

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico:

Síntese de uma nova Ciclopentenodiona isolada de *Piper carniconnectivum*.

Dissertação de Mestrado

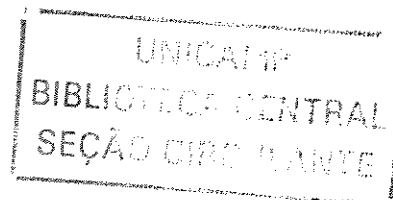
Autora

Simone Bachiega Shimokomaki Romano

Orientador

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Setembro de 2004



II

UNIDADE BC
 N.º CHAMADA: T/UNICAMP
R662e
 V. Ex.
 TOMBO BC/
 PROC.
 @ ☐ D ☐
 PREÇO
 DATA
 N.º CTD
 Bib.id. 361137

UNIDADE BC
 N.º CHAMADA: T/UNICAMP
R662e
 V. Ex.
 TOMBO BC/ 65150
 PROC. 16-P-00086-05
 @ ☐ D ☒
 PREÇO 11,00
 DATA 03/08/05
 N.º CTD
 Bib.id. 361137

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

R662e

Romano, Simone Bachiega Shimokomaki.

Estudos visando a síntese do ácido pedérico. Síntese de uma nova ciclopentenodiona isolada de *Piper camiconnectivum* / Simone Bachiega Shimokomaki Romano. - Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Luiz Carlos Dias

**Dissertação (mestrado) – Universidade
 Estadual de Campinas, Instituto de Química.**

**1. Micalamidas. 2. Atividade farmacológica.
 3. Produtos naturais. 4. Reação aldólica. I. Dias, Luiz Carlos. II.
 Universidade Estadual de Campinas. III. Título.**

Essa tese é dedicada ao meu grande
amor Ricardo e aos meus pais,
Uichi e Aldenira.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela orientação, dedicação e amizade durante esses seis anos e meio de convívio em seu grupo de pesquisa.

Ao meu marido Ricardo pelo seu amor, compreensão e, principalmente, paciência para comigo durante todo esse período.

Aos meus pais, Uichi e Aldenira, pelo apoio, incentivo e amor. Aos meus irmãos Juliana, Luana, Júlio, Luma e Adriana, bem como ao Yukio, por todo apoio e carinho que sempre tiveram por mim.

A todos os meus amigos de laboratório: Márcio, Osana, Paulo, Leonardo, Ilton, Luciana G., Caroline, Airton, Gliseida, Robson, Tatiana, Valéria, Bruna, Ciro, Luciana, Talita, e aqueles que já não se encontram mais no laboratório, como a Anninha, Lu Jardim, Rosaninha, Andréa, Débora, Edilson, Rosana, Ricardo, Gaspar e Helena.

Ao grande amigo Márcio, pela sua amizade, paciência e grande disposição a me ensinar e ajudar.

À Anninha, pela amizade e ajuda na compreensão de vários conceitos químicos e biológicos que eu não dominava.

Aos amigos Paulo, Osana, Leonardo, Caroline, Ilton e Luciana G., por serem tão amigos e pacientes comigo.

Aos técnicos Valéria e Robson, por serem tão prestativos e eficientes.

Ao aluno de iniciação científica Robson, pela ajuda na realização das etapas de síntese da segunda parte deste trabalho.

A todos os funcionários do IQ que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, em especial, à Sonia e Soninha do ressonância, ao Sr. Fontana, ao Cidão e à Bel da CPG, entre outros.

À FAPESP pela bolsa concedida e apoio financeiro.

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

- **Graduação**

Bacharelado em Química

Instituto de Química – UNICAMP – Campinas – SP.

Ano de ingresso/Conclusão: 1997/2000.

Licenciatura em Química

Instituto de Química – UNICAMP – Campinas – SP.

Ano de ingresso/Conclusão: 1997/2003.

- **Pós-Graduação**

Mestrado em Química

Instituto de Química – UNICAMP – Campinas – SP.

Ano de ingresso/Conclusão: 2001/2004.

Bolsas Concedidas

- Mestrado – FAPESP (2001-2003) sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP.
- Iniciação Científica – FAPESP (1999-2001) sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP.

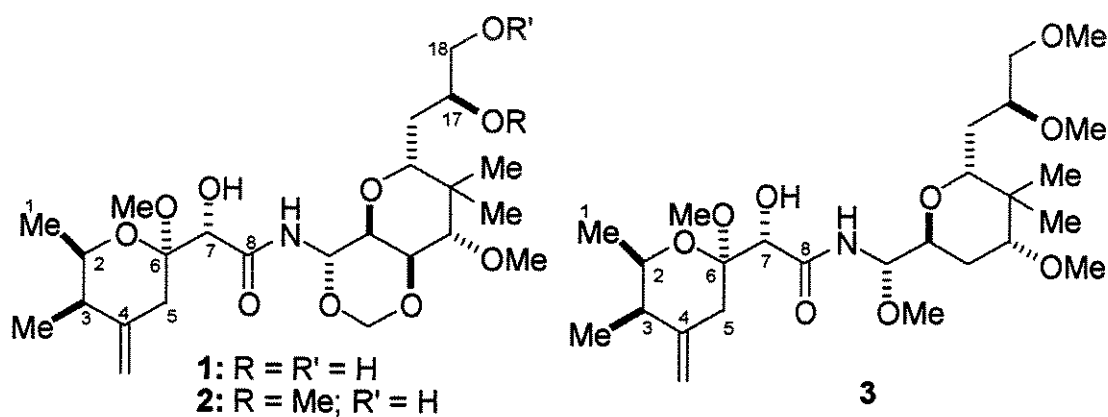
Resumos Apresentados em Congresso

- Dias, L. C.; Sousa, M. A., Shimokomaki, S. B., Morais, O. R. “Estudos Visando a Síntese Total do Dolabriferol” 22^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - Poços de Caldas - MG - 25-28 de maio de 1999.
- Dias, L. C.; Sousa, M. A., Shimokomaki, S. B., Morais, O. R. “Towards the Total Synthesis of dolabriferol” 9th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis - Gainesville - Florida – USA - 24-29 October 2000.
- Dias, L. C.; Sousa, M. A., Shimokomaki, S. B., Morais, O. R. “Estudos Visando a Síntese Total do Dolabriferol” 24^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - Poços de Caldas - MG - 28-31 de maio de 2001.
- Dias, L. C.; Sousa, M. A., Shimokomaki, S. B., Morais, O. R. “Towards the Total Synthesis of Dolabriferol” 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Curitiba - PR – Brazil - 20-24 August 2001.
- Dias, L. C.; Sousa, M. A., Shimokomaki, S. B., Morais, O. R. “Estudos Visando a Síntese Total do Dolabriferol”, 25^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - Poços de Caldas - MG – 20-23 de maio de 2002.
- Dias, L. C.; Shimokomaki, S. B. “Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico”, 26^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ - Poços de Caldas - MG - 26-29 de maio de 2003.
- Dias, L. C.; Shimokomaki, S. B. “Studies Directed Toward the Synthesis of Pederic Acid”, 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - São Pedro - SP – Brazil - 24-28 August 2003.

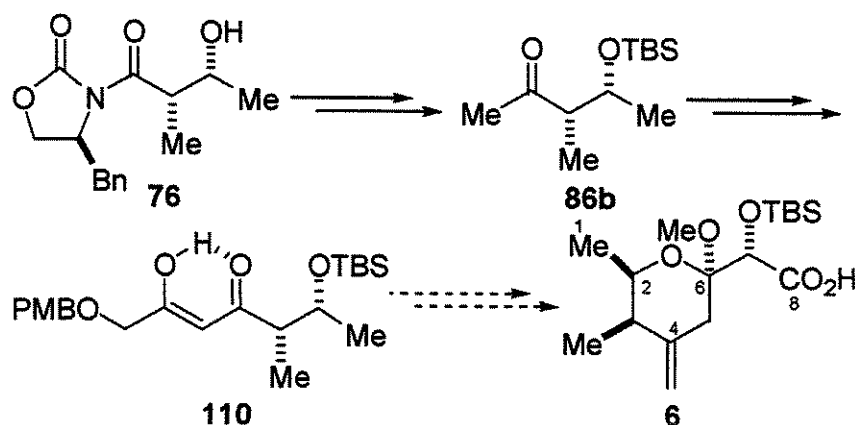
Resumo

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico

Micalamidas A (1) e B (2), isoladas de uma esponja marinha do gênero *Mycale*, na Nova Zelândia, exibem potente atividade antiviral, antitumoral e ação imunossupressora (*in vivo*). Suas estruturas são semelhantes a da pederina (3), uma forte toxina isolada do inseto *Paederus fuscipes* que corresponde a um potente inibidor na síntese de proteínas.

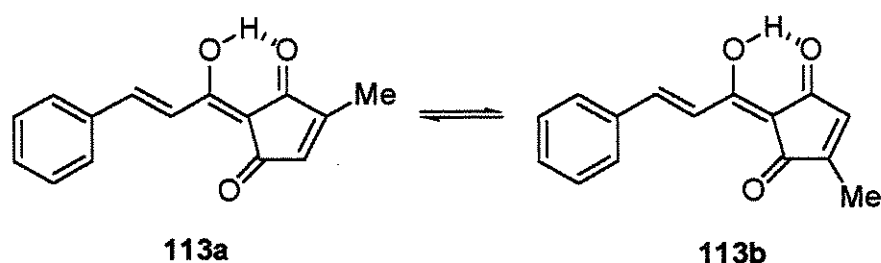


Neste trabalho descreveremos nossas tentativas visando a síntese do ácido pedérico (OTBS substituído) (6a), correspondente ao fragmento C1-C8 das micalamidas A (1) e B (2), bem como da pederina (3), uma vez que este fragmento consiste num intermediário chave importantíssimo na síntese destas e outras moléculas com potente atividade farmacológica.

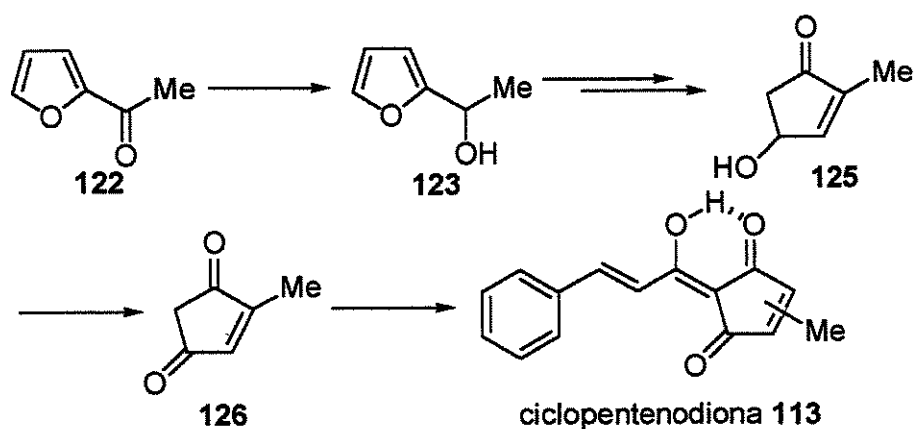


**Síntese de uma nova Ciclopentenodiona isolada de
*Piper carniconnectivum***

Em conexão com nosso interesse na síntese de produtos naturais isolados no Brasil, desenvolvemos um outro trabalho, que corresponde à síntese da ciclopentenodiona (**113**), isolada recentemente por Braz-Filho e colaboradores, a partir do extrato de raízes da espécie *Piper carniconnectivum*, coletada em Porto Velho, Rondônia, região norte do Brasil. Esta espécie pertence à família *Piperaceae*, que agrupa muitas plantas importantes à medicina popular, como bioprodutores de óleos essenciais.



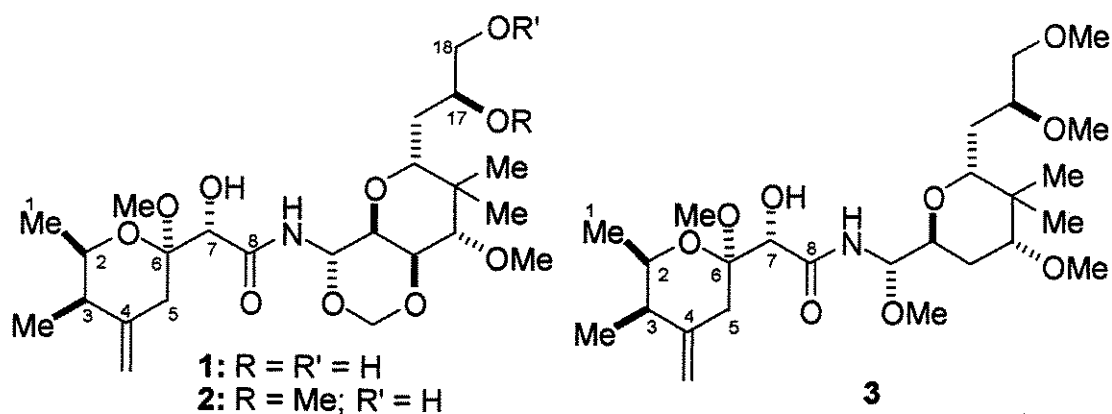
Nossa síntese requereu 5 etapas a partir do 2-acetilfurano (**122**) comercialmente disponível, e forneceu o produto desejado (**113**) em bons rendimentos.



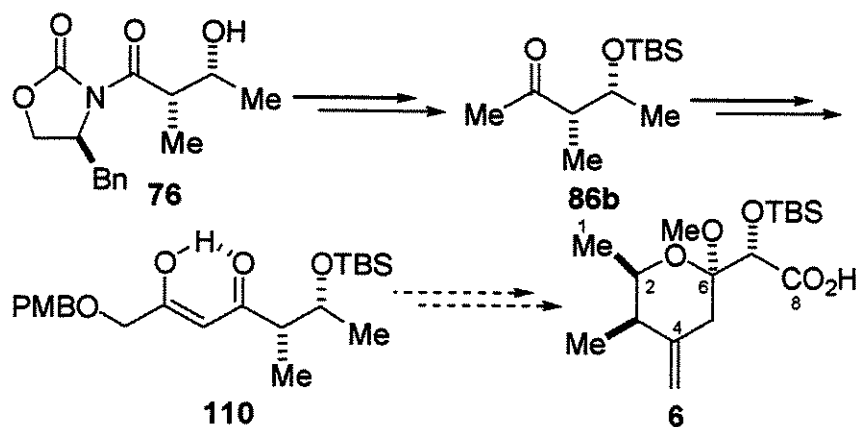
Abstract

Studies Towards the Synthesis of Pederic Acid

Mycalamides A (1) and B (2), isolated from a New Zealand marine sponge of the genus *Mycale*, exhibits, *in vivo*, potent antitumor and antiviral activity and immunosuppressive. Mycalamides presents a striking resemblance to the structure of pederin (3), a strong insect toxin isolated from *Paederus fuscipes* and a potent inhibitor of protein synthesis.

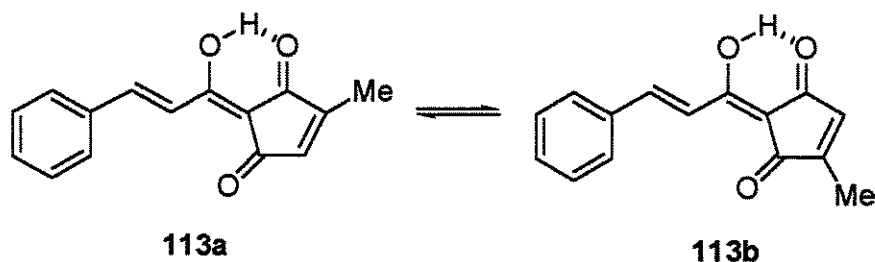


In this work, we describe our first results towards the synthesis of pederic acid (6a), corresponding to the C1-C8 fragment of mycalamides A (1) and B (2) and pederin (3). Pederic acid is a key intermediate for the synthesis of mycalamides, pederin and additional analogues with potential pharmacological activities.

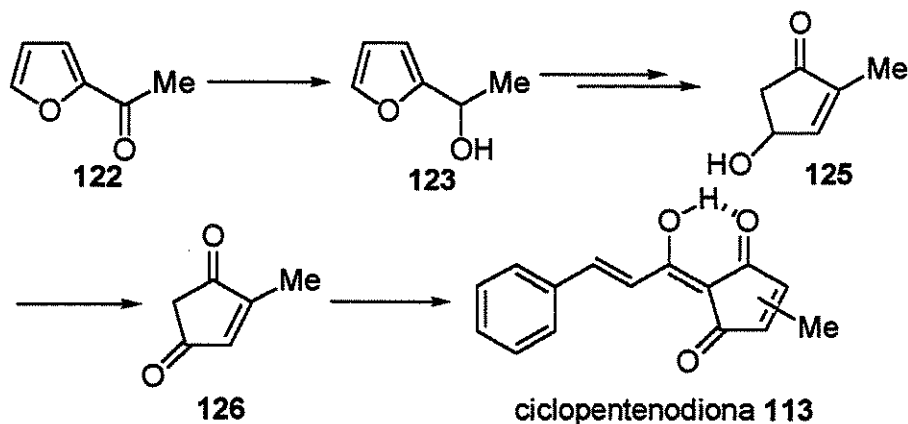


**Synthesis of a New Cyclopentenedione Isolated from
*Piper carniconnectivum***

In connection with our interest in the total synthesis of natural products from Brazilian sources, we became interested in the synthesis of cyclopentenedione (113). This very interesting compound was isolated recently by Braz-Filho and coworkers from roots of a specimen of *Piper carniconnectivum*, collected in Porto Velho, Rondônia, northern part of Brazil. This specimen belongs to the tropical *Piperaceae* family, that comprises many important plants, very useful in folk medicine as bioproducers of essential oils.



Our approach required 5 steps from commercially available 2-acetylfuran (122), and produced the desired product in good yields.



Lista de Símbolos e Abreviaturas

AcOEt – Acetato de etila

Bn – Benzila

Bz – Benzoíla

CCD – Cromatografia em camada delgada

CG – Cromatografia gasosa

COSY – Correlação homonuclear ^1H - ^1H

CSA - Ácido canforsulfônico

DDQ – Dicloro diciano benzoquinona

DIAD – Diisopropil azodicarboxilato

DIBALH – Hidreto de diisobutilalumínio

DIPA – Diisopropilamina

DMAP – *N,N*-Dimetil aminopiridina

DMF – Dimetilformamida

DMPM – Dimetoxi fenilmetila

DMSO – Dimetilsulfóxido

EM (EI) – Espectrometria de massas (impacto eletrônico)

HMPA – Hexametil fosforamida

HRMS (EI) – Espectrometria de massas de alta resolução (impacto eletrônico)

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento em Hz

KHMDS – Hexametil dissilazida de potássio

LDA – Diisopropil amideto de lítio

LiHMDS – Hexametil dissilazida de lítio

lit – literatura

m-CPBA – Ácido *m*-cloro perbenzóico

NIS – *N*-iodo succinimida

NMO – *N*-óxido *N*-metil morfolina

PF – Ponto de fusão

Piv – Pivaloíla

Ph – Fenila

PMB – *p*-metoxibenzila

ppm – Partes por milhão

PPTS – *p*-Tolueno sulfonato de pirídínio

R_f – Índice de retenção

RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

TBAF – Fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPS – *t*-Butildifenilsilila

TBS – *t*-Butildimetilsilila

TES – Trietilsilila

TfOH – Ácido trifluormetanossulfônico

THF – Tetrahydrofurano

TMSCl – Cloreto de trimetilsilila

TPAP – Perrutenato de tetra *n*-propil amônio

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

UV – Ultra violeta

δ – Deslocamento químico

SUMÁRIO

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico

1. Introdução	1
1.1. Atividade biológica	1
1.2. Sínteses publicadas para o ácido pedérico e fragmentos análogos	5
1.2.1. Síntese de Matsumoto e colaboradores.....	5
1.2.2. Síntese de Fukumoto e colaboradores	8
1.2.3. Síntese de Roush e colaboradores	10
1.2.4. Síntese de Nakata e colaboradores	13
1.2.5. Síntese de Kocienski e colaboradores	17
1.2.6. Síntese formal de Trost e colaboradores.....	20
2. Objetivo	23
3. Resultados e Discussão	23
3.1. Primeira Análise Retrossintética	23
3.2. Primeira Rota Sintética	24
3.3. Segunda Rota Sintética	35
3.4. Segunda Análise Retrossintética	38
3.5. Terceira Rota Sintética	38
3.6. Quarta Rota Sintética	43
3.7. Quinta Rota Sintética	47
3.8. Sexta Rota Sintética	49
4. Conclusão e Perspectivas	54

Síntese de uma nova Ciclopentenodiona isolada de *Piper carniconnectivum*

5. Introdução	55
6. Objetivo	57
7. Resultados e Discussão	58
7.1. Cálculos Teóricos	58
7.2. Primeira Análise Retrossintética	60
7.3. Tentativa de obtenção direta da dicetona (114)	61
7.4. Primeira Rota Sintética Testada	63
7.5. Segunda Rota Sintética	66
7.6 Terceira Rota Sintética	80
8. Conclusão e Perspectivas	82

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico

9. Parte Experimental	84
9.1. Reagentes e solventes	84
9.2. Métodos cromatográficos	84
9.3. Métodos espectrométricos	85
9.4. Reagentes preparados	86
9.5. Compostos preparados	89

Síntese de uma nova Ciclopentenodiona isolada de *Piper carniconnectivum*

10. Parte Experimental	114
10.1. Compostos preparados	114
11. Bibliografia	125
12. Espectros	130

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico

1. Introdução

1.1 Atividade Biológica

Nos últimos anos foram isolados e identificados muitos metabólitos de esponjas marinhas que apresentam potentes atividades biológicas.

As Micalamidas A (1) e B (2) (Figura 1) foram isoladas de uma esponja marinha do gênero *Mycale*, encontrada no Porto de Otago, na Nova Zelândia ¹.

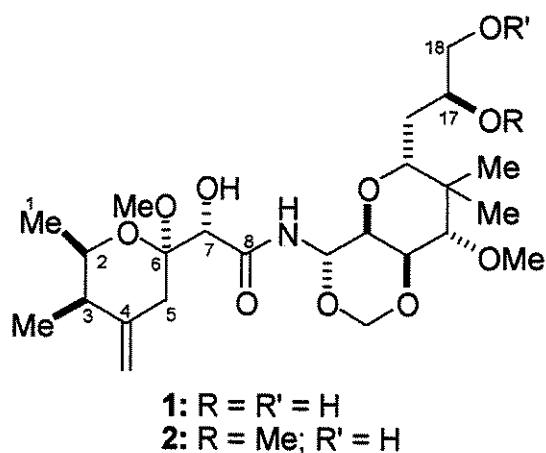


Figura 1: Estruturas da Micalamida A (1) e Micalamida B (2).

O extrato dessa esponja marinha exibiu promissora atividade antiviral *in vitro* contra os vírus da Herpes tipo I e Polio tipo I. Cromatografia “flash” de fase reversa do extrato em larga escala (11 g a partir de 200 g da esponja) levou à obtenção de um material concentrado na forma de um óleo marrom

¹ Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannell, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850.

(307 mg), com significativa atividade antiviral *in vivo*. Este material, contendo aproximadamente 2% da micalamida A, foi testado em ratos infectados com coronavírus A59, da seguinte forma: quatro ratos infectados com o vírus e tratados com o extrato a 0,1 mg/kg sobreviveram por 14 dias, enquanto oito ratos apenas infectados com o vírus, morreram em menos de oito dias. Parte do material (140 mg) foi submetido à permeação em gel e cromatografia em sílica gel, fornecendo a micalamida A (1,7 mg), um novo composto com potente atividade antiviral *in vitro*. A dosagem mínima da micalamida A que inibiu o efeito citopático no vírus da Herpes tipo I e Polio tipo I foi da ordem de 10^{-3} nmol. Até o presente momento, nenhum resultado de atividade antiviral *in vivo* da micalamida A pura foi relatado. Entretanto, experimentos *in vitro* com o extrato bruto sobre os vírus da Herpes tipo I e Polio tipo I indicaram que a micalamida A era a responsável pela atividade do extrato. Sendo assim, é possível que a atividade antiviral do extrato *in vivo* sobre o coronavírus A59 seja causada pela presença da micalamida A¹.

Este composto heterocíclico multifuncional pode ser considerado como um agente antitumoral baseado em sua atividade *in vivo* contra vários modelos de tumores sólidos e hematológicos, como a leucemia P388 de camundongos, sarcoma de ovário M5076, linfoma de Burkitt, além dos tumores humanos MX-1 e CX-1².

A fim de produzir uma maior quantidade de micalamida A para testes biológicos, mais dessas espécies ativas do gênero *Mycale* foram coletadas e extraídas. Durante esse processo, foi observado no espectro de RMN-¹H de algumas amostras, um conjunto de picos similar aos da micalamida A. Além disso, análises cromatográficas indicaram a presença de um análogo menos

² Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Thompson, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 223.

polar, que foi posteriormente identificado como a micalamida B, o qual também apresentou uma significativa atividade antiviral e antitumoral *in vivo*. Embora a micalamida B esteja presente na esponja numa quantidade menor que a micalamida A, ela apresenta uma atividade antiviral *in vitro* cerca de três vezes mais potente que a micalamida A. Micalamida B apresentou-se mais citotóxica que a micalamida A (IC₅₀ em P388 de $0,7 \pm 0,3$ ng/mL e $3,0 \pm 1,3$ ng/mL, respectivamente), além de ter sido ativa *in vivo* contra leucemia P388 numa dosagem mais baixa que a micalamida A.

As micalamidas A e B também apresentam uma atividade imunossupressora via inibição de células T CD4 sendo, significativamente, mais potentes que FK-506 ou ciclosporina³. Também são conhecidas como inibidores de síntese protéica em células eucarióticas. Resultados de um estudo comparativo de micalamidas A e B quanto à citotoxicidade, eficácia *in vivo* e habilidade para inibir a síntese de proteínas, indicam que a atividade inibitória na síntese protéica é determinante na ação antitumoral desses produtos marinhos⁴.

Outros produtos naturais bastante similares estruturalmente às micalamidas A e B são a pederina (3), uma forte toxina isolada do inseto *Paederus fuscipes*, bem como a teopederina D (4) e a onamida A (5) (Figura 2), ambas isoladas de uma esponja marinha do gênero *Theonella*, no Japão⁵.

³ Roush, W. R.; Pfeifer, L. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 859.

⁴ Ogawara, H.; Higashi, K.; Uchino, K.; Perry, N. B. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2152.

⁵ (a) Sakemi, S.; Ichiba, T.; Kohmoto, S.; Saucy, G.; Higa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4851. (b) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8369. (c) Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3828.

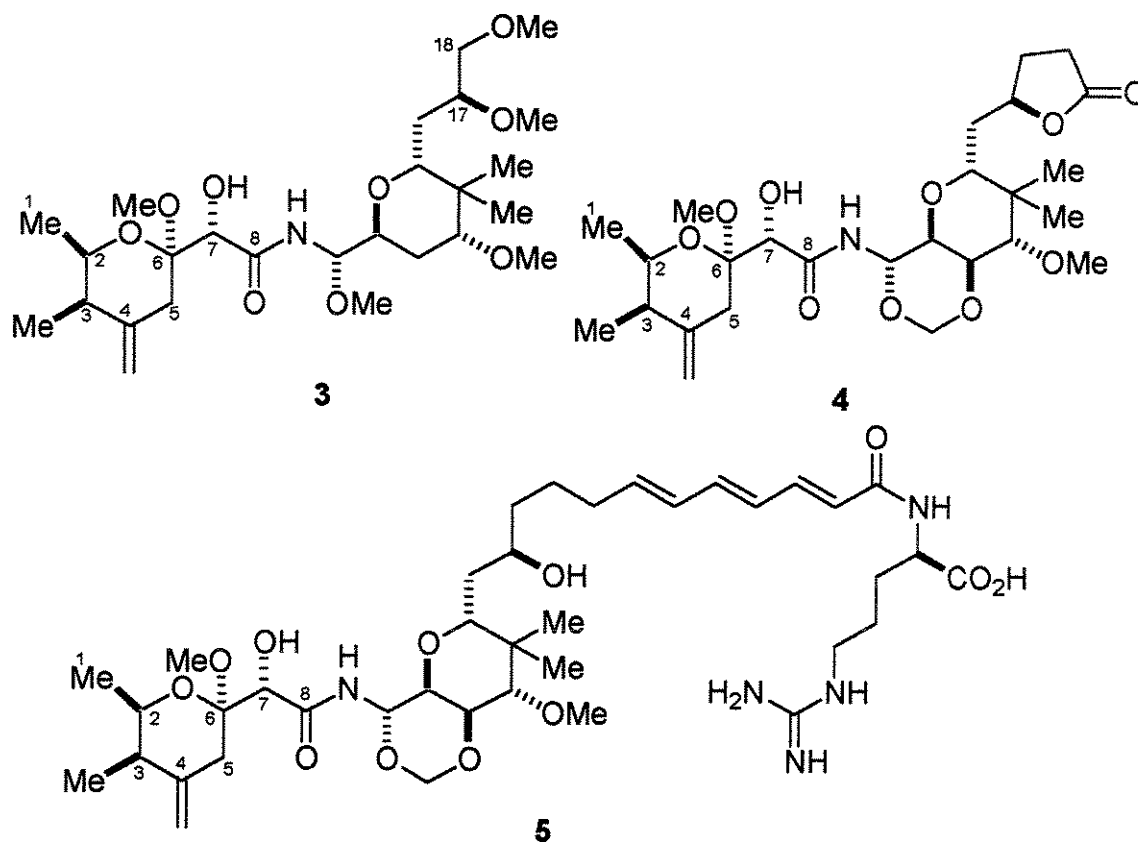


Figura 2: Estruturas da Pederina (3), Teopederina D (4) e Onamida A (5).

A pederina é uma toxina inibidora de síntese protéica, produzida por besouros *Paederus fuscipes* que a utiliza para defesa. É importante ressaltar que dentre estes compostos, esta foi a primeira molécula a ser isolada e caracterizada e sua atividade inibitória na síntese protéica pode ser o fator responsável pela atividade antitumoral também descrita para este composto⁶.

A onamida A e as micalamidas A e B são também inibidores de síntese protéica e acredita-se que tal propriedade seja a responsável pelas atividades biológicas presentes nestes compostos. A onamida A, bem como, a

⁶ (a) Cardani, C.; Ghiringhelli, D.; Mondelli, R.; Quilico, A.. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2537. (b) Yanagiya, M.; Matsuda, F.; Hasegawa, K.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4039. (c) Matsumoto, T.; Matsuda, F.; Hasegawa, K.; Yanagiya, M. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2337.

teopederina D, é altamente citotóxica contra leucemia P388 de camundongos com IC_{50} da ordem de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ e 1,0 ng/mL , respectivamente⁵.

Todos esses metabólitos bioativos despertaram o interesse de vários grupos, tendo sido reportadas várias sínteses totais destes compostos.

A partir deste ponto, descreveremos apenas as sínteses já publicadas para o ácido pedérico (6a) (Figura 3) e derivados, correspondente ao fragmento C1-C8 das micalamidas e análogos. Este anel, comum a todos os compostos (1-5), é alvo da primeira parte de nosso trabalho. Desse modo, faremos apenas a discussão deste.

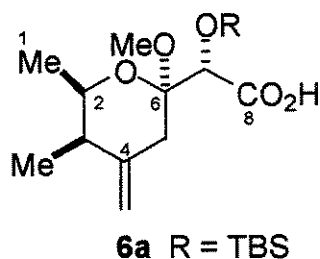


Figura 3: Estrutura do ácido pedérico (6a).

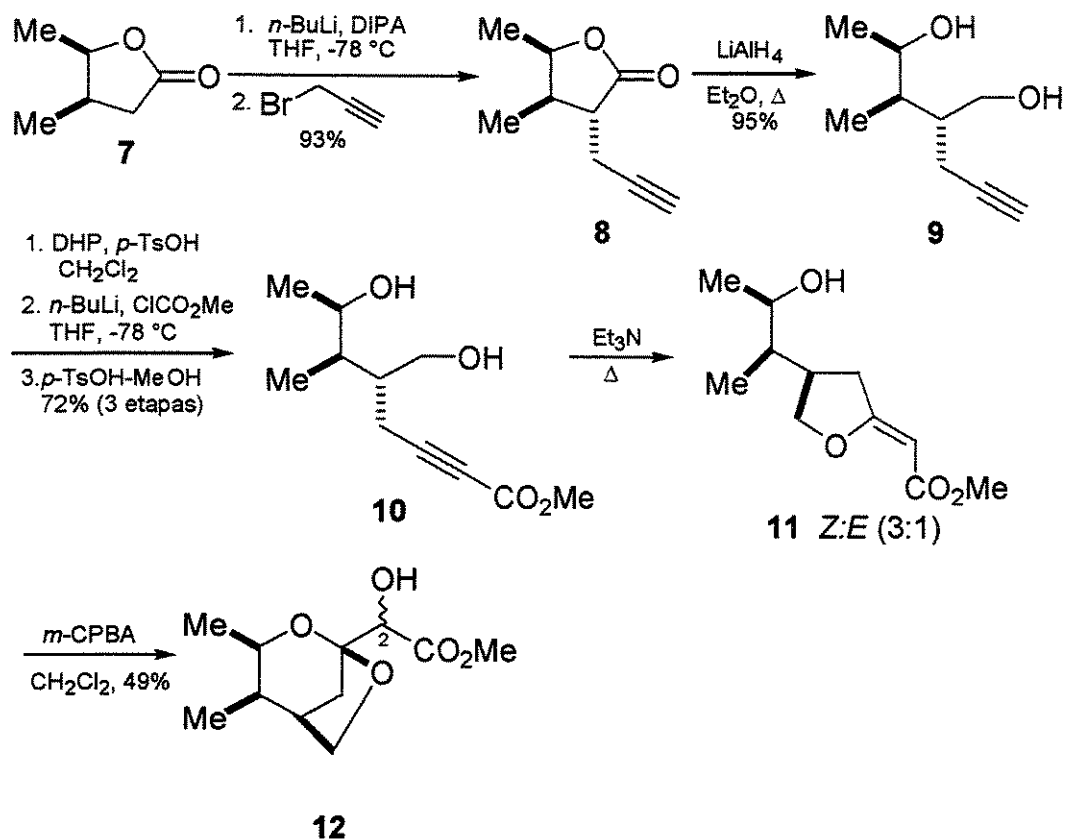
1.2. Sínteses publicadas para o ácido pedérico e fragmentos análogos

1.2.1. Síntese de Matsumoto e colaboradores (1976)⁷

Matsumoto e colaboradores realizaram a síntese racêmica total da pederamida (19). Análises da estrutura e estereoquímica da pederamida (19) (Esquema 2) indicaram que ela poderia ser sintetizada através de uma abertura seletiva do anel tetrahydrofurano do derivado (12), o qual seria proveniente da lactona (7) (Esquema 1).

⁷ Tsuzuki, K.; Watanabe, T.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4745.

Esquema 1.

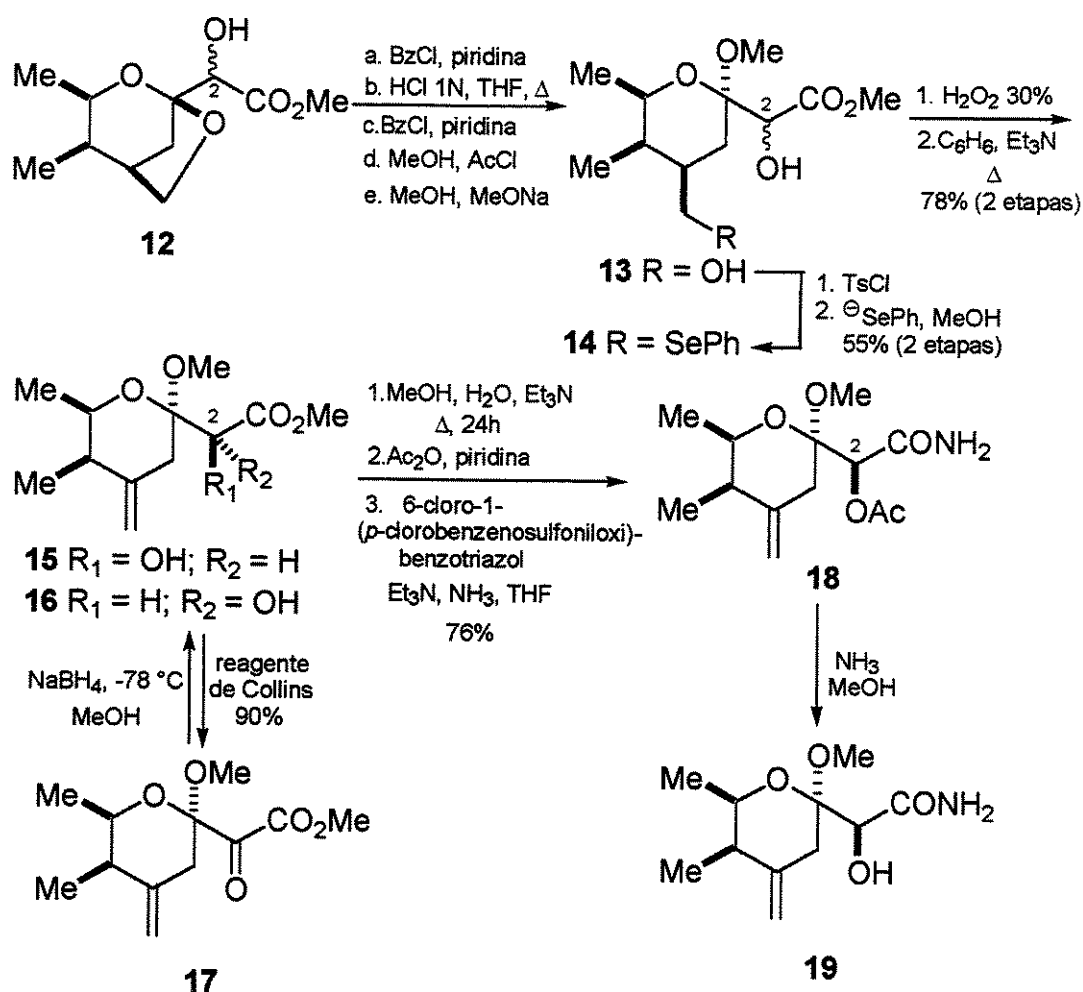


Tratamento da lactona (7) com 1,0 equivalente de diisopropilamido de lítio em THF, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de alquilação do enolato com 1,2 equivalentes de brometo propargílico, forneceu a lactona (8) como único produto em 93% de rendimento (Esquema 1). Redução de (8) com LiAlH_4 em éter, sob refluxo, forneceu o diol (9) em 95% de rendimento. A conversão do diol (9) para o éster (10) ocorreu através do tratamento de (9) com DHP, $p\text{-TsOH}$ e CH_2Cl_2 , seguido da reação com $n\text{-BuLi}$ e ClCO_2Me em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e posterior reação com $p\text{-TsOH}$ em metanol. O éster (10) foi obtido em 72% de rendimento, referente a três etapas. Reação de (10) com Et_3N sob refluxo, forneceu o éster insaturado (11) como uma mistura Z:E (3:1). Em seguida, o

composto (11) foi oxidado na presença do ácido *m*-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 , fornecendo o composto (12) em 49% de rendimento. Vale salientar que a posição em C2 foi suscetível à isomerização em meio ácido e básico.

A obtenção de (13) ocorreu a partir de (12) em cinco etapas de reação: (a) tratamento com BzCl e piridina; (b) abertura seletiva do anel tetrahydrofurano com HCl 1N em THF sob refluxo; (c) formação do dibenzoato com BzCl e piridina; (d) formação do acetal (MeOH , AcCl); (e) por fim, debenzoilação (MeOH , MeONa) (Esquema 2).

Esquema 2.



Tosilação seletiva do álcool primário de (13) e subsequente tratamento com o ânion fenilseleneto em metanol, forneceu o composto (14) num rendimento de 55%, a partir de (13). Oxidação de (14) com H_2O_2 30% em THF, seguido de eliminação do ácido fenilselênico através de uma mistura de C_6H_6 , Et_3N (1:1) sob refluxo, forneceu uma mistura epimérica (1:1) em C2 do metilpederato (15) e (16), em 78% de rendimento (referente a duas etapas). A mistura de (15) e (16) foi submetida a uma oxidação com o reagente de Collins, promovendo a formação da cetona (17), em 90% de rendimento. Redução de (17) com NaBH_4 em metanol, a -78°C , forneceu o metilpederato (15) em 75% de rendimento, juntamente com 15% de (16). Conversão de (15) para a amida acetilada (18) foi efetuada, sem concomitante epimerização de C2, num rendimento global de 76%, a partir do tratamento de (15) com MeOH , H_2O , Et_3N sob refluxo por 24 horas, reação com Ac_2O , piridina e posterior reação com 6-cloro-1-(*p*-clorobenzenossulfoniloxi)-benzotriazol e Et_3N , NH_3 , em THF como solvente. Finalmente, a pederina (19) foi obtida como uma mistura racêmica através da deacetilação de (18) com NH_3 em metanol.

1.2.2. Síntese de Fukumoto e colaboradores (1995)⁸:

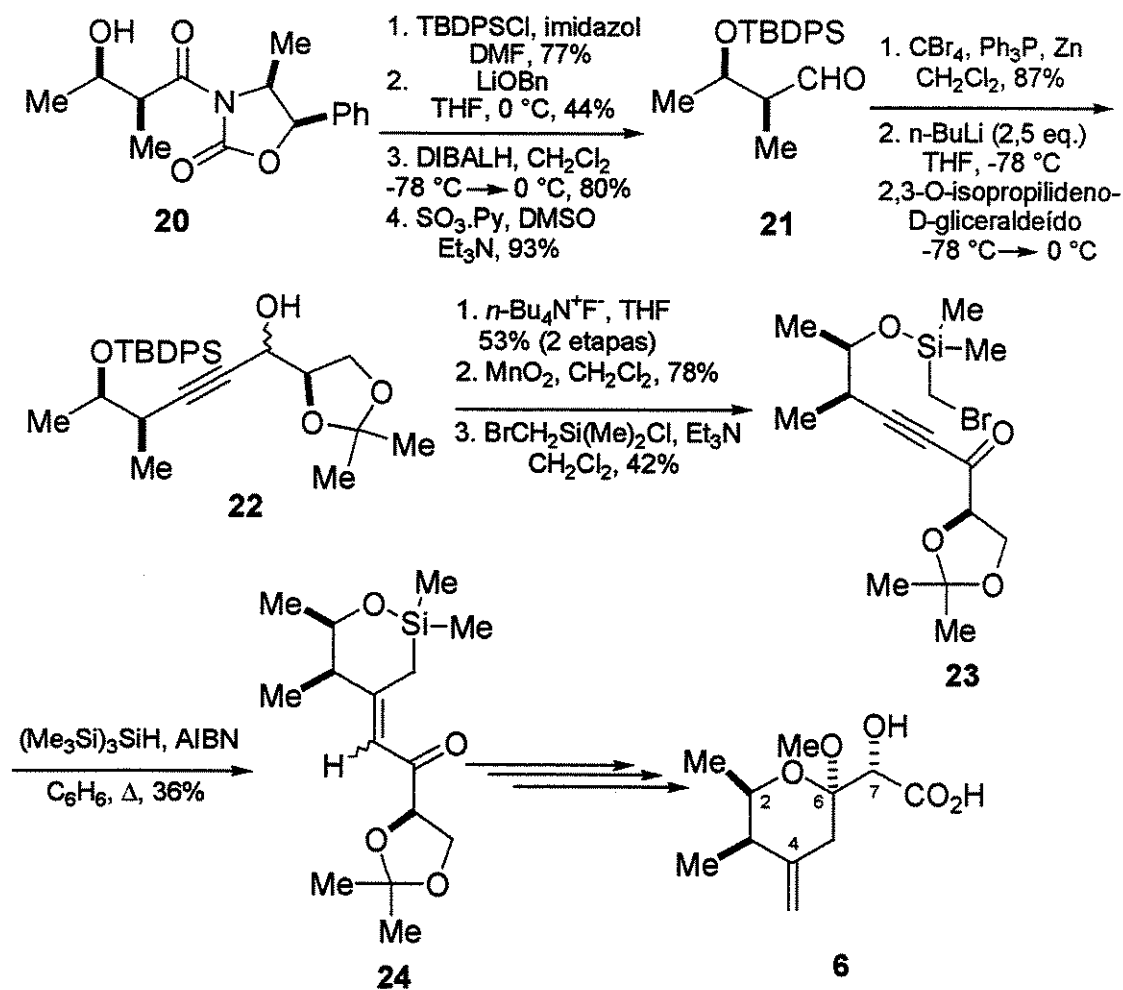
Esta síntese descreve a ciclização do radical sililmetila em sínteses de teopederinas, correspondendo a um novo acesso ao ácido pedérico (6).

A síntese de (6) inicia-se com a proteção do aduto aldol de Evans (20) com cloreto de *terc*-butildifenilsilila (TBDPSCl), na presença de imidazol. Em seguida, a remoção do auxiliar quiral ocorreu através da reação com LiOBn em THF, seguida de redução com DIBALH e subsequente oxidação do grupo

⁸ Toyota, M.; Yamamoto, N.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1995**, *40*, 115.

hidroxila com SO_3 .piridina, DMSO e Et_3N , fornecendo o aldeído (**21**) (Esquema 3). Este por sua vez, foi convertido para o álcool acetilênico (**22**) como uma mistura diastereoisomérica (1:1) no carbono carbinólico após uma sequência de duas etapas [1: CBr_4 , Ph_3P , Zn em pó, CH_2Cl_2 ; 2: $n\text{-BuLi}$ (2,5 equiv.), THF, -78°C , 2,3-*O*-isopropilideno-*D*-gliceraldeído, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$]. Na sequência, desproteção com fluoreto de *n*-tetrabutylamônio, oxidação com MnO_2 e formação de éter de silício [(bromometilclorodimetilsilano), Et_3N , CH_2Cl_2] promoveu a formação de (**23**).

Esquema 3.



Uma reação de ciclização radicalar intramolecular foi finalmente realizada em benzeno, sob refluxo, na presença de tris(trimetilsilil)silano e AIBN, fornecendo a enona (**24**) com estereoquímica correta dos centros em C2, C3 e C7 na teopederina e funcionalidades desejáveis para a próxima etapa (até o momento não realizada), que visa à formação do ácido pedérico (**6**).

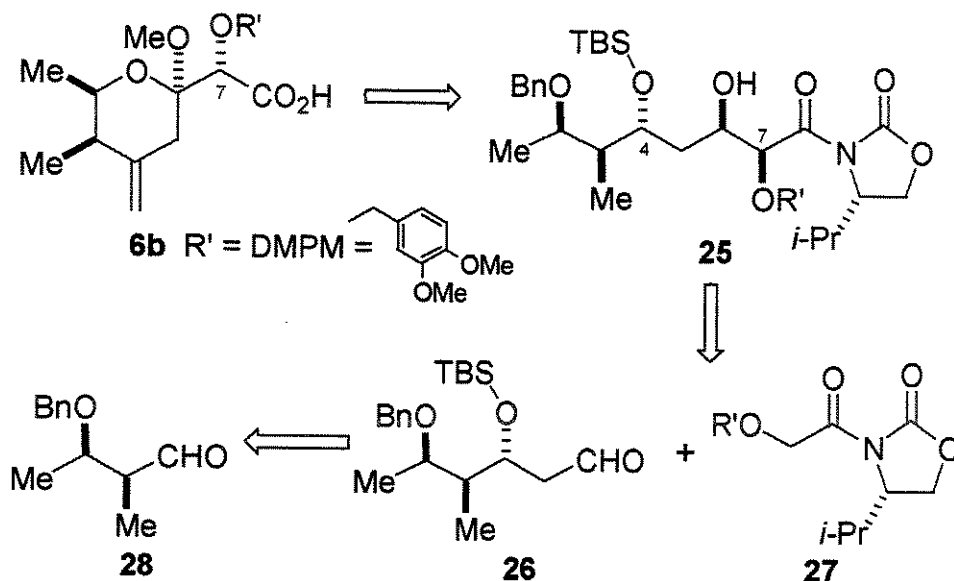
1.2.3. Síntese de Roush e colaboradores (1997)⁹:

Roush e colaboradores desenvolveram uma síntese enantiosseletiva e altamente diastereosseletiva do metilpederato (**33**) (Esquema 5), que ocorre através do ácido 7-*O*-(3,4-dimetoxibenzil)pedérico (**6b**), um intermediário utilizado por Kishi na síntese das micalamidas A e B e onamida A.

O plano de rota sintética de Roush envolveu a introdução do estereocentro C7-(*S*) no estágio de (**25**) via uma reação aldólica enantiosseletiva (*syn*-seletiva) do aldeído (**26**) e a aciloxazolidinona quiral (**27**). O aldeído (**26**) foi preparado a partir do derivado aldólico (**28**). Embora o centro estereogênico em C4-(*R*) não tenha tanta importância nesta síntese, antecipou-se que este centro poderia influenciar a estereosseletividade da etapa subsequente de hemicetalização. Conseqüentemente, o éter alquílico foi escolhido como grupo protetor em (**28**) para facilitar o controle da relação 1,3-*anti* em (**26**) via uma reação de quelação controlada de (**28**) com aliltrimetilsilano, na presença de TiCl₄ (Esquema 4).

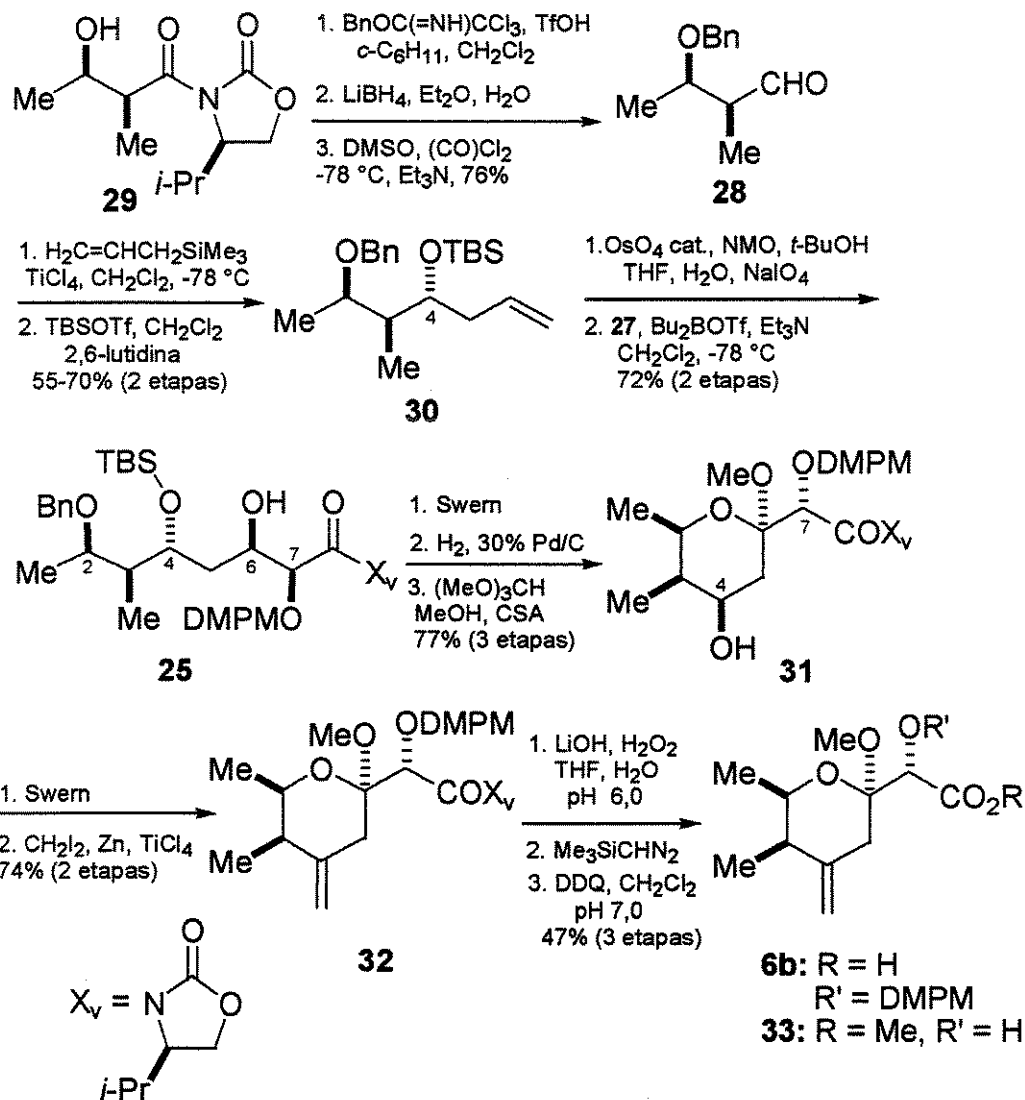
⁹ Roush, W. R., Marron, T. G., Pfeifer, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 474.

Esquema 4.



Inicialmente, a hidroxila livre no aldol (29) foi protegida com tricloroacetimidato de benzila, na presença de quantidades catalíticas de ácido trifílico em ciclohexano-CH₂Cl₂ (Esquema 5). Em seguida, redução da imida com LiBH₄ em Et₂O e posterior oxidação do álcool primário nas condições de Swern, forneceu o aldeído (28) em 76% de rendimento, referente a três etapas. Tratamento do aldeído (28) com aliltrimetilsilano e TiCl₄ em CH₂Cl₂, a -78 °C, forneceu o álcool 4-(*R*)-homoalílico, numa diastereosseletividade >15:1, que foi tratado com triflato de *tert*-butildimetilsilila sob condições padrão, promovendo a formação do éter de TBS (30), num rendimento global de 55-70%. Clivagem do grupo vinil de (30) via uma oxidação “one-pot” com OsO₄-NaIO₄, seguida de uma reação aldólica altamente diastereosseletiva com o enolato de boro preparado a partir de (27) (Esquema 4) e *n*-Bu₂BOTf, forneceu o aldol *syn* (25) em 72% referente a duas etapas.

Esquema 5.



A próxima etapa envolveu uma oxidação de Swern de (25), seguido da remoção do grupo protetor benzila através de hidrogenólise (30% de Pd/C em MeOH), e posterior tratamento em meio ácido com CSA em MeOH, promovendo a formação do anel di-hidropirano (31) em 77% de rendimento, referente a três etapas. Oxidação de Swern de (31) seguido da introdução da unidade *exo*-metilênica através do protocolo de Nozaki-Takai, forneceu o

composto (**32**) num rendimento de 74% referente a duas etapas. Finalmente, a hidrólise da imida quirál com LiOH e H₂O₂ em THF-H₂O (pH 6,0) forneceu o ácido pedérico (**6b**) em 82% de rendimento. Por fim, o ácido pedérico (**6b**) foi convertido ao correspondente éster metílico pelo tratamento com Me₃SiCHN₂ e o éter de DMPM foi removido através do tratamento com DDQ em uma mistura 18:1 de CH₂Cl₂ e tampão fosfato (pH 7,0), fornecendo o (+)-metil pederato (**33**) num rendimento de 47% referente a três etapas, a partir de (**32**).

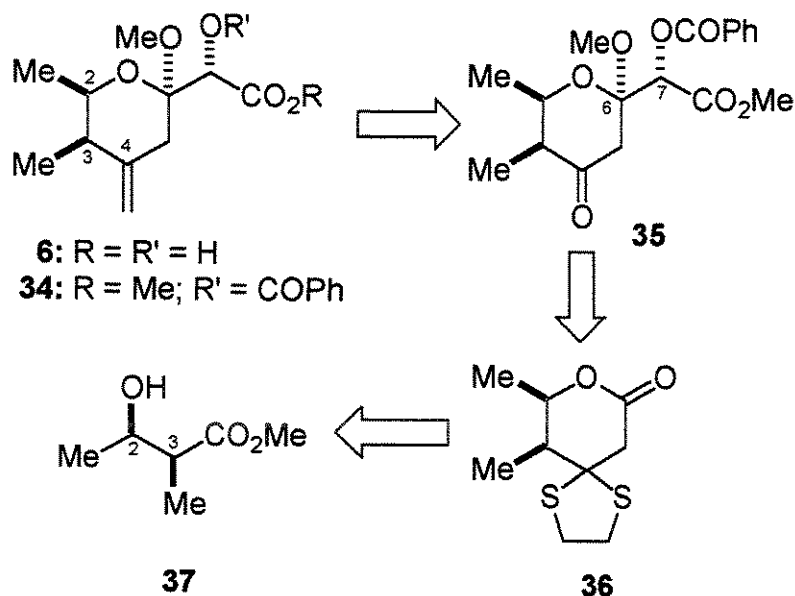
1.2.4. Síntese de Nakata e colaboradores (1999)

Nakata e colaboradores descreveram a síntese do segmento (+)-metil-7-benzoilpederato (**34**)¹⁰, correspondente à porção esquerda dos compostos micalamida A e B, pederina, onamida A e teopederina D. As reações chave nesta síntese incluem a reação aldólica assimétrica de Evans, tioacetalização-lactonização, condensação de Claisen estereosseletiva e olefinação de Takai.

A análise retrosintética para obtenção de (**34**) encontra-se no Esquema 6. A unidade C4-*exo*-metileno é introduzida na cetona (**35**) no estágio final. A etapa chave envolve a construção da ligação C6-C7 com concomitante controle da estereoquímica via condensação de Claisen diastereosseletiva entre a δ -lactona (**36**) e uma unidade glicolítica. A δ -lactona (**36**) foi preparada a partir do 2,3-*syn*-hidroxi-éster (**37**).

¹⁰ Trotter, N. S.; Takahashi, S.; Nakata, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 957.

Esquema 6.

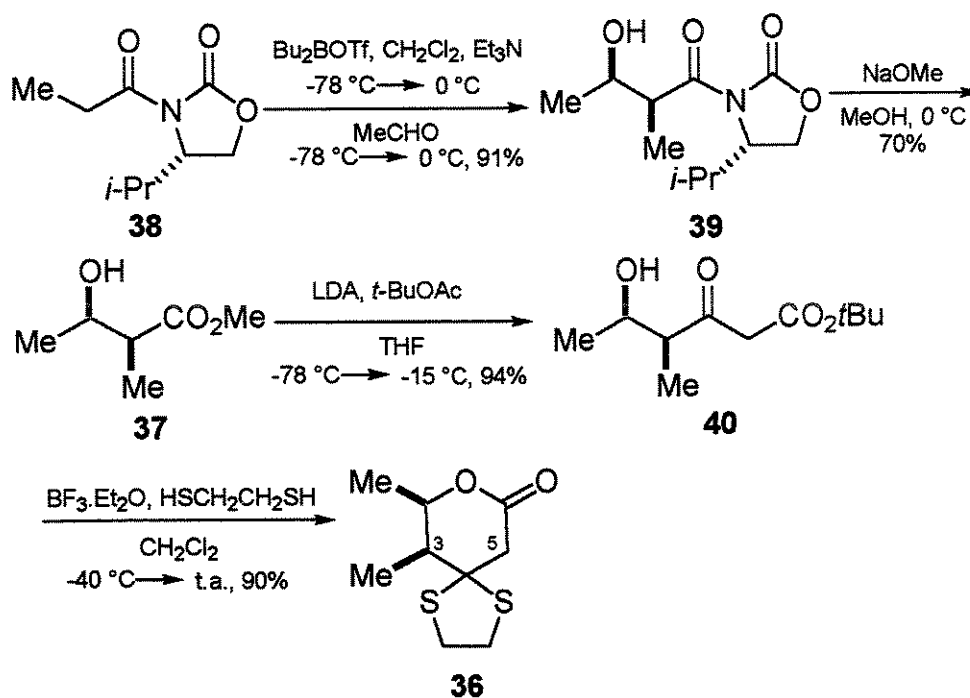


A síntese do segmento (+)-metil-7-benzoilpederato (**34**) inicia-se com uma reação aldólica assimétrica de Evans utilizando a propionilimida quiral (**38**) derivada da *L*-valina (Esquema 7).

Reação entre o enolato de boro de (**38**) com acetaldeído promoveu a formação do 2,3-*syn*-álcool (**39**) em 91% de rendimento, com excelente diastereosseletividade. Tratamento de (**39**) com NaOMe em MeOH promoveu a remoção do auxiliar quiral, fornecendo o éster metílico (**37**) num rendimento de 70%, sem qualquer epimerização do centro α -carbonila. Reação do éster (**37**) com o enolato de lítio do acetato de *tert*-butila a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, forneceu uma mistura (10:1) do β -cetoéster (**40**) e seu enol tautomérico, em 94% de rendimento. A mistura foi convertida à δ -lactona (**36**) em apenas uma única etapa, que envolveu o tratamento com 1,2-etanoditiol na presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em CH_2Cl_2 , seguida de tioacetalização e lactonização,

forneendo uma mistura (17:1) de (36) e seu epímero em C3, num rendimento de 90%.

Esquema 7.

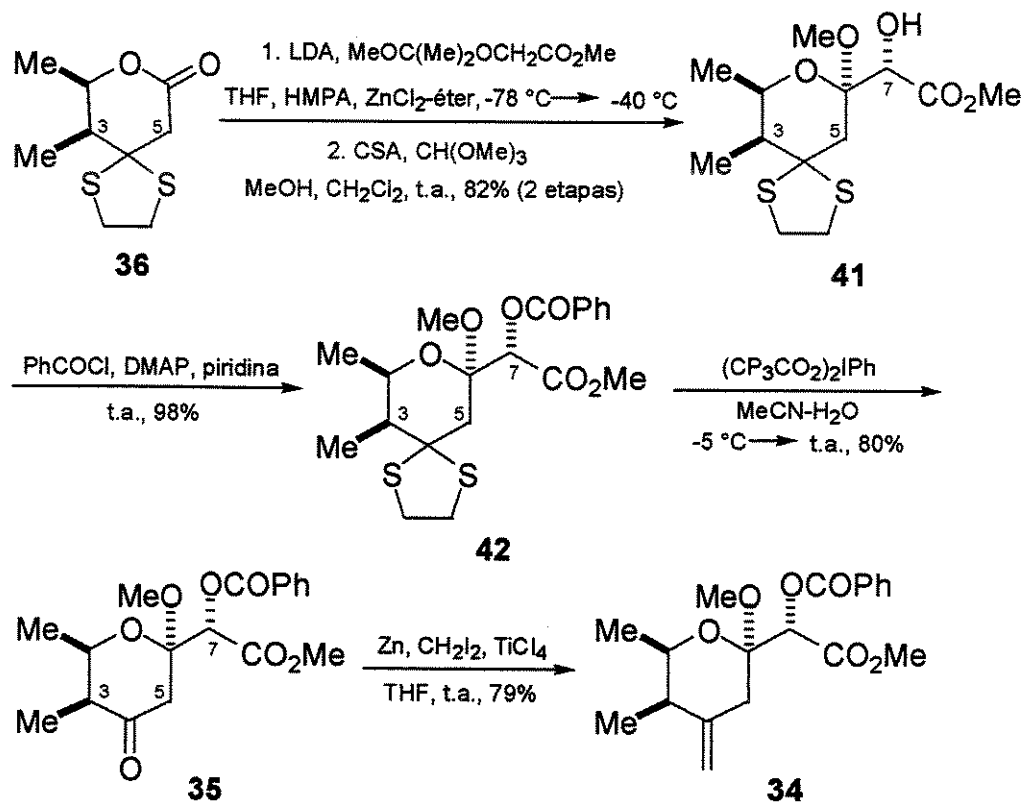


A δ -lactona (36) possui a estrutura ideal para se obter o composto de interesse (34), uma vez que os substituintes 2,3-*syn*-dimetila são mantidos, possui uma cetona protegida para introdução da unidade *exo*-metilênica e, adicionalmente, apresenta o grupo carbonila na lactona para introdução da unidade glicolato no desenvolvimento da cadeia lateral.

Na maior parte das sínteses dos derivados do ácido pedérico, reportadas na literatura, as unidades glicolatos foram introduzidas ao derivado δ -lactona correspondente com baixa estereosseletividade no centro em C7. Portanto, tornou-se necessária a oxidação da cetona resultante, seguida da sua redução estereosseletiva. A etapa seguinte procedeu com a introdução da unidade

metil-glicolato em (36), com stereocontrole do grupo hidroxila em C7 (Esquema 8). Após várias tentativas, foi observado que a adição de ZnCl_2 melhorou tanto o rendimento quanto a estereosseletividade da condensação do tipo Claisen de (36).

Esquema 8.



A condensação de (36) com o enolato de lítio de $\text{MeOC}(\text{Me})_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ em THF foi realizada na presença de HMPA e $\text{ZnCl}_2\text{-Et}_2\text{O}$, entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 19 horas, fornecendo o produto acoplado (Esquema 8). O tratamento subsequente com CSA e $\text{CH}(\text{OMe})_3$ em $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ gerou o 7 α -hidroxiéster (41) desejado, como um único isômero em 82% de rendimento (referente a duas etapas), juntamente com o material de partida (36) recuperado (8%). Na ausência de HMPA, a reação de

acoplamento tornou-se muito lenta e a elevação da temperatura em torno de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, levou à destruição do substrato. Reação de (41) com PhCOCl e quantidade catalítica de DMAP em piridina, resultou no benzoato (42) em 98% de rendimento. A regeneração da carbonila em (42) com bis(trifluoracetoxi)iodobenzeno em $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, forneceu a cetona (35) em 80% de rendimento. Finalmente, a introdução da olefina foi realizada através de uma olefinação de Nozaki-Takai: tratamento de (35) com Zn em CH_2I_2 e TiCl_4 em $\text{THF-CH}_2\text{Cl}_2$, promoveu a formação de (+)-metil-7-benzoilpederato (34), em 79% de rendimento.

Esta síntese requereu 9 etapas, sendo o rendimento global de 26%.

1.2.5. Síntese de Kocienski e colaboradores (2000)¹¹

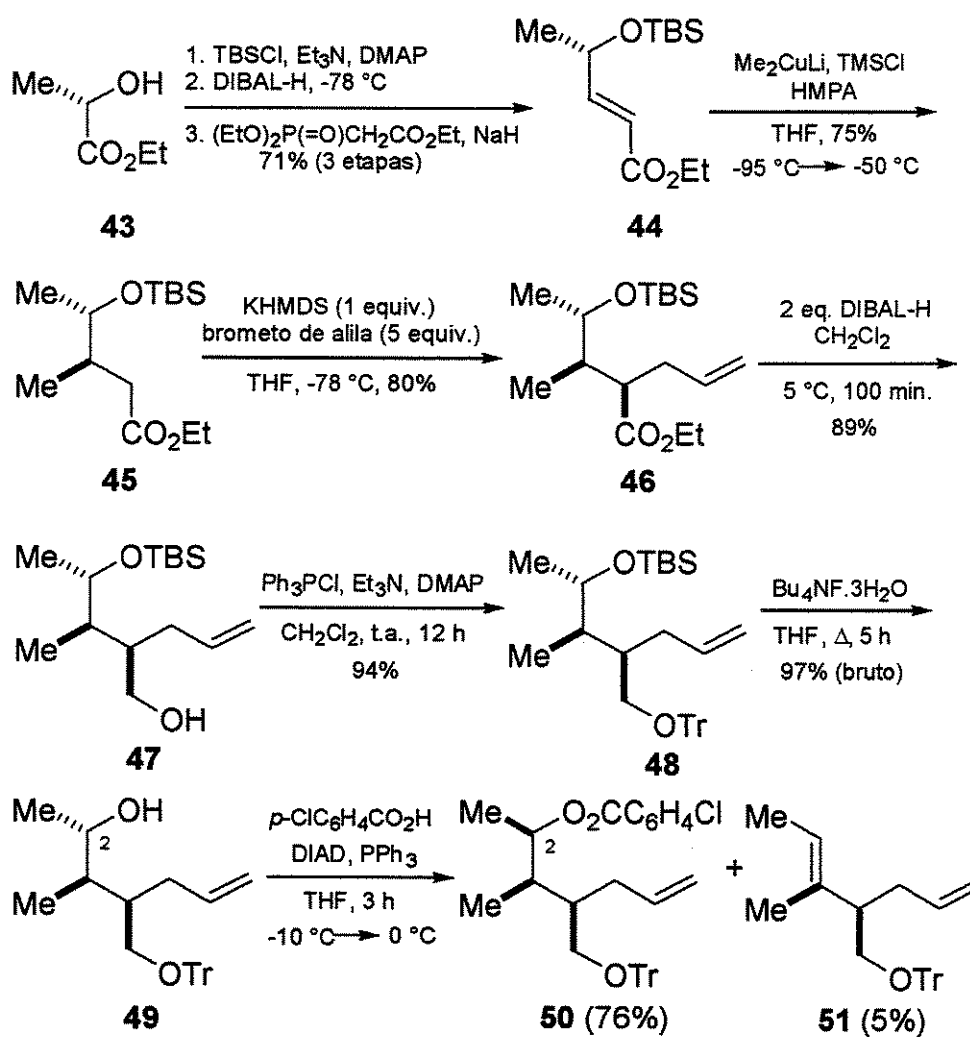
Kocienski e colaboradores realizaram as sínteses totais da Micalamida B, Pederina e Teopederina D. Contudo, só iremos relatar a síntese do fragmento (56) (Esquemas 9 e 10), uma vez que ele apresenta estrutura mais próxima do nosso fragmento de interesse, ou seja, o ácido pedérico (6).

A rota inicia-se com a transformação do (*S*)-lactato de etila (43) no éster α,β -insaturado (44), a partir de três etapas simples, em 71% de rendimento global (Esquema 9). A adição conjugada diastereosseletiva do dimetilcuprato de lítio ao éster (44) na presença de HMPA e TMSCl , a $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$, forneceu o aduto (45) em 75% de rendimento, numa proporção diastereoisomérica de 24:1. A última reação de formação da ligação C-C, na seqüência, foi altamente diastereosseletiva. A alquilação do enolato de potássio do éster (45) com o

¹¹ Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Smith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, F. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2000*, *1*, 2357.

brometo de alila, forneceu o terceiro centro estereogênico adjacente em (46), num rendimento de 80% e proporção diastereoisomérica de 22:1.

Esquema 9.

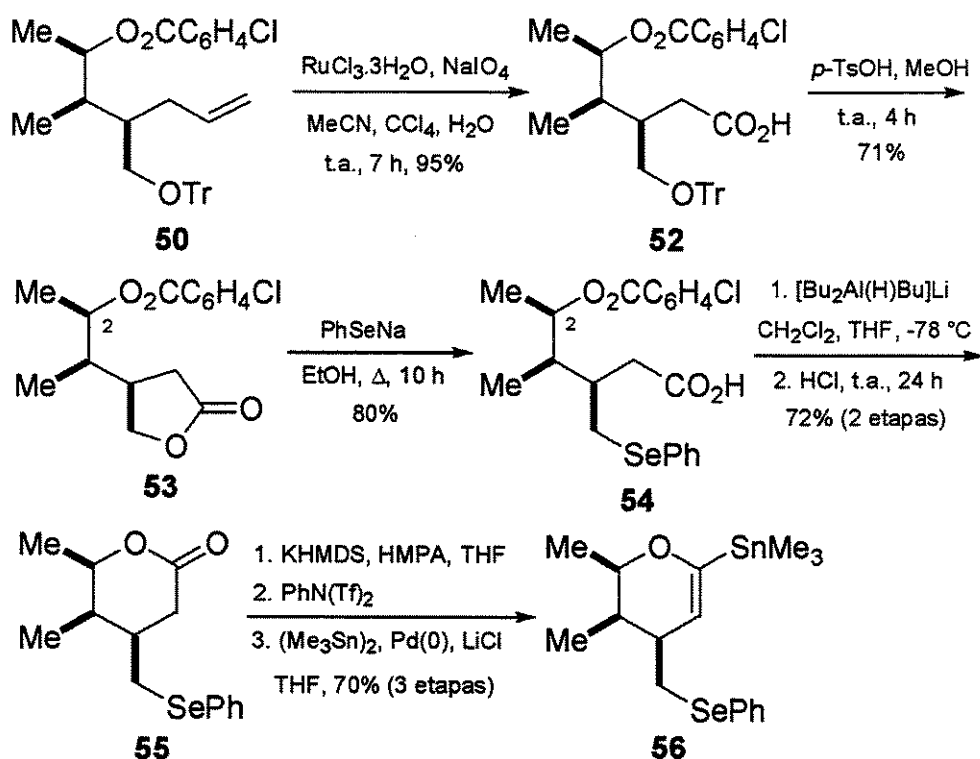


Transformações de rotina realizaram a conversão de (46) ao álcool (49), mas a reação de Mitsunobu usada para inverter a configuração de C2 no álcool (49) foi prejudicada pela formação do produto de eliminação (51). Algumas variações no ácido carboxílico e no éster azodicarboxilato foram testadas,

sendo que a combinação de tritila como grupo protetor, ácido *p*-clorobenzoico como nucleófilo e diisopropilazodicarboxilato como ativador, levaram ao éster (**50**) com rendimento de 76%, juntamente com apenas 5% do produto de eliminação (**51**) (Esquema 9). Este último foi facilmente separado por coluna cromatográfica. Pequenas quantidades de diastereoisômeros foram facilmente separados por cristalização do *p*-clorobenzoato (**50**).

Clivagem oxidativa do alceno (**50**) seguida de tratamento ácido, levou, simultaneamente, à desproteção do tritil e lactonização, promovendo a formação do segundo composto cristalino da série, ou seja, a lactona (**53**) (Esquema 10).

Esquema 10.



O grupo fenilselenila em (54) foi introduzido por substituição nucleofílica na butirolactona (53). A saponificação do éster *p*-clorobenzoato, utilizando solução de NaOH 2M quente, foi acompanhada por uma reação lateral inesperada: a epimerização em C2. Embora a extensão dessa epimerização seja pequena (aproximadamente 5%), preferiu-se impedi-la, procedendo-se com uma clivagem de um complexo derivado da adição de BuLi à DIBALH. O hidróxi-ácido resultante foi lactonizado, fornecendo (55) em 72% de rendimento (referente a duas etapas). Conversão da lactona (55) à estanana (56) foi realizada em uma sequência de 3 etapas, previamente descritas na síntese da pederina pelo mesmo grupo.

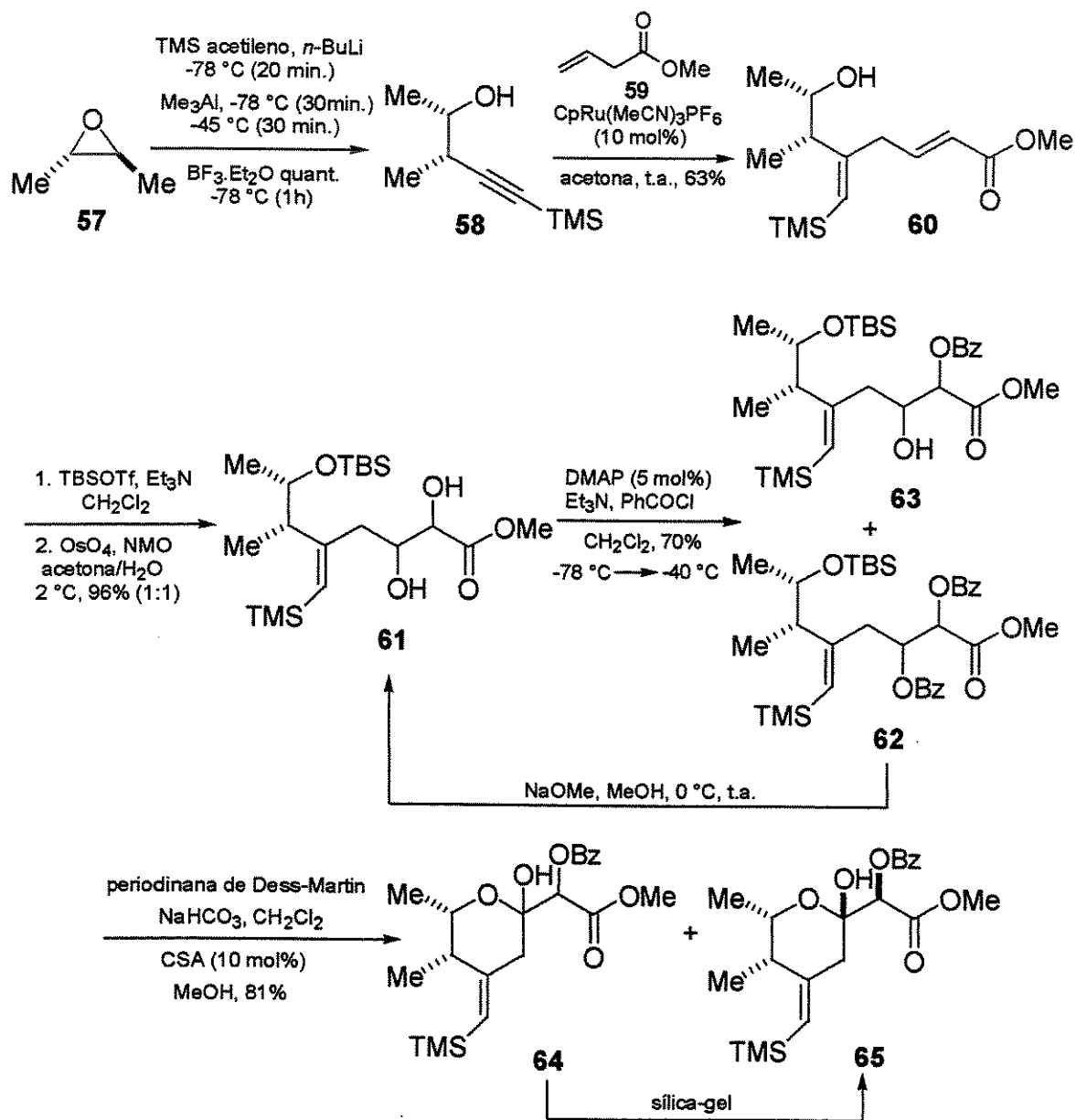
1.2.6. Síntese formal de Trost e colaboradores (2004)¹²

A estratégia para sintetizar o ácido (-)-7-benzoilpedérico (6c) baseia-se na reação de acoplamento alceno-alcino, catalisada por rutênio (Esquemas 11 e 12). A estereoquímica do ácido pedérico (6c) deriva do epóxido *trans*-2-butenos quiral (comercialmente disponível). A síntese de (6c) inicia-se com a abertura do epóxido (57) através do protocolo de Yamaguchi (trimetilsililacetilídeo de lítio e BF₃.Et₂O), fornecendo o alcino (58) (Esquema 11). A reação de acoplamento entre o alceno (59) e o alcino (58) catalisada por rutênio, altamente regioseletiva, forneceu rapidamente (60), que já apresentava o esqueleto de (6). Após proteção com TBSOTf, a olefina do sistema α,β -insaturado foi quimiosseletivamente dihidroxilada, fornecendo o diol (61) como uma mistura diastereoisomérica (1:1). Uma monobenzoilação, seguida de uma ciclização oxidativa forneceu o pirano (65) desejado em 18% de rendimento, juntamente com uma mistura (1:1) de (64) e (65) (63%) após

¹² Trost, B. M.; Yang, H.; Probst, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 48.

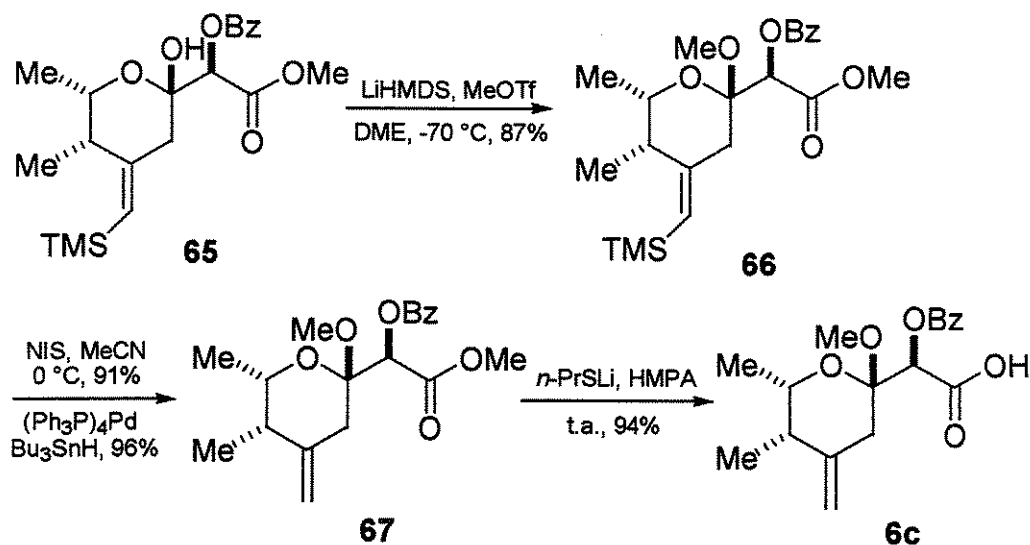
purificação por coluna cromatográfica. O diastereoisômero (**64**) estava em equilíbrio dinâmico com o diastereoisômero (**65**) em sílica gel.

Esquema 11.



Submetendo a mistura (1:1) de (64) e (65) a três ciclos, na coluna cromatográfica de sílica-gel, resultou na obtenção de (65) em 53% de rendimento, além de uma mistura (2:1) de (64) e (65), referente a 34% de rendimento. A estereoquímica de C7, que mostrou-se de difícil controle em estudos prévios, depende do controle do substrato. A metilação sem migração do grupo benzoíla (66), seguida pela remoção do vinil-TMS, resultou em (67) (Esquema 12).

Esquema 12.



Os dados espectroscópicos (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e $[\alpha]_D$) de (67) são comparáveis aos dados de Nakata. A saponificação de (67) com $n\text{-PrSLi}$ completa a síntese do fragmento da cadeia lateral (6c), comum às micalamidas, pederinas, onamidas e teopederinas.

2. Objetivo

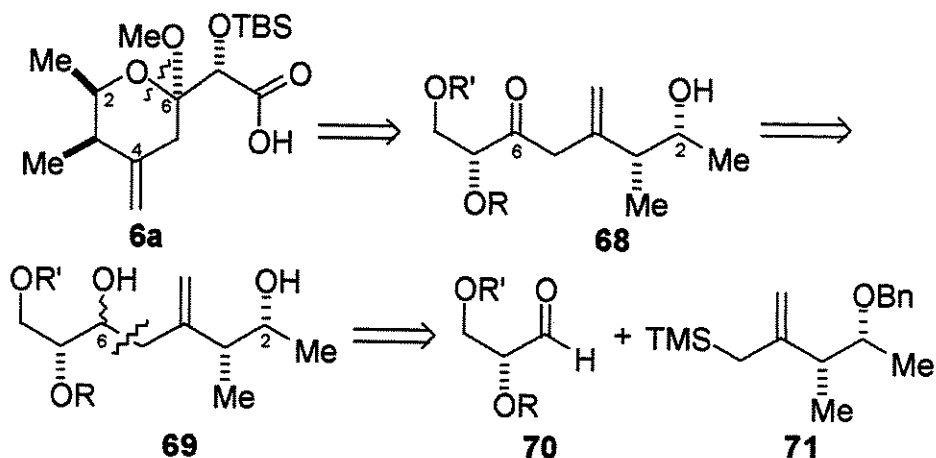
O objetivo da primeira parte deste trabalho foi estudar uma rota sintética para o ácido pedérico (**6a**) (Figura 3), correspondente ao fragmento C1-C8 das micalamidas A (**1**) e B (**2**), pederina (**3**), teopederina D (**4**) e onamida A (**5**), uma vez que este fragmento consiste num intermediário chave importantíssimo na síntese da micalamida A e compostos análogos, com potente atividade farmacológica.

3. Resultados e Discussão

3.1. Primeira Análise Retrossintética

Na primeira análise retrossintética para o ácido pedérico (**6a**), verificamos que este poderia ser preparado a partir do composto (**68**) por ciclização da hidroxila em C2 à carbonila em C6, em meio ácido (Esquema 13)¹³.

Esquema 13.



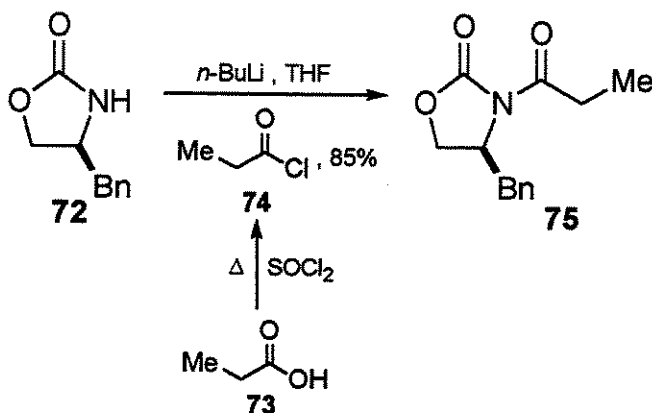
¹³ A numeração dos carbonos nesta parte do trabalho segue a sugerida na referência 1.

O composto (68) seria preparado a partir da oxidação da hidroxila em C6 do correspondente álcool homoalílico (69). Este álcool homoalílico (69) poderia ser obtido a partir do acoplamento do aldeído (70) com o aliilsilano (71).

3.2. Primeira Rota Sintética

A primeira rota sintética teve início com a propionilação da (*S*)-oxazolidinona (72) conforme metodologia descrita na literatura¹⁴. Desse modo, foi necessário a preparação do cloreto de propionila (74) (Esquema 14). Tratamento do ácido propiônico (73) com cloreto de tionila, sob refluxo por aproximadamente 1,5 hora, forneceu o cloreto de propionila (74) em excelente rendimento. O cloreto de propionila (74) foi purificado por destilação (P.E. : 77 – 79 °C) e utilizado na etapa seguinte.

Esquema 14.



¹⁴ (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. (b) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83.

A oxazolidinona (72) em THF, foi tratada com 1 equivalente de uma solução 1,3 M de *n*-butil lítio em hexano, a -78 °C, seguido da adição de 1,1 equivalente de cloreto de propionila (74) pré-destilado (Esquema 14). Posterior tratamento da reação após 2 horas com solução aquosa saturada de NH₄Cl, forneceu a *N*-propioniloxazolidinona (75) como um sólido branco cristalino, em 85% de rendimento, após recristalização utilizando como sistema de solventes 30% de AcOEt/Hexano. A caracterização da oxazolidinona propionilada (75) foi realizada através da análise de seus espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT, IV, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e [α]_D.

Muitos estudos revelam que oxazolidinonas *N*-propioniladas como o composto (75) sofrem enolização altamente estereosseletiva quando tratadas com reagentes de boro, amidetos de lítio ou tetracloreto de titânio, formando preferencialmente enolatos com geometria *Z*. Neste ponto, Evans e colaboradores verificaram que tais sistemas conferem elevados níveis de seleção diastereofacial em reações aldólicas, fornecendo adutos aldol com completo stereocontrole¹⁴. A Figura 4 mostra a formação preferencial do enolato *Z*, desfavorecendo a formação do enolato *E*, devido à interação alílica A1,3 existente neste último, presente entre a porção do anel da oxazolidinona contendo o grupo benzila e a metila ligada à dupla ligação do enolato.

