

ANTICONCEPCIONAIS DE AÇÃO PROLONGADA — SÍNTESE DE
ÁCIDOS GRAXOS ENÔICOS, DIENÔICOS, INÔICOS, DIINÔICOS
E ÉSTERES DE TESTOSTERONA E NOR-ETINILTESTOSTERONA.

CARMEN LÚCIA PAIVA SILVEIRA

TESE DE DOUTORAMENTO

ORIENTADOR: PROF. DR. EDMUNDO ALFREDO RÜVEDA

CAMPINAS

1980

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A meus pais,
pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rűveda, meu orientador, pela eficiência, dedicação e ajuda, principalmente em etapas difíceis da parte experimental.

À direção e aos professores do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense, pela confiança depositada.

À direção e aos professores do Instituto de Química da UNICAMP, pela oportunidade concedida.

Aos colegas e amigos do Instituto de Química, pelo convívio diário.

Aos funcionários do Instituto de Química, pelos diversos serviços prestados.

À Capes-PICD, pelo suporte financeiro concedido.

RESUMO

A importância dos hormônios esteroidais no controle da natalidade tem sido relevante e, a procura de novos derivados de esteróides naturais para regular a natalidade tem sido intensificada. A substituição da hidroxila da testosterona e da nor-etiniltestosterona conduz a derivados anticoncepcionais de ação prolongada. Alguns desses ésteres foram preparados, a partir da síntese de ácidos graxos insaturados – enôicos, dienôicos, inôicos e diinôicos.

O estudo da isomerização das ligações duplas em sistemas 2-enôicos e 2,4-dienôicos a sistemas 3-enôicos e 3,5-dienôicos, em meio básico, na preparação de substâncias modelos, possibilitou a síntese de ácidos E-3-nonenôico e E,E-3,5-nonadienôico. Tentamos também empregar este estudo na síntese de um produto natural biologicamente ativo – o ácido megatomôico – feromônio sexual de um besouro, Attagenus megatoma (Fabricius).

Derivados acetilênicos foram sintetizados e analisados por métodos espectroscópicos e a preparação do ácido 3-octinôico abre perspectivas para a síntese de ácidos diacetilênicos, especialmente do ácido 3,5-nonadiinôico.

Uma investigação foi feita para a transformação de um derivado acetilênico em alênico, objetivando a síntese do ácido 7,8-nonadienôico.

A reação de testosterona e nor-etiniltestosterona com alguns desses ácidos insaturados forneceu ésteres cujos testes biológicos mostraram a possibilidade de emprego como anticoncepcionais de ação prolongada.

ÍNDICE

	<u>Página</u>
Resumo	
Capítulo I: Introdução	1
Capítulo II: Síntese de ácidos 3- e 3,5-dienóicos e de seus derivados	8
Capítulo III: Síntese de ácidos acetilênicos e de seus derivados	50
Capítulo IV: Síntese do ácido 7,8-nonadienóico (126)	69
Capítulo V: Testes biológicos	76
Capítulo VI: Parte Experimental	81
VI.1: Parte Experimental I	81
VI.2: Parte Experimental II	100
VI.3: Parte Experimental III	113
Capítulo VII: Conclusões	118
Espectros	120
Referências	184

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Embora os problemas demográficos aflijam o mundo inteiro, a situação é variável, dependendo do país e do continente. Isto significa que não existe uma única solução válida para todos. Ainda assim, a pesquisa no campo do planejamento familiar, visando o controle da natalidade, desempenha um papel dominante e prioritário /1/.

A importância dos hormônios esteroidais no controle da natalidade, ficou evidenciada pelo grande impacto causado com a descoberta de progestágenos esteroidais ativos orais, que possibilitaram o desenvolvimento da pílula anticoncepcional, em 1960. A partir deste evento, os esforços no campo da pesquisa química tendo como alvo novos esteróides e métodos anticoncepcionais foram intensificados. Porém, as dificuldades na organização de um programa integrado nessa pesquisa, que envolve disciplinas distintas como química orgânica, farmacologia, formulação farmacêutica, bioquímica, fisiologia, toxicologia e medicina clínica, não puderam ser superadas por entidades particulares /2/.

Foi assim que, em 1972, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o "Programa de Investigação e Desenvolvimento de Derivados de Esteróides Naturais para Regular a Fertilidade", com o intuito de ampliar e internacionalizar a investigação nessa área, aumentando a capacidade de diferentes países para tal pesquisa.

O fortalecimento institucional envolve bem mais que os subsídios técnicos e financeiros da OMS: trata-se de um processo longo e difícil de aprendizagem no qual as instituições dos países em desenvolvimento participam ativamente, contribuindo para o esforço internacional na resolução do problema /2/.

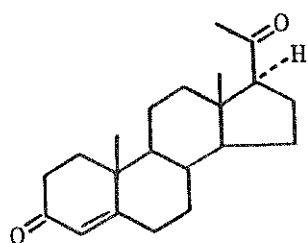
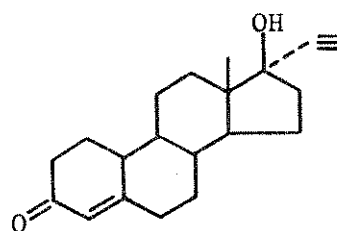
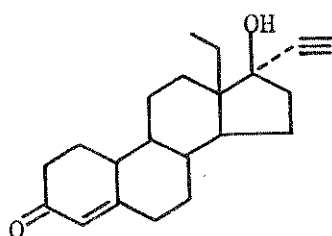
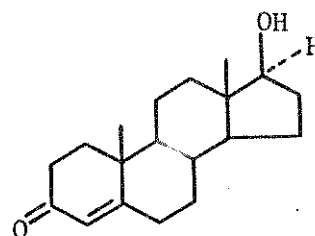
Como parte desse programa, a OMS estabeleceu uma linha de pesquisa para o desenvolvimento de novos anticoncepcionais injetáveis de ação prolongada e, aproximadamente, uma centena de substâncias esteroidais hipotéticas foram consideradas possíveis de serem sintetizadas e submetidas a testes biológicos.

O objetivo desse programa de síntese química foi modificar quimicamente uma droga esteroidal anticoncepcional ativa em uma "pró-droga" que fosse menos ativa do que o esteróide natural. Um simples e eficiente modo para alcançar este objetivo é proteger o grupamento hidroxila em C-17 dos esteróides ativos pela introdução de uma cadeia apropriada de ácido, produzindo, assim, o correspondente éster. Quando administrada ao ser humano, a "pró-droga" é, então, convertida no agente anticoncepcional ativo por hidrólise enzimática in vivo. A velocidade com que a hidrólise ocorre determina se a "pró-droga" pode ser útil como agente anticoncepcional de ação prolongada.

A estratégia usada envolve a preparação de numerosos ésteres de conhecidos agentes anticoncepcionais femininos: 17 α -hidroxiprogesterona (17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona) (1), netindrona, NET, (17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor- Δ^4 -androsteno-3-ona), (2), e levo-norgestrel (17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-etil- Δ^4 -androsteno-3-ona), (3).

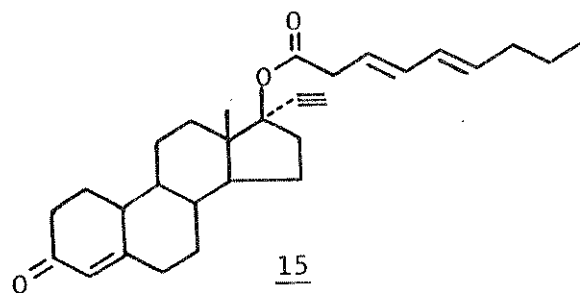
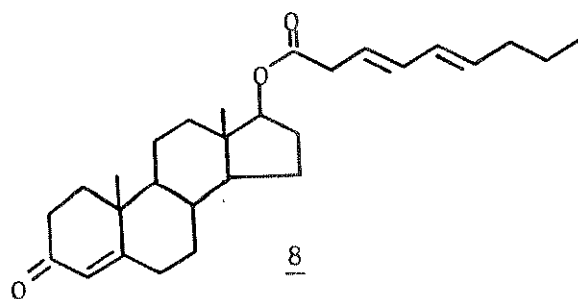
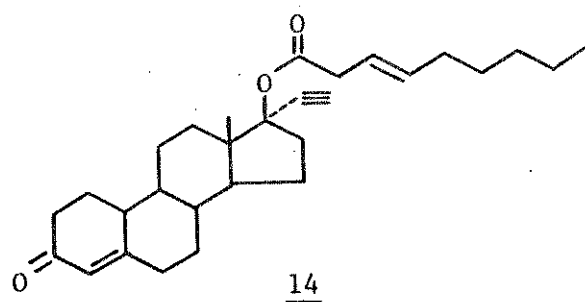
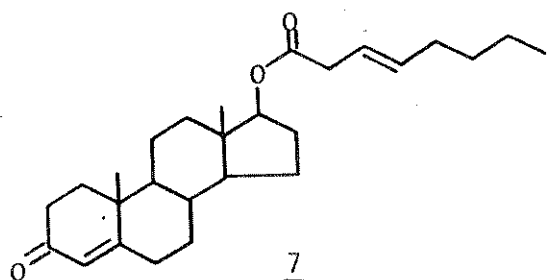
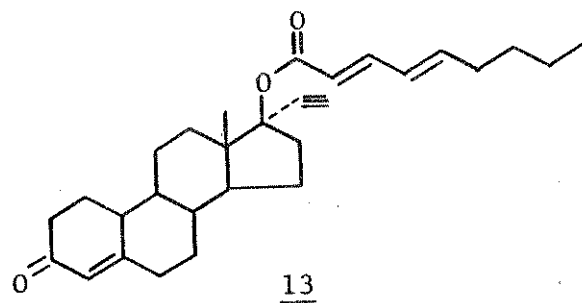
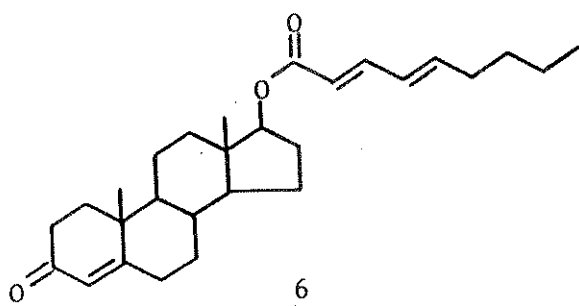
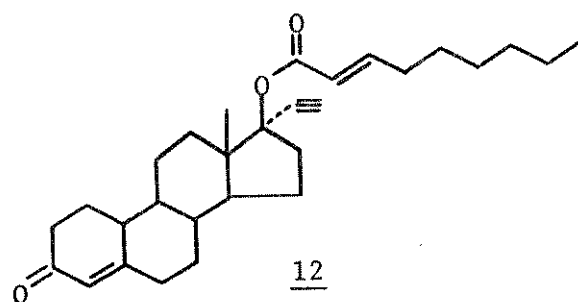
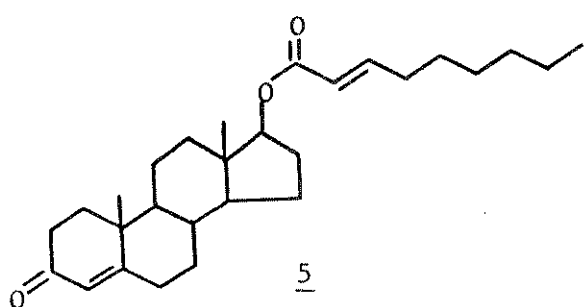
O hormônio natural sexual masculino, testosterona (17 β -

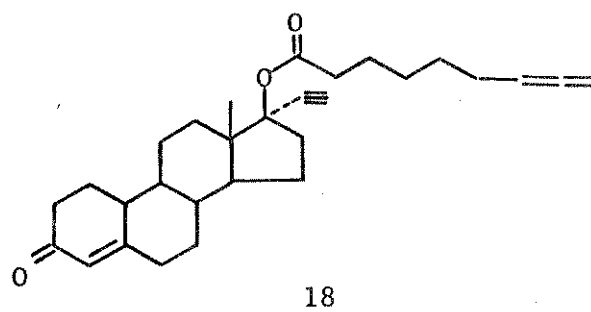
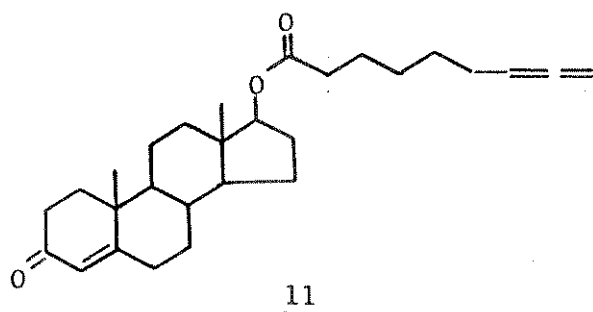
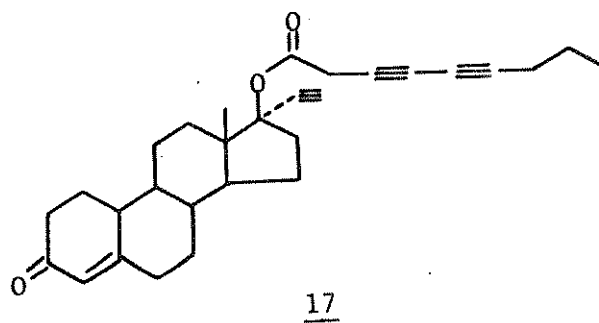
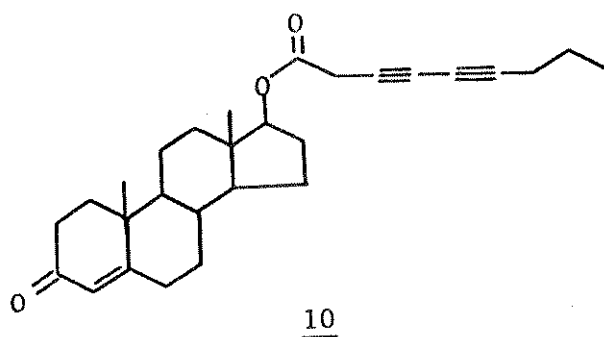
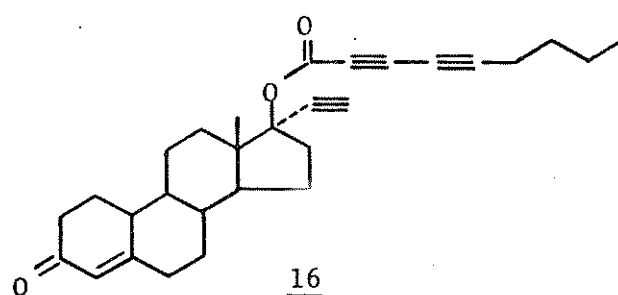
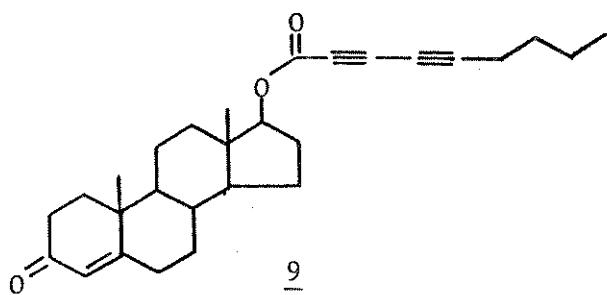
hidroxi- Δ^4 -androstên-3-ona), (4), foi também incluído no programa, desde que a esterificação de seu grupo hidroxila pode oferecer substâncias potencialmente úteis como anticoncepcionais masculinos. NET foi selecionado, não só pela alta atividade progestagênica demonstrada por experiências clínicas e laboratoriais, como também devido à liberação de sua patente. Levo-norgestrel, ainda sob patente reservada, foi escolhido também pela alta potencialidade podendo ser convertido em derivados com possível ação prolongada, por esterificação /1/.

1234

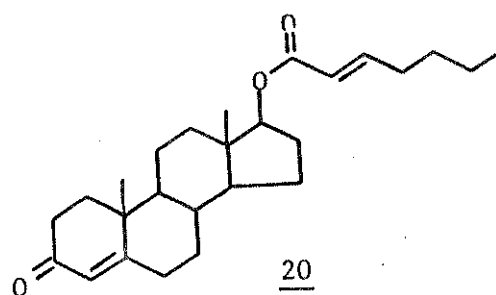
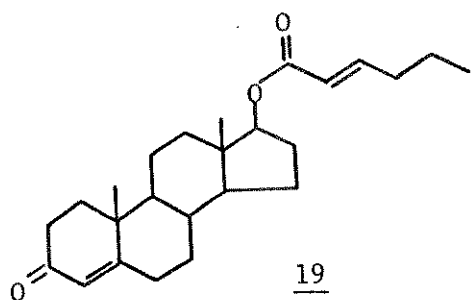
A Unicamp, através do Instituto de Química, é um dos Centros Universitários que tem colaborado nesse programa sintético, permitindo a integração do Brasil nesse esforço internacional.

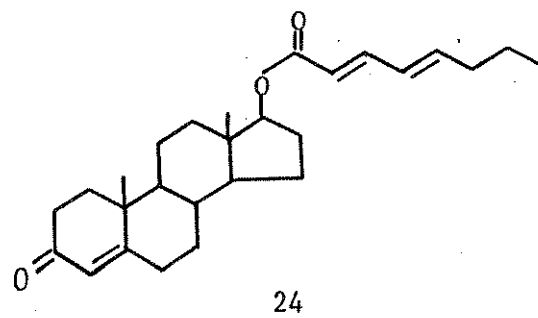
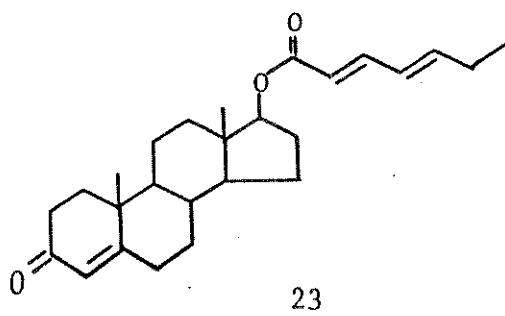
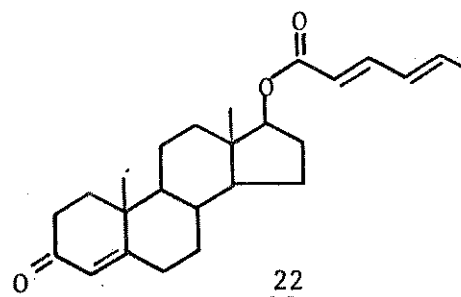
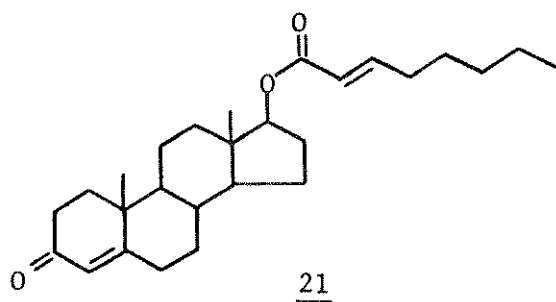
Das estruturas sugeridas pela OMS, para nosso programa de pesquisa, somente entraram dois esteróides, testosterona (4) e NET (2), os quais deveriam ser esterificados com ácidos graxos insaturados; originando os ésteres 5-18.





Uma parte desse programa já foi concluída, com a preparação de alguns desses ésteres de testosterona (5, 6 e 9), juntamente com outros (19-24) /3/ que foram sugeridos pelo nosso grupo, através do orientador deste projeto, Prof. E. A. Rúveda.





Apesar da esterificação em C-17 da testosterona ter sido relativamente fácil, a preparação de alguns dos ácidos graxos etilênicos apresentou algumas dificuldades, devido a dois fatores principais – várias etapas sintéticas e problemas estereoquímicos /3/.

Porém, incentivados pelos resultados dos testes biológicos apresentados por alguns desses ésteres sintetizados por nós, resolvemos concentrar todos os esforços na tentativa de conclusão do programa proposto, síntese das substâncias 6-8, 10-18 que é o objetivo principal desta tese.

Entretanto, problemas adicionais surgiram como, por exemplo, a dificuldade na esterificação da hidroxila terciária de C-17 da nor-etiniltestosterona, que foi contornada pelo desenvolvimento de uma nova técnica /4/. Além disso, a alta pureza requerida (em torno de 99%) pelo controle de qualidade para liberação das substâncias sintetizadas para os testes biológicos

exigiu um investimento considerável de tempo e reagentes, limitando a viabilidade da síntese de algumas substâncias do programa.

Por outro lado, com a finalidade de testar caminhos sintéticos viáveis para a preparação de determinadas cadeias de ácidos graxos, necessários para a síntese dos ésteres programados, algumas substâncias modelos foram sintetizadas e analisadas por métodos físicos.

Na apresentação do trabalho abordaremos as sínteses e caracterização dessas substâncias modelos, dos ácidos graxos e dos respectivos ésteres esteroidais.

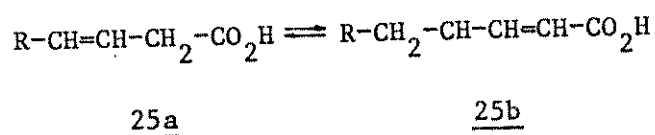
CAPÍTULO II

SÍNTESE DE ÁCIDOS 3- E 3,5-DIENÓICOS E DE SEUS DERIVADOS

II.1. Introdução

Caminhos sintéticos visando a preparação de ácidos e ésteres insaturados têm sido alvo de um grande número de investigações. A maneira mais simples para a obtenção dessas substâncias, entretanto, é através do deslocamento da ligação dupla carbon-carbono de seus respectivos ácidos e ésteres conjugados.

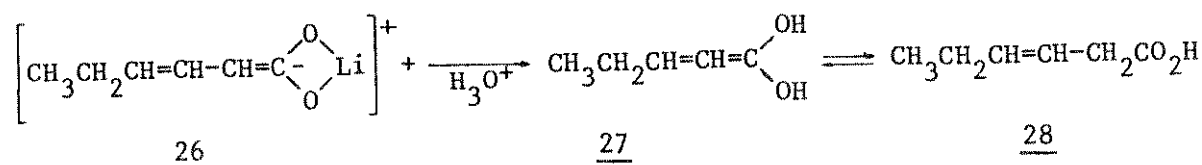
O deslocamento dessa ligação dupla pode ser explicado por um equilíbrio existente entre derivados carbonílicos 3-olefínicos e 2-olefínicos, em meio básico. Uma análise feita por Linstead /5/ em ácidos insaturados, utilizando álcali a quente, demonstrou que havia o favorecimento termodinâmico da forma isomérica não conjugada (25a).



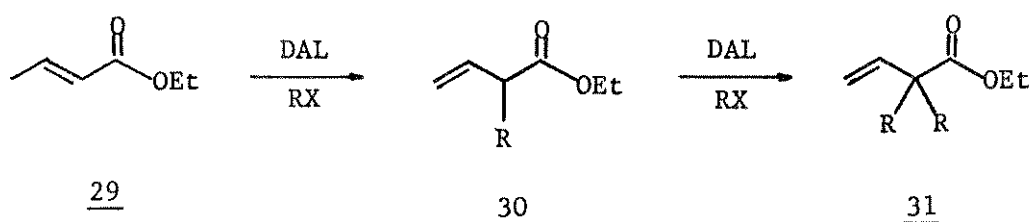
Uma confirmação dessa isomerização foi dada pela reação dos ácidos E- e Z-2-hexenóico e Z-3-hexenóico, com diisopropilamido de lítio (DAL) em THF (a diversas temperaturas), na qual foi obtido quase que exclusivamente o isômero E-3-hexenóico. Isto sugeriu que o ânion -α do carboxilato desse isômero era ter-

modinamicamente mais estável, o que foi demonstrado pela introdução de um só átomo de deutério na posição $-\alpha$, quando os diânions dos ácidos E- e Z-3-hexenóicos foram tratados com D_2O . Estes resultados indicaram que não houve isomerização para E-2-hexenóico e que o íon carbânio envolvia somente o carbono $-\alpha$ /6/.

Abaixo o esquema mecanístico interpreta a isomerização e a estrutura 26 representa o diânion intermediário para ambos os ácidos 2- e 3-hexenóicos; 26 por protonação produz somente o ácido 3-hexenóico (28), através do deslocamento prototrópico do enol 27.

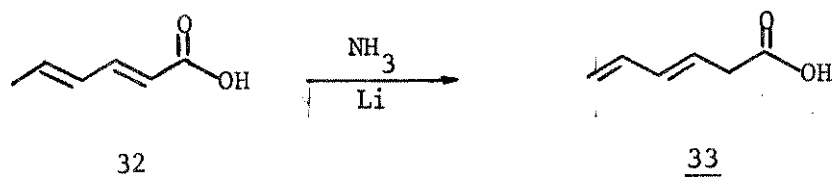


A possibilidade de formação de um ânion no carbono- α foi reforçada pela alquilação desconjugativa do ânion enolato, obtido a partir do 2-butenato de etila (29) e usando DAL, fornecendo 30 e 31 /7/.

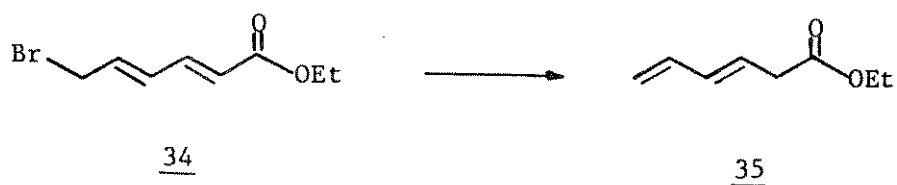


Um complexo de isopropilcicloexilamideto de lítio com hexametilfosforamida (DAL-HMFA, 1:1), permitiu também a formação de 30, a partir de 29, comprovada pelo tratamento com D₂O / 8 /.

Deslocamento semelhante de ligações duplas foi conseguido pela redução de um sistema dienôico conjugado, ácido E,E-2,4-hexadienôico (32) a seus derivados E-3,5-insaturado (33) e E- α -alquilado, em presença de lítio-amônia, através de um mesmo ânion dienolato / 9 /.



No entanto, a isomerização desse sistema de ligações duplas pode também dar-se pela redução do éster ω -bromado 34 $\rightarrow$ 35, com zinco e ácido acético, de maneira análoga ao que ocorre com os ésteres ω -bromados α,β -insaturados /10/.



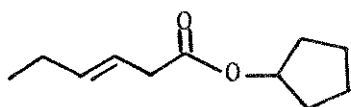
Sínteses alternativas de ésteres β,γ -insaturados, a partir de cloretos de ácidos α,β -insaturados com álcoois, em pre-

sença de aminas fortemente básicas, foram relatadas por Ozeki /11/. A simplicidade da técnica e dos reagentes utilizados nessa reação, nos levaram a explorar este caminho para a preparação de derivados β,γ -insaturados.

II.2. Estudo do deslocamento de ligações etilênicas em substâncias modelos.

II.2.1. Derivados hexenóicos e hexadienóicos

Nossa primeira tentativa para a síntese de um éster, derivado β,γ -insaturado, foi feita com cloreto de E-2-hexenoíla (36) e ciclopentanol, usando trietilamina (TEA) como base e solvente, à temperatura ambiente. O produto isolado foi caracterizado por RMN- ^1H e IV, como E-3-hexenoato de ciclopentila (37).



37

O sinal múltiplo registrado em cerca de 3,0 ppm ($J \approx 6,0$ Hz), no espectro de RMN- ^1H (p.121) foi atribuído aos prótons metilênicos de C-2, α à carbonila, diferenciáveis dos de C-5 pela simplificação dos

sinais e pela desproteção causada pelo grupamento carbonila. A multiplicidade dos sinais em cerca de 5,0 ppm ($J \approx 16$ Hz), aliada à absorção na região do IV em 940 cm^{-1} , confirmou a configuração E para a ligação dupla em C-3.

O produto 37 foi também obtido a partir de cloreto de E-3-hexenoíla, usando piridina como base e solvente, e i-

dentificado de acordo com os dados espectroscópicos.

A reação de cloretos de ácidos α,β -insaturados com aminas terciárias foi primeiramente analisada por Payne /12/, que propôs a formação de um intermediário ceteno. Esse autor sugeriu que a deidroalogenação ocorria pela remoção de um átomo de hidrogênio α para dar o ceteno alquilideno ou, mais provavelmente, por eliminação-1,4 formando o ceteno α,β -insaturado.

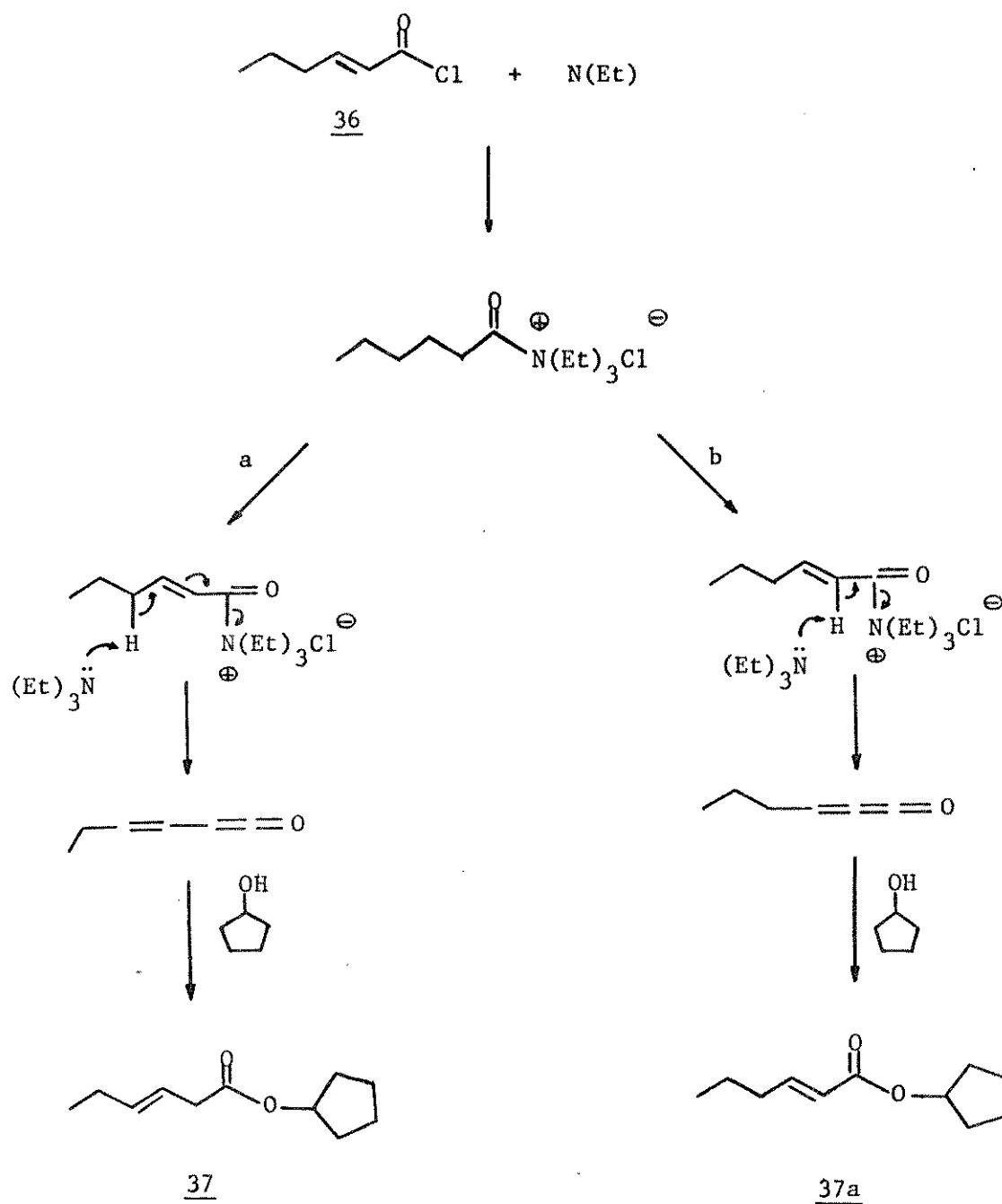
Foi Ozeki /13/, no entanto que, em publicação simultânea, deu um melhor enfoque ao estudo dessa reação, utilizando álcoois na esterificação dessa classe de cloretos de ácidos. Assim sendo, tomando como base esses resultados, supusemos que a formação de 37 pudesse ser formulada de acordo com a sequência constante da página seguinte.

A primeira etapa seria a formação do sal acílico quaternário de amônio, do qual aminas suficientemente básicas, como TEA, podem retirar um próton.

Para a formação de ceteno, duas possibilidades (a e b) podem ser consideradas. Pelo caminho b, a retirada do H- α seria dificultada, não só pelo maior impedimento espacial, como também por se tratar de um próton olefínico, além de levar à formação de um ceteno menos estável. Por outro lado, a retirada do H- γ parece ser mais fácil e, de acordo com essas considerações, podemos supor que a isomerização da ligação dupla ocorra por eliminação-1,4, pelo caminho a, através do ceteno mais estável.

Na segunda tentativa do estudo dessa reação utilizamos um modelo ainda mais insaturado, o sistema 2,4-dienólico, cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla 38 (cloreto de sorboíla). Já era de nosso conhecimento que a reação de 38 com ciclopentanol

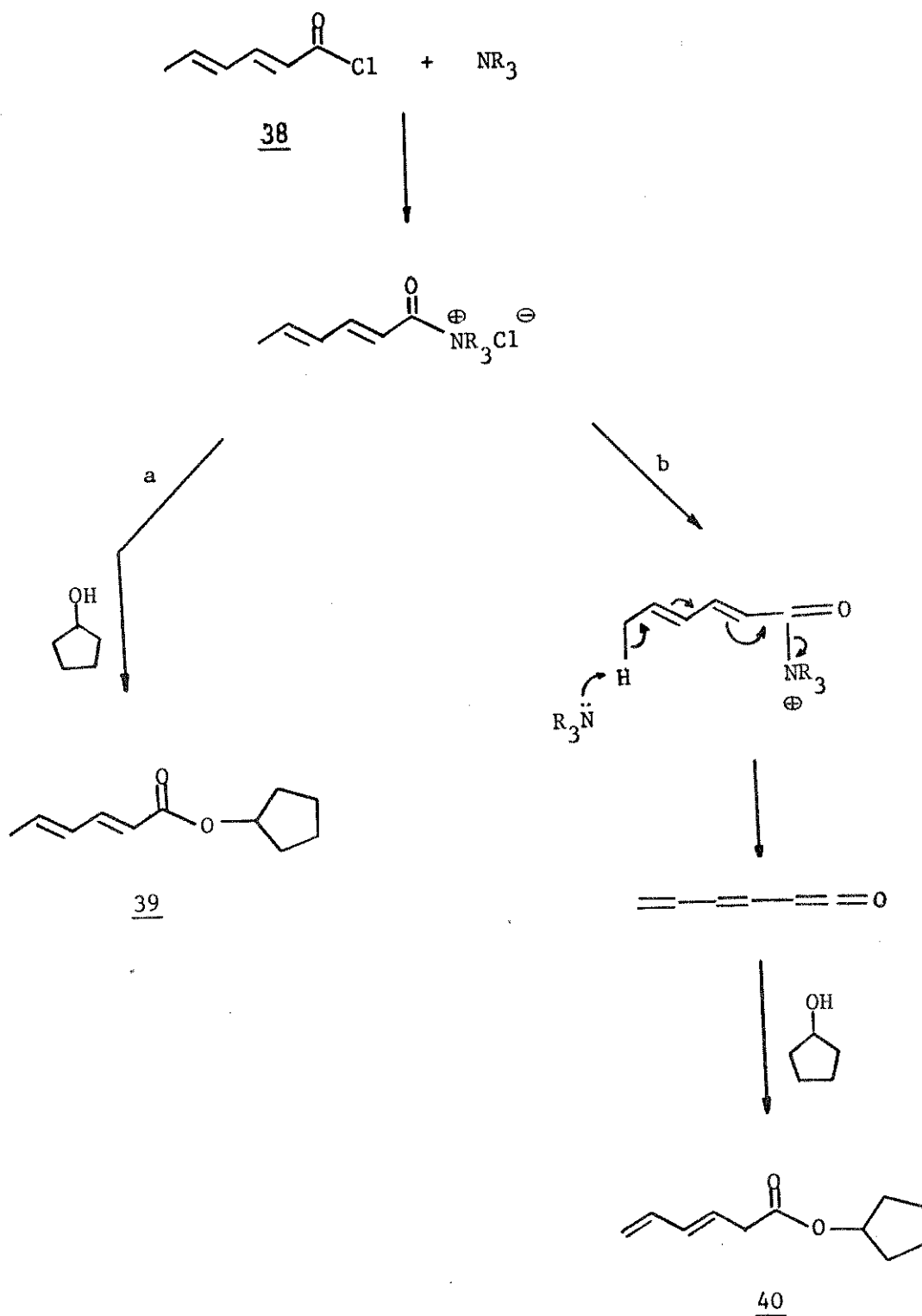
feita com piridina e trietilamina fornece, respectivamente, E, E-2,4-hexadienoato de ciclopentila (39) e E-3,5-hexadienoato de ciclopentila (40) / 3/.



Como a obtenção de diferentes ésteres parece depender da natureza da base utilizada /13/ e para que maiores informações pudessem ser obtidas a respeito dessa esterificação,

repetimos a reação com cloreto de sorboíla (38) e ciclopentanol, mas usando TEA como base e solvente. O produto isolado foi caracterizado como E-3,5-hexadienoato de ciclopentila (40) pelo espectro de IV e pelo espectro de RMN-¹H, E-2 (p.122), que apresentou um sinal duplo em 3,0 ppm ($J = 6,0$ Hz), atribuído aos prótons de C-2.

Para explicar a formação de 39 e 40, propomos a seguinte sequência:



A primeira etapa parece ser a formação do sal acíclico quaternário de amônio, que não foi isolado. Aminas menos básicas como piridina — de $pK_a \approx 5,2$ — não são suficientemente fortes para retirar um próton desse sal, e a reação na qual participam pode se processar pelo caminho a. O ataque do álcool ao ceteno α, β -insaturado levaria então ao éster isomerizado 40, que possui o sistema olefínico não conjugado com a carbonila.

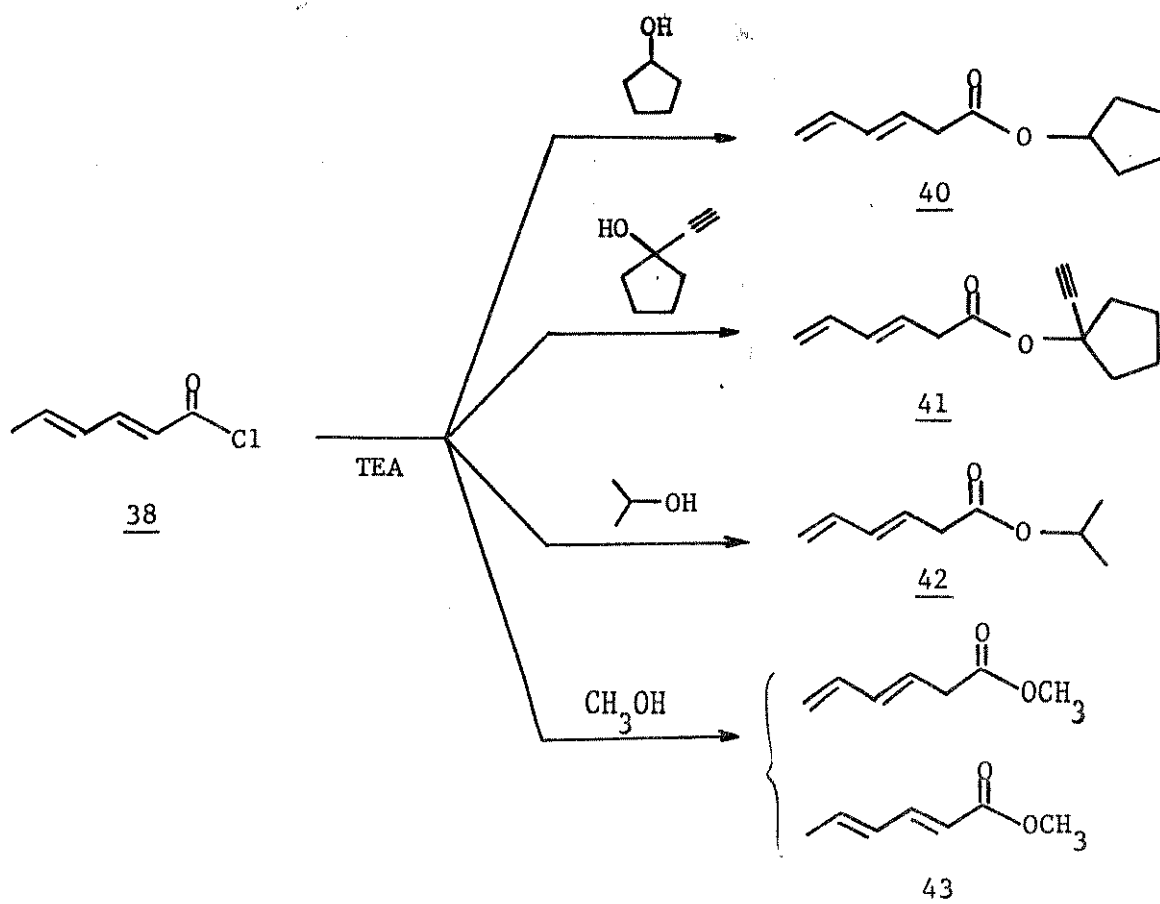
O fato de obtermos produtos diferentes /14/ na esterificação do cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (38) com ciclopentanol ou com metanol, nos levaram a investigar a influência do tipo de álcool nesta solvólise.

II.2.2. Análise da solvólise do cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla, (38)

Utilizamos inicialmente o 1-etinilciclopentanol, por tratar-se de um álcool terciário e apresentar impedimento espacial análogo ao do anel D de NET (2). O produto da solvólise foi obtido com rendimento de 70% (Parte Experimental), e caracterizado como E-3,5-hexadienoato de 1-etinilciclopentila (41), pelos dados de IV e RMN- 1H , E-3 (p.123).

A reação do cloreto de sorboíla (38) com 2-propanol (isopropanol) forneceu o produto esperado E-3,5-hexadienoato de 2-propila (42), E-4 (p.124), com rendimento de 46%, igual de 40. A metanólise /14/ forneceu uma mistura de produtos (54%), um éster conjugado e um não conjugado, caracterizados como E,E-2,4-hexadienoato de metila e E-3,5-hexadienoato de metila (43), E-5 (p.125).

Os esquemas dessas esterificações estão resumidas a seguir:

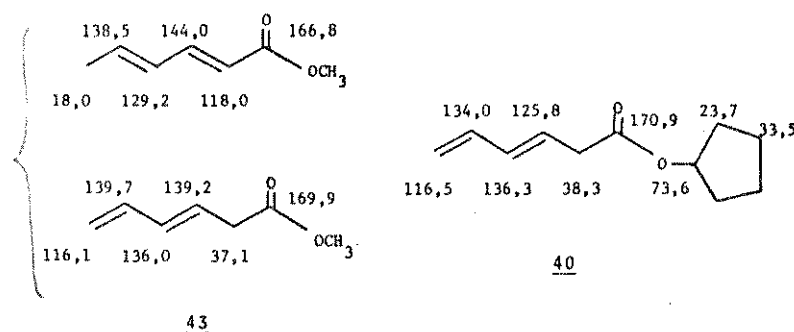


Os resultados mencionados mostram /13/ que o rendimento dos ésteres obtidos aumentou na ordem 43, 42, 40, 41, o que evidencia a influência considerável de efeitos espaciais na formação desses produtos, e que, portanto, álcoois espacialmente mais impedidos causam maior isomerização.

O uso de $\text{RMN-}^1\text{H}$, aliado às informações obtidas na região do IV, ajudaram na caracterização das substâncias 40-43. Vimos que todas essas substâncias mostraram as mesmas evidências de isomerização. No espectro de IV foram observadas absorções em torno de 3090 e 1660 cm^{-1} , características de grupo metilênico terminal, e em $\text{RMN-}^1\text{H}$ um sinal duplo em torno de 3 ppm , correspondente aos prótons do carbono- α à carbonila, nos ésteres isomerizados. Esta absorção não aparece nos espectros de substâncias onde o sistema olefínico está conjugado com a carbonila.

Uma evidência adicional da isomerização foi dada pela análise de espectros de RMN- ^{13}C da mistura de esteres metílicos 43, E-6 (p.126), cujos deslocamentos químicos foram correlacionados aos respectivos carbonos pela comparação com os nossos resultados obtidos para 40, E-7 (p.127) e mais os dados publicados para E,E-2,4-hexadienoato de metila (44) / 3/.

A absorção em 37,1 ppm, registrada em E-6, indicou a formação do isômero não conjugado na mistura 43. Isto foi confirmado pelo sinal em 38,8 ppm de 40, atribuído ao carbonometilênico α à carbonila. Como veremos adiante, esta atribuição constituiu-se numa ajuda valiosa na caracterização de sistemas insaturados não conjugados análogos.



Porém, para atender à necessidade de alta pureza estereoquímica na preparação de ácidos 3,5-dienóicos, as informações fornecidas pelos derivados já sintetizados não foram suficientes, pois a insaturação em C-5, que é terminal, não permitiu analisar sua estereoquímica. Escolhemos então um outro mo-

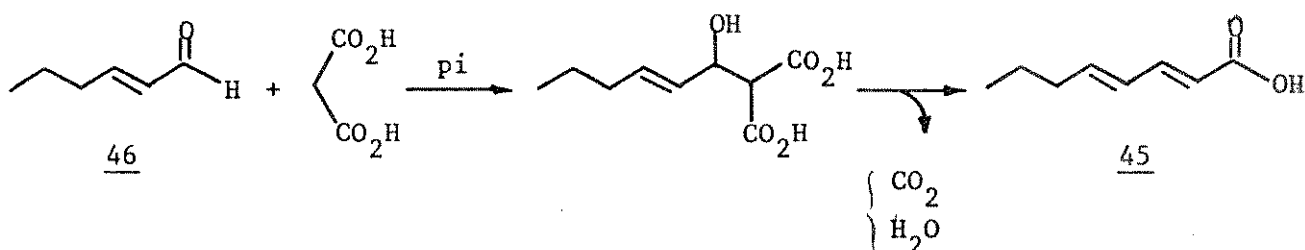
delo: o ácido E,E-2,4-octadienônico.

II.2.3. Síntese do ácido E,E-2,4-octadienônico (45)

e de seus derivados.

O ácido 2,4-octadienônico (45) preenche os seguintes requisitos: possui um sistema 2,4-diênico conjugado com a carboxila e sua isomerização fornece um derivado com somente dois carbonos metilênicos – um em posição α à carbonila e outro em posição α à ligação dupla – o que possibilita o estudo esteoquímico do sistema olefínico por métodos físicos, especialmente por RMN- ^{13}C .

Propusemos então o esquema sintético abaixo para 45:



Este esquema foi baseado na técnica de condensação utilizada na obtenção do ácido E-2-hexenônico (47), Parte Experimental I, necessário para a preparação de E-hexenoato de ciclopentila (37a).

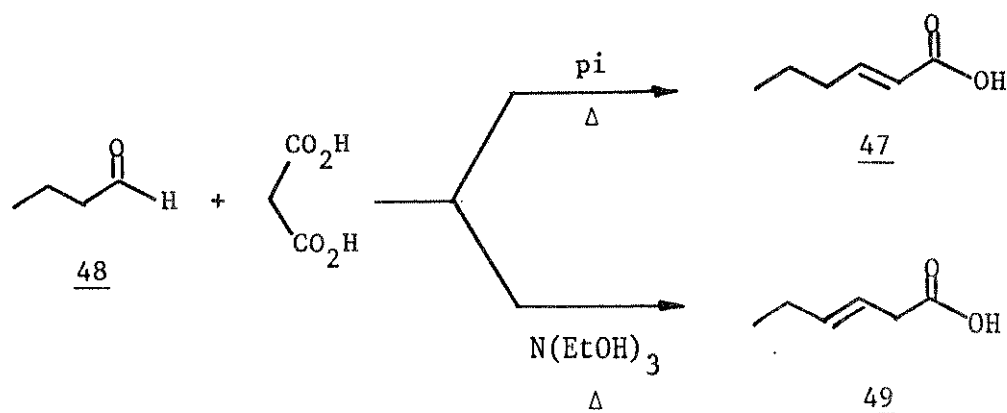
Esta preparação foi efetuada pela conhecida reação de condensação de aldeídos com ácido malônico em presença de

bases orgânicas /15/: a originalidade desta reação, na qual bases primárias e secundárias eram usadas como catalizadores, deve-se a Knoevenagel. A introdução do uso de piridina como catalizador é atribuída a Verley, porém a extensão de seu uso foi feita por Doebner /15/.

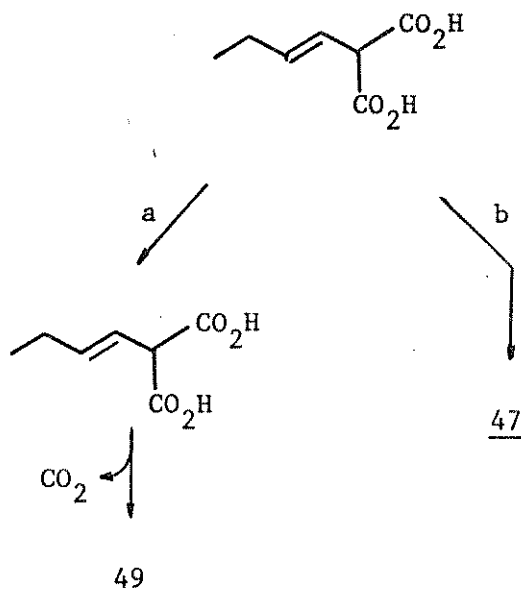
O produto da reação (52%) do ácido propanodióico (ácido malônico), em piridina, com n-butanal (48) /16/, foi por nós caracterizado por métodos espectroscópicos, como ácido E-2-hexenóico (47), E-8 (p.128). Seu espectro de RMN-¹H apresentou em 5,8 ppm um sinal duplo com constante de acoplamento de 16 Hz, que indicou a configuração E para a ligação dupla.

Posteriormente, mudamos a base de piridina para trietanolamina, na tentativa de preparação de um ácido correspondente β,γ -insaturado /15,16/. A reação foi feita nas mesmas condições que forneceram 47 e o produto obtido (44%) foi identificado como ácido E-3-hexenóico (49)./16/.

As reações para obtenção dos ácidos α,β - e β,γ -insaturados, 49 e 47, estão esquematizadas a seguir:



É provável que a formação desses ácidos se processe através de um mesmo intermediário β -hidroxiácido /17/, por dois caminhos basicamente diferentes, representados por a e b:

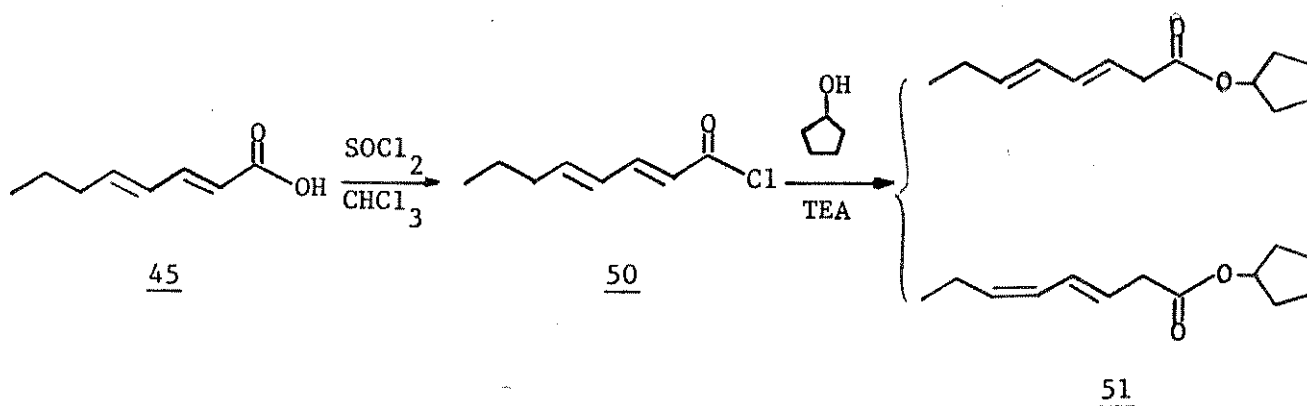


Parece que, em geral, ácidos malônicos α,β -insaturados descarboxilam-se rapidamente em piridina, a quente, quando um caminho é viável, envolvendo um intermediário no qual o carbono- α não está situado ao lado de uma ligação dupla. Portanto, o caminho b através de um processo de descarboxilação-e-eliminação seria o adequado para explicar a formação desses ácidos α,β -insaturados. O caminho a, no qual o intermediário β -hidroximalônico sofre desidratação, seguida de descarboxilação, parece o ideal para ácidos β,γ -insaturados. Além disso, a basicidade da trietanolamina, aliada a sua alta constante dielétrica, parece favorecer este caminho /18/.

Utilizando estas informações, resolvemos então sintetizar o ácido E,E-2,4-octadienóico (45) usando na reação piridina em quantidade equimolar (Parte Experimental I). O produto obtido (52%) foi caracterizado, por métodos espectroscópicos, como ácido E,E-2,4-octadienóico (45), E-14 (p.124) / 9 /.

Levando em consideração que a TEA é uma excelente base para esse tipo de solvólise, como enfatizamos anteriormente, fizemos a reação do cloreto de E,E-2,4-octadienoila (50) com ciclopentanol, já que tínhamos acesso a este reagente. Embora o produto isolado tenha apresentado bom rendimento (85%), seu espectro de RMN-¹H E-10(p.130) sugeriu que se tratava de uma mistura de ésteres isoméricos, confirmada por CGL./14/.

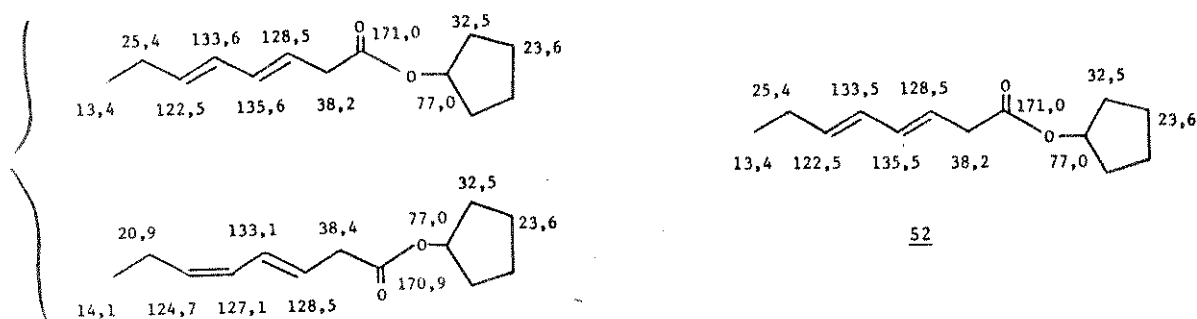
O espectro E-10 apresentou em 3,0 ppm um sinal mais complexo (duplo sinal duplo) que o de 40 (sinal duplo), indicando que a mistura de ésteres poderia ser E,E- e E,Z-3,5-octadienoato de ciclopentila (51).



Resolvemos então fazer um estudo cuidadoso de RMN- ^{13}C do produto obtido. O espectro de RMN- ^{13}C , E-11(p.121), de 51, mostrou dois grupos de sinais para os carbonos metilênicos: 20,9, 25,4 e 38,2, 38,4 ppm. As absorções em 38,4 e 38,2 ppm foram atribuídas à C-2 em 51, como em 49, e aquelas em 25,4 e 20,9 ppm a C-7. A indicação da configuração Z para o carbono-5 de um dos isômeros foi dada pelo sinal em 20,9 ppm, com base no conhecido efeito de proteção que ocorre no carbono alílico de uma ligação dupla Z dissubstituído /14/.

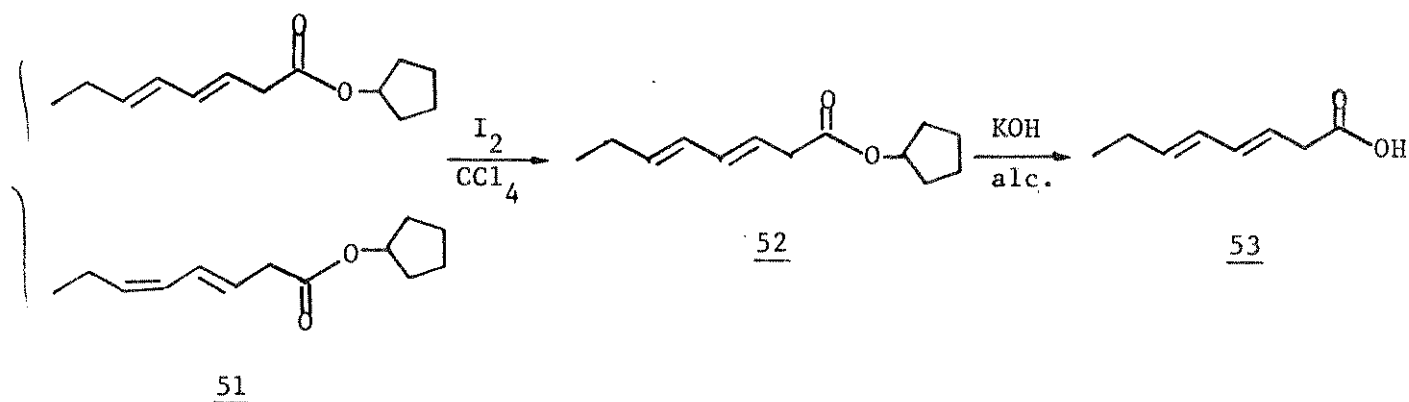
Para confirmar essas indicações tentamos transformar 51 em um só isômero, E,E-3,5-octadienoato de ciclopentila (52). A isomerização foi feita com iodo em CCl_4 a baixa temperatura /19/. Aliquotas foram retiradas e analisadas por CGL (Figura , p.) que indicou isomerização quase total (80%) após 48 horas. Tentativas de maior isomerização não foram bem sucedidas.

O espectro de RMN- ^1H de 52 E-12, (p.132) confirmou a isomerização pela simplificação do sinal em 3,0 ppm. A



análise de RMN- ^{13}C de 52 E-13, (p.123) mostrou claramente a confirmação E,E para este produto, já que absorção em 25,7 ppm só poderia ser atribuída a C-7, uma vez que o sinal em 38,2 ppm foi facilmente correlacionado a C-2 por comparação com o deslocamento químico do carbono correspondente de 40 (38,3 ppm).

A hidrólise alcalina /20/ de 52 nos permitiu a obtenção do ácido E,E-3,5-octadienóico (53) caracterizado com base nos espectros de IV e RMN- ^1H , E-14 (p.124).



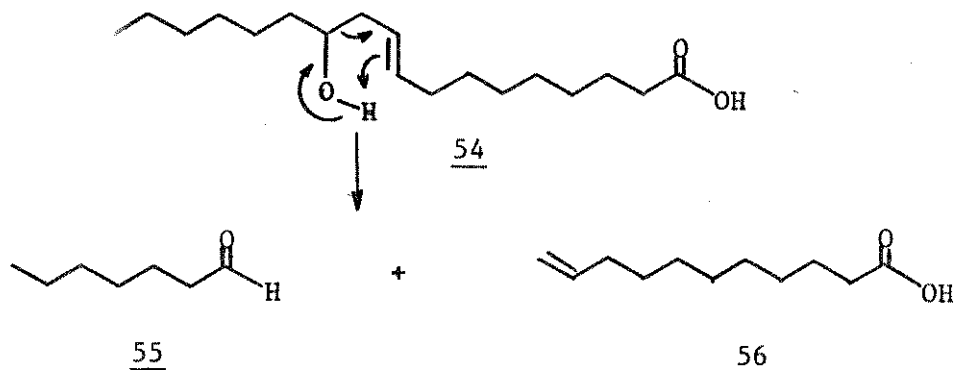
A viabilidade de execução das reações anteriores, usadas na síntese dos modelos mencionados, levou-nos a tentar o mesmo caminho na preparação de ácidos 3- e 3,5-nonadienóicos.

II.3. Síntese de ácidos 2- e 3-nonenoicos e de seus derivados

Nossa matéria-prima seria o heptanal (55). Para tanto, partimos do fato de que a pirólise do óleo de rícino fornece o mais conveniente caminho para a obtenção do heptanal e do ácido 10-undecenóico (56). Isto se deve a alta porcentagem (95%) de ácido ricinoleico e derivados existente nesse óleo /21/.

A decomposição térmica do ácido ricinoleico (54) representa uma interessante transformação de um composto de ocorrência

natural, além de ser um exemplo excelente para descrever uma reação muito geral de β -hidroxiolefinas. Esta decomposição térmica provavelmente ocorre via um estado de transição cíclico /22/.



A aplicação do conceito desse estado de transição cíclico leva a duas conclusões:

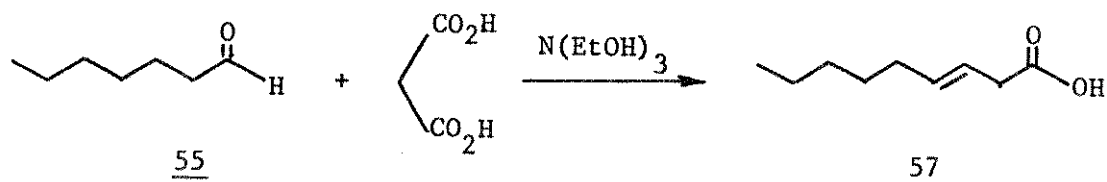
- a β -hidroxiolefina deve possuir uma conformação na qual a hidroxila possa se aproximar estreitamente dos elétrons π da ligação dupla carbono-carbono (se esta condição não for satisfeita, a desidratação térmica ocorrerá antes da clivagem) e,

- o átomo de H que sofre migração une-se ao átomo de carbono da ligação dupla situado mais distante da hidroxila, migração esta comprovada por marcação com deutério.

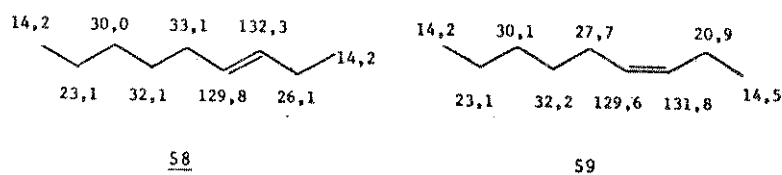
Recentemente, a cisão térmica do éster metílico de 54, que forneceu 55 e o éster metílico de 56, ratificou através de uma reação eletrocíclica /23/ esse mecanismo.

A obtenção de 55 foi feita a partir do óleo de rícino /3 / com adaptação da técnica usada por Ikan /24/.

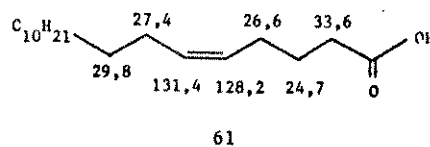
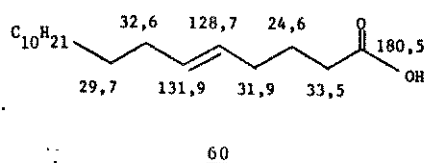
A condensação do aldeído 55 com ácido malônico, em presença de trietilamina, resultou no produto esperado β,γ -insaturado, ácido E-3-nonenóico (57), caracterizado por métodos físicos, E-15 (p.135). Mas, com a ajuda adicional de RMN- ^{13}C , E-16 (p.136) foi possível ratificar a configuração E.



A espectroscopia de RMN- ^{13}C nos mostra uma regra geral e simples para determinar carbonos sp^2 de olefinas dissustituídas – ou seja os deslocamentos químicos dos carbonos de hidrocarbonetos com configuração E apresentam-se mais desprotegidos em relação ao isômero Z – do mesmo modo que seus carbonos alílicos, como mostrados pelos dados de RMN- ^{13}C para E-3-noneno (58) e Z-3-noneno (59) /25/.

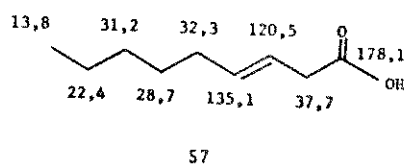


A maior proteção sofrida pelos carbonos alílicos em 59 é explicada com base em efeitos espaciais /25/, e imaginamos que efeitos similares possam ocorrer em ácidos etilênicos como E-5-octadecenóico (60) e Z-5-octadecenóico (61).



Como grupamentos polares afetam os deslocamentos químicos de carbonos sp^2 e sp^3 , portanto, C-2, tanto em 60 como em 61, eles apresentam-se mais desprotegidos que os outros carbonos metilênicos.

As assinalações do ácido E-3-nonenóico (57) parecem estar coerentes com essas observações. Nesse caso, entretanto, C-2 é



alílico com relação a C-3 e está localizado em posição α à carboxila: esta situação dá origem a uma desproteção de aproximadamente 4 ppm entre os deslocamentos químicos de C-2 de 60 e 57, resultante dos e-

feitos aditivos de desproteção da ligação dupla e do grupamento carboxila.

A maior diferença notada entre os deslocamentos químicos de 58 e 57 está relacionada com os carbonos sp^2 /26/. O grupo-mento carbonila, tanto em ácido como em éster β,γ -insaturados, protege C- β e desprotege C- γ , através de C-2 (sp^3). Estes efeitos são também observados em ácidos α,β -insaturados: proteção

no carbono- α e desproteção no carbono- β /26/.

Um estudo complementar de (57) foi feito com seu sal de sódio (62) e seu cloreto de ácido, cloreto de E-3-nonenoíla, (63), E-17 (p.137), Parte Experimental; os deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C , E-18 (p.138) estão dispostos na Tabela I.

Tabela I

Deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C do ácido
E-3-nonenoico (57) e derivados (63, 62).

Estrutura	Carbonos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<u>57</u>	178,4	37,7	120,5	135,1	32,3	28,7	31,2	22,4	13,9
<u>63</u>	181,7	43,1	126,4	133,7	33,7	30,3	32,6	23,6	15,0
<u>62</u>	171,8	49,9	118,8	137,4	32,2	28,4	31,1	22,3	13,8

a) CDCl_3 . b) $\text{MeOH/D}_2\text{O}$.

Observamos que C-2 está desprotegido tanto no sal (62) como no cloreto de ácido (63) em relação a (57), e que os demais carbonos (em particular os olefínicos) são afetados de maneira diferente pelos efeitos contrários exercidos pelos grupamentos carboxila de 62 e carbonila de 63.

Os efeitos de desproteção em C-3 e proteção em C-4 de 62 em relação à 57 foram estudados em ácidos α,β -insaturados / 3 /. No nosso caso, no entanto, para o cloreto de ácido (63) esses e feitos são inversos e são provavelmente devidos a efeitos eletrônicos /27/.

II.3.1. Preparação de E-3-nonenoato de testosterona (7)

A esterificação de testosterona (4) com 63 foi feita usando piridina como base, em quantidade estequiométrica, à temperatura ambiente*. O isolamento do éster foi conseguido através de cromatografia em coluna de sílica gel, usando eluentes de polaridade crescente (Parte Experimental). A identificação de E-3-nonenoato de testosterona (7) foi feita por IV e RMN-¹H, E-19 (p.139).

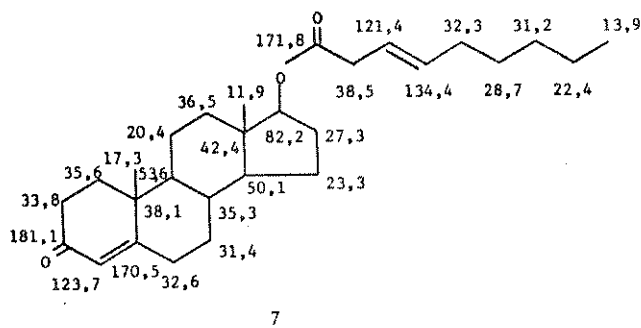
A análise do espectro de RMN-¹³C de 7, E-20 (p.140) foi feita pela comparação com os deslocamentos químicos de 4 /28/ e de 57, apresentados na página seguinte.

A esterificação de 4 produziu os efeitos esperados de desproteção nos carbonos- α e - β e proteção em C- γ em relação ao ácido 44, já observados em ésteres metílicos /27/.

Uma vez preparado o primeiro dos ésteres esteroidais que nos propusemos sintetizar, e posteriormente enviar a testes biológicos, passamos a descrever, a seguir, o preparo dos demais é

* Os demais ésteres de testosterona foram também sintetizados usando a mesma técnica.

teres etilênicos.



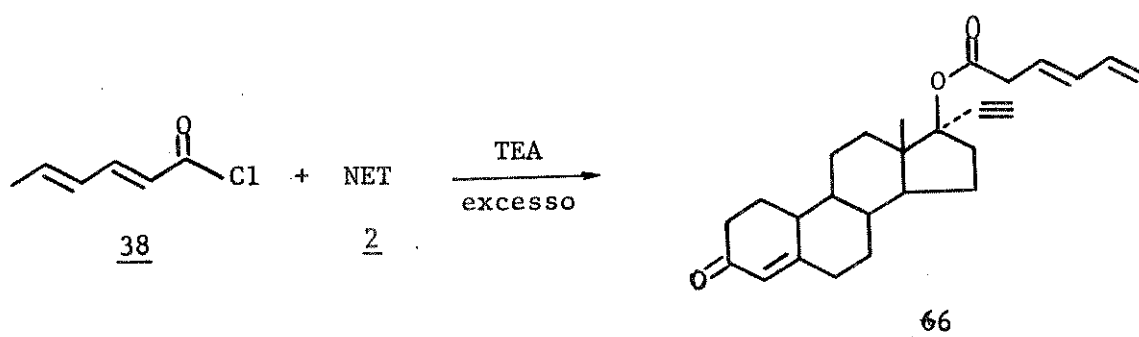
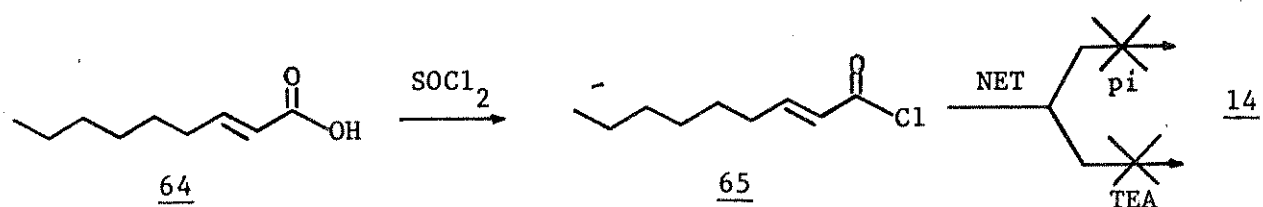
II.3.2. Esterificação do ácido E-2-nonenóico com nor-etinil testosterona.

Como já era previsto, a condensação — via ácido malônico — de heptanal (55) com quantidade equimolar de piridina forneceu o ácido α,β -insaturado, E-2-nonenóico (64). Reação de 64 com cloreto de tionila resultou em cloreto de E-2-nonenoíla (65).

A tentativa de esterificar 65 com NET (2), para obter 14, usando quantidade equimolar de piridina /28/, não forneceu os resultados esperados, sendo recuperado 2. Num segundo intento, mudando a base para trietilamina, também não obtivemos o produto esperado.

No entanto, a reação de 2 com 38, usando TEA como base e solvente /18/, resultou no éster β,γ -insaturado, E-3,5-hexadienoato de NET (66), E-21 (p.141), porém com rendimento muito baixo.

