

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS E-2-ENÓICOS
E, E-2,4-DIENÓICOS, 2,4-DIINÓICOS E
SUA ESTERIFICAÇÃO COM TESTOSTERONA .

N E L S O N F R I G H E T T O

Tese de Mestrado

Orientador: Prof.Dr.EDMUNDO A.RÚVEDA

CAMPINAS - São Paulo

1978

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais, AUGUSTO JOSÉ e
OLINDA, minha imorredoura gratidão.

ÍNDICE GERAL

OBJETIVOS	5
SÍMBOLOS E ABREVIACÕES UTILIZADAS	6
SUMÁRIO	8
SUMMARY	11
INTRODUÇÃO	14
SÍNTESES RECENTES DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS	21
SEQUÊNCIA DE SÍNTESES REALIZADAS	26
ESTUDO DA REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO COM TESTOSTERONA	34
ESTUDO DE SEQUÊNCIAS ALTERNATIVAS DE SÍNTESE	47
A) REAÇÃO DE WITTIG	50
B) REAÇÃO DE REFORMATSKY	53
ESTUDO DOS ÁCIDOS SINTETIZADOS E RESPECTIVOS SAIS	
ATRAVÉS DE RMN- ¹³ C	57
ESTUDO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS DIINÓICOS	66
SÍNTESE DO ÁCIDO 2,4-NONADIINÓICO	70
TENTATIVA DE SÍNTESE DO ÁCIDO 3,5-NONADIINÓICO	75
PARTE EXPERIMENTAL	80
MÉTODOS E MATERIAIS UTILIZADOS	115
CONCLUSÃO	118
BIBLIOGRAFIA	119
ESPECTROS	125

ÍNDICE DAS FIGURAS

Fig. 10.1	32
Fig. 10.2	32
Fig. 10.3	33
Fig. 10.4	33
Fig. 10.5	35
Fig. 10.6	35
Fig. 10.7	36
Fig. 10.8	36
Fig. 10.9	38
Fig. 10.10	38
Fig. 10.11	41
Fig. 10.12	41
Fig. 10.13	42
Fig. 10.14	71
Fig. 10.15	71
Fig. 10.16	46
Fig. 10.17	46
Fig. 10.18	136
Fig. 10.19	125
Fig. 10.20	125
Fig. 10.21	126
Fig. 10.22	127
Fig. 10.23	128
Fig. 10.24	128
Fig. 10.25	129
Fig. 10.26	130
Fig. 10.27	130
Fig. 10.28	131
Fig. 10.29	132
Fig. 10.30	132

Fig. 10.31	133
Fig. 10.32	134
Fig. 10.33	134
Fig. 10.34	135
Fig. 10.35	136
Fig. 10.36	137
Fig. 10.37	138
Fig. 10.38	138
Fig. 10.39	139
Fig. 10.40	139
Fig. 10.41	140
Fig. 10.42	141
Fig. 10.43	142
Fig. 10.44	142
Fig. 10.45	143
Fig. 10.46	144
Fig. 10.47	144
Fig. 10.48	145
Fig. 10.49	146
Fig. 10.50	146
Fig. 10.51	147
Fig. 10.52	148
Fig. 10.53	148
Fig. 10.54	149
Fig. 10.55	150
Fig. 10.56	150
Fig. 10.57	151
Fig. 10.58	152
Fig. 10.59	152
Fig. 10.60	153
Fig. 10.61	154
Fig. 10.62	154
Fig. 10.63	155
Fig. 10.64	161
Fig. 10.65	156

Fig. 10.66	157
Fig. 10.67	157
Fig. 10.68	158
Fig. 10.69	159
Fig. 10.70	159
Fig. 10.71	160
Fig. 10.72	161
Fig. 10.73	162
Fig. 10.74	163
Fig. 10.75	163
Fig. 10.76	164
Fig. 10.77	165
Fig. 10.78	165
Fig. 10.79	166
Fig. 10.80	166
Fig. 10.81	167
Fig. 10.82	168
Fig. 10.83	169
Fig. 10.84	170
Fig. 10.85	170

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1	64
Tabela 2	65
Tabela 3	114

Quadro 1	53
----------	----

Gráfico 1	20
-----------	----

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu reconhecimento:

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda que orientou o Programa de Mestrado com presença constante e convivência amistosa e que pelo seu dinamismo e rigor científico nos tem comunicado seu entusiasmo pela pesquisa científica;

À Direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) que, pondo à nossa disposição laboratório e equipamentos, nos proporcionou condições para que este trabalho pudesse ser realizado;

Ao Prof. Dr. F. de A. M. Reis e Prof.^a Anita J. Marsaioli pela disponibilidade na obtenção dos espectros de RMN-¹³C;

Ao Prof. Dr. E. J. de S. Vichi, Prof. Dr. A. F. Magalhães e Prof.^a Dr.^a E. G. Magalhães pelo incentivo e apoio que me dispensaram para que fizesse o curso de Mestrado em Química na UNICAMP;

Aos muitos amigos e colegas que compartilharam alegrias, apreensões, entusiasmos e depressões, em especial, à convivência sempre agradável dos colegas do apto. 32. Ao Prof. P. M. Imamura pela sua valiosa contribuição na montagem do presente trabalho;

À CAPES e OEE pelo auxílio financeiro concedido, à FIDENE pelo apoio e estímulo que me dispensaram e à Organização Mundial da Saúde pelo suprimento em reagentes.

OBJETIVOS

O trabalho de pesquisa que nos foi proposto e que ora apresentamos teve como objetivos principais realizar um ensaio de síntese orgânica, visando a preparação, com controle estereoquímico, de ácidos graxos insaturados E-2-enóicos, E,E-2,4-dienóicos e 2,4-diinóicos, bem como sua esterificação com testosterona, com o intuito de retardar o processo metabólico do esteróide, quando presente no organismo, conferindo-lhe presumível atividade biológica androgênica de ação prolongada.

SÍMBOLOS E ABREVIACOES UTILIZADAS

-Ac.....	Acetato
-Bu.....	Butil
CCD.....	Cromatografia em Camada Delgada
CG.....	Cromatografia Gasosa
DBN.....	1,5-diazobiciclo(4.3.0)non-5-eno
DBU.....	1,8-diazobiciclo(5.4.0)undec-7-eno
DMF.....	Dimetil Formamida
DMSO.....	Dimetil Sulfóxido
EM.....	Espectro de Massa
Fig.....	Figura
Ø.....	Fenil
IV.....	Infravermelho
J.....	Constante de Acoplamento
M+.....	Ion Molecular
Max.....	Máximo
-Me.....	Metila
-Et.....	Etila
m/e.....	Relação massa/carga
NBS.....	N-Bromosuccinimida
p.f.....	ponto de fusão
p.e.....	ponto de ebulição
OMS.....	Organização Mundial da Saúde
ppm.....	partes por milhão
RMP.....	Ressonância Magnética Protônica
RMN- ¹³ C.....	Ressonância Magnética Nuclear de C-13
Test.....	Testosterona
THF.....	Tetrahidrofurano

27

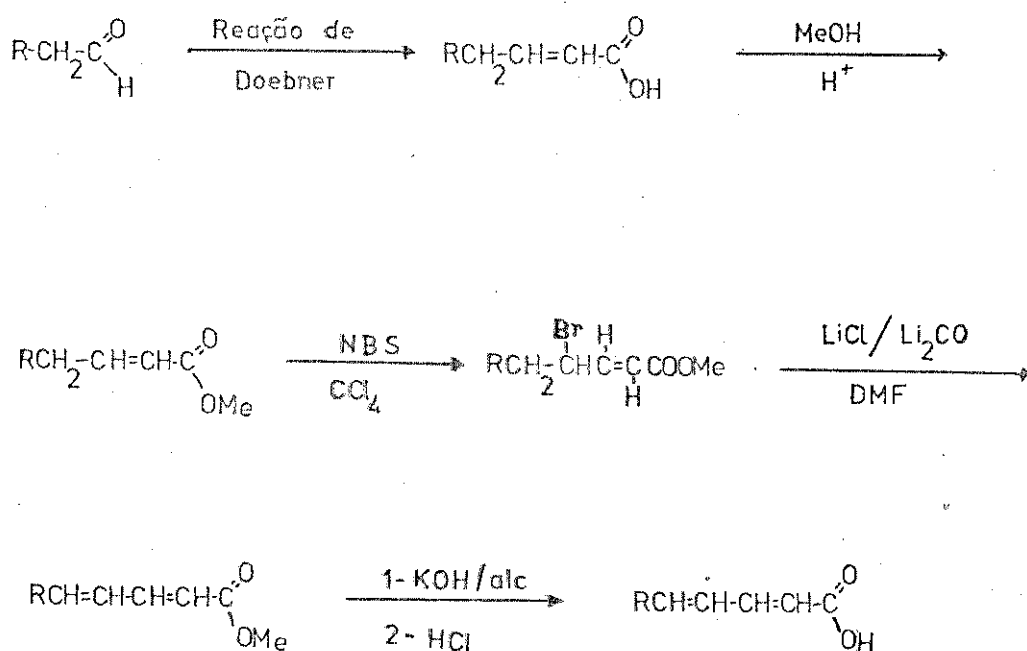
Ŵ.....Radical vinil ($\text{CH}_2 = \text{CH}$)⁶
TEA.....Trietil-amina
 αEfeito ou posição relativa a um grupo
 βEfeito ou posição relativa a um grupo
 γEfeito ou posição relativa a um grupo
 δDeslocamento químico em ppm
 $\Delta\delta$Variação de deslocamento químico
s.....sinal simples
d.....sinal duplo
l.....sinal largo
t.....triplete ou sinal triplo
m.....multiplete ou sinal múltiplo

SUMÁRIO

O presente trabalho foi-nos proposto com o intuito de estudar um caminho de síntese viável para a preparação de ácidos graxos E-2-enóicos, E,E-2,4-dienóicos e 2,4-diinóicos e sua posterior esterificação com testosterona. Estes compostos teriam supostamente atividade biológica, agindo como agentes androgênicos de ação prolongada.

A par do estudo e realização da sequência de sínteses apresentada no esquema I

ESQUEMA I

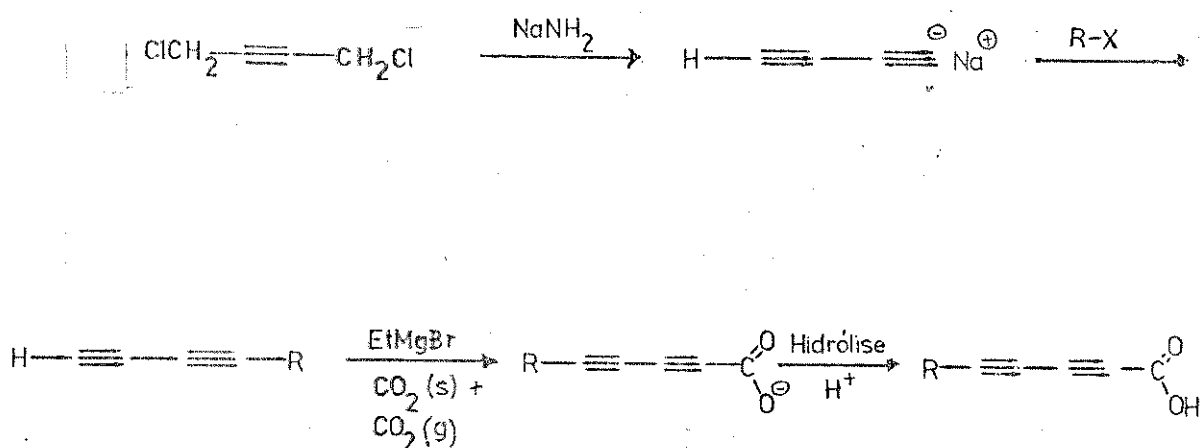


duas outras alternativas para a síntese de ácidos 2,4-dienóicos foram exaustivamente estudadas: reação de Wittig e reação de Reformatsky. Os resultados serão discutidos no presente trabalho.

Fizemos também um minucioso estudo da estereoquímica das ligações duplas, utilizando, para tanto, os métodos físicos que dispúnhamos certificando-nos de que os ácidos que sintetizamos são constituídos quase que exclusivamente do isômero (E) e (E,E). A complementação deste estudo fizemo-la através de RMN ^{13}C para os ácidos e respectivos sais. A estereoquímica das duplas ligações foi também estudada através de Reagentes lantanídeos de deslocamento químico, confirmando a obtenção do estereoisômero (E,E) que se constituía como um dos objetivos da nossa síntese.

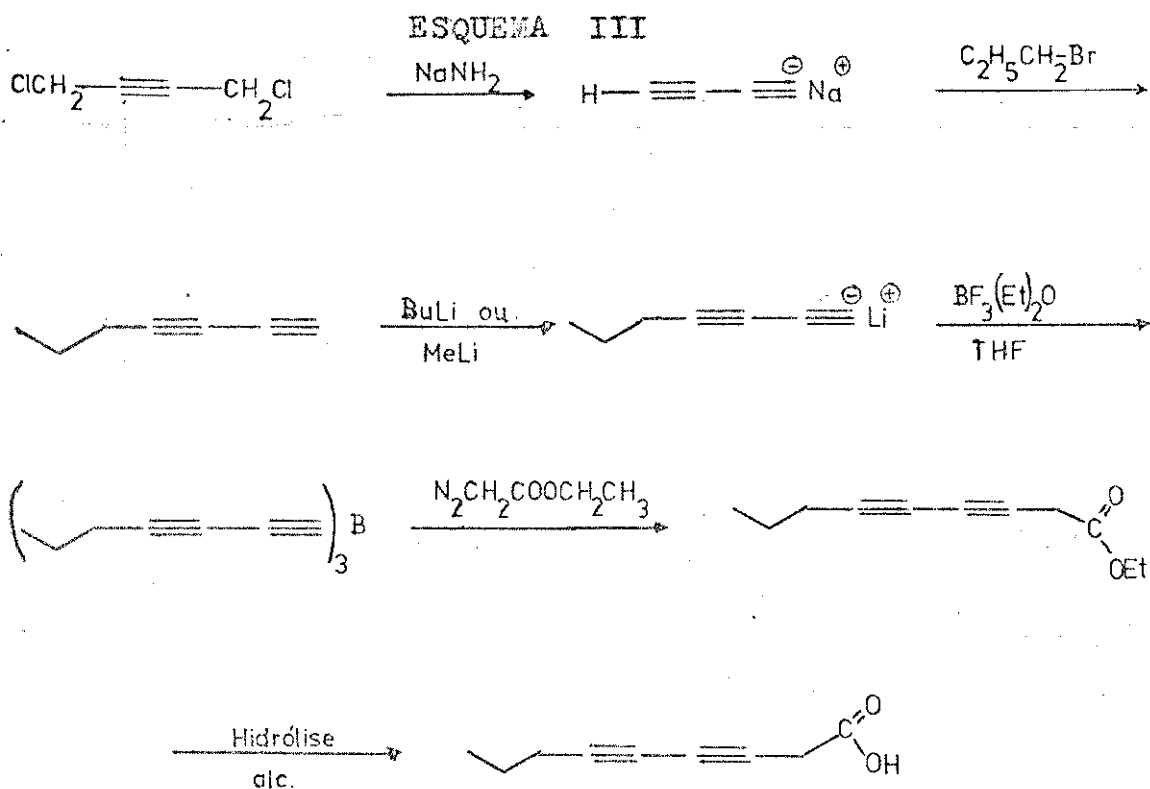
A síntese de ácidos 2,4-diinoicos constituiu-se também como objetivo de nosso trabalho e foi possível concretizá-la através do esquema II apresentado abaixo:

ESQUEMA II



A preparação dos cloretos de ácido e subse-
quente esterificação com testosterona levou-nos à preparação
de nove ésteres de testosterona apresentados no esquema IV

Realizamos também algumas tentativas de síntese no
sentido de preparar o ácido 3,5-nonadiinóico, seguindo o es-
quema de síntese apresentado abaixo (esquema III)



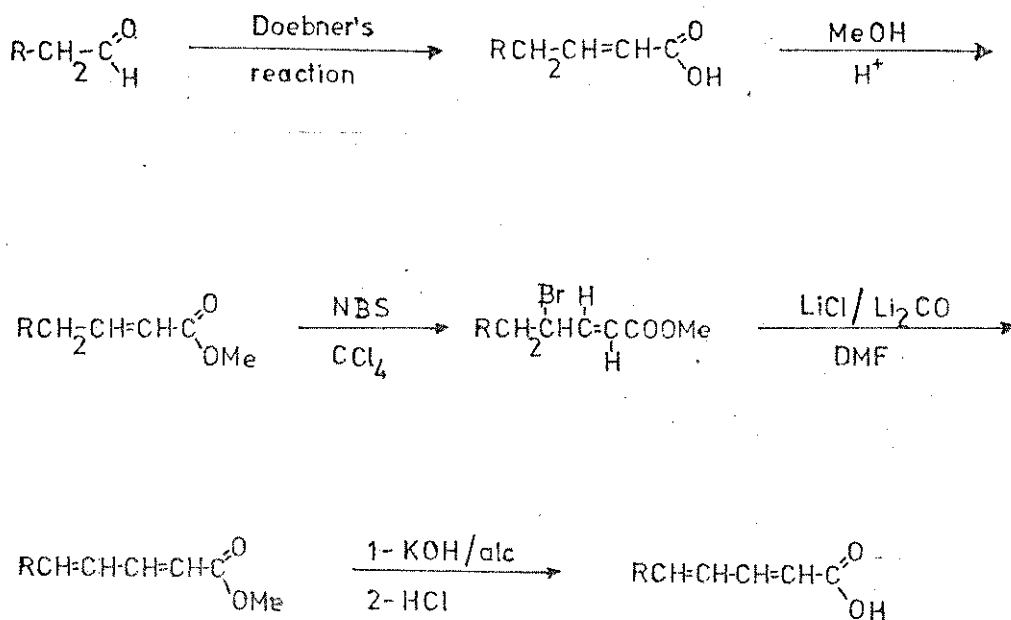
Os resultados serão discutidos no decorrer da expo-
sição do presente trabalho.

SUMMARY

The present work is an study of the synthesis of E-2-enoic, E,E-2,4-dienoic and 2,4-diinoic fatty acids and their esterification with testosterone in an attempt of obtaining long-acting androgen agents.

Apart of the sequence showed in Scheme I,

SCHEME I

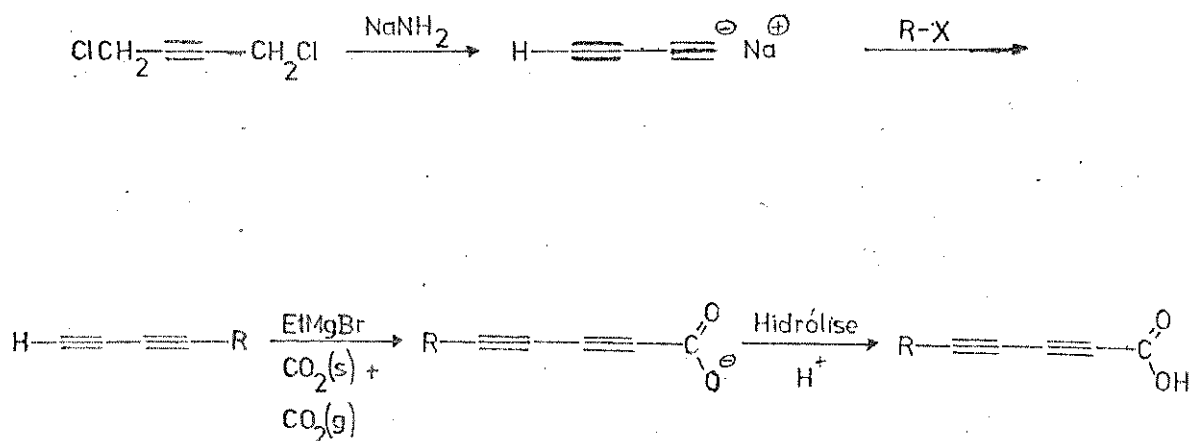


two other alternative ones have been studied, applying Wittig and Reformatsky reactions and the results will be also discussed.

By application of physical methods, the stereochemistry of the olefinic systems were determined. An analysis of the ^{13}C NMR spectra of the acids and their corresponding salts confirmed the assigned stereochemistry and gave information regarding the influence of ionization on the chemical shifts of olefinic carbones conjugated with the carboxylate group.

Scheme II shows the sequence used for the synthesis of 2,4-nonadienoic acid,

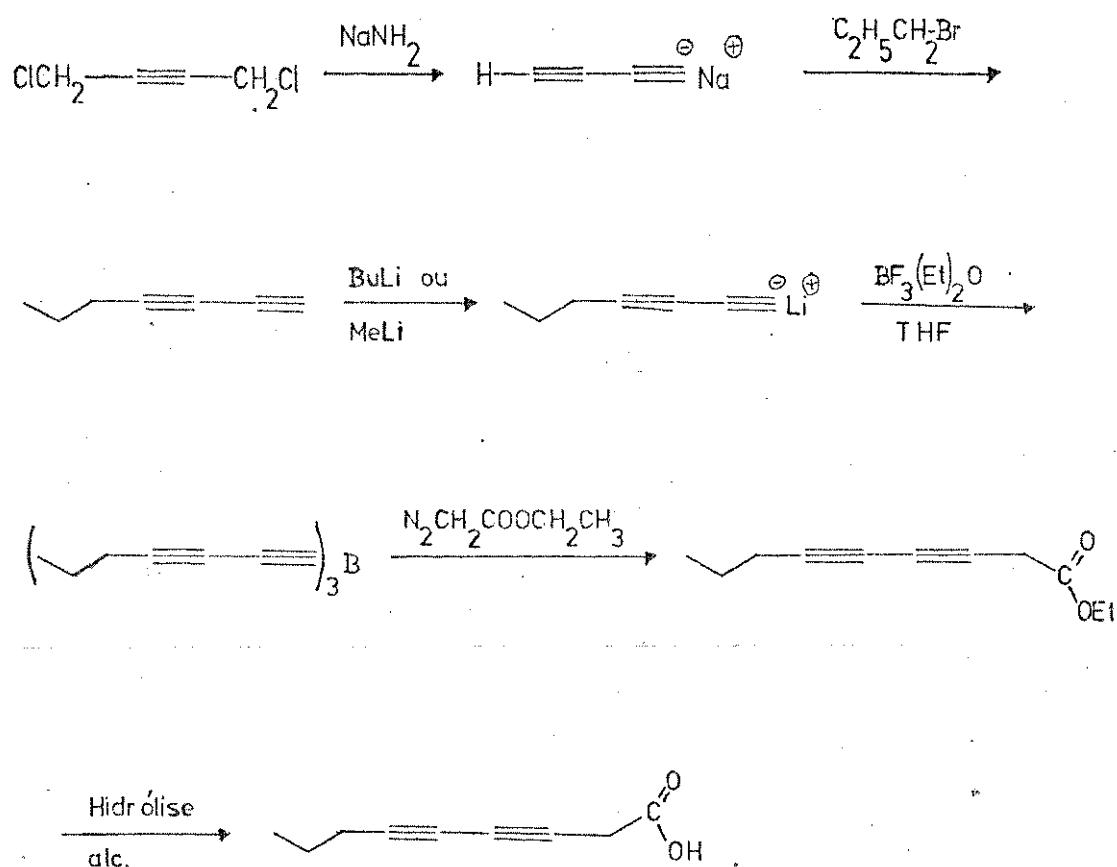
SCHEME II



and in Scheme IV, the structure of nine esters, prepared from the acids through the corresponding acid chlorides, are presented.

Attempts have been made (Scheme III) to prepare 3,5-nonadienoic acid.

SCHEME III



The results will be also discussed.

INTRODUÇÃO

Sem dúvida, um dos problemas mais graves que a humanidade deverá enfrentar nos próximos anos, é o da explosão demográfica. Mesmo não sendo nosso objetivo fazer uma análise exaustiva do problema, podemos considerar alguns dados de um trabalho publicado recentemente ⁽¹⁾ para dar uma idéia da proporção do problema. Por exemplo, para dobrar a população mundial, que no ano 1 (um) era de 250 milhões, demorou 1600 anos, enquanto que, para dobrar a atual população - 4 bilhões de habitantes - serão necessários apenas 35 anos. Estes números, que podem ser analisados de outra maneira, indicam que por dia nascem 220.000 crianças. Isto equivale dizer que, em 250 dias, a população mundial aumenta em 55 milhões de habitantes, cifra esta que representa aproximadamente metade da atual população do Brasil, ou ainda, representa o mesmo número de pessoas mortas durante a segunda guerra mundial.

Se bem que o resultado desta explosão demográfica possa ser atribuído mais a uma diminuição do índice de mortalidade do que a um aumento da natalidade, e que a mesma é diferente nas diversas regiões do planeta, é muito importante considerar possíveis e urgentes soluções.

Dentro das possíveis (2) (3), podemos considerar os programas dirigidos no sentido de descobrir novos agentes inibidores da ovulação que devam ser administrados com menor frequência do que aqueles que estão atualmente em uso e sem seus efeitos colaterais. Dever-se-ia também desenvolver programas que visassem a pesquisa de agentes reguladores da fertilidade masculina.

É importante levar em conta que, ao menos de uma maneira rápida, o desenvolvimento destes programas implica em uma série muito grande de etapas (ver gráfico I extraído de (3)) das quais, a que corresponde à síntese química - e que por sua vez implica na síntese propriamente dita, análises estruturais e determinação de possíveis configurações - , rigoroso controle de qualidade de cada substância a fim de evitar eventuais confusões devidas à presença ou ausência de impurezas que possam ser ativas - é somente a iniciação do projeto e, logicamente, dada a continuidade e o número de anos que a substância selecionada deverá ser administrada (uma mulher pode ingerir anti-concepcionais durante 20 ou 25 anos), os estudos toxicológicos devem ser bastante rigorosos.

Naturalmente, um projeto deste tipo requer muito tempo e muito dinheiro para que possa ser desenvolvido. Djerassi, por exemplo, mencionou (3) que um projeto de investigação orientado no sentido de descobrir uma pílula mensal ("once-a-month pill") cuja duração do projeto fosse de 10 a 15 anos, demandaria uma inversão de 10 a 30 milhões de dólares, cálculos estes feitos em 1970.

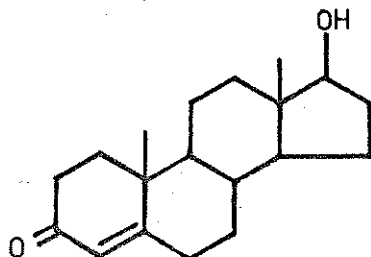
O alto custo, aliado ao possível fracasso a que tais projetos estão sujeitos, talvez sejam os fatores determinantes que impedem às indústrias farmacêuticas de tomarem a iniciativa para desenvolver programas desta natureza. Talvez por estas razões este projeto tenha sido assumido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), organismo internacional sem fins lucrativos.

Em relação mais direta aos programas de pesquisa de agentes que controlem a fertilidade masculina, eles deverão inibir específica e reversivelmente a espermatogênese. Aparentemente, os conhecimentos que dispomos atualmente dos processos fisiológicos e bioquímicos da reprodução masculina são insuficientes. Embora seja possível inibir a espermatogênese, é, todavia, prematuro pensar que poderemos dispor de um agente de uso generalizado nas próximas décadas.

É possível inibir a espermatogênese administrando grandes doses de progestinas, porém, o resultado final não é prático já que se constata perda considerável na potência e no libido da pessoa devido à queda do nível de testosterona endógena, o que faz com que seja necessário administrar andrógenos, outra vez, em doses elevadas.

Dentre os andrógenos, o mais difundido é a testosterona. Porém, como este hormônio se metaboliza muito rapidamente, torna-se necessária a administração constante e em grandes doses para manter seu nível aceitável. Como solução possível para este problema, seria desejável dispor de um andrógeno que permita manter um nível adequado por um tempo relativamente prolongado, produzindo uma liberação constante e prolongada deste hormônio.

A esterificação do grupo -OH de C-17 da testosterona produz andrógenos com atividade biológica mais prolongada do que a própria testosterona 1.



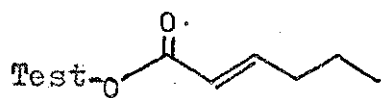
1

Estudos comparativos dos ésteres de testosterona: acetato, propionato e formiato, relativamente aos seus homólogos superiores: palmitato e estearato, revelaram possuir atividade metabólica similar. No entanto, a atividade biológica se faz sentir de uma forma mais prolongada nestes últimos. Estudos posteriores atribuíram o prolongamento do efeito não à demora na absorção da droga pelo organismo e sim pela resistência à ação metabólica propiciada pela cadeia lateral (81).

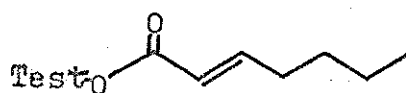
Em que pese o grande número de ésteres descritos na literatura, os estudos sistemáticos (4) (5) que permitem estabelecer uma relação confiável entre estrutura e atividade biológica, não são realmente muito comuns.

Por estas razões e com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS), iniciamos o estudo da síntese de alguns ésteres de testosterona

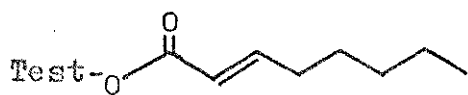
ESQUEMA IV



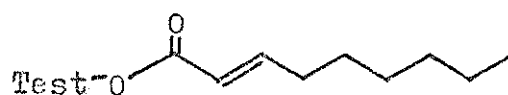
2



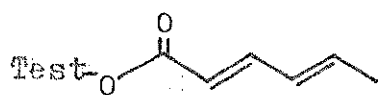
3



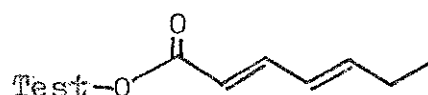
4



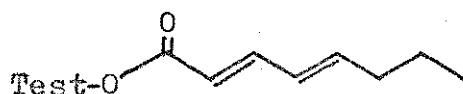
5



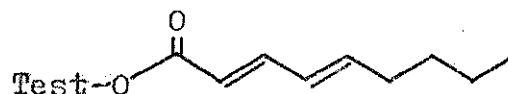
6



7



8



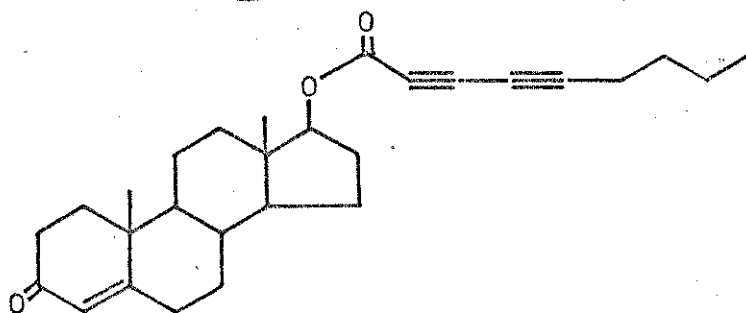
9

A seleção dos ácidos carboxílicos está baseada no estudo previamente publicado ⁽⁴⁾ no qual se afirma que as atividades mais prolongadas são dos ésteres derivados do ácido enântico (C-7) e ácido nonanóico. Evidentemente que, uma vez conhecidas as atividades biológicas destes compostos, poder-se-ia ter uma idéia mais clara da influência do número de ligações duplas e o comprimento da cadeia carbônica na atividade biológica.

Nesta tese serão descritas as diversas etapas na síntese destes ésteres, assim como os estudos espectroscópicos que permitiram estabelecer suas estruturas e configurações. Ao mesmo tempo, descreveremos a síntese do ácido 2,4-nonadiinóico 10 e seu correspondente éster de testosterona 11 e as tentativas realizadas para sintetizar o ácido 3,5-nonadiinóico 12.



10

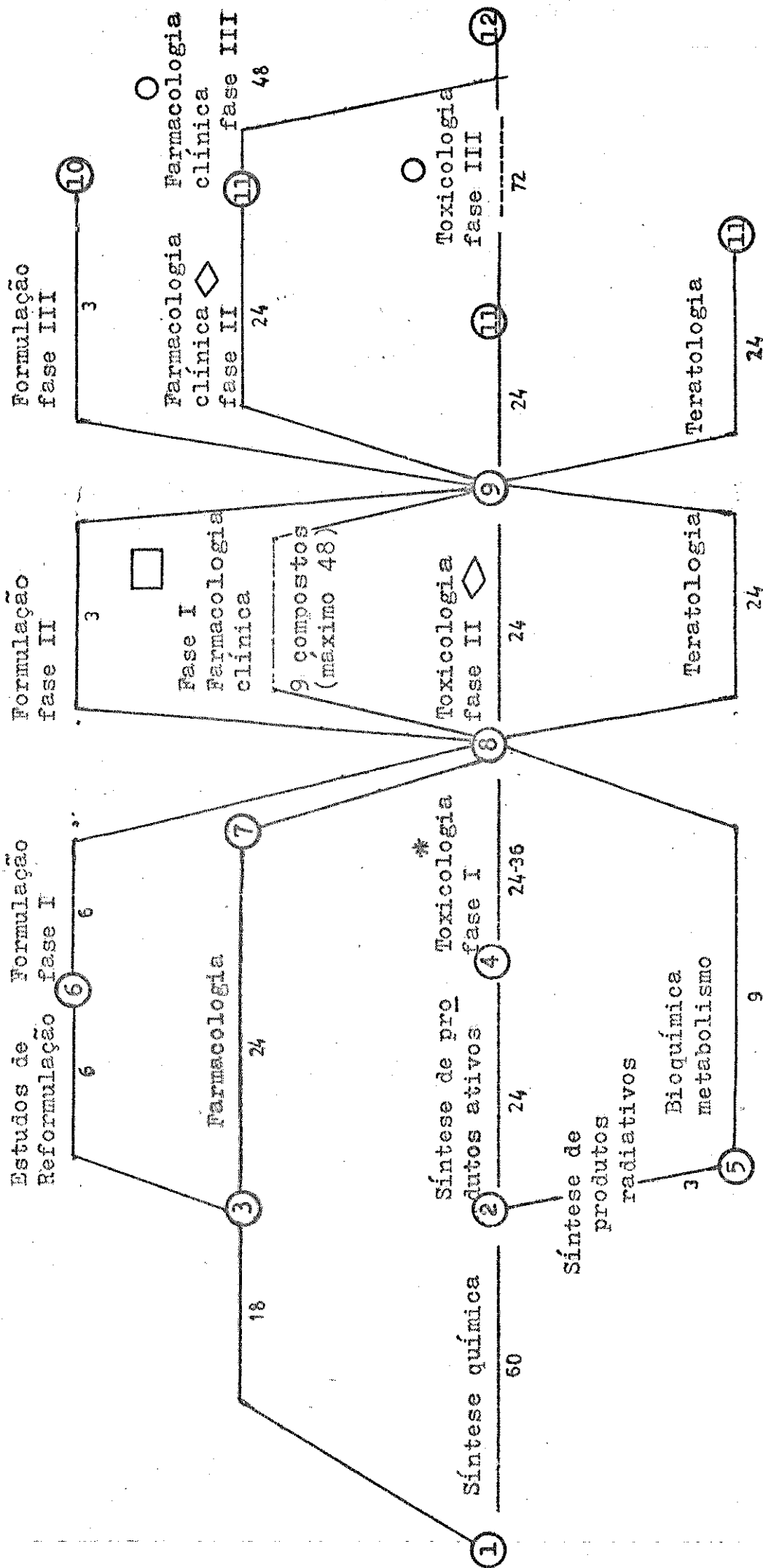


11



12

GRÁFICO I

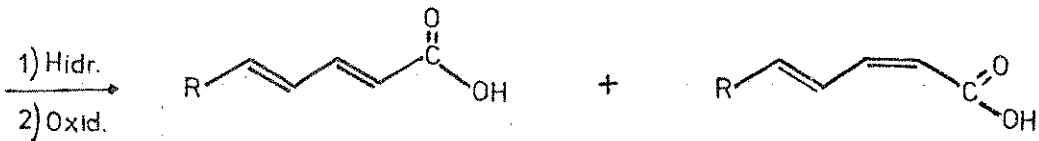
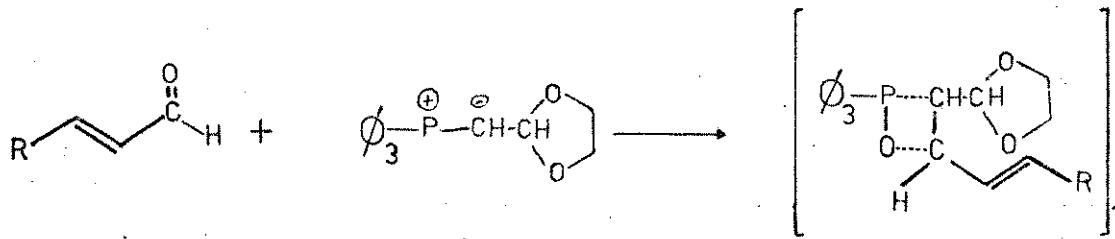


SÍNTESES RECENTES DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

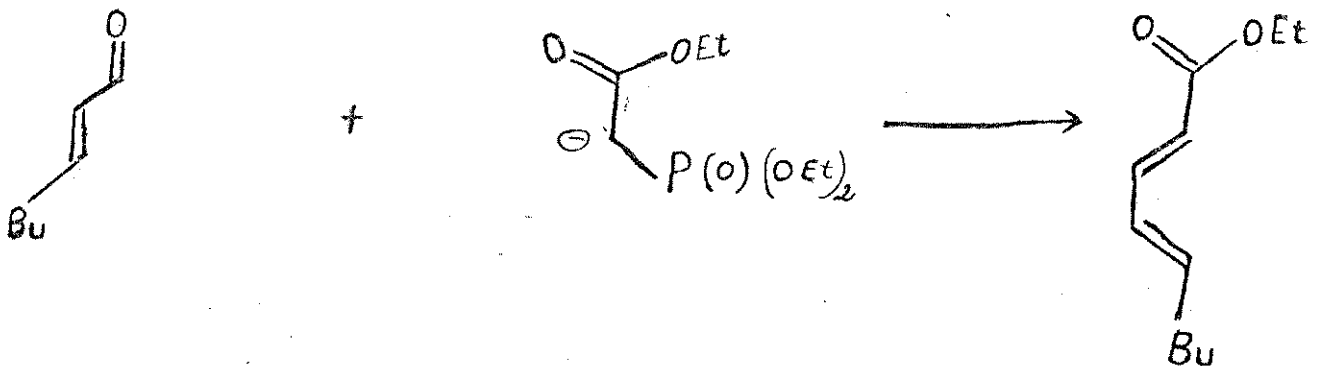
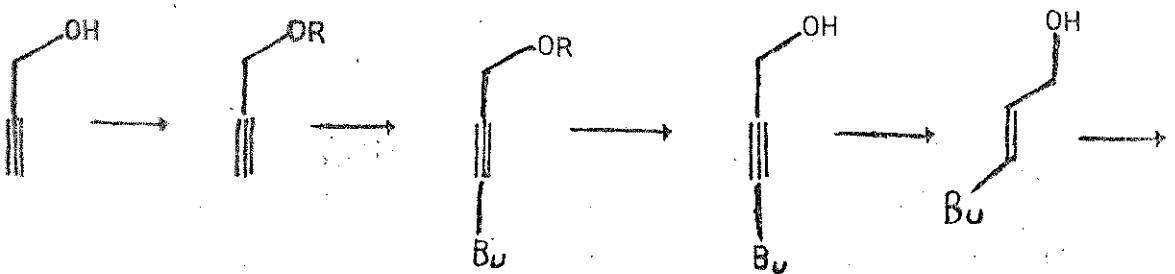
A química dos ácidos graxos - isolamento, síntese e análise espectral - tem atraído a atenção de numerosos investigadores nos últimos anos, fundamentalmente porque estes compostos são componentes essenciais dos lipídios e reserva de energia nos seres vivos.

Dentre os ácidos graxos em geral, os ácidos insaturados adquiriram notável importância devido às relações existentes entre eles e as prostaglandinas. Assim, são numerosos os trabalhos publicados neste campo ultimamente (6), ao mesmo tempo que os esquemas sintéticos utilizados na preparação de ácidos poliinsaturados, conjugados ou não, são realmente numerosos. A preocupação maior volta-se hoje para os processos susceptíveis de um controle estereoquímico dos produtos. Para tanto, embora a reação de Wittig leve normalmente a uma mistura de estereoisômeros, a escolha das condições de reação, solventes, etc. poderá favorecer a obtenção de um certo produto estereoquimicamente puro. (7)

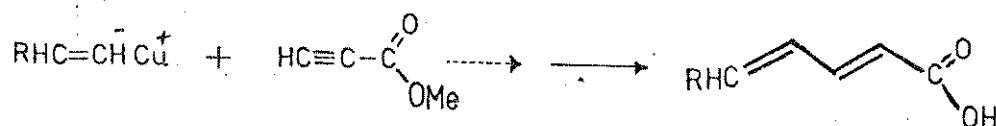
Diversos trabalhos são descritos na literatura, mostrando que a estereoespecificidade pode ser controlada na ordem de 90%. Destaca-se a reação de Wittig que pode ser assim esquematizada:



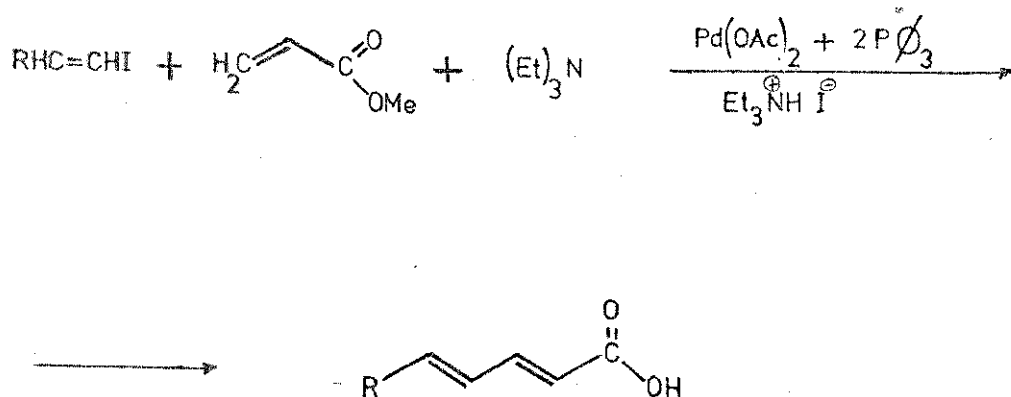
Outros métodos de síntese de ácidos graxos insaturados estão descritos na tese de mestrado de A.R. Gato ⁽⁸⁾, inclusive um método original que implica em várias etapas:



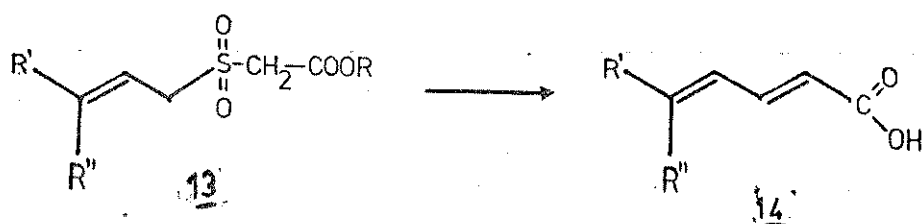
Outras alternativas de síntese para sistemas 2,4-dienóicos, não mencionados no trabalho de A.R. Gato, serão a apresentadas. Assim, uma síntese estereoespecífica de ácidos 2,4-dienóicos pode ser obtida a partir da reação de éster propargílico e um sal vinílico de cobre $\hat{V}Cu$ ou $\hat{V}_2CuLi$ (9).



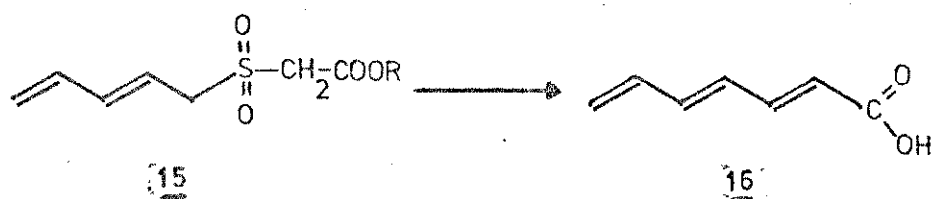
Ácidos 2,4-dienóicos podem também ser preparados de acordo com trabalhos publicados na literatura (10), reagindo-se compostos olefínicos com brometo ou iodeto de vinila em presença de trietilamina (TEA) e do catalisador de paládio, $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$, à temperatura de 100-150°C. Os produtos são obtidos dentro de uma notável estereoespecificidade Z ou E, dependendo do haleto de vinila utilizado. Estas reações são conhecidas como "reações de vinilação de olefinas".



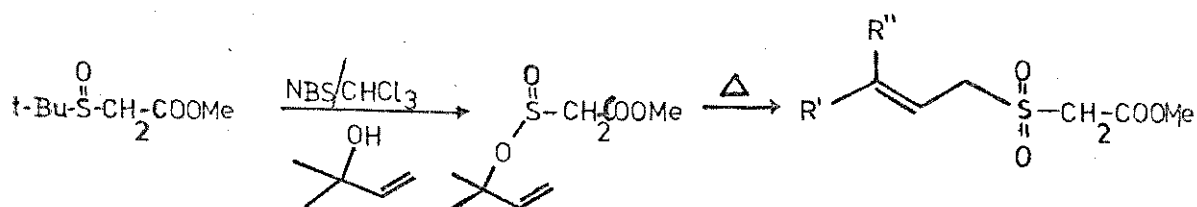
É possível também a preparação de ácidos dienóicos e trienóicos a partir de sulfono acetatos alílicos, descrita na literatura ⁽¹¹⁾ por Paul A. Grieco e Dena Boxler.



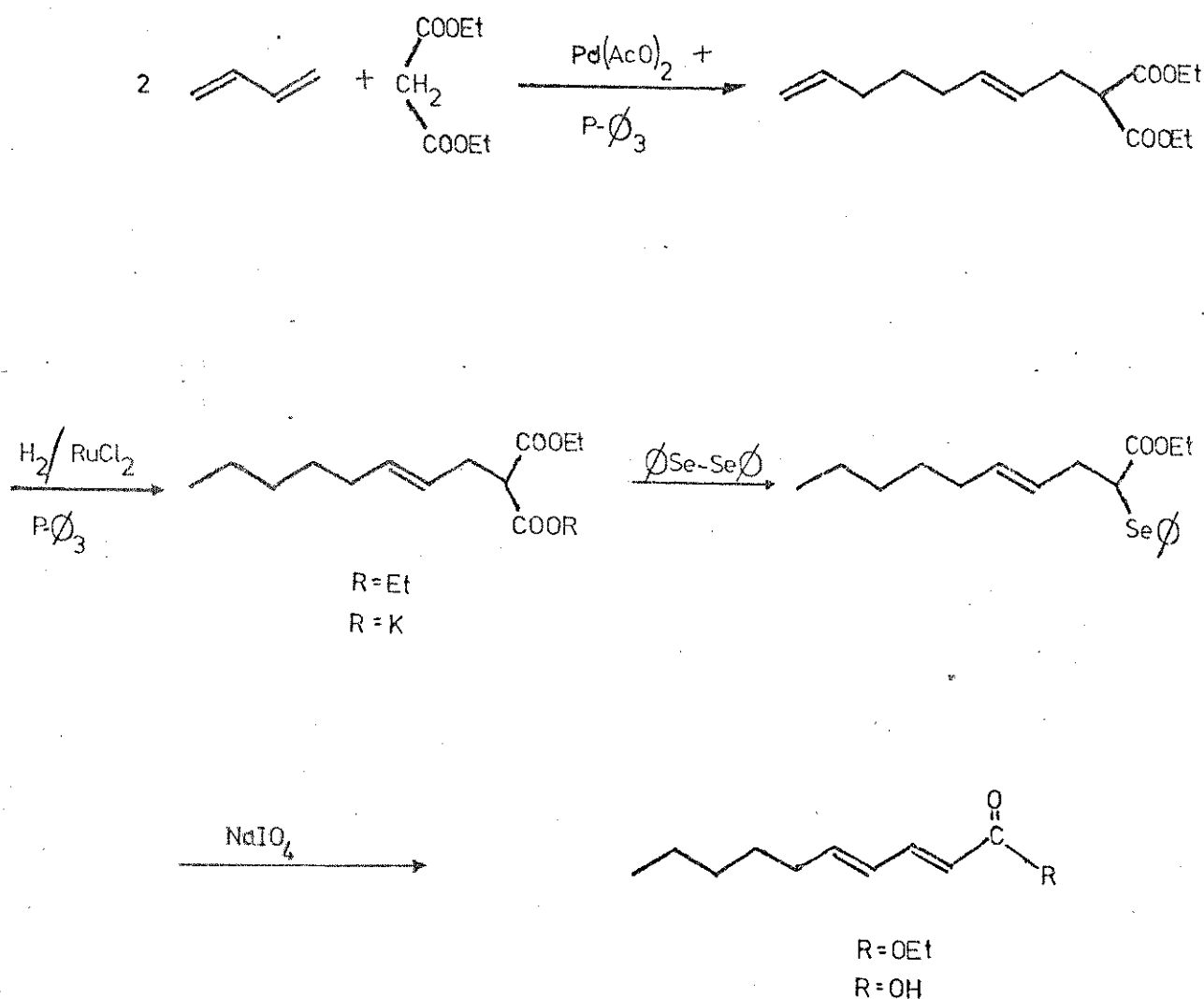
onde, R' e R'' = H' ou alquila



A preparação de 13 e de 15 envolve duas etapas a partir de um sulfóxido conveniente



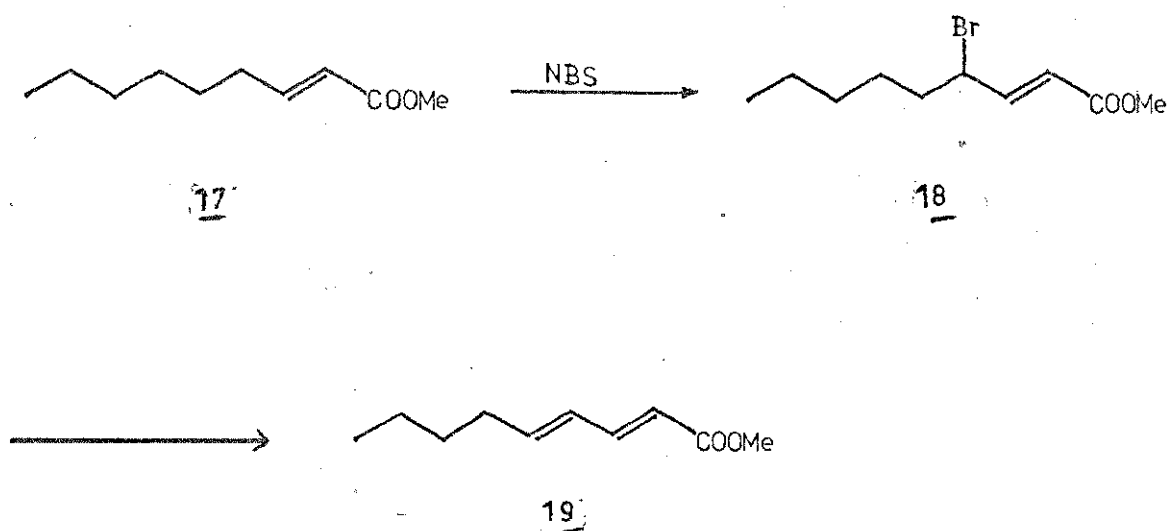
Outra síntese muito recente de ácidos 2,4-dienóicos (12), pode ser obtida a partir do éster dietil malonato e butadieno, seguida de hidrogenação catalítica seletiva, usando como catalisador $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.



SEQUÊNCIA DE SÍNTESES REALIZADAS

As tentativas de síntese de ácidos graxos, que seriam posteriormente esterificados com testosterona, foram orientadas no sentido de preparar o ácido E,E-2,4-nonadienóico 25, que representa a estrutura mais complexa.

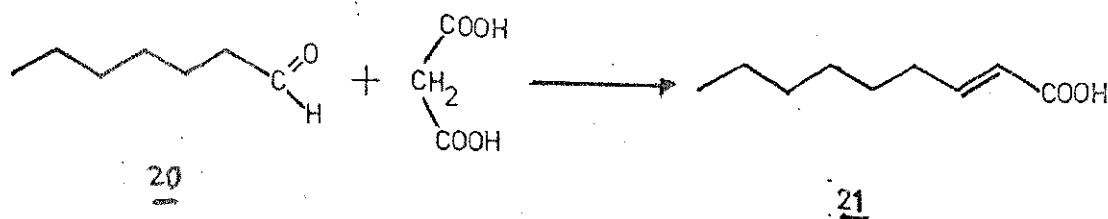
A estratégia seguida para a preparação de 19 foi, em linhas gerais, a seguinte: a partir do éster metílico do ácido 2-nonenóico 17 e por reação com NBS, pode-se esperar a introdução do halogênio na posição alílica, isto é, formação do éster 18, o qual, por eliminação de HBr, deveria produzir o produto desejado 19, na forma de éster metílico:



Ainda que seja possível manter certa segurança em relação à estereoquímica da dupla ligação α, β de 18, sempre que se parta de 17 estereoquimicamente puro, não sucede o mesmo com a ligação dupla γ, δ originada na reação de dehidrohalogenação. Isto significa que, embora tenhamos êxito na preparação de 19, por meio do esquema proposto, seria necessário fazer uma análise exaustiva do produto a fim de estabelecer suas características estereoquímicas.

A preparação do produto de partida foi realizada por meio da conhecida reação de Doebner. Esta reação, que consiste em tratar um aldeído, alifático ou aromático, com ácido malônico num solvente básico, como a piridina, permite aumentar a cadeia em dois carbonos e formar uma ligação dupla α, β ao grupo carboxilo.

Partindo do heptanal 20, facilmente obtido por pirólise do óleo de rícino ⁽¹³⁾ e seguindo as condições descritas por Jacobson e colaboradores ⁽¹⁴⁾, podemos obter o ácido E-2-nonenóico com rendimento de 80% 21



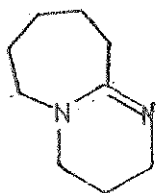
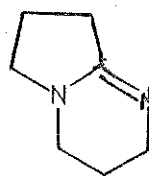
A esterificação do ácido 21, em metanol anidro e ácido sulfúrico, em condições usuais, produziu o éster 17, com rendimentos excelentes. A estereoquímica da dupla ligação de 17, foi claramente demonstrada por análises de seu espectro de RMP que mostra ser a dupla ligação realmente trans.

A etapa seguinte, foi realizada usando NBS em tetracloreto de carbono. Sendo que a reação se processa através de radicais livres, é de um modo geral conveniente o uso de irradiação ($h\nu$) ou de geradores de radicais, como peróxido de benzoíla, para facilitar a iniciação (15). Por outro lado, com ou sem ativadores, a reação se processa sob refluxo, sendo o mesmo mantido até que todo o NBS, que permanecia inicialmente no fundo do balão, transformando-se em succinimida, passe à superfície da solução de tetracloreto de carbono. Em nosso caso, o aquecimento sob refluxo durante toda a noite, foi suficiente para obter 18 com um rendimento de 71%. Alguns ensaios também foram realizados usando luz ultra-violeta como iniciadora da reação (68); ainda que nestas condições a reação se complete mais rapidamente (1,5 hs), o rendimento é praticamente o mesmo.

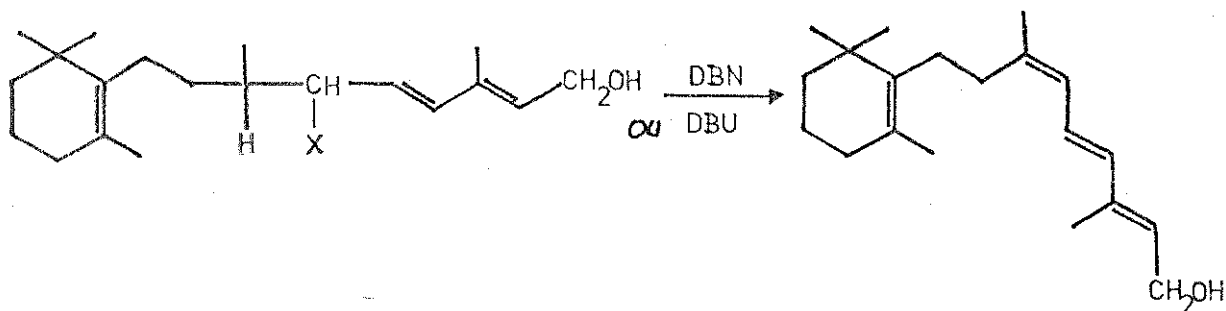
A introdução do bromo na posição alílica de 18 foi confirmada por análise do respectivo espectro de RMP: o ácido 2-enóico, que apresentava prótons olefínicos α e β como dublete $\delta = 5,8$ e duplo-triplete $\delta = 6,9$, evidencia claramente tratar-se do isômero trans sendo que a grandeza de "J" em cada um dos dubletes é de 16 Hz. A introdução do bromo na posição alílica modifica o espectro de RMP de tal modo que tenhamos, além do dublete em $\delta = 5,8$ ($J = 16\text{Hz}$) pa-

ra o H_α , um duplo dublete para H_β em $\delta = 6,8$ ppm ($J=10-16\text{Hz}$) e um multiplete para H_γ em $\delta = 4,5$ ppm.

A transformação de 18 em 19, na sequência de síntese, foi bastante estudada, tendo em vista as diversas alternativas na escolha dos reagentes e nas condições de reação. Depois das tentativas de dehidrohalogenação usando trietilamina (TEA) (16) ou ainda usando KOH a 10% em etanol, com resultados negativos por falta de reação ou pela obtenção de mistura de produtos e, consequentemente, baixos rendimentos, - nossa atenção foi dirigida no sentido da utilização de bases orgânicas: como DBU 22 ou DBN 23

2223

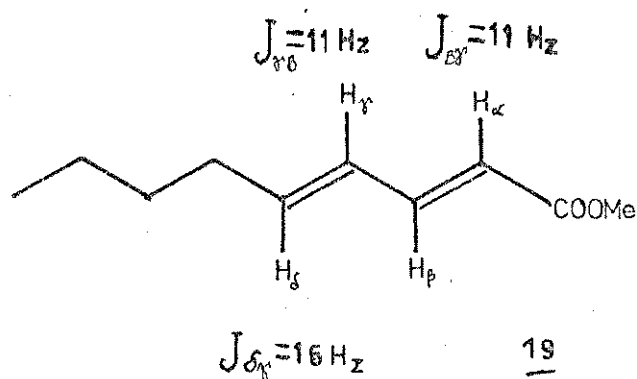
que foram usadas com êxito neste tipo de reações (17), demonstrando serem muito eficientes nas reações de dehidrohalogenação (18) (19), processando-se de uma forma rápida e a temperaturas relativamente baixas.



Embora tivéssemos experimentado diferentes condições de reação e em diferentes solventes (benzeno, tolueno, xileno), em todos os casos foram obtidos produtos escuros e que, analisados por CCD e CG, mostravam ser misturas de diferentes compostos. Finalmente, decidimos realizar um experimento usando, como agentes de dehidrohalogenação, uma mistura de cloreto de lítio e carbonato de lítio em dimetilformamida (DMF). Esta reação, que possui ampla difusão na transformação de halociclohexanonas em ciclohexenonas ⁽²⁰⁾, produziu resultados satisfatórios. A polaridade do solvente, tanto quanto a força iônica do meio, influenciam a velocidade das reações SN_1 e SN_2 sendo que os haletos de lítio apresentam um efeito especial, ajudando a eliminação do grupo abandonador ⁽²¹⁾. Desta forma, trabalhando a uma temperatura de 125-130°C durante 90 minutos, é possível obter o éster 19 com rendimentos de 80-85%. Usando temperaturas mais altas obtém-se emulsões, provavelmente devido à saponificação do éster. Isto dificulta consideravelmente o isolamento do produto de reação.

A análise do produto por CG, mostrou ser constituído de uma mistura de dois produtos na proporção de 9:1 aproximadamente. Pode-se demonstrar por comparação de seu espectro de RMP com o publicado para o éster etílico desta mesma configuração ⁽²²⁾ que o produto de maior proporção é o éster E,E-2,4-nonadienoato de metila. Pode-se também comparar com o padrão que apresenta o éster metílico do ácido sórbico, produto cuja configuração é bem conhecida como sendo (E,E.)

Com o objetivo de confirmar esta designação (E,E) com base no efeito produzido por lantanídeos, em especial pelo $\text{Eu}(\text{Fod})_3$, sobre os deslocamentos químicos dos prótons olefínicos do éster metílico do ácido sórbico (23), submetemos a mistura assim obtida ao mesmo processo. O espectro obtido é consonante àquele obtido para o sorbato de metila embora haja evidências de sinais provavelmente devidos ao produto contaminante. (Fig.10.3-10.4) $J_{\gamma\delta}=16\text{ Hz}$ $J_{\alpha\beta}=16\text{ Hz}$



Dado que no espectro de massa do E,E-2,4-nonadienoato de metila não observamos sinais que possam ser atribuídos ao produto contaminante e que, por hidrogenação catalítica, obtivemos somente nonanoato de metila, totalmente homogêneo por CG, supomos que o produto que acompanha o E,E-2,4-nonadienoato de metila seja um isômero geométrico do mesmo. (Fig. 10.1 e Fig. 10.2).

Para sintetizar os demais ácidos graxos insaturados que nos haviam sido propostos (esq. IV) seguimos a mesma sequência de sínteses desenvolvida para o ácido 2,4-nonadienóico e os submetemos às diversas análises físicas e espectroscópicas como poderá ser comprovado na parte experimental do presente trabalho.