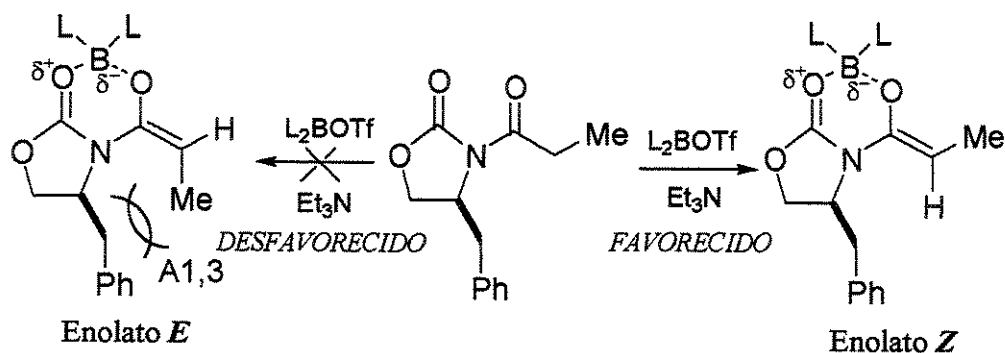
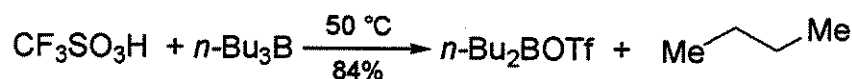


Figura 4. Formação do enolato de boro *Z* da oxazolidinona propionilada.

Para a obtenção do aldol (76), foi necessário a preparação do di-*n*-butilborotriflato (Esquema 15). Inicialmente, adicionou-se ácido triflico à *n*-tributilborana e a mistura foi aquecida a 50 °C, seguindo o procedimento de Mukaiyama¹⁵. O di-*n*-butilborotriflato foi isolado por microdestilação a vácuo (84% de rendimento) e utilizado, imediatamente na etapa de reação aldólica.

Esquema 15.



O aldol (76) foi obtido através do tratamento da *N*-propioniloxazolidinona (75) em CH₂Cl₂ com di-*n*-butilborotriflato e Et₃N (temperatura entre -5 e -15 °C), seguido da adição de acetaldeído, previamente destilado, a -78 °C (Esquema 16)¹⁶. Após purificação por coluna cromatográfica “flash”, utilizando como eluente 25% AcOEt/Hexano, o

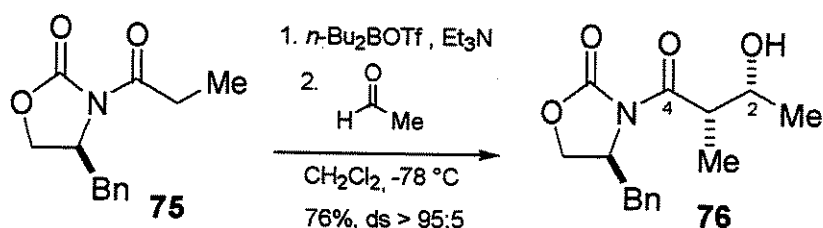
¹⁵ Di-*n*-butilborotriflato foi preparado em 84% de rendimento, segundo procedimento descrito na literatura. Ver: Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.

¹⁶ Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866.

produto (76) foi obtido como um óleo amarelo e o rendimento da reação correspondeu a 76%, sendo a proporção diastereoisomérica encontrada >95:5.

Neste ponto vale salientar que o controle da temperatura (abaixo de -5 °C) durante a adição do *n*-Bu₂BOTf e da Et₃N é muito importante para a formação do enolato. Do contrário, uma temperatura elevada a 0 °C poderá ocasionar numa eliminação do auxiliar quiral (72) via ceteno¹⁷. Este fato foi observado em várias ocasiões em nosso grupo de pesquisa, com adutos aldol sendo obtidos em rendimentos variáveis.

Esquema 16.



O aduto aldol (76) foi caracterizado por seus espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT, IV, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e [α]_D.

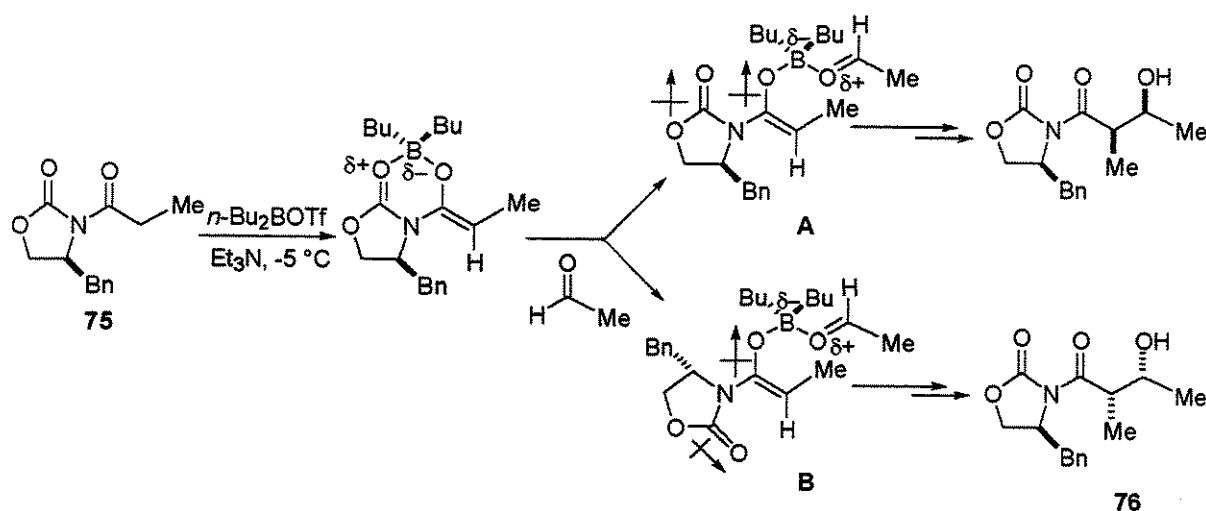
A atribuição da estereoquímica relativa *syn* para o aldol (76) baseou-se na existência de uma correlação bem estabelecida entre as estereoquímicas *syn/anti* e as constantes de acoplamento vicinais dos hidrogênios α e β nos dois centros quirais estereogênicos dos adutos aldol. Os adutos contendo substituintes relativamente pouco volumosos nas posições α e β-carbonila, apresentam valores pequenos de ³J_{αβ} para diastereoisômeros *syn* (3-5 Hz) e

¹⁷ (a) Hoeskstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Organic Process Research & Development* 1997, 1, 26. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737.

valores grandes $^3J_{\alpha\beta}$ para diastereoisômeros *anti* (7-10Hz)¹⁸. Desse modo, baseando-se no valor encontrado de $^3J_{\alpha\beta}$ igual a 3,0 Hz, atribuímos a estereoquímica relativa *syn* para o nosso aduto aldol (76).

A reação acima passa por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira em que o átomo de boro encontra-se coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído (Esquema 17). Para que essa reação ocorra é fundamental a coordenação do boro ao oxigênio do aldeído, devido a uma diminuição da energia do LUMO no sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição, a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato para minimização dos efeitos de dipolo. Com isto, a conformação **B** seria favorecida frente à conformação **A**, levando à formação do diastereoisômero (76).

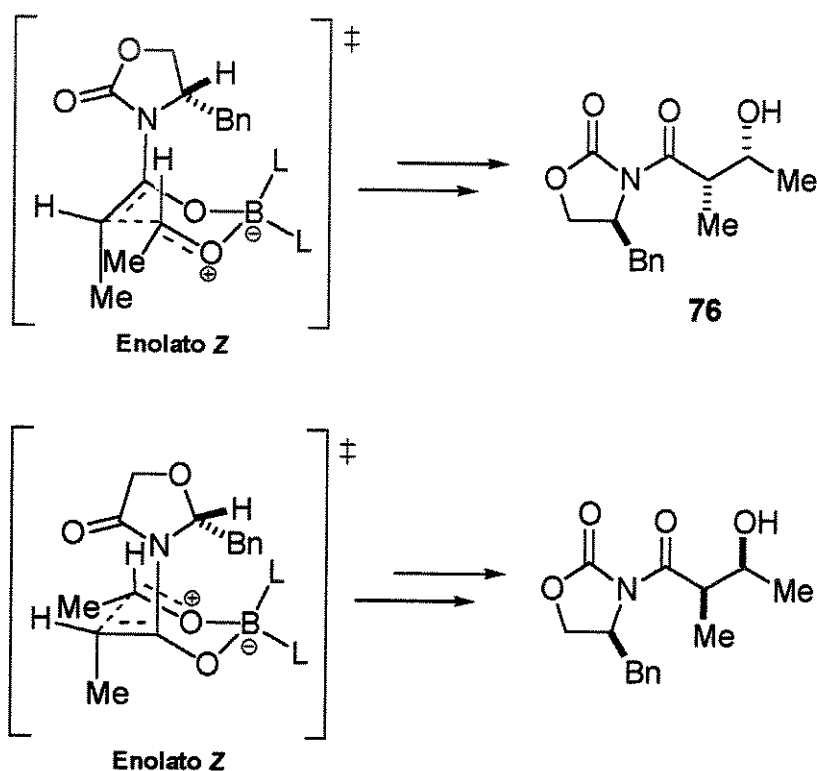
Esquema 17.



¹⁸ (a) Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158. (b) Thornton, E. R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

Verificamos através dos estados de transição representados no Esquema 18, que o estado de transição que leva à formação do composto (76) é o preferencial, uma vez que o aldeído se aproxima do enolato pela face menos impedida, ou seja, oposta ao grupo benzila do auxiliar quiral (oxazolidinona), deixando o grupo metila do aldeído em uma posição pseudo equatorial.

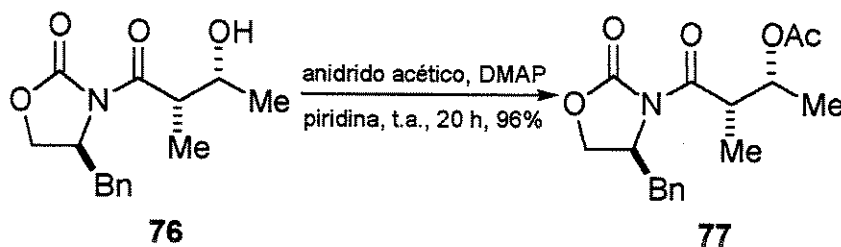
Esquema 18.



A fim de determinarmos a configuração absoluta do aldol (76), optamos pela formação do derivado acetilado (77) (Esquema 19). Desse modo, a reação entre o aldol (76) e anidrido acético, na presença de dimetilaminopiridina (DMAP) em piridina, forneceu o derivado acetilado (77) em 96% de

rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (20% AcOEt/Hexano).

Esquema 19.



Com o derivado acetilado (77) em mãos, medimos a rotação ótica para esse composto, encontrando um valor de $[\alpha]_D^{30} = +90,0$ (1,03, CHCl_3). Por comparação com o valor de rotação ótica da literatura¹⁹, correspondente a $[\alpha]_D^{30} = +78,0$ (0,99, CHCl_3), com os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , e por fim, o P.F. na faixa de 180-182 °C [(lit. P.F. 179-180 °C)]¹⁹, pudemos confirmar que a configuração absoluta mostrada para o aldol (76) está correta.

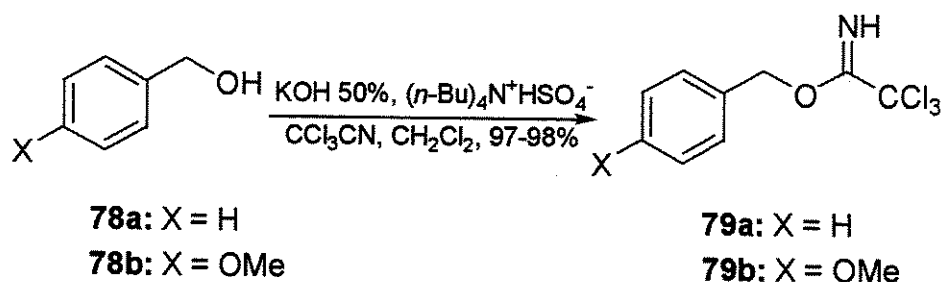
Para dar prosseguimento à rota sintética, o composto (76) teve sua hidroxila livre protegida com o grupo benzila (Esquema 21). Inicialmente, preparou-se o tricloroacetimidato de benzila (79a) através do método descrito por Patil²⁰, em que o álcool benzílico (78a) em diclorometano é tratado com 1,2 equivalentes de tricloroacetoneitrila, na presença de solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e quantidade catalítica de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutylamônio, na temperatura de -15 °C por aproximadamente 0,5 hora (Esquema 20). O tricloroacetimidato de benzila (79a) foi obtido num

¹⁹ Neri, C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4257.

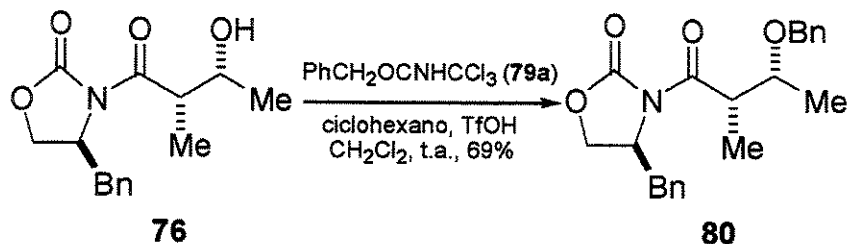
²⁰ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481.

rendimento bruto de 98%, sendo utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação, pois apresentava alto grau de pureza após análise por RMN de ^1H e cromatografia gasosa. Os hidrogênios metilênicos do grupo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ aparecem como um singlete em δ 5,37 ppm e o hidrogênio ligado ao nitrogênio aparece como um singlete largo em δ 8,42 ppm. Neste ponto, vale ressaltar que também preparamos o tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (**79b**) para uso posterior. Nas mesmas condições, o tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (**79b**) foi obtido a partir do álcool (**78b**), em rendimento bruto de 97% (Esquema 20).

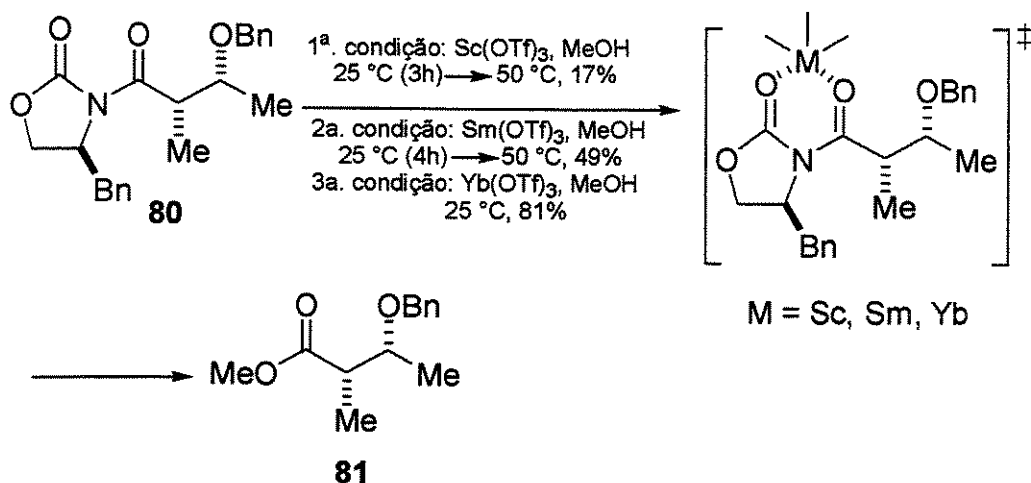
Esquema 20.



Tendo em mãos o tricloroacetimidato de benzila (**79a**), realizou-se a proteção da hidroxila livre em (**76**) (Esquema 21). O tratamento deste em CH_2Cl_2 com tricloroacetimidato de benzila (**79a**) em ciclohexano, na presença de ácido trifílico, à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas, forneceu o aldol protegido (**80**) em 69% de rendimento. O produto foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando como eluente 10% AcOEt/Hexano , sendo caracterizado por seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT, IV, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$.

Esquema 21.

A remoção do auxiliar quiral foi testada na presença de MeOH e triflatos de lantanídeos, com o objetivo de preparar o éster metílico (**81**) (Esquema 22).

Esquema 22.

A utilização de 1,0 equivalente de Sc(OTf)_3 em MeOH anidro a 50 °C durante 48 horas, conduziu ao éster (**81**) em 17% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 22). Utilizando-se 1,0 equivalente de Sm(OTf)_3 , o éster (**81**) foi obtido em 49% de rendimento, após 24 horas a 50 °C. Todavia, o melhor resultado foi obtido quando da utilização de 1,5 equivalentes de Yb(OTf)_3 , que forneceu o éster (**81**), após

4 horas de reação à temperatura ambiente, em 81% de rendimento. O éster (81) foi caracterizado por seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT, IV, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. A metoxila existente no composto (81) aparece no espectro de RMN de ^1H , em δ 3,62 ppm como um singlete e no espectro de RMN de ^{13}C , em δ 51,6 ppm.

Acreditamos que o melhor rendimento encontrado quando da utilização de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ deve-se ao tamanho do raio iônico do Itérbio (Yb^{3+}). Isso porque quanto menor o raio iônico do íon metálico (lantanídeo), melhor será o rendimento da reação devido a uma possível coordenação mais eficiente deste íon aos oxigênios, como mostrado no Esquema 22²¹.

Tabela 1.

Raios Iônicos	Raio (M^{3+})/ Å
Sc	1,64
Sm	1,08
Yb	0,99

Na sequência da rota sintética, o próximo passo envolveria a preparação do alilsilano (71).

Para a tentativa de obtenção do alilsilano (71), foram necessárias a secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e a preparação do reagente de Grignard $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ ²². Para garantir que o cloreto de cério III estivesse bem seco, este foi deixado em aquecimento sob vácuo, com agitação a 160 °C durante

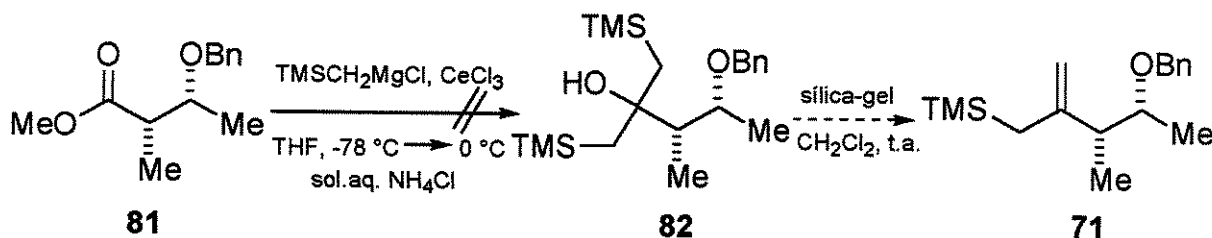
²¹ Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 305.

²² Sobre o uso do cloreto de cério, ver: Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803.

6 horas, resultando num pó branco. Quanto à preparação do reagente de Grignard, foi necessário evitar qualquer traço de umidade no sistema.

Tomando-se todos os cuidados acima, prosseguiu-se com a preparação do alilsilano (71), utilizando pequena modificação do procedimento descrito por Bunnelle e Narayanan²³ (Esquema 23). O tratamento do éster (81) com cloreto de metiltrimetilsililmagnésio na presença de cloreto de cério III em THF, a -78 °C, deveria fornecer o carbinol (82) após o tratamento da reação com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Posterior olefinação de Peterson com sílica-gel em CH₂Cl₂ deveria conduzir ao alilsilano (71).

Esquema 23.



Contudo, verificou-se por CCD que não houve a formação do alilsilano (71) desejado, após o período de tempo previsto para esta reação, sendo todo o éster (81) de partida recuperado. Vale ressaltar que várias tentativas de obtenção do alilsilano (71) foram realizadas, sem sucesso.

Em nosso grupo de pesquisa, temos experiência adquirida na formação de alilsilanos nestas condições²⁴. Desse modo, acreditamos que efeitos

²³ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261.

²⁴ (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343. (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357. (c) Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335. (d) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37. (e) Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159. (f) Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845. (g) Dias, L. C.; Giacomini, R.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E.; Ferreira, A. A.; Diaz, G.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Arkivoc* **2003**, 10, 240. (h) Dias, L. C.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861. (i) Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603.

estéreos no éster (**81**) sejam responsáveis pela não obtenção do alilsilano (**71**).

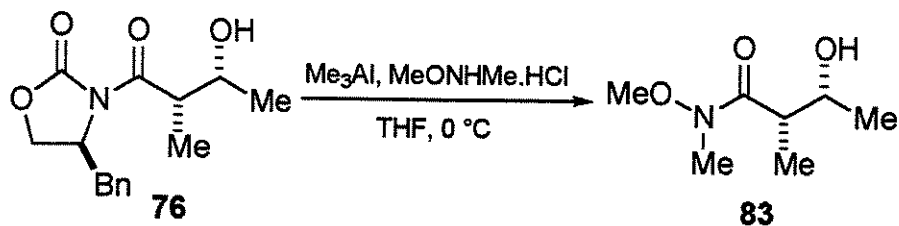
Devido às dificuldades de obtenção do alilsilano (**71**), decidiu-se utilizar uma rota alternativa.

3.3. Segunda Rota Sintética

A segunda rota sintética inicia-se com a obtenção da amida de Weinreb (**83**) a partir do aldol (**76**) (Esquema 24). Essa rota tinha como objetivo a formação da sililcetona (**85**) (Esquema 26), baseado no fato de uma cetona ser mais reativa que um éster frente a um nucleófilo, como um reagente de Grignard ou um alquil lítio²⁵.

A uma suspensão em agitação de 3,2 equivalentes de cloreto de *N,O*-dimetil-hidroxiilamônio e 3,3 equivalentes de trimetilalumínio 2 M em tolueno, a -15 °C em THF, foi adicionado 1 equivalente do aldol (**76**) em THF e a mistura foi agitada durante 2 horas a 0 °C. Tratamento da reação com uma mistura de CH₂Cl₂ e HCl 0,5 M, seguida da extração com CH₂Cl₂ e recristalização do auxiliar quiral (**72**) removido da molécula (utilizando uma solução 30% AcOEt/Hexano), forneceu a amida de Weinreb (**83**), que foi utilizada na etapa seguinte sem prévia purificação (Esquema 24).

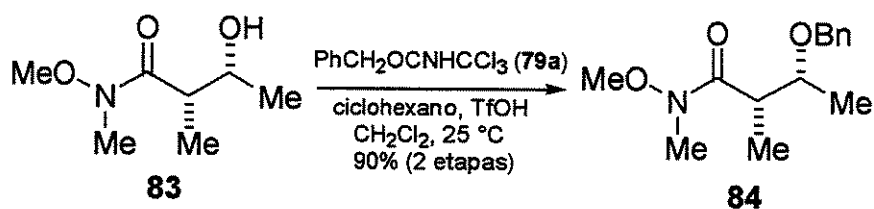
Esquema 24.



²⁵ Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M. *Introduction to Organic Chemistry*, 1992, 4th ed., 519.

A próxima etapa envolveu a proteção da amida de Weinreb (**83**) com o grupo benzila (Esquema 25). Tratamento da amida (**83**), em CH_2Cl_2 , com 1,1 equivalentes de tricloroacetimidato de benzila (**79a**) em ciclohexano, seguido da adição de 0,4 equivalente de ácido trifílico durante agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas, promoveu a formação de um precipitado branco (tricloroacetamida). Este precipitado foi decantado e lavado com hexano. A fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura. Após purificação por cromatografia “flash”, a amida (**84**) foi obtida em 90% de rendimento, referente a duas etapas. O composto (**84**) foi caracterizado por seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT, IV, Espectrometria de Massas de Alta Resolução e $[\alpha]_D$. O espectro de RMN de ^1H mostrou picos característicos da amida de Weinreb em δ 3,86 ppm para a metoxila e em δ 3,38 ppm para a metila ligada ao nitrogênio, ambos como singletos. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como um multipletto em δ 7,56-7,41 ppm e os hidrogênios metilênicos do grupo benzila (diastereotópicos), aparecem como dubletos em δ 4,82 e 4,66 ppm ($^2J = 11,3$ Hz).

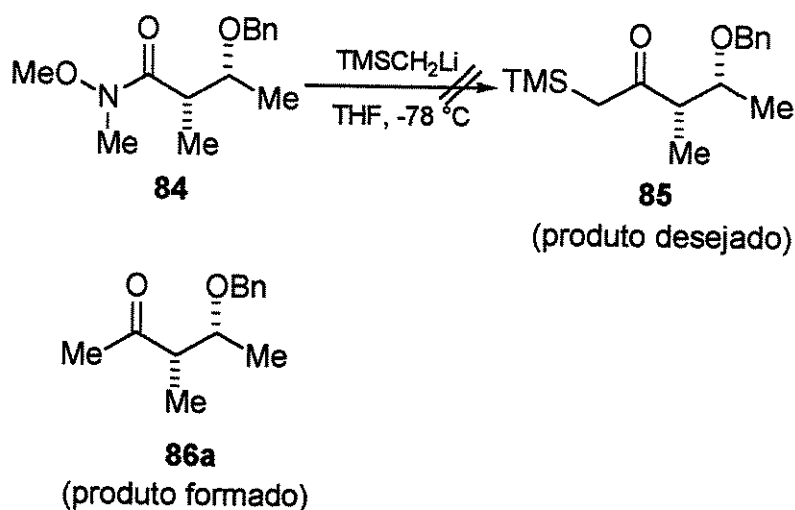
Esquema 25.



Para a tentativa de obtenção da sililcetona (**85**) (Esquema 26), verificou-se inicialmente as condições do reagente de lítio (TMSCH_2Li), realizando as titulações devidas sempre antes do seu uso.

A adição do metiltrimetilsilil lítio (TMSCH_2Li), gota a gota, a uma solução da amida de Weinreb (**84**) em THF, foi acompanhada por CCD, verificando-se após 20 minutos, a ausência de material de partida e formação de um novo composto, suspeitando ser este o produto (**85**) desejado²⁶. Após isolamento do material resultante e posterior caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H , verificou-se que este composto correspondia à metilcetona (**86a**), que foi obtida em 30% de rendimento (Esquema 26).

Esquema 26.



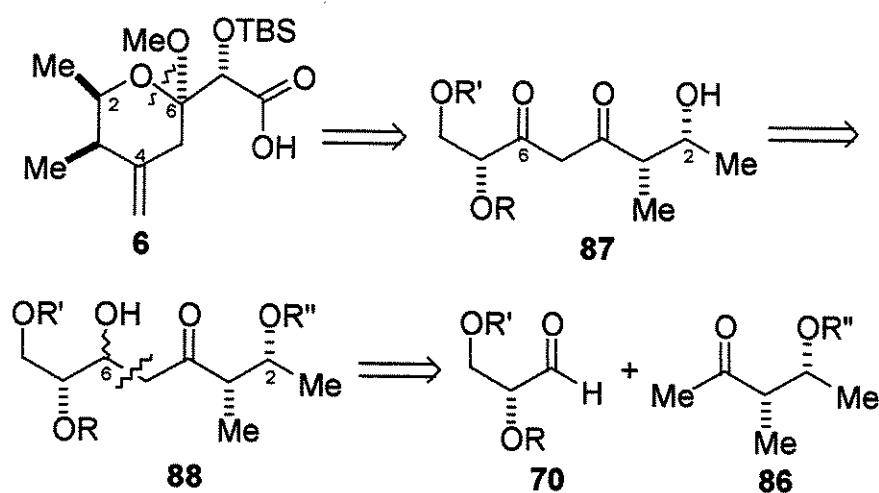
²⁶ Wilkinson, A. L.; Hanefeld, U.; Wilkinson, B.; Leadlay, P. F.; Stauton, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9827.

Devido às dificuldades na preparação da sililcetona (85) e conseqüentemente do alilsilano (71), optamos pela realização de uma nova rota sintética.

3.4. Segunda Análise Retrossintética

Em nossa segunda análise retrossintética para a síntese do ácido pedérico (6a), verificamos que este poderia ser preparado a partir do composto (87) por ciclização deste em meio ácido (Esquema 27). O composto (87) seria preparado a partir da oxidação da hidroxila na posição C6 da correspondente hidroxiketona (88). Esta, por sua vez, poderia ser obtida a partir do acoplamento do aldeído (70) com a metilcetona (86).

Esquema 27.

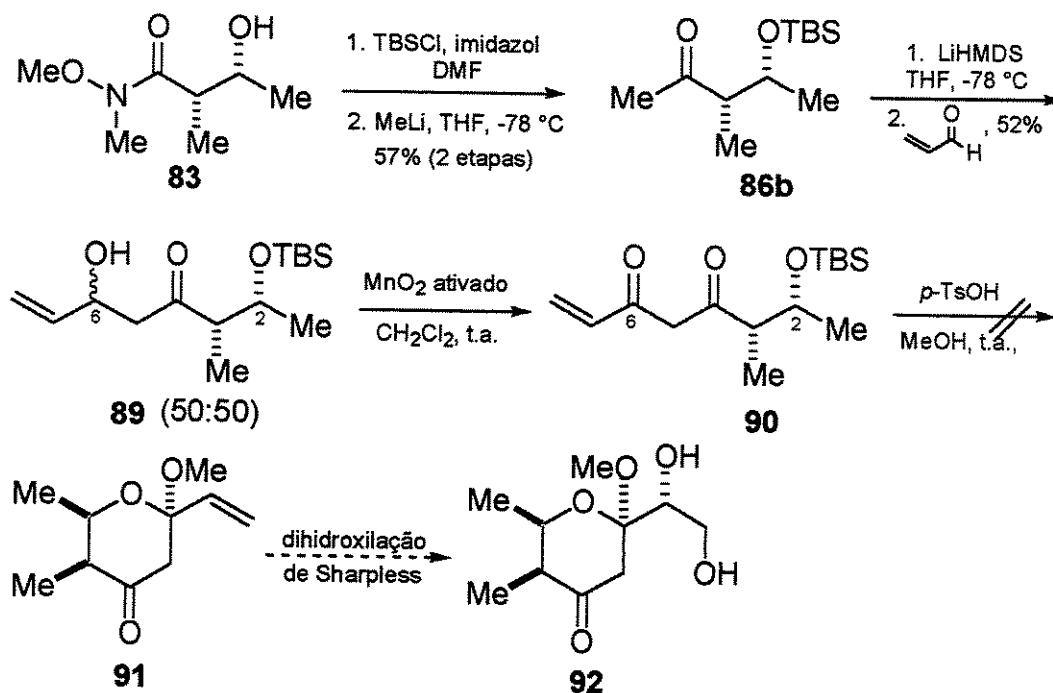


3.5. Terceira Rota Sintética

A terceira rota sintética implica na obtenção do anel de 6 membros (92)

contendo a função carbonila, que posteriormente deve ser convertida à ligação dupla C=C através de reação do tipo Wittig (Esquema 28).

Esquema 28.



Inicialmente, a hidroxila livre na amida de Weinreb (**83**) foi protegida com cloreto de *tert*-butildimetilsilila e imidazol em DMF, fornecendo a respectiva amida sililada, que foi submetida ao tratamento com uma solução 1,8 M de MeLi, conduzindo à metilcetona (**86b**) em 57% de rendimento, referente a duas etapas, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 28)²⁷.

A metilcetona (**86b**) foi caracterizada através dos seus espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, IV, HRMS e [α]_D. O espectro de RMN de ¹H

²⁷ (a) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921. (b) Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363.

mostrou um singlete em δ 2,17 ppm, referente à metila α -carbonila, bem como, os 3 singletos em δ 0,87, 0,06 e 0,05 ppm, referentes às metilas do grupo *terc*-butila e àquelas ligadas ao silício, respectivamente.

Com a metilcetona (**86b**) em mãos, decidiu-se realizar uma reação aldólica utilizando, inicialmente, a acroleína. A preparação da hexametildissilazida de lítio foi realizada *in situ* a partir do tratamento da hexametildissilazana em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ com uma solução de *n*-BuLi²⁸. À esta solução, foi adicionada a metilcetona (**86b**), que foi deixada enolizando com o LiHMDS durante cerca de 2 horas. Por fim, a acroleína foi adicionada à mistura reacional, promovendo a formação do aldol (**89**) em 52% de rendimento, como uma mistura 50:50 dos dois possíveis diastereoisômeros, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 28). O composto (**89**) foi caracterizado através dos seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IV e HRMS.

A obtenção do aldol (**89**) ocorreu com baixa seletividade (50:50), conforme prevíamos. Contudo, não houve uma preocupação em melhorar esta seletividade, uma vez que o centro estereogênico em C6 seria oxidado na próxima etapa.

O tratamento do aldol (**89**) em CH_2Cl_2 com MnO_2 ativado (Esquema 28) forneceu a dicetona (**90**), que foi utilizada na etapa seguinte sem prévia purificação²⁹, num rendimento bruto de 35%.

A tentativa de obtenção do anel tetra-hidropirano (**91**) foi realizada, uma vez que este anel poderia conduzir ao composto (**92**) através de uma dihidroxilação assimétrica de Sharpless. Desse modo, a tentativa de obtenção

²⁸ Ireland, R. E.; Liu, L.; Roper, T. D.; Gleason, J. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13271.

²⁹ Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751.

do anel tetra-hidropirano (**91**) ocorreu em duas condições: numa primeira condição, utilizou-se quantidade catalítica de resina ácida (Dowex 50-8x200) em MeOH, sendo recuperado todo o material de partida. Numa segunda condição, foi utilizado MeOH na presença de quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico. Após purificação por placa cromatográfica preparativa (35% AcOEt/Hexano) e caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV, verificou-se que o material resultante não correspondia ao composto (**91**) desejado.

Uma análise cuidadosa desses espectros nos permitiu concluir que o produto formado correspondia ao composto (**93**) (Figura 5).

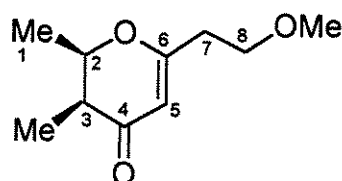
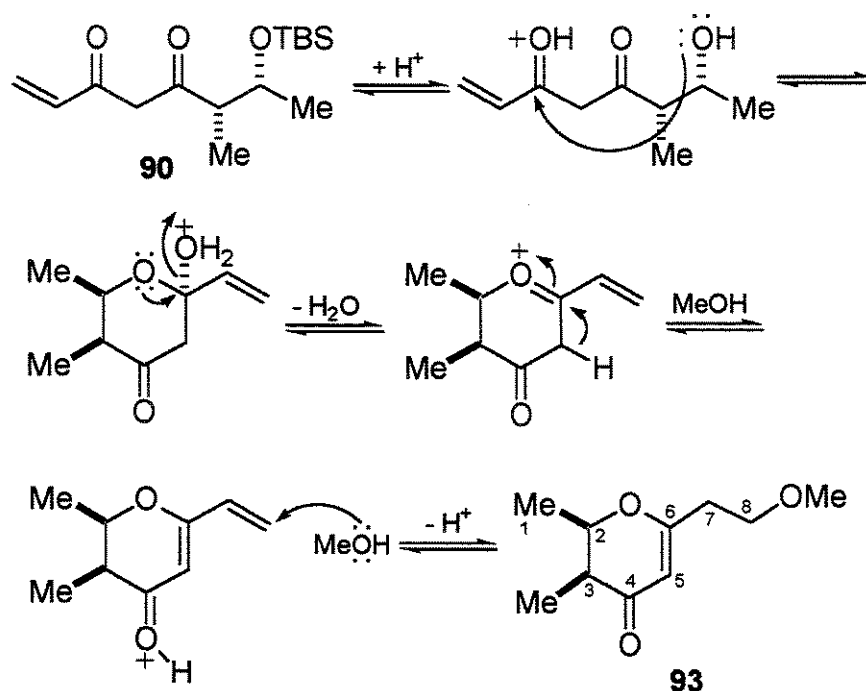


Figura 5. Estrutura do composto (**93**).

O composto (**93**) deve ter sido formado de acordo com o mecanismo proposto a seguir (Esquema 29).

Esquema 29.



A análise do espectro de RMN de ^1H do composto (93), revelou um singlete em δ 5,32 ppm, referente ao hidrogênio olefínico C5-H, dois tripletos em δ 3,59 e 2,52 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos C8-H2 e C7-H2, respectivamente, e um singlete em δ 3,36 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Os hidrogênios C2-H e C3-H aparecem como quartetos de dubletos em δ 4,56 ($^3J = 6,6$ Hz e $^3J = 3,5$ Hz) e 2,32 ppm ($^3J = 7,3$ Hz e $^3J = 3,5$ Hz), respectivamente.

Verificou-se através do espectro de RMN de ^{13}C a presença da carbonila α,β -insaturada em δ 197,5 ppm, o carbono C2 em δ 78,0 ppm e os carbonos da dupla ligação em δ 173,7 (C6) e 103,3 ppm (C5). Já o espectro de IV nos permitiu confirmar a presença de uma carbonila de cetona α,β -insaturada em ν 1669 cm^{-1} e uma dupla ligação (C=C) altamente conjugada com a carbonila

em 1605 cm^{-1} .

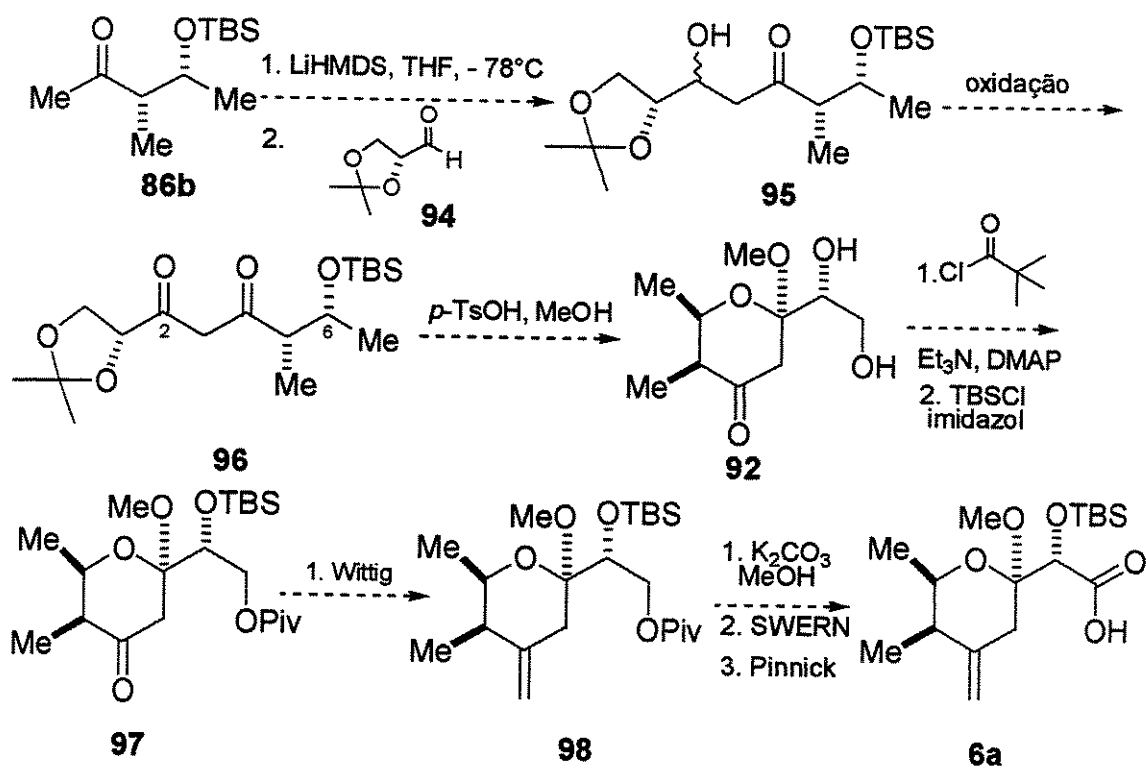
Em virtude desses resultados, para dar continuidade ao nosso trabalho, optamos pelo desenvolvimento de uma outra rota sintética.

3.6. Quarta Rota Sintética

Na tentativa de desenvolver a quarta proposta de rota sintética foi necessário a preparação do aldeído (**94**), que deve ocorrer imediatamente antes do uso (Esquema 30).

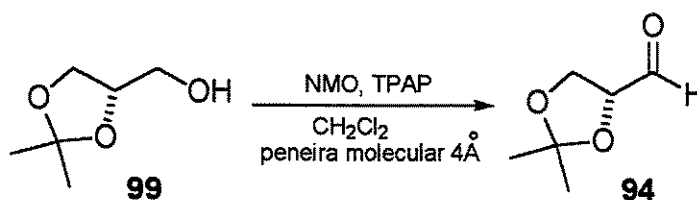
Vale salientar que acreditávamos muito na viabilidade desta rota sintética, que nos conduziria ao ácido pedérico (**6a**) através de reações “relativamente simples”.

Esquema 30.



Inicialmente, o aldeído (**94**) foi preparado a partir do tratamento do álcool (**99**) (disponível comercialmente) em CH_2Cl_2 com *N*-óxido-*N*-metilmorfolina (NMO) e o reagente perrutenato de tetra *n*-propil amônio (TPAP)³⁰ (Esquema 31). A reação foi acompanhada por CCD, sendo observado o consumo de todo material de partida e possível formação do composto (**94**) desejado. Contudo, o isolamento de (**94**) não foi realizado com sucesso, uma vez que o mesmo é muito instável, conforme previamente relatado na literatura³¹.

Esquema 31.



Em vista das dificuldades encontradas nas diversas tentativas de obtenção do aldeído (**94**) através da oxidação do respectivo álcool (**99**), decidimos utilizar uma rota alternativa a partir do *D*-manitol (**100**) (Esquema 32).

Várias tentativas de obtenção do composto (**101**) foram realizadas. Numa primeira tentativa, acetona foi adicionada ao ZnCl_2 anidro³² e, em seguida, o *D*-manitol (**100**) foi adicionado à solução resultante, permanecendo a reação sob agitação à temperatura ambiente, durante 7 dias (~168 horas). A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa (CG), verificando após este

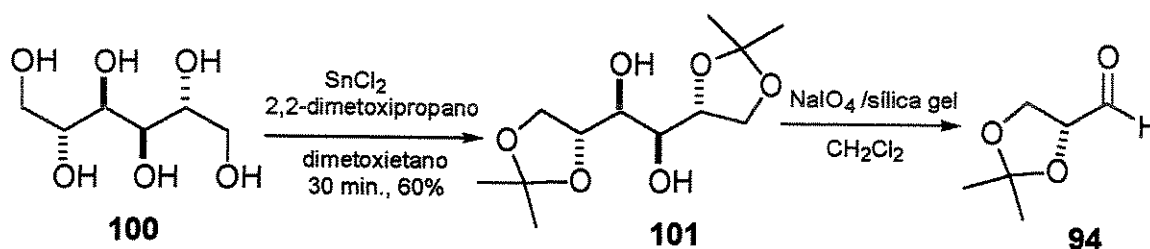
³⁰ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 7, 639.

³¹ (a) Kuszmann, J.; Tomori, E.; Meerwald, I. *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 87. (b) Baer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 338.

³² Chittendes, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1991**, 222, 283.

período a existência de um pouco de material de partida. Após purificação do material resultante por coluna cromatográfica “flash” e caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , os espectros revelaram a possível existência de um composto contendo todas as hidroxilas protegidas, e não o produto (**101**) desejado.

Esquema 32.



Numa segunda tentativa, o *D*-manitol (**100**) foi adicionado à solução de ZnCl_2 e acetona, numa temperatura de 0 °C. A mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C, durante 30 minutos e a temperatura ambiente durante 20 horas. Numa terceira tentativa, a solução de ZnCl_2 em acetona foi adicionada ao *D*-manitol (**100**), via cânula, a -10 °C. Após adição, a temperatura foi elevada a 0 °C. Não sendo observado o início da reação através de acompanhamento por CG, deixou-se a mistura reacional à temperatura ambiente. A reação foi tratada após 5 horas de agitação nesta temperatura. A caracterização dos materiais resultantes por espectroscopia de RMN de ^1H dessas duas tentativas, revelaram a existência de misturas de compostos contendo duas, quatro ou todas as hidroxilas protegidas.

Nossa quarta tentativa, consistiu no tratamento do *D*-manitol (**100**) com 2,2-dimetoxipropano, na presença de SnCl_2 e dimetoxietano³³ (Esquema 32). Esta reação foi acompanhada por cromatografia gasosa (CG) e cromatografia

³³ Earle, M. J.; Abdur-Rashid; A., Priestley, N. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5697.

em camada delgada (CCD), sendo verificada a ausência de material de partida após 30 minutos de agitação, à temperatura ambiente. O composto (**101**) foi obtido em 60% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica, utilizando como eluente AcOEt/Hexano (50:50). O composto (**101**) foi caracterizado através do seu ponto de fusão (P.F.: 115,5-119,2 °C) e espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. O espectro de RMN de ^{13}C revelou o sinal dos carbonos quaternários equivalentes em δ 109,3 ppm e dos carbonos metilênicos em δ 66,7 ppm.

Para obtenção do aldeído (**94**), optou-se por uma clivagem oxidativa, utilizando o NaIO_4 suportado em sílica-gel³⁴. Desse modo, o NaIO_4 foi dissolvido em água quente (~70 °C), seguido da adição de sílica-gel, sob forte agitação, utilizando um agitador mecânico. Após secagem em estufa, o NaIO_4 suportado em sílica-gel foi adicionado a uma solução do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-*D*-manitol (**101**) em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CG, sendo interrompida após 24 horas de agitação. Depois de uma rápida filtração, o solvente foi removido no rotaevaporador, sem a utilização do banho de água, uma vez que o produto é muito instável.

Aqui vale ressaltar que o aldeído (**94**) deve ser preparado para uso imediato. Contudo, a fim de termos total certeza de sua formação, optamos pela sua preparação, seguida de sua caracterização imediata por espectroscopia de RMN de ^1H e IV. Observou-se que o aldeído (**94**) foi realmente obtido, embora ele se decomponha após poucas horas à temperatura ambiente.

Infelizmente, não conseguimos reprodutibilidade na obtenção de boas quantidades de (**94**). Ainda assim, esta rota sintética será novamente testada

³⁴ Zhong, Y-L; Shing, T. K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2622.

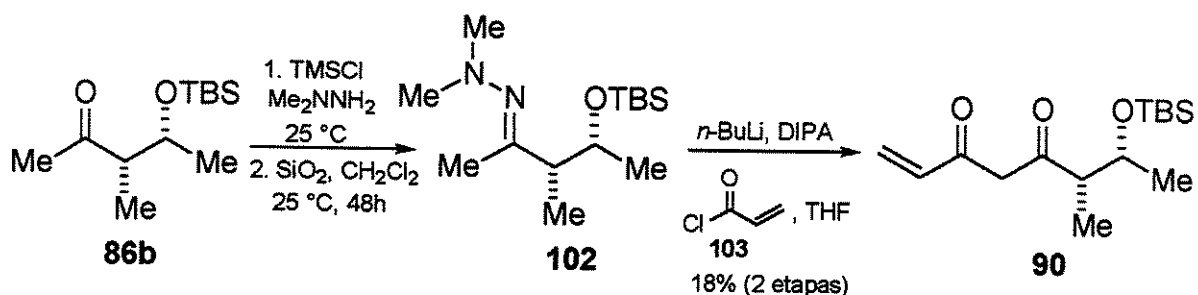
em nosso grupo de pesquisa. Desse modo, a fim de darmos continuidade ao nosso trabalho, optamos pelo desenvolvimento de outras duas rotas alternativas.

3.7. Quinta Rota Sintética

A quinta rota sintética envolveu a obtenção da dicetona (**90**), passando pelo intermediário *N,N*-dimetilhidrazona (**102**) (Esquema 33).

A *N,N*-dimetilhidrazona (**102**) foi obtida através do tratamento da metilcetona (**86b**) com *N,N*-dimetilhidrazina à temperatura ambiente, na presença de cloreto de trimetilsilila³⁵. Após 27 horas de agitação nessa temperatura, a reação foi tratada com solução tampão fosfato pH 7,0. Em seguida, o material resultante permaneceu sob agitação com sílica e CH₂Cl₂, à temperatura ambiente, durante um período de 48 horas. O produto (**102**) foi caracterizado por RMN de ¹H e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Esquema 33.



³⁵ Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747.

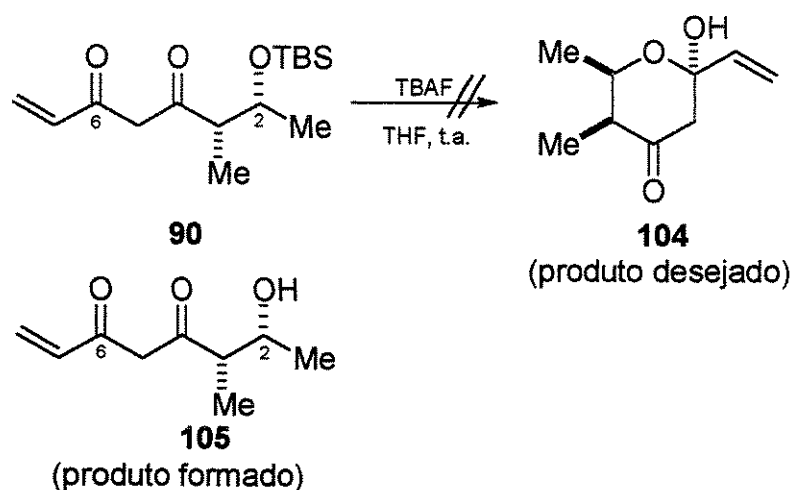
Para uma solução da hidrazona (102) em THF a 0 °C, foi adicionada uma solução de diisopropilamido de lítio (LDA), preparada *in situ* a partir da diisopropilamina e *n*-BuLi. Após 30 minutos de agitação nessa temperatura, o cloreto de acrilóila (103) foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação a 0 °C durante 16 horas, sendo tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl. A dicetona (90) foi obtida em apenas 18% de rendimento, referente a duas etapas, após purificação por coluna cromatográfica, sendo caracterizada por espectroscopia de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV. O espectro de RMN de ¹³C revelou a presença das duas carbonilas em δ 245,4 e 221,1 ppm, bem como, os carbonos da dupla ligação em δ 130,6 (-CH) e 125,4 ppm (-CH₂).

Esta etapa de reação do ânion de lítio de (102) não foi otimizada. Resultados recentes de nosso grupo mostram que o tratamento de *N,N*-dimetilhidrazonas com *n*-BuLi consistem na melhor alternativa para se preparar as hidrazonas litiadas³⁶.

O tratamento da dicetona (90) em THF com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), deveria promover a remoção do grupo protetor TBS, bem como a ciclização desse composto, proveniente do ataque da hidroxila em C2 à carbonila em C6 (Esquema 34). Após cerca de 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o material resultante obtido foi purificado por coluna cromatográfica, sendo caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Contudo, não foi observado a formação do produto (104) desejado, sendo isolada a hidroxicetona (105).

³⁶ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587.

Esquema 34.



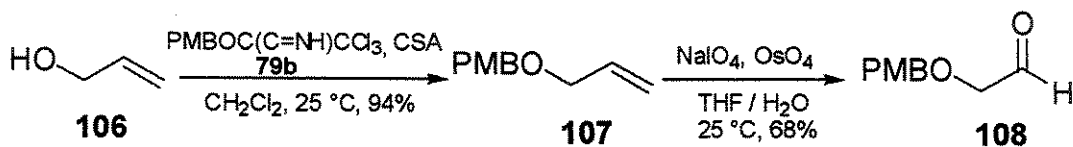
Tendo em vista a não obtenção do composto (**104**), optou-se pela realização de uma nova rota sintética, a qual já tínhamos em mente.

3.8. Sexta Rota Sintética

A sexta rota sintética envolveu a preparação do aldeído (**108**) a partir do álcool alílico (**106**), conforme demonstrado no Esquema 35.

Inicialmente, o álcool alílico (**106**) foi protegido com o tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (**79b**), cuja preparação foi descrita no Esquema 20, na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico, à temperatura ambiente (Esquema 35). Após 14 horas, o álcool alílico protegido (**107**) foi obtido em 94% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica, sendo caracterizado através dos seus espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

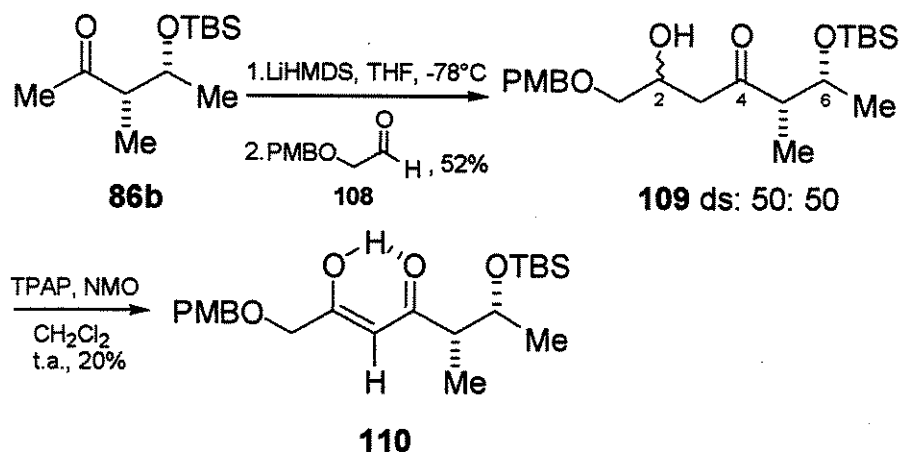
Esquema 35.



A próxima etapa envolveu a clivagem oxidativa do composto (**107**), na presença de NaIO_4 e OsO_4 em $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, a fim de fornecer o aldeído (**108**). Após purificação por coluna cromatográfica, o aldeído (**108**) foi obtido em 68% de rendimento, sendo caracterizado através dos seus espectros de RMN de ^1H e IV.

Tendo o aldeído (**108**) em mãos, prosseguiu-se na rota sintética com a preparação do hexametildissilazida de lítio (LiHMDS), que foi realizada *in situ* a partir do tratamento da hexametildissilazana em THF a -78°C com uma solução de *n*-BuLi. À esta solução, foi adicionada a metilcetona (**86b**), que foi deixada enolizando com o LiHMDS durante cerca de 3 horas. Por fim, o aldeído (**108**) foi adicionado à mistura reacional, promovendo a formação do aldol (**109**) em 52% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 36).

Esquema 36.

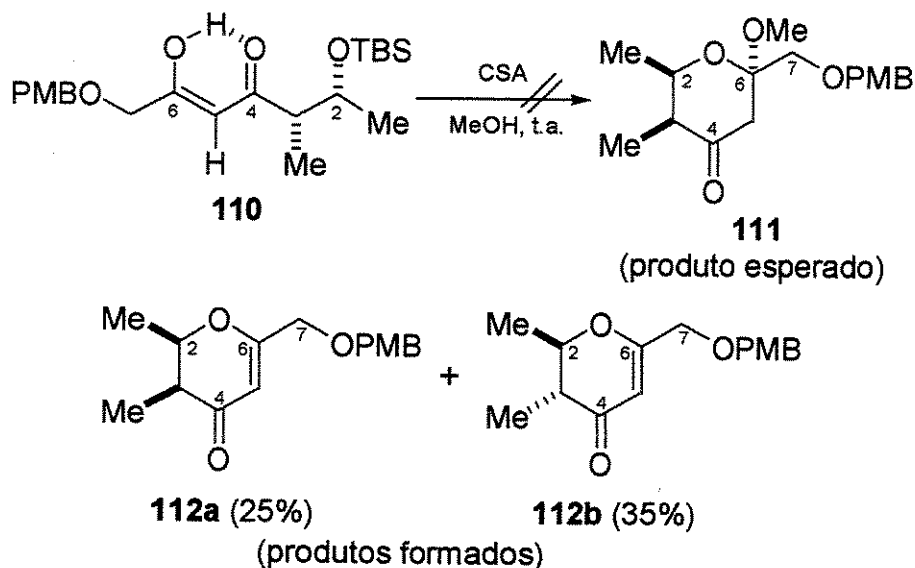


Conforme prevíamos, o composto (109) não foi obtido seletivamente. Este foi caracterizado através dos seus espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , sendo observado a presença de uma mistura diastereoisomérica, na proporção de 50:50.

A hidroxila livre no aldol (109) foi oxidada na presença do reagente de TPAP e NMO em CH_2Cl_2 (Esquema 36), fornecendo a enolcetona (110) em apenas 20% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica. A enolcetona (110) foi caracterizada através dos seus espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . A análise desses espectros nos revelou que o composto obtido correspondia à enolcetona (110), devido à presença de apenas uma carbonila em δ 195,1 ppm no espectro de RMN de ^{13}C , bem como, de um singlete em δ 5,87 ppm, correspondente ao hidrogênio da dupla ligação conjugada com a carbonila no espectro de RMN de ^1H .

Em seguida, a enolcetona (110) foi colocada para reagir com quantidade catalítica de ácido canforsulfônico em metanol, à temperatura ambiente (Esquema 37). Depois de cerca de 20 horas, a reação foi interrompida. Após purificação por coluna cromatográfica e caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV, verificou-se que o material resultante correspondia aos anéis di-hidropiranos (112a) e (112b), com valores de R_f 0,09 e 0,16, respectivamente (Esquema 37).

Esquema 37.



A análise do espectro de RMN de ^1H do composto (**112a**), revelou um singlete em δ 5,56 ppm, referente ao hidrogênio olefínico C5-H (Figura 6). Os hidrogênios C2-H e C3-H aparecem como quarteto de dubletos em δ 4,58 ($^3J = 3,5$ e 6,6 Hz) e 2,36 ppm ($^3J = 3,5$ e 7,3 Hz), respectivamente. Essa constante de 3,5 Hz é coerente com relação análoga axial-equatorial entre H2-H3.

Verificou-se através do espectro de RMN de ^{13}C do composto (**112a**), a presença da carbonila α,β -insaturada em δ 192,3 ppm (C4), o carbono carbinólico (C2) em δ 78,3 ppm e os carbonos da dupla ligação em δ 172,3 (C6) e 101,8 ppm (C5).

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto (**112b**), revelou um singlete em δ 5,62 ppm, referente ao hidrogênio olefínico (C5-H) e um duplo dublete em δ 4,52 ppm ($^3J = 11,5$ e 17,3 Hz), referente aos hidrogênios metilênicos C7-H2 (Figura 6). Os hidrogênios C2-H e C3-H aparecem como

duplo quartetos em δ 4,14 ($^3J = 6,4$ e $12,0$ Hz) e $2,33$ ppm ($^3J = 7,0$ e $12,0$ Hz), respectivamente. Essa constante de $12,0$ Hz é coerente com relação análoga *trans*-diaxial entre H2-H3.

Verificou-se através do espectro de RMN de ^{13}C do composto (**112b**), a presença da carbonila α,β -insaturada em δ 195,0 ppm (C4), o carbono carbinólico (C2) em δ 76,7 ppm e os carbonos da dupla ligação em δ 172,2 (C6) e 102,6 ppm (C5).

O espectro de IV do composto (**112b**) nos permitiu confirmar a presença de uma carbonila de cetona α,β -insaturada em ν 1671 cm^{-1} e uma dupla ligação (C=C) conjugada com a carbonila em 1616 cm^{-1} .

A partir da análise anterior, concluímos que este diastereoisômero (**112b**) foi obtido em consequência de epimerização parcial do centro em C3 no composto (**112a**).

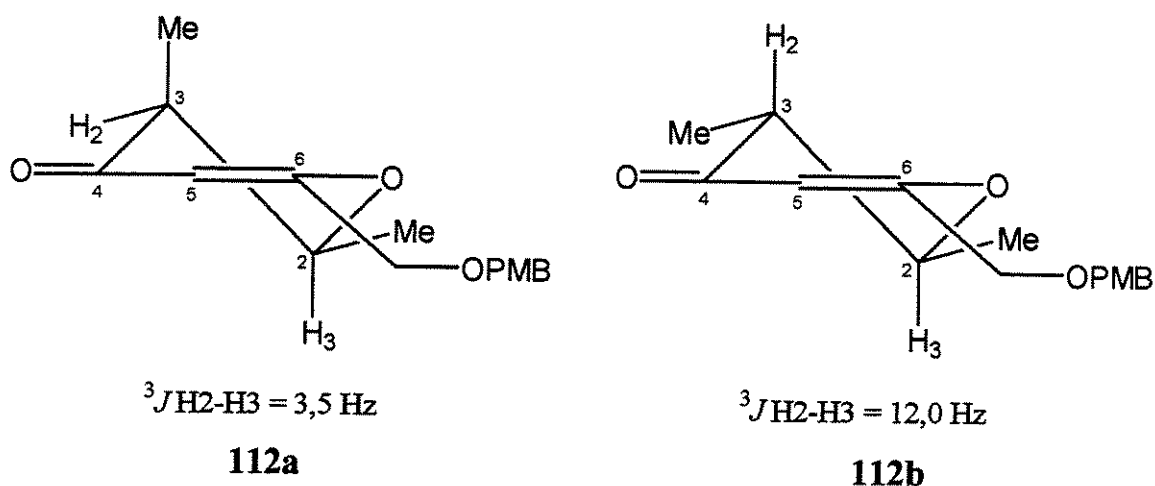


Figura 6. Conformações “meia cadeira” dos anéis di-hidropiranos **112a** e **112b**.

Numa segunda tentativa de obtenção do anel di-hidropirano (**111**),

optou-se pela reação da enolcetona (110) na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico, metanol e refluxo (~60 °C). Após 4 horas de agitação nessa temperatura, verificou-se por CCD, a ausência de material de partida, bem como, a formação apenas do diastereoisômero (112b), em 27% de rendimento.

4. Conclusão e Perspectivas

Podemos concluir que os resultados obtidos até o momento são interessantes e úteis para estudos posteriores, uma vez que promoveram a formação do anel di-hidropirano (112a). Contudo, a epimerização parcial do centro em C3 ocorreu, provavelmente, devido à presença indesejável da carbonila no anel.

Desse modo, não daremos continuidade à esta parte do trabalho no mestrado. Contudo, todos esses resultados possivelmente serão utilizados, futuramente, pelo nosso grupo de pesquisa.

Síntese de uma Nova Ciclopentenodiona isolada de *Piper carniconectivum*

5. Introdução

A ciclopentenodiona (**113**) foi isolada a partir do extrato de raízes da espécie *Piper carniconectivum*, coletada em Porto Velho, Rondônia, região norte do Brasil³⁷ (Figura 7). Esta espécie pertence à família *Piperaceae*, que agrupa muitas plantas importantes na medicina popular, como bioprodutores de óleos essenciais.

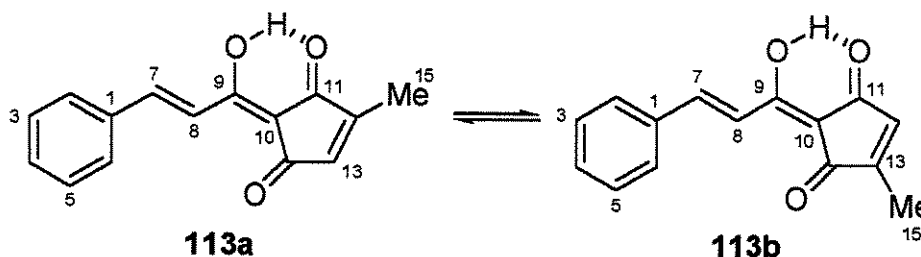


Figura 7. Estruturas tautoméricas propostas para a ciclopentenodiona (**113**)³⁸.

A estrutura da ciclopentenodiona (**113**) foi estabelecida por dados espectroscópicos, principalmente de RMN de ^1H (1D e 2D), bem como, por Espectrometria de massas por Impacto de Elétrons³⁷.

Análises comparativas de HBBD, DEPT e RMN de ^{13}C de (**113**) foram realizadas a fim de confirmar os sinais correspondentes aos 6 carbonos quaternários, todos sp^2 , incluindo as duas carbonilas de cetona (δ_{C} 192,64 e 201,08), um carbono oxigenado (δ_{C} 168,11) e um conjugado com o grupo

³⁷ Facundo, V. A.; Sá, A. L.; Silva, S. A. F.; Morais, S. M.; Matos, C. R. R.; Braz-Filho, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 140.

³⁸ A numeração dos carbonos nesta parte do trabalho segue à sugerida na referência 37.

carbonila (δ_C 158,46), 6 -CH representando os 8 carbonos metínicos, todos sp^2 além de um grupo metila. Os espectros de RMN de 1H (1D e 2D 1H - 1H -COSY) e 1H - ^{13}C -COSY $^nJ_{CH}$ ($n=1$, HMQC; $n=2$ e $n=3$, HMBC) estão de acordo com estas deduções (Tabela 2).

Tabela 2. Dados de RMN de 1H e RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) para a ciclopentenodiona (113) natural³⁷.

Posição	1H , δ (ppm), mult., J [Hz] Ciclopentenodiona natural ³⁷ 500 MHz	^{13}C , δ (ppm) Ciclopentenodiona natural ³⁷ 125 MHz
1	--	135,2
2	7,67-7,65, m	129,5
3	7,43 -7,42	129,4
4	7,43 -7,42	131,1
5	7,43 -7,42	129,4
6	7,67-7,65, m	129,5
7	7,79, d, 16,0	143,5
8	7,75, d, 16,0	117,9
9	--	168,1
10	--	103,5
11	--	201,1
12	--	158,5
13	6,70, q, 1,6	137,4
14	--	192,6
15	2,12, d, 1,6	11,8
OH	12,12, sl	--

A configuração *E* da dupla ligação entre os átomos de carbono CH-7 (δ_H/δ_C 7,79/143,56) e CH-8 (δ_H/δ_C 7,75/117,90) foi definida pela constante de acoplamento igual a 16,0 Hz, observada no espectro de RMN de ^1H (1D). Já o espectro de ^1H - ^1H -COSY 2D foi utilizado para confirmar a interação spin-spin ($^3J_{\text{H,H}}$) dos átomos de hidrogênio. O deslocamento químico do carbono quaternário olefínico C9 (δ_C 168,11) foi determinado baseando-se no acoplamento heteronuclear à longa distância com os hidrogênios H-7 (δ_H 7,79/ $^3J_{\text{CH}}$) e H-8 (δ_H 7,75/ $^2J_{\text{CH}}$) e, conseqüentemente, os dois grupos carbonila (δ_C 192,64, C11 e 201,08, C14) que estão localizados no anel metilciclopenteno, o qual foi confirmado por acoplamento heteronuclear à longa distância entre esses carbonos com H-13 e 3H-15 (Tabela 2). O espectro de RMN de ^1H revelou apenas a presença das formas enólicas (113a) e/ou (113b) quando as amostras foram preparadas em CDCl_3 , permitindo evidenciar a ausência das formas tautoméricas (113c), (113d) e (113e) (Esquema 38), baseado nos deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . À temperatura ambiente, uma interconversão relativamente rápida entre as formas tautoméricas provavelmente ocorre e, conseqüentemente, uma média dessas duas formas (113a) e (113b) seria observada nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , de acordo com os autores³⁷.

6. Objetivo

Em conexão com o interesse de nosso grupo na síntese total de produtos naturais isolados no Brasil, decidimos realizar a síntese da ciclopentenodiona (113), isolada a partir do extrato de raízes da espécie *Piper carniconnectivum*.

O desenvolvimento de uma síntese eficiente e flexível para este aparentemente simples, mas intrigante produto natural³⁹ é de grande interesse, uma vez que proporcionará material para estudos biológicos posteriores, bem como, consolidar o estudo de Braz-Filho e colaboradores³⁷. A abordagem aqui descrita para a síntese da ciclopentenodiona (**113**) pode proporcionar ainda a obtenção de novos derivados para futuros estudos biológicos. Neste trabalho, apresentamos os resultados iniciais da síntese da ciclopentenodiona (**113**).

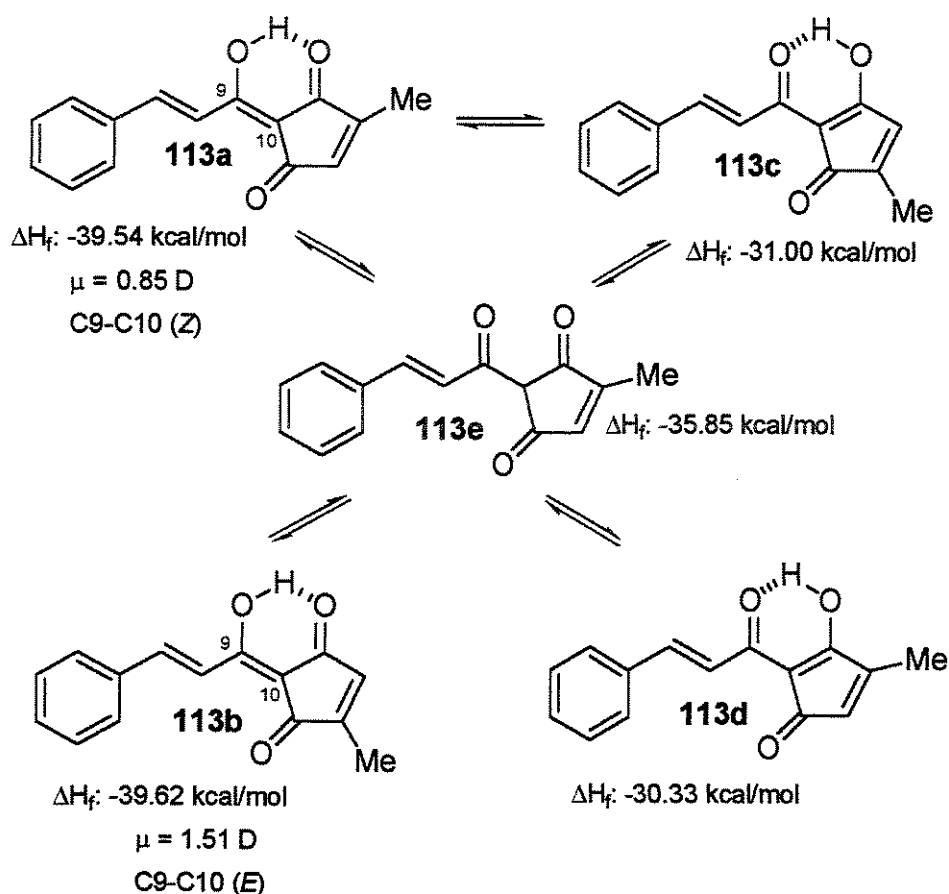
7. Resultados e Discussão

7.1. Cálculos teóricos: Inicialmente, nós ficamos intrigados pela proposta de interconversão rápida entre as formas enólicas (**113a**) e (**113b**). Segundo Braz-Filho e colaboradores, os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C refletiriam uma média devido ao rápido equilíbrio entre estas formas enólicas.

Primeiramente, nós decidimos avaliar a estabilidade das formas enólicas (**113a-d**) quando comparadas com a tricetona (**113e**) (Esquema 38). O calor de formação (ΔH_f) do composto (**113e**), obtido através de cálculos AM1 (utilizando o programa PC Spartan Plus), foi comparado com os calores de formação das possíveis formas enólicas (**113a-d**).

³⁹ Lola, D.; Belakovs, S.; Gavars, M.; Turovskis, I.; Kemme, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1589.

Esquema 38.



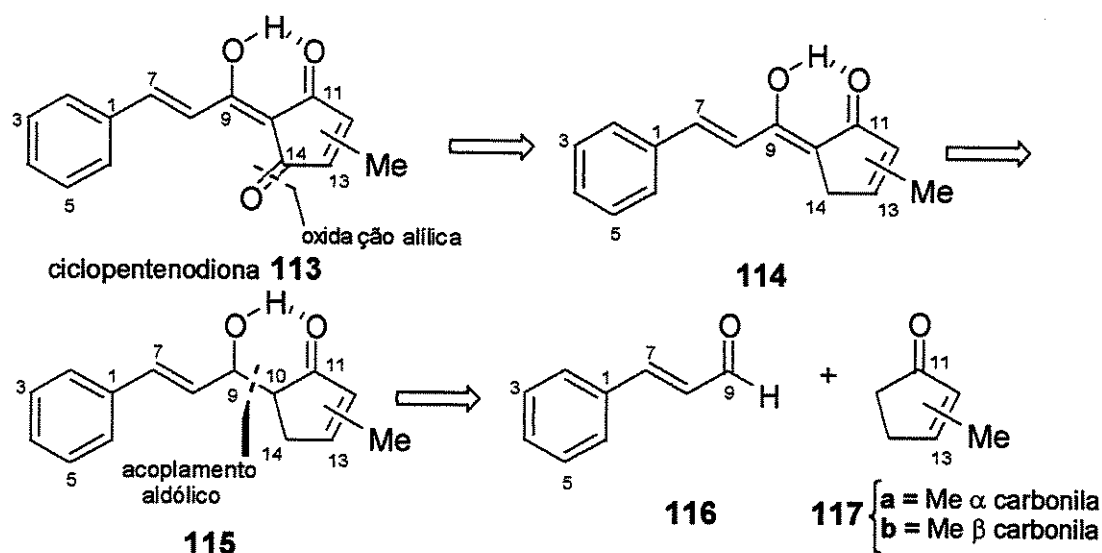
Os calores de formação calculados confirmam que as formas enólicas (**113a**) e (**113b**) correspondem às estruturas favorecidas termodinamicamente. Já as formas enólicas (**113c**) e (**113d**) correspondem às estruturas eletrônicas antiarômicas, o que leva a esperar a ausência desses tautômeros em solução, como proposto por Braz-Filho e colaboradores³⁷. Contudo, a diferença nos calores de formação para as formas enólicas (**113a**) e (**113b**) é muito pequena, sendo difícil prever qual dessas formas enólicas é a mais estável. É interessante observar que as formas enólicas (**113a**) (C9-C10, Z) e (**113b**) (C9-C10, E) são mais estáveis que a tricetona (**113e**), na ordem de 3,69 e

3,77 kcal/mol, respectivamente. Acreditamos que uma diferença desta magnitude nos calores de formação entre (113a/b) e (113e) não deveria permitir uma rápida interconversão entre as formas enólicas (113a) (C9-C10, *Z*) e (113b) (C9-C10, *E*), à temperatura ambiente, em meio relativamente neutro. Baseando-se nesses resultados, acreditamos que os isômeros geométricos (113a) e (113b) não deveriam estar presentes em um equilíbrio rápido, que os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C não deveriam ser uma média dessas duas formas enólicas e que Braz-Filho e colaboradores teriam isolado apenas um dos dois compostos isoméricos, (113a) ou (113b).

7.2. Primeira Análise Retrossintética

Nossa primeira proposta de análise retrossintética encontra-se representada no Esquema 39. Das opções disponíveis, nós especulamos, inicialmente, que a função carbonila desejada em C14 poderia ser instalada no final da síntese.

Esquema 39.



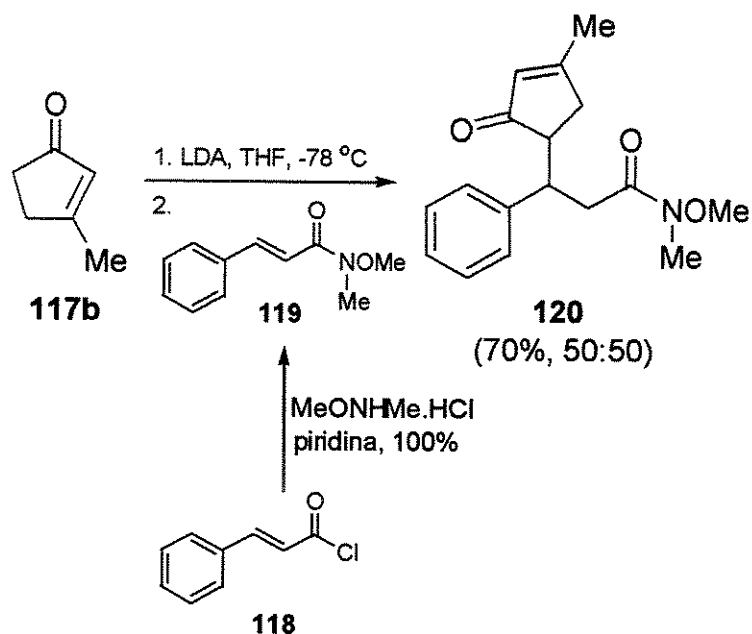
O derivado natural ciclopentenodiona (113) seria obtido a partir da dicetona (114) através de uma oxidação alílica seletiva em C14. Acreditamos que esta oxidação seria possível e mais rápida que a oxidação dos grupos metila em C12 e/ou C13, uma vez que esta posição C14 é duplamente alílica, considerando a forma enólica da dicetona (114). A dicetona (114) poderia ser preparada a partir da hidroxiketona (115) através de uma oxidação da hidroxila em C9. A clivagem da ligação C9-C10 em (115) forneceria o cinamaldeído (116) e as ciclopentenonas (117), que seriam unidos através de um acoplamento do tipo aldólico para fornecer (115) ou reação de acilação para conduzir diretamente a (114).

7.3. Tentativa de obtenção direta da dicetona (114)

A fim de prepararmos o composto dicarbonílico (114) correspondente, primeiramente nós avaliamos a viabilidade de uma reação de acilação entre o enolato de lítio de (117b)⁴⁰ e a amida de Weinreb (119), de acordo com as condições representadas no Esquema 40. Vale ressaltar que a amida de Weinreb (119) é preparada em rendimento quantitativo a partir da reação entre o cloreto de cinamoíla (118) com o cloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamônio, na presença de piridina.

⁴⁰ As dicetonas 117 são comercialmente disponíveis (Aldrich).

Esquema 40.



Observamos que a reação entre o enolato de lítio de (**117b**) e a amida de Weinreb (**119**) resultou no aduto de Michael (**120**) em 70% de rendimento, numa proporção diastereoisomérica 50:50, proveniente do ataque nucleofílico do tipo Michael na dupla ligação da amida de Weinreb (**119**). Este resultado não nos surpreendeu, uma vez que a reação desejada, de ataque na carbonila da amida de Weinreb, ocorre especialmente para metalenolatos de metilcetonas⁴¹.

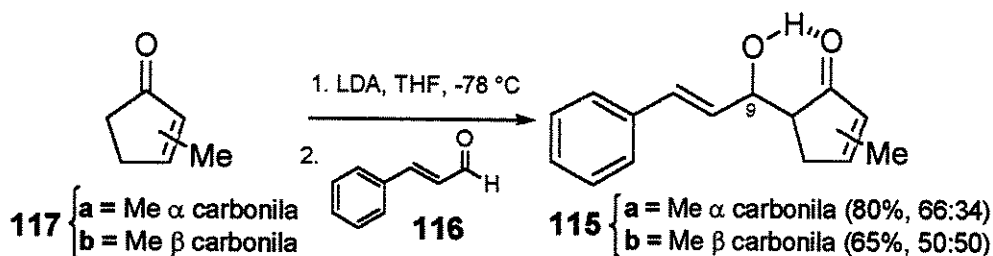
Devido à nossa primeira tentativa ter sido realizada sem sucesso, nós voltamos nossa atenção para o acoplamento aldólico (representado no Esquema 41).

⁴¹ (a) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517; (b) Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Intl.* **1993**, 25, 15.

7.4. Primeira Rota Sintética Testada

A primeira rota sintética teve início com a preparação dos aldóis (**115a**) e (**115b**) (Esquema 41). Para uma solução da cetona (**117a**) em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionada uma solução de diisopropilamido de lítio (LDA), preparada *in situ* a partir da diisopropilamina e *n*-BuLi. Após 3 horas de agitação nessa temperatura, o cinamaldeído (**116**) foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, sendo tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . O aldol (**115a**) foi obtido em 80% de rendimento, como uma mistura diastereoisomérica 66:34, após purificação por coluna cromatográfica.

Esquema 41.



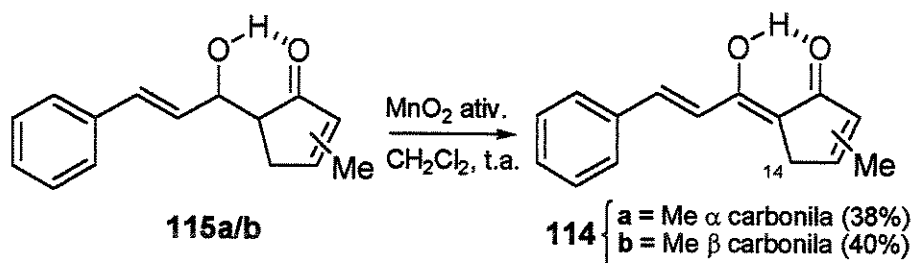
A preparação do aldol (**115b**) ocorreu segundo o procedimento descrito acima, utilizando a cetona (**117b**), sendo obtido em 65% de rendimento, como uma mistura 50:50 dos dois possíveis diastereoisômeros, após purificação por coluna cromatográfica. Ambos os aldóis, (**115a**) e (**115b**), foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

Com os aldóis (**115a/b**) em mãos, a próxima etapa envolveu a tentativa de oxidação alílica na posição C9 para a correspondente dicetona.

A uma solução do aldol (**115a**) em CH_2Cl_2 , foram adicionados

20 equivalentes de MnO_2 ativado⁴² (Esquema 42). Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, a dicetona (**114a**) foi obtida em 38% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.

Esquema 42.



A preparação da dicetona (**114b**) ocorreu segundo o mesmo procedimento com MnO_2 ativado, utilizando o aldol (**115b**), sendo obtida em 40% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica. As dicetonas (**114a**) e (**114b**), foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

Tendo as dicetonas (**114a**) e (**114b**) em mãos, nossa última etapa de síntese correspondeu à tentativa de instalação da carbonila em C14. Foram realizadas tentativas de oxidação da posição C14, utilizando o reagente de Jones⁴³, CrO_3 ⁴⁴, PDC⁴⁵, *t*-BuOOH/PhSeOH⁴⁶. O que observamos ao submeter o aduto (**114b**) nas várias condições, foi o isolamento do material de partida e/ou produtos de retro-aldol. Devido a não obtenção da dicetona (**113**)

⁴² Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616.

⁴³ (a) Sierra, M. G.; Colombo, M. I.; Olivieri, A. C.; Zudenigo, M. E.; Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4984. (b) Olivieri, A. C.; Gonzáles-Sierra, M.; Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2824.

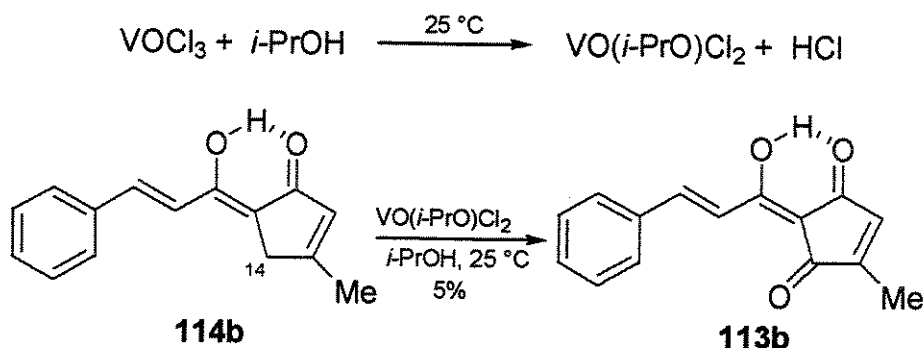
⁴⁴ Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4665.

⁴⁵ Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5048.

⁴⁶ (a) Singh, J.; Sharma, M.; Kad, G. L.; Chhabra, B. R. *J. Chem. Research* **1997**, 264. (b) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 5526. (c) Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2897. (d) Kalsi, P. S.; Chhabra, B. R.; Singh, J.; Vig, R. *Synlett* **1992**, 425. (e) Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2205.

desejada, optamos pela oxidação da posição em C14 utilizando o reagente de vanádio, $\text{VO}(i\text{-PrO})\text{Cl}_2$ ⁴⁷. A preparação do reagente $\text{VO}(i\text{-PrO})\text{Cl}_2$ ocorreu através da adição, gota a gota, de isopropanol a uma quantidade equimolar do VOCl_3 (comercialmente disponível) em hexano (Esquema 43)⁴⁸.

Esquema 43.



Desse modo, a dicetona (**114b**) foi colocada para reagir com o $\text{VO}(i\text{-PrO})\text{Cl}_2$, em isopropanol, à temperatura ambiente (Esquema 43). Após purificação do bruto reacional em coluna cromatográfica e caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H , observou-se a obtenção de pequena quantidade da ciclopentenodiona (**113b**), apresentando um rendimento de apenas 5%, contaminado com um isômero em menor proporção, que se mostrou inseparável por coluna cromatográfica, além de material de partida recuperado.

Acreditamos que o baixo rendimento desta reação deve-se, possivelmente, ao grau de impureza presente no reagente $\text{VO}(i\text{-PrO})\text{Cl}_2$, infelizmente, muito difícil de preparar. Além disso, a preparação deste

⁴⁷ Trata-se de um reagente de difícil preparação, tendo sido usado na literatura para oxidação alílica em sistemas análogos (Ver referência 48).

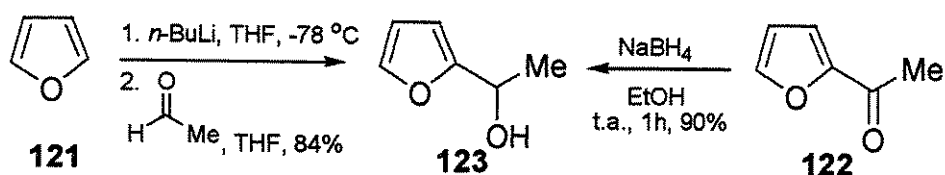
⁴⁸ (a) Hirao, T.; Mikami, S.; Mori, M.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1741. (b) Hirao, T.; Mori, M.; Ohshiro, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 59, 358. (c) Hirao, T.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3917.

reagente deveria ser acompanhada pelo borbulhamento de argônio no meio reacional. Desse modo, optamos pela realização de uma nova rota sintética para obtenção da ciclopentenodiona (113).

7.5. Segunda Rota Sintética

Esta segunda rota teve início com a preparação do composto (123), a partir da reação do furano (121) com *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido da adição de acetaldeído⁴⁹, bem como, a partir da redução do comercialmente disponível 2-acetilfurano (122) com borohidreto de sódio (NaBH_4) em etanol (Esquema 44). O fenilcarbinol (123) foi obtido em um rendimento bruto de 84% e 90%, respectivamente, sendo utilizado na etapa seguinte, sem prévia purificação.

Esquema 44.

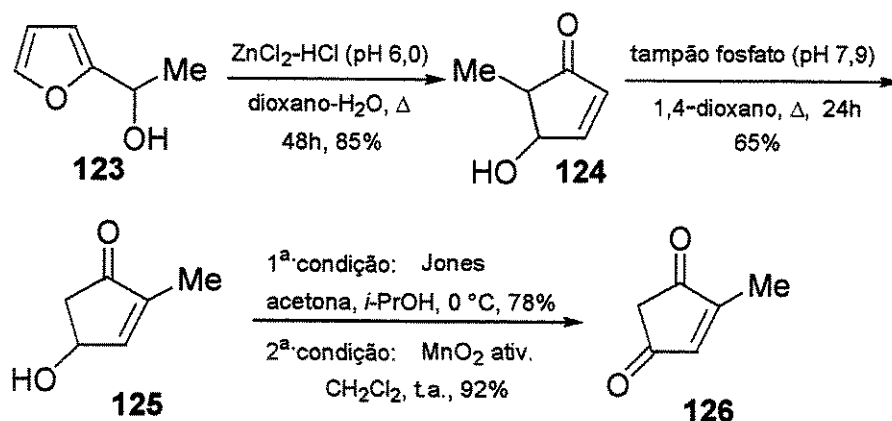


Em seguida, o composto (123) foi submetido a uma hidrólise ácida, através do tratamento com uma solução de $\text{ZnCl}_2\text{-HCl}$ (pH 6,0) em dioxano/ H_2O , durante 48 horas sob refluxo, promovendo a formação da metil-hidroxiketona (124) em 85% de rendimento (Esquema 45)⁵⁰.

