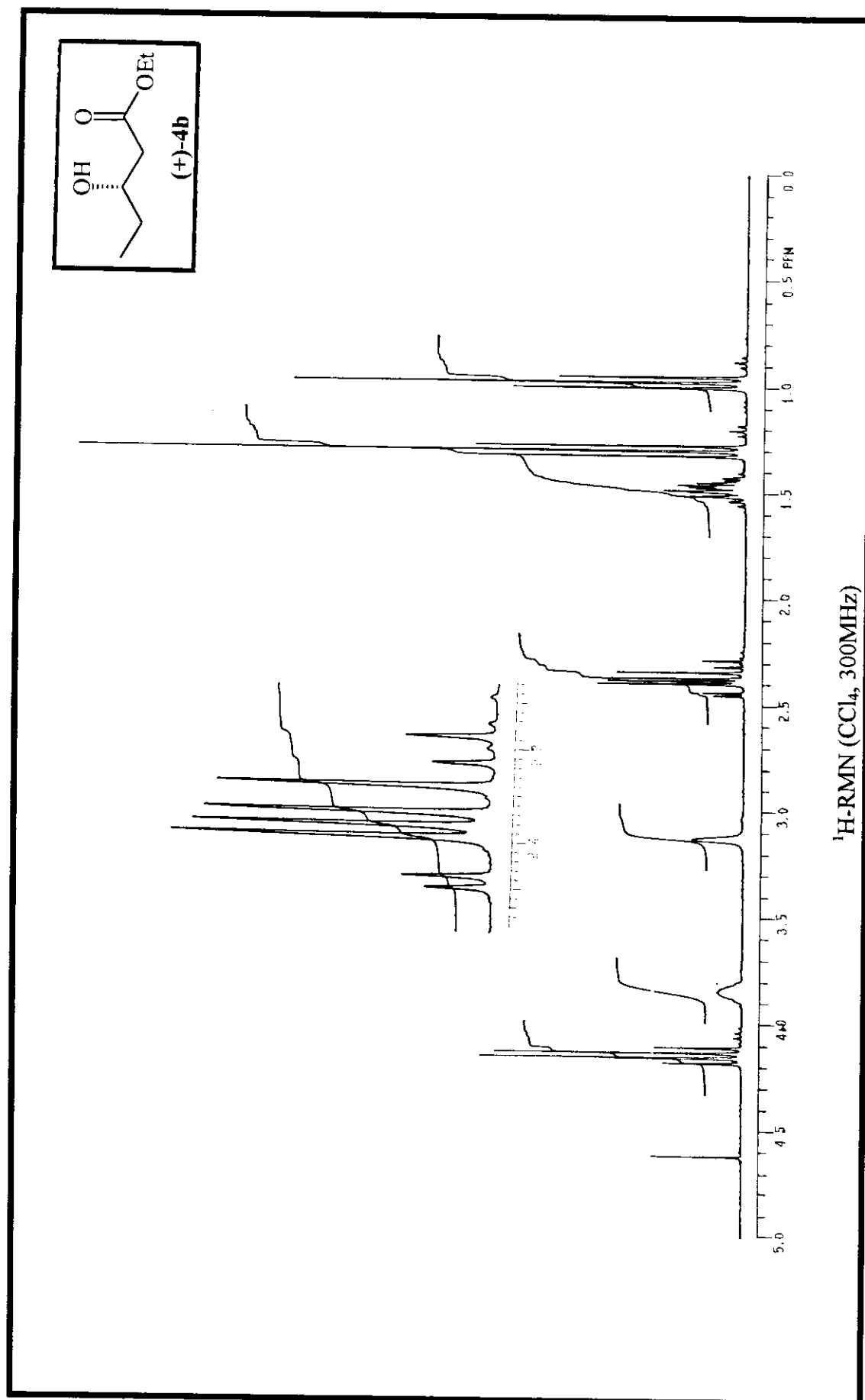


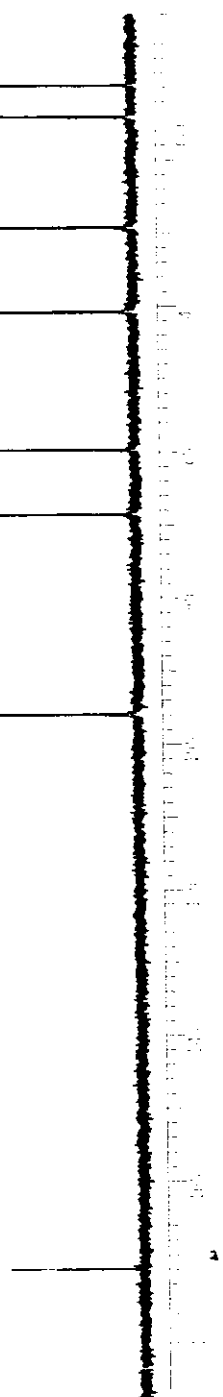
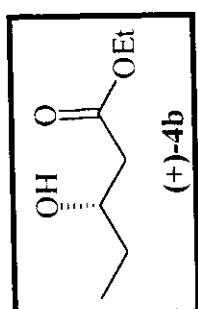




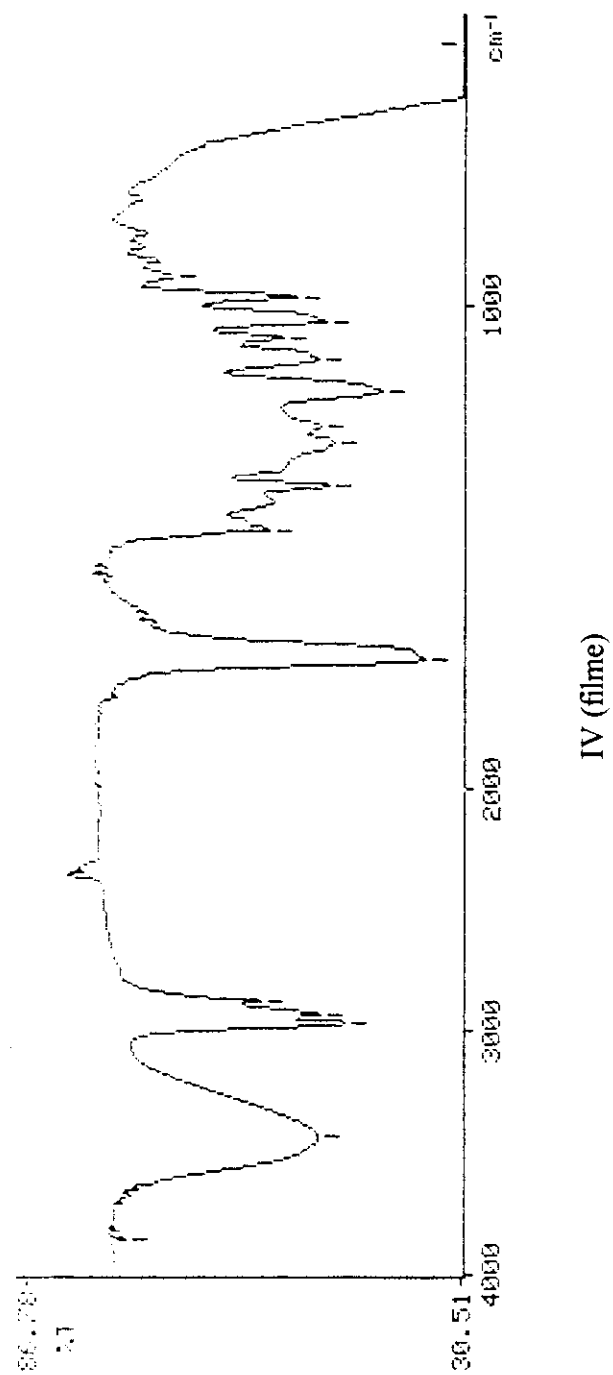
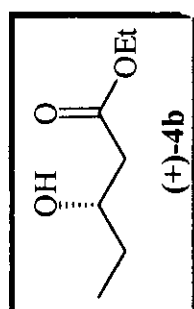
^{13}C -RMN (CCl₄, 75MHz)

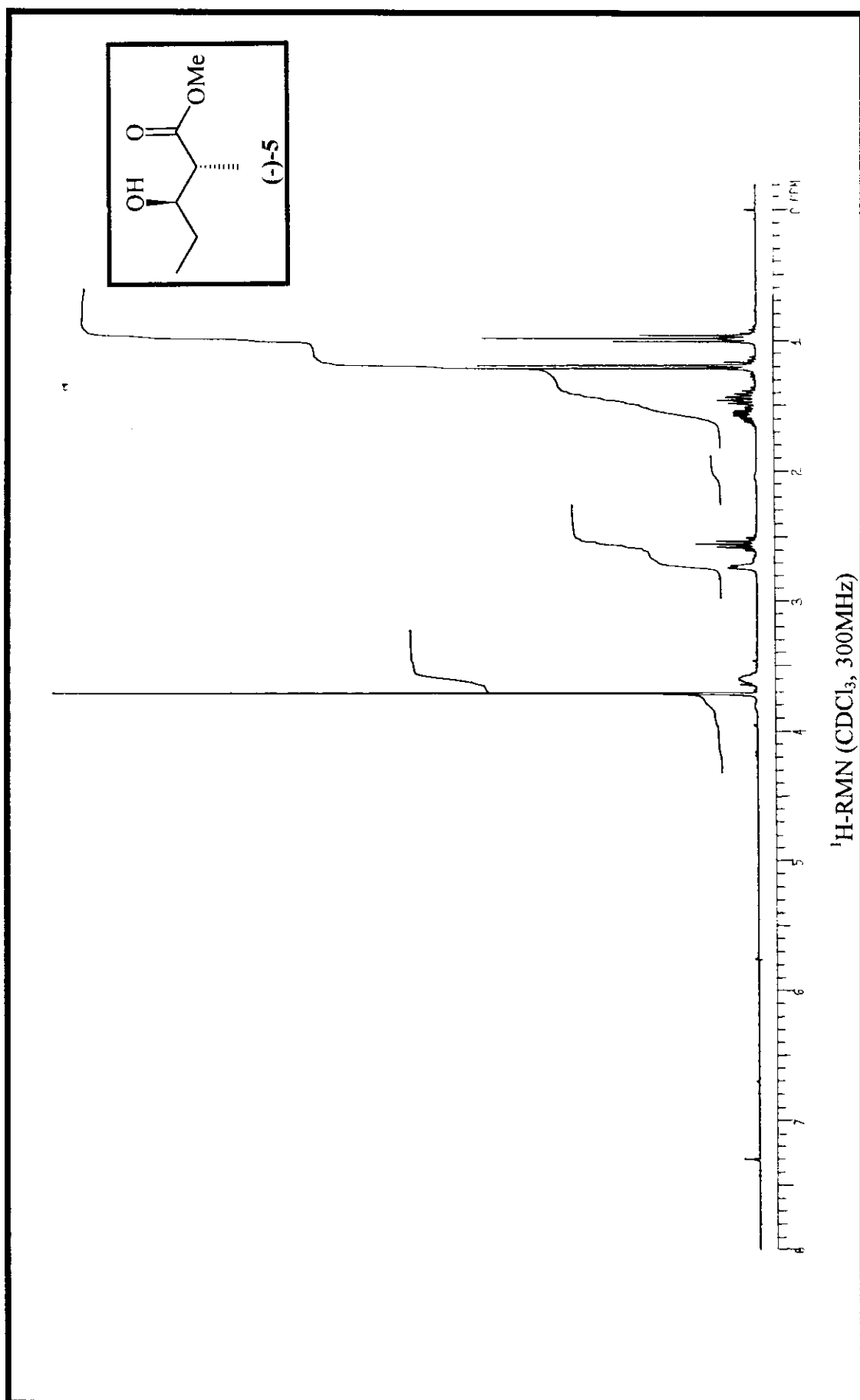


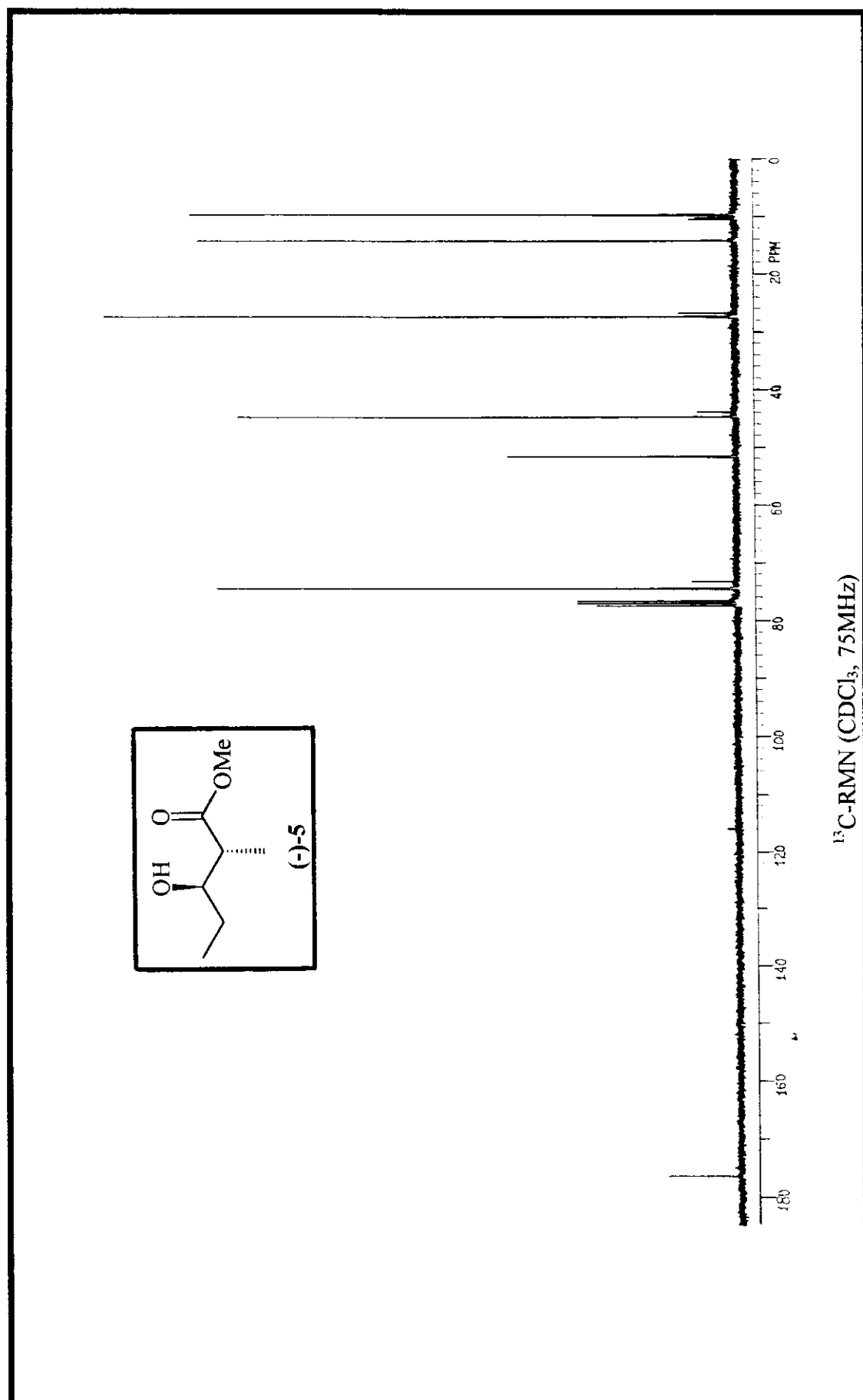


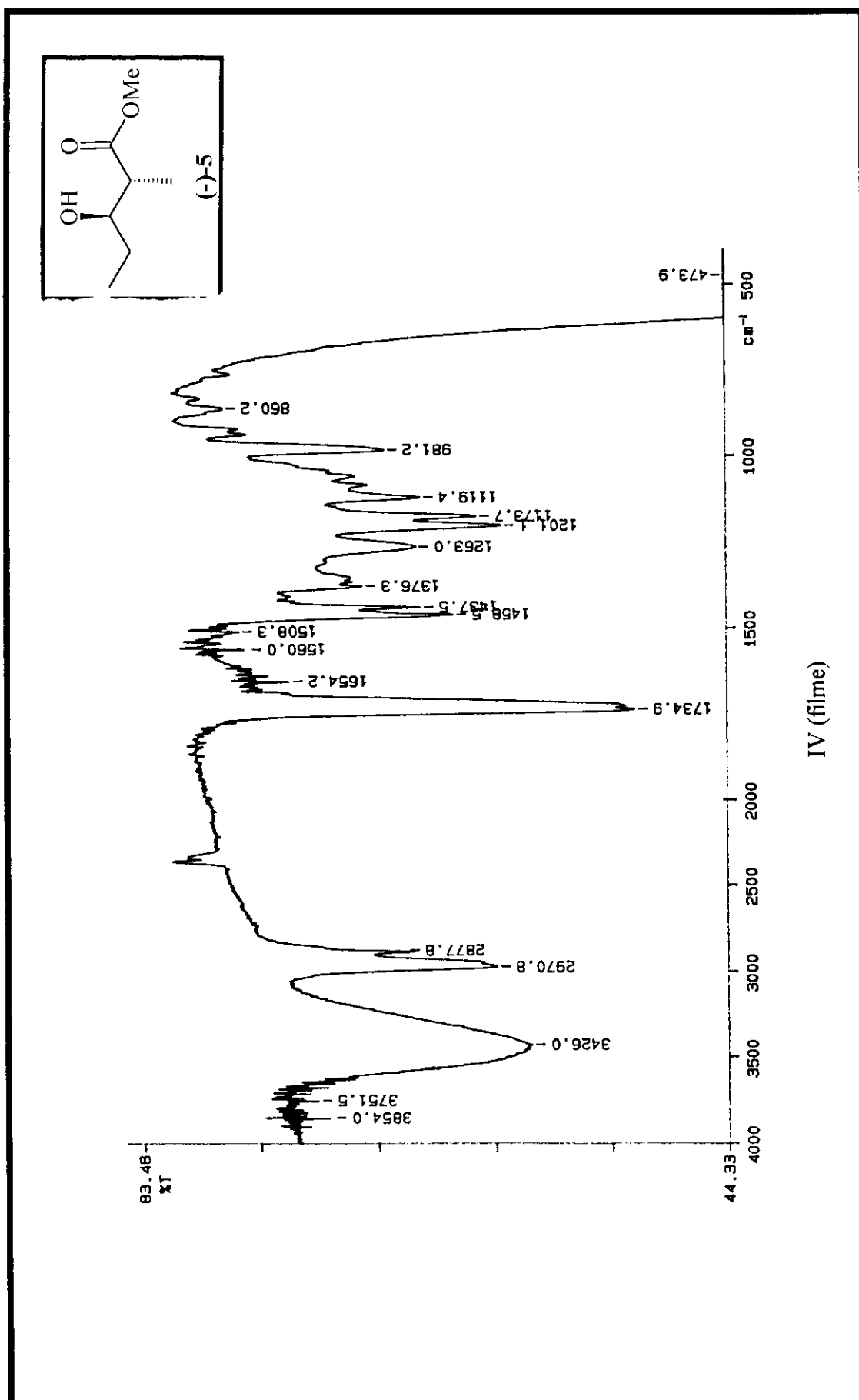


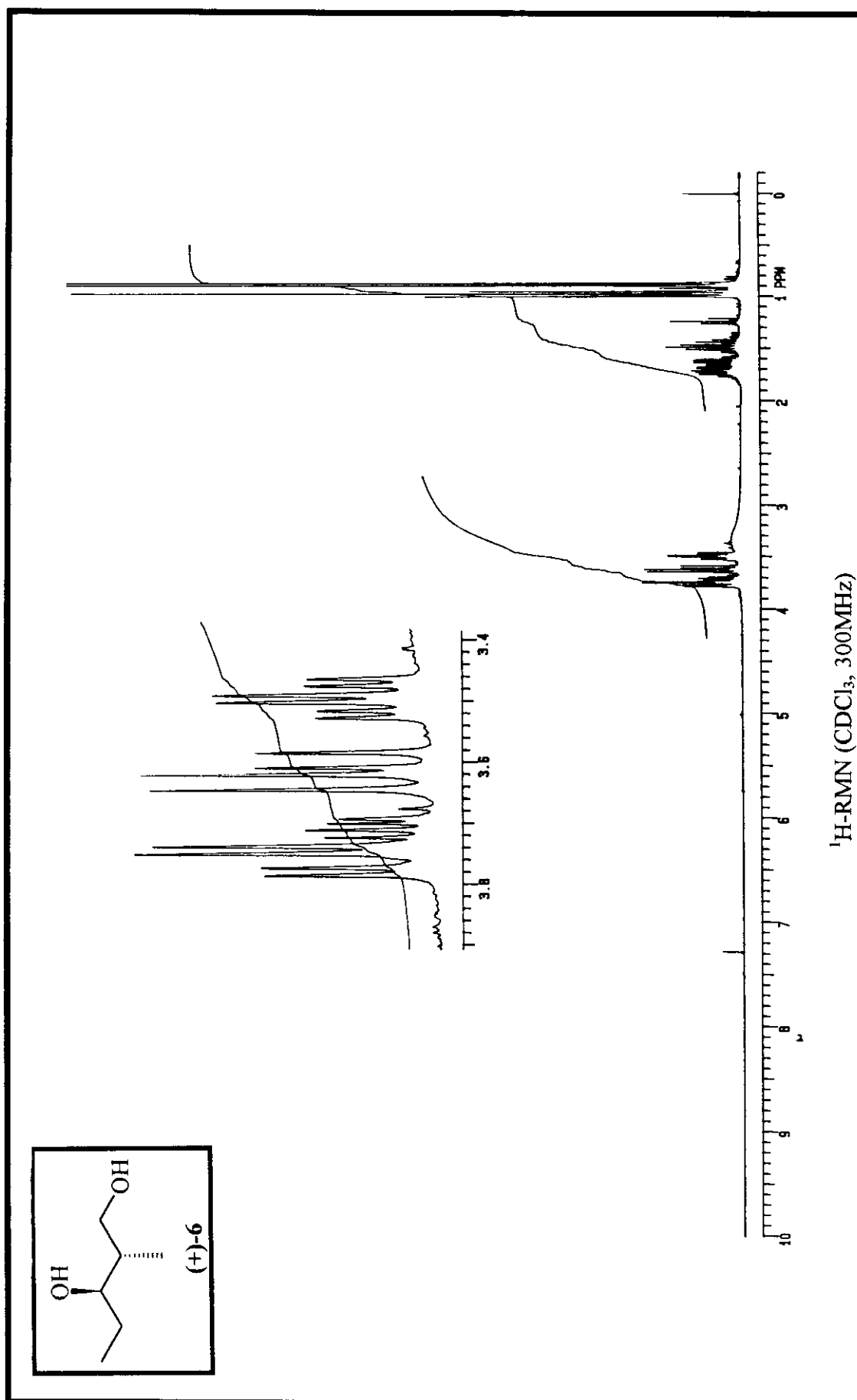
^{13}C -RMN (CCl₄, 75MHz)