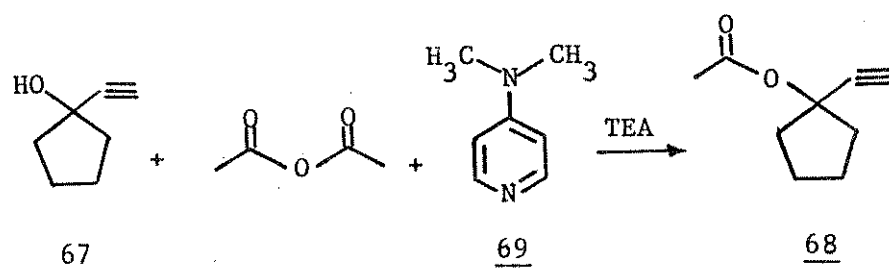
Desse modo, tentando evitar o consumo de 64, devido ser



matéria-prima de difícil preparação e, por conseguinte, implicar em grande investimento de tempo, resolvemos estudar mais por menorizadamente esta reação – esterificação de álcoois terciários estericamente impedidos – com substâncias mais acessíveis. Para tal estudo, escolhemos um álcool mais simples, o 1-etinilciclopentanol (67), por possuir a mesma estrutura do anel D de 2.

II.3.2.1. Esterificação de álcoois terciários estericamente impedidos

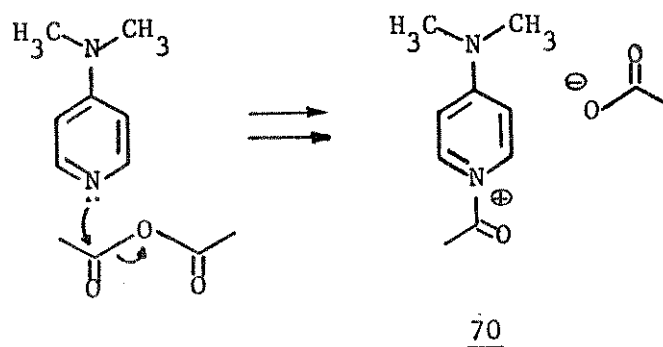
As tentativas de esterificação de 67 com piridina ou trietilamina em quantidades equimolares usando 38 ou 65, também não foram bem sucedidas. Porém um trabalho de Höfle /30/ relatando a fácil acilação de cicloexanóis 1-substituídos com anidridos – usando como agente catalizante 4-dialquilaminopiridinas em meio de TEA, em condições brandas, e à temperatura ambiente, – com alto rendimento, nos estimulou a tentar este caminho. Empregando o procedimento descrito por Höfle /31/, reagimos 1-etinilciclopentanol com TEA e anidrido acético (relação molar 1:1,5:1,25) e usando 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 69, em quantidade catalítica, sintetizamos o acetato de 1-etinilciclopentanol (68), com 87% de rendimento (Parte Experimental), identificado por métodos espectroscópicos, E-22 (p.142).



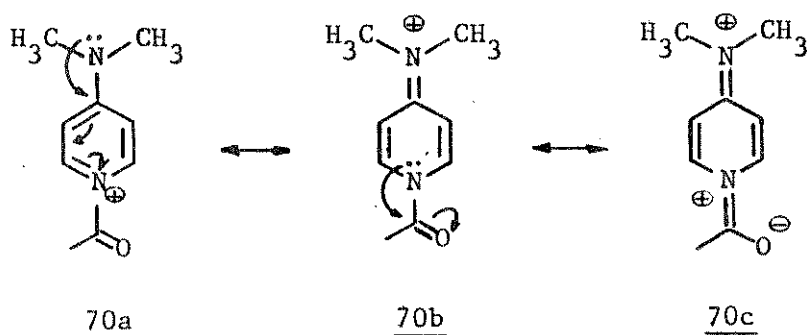
Considerando-se que o grupamento 4-aminossustituente tenha levado a um aumento da basicidade do sistema piridínico (pka de 69 é 9,7, enquanto o da piridina é 5,2), o seu poderoso efeito de acilação catalítica não é um simples reflexo de sua força como base, visto que apesar do pka da TEA ser 10,7, esta

amina parece não apresentar nenhum efeito catalítico nessas acilações /31/.

É possível que a estabilidade de um intermediário acilpiridínico, tal como 70, desempenhe um importante papel. Desse modo podemos propor a sua formação como a primeira etapa da reação:

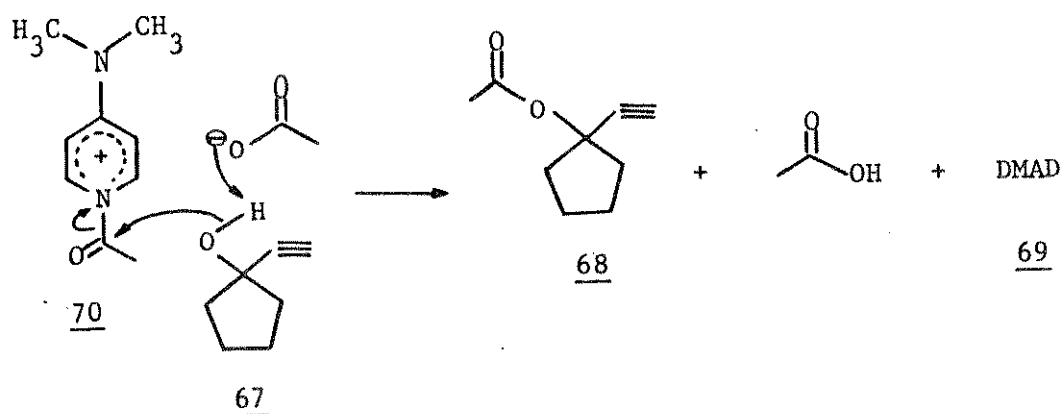


Como o sal acetato de N-acetil-4-dimetilaminopiridina, é estabilizado por mesomeria (70a, 70b, 70c), podemos supor que, em solventes não polares, a velocidade da transferência do grupamento acila do sal 70 dependa menos da ativação do grupamento



carbonila do que da estrutura do par de íons. A grande estabilidade deste cátion, devido à mesomeria, facilita o ataque do nucleófilo interno.

Além disso, o íon acetato (que está sempre na vizinhança do cátion) pode favorecer o aumento da velocidade da reação pela retirada de um próton do nucleófilo:



Este favorecimento também explicaria o porque de anidridos carboxílicos reagirem melhor para estas acilações do que os correspondentes cloretos de ácidos, o que pôde ser visto pelo alto rendimento da preparação do acetato de NET /31/. Pudemos confirmar esta preparação fazendo a síntese do acetato de NET (71) com bom rendimento.

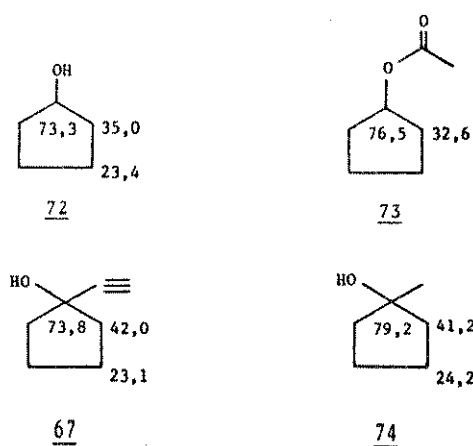
O espectro de RMN- ^{13}C de 71, E-25 (p.145) pode ser analisado a partir dos dados obtidos pelo RMN- ^{13}C de NET (2), E-24 (p.144), e do acetato de 1-etinilciclopentanol (68), E-23 (p.143); para tal análise fizemos uma análise preliminar de 68 com modelos convenientes /32/.

O acetato de ciclopentanol (72), 73, apresenta os efei-

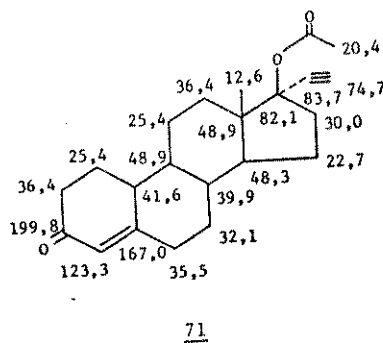
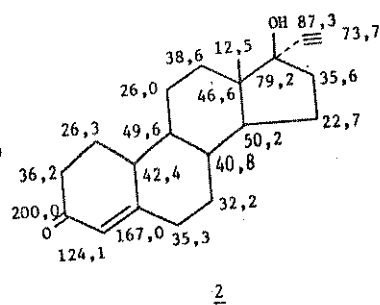
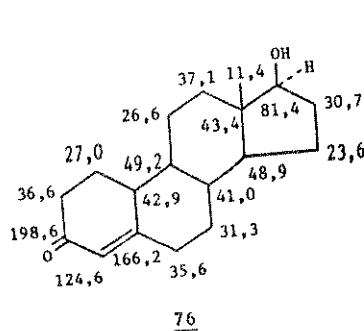
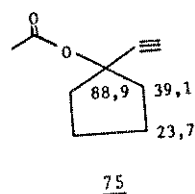
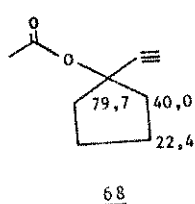
tos conhecidos de acetilação nas posições α , β e γ .

A presença de um grupamento metila, como em 74, ocasiona desproteção tanto no carbono α como no β . Entretanto, a introdução de um grupamento etinil, como em 67, causa desproteção em C- β enquanto que o deslocamento químico de C- α permanece praticamente inalterado /33/.

Os correspondentes acetato de 67 e 74, 68 e 75 apresentam os efeitos esperados de acetilação, observando-se que C-2 em 68 permanece mais protegido que em 75.



A mesma situação é encontrada em 71, cujos carbonos foram correlacionados aos respectivos deslocamentos químicos, E-25 (p.145), usando os dados encontrados na literatura para 76 (19-nortestosterona; 17β -hidroxi-19-nor- Δ^4 -androsten-3-ona) /29/.



Não era nosso objetivo inicial o emprego de anidridos para nossas sínteses (já que os ácidos carboxílicos, além de serem preparados em muitas etapas, teriam seus gastos duplicados) mas, em virtude da impossibilidade de preparação de ésteres de NET com clóretos de ácidos, admitimos que a reação por intermédio de anidridos fosse viável, dado o sucesso dos testes acima descritos, síntese de 68 e de 71.

As tentativas de preparo de anidrido com nossos ácidos foram infrutíferas.

Uma delas, devido à simplicidade de técnica e reagentes, foi a formação de anidrido in situ /34/, que levaria diretamente a ésteres de ácidos saturados. A técnica é simples: dissolução do ácido em piridina (20-30 partes) e adição de cloreto de sulfonila aromático (dobro de equivalente em relação ao ácido). Entretanto, as várias tentativas de utilização desta reação com ácidos insaturados não se mostraram eficientes e mesmo a preparação do acetato de 1-etinilciclopentanol (68) usando ácido propiônico, apresentou rendimento muito baixo.

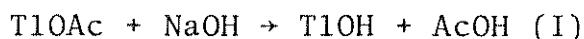
Em virtude desses resultados, partimos para outros sistemas alternativos na expectativa de preparação e isolamento de anidridos de ácidos não saturados. Um dos primeiros sistemas utilizados foi ácido carboxílico-cloreto de tionila-piridina (relação molar 1:0,5:1) em éter /35/. Essa técnica, porém, não se mostrou aplicável para ácidos 2- e 2,4-dienólicos devido à formação de resíduos viscosos de difícil manipulação.

Experiências, a seguir, com diclorocarbodiimida /36/, também não proporcionaram o isolamento dos desejados anidridos.

Por outro lado, a possibilidade de esterificação de NET com ácidos saturados, com o emprego de etóxido de tálio como agente complexante /4/, encorajou-nos a tentar a mesma preparação com nossos ácidos graxos.

Nosso empenho foi então inicialmente dirigido para a preparação do etóxido de tálio I (77). A maneira mais simples é a partir do acetato de tálio /37/. A técnica consiste em dissol-

ver o acetato de tálio em água, adicionar hidróxido de sódio e fazer uma suspensão do precipitado obtido em benzeno, para reagir com etanol, como segue:



No entanto, embora esse procedimento pareça relativamente simples, dois fatores devem ser considerados: a alta toxicidade do tálio, requerendo muita precaução no seu manuseio, e a fácil oxidação do hidróxido de tálio em seu óxido. Esses dois fatores contribuíram para dificultar a obtenção desse alcóxido nas quantidades convenientes.

Resolvemos então testar o etóxido recentemente preparado, sem purificação (Parte Experimental), (p.) e tentar esterificar NET (2) com cloreto de E-2-octenoíla 78, mas obtivemos o E-2-octenoato de etila (79).



A reação foi repetida, sendo obtido sempre o éter etílico.

Modificamos o tempo reacional e tentamos usar um cloreto de ácido mais comum, o cloreto de benzoíla (80), mas obtivemos o respectivo éster etílico, benzoato de etila (81). Ésteres etílicos foram formados nessas preparações devido ao exces-

so de etanol presente na reação, oriundo da falta de purificação do reagente.

Porém, mesmo pela destilação do solvente e reposição contínua de igual volume de benzeno seco, uma pequena quantidade de éster etílico sempre foi detetada na preparação de ésteres de NET (2). A influência do estado de pureza do etóxido de tálio preparado foi confirmada quando optamos pelo uso do etóxido de tálio comercial.

II.3.2.2. Preparação de E-2-nonenoato de nor-etiniltestosterona (12)

Foi possível a síntese de 12 sem maiores problemas.

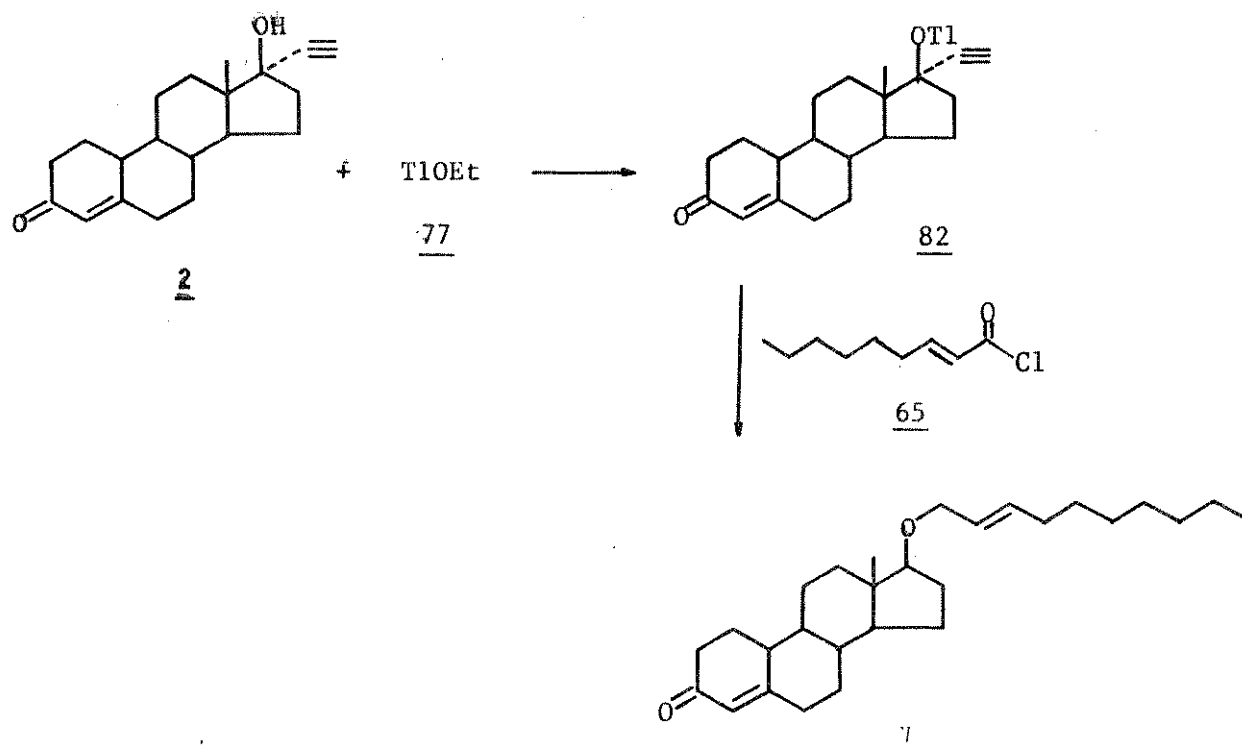
A reação foi feita adicionando etóxido de tálio (77) em benzeno, a uma solução de 2 em benzeno (relação molar 1 : 1,25) sendo o solvente continuamente destilado e mais benzeno adicionado. Foi gotejado, então, lentamente cloreto de E-2-nonenoíla (65) em benzeno (25⁰), mantendo o refluxo por 1 (uma) hora e agitação por 10 hs. (25⁰C). A reação foi acompanhada por CCD e o produto purificado por cromatografia em coluna (Parte Experimental). Uma pequena fração eluída com hexano foi identificada como o éster etílico. O éster 12, E-2-nonenoato de NET, foi caracterizado através de seus dados espectroscópicos, E-26 (p.146).

O sal de tálio 82 não foi identificado, mas a formação de um precipitado incolor, quando o cloreto de ácido foi adicionado, é uma indicação da formação de cloreto de tálio / 4 /.

Os outros ésteres de nor-etiniltestosterona (2) que conseguimos sintetizar foram obtidos do mesmo modo.

A síntese de 3-nonenoato de NET (14) não foi possível, nem mesmo com o uso do etóxido de tálio. Isto talvez possa ser

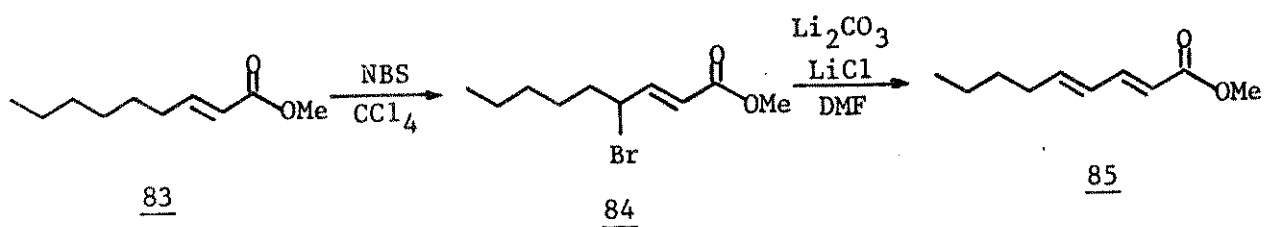
explicado pela ocorrência de reações indesejáveis no carbono metilênico, α à carbonila.



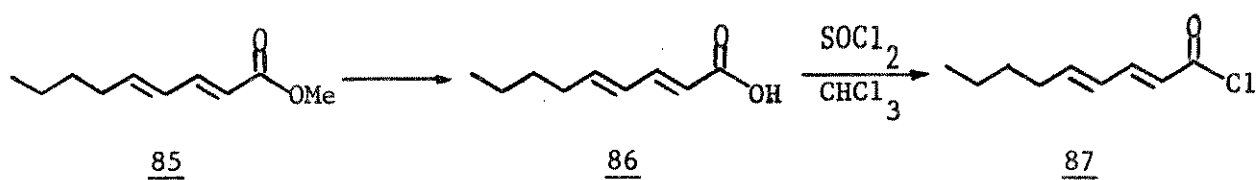
II.4. Síntese de ácidos 2,4- e 3,5-nonadienóicos e de seus derivados

Para a síntese de 13, partimos do ácido E-2-nonenoico (64) / 3 /. Seu éster metílico E-2-nonenoato de metila (83), obtido com MeOH em meio ácido, reagindo com NBS em CCl_4 , forneceu o γ -bromo éster (84), 4-bromo-E-2-nonenoato de metila, que por deidrobromação, originou o éster α,β -insaturado (85), de acordo com o próximo esquema da página seguinte.

O E,E-2,4-nonadienoato de metila 85, por hidrólise alcalina, forneceu o ácido E,E-2,4-nonadienóico (86). Reação de 86 com cloreto de tionila produziu o respectivo cloreto de ácido

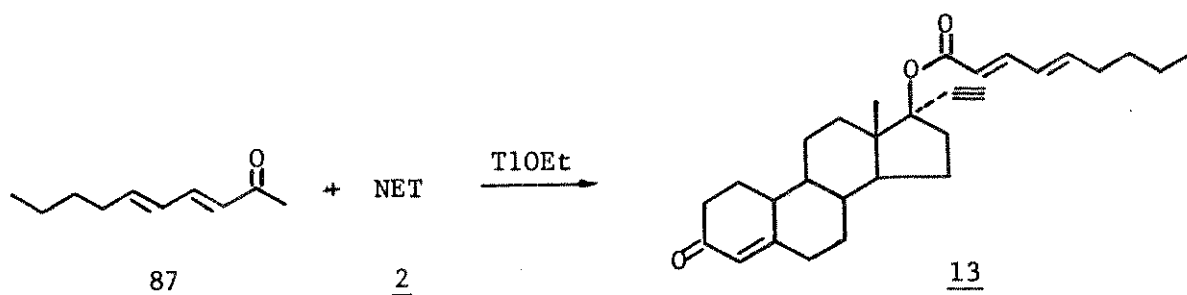


(87), cloreto de E,E-2,4-octadienoíla (87) / 3 /.

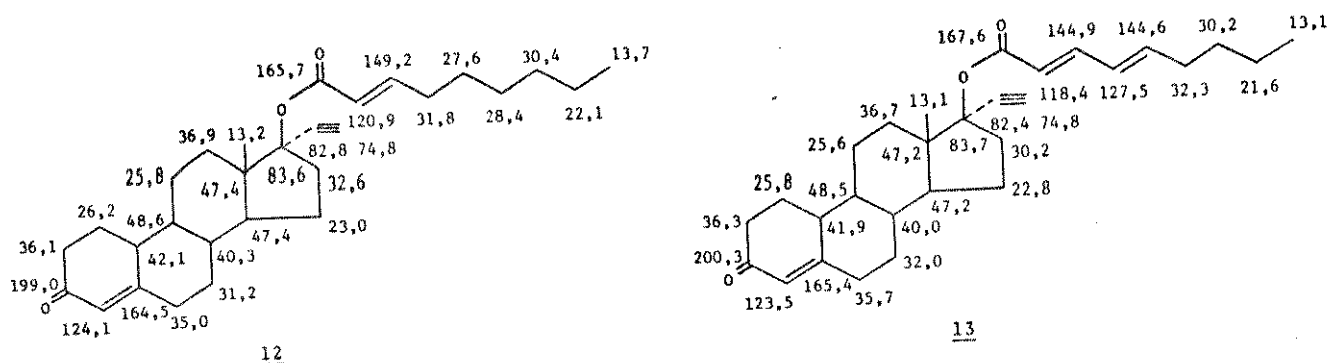


II.4.1. Preparação de E,E-nonadienoato de nor-etiniltestosterona (13)

A reação de 87 com NET (2) e etóxido de tálio (77) em benzeno forneceu o éster esteroidal desejado, E,E-2,4-nonadienoato de NET (13), com rendimento de 56%, caracterizado por métodos espectroscópicos, E-27 (p.147).



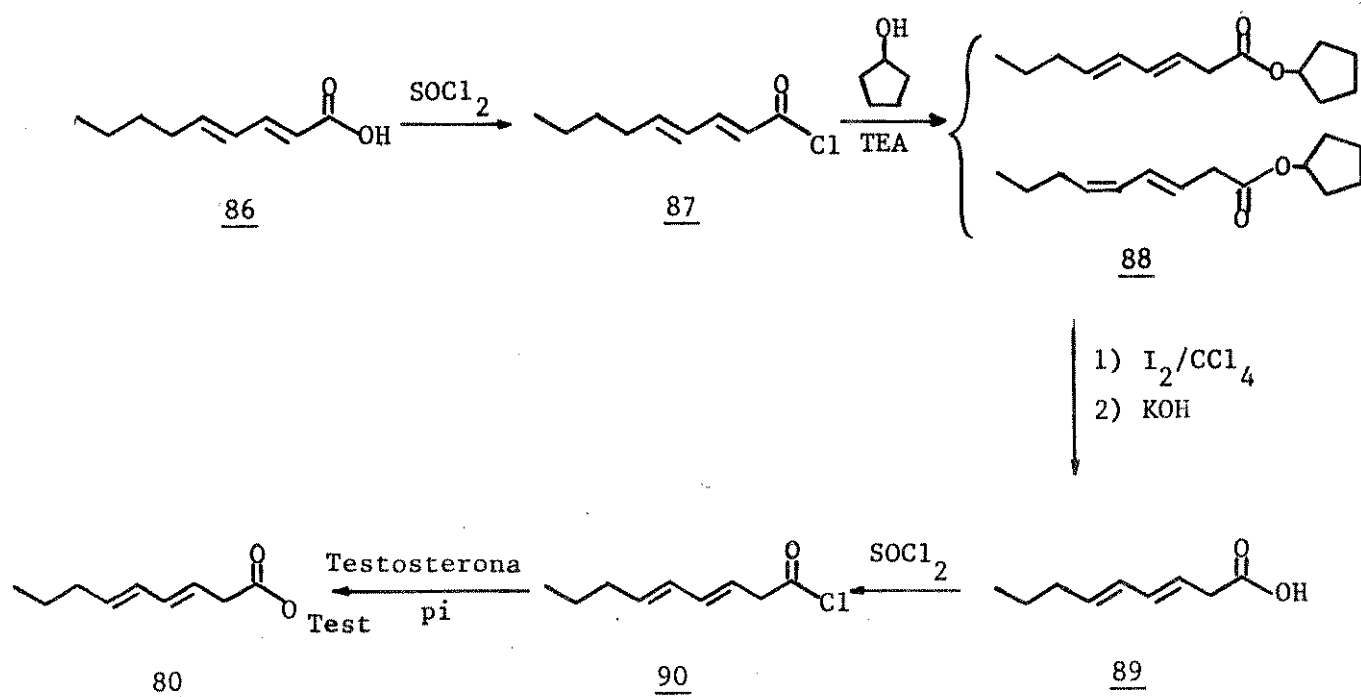
A análise dos espectros de RMN- ^{13}C dos ésteres 12, E-28, (p.148) e 13, E-29, (p.149), permitiu as atribuições de seus carbonos com base nos deslocamentos químicos de seus ácidos, 64 e 86, respectivamente, e de NET (2).



II.4.2. Preparação de E,E-3,5-nonadienoato de testosterona (8)

A síntese de 8 foi feita pela reação do cloreto do ácido E,E-3,5-nonadienoíla (90) com testosterona (4), usando piridina /28/. Para preparar o ácido não conjugado usamos o mesmo sistema de deslocamento de ligações duplas, a partir do ácido conjugado 86, de acordo com o esquema da página seguinte.

O produto da reação de 87 com ciclopentanol, usando TEA como base, embora feita de maneira análoga à preparação de 51 (p.) foi mais difícil de ser obtido. Isto se deu em virtude da formação de uma pequena quantidade de éster conjugado com a



carbonila, que não pode ser facilmente eliminado por destilação mas apenas por cromatografia em sílica gel H. O produto assim obtido, mistura de E,E e E,Z-3,5-nonadienoato de ciclopentila (88), foi identificado usando IV e RMN-¹H, E-30 (p.150). Sua isomerização usando iodo /18/ forneceu um só produto que, hidrolizado com hidróxido de potássio alcoólico /19/, permitiu obter o ácido E,E-3,5-nonenóico, 89, caracterizado por IV e RMN-¹H, E-31 (p.151).

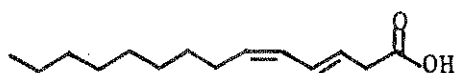
O cloreto de E,E-3,5-nonadienoíla (90) ao reagir com a testosterona 4, deu uma mistura de produtos (Parte Experimental) de difícil separação. O éster 8 (3,5-nonadienoato de testoste-

rona) foi caracterizado por IV e RMN- ^1H , E-32 (p.152) e RMN- ^{13}C , E-33 (p.153).

As tentativas feitas para a preparação de E,E-3,5-nona-dienoato de NET, (15), não foram bem sucedidas, sendo sempre ob-
tida uma mistura de ésteres cuja separação não foi conseguida.

II.5. Emprego do deslocamento de ligações duplas na tentativa
de síntese de um produto natural biologicamente ativo:
o ácido megatomóico (91).

Os conhecimentos adquiridos, não só químicos mas também
espectroscópicos nas sínteses de ácidos e ésteres 3,5-dienóicos,
levaram-nos à tentativa de síntese de um produto natural, biolo-
gicamente ativo, o ácido E,Z-3,5-tetradecadienóico (91).



91

Este ácido é o compo-
nente principal do atraen-
te sexual masculino do be-
souro Attagenus megatoma
(Fabricius), isolado e i-
dentificado por Silverstein

e colab. /38/. A síntese do ácido megatomóico (91) /20/ foi fei-
ta por um caminho muito longo, envolvendo um número muito gran-
de de etapas, mas permitiu obter também seus isômeros geométri-
cos. Esses isômeros foram preparados pela hidrólise de seus cor-
respondentes ésteres metílicos e separados por CGL preparativa.

Considerando-se que um ácido 2,4-dienóico podia por nós
ser obtido a partir de um ácido α,β -insaturado, por bromação a-

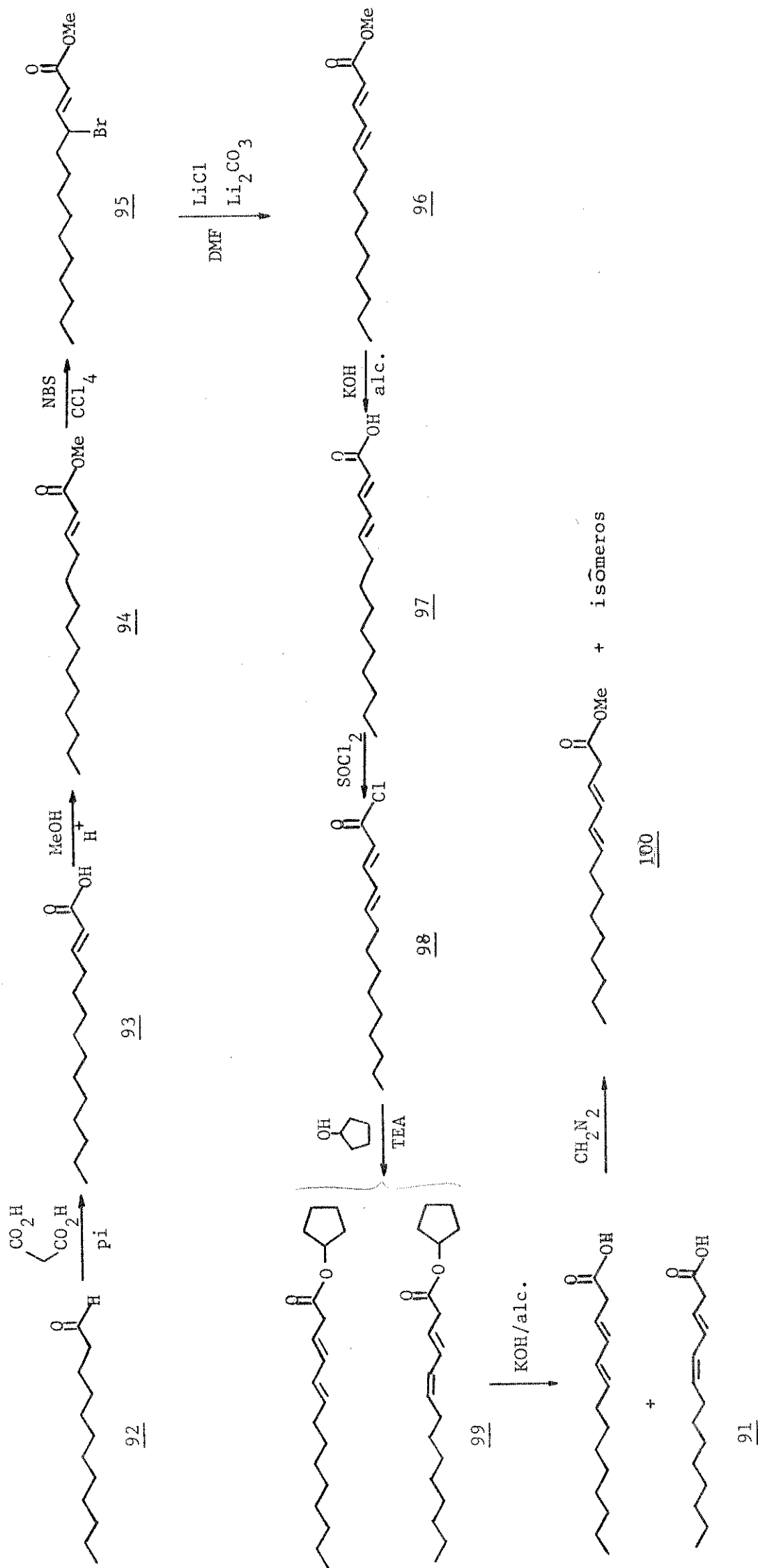
lífica, seguida de debromação, e que o sistema dienólico podia ser isomerizado a um sistema não conjugado, esquematizamos um plano para a síntese de 91, aparentemente mais simples que o utilizado por Rodin e colab. /20/, situado na página seguinte.

De acordo com o plano idealizado faríamos uma condensação malônica para a obtenção de 93, cujo éster metílico 94, submetido a bromação-debromação, seguida de hidrólise, daria o ácido E,E-2,4-dienólico, 97. A partir do cloreto deste ácido, 98, poderíamos obter através dos ésteres ciclopentílicos não conjugados (99), os ácidos 3,5-dienólicos, dentre os quais estaria o ácido megatomóico (91).

Como esperávamos a condensação do aldeído láurico 92 com ácido malônico, em piridina, forneceu o ácido E-2-tetradecenóico 93 /39/. Porém, a separação deste ácido, da mistura reacional, não foi muito simples, devido à emulsão formada durante sua extração. Por outro lado, sua purificação também se mostrou difícil, em virtude da presença indesejável de ácido láurico, proveniente da oxidação de 92. Para evitar esta dificuldade adicional a reação foi feita sob atmosfera de nitrogênio e o produto obtido submetido a destilações cuidadosas.

A análise do espectro de IV de 93, E-34 (p.154) mostrou a formação de um ácido e as absorções de RMN-¹H, E-34 (p.154) em 5,85 (d, J ≈ 16 Hz) e 7,2 ppm (dt), referentes aos respectivos prótons α- e β-olefínicos, indicaram a configuração E para a ligação dupla do ácido E-2-tetradecenóico (93).

O éster metílico, E-2-tetradecenóico, 94, obtido pela reação de 93 com metanol em presença de ácido e destilação a pressão reduzida, controlada por CGL, forneceu um produto de pureza



100%, caracterizado pelos dados espectroscópicos, E-35 (p.155).

O refluxo de 94 com NBS /14/ em CCl_4 forneceu o derivado γ -bromado que, purificado por destilação, apresentou pureza maior que 90%, de acordo com a análise por CGL. A identificação de 4-bromo-E-2-tetradecenoato de metila, 95, foi feita pelo seu espectro de RMN- ^1H , E-36 (p.156), que apresentou as mudanças esperadas para os prótons do carbono alílico e dos carbonos α - e β -insaturados: 4,5 (dt), 5,92 (d, $J = 16 \text{ Hz}$) e 6,9 ppm (dd), respectivamente.

A debromação de 95, utilizando cloreto e carbonato de lítio em DMF /14/, permitiu obter o éster E,E-2,4-tetradecadienoato de metila (96) com pureza em torno de 90% (CGL), após sucessivas destilações. A configuração da dupla ligação introduzida em 95 foi indicada pelos espectros de IV e RMN- ^1H , E-37 (p.157).

A confirmação da configuração E,E para 96 foi feita pela análise de RMN- ^{13}C , E-38 (p.158) e por comparação com 93, E-39 (p.159), 94, E-40 (p.160) e 95, E-41 (p.161), cujos deslocamentos químicos estão dispostos na Tabela II.

O grupamento carbonila do éster 94 (163,3 ppm) apresentou a proteção normal referente ao ácido 93 (172,0 ppm), da mesma maneira que os carbonos-3 e -4. O espectro do éster bromado 95 apresentou um sinal duplo, em 51,4 ppm, característico de carbono sp^3 ligado a um átomo de bromo e a um hidrogênio; esse sinal foi transformado em um sinal duplo desdobrado no espectro obtido nas condições de FDFF, E-41 (p.161). Além disso, a presença do halogênio ocasionou proteção no carbono-3 e desproteção no carbono-5.

A proteção crescente que vinha sendo observada no carbo

Tabela II

Deslocamentos químicos de RMN-¹³C do ácido
E-3-tetradecenóico, 93, e derivados 94, 95, 96.

Estrutura	Carbonos													
	1	2	3	4	5	6	7	11	12	13	14			
<u>93</u>	172,0	120,6	151,8	32,2	27,9	—	29,4-29,6	—	31,9	22,6	13,9			
<u>94</u>	166,5	120,5	149,1	31,9	27,8	—	29,1-29,4	—	31,6	22,4	13,8			
<u>95</u>	165,6	121,1	146,5	51,4	37,8	27,4	29,2-29,3	—	31,7	22,5	13,9			
<u>96</u>	166,5	118,3	114,4	127,9	143,8	—	28,4-28,9	—	31,4	22,3	31,4			

no-3 de 94 e 95 tornou-se ainda mais acentuada em 96 (114,4 ppm). Aliás, a proteção nos carbonos -3 e -4, em relação a C-2 e C-5, respectivamente, é característica desses sistemas 2,4-dienônicos /26/. Essas observações, aliadas ao sinal em 31,6 ppm, atribuído a C-6, foram utilizadas como diagnóstico da configuração E,E do éster 96.

Retornando ao esquema de síntese proposto, a preparação do ácido E,E-2,4-tetradecadienônico (97) foi feita por hidrólise alcalina de seu éster metílico 96. Essa reação, contudo, não deu os resultados das hidrólises anteriores e a pureza do produto obtido foi menor que a esperada, conseguindo-se apenas cerca de 80%, de acordo com a análise por CGL do éster metílico preparado por reação de uma alíquota de 97 com diazometano. A caracterização de 97 foi feita usando IV e RMN-¹H, E-42 (p.162).

O deslocamento do sistema 2,4-diênico do ácido 97, feito através da reação do cloreto de ácido (98) usando ciclopentanol e TEA, resultou numa mistura de ésteres de ciclopentanol. Tentativas de purificar essa mistura, no sentido de obter somente ésteres não conjugados com a carbonila de configuração E,E e E,Z (99), não apresentaram resultados satisfatórios.

Desse modo, procurando seguir o nosso plano proposto, fizemos a hidrólise básica desses ésteres e obtivemos uma mistura de ácidos isoméricos de 91, que foram transformados nos respectivos ésteres metílicos (100) por tratamento com diazometano, objetivando a separação dos isômeros obtidos. Entretanto, várias tentativas nesse sentido não foram bem sucedidas.

A presença de isômeros configuracionais, e talvez de posição, foi comprovada pela hidrogenação catalítica dessa mistu-

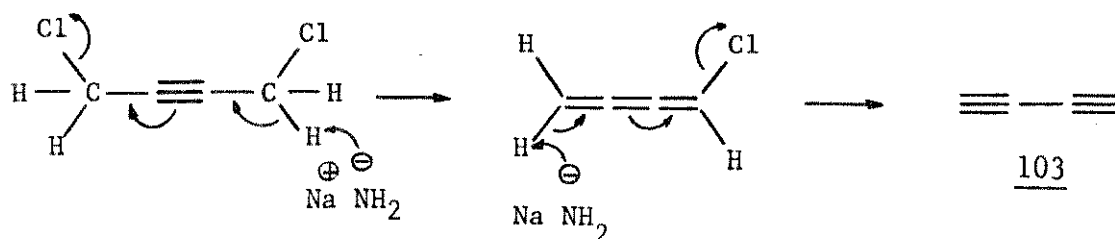
ra de ésteres metílicos, que forneceu um só produto de acordo com análise por CGL, indicando a ausência de demais possíveis produtos da reação.

Dada a impossibilidade de separar esses ésteres, a caracterização final e definitiva da presença do isômero ativo só seria possível pela análise comparativa dessa nossa mistura com a de uma amostra /38/ autêntica.

Lamentavelmente, nosso empenho em conseguir essas amostras foi frustado.

Terminando, podemos afirmar apenas que nosso esquema proposto leva certamente a uma mistura de isômeros, mas não podemos apresentar, por enquanto, evidências da existência ou não do produto ativo, idéia central dessa nossa tentativa.

Utilizamos o amideto de sódio para fazer a deidrocloração do 1, 4-diclorobutino. Esta parece ocorrer através do clorocumuleno correspondente, que por sua vez sofre deidrocloração para dar 1-3-butadiino (103).



A posterior formação do sal monossódico de 103 e a condensação com brometo de n-butila permitiu-nos obter o 1,3-octadiino (101), / 3 / cuja identificação foi feita por espectroscopia do IV e RMN- ^1H .

O espectro de IV de 101 apresentou as absorções esperadas em 3310 e 2230 cm^{-1} , correspondentes a estiramentos (C-H e C C , respectivamente) para acetileno terminal, e 2300 cm^{-1} , de acetileno central. O espectro de RMN- ^1H apresentou um sinal triplo largo em $2,3\text{ ppm}$ atribuído aos prótons do carbono metilênico α ao carbono acetilênico. Essa complexidade no tipo de sinal é originada pelo acoplamento à longa distância que ocorre nessa classe de substâncias através dos carbonos sp /42/.

O tratamento de 101 com magnésio e brometo de etila, seguido de reação com dióxido de carbono, forneceu o ácido 2,4-no

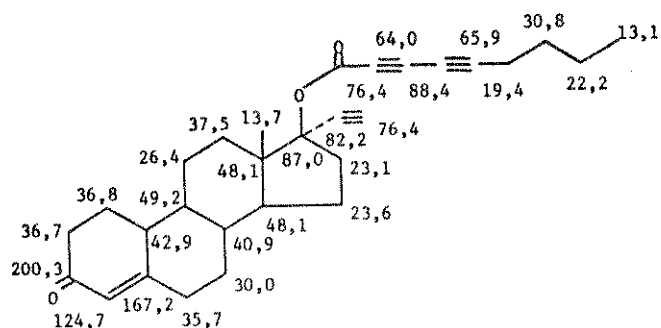
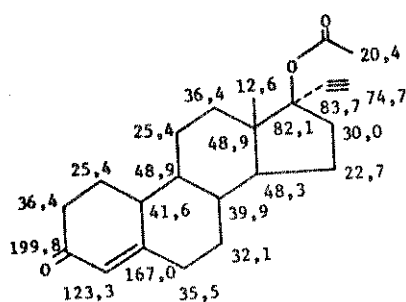
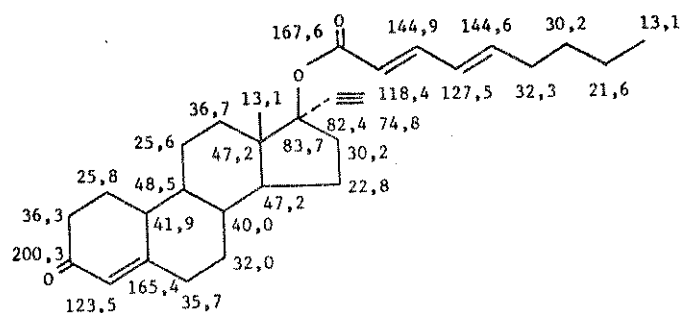
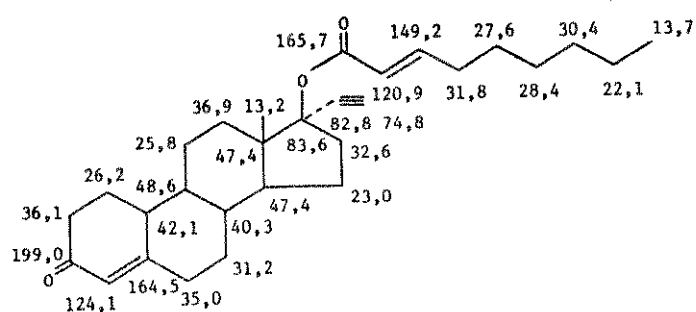
nadiinônico, 102. O espectro de IV de 102 permitiu caracterizá-lo facilmente como ácido acetilênico conjugado, devido ao deslocamento para a região de alta frequência das absorções dos carbonos acetilênicos correspondentes ao hidrocarboneto 101, causada pela presença da carboxila. Esta, por sua vez, apresentou absorção em região de baixa frequência, 1690 cm^{-1} , em comparação com ácidos saturados lineares ou com ácidos etilênicos conjugados /43/.

A reação do cloreto de ácido 102 com NET (2) foi feita da mesma maneira que para seus ésteres anteriores (Parte Experimental I) usando etóxido de tálio 77; seu éster, 2,4-nonadiinoato de NET (16), foi caracterizado por métodos espectroscópicos. O espectro de IV de 16, E-46 (p.156), apresentou a absorção do grupo carbonila, como era previsto, em região de frequência mais alta, 1720 cm^{-1} , e as absorções em 1670 e 1615 cm^{-1} foram atribuídas, respectivamente, aos carbonos 3 e 4, da cetona α,β -insaturada, do anel A de NET.

As atribuições dos sinais dos carbonos de 16, apresentados no espectro de RMN- ^{13}C , E-47 (p.167), foram feitas em comparação com os deslocamentos químicos de 2 e modelos disponíveis: 68, 12 e 13, dispostos na página seguinte.

Em 16 foram observadas as seguintes mudanças no anel D em relação a NET (2): desproteção em C-17 (7,8 ppm), proteção acentuada em C-16 (12,5 ppm) e pequena desproteção em C-15 (0,9 ppm), como esperado, e também pequenas desproteção e proteção em C-13 e C-14, respectivamente.

Como pode-se notar, essas mudanças foram similares às do acetato de 1-etinilciclopentanol 68, e dos ésteres mono- e dietilênicos 12 e 13, se bem que de grandeza diferentes, particularmente em C-17 e C-16.

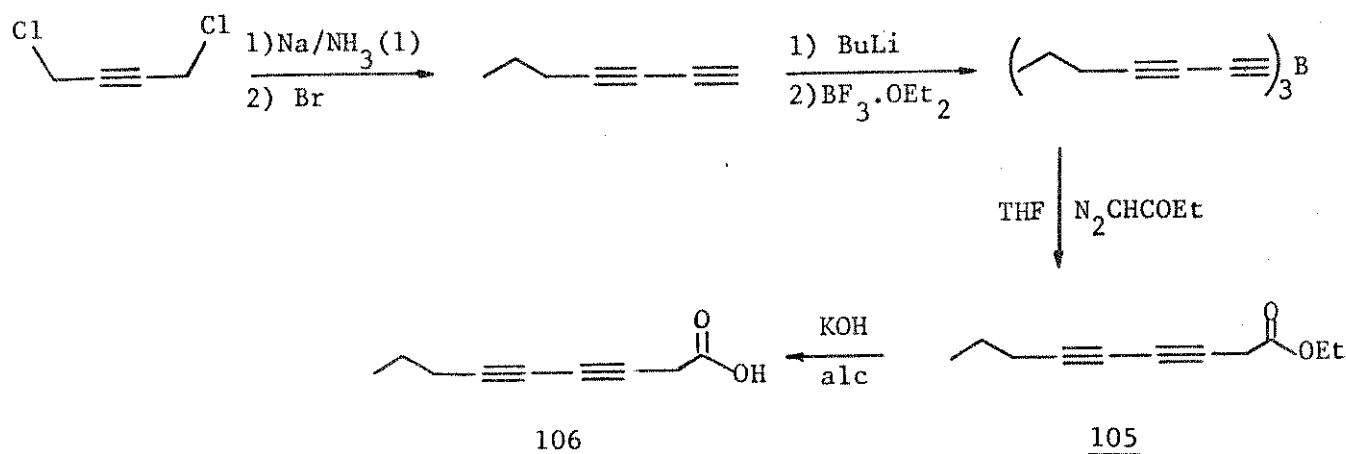


O grupamento etinil em 16 apresentou as mesmas alterações verificadas em 68, 12 e 13: efeitos de proteção no carbono sp adjacente à C-17 e de desproteção no carbono sp terminal, sendo esses mais fortes nesses carbonos em 16, do que nos dois ou-

tros ésteres.

III.2. Ácido 3,5-nonadiinóico (106): tentativa de preparo via derivado trialquinilborano

Tentativas feitas para a obtenção do ácido 3,5-nonadii -
nóico / 3 / usando o esquema abaixo não foram bem sucedidas.



Nossa escolha com relação a esse processo se justifica não só com base na preparação e identificação feita para o intermediário 1,3-heptadiino (104) / 3 /, mas também pelo fato de ser apenas um o frasco reagente ao longo de toda preparação, a partir de 104 /44/.

Para a síntese de 104 fizemos uma ligeira modificação na

preparação do amideto de sódio, que segundo Vaughn /45/ devia ser feita à temperatura ótima de -34° , evitando desse modo possíveis rearranjos acetilênicos, e em presença de ar, para consumir excesso de sódio presente. A partir dessas mudanças nosso rendimento melhorou, de 45% para 50%. A caracterização de 1,3-octadiino (104) feita por IV e RMN- ^1H / 3 /.

A reação de 104 em THF foi feita com metil lítio (-20°), seguida de adição lenta de trifluoreto de boro a -60° , e subsequente adição de diazoacetato de etila / 3 / em éter (Parte Experimental II). Os sinais do espectro de RMN- ^1H do produto obtido fizeram-nos acreditar em sua obtenção: a absorção em torno de 3,3 ppm, como sinal múltiplo, poderia ser atribuída aos prótons do carbono metilênico α à carbonila e à ligação tripla. As várias tentativas feitas para purificar o possível éster 105, usando cromatografia em coluna ou CCD preparativa não foram eficientes.

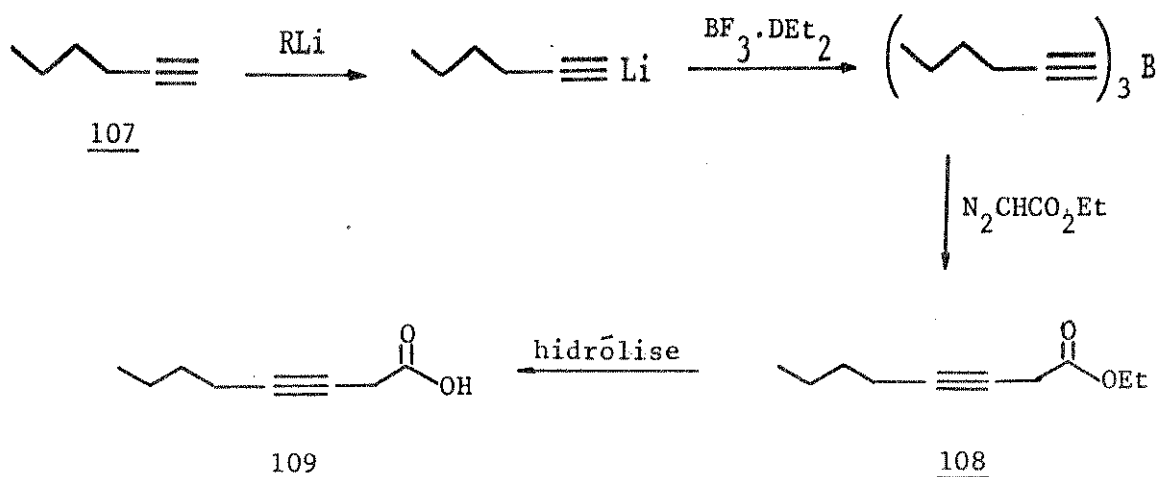
A partir desses resultados duvidosos resolvemos buscar um modelo com uma só ligação tripla — um ácido — e fazer sua síntese, procurando, então, reproduzir os resultados na síntese do ácido 3,5-nonadiinônico (106).

O modelo que nos pareceu mais simples de ser sintetizado foi o ácido 3-octinônico, usando como produto de partida 1-hexino, que teria também, por sua vez, de ser sintetizado.

A obtenção desse modelo simplificado é o assunto do item seguinte.

III.3. Síntese do ácido 3-octinóico (109)

O primeiro caminho investigado por nós seria o mesmo utilizado por Hooz /44/ e aplicado na tentativa de síntese de 106. O ácido 109 seria então pela hidrólise do éster propargílico, 3-octinoato de etila 108 /44/.



Para a execução deste esquema havia necessidade de, não só preparar o 1-hexino, 107, mas também preparar n-butil-lítio e diazoacetato de etila, reagentes estes de difícil manipulação e preparação.

As dificuldades foram muitas, mas conseguimos na medida do possível resolver os problemas iniciais, o que relataremos a seguir.

III.3.1. Preparação de 1-hexino (107)

A preparação do 1-hexino se baseia na clássica

reação ácido-base entre acetileno e uma base forte, o amideto de sódio, e fornece o acetileto de sódio. Este sal, um nucleófilo, ataca o agente alquilante, brometo de n-butila, desloca o bromo e produz o novo 1-alquino.

A técnica empregada /46/ na primeira preparação de 1-hexino (107) não apresentou rendimento satisfatório. O segundo método utilizado /47/, no entanto, permitiu sua preparação com bom rendimento, cuja análise por CGL, mostrou pureza de 100% (Parte Experimental II).

III.3.2. Preparação de n-butil-lítio e sua titulação

Uma das grandes dificuldades encontrada no campo da síntese é a aquisição de reagentes, desde os mais simples mas indispensáveis para alguns tipos de síntese. Este foi o grande problema encontrado com relação a este alquil-lítio, que além de não ser encontrado no mercado interno é preparado em éter, o que dificulta o seu acondicionamento.

Para transpor esses obstáculos nos empenhamos em criar condições em nosso laboratório que tornassem possível a preparação do n-butil-lítio e, sempre que houvesse necessidade de um novo estoque deste reagente, pudessemos consegui-lo pela reprodução da técnica anteriormente utilizada.

Inúmeras tentativas de preparação do n-butil-lítio /47/, em éter ou hexano, foram realizadas.

Felizmente, conseguimos sua preparação com título bom, reproduzível cuja titulação /48/ pôde ser confirmada quando necessário, por dois métodos /48,49/ dentre os vários existentes.

III.3.3. Preparação do diazoacetato de etila

A preparação desse diazo-derivado foi feita anteriormente em nosso laboratório / 3/.

A técnica é a seguinte: prepara-se o cloridrato de glicina, adiciona-se solução saturada de nitrito de sódio juntamente com éter e em presença de ácido sulfúrico 4N o diazoacetato de etila é formado.

A partir dessa técnica só conseguimos uma solução concentrada do éster em éter, mas a certeza da quantidade exata desse diazo-derivado só é possível através da destilação /50/. Infelizmente, não dispunhamos de condições adequadas de segurança para tal, e assim o utilizamos com muito cuidado em solução etérea concentrada (Parte Experimental II).

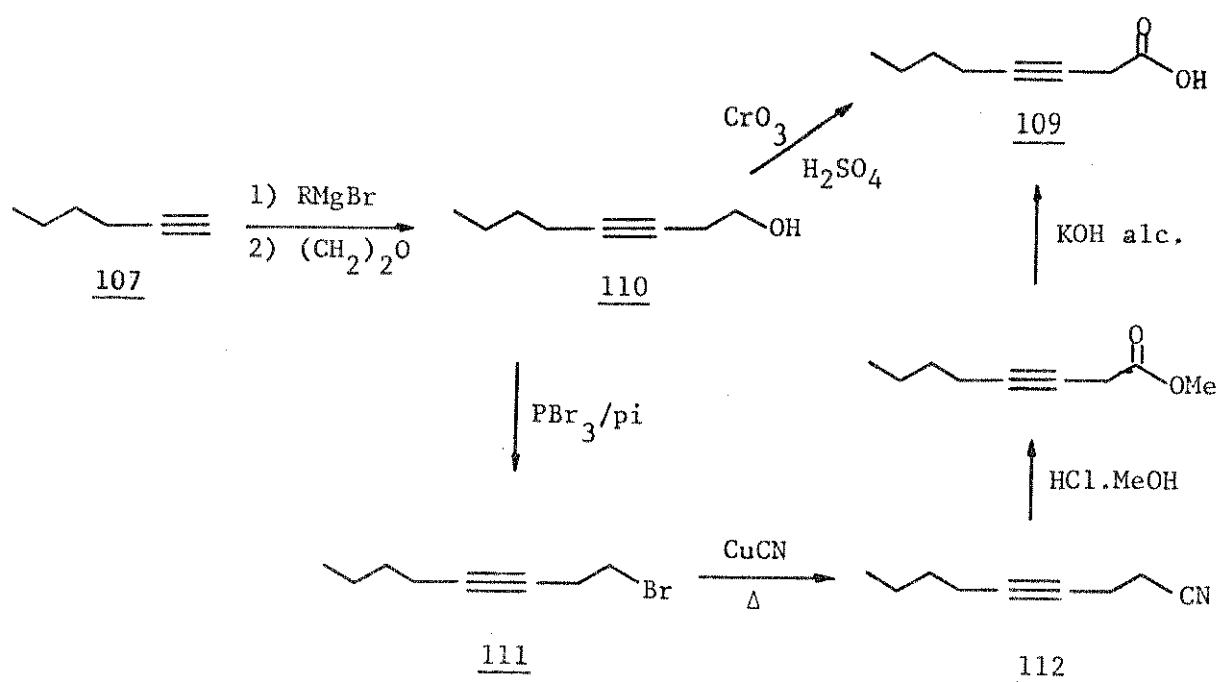
A sequência proposta (p. 56) foi realizada e a destilação do éster 108 forneceu um produto cujo espectro de RMN-¹H não nos deu indicações da formação de 3-octinoato de etila, embora tenha apresentado uma só mancha em CCD (Parte Experimental II).

O espectro de 108 apresentou-se muito simples com somente três absorções. Os sinais triplo e quádruplo em 1,3 e 4,2 ppm, foram atribuídos à etila do grupamento carboetóxi, e o sinal simples em 3,9 ppm, referente a dois prótons, nos levaram a pensar na possibilidade de rearranjo na molécula do diazoacetato.

Diante dessas dificuldades resolvemos escolher outros caminhos que nos conduzissem ao ácido 3-octinóico (109).

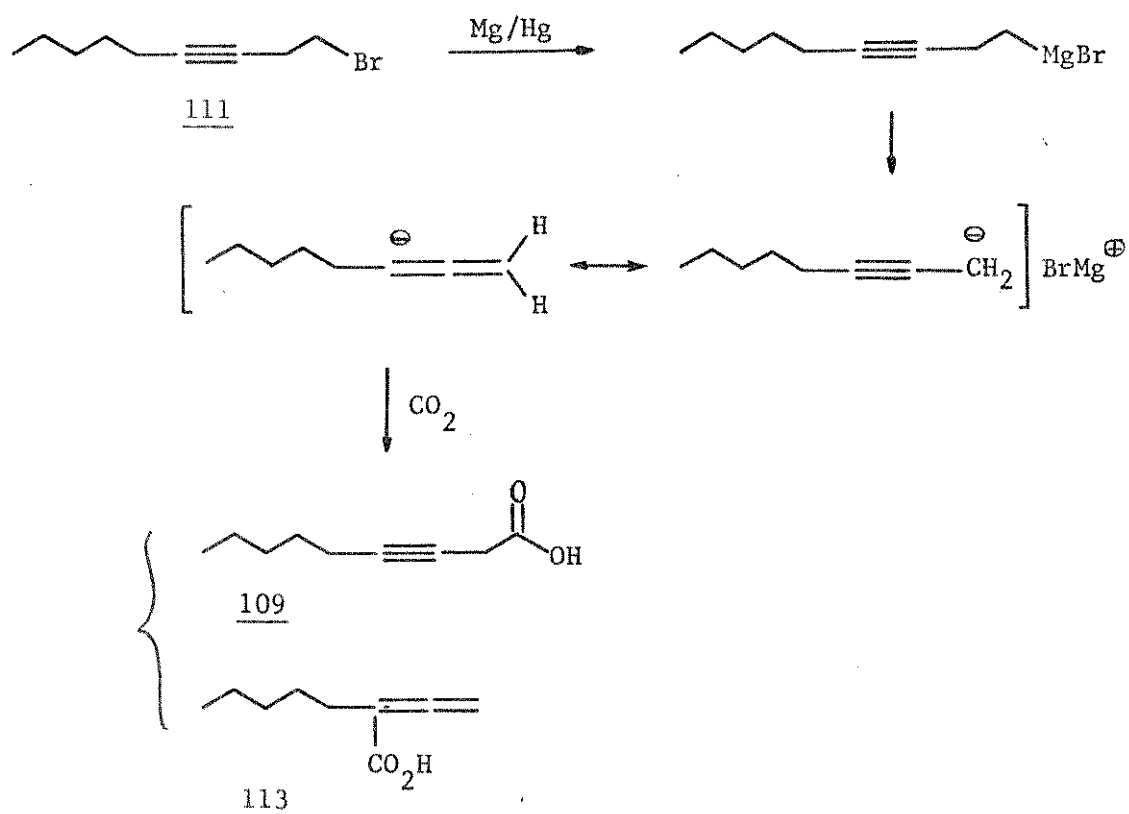
Algumas das outras alternativas possíveis para a preparação desse ácido serão consideradas a seguir.

O ácido 109 foi anteriormente sintetizado por dois caminhos diferentes /51,52/, usando, no entanto, o mesmo produto de partida, 1-hexino 107, e também o mesmo intermediário, o 3-octino-1-ol (110), como podemos ver no esquema seguinte.



O derivado propargílico 110 foi também obtido pela condensação do sal de sódio de 107 com óxido de etileno, porém com baixo rendimento; a escolha desse outro caminho passando através da nitrila acetilênica (112), pareceu ao autor mais conveniente /51/.

Entretanto, na síntese do homólogo de 109, ácido 3-noninóico /53/ parece ter ocorrido rearranjo propargílico, também evidenciado quando foi obtida nitrila acetilênica e alênica, por aquecimento do brometo propargílico, homólogo de 111 /53/.



Fomos incentivados, no entanto, pelo rendimento alcançado na preparação de 110 /56/, obtido através do sal de lítio de 107 e óxido de etileno usando HMFA como solvente.

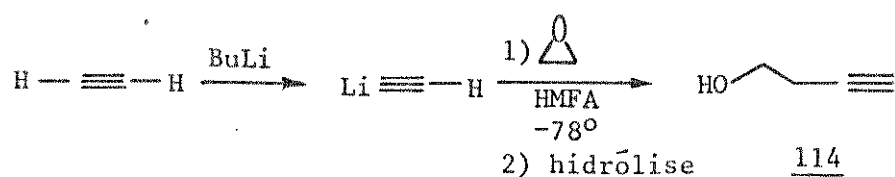
Para testar a preparação de 110, sintetizamos o 3-butino-1-ol 114 /57,58/.

III.3.4. Preparação de 3-butino-1-ol (114)

Assim, embora a síntese de 3-butino-1-ol, 114 não tenha sido conseguida com o rendimento desejado, possibili

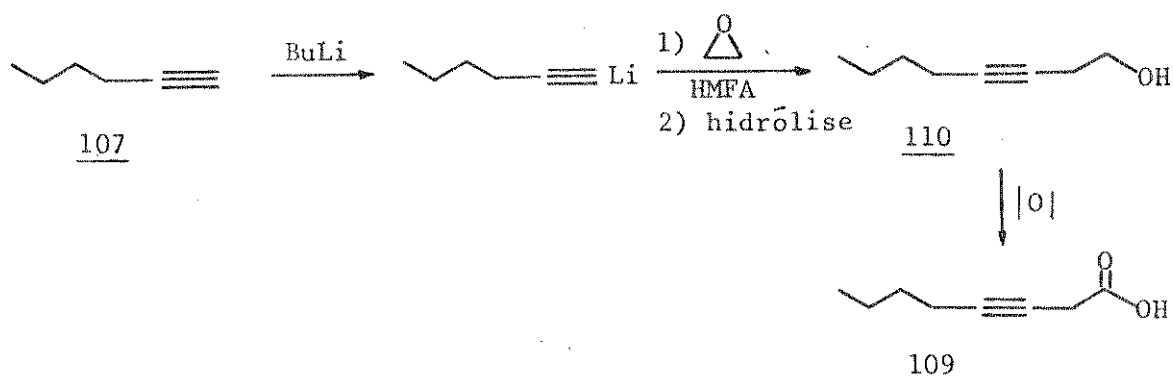
tou não só testar a preparação do alquil-lítio, mas também comprovar a viabilidade e a pureza da condensação do acetileno de sódio com o epóxido, segundo o esquema.

A caracterização de 114 foi feita por métodos espectroscópicos, E-48 (p.168), por comparação com os dados da literatura /58/. Tentativas de oxidação de 114 com reagente de Jones /59/ não deram resultado.



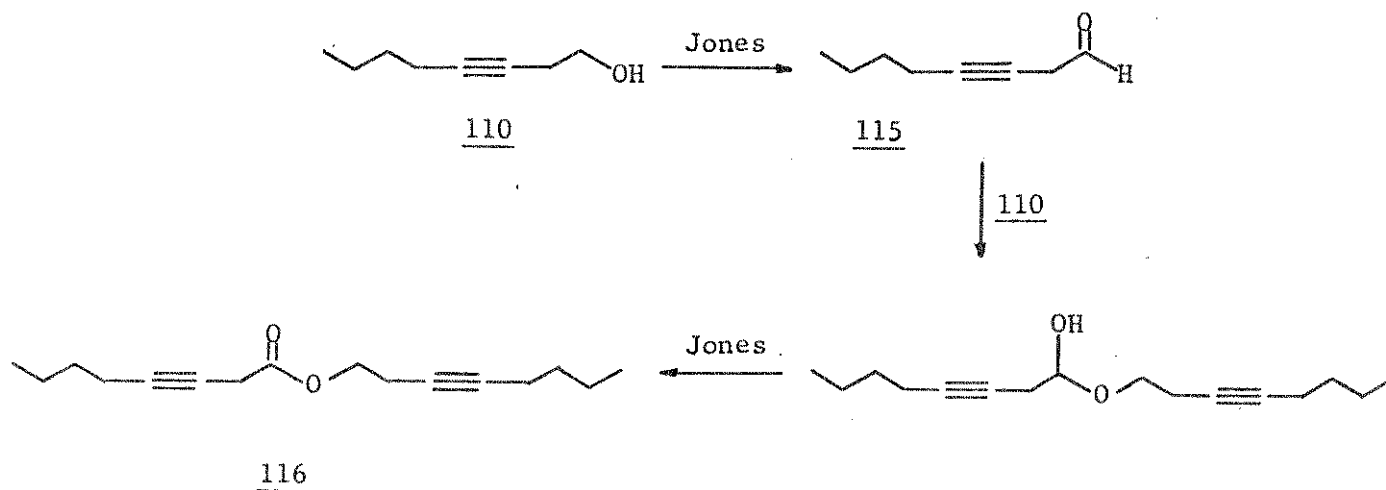
III.3.5. Preparação de 3-octino-1-ol (110)

Resolvemos então tentar a preparação de 3-octino-1-ol 110, pelo mesmo caminho que 114, já que esta síntese foi bem sucedida.



Reação de n-hexino (107) com n-butil-lítio forneceu o correspondente sal de lítio, que em presença de HMFA reagiu com óxido de etileno, fornecendo 110, caracterizado por métodos espectroscópicos, E-49 (p.169).

Depois de várias tentativas de oxidação /60/ de 110 conseguimos obter o ácido 3-octinóico 109, caracterizado por IV e RMN-¹H, E-51 (p.171), e com a literatura /56/. No entanto, tentativas de oxidação usando o reagente de Jones /59/ sobre o álcool conduziram à formação de um éster, provavelmente obtido pela oxidação de um hemiacetal, obtido a partir da condensação do aldeído intermediário (115) e do álcool. Este éster, 3-octinoato de 3-octinoíla (116), foi caracterizado por métodos espectroscópicos, E-52 (p.172).



Tentamos buscar outro caminho de síntese para o ácido 3-octinóico (109), fundamentados na preparação de ácidos acetilênicos de cadeia longa, obtidos pela condensação de um ácido ω -bromado, com excesso de alquil-lítio em amônia líquida-

acetais α -acetilênicos, cujas hidrólises forneceram aldeídos α -acetilênicos /63/. Este tipo de condensação foi também aplicada na síntese de diacetais acetilênicos, que por formólise produziram os respectivos mono- e dialdeídos acetilênicos. Esses diacetais são "sintones" importantes na preparação de outros derivados acetilênicos, e seu uso foi estendido à obtenção de álcoois e aldeídos alênicos /64/.

De maneira análoga, aldeídos β -acetilênicos podem ser preparados por hidrólise dos respectivos acetais β -acetilênicos /65/. Os caminhos mais simples para a síntese desses acetais β -acetilênicos são dois: condensação de derivado organomagnésiano β -acetilênico com orto formiato de etila e reação de acetiletos alcalinos com acetal α -bromado.

A preparação de 1,1-dietoxi-3-octino (117) foi feita pelo último caminho mencionado usando 118, cuja hidrólise forneceu o 3-octinal (115) /65/.

Resolvemos desenvolver um esquema para a síntese do ácido (109), semelhante ao usado por Duran /65/ para a síntese de 117.

A condensação de 2-bromo-1,1-dietoxietano 118 com 1-hexino foi feita através do sal de lítio de 107 em presença de HMFA, com base na técnica usada para síntese de acetilenos internos: reação de brometos de alquila com alquiniletos de lítio /66/. A síntese do acetal 117 foi conseguida com excelente rendimento, o mais alto obtido em condensação com alquil-lítio (Parte Experimental II).

O acetal 117 foi caracterizado por métodos espectroscópicos, E-53 (p.173). A absorção no espectro de IV em 2270 cm^{-1} indicou a formação de acetileno interno. Análise por

RMN- ^1H de 107, apresentou dois grupos de sinais múltiplos em 2,4-2,65 ppm e 2,0-2,35 ppm, atribuídos respectivamente aos prótons dos carbonos 2 e 5, que permitiram sua fácil caracterização. A hidrogenação total de 117 forneceu o acetal saturado correspondente, 1,1-dietoxioctano (118), de pureza 100% segundo CGL. Seus espectros de IV e RMN- ^1H , E-55 (p.175) não apresentaram absorção relativa a acetileno.

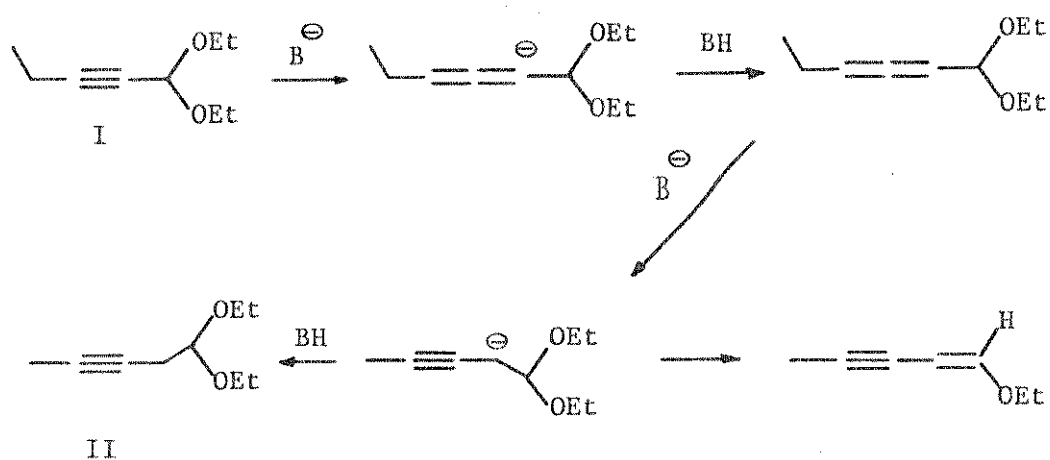
A primeira tentativa para a obtenção do aldeído β -acetilênico (115), a partir de 117, foi feita usando NCl 4 N, que por agitação durante 1,0 h., produziu somente hidrólise parcial. No entanto, com mais tempo de reação a CGL indicou uma mistura de três produtos. A análise dos dados de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C forneceu indicações de uma possível isomerização do acetileno a aleno.