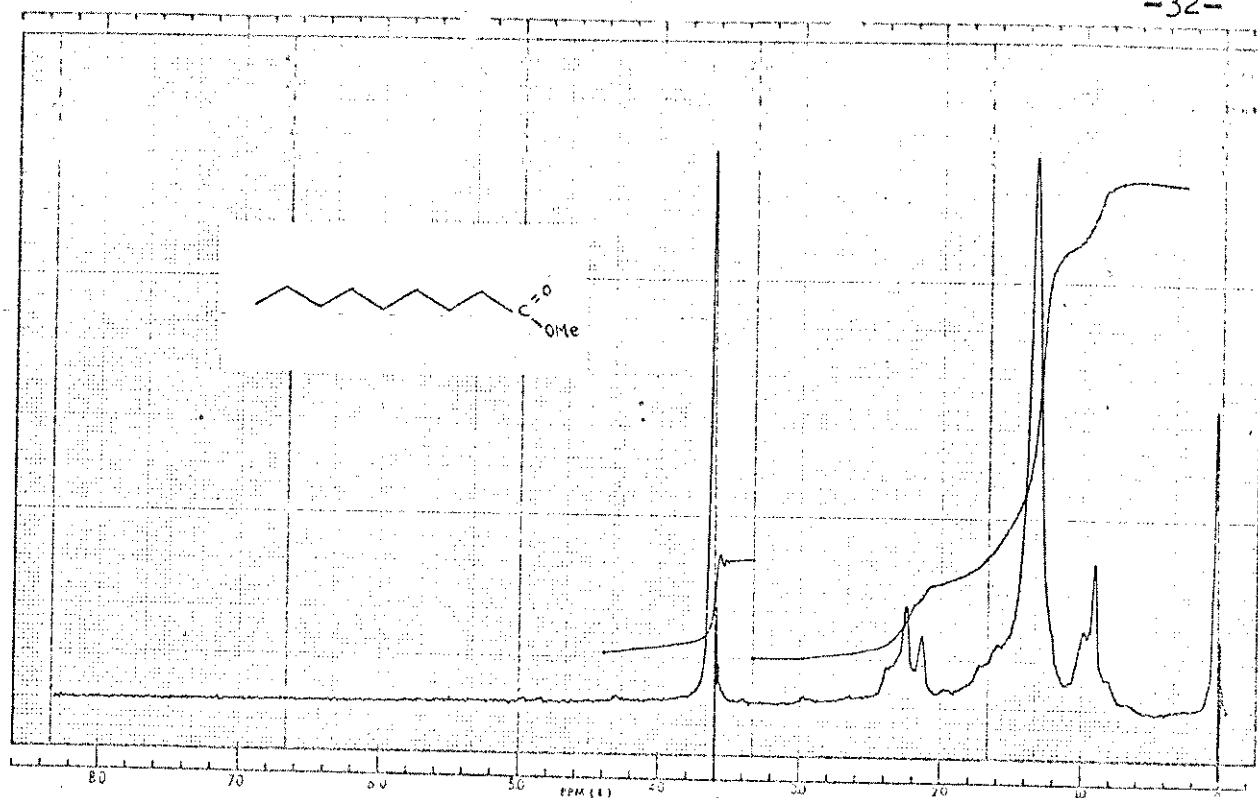


Fig. 10.1

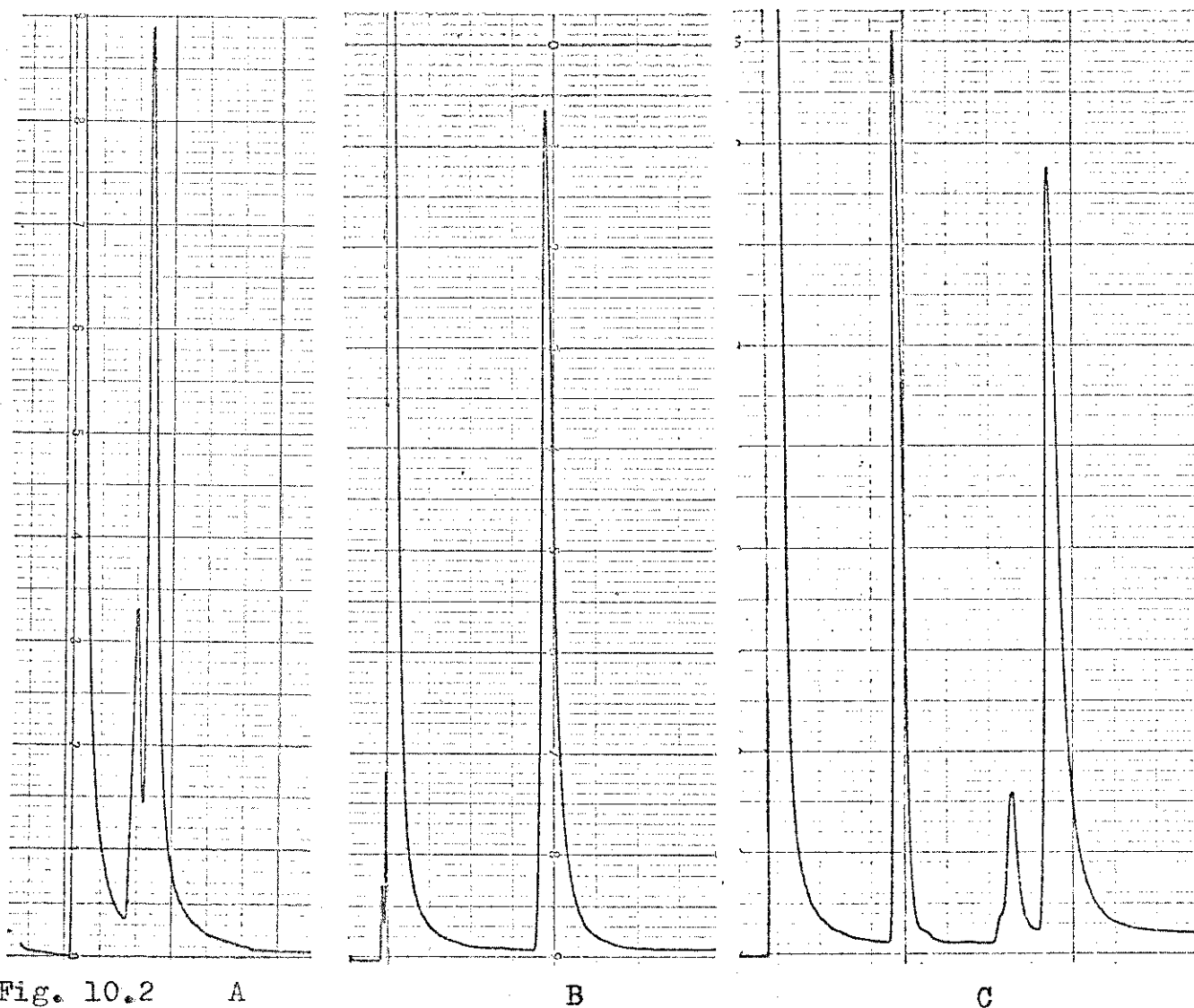


Fig. 10.2 A

B

C

Ácido E,E-2,4-nona
dienóico (90%)

Ácido nonanóico
100%

Mistura (1:1) de ácido
nonanóico e E,E-2,4-no
nadienóico (90%)

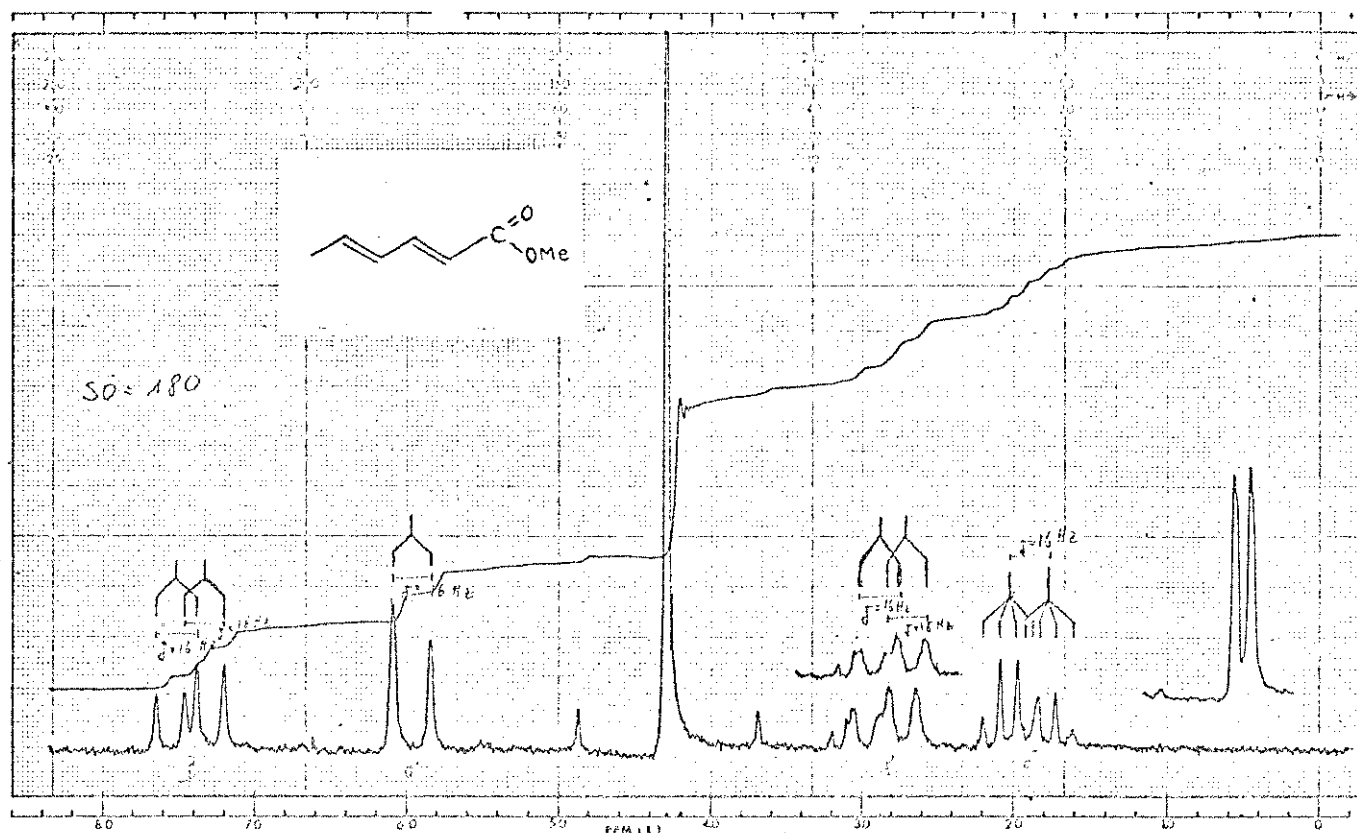


Fig. 10.3

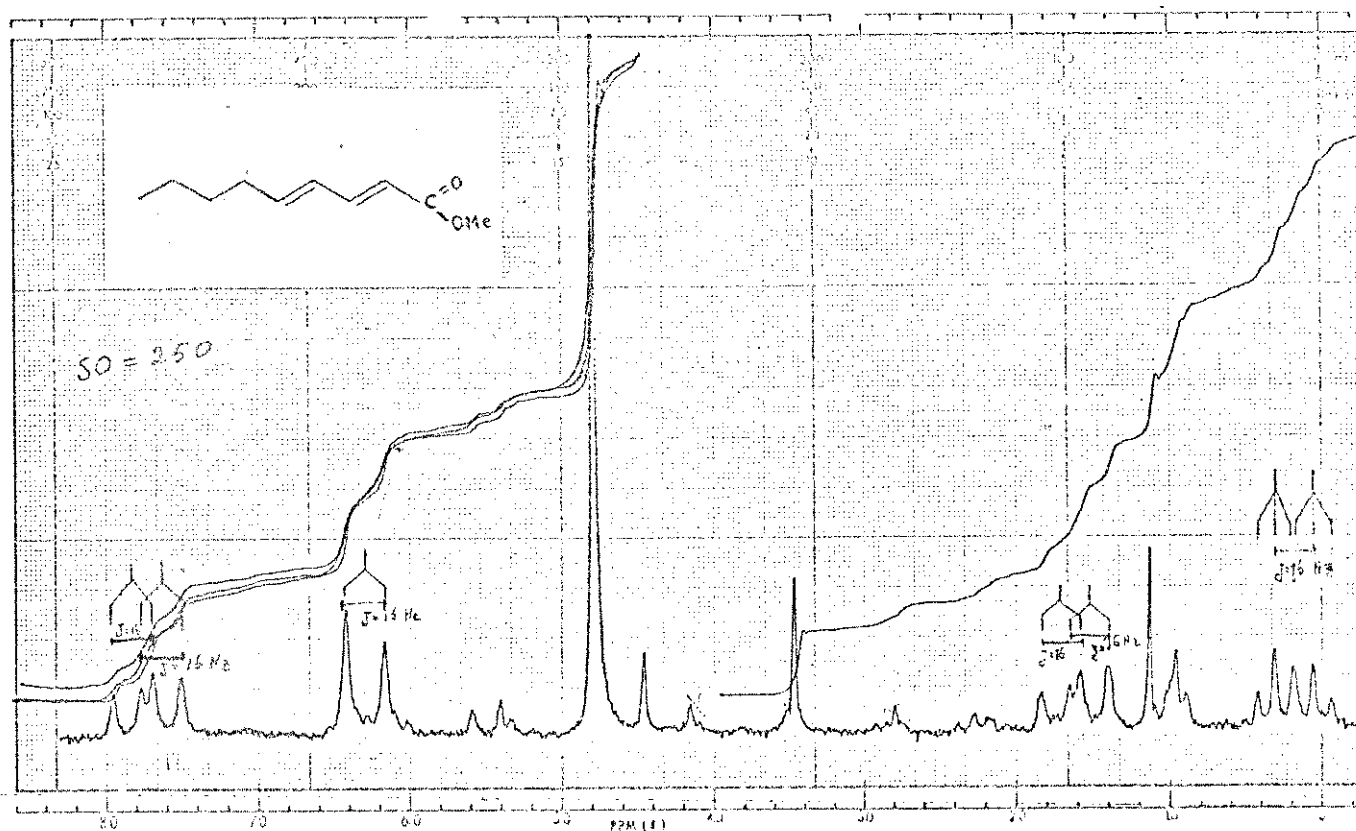
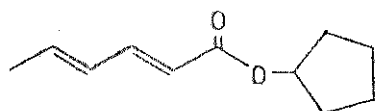


Fig. 10.4 (37,3 mg de éster, 0,3 ml de CCl_4 e 132,5 mg de $\text{Eu}(\text{Fod})_3$)

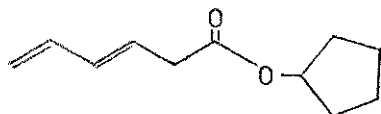
ESTUDO DA REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO COM TESTOSTERONA

A reação de esterificação do grupo -OH de C-17 da testosterona foi estudada utilizando-se como modelo, o ciclopentanol, por assemelhar-se ao centro reativo da reação de esterificação da testosterona e um sistema 2,4-dienóico, cloreto de sorboíla.

O primeiro intento de esterificação consistiu em usar piridina como base e como solvente (54). O produto isolado foi identificado, por RMP, como sendo 2,4-hexadienoato de ciclopentila. A reação foi feita a uma temperatura de aproximadamente 0°C. (Fig. 10.5 e Fig. 10.6)

24

O segundo intento foi utilizar trietilamina (TEA) como base e como solvente da reação, feita à temperatura de aproximadamente 0°C. O produto isolado foi identificado como sendo o éster 3,5-hexadienoato de ciclopentila 26. (Fig. 10.7 e Fig. 10.8).

26

A pureza do composto, analisado por CG, é de aproximadamente 100%.

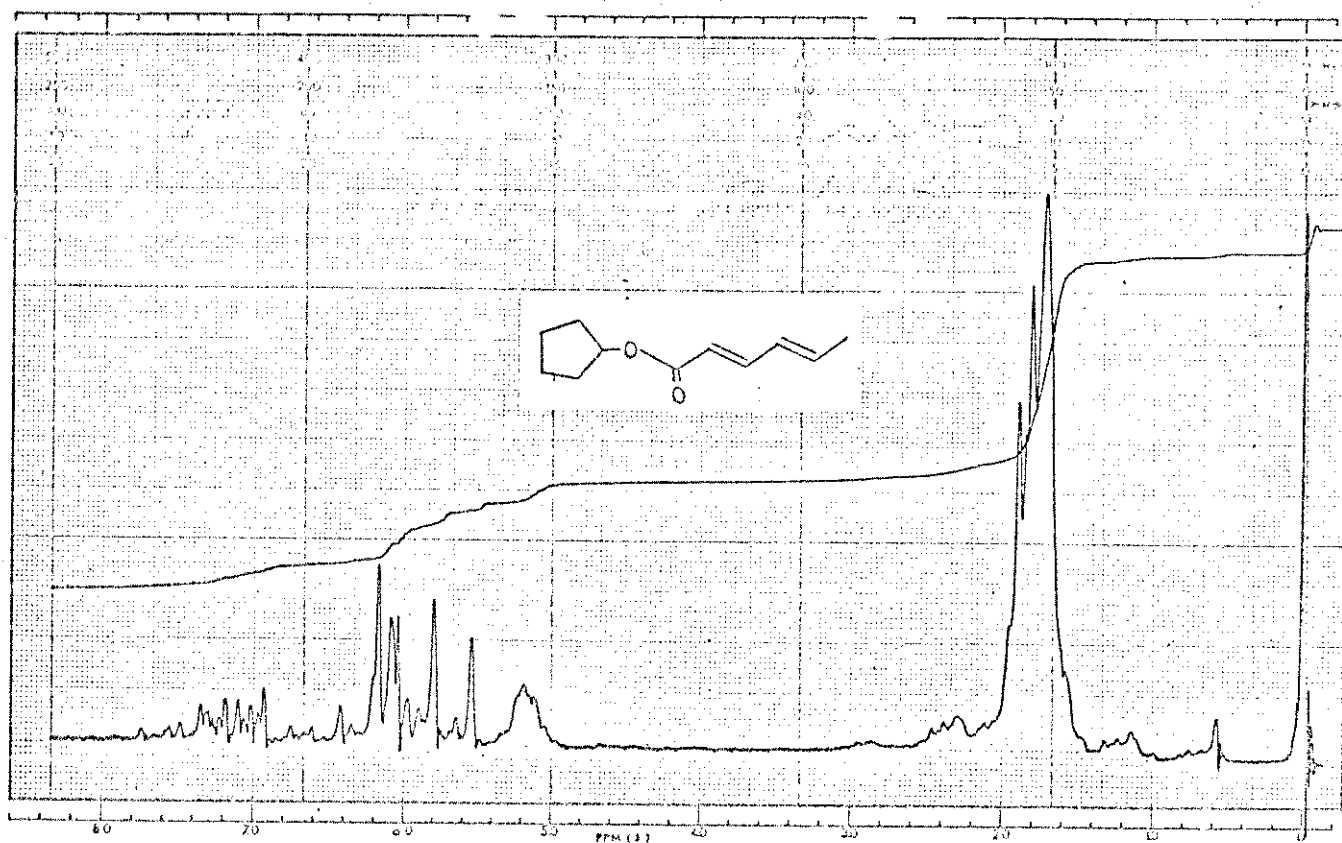


Fig. 10.5

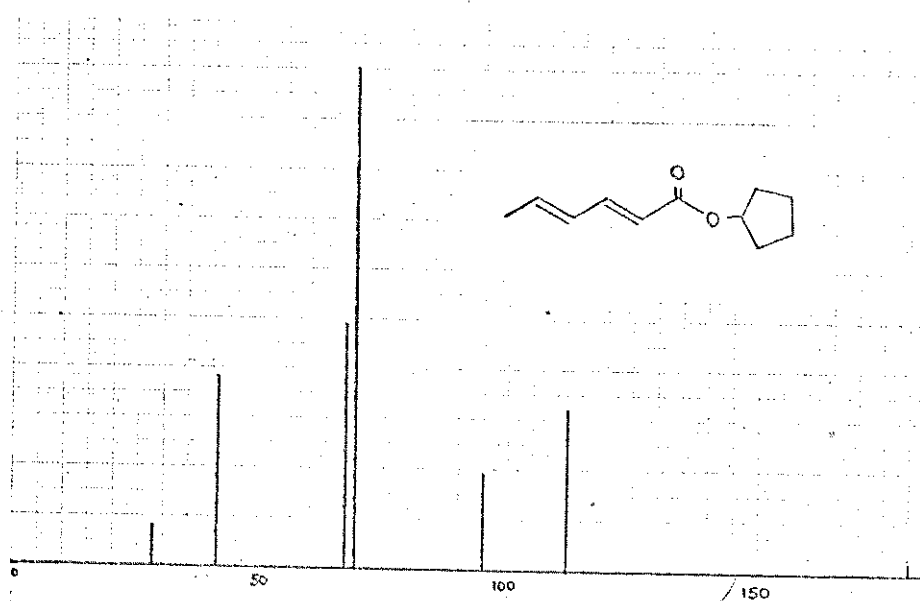


Fig. 10.6

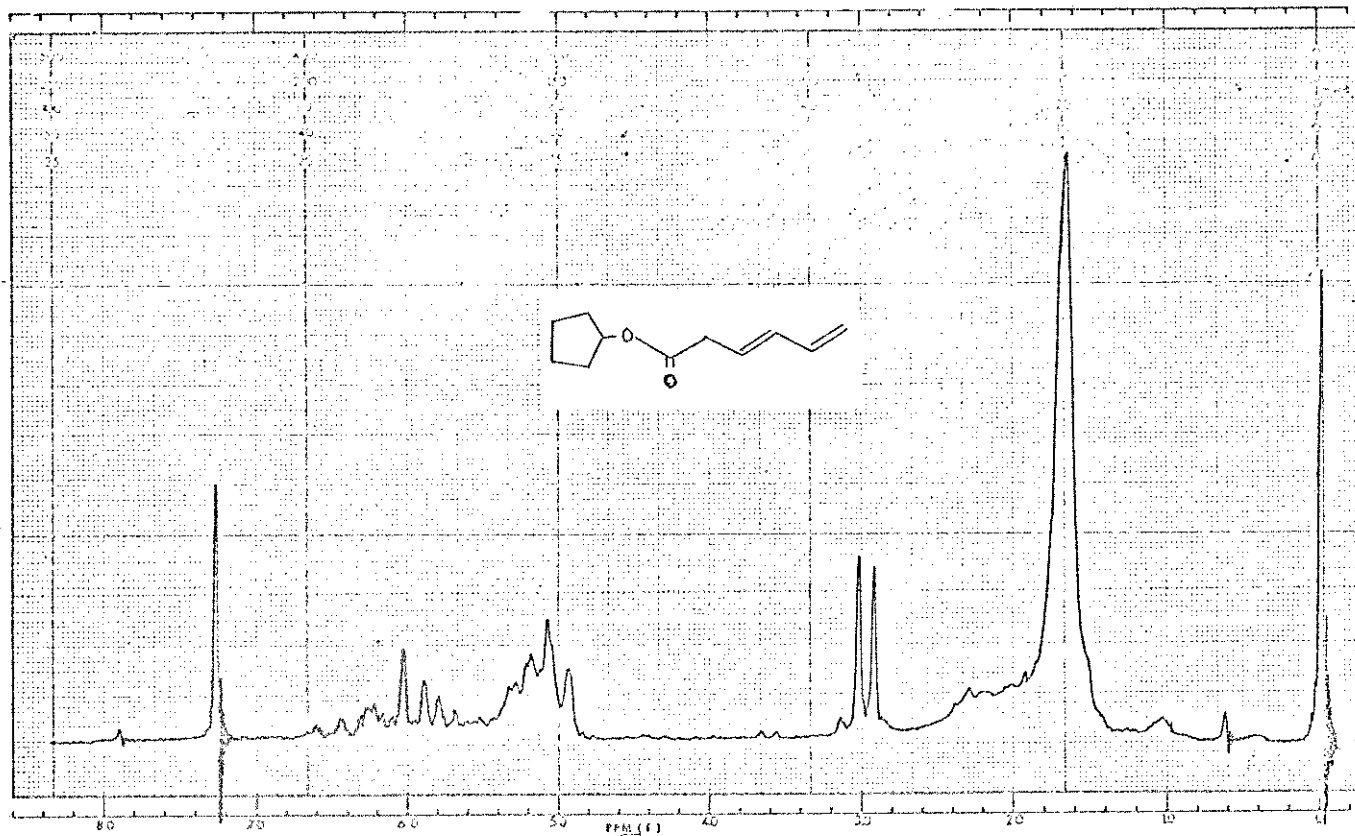


Fig. 10.7

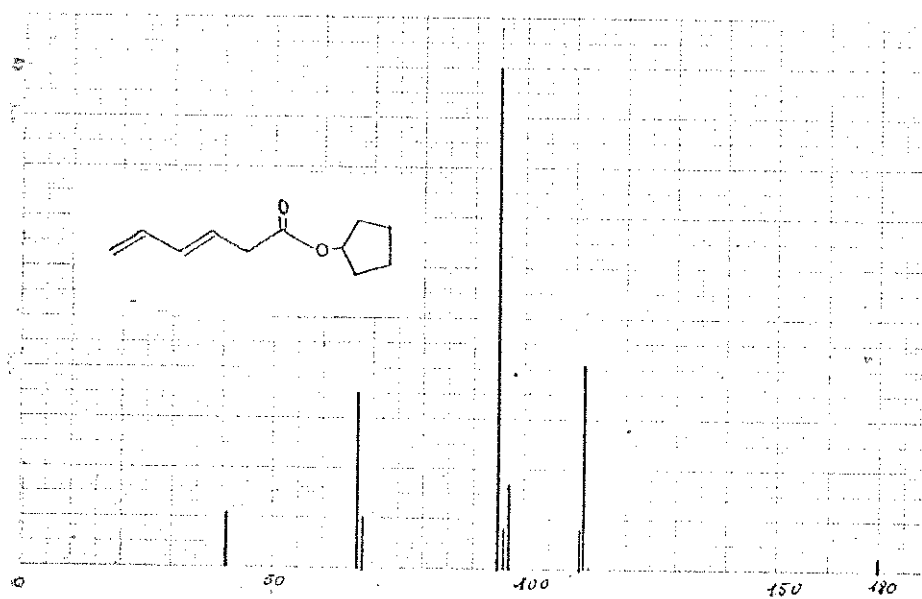
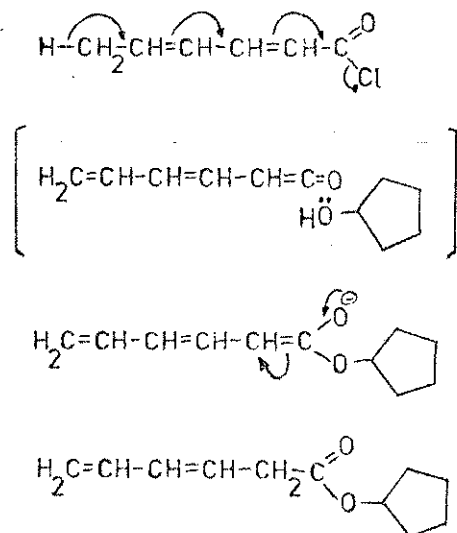
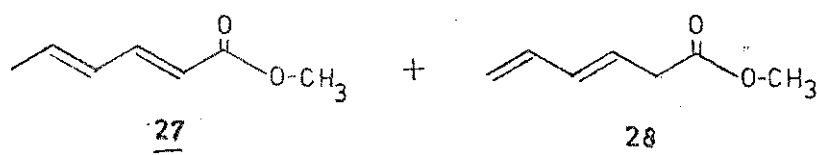


Fig. 10.8

Presume-se que esta última reação, que continua sendo estudada, ocorra através do seguinte mecanismo, com formação de uma cetena intermediária:



Para nos certificarmos da influência que tem a estrutura do álcool nesta reação, esterificamos cloreto de sorboila com metanol, nas mesmas condições que a esterificação anterior. O produto da reação isolado e identificado, revelou tratar-se de uma mistura 1:1 do éster 2,4 e 3,5-dienoato. (Fig. 10.9 e Fig. 10.10) .



Passamos a analisar as condições de esterificação dos ácidos 2-enóicos e 2,4-dienóicos com a testosterona. As condições de reação, isolamento e conclusões gerais descritas para o éster 2,4-nonadienoato de testosterona serão, de certa forma, generalizadas para os demais esteróides preparados.

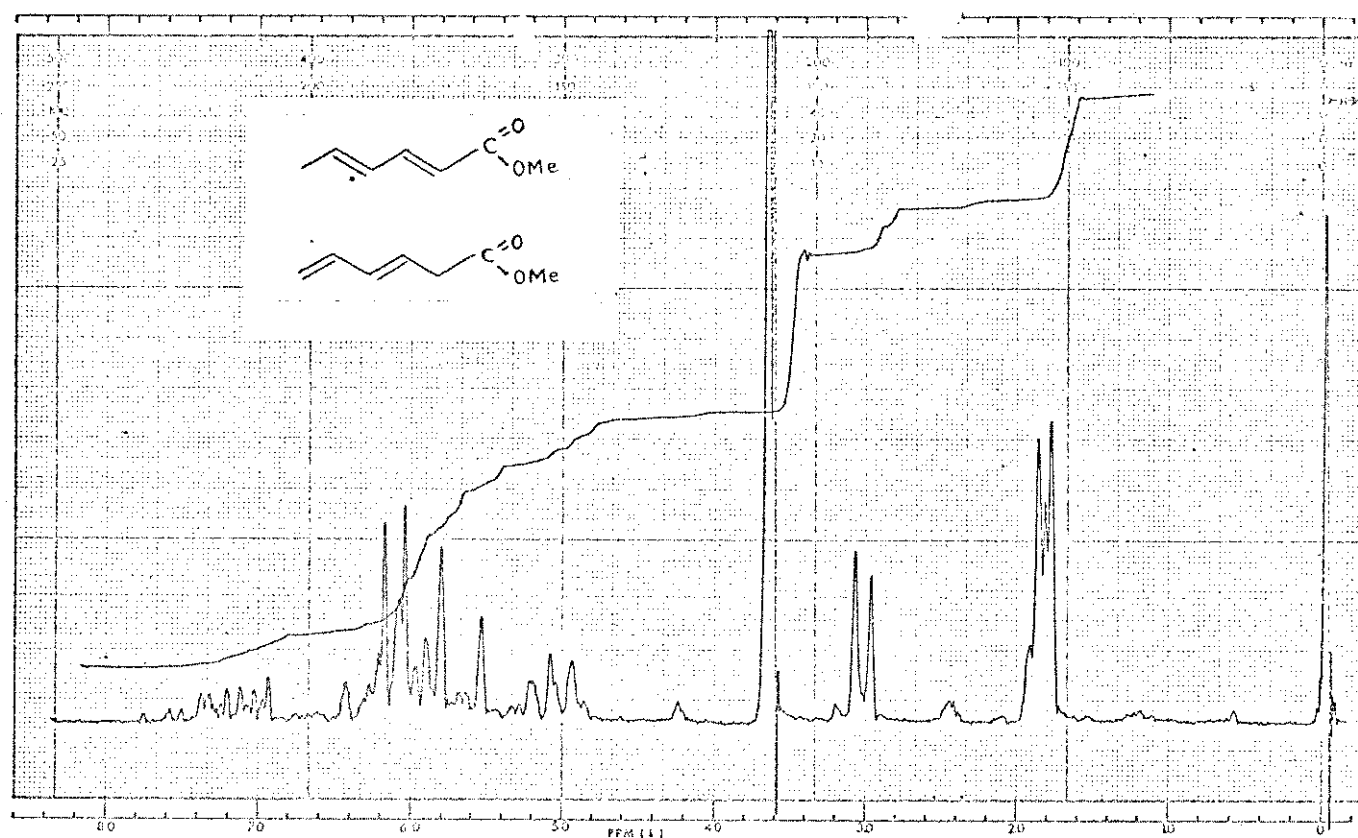


Fig. 10.9

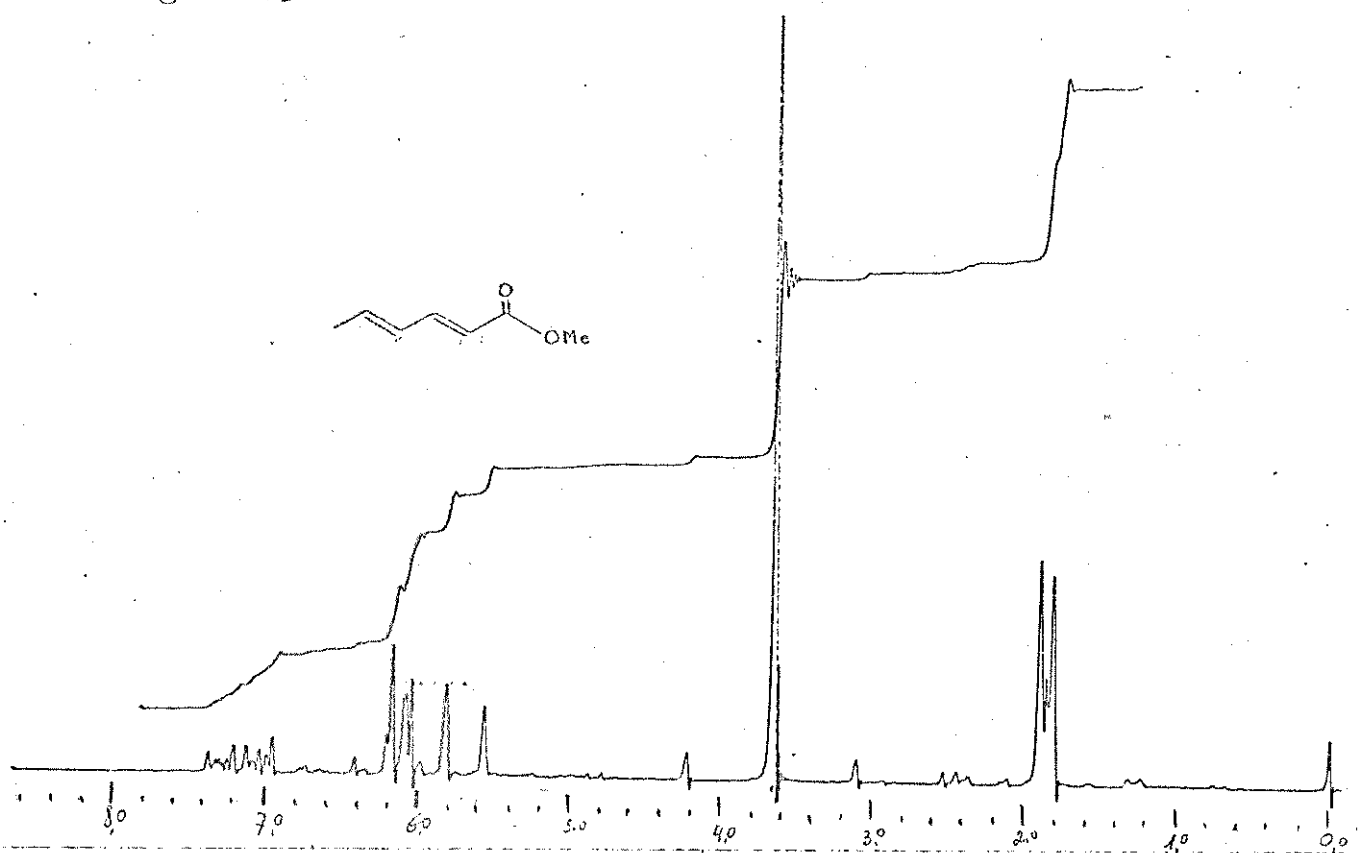


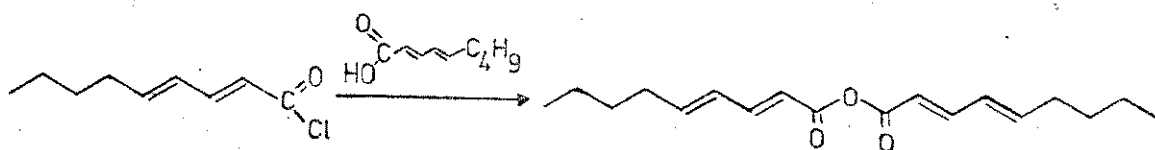
Fig. 10.10

A esterificação da testosterona foi feita através do cloreto de acila correspondente, preparado a partir do respectivo ácido e cloreto de tionila (SOCl_2) ou cloreto de oxalila (ClOC-COCl). Os primeiros intentos realizados consistiram em usar piridina como base e como solvente da reação (54). Os rendimentos obtidos eram muito baixos, a crescer das dificuldades em se eliminar completamente a piridina.

Passamos a usar então, piridina em quantidade estequiométrica (mol/mol) com o cloreto de acila e benzeno como solvente (55). A reação foi feita à temperatura ambiente e com agitação magnética durante aproximadamente doze horas.

O isolamento do éster de testosterona, em alguns casos, foi feita por cristalização em metanol. Em outros casos fizemos cromatografia de coluna usando sílica-gel (0,05-0,2 mm) e um sistema de benzeno/acetato de etila de polaridade crescente como solvente de eluição.

O produto de esterificação apresentou-se na forma de mistura, podendo ser constatadas quatro manchas por CCD. Tentamos identificar os diversos produtos formados na reação. A primeira mancha, eluída com benzeno (100%), apresentou-se com aspecto oleoso, de coloração amarelada. Através das análises feitas por RMP e IV concluímos tratar-se do anidrido do ácido que presumivelmente se formaria através da seguinte reação:



(Fig. 10.11 e Fig. 10.13)

Este produto, tratado com metanol durante 48 horas, resultou numa mistura de dois produtos identificados por RMP como sendo:



(Fig. 10.12) ²⁵

¹⁹

A mancha seguinte, eluída com benzeno/acetato de etila (98:2), foi identificada por RMP, IV e EM de alta resolução como sendo o éster 2,4-nonadienoato de testosterona, produto principal da reação.

A terceira mancha eluída com benzeno/acetato de etila (85:15) era constituída pela testosterona usada em excesso na reação juntamente com a testosterona remanescente devido às reações laterais do cloreto de acila, acima propostas.

A quarta mancha na placa, que aparecia como uma mancha alongada junto ao ponto de aplicação, não foi eluída da coluna. Presumivelmente deverá tratar-se do ácido 2,4-nona dienóico remanescente no cloreto de acila ou que se formou na reação.

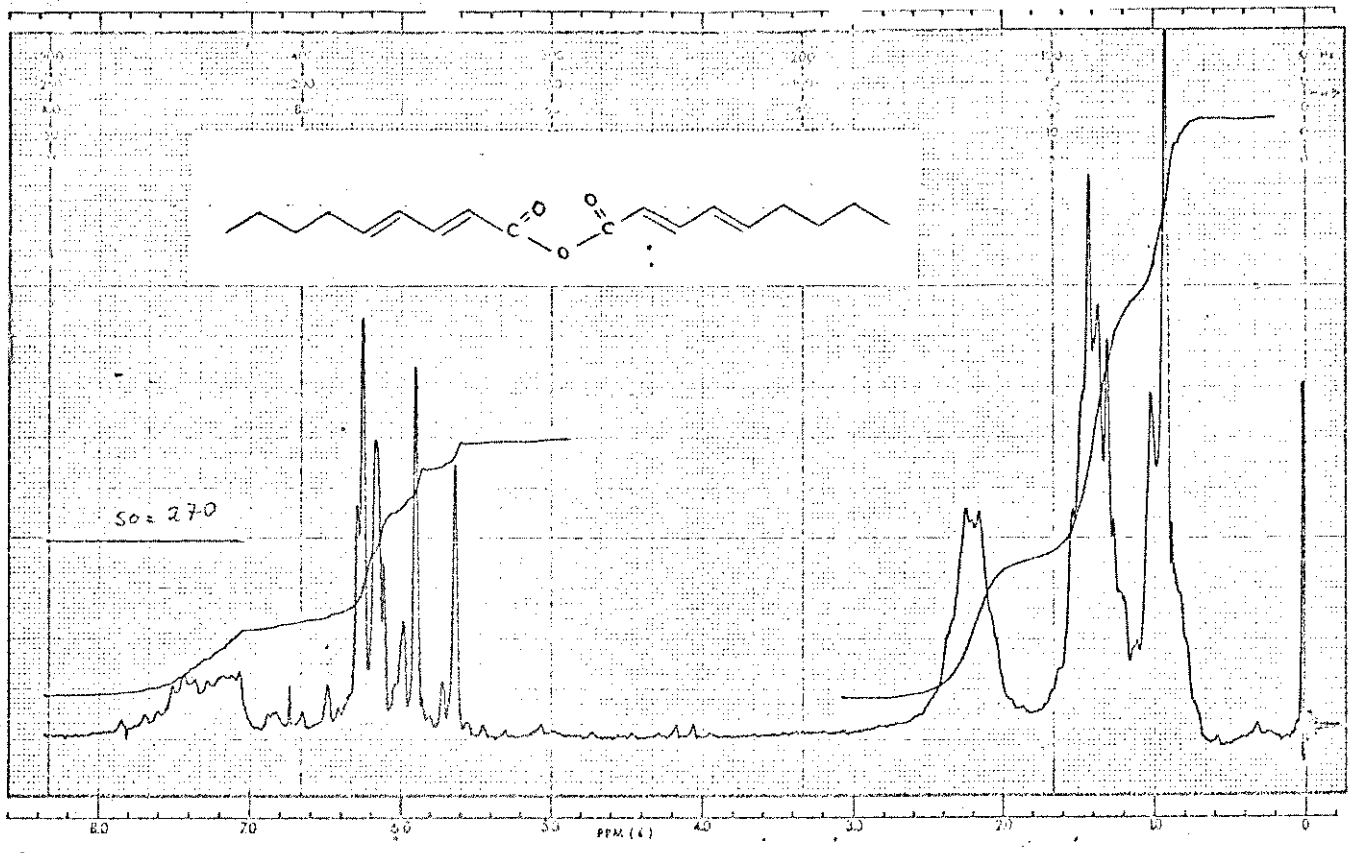


Fig. 10.11

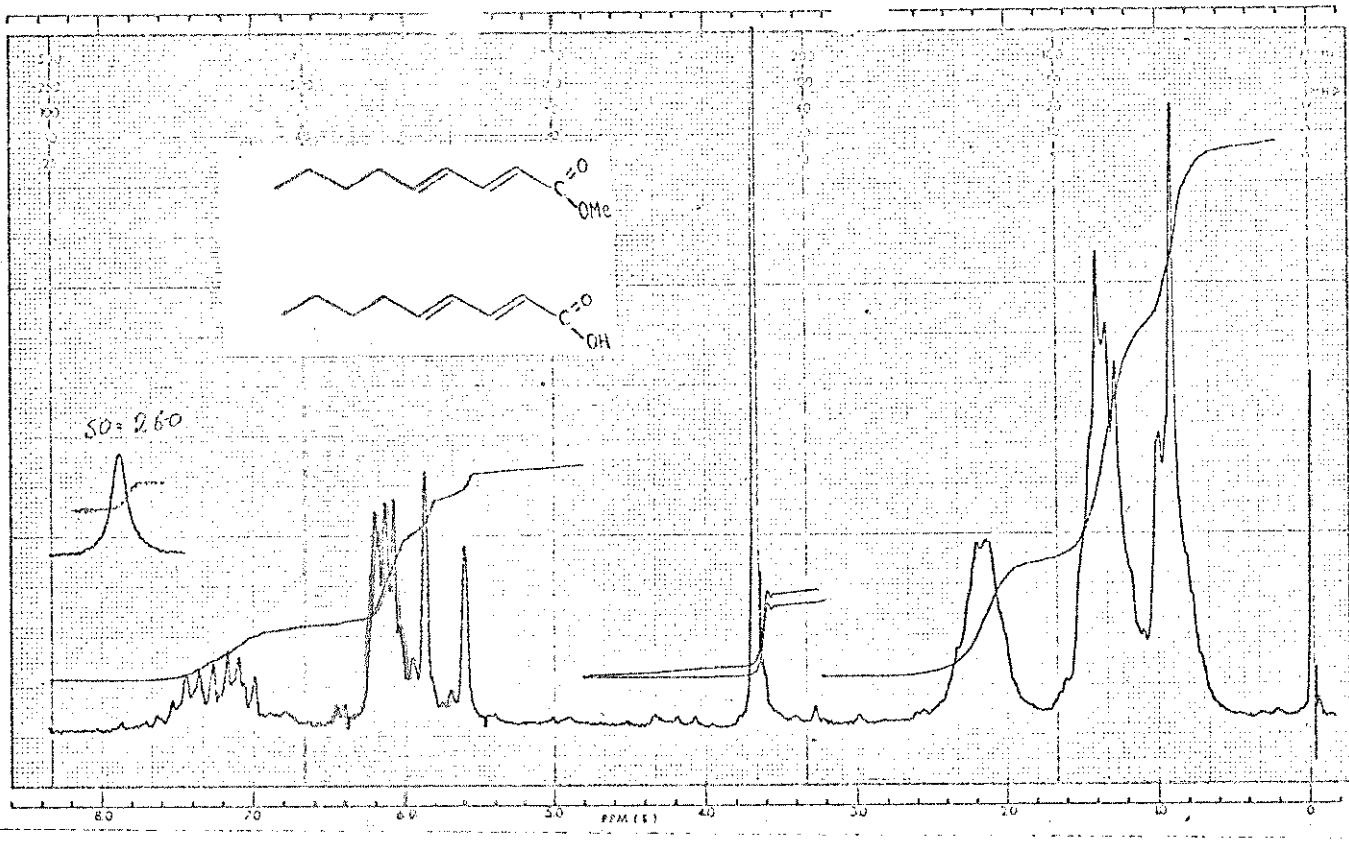


Fig. 10.12

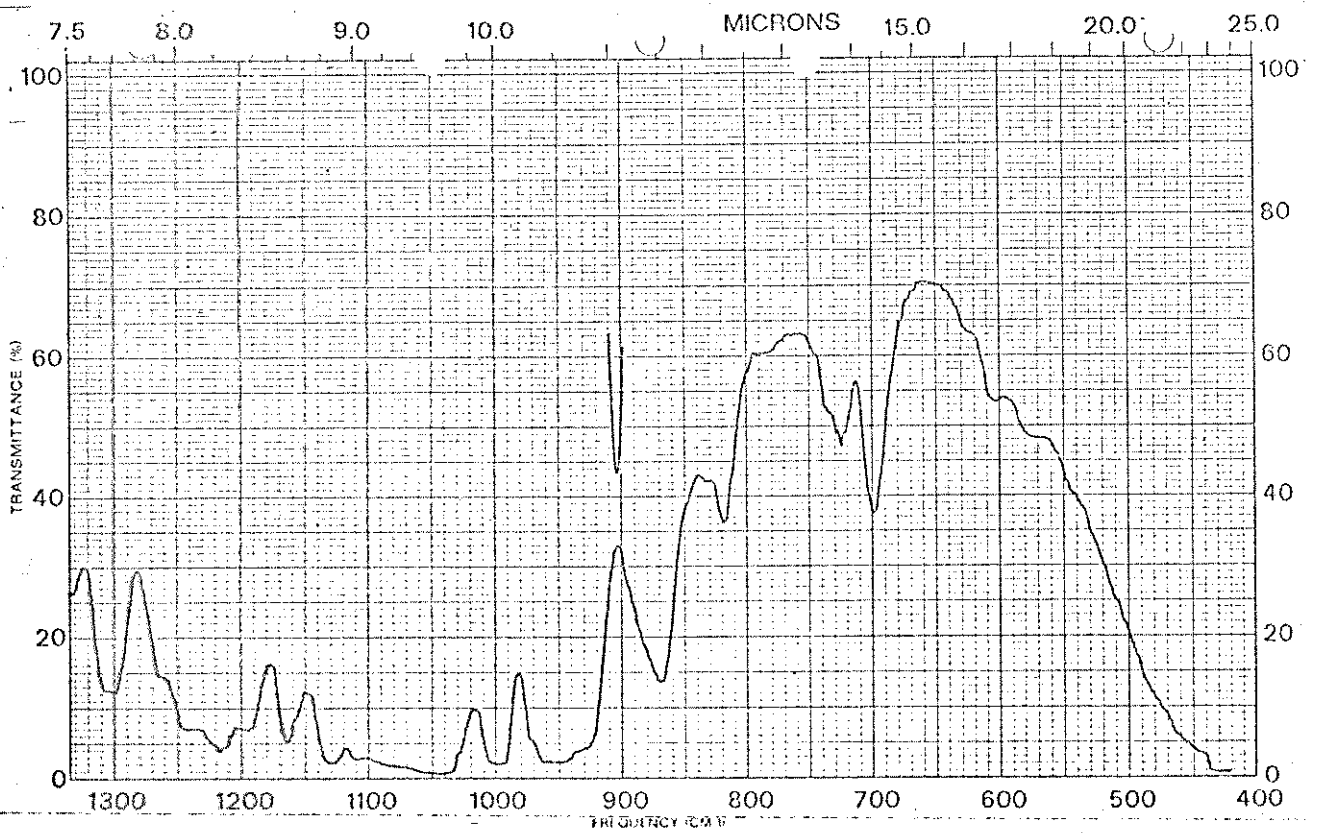
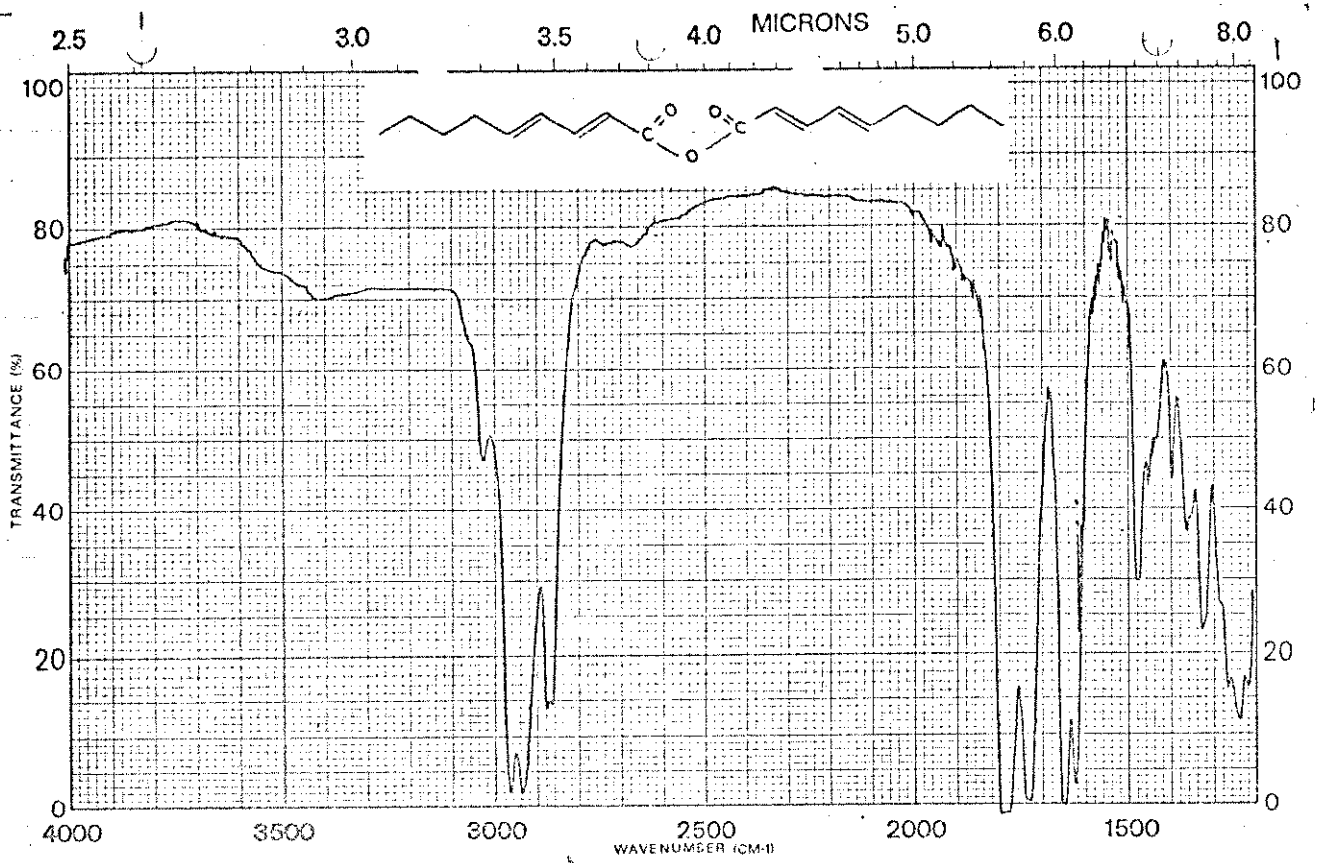
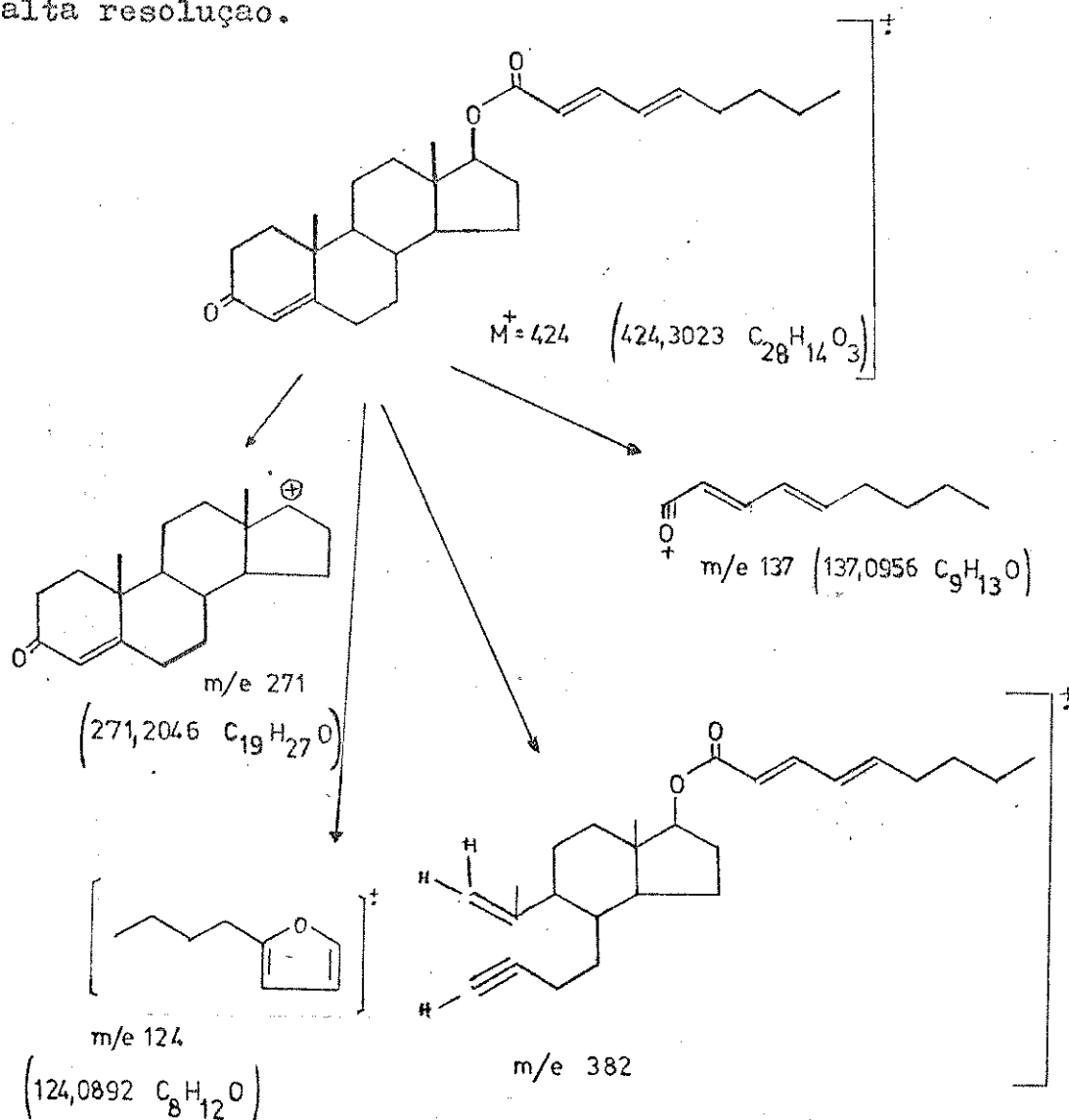


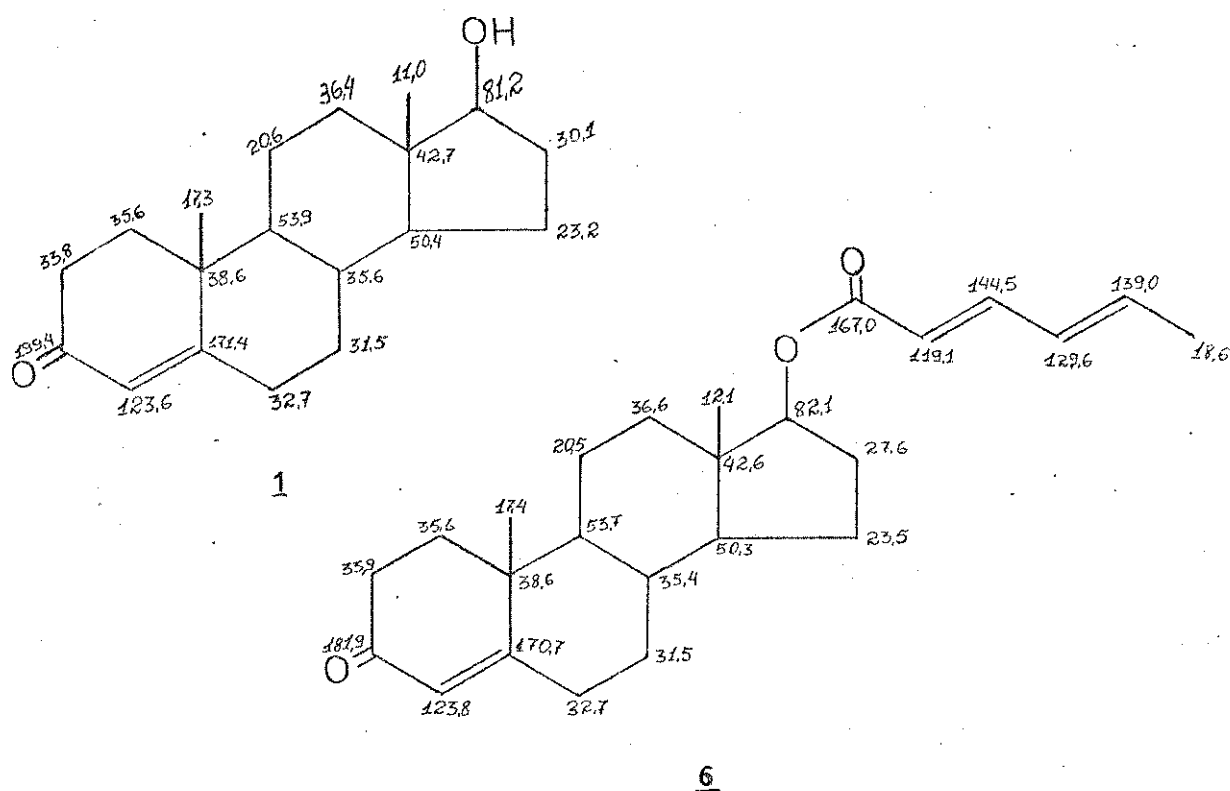
Fig 10.13

Os ésteres de testosterona sintetizados foram submetidos aos diversos métodos físicos e espectroscópicos de análise. Consideramos oportuno e de interesse o estudo da fragmentação, através de espectrometria de massa, do éster E,E-2,4-nonadienoato de testosterona, cuja sistemática poderá ser aplicada para a fragmentação dos demais ésteres que sintetizamos.

Os fragmentos do éster E,E-2,4-nonadienoato de testosterona, bem como dos demais ésteres sintetizados, foram plenamente confirmados por espectrometria de massa de alta resolução.



Além dos métodos físicos convencionais, o éster E,E-2,4-hexadienoato de testosterona 6 foi analisado por RMN ^{13}C e seus deslocamentos químicos foram assinalados por comparação com os dados publicados para a testosterona (56) 1 e com aqueles obtidos em nosso trabalho para a cadeia duplamente insaturada do ácido carboxílico. (Fig. 10.84).

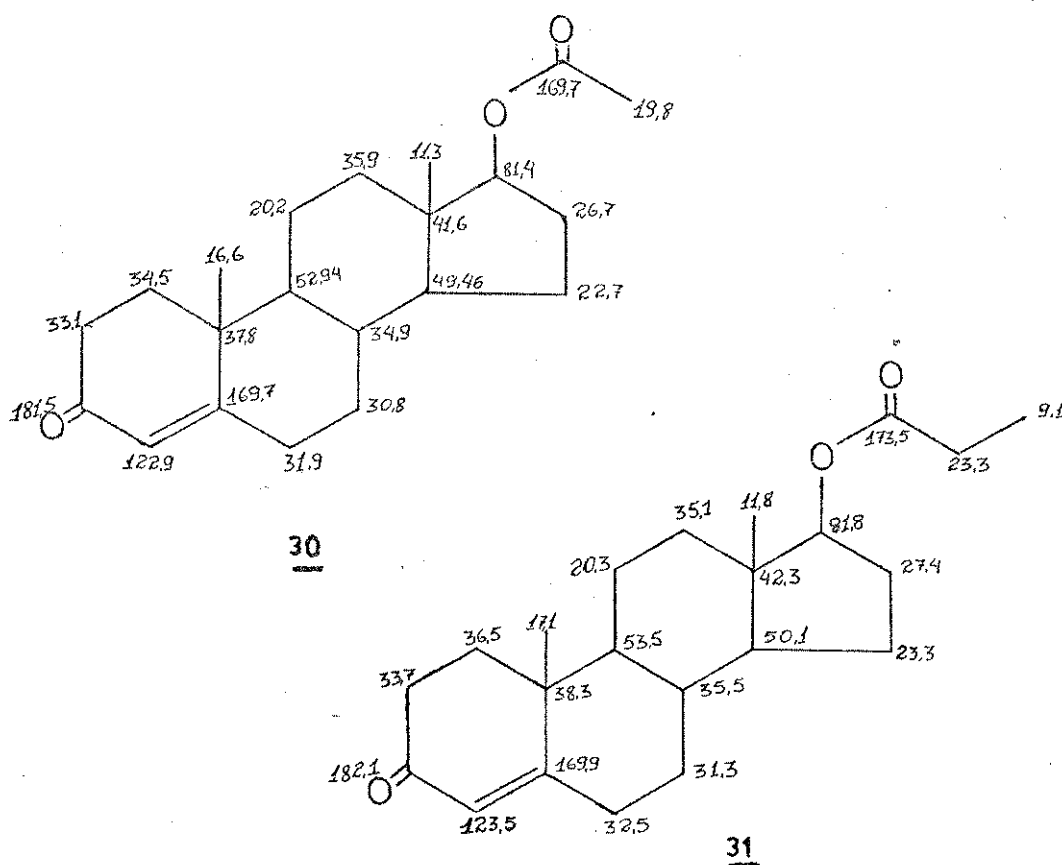


As diferenças mais significativas entre ambos os espectros são os efeitos de proteção "shielding effects" observados para os carbonos C-3 (grupo $\text{C}=\text{O}$) e C-16 ao pas-

sar de 1 para 6 . Em C-16, a diferença pode ser atribuída a um efeito δ produzido pelo grupo CO da função éster.

Valores de δ similares aos que observamos para C-16 foram registrados por J. Favero e colaboradores (57) para o acetato de testosterona 30 . Estes autores, entretanto, mencionaram o valor de δ correspondente ao grupo CO de $C_3=197,8$ ppm, totalmente diferente ao encontrado por nós para o composto 30 . Com o objetivo de esclarecer esta discrepância, preparamos acetato de testosterona 30 e analisamos também o propionato de testosterona 31 , obtido comercialmente. (Fig. 10.16 e Fig. 10.17) .

Os dados obtidos e que são mostrados nas fórmulas abaixo, indicam o erro dos autores citados (57).



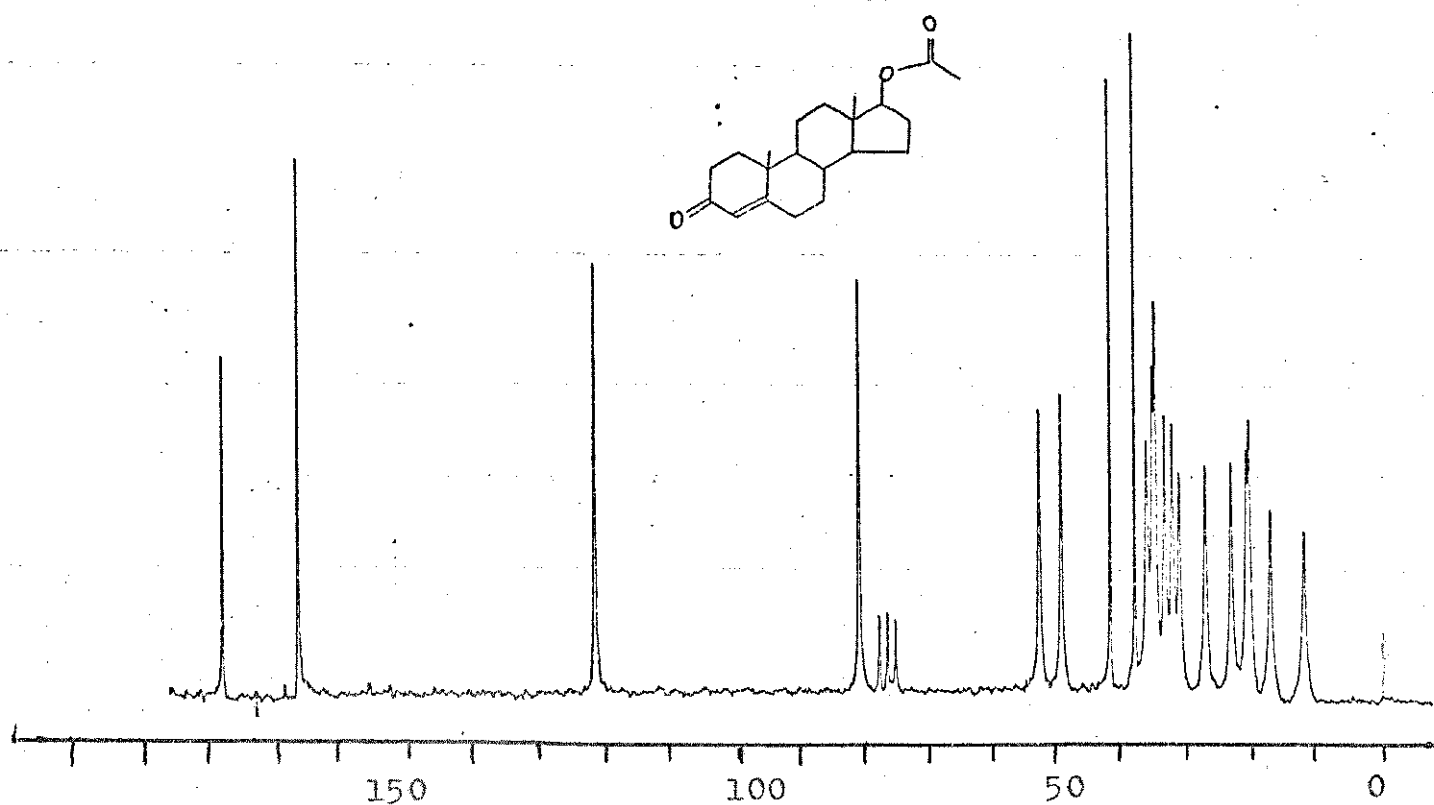


Fig. 10.16

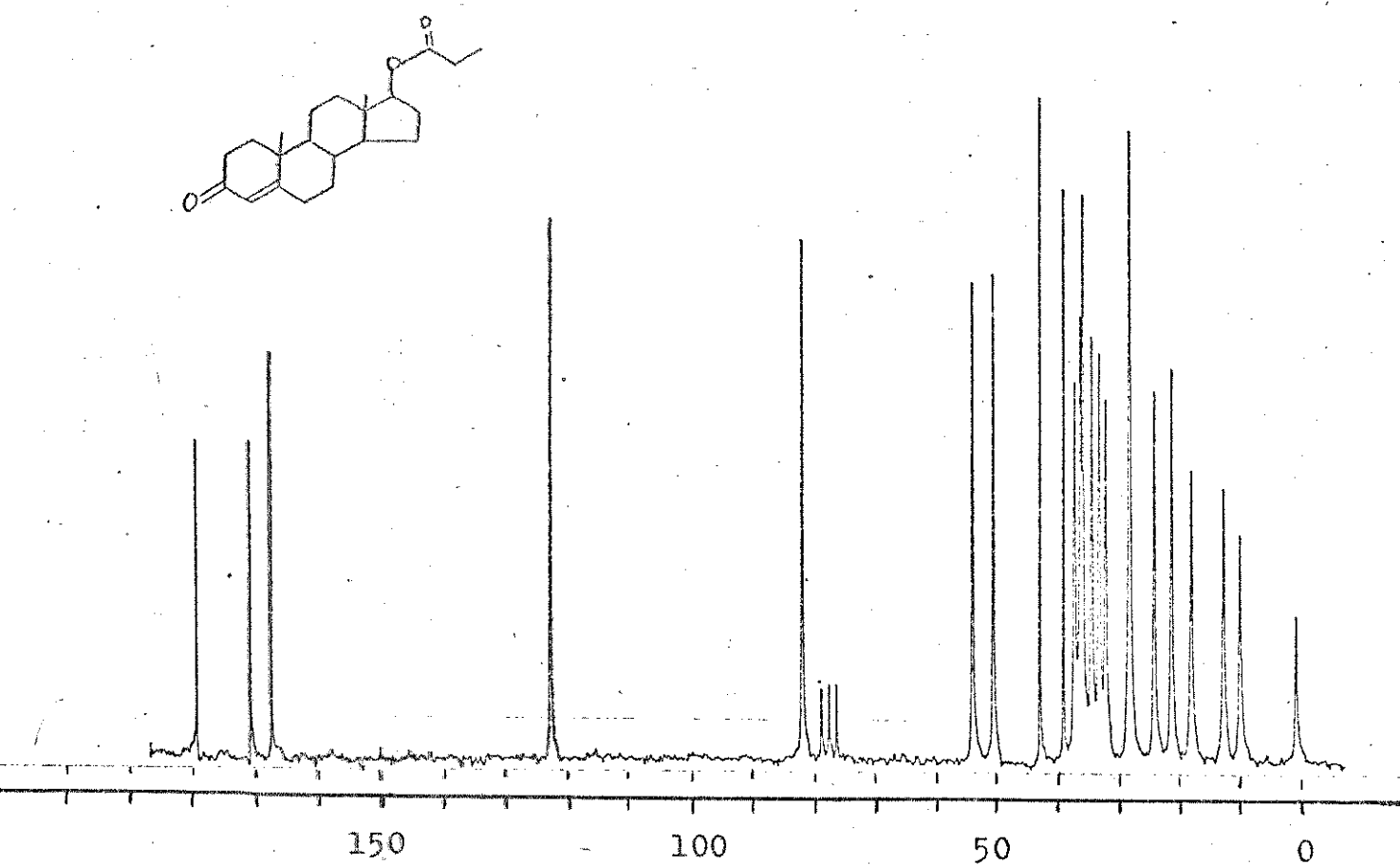
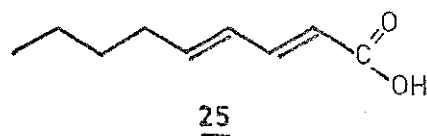


Fig. 10.17

ESTUDO DE SEQUÊNCIAS ALTERNATIVAS DE SÍNTESE

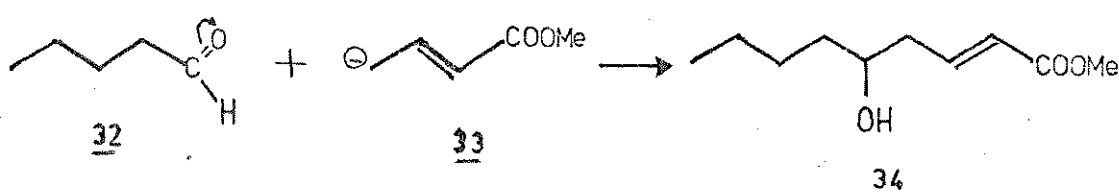
Apesar de haver obtido relativo êxito no desenvolvimento do plano de síntese descrito anteriormente para o ácido E,E-2,4-nonadienóico, pareceu-nos conveniente analisar outros esquemas alternativos com o fim de melhorar os rendimentos e/ou a pureza estereoquímica dos produtos obtidos.

Entre os caminhos sintéticos possíveis, dois pareceram-nos viáveis de serem realizados: o primeiro consistiria em homologar um aldeído α, β insaturado no ácido 2,4-dienóico, 29 e 25 respectivamente.



apresentando as seguintes vantagens: partindo-se de um aldeído α, β insaturado estereoquimicamente puro, poder-se-ia ter bastante segurança em relação à estereoquímica do ácido, baseados no que foi exposto anteriormente com relação à reação de Doebner, que seria utilizada na reação de homologiação.