⁴⁹ West, F. G.; Gunawardena, G. U. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2402.

⁵⁰ (a) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3555. (b) West, F. G.; Gunawardena, G. U. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5043. (c) Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867.

Esquema 45.



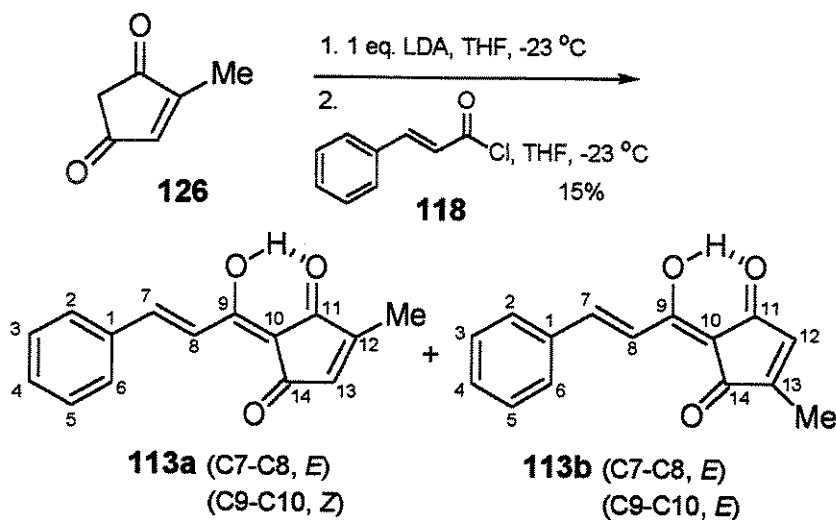
O tratamento de (**124**) com solução tampão fosfato (pH 7,9) em 1,4-dioxano⁵¹, durante 24 horas sob refluxo, mantendo-se o pH em torno de 7,9, promoveu uma migração intramolecular da hidroxila, fornecendo o composto (**125**). Neste ponto vale ressaltar que, utilizando esta estratégia, fomos capazes de preparar cerca de 10,0 g da metil-hidroxiketona (**125**). A obtenção da dicetona (**126**) a partir da metil-hidroxiketona (**125**) se deu através de duas condições: a primeira, através da utilização do reagente de Jones. Já a segunda, através da utilização de MnO_2 ativado. As duas condições levaram à formação da dicetona (**126**) em 78% e 92% de rendimento, respectivamente (Esquema 45).

Com a dicetona (**126**) em mãos, optamos pelo seu tratamento com 1,1 equivalentes de diisopropilamido de lítio (LDA), preparado *in situ*, a partir de *n*-BuLi e diisopropilamina (DIPA), a -23 °C em THF (Esquema 46).

⁵¹ (a) Scettri, A.; Piancatelli, G.; D'Auria, M.; David, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 135. (b) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Aoki, K. *Chem. Lett.* **1977**, 1053. (c) Csáky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9026. (d) Csáky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092.

Após 30 minutos, o cloreto de cinamoila (**118**) foi adicionado, gota a gota, promovendo depois de 2 horas de agitação a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, a formação da ciclopentenodiona (**113**) desejada, em cerca de 15% de rendimento.

Esquema 46.



A ciclopentenodiona (**113**) foi obtida como um sólido amarelo. A caracterização do produto (**113**) bruto por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , revelou a presença de uma mistura dos isômeros (*E,Z*) e (*E,E*), numa proporção de 58:42, priorizando o isômero natural.

Podemos verificar, através dos dados espectrais demonstrados na tabela 3, que todos os deslocamentos químicos para o material sintético estão de acordo com os dados descritos na literatura para o produto natural³⁷. Contudo, eles aparecem duplicados, devido à presença da mistura dos isômeros (*E,Z*) e (*E,E*).

Tabela 3. Comparação entre os dados de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (CDCl_3) obtidos para a ciclopentenodiona (113) sintética (isômero principal) e da ciclopentenodiona autêntica³⁷.

Posição	^1H , δ (ppm), mult., J [Hz] Ciclopentenodiona sintética 500 MHz	^1H , δ (ppm), mult., J [Hz] Ciclopentenodiona autêntica³⁷ 500 MHz	^{13}C , δ (ppm) Ciclopentenodiona sintética 125 MHz	^{13}C , δ (ppm) Ciclopentenodiona autêntica³⁷ 125 MHz
1	--	--	134,8	135,2
2	7,67-7,65, m	7,67-7,65, m	129,0	129,5
3	7,43 -7,42, m	7,43 -7,42	128,7	129,4
4	7,43 -7,42, m	7,43 -7,42	130,7	131,1
5	7,43 -7,42, m	7,43 -7,42	128,7	129,4
6	7,67-7,65, m	7,67-7,65, m	129,0	129,5
7	7,80* e 7,79, d, 16,2	7,79, d, 16,0	143,3 e 143,2*	143,5
8	7,73 e 7,72*, d, 16,2	7,75, d, 16,0	117,6 e 117,5*	117,9
9	--	--	168,0 e 167,7*	168,1
10	--	--	103,3 e 103,1*	103,5
11	--	--	201,3 e 200,7*	201,1
12	--	--	158,1 e 154,1*	158,5
13	6,70 e 6,62*, q, 1,5	6,70, q, 1,6	140,7* e 137,0	137,4
14	--	--	192,3 e 191,8*	192,6
15	2,12 e 2,11*, d, 1,5	2,12, d, 1,6	11,4 e 10,6*	11,8
OH	12,12 e 11,99*, m	12,12, sl	--	--

Os sinais com asterisco (*) nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C são correspondentes ao isômero secundário, formado em menor proporção.

Dados físicos selecionados para ciclopentenodiona (113) sintética:

R_f 0,37 (30% AcOEt/Hexano).; lit.³⁷ R_f não fornecido.

IV (filme): ν 3428, 2965, 1632, 1589, 1266, 1103, 1023, 803, 742, 699 cm⁻¹.

lit. IV (KBr)³⁷: não fornecido.

(HRMS) Massa exata calculada para C₁₅H₁₂O₃: 240,0786. Encontrado: 240,0787.

Nós observamos dois dubletos em δ 2,11 e 2,12 ppm no espectro de RMN de ¹H (Figura 8), correspondentes às metilas (C15) (⁴J = 1,5 Hz). O dubleto em δ 2,12 ppm corresponde ao grupo metila do produto natural, descrito por Braz-Filho e colaboradores³⁷.

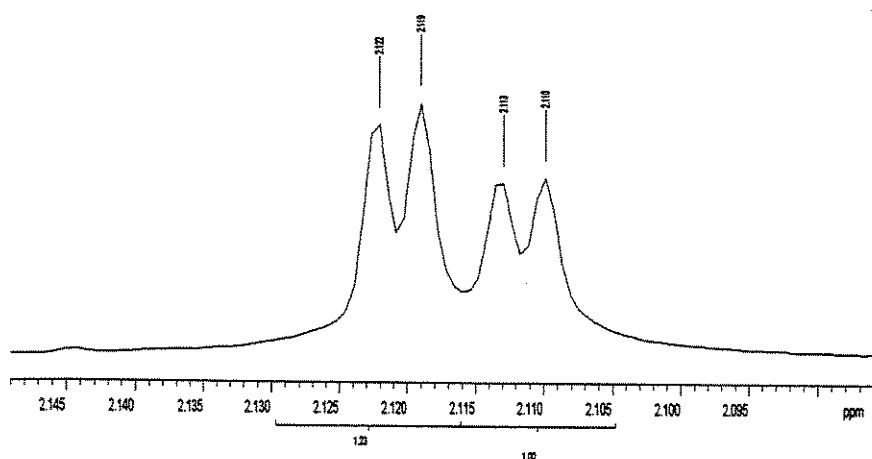


Figura 8. Expansão da região entre δ 2,09 e 2,14 ppm para o composto sintético.

Nós também observamos dois quartetos em δ 6,62 e 6,70 ppm ($^4J = 1,5$ Hz), correspondente aos hidrogênios nas posições C12 (dupla endocíclica) e C13 (Figura 9), sendo o quarteto em δ 6,70 ppm, correspondente ao produto natural.

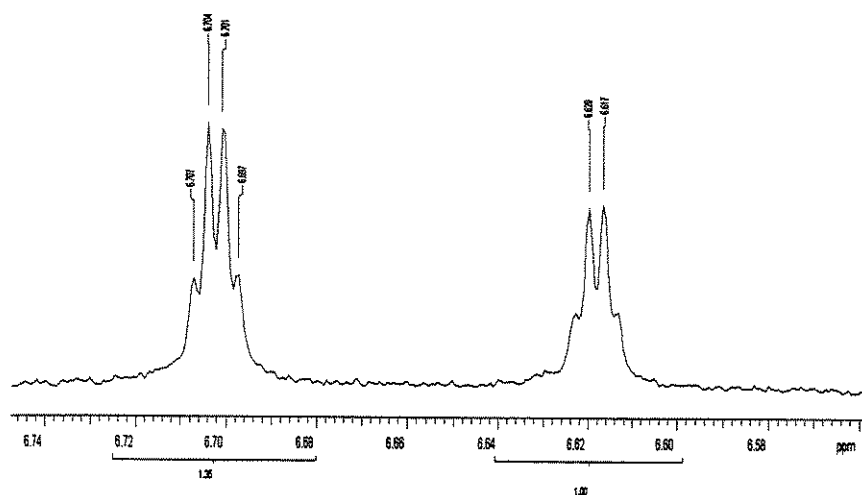


Figura 9. Expansão da região entre δ 6,56 e 6,74 ppm para o composto sintético.

Por fim, os multipletos em δ 11,99 e 12,12 ppm equivalem aos hidrogênios em ligação hidrogênio nas formas enólicas, sendo o sinal em δ 12,12 ppm referente ao produto natural (Figura 10). Esta série de três sinais (Figuras 8-10) mostra claramente a presença de outro isômero em solução.

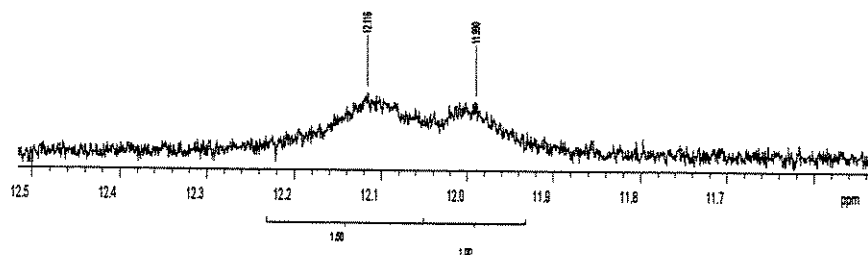


Figura 10. Expansão da região entre δ 11,7 e 12,5 ppm para o composto sintético.

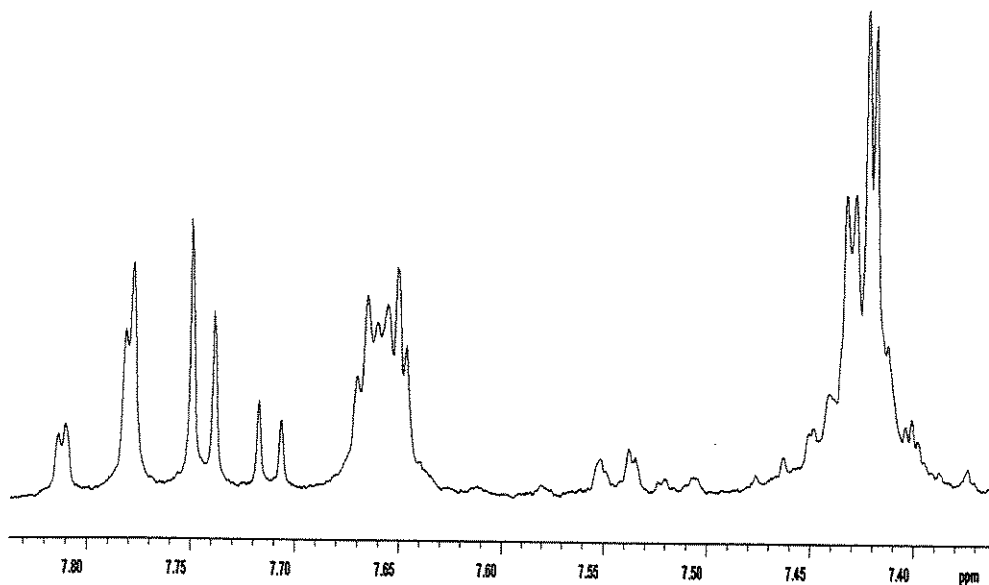


Figura 11. Expansão da região entre δ 7,35 e 7,85 ppm para o composto sintético.

Analisando cuidadosamente o espectro de RMN de ^1H do composto (113), gentilmente enviado por Braz-Filho e colaboradores³⁷, nós fomos capazes de confirmar que exatamente os mesmos sinais em δ 2,11 e 6,62 ppm observados em nosso composto sintético para o isômero formado em menor

proporção, estão presentes no espectro original do produto natural como sinais de baixa intensidade (Figuras 12-15). Isto prova que não há a existência de um rápido equilíbrio entre os isômeros (113a) e (113b) e que o produto natural pode ter sido isolado como uma mistura de ambos os isômeros, numa proporção >95:5.

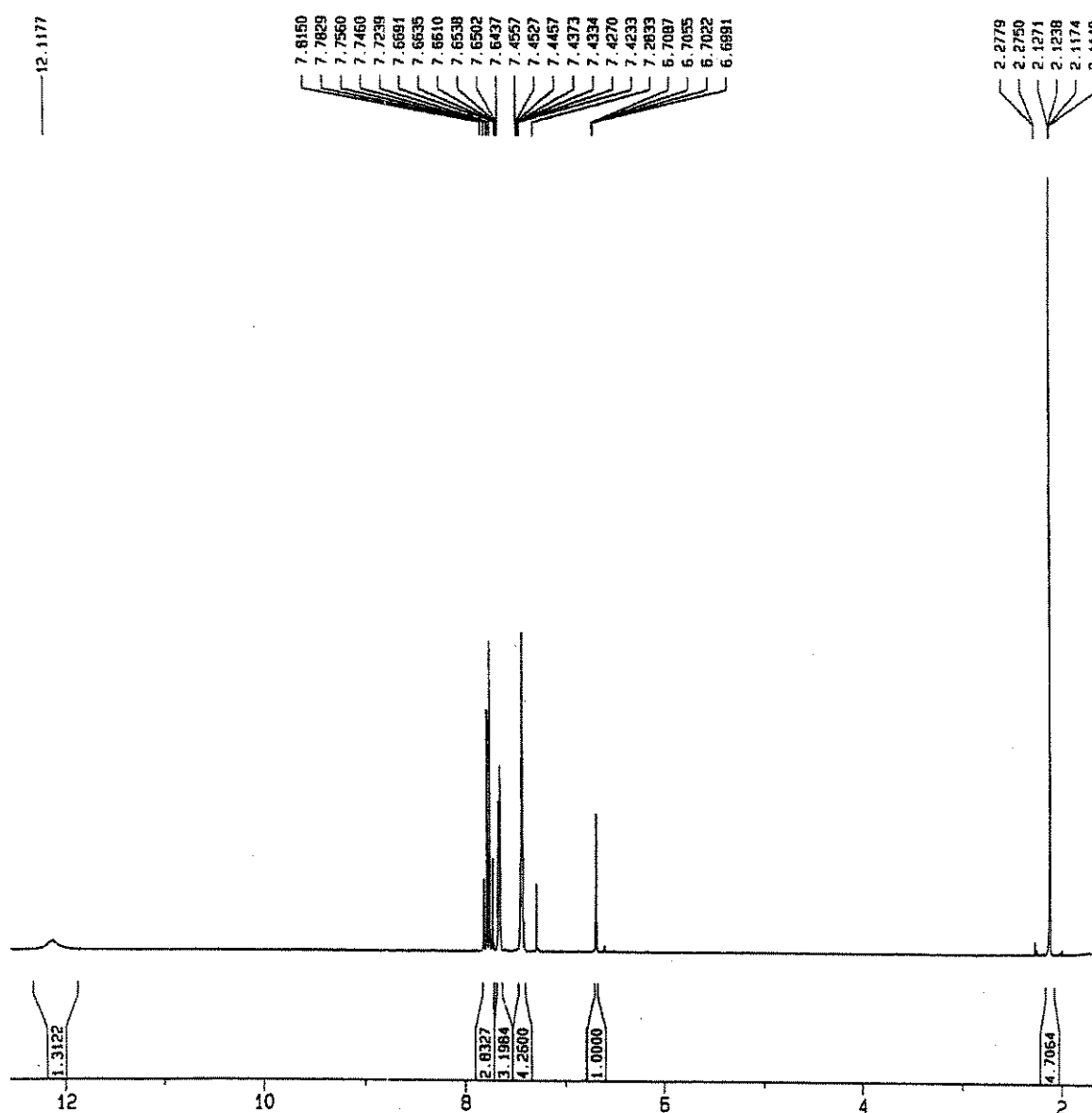


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto natural, isolado por Braz-Filho e colaboradores.

Na Figura 13 temos a expansão da região entre δ 2,05 e 2,20 ppm para o produto natural, mostrando o sinal de outro isômero como um dubleto muito pequeno em δ 2,11 ppm. Como é possível notar por comparação com a Figura 8, o mesmo sinal aparece no material sintético.

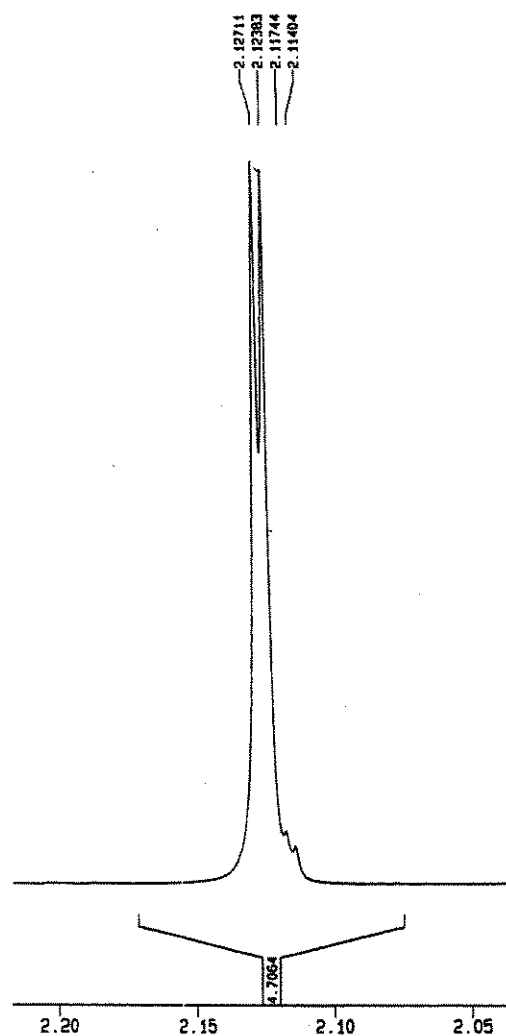


Figura 13. Expansão da região entre δ 2,05 e 2,20 ppm para o composto natural.

Na Figura 14 temos a expansão da região entre δ 6,6 e 6,8 ppm. Percebe-se claramente a presença de um pequeno sinal como um quarteto em torno de δ 6,61 ppm. Este mesmo sinal pequeno aparece em nosso material sintético (Figura 9).

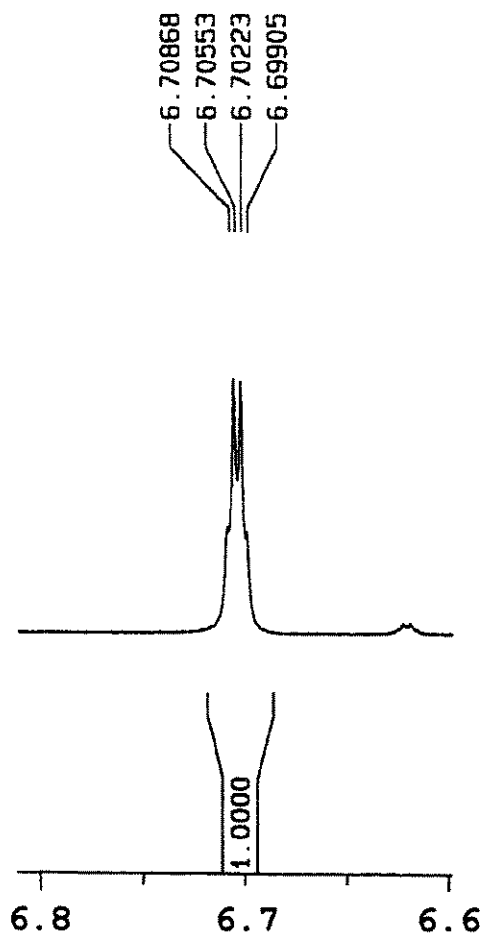


Figura 14. Expansão da região entre δ 6,60 e 6,80 ppm para o composto natural.

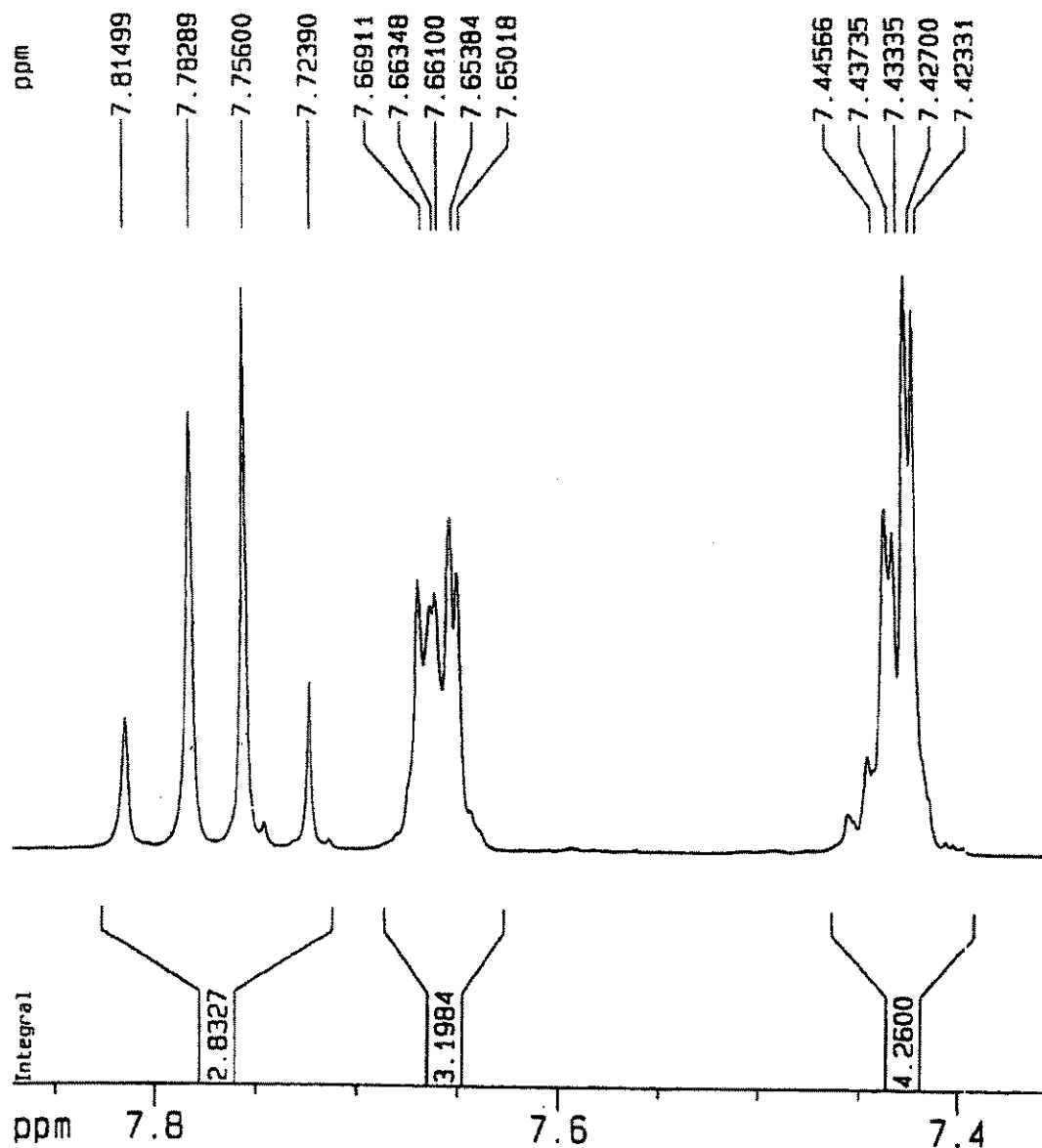


Figura 15. Expansão da região entre δ 7,35 e 7,85 ppm para o composto natural.

É possível que Braz-Filho e colaboradores tenham isolado apenas um dos isômeros, mas que em solução de CDCl_3 (levemente ácida) se inicie um lento processo de isomerização que poderia culminar, com o tempo, na mesma proporção 58:42 por nós observada.

Ao que tudo indica, a natureza estaria produzindo apenas um dos isômeros geométricos, o que torna ainda mais fascinante a razão deste estudo.

O próximo passo envolveu tentativas de separação destes isômeros por coluna cromatográfica, visto que por CCD podíamos perceber uma mancha larga, mas que poderia corresponder a dois isômeros. Após tentativas de repurificação por coluna cromatográfica “flash”, utilizando como eluente 30% de AcOEt/Hexano e caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H , observamos, em uma das frações, a presença de uma mistura dos isômeros (*E,Z*) e/ou (*E,E*), numa proporção de 32:68 (ver Figuras 16-18), priorizando agora o isômero não-natural³⁷.

Repetimos as análises de RMN de ^1H dessa mesma amostra em CDCl_3 , durante um período de uma semana, e verificamos que a proporção dos isômeros geométricos (*E,Z*) e/ou (*E,E*) foi se alterando, priorizando novamente o isômero natural, até atingir a proporção 56:44, que parece ser a proporção no equilíbrio, como mostrado nas figuras 8-11.

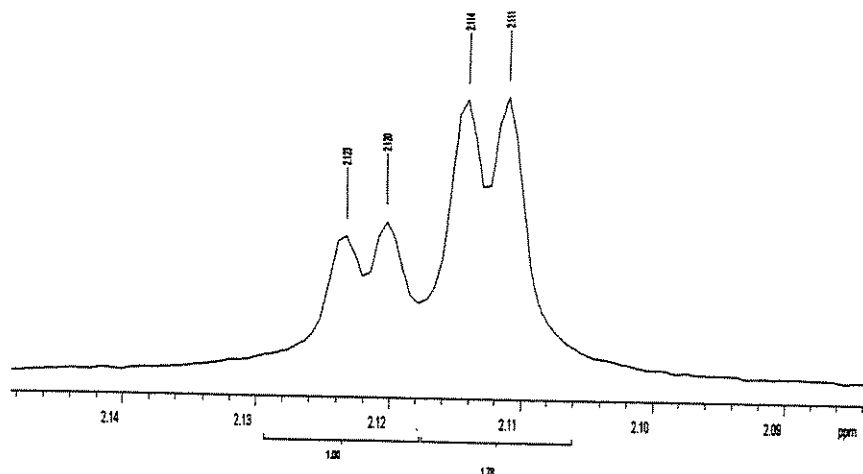


Figura 16. Expansão da região entre δ 2,09 e 2,14 ppm para o material sintético imediatamente após coluna em SiO_2 .

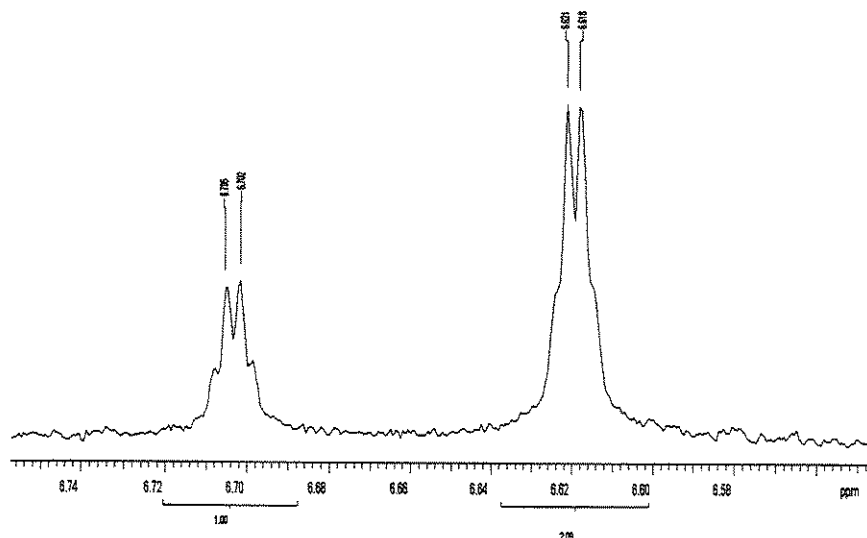


Figura 17. Expansão da região entre δ 6,58 e 6,74 ppm para o material sintético imediatamente após coluna em SiO_2 .

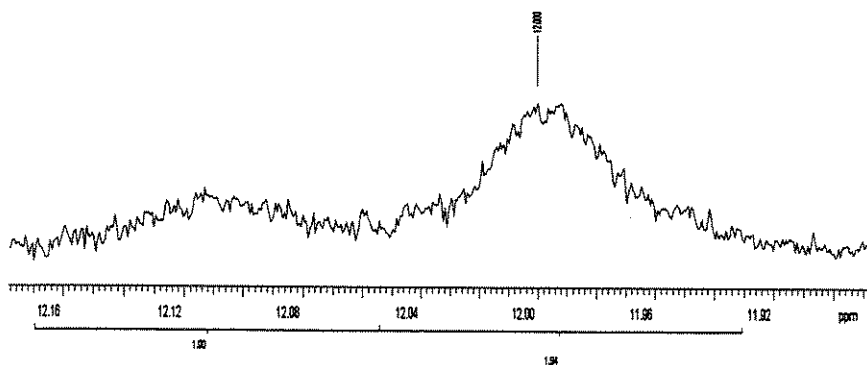


Figura 18. Expansão da região entre δ 11,91 e 12,16 ppm para o material sintético imediatamente após coluna em SiO_2 .

Um dos objetivos de separar os isômeros, era o de conseguir um cristal de pelo menos um deles e realizar uma determinação estrutural por difração de raios X.

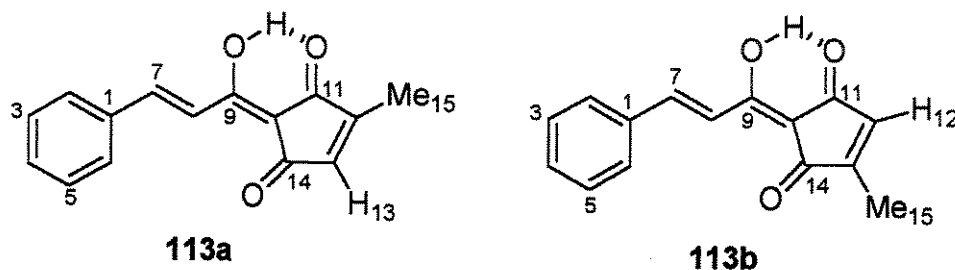
Esta isomerização está ocorrendo em CDCl_3 , que por apresentar caráter ácido, deve estar facilitando o processo. Este resultado não contradiz os cálculos teóricos apresentados no Esquema 38, em virtude do meio levemente ácido.

Um dado interessante diz respeito aos sinais em torno de δ 11,90 a 12,12 ppm. Estes sinais, pelo deslocamento químico e pelo fato de não mudarem de posição independente da diluição da amostra, mostram a forte ligação hidrogênio intramolecular presente nestas moléculas.

Neste ponto, com o material sintético consistindo de uma mistura aproximadamente 58:42, como mostrado nas figuras 8-11, realizamos um espectro de RMN de ^1H a 60 °C, em CDCl_3 tratado com K_2CO_3 , portanto, com acidez bastante alterada, objetivando verificar a possibilidade de coalescência no espectro de RMN de ^1H nesta temperatura. O que observamos foi que nenhuma alteração ocorreu entre o espectro realizado a 25 °C e o realizado a 60 °C, mostrando que, nesta temperatura, este equilíbrio não é rápido a ponto do espectro refletir uma média. Todavia, um espectro obtido a 140 °C usando dimetilformamida deuterada como solvente, demonstrou a coalescência dos sinais, tais como os quartetos na região de δ 6,6 ppm.

A estrutura correta para o produto natural correspondeu a **113a**, que foi confirmada através do acoplamento heteronuclear à longa distância ($^nJ_{\text{CH}}$; $n = 2,3,4$) obtido através do experimento de HMBC, utilizando CDCl_3 como solvente. O acoplamento heteronuclear à longa distância de C11 (δ_{C} 201,3 ppm) com H13 (δ_{H} 6,70 ppm, $^3J_{\text{CH}}$) e H15 (δ_{H} 2,12 ppm, $^3J_{\text{CH}}$), bem como entre C14 (δ_{C} 191,8 ppm) com H13 (δ_{H} 6,70 ppm, $^2J_{\text{CH}}$) e H15 (δ_{H} 2,12 ppm, $^4J_{\text{CH}}$) para **113a**, juntamente com o acoplamento heteronuclear à longa distância de C11 (δ_{C} 200,7 ppm) com H12 (δ_{H} 6,62 ppm, $^2J_{\text{CH}}$) e H15 (δ_{H} 2,11

ppm, $^4J_{CH}$), bem como entre C14 (δ_C 192,3 ppm) com H12 (δ_H 6,62 ppm, $^3J_{CH}$) e H15 (δ_H 2,11 ppm, $^3J_{CH}$) para **113b**, confirma a estrutura correta como sendo **113a** (Figure 19).



113a, C11 (δ_C 201,3 ppm) com H13 (δ_H 6,70 ppm, $^3J_{CH}$) e H15 (δ_H 2,12, $^3J_{CH}$)

113a, C14 (δ_C 191,8 ppm) com H13 (δ_H 6,70 ppm, $^2J_{CH}$) e H15 (δ_H 2,12, $^4J_{CH}$)

113b, C11 (δ_C 200,7 ppm) com H12 (δ_H 6,62 ppm, $^2J_{CH}$) e H15 (δ_H 2,11, $^4J_{CH}$)

113b, C14 (δ_C 192,3 ppm) com H12 (δ_H 6,62 ppm, $^3J_{CH}$) e H15 (δ_H 2,11, $^3J_{CH}$)

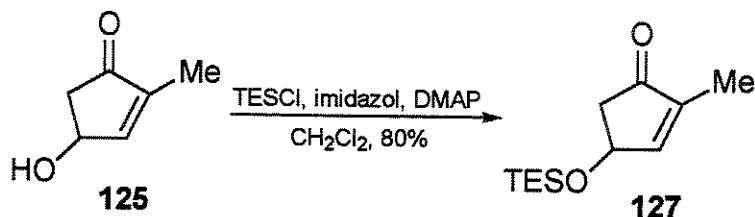
Figure 19. Acoplamento heteronuclear à longa distância (1H - ^{13}C -COSY- $^nJ_{CH}$, $n = 2,3,4$ HMBC). Experimentos em $CDCl_3$ como solvente.

7.6. Terceira Rota Sintética

Em nossa terceira rota sintética, com o objetivo de melhorar o rendimento na obtenção de (**113**), nós utilizamos uma ciclopentenona que já possuía a função -OH, responsável por gerar a C=O na posição C14 em (**113**), ao final da síntese (Esquema 48).

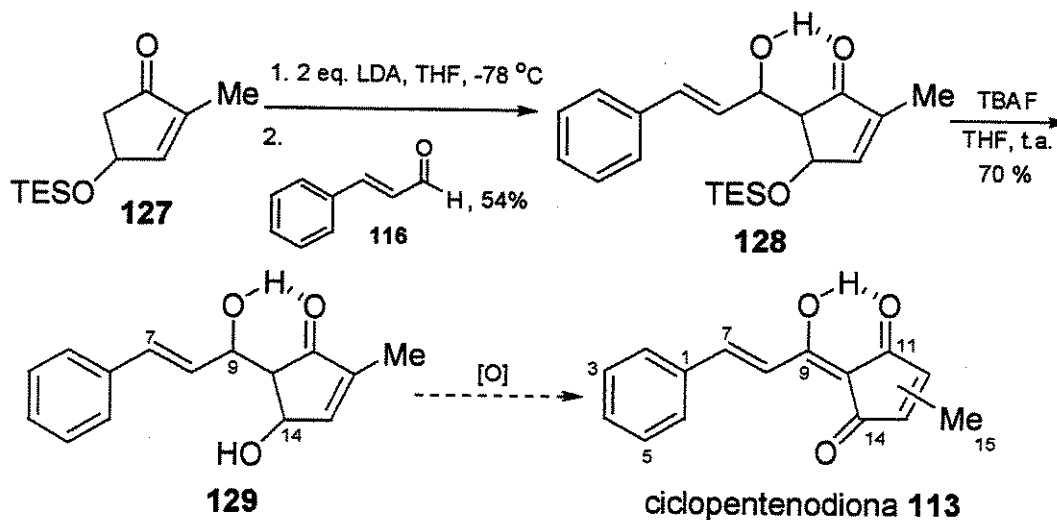
Esta terceira rota inicia com a proteção da hidroxila livre em (**125**) (preparada de acordo com o esquema 45) com o cloreto de trietilsilila, na presença de imidazol e dimetilaminopiridina, fornecendo o éter de silício (**127**) em 80% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 47).

Esquema 47.



A uma solução de (**127**) em THF a -78°C , foi adicionada uma solução de diisopropilamido de lítio (LDA), preparada *in situ* a partir da diisopropilamina e *n*-BuLi (Esquema 48). Após 2 horas de agitação nessa temperatura, o cinamaldeído (**116**) foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação a -78°C durante 1 hora, sendo tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . O aldol (**128**) foi obtido como uma mistura diastereoisomérica, em 54% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica. O composto (**128**) foi caracterizado através da espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e IV.

Esquema 48.



O grupo protetor TES foi removido após tratamento de (128) com TBAF em THF, conduzindo ao álcool dialílico (129) em cerca de 70% de rendimento, acompanhado de cinamaldeído (116) proveniente de reação de retro-aldol. O próximo objetivo passou a ser a oxidação das hidroxilas nas posições C9 e C14 no composto (129).

Várias tentativas de obtenção da ciclopentenodiona (113), a partir do aldol (128), foram realizadas. Este aldol (128) foi submetido a reações de oxidação utilizando o reagente de Jones, de Dess-Martin, MnO_2 ativado e CrO_3 . Em todas essas condições, observamos apenas a formação de produtos de retro aldol. Como todas essas condições envolvem tratamento à temperatura ambiente, pretendemos testar a oxidação nas condições de Swern, já que esta pode ser feita a -78°C .

8. Conclusão e Perspectivas

Estes resultados mostram claramente que, ao contrário do sugerido por Braz-Filho e colaboradores³⁷, o espectro de RMN de ^1H do produto por eles isolado não reflete um rápido equilíbrio e, portanto, uma média entre (113a) e (113b).

Os autores isolaram um dos isômeros geométricos, embora o outro isômero apareça em proporção muito pequena, como pode ser observado nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Como observamos, os dois isômeros são interconvertíveis apenas em meio levemente ácido. É possível que o isômero não-natural presente em quantidade muito pequena no espectro de Braz-Filho e colaboradores, seja proveniente de lenta isomerização em CDCl_3 e que a natureza esteja produzindo apenas um deles.

Nossa síntese de (113) ocorreu em 5 etapas e com rendimento global de 7%.

Os resultados de uma aplicação de técnicas espectrais de RMN 2D foram utilizadas para determinar a estrutura correta para o produto natural como sendo **113a**. Esta síntese confirma os dados de Braz-Filho e colaboradores³⁷ e, como resultado, a rota para o derivado da ciclopentenodiona (113) apresentada aqui, em princípio, pode ser aplicada na preparação de análogos com potencial relevância para estudos biológicos.

Estudos encontram-se em andamento no nosso grupo com o objetivo de aprimorar a síntese de (113).

Estudos Visando a Síntese do Ácido Pedérico

9. Parte Experimental

9.1. Reagentes e solventes

Trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, piridina, dimetilsulfóxido, benzeno, dimetilformamida, acetonitrila, ciclohexano e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahydrofurano, tolueno, hexano e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. A acetona foi tratada com permanganato de potássio e destilada antes do uso. Metanol foi tratado com magnésio e iodo (I_2) e destilado antes do uso. Cloreto de propionila, 2,2-dimetoxipropano, cloreto de oxalila e $TMSCH_2Cl$ foram destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

Todas as reações, extrações e colunas cromatográficas foram conduzidas em capelas bem ventiladas.

9.2. Métodos cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

9.3. Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais de clorofórmio deuterado (7,27) ou de benzeno deuterado (7,20). A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: s (singlete), sl (singlete largo), d (dublete), dl (dublete largo), t (triplete), ap t (aparente triplete), tl (triplete largo), q (quarteto), dd (duplo dublete), ddd (duplo duplo dublete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), ap qt (aparente quinteto) e m (multiplete).

Observação: Os sinais observados em 0,8 e 1,2 ppm em alguns espectros de RMN de ^1H e em $\sim 30,0$ ppm nos espectros de RMN de ^{13}C , são referentes à graxa presente no solvente hexano utilizado em nosso laboratório. Os solventes utilizados são da marca Tedia e Synth que, infelizmente, alguns lotes apresentaram cerca de ~ 30 mg de graxa para cada 100 mL de solvente.

Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados nos aparelhos LEPA2 e Polamat A da Carl-Zeiss, equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm), respectivamente, e reportados como segue: $[\alpha]_D$ (c: g/100 mL), solvente. As conversões para a raia D do sódio foram feitas através da utilização da seguinte fórmula: $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543 \alpha_{\text{Na}}$.

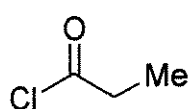
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num aparelho VG-autospec da Fisons, através de injeção direta.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Microquímica MQAPF-301.

As análises elementares foram realizadas num aparelho PE 2400 Series II CHN/O Analyzer da Perkin Elmer.

9.4. Reagentes Preparados

Cloreto de Propionila (74)



Em um balão de duas bocas, equipado com um condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 4,7 mL (64,8 mmol, 7,71 g) de cloreto de tionila. Este foi mantido sob refluxo e adicionou-se, durante o período de 1 hora, 4,0 mL (54,0 mmol, 4,0 g) de ácido propiônico (73) por meio de um funil de adição. O HCl liberado foi absorvido em água.

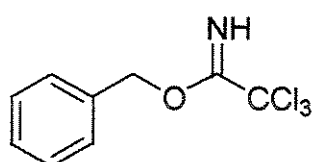
Após a adição completa do ácido propiônico, a mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 1,5 hora. O produto (74) foi purificado por microdestilação (P.E. 76 -79 °C) [(lit. P.E. 77-79 °C)]⁵².

Di-*n*-butilborotriurato (*n*-Bu₂BOTf)

Em um balão de 1 boca, acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionada à terça parte do volume total de ácido triflico (6,1 mL, 68,9 mmol), via seringa, a tri-*n*-butilborana (16,8 mL, 68,9 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte, a 50 °C, observando-se a

evolução de gás. O restante do ácido triflico foi adicionado, gota a gota, mantendo a temperatura da reação entre 25 e 50 °C. Após agitação por 2 horas, o di-*n*-butilborotriflato foi isolado por destilação a pressão reduzida (P.E. 60 °C/2 mmHg) em 84% de rendimento. [(lit. P.E. 37°C/0,12 mmHg)]¹⁵.

Tricloroacetimidato de Benzila (79a)



79a

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,500 g (4,63 mmol, 0,5 mL) de álcool benzílico (**78a**) e 6,4 mL de CH₂Cl₂. A solução resultante foi levada a -15 °C, utilizando um banho de etilenoglicol/CO₂ e, então, foram adicionados 6,4 mL de solução aquosa de KOH 50% e quantidade catalítica de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 minutos, adicionou-se 1,1 mL (5,56 mmol) de tricloroacetoneitrila, gota a gota, sendo a temperatura mantida a -15 °C por 30 min. Em seguida, a reação foi levada à temperatura ambiente, permanecendo nesta temperatura durante 30 minutos. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2 x 6,4 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, concentrada até um terço do volume inicial, filtrada em celite e concentrada novamente no rotaevaporador. Foram obtidos 1,14 g do produto bruto (**79a**), correspondendo a um rendimento quantitativo, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

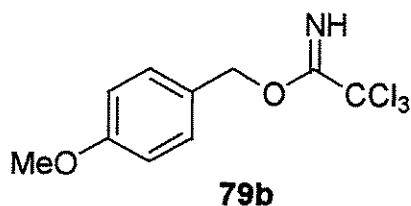
R_f 0,42 (25% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,42 (sl, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 5,37 (s, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 162,7 (-C=O), 135,5 (-C=O), 128,6 (-CH), 128,3 (-CH), 127,7 (-CH), 91,4 (-C=O), 70,4 (-CH₂).

IV (filme, cm^{-1}): 3342, 3038, 2954, 1665, 1499, 1453, 1376, 1308, 1081, 998, 831, 801, 694, 648.

Tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (79b)



A uma solução de 4,5 mL (36,2 mmol) do álcool *p*-metoxibenzílico (78b) em 44 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado uma solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e quantidade catalítica de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação vigorosa a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 minutos, adicionou-se, gota a gota, 4,3 mL (43,4 mmol) de tricloroacetoneitrila, mantendo-se a agitação nessa temperatura por 30 minutos. Transcorrido este período, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação durante mais 30 minutos. Em seguida, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa, extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida até 1/3 do volume inicial. Foram obtidos 10,4 g do produto (79b) como um óleo viscoso amarelado, em rendimento quantitativo, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,43 (10% AcOEt/Hexano).

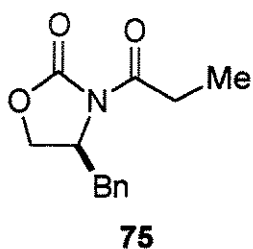
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,34 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, $^3J = 8,8\text{ Hz}$), 6,91 (d, 2H, $^3J = 8,8\text{ Hz}$), 5,23 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 162,9 ($-\text{C}_0$), 160,0 ($-\text{C}_0$), 129,9 ($-\text{CH}$), 127,6 ($-\text{C}_0$), 114,0 ($-\text{CH}$), 70,6 ($-\text{CH}_2$), 55,1 ($-\text{CH}_3$).

IV (filme, cm^{-1}): 3340, 2956, 2836, 1664, 1614, 1515, 1463, 1378, 1302, 1249, 1176, 1077, 1035, 981, 822, 796.

9.5. Compostos Preparados

(*S*)-4-benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (75)



A uma solução de 5,0 g (28,25 mmol) de (*S*)-4-(benzil)-2-oxazolidinona (72) em 89,6 mL de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se, gota a gota, 21,2 mL (31,1 mmol) de uma solução 1,3 M de *n*-BuLi em hexano, por um período de aproximadamente 15 minutos. (Verificou-se que a solução tornou-se amarela e levemente turva). Em seguida, 3,7 mL (42,38 mmol) de cloreto de propionila foi adicionado. A solução resultante foi mantida sob agitação durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, posteriormente, à temperatura ambiente por mais 2 horas. O excesso de cloreto de propionila foi consumido pela adição de 18 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . O solvente foi removido em rotaevaporador à pressão reduzida e a solução resultante, extraída com duas porções de 24 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com 22 mL de solução aquosa de NaOH 0,1 mol/L e 22 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Após recristalização do óleo resultante em AcOEt/hexano (30:70), foram obtidos 6,21 g do produto (75), correspondendo a um rendimento de 85%.

R_f 0,43 (40% AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = +100,5$ (1,01, EtOH).

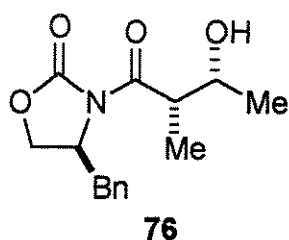
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,37-7,21 (m, 5H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,31 (dd, 1H, $^3J = 3,3\text{ Hz}$, $^2J = 13,5\text{ Hz}$), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H, $^3J = 9,5\text{ Hz}$, $^2J = 13,2\text{ Hz}$), 1,22 (t, 3H, $^3J = 7,3\text{ Hz}$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 174,0 (-C=O), 153,4 (-C=O), 135,3 (-C₀), 129,3 (-CH), 128,9 (-CH), 127,3 (-CH), 66,1 (-CH₂), 55,1 (-CH), 37,8 (-CH₂), 29,1 (-CH₂), 8,2 (-CH₃).

IV (KBr, cm^{-1}): 3084, 3029, 2986, 2942, 1782, 1702, 1497, 1361, 1241, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 233,1052. Encontrado: 233,1051.

(S)-4-benzil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilbutanoil]-oxazolidin-2-ona (76)



Em um balão de 100 mL foram dissolvidos 3,0 g (12,93 mmol) da *N*-propioniloxazolidinona (75) em 28,4 mL de CH_2Cl_2 . Um termômetro foi introduzido pelo septo de borracha e a solução foi resfriada a 0 °C, utilizando banho de gelo. À solução resfriada, foram adicionados, via seringa, 4,3 mL (16,81 mmol) de di-*n*-butilborotriflato, seguida da adição de 2,3 mL (16,81 mmol) de trietilamina, gota a gota, tomando-se o cuidado de manter a temperatura interna abaixo de 3 °C. O banho de gelo foi, então, substituído por uma banho de gelo seco e etanol. Após a temperatura interna do meio reacional atingir uma temperatura abaixo de -65 °C, adicionou-se 1,5 mL (25,86 mmol) de acetaldeído previamente destilado, gota a gota, durante um período de 5 minutos. A solução foi mantida sob agitação a -78 °C por 1,5 hora e a 0 °C por 0,5 hora, apresentando uma coloração marrom avermelhado. Em seguida, a reação foi interrompida pela adição de 14,4 mL de solução tampão fosfato (pH 7,0) e 42,6 mL de MeOH. À solução turva resultante, foram adicionados 42,6 mL de MeOH- H_2O_2 30% (2:1), mantendo a temperatura interna abaixo de 0 °C. Deixou-se a

agitação durante 1 hora (a solução resultante apresentou uma coloração esverdeada clara) e, então, removeu-se o material volátil em rotaevaporador (banho entre 25-30 °C). O material resultante foi extraído e o extrato orgânico foi lavado com 24,3 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (5%), 24,3 mL de solução saturada de NaCl, seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador. O aduto aldol (76), que apresentou-se como um líquido amarelo viscoso, foi purificado por coluna cromatográfica “flash”, utilizando como eluente 25% AcOEt/Hexano. Foram obtidos 2,71 g do produto (76), correspondendo a um rendimento de 76%.

R_f 0,30 (40% AcOEt/Hexano).

[α]_D²⁰ = + 60,0 (0,75, CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,38-7,10 (m, 5H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 3H), 3,75 (qd, 1H, ³J = 3,0 Hz, ³J = 7,0 Hz), 3,27 (dd, 1H, ³J = 3,3 Hz, ²J = 13,5 Hz), 2,80 (dd, 1H, ³J = 9,5 Hz, ²J = 13,5 Hz), 2,4-2,0 (sl, 1H), 1,28 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 1,23 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz).

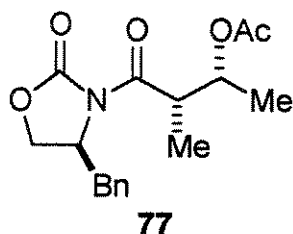
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 177,2 (-C=O), 153,0 (-C=O), 134,9 (-C₀), 129,3 (-CH), 128,9 (-CH), 127,3 (-CH), 67,6 (-CH), 66,2 (-CH₂), 55,1 (-CH), 43,1(-CH), 37,9 (-CH₂), 19,7 (-CH₃), 10,6 (-CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): 3513, 3062, 3031, 2974, 2933, 2881, 1781, 1693, 1607, 1457, 1387, 1288, 1212, 1114, 1009, 964, 911, 761, 703.

(HRMS) Massa exata calculada para C₁₅H₁₉NO₄: 277,1314. Encontrado: 277,1319.

Análise Elementar Esperado: C 64,97%, H 6,91%, N 5,05%. Observado: C 64,12%, H 7,17%, N 5,27%.

(2*R*,3*S*)-4-[(*S*)-4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutan-2-il acetato (77)



A uma solução do aldol (76) (0,072 g, 0,29 mmol) em 1,25 mL de piridina foram adicionados 0,016 g (0,13 mmol) de DMAP e 0,061 mL (0,65 mmol) de anidrido acético. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 20 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos 0,080 g do produto puro (77), após purificação por coluna cromatográfica “flash”, utilizando como eluente 20% AcOEt/Hexano, correspondendo a um rendimento de 96%.

P.F. 80-82 °C (literatura: 79-80 °C)¹⁹.

R_f 0,32 (20% AcOEt/Hexano).

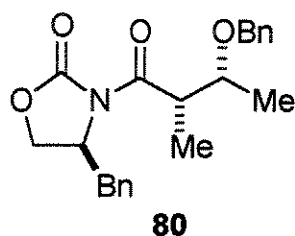
[α]_D³⁰ = + 90,0 (1,03, CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,37-7,20 (m, 5H), 5,31 (dq, 1H, ³J = 4,3 Hz, ³J = 6,6 Hz), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 1H), 3,96 (dq, 1H, ³J = 4,3 Hz, ³J = 6,6 Hz), 3,29 (dd, 1H, ³J = 3,3 Hz, ²J = 13,3 Hz), 2,78 (dd, 1H, ³J = 9,7 Hz, ²J = 13,3 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz), 1,24 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 174,0 (-C=O), 170,5 (-C=O), 153,5 (-C=O), 135,3 (-C₀), 129,4 (-CH), 128,9 (-CH), 127,3 (-CH), 70,2 (-CH), 66,2 (-CH₂), 55,6 (-CH), 42,2 (-CH), 37,9 (-CH₂), 21,0 (-CH₃), 18,0 (-CH₃), 10,7 (-CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): 2979, 2931, 1774, 1276, 1688, 1375, 1237, 1104, 702.

(S)-4-benzil-3-[(2S,3R)-3-benziloxi]-2-metilbutanoil]oxazolidin-2-ona (80)



Para uma solução em agitação do aldol (76) (0,6 g, 2,17 mmol) em 7,2 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado através de uma cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila (79a) (0,5 mL, 2,82 mmol) em ciclohexano (14,6 mL). Em seguida, ácido trifílico (0,1 mL, 0,87 mmol) foi adicionado, gota a gota, via seringa, formando um precipitado branco (referente à tricloroacetamida formada). A reação foi deixada em agitação durante 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante, transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com 2 x 2,2 mL de hexano e esta fase orgânica, reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi, então, lavado com 3,0 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois, com 3,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. Um resíduo remanescente de tricloroacetamida precipitou quando o extrato foi concentrado. Este resíduo foi lavado com 2 x 4,4 mL de hexano e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (10% AcOEt/Hexano). Foram obtidos 0,55 g do produto (80), correspondendo a um rendimento de 69%.

R_f 0,24 (15% AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_D^{20} = +59,6$ (1,09, CHCl_3).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,32-7,15 (m, 10H), 4,56 (d, 1H, $^2J = 11,9$ Hz), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $^2J = 11,9$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $^3J = 2,2$ Hz, $^3J = 8,8$ Hz), 3,97 (dd, 1H, $^3J = 5,7$ Hz, $^3J = 7,0$ Hz), 3,92 (tl, 1H, $^3J = 8,6$ Hz), 3,74 (qt, 1H, $^3J = 6,1$ Hz), 3,23 (dd, 1H, $^3J = 3,1$ Hz,

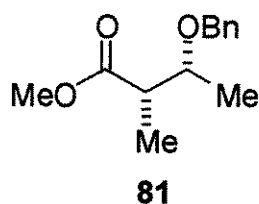
$^2J = 13,4$ Hz), 2,70 (dd, 1H, $^3J = 9,7$ Hz, $^2J = 13,4$ Hz), 1,24 (d, 3H, $^3J = 7,7$ Hz), 1,22 (d, 3H, $^3J = 6,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 174,7 (-C=O), 153,0 (-C=O), 138,5 (-C₀), 135,3 (-C₀), 129,3 (-CH), 128,8 (-CH), 128,1 (-CH), 127,7 (-CH), 127,4 (-CH), 127,2 (-CH), 75,4 (-CH), 70,7 (-CH₂), 65,9 (-CH₂), 55,7 (-CH), 42,9 (-CH), 37,8 (-CH₂), 17,1 (-CH₃), 12,5 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3062, 3031, 2974, 2922, 2881, 1781, 1693, 1496, 1381, 1212, 1114, 919, 737, 697.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 367,1784. Encontrado: 367,1786.

[(2*S*,3*R*)-metil-3-benziloxi]-2-metilbutanoato (**81**)



Em um balão de 25 mL de duas bocas, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,67 g (1,82 mmol) do aldol (**80**) em 17 mL de MeOH seco. Em seguida, foram adicionados à mistura reacional 1,5 equivalentes (1,69 g, 2,72 mmol) de triflato de itérbio III. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 8 horas. Em seguida, removeu-se o material volátil em rotaevaporador. O éster (**81**) foi purificado em coluna cromatográfica “flash” (5% AcOEt/Hexano). Foram obtidos 0,33 g do produto (**81**) puro, correspondendo a um rendimento de 82%.

R_f 0,48 (15% AcOEt/Hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,0$ (1,00, CHCl_3).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,31-7,20 (m, 5H), 4,54 (d, 1H, $^2J = 11,7$ Hz), 4,14 (d, 1H, $^2J = 11,7$ Hz), 3,74 (qt, 1H, $^3J = 6,2$ Hz), 3,62 (s,

3H), 2,54 (qt, 1H, $^3J = 7,0$ Hz), 1,18 (d, 3H, $^3J = 6,2$ Hz), 1,17 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 175,0 (-C=O), 138,4 (-C₀), 128,2 (-CH), 127,5 (-CH), 127,4 (-CH), 75,8 (-CH), 70,9 (-CH₂), 51,6 (-CH₃), 45,6 (-CH), 17,5 (-CH₃), 12,6 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3032, 2974, 2948, 2878, 1739, 1455, 1375, 1253, 1195, 1096, 1058, 1023, 737, 695.

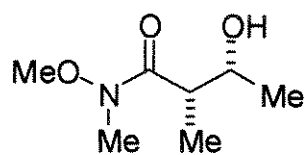
(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 222,1256. Encontrado: 222,336.

Análise Elementar Esperado: C 70,24%, H 8,16%. Observado: C 70,81%, H 8,29%.

As mesmas condições foram utilizadas para as reações com $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

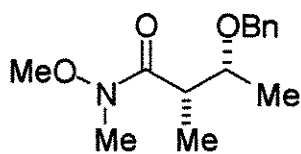
1^a. condição: foram adicionados 1,0 equivalente (0,1 g, 0,16 mmol) de $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ a 0,06 g (0,16 mmol) do aldol (**80**) em 5 mL de MeOH seco, sendo a reação mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 4 horas e, após esse período, sob aquecimento de 50 °C por 24 horas. Foram obtidos 0,02 g do produto (**81**), correspondendo a um rendimento de 50%, após purificação por coluna cromatográfica.

2^a. condição: foram adicionados 1,0 equivalente (0,06 g, 0,15 mmol) de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ a 0,06 g (0,15 mmol) do aldol (**80**) em 5 mL de MeOH seco, sendo a reação mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas e, após esse período, sob aquecimento de 50 °C por 48 horas. Foram obtidos 0,005 g do produto (**81**), correspondendo a um rendimento de 15%, após purificação por coluna cromatográfica.

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbutanamida (83)**83**

Para uma suspensão de 1,3 g (13,3 mmol) de cloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamônio em 7,0 mL de THF a 0 °C, foram adicionados 6,8 mL (13,5 mmol) de uma solução 2,0 M de trimetilalumínio em tolueno. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e, então, resfriada a -15 °C (banho de gelo seco/etilenoglicol). Uma solução de 1,13 g (4,1 mmol) do aduto aldol (76) em 6,3 mL de THF foi adicionada via cânula e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 2 horas. Essa solução foi transferida via cânula a uma mistura de 34,6 mL de CH₂Cl₂ e 6,9 mL de solução aquosa de 0,5 N de HCl. Após agitação a 0 °C por 1 hora, a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com 3 x 16,5 mL de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro. O produto (83) bruto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,12 (50% AcOEt/Hexano).

(2*S*,3*R*)-3-(benziloxi)-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbutanamida (84a)**84a**

Para uma solução em agitação da amida (83) (0,6 g, 3,73 mmol) em 12,4 mL de CH₂Cl₂, foi adicionado através de uma cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila (79a) (0,9 mL, 4,85 mmol) em ciclohexano (24,7 mL). Em seguida, ácido triflico (0,13 mL, 1,5 mmol) foi adicionado, gota a gota, via seringa, formando um precipitado branco. A reação foi deixada em agitação durante 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante,

transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com 2 x 3,7 mL de hexano e esta fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi, então, lavado com 5,2 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e, depois, com 5,2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. Um resíduo remanescente de tricloroacetamida foi lavado com 2 x 7,5 mL de hexano e concentrado novamente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (por gradiente), saindo da coluna quando o sistema de solvente correspondia a 13% AcOEt/Hexano. Foram obtidos 0,84 g do produto puro (**84a**), correspondendo a um rendimento de 82% referente a duas etapas.

R_f 0,27 (30% AcOEt/Hexano).

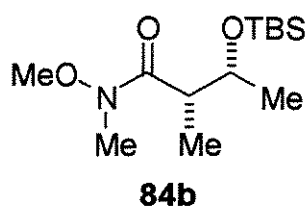
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,56-7,41 (m, 5H), 4,82 (d, 1H, $^2J = 11,3$ Hz), 4,66 (d, 1H, $^2J = 11,3$ Hz), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,28-3,24 (m, 1H), 1,46 (d, 3H, $^3J = 6,9$ Hz), 1,41 (d, 3H, $^3J = 5,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 163,5 (-C=O), 138,4 (-C₀), 128,2 (-CH), 127,7 (-CH), 127,4 (-CH), 77,0 (-CH), 71,3 (-CH₂), 61,5 (-CH₃), 41,9 (-CH₃), 29,7(-CH), 17,9 (-CH₃), 14,8 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3354, 3274, 3179, 3032, 2969, 2932, 2868, 1729, 1645, 1455, 1380, 1243, 1175, 1112, 990, 921, 826, 737, 695.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 251,1521. Encontrado: 251,1533.

**(2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilbutanamida
(84b)**



Para uma solução da amida (**83**) (1,67 g, 10,37 mmol) em 4,2 mL de DMF, foram adicionados 1,76 g (25,93 mmol) de imidazol e 2,34 g (15,56 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBSCl). A mistura reacional foi agitada durante 14 horas à temperatura ambiente, sendo a reação acompanhada por cromatografia gasosa. Em seguida, a mistura foi diluída com 1,9 mL de hexano e lavada com 5,0 mL de água e 5,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos 1,75 g do produto (**84b**), após purificação por coluna cromatográfica “flash” (10% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 61%.

R_f 0,5 (40% AcOEt/Hexano).

[α]_D²⁰ = + 0,6 (0,5, AcOEt).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3,93 (dq, 1H, ³J = 8,6 Hz, ³J = 5,9 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 1,14 (d, 3H, ³J = 5,9 Hz), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

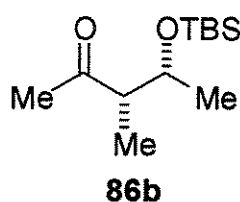
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 176,7 (-C=O), 70,5 (-CH), 61,5 (-CH₃), 43,8 (-CH₃), 32,1 (-CH), 25,8 (3 -CH₃), 22,6 (-CH₃), 18,1 (C₀), 15,1 (-CH₃), -4,3 (-CH₃), -4,7 (-CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): 3451, 2959, 2933, 2895, 2859, 1663, 1462, 1382, 1256, 1107, 1049, 996, 960, 838, 774.

(HRMS) Massa exata calculada para C₁₃H₂₉NO₃Si: 275,1917. Encontrado: 275,1691.

Análise Elementar Esperado: C 56,68%, H 10,61%, N 5,08%. Observado: C 56,94%, H 10,61%, N 5,56%.

(3*S*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililo)-3-metilpentan-2-ona (86b)



Para uma solução da amida protegida (**84b**) (0,51 g, 1,85 mmol) em 32 mL de THF, foram adicionados 5,0 mL de solução de MeLi 1,8 M a -78 °C. Após agitação durante 20 minutos nesta temperatura, verificou-se por CCD a ausência de material de partida. Em seguida, a mistura reacional foi adicionada vigorosamente a uma mistura de solução aquosa saturada de NH₄Cl e CH₂Cl₂ via cânula a 0 °C. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com 3 x 20 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Foram obtidos 0,4 g do produto puro (**86b**), após purificação por coluna cromatográfica “flash” (20% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 93%.

R_f 0,65 (20% AcOEt/Hexano).

[α]_D²⁰ = + 36,1 (1,24, CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4,01 (qt, 1H, ³J = 5,9 Hz), 2,58 (qt, 1H, ³J = 7,0 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,09 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 1,06 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

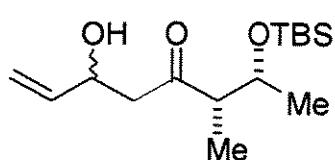
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 211,4 (-C=O), 69,9 (-CH), 54,4 (-CH₃), 30,5 (-CH), 25,9 (3 -CH₃), 21,3 (-CH₃), 18,1 (-C₀), 12,4 (-CH₃), -4,2 (-CH₃), -4,8 (-CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): 2959, 2932, 2859, 1710, 1462, 1361, 1256, 1182, 1103, 1045, 954, 838, 779.

(HRMS) Massa exata calculada para $C_{12}H_{26}O_2Si$: 230,1702. Encontrado: 230,1669.

Análise Elementar Esperado: C 62,55%, H 11,37%. Observado: C 62,82%, H 11,35%.

(2*R*,3*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-hidroxi-3-metiloct-7-en-4-ona (89)



89

1°) Preparação do LiHMDS: Adicionou-se num balão de 25 mL, 0,4 mL (0,30 g, 1,89 mmol) de hexametildissilazana em 7 mL de THF. Resfriou-se a solução a -78 °C e, em seguida, adicionou-se 0,9 mL (1,89 mmol) de solução de BuLi 2,14 M.

2°) Preparação do Aldol: Adicionou-se na mistura reacional acima, 0,29 g (1,26 mmol) da metilcetona (**86b**). Após 2 horas de agitação a -78 °C, 0,2 mL de acroleína, previamente destilada, foi adicionada. Após 1 hora de agitação nesta temperatura, foram adicionados 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl à reação. Esta foi diluída com éter etílico e lavada com H_2O destilada. As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas à pressão reduzida. Foram obtidos 0,2 g de produto (**89**) como uma mistura (50:50), após purificação por coluna cromatográfica “flash” (5% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 52 %.

R_f 0,18 (10% AcOEt/Hexano).

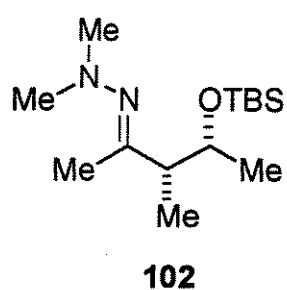
$[\alpha]_D^{20} = +99,0$ (2,2, $CHCl_3$).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 5,85 (m, 1H), 5,29 (dt, 1H, $^2J = 17,1$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz), 5,12 (dt, 1H, $^2J = 10,6$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz), 4,56 (m, 1H), 4,00 (qt, 1H, $^3J = 6,1$ Hz), 2,98 (dd, 1H, $^3J = 2,9$ Hz, $^3J = 2,9$ Hz), 2,58 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 214,1 (-C=O), 213,8 (-C=O), 138,9 (-CH), 114,8 (-CH₂), 114,7 (-CH₂), 70,1 (-CH), 68,6 (-CH), 68,4 (-CH), 54,2 (-CH₃), 49,5 (-CH₂), 49,4 (-CH₂), 25,9 (-CH₃), 21,1 (-CH), 21,0 (-CH), 18,1 (-C₀), 12,5 (-CH₃), 12,4 (-CH₃), -4,2 (-CH₃), -4,7 (2 -CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3438, 2960, 2924, 2848, 1708, 1457, 1378, 1253, 1094, 1041, 846, 835, 770.

(*E*)-2-[(3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-metilpentan-2-ilideno]1,1-dimetilhidrazina (102)

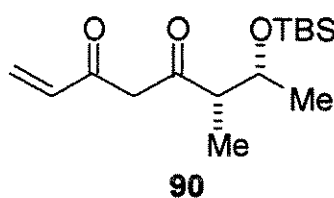


A uma solução da metilcetona (**86b**) (100 g, 0,43 mmol) em 0,9 mL (12,35 mmol) de *N,N*-dimetilhidrazina a 0 °C, foram adicionados 37,5 μL (0,27 mmol) de cloreto de trimetilsilila (TMSCl), previamente destilado. Após 19 horas de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados mais 23,0 μL de TMSCl. Após 27 horas, o excesso de hidrazina foi removido através da passagem de um fluxo intenso de argônio pelo sistema. Em seguida, o resíduo foi diluído com solução tampão 0,1 N de pH 7,0 fosfato e extraído com hexano. Por fim, o material resultante foi deixado sob agitação com sílica em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente, durante 48 horas. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados a vácuo. Foram obtidos 0,1 g do produto (**102**) bruto, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,42 (20% AcOEt/Hexano).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 3,88-3,80 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,38-2,29 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,10 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz), 1,08 (d, 3H, $^3J = 5,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

(6*S*,7*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-metiloct-1-ene-3,5-diona (90)



Condição 1: Para uma solução do aldol (**89**) (50 mg, 0,16 mmol) em 7,7 mL de CH_2Cl_2 , foram adicionados, inicialmente, 140 mg (1,65 mmol) de MnO_2 ativado.

Após 1 hora de reação, verificou-se por cromatografia em camada delgada, a existência de material de partida. Desse modo, foram acrescentados mais 30 equivalentes de MnO_2 ativado (430 mg, 4,95 mmol). Após 6 horas de agitação à temperatura ambiente, a reação foi filtrada em celite, utilizando como eluente CH_2Cl_2 , para que o resíduo de MnO_2 fosse separado. Foram obtidos 44 mg do produto (**90**) puro, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

R_f 0,53 (10% AcOEt/Hexano).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6,50 (m, 1H), 6,30 (dd, 1H, $^3J = 2,2$ Hz, $^3J = 17,0$ Hz), 5,50 (dd, 1H, $^3J = 2,2$ Hz, $^3J = 10,1$ Hz), 4,98 (sl, 1H), 4,70 (sl, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

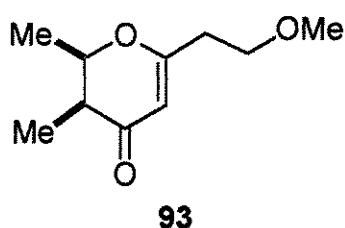
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 165,9 (C=O), 149,3 (C=O), 130,6 (-CH), 125,4 (-CH₂), 70,2 (-CH), 44,3 (-CH₂), 42,4 (-CH), 26,0 (-CH₃), 22,3 (-CH₃), 18,3 (-C₀), 14,7 (-CH₃), -3,5 (-CH₃), -4,6 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 2954, 2924, 2859, 1667, 1400, 1253, 1100, 1029, 958, 835, 776.

Condição 2:

1°) Preparação da solução de diisopropilamido de lítio (LDA): Num balão de 15 mL sob atmosfera de argônio, foram colocados 0,05 mL de diisopropilamina (0,51 mmol) em 0,6 mL de THF. Em seguida, foram adicionados 0,19 mL de *n*-BuLi (0,40 mmol), numa temperatura de 0 °C. A solução foi mantida sob agitação nesta temperatura durante 30 minutos.

2°) Para uma solução em agitação da hidrazona (**102**) (0,100 g, 0,37 mmol) em 0,6 mL de THF, a 0 °C, foi adicionado via cânula, a solução de LDA preparada anteriormente. Após 30 minutos, foram adicionados 0,09 mL (1,10 mmol) do cloreto de acrilóila (**103**). A reação foi mantida sob agitação a 0 °C durante 16 horas. A reação foi tratada com 5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt (3 x 5mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados à pressão reduzida. Por fim, deixou-se o material resultante sob agitação com sílica e CH₂Cl₂ durante ~3 dias. Foram obtidos 0,020 g do produto (**90**) bruto, sendo o rendimento de 18%. O espectro de RMN de ¹H revelou a presença de impurezas referentes à hidrazina, devido ao sinal em δ 2,94 ppm.

(2*R*, 3*S*)-6-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropiran-4-ona (93)

Condição 1: 44 mg da dicetona (**90**) (0,15 mmol) foi colocada para reagir com quantidade catalítica de resina ácida e 2 mL de MeOH seco. A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante uma noite. Após 12 horas, a reação foi filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos ~5 mg de material, após

purificação por placa cromatográfica preparativa, não correspondendo ao produto desejado.

Condição 2: 40 mg da dicetona (**90**) (0,14 mmol) foi colocada para reagir com quantidade catalítica de *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) e 2 mL de MeOH seco. A mistura reacional foi deixada, inicialmente, sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e, em seguida, a 50 °C durante 6 horas. Realizou-se uma placa cromatográfica preparativa (35% AcOEt/Hexano) com aproximadamente 10 mg de material. Foram visualizados no UV 4 manchas distintas, que foram separadas e deixadas sob agitação em acetato de etila durante 1 hora e, por fim, foram filtradas a vácuo. Apenas uma das manchas correspondeu ao composto (**93**) após caracterização por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IV e DEPT.

R_f 0,10 (35% AcOEt/Hexano).

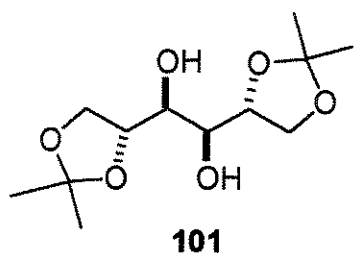
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 5,32 (s, 1H), 4,56 (qd, 1H, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 3,5$ Hz), 3,59 (t, 2H, $^3J = 6,4$ Hz), 3,36 (s, 3H), 2,52 (t, 2H, $^3J = 6,4$ Hz), 2,32 (qd, 1H, $^3J = 7,3$ Hz, $^3J = 3,5$ Hz), 1,37 (d, 3H, $^3J = 6,6$ Hz), 1,08 (d, 3H, $^3J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 197,5 (-C=O), 173,7 (C_0), 103,3 (-CH), 78,0 (-CH), 68,8 (-CH₂), 58,7 (-CH₃), 43,7 (-CH), 35,0 (-CH₂), 15,8 (-CH₃), 9,3 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 2927, 2854, 1669, 1605, 1457, 1382, 1261, 1086, 732.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 184,1099. Encontrado: 184,1097.

(1*S*,2*S*)-1,2-bis-[(*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etano-1,2-diol (101)



1º) Tratamento do Cloreto de Zinco II: Em um balão de 3 bocas de 250 mL foram colocados 32 g (0,23 mol) do ZnCl_2 . Este balão foi conectado a uma linha de vácuo e, com o auxílio de uma manta de aquecimento, o ZnCl_2 foi fundido cerca de 4 vezes.

2º) 1ª. Tentativa de preparação do composto (101): Ao ZnCl_2 anidro foram adicionados 160 mL de acetona, previamente destilada. Em seguida, foram adicionados 20 g do *D*-manitol (100) (109,9 mmol), permanecendo a reação sob agitação à temperatura ambiente durante 7 dias (~168 horas). A reação foi acompanhada por CG, verificando após este período a existência de um pouco de material de partida. Foram adicionados à reação, 100 mL de acetato de etila e 100 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase aquosa foi lavada com 3 x 100 mL de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 2 x 75 mL de solução aquosa saturada de hidróxido de amônio 5%, secos com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados à pressão reduzida. O sólido branco resultante foi lavado a quente com éter de petróleo e filtrado a vácuo. Parte do material resultante (0,500g) foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (20% AcOEt/Hexano) e a outra parte foi recristalizada, utilizando éter de petróleo. A fração colunada foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , revelando um possível composto contendo todas as hidroxilas protegidas, e não o produto (101) desejado.

2ª. Tentativa de preparação de (101): Nesta tentativa, o *D*-manitol (100) foi adicionado à solução de ZnCl_2 e acetona, numa temperatura de 0 °C. A mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C, durante 30 minutos e a

temperatura ambiente durante 20 horas. O tratamento e extração da reação foram feitos como na 1^a. tentativa acima.

3^a. Tentativa de preparação de (101): Nesta tentativa, a solução de ZnCl_2 em acetona foi adicionado ao *D*-manitol (100), via cânula, a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Após adição, a temperatura foi elevada a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Não sendo observado o início da reação através de um acompanhamento por cromatografia gasosa, deixou-se a mistura reacional à temperatura ambiente. A reação foi tratada após 5 horas de agitação nesta temperatura. O tratamento e extração da reação foram feitos como na 1^a. tentativa acima.

4^o. Preparação do composto (101): Em um balão de 250 mL equipado com um agitador magnético, foram colocados 20 g de *D*-manitol (100) (109,9 mmol) e 50 mL de 1,2-dimetoxietano (472,1 mmol). Em seguida, foram adicionados 32 mL de 2,2-dimetoxipropano (258 mmol), previamente destilado, sendo a reação mantida sob vigorosa agitação. SnCl_2 (0,02 g, 0,1 mmol) foi adicionado à mistura reacional, que foi deixada sob refluxo ($\sim 70\text{ }^\circ\text{C}$) durante 50 minutos. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa, sendo observado o consumo total do material de partida. Após esse período, tratou-se a reação com 0,1 mL de piridina, sendo o solvente removido por rotaevaporador. O sólido branco formado foi lavado com hexano (100 mL) e filtrado sob vácuo. O filtrado foi dissolvido em 150 mL de acetona e, novamente, filtrado sob vácuo. A acetona foi removida por rotaevaporador. Foram obtidos 17g do produto (101), correspondendo a um rendimento de 60%, após purificação por coluna cromatográfica “flash”, utilizando como eluente AcOEt/Hexano (1:1). P.F. 115,5-119,2 $^\circ\text{C}$.

R_f 0,28 (50% AcOEt/Hexano); 0,42 (Et_2O /Hexano 2:1).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,20 (dd, 2H, $^3J = 6,2\text{ Hz}$, $^3J = 12,1\text{ Hz}$), 4,13 (dd, 2H, $^3J = 6,2\text{ Hz}$, $^3J = 8,3\text{ Hz}$), 3,98 (dd, 2H,

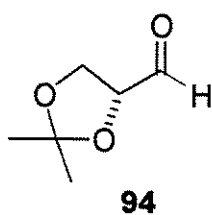
$^3J = 5,5$ Hz, $^3J = 8,3$ Hz), 3,76 (ap t, 2H, $^3J = 6,2$ Hz), 2,61 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,37 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 109,3 ($-\text{C}_0$), 76,3 ($-\text{CH}$), 71,2 ($-\text{CH}$), 66,7 ($-\text{CH}_2$), 26,8 ($-\text{CH}_3$), 25,3 ($-\text{CH}_3$).

IV (filme, cm^{-1}): 3419, 3276, 2991, 2895, 1382, 1261, 1214, 1160, 1071, 1007, 943, 859, 668, 515.

(*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (94)

1ª. Tentativa de preparação:



Condição 1: Em um balão de 50 mL foram colocados 50 mg (0,38 mmol) do álcool (99), 70 mg (0,57 mmol) de *N*-óxido-*N*-metilmorfolina (NMO), 189 mg de peneira molecular e 1 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, colocou-se 0,007 g (0,02 mmol) do reagente de TPAP. A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, até a completa ausência de material de partida (a reação foi acompanhada por CCD). Após filtração do produto em coluna, utilizando como eluente CH_2Cl_2 , o solvente foi removido à pressão reduzida. Neste ponto vale ressaltar que o composto (94) foi perdido no rotaevaporador, mesmo estando a temperatura do banho abaixo de 25°C .

Condição 2: Preparação do NaIO_4 suportado em sílica-gel: 10 g de NaIO_4 foram dissolvidos em 25 mL de água quente ($\sim 70^\circ\text{C}$). Em seguida, foram adicionados 40 g de sílica (230-400 mesh), utilizando um agitador mecânico. Após 2 horas de agitação, a mistura foi deixada cerca de 6 horas na estufa.

Preparação do aldeído (94): Num balão de 25 mL foram adicionados 0,420 g do composto (101) (1,6 mmol) em 8 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida,

foram adicionados 3,2 g do NaIO_4 suportado em sílica-gel. A reação foi acompanhada por CG, sendo deixada a 0 °C durante 30 minutos. Após 6 horas sob agitação à temperatura ambiente, foram adicionadas 2 gotas de água. A reação foi interrompida após 24 horas de agitação nessa temperatura, sendo filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida, sem a utilização do banho de água. Foram obtidos cerca de 0,2 g do produto (**94**).

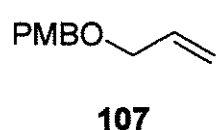
R_f 0,60 (Et_2O /Hexano 2:1).

$[\alpha]_D^{20} = +33,6$ (2,4, CH_2Cl_2).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,73 (d, 1H, $^3J = 1,8$ Hz), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, $^3J = 7,5$ Hz, $^2J = 8,8$ Hz), 4,11 (dd, 1H, $^3J = 4,8$ Hz, $^2J = 8,8$ Hz), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

IV (filme, cm^{-1}): 2989, 2937, 1736, 1374, 1256, 1217, 1154, 1073, 844, 514.

1-(aliloximetil)-4-metoxibenzeno (**107**)



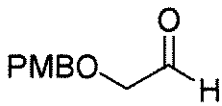
Para 3,0 mL (44,11 mmol) de álcool alílico (**106**) em 50 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado 10,4 g (36,81 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (**79b**) e 0,3 g (1,14 mmol) de ácido canforsulfônico à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 14 horas, diluída com 200 mL de éter etílico e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. Foram obtidos 5,7 g do álcool alílico protegido (**107**), após purificação por coluna cromatográfica (7,5% AcOEt /Hexano), correspondendo a um rendimento de 94%.

R_f 0,50 (20% AcOEt /Hexano).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,27 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,87 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 5,93 (ddt, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $^3J = 17,2$ Hz, $^3J = 10,2$ Hz, $^2J = 5,5$ Hz), 5,29 (ddt, 1H, $^3J = 17,2$ Hz, $^2J = 1,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz), 5,19 (ddt, 1H, $^3J = 10,2$ Hz, $^2J = 1,8$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz), 4,45 (s, 2H), 4,00 (dt, 2H, $^3J = 5,5$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz), 3,80 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 159,0 ($-\text{C}_0$), 134,7 ($-\text{CH}$), 130,2 ($-\text{C}_0$), 129,2 ($-\text{CH}$), 116,9 ($-\text{CH}_2$), 113,7 ($-\text{CH}$), 71,8 ($-\text{CH}_2$), 70,9 ($-\text{CH}_2$), 55,3 ($-\text{CH}_3$).

2-(4-metoxibenziloxi)acetaldeído (108)

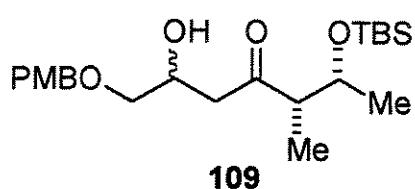

 Para uma solução do álcool alílico protegido (107) (1,0 g, 5,62 mmol) em NaIO_4 (2,65 g, 12,36 mmol) em $\text{THF-H}_2\text{O}$ (56 mL; 1:1), foi adicionado 0,19 mL de OsO_4 (solução 0,2 M em *t*-BuOH). Após agitação por 17 horas à temperatura ambiente, foram adicionados 28 mL de H_2O . A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (5 x 28 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas à pressão reduzida. Foram obtidos 1,1 g do produto (108), após purificação por coluna cromatográfica (30% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 68%.

R_f 0,10 (20% AcOEt/Hexano).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,70 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,91 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 4,56 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

IV (filme, cm^{-1}): 2958, 2935, 2869, 2833, 1733, 1614, 1511, 1463, 1375, 1300, 1245, 1175, 1100, 1040, 816.

(5*S*,6*R*)-1-(4-metoxibenziloxi)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-5-metilheptan-4-ona (109)



1°) Preparação do LiHMDS: Adicionou-se num balão de 25 mL, 0,3 mL (0,21 g, 1,30 mmol) de HMDS em 2,2 mL de THF. Resfriou-se a solução a - 78 °C e, em seguida, adicionou-se 0,6 mL (1,30 mmol) de solução de BuLi 2,3 M.

2°) Preparação do Aldol: Adicionou-se na mistura reacional acima, 0,200 g (0,87 mmol) da metilcetona (**86b**). Deixou-se a solução sob agitação, a -78 °C, durante 3 horas. Em seguida, 0,235 g do aldeído (**108**) (1,305 mmol) foram adicionados, gota a gota. Após 2 horas de agitação nesta temperatura, foram adicionados 10 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl à reação. Esta foi diluída com éter etílico e lavada com H₂O destilada. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas a vácuo. Foram obtidos 0,183 g de produto (**109**), como uma mistura (50:50), correspondendo a um rendimento de 52%, após purificação por coluna cromatográfica, utilizando como eluente 15% AcOEt/Hexano.

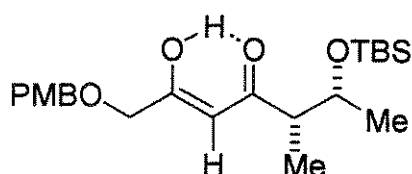
R_f 0,27 (25% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,26 (d, 2H, ³J = 8,3 Hz), 6,88 (d, 2H, ³J = 8,3 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,82-2,57 (m, 2H), 2,63 (dd, 1H, ³J = 7,0 Hz, ³J = 12,8 Hz), 1,10 (d, 3H, ³J = 5,7 Hz), 1,08 (d, 3H, ³J = 5,7 Hz), 1,07 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 1,06 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 213,5 (C=O), 213,3 (C=O), 159,1 (-C₀), 129,9 (-C₀), 129,3 (-CH), 113,7 (-CH), 76,6 (-C₀), 73,0 (-CH₂), 72,9

(-CH₂), 69,9 (-CH), 66,8 (-CH), 66,7 (-CH), 55,3 (-CH₃), 54,3 (-CH), 54,2 (-CH), 46,5 (-CH₂), 46,4 (-CH₂), 25,9 (-CH₃), 21,3 (-CH₃), 21,1 (-CH₃), 12,5 (-CH₃), -4,2 (-CH₃), -4,7 (-CH₃).