Um outro ensaio de hidrólise para obtenção de 115, feito usando ácido oxálico, em presença de hidroquinona /67/, método empregado para preparação de aldeídos α -acetilênicos, não obteve êxito.

A obtenção de 3-octinal (115) foi somente possível em presença de ácido fórmico /64/ e o produto obtido, com ótimo rendimento, foi caracterizado por métodos espectroscópicos, E-56 (p.176). Seu espectro de IV apresentou absorções em 2770 e 2750 cm^{-1} , típicas de estiramento C-H, 1740 cm^{-1} de estiramento C=O de aldeídos, e absorção em 2220 cm^{-1} a estiramento C C de acetileno terminal. O espectro de RMN- ^1H de 115, E-56 (p.176) apresentou, como o do acetal correspondente, um sinal duplo em 2,0-2,4 ppm que foi correlacionado aos prótons do carbono 5. Porém, os prótons do carbono 2, α ao grupamento carbonila, apresentaram um sinal quádruplo ($J = 3 \text{ Hz}$) em 3,25 ppm, mostrando-

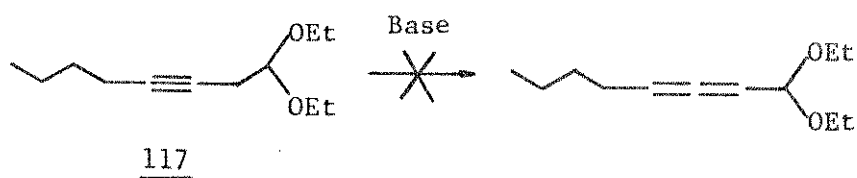
se mais protegidos que os prótons correspondentes do acetal. O próton aldeído apresentou sinal triplo em 9,7 ppm ($J = 3$ Hz).

Isomerização, em meio alcalino, foi relatada para acetais α -acetilênicos /67/:



A isomerização do acetal α -acetilênico (I) à acetal β -acetilênico (II) foi feita com t-butóxido de potássio em presença de DMSO.

Embora haja confirmação dos produtos obtidos nesses rearranjos /67/, nossas tentativas de isomerização do acetal 117 e do aldeído (115), usando diferentes meios alcalinos em várias condições, não foram bem sucedidas.



Para que soubéssemos como se apresenta e se comporta um derivado alênico, fizemos a fotólise do ácido E,E-2,4-hexadienóico (III) /68/, e assim obtivemos um ácido β -alênico, ácido 3,4-hexadienóico (IV).



Tentativas de oxidação de 3-octinal (115).

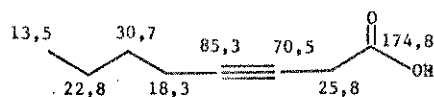
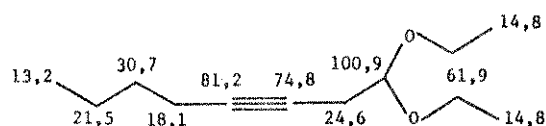
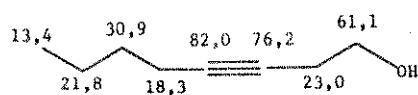
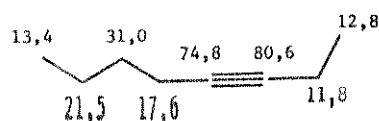
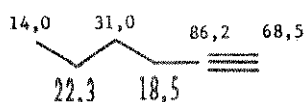
A oxidação de aldeídos insaturados não conjugados tem sido obtida com um grande número de reagentes oxidantes.

Estudo de RMN- ^{13}C de derivados propargílicos.

As substâncias 3-octino-1-ol (110), 1,1-dietoxi-3-octino (117) e ácido 3-octinóico (109), sintetizadas a partir do 1-hexino (107), foram analisadas também por RMN- ^{13}C .

A introdução de um grupamento etila em uma ligação tripla, como no 3-octino (120) /70/, produziu desproteção no

carbono 3 e proteção no carbono 4, em relação ao 1-hexino. Entretanto, a presença de grupos polares, como em 110, E-50 (p. 70), 117, E-53 (p.173) e 109, E-50 (p.170), ocasionaram desproteção em C-4 e proteção de 4-10 ppm em C-3, enquanto que o carbono 5 apresentou pequena desproteção e o carbono 6 permaneceu praticamente inalterado. Por outro lado, C-2 mostrou uma desproteção bem acentuada (12-14 ppm).



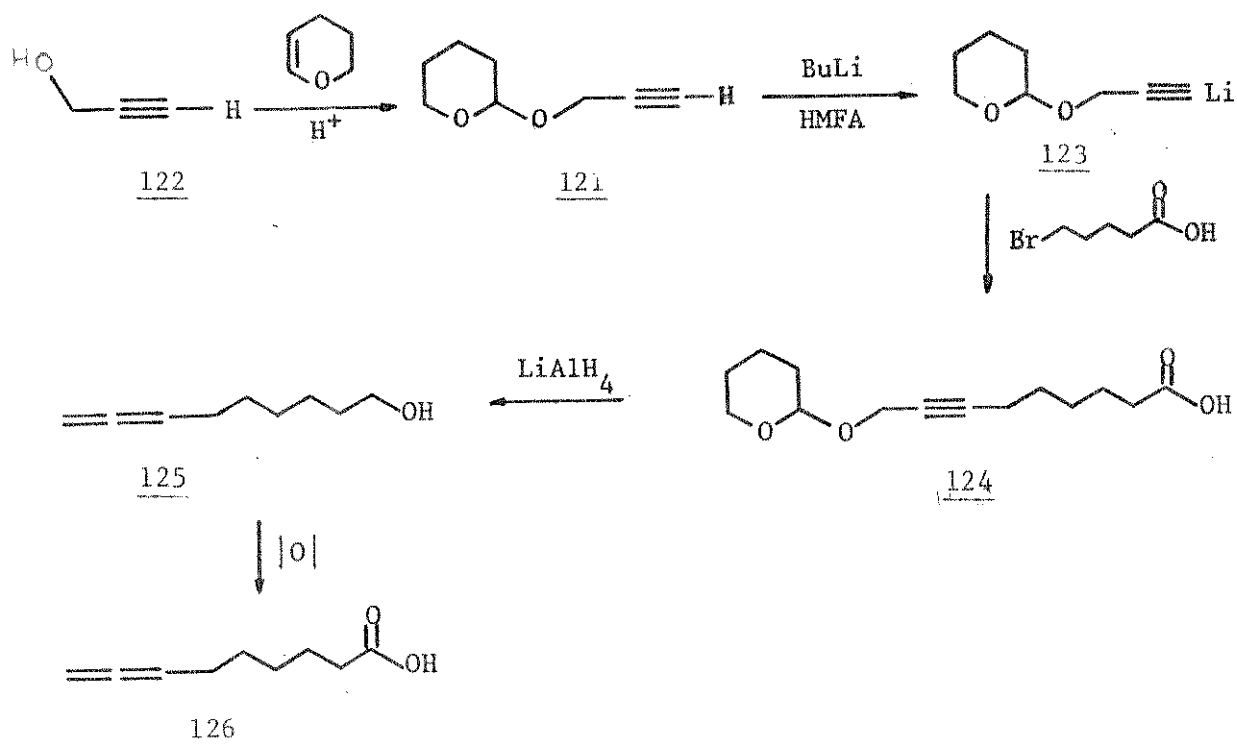
CAPÍTULO IV

SÍNTESE DO ÁCIDO 7,8-NONADIENÓICO (126)

O caminho sintético mais conveniente para substâncias contendo um sistema de ligações duplas acumuladas, é via o correspondente intermediário acetilênico e é a base o afortunado esforço nesta área, como demonstraram comunicações recentes.

Inicialmente, a síntese que planejamos foi baseada nos conhecimentos adquiridos nas preparações anteriores de ácidos acetilênicos internos (Capítulo III), tendo como uma das etapas chaves a condensação do ω -bromo ácido com 1-alquino, através do sal de lítio /70/. O ácido acetilênico condensado em presença de hidreto de lítio e alumínio teria a ligação tripla transformada em ligação acetilênica, juntamente com a redução do grupoamento carboxílico em alcoólico /71/. Este álcool alênico, por sua vez, por oxidação daria o ácido alênico, ácido 7,8-nonadienóico (126).

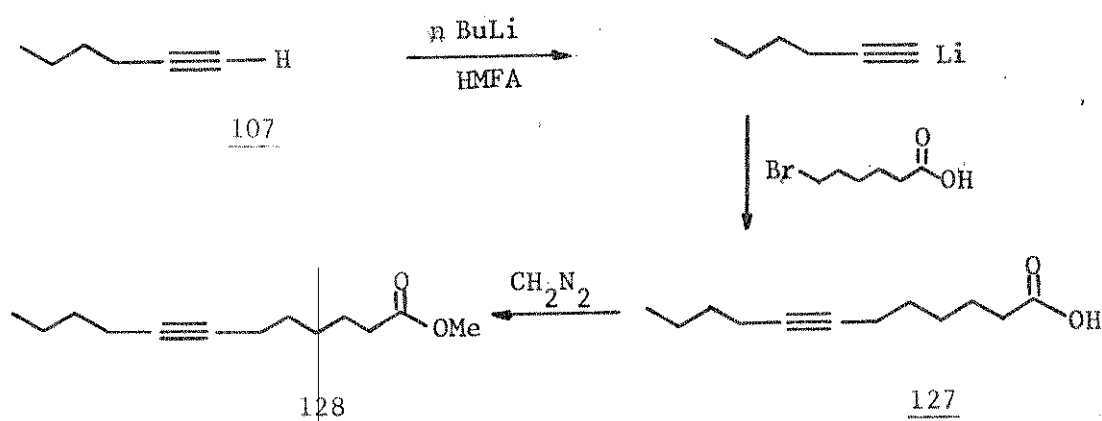
O 3-propino-1-ol, álcool propargílico (122) é comumente usado como matéria-prima para preparação de alcenos, alcinos e alenos internos, devido às possibilidades de funcionalização da hidroxila em posição- γ e aumento da cadeia carbônica através do carbono acetilênico terminal. Para que essa cadeia possa ser aumentada usando um alquileto de lítio, é necessário a proteção do grupoamento hidroxila de 122 contra a alquilação, evitando o gasto desnecessário deste alquileto e impedindo assim a formação do correspondente alcóxido metálico.



Tendo em vista essas observações, fizemos a proteção do grupamento alcoólico de 122, por um método elegante e simples, através da formação do tetraidropiraniol éter (tetraidro-2H-piranioloxi-1-propino) 121, pela reação com 2,3-diidropirano. O éter 121 já foi identificado por métodos espectroscópicos / 72 /. Seu espectro de RMN- 1H E-57 (p.177) apresentou um sinal triplo em 2,3 ppm, atribuído ao próton do carbono 1 e um sinal duplo em 4,1 ppm correlacionado aos prótons metilênicos de C-3. As absorções em 1,3 ppm foram atribuídas aos prótons dos carbonos 3, 4 e 5, e os sinais em 3,5-4,0 e 4,8 ppm aos hidrogênios de C-6 e C-2, respectivamente.

Objetivando a preparação do produto condensado 124 fize

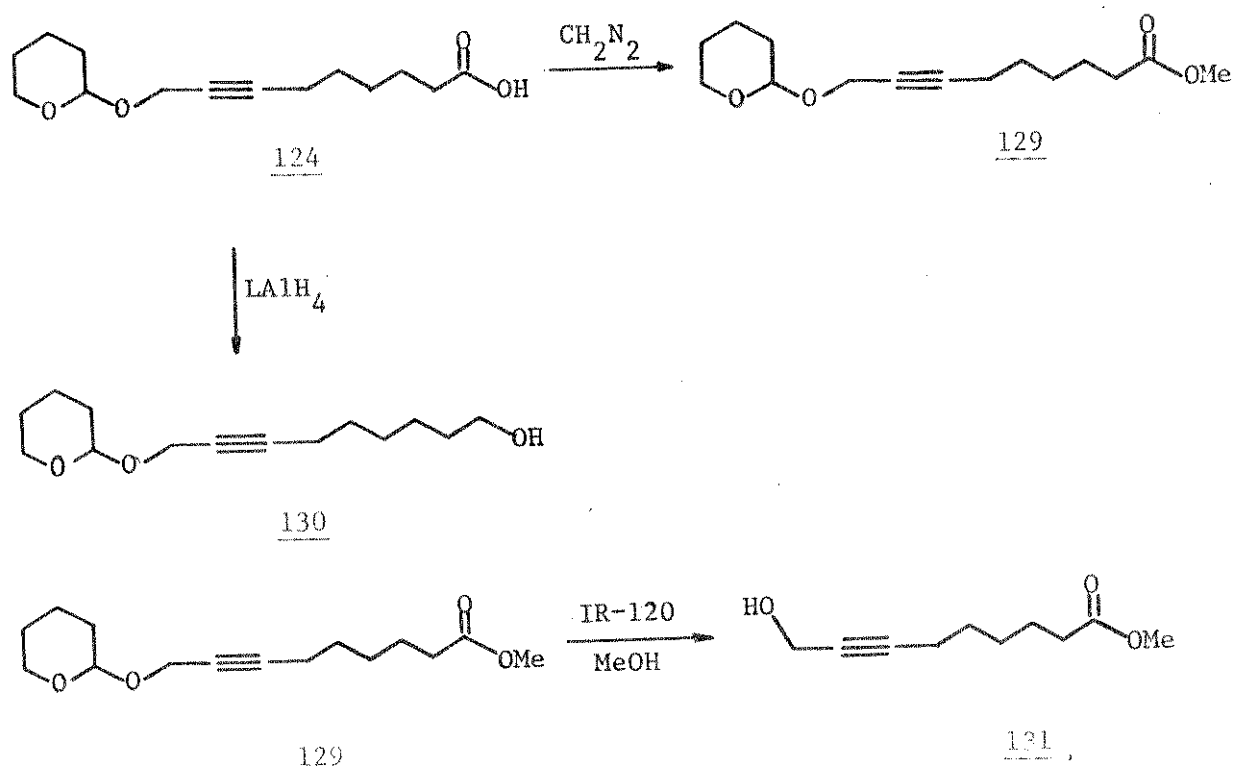
mos um estudo preliminar da reação com o ω -bromo ácido, usando para tal um acetileno mais simples o 1-hexino 107. A reação foi feita tendo como solvente HMFA / 66 / (Parte Experimental III) e o ácido 7-dodecinóico (127) foi bem caracterizado através do éster metílico (128). O espectro de IV de 128 (p.178), apresentou uma absorção em 1750 cm^{-1} , característica de éster, e seu espectro de RMN- ^1H , E-58 (p.178) confirmou a condensação pelo desaparecimento da absorção em 2,3 ppm, de acetileno terminal, e o surgimento de um sinal triplo em 1,9-2,5 ppm, correspondente aos prótons metilênicos dos carbonos 2, 6 e 9.



Apesar da preparação de 127 ter sido conseguida com bom rendimento (80%), várias tentativas foram necessárias para a síntese de 124 (Parte Experimental III). O éster metílico de 124, 129, tetraidro-2H-piraniloxi-7-octinoato de metila foi caracterizado por métodos físicos. No espectro de RMN- ^1H , E-59 (p.179) observamos também a presença do acoplamento a longa distância en

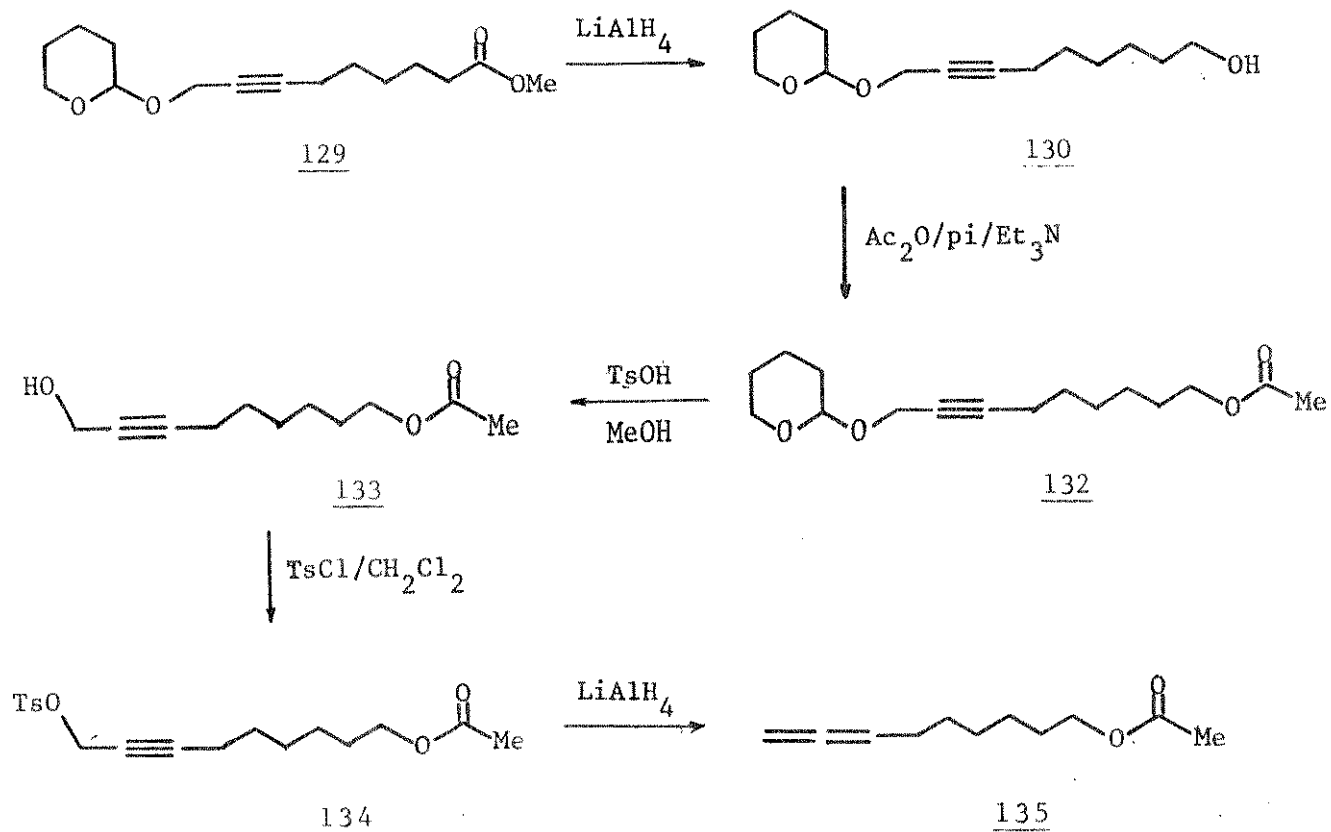
tre os hidrogênios metilênicos- α aos carbonos acetilênicos, pelos sinais duplo e triplo em 2,3 e 4,2 ppm atribuídos aos prótons de C-6 e C-9.

As tentativas para redução de 124 a 130, nona-7,8-dien-1-ol, não foram bem sucedidas, ocorrendo somente a redução do ácido a álcool fornecendo o derivado 131 /73,74,75/.

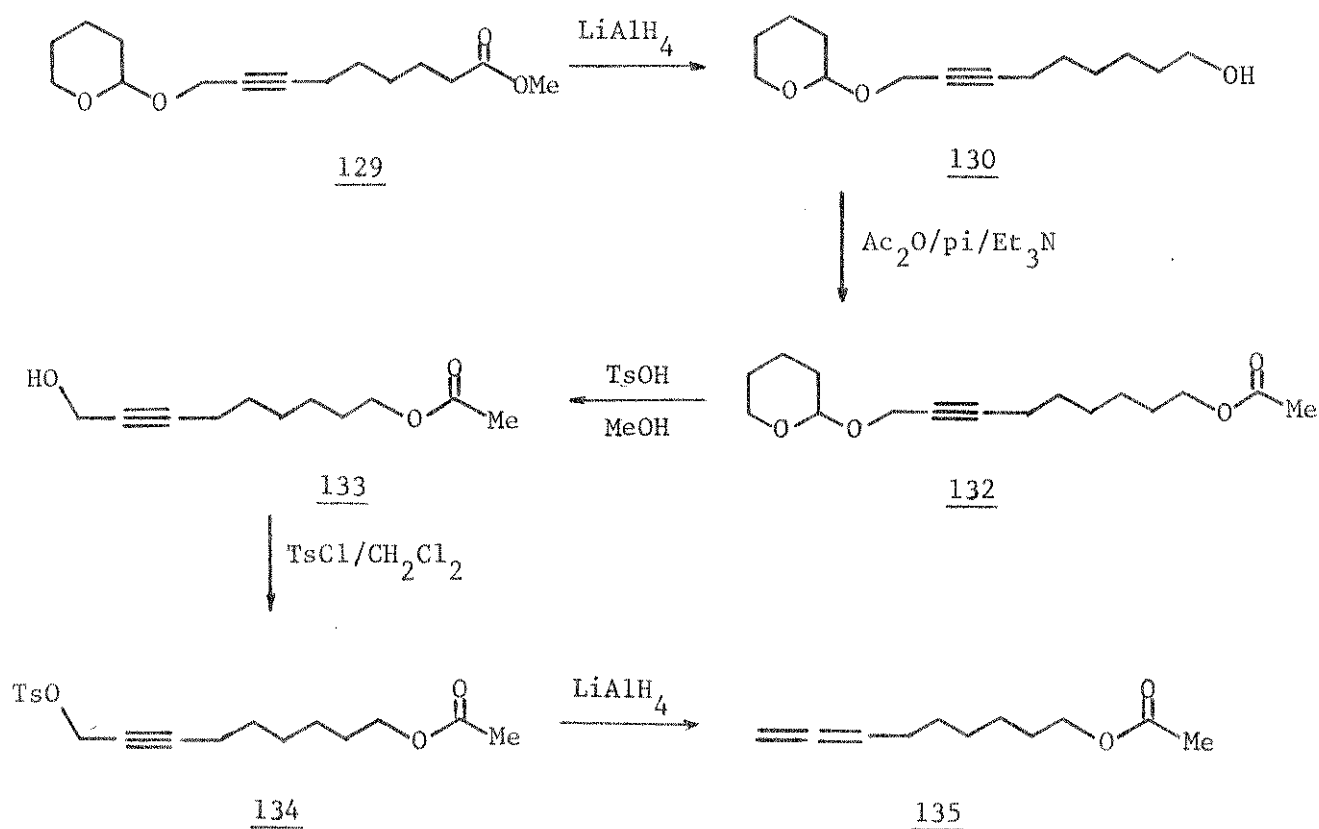


Embora a literatura registre hidrólise desse grupo protetor, seja facilmente conseguida, as condições não são brandas o suficiente para não hidrolizar também o éster. A saída desse grupo protetor, sem afetar o restante da molécula, foi somente possível em condições muito brandas, filtração através de coluna de resina (IR-120) em metanol (Parte Experimental III) fornecendo o derivado propargílico 131.

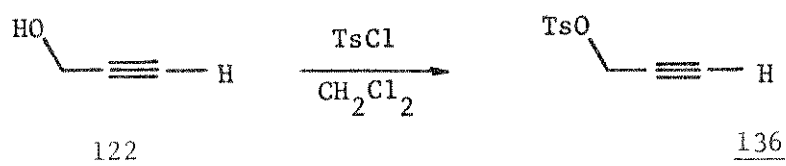
Desse modo, planejamos um outro esquema de síntese, a partir do produto já sintetizado 129.



O tratamento de 129 com LiAlH_4 resultou também no álcool derivado 130. A acetilação de 130 foi feita usando combinação de bases, piridina e trietilamina / 75/ resultando no acetato 132, acetato de 130, bem caracterizado por métodos espectroscópicos E-60 (p.180).



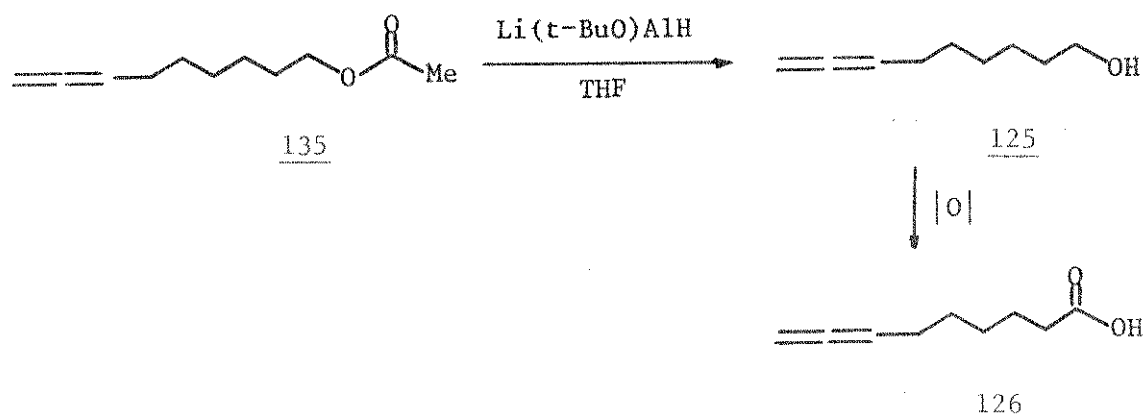
O grupamento tetraidropiranílico de 131, não foi resistente ao tratamento ácido, com ácido p-toluenossulfônico / 77 /, e o álcool 131, (acetato de 2-nonino-1-ol) foi obtido. Este derivado 132, no entanto, por reação com cloreto de tosilato / 77 /, forneceu o respectivo tosilato 134, do mesmo modo que o simples álcool propargílico (136).



A caracterização de 134 foi feita por métodos físicos E-61 (p.181), como também a do seu derivado propargílico (135).

Redução de 133 com hidreto de lítio e alumínio forneceu o derivado alênico 135. A conclusão da presença de aleno, foi baseada na informação dada pelo espectro de IV E-62 (p.182).

O esquema a seguir mostra o caminho no qual esse derivado alênico (136) pode ser levado ao ácido (126).



A reação de (135) para (125) é descrita na literatura / 77 /. A passagem seguinte emprega o tipo de oxidação por nós utilizada com sucesso (Ítem III.2.1, pág. 56).

A obtenção de 126, portanto, baseia-se no produto chave 135, por nós obtido, ficando a preparação dos derivados 125 e 126, em aberto, do mesmo modo que a preparação de 11 e de 18.

CAPÍTULO V

TESTES BIOLÓGICOS

Testes biológicos realizados* com os ésteres preparados, relatados neste trabalho, apresentaram alguns resultados promissores.

É de nosso conhecimento que quatro dos ésteres de testosterona se mostraram, in vivo, com boa atividade:

- a) E,E-2,4-hexadienoato de testosterona (22)
- b) E-2-heptenoato de testosterona (23)
- c) E-2-nonenoato de testosterona (21)
- d) E-3-nonenoato de testosterona (7).

Não temos ainda resultados dos ésteres da nor-etiniltestosterona (NET).

* Centro de Desenvolvimento de Anticoncepcionais para Pesquisas de População. Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NIH-USA).

PARTE EXPERIMENTAL I

DERIVADOS ETILÊNICOS

Cloreto de E-2-hexenoíla (36)

Cloreto de tionila (4,9 g, 0,042 mol) foi adicionado a uma solução de ácido E-2-hexenóico (3 g, 0,026 mol) em clorofórmio (80 ml) e a mistura foi refluxada durante 3,0 hs. O solvente e o excesso de cloreto de tionila foram evaporados e o resíduo foi destilado a 100-101⁰ (1,0 mm), fornecendo 3,0g (86%) do cloreto ácido.

E-3-Hexenoato de ciclopentila (37)

Cloreto de E-2-hexenoíla (3,0 g, 0,023 mol) foi lentamente adicionado à solução fria (-10⁰) de ciclopentanol (2,0 g, 0,023 mol) em trietilamina (25 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 16 hs. à temperatura ambiente. Após adição de água (20 ml), foi feita extração com Et₂O (4 x 40 ml) e os extratos etéreos foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até neutralização, secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi destilado (70-71⁰, 35 mm), resultando um óleo incolor (1,6 g, 39%); IV (E-1): $\nu_{\text{máx.}}$ 1740, 960; RMN-¹H (E-1): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,0 (3H, t, J ~ 6,0 Hz), 1,2-1,9 (8H, m), 1,9-2,3 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 4,9-5,25 (1H, s), 5,3-5,6 (2H, m); RMN-¹³C: E-7; EMM⁺ m/e 182.

E-3,5-Hexadienoato de ciclopentila (40)

À mistura fria (-10⁰) de ciclopentanol (1,65 g, 0,0192 mol) em trietilamina (25 ml) foi adicionado lentamente cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (2,50 g, 0,0192 mol) e, em se-

guida, benzeno-clorofórmio (10 ml, 1:1) sendo deixada sob agitação por 16 hs. à temperatura ambiente. A mistura foi vertida sobre água (20 ml), extraída com Et₂O (3 x 50 ml), os extratos e-téreos foram acidificados com HCl 3%, lavados com água até a neutralização, secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo destilado (75-80°, 0,1 mm) forneceu um óleo levemente amarelado (1,6 g, 46,5%); IV (E-2): $\nu_{\text{máx.}}$ 3090, 1750, 1660; RMN-¹H (E-2): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,4-2,0 (8H, m), 3,0 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,85-5,3 (1H, t1), 5,4-6,7 (4H, m); EM M⁺ m/e 180.

E-3,5-Hexadienoato de 1-etinilciclopentila (41)

À mistura fria (-10°) de 1-etinilciclopentanol (4,22 g, 0,038 mol) em trietilamina (25 ml) foi adicionado lentamente cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (5 g, 0,038 mol) e, em seguida, benzeno-clorofórmio (10 ml, 1:1) sendo mantida sob agitação durante 10 hs., à temperatura ambiente. A mistura foi vertida sobre água (40 ml), extraída com Et₂O (4 x 40 ml) e os extratos e-téreos foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até neutralização, secados (Na₂SO₄) e concentrados. A destilação do resíduo (94-96°, 0,1 mm) forneceu um óleo levemente amarelado (5,6 g, 72%); IV (E-3): $\nu_{\text{máx.}}$ 3300, 3090, 2110, 1750, 1650; RMN-¹H (E-3): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,5-1,9 (6H, m), 1,9-2,3 (2H, m), 2,5 (1H, s1), 3,05 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,85-5,4 (1H, m), 5,45-6,6 (4H, m); EM M⁺ m/e 112.

E-3,5-Hexadienoato de 2-propila (42)

À mistura fria (-10°) de 2-propanol (0,92 g, 0,015 mol) e trietilamina (25 ml) foi adicionado lentamente cloreto de

E,E-2,4-hexadienoíla (2,0 g, 0,015 mol) e, em seguida, benzeno-clorofórmio (10 ml, 1:1) e agitação foi mantida por 14 hs., à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi vertida sobre água (25 ml), extraída com Et₂O (4 x 35 ml) e os extratos etéreos foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até a neutralização, secados (Na₂SO₄) e concentrados. A destilação do resíduo (71-74⁰, 0,1 mm) forneceu um óleo incolor (1,08 g, 45,8%); IV (E-4): $\nu_{\text{máx.}}$: 3090, 1745, 1660; RMN-¹H (E-4): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,2 (3H, s), 1,25 (3H, s), 3,0 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,75-5,35 (1H, m), 5,65-6,6 (4H, m); EM M⁺ m/e 154.

Cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (38)

Cloreto de tionila (16,0 g, 0,135 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido E,E-2,4-hexadienóico (10,0 g, 0,089 mol) em clorofórmio (100 ml), e a mistura foi refluxada durante 3 hs. O solvente e o excesso de cloreto de tionila foram evaporados e o resíduo foi destilado (135-140⁰, 35 mm) resultando um óleo incolor (10,2 g, 88%). O produto foi imediatamente utilizado.

E-3,5-Hexadienoato de metila (43)

A mistura fria (-10⁰) de metanol (0,61 g, 0,0192 mol) e trietilamina (20 ml) foi adicionado lentamente cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (2,5 g, 0,0192 mol). A mistura reacional, líquida, levemente amarelada, tornou-se marrom, viscosa e de difícil agitação. Foi então adicionado benzeno-clorofórmio (10 ml, 1:1) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 hs. A mistura reacional foi vertida sobre água (20 ml),

extraída Et_2O (4 x 30 ml) e os extratos etéreos juntados foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado (60-65°, 0,1 mm) e forneceu um óleo incolor (13 g, 54%). A CGL do produto obtido indicou uma mistura de ésteres, E,E-2,4-hexadienoato de metila e E-3,5-hexadienoato de metila, confirmada por métodos espectroscópicos; IV (E-5): $\nu_{\text{máx}}$. 3085, 1760, 1730, 1655, 1630; RMN- ^1H (E-5): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,75-1,95 (3H, m), 3,08 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,62 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,8-5,3 (2H, m), 5,65 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,9-6,4 (2H, m), 6,95-7,4 (1H, m). RMN- ^{13}C : E-6.

Ácido E-2-hexenóico (47)

A solução fria (-10°) de ácido propanodióico (15,0 g, 0,145 mol) em piridina (29,4 g, 0,371 mol) foi adicionado vagarosamente butanal (15 g, 0,21 mol), e a mistura foi então agitada por 60 hs. à temperatura ambiente, e depois durante 10 hs. em banho-maria. A mistura reacional foi vertida sobre igual volume de água, extraída exaustivamente com Et_2O e os extratos e-téreos foram acidificados com HCl 6 N, lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado (78-80°, 0,8 mm) e um óleo incolor foi obtido (8,1 g, 52%); IV (E-8): $\nu_{\text{máx}}$. 3500 - 2350, 1715, 1665; RMN- ^1H (E-8): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,95 (3H, t, $J = 6,0$ Hz), 1,2-1,85 (2H, m), 2,0-2,5 (2H, m), 5,8 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,8-7,35 (1H, m), 11,5 (1H, s); EM M^+ m/e 114.

Ácido E,E-2,4-octadienóico (45)

A solução fria (-10°) de ácido propanodióico (23,5 g, 0,226 mol) em piridina seca (35,9 g, 0,453 mol) foi adicionada lentamente E-2,hexenal (19,9 g, 0,204 mol) sendo a mistura resultante deixada à temperatura ambiente por 65 hs. e depois aquecida por 8 horas, em banho-maria. A mistura reacional foi vertida sobre igual volume de água, extraída exaustivamente com Et_2O e os extratos etéreos acidificados com HCl 6N, lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O óleo amarelo-claro obtido foi destilado com condensador de ar e recolhido em banho de gelo. A primeira fração ($95-98^{\circ}$, 0,15 mm), 0,80 g, analisada por RMN- ^1H , apresentou-se como uma mistura do aldeído de partida e do ácido esperado. A segunda fração ($98-102^{\circ}$, 0,15 mm) continha apenas o ácido E,E-2,4-octadienóico, 45 (15,0 g, 52,6 $^{\circ}$); IV (E-9): $\nu_{\text{máx.}}$ 3350-2400, 1700, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-9): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,95 (3H, t, mal resolvido), 1,1-1,9 (2H, sexteto), 1,95-2,2 (2H, m), 5,7 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,0-6,3 (2H, m), 7,0-7,6 (1H, m), 11,7 (1H, s); EM M^+ m/e 140.

Cloreto de E,E-2,4-octadienoíla (46)

Cloreto de tionila (6,5 g, 0,055 mol) foi adicionado a uma solução de ácido E,E-2,4-octenóico (5,0 g, 0,036 mol) em clorofórmio (100 ml) e a mistura foi refluxada durante 3 hs. Após evaporação do excesso de cloreto de tionila e do solvente, o cloreto de ácido foi destilado ($95-100^{\circ}$, 0,1 mm), (3,8g, 66,3 %) e usado imediatamente.

E,E e E,Z-3,5-Octadienoato de ciclopentila (51)

Cloreto de E,E-2,4-octadienoíla (3,7 g, 0,025 mol) foi lentamente adicionado à solução fria (-10°) de ciclopentanol (2,1 g, 0,025 mol) em trietilamina (30 ml) e a mistura resultante agitada durante 15 hs. à temperatura ambiente. Água (30 ml) foi adicionada, e feita extração com Et_2O , sendo os extratos etéreos acidificados com HCl (10%), neutralizado com água, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado ($95-100^{\circ}$, 0,12 mm) sendo obtido um óleo amarelo (4,0g, 85%); IV (E-10): $\nu_{\text{máx.}}$ 1740, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-10): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,0 (3H, t, $J \approx 7$ Hz), 1,4-1,9 (8H, m), 1,9-2,5 (2H, m), 3,0 (2H, dd, $J \approx 4,0$ Hz), 4,95-5,3 (2H, m), 5,4-6,6 (4H, m); RMN- ^{13}C : E-11.

E,E-3,5-Octadienoato de ciclopentila (52)

Uma solução de E,E e E,Z-3,5-octadienoato de ciclopentila (1,1 g, 0,005 mol) em tetracloreto de carbono (2 ml) e solução de iodo 0,1 N em tetracloreto de carbono (5 ml) foi mantida em geladeira (5°), com agitação ocasional. Alíquotas foram tiradas e analisadas por CGL que indicou no final de 48 hs. uma isomerização quase total (ca. 80%). O solvente foi evaporado e o resíduo apresentou IV (E-12): $\nu_{\text{máx.}}$ 1750, 1670, 1635; RMN- ^1H (E-12): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,0 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,4-1,9 (8H, m), 1,9-2,45 (2H, m), 2,95 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,9-5,3 (1H, sl), 5,3-6,3 (4H, m); RMN- ^{13}C : E-11; EM M^+ m/e 208.

Ácido E,E-3,5-octadienônico (53)

Uma mistura de E,E-3,5-octadienoato de ciclopentila

(2,5 g, 0,012 mol) com solução metanólica (10%) de KOH 0,9N (50 ml) foi mantida à baixa temperatura (5°) por 60 hs. e a reação acompanhada por CCD. O metanol foi parcialmente evaporado e a solução fria (0°) foi neutralizada com HCl 10%; a fase orgânica separada foi extraída com Et_2O e os extratos etéreos foram seca dos (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado, sendo a primeira fração (25° , 0,1 mm) caracterizada por RMN- ^1H como ciclo pentanol , e a segunda fração (109-110, 0,1 mm), um óleo leve mente amarelado (1,43 g, 85%), identificada como o ácido 53; IV (E-14): $\nu_{\text{máx.}}$ 3600-2400, 1720, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-14): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,0 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,8-2,4 (2H, m), 3,1 (2H, d, $J \sim 6,0$ Hz), 5,2-6,3 (4H, m)

Ácido E-3-hexenóico (49)

A solução fria (-10°) de ácido propanodióico (52,0 g, 0,50 mol) em trietanolamina (150,6 g, 1 mol) adicionou-se len tamente butanal (36 g, 0,5 mol) e a mistura resultante foi agi tada durante 60 hs. à temperatura ambiente, e depois durante 8 hs. em banho-maria. A mistura reacional foi vertida sobre água (150 ml), extraída exaustivamente com Et_2O e os extratos eté reos acidificados com HCl 6N, lavados com água até a neutra lização depois com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, se cados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado ($70-72^{\circ}$, 1,0 mm) e um óleo incolor foi obtido (25 g, 44%): Lit.

Ácido E-3-nonenóico (57)

A mistura fria (0°) de ácido propanodióico (15,0 g,

0,144 mol) em trietanolamina (43,0 g, 0,288 mol) foi adicionado lentamente heptanal (15,0 g, 0,132 mol) e a mistura resultante foi agitada durante 70 hs. à temperatura ambiente e, depois, por 8 hs. em banho-maria. A mistura foi vertida sobre água (100 ml), extraída com Et₂O e os extratos etéreos acidificados com HCl 6N, lavados com água até a neutralização, depois com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi destilado (80-90^o, 0,1 mm) resultando em um óleo levemente amarelado (12,0 g, 58,5%), cuja análise de RMN-¹H mostrou tratar-se de uma mistura dos ácidos heptanóico e 3-heptenóico. A redestilação do produto (75-76, 0,1 mm) forneceu (9,0 g, 44%) de um óleo incolor; IV (E-15): $\nu_{\text{máx.}}$ 3600-2500, 1720, 940; RMN-¹H (E-15): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,1-1,7 (6H, m), 1,8-2,2 (2H, m), 3,05 (2H, d, J = 4 Hz), 5,4-5,7 (2H, m), 11,5 (1H, s); RMN-¹³C: E-16; EM M⁺ m/e 142.

Cloreto de E-3-nonenoíla (63)

Cloreto de oxalila (1,8 g, 0,014 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido E-3-nonenóico adicionado a uma solução de ácido E-3-no a mistura foi refluxada durante 2 hs. O solvente foi evaporado e o resíduo destilado (48-50^o, 0,1 mm), fornecendo o cloreto 63, (1,5 g, 68%); IV (E-17): $\nu_{\text{máx.}}$ 1810, 1660; RMN-¹H (E-17): $\delta(\text{CHCl}_3)$: 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,1-1,6 (8H, m), 1,9-2,35 (2H, m), 3,5 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,4-5,75 (2H, m); RMN-¹³C: E-18.

E-3-Nonenoato de testosterona (7)

Cloreto de E-3-nonenoíla (1,0 g, 0,006 mol) foi go-

tejado lentamente a uma solução de testosterona (1,5 g, 0,005 mol) em benzeno (60 ml) e, em seguida, foi adicionada uma solução de piridina (0,42 g, 0,005 mol) em benzeno (5 ml). Formou-se de imediato um precipitado que foi agitado à temperatura ambiente, durante 8 hs. A mistura reacional foi vertida sobre água (100 ml), extraída com Et_2O , os extratos etéreos foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e concentrados. A cromatografia em sílica gel usando hexano-acetato de etila (30%) resultou em 1,4 g (65%) de um óleo viscoso; IV (E-19): $\nu_{\text{máx.}}$ 1750, 1690, 1610; RMN- ^1H (E-19): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,85 (3H, s), 0,95 (3H, t, mal resolvido), 1,2 (3H, s), 1,25-2,6 (27H, m), 3,0 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,6 (1H, t, mal resolvido), 5,4-5,7 (2H, m), 5,75 (1H, s); RMN- ^{13}C : E-20; EM M^+ m/e 426.

E-3,5-hexadienoato de NET (66)

À mistura fria (-10^0) de NET (4,65 g, 0,015 mol) em trietilamina (25 ml) foi adicionado lentamente cloreto de E,E-2,4-hexadienoíla (2,0 g, 0,015 mol). Uma solução de benzeno-clorofórmio (15 ml, 1:1) foi juntada à mistura reacional que permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado por CCD (hexano-acetato de etila, 30%). No final de 20 hs. foi observado que não havia mais evolução na reação, ainda permanecendo certa quantidade de NET sem reagir. A mistura foi vertida sobre água (30 ml), extraída com Et_2O (4x 40 ml), os extratos etéreos foram acidificados com HCl 10%, lavados com água até neutralização, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila com polaridade crescente, sendo

obtido um óleo viscoso (1,0 g, 16,5%): IV (E-21) $\nu_{\text{máx.}}$: 3310, 2260, 2130, 1750, 1680; RMN- ^1H (E-21): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,7-1,2 (6H, m), 1,2-2,1 (27H, m), 2,1-2,8 (3H, m), 2,6 (2H, s), 3,15 (2H, d $J \approx 6,0$ Hz), 4,95-5,3 (1H, m), 5,8-6,6 (3H, m).

Acetato de 1-etinilciclopentanol (68)

A mistura de 1-etinilciclopentanol (3,0 g, 0,027 mol) em trietilamina (4,12 g, 0,041 mol) e 4-dimetilaminopiridina (0,54 g, 0,005 mol) foi adicionado lentamente anidrido etanóico (anidrido acético, 3,4 g, 0,034 mol). Depois de 2 hs. de agitação à temperatura ambiente a CCD já indicava o término da reação. A mistura foi suspensa em éter (15 ml) e sucessivamente tratada com HCl 2 N e NaHCO_3 (10%). Os extratos etéreos foram secados (MgSO_4) e concentrados. O resíduo, e após destilação, 37°-0,1 mm, (3,4 g, 87%), apresentou um único pico em CGL e foi caracterizado por métodos físicos; IV (E-22): $\nu_{\text{máx.}}$ 3280, 2120, 1725; RMN- ^1H (E-22): $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,5-1,9 (4H, m), 1,95 (3H, s), 1,9-2,35 (4H, m); 2,45 (1H, s); RMN- ^{13}C E-23.

Acetato de NET (71)

Anidrido acético (1,3 g, 0,0125 mol) foi adicionado a uma mistura de NET (3,1 g, 0,01 mol) em trietilamina (1,5 g, 0,015 mol) e 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 0,0016 mol) em diclorometano. A reação foi acompanhada por CCD (hexano-acetato de etila, 30%) e no final de 3 dias não evoluiu mais. Água (15 ml) e Et_2O (10 ml) foram adicionados à mistura reacional que, em seguida, foi extraída com solução aquosa de ácido cítrico e depois com NaHCO_3 (10%). A fase etérea foi separada, foi secada

(MgSO_4) e concentrada, resultando um óleo que, cristalizado de clorofórmio-metanol, forneceu 1,5 g (42%) de 58; RMN- ^{13}C : E-25.

E-2-Nonenoato de NET (12)

Cloreto de oxalila (2,3 g, 0,018 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido E-2-nonenóico (2,7 g, 0,017 mol) em clorofórmio seco (70 ml). Após refluxo (1,5 horas) o solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado (70-72 $^{\circ}$, 0,02 mm) e usado imediatamente.

A uma solução de NET (3,7 g, 0,0119 mol) em benzeno seco (430 ml) foi adicionado etóxido de tálio (3,7 g, 0,015 mol), dissolvido em benzeno seco (25 ml). O benzeno foi destilado cuidadosamente e continuamente renovado, num total de 350 ml. Foi adicionado lentamente (25 $^{\circ}$), sob constante agitação, cloreto de E-2-nonenoíla dissolvido em benzeno seco. A mistura, uma suspensão incolor, foi refluxada durante 1,0 h. e a CCD (hexano-acetato de etila, 30%) já indicava uma pequena formação de éster. Manteve-se a agitação por mais 10,0 hs. à temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada sob sucção e a solução benzênica lavada várias vezes com água, secada (Na_2SO_4) e concentrada a CCD revelou ainda um pouco de NET, confirmado por RMN- ^1H . O resíduo (4,0 g) foi cromatografado em coluna de sílica gel H, eluída com hexano-acetato de etila (10%). O produto esperado 12, óleo incolor, (2,7 g, 51%) apresentou: $[\alpha]_D^{25} + 1,52$; IV (E-26) $\nu_{\text{máx.}}$ 3305, 3250, 2120, 1740, 1680, 1628; RMN- ^1H (E-26) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,7-1,2 (6H, m), 1,2-2,2 (27H, m), 2,3-2,9 (3H, m), 2,6 (1H, s), 5,6-6,1 (2H, m), 6,7-7,2 (1H, m); UV λ^{MeOH} 214 (31.390), 238 (29.148); RMN- ^{13}C : E-28; EM M^+ m/e 448.

E,E-2,4-nonadienoato de NET (13)

Cloreto de oxalila (3,6 g, 0,028 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido E,E-2,4-nonadienóico (3,7 g, 0,024 mol) em clorofórmio seco (100 ml). Após refluxo (1,5 hs.) o solvente e excesso de cloreto de oxalila foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo foi destilado (64°C, 0,05mm) e o produto usado em seguida.

A uma solução de NET (3,1 g, 0,01 mol) em benzeno seco (350 ml) foi adicionado etóxido de tálio (3,7 g, 0,013 mol), dissolvido em benzeno seco (30 ml). O solvente foi destilado (cerca de 350 ml) e continuamente renovado. Foi adicionado lentamente (25°C), sob agitação, cloreto de E,E-2,4-nonenoíla em benzeno seco. A mistura foi refluxada durante 1,0 h. — a CCD (hexano-acetato de etila, 30%) indicou formação de pequena quantidade de éter — e depois agitada à temperatura ambiente durante 12,0 hs. A mistura reacional foi filtrada sob sucção e a solução benzênica foi lavada exaustivamente com água, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo apresentou por RMN-¹H uma mistura de produtos: o éster desejado e éster etílico. Cromatografia em coluna de sílica gel H usando hexano-acetato de etila (10%), permitiu separar 13 (2,5 g, 56%) da mistura, como óleo incolor; $[\alpha]_D^{25} + 21,48$; IV (E-27): máx. 3305, 3320, 2115, 1740, 1675, 1655, 1640 cm⁻¹; RMN-¹H E-27: (CDCl₃) 0,8-1,2 (6H, m); 1,2-2,2 (22H, m); 2,2-2,4 (3H, m); 2,62 (2H, s); 5,8 (2H, d, J = 16 Hz), 5,9 (1H, s); 6,05-6,4 (2H, m); 7,05-7,4 (1H, m); RMN-¹³C: E-29; EM M⁺ m/e 446.

E,E- e E,Z-3,5-nonadienoato de ciclopentila (88)

Cloreto de E,E-2,4-nonadienoíla (6,0 g, 0,035 mol) dissolvido em benzeno (10 ml) foi adicionado lentamente à solução fria (-10°) de ciclopentanol (3,0 g, 0,035 mol), em trietilamina (35 ml) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 hs. Depois, água foi adicionada (35 ml), e a mistura foi extraída com Et_2O (3 x 50 ml). Os extratos etéreos foram acidificados com HCl (10%), lavados com água até pH = 7,0, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado ($95-96^{\circ}\text{C}/0,02\text{ mm}$), mas por RMN- ^1H foi comprovada a presença de éster α,β -insaturado. Assim, o produto destilado (5,0 g) foi cromatografado em coluna de sílica gel H, eluída com hexano-acetato de etila (10%). O produto (3,5 g, 45,3%), mistura de isômeros geométricos, foi caracterizado por métodos espectroscópicos; IV (E-30): $\nu_{\text{máx.}}$: 1750, 1725, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-30): 0,95 (3H, t), 1,1-1,50 (2H, m), 1,50-1,80 (8H, m), 1,85-2,4 (2H, m), 2,95 (2H, dd, $J \sim 4,0\text{ Hz}$), 4,9-5,25 (1H, m), 5,3-6,4 (4H, m).

Ácido E,E-3,5-nonadienóico (89)

Uma solução de E,E- e E,Z-3,5-nonadienoato de ciclopentila (3,0 g, 0,0135 mol) em tetracloreto de carbono (5 ml) e solução de iodo 0,1 N em tetracloreto de carbono foi mantida em geladeira (5°), com agitação ocasional. Alíquotas foram tiradas e a análise por CGL indicou no final de 54 hs. isomerização quase total (70%). O solvente foi evaporado, o resíduo (2,8 g, 0,013 mol) foi deixado em contato com solução metanólica (10%) de KOH 0,9 N (50 ml) durante 72 hs. e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. O metanol foi então parcialmente evapora-

do e a solução fria (0°) foi neutralizada com HCl 10%; a fase orgânica foi separada, extraída com Et_2O e os extratos etéreos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi destilado e a primeira fração caracterizada como ciclopentanol. A segunda fração ($95-98^{\circ}$, 0,05 mm), um óleo amarelo (1,5 g, 77,3%) foi identificada como o ácido 89; IV (E-31): $\nu_{\text{máx.}}$ 3600-2400, 1720, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-31): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,95 (3H, t, $J \approx 7,0$ Hz), 1,15-1,8 (2H, m), 1,85-2,4 (2H, m), 3,15 (2H, d, $J \approx 6,0$ Hz), 5,25-6,3 (4H, m); RMN- ^{13}C E-33 ; EM M^+ m/e 154.

E,E-3,5-Nonadienoato de testosterona (8)

Cloreto de oxalila (1,15 g, 0,0090 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de ácido E,E-3,5-nonadienônico (1,3 g, 0,0085 mol) em clorofórmio, e a mistura foi refluxada durante 1,5 hs. O solvente e excesso de cloreto de oxalila foram evaporados e o resíduo obtido foi gotejado lentamente sobre uma solução de testosterona (1,4 g, 0,0049 mol) em benzeno (10 ml), e em seguida foi adicionada piridina (0,39 g, 0,0049 mol) em benzeno (5 ml). A suspensão formada foi agitada durante 10 hs., à temperatura ambiente, depois foi vertida sobre água (100 ml), extraída com Et_2O e os extratos etéreos foram neutralizados com HCl 10%, lavados com água, secados (Na_2SO_4) e concentrados. A cromatografia em coluna com óxido de alumínio, eluída com hexano-éter, forneceu um produto ainda impuro por RMN- ^1H . Nova cromatografia foi feita, mas não foi suficiente para a purificação. Esta só foi conseguida com coluna de sílica gel H, tendo por eluente hexano-acetato de etila (10%), permitindo-se obter o produto desejado (1,0 g, 85%) de acordo com análise espectroscópica; IV (E-32): $\nu_{\text{máx.}}$ 1750, 1690, 1640; RMN- ^1H (E-32): $\delta(\text{CCl}_4)$

0,8 (3H, t, mal resolvido), 1,2 (3H, s), 1,25-2,5 (29H, m), 3,0 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,35-4,70 (1H, m), 5,3-6,2 (5H, m); RMN- ^{13}C : E-33; EM M^+ m/e 424.

Ácido E-2-Tetradecenônico (93)

A solução fria (-10°) de ácido malônico (33,0 g, 0,317 mol) em piridina seca (52,2 g, 0,67 mol) foi adicionado, sob nitrogênio, dodecenal (aldeído láurico, 53,2 g, 0,29 mol) recém-destilado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 60 hs. e depois em banho-maria por 12 hs. Após esse período um volume igual de água foi vertido sobre a mistura reacional (25°) e a camada aquosa desprezada. A camada orgânica foi neutralizada com HCl 3N, extraída cuidadosamente com Et_2O e os extratos etéreos foram lavados com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo, um óleo amarelado, foi destilado ($140-150^{\circ}$, 0,2 mm) fornecendo 50 g, 76%. Uma pequena quantidade do destilado foi tratada com diazometano e análise por CGL, mostrou ainda traços do aldeído de partida. A redestilação da mistura ($152-157^{\circ}\text{C}/0,25$ mm) permitiu obter o ácido desejado (42,9, 65,7%), e CGL do respectivo éster metílico demonstrou 100% de pureza; IV (E-34) : $\nu_{\text{máx.}}$: 3350-2400, 1710, 1675, 1290, 970; RMN- ^1H (E-34): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,15-1,7 (18H, m), 1,95-2,4 (2H, m), 5,85 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,2 (1H, dt), 11,4 (1H, s). RMN- ^{13}C : E-39, EM: E-45.

E-2-Tetradecenoato de metila (94)

Uma solução de ácido E-2-tetradecenóico (42,0 g, 0,175 mol) em metanol (120 ml) foi refluxada em presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado, durante 12 hs. A mistura foi concentrada, sob vácuo, a 30 ml, diluída com água gelada e extraída com éter. A camada aquosa foi desprezada e a camada orgânica foi adicionado solução aquosa saturada de cloreto de sódio e neutralizada com NaHCO_3 3N (saturado com NaCl). O extrato etéreo foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e evaporado. O óleo residual foi destilado (103-118⁰, 0,05 mm) e o produto analisado por CGL não apresentou boa pureza. A redestilação do produto (105-108⁰, 0,05 mm) permitiu obter o éster desejado, com 100% de pureza segundo CGL (33,9 g, 74,3%). IV (E-35): $\nu_{\text{máx.}}$ 1750, 1670, 1290, 980; RMN-¹H (E-35): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,15-1,6 (18H, m), 2,0-2,35 (2H, m), 3,65 (3H, s), 5,75 (1H, d, J = 16 Hz), 6,9 (1H, dt). RMN-¹³C: E-40. EM E-45.

4-Bromo-E-2-tetradecenoato de metila (95)

A uma solução de E-2-tetradecenoato de metila (33,0 g, 0,14 mol) em Tetracloreto de carbono (130 ml) foi adicionada N-bromossinimida recristalizada (27,0 g), 0,15 mol), e a mistura foi refluxada por 10 hs., tempo em que a succinimida já estava toda em suspensão. A mistura foi filtrada sob sucção e o filtrado concentrado. O óleo obtido foi destilado (120-155⁰/0,1mm) e o destilado analisado por CGL ainda apresentou éster de partida. Nova destilação (132-137⁰/0,05 mm) resultou no produto bromado (34,3 g, 76,4%), com pureza de 90% por CGL; IV (E-36): $\nu_{\text{máx.}}$

1750, 1670, 1280, 980; RMN- ^1H (E-36): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,05-1,60 (16H, m), 1,7-2,1 (2H, m), 3,7 (3H, s), 4,5 (1H, dt), 5,9 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,9 (1H, dd). RMN- ^{13}C : E-41 ; EM: E-45.

E,E-2,4-Tetradecadienoato de metila (96)

Uma mistura de 4-bromo-E-2-tetradenoato de metila (34,0 g, 0,107 mol), dimetilformamida (200 ml), carbonato de lítio (11,1 g, 0,15 mol) e cloreto de lítio (8,3 g, 0,19 mol) foi aquecida em banho de silicone (125-130 $^\circ$) durante 1,5 hs. A mistura (25 $^\circ$) foi vertida sobre água (2 l), extraída exaustivamente com Et_2O , e os extratos etéreos foram neutralizados com HCl 3N, lavados com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, secados (Na_2SO_4) e evaporados. O resíduo foi destilado (120-120 $^\circ$ /0,25 mm) mas a análise por CGL indicou ainda muita impureza. Redestilação da mistura (118-120 $^\circ$ /0,25 mm) produziu o éster esperado (20,7 g, 80,7%) com pureza de 90% por CGL; IV (E-42): $\nu_{\text{máx}}$. 1730, 1650, 1630; RMN- ^1H (E-42): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,1-1,6 (16H, m), 2,0-2,4 (2H, m), 3,7 (3H, s), 5,7 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,75-6,2 (2H, m), 6,9-7,4 (1H, m). RMN- ^{13}C : E-38 EM: E-45.

Ácido E,E-2,4-Tetradecadienóico (97)

Uma mistura de E,E-2,4-tetradecadienoato de metila (20,0 g, 0,084 mol) com solução metanólica (10%) de KOH 0,9 N, (340 ml), foi mantida à temperatura ambiente por 15 hs. e a hidrólise acompanhada por CCD. A solução foi concentrada até metade do volume e o concentrado foi extraído com n-hexano. A fa

se aquosa foi acidificada lentamente com HCl 6N gelado e em seguida extraída com Et₂O. Os extratos etéreos foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi destilado e a 1a. fração (120-125^o, 0,25 mm) analisada por CGL indicou tratar-se do éster não hidrolizado. A 2a. fração (130-135^o/0,25 mm) forneceu o produto hidrolizado 97 (18,0 g, 90%), mostrou pureza superior a 80%, de acordo com análise por CGL; IV (E-42): $\nu_{\text{máx.}}$ 3580-2400, 1700, 1650, 1625; RMN-¹H (E-42): $\delta(\text{CCl}_4)$ 0,85 (3H, t, mal resolvido), 0,95-1,6 (16H, m), 1,6-2,4 (2H, m), 5,30 (1H, d, J = 16 Hz), 5,5-5,8 (2H, m), 6,3-7,0 (1H, m), 11,25 (1H, s).

E,E- e E,Z-3,5-Tetradecadienoato de ciclopentila (99)

Cloreto de oxalila (6,2 g, 0,049 mol) foi adicionado a uma solução de ácido E,E-2,4-tetradecadienônico (10,0 g, 0,045 mol) em clorofórmio (30 ml) e a mistura foi refluxada durante 1,5 hs. O solvente e o excesso de cloreto de oxalila foram evaporados e o resíduo destilado a 126-128^o, 0,01 mm (8,5 g, 78%) foi usado imediatamente.

Cloreto de E,E-2,4-tetradecadienoíla (8,5 g, 0,035 mol) foi lentamente adicionado à solução fria (-10^o) de ciclo-pentanol (3,1 g, 0,036 mol) em trietilamina (50 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 12 hs. Água (70 ml) e Et₂O (100 ml) foram adicionados à mistura viscosa, e a suspensão formada foi neutralizada com HCl 10%, lavada com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, secada (Na₂SO₄) e concentrada. A análise de CCD do resíduo mostrou a formação de várias substâncias, mas a destilação desse material (154-165^o, 0,15 mm) forneceu 3,0 g de um óleo que apresentaram por análise

de RMN- ^1H sinais em cerca de 3,0 ppm característicos de prótons metilênicos- α à carbonila. Análise por CGL desse óleo revelou tratar-se de uma mistura de produtos, que por redestilação (165-170 $^\circ$, 0,15 mm) resultou num óleo mais puro, de acordo com CGL, identificado com base nos métodos espectroscópicos (E-43) como mistura de ésteres de ciclopentanol (2,3 g).

Uma mistura de 81 (1,1 g, 0,0037 g) em KOH 0,9 N em metanol (16 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 hs. e posteriormente vertida sobre água gelada (5 ml) e extraída com hexano (4 x 30 ml). A camada hexânica foi adicionada solução aquosa de cloreto de sódio saturada, e a mistura foi neutralizada com HCl 6N, lavada, secada (Na_2SO_4) e concentrada, fornecendo 0,16 g do produto hidrolizado, segundo análise por CCD. A camada aquosa foi extraída com Et_2O , os extratos etéreos foram acidificados com HCl 6N, lavados, secados (Na_2SO_4) e concentrados, resultando em 0,3 g de éster não hidrolizado, comparável por CCD a 99. O ácido (0,16 g) foi metilado com solução etérea de diazometano resultando numa mistura de ésteres metílicos (100) analisada por IV e RMN- ^1H (E-44). A CCD revelou que a mistura continha 6 substâncias. Tentativas de separação da mistura por cromatografia em sílica gel H ou em óxido de alumínio não deram os resultados esperados, de acordo com CGL das frações, mostrando a pouca eficiência do processo de separação utilizado.

A isomerização de 100 com iodo, para obtenção do produto de configuração E,E, foi tentada, mas a análise por CGL de 100 e do possível produto isomerizado não mostrou resultados satisfatórios.

PARTE EXPERIMENTAL II

DERIVADOS ACETILÊNICOS

1,3-Octadiino (101) / 3 /

Sódio metálico (6,8 g, 0,3 atg) em pequenos pedaços e nitrato férrico (0,05 g) foram adicionados, sob agitação e à baixa temperatura (-40°), à amônia (200 ml). Depois, foi adicionado lentamente 1,4-diclorobutino (12,2 g, 0,1 mol) e, em seguida, rapidamente, brometo de n-butila (13,8 g, 0,1 mol). Após 3 hs. de refluxo espontâneo da amônia, a mistura foi deixada à temperatura ambiente durante uma noite. O sólido escuro obtido foi extraído exaustivamente com Et_2O , seu resíduo filtrado sob sucção e os extratos etéreos concentrados. O concentrado foi aplicado em coluna de óxido de alumínio e aluído com hexano, resultando em um óleo amarelado (4,8 g); IV $\nu_{\text{máx.}} \text{CHCl}_3$: 3310, 2300, 2230 cm^{-1} ; RMN- ^1H : $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,93 (3H, t, mal resolvido), 1,55 (4H, m), 1,97 (1H, s), 2,3 (2H, m).

Ácido 2,4-Nonadiinóico (102) / 3 /

Brometo de etila (7,3 g, 0,067 mol) dissolvido em éter (5 ml) foi lentamente adicionado a uma mistura de magnésio em aparas (1,6 g, 0,13 atg), iodo (2 cristais) e éter (25 ml). Depois de 5 hs. de refluxo foi adicionado à mistura uma solução de 1,3-octadiino (4,8 g, 0,05 mol) em éter (5 ml) à temperatura ambiente. Após refluxo durante a noite, a solução fria foi transferida para o copo de um aparelho de hidrogenação e dióxido de carbono (sólido e gasoso) foi adicionado até pressão de 5 atm e agitação foi mantida por 18 hs. (20°). O resíduo foi ex-

traído com Et_2O e a mistura foi cuidadosamente acidificada (0°) com HCl diluído a pH 3 e extraída com Et_2O . Os extratos etéreos foram lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e evaporados. Rápida filtração do resíduo (6,5 g), em coluna com sílica gel (benzeno-acetato de etila 20%) forneceu o produto desejado, um óleo incolor (5,0 g, 50%). IV $\nu_{\text{máx}}$, CHCl_3 : 3300, 2230, 2140, 1690 cm^{-1} ; RMN^{-1}H : $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,95 (2H, t, dist.), 1,2-1,8 (4H, m), 2,4 (2H, m), 8,7 (1H, s).

2,4-Nonadiinoato de NET (16)

Cloreto de tionila (1,7 g, 0,014 mol) foi gradualmente gotejado a uma solução de ácido 2,4-nonadiinóico (2,0 g, 0,013 mol) em clorofórmio seco (60 ml). Depois de 3 hs. de refluxo o solvente e o excesso de cloreto de tionila foram evaporados sob pressão reduzida e o produto usado sem purificação. À uma solução de NET (3,1 g, 0,01 mol) em benzeno seco (310 ml) foi adicionado etóxido de tálio (3,0 g, 0,012 mol) em benzeno seco (20 ml). O solvente foi lentamente destilado e igual volume de benzeno seco foi continuamente recolocado. Depois da destilação de 350 ml de solvente, foi adicionado lentamente (25°), sob agitação, o cloreto do ácido obtido anteriormente, em benzeno seco (10 ml). O precipitado incolor formado foi refluxado por 1 h. e agitado adicionalmente, à temperatura ambiente, por 12 hs., quando CCD (benzeno-acetato de etila 30%) indicou término da reação. A mistura reacional foi filtrada sob sucção e a solução benzênica lavada várias vezes com água, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo, que mostrou duas manchas em CCD (benzeno-acetato de etila 30%) indicou ser uma mistura de dois compostos, 2,4-nonadiinoato de etila e o éster esteroideal, com base no

espectro de RMN- ^1H . Cromatografia do resíduo (4,0 g) em coluna de sílica gel H (benzeno-acetato de etila 10%) forneceu 2,4-nonadiinoato de etila (0,8 g) sob forma de óleo amarelo e 2,4-nonadiinoato de NET (2,5 g,) óleo incolor $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 40,7^\circ$; IV (E-46) 3440, 2240, 2160, 1720, 1600; RMN- ^1H (E-46): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,95 (6H, m), 1,2-2,5 (26H, m), 2,65 (1H, s), 5,9 (1H, sl), 6,3 (1H, s); UV (EtOH) 277 (11061), 266 (18548), 247 (26548), 238 (26108); RMN- ^{13}C : E-47.

Tentativa de preparação de 3,5-nonadiinoato de etila (105)

1,3-Heptadiino (104)

Sódio metálico (2,0 g) foi adicionado em pequenos pedaços à amônia (250 ml), a baixa temperatura (-34°), sendo acrescentado em seguida nitrato férrico (0,1 g) sob agitação. Subsequentemente, foi adicionado o sódio restante (9,5 g, num total de 0,5 atg) e a mistura foi agitada por 1 h., sendo acrescentados 1,4-diclorobutino (20,3 g, 0,17 mol) e brometo de n-propila (20,3 g, 0,17 mol), permanecendo sob agitação durante 3,0 hs. a -34° e depois à temperatura ambiente por 12 hs. O sólido obtido foi extraído com Et_2O , os extratos etéreos foram concentrados e após filtração em coluna de óxido de alumínio usando hexano, resultou um resíduo oleoso (71 g, 50%) que apresentou IV (filme: 3310, 2300, 2230 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3 δ : 1,0 (3H, t, mal resolvido), 1,5 (2H, m), 1,8 (1H, s), 2,2 (2H, t1).

3,5-Nonadiinoato de etila (105)

Metil lítio (100 ml, $\approx 0,54$ moles) de título a 2 M

foi adicionado à solução de 1,3-heptadiino (5,0 g, 0,054 mol) em tetraidrofurano (45 ml) a -20° , permanecendo nesta temperatura, sob agitação por 1,15 hs. À mistura reacional (-60°) foi adicionado éterato de trifluoreto de boro (10 g, 0,071 mol), e após agitação por 1 h., uma solução etérea concentrada de diazoacetato de etila – obtida a partir de 7,0 g, 0,054 mol do cloridrato do éster etílico de glicina – foi então acrescentada, e a agitação mantida por 1,5 hs. Essa mistura foi vertida sobre água gelada, extraída com Et_2O e os extratos etéreos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi filtrado em coluna de óxido de alumínio eluída com hexano-acetato de etila com polaridade crescente e o produto apresentou uma mistura segundo CGL.RMN- ^1H (CDCl_3) : 1,0 (3H, t, mal resolvido), 1,3 (3H, t), 2,0-2,2 (4H, m), 3,3 (2H, m), 4,2 (2H, m).

Tentativas de melhor purificação do produto usando cromatografia em coluna de óxido de alumínio ou sílica gel com diferentes eluentes ou CCD preparativa não deram resultado.

1-Hexino (101) (1a. preparação)

Sódio metálico (6,9 g, 0,3 atg) em pedaços e nitrato pírco (0,025 g) foram adicionados à amônia líquida (180 ml), a -35° , e agitados vigorosamente até que a coloração azul da mistura passasse a cinza-claro. A mistura foi saturada com acetileno gasoso – obtido de um cilindro e livre de acetona pela passagem através de dois frascos lavadores contendo ácido sulfúrico concentrado – durante 3,0 horas. À mistura reacional, agora a -50° , foi acrescentado brometo de n-butila redistilado (38,7 g, 0,28 mol) e agitação foi mantida por 2 hs., enquanto um leve fluxo de acetileno era introduzido na reação. Depois da evapo-

ração da amônia durante a noite, à temperatura ambiente, foram adicionados lentamente cloreto de amônio (3 g) e água gelada, sob agitação vigorosa durante 20 min. A mistura reacional foi destilada por arraste de vapor, a camada orgânica foi separada e secada (Na_2SO_4), mas CCD indicou grande quantidade de brometo de n-butila. Destilação dessa mistura, ($71-72^\circ$), resultou no 1-hexino (4 g, 17%).

1-Hexino (101) (2a. preparação)

Esta preparação foi uma adaptação da técnica utilizada por Campbell e colab. e, por isto, será descrita com detalhes.

Em balão de três bocas de 1000 ml, foi adaptado condensador tipo "dedo-frio" e amônia foi condensada (600 ml) usando mistura de gelo seco-acetona (-40°) no condensador e no banho refrigerante. Em uma das bocas do balão foi adaptada uma junta de teflon com pipeta ($\varnothing_1 = 0,8$ cm) pela qual a amônia foi saturada com acetileno, usando fluxo contínuo (5 bolhas/seg) durante 40 min. Na outra boca do balão foi colocado um redutor de teflon, fechado com um septo (usado em CGL), através do qual foi introduzido um arame de alumínio (0,1 mm x 30 cm) em cuja extremidade inferior (aquela situada no interior do balão) foi conectado um anzol.

