



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química



1180053387

IQ
TABELO 1

Dissertação de Mestrado

Estudos Visando a Síntese de Análogos do Goniotriol *via*
Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

Ângelo de Fátima

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

Janeiro de 2002

"Para ser grande, sê inteiro: nada
teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
brilha, porque alta vive."

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli por confiar a mim este trabalho e cujo entusiasmo, dedicação e incentivo me fizeram prosseguir, buscar e exercitar o conhecimento na sua forma mais ampla.

À minha família pelo amor a mim dedicado. Não sei como agradecer tão grande carinho, respeito e incentivo. Amo vocês.

Luzia: como lhe agradecer ? Agradecer-lhe não é algo fácil e não tem fim. Fazê-la feliz me faz feliz. Vê-la sorrindo me faz sorrir. Viver com você me faz vivo. Amo-lhe.

Aos profs. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (Departamento de Química - UFSCar), Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (Instituto de Química - UNICAMP), Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella (Instituto de Química - UNICAMP) pelas sugestões e questionamentos que permitiram aprimorar a escrita desta dissertação de tese de mestrado.

À Alice, Andréa, Betinho, Conceição, Cristina, Giovanni, Gustavo, Ivan, Lápis, Leila, Leonardo, Marcelo, Maurício, Mayra, Nilton, Patrícia, Rodrigo, Valéria por me proporcionarem bons momentos, boas risadas e um bom convívio durante o período em que desenvolvi este trabalho.

Aos amigos Adair e Sergio pela convivência nos primeiros seis meses em Campinas.

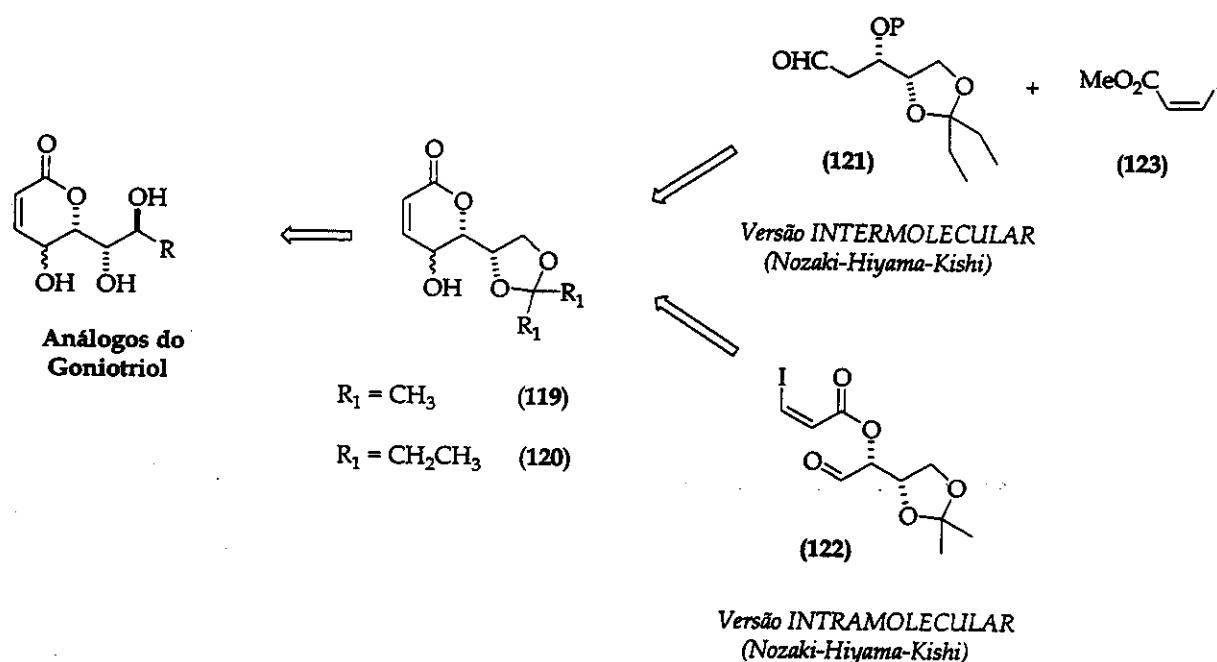
Não poderia deixar de fazer uma menção especial aos amigos Adão e Fernando cujos trabalhos de pós-graduação utilizaram-se também da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi. Compartilhar as dificuldades, as incertezas e as vitórias proporcionou-me um aprendizado que supera o campo do conhecimento.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que se concretizasse este trabalho em especial Paula, Sônia e Soninha pelos espectros de ressonância. Ao Cidão pelas análises de alta resolução. À Cláudia pelo treinamento no equipamento de rotação óptica. Ao Rinaldo, meu especial agradecimento.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de Mestrado.

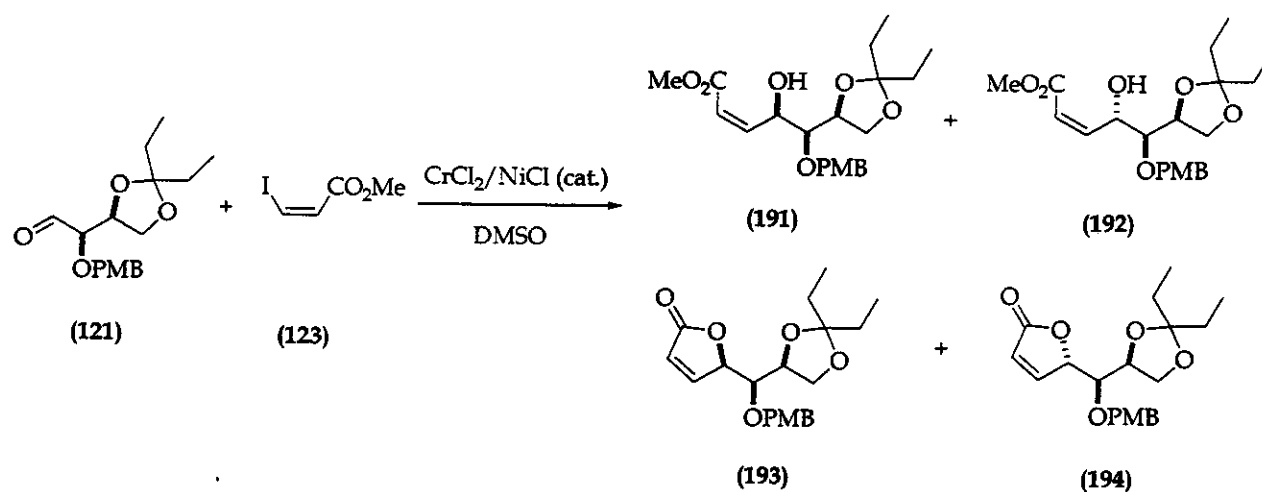
Resumo

Neste trabalho, investigamos a utilização da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) em suas versões intra e intermolecular visando a construção das lactonas **119** e **120**. O nosso interesse foi investigar o controle da estereoquímica do novo centro formado quando a reação de NHK for aplicada a aldeídos com centros estereogênicos oxigenados em α e β - aldeídos **121** e **122** - que eventualmente permitam desenvolver uma rota sintética para análogos do goniotriol.



Inicialmente investigamos a utilização da reação de NHK em sua versão intramolecular e para tal, sintetizamos o aldeído **122** em 10 etapas e 22% de rendimento total a partir do (R,R)-tartarato de dietila. Entretanto, quando submetido às condições da reação de NHK, o aldeído **122** não forneceu os produtos de acoplamento verificando-se uma baixíssima recuperação de massa (5%) indicando que fatores estruturais presentes no aldeído **122** poderiam estar comprometendo a formação dos produtos de acoplamento. A formação do organocrômio, a partir do aldeído **122**, e complexação deste crômio a carbonila vizinha poderia favorecer o processo de β -eliminação e conseqüentemente a decomposição do organocrômio.

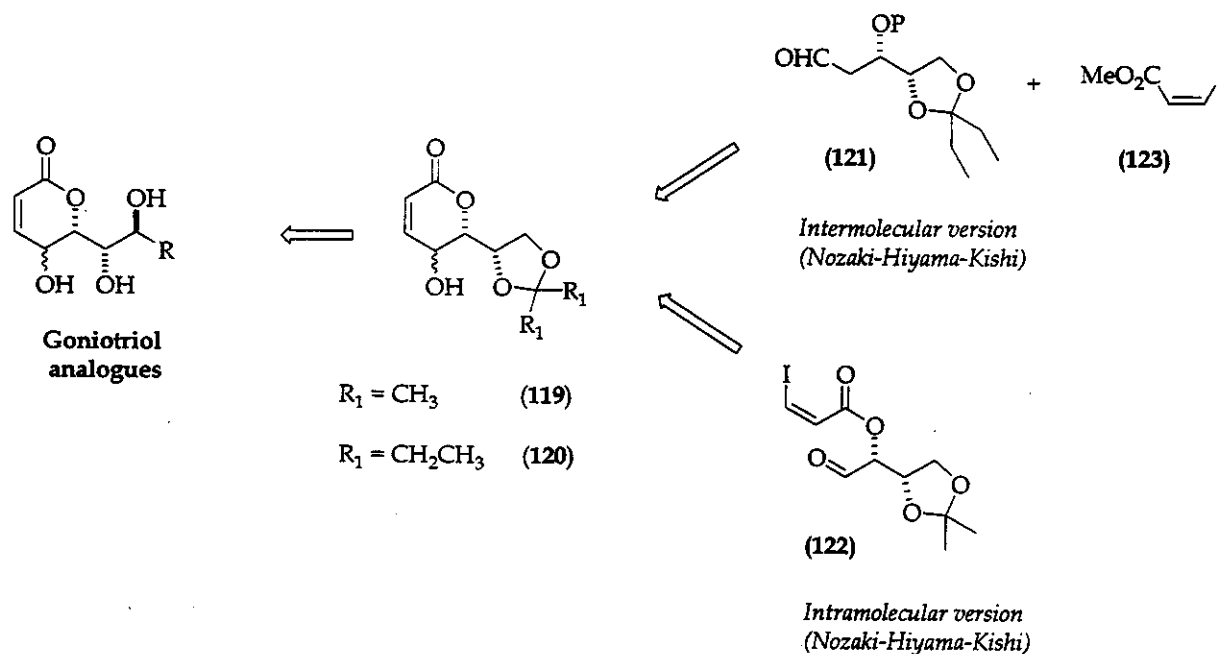
A versão intermolecular da reação de NHK envolveu a síntese do aldeído **121** [6 etapas e 54 % de rendimento total a partir do (*R,R*)-tartarato de dietila] e do éster **123** (2 etapas e 82% de rendimento a partir do ácido propiônico). O acoplamento entre **121** e **123** forneceu um mistura dos álcoois alílicos **191** e **192** e das γ -lactonas **193** e **194** numa razão de 1,3:1 (**191** + **192**:**193** + **194**) e 28% de rendimento.



A versão intramolecular não forneceu os produtos de acoplamento e a versão intermolecular além do baixo rendimento forneceu um baixo excesso diastereoisômérico não mostrando-se eficientes para obtenção do goniotriol e análogos.

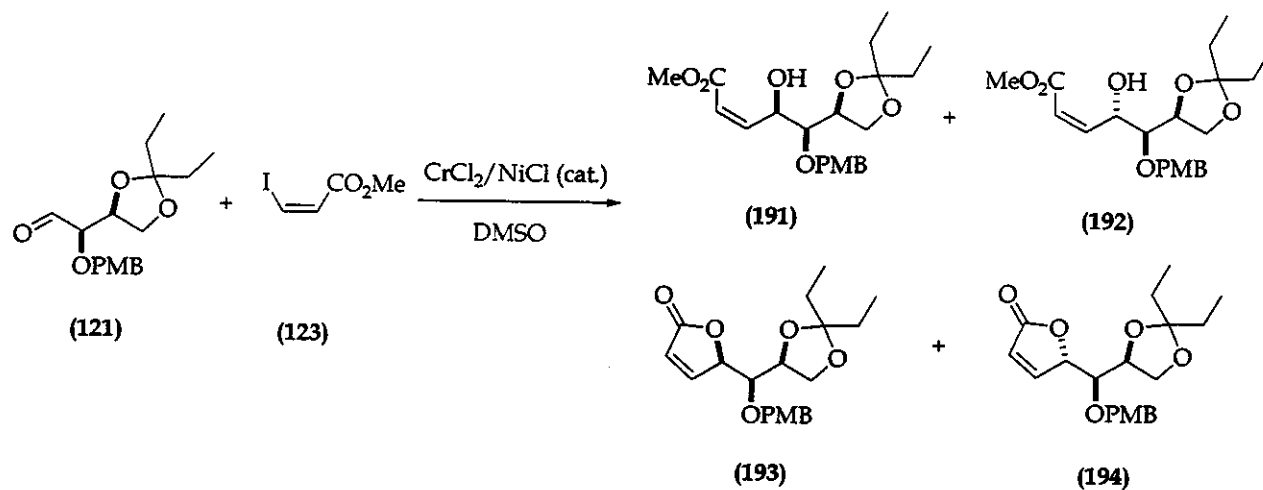
Abstract

In this work the use of the Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) reaction in the intra- and intermolecular versions has been explored aiming the construction of lactones **119** and **120**. Particularly, our interest was to investigate the stereochemical outcome when the NHK reaction was applied to α - and β -oxygenated aldehydes **121** and **122** which would eventually lead to a route for goniotriol analogues.



In order to evaluate the intramolecular version of the NHK reaction, aldehyde **121** was prepared in 10 steps and 22% overall yield from (*R,R*)-diethyl tartrate. Despite our best efforts, most disappointingly occurred with low mass recovery (only 5%), indicating that structural characteristics in **122** could jeopardized the process.

The intermolecular version of the NHK reaction involved the synthesis of aldehyde **121** [6 steps and 54% of overall yield from (*R,R*) diethyl tartrate] and of ester **123** (2 steps and 82% overall yield from propiolic acid). The coupling between **121** and **123** provided a mixture of the allylic alcohols (**191** and **192**) and of the γ -lactones (**193** and **194**) in a 1.3:1 ratio (**191** + **192**:**193** + **194**) and in 28% yield.



In conclusion, the intramolecular NHK reaction did not provide lactone **119** and the intermolecular version, as applied to aldehyde **121** and iodide **123**, occurred with low yield and diastereoselectivity and it is not an effective route for the construction of goniotriol and analogues.

Curriculum Vitae

1. Dados pessoais

Nome: Ângelo de Fátima

Filiação: Manoel Messias de Fátima

Nadir Maria de Fátima

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Ipatinga - MG

E-mail: angelo@iqm.unicamp.br

2. Formação

Graduação: Bacharelado e Licenciatura em Química

Instituição: Universidade Federal de Viçosa - MG

Conclusão: julho de 1999

3. Publicações

3.1. Em revistas científicas

Silva, A. M. da, Fátima, A. de; Moreira Jr., S. S.; Braathen, P. C. Plásticos: Molde Você Mesmo!. *Química Nova na Escola*. 2001, n. 13, p. 47-48.

3.2. Em congressos

Pilli, R. A.; Fátima, A. de Estudos visando a síntese de análogos do goniotriol visa reação de Nozaki-Hyama-Kishi. In: 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG, 2002.

Sabino, A. A.; Fátima, A. de; Macedo Jr., F. C.; Pilli, R. A. Studies toward the synthesis of natural lactones via the intermolecular Nozaki-Hiyama-Kishi reaction. In.: 9 th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. Curitiba-PR, 2001.

Silva, A. M. da, Fátima, A. de; Moreira Jr., S. S.; Braathen, P. C. Síntese do polímero uréia-formol usando reagentes, equipamentos e metodologia alternativos. In.: Anais da 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas-MG, 1999.

Fátima, A. de; Gontijo, F. D.; Braathen, P. C. Montagem de um mini-almoxarifado com reagentes alternativos acompanhado de um conjunto de roteiros com experimentos com estes reagentes. In.: *Anais do I Encontro Mineiro de Ensino de Química*, Patos de Minas-MG, 1999.

Maltha, C. R. A.; Barbosa, L. C. A.; Fátima, A. de.; Freire, R. C. M. Desenvolvimento de rota sintética para o preparo de amidas insaturadas análogas à piperina. In.: *Anais da 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas-MG, 1998.

4. Iniciação científica e estágios

"Síntese de Novos Compostos com Potencial Atividade Inseticida"

Área: Química Orgânica

Local: Depto. de Química - UFV - MG

Orientadora: Profa. Dra. Célia Regina Álvares Maltha

Período: de agosto/96 a julho/98

"Estágio na Pró-Reitoria de Ensino da Universidade Federal de Viçosa - Viçosa/MG"

Atividade: Diagramação e organização da tradução do texto "Effective Teaching: A Workshop" escrito pelo prof. Dr. Richard M. Felder e traduzido pelo prof. Dr. Per Christian Braathen.

"Monitoria nas atividades inerentes ao I intermódulo dos Cursos Emergenciais de Licenciatura Parcelada "

Área: Química Geral

Local: Depto. de Química - UFV - MG

"Estágio no "Programa Gilberto Melo" da Universidade Federal de Viçosa - Viçosa/MG"

Atividade: Apoio didático à Escola Estadual Capitão Arnaldo Dias de Andrade, Cajuri/MG na montagem do laboratório de química e auxílio no desenvolvimento de práticas no ensino de química.

Índice

Lista de símbolos e abreviaturas.....	xvii
1. Introdução.....	1
1.1. Sínteses descritas para o goniotriol.....	4
1.1.1. Síntese do (+)-goniotriol segundo Tsubuki e colaboradores.....	4
1.1.2. Síntese do (+)-goniotriol segundo Chen e colaboradores.....	6
1.1.3. Síntese do (+)-goniotriol segundo Yang e colaboradores.....	8
1.1.4. Síntese do (+)-goniotriol segundo Mukai e colaboradores.....	11
1.1.5. Síntese do (+)-goniotriol segundo Shing e colaboradores.....	13
1.1.6. Síntese do (-)-goniotriol segundo Shing e colaboradores.....	15
1.2. A reação de Nozaki-Hiyama-Kishi.....	17
1.2.1. Aspectos gerais.....	17
1.2.2. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular.....	27
1.2.3. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular.....	30
2. Objetivos.....	33
3. Resultados e discussão.....	35
3.1. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular.....	35
3.1.1. Síntese do aldeído 122.....	35
3.1.2. Ciclização do aldeído 122 mediada por CrCl ₂ /NiCl ₂ (cat.).....	52
3.2. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular.....	54
3.2.1. Síntese do aldeído 121.....	54
3.2.2. Acoplamento entre o aldeído 121 e o iodeto 123.....	62
4. Perspectivas Futuras.....	66
5. Conclusão.....	68
5. Parte Experimental.....	69
5.1. Aspectos gerais.....	69
5.1.1. Reagentes e solventes.....	69
5.1.2. Métodos cromatográficos e rotação óptica.....	69

5.1.3. Métodos espectrométricos.....	70
5.2. Descrição dos procedimentos e dados espectroscópicos dos produtos.....	71
6. Espectros.....	92

Lista de Símbolos e Abreviaturas

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DDQ	Dicloro Diciano Benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilato de Dietila
δ	Deslocamento Químico
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	Hidreto de Diisobutil Alumínio
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	Diisopropil Etil Amina
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil Aminopiridina
DMF	Dimetil Formamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
DPAT	Triflato de Difenilamônio
E°	Potencial de redução
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
IBX	1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3H-ona-1-óxido
IV	Infravermelho
J	Constante de Acoplamento em Hz
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
NHK	Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi
NOE	Efeito <i>Overhauser</i> Nuclear
MOLT4	Células de Leucemia Linfoblástica de Humanos
P338	Linhagem de Camundongo
PMB	ρ -Metóxibenzil
PTSA	Ácido <i>p</i> -Toluenossulfônico

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TBHP	Terc-Butilidroperóxido
TBS	Terc-Butildimetil Silil
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TIPSCl	Cloreto de Triisopropil Silil
TIPSOTf	2-(Triisopropilsililoxi)-Furano
TMS	Tetrametil Silil
TMSCl	Cloreto de Tetrametil Silil
TTN	Trinitrato de Tálho

1. Introdução

Estudos fitoquímicos de espécies de *Goniothalamus* têm resultado no isolamento e caracterização de um grande número de compostos com as mais variadas atividades biológicas. Estes estudos foram motivados inicialmente pelo registro do uso de folhas, caules e flores dessas espécies na medicina popular.

As acetogeninas de *Annonaceae*¹ e as estiril lactonas² constituem as duas maiores classes de compostos isolados da espécie em questão cujo interesse está centrado em suas atividades biológicas potenciais, como a atividade citotóxica contra diversas linhagens de células de tumor humano³, atividade larvicida⁴, inseticida⁵ e antimicrobiana⁶.

Atualmente já foram catalogadas mais de 350 acetogeninas de *Annonaceae* e 34 estiril lactonas^{6a,7}. Devido ao grande número de acetogeninas de *Annonaceae* isoladas foi possível o desenvolvimento de trabalhos que correlacionaram a estrutura com a atividade destes metabólitos⁸ enquanto pouco ainda foi feito, neste sentido, com relação as estiril lactonas⁹.

¹ Alali, F. Q.; Liu, X-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 504.

² Blázquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Phytochem. Anal.* 1999, 10, 161.

³ Ver referências 1 e 2. a) Fang, X-P.; Anderson, J. E.; Chang, C-J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron*. 1991, 47, 9751. b) Fang, X-P.; Anderson, J. E.; Chang, C-J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* 1991, 54, 1034. c) Alkofahi, A.; Ma, W-W.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* 1989, 52, 1371. d) Peris, E.; Estornell, E.; Cabedo, N.; Cortes, D.; Bermejo, A. *Phytochemistry*. 2000, 54, 311. e) Xu, C. V.; He, J. H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 1999, 2, 1.

⁴ a) Ee, G. C. L.; Lee, H. L.; Goh, S. H. *Nat. Prod. Lett.* 1999, 13, 137. b) Goh, S. H.; Ee, G. C. L.; Chuah, C. H.; Wei, C. *Aust. J. Chem.* 1995, 48, 199.

⁵ Londershausen, M.; Leicht, W.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Weiss, H. *Pestic. Sci.* 1991, 33, 427.

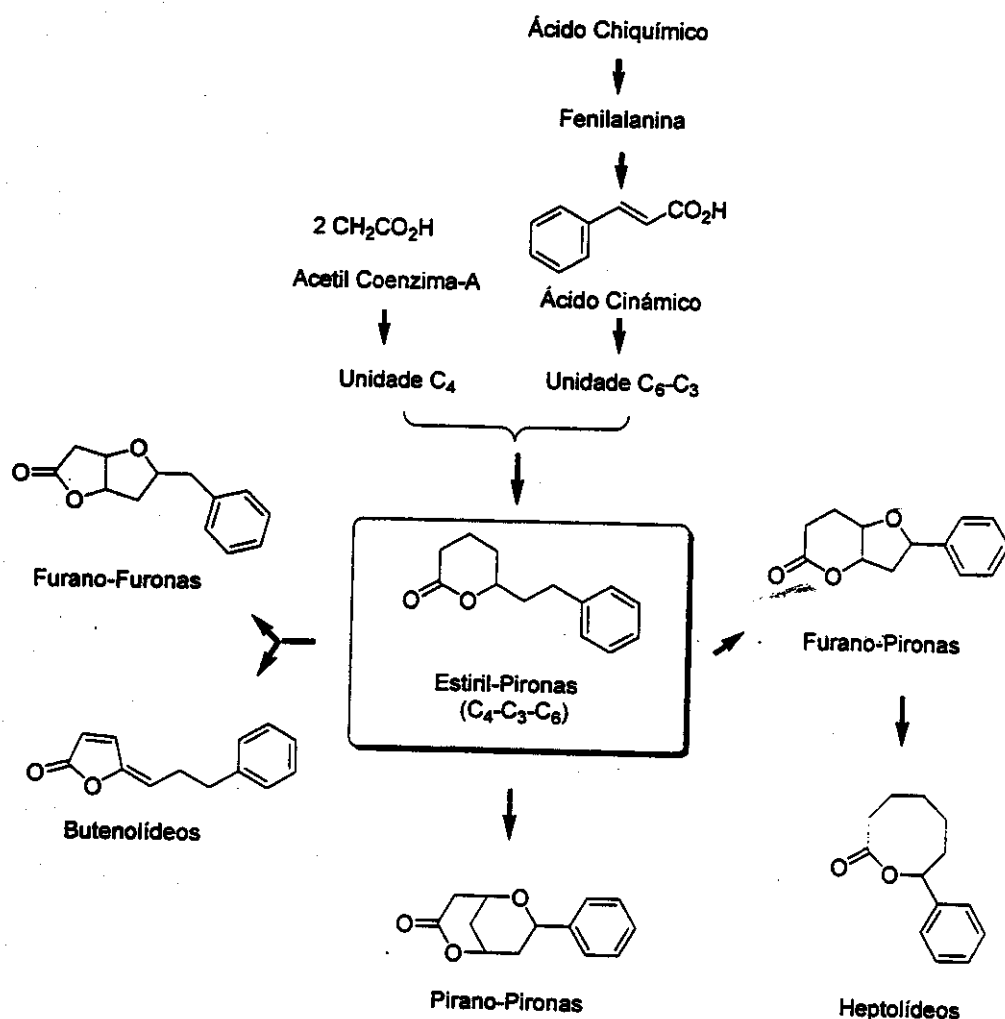
⁶ a) Khan, M. R.; Komine, K.; Omoloso, A. D. *Pharmacol. Biol.* 1999, 37, 340. b) Khan, M. R.; Komine, K.; Omoloso, A. D. *Fitoterapia*. 1998, 69, 367.

⁷ Ver referências 2 e 3. a) Sun, S. Y.; Yu, D. Y. *Chin. Chem. Lett.* 1997, 8, 293. b) Yu, D. Q. *Pure Appl. Chem.* 1999, 71, 1119. c) Hisham, A.; Harassi, A.; Shuaily, W.; Echigo, S.; Fujimoto, Y. *Tetrahedron*. 2000, 56, 9985.

⁸ a) Landolt, J. L.; Ahammadsahib, K. I.; Hollingworth, R. M.; Barr, R.; Crane, F. L.; Buerck, N. L.; McCabe, G. P.; McLaughlin, J. L. *Chem. Biol. Interac.* 1995, 98, 1. b) Alfonso, D.; Johnson, H. A.; Colman-Saizarbitoria, T.; Presley, C. P.; McCabe, G. P.; McLaughlin, J. L. *Nat. Tox.* 1996, 4, 181. c) Miyoshi, H.; Ohshima, M.; Shimada, H.; Akagi, T.; Iwamura, H.; McLaughlin, J. L. *Biochim. Biophys. Acta*. 1998, 1365, 443. d) Tormo, J. R.; Gallardo,

As estiril lactonas de *Goniothalamus* compreendem um grupo relativamente reduzido de metabólitos secundários caracterizado por um esqueleto básico de 13 átomos de carbono que incluem em sua estrutura um fragmento de estiril ou pseudo-estiril ligado a uma γ -, δ - ou ζ -lactona.

A biogênese destes metabólitos, em *Goniothalamus*, inclui uma combinação entre as vias do ácido chiquímico e dos acetatos (Esquema 1).



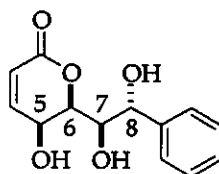
Esquema 1. Rota biossintética proposta para as estiril lactonas em *Goniothalamus*².

T.; Aragón, R.; Cortes, D.; Estornell, E. *Chem. Biol. Interac.* 1999, 122, 171. e) Tormo, J. R.; Estornell, E. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000, 381, 241. f) Kuwabara, K.; Takada, M.; Iwata, J.; Tatsumoto, K.; Sakamoto, K.; Iwamura, H.; Miyoshi, H. *Eur. J. Biochem.* 2000, 267, 2538.

⁹ a) Hawariah, A.; Stanslas, J. *In vivo.* 1998, 12, 403. b) Hawariah, A.; Stanslas, J. *Anticancer res.* 1998, 18, 4383.

O (+)-goniotriol, uma estiril lactona, foi pela primeira vez isolado a partir do extrato etanólico de folhas secas de *Goniothalamus sesquipetalis* Wall¹⁰, posteriormente do extrato etanólico da casca do caule de *Goniothalamus giganteus* Hook^{3c} e mais recentemente do extrato etanólico das folhas de *Goniothalamus amuyon* (Blanco) Merr¹¹. Em todos os casos de isolamento do goniotriol foram obtidos rendimentos na faixa de 0,0001-0,0004% em relação à massa vegetal inicial.

O (+)-goniotriol tem demonstrado moderada atividade em testes com linhagens de células de carcinoma de mama [MCF-7 (ED₅₀ = 5.9 µg/mL)]^{3c}, além de atividade contra leucemia de camundongos [P338 (ED₅₀ = 9.2 µg/mL)] e leucemia linfoblástica de humanos [MOLT4 (ED₅₀ = 8.1 µg/mL)]¹².



Goniotriol (1)

Diversos trabalhos descrevem a elucidação da configuração absoluta do (+)-goniotriol. Talapatra e colaboradores¹³ propuseram a estereoquímica relativa 6*S*, 7*S* e 8*S* para o goniotriol baseados em dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H) e argumentos estéricos em relação às considerações biogênicas indicadas para (+)-goniotalamina. Contudo, devido à não seletividade das derivatizações químicas realizadas por Talapatra e colaboradores, a configuração do carbono 5 não pôde ser determinada. Gesson e colaboradores¹⁴, em trabalho posterior, baseado na síntese total da (+)-goniotalamina mostraram que esta possui a configuração 6*R* e propuseram a

¹⁰ Talapatra, S. K.; Basu, D.; Bed, T.; Goswami, S.; Talapatra, B. *Indian J. Chem.* 1985, 24B, 29.

¹¹ Wu, Y-C.; Chang, F-R.; Duh, C-Y.; Wang, S-K.; Wu, T. S. *Phytochemistry*. 1992, 31, 2851.

¹² Cao, S-G.; Wu, X-H.; Sim, K-Y.; Tan, B. K. H.; Pereira, J. T.; Goh, S-H. *Tetrahedron*. 1998, 54, 2143.

¹³ Jewers, K.; Davis, J. B.; Dougan, J.; Manchada, A. H.; Blunden, G.; Kyu, A.; Wetchapinan, S. *Phytochemistry*. 1972, 11, 2025.

¹⁴ Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C.; Mondon, M. *Tetrahedron*. 1989, 45, 2627.

estereoquímica do carbono 5 como 5S. A estereoquímica absoluta do goniotriol foi revisada para 5S, 6R, 7R e 8R sendo confirmada por análises cristalográficas de raio-X^{3c,15,15} e comparação com dados obtidos a partir do composto sintético.

1.1. Sínteses descritas para o goniotriol

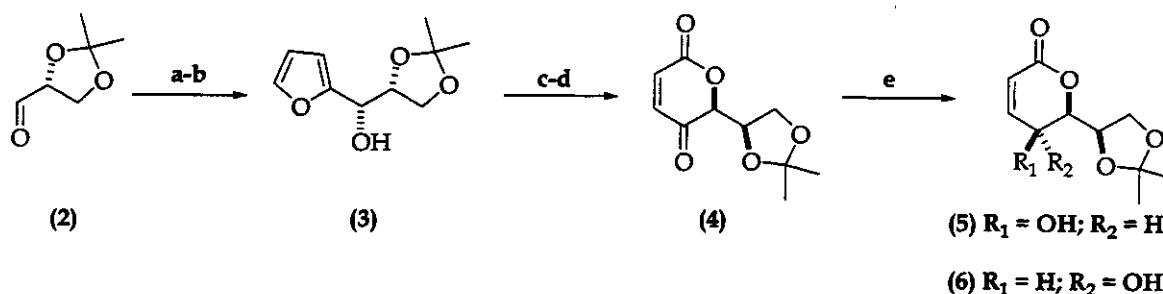
1.1.1. Síntese do (+)-goniotriol segundo Tsubuki e colaboradores¹⁶.

A primeira síntese total do (+)-goniotriol foi descrita por Tsubuki e colaboradores onde utilizaram como intermediário-chave a lactona **5** (Esquema 2). A síntese de **5** se deu inicialmente pela adição de 2-furil lítio ao 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldeído (**2**) que forneceu uma mistura inseparável do furilmetanol **3** numa razão diastereoisomérica de 3:4 (92%). A oxidação desta mistura seguida pela redução com L-Selectride forneceu o diol *sin* **3** em 84% (96% *éd*) para as duas etapas.

A expansão do anel do furilmetanol **3** com *N*-bromossuccinimida em tetraidrofurano aquoso seguida de oxidação segundo as condições de Fieser (óxido de crômio (VI) e ácido acético), forneceu a ceto-lactona **4** que, devido a sua facilidade de enolização, foi reduzida com triacetóxi boroidreto de sódio em isopropanol, no mesmo frasco. Nestas condições obtiveram-se **5** e **6** numa diastereosseletividade de 7:1 em favor de **5** onde o produto majoritário é resultante da redução de **4** pela face menos impedida (face *Re*).

¹⁵ Wu, Y-C.; Duh, C-Y.; Chang, F-R.; Chang, G-Y. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1077.

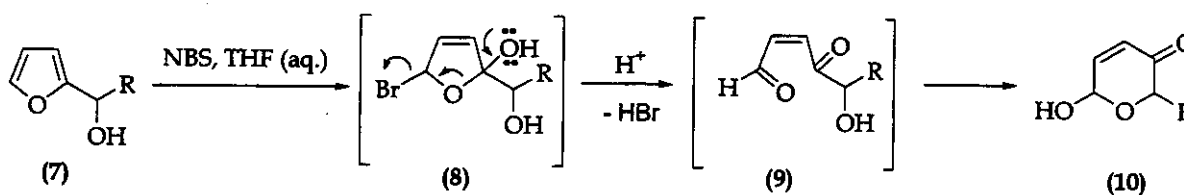
¹⁶ a) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Synlett.* **1993**, 653. b) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1640. c) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 2493. d) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Heterocycles.* **1993**, *35*, 281.



a) 2-furil lítio, THF, -78°C (92%); b) MnO_2 , MeCN, ta, 3 dias, então L-selectride, THF, -78°C (84%, 2 etapas). c) NBS, THF (8% aq.), 0°C (100%); d) CrO_3 , AcOH, ta, 0.5 h. e) $^i\text{PrOH}$, $\text{NaBH}(\text{OAC})_3$, -20°C [41% 2 etapas, 5:6 (7:1)].

Esquema 2. Síntese dos álcoois 5 e 6 a partir do aldeído 2 segundo Tsubuki e colaboradores¹⁶.

Vários métodos têm sido reportados para a oxidação de furilmetanol (7) aos respectivos derivados 6-hidroxi-2-alkil-2H-piran-3(6H)-onas (10)¹⁷. A abordagem utilizada por Tsubuki e colaboradores empregou as condições de Achmatovits¹⁸ [N-bromossuccinimida (NBS) e THF (8% aquoso)] que envolve o intermediário (9) que se arranja para o hemiacetal mais estável (10) com liberação de HBr (Esquema 3)¹⁹.



Esquema 3. Proposta de formação dos derivados 6-hidroxi-2-alkil-2H-piran-3(6H)-onas (10) a partir do furilmetanol (7)¹⁹.

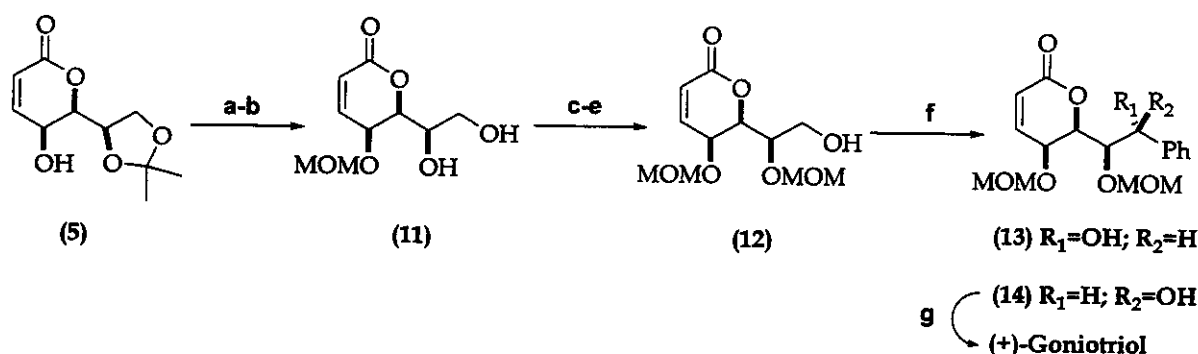
A metoximetilação de 5 e remoção do grupo acetonídeo forneceu o diol 11 em 73% de rendimento (Esquema 4). A proteção seletiva da hidroxila primária, metoximetilação da

¹⁷ Holder, N. *Chem. Rev.* 1982, 82, 287 e referências citadas.

¹⁸ Georgiadis, M. P.; Couladouros, E. A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2725.

¹⁹ Achmatowicz-Júnior, O.; Szechner, B. B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron.* 1971, 27, 1973.

hidroxila secundária e remoção do grupo terc-butildimetilsilila forneceu o álcool **12** (96%, 3 etapas), que foi oxidado ao respectivo aldeído seguido pela adição de triisopropóxido de feniltitânio produzindo os álcoois **13** e **14** em 19% e 78% de rendimento, respectivamente. O tratamento de **14** com ácido trifluoroacético (TFA) forneceu o (+)-goniotriol em 88% de rendimento.



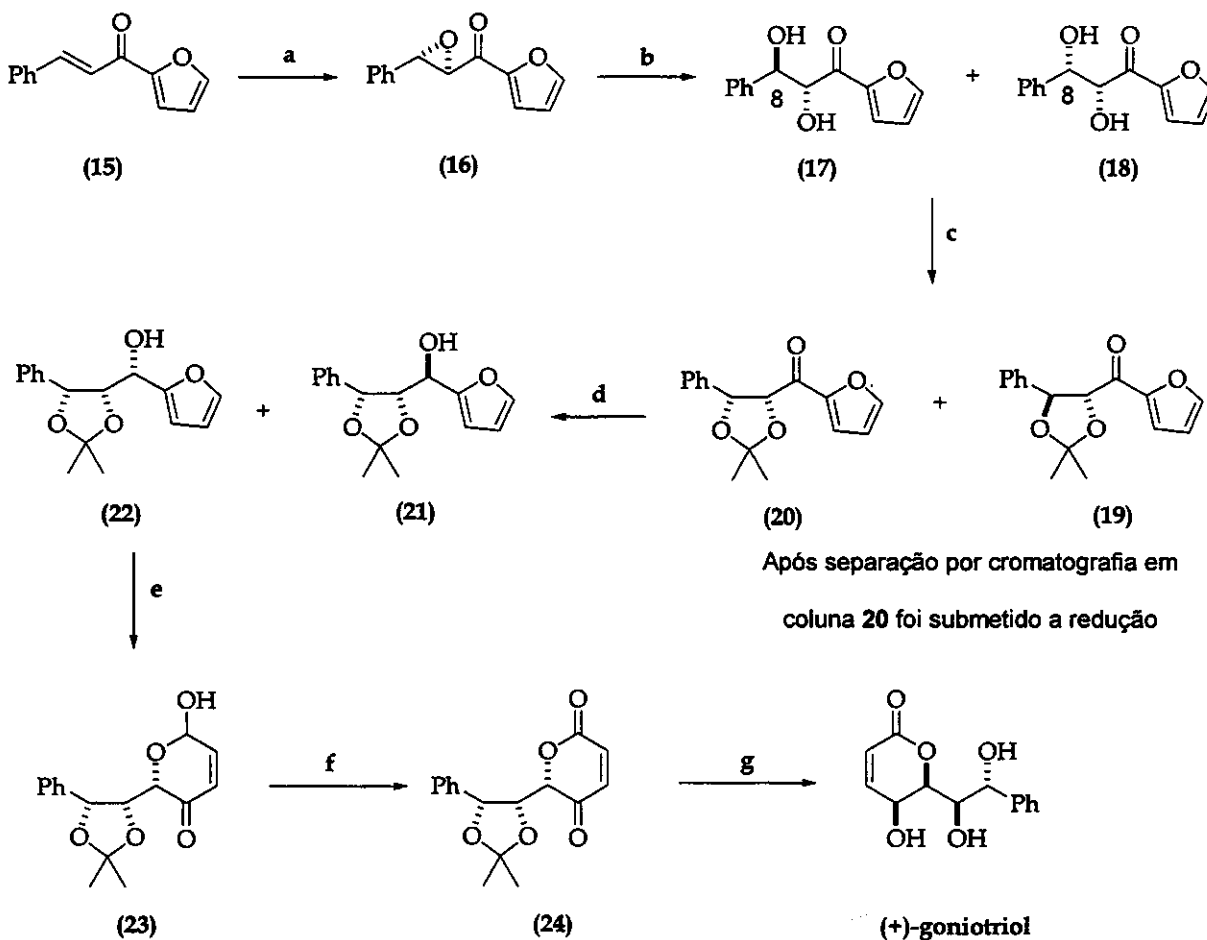
a) $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MOMCl, DMAP, CH_2Cl_2 , (83%); b) 75% aq. AcOH, THF (88%). c) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; d) $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MOMCl, DMAP, CH_2Cl_2 ; e) 75% aq. AcOH, THF (96%, 3 etapas); f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , Et_3N , então $\text{PhTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, 0°C , [19%(15) e 78%(16)] g) TFA, CH_2Cl_2 (88%).

Esquema 4. Síntese do (+)-goniotriol a partir do diol **11** segundo Tsubuki e colaboradores¹⁶.

1.1.2. Síntese do (+)-goniotriol segundo Chen e colaboradores²⁰.

A abordagem utilizada por Chen e colaboradores (Esquema 5) baseou-se na epoxidação assimétrica da furilestiril cetona **15**, fornecendo o epóxido **16** que foi hidrolisado para uma mistura dos correspondentes dióis **17** e **18**, separados após conversão em seus derivados acetonídeos [**19** (46%) e **20** (38%)]. A redução da cetona **20**, na condição de Luche, forneceu os álcoois **21** (60%) e **22** (38%).

²⁰ Chen, W.-P.; Roberts, S. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1999, 103.



a) Uréia-peróxido de hidrogênio (UHP), poli-L-leucina (PLL), DBU, THF, ta, 2 h (95%; 99% ee); b) I_2 (0,5-1,0 mol %), acetonitrila/água (1:1), 60 h (100%); c) $Me_2C(OMe)_2$, PTSA, CH_2Cl_2 , ta, 5 h (84% para 19 e 20); d) $NaBH_4/CeCl_3$, MeOH, $-78^\circ C$ (98%); e) NBS, THF- H_2O (8:2), $0^\circ C$, 30 min; f) CrO_3 , AcOH; g) $NaBH_4$, $iPrOH$ /AcOH então $HOAc/H_2O$ (78% para 4 etapas).

Esquema 5. Síntese do (+)-goniotriol a partir da furilestil cetona 17 segundo Chen e colaboradores²⁰.

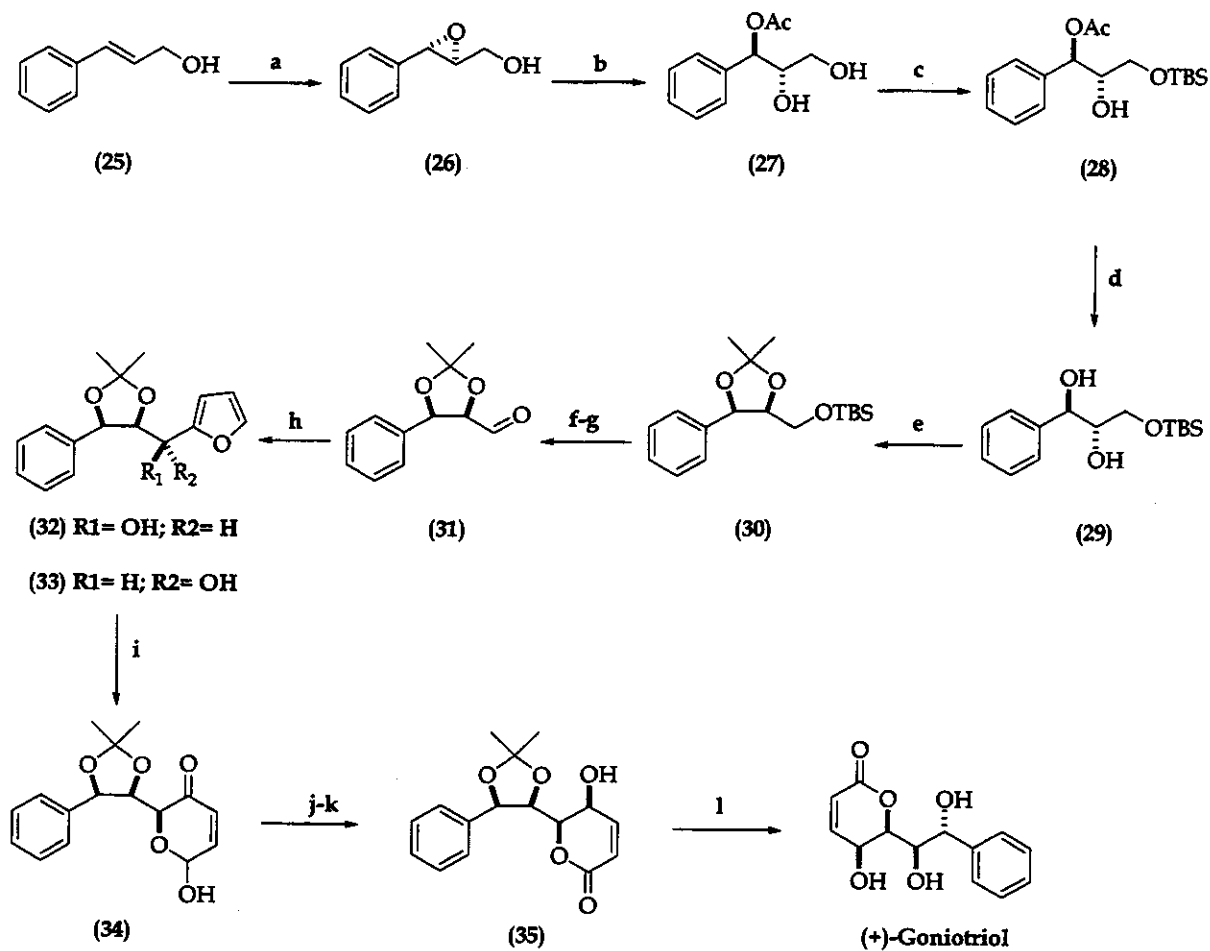
O álcool 22 foi convertido no lactol 23 segundo a reação de Achmatovits (Esquema 3), seguido da oxidação com trióxido de crômio (CrO_3) em ácido acético para cetolactona 24 que, *in situ*, foi tratada com boroidreto de sódio em isopropanol e ácido acético seguida por solução aquosa de ácido acético fornecendo o (+)-goniotriol.

1.1.3. Síntese do (+)-goniotriol segundo Yang e colaboradores²¹.

O (+)-goniotriol foi sintetizado por Yang e colaboradores a partir do álcool cinâmico. A abordagem utilizada pelos autores iniciou-se pela obtenção do 2,3-epoxi-álcool **26** a partir da epoxidação assimétrica do álcool cinâmico **25** (Esquema 6).

A abertura regioseletiva do epóxido **26** com acetato de triisopropóxido de titânio e proteção seletiva da hidroxila primária com terc-butildimetilsilila (TBS) forneceu o éter de silício **28** em 84% de rendimento. A etapa seguinte envolveu a desacetilação com carbonato de potássio em metanol e água e formação do respectivo acetonídeo **30** pelo tratamento com acetona sob catálise ácida.

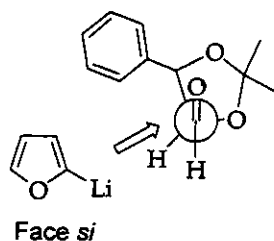
²¹ Yang, Z-C.; Zhou, W-S. *Tetrahedron*. 1995, 51, 1429.



a) TBHP, L(+)-DIPT, Ti(OⁱPr)₄, CH₂Cl₂, -20 p/ 0 °C (86%); b) Ti(OAc)(OⁱPr)₃, CHCl₃, -20 p/ 0 °C, 3 h (90%); c) TBSCl, Imidazol, THF, ta, 24 h (94%); d) K₂CO₃, MeOH/ H₂O, ta, 2 h (85%); e) MeC(OMe)₂, PTSA, CH₂Cl₂, ta, 8 h (91%); f) nBu₄NF, THF, ta, 2 h (95%); g) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 p/ -20 °C; h) 2-furil lítio, THF, -78 p/ 0 °C (74%); i) TBHP, VO(acac)₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 12 h (86%); j) CrO₃, HOAc, 25 °C, 15 min; k) ⁱPrOH, NaBH(OAc)₃, -5 p/ 0 °C (69%, 2 etapas); l) TFA, THF, H₂O, ta (90%).

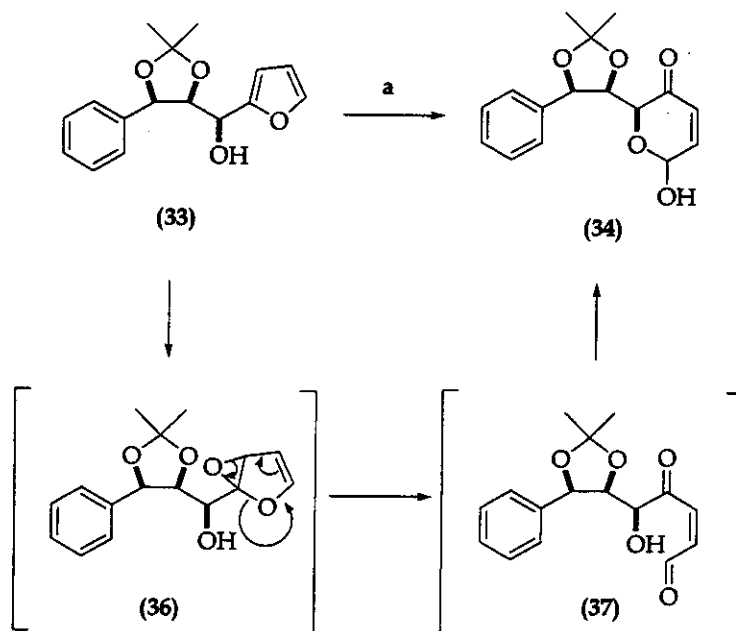
Esquema 6. Síntese do (+)-goniotriol a partir do álcool cinâmico 25 segundo Yang e colaboradores²¹.

Dessililação, oxidação de Swern e adição de 2-furil lítio forneceram os adutos 32 (74%) e 33 (2,4%) numa razão de 30:1, respectivamente. A alta diastereosseletividade *sin* é racionalizada pelos autores pela adição do 2-furil lítio ao aldeído 31 segundo o modelo de Felkin-Ahn (face Si) fornecendo como produto majoritário o furilmetanol 32 (aduto *sin*) (Esquema 7).



Esquema 7. Modelo de aproximação do 2-furil lítio ao aldeído **31** segundo Yang e colaboradores²¹.

O furilmetanol **32** foi oxidado com terc-butilidroperóxido (TBHP) na presença de VO(acac)₂ fornecendo o lactol **34**, via o intermediário **37** (Esquema 8), como uma mistura dos α - e β -anômeros que foram oxidados às respectivas ceto-lactonas e seqüencialmente reduzida para o álcool alílico **35** com triacetoxiboridreto de sódio. A desproteção do acetonídeo com ácido trifluoroacético forneceu o (+)-goniotriol.



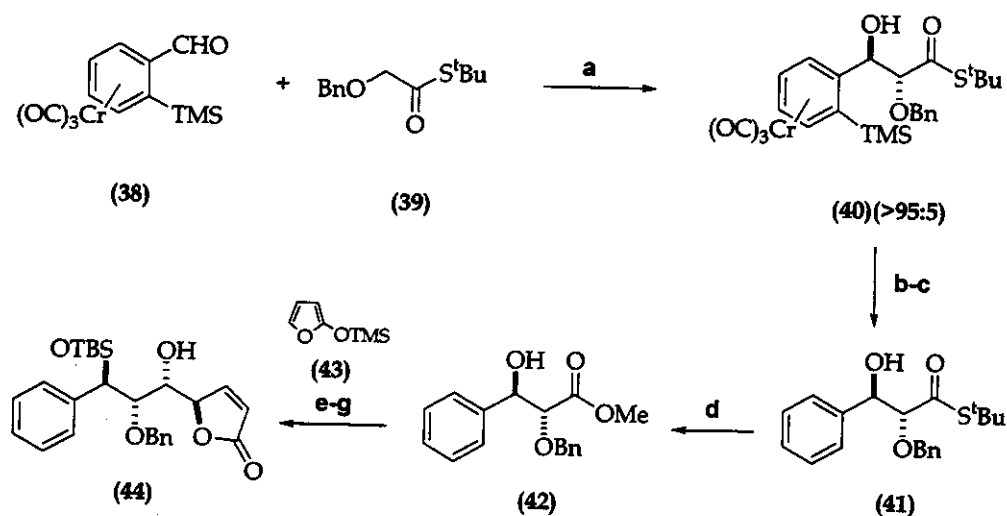
a) TBHP, VO(acac)₂, CH₂Cl₂, 0°C, 12 h (86%).

Esquema 8. Síntese do lactol **34** a partir da oxidação do furilmetanol **33** com TBHP na presença de VO(acac)₂²¹.

1.1.4. Síntese do (+)-goniotriol segundo Mukai e colaboradores²².

Em 1997, Mukai e colaboradores descreveram a síntese do (+)-Goniotriol utilizando-se do composto **44**, já descrito pelo grupo em publicações anteriores (Esquema 9)²³.

A obtenção de **44** se deu inicialmente pela reação de aldol entre o complexo de cromo (0) derivado do benzaldeído e o enolato de titânio do tioéster gerado *in situ* pelo tratamento com tetracloreto de titânio em diclorometano a -78 °C, fornecendo o álcool **40**. Posterior dessilação com fluoreto de tetrabutilamônio e HF em THF/MeCN, e descomplexação por irradiação com luz (300 nm) em éter etílico foi obtido o álcool **41** em 58% (3 etapas).



a) $\text{Et}_3\text{N}, \text{TiCl}_4, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}$; b) $\text{N}(\text{Bu})_4\text{F}, \text{HF}$ em THF/MeCN; c) Irradiação (300 nm), Et_2O (41%, 3 etapas); d) Trinitrato de tálio, ta, MeOH (71%); e) TBSOTf, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}$; f) DIBAL-H, benzeno, ta; g) Oxidação de Swern; h) **44**, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}$ (54%, 3 etapas).