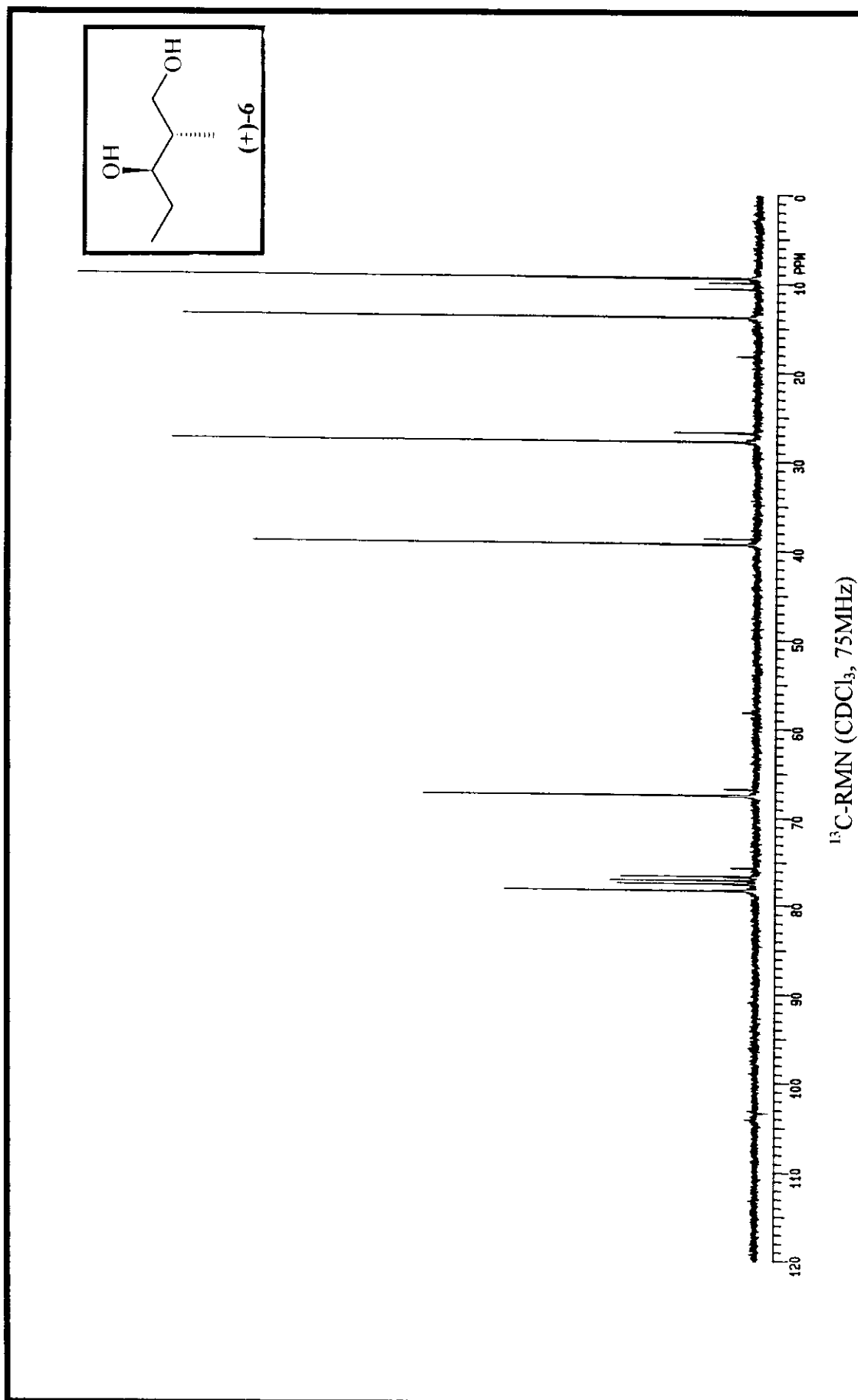


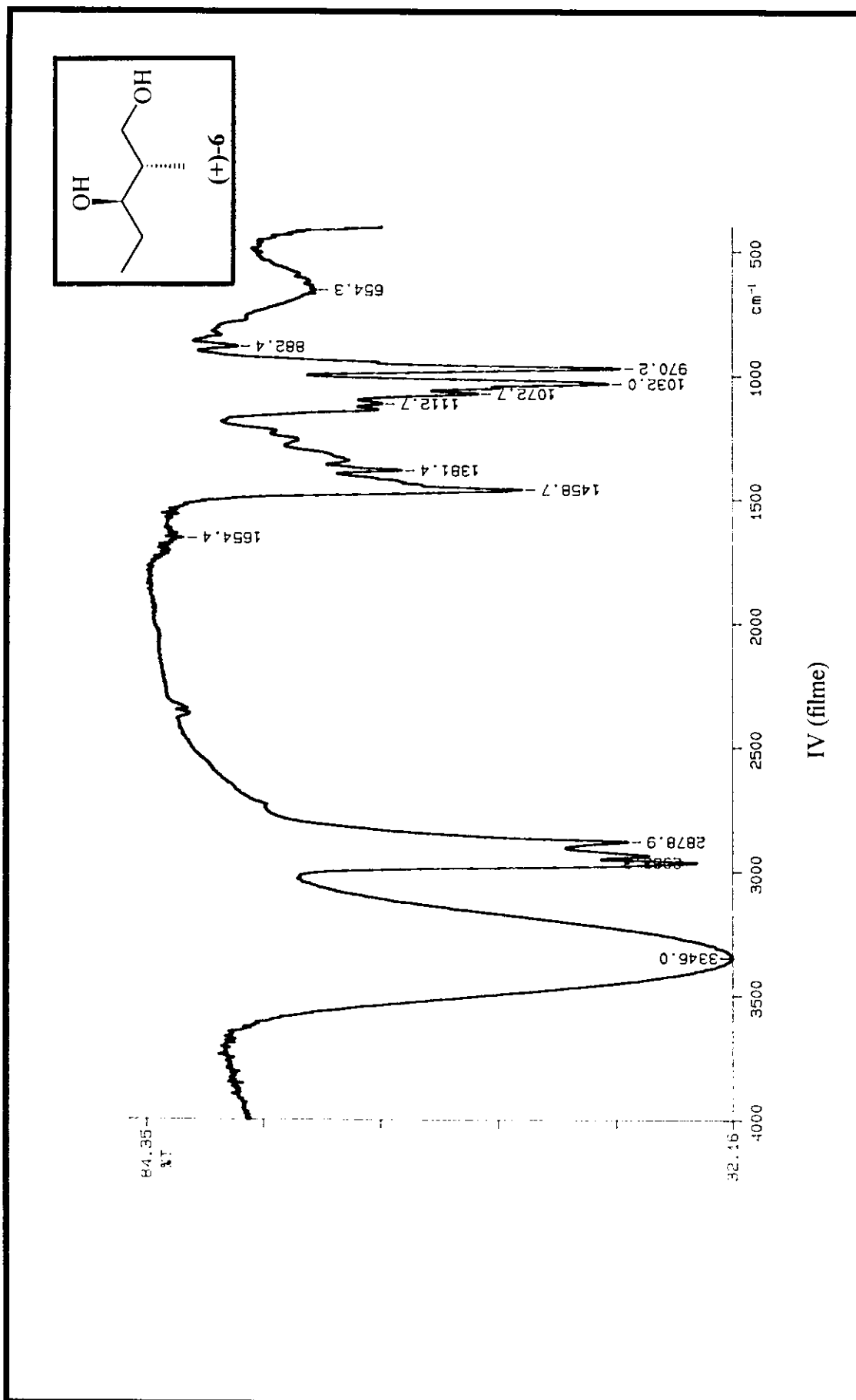


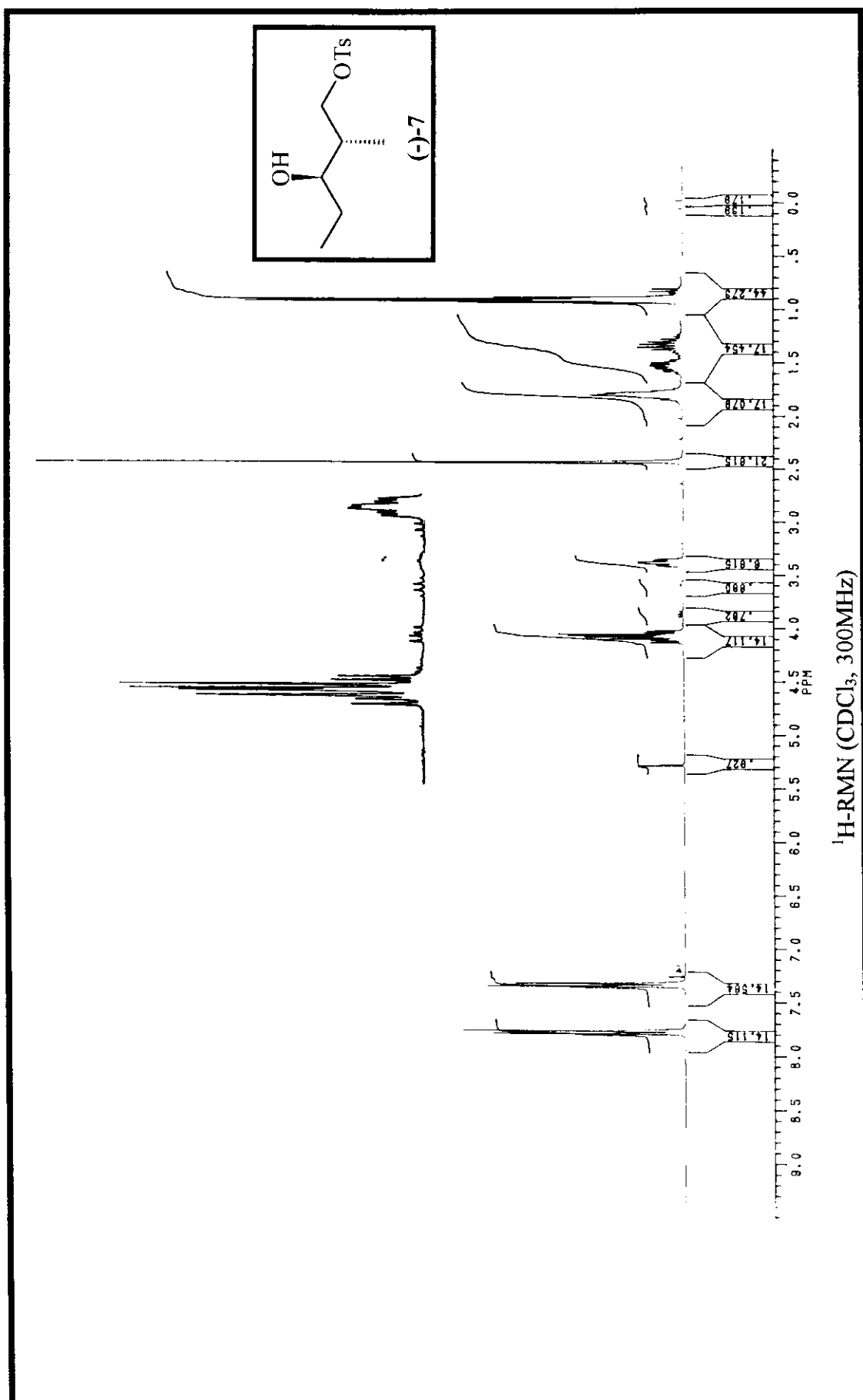


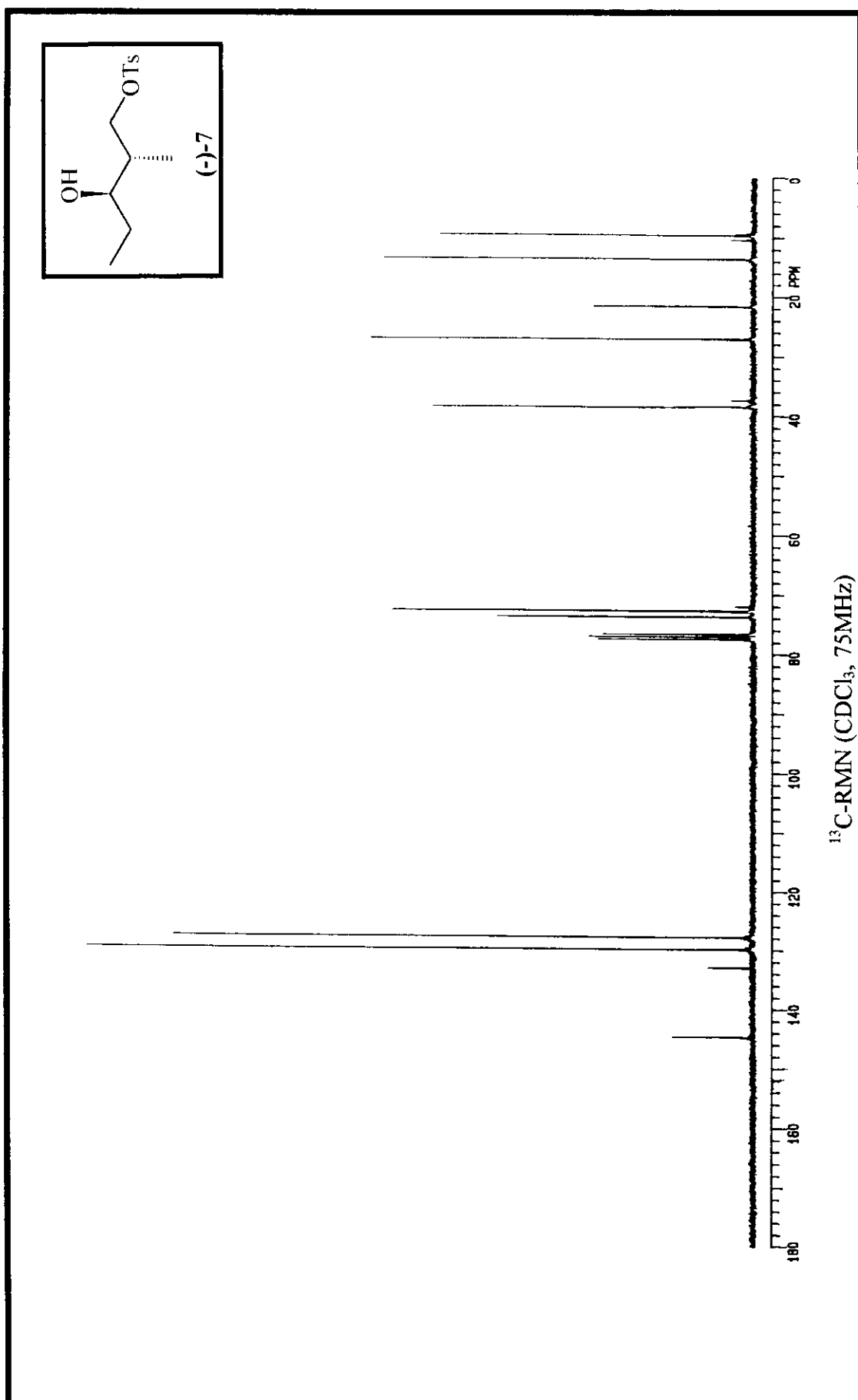


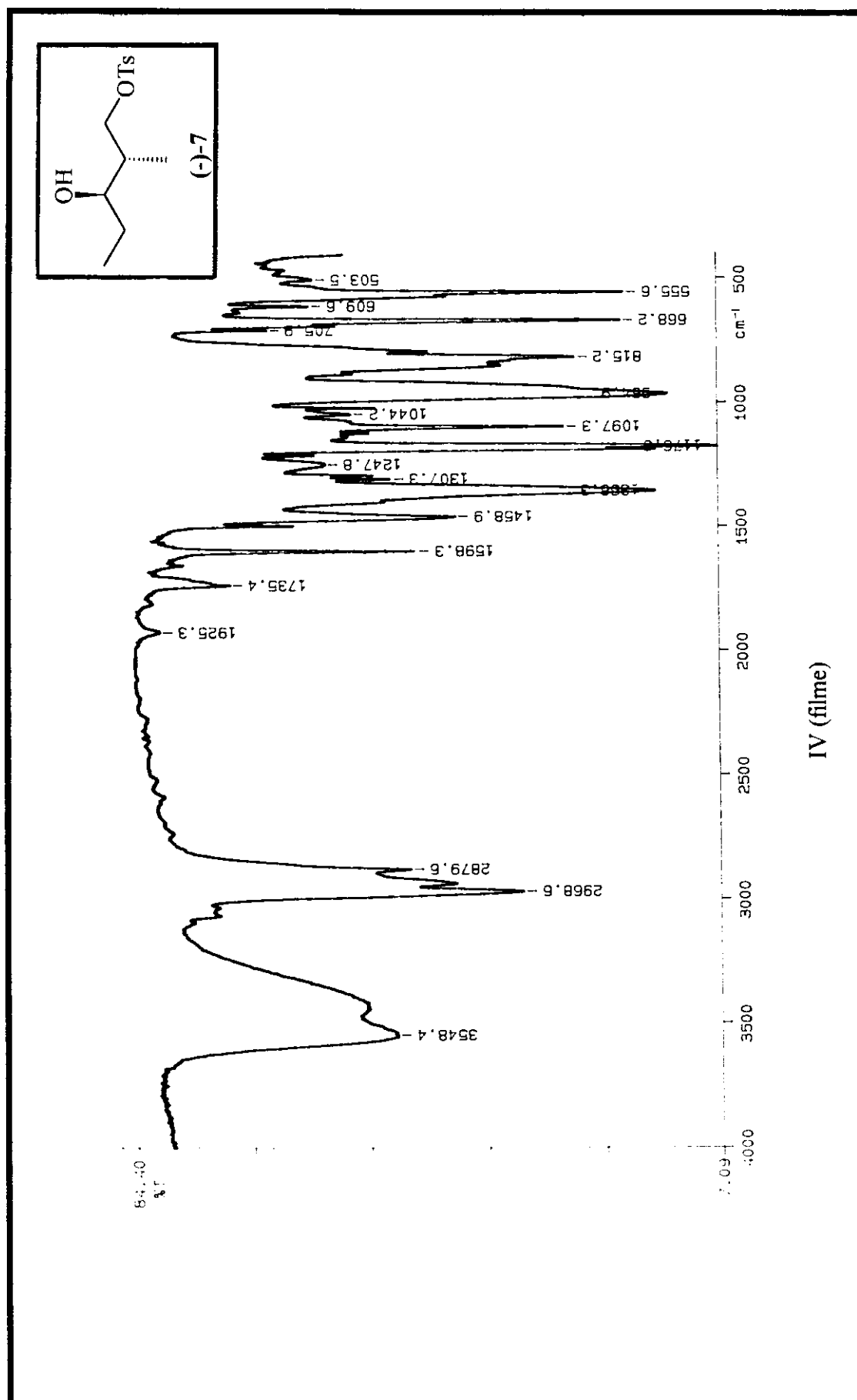


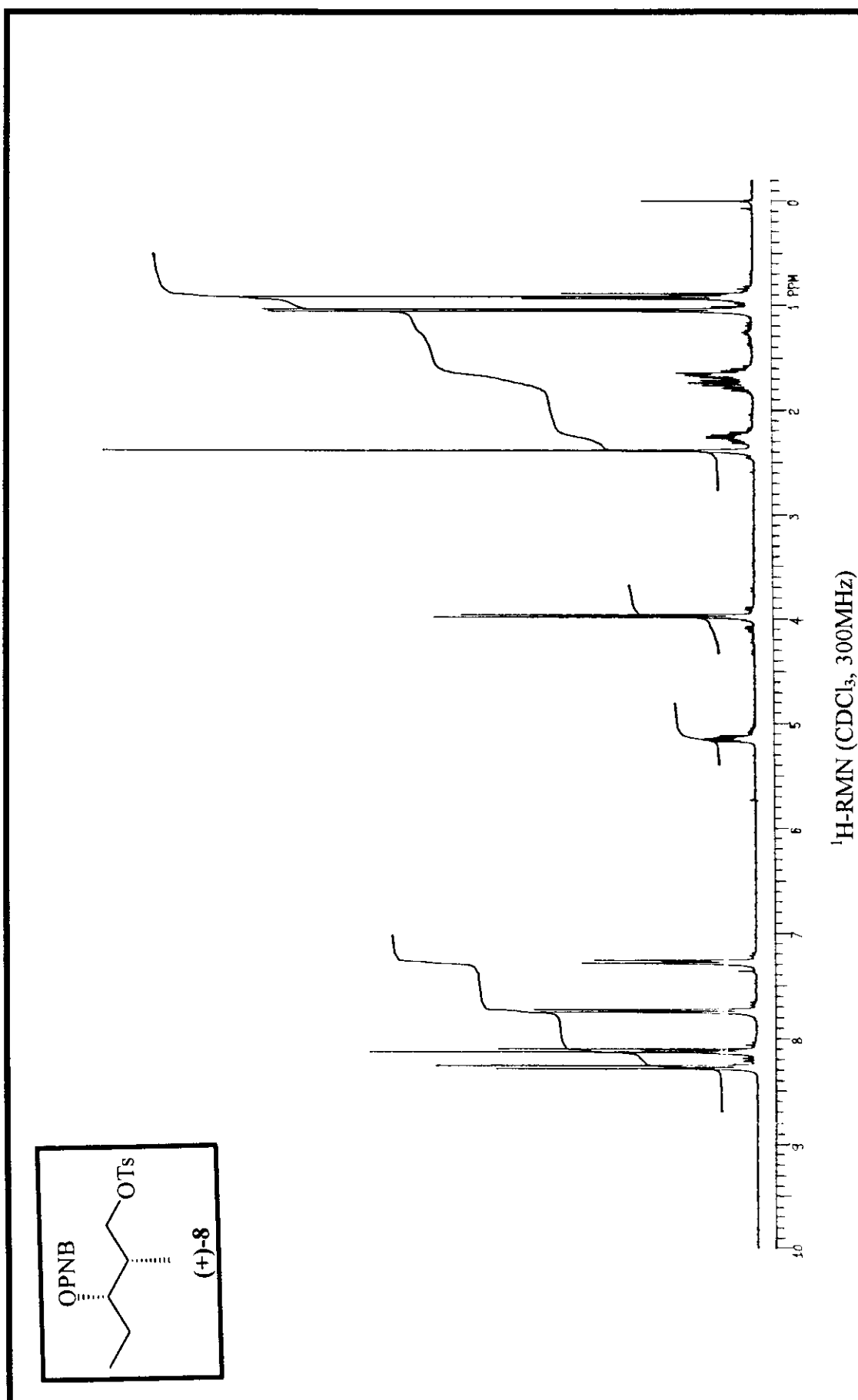


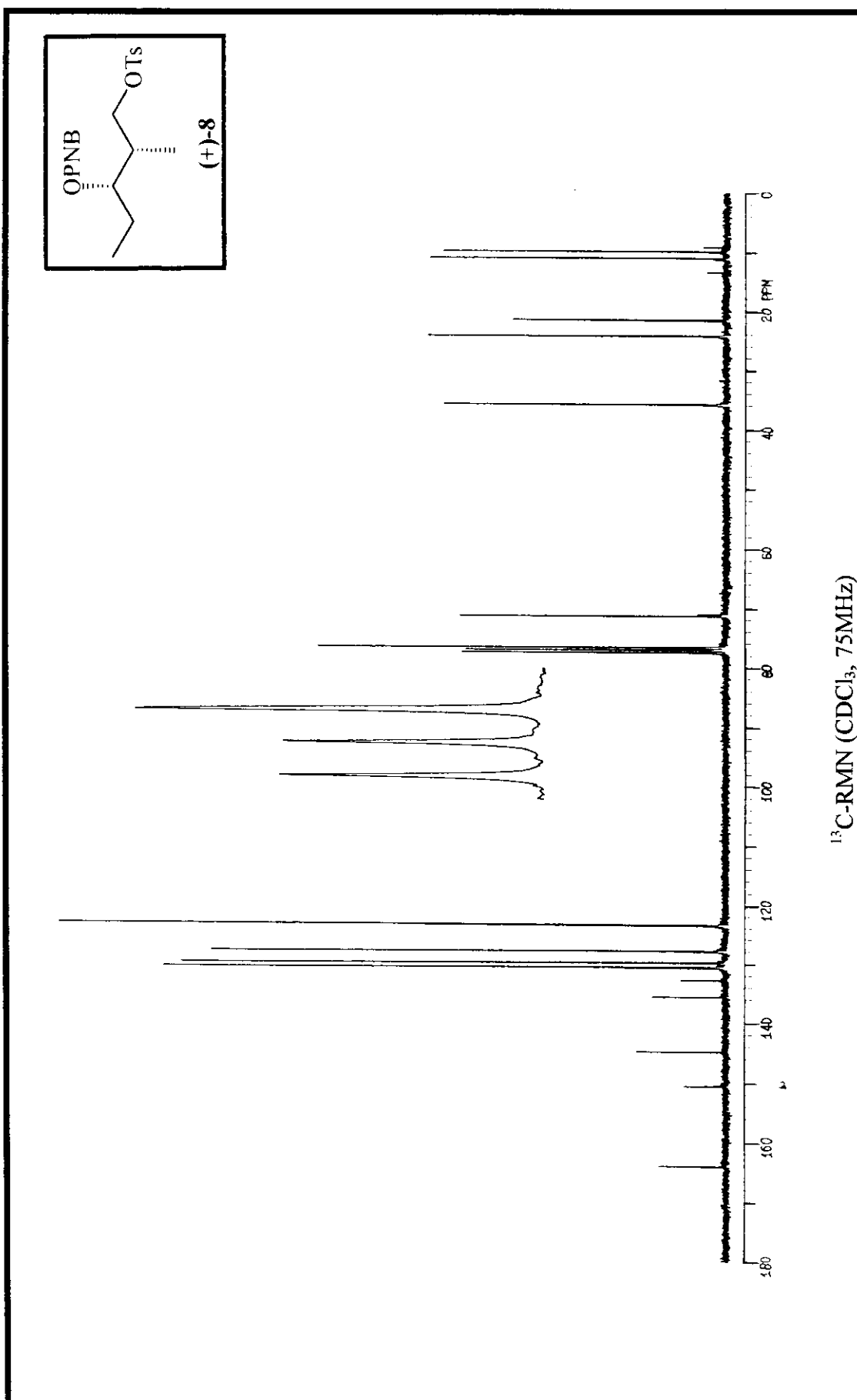