Sódio metálico (18,4 g, 0,8 atg), lavado com hexano seco, foi cortado em pequenas tiras (1 cm x 3 cm). Uma destas tiras foi presa no anzol e o arame foi abaixado lentamente até tocar a superfície do líquido, o que produziu, de imediato, uma coloração azul intensa na área de contato do sódio com a solu -

ção, que desaparecia a medida que o metal era consumido, formando o acetileno de sódio. Todo o sódio foi adicionado desta maneira, por um período de 1,5 hs., com fluxo leve e contínuo de acetileno.

O fluxo de acetileno foi retirado e, a boca do balão fechada. Na outra boca onde estava o anzol, foi conectado um funil de adição e foi gotejado lentamente brometo de n-butila redestilado à solução (-10°), que se tornava cada vez mais transparente. A mistura reacional, agora com duas fases, foi agitada por mais 2 hs. e, foi então adicionado, gota a gota, hidróxido de amônio (100 ml) e, em seguida, água (200 ml). A fase orgânica, a superior, foi separada em funil de separação, lavada cuidadosamente com "brine" (20 ml), depois com HCl 6N (20 ml) e NaHCO_3 (10%) até $\text{pH} \approx 7,0$ e secada (K_2CO_3)/ Na_2CO_3 , 9:1). O 1-hexino foi purificado por destilação ($71-72^{\circ}$) através de "spining band", (46 g, 70%), e sua pureza (100%) detetada por CGL.

n-Butil-lítio em hexano (0,99 M)

A suspensão de lítio (18 g, 2,6 atg), cortado em pequenos pedaços, em hexano seco (400 ml) a -40° foi gotejada lentamente uma solução de brometo de n-butila redestilado (137,1 g, 1 mol), em hexano (200 ml). Após adição de 10 ml da solução, a temperatura do banho foi mudada para -10° , e o restante foi adicionado vagarosamente durante 1,5 hs., com posterior agitação, à temperatura ambiente, por 3,5 hs. A suspensão foi filtrada em funil de placa porosa (com celite e lã de vidro) sob pressão de nitrogênio, mas muito material foi perdido.

O título de 0,99 M /48/ foi obtido usando HCl 0,0629 M, e fenolftaleína como indicador.

n-Butil-lítio em éter (1,4 M)

A suspensão de lítio (10,4 g, 1,48 atgs), -15° , em éter seco (com hidreto de lítio e alumínio) foi gotejada lentamente uma solução de brometo de n-butila (82,2 g, 0,6 mol) em éter (100 ml), durante 2 hs. Em seguida a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, por mais 2,5 hs. e a solução límpida de alquilítio foi transferida para uma garrafa usando tubo de alumínio e guardada em geladeira. A titulação usando HCl 0,0629 M foi de 1,4 M.

Tentativa de preparação do 3-octinoato de etila (108)

Em uma suspensão de glicina seca (10 g) em etanol seco (250 ml) foi borbulhado HCl seco, durante 1 h., à temperatura ambiente e a mistura foi refluxada por 3 hs., depois resfriada (0°). O precipitado incolor formado foi filtrado sob sucção e secado em dessecador, sobre pastilhas de hidróxido de sódio.

A solução de cloridrato do éster etílico de glicina (4,5 g) em água (90 ml) foi adicionado Et_2O (20 ml) e, em seguida, solução saturada de nitrito de sódio. A mistura resultante foi lavada com H_2SO_4 4N gelado até que cessasse o desprendimento de gás e extraída com éter. Os extratos etéreos combinados foram lavados com água, neutralizados com NaHCO_3 (10%) e secados (Na_2CO_3) durante 3,0 hs. em geladeira. Cuidadosa filtração e evaporação do excesso de solvente em evaporador rotativo, resultou em 40 ml de solução etérea de diazoacetato de etila ($\approx 0,012$ mol).

A uma solução fria (0°) de 1-hexino (2,5 g, 0,03 mol) em tetraidrofurano (30 ml) foi gotejado lentamente n-butil lítio em éter, 0,78 M (39 ml, 0,03 mol), e agitação foi mantida por 10 min. Em seguida, a -20°C , foi gotejado eterato de trifluoreto de boro (5,8 g, 0,03 mol) em tetraidofurano (5 ml) e a mistura foi agitada por 40 min. Foi adicionada então, a -30° , solução etérea de diazoacetato de etila (40 ml ~ 0,012 mol), seguida de agitação por 1,5 hs. Água gelada (10 ml) foi adicionada e a suspensão foi agitada fortemente por 10 min., sendo então mais água adicionada (200 ml). A mistura foi extraída com Et_2O e os extratos etéreos secados (Na_2SO_4), concentrado e destilado ($66^{\circ}/20\text{ mm}$) resultando em um óleo incolor. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (filme) δ : 1,3 (3H, t), 3,9 (2H, s), 4,2 (2H, q).

3-Butino-1-ol (114) /58/

A amônia (700 ml) saturada com acetileno (gás) foi adicionado lentamente sódio metálico (23,0 g, 1 atg) durante 2 hs. O fluxo de gás foi retirado e a solução gelatinosa (-78°) foi gotejado óxido de etileno gelado (44,0 g, 1 mol) por 20 minutos. A amônia foi evaporada à temperatura ambiente e ao resíduo (5°) foi adicionado hidróxido de amônio diluído, depois água (200 ml) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente durante 30 minutos. A solução foi extraída exaustivamente com Et_2O e os extratos etéreos foram lavados com água até a neutralização, secados (Na_2SO_4) e evaporados à pressão reduzida. A destilação do resíduo ($65^{\circ}/35\text{ mm}$) forneceu um óleo levemente amarelo (21,0 g, 30%) [Lit. /58/128-129]. IV (E-48) 3600-3100, 3300, 2115, 1050; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-48): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,1 (1H, t, $J \sim 3,0\text{ Hz}$), 2,45 (2H, dt, $J \sim 6,0\text{ Hz}$), 3,08 (1H, m), 3,75 (2H, t, $J = 8,0\text{ Hz}$);

$\delta(\text{DMSO-D}_6)$: 2,15-2,65 (3H, m), 3,6 (2H, q), 4,9 (1H, t, $J = 6,0$ Hz).

3-Octino-1-ol (110) /56/

A solução fria (0°) de 1-hexino (16,4 g, 0,2 mol) em hexametilfosforamida (98,8 g, 0,55 mol), foi adicionado lentamente n-butil lítio em hexano 1 M (0,25 mol, ca 400 ml), cuja coloração, a princípio amarela, tornou-se castanha e finalmente marrom-escura. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 20° , depois a 50° (40 minutos) e resfriada (-78°), sendo então gotejado óxido de etileno gelado (10,0 g, 0,22 mol). Aquecimento a 50° durante 2 hs., destilação de parte do solvente (300 ml, 3 mm) a temperatura ambiente e do restante a 45° (ca 100 ml) forneceu um resíduo (ca 100 ml) que foi vertido cuidadosamente sobre água gelada, extraído com água até pH 8, secado (Na_2SO_4) e evaporado. O óleo residual foi destilado (106-108 $^\circ$ /30 mm; 10,0 g, 40%) (Lit. 89-90/100, 70%); IV (E-49): 3600-3100, 1050; RMN- ^1H (E-49) $\delta(\text{CCl}_4)$: (3H, t, mal resolvido), 1,65-1,05 (2H, m), 1,95-2,5 (4H, m), 3,6 (2H, t, $J \sim 6,0$ Hz), 3,62 (1H, s). RMN- ^{13}C : E-50.

Ácido 3-octinóico (109)

A uma solução fria (0°) de CrO_3 (5,7 g, 0,057 mol) secado sobre P_2O_5 e H_2SO_4 10 N (72 ml) foi adicionado 3-octino-1-ol (3,6 g, 0,028 mol) em acetona (redistilada de KMnO_4 , durante 1,5 hs. Depois de 1,0 h. de agitação (20°) a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água (30 ml) e extraída com Et_2O (6 x 20 ml). Os extratos etéreos combi

nados foram lavados com água, secados (Na_2SO_4) e evaporados para dar uma mistura de produtos neutro e ácido. O resíduo obtido foi dissolvido em éter (10 ml), extraído com NaOH 3 N (2 x 30 ml) e os extratos básicos combinados extraídos com Et_2O (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram juntadas, secadas (Na_2SO_4) e evaporadas para dar um óleo marrom (1,4 g), identificado por IV e $\text{RMN-}^1\text{H}$ como o produto de condensação, 5-octinoato de 5-octinila. As soluções básicas foram cuidadosamente acidificadas com HCl 3N até pH 2 (0°), extraídas com Et_2O , saturadas com cloreto de sódio, secadas (Na_2SO_4), concentradas e destiladas sob pressão reduzida, sendo recolhida a fração de $130-134^\circ/1\text{ mm}$ (1,2 g, 30%): IV (E-51) 3600-2500, 2240, 1715; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-51) $\delta(\text{CDCl}_3)$. 0,95 (3H, t, mal resolvido), 1,2-1,7 (4H, m), 2,05-2,6 (2H, m), 3,3 (2H, t, 3,0 Hz), 9,65 (1H, s). $\text{RMN-}^{13}\text{C}$: E-50.

Tentativa de preparação de ácido 3-octinóico (109)

- ácido monobromoacético

Uma mistura de ácido acético glacial (52,4 g, 0,87 mol), anidrido acético (10,8 g, 0,105 mol) e piridina (0,1 ml) foi aquecida até a ebulição, sendo então adicionado bromo (0,5 ml) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente até que ficasse incolor ($\approx 1\text{ h.}$). O bromo restante (55 g, total 0,8 mol) foi gotejado à solução levemente aquecida, por um período de 40 min. e água (50 ml) foi adicionada lentamente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e a destilação fracionada ($116-117^\circ/15\text{ mm}$) [Lit. $202-204^\circ/760\text{ mm}$] forneceu (50 g, 41%) de um óleo.

- tentativa do ácido 3-octinóico

À solução fria (0°) de 1-hexino (5 g, 0,06 mol), em hexametilfosforamida (30 ml) foi gotejado n-butil lítio em éter 1 M (61 ml, 0,061 mol) e a mistura aquecida ($45-50^{\circ}$) e o éter destilado. Foi então gotejada lentamente solução de ácido monobromoacético (4,23 g, 0,03 mol) em hexametilfosforamida e a mistura reacional agitada por 10 hs. Água (20 ml) foi adicionada e a mistura foi lavada com solução concentrada de ácido cítrico, extraída com Et_2O e os extratos etéreos lavados com água e em seguida com "brine" e secados (Na_2SO_4). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e secada (Na_2SO_4). Os extratos orgânicos foram concentrados e o resíduo não apresentou as características do ácido desejado.

Tentativa de preparação de 3-octinoato de metila (108)

À solução fria (0°) de 1-hexino (2,5 g, 0,031 mol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado n-butil lítio 1M (32 ml, 0,032 mol). Após agitação por 30 min. (20°) e depois 40° por 40 min., o éter foi destilado e a mistura esfriada (-30°) sendo em seguida gotejada solução de bromoacetato de metila (4,6 g, 0,03 mol) em tetraidrofurano (10 ml). A mistura reacional foi agitada durante 1,0 h. à temperatura ambiente e depois extraída com solução saturada de cloreto de amônio, e em seguida com água, secado (MgSO_4) e concentrada. O óleo residual (1,0) não foi bem caracterizado.

1,1-Dietoxi-3-octino (117)

A solução fria (-5°) de hexametilfosforamida (40 ml) e n-hexino (6,03 g, 0,073 mol), sob nitrogênio, foi gotejado lentamente n-butil lítio em hexano 1,4 M (60 ml, 0,082 mol). Quando cerca de 25 ml de alquil lítio tinham sido adicionados, a mistura ficou avermelhada e muito densa, impedindo a agitação. O banho refrigerante foi então retirado e agitação vigorosa à temperatura ambiente por 10 min. e depois aquecimento (50°) foram necessários para que todo o precipitado fosse dissolvido. A mistura foi esfriada lentamente à temperatura ambiente e foi gotejado o restante da base. O solvente foi destilado (ca 50 ml) e à mistura fria (0°) foi gotejada solução de 2-bromo-1,1-dietoxietano (14,4 g, 0,073 mol) em hexametilfosforamida (3 ml). No início da adição a coloração da reação ficou mais clara e, de imediato, passou a castanho-escura. O fluxo de nitrogênio foi então retirado permanecendo a mistura reacional sob agitação à temperatura durante 14 hs.

Após resfriamento em banho de gelo e adição de solução saturada de NH_4Cl (30 ml) a mistura reacional foi agitada vigorosamente por 15 min. e extraída com Et_2O (4 x 100 ml). A solução etérea foi lavada com água, secada (MgSO_4) e concentrada.

A destilação do produto ($77-78^{\circ}$, 1,0 mm) forneceu um óleo amarelado (14,5 g, 99%) com 99% de pureza por CGL. IV (E-53): 2270; RMN- ^1H (E-53) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 0,95 (3H, t, mal resolvido), 1,2 (6H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,35-1,65 (4H, m), 2,0-2,35 (2H, m), 2,4-2,65 (2H, m), 3,7 (4H, dq, $J \sim 6,0$ Hz), 4,7 (1H, t, $J \sim 6,0$ Hz). RMN- ^{13}C : E-54.

1,1-Dietoxi-octano (118)

1,1-Dietoxi-3-octino (0,1 g, 5×10^{-4} mol), em metanol (20 ml) e paládio (10%) sobre carvão (0,1 g), foram deixados a 1,5 atm de pressão de hidrogênio durante 3 hs., sob agitação, à temperatura ambiente. Filtração sobre celite e evaporação do solvente à pressão reduzida forneceram um óleo amarelo (0,1 g, 98%) de 100% de pureza, segundo CGL. IV (E-55); RMN- ^1H (E-): $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0,9 (3H, t, mal resolvido), 1,05-1,7 (14 H, m), 3,3-3,8 (4H, m), 4,5 (1H, t, $J \sim 5,0$ Hz).

Tentativas de hidrólise de 1,1-dietoxi-3-octino (117)

a) Uma solução de 1,1-dietoxi-3-octino (1 g) em acetona (25 ml) e HCl 3N (5 ml) foi agitada por 1 h. A análise por CGL indicou a formação de um produto diferente da substância de partida na proporção de 1:1.

b) 1,1-dietoxi-3-octino (1 g), acetona (25 ml) e HCl 3N (5 ml) foram agitados durante 4 hs. A mistura resultante foi lavada com água, extraída com Et_2O , lavada com solução aquosa de cloreto de sódio saturada, secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo, óleo com cheiro muito picante, apresentou 3 picos em CGL com áreas correspondentes a 1:2:1. Cromatografia em coluna usando sílica gel lavada com água 15%, e como eluente hexano, éter ou CCD preparativa forneceram frações que por CGL não puderam ser bem analisadas.

RMN- ^1H apresentou dois sinais em 11,2 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) e 11,4 ppm (1H, t, $J = 8$ Hz) que indicaram a formação de aldeídos. O espectro de IV apresentou absorção em 1940

cm^{-1} que podia ser atribuída a estiramento C=C de derivado alênico. RMN- ^{13}C indicou a presença de 3 carbonilas.

Todos esses dados nos fizeram supor que havia sido formado um derivado alênico que não foi possível separar pelos métodos usados.

PARTE EXPERIMENTAL III

Tetraidro-2,H-pirani-loxi-1-propino

Tetraidropirani-lêter do álcool propargílico (121)

À mistura de álcool propargílico (14,5 g, 0,253 mol) e 2,3-diidropirano (21,3 g, 0,25 mol) foi adicionado uma solução de ácido p-toluenossulfônico (quantidade catafítica) em CH_2Cl_2 e a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente durante 2 hs. A mistura resultante foi lavada com solução de NaHCO_3 , depois com água, secada (Na_2SO_4) e concentrada. O óleo obtido foi destilado (34-35°, 30 mm) resultando em óleo levemente amarelado (35 g, 85%); IV $\nu_{\text{máx}}$: (E-57) 3270; RMN- ^1H (E-57): δ 1,3 (6H, m), 2,3 (1H, t), 3,4-4,0 (2H, m), 4,1 (2H, d), 4,8 (1H, sl); EM: M^+ m/e 140.

Ácido 7-dodecinóico (128)

7-Dodecinoato de metila (128)

À solução fria (0°) de n-hexino (1,025 g, 0,0125 mol) em HMFA (15 ml) foi adicionado gradualmente metil-lítio 1,95 M em éter (6,5 ml, 0,0125 mol), ficando a mistura resultante com cor amarela-avermelhada. Depois de agitada vigorosamente durante 30 minutos, foi adicionado ácido 6-bromo-hexanóico (1,22 g, 0,00625 mol) dissolvido em HMFA (3 ml) e a mistura foi agitada durante 10 horas à temperatura ambiente. Depois de esfriada (5°) foi acidificada lentamente com H_2SO_4 3N e a mistura foi extraída com

Et_2O (5 x 20 ml). Os extratos etéreos combinados foram lavados com água, secados (MgSO_4), concentrados, dando um óleo amarelo 1,16 g (80%).

Tratamento com solução etérea de diazometano resultou um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando benzeno-acetato de etila (20%) com polaridade crescente; IV (E-58): $\nu_{\text{máx.}}$ 1750; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-58): δ 1,0 (3H, t), 1,2-1,8 (10H, m), 1,9-2,5 (4H, m), 3,62 (3H, s); EM M^+ m/e 210.

Tetraidro-2H-pirani-loxi-7-octinoato de metila (129)

Várias tentativas foram realizadas no sentido de condensar o tetraidropirani-léter com ácido 6-bromo-hexanóico usando n-butil-lítio, em diferentes temperaturas, mas sempre obtinhamos os produtos de partida pela análise com métodos espectroscópicos.

No entanto, essa preparação pode ser feita usando metil-lítio em éter, como descreveremos a seguir.

A solução fria (0°) de tetraidropirani-l éter (3,0 g, 0,021 mol) em HMFA (15 ml) foi gradualmente adicionado metil-lítio 1,95 M em éter (21 ml, 0,021 mol), ficando a mistura resultante com cor amarelo-avermelhada. Depois de agitada vigorosamente durante 30 minutos, foi adicionado ácido 6-bromo-hexanóico (2,0 g, 0,011 mol) dissolvido em HMFA (5 ml) e a mistura foi agitada durante 10 hs. à temperatura ambiente. Depois de esfriada (5°) foi acidificada lentamente com H_2SO_4 3N e a mistura foi extraída com hexano, para separar o tetraidropirani-l éter que não havia reagido. Em seguida foi extraída com Et_2O e os extratos etéreos combinados foram lavados com água, secados

(MgSO₄), concentrados, dando um óleo amarelo (1,8 g, 69%).

Tratamento com solução etérea de diazometano resultou um óleo que foi purificado por cromatografia em sílica gel usando benzeno-acetato de etila (20%) com polaridade crescente; IV (E-59): $\nu_{\text{máx.}}$ 1755; RMN-¹H (E-59): δ 1,5 (6H, m), 1,6-1,8 (6H, m), 2,3 (4H, d), 3,6 (2H, m), 3,7 (3H, s), 4,2 (2H, t), 4,86 (1H, m); EM: M⁺ m/e 268.

Tentativas de redução de tetraidro-2H-piraniloxi-7-octinoato de metila com hidreto de lítio e alumínio ao ácido 7,8-nonadienônico.

Preparação de tetraidro-2H-piraniloxi-7-octino-1-ol (137).

Uma solução de tetraidro-2H-piraniloxi-7-octinoato de metila em CH₂Cl₂ foi agitada durante 3 hs. com excesso de hidreto de lítio e alumínio. O hidreto foi decomposto lentamente com água e o produto obtido foi secado (MgSO₄) e concentrado.

Os métodos físicos indicaram a redução não do grupo protetor mas só do grupamento carbo-metóxi, resultando no álcool correspondente; IV (E-63) $\nu_{\text{máx.}}$ 3600-3000; RMN-¹H (E-63) δ : 1,58 (4H, m), 1,6-1,8 (6H, m), 2,3 (5H, d), 3,6 (2H, m), 4,86 (1H, m).

Éster metílico de 7-octino-1-ol (131)

Agitação de uma solução de tetraidro-2H-piraniloxi-7-oc

tinoato de metila em metanol foi agitada durante 1,5 hs. com resina IR 120, que tinha sido lavada com HCl 10%, em metanol. O produto foi filtrado e secado (MgSO_4); IV (E-60): $\nu_{\text{máx.}}$ 3600-3200, 1745; RMN- ^1H (E-60) δ : 1,5 (6H, m), 2,2 (2H, m), 2,22 (3H, m), 3,6 (3H, s), 4,2 (2H, t).

Acetato de 130

Uma solução de 130 ($0,037 \text{ g}/1,45 \times 10^{-4} \text{ mol}$) em anidrido acético ($0,017 \text{ g}, 1,45 \times 10^{-4} \text{ mol}$), piridina ($0,04 \text{ g}, 1,45 \times 10^{-4} \text{ mol}$) e pequena quantidade de TEA foi agitada por 30 minutos. Extração por meio conveniente resultou no acetato esperado. (E-61), p. 181.

Tosilato de 133

Uma solução de 133, em CH_2Cl_2 foi agitada com quantidade equimolar de cloreto de tosila. Extração do composto forneceu o tosilato esperado (E-62), p. 182

Ácido 7,8 -nonadienóico 126

Redução do acetato 134 com excesso de hidreto de lítio e alumínio forneceu em pequena quantidade o ácido desejado (E-63), p. 183.

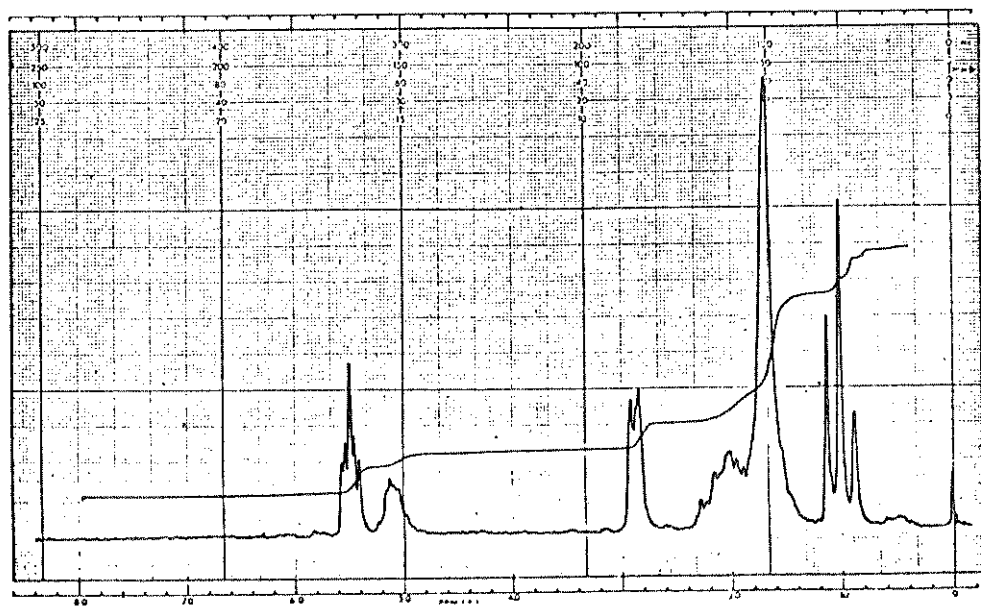
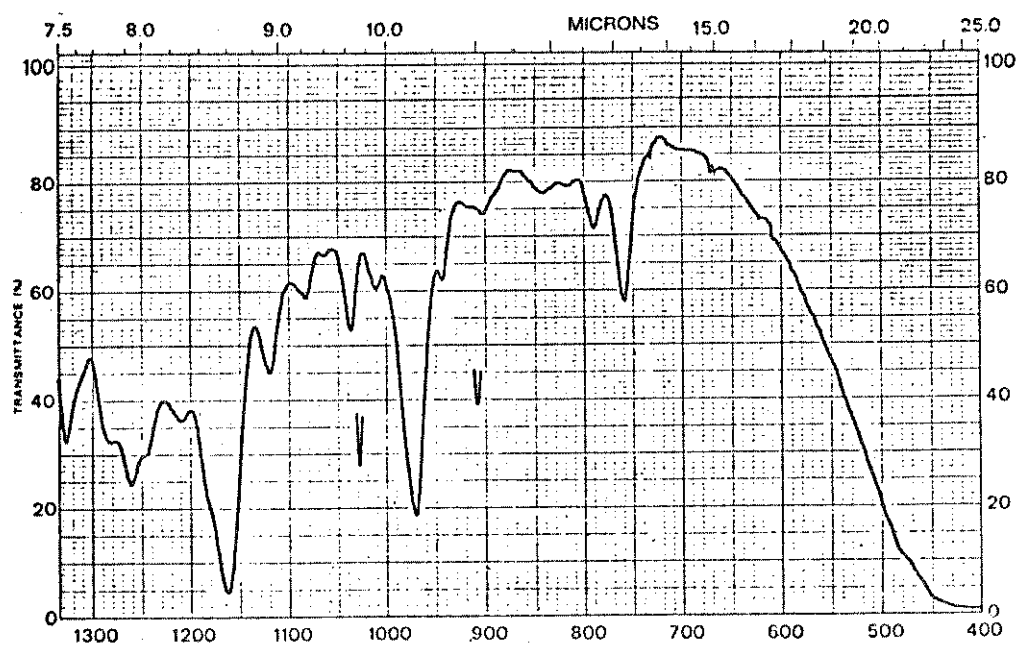
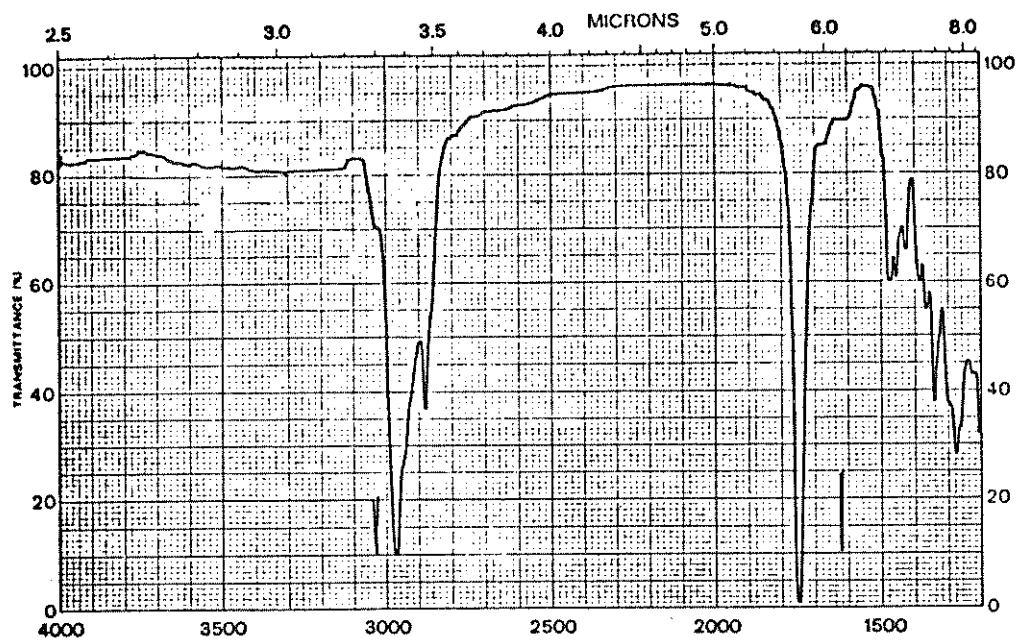
CAPÍTULO VII

CONCLUSÕES

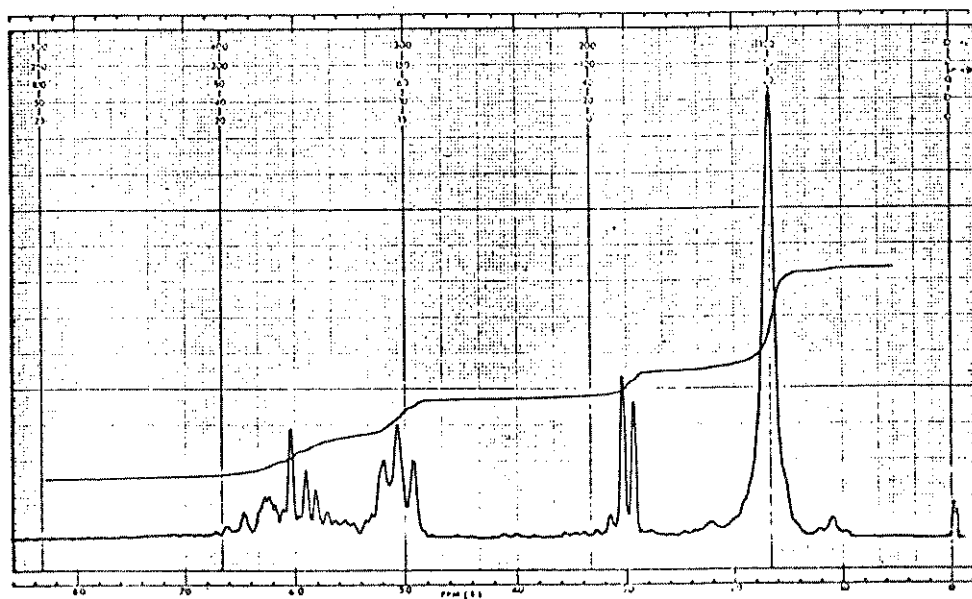
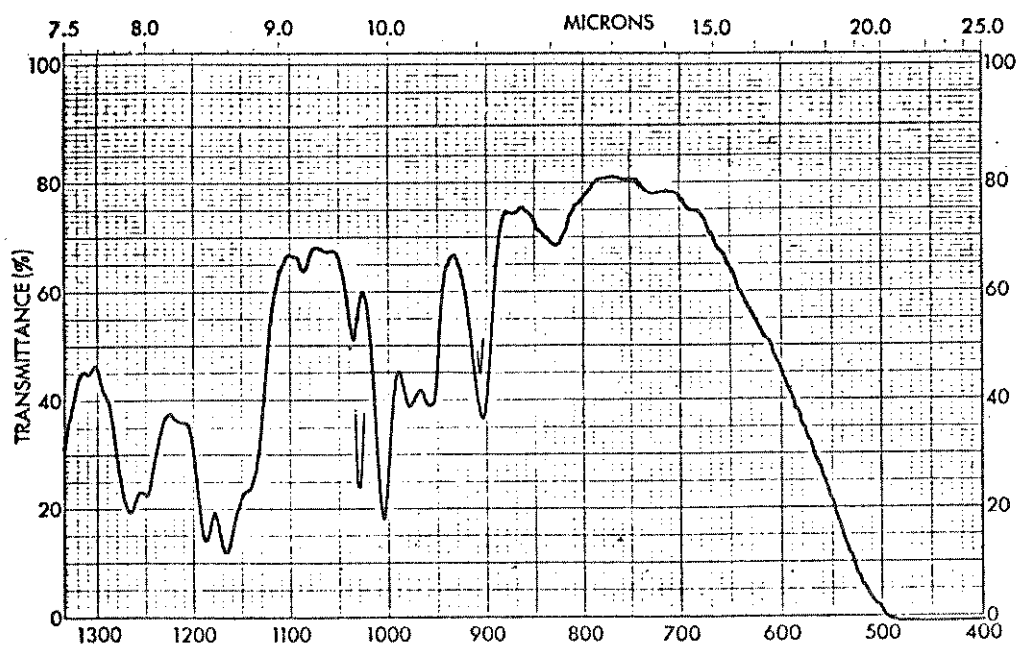
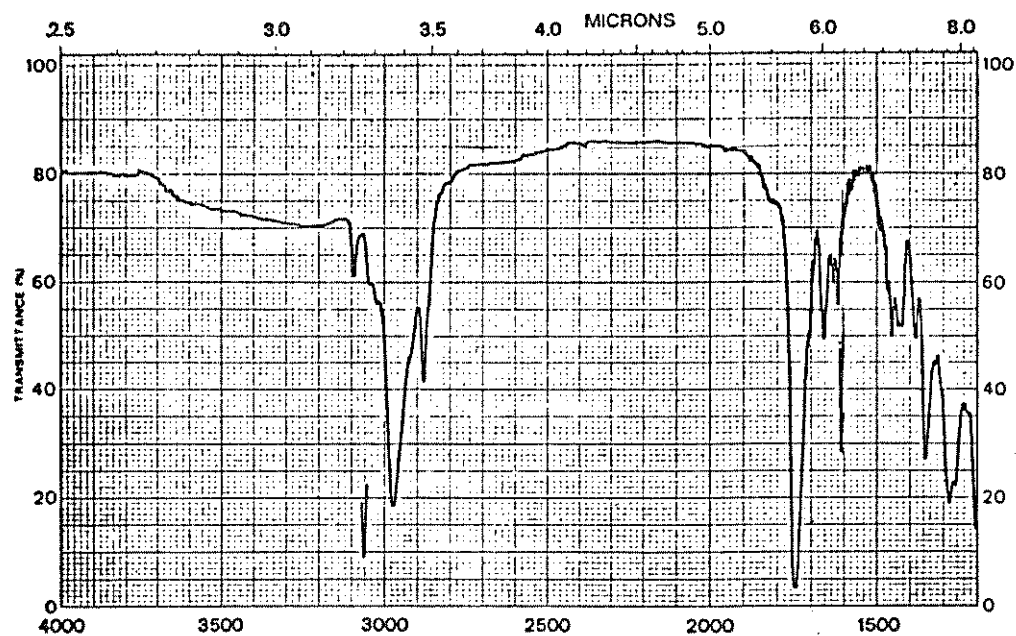
Podemos concluir que:

- o deslocamento de ligações duplas de um sistema diênico conjugado com a carboxila pode ser efetuado pelo uso de bases fortes como TEA, originando um sistema diênico não conjugado. Para este estudo usamos modelos simples e aplicamos os resultados nos ácidos graxos que necessitávamos sintetizar.
- a preparação de ácidos mono ou diacetilênicos não conjugados com a carboxila pode ser feita através de um intermediário chave, derivado de álcool propargílico, com posterior oxidação.
- álcoois alênicos podem ser preparados por redução com hidreto de lítio e alumínio de derivados acetilênicos, obtidos a partir de derivados propargílicos.
- a síntese de ésteres de testosterona a partir desses ácidos graxos pode ser facilmente realizada a partir de seus cloretos de ácidos em presença de piridina. No entanto a preparação de ésteres de nor-etiniltestosterona só foi conseguida através de complexação de seus respectivos cloretos de ácidos com etóxido de tálio.
- testes biológicos de ésteres esteroidais, de testosterona e nor-etiniltestosterona, feitos para analisar a potencialidade

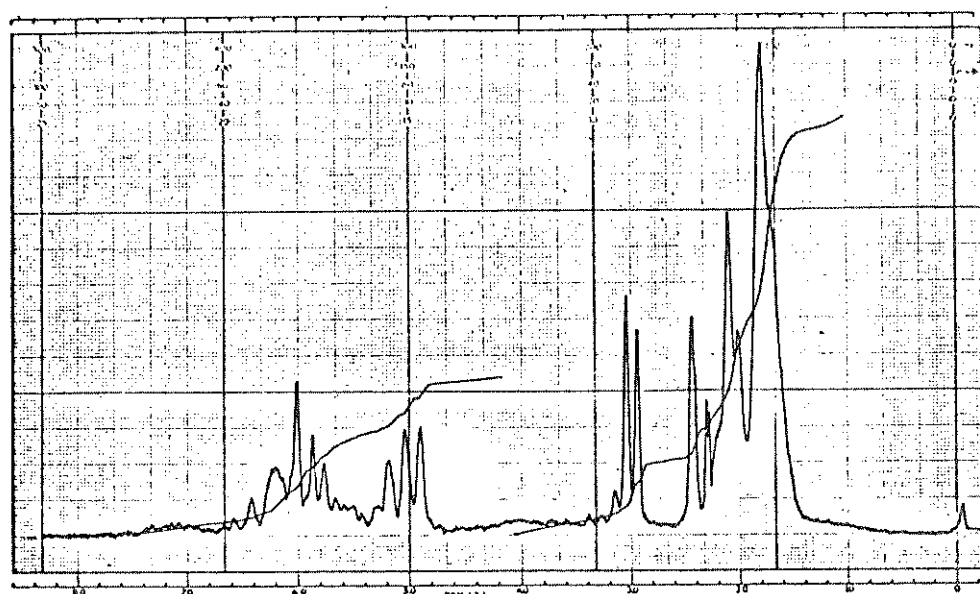
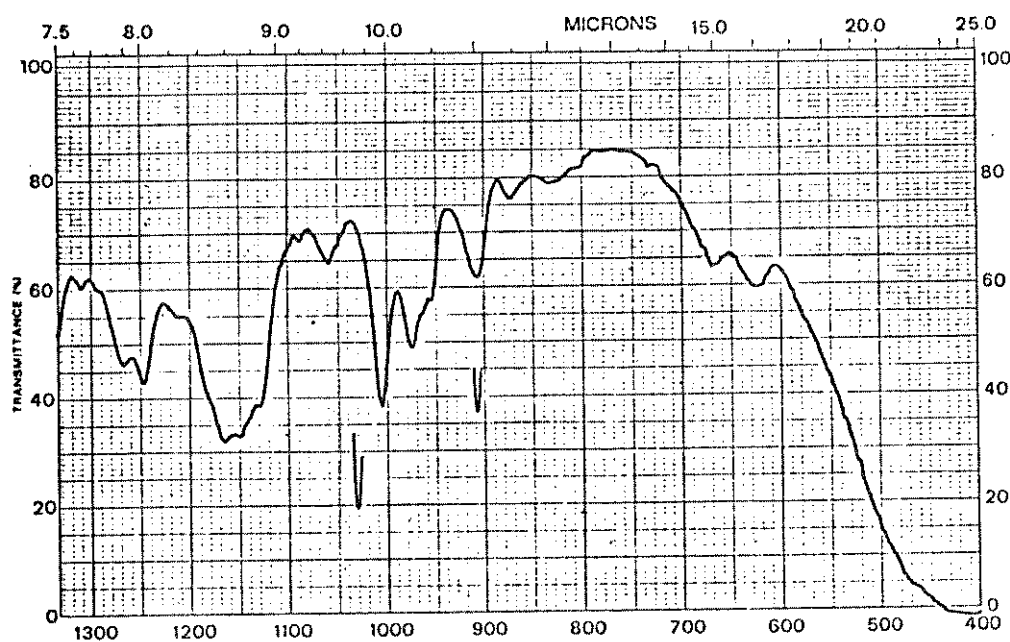
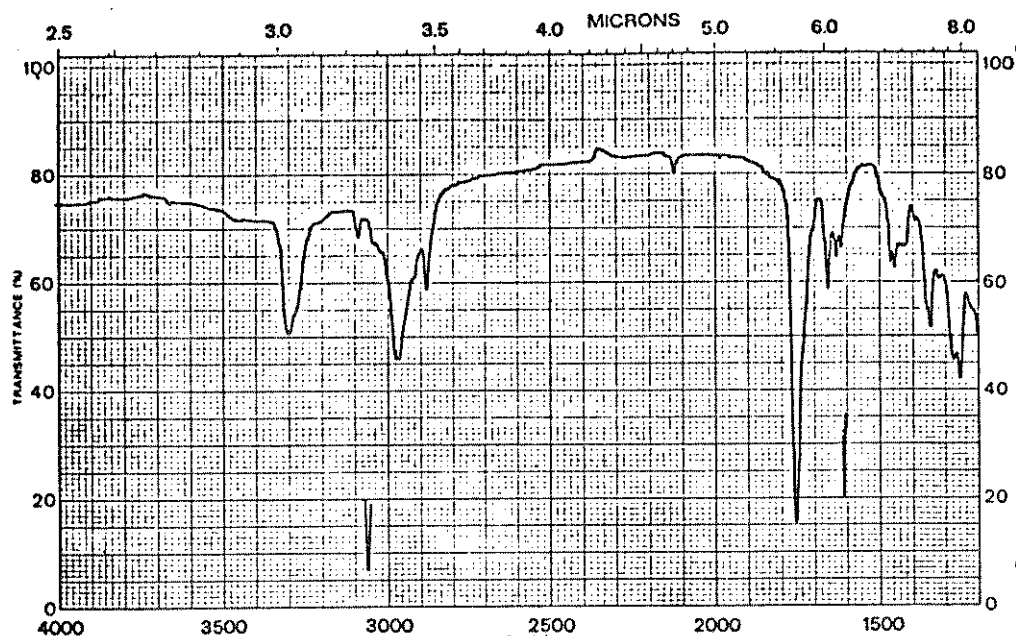
de sua ação como anticoncepcionais de ação prolongada, indicaram que quatro deles, derivados todos da testosterona apresentam boa atividade.



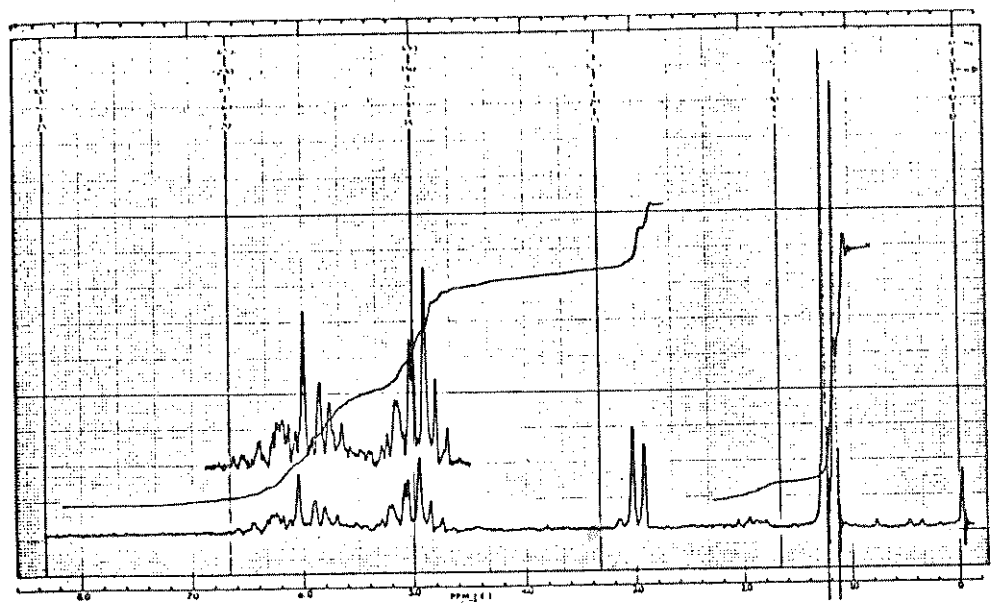
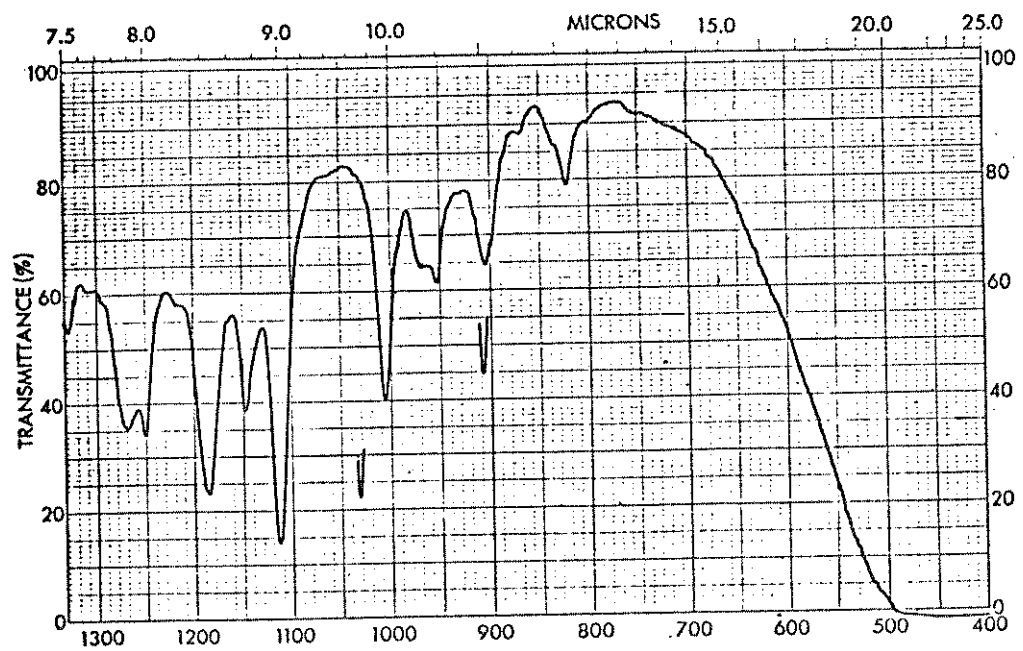
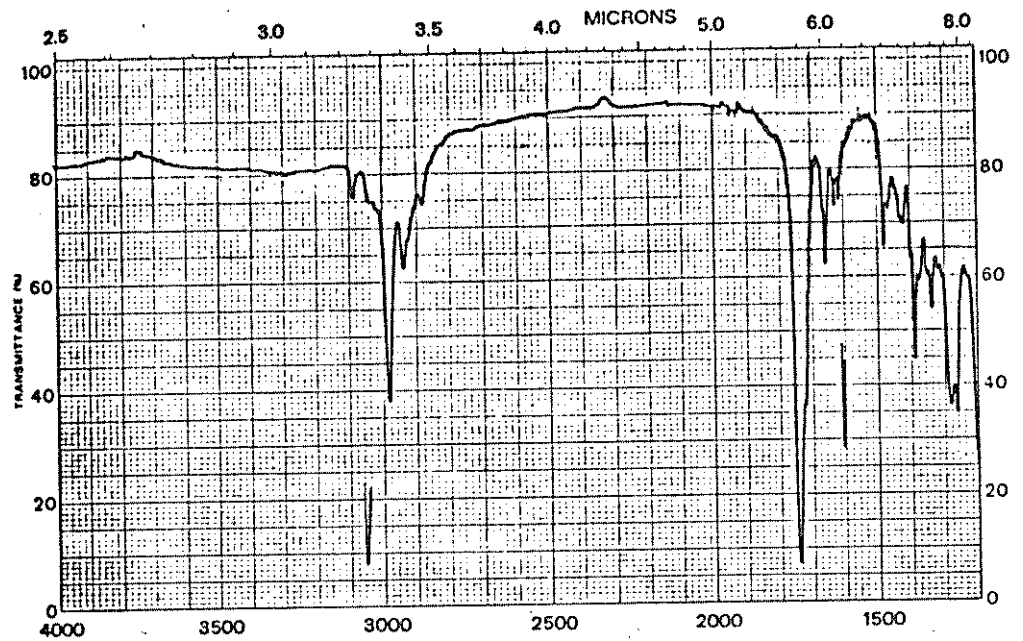
E-1. IV e RMN- ^1H : E-3-Hexenoato de ciclopentila (37).



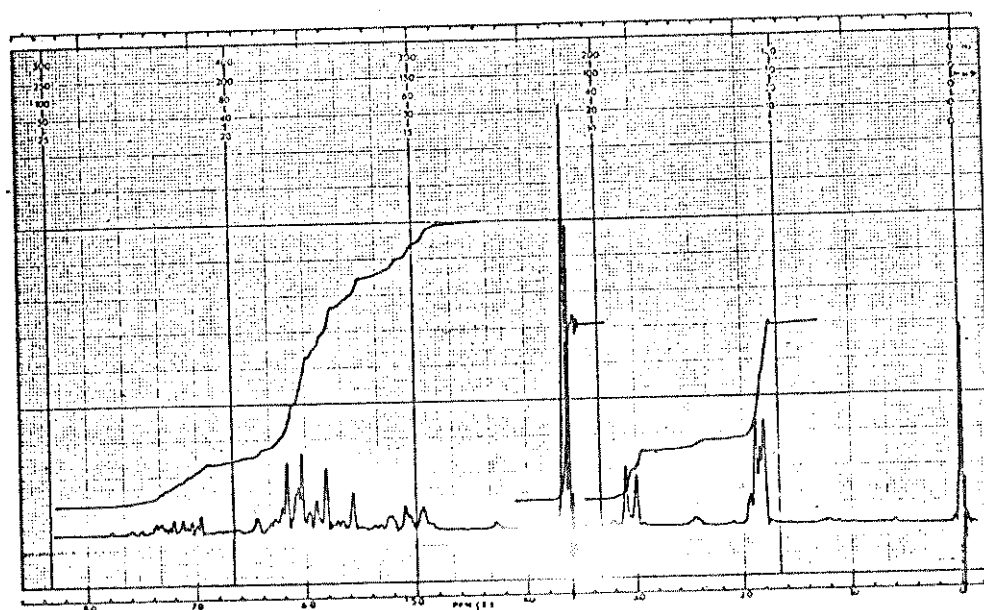
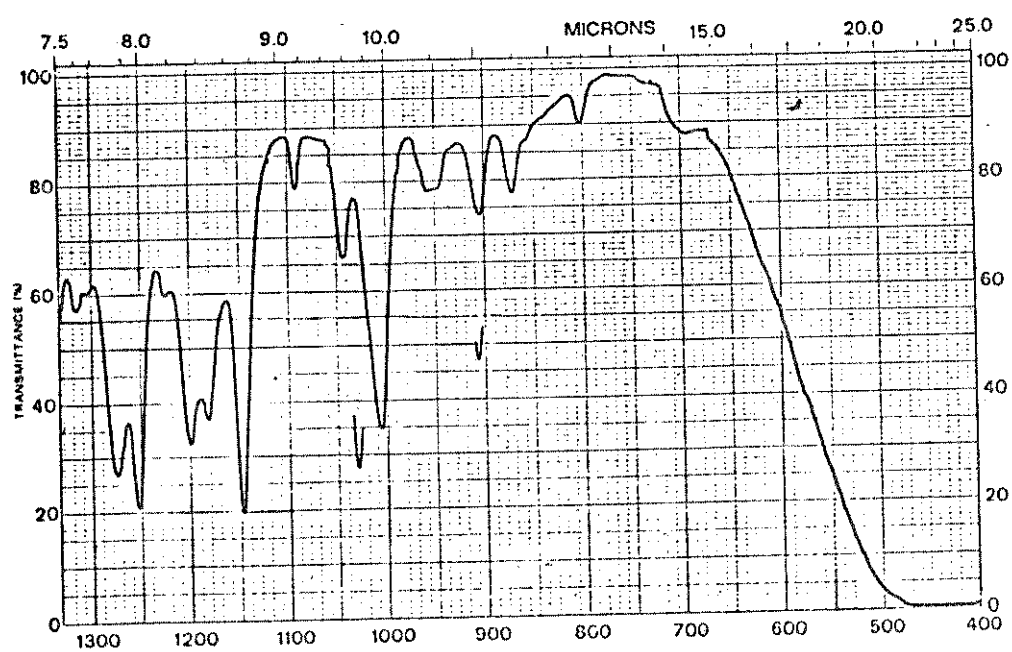
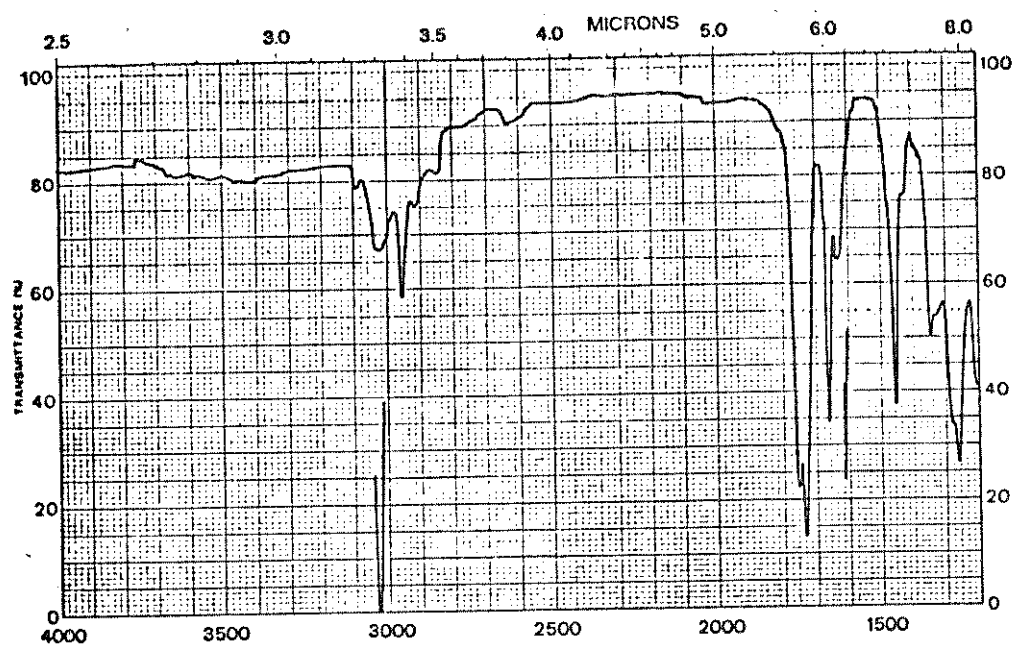
E-2. IV e RMN-¹H: E-3,5-Hexadienoato de ciclopentila (40)



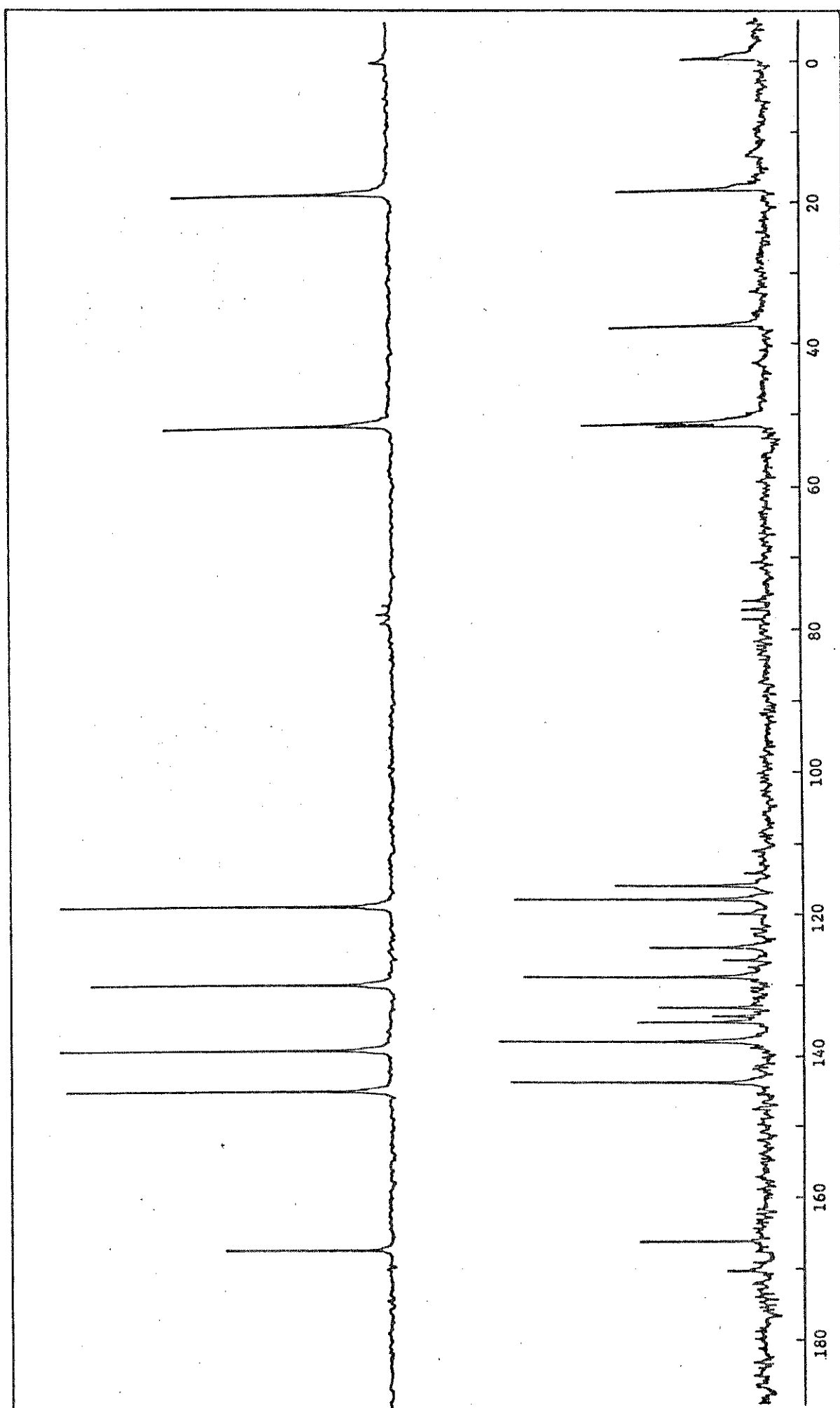
E-3. IV e RMN-¹H: E-3,5-Hexadienoato de 1-etinil-ciclopentila (41).



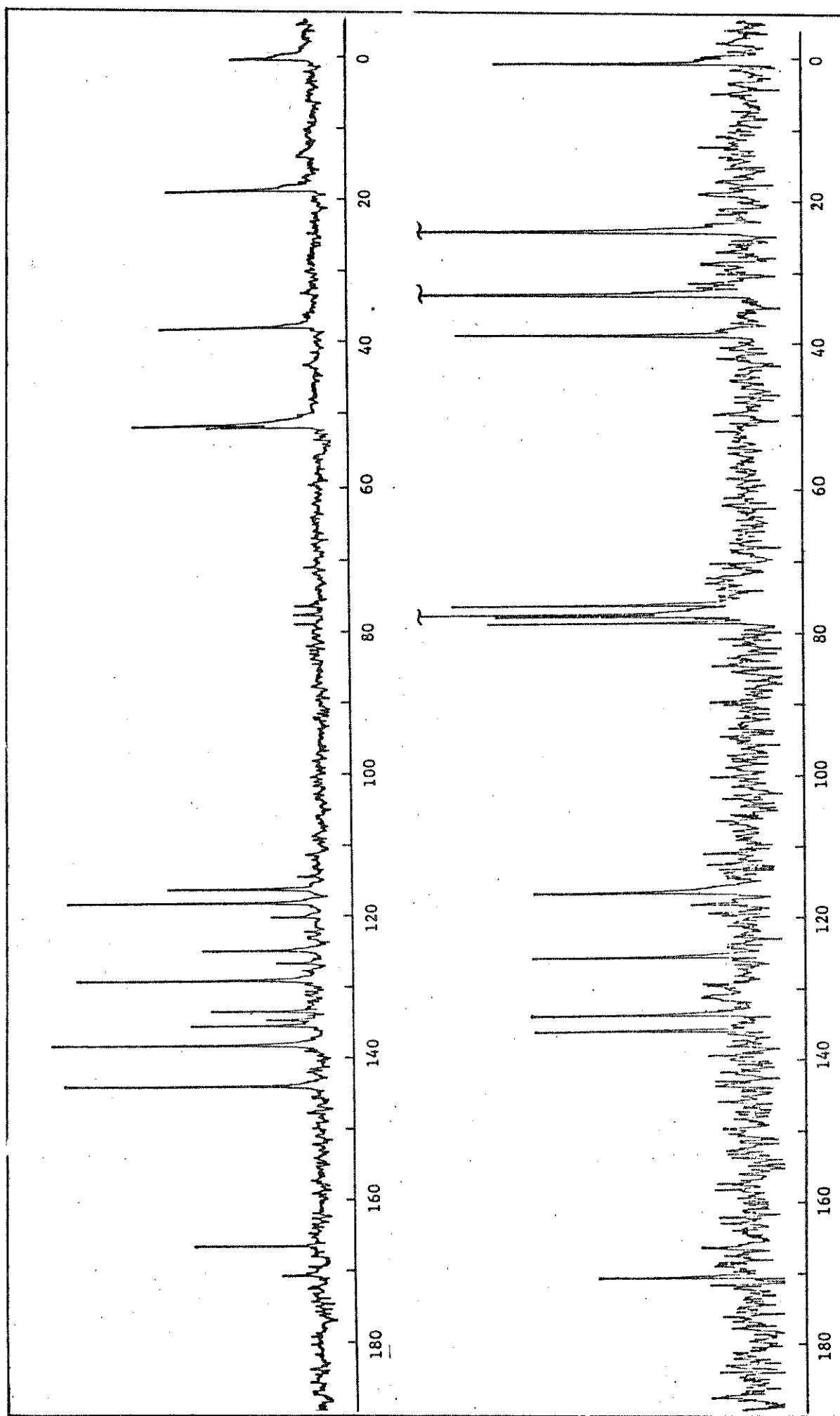
E-4. IV e RMN-¹H: E-3,5-Hexadienoato de 2-propila (42).



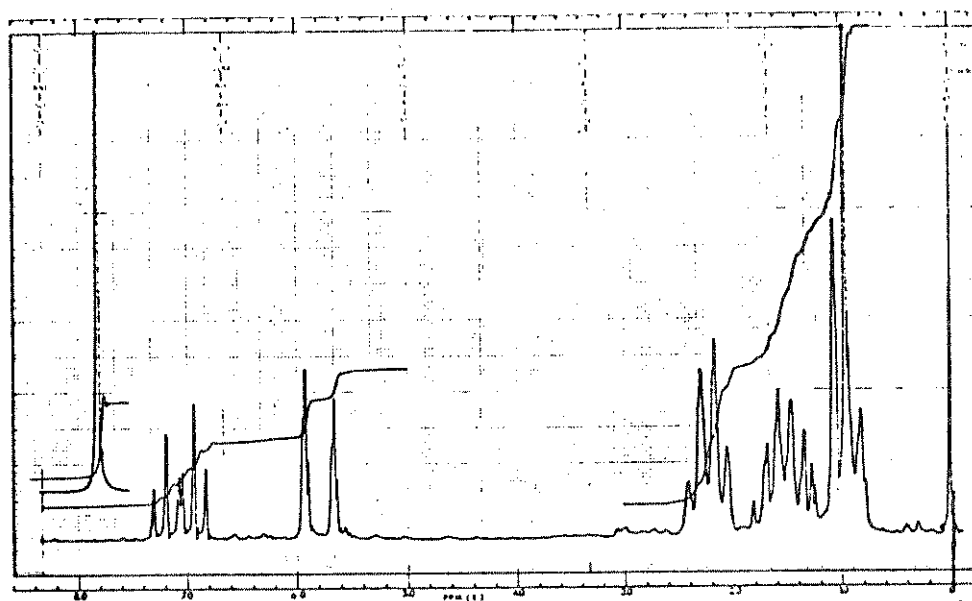
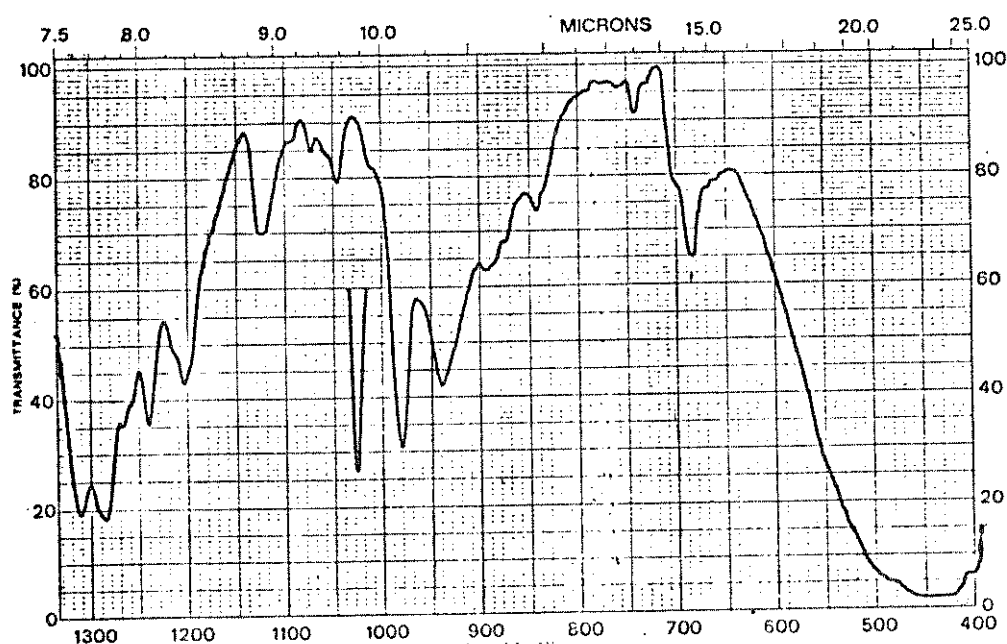
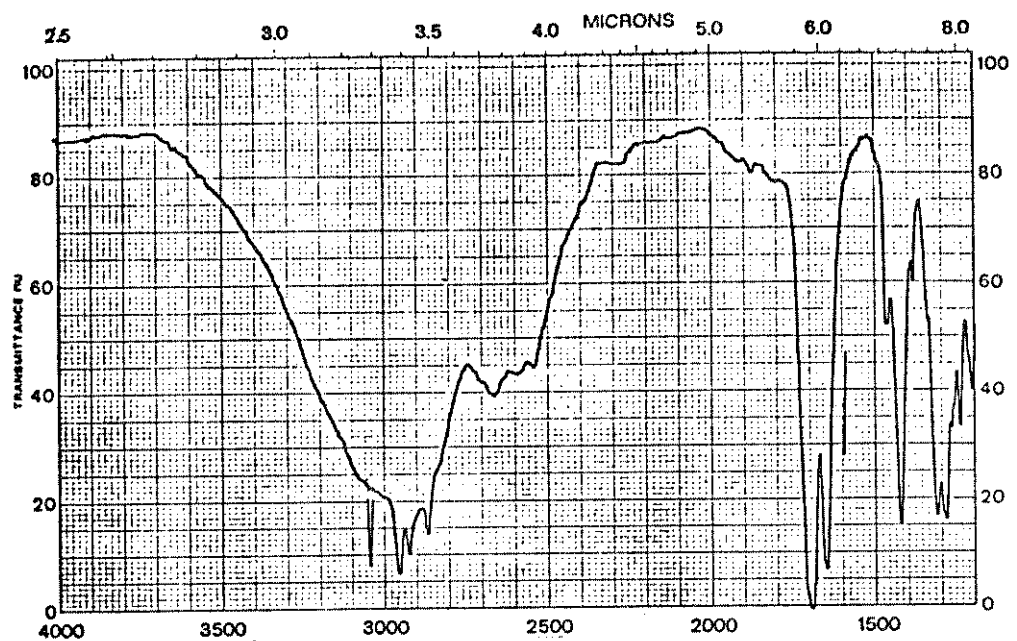
E-5. IV e RMN-¹H: E-3,5-Hexadienoato de metila e E,E-2,4-Hexadienoato de metila (43).



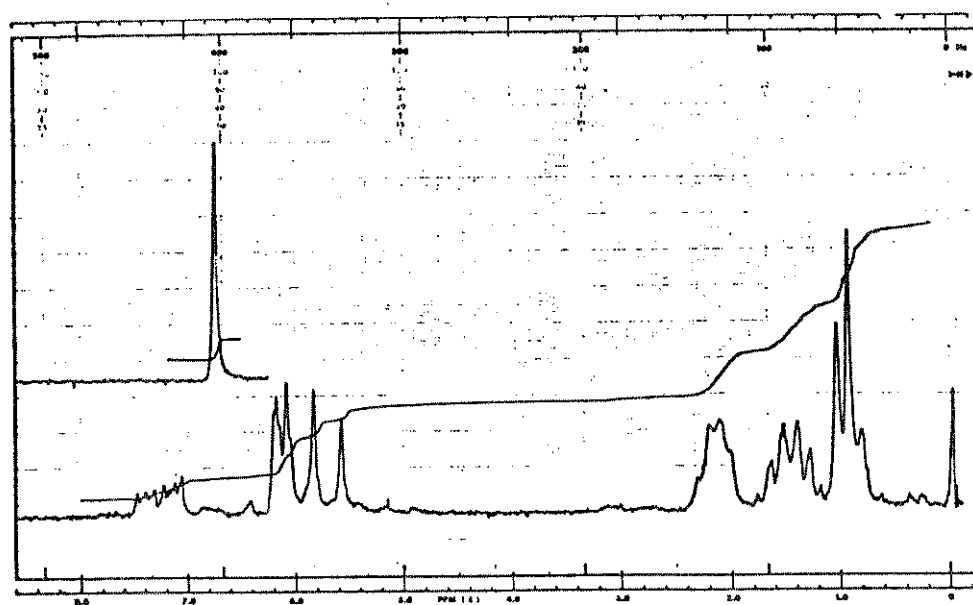
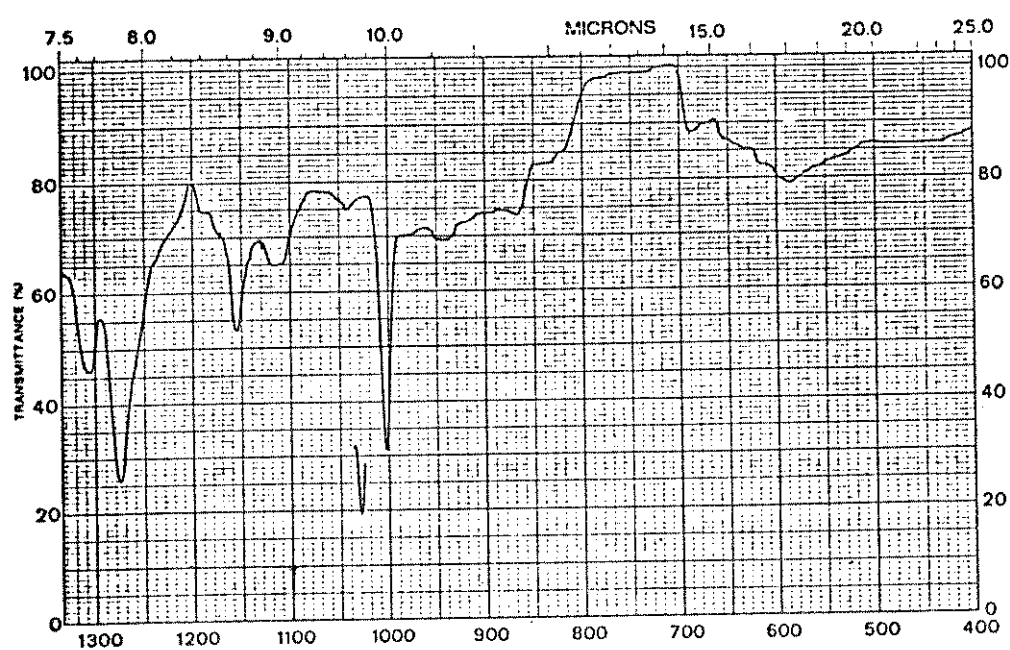
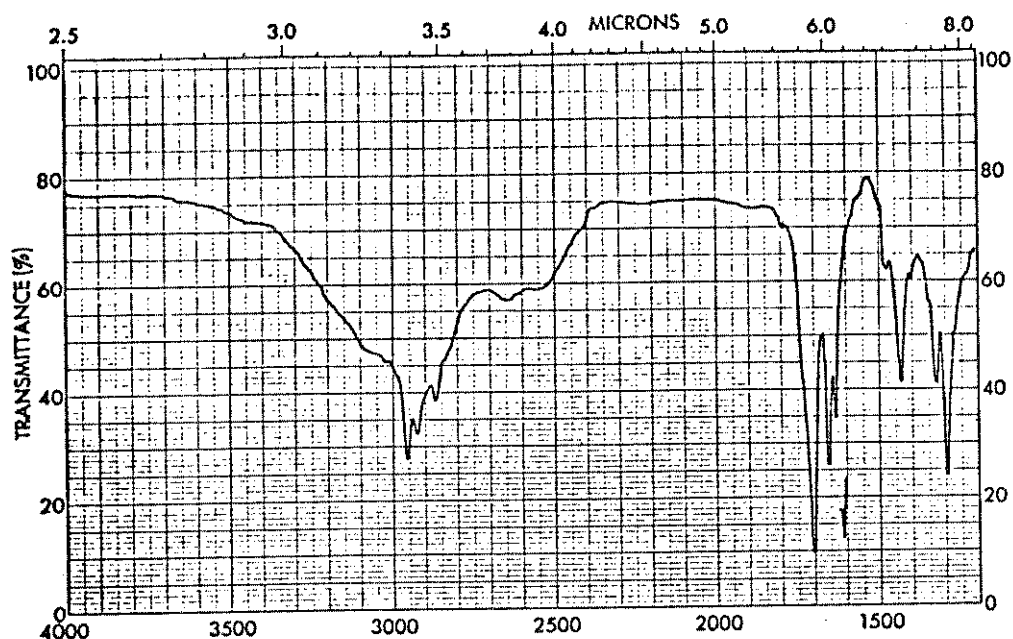
E-6. RMN- ^{13}C (DFL): a) E,E-2,4-Hexadienoato de metila (44). b) E-3,5-Hexadienoato de metila e E,E-2,4-Hexadienoato de metila (43).