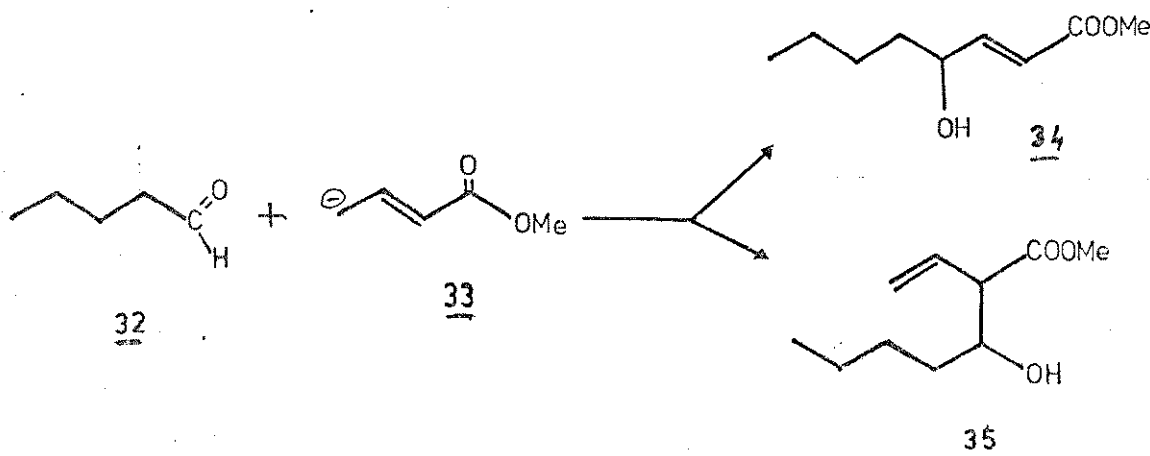
Outro caminho sintético também considerado foi a partir de uma unidade de quatro átomos de carbono, como crotonato de metila, e adicionar a um aldeído de 5 átomos de carbono, pentanal 32



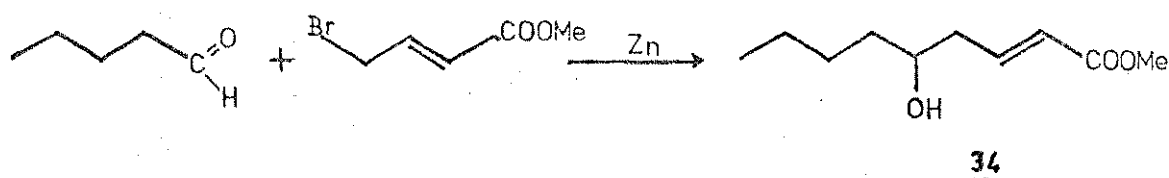
A desidratação do produto de adição 34, deveria produzir o ácido 25, em forma de éster metílico. Embora esta última alternativa nos parecesse atraente devido à simplicidade de seus produtos de partida, apresentou, à primeira vista, dois inconvenientes: em primeiro lugar, seria necessário analisar os produtos obtidos do ponto de vista estereoquímico da dupla ligação δ - δ , já que este se originaria no processo de desidratação e que lembra a reação de dehidrohalogenação anteriormente utilizada. Ademais, sabemos que o carbânion 33, que pode estabilizar-se por ressonância com o grupo carbonila da função éster, reage preferencialmente na posição α (24)



o que originaria uma mistura de ésteres, sendo 35 o de maior proporção, produto este não desejado na reação.



Com o objetivo de dirigir a reação no sentido de obter o éster de cadeia linear 19, pensamos em usar uma variante na condensação analisada. Ao invés de usar crotonato de metila, talvez o γ -bromocrotonato de metila em pentanal, nas condições de reação de Reformatsky, conduziria a 34 como produto fundamental:



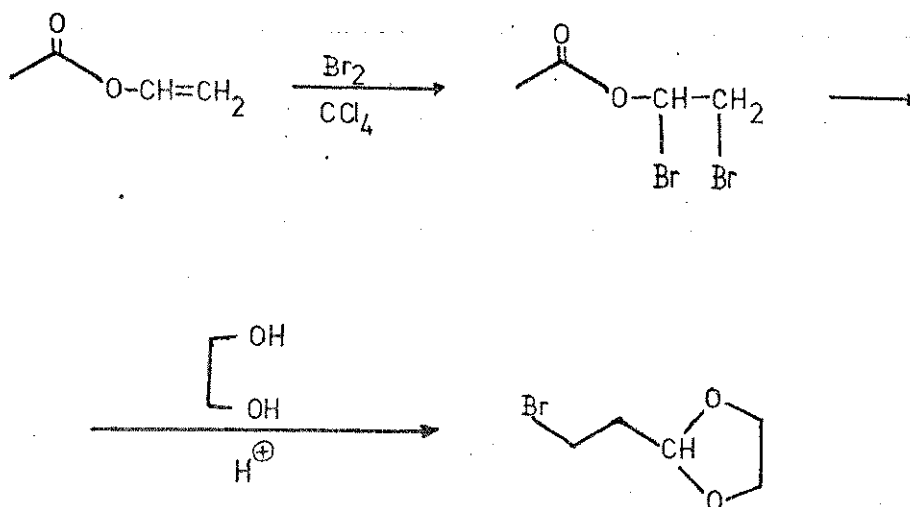
Entre as possibilidades expostas, a primeira implica na preparação de 29 e nossa atenção fixou-se mais neste objetivo. Entre os métodos descritos na literatura para preparar aldeídos α,β insaturados (25) (26) (27) (28), consideramos mais viável usar a reação de Wittig.

A) REAÇÃO DE WITTIG

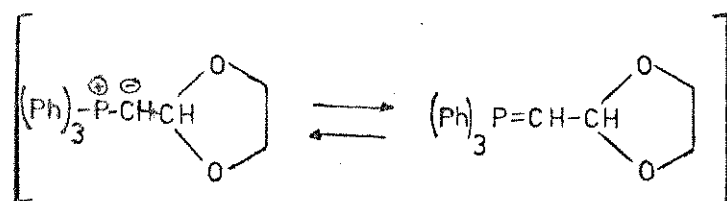
A reação de Wittig constitui-se em uma alternativa viável para a olefinação de compostos carbonilados⁽²⁹⁾. Consequentemente, uma boa opção para sintetizar o ácido 2,4-nonadienóico. Não é uma reação absolutamente controlável estereoquimicamente. No entanto, o produto trans normalmente predomina, dependendo das condições de reação, de solvente e de fatores estruturais. Assim, por exemplo, a presença de bases de Lewis, suficientemente nucleofílicas, induzem um aumento na formação do isômero cis, fato este justificado pela interação do nucleófilo ($B:$) e o íon fósforo (P^+), propiciando uma expansão da nuvem eletrônica em volta de P^+ , causando um impedimento de natureza estérica e, consequentemente, aumentando a quantidade do isômero cis formado, com decréscimo na velocidade da reação.

Mecanicamente⁽⁷⁾, presume-se que a reação, envolvendo compostos carbonilados e reagente de Wittig, inicie com o ataque eletrofílico do carbono da carbonila ao carbono negativamente polarizado do fosforano, seguindo-se

A síntese de 36 foi realizada sem problemas pelo método descrito por Paul Z. Bedoukian ⁽³¹⁾, a partir do acetato de vinila:



A dificuldade maior encontrada no decorrer da sequência foi o isolamento do heptenal 29, feito através de cromatografia de coluna, utilizando um sistema de solventes de eluição hexano/acetato de etila de polaridade crescente. O rendimento nesta etapa não foi bom e o produto facilmente sofria decomposição, enquanto que o ilideno formado em etapa anterior, manteve-se estável embora a possibilidade da existência do equilíbrio ⁽³²⁾,



Esta sequência de sínteses foi abandonada devido às dificuldades encontradas na preparação de heptenal.

B) REAÇÃO DE REFORMATSKY

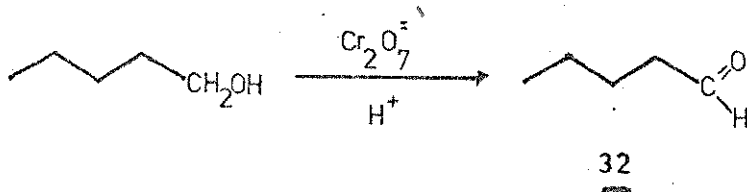
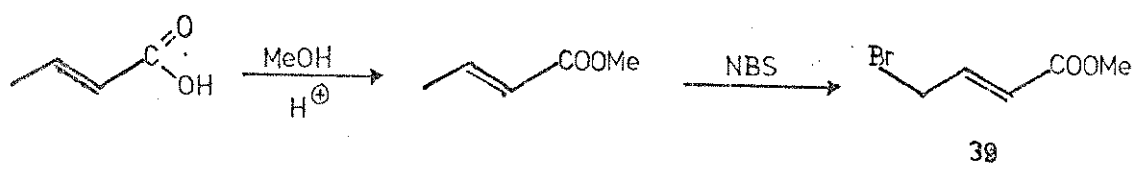
Foi uma alternativa de síntese que nos propusemos a estudar e levar a efeito em laboratório como um possível caminho sintético na preparação do ácido E,E-2,4-nonadienóico. A reação de Reformatsky é muito útil em síntese orgânica, especialmente na homologação de uma cadeia carbônica. Embora não apresente bons rendimentos, constitui-se numa reação viável para introduzir ramificações na posição α ou em posições α e γ , relativamente à carbonila (33).

No quadro 1 apresentamos, de uma forma comparativa, diversas reações de homologação de cadeia carbônica:

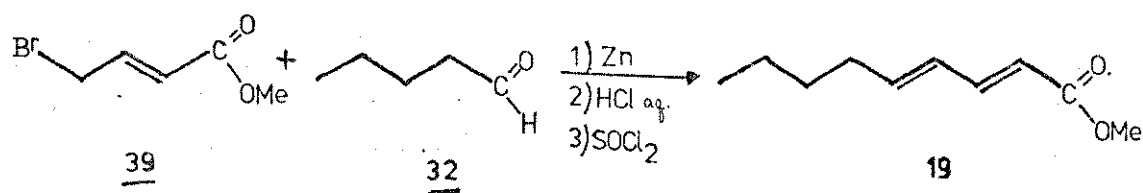
QUADRO 1

Nome da Reação	Reação	Rendimento
Reação de Perkin	$\text{PhCOH} + (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} \longrightarrow \text{PhCH}=\text{CHCOOH}$	80%
Condensação de Claisen	$\text{PhCOH} + \text{CH}_3\text{COOEt} \longrightarrow \text{PhCH}=\text{CHCOOH}$	72%
Reação de Reformatsky	$\text{PhCOH} + \text{BrCH}_2\text{COOEt} \longrightarrow \text{PhCH}=\text{CHCOOH}$	55%
Condensação de Doebner	$\text{PhCOH} + \text{CH}_2(\text{COOH})_2 \longrightarrow \text{PhCH}=\text{CHCOOH}$	80%

Nosso roteiro de síntese consistiu em esterificar o ácido crotônico e fazer a subsequente bromação alílica com NBS, tendo sido realizados segundo procedimento anteriormente discutido neste trabalho, obtendo-se γ -bromocrotonato de metila 39 com rendimentos de 75%. Através de oxidação sulfocrômica do álcool amílico, preparamos o pentanal 32.

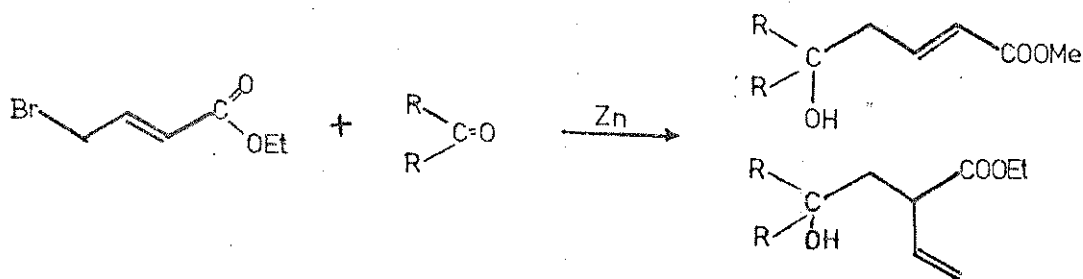


A partir dos reagentes 32 e 39 puros e perfeitamente caracterizados através de métodos físicos, diversos intentos para sintetizar o éster 2,4-nonadienoato de metila foram feitos, variando as condições de reação, utilizando diversos solventes: éter etílico, benzeno/éter etílico, xileno, dimetilsulfóxido. Fez-se uso, inclusive, de catalizadores de reação (HgI_2) (34).



O produto isolado, em qualquer um dos diversos intentos, consistia em uma mistura de substâncias, evidenciada tanto por RMP quanto por cromatografia, em CCD ou CG.

Fuson e colaboradores realizaram as primeiras sínteses usando γ -halocrotonato de etila (35), reagindo benzaldeído e ciclohexanonas. Porém, os rendimentos obtidos foram baixos, resultando numa mistura de produtos, tendo em vista as duas posições susceptíveis de ataque eletrofílico da carbonila: as posições α e δ .

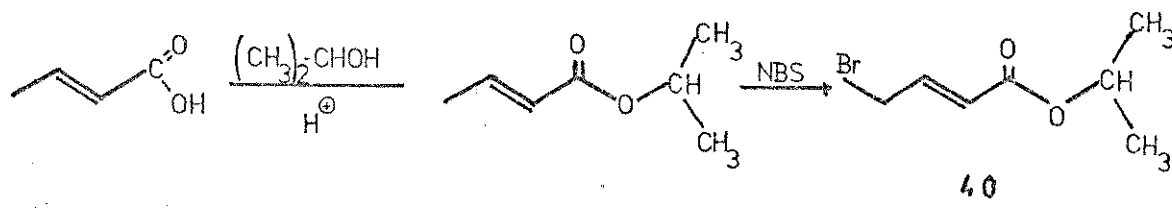


$\text{R} = \text{CH}_3, \text{H}$ 100% de éster ramificado

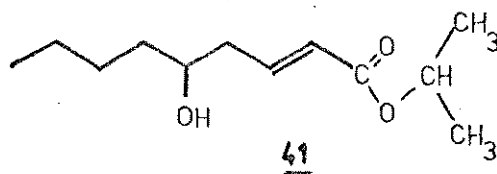
$\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ 100% de éster normal

O éster ramificado é cineticamente favorecido enquanto que o éster normal (linear) é favorecido termodinamicamente (38).

O fator estérico é de fundamental importância na obtenção do éster normal (ataque na posição γ) (36) (37). Fez-se então outro intento visando aumentar o impedimento estérico na posição α com a preparação do 4-bromocrotonato de isopropila (38) 40



Como solvente da reação foi usado DMSO. Obteve-se uma mistura de produtos, embora a presença de 41 fosse claramente evidenciada por RMP



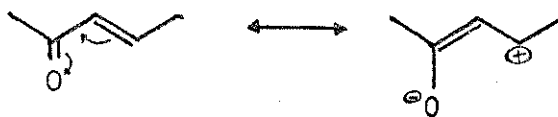
O solvente é um fator que deverá ser levado em conta pois que, de certa forma, determina o produto final (38) (39). Por outro lado, na reação de Reformatsky podem ocorrer diversas reações laterais, sendo as principais: condensação aldólica, condensação do halo-éster, decomposição do complexo haloorganozinco através da água formada na aldolização, ou ainda ocorrer a formação de β -ceto-éster (33). Por estas razões, desistimos da síntese de ácidos 2,4-dienóicos através deste caminho sintético.

ESTUDO DOS ÁCIDOS SINTETIZADOS E RESPECTIVOS SAIS ATRAVÉS DE RMN¹³C

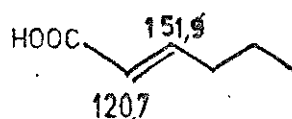
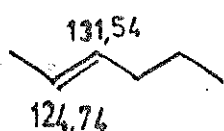
Dado o considerável interesse despertado nos últimos anos pela aplicação da espectroscopia de RMN ¹³C na determinação da estrutura de produtos orgânicos e em vista à disponibilidade de uma série de ácidos graxos com uma e duas ligações duplas de um número variável de átomos de carbono na cadeia, tornou-se conveniente realizar uma análise deste tipo a fim de estender os estudos prévios e de confirmar as configurações assinaladas por RMP^{(40) (41)}.

Os deslocamentos químicos dos carbonos dos ácidos enóicos e dienóicos descritos na secção anterior, estão indicados na tabela 1 e 2. Eles foram assinalados com base na teoria de RMN ¹³C, com dados da literatura e com uso de parâmetros de cálculo^{(42) (43)}.

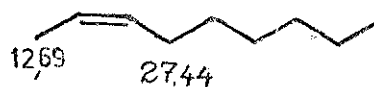
A determinação dos sinais correspondentes aos grupos carbonilas (CO), não requer maiores comentários. Por outro lado, a diferenciação entre os sinais correspondentes aos carbonos sp² está baseada no efeito da carbonila sobre os mesmos:



o que produz um efeito de desproteção sobre o carbono beta (C_β) e de proteção sobre o carbono alfa (C_α). Assim, por exemplo, ao comparar os deslocamentos químicos dos carbonos olefínicos do E-2-hexeno ⁽⁴⁴⁾ e do ácido E-2-hexenóico, podemos ver claramente este efeito:

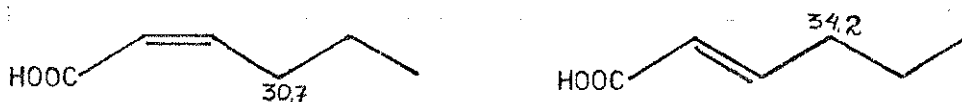


Apesar de existirem algumas diferenças no deslocamento químico entre duplas ligações Z e E, as de maior utilidade são, na realidade, as diferenças observadas nos metilenos alílicos; assim, por exemplo, ainda em hidrocarbonetos olefínicos, as diferenças existem e são de enorme valor diagnóstico.



Esta diferença, que pode ser explicada por um efeito gama (γ) entre os carbonos alílicos do isômero E, observa-se também nos ácidos carboxílicos.

Assim, por exemplo, existe uma clara diferença em δ entre o metileno alílico do ácido Z-2-hexenóico e do ácido E-2-hexenóico:



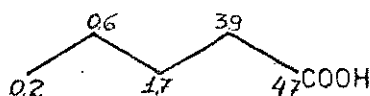
O extremo não polar da cadeia do ácido carboxílico, apresenta um comportamento muito semelhante, no que diz respeito a valores de δ em RMN ^{13}C , a um hidrocarboneto de cadeia normal, sobretudo se a cadeia é o suficientemente grande para evitar efeitos de ligações duplas e grupos polares, por exemplo, $-\text{COOH}$. Com bases no comportamento químico regular dos grupos que influenciam o deslocamento químico dos carbonos numa cadeia carbônica de um ácido graxo, vários autores desenvolveram parâmetros que nos permitem calcular os valores de δ para cada carbono, metilas e metilenos, para determinar as suas estruturas. Utilizando os parâmetros de Bus e colaboradores (43), calculamos os deslocamentos químicos de todos os carbonos sp^3 dos ácidos graxos mencionados, os quais também figuram na tabela I. Como se pode observar, existe uma concordância aceitável entre os valores de δ encontrados e os valores calculados, apesar de que, em nosso caso, as determinações terem sido feitas usando ácidos carboxílicos e não os ésteres, como sugerem os autores (43).

A análise dos valores de δ dos carbonos alílicos de todos os ácidos estudados, mostra claramente que a dupla ligação é E (trans) já que apresentam valores que variam de 32,0 a 34,3 ppm. Outro fato interessante que se pode tirar da análise da tabela 1 é que, nos ácidos E-2-octenóico e E-2-nonenóico, os deslocamentos químicos dos carbonos homoalílicos (C-5) são de 27,5 e 27,8 ppm respectivamente. (Fig.10.81).

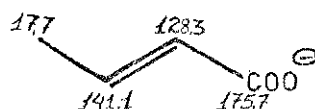
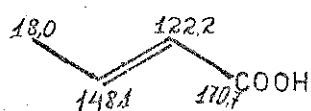
Como estes valores estão dentro dos limites descritos para os deslocamentos químicos de carbonos alílicos de ligações duplas Z di-substituídos, consideramos necessário tomar cuidado ao designar a configuração de ligações duplas somente com base no deslocamento químico de alguns carbonos, sem fazer uma análise exaustiva de todos eles.

É conhecido que a transformação de um ácido carboxílico em seu sal, induz uma desproteção de todos os carbonos vizinhos ao grupo carboxilato ⁽⁴⁵⁾, por exemplo, a transformação do ácido valérico em seu sal produz efeitos de desproteção nos carbonos de sua cadeia, como se pode ver com os dados abaixo
$$[\Delta \delta = \delta_{\text{sal}} - \delta_{\text{ácido}}]$$

($\Delta \delta$)



Posteriormente, Wenkert e colaboradores (46) encontraram que esta transformação produz um efeito marcante sobre os carbonos sp^2 em ácidos α, β não saturados. Ao contrário do observado em ácidos carboxílicos saturados, em que o efeito de desproteção se atenua ao longo da cadeia carbônica, em ácidos não saturados notam-se efeitos de polaridade alternada. Assim, por exemplo, a transformação do ácido crotonico em seu sal produz desproteção do carbono α e proteção do carbono β



Com o objetivo de ampliar o estudo dos efeitos da ionização do grupo carboxila em ácidos não saturados, também analisamos os espectros de RMN ^{13}C dos sais de ácidos previamente descritos. Como era de se esperar, observando-se a tabela 1, vemos que os C-2 e C-3 sofrem desproteção e proteção em todos os casos.

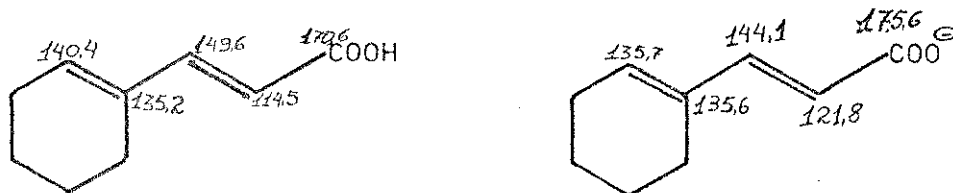
Da mesma forma, os carbonos sp^3 também sofrem um efeito de desproteção quando da transformação do ácido no seu respectivo sal.

Em parte, este efeito poderia ser atribuído à mudança de solvente ($CDCl_3 \longrightarrow D_2O$) em que os espectros da série de ácidos e sais foram registrados.

A tabela 2 mostra os valores de δ dos ácidos dienóicos disponíveis e que houveramos sintetizado anteriormente. Estes foram assinalados com base nos mesmos argumentos que os ácidos enóicos (46). Podemos notar que, o efeito do grupo carboxila sobre os carbonos sp^2 se atenua na ligação dupla ($\gamma-\delta$) e que a assinalação dos carbonos sp^3 é mais simples. No ácido E,E-2,4-nonadienóico, tomando-se a cadeia carbônica mais comprida da série, a assinalação do pico a 32,7 ppm para o metileno alílico é direta e indica, ademais, que a dupla ligação $\gamma-\delta$ é trans, o que está de acordo com os resultados obtidos por RMP e com o uso de lantanídeos.

Os sinais a 13,8 e 22,2 ppm são atribuídos ao grupo metila e ao C-8 respectivamente. Desta forma, só mente resta um grupo metileno a 30,7 ppm que corresponderá então ao C-7. (Fig. 10.82).

O efeito da ionização do grupo carboxílico também foi estudado por Wenkert e colaboradores em ácidos dienólicos. Assim, no ácido tetrahidrocinâmico, observa-se transmissão do efeito à segunda ligação dupla, ainda que com menor intensidade. No carbono γ praticamente não se verifica mudança:



Nós também fizemos um estudo análogo com os ácidos que sintetizamos. A tabela 2 mostra que os efeitos observados estão de acordo com os descritos na literatura. (Fig. 10.83).

TABELA 1

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
E-2-hexenóico, ácido ^a b	171,9	120,7	151,9	34,3	21,1	13,6			
Sal de sódio	176,5	128,4	146,4	35,1	22,8	14,9			
E-2-heptenóico, ácido ^a b	172,1	120,7	152,1	32,0	30,0	22,2	13,7		
Sal de sódio	175,9	128,5	145,4	32,6	31,7	23,4	15,0		
E-2-octenóico, ácido ^a b	172,2	120,5	152,2	32,2	27,5	31,3	22,4	14,0	
Sal de sódio	176,0	128,6	145,0	33,1	29,4	32,7	23,0	14,9	
E-2-nonenóico, ácido ^a b	172,0	120,6	151,9	32,2	27,8	28,8	31,5	22,5	13,8
Sal de sódio	175,8	128,7	144,8	33,1	29,7	30,1	32,8	23,8	15,0

a) O espectro foi registrado em espectrômetro Varian XI-100-15 em 25,2 MHz com transformada de Fourier em CDCl_3 como solvente. Os valores de δ são registrados em ppm em campo baixo a partir do TMS.

b) Valores calculados de acordo com (43).

c) Em solução de D_2O tendo 0,1% de DMSO como referência interna $\delta(\text{TMS}) = \delta(\text{DMSO}) - 40,5 \text{ ppm}$.

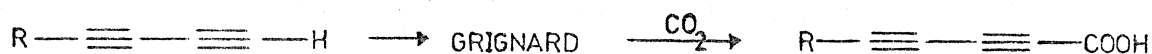
TABELA 2

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
E,E-2,4-hexadienóico, ácido ^c	169,9	118,3	145,8	129,8	139,4	18,0			
Sal de sódio ^b	176,0	127,3	142,1	131,4	138,0	19,6			
E,E-2,4-heptadienóico, ácido ^c	172,6	118,3	147,3	127,2	147,2	26,0	12,7		
Sal de sódio ^b	176,6	127,3	142,6	129,1	144,9	27,0	14,2		
E,E-2,4-octadienóico, ácido ^c	172,5	118,3	147,1	128,2	145,5	35,0	21,8	13,5	
Sal de sódio ^b	175,6	128,0	141,7	130,4	141,5	35,9	23,1	14,7	
E,E-2,4-nonadienóico, ácido ^c	172,8	118,2	147,3	128,0	145,9	32,7	30,7	22,2	13,8
Sal de sódio ^b	175,4	128,2	141,6	130,3	141,3	33,4	32,0	23,2	14,9

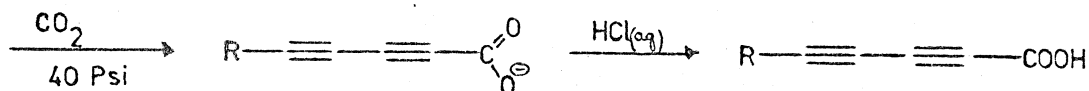
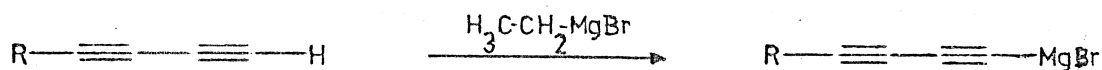
- a) O espectro foi registrado em espectrômetro Varian XL-100-15 a 25,2 MHz com transformada de Fourier e em solução de CDCl_3 . O valor de δ é registrado em ppm para campo baixo a partir do TMS.
- b) Em D_2O como solvente tendo 0,1% de DMSO como referência interna: $\delta(\text{TMS}) = \delta(\text{DMSO}) - 40,5 \text{ ppm}$.
- c) Em CDCl_3 como solvente contendo metanol (pequena quantidade).

ESTUDO DA SÍNTESE DE ÁCIDOS DIINÓICOS

A síntese do ácido 2,4-nonadiinóico foi elaborada com base nos trabalhos desenvolvidos por E.H.R. Jones e colaboradores (47) que consiste em adicionar CO_2 sobre o reagente de Grignard formado a partir do hidrocarboneto diacetilênico correspondente



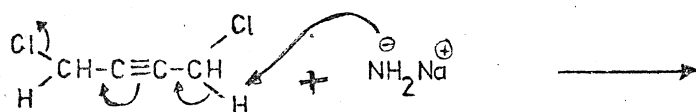
A síntese de ácidos 2-inóicos bem como de ácidos 2,4-diinóicos e 2,4,6-triinóicos (48) foi obtida também a partir do respectivo acetileno, preparando-se o reagente de Grignard, seguindo-se a carbonatação com CO_2 (sólido).

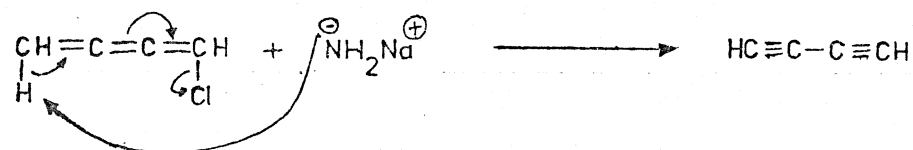


Embora o esquema de síntese do ácido 10 parecesse ser relativamente simples, contudo prevíamos consideráveis dificuldades experimentais, tendo em vista a acentuada instabilidade térmica e fotoquímica dos poliacetilenos, principalmente quando tivessemos grupo etinil terminal.

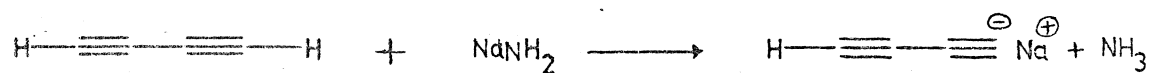
A preparação de mono ou poliacetilenos, registrados na literatura (48), consiste principalmente em fazer a dehidrohalogenação de compostos halogenados, assim como: $\text{RCHX-CH}_2\text{X}$, RCX=CH_2 , $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{X}$, RCH=CHX , $\text{RCX}_2\text{-CH}_3$, utilizando-se bases as mais diversas: NaNH_2 , NaOH , KOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$, piridina, quinoleína.

Especificamente para preparar 1,3-diacetilenos, de comprimento de cadeia carbônica variável, partiu-se de 1,4-diclorobutino (49) o qual, em presença de uma base como amideto de sódio (NaNH_2) - preparada no próprio balão de reação, procedimento este que a torna um reagente com maior eficiência e menos susceptível de contaminação de NaOH e/ou Na_2O_2 que diminui o rendimento ou altera o curso da reação - transforma-se em 1,3-butadiino através do seguinte mecanismo provável: (50)





Uma vez formado o 1,3-butadiino e, em presença de um mol a mais de NaNH_2 , formar-se-á o correspondente ânion:

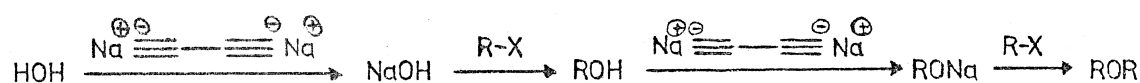


o qual, reagindo com haleto de alquila, produzirá o 1,3-diino correspondente:

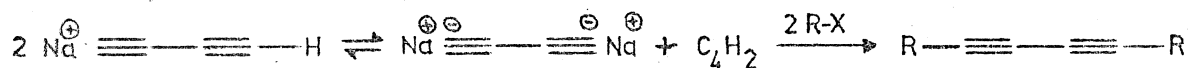


A estequiometria da reação obedece à proporção de: 3:1:1 respectivamente para NaNH_2 , 1,4-diclorobutino e haleto de alquila. Um excesso de amideto de sódio produziria um diacetileto dissódico ($\text{Na}^+ \text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}^- \text{Na}^+$) e, conseqüentemente, produtos diacetilênicos dissustituídos: $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$.

Diversas reações laterais podem ocorrer, em especial, na presença de água:



Por outro lado, diacetilenos dissustituídos também podem originar-se do equilíbrio:



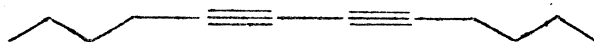
A ocorrência de polimerização é outro fator que contribui para que o rendimento desta reação seja baixo na formação do produto 1,3-diacetileno, oscilando entre 45 e 50%.

SÍNTESE DO ÁCIDO 2,4-NONADIINÓICO

Para desenvolver sínteses que nos haviam sido propostas, preparamos dois hidrocarbonetos 1,3-diacetilênicos segundo procedimentos descritos na literatura (49):

1,3-heptadiino e 1,3-octadiino. Os reagentes foram preparados (NaNH_2) ou purificados ($\text{ClCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Cl}$ e RCH_2X) imediatamente antes de serem adicionados à reação, tendo em vista a rápida decomposição que os mesmos sofrem.

Embora as condições de reação sejam bastante extremas, mesmo assim, transcorre de uma forma normal. O problema maior se faz sentir quando do isolamento do diacetileno. A primeira tentativa feita para concentrar o produto à pressão reduzida de aproximadamente 35 mm e a 35-40°C de temperatura, resultou em perda quase total do produto, arrastado com o solvente. O produto que restou, depois de identificado através de espectro IV, ressonância magnética protônica, espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear de carbono-13, - concluímos tratar-se de um diacetileno dissustituído, 5,7-duodecadiino 42 (Fig. 10.14 e Fig. 10.15)



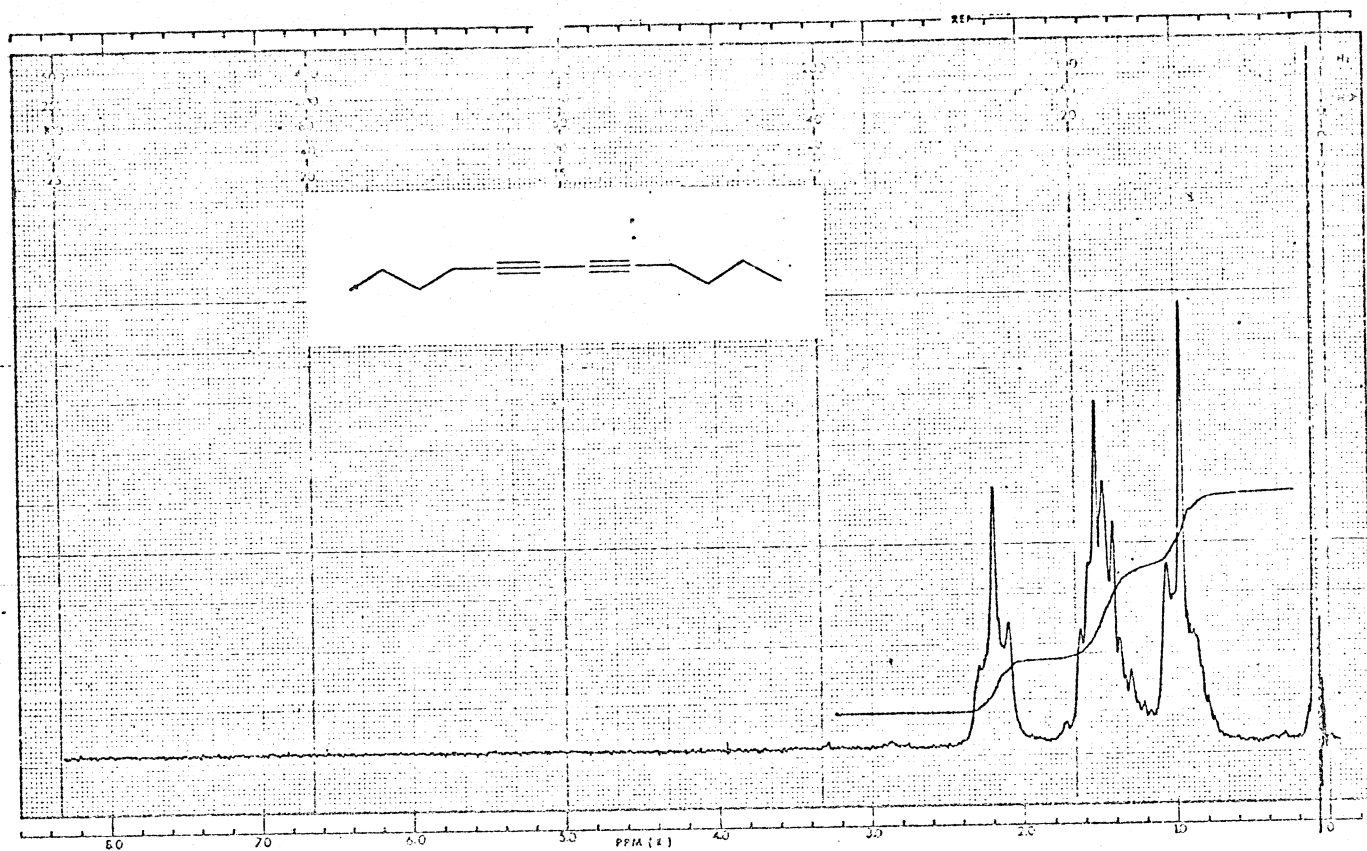


Fig. 10.14

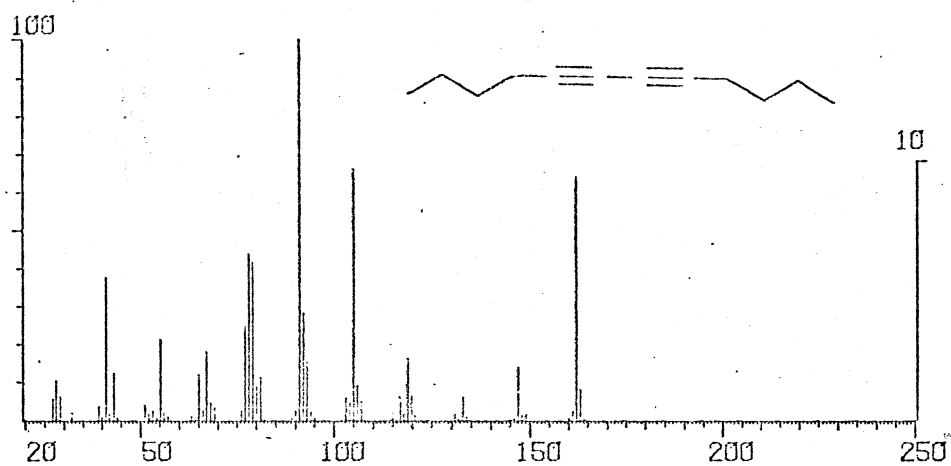


Fig. 10.15

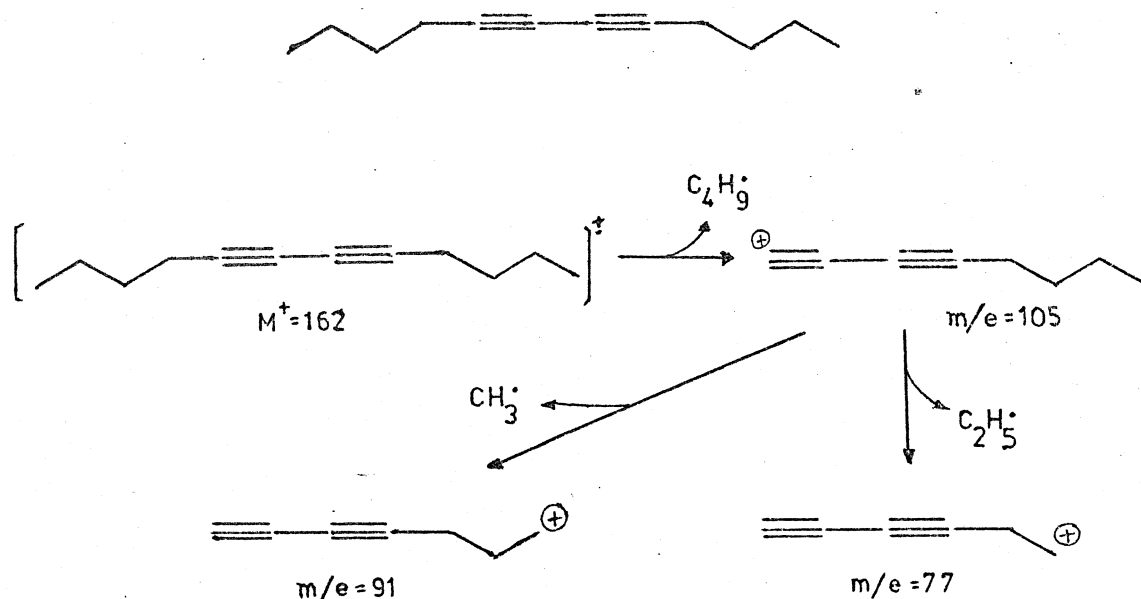
Nossas conclusões estiveram baseadas nos seguintes dados espectroscópicos:

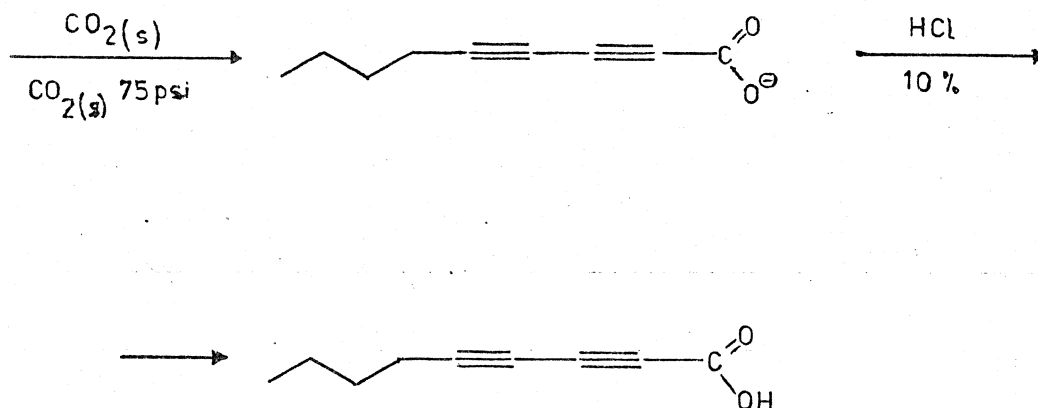
RMP: 2,1 ppm (t. 4H), 1,45 ppm (m 8H), 0,86 ppm (t 6H) sendo que a integração correspondia a 2:4:3 . Nota-se também a ausência de sinais em 1,8-2,0 ppm característica de prótons acetilênicos.

RMN ^{13}C : aparecem somente seis sinais tendo em vista a simetria da molécula sendo que dois sinais estão na região de carbonos acetilênicos (65,2 e 76,97 ppm) e os outros quatro sinais aparecem na região característica para carbonos de hibridização sp^3 (13,31, 21,86, 30,4 e 18,79 ppm), para os carbonos $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4$ respectivamente.

(Fig. 10.85).

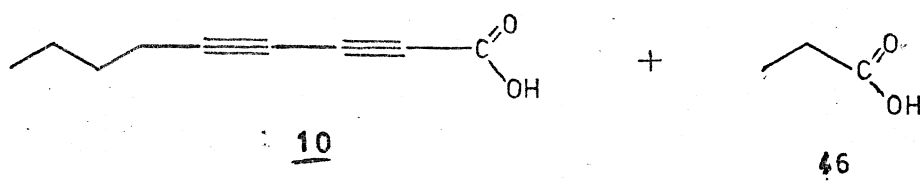
EM: o íon molecular (M^+) aparece como sendo 162 m/e. Os demais fragmentos podem assim ser identificados:





A reação de carbonatação poderia ser complementada em autoclave. Como não dispunhamos de autoclave, utilizamos o dispositivo destinado à hidrogenação, previamente preenchido com CO_2 (g) à uma pressão de 85-90 psi. A reação de carbonatação foi assim mantida sob agitação mecânica e pressão de CO_2 de 75 psi durante 48 horas.

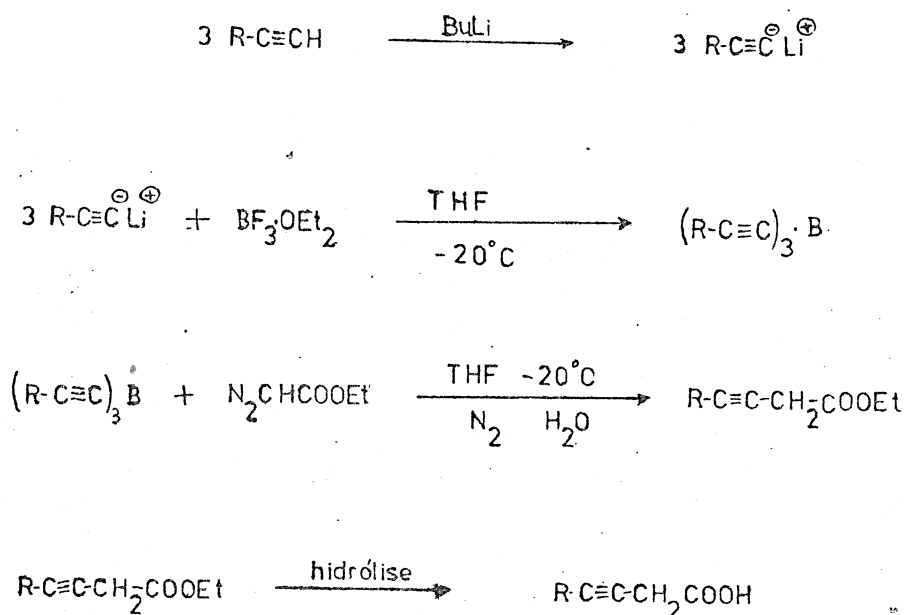
Na preparação do reagente de Grignard 44 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{MgBr}$ utilizamos um excesso de brometo de etilmagnésio. Por esta razão, obtivemos, como produto final da reação, uma mistura de dois ácidos 10 e 46



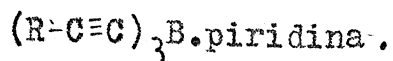
sendo separados através de sucessivas lavagens aquosas, baseando-nos na diferente solubilidade dos mesmos em água.

TENTATIVAS DE SÍNTESE DO ÁCIDO 3,5-NONADIINÓICO

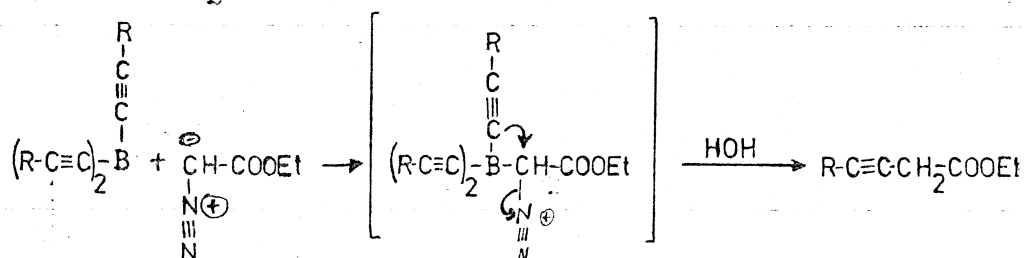
Recentemente foram sintetizados ácidos 3-inóicos (51), com bons rendimentos, fazendo-se a hidroboração do acetileto de lítio, seguida da reação com diazoacetato de etila:



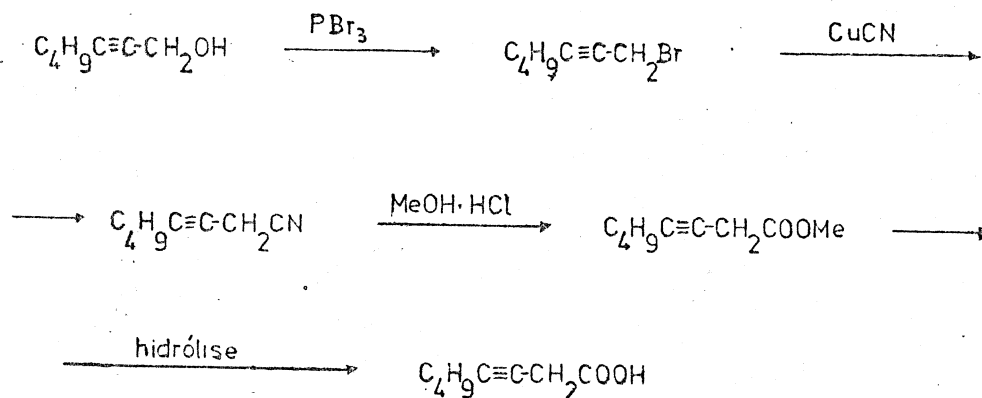
Os intermediários trialcinilboranos são caracterizados por grande instabilidade, decompondo-se à temperatura de aproximadamente -30°C . Desta forma, não poderão ser isolados a não ser como complexos aminados (ex. piridina):



O mecanismo proposto para a reação entre organo boranos e carbânions α -convenientemente substituídos é:

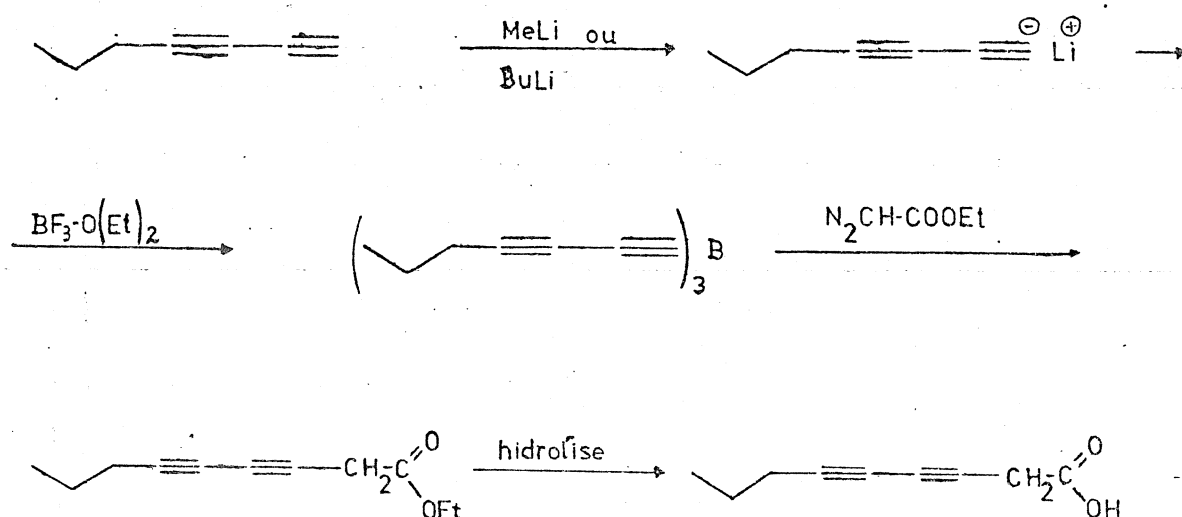


Outras alternativas de síntese de ácidos 3,5-diinóicos, com base em síntese de ácidos 3-inóicos preparados de acordo com seguinte sequência (53)

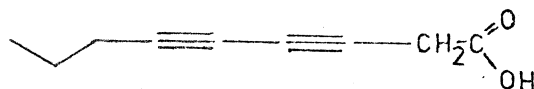


poderia ser realizada.

Tomando por base a síntese do ácido 3-noninóico (51), realizamos diversas tentativas no sentido de sintetizar o ácido 3,5-nonadiinóico seguindo a mesma sequência de sínteses executadas por J. Hooz e R.B. Layton:



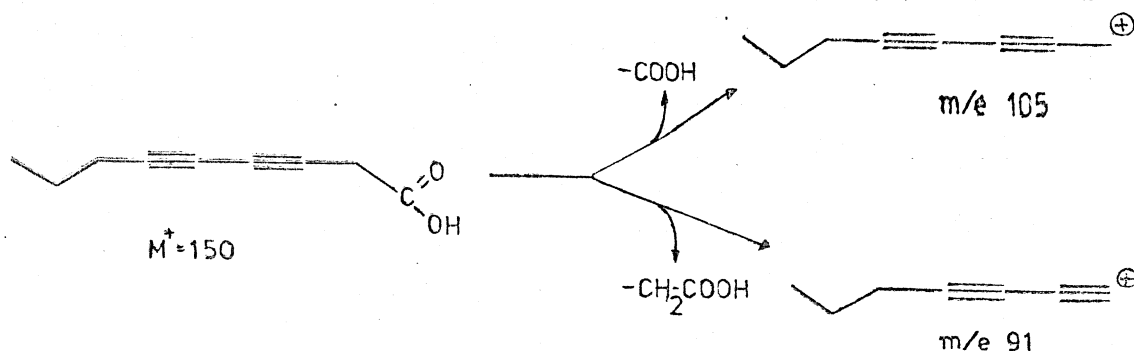
O produto isolado apresentava-se em forma de mistura, confirmada por CCD e CG. Fizemos então uma cromatografia de coluna, isolando dois produtos não perfeitamente identificados. Porém, por RMP aparecem sinais que podem ser atribuídos ao composto esperado 12



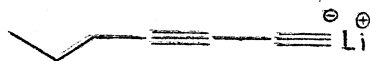
12

No espectro de RMP aparecem sinais em 1,0 ppm (t), 1,6 ppm (m), 2,3 ppm (t), 3,5 ppm (m) e 9,3 ppm (s), sinais estes que poderão ser comparados aos do ácido 3-octinóico ⁽⁵¹⁾ ($C_4H_9C\equiv C-CH_2COOH$)

Através de EM podem ser identificados os principais fragmentos em meio à mistura de outros picos:



Novo intento foi levado a efeito, utilizando-se butil-lítio recentemente preparado ⁽⁵²⁾ cuja concentração era de 0,88 M, tendo sido usado éter butílico como solvente. A preparação do sal diacetileto de lítio foi feita mantendo inicialmente a temperatura a $-30^\circ C$ e posteriormente a noite inteira à temperatura ambiente. O produto assumiu coloração muito escura. Fizemos um espectro de RMP e constatamos que não havia o produto esperado 47. Tratamos o produto com água para obter o diacetileno de partida (1,3-heptadieno) o que realmente não aconteceu.



Repetimos a reação, porém, mantendo a temperatura de reação à aproximadamente -60°C . Adicionamos estequiometricamente $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, recentemente destilado, seguindo-se a adição de diazoacetato de etila recentemente preparado (63), sendo que a temperatura foi mantida à aproximadamente -60°C .

Fazendo-se hidrólise e subsequente extração do produto, constatamos, por CCD, que obtivéríamos uma mistura de produtos. Tentativas feitas para destilar o produto, à pressão de aproximadamente 35 mm, resultaram num produto de coloração muito escura e que não identificamos. A destilação fez-se necessária a fim de remover o éter butílico, solvente usado na preparação de butil-lítio. Talvez fosse conveniente fazê-lo à pressão reduzida de aproximadamente 0,1 mm, usando para tanto uma bomba de vácuo eficiente.

Acreditamos que esta sequência possa ser desenvolvida com pleno êxito, faltando tão somente acertar as condições de reação de alguma etapa intermediária, estudo este que poderá ser concluído em trabalhos posteriores.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

PREPARAÇÃO DE HEPTANAL

Na sequência de sínteses, escolhida para a preparação do ácido E, E-2,4-nonadienóico, utilizamos como substância de partida o heptanal, preparado de acordo com o método sugerido por R. Ikan ⁽⁵⁸⁾. Partimos de 500 ml de óleo de rícino, num balão Claisen de 1000 ml, acoplado a um termômetro (-10 a 250°C) e um condensador reto. Coletamos o produto que destilou até a temperatura de 160°C. Decantamos a fase aquosa separando-a da fase orgânica através de um funil de separação de 250 ml, secando-a em sulfato de sódio anidro por um período de 30min. Redestilamos o produto a 154-157°C, à pressão de 760 mm, utilizando uma coluna de vigreux. Obtivemos 52 g de heptanal, (0,45 moles) representando um rendimento de aproximadamente 10%.

(Fig. 10.19)	RMP (CCl ₄)	0,90 (t, 3H); 1,3 (m, 8H) 2,41 (t, 2H); 9,73 (t, 1H)
(Fig. 10.21)	IV $\gamma_{\text{filme}}^{\text{max.}}$	1720 cm ⁻¹

PREPARAÇÃO DE ÁCIDO E-2-NONENÓICO

A preparação de ácido E-2-nonenóico foi feita através de uma condensação malônica, a partir de heptanal e ácido malônico utilizando piridina como solvente e

como base (14). Num balão de 500 ml, acoplado a um tubo de CaCl_2 , colocamos 50 g de ácido malônico (0,48 moles) e adicionamos 100 ml de piridina, recentemente destilada e recolhida sobre tamiz molecular de 3 Å. O balão foi mantido num banho de gelo durante a adição lenta e com agitação de 52 g (0,45 moles) de heptanal, de tal maneira que a temperatura não ultrapassasse a 10°C . Após a adição, a mistura reacionante foi mantida à temperatura ambiente por 72 hs. Finalmente, aquecemos em banho-maria ($70-80^\circ\text{C}$), por 8 hs, utilizando-se um condensador de refluxo.

Fizemos a extração do ácido 2-nonenóico e volvemos a mistura reacionante sobre 20 ml de água. Extraímos a fase orgânica com quatro porções de éter etílico (100 ml). O extrato etéreo foi lavado com 20 ml de HCl a 10%, operação repetida até eliminar a piridina. Lavamos o extrato etéreo com 10 ml de água para eliminar o HCl remanescente. Secamos o extrato em sulfato de sódio anidro por 30 min. Concentramos a solução num evaporador rotatório, à pressão reduzida. Em seguida, destilamos o ácido E-2-nonenóico com bomba de vácuo, à temperatura de $97-99^\circ\text{C}/1\text{ mm}$ (Lit.⁽⁶⁹⁾ 128-132/5 mm). Obtivemos 57,8 g de produto (0,37 moles) representando um rendimento de 84,4%.

(Fig. 10.20) RMP (CCl_4) 0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 8H);
2,21 (m, 2H); 5,72 (d= 16Hz 1H);
7,25 (dt, 1H); 12,0 (s, 1H).

(Fig. 10.22) IV $\sqrt{\text{filme max.}}$ 3000-3300 (banda larga); 1700;
1600 cm^{-1} .

PREPARAÇÃO DE E-2-NONENOATO DE METILA

Colocamos num balão de 250 ml, acoplado com condensador de refluxo e tubo de CaCl_2 , 57,7 g de ácido E-2-nonenóico (0,37 moles). Adicionamos 120 ml de metanol previamente seco (70). Juntamos 3 ml de H_2SO_4 concentrado, sendo a reação mantida sob refluxo durante 12 hs (59). A seguir, adicionamos água e extraímos com 5 x 50 ml de éter etílico. Lavamos a solução etérea com NaHCO_3 a 5%. Lavamos a solução com 10 ml de água, secando o extrato etéreo em sulfato de sódio anidro. Concentramos a solução em evaporador rotatório, à pressão reduzida, e destilamos o éster E-2-nonenóico de metila à temperatura de 61-64°C/3 mm (Lit. (71) 109/16 mm). Obtivemos 54,3 g (0,32 moles) de produto, representando um rendimento de 92%, com pureza de 90% detectada por CG.

RMP (CCl_4) 0,90 (t, 3H); 1,33 (m, 8H); 2,2 (m, 2H);
(Fig. 10.23) 3,62 (s, 3H); 5,66 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H);
6,8 (dt, 1H);

IV $\checkmark_{\text{max.}}^{\text{filme}}$ 1740; 1660 cm^{-1}
(Fig. 10.25)

EM (m/e) $M^+ = 170$
(Fig. 10.24)

PREPARAÇÃO DE 4-BROMO-E-2-NONENOATO DE METILA

A 11,2 g de E-2-nonenóico de metila (0,066 moles) juntamos 50 ml de CCl_4 recentemente destilado e recolhido sobre tamiz molecular de 4 Å. Adicionamos, então, 11,7g (0,066 moles) de NBS recristalizada (60) e seca em desseca

dor. Após um refluxo de 8 hs, a succinimida mantinha-se átona na mistura reacionante. Filtramos e lavamos o filtrado com CCl_4 . Evaporamos o CCl_4 em evaporador rotatório e destilamos o éster bromado à pressão reduzida. A primeira fração destilou a $60-65^\circ\text{C}/2\text{ mm}$; identificamos como sendo a fração do éster que não havia bromado. A segunda fração destilou a $90-95^\circ\text{C}/2\text{ mm}$; identificamos através de métodos físicos como sendo o éster metílico bromado. Obtivemos 11,6 g (0,05 moles), representando um rendimento de 71%, sendo a pureza de aproximadamente 90% comprovada através de CG.

Com o intuito de melhorar o rendimento na reação de bromação, tentamos duas outras alternativas: NBS e irradiação por 90 minutos ⁽⁶⁸⁾; e ainda, NBS, peróxido de benzoíla e irradiação por 90 minutos. O rendimento foi o mesmo obtido anteriormente usando refluxo.

RMP (CCl_4) 0,92 (t, 3H); 1,40 (m, 6H); 1,95 (m, 2H); 4,5 (dt, 1H); 5,87 (d, 1H); 6,90 (dd, 1H).ppm. (Fig. 10.26)

IV $\checkmark_{\text{max.}}^{\text{filme}}$ 1725 e 1655 cm^{-1} (Fig. 10.28)

EM $M^+ = 249, 251\text{ m/e}$

(Fig.10.27)

PREPARAÇÃO DE E,E-2,4-NONADIENOATO DE METILA

A 11,3 g do éster bromado (0,045 moles), juntamos 4,48 g de carbonato de lítio (0,06 moles) ⁽⁷²⁾ e 3,16 g de cloreto de lítio (0,074 moles) num balão de 100 ml acopla-

do a um condensador de refluxo e tubo de CaCl_2 . Adicionamos 50 ml de DMF recentemente destilada e recolhida sobre tamiz molecular de 4 Å. Aquecemos a mistura a 125-130°C durante 90 min, com agitação magnética. Vertemos o produto da reação sobre 20 ml de água e extraímos exaustivamente com éter etílico. Lavamos a solução etérea duas vezes com porções de 10 ml de HCl a 10%. Lavamos a solução com água e secamos em sulfato de sódio anidro por 30 min. Concentramos a solução etérea e destilamos 2,4-nonadienoato de metila a 75-78°/0,5mm obtendo 6,81 g (0,4 moles) com um rendimento de 89,5%. A pureza verificada por CG, em coluna Carbowax 20M a 200°C, foi de aproximadamente 90%.

Outras alternativas foram levadas a efeito para efetuar a debromação, utilizando-se outras bases. Na debromação com DBU (61) utilizamos xileno como solvente. O procedimento foi idêntico ao descrito anteriormente. O rendimento, porém, foi baixo: aproximadamente 42%, acrescido da dificuldade de destilar o produto devido ao xileno residual (P.E.142°C). Outra alternativa foi tentar a reação de debromação com DBN e benzeno como solvente. O rendimento manteve-se baixo: aproximadamente 50%.

RMP (CCl_4) 0,93 (t, 3H); 1,45 (m, 4H); 2,20 (m, 2H);
 3,7 (s, 3H); 5,70 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 6,17
 (m, 2H); 7,17 (m, 1H). ppm. (Fig.10.29)
 IV $\sqrt{\text{filme}}_{\text{max.}}$ 1700; 1590 e 1610 cm^{-1} . (Fig.10.31)
 EM $M^+ = 168$ m/e. (Fig.10.30)

PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2,4-NONADIENÓICO

A 8,5 g de éster 2,4-nonadienoato de metila (0,05 moles), juntamos 55 ml de solução alcoólica de KOH (10%) e mais 10 ml de água, mantendo-se a mistura na geladeira (0°C) por 48 hs, acompanhando-se periodicamente a evolução da reação através de CCD. Evaporamos etanol em evaporador rotatório. Mantendo-se a solução em banho de gelo, acidificamos com HCl a 10%, com agitação constante, até que o pH fosse de aproximadamente 4. Extraímos a fase orgânica com éter etílico, secando o extrato em sulfato de sódio anidro. Concentramos a solução e destilamos o ácido 2,4-nonadienóico a 115°/0,1 mm (Lit.⁽⁷³⁾ 110-120/0,1 mm), obtendo-se 6,2g (0,04 moles), representando um rendimento de 79%.

RMP (CCl₄) 0,93 (t, 3H); 1,43 (m, 4H); 2,2 (m, 2H); 5,73 (d, J=16Hz, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 12,3 (s, 1H).ppm. (Fig.10.32)

IV γ ^{filme}_{max.} 3000-3500 (banda larga); 1680; 1610 1640 cm⁻¹. (Fig. 10.34)

EM M⁺ = 154 m/e.

(Fig.10.33)

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,4-NONADIENÓICO

REAÇÃO DE WITTIG

a) Preparação de Pentanal

Colocamos 210 ml (173 g) de álcool n-amílico em um balão de 1000 ml ditubulado, munido com coluna de vigreux de 45 cm, termômetro e condensador de refluxo. Aquecemos o álcool até que os vapores alcançassem os primeiros anéis da coluna. Adicionamos gota-a-gota a mistura sulfocrômica - 69 ml de H_2SO_4 concentrado juntamente com 96 g de $Na_2Cr_2O_7$ em 514 ml de água (62) - . Destilamos o produto até $98^\circ C$, à pressão de 760 mm. Separamos a fase orgânica da fase aquosa num funil de separação e secamos em sulfato de sódio anidro. Redestilamos o produto, obtendo-se 34,6 g. Os dados espectroscópicos de RMP e IV confirmam os dados apresentados na literatura, para a identificação do pentanal.

b) Preparação de brometo de 1,3-dioxan-2ylmetil-trifenil fosfônio (63).

Aquecemos, em banho de silicone por 36 horas, 60,7 g de brometo de dioxolan⁽³¹⁾ (Fig. 10.18) juntamente com 93,8 g de trifenilfosfina. O produto de reação assumiu grande consistência sendo difícil sua remoção do balão, utilizando-se diclorometano como solvente. Concentramos o produto e recristalizamos em éter etílico/diclorometano (1:1). Secamos em dessecador térmico a $56^\circ C$ à pressão reduzida de 3 mm. Obtivemos 110,4g representando um rendimento de 87%. Os cristais fundiram a $172-174^\circ C$.

c) Preparação de metóxido de lítio

Num balão de 250 ml adicionamos 100 ml de metanol seco a 1,2g de lítio metálico. Mantivemos a reação sob agitação magnética e refluxo por 2 horas.

d) Reação de Wittig

A 2,8 g de pentanal (0,033 moles) e 10,5 g de 1,3-dioxan-2-ylmetiltrifenil fosfônio (0,033 moles) em 150 ml de DMF, adicionamos 1,7 g de metóxido de lítio (0,045 moles) gota-a-gota durante 5 hs, com agitação magnética, em banho de silicone a 80-90°C (63). Mantivemos, após a adição dos reagentes, agitação por 12 horas. Vertemos, então, o produto sobre água e extraímos com éter. Lavamos o extrato etéreo com água, secamos em sulfato de sódio anidro por 30 min. Concentramos o produto em evaporador rotatório. Adicionamos THF (50 ml) e HCl a 10% (50 ml) e agitamos por 3 hs. Adicionamos água, fazendo-se sucessivas extrações com éter etílico. O extrato etéreo foi lavado com NaHCO_3 a 5% e em seguida com água. Secamos o produto em sulfato de sódio anidro e concentramos, obtendo-se 30,3 g de produto bruto. Fizemos a adsorção em sílica-gel (0,05-0,2 mm) utilizando diclorometano como solvente. Eluímos o produto através de coluna, com hexano/acetato de etila como eluentes, com polaridade crescente. Isolamos 1,5 g de heptenal, eluído com hexano/acetato de etila (99:1). Com hexano/acetato de etila (80:20) isolamos e identificamos

óxido de trifenilfosfina ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$). O heptenal foi obtido com um rendimento de 39% (0,013 moles), com pureza de aproximadamente 70% detectada por CG.

RMP (CDCl_3): 0,95 (t, 3H); 1,1-1,7 (m, 4H);
2,1-2,5 (m, 2H); 6,0 (dd 1H);
6,8 (dt 1H). (Fig. 10.35)

IV $\sqrt{\text{filme}}_{\text{max}}$: 1700 e 1660 cm^{-1} (Fig. 10.36)

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,4-NONADIENÓICO

REAÇÃO DE REFORMATSKY

a) Preparação de Crotonato de metila (64)

A 25 g de ácido crotônico (0,3 moles), em balão de 250 ml, adicionamos 45 ml de metanol seco e 1,4 ml de H_2SO_4 concentrado. Refluxamos por oito hs. Adicionamos água e extraímos a fase orgânica com éter etílico. Lavamos o extrato etéreo com NaHCO_3 a 5%. Secamos em sulfato de sódio anidro e concentramos em evaporador rotatório. Destilamos crotonato de metila à pressão normal, à temperatura de 118-120°C (64) obtendo-se um rendimento de 85% (24,7 g), 0,25 moles.