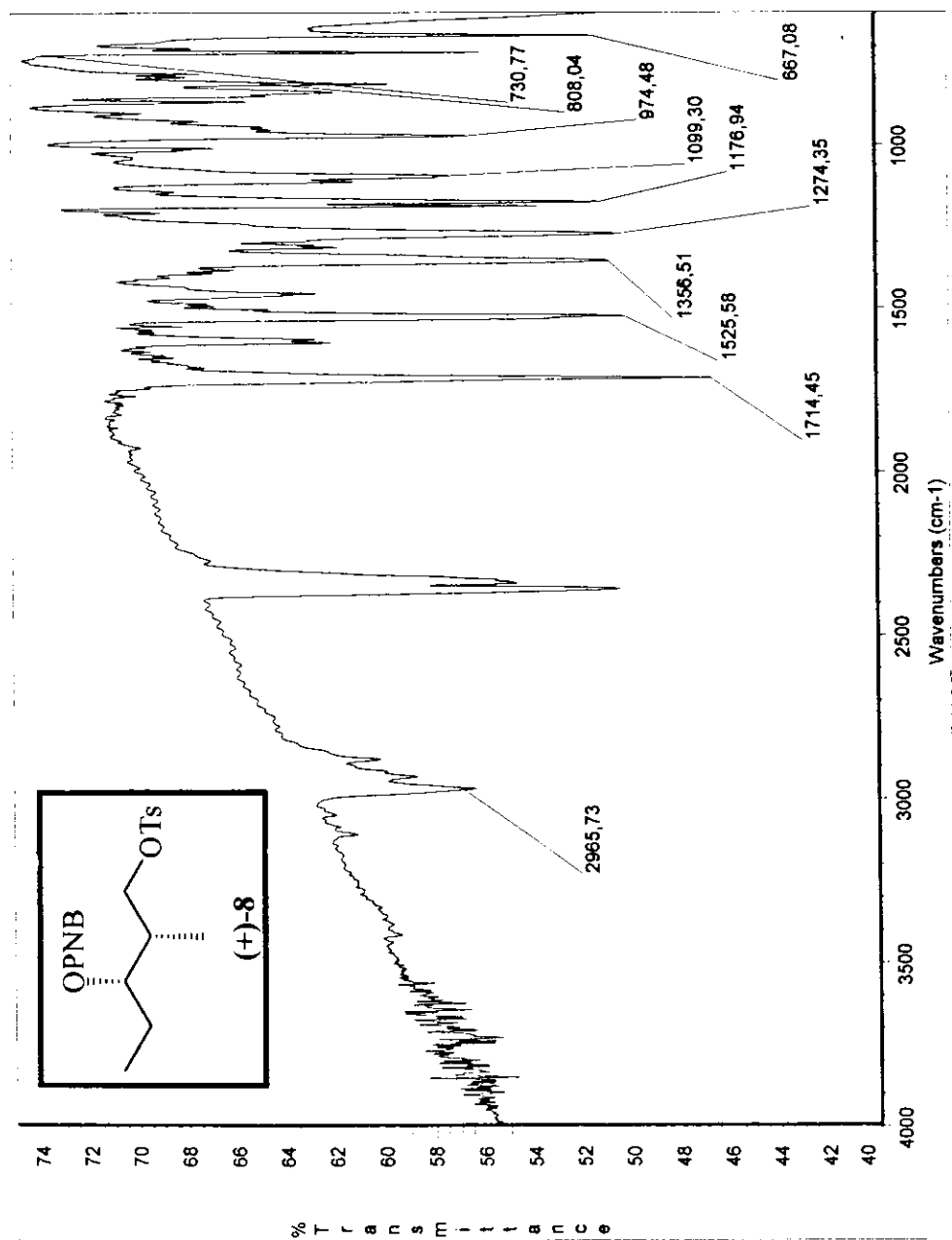




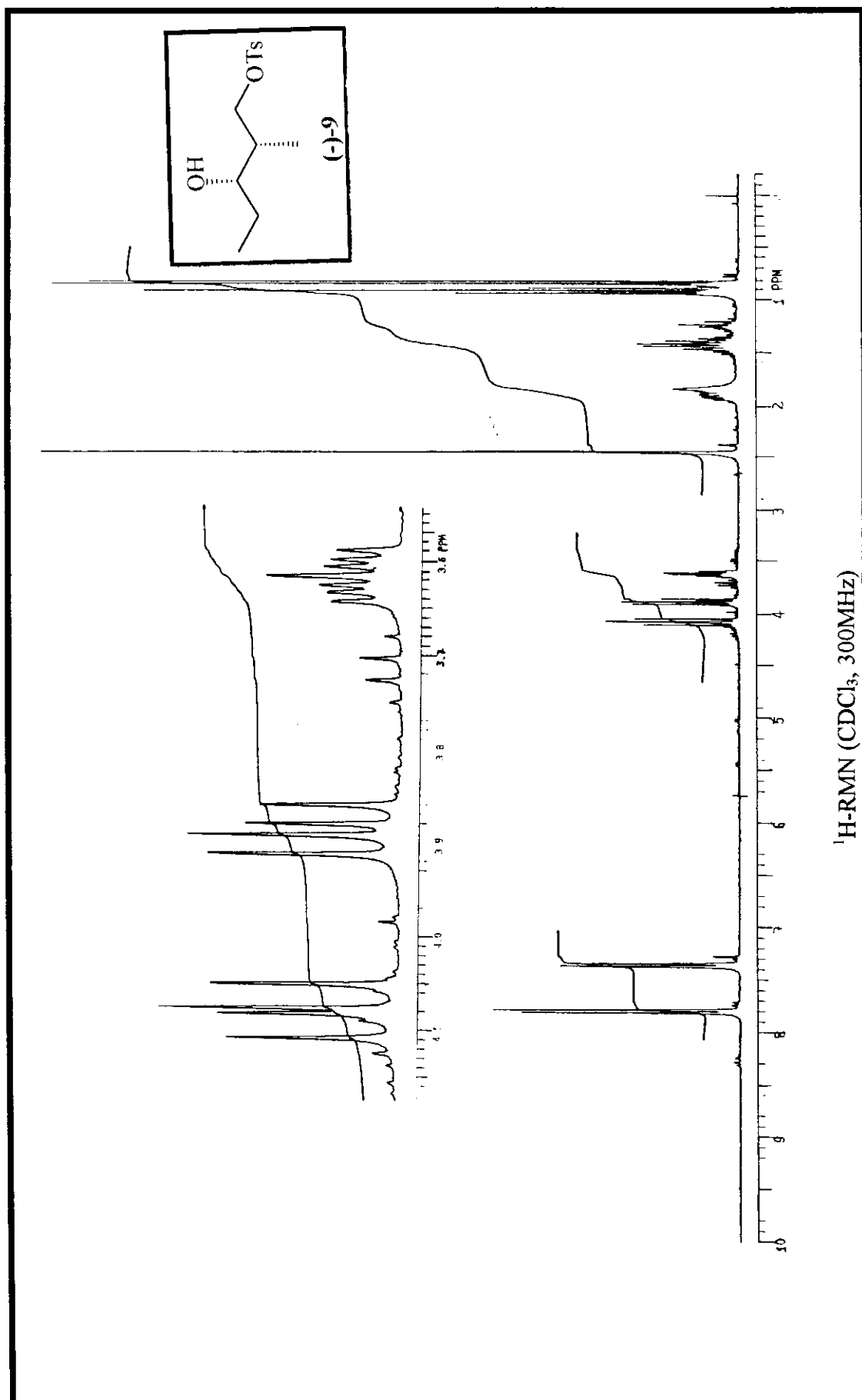


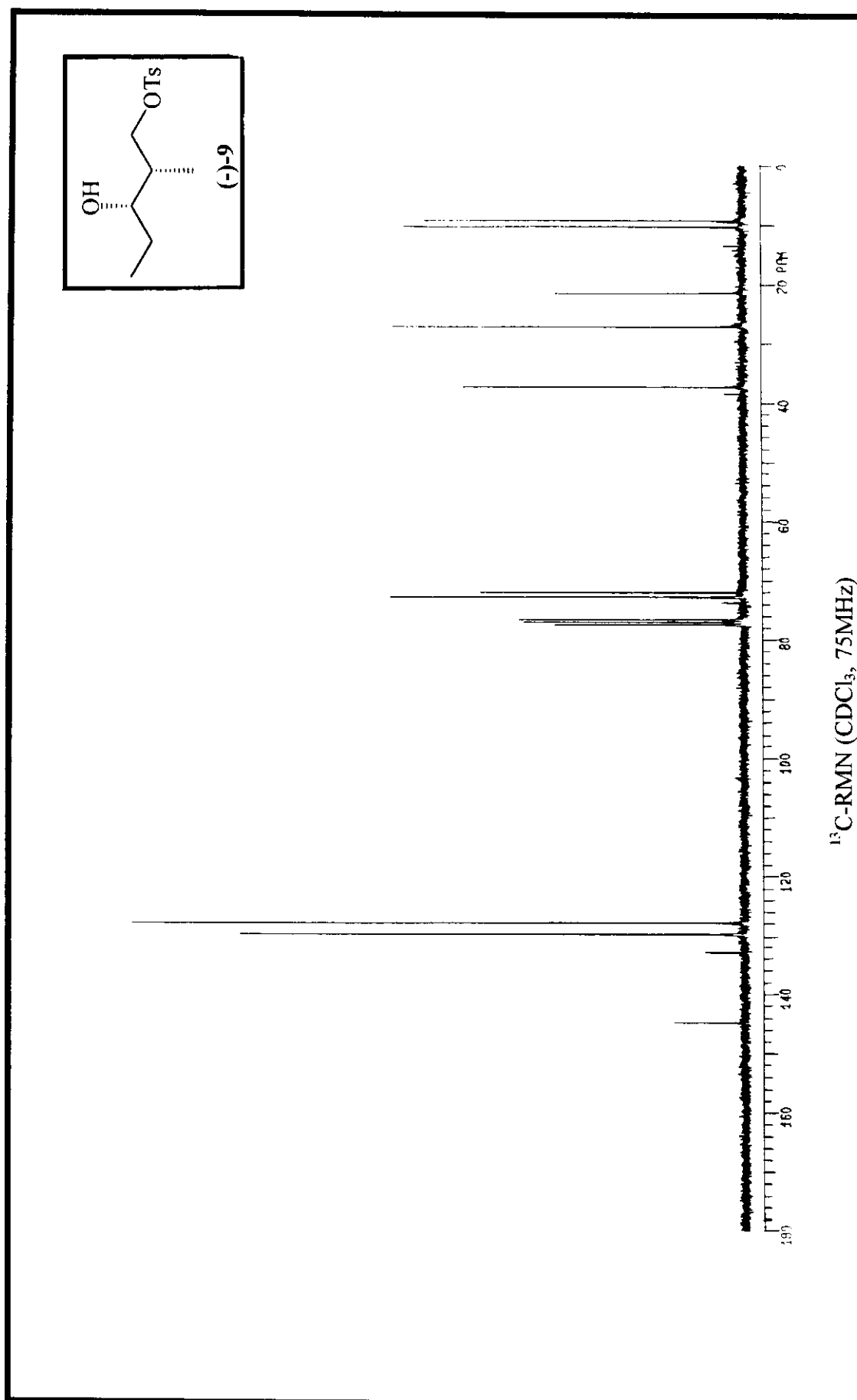


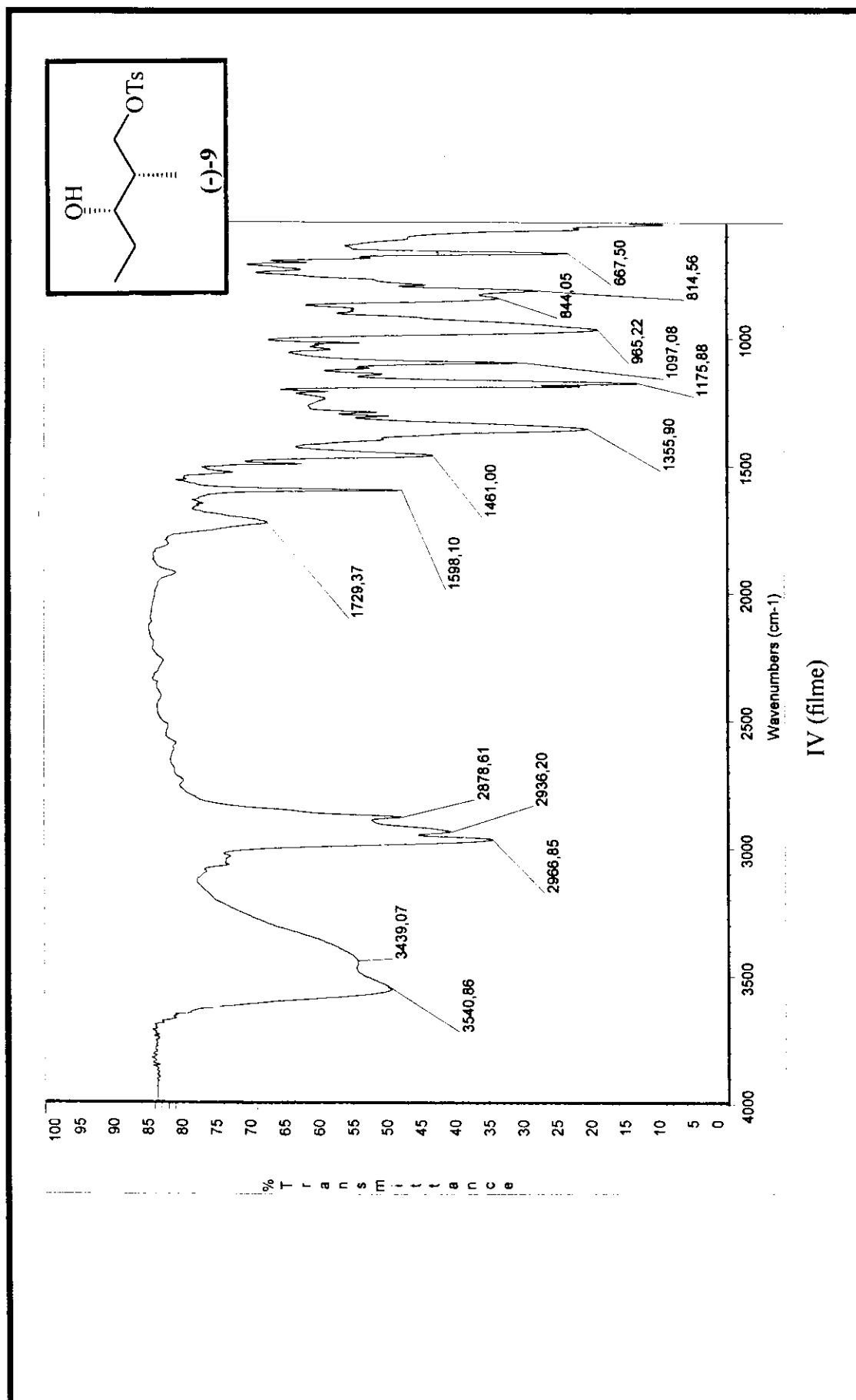


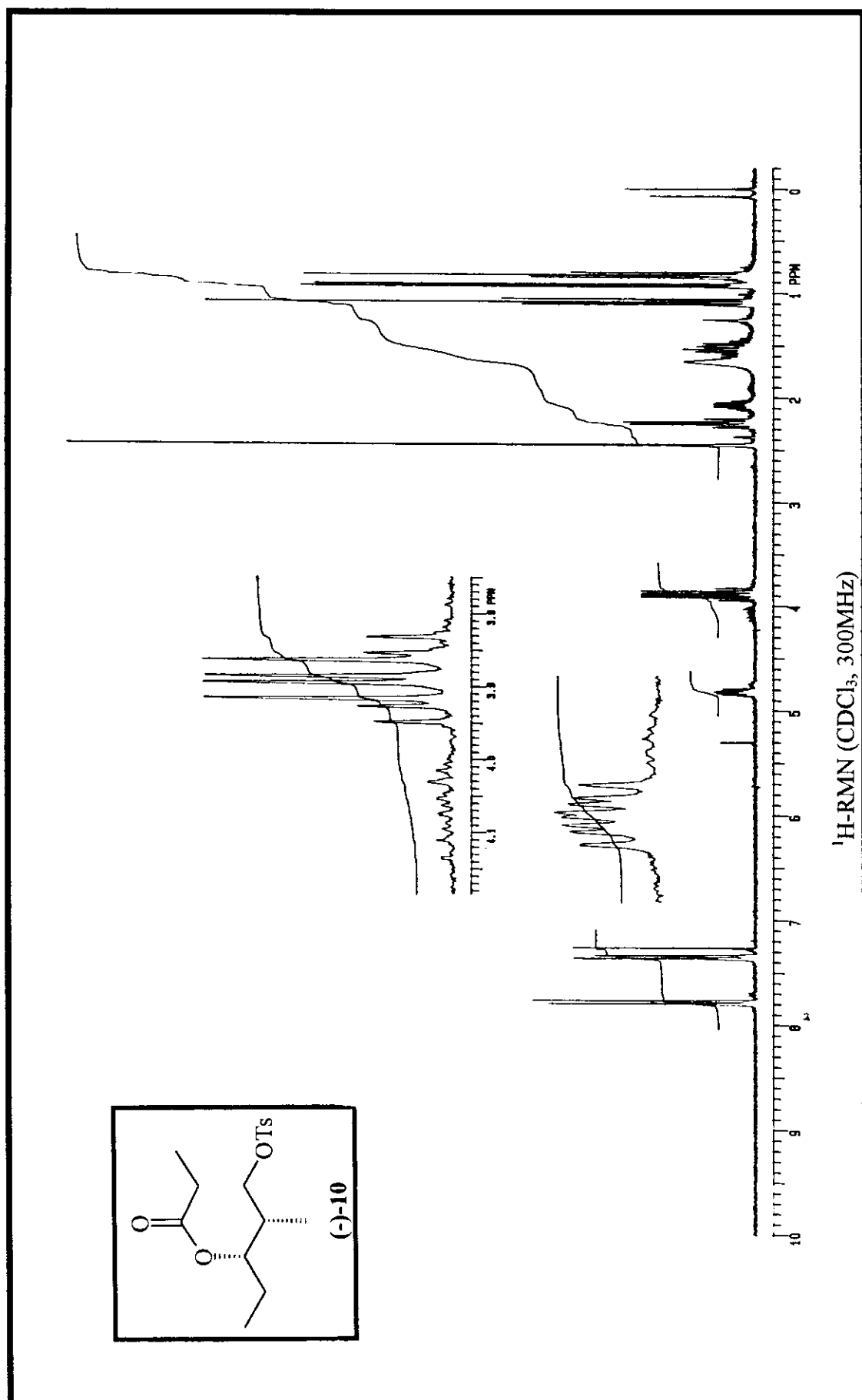


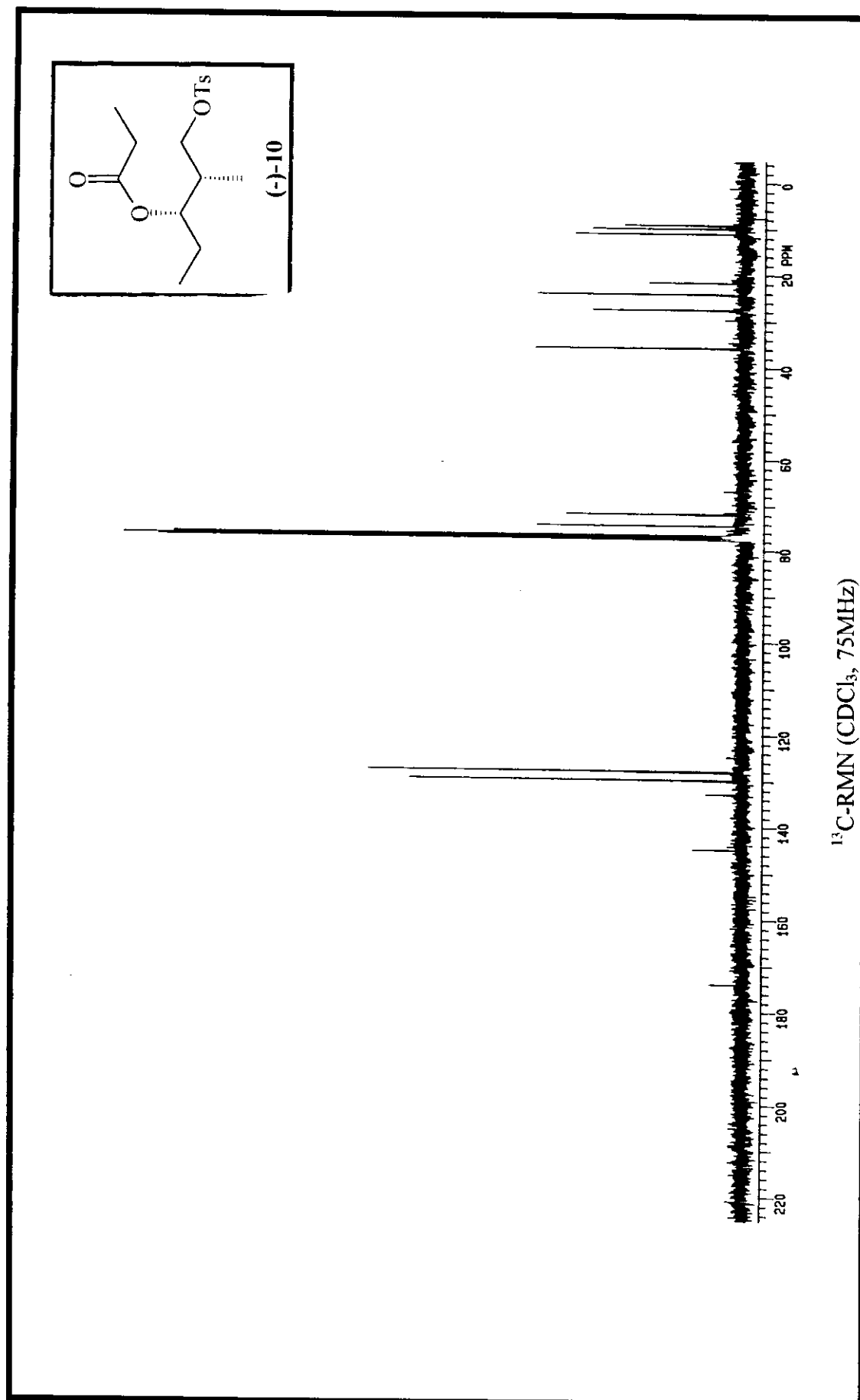
IV (KBr)