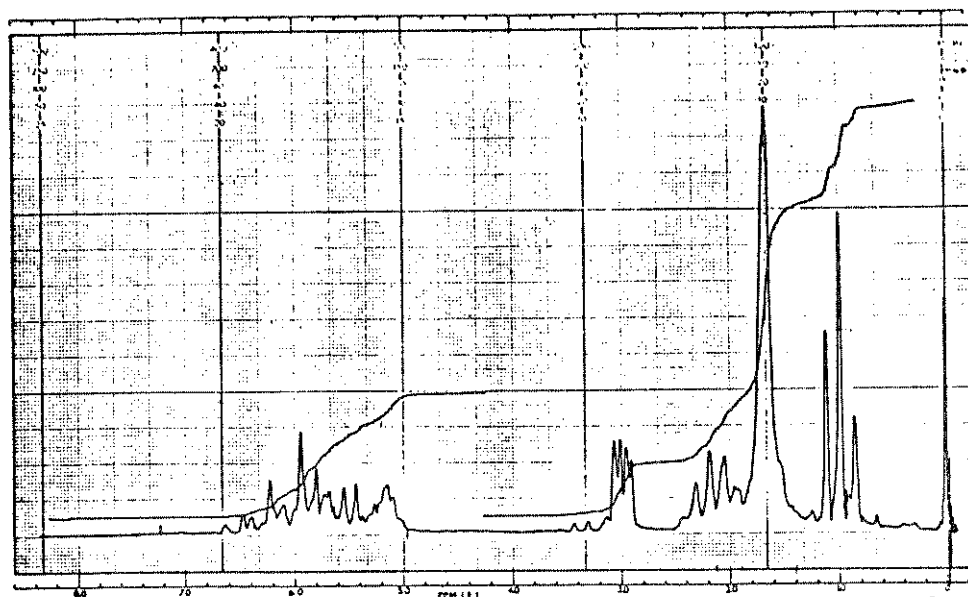
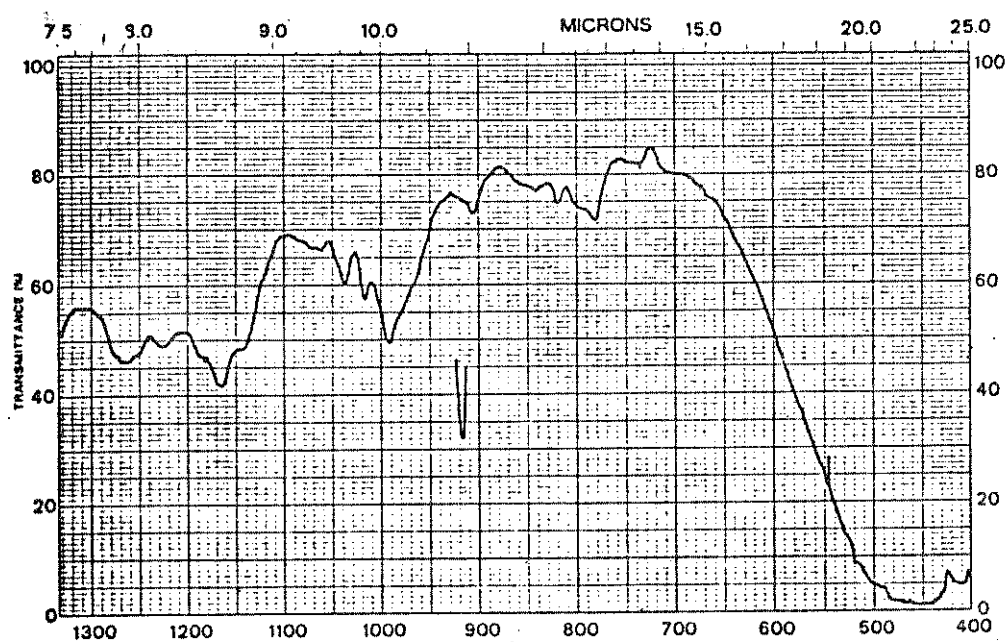
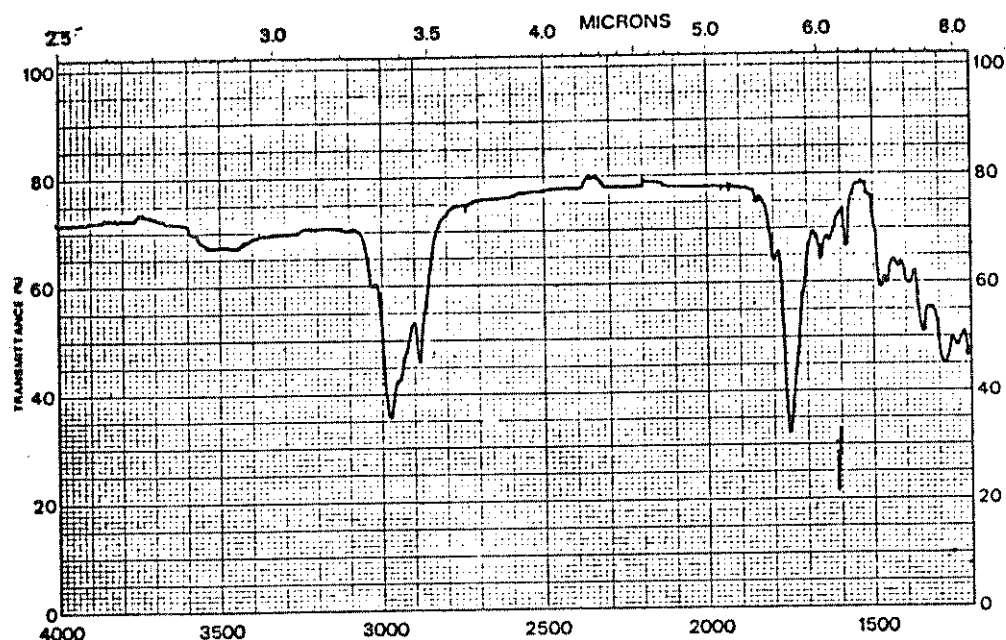
E-7. RMN- ^{13}C (DFL): a) E-3,5-Hexadienoato de ciclopentila (40). b) E,E-3,5-Hexadienoato de metila e E,E-2,4-Hexadienoato de metila (43).



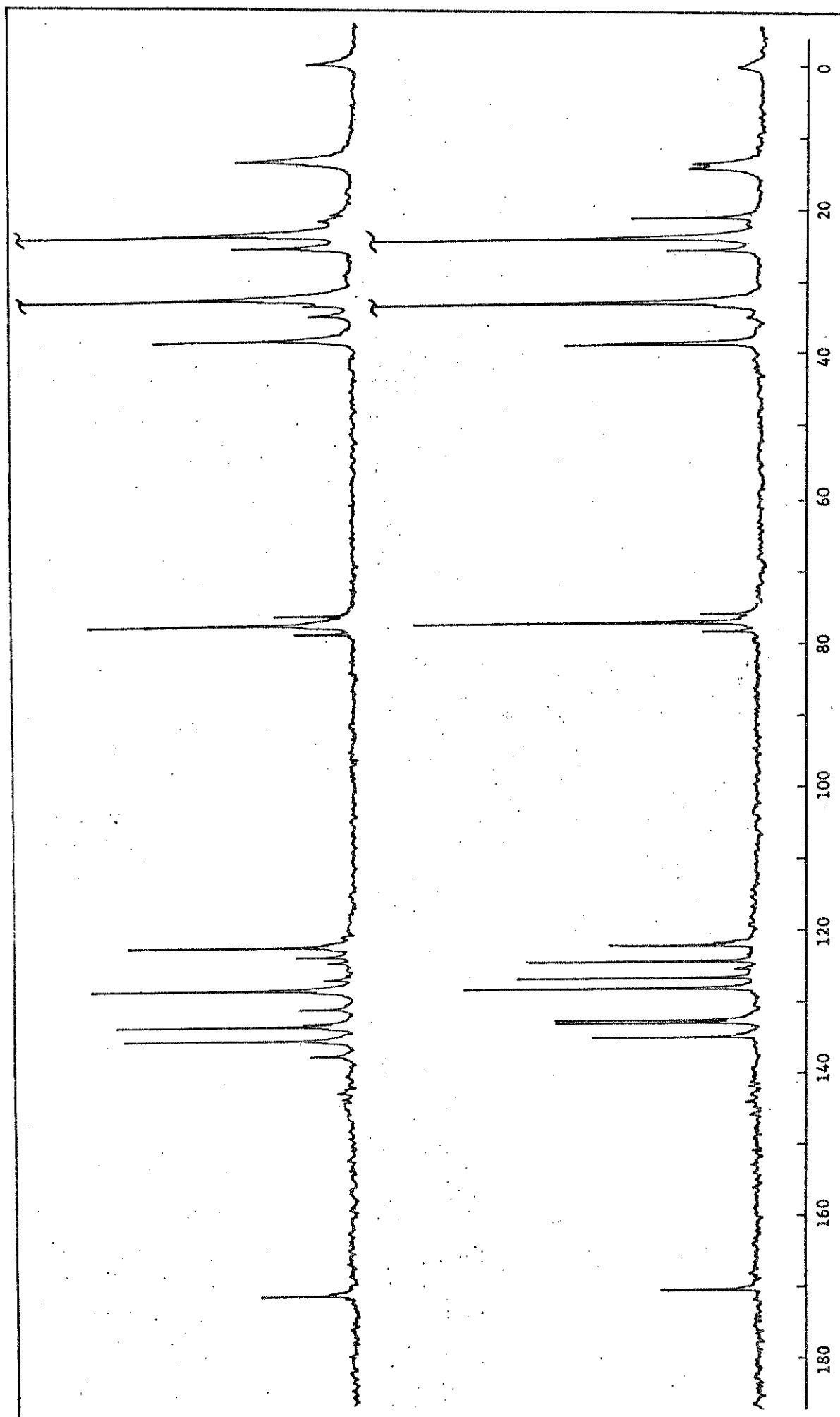
E-8. IV e RMN-¹H: Ácido E-2-hexenóico (47).



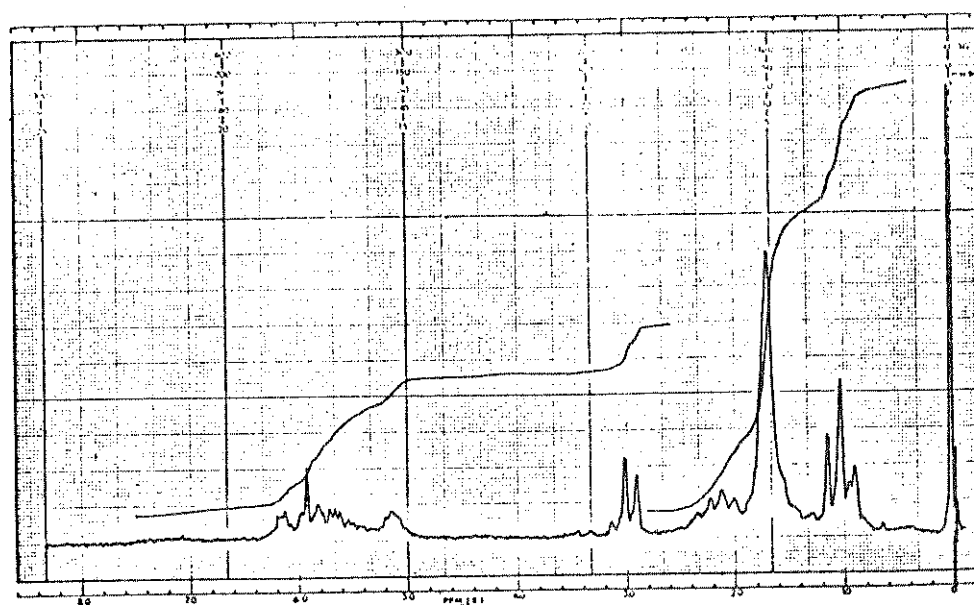
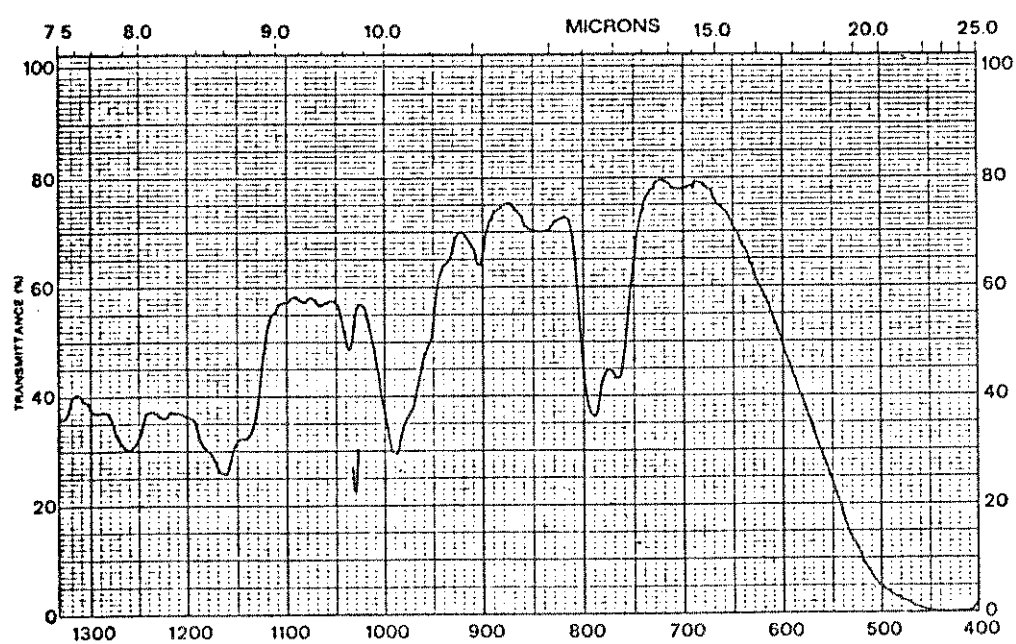
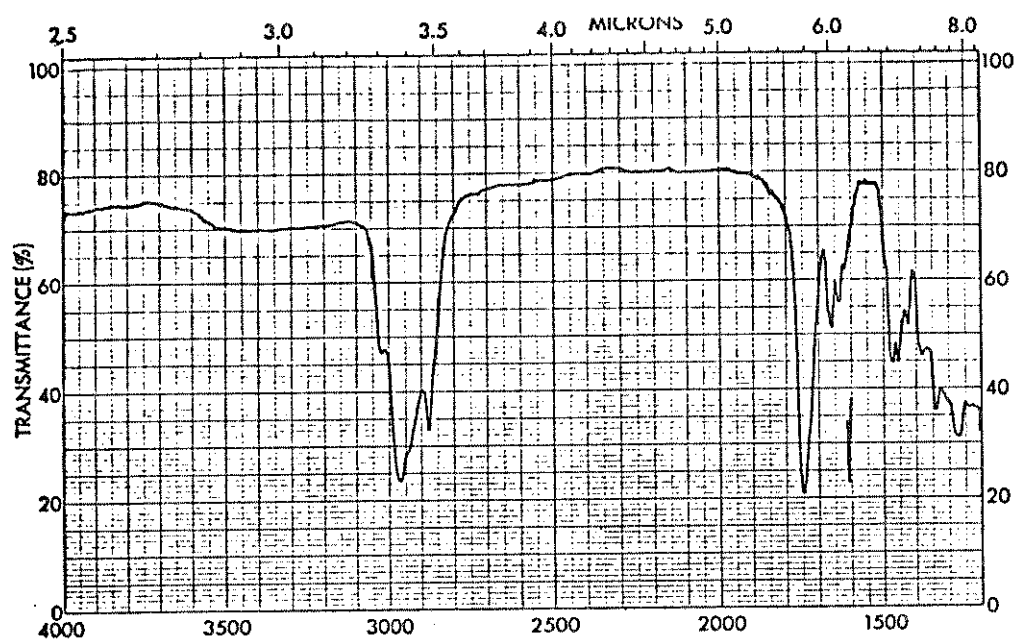
E-9. IV e RMN-¹H: Ácido E,E-2,4-octadienôico (45).



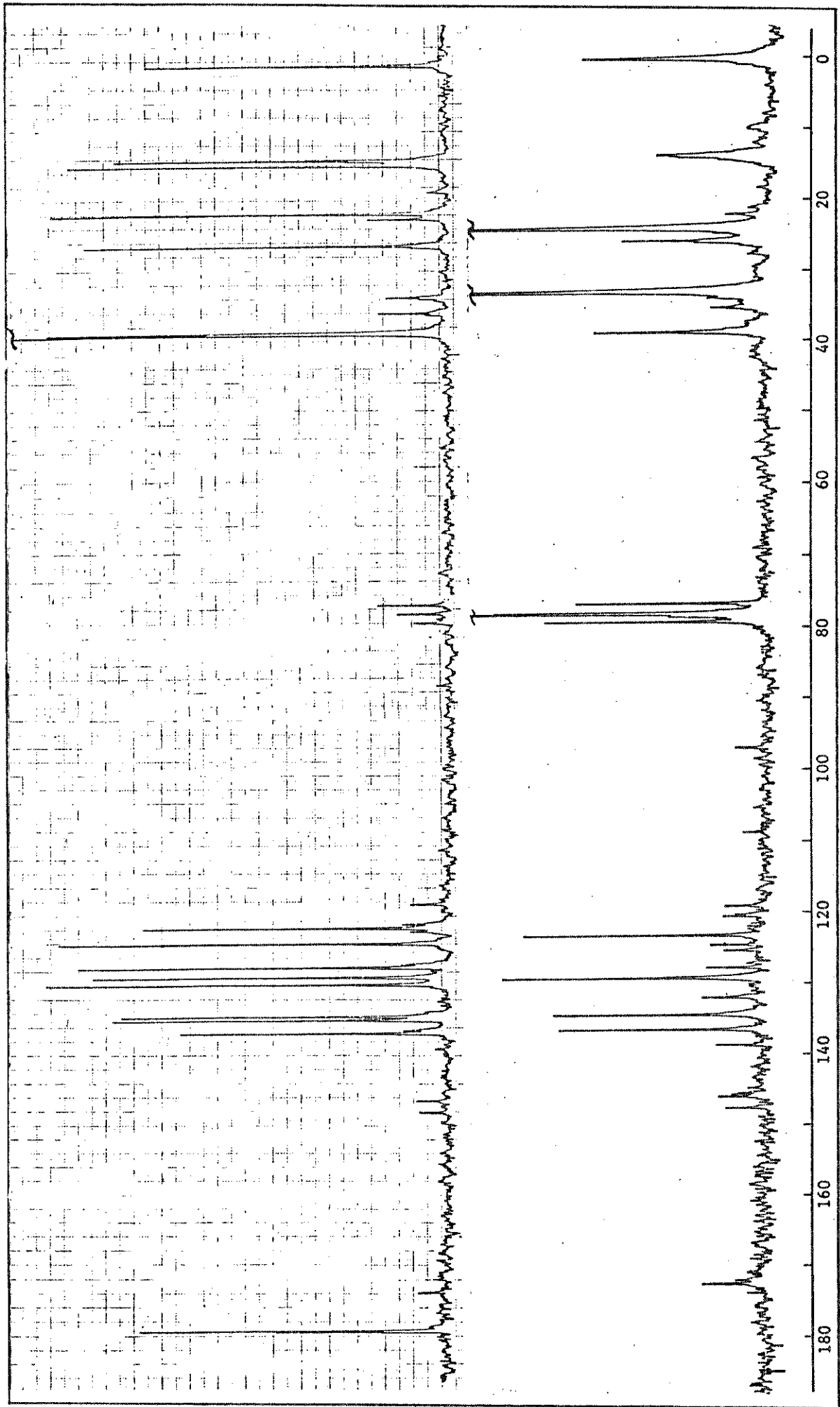
E-10. IV e RMN-¹H: E,E- e E,Z-3,5-Octadienoato de ciclopentila (51).



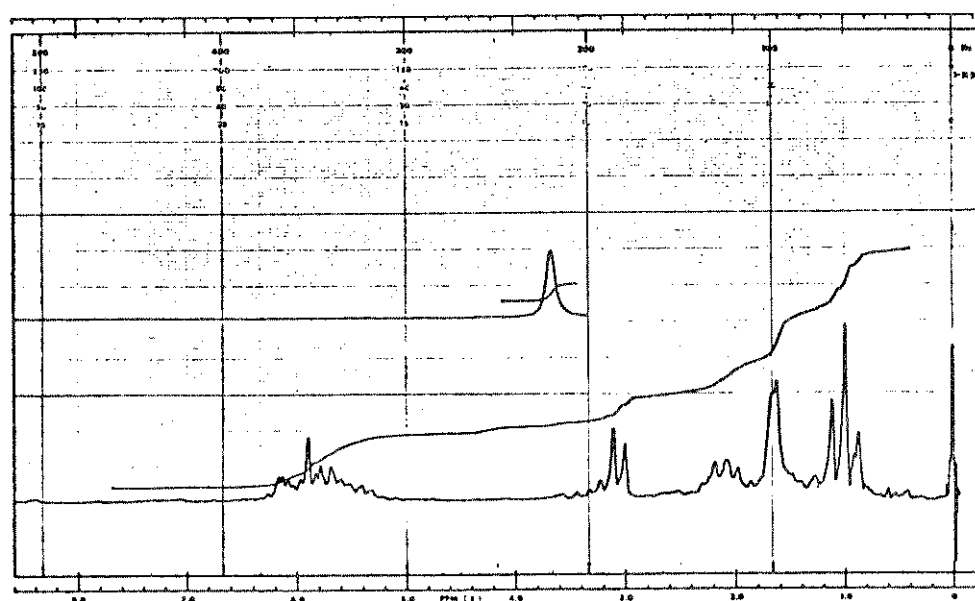
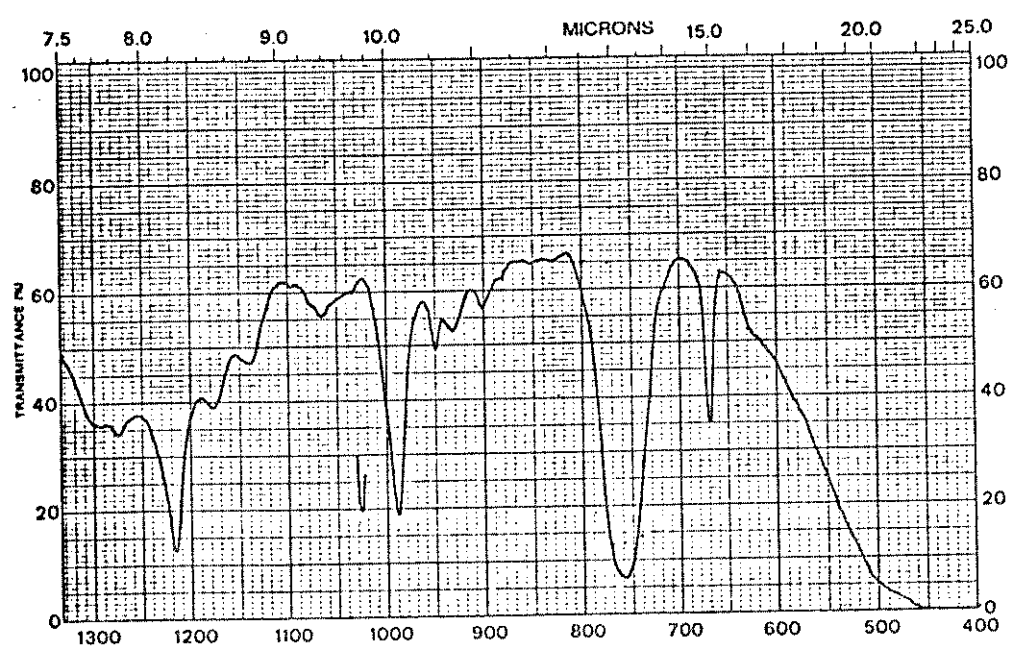
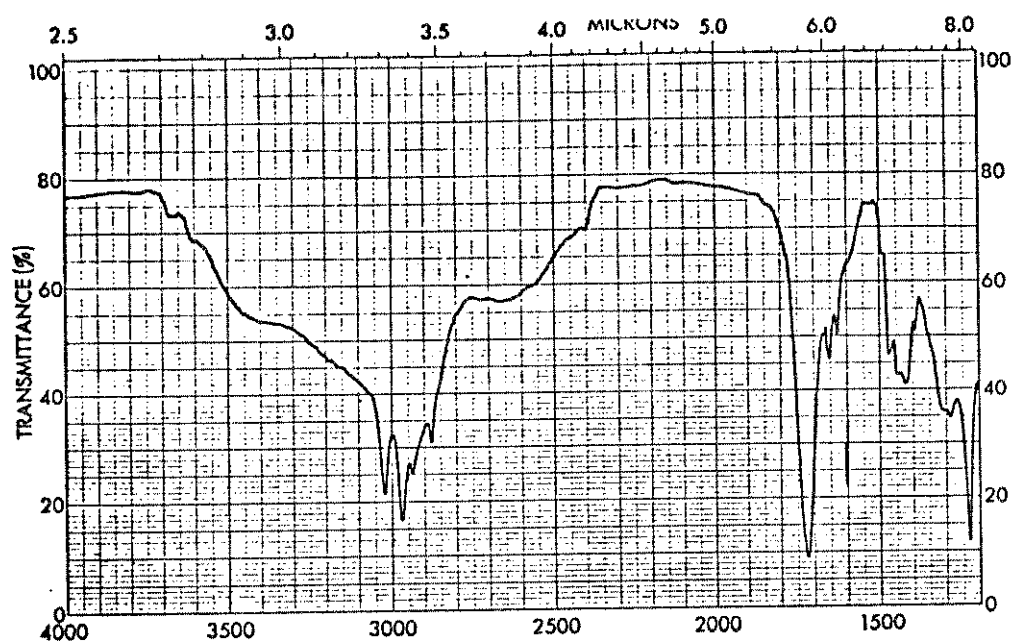
E-11. ^{13}C RMN (DFL): a) E, E- e E, Z-3, 5-Octadienoato de ciclopentila (51).
b) E-3, 5-Octadienoato de ciclopentila (52).



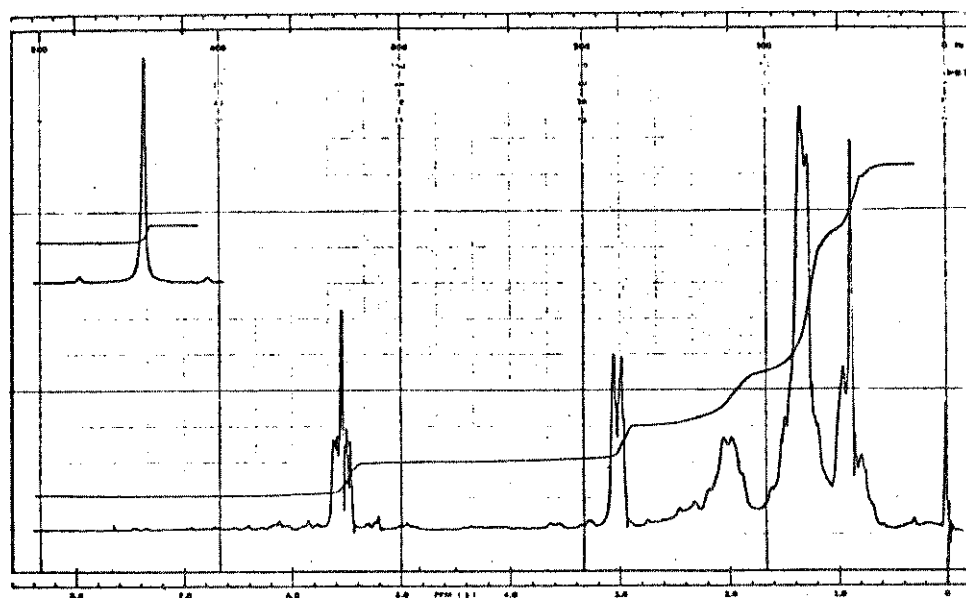
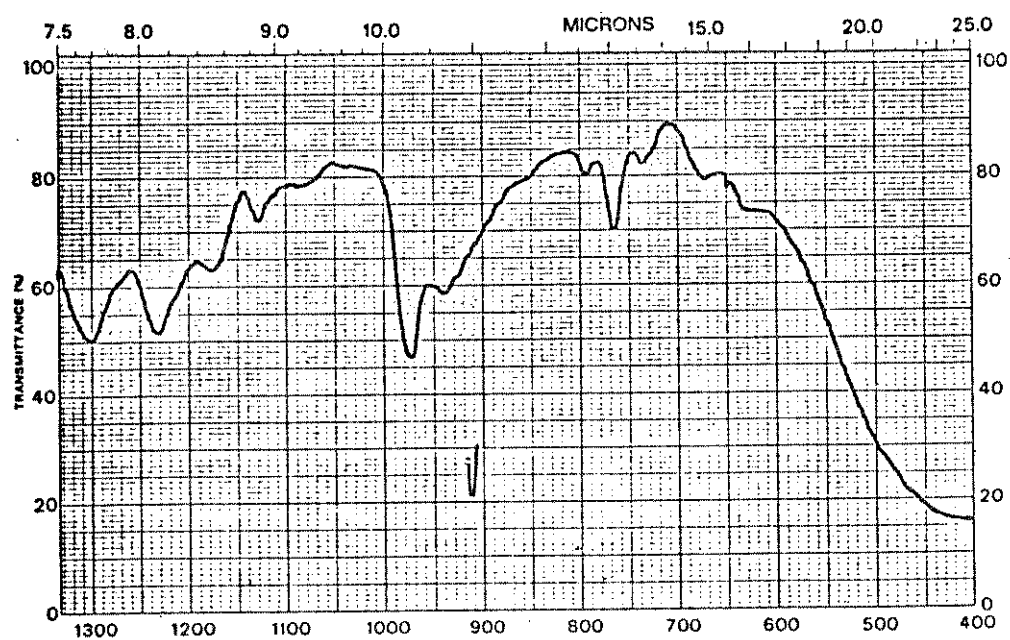
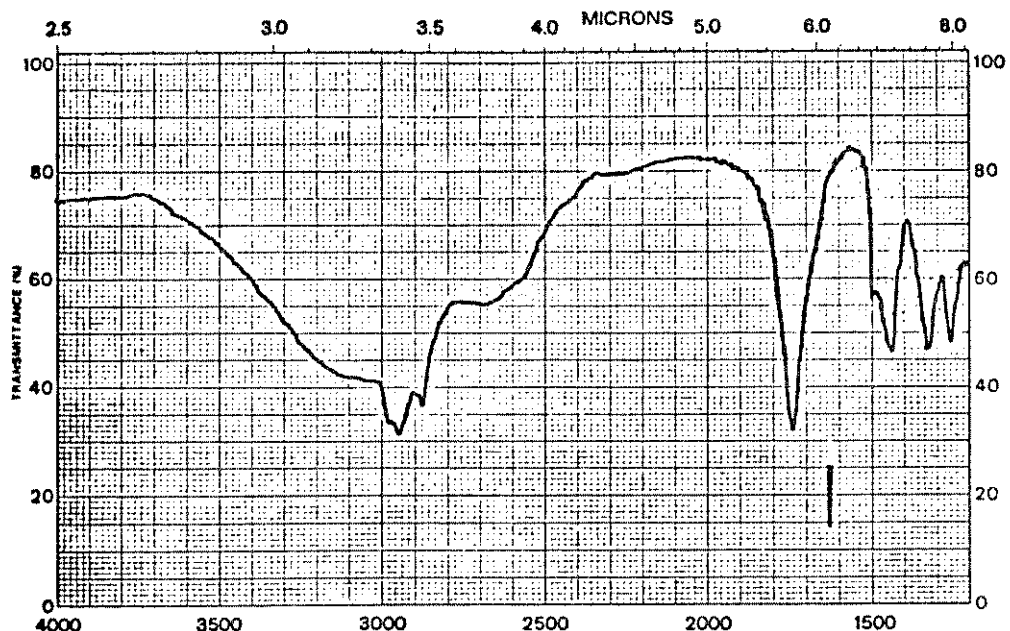
E-12. IV e RMN-¹H: E,E-3,5-Octadienoato de ciclopentila (52).



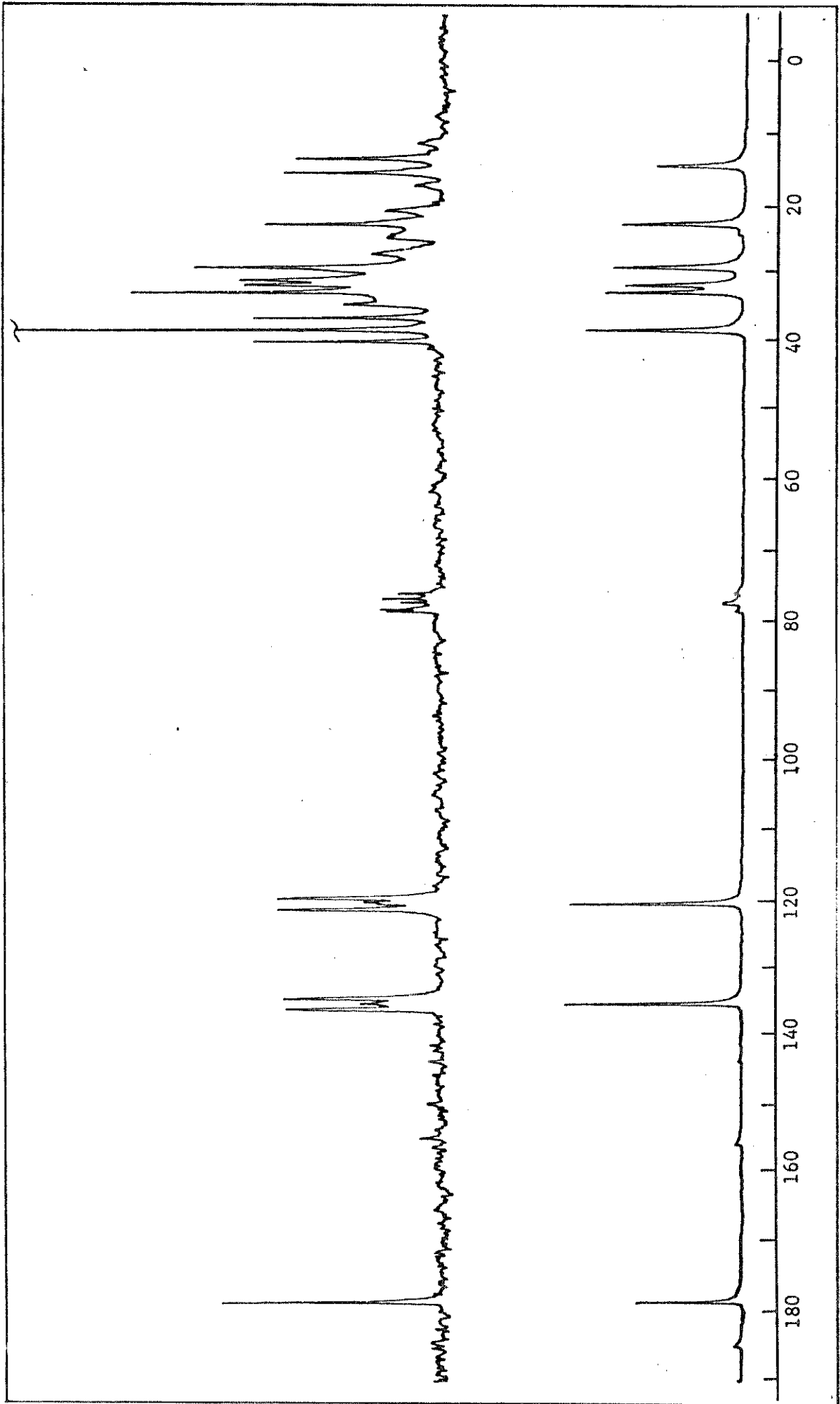
E-13. RMN- ^{13}C (DFL): a) Ácido E,E- e E,Z-3,5-Octadienóico (53a). b) E,E-3,5-Octadienoato de ciclopentila (52).



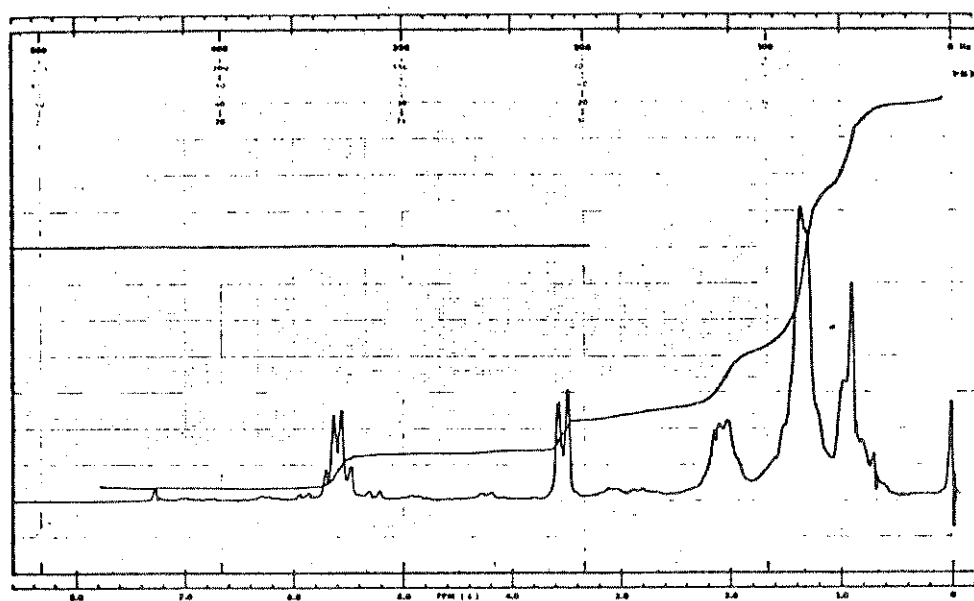
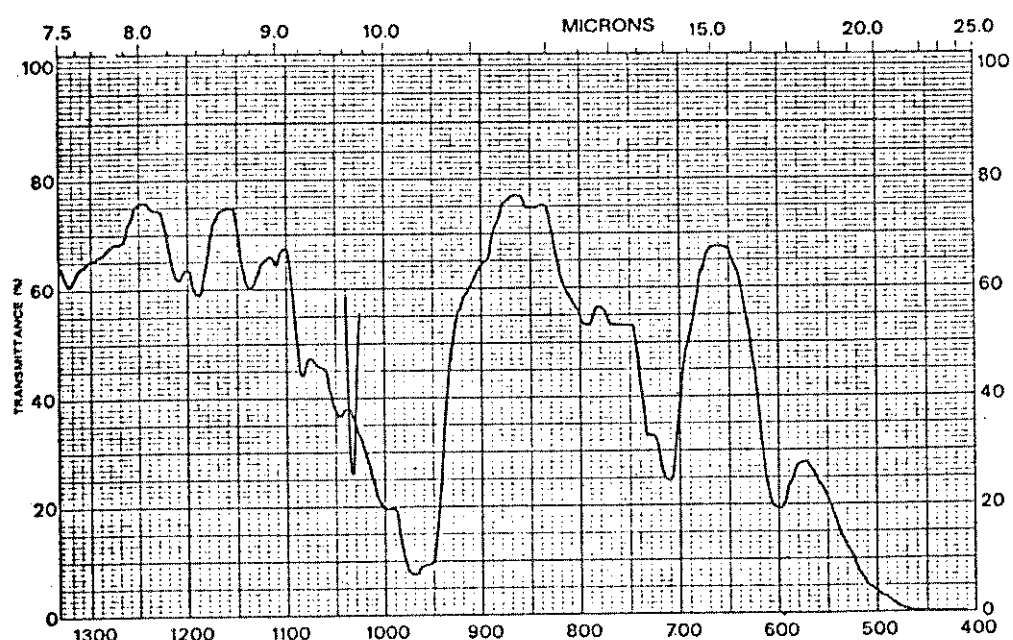
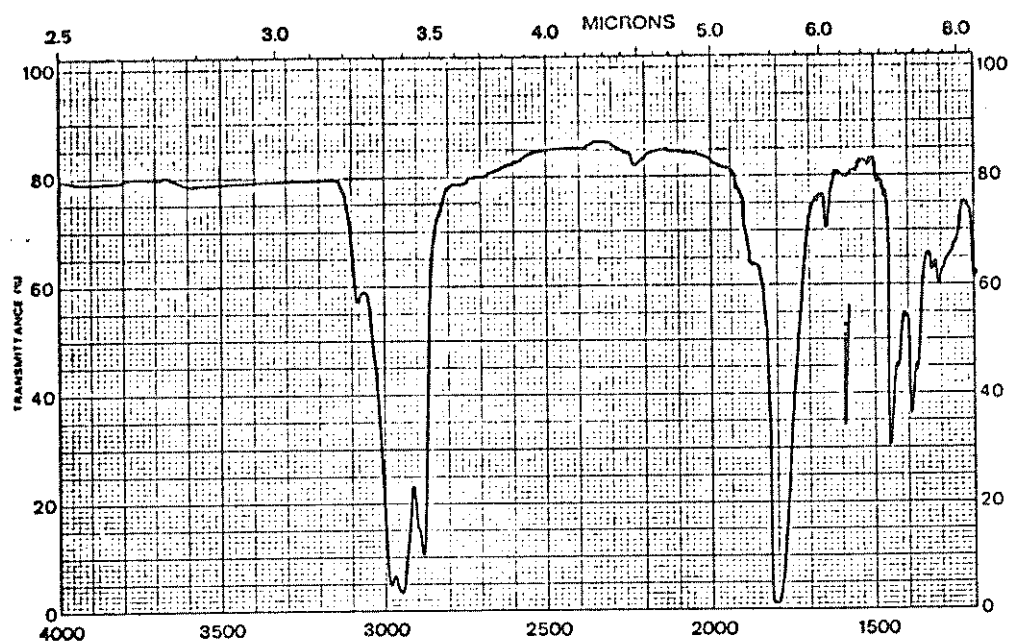
E-14. IV e RMN-¹H. Ácido E,E-3,5-octadienóico (53).



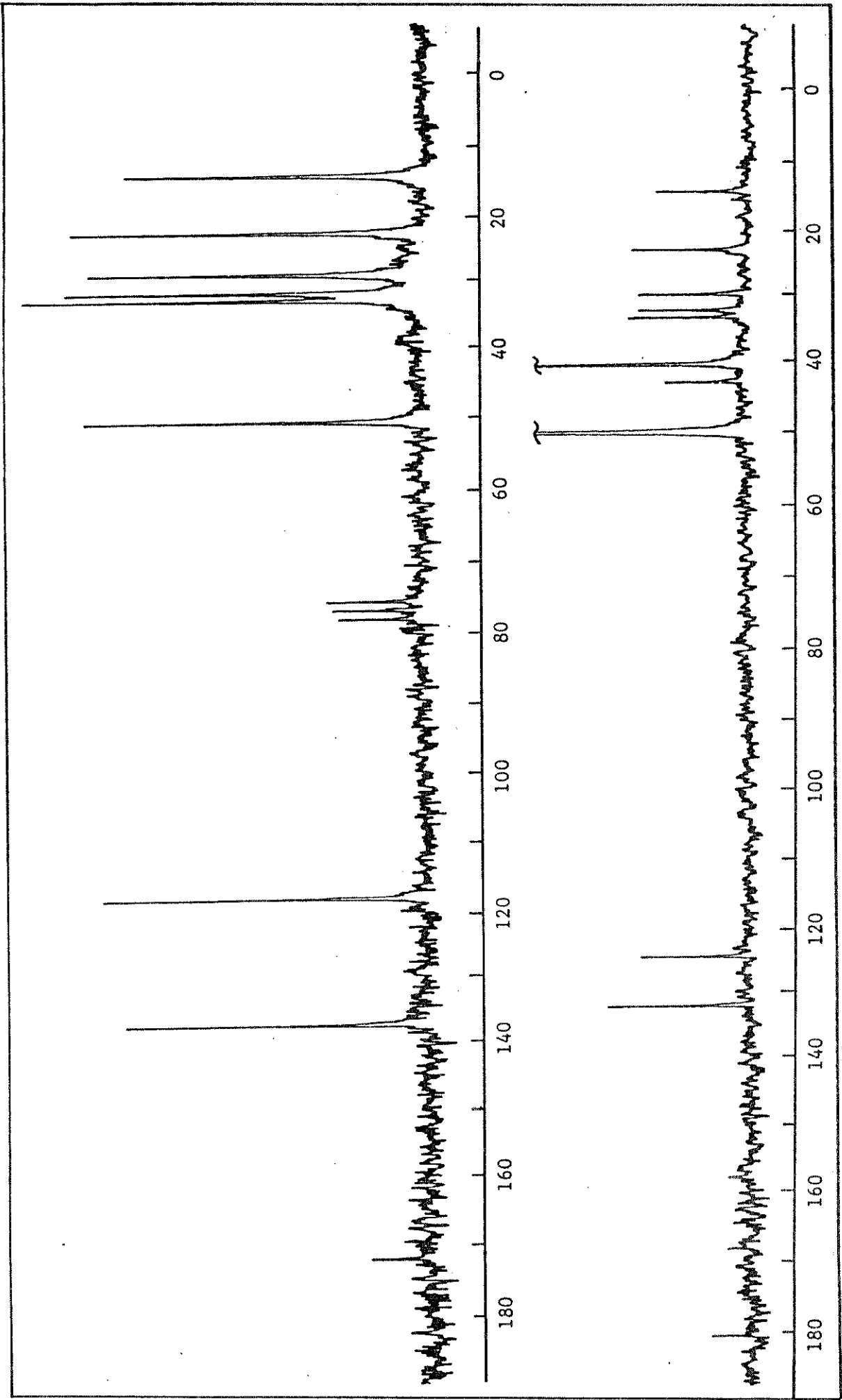
E-15. IV e RMN- ^1H : Ácido E-3-nonenóico (57).



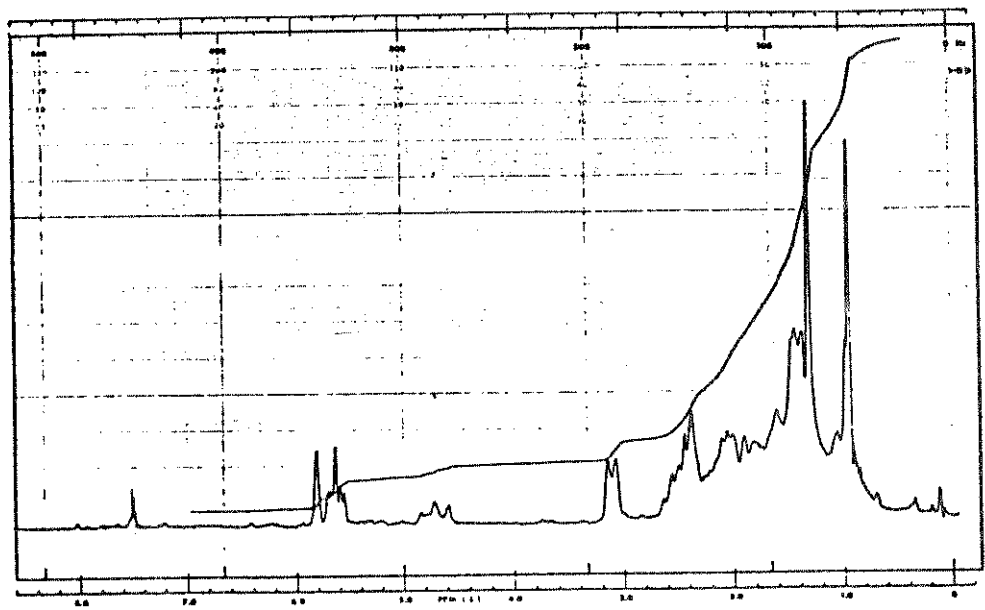
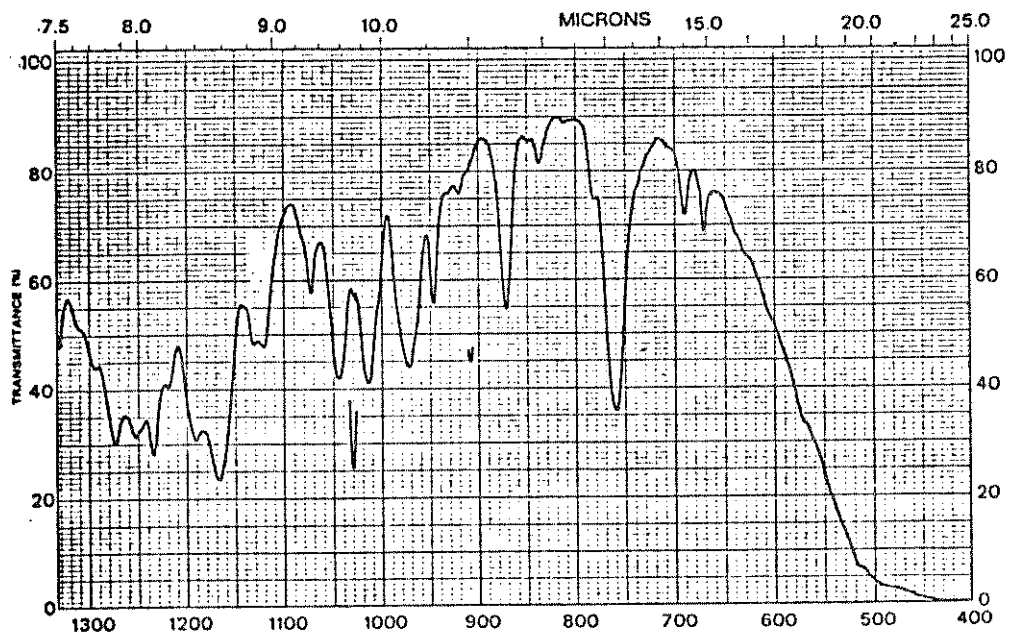
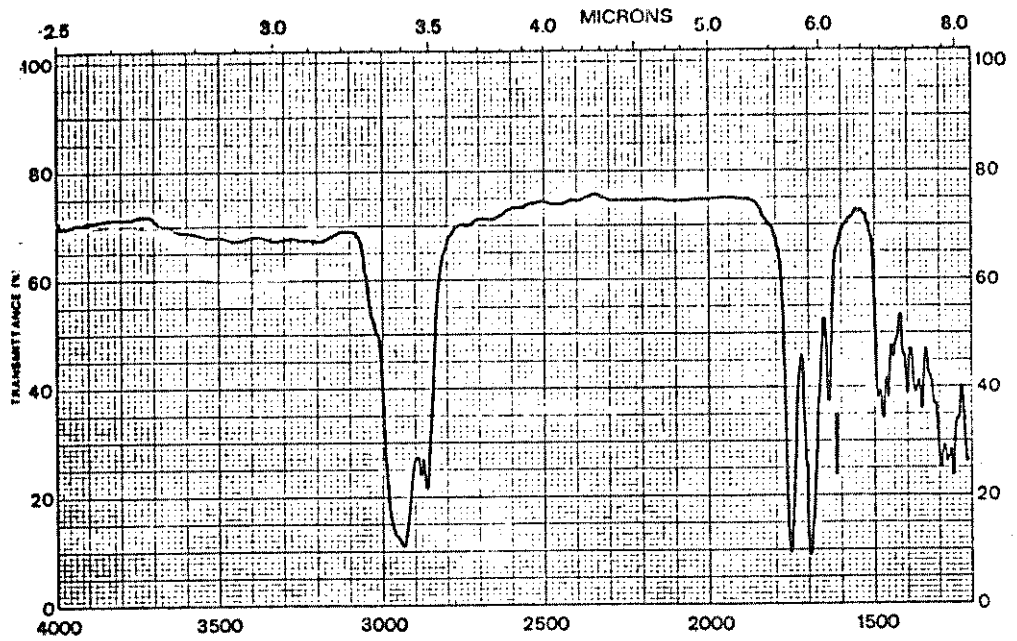
E-16. ^{13}C RMN: Ácido E-3-nonenóico (57). a) FDF. b) DFL.



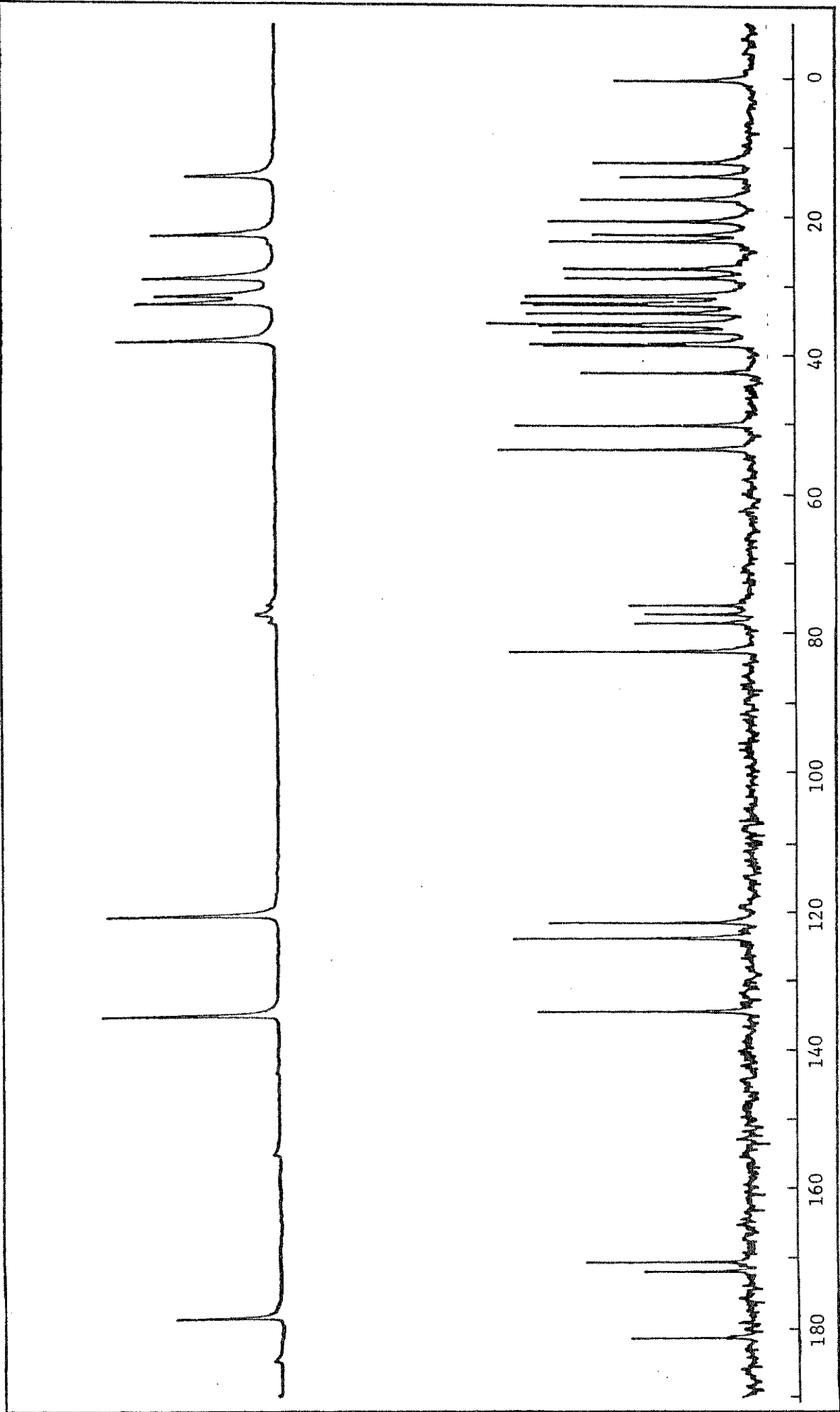
E-17. IV e RMN-¹H: Cloreto de E-3-nonenoíla (63).



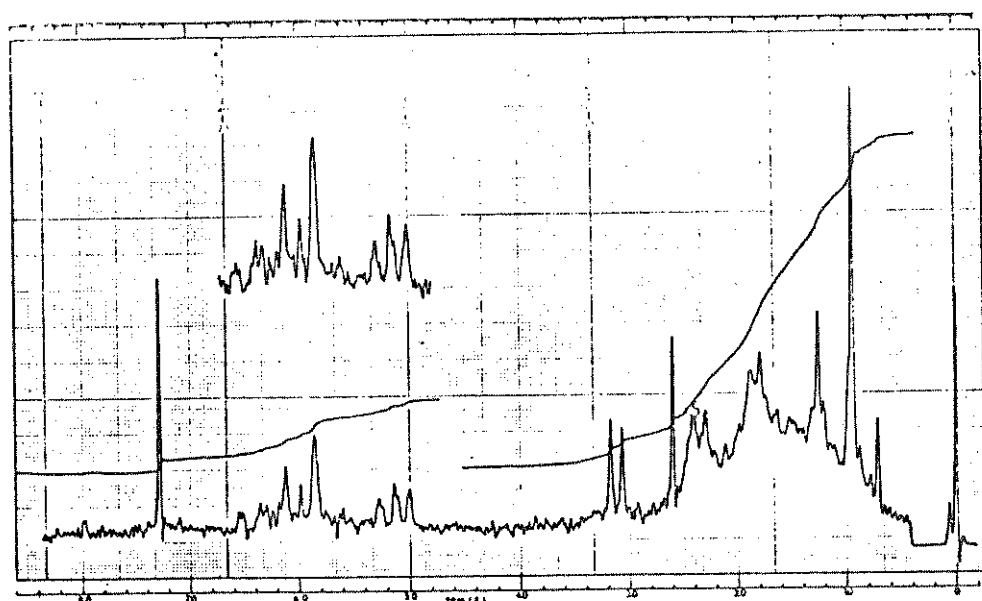
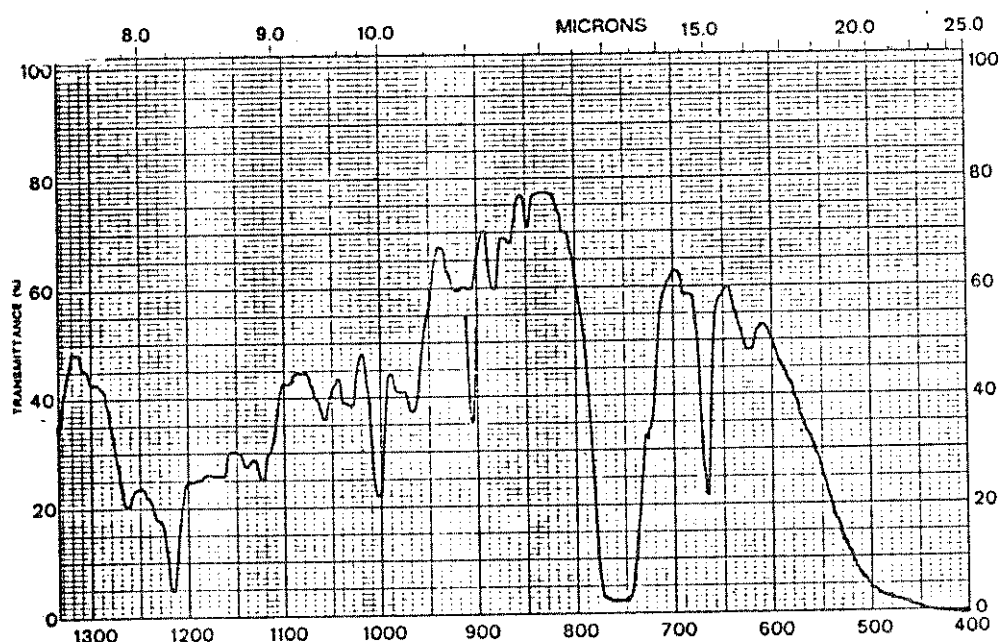
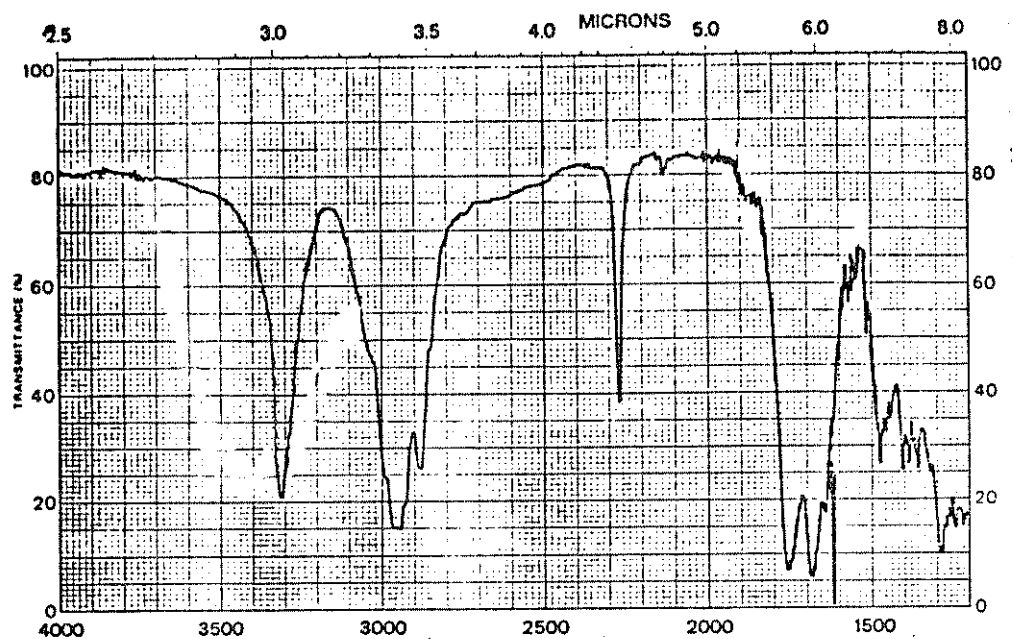
E-18. RMN- ^{13}C (DFL): a) Cloreto de E-3-nonenoïla (63). b) E-3-nonenoato de sódio (62).



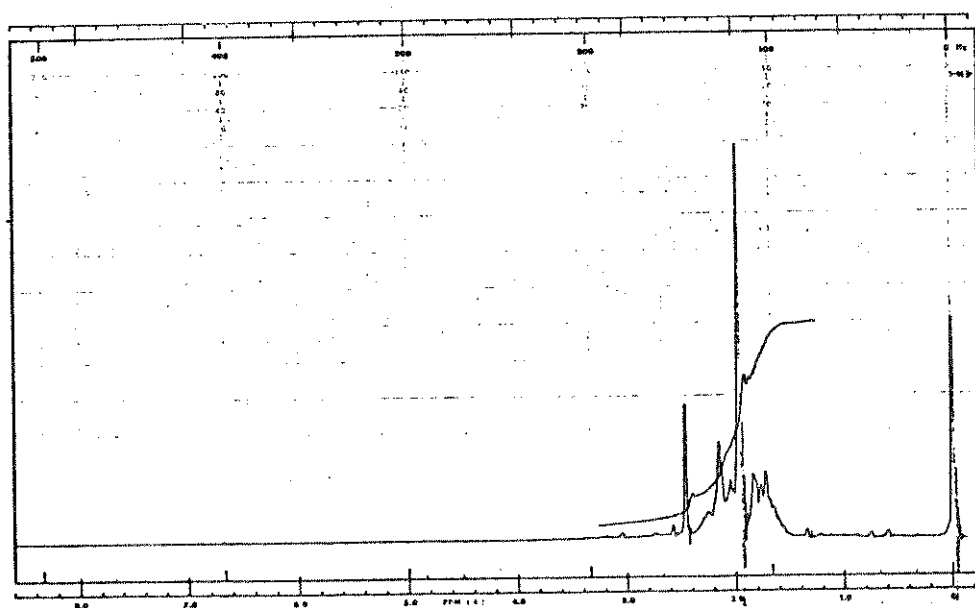
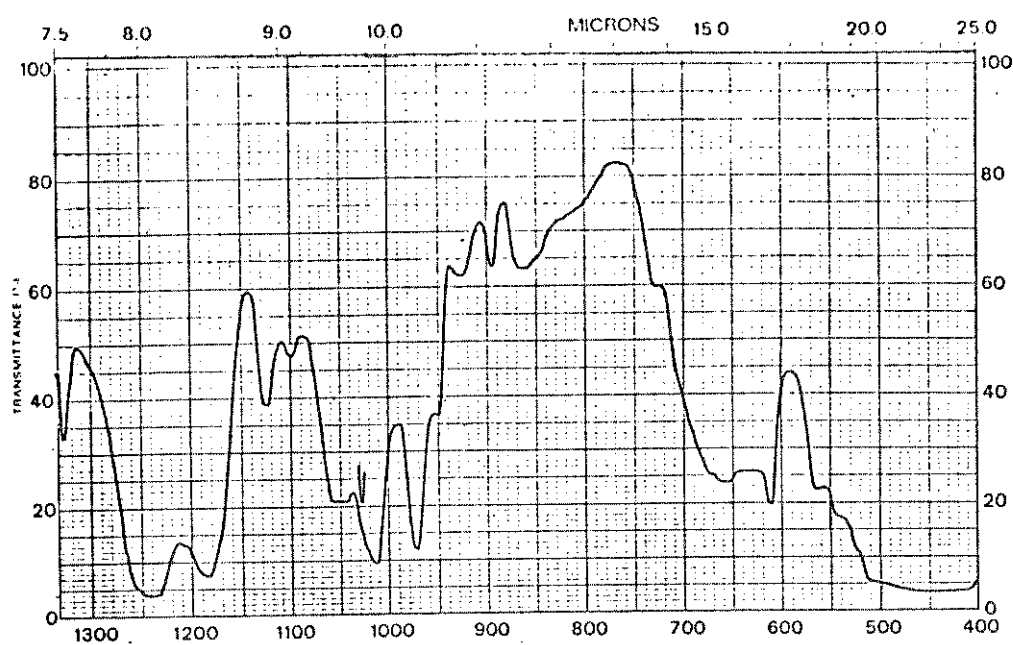
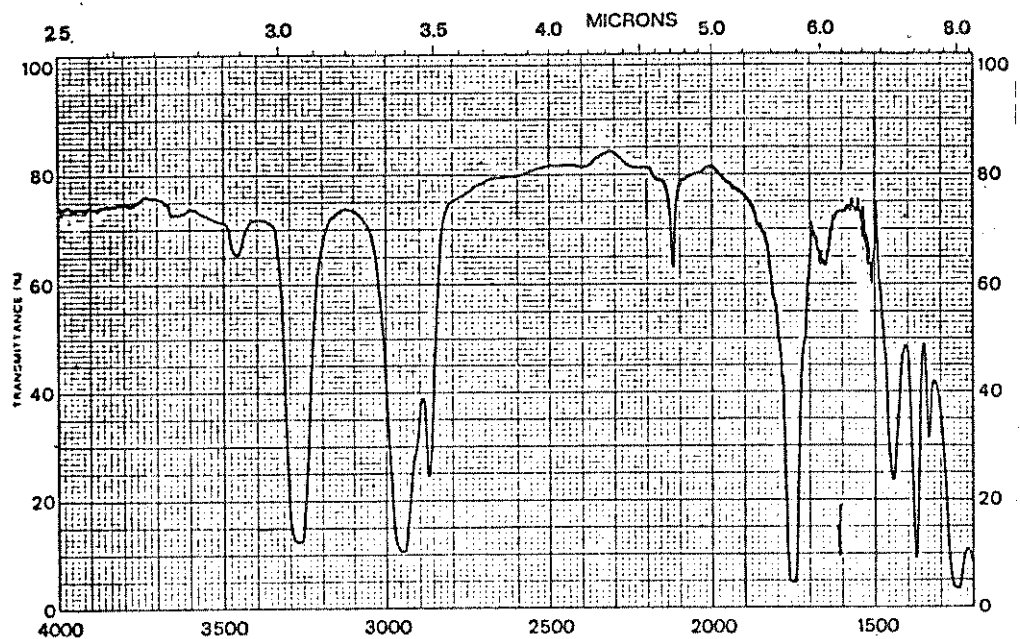
E-19. IV e RMN-¹H: E-3-Nonenoato de testosterona (7).



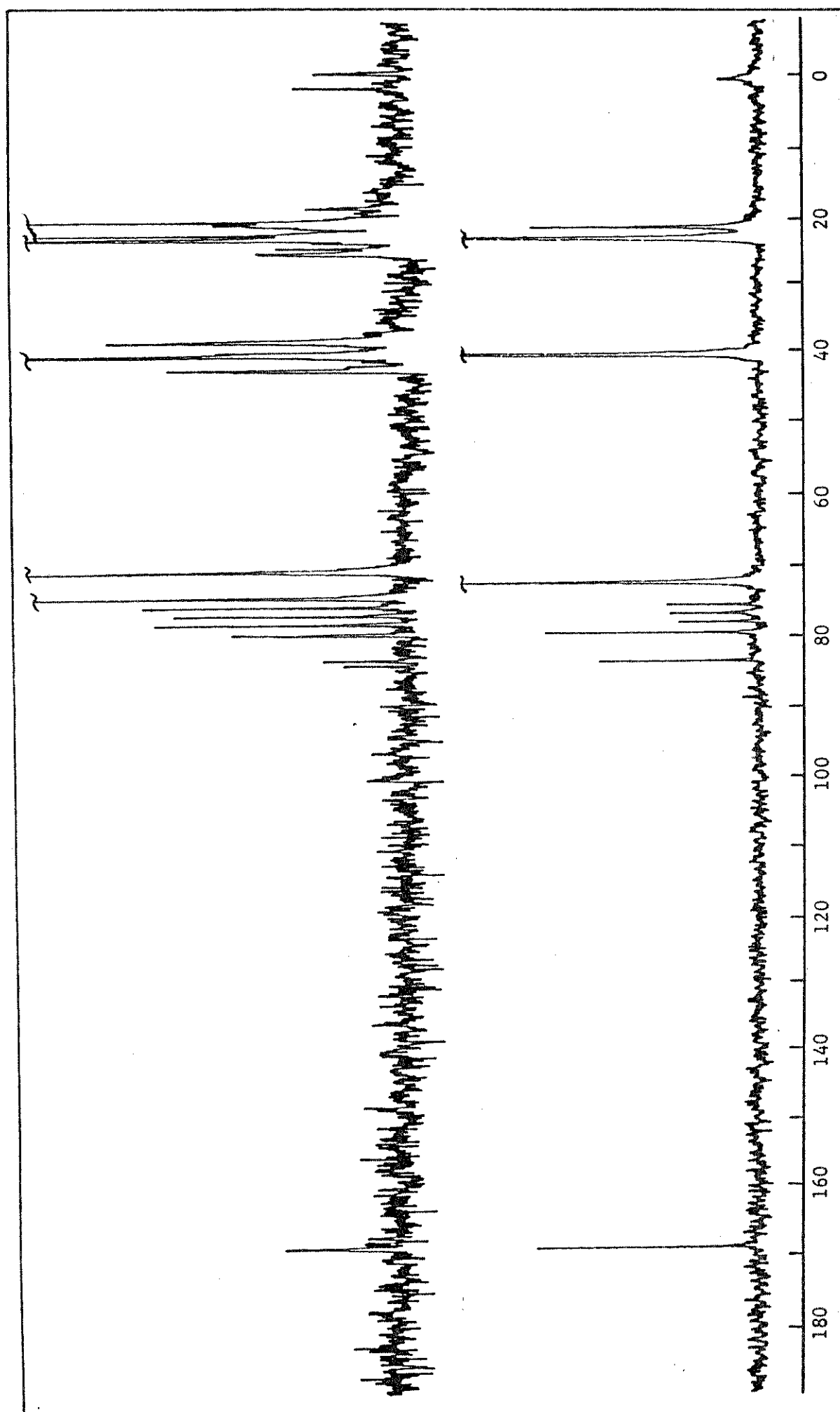
E-20. RMN- ^{13}C (DFL): a) Ácido E-3-nonenoico (57). b) E-3-Nonenoato de testosterona (7).