RMP: (CCl_4) (Fig. 10.37)

b) Preparação de bromo-crotonato de metila (65)

Num balão de 250 ml foram colocadas 16,5 g de crotonato de metila (0,16 moles) e 29,4 g de NBS (0,16 moles) em 120 ml de CCl_4 recentemente destilado e guardado sobre tamiz molecular de 4 Å. Deixamos a reação em refluxo durante a noite inteira. Filtramos e lavamos a succinimida com CCl_4 . Concentramos em evaporador rotatório e destilamos à temperatura de 108-110°C. Obtivemos 22,2 g representando um rendimento de 75%, (0,12 moles).

RMP: (CCl_4) (Fig. 10.38)

c) Reação de Reformatsky

1^a tentativa

Num balão tritubulado, com funil de separação, condensador de refluxo e agitador magnético, colocamos 2,4 g de Zn - previamente lavado com HCl a 25%, água, acetona, éter e tílico e secado a 100°C (66) - juntamente com um cristal de iodo. No funil colocamos 6,4 g (0,036 moles) de bromo-crotonato de metila e 3,1 g (0,036 moles) de pentanal, juntamente com 20 ml de éter e tílico seco (67). Adicionamos 10 ml de solução ao Zn. Aquecemos suavemente até a reação iniciar. A adição do restante da solução fez-se a uma velocidade tal que o refluxo se mantivesse constante. O refluxo foi mantido por mais 30 min. O balão foi colocado em banho de gelo e e ntão adicionamos 15 ml de H₂SO₄ a 10%, frio. Extraímos a fase orgânica com éter, lavando o extrato etéreo com H₂SO₄ a 5%, NaHCO₃ a 5% e em seguida, com água. Secamos em sulfato de sódio anidro. Concentramos o produto e destilamos a 65-78°/0,1 mm. Fizemos espectro de RMP e IV: identificamos os produtos de partida: pentanal e 4-bromocrotonato de metila.

2^a tentativa

O procedimento e as condições de reação foram idênticas às anteriores. Mudamos o solvente utilizando xileno (recentemente destilado) porque o refluxo com éter nos parecia brando demais. Isolamos, então, por destilação, além de xileno, identificado através de métodos físicos (RMP e IV), um óleo que destilou a 155°/0,1 mm cuja estrutura não foi satisfatoriamente esclarecida.

3^a tentativa (38)

Em balão de 50 ml colocamos 1,57 g de Zn (0,024 atg) e uma quantidade catalítica de HgI_2 (34) recobertos por DMSO e 1 ml de bromocrotonato de metila. Aquecemos a mistura a 45°C para haver um vigoroso ataque do metal. Resfriamos a mistura entre 0-5°C e adicionamos, gota-a-gota, 2,1 g (0,024 moles) de pentanal juntamente com 0,024 moles de crotonato de metila. Mantivemos a reação sob agitação magnética por três horas fazendo-se a seguir a hidrólise com HCl a 10% até obtermos um pH = 4. Extraímos com éter etílico e secamos em sulfato de sódio anidro. Concentramos e destilamos a 75-78°/0,1 mm, obtendo-se uma mistura de produtos que, através de RMP, podem ser identificados os sinais relativos aos composto 5-hidroxi-2-nonenoato de metila.

4^a tentativa

Estudamos a reação mais detalhadamente e decidimos aumentar o impedimento estérico do C_{α} , posição suceptível de ataque eletrofílico.

a) preparação de crotonato de isopropila

Em balão de 100 ml colocamos 10 g de ácido crotônico (0,012 moles), 50 ml de álcool isopropílico e 1 ml de H_2SO_4 concentrado. Refluxamos por 8 hs, fazendo-se a seguir a extração com éter etílico. Lavamos o extrato etéreo com NaHCO_3 a 5% e secamos em Na_2SO_4 anidro; concentramos e destilamos a 60-65°/35 mm, obtendo-se 12,7 g de produto, representando um rendimento de 85%.

RMP (CCl_4) : (Fig. 10.39)

IV $\checkmark$ Filme max. : (Fig. 10.41)

b) Preparação de bromocrotonato de isopropila.

Num balão de 50 ml, colocamos 6,43 g (0,05 moles) de crotonato de isopropila e 8,3 g de NBS (0,05 moles) juntamente com 25 ml de CCl_4 , mantendo-os sob refluxo por 8 hs. Filtramos a succinimida, lavando-a com CCl_4 . Concentramos a solução e destilamos a 80-83°/35 mm, produto este identificado como sendo crotonato de isopropila. A segunda fração destilou a 65-67°/0,1 mm identificado através de RMP e IV como sendo bromocrotonato de isopropila, obtendo-se 7,2 g, o que representa um rendimento de 70%. RMP (CCl_4) : (Fig.10.40)

c) Reação de Reformatsky IV $\checkmark$ Filme max. : (Fig.10.42)

Em balão de 50 ml colocamos 1,2 g de Zn (0,02 atg) e quantidade catalítica de HgI_2 , recobertos por 5 ml de DMSO e 1 ml de bromocrotonato de isopropila (38). A mistura foi aquecida a 45°C até ocorrer um ataque vigoroso do metal. Mantendo-se a temperatura entre 0 e 5°C adicionamos lentamente a solução de 1,6 g de pentanal e 2,6 g de bromocrotonato de isopropila juntamente com 10 ml de DMSO. A reação foi mantida nesta temperatura por 3 hs após a adição dos reagentes. Hidrolisamos o produto com HCl a 10% mantendo a agitação por 3 hs. Fizemos um extrato etéreo do produto, lavando-o com NaHCO_3 , água. Secamos em sulfato de sódio anidro, concentramos e destilamos o produto a 88-90°/0,1 mm. Analizado por RMP e CG revelou tratar-se de uma mistura de dois produtos.

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO E,E-2,4-HEXADIENÓICO

Partimos do butiraldeído e seguimos a mesma sequência de sínteses descrita para a preparação do ácido E,E-2,4-nonadienóico:

1º passo: Preparação do ácido E-2-hexenóico

Efetuamos uma condensação malônica, reagindo 19,7 g (0,27 moles) de butiraldeído com 30 g (0,28 moles) de ácido malônico em meio a 50 mL de piridina, por um período de 72 horas à temperatura ambiente e mais 8 hs de refluxo. Extraímos o produto com éter etílico e destilamos entre 72 e 74°/10 mm (Lit.⁽⁷⁴⁾ 109/11 mm). Obtivemos 19,3 g (0,17 moles) representando um rendimento de 62%. Tivemos alguma dificuldade em destilar o produto porque solidificava no condensador.

RMP (CCl₄) 0,96 (t, 3H); 1,53 (m, 2H); 2,23 (m, 2H);
5,8 (d, 1H); 7,05 (dt, 1H); 11,8 (s, 1H).
IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 3000-3500 (banda larga); 1710; 1660 cm⁻¹.

2º passo: Preparação de E-2-hexenoato de metila

Refluxamos 15,6 g de ácido E-2-hexenóico (0,14 moles) em metanol seco, durante um período de 8 hs, catalisado por ácido sulfúrico concentrado. Concentramos e destilamos o produto à temperatura de 89-91°/45 mm (Lit.⁽⁷⁵⁾ 164°/760 mm), obtendo-se 15,2 g (0,12 moles) representando um rendimento de 86,8%.

RMP (CCl₄) 0,95 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 2,20 (q, 2H);
3,7 (s, 3H); 5,7 (d J=16Hz, 1H); 6,9
(dt, 1H). ppm.
IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1725; 1650 cm⁻¹.

3º passo: Preparação de 4-bromo-2-hexenoato de metila

Efetuamos a bromação de 12,4 g de 2-hexenoato de metila (0,10 moles) com 17,7 g de NBS (0,1 moles) e 50 ml de CCl_4 como solvente. Após 8 hs de refluxo fizemos um extrato etéreo do éster bromado, concentramos e destilamos a 55-57°/1 mm, obtendo-se 13,6 g (0,066 moles) representando um rendimento de 67,8%.

RMP (CCl_4) 1,1 (t, 3H); 2,0 (m, 2H); 3,7 (s, 3H);
4,5 (dt, 1H); 5,8 (d J=16Hz 1H); 6,9
(dt, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1725; 1650 cm^{-1} .

4º passo: Preparação de E,E-2,4-hexadienoato de metila

O éster bromado, 13,6 g (0,066 moles), carbonato de lítio, 5,9 g (0,08 moles), cloreto de lítio, 3,2 g (0,09 moles) e 50 ml de DMF foram refluxados por 90 min a 125-130°C. Fizemos o extrato etéreo do produto, concentramos e destilamos a 32-34°/1 mm (lit.⁽⁷⁶⁾ 70°/20 mm), obtendo-se 6,5 g (0,05 moles), com rendimento de 78%.

RMP (CCl_4) 1,86 (d, 3H); 3,66 (, 3H); 5,68 (d J=16Hz
1H); 6,1 (m, 2H); 7,18 (m, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1735; 1650; 1620 cm^{-1} .

5º passo: Preparação do ácido E,E-2,4-hexadienóico

A hidrólise alcalina de 6,5 g de 2,4-hexadienoato de metila com KOH a 10% durante 48 horas, produziu o ácido 2,4-hexadienóico com rendimento de 79%. O produto foi recristalizado obtendo-se 4,5 g (0,04 moles) com P.F. 132-34°C. Os dados espectroscópicos conferem com os apresentados na literatura.

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO E,E-2,4-HEPTADIENÓICO

Seguimos os mesmos passos de síntese propostos para o ácido E,E-2,4-nonadienóico. O pentanal foi preparado através da oxidação do álcool n-amílico ⁽⁶²⁾, conforme foi descrito anteriormente neste trabalho.

1º passo: Preparação do ácido E-2-heptenóico

A partir de 19,5 g de pentanal (0,23 moles) e 24 g de ácido malônico (0,24 moles) em meio a 50 ml de piridina, à temperatura ambiente, durante 72 horas, seguindo-se 8 hs de refluxo, processamos uma condensação malônica. Posteriormente, extraímos com éter etílico, concentramos e destilamos a 83-85°/1 mm (Lit. ⁽⁷⁷⁾ 128/15 mm) obtendo-se 24,7 g (0,2 moles) representando um rendimento de 85%.

RMP (CCl₄) 0,93 (t, 3H); 1,4 (m, 4H); 2,2 (m, 2H);
5,75 (d J=16Hz 1H); 7,03 (dt, 1H);
12,4 (s, 1H) ppm.

IV $\checkmark$ filme max. 3000-3600 (banda larga); 1700; 1650 cm⁻¹.

2º passo: Preparação de E-2-heptenoato de metila

Esterificamos 24,7 g de ácido E-2-heptenóico (0,2 moles) em meio a 50 ml de metanol seco, catalisada por 2,4 ml de ácido sulfúrico concentrado. O refluxo foi mantido por 8 hs. Fizemos, então, um extrato etéreo, concentramos e destilamos

à temperatura de 33-35°/1 mm (Lit. (75) 74°/18 mm) obtendo-se 26,3 g de éster (0,19 moles), com um rendimento de 96%.

RMP (CCl_4) 0,93 (m, 3H); 1,43 (m, 4H); 2,20 (m, 2H);
3,66 (s, 3H); 5,7 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H);
6,9 (dt, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1725; 1650 cm^{-1} .

3º passo: Preparação de 4-bromo-2-heptenoato de metila

Juntamos 26,3 g de E-2-heptenoato de metila (0,19 moles) com 33 g de NBS (0,19 moles) em meio a 80 ml de CCl_4 . Refluxamos por 8 hs e a succinimida se mantinha à tona da solução. Filtramos a succinimida, lavamos o filtrado com CCl_4 , concentramos e destilamos à temperatura de 75°/0,1 mm. Obtivemos 32,7 g (0,15 moles) o que representa um rendimento de 80%.

RMP (CCl_4) 0,95 (t, 3H); 1,65 (m, 4H); 3,66 (s, 3H);
4,40 (dt, 1H); 5,86 (d $J=16\text{Hz}$ 1H)
6,90 (dd, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1760; 1680 cm^{-1} .

4º passo: Preparação de E,E-2,4-heptadienoato de metila

Tratamos 32,7 g de 4-bromo-2-heptenoato de metila (0,15 moles) com 22,2 g de carbonato de lítio (0,4 moles)

e 17 g de cloreto de lítio (0,4 moles) utilizando 80 ml de de DMF como solvente. Aquecemos a mistura por 90 min à temperatura de 125-130°C. Extraímos com éter etílico, concentramos e destilamos à temperatura de 54°/1 mm (Lit.⁽⁷⁸⁾ 67°/15 mm), obtendo-se 16,6 g (0,12 moles) representando um rendimento de 80%.

RMP (CCl₄) 1,05 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 5,70 (d, J=16Hz, 1H); 6,10 (m, 2H); 7,15 (m, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1735; 1650; 1620 cm⁻¹.

5º passo: Preparação do ácido E,E-2,4-heptadienóico

Fizemos a hidrólise alcalina de 16 g do éster 2,4-heptadienoato de metila, tratados com KOH a 10%, por 48 hs à temperatura de aproximadamente 0°C. Seguiu-se a acidificação do sal formado, utilizando-se HCl a 10%. Fizemos a extração com éter etílico, concentramos e destilamos à temperatura de 90-95°/1 mm (Lit.⁽⁷⁹⁾ 120°/10mm) obtivemos 11,2 g (0,09 moles) representando um rendimento de 78%.

RMP (CCl₄) 0,95 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 5,70 (d, J=16Hz, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 12,43 (s, 1H) ppm.

IV $\checkmark_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 3600-3000 (banda larga); 1700; 1650; 1630 cm⁻¹.

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO E,E-2,4-OCTADIENÓICO

A síntese do ácido E,E-2,4-octadienóico foi levada a efeito a partir do aldeído E-2-hexenal (obtido comercialmente). Fizemos uma condensação malônica utilizando piridina como solvente. Num balão de 100 mL colocamos 8,8 g de ácido malônico (0,085 moles). Adicionamos 25 mL de piridina recentemente destilada e guardada sobre tamiz molecular de 3 Å. Acondicionamos o balão em banho de gelo e adicionamos lentamente 8,2 g de E-2-hexenal (0,084 moles), com agitação constante, mantendo a temperatura de reação abaixo de 10°C. Deixamos a reação à temperatura ambiente por um período de 72 hs, seguindo-se um aquecimento em banho-maria por 8 hs.

Fizemos a extração do produto envolvendo a mistura reacionante sobre água, a fim de eliminar o pequeno excesso de ácido malônico. Tratamos a solução repetidas vezes com HCl a 10% para eliminar a piridina, na forma de cloreto de piridônio. Extraímos exaustivamente com éter etílico, secamos o extrato etéreo em sulfato de sódio anidro, concentramos e destilamos o produto à temperatura de 105°C/0,1 mm (Lit. (80) 138-45/11mm) obtendo-se 9,4 g de ácido E,E-2,4-octadienóico (0,067 moles) representando um rendimento de 80%.

RMP (CCl₄) 0,95 (t, 3H); 1,45 (m, 2H);
2,2 (m, 2H); 5,70 (d, J=16Hz, 1H);
6,17 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 11,3
(s, 1H) ppm.

IV $\checkmark$ filme max 3000-3600 (banda larga); 1700; 1650;
1630 cm⁻¹.

PREPARAÇÃO DE E-2-HEXENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E-2-hexenoíla

Num balão de 100 ml colocamos 3 g de ácido E-2-hexenoíco (0,026 moles) juntamente com 90 ml de CHCl_3 . Destilamos uma fração de aproximadamente 5 ml e adicionamos 6 ml de SOCl_2 . Após um refluxo de 3 hs, concentramos a solução em evaporador rotatório, à pressão reduzida e com o banho à temperatura de 50-60°C. Destilamos o produto a 93°/35 mm, obtendo-se 3 g (0,022 moles) do respectivo cloreto. (85%)

b) Preparação de E-2-hexenoato de testosterona⁽⁵⁵⁾.

Colocamos 2 g de testosterona (0,007 moles) e 80 ml de benzeno em balão de 100ml. Destilamos aproximadamente 8 ml de benzeno e adicionamos 1,2 g (0,009 moles) de cloreto de E-2-hexenoíla em benzeno seco e em seguida, 0,8 ml de piridina em benzeno seco, mantendo-se a reação à temperatura ambiente e sob agitação toda a noite. Adicionamos água e extraímos o produto com éter etílico, lavando-se o extrato etéreo com NaHCO_3 a 10%, HCl a 10% e água. Secamos o extrato em Na_2SO_4 anidro e concentramos em evaporador rotatório, obtendo 3,8 g de produto bruto. Fizemos uma separação por cromatografia de coluna, usando sílica-gel (0,063-0,05 mm) e um sistema de benzeno/acetato de etila como eluentes, sendo que o produto eluiu a 2% (98:2) obtendo-se 1,2 g (0,003 moles) representando um rendimento de 45%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3)

RMP (CDCl_3) : (Fig. 10.43)

IV $\sqrt{\text{Filme}}$
max. : (Fig. 10.45)

EM : (Fig.10.44)

PREPARAÇÃO DE E-2-HEPTENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E-2-heptenoíla

Num balão de 100 ml colocamos 2,5 g de ácido E-2-heptenóico (0,02 moles) em solução com 60 ml de CHCl_3 . Destilamos uma fração de 5 ml e adicionamos 2ml (0,028 moles) de SOCl_2 . Após um refluxo de 3 hs, concentramos e destilamos a $90^\circ/35$ mm, obtendo 2,6 g de cloreto correspondente (1,76 moles) representando um rendimento de 90%.

b) Preparação de E-2-heptenoato de testosterona

Juntamos 2 g de testosterona (0,007 moles) e 80 ml de benzeno e destilamos aproximadamente 8 ml. A seguir adicionamos 1,6 g de cloreto de E-2-heptenoíla (0,011 moles), em benzeno seco e 0,8 ml de piridina em benzeno seco mantendo à temperatura ambiente e sob agitação por 8 hs. Fizemos a extração como procedemos em casos anteriores e cristalizamos o produto em metanol sucessivas vezes, obtendo-se 1,2 g (0,003 moles) representando um rendimento de 45%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3)

RMP (CDCl_3) : Fig. 10.46

EM: fig. 10.47 IV: fig.10.48

PREPARAÇÃO DE E-2-OCTENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E-2-octenoíla

Utilizamos 2 g de ácido E-2-octenóico (0,014 moles) dissolvidos em 60 ml de CHCl_3 , destilando-se aproximadamente 5 ml e adicionando, a seguir, 2 ml (0,028 moles) de SOCl_2 refluxando a solução por 3 hs. Concentramos e destilamos o cloreto a $87-90^\circ/35$ mm, obtendo 2 g (0,013 moles) com um rendimento de 90%.

b) Preparação de E-2-octenoato de testosterona

Dissolvemos 2 g de testosterona (0,007 moles) em 80 ml de benzeno e destilamos 8 ml de benzeno. Adicionamos 1,9g de cloreto de E-2-octenoila (0,027 moles) em benzeno seco e 0,8 ml de piridina em benzeno seco. A reação foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação por 8 hs seguindo-se a extração do produto com éter etílico. Concentramos a solução e recristalizamos o produto sucessivas vezes em Metanol, obtendo-se 1,4 g (0,0033 moles) representando um rendimento de 48%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3)

RMP (CDCl_3): Fig. 10.49 EM: fig. 10.50 IV γ _{filme max.}: fig. 10.51

PREPARAÇÃO DE E-2-NONENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E-2-nonenoíla

Num balão de 250 ml dissolvemos 5 g de ácido E-2-nonenoíco (0,032 moles) em 160 ml de CHCl_3 destilando uma fração de 10 ml e adicionando 21,7 g de SOCl_2 (0,19 moles). Após um refluxo de 3 hs, concentramos a solução e destilamos o cloreto a 80°/ 35 mm obtendo 5,3 g (0,03 moles) com um rendimento de 95%.

b) Preparação de E-2-nonenoato de testosterona

Dissolvemos 2,5 g de testosterona (0,009 moles) em 65 ml de benzeno destilando uma fração de 5 ml. Adicionamos, à temperatura ambiente, 2,5 g de cloreto de E-2-nonenoíla (0,014 moles) em benzeno seco e 1 ml de piridina em benzeno seco mantendo a temperatura e agitação por 8 hs. Extraímos

e concentramos o produto que se apresentava em forma de mistura, comprovada por CCD. Fizemos uma separação através de cromatografia de coluna usando sílica-gel 0,063-0,05 mm, eluindo o produto com um sistema de solventes benzeno/aceta to de etila de polaridade crescente. E-2-nonenoato de testos terona foi eluido a 2% (98:2) obtendo-se 1,5 g (0,002 moles) representando um rendimento de 40%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na Tabela 3).

RMP (CDCl_3) : Fig. 10.52 EM: fig. 10.53 IV $\sqrt{\text{filme}}$: fig. max. 10.54

PREPARAÇÃO DE E,E-2,4-HEXADIENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de sorboíla

Dissolvemos 5 g de ácido sórbico (0,05 moles) em 160 ml de benzeno e adicionamos 13 ml de SOCl_2 (0,2 moles) de uma forma lenta, mantendo-se a temperatura da reação a 60°C. Após um refluxo de 8 hs, concentramos a solução e destilamos cloreto de sorboíla a 140°/ 35 mm obtendo-se 5,5 g (0,04 moles), com um rendimento de 95%.

b) Preparação de E,E-2,4-hexadienoato de Testosterona

Num balão de 100 ml dissolvemos 2 g de testosterona em 50 ml de benzeno. Destilamos 5 ml de benzeno e adiciona mos 1,6 g de cloreto de sorboíla (0,014 moles) em benzeno seco e 1 ml de piridina em benzeno seco. A reação foi manti da à temperatura ambiente e sob agitação por 8 hs. Extraímos e concentramos o produto recristalizando-o em metanol, obten do 1,3 g (0,004 moles) com um rendimento de 50%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na Tabela 3)

RMP (CDCl_3) : Fig. 10.55 EM: Fig. 10.56 IV $\sqrt{\text{filme}}$: Fig. 10.57 max

PREPARAÇÃO DE E,E-2,4-HEPTADIENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E,E-2,4-heptadienoila

Dissolvemos 3 g de ácido E,E-2,4-heptadienóico (0,02 moles) em 100 ml de CHCl_3 destilando pequena fração (5 ml). Adicionamos 2,2 ml de SOCl_2 (0,03 moles) e refluxamos por 3 hs. Concentramos a solução e destilamos a $116^\circ/35$ mm, obtendo 2,2 g do respectivo cloreto (0,016 moles) representando um rendimento de 70%.

b) Preparação de E,E-2,4-heptadienoato de testosterona.

A uma solução de 3 g de testosterona (0,01 moles) em 80 ml de benzeno seco adicionamos 2,2 g de cloreto de E,E-2,4-heptadienoila (0,016 moles) em benzeno seco e 1,3 ml de piridina em benzeno seco. A reação foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 8 hs. Vertemos a reação sobre 20 ml de água e extraímos a fase orgânica com éter etílico. Lavamos o extrato etéreo com NaHCO_3 a 10%. Concentramos o produto de reação em evaporador rotatório à pressão reduzida. Recristalizamos sucessivas vezes o produto em metanol obtendo 2,3 g (0,006 moles) representando um rendimento de 55%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3).

RMP (CDCl_3) : Fig. 10.58

EM : Fig. 10.59

IV : $\sqrt{\frac{\text{filme}}{\text{max.}}}$: Fig. 10.60

PREPARAÇÃO DE E,E-2,4-OCTADIENOATO DE TESTOSTERONA

a) Preparação de cloreto de E,E-2,4-octadienoila

Dissolvemos 3 g de ácido E,E-2,4-octadienóico (0,02 moles) em 100 ml de CHCl_3 destilando uma fração de 5 ml de clorofórmio. A seguir, adicionamos 2,1 ml de SOCl_2 (0,03 moles) recentemente destilados refluxando-os por 3 hs. Concentramos a solução e destilamos a 126°/ 35 mm obtendo-se 2,5 g de cloreto de E,E-2,4-octadienoila (0,016 moles) representando 92,3% de rendimento.

b) Preparação de E,E-2,4-octadienoato de testosterona

Num balão de 100 ml colocamos 2 g de testosterona (0,007 moles) em 60 ml de benzeno. Destilamos 5 ml de benzeno e adicionamos 2,5 g de cloreto de E,E-2,4-octadienoila (0,016 moles) em benzeno seco e 1,3 ml de piridina em benzeno seco mantendo-se a temperatura ambiente e agitação mecânica por 8 hs. O produto de reação vertemos sobre 20 ml de água e extraímos com éter etílico. Lavamos o extrato etéreo com NaHCO_3 a 10%. Concentramos o produto e fizemos sucessivas recristalizações usando metanol como solvente. Obtivemos, desta forma, 1,59 g (0,004 moles) representando um rendimento de 56%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3).

RMP (CDCl_3): Fig. 10.61

IV $\sqrt{\text{filme}}$ _{max.} : Fig. 10.63

EM : Fig. 10.62

PREPARAÇÃO DE E,E-2,4-NONADIENOATO DE
TESTOSTERONA

a) Preparação do cloreto de E,E-2,4-nonadienoila

A fim de processarmos a esterificação de testostero-
na com ácido E,E-2,4-nonadienóico, preparamos primeiramen-
te o respectivo cloreto de acila a partir de 4 g do ácido
(0,026 moles) em 120 ml de CHCl_3 e 2,6 ml de SOCl_2 (0,036 mo-
les) recentemente destilado. A reação foi mantida em refluxo
por 3 hs após o que concentramos a solução em evaporador ro-
tatório e destilamos a $140^\circ/35$ mm. Obtivemos, desta forma,
3,7 g de cloreto de E,E-2,4-nonadienoila (0,02 moles) repre-
sentando um rendimento de 90%.

RMP (CCl_4) : Fig. 10.64

IV $\sqrt{V_{\text{Filme}}}$: Fig. 10.65
max.

b) Preparação de E,E-2,4-nonadienoato de testoste-
rona.

Num balão de 250 ml dissolvemos 4 g de testostero-
na (0,014 moles) em 100 ml de benzeno. Destilamos uma fração
de aproximadamente 10 ml de benzeno para eliminar água. Adi-
cionamos 3,6 g de cloreto de E,E-2,4-nonadienoila (0,02 moles)
em benzeno seco e 1,6 ml (0,02 moles) de piridina em benzeno
seco. A reação foi mantida à temperatura ambiente e sob a-
gitação por 8 hs, após o que vertemos sobre 20 ml de água,
extraímos com éter. Concentramos a solução obtendo-se 8 g
de extrato bruto, que por CCD apresentava quatro manchas.
Fizemos, então, a separação por cromatografia em coluna usan-
do sílica-gel (0,2-0,063 mm) eluindo o éster com benzeno/ace-
tato de etila a 2% (98:2). Obtivemos 3,3 g de éster (0,008
moles) com um rendimento de 56%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3)

RMP (CDCl_3) : Fig. 10.66 EM: Fig. 10.67 IV $\sqrt{V_{\text{Filme}}}$: Fig. 10.68
max.

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,4-NONADIINÓICO

a) Preparação de 1,3-octadiino (49)

Num balão tritubulado de 500 ml, acoplado com condensador de amônia (dedo frio), funil de adição de 125 ml, e agitador magnético, são colocados 6,8 de sódio (0,3 atg), bem fragmentado e 0,09 g de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (0,3 g de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ por atg de sódio). Condensamos 200 ml de amônia, utilizando-se gelo seco e acetona no "dedo frio". A reação é bastante vigorosa, assumindo coloração azul escuro quando da formação de amideto de sódio. Somente quando desaparece o azul escuro adiciona-se mais sódio. O amideto de sódio formado aparece como cristal incolor semelhante à areia.

Adicionamos 12,2 g de dicloro butino (0,1 moles) muito lentamente porque a reação é vigorosa. Cinco minutos após a adição do diclorobutino adicionamos rapidamente 13,8 g de brometo de butila (0,1 moles). Tanto o brometo de butila quanto o 1,4-diclorobutino foram destilados imediatamente antes de serem utilizados. O refluxo da amônia foi mantido por três horas sob agitação magnética após o que, suspendemos a refrigeração com o sistema gelo seco e acetona permitindo a evaporação da amônia. Passamos uma corrente de nitrogênio gasoso para eliminar completamente a amônia. O diacetileno 1,3-octadiino foi extraído com aproximadamente 500 ml de éter etílico previamente seco em coluna de alúmina. Filtramos e concentramos o extrato etéreo em evaporador rotatório mantendo a temperatura do banho entre 10 e 15°C

sob pressão reduzida. Diversas tentativas foram feitas no sentido de obter o produto o mais puro possível. Na tentativa de destilação, o produto polimerizou. Fizemos uma filtração rápida em coluna de alumina eluído com hexano, obtendo-se 4,8 g de 1,3-octadiino (0,05 moles). Mesmo sendo armazenado a baixas temperaturas, o diacetileno polimerizava passando de líquido incolor a um líquido amarelado e em seguida para amarelo escuro.

RMP (CDCl_3): 0,97 (t, 3H); 1,55 (m, 4H); 1,87 (s, 1H); 2,3 (m, 2H) (Fig.10.69)

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{solução}}$: 3310; 2300; 2230 cm^{-1} . (Fig.10.71)

EM: $M^* = 106 \text{ m/e}$ (Fig. 10.70)

b) Reação de Grignard

tendo em vista a baixa estabilidade dos diacetilenos, submetemos então o 1,3-octadiino à reação com reagente de Grignard imediatamente após seu isolamento. O reagente de Grignard foi preparado a partir de 1,6 g de Mg (0,13 atg) e 7,3 g de brometo de etila (0,067 moles) juntamente com um cristal de iodo em meio a 25 ml de éter etílico previamente seco em alumina e sódio metálico. O brometo de etila, em solução com éter etílico seco, é adicionado, através de um funil de adição, ao éter contido em um balão tri-tubulado de 100 ml a uma velocidade sincronizada com a velocidade de refluxo do éter etílico. O refluxo foi mantido por 6 hs, usando-se o aquecimento, quando necessário. O diacetileno, 1,3-octadiino, 4,8g (0,05 moles), após ser concentrado e guardado sobre tamiz molecular de 3 Å, foi adicionado gota-a-gota ao reagente de Grignard. Seguiu-se o refluxo, mantido durante uma noite inteira.

c) Reação de carbonatação

Na manhã seguinte, tratamos a reação com $\text{CO}_2(\text{s})$ em grande excesso e, como não dispúnhamos de auto-clave, deixamos a reação sob pressão de $\text{CO}_2(\text{g})$ durante 72 horas no hidrogenador com o cilindro previamente abastecido de $\text{CO}_2(\text{g})$ a uma pressão de 80 a 85 psi.

d) Reação de hidrólise

A reação foi então colocada em banho de gelo e tratada com HCl a 10% até que tivéssemos um pH de aproximadamente 4. Extraímos com éter etílico e lavamos o extrato etéreo com água e secamos em Na_2SO_4 . Após a concentração do produto, fizemos uma separação por cromatografia de coluna, utilizando sílica-gel 0,2-0,05 mm. A eluição foi feita com benzeno/acetato de etila, com polaridade crescente. Nas primeiras frações eluídas identificamos um polímero acetilênico. Nas frações subsequentes começou a eluir o ácido 2,4-nonadiinóico, obtendo-se 5,7g (0,04 moles) sendo confirmado através de espectroscopia de RMP, IV e RMN^{13}C . O excesso de brometo de etila originou, na carbonatação, ácido propiônico, eliminando através de sucessivas lavagens aquosas.

RMP (CDCl_3) 0,95 (t, 3H); 1,2-1,8 (m, 4H); 2,4 (m, 2H); 8,7 (s, 1H). (Fig. 10.72)

IV $\begin{matrix} \text{solução} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3,300 (banda larga) 2140; 2230; 1690 cm^{-1} . (Fig. 10.73)

e) Preparação do cloreto de 2,4-nonadiinoila

Num balão de 250 ml, juntamos 2,4 g de ácido 2,4-nonadiinóico com 2 g de SOCl_2 em 120 ml de CHCl_3 seco (0,02 mo-

les) mantendo a solução em refluxo por 3 hs. Em seguida, concentramos o cloreto em evaporador rotatório à pressão reduzida. O produto não foi destilado com receio de que pudesse polimerizar.

f) Preparação de 2,4-nonadiinoato de testosterona

Num balão de 250 ml, colocamos 4,5 g de testosterona (0,016 moles) juntamente com 150 ml de benzeno. Destilamos aproximadamente 8 ml de benzeno e adicionamos, à temperatura ambiente, aproximadamente 2,3 g de cloreto de 2,4-nonadiinoila (0,016 moles) em benzeno seco e 1,3 ml de piridina (0,016 moles) em benzeno seco. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 48 hs.

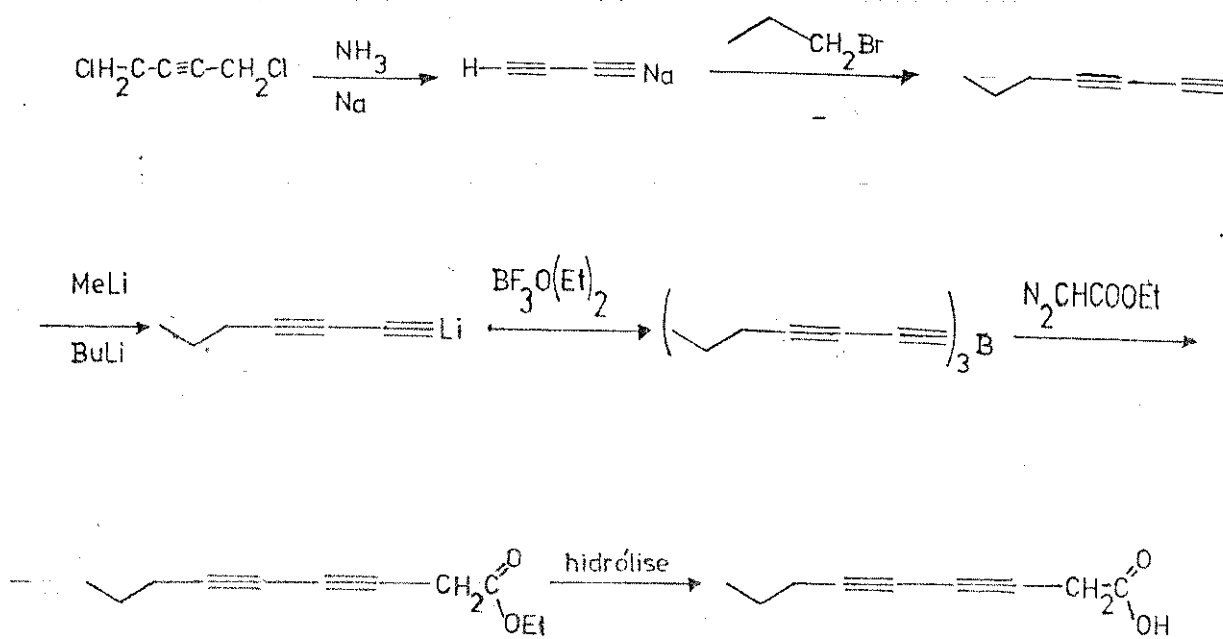
Vertemos o produto sobre 30 ml de água e extraímos repetidas vezes com éter etílico, lavando-o com NaHCO_3 a 10% e em seguida, com HCl a 10% e água. Secamos em Na_2SO_4 e concentramos o produto em evaporador rotatório à pressão reduzida obtendo-se 4,7 g de extrato bruto. Fizemos cromatografia de coluna utilizando 150 g de sílica-gel 0,2-0,05 mm para purificar o produto que por CCD apresentava 4 manchas principais. A eluição foi feita com benzeno inicialmente extraindo um produto de coloração amarela não identificado. Com o sistema benzeno/acetato de etila (98:2) eluímos 2,4-nonadiinoato de testosterona que, após recristalizações sucessivas em metanol, obtivemos 3,28 g (0,008 moles) representando um rendimento de 50%.

(Ver dados físicos e espectroscópicos na tabela 3)

RMP (CDCl_3): Fig. 10.74 EM: Fig.10.75 IV $\left(\begin{array}{l} \text{Filme} \\ \text{max.} \end{array} \right)$: Fig.10.76

TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3,5-NONADIINÓICO

Plano de síntese:



a) Preparação de 1,3-heptadiino

Num balão de 500 ml, tritubulado, munido de condensador de amônia (dedo frio), funil de adição e agitador magnético, colocamos 11,5 g de sódio (0,5 atg) em 400 ml de NH_3 líquida e 0,15 g de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$. A amônia é mantida no sistema através de $\text{CO}_2(\text{s})$ e acetona. Preparamos desta forma, amide to de sódio. Seguiu-se a adição muito lenta de 20,3 g de 1,4-diclorobutino (0,17 moles) recentemente destilado. Após 5 min adicionamos brometo de propila, 20,3 g (0,17 moles), recentemente destilado. Mantivemos então o refluxo de amônia durante 3 hs.

Extraímos com éter etílico secando o extrato em Na_2SO_4 . Concentramos o extrato etéreo em evaporador rotatório mantendo a temperatura do banho inferior a 15°C . Fizemos uma filtração rápida em coluna de alumina neutra, eluindo o produto com hexano. Fizemos espectro de RMP, IV e EM e comprovamos que era 1,3-heptadiino com pureza superior a 90%. Obtivemos 6,4 g correspondendo a um rendimento de 45%.

RMP (CDCl_3) 1,0 (t, 3H); 1,5 (sextuplete, 2H);
 1,8 (s, 1H); 2,2 (t, 2H) (Fig.10.77)
 IV $\checkmark$ solução max 3310; 2300; 2230 cm^{-1} .
 EM M^+ 92 m/e (Fig. 10.78)

b) Preparação de 1,3-heptadiinil lítio

Num balão tritubulado de 100 ml, munido de condensador de refluxo, funil de adição, tubo de CaCl_2 e agitação magnética, juntamos 3 g de 1,3-heptadiino com 25 ml de THF previamente livre de água e peróxidos passando-o em coluna de alumina neutra e guardado sobre sódio metálico. O sistema foi mantido próximo a zero graus. Adicionamos então, 33 mmoles de metil-lítio mantendo a agitação por 1 hora.

c) Preparação de diazoacetato de etila

Dissolvemos 4,7g (0,033 moles) de $\text{Cl}^-\text{H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOEt}$ (64) num funil de separação de 250ml, em 75 ml de água destilada. Adicionamos 25 ml de éter etílico e logo a seguir uma solução saturada e fria de NaNO_2 , 2,6 g (0,04 moles). Adicionamos, gota-a-gota, uma solução de H_2SO_4 4N com agitação vigorosa: o diazoacetato de etila formado passa para a fase etérea. Repetimos o processo 5 vezes, adicionando éter etí-

lico e H_2SO_4 4 N. Os extratos etéreos combinados foram lavados com solução 5% de NaHCO_3 e em seguida, com água. Secamos em Na_2SO_4 e concentramos em evaporador rotatório mantendo a temperatura do banho, inferior a 10°C .

RMP (CCl_4) : (Fig. 10.80 e Fig. 10.79)

d) Preparação de tris-1,3-heptadiinil boro (51)

O sal de lítio anteriormente preparado, 1,3-heptadiinil lítio, foi mantido a uma temperatura de -20°C através de um banho de acetona e gelo seco enquanto que adicionávamos lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, mantendo-se a agitação por mais 30 min. O produto não foi isolado

e) Preparação de 3,5-nonadiinoato de etila

Mantendo-se o complexo tris-diacetileto de boro a temperatura baixa (-60°C) devido à sua instabilidade, adicionamos lentamente 1,4 g de diazoacetato de etila, mantendo a seguir a agitação por 90 min. Adicionamos 30 ml de água e mantivemos a agitação por 20 min, após o que, vertemos o produto sobre água gelada, extraímos com éter etílico a fase orgânica e secamos o extrato etéreo em Na_2SO_4 concentrando a solução em evaporador rotatório à pressão reduzida. Através de CCD constatamos tratar-se de uma mistura de 3 produtos principais.

Com uma parte do produto, tentamos fazer uma separação através de cromatografia de coluna, utilizando alumina neutra e eluindo com hexano/acetato de etila de polaridade conveniente. Identificamos as primeiras manchas como sendo 1,3-heptadiino e 5,7-decadiino. A fração seguinte, um óleo amarelo e cheiroso, não foi convenientemente identificado.

Com outra parte do produto tentamos fazer uma destilação. A primeira fração que destilou a $46^{\circ}/0,1$ mm foi identificado como sendo o produto de partida polimerizado. A segunda fração que destilou a $95-105^{\circ}/0,1$ mm não foi identificado por tratar-se de uma mistura de produtos. Fizemos uma hidrólise alcalina com KOH a 10%. Extraímos a fase orgânica com hexano enquanto que a fase aquosa foi acidificada com HCl a 10% e extraíndo a fase orgânica com éter etílico. Secamos o extrato etéreo em Na_2SO_4 e concentramos o produto. Através de CCD constatamos tratar-se de uma mistura que, por espectroscopia, RMP, e ainda por EM, podiam ser confirmados sinais relativos ao produto esperado: o ácido 3,5-nona-diinoico.

Outras tentativas foram feitas no sentido de obter o produto de forma pura e com bons rendimentos. Preparamos, para tanto, butil lítio fazendo-o reagir com 1,3-heptadieno. Na primeira tentativa, mantendo a temperatura a -30°C formou-se um produto muito escuro, presumivelmente um produto polimerizado. Na segunda tentativa, usando butil-lítio, a temperatura foi mantida a -60°C , o produto apresentava-se de forma bastante clara. Seguimos, então, os passos de síntese anteriormente citados. Porém, na tentativa de destilar o produto final, com vácuo fornecido pela trompa d'água, a reação assumiu prontamente uma coloração muito escura e nenhuma conclusão pode ser tirada.

Materiais e Métodos -

a) As cromatografias em camada delgada (CCD) foram feitas utilizando-se sílica gel G ou GF 254, da Merck A.G. suspensa em água destilada e distribuída em camada de 0,25 mm sobre placas de vidro de 5x20 cm, 10x20 cm e 20x20 cm utilizando-se um aparelho Quickfit. Estas cromatografias foram desenvolvidas em solventes apropriados e reveladas em lâmpada ultravioleta Geman-Camag 254, 350 nm e/ou em iodo ressublimado.

b) As cromatografias de coluna foram feitas utilizando-se sílica gel (0,05-0,20 mm ou 0,063-0,20 mm) da Merck A.G. Darmstadt puras ou alumina neutra, com o diâmetro das colunas variando de acordo com a quantidade de material adsorvido. As eluições foram feitas com solventes orgânicos, em ordem crescente de polaridade, coletando frações de 50 a 500 ml e evaporados à pressão reduzida em um evaporador rotatório, com banho de temperatura regulável.

c) As cromatografias gasosas foram feitas em cromatógrafo da Varian Aerograf, série 1800 com colunas adequadas, tais como, Carbowax-20M, Se-30, OV-17 (3%), apiezon (5%) (varaport 30)

d) Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento em um bloco Kofler, instalada em microscópio Reichert.

e) As rotações ópticas $[\alpha]_D^{25^\circ}$ foram determinadas em etanol, num polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss, de precisão 0,005°.

f) Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram feitos em filme de substância pura, ou em pastilha de KBr, no instrumento Perkin-Elmer modelo 337. As referências utilizadas foram as absorções em 1601 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

g) Os espectros de absorção no ultravioleta (UV) foram feitos em um instrumento DMR-21 da Carl Zeiss, utilizando-se como solvente o etanol.

h) Os espectros de ressonância magnética protônica (RMP) foram registrados em espectrômetro da Varian, modelo T-60, à temperatura ambiente, utilizando-se como solventes, CCl_4 , CDCl_3 , tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As letras s, d, m e l foram utilizadas para designar bandas simples, duplas, múltiplas e largas respectivamente.

i) Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13, foram obtidos no espectrômetro da Varian XL-100 1S-FT (25,2 MHz), com transformada de Fourier. Os solventes usados foram clorofórmio deuterado, usando tetrametilsilano (TMS) como referência interna ou D_2O utilizando DMSO como referência interna.

j) Os espectros de massa foram registrados em espectrômetros da Finningan, modelo 1015/SL. Por outro lado, os espectros de massa de alta resolução foram feitos na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

1) As microanálises foram feitas no laboratório de Microanálise da Universidade de São Paulo (USP) e no analisador Elemental modelo 240 da Perkin-Elmer do laboratório de pesquisas analíticas da Rhódia (Paulínia-SP). Os produtos foram cuidadosamente purificados, obtendo-se resultados que se aproximam aos calculados teoricamente de $\approx 0,3\%$

CONCLUSÃO

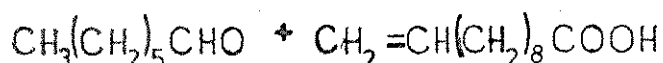
As sequências de síntese que estudamos e realizamos para a preparação de ácidos E-2-enóicos, E,E-2,4-dienóicos e 2,4 diinóicos são viáveis dentro de nossas limitações em recursos e reagentes químicos, obtendo-se, de um modo geral, bons rendimentos nas diversas etapas.

Os objetivos que nos havíamos proposto alcançar, através do presente trabalho, o foram de um modo plenamente satisfatório. Preparamos 9 (nove) ésteres de testosterona, com controle estereoquímico nas diversas etapas, que atualmente estão sendo submetidos a testes biológicos sob os cuidados da Organização Mundial da Saúde (OMS).

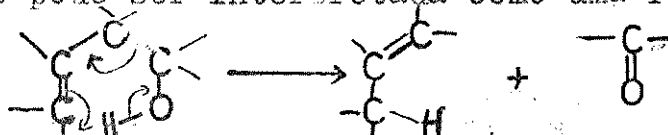
Embora as reações envolvidas na sequência de síntese não apresentassem uma química sofisticada, foi no entanto útil o bastante para que pudessemos realizar um ensaio de síntese orgânica, familiarizando-nos com os diversos recursos de síntese e identificação de compostos, especialmente através dos métodos físicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 16, 506 (1977)
- 2.- C. Djerassi, Science, 166, 468 (1969)
- 3.- C. Djerassi, Science, 169, 941 (1970)
- 4.- D. Gould, L. Finckenor, E. B. Hershberg, J. Cassidy e P. L. Perlman
J. Am. Chem. Soc. 79, 4472 (1957)
- 5.- E. Diczfalussy, O. Fernö, H. Fex e B. Hogberg, Acta Chem. Scand
17, 2536 (1963)
- 6.- F. D. Gunstone, Acc. Chem. Res. 9, 34 (1976) - Revisão sobre
a química dos ácidos não saturados de C-18
- 7.- L. D. Bergelson e N. M. Shemyakin, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.
3, 250 (1964).
- 8.- A. R. Gato - Sobre a Síntese de Sistemas Conjugados, Tese de
Mestrado, Universidade São Paulo, USP (1976).
- 9.- E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen e M. Takeda, J. Am. Chem. Soc.,
94, 4395 (1972)
- 10.- A. H. Dieck e R. F. Heck, J. Org. Chem 40, 1083 (1975)
- 11.- P. A. Grieco, D. Boxler, Synthetic Commun. 315-318 (1975)
- 12.- J. Tsuji, H. Nagashima, T. Takahashi e K. Masaoka, Tetrahedron
Letters, 22, 1917-1918 (1977)
- 13.- O óleo de rícino é muito rico em ácido ricinoleico. Sabe-se
que por pirólise produz heptanal e ácido undecilênico:



A reação pode ser interpretada como uma reação E1:



J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure, Mc Graw-Hill Book Company, 1968, pag. 779.

- 14.- M. Jacobson, I. Keiser, D. L. Chambers, D. H. Miyashita e C. Harding, J. Med. Chem. 14, 236 (1971).
- 15.- C. Djerassi, Chem. Rev. 43, 271 (1948).
- 16.- C. Grundmann e E. Kober, J. Am. Chem. Soc. 77, 2332 (1955).
- 17.- H. Oediger, F. Moller e K. Eiter, Synthesis 591 (1972).
- 18.- E. J. Parish e D. H. Milles, J. Org. Chem. 38, 1223 (1973).
- 19.- D. H. Milles e Bao-Shan Huang, J. Org. Chem. 41, 208 (1976).
- 20.- Ver, por exemplo, E. J. Corey e A. G. Hortmann, J. Am. Chem. Soc. 87, 5736 (1965).
- 21.- J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure Mc Graw-Hill Book Company, 1968, pag. 295.
- 22.- H. A. Dieck e R. F. Heck, J. Org. Chem. 40, 1083 (1975).
- 23.- J. H. Mac Millan e S. S. Washburne, Org. Magn. Ressonance, 6, 250 (1974).
- 24.- I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, John Wiley & Sons. Ltd N. York (1976) pag. 46.
- 25.- T. M. Cresp, M. V. Sargent e P. Vogel, J. Chem. Soc. Perkin I, 38 (1974).
- 26.- E. J. Corey, D. Enders e M. G. Bock, Tetrahedron Letters, 1, 7-10 (1976).

- 27.- S.F.Martin e P.Y.Garrison, Tetrahedron Letters 44,
3875 (1977).
- 28.- E.J.Corey, B.W.Erickson e R.Noyori, J.Am.Chem.Soc. 93,
1724 (1971)
- 29.- A.Maerker, Org. Reactions, 14, 270 (1965)
- 30.- C.Trindle, J.T.Hwang e F.A.Carey, J.Org.Chem. 2664 (1973)
- 31.- P.Z.Bedoukian, J.Am.Chem.Soc. 66, 651 (1944)
- 32.- F.A.Carey, R.J.Sundberg, Advanced Organic Chemistry,
Part B, Plenum Press New York (1977) pag. 53-62.
- 33.- M.W.Rathke, Org. Reactions 22, 423 (1975)
- 34.- R.E.Miller e F.F.Nord, J.Org. Chem. 16, 728 (1951)
- 35.- R.C.Fuson, R.T.Arnold e H.G.Cooke, J.Am.Chem.Soc. 60, 2272
(1938)
- 36.- J.Colong e J.Varagnat, Bull.Soc.Chim.Fr. 234 (1961)
- 37.- J.Colong e P.Cayrel. Bull.Soc.Chim.Fr. 3596 (1965)
- 38.- R.Confignal e M.Gaudemar, J.Organomet.Chem. 60, 209-217
(1973)
- 39.- M.S.Newmann e F.J.Evans, J.Am.Chem.Soc. 77, 946 (1955)
- 40.- F.D.Gunstone, M.R.Pollard, C.H.Scrimgeour, e H.S.Vedanaya-
gan, Chem.Phys.Lipids, 18, 115 (1977) e referências
ali citadas.
- 41.- J.Bus, I.Sies e M.S.F.Lie Ken Jie, Chem. Phys.Lipids, 18,
130 (1977) e referências ali citadas.
- 42.- E.Lippmaa, T.Pehk, K.Anderson e C.Happe, Org.Magn.Reso-
nance, 2 109 (1970)

- 43.- J.Bus, I.Sies e M.S.F.Lie Ken Jie, Chem.Phys.Lipids, 17,
2012 (1957)
- 44.- J.W.de Haan e L.J.M.Van de Ven, Org.Magn Resonance, 5,
147 (1973)
- 45.- R.Hagen e J.D.Roberts, J.Am.ChemSoc. 91, 4504 (1969).
- 46.- E.Wenkert, B.L.Buckwalter, I.R.Burfitt, M.J.Gasic, H.E.
Gottlieb, E.W.Hagaman, F.M.Schell e P.M.Wovkulich,
Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of
Naturally occurring Substances, in G.C.Levy, Topics in
Carbon-13 NMR Spectroscopy, Vol.2, Wiley-Interscience,
New York (1976).
- 47.- E.R.H.Jones, J.M.Thompson e M.C.Whiting, J.Chem.Soc.
1993 (1952).
- 48.- T.L.Jacobs, Org. Reactions, Vol. V, pag.1 (1967)
- 49.- J.B.Armitage, E.R.H.Jones e M.C.Whiting, J.Chem.Soc,
1993 (1952).
- 50.- Sintetic Fiber Developments in Germany: textile Research
Institute, New York, (1946), pag. 540
- 51.- J.Hooz e R.B.Layton, Can.J.Chem. 1105 (1972).
- 52.- H.Gilman, J.A.Beel, C.G.Brannen, M.W.Bullock, L.S.Miller,
e G.E.Dunn, J.Am.Chem.Soc. 71, 1499 (1949)
- 53.- M.S.Newman e J.Wotiz, J.Am.Chem.Soc. 71, 1292 (1949)
- 54.- D.Gould, L.Finckenor, E.B.Hershberg, J.Cassidy e Preston
L.Perlman, J.Chem.Soc. 79 4472 (1956)
- 55.- A.Kuksis e J.M.R.Beveridge J.Chem.Soc. 1209 (1960)

- 56.- J.W.Blunt e J.B.Stothers, Org. Magn.Resonance, 9, 439, (1977).
- 57.- J.Favéro, J.Marchand e F.Winternitz, Bull.Soc.Chim.Fr., 310 (1977)
- 58.- R.Ikan, Natural Products: a laboratory guide, London Academic Press, (1969), pag. 30-31.
- 59.- L.Fieser e M.Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Wiley-interscience, NewYork (1974), pag. 705.
- 60.- L.Fieses e M.Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc, New York (1967), pag. 78
- 61.- E.J.Parixh e D.H.Miles J.Org.Chem. 38, 1223 (1973)
- 62.- A.I.Vogel, Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa, vol. 1, Ed. Da Universidade de S.Paulo (USP) (1971) pag. 348.
- 63.- L.Cattermann, Laboratory Methods of Organic Chemistry, Edit. Mac-Millan , London - 1941
- 64.- A.I.Vogel, Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa Vol. 3, pag. 974 , Ed. da USP, (1971)
- 65.- A.I.Vogel, Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa, vol. 3, Ed. da USP (1971) pag. 975.
- 66.- J.R.Hlubucek e A.V.Robertson, Australian J.Chem. 20, 2199 (1967).
- 67.- A.I.Vogel, Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa, Vol. 3, Ed. da USP (1971) pag. 920.
- 68.- W.A.Pryor, Introdução ao Estudo de Radicais Livres , Ed. Edgard Blücher LTDA, S.Paulo (1970) pag. 85-87.

- 69.- Chem. Abstr. 69, 105811t (1968)
- 70.- Refluxando Metanol sobre Mg e I_2 e destilando-o sobre tamiz molecular de 3 Å; ou ainda tratando metanol com hidreto de Cálcio CaH_2 , filtrando-o e guardando-o sobre tamiz molecular de 3 Å.
- 71.- Chem. Abstr. 70, 3197a (1969)
- 72.- L.Fieser e M.Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Wiley-interscience, New York (1947) pag. 608.
- 73.- K.Markau e W. Maier, Chemische Ber. 95, 889 (1962).
- 74.- Chem. Abstr. 65, 3719d (1966)
- 75.- Chem. Abstr. 70, 3197a (1969)
- 76.- Chem. Abstr. 45, 4685g (1951)
- 77.- Chem. Abstr. 65, 3719e (1966)
- 78.- Chem. Abstr. 55, 22107i (1961)
- 79.- D.A. Forss e N.C. Hancox, Australien J. Chem. 9 420 (1956)
- 80.- R. Kuhn e M.Hoffer, Ber. Atsch. Chem. 65, 170 (1932)
- 81.- R.T.Rapala, R.J.Kraay e K.Gerzon, J. Med. Chem. 8 680 (1965).

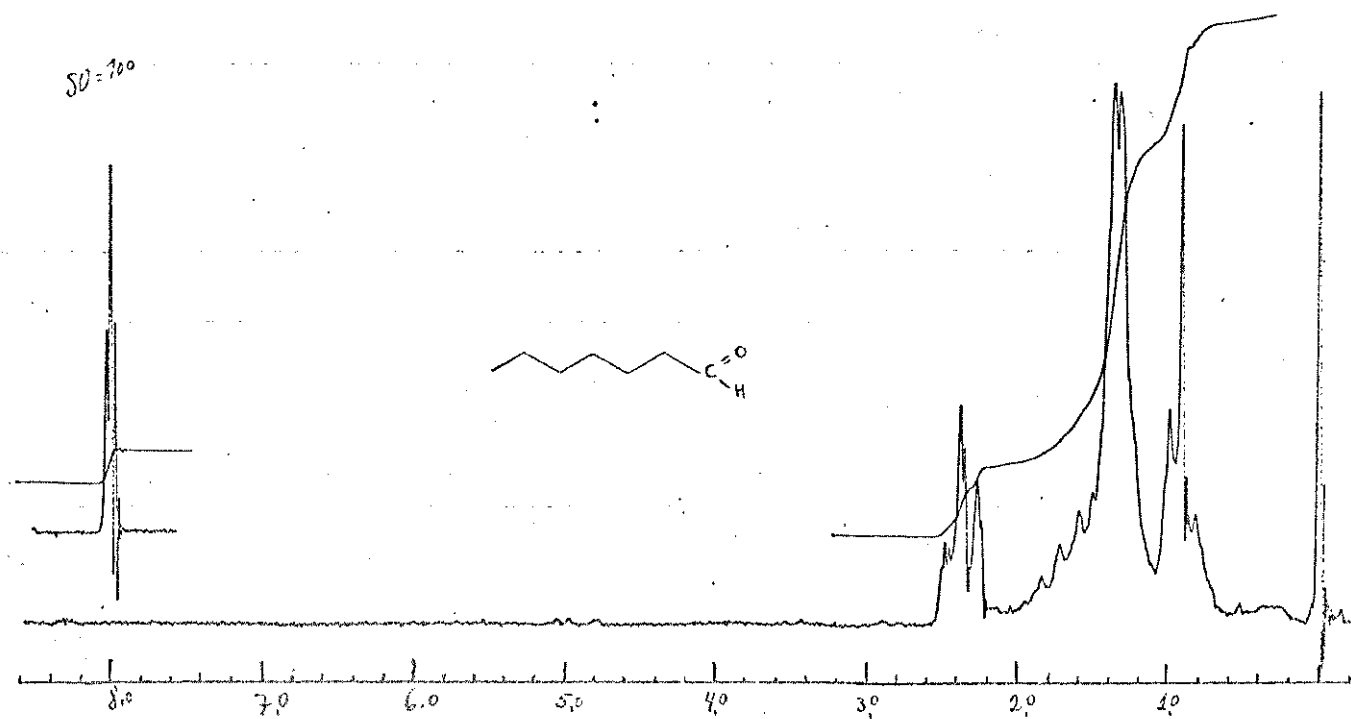


Fig.10.19

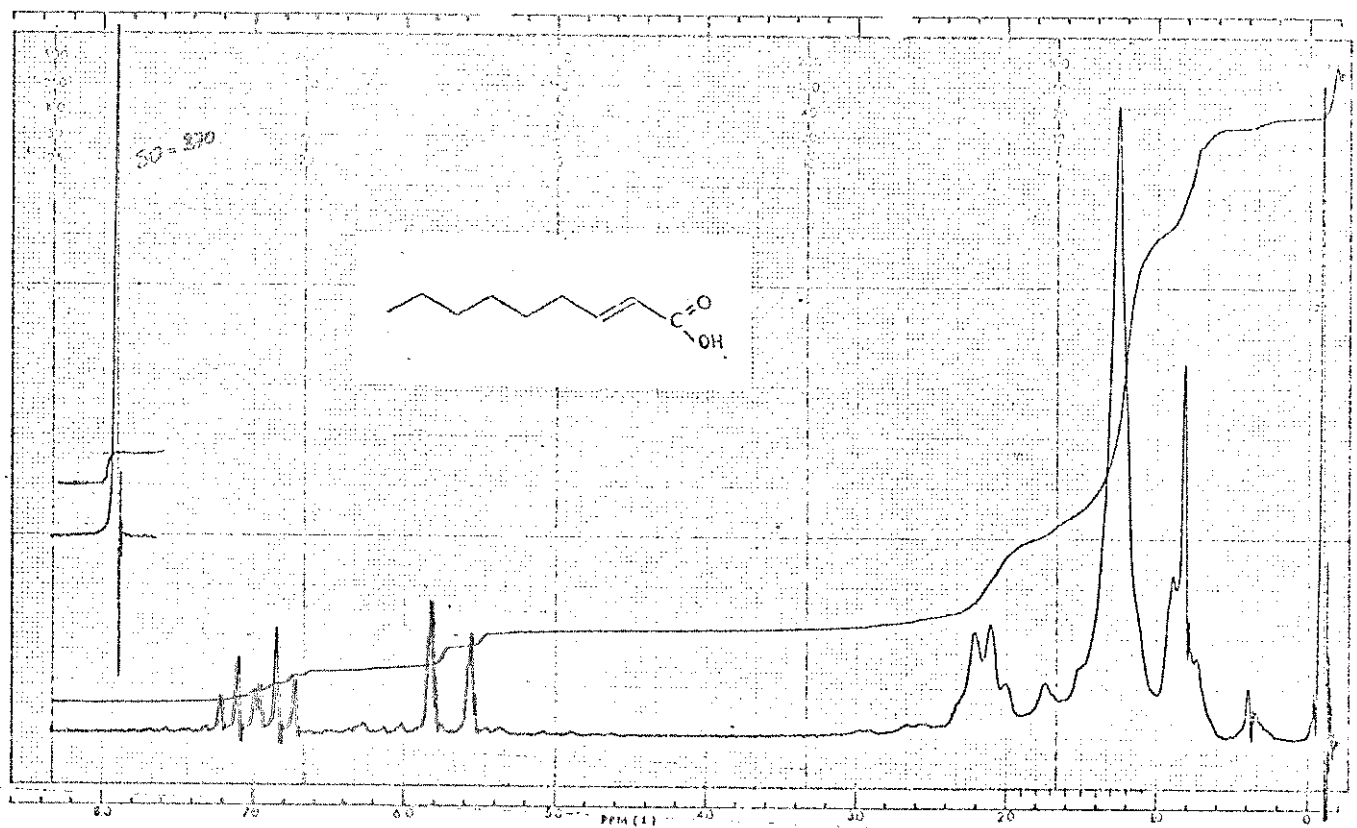


Fig. 10.20

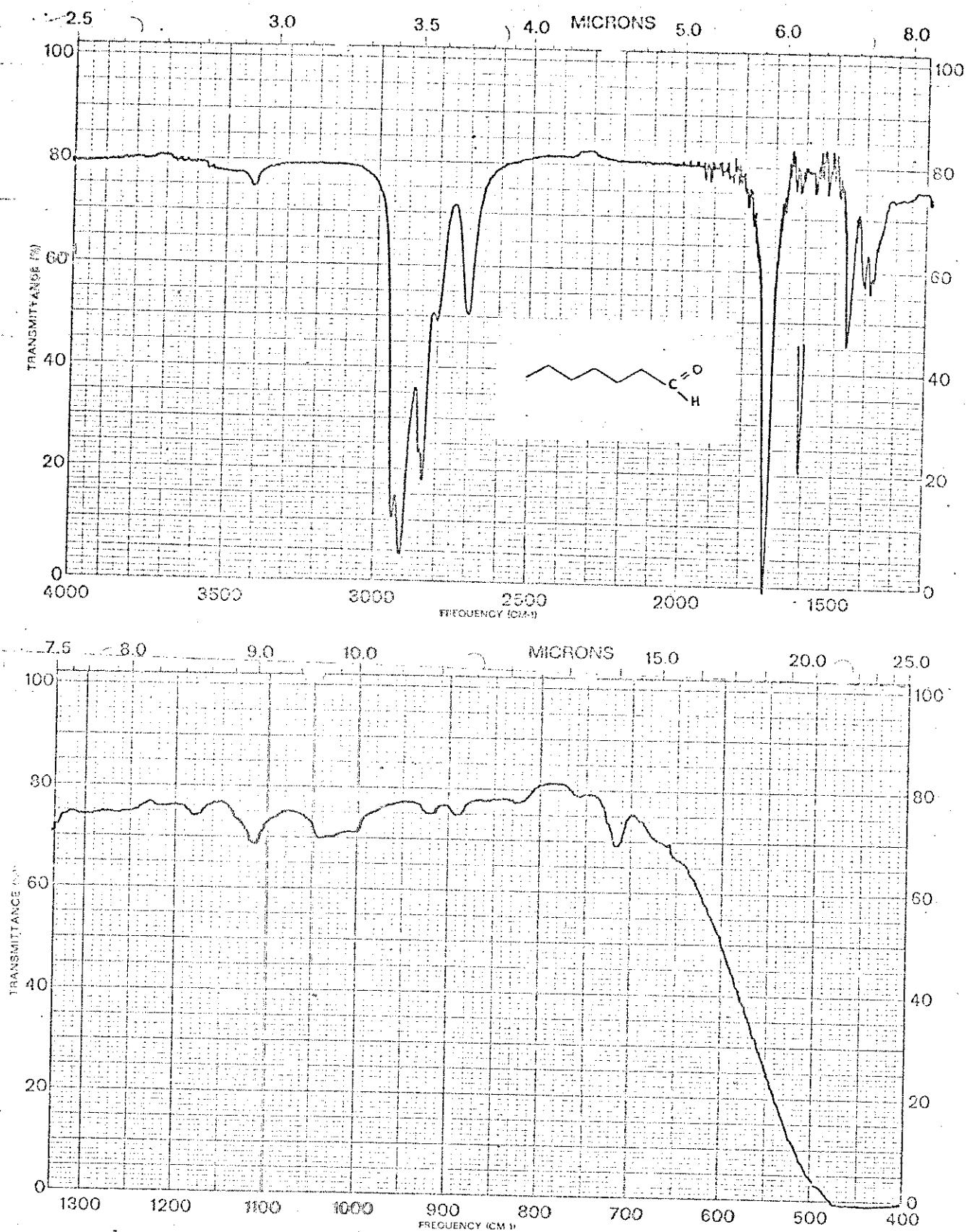


Fig. 10.21

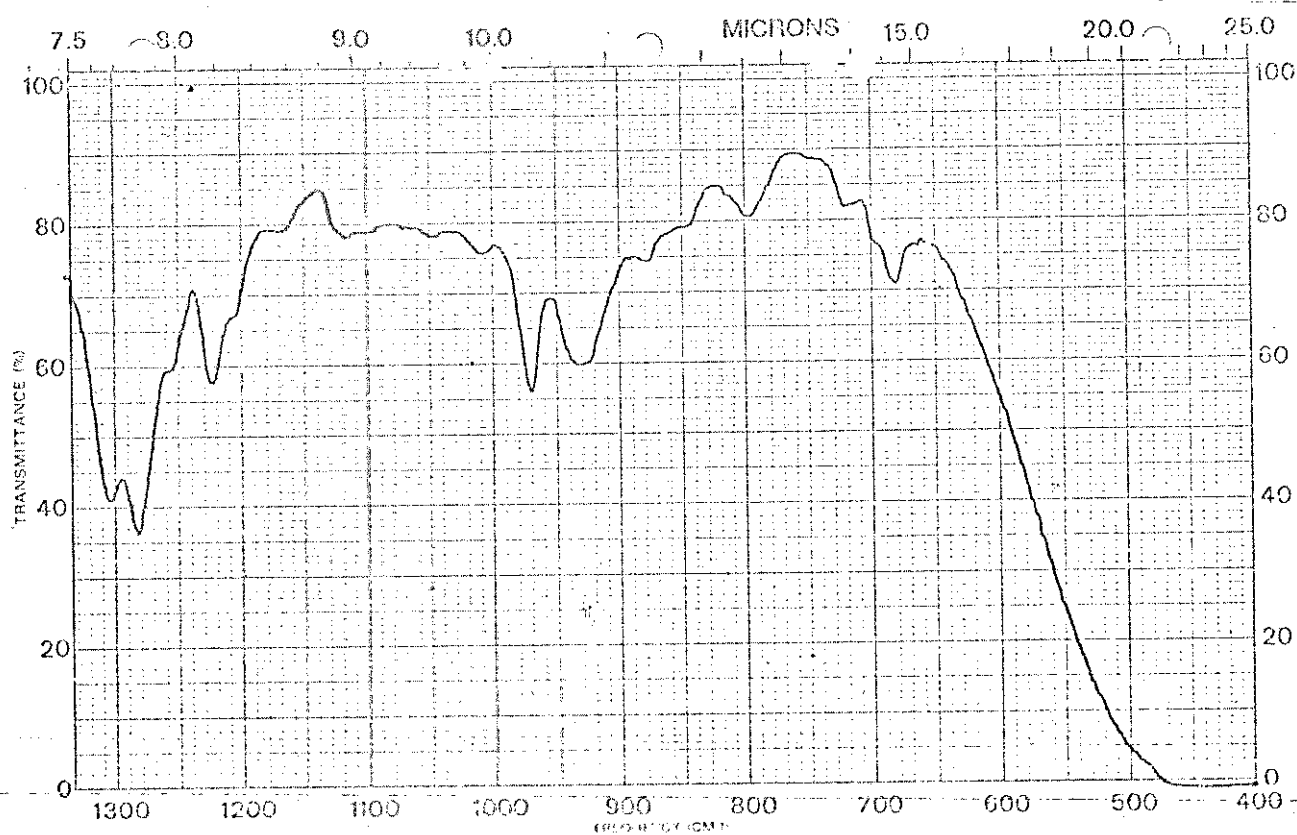
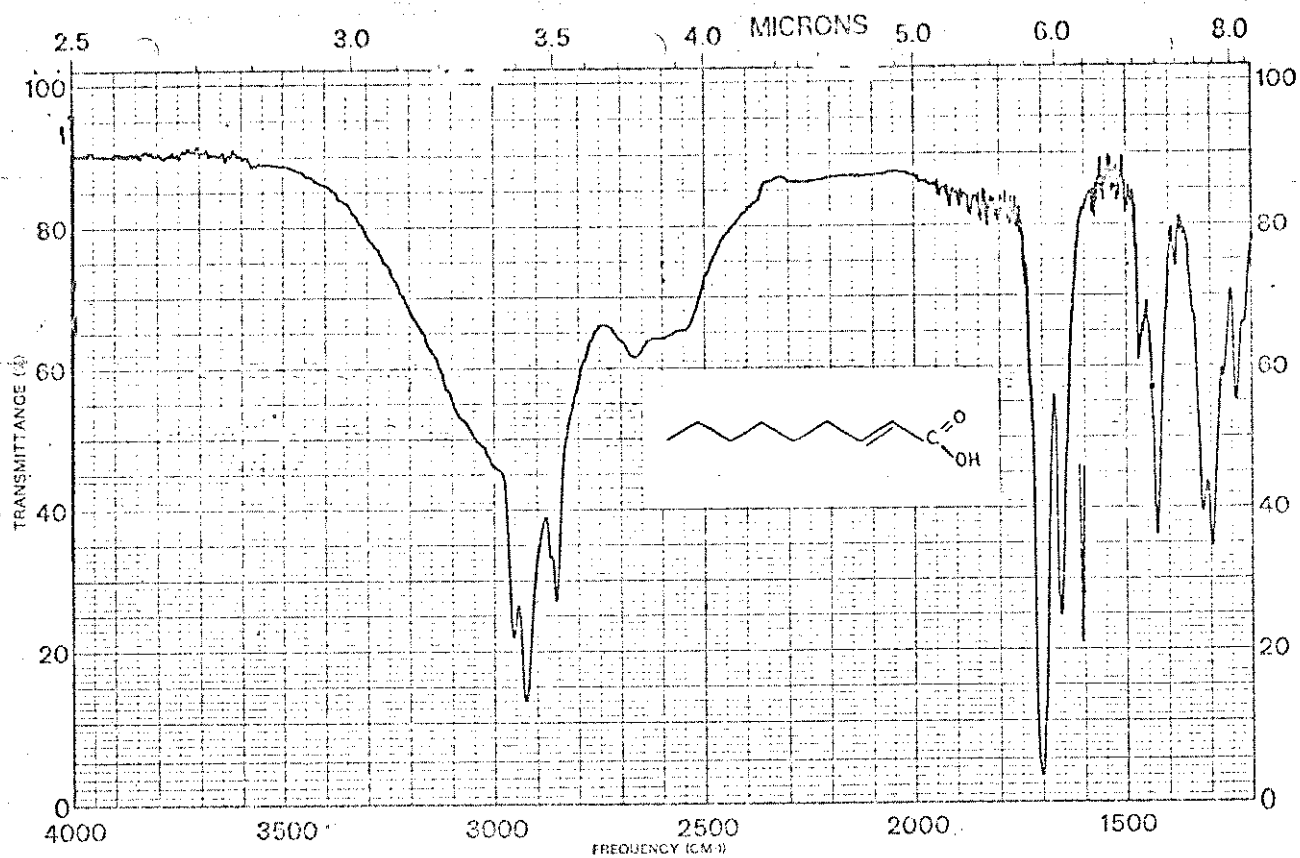