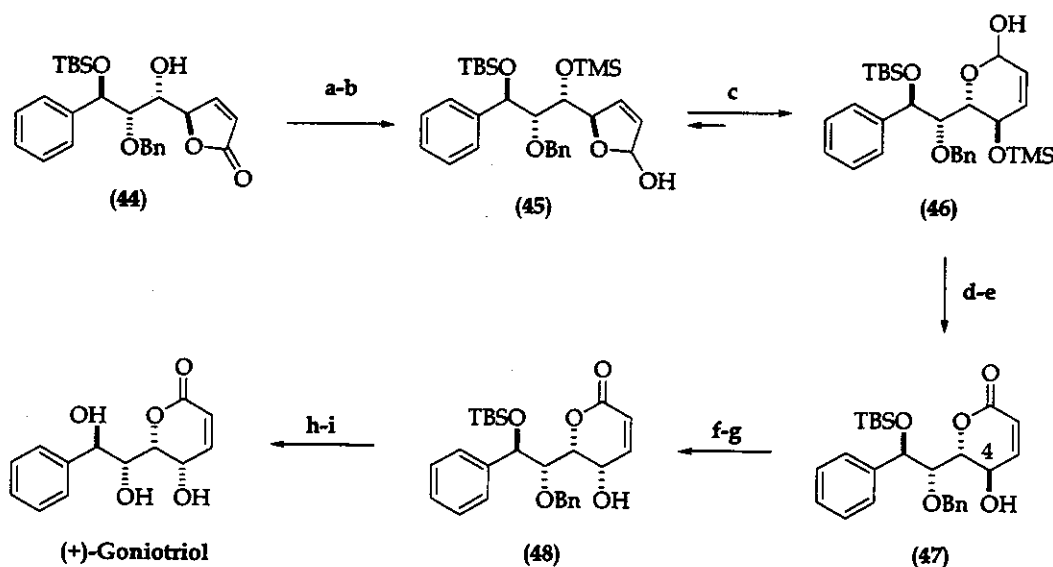
Esquema 9. Obtenção da lactona **44** a partir de **38** segundo Mukai e colaboradores²².

²² Mukai, C.; Hirai, S.; Hanoaka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6619.

²³ a) Mukai, C.; Kim, I. J.; Hanoaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6081. b) Mukai, C.; Cho, W. J.; Kim, I. J.; Kido, M.; Hanoaka, M. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 3007. c) Mukai, C.; Kim, I. J.; Hanoaka, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, *3*, 1007. d) Mukai, C.; Cho, W. J.; Hanoaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7435.

A etapa seguinte envolveu a formação do éster metílico **42** pelo tratamento do tioéster **41** com trinitrato de tálio (TTN) em metanol e subsequente proteção da hidroxila com grupo terc-butildimetilsilila em 50% (2 etapas). A redução de **42** com hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H) seguida pela oxidação de Swern forneceu o respectivo aldeído que, devido a sua instabilidade, foi imediatamente utilizado na reação de Mukaiyama com trimetilsililoxifurano e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ em diclorometano a -78°C para a obtenção de **44** em 54% (3 etapas).

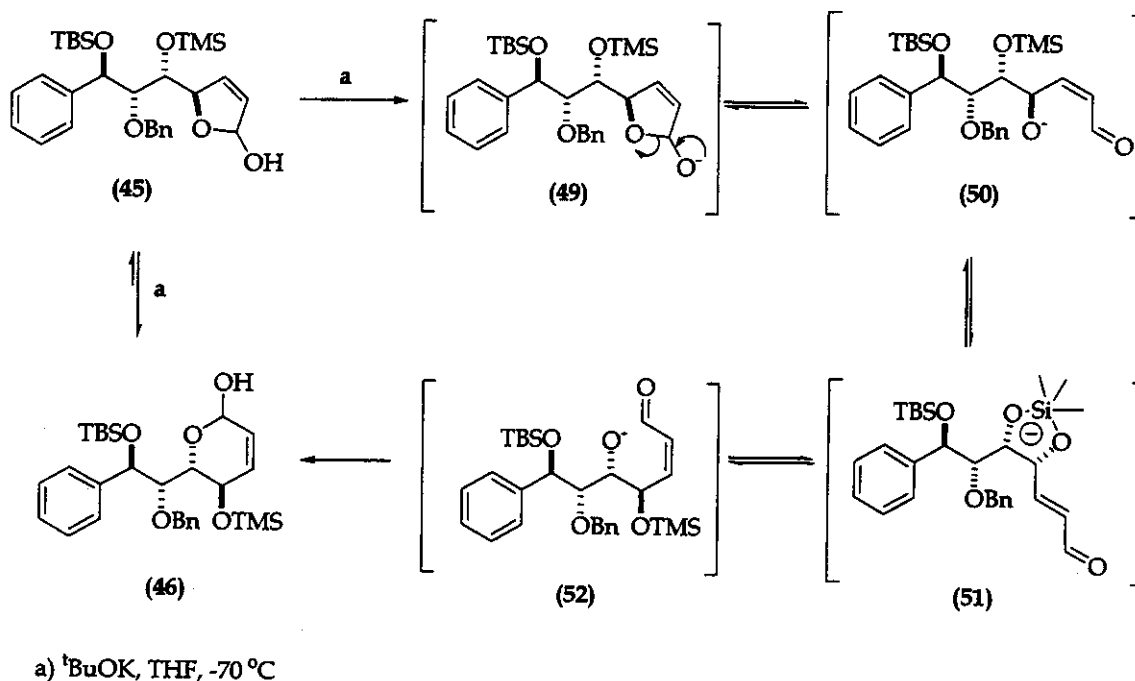
A sililação de **44**, seguida de redução com DIBAL-H forneceu o lactol **45** que, na presença de terc-butoxido de potássio a -70°C forneceu predominantemente o lactol **46** (Esquema 10). A oxidação de **46** e posterior dessililação forneceu o álcool **47** em 69% (4 etapas). Porém, o centro estereogênico em C_4 de **47** possuía a configuração invertida em relação ao (+)-goniotriol. O tratamento de **47** sob condições de Mitsunobu, usando ácido *p*-nitrobenzóico e subsequente hidrólise com solução aquosa (1%) de carbonato de potássio (K_2CO_3), forneceu o álcool **48**. Subsequente dessililação com iodeto de sódio/ $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ e desbenzilação com cloreto de titânio (TiCl_4) forneceu o (+)-goniotriol em 46% (para as 4 últimas etapas).



a) TMS-imidazol, CH_2Cl_2 (97%); b) DIBAL-H, Et_2O , -78°C ; c) $^t\text{BuOK}$, THF, -70°C ; d) PDC, AcONa , CH_2Cl_2 ; e) HCl (10%), MeOH (69%, 4 etapas); f) PPh_3 , DEAD, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, C_6H_6 (96%); g) K_2CO_3 (1% aq.), THF (74%); h) NaI , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, MeCN ; i) TiCl_4 , CH_2Cl_2 (65%, 2 etapas).

Esquema 10. Síntese (+)-goniotriol a partir da lactona **44** segundo Mukai e colaboradores²².

A formação de **46** inicialmente empregou a metodologia desenvolvida por Kitazume e colaboradores²⁴ que envolve a migração do grupo de silício (TMS) provavelmente por um intermediário cíclico de cinco membros **51** incluindo o grupo TMS e posterior ciclização (Esquema 11).



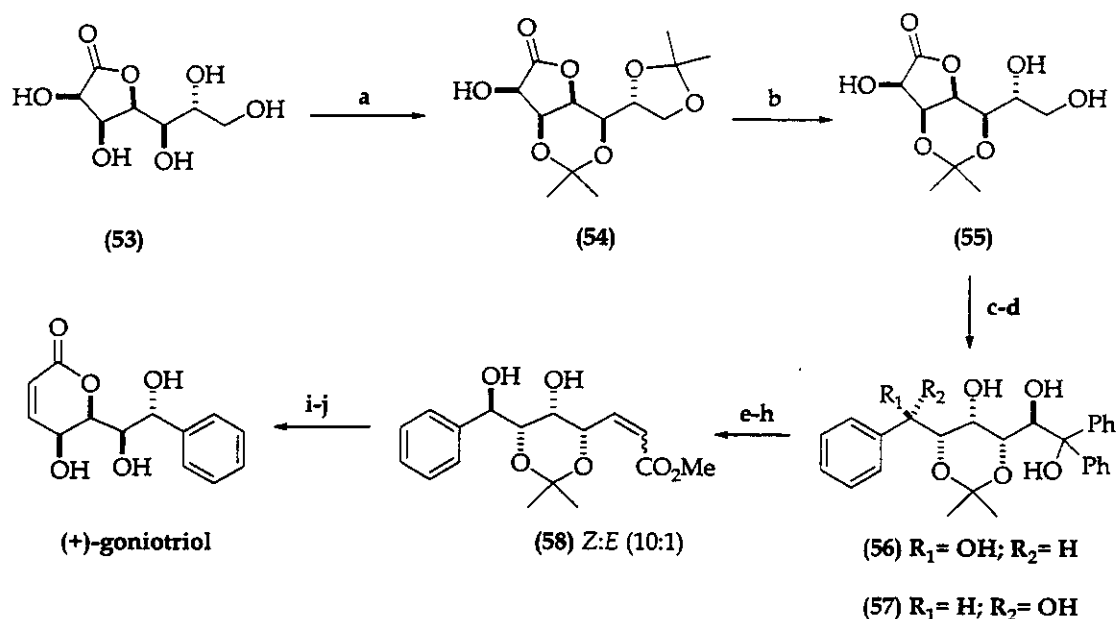
Esquema 11. Rearranjo do lactol **45** para o lactol **46** segundo a metodologia desenvolvida por Kitazume e colaboradores²⁴.

1.1.5. Síntese do (+)-goniotriol segundo Shing e colaboradores²⁵.

O (+)-goniotriol e análogos²⁶ foram sintetizados por Shing e colaboradores em 1995. A síntese se inicia pela formação do diacetônio **54** derivado da D-glicero-D-gulo-heptano- γ -lactona disponível comercialmente, seguida da remoção do acetônio terminal em 46% (2 etapas) (Esquema 12).

²⁴ Yamazaki, T.; Mizutani, K.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4346.

²⁵ Shing, T. K. M.; Tsui, H-C.; Zhou, Z-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.



a) Acetona, $ZnCl_2$, H_3PO_4 , ta, 1 dia (66%); b) $AcOH-H_2O$, ta, (70%); c) $NaIO_4$; d) $PhMgBr$, THF, $0^\circ C$ (56%, 2 etapas); e) Ac_2O , separação por Cromatografia em Coluna; f) K_2CO_3 , MeOH; g) $NaIO_4$; h) $Ph_3P=CHCO_2Me$, MeOH, ta (66%, 4 etapas); i) DBU, THF, refluxo (70%); j) $AcOH/H_2O$ (89%).

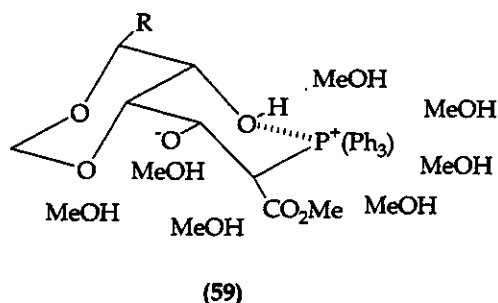
Esquema 12. Síntese do (+)-goniotriol segundo Shing e colaboradores²⁵.

A clivagem oxidativa do diol **55** ao respectivo aldeído e reação com brometo de fenilmagnésio forneceram os dióis **56** e **57** numa razão diastereoisomérica de 1:2, respectivamente. Porém, devido à dificuldade de separação dos dióis, estes foram convertidos em seus derivados acetatos, separados e regenerados por hidrólise alcalina. O tetrol **56** foi então submetido à clivagem oxidativa com metaperiodato de sódio ao correspondente aldeído que após olefinação de Wittig com o ilídeo estabilizado $Ph_3P=CHCO_2Me$ forneceu a olefina **58** em boa estereosseletividade (Z:E/10:1).

A forte preferência para a formação de **58** na reação de Wittig com o ilídeo estabilizado $Ph_3P=CHCO_2Me$ em metanol anidro foi racionalizada usando o modelo onde o solvente e o grupo β -alcoxi do aldeído contribuíram para formação de uma betaína *anti* (**59**) e conseqüentemente a uma preferência para formação de **58**²⁷.

²⁶ Shing, T. K. M.; Tai, V. W-F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3140.

²⁷ Valverde, S.; Martin-Lomas, M.; Herradon, B.; Garcia-Ochoa, S. *Tetrahedron.* **1987**, *43*, 1895.



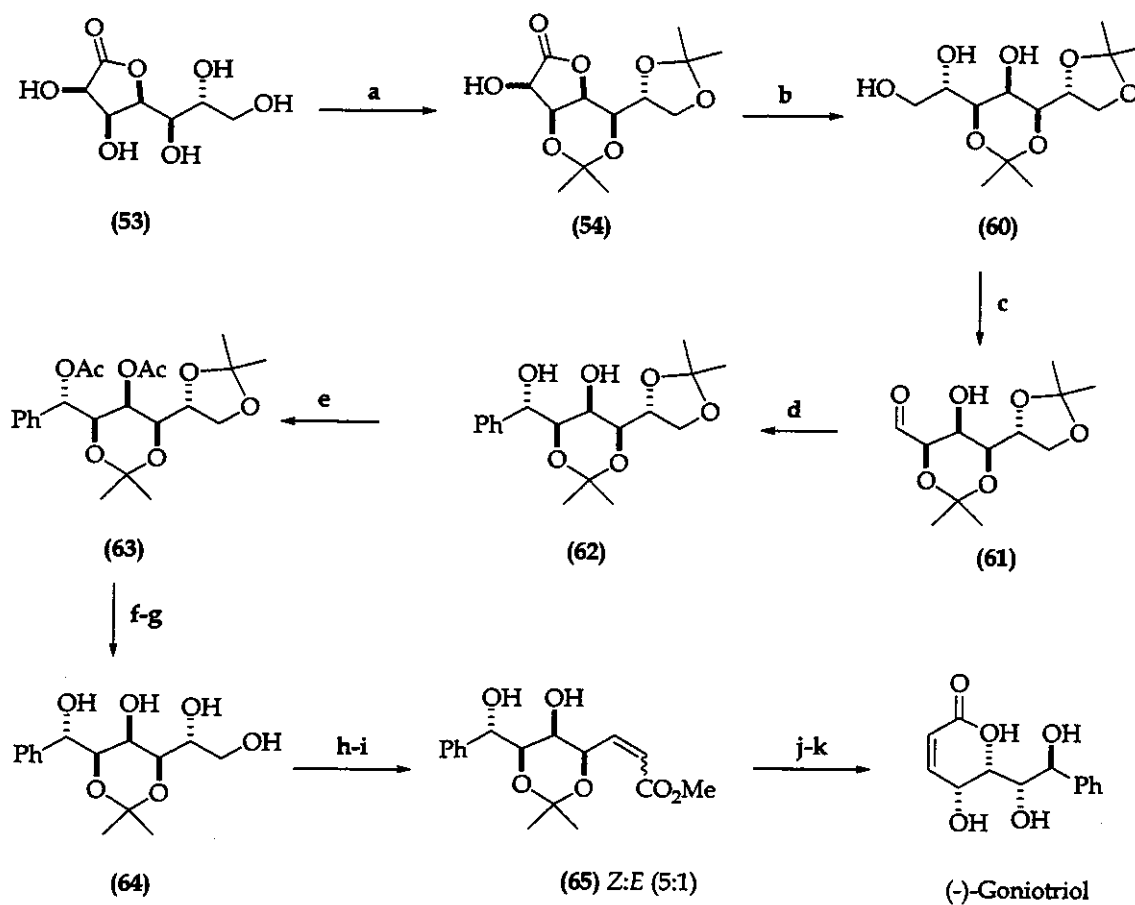
Lactonização do 1,3-dioxano **58** catalizada por DBU em refluxo em THF e hidrólise do grupo isopropilideno com ácido acético sob refluxo forneceu o (+)-goniotriol em 62% a partir de **58**.

1.1.6. Síntese do (-)-goniotriol segundo Shing e colaboradores²⁸.

Shing e colaboradores descreveram a síntese do (-)-goniotriol a partir da comercialmente disponível D-glicero-D-gulo-heptano- γ -lactona (**53**) (Esquema 13).

Inicialmente foi obtido o diacetônídeo **54** que, após redução total com boroidreto de sódio em metanol e clivagem oxidativa, forneceu o aldeído **61** em 64% (3 etapas). Adição de fenilítio ao aldeído **61**, acetilação, desproteção do acetônídeo terminal e desacetilação em metanol e metóxido de sódio forneceu o tetrol **64** em 26% de rendimento (4 etapas). Clivagem oxidativa com metaperiodato de sódio e olefinação de Wittig com o ílideo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ forneceu **65** (Z:E/ 5:1) em 92% (2 etapas). Ciclização com DBU catalítico e desacetalação com ácido acético aquoso o permitiu obter o (-)-goniotriol em 74% a partir de **65**.

²⁸ a) Shing, T. K. M.; Zhou, Z.-H.; Mak, T. C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1992, 1907. b) Shing, T. K. M.; Zhou, Z.-H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3333.



a) Acetona, ZnCl_2 , H_3PO_4 , ta, 1 dia (66%); b) NaBH_4 , MeOH, ta, 12 h (98%); c) NaIO_4 , MeOH/ H_2O , ta (100%); d) PhLi , THF, 0°C (45%); e) Ac_2O , Py, DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 1 dia (80%); f) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, ta, 12 h (81%); g) MeOH, NaOMe (cat.), ta, 2 h (93%); h) NaIO_4 , MeOH, H_2O , ta, 30 min.; i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, MeOH, ta, 2 h (92%, 2 etapas); j) DBU, THF, refluxo, 12 h (83%); k) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, $70-80^\circ\text{C}$, 4 h (90%).

Esquema 13. Síntese do (-)-goniotriol segundo Shing e colaboradores²⁸.

1.2. A reação de Nozaki-Hiyama-Kishi

1.2.1. Aspectos gerais

A utilização de cromo em reações orgânicas é descrita desde de 1916 quando Traube e Passarge²⁹ relataram a habilidade do cromo (II) em reduzir os ácidos maleico e fumárico ao ácido succínico. Inicialmente a utilização do potencial redutivo do cromo (II) foi largamente empregada em reações de desalogenação³⁰, formação de alcenos a partir de 1,2-dialetos³¹ e acoplamento C-C³². A partir daí observou-se um grande desenvolvimento de metodologias para formação de ligação C-C baseadas em reagentes de cromo (II)³³. Porém, em função da solubilidade dos sais empregados, seu uso estava restrito a soluções aquosas.

Na década de 70 Nozaki e Hiyama, em um trabalho pioneiro descreveram o acoplamento de haletos e tosيلات alílicos com aldeídos e cetonas numa reação do tipo Barbier, utilizando-se cromo (II) gerado *in situ* em solventes apróticos, fornecendo os correspondentes álcoois homoalílicos³⁴ (Esquema 14).

²⁹ Traube, W.; Passarge, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1692.

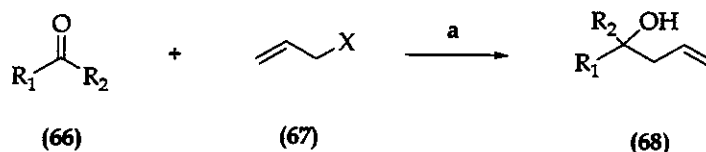
³⁰ Julian, P. L.; Cole, W.; Magnani, A.; Meyer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1728.

³¹ a) Singleton, D. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6547. b) Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582.

³² a) Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *43*, 3829. b) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037. c) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561.

³³ Para recentes revisões veja: a) Macedo-Júnior, F. C. Dissertação de Mestrado. **2001**, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. b) Victor, M. M. Tese de Doutorado. **2000**, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. c) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. d) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis*. **1999**, *1*, 1. e) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 169. f) Hashmi, A. S. K. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 491. g) Hodgson, D. M. *J. Organometallic Chem.* **1994**, *476*, 1. h) Cintas, P. *Synthesis*. **1992**, 248.

³⁴ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.



X= Br, I, OTs

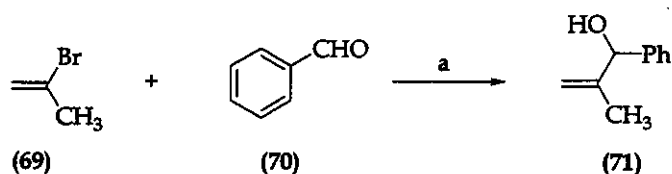
a) $\text{CrCl}_3/\text{LiAlH}_4$, THF, 25 °C, 61-96%

Esquema 14. Acoplamento de haletos e tosilatos alílicos com aldeídos e cetonas³⁴.

Os resultados obtidos permitiram evidenciar algumas vantagens do método: i) estabilidade do reagente (podia ser armazenado por meses sob refrigeração); ii) aplicação geral para cetonas e aldeídos; iii) quimiosseletividade (mais reativo para aldeídos do que cetonas) e compatibilidade com ésteres, éteres, acetais, duplas ligações e nitrilas; iv) regioseletividade em aldeídos α,β -insaturados levando apenas aos produtos de adição 1,2; v) não-redução de haletos de alquila.

Takai e colaboradores³⁵, em 1983, relataram a adição de haletos alílicos e vinílicos a aldeídos fornecendo os álcoois alílicos com rendimentos superiores a 70%; Como por exemplo, a adição da bromo olefina 69 ao benzaldeído quando obtiveram 77% de rendimento do álcool alílico 71 correspondente (Esquema 15). O estudo demonstrou também que dimetil formamida (DMF) era o solvente mais apropriado; os iodetos eram mais reativos do que os brometos; iodoolefinas *E* e *Z* dissustituídas produziam compostos de adição com retenção de configuração enquanto olefinas trissustituídas formavam o isômero *E* como único produto; cetonas eram muito menos reativas do que aldeídos.

³⁵ Takai, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Kimura, K. Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5281.

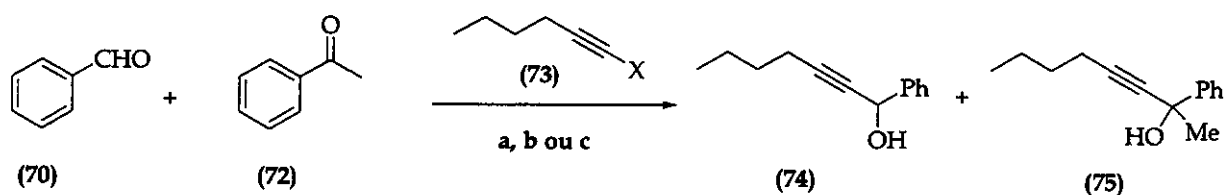


a) CrCl_2 , DMF, 25°C (77%)

Esquema 15. Adição da bromo olefina 69 ao benzaldeído mediada por CrCl_2 e quantidades catalíticas de NiCl_2 ³⁵.

A adição de haletos de alquila a aldeídos mediada por CrCl_2 foi demonstrada por Takai e colaboradores³⁶ como sendo altamente quimiosseletiva e superior ao reagente de Grignard ou ânions de lítio correspondentes. O tratamento de uma mistura equimolar de benzaldeído e acetofenona em THF com brometo de hexinilmagnésio (73b) forneceu 74 (52%) e 75 (42%) enquanto que o correspondente ânion de lítio (73a) levou a obtenção de 74 e 75 em 53 e 45% de rendimento, respectivamente. Já a adição do iodeto a uma mistura equimolar de benzaldeído e acetofenona, mediada por CrCl_2 em DMF, levou à formação do álcool 74 (82%) e 75 (3%) e recuperação da acetofenona (72) (92%) (Esquema 16). O que observamos é a influência do metal na nucleofilicidade da espécie metálica. O crômio é o metal de maior raio iônico e portanto a polarização da ligação C-Cr é menor tornando a espécie organocrômio menos nucleofílica quando comparada com a espécie organolítio e organomagnésio.

³⁶ Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5585.



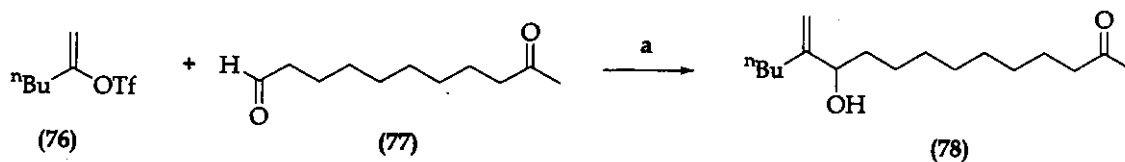
a) 73a (X= Li), THF, 0 °C, 30 min. [74 (53%) e 75 (45%)]

b) 73b (X= MgBr), THF, 0 °C, 15 min. [74 (52%) e 75 (42%)]

c) 73c [X= Cr(II)], DMF, ta, 120 min. [74 (82%), 75 (3%) e 72 (92%)]

Esquema 16. Tratamento de uma mistura equimolar de benzaldeído e acetofenona em THF ou DMF com hexinil lítio (73a), brometo de hexinilmagnésio (73b) e hexinilcrômio (73c)³⁶.

A utilização de triflatos vinílicos em adição a aldeídos, mediada por CrCl_2 , foi relatada por Takai e colaboradores³⁷ onde observaram que: o produto de acoplamento não se formou quando a reação foi realizada em éter etílico ou THF (o melhor solvente foi DMF); triflatos vinílicos dissustituídos (*E* e *Z*) produziram compostos de adição com retenção de configuração enquanto trissustituídos formaram apenas o isômero *E*; o processo se mostrou quimiosseletivo para aldeídos não afetando cetonas presentes na molécula (Esquema 17).



a) CrCl_2 , DMF, 25 °C (87%)

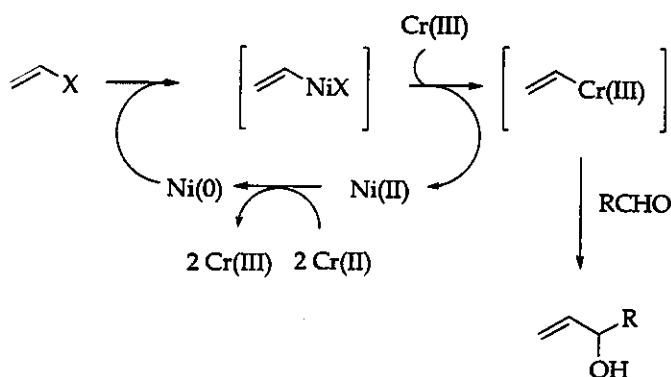
Esquema 17. Adição quimiosseletiva do triflato vinílico 76 ao ceto-aldeído 77 mediada por CrCl_2 ³⁷.

³⁷ Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6048.

A extensão do método torna-o ainda mais geral e atrativo uma vez que triflatos vinílicos podem ser obtidos regioselectivamente a partir de cetonas. Porém, o sucesso do acoplamento de reagentes de crômio (II) a aldeídos, de uma forma geral, não era reprodutível e aparentemente estava associado à fonte de CrCl_2 .

Análise de fluorescência de raio X de um lote de CrCl_2 efetivo para as reações de acoplamento revelou ser o níquel o principal contaminante do sal de crômio. Esta descoberta realizada de maneira simultânea e independente pelos professores Kishi³⁸ e Nozaki³⁸ revelaram que a adição de quantidades catalíticas (< 1%) de NiCl_2 ao CrCl_2 comercial tornavam os resultados reprodutíveis consolidando definitivamente o método. A *adição de uma espécie intermediária de crômio (III) mediada por CrCl_2 via quantidades catalíticas de NiCl_2 ($\leq 2 \text{ mol\%}$), a aldeídos, ficou então consolidada como Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)^{34d}.*

A necessidade de NiCl_2 em quantidades catalíticas levou à primeira proposição do mecanismo envolvido nesse acoplamento (Esquema 18)³⁸.



Esquema 18. Mecanismo proposto para reação de Nozaki-Hiyama-Kishi³⁸.

O ciclo catalítico envolvia a redução do Ni(II) à Ni(0) pelo Cr(II) seguido da inserção oxidativa do níquel à ligação C-X. O organocrômio resultante da transmetalção com o Cr(III) se adiciona ao aldeído fornecendo o álcool alílico após hidrólise e o Ni(II) formado seria então reduzido pelo Cr(II) reiniciando o ciclo.

³⁸ Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.

Algumas considerações a respeito da grande quimiosseletividade do método pode estar relacionada com o potencial de redução Cr(II) para Cr(III). O valor de -0.41V permite uma suave redução de haletos de alquila mas, na maioria dos casos, não é suficiente para adicionar à carbonilas diretamente, impedindo um problema comum para íons de maior potencial de redução ou altamente oxofílicos, como samário (II) (E^0 -1.55V) ou magnésio metálico (E^0 -2.37V).

A cinética de troca dos ligantes dos complexos de crômio (III), comumente chamados alcoolatos, influencia em reações laterais possíveis no sistema reacional. O crômio (II) apresenta meia vida na ordem de 10^{-8} s em complexos aquosos, no estado de oxidação (III) o crômio apresenta meia vida na ordem de 10^6 s e conseqüentemente os alcoolatos de crômio (III) formados se dissociam lentamente favorecendo, portanto, a alta quimiosseletividade do processo³⁹.

Para cada mol de haleto ou triflato vinílico são necessários 2 mols de CrCl_2 para a formação de 1 mol de organocrômio correspondente, porém, normalmente um largo excesso de crômio é empregado (4-16 equivalentes).

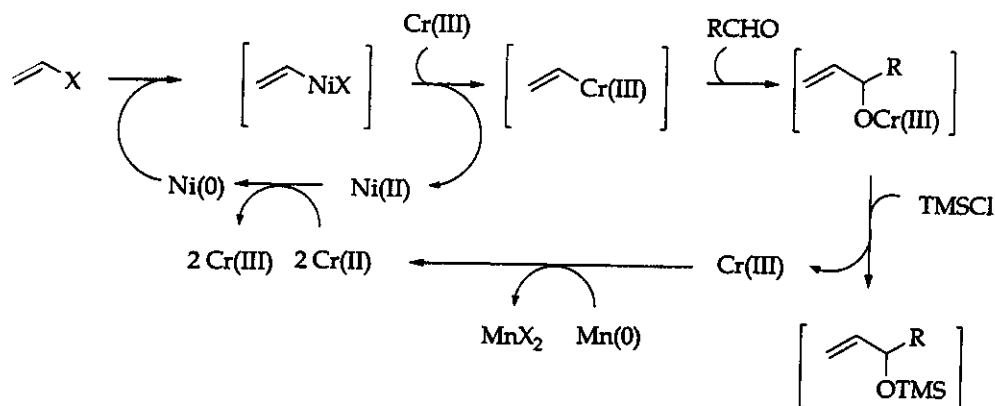
O crômio é o primeiro metal da série de transição do grupo 6 sendo essencial à vida a baixas concentrações (1-10 $\mu\text{g}/\text{dia}$) porém, em altas concentrações o crômio é altamente genotóxico e carcinogênico⁴⁰.

Associado aos problemas toxicológicos, o alto custo do reagente (CrCl_2) e a necessidade da utilização de um largo excesso de um ligante quiral, numa possível versão assimétrica, tornam a utilização desta metodologia inadequada a aplicação industrial fazendo-se necessário o desenvolvimento de uma versão catalítica em relação ao crômio. Os estudos sobre a versão catalítica foram iniciados por Fürstner e Shi (Esquema 19)⁴¹.

³⁹ a) Merbach, A. E. *Pure Appl. Chem.* 1987, 59, 161. b) Merbach, A. E. *Pure Appl. Chem.* 1982, 54, 1479.

⁴⁰ Cohen, M. C.; Kargacin, B.; Klein, C. B.; Costa, M. *Crit. Rev. Toxicol.* 1993, 23, 255.

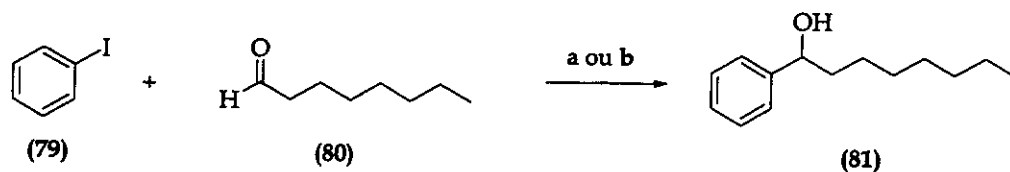
⁴¹ a) Fürstner, A.; Shi, N. J. *Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2533. b) Fürstner, A.; Shi, N. J. *Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12349.



Esquema 19. Proposta da versão catalítica para a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi⁴¹.

A abordagem dos autores fundamentou-se na remoção do crômio (III) presente no alcóxido metálico formado e após liberado, o crômio (III) seria reduzido a crômio (II) e então reinserido ao ciclo catalítico. Cloreto de tetrametil silil (TMSCl), cuja alta oxofilicidade é conhecida, mostrou-se eficiente na liberação da espécie de crômio (III) e manganês metálico permitiu a redução do crômio (III) a (II). O manganês metálico é de baixo custo, menos tóxico e em função do seu potencial de redução [$E^0 \text{Mn}^{2+} + 2e^- = \text{Mn}^0$ (-0.30V)] pode formar um par redox com o crômio, o que permitiu utilizar numa versão catalítica quantidades de crômio entre 7-15 mol% sem comprometer a quimiosseletividade e eficiência da reação. O ciclo permitiu utilização de sais de crômio (III) que são fáceis de manipular e mais baratos.

A reação entre o iodobenzeno e o octanal forneceu o produto de acoplamento 81 em 67-72% de rendimento numa versão catalítica [15 mol% de Cr(II)] enquanto que em condições usuais (4 equivalentes) de CrCl₂ forneceu 81 em 65-78% (Esquema 20).

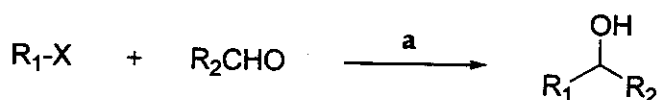


a) CrCl_2 (4 eq.), NiCl_2 (15%), DME/DMF (20:3), 50°C (65-78%)

b) CrCl_2 (15 mol%), NiCl_2 (15%), Mn (1.5 eq.), TMSCl (2.5 eq.), DME/DMF (20:3), 50°C (67-72%)

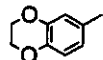
Esquema 20. Acoplamento entre o iodobenzeno (79) e o octanal (80) sob condições usuais e catalíticas da reação de NHK⁴¹.

A utilização de recursos eletroquímicos também vem sendo investigada no desenvolvimento de metodologias catalíticas para a reação de NHK. Grigg e colaboradores⁴², em um trabalho pioneiro, utilizaram quantidades catalíticas de CrCl_2 (10 mol%) em combinação com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 mol%)/ PPh_3 (0.4 mol%) no acoplamento de haletos alquínílicos e arílicos a aldeídos, obtendo os produtos de acoplamento em rendimentos de 51-69% (Esquema 21). Os autores empregaram DMF como solvente e perclorato de lítio (LiClO_4) como sal oxofílico cuja função seria quebrar a ligação O-Cr(III) liberando o crômio (III) que poderia ser reduzido a crômio (II) na superfície do eletrodo retornando então ao ciclo catalítico.



X = I, Br

R_1 = 2-propenil, Ph

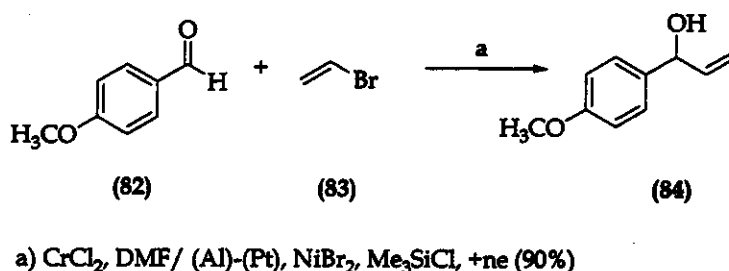
R_2 = 2-naftil, Ph, 

a) CrCl_2 , LiClO_4 , $\text{Pd}(0)$, +ne (51-69%)

Esquema 21. Acoplamento entre haletos e aldeídos, mediado por quantidades catalíticas de CrCl_2 utilizando-se de recursos eletroquímicos⁴².

⁴² Grigg, R.; Putnikovic, B.; Urch, C. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6307.

Metodologia semelhante foi desenvolvida por Tanaka e colaboradores⁴³. Os autores utilizaram NiBr₂ como catalisador e TMSCl como espécie oxofílica. A reação se processou em DMF; Al (alumínio metálico/ânodo) foi indispensável para o funcionamento da célula eletroquímica; 10 mol% de CrCl₂ em relação ao haleto mostrou-se o mínimo necessário para o êxito do acoplamento. Assim, o acoplamento do aldeído 82 e o brometo 83 foi realizado em DMF na presença de TMSCl, NiBr₂, CrCl₂ sob o sistema eletroquímico Al (ânodo)/Pt (cátodo), levando ao aduto 84 em 90% de rendimento (Esquema 22).

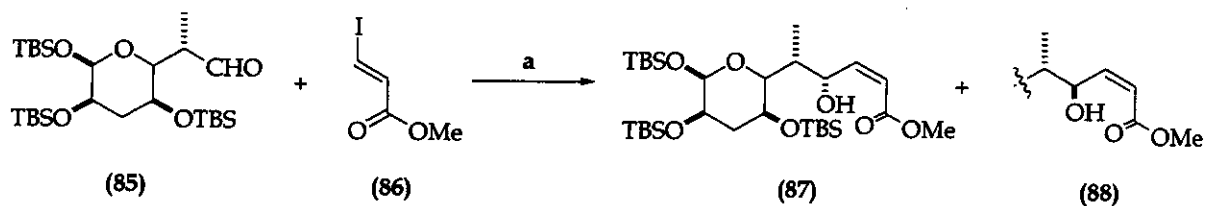


Esquema 22. Acoplamento do aldeído 82 e o brometo 83 em DMF na presença de TMSCl, NiBr₂, CrCl₂ sob o sistema eletroquímico Al (ânodo)/Pt (cátodo)⁴³.

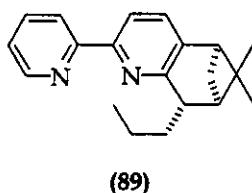
Mesmo sendo descritos métodos catalíticos para a reação de NHK, estes ainda não foram empregados na síntese de produtos naturais. Kishi e colaboradores⁴⁴ investigaram a utilização de bipyridinas com um ou ambos anéis piridínicos funcionalizados com ligantes quirais. A reação entre o aldeído 85 e o iodeto 86 forneceu uma mistura dos epímeros 87 e 88 numa razão de 1,3:1 (87:88) porém, a adição de quantidades equivalentes do ligante bipyridinil 89 alterou drasticamente a proporção dos diastereoisômeros para 7,5:1 com rendimento total de 93% para os álcoois alílicos 87 e 88 (Esquema 23).

⁴³ Kuroboshi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torri, S. *Synlett*. 1999, 1, 69.

⁴⁴ Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5386.

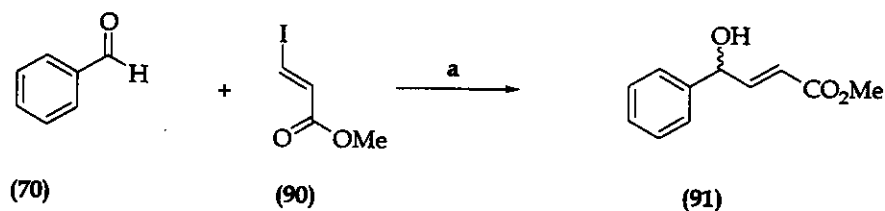


a) 85 (1.0 eq.), 89 (4.4 eq.), 86 (4.0 eq.), CrCl₂ (4.0 eq.), NiCl₂ (2.0 eq.), THF, -20 °C, 66 h, 87 (82%) e 88 (11%)



Esquema 23. Acoplamento entre o aldeído 85 e o iodeto 86 e quantidades equivalentes do ligante biperidínil 89.

A indução pelos ligantes quirais mostrou-se efetiva em substratos aquirais alcançando níveis de 3,1:1⁴⁵ no acoplamento do metil-(E)-3-iodo-2-propenoato (90) e benzaldeído (Esquema 24). Outro efeito observado pelos autores foi a supressão do homoacoplamento, o que permitiu o uso de quantidades estequiométricas de NiCl₂.

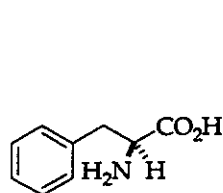


a) 70 (1.0 eq.), 90 (4.4 eq.), 89 (4.0 eq.), CrCl₂ (4.0 eq.), NiCl₂ (2.0 eq.), THF, -20 °C

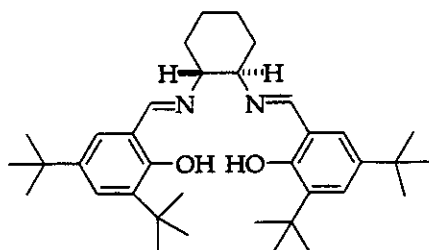
Esquema 24. Influência da indução observada pelo ligante quiral 89 em substratos aquirais [metil-(E)-3-iodo-2-propenoato e benzaldeído]⁴⁵.

⁴⁵ Os autores estimaram a razão enantiomérica a partir da integração dos prótons do grupo -OMe no espectro de RMN de ¹H e dos ésteres de Mosher derivados da mistura. A configuração absoluta não foi determinada.

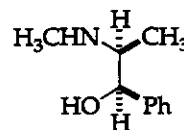
Outros trabalhos descreveram o desenvolvimento de versões assimétricas para a adição de haletos alílicos a aldeídos (reação de Hiyama e não NHK como vem sendo denominada erroneamente pelos autores) onde utilizaram complexos de crômio (II) e ligantes quirais como fenilalanina (92), salen (93)⁴⁶ e efedrina (94)⁴⁷.



(92)



(93)



(94)

1.2.2. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular

Alta quimiosseletividade associada a condições suaves e conseqüentemente compatibilidade com vários grupos de proteção fizeram da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) uma das mais versáteis no acoplamento C-C e sua aplicação na síntese de moléculas ou fragmentos polifuncionais vem sendo amplamente relatada^{34a-h}. Porém, até então não foi possível propor um modelo de estado de transição que racionalize os resultados obtidos. Em geral, os resultados são explicados com base em fatores intrínsecos da reação de ciclização, ou seja, como interações transanulares e conformações preferenciais.

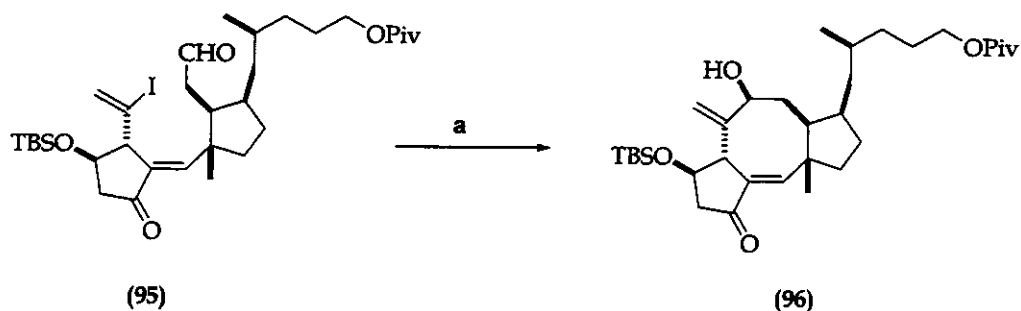
Kishi e colaboradores⁴⁸, em seus estudos sobre a síntese da (+)-ofiobolina C relataram a primeira utilização da NHK em sua versão intramolecular. A ciclização do iodeto (95) forneceu o aduto 96 como único isômero em 73% de rendimento (Esquema 25).

⁴⁶ a) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umari-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3357. b)

Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umari-Ronchi, A. *Polyhedron*. **2000**, 19, 537.

⁴⁷ Cazes, B.; Vernière, C.; Coré, J. *Synth. Comm.* **1983**, 13, 73.

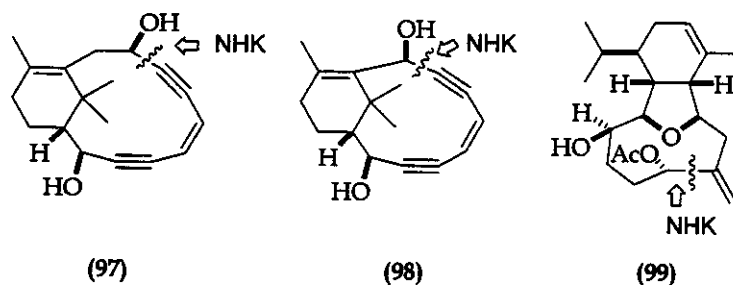
⁴⁸ a) Rowley, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4909. b) Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2735.



a) CrCl_2 , (0.5% m/m) NiCl_2 , DMSO, 2 h, ta (73%)

Esquema 25. Ciclização do iodeto **95** mediada por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) relatada por Kishi e colaboradores em seus estudos e síntese da (+)-ofiobolina C^{48} .

A síntese da taxamicina **12** (**97**) e **13** (**98**), representantes de uma família de antibióticos, foi relatada por Harwig e colaboradores⁴⁹. Macrociclicização induzida por CrCl_2 e quantidades catalíticas de NiCl_2 foi empregada na síntese total de uma série de éteres diterpenos cíclicos isolados de invertebrados marinhos, como a 6-acetoxicladiel-7(16),11-dien-3-ol (**99**)⁵⁰ isolada de espécies de *Cladiella*.

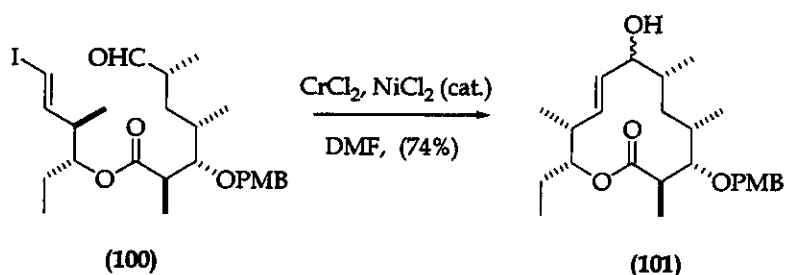


A reação de NHK em sua versão intramolecular tem sido também empregada na síntese de sistemas lactônicos. Na síntese da aglicona da 10-desoximetimicina, Pilli e colaboradores⁵¹ lançaram mão da reação de NHK para a ciclização do iodeto vinílico **100**, obtendo **101** como uma mistura 1:1 no centro alílico formado (Esquema 26).

⁴⁹ Harwig, C. W.; Py, S.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7902.

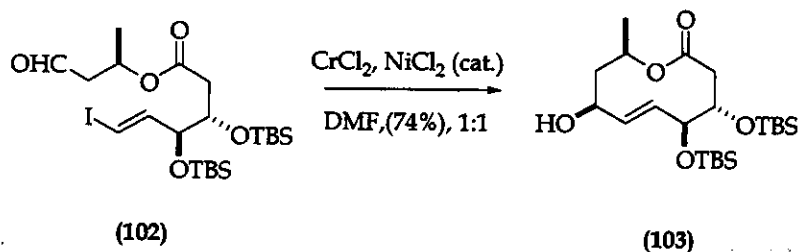
⁵⁰ a) MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10391. b) MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033.

⁵¹ Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811.



Esquema 26. Ciclização do iodeto 100 mediada por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) relatada por Pilli e colaboradores na síntese da aglicona da 10-desoximetimicina⁵¹.

Pilli e Victor⁵² descreveram a síntese da decarestrictina D e utilizaram como etapa-chave a ciclização do iodeto vinílico 102 [mediada por CrCl_2 / NiCl_2] fornecendo 103 como único diastereoisômero (Esquema 27).



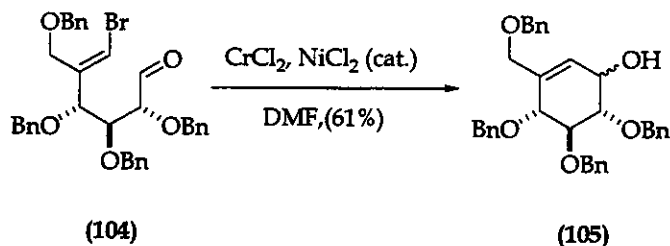
Esquema 27. Ciclização do iodeto 102 mediada por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) relatada por Pilli e colaboradores na síntese da decarestrictina D⁵².

A aplicação da reação de NHK para ciclização de anéis de seis membros foi descrita por Lubineau e colaboradores⁵³ na síntese de novos gabosinos. A etapa-chave descrita pelos autores envolvem a ciclização do brometo 104. Tentativas de ciclização utilizando magnésio falharam. Ativação de 104 pela geração do correspondente litiado também se mostrou ineficiente e β -eliminação foi observada quando a reação se processou a 40 °C. No entanto,

⁵² a) Pilli, R. A.; Victor, M. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2001, 12, 373. b) Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4421.

⁵³ Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5668.

o acoplamento de **104** foi bem sucedido quando utilizaram $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ (0.1%) onde obtiveram **105** como uma mistura 1:1 dos epímeros em 61% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28. Ciclização do brometo **104** mediada por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) relatada por Lubineau e colaboradores na síntese de novos gabosinos⁵³.

1.2.3. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular

Muitas aplicações da reação de NHK em sua versão intermolecular têm sido descritas na síntese de moléculas altamente funcionalizadas como a althirtina **A**⁵⁴, palitoxina⁵⁵, mosina **B**⁵⁶, epotilonas⁵⁷ entre outras.

Kishi e colaboradores⁵⁸, na síntese da C-sacarose utilizaram o intermediário **108** que foi obtido como produto majoritário (produto Felkin) numa razão de 10:1 através do acoplamento entre o iodeto **106** e o aldeído **107** (Esquema 29).

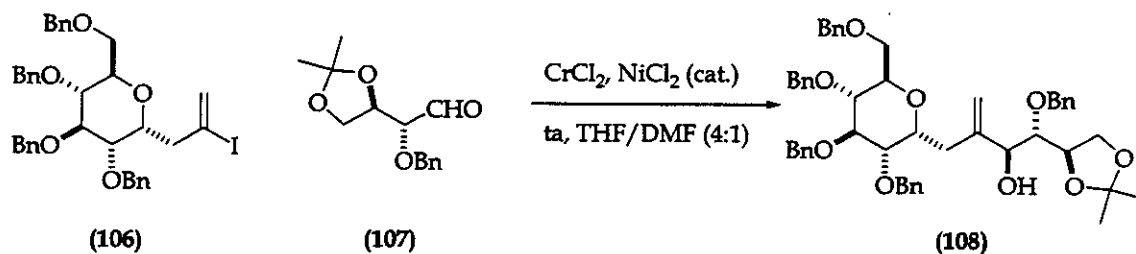
⁵⁴ Guo, J.; Duffy, K. L.; Dalko, P. I.; Roth, R. M.; Hayward, M. M.; Kishi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 187.

⁵⁵ Kishi, Y. *Chem. Scr.* **1987**, 27, 573.

⁵⁶ Maezaki, N.; Kojima, N.; Sakamoto, A.; Iwata, C.; Tanaka, T. *Organic Lett.* **2001**, 3, 429.

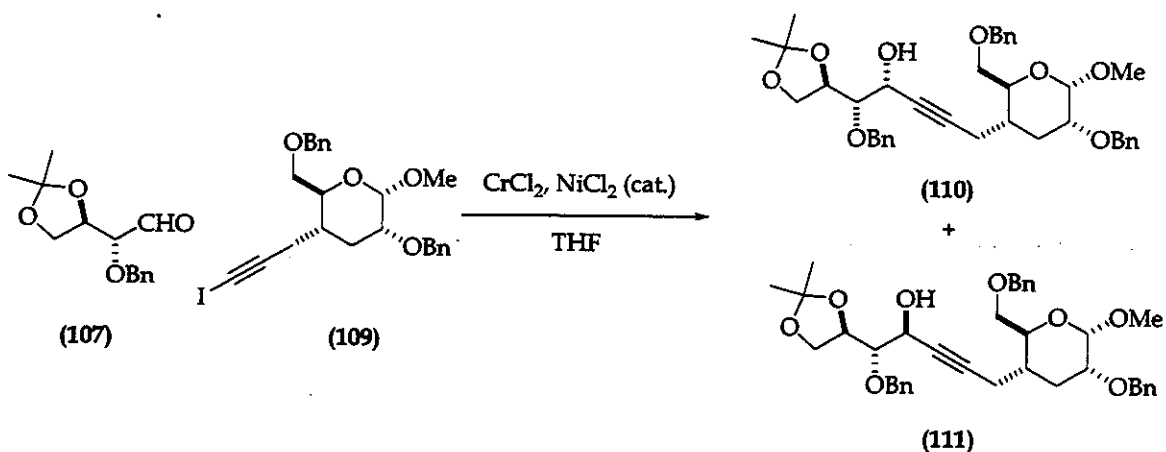
⁵⁷ Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; Altann, K-H.; Giannakakou, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9313.

⁵⁸ Dyer, U. C.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3384.



Esquema 29. Acoplamento entre o iodeto **106** e o aldeído **107** segundo Kishi e colaboradores⁵⁸.

Em uma das abordagens da síntese de análogos do maltosídeo e celobiosídeo, Wang e colaboradores⁵⁹ realizaram o acoplamento entre o aldeído **107** e o iodeto **109** mediado por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ em THF obtendo **110** e **111** numa razão diastereoisomérica de 2:1 (Esquema 30).