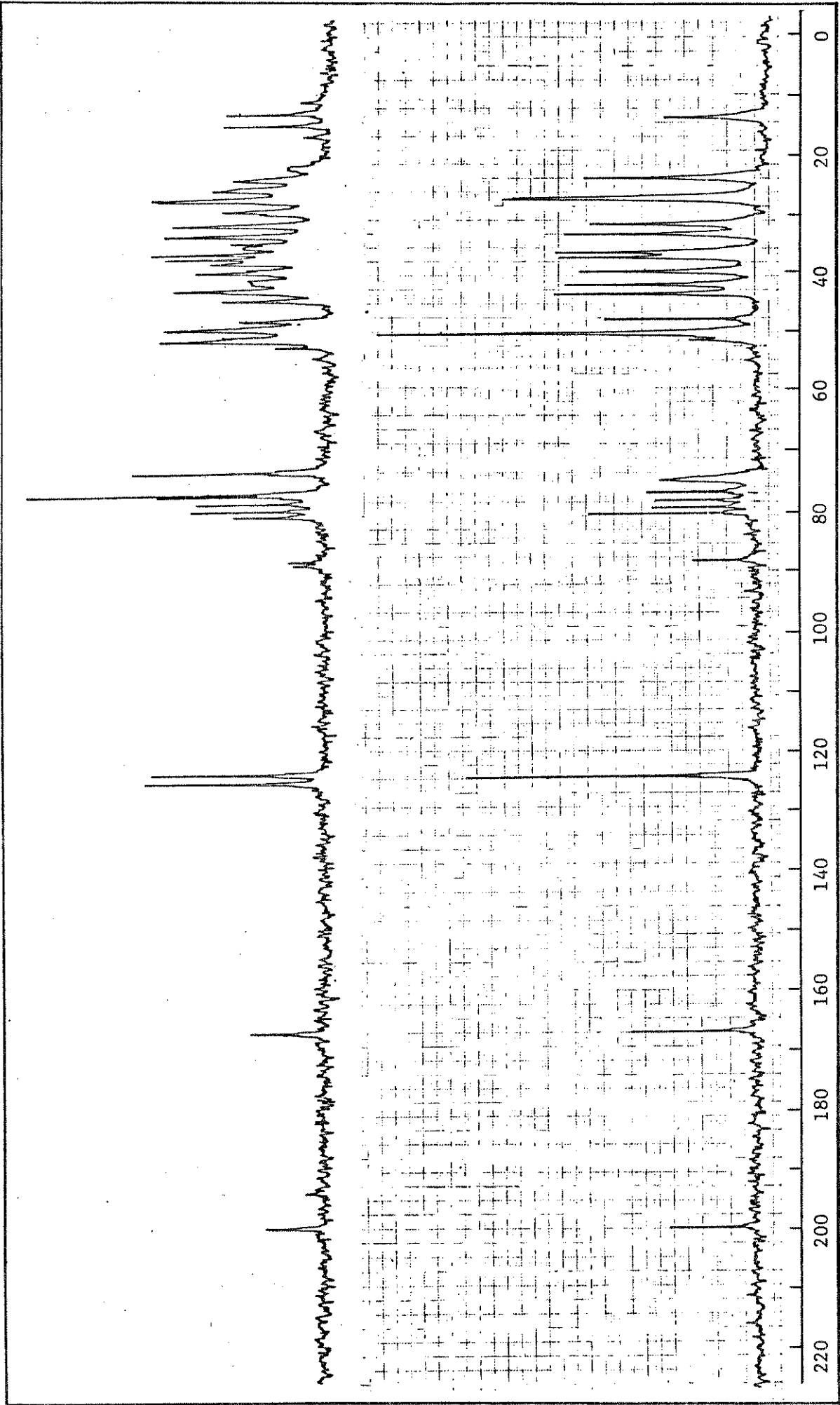
E-21. IV e RMN-¹H: E-3,5-Hexadienoato de nor-etiniltestosterona (66).



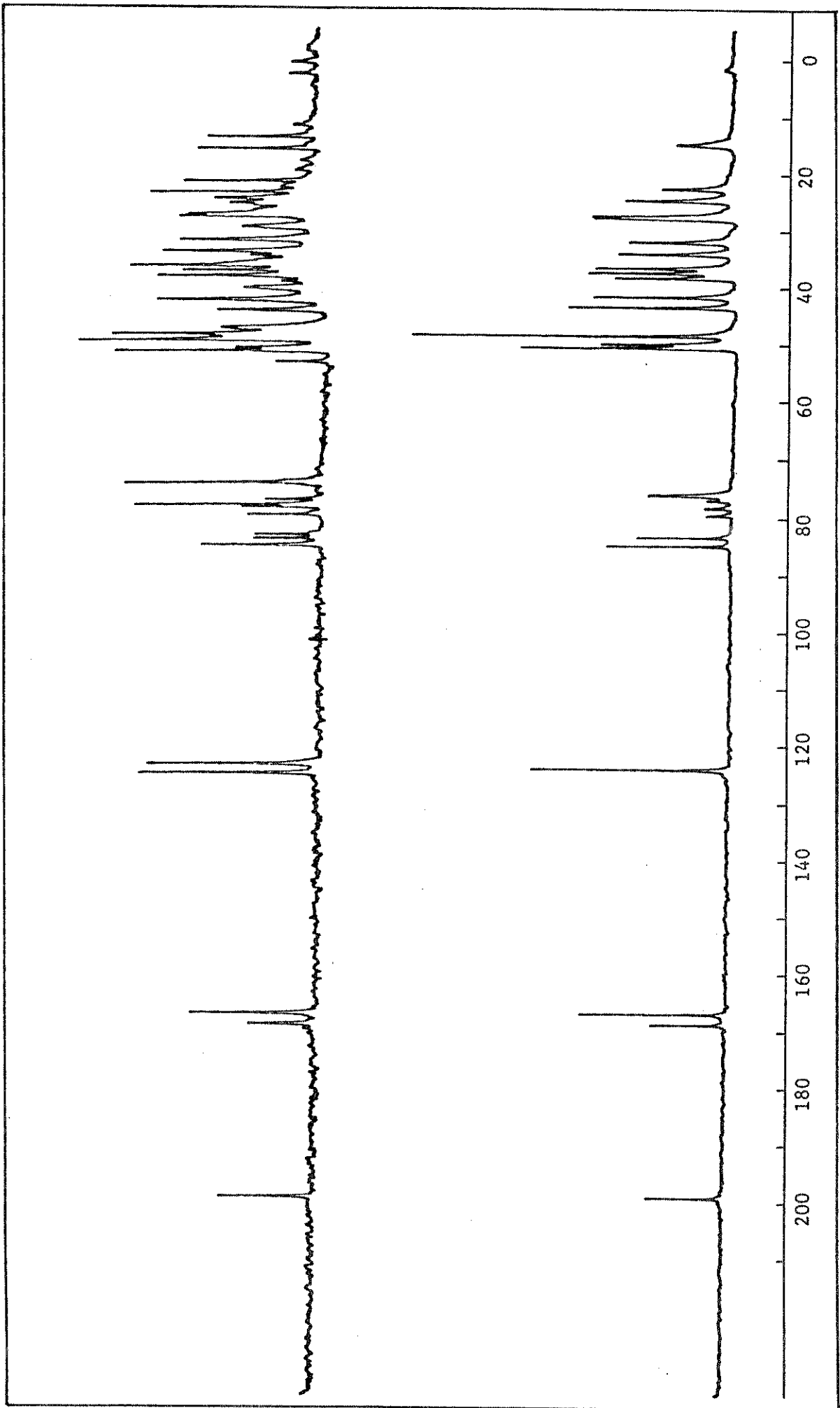
E-22. IV e RMN- ^1H : Acetato de 1-etinilciclopentanol (68).



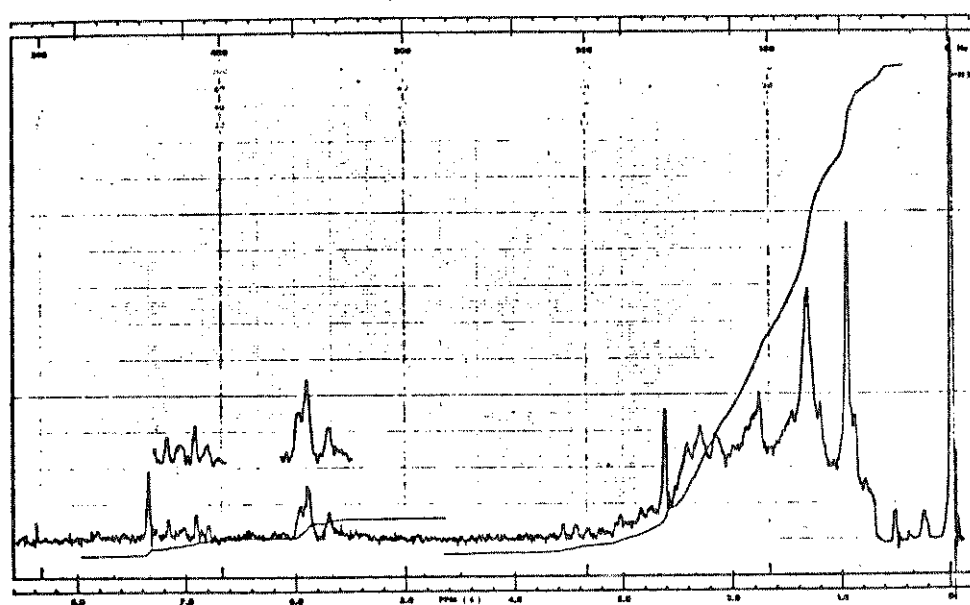
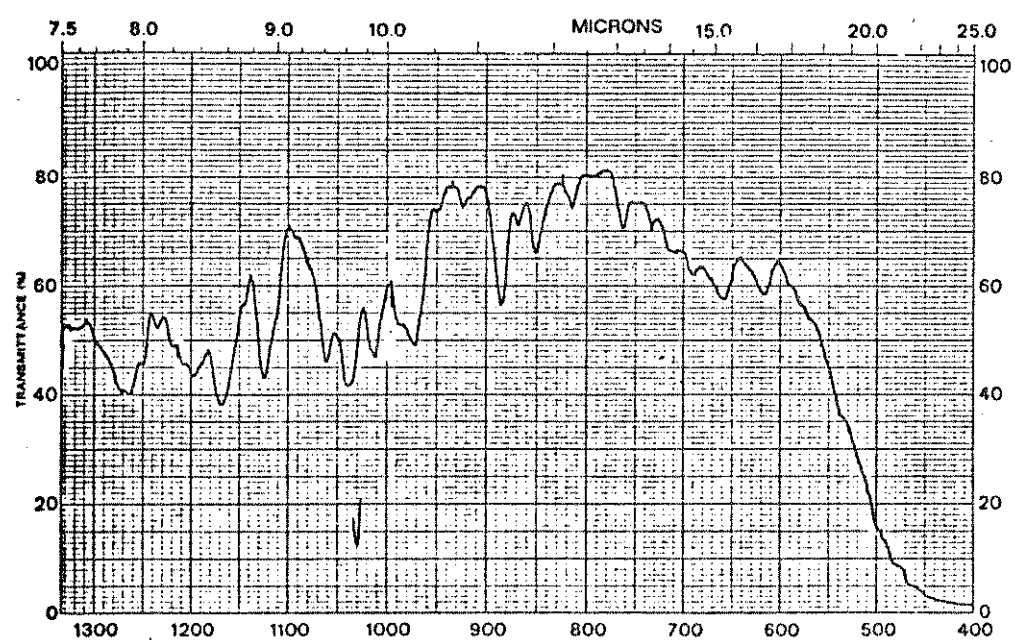
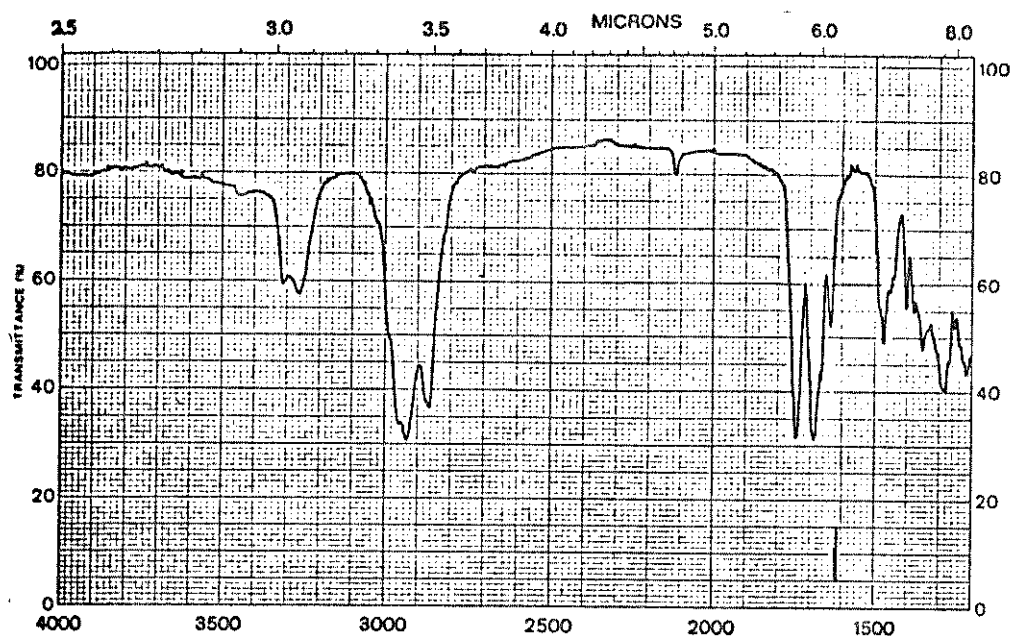
E-23. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$: Acetato de 1-etinilciclopentanol (68). a) FDFP. b) DFL.



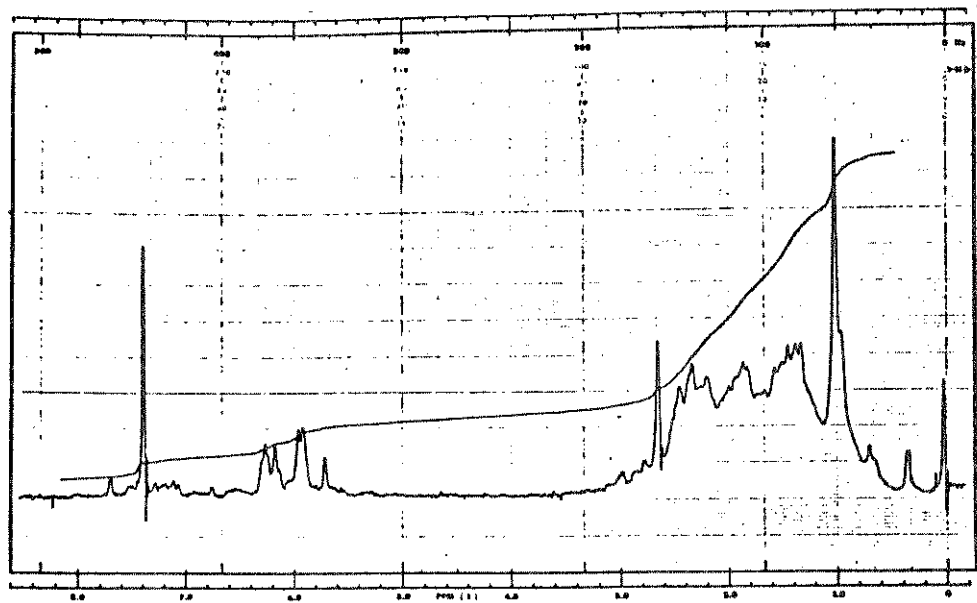
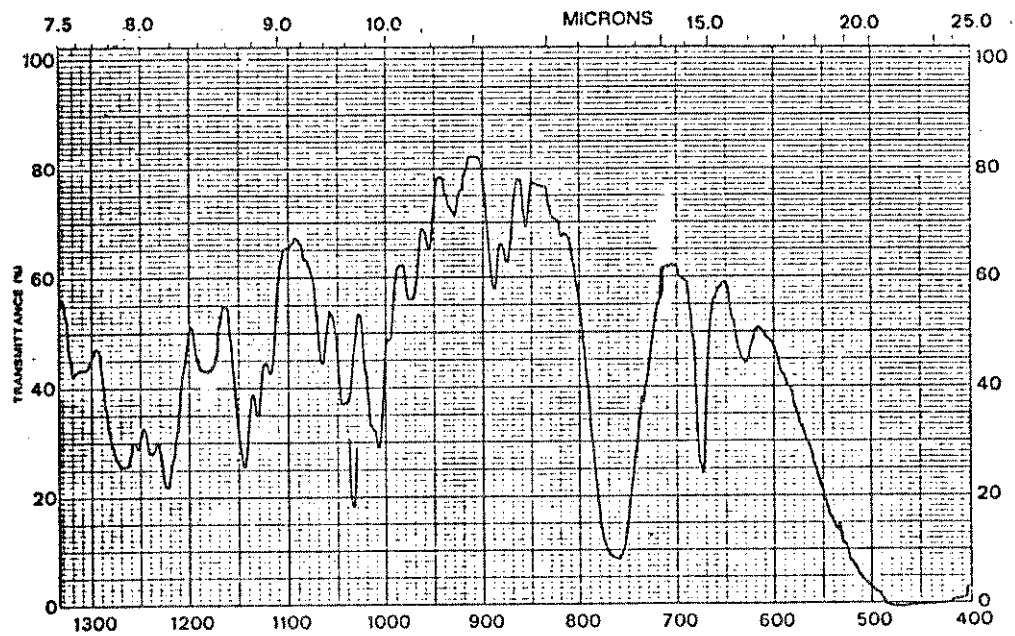
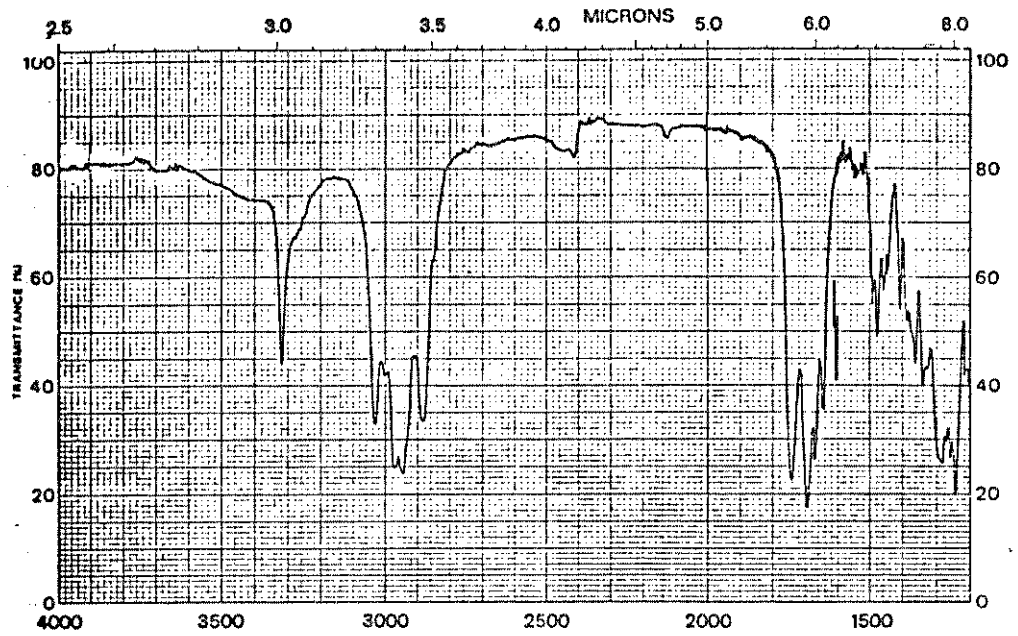
E-24. RMN- ^{13}C : Nor-etiniltestosterona (2). a) FDEF. b) DFL.



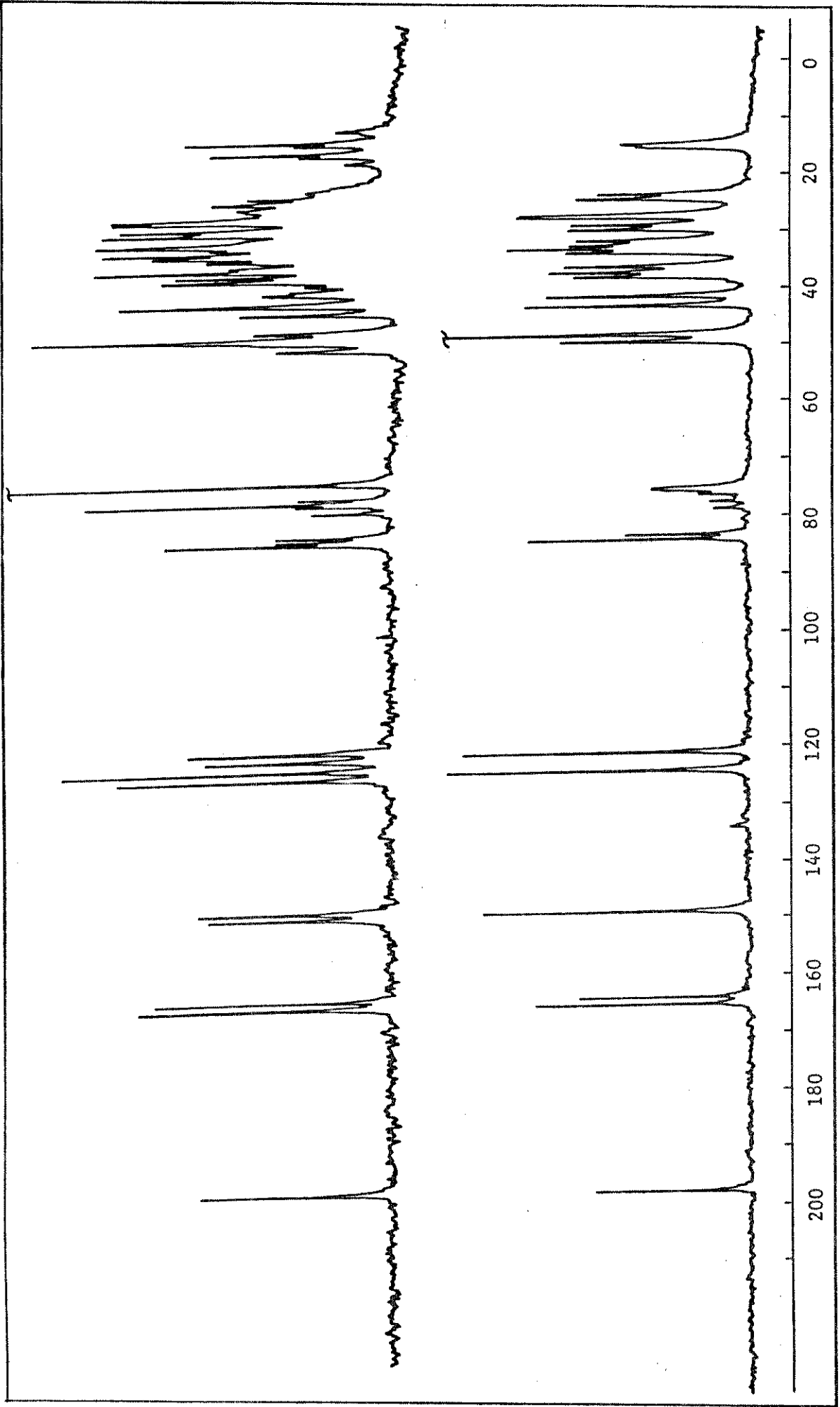
E-25. ^{13}C RMN. Acetato de nor-etiniltestosterona (71). a) FDF. b) DFL.



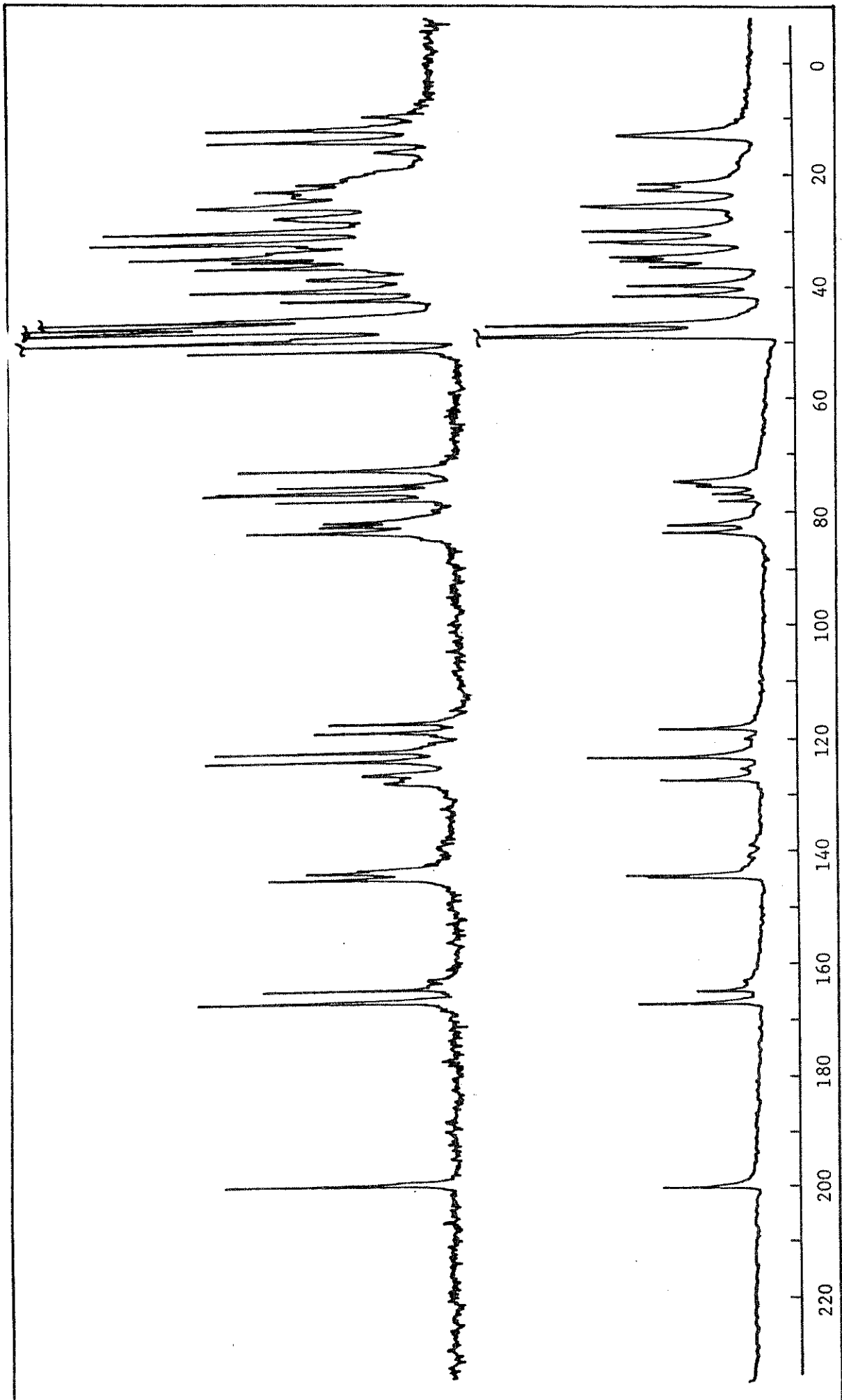
E-26. IV e RMN- ^1H : E-2-Nonenoato de nor-etinilttestosterona (12).



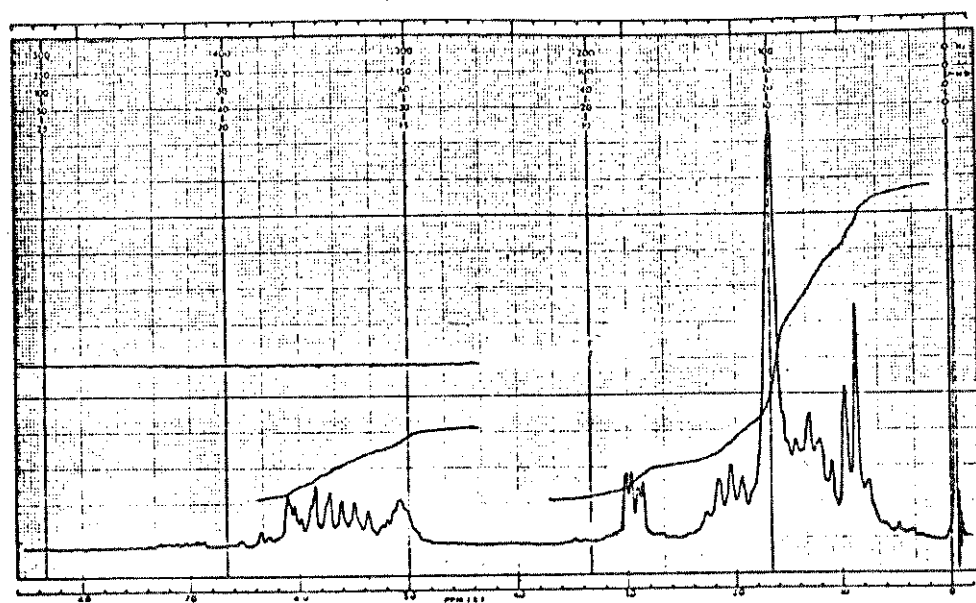
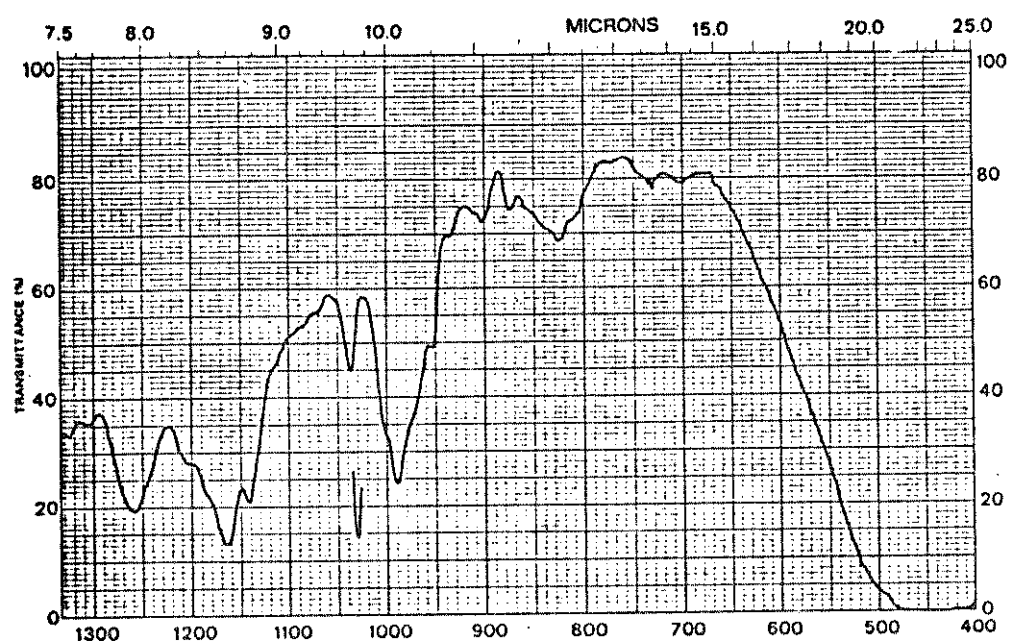
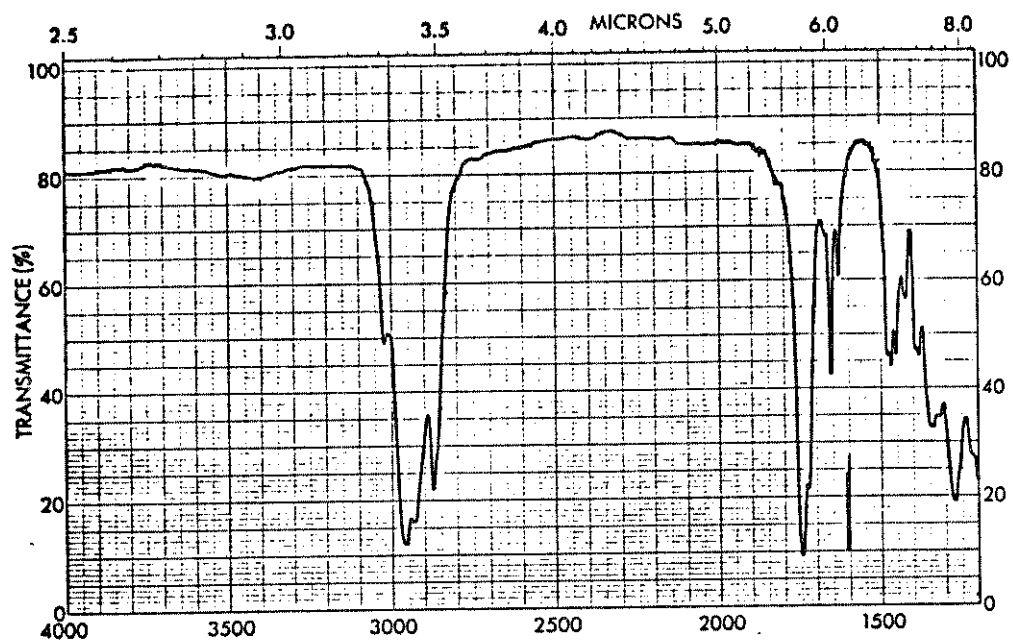
E-27. IV e RMN-¹H: E-E-2,4-Nonadienoato de nor-etiniltestosterona (13):



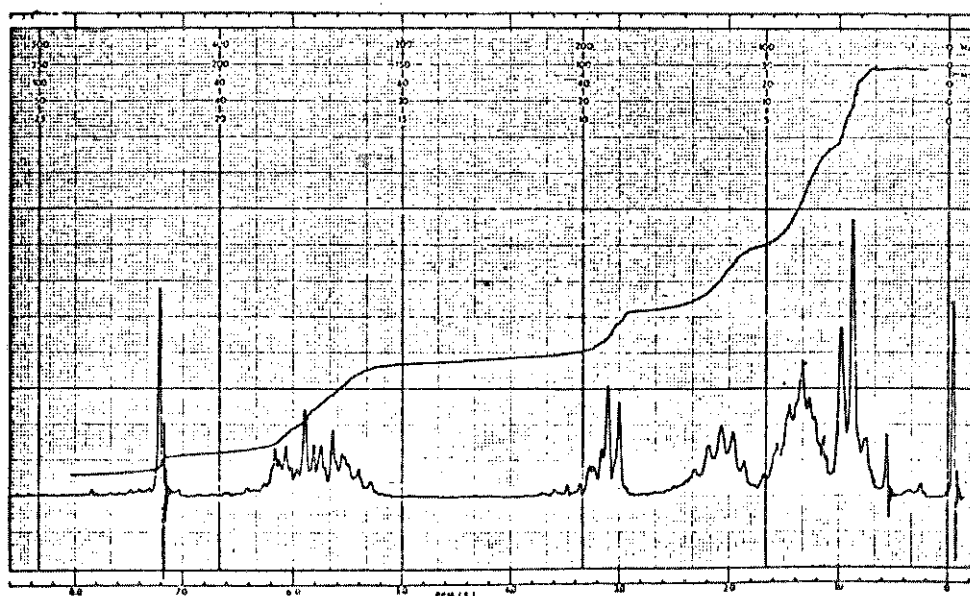
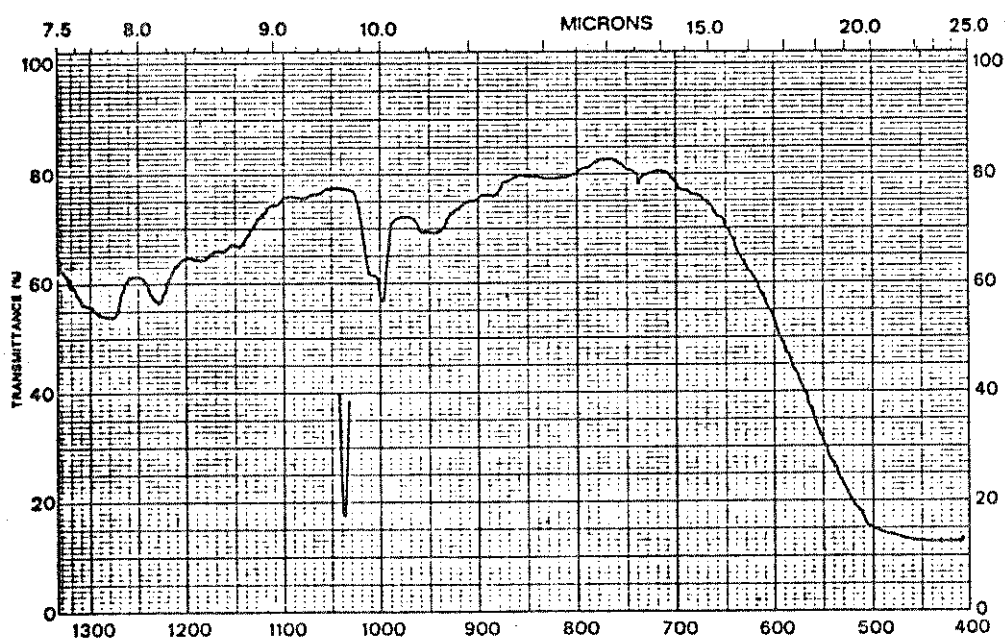
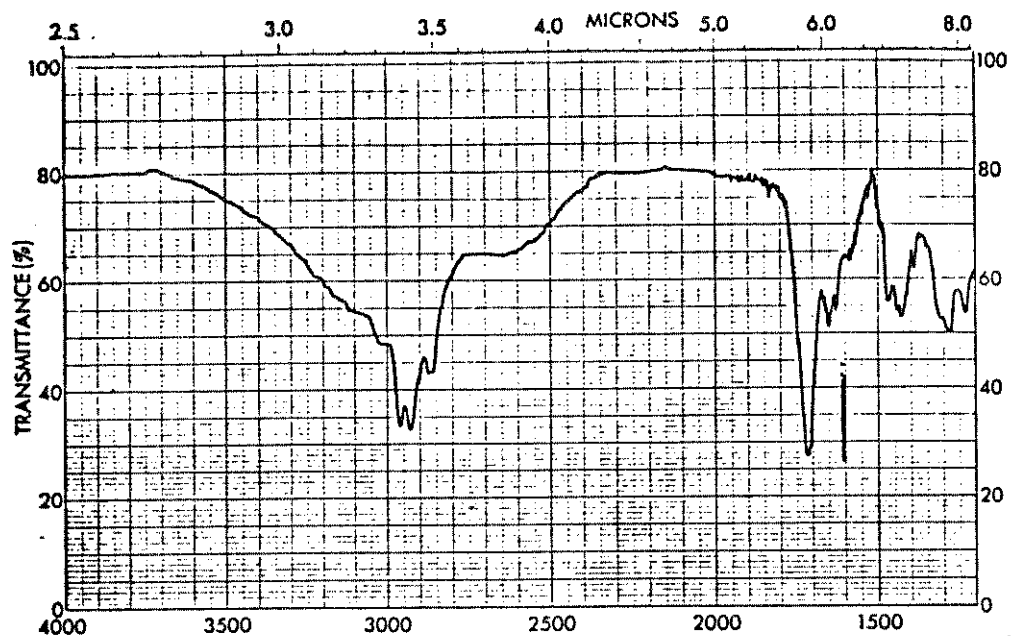
E-28. RMN- ^{13}C : E-2-Nonenoato de nor-etiniltestosterona (12). a) FDF. b) DFL.



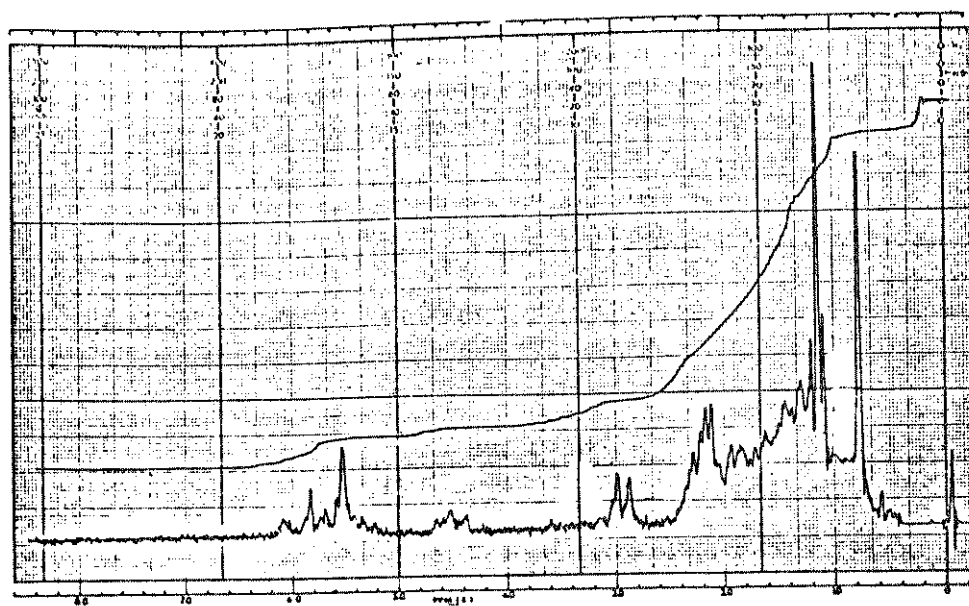
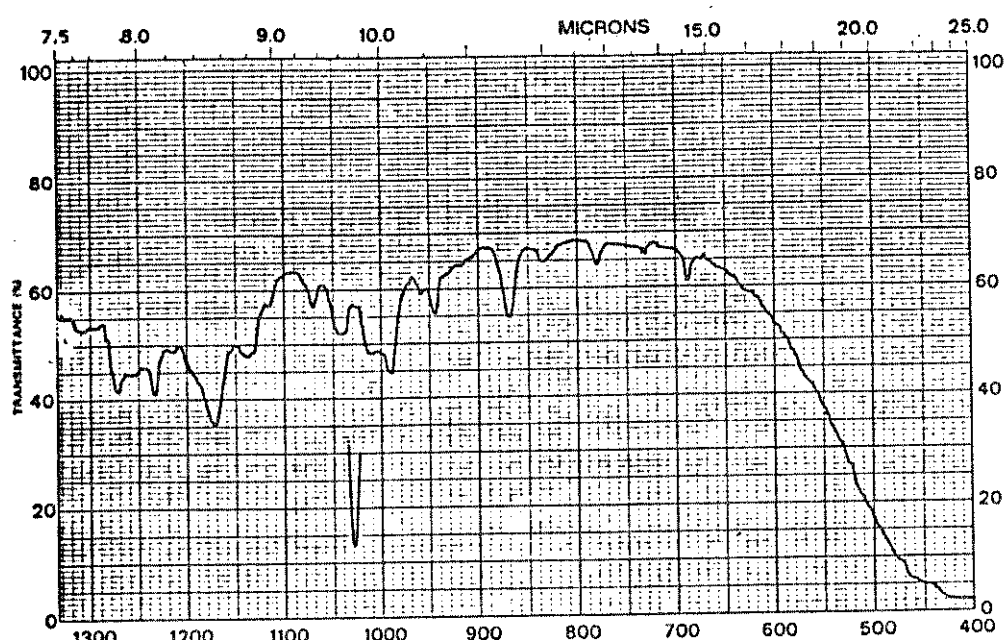
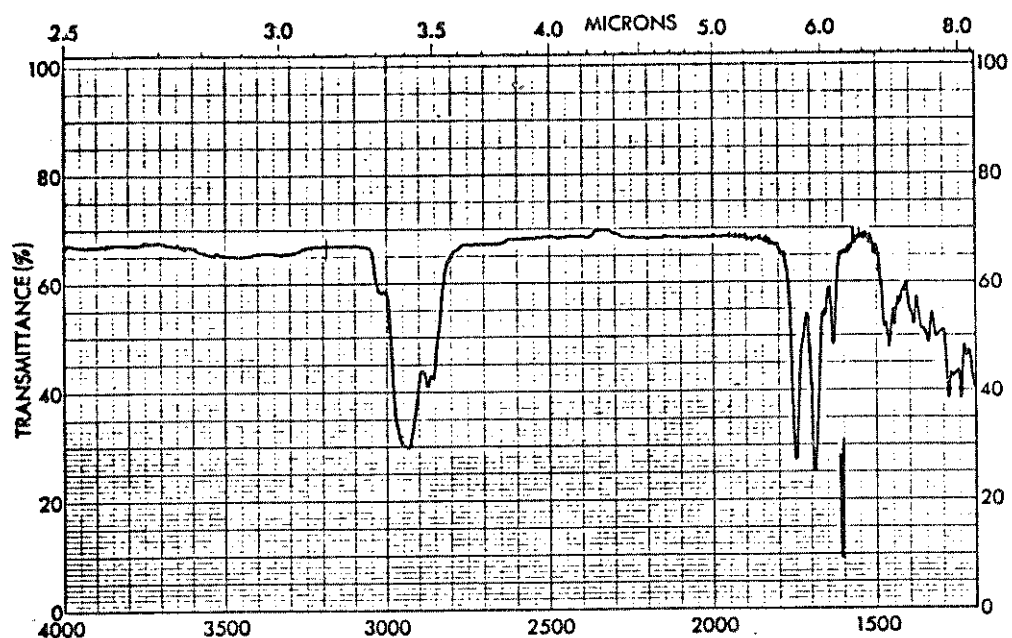
E-29. RMN- ^{13}C : E,E-2,4-Nonadienoato de nor-etiniltestosterona (13). a) FDFF. b) DFL.



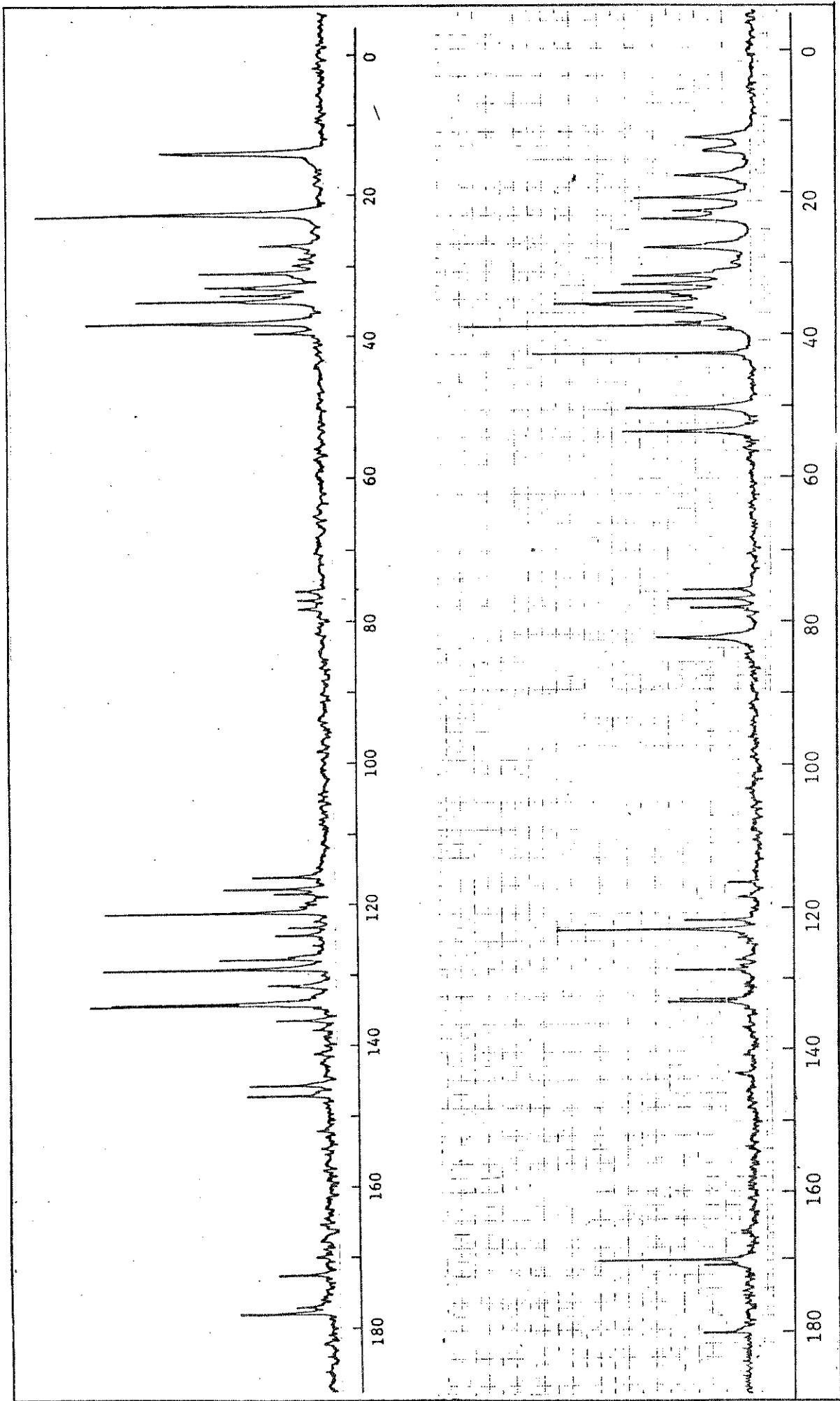
E-30. IV e RMN-¹H: E,E- e E,2-Nonadienoato de ciclopentila (88).



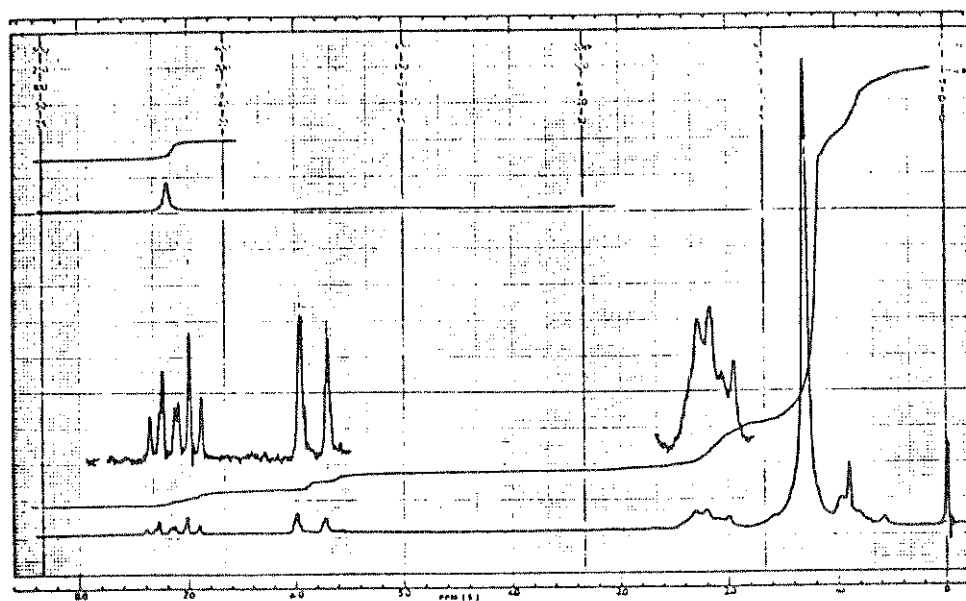
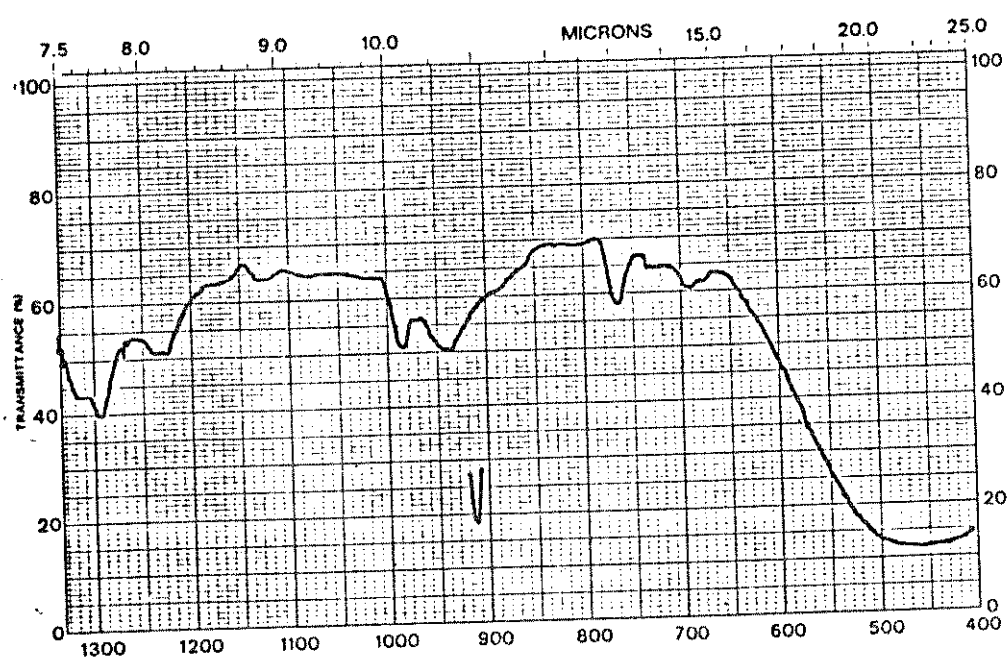
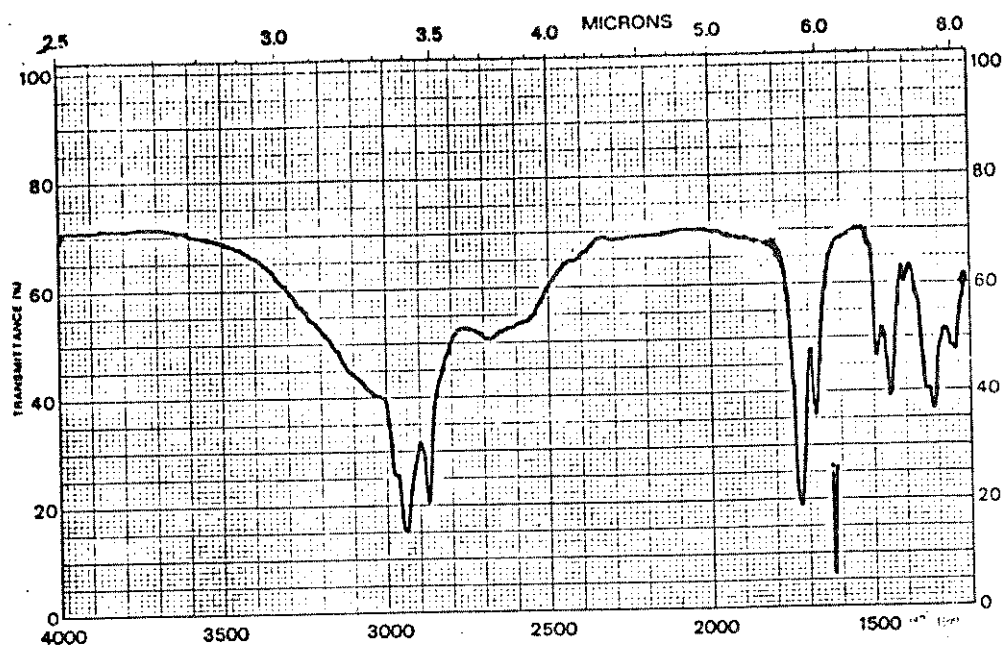
E-31. IV e RMN-¹H: Ácido E,E-3,5-nonenóico (89).



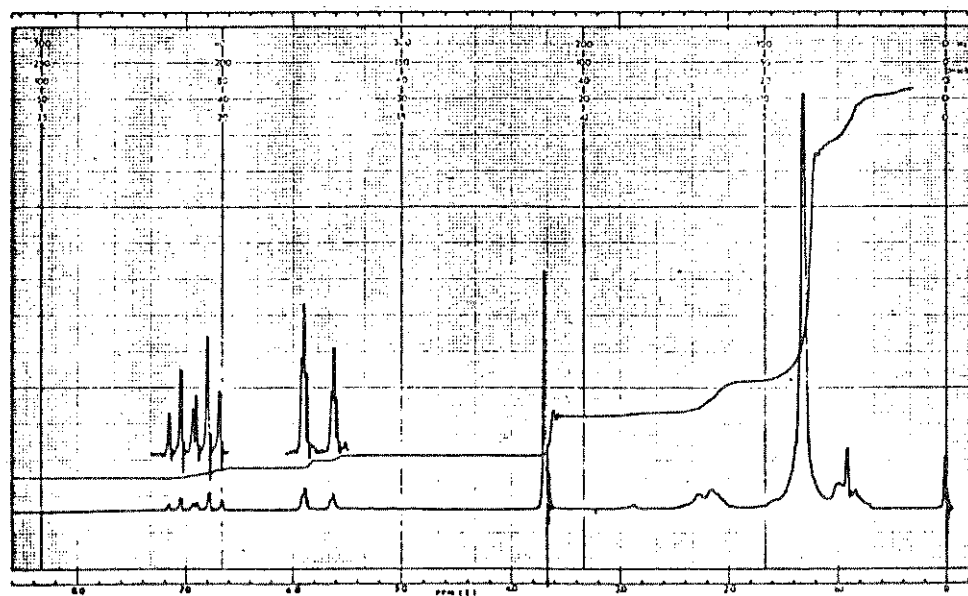
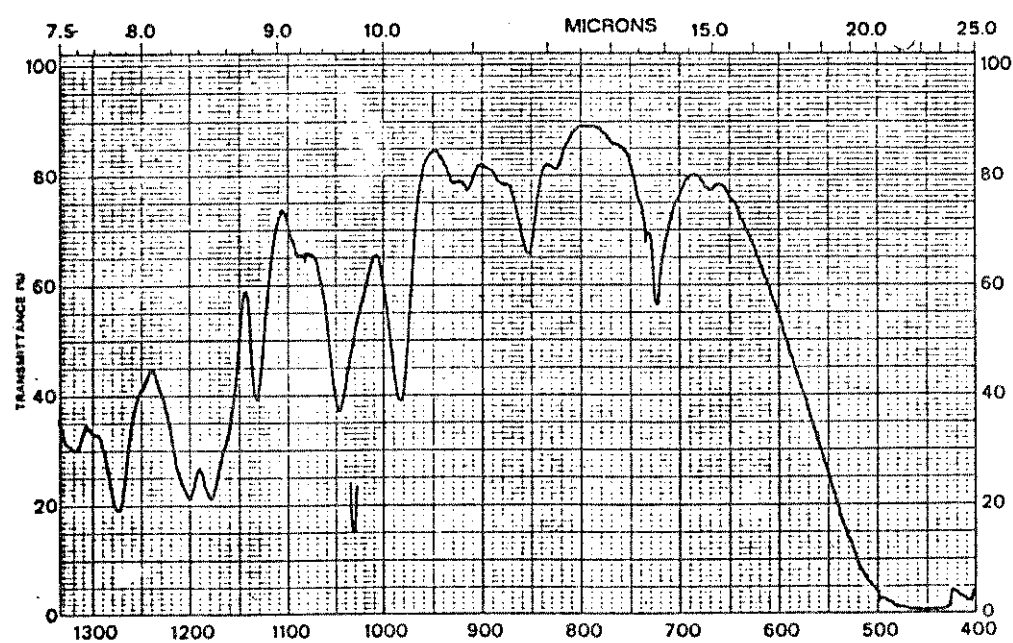
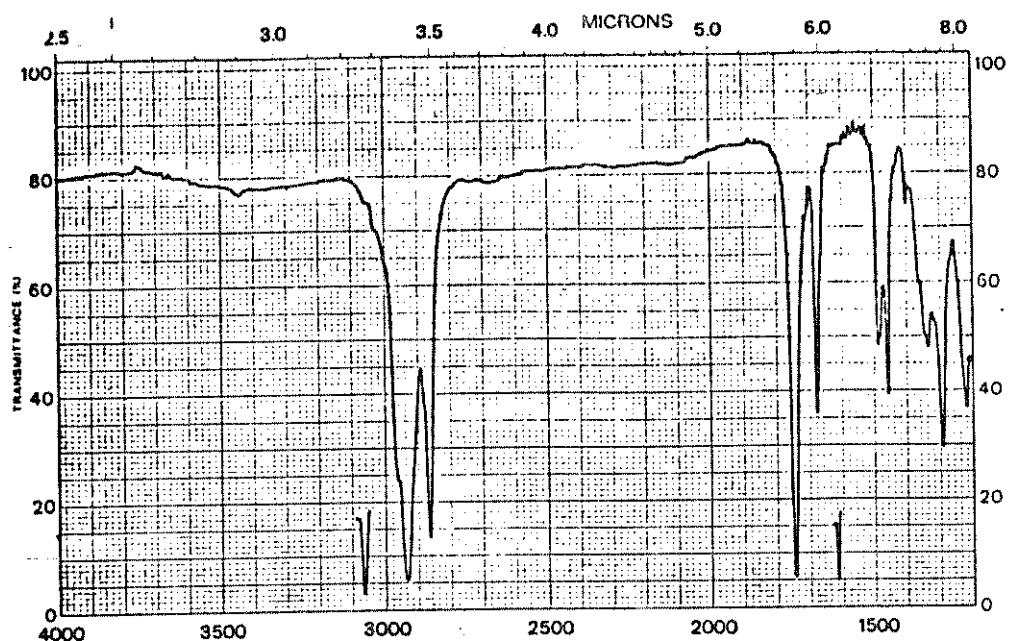
E-32. IV e RMN-¹H: E,E-3,5-Nonadienoato de testosterona (8).



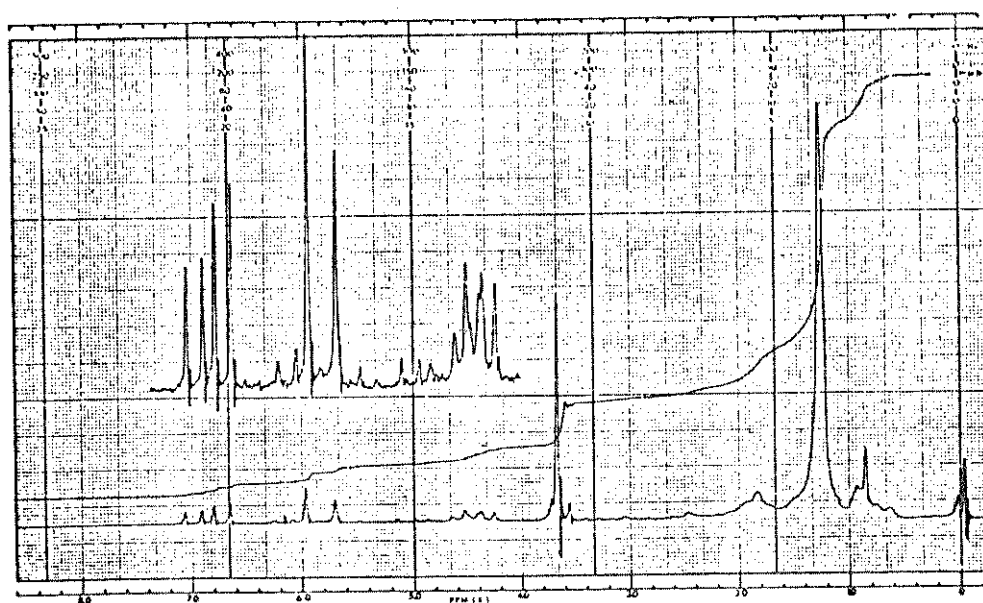
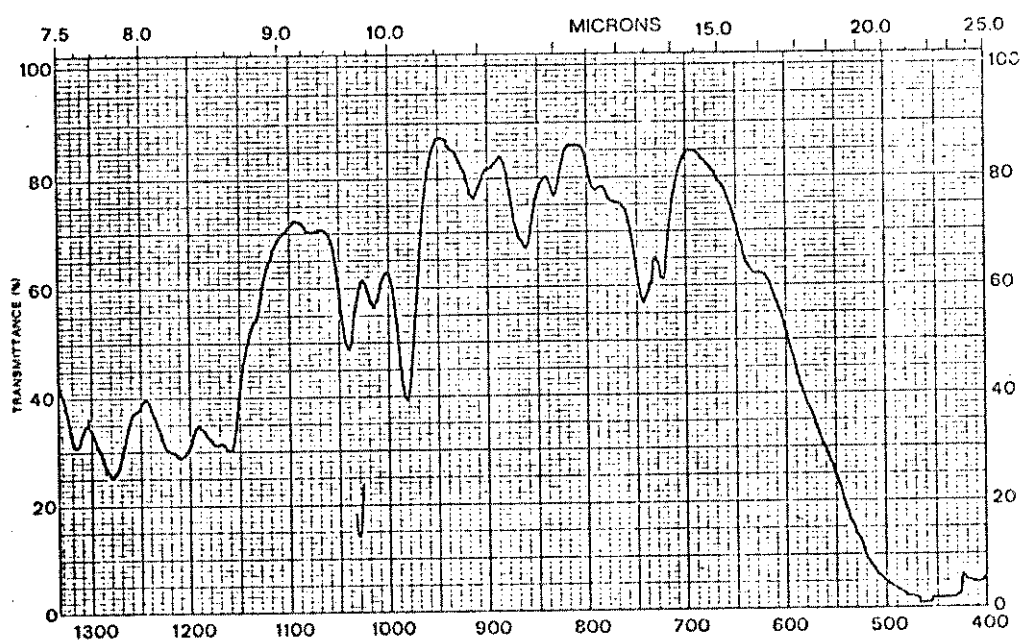
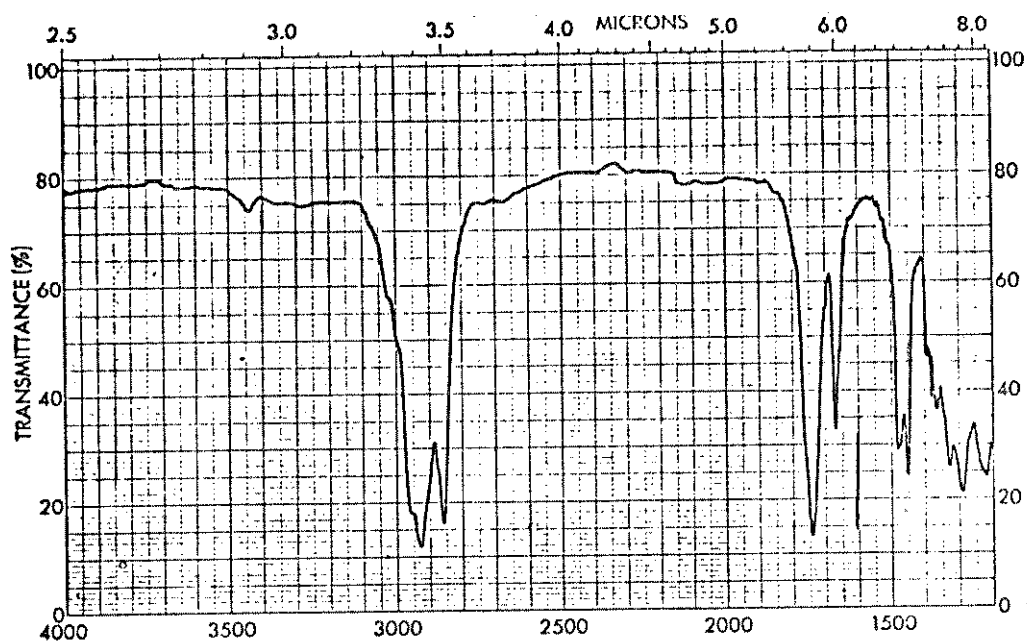
E-33. RMN- ^{13}C (DFL): a) Ácido E,E,3,5-nonadienico (89). b) E,E,3,5-Nonadienoato de testosterona (8).