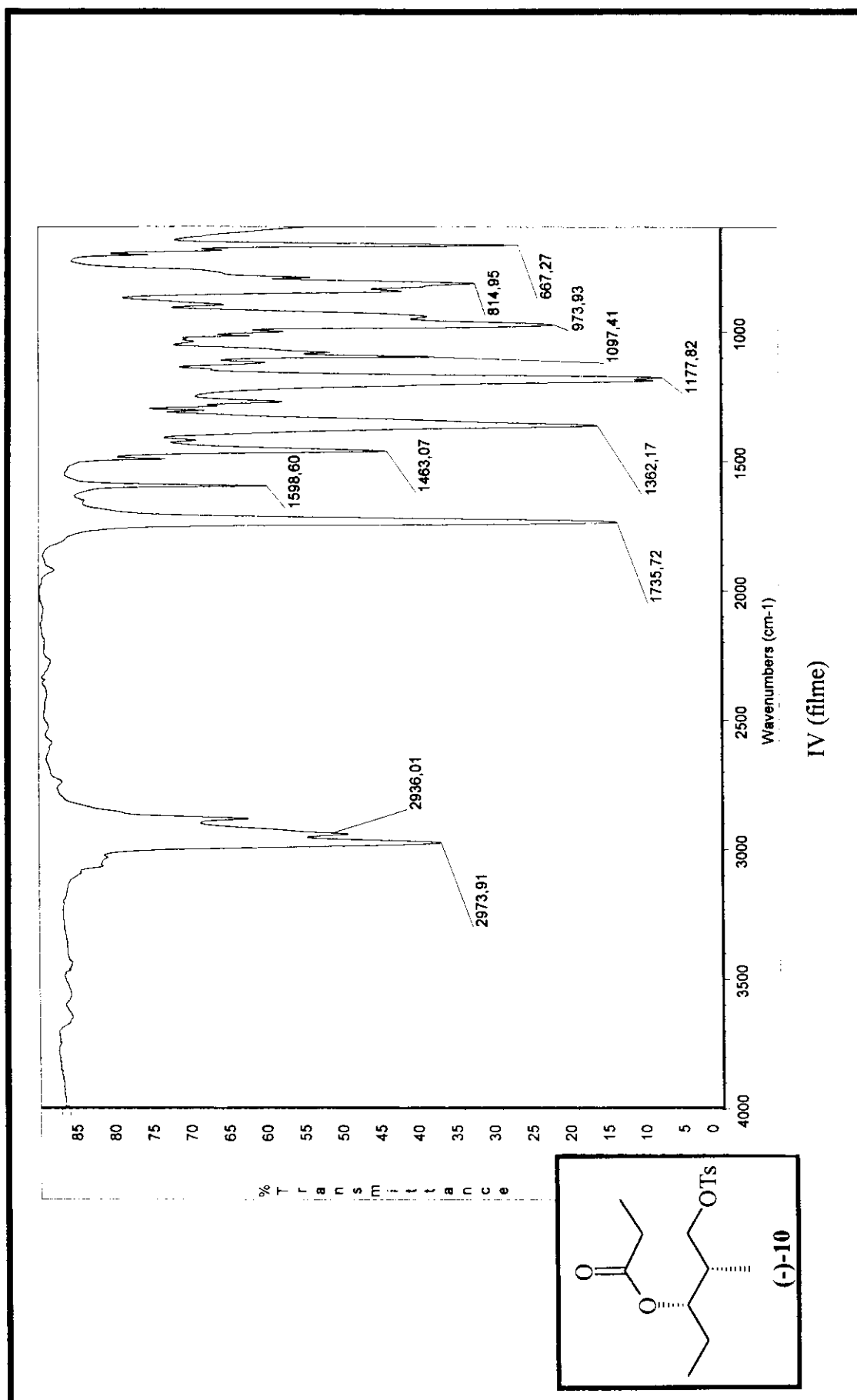


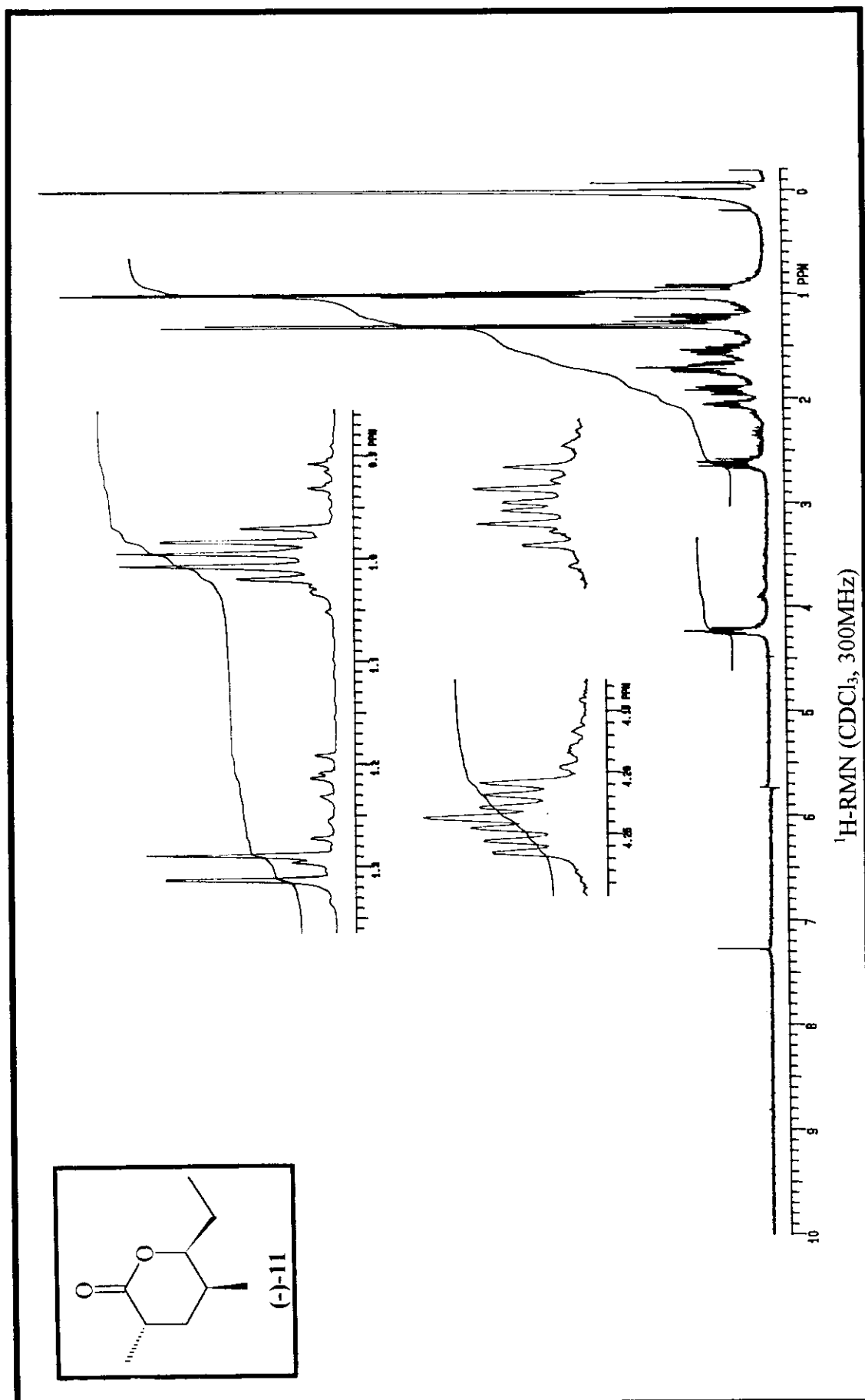


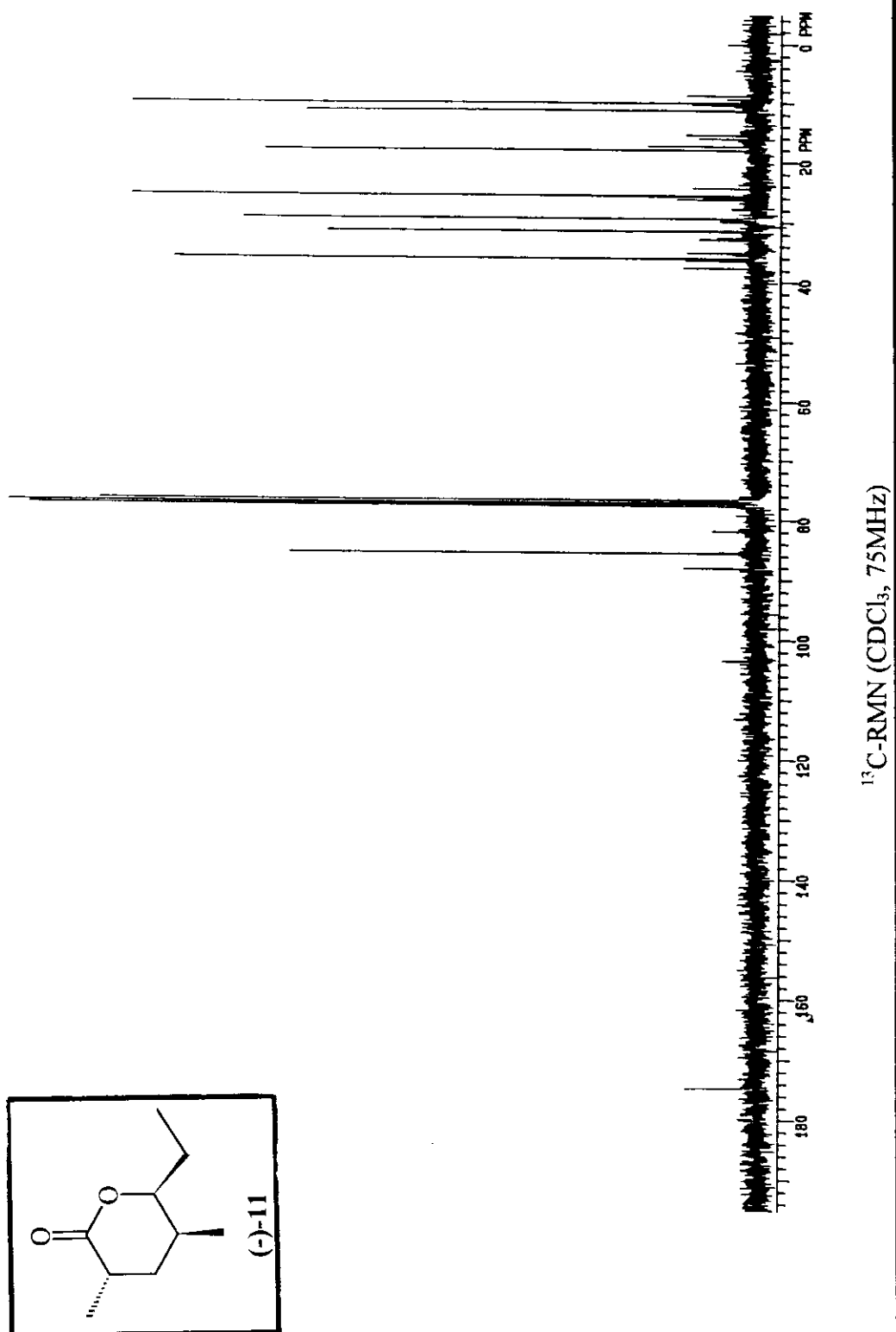


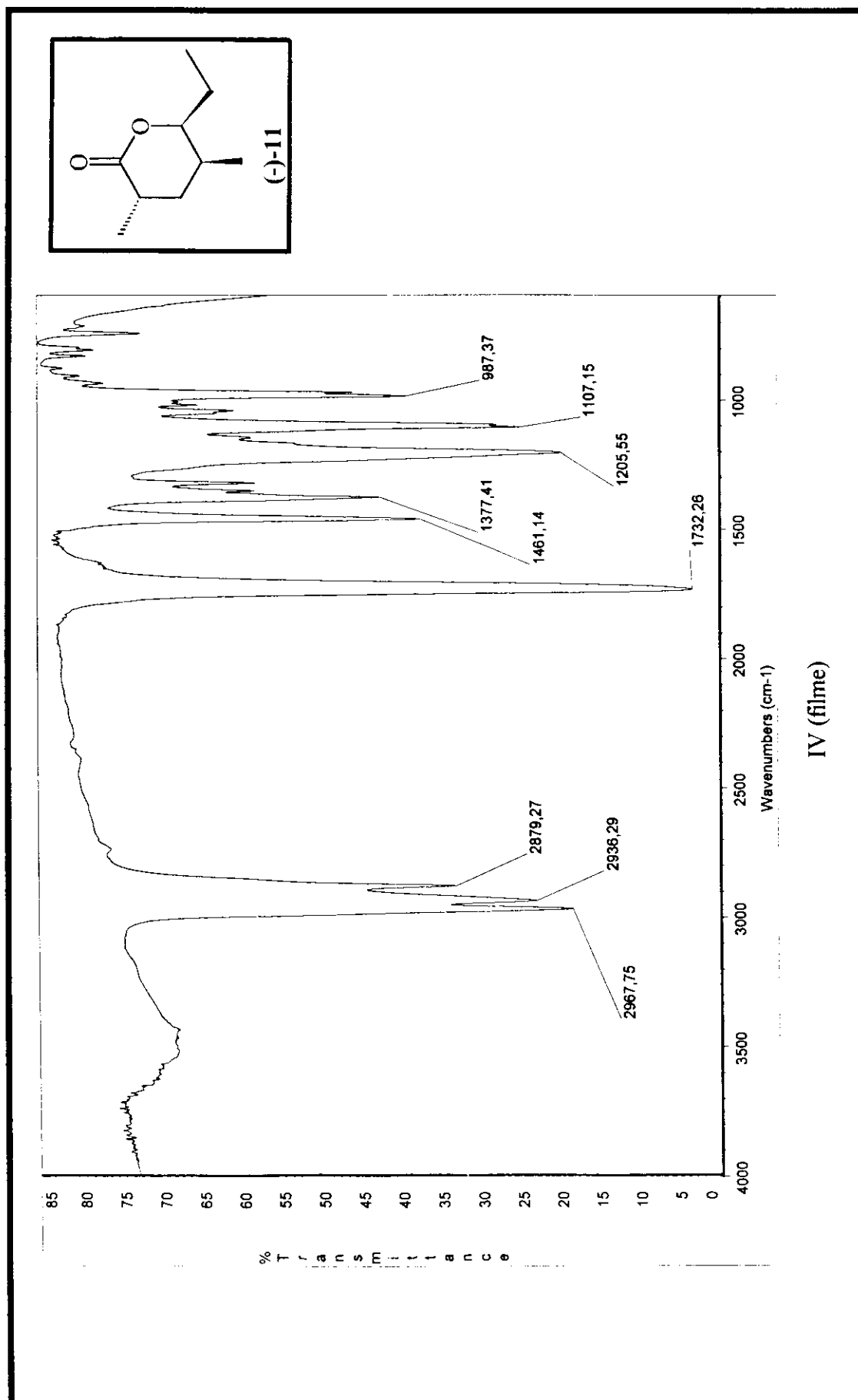


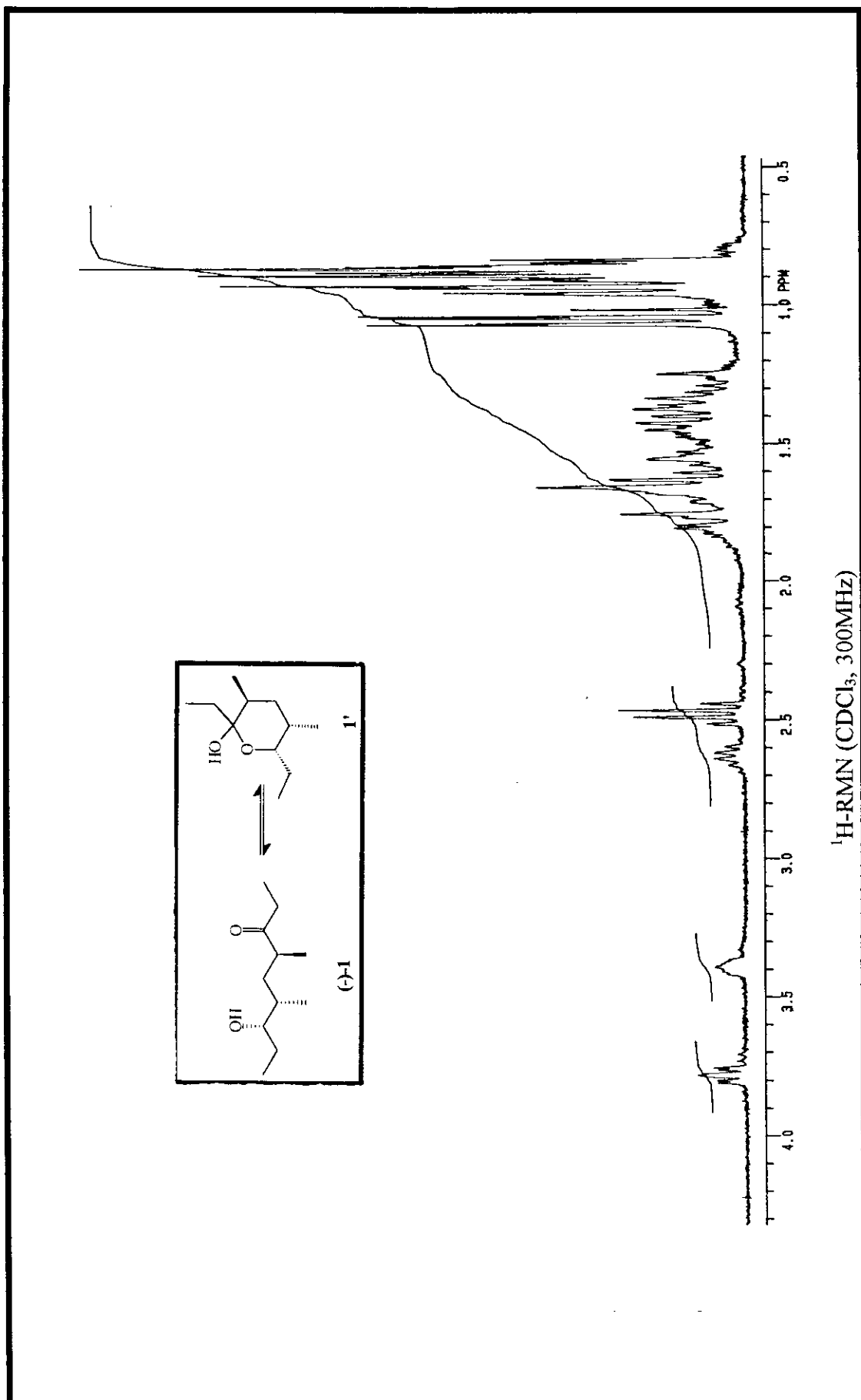


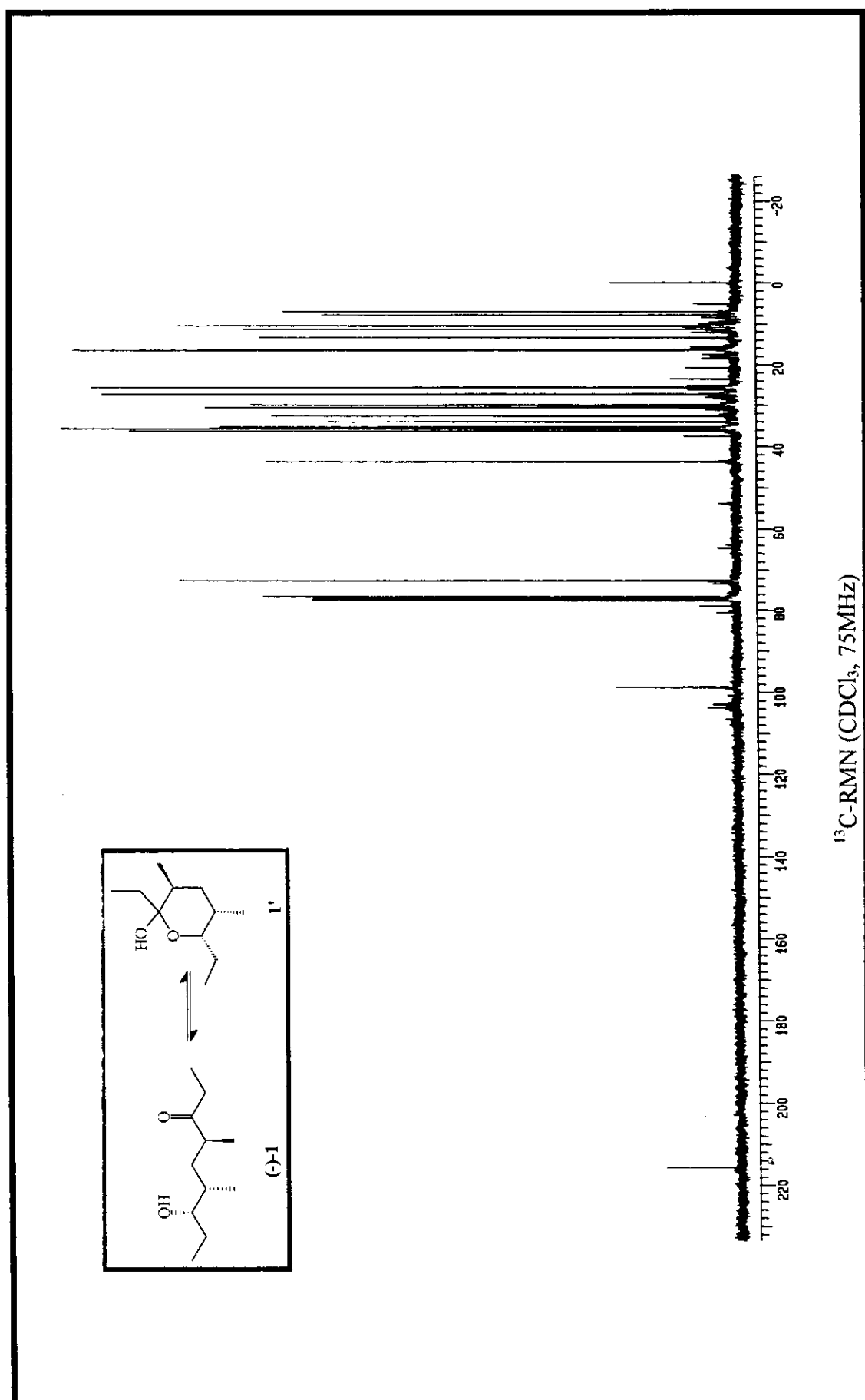


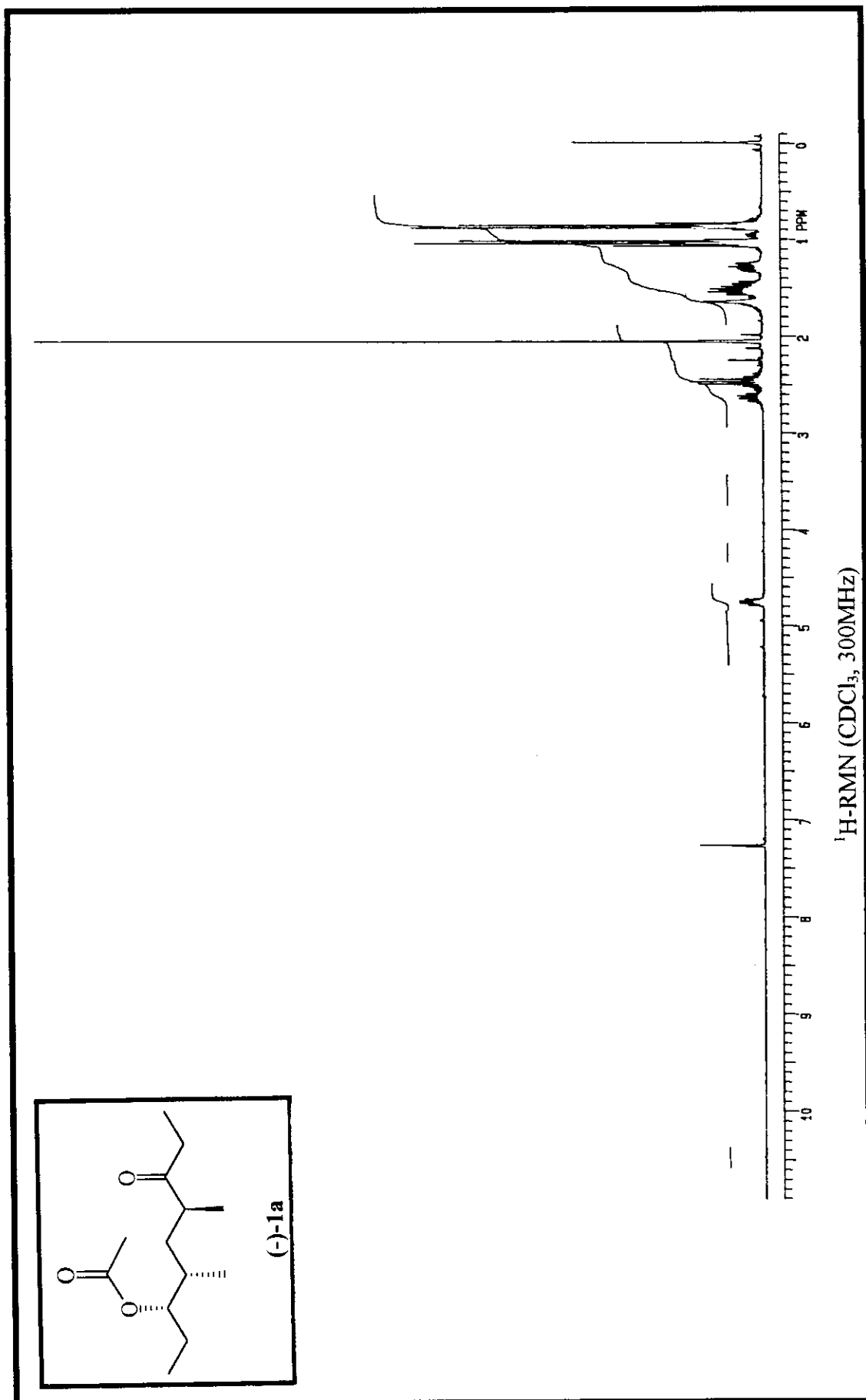