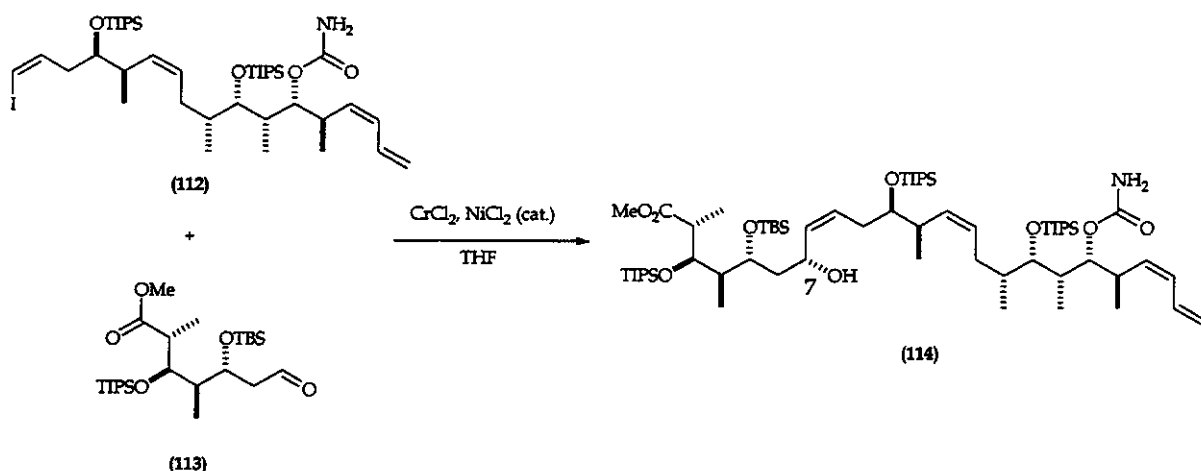


Esquema 30. Acoplamento entre o aldeído **107** e o iodeto **109** mediado por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ em THF segundo Wang e colaboradores⁵⁹.

Harried e colaboradores, utilizando-se do acoplamento entre **112** e **113** sintetizaram o (-)-discodermolídeo⁶⁰. O produto deste acoplamento (composto **114**) foi obtido como uma mistura 2,5:1 em C7 (em favor do isômero R) em 40% de rendimento (Esquema 31).

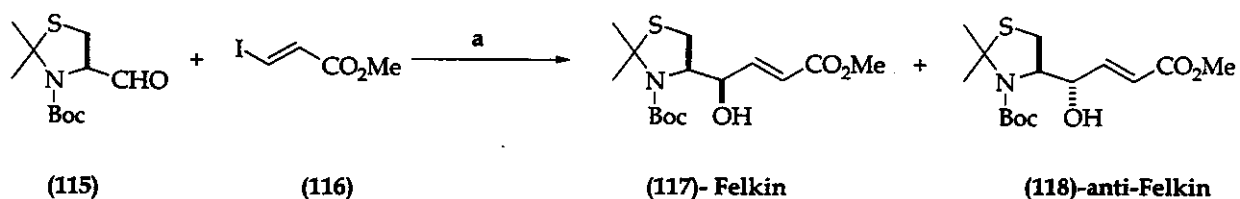
⁵⁹ Wang, Y.; Babirad, S. A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 468.

⁶⁰ Harried, S. S.; Yang, G.; Strawn, M. A.; Myles, D.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098.



Esquema 31. Acoplamento entre 112 e 113 mediado por CrCl_2 e NiCl_2 (cat.) segundo Harried e colaboradores⁶⁰.

De uma forma geral alguns trabalhos têm demonstrado que a reação de NHK em sua versão intermolecular não segue um modelo quelado, tendo uma leve preferência por uma adição do tipo Felkin-Ahn. O primeiro a realizar estas observações Lewis e colaboradores⁶¹ observaram a mesma preferência pela adição tipo Felkin na síntese de inibidores da farnesil transferase. Reação de acoplamento do aldeído 115 com o iodeto 116 levou a síntese dos compostos 117 e 118 em 65% de rendimento e em seletividade moderada em favor do isômero Felkin (2,5:1) (Esquema 31).



a) CrCl_2 , $\text{NiCl}_2(\text{COD})_2$, THF (65%), 117:118 (2.5:1)

Esquema 32. Acoplamento do aldeído 115 e o iodeto 116 segundo Forsyth e Ahmed em seus estudos para a síntese do phorboxazol⁶¹.

⁶¹ Yang, H.; Sheng, X. C.; Harrington, E. M.; Ackermann, K.; Garcia, A. M.; Lewis, M. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 242.

2. Objetivos

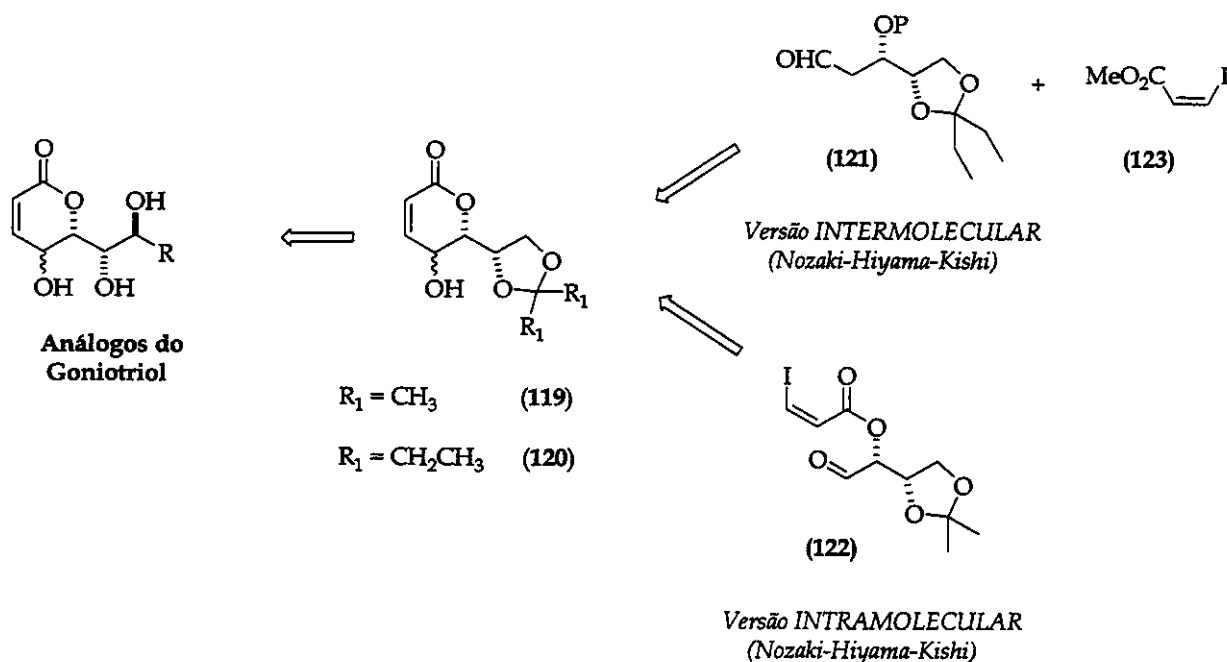
Estudos em nosso grupo sobre o acoplamento intramolecular de iodetos vinílicos à aldeídos, promovido por CrCl_2 e catalisada por NiCl_2 (reação de Nozaki-Hiyama-Kishi), mostraram-se eficientes na construção de lactonas naturais de 12- e 10-membros^{52,53a-b}. Foram realizados também estudos de acoplamento intermolecular visando a síntese de lactonas de 10- e 8-membros^{34a,62} verificando-se que em ambos os casos a seletividade do processo depende, entre outros fatos, da natureza do grupo de proteção nas posições alílicas e homoalílicas.

A atividade biológica moderada do (+)-goniotriol contra algumas linhagens de células tumorais, aliada ao seu esqueleto heterocíclico que permite postular a utilização da reação de NHK em suas versões intra e intermolecular (Esquema 33) para a formação da lactona de 6-membros e eventual desenvolvimento de análogos, nos encorajou a estender a investigação a anéis de 6-membros e avaliar o controle da estereoquímica relativa do novo centro estereogênico.

A metodologia adotada, diferentemente das sínteses até então descritas para o goniotriol, envolve como reação-chave a formação de ligação C-C utilizando-se como ferramenta a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi.

A nossa abordagem envolve utilização do (*R,R*)-tartarato de dietila como matéria-prima quiral. Essa abordagem requer uma rota prática e eficiente para a preparação de **122** a partir do qual o anel lactônico poderá ser obtido pela ciclização intramolecular promovida por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ (cat.) para fornecer a δ -lactona **119** e **120**. O enantiômero de **119** foi utilizado anteriormente por Tsubuki e colaboradores^{17c} na síntese do (+)-gonitriol.

⁶² Sabino, A. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2001 (submetido).



Esquema 33. Proposta retrossintética para os análogos do goniotriol.

A versão intermolecular envolve a síntese do aldeído **121**, a partir do (*R,R*)-tartarato de dietila e a síntese do iodeto **123**, a partir do ácido (*Z*)-3-iodo-2-propenóico, e reação intermolecular de NHK entre esse dois fragmentos visando posterior conversão às lactonas **119** e **120** por catálise básica (DBU) e refluxo.

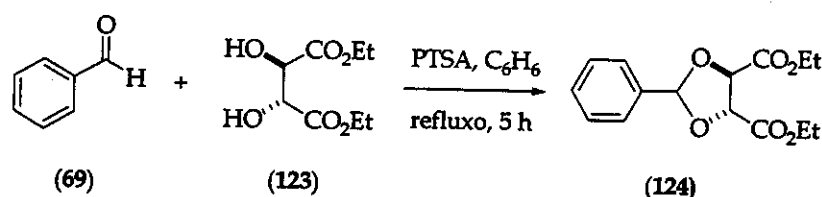
Posteriores modificações nos permitiriam obter o (-)-goniotriol e o 5-*epi*-(-)-goniotriol cujas atividades biológicas não são ainda descritas.

3. Resultados e discussão

3.1. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular

3.1.1. Síntese do aldeído 122.

A síntese se iniciou pela proteção das hidroxilas do (*R, R*)-tartarato de dietila na forma do acetonídeo **124** derivado do benzaldeído⁶³. A reação foi realizada num sistema "Dean-Stark" com peneira molecular previamente ativada à 270 °C por 2 horas. Benzaldeído e (*R,R*)-tartarato de dietila (**123**) em benzeno e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) como catalisador foram aquecidos até a temperatura de ebulição e permaneceram sob refluxo por 5 horas fornecendo o acetonídeo **124** em 75% de rendimento após recristalização em diclorometano a -20 °C (Esquema 34).

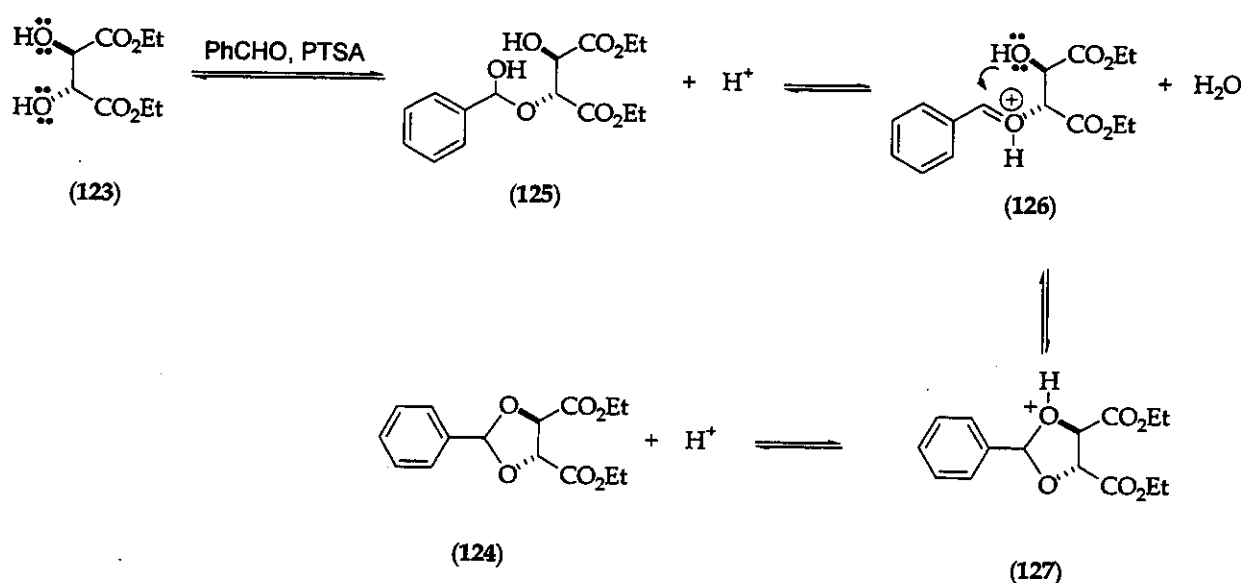


Esquema 34. Preparação do acetonídeo **124**.

A formação do acetonídeo **124** foi comprovada por I.V. pela ausência do sinal das hidroxilas existentes no (*R, R*)-tartarato de dietila, surgimento de um singlete em δ 6,16 no espectro de RMN ¹H referente ao hidrogênio benzílico, além de sinais na região de δ 7,47-7,34 referentes aos hidrogênios aromáticos. O espectro de RMN ¹³C apresentou um sinal em δ 106,7, atribuído ao carbono benzílico. A formação do acetonídeo **124** sob catálise ácida envolve inicialmente a protonação da carbonila do aldeído que sofre o ataque nucleofílico de uma das hidroxilas do (*R,R*)-tartarato de dietila fornecendo o hemiacetal **125**. A

⁶³ a) Herradón, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 690. b) Sánchez-Sancho, F.; Valverde, S.; Herradón, B. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 3209. c) Wenger, R. M. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2308.

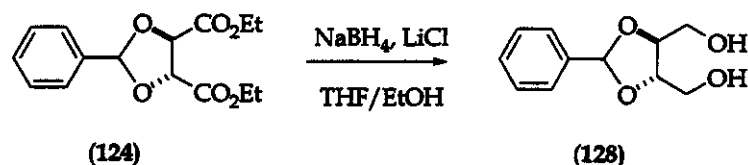
protonação da hidroxila do hemiacetal **125**, formação do oxícarbênio **126** com liberação de água e ataque pela secunda hidroxila do (*R, R*)-tartarato de dietila fornece, então, o acetonídeo cíclico **124** (Esquema 35)⁶⁴. Como pode ser visto, todas as etapas de formação de **124** envolvem intermediários em equilíbrio. A utilização de peneira molecular no sistema "Dean-Stark", benzeno como solvente e o sistema reacional sob refluxo permitiram a formação de uma mistura azeotrópica de água e benzeno da qual a água seria retida pela peneira molecular e conseqüentemente o equilíbrio da reação seria deslocado de forma a favorecer a formação do acetonídeo **124**.



Esquema 35. Mecanismo de formação do acetonídeo **124**.

A etapa seguinte envolveu a redução total da função éster do acetonídeo **124**. Utilizando-se boridreto de sódio e cloreto de lítio em THF e etanol obteve-se o diol **128** em 94% de rendimento (Esquema 36)^{64b}.

⁶⁴ Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M. *Introduction to organic chemistry*. 1992, Ed. 4th Macmillan Publishing Company, New York, pp 394.



Esquema 36. Preparação do diol 128.

O estiramento em 3417 cm^{-1} no I.V. foi atribuído às hidroxilas do diol 128 e o sinal largo em $\delta\ 2,90$ no espectro de RMN ^1H , aos hidrogênios dos grupos $-\text{OH}$. O espectro de massa de alta resolução apresentou um sinal de m/z igual a 210,08914 referente ao íon molecular (M^+) (calculado: 210,089209).

Ésteres são mais difíceis de serem reduzidos aos seus respectivos álcoois do que cloretos de ácidos e aldeídos, exigindo agentes com maior poder redutor como o hidreto de lítio e alumínio e boridreto de lítio (LiBH_4)⁶⁵. Existem dois efeitos do íon metálico que influenciam a ação redutora do boroidreto. Primeiro, o cátion menor, como o lítio, polariza o ânion boroidreto em maior extensão do que o sódio. Um ânion boroidreto mais polarizado é evidentemente uma melhor fonte de hidreto do que um ânion menos polarizado⁶⁵. Outro efeito seria a influência do cátion sobre a reatividade do grupo éster. A coordenação do cátion com o oxigênio do grupo carbonila do éster aumentaria a deficiência eletrônica do carbono carbonílico fazendo-o mais receptivo para a transferência do hidreto do ânion boroidreto. O cátion Li^+ é um melhor ácido de Lewis do que o cátion Na^+ e, portanto, mais hábil em coordenar-se com o oxigênio carbonílico tornando-o mais reativo.

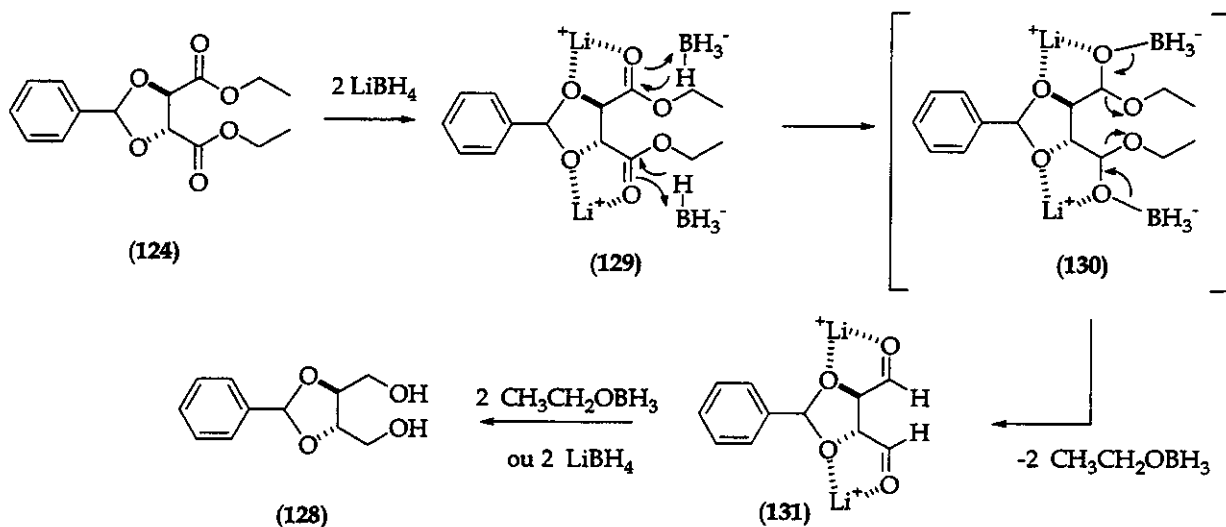
No caso em questão, utilizou-se boridreto de sódio e cloreto de lítio em THF e etanol, onde ocorrem *in situ* a formação do boridreto de lítio segundo a reação⁶⁶:



⁶⁵ Brown, H. C.; Ichikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4372.

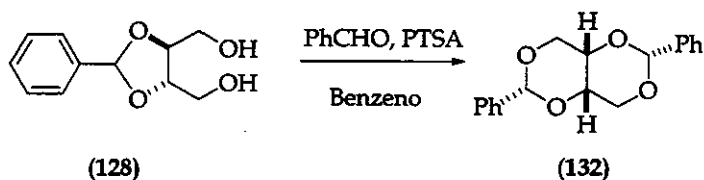
⁶⁶ a) Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4702. b) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4000.

A redução de **124** envolve inicialmente a coordenação do Li^+ ao oxigênio carbonílico e ao oxigênio α ao grupo éster. Segue-se, via o intermediário **131** sob ação do $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OBH}_3$ ou LiBH_4 , a formação do diol **128** (Esquema 37)⁶⁷.



Esquema 37. Mecanismo para a formação do diol **128**⁶⁷.

Procedeu-se a obtenção do diacetônídeo **132** pelo tratamento com benzaldeído e PTSA em benzeno (quantidades catalíticas) e refluxo⁶⁸. Utilizou-se um sistema "Dean-Stark" e o produto desejado foi obtido em 80% de rendimento após refluxo à temperatura do banho de silicone de 120°C por 6 horas. A mistura reacional foi resfriada após este período até a temperatura ambiente observando-se concomitante cristalização do produto desejado (Esquema 38).



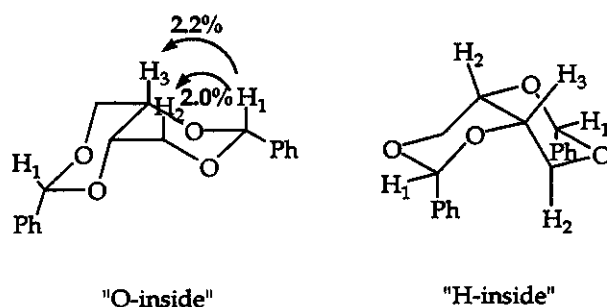
Esquema 38. Preparação do diacetônídeo **132**.

⁶⁷ a) Brown, H. C.; Mead, E. J.; Rao, B. C. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 6209. b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced organic chemistry - Part B: reactions e synthesis*. 3th Ed., 1990, pp. 232.

⁶⁸ Takano, S.; Hurotaki, A.; Sekigushi, Y.; Satoh, S.; Hiram, M.; Ogasawara, K. *Synthesis*. **1986**, 811.

O composto **132** não apresentou, no I.V., estiramento dos grupos hidroxilas. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C mostraram-se simplificados devido a presença de um eixo de simetria C_2 ortogonal à ligação C-C da fusão do biciclo. O espectro de RMN de ^1H apresentou para os dois hidrogênios benzílicos um singlete em δ 5,62. O espectro de RMN de ^{13}C mostrou um total de 7 sinais. O espectro de massa de alta resolução apresentou um sinal em m/z igual a 298,12041 referente ao íon molecular (M^+) (calculado: 298,12051).

Estudos de NOE, pela irradiação dos hidrogênios benzílicos permitiram confirmar que os grupos fenilas estão numa posição equatorial (Esquema 39). Ao irradiar os hidrogênios benzílicos observou-se efeito NOE nos hidrogênios metínicos da fusão do biciclo e nos hidrogênios metilênicos.



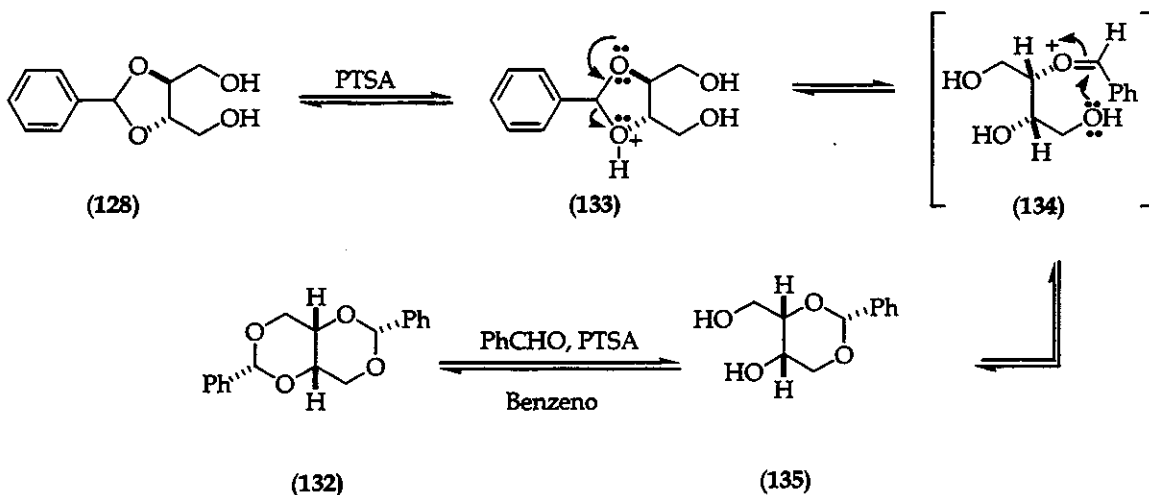
Esquema 39. Conformações para o diacetônídeo **132**⁶⁹.

Duas conformações para sistemas 1,3:2,4-bis-O-benzilideno-1,2,3,4-butanotetrol são possíveis: "O-inside" e "H-inside". Stoddart e colaboradores⁶⁹ mostraram que, segundo considerações de suas energias livres, o conformero "O-inside" é 4,2 Kcal/mol mais estável do que o conformero "H-inside".

A formação dos isômeros nos quais uma das fenilas ocupasse uma posição equatorial e outra em axial tornariam o diacetônídeo **132** assimétrico e portanto não se observaria a simplificação dos sinais no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C . A formação do isômero em que ambas as fenilas ocupassem posição axial também foi descartada uma vez que ao irradiar o H_1 observou-se efeito NOE em H_3 .

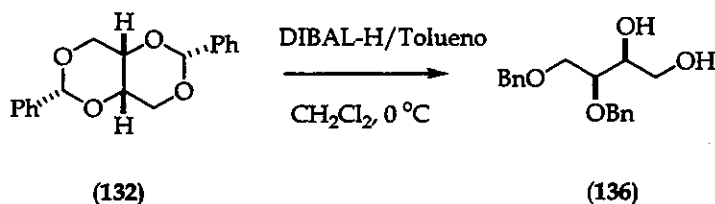
⁶⁹ Stoddart, J. F. *Stereochemistry of carbohydrates*. 1971, Wiley-interscience, New York, pp. 186.

O rearranjo do diol **128**, catalisado por ácido na presença de benzaldeído, envolve a abertura do acetonídeo **133** com formação do oxicarbênio **134** que se rearranja para o acetonídeo mais estável **135**, fornecendo o diacetônídeo **132** em 80% de rendimento (Esquema 40)⁷⁰ após acetalização com benzaldeído.



Esquema 40. Mecanismo para a formação do diacetônídeo **132**⁷⁰.

Subseqüente abertura regioseletiva do diacetônídeo **132** com DIBAL-H forneceu o diol **136** em 94% de rendimento (Esquema 41).

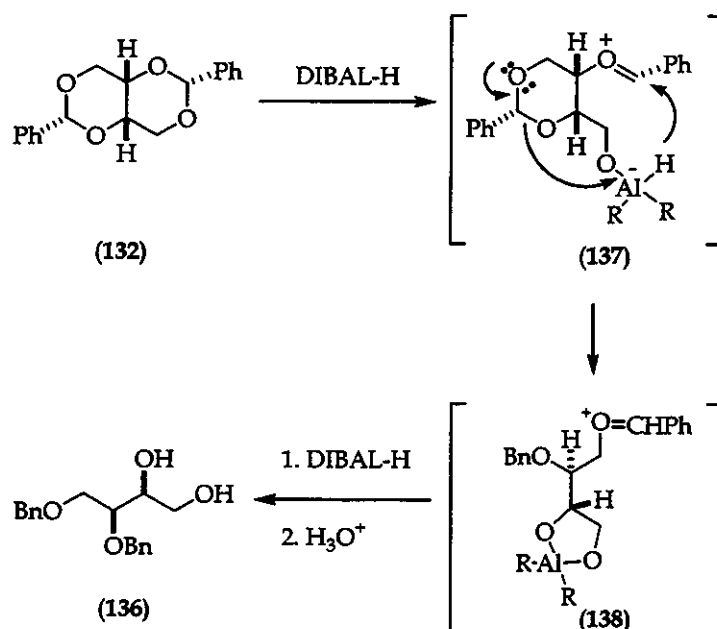


Esquema 41. Preparação do diol **136**.

A regioseletividade observada é resultado da interação do DIBAL-H com um dos oxigênios do diacetônídeo **132** menos impedido estericamente, fornecendo a betaína **137**

⁷⁰ a) Baggett, N.; Buck, K. W.; Foster, A. B.; Rees, B. H.; Webber, J. M. *J. Chem. Soc. (C)*. **1966**, 212. b) Clode, D. *M. Chem. Rev.* **1979**, 79, 491 e referências citadas.

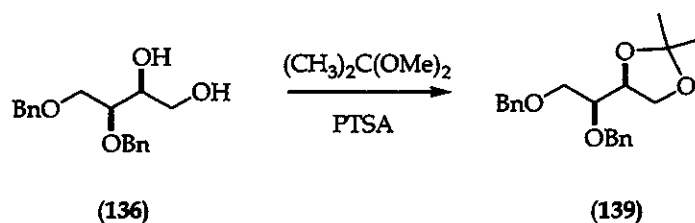
que é subsequenteemente reduzida, rearranjada e reduzida novamente para fornecer o diol 136 via o intermediário 138 (Esquema 42)⁶⁹.



Esquema 42. Mecanismo para a formação do diol 136⁶⁹.

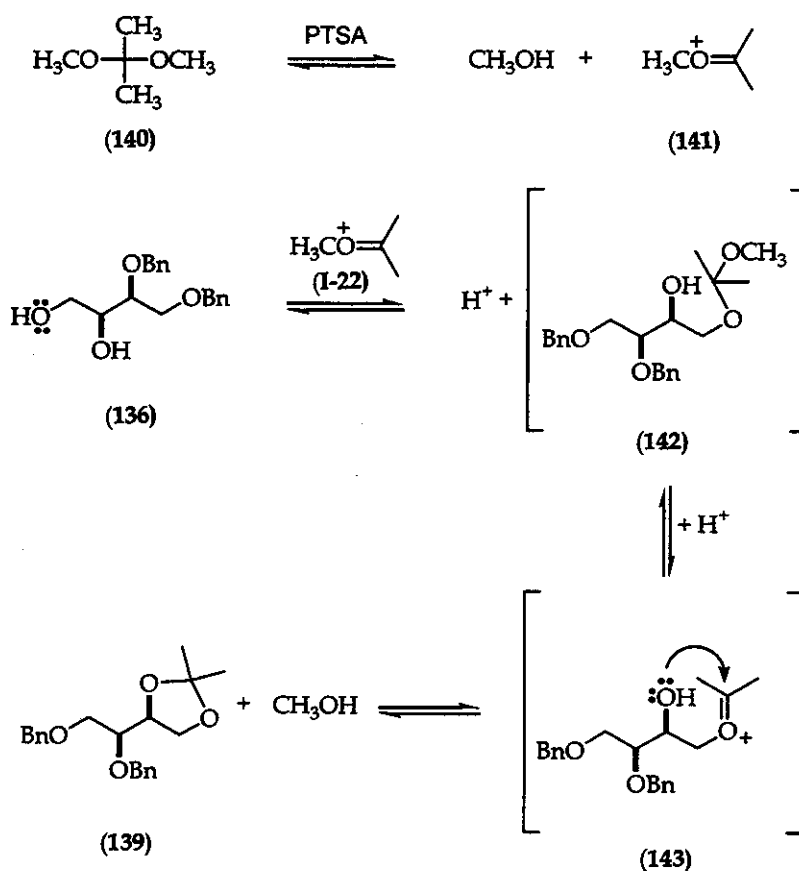
O resultado final é a proteção seletiva de uma hidroxila primária e outra secundária numa relação 1,2. O espectro no I.V. mostrou bandas típicas de estiramento de álcoois em 3421 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H apresentou um sinal em δ 2,56 com integração para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios dos grupos hidroxilas. Os dados de RMN de ¹³C mostraram estar concordantes com os resultados já divulgados na literatura⁶⁹. Um sinal de m/z igual a 302,15145, referente ao íon molecular (calculado: 302,15181), foi observado no espectro de massa de alta resolução.

A etapa seguinte envolveu a formação do acetonídeo 139 pelo tratamento do diol 136 com 2,2-dimetoxipropano e quantidades catalíticas do PTSA. O produto desejado foi obtido em 95% de rendimento (Esquema 43).



Esquema 43. Preparação do acetonídeo 139.

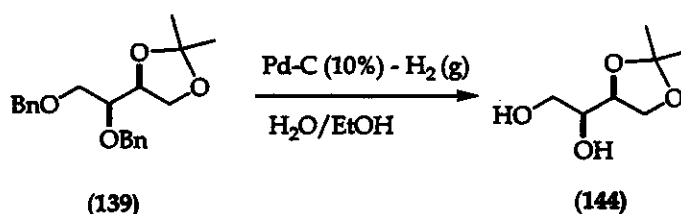
A obtenção do acetonídeo 136 envolve a formação do oxcarbênio 141 que sofre um ataque nucleofílico da hidroxila primária (menos impedida) do diol 136, formando o intermediário 143. A protonação do grupo $-\text{OCH}_3$, seguido de sua substituição nucleofílica pela hidroxila secundária de 136, fornece o acetonídeo 139 (Esquema 44).



Esquema 44. Mecanismo para a formação do acetonídeo 139.

O espectro no I.V. não apresentou a banda em 3421 cm^{-1} atribuída às hidroxilas do diol **136**. As metilas do grupo isopropilideno do acetonídeo **139** foram confirmadas pela presença, no RMN de ^1H , dos sinais que integram cada um para três hidrogênios em δ 1,39 e 1,35 e no espectro de RMN de ^{13}C dos sinais em δ 26,3 e 25,3. O espectro de massa de alta resolução apresentou um sinal de m/z 342,18299 atribuído ao íon molecular (calculado: 342,18311).

A hidrogenólise dos grupos benzílicos do acetonídeo **139** forneceu o diol **144** em excelente rendimento (94%) (Esquema 45).



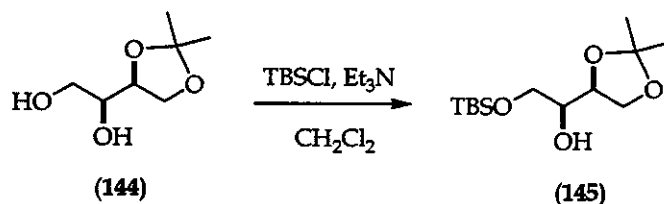
Esquema 45. Preparação do diol **144**.

A caracterização de **144** foi baseada na presença, no I.V., de bandas características de estiramento da ligação -OH (3417 cm^{-1}). No espectro de RMN de ^1H observou-se em δ 3,37 um singlete largo referente aos grupos -OH, além de dois singletos em δ 1,40 e 1,33 que foram atribuídos às metilas do grupo isopropilideno.

O espectro de RMN de ^{13}C mostrou um total de sete sinais e o espectro de massa de alta resolução apresentou um sinal de m/z igual a 161,08110 referente ao íon M^+-1 (calculado 161,08727).

Neste ponto, propusemos para a síntese do aldeído **122** uma proteção seletiva da hidroxila primária do diol **144** com TBS e esterificação da hidroxila secundária com o ácido (Z)-3-iodo-2-propenóico.

A proteção da hidroxila primária do diol **144** foi alcançada pelo tratamento com trietilamina, *N,N*-dimetil aminopiridina (DMAP) e cloreto de terc-butildimetilsilil (TBSCl) em CH_2Cl_2 seco. O produto desejado foi obtido em 77% de rendimento (Esquema 46).

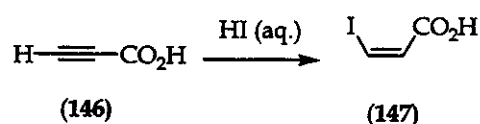


Esquema 46. Preparação do álcool 145.

O espectro de RMN de ^1H apresentou um duplete em δ 2,45 ($J=4,9$, 1H) referente ao hidrogênio da hidroxila, além dos singletos em δ 0,89 (9H) e 0,07 (6H). O sinal em δ 26,0 no espectro de RMN de ^{13}C foi atribuído às metilas do grupo terc-butila, e o carbono quaternário deste grupo foi relacionado ao sinal que apareceu em δ 18,4. Observou-se um sinal em δ -5,2, atribuído às duas metilas ligadas ao átomo de silício.

A análise de espectrometria de massas de alta resolução apresentou um sinal de m/z igual a 219,10526 referente ao íon M^+-CH_3 (calculado para M^+-CH_3 : 219,10526).

Obtido o álcool 145, seguiu-se a síntese do ácido (Z)-3-iodo-2-propenóico (147) mediante a adição estereosseletiva do ácido iodídrico ao ácido propiólico (146) (Esquema 47)⁷¹. O composto 147 foi obtido como único isômero em 93% de rendimento.



Esquema 47. Preparação estereosseletiva do ácido 147⁷¹.

Os valores em 1691 e 1604 cm^{-1} no I.V. para 147 foram atribuídos ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$, respectivamente. O espectro de RMN de ^1H apresentou dois duplos dupletos em δ 7,70 e 7,00 com constante de acoplamento igual a 9,0 Hz, além de um singlete largo em δ 11,0 que foi atribuído ao hidrogênio do grupo carboxila.

O carbono do grupo carboxila foi relacionado ao sinal em δ 169,7 no espectro de RMN de ^{13}C .

⁷¹ Zoller, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6719.

A configuração da dupla ligação foi atribuída em função do valor de 3J para o padrão de substituição do alceno⁷². Três tipos de substituição são possíveis: i) os hidrogênios substituídos em *trans* em um alceno acoplam intensamente devido ao paralelismo dos orbitais das ligações C-H e conseqüentemente apresentam um valor de 3J entre 11-18 Hz; ii) os hidrogênios em *cis* apresentam um valor de 3J entre 6-11 Hz e iii) o acoplamento entre hidrogênios geminais em alcenos terminais é na faixa de 0-5 Hz.

O mecanismo pelo qual ocorre a adição de ácidos halogenídricos a ácidos acetilênicos ainda não está esclarecido. Porém, segundo condições descritas por Zoller e colaboradores⁷¹, a síntese do ácido (Z)-3-iodo-2-propenóico exige uma baixa concentração do ácido iodídrico (HI)⁷³.

O acoplamento entre o ácido 147 e o álcool 145 foi inicialmente investigada utilizando-se reagentes usuais como dicicloexilcarbodiimida (DCC) e diisopropilcarbodiimida (DIC)⁷⁴, porém, em ambos os casos não se observou o produto de esterificação⁷⁵.

A não obtenção do produto de acoplamento nas condições anteriores levou à realização de estudos-modelo entre o ácido 133 e o cicloexanol (148) afim de avaliar outras abordagens para o acoplamento (tabela 1).

A esterificação do ácido 147 e o álcool 148 exige condições suaves e compatíveis com o grupo TBS e a dupla ligação, além de ser importante o emprego de metodologias que utilizem quantidades equimolares do ácido e do álcool.

⁷² Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to spectroscopy*. 2nd, Saunders College Publishing, 1996, pp. 188.

⁷³ Vide seção 5.2.8. da parte experimental.

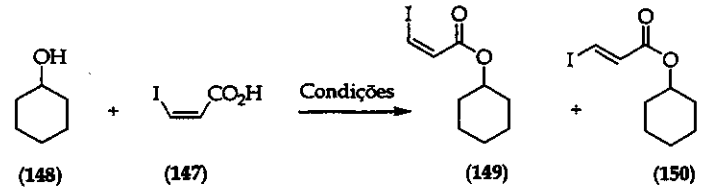
⁷⁴ a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 522. b) Hoimberg, K.; Hansen, B. *Acta Chem. Scand. B.* 1979, 33, 410.

⁷⁵ Em ambos os testes a reação se processou de forma que a concentração final do álcool de partida, no sistema, fosse de 0,03 mol/L.

Wakasugi e colaboradores⁷⁶ recentemente desenvolveram um método de esterificação entre quantidades equimolares de ácidos carboxílicos e álcoois em ótimos rendimentos empregando quantidades catalíticas do triflato de difenilamônio (DPAT).

Empregando-se as condições originais descritas por Wakasugi e colaboradores no acoplamento entre o cicloexanol e o iodeto **147** foram obtidos os ésteres **149** (52%) e **150** (16%) (entrada 1 - tabela 1). Mesmo tendo observado a isomerização da dupla ligação, foram investigadas algumas modificações na metodologia original buscando diminuir a formação do éster **150**. No entanto, a diminuição da temperatura ou o uso de um agente desidratante não forneceu o produto de acoplamento (entradas 2 e 3 - tabela 1).

Tabela 1: Resultados do acoplamento entre o ácido **147** e o cicloexanol.

				
Entrada	Condições	Produtos		
		149	150	MP ^B
1 ^a	DPAT, tolueno, 80 °C, 5h	52	16	0
2 ^b	DPAT, tolueno, 50 °C, 24h	0	0	100
3 ^b	DPAT, tolueno, ta, peneira molecular, 5h	0	0	100
4 ^b	CDI, CHCl ₃ , 16h	75	7	18
5 ^{b,c}	DIC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 8h	93	1	0

a) Os produtos de acoplamento **149** e **150** foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e ¹³C. b) Relação molar obtida a partir dos padrões no CG dos ésteres **149** e **150**. c) A concentração final do cicloexanol no sistema reacional é igual a 0,1 mol/L.

d) MP: Material de partida.

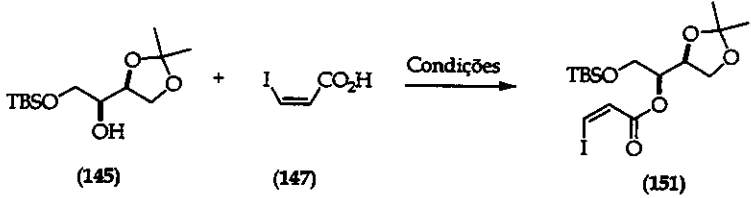
⁷⁶ Wakasugi, K.; Misaki, T.; Yamada, K.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5249.

A utilização de *N,N*-carbonildiimidazol⁷⁷ foi investigada, porém, também se observou a isomerização da dupla ligação e não houve o consumo total do material de partida (entrada 4 - tabela 1).

DCC e DIC têm sido amplamente utilizados na síntese de peptídeos, onde os mesmos são adicionados a uma solução concentrada (0,1-1,0 mol.L⁻¹) da mistura do ácido carboxílico e amina⁷⁸. Nos primeiros testes de acoplamento entre o ácido 147 e o álcool 145, a concentração final do álcool no sistema foi de 0,03 mol.L⁻¹ e não se observou a formação do produto de acoplamento.

No sistema modelo a utilização de uma solução 0,1 mol.L⁻¹ do cicloexanol mostrou-se eficiente observando-se a formação do éster 150 em alta razão molar (entrada 5 - tabela 1). Contudo, ao se empregar estas mesmas condições ao ácido 147 e ao álcool 145 não se obteve bom resultado no acoplamento (entrada 1 e 2 - tabela 2).

Tabela 2: Resultados do acoplamento entre o ácido 147 e o álcool 145.

			
Entrada	Condições	Produtos (rendimentos em %)	
		Éster 151	145
1 ^a	DIC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 8h	16	80
2 ^b	DIC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 8h	21	56
3	Cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla, Et ₃ N, tolueno, ta, 16h	88	0

A concentração final do cicloexanol no sistema reacional foi de: a) 0,1 mol.L⁻¹ e b) 1,0 mol.L⁻¹.

⁷⁷ a) Kitagawa, T.; Kuroda, H.; Sasaki, H.; Kawasaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 4294. b) Kamijo, T.; Harada, H.; Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 5044. c) Ohta, S.; Shimabayashi, A.; Aono, M.; Okamoto, M. *Synthesis*. 1982, 833.

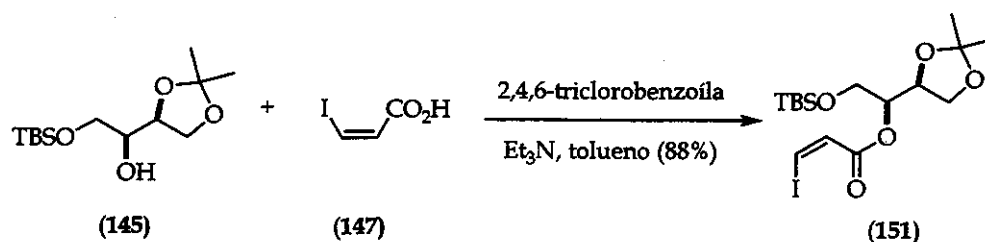
⁷⁸ Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The practice of peptide synthesis*. 2nd Ed., 1994, pp. 89.

Diferentemente do cicloexanol, o álcool **145** possui uma hidroxila secundária bastante impedida estericamente. Mesmo o ácido **147** possuindo uma carboxila α,β -insaturada, tornando-a menos reativa e, portanto, menos sujeita aos processos de esterificação⁷⁹, a utilização de DIC permitiu o acoplamento entre o ácido **147** e o cicloexanol (entrada 5, tabela 1). Este resultado permitiu concluir que a dificuldade do acoplamento se deve, entre outros fatores, ao impedimento estérico da hidroxila de **145**.

Um método de esterificação brando e eficiente foi desenvolvido por Yamaguchi e colaboradores⁸⁰. Recentemente, Lee e colaboradores⁸¹ realizaram algumas modificações no método original no que se refere a obtenção do anidrido derivado do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e do ácido a ser esterificado que, segundo os autores, é obtido no mesmo pote da esterificação.

A modificação torna o método prático uma vez que o método tradicional utiliza de THF na etapa de obtenção do anidrido que é extraído, após evaporação do THF, com hexano seco. O hexano é, então, evaporado e o resíduo ressuspendido em benzeno seco para então promover a esterificação.

Utilizando-se das modificações apresentadas por Lee e colaboradores foi possível obter o produto de acoplamento entre o ácido **147** e o álcool **145** em 88% de rendimento.



Esquema 48. Preparação do éster **151**.

O éster **151** foi caracterizado pela presença no I.V. de bandas características de carbonila de éster (1728 cm^{-1}) α,β -insaturado e de ligação dupla (1597 cm^{-1}). O espectro de

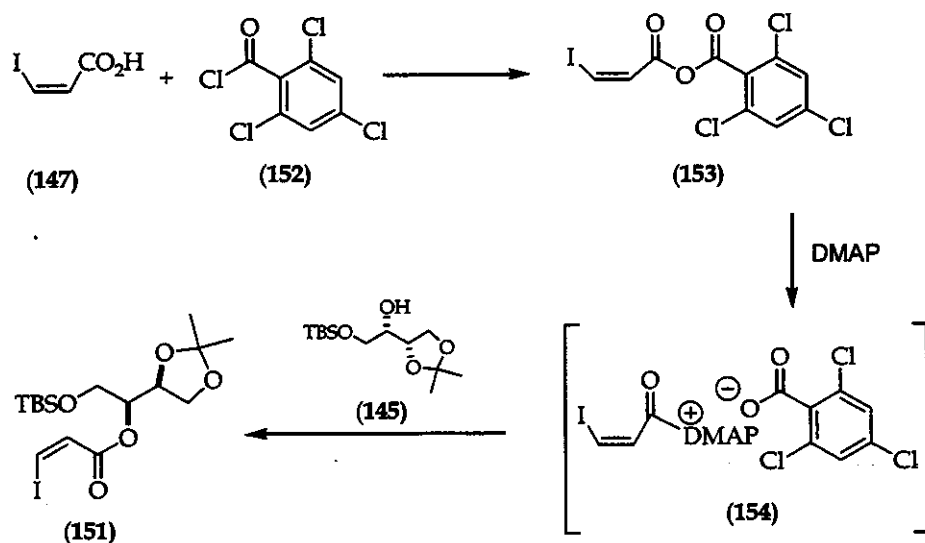
⁷⁹ Lee, A. S. Y.; Yang, H. C.; Su, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 301.

⁸⁰ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

⁸¹ Lee, W-W.; Shin, H. J.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, 12, 29.

RMN de ^1H apresentou dois dupletos em δ 7,51 ($J = 9,0$, 1H) e 6,95 ($J = 9,0$, 1H) referentes aos hidrogênios olefínicos. O sinal em δ 163,6 no espectro de RMN de ^{13}C foi atribuído ao carbono carbonílico do éster **151**. O íon $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ foi relacionado ao pico de m/z igual 441,05750 (calculado: 441,05940) que foi observado no espectro de massa de alta resolução.

Mecanicamente, a formação do éster **151** envolve inicialmente a produção do anidrido misto **153** que, na presença de DMAP, gera o íon acilpiridínio **154**. A formação do íon **154** é favorecida uma vez que o anidrido misto apresenta um bom grupo abandonador (2,4,6-triclorobenzoíla). A espécie acilpiridínio sofre então adição do álcool formando, então o respectivo éster (Esquema 49).



Esquema 49. Mecanismo de formação do éster **151** segundo a metodologia de Yamaguchi⁸⁰.

Os resultados satisfatórios permitiram o prosseguimento da síntese do aldeído **122**. A retirada do grupo TBS do éster **151** foi promovida por HF.piridina em piridina e THF⁸². A reação se mostrou reprodutível além de ser compatível com o grupo isopropilideno, com a dupla ligação e função éster. O produto desejado foi obtido em 89% de rendimento (Esquema 50).

⁸² Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis*, 1986, 453.

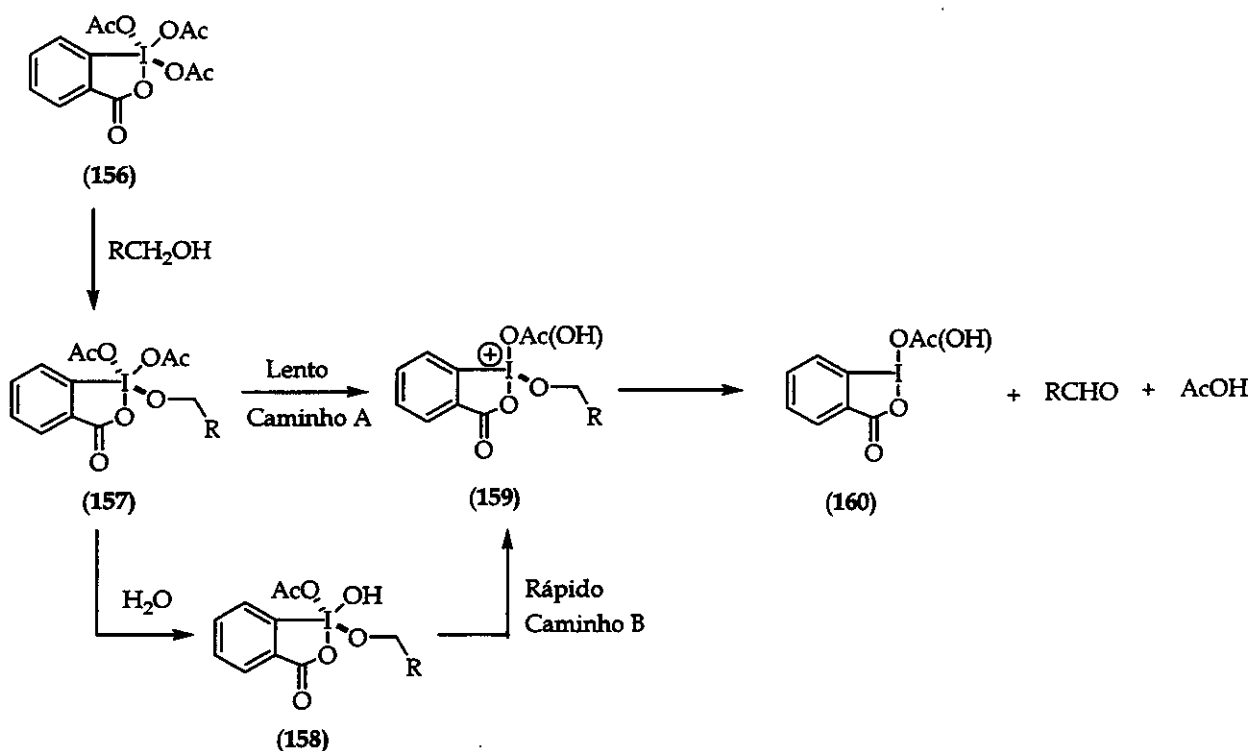
Contudo, análise do bruto de reação por cromatografia gasosa mostrou o consumo total do material de partida (tempo de retenção: 10,7) e formação de um novo composto (tempo de retenção: 9,7)⁸⁴.

O espectro de RMN de ^1H apresentou um singlete em δ 9,62 atribuído ao hidrogênio do grupo $-\text{CHO}$. Não se observou sinal referente ao hidrogênio da hidroxila presente em 155. Observaram-se no espectro de RMN de ^{13}C os sinais em δ 195,9 e 163,5 atribuídos, respectivamente, aos carbonos dos grupos $-\text{CO}_2$ e $-\text{CHO}$.

O aldeído 122 foi obtido em 88% de rendimento e sua formação envolve a substituição de um grupo acetato da esfera de coordenação do iodo pelo álcool 155, formando 157 que, após perda de um grupo acetóxi com posterior remoção do próton pelo carboxilato, forma o aldeído correspondente (caminho A). A adição de um equivalente de água promove uma aceleração da velocidade de reação, tendo sido proposto que esta substitui mais uma unidade acetóxi da esfera de coordenação formando o intermediário 158, aumentando a velocidade de dissociação do acetato para a formação do intermediário 159 em razão da maior capacidade elétron-doadora do hidróxi em relação ao acetóxi (caminho B) (Esquema 52)⁸⁵.

⁸⁴ Coluna: HP-5 (5% difenil e 95% dimetil polissiloxano); Parâmetros: temperatura inicial (100 °C durante 1 minuto), rampa (10 °C por minuto), temperatura final (250 °C por 20 minutos).

⁸⁵ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7549.



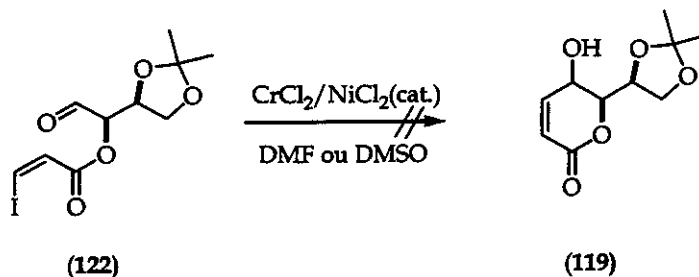
Esquema 52. Mecanismo de oxidação com periodinana de Dess-Martin⁸⁵.

3.1.2. Ciclização do aldeído 122 mediada por CrCl₂/NiCl₂ (cat.).

Obtido o aldeído **122**, iniciou-se a investigação da reação de NHK em sua versão intramolecular. Inicialmente foi realizado um acoplamento-teste entre benzaldeído e iodobenzeno promovido por uma mistura CrCl₂/NiCl₂(cat.).

A ativação da mistura CrCl₂/NiCl₂ em Kugelrohr sob vácuo e temperatura entre 250 e 300 °C durante 4 horas faz-se necessária, apesar de não se conhecer os processos desenvolvidos na mistura sob estas condições. Somente após ter obtido sucesso no acoplamento-teste, a mistura CrCl₂/NiCl₂(cat.) foi empregada no acoplamento intramolecular do aldeído **122**.