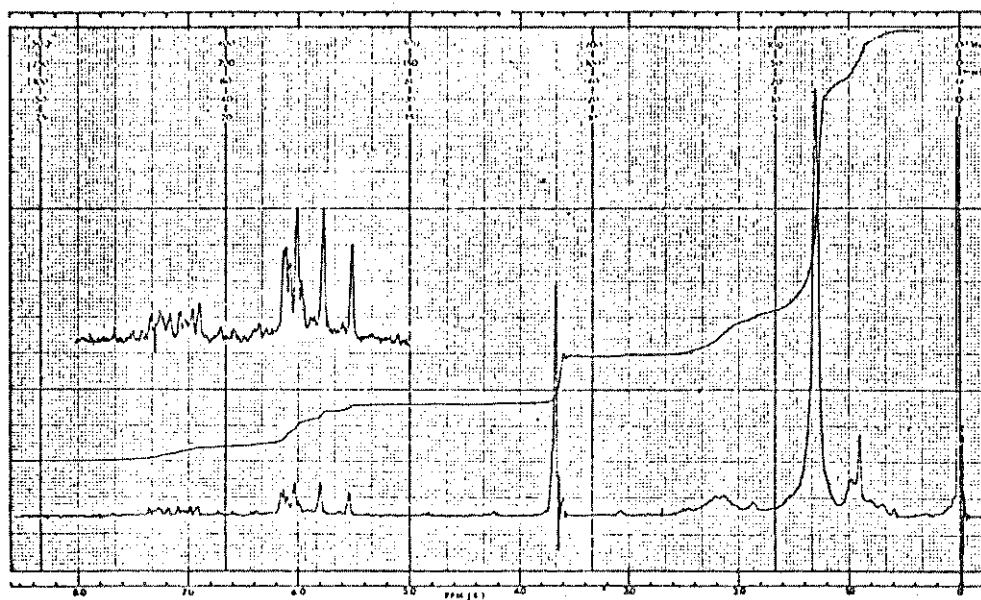
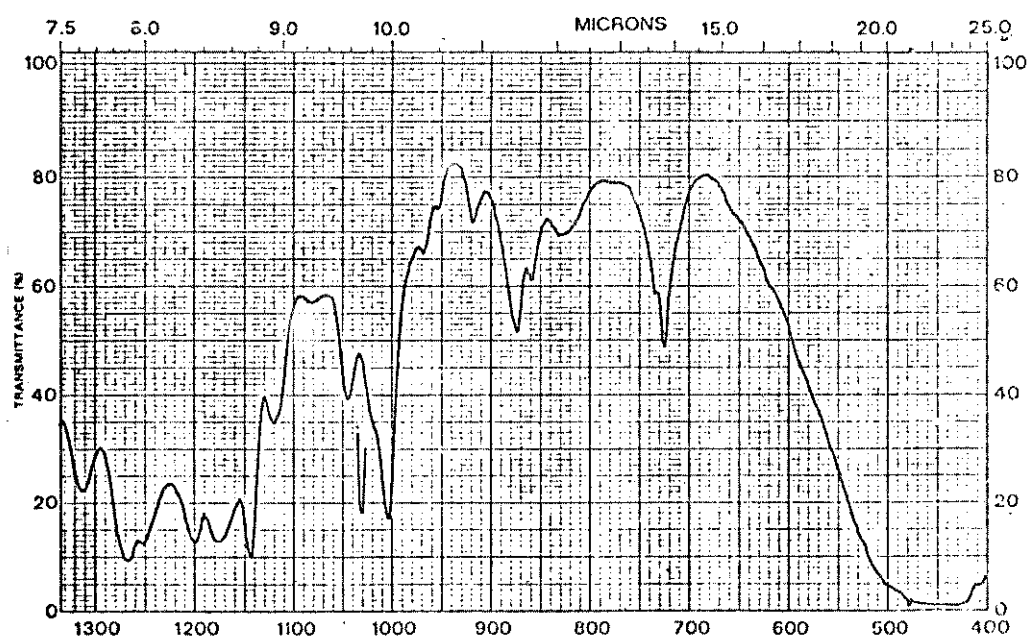
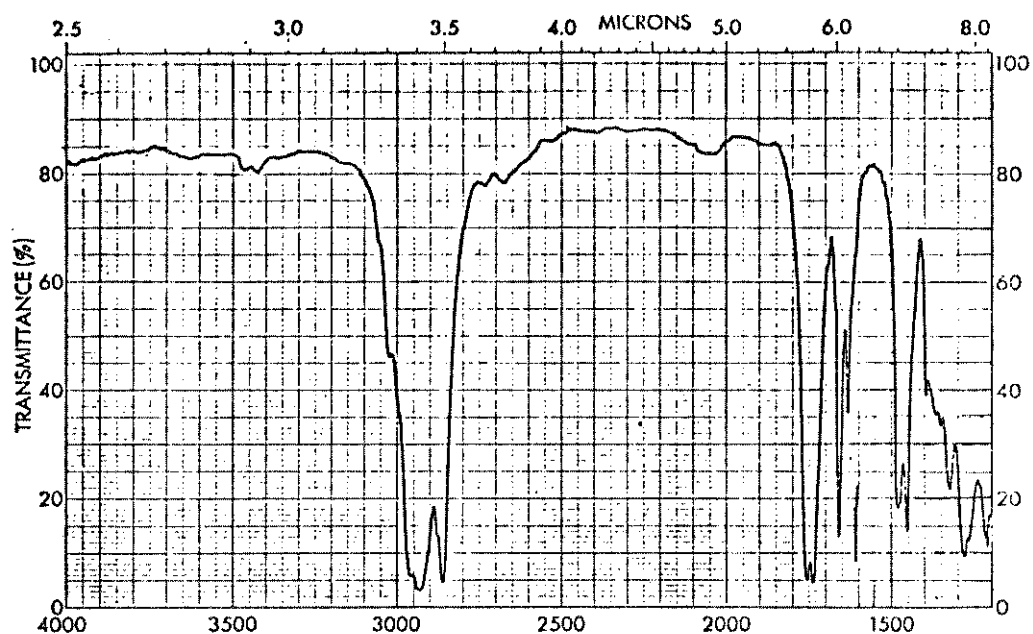
E-34. IV e RMN-¹H: Ácido E-2-tetradecenóico (93).



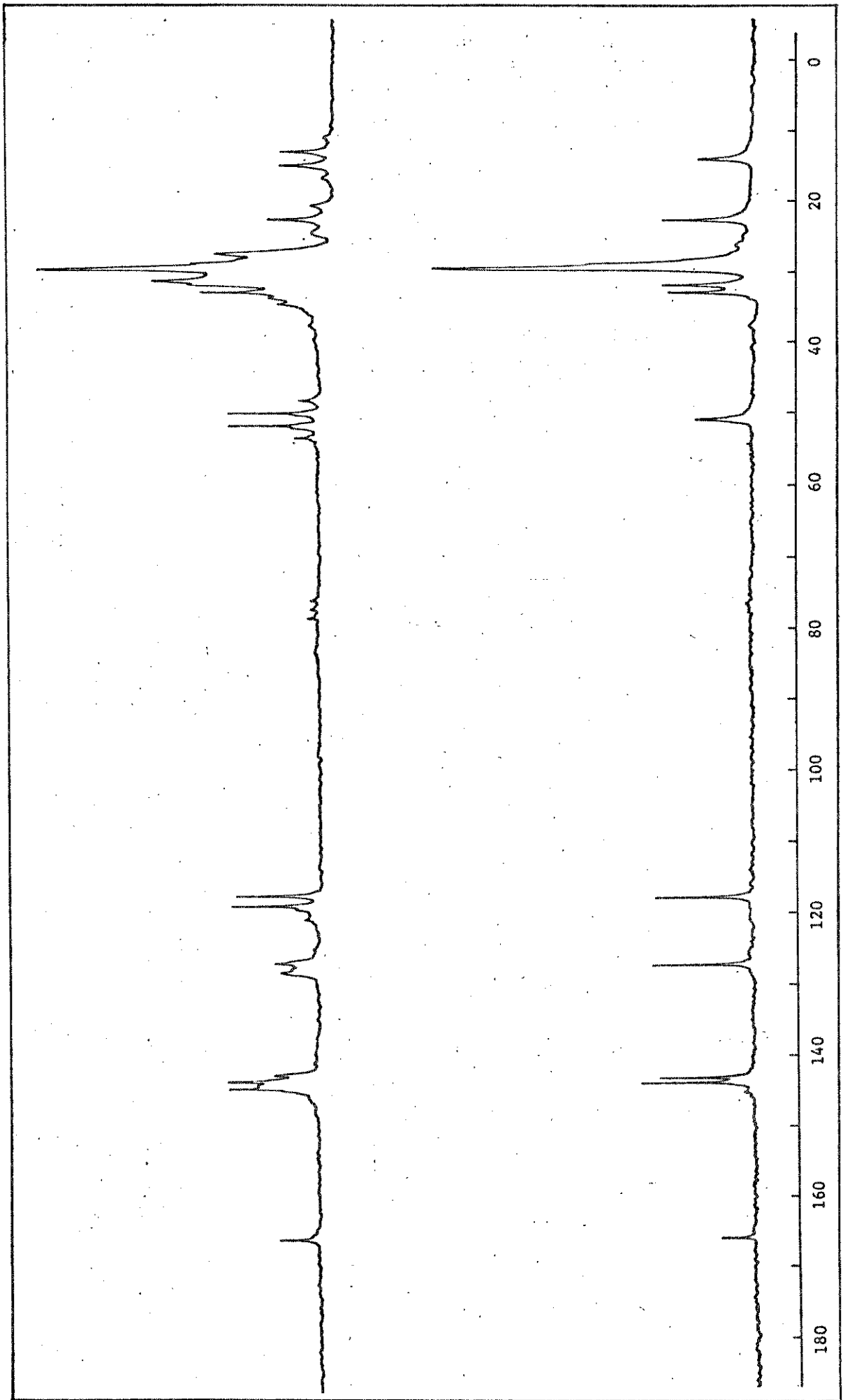
E-35. IV e RMN-¹H: E-2-Tetradecenoato de metila (94) .



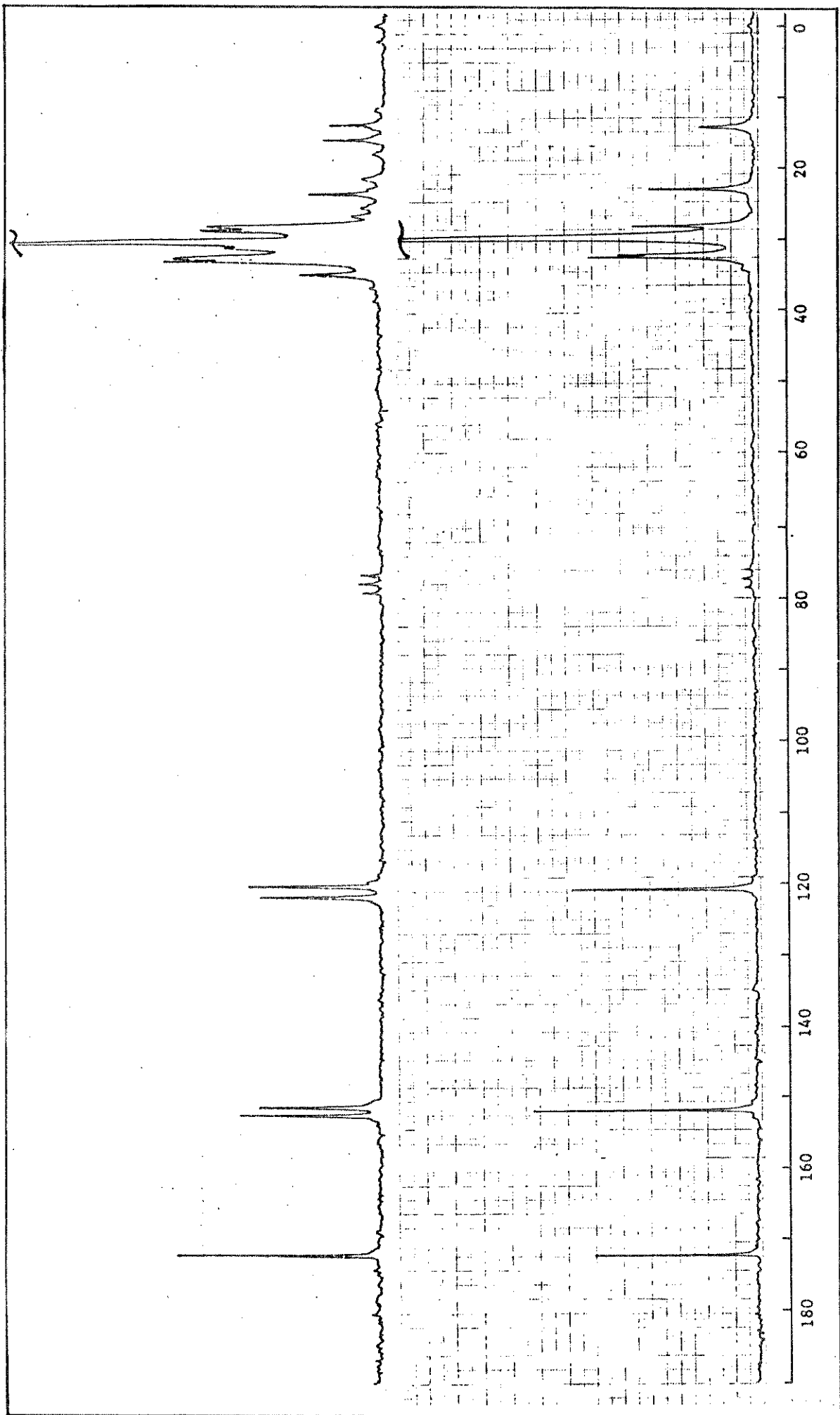
E-36. IV e RMN-¹H: 4-Bromo-E-2-tetradecenoato de metila (95).



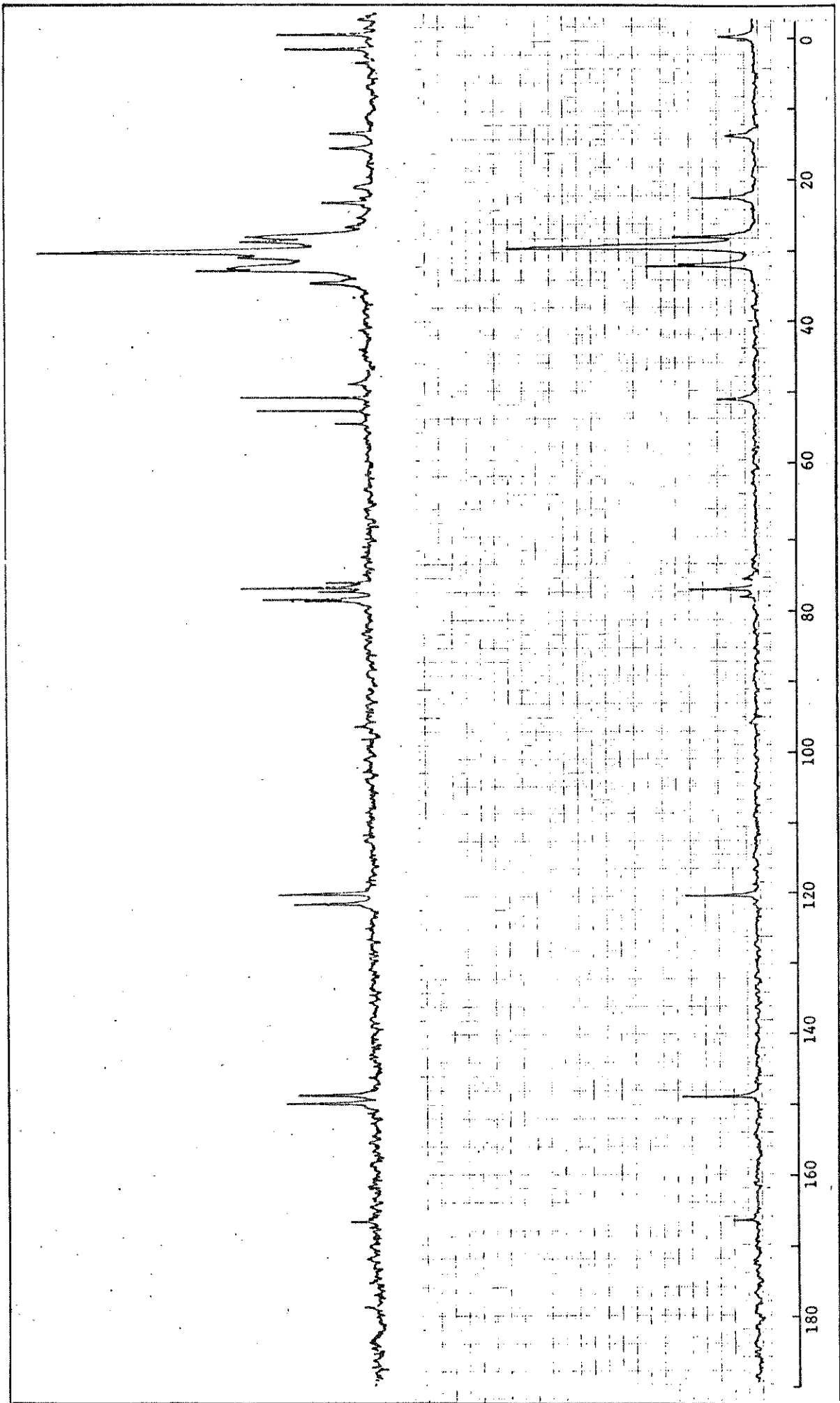
E-37. IV e RMN-¹H: E,E-2,4-Tetradecadienoato de metila (96).



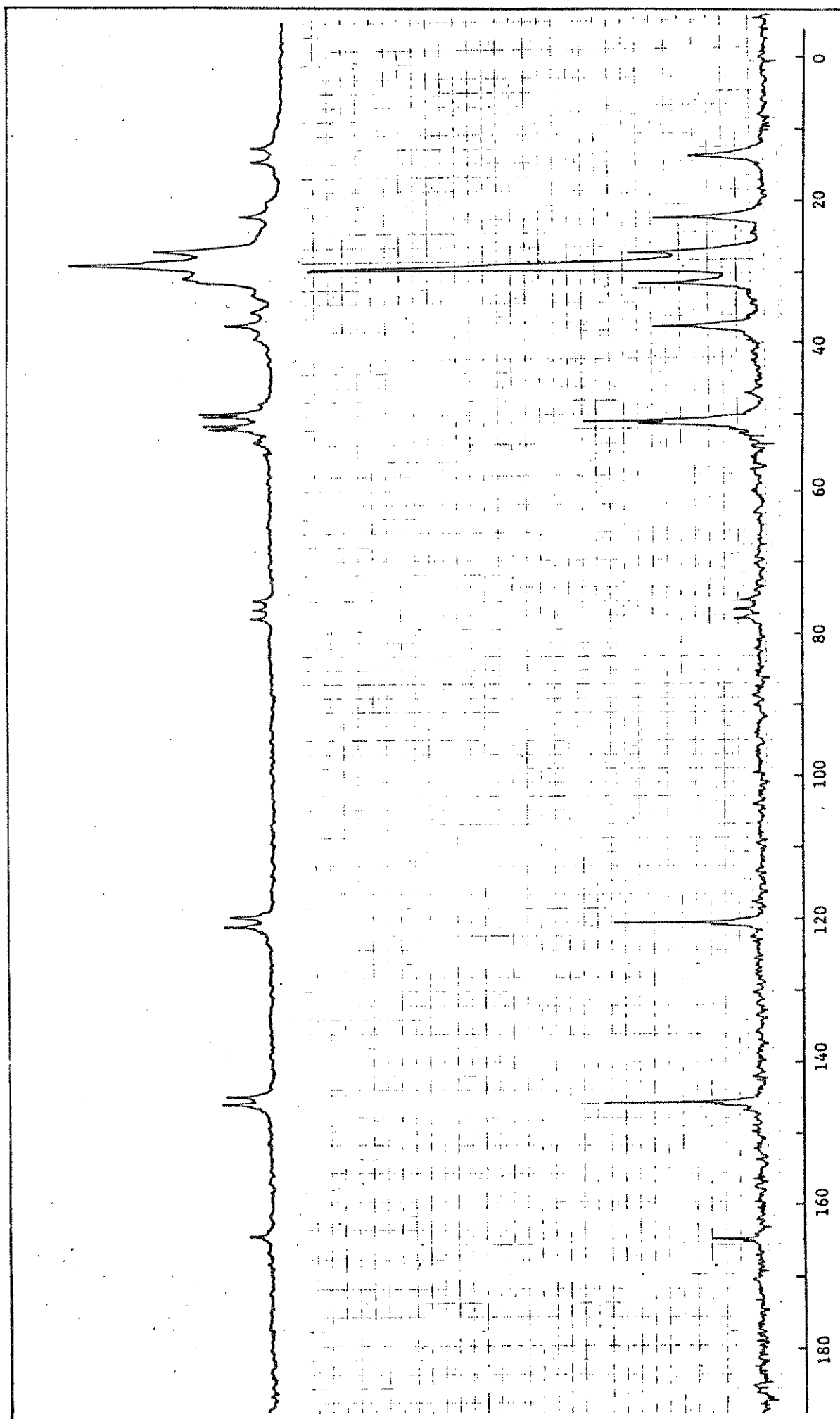
E-38. RMN- ^{13}C : E,E,E-2,4,4-tetradecadienoato de metila (96). a) FDF. b) DFL.



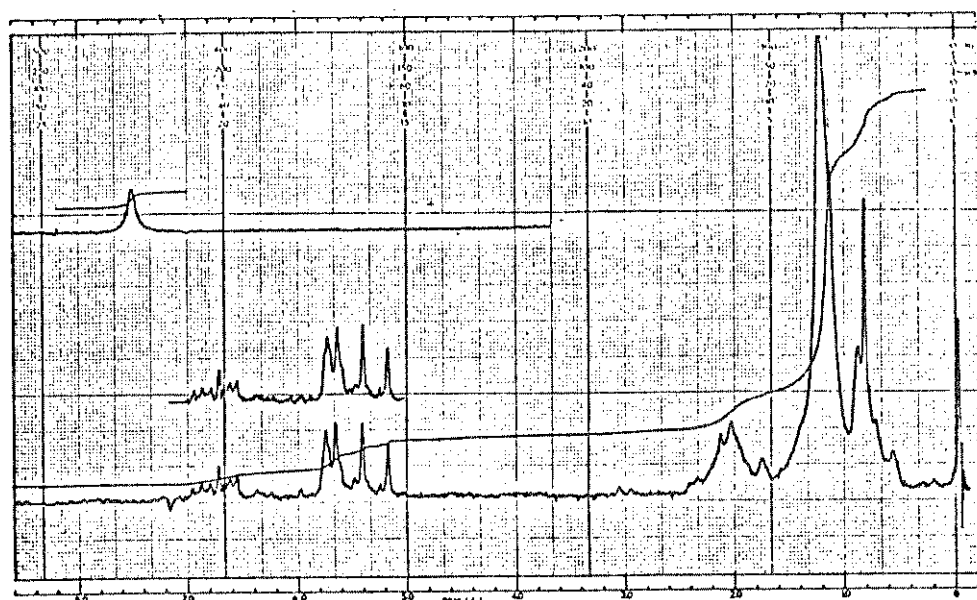
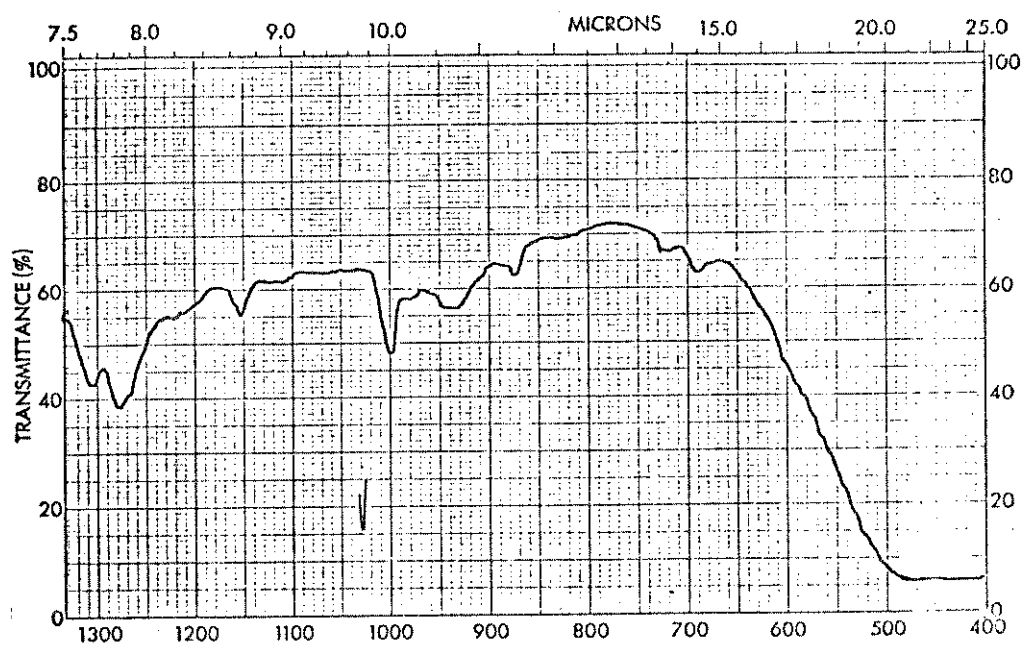
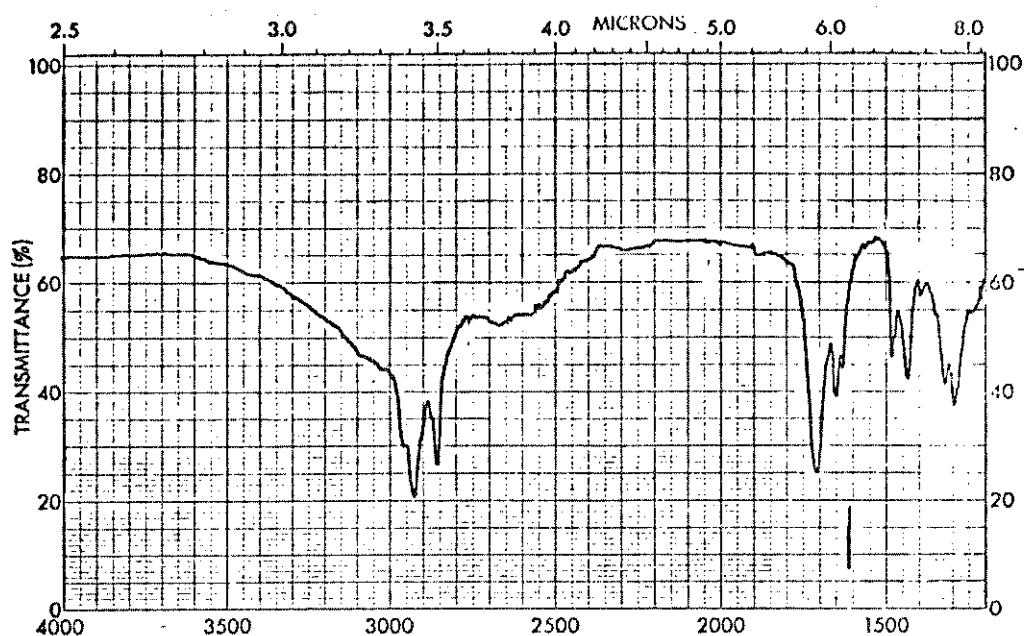
E-39. RMN- ^{13}C : Ácido E-2-tetradecenoico (93). a) FDEF. b) DFL.



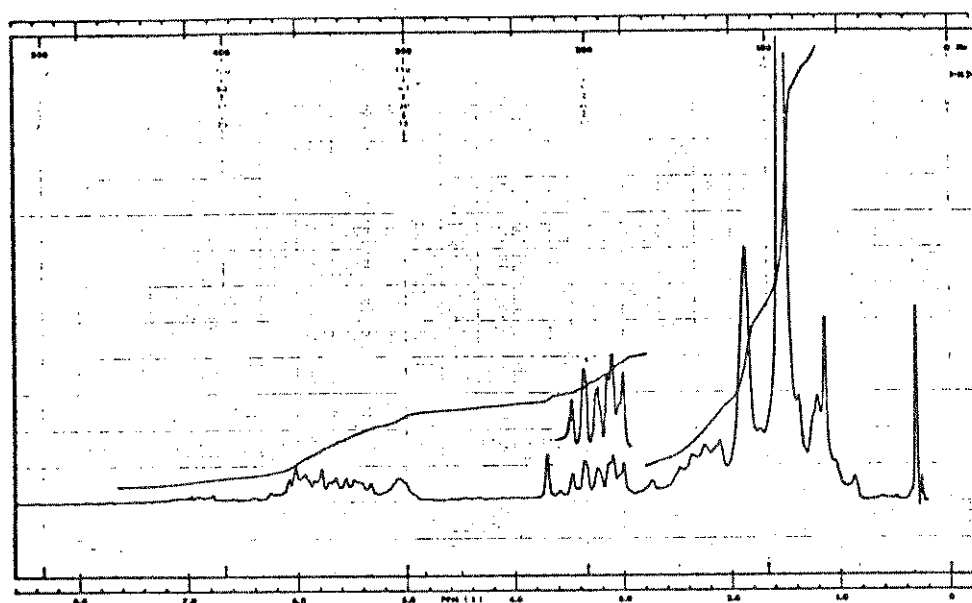
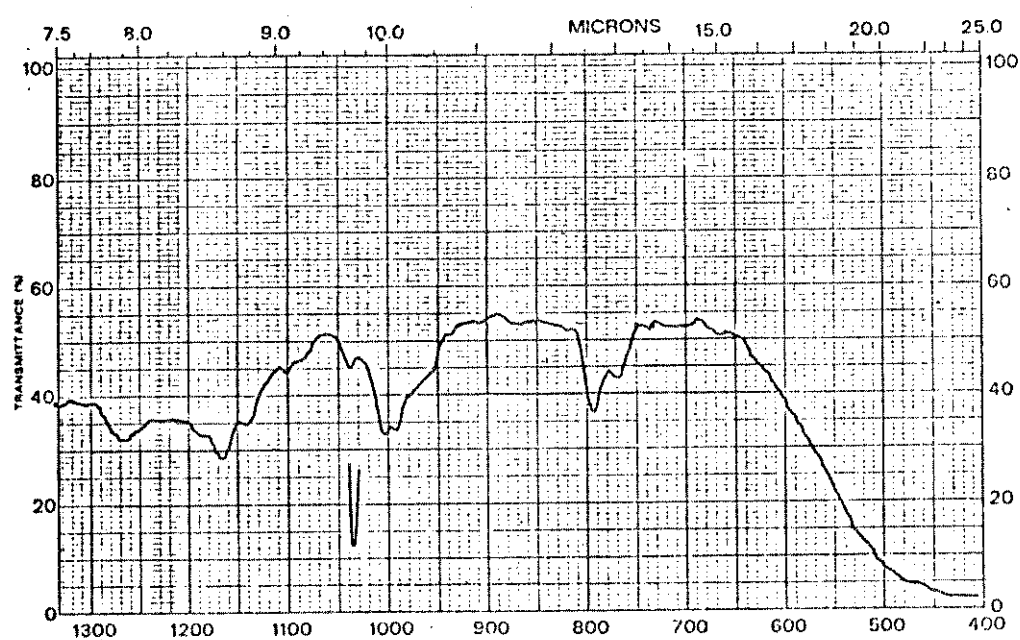
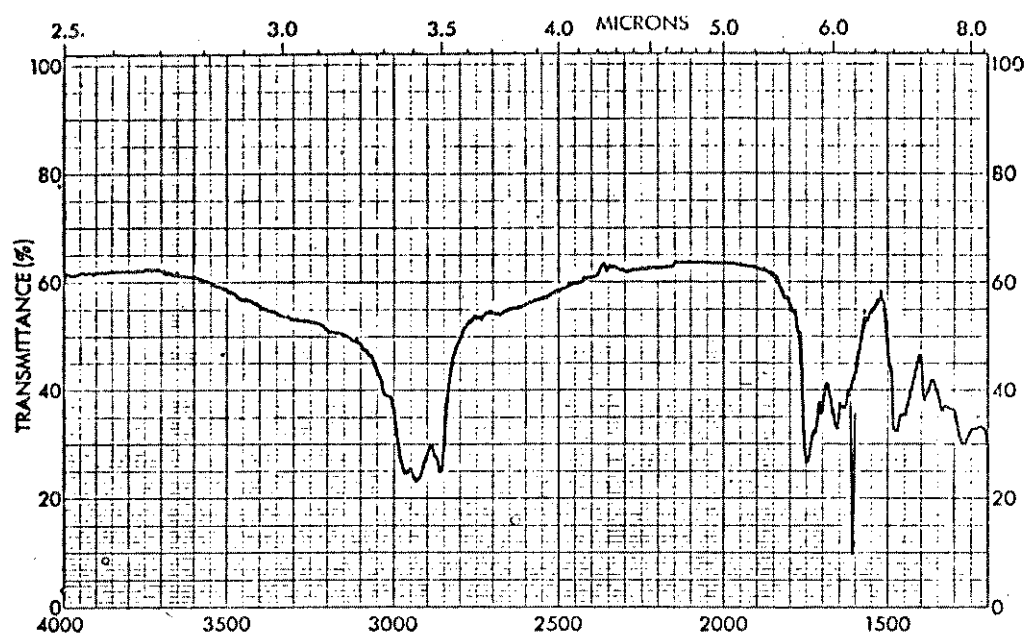
E-40. RMN- ^{13}C : E-2-Tetradecenoato de metila (94). a) FDFP. b) DFL.



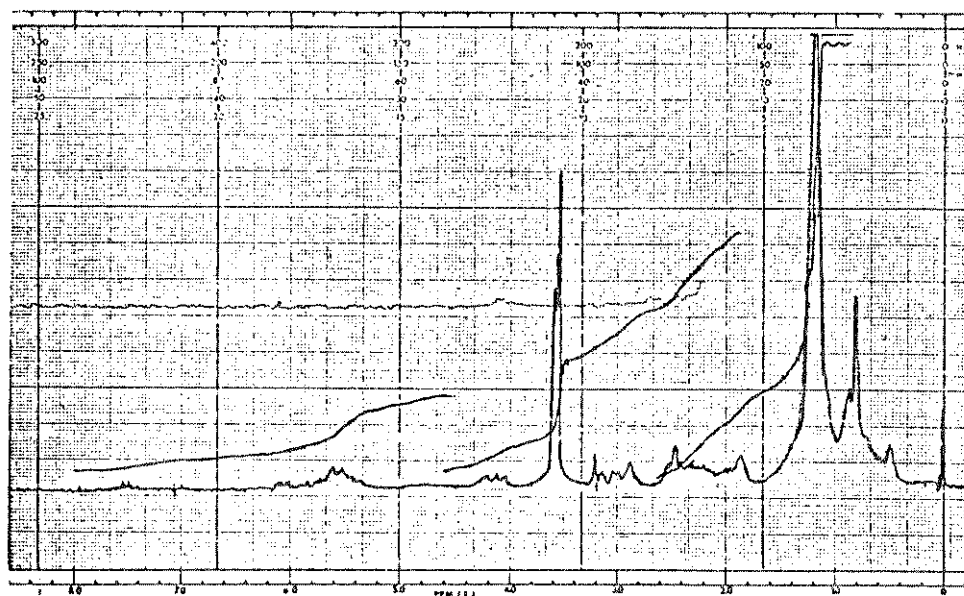
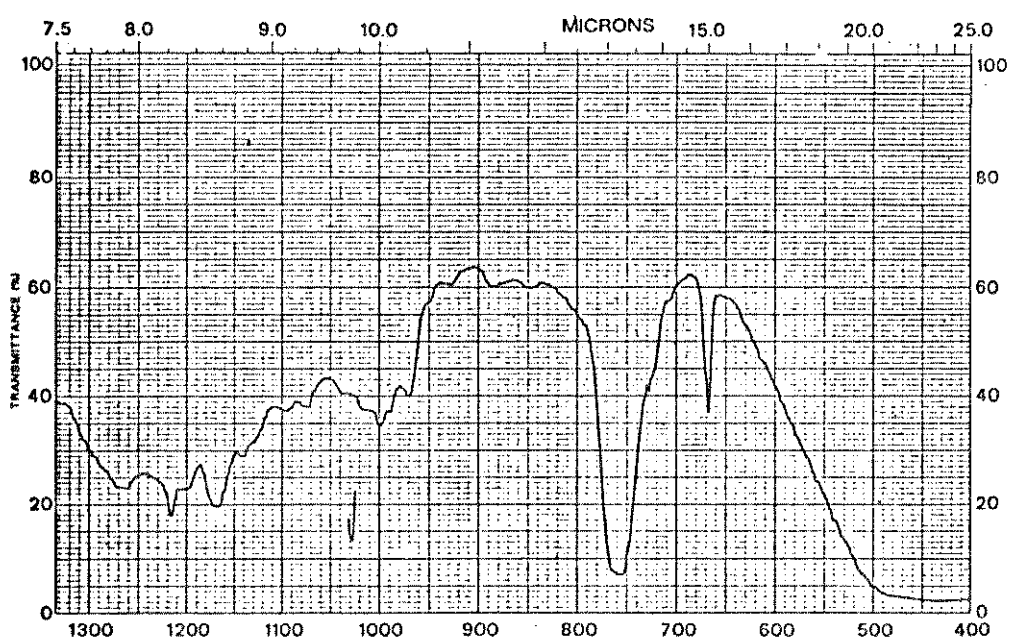
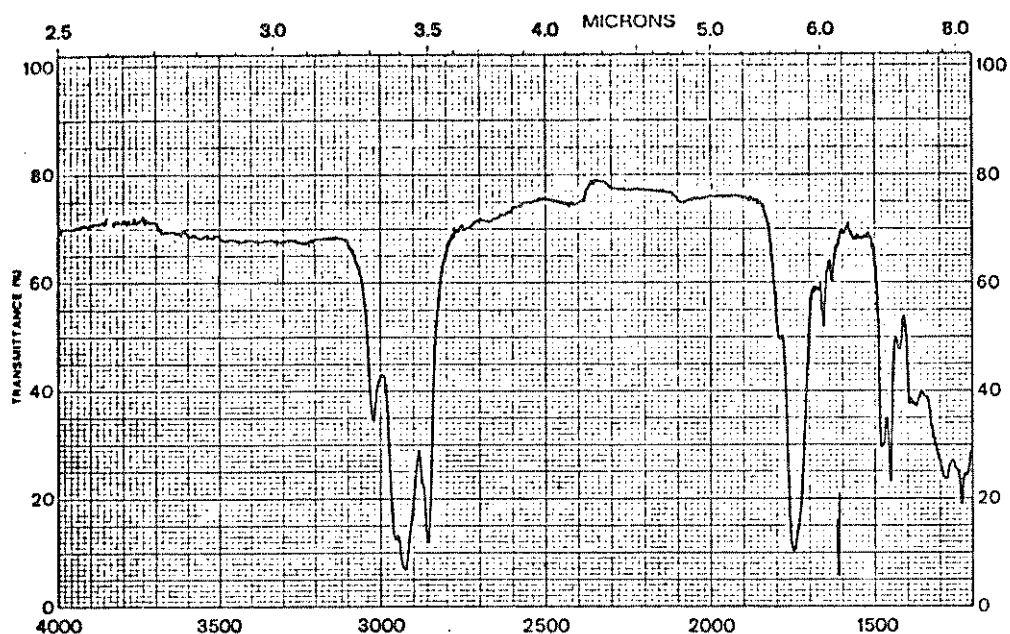
E-41. RMN- ^{13}C : 4-Bromo-E-2-tetradecadienoato de metila (95). a) FDF. b) DFL.



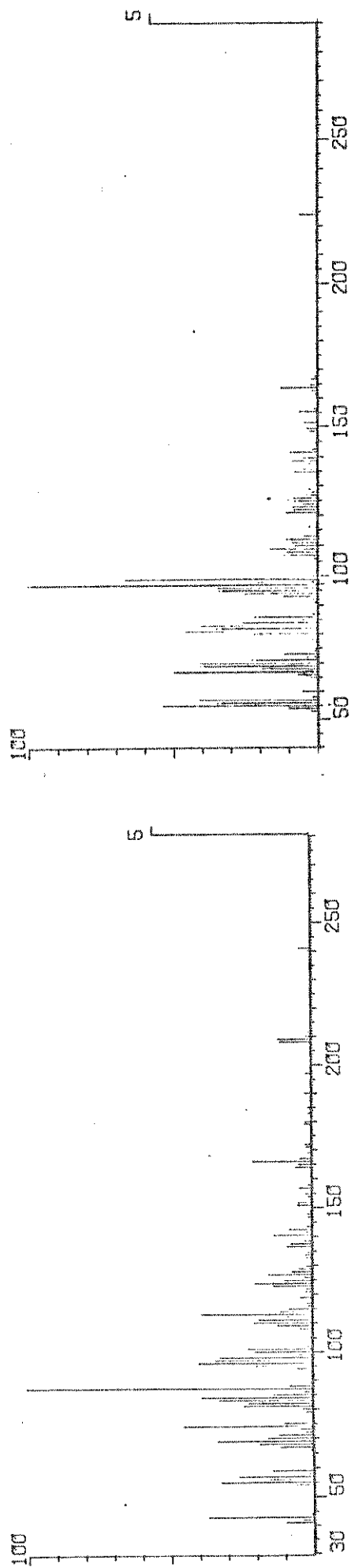
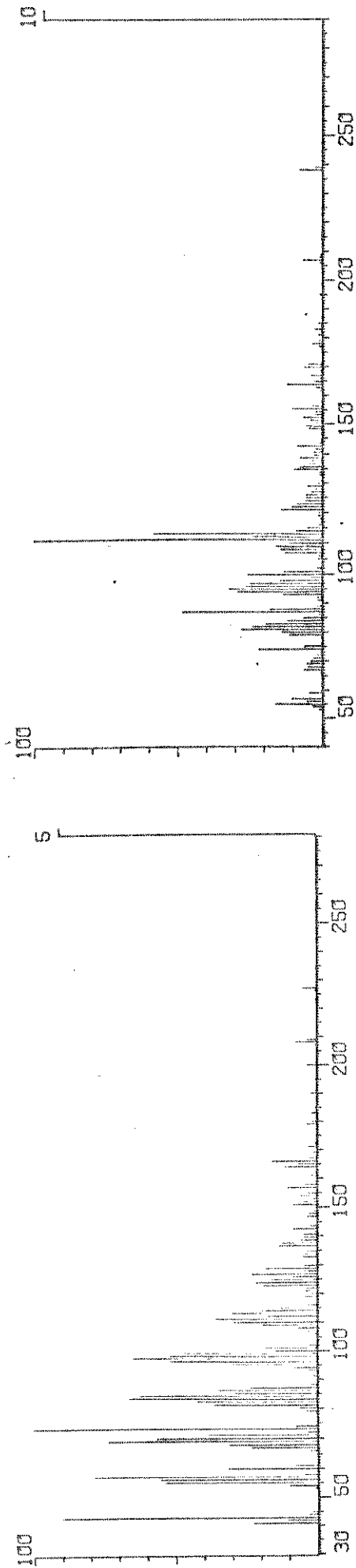
E-42. IV e RMN-¹H: Ácido E,E-2,4-tetradecenôico (97).



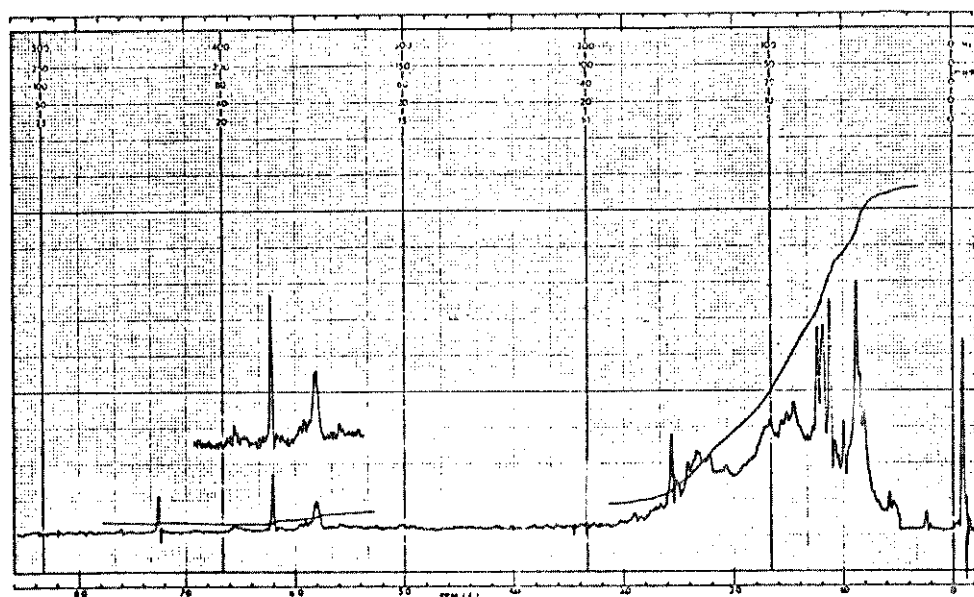
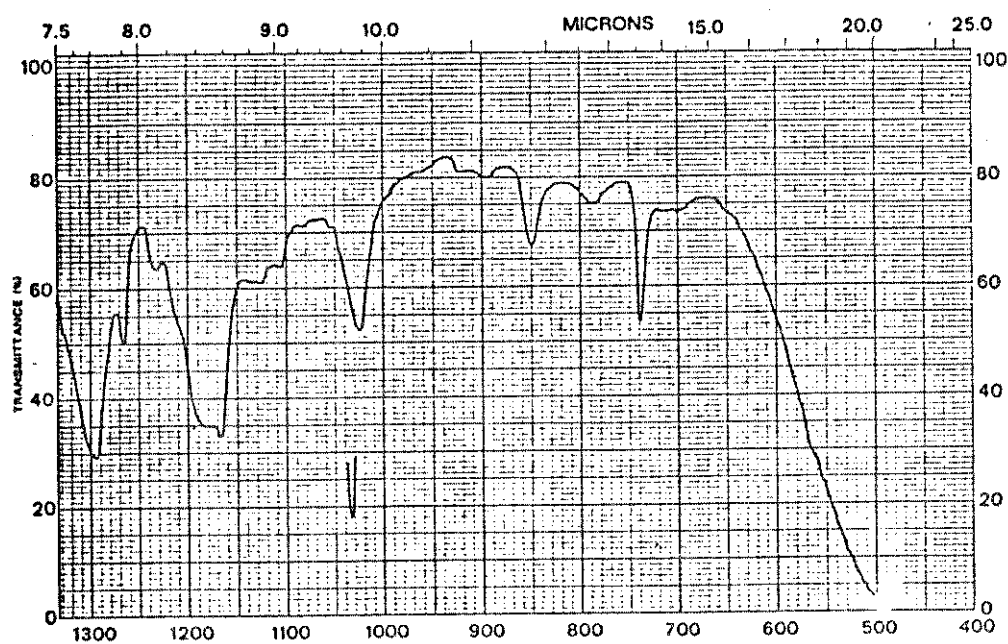
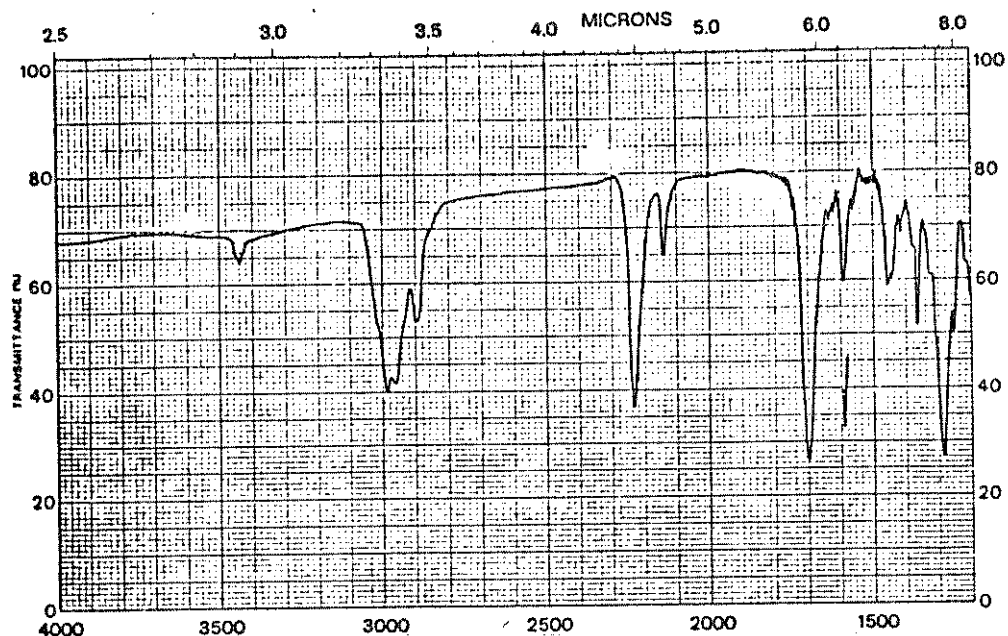
E-43. IV e RMN-¹H: E,E-3,5-Tetradecadienoato de ciclopentila (99).



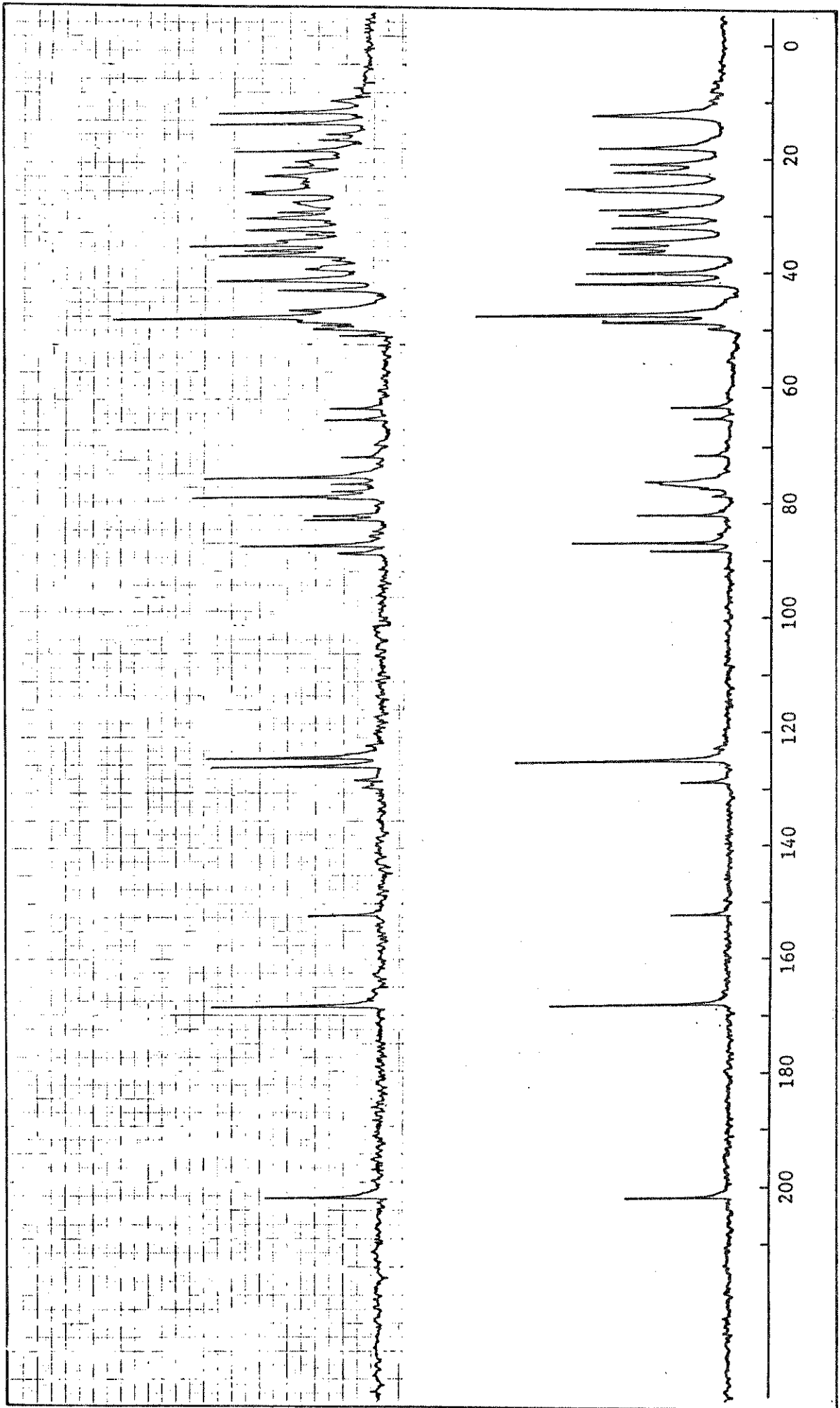
E-44. IV e RMN- ^1H : E,E-3,5-Tetradecadienoato de metila (100).



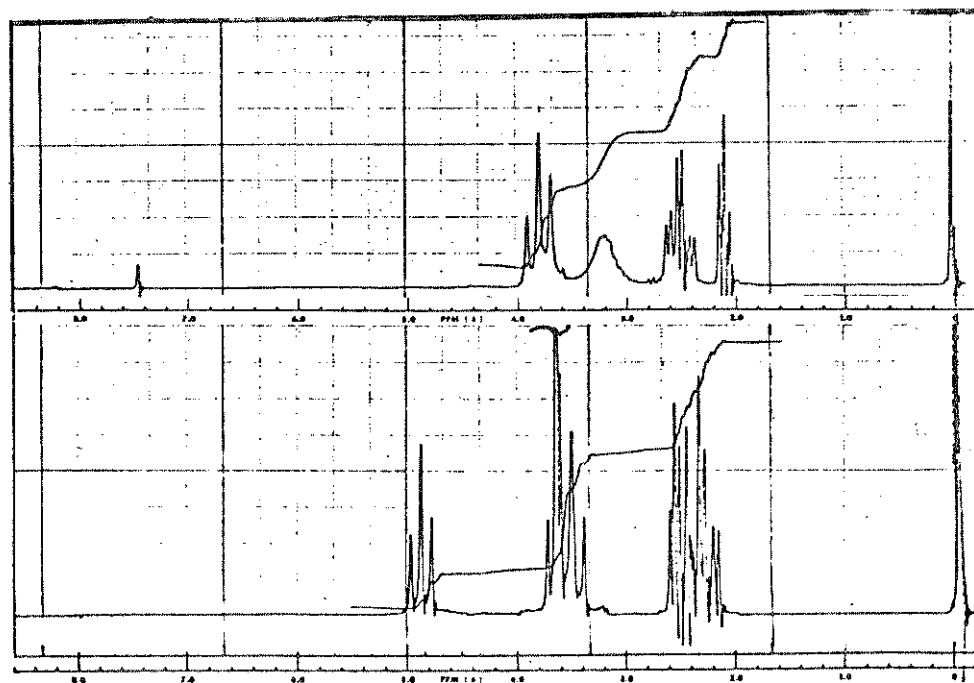
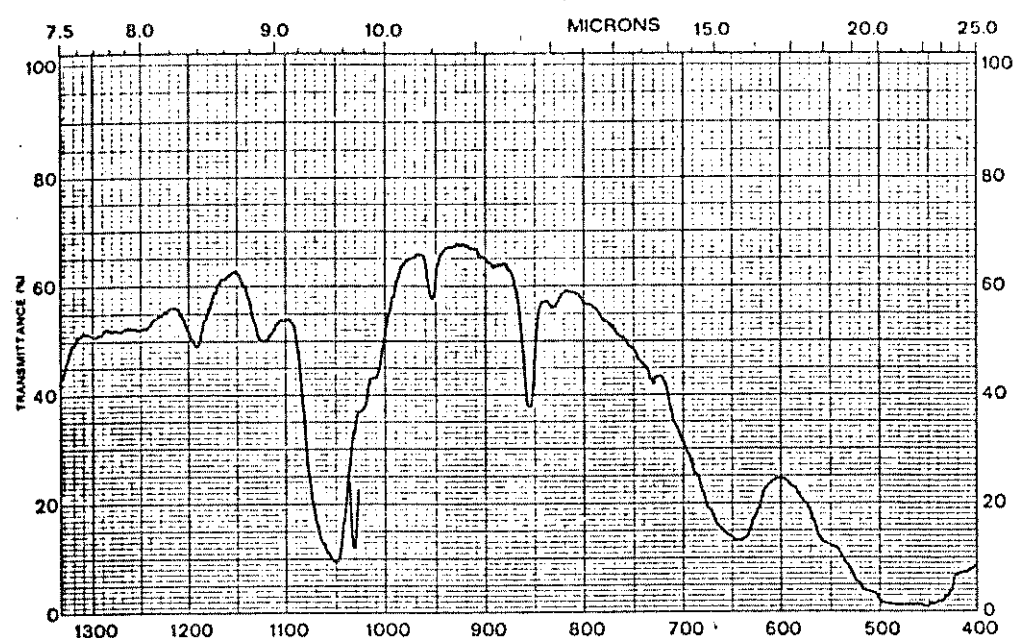
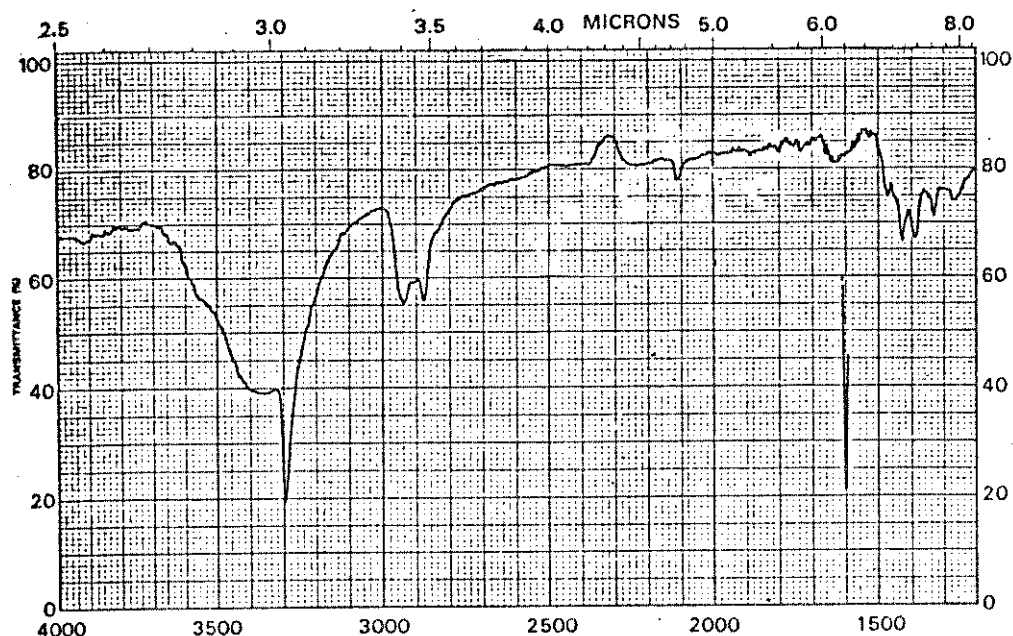
- E-45. EM: a) Ácido E-2-tetradecenoico (93)
b) E-2-tetradecenoato de metila (94)
c) E,E-2,4-Tetradecadienoato de metila (96)
d) Ácido E,E-2,4-Tetradecadienóico (97).



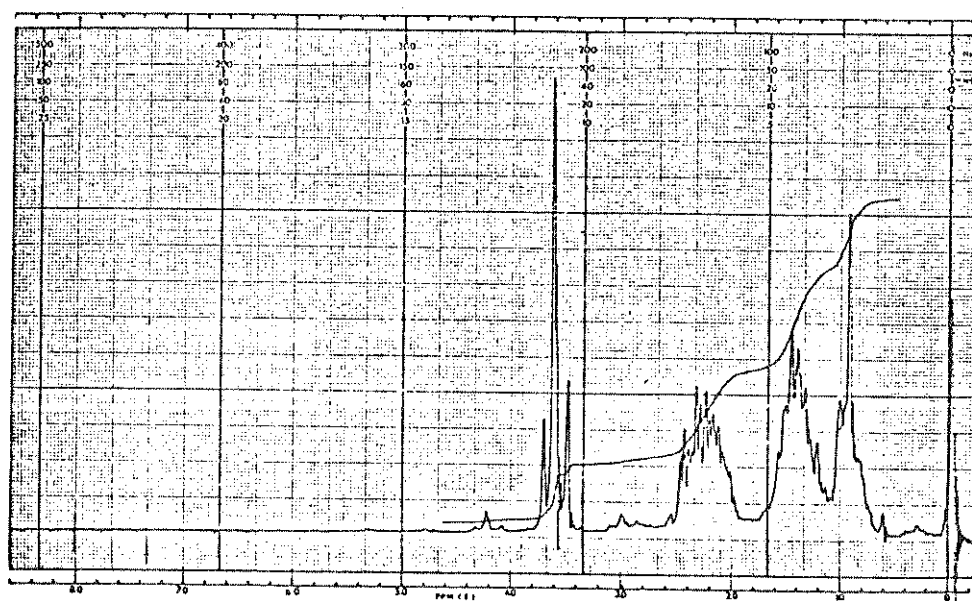
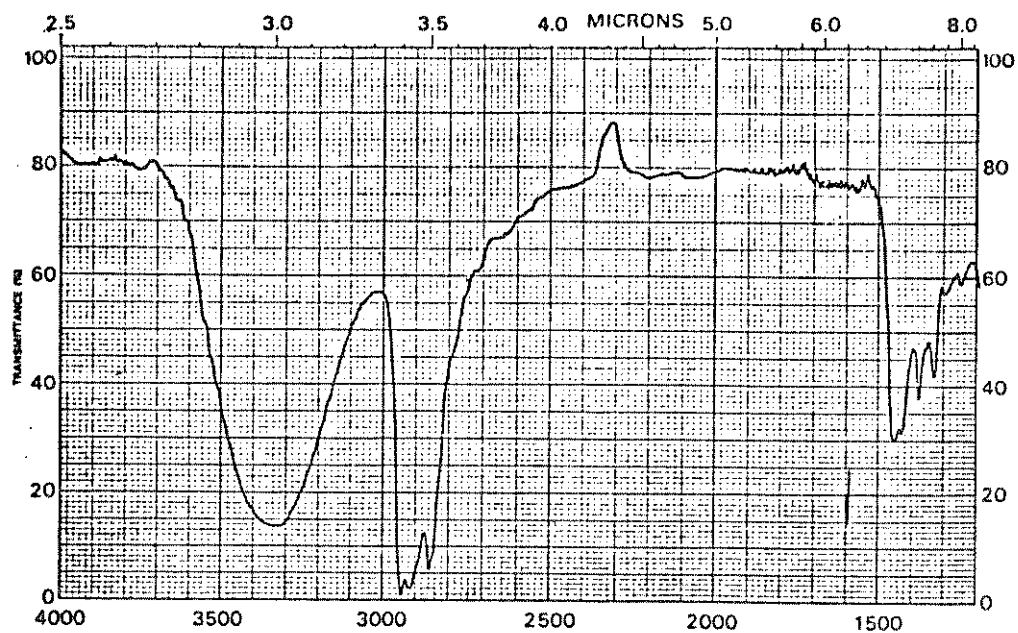
E-46. IV e RMN- ^1H : 2,4-Nonadienoato de NET (16).



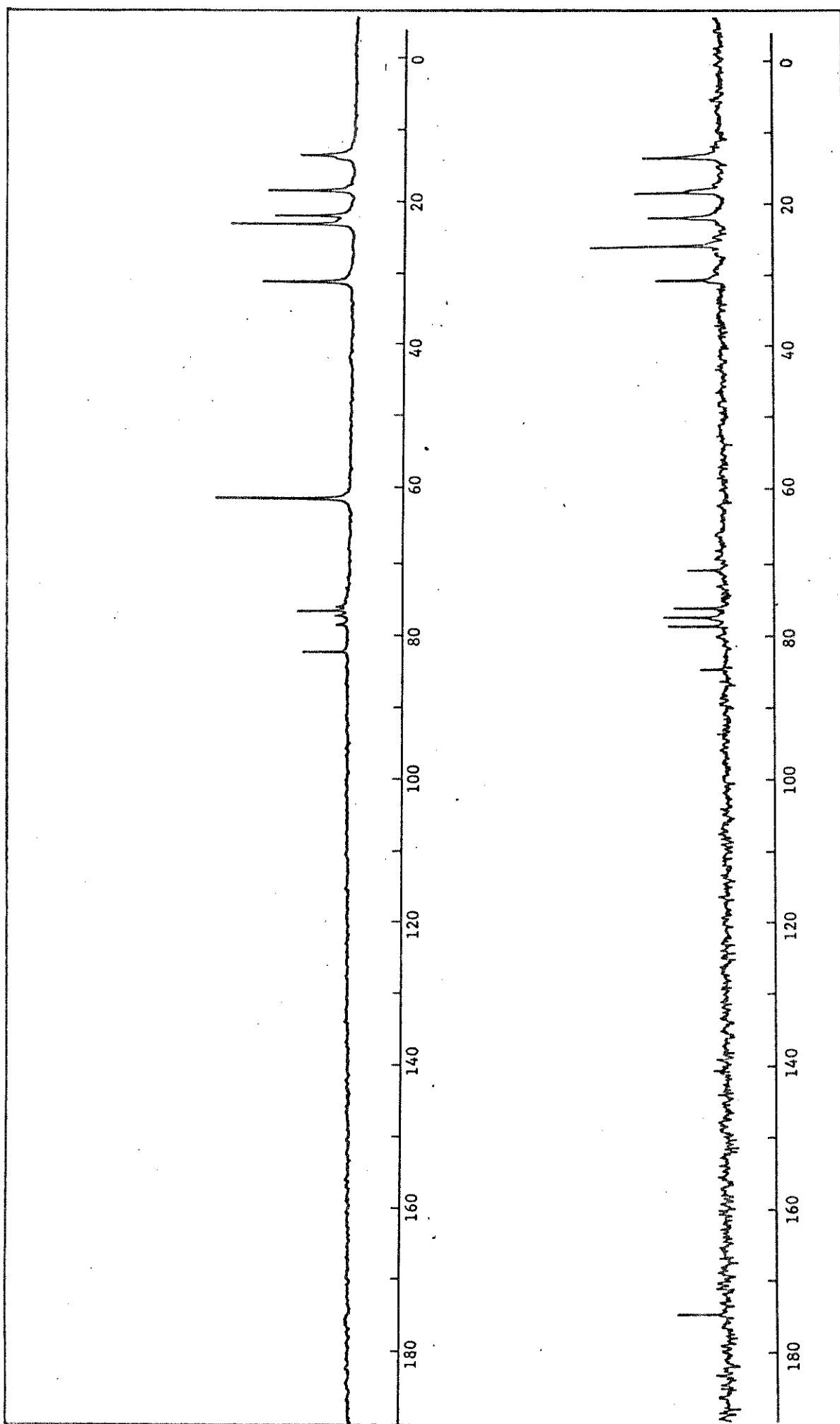
E-47. RMN- ^{13}C : 2,4-Nonadiinoato de NET (16). a) FDF. b) DFL.



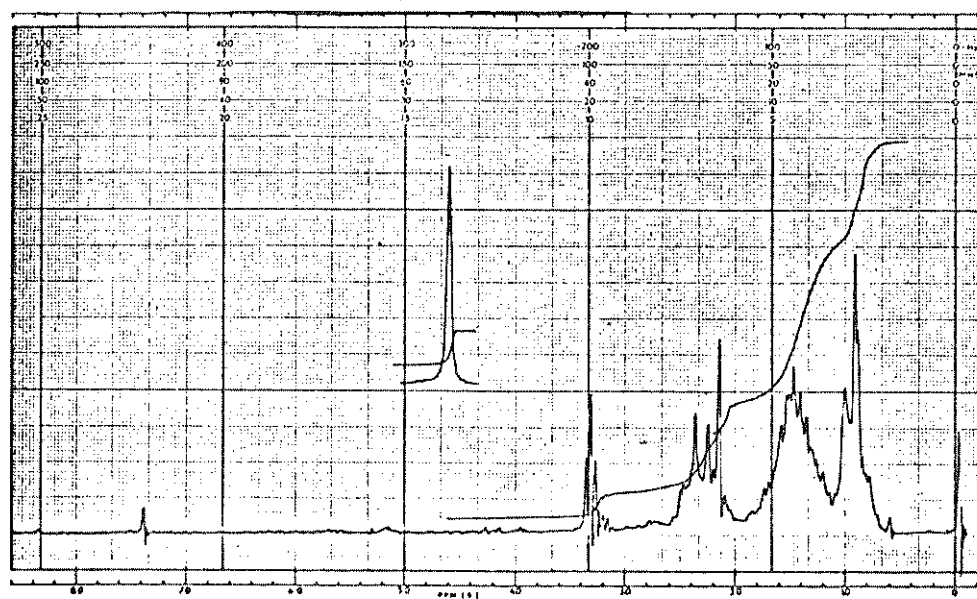
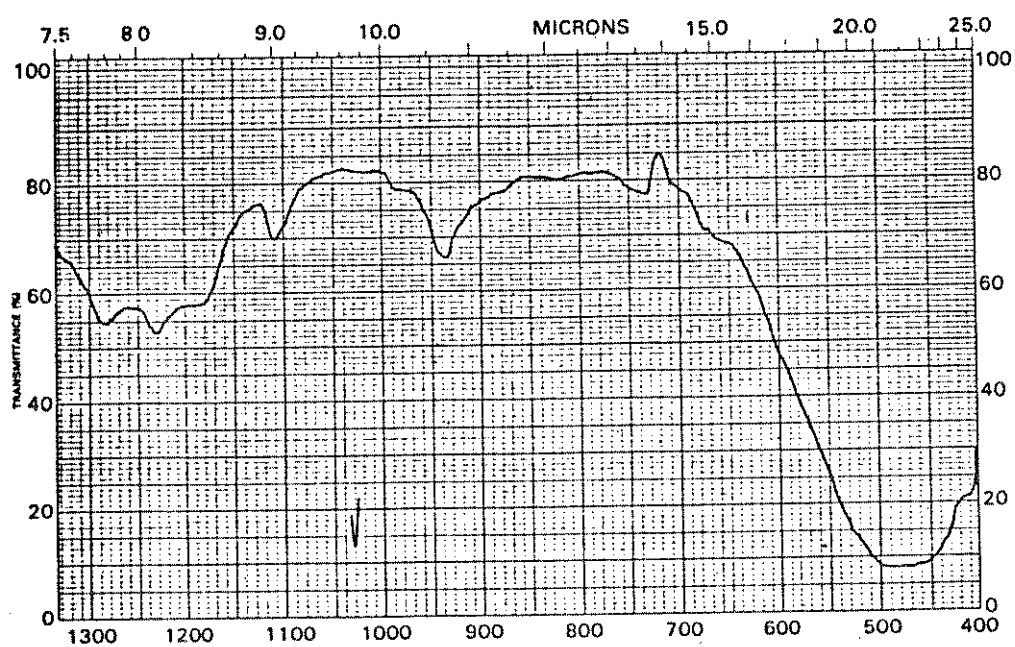
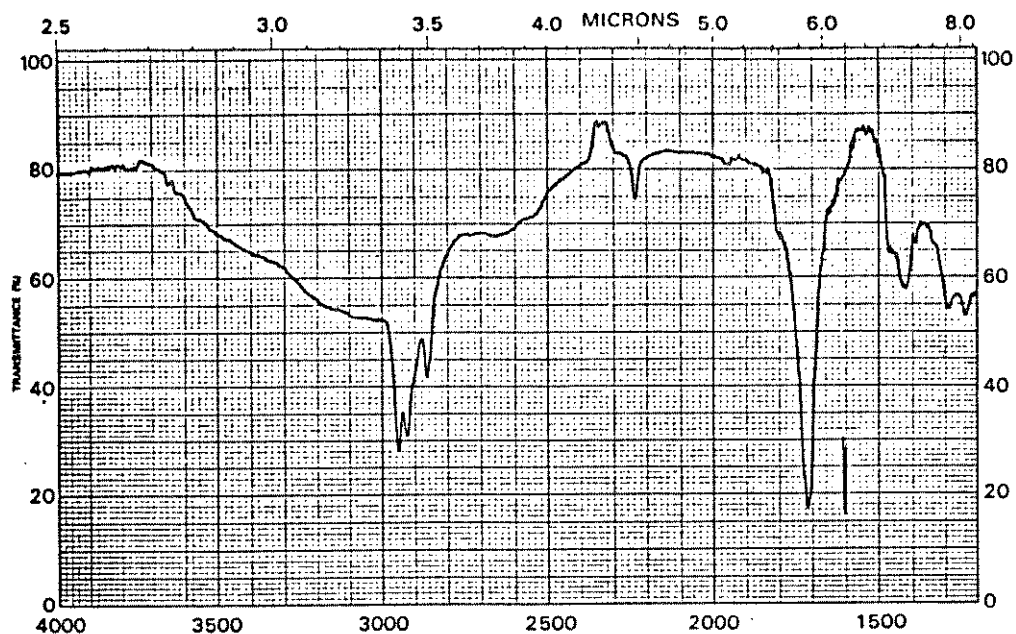
E-48. IV e RMN-¹H: 3-Butino-1-ol (114).