(5*S*,6*R*,*Z*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenoxi)-5-metilhept-2-em-4-ona (110)



110

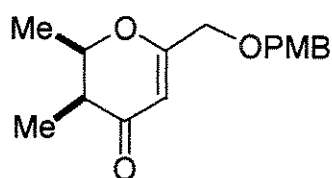
Em um balão de 25 mL contendo 0,150 g do aldol (109), foram adicionados 0,065 g (0,55 mmol) de NMO, 0,184 g (10 mol %) de peneira molecular e 3,6 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, adicionou-se à mistura reacional 0,013 g do reagente de TPAP, a 0 °C. Após 3 horas de reação à temperatura ambiente, acrescentou-se mais 1 equivalente do reagente de TPAP e de NMO. A reação foi interrompida após 16 horas, sendo o material resultante filtrado em sílica (40% AcOEt/Hexano). Foram obtidos 0,02g do produto (110), após purificação por coluna cromatográfica “flash” (10% AcOEt/Hexano) e foram recuperados 0,054 g do material de partida (109). O rendimento obtido foi de 20%.

R_f 0,48 (20% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 15,5-15,2 (sl, 1H), 7,29 (d, 2H, ³J = 9,0 Hz), 6,90 (d, 2H, ³J = 9,0Hz), 5,87 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (quint, 1H, ³J = 7,0 Hz), 1,17 (d, 3H, ³J = 7,0 Hz), 1,16 (d, 3H, ³J = 6,2 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 195,1 (C=O), 192,9 (C₀), 159,3 (C₀), 129,6 (C₀), 129,4 (-CH), 113,8 (-CH), 96,9 (-CH), 73,0 (-CH₂), 71,0 (-CH₂), 69,9 (-CH), 55,3 (-CH₃), 50,2 (-CH), 25,9 (-CH₃), 22,3 (-CH₃), 13,0 (-CH₃), -4,2 (-CH₃), -4,8 (-CH₃).

(2*R*,3*S*)-6-[(4-metoxibenziloxi)metil]-2,3-dimetil-2,3-dihidropiran-4-ona
(112a)

**112a**

1^a. Tentativa: Para 0,013 g (0,032 mmol) da enolcetona (110) em 1 mL de MeOH seco, foram adicionados 0,001 g (10 mol%) de CSA. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, o solvente foi removido à pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica, utilizando como eluente 20% AcOEt/Hexano, foram obtidos 3,2 mg do produto (112a) e 4,5 mg do produto (112b), em rendimentos de 25% e 35%, respectivamente.

2^a. Tentativa: Para 0,019 g (0,046 mmol) da enolcetona (110) em 1,5 mL de MeOH seco, foram adicionados 1,5 mg (10 mol%) de CSA. A reação foi mantida sob agitação à 60 °C durante cerca de 4 horas. Em seguida, o solvente foi removido à pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica, utilizando como eluente 15% AcOEt/Hexano, foram obtidos 3,5 mg do produto (112b), correspondendo a um rendimento de 27%.

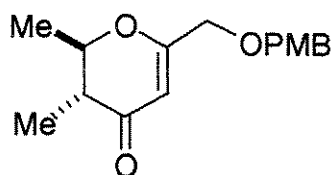
Caracterização do composto (112a):

R_f 0,09 (20% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,27 (d, 2H, ³J = 8,6 Hz), 6,89 (d, 2H, ³J = 8,6 Hz), 5,56 (s, 1H), 4,58 (dq, 1H, ³J = 3,5 Hz, ³J = 6,6 Hz), 4,52 (s, 2H), 4,07 (d, 1H, ²J = 15,2 Hz), 4,00 (d, 1H, ²J = 15,2 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,36 (dq, 1H, ³J = 3,5 Hz, ³J = 7,3 Hz), 1,38 (d, 3H, ³J = 6,6 Hz), 1,09 (d, 3H, ³J = 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192,3 (C=O), 172,3 (-C₀), 159,4 (-C₀), 129,4 (-CH), 129,1 (-C₀), 113,8 (-CH), 101,8 (-CH), 78,3 (-CH), 72,7 (-CH₂), 67,8 (-CH₂), 55,3 (-CH₃), 44,1 (-CH), 15,7 (-CH₃), 9,3 (-CH₃).

(HRMS) Massa exata calculada para $C_{16}H_{20}O_4$: 276,1362. Encontrado: 276,1360.

**112b**

Caracterização do composto (**112b**):

R_f 0,16 (20% AcOEt/Hexano).

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7,27 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,90 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 5,62 (s, 1H), 4,52 (dd, 2H, $^3J = 11,5$ Hz, $^2J = 17,3$ Hz), 4,14 (dq, 1H, $^3J = 6,4$ Hz, $^3J = 12,0$ Hz), 4,07 (d, 1H, $^2J = 15,5$ Hz), 4,00 (d, 1H, $^2J = 15,5$ Hz), 3,82 (s, 3H), 2,33 (dq, 1H, $^3J = 7,0$ Hz, $^3J = 12,0$ Hz), 1,46 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz), 1,12 (d, 3H, $^3J = 7,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 195,0 (C=O), 172,2 ($-C_0$), 159,4 ($-C_0$), 129,5 ($-CH$), 129,4 ($-C_0$), 113,9 ($-CH$), 102,6 ($-CH$), 80,9 ($-CH$), 76,7 ($-CH$), 72,8 ($-CH_2$), 67,9 ($-CH_2$), 55,3 ($-CH_3$), 45,2 ($-CH$), 19,1 ($-CH_3$), 10,4 ($-CH_3$).

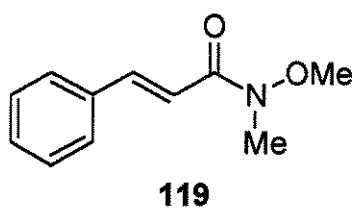
IV (filme, cm^{-1}): 2958, 2923, 2851, 1671, 1616, 1513, 1459, 1383, 1327, 1249, 1173, 1106, 1035, 819.

**Síntese de uma Nova Ciclopentenodiona isolada de
*Piper carniconnectivum***

10. Parte Experimental

10.1. Compostos Preparados

N-metoxi-*N*-metilcinamida (119)



Em um balão de 125 mL, foram adicionados 0,833 g (5,0 mmol) do cloreto de cinamoíla (**118**) e 0,536 g (5,5 mmol) do cloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamônio em 50 mL de CH₂Cl₂, à temperatura ambiente. A solução foi resfriada a 0 °C e, em seguida, 0,9 mL (11,0 mmol) de piridina foram adicionados. A mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente durante 12 horas. Após esse período, o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi extraído com salmoura e uma solução de Et₂O/CH₂Cl₂ (1:1). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro. Foram obtidos 0,96 g da amida (**119**) bruta, em rendimento quantitativo.

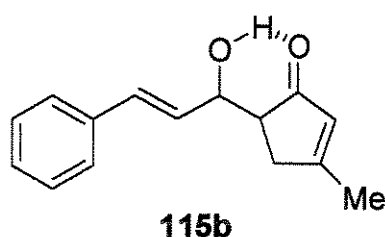
R_f 0,32 (30% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,64 (d, 1H, ³J = 15,7 Hz), 7,46 (dd, 2H, ⁴J = 1,8 Hz, ³J = 5,1 Hz), 7,28 (dd, 2H, ⁴J = 1,8 Hz, ³J = 5,1 Hz), 6,93 (d, 1H, ³J = 15,7 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 166,7 (C=O), 143,3 (-CH), 134,9 (-C₀), 129,6 (-CH), 128,6 (-CH), 127,8 (-CH), 115,6 (-CH), 61,8 (-CH₃), 32,6 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3475, 3068, 2936, 1707, 1655, 1618, 1578, 1497, 1450, 1416, 1381, 1201, 1178, 1098, 997, 762, 680.

(E)-5-(1-hidroxi-3-fenilalil)-3-metilciclopent-2-enona (115b)



A uma solução de diisopropilamina (0,8 mL, 5,73 mmol) em 10 mL de THF foram adicionados, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2,3 mL de uma solução de BuLi 2,56 M (5,73 mmol). Em seguida, 0,500 g (5,21 mmol) da cetona (**117b**) em 3 mL de THF foram adicionados. Após 3 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 1,0 mL (7,81 mmol) de cinamaldeído (**116**), gota a gota.

Após 1 hora de agitação nessa temperatura, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos 0,770 g (3,38 mmol) do produto (**115b**), como uma mistura dos dois possíveis diastereoisômeros (66:34), após purificação por coluna cromatográfica “flash” 20% (AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 65%.

Obs: Vale ressaltar que os sinais em asterisco (*) nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , correspondem aos sinais do isômero secundário, formado em menor proporção.

R_f 0,27 (50% AcOEt/Hexano).

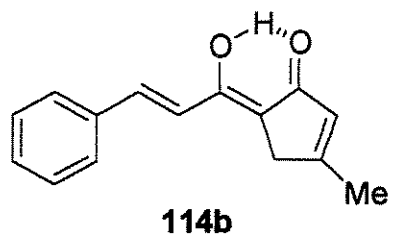
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,42-7,25 (m, 5H), [6,68 (dd, $^3J = 4,7\text{ Hz}$, $^3J = 15,8\text{ Hz}$) + 6,67* (d, $^3J = 15,8\text{ Hz}$), 1H], [6,19 (dd, $^3J = 6,2\text{ Hz}$, $^3J = 15,8\text{ Hz}$) + 6,17* (dd, $^3J = 7,1\text{ Hz}$, $^3J = 15,8\text{ Hz}$), 1H], 5,98 (sl, 1H), [4,83 (sl) + 4,36 (t, $^3J = 7,6\text{ Hz}$), 1H], 2,77-2,58 (m, 3H), 2,15 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 212,1* ($\text{C}=\text{O}$), 210,7 ($\text{C}=\text{O}$), 180,0 ($-\text{C}_0$), 179,7* ($-\text{C}_0$), 136,4 ($-\text{C}_0$), 136,3 ($-\text{C}_0$), 132,1* ($-\text{CH}$), 131,2 ($-\text{CH}$), 130,5 ($-\text{CH}$), 129,8* ($-\text{CH}$), 129,0 ($-\text{CH}$), 128,9* ($-\text{CH}$), 128,6 ($-\text{CH}$), 128,5* ($-\text{CH}$), 127,9* ($-\text{CH}$), 127,8 ($-\text{CH}$), 126,6* ($-\text{CH}$), 126,5 ($-\text{CH}$), 74,0* ($-\text{CH}$), 71,5 ($-\text{CH}$), 51,6 ($-\text{CH}$), 51,0* ($-\text{CH}$), 36,5* ($-\text{CH}_2$), 34,5 ($-\text{CH}_2$), 19,6 ($-\text{CH}_3$), 19,5* ($-\text{CH}_3$).

IV (pastilha de KBr, cm^{-1}): 3406, 3291, 1673, 1614, 1422, 1380, 1330, 1087, 1014, 973, 836, 754, 692.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228,1150. Encontrado: 228,1149.

(Z)-5-[(E)-1-hidroxi-3-fenilalilideno]-3-metilciclopent-2-enona (114b)



A uma solução do aldol (**115b**) (0,100 g, 0,44 mmol) em 4,0 mL de CH_2Cl_2 , foram adicionados 0,761 g (8,76 mmol) de MnO_2 ativado. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite, utilizando AcOEt como eluente. Em seguida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica “flash” (15% AcOEt/Hexano). Foram obtidos 0,038 g do produto (**114b**) puro, correspondendo a um rendimento de 38%.

Vale ressaltar que os sinais menos intensos observados no espectro de RMN de ^{13}C são atribuídos ao isômero (*E, E*).

R_f 0,54 (50% AcOEt/Hexano).

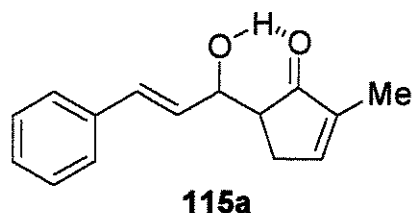
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ [7,44-7,34 (m) + 7,53 (d, $^3J = 15,7$ Hz), 5H], 6,55 (d, 1H, $^3J = 15,7$ Hz) 6,16 (q, 1H, $^4J = 1,5$ Hz), 3,27 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 200,2 (C=O), 168,6 ($-\text{C}_0$), 159,9 ($-\text{C}_0$), 137,4 ($-\text{CH}$), 135,4 ($-\text{C}_0$), 131,1 ($-\text{CH}$), 130,5 ($-\text{CH}$), 129,3 ($-\text{CH}$), 128,7 ($-\text{CH}$), 119,4 ($-\text{CH}$), 110,7 ($-\text{C}_0$), 36,2 ($-\text{CH}_2$), 18,9 ($-\text{CH}_3$).

IV (pastilha de KBr, cm^{-1}): 3438, 3051, 2980, 1655, 1617, 1418, 1365, 1321, 1266, 1232, 742, 700.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 226,0994. Encontrado: 226,0994.

(*E*)-5-(1-hidroxi-3-fenilalil)-2-metilciclopent-2-enona (115a)



A uma solução de diisopropilamina (0,8 mL, 5,73 mmol) em 10 mL de THF foram adicionados a -78 °C, 2,3 mL de uma solução de BuLi 2,56 M (5,73 mmol). Em seguida, 0,500 g (5,21 mmol) de cetona (117a) em 3 mL de THF foram adicionados. Após 4 horas a -78 °C, foram adicionados 1,0 mL (7,81 mmol) de cinamaldeído (116), gota a gota.

Após 1,5 hora de agitação nessa temperatura e a 0 °C durante 30 minutos, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos 0,950 g (4,17 mmol) do produto (115a), como uma mistura dos diastereoisômeros, após purificação por coluna cromatográfica “flash” (20% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 80%.

Obs: Vale ressaltar que os sinais em asterisco (*) nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , correspondem aos sinais do isômero secundário, formado em menor proporção.

Rf 0,39 (50% AcOEt/Hexano).

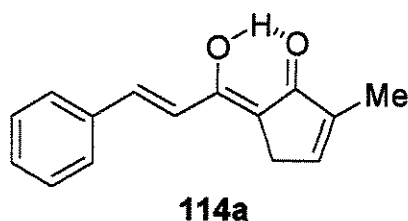
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,41-7,24 (m, 6H), [6,68 (dl, $^3J = 15,7$ Hz) + 6,67 (dl, $^3J = 15,7$ Hz), 1H], [6,19 (dd, $^3J = 6,2$ Hz, $^3J = 15,7$ Hz) + 6,18 (dd, $^3J = 7,0$ Hz, $^3J = 15,7$ Hz), 1H], [4,84 (m) + 4,35* (m), 1H], 2,73-2,56 (m) + 2,35* (m), 3H], 1,82 (sl, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 212,0* (C=O), 210,6 (C=O), 158,8 (-CH), 158,4* (-CH), 141,8 (-C₀), 141,3* (-C₀), 136,3 (-C₀), 131,9* (-CH), 131,1 (-CH), 128,9 (-CH), 128,8* (-CH), 128,4 (4-CH), 127,7* (-CH), 127,6 (-CH), 126,5* (-CH), 126,4 (-CH), 74,0* (-CH), 71,8 (-CH), 50,2 (-CH), 49,7* (-CH), 30,3* (-CH₂), 28,4 (-CH₂), 10,3 (-CH₃), 10,2* (-CH₃).

IV (pastilha de KBr, cm^{-1}): 3395, 3062, 3027, 2919, 1677, 1633, 1496, 1449, 1333, 1106, 1072, 1023, 971, 755, 737.

(HRMS) Massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228,1150. Encontrado: 228,1149.

(Z)-5-[(E)-1-hidroxi-3-fenilalilideno]-2-metilciclopent-2-enona (114a)



A uma solução do aldol (**115a**) (0,100 g, 0,44 mmol) em 4,0 mL de CH_2Cl_2 , foram adicionados 0,761 g (8,76 mmol) de MnO_2 ativado. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite, utilizando AcOEt como eluente. Em seguida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica “flash” (15% AcOEt/Hexano). Foram

obtidos 0,040 g de produto puro (**114a**), correspondendo a um rendimento de 40%.

R_f 0,60 (50% AcOEt/Hexano).

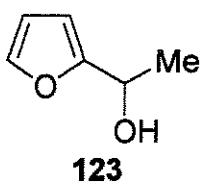
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,56-7,34 (m, 5H), 7,56 (d, 1H, ³J = 15,7 Hz), 7,05 (dl, 1H, ⁴J = 1,5 Hz) 6,59 (d, 1H, ³J = 16,1 Hz), 3,23 (m, 2H), 1,93 (d, 3H, ⁴J = 1,8 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 199,8 (C=O), 161,4 (-C₀), 147,7 (-CH), 143,0 (-C₀), 138,0 (-CH), 135,4 (-C₀), 129,4 (-CH), 128,7 (-CH), 127,5 (-CH), 119,4 (-CH), 110,3 (-C₀), 30,2 (-CH₂), 10,7 (-CH₃).

IV (pastilha de KBr, cm⁻¹): 3440, 3060, 2984, 1655, 1613, 1427, 1375, 1323, 1266, 1151, 923, 737, 700.

(HRMS) Massa exata calculada para C₁₅H₁₄O₂: 226,0994. Encontrado: 226,0991.

1-(furan-2-il)etanol (**123**)



A partir do furano (121): Num balão de 500 mL, adicionou-se 9,32 g de furano (137 mmol) em 74 mL de THF. A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, até total dissolução do furano. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a -25 °C e, então, foram adicionados 26,5 mL de uma solução de BuLi em hexano 2,56 M. A temperatura da mistura foi elevada a 0 °C, utilizando um banho de gelo. Após remoção do banho de gelo, a mistura reacional permaneceu sob agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi resfriada a -25 °C e, então, foram adicionados 14,8 mL (266 mmol) de acetaldeído. Em seguida, a mistura reacional permaneceu sob agitação, novamente à temperatura ambiente,

durante 3 horas. Depois foram adicionados 18,5 mL de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl fria. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 x 18,5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro. Foram obtidos 12,6 g do produto (**123**) bruto, correspondendo a um rendimento de 82%, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A partir do 2-acetilfurano (122): Num balão de 500 mL, adicionou-se 10,0 g (90,9 mmol) de 2-acetilfurano em 200 mL de etanol. A mistura foi deixada sob agitação a 0 °C, até total dissolução do 2-acetilfurano. Em seguida, foram adicionados 1,9 g (50 mmol) de NaBH_4 , aos poucos, e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Após 2 horas de agitação nessa temperatura, o solvente foi removido à pressão reduzida.

Adicionou-se à mistura resultante, 100 mL de acetato de etila e 50 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . Devido à formação de grande quantidade de um precipitado branco, não foi possível extrair a reação, sendo necessária uma filtração da mistura resultante. Foram obtidos 10,36 g do produto (**123**) bruto, correspondendo a um rendimento quantitativo.

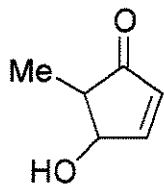
R_f 0,25 (20% AcOEt/Hexano); 0,50 (Et_2O / CH_2Cl_2 /Hexano) (2:1:1).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,37 (dd, 1H, $^4J = 0,7$ Hz, $^3J = 1,8$ Hz), 6,33 (dd, 1H, $^3J = 1,8$ Hz, $^3J = 3,3$ Hz), 6,23 (d, 1H, $^3J = 3,3$ Hz), 4,89 (q, 1H, $^3J = 6,6$ Hz), 2,12 (sl, 1H), 1,55 (d, 3H, $^3J = 6,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 157,55 ($-\text{C}_0$), 141,86 ($-\text{CH}$), 110,8 ($-\text{CH}$), 105,07 ($-\text{CH}$), 63,07 ($-\text{CH}$), 21,21 ($-\text{CH}_3$).

IV (filme, cm^{-1}): 3352, 2982, 2934, 2371, 2331, 1721, 1625, 1506, 1451, 1372, 1331, 1231, 1189, 1150, 1098, 1069, 1010, 811, 740.

4-hidroxi-5-metilciclopent-2-enona (124)

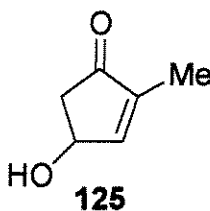


A uma solução de 10,0 g do 1-(furan-2-il)etanol (123) (89,2 mmol) em 300 mL de 1,4-dioxano, foram adicionados 35,0 g (256,6 mmol) de ZnCl_2 em 200 mL de água. O pH foi ajustado para 6,0 utilizando uma solução 0,5 M de HCl. A mistura reacional foi refluxada durante 24 horas.

Em seguida, deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e o solvente foi removido à pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com AcOEt. A fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e seca com MgSO_4 anidro. Foram obtidos 8,5 g do produto bruto (124), como um óleo vermelho, num rendimento bruto de 85%.

R_f 0,22 (50% AcOEt/Hexano); 0,16 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$) (2:1:1).

4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enona (125)



Em um balão de 1000 mL, foram adicionados 4,0 g de 4-hidroxi-5-metilciclopentenona (124) (35,7 mmol) em 250 mL de 1,4-dioxano. Em seguida, foram adicionados 250 mL de uma solução tampão-fosfato (pH 7,9).

A mistura foi deixada sob refluxo durante 8 horas. Após a mistura resultante atingir a temperatura ambiente, o solvente foi removido à pressão reduzida, utilizando um banho de aquecimento. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e a fase orgânica, foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro. Foram obtidos 2,6 g do produto (125) puro, após purificação por coluna

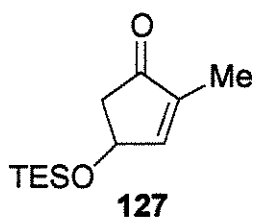
cromatográfica “flash” (30% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 65%.

R_f 0,22 (50% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,20 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, ³J = 6,0 Hz, ²J = 18,7 Hz), 2,31 (sl, 1H), 2,30 (dd, 1H, ³J = 1,8 Hz, ²J = 18,7 Hz), 1,80 (t, 3H, ⁴J = 1,6 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 206,3 (C=O), 156,6 (-CH), 143,5 (-C₀), 68,4 (-CH), 44,5 (-CH₂), 10,0 (-CH₃).

2-metil-4-(trietsililoxi)ciclopent-2-enona (127)



À uma solução de 1,09 g da 4-hidroxi-2-metilciclopent-2-enona (125) (9,73 mmol) em 20 mL de CH₂Cl₂, foram adicionados 1,65 g (24,32 mmol) de imidazol, 2,1 mL (12,65 mmol) de cloreto de trietilsilila (TESCl) e quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, a mistura foi diluída com 10 mL de hexano, lavada com 20 mL de água e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido à pressão reduzida. Foram obtidos 1,76 g do produto (127), após purificação por coluna cromatográfica “flash” (5% AcOEt/Hexano), correspondendo a um rendimento de 80%.

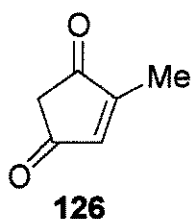
R_f 0,32 (5% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆, ppm): δ 6,63 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,46 (dd, 1H, ³J = 5,9 Hz, ²J = 17,9 Hz), 2,21 (dd, 1H, ³J = 2,2 Hz, ²J = 17,9 Hz), 1,64 (t, 3H, ⁴J = 1,5 Hz), 0,98 (t, 9H, ³J = 8,0 Hz), 0,54 (q, 6H, ³J = 8,0 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , ppm): δ 204,2 (C=O), 156,4 (-CH), 128,0 (-C₀), 69,0 (-CH), 45,4 (-CH₂), 7,2 (-CH₃), 5,3 (-CH₂), 0,3 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3478, 3414, 2961, 2917, 2873, 1723, 1646, 1461, 1413, 1351, 1235, 1167, 1095, 1012, 891, 800, 746.

4-metilciclopent-4-ene-1,3-diona (126)



Preparação do reagente de Jones: 0,67 g de CrO_3 foi dissolvido em 1,25 mL de H_2O . Em seguida, 0,6 mL de H_2SO_4 concentrado foi adicionado.

Procedimento 1. A uma solução de 0,2 g (1,78 mmol) da 4-hidroxi-2-metilciclopentenona (125) em 3,6 mL de acetona, sob agitação a 0 °C, foi adicionado 0,7 mL do reagente de Jones. A reação permaneceu sob agitação nesta temperatura durante 30 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,9 mL de isopropanol. Após 1 hora de agitação a 0 °C, foram adicionados 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A reação foi extraída com benzeno (2 x 5,0 mL). A fase orgânica foi extraída com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 5,0 mL) e seca com MgSO_4 anidro. Foram obtidos 0,15 g do produto (126), correspondendo a um rendimento de 78%.

Procedimento 2. A uma solução de 0,100 g da hidroxiketona (125) (0,9 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , sob atmosfera de argônio, foram adicionados 20 equivalentes (1,55 g, 17,8 mmol) de MnO_2 ativado. A mistura reacional permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Em seguida, o produto foi filtrado em celite, utilizando como eluente AcOEt. Foram obtidos 0,90 g do produto (126) bruto, correspondendo a um rendimento de 92%.

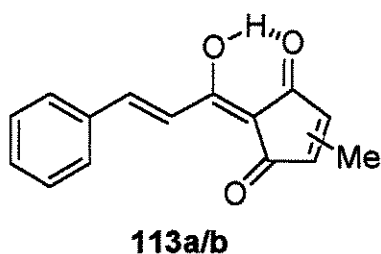
R_f 0,36 (40% AcOEt/Hexano).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,01 (q, 1H, $^3J = 1,4$ Hz), 2,90 (s, 2H), 2,12 (d, 3H, $^3J = 1,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 201,0 (C=O), 199,2 (C=O), 162,3 (-C=O), 146,0 (-CH), 41,7 (-CH₂), 11,3 (-CH₃).

IV (filme, cm^{-1}): 3432, 3081, 2971, 2927, 1750, 1703, 1684, 1441, 1380, 1308, 1251, 1175, 942, 733.

(Z)-2-[(E)-1-hidroxi-3-fenilalilideno]-4-metilciclopent-4-ene-1,3-diona
(113)



A uma solução de diisopropilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) em 1,5 mL de THF foram adicionados, a -78 °C, 0,45 mL de uma solução de BuLi 2,42 M. Em seguida, foram adicionados 0,110 g (1,0 mmol) da dicetona (126) em 1,0 mL de THF. Por fim, foram adicionados 0,33 g (2,0 mmol) de cloreto de cinamoíla (118) em 1,0 mL de THF, a -23 °C. A reação foi deixada sob agitação nesta temperatura durante 1 hora e a 0 °C durante mais 1 hora.

A reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. O produto bruto (113) apresentou-se como uma mistura dos isômeros (*E,Z*) e (*E,E*) (58:42). Após purificação por coluna cromatográfica “flash” (30% AcOEt/Hexano), foi obtido 36 mg da mistura (113a/b), num rendimento de 15%, sendo a nova proporção dos isômeros (*E,Z*) e (*E,E*) (32:68).

Obs: Vale ressaltar que os sinais em asterisco (*) nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , correspondem aos sinais do isômero secundário, formado em menor proporção.

R_f 0,37 (30% AcOEt/Hexano).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ [12,12 (m) + 11,99* (m), 1H], [7,80* (d, ³J = 16,2 Hz) + 7,79 (d, ³J = 16,2 Hz), 1H], [7,73 (d, ³J = 16,2 Hz) + 7,72* (d, ³J = 16,2 Hz), 1H], 7,67-7,65 (m, 2H), [7,43* (d, ³J = 2,0 Hz) + 7,42 (d, ³J = 2,0 Hz), 3H], [6,70 (q, ⁴J = 1,5 Hz) + 6,62* (q, ⁴J = 1,5 Hz), 1H], [2,12 (d, ⁴J = 1,5 Hz) + 2,11* (d, ⁴J = 1,5 Hz), 3H].

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 201,3 (C=O), 200,7* (C=O), 192,3 (C=O), 191,8* (C=O), 168,0 (-C₀), 167,7* (-C₀), 158,1 (-C₀), 154,1* (-C₀), 143,3 (-CH), 143,2* (-CH), 140,7* (-CH), 137,0 (-CH), 134,8 (-C₀), 130,7 (-CH), 129,0 (-CH), 128,7 (-CH), 117,6 (-CH), 117,5* (-CH), 103,3 (-C₀), 103,1* (-C₀), 11,4 (-CH₃), 10,6* (-CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): 3428, 2965, 1632, 1589, 1266, 1103, 1023, 803, 742, 699.

(HRMS) Massa exata calculada para C₁₅H₁₂O₃: 240,0786. Encontrado: 240,0787.

11. Bibliografia

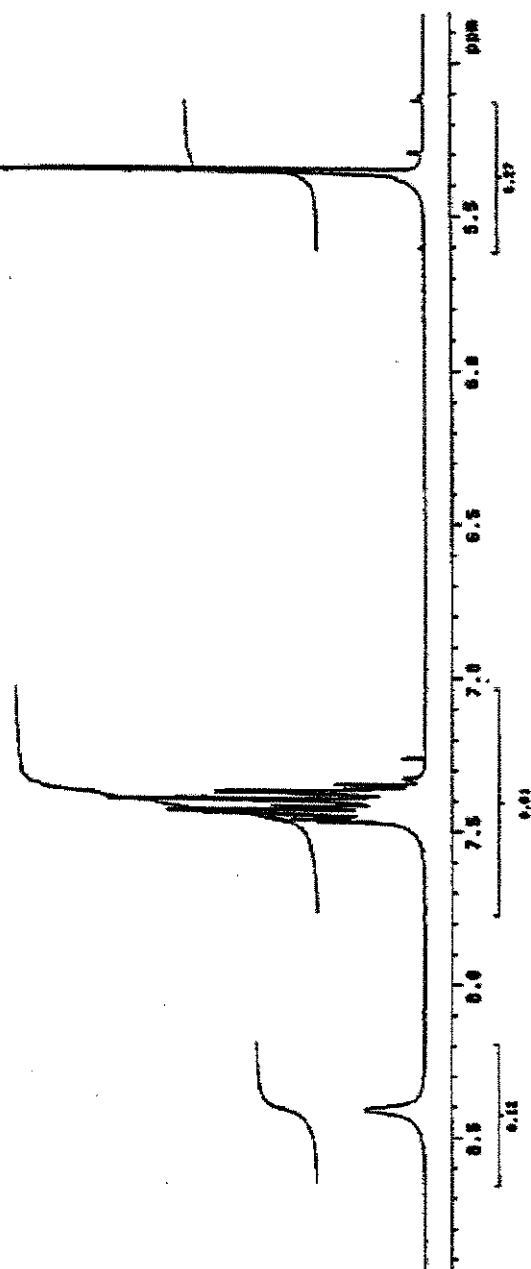
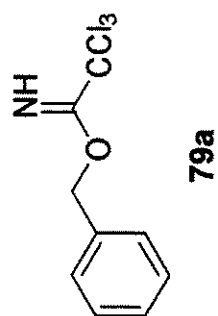
- ¹ Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannell, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850.
- ² Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Thompson, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 223.
- ³ Roush, W. R.; Pfeifer, L. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 859.
- ⁴ Ogawara, H.; Higashi, K.; Uchino, K.; Perry, N. B. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2152.
- ⁵ (a) Sakemi, S.; Ichiba, T.; Kohmoto, S.; Saucy, G.; Higa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4851. (b) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. *Tetrahedron*

- 1992, 48, 8369. (c) Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3828.
- ⁶. (a) Cardani, C.; Ghiringhelli, D.; Mondelli, R.; Quilico, A. *Tetrahedron Lett.* 1965, 2537. (b) Yanagiya, M.; Matsuda, F.; Hasegawa, K.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 4039. (c) Matsumoto, T.; Matsuda, F.; Hasegawa, K.; Yanagiya, M. *Tetrahedron* 1984, 40, 2337.
- ⁷. Tsuzuki, K.; Watanabe, T.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4745.
- ⁸. Toyota, M.; Yamamoto, N.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Heterocycles* 1995, 40, 115.
- ⁹. Roush, W. R.; Marron, T. G.; Pfeifer, L. A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 474.
- ¹⁰. Trotter, N. S.; Takahashi, S.; Nakata, T. *Org. Lett.* 1999, 1, 957.
- ¹¹. Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Smith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, F. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2000, 1, 2357.
- ¹². Trost, B. M.; Yang, H.; Probst, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 48.
- ¹³. A numeração dos carbonos nesta parte do trabalho segue à sugerida na referência 1.
- ¹⁴. (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3099. (b) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* 1989, 68, 83.
- ¹⁵. Di-*n*-butilborotriflato foi preparado em 84% de rendimento, segundo procedimento descrito na literatura. Ver: Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 174.
- ¹⁶. Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 866.
- ¹⁷. (a) Hoeskstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Organic Process Research & Development* 1997, 1, 26.

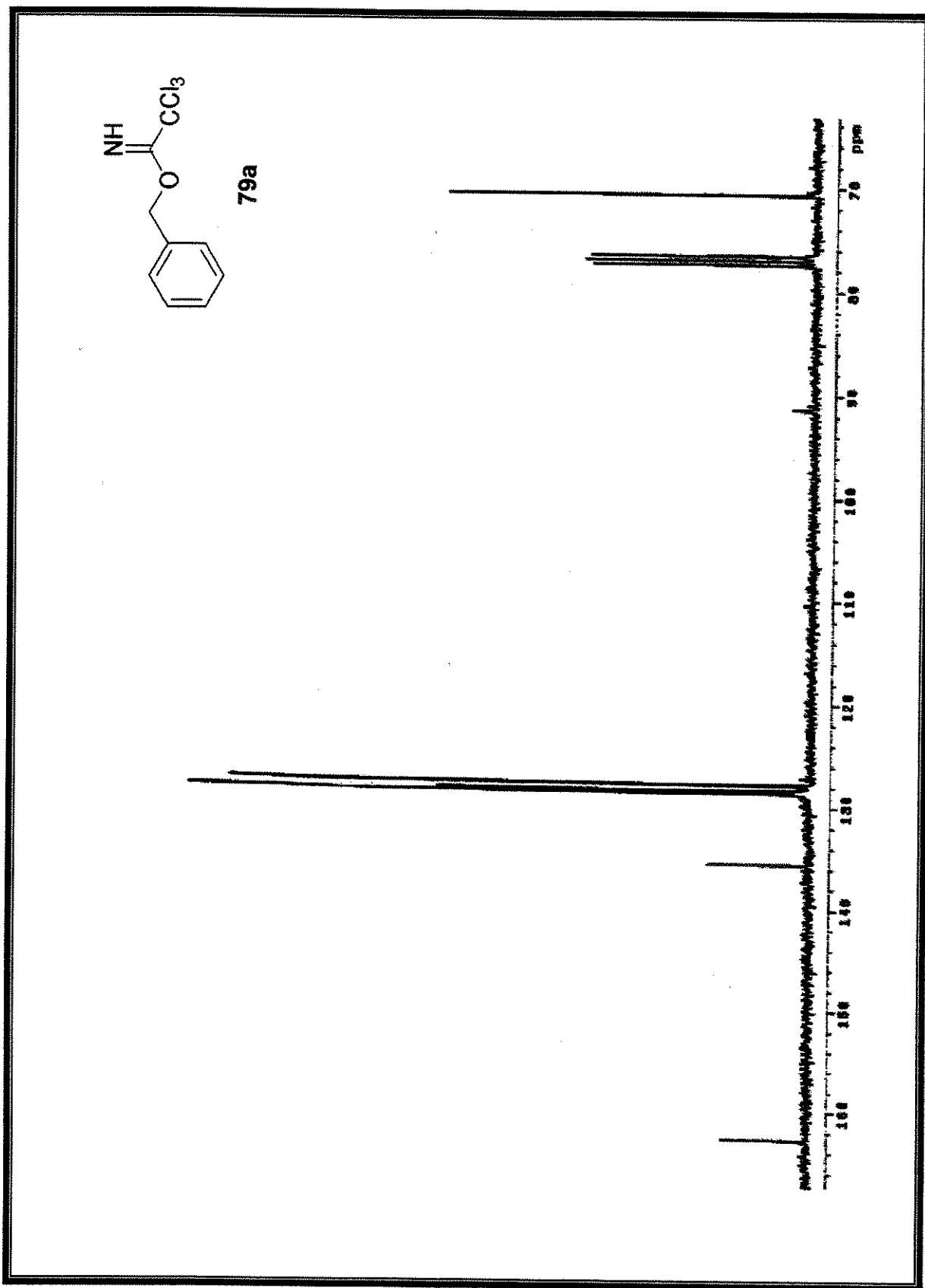
- (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- ¹⁸. (a) Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158. (b) Thornton, E. R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.
- ¹⁹. Neri, C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4257.
- ²⁰. Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481.
- ²¹. Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305.
- ²². Sobre o uso do cloreto de cério, ver: Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.
- ²³. Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6261.
- ²⁴. (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5343. (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 357. (c) Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335. (d) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, *1*, 37. (e) Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7159. (f) Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, *11*, 1845. (g) Dias, L. C.; Giacomini, R.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E.; Ferreira, A. A.; Diaz, G.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Arkivoc* **2003**, *10*, 240. (h) Dias, L. C.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861.
- ²⁵. Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M. *Introduction to Organic Chemistry*, **1992**, 4th ed., 519.
- ²⁶. Wilkinson, A. L.; Hanefeld, U.; Wilkinson, B.; Leadlay, P. F.; Stauton, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9827.
- ²⁷. (a) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921. (b) Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363.
- ²⁸. Ireland, R. E.; Liu, L.; Roper, T. D.; Gleason, J. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13271.

- ²⁹. Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751.
- ³⁰. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *7*, 639.
- ³¹. (a) Kuszmann, J.; Tomori, E.; Meerwald, I. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 87.
(b) Baer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 338.
- ³². Chittendes, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 283.
- ³³. Earle, M. J.; Abdur-Rashid, A.; Priestley, N. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5697.
- ³⁴. Zhong, Y-L; Shing, T. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.
- ³⁵. Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747.
- ³⁶. Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587.
- ³⁷. Facundo, V. A.; Sá, A. L.; Silva, S. A. F.; Morais, S. M.; Matos, C. R. R.; Braz-Filho, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 140.
- ³⁸. A numeração dos carbonos nesta parte do trabalho segue à sugerida na referência 37.
- ³⁹. Lola, D.; Belakovs, S.; Gavars, M.; Turovskis, I.; Kemme, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1589.
- ⁴⁰. As dicetonas 117 são comercialmente disponíveis (Aldrich).
- ⁴¹. (a) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517; (b) Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Intl.* **1993**, *25*, 15.
- ⁴². Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.
- ⁴³. (a) Sierra, M. G.; Colombo, M. I.; Olivieri, A. C.; Zudenigo, M. E.; Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4984. (b) Olivieri, A. C.; Gonzáles-Sierra, M.; Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2824.
- ⁴⁴. Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4665.
- ⁴⁵. Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5048.

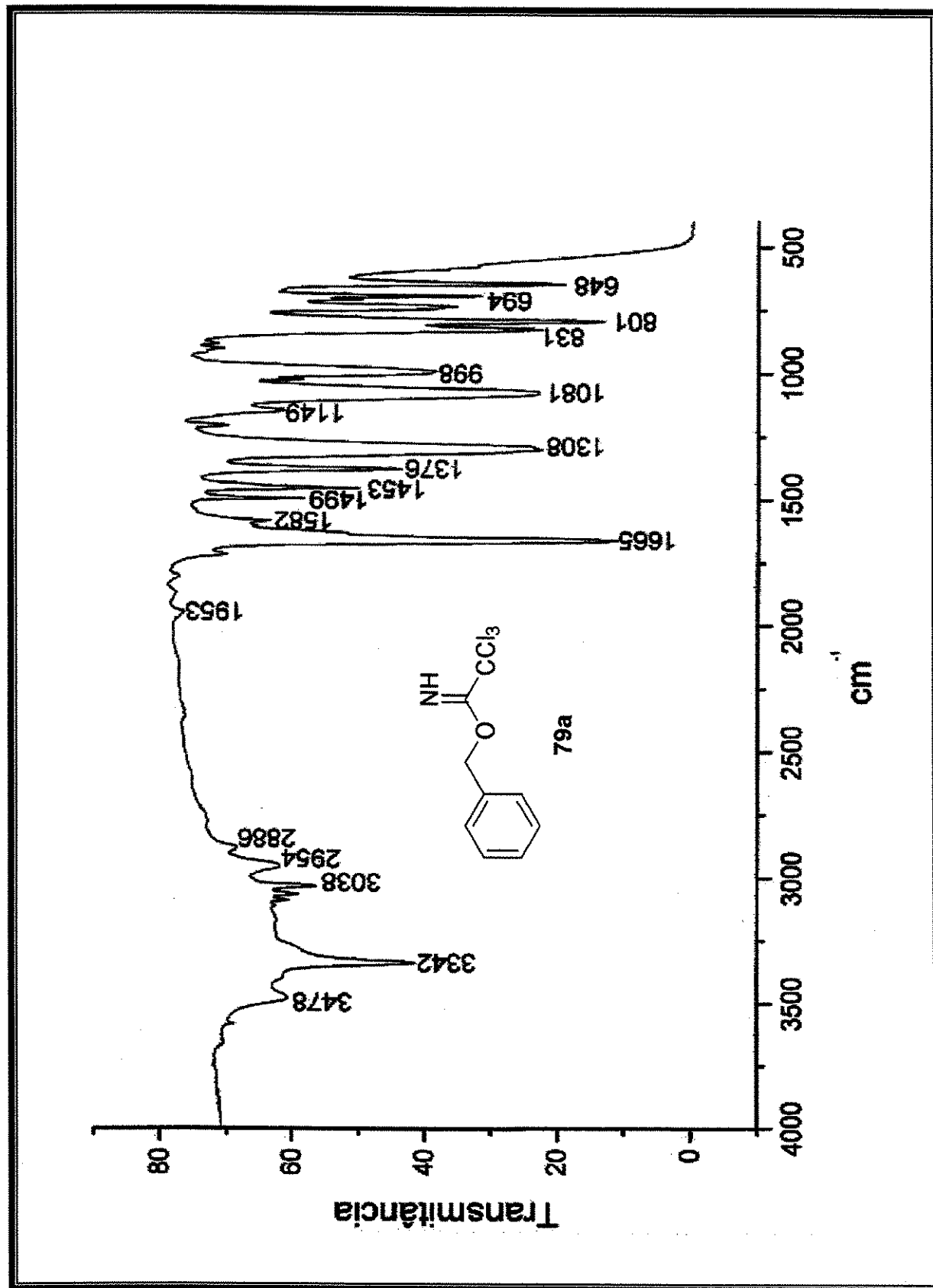
- ⁴⁶. (a) Singh, J.; Sharma, M.; Kad, G. L.; Chhabra, B. R. *J. Chem. Research* **1997**, 265. (b) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 5526. (c) Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2897. (d) Kalsi, P. S.; Chhabra, B. R.; Singh, J.; Vig, R. *Synlett* **1992**, 425. (e) Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. **2001**, 42, 2205.
- ⁴⁷. Trata-se de um reagente de difícil preparação, tendo sido usado na literatura para oxidação alílica em sistemas análogos (Ver referência 48).
- ⁴⁸. (a) Hirao, T.; Mikami, S.; Mori, M.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1741. (b) Hirao, T.; Mori, M.; Ohshiro, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 59, 358. (c) Hirao, T.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3917.
- ⁴⁹. West, F. G.; Gunawardena, G. U. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2402.
- ⁵⁰. (a) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3555. (b) West, F. G.; Gunawardena, G. U. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5043. (c) Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867.
- ⁵¹. (a) Scettri, A.; Piancatelli, G.; D'Auria, M.; David, G. *Tetrahedron* **1979**, 35, 135. (b) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Aoki, K. *Chem. Lett.* **1977**, 1053. (c) Csáky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9026. (d) Csáky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092.
- ⁵². Catálogo da Aldrich.



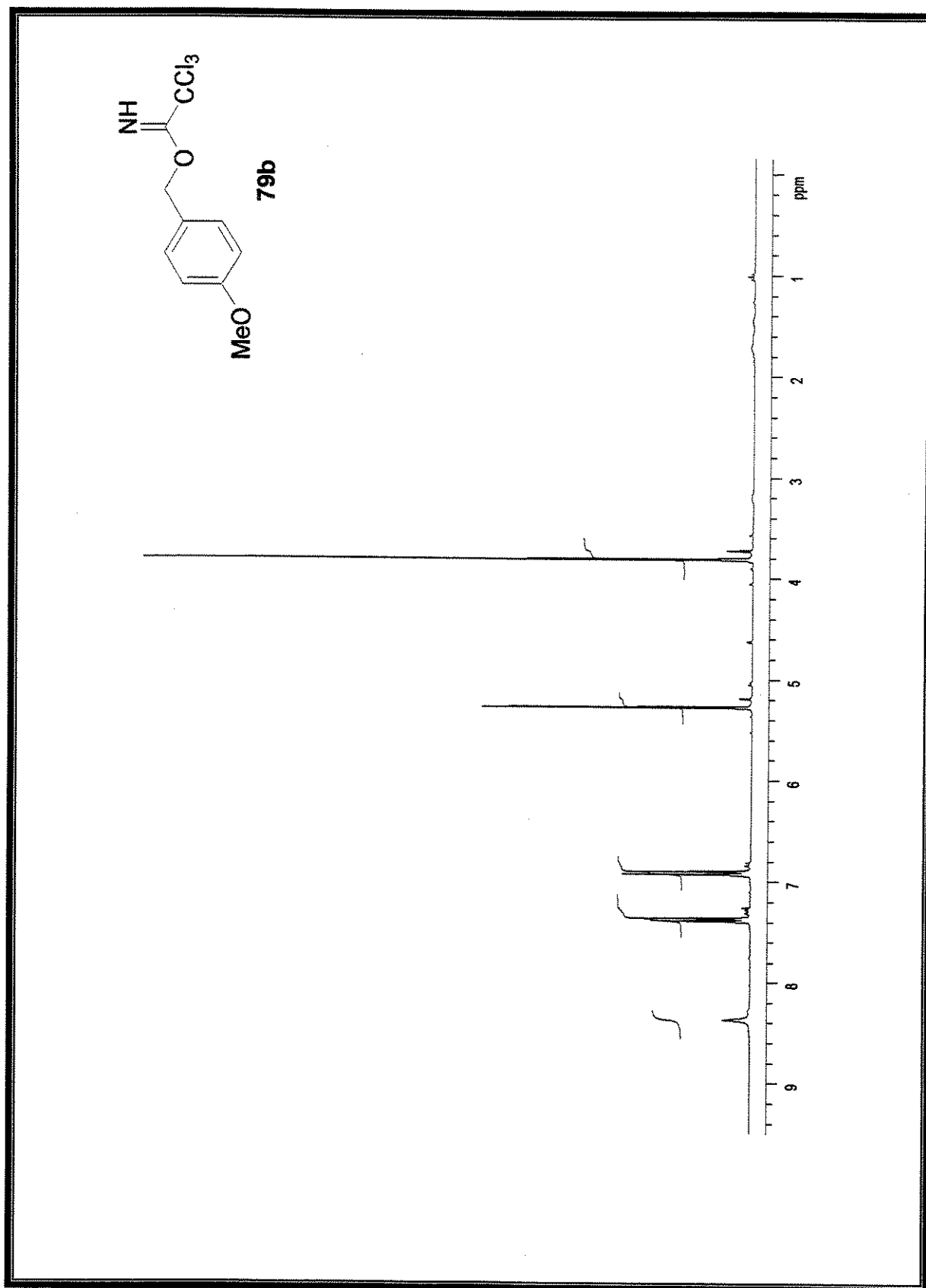
Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 79a



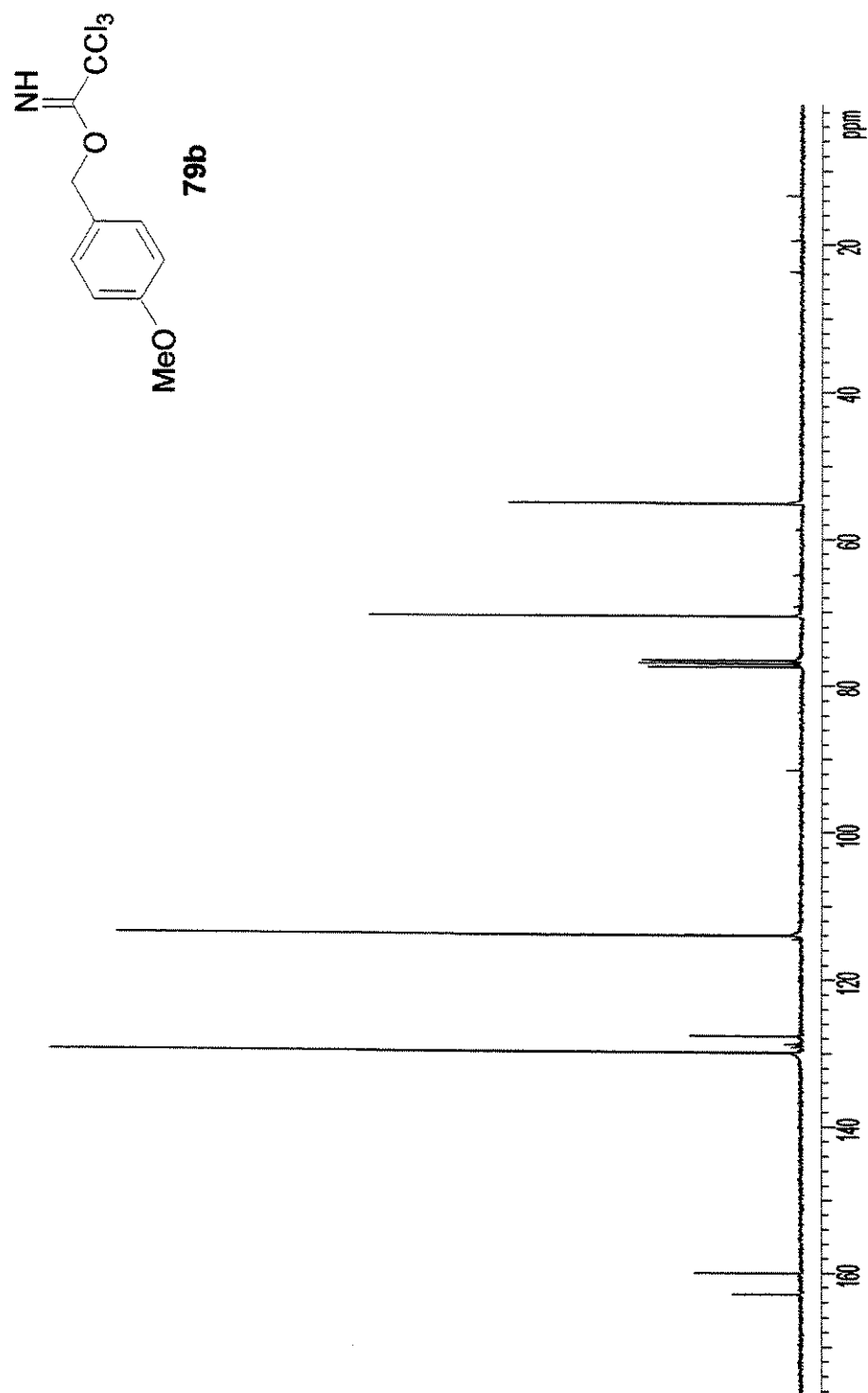
Espectro 2: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **79a**



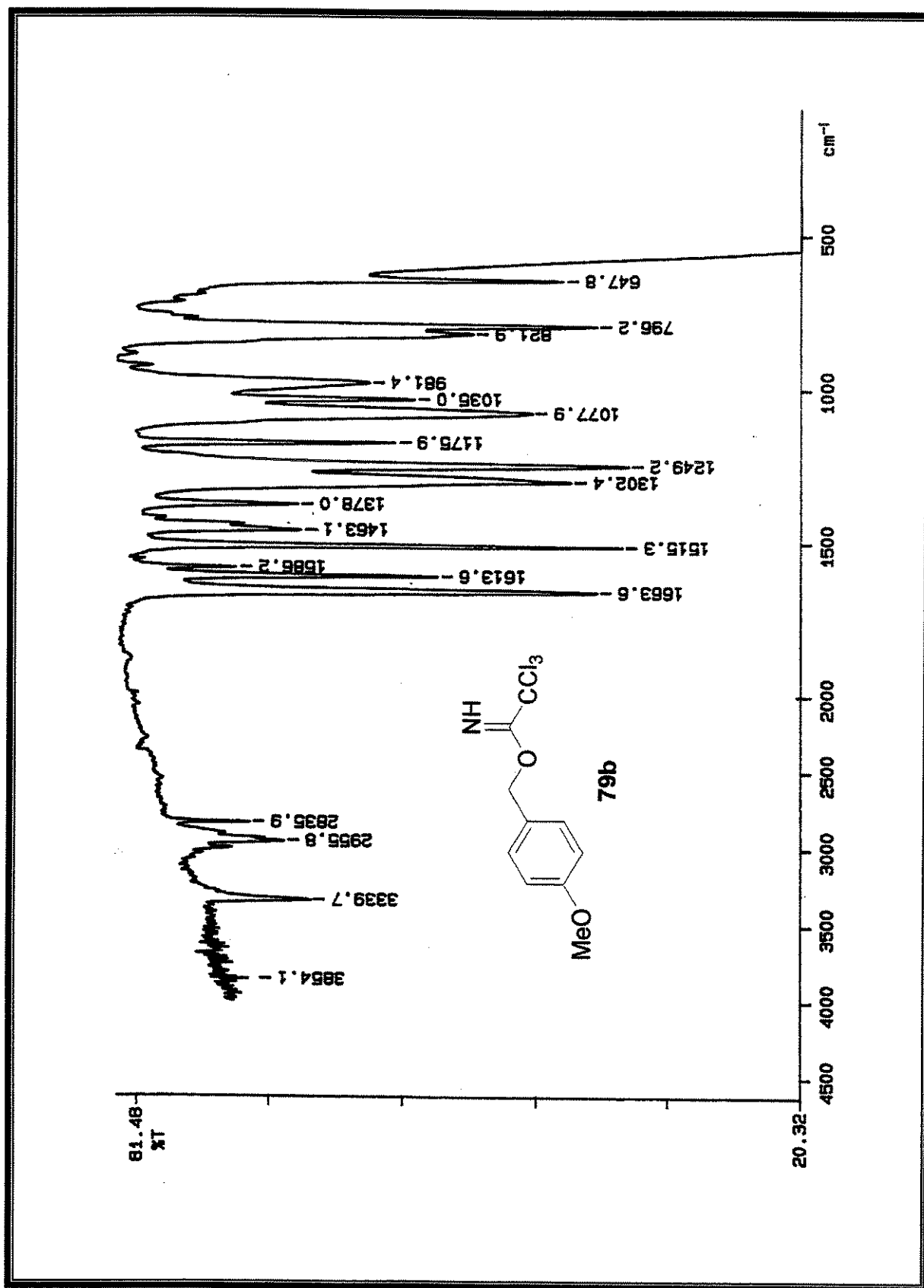
Espectro 3: Espectro de IV do composto 79a



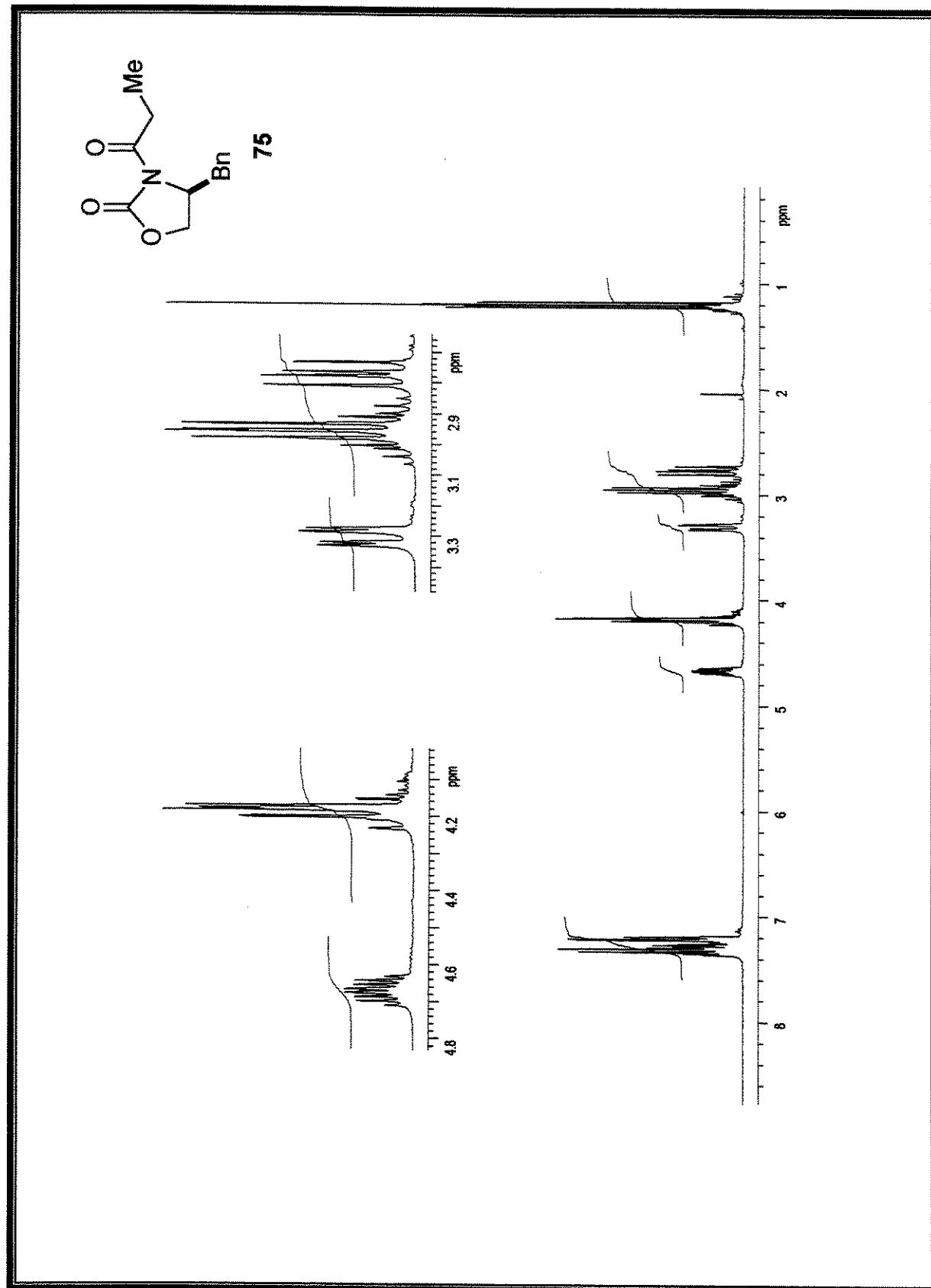
Espectro 4: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **79b**



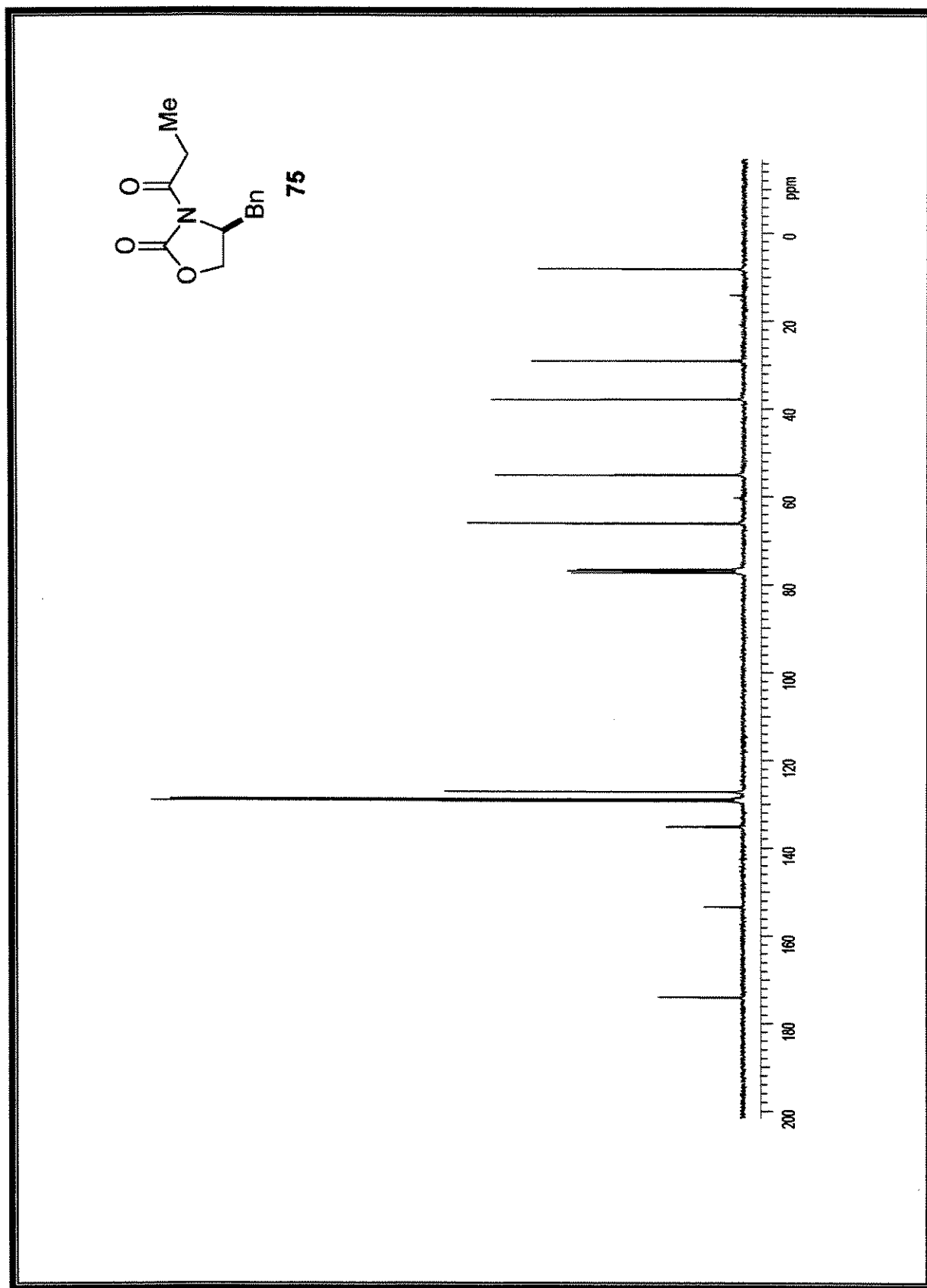
Espectro 5: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **79b**



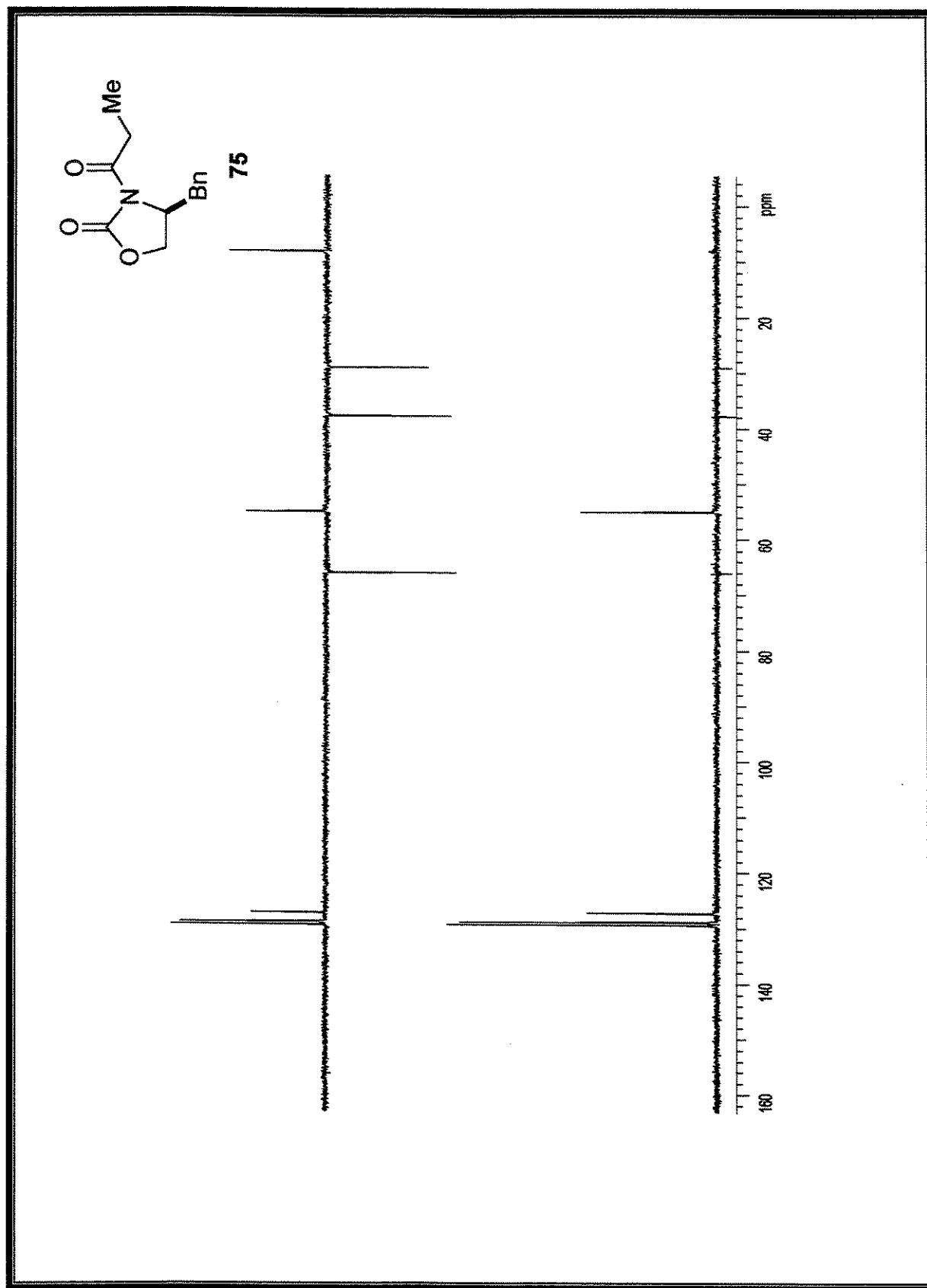
Espectro 6: Espectro de IV do composto 79b



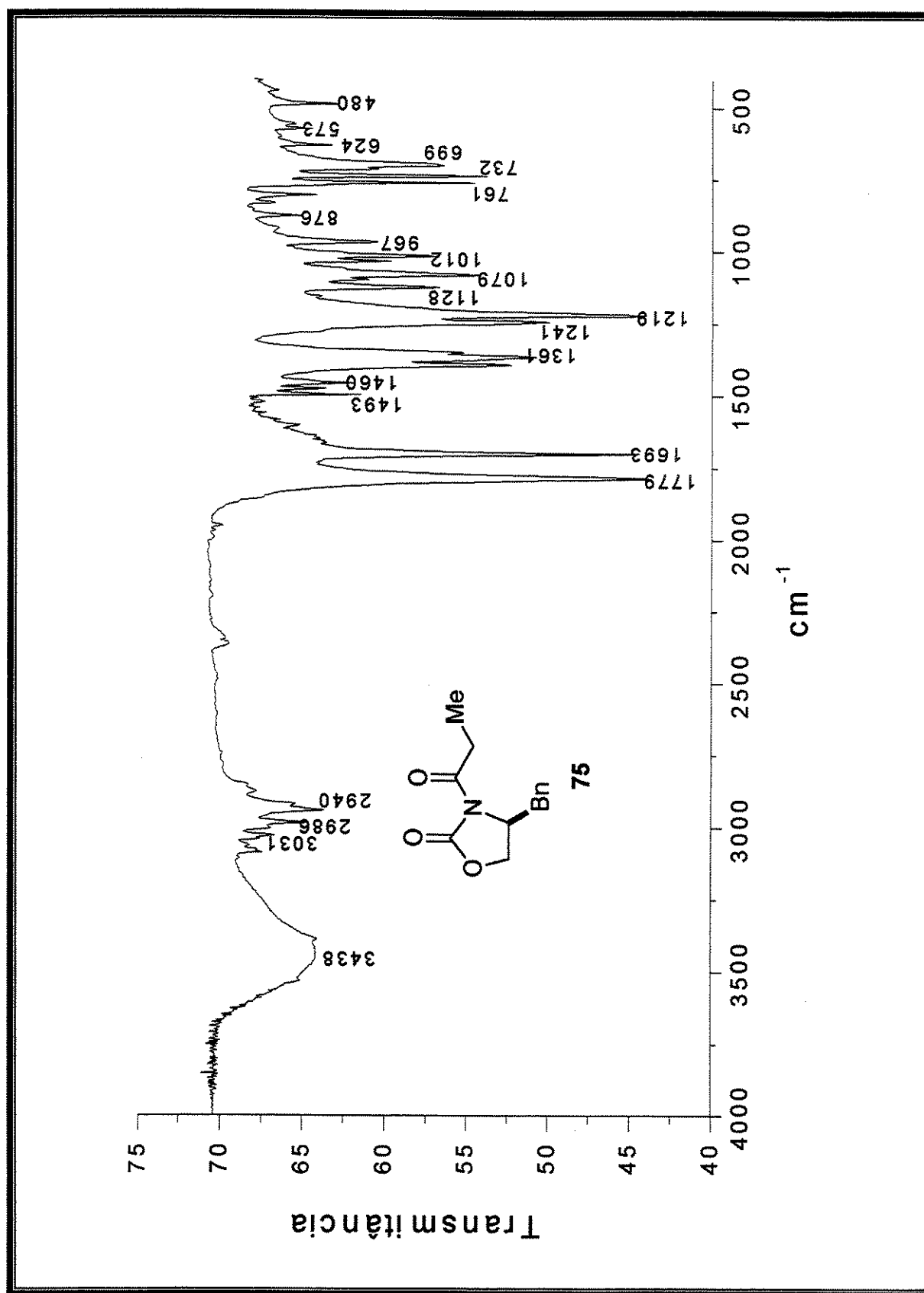
Espectro 7: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **75**



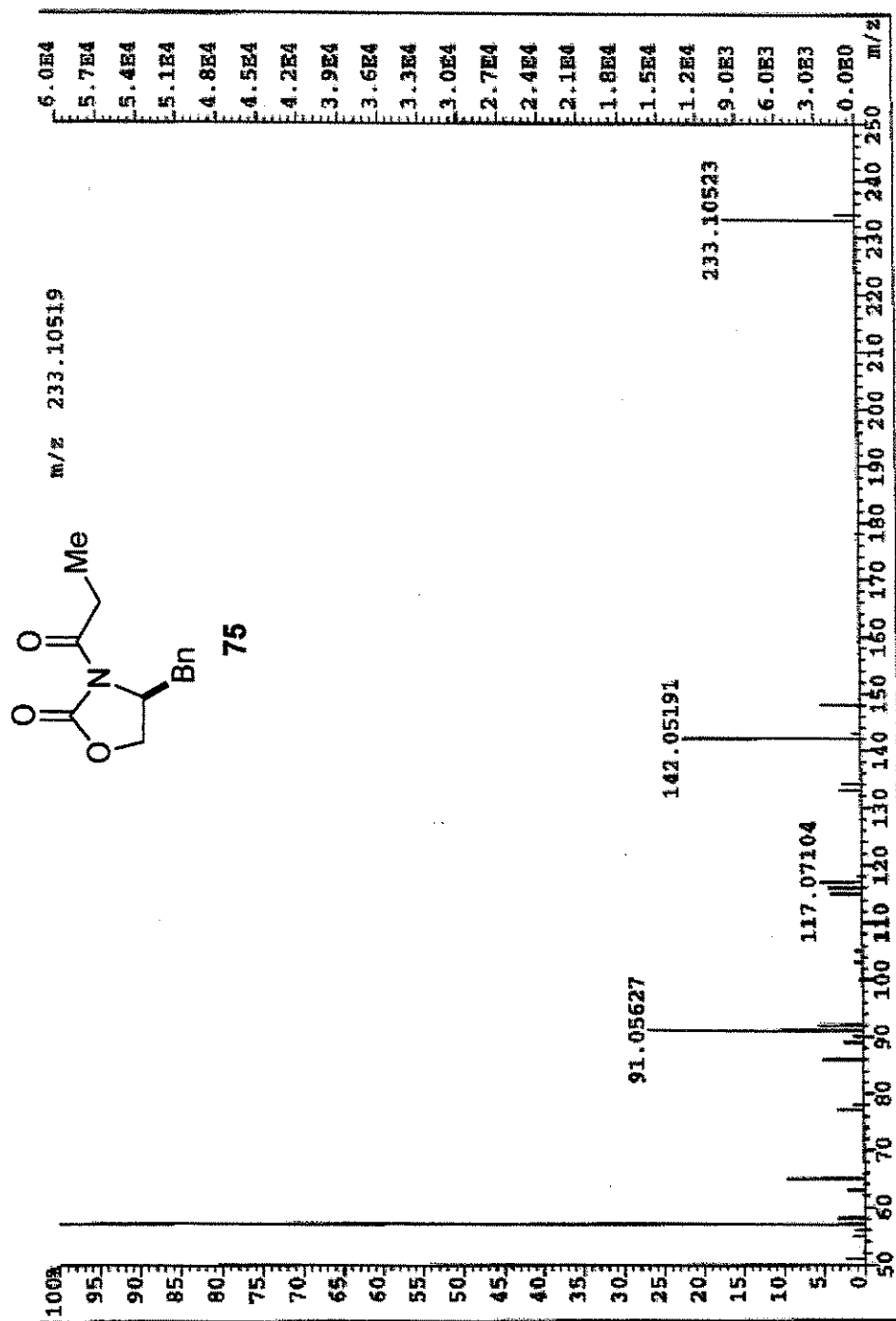
Espectro 8: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **75**



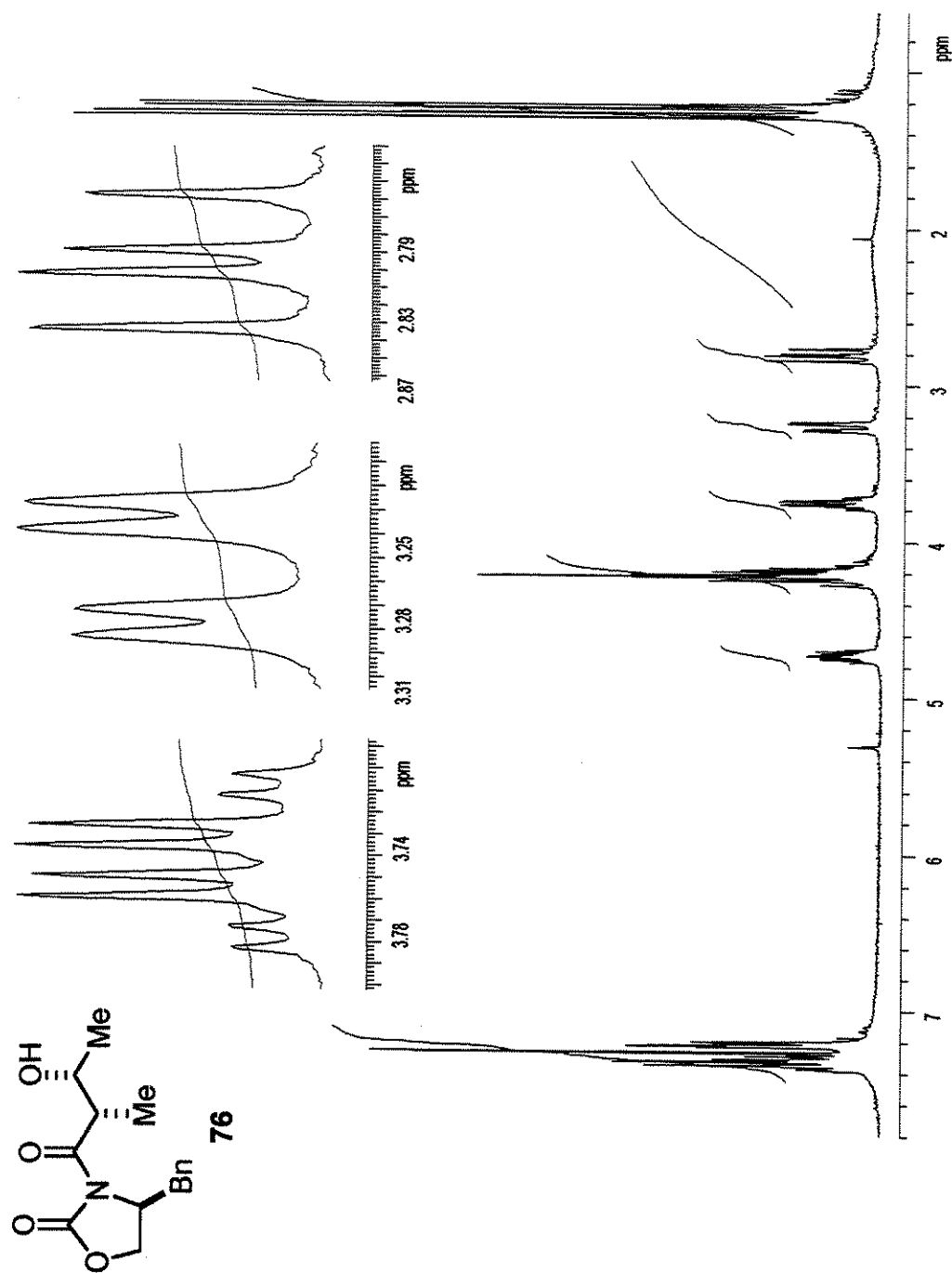
Espectro 9: DEPT (90, 135) do composto 75



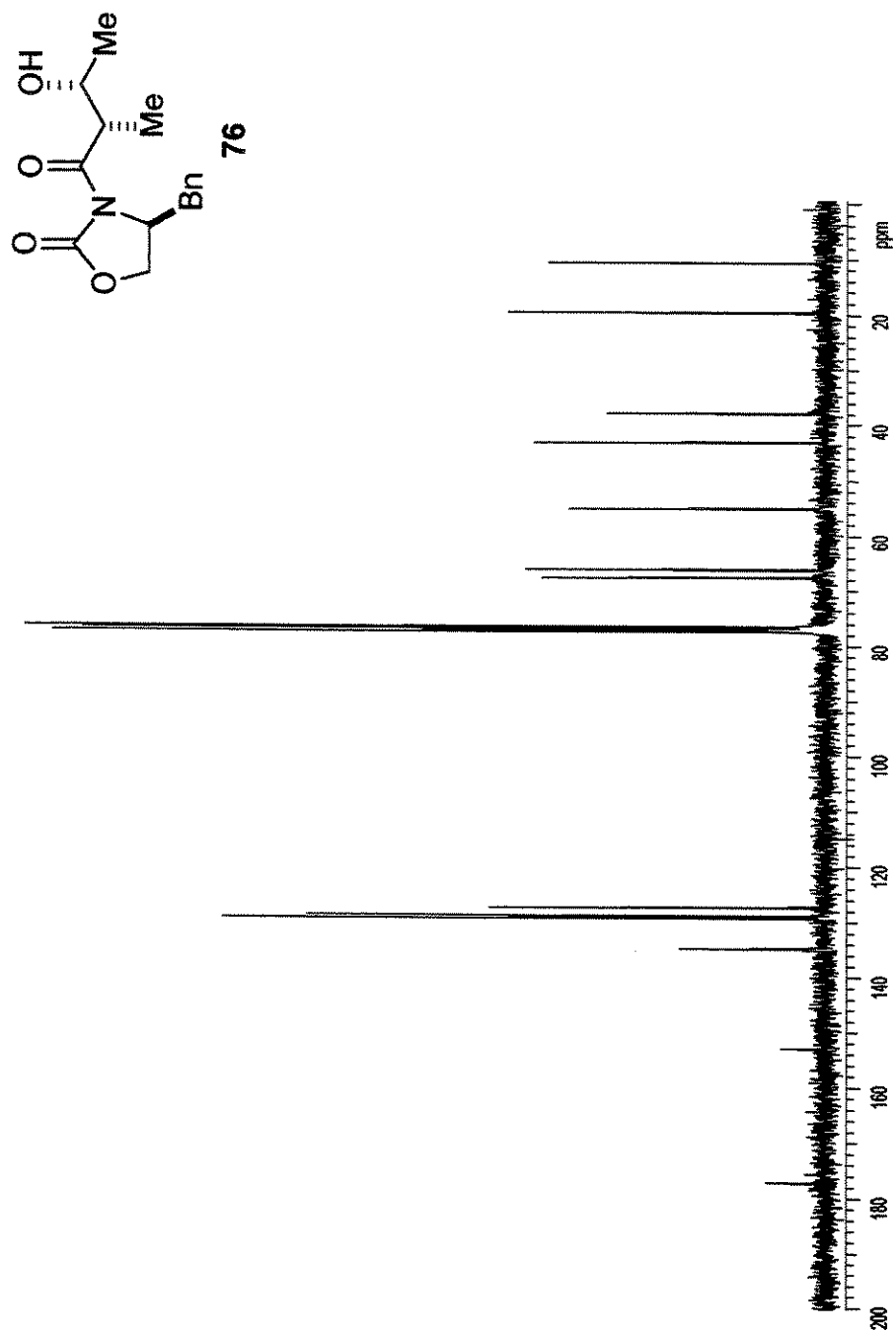
Espectro 10: Espectro de IV do composto 75



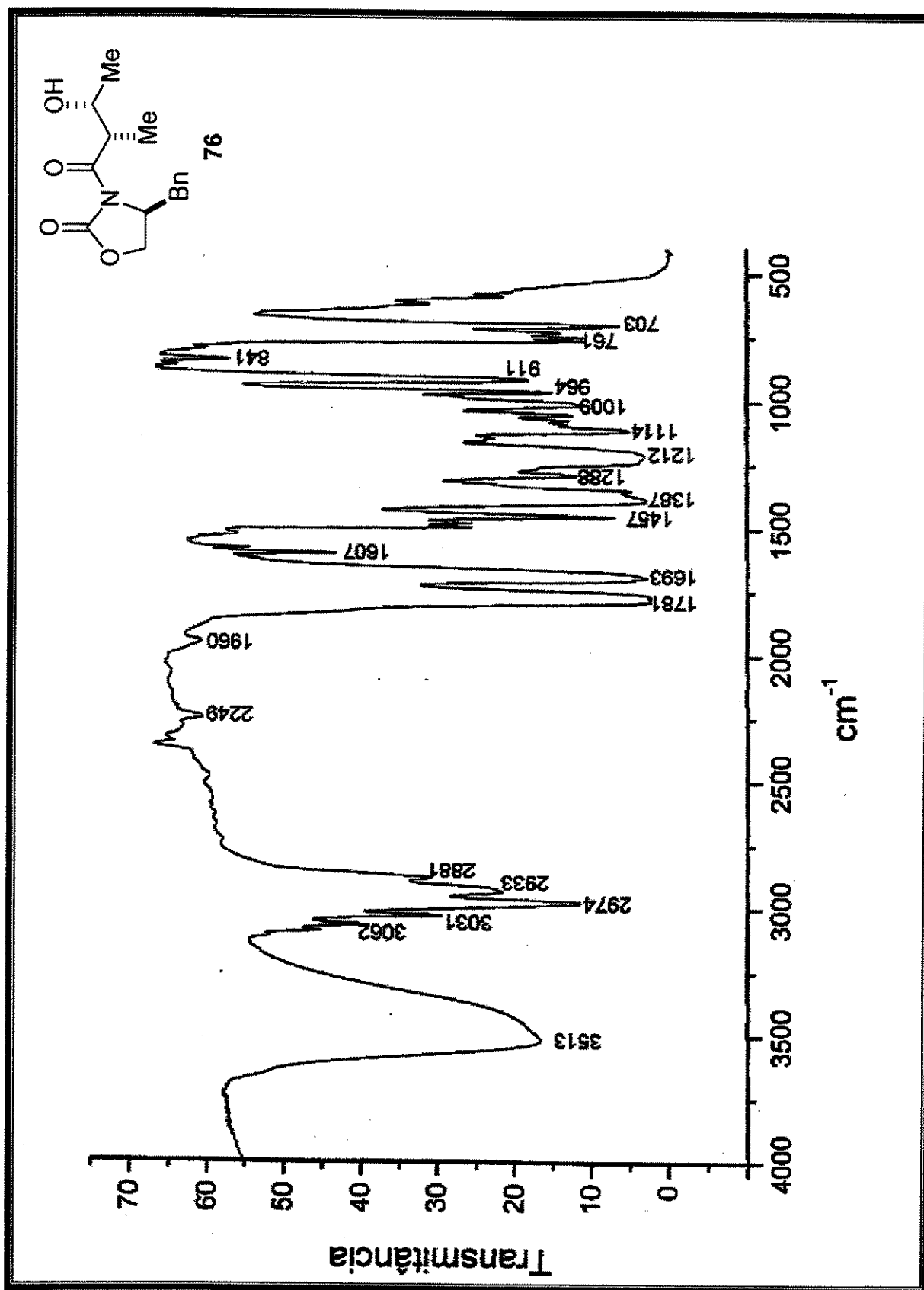
Espectro 11: Espectro de HRMS do composto 75



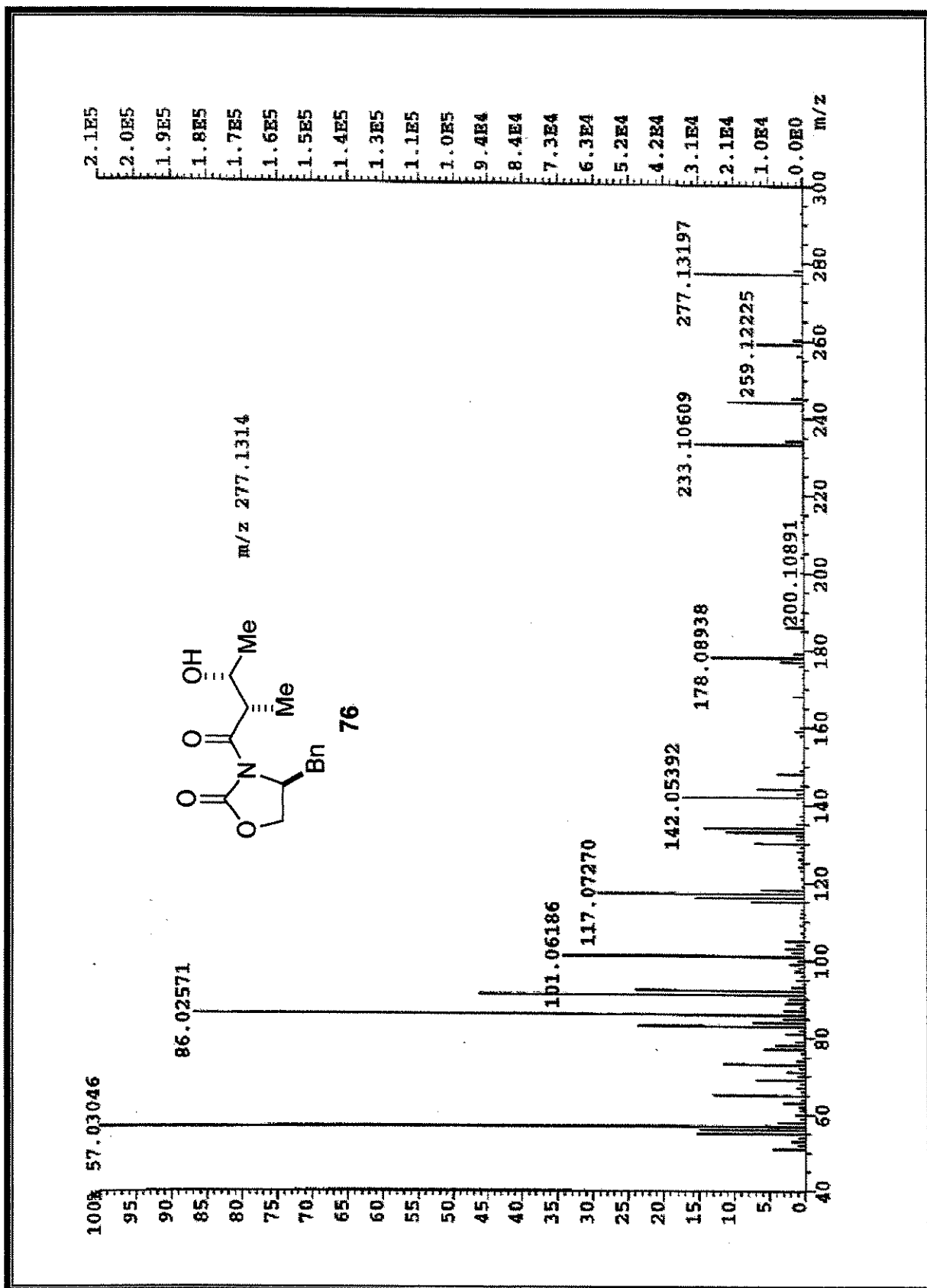
Espectro 12: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **76**