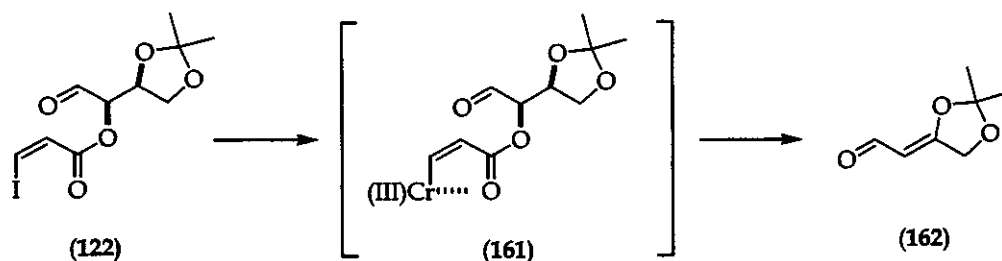
O aldeído **122** foi submetido às condições de acoplamento imediatamente após sua purificação utilizando-se de uma mistura CrCl₂/NiCl₂(cat.) e uma solução de **122** em DMF ou dimetilsulfóxido (DMSO) de forma que a concentração final do sistema ficasse em torno de 5,0 × 10⁻³ mol.L⁻¹ (Esquema 53).



Esquema 53. Reação de NHK intramolecular para o aldeído 119.

Das tentativas realizadas, a massa recuperada após elaboração da reação foi em torno de 5% da massa teórica indicando que fatores estruturais presentes no aldeído 122 poderiam estar comprometendo a formação do produto de acoplamento (119). Não se pode deixar de considerar que o extenso tempo de reação (4 dias) para o acoplamento desejado pode favorecer processos laterais como β -eliminação ou eliminação do iodo, gerando a olefina terminal.

Após cromatografia em coluna, nenhuma fração significativa foi identificada como o produto de acoplamento. Acredita-se que a formação do organocrómio a partir do aldeído 122 e complexação deste crômio à carbonila vizinha facilitaria o processo de β -eliminação e conseqüente decomposição do organocrómio (Esquema 54). Outra possibilidade seria a desproteção do acetonídeo levando à formação de um triol que dificilmente seria extraído da fase aquosa.

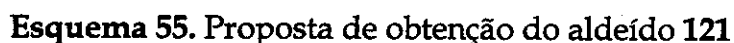


Esquema 54. Proposta para a decomposição do aldeído 162.

Em nosso grupo de pesquisa tem-se utilizado a reação de NHK em suas versões intra e intermoleculares na síntese de produtos naturais com as mais variadas atividades

3.2. Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular

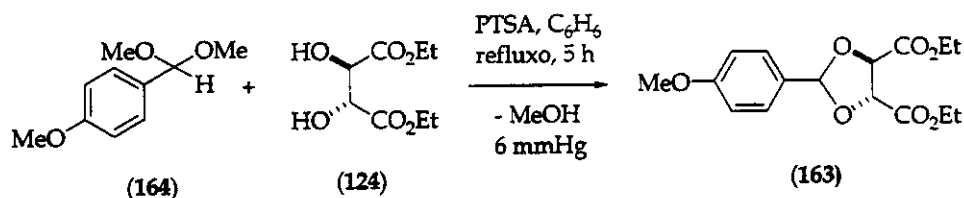
A avaliação da versão intermolecular requer a síntese do aldeído **121** e do iodeto **123**, porém, a síntese do aldeído **121** pela rota sintética até então desenvolvida exigiria um total de 9 etapas (Esquema 55) mostrando-se muito longa.



A síntese do aldeído **121** envolveu inicialmente a formação do acetonídeo **163**, análogo de **125** descrito anteriormente a partir do tratamento do (*R,R*)-tartarato de dietila

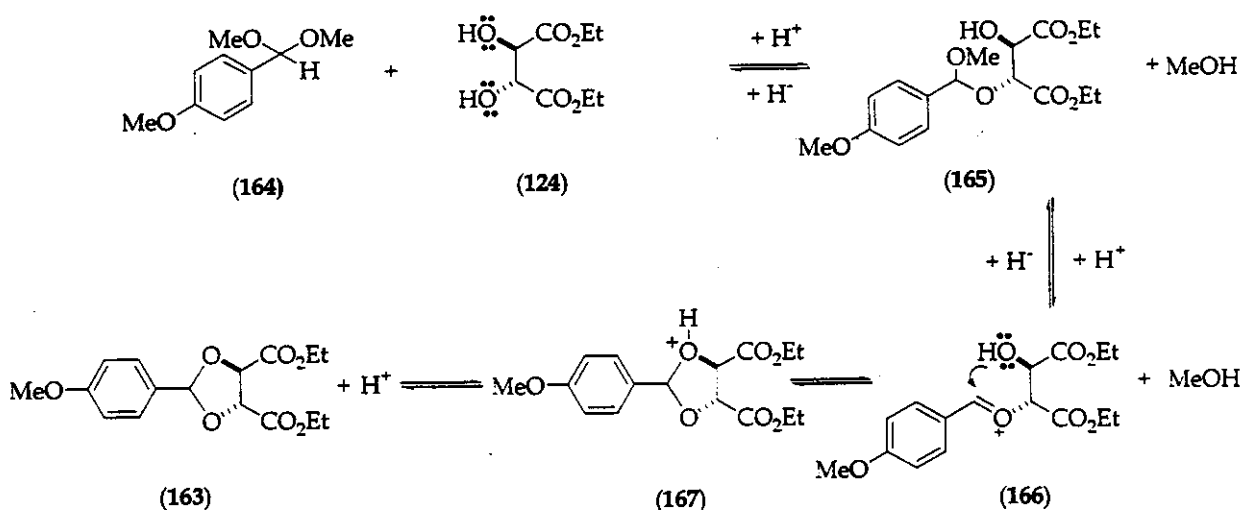
54

com o derivado dimetilacetal do 4-metoxibenzaldeído recém-preparado e quantidades catalíticas de PTSA em DMF. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C sob vácuo (6,0 mmHg) por 5 horas (Esquema 56).



Esquema 56. Preparação do acetonídeo 163.

O desenvolvimento da reação, diferentemente do apresentado no Esquema 35, envolve a formação do metanol no meio reacional que é retirado da mistura por vácuo. Assim, o equilíbrio da reação é deslocado em favor da formação do acetonídeo 163 (Esquema 57).



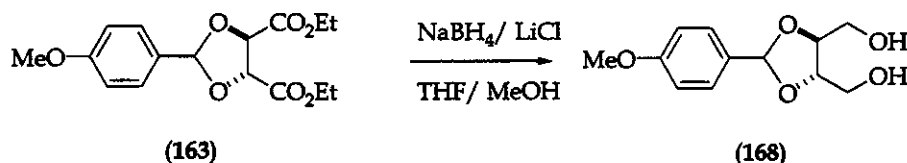
Esquema 57. Mecanismo para a formação do acetonídeo 163.

O espectro no I.V. do acetonídeo 163 não apresentou bandas na região de absorção de hidroxilas de álcoois. Os hidrogênios aromáticos apareceram no espectro de RMN de ^1H como dois dupletos em δ 7,51 ($J = 8,8$; 2H) e 6,90 ($J = 8,8$; 2H). Foi também observado um

⁸⁷ Horita, K.; Sakurai, Y.; Hachiya, S-I.; Nagasawa, M.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 683.

sinal correspondente ao hidrogênio benzílico do acetonídeo em δ 6,10 como um singlete e os hidrogênios da metoxila do grupo PMB em δ 3,79. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou um sinal em δ 106,5 atribuído ao carbono benzílico. O íon M^+-1 foi detectado por análise de espectrometria de massas de alta resolução.

Seguiu-se a síntese pela redução total dos grupos carboetoxi do acetonídeo **163** com boroidreto de sódio e cloreto de lítio em THF e metanol ao diol **168** (Esquema 58).

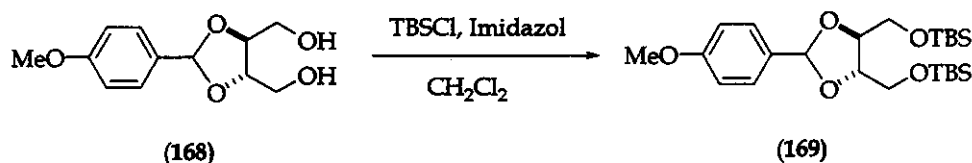


Esquema 58. Preparação do diol **168**.

Estas condições, já aplicadas com êxito na redução do acetonídeo **125**, permitiram obter o diol **168** em excelente rendimento. O espectro no I.V. mostrou uma banda de absorção em 3417 cm^{-1} que foi relacionada às hidroxilas. Os hidrogênios aromáticos foram associados a dois multipletos na região entre δ 7,41-7,36 (2H) e 7,25-6,87 (2H) que apareceram no espectro de RMN de ^1H . Foram também observados em δ 5,88 um singlete e δ 2,66 um singlete largo, atribuídos ao hidrogênio benzílico e aos hidrogênios dos grupos -OH, respectivamente.

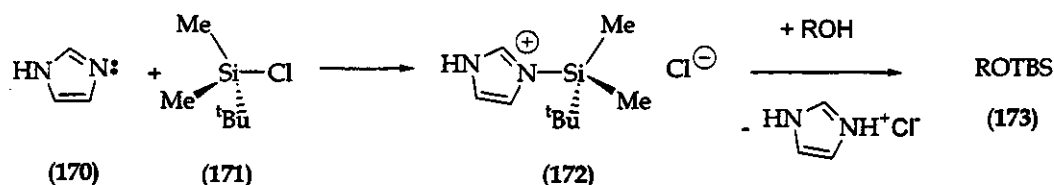
O espectro de RMN de ^{13}C não apresentou os sinais referentes aos carbonos carbonílicos do acetonídeo **163**. A espectrometria de massas de alta resolução apresentou um sinal de m/z 240,09378 referente ao íon molecular (calculado: 240,09978).

A etapa seguinte envolveu a proteção das hidroxilas do diol **168** com a utilização de TBSCl na presença de imidazol. Após purificação em coluna cromatográfica obteve-se o produto dissililado em 92% de rendimento (Esquema 59).



Esquema 59. Preparação do acetonídeo 169.

O papel do imidazol nessa reação consiste em tornar o átomo de silício ainda mais eletrofílico, através da formação de um intermediário catiônico 172. Em seguida, a hidroxila substitui o imidazol formando o produto sililado acompanhado por liberação do cloridrato imidazólio (Esquema 60).



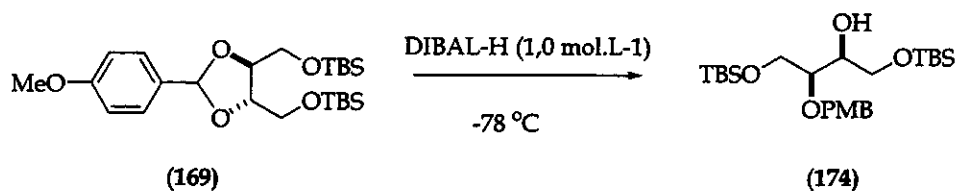
Esquema 60. Mecanismo da sililação mediada por imidazol.

A confirmação da formação do produto desejado foi baseado na ausência de banda em 3417 cm^{-1} anteriormente atribuída às hidroxilas do diol 168. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou dois sinais em $\delta\ 26,0$ (6C) e $-5,2$ (4C) atribuídos às metilas dos dois grupos terc-butilas e às quatro metilas ligadas aos átomos de silício.

Observaram-se no espectro de RMN de ^1H os hidrogênios das metilas do grupo terc-butila como dois singletos em $\delta\ 0,94$ e $0,92$. Os hidrogênios das metilas ligadas ao átomo de silício foram observados em $\delta\ 0,11$, $0,10$ e $0,09$, integrando para 6, 3 e 3 hidrogênios, respectivamente.

O espectro de massa de alta resolução apresentou um pico de valor de m/z 467,27003 atribuído ao íon M^+-1 (calculado: 467,26490). A formação do íon M^+-1 é favorecida uma vez que envolve um cátion benzílico que é altamente estável.

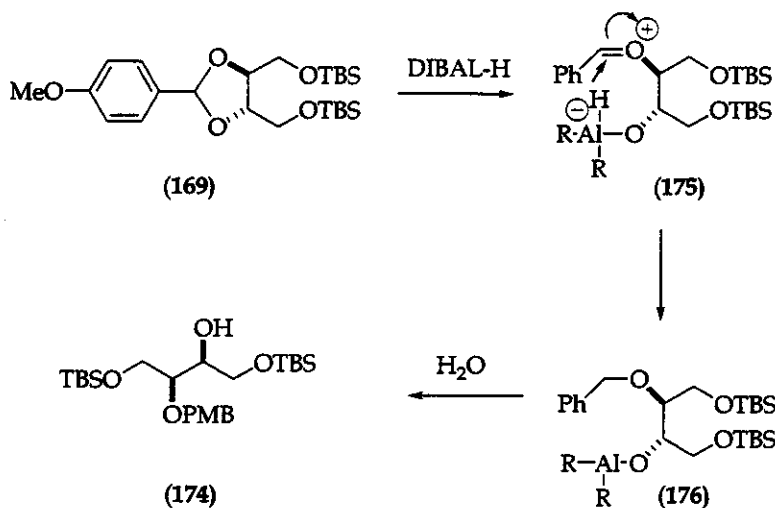
O álcool 174 foi obtido em 75% de rendimento mediante a abertura do acetonídeo 169 utilizando-se de uma solução de DIBAL-H em hexano ($1,0\text{ mol.L}^{-1}$) (Esquema 61).



Esquema 61. Obtenção do álcool 174.

O acetonídeo 169 apresenta uma pseudo-simetria (eixo C-2) portanto sua abertura pelo DIBAL-H fornece o mesmo produto, independentemente do lado para o qual ocorre a abertura.

O processo, similarmente ao descrito no Esquema 42, envolve a complexação do DIBAL-H com um dos oxigênios do acetonídeo e subsequente abertura com formação do oxicarbênio 175⁸⁸. A transferência intramolecular do hidreto fornece, após elaboração, o álcool 174 em 75% de rendimento (Esquema 62).

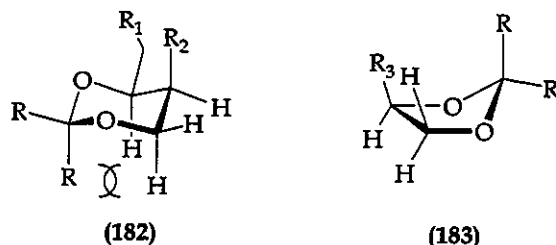


Esquema 62. Mecanismo para a formação do álcool 174⁸⁸.

O espectro no I.V. apresentou uma banda larga em 3479 cm⁻¹ relacionada à hidroxila. O espectro de RMN de ¹H apresentou os hidrogênios benzílicos em δ 4,68 (d, J= 11,2; 1H) e 4,52 (d, J= 11,2; 1H) além de um duplete em δ 2,54 (J= 5,9; 1H) referente ao hidrogênio da

⁸⁸ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* 1983, 1593.

geral, quando existe a possibilidade de formação dos acetonídeos de 5 e 6 membros o primeiro é favorecido devido à diminuição de possíveis interações 1,3-diaxiais (Esquema 65)⁸⁹.



Esquema 65. Estrutura dos acetonídeos de 5 e 6 membros formados a partir de 178.

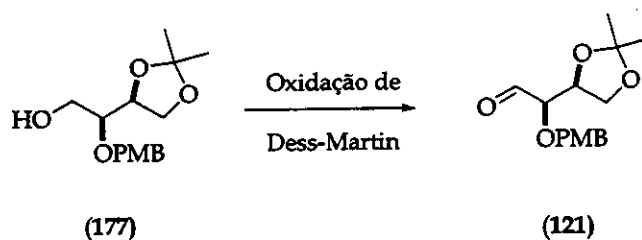
A utilização de 3-pentanona, ao invés de acetona, torna mais proeminente as interações 1,3-diaxiais favorecendo a formação do acetonídeo de 5 membros. Deve-se também considerar que a formação do acetonídeo de 6 membros, derivado do triol 178, tem o grupo R₂ em posição axial.

Neste caso, não foram identificados os acetonídeos de 6 e 7 membros. A confirmação da formação do composto 177 foi baseada na comparação dos dados de RMN com os já descritos por Horita e colaboradores⁹². O espectro de RMN de ¹H apresentou dois tripletos em δ 0,91 ($J = 7,5$; 3H) e 0,90 ($J = 7,5$; 3H) referentes aos hidrogênios metílicos do acetal. Os hidrogênios metilênicos mostraram-se como um multipeto na região de δ 1,70-1,59. O hidrogênio da hidroxila apresentou-se como um tripleto centrado em δ 2,18 de constante de acoplamento de 5,5 Hz.

Os carbonos metílicos apareceram em δ 8,3 e 8,1 e os carbonos metilênicos em δ 29,6 e 29,2. O valor da rotação óptica $[\alpha]_D = -28.1^\circ$ (c 1.07, CHCl₃) obtido para o álcool 177 apresentou o mesmo sinal e módulo daquele já descrito na literatura⁹².

A oxidação do álcool 177 ao correspondente aldeído 121 foi realizada mediante condições semelhantes às empregadas para o álcool 155 (Esquema 51).

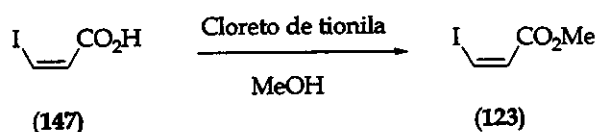
⁸⁹ Barker, S. A.; Bourne, E. J. *Adv. Carbohydr. Chem.* 1952, 7, 137.



Esquema 66. Preparação do aldeído 121.

O aldeído **121** foi caracterizado pelo aparecimento no espectro no I.V. de uma banda em 1736 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ do aldeído. O hidrogênio aldeídico apareceu em $\delta\ 9,67$ (d, $J = 1,5\text{ Hz}$) no espectro de RMN de ^1H . O carbono carbonílico foi observado em $\delta\ 201,9$ no espectro de RMN de ^{13}C .

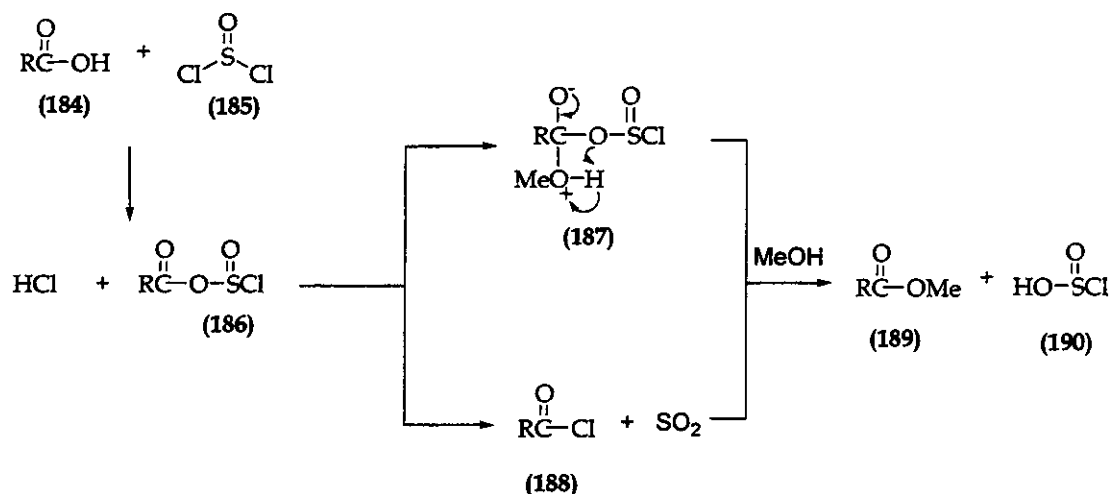
Obtido o aldeído **121**, tornava necessária a síntese do iodeto **123** para que se pudesse avaliar o acoplamento entre estes fragmentos, mediado por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2(\text{cat.})$. O iodeto **123** foi obtido pelo tratamento do ácido **147** com cloreto de tionila em metanol (Esquema 67)⁹⁰.



Esquema 67. Preparação do iodeto 123.

Mecanicamente, o cloreto de tionila reage com o ácido carboxílico para fornecer um intermediário em que o grupo $-\text{OH}$ é convertido em um bom grupo de saída. A etapa seguinte envolve a substituição nucleofílica do $-\text{OSOCl}$ pelo metanol, formando o éster metílico derivado via o intermediário (Esquema 68).

⁹⁰ Borihesson, L.; Welch, C.J. *Tetrahedron*. 1992, 48, 6325.



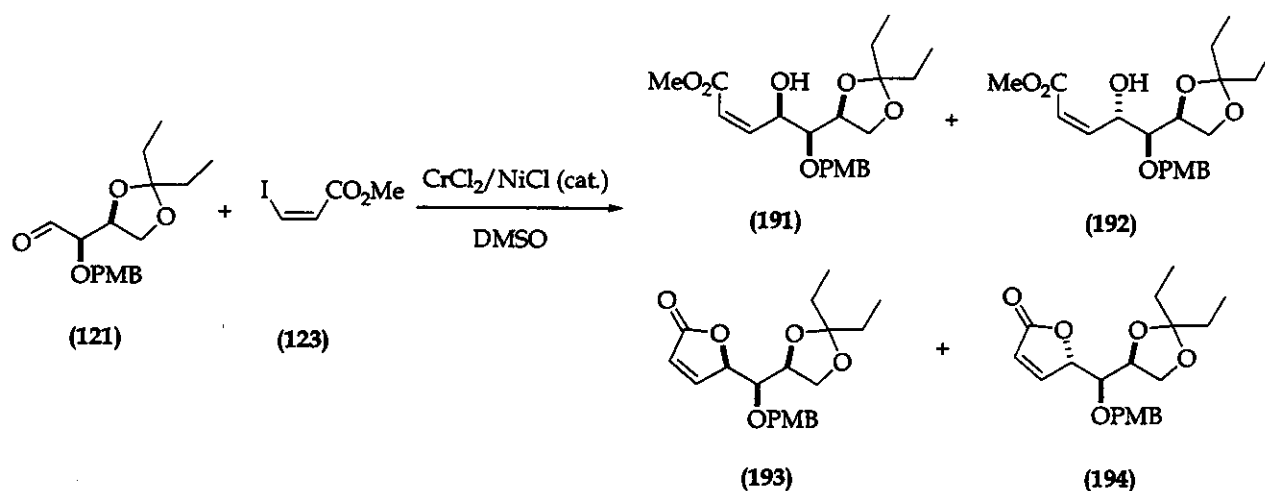
Esquema 68. Mecanismo de formação de ésteres metílicos mediada por cloreto de tionila.

O espectro no I.V. apresentou bandas em 1730 e 1579 cm^{-1} atribuídas ao estiramento da ligação C=O e C=C, respectivamente. Os hidrogênios da metila do éster foram relacionados ao sinal em δ 3,79 no espectro de RMN de ^1H . O espectro de RMN de ^{13}C mostrou um total de 4 sinais, sendo o carbono metílico atribuído ao sinal em δ 51,6. O espectro de massa de alta resolução apresentou um pico em 467,27003 atribuído ao íon $\text{M}^+ - 1$ (calculado: 467,26490).

3.2.2. Acoplamento entre o aldeído 121 e o iodeto 123.

Inicialmente o acoplamento entre o aldeído 121 e o iodeto 123 foi realizado numa razão molar de 1,0:1,1 (aldeído: iodeto) mediado por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2(\text{cat.})$ utilizando-se DMF como solvente. O balanço de massa após elaboração da reação foi muito baixo ($\cong 5\%$) e análise por RMN de ^1H do bruto de reação não nos forneceu informações sobre os compostos presentes devido à presença de espécies paramagnéticas no bruto de reação. Posterior tentativa utilizando-se na etapa de elaboração empregou uma solução de serinato de sódio ($1,0 \text{ mol.L}^{-1}$) de forma a capturar as espécies de crômio presentes no meio que poderiam estar dificultando a extração do produto de acoplamento da fase aquosa. Melhor

balanço de massa foi observado ($\cong 25\%$). O emprego de mais 0,5 equivalentes do iodeto tem se mostrado uma interessante estratégia aumentando o rendimento da reação de NHK intermolecular (Sabino, A.A. e Pilli, R. A., dados não publicados) porém a adição de 0,5 equivalentes do iodeto **123** não modificou significativamente o rendimento já observado ($\cong 28\%$). O acoplamento entre o aldeído **121** e o iodeto **123** foi realizado numa razão molar de 1,0:1,6 (aldeído: iodeto) mediado por $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2(\text{cat.})$ agora, utilizando-se DMSO como solvente (Esquema 69) também mostrou resultado similar e será descrito mais detalhadamente abaixo.



Esquema 69. Reação de NHK intermolecular entre o aldeído **121** e o iodeto **123**.

Inicialmente a reação foi realizada com uma mistura de razão molar 1,0:1,1 do aldeído para o iodeto. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e camada delgada que mostraram, após 24 horas, que ainda havia na mistura reacional o aldeído de partida. Seguiu-se, então a adição extra de 0,5 equivalente do iodeto **123**. Após 48 horas, a mistura reacional foi elaborada e o produto purificado por cromatografia em coluna.

A purificação do bruto de reação forneceu duas frações (A e B). O espectro no I.V. da fração A apresentou uma banda intensa em 1736 cm^{-1} e outra banda larga em 3491 cm^{-1} enquanto que a fração B apresentou duas bandas intensas em 1786 e 1759 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H da fração A apresentou-se como uma mistura dos álcoois alílicos e mostrou-se complexo devido à sobreposição e ao grande número de sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos.

O espectro da fração B apresentou-se mais resolvido e permitiu verificar que se tratava de uma mistura das duas possíveis lactonas resultantes da lactonização *in situ* do alcóxi de crômio (III) e o éster metílico. A razão molar entre as lactonas foi de 1,0:1,3 sendo determinada em função das intensidades relativas das integrais referentes aos hidrogênios α do sistema lactônico. O hidrogênio referente ao produto majoritário apresentou-se como um duplo duplete em δ 7,63 ($J = 1,5$ e $5,8$; 1H) enquanto que o produto minoritário, como o duplo duplete em δ 7,45 ($J = 1,6$ e $5,6$; 1H) (figura 1).

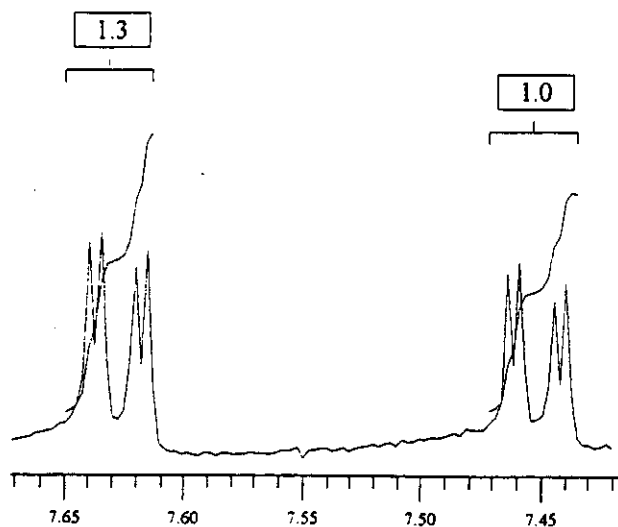


Figura 1. Ampliação do espectro de RMN de ^1H correspondente a mistura de lactonas 193 e 194.

Tentativas posteriores de se otimizar as condições de separação cromatográfica (CCD e cromatografia em coluna) falharam, tanto para a fração contendo as lactonas como para aquela correspondente aos álcoois alílicos.

Até então tinham-se duas frações (A e B) que totalizavam 28% da massa teórica esperada. Cada fração correspondeu a uma mistura de diastereoisômeros e foi necessário determinar qual o composto correspondia ao produto majoritário.

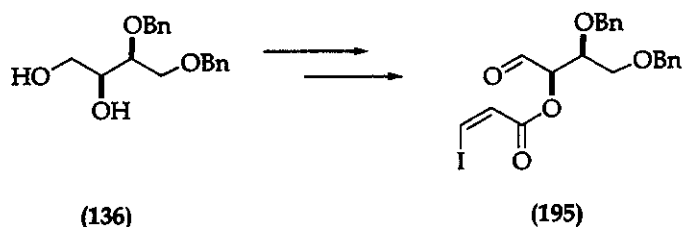
A determinação poderia ser a partir da mistura dos álcoois alílicos promovendo a formação dos respectivos acetais derivados do grupo PMB segundo as condições de Oikawa⁹¹ (DDQ, CH₂Cl₂, peneira molecular) vizinho à hidroxila alílica. Contudo, haveria a possibilidade de formação de quatro produtos uma vez que estaríamos criando um novo centro estereogênico e não dispúnhamos de massa suficiente para realizar este procedimento. A mistura das lactonas não fornecia informações sobre a estereoquímica do novo centro estereogênico formado, mas apresentou um espectro de RMN de ¹H bem mais resolvido o que permitiu determinar a razão molar das lactonas presentes na mistura.

A reação de NHK intermolecular entre o aldeído **121** e o iodeto **123** não se mostrou viável à aplicação na síntese do goniotriol e análogos devido, principalmente, ao baixo rendimento observado além da dificuldade de se separar os diastereoisômeros formados.

⁹¹ Oikawa, Y.; Nishi, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4037.

4. Perspectivas futuras

Como mencionado anteriormente, alguns resultados obtidos em nosso laboratório mostraram que o grupo acetonídeo é incompatível às condições da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi. Alternativamente ao aldeído **122**, o emprego de **195**, obtido a partir do diol **136**, é um potencial substrato à reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, porém, fica ainda a possibilidade - que deve ser verificada - de que ocorra β -eliminação uma vez que permanece o fragmento acil.



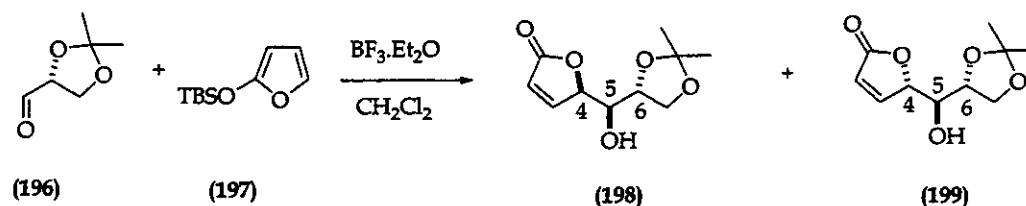
Esquema 70. Alternativa ao aldeído **122** como um potencial substrato à reação de Nozaki-Hiyama-Kishi.

Com relação à versão intermolecular, análise da fração **B** (mistura das duas possíveis lactonas formadas, **193** e **194**) permitiu verificar que se trata de uma mistura de razão molar de 1,0:1,3 porém a estereoquímica absoluta do produto majoritário não é conhecida.

A determinação da estereoquímica absoluta do produto majoritário poderia ser feita pela obtenção de uma das lactonas ou um dos seus enantiômeros na sua forma pura e então a comparação dos dados de RMN desta lactonas com os dados obtidos para a mistura das lactonas **193** e **194**.

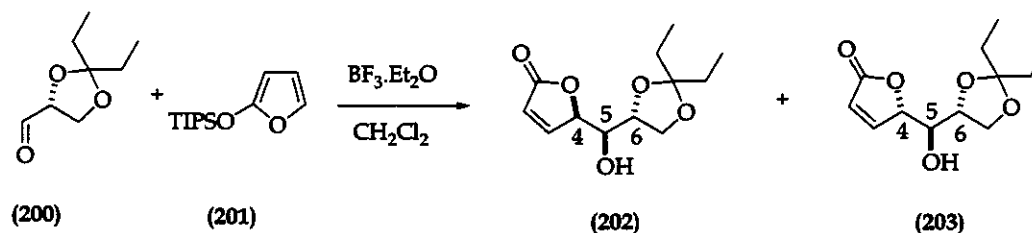
Em 1997, Rassu e colaboradores⁹² descreveram a síntese da Muricatacina e análogos utilizando-se como etapa-chave a adição de sililóxi dienos a aldeídos (Esquema 71).

⁹² Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4513.



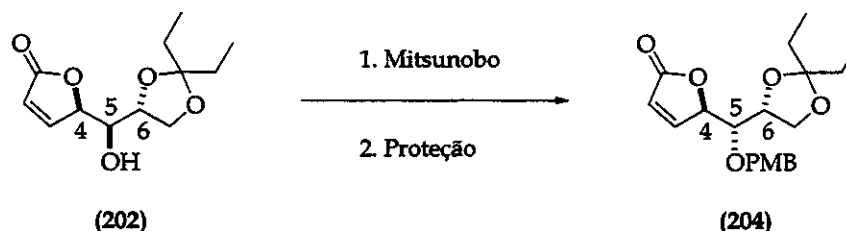
Esquema 71. Adição de sililóxi dieno **197** ao aldeído **196**.

Os adutos **198** e **199** foram obtidos numa razão molar de 15:1 (**198:199**) em 80% de rendimento total. A metodologia empregada por Rassu e colaboradores permitiria, a partir do aldeído **200** (pode ser obtido pela formação do diacetoneídeo derivado do D-manitol) obter as lactonas **202** e **203**, onde poderíamos prever, segundo os resultados descritos, que **202** seria o produto majoritário (Esquema 72).



Esquema 72. Adição de sililóxi dieno **201** ao aldeído **200**.

A reação de Mitsunobu⁹³ com o álcool **202** forneceria o seu correspondente epímero em C5 que após proteção com o grupo *p*-metoxibenzaldeído forneceria **204** (Esquema 73), enantiômero de **194** obtido do acoplamento entre o aldeído **121** e o iodeto **123** (Esquema 69).



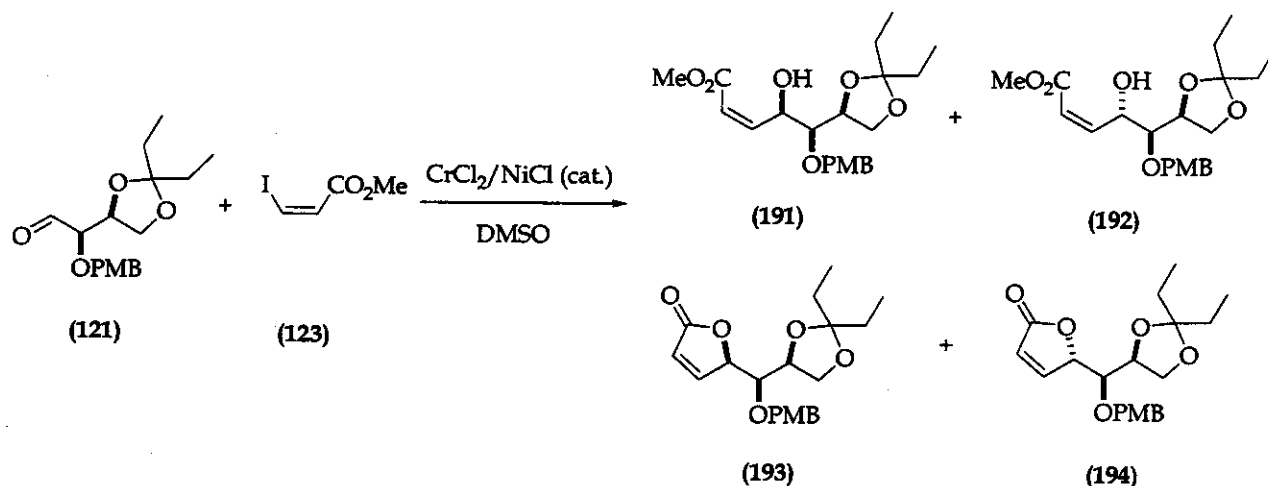
Esquema 73. Preparação do **204** a partir de **202**.

⁹³ Mitsunobo, O. *Synthesis*. 1981, 1.

5. Conclusão

A utilização da reação de NHK em sua versão intramolecular envolveu a síntese do aldeído **122** em 10 etapas e 22% de rendimento total a partir do (*R,R*)-tartarato de dietila. Entretanto, quando submetido às condições da reação de NHK, o aldeído **122** não forneceu os produtos de acoplamento verificando-se uma baixíssima recuperação de massa (5%), indicando que fatores estruturais presentes no aldeído **122** poderiam estar comprometendo a formação dos produtos de acoplamento. A formação do intermediário organocômio, a partir do aldeído **122**, e complexação do metal à carbonila vizinha poderia favorecer o processo de β -eliminação e conseqüentemente a decomposição do organocômio.

A síntese do aldeído **121** [6 etapas e 54% de rendimento total a partir do (*R,R*)-tartarato de dietila] e do iodeto **123** (2 etapas e 82% de rendimento a partir do ácido propiólico) permitiu avaliar a versão intermolecular da reação de NHK. O acoplamento entre **121** e **123** forneceu uma mistura dos álcoois **191** e **192** e das γ -lactonas **193** e **194** numa razão de 1,3:1,0 (**191**/**192**:**193**/**194**) e 28% de rendimento total.



A não obtenção do produto de acoplamento intramolecular e os baixos rendimentos e diastereosseletividade para os produtos de acoplamento entre **121** e **123** tornam ambas as versões ineficientes para a obtenção do goniotriol e análogos.

5. Parte experimental

5.1. Aspectos gerais

5.1.1. Reagentes e solventes

Tetraidrofurano (THF) e dimetilssulfóxido (DMSO) foram secos sob sódio metálico, diclorometano (CH_2Cl_2) foi refluxado com hidreto de cálcio e, todos, destilados antes do uso. Dimetilformamida (DMF) seco (<99,9% de H_2O) foi obtido da Aldrich. Benzeno foi refluxado sob sódio metálico, por 24 horas seguido da destilação e acondicionamento em frasco hermeticamente fechado sob peneira molecular. Benzaldeído foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e destilado sob sulfato de magnésio (MgSO_4) anidro e 3-pentanona, juntamente com sulfato de cálcio (CaSO_4) ficou sob agitação magnética por 24 horas seguida da destilação e posterior acondicionamento em frascos hermeticamente fechados que foram mantidos à temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Trietilamina e piridina foram destiladas sob hidreto de cálcio (CaH_2) seguida de sua utilização. Ácido iodídrico (HI) aquoso 57% foi destilado na presença de ácido fosfórico (H_3PO_4) 50%, sob argônio. Azodicarboxilato de dietila (DEAD), 4-metoxibenzaldeído, ácido propiólico e cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem purificação prévia.

5.1.2. Métodos cromatográficos e rotação óptica

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada empregando-se placas de sílica gel Macherey-Nagel. O revelador utilizado foi permanganato de potássio (KMnO_4) ou ácido fosfomolibdico ($2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$).

A cromatografia de adsorção em coluna foi realizada utilizando-se gel de sílica Aldrich 70-230 mesh como fase estacionária, exceto quando indicado. Os eluentes - hexano,

acetato de etila, clorofórmio, diclorometano e metanol foram utilizados puros ou em misturas binárias.

Cromatografia gasosa foi realizada em cromatógrafo gasoso HP-5890, utilizando-se coluna HP-5 (5% difenil e 95% dimetil polisiloxano).

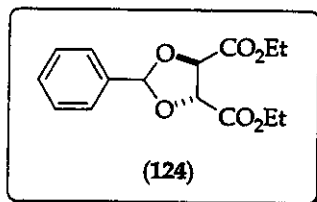
As medidas de rotação ótica foram realizadas em polarímetro Polamat A, utilizando-se lâmpada de mercúrio.

5.1.3. Métodos espectrométricos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H a 300MHz (75MHz para ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P e Varian Gemini 300. Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em relação ao tetrametil silil (TMS), nos espectros de RMN ^1H e em relação ao CDCl_3 nos espectros de RMN de ^{13}C . A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada conforme a seguinte convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), q (quarteto), qp (quintuplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete) e m (multiplete). Os espectros de DEPT ("*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*") com ângulos de 135° e 90° foram utilizados na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos nos espectros de RMN de ^{13}C de acordo com a convenção: C (carbono quaternário, determinado pela subtração do espectro de RMN de ^{13}C desacoplado), CH (carbono metínico), CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico). Os espectros de Infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Nicolet Impact 410.

5.2. Descrição dos procedimentos e dados espectroscópicos dos produtos

5.2.1. Preparação do (4*R*, 5*R*)-4,5-bis-(carboetoxi)-2-fenil-1,3-dioxolano (124)



Em um balão acoplado a um sistema de destilação adicionou-se 355 mg (1,7 mmol) de (*R,R*)-tartarato de dietila, 209 mg (2 mmol) de benzaldeído e 4,4 mg ($2,2 \times 10^{-2}$ mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA). O sistema ficou sob agitação magnética nesta temperatura por 30 minutos seguindo-se o aquecimento do mesmo à temperatura de 115-120 °C de forma que se observasse a destilação da água que se formava no decorrer do desenvolvimento da reação. O sistema permaneceu a temperatura de 115-120 °C por 5 horas. Seguiu-se a adição de 20 mL de diclorometano e lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e secagem com MgSO₄ anidro. A fase orgânica foi então acondicionada à temperatura de -20 °C sendo observada a formação de um sólido branco cristalino (365 mg, 75%).

IV (pastilha de KBr): 2938, 2937, 2906, 1755, 1462, 1396, 1373, 1275, 1217, 1109, 1028, 960, 920, 856, 760, 700.

RMN de ¹H (500 MHz., CDCl₃): δ 7,47-7,34 (m, 5H); 6,16 (s, 1H); 4,95 (d, *J* = 4,0, 1H); 4,83 (d, *J* = 4,0, 1H); 4,32 (q, *J* = 7,0, 2H); 4,27 (q, *J* = 7,0, 2H); 1,35 (t, *J* = 7,0, 3H); 1,30 (t, *J* = 7,0, 3H).

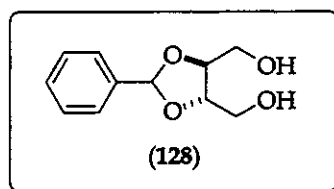
RMN de ¹³C (75,45 MHz., CDCl₃): δ 169,6; 169,0; 135,5; 129,9; 128,3 (2C); 127,1 (2C); 106,7; 77,6; 77,3; 62,0 (2C); 14,1; 14,0.

EMAR (IE, 70 eV) *m/z*: calculado para M⁺ = 294,11033 encontrado 294,11033

Ponto de fusão: 46,0-47,2 °C. Lit.^{64c} Ponto de fusão: 44,0-46,0 °C

[α]_D -32,5° (*c* 1,30; CHCl₃). Lit.^{64c} [α]_D -33,1° (*c* 1,30; CHCl₃).

5.2.2. Preparação do (2S, 3S)-2,3-O-benzilideno-1,2,3,4-butanotetrol (128)



Em um balão adicionou-se 304 mg (1 mmol) do acetônio 124; 273 mg (7,2 mmol) de boroidreto de sódio e 306 mg (7,2 mmol) de cloreto de lítio em 6 mL de tetraidrofurano. O sistema reacional ficou sob agitação magnética por 30 minutos à temperatura ambiente seguindo-se a adição de 10 mL de etanol. Após 24 horas procedeu-se a filtragem da mistura sob celite e lavagem do resíduo com acetato de etila. O solvente foi evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna utilizando a mistura hexano/acetato de etila (1:1) como eluente. O produto desejado foi obtido como um sólido cristalino branco em 94% de rendimento (175 mg).

IV (filme): 3417, 3066, 3035, 2924, 2881, 1961, 1892, 1819, 1726, 1614, 1495, 1462, 1408, 1311, 1220, 1105, 1066, 1026, 977, 866, 762, 704.

RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,44-7,36 (m, 5H); 5,91 (s, 1H); 4,09 (sl, 2H); 3,73 (sl, 4H); 2,90 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 137,0; 129,4; 128,3 (2C); 126,4 (2C); 103,7; 79,3; 78,4; 62,2 (2C).

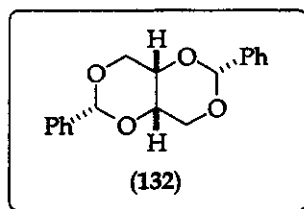
EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+ = 210,08920$ encontrado 210,08914.

Ponto de fusão: 69,2-69,6 °C. Lit.⁹⁴ Ponto de fusão: 69,1-69,4 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} +10,6^\circ$ (c 1,20; CHCl_3). Lit.⁶⁹ $[\alpha]_{\text{D}} +10,1^\circ$ (c 1,20; CHCl_3).

⁹⁴ Kocienski, P.; Street, S. D. A. *Synth. Commun.* 1984, 14, 1087.

5.2.3. Preparação do (2S, 3S)-1,3:2,4-bis-O-benzilideno-1,2,3,4-butanotetrol (132)



Em um balão acoplado a um trape “Dean-Stark” adicionou-se 364 mg (1,7 mmol) do diol **128**; 202 mg (1,9 mmol) de benzaldeído e 4 mg ($1,9 \times 10^{-2}$ mmol) de PTSA em 30 mL de benzeno seco. O sistema foi aquecido à temperatura de 120 °C de forma a remover a água que se formava durante o desenvolvimento da reação. O processo reacional foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) que, após 6 horas apresentou consumo total do diol **128**. A mistura reacional foi então, resfriada à temperatura ambiente com concomitante cristalização do produto desejado em 80% de rendimento após filtração (414 mg).

IV (pastilha de KBr): 3060, 2979, 2818, 2864, 1450, 1400, 1361, 1167, 1092, 1020, 970, 823, 733.

RMN de ^1H (500 MHz., CDCl_3): δ 7,61-7,60 (m, 4H); 7,41-7,36 (m, 6H); 5,62 (s, 2H); 4,39 (d, $J = 12,7$, 2H); 4,26 (d, $J = 12,7$, 2H); 3,91 (s, 2H).

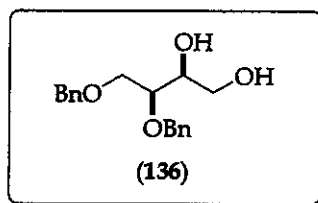
RMN de ^{13}C (125,69 MHz., CDCl_3): δ 137,8 (2C); 129,0 (2C); 128,2 (4C); 126,4 (4C); 101,1 (2C); 70,0 (2C); 69,9 (2C).

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+ = 298,12050$ encontrado 298,12041.

Ponto de fusão: 218,2-220,4 °C. Lit.⁶⁹ Ponto de fusão: 218,0-220,0 °C.

$[\alpha]_D +76,7^\circ$ (c 0,61; CHCl_3). Lit.⁶⁹ $[\alpha]_D +79,0^\circ$ (c 0,61; CHCl_3).

5.2.4. Preparação do (2S, 3S)-1,2-bis-benziloxi-3,4-butanodiol (136)



A um balão adicionou-se 405 mg (1,4 mmol) do bis-benzilideno acetal **132** em 5 mL de CH_2Cl_2 . O sistema foi resfriado à temperatura de 0°C seguindo-se a adição, gota à gota, de 13,6 mL de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) (13,6 mmol; $C = 1 \text{ mol.L}^{-1}$ em tolueno) num período de 10 minutos. O sistema ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6 horas. Seguiu-se a adição de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl), 3 mL de etanol e 15 mL de CH_2Cl_2 . Após 24 horas a mistura foi filtrada sob celite, o solvente foi evaporado e o bruto da reação purificado por cromatografia em coluna utilizando-se a mistura hexano/acetato de etila (2:3) como eluente. O produto desejado foi obtido como um líquido viscoso incolor em 94% de rendimento (386 mg).

IV (filme): 3421, 3058, 3032, 2868, 1954, 1876, 1813, 1604, 1496, 1454, 1398, 1365, 1207, 1093, 910, 737, 698.

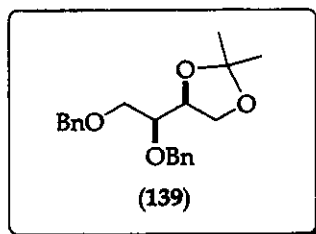
RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,38-7,31 (m, 10H); 4,76 (d, $J = 11,5$, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,55 (d, $J = 11,5$, 1H); 3,85-3,60 (m, 6H); 2,56 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 137,8; 137,6; 128,5 (2C); 128,4 (2C); 127,9 (2C); 127,8 (2C); 127,7 (2C); 78,1; 73,5; 72,6; 71,8; 69,3; 63,4.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7 = 211,09703$ encontrado 211,09692.

$[\alpha]_D^{+33,7^\circ}$ (c 1,01; CHCl_3). Lit.⁶⁹ $[\alpha]_D^{+35,3^\circ}$ (c 1,01; CHCl_3).

5.2.5. Preparação do (2S, 3S)-1,2-bis-benziloxi-3,4-O-(isopropilideno)-3,4-butanodiol (139)



A um balão adicionou-se 360 mg (1,2 mmol) do diol **136**, 0,7 mL (6 mmol) de 2,2-dimetoxipropano [(CH₃)₂C(OCH₃)₂] e 4 mg (1,9 × 10⁻² mmol) de PTSA. O sistema ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado e o bruto de reação purificado por cromatografia em coluna utilizando-se a mistura hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto desejado foi obtido como um líquido viscoso amarelo em 95% de rendimento (389 mg).

IV (filme): 3062, 3030, 2985, 2871, 1493, 1454, 1373, 1255, 1213, 1153, 1097, 854, 741, 698.

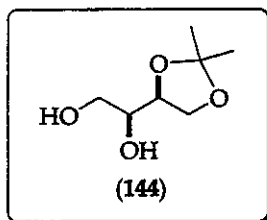
RMN de ¹H (500 MHz., CDCl₃): δ 7,36-7,23 (m, 10H); 4,76 (d, J= 12,0, 1H); 4,72 (d, J= 12,0, 1H); 4,51 (d, J= 12,0, 1H); 4,47 (d, J= 12,0, 1H); 4,25 (q, J= 7,0, 1H); 3,96 (dd, J= 7,0 e 8,0, 1H); 3,75 (dd, J= 7,0 e 8,0, 1H); 3,65-3,55 (m, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,35 (s, 3H).

RMN de ¹³C (125,69 MHz., CDCl₃): δ 138,5; 137,9; 128,2 (2C); 128,1 (2C); 127,7 (2C); 127,5 (2C); 127,4 (2C); 108,9; 78,1; 76,7; 73,3; 72,7; 70,1; 65,7; 26,3; 25,3.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para M⁺ = 342,18311 encontrado 342,18299.

[α]_D -8,1° (c 1,05; CHCl₃).

5.2.6. Preparação do (2S, 3S)-3,4-O-(isopropilideno)-1,2,3,4-butanotetrol (144)



Em um balão adicionou-se 100 mg (0,29 mmol) do acetonídeo 139 em 2 mL de etanol e 10 mg de Pd-C (10%). O sistema foi submetido a uma pressão de 1 atm. de H₂(g) permanecendo-se sob agitação magnética e temperatura ambiente por 24 horas. A mistura reacional foi filtrada sob celite, o solvente evaporado em evaporador rotatório e o bruto reacional, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente a mistura diclorometano/metanol (12:1). O produto desejado foi obtido como um líquido viscoso incolor em 99% de rendimento (47 mg).

IV (filme): 3417, 2985, 2935, 2887, 1456, 1373, 1257, 13217, 1157, 1068, 850, 795.

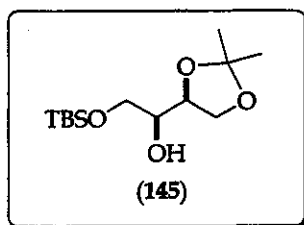
RMN de ¹H (500 MHz., CDCl₃): δ 3,80-3,77 (m, 1H); 3,63-3,56 (m, 3H); 4,13-4,11 (m, 1H); 4,02-3,99 (m, 1H); 3,37 (sl, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,33 (s, 3H).

RMN de ¹³C (125,69 MHz., CDCl₃): δ 109,4; 76,4; 71,9; 65,6; 63,8; 26,3; 25,1.

EMAR (IE, 40 eV) m/z: calculado para M⁺-C₂H₅O₂ = 101,06025 encontrado 101,06023.

[α]_D -65,1° (c 1,11; CHCl₃).

5.2.7. Preparação do (2S, 3S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-3,4-O-(isopropilideno)-2,3,4-butanotriol (145)



Em um balão adicionou-se 80 mg (0,5 mmol) do diol **144**, 59 μ L de trietilamina e 6 mg (0,05 mmol) de *N,N*-dimetil aminopiridina (DMAP) em 0,4 mL de CH_2Cl_2 seco. A mistura reacional foi resfriada à temperatura de 0 °C seguindo-se a adição de 76,7 mg (0,5 mmol) de cloreto de terc-butildimetil silil (TBSCl). A mistura reacional foi agitada por 3 horas a temperatura ambiente seguido da adição de 15 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a porção aquosa extraída com éter etílico (2 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, a mistura foi secada com MgSO_4 anidro, o solvente evaporado e o bruto da reação purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente a mistura hexano/acetato de etila (4:1). O produto desejado foi obtido em 77% de rendimento (105 mg).

IV (filme): 3485, 2985, 2954, 2929, 2885, 2858, 1471, 1464, 1381, 1255, 1215, 1111, 1068, 839, 777, 669.

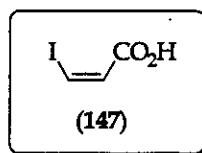
RMN de ^1H (500 MHz., CDCl_3): δ 4,16 (dt, $J = 6,8$ e $4,9$, 1H); 4,00 (dd, $J = 8,2$ e $6,8$, 1H); 3,85 (dd, $J = 8,2$ e $6,8$, 1H); 3,70-3,56 (m, 3H); 2,45 (d, $J = 4,9$, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,07 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (125,69 MHz., CDCl_3): δ 109,3; 77,5; 72,2; 66,2; 64,4; 26,7; 26,0(3C); 25,5; 18,4; -5,2(2C).

EMAR (IE, 70 eV) m/z : calculado para $\text{M}^+ - \text{CH}_3 = 219,10526$ encontrado 219,10526.

$[\alpha]_D +8,0^\circ$ (c 1,25; CHCl_3).