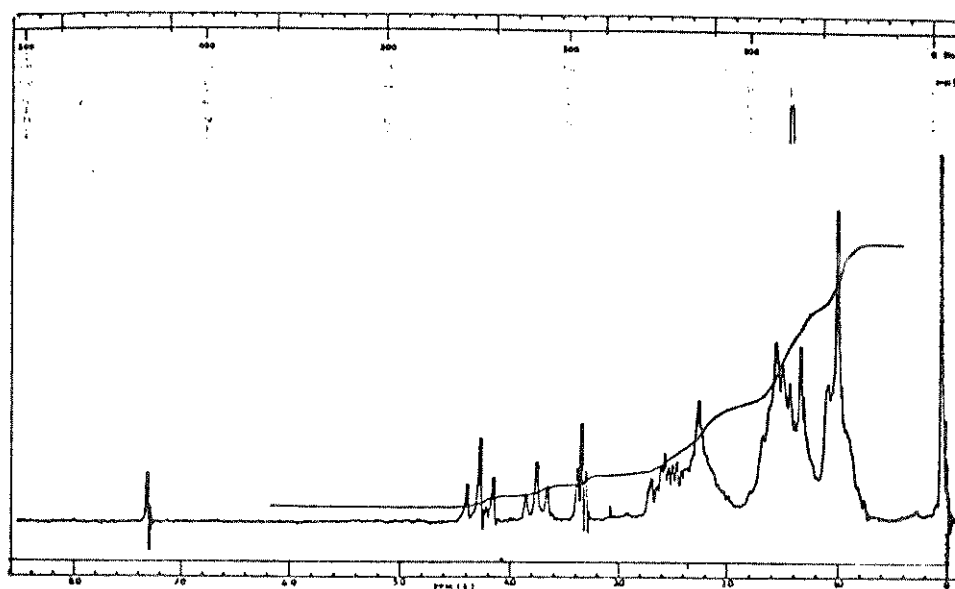
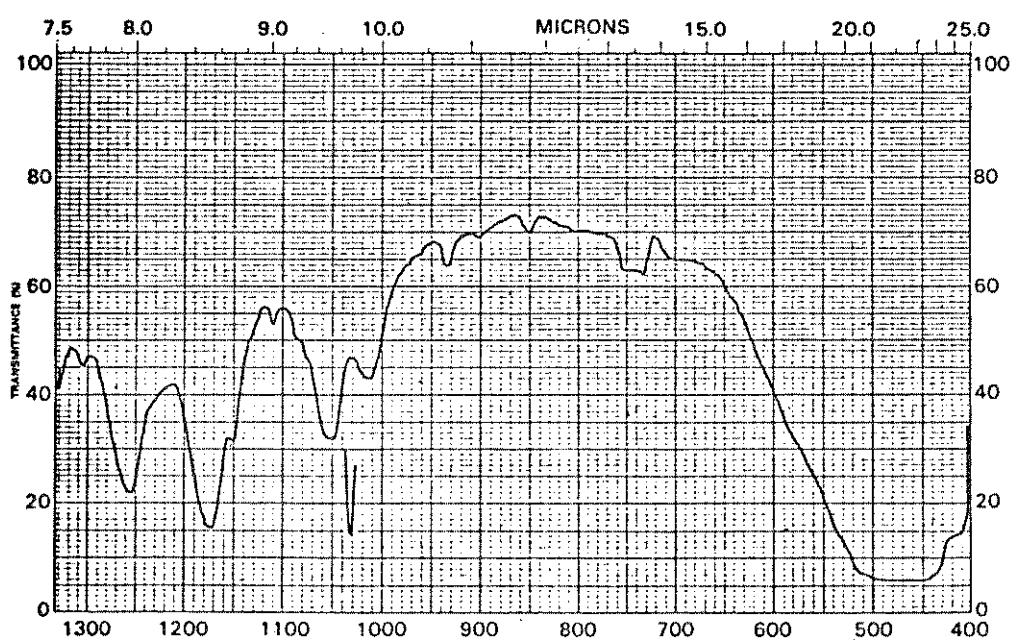
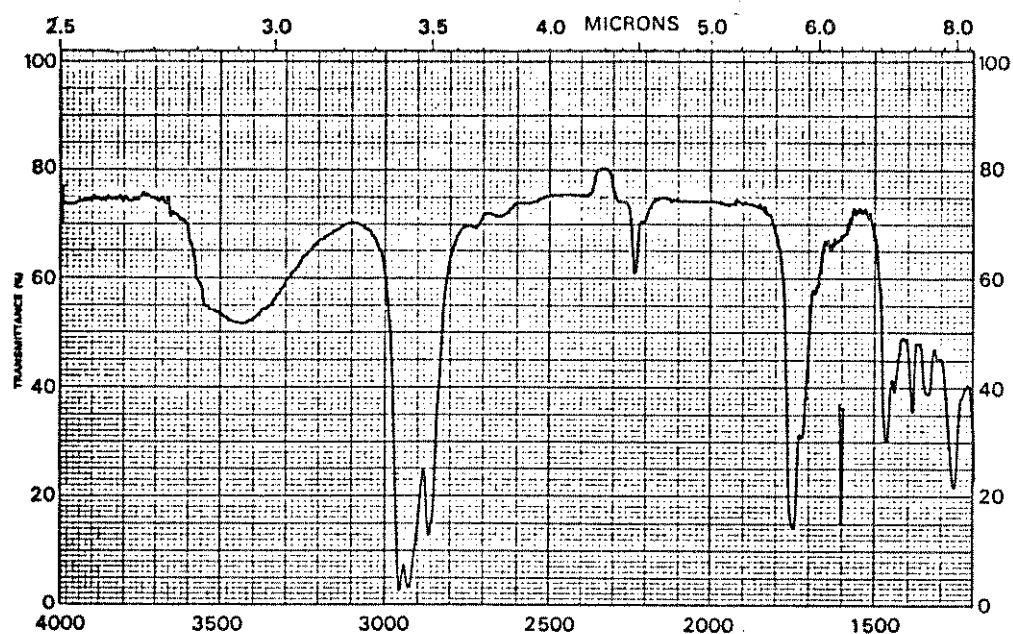
E-49. IV e RMN-¹H: 3-Octino-1-ol (110).



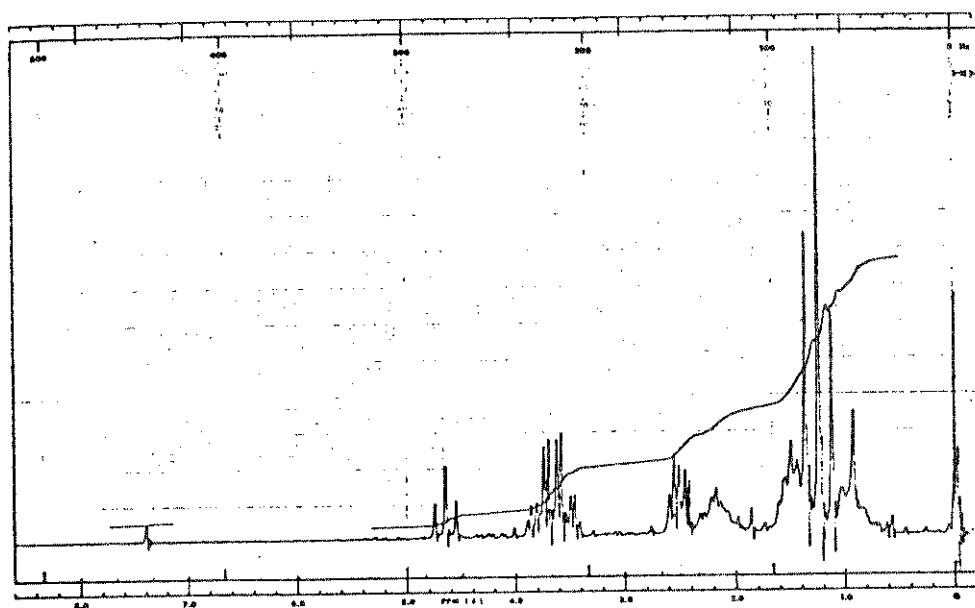
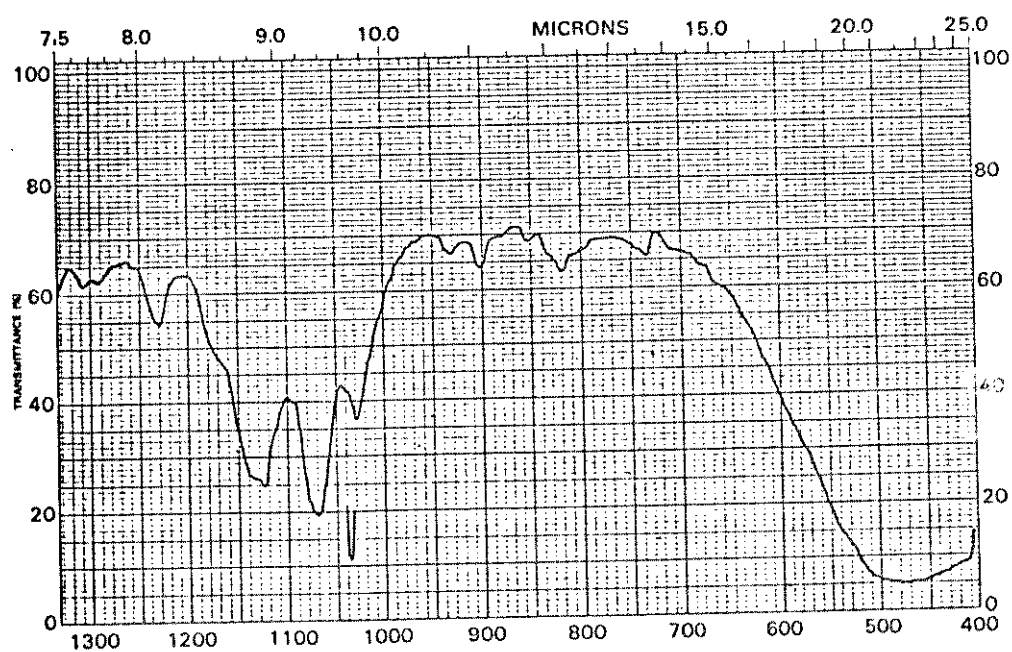
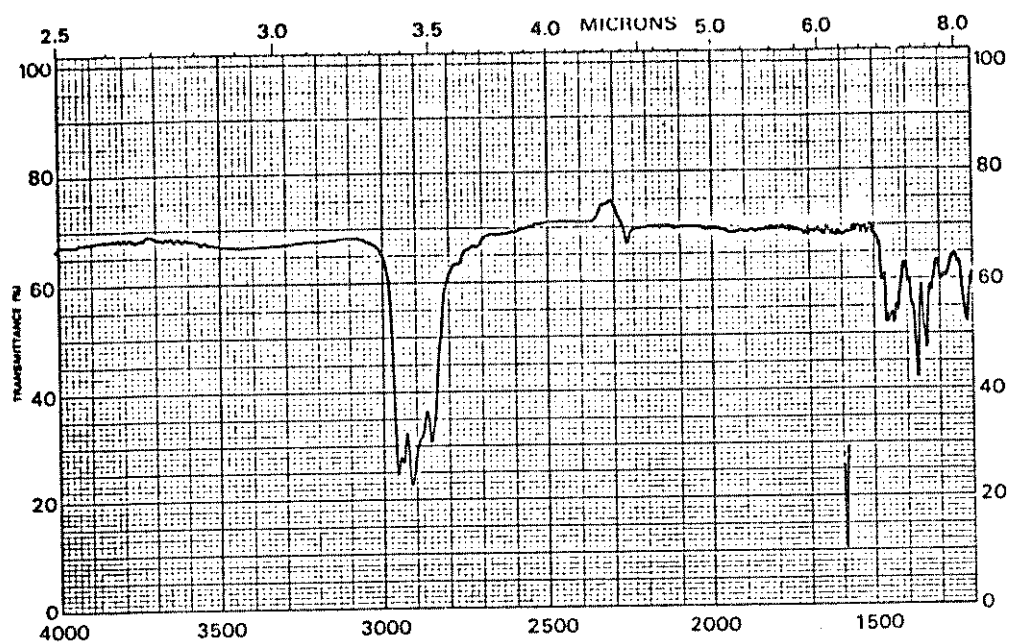
E-50. RMN- ^{13}C (DFL): a) 3-Octino-1-ol (110). b) Ácido 3-octinoico (109).



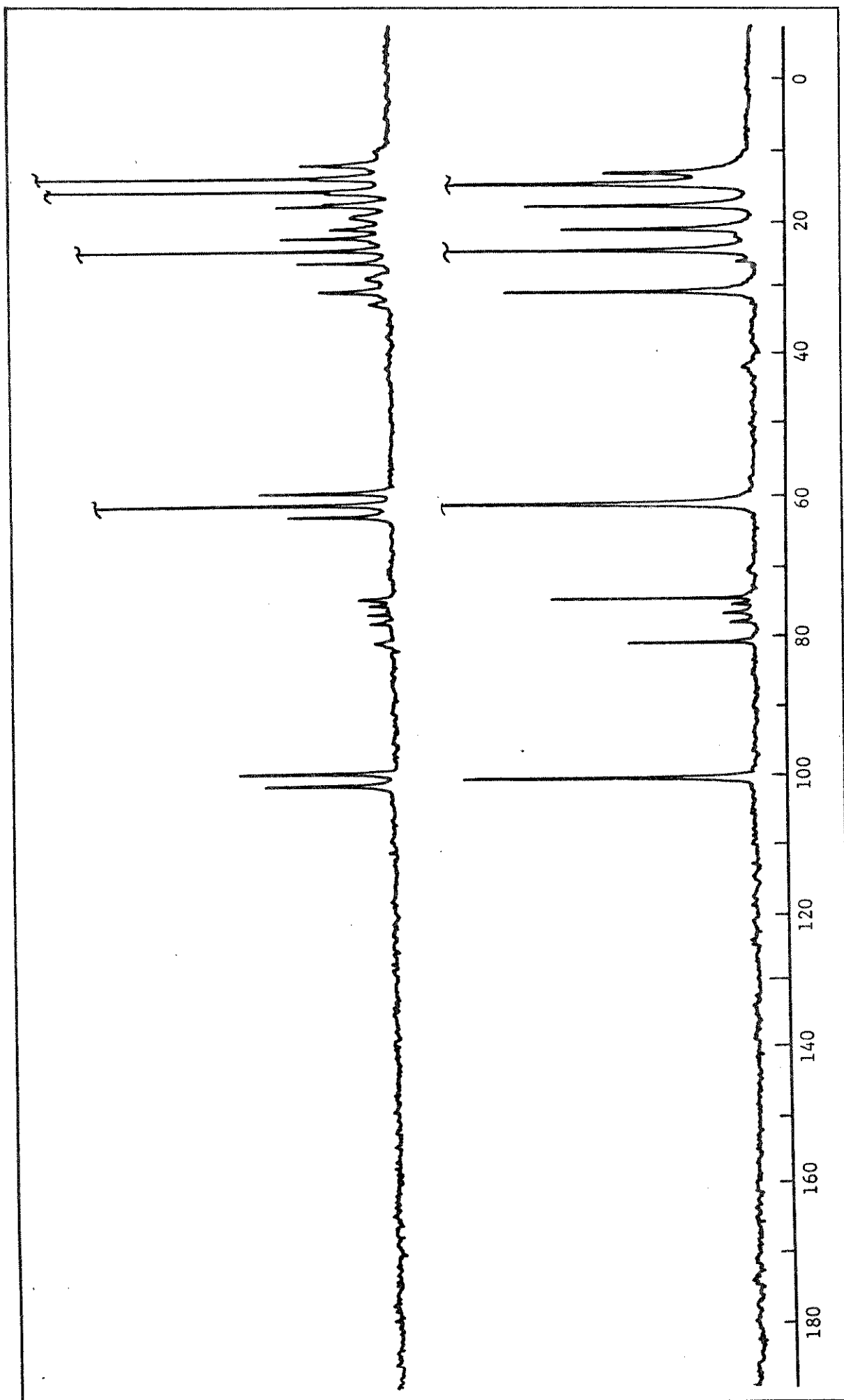
E-51. IV e RMN- ^1H : Ácido 3-octinóico (109).



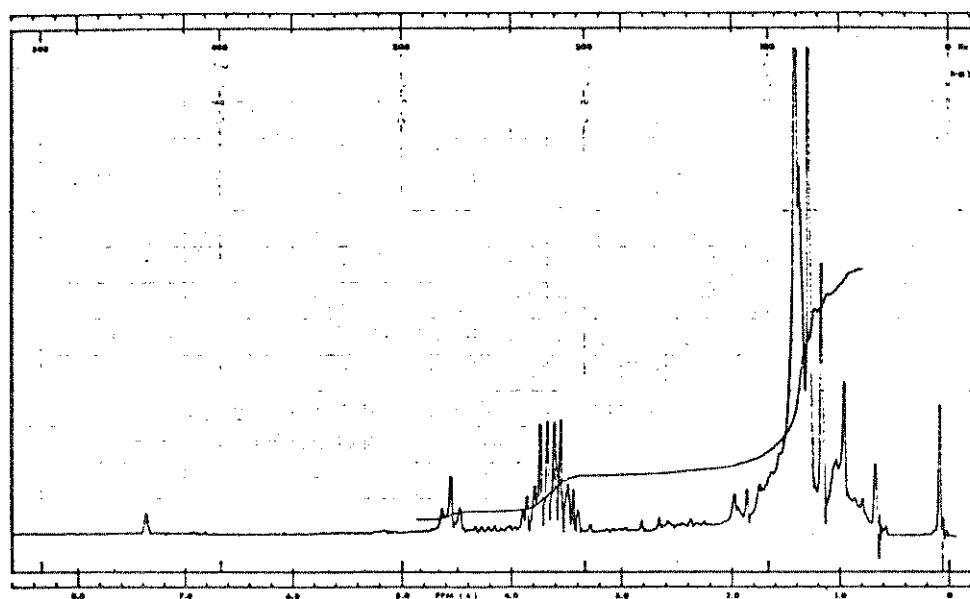
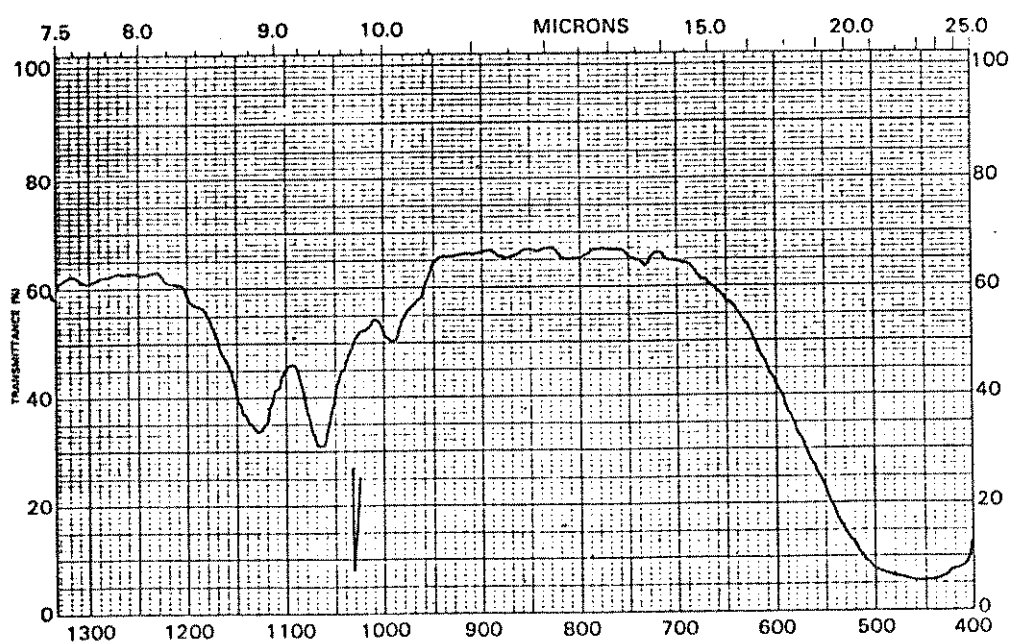
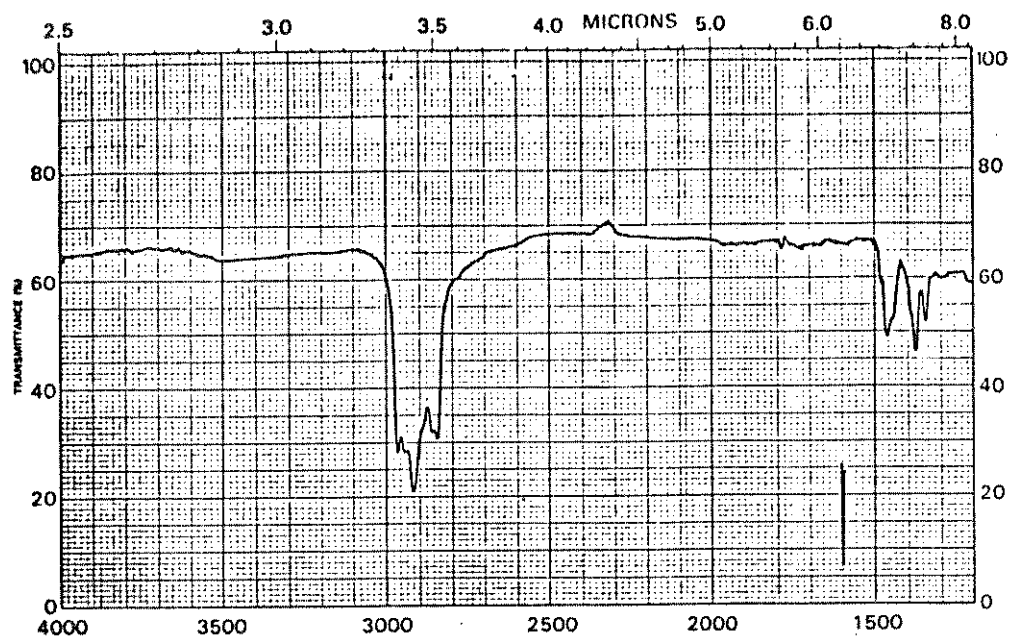
E-52. IV e RMN-¹H: 5-Octinoato de 5-octinila (116).



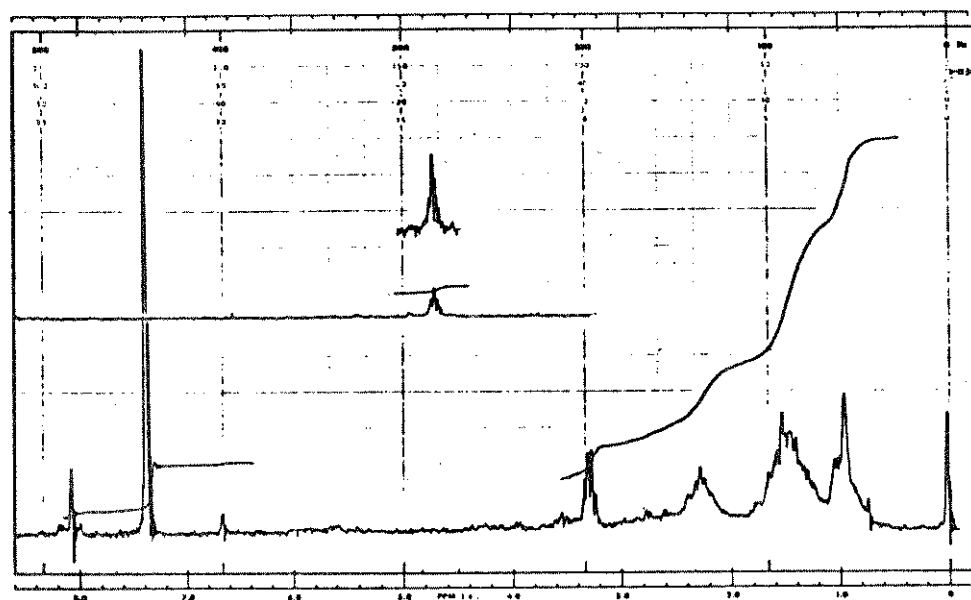
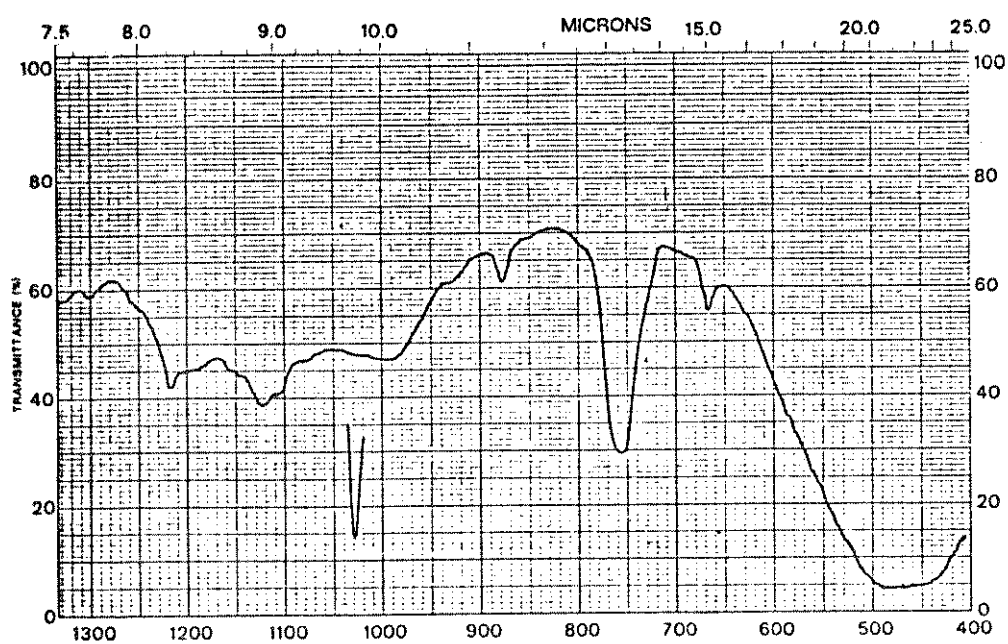
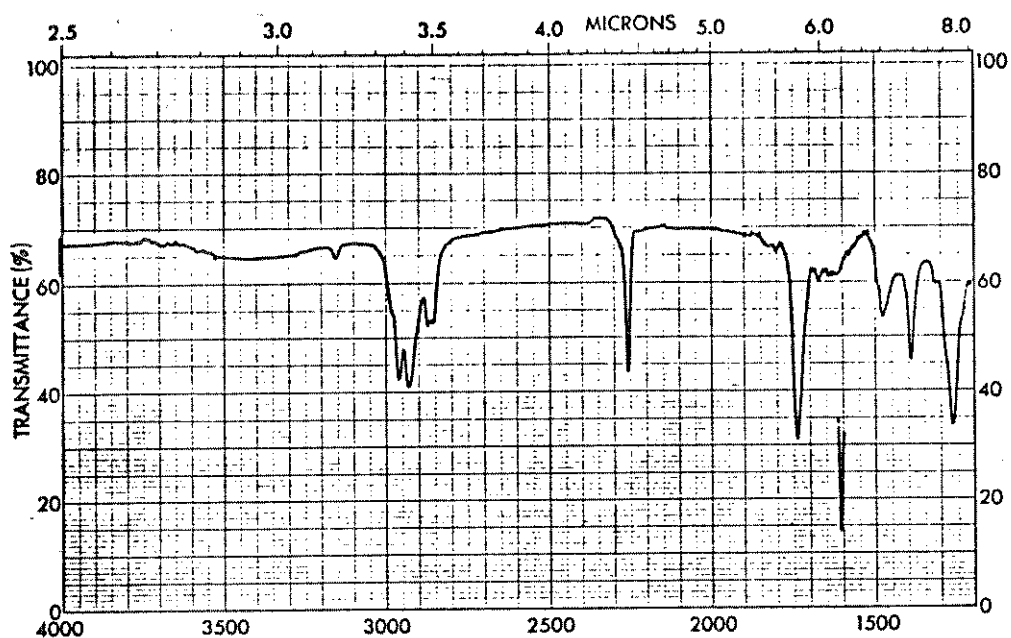
E-53. IV e RMN- ^1H : 1,1-Dietoxi-3-octino (117).



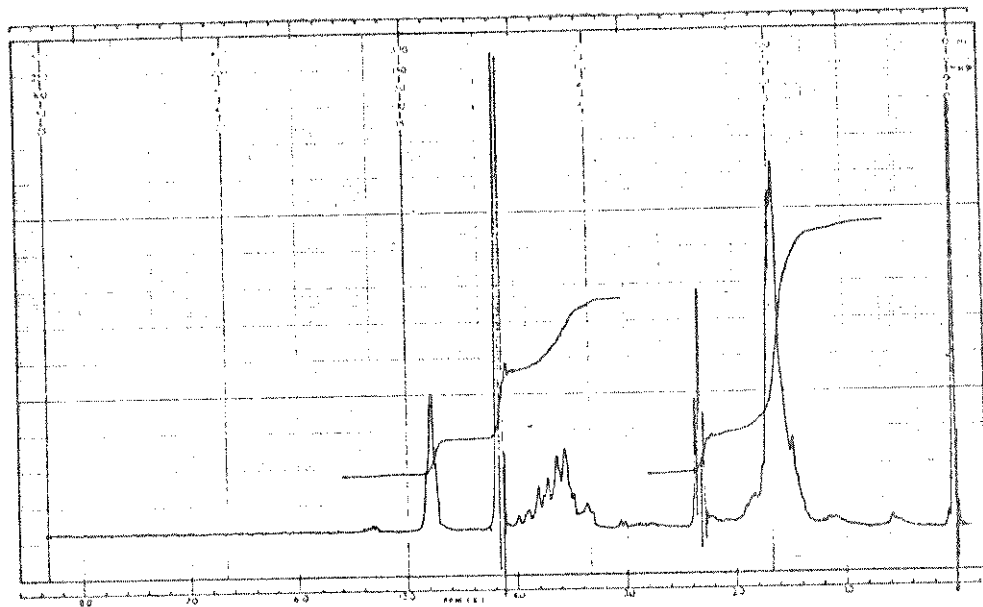
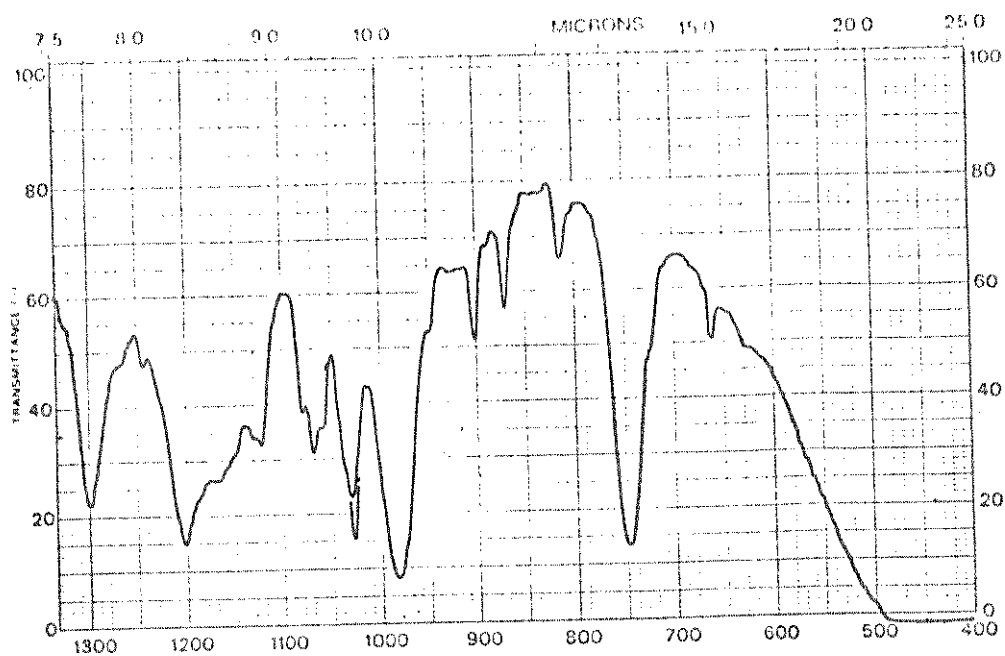
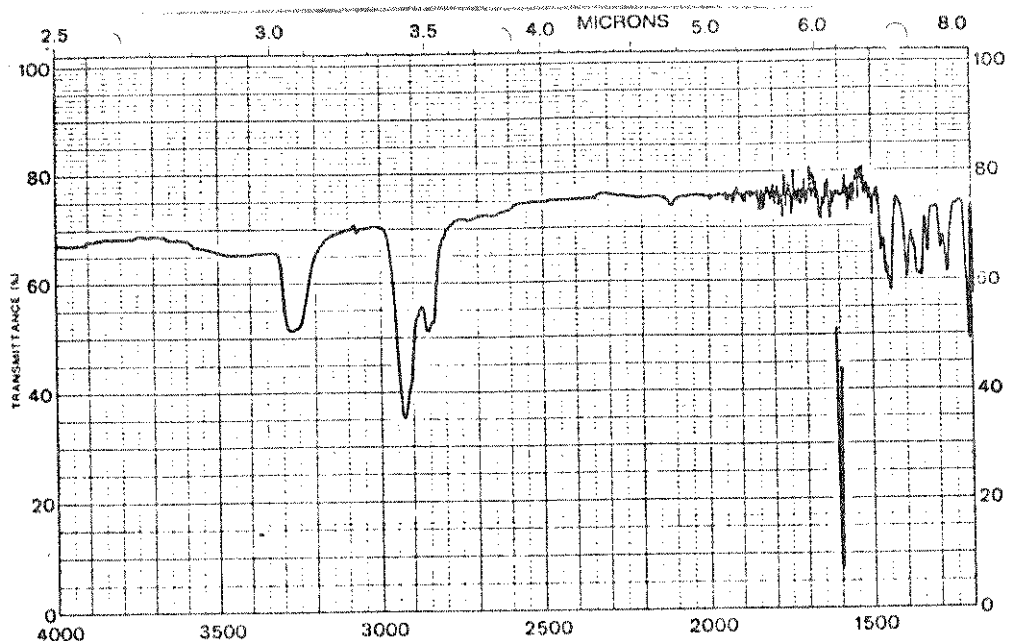
E-54. ^{13}C : 1,1-Dietoxi-3-octino (117). a) CDCl_3 . b) $\text{DMSO}-d_6$.



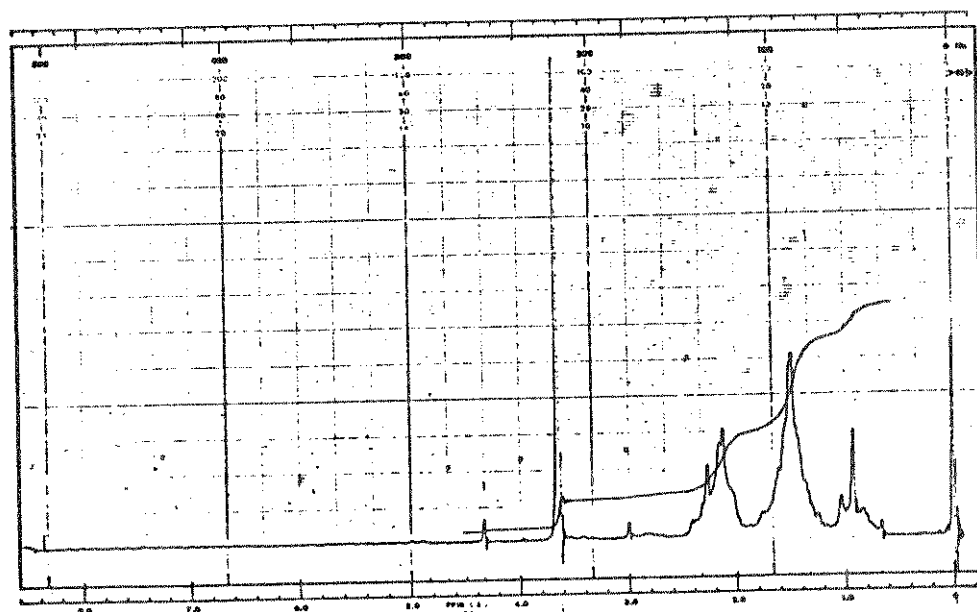
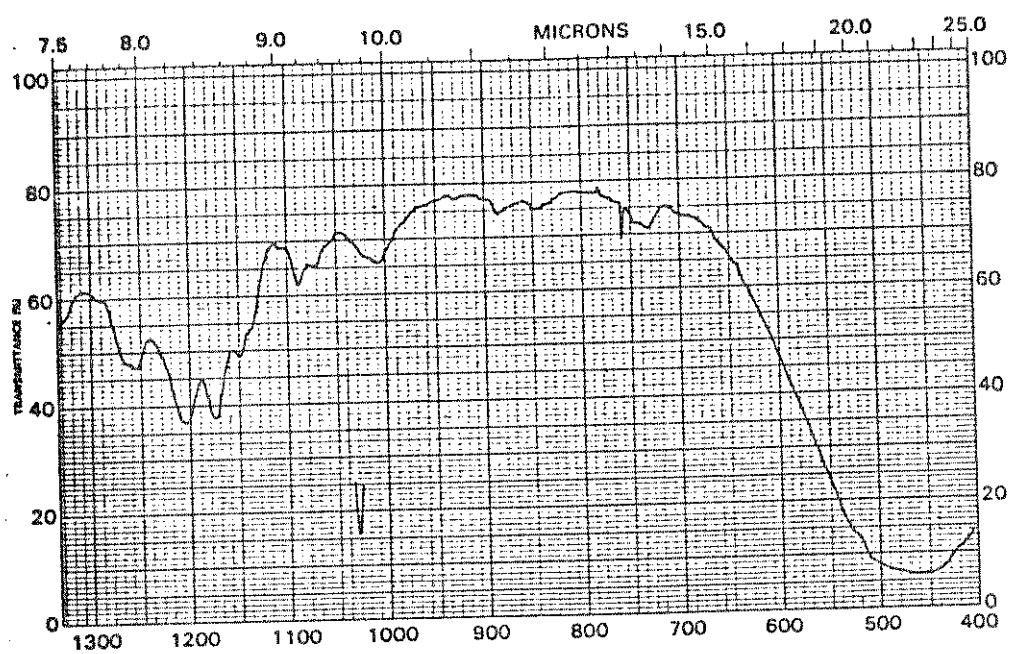
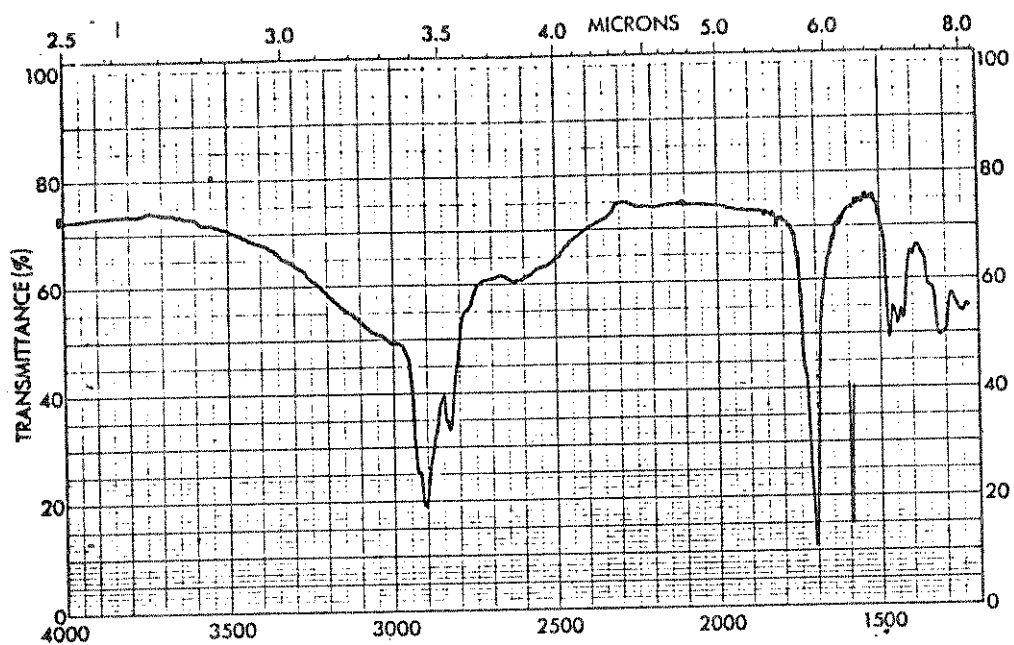
E-55. IV e RMN-¹H: 1,1-Dietoxioctano (118).



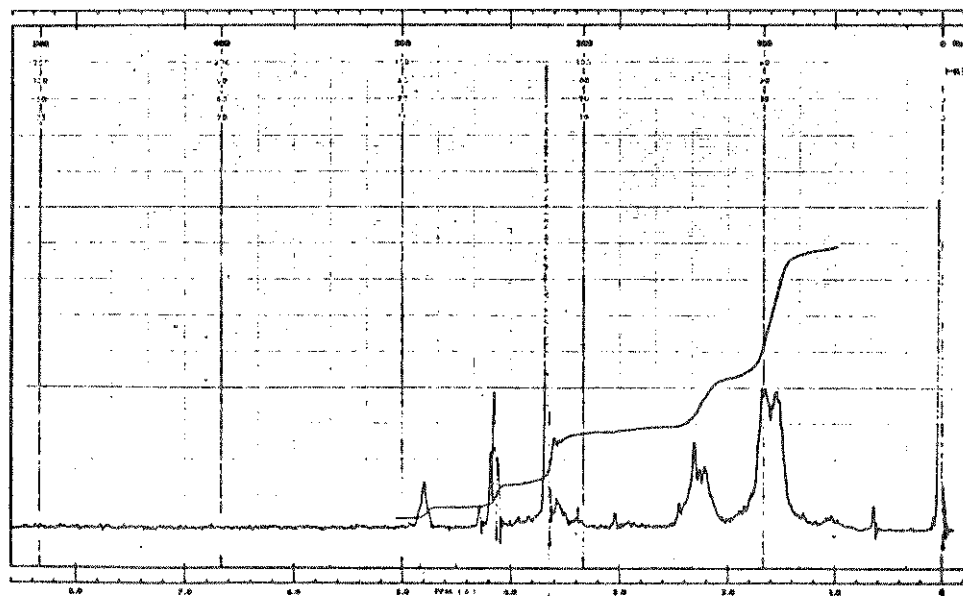
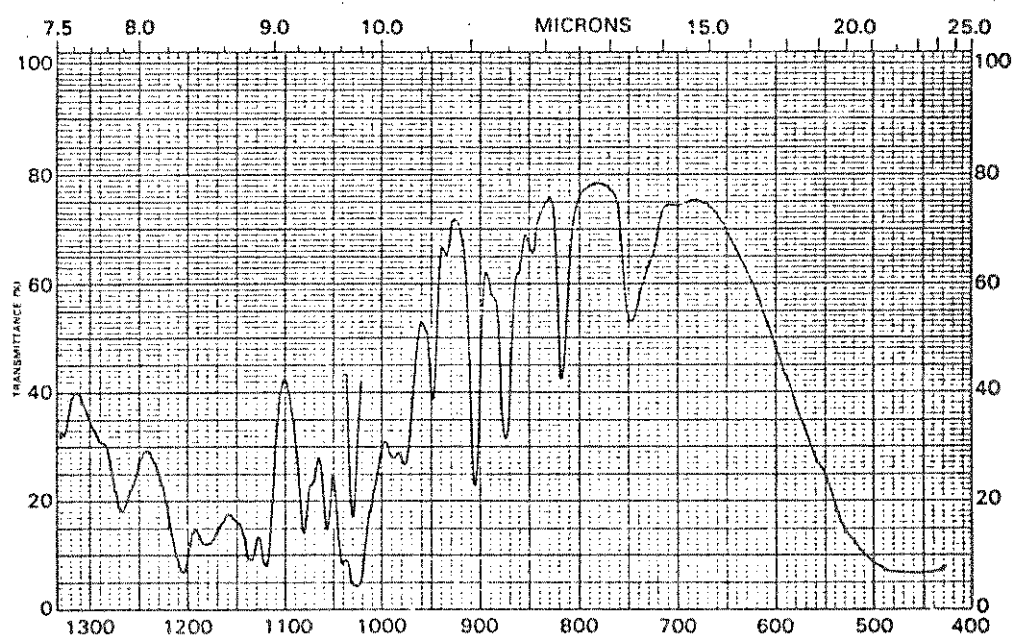
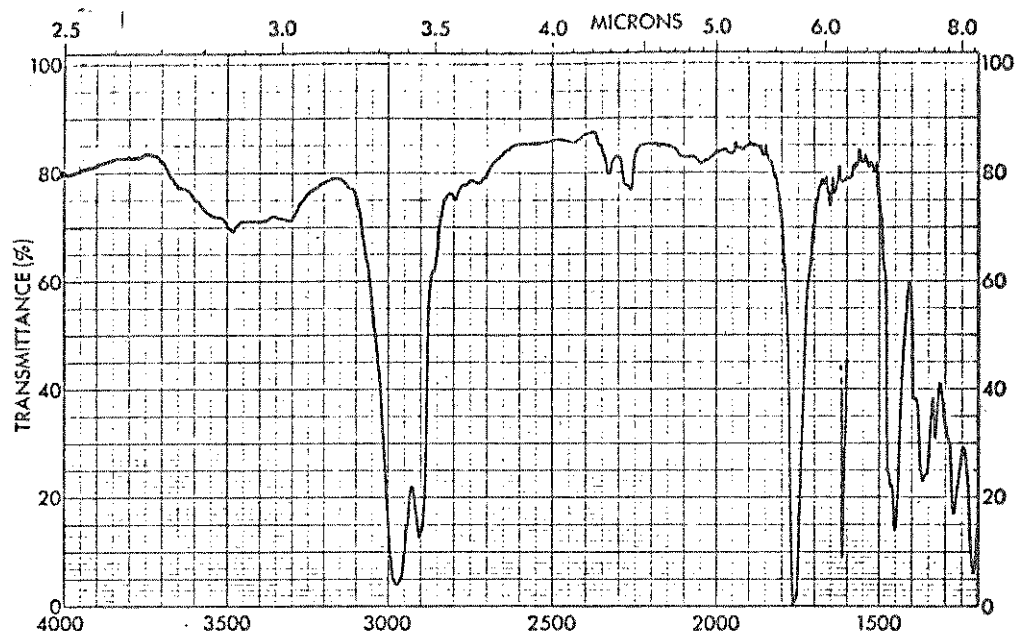
E-56. IV e RMN- ^1H : 3-Octenal (115).



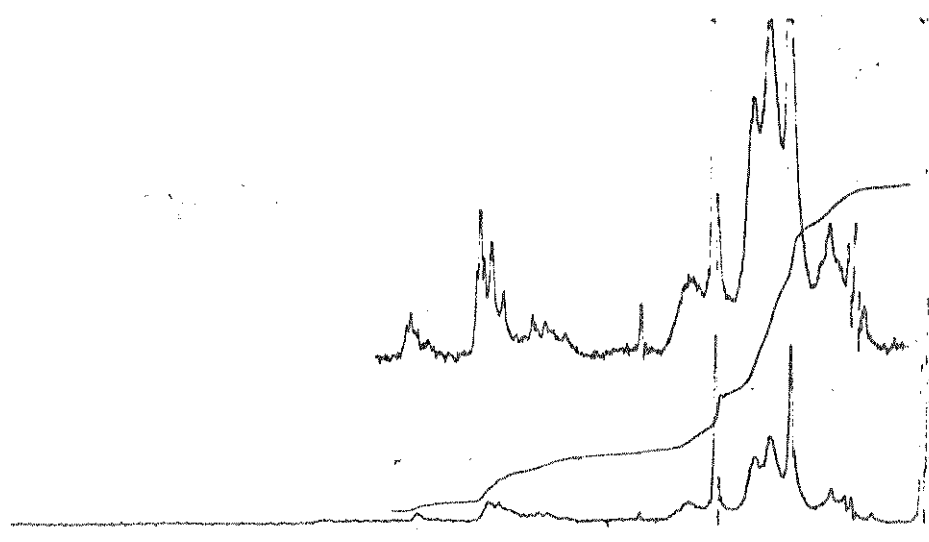
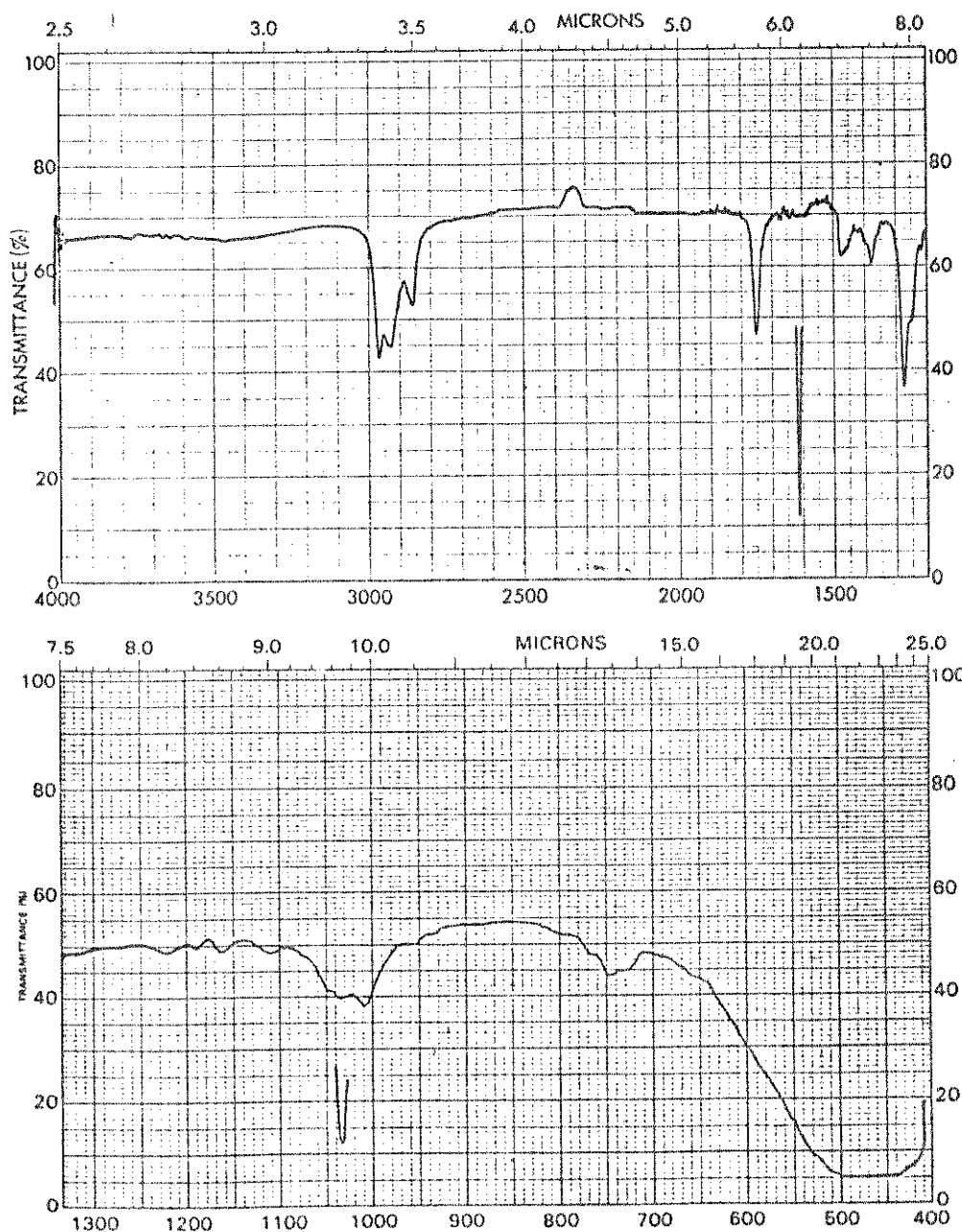
E-57. IV e RMN- ^1H : Tetraidro-2H-piranioloxi-1-propino (121).



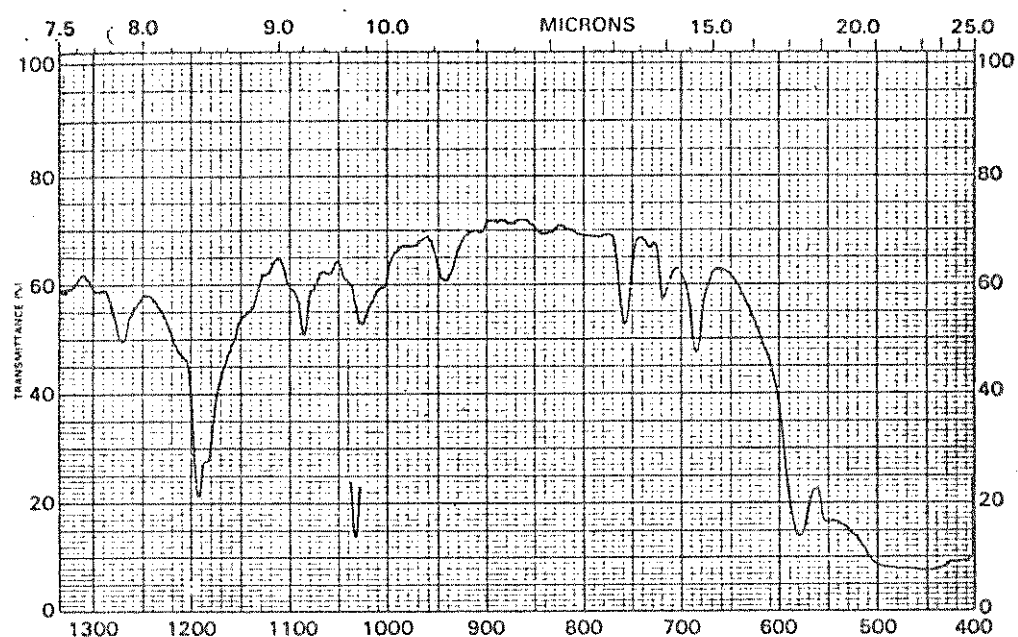
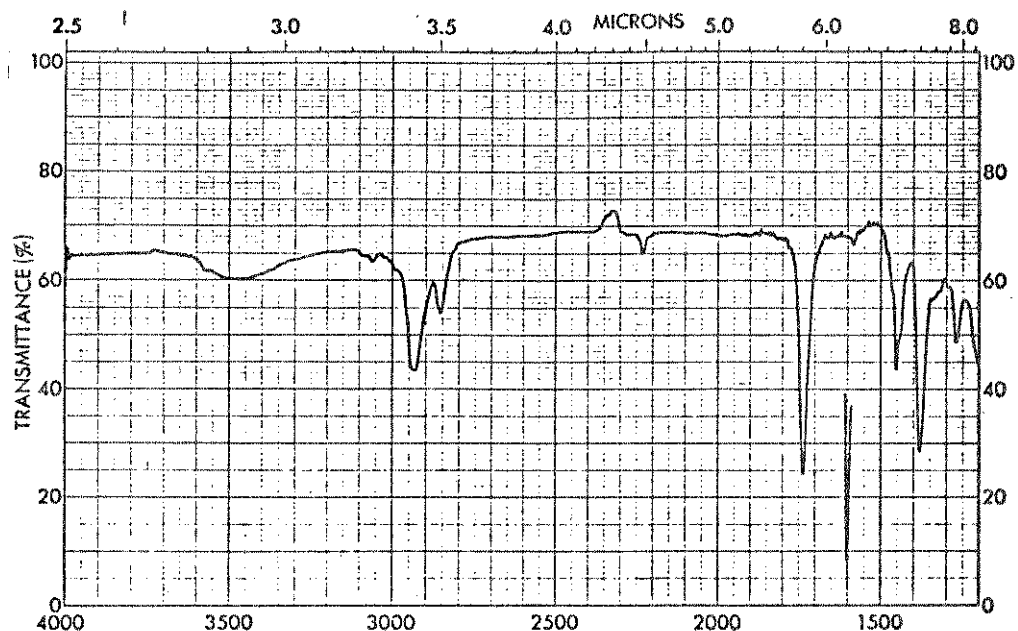
E-58. IV e RMN- ^1H : 7-Dodecinoato de metila (128).



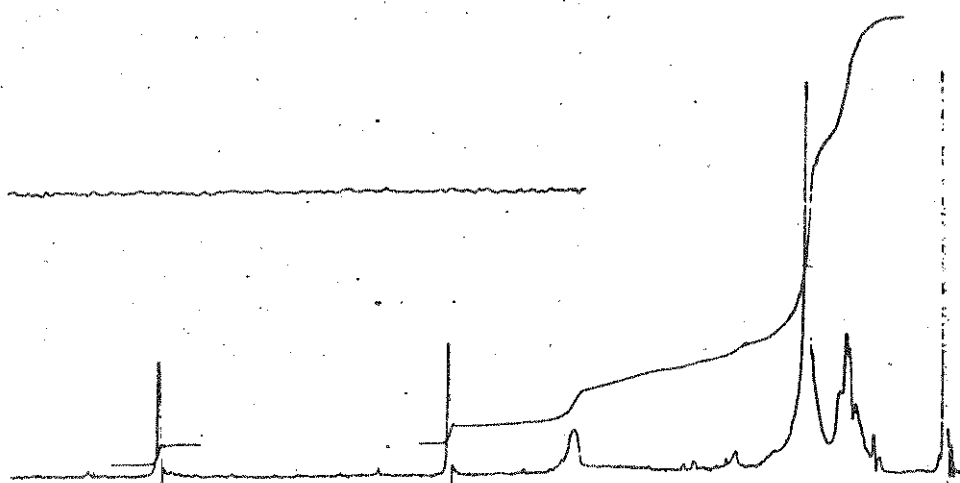
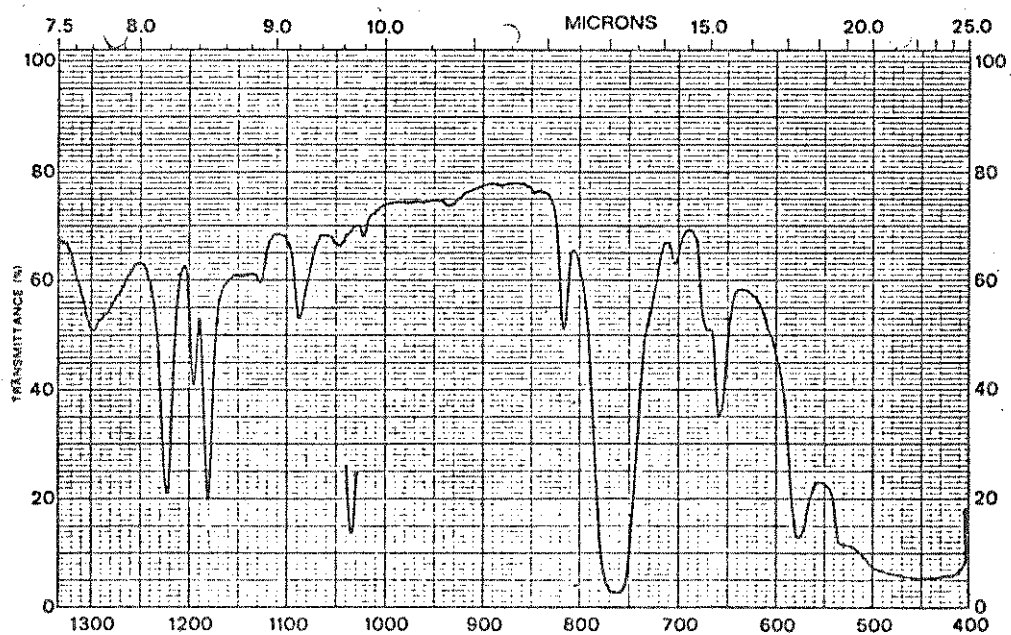
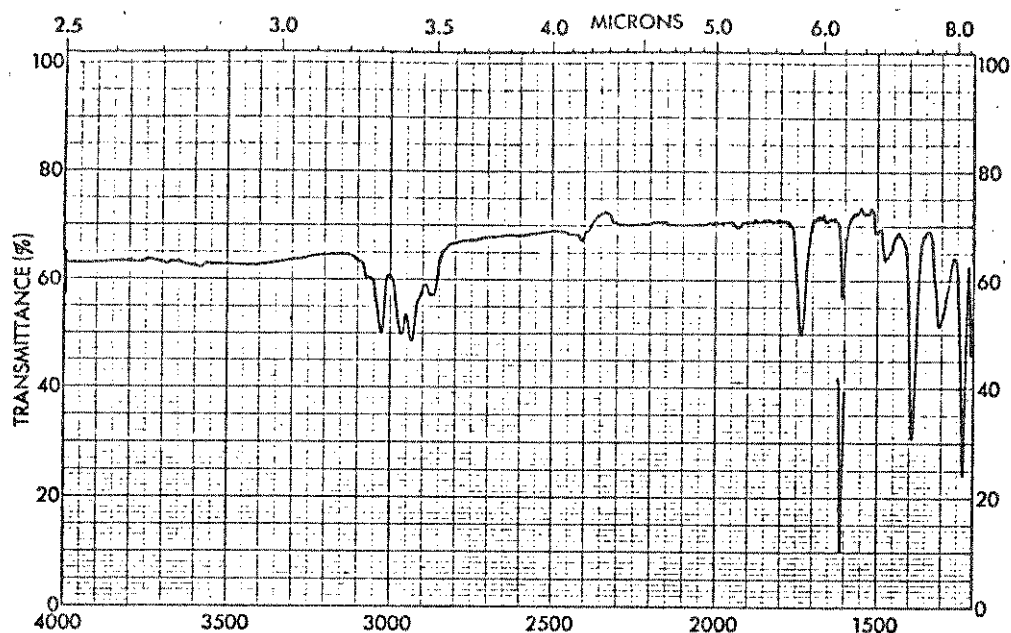
E-59. RMN^1H : Tetraidro-2H-piranioloxi-7-octinoato de metila (129).



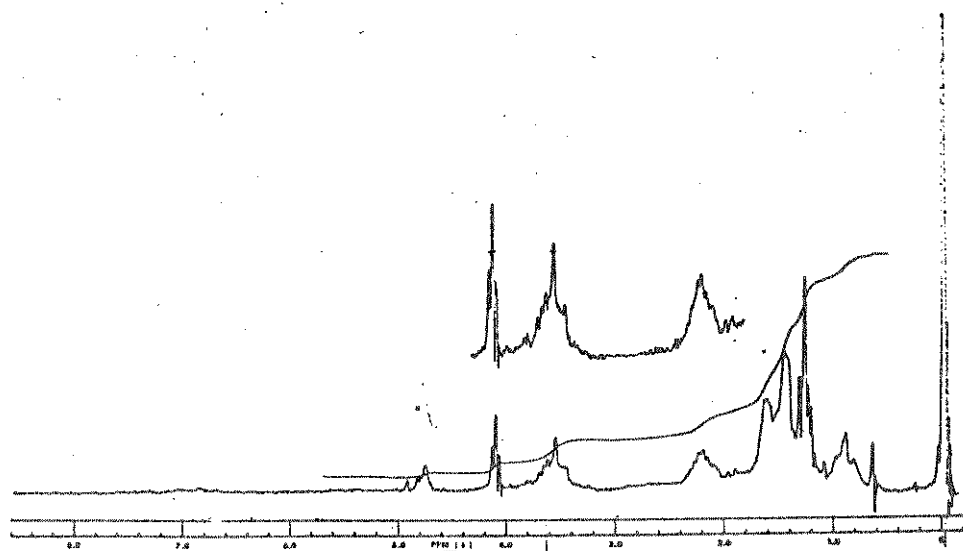
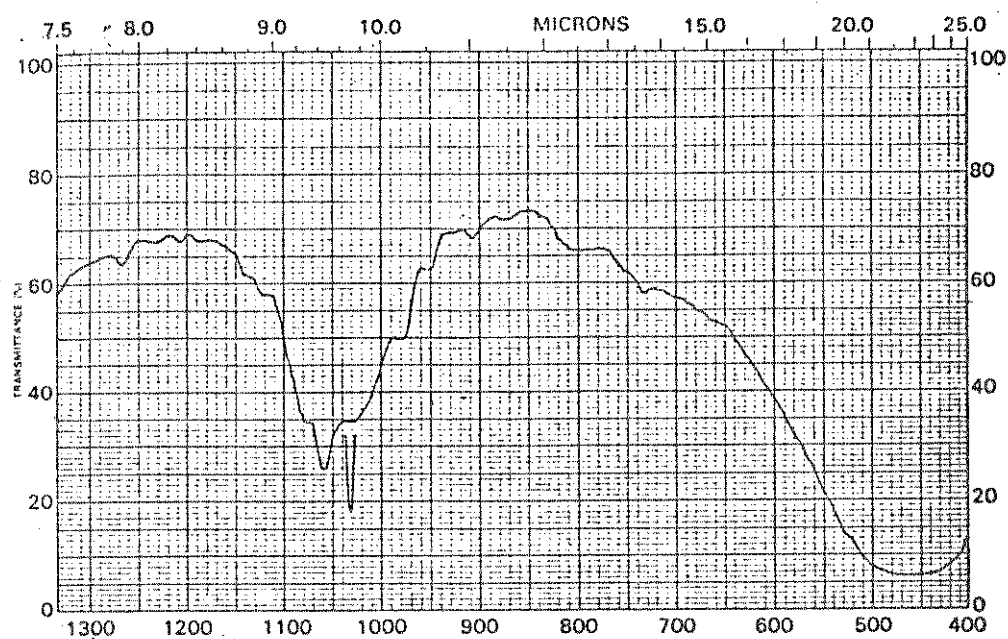
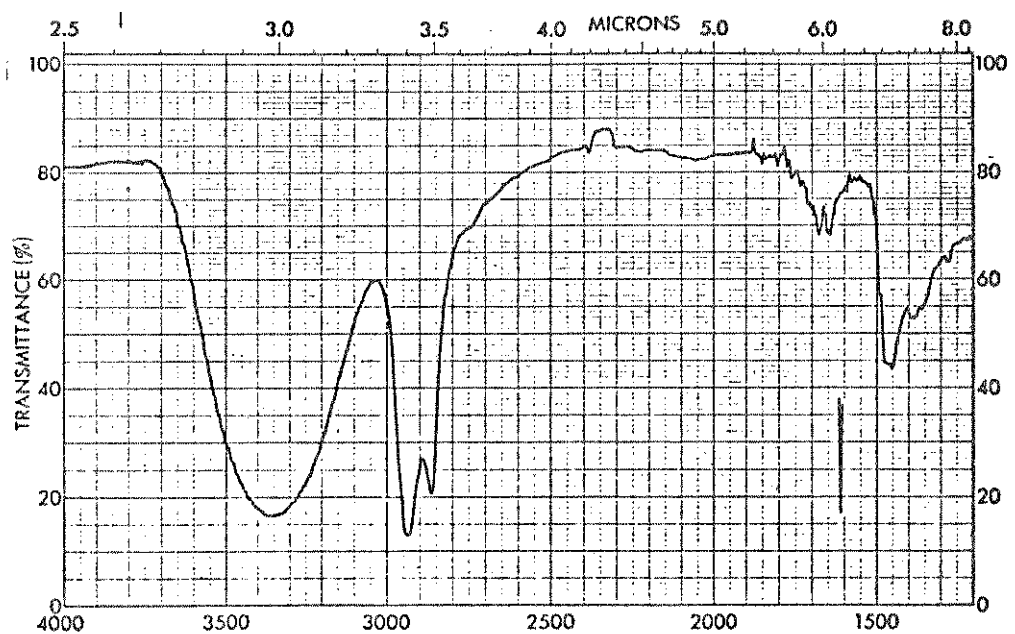
E-60. IV e RMN-¹H: Éter metílico de 7-octino-1-ol (131).



E-61. IV e RMN-¹H: Tosilato de 133.



E-62. IV e RMN-¹H: Ácido 7,8-nonadienôico (126).



E-63. IV e RMN-¹H: 7-Octino-1,9-diol (137).

REFERÊNCIAS

- 1 ARCHER, S. e BENAGIANO G. 11th IUPAC Suplemento part 2. Research and Development of Derivatives of Natural Steroids for Fertility Regulation, Bulgaria, 1978, vol. 4, pp. 461-474.
- 2 CRABLÉ, P., DICZFALUZY, E. e DJERASSI, C. Injetable Contra-conceptive Synthesis: An Example of International Cooperation. Science 209, 992-994 (1980).
- 3 FRIGHETTO, N. Síntese de Ácidos Graxos E-3-Enôicos, E,E-2,4-Dienôicos, 2,4-Diinoicos e sua Esterificação com Testosterona. Campinas, 1978 (Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP).
- 4 HERZ, J.E., CRUZ, M.S., TORRES, J.V. e MURILLO, A. Esters of 17- α -Ethinyl-19-Nortestosterona (19-NET) and Hindered Acids: The Use of Thallium Ethoxide. Synt. Comun 7, 383-385 (1977).
- 5 LINSTED, R.P. e NOBLE, E.G. Catalytic Influence in the Three-carbon Tautomerism. Part III. A Review of Possible Mechanisms, and Further Examination of Catalysis by Alkoxides, J. Chem. Soc. 610-614 (1934).
- 6 PFEFFER, P.E. e SILBERT L.S. α -Anions IV. Positional and Stereochemical Isomerization of 2- and 3- Unsaturated Carboxylic Acid Dianions. J. Org. Chem. 36, 3290-3293 (1971)
- 7 HERRMAN, J.L., KIEZYHOWSKI, G.R. e SCHESSINGER, R.H. Deconjugative Alkylation of the Enolate Anion Derived from Ethyl Crotonate. Tetrahedron Lett. 2433-2436 (1972).
- 8 RATHKE, M.W. e SULLIVAN, D. The Preparation and Reactions of Enolate Anions Derived from α,β -Unsaturated Esters. Tetrahedron Lett. 4249-4252 (1972).

- 9 BIRCH, A.J. e STOBBE, E.J. Metal-Ammonia Reduction and Reductive Alkylation of Conjugated Dienoic Acid. Aust. J. Chem. 2737-2739, 29 (1976).
- 10 MOPPETT, C.E. e SUTHERLAND, J.K.A. A preparation of β,γ -Unsaturated Esters. J. Chem. Soc. (C) 3040-3042, (1968).
- 11 OZEKI, T. e KUSAKA, M. Vinylacetic Acid Ester Formation in the Reaction of Crotonoyl Chloride with Alcohol in the Presence of T-Amine. Bull. Chem. Soc. (Japan) 39, 1995-1998 (1966).
- 12 PAYNE, G.B. Reactions of α,β -Unsaturated Acid Chlorides with Tertiary Amines. J. Org. Chem. 31, 718-721 (1966).
- 13 OZEKI, T. e KUSAKA, m: Studies on the Isomerization Esterification of Crotonyl Chloride to the Vinylacetic Acid Ester II. The Effects on the Amine, The Alcohol, The Solvent, and the Reaction Temperature. Bull. Chem. Soc. (Japan) 40, 1232-1239 (1967).
- 14 FRIGHETTO, N., SILVEIRA, C.L.P., REIS, F.A.M., MAGALHÃES, E. G. e RÜVEDA, E.A., Dienoic Acids. Synthesis and ^{13}C NMR Spectral Analysis. Chem. Phys. Lipids 22, 115-120 (1978).
- 15 BOXER, S.E. e LINSTEAD, R.P. Investigations of the Olefinic Acids. Part V. The Influence of Bases on the Condensation of Aldehydes and Malonic Acid, and a Note on the Knoevenagel Reaction. J. Chem. Soc. 740-751 (1931).
- 16 LINSTEAD, R.P. NOBLE, E.G. e BOORMAN, E.J. Investigations of the Olefinic Acids. Part VII. The Preparation of Δ^{β} Acids J. Chem. Soc. 557-561 (1933).
- 17 COREY, E.J. The Mechanism of the Decarboxilation of α,β - and β,γ -Unsaturated Malonic Acid and Derivatives and the Course of Decarboxylative Condensation Reactions in Pyridine. J. Am. Chem. Soc. 74, 5897-5905 (1952).
- 18 JACOBSON, M. KEISER, I., CHAMBERS, D.L., MIYASHITA, D.H. e HARDIN, C. Synthetic Nonenyl Acetates as Altractants for

- Female Melon Flies. J. Med. Chem. 14, 236-239 (1971).
- 19 CELMER, W.D. e SOLOMONS, I.A. Mycomicin IV. Stereoisomeric 3,5-Diene Fatty Acid Esters. J. Am. Chem. Soc. 75, 3430-3435 (1953).
 - 20 RODIN, J.O., LEAFFER