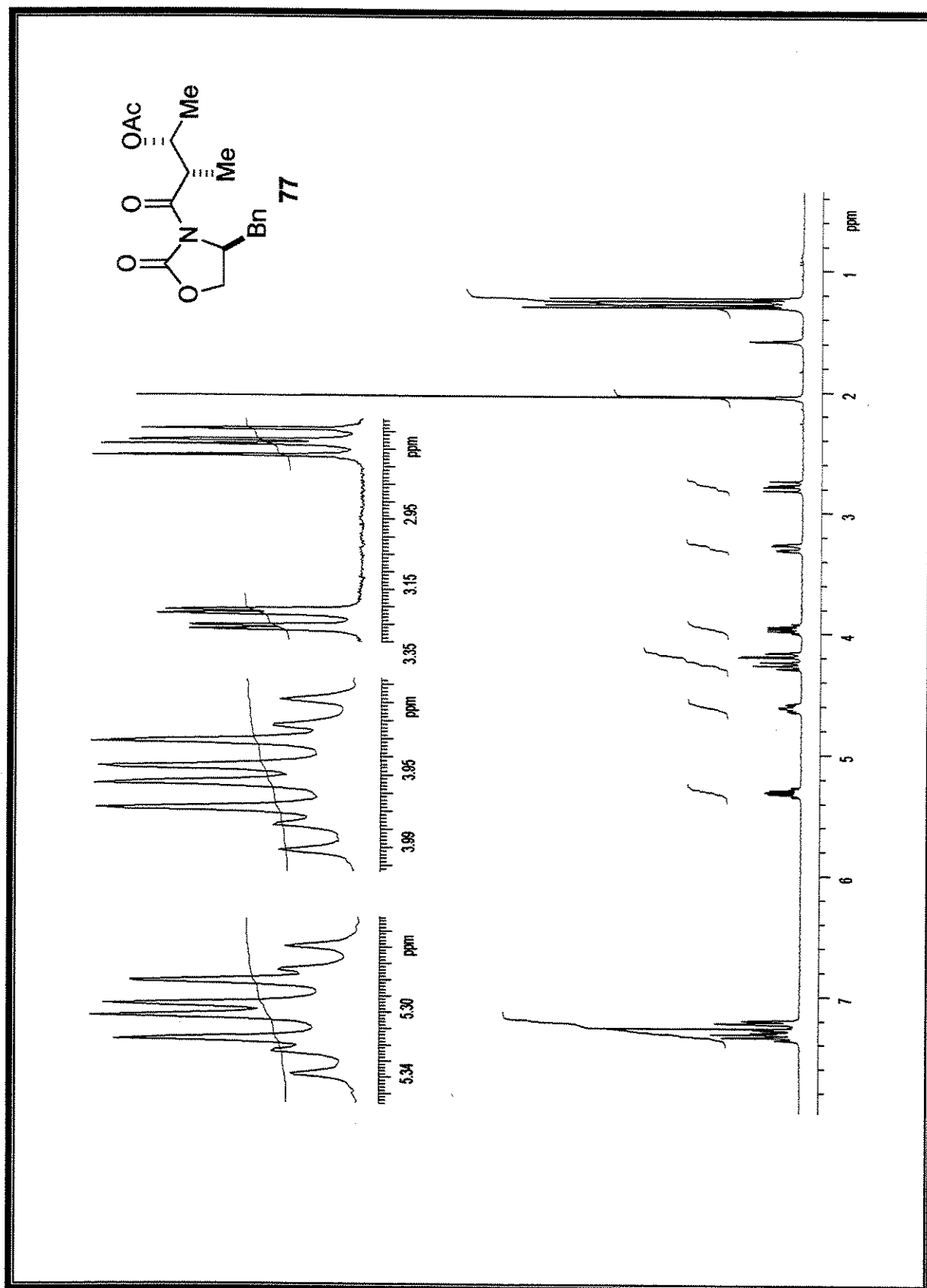
Espectro 13: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 76



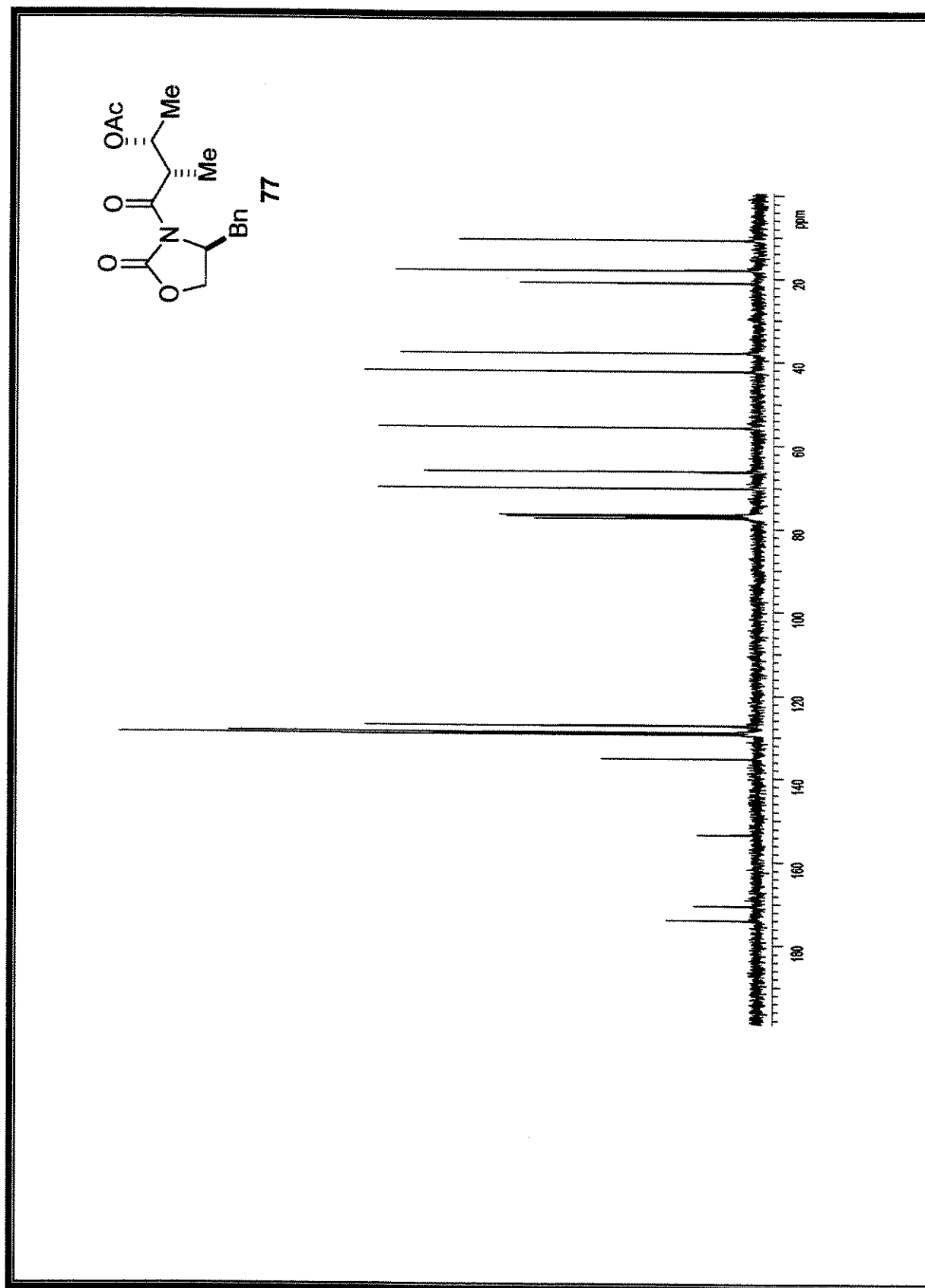
Espectro 14: Espectro de IV do composto 76



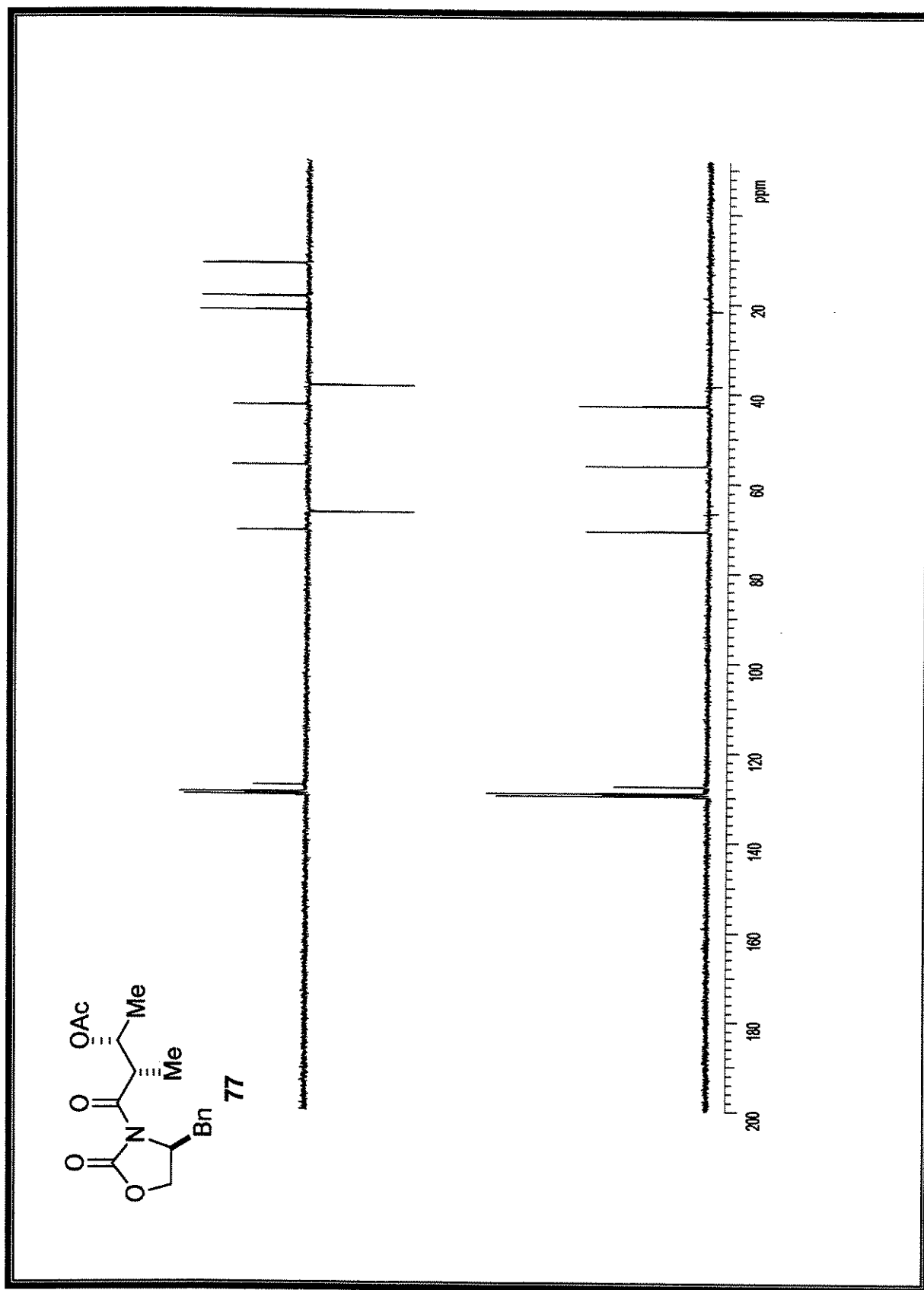
Espectro 15: Espectro de HRMS do composto 76



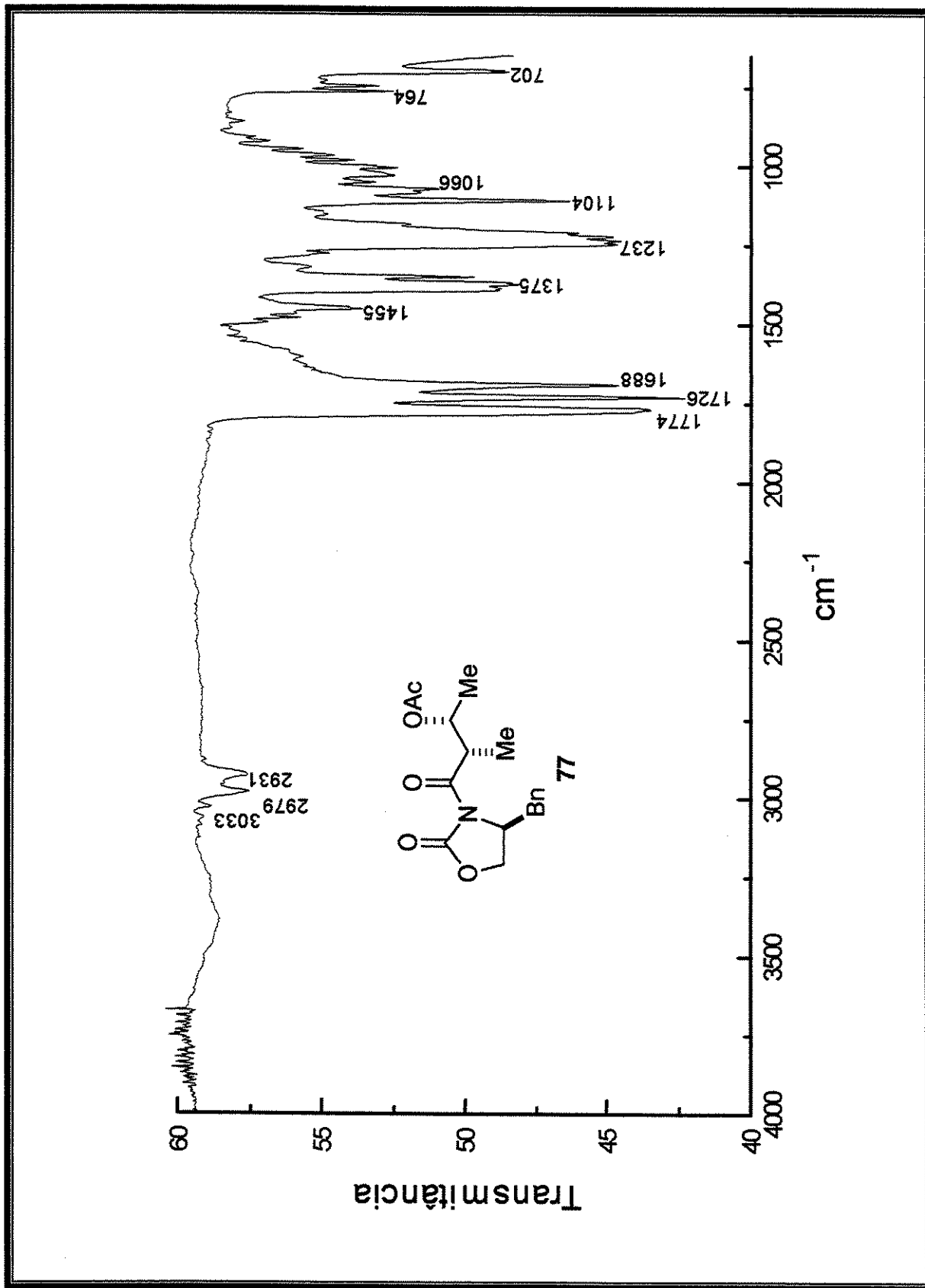
Espectro 16: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 77



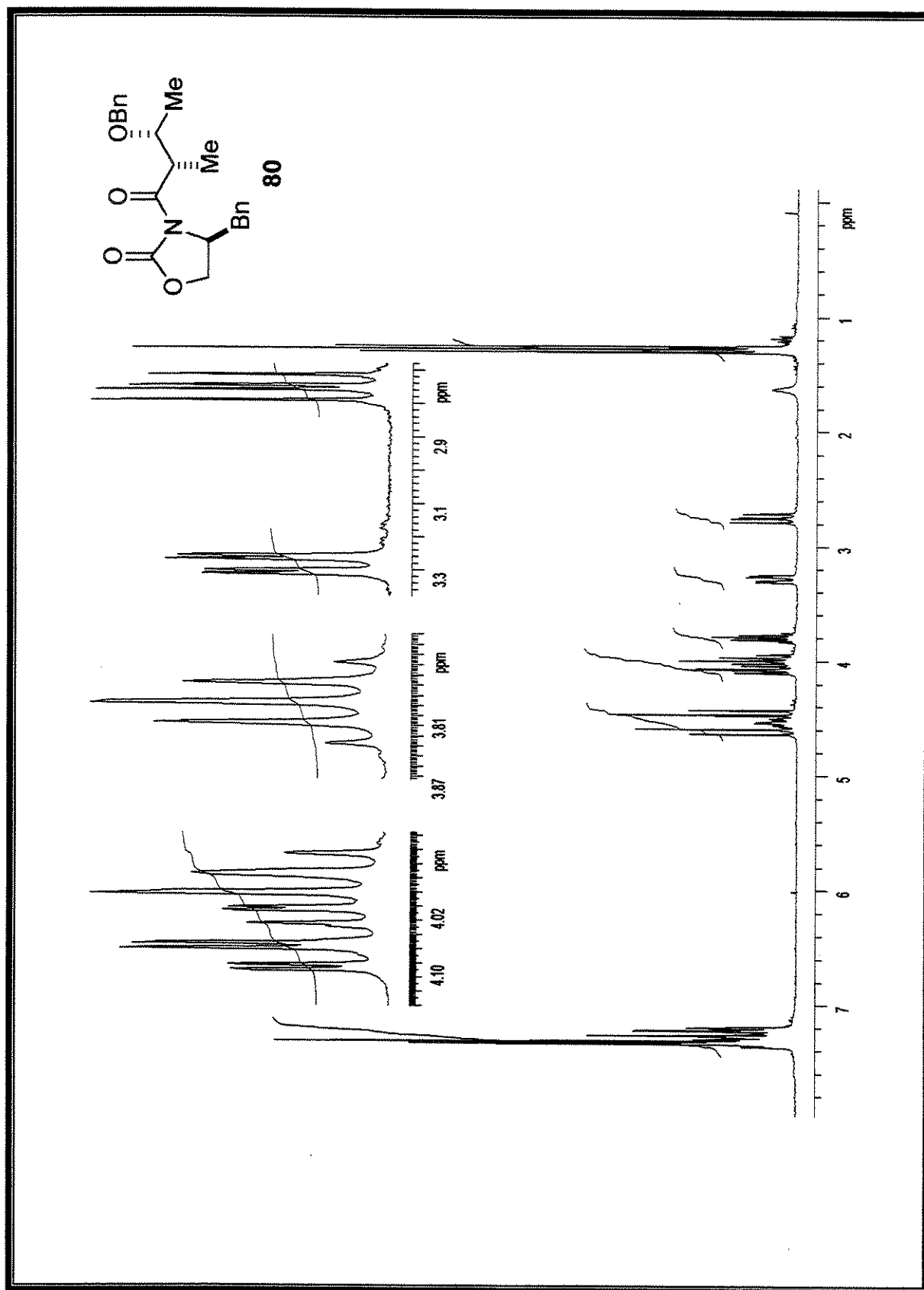
Espectro 17: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 77



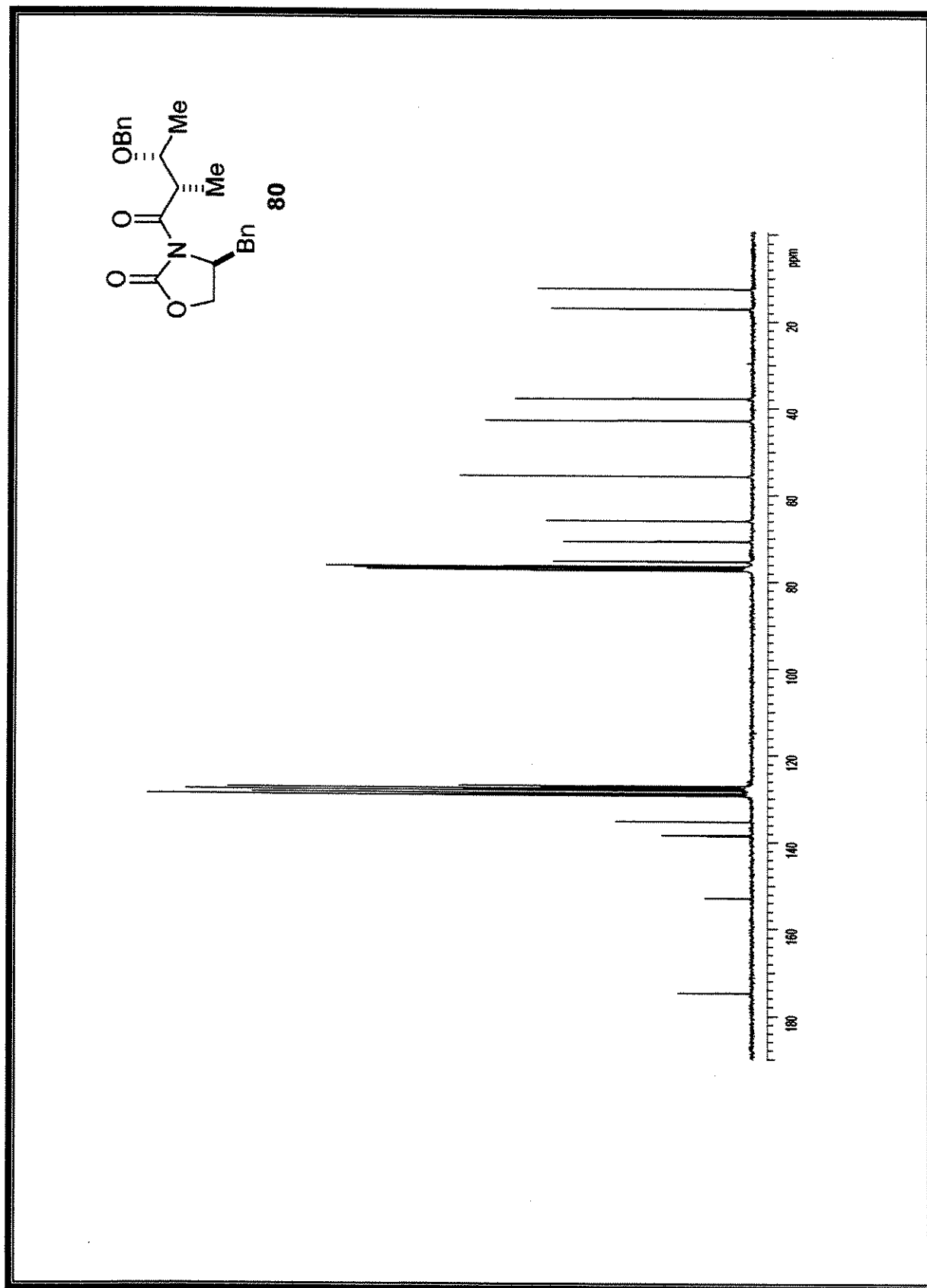
Espectro 18: DEPT (90, 135) do composto 77



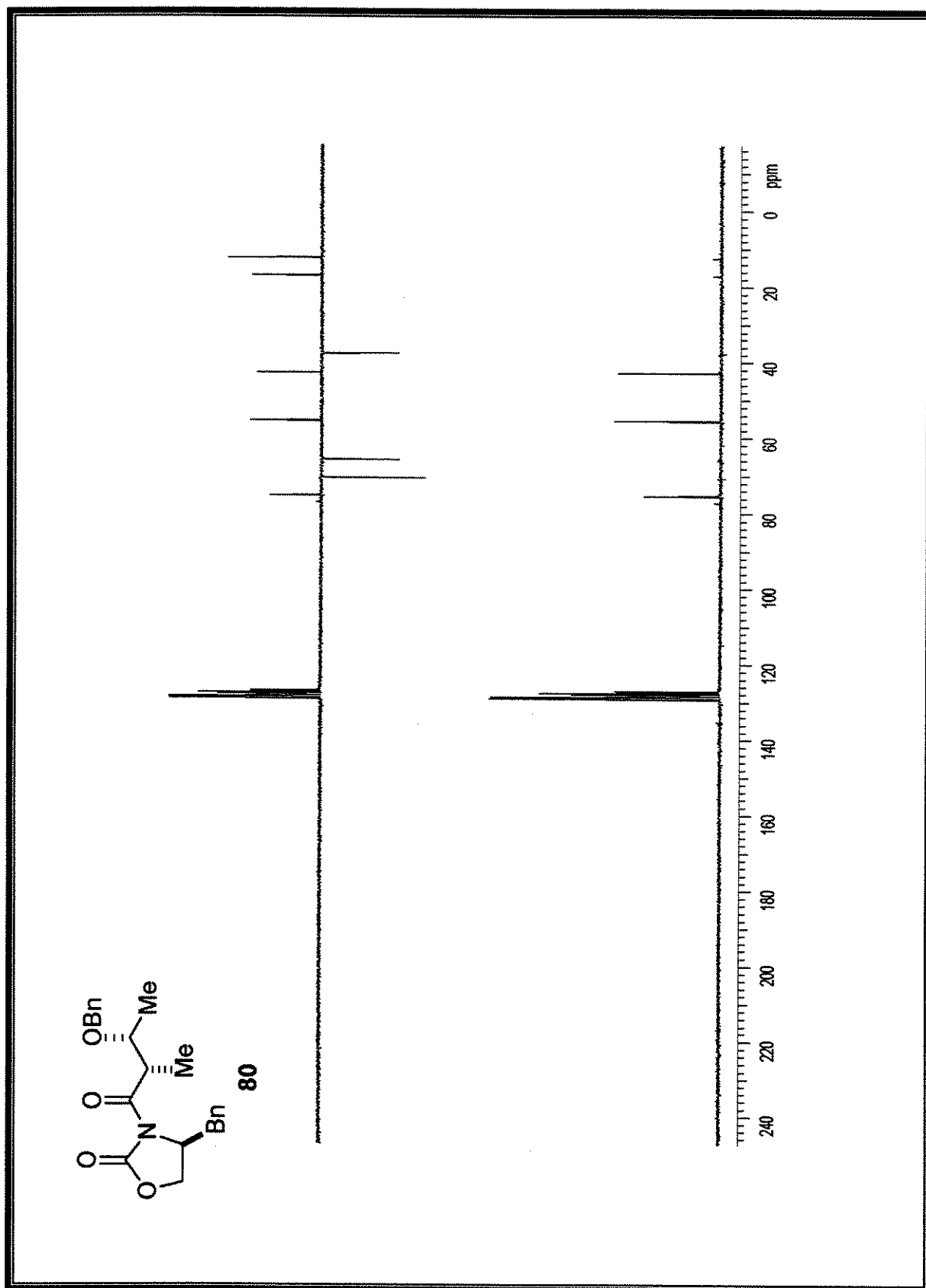
Espectro 19: Espectro de IV do composto 77

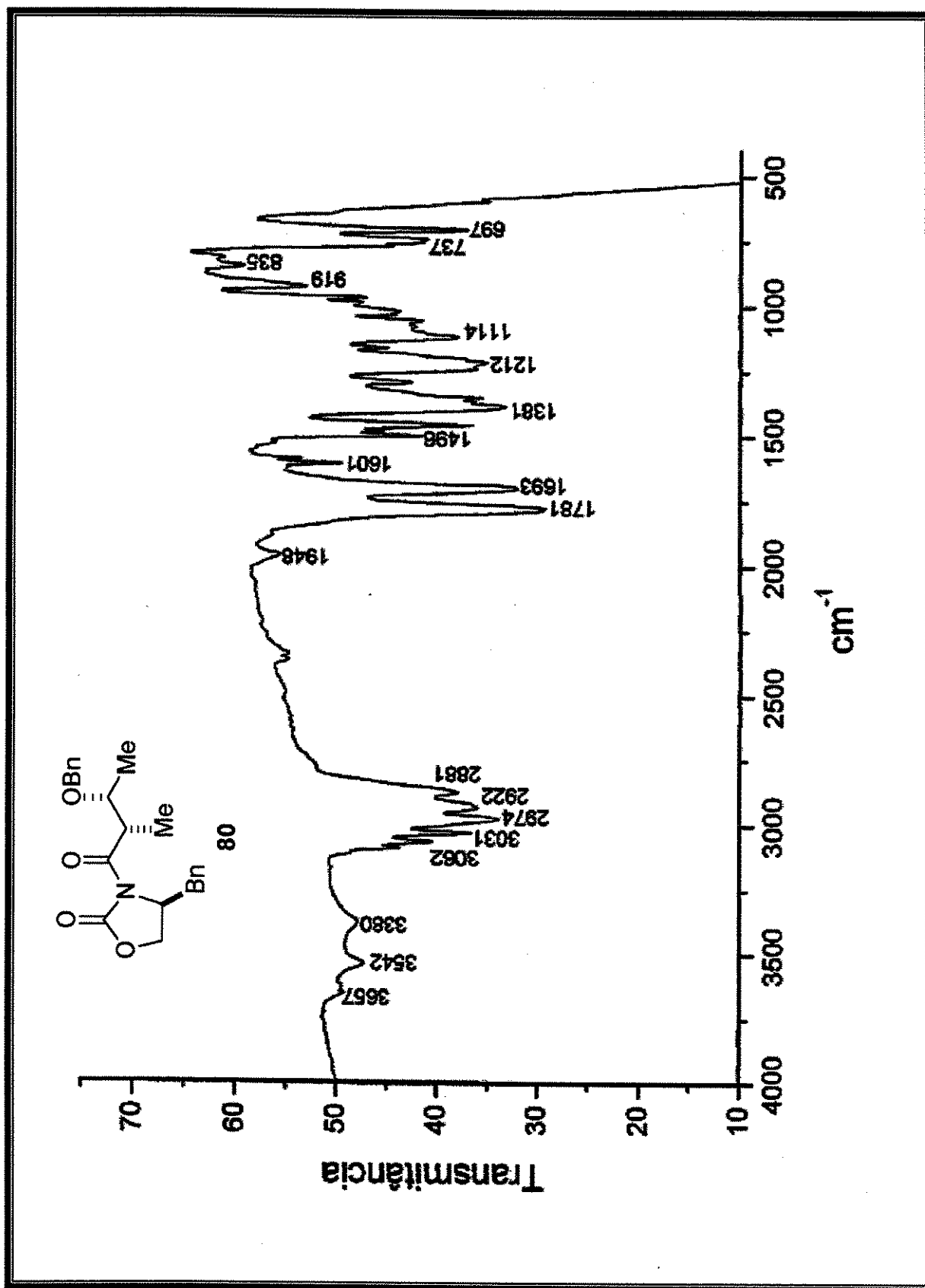


Espectro 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **80**

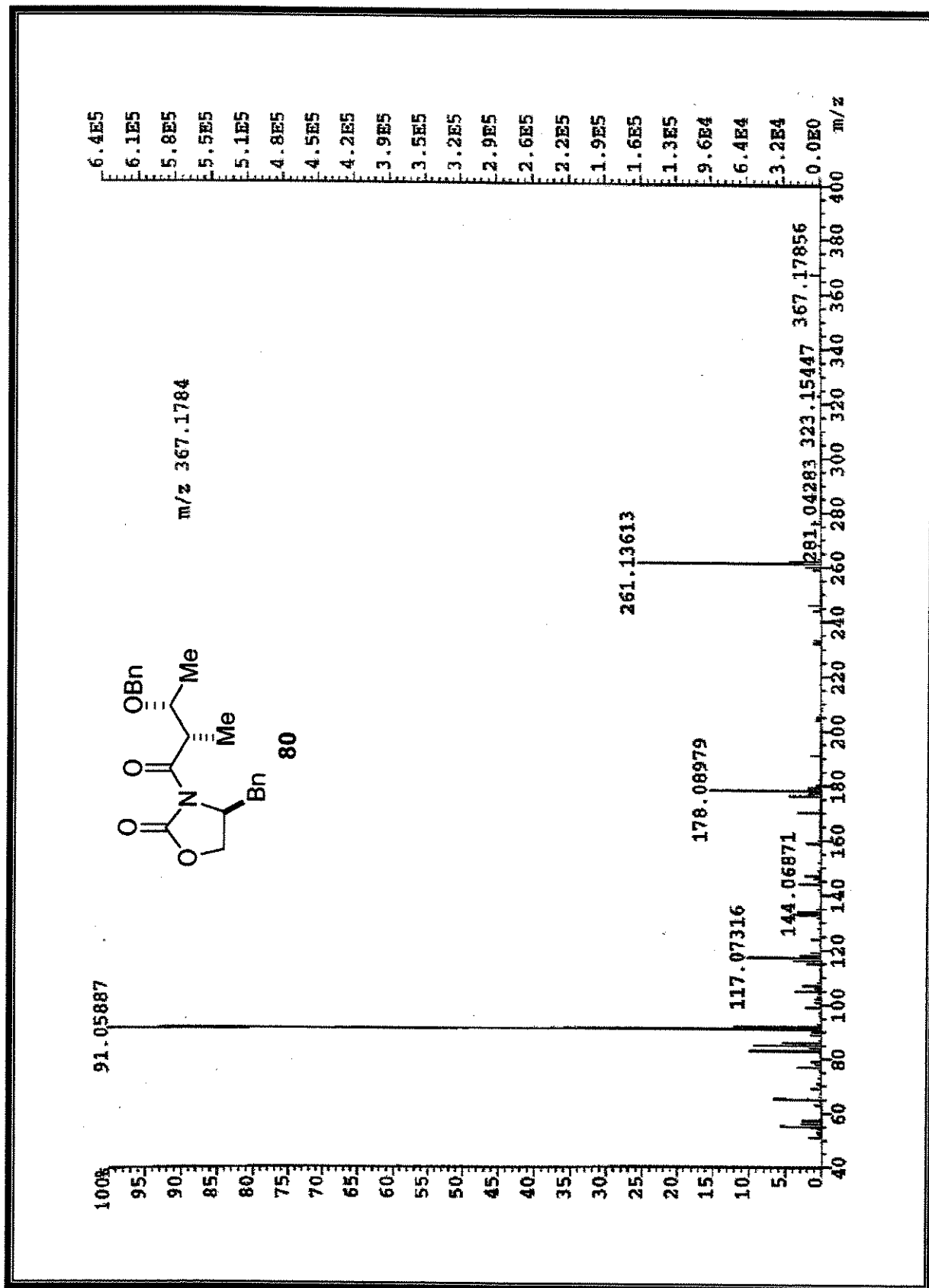


Espectro 21: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **80**

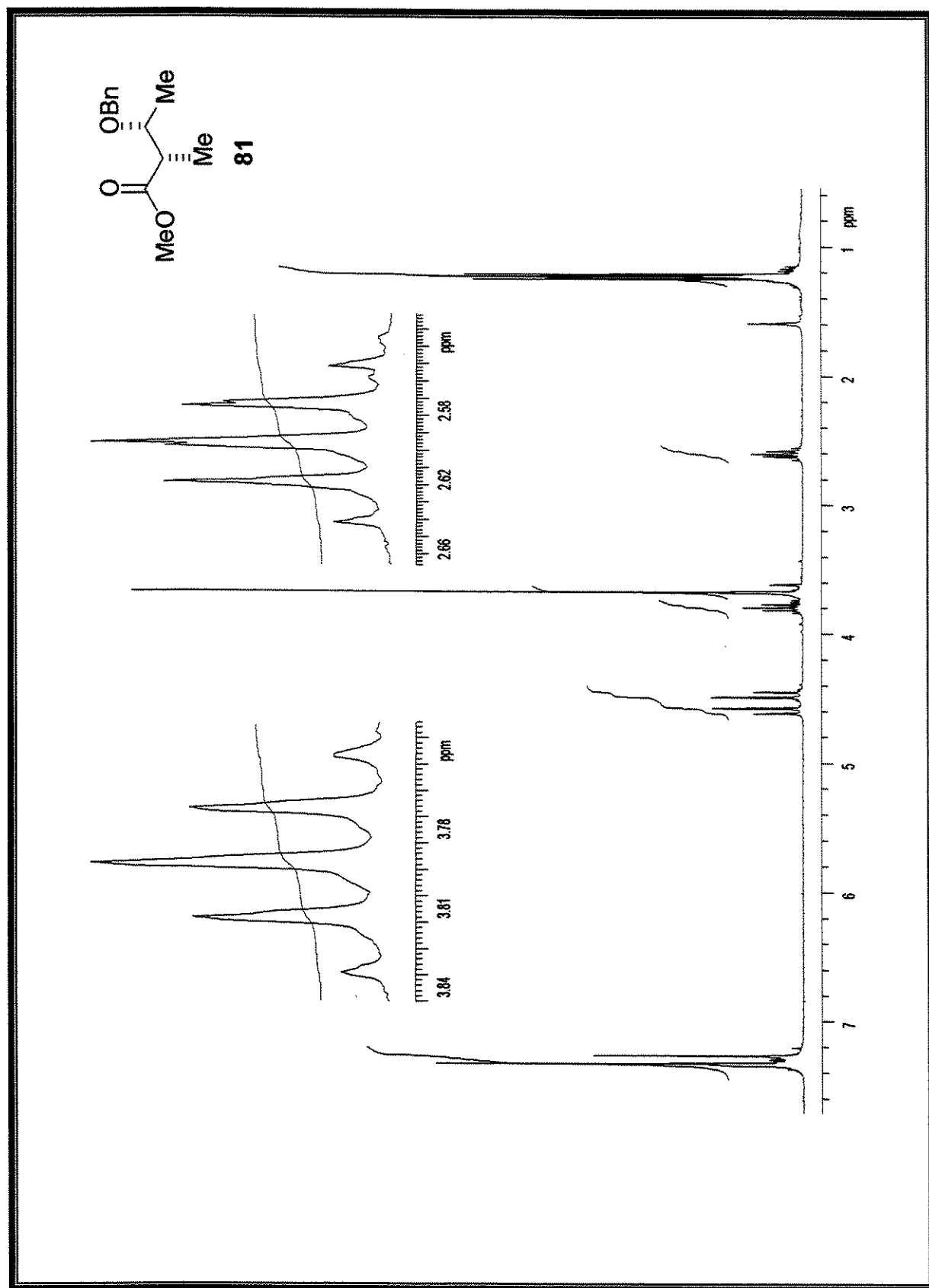
Espectro 22: DEPT (90, 135) do composto **80**



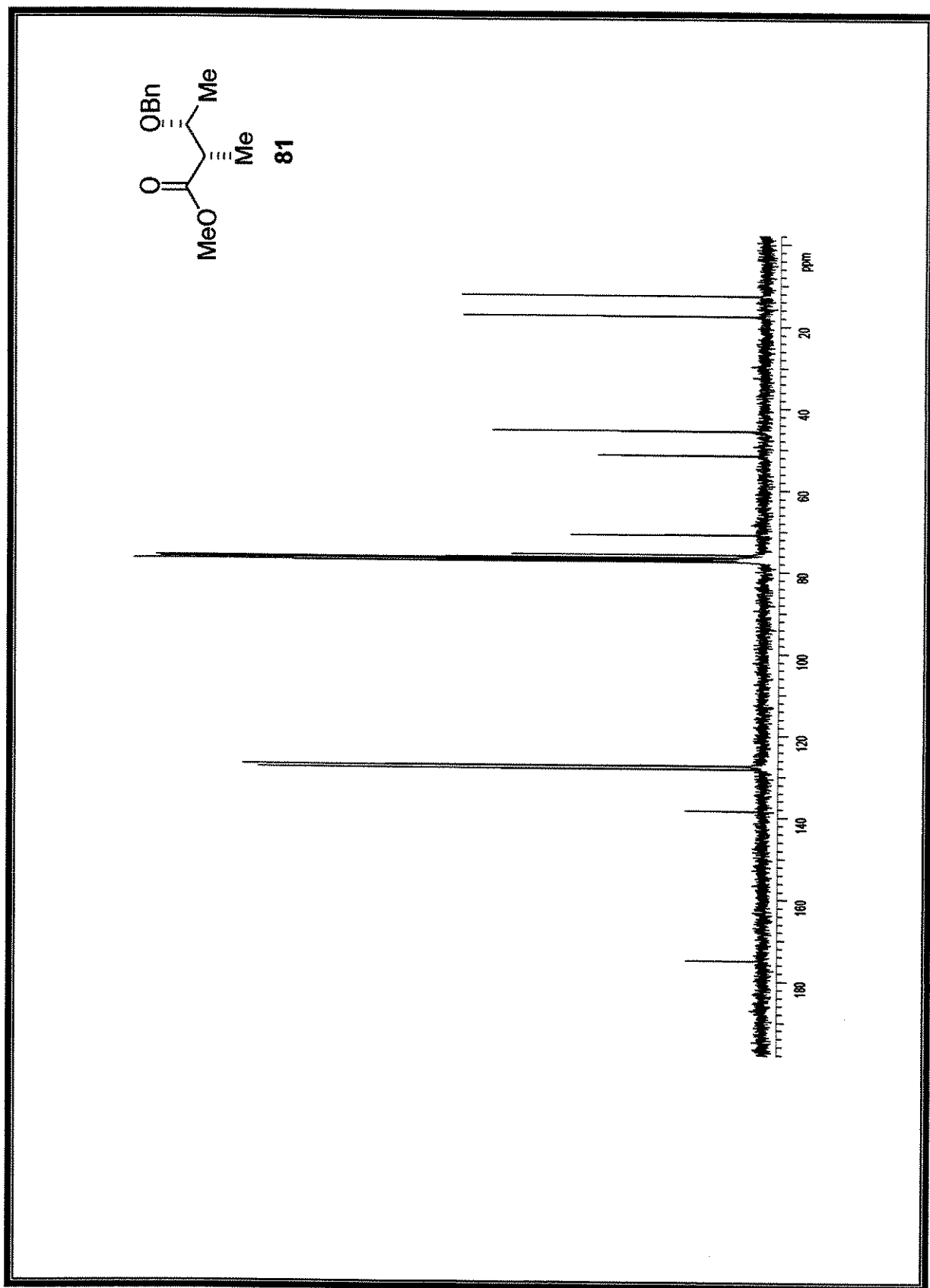
Espectro 23: Espectro de IV do composto 80

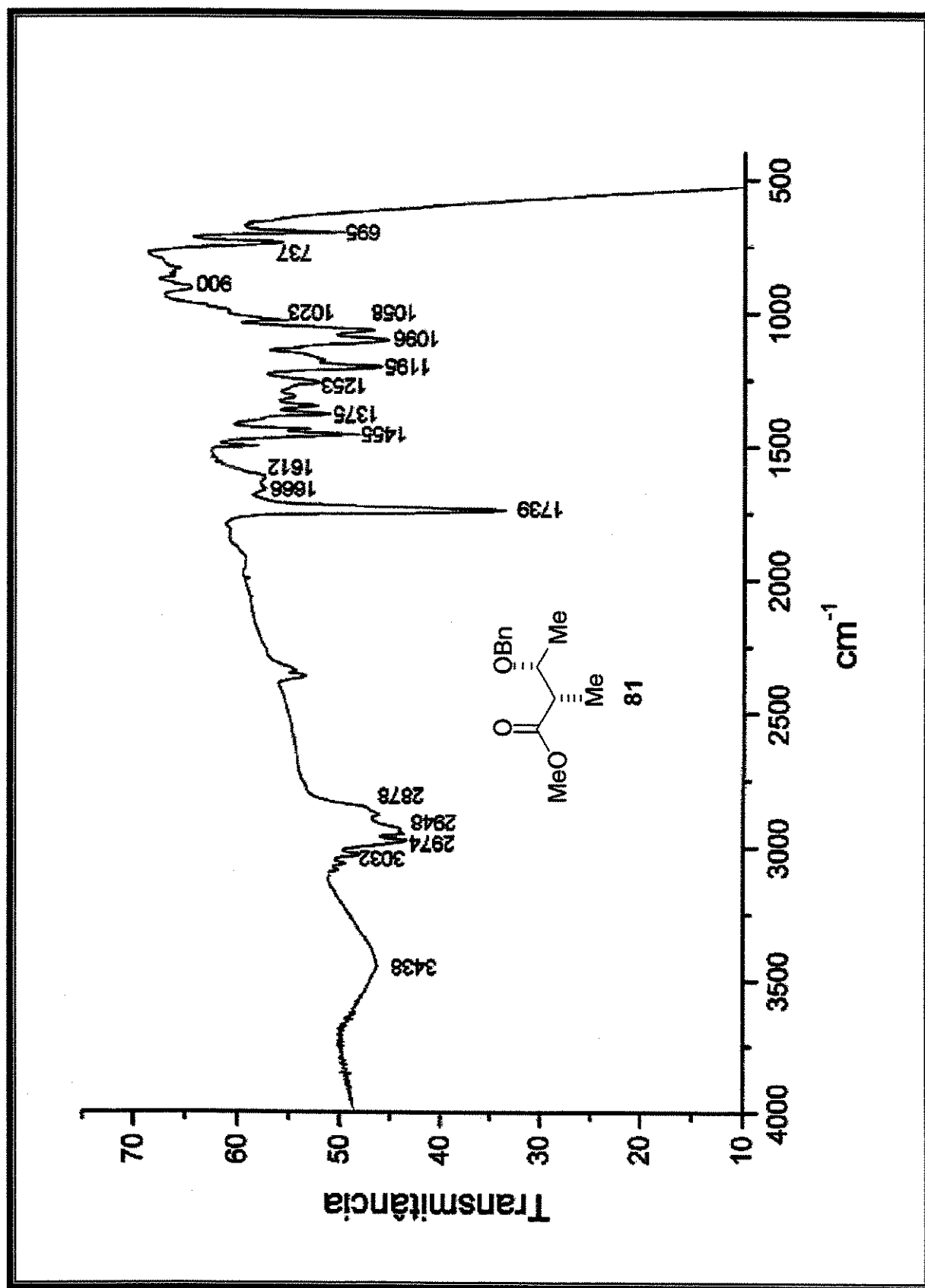


Espectro 24: Espectro de HRMS do composto 80

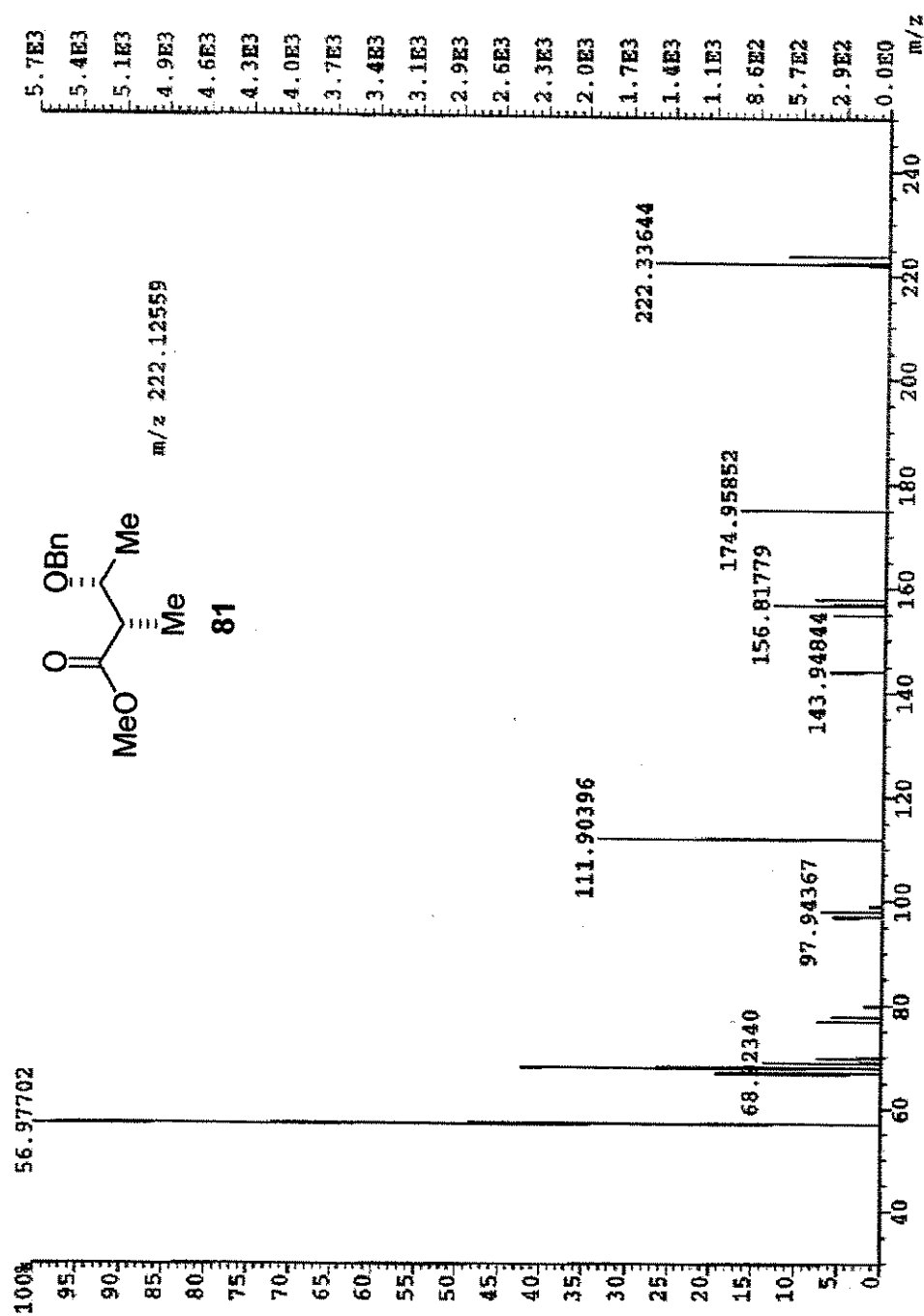


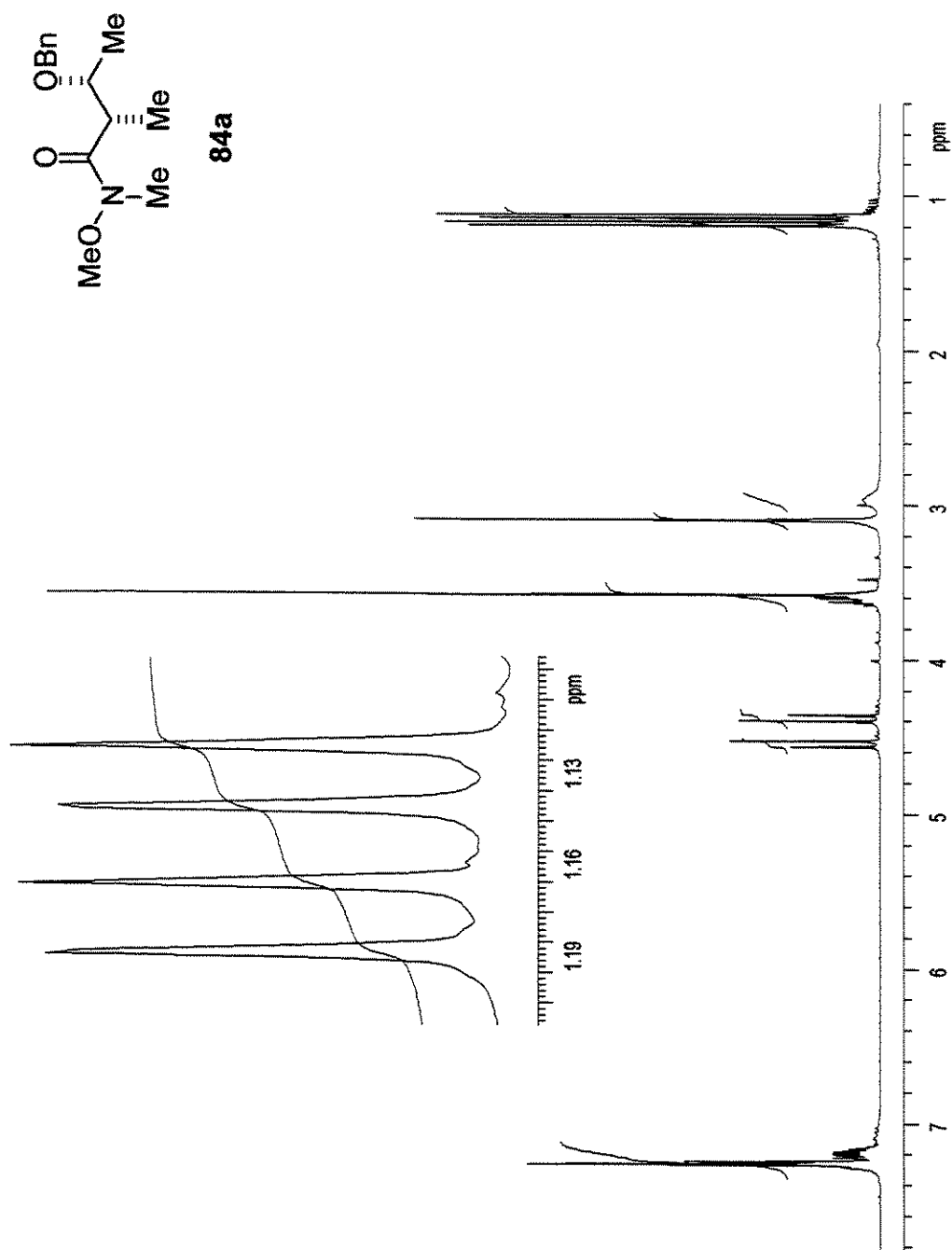
Espectro 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81**



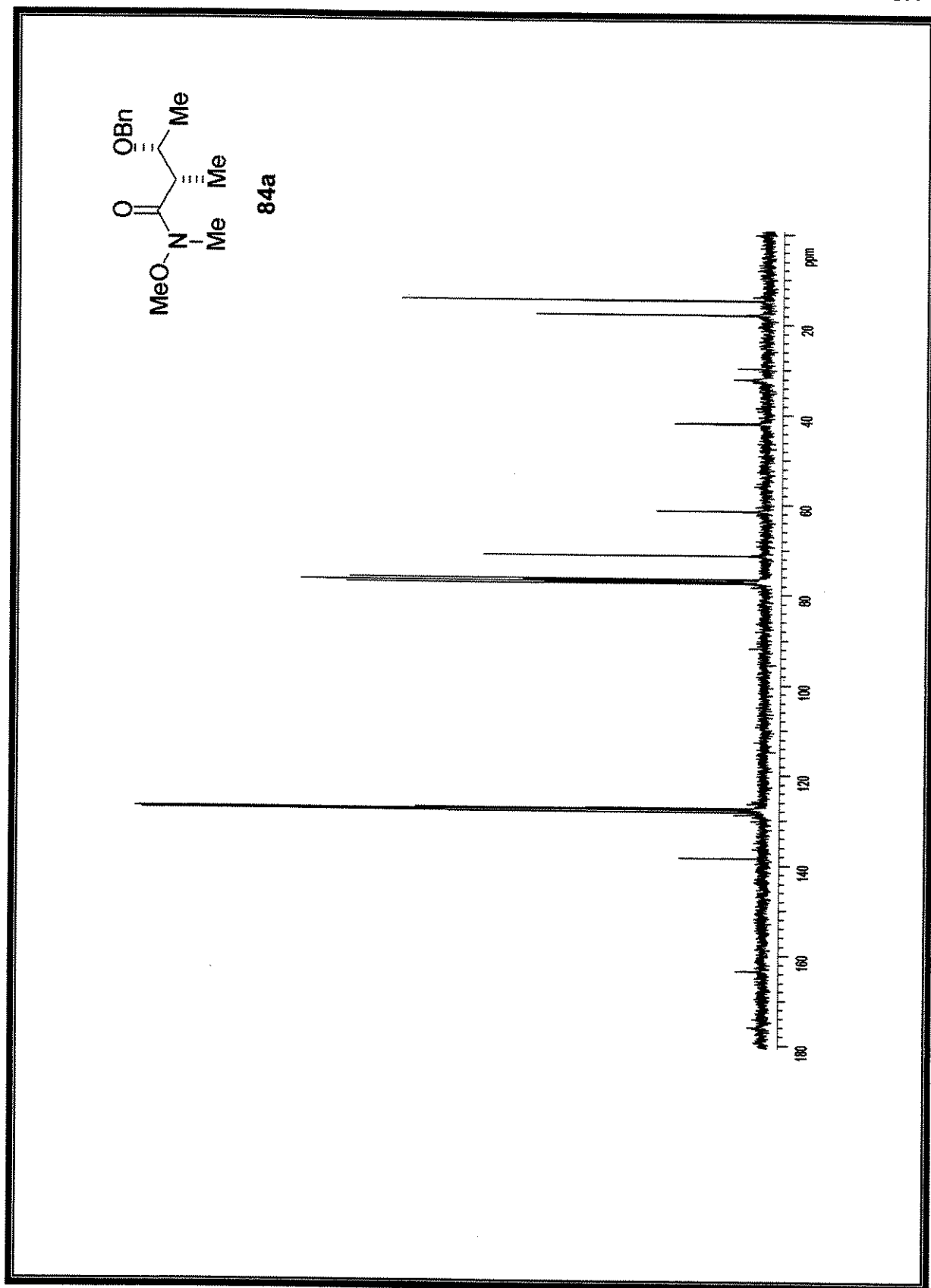


Espectro 27: Espectro de IV do composto 81

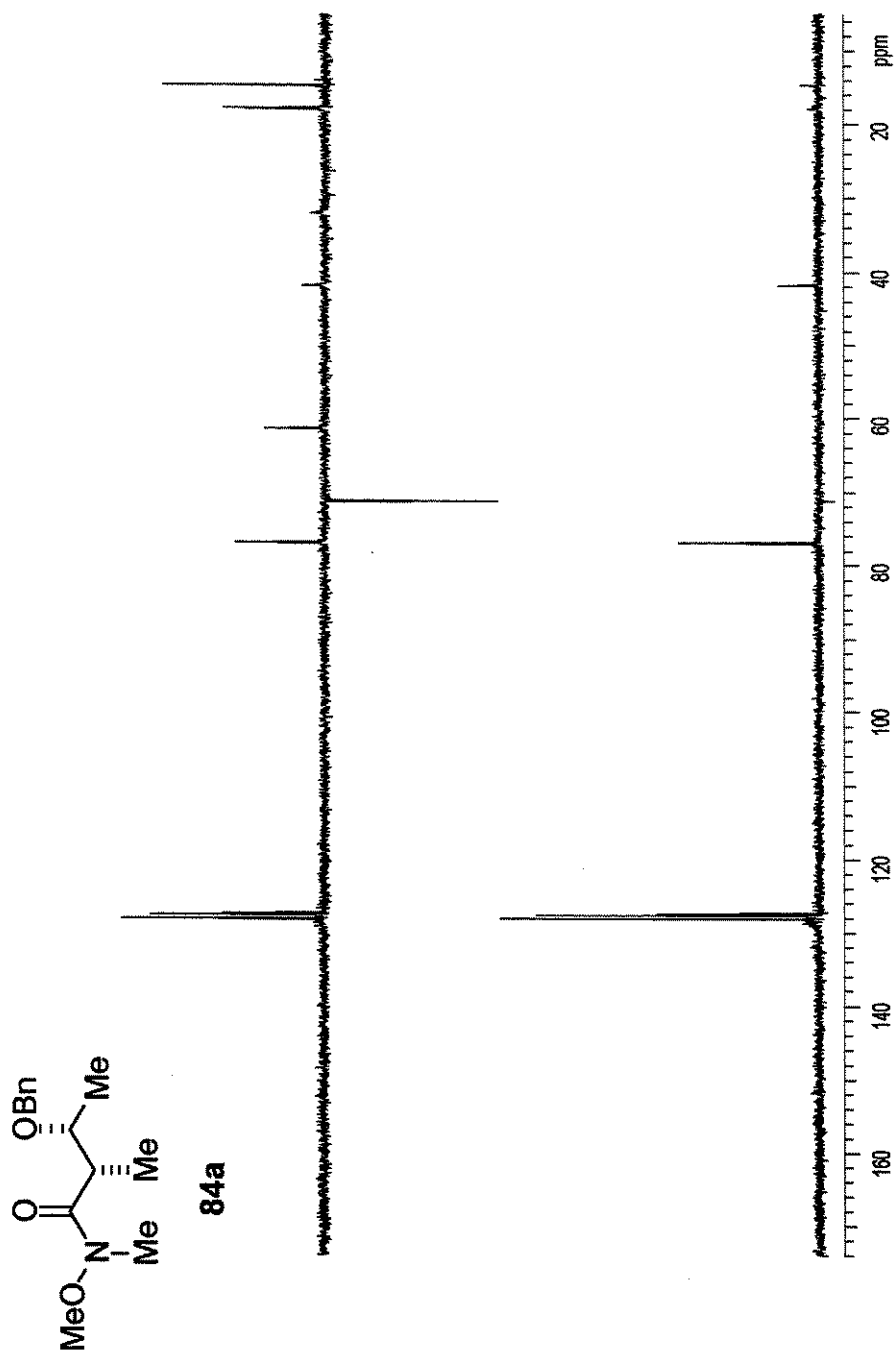
Espectro 28: Espectro de HRMS do composto **81**

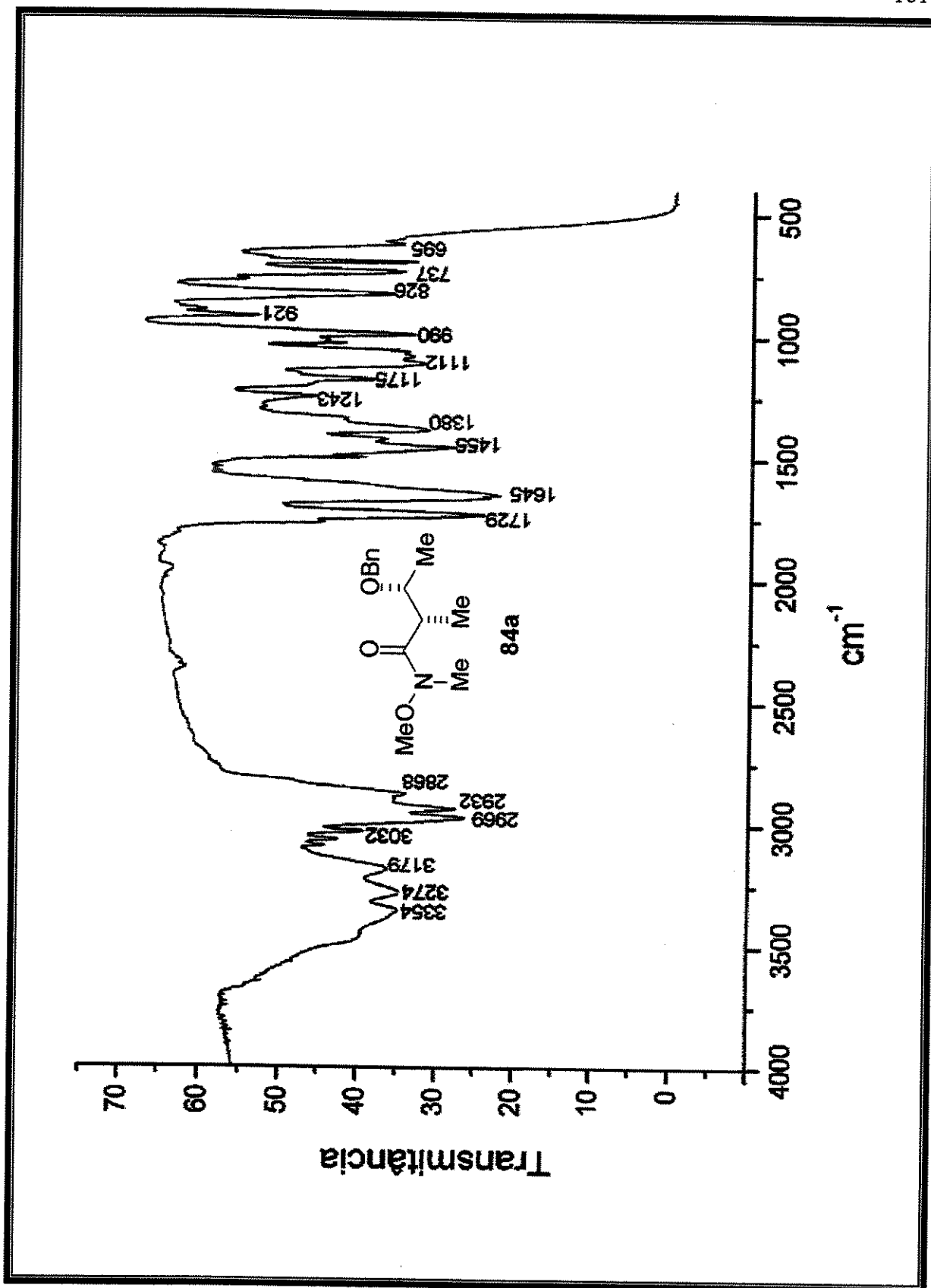


Espectro 29: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **84a**

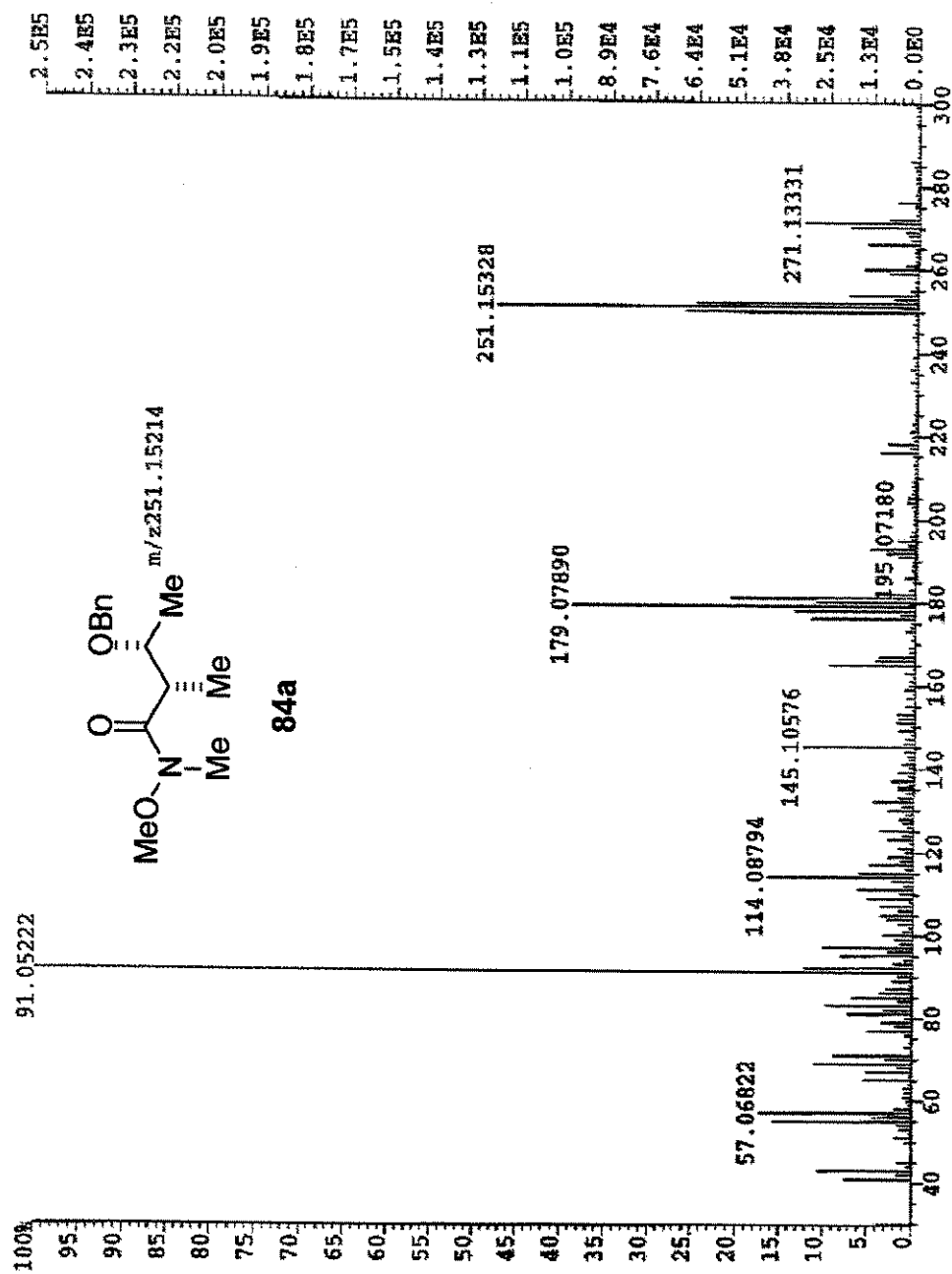


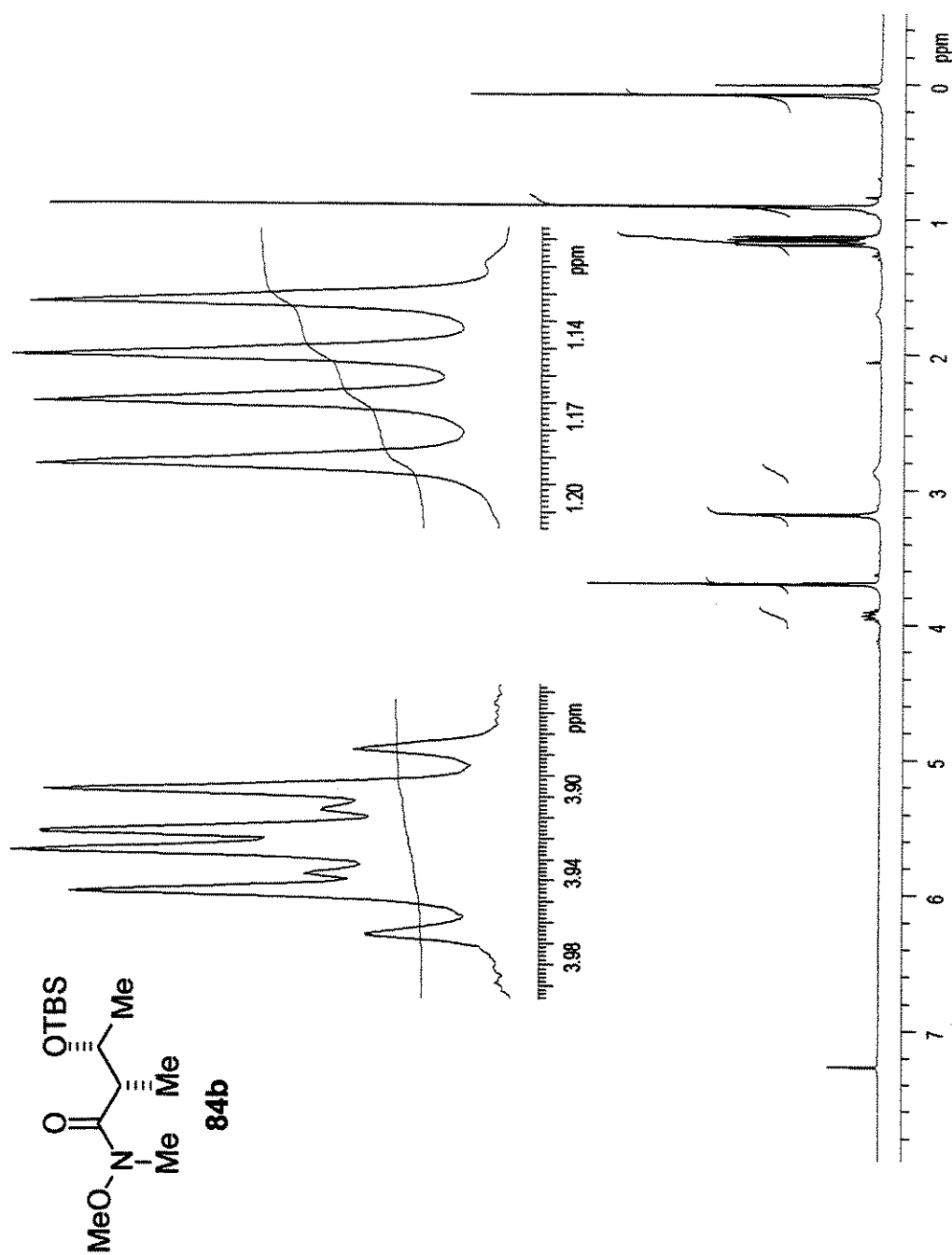
Espectro 30: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **84a**

Espectro 31: DEPT (90, 135) do composto **84a**

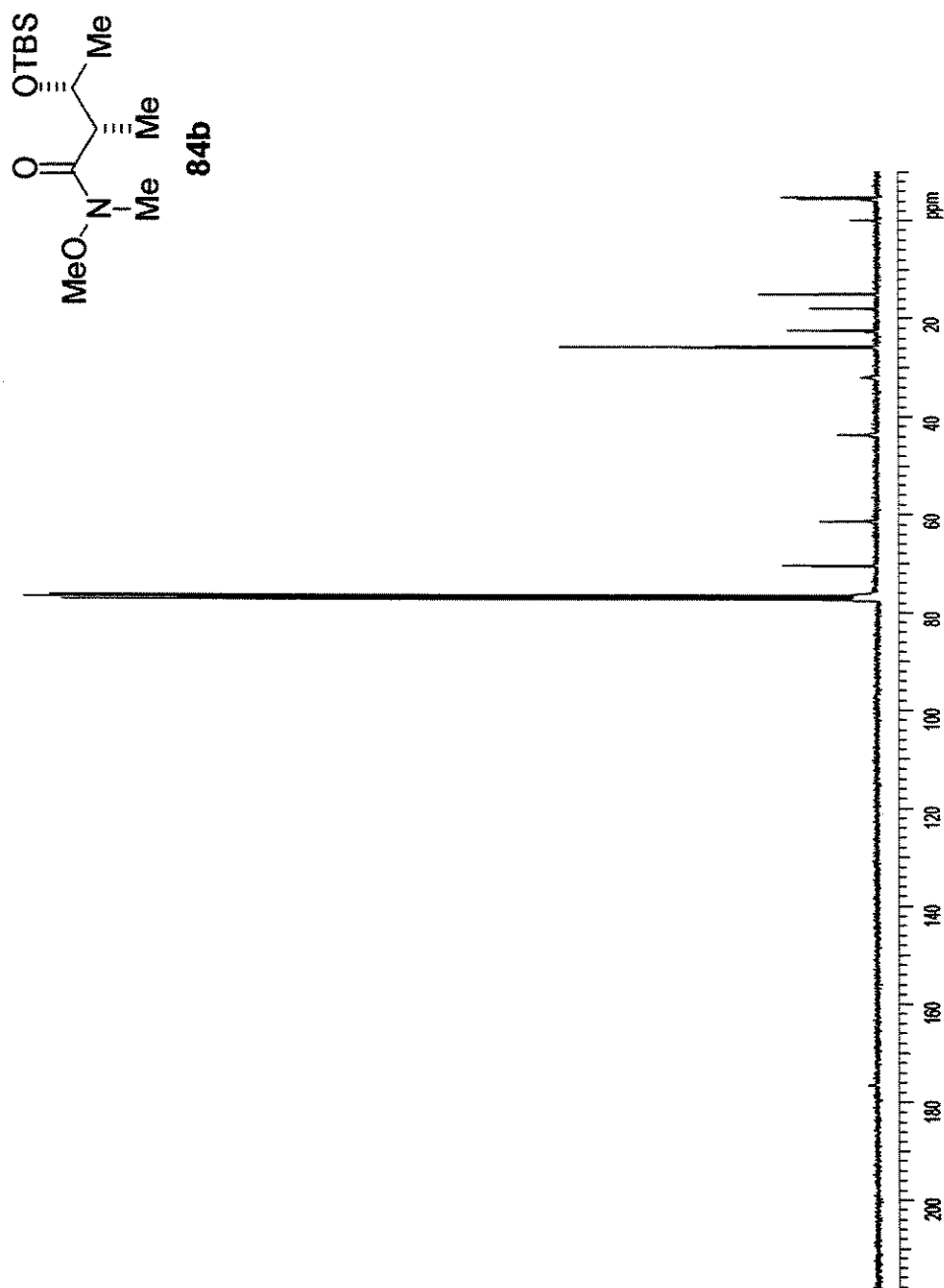


Espectro 32: Espectro de IV do composto 84a

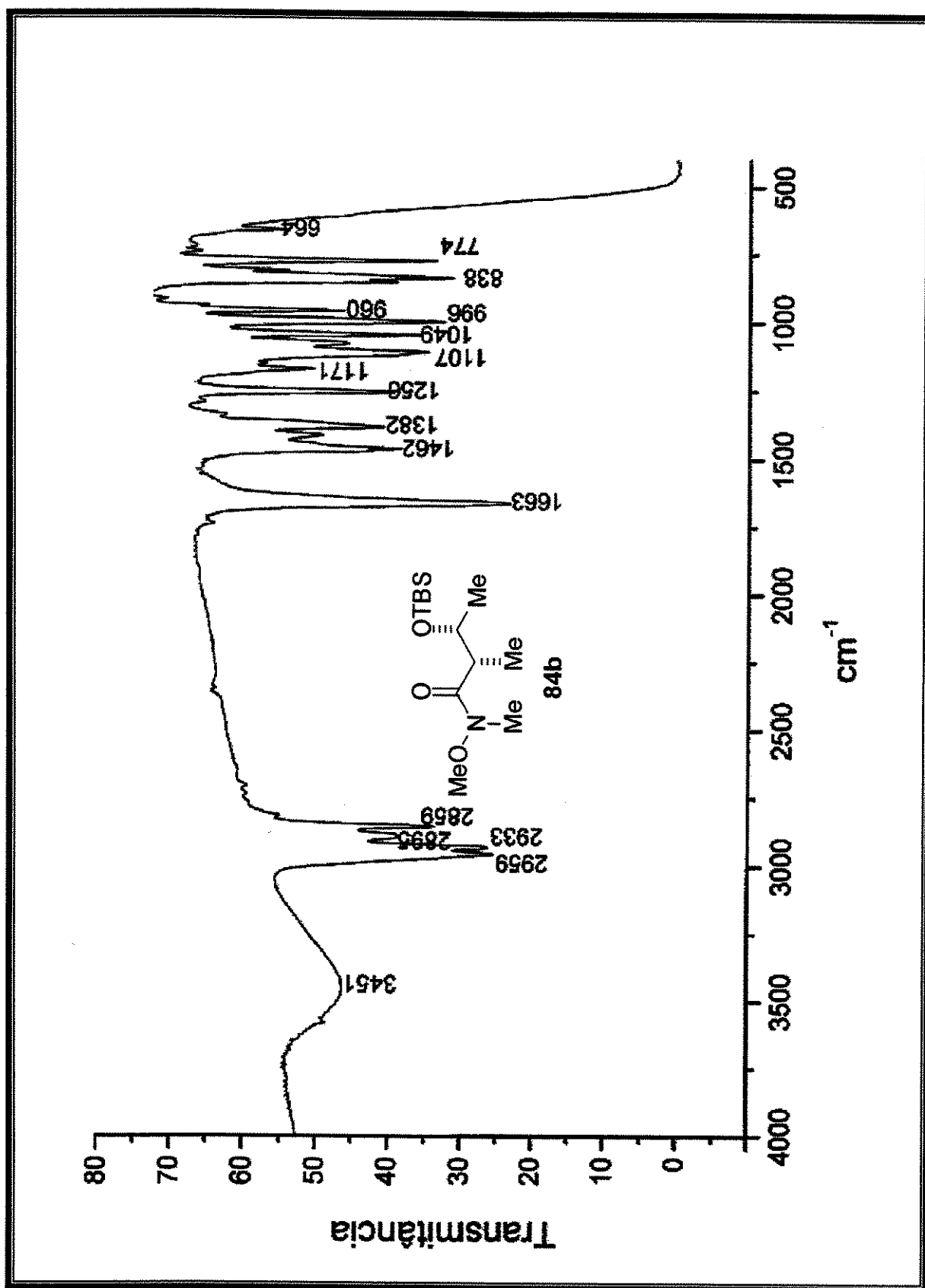
Espectro 33: Espectro de HRMS do composto **84a**



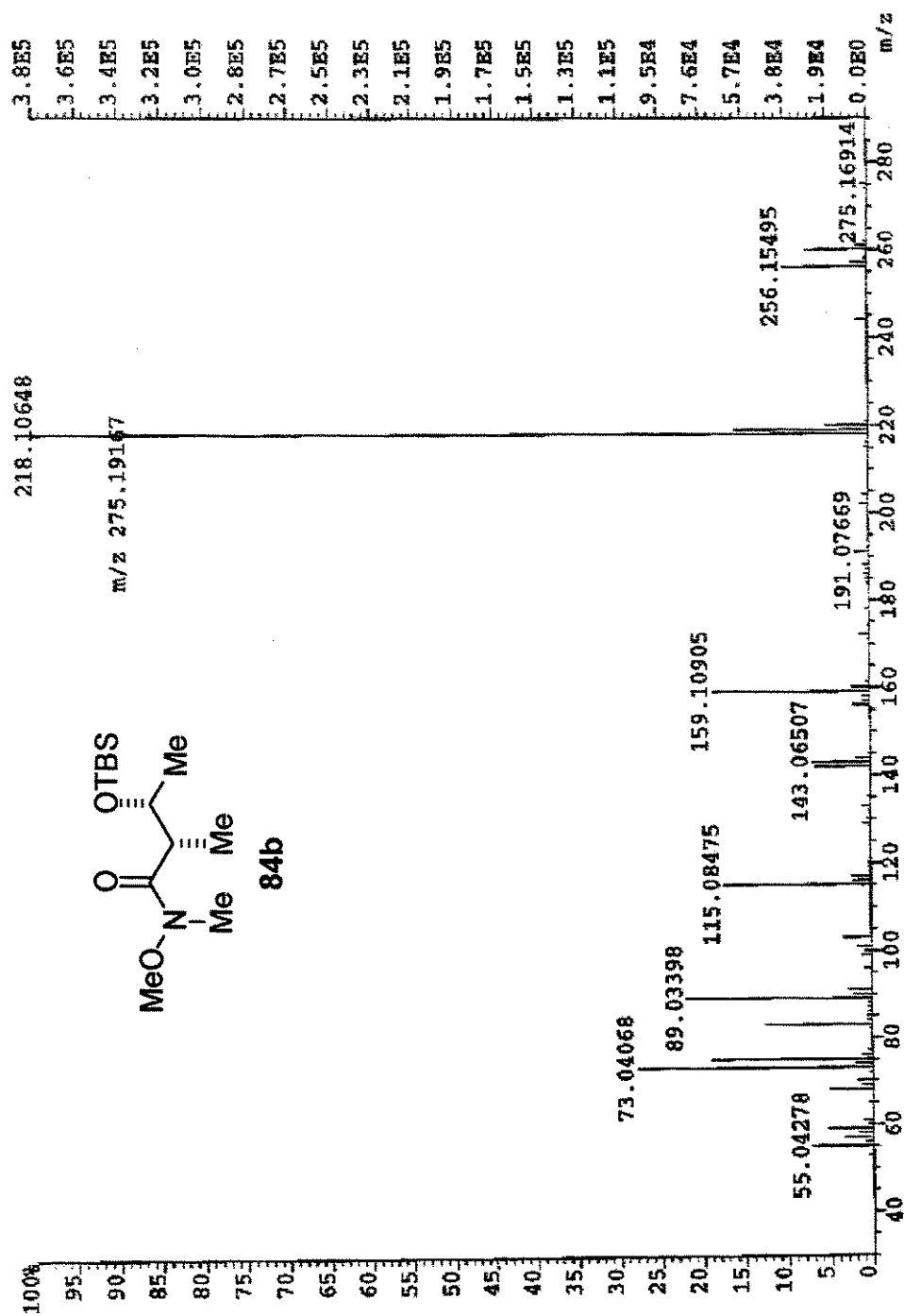
Espectro 34: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **84b**