5.2.8. Preparação do ácido (Z)-3-iodo-propenóico (147)



Em um balão de duas saídas acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se 250 mg (3,6 mmol) de ácido propiônico e 0,5 mL de água destilada. O sistema foi aquecido a temperatura de 75 °C sob atmosfera de argônio e agitação magnética. Em um segundo balão sob atmosfera inerte, fechado com septo de borracha, diluiu-se 0,7 mL de uma solução incolor de ácido iodídrico aquoso (57%)⁹⁵ em 0,8 mL de água destilada sendo esta solução lentamente adicionada à primeira (2 horas) utilizando-se uma cânula de Teflon, mantendo-se a temperatura em torno de 75 °C. O sistema ficou a esta temperatura sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD utilizando-se como eluente a mistura hexano/acetato de etila (1:1) e 3 gotas de ácido acético glacial e KMnO₄ como revelador. Após 24 horas a solução foi resfriada à temperatura ambiente e então diluída com 10 mL de uma solução aquosa de HCl 10%. Seguiu-se a adição de 10 mL de éter etílico e posterior separação das fases em um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a mistura lavada com 7 mL de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio Na₂S₂O₃ 10% e 7 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (NaCl). A fase orgânica foi então, secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi recristalizado em hexano quente fornecendo 650 mg (93%) de cristais incolores.

IV (filme): 3082, 3049, 2999, 2906, 2829, 2719, 2619, 2534, 1691, 1604, 1408, 1329, 1263, 1244, 1174, 899, 816, 737, 642.

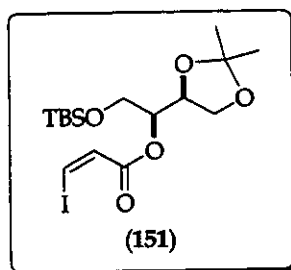
RMN de ¹H (300 MHz., CDCl₃): δ 11,0 (sl, 1H); 7,70 (d, J = 9,0, 1H); 7,0 (d, J = 9,0, 1H).

RMN de ¹³C (75,45 MHz., CDCl₃): δ 169,7; 129,4; 98,1.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para M⁺ = 197,91778 encontrado 197,91932.

⁹⁵ Foster-Jr, N.; *Inorg. Synthesis*. 1946, 2, 210.

5.2.9. Preparação do (2S, 3S)-1-(terc-butildimetilsililoxy)-3,4-O-(isopropilideno)-2-[(Z)-3'-iodo-2'-propenil]-3,4-butanodiol (151)



Em um balão adicionou-se 300 mg (1,1 mmol) do ácido **147** e 430 mg (2,2 mmol) do álcool **145** em 28 mL de tolueno. O sistema foi resfriado a temperatura de 0 °C e então adicionou-se 0,3 mL (2,2 mmol) do cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla e 0,3 mL (2,2 mmol) de trietilamina. Após uma hora sob agitação magnética e atmosfera de argônio adicionou-se 199 mg (1,6 mmol) de (DMAP). O acompanhamento do desenvolvimento da reação se deu por cromatografia gasosa (CG) sendo observada a formação de um precipitado branco. Decorrido 3 horas a mistura reacional foi filtrada sob celite e o resíduo lavado com tolueno seco (15 mL) seguindo a lavagem com 15 mL de solução saturada de NaHCO₃ e 15 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada e a porção aquosa extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a mistura foi secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna fornecendo 556 mg (88%) de um líquido viscoso incolor que foi caracterizado como o produto desejado.

IV (filme): 3775, 3707, 3077, 2945, 2896, 2867, 1826, 1772, 1728, 1597, 1470, 1377, 1318, 1259, 1206, 1167, 1108, 996, 839, 781.

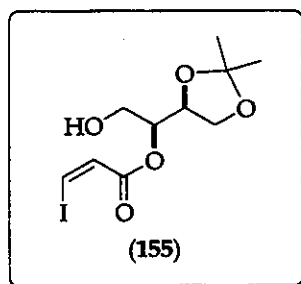
RMN de ¹H (300 MHz., CDCl₃): δ 7,51 (d, J= 9,0, 1H); 6,95 (d, J= 9,0, 1H); 5,05 (dd, J= 5,5 e 11,5, 1H); 4,35 (dd, J= 6,6 e 11,5, 1H); 4,06 (dd, J= 6,6 e 8,8, 1H); 3,82-3,76 (m, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,05 (s, 6H).

RMN de ¹³C (75,45 MHz., CDCl₃): δ 163,6; 129,4; 109,3; 95,7; 74,4; 74,2; 65,7; 61,8; 26,3; 25,8 (2C); 25,5; 18,2; -5,3(2C).

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $M^+-CH_2 = 441,05943$ encontrado 441,05757.

$[\alpha]_D -68,3^\circ$ (c 1,12, $CHCl_3$).

5.2.10. Preparação do (2S, 3S)-3,4-O-(isopropilideno)-2-[(Z)-3'-iodo-2'-propenil]-1,3,4-butanotriol (155)



Em tubo Nalgene, sob banho de gelo, contendo uma solução de 173 mg (0,76 mmol) de **151** em 14,7 mL de THF seco foi adicionada uma solução recém-preparada de 3 g (114 mmol) do complexo HF.piridina (70% de HF e 30% de piridina) em 8,6 mL de THF e tamponada com 6,5 mL de piridina seca. O banho de gelo foi retirado e a reação foi cuidadosamente seguida por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando a mistura hexano/acetato de etila (4:1) como mistura eluente. Após 2 horas a mistura reacional foi diluída com 50 mL de éter etílico e neutralizada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. As fases foram separadas e a porção aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, secada com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada. O bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se a mistura eluente hexano/acetato de etila (4:1) fornecendo **155** como um líquido incolor viscoso em 89% de rendimento (112,7 mg).

IV (filme): 3469, 3062, 2983, 2929, 2889, 1768, 1720, 1595, 1452, 1373, 1321, 1198, 1157, 1057, 955, 849, 804, 640.

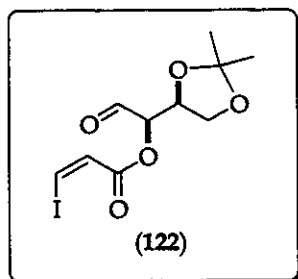
RMN de 1H (300 MHz., $CDCl_3$): δ 7,56 (d, $J = 9,0$, 1H); 6,99 (d, $J = 9,0$, 1H); 5,08 (dd, $J = 5,0$ e 10,0, 1H); 4,41 (td, $J = 5,0$ e 6,0, 1H); 4,06 (dd, $J = 7,0$ e 9,0, 1H); 3,90-3,80 (m, 3H); 2,36 (t, $J = 6,0$, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,36 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 164,0; 129,3; 109,7; 96,3; 74,7; 73,9; 65,5; 62,1; 26,2; 25,3.

EMAR (IE, 70 eV) m/z : calculado para $\text{M}^+-\text{CH}_3 = 326,97295$ encontrado 326,97257.

$[\alpha]_{\text{D}} -70,8^\circ$ (c 1,27, CHCl_3).

5.2.11. Preparação do (2R, 3S)-3,4-O-(isopropilideno)-2-[(Z)-3'-iodo-2'-propenil]-3,4-dihidroxitbutanal (122)



5.2.11.1. Preparação da periodinana de Dess-Martin

Adicionou-se 5 g (20 mmol) de ácido 2-iodobenzóico a uma solução de 18 mg de oxone® (29 mmol) em 65 mL de água deionizada em um balão. A mistura reacional foi aquecida a aproximadamente 70 °C por 3 horas. A suspensão foi então, resfriada a 5 °C e deixada a esta temperatura por 90 minutos sob agitação magnética. A mistura foi filtrada através de um vidro sinterizado de porosidade média, e o sólido lavado com água destilada (4 x 10 mL), acetona (2 x 10 mL) e secado sob pressão reduzida por algumas horas. Obteve-se assim, 4,8 g (85% de rendimento) do intermediário de Dees-Martin (IBX, 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3H-ona-1-óxido)⁹⁶. Seguindo-se a preparação da periodinana de Dess-Martin, 3 g (8,1 mmol) do IBX foi agitado por 4 horas a 85 °C na presença de anidrido acético seco. O sistema foi resfriado a temperatura ambiente sob atmosfera inerte e deixado na ausência de luz e agitação por mais 7 dias. Os cristais foram transferidos para um sistema de Schlenk, filtrados e lavados com éter etílico seco (4 x 5 mL) sob pressão positiva de argônio.

⁹⁶ Frigerio, M.; Santagostinho, M.; Sputore, S. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 4537.

O sistema foi submetido a auto-vácuo por algumas horas para secagem dos cristais brancos que foram obtidos em 70% de rendimento (2,4 g)⁹⁷.

5.2.11.2. Oxidação do álcool 155 com periodinana de Dess-Martin

A um balão adicionou-se 4,4 µL de água destilada em 7,6 mL de CH₂Cl₂. Esta mistura foi vigorosamente agitada e transferida, via seringa, para um outro balão que continha uma solução composta por 42 mg (0,1 mmol) de 155 e 104 mg (0,2 mmol) de periodinana de Dess-Martin em 1,3 mL de CH₂Cl₂ seco sob atmosfera inerte e vigorosa agitação. Após 90 minutos adicionou-se à mistura reacional 4 mL de éter etílico. O solvente foi evaporado e o bruto reacional ressuspensionado em 2,8 mL de éter etílico, 2 mL de uma solução na razão de 1:1 (v/v) de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução aquosa Na₂S₂O₃ 10%. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com 5 mL de água e 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas foram reunidas, a mistura secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo, após purificação por cromatografia em coluna [hexano/acetato de etila (1:1)], 88 mg (88%) do produto desejado.

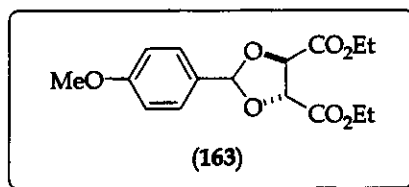
IV (filme): 3458, 3067, 2984, 2930, 2891, 2731, 1728, 1601, 1454, 1373, 1331, 1257, 1196, 1165, 1068, 845, 810, 737.

RMN de ¹H (300 MHz., CDCl₃): δ 9,62 (s, 1H); 7,70 (d, J= 9,1, 1H); 7,09 (d, J= 9,1, 1H); 5,23 (d, J= 4,4, 1H); 4,60 (dt, J= 5,8 e 6,0, 1H); 4,14 (dd, J= 6,0 e 9,0, 1H); 3,94 (dd, J= 6,0 e 9,0, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,35 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75,45 MHz., CDCl₃): δ 195,9; 163,5; 128,3; 110,2; 98,2; 77,6; 73,6; 65,3; 26,0; 25,1.

⁹⁷ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7549.

5.2.12. Preparação do (4R, 5R)-4,5-Bis(carboetoxi)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano (163)



5.2.12.1. Preparação do dimetilacetal a partir do 4-metoxibenzaldeído⁹⁸

A um balão adicionou-se 2,7 mL (22,6 mmol) de 4-metoxibenzaldeído, 2,7 mL (24,9 mmol) de trimetil ortoformiato e 21 mg (0,1 mmol) de PTSA. O sistema ficou sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 24 horas seguindo-se a adição de 240 mg (0,2 mmol) de Na_2CO_3 . A mistura ficou sob agitação magnética por 1 hora e subseqüentemente foi filtrada sob celite. Seguiu-se a destilação sob pressão reduzida (6 mmHg) a uma temperatura de 130 °C. O produto desejado foi obtido com 98% de pureza por cromatografia gasosa (CG) e em 82% de rendimento.

5.2.12.2. Preparação do acetonídeo 163

Em um balão acoplado a um sistema de destilação adicionou-se 437 mg (3,7 mmol) de (R,R)-tartarato de dietila, 742 mg (4,1 mmol) de dimetil acetal do 4-metoxibenzaldeído, 9,4 mg (0,05 mmol) de PTSA em 1,8 mL de dimetilformamida (DMF) seca. O sistema foi aquecido sob pressão reduzida (6 mmHg) à temperatura de 50 °C por um período de 5 horas. Adicionou-se à mistura reacional 20 mL de éter etílico e 20 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi separada e a porção aquosa extraída com éter etílico (2 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a mistura foi secada com MgSO_4 anidro e concentrada. O bruto reacional obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como mistura eluente hexano/acetato de etila (9:1) fornecendo 679 mg de

⁹⁸ Johansson, R.; Samuelsson, B. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1984, 2371.

um sólido cristalino branco que foi caracterizado como o produto desejado (rendimento quantitativo).

IV (filme): 2983, 2939, 2908, 2841, 1755, 1616, 1518, 1442, 1396, 1252, 1217, 1103, 1032, 958, 833.

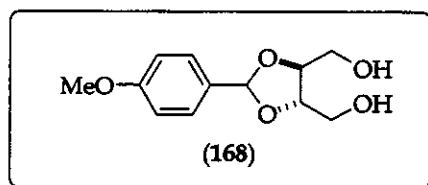
RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 8,8$, 2H); 6,90 (d, $J = 8,8$, 2H); 6,10 (s, 1H); 4,92 (d, $J = 4,0$, 1H); 4,80 (d, $J = 4,0$, 1H); 4,31 (q, $J = 7,1$, 2H); 4,29 (q, $J = 7,1$, 2H); 3,79 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,31 (d, $J = 7,1$, 3H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 169,4; 160,6; 128,5 (2C); 127,9; 113,5 (2C); 106,5; 77,4 (2C); 77,1, 61,9 (2C); 55,2; 14,2; 14,1.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+ - 1 = 323,11308$ encontrado 323,10969.

$[\alpha]_{\text{D}} -27,6^\circ$ (c 2,04, CHCl_3). Lit.⁹⁹ $[\alpha]_{\text{D}} +23,6^\circ$ (c 1,99, CHCl_3).

5.2.13. Preparação do (2S, 3S)-2,3-O-(4-metoxibenzilideno)-1,2,3,4-butanotetrol (168)



A um balão adicionou-se 450 mg (3,9 mmol) de boroidreto de sódio (NaBH_4) e 504 mg (3,9 mmol) de cloreto de lítio (LiCl) em 3,6 mL de THF seco. A mistura ficou sob agitação magnética e atmosfera de argônio à temperatura ambiente por 30 minutos seguindo-se a adição de 180 mg (0,5 mmol) de 163. Após 30 minutos de reação adicionou-se 7,2 mL de metanol absoluto. Decorrido 24 horas a reação foi encerrada pela adição de 2 mL de acetona, a mistura filtrada sob celite e o resíduo foi lavado com 100 mL de acetato de etila. O solvente foi evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna [eluente:

⁹⁹ Valor descrito para o enantiômero. Veja referência 92.

CH_2Cl_2 /metanol (10:1)] fornecendo o produto desejado como um líquido viscoso amarelo em 98% de rendimento (131 mg).

IV (filme): 3417, 2933, 2839, 1614, 1518, 1306, 1250, 1078, 1030, 976, 831, 777.

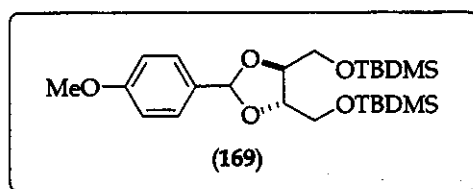
RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,41-7,36 (m, 2H); 7,25-6,87 (m, 2H); 5,88 (s, 1H); 4,14-4,03 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,78-3,71 (sl, 4H); 2,66 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 160,4; 129,1; 127,8 (2C); 113,7(2C); 103,6; 79,2; 78,3; 62,4; 62,3; 55,3.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+ = 240,09978$ encontrado 240,09378.

$[\alpha]_{\text{D}} +10,4^\circ$ (c 1,92, CHCl_3). Lit.⁹² $[\alpha]_{\text{D}} +10,5^\circ$ (c 1,92; CHCl_3).

5.2.14. Preparação do (2S, 3S)-1,4-bis-(terc-butildimetilsililoxi)-2,3-O-(4-metoxibenzilideno)-2,3-butanodiol (169)



Adicionou-se 183 mg (2,7 mmol) de imidazol, 406 mg (2,7 mmol) de cloreto de terc-butildimetil silil a um balão contendo uma solução de 147 mg (0,6 mmol) do diol 168 em 1,2 mL de CH_2Cl_2 seco. O sistema foi resfriado à temperatura de 0 °C e mantido sob atmosfera de argônio. A mistura reacional ficou sob agitação magnética por 3 horas período após o qual não foi detectado por cromatografia gasosa o diol de partida. Seguiu-se adição de 20 mL de diclorometano e 15 mL de água. A fase orgânica foi separada e a porção aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, a mistura secada com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro e o solvente evaporado. O produto desejado foi obtido como um líquido viscoso ligeiramente amarelo em 92% de rendimento (264 mg) após purificação por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente a mistura hexano/acetato de etila (10:1).

IV (filme): 2943, 2866, 1612, 1516, 1462, 1392, 1304, 1250, 1134, 1088, 837, 775.

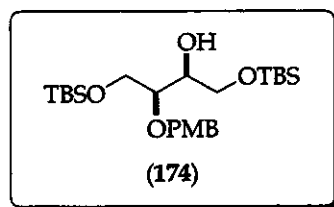
RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,42 (d, $J = 8,8$, 2H); 6,89 (d, $J = 8,8$, 2H); 5,91 (s, 1H); 4,19 (dt, $J = 6,0$ e 5,0, 3H); 4,10 (dt, $J = 6,0$ e 5,0, 1H); 3,92-3,73 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,92 (s, 9H); 0,11 (s, 6H); 0,10 (s, 3H); 0,09 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 160,2; 129,9; 128,0 (2C); 113,5 (2C); 79,1; 78,9; 64,0; 63,9; 55,3; 26,0 (2C); 18,4 (2C); -5,2 (2C).

EMAR (IE, 70 eV) m/z : calculado para $\text{M}^+-1 = 467,26490$ encontrado 467,27003.

$[\alpha]_D +9,0^\circ$ (c 1,19; CHCl_3). Lit.⁶² $[\alpha]_D +10,5^\circ$ (c 1,11; CHCl_3).

5.2.15. Preparação do (2S, 3S)-1,4-bis-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-butanol (174)



Uma solução 1 mol.L⁻¹ de DIBAL-H em hexano (1,2 mL; 1,2 mmol) foi adicionada, gota à gota, a um balão à temperatura de -78 °C e sob atmosfera de argônio contendo uma solução de 1 mg (0,2 mmol) de 169 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após 60 minutos, a mistura reacional foi levada à temperatura de -30 °C e agitada magneticamente por 30 minutos seguindo-se a adição de 1,6 mL de metanol. Adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada e a porção aquosa extraída com CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, a mistura foi secada com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna tendo-se a mistura hexano/acetato de etila (3:1) como eluente. O produto desejado foi obtido como um líquido viscoso incolor em 75% de rendimento (75 mg).

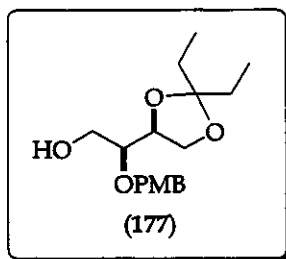
IV (filme): 3479, 2939, 2873, 1604, 1489, 1458, 1385, 1246, 1099, 841, 671.

RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,26 (d, $J = 8,6$, 2H); 6,86 (d, $J = 8,6$, 2H); 4,68 (d, $J = 11,2$, 1H); 4,52 (d, $J = 11,2$, 1H); 3,90-3,50 (m, 6H); 3,79 (s, 3H); 2,54 (d, $J = 5,9$, 1H); 0,90 (s, 6H); 0,88 (s, 6H); 0,06 (s, 9H); 0,05 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 159,0; 130,5; 129,4 (2C); 113,6 (2C); 78,0; 72,8; 71,7; 63,7; 63,0; 55,2; 25,9 (2C); 18,3 (2C); -5,2, -5,3.

$[\alpha]_{\text{D}} +30,1^\circ$ (c 1,16; CHCl_3). Lit.⁹² $[\alpha]_{\text{D}} +23,4^\circ$ (c 1,16; CHCl_3).

5.2.16. Preparação do (2S, 3S)-2-(4-metoxibenziloxi)-3,4-O-(3-pentilideno)-1.3.4-butanotriol (177)



Uma solução de 174 (160 mg; 0,34 mmol) e PTSA (6 mg; 10 mol%) em 2,7 mL de metanol ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por uma hora. Seguiu-se a adição de 27 μL (0,05 mmol) de trietilamina, evaporação do solvente e secagem do bruto de reação sob vácuo. O resíduo foi ressuspensionado em 0,9 mL de THF seco e a esta solução foram adicionados 0,5 mL (5 mmol) de 3-pentanona previamente tratada e 8 mg (15 mol%) de PTSA. A mistura reacional ficou sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 24 horas. Após este período seguiu-se adição de 27 μL (0,05 mmol) de trietilamina e evaporação do solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente a mistura hexano/acetato de etila (1:1) fornecendo o produto desejado em 87% de rendimento (92 mg).

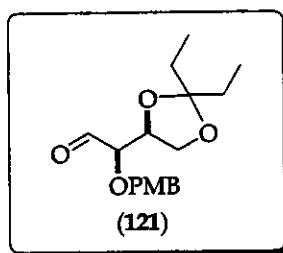
IV (filme): 3467, 2954, 1608, 1516, 1458, 1246, 1045, 926, 825.

RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,28 (d, $J = 8,4$, 2H); 6,88 (d, $J = 8,4$, 2H); 4,74 (d, $J = 11,3$, 1H); 4,62 (d, $J = 11,3$, 1H); 4,26 (dt, $J = 4,4$ e $6,3$, 1H); 3,99 (dd, $J = 6,6$ e $8,0$, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,71-3,64 (m, 2H); 3,58-3,54 (m, 2H); 2,18 (t, $J = 5,5$, 1H); 1,70-1,59 (m, 4H); 0,91 (t, $J = 7,5$, 3H); 0,90 (t, $J = 7,5$, 3H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 159,1; 130,2; 129,4 (2C); 113,7 (2C); 113,2; 79,0; 77,4; 72,4; 66,1; 61,8; 55,2; 29,6; 29,2; 8,3; 8,1.

$[\alpha]_D -56,1^\circ$ (c 1,07; CHCl_3). Lit.⁹² $[\alpha]_D -28,1^\circ$ (c 1,07; CHCl_3).

5.2.17. Preparação do (2R, 3S)-2-(4-metoxibenziloxi)3,4-O-(3-pentilideno)-3,4-dihidroxibutanal (121)



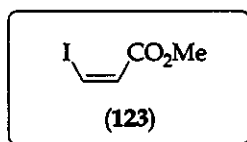
A um balão adicionou-se 16,2 μL de água destilada em 77 mL de diclorometano. Esta mistura foi vigorosamente agitada e transferida, via seringa, para um outro balão sob atmosfera inerte e que continha uma solução composta por 140 mg (0,45 mmol) do álcool 177 e 382 mg (0,9 mmol) de periodinana de Dess-Martin em 13 mL de CH_2Cl_2 seco sob vigorosa agitação. Após 60 minutos adicionou-se à mistura reacional 20 mL de éter etílico. O solvente foi evaporado e o bruto reacional ressuspenso em 28 mL de éter etílico, 20 mL de uma mistura na razão de 1:1 (v/v) de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%. Em seguida a fase orgânica foi lavada com 25 mL de água e 25 mL de solução saturada de NaCl . As fases orgânicas foram reunidas e a mistura foi secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo, após purificação por cromatografia em coluna [hexano/acetato de etila (1:1)], 129 mg (92%) do produto desejado.

IV (filme): 2970, 2939, 2885, 2720, 1736, 1612, 1516, 1462, 1300, 1250, 1173, 1084, 1038, 918, 822, 760.

RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 9,67 (d, $J = 1,5$, 1H); 7,28 (d, $J = 8,4$, 2H); 6,89 (d, $J = 8,4$, 2H); 4,71 (d, $J = 11,3$, 1H); 4,63 (d, $J = 11,3$, 1H); 4,3 (dd, $J = 5,5$ e $6,6$, 1H); 4,05 (dd, $J = 6,6$ e $8,4$, 1H); 3,99-3,78 (m, 5H); 1,70-1,57 (m, 4H); 0,88 (q, $J = 7,7$, 6H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 201,9; 159,4; 129,7; 128,9 (2C); 113,8 (2C); 113,5; 82,6; 75,6; 73,0; 65,8; 55,3; 29,4; 28,8; 8,2; 8,1.

5.2.18. Preparação do (Z)-3-iodo-2-propenoato de metila (123)



A um balão contendo 2 mL de etanol seco adicionou-se 250 mg (1,26 mmol) do ácido (Z)-3-iodo-propenóico. A mistura foi resfriada em banho de gelo sob agitação mantendo-se sempre em atmosfera de argônio. Seguiu-se a adição lenta de 0,1 mL (1,38 mmol) de cloreto de tionila. Após 3,5 horas de reação o solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido a partição em fase líquida entre CH_2Cl_2 e solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se a mistura hexano/acetato de etila (1:1) como eluente. O produto desejado foi obtido em rendimento quantitativo (267 mg).

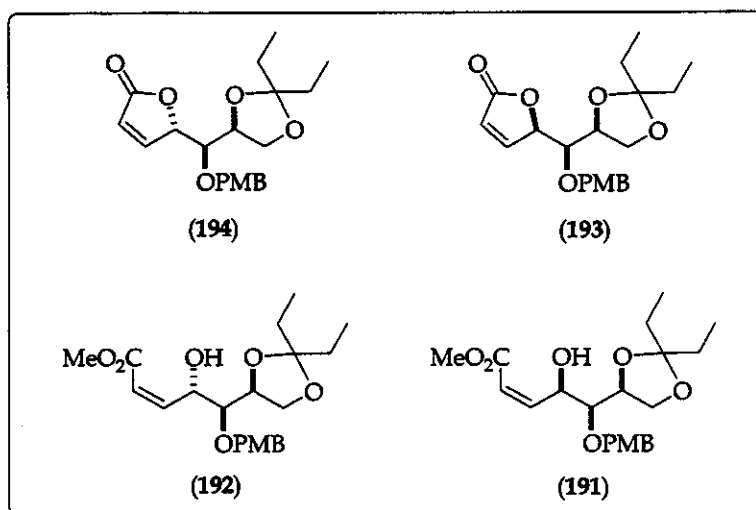
IV (filme): 3064, 3030, 2951, 2908, 2843, 1730, 1597, 1437, 1323, 1207, 1167, 997, 960, 808, 737, 640.

RMN de ^1H (300 MHz., CDCl_3): δ 7,47 (d, $J = 8,9$, 1H); 6,91 (d, $J = 8,9$, 1H); 3,79 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75,45 MHz., CDCl_3): δ 164,7; 129,4; 95,0; 51,6.

EMAR (IE, 70 eV) m/z: calculado para $\text{M}^+-1 = 467,26490$ encontrado 467,27003.

5.2.19. Preparação da (4S, 5R, 6S)-5-(4-metoxibenziloxi)-6,7-O-(3-pentilideno)-2,3-dideoxi-hept-2-enona-1,4-lactona (194) e (4R, 5R, 6S)-5-(4-metoxibenziloxi)-6,7-O-(3-pentilideno)-2,3-dideoxi-hept-2-enona-1,4-lactona (193) e do (4S,5R,6S)-5-(4-metoxibenziloxi)-6,7-O-(3-pentilideno)-4-hidroxi-(Z)-hept-2-enoato de metila (192) e (4R,5R,6S)-5-(4-metoxibenziloxi)-6,7-O-(3-pentilideno)-4-hidroxi-(Z)-hept-2-enoato de metila (191)



Inicialmente procedeu-se a ativação de uma mistura estoque de CrCl_2 e NiCl_2 (1 mol%) por 4 horas a 300 °C sob alto vácuo num sistema Kugelrohr. Após resfriamento sob atmosfera inerte, 418 mg desta mistura foi transferido para um balão e adicionou-se 6,4 mL de DMSO anidro e desgaseificado (sistema A). Em outro balão, adicionou-se 105 mg (0,34 mmol) do aldeído 121 e 79 mg (0,37 mmol) do iodeto 123- a mistura dos dois foi seca a partir da formação do azeótropo da água e o benzeno que foi retirado sob alto vácuo - em 6,3 mL de DMSO anidro e desgaseificado (sistema B). A solução do sistema B foi transferido, via cânula, para o sistema A sob constante agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada mostrando o consumo total do material de partida após 4 dias de reação. Seguiu-se a adição de 40 mL de uma mistura de hexano: acetato de etila (1:1) e 24 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de serinato de sódio previamente preparada¹⁰⁰.

¹⁰⁰ A solução 1,00 mol.L⁻¹ de serinato de sódio foi preparada pela dissolução de 4,4 g de serina e 3,5 g de NaHCO_3 e o volume completado para 24,0 mL.

A fase orgânica foi separada e a porção aquosa foi extraída com uma mistura de hexano: acetato de etila (5 x 25 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a mistura foi lavada com salmoura (20 mL) e água (20 mL), secada com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna fornecendo os álcoois alílicos e γ -lactonas em 28% de rendimento total.

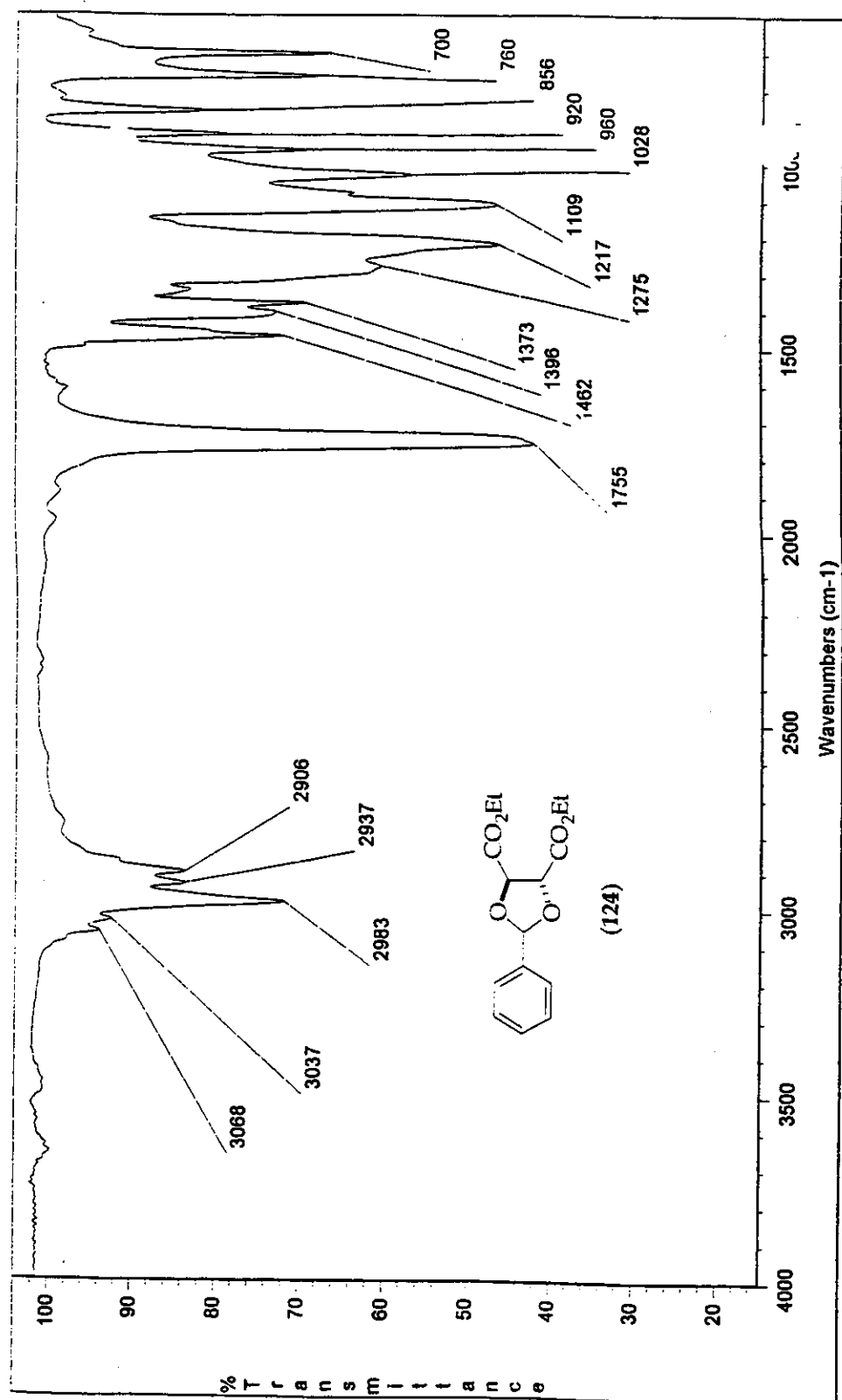
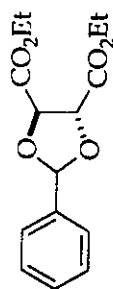


Figura 6.1. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto 124.

Angelo R23.3 CDC13 dez01enfH2
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 f1 H2 dez01enfH2
 INOVA-500 1Hmr
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 S Acquisition
 Offset 499.8827588 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FI size 65536
 Total time 0 min, 32 sec



(124)

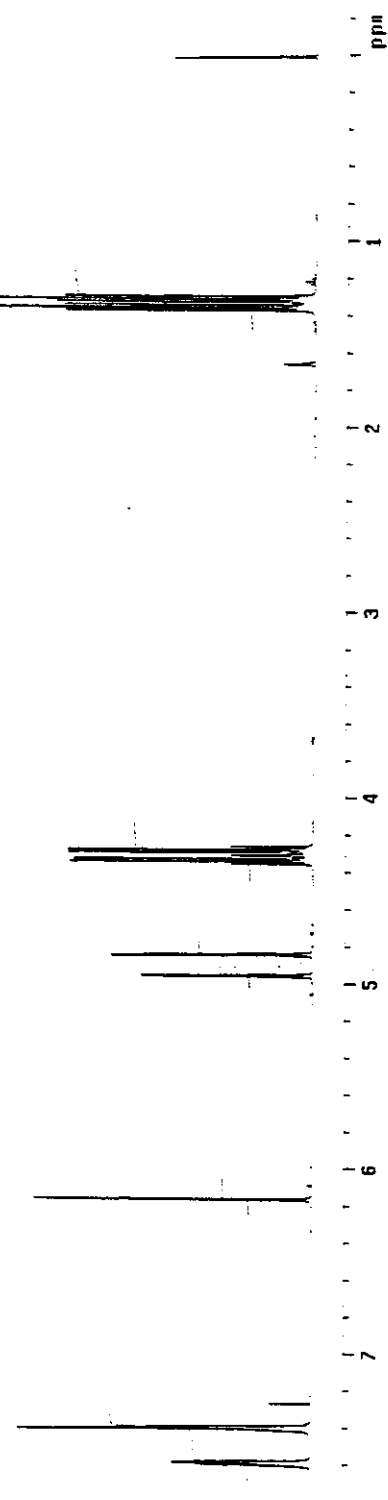


Figura 6.2. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 124.

Angelo R25 abr03anfC

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: abr03anfC

INOVA-500 "narsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.880 sec

Width 20000.0 Hz

384 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519300 MHz

DECUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

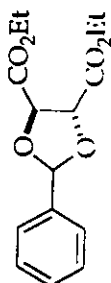
VAL2-16 modulated

DATA PROCESSING

FT line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



(124)

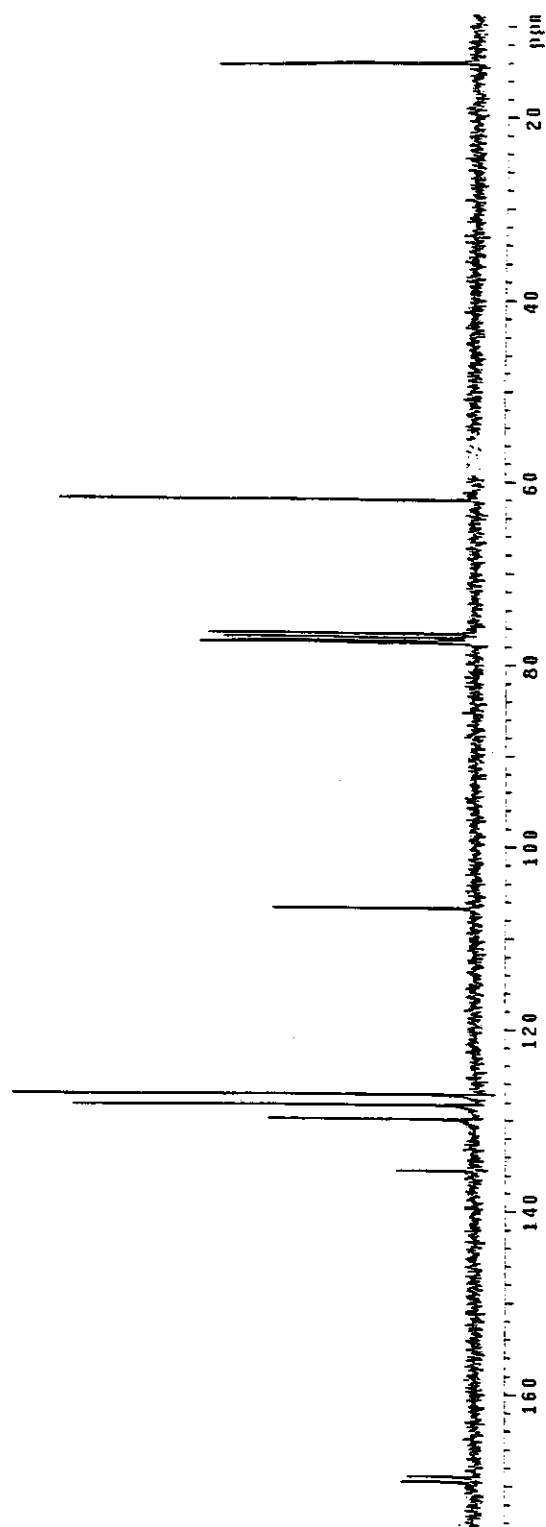


Figura 6.3. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 124.

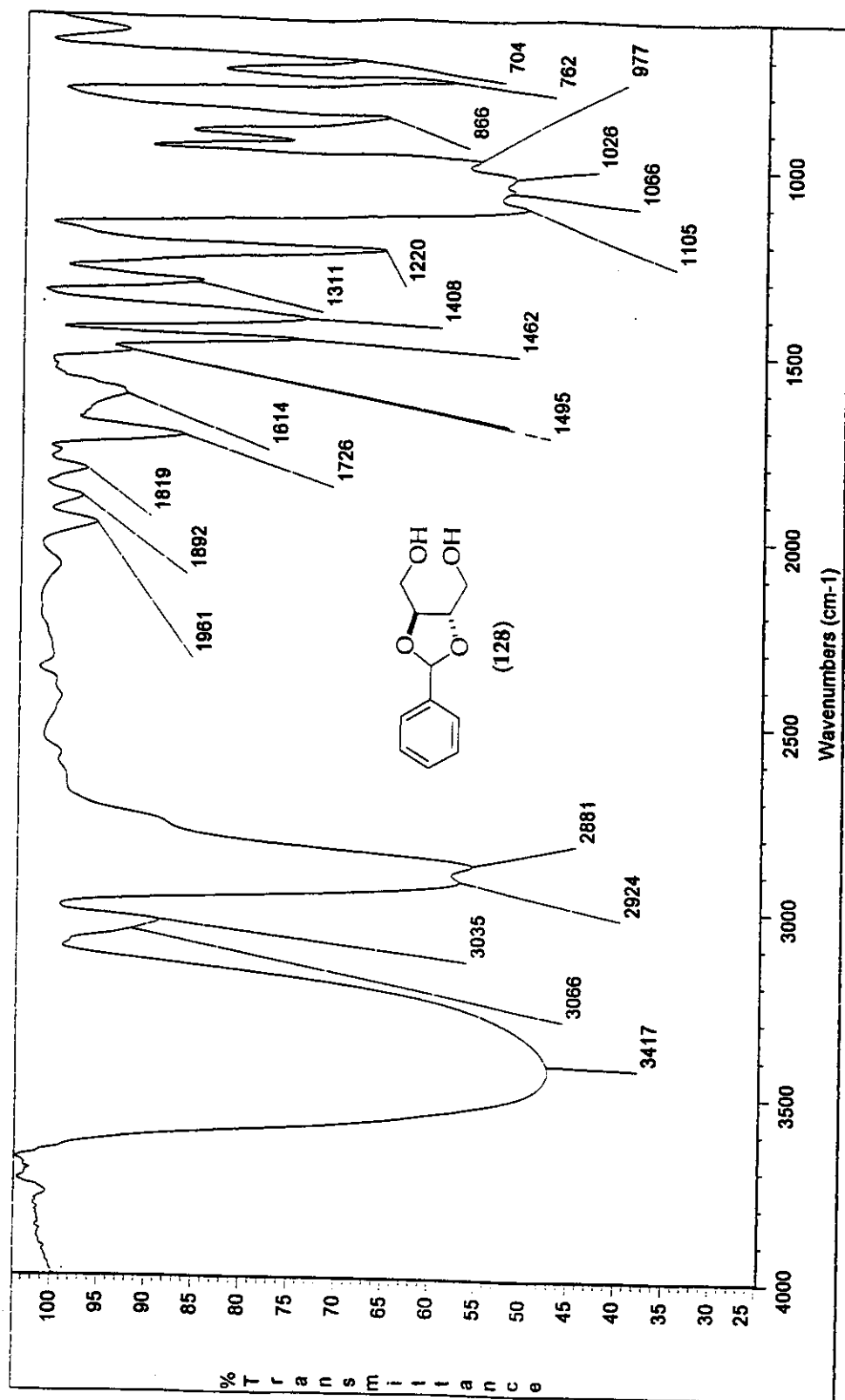


Figura 6.4. Espectro no IV (filme) do composto 128.

Angelo AS out18anfH2
 Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out18anfH2
 INOVA-500 "nucrun"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.500000000000000
 Acq. time 2.837 sec
 Width 8000.0 Hz
 B4 repetitions
 OBSERVE H1 300.0673598 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 9 min. 4 sec

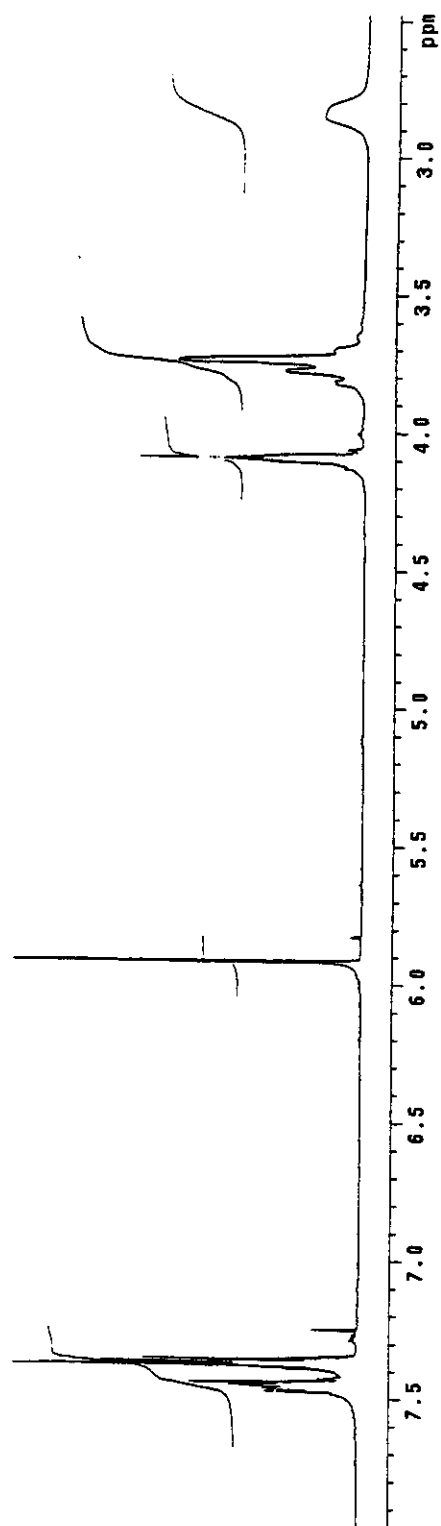
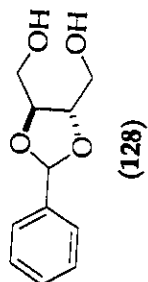


Figura 6.5. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 128.

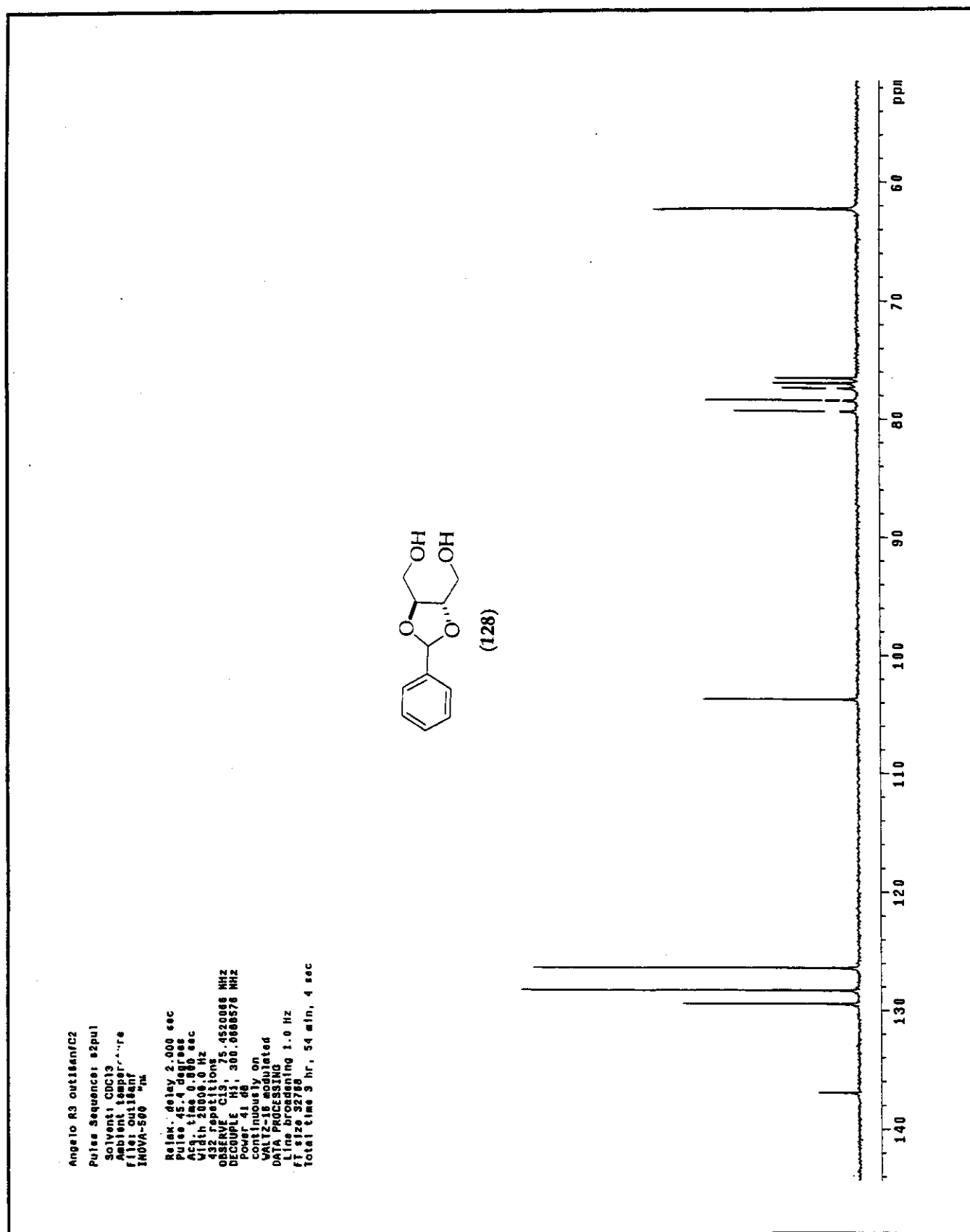


Figura 6.6. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 128.

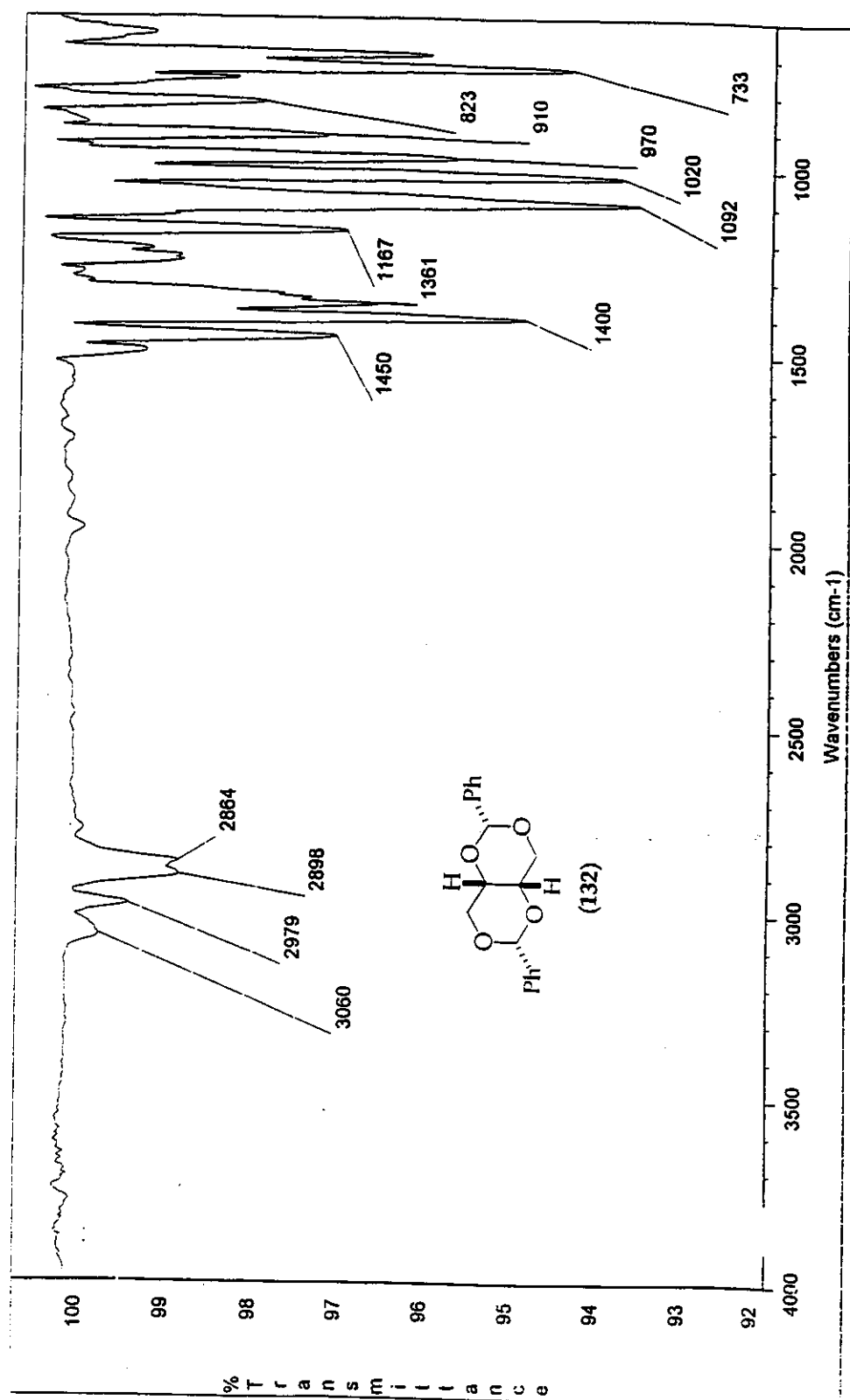


Figura 6.7. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto 132.

Angelo R44 cdc13 mal30anfH
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 file: mal30anfH
 INOVA-500 "marsun"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8027606 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 min, 0 sec

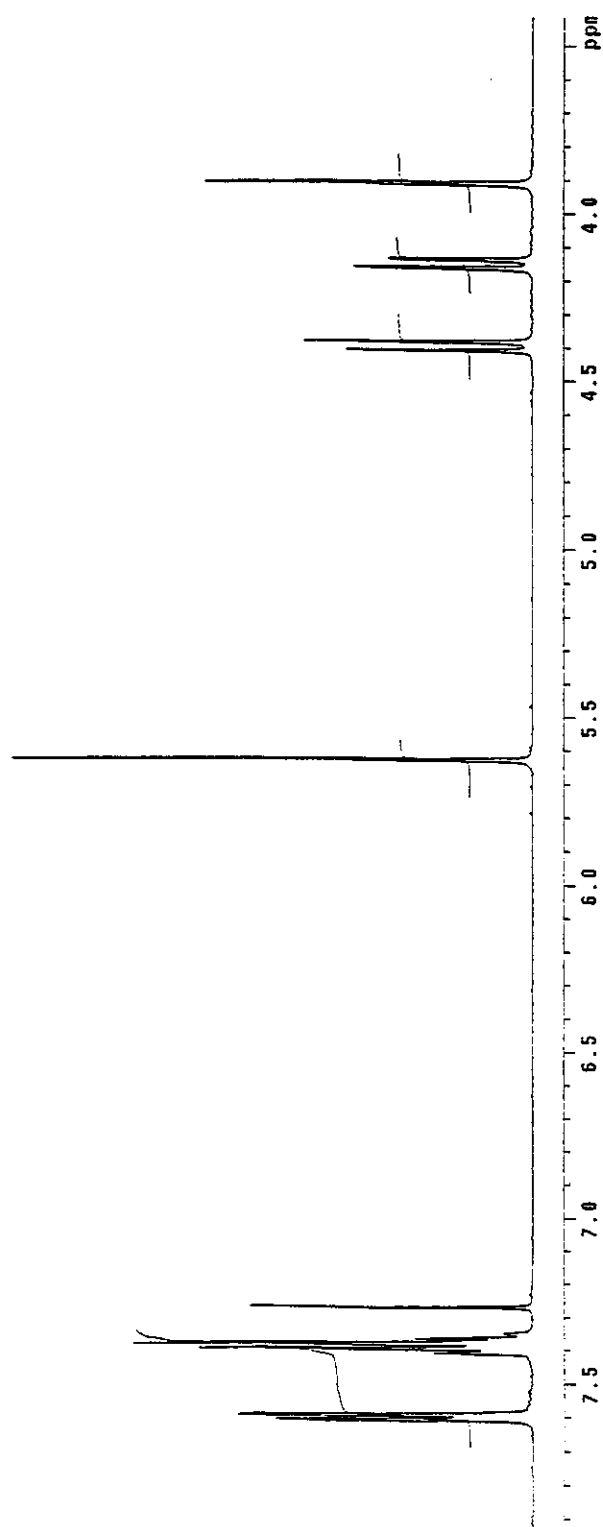
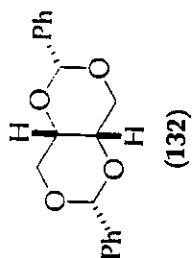


Figura 6.8. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 132.