Fig. 10.22

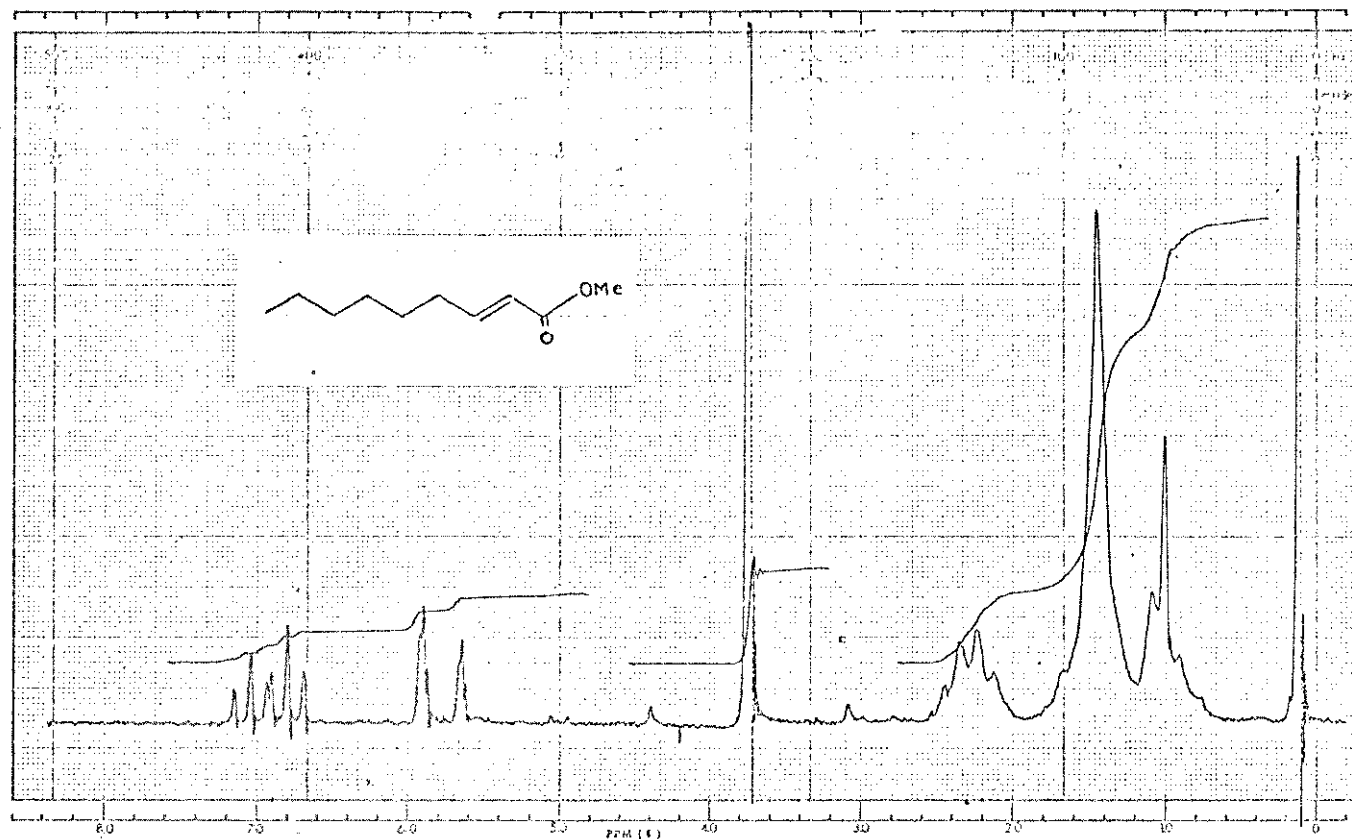


Fig. 10.23

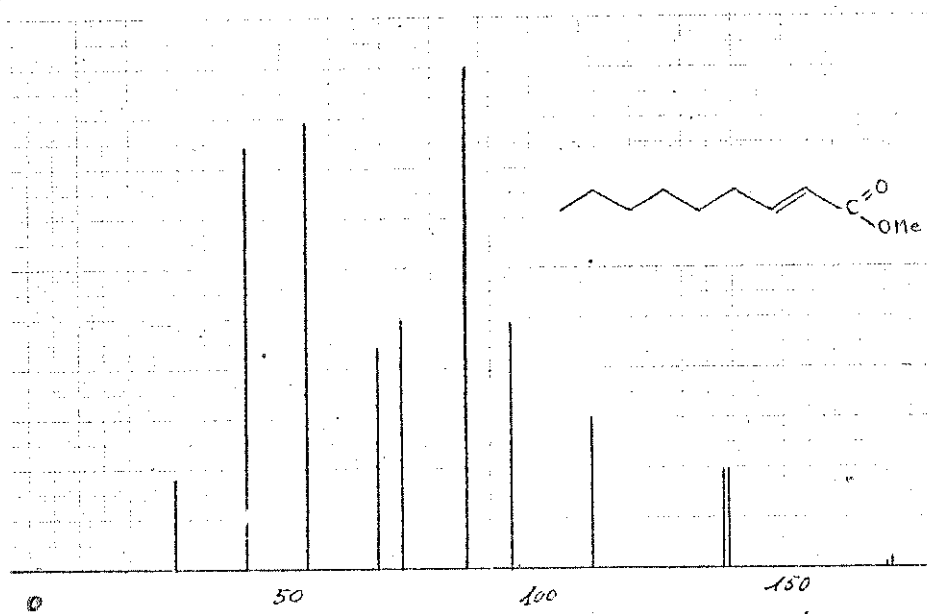


Fig. 10.24

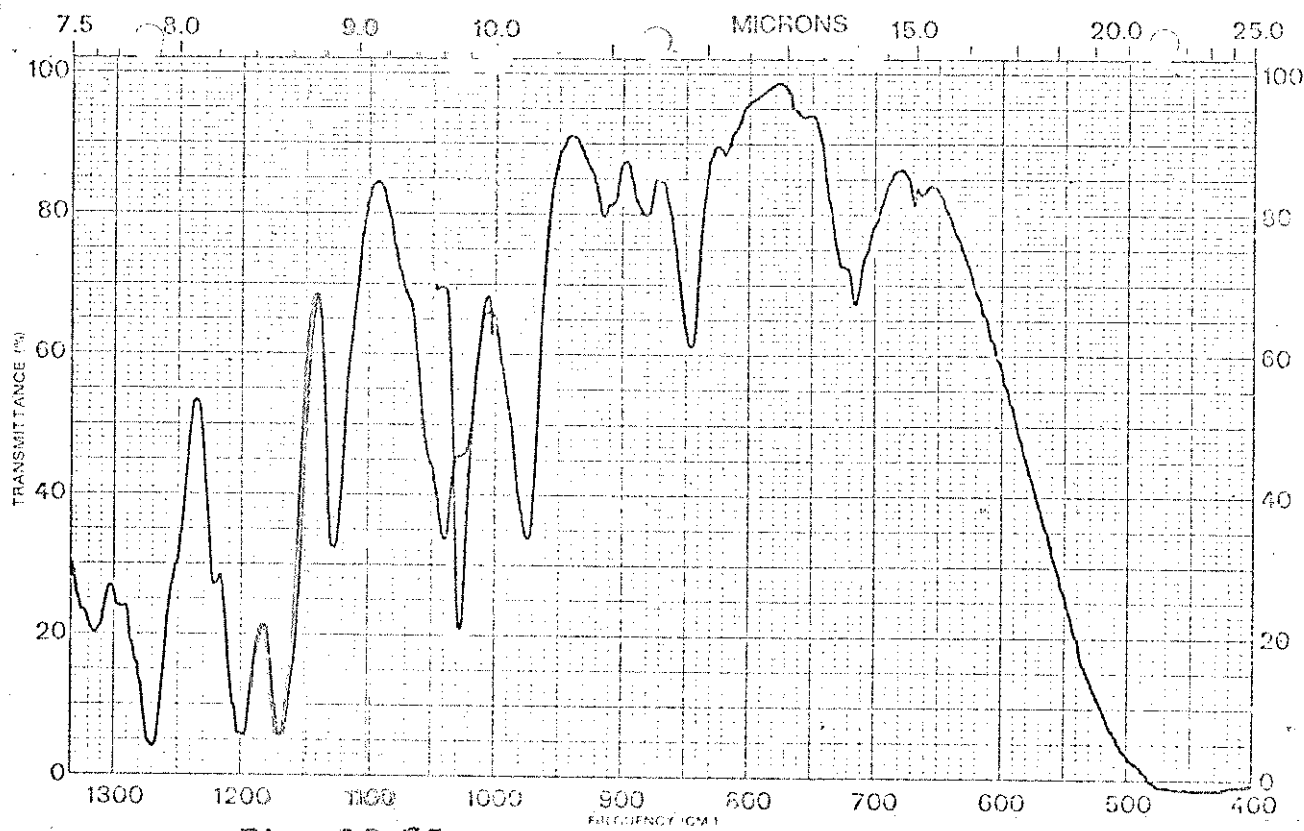
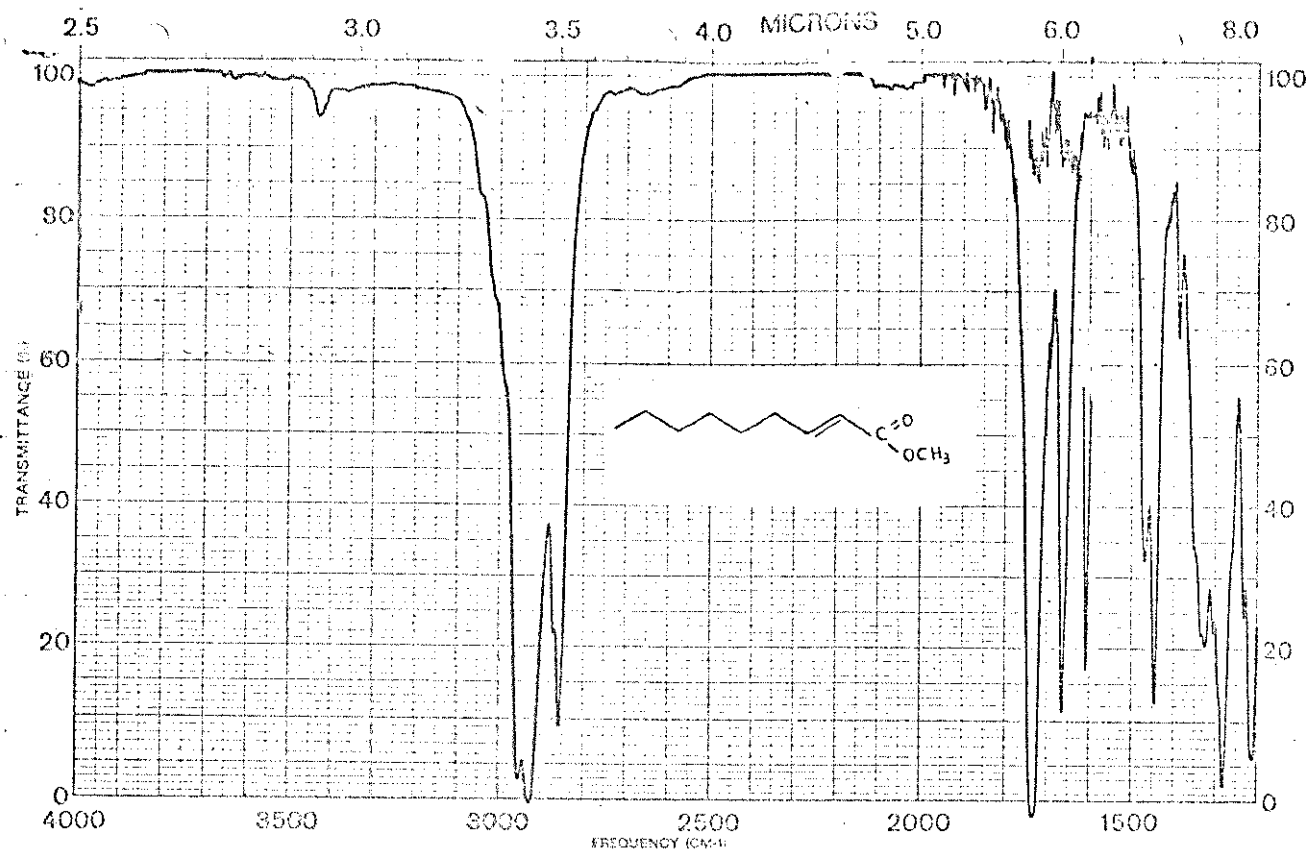


Fig. 10.25

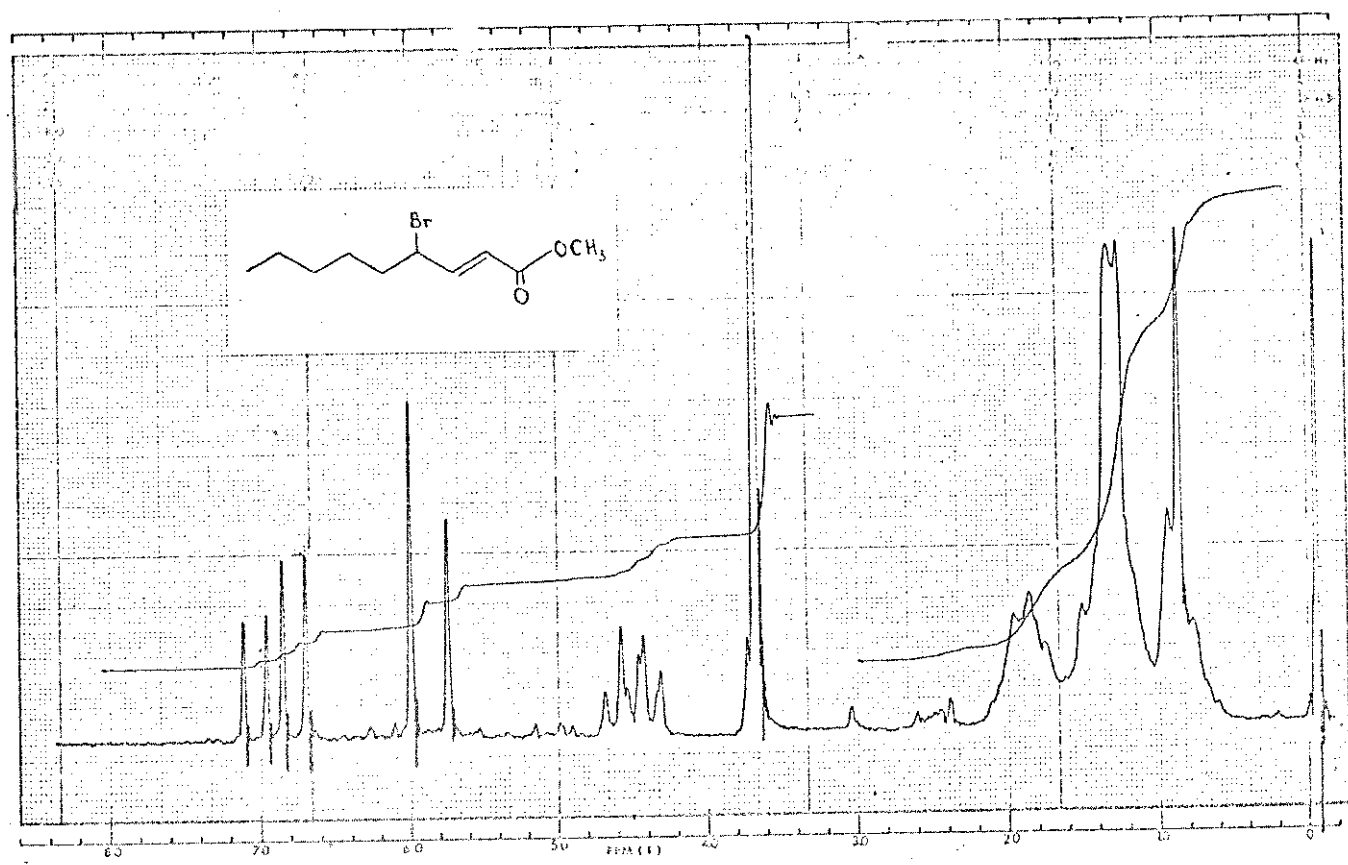


Fig. 10.26

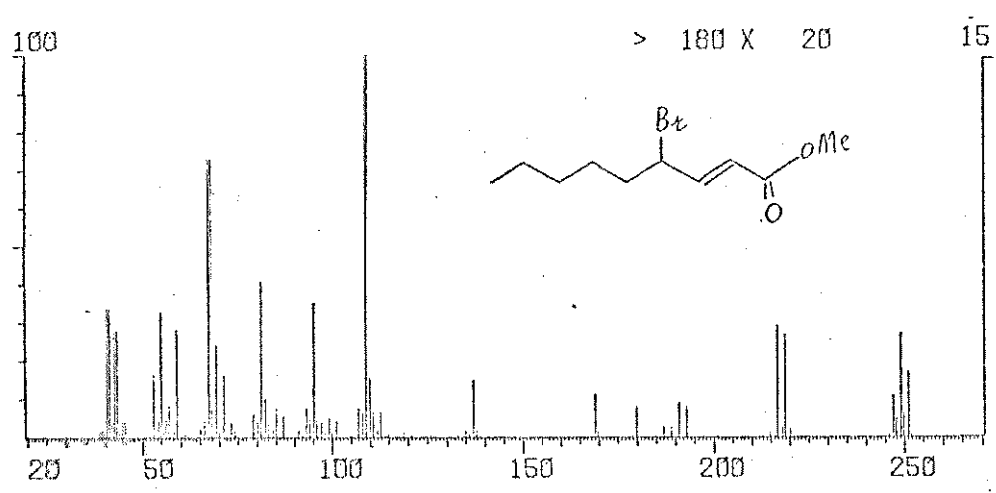


Fig. 10.27

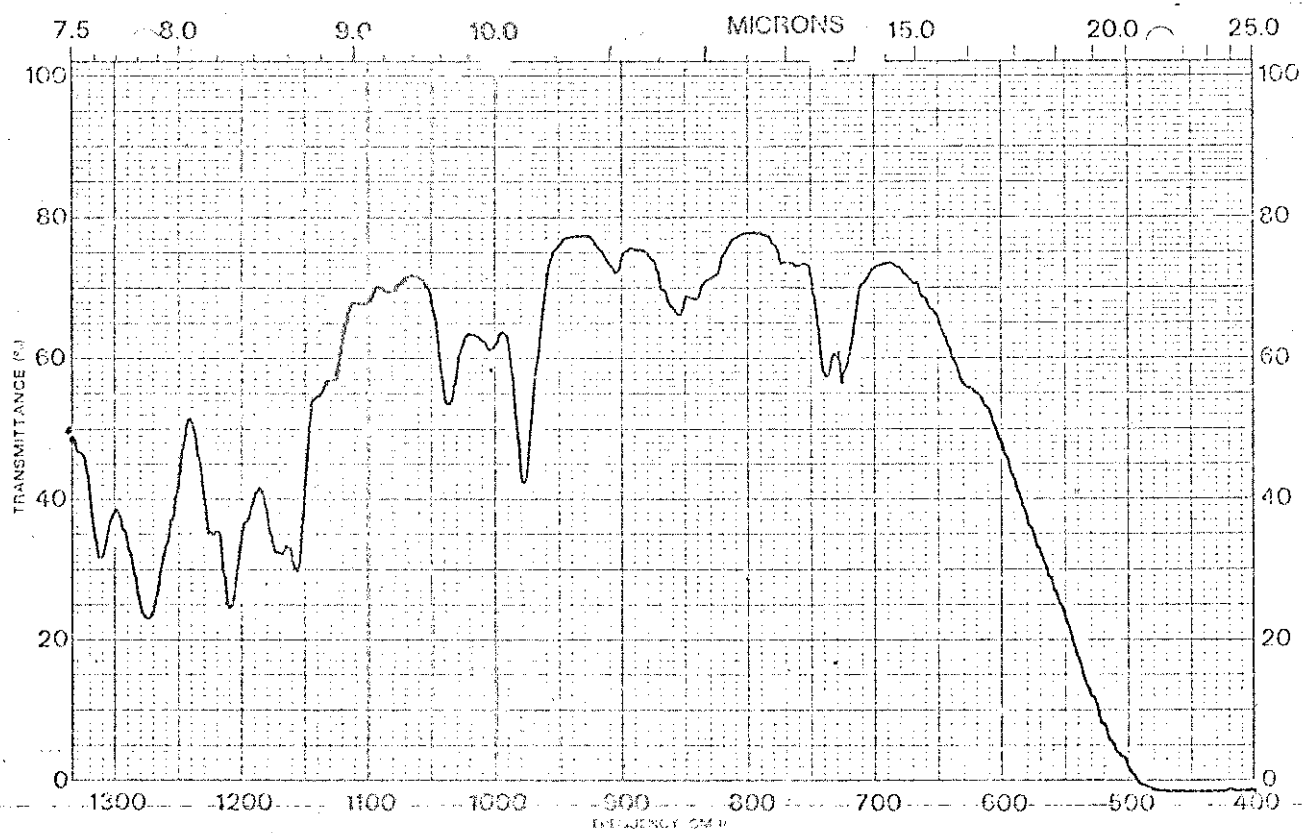
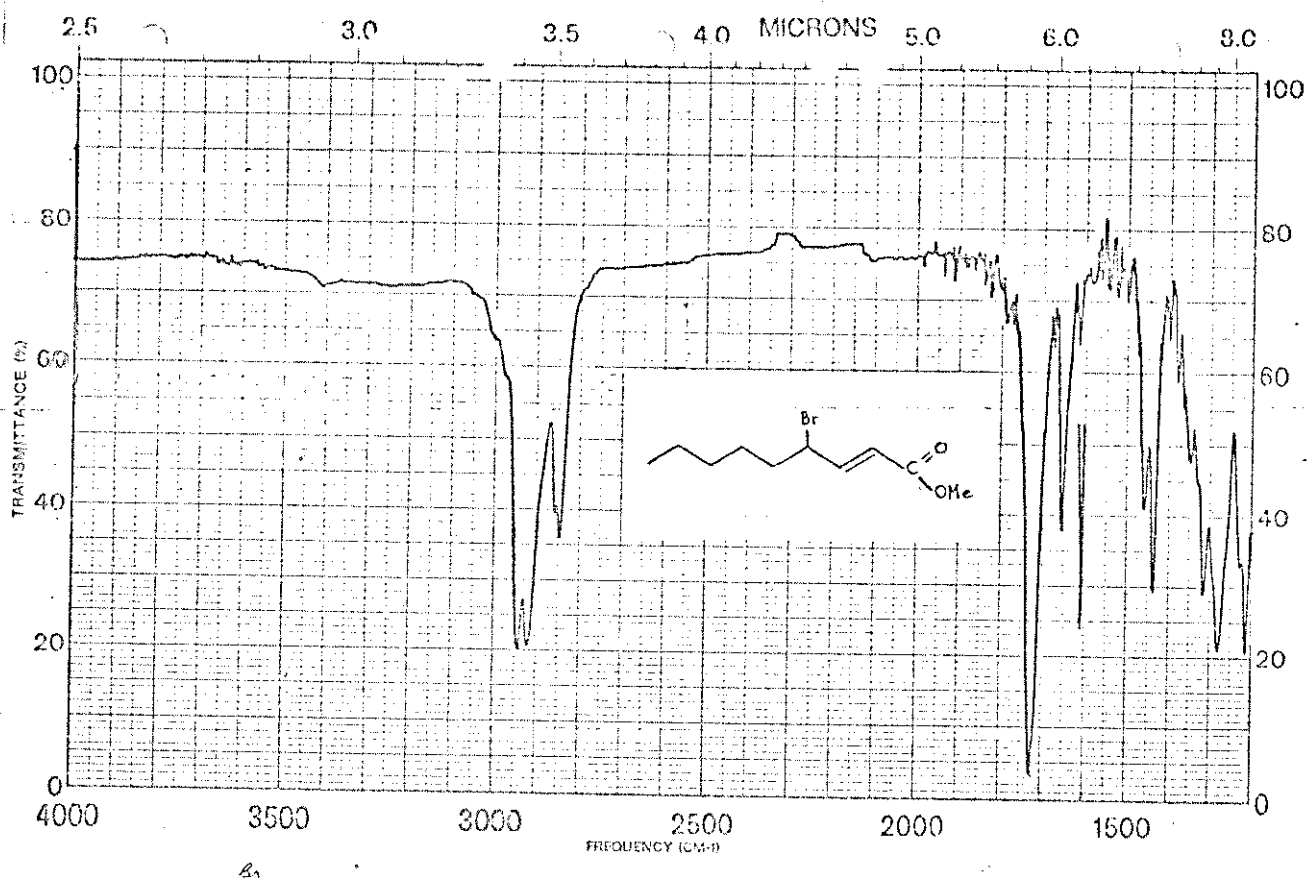


Fig. 10.28

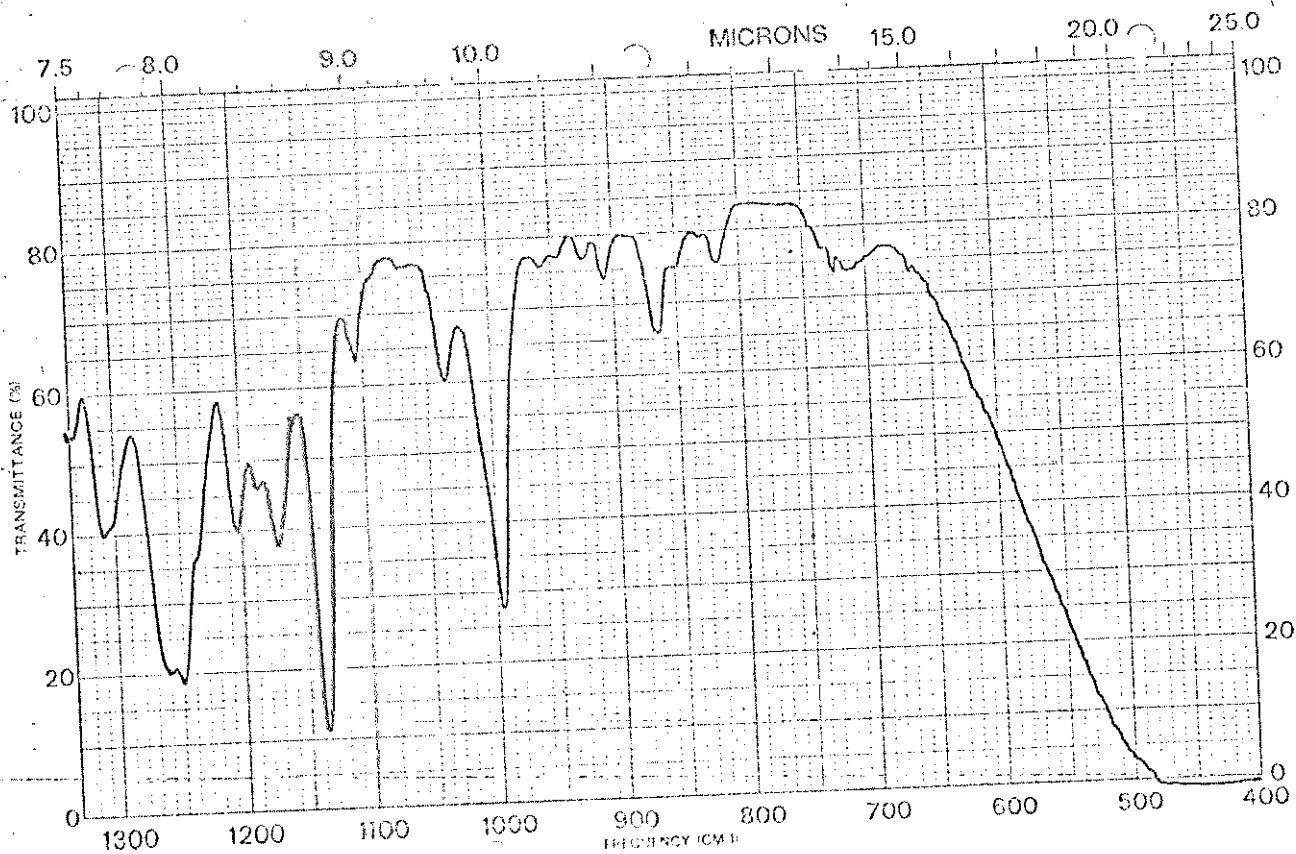
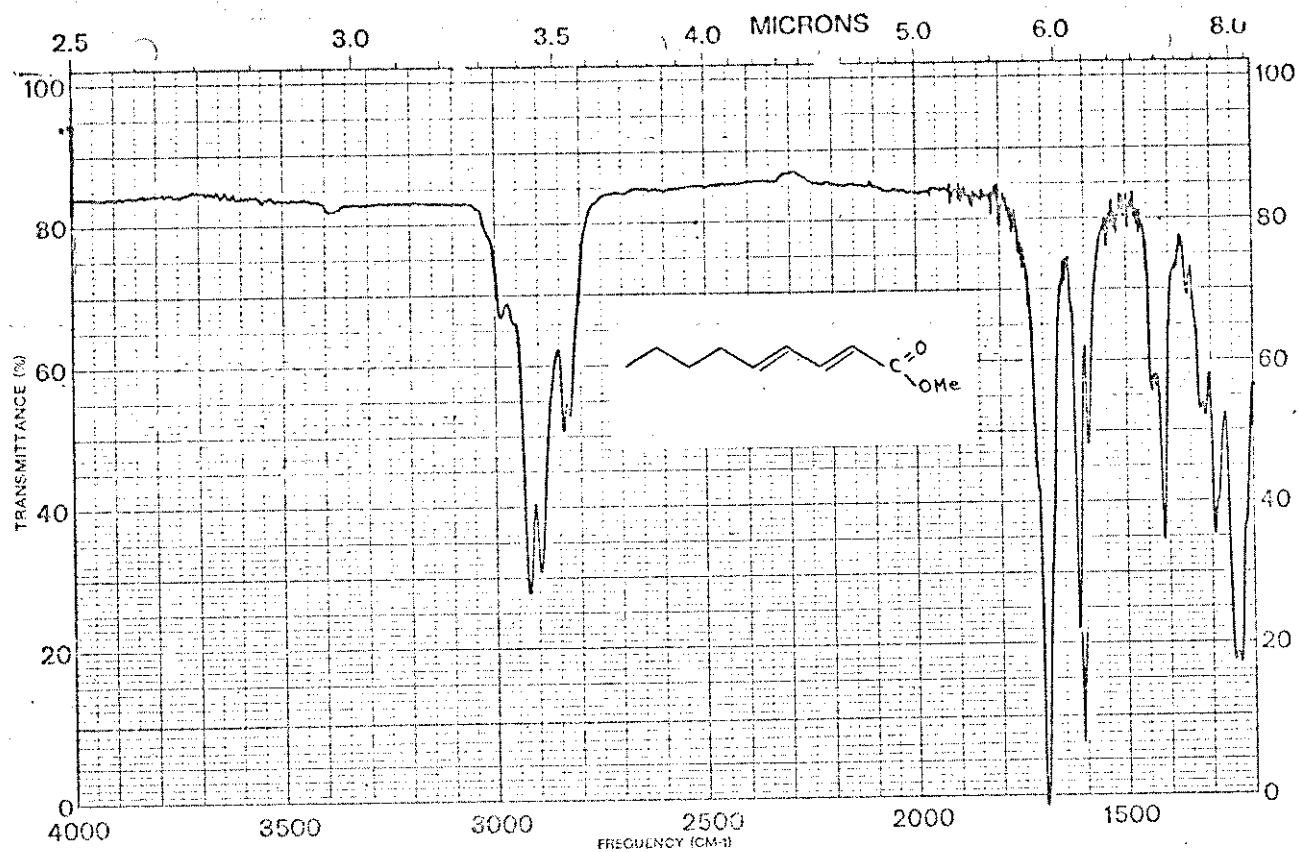


Fig. 10.31

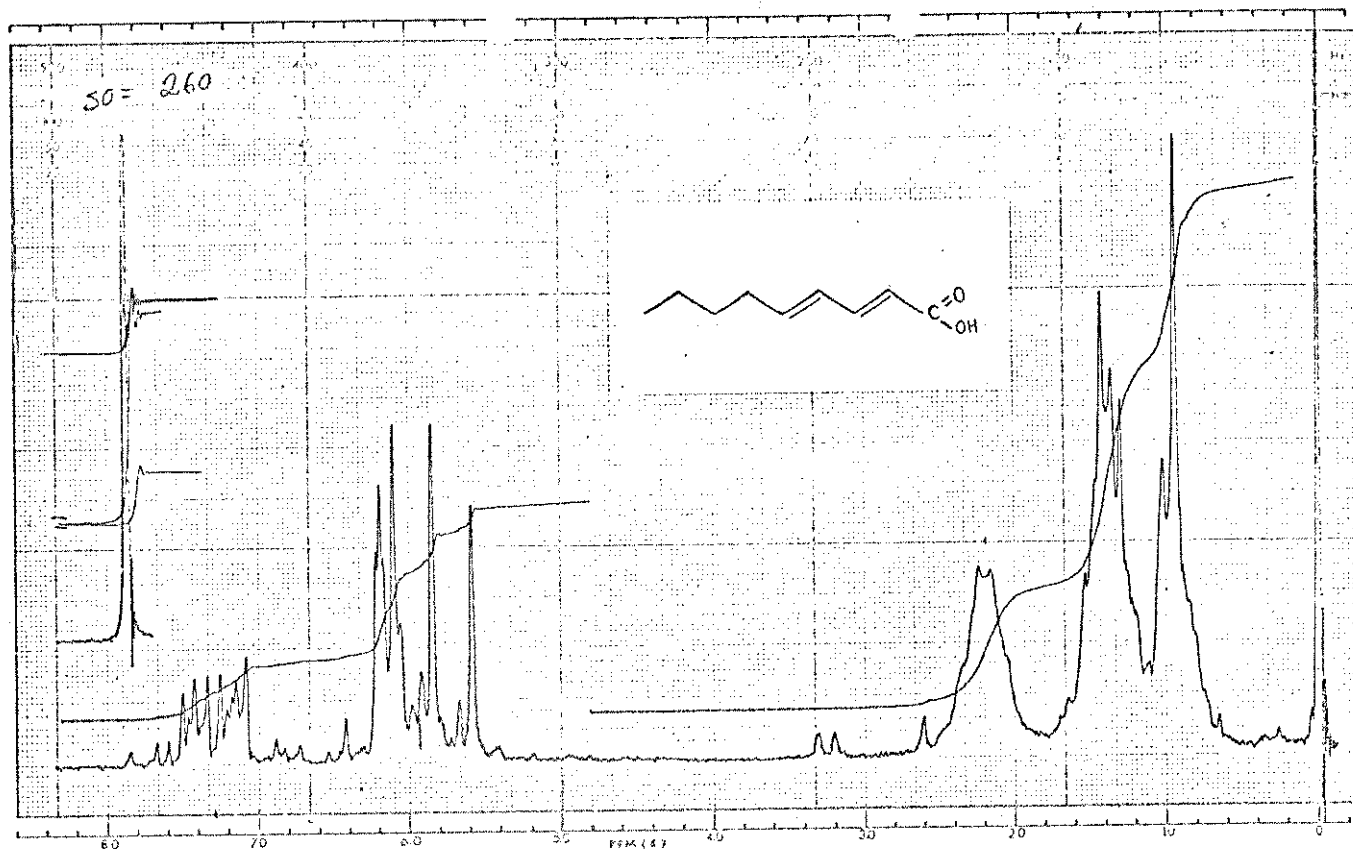


Fig. 10.32

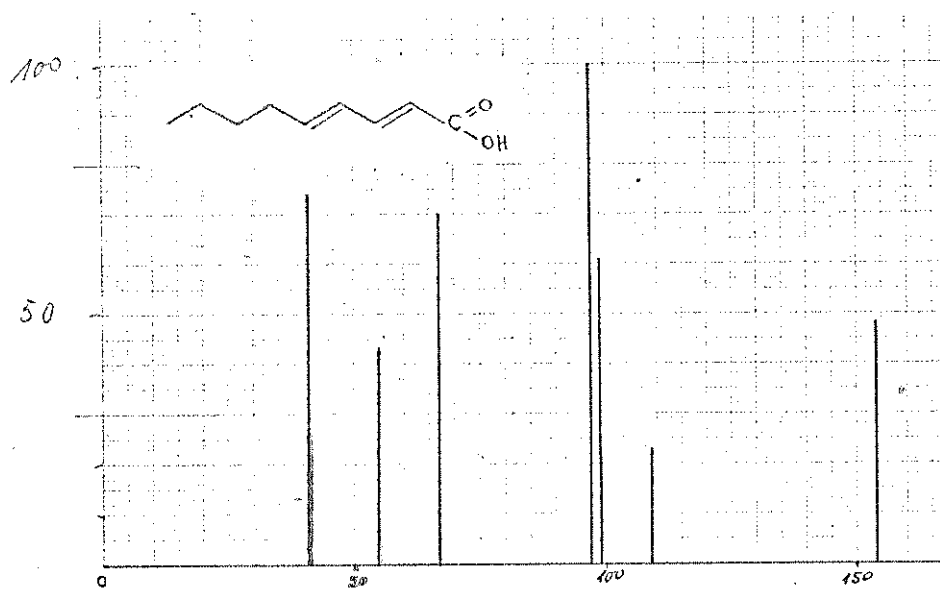


Fig. 10.33

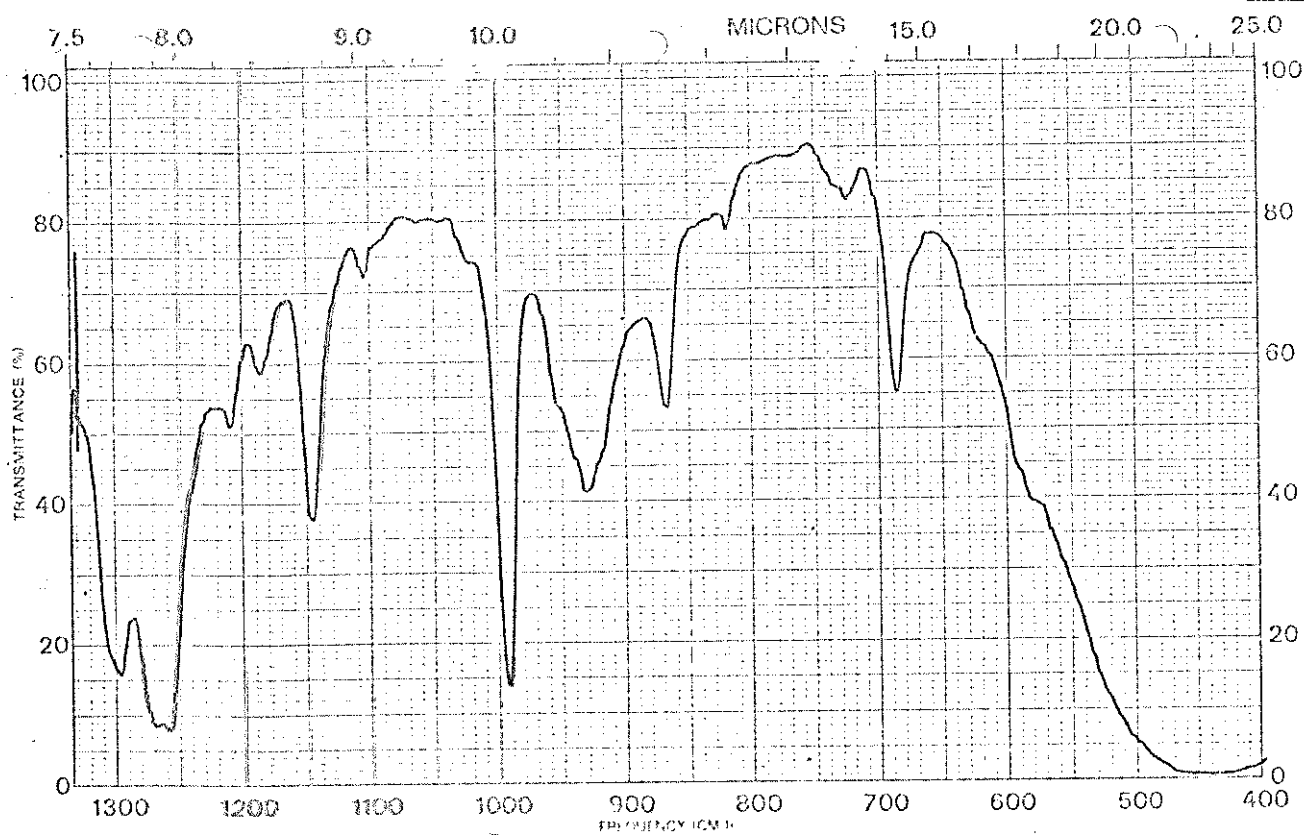
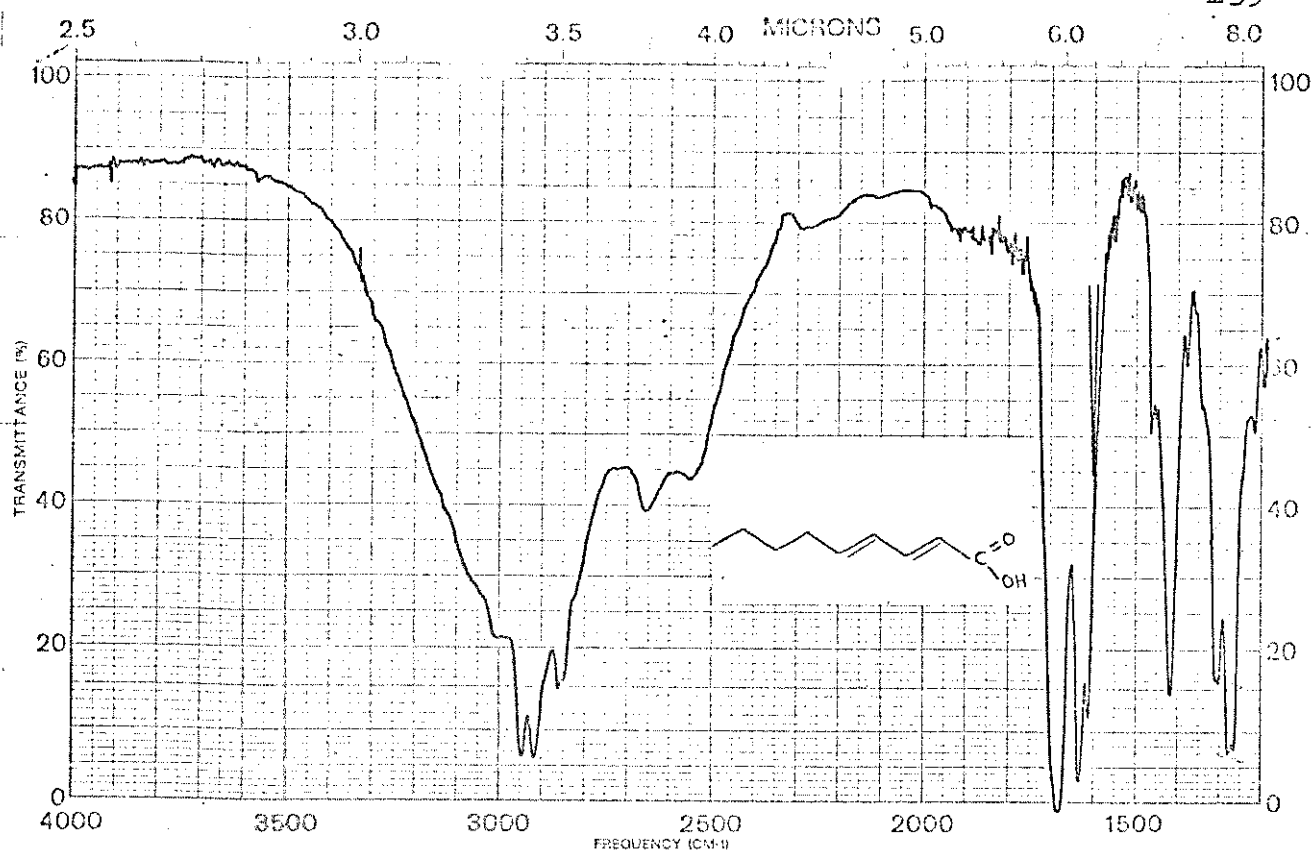


Fig.10.34

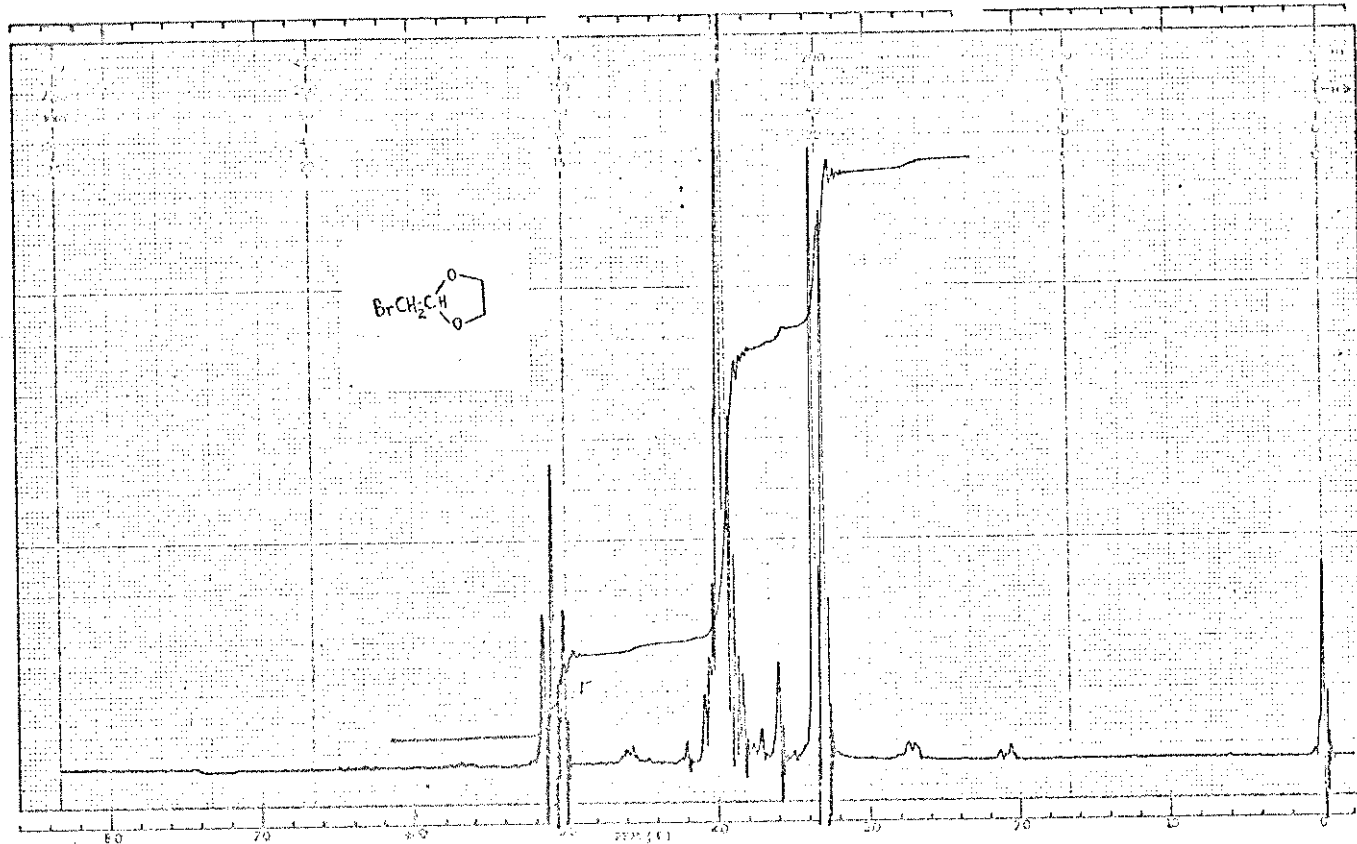


Fig. 10.18

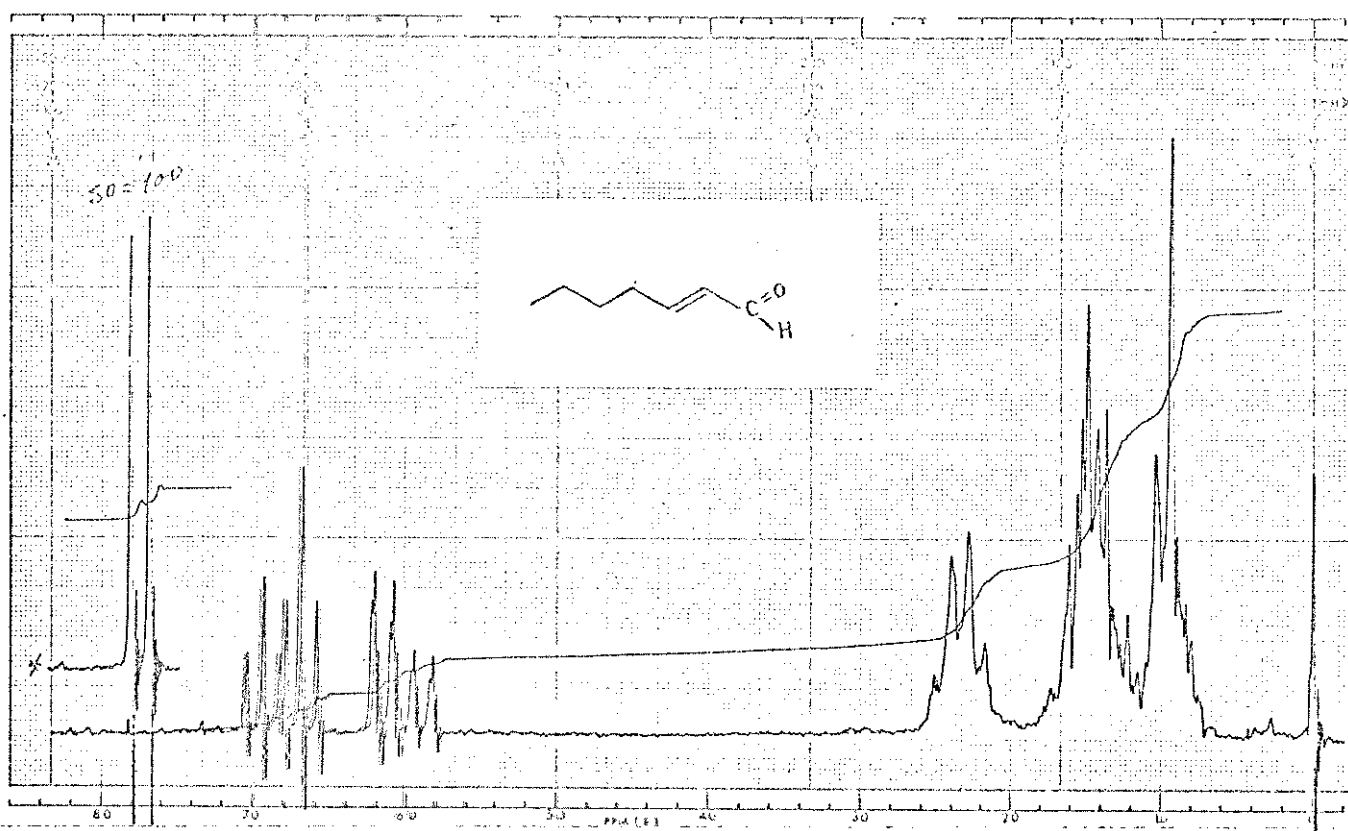


Fig. 10.35

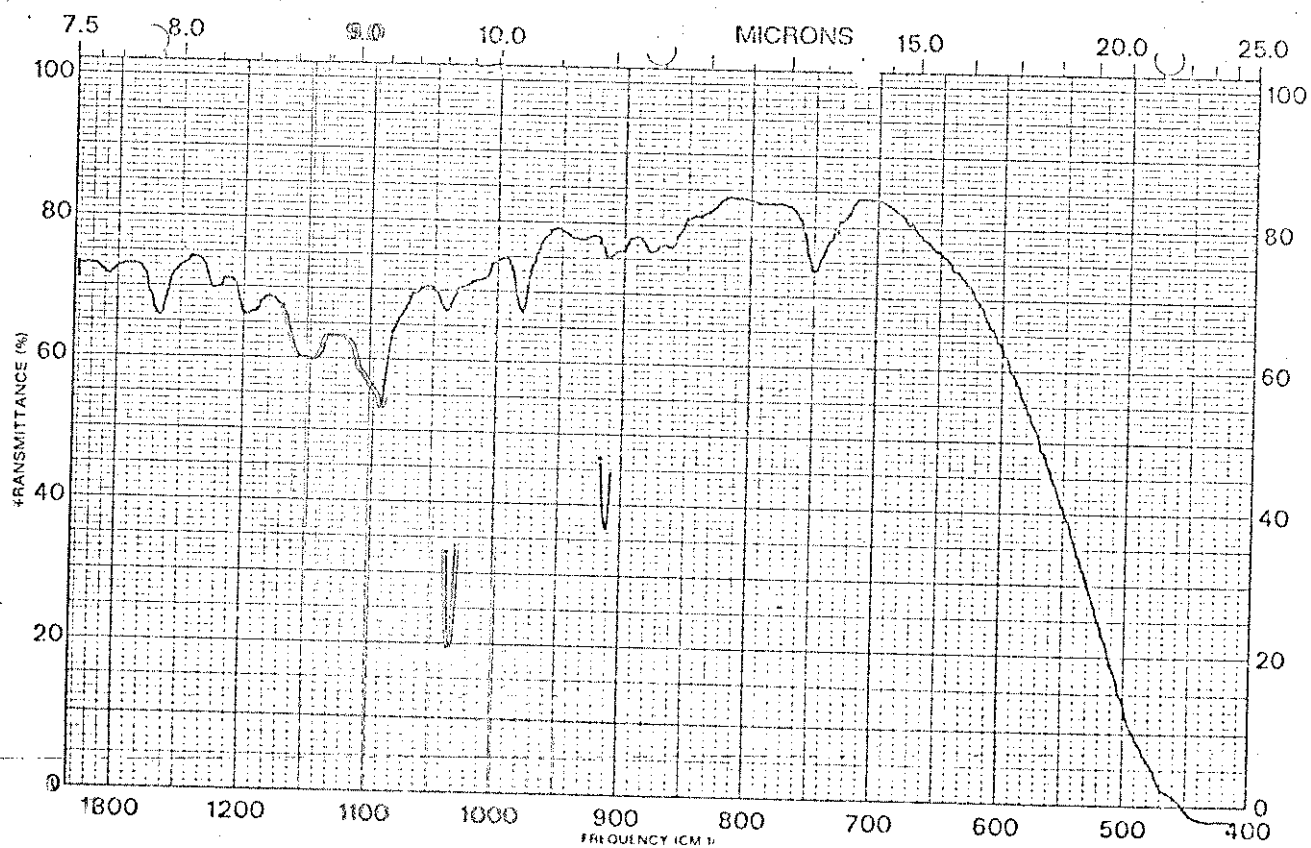
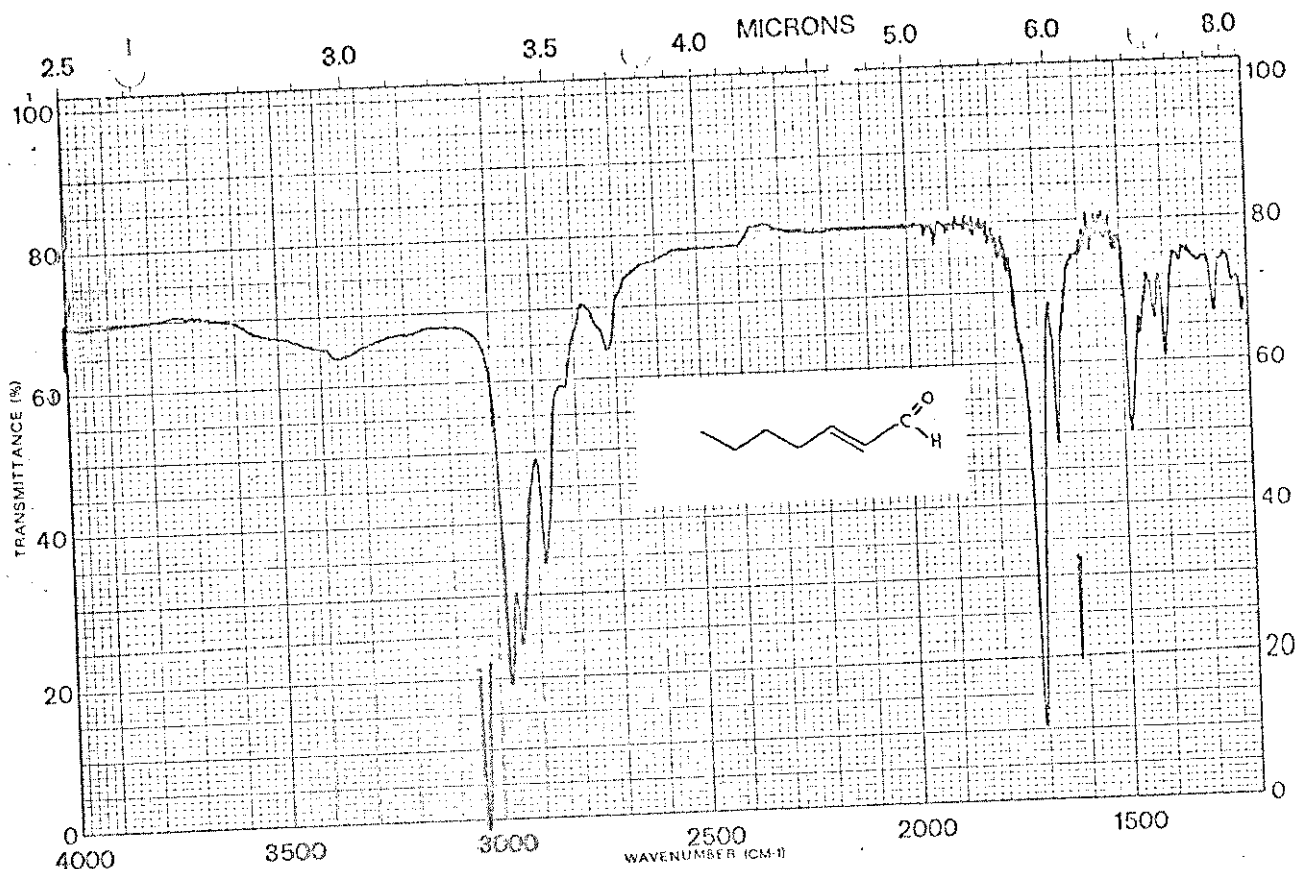