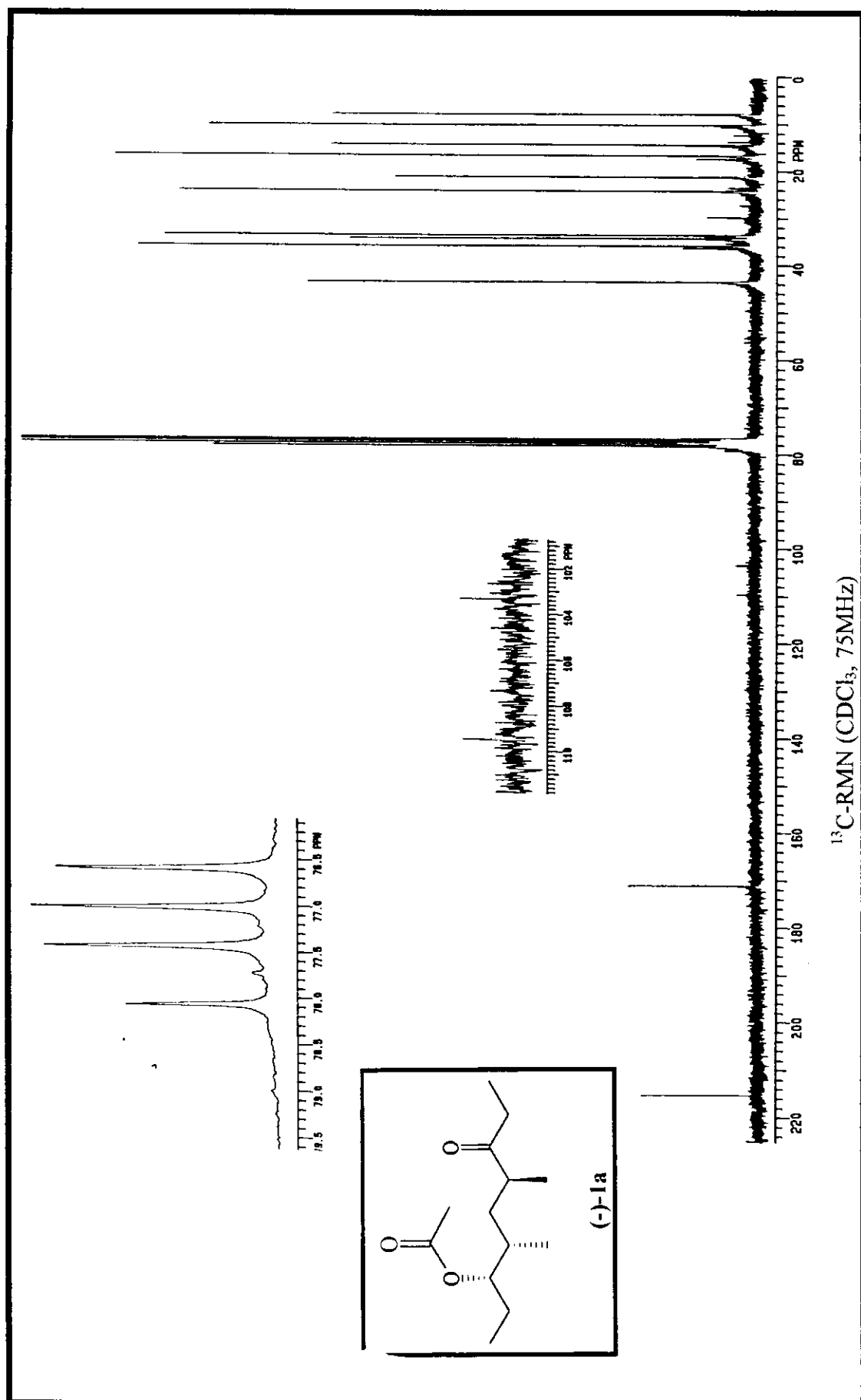


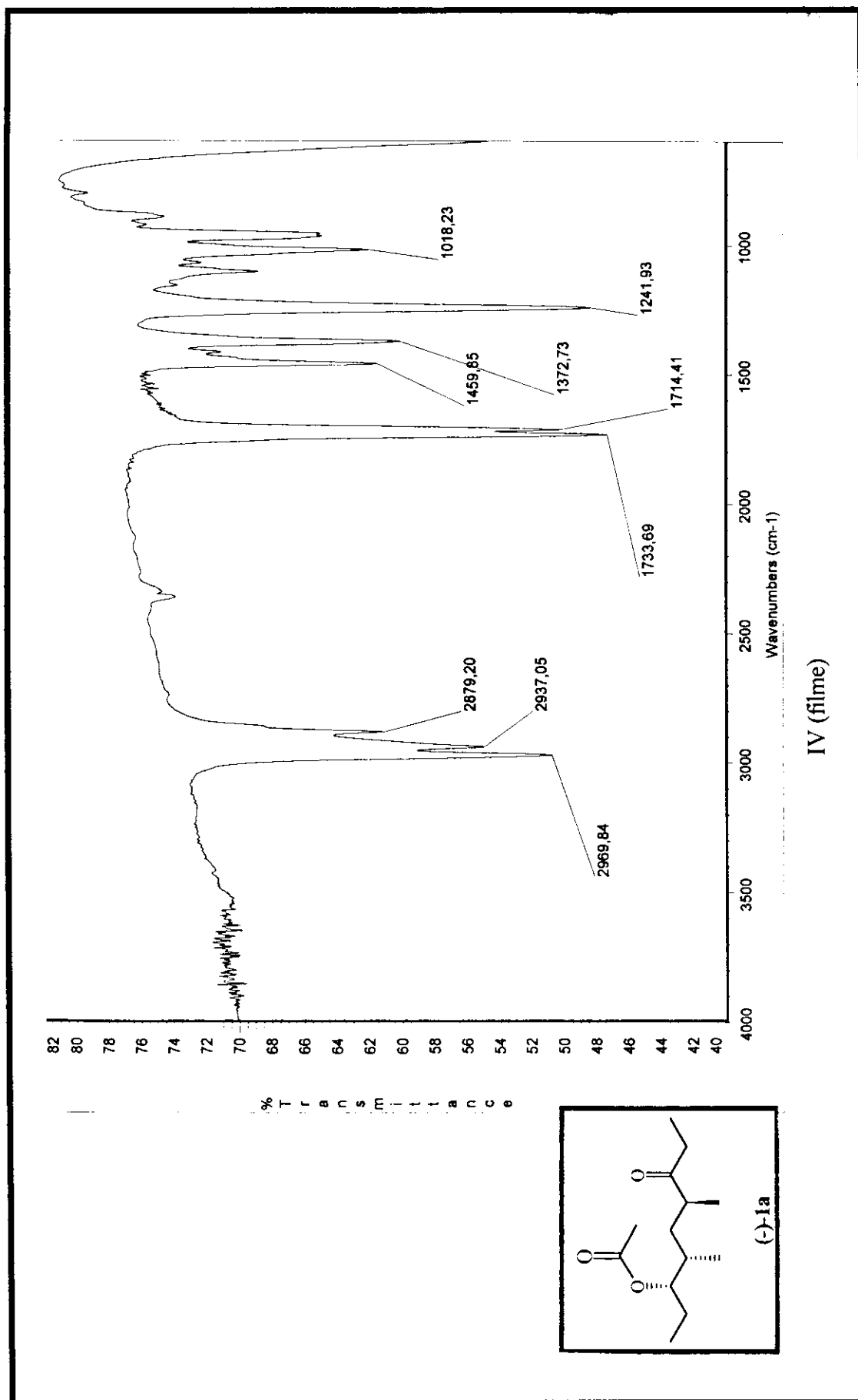


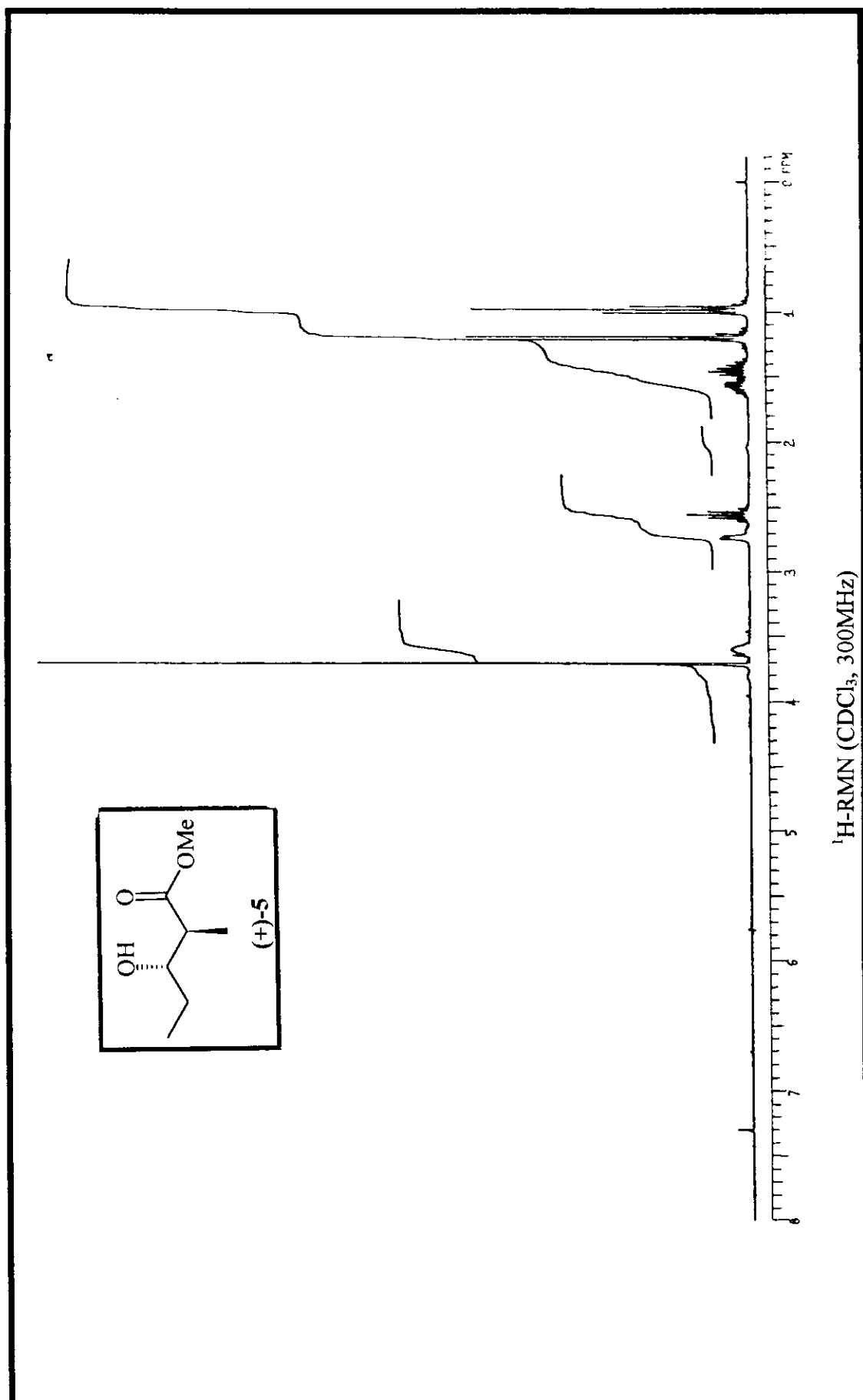


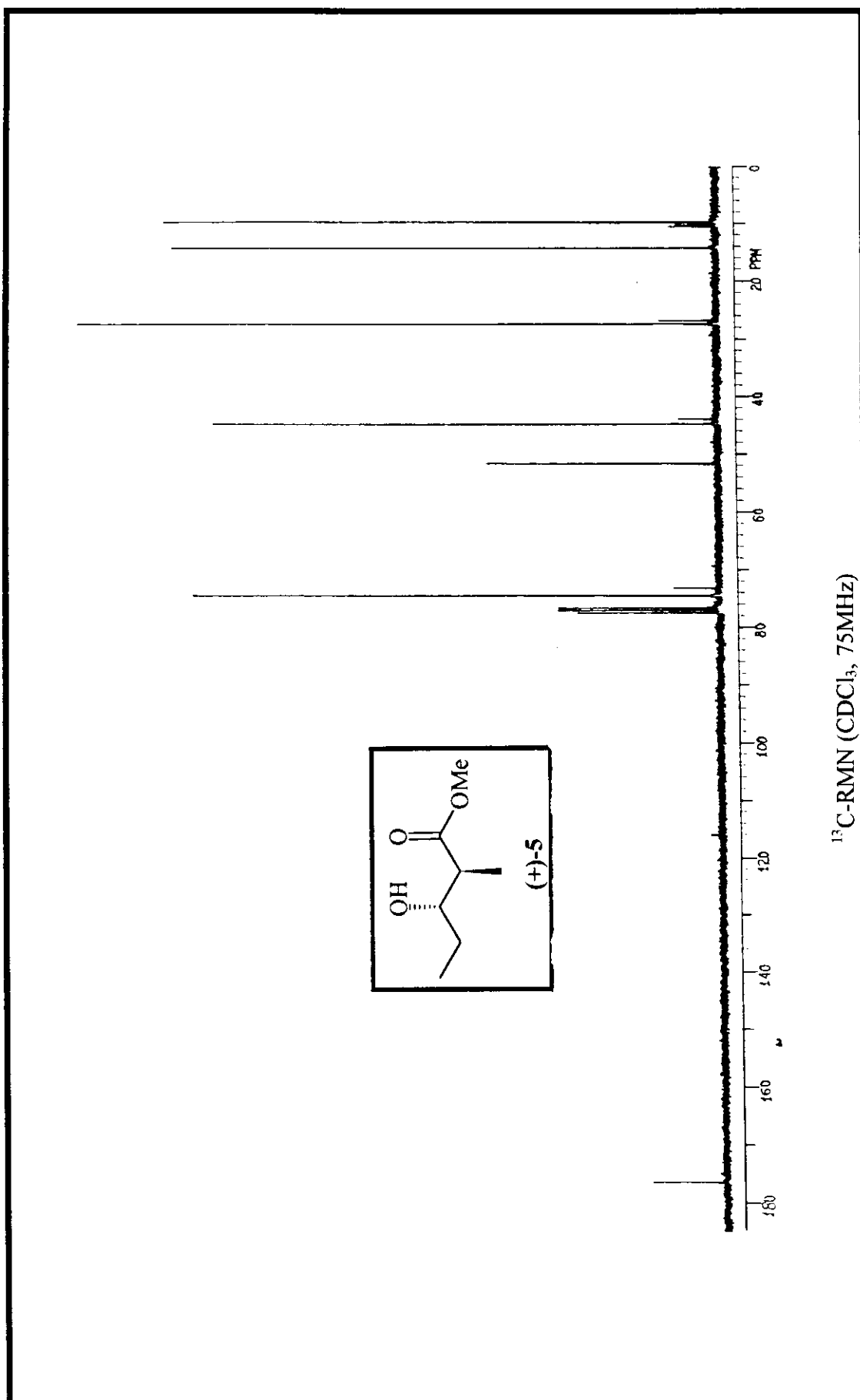


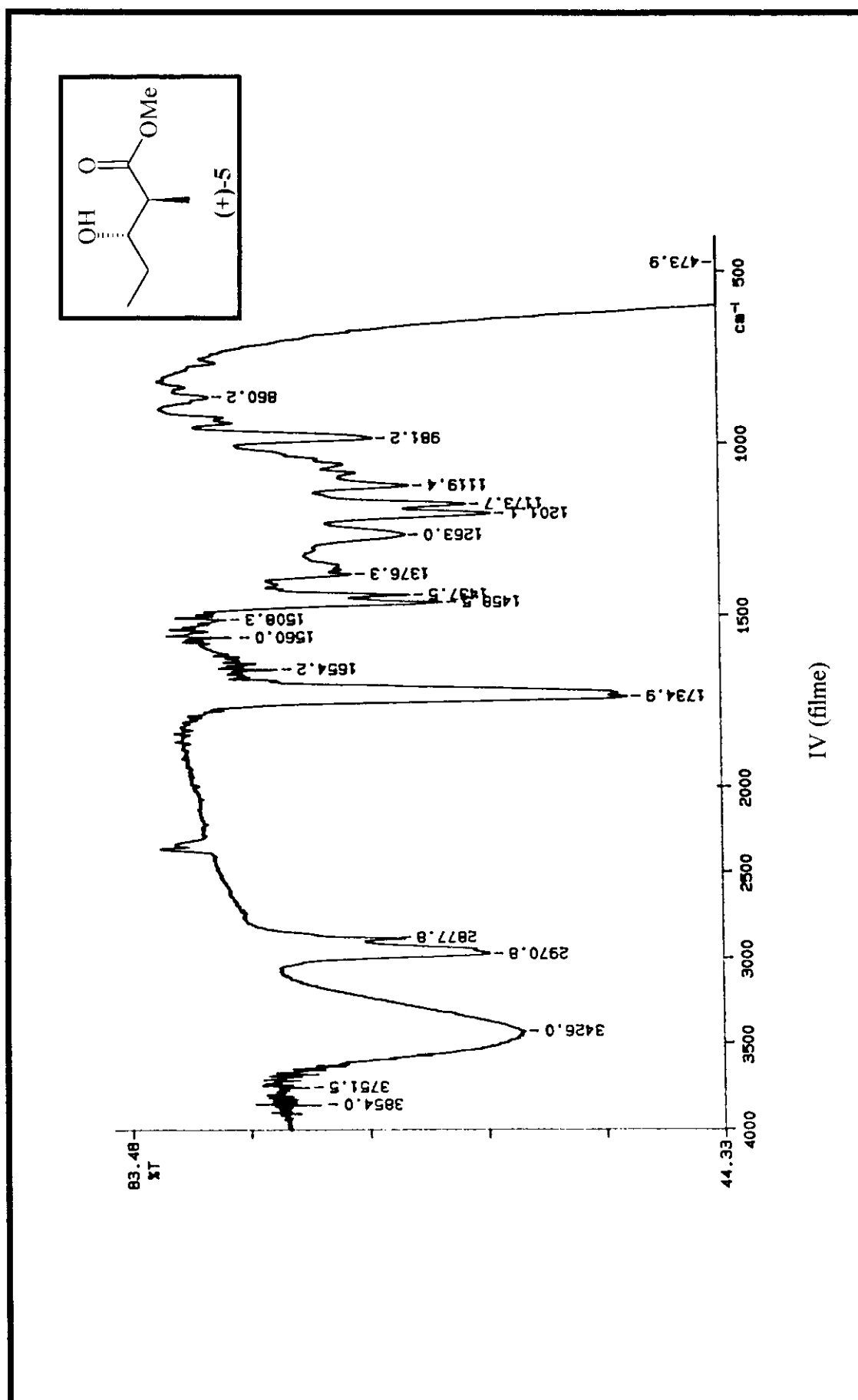


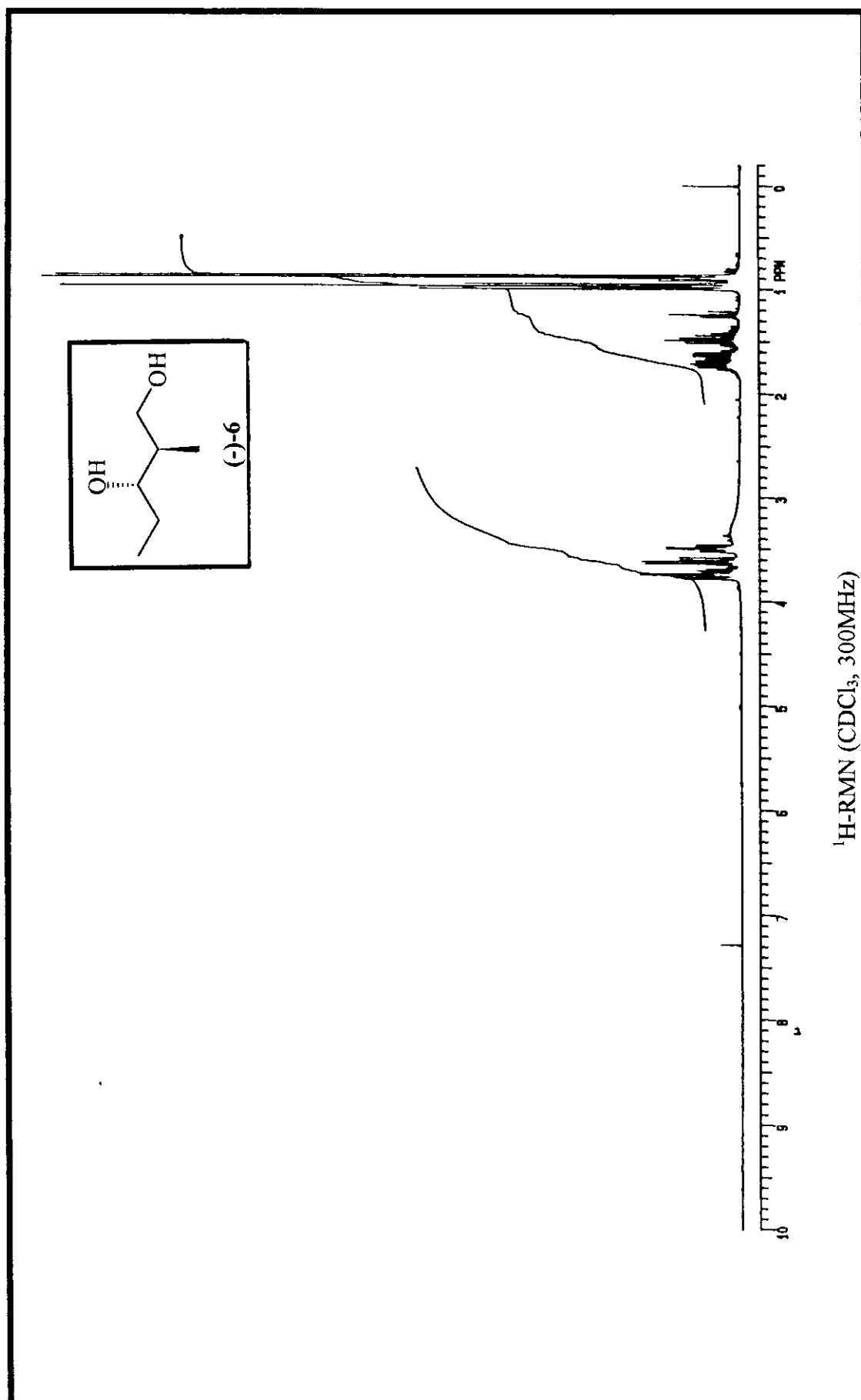


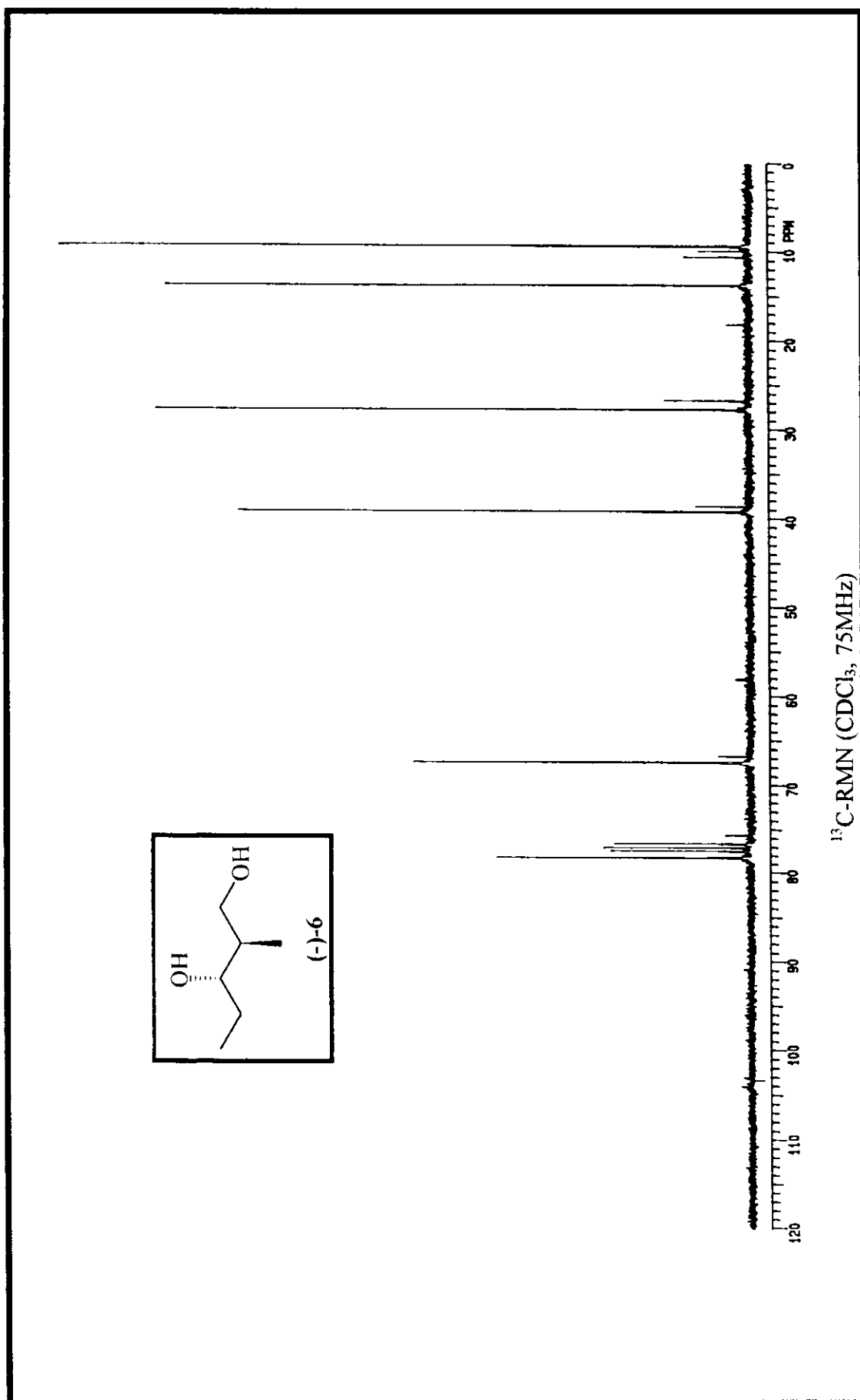


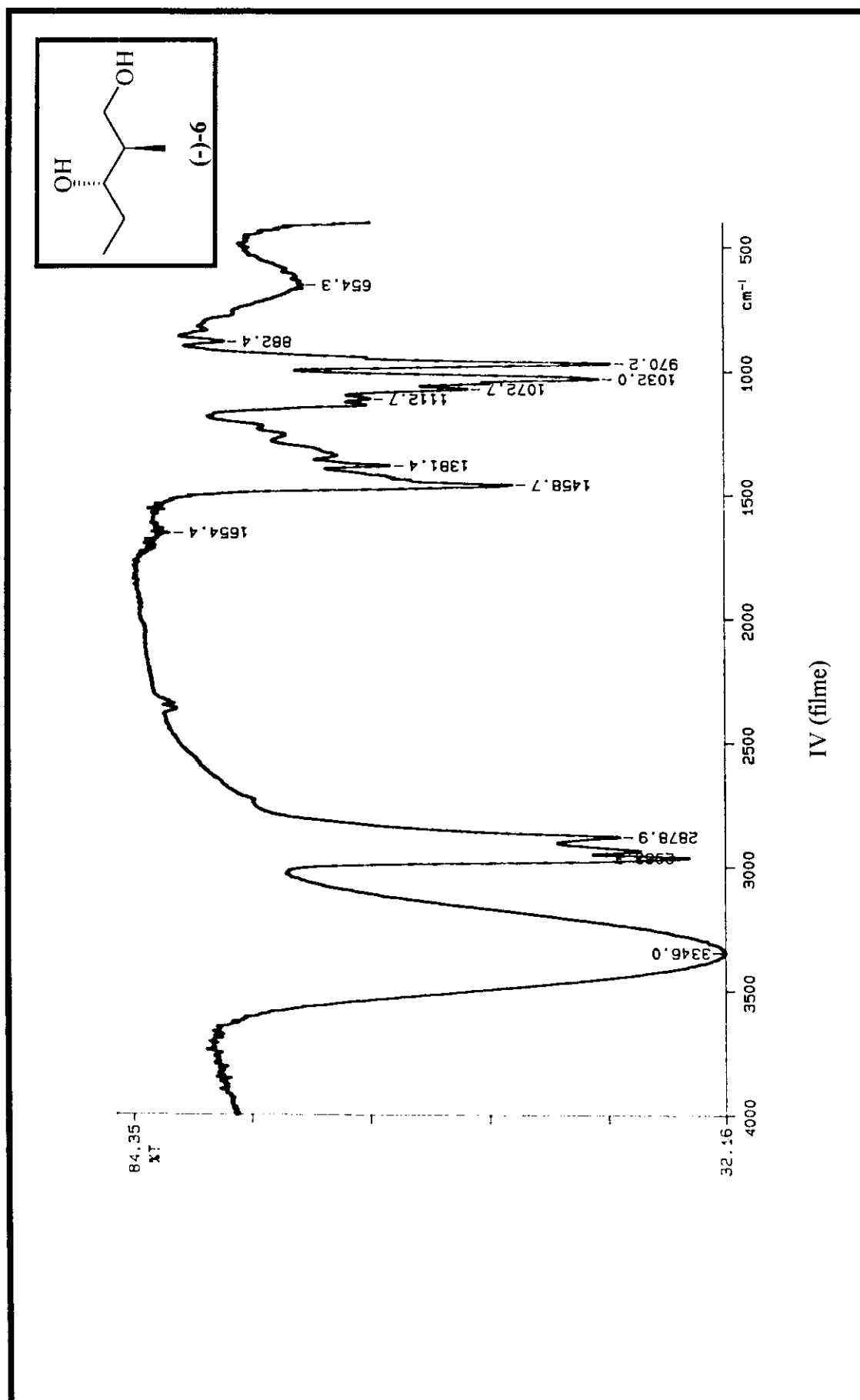