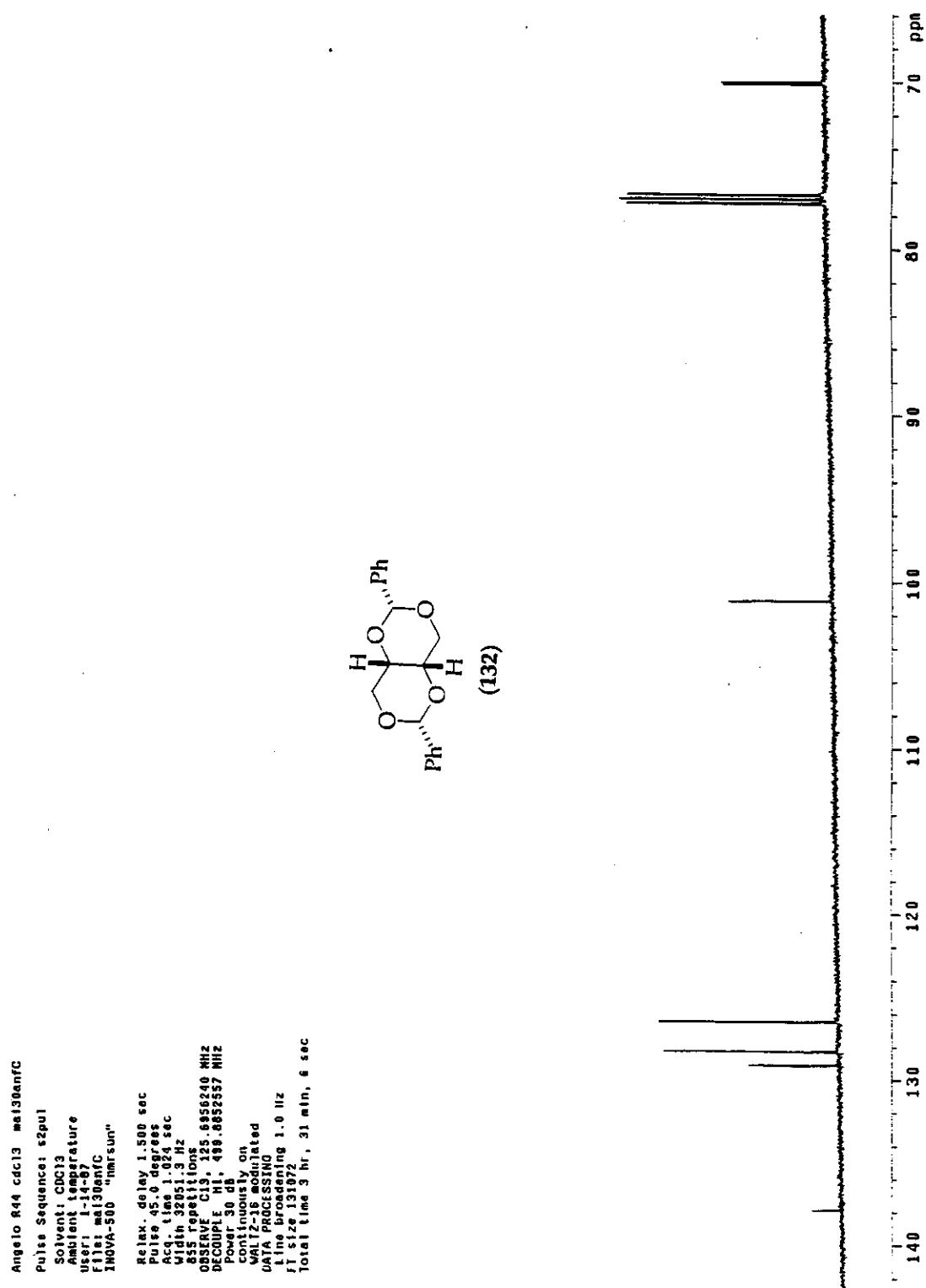


Figura 6.9. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 132.

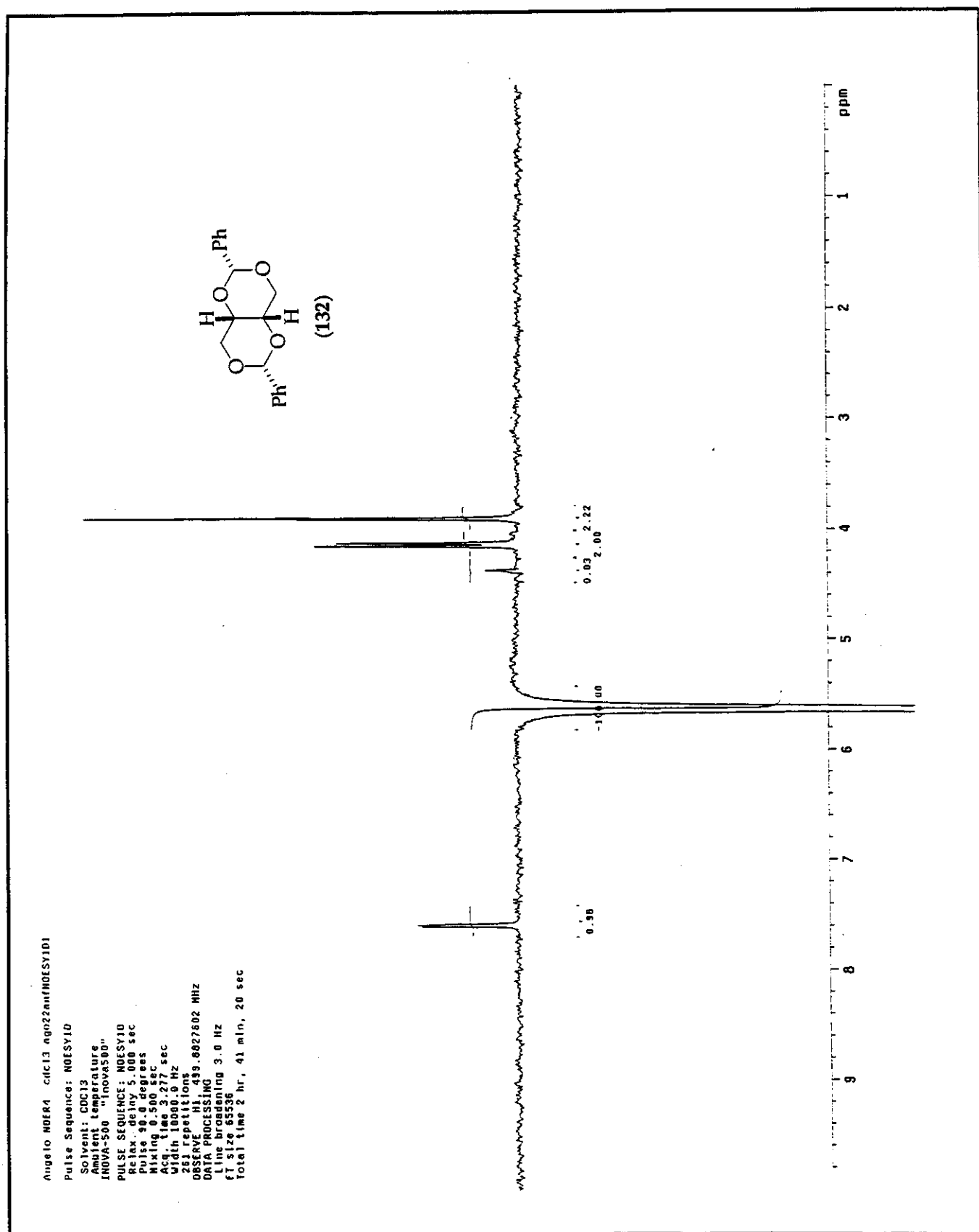


Figura 6.10. Espectro de diferença de NOE (CDCl₃, 300 MHz) do composto 132.

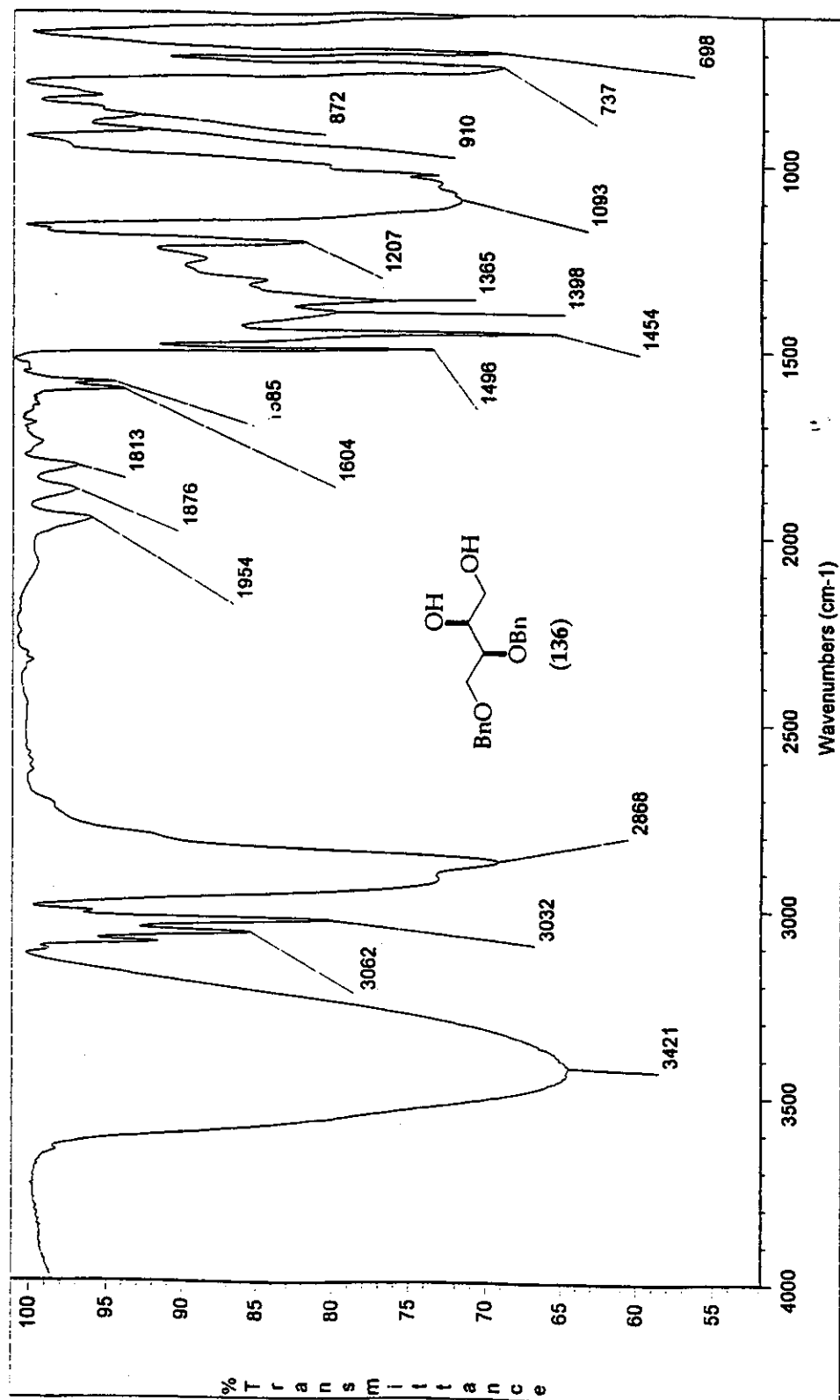


Figura 6.11. Espectro no IV (filme) do composto 136.

Angelo R54 cdc13 jund08nfh
 Pulse sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 ffile: jund08nfh
 INOVA-500 "imreun"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degree
 Acq. time 2.687 sec
 Width 6000.0 Hz
 18 repetitions
 OBSERVE H1 300.0673538 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 32 sec

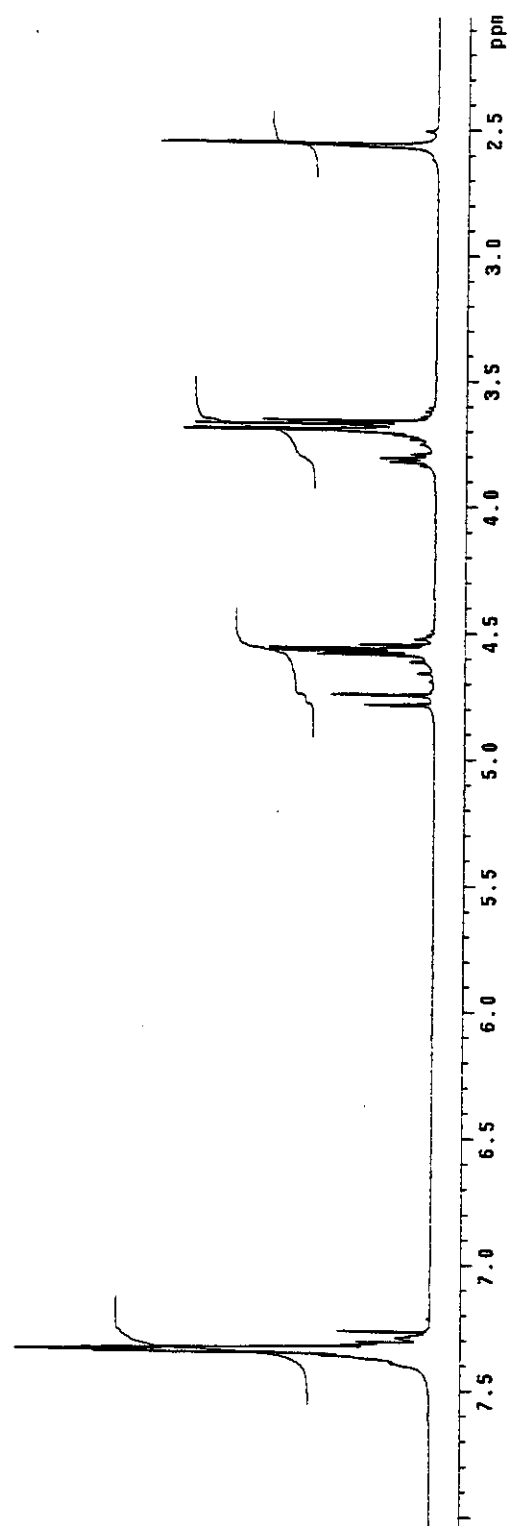
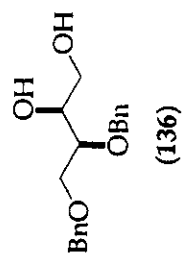


Figura 6.12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 136.

Angalo R54 CDC13 Jun08anfc

Pulse Sequence: szpul

Solvent: CDC13

Acquisition temperature

File: Jun08anfc

INOVA-600 "HMRan"

Relax. delay 2.00 sec

Pulse 45.000000 sec

Acq. time 0.000000 sec

Width 2000.0

544 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520005 MHz

DECOUPLE H1, 506.0808578 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

total time 3 hr, 54 min, 4 sec

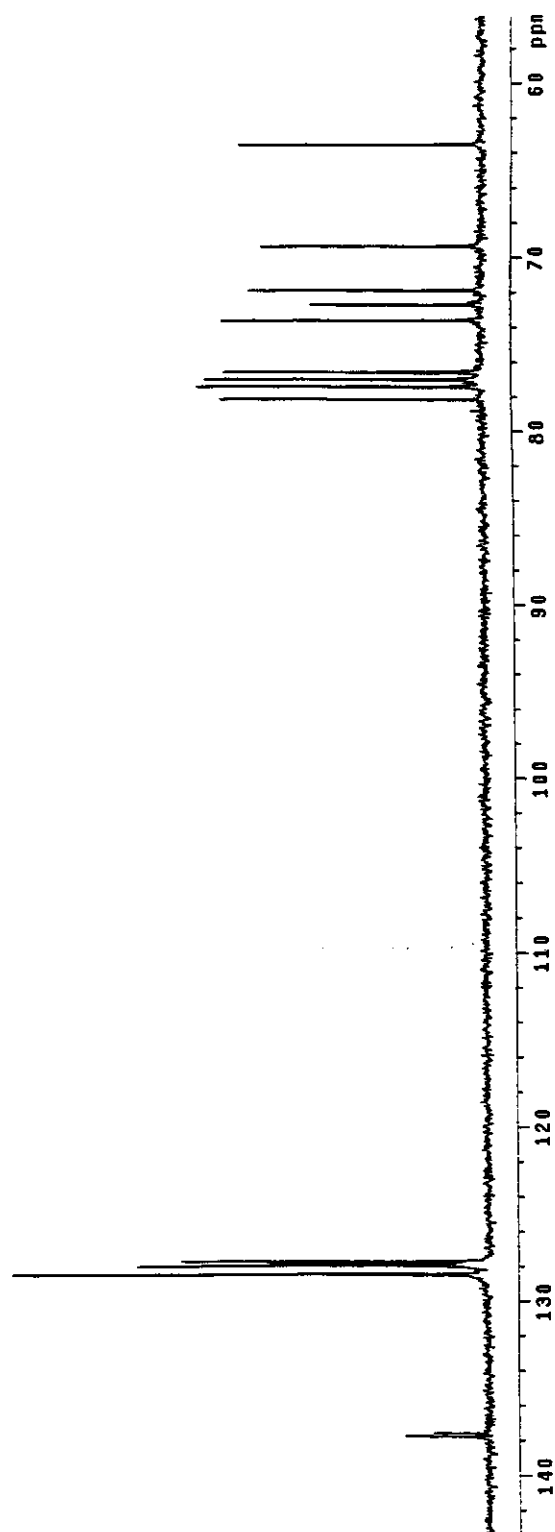
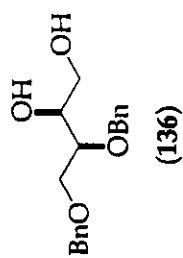


Figura 6.13. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 136.

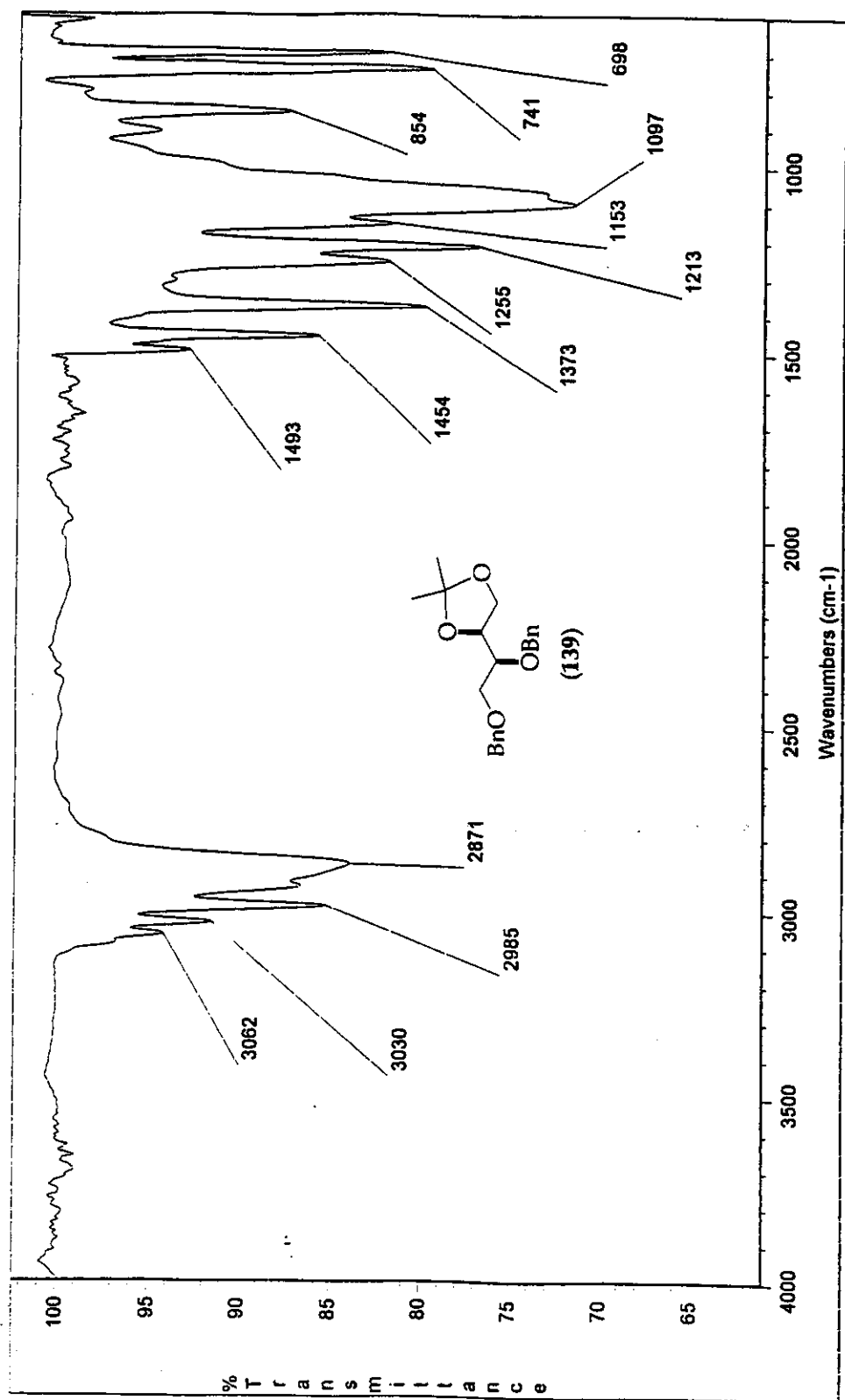


Figura 6.14. Espectro no IV (filme) do composto 139.

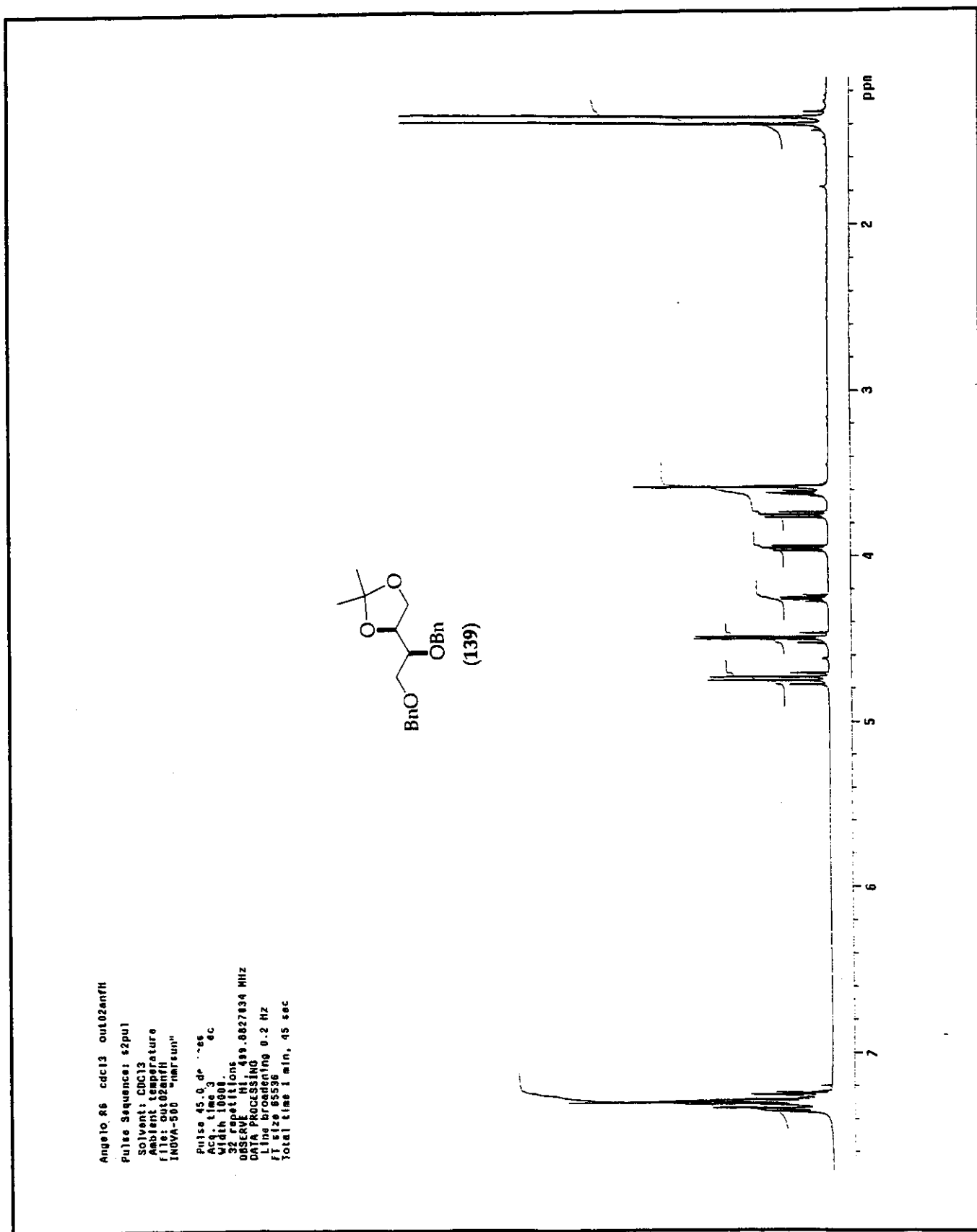


Figura 6.15. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 139.

Angelo R6 cdc13 out02anfC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

Year: 1-14-87

File: out02anfC

INOVA-500 "martsun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

128 Repetitions

OBSERVE C13, 125.8956421 MHz

DECOUPLE H1, 499.8092557 MHz

Phase 0.000000

Continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec

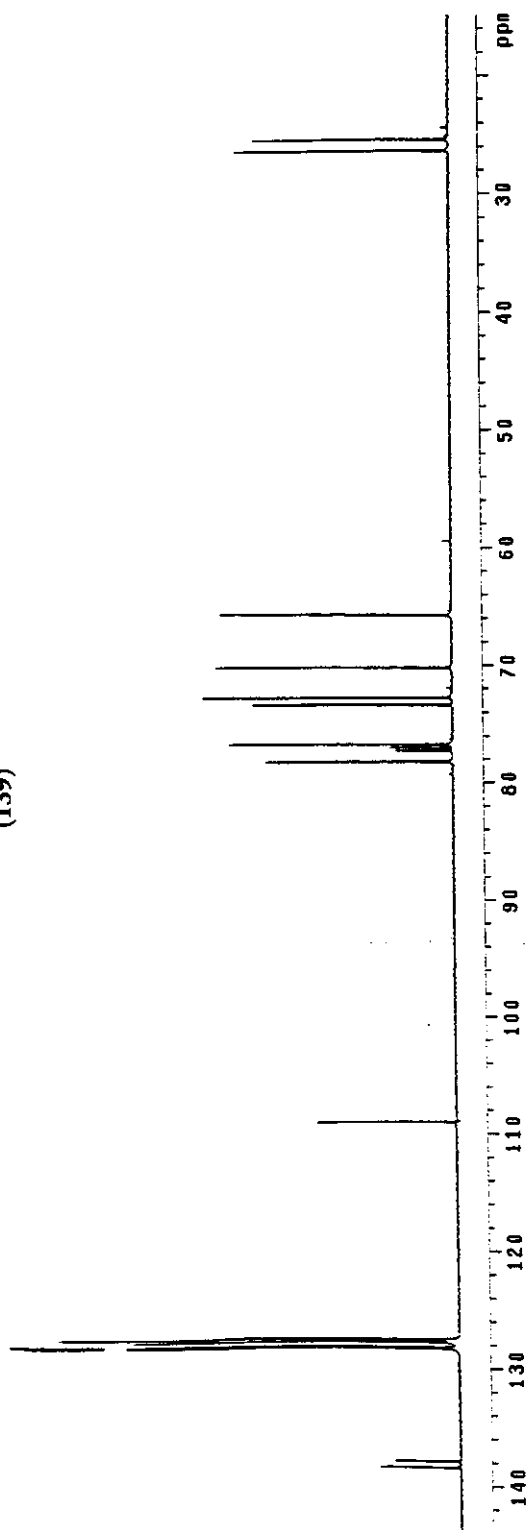
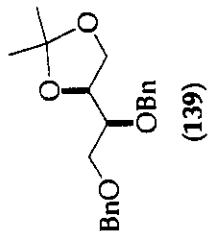


Figura 6.16. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 139

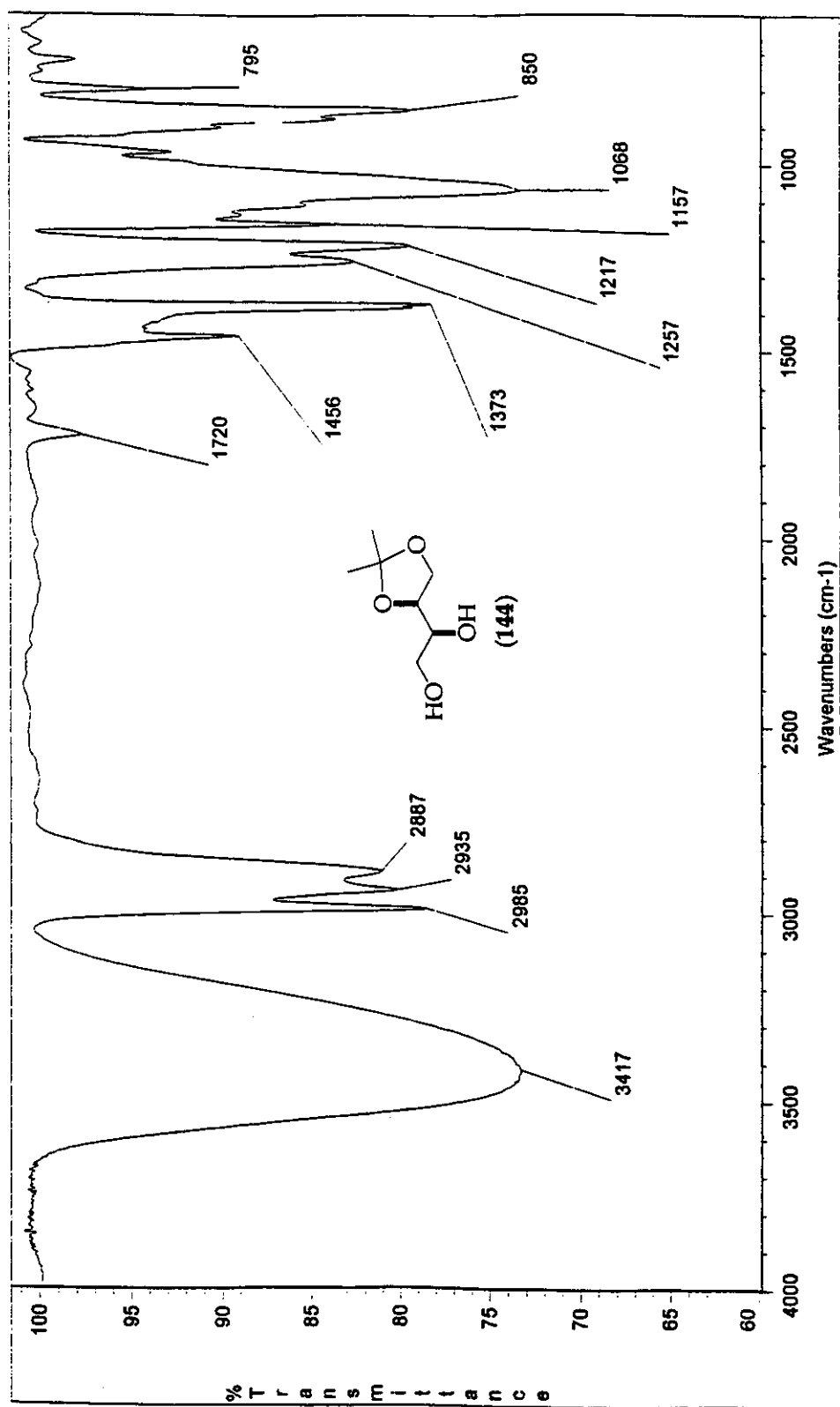


Figura 6.17. Espectro no IV (filme) do composto 144.

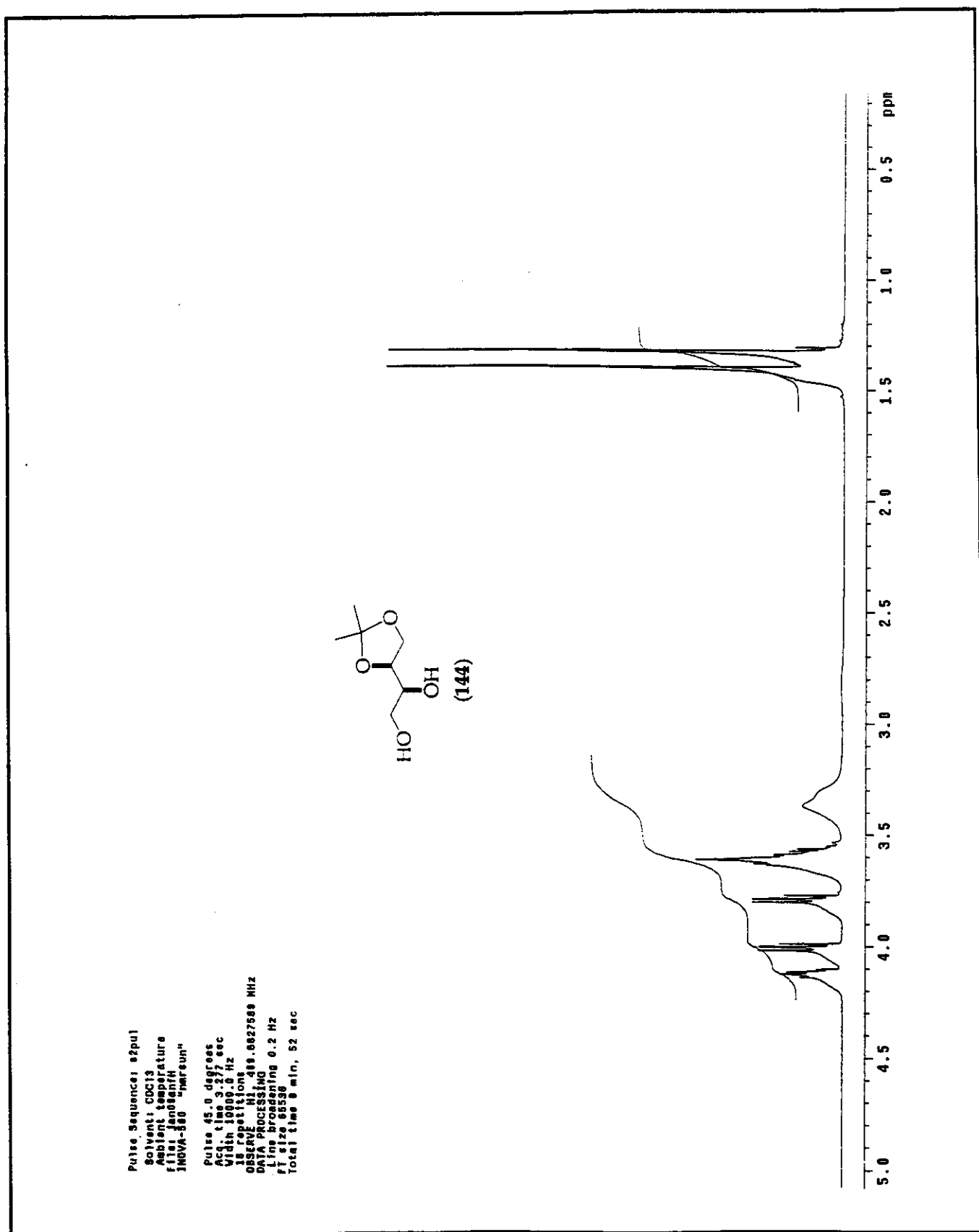


Figura 6.18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **144**.

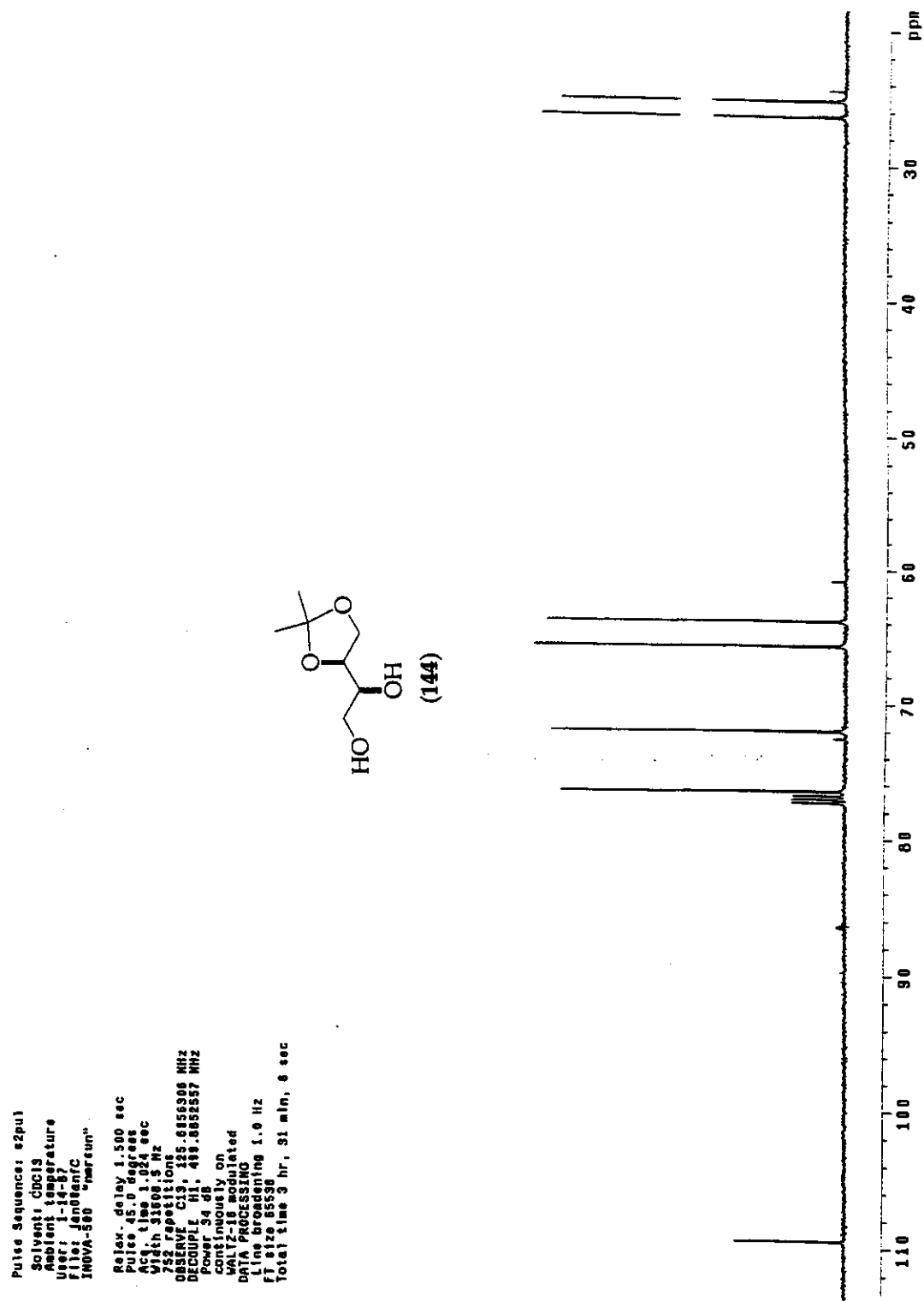


Figura 6.19. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125,69 MHz) do composto 144.

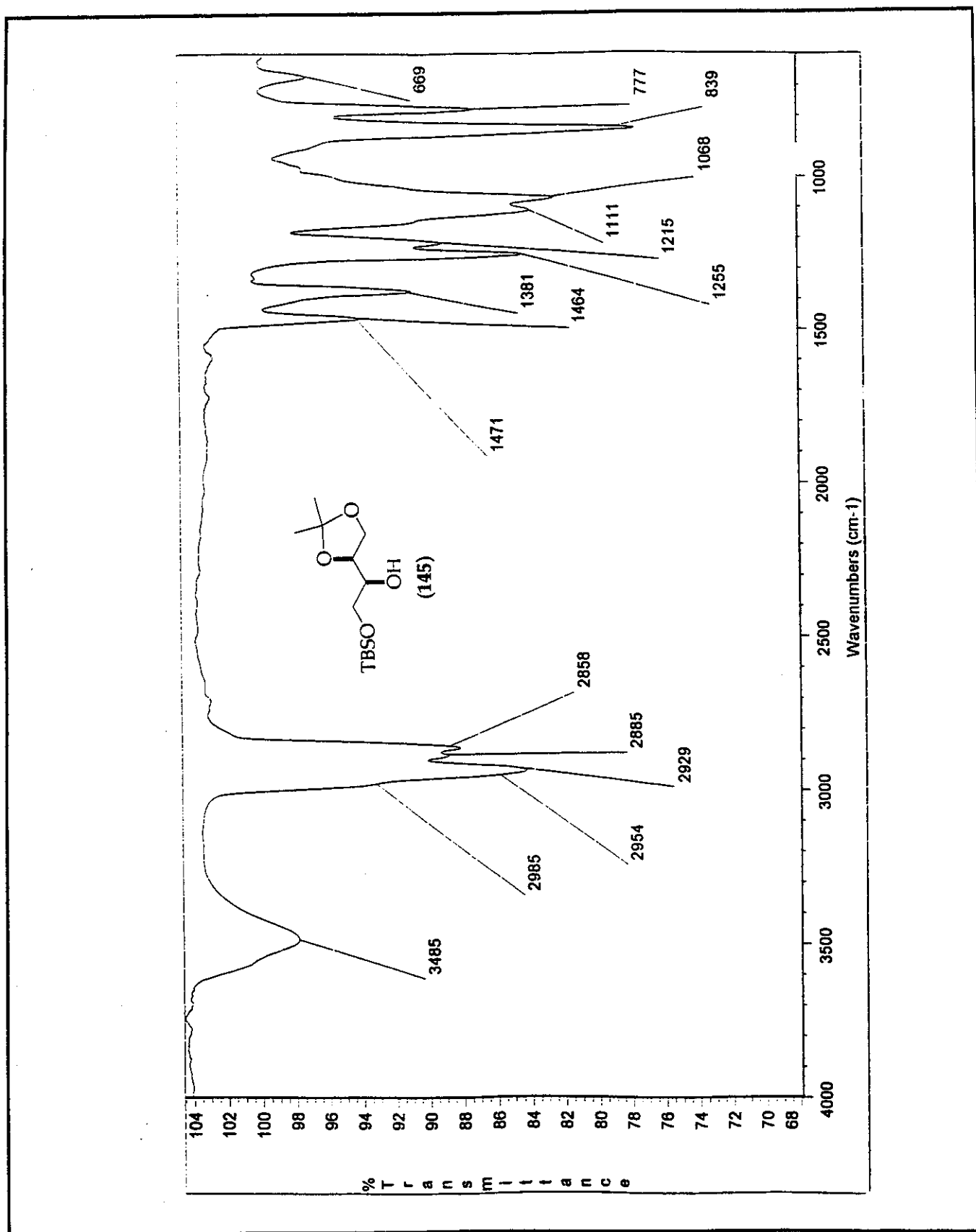


Figura 6.20. Espectro no IV (filme) do composto 145.

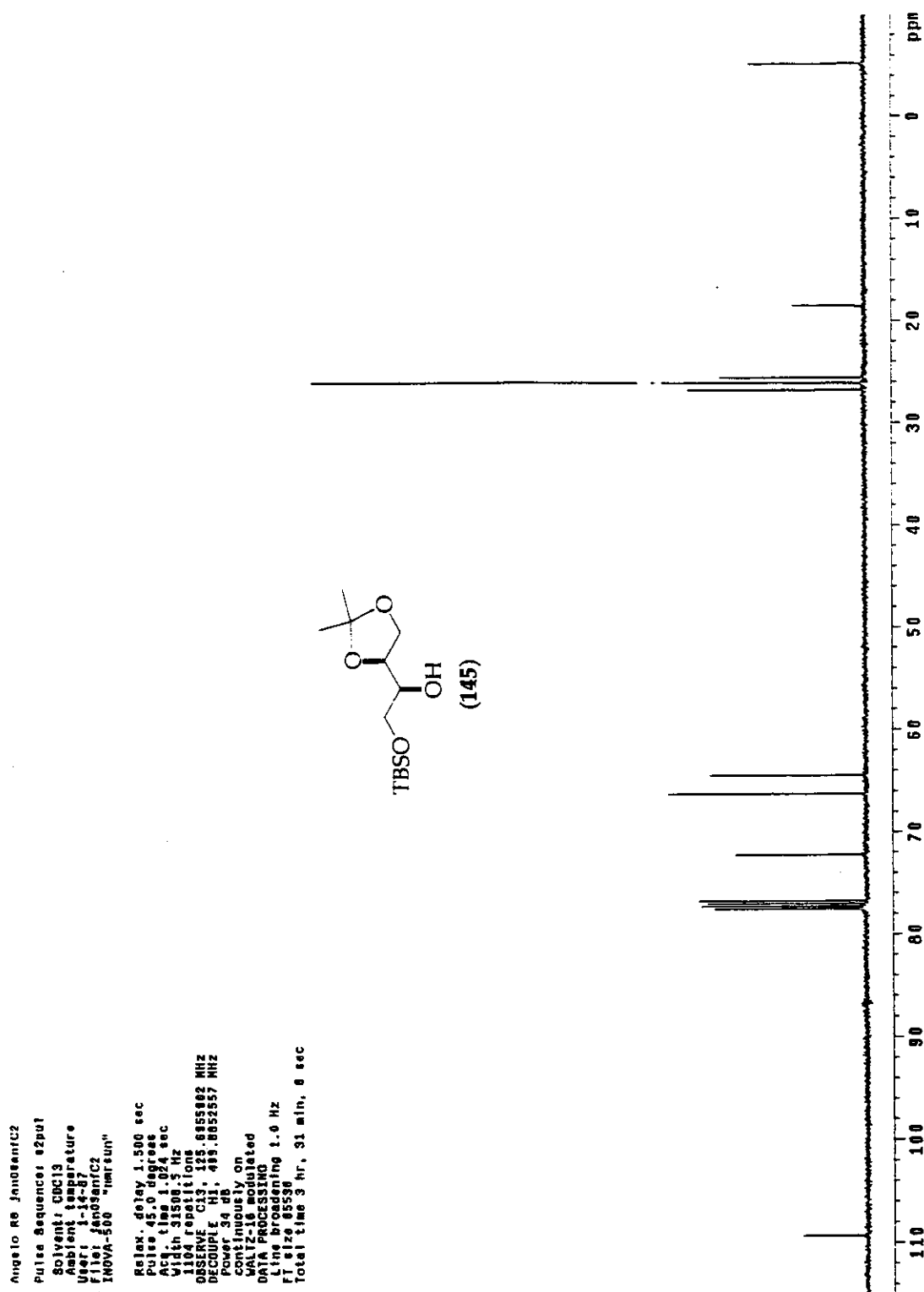


Figura 6.22. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125,69 MHz) do composto 145.

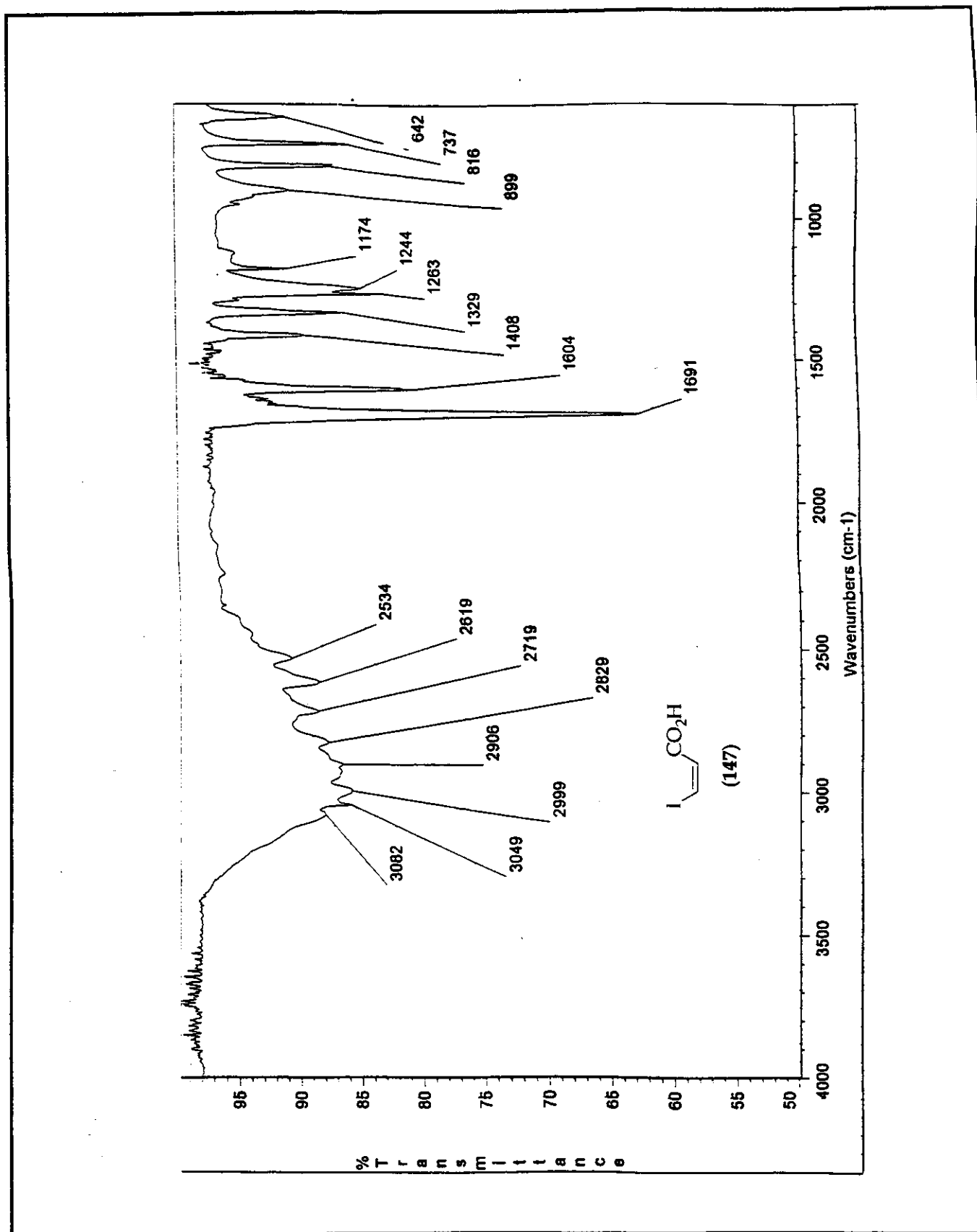


Figura 6.23. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto 147.

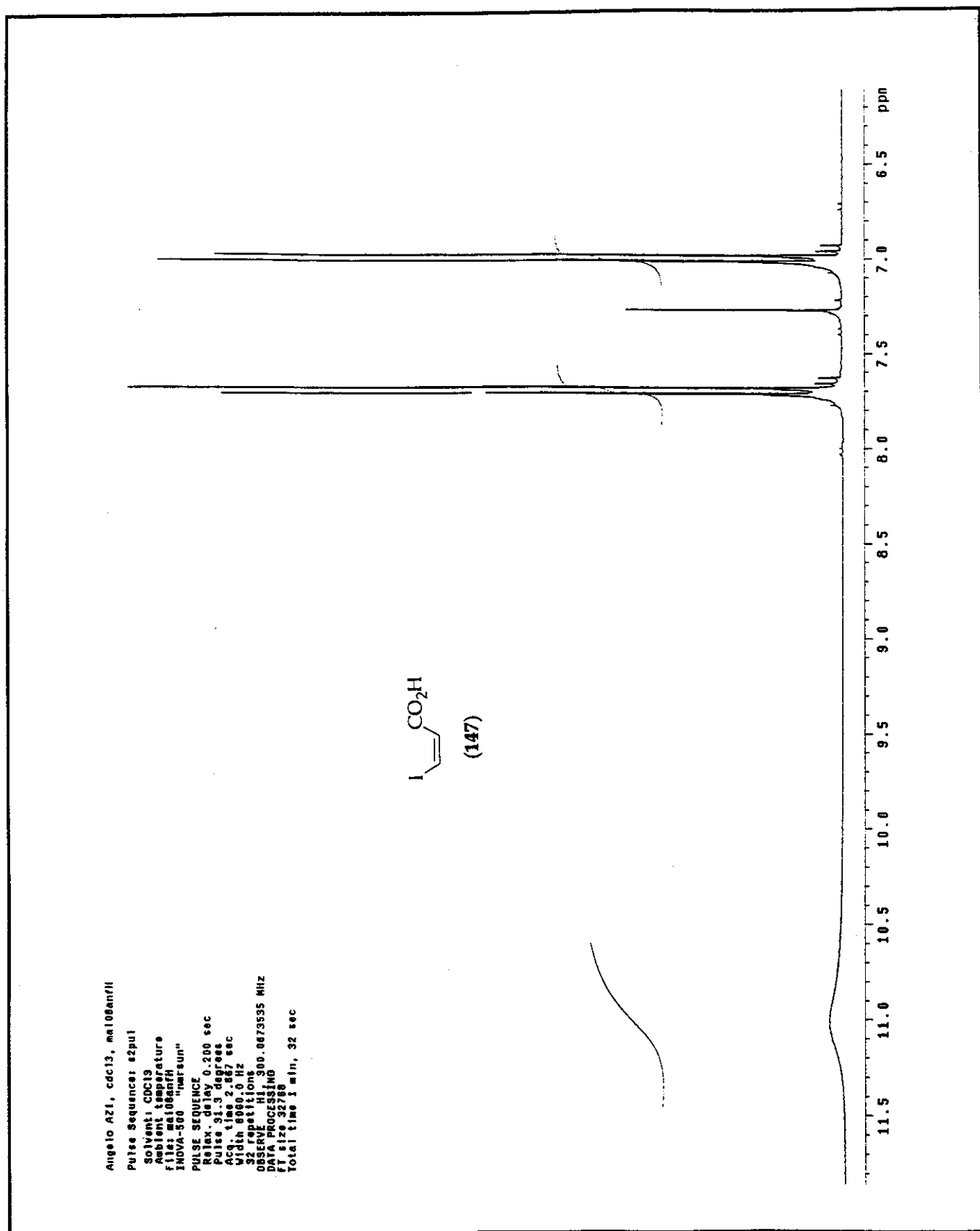


Figura 6.24. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 147.