Fig. 10.36

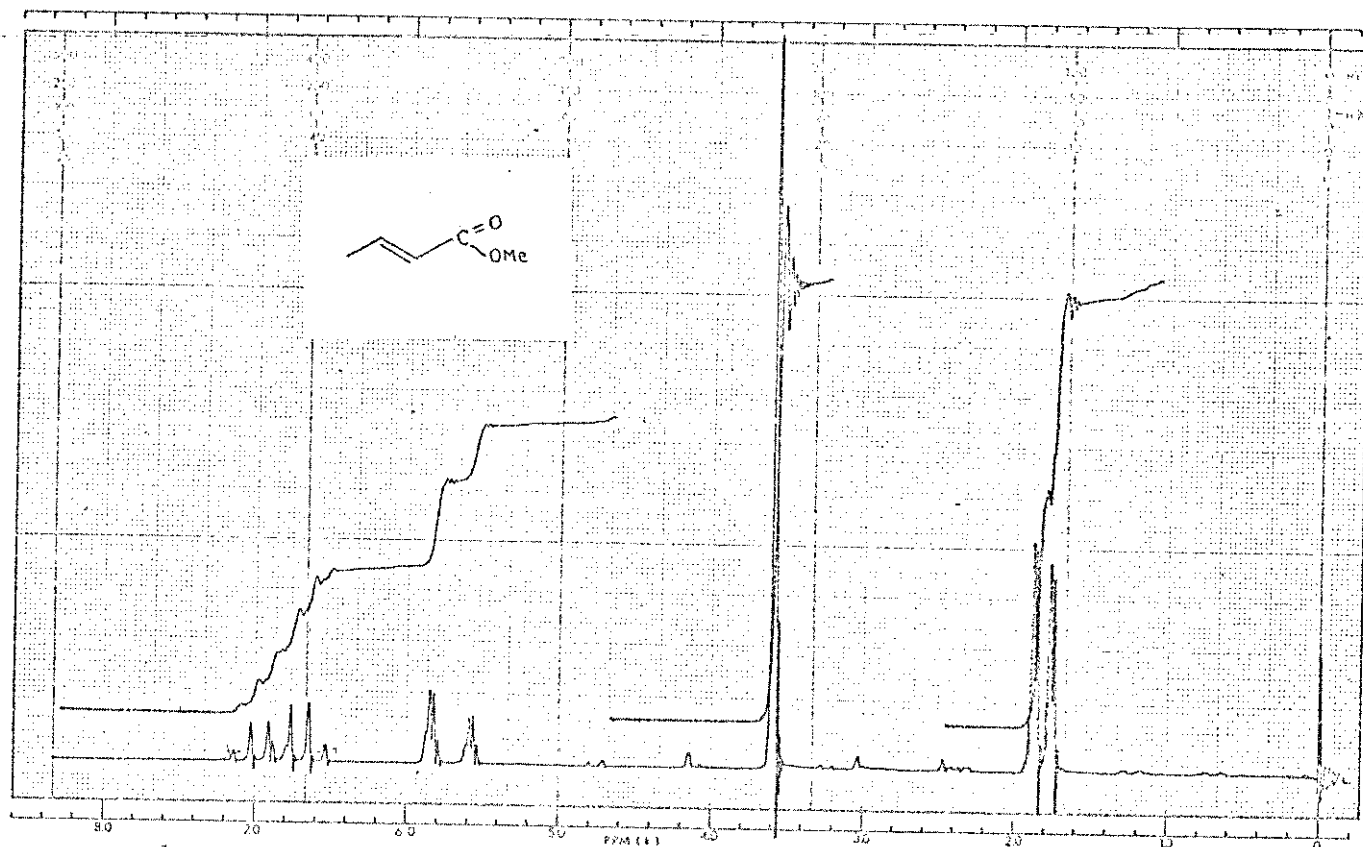


Fig. 10.37

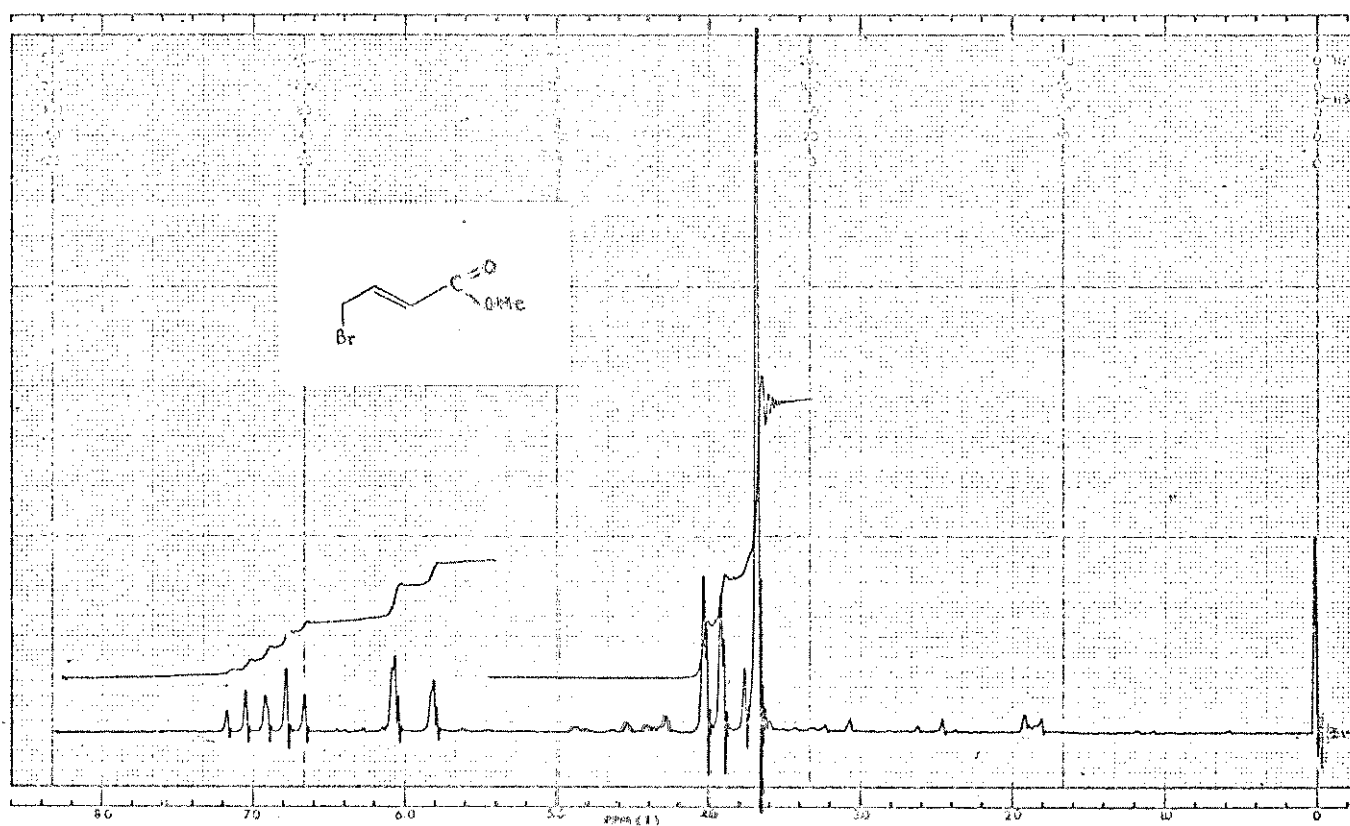


Fig. 10.38

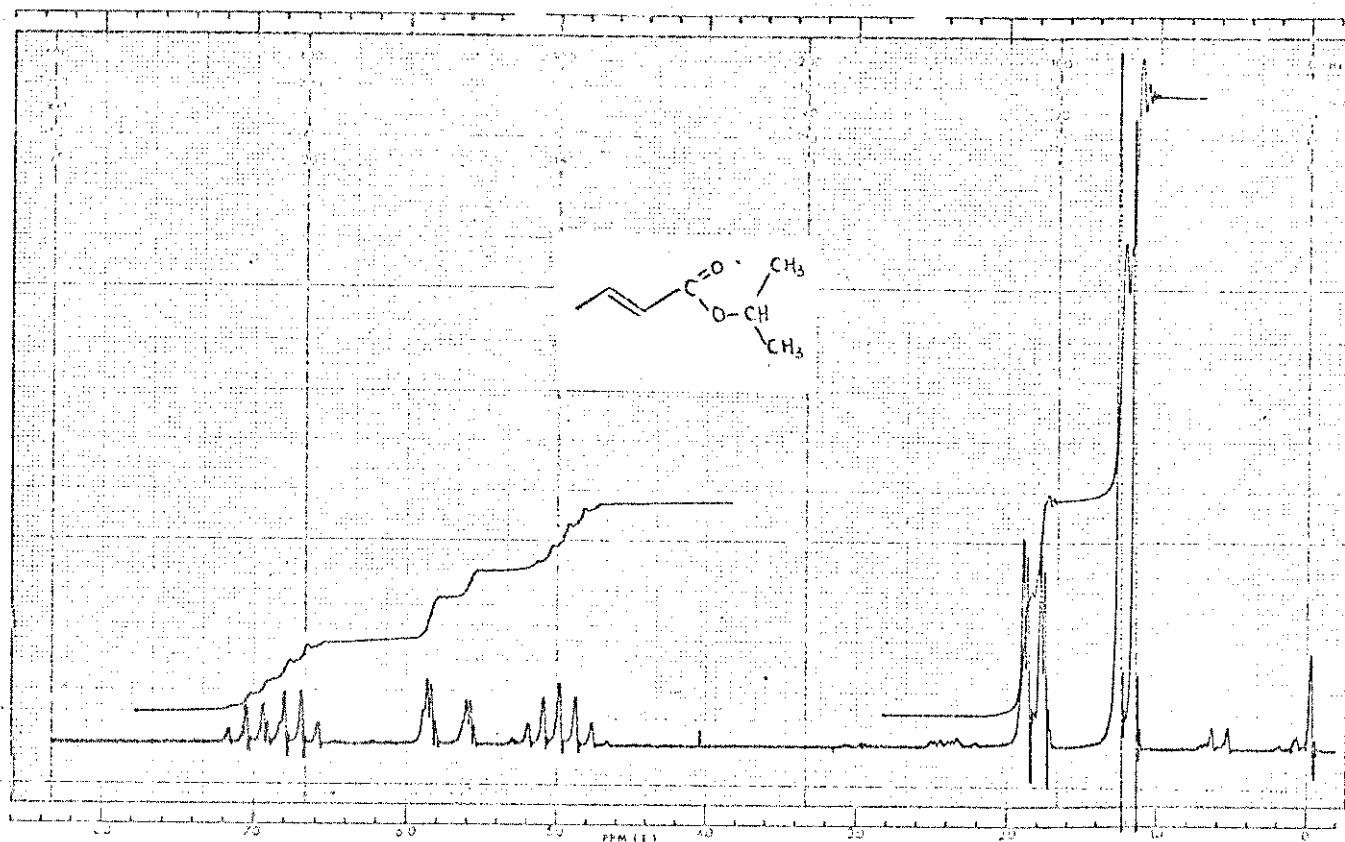


Fig. 10.39

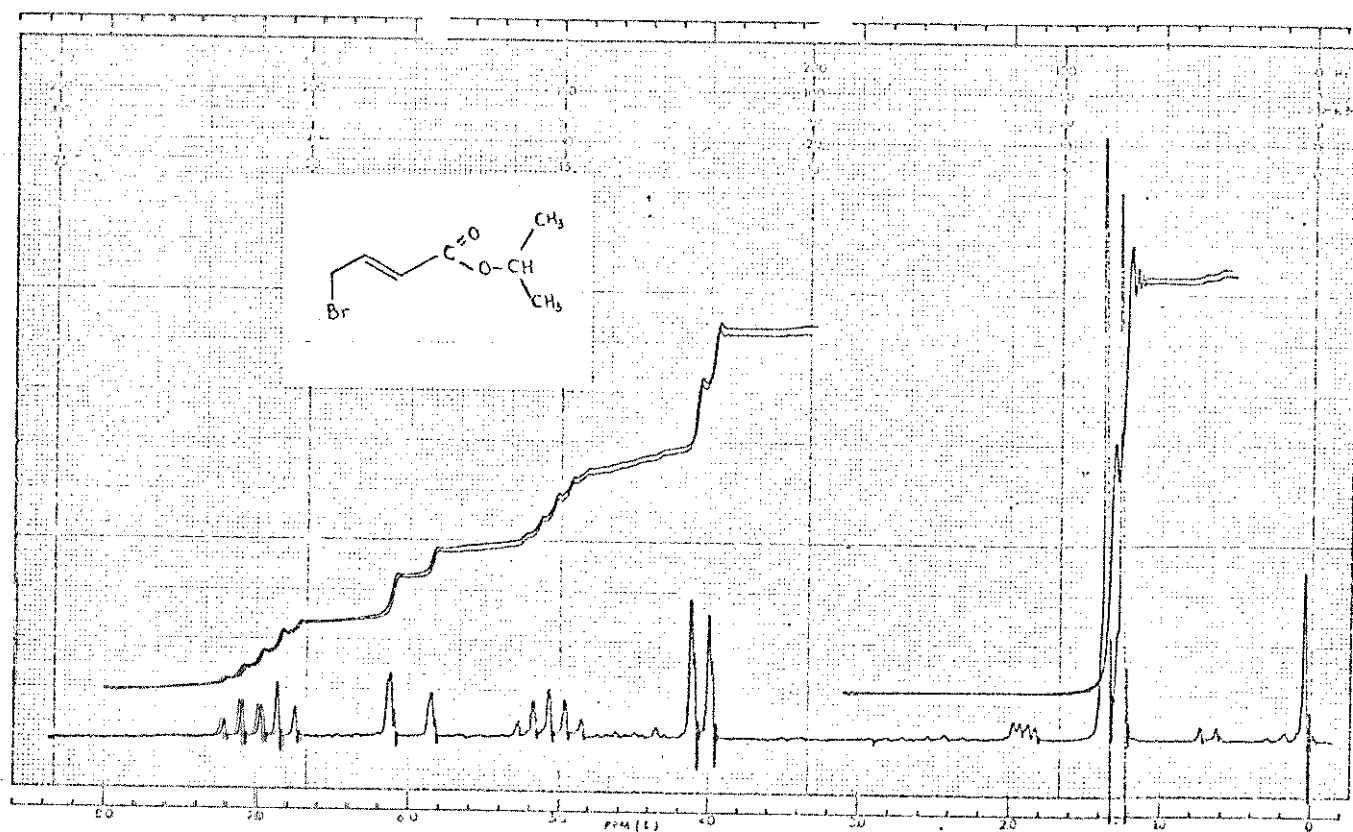


Fig. 10.40

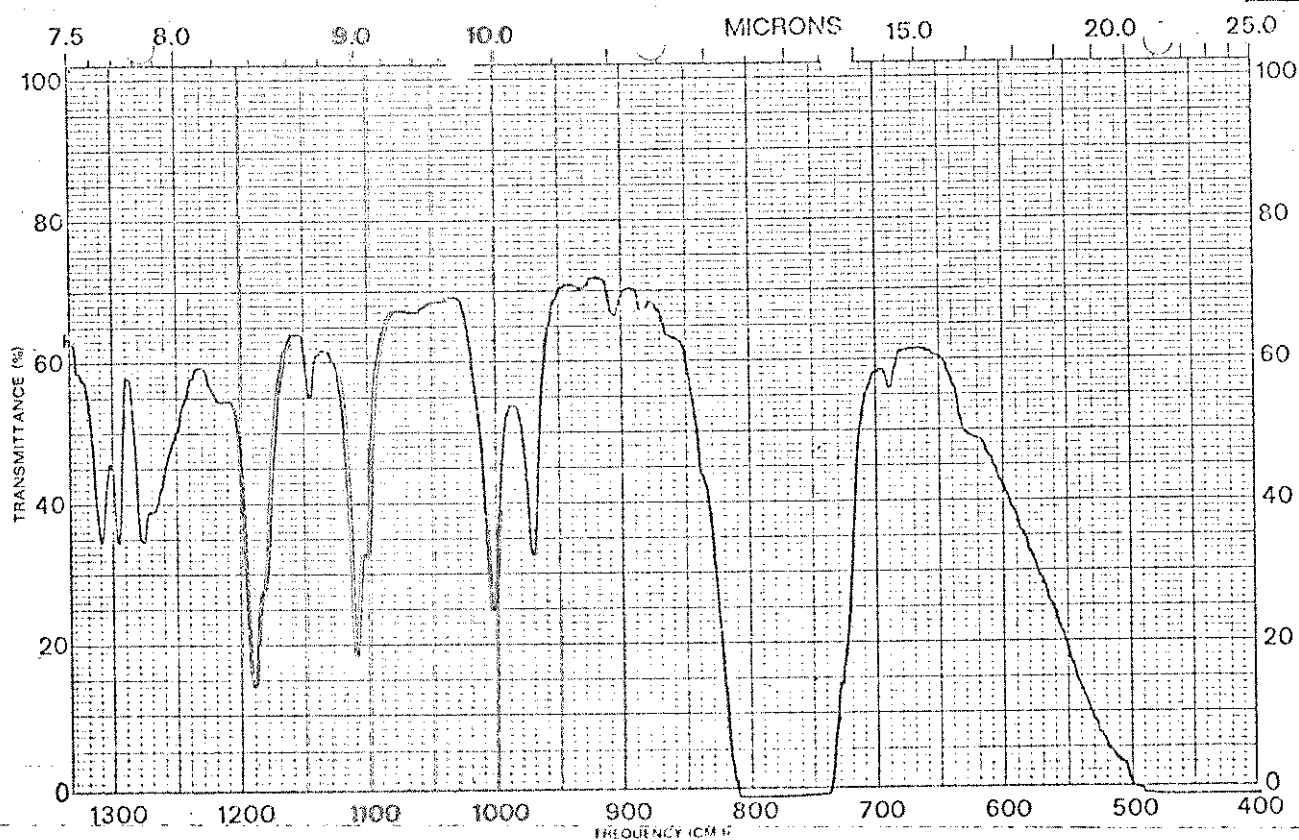
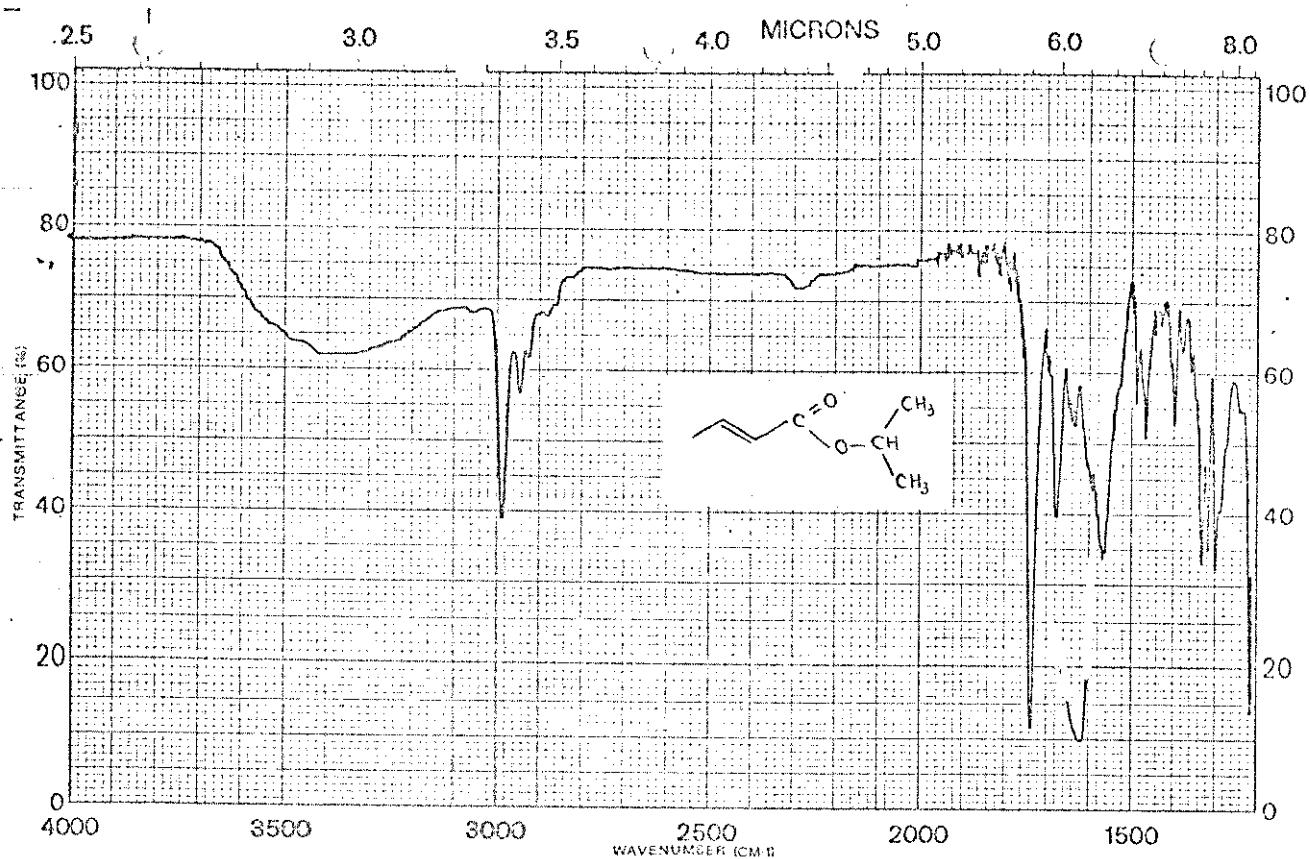


Fig. 10.41

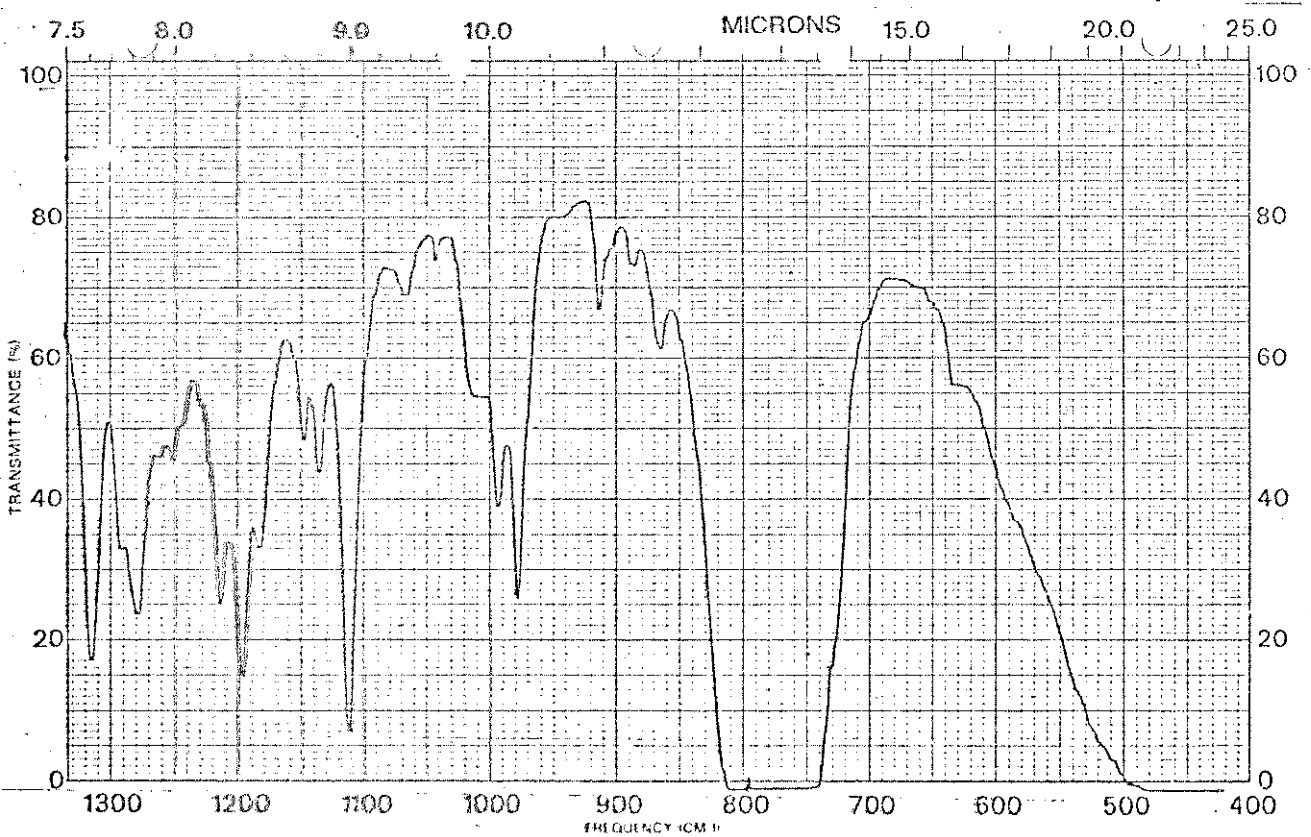
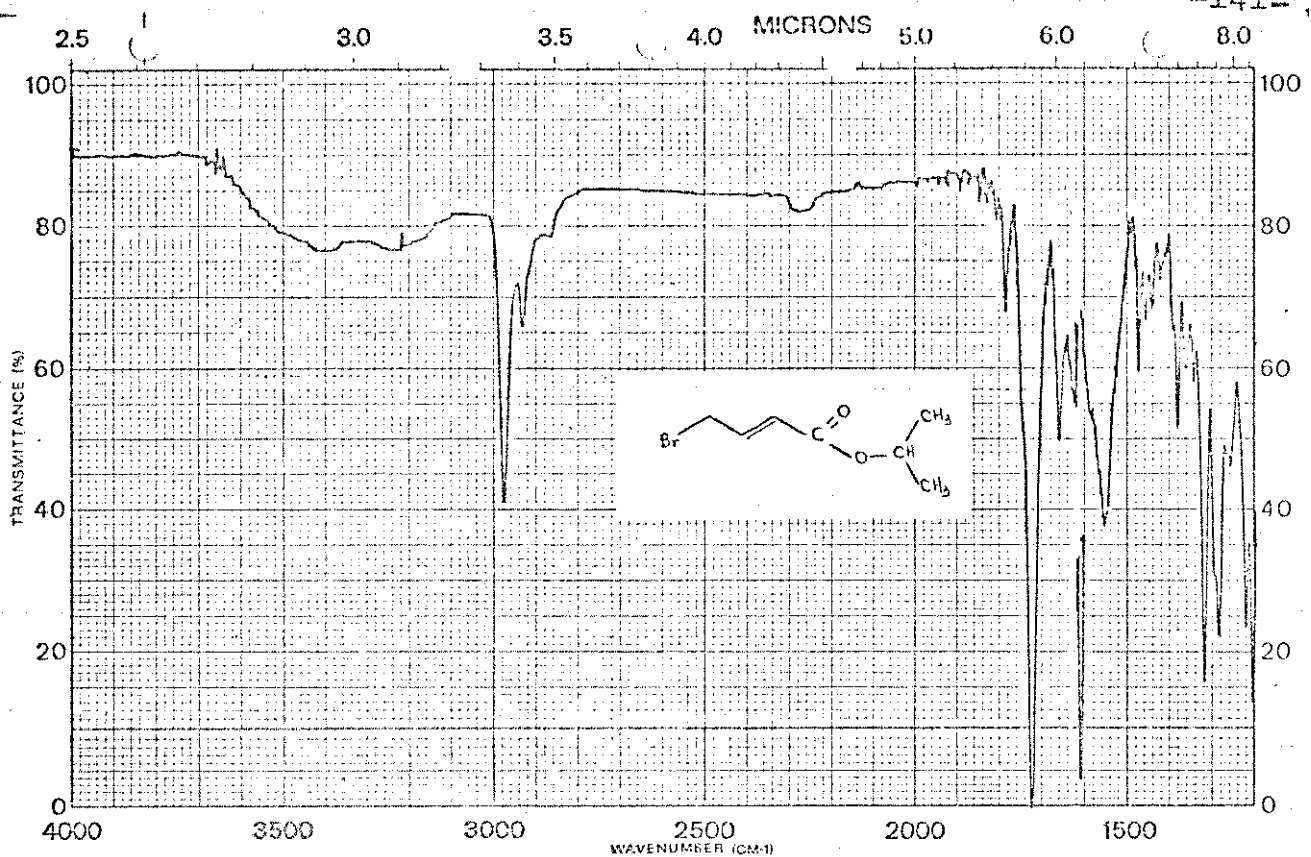


Fig. 10.42

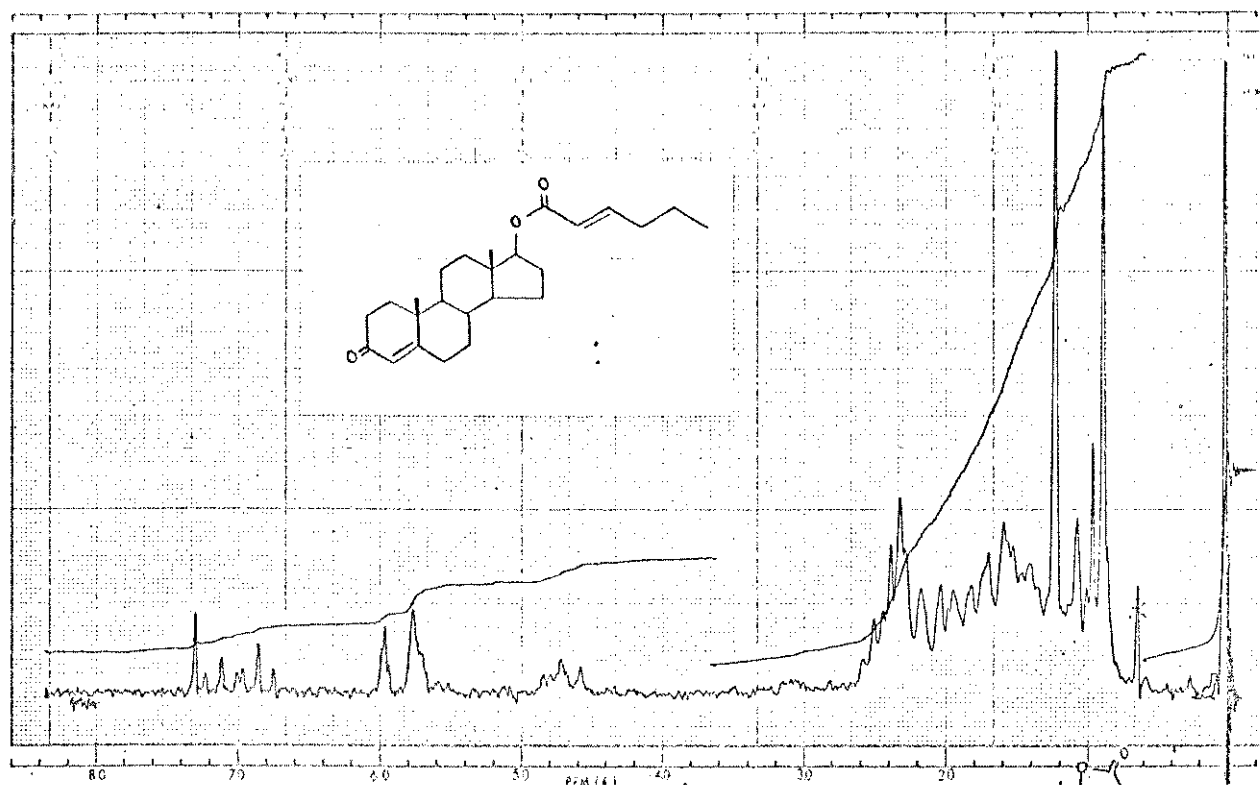


Fig. 10.43

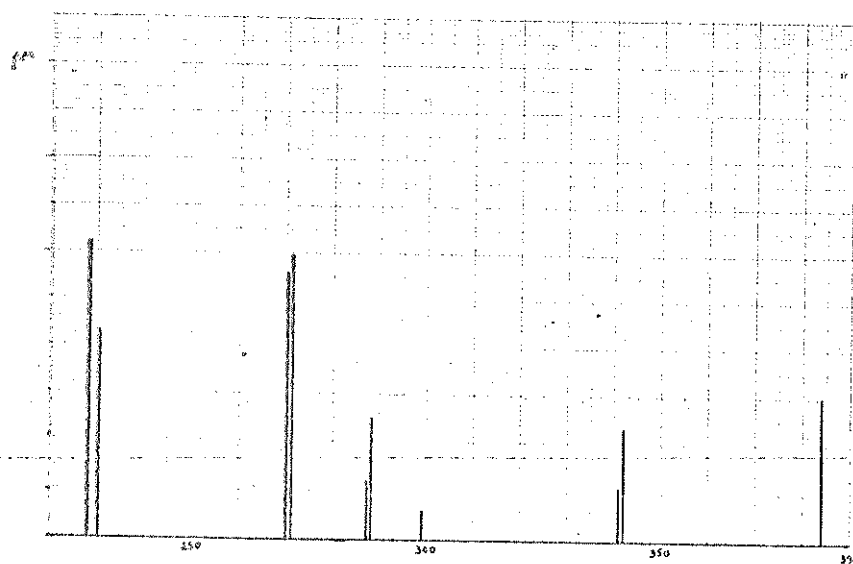
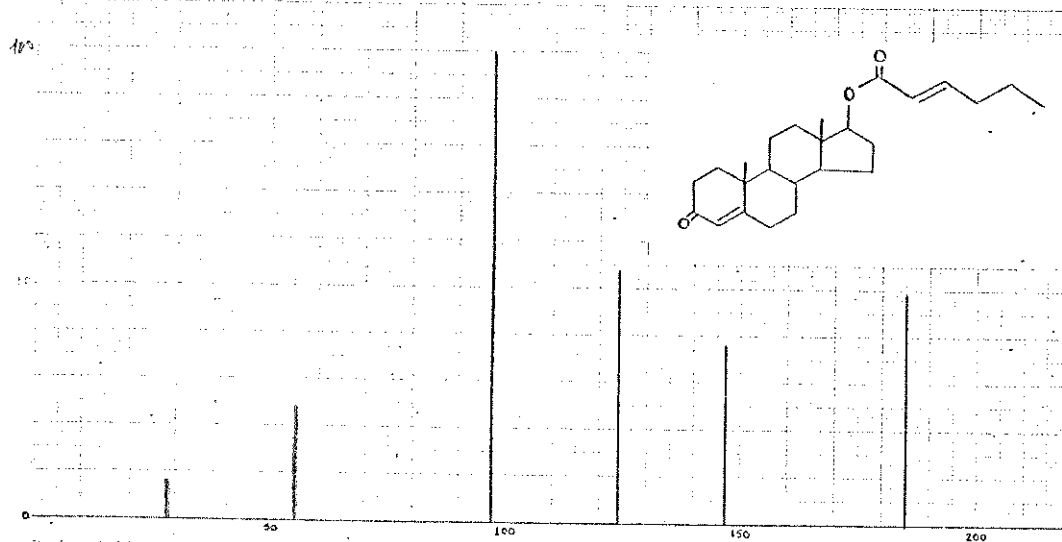


Fig. 10.44

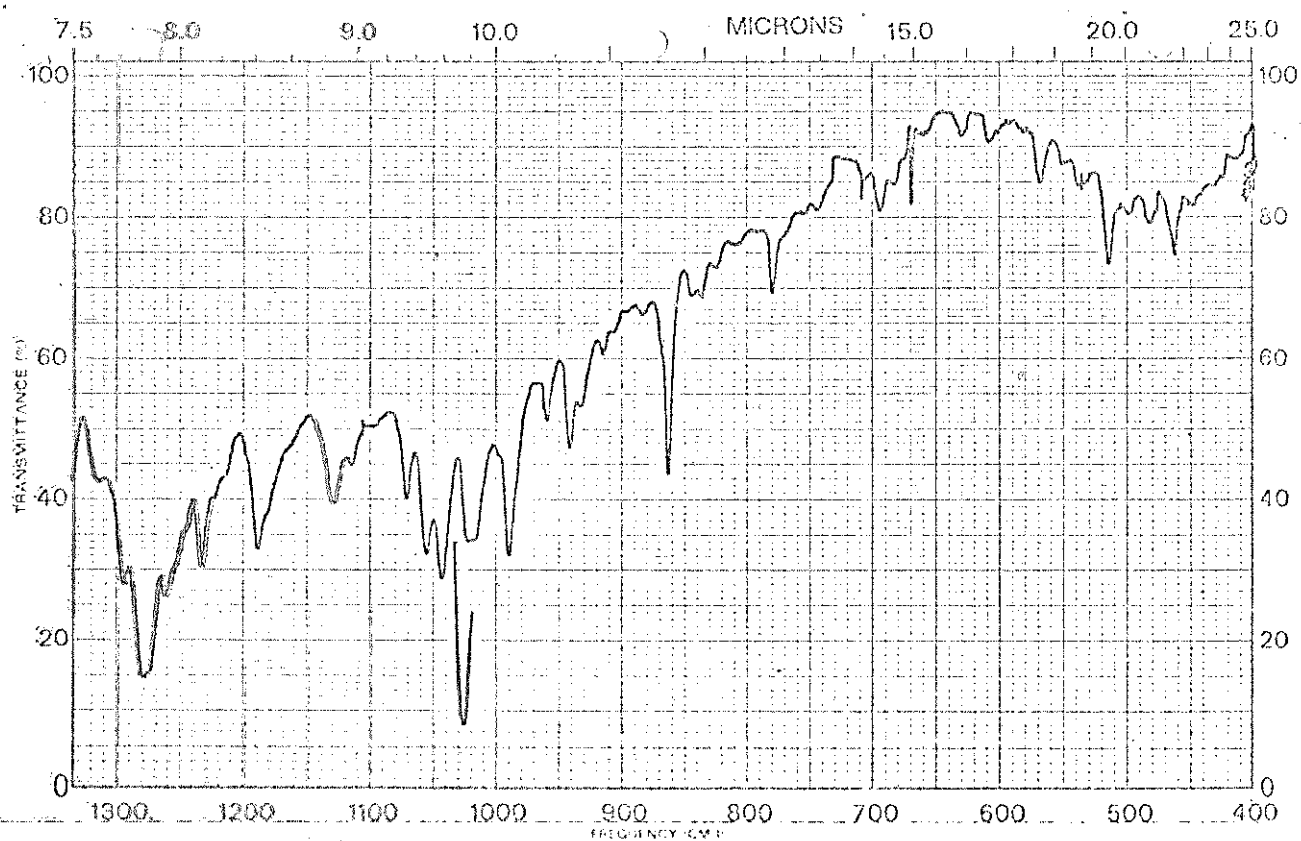
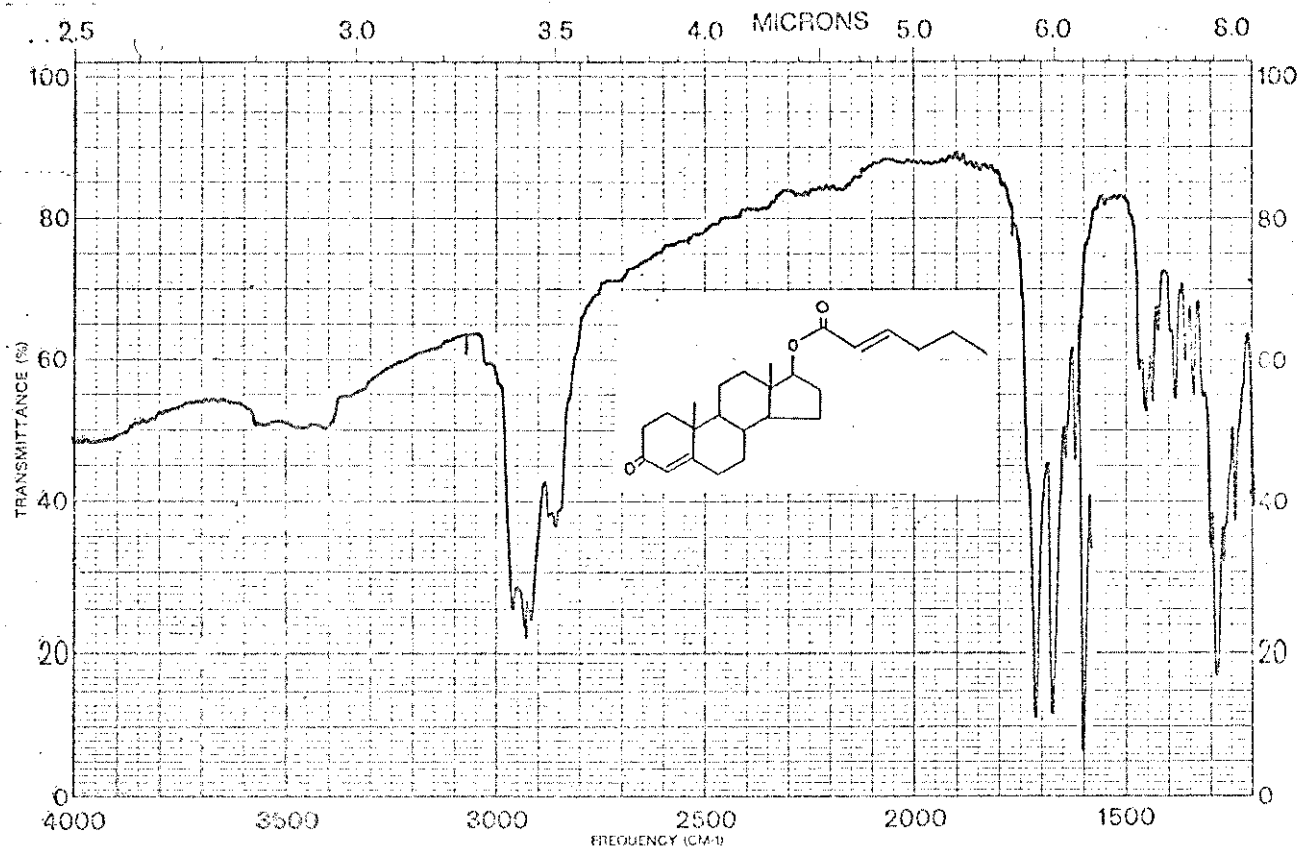


Fig. 10.45

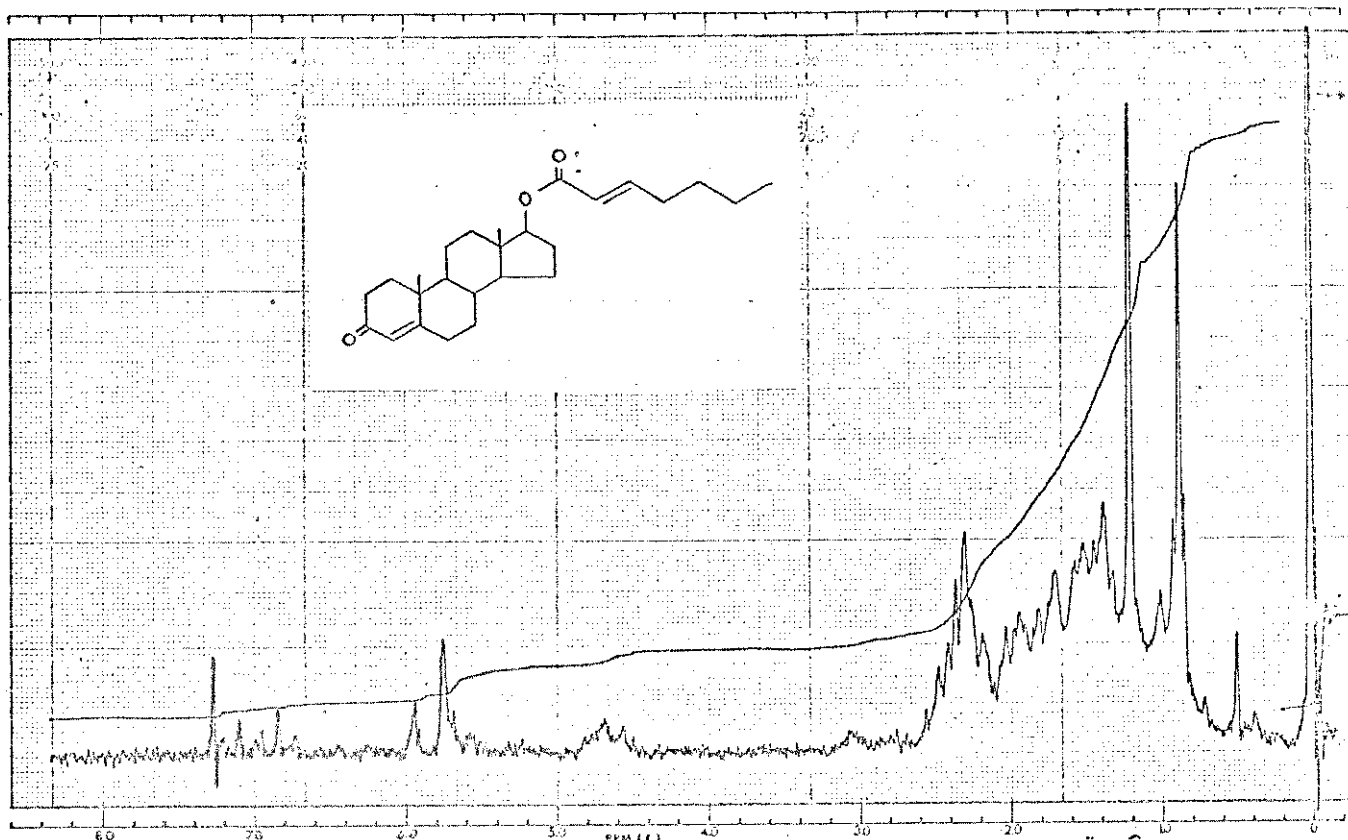


Fig. 10.46

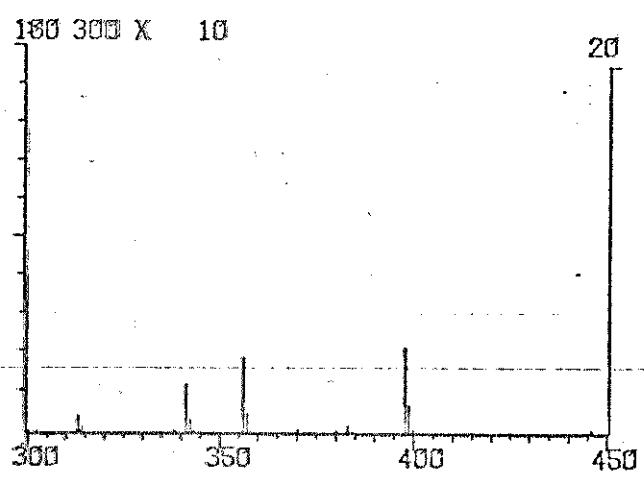
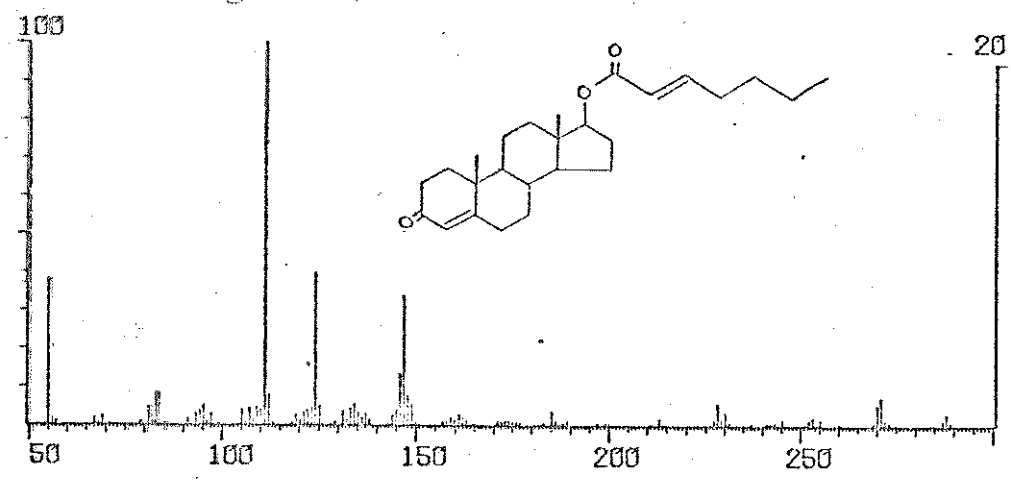


Fig. 10.47

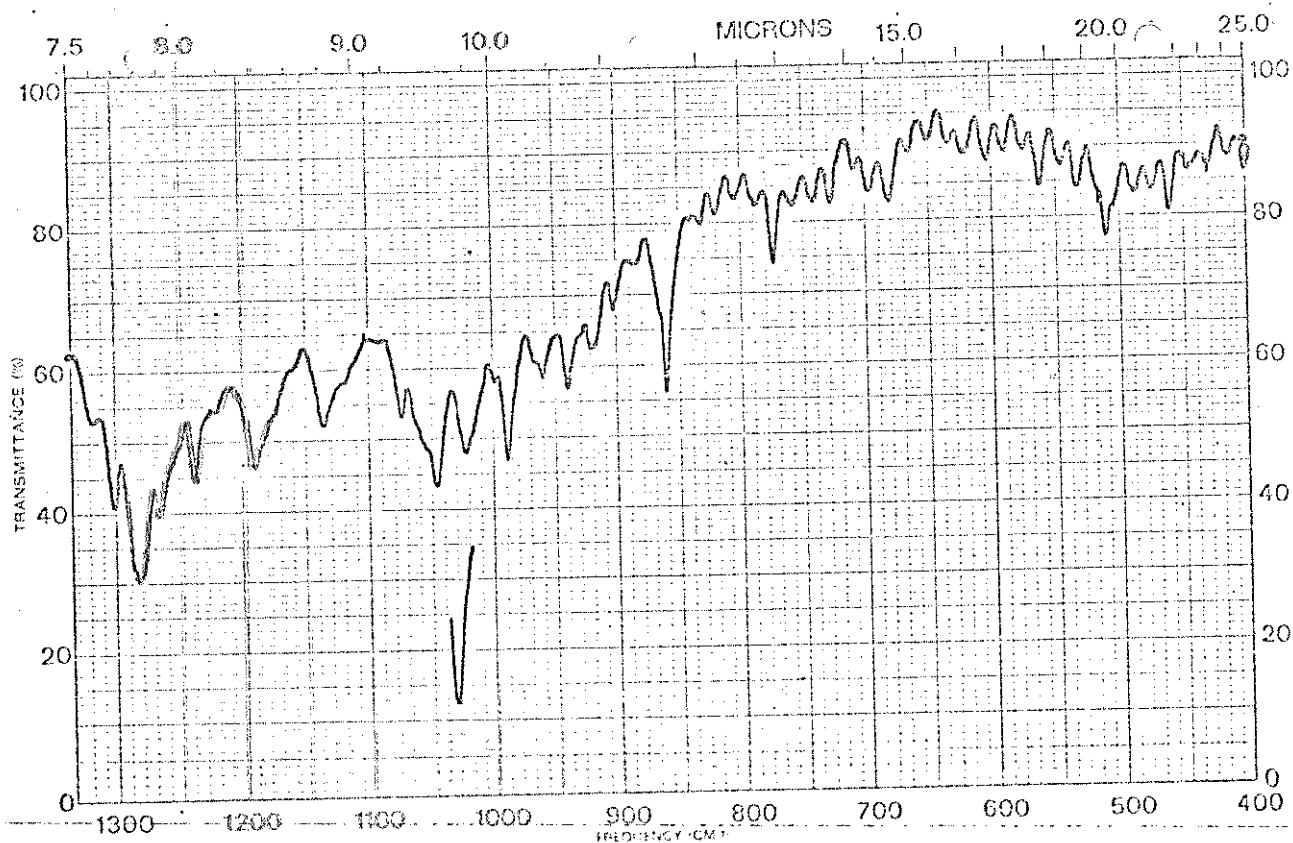
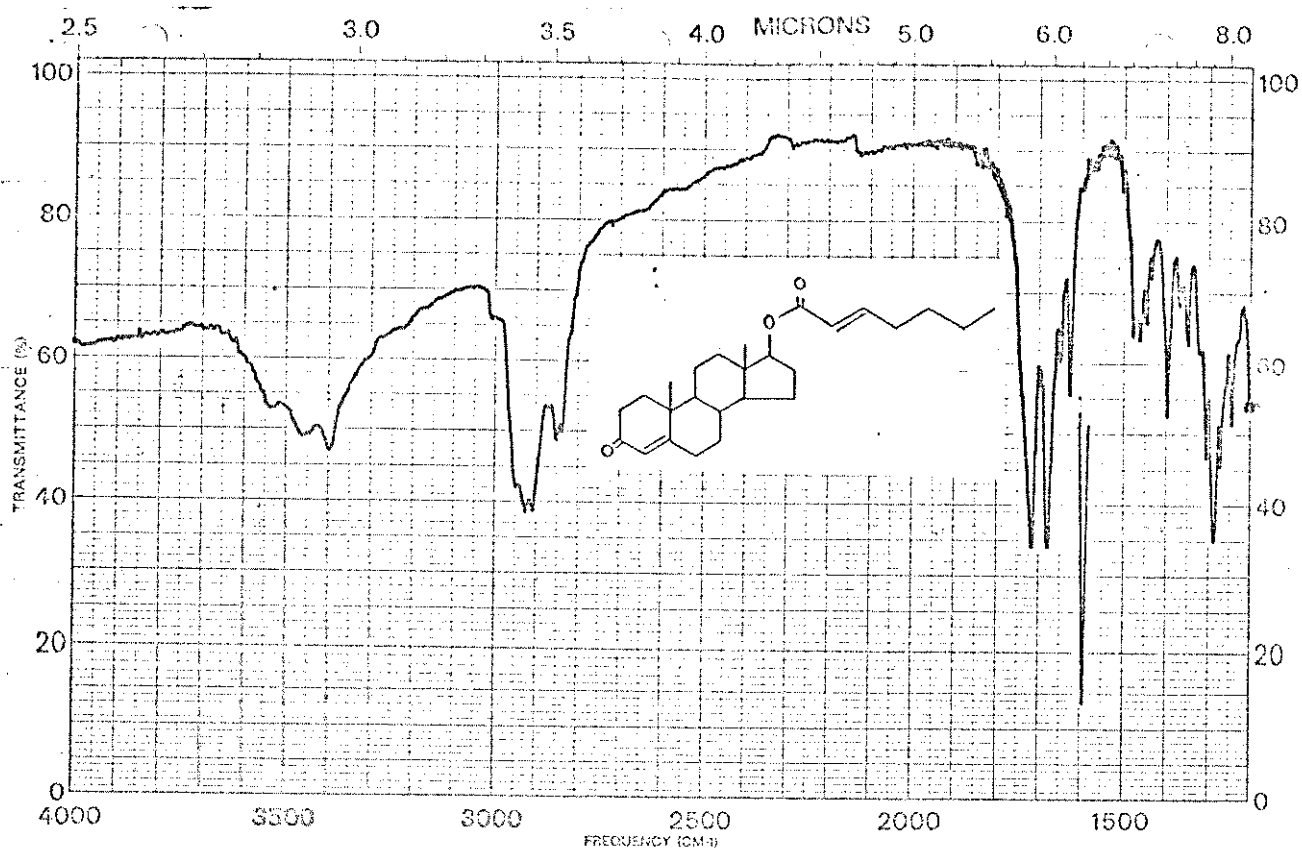


Fig. 10.48

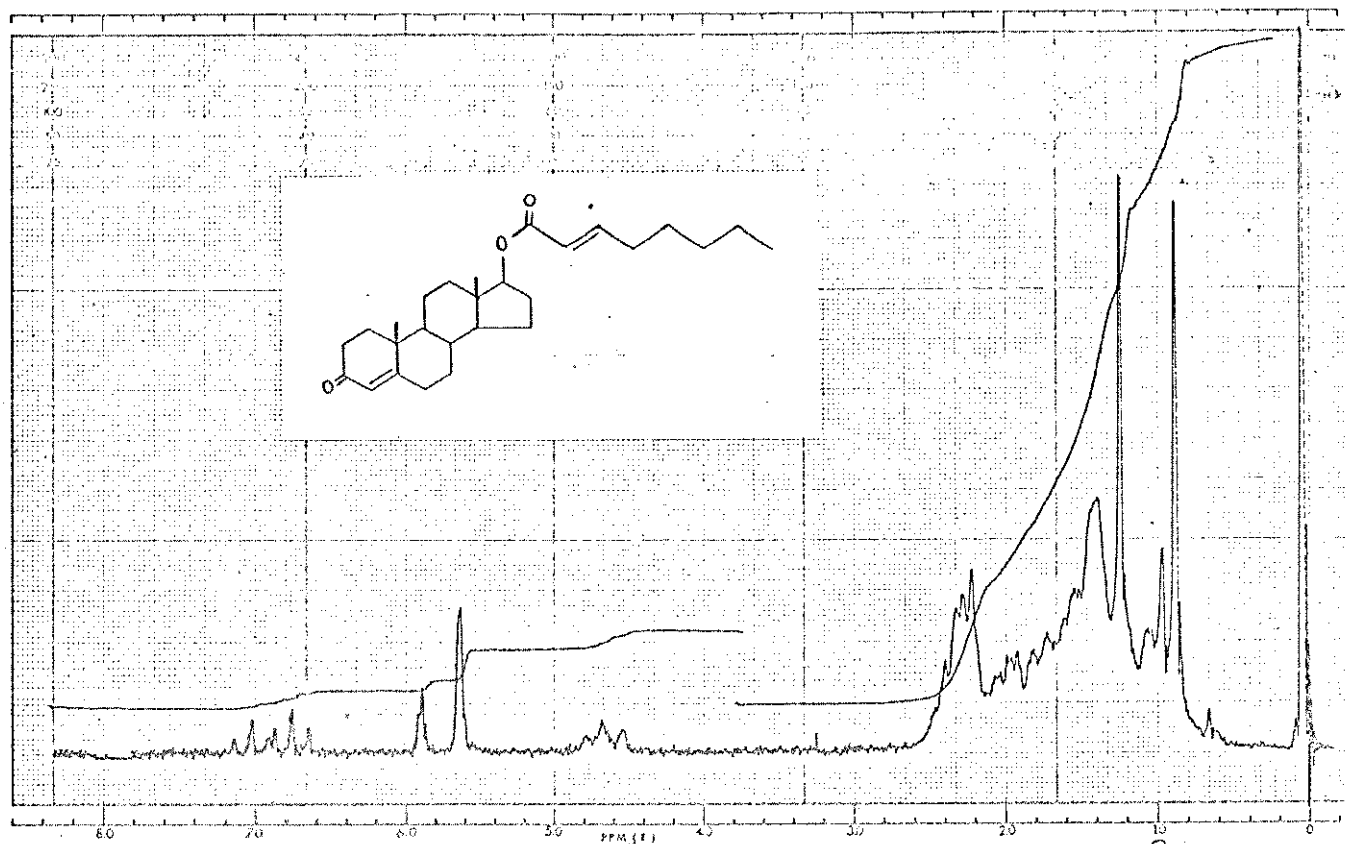


Fig. 10.49

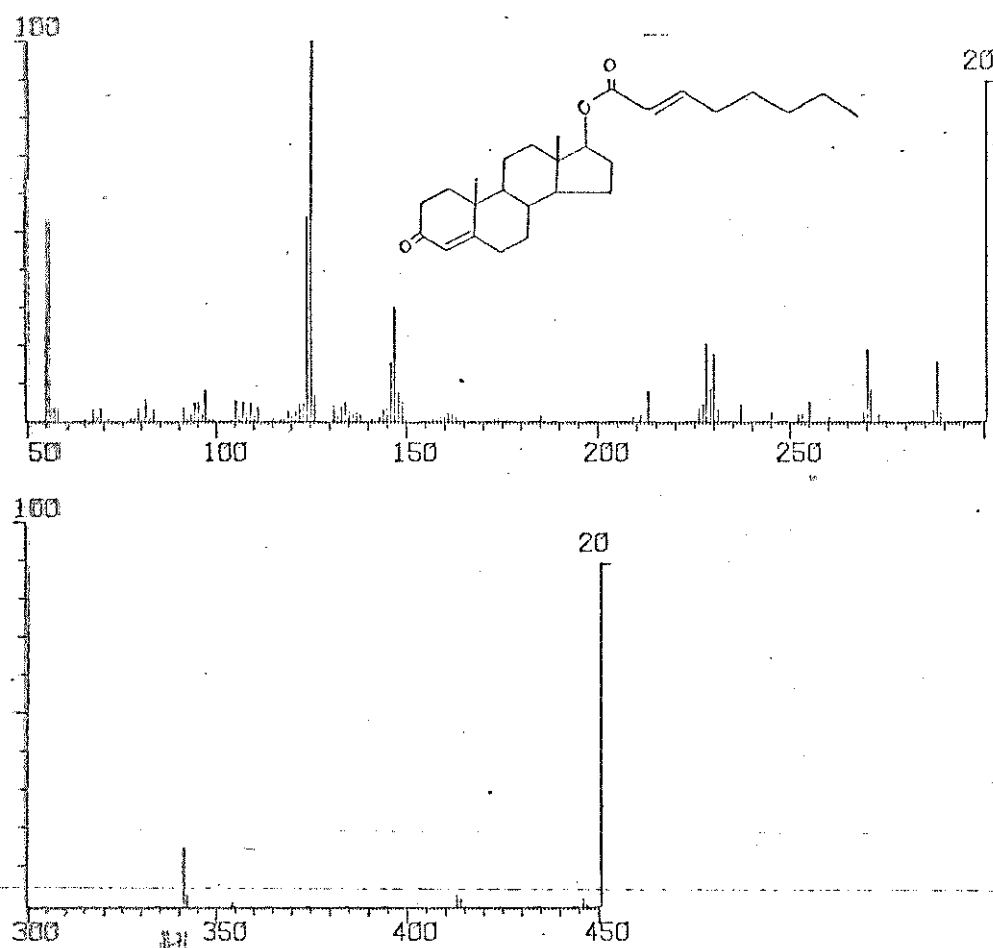


Fig. 10.50

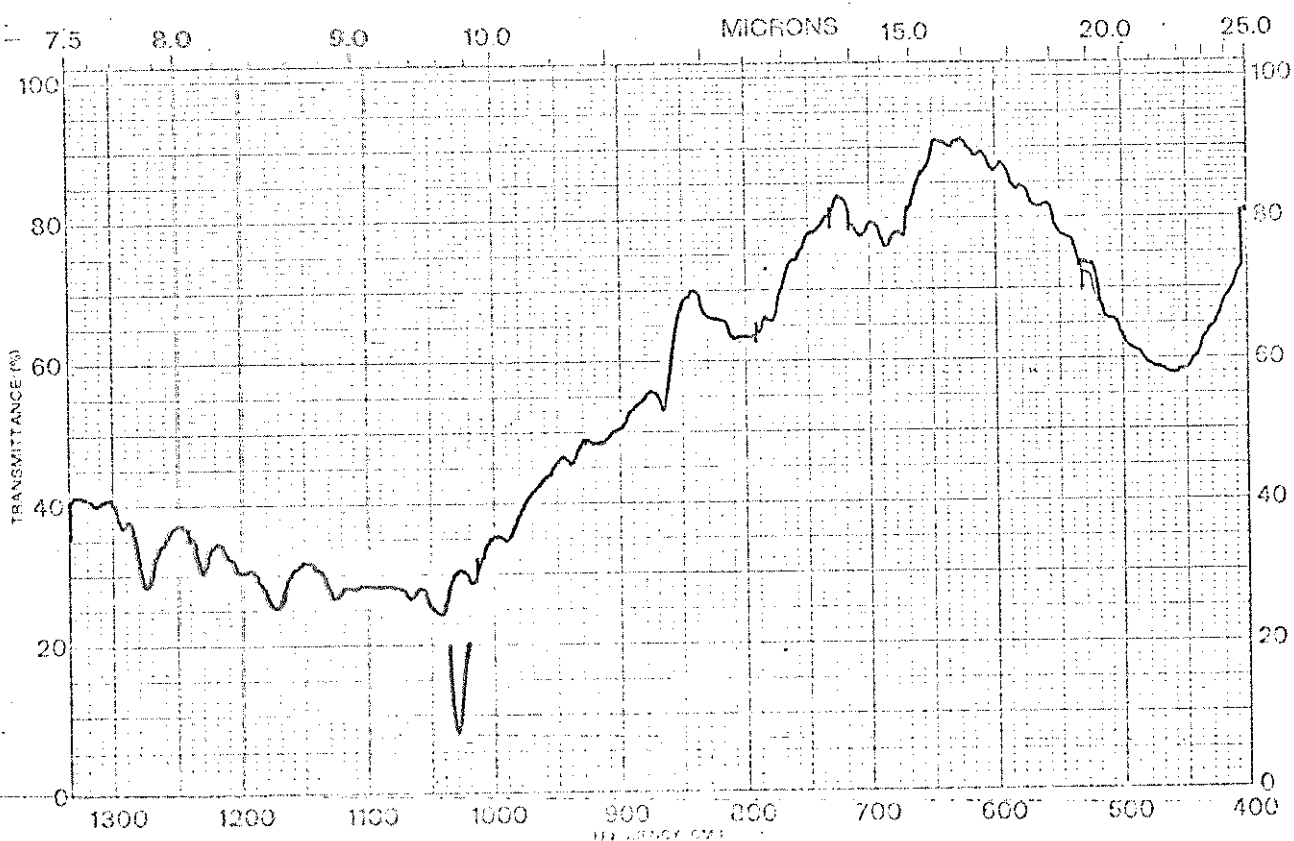
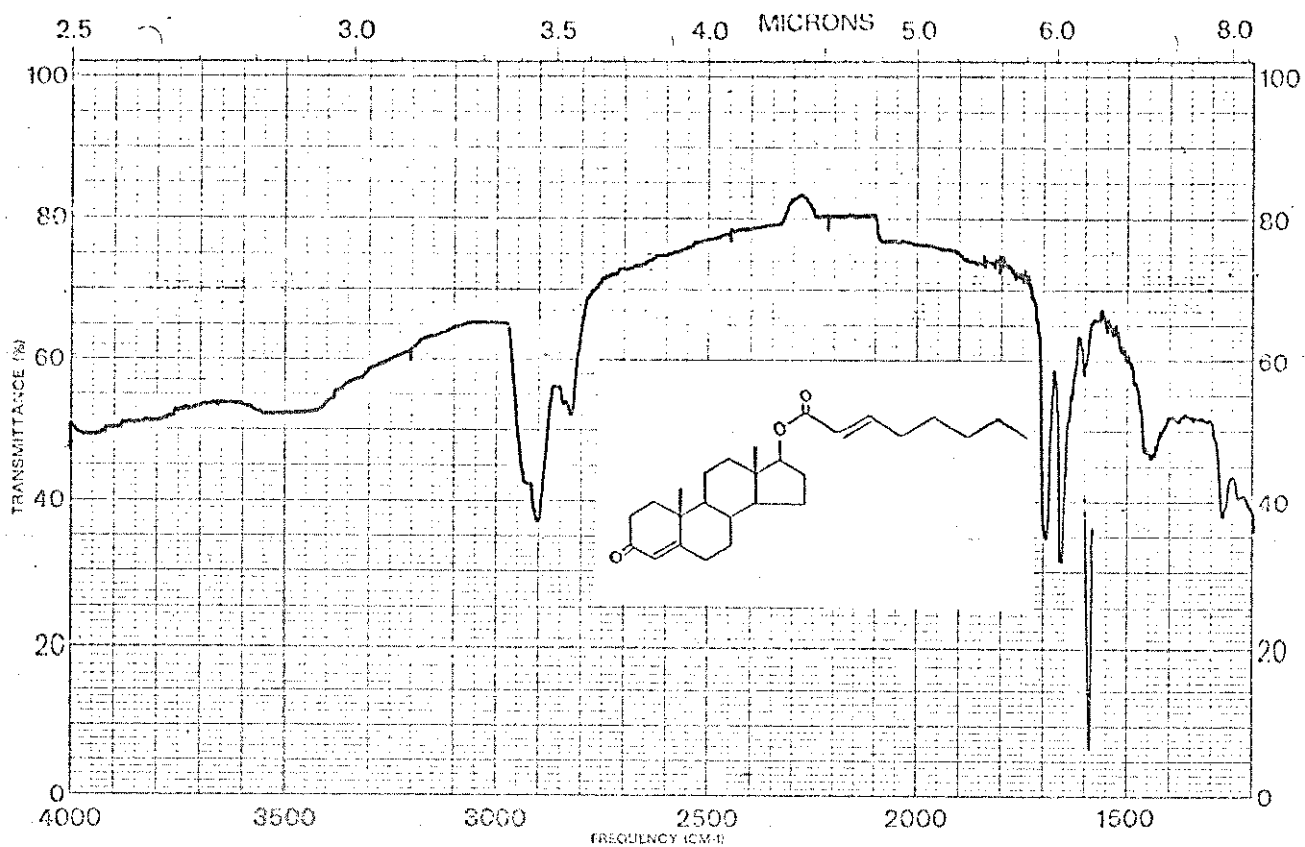