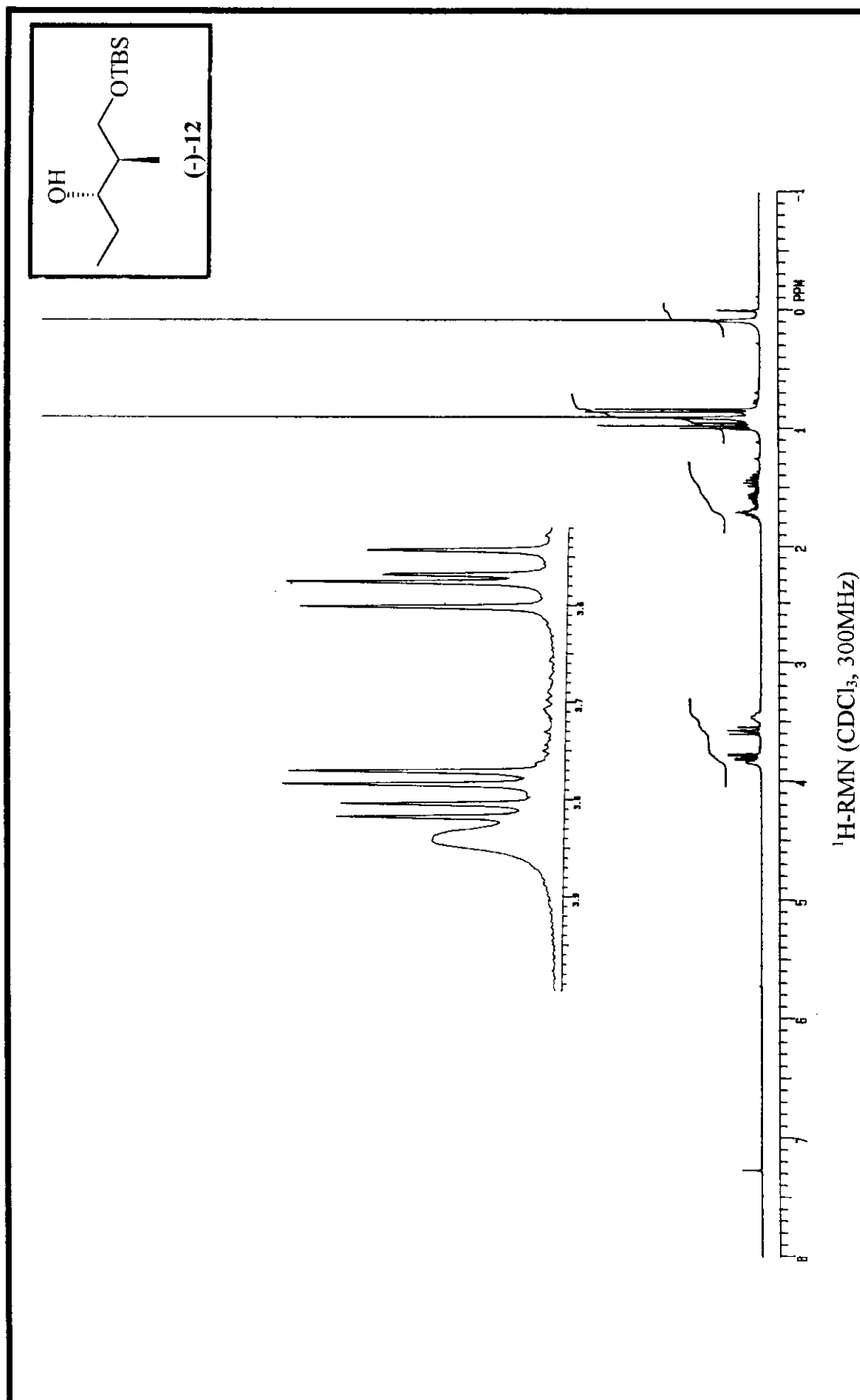


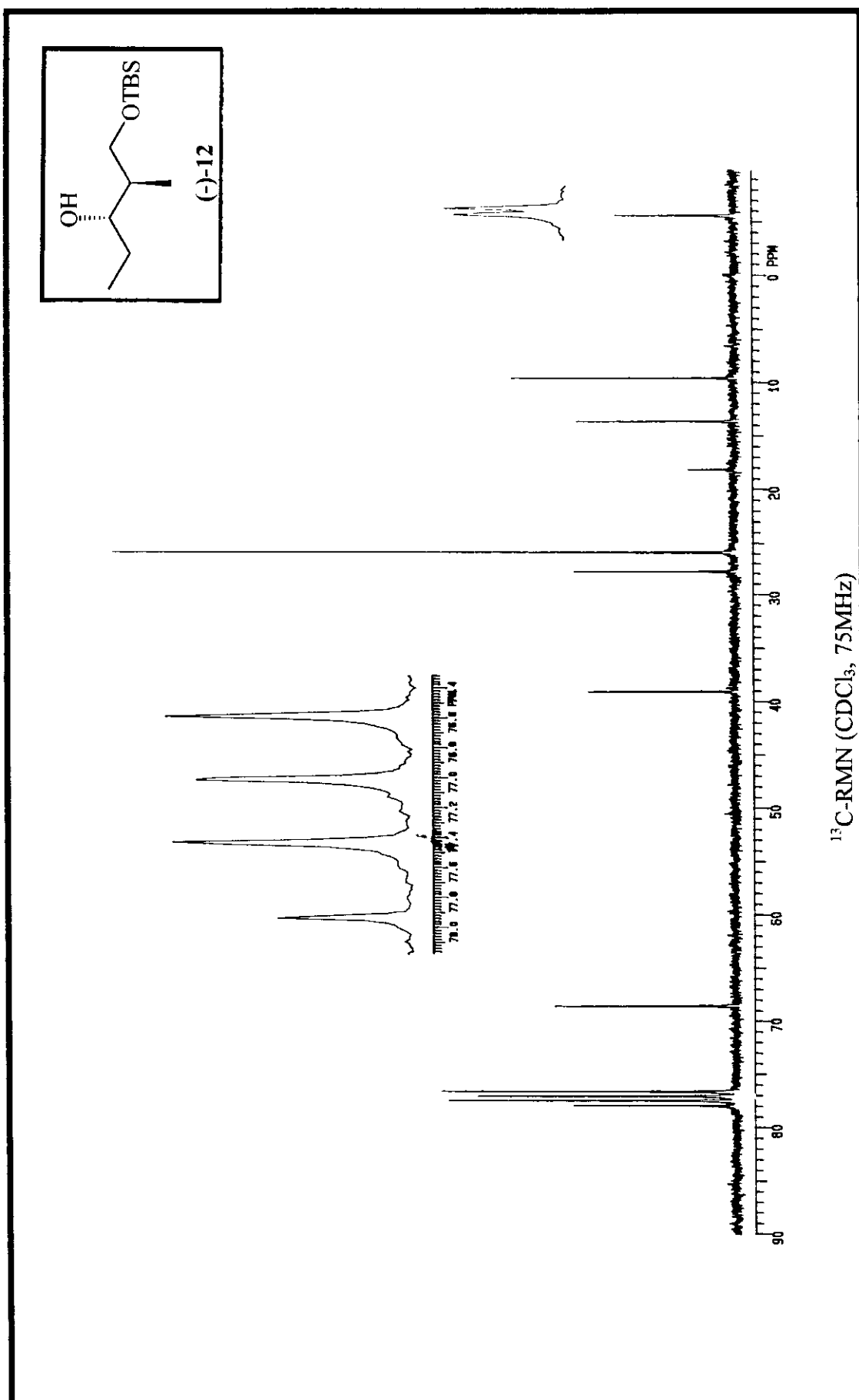


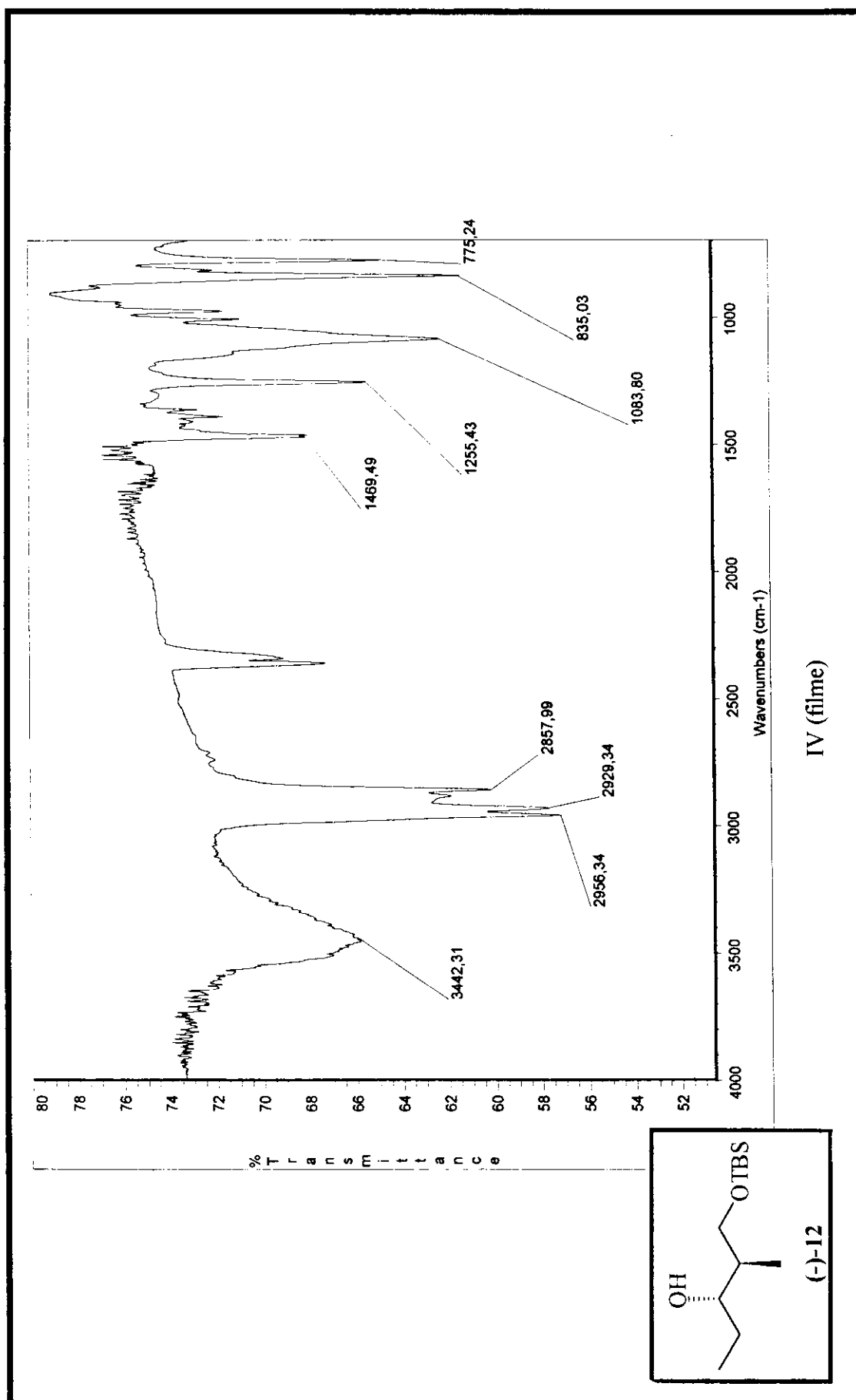


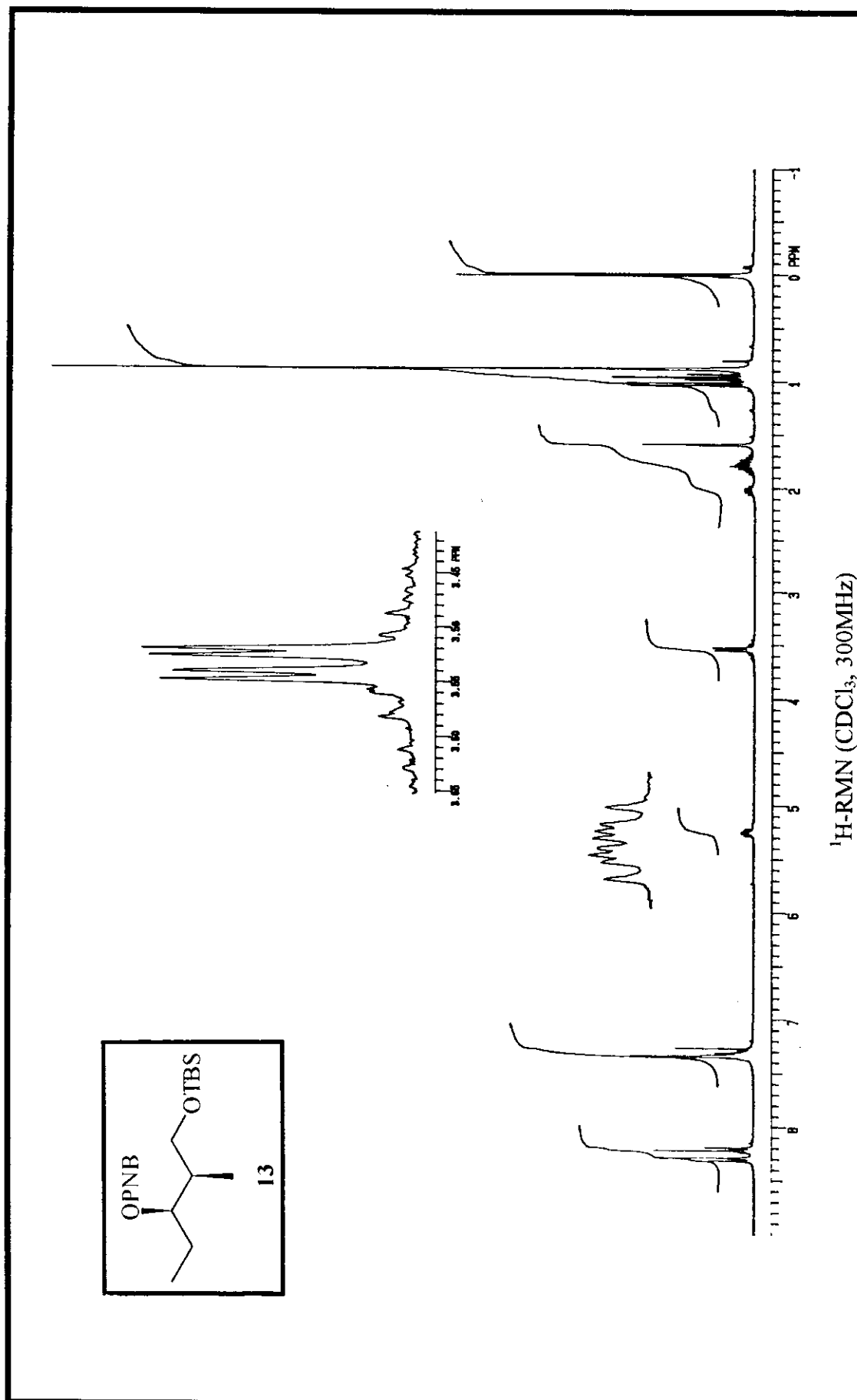


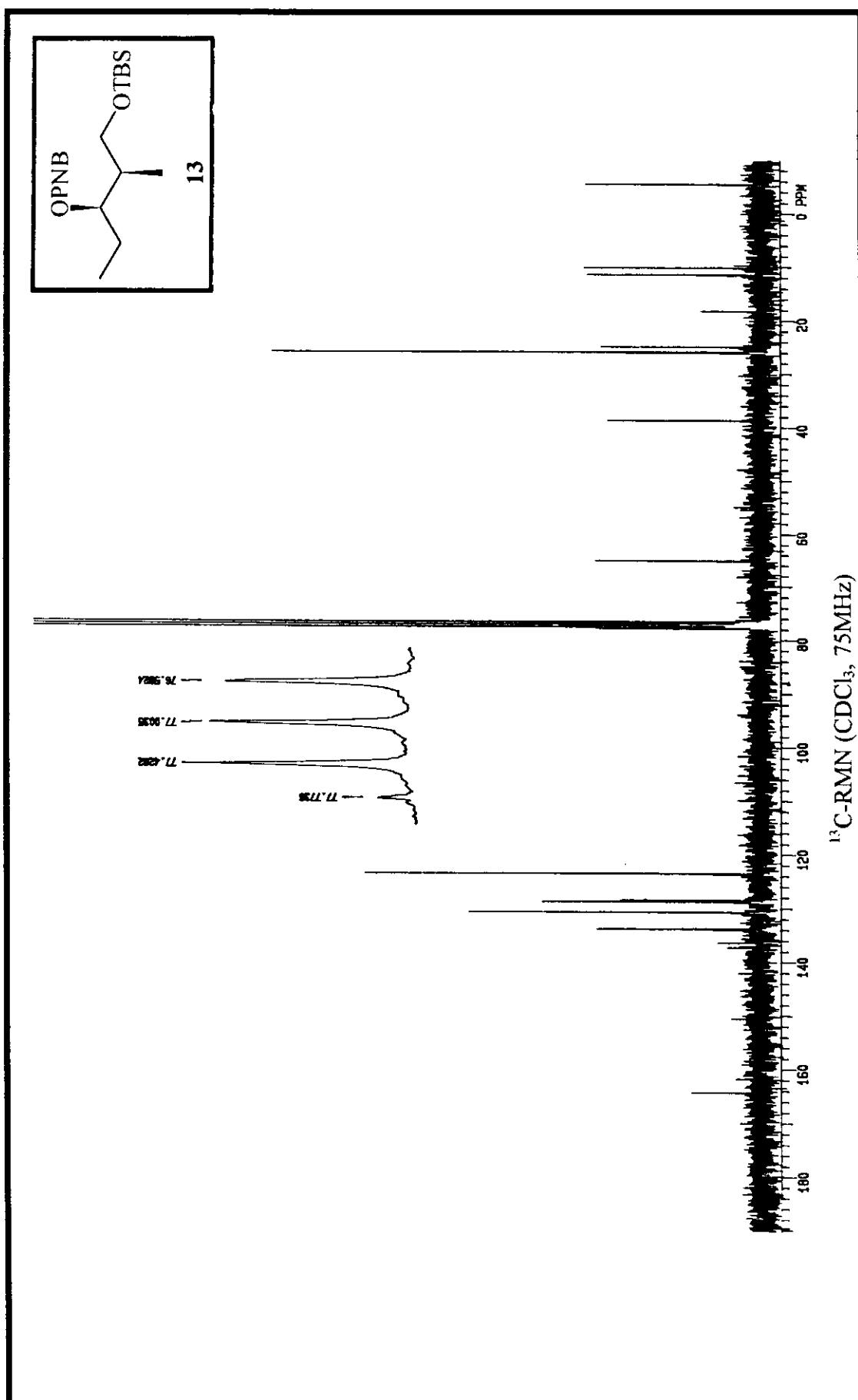


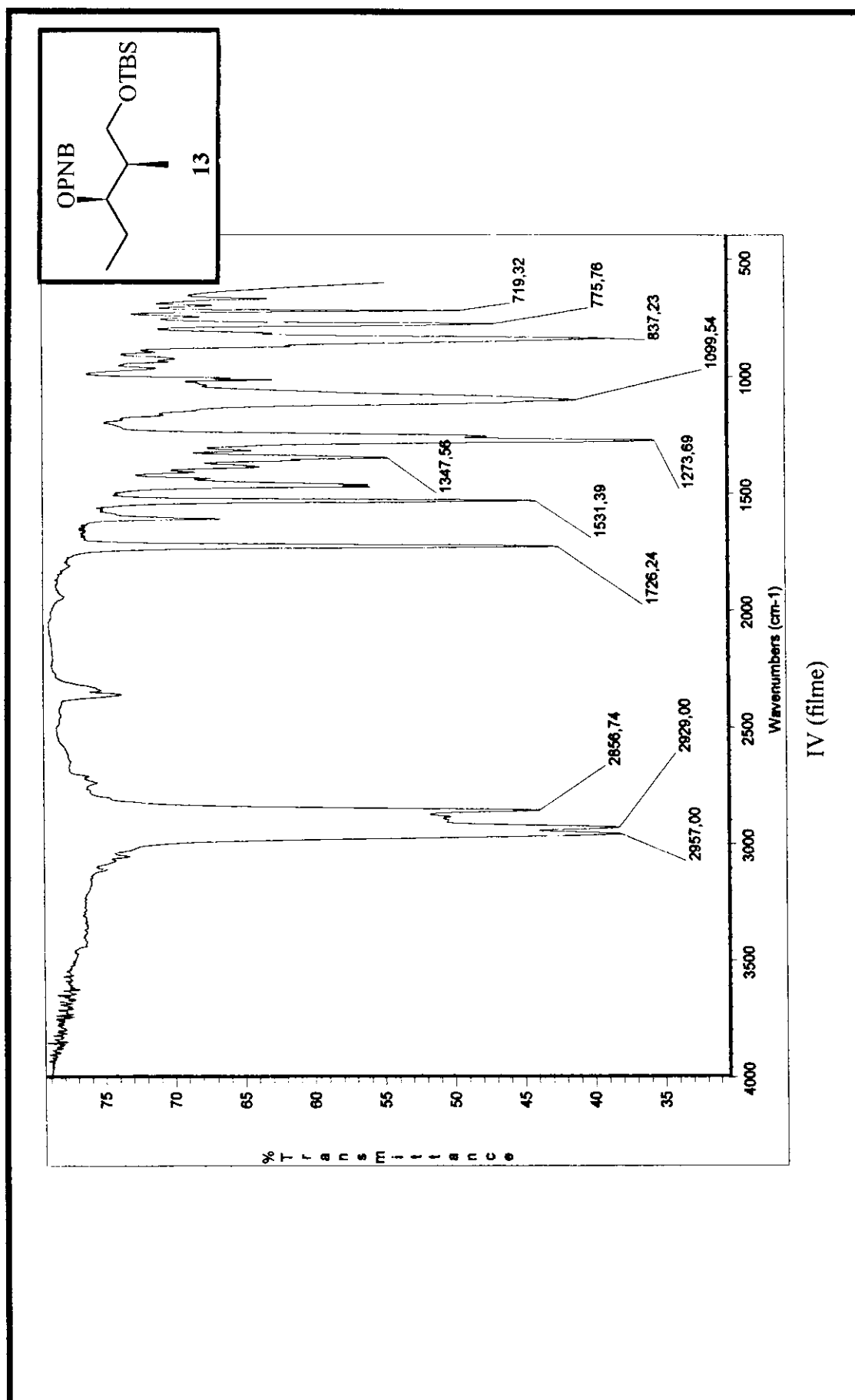


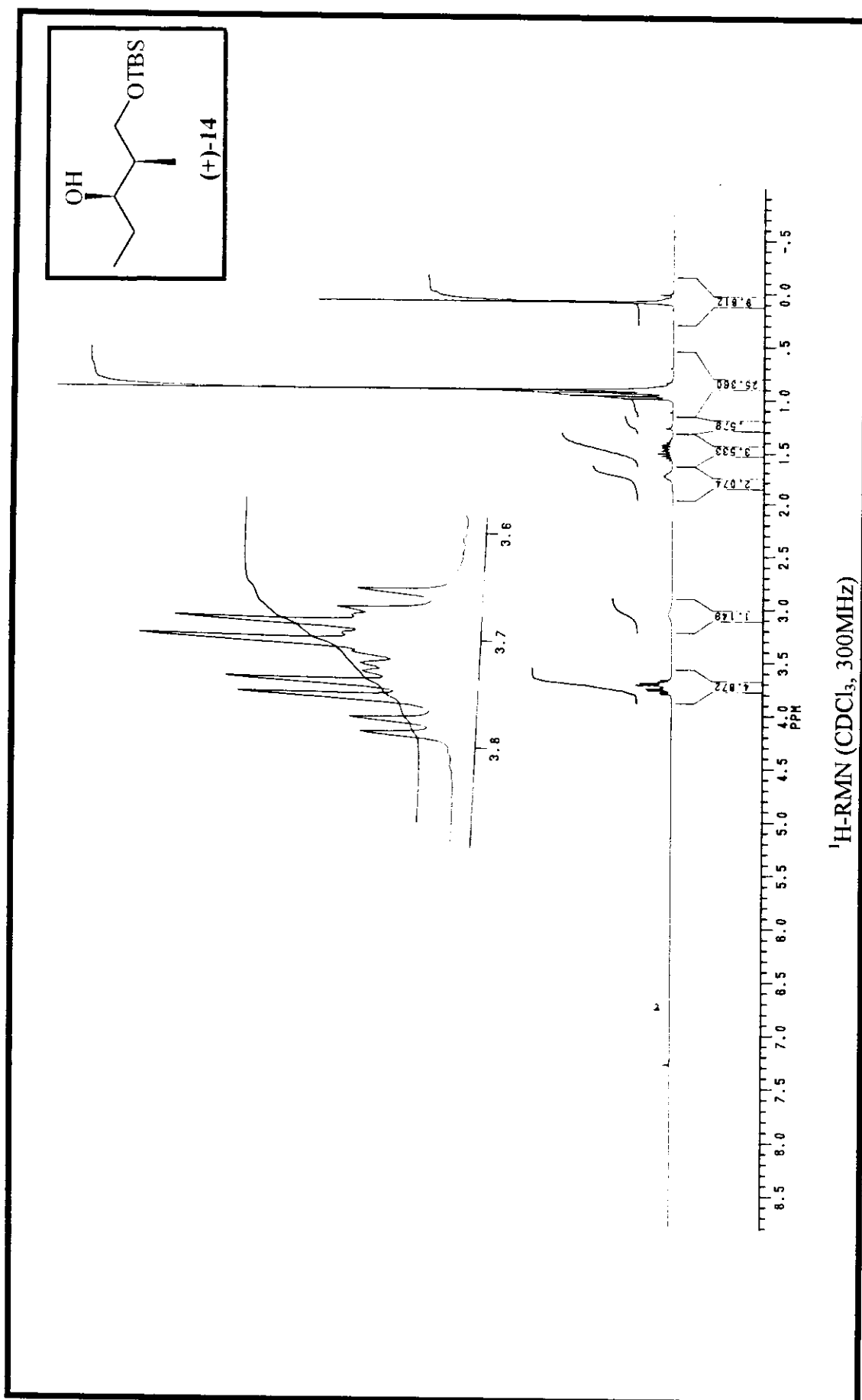