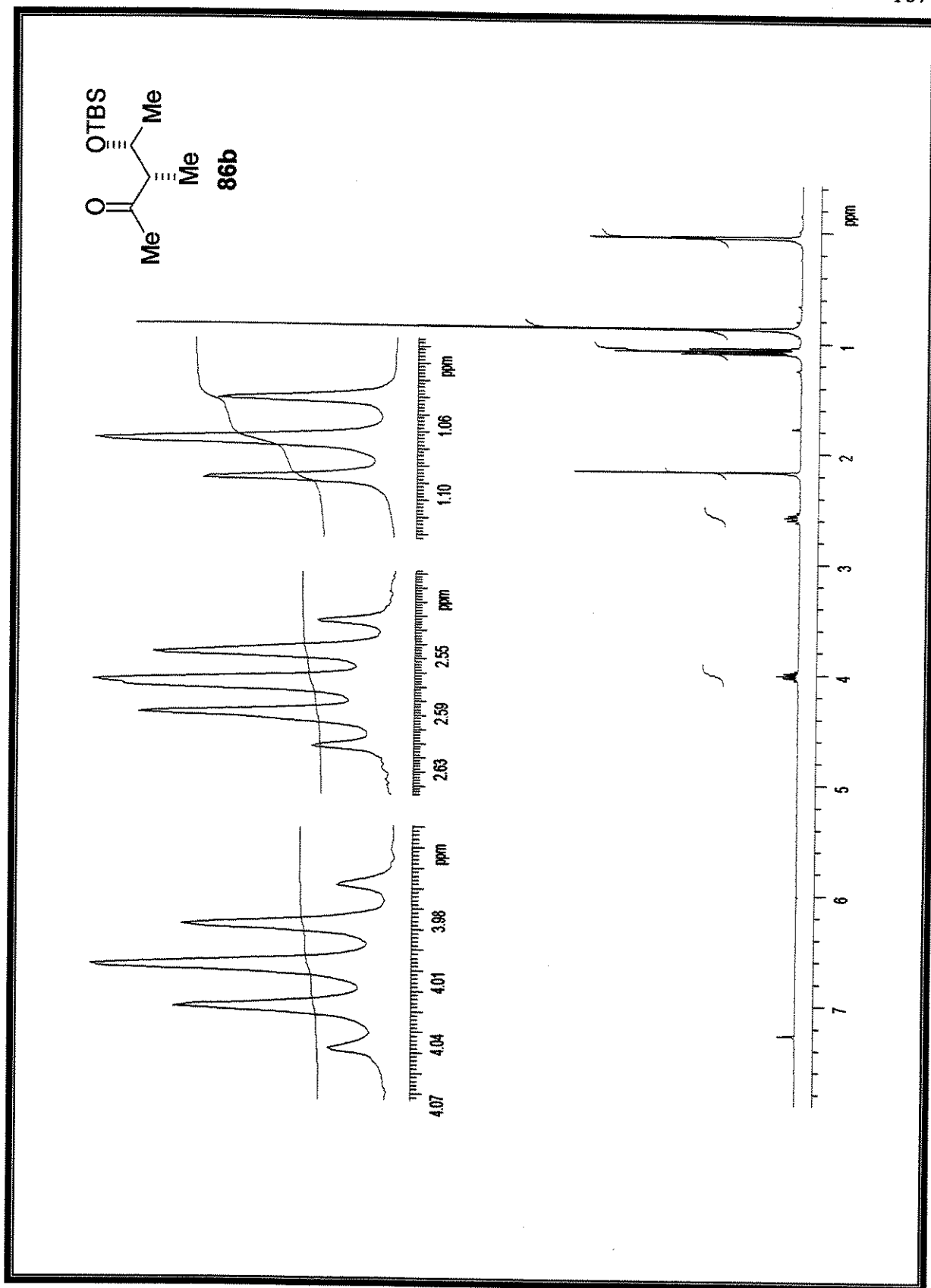


Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **84b**

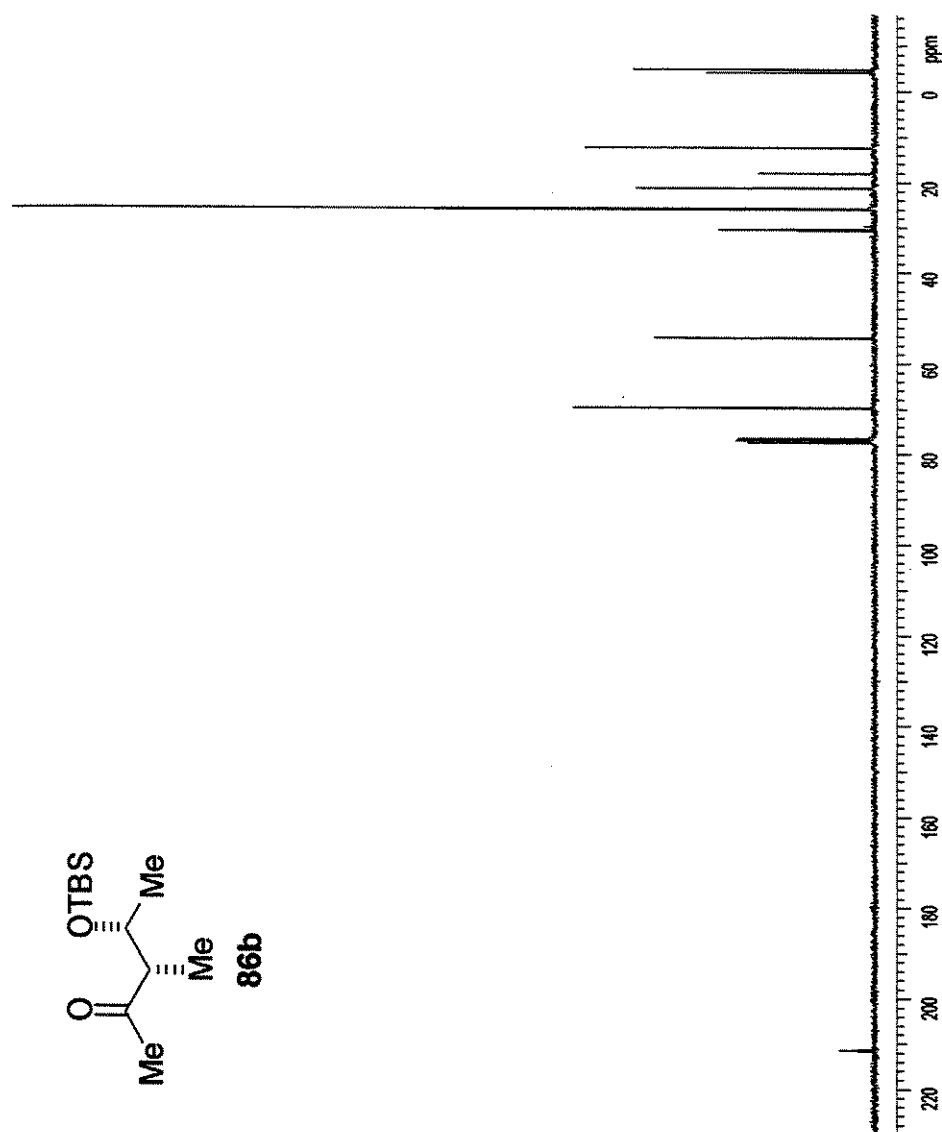


Espectro 36: Espectro de IV do composto 84b

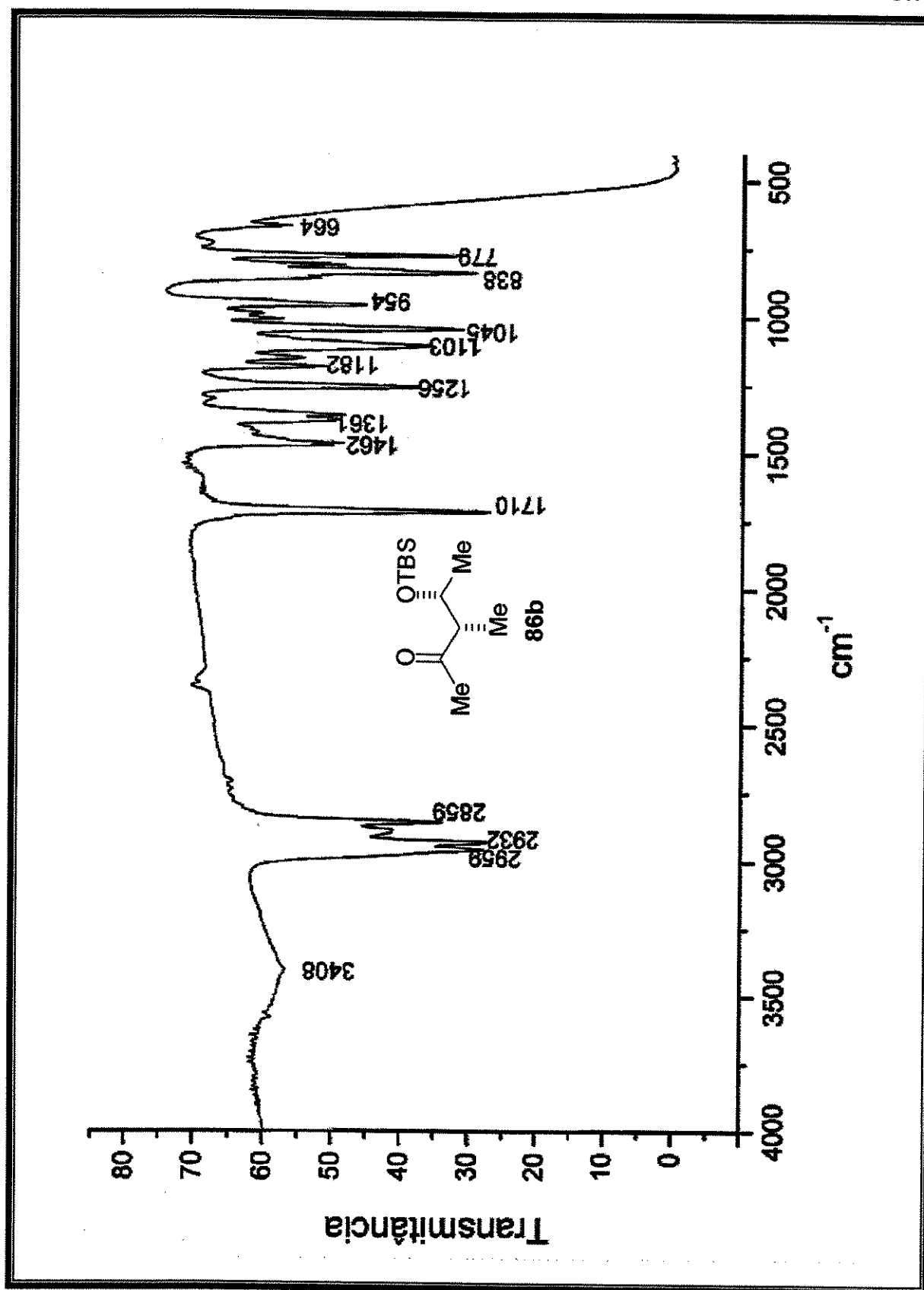
Espectro 37: Espectro de HRMS do composto **84b**



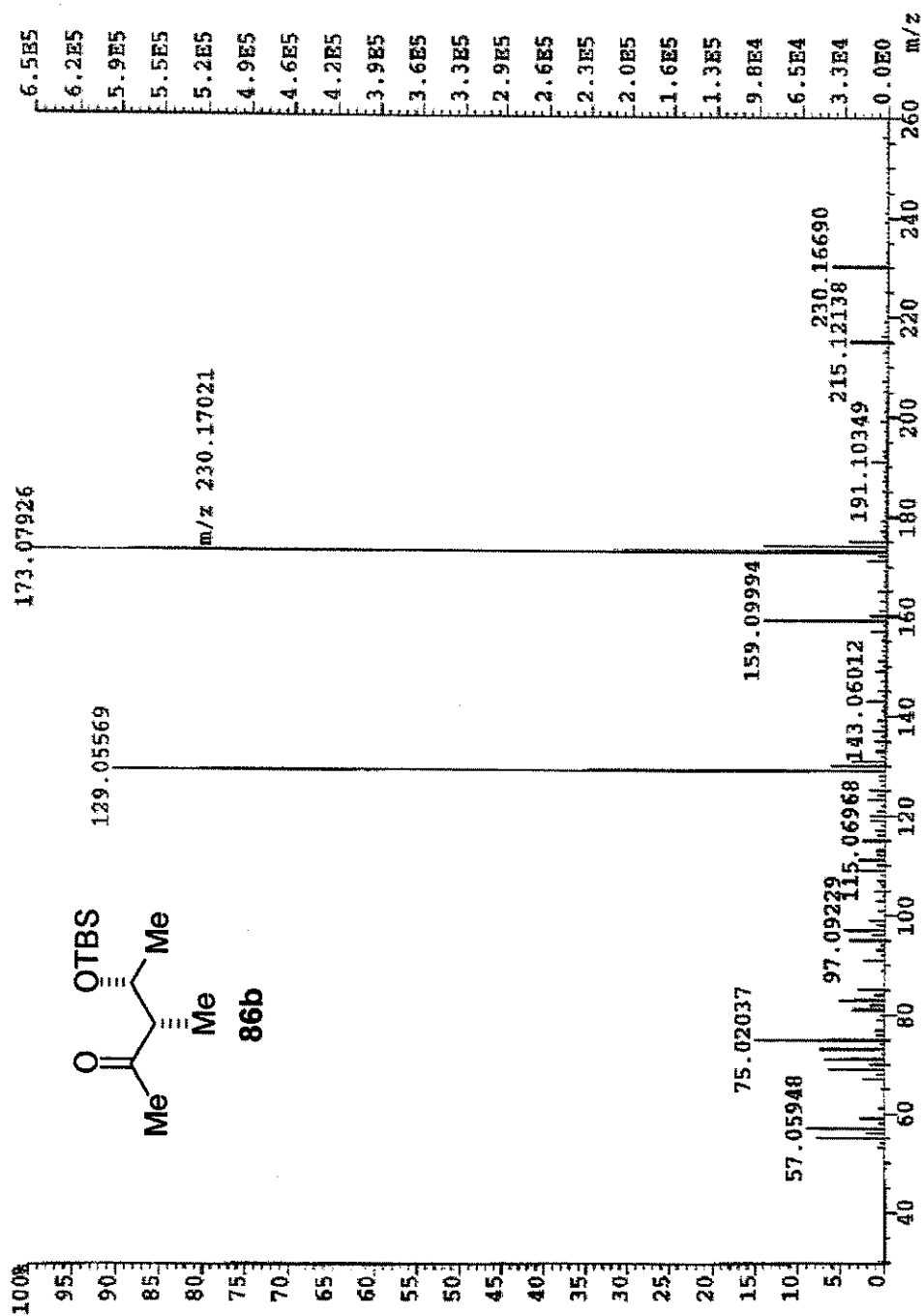
Espectro 38: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **86b**

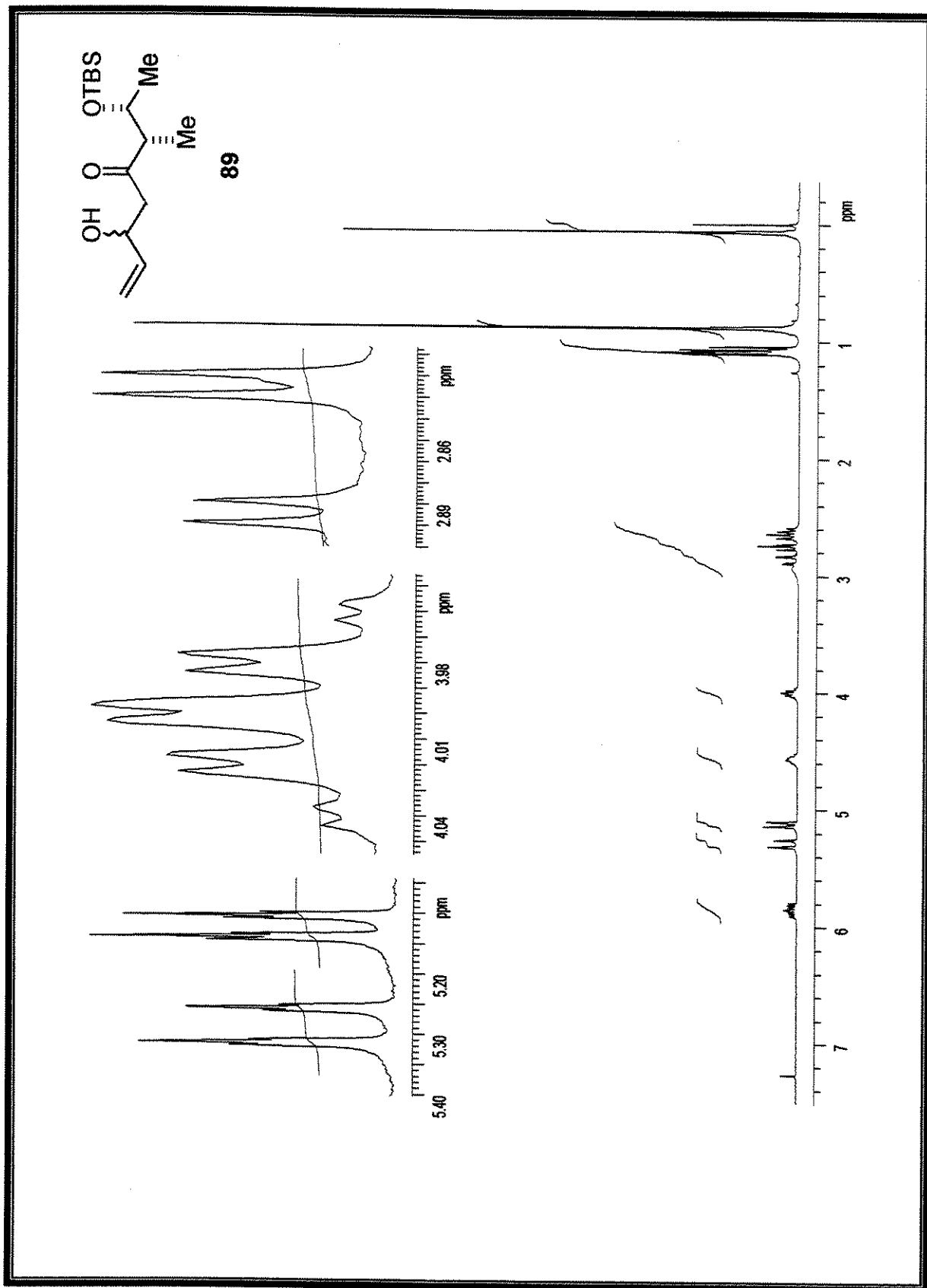


Espectro 39: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **86b**

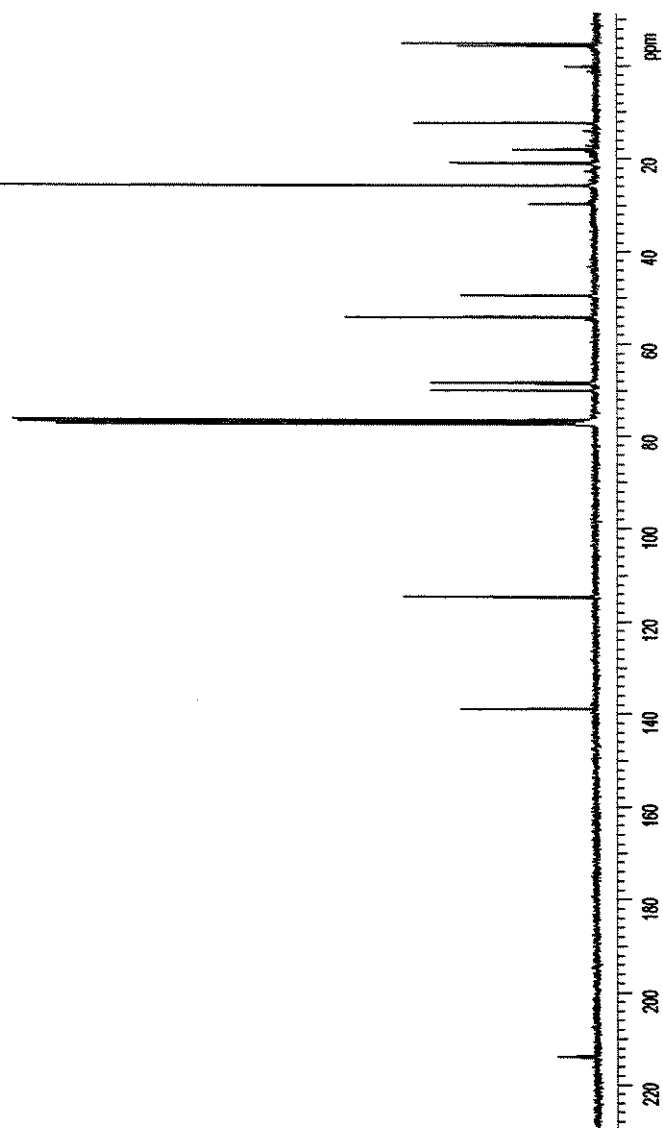
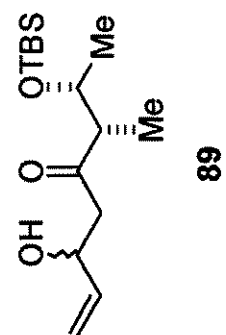


Espectro 40: Espectro de IV do composto 86b

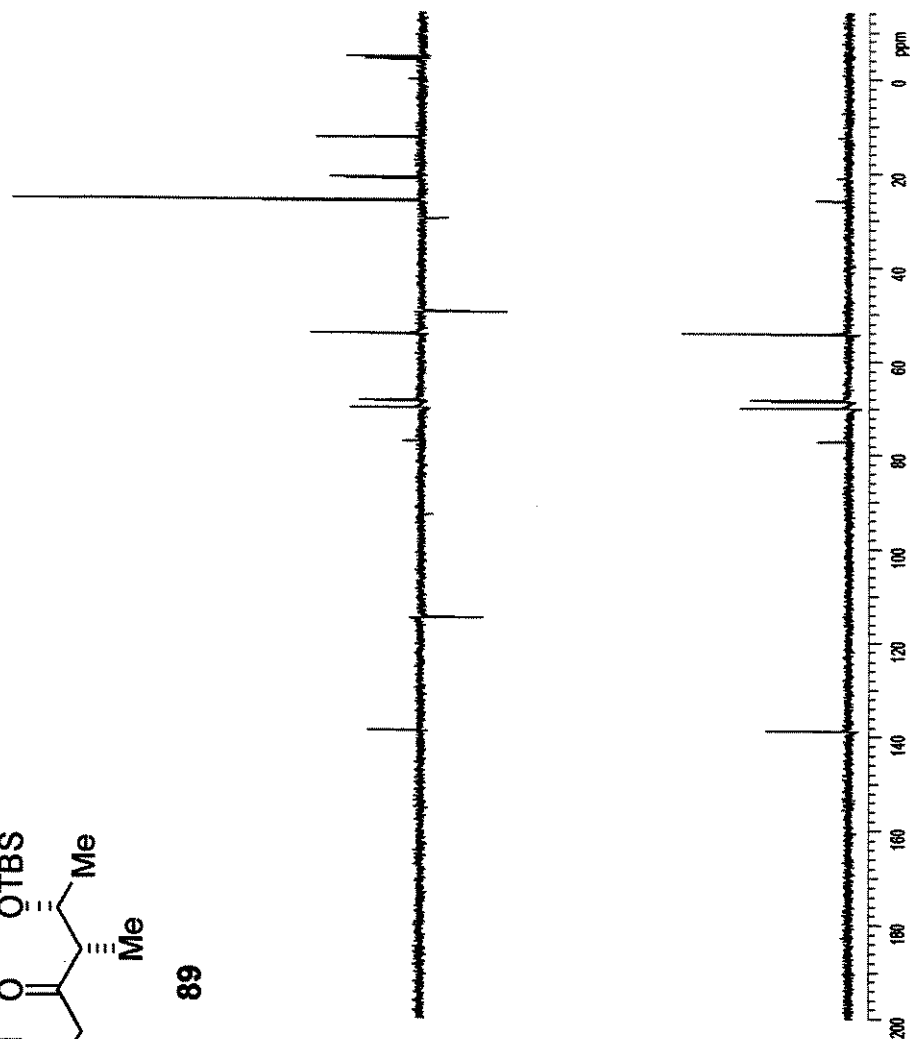
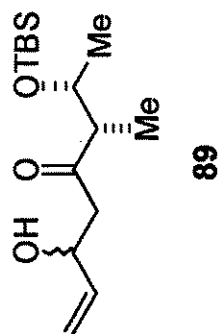
Espectro 41: Espectro de HRMS do composto **86b**



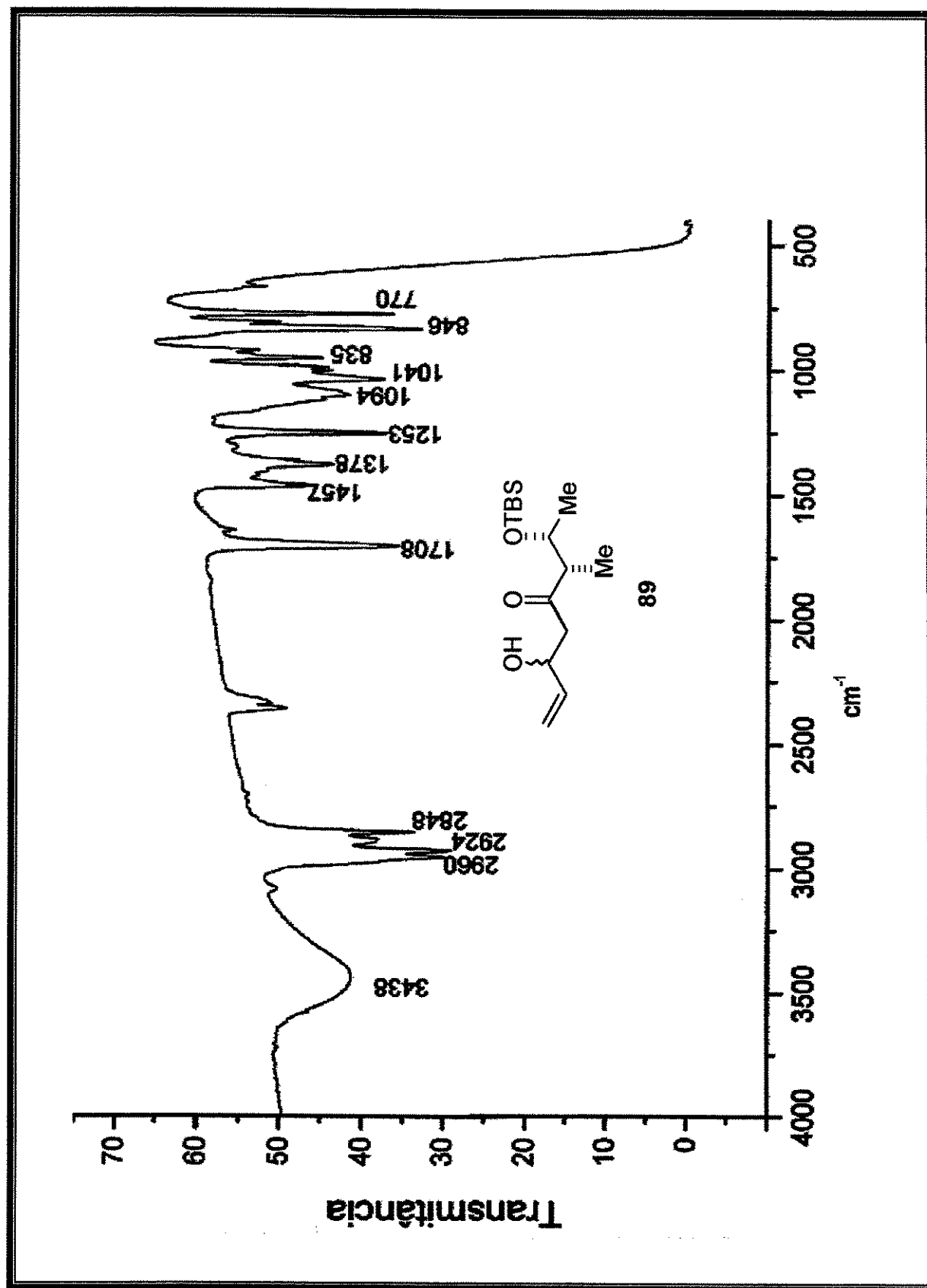
Espectro 42: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 89



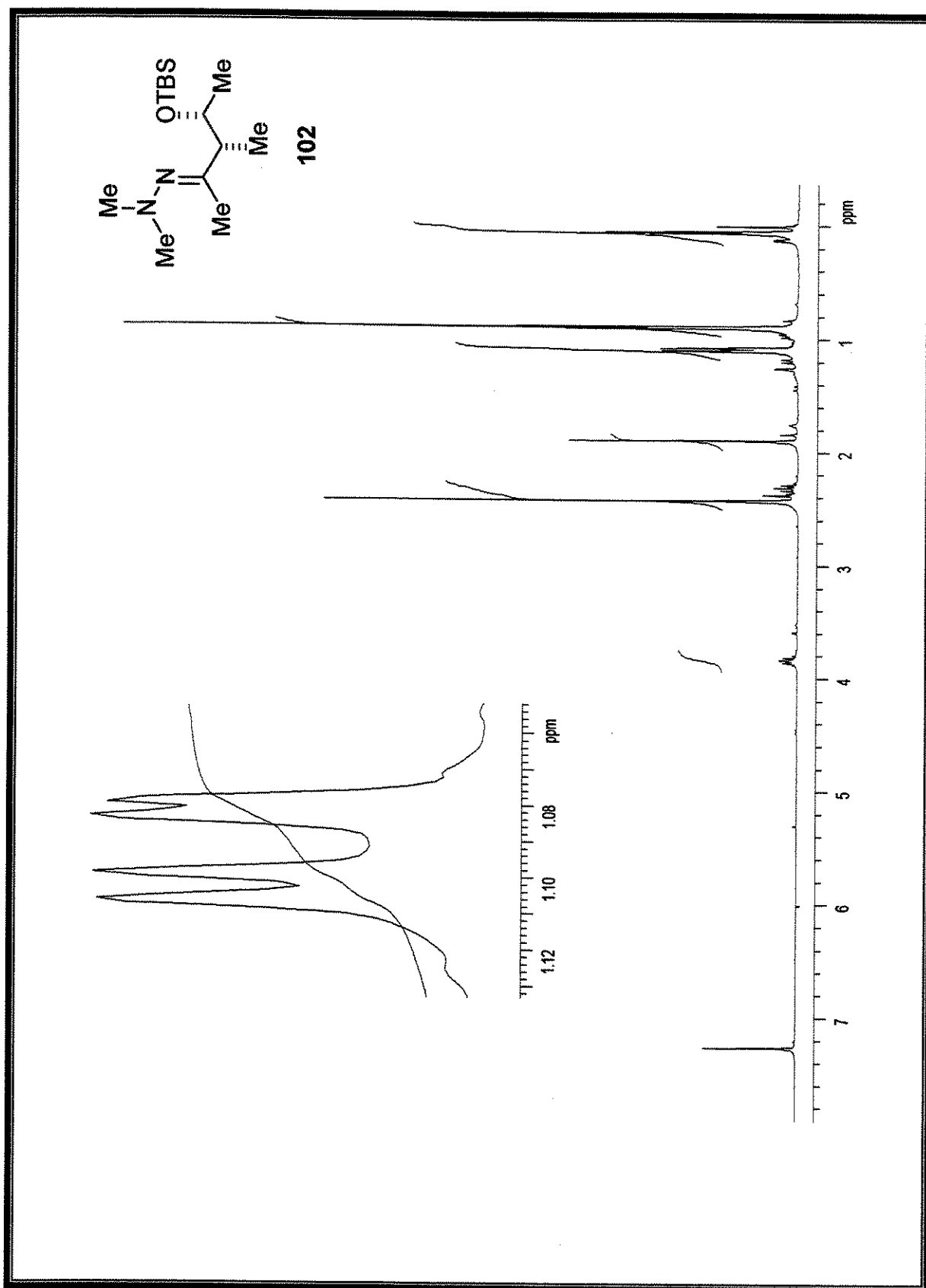
Espectro 43: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 89

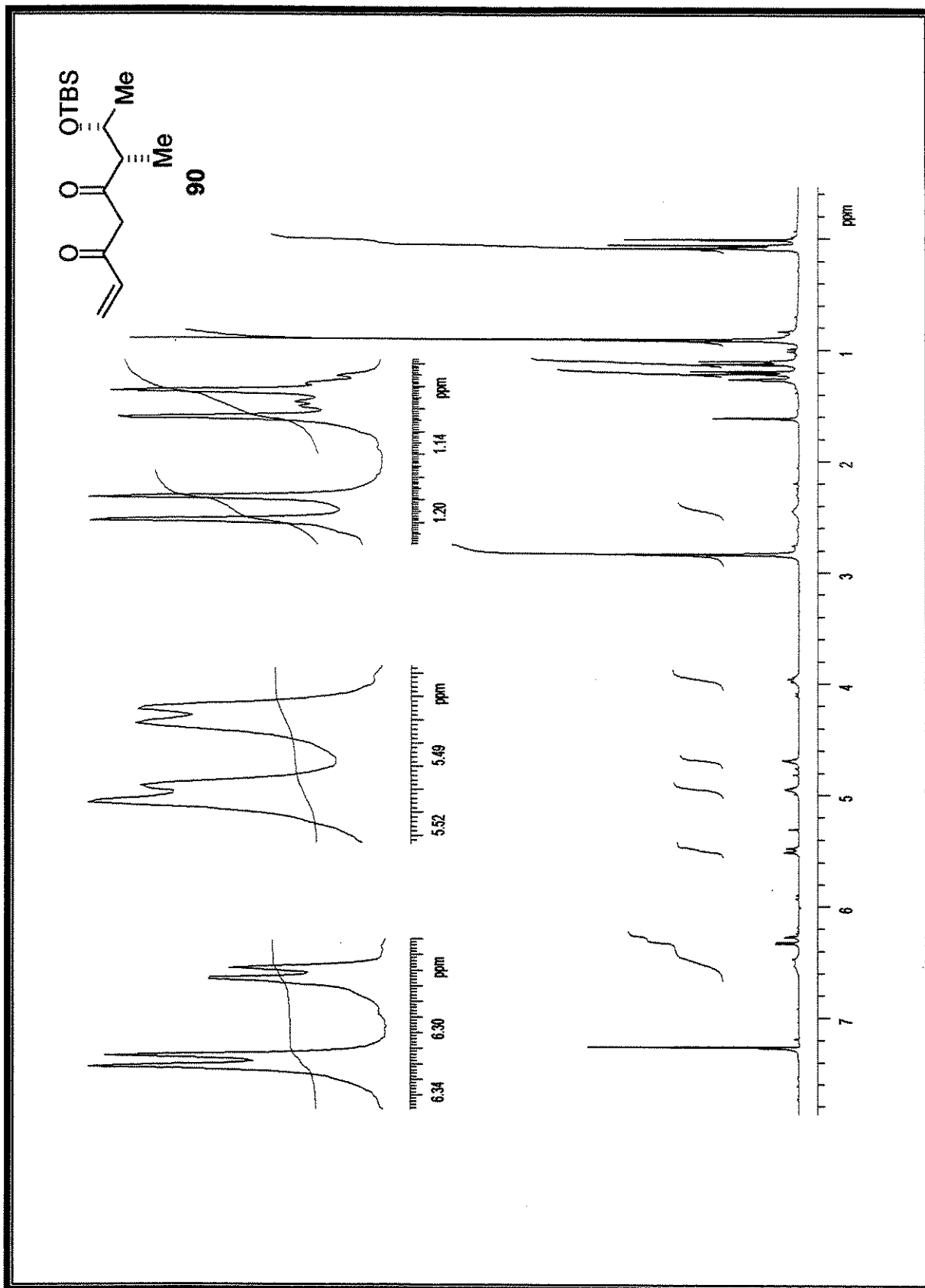


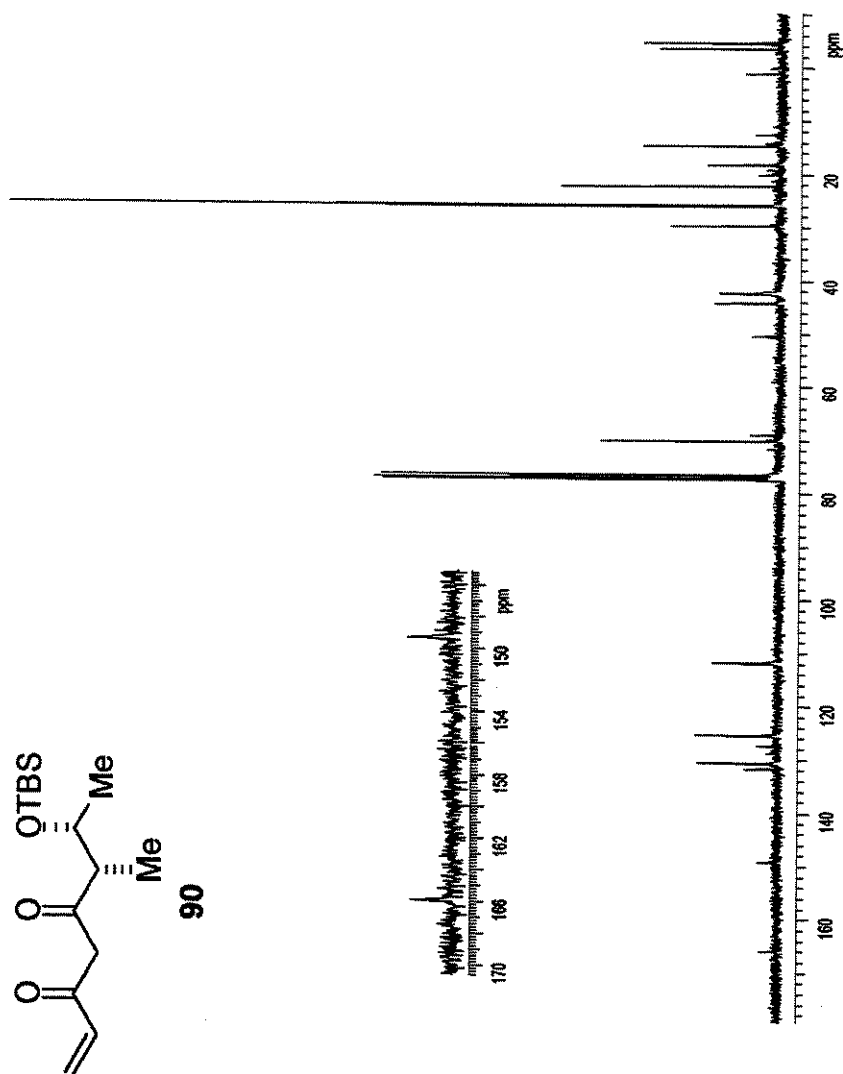
Espectro 44: DEPT (90, 135) do composto 89



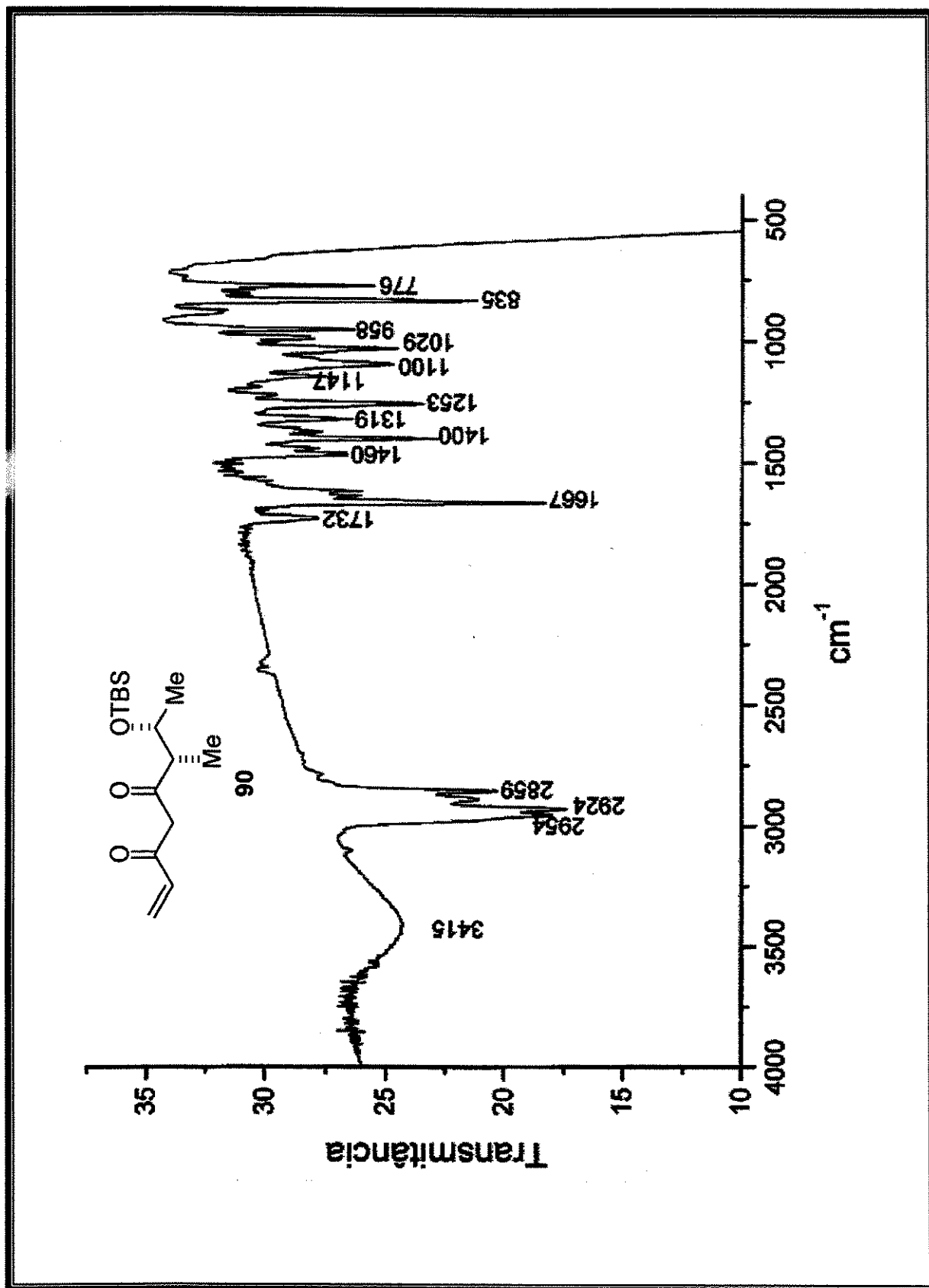
Espectro 45: Espectro de IV do composto 89



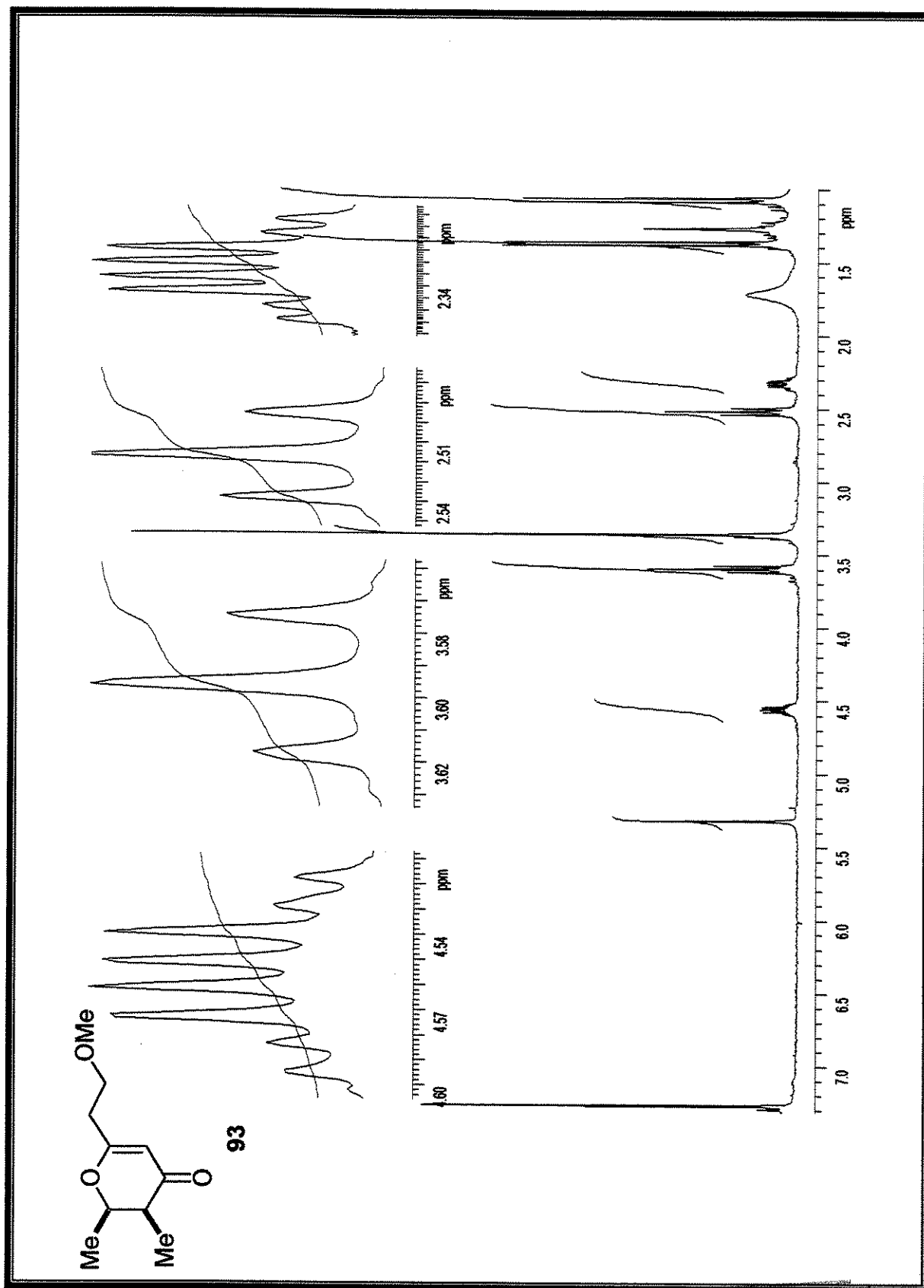




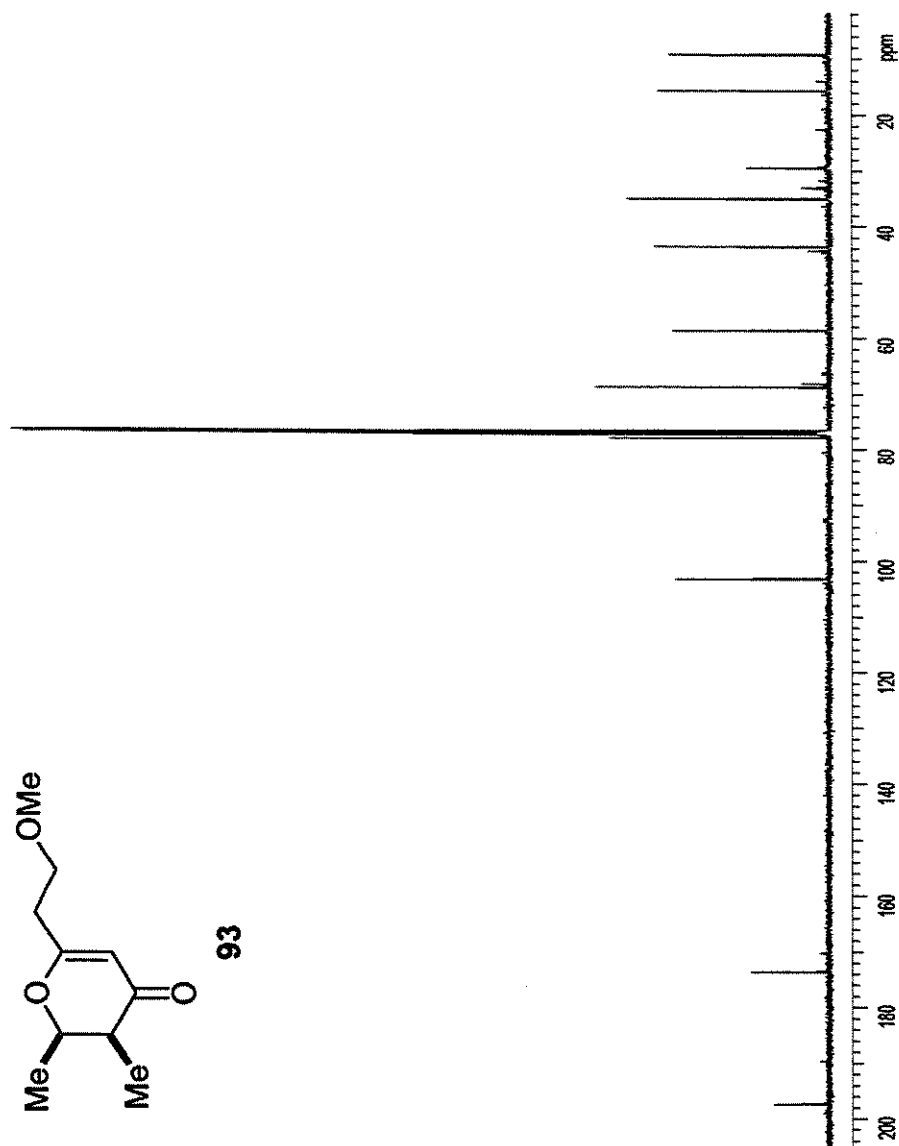
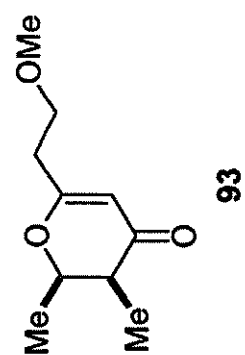
Espectro 48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **90**



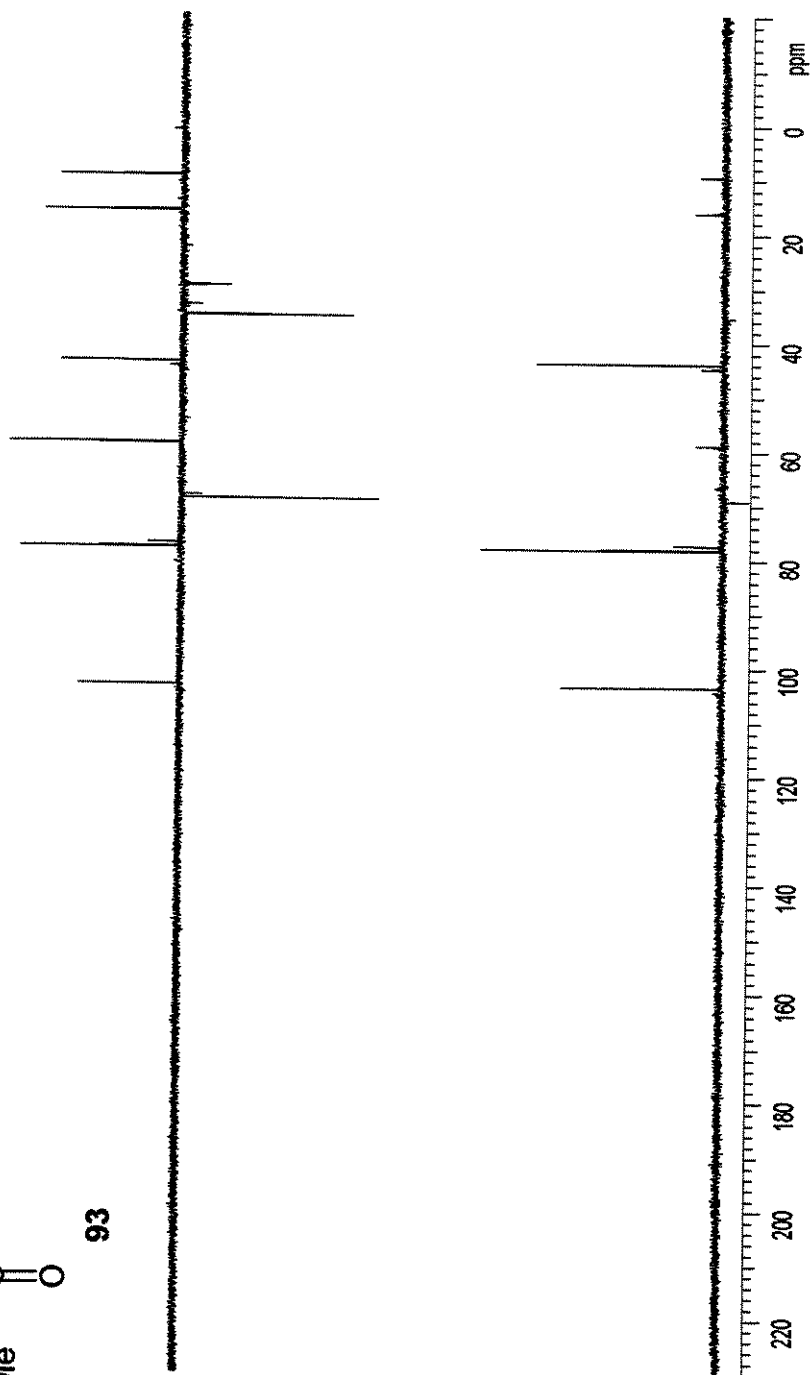
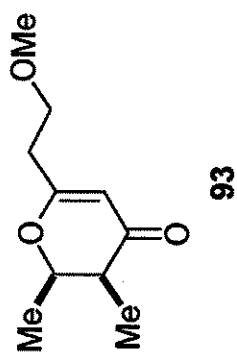
Espectro 49: Espectro de IV do composto 90



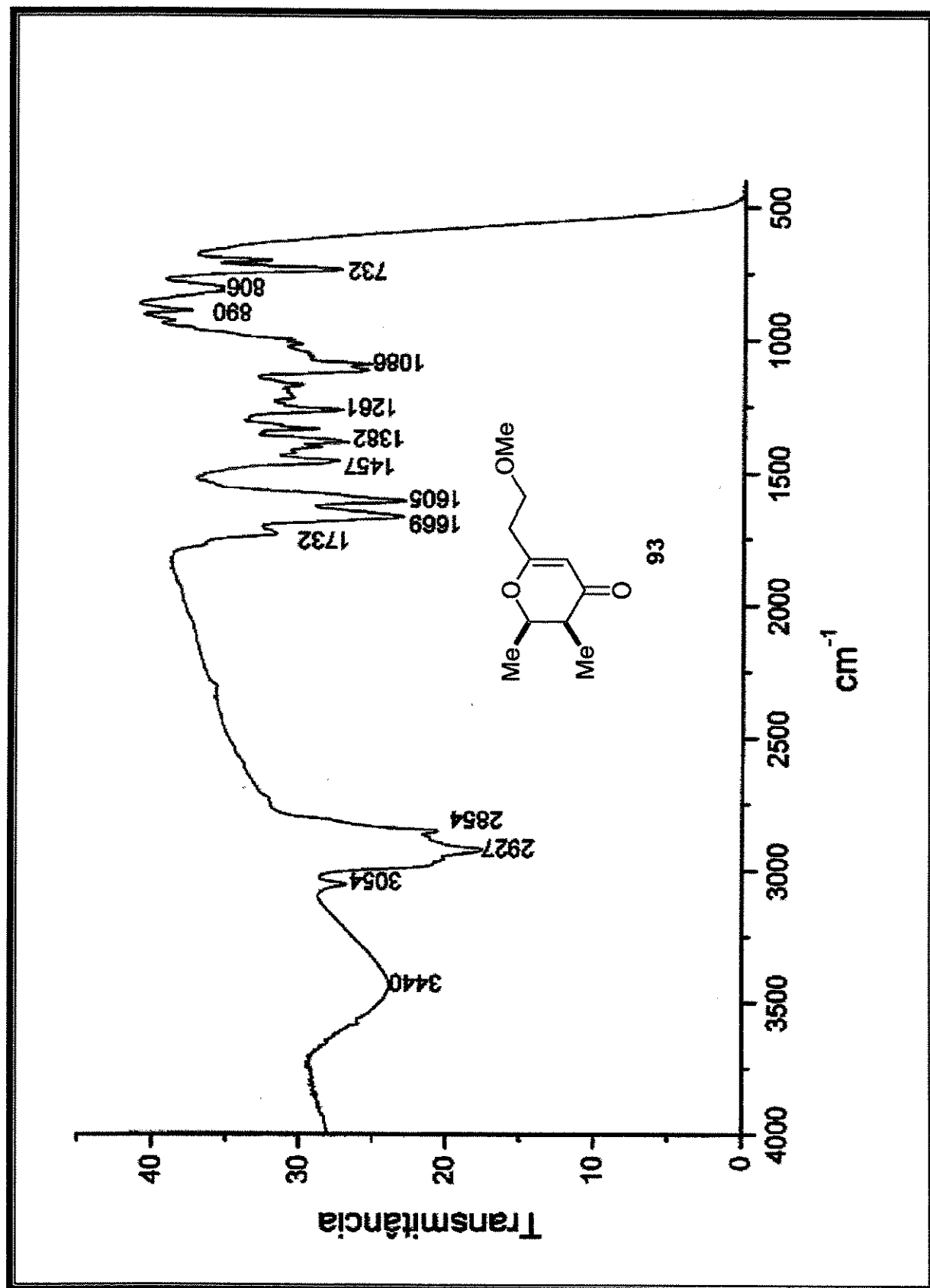
Espectro 50: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **93**



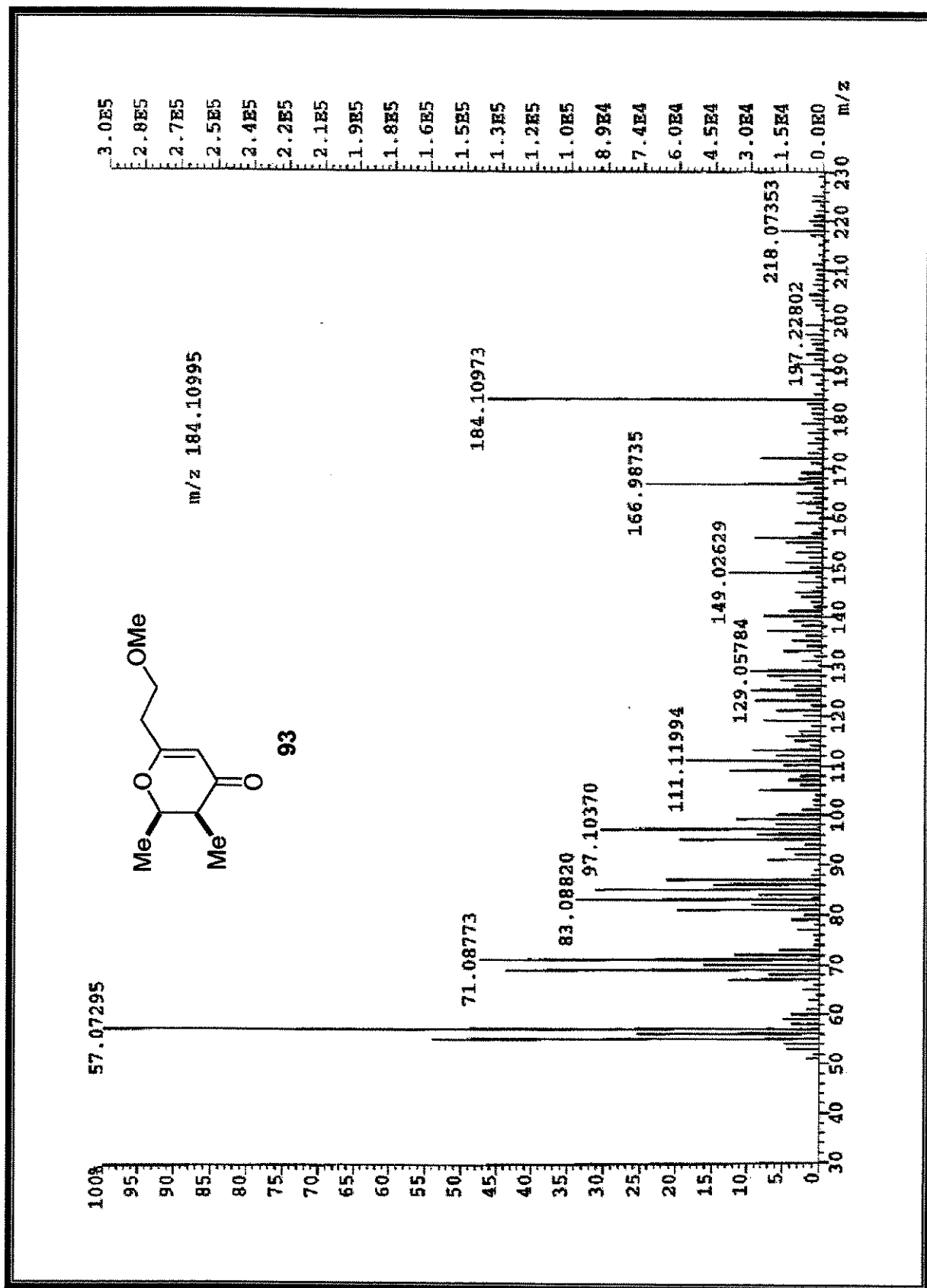
Espectro 51: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **93**



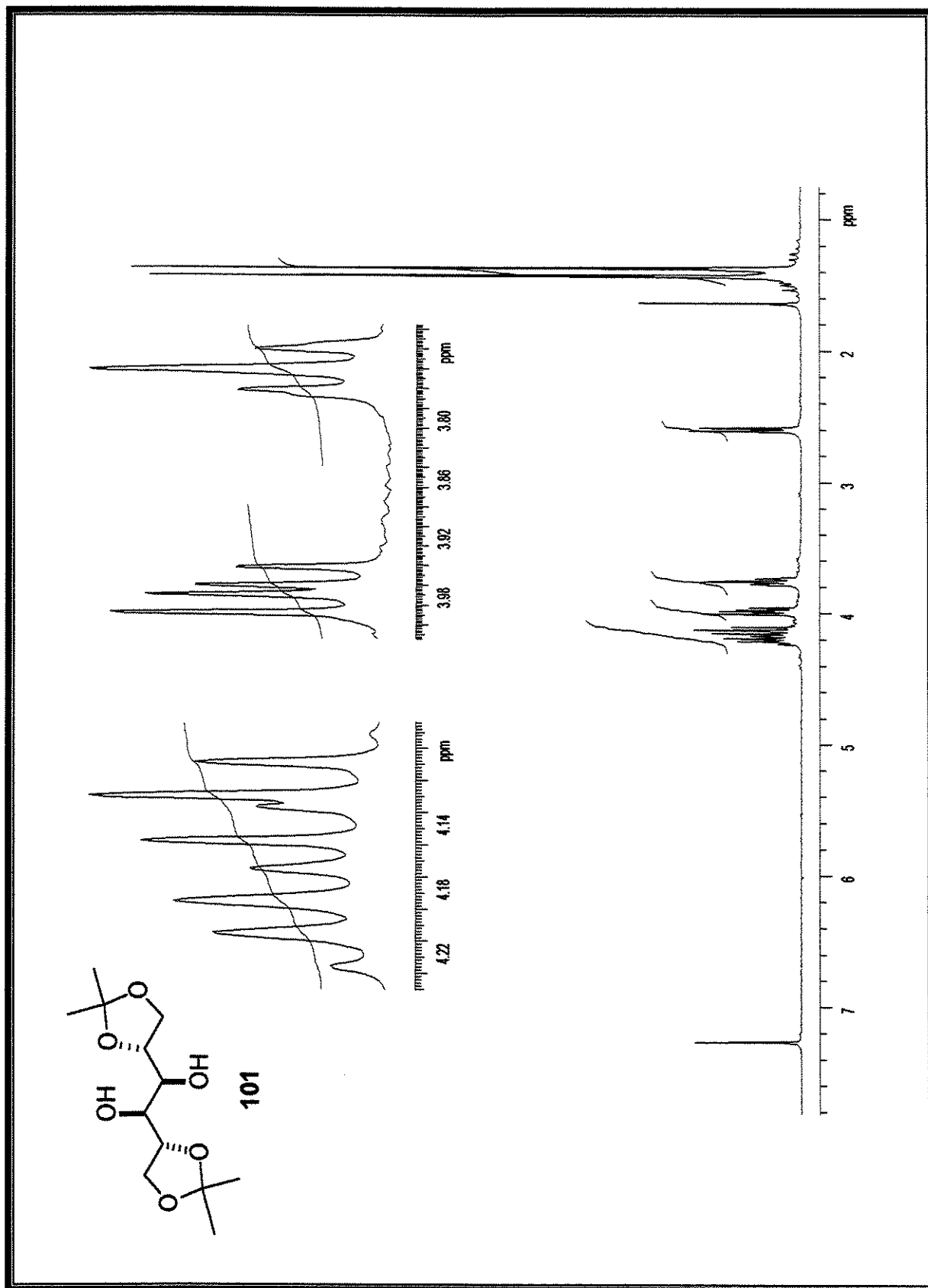
Espectro 52: DEPT (90, 135) do composto 93



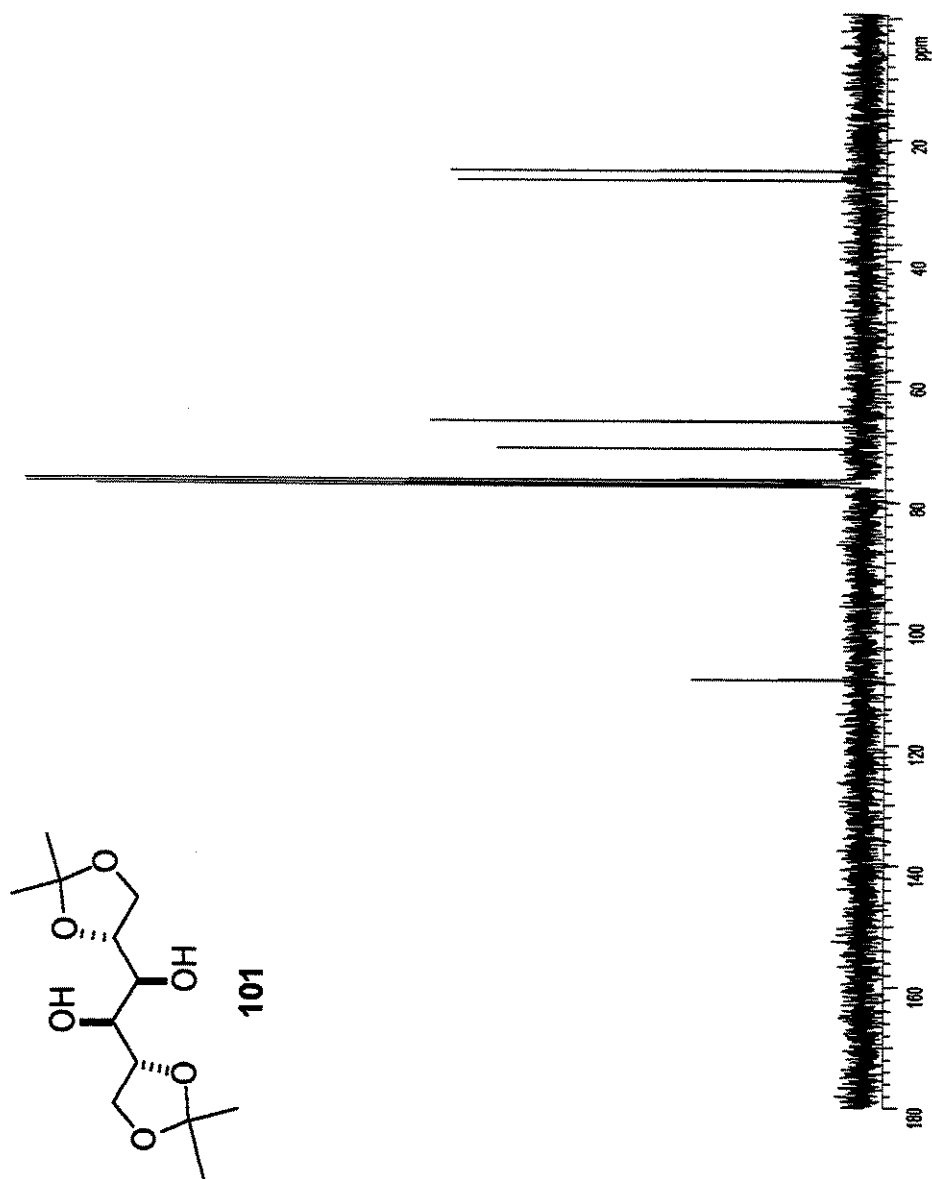
Espectro 53: Espectro de IV do composto 93



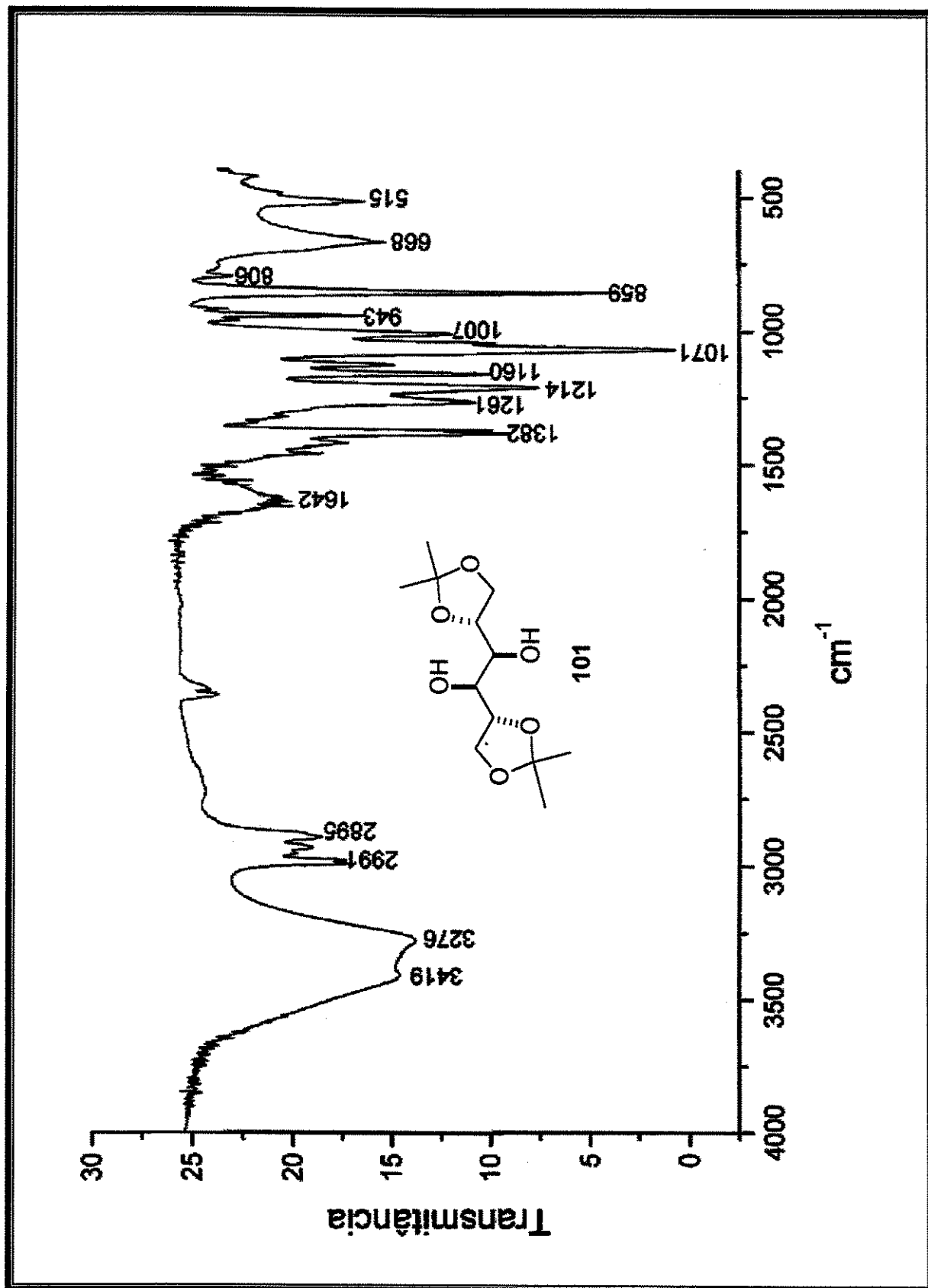
Espectro 54: Espectro de HRMS do composto 93



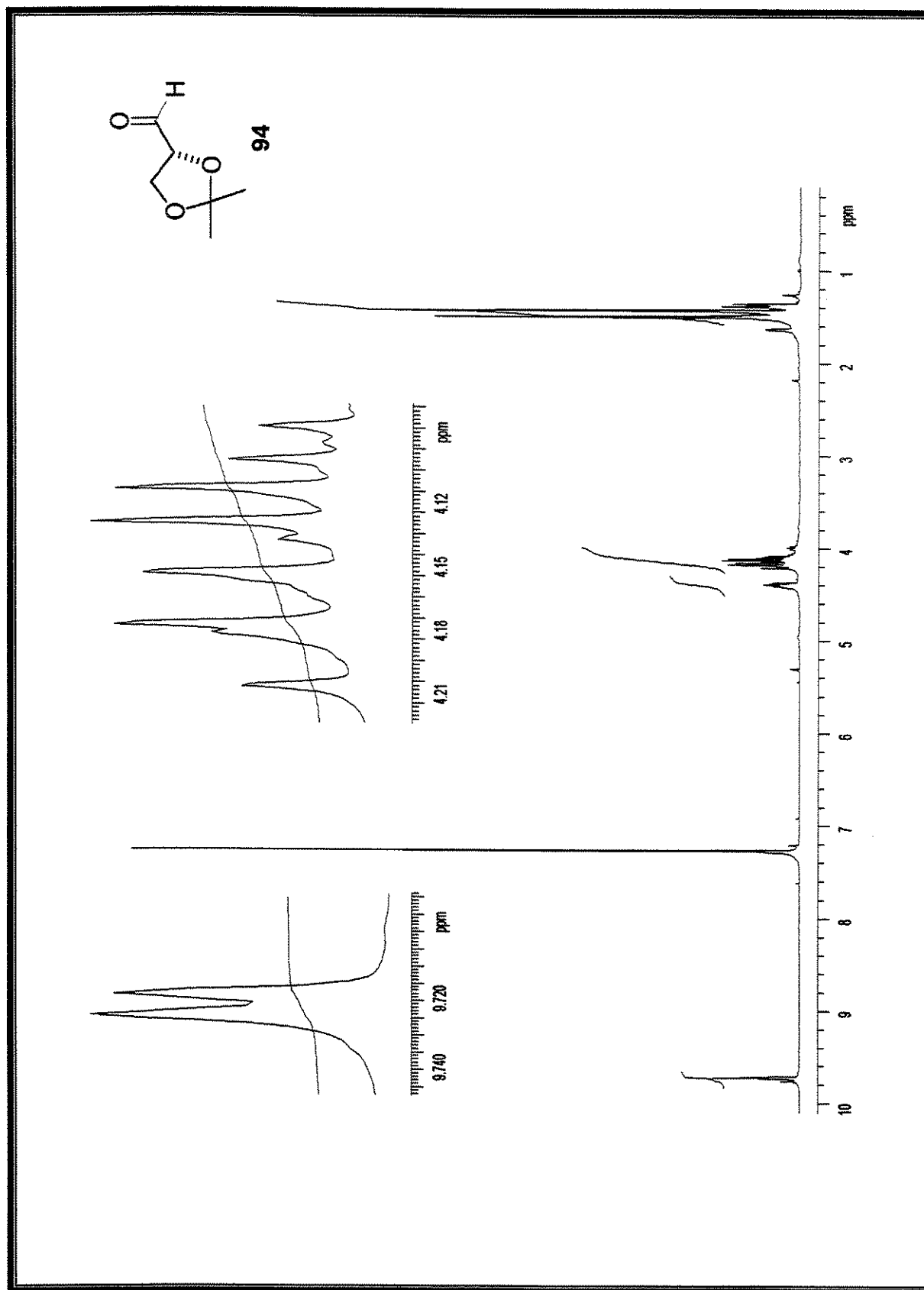
Espectro 55: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **101**



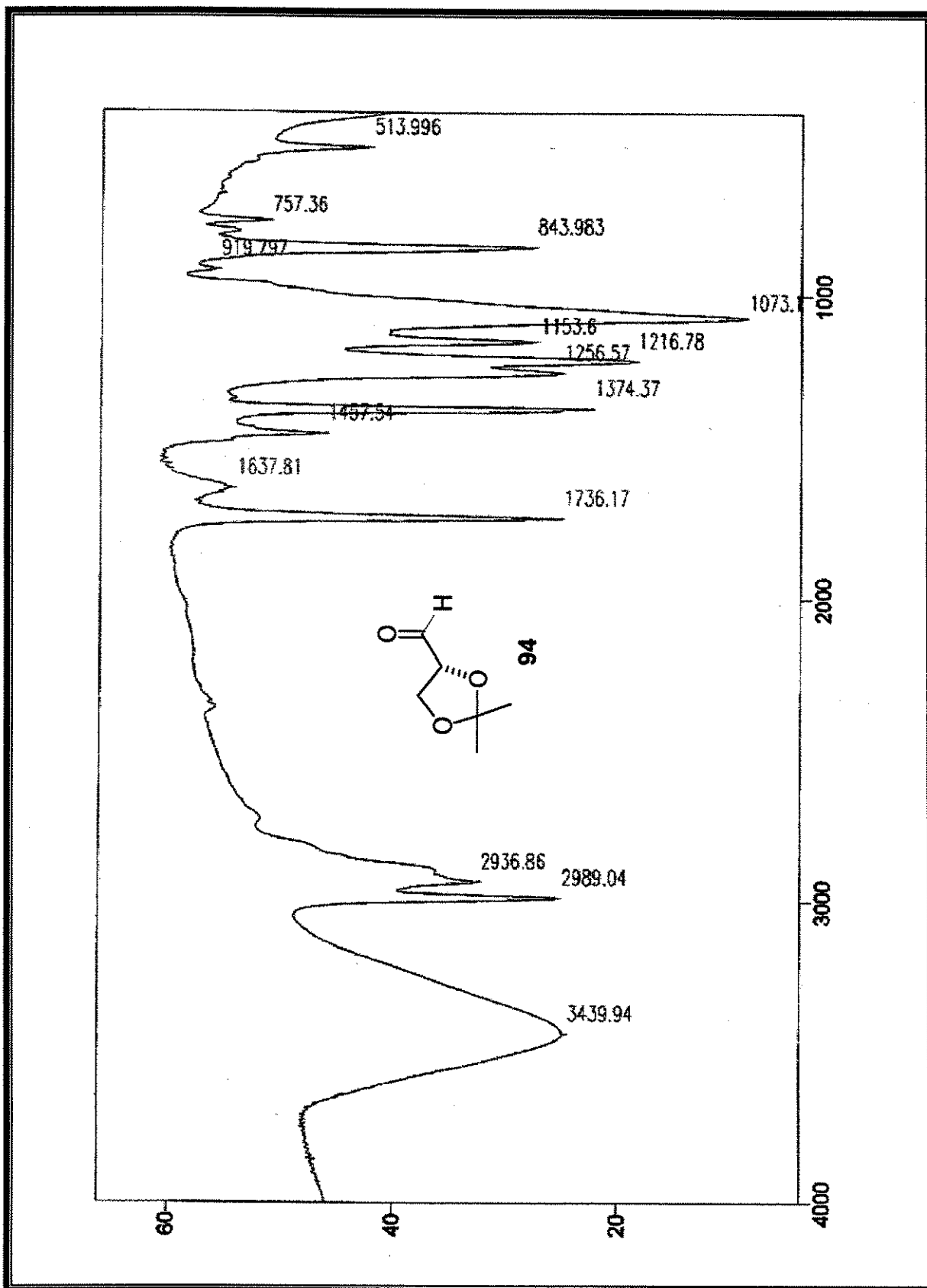
Espectro 56: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **101**



Espectro 57: Espectro de IV do composto 101



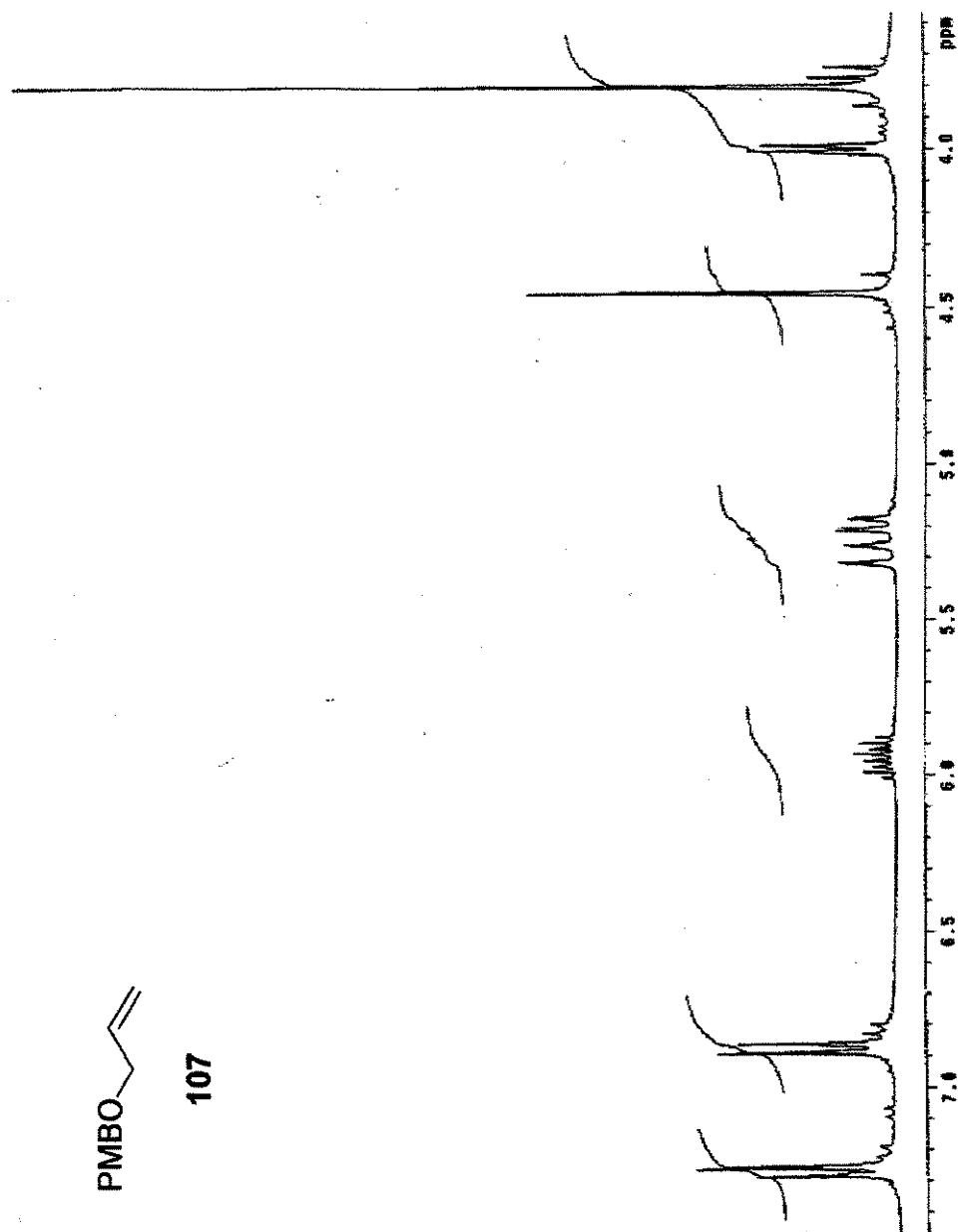
Espectro 58: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **94**



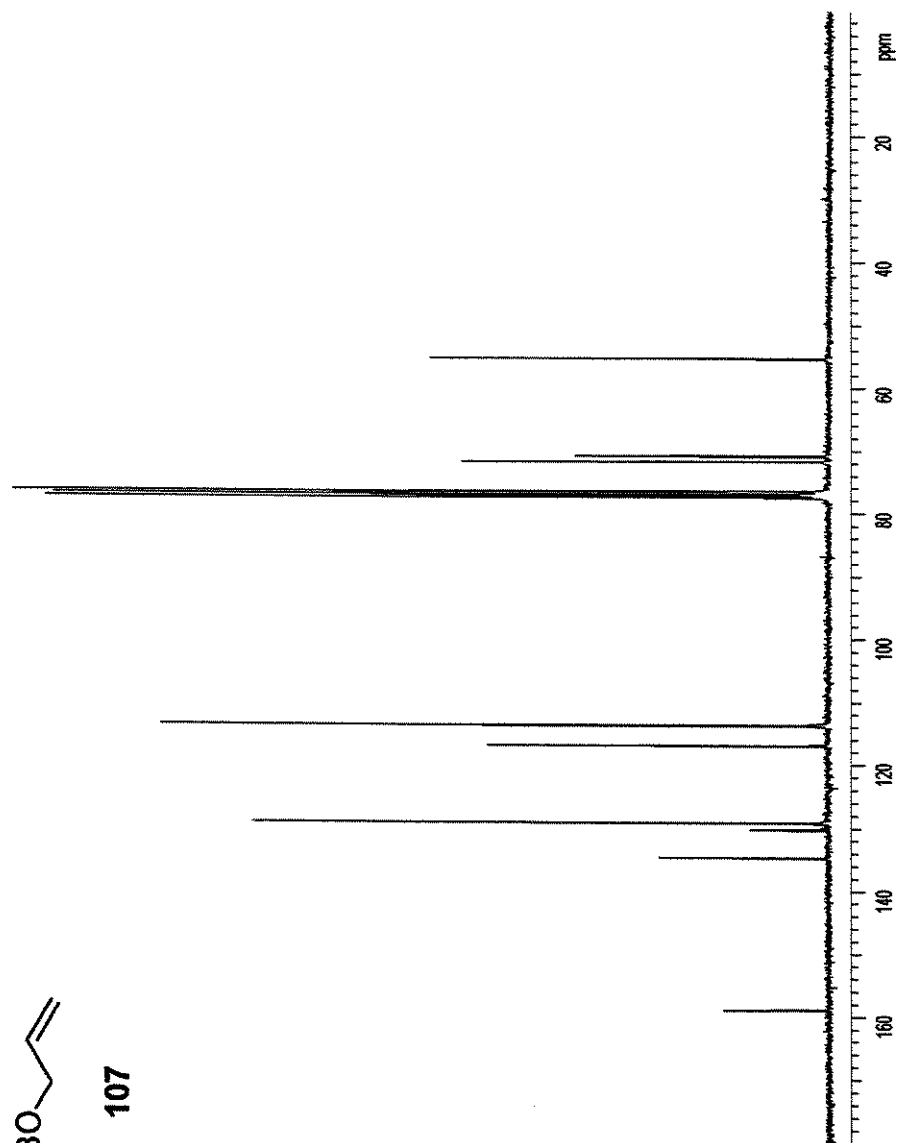
Espectro 59: Espectro de IV do composto 94



107



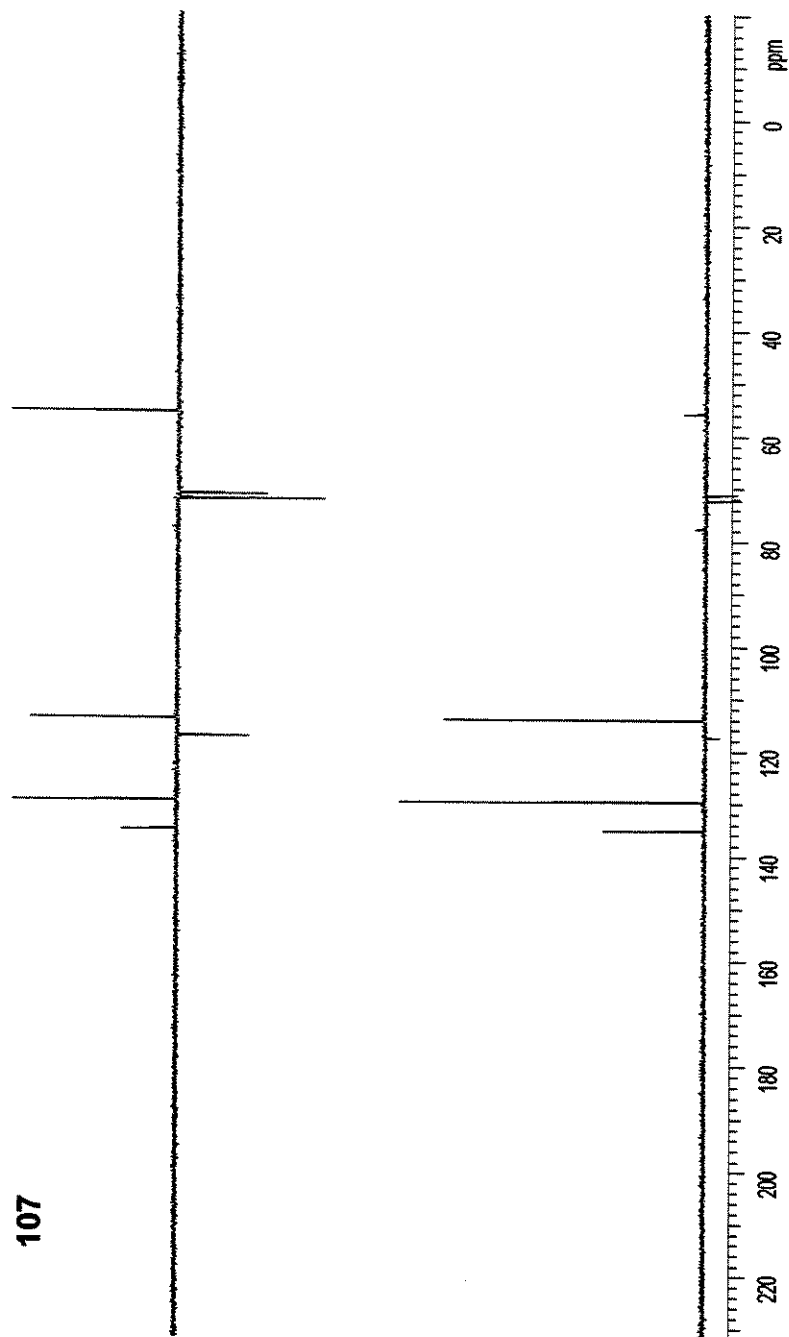
Espectro 60: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 107