Fig. 10.51

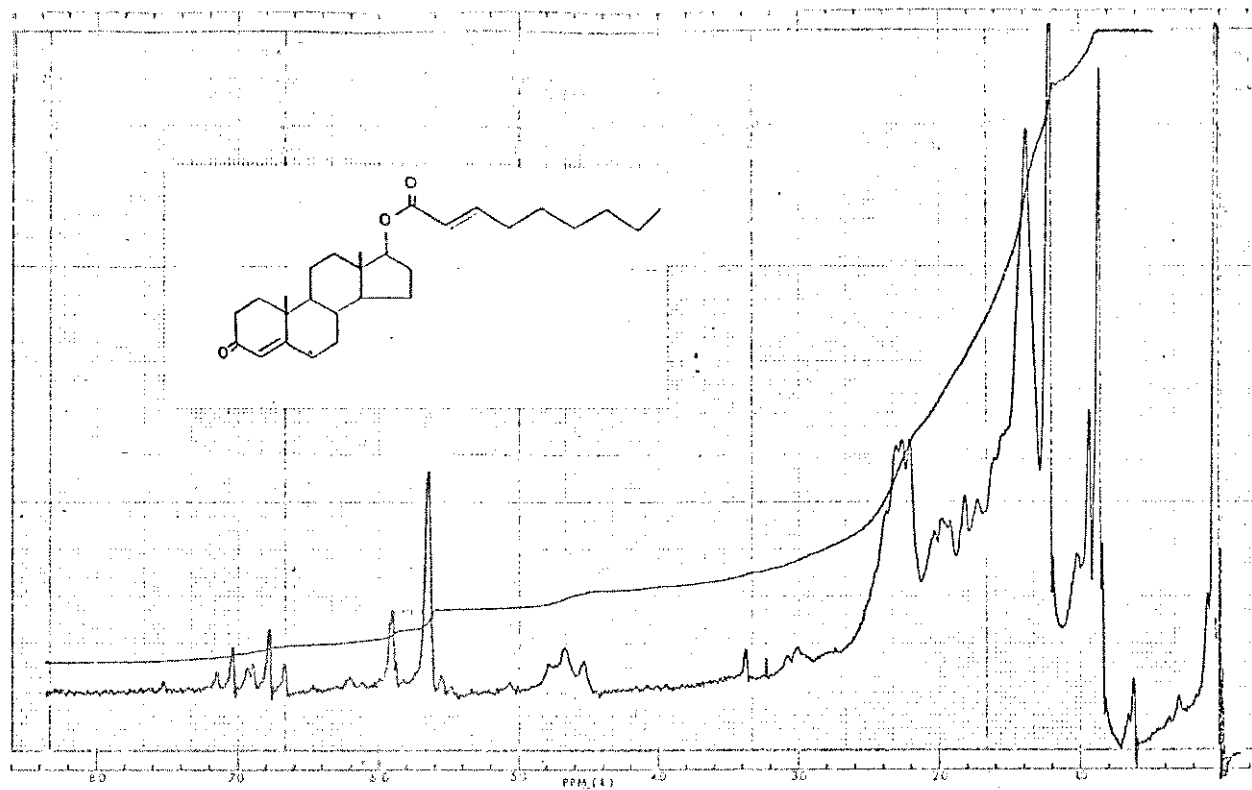
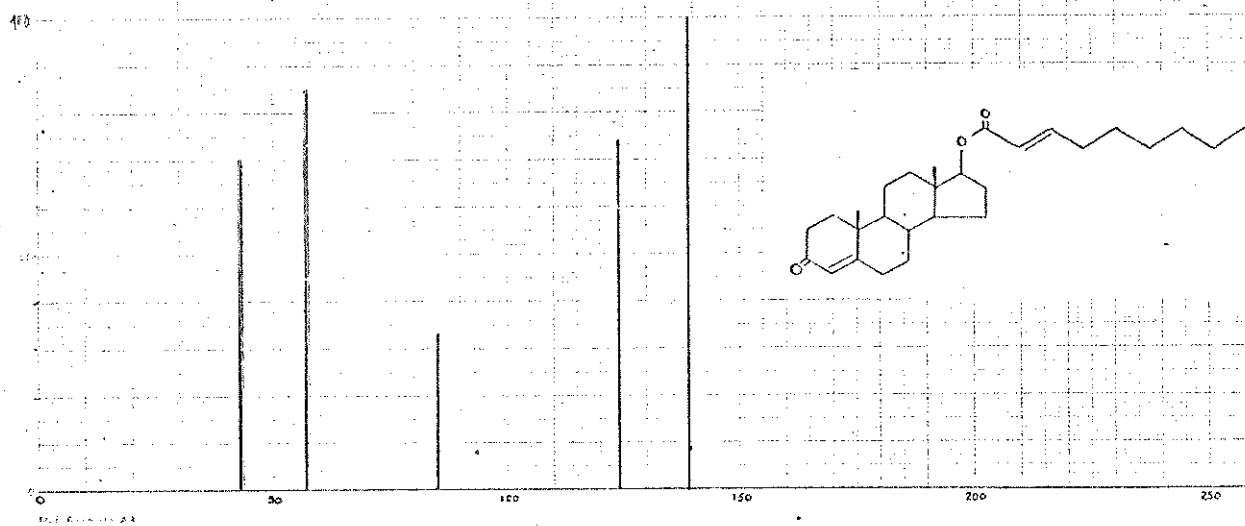


Fig. 10.52



100

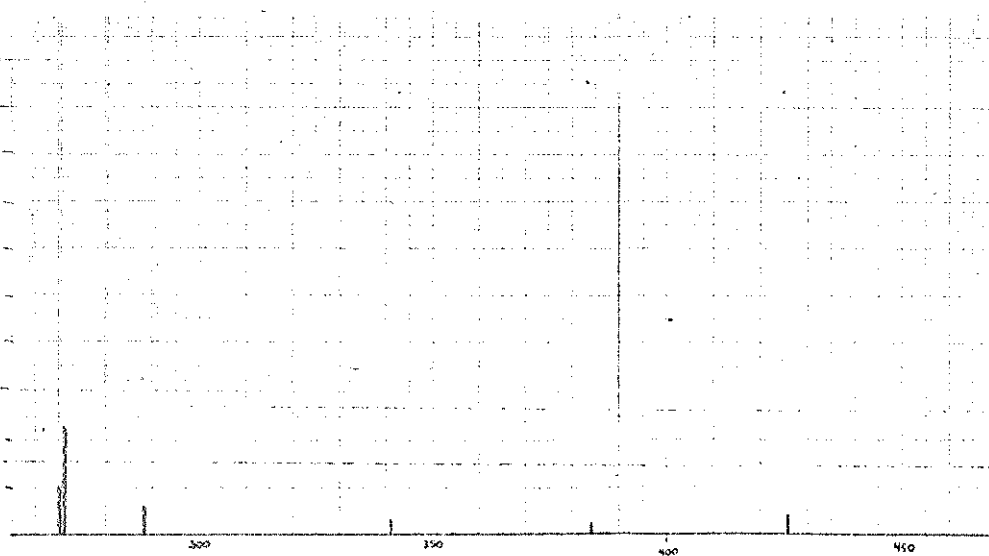


Fig. 10.53

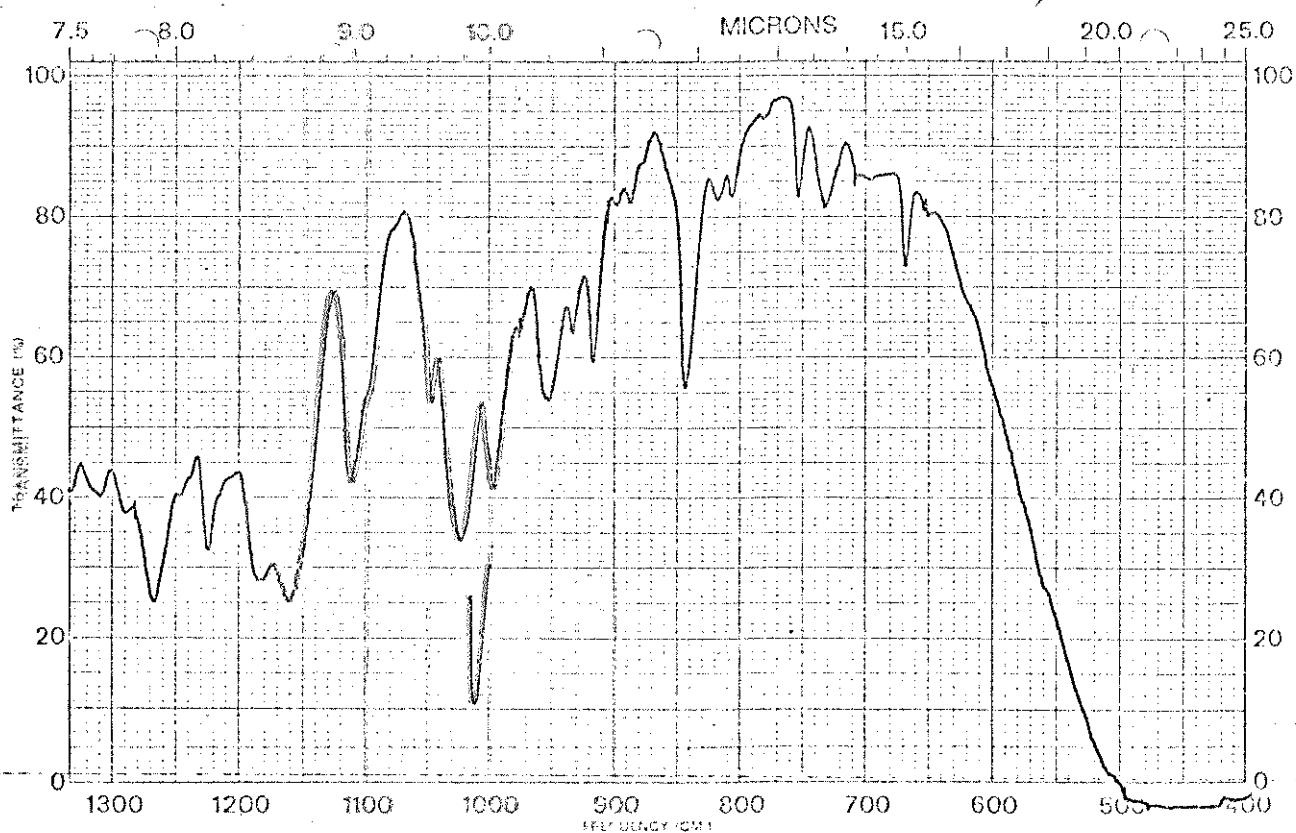
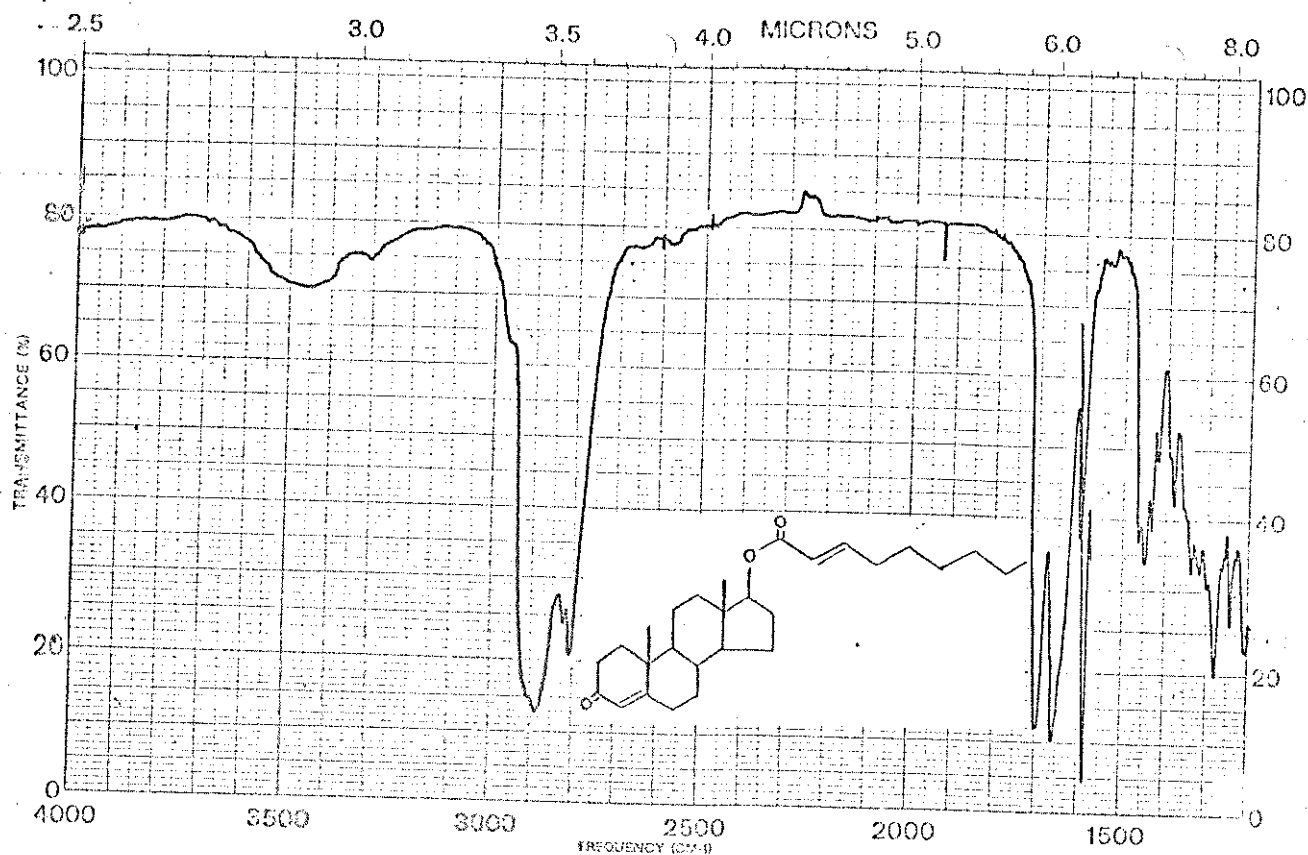


Fig. 10.54

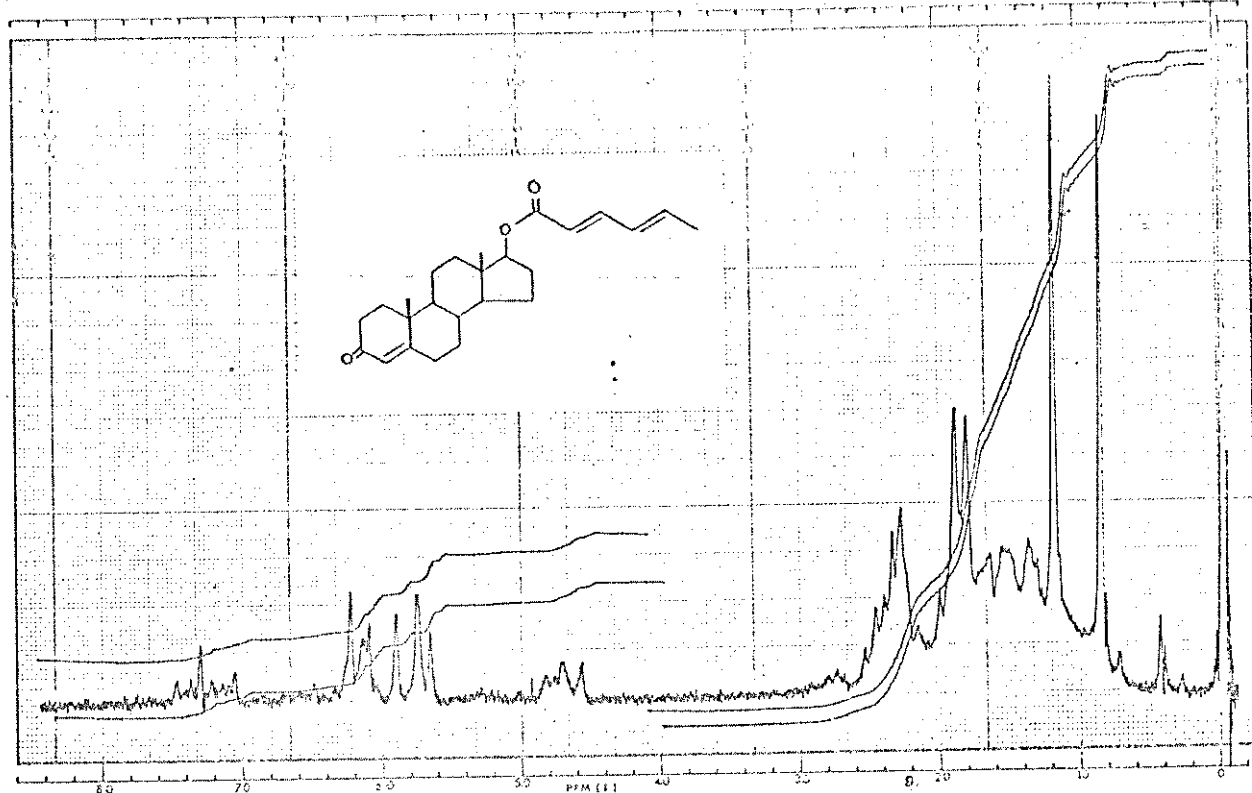


Fig. 10.55

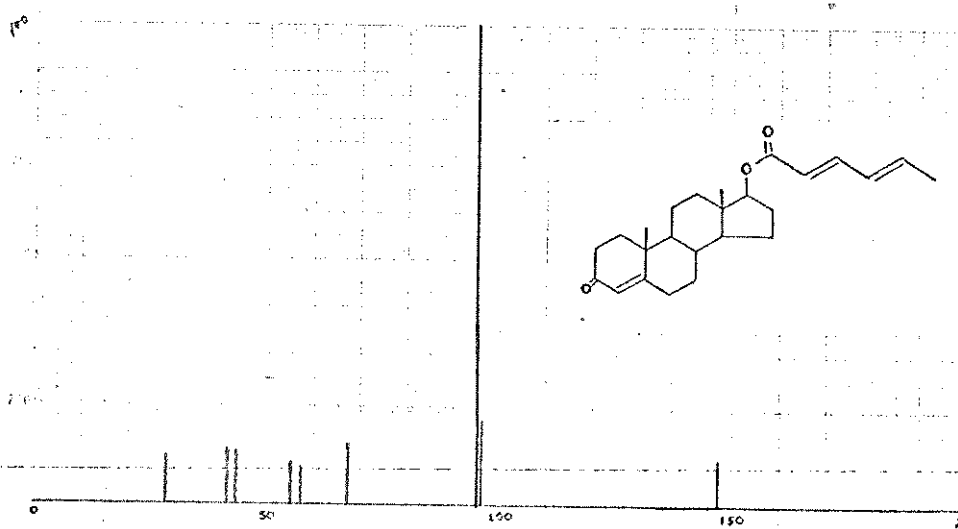
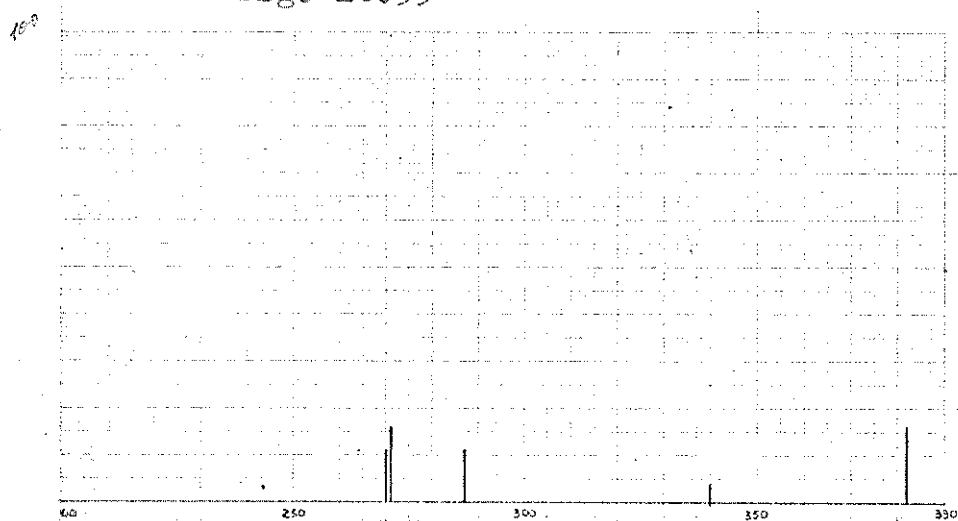


Fig. 10.56

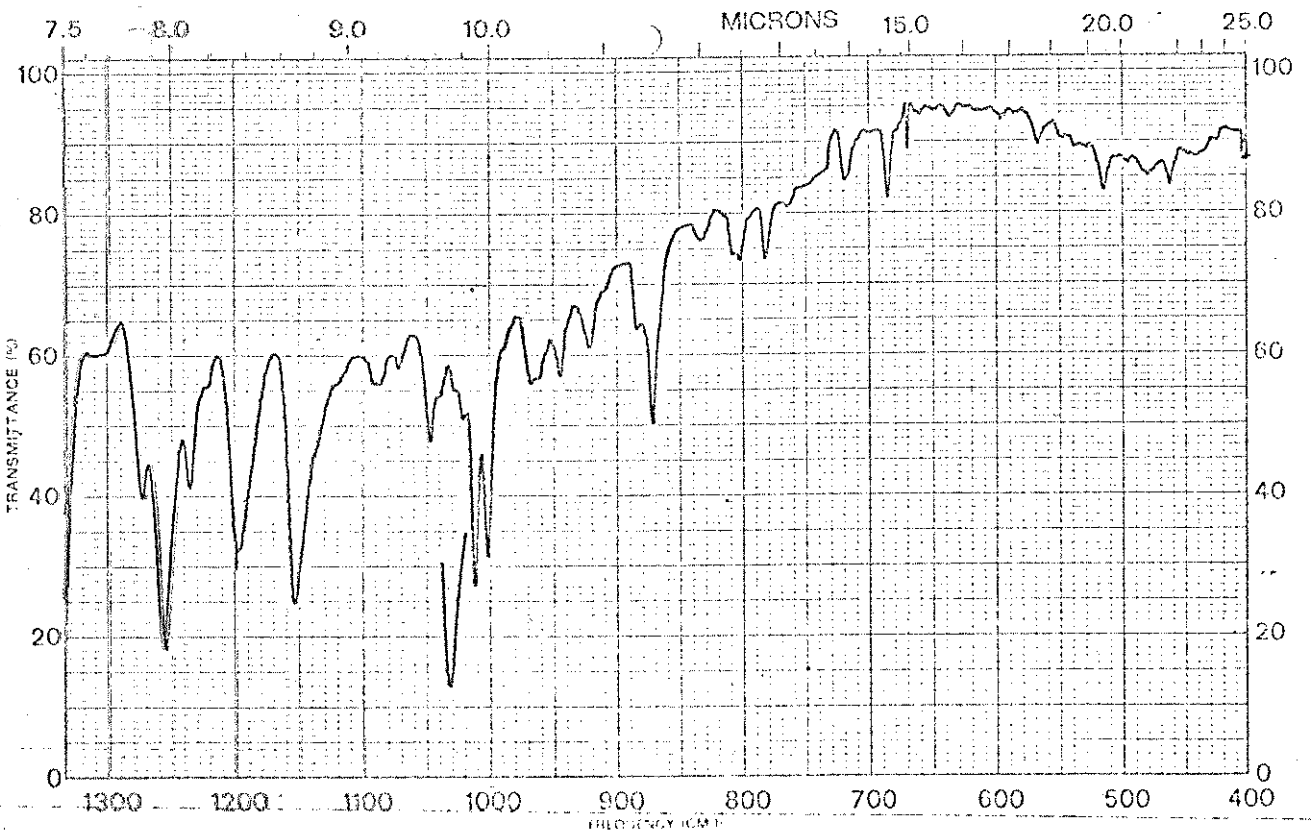
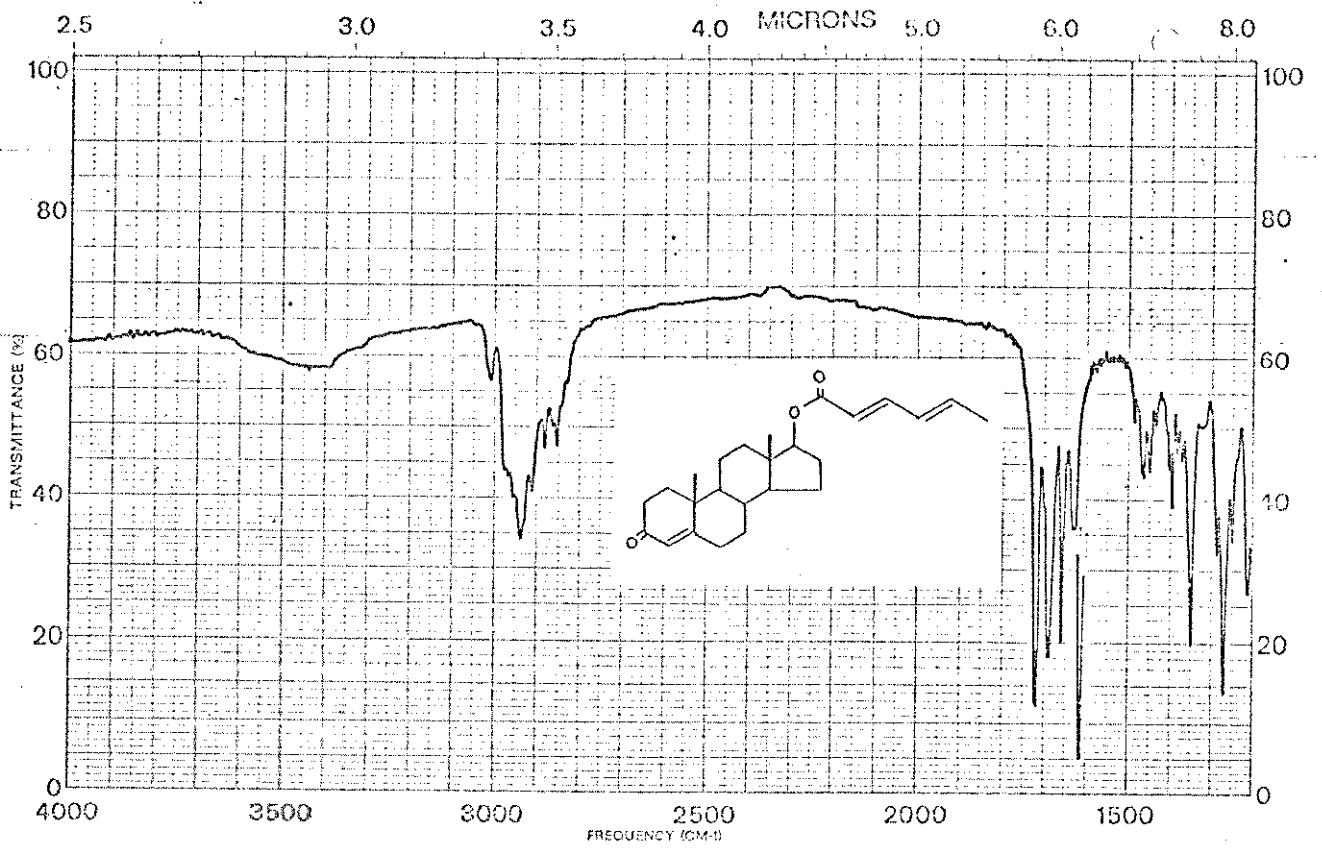


Fig.10.57

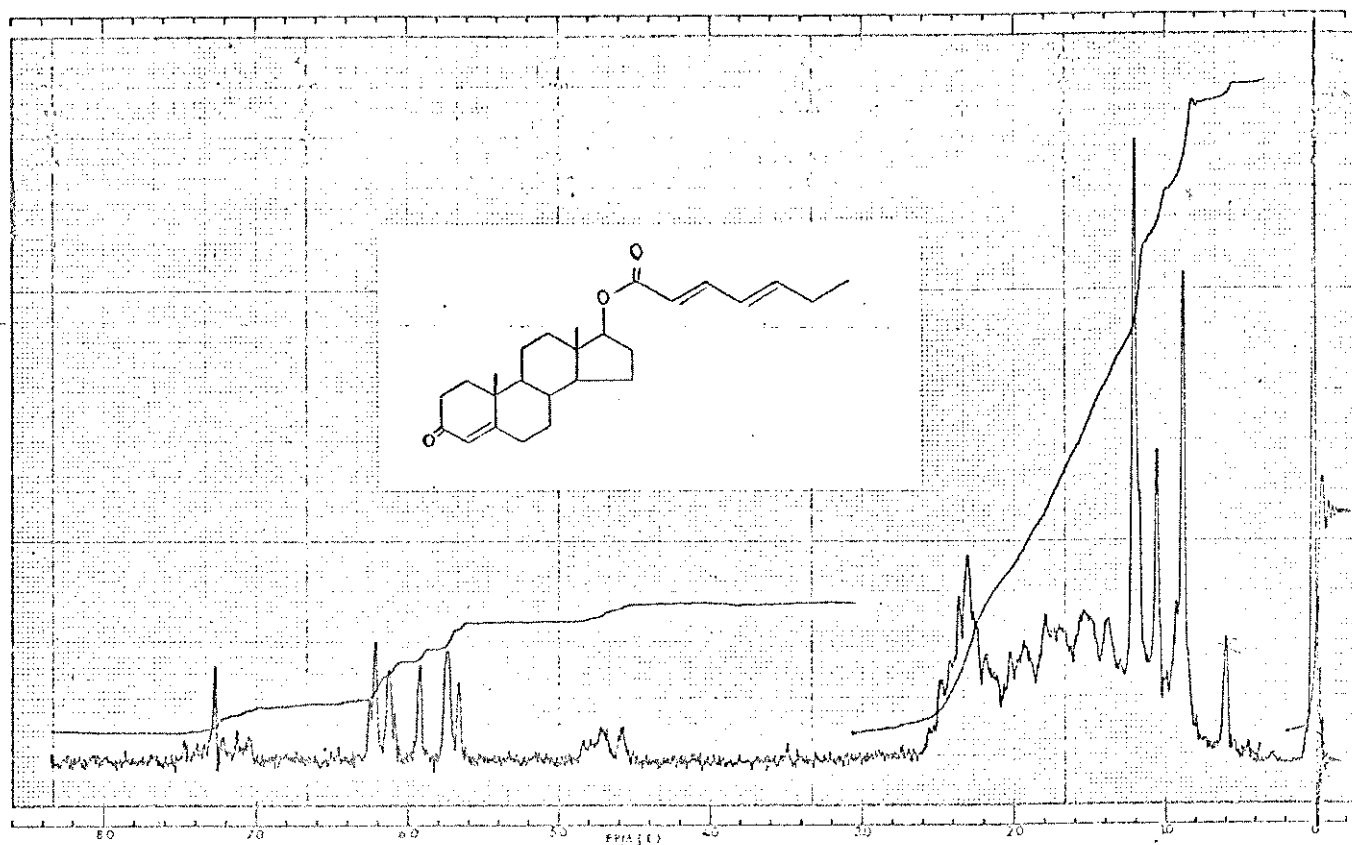


Fig. 10.58

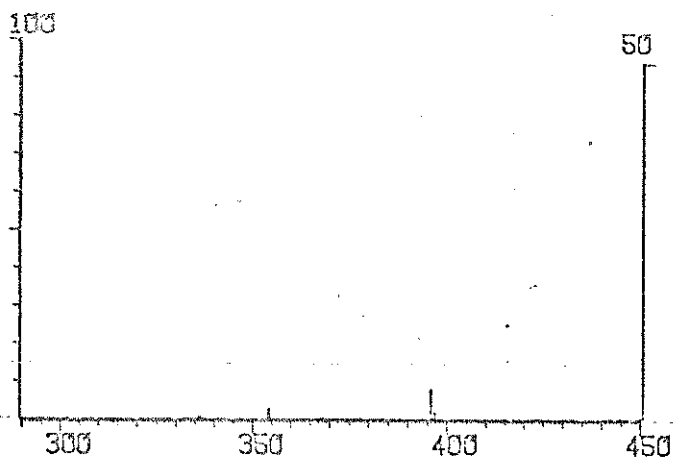
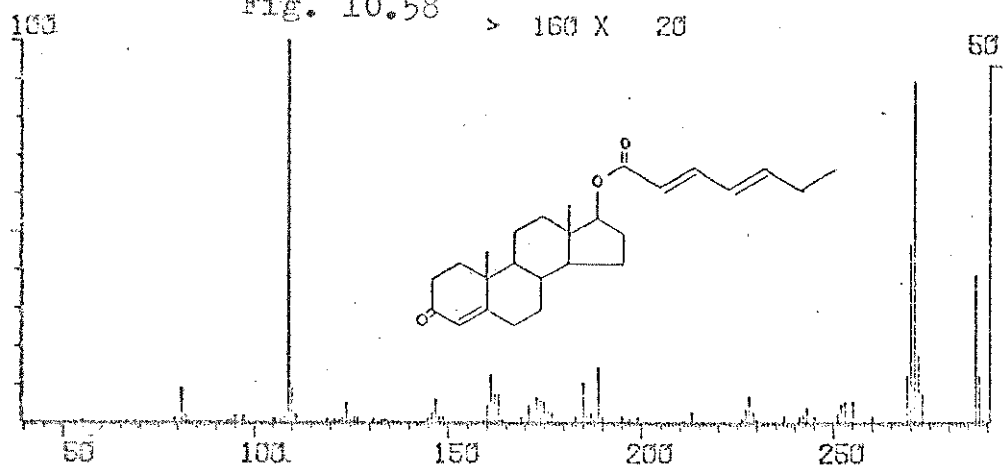


Fig. 10.59

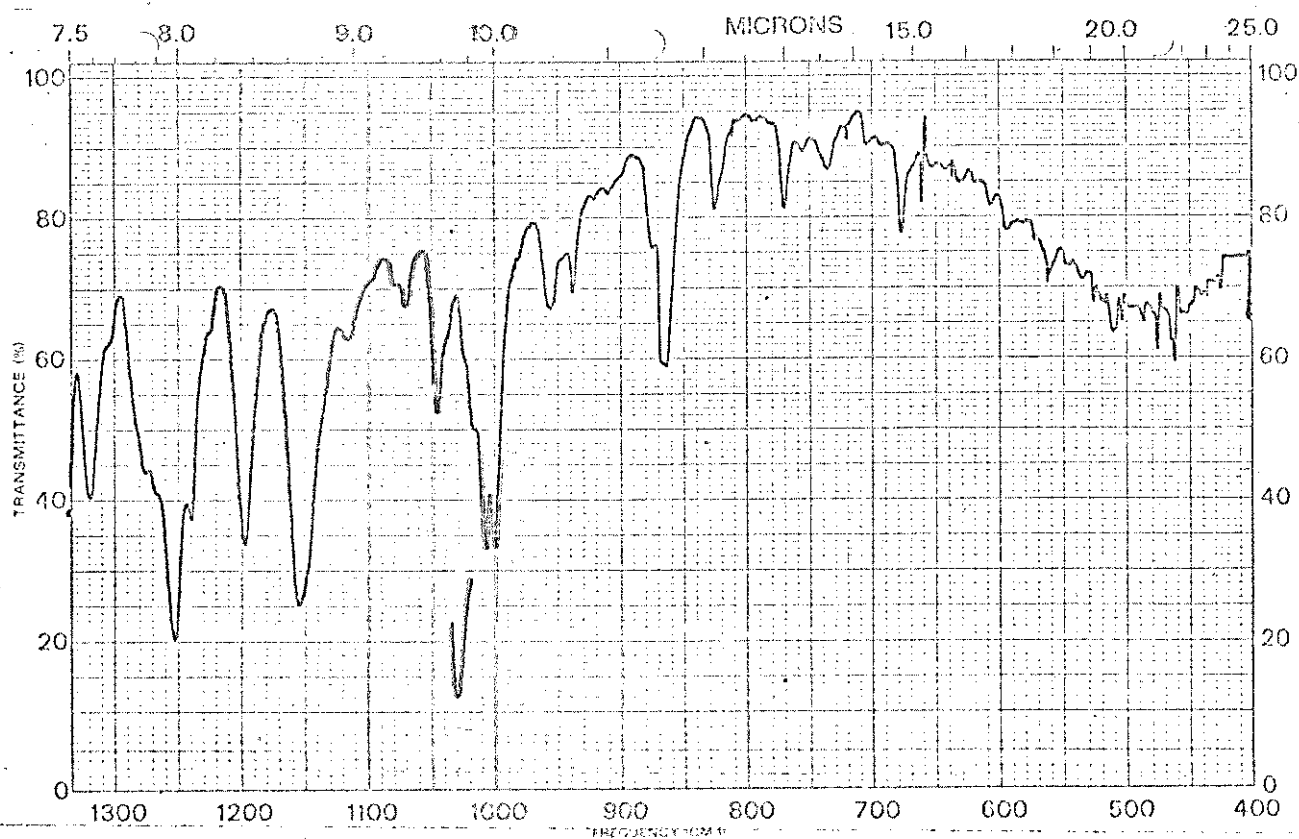
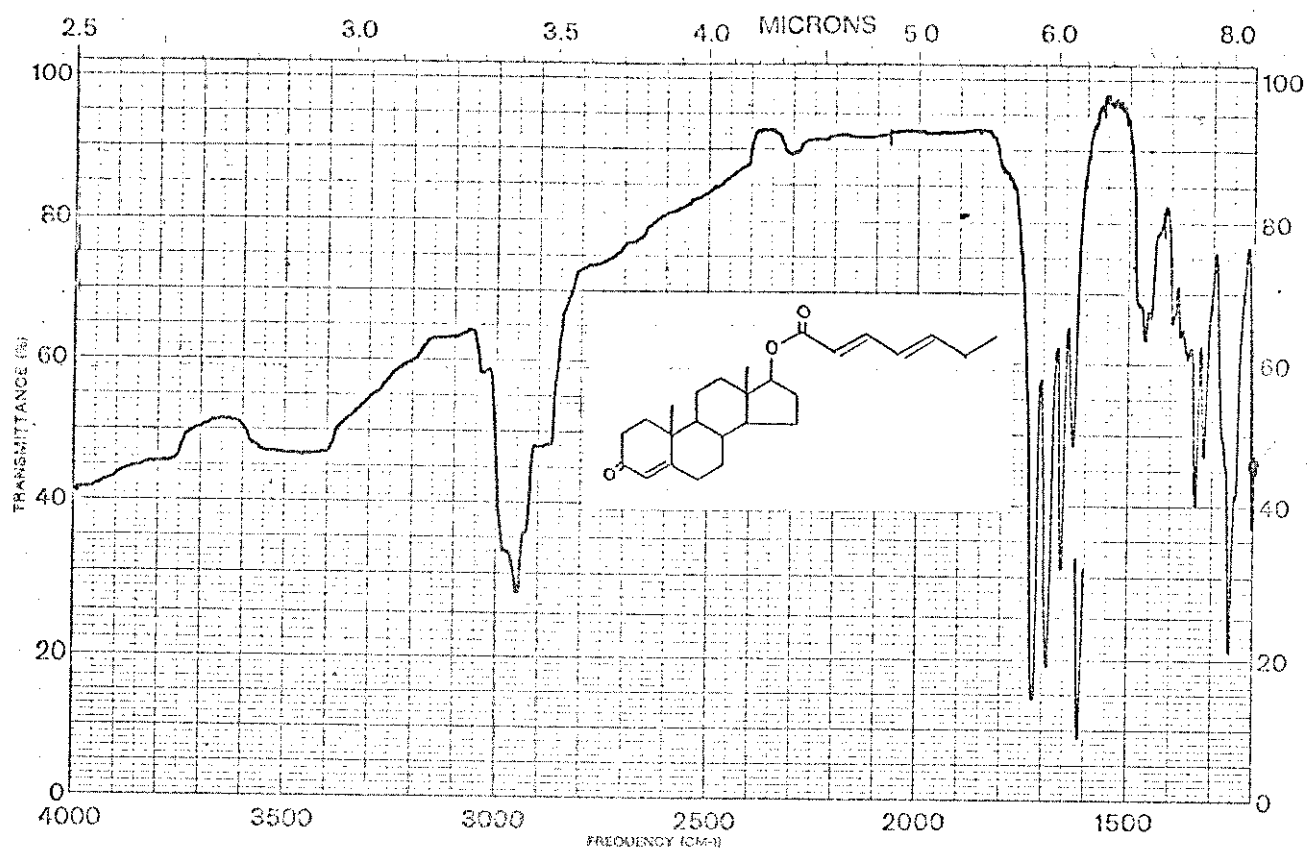


Fig. 10.60

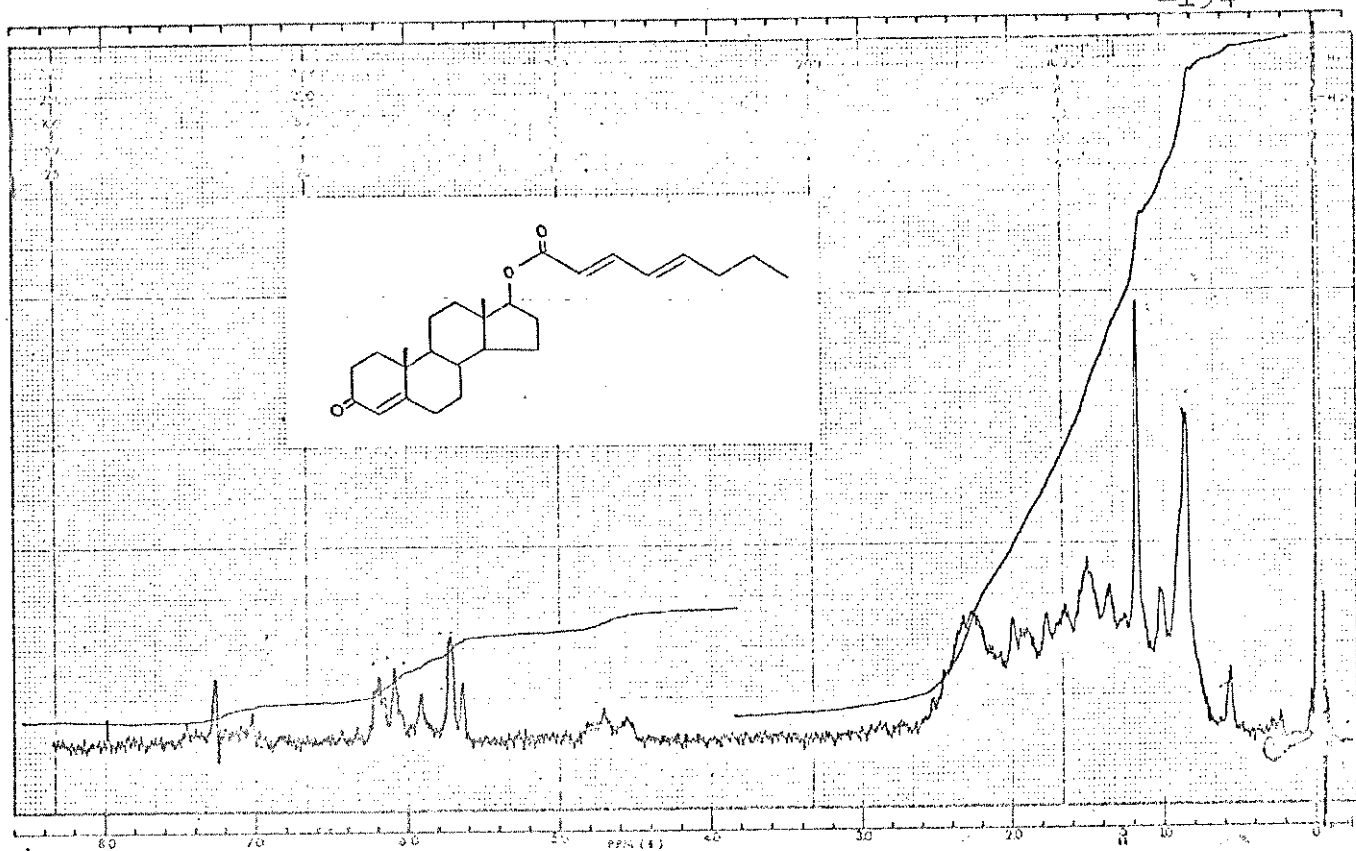


Fig. 10.61

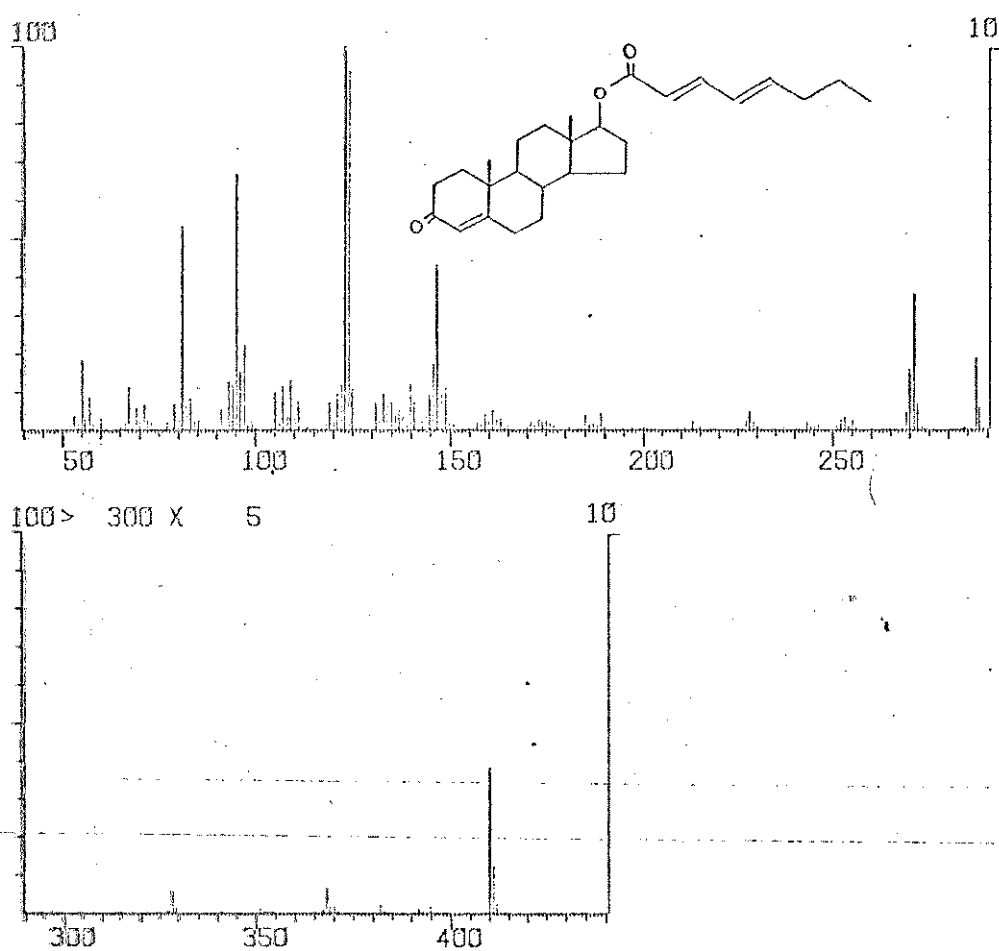


Fig. 10.62

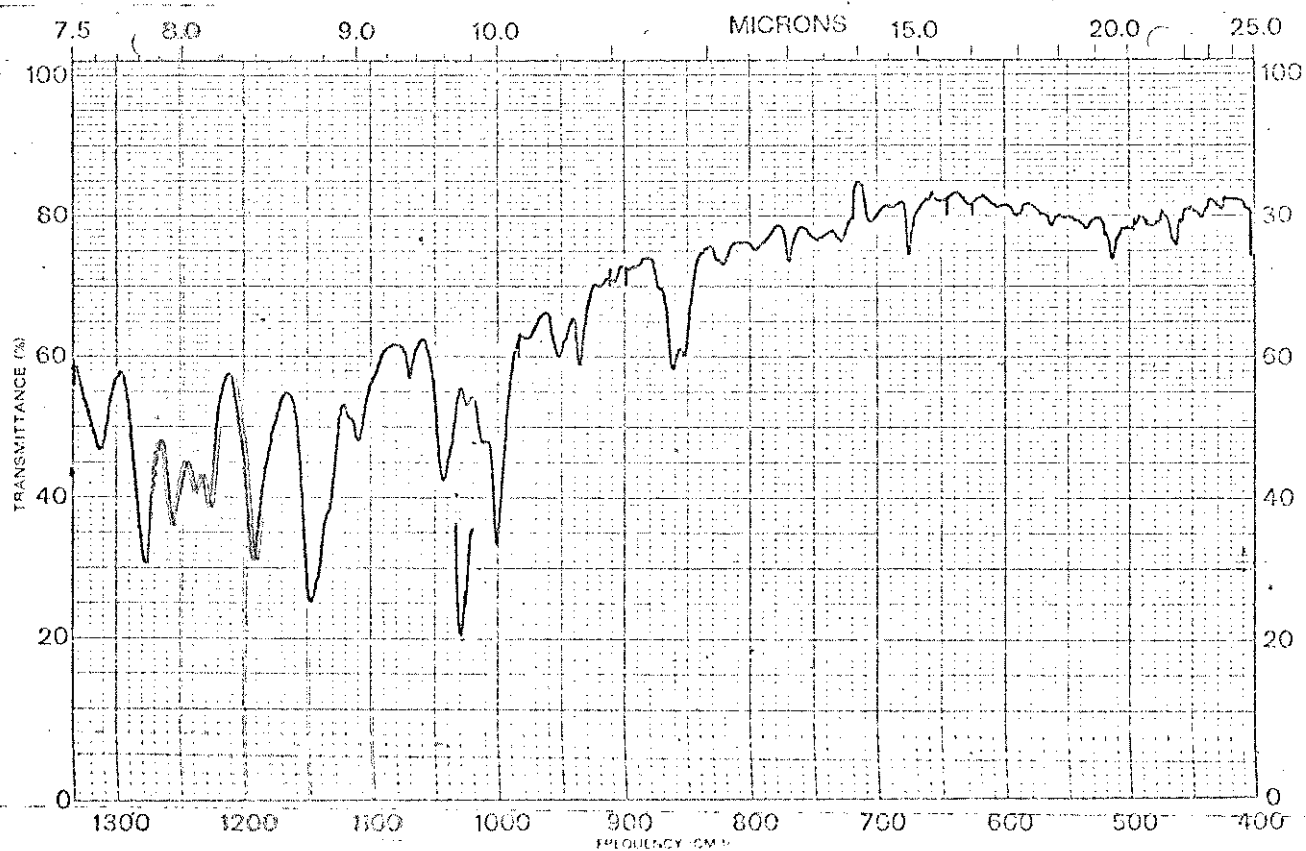
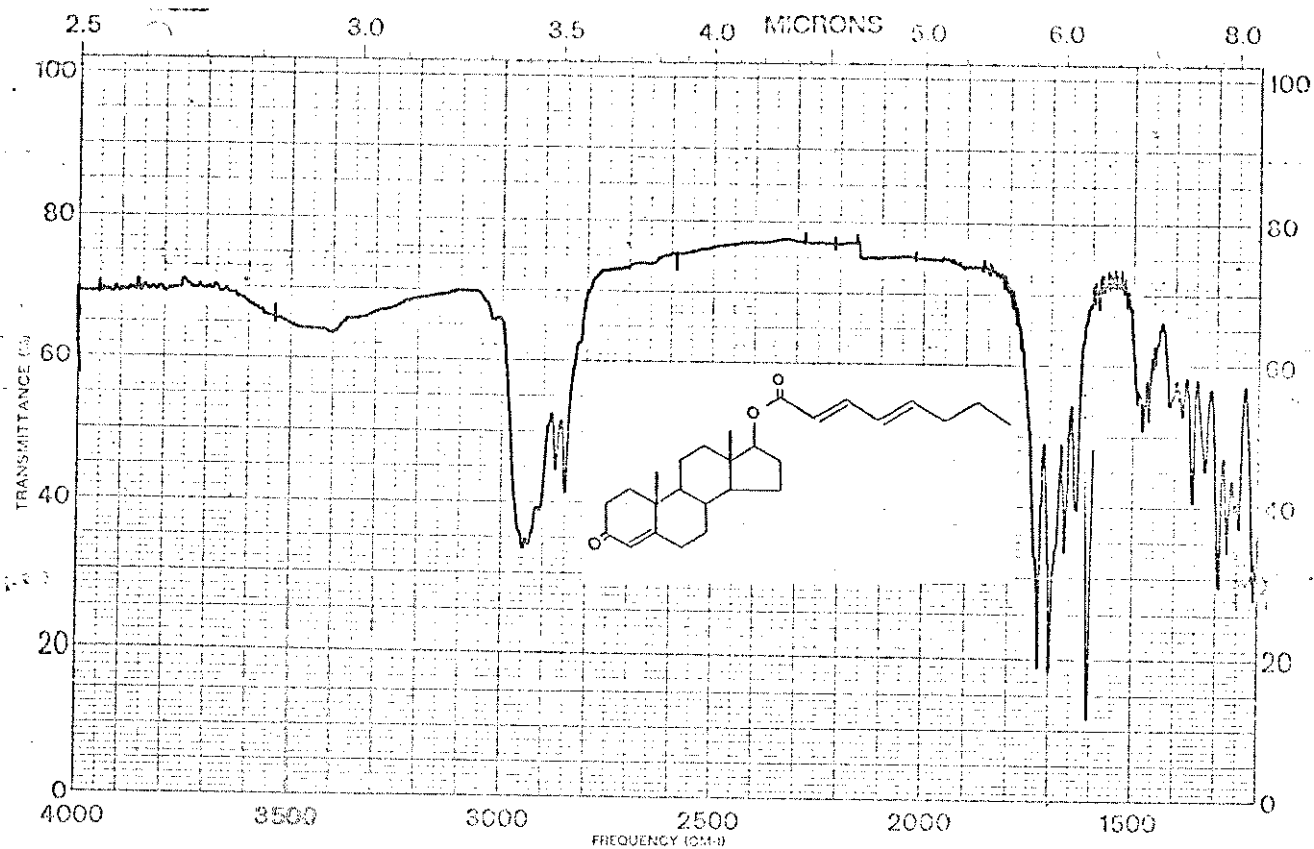


Fig. 10.63

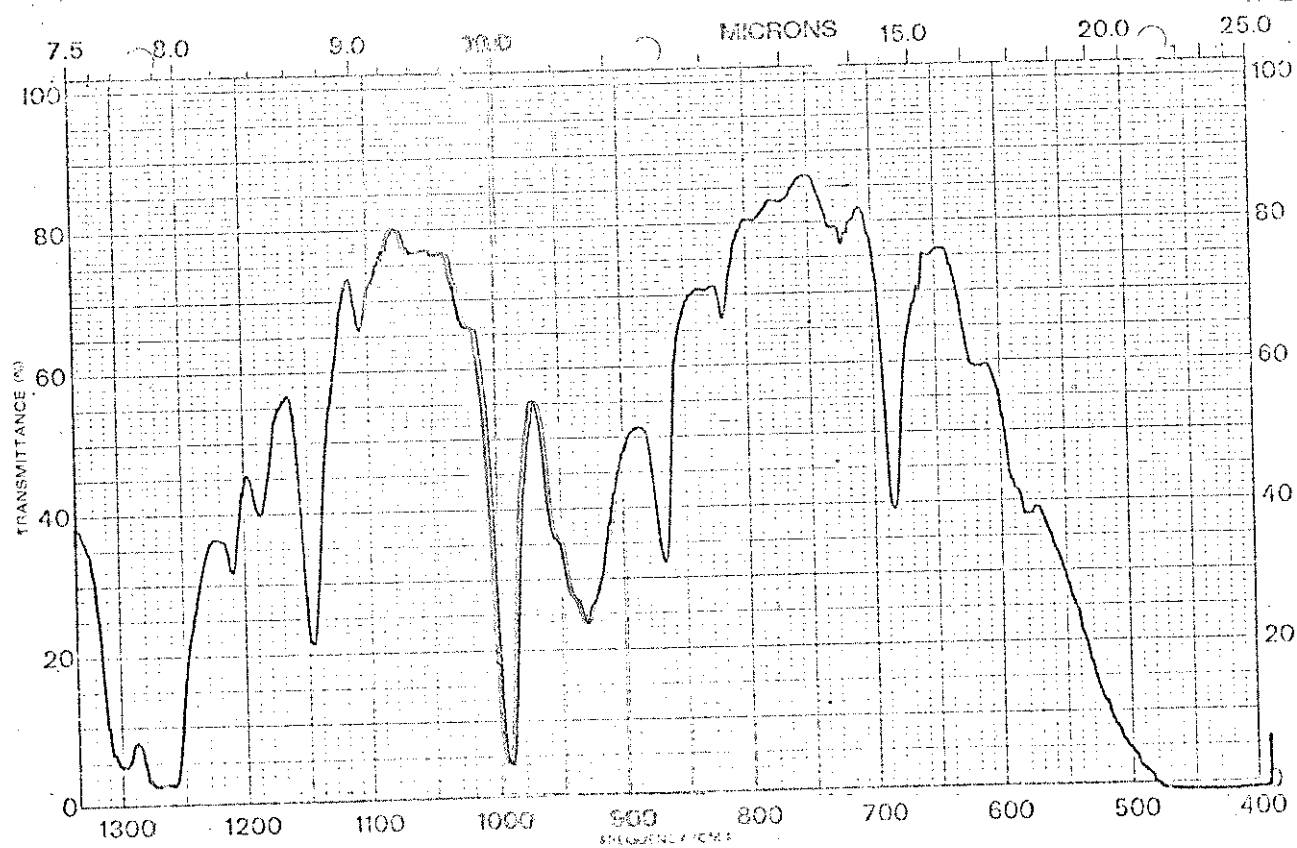
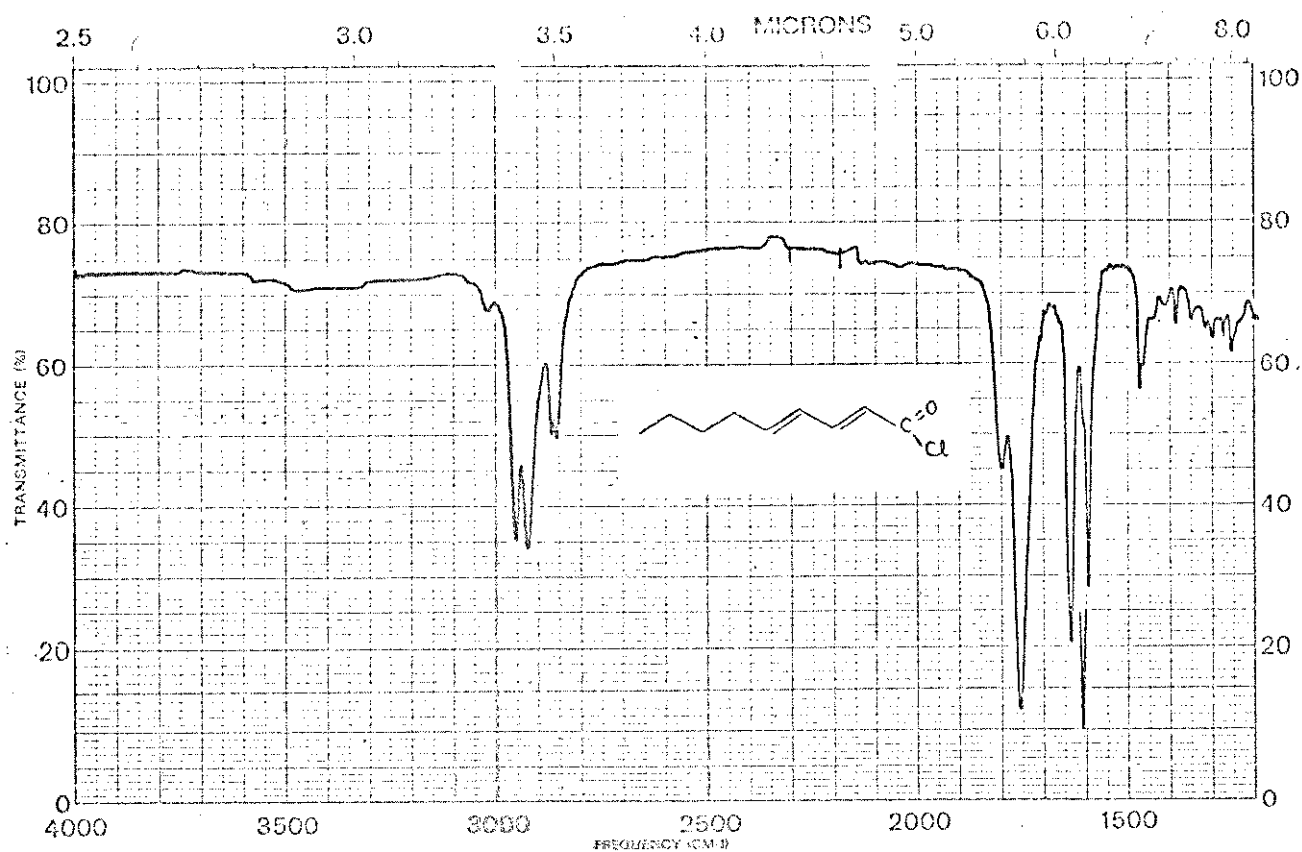


Fig. 10.65

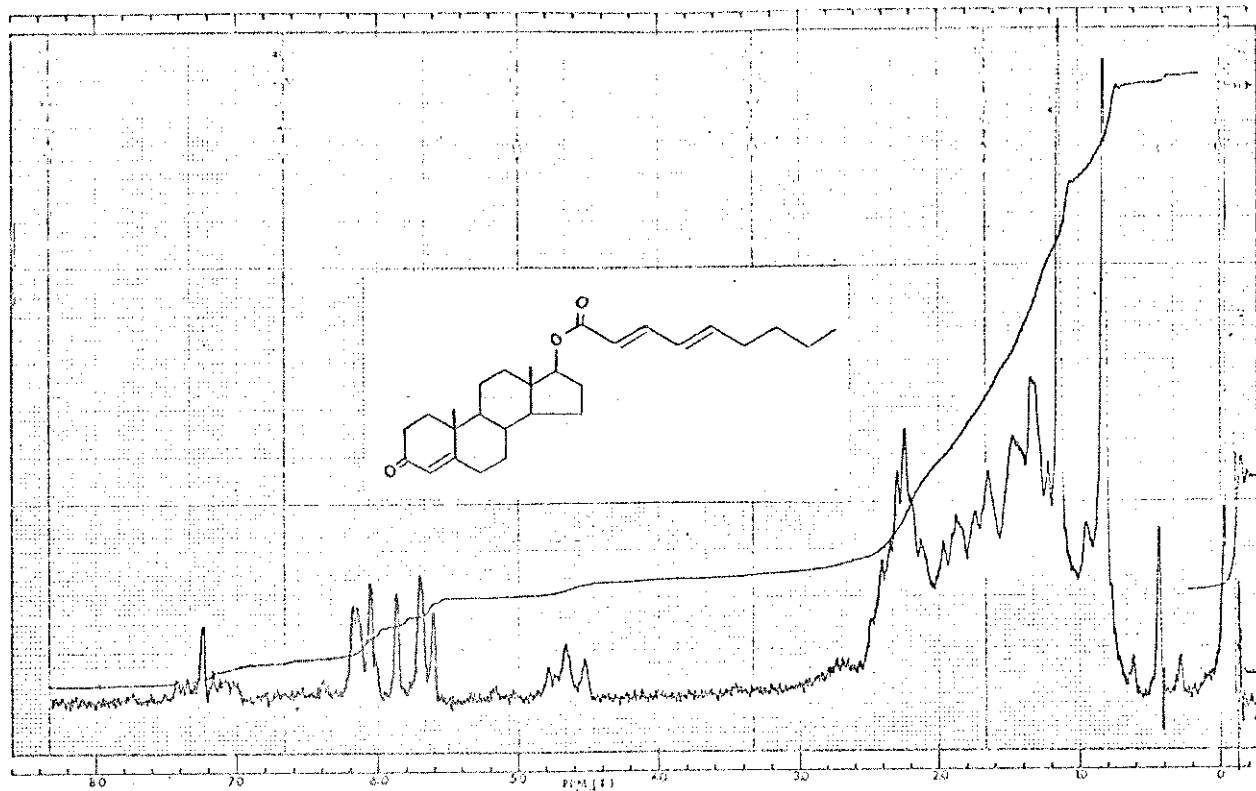


Fig. 10.66

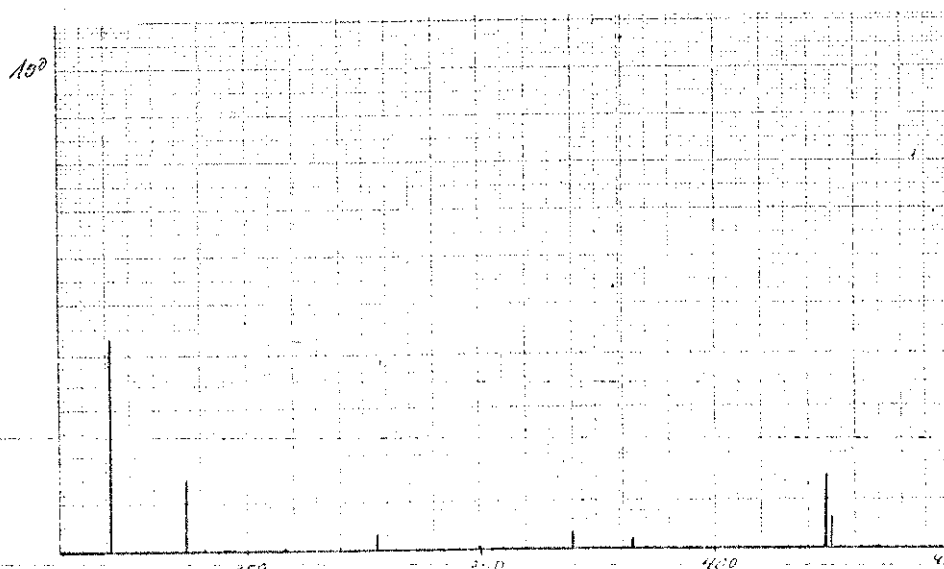
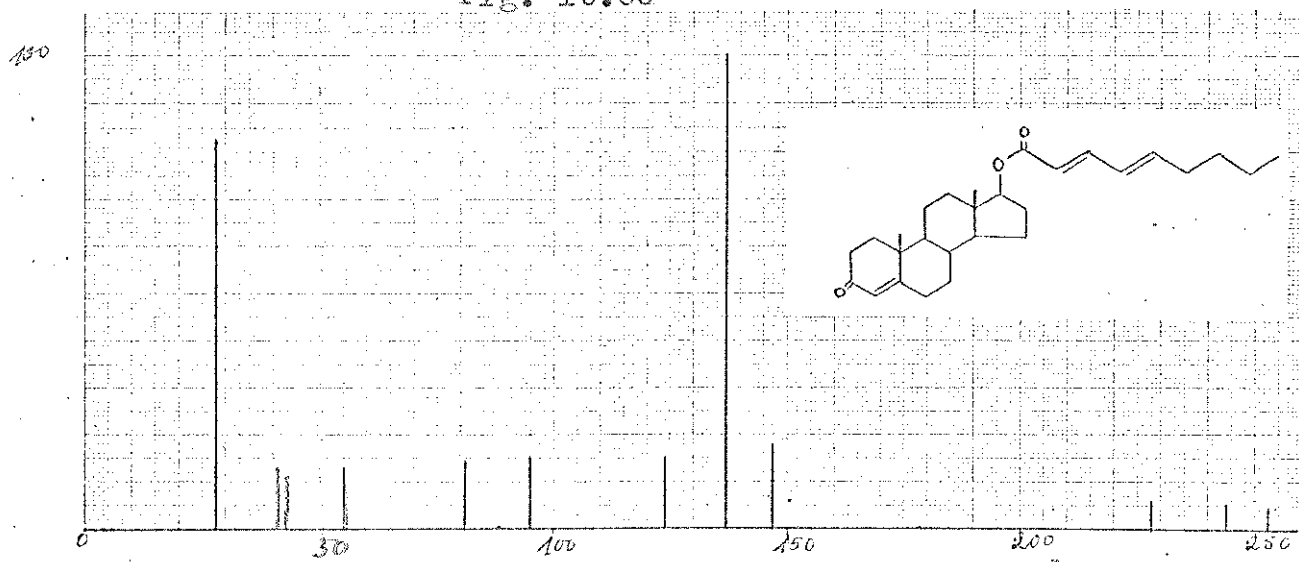