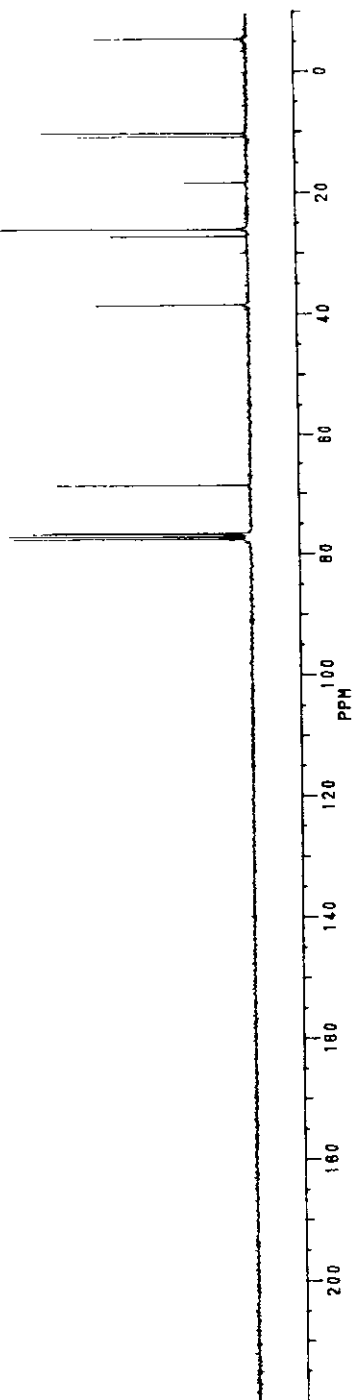
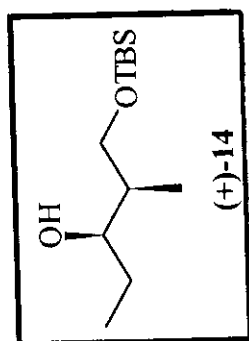




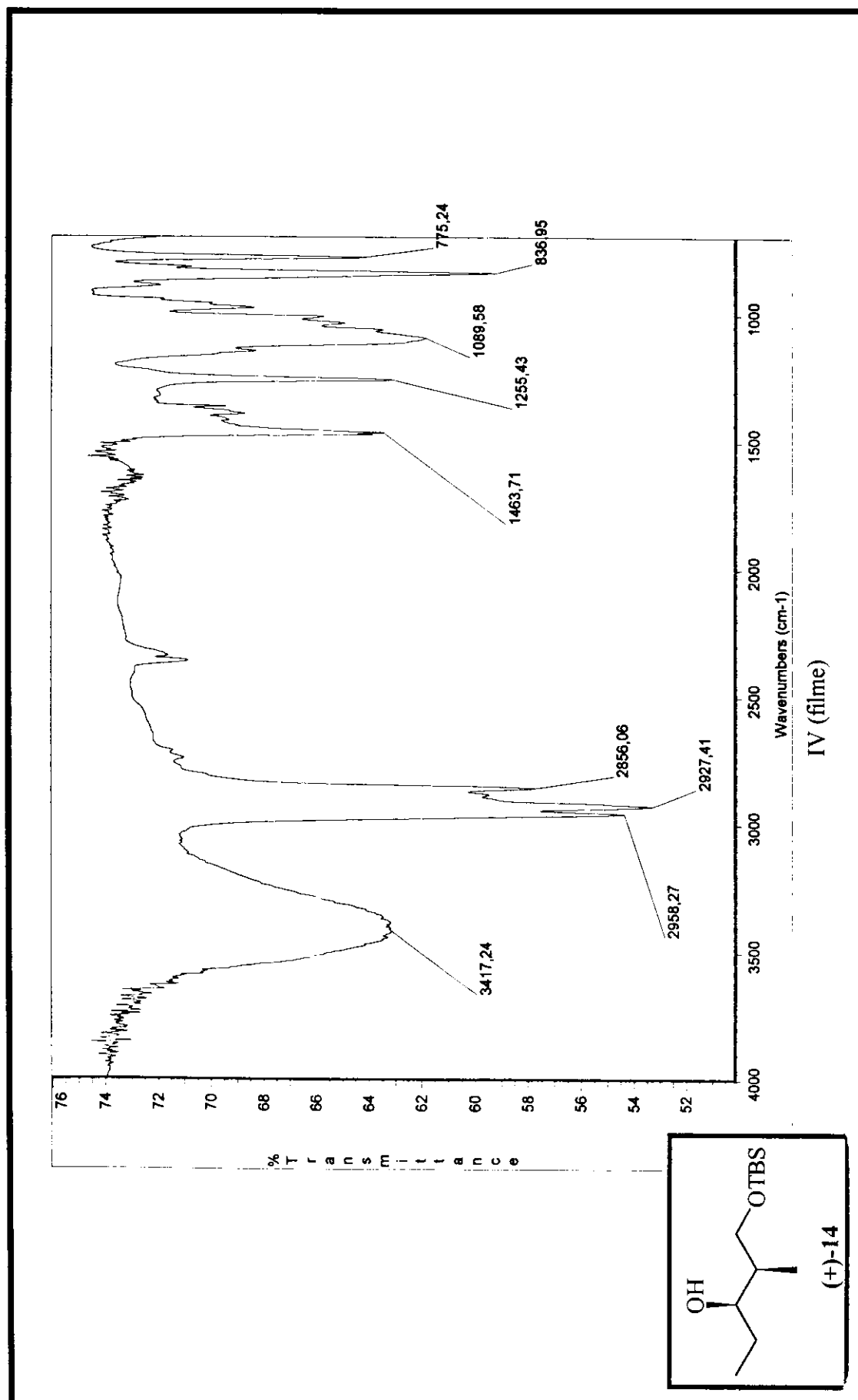


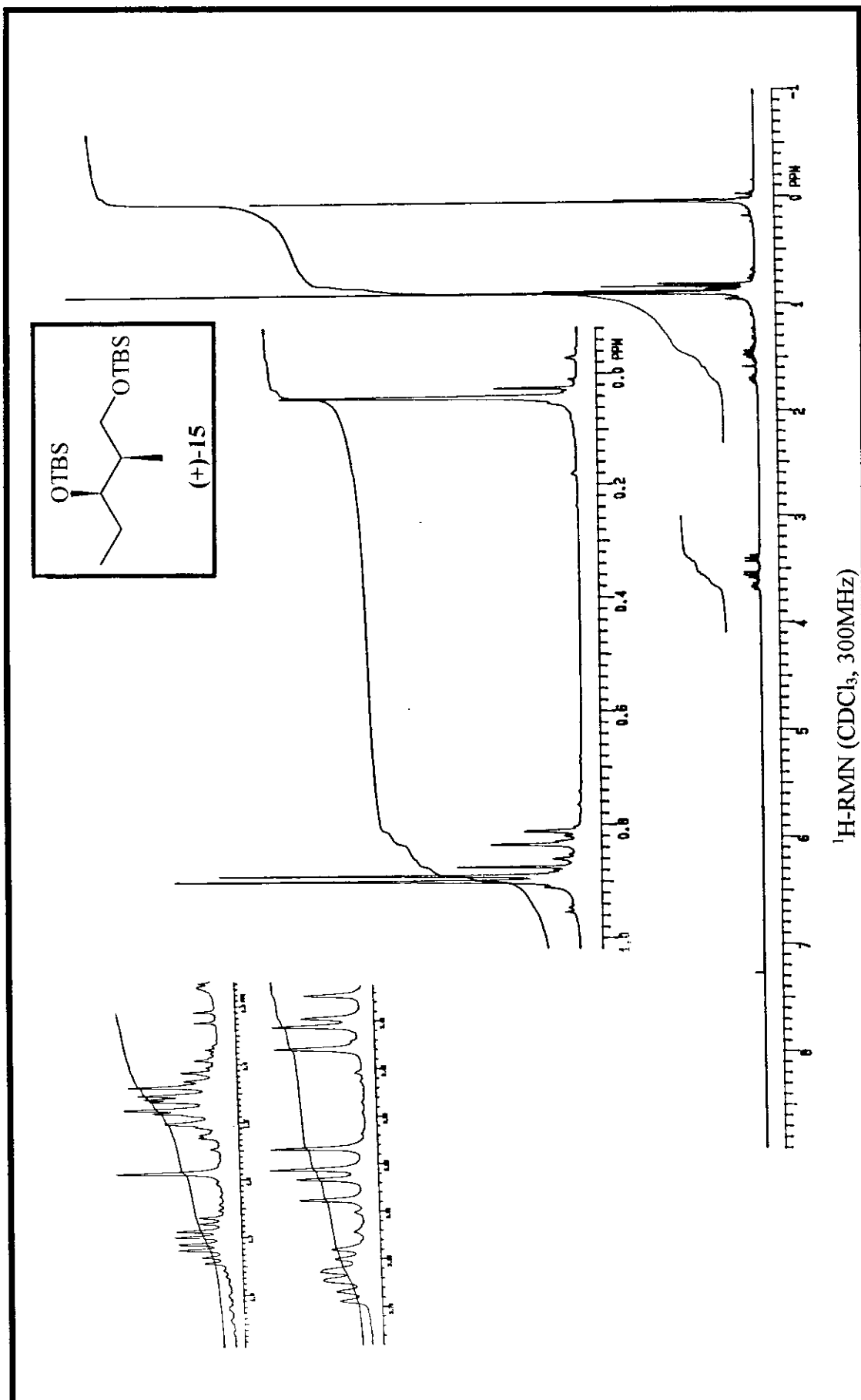


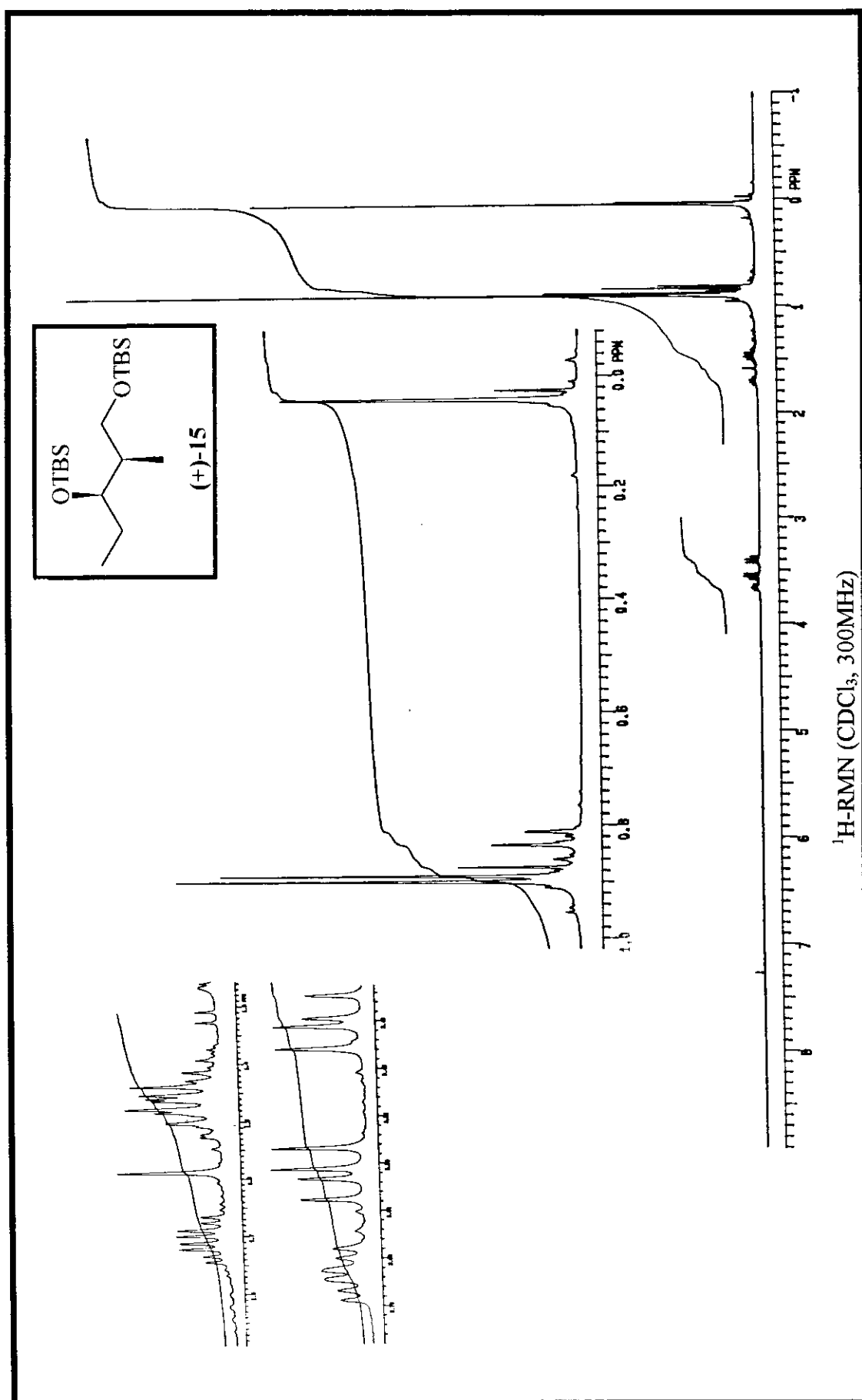


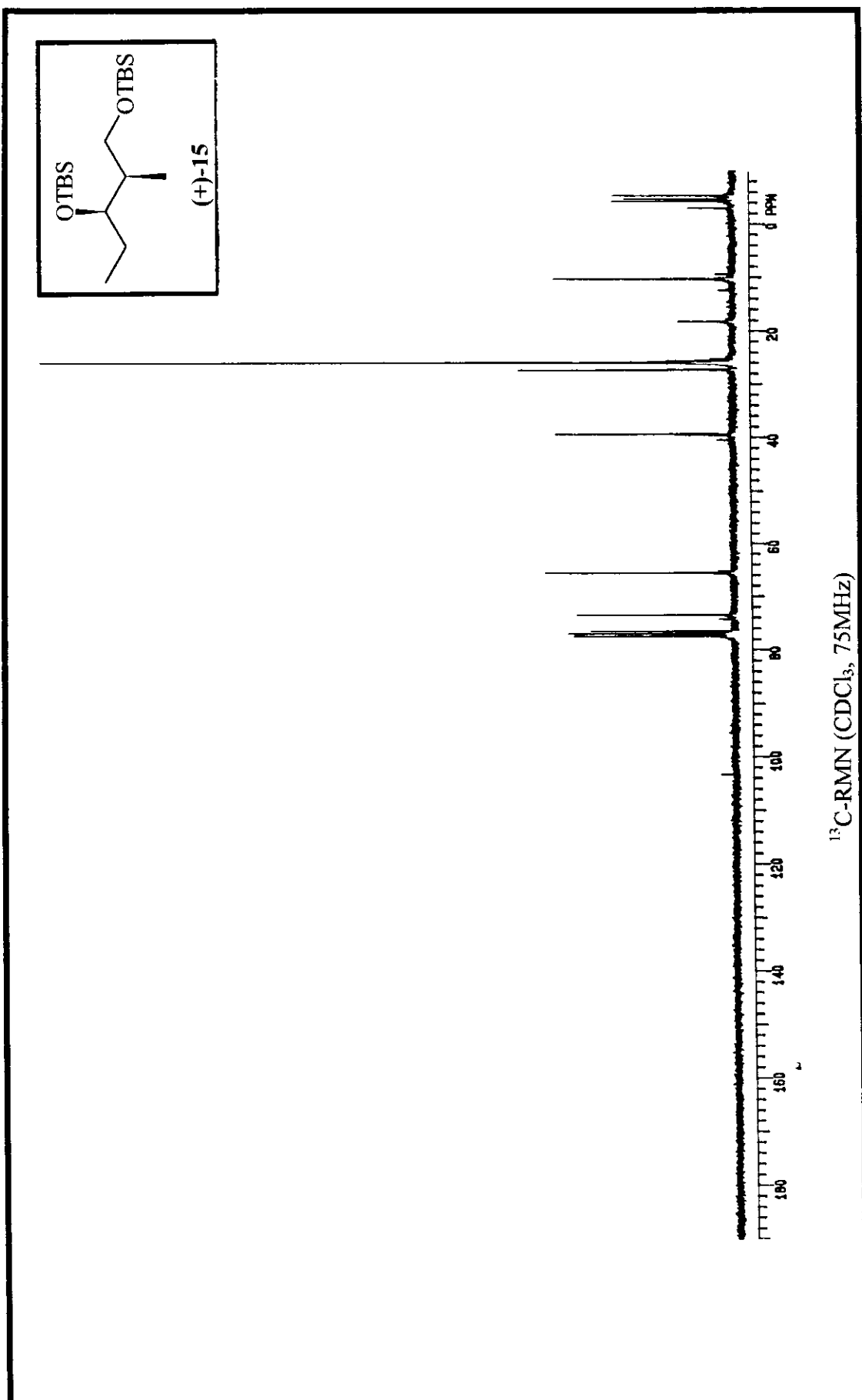


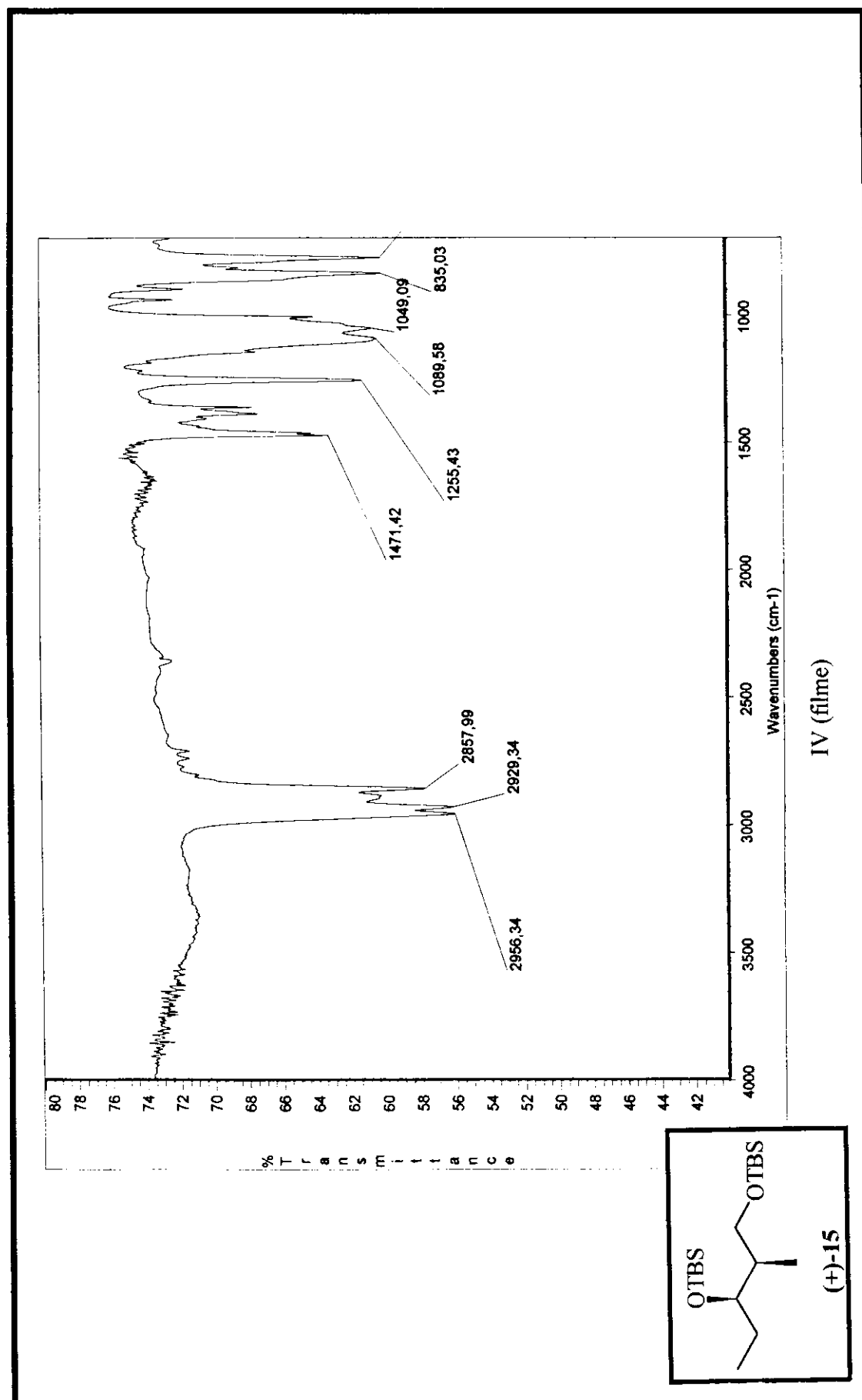
^{13}C -RMN (CDCl₃, 75MHz)

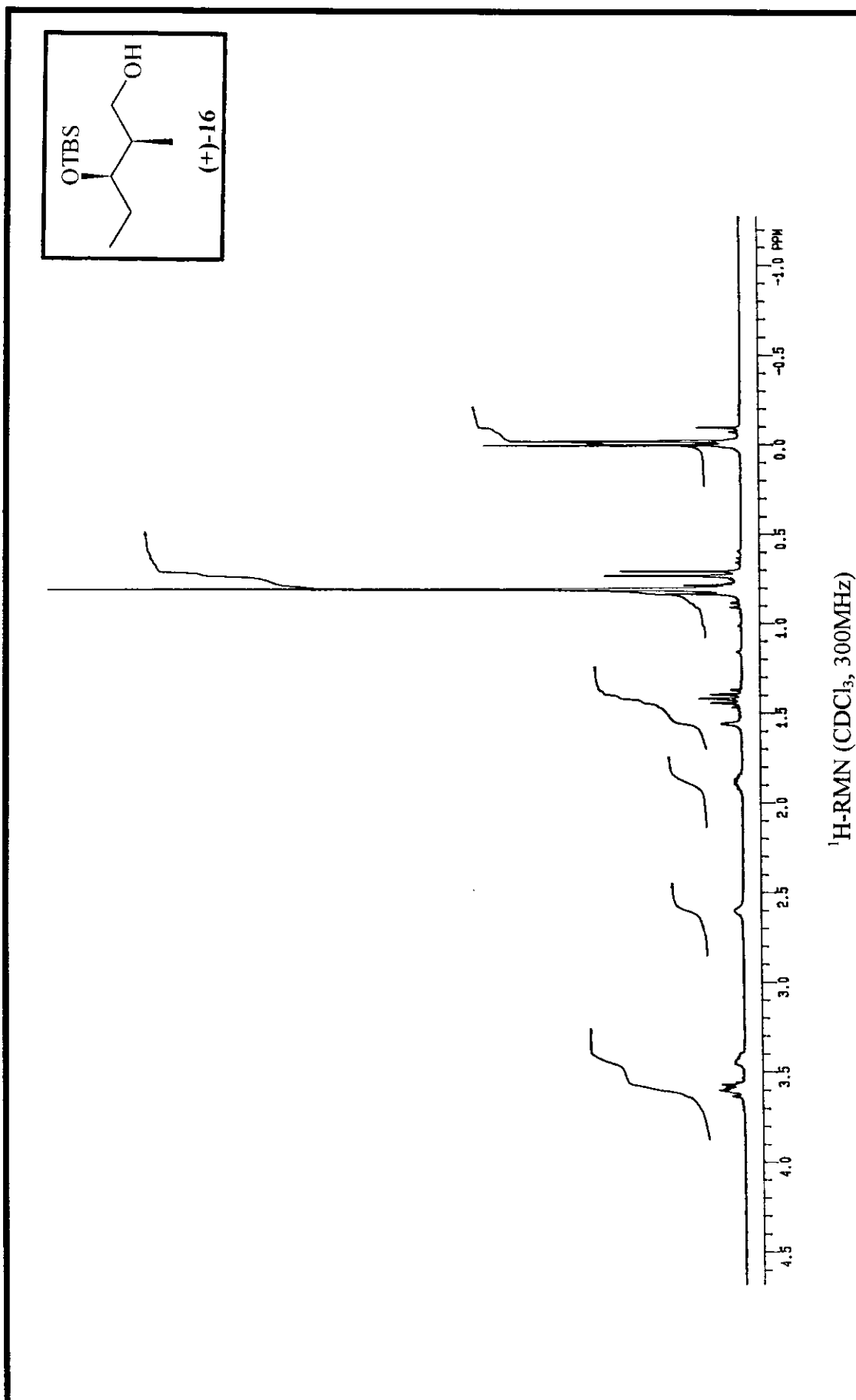


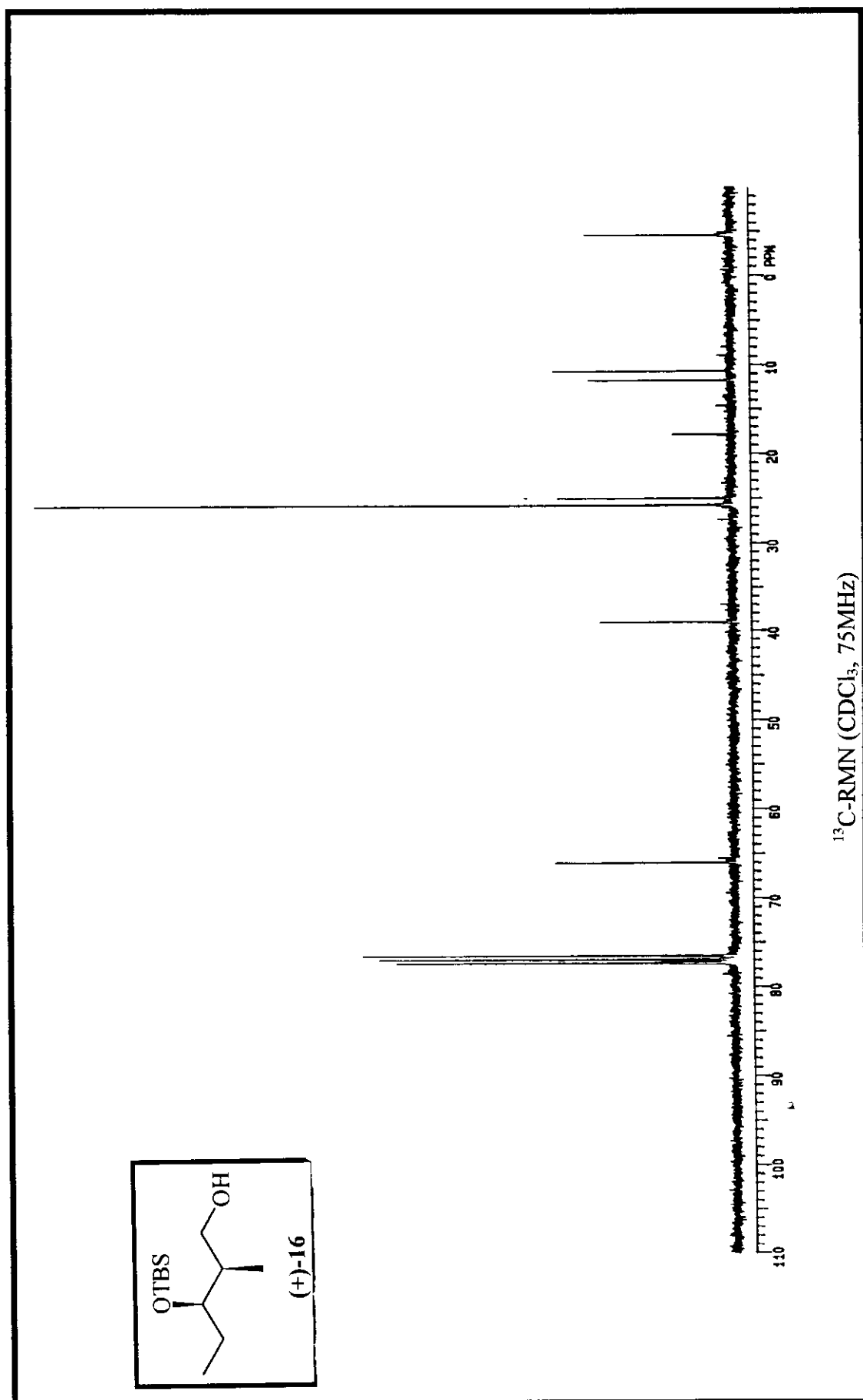


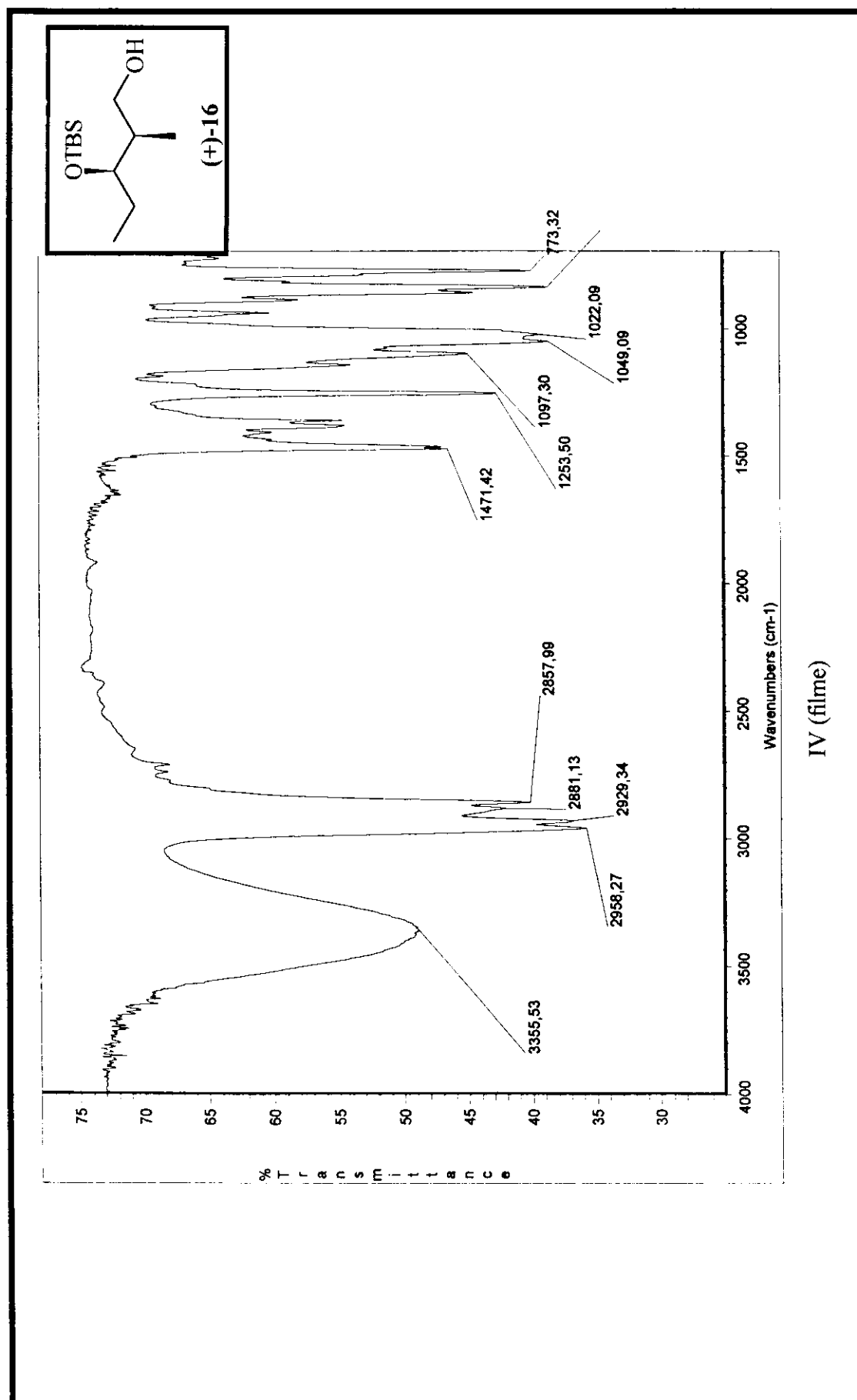


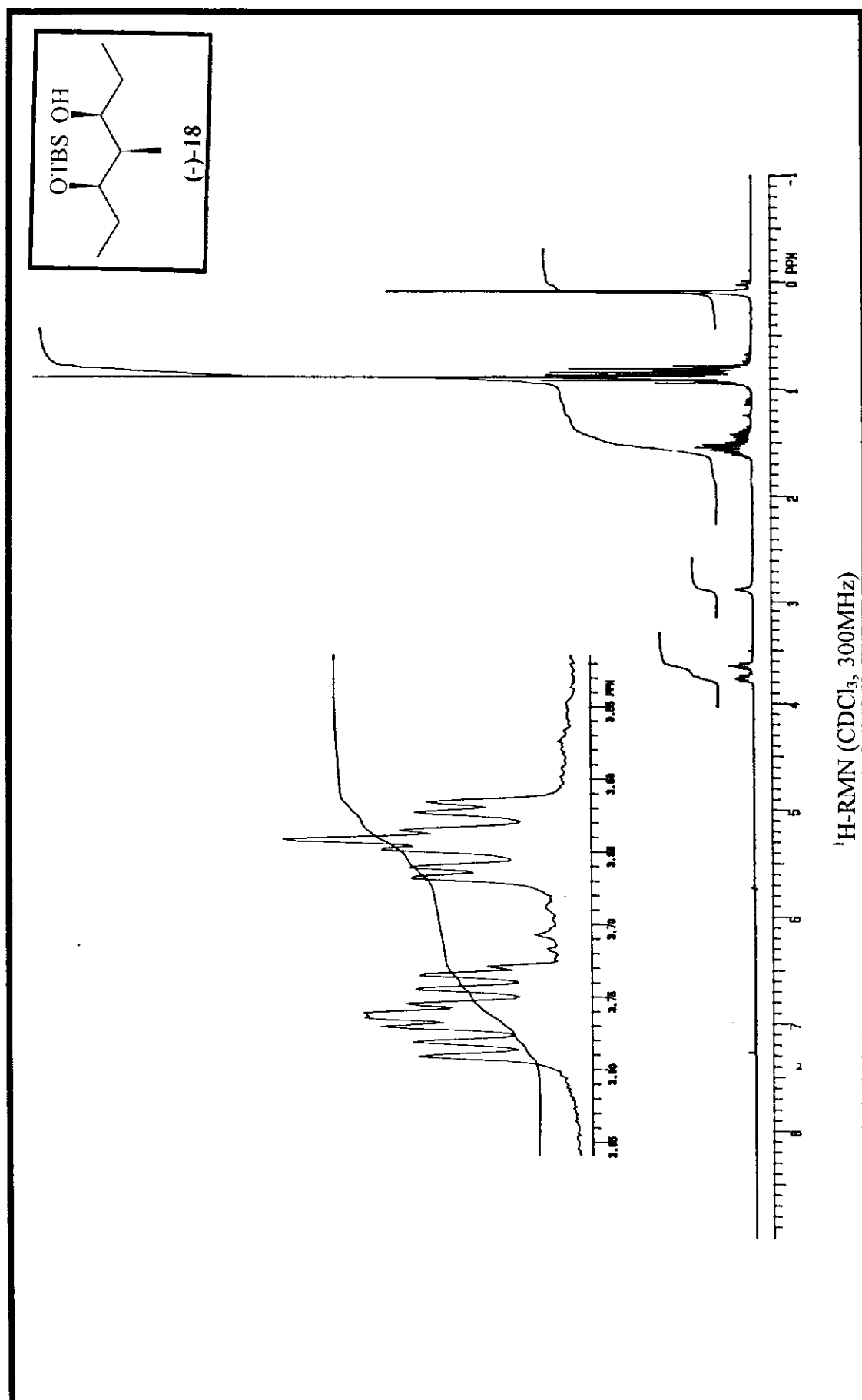


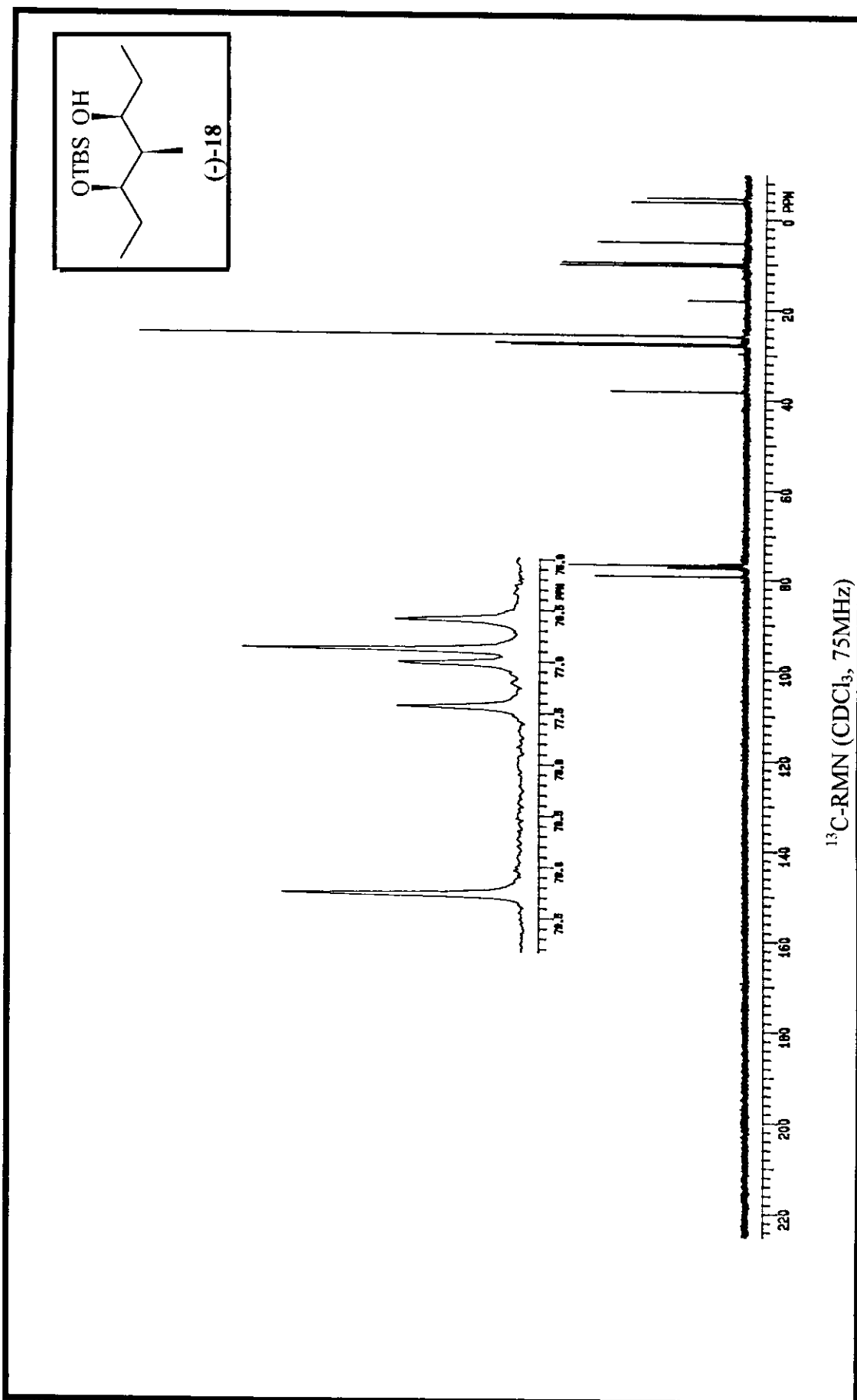


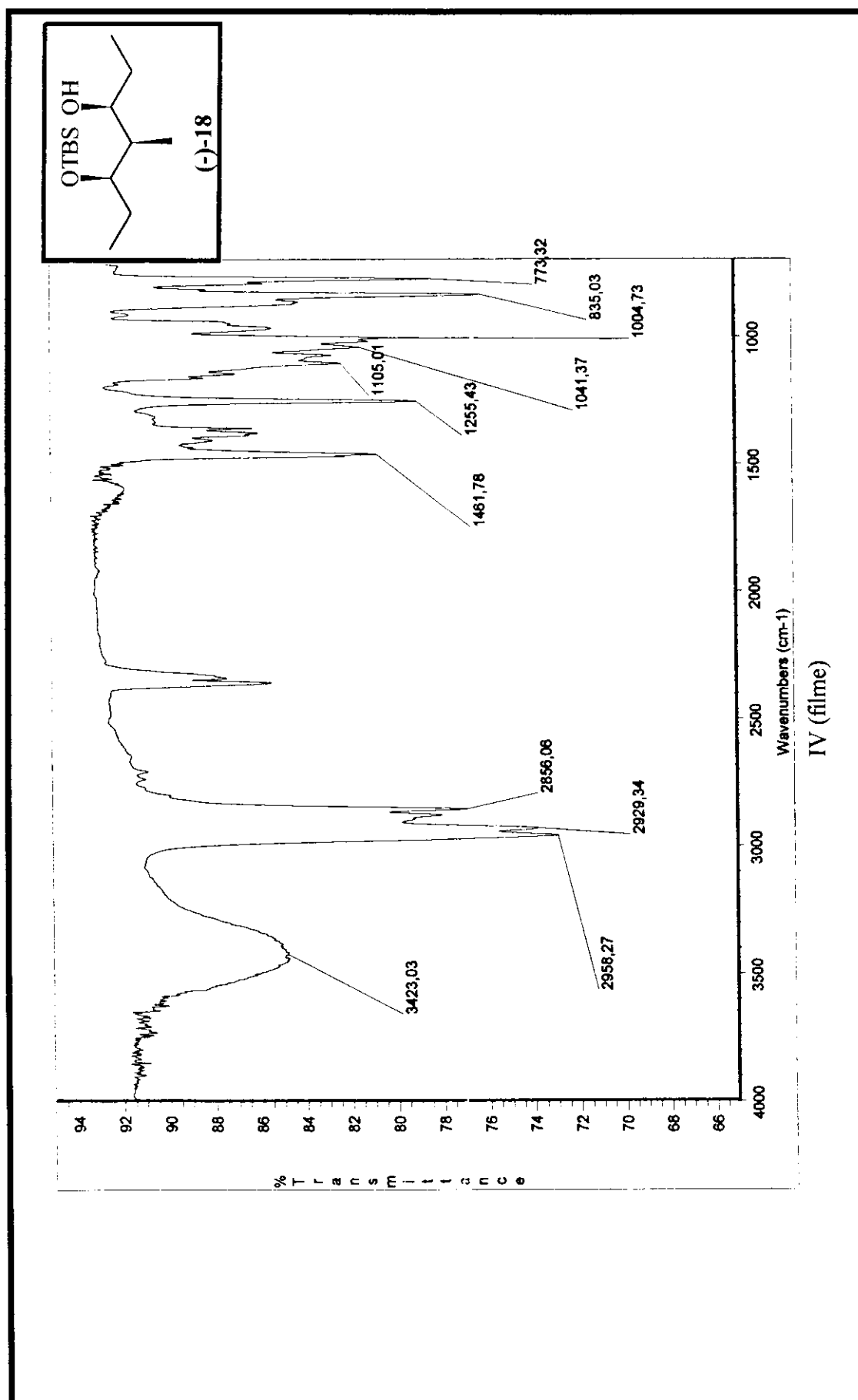


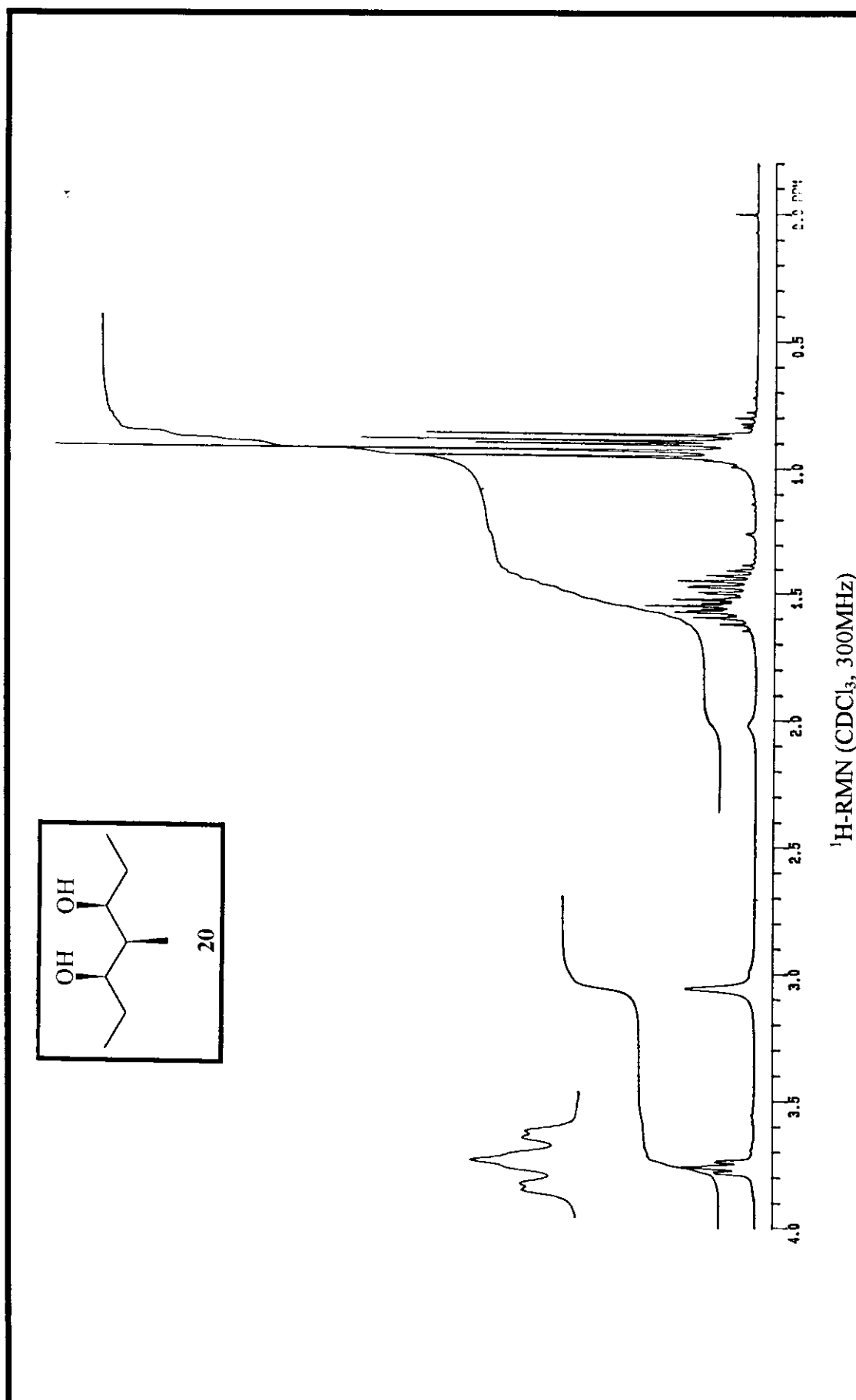


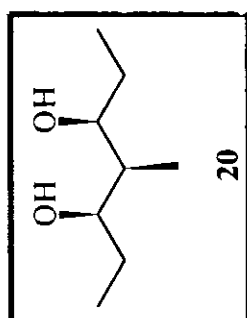












^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75MHz)