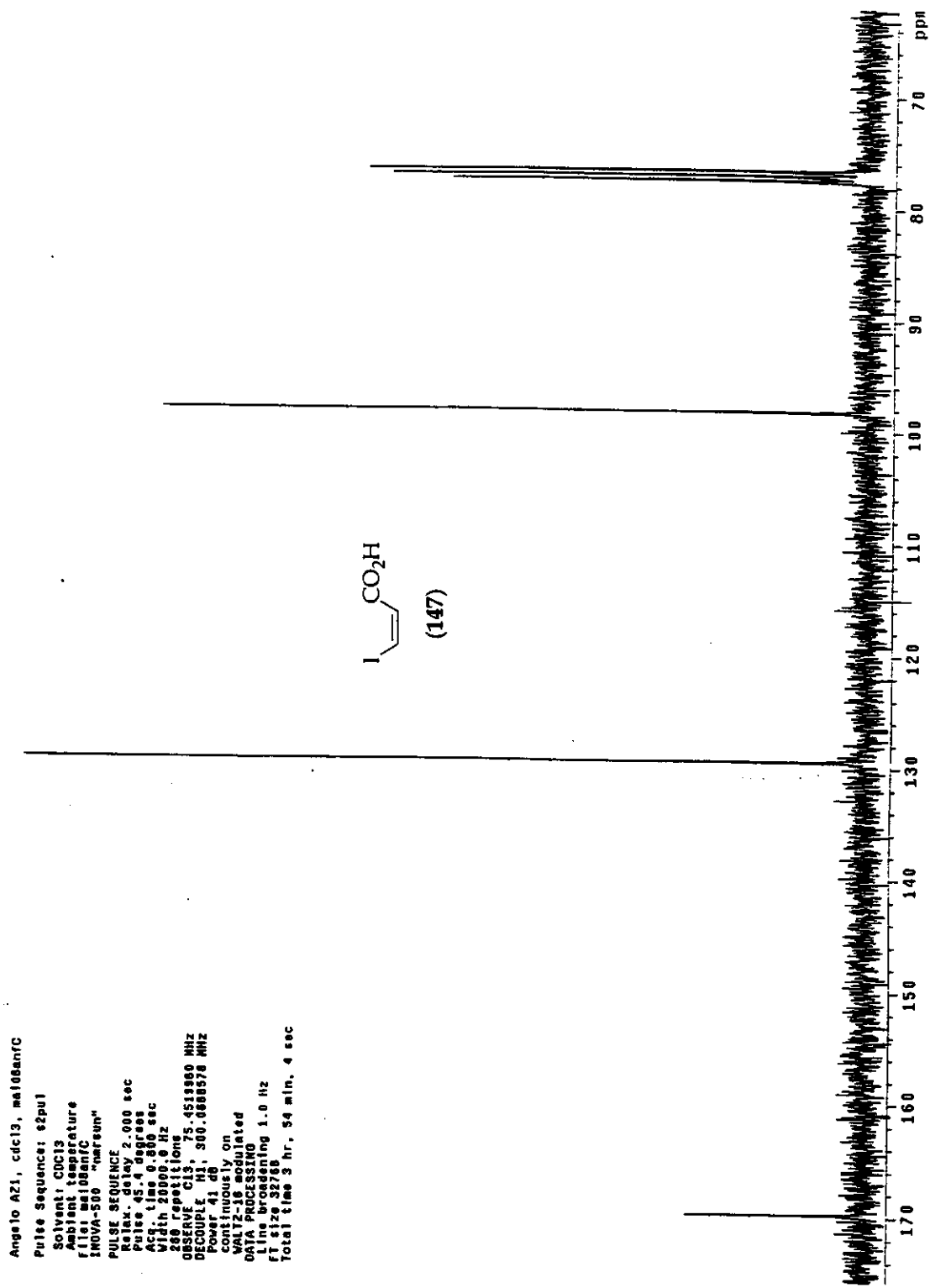


Figura 6.25. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 147.

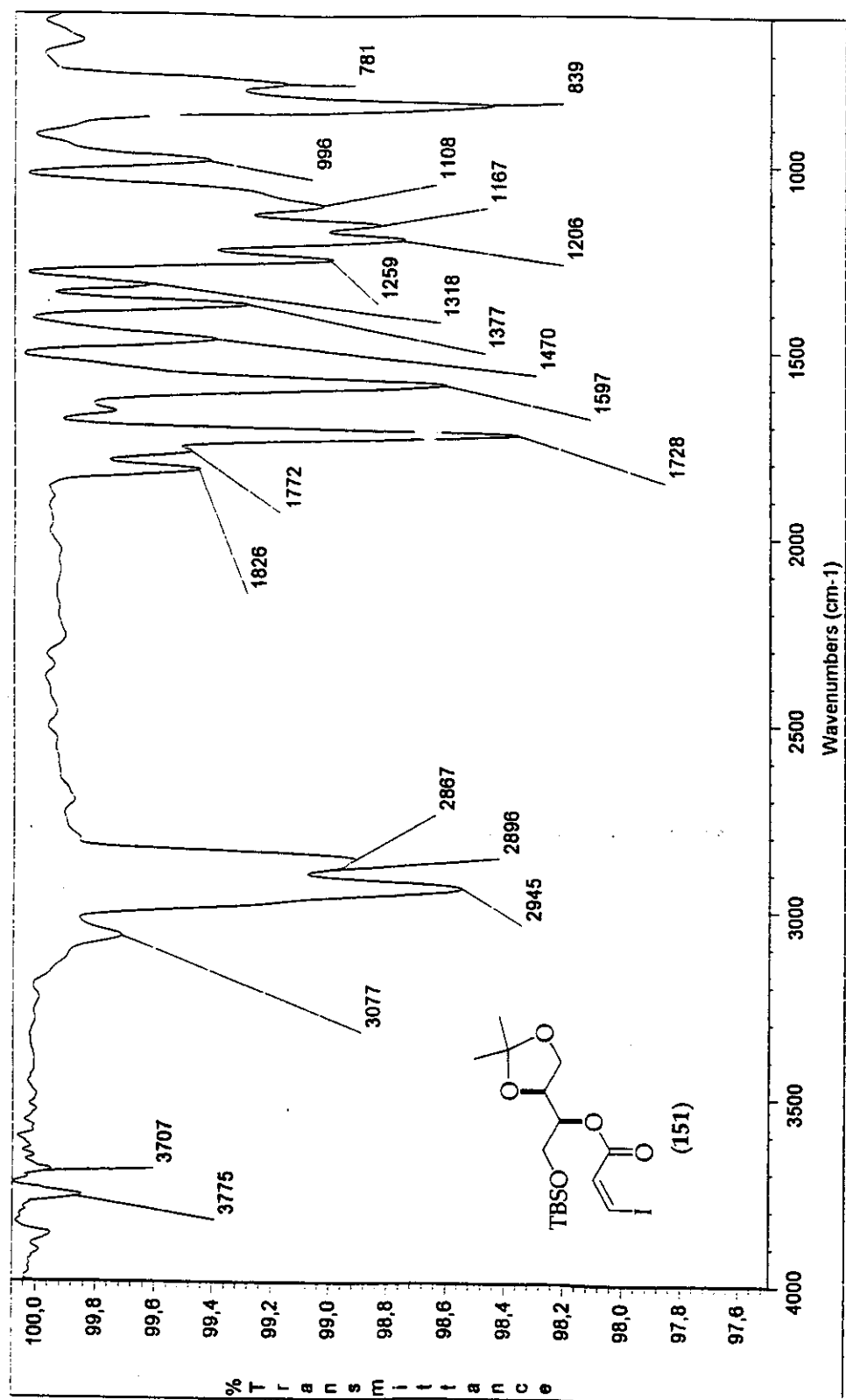


Figura 6.26. Espectro no IV (filme) do composto 151.

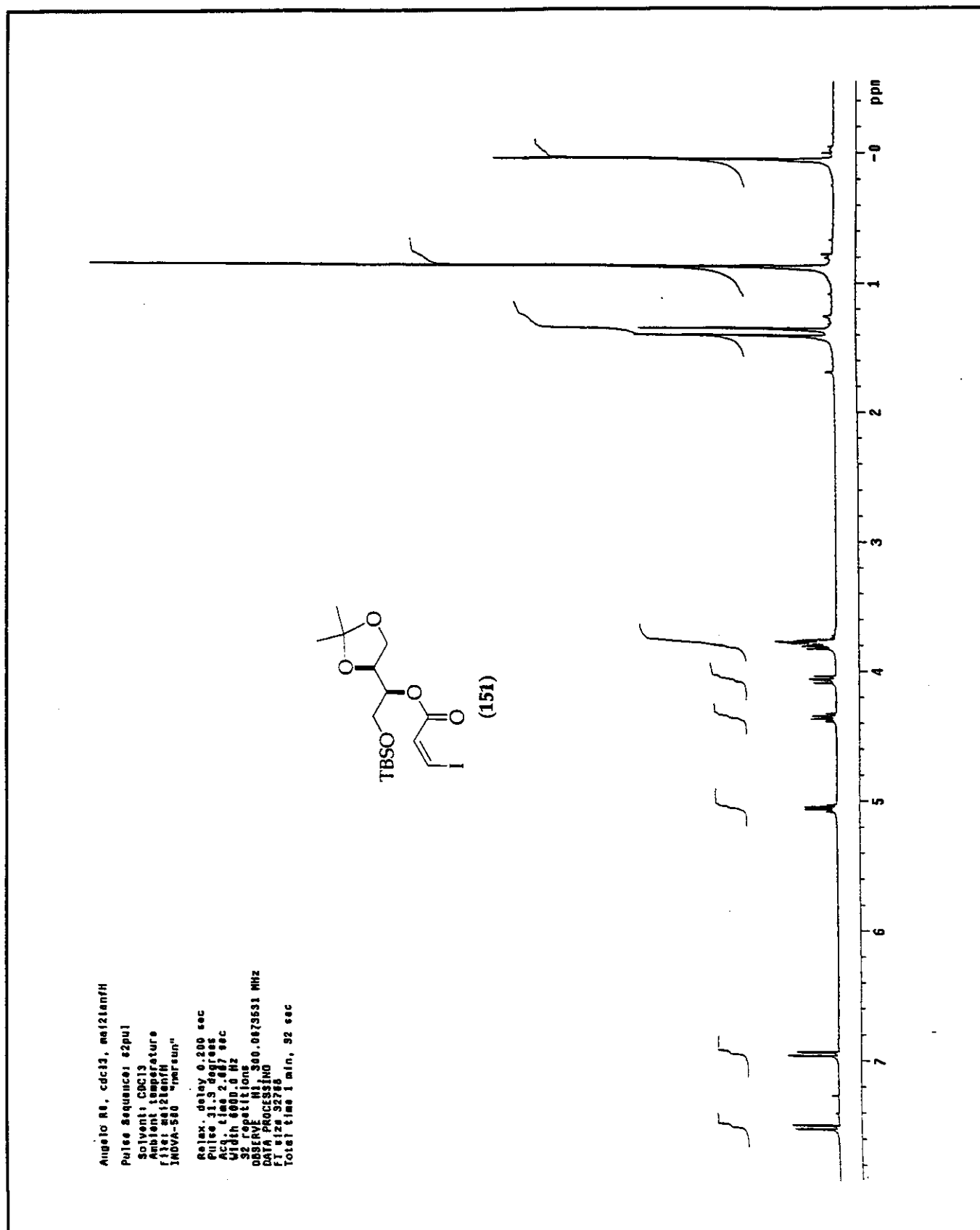


Figura 6.27. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 151.

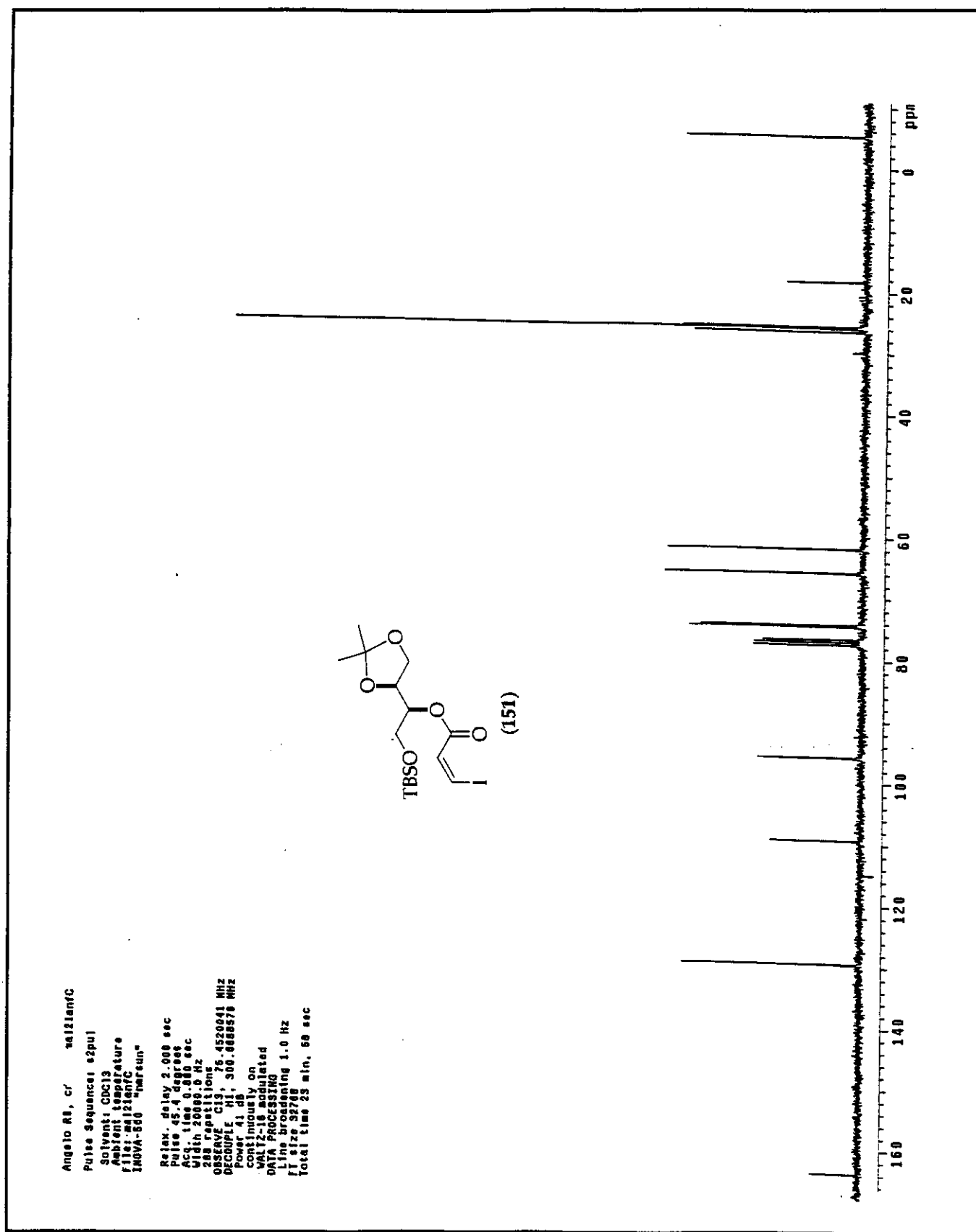


Figura 6.28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 151.

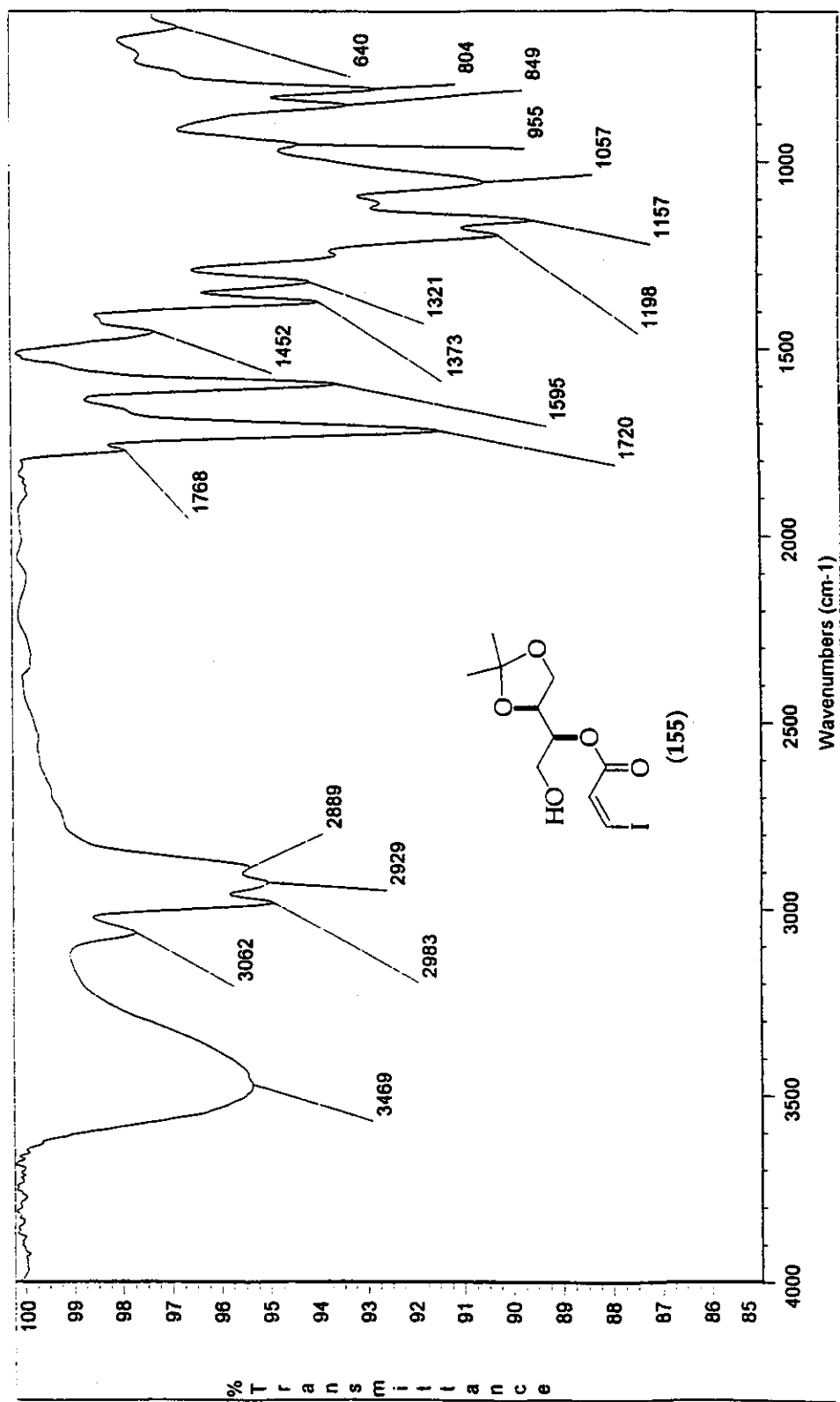


Figura 6.29. Espectro no IV (filme) do composto 155.

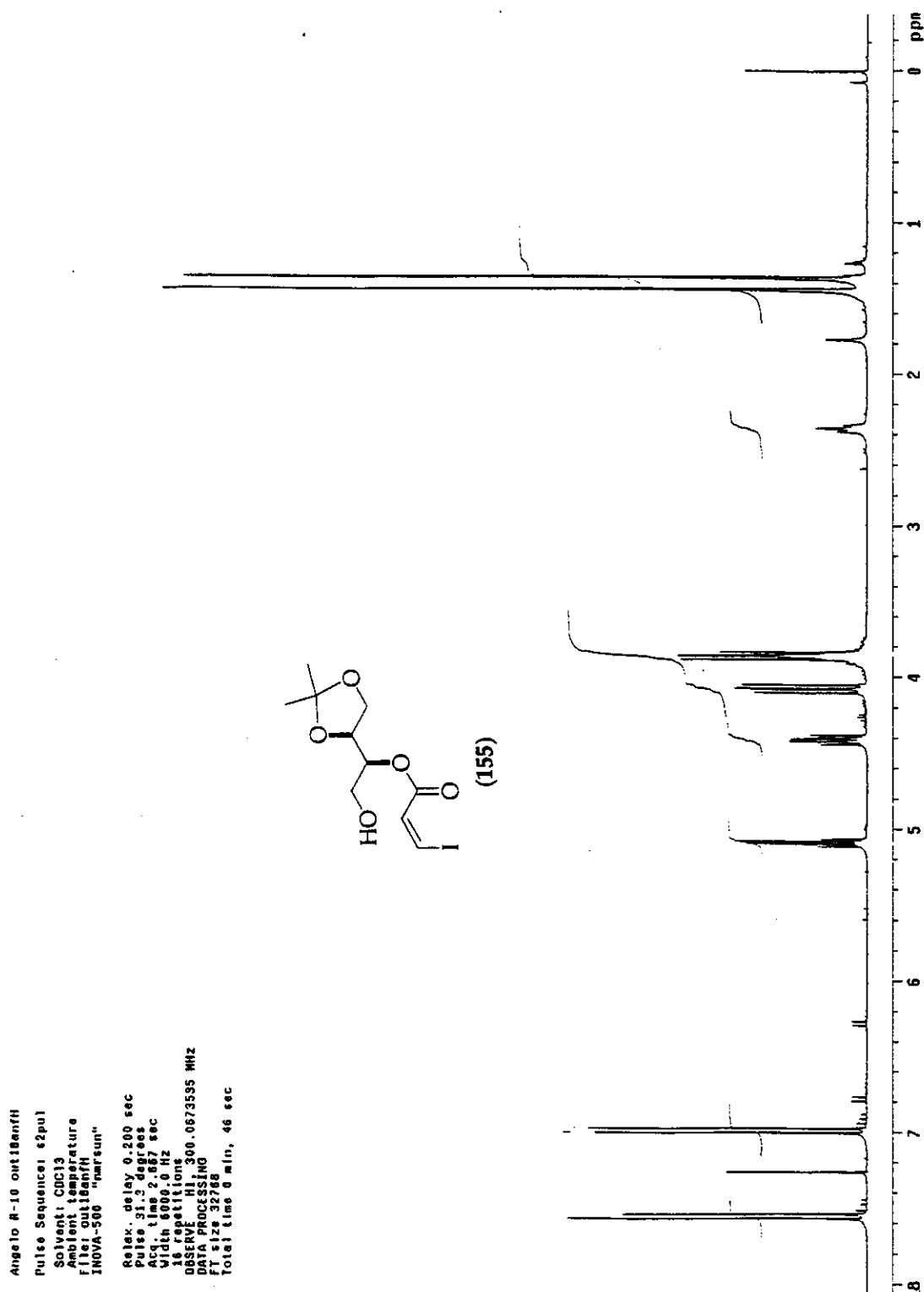


Figura 6.30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 155.

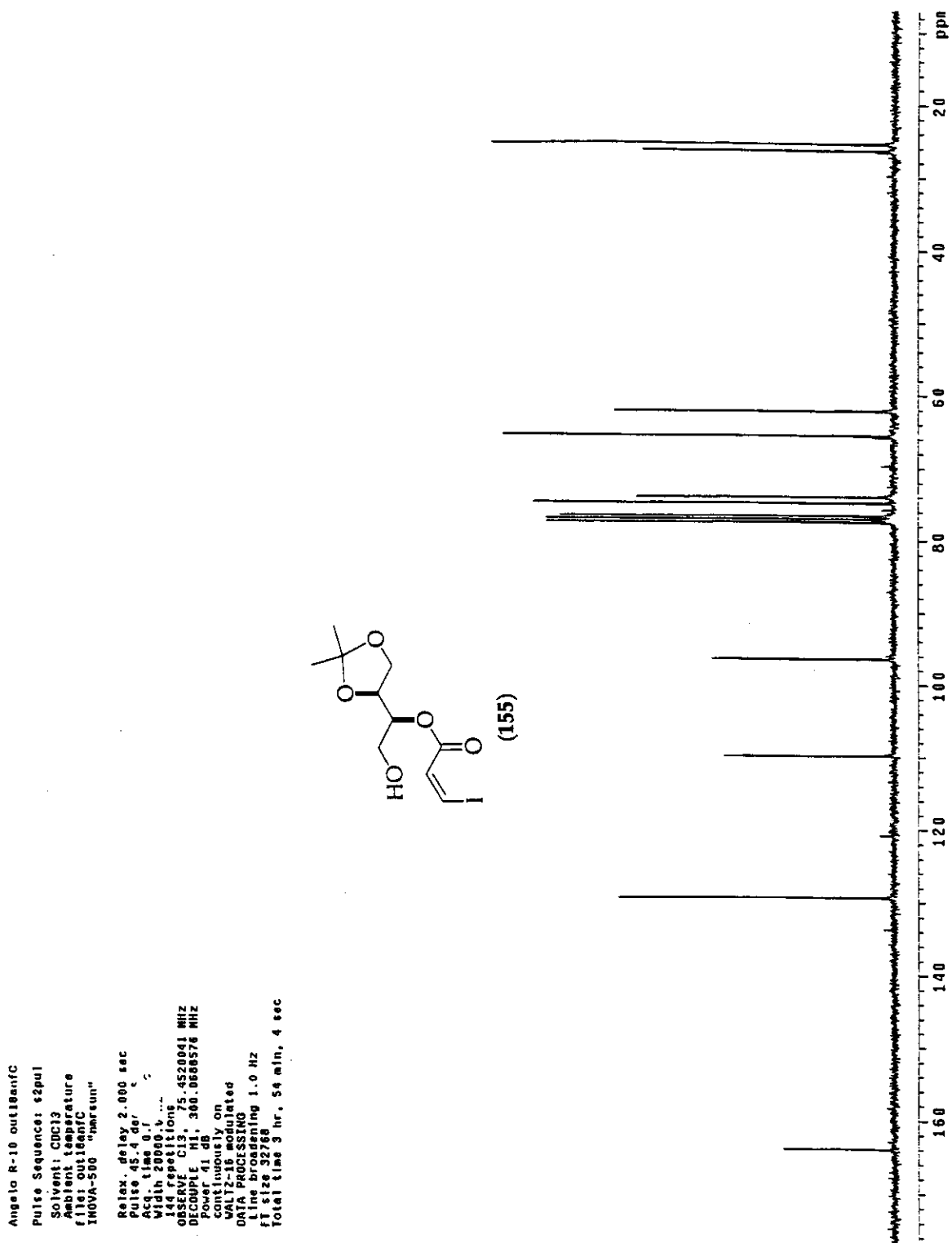


Figura 6.31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 155.

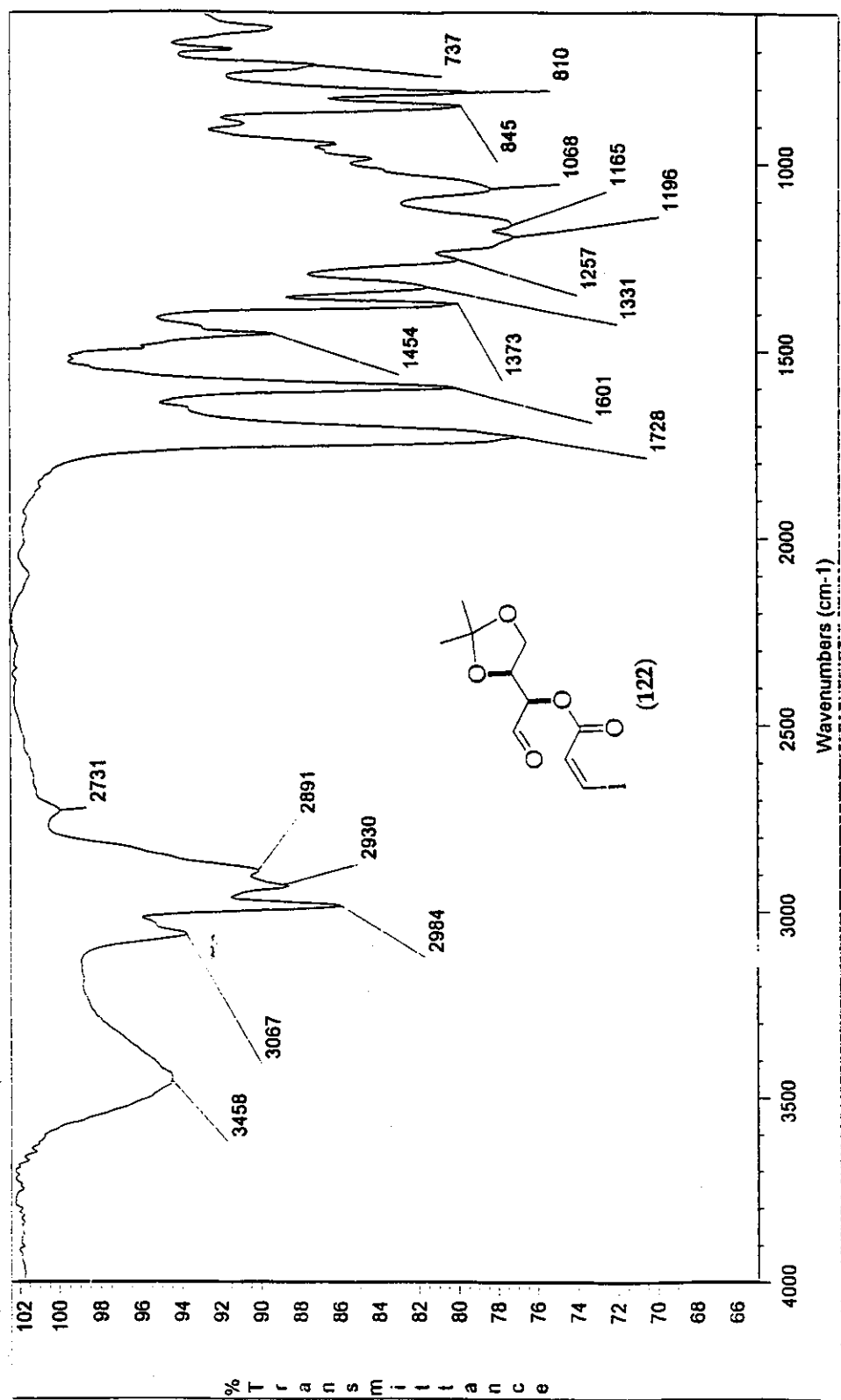


Figura 6.32. Espectro no IV (filme) do composto 122.

Angelo R112, cdc13, ml26enfH
 Pulse Sequence: e2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 F1 H1 250MHz
 INOVA-500 "hmrctun"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.987 sec
 Width 6000.0 Hz
 250MHz
 OBSERVATION: 00.0673551 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 32 sec

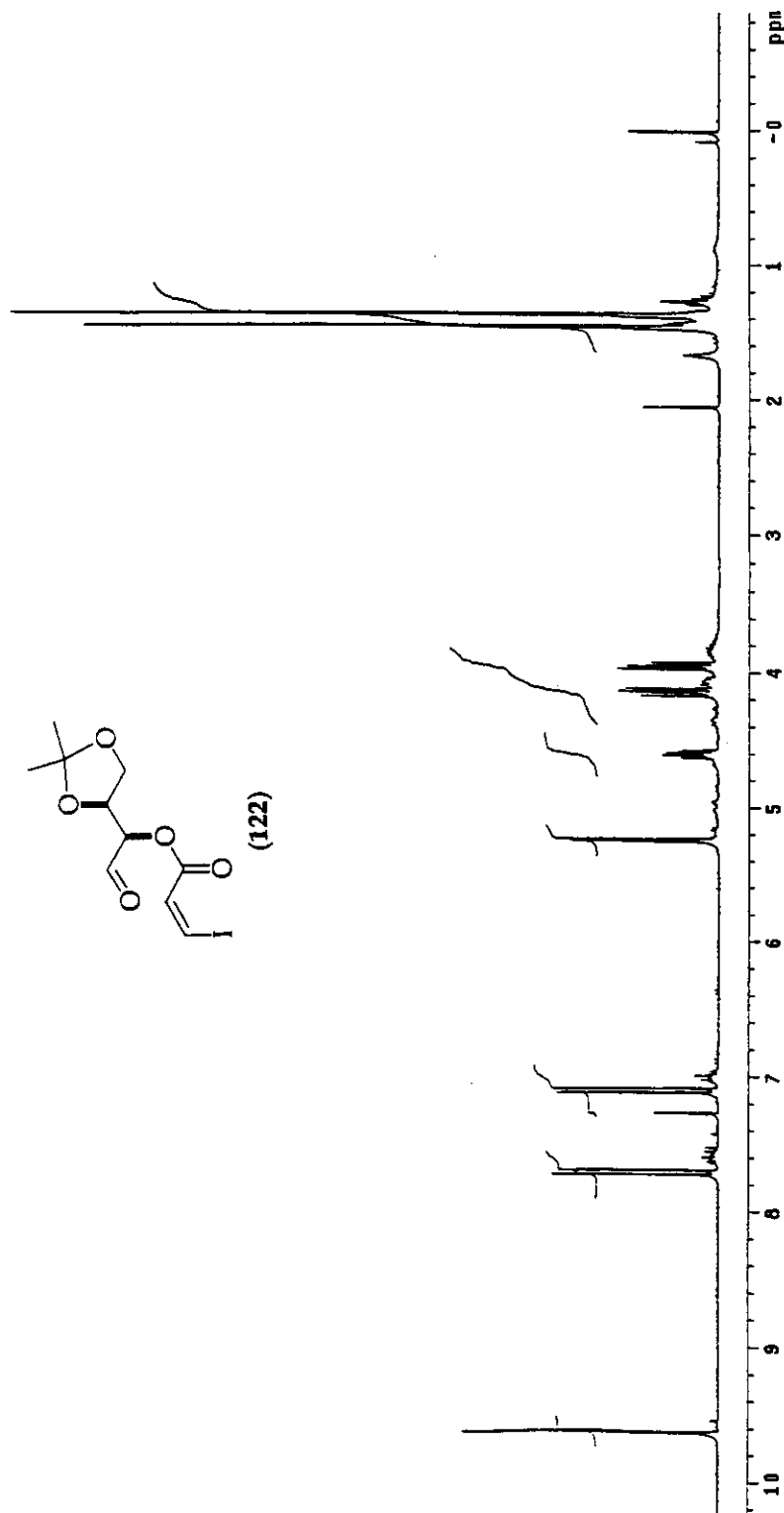
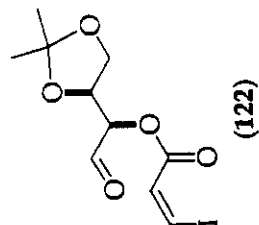


Figura 6.33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 122.

Angelo R112, Cdc13, ma125an1C

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Sample Temperature

125.00000000

INOVA-500 "turfsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 15.4 degrees

Acq. time 0.80000000 sec

Acq. time 0.80000000 sec

512 Repetitions

Observed C13 75.4520028 MHz

Decoupled H1 300.0685578 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 23 min, 58 sec

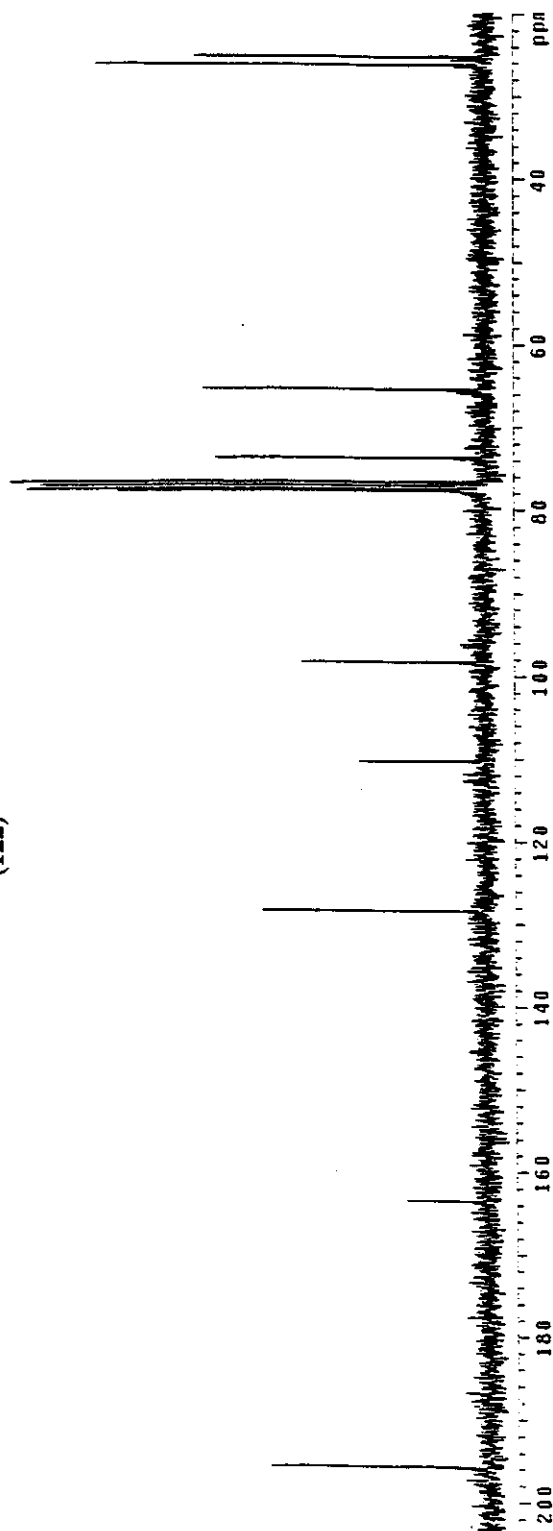
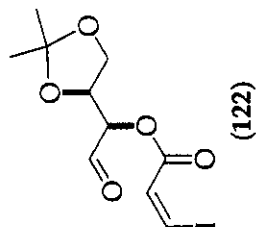


Figura 6.34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 122.

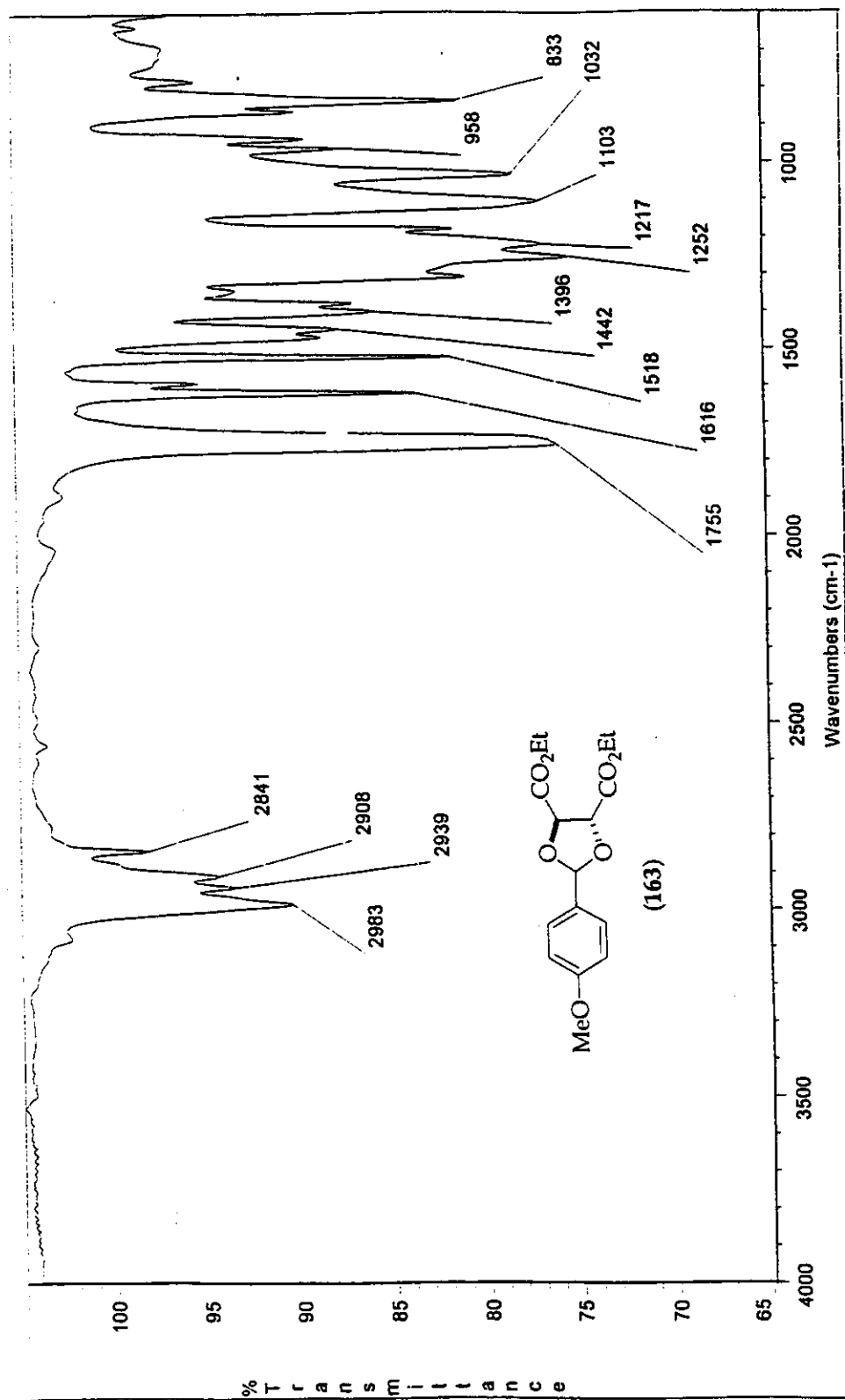


Figura 6.35. Espectro no IV (filme) do composto 163.

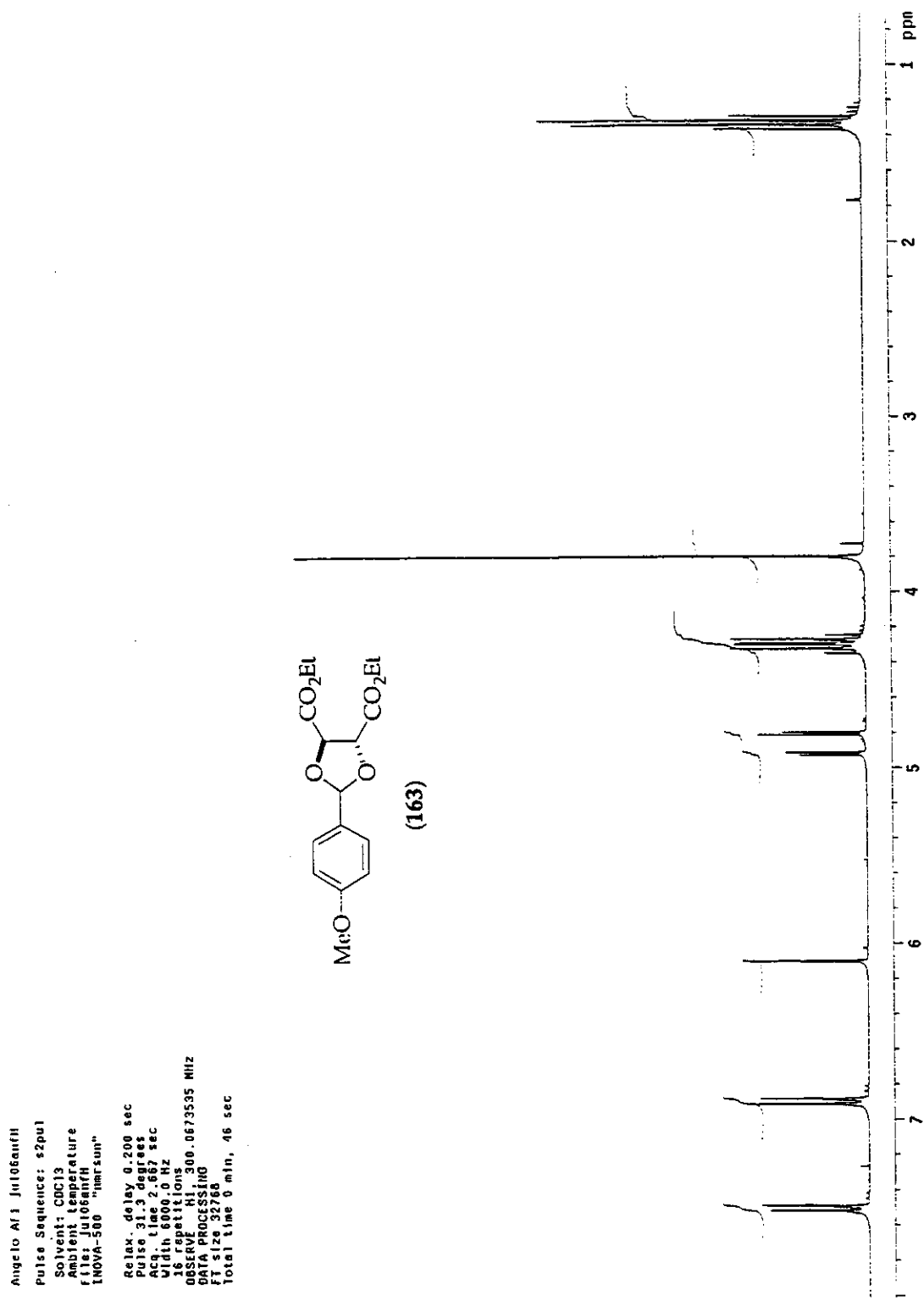


Figura 6.36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 163.

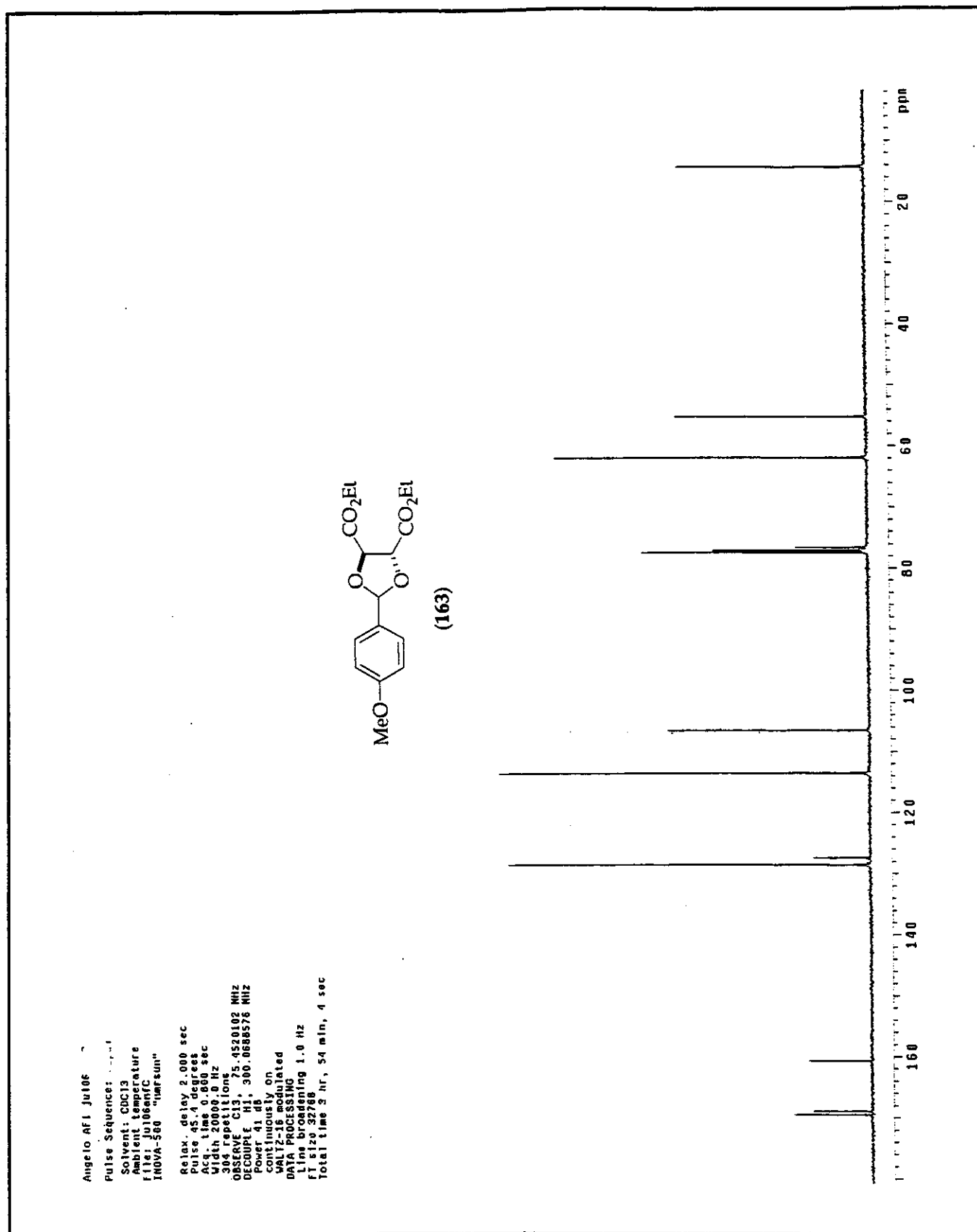


Figura 6.37. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,45 MHz) do composto 163.

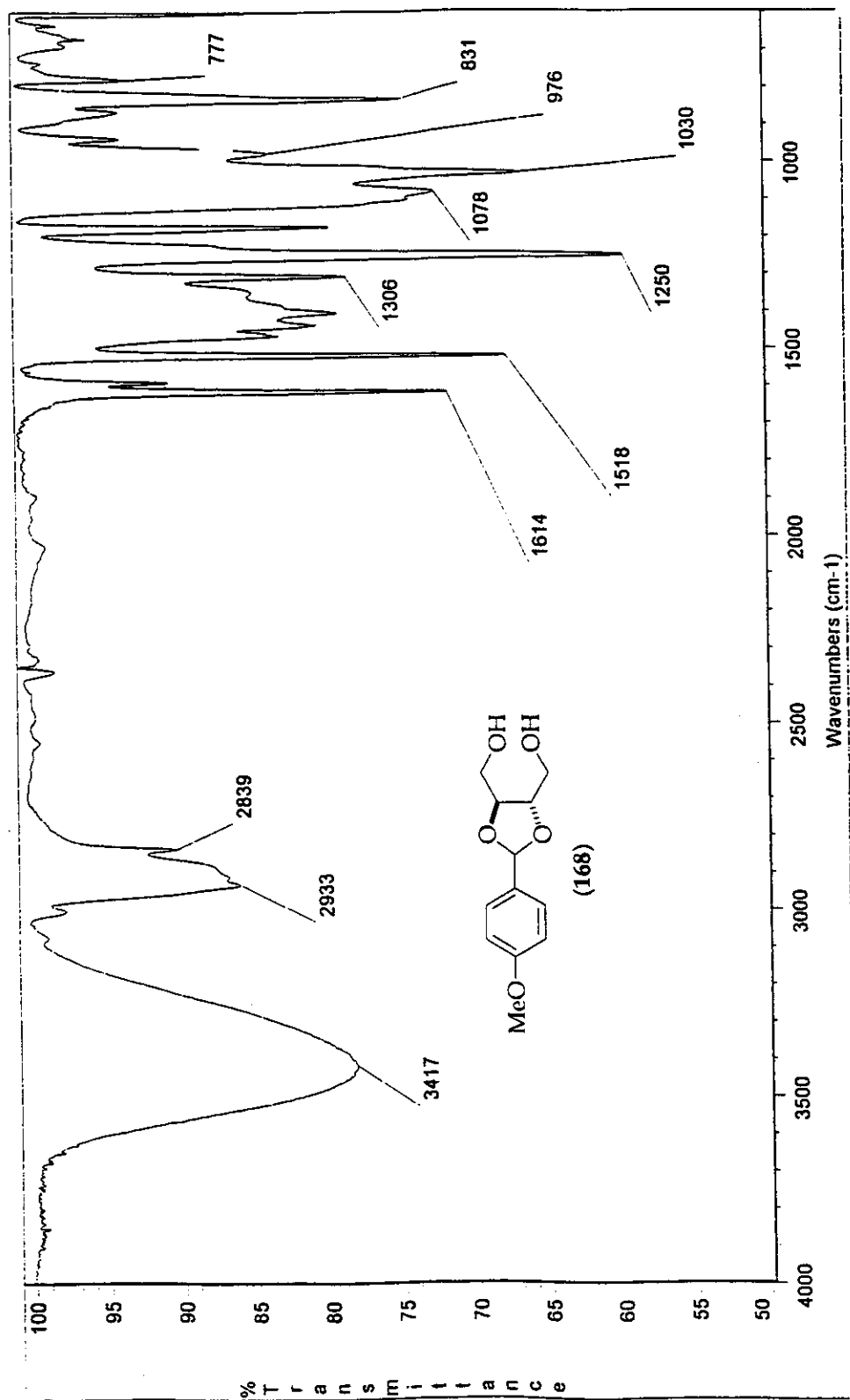
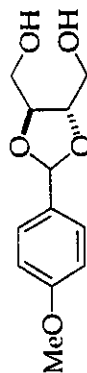


Figura 6.38. Espectro no IV (filme) do composto 168.