**107**

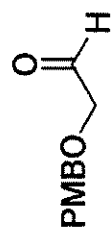
Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **107**



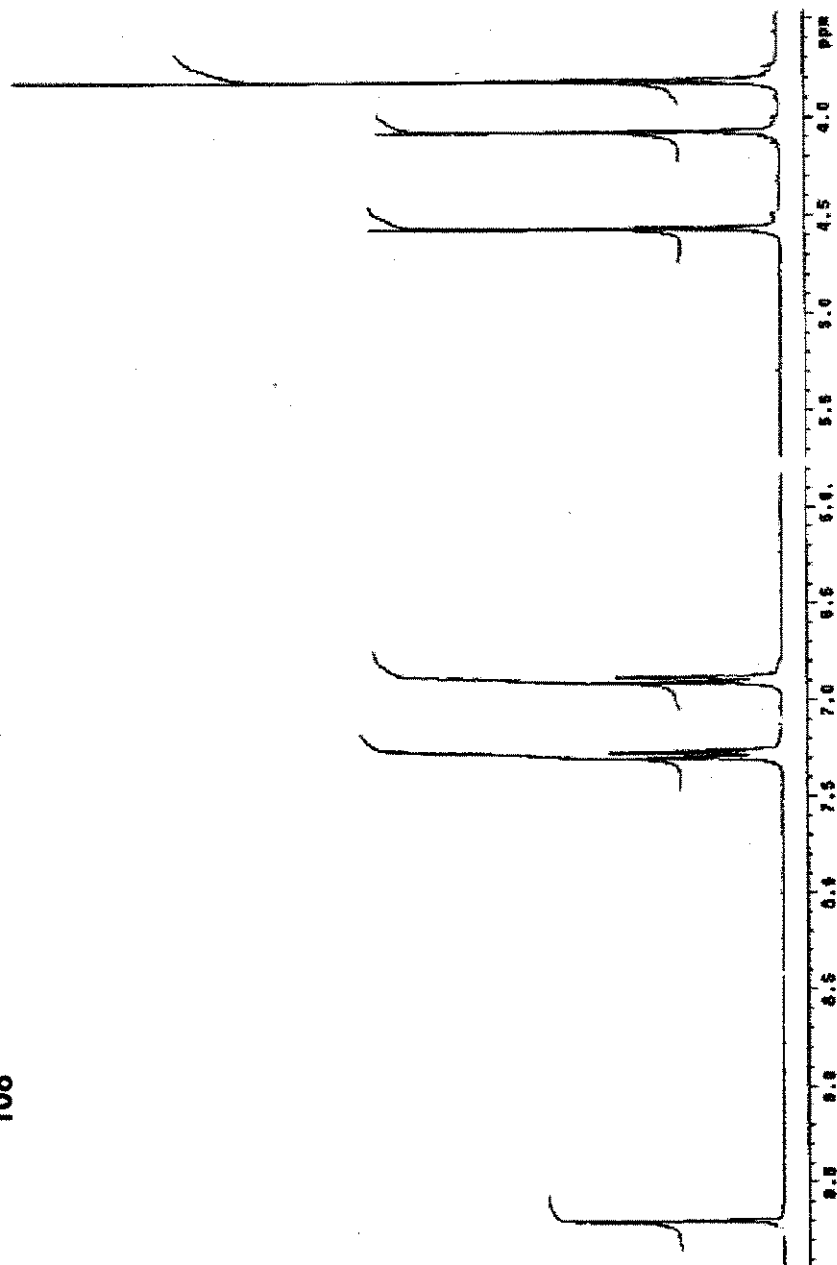
107



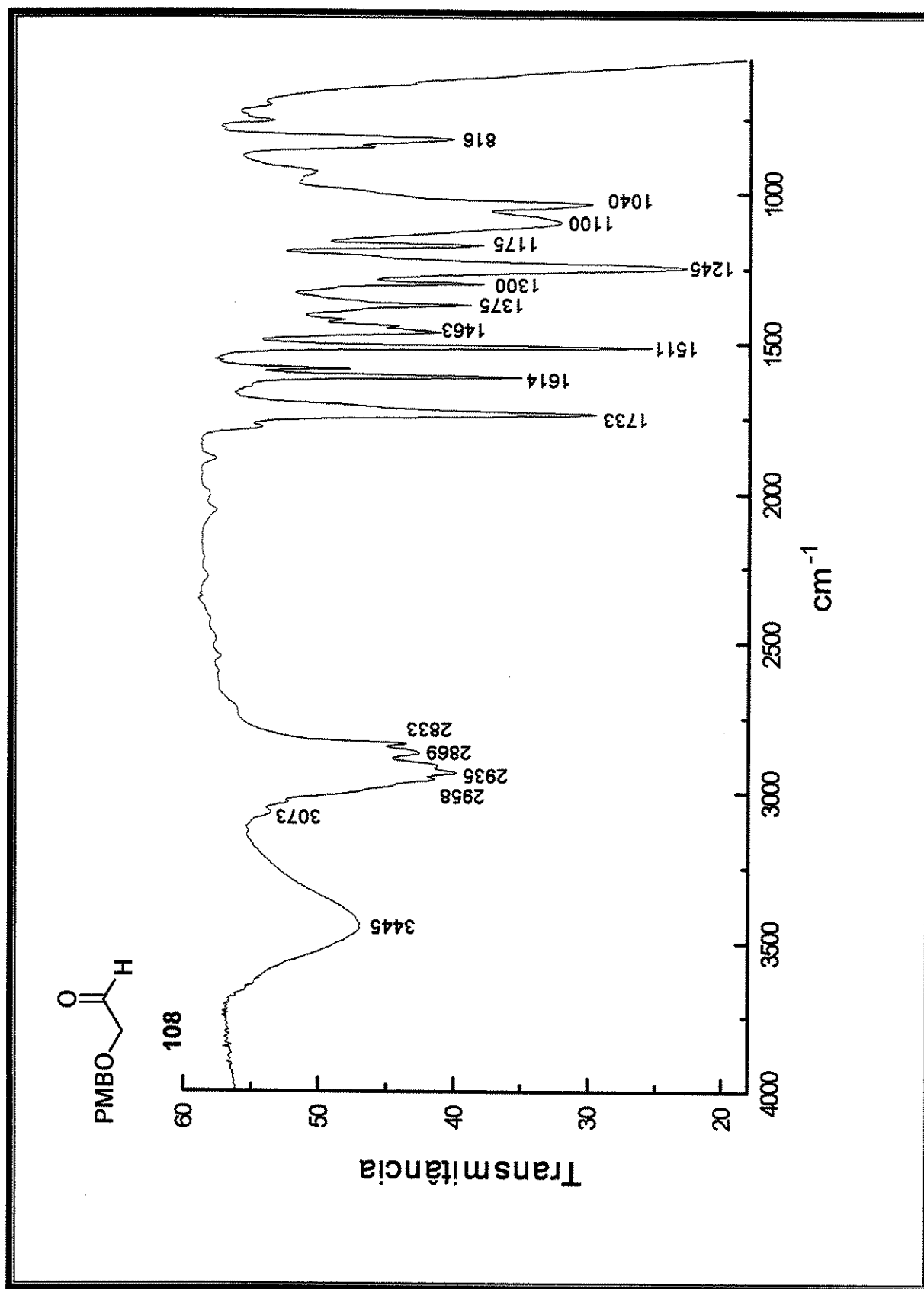
Espectro 62: DEPT (90, 135) do composto 107



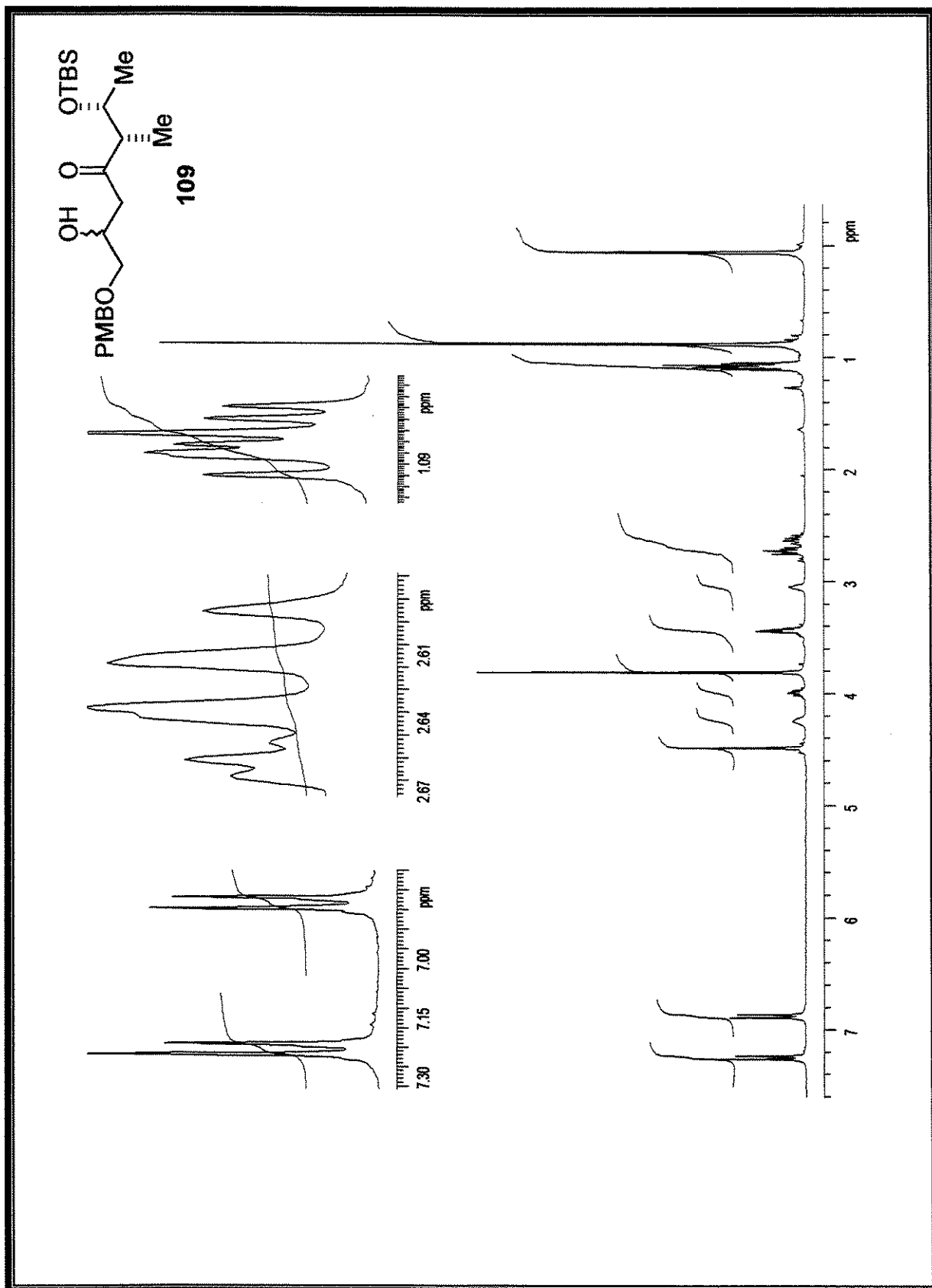
108



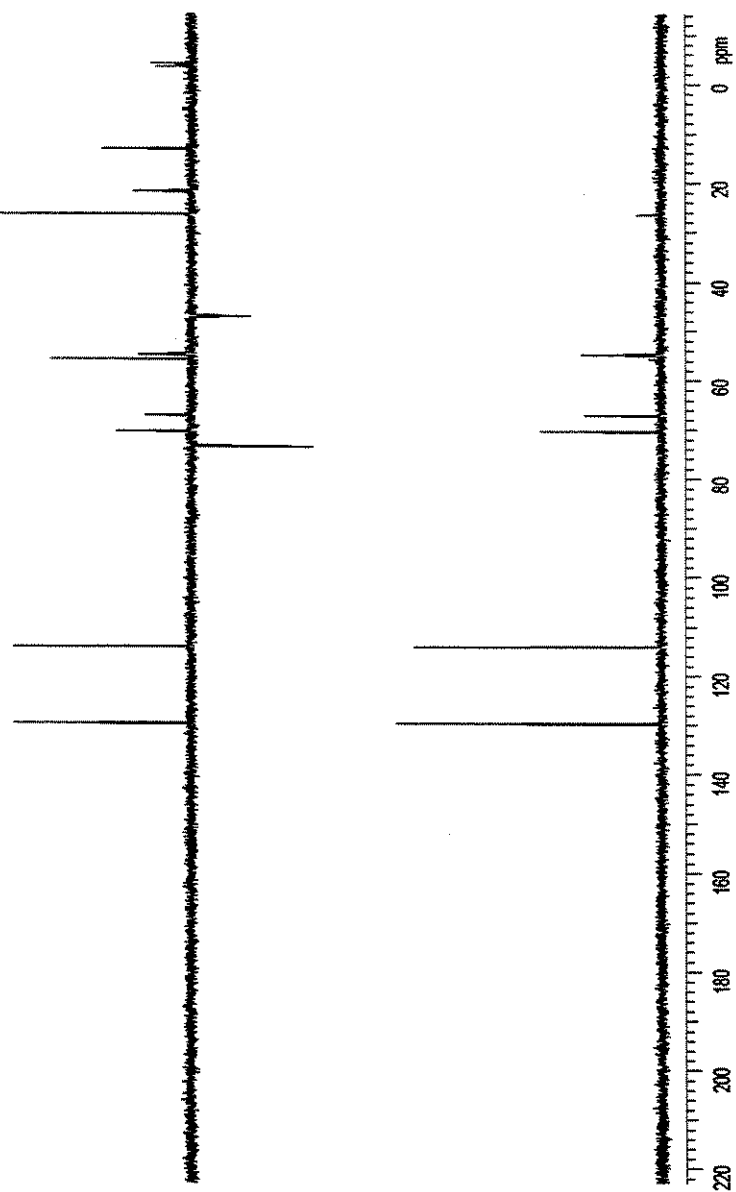
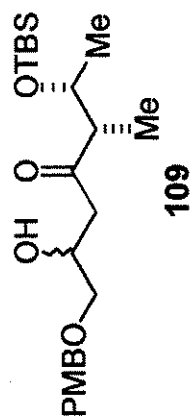
Espectro 63: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 108



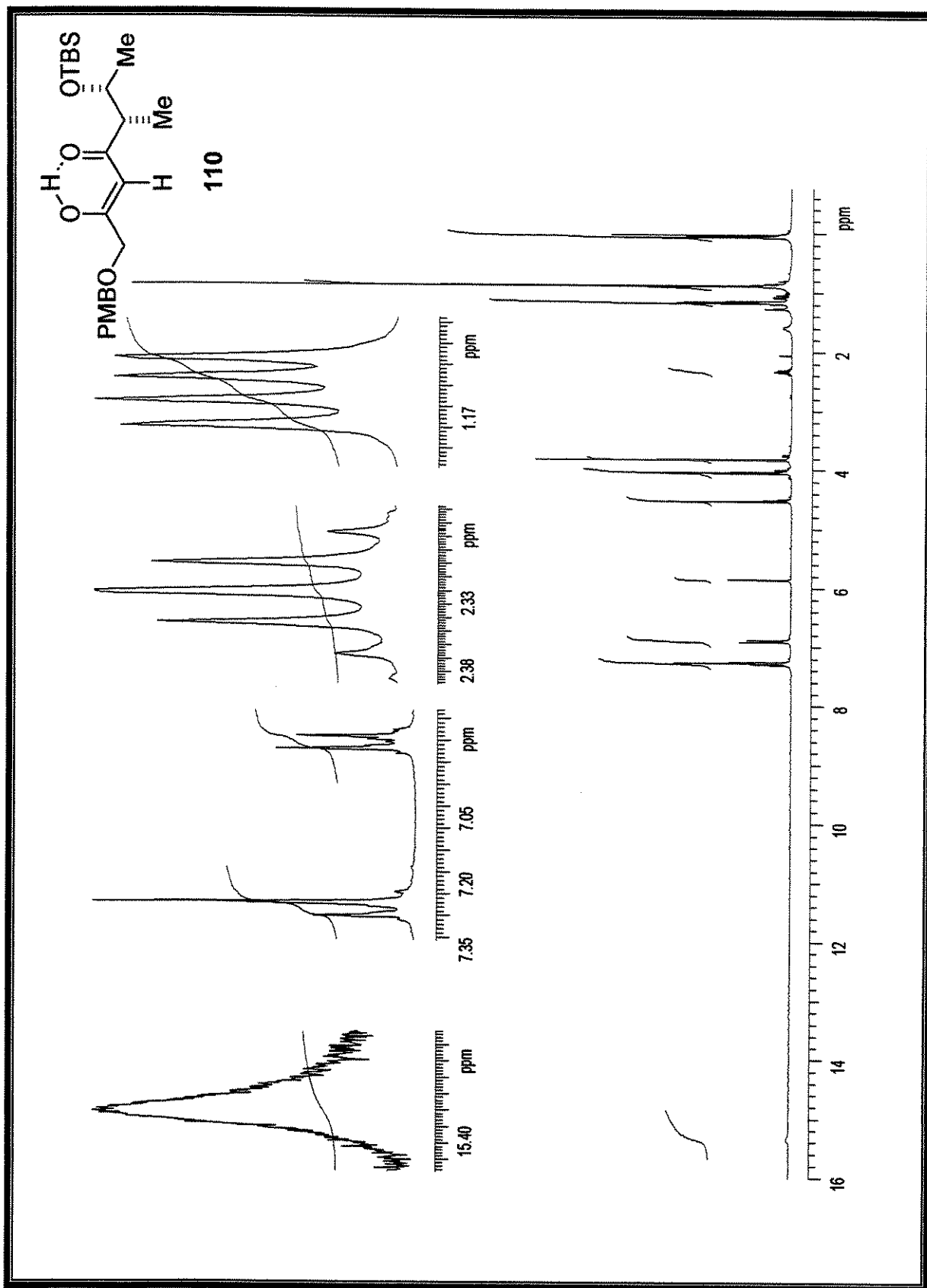
Espectro 64: Espectro de IV do composto 108



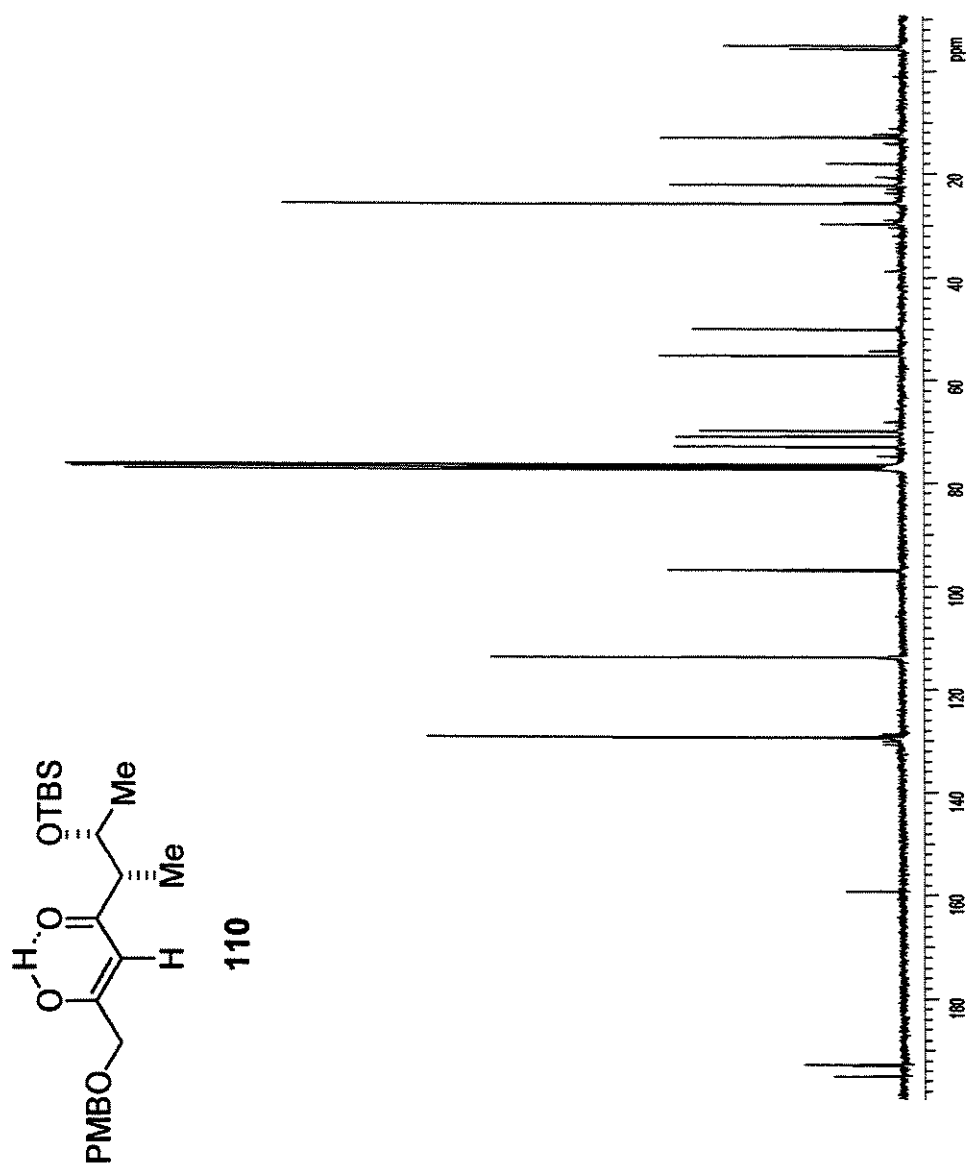
Espectro 65: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **109**



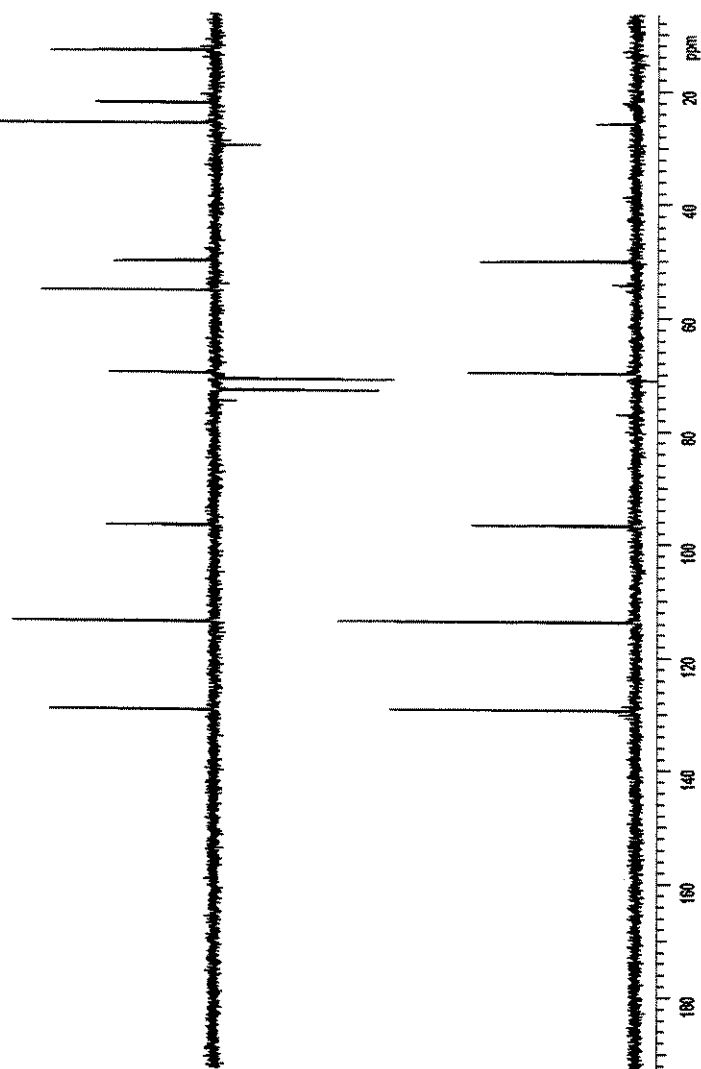
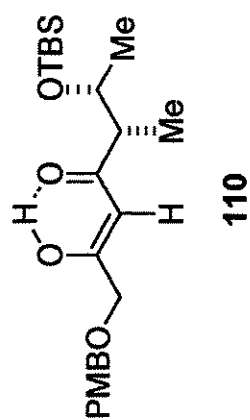
Espectro 67: DEPT (90, 135) do composto 109



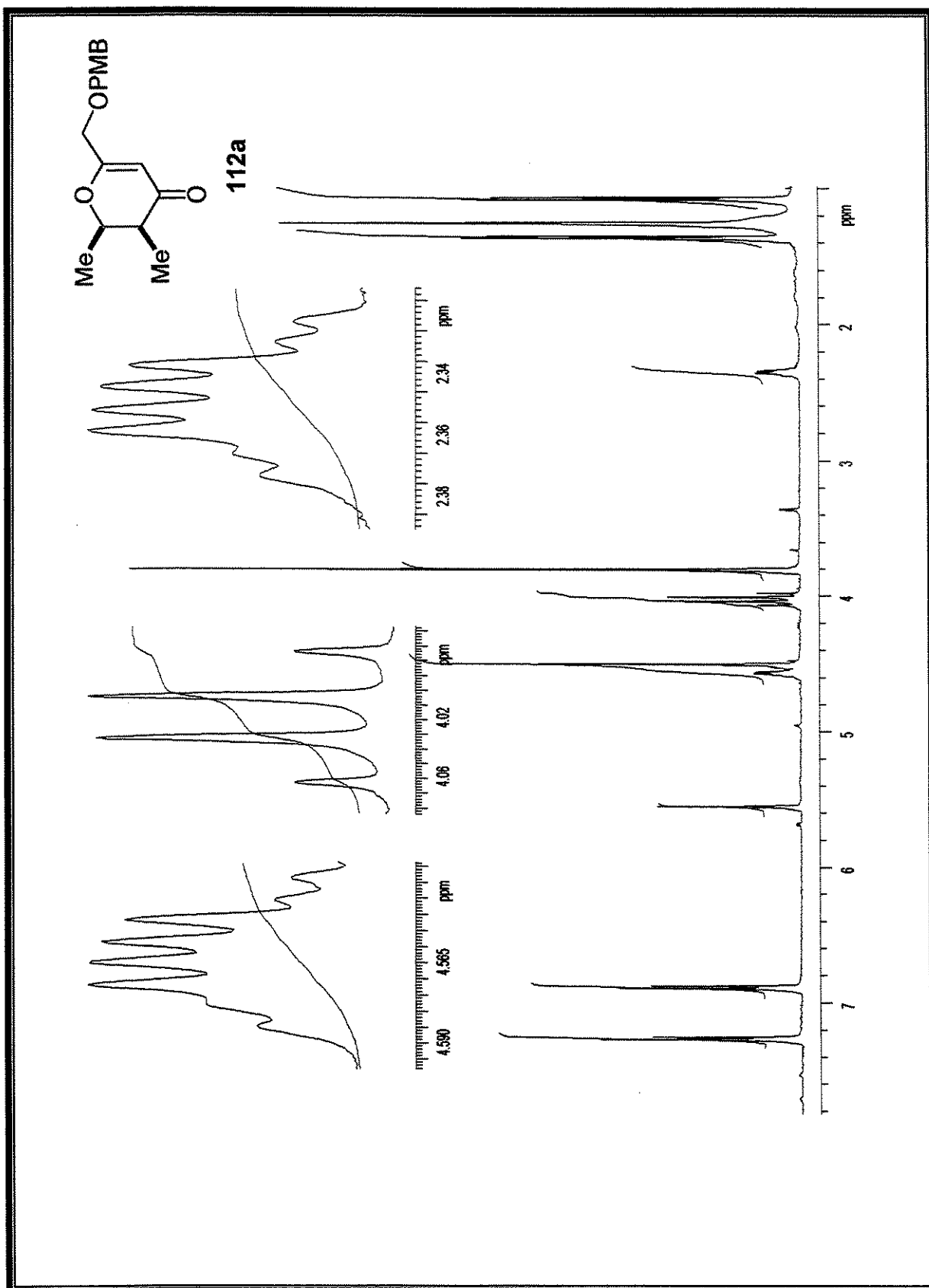
Espectro 68: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 110



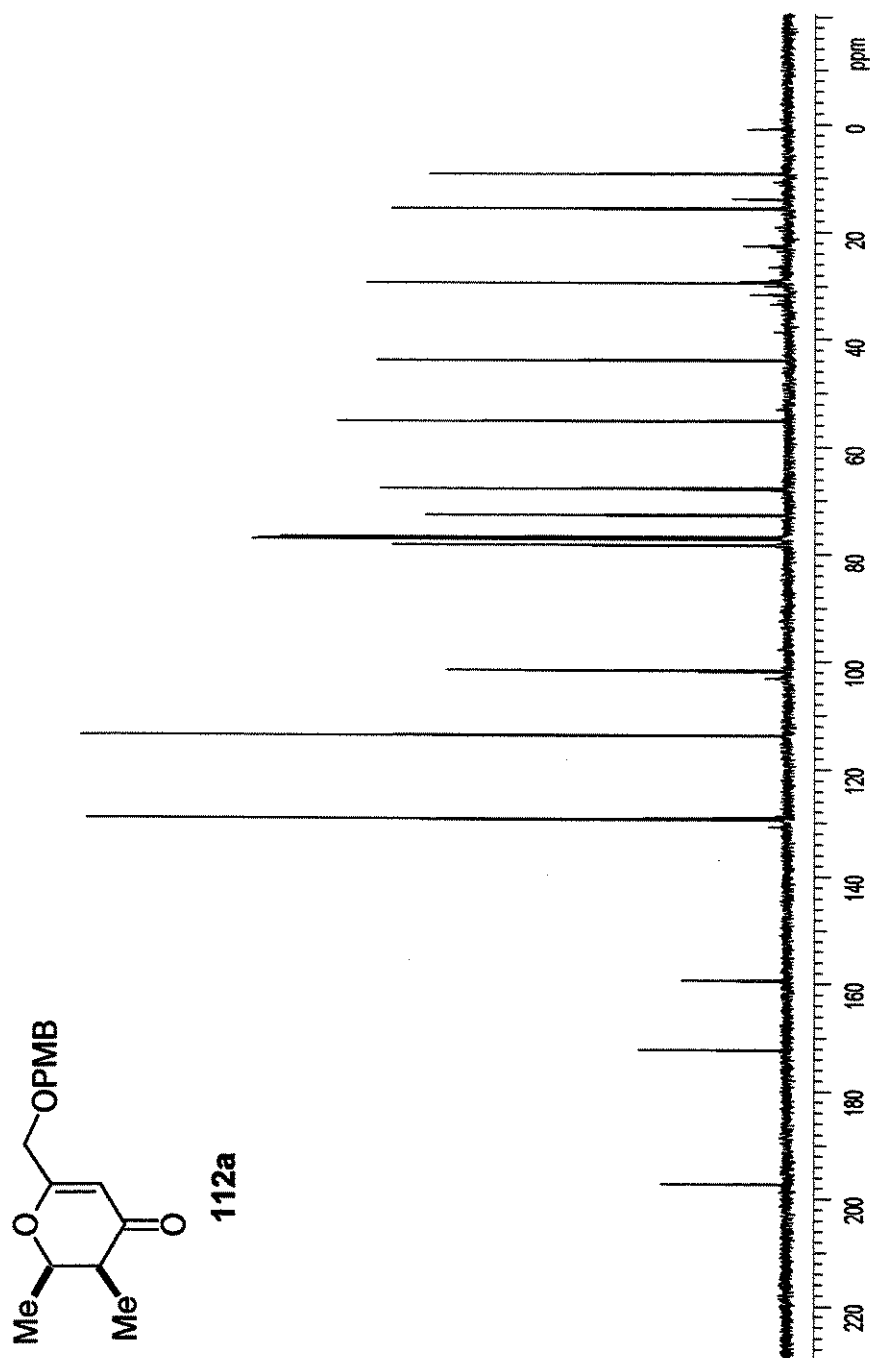
Espectro 69: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **110**



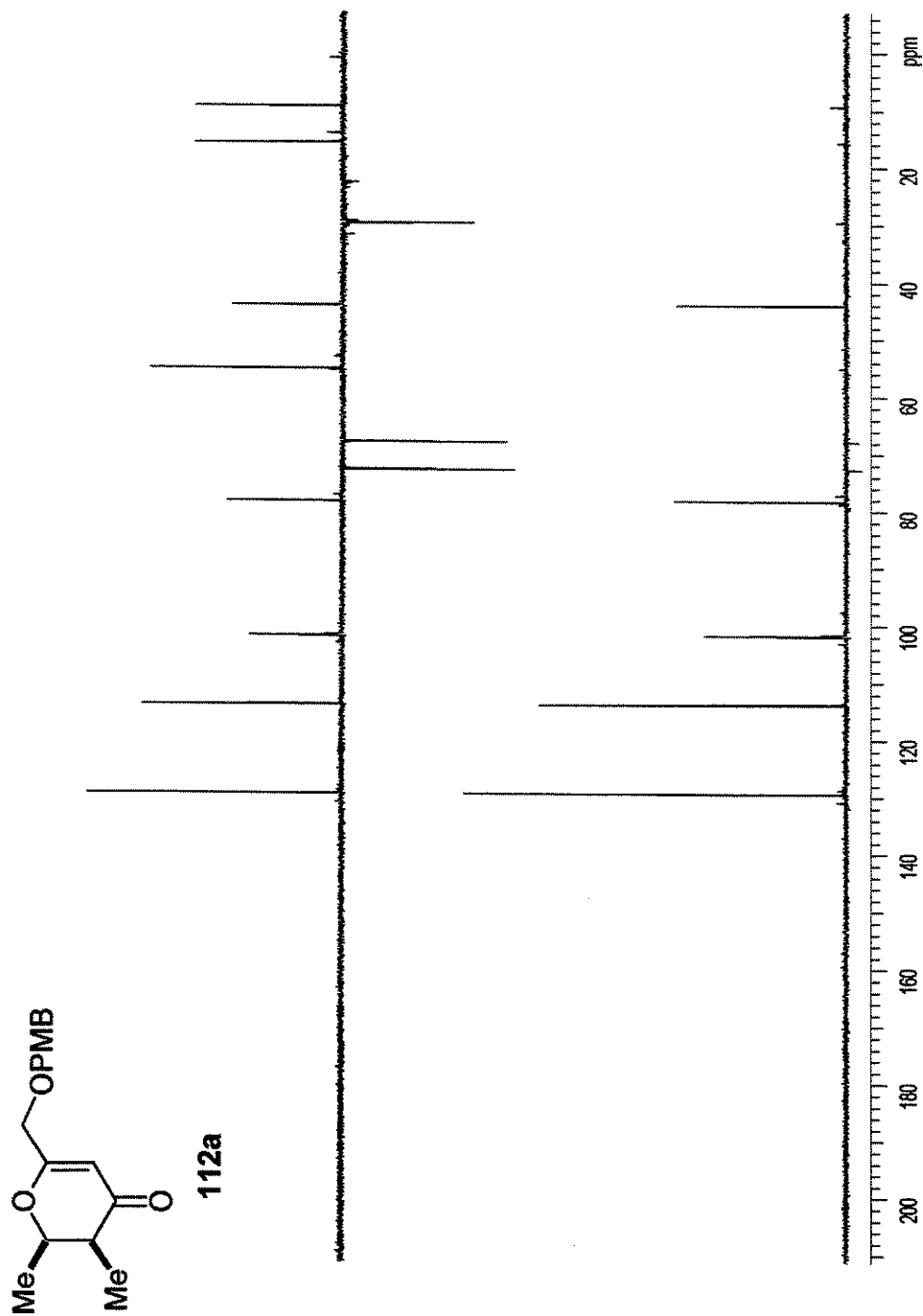
Espectro 70: DEPT (90, 135) do composto 110

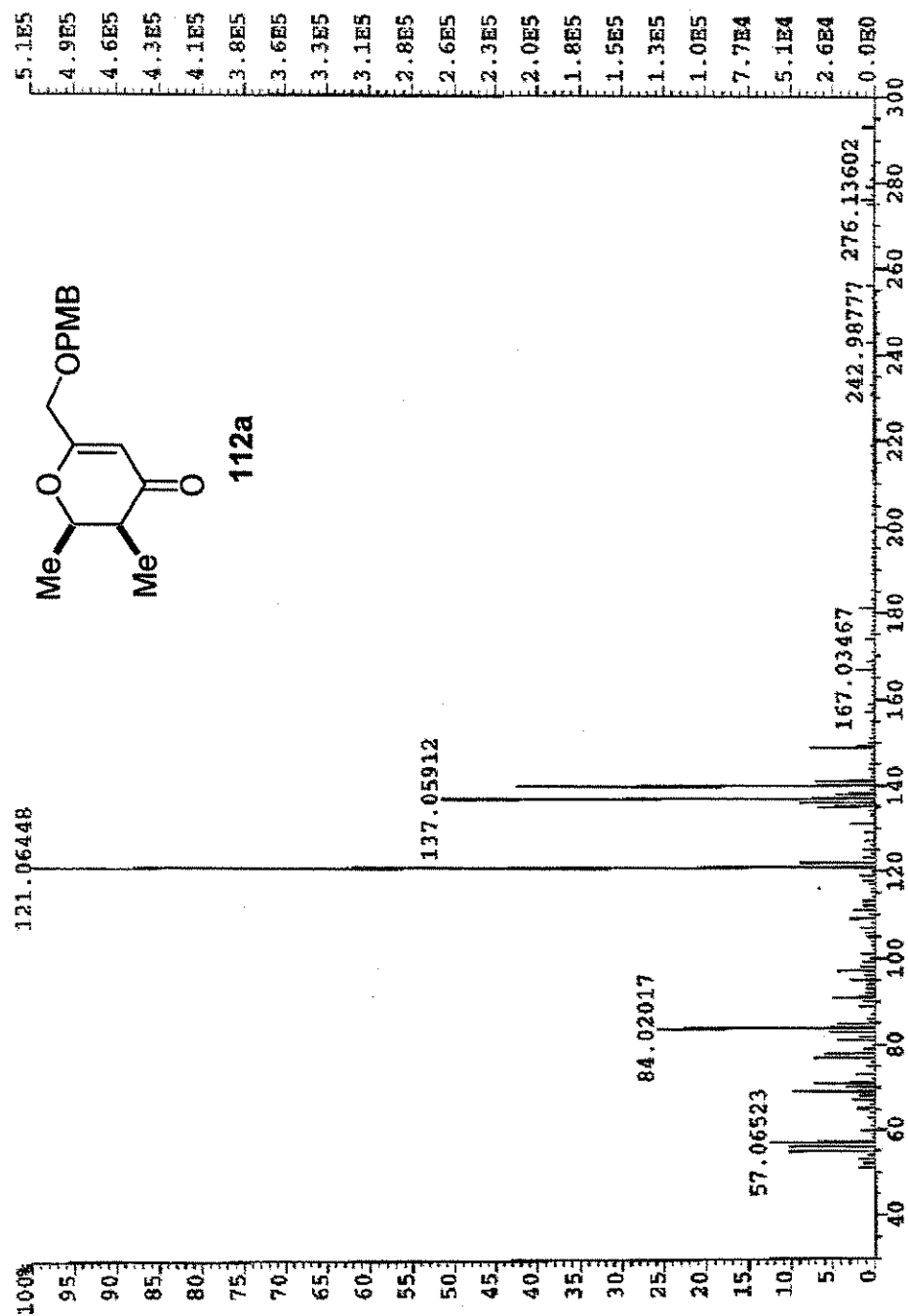


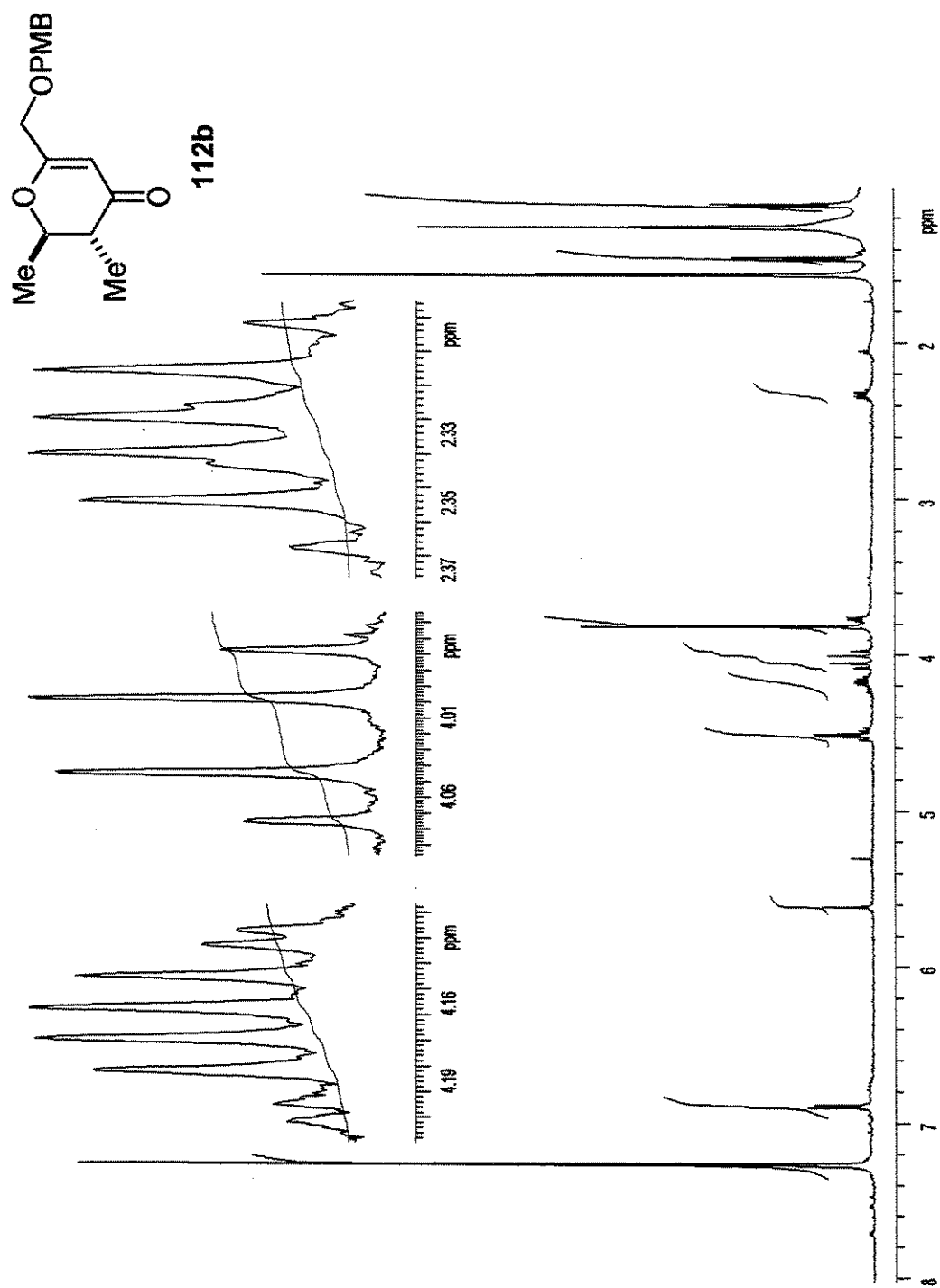
Espectro 71: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **112a**



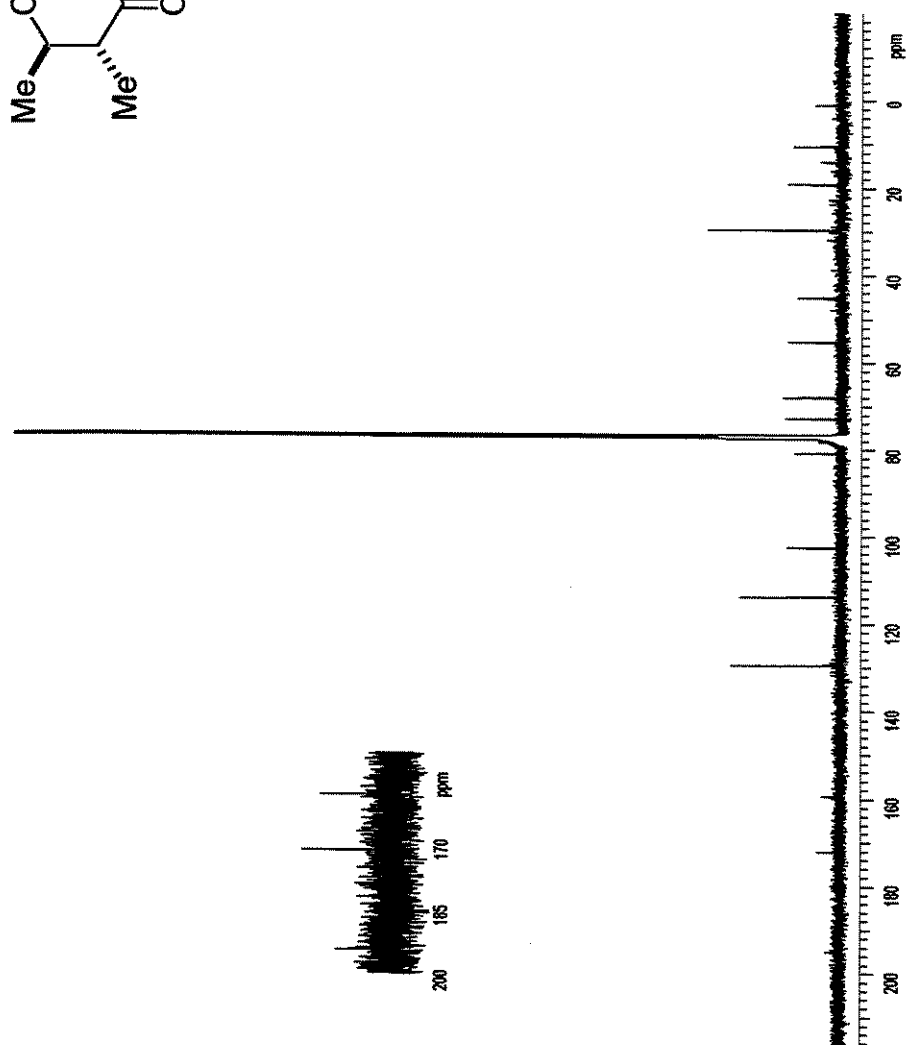
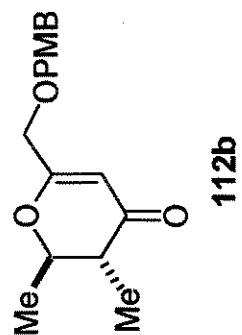
Espectro 72: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **112a**

Espectro 73: DEPT (90, 135) do composto **112a**

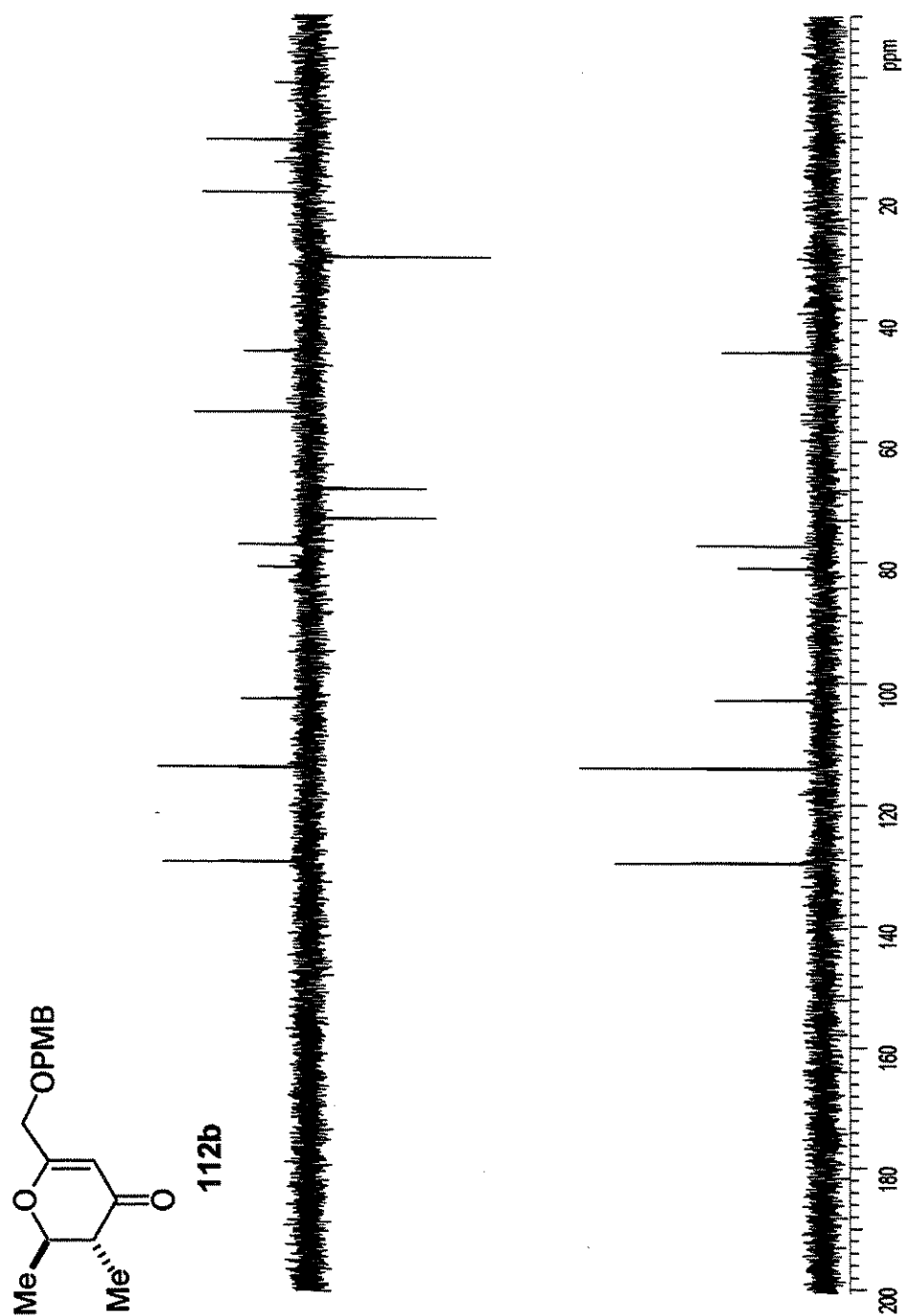
Espectro 74: Espectro de HRMS do composto **112a**



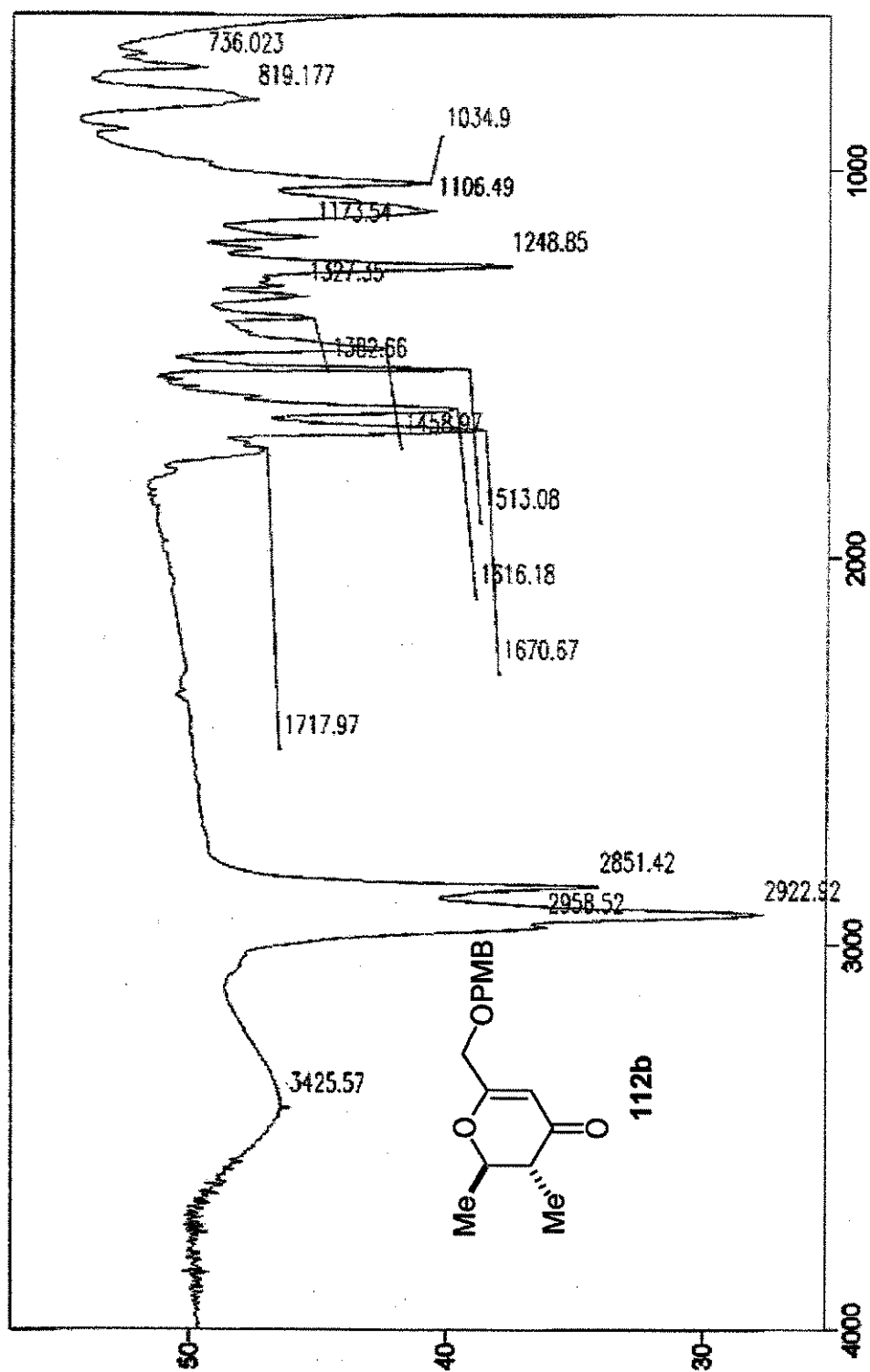
Espectro 75: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **112b**



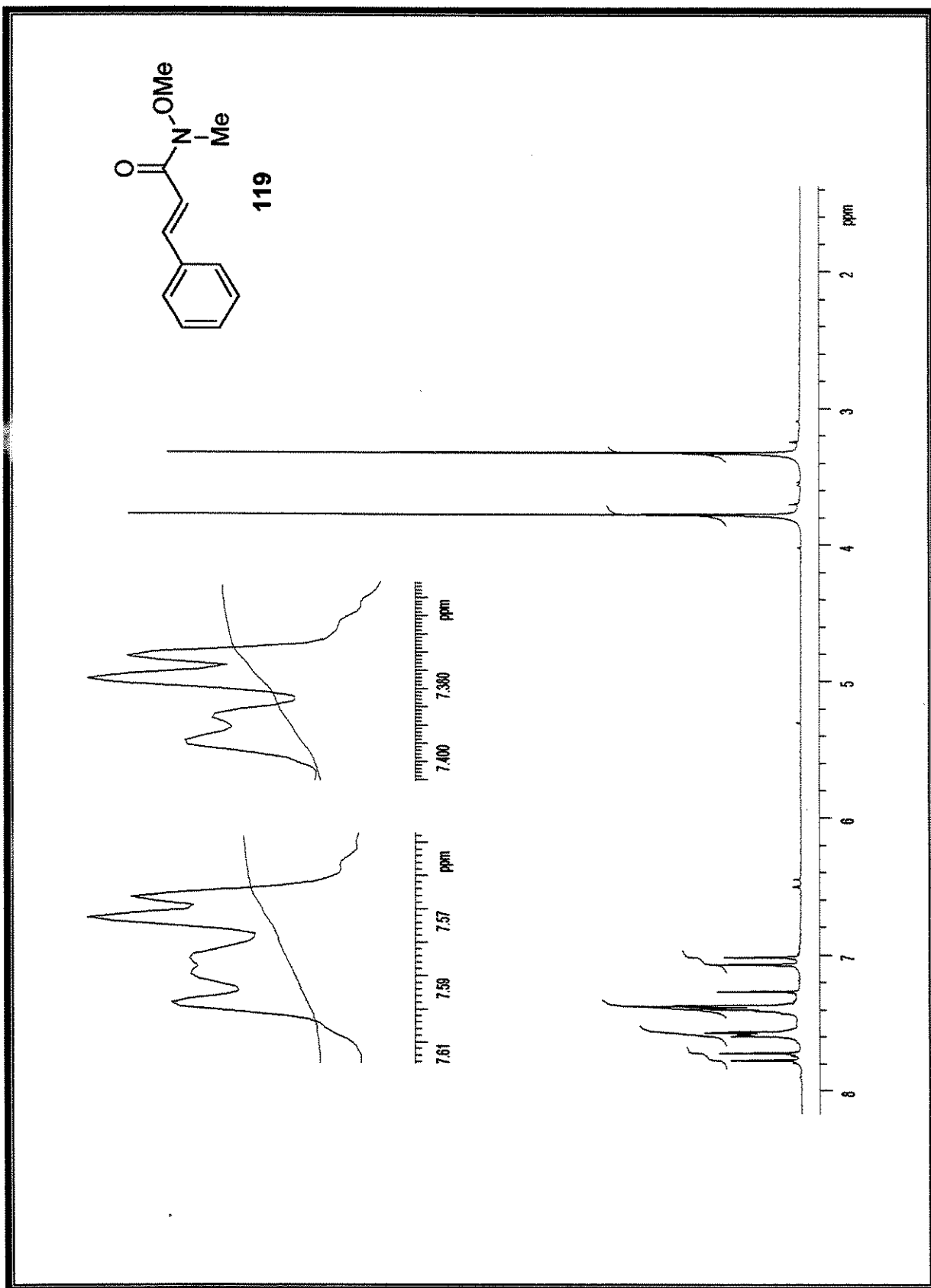
Espectro 76: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 112b



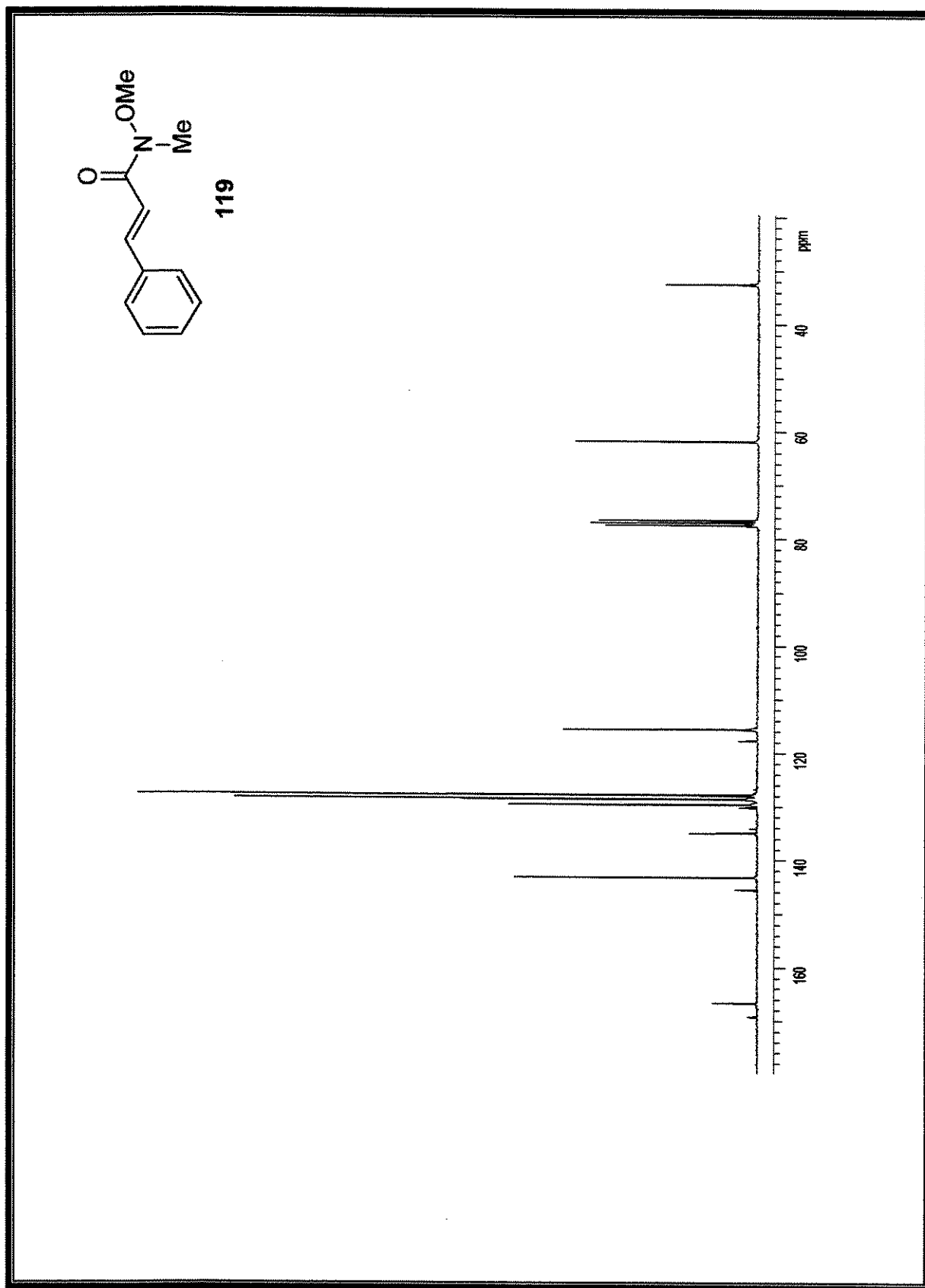
Espectro 77: DEPT (90, 135) do composto 112b



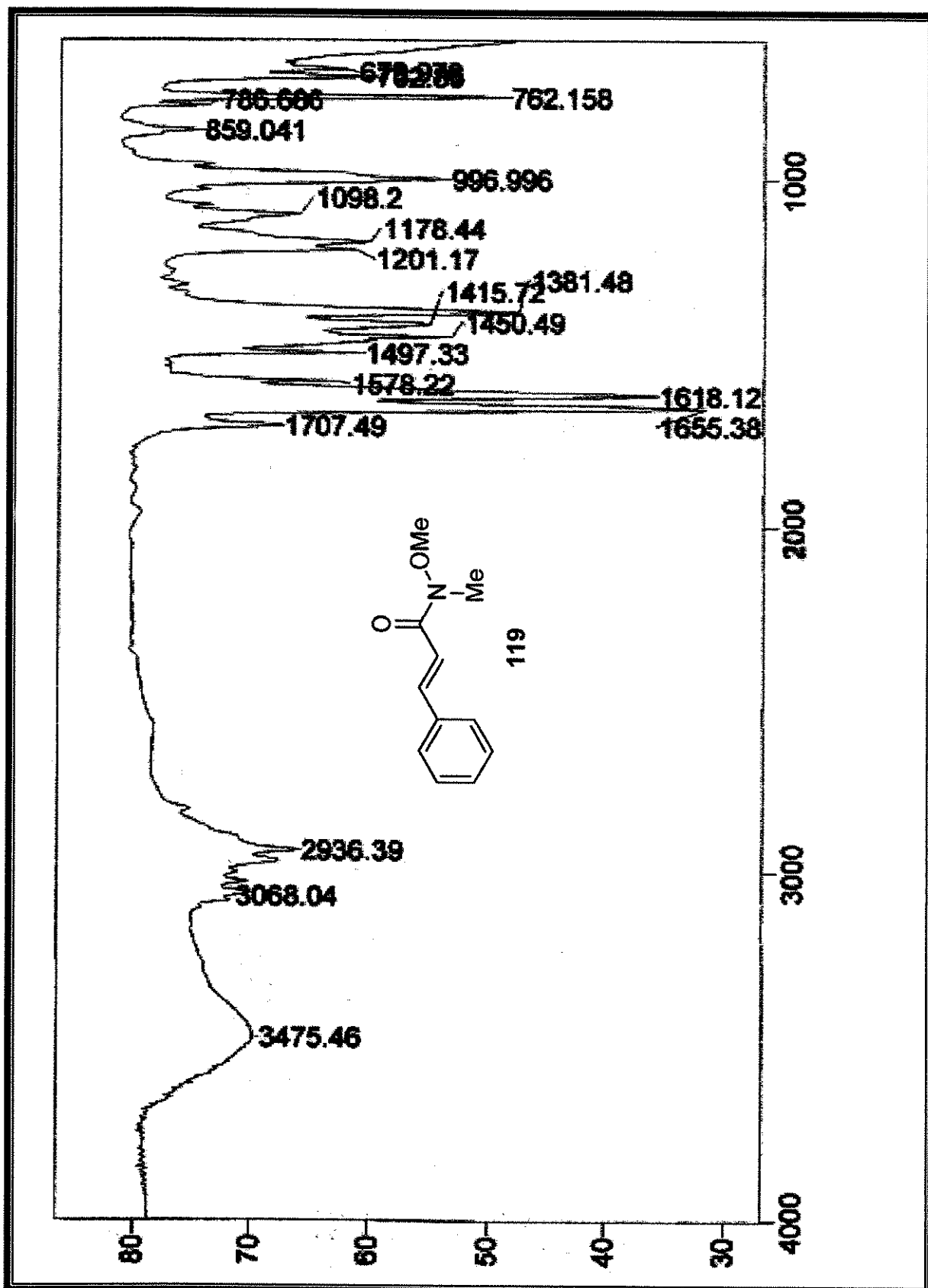
Espectro 78: Espectro de IV do composto 112b



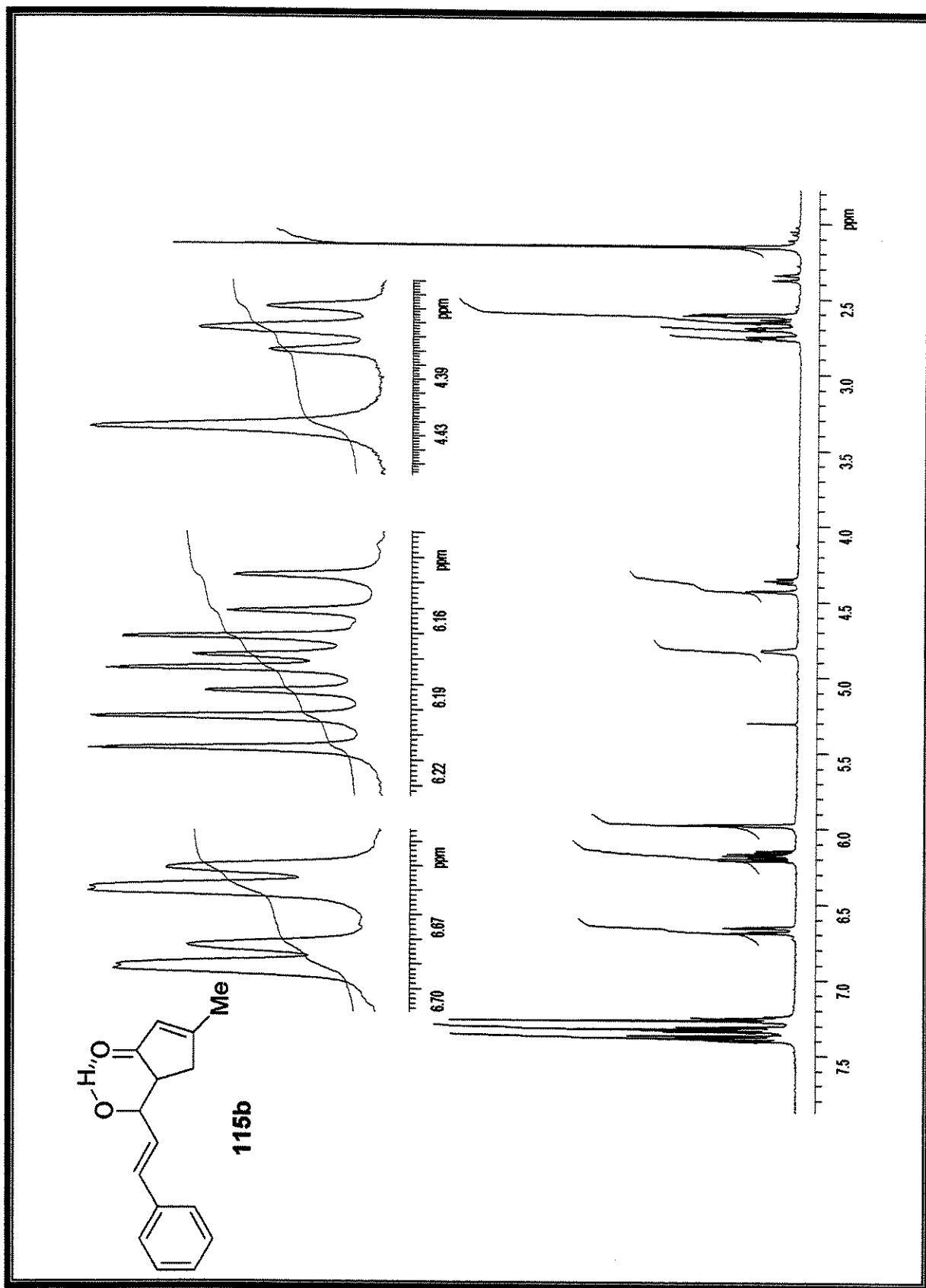
Espectro 79: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto bruto **119**



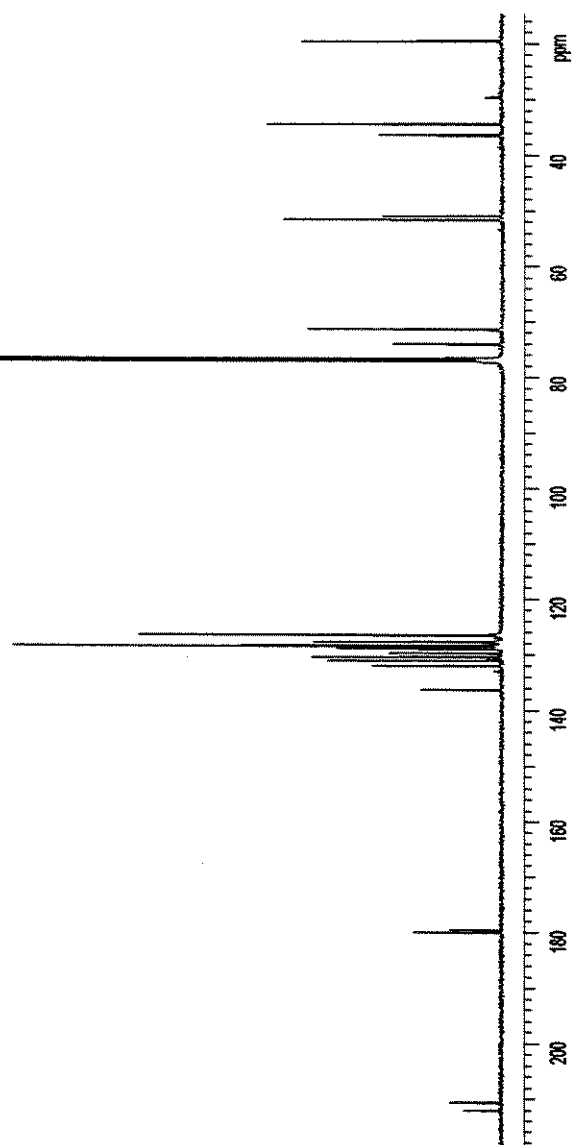
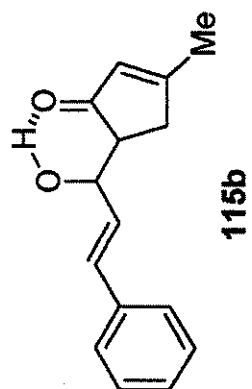
Espectro 80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto bruto **119**



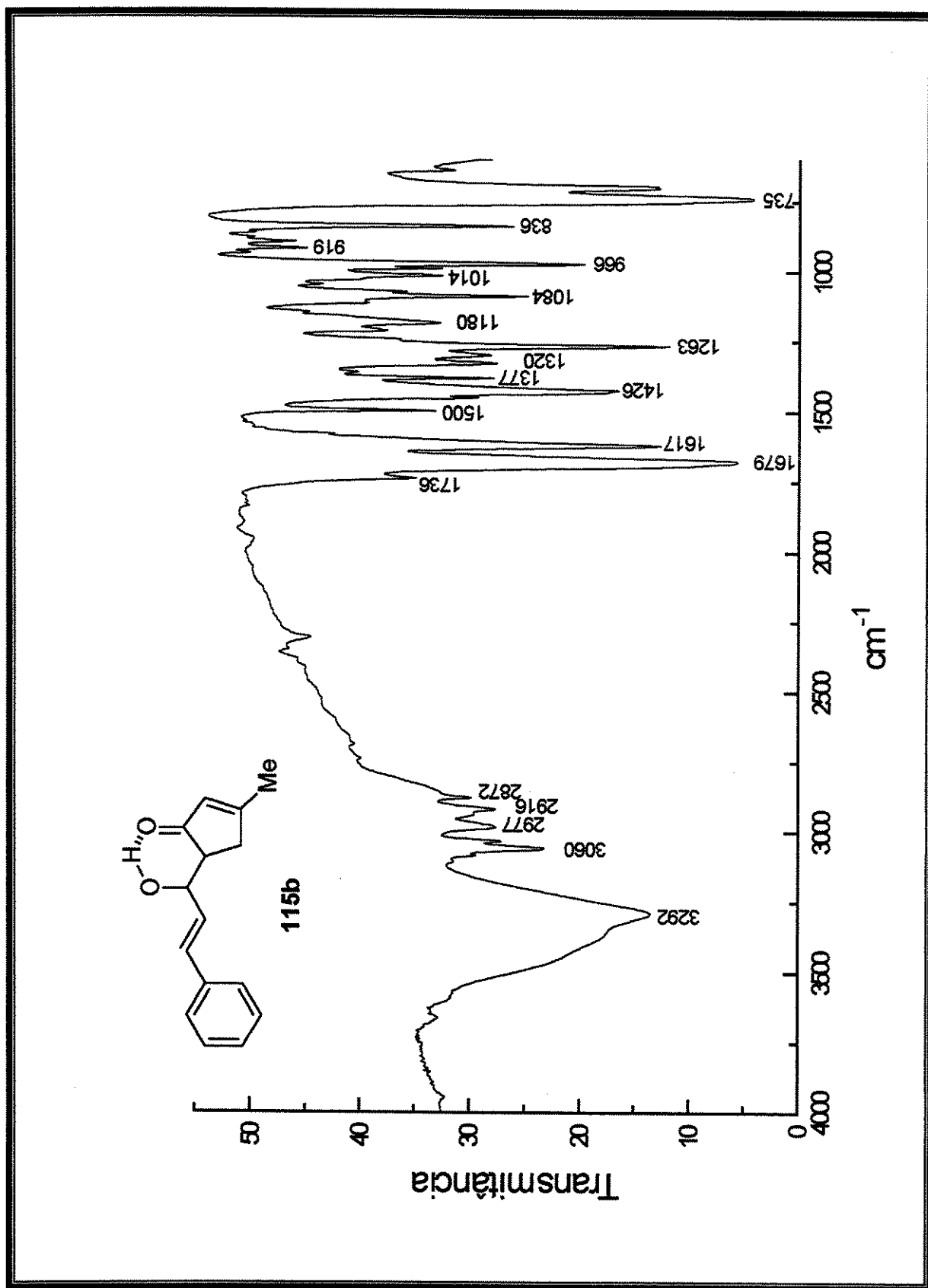
Espectro 81: Espectro de IV do composto bruto 119



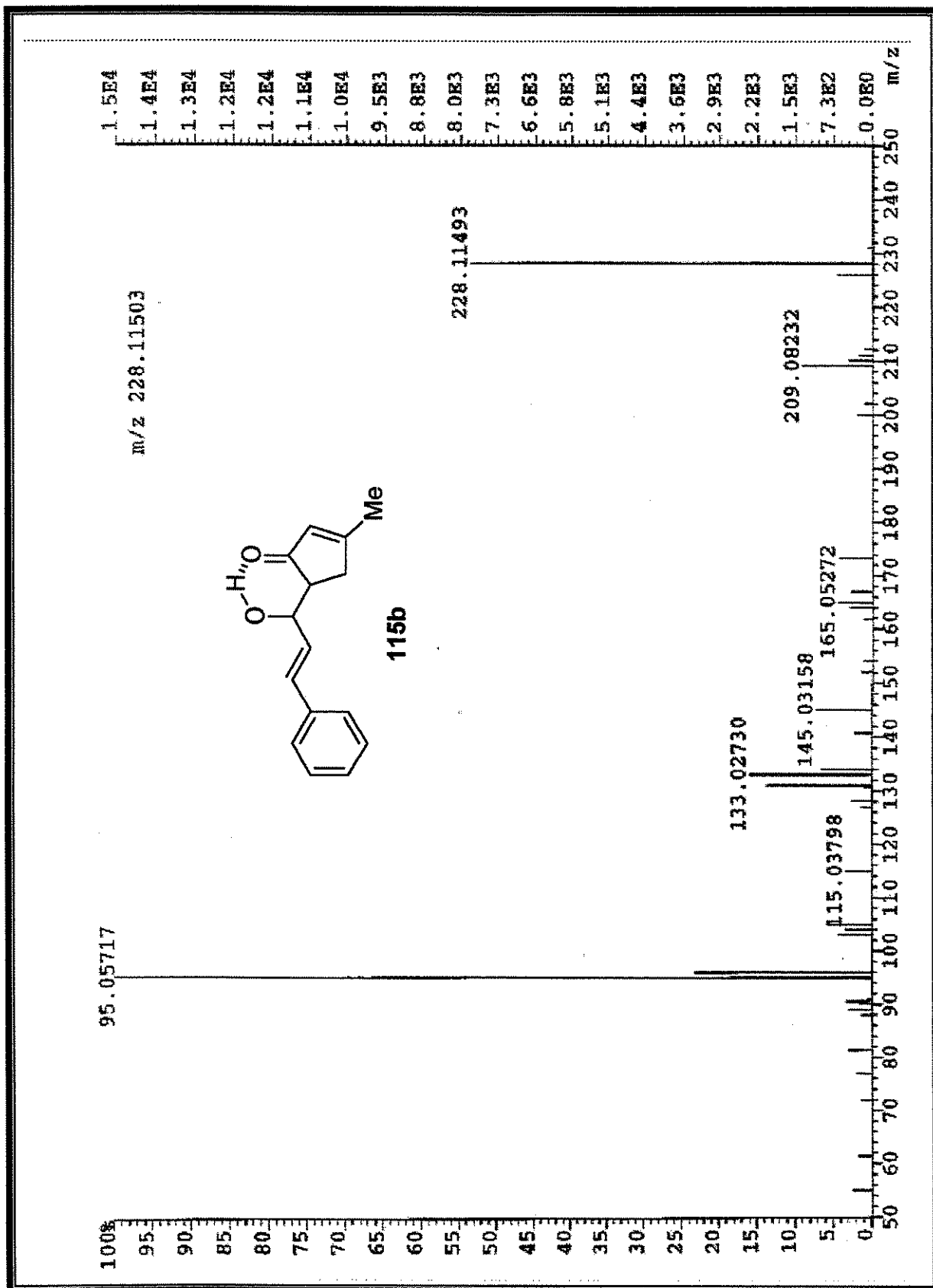
Espectro 82: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **115b**



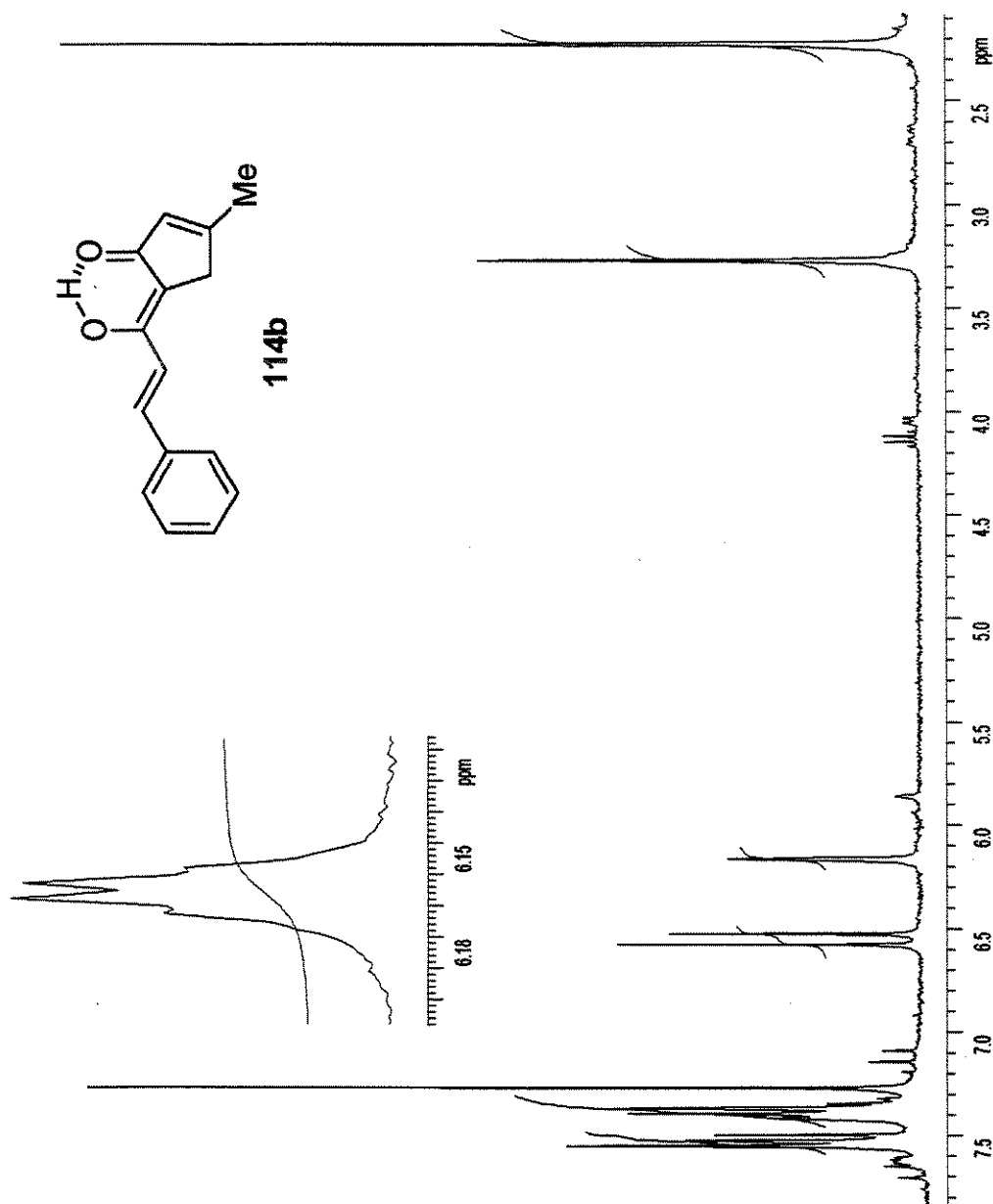
Espectro 83: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **115b**



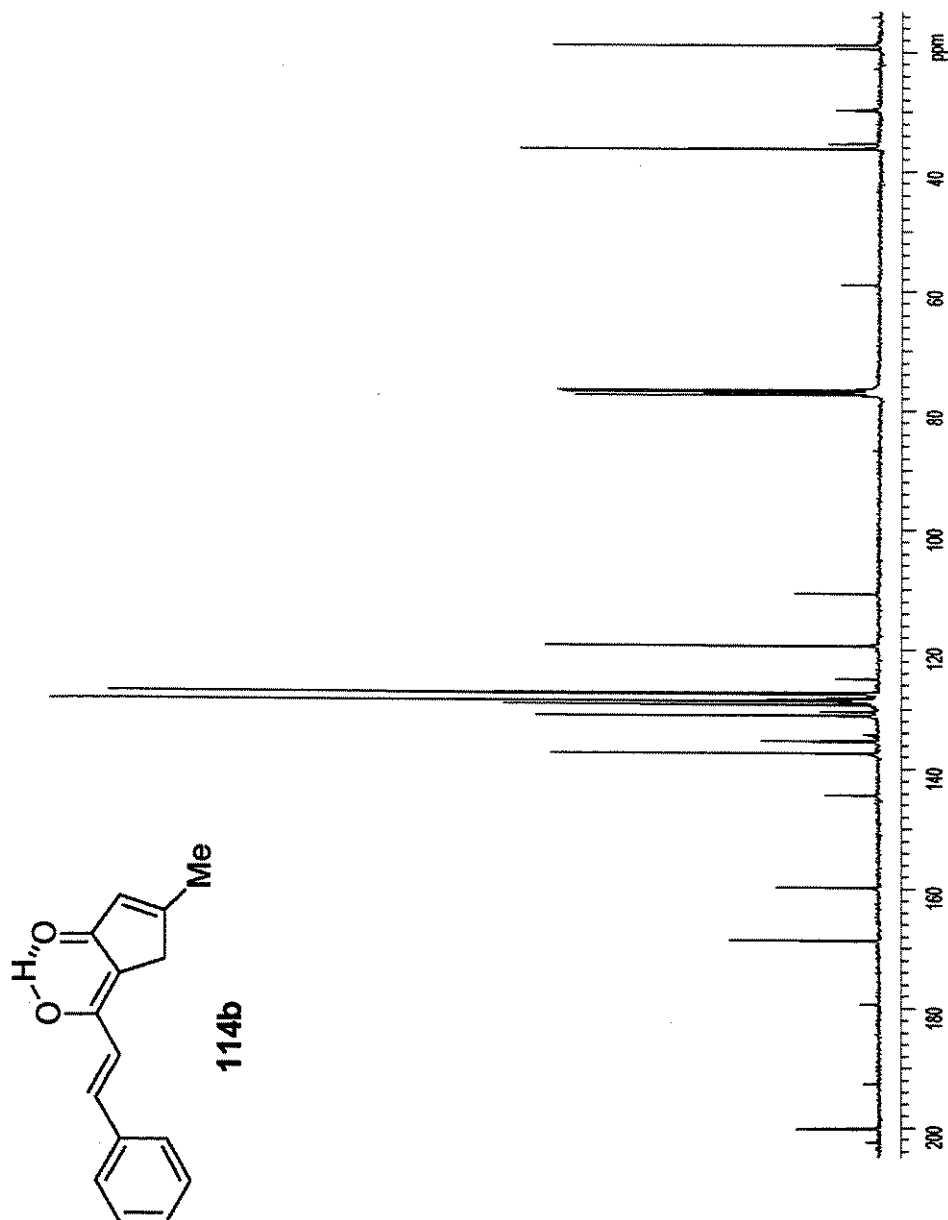
Espectro 84: Espectro de IV do composto 115b