Fig. 10.67

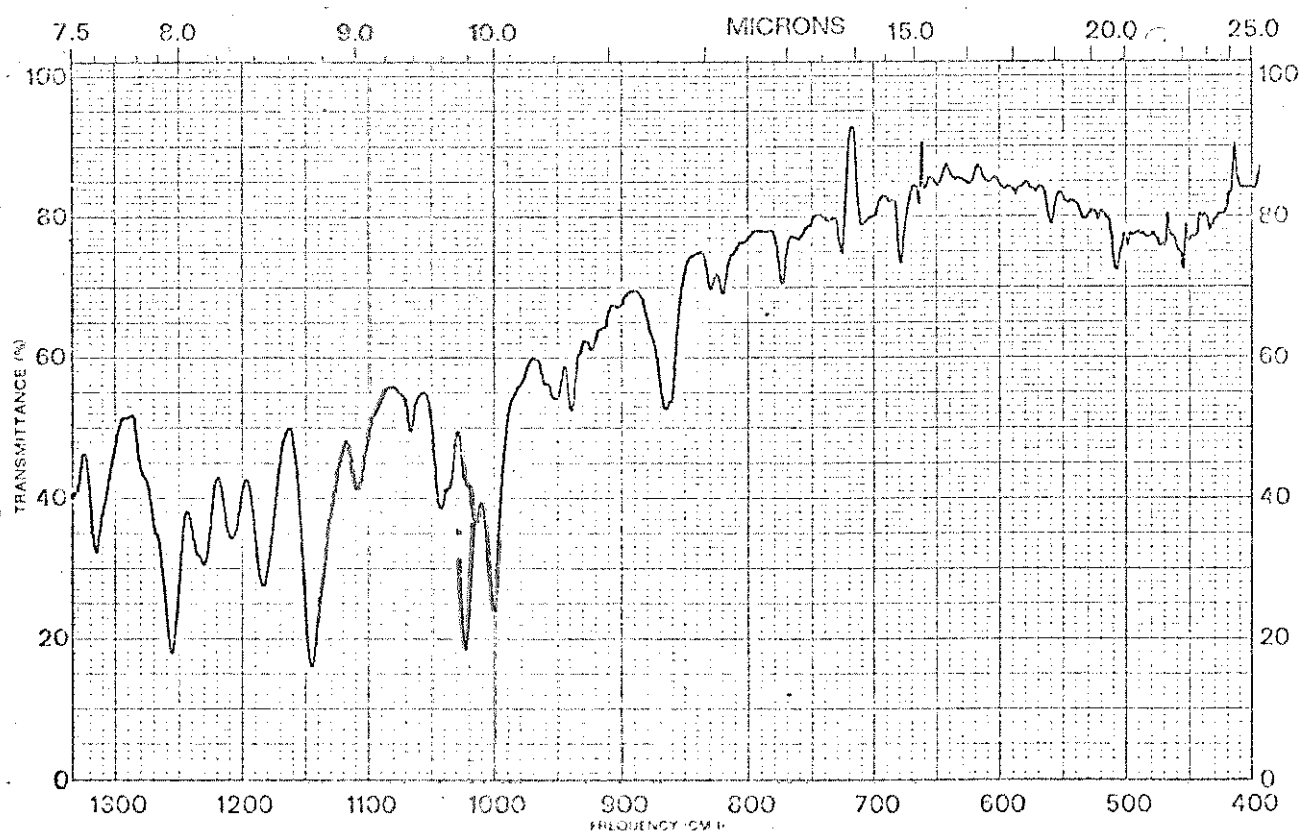
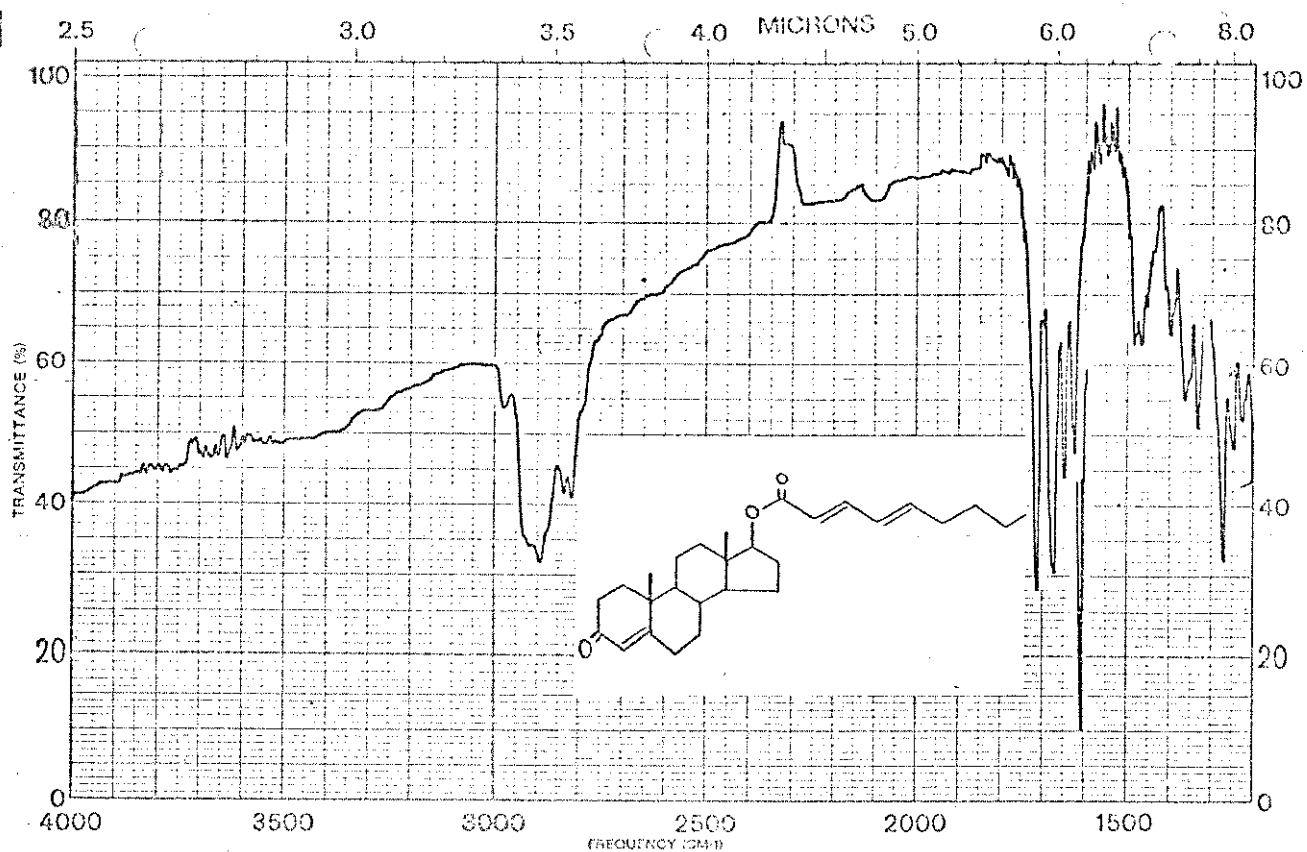


Fig. 10.68

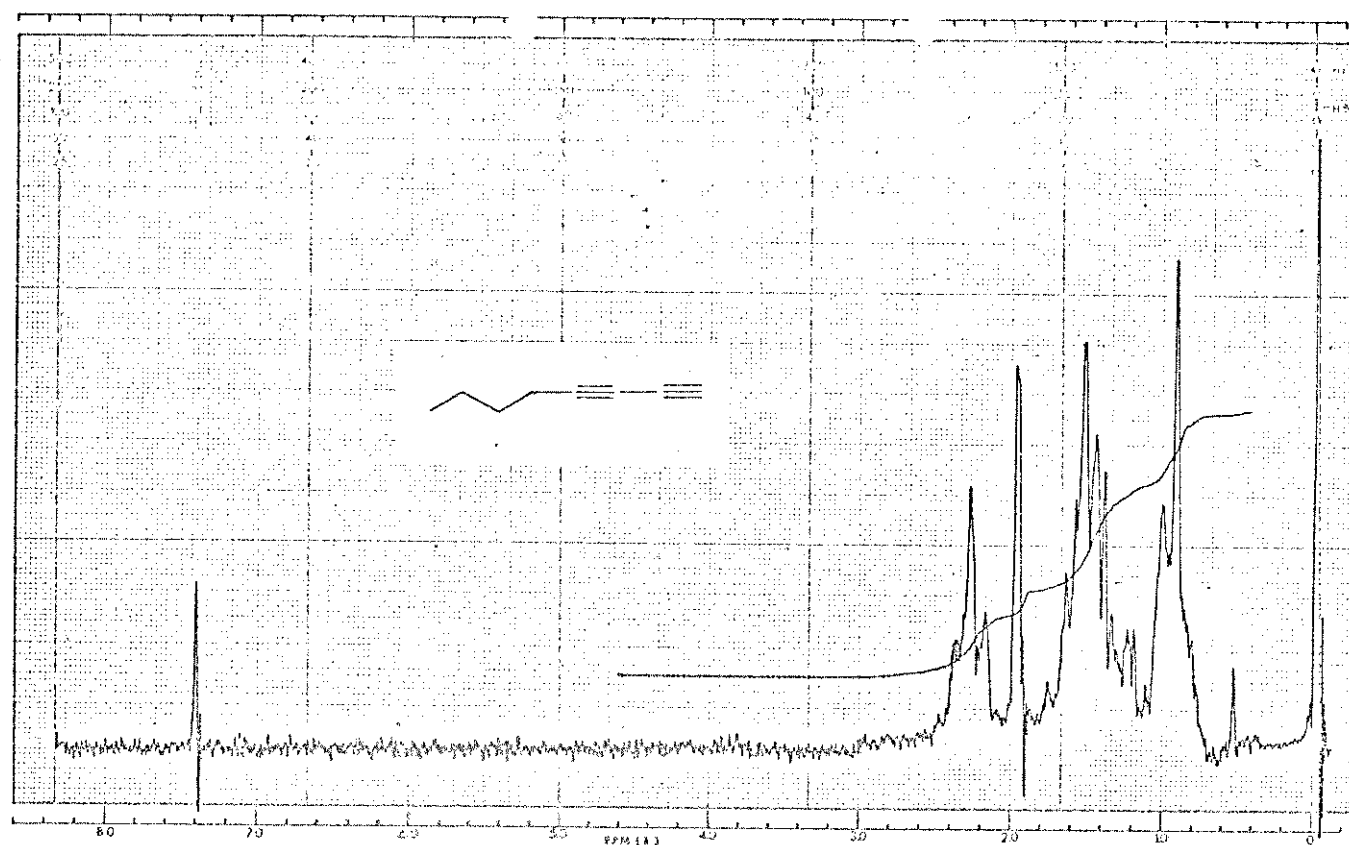


Fig. 10.69

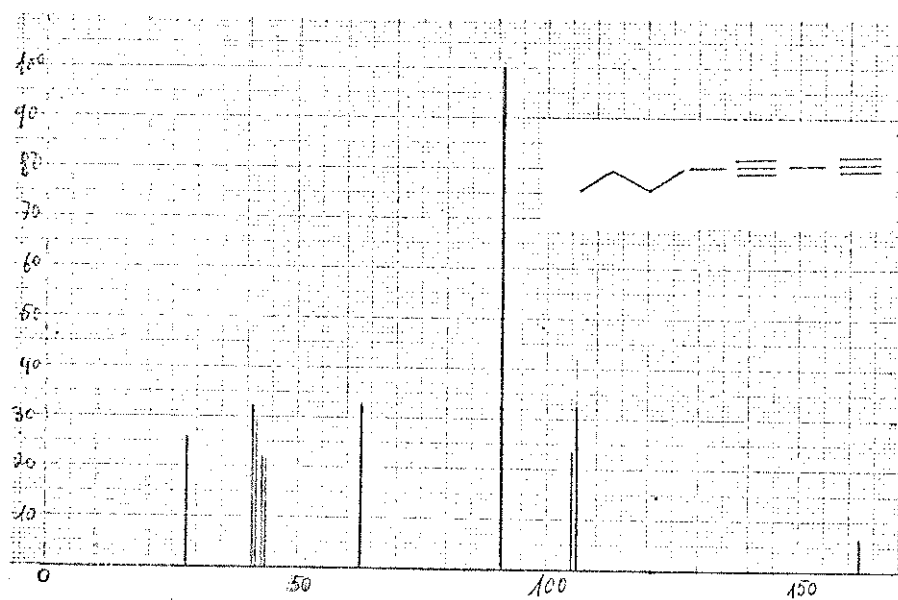


Fig. 10.70

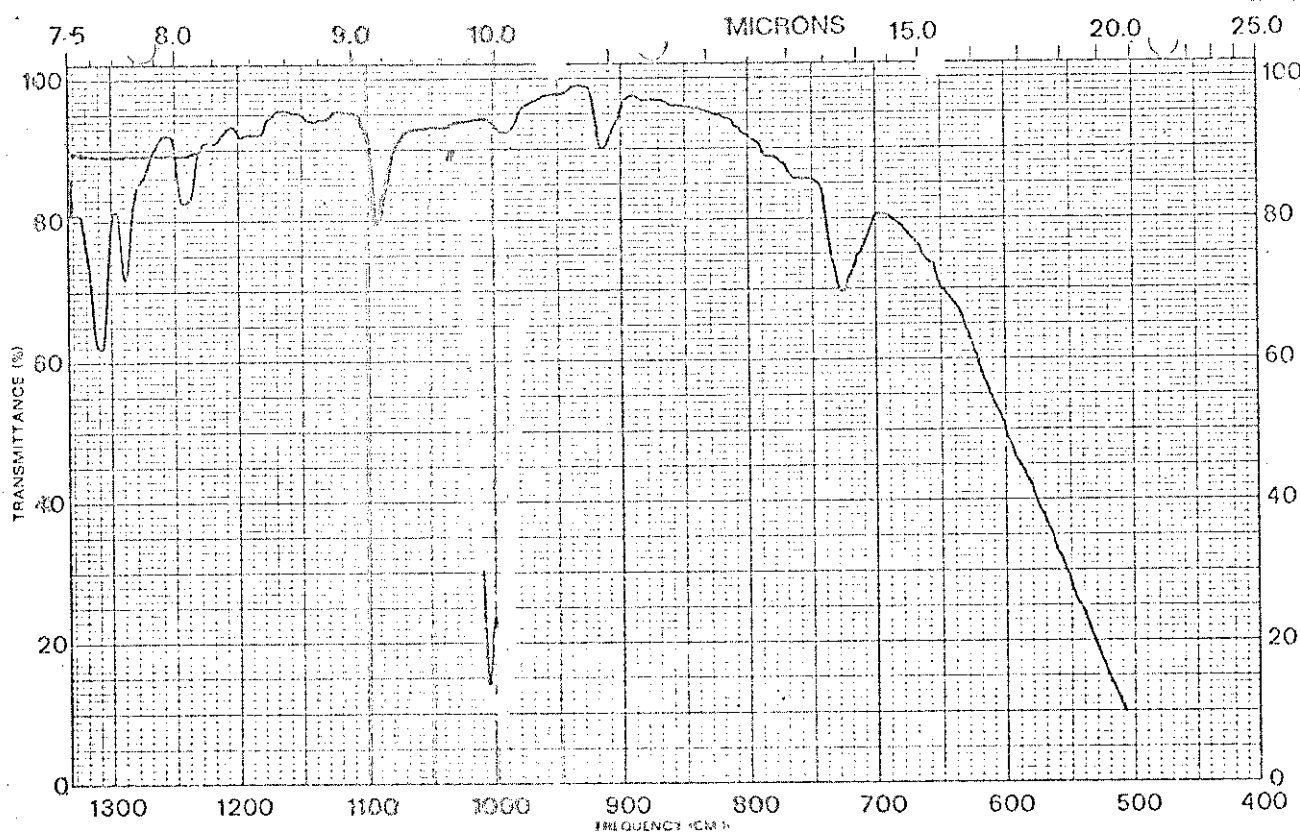
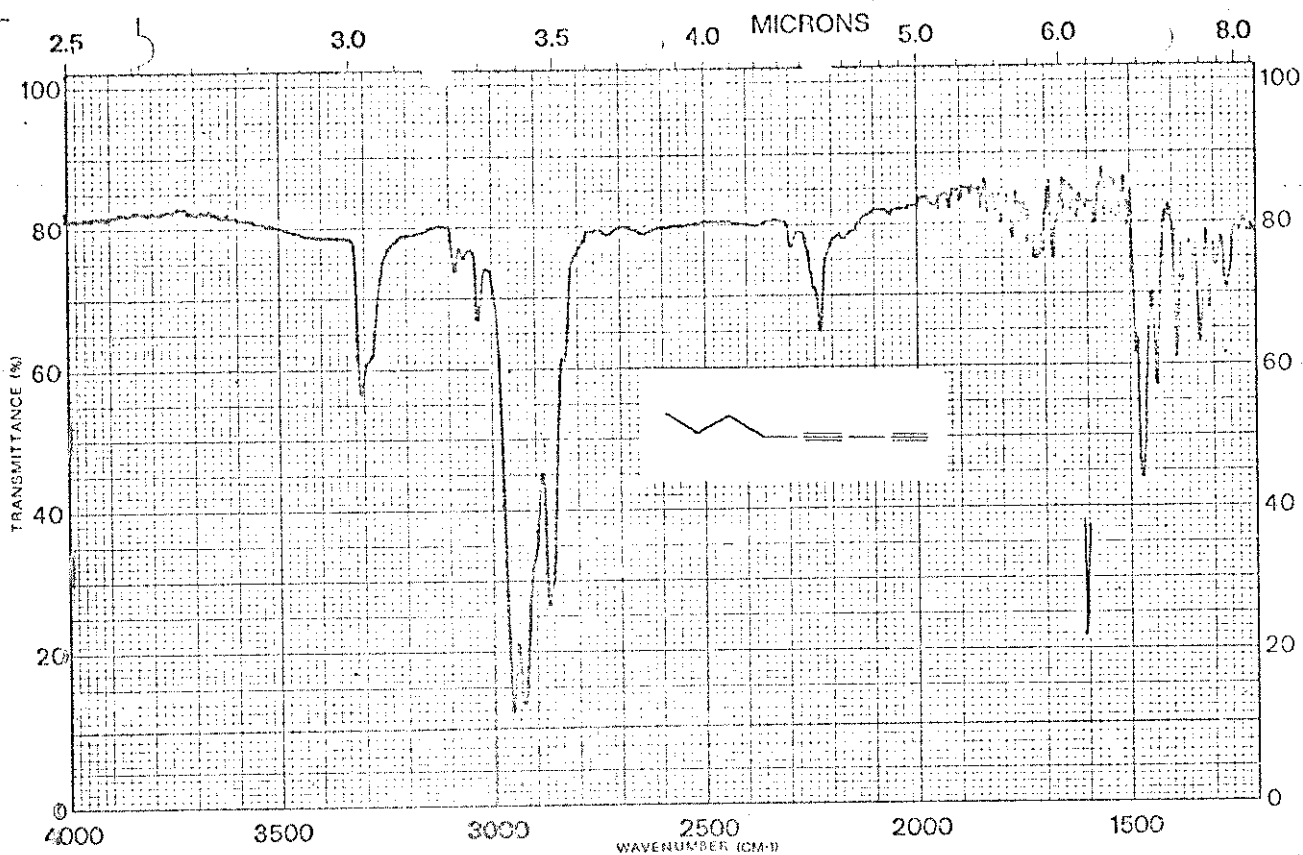


Fig. 10.71

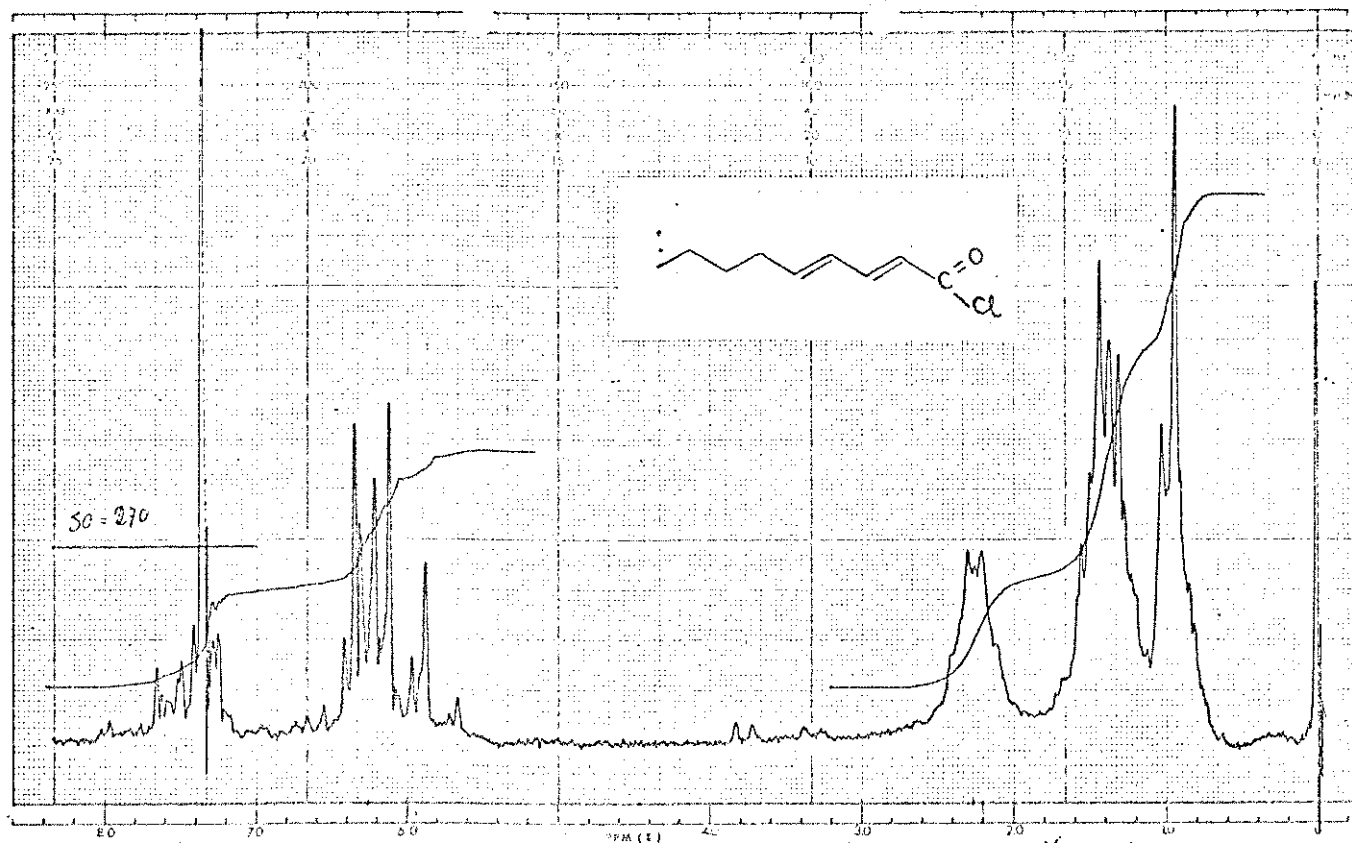


Fig. 10.64

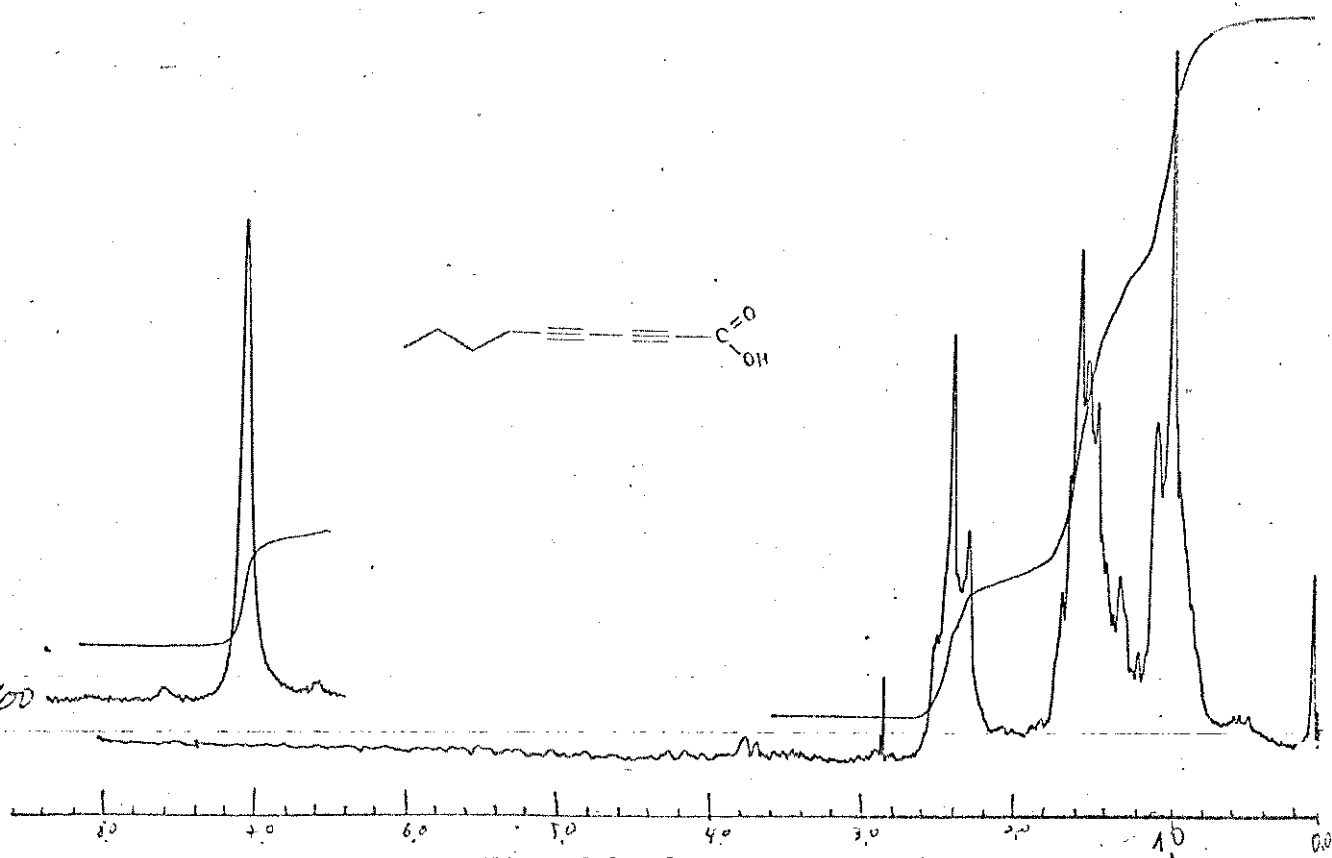


Fig. 10.72

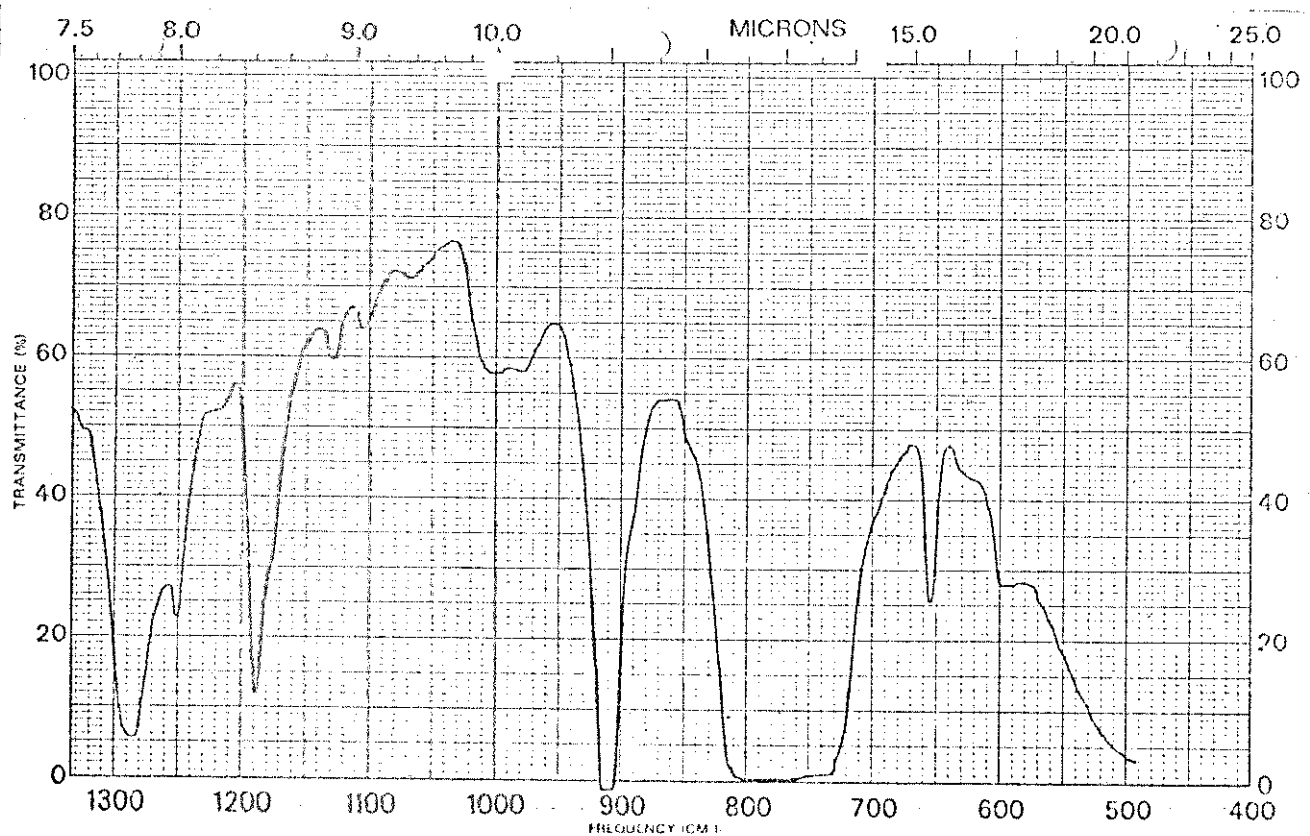
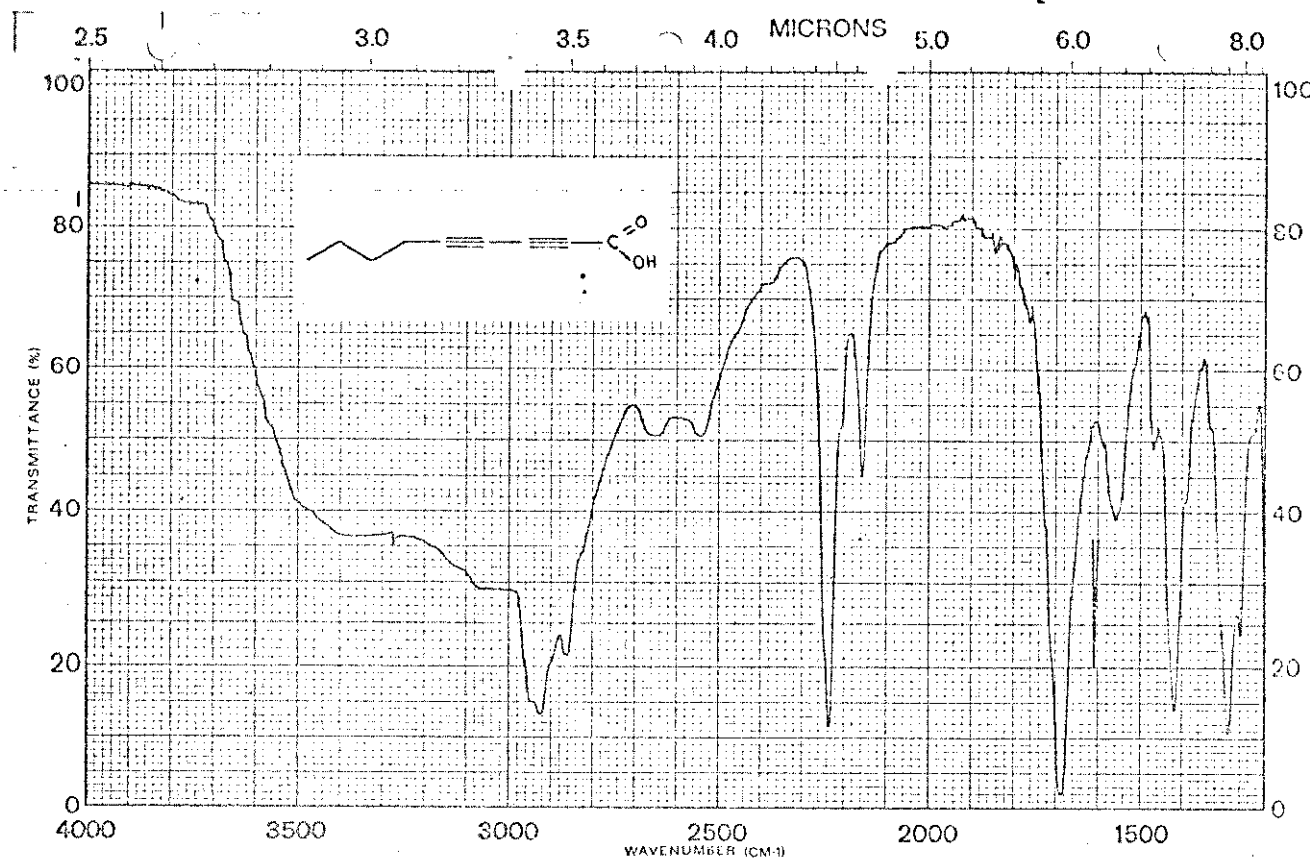


Fig. 10.73

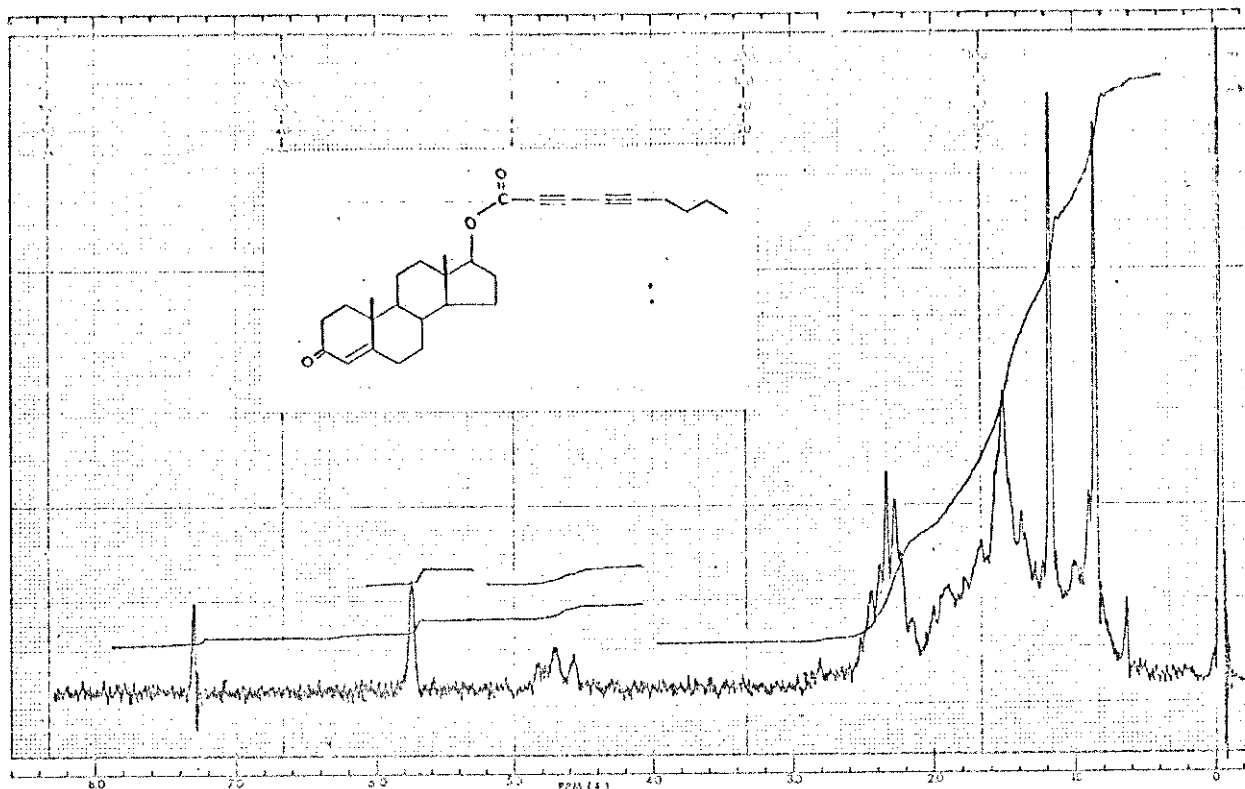


Fig. 10.74

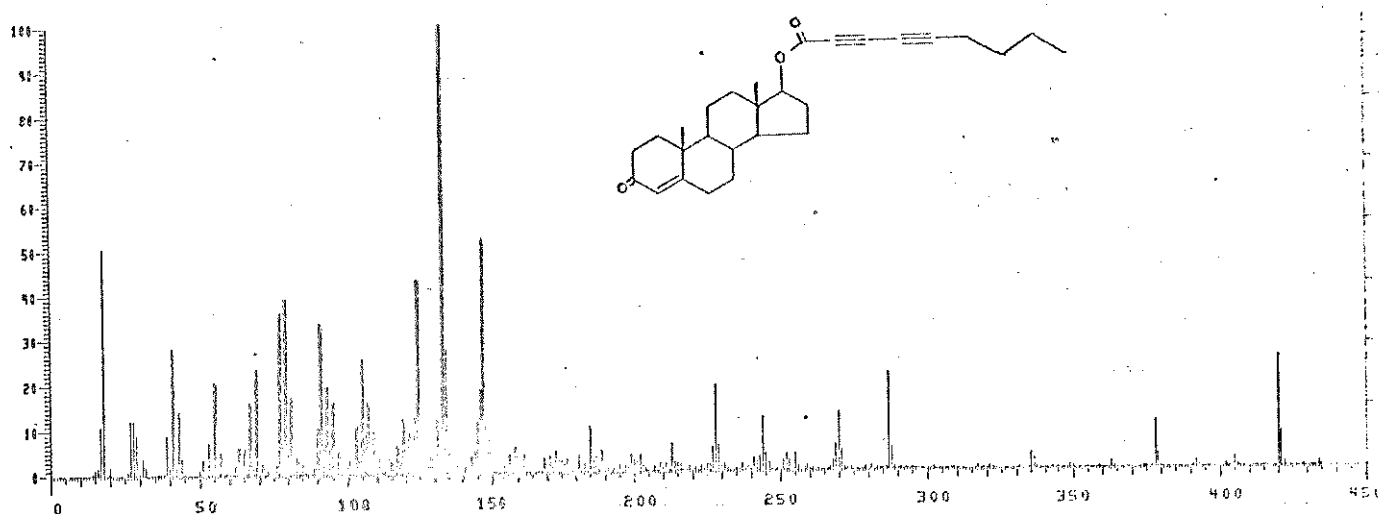


Fig. 10.75

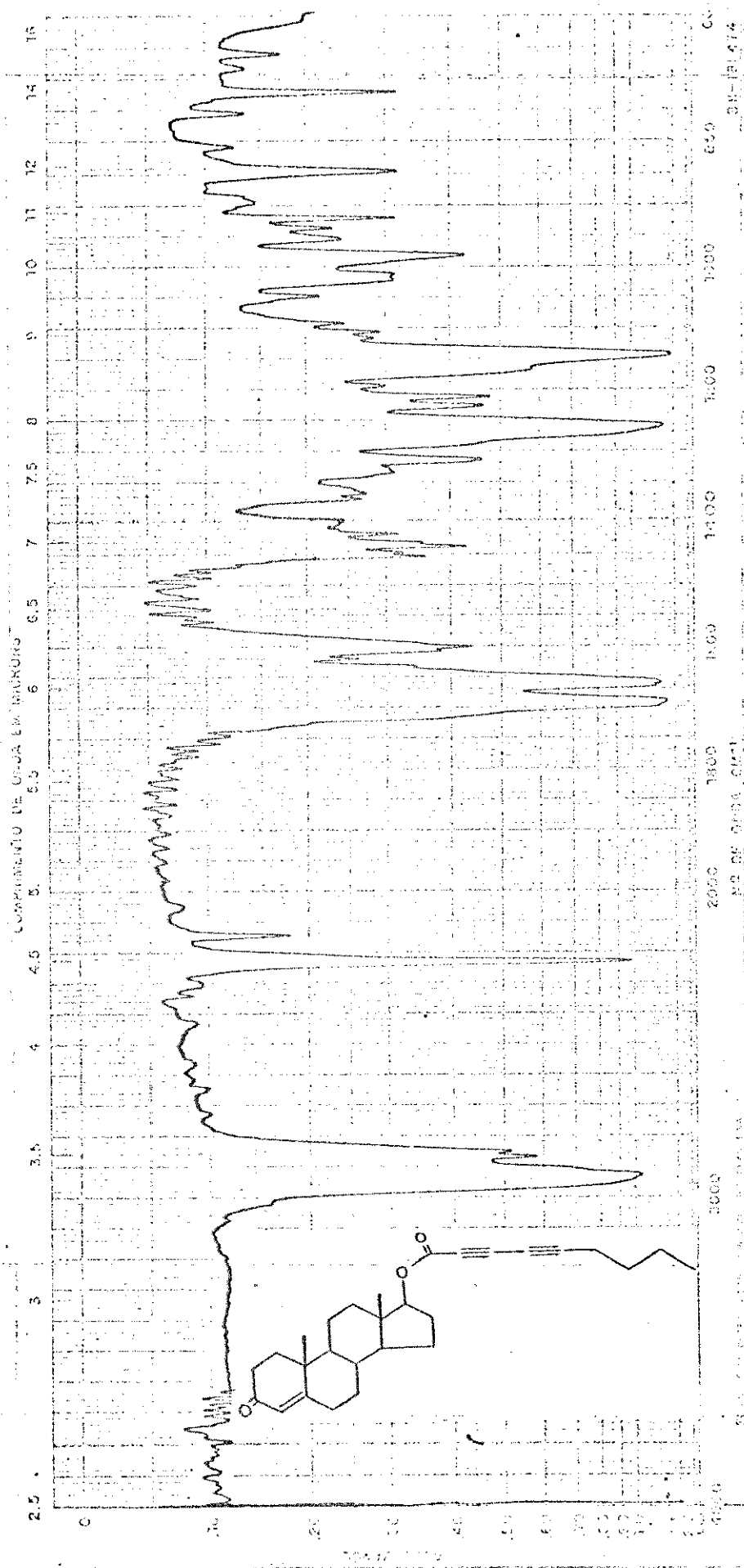


Fig.10.76

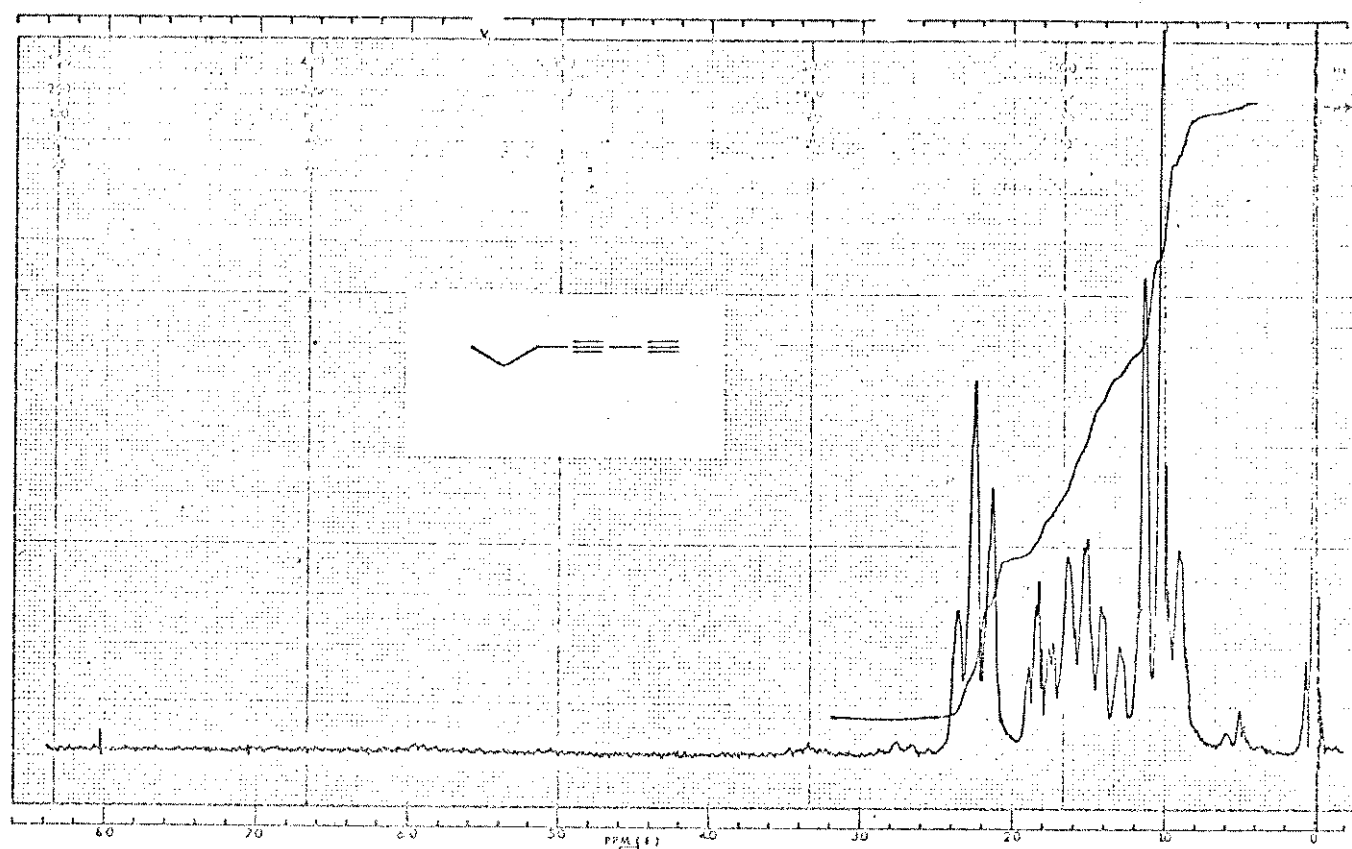


Fig.10.77

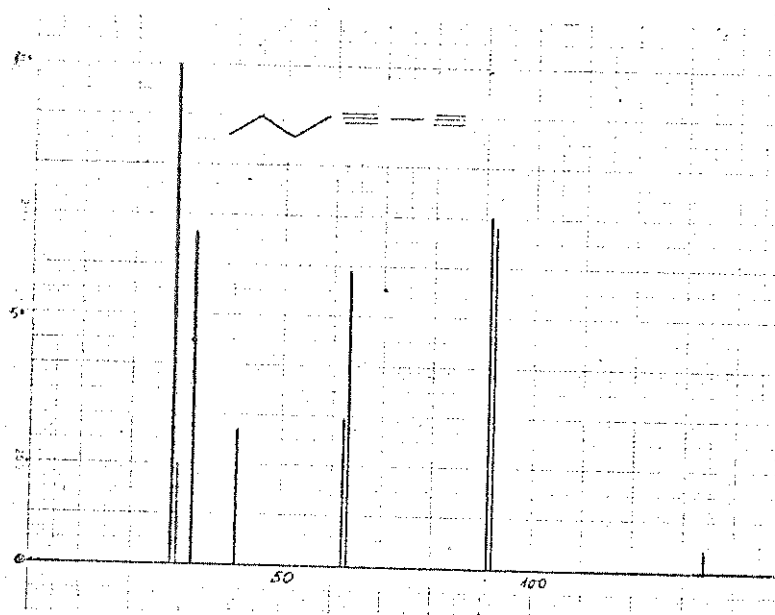


Fig.10.78

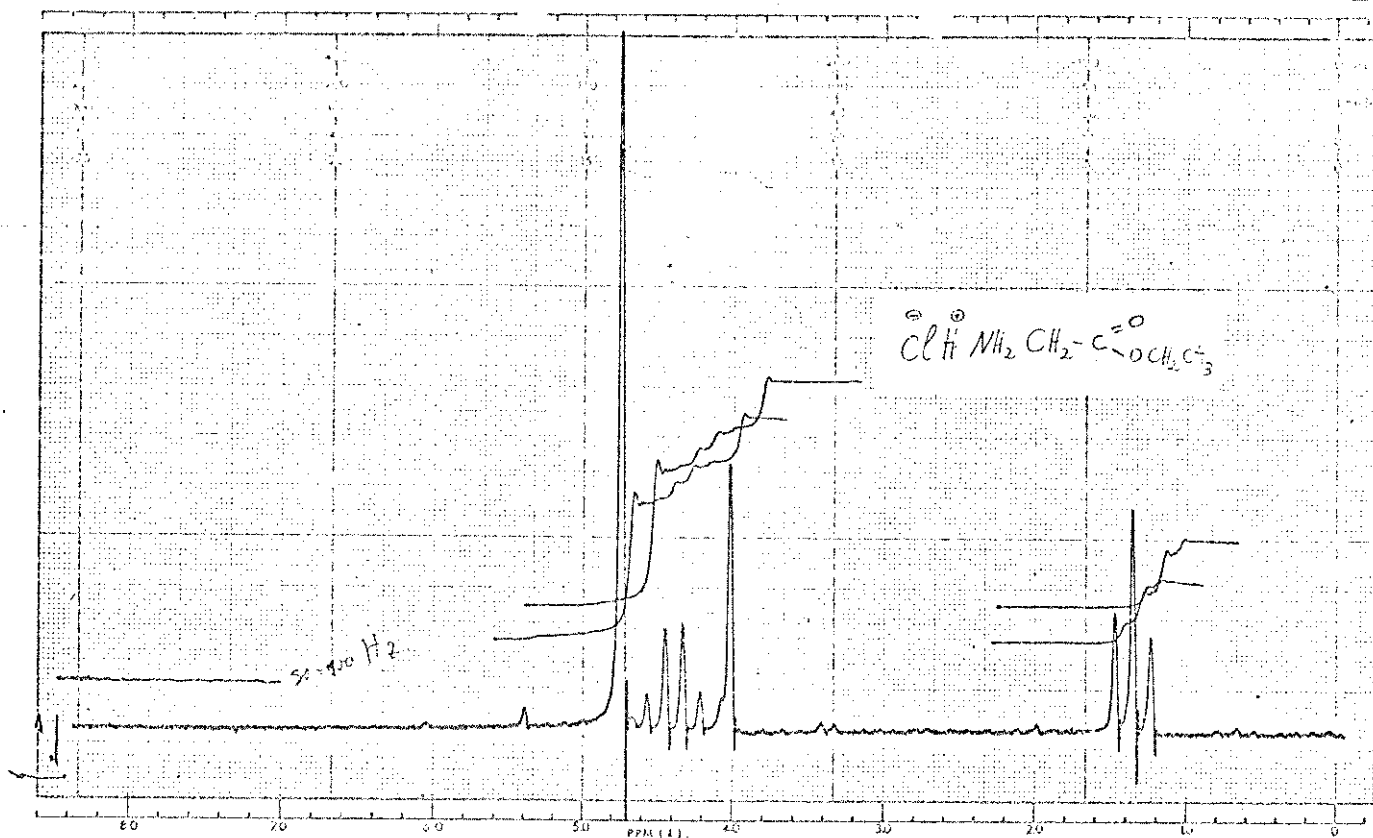


Fig.10.79

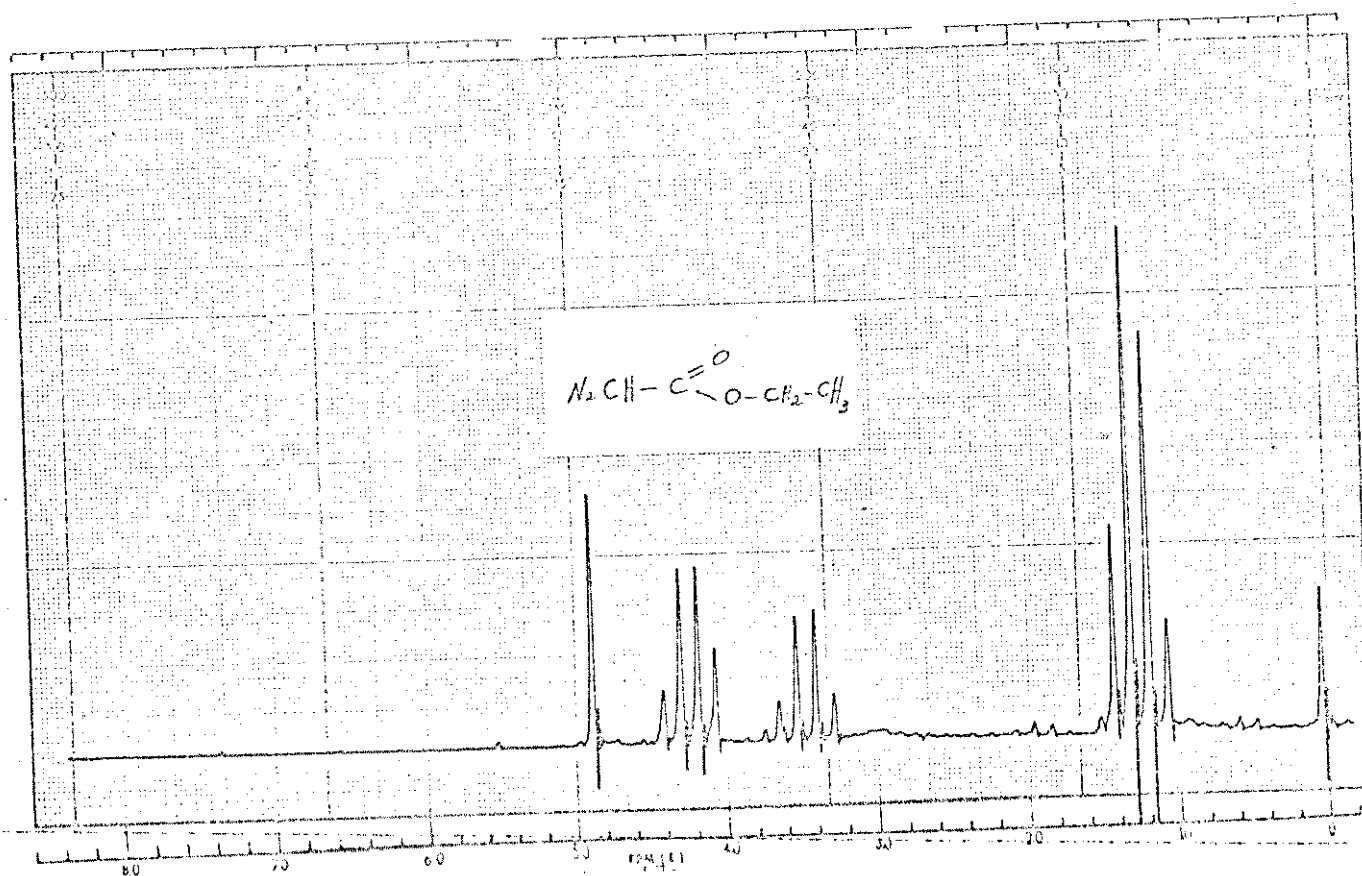


Fig.10.80

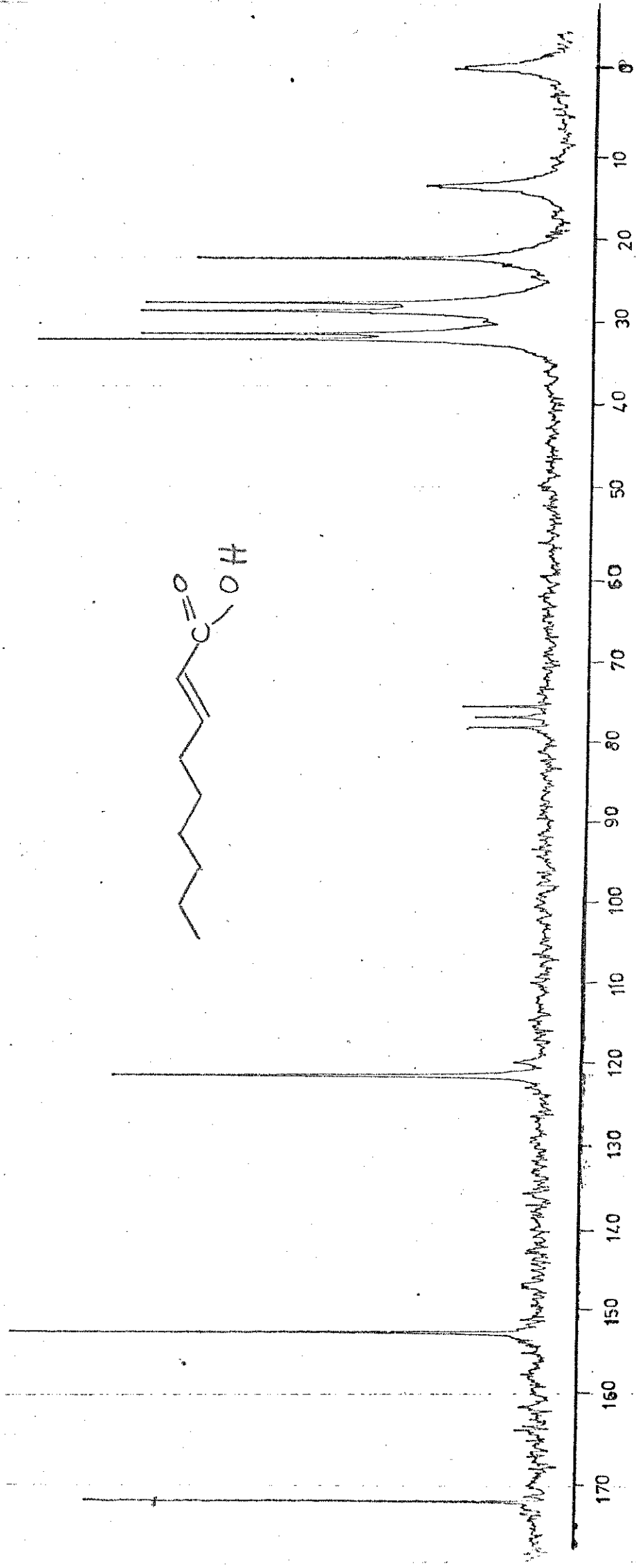


Fig.10.81

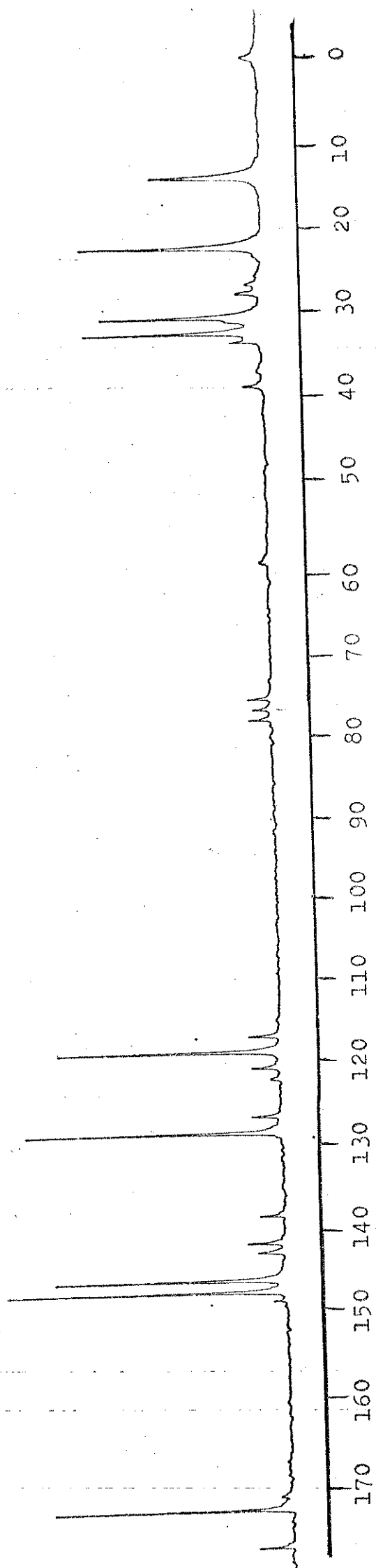


Fig. 10.82

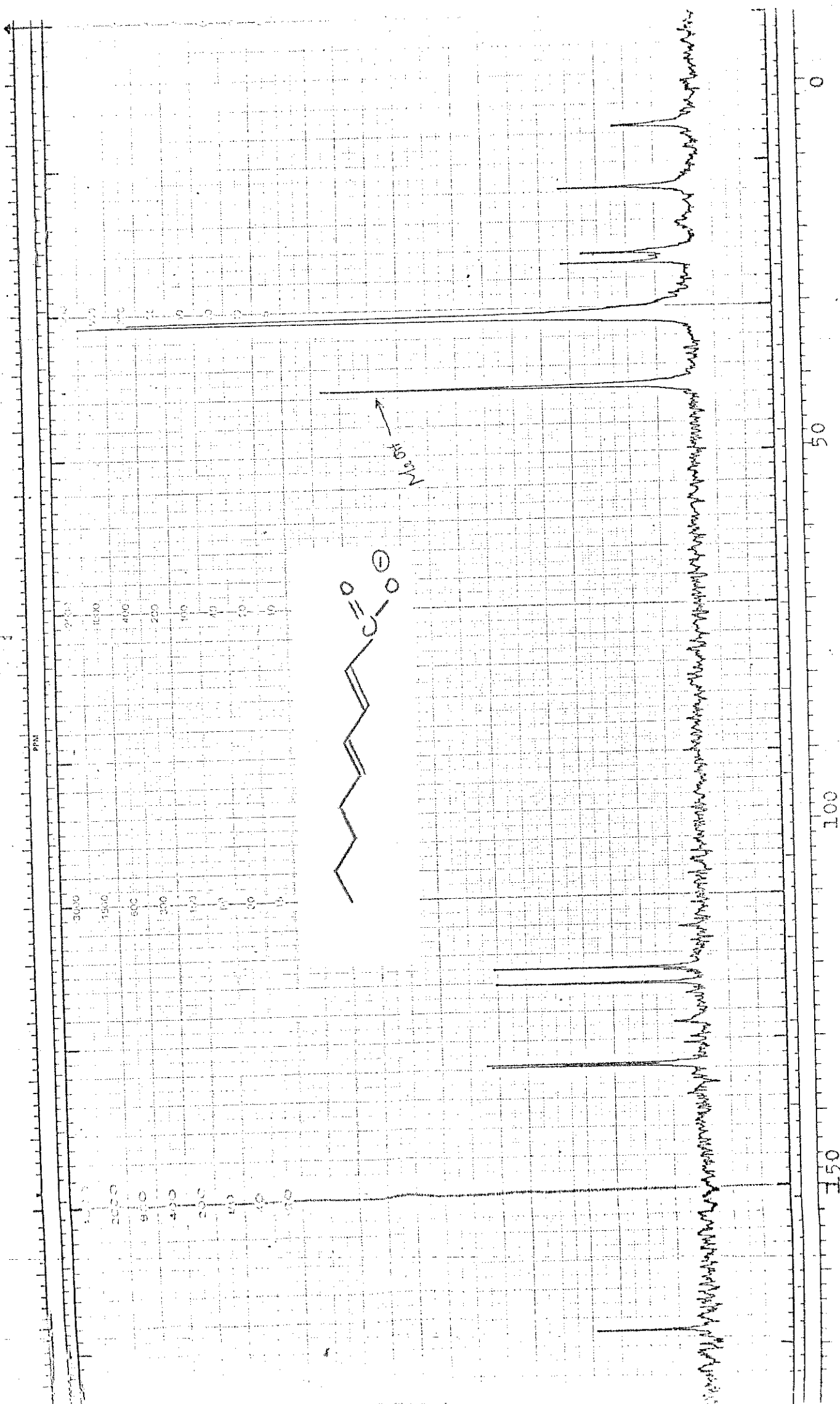


Fig. 10.83

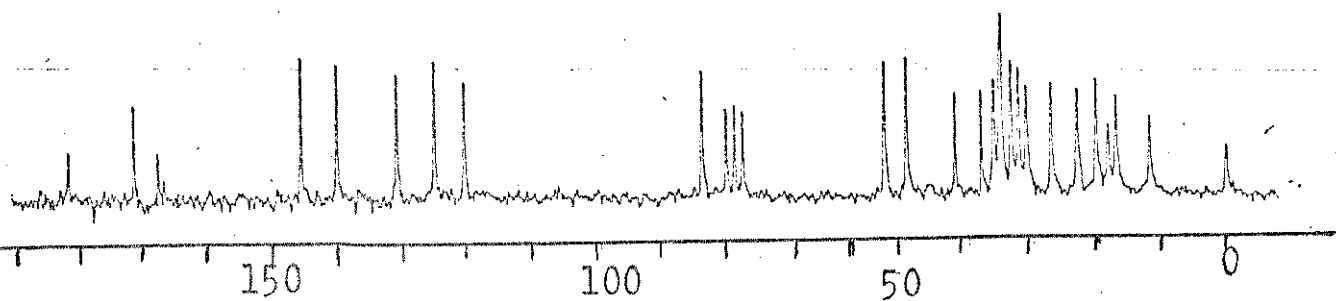
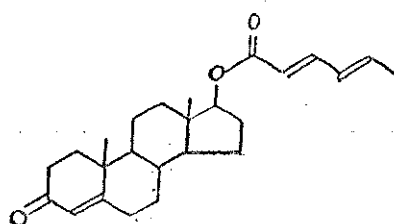


Fig.10.84

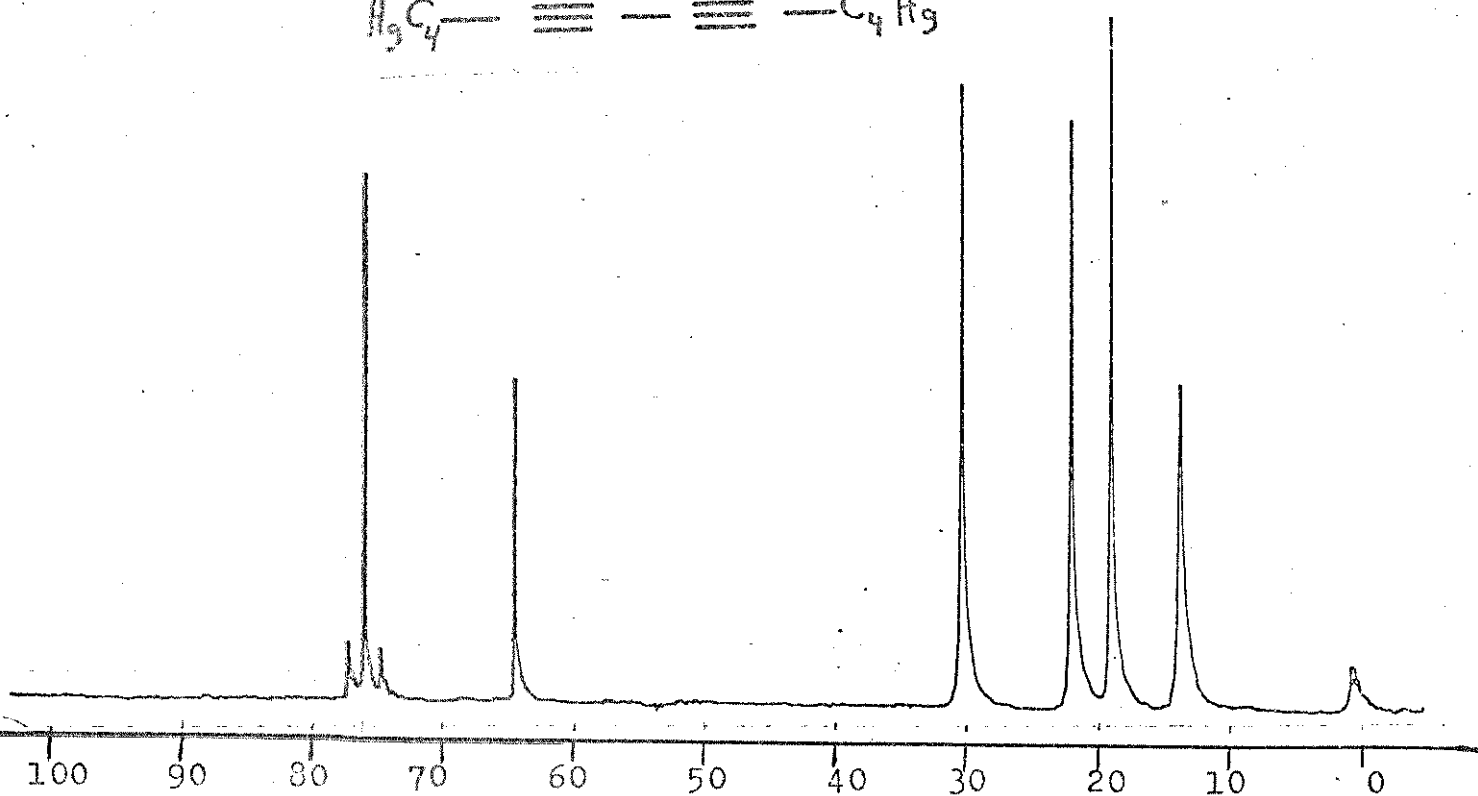


Fig. 10.85