Angelo, Af3, cdc13, Jul09enf111
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature
 F1: Jul09enf111
 140VA-500 "marSun"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.597 sec
 Width 6000 Hz
 46000000
 OBSERVE MI 300.0673574 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 4 min, 36 sec



(168)

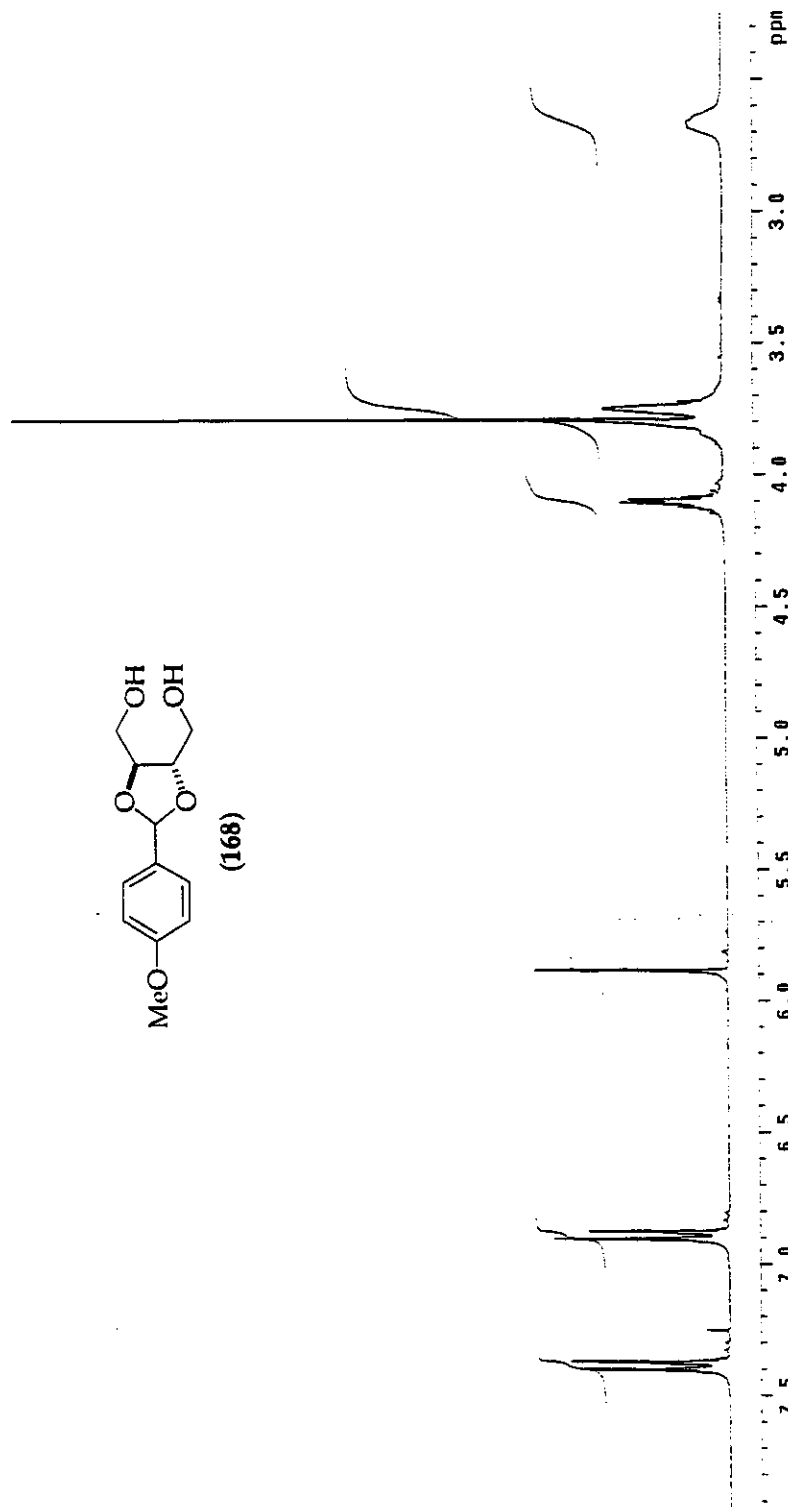


Figura 6.39. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 168.

Angelo AF3 cdcl3 jullianfc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jullianfc

INOVA-500 "hmrstun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

5000 Repetitions

OBSERVE C13, 75.4520853 MHz

DECOUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

Continuously on

Gate to be initiated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

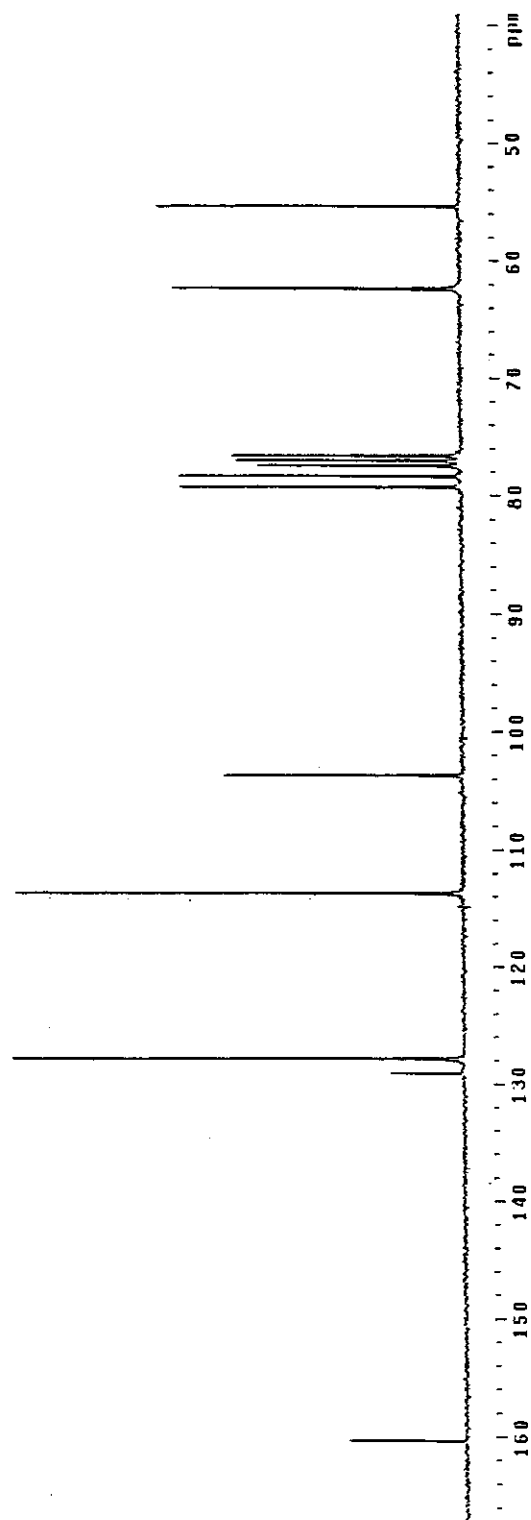
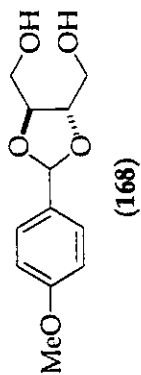


Figura 6.40. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 168.

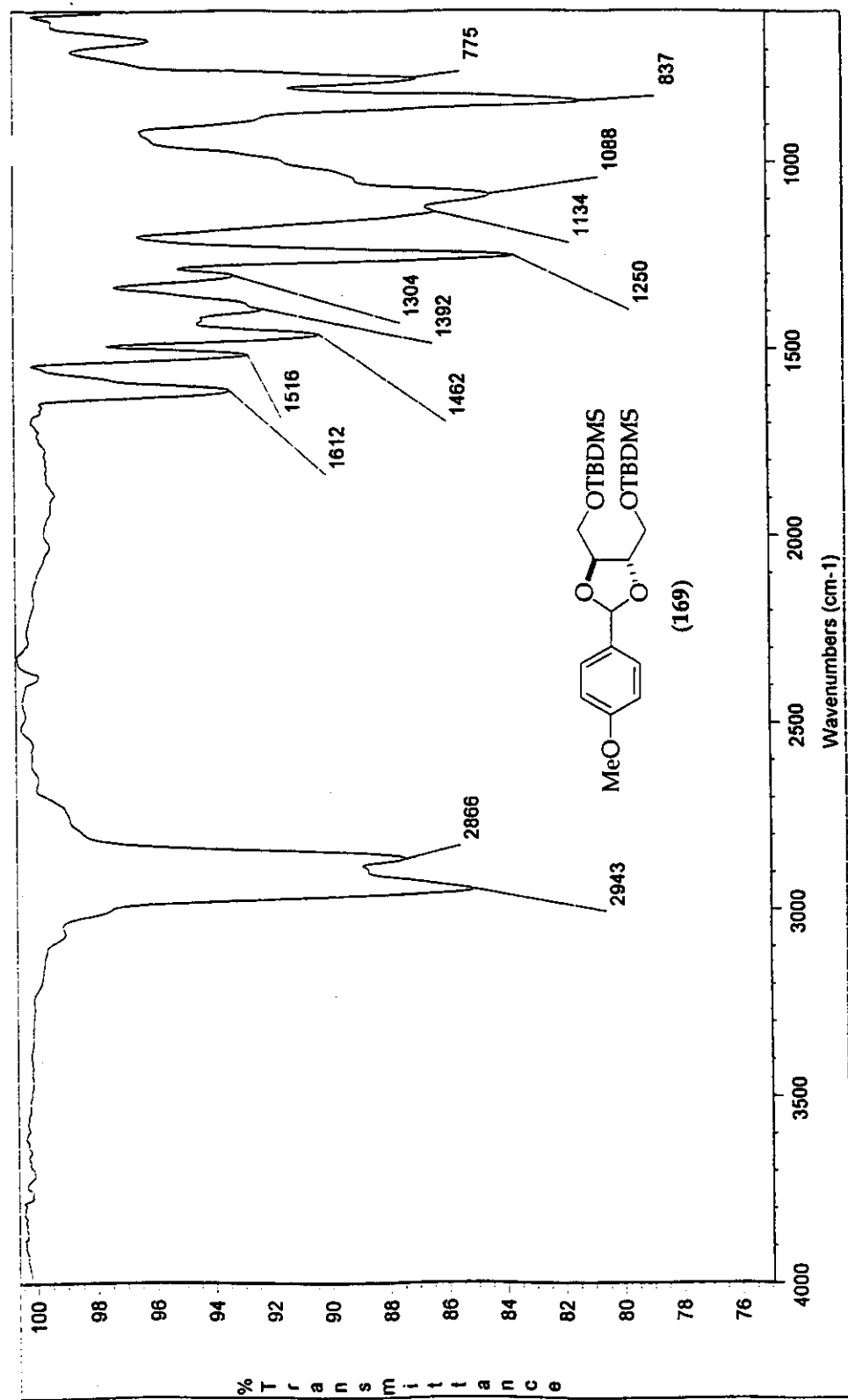


Figura 6.41. Espectro no IV (filme) do composto 169.

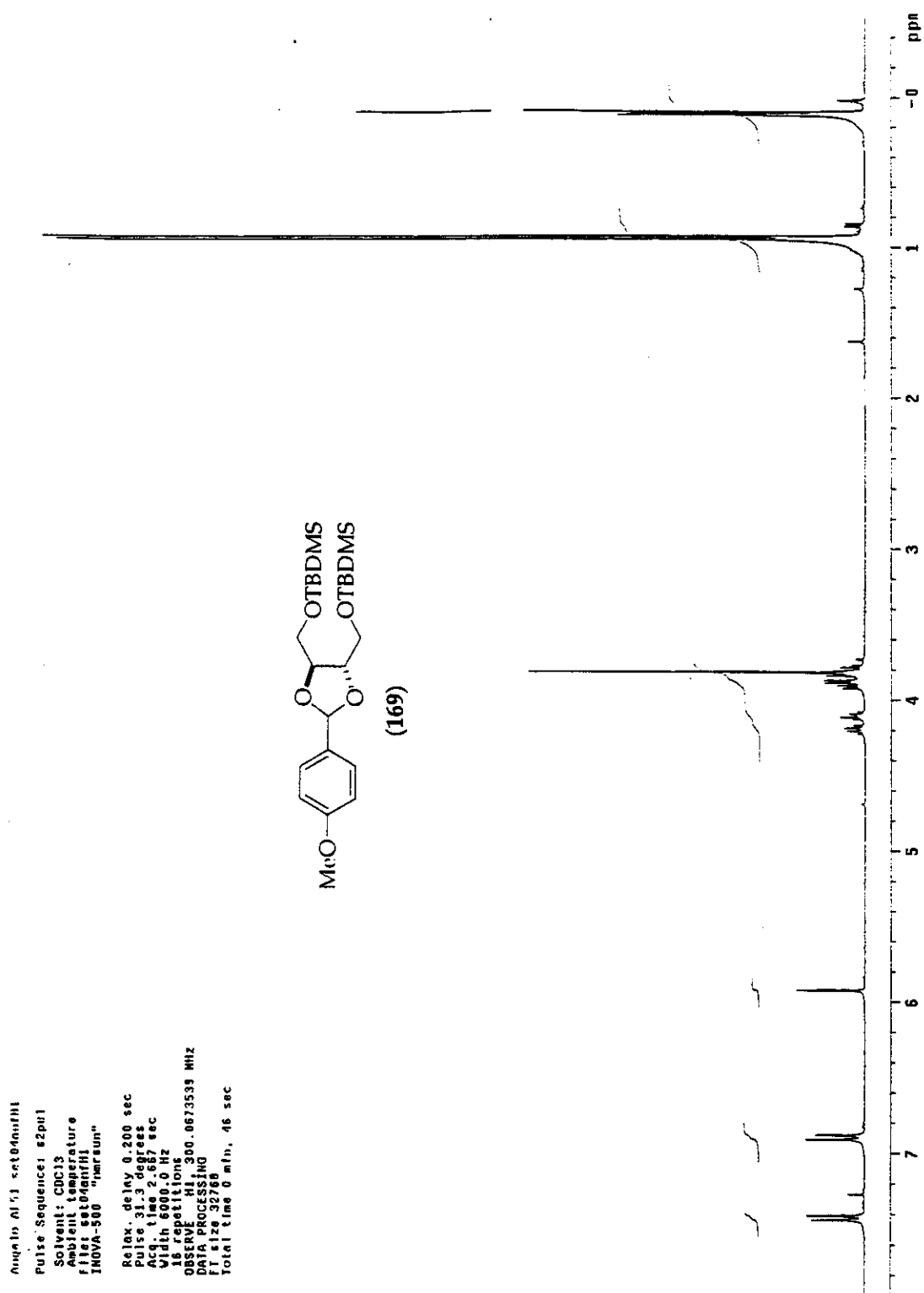


Figura 6.42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 169.

Angelo AF51 set04mfC1

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set04mfC1

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.880 sec

Width 20000.0 Hz

256 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520029 MHz

DECOUPLE H1, 300.0680578 MHz

Power 41.00

Continuously on

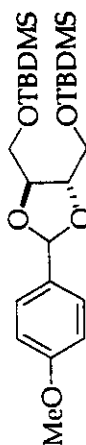
Acquisition

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



(169)

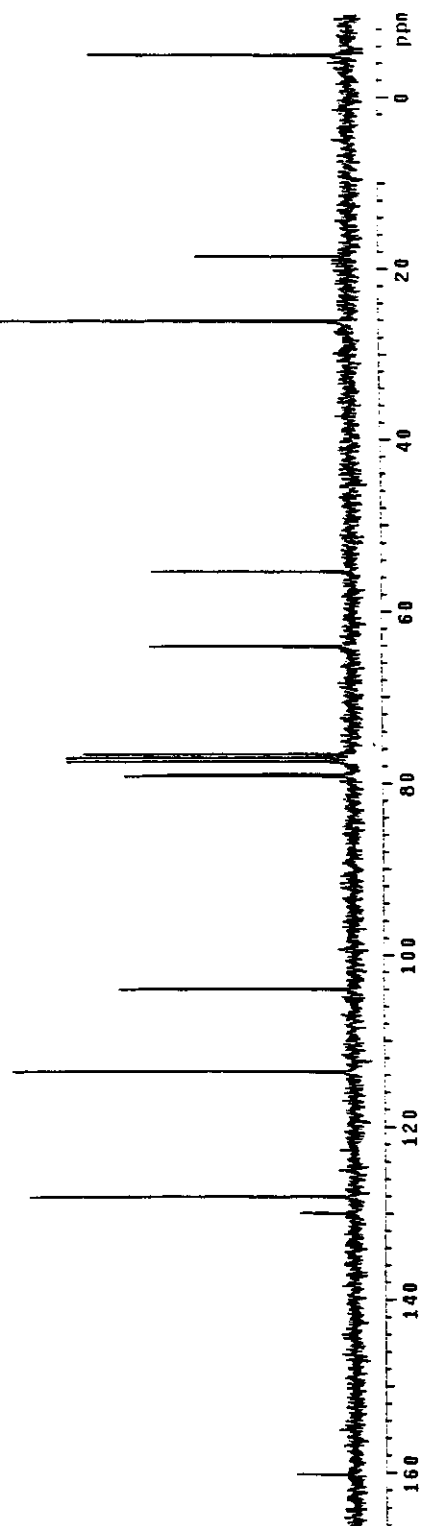


Figura 6.43. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 169.

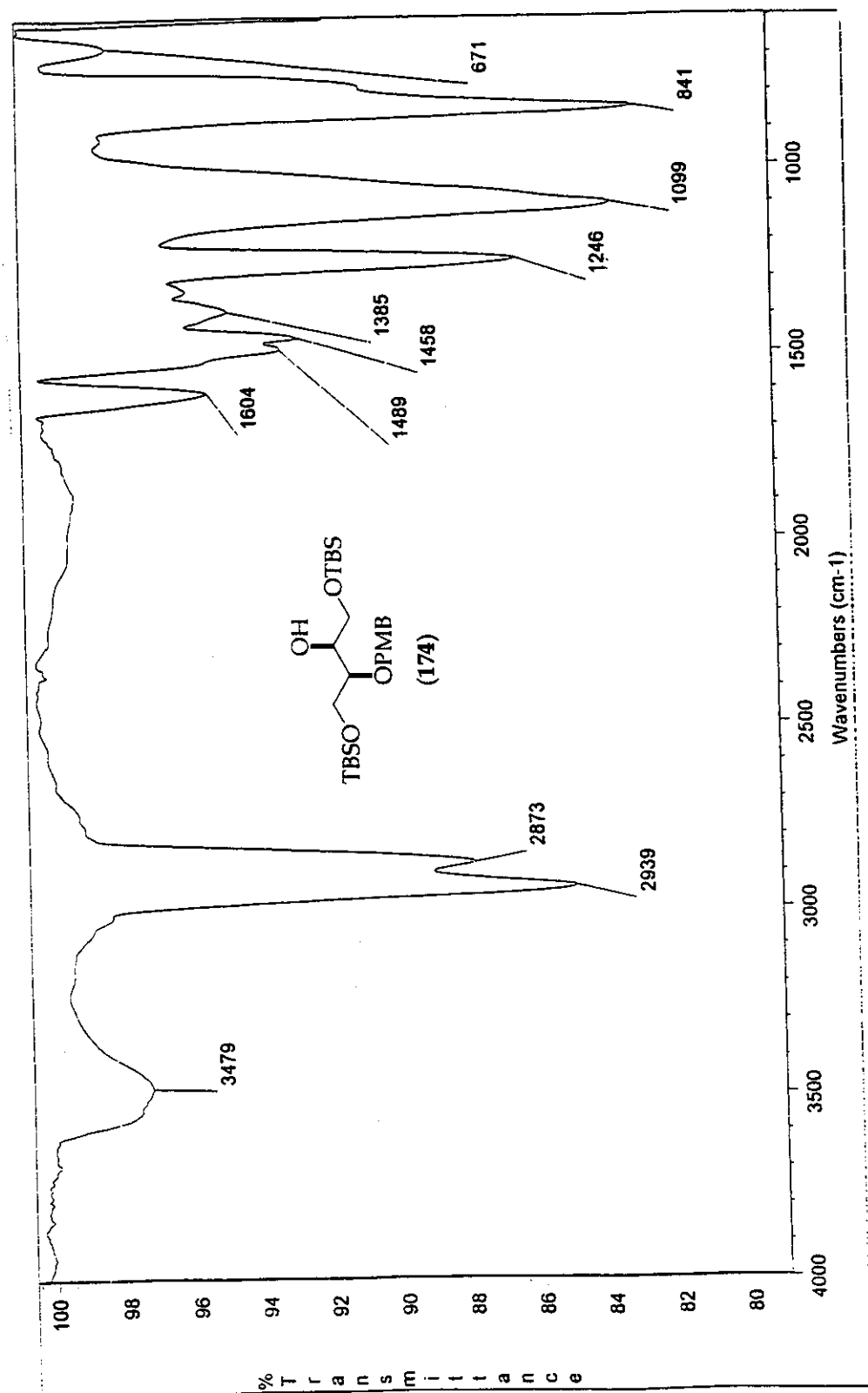


Figura 6.44. Espectro no IV (filme) do composto 174.

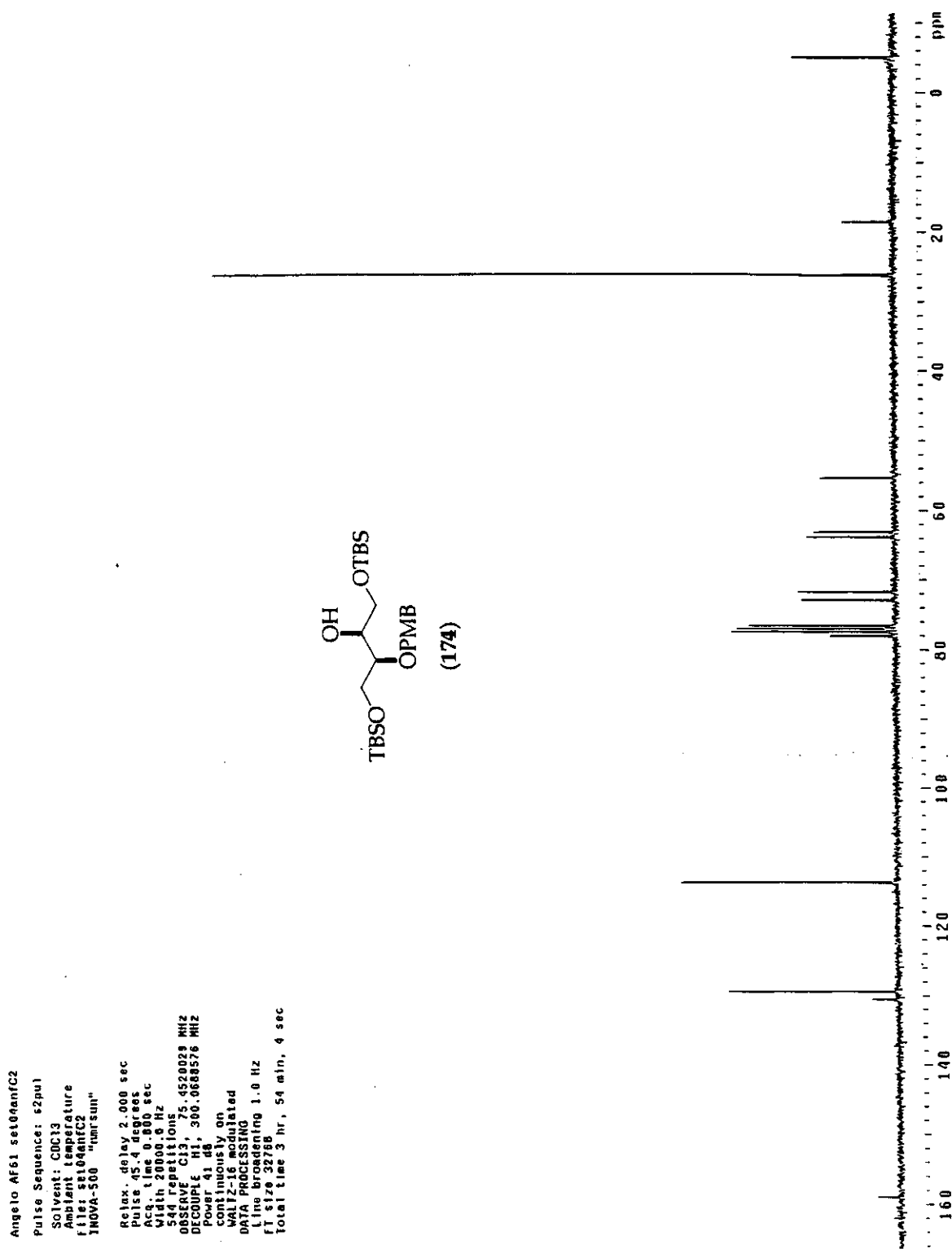


Figura 6.46. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 174.

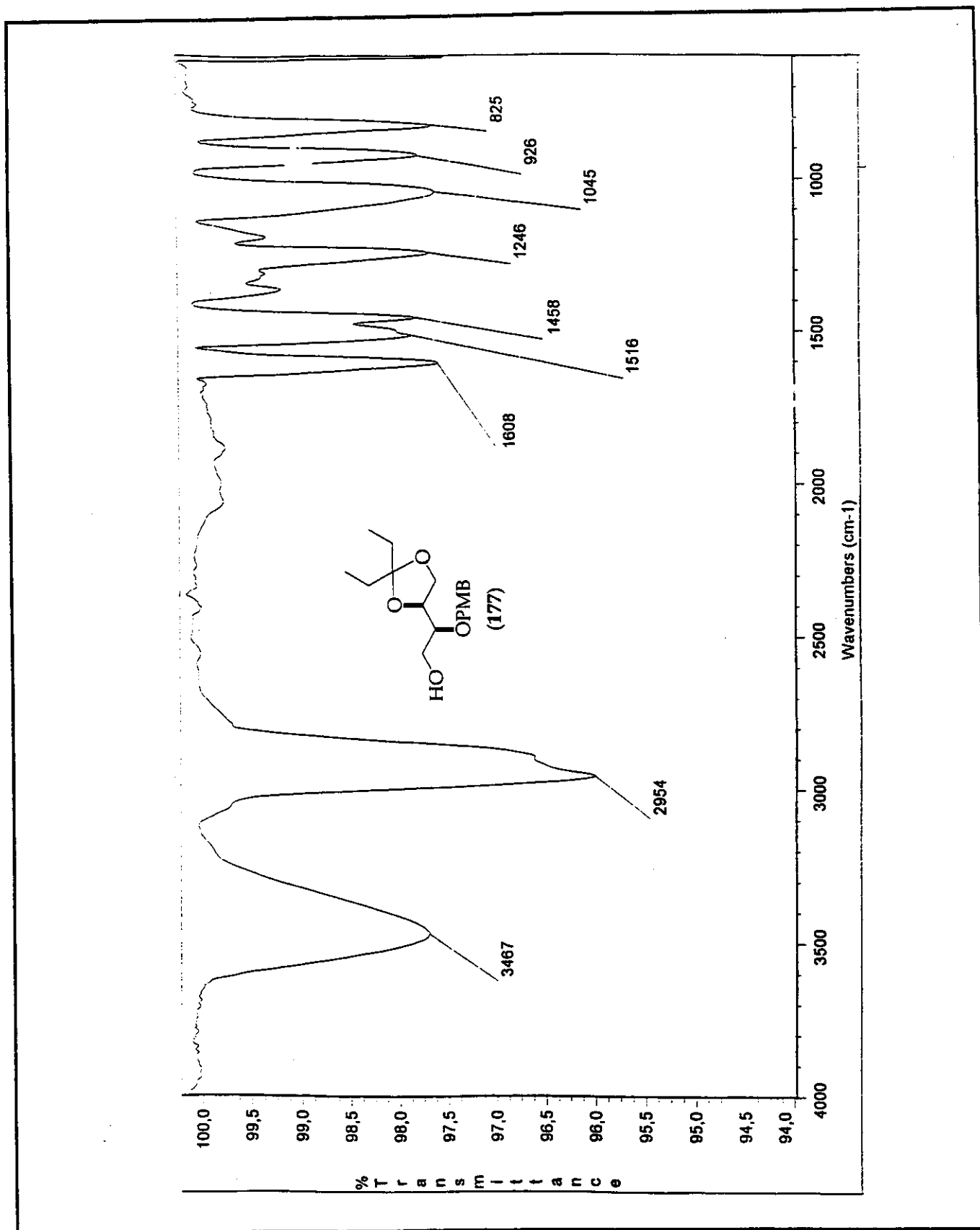


Figura 6.47. Espectro no IV (filme) do composto 177.

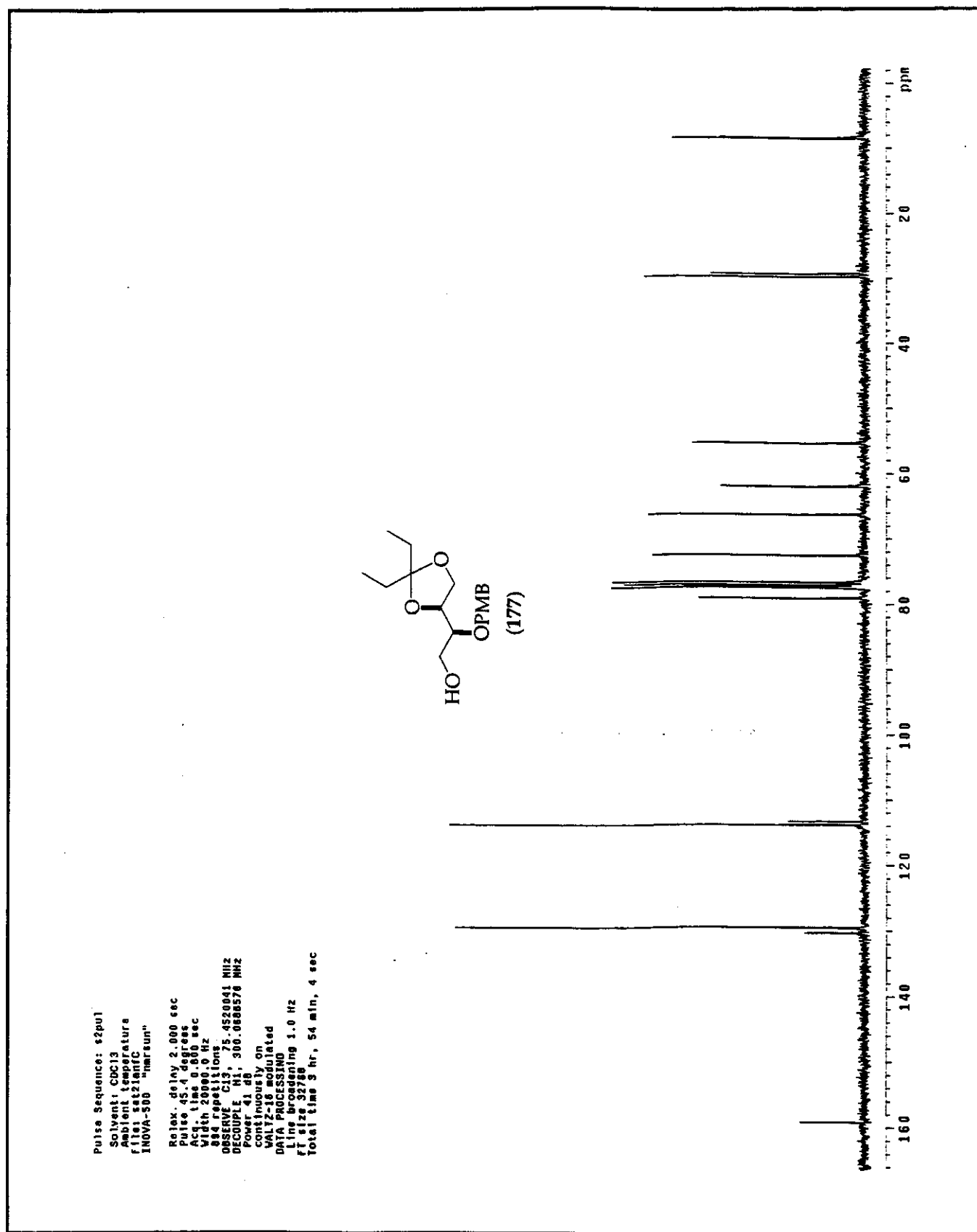


Figura 6.49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 177.

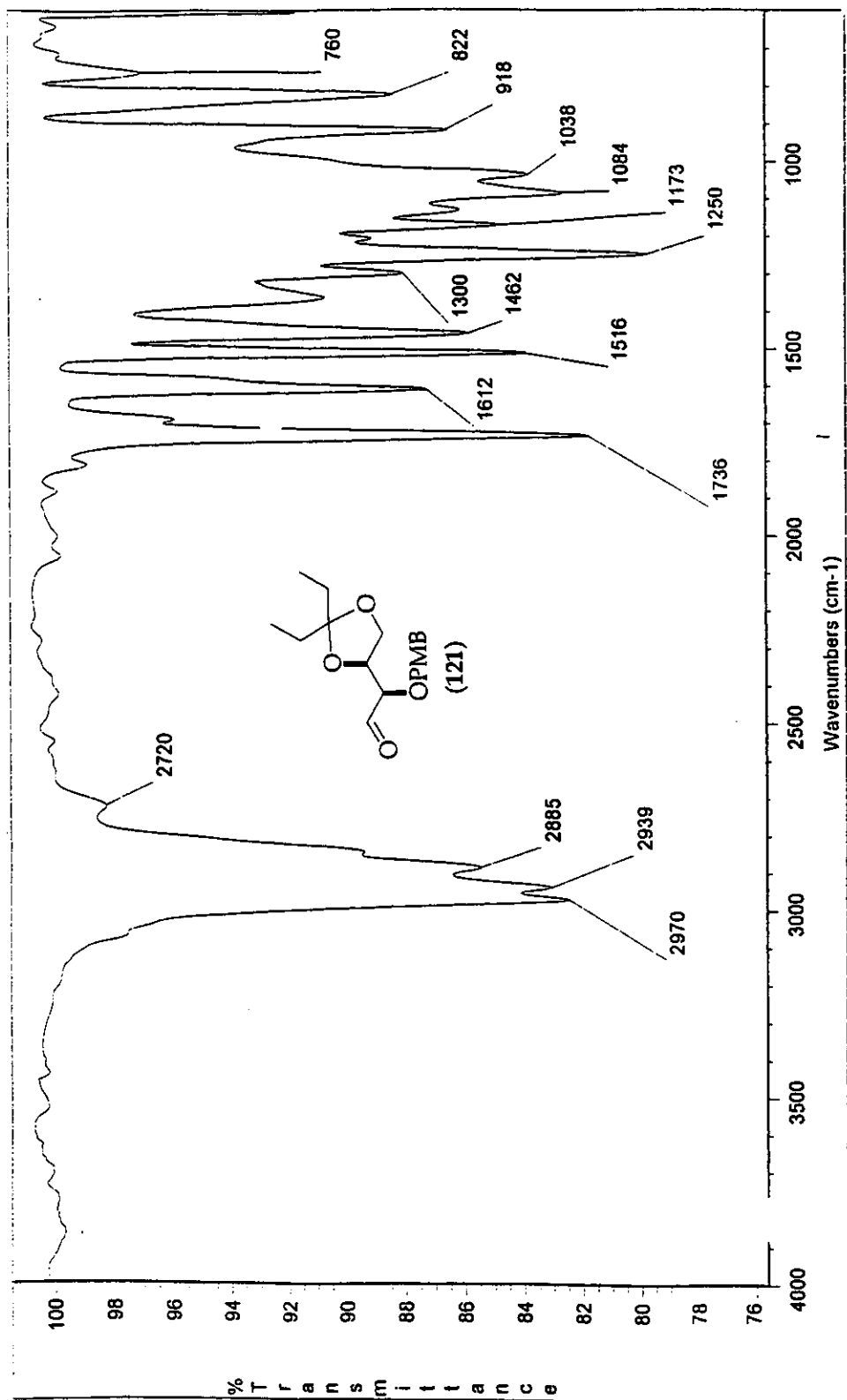


Figura 6.50. Espectro no IV (filme) do composto 121.

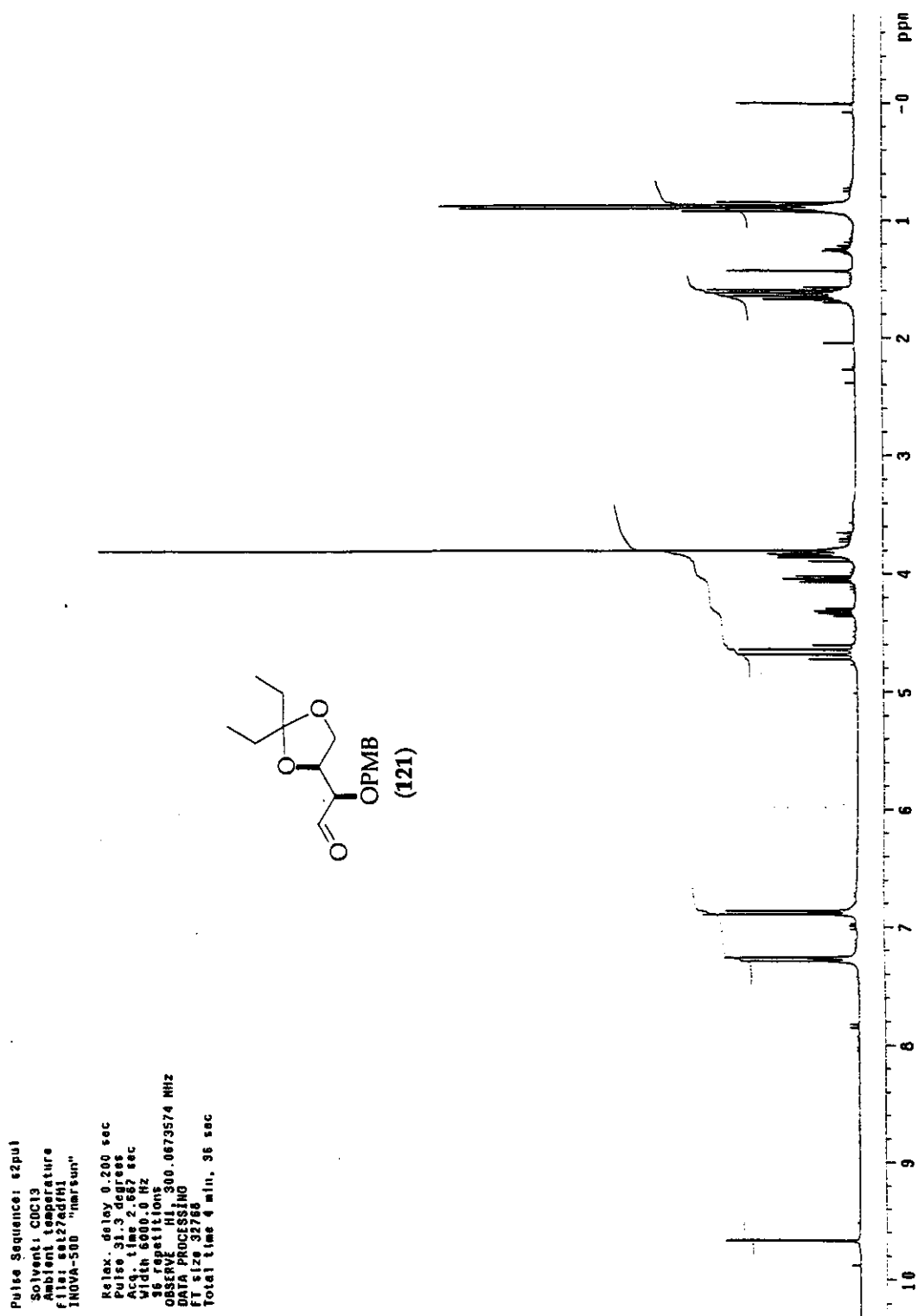


Figura 6.51. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 121.

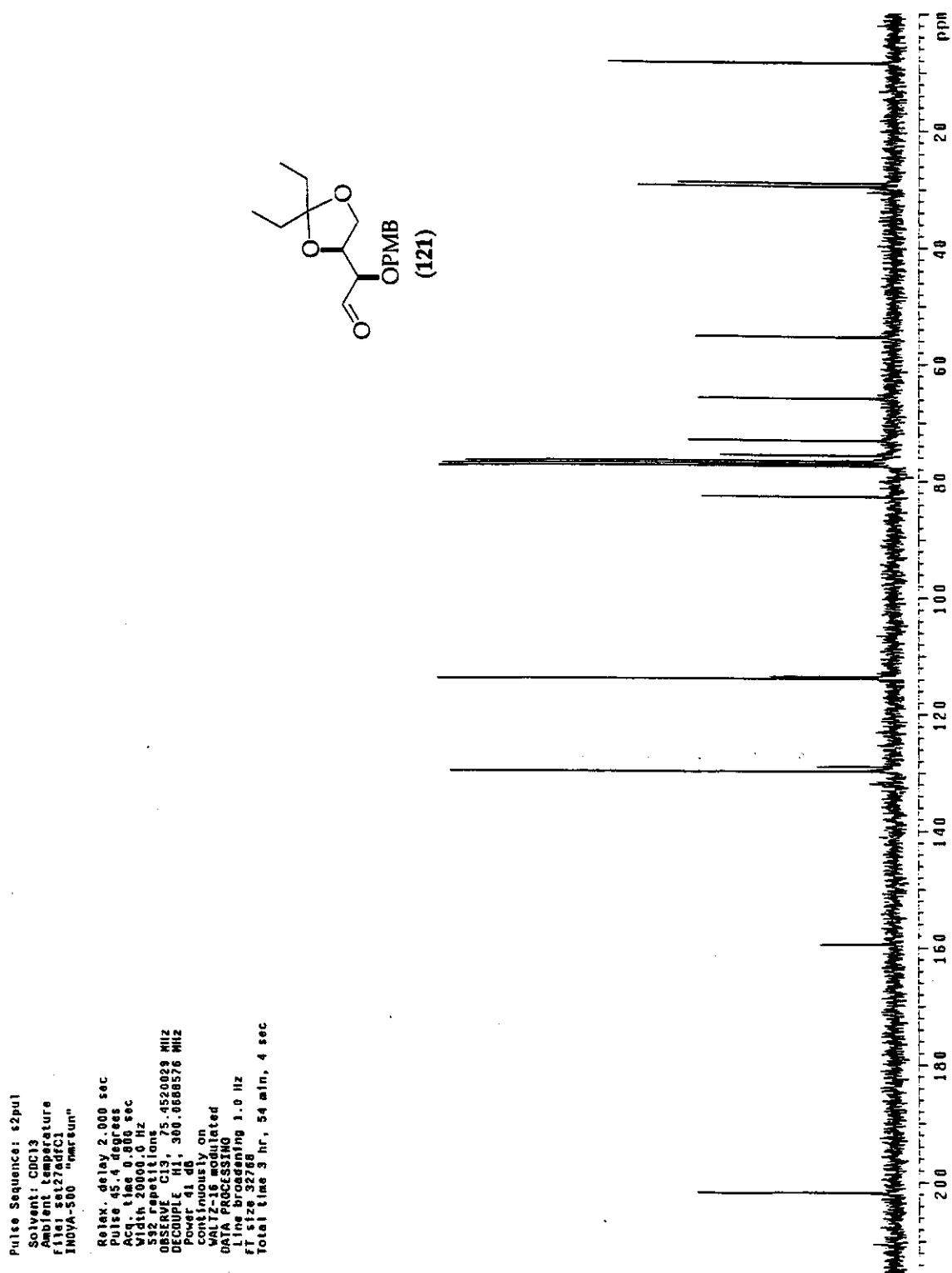


Figura 6.52. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,45 MHz) do composto 121.

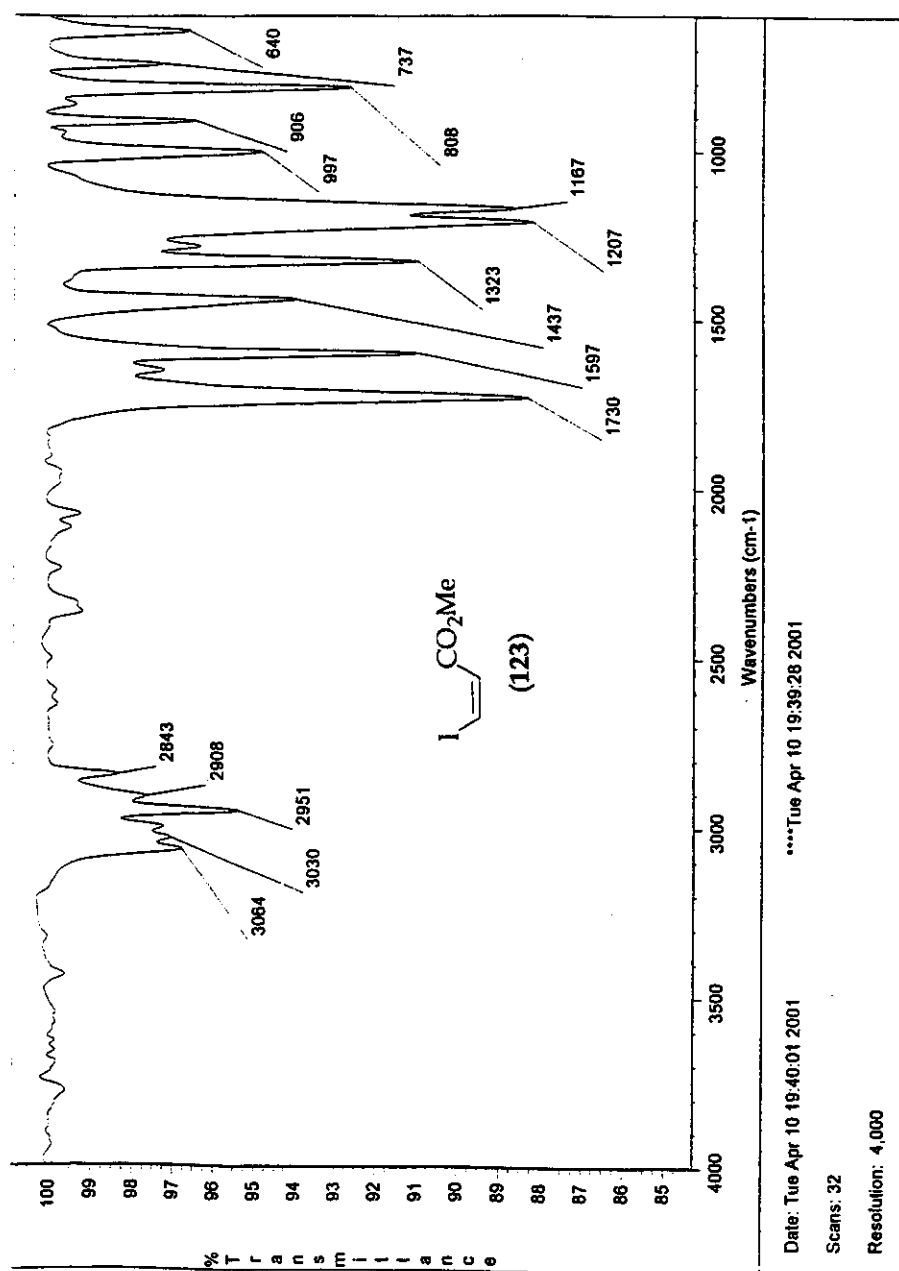


Figura 6.53. Espectro no IV (filme) do composto 123.

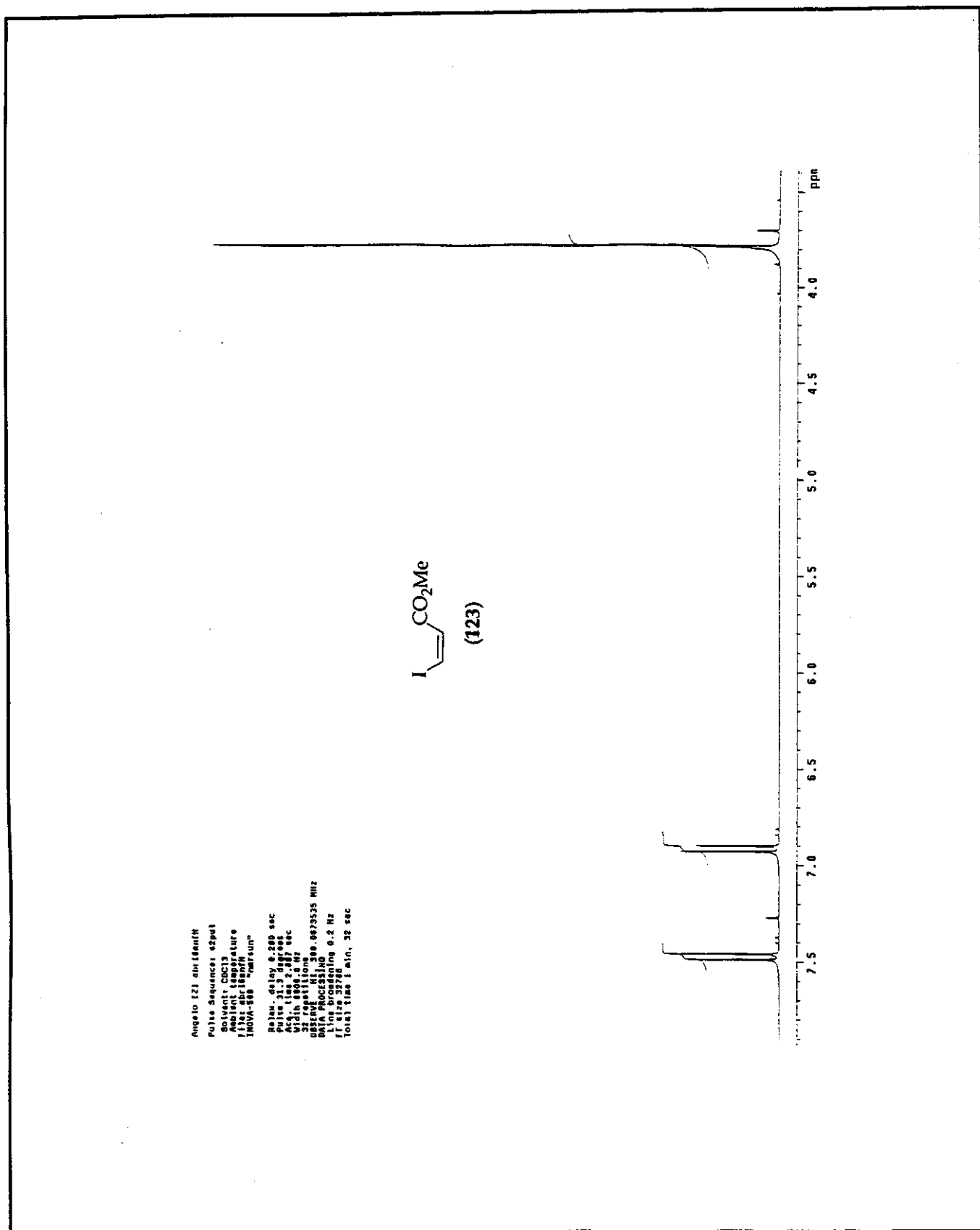


Figura 6.54. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 123.

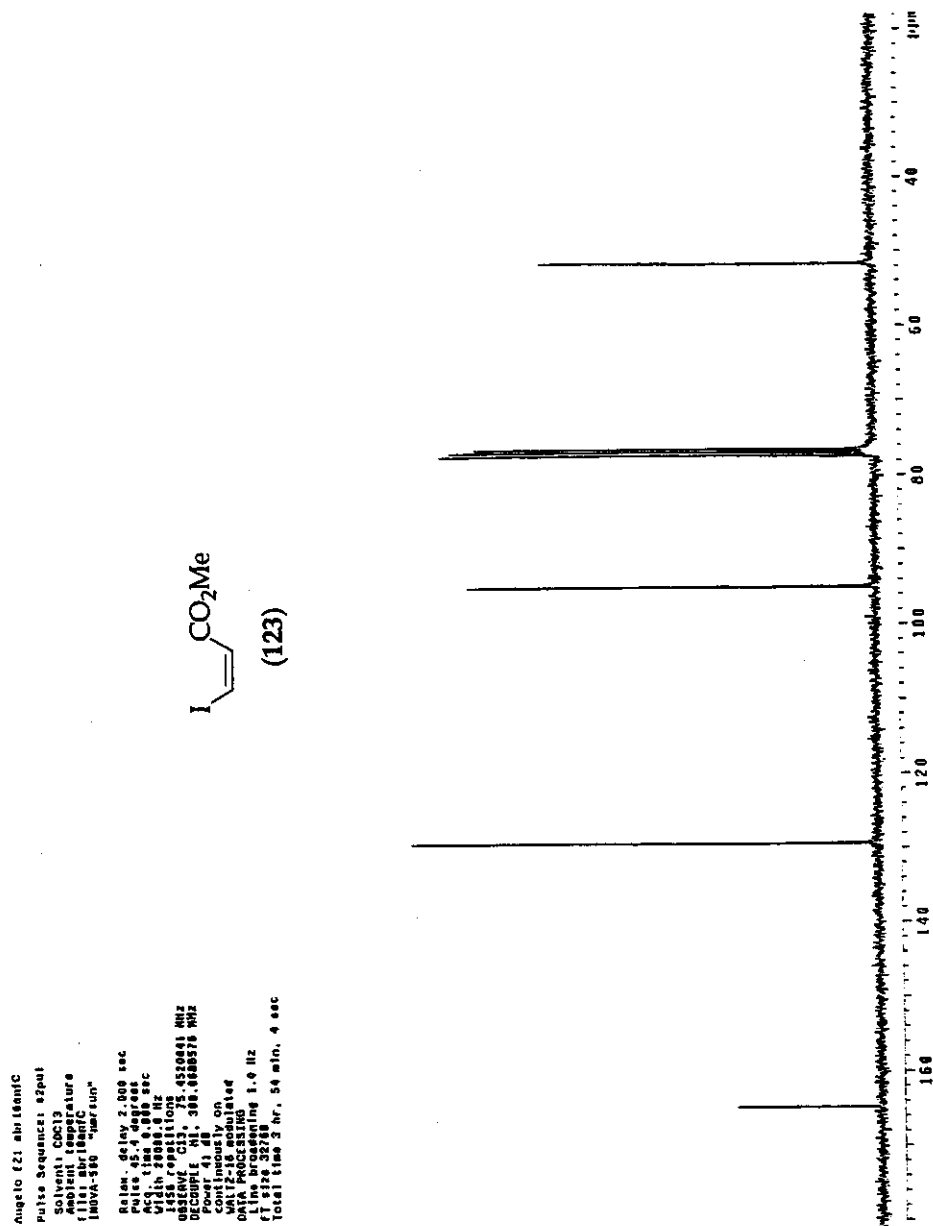


Figura 6.55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,45 MHz) do composto 123.