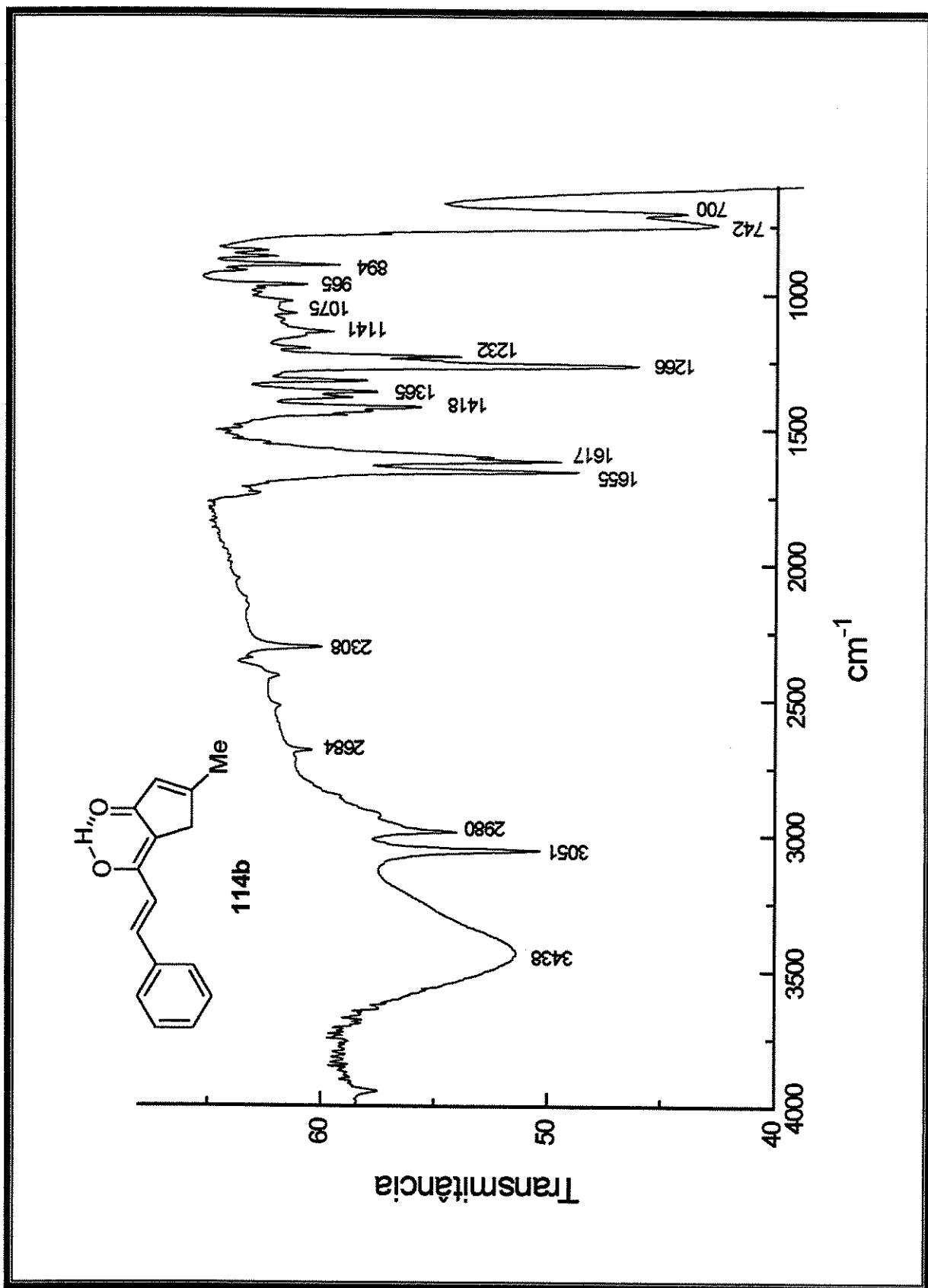
Espectro 85: Espectro de HRMS do composto 115b



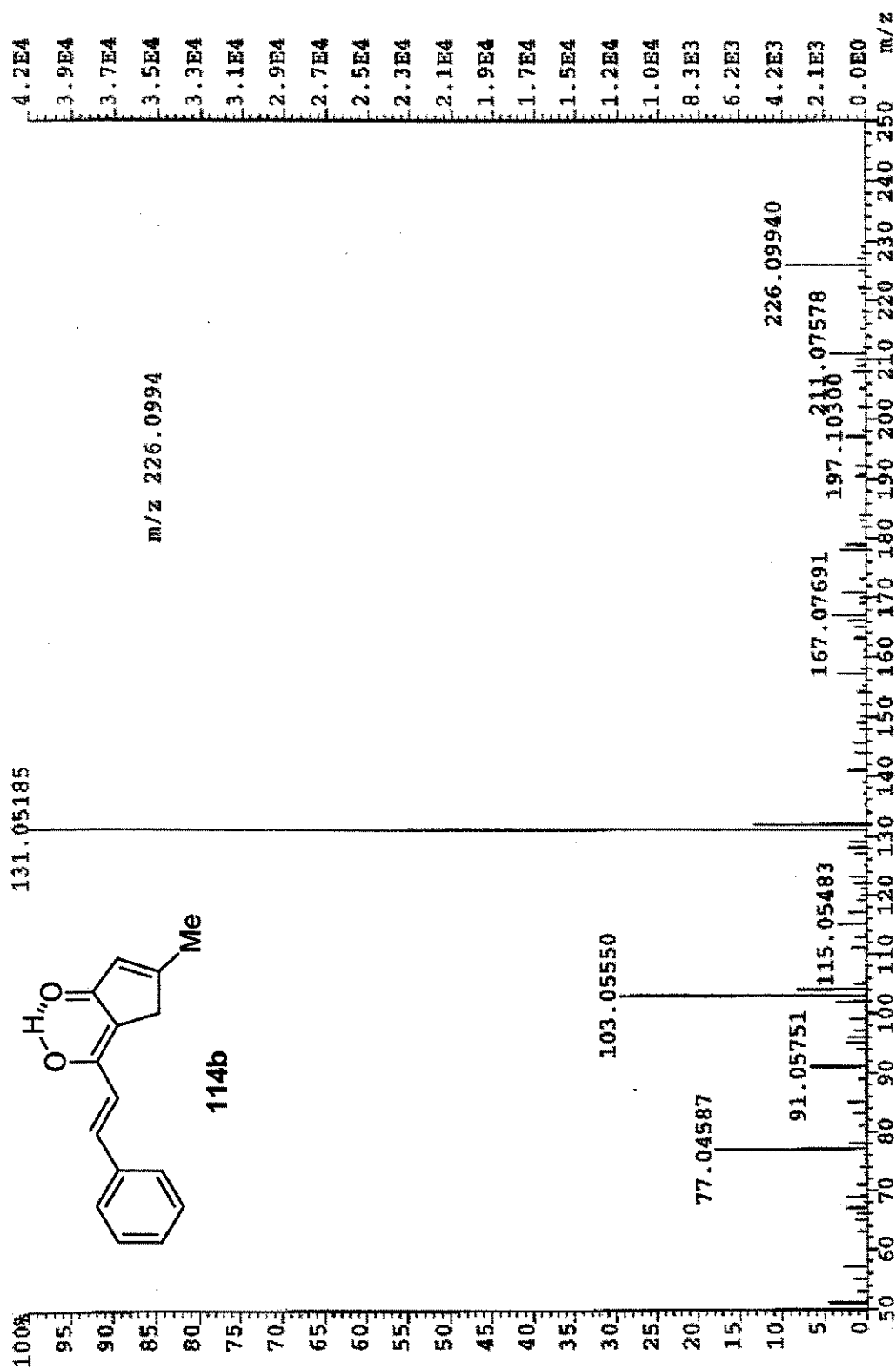
Espectro 86: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **114b**



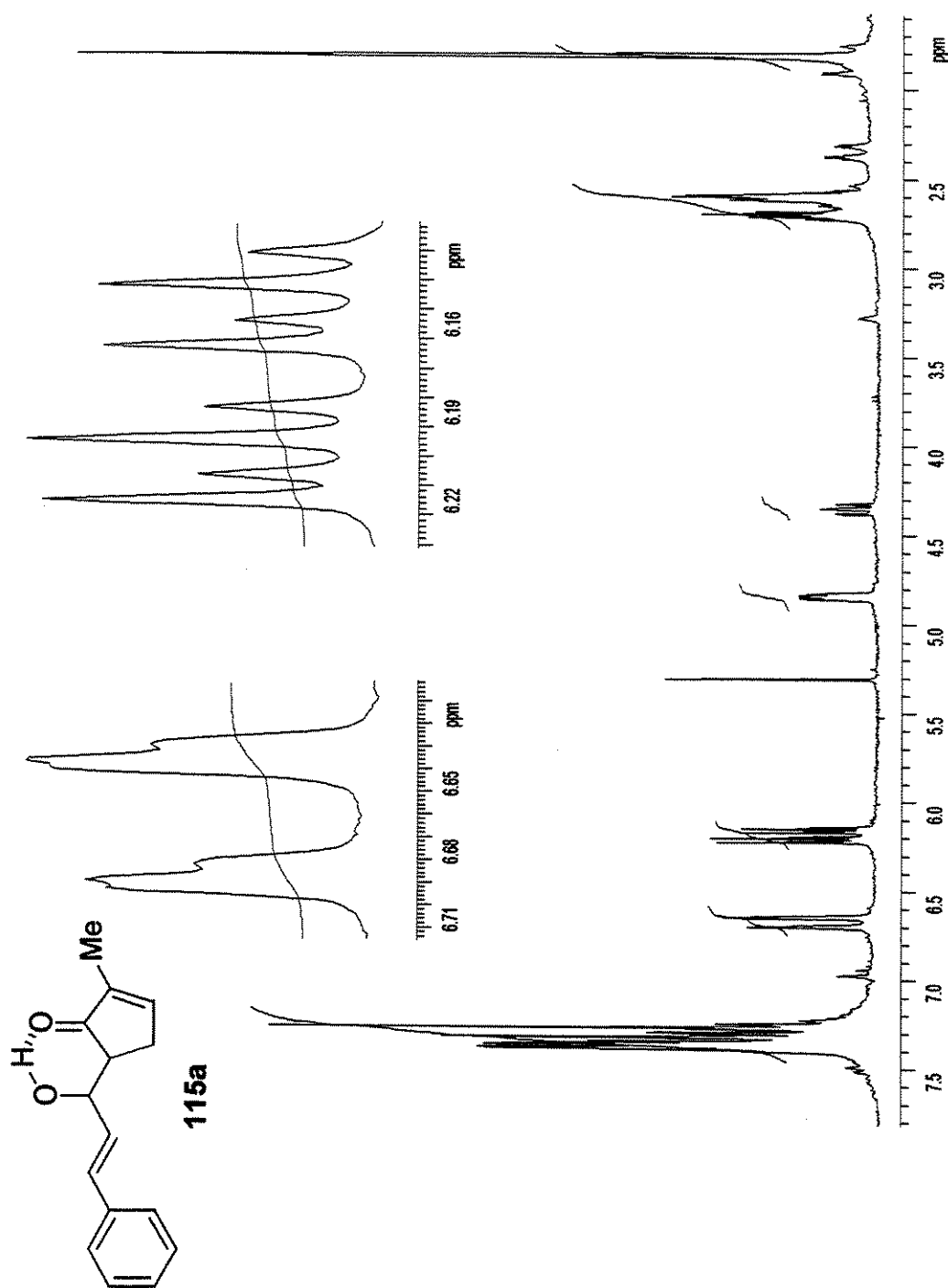
Espectro 87: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **114b**



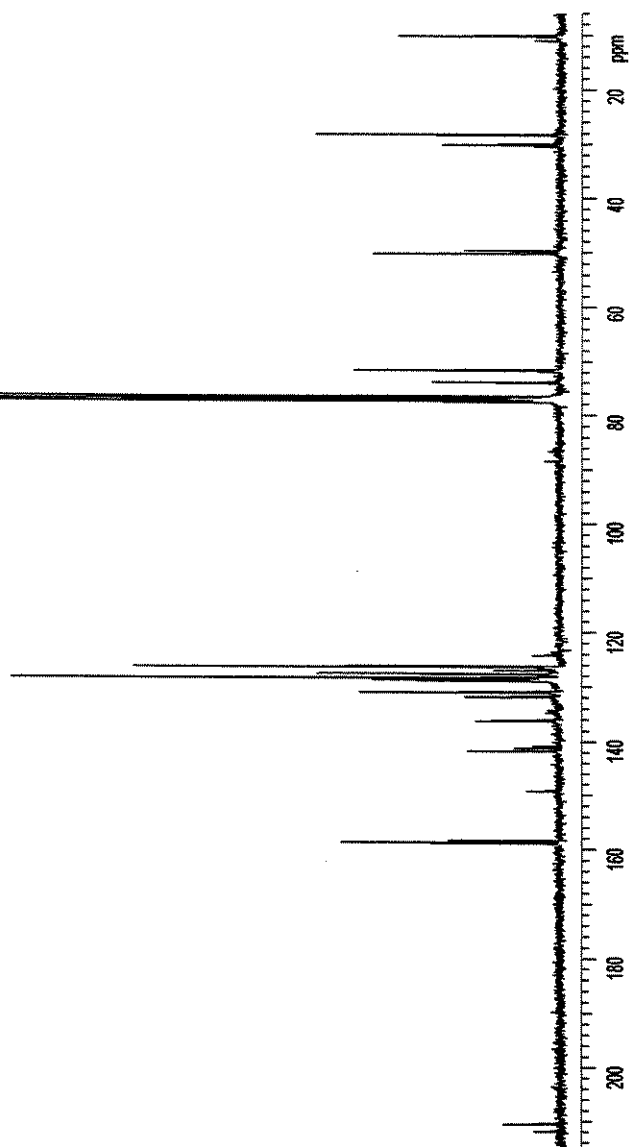
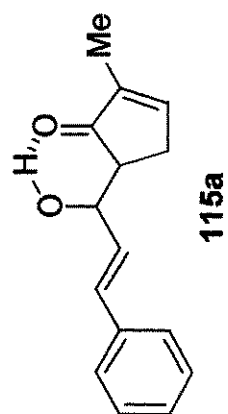
Espectro 88: Espectro de IV do composto 114b



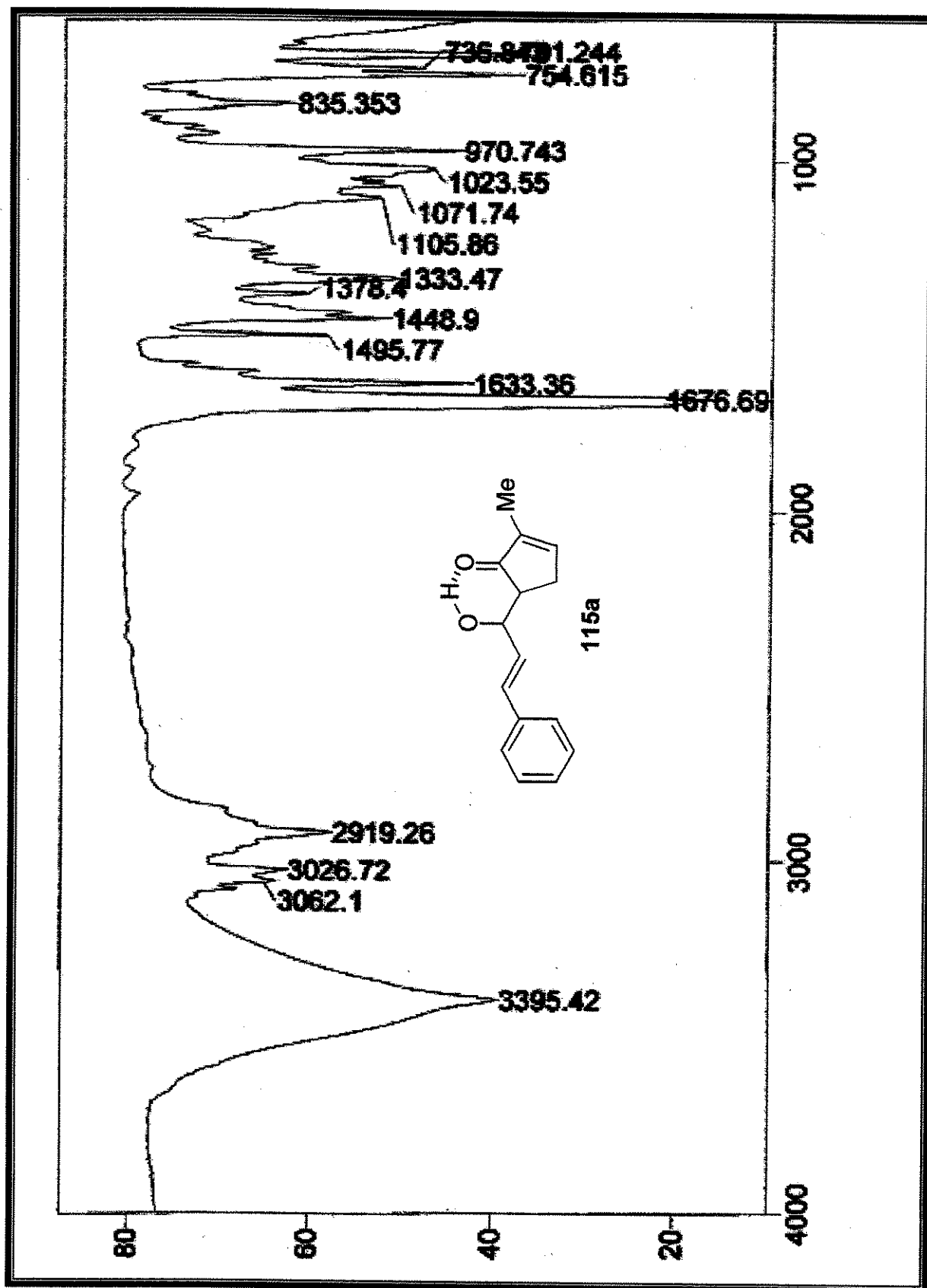
Espectro 89: Espectro de HRMS do composto 114b



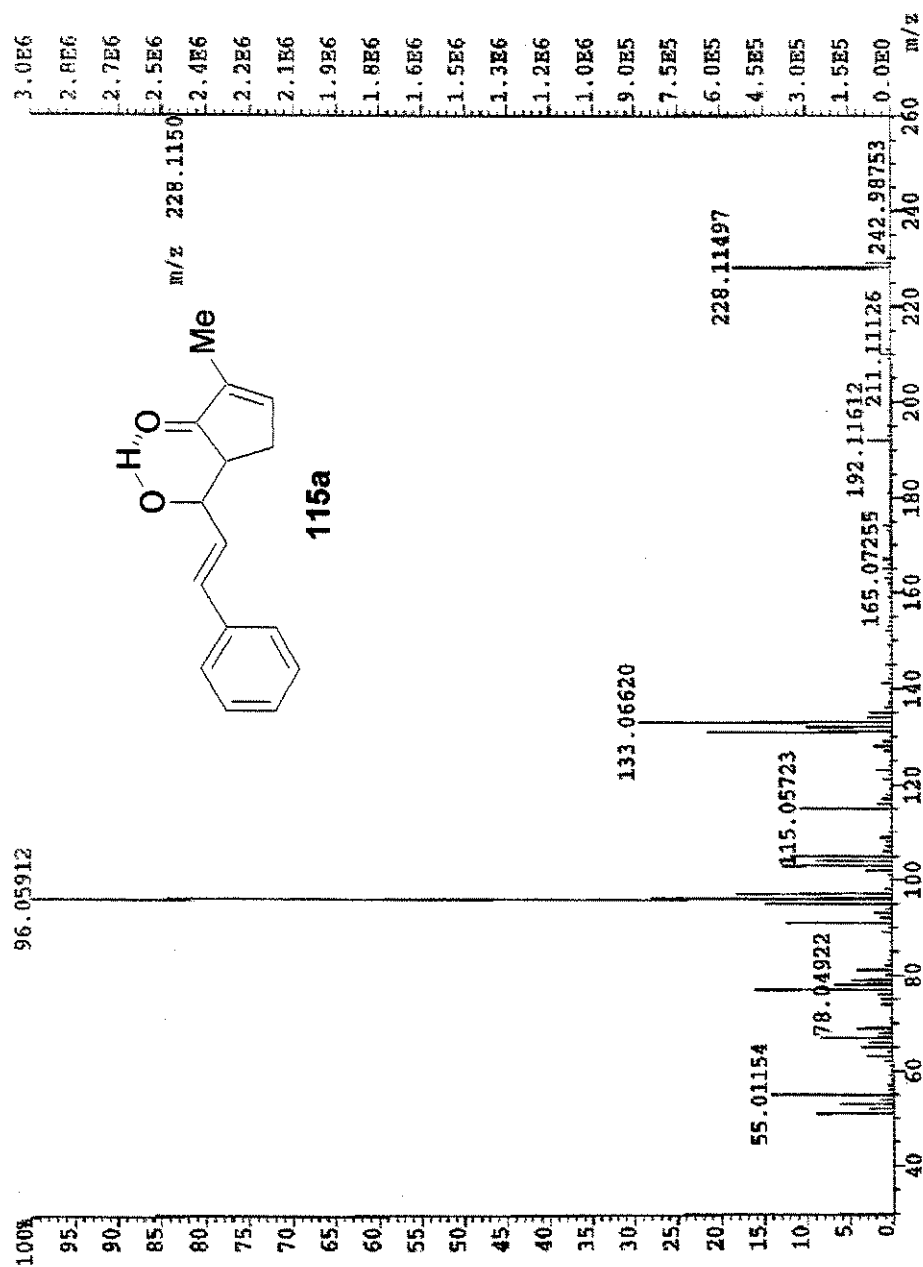
Espectro 90: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **115a**



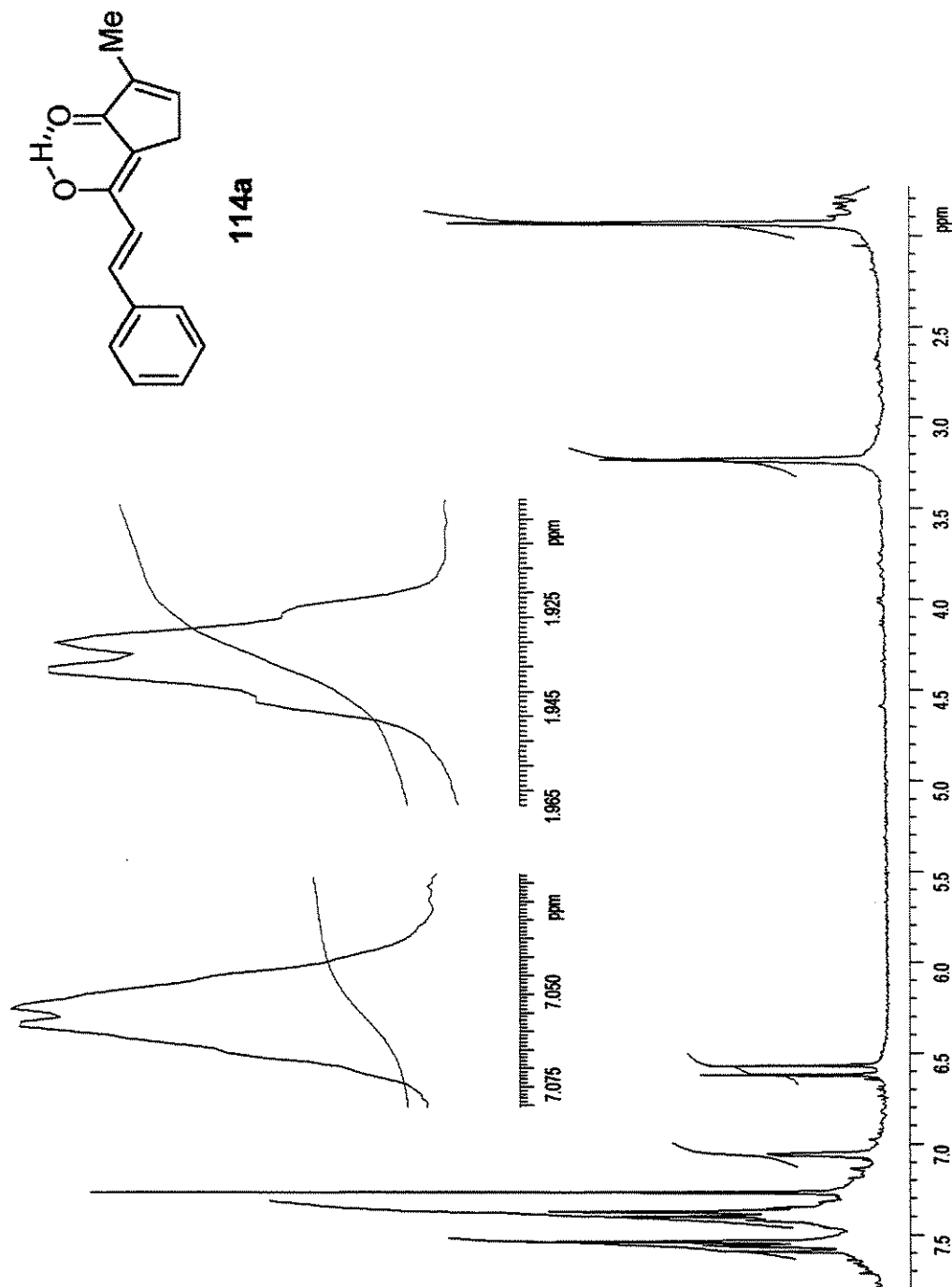
Espectro 91: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **115a**



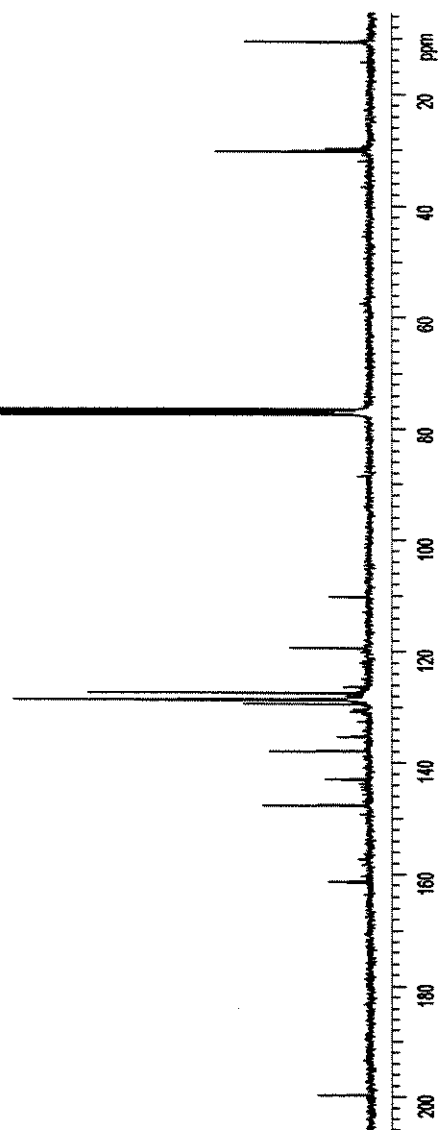
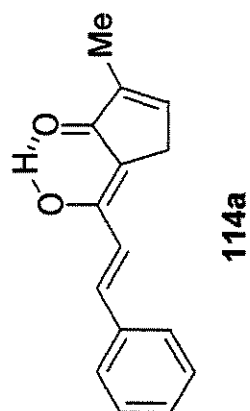
Espectro 92: Espectro de IV do composto 115a



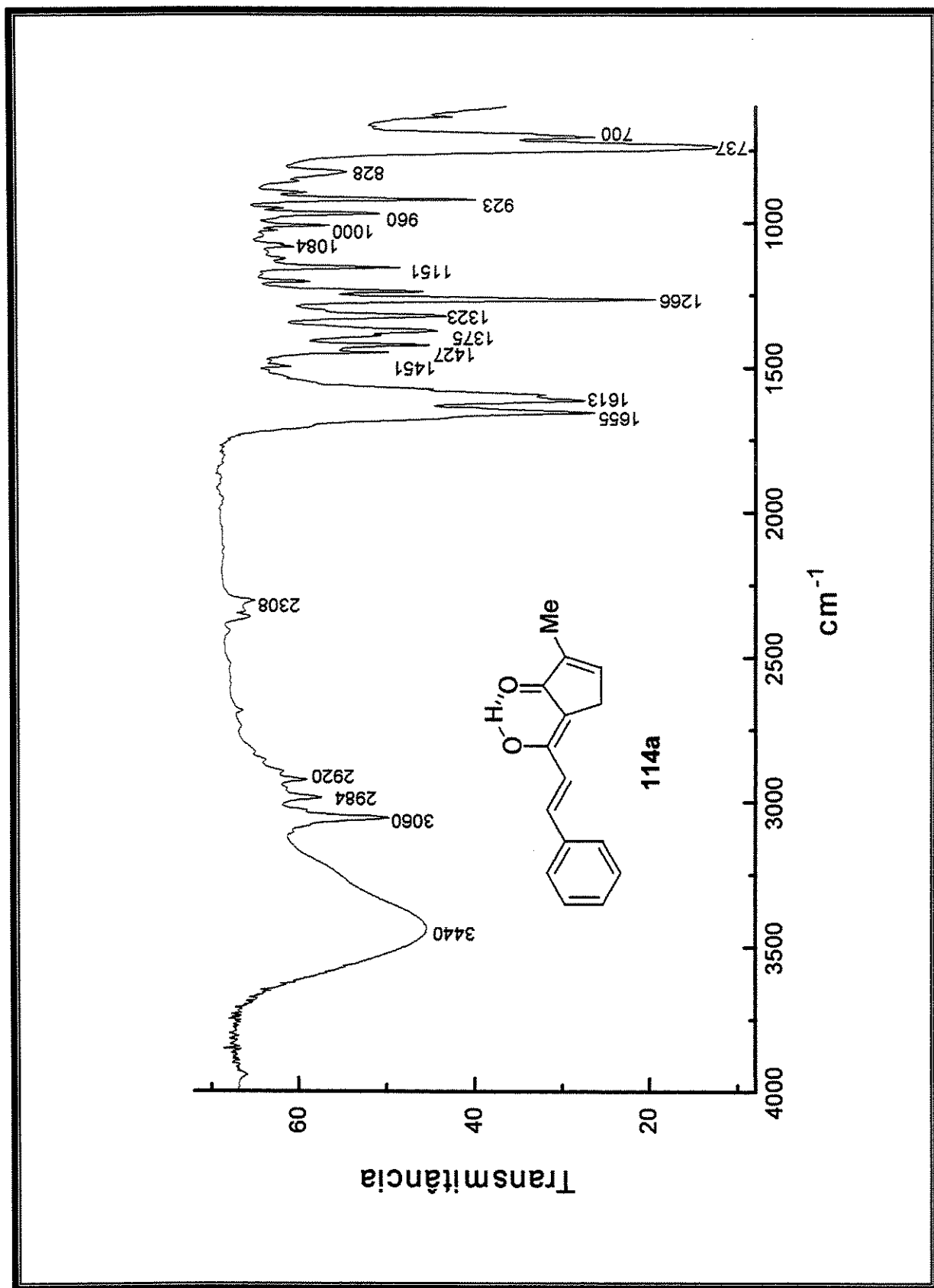
Espectro 93: Espectro de HRMS do composto 115a



Espectro 94: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **114a**



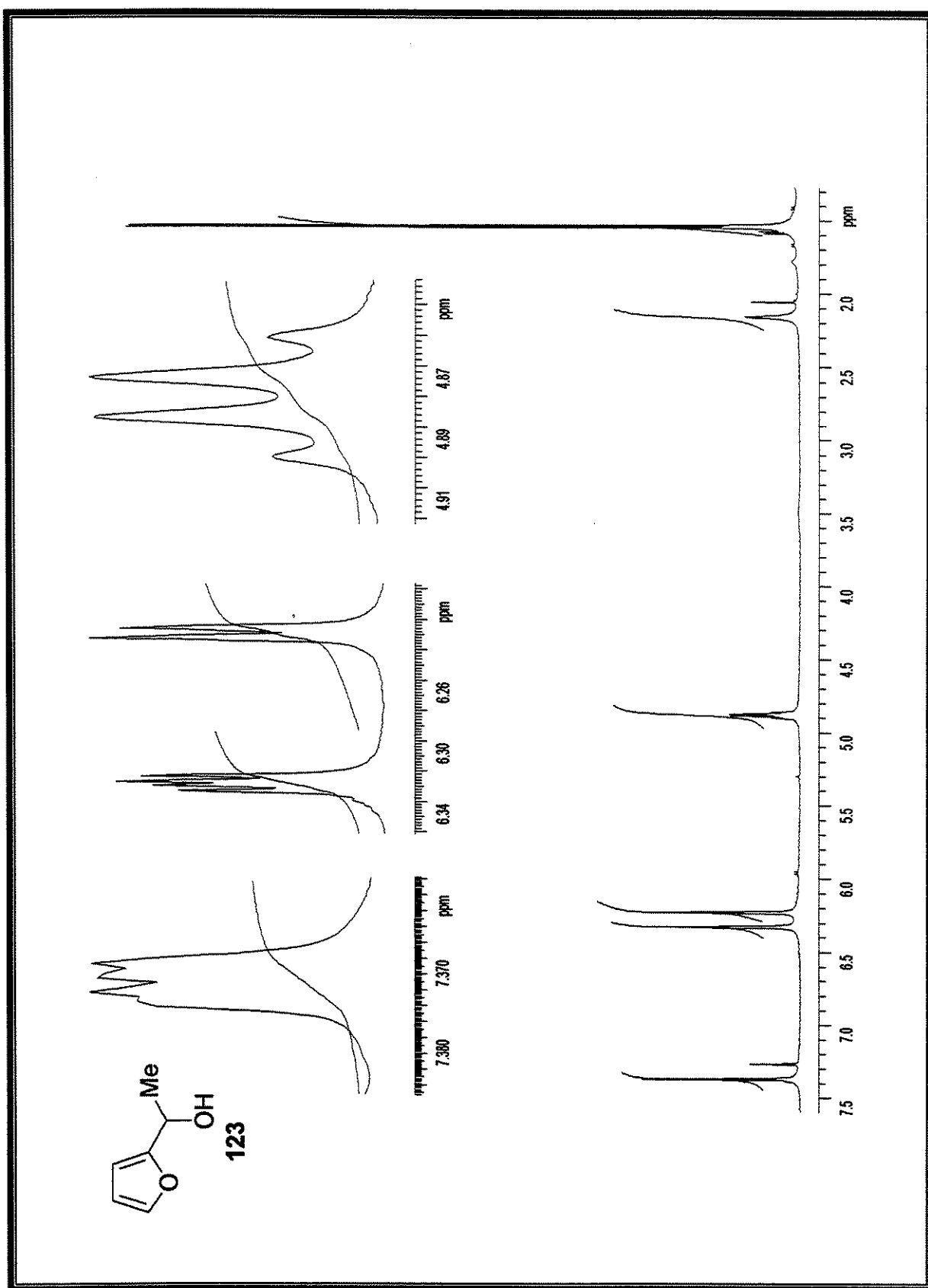
Espectro 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **114a**



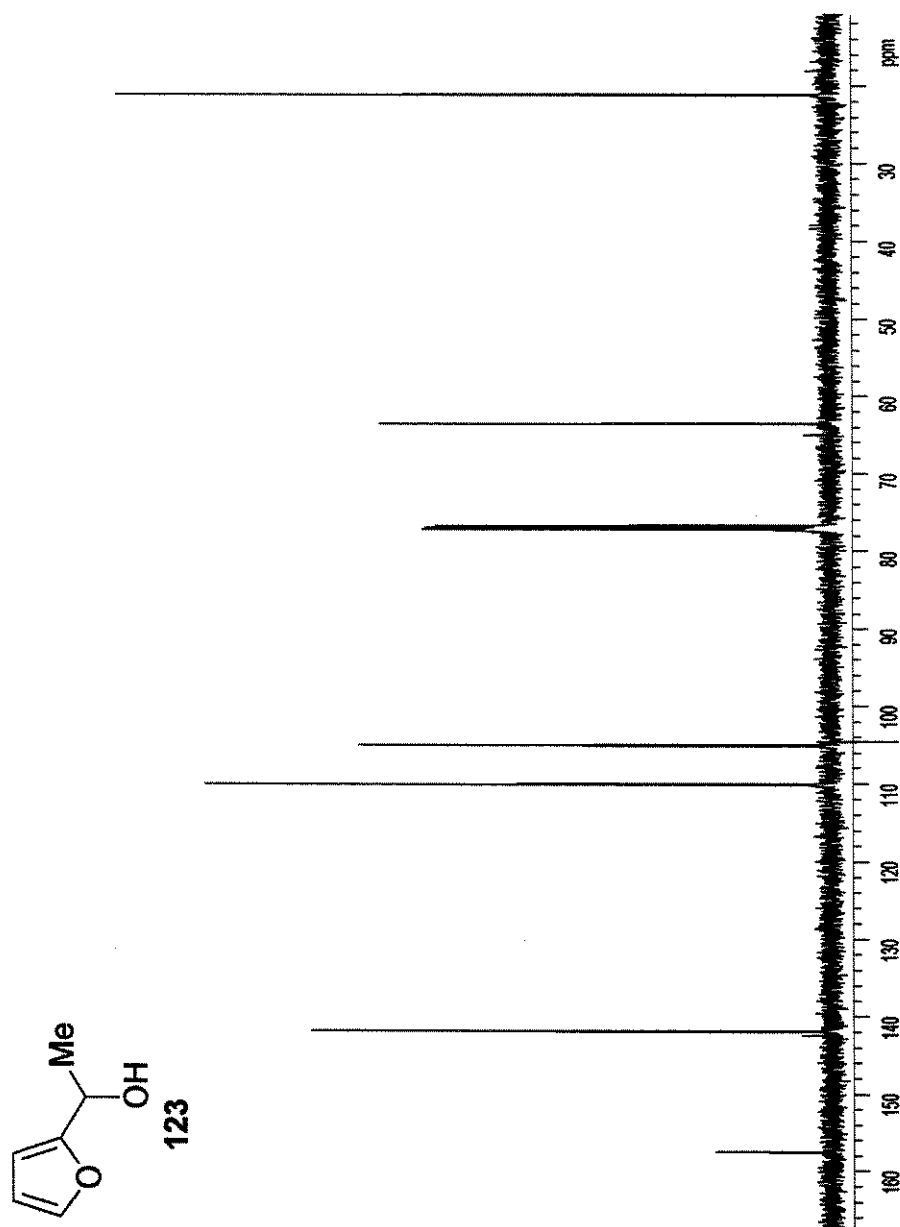
Espectro 96: Espectro de IV do composto 114a



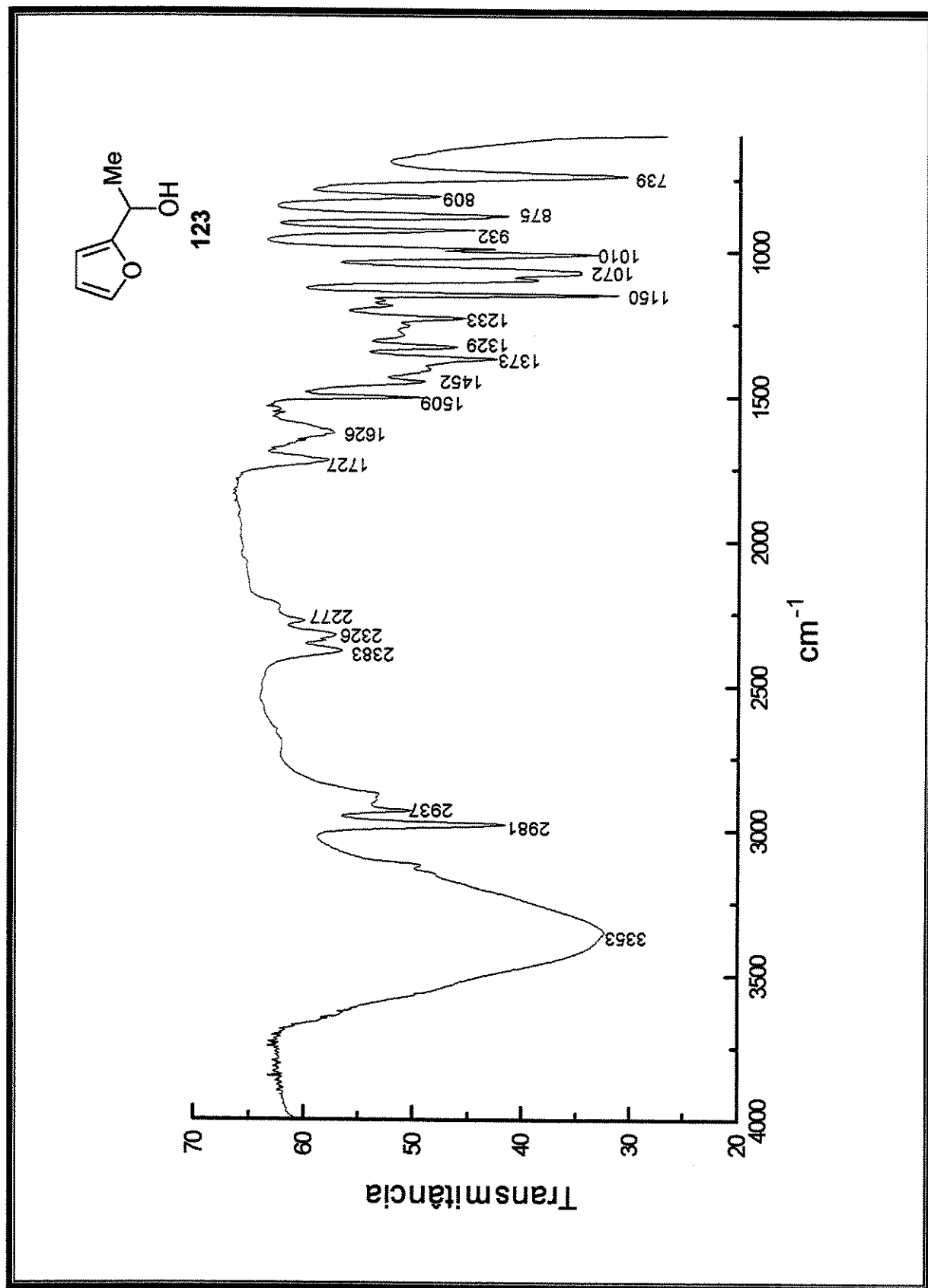
Espectro 97: Espectro de HRMS do composto 114a



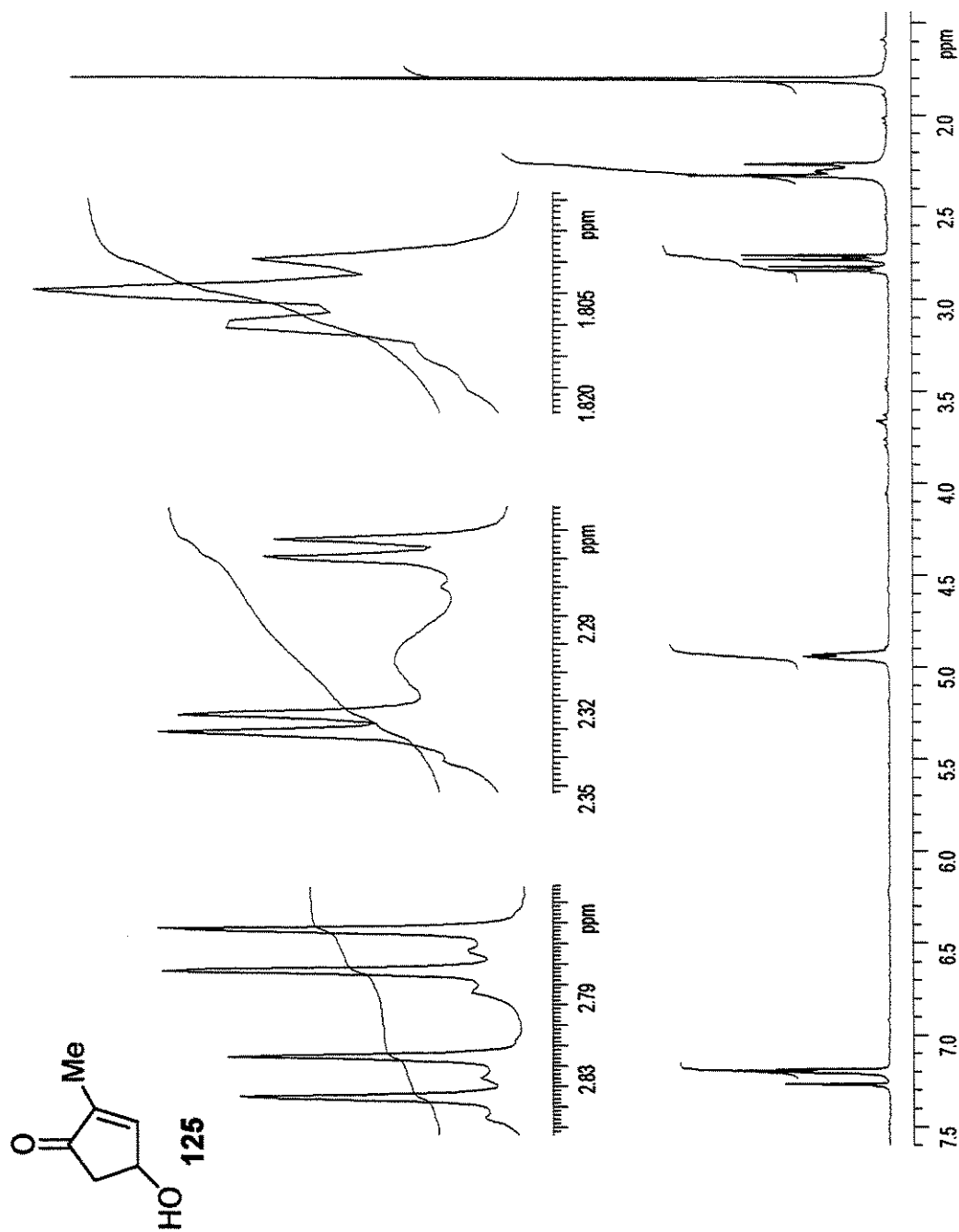
Espectro 98: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **123**



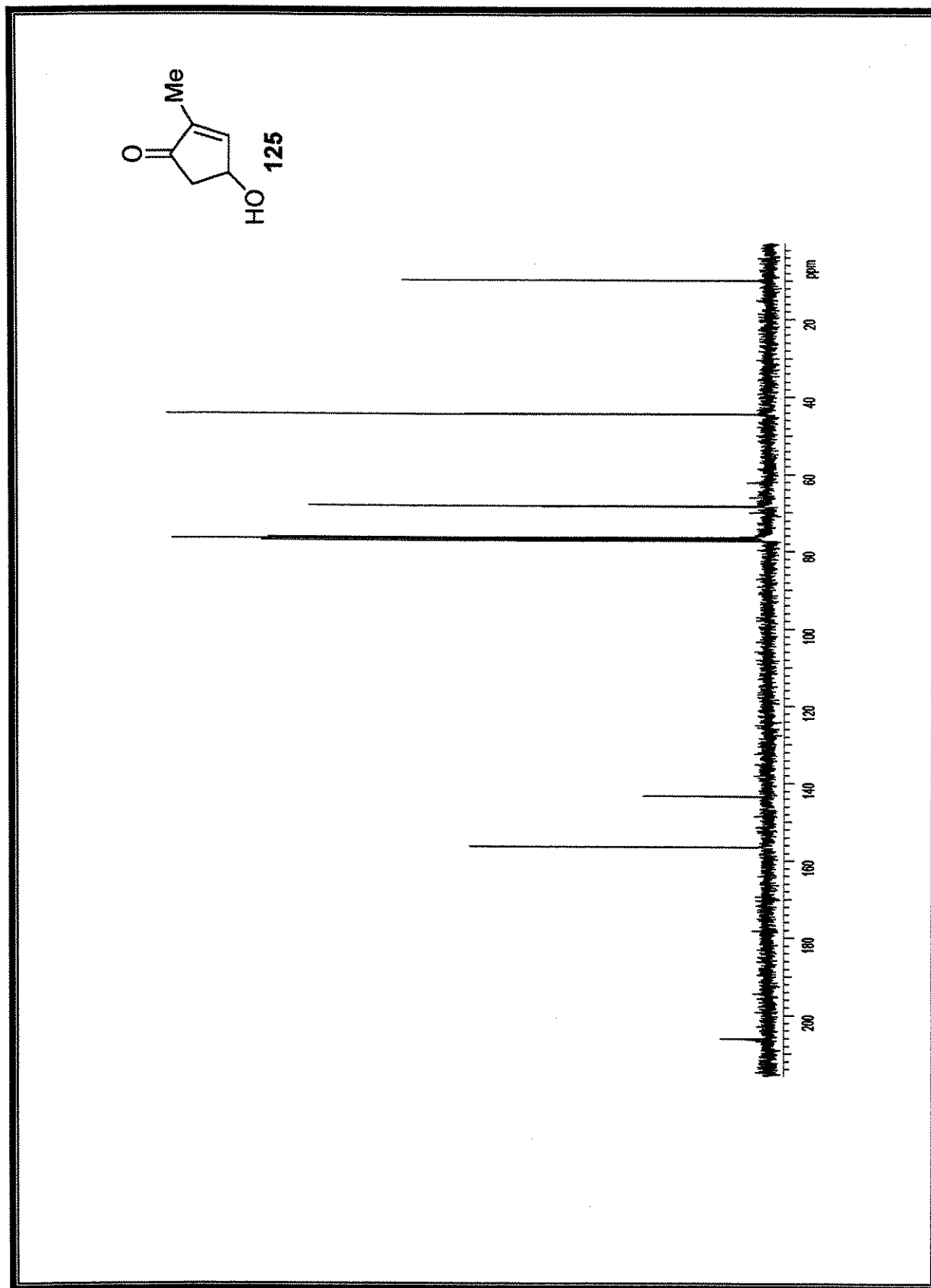
Espectro 99: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **123**



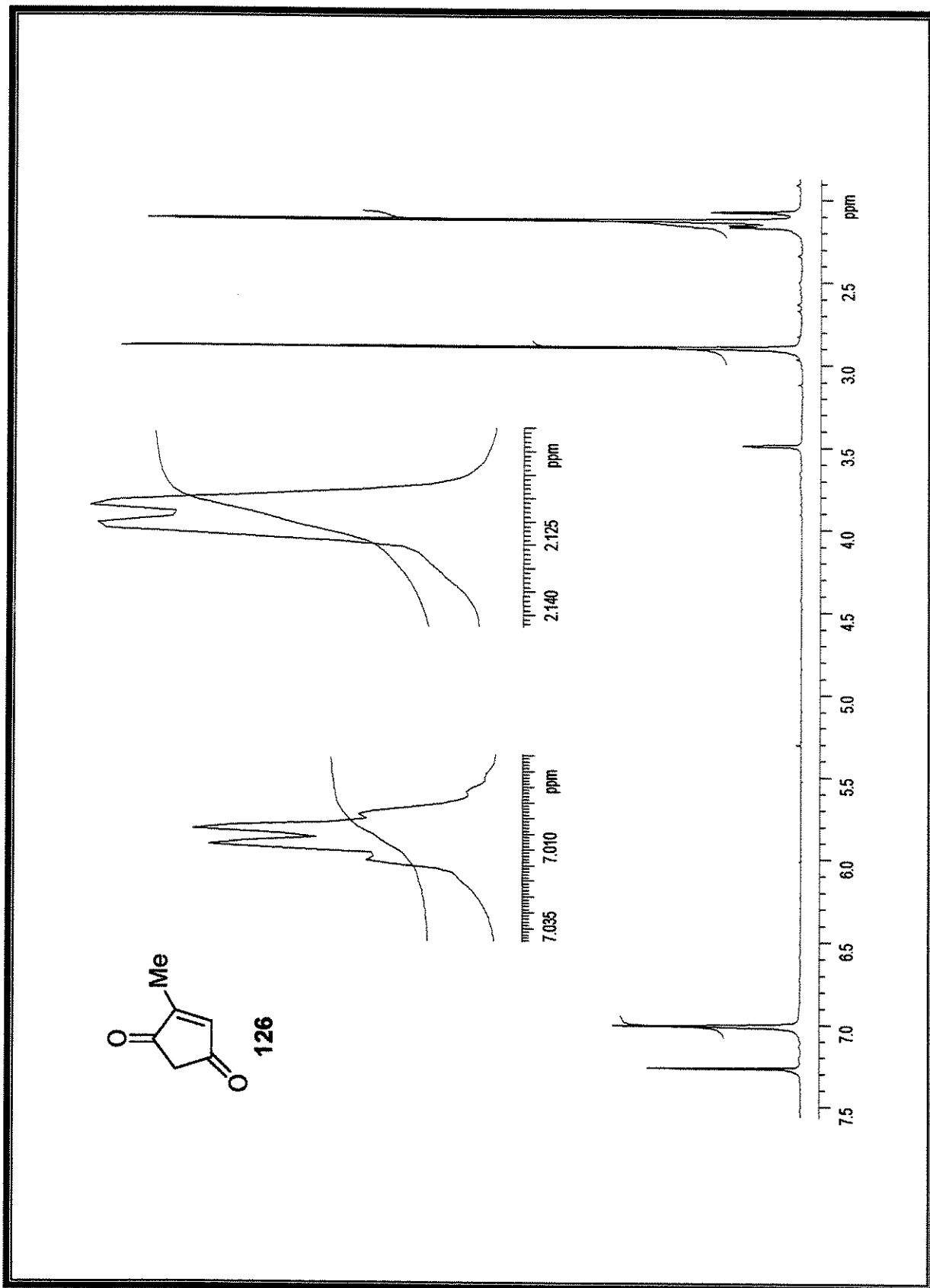
Espectro 100: Espectro de IV do composto 123



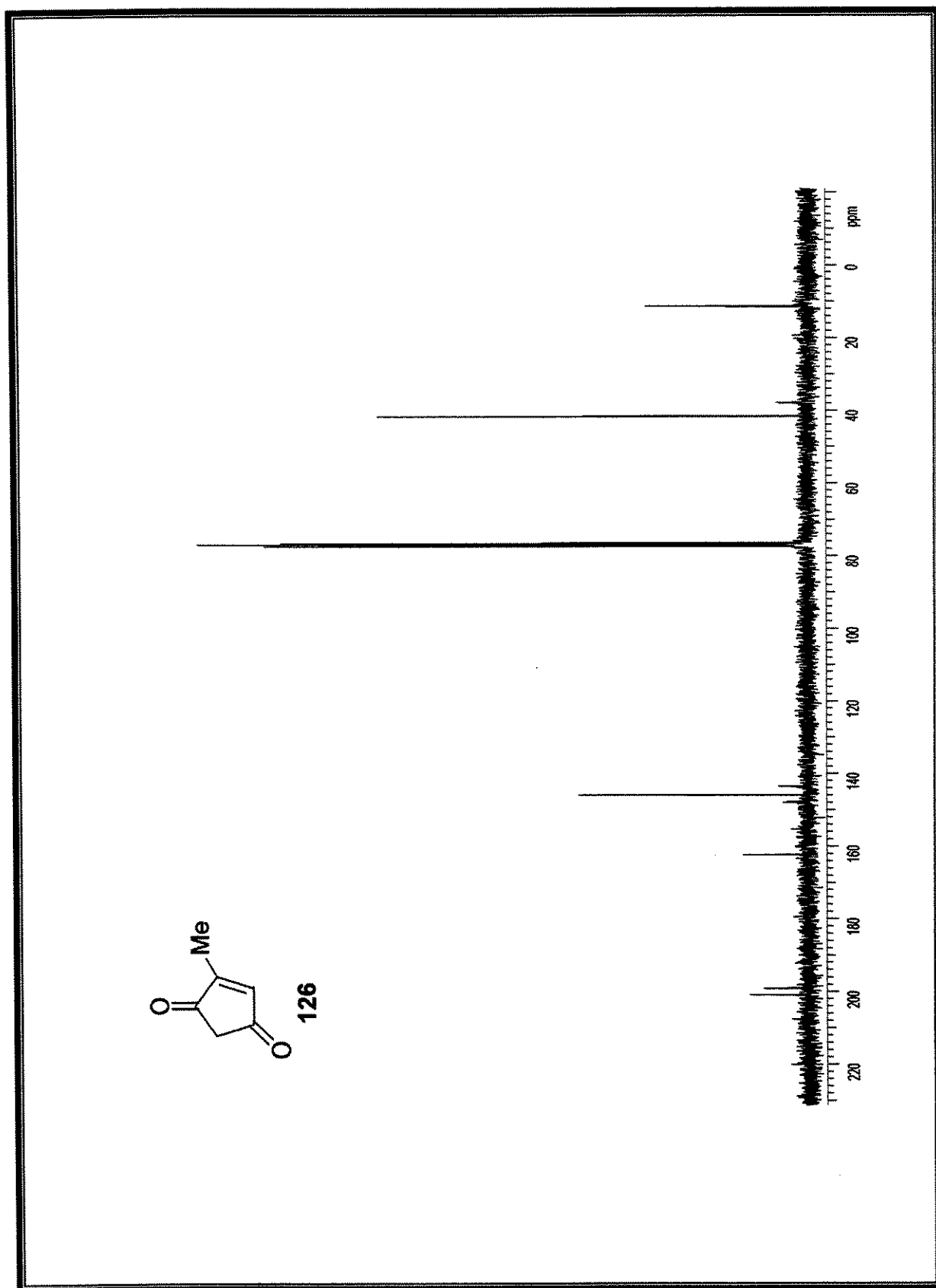
Espectro 101: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **125**



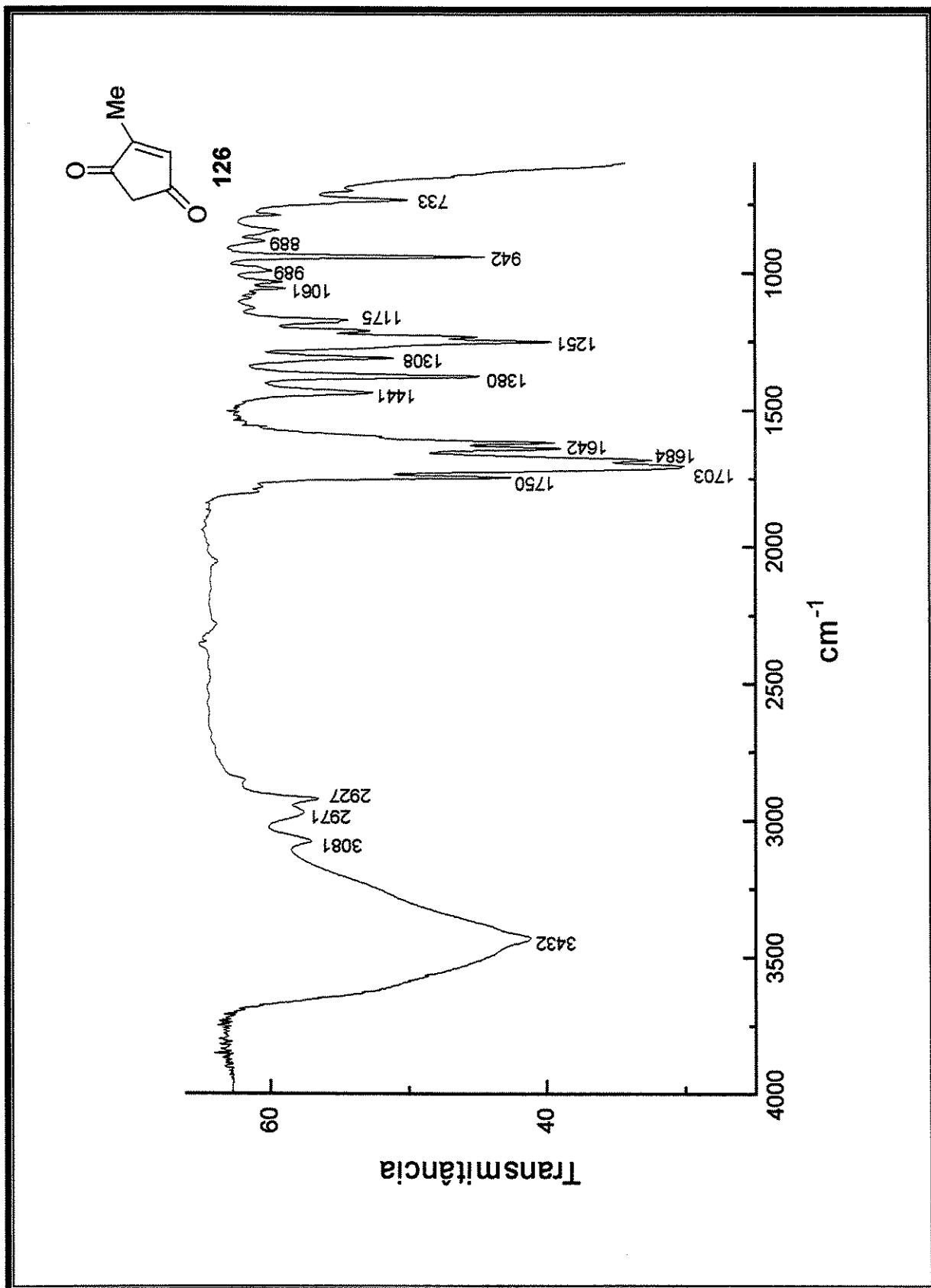
Espectro 102: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 125



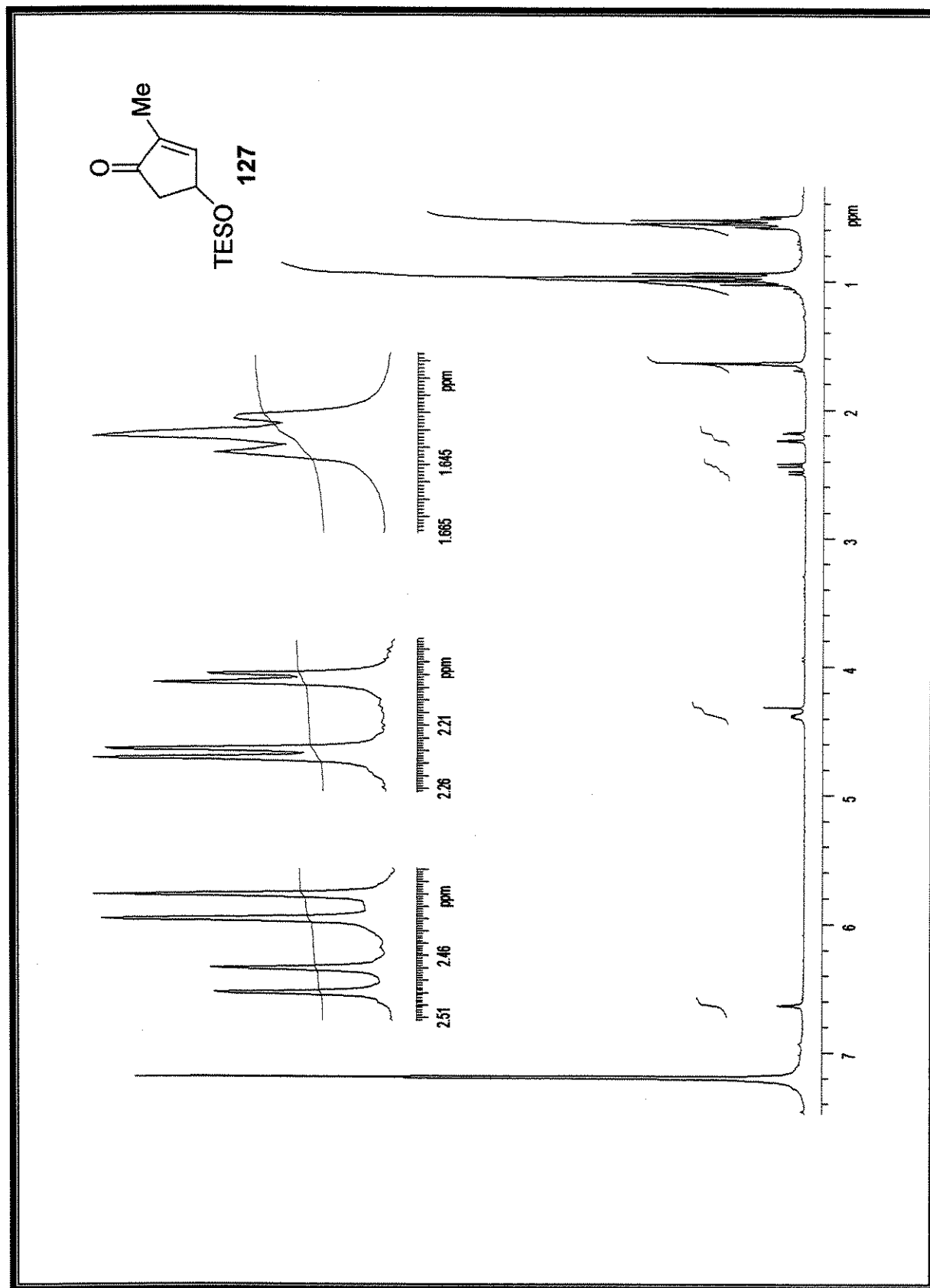
Espectro 103: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **126**

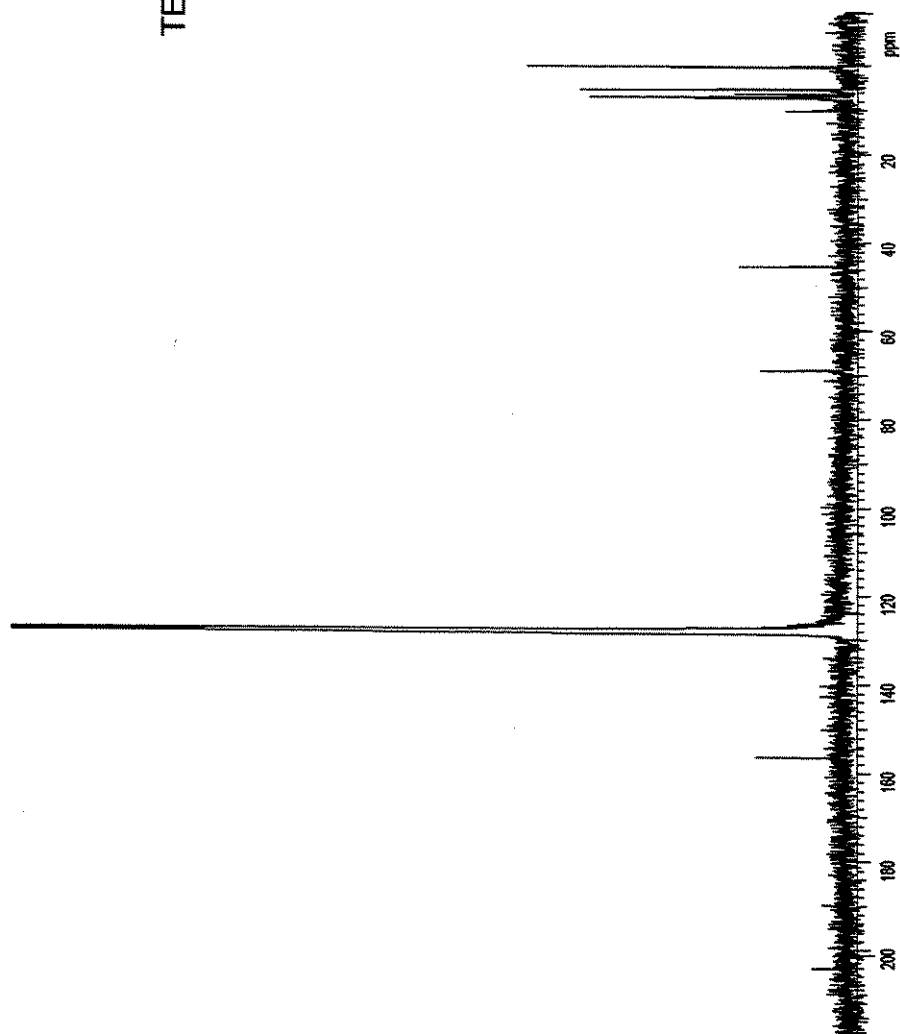
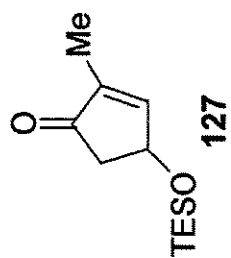


Espectro 104: Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **126**

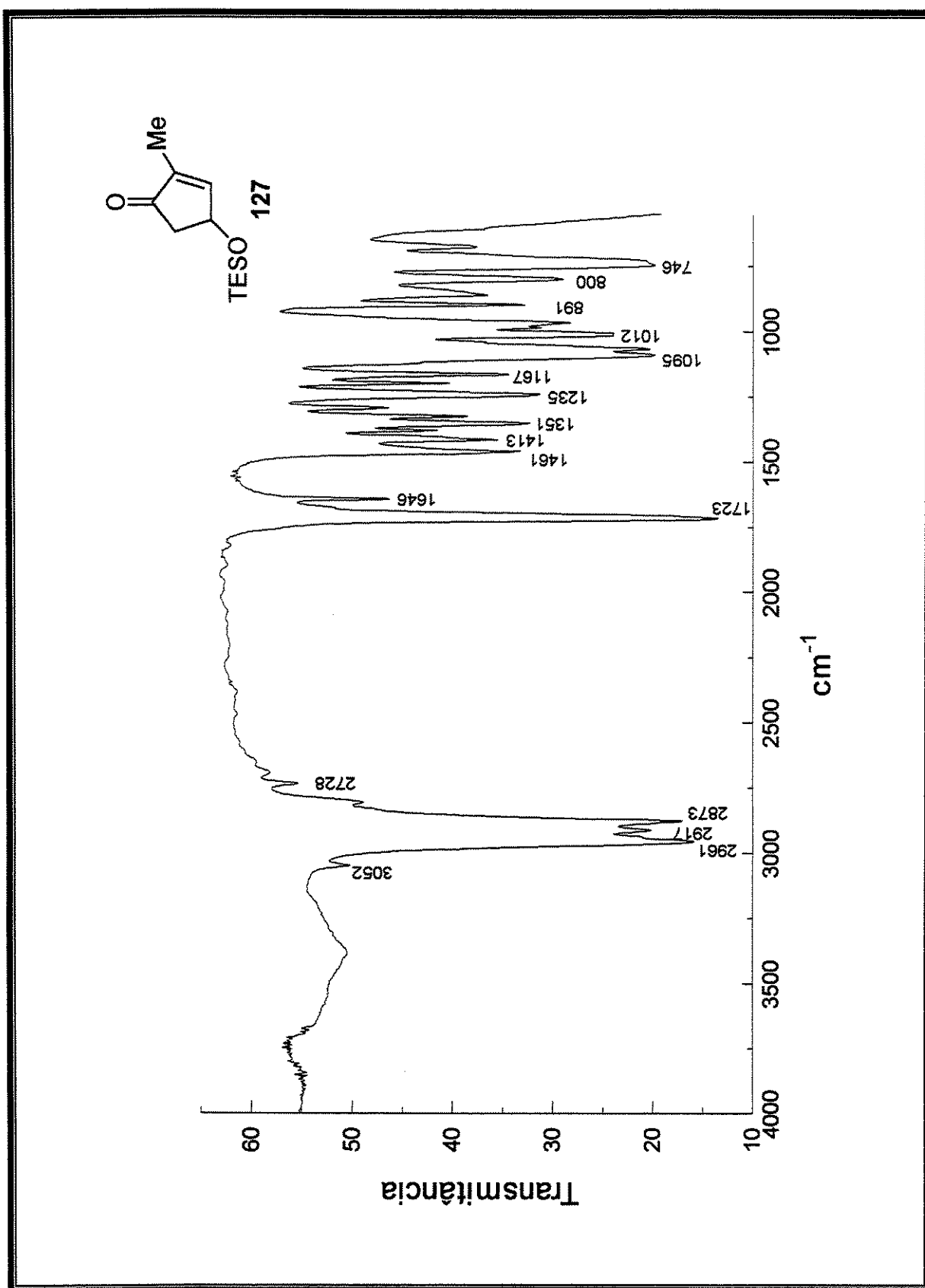


Espectro 105: Espectro de IV do composto 126

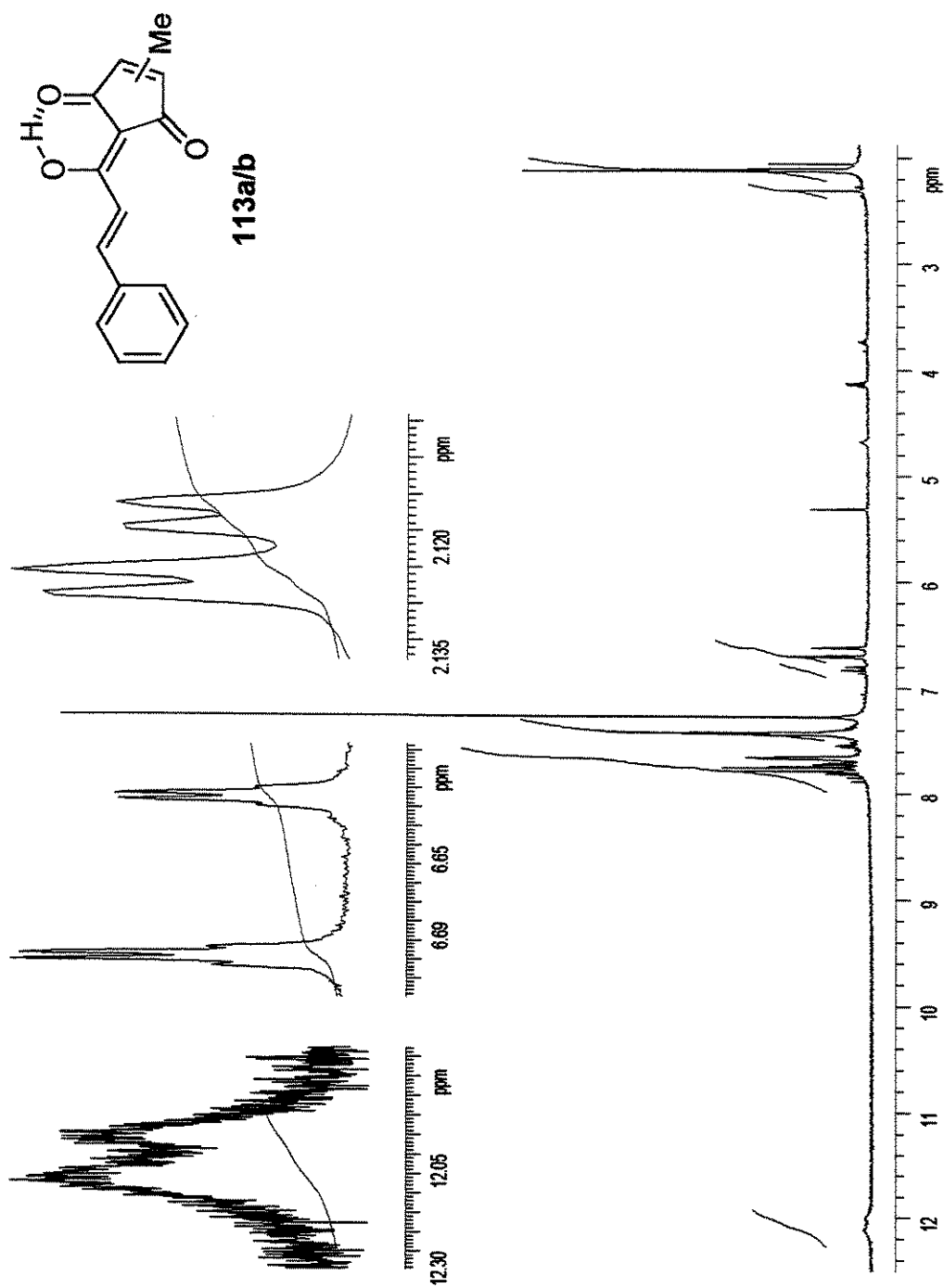
Espectro 106: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) do composto 127



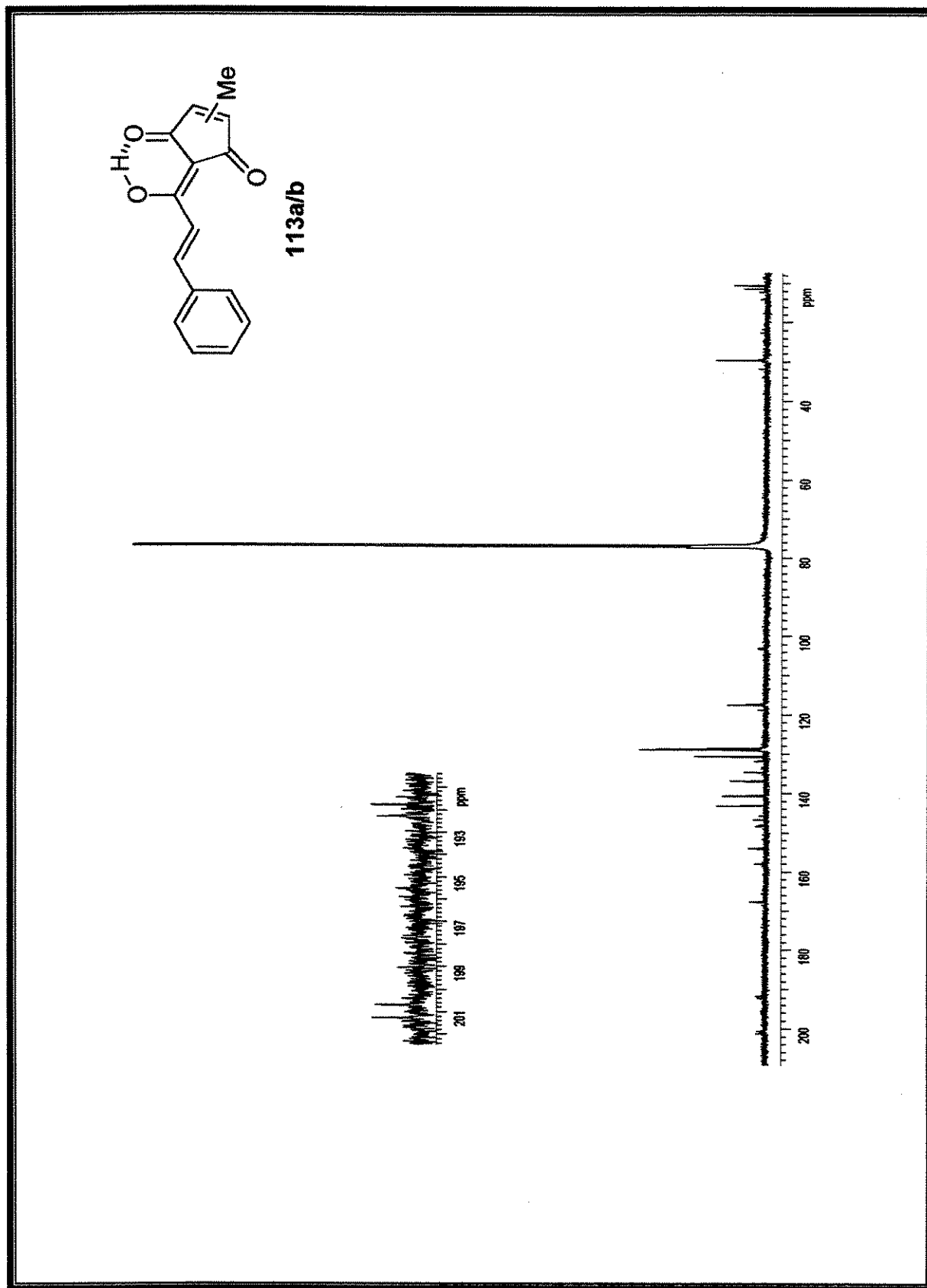
Espectro 107: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) do composto 127



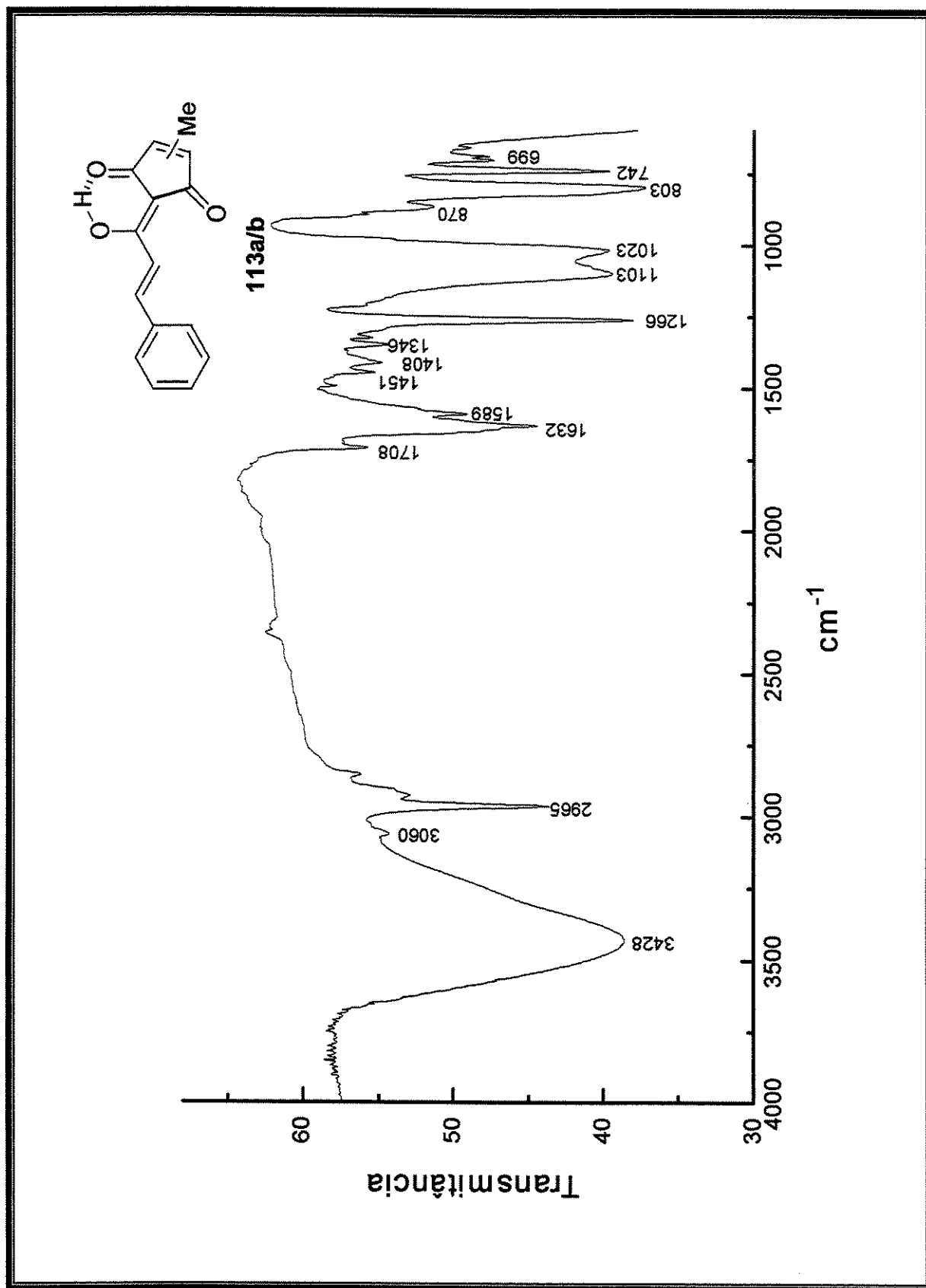
Espectro 108: Espectro de IV do composto 127



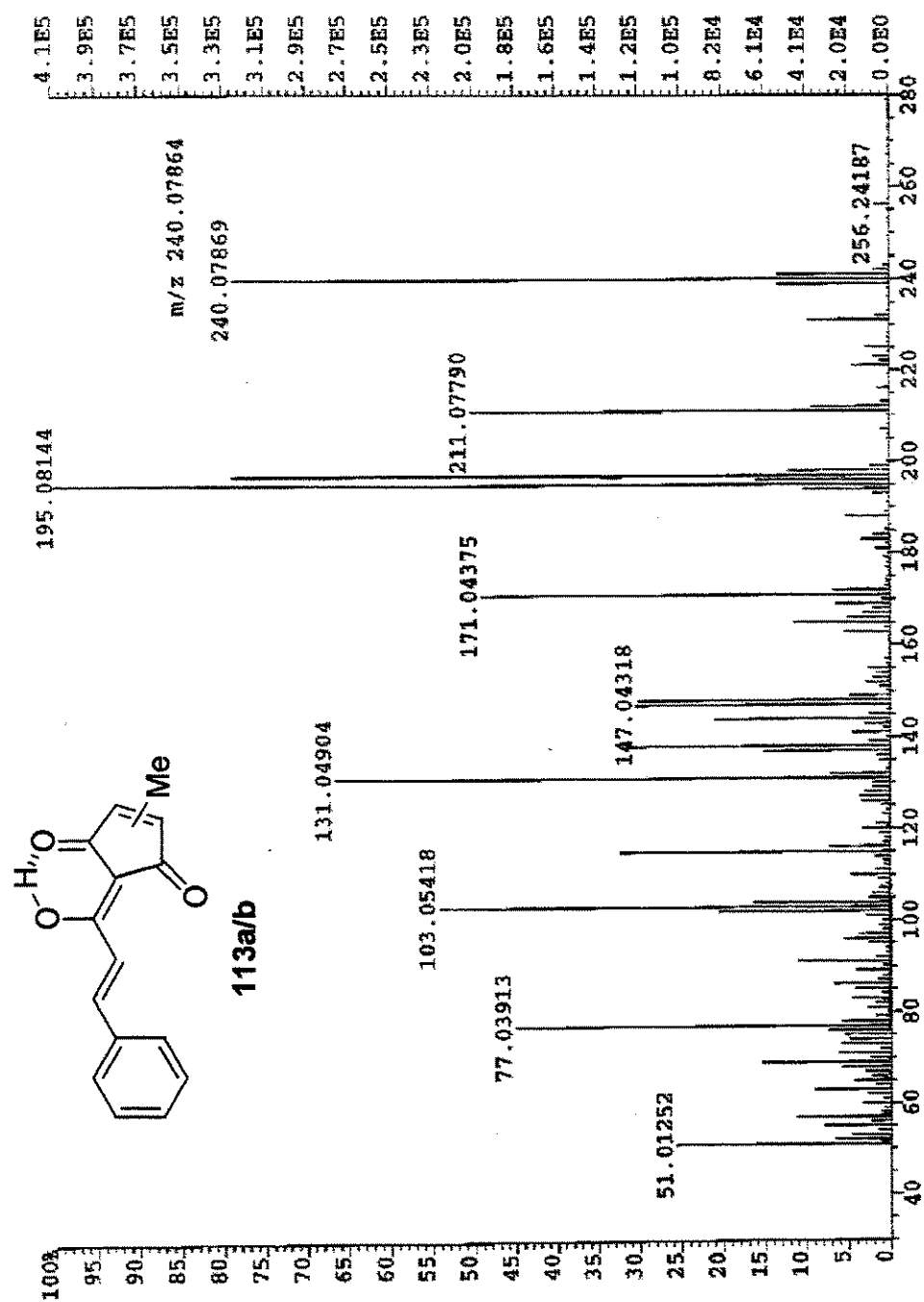
Espectro 109: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da mistura 113a/b



Espectro 110: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da mistura **113a/b**



Espectro 111: Espectro de IV da mistura 113a/b



Espectro 112: Espectro de HRMS da mistura 113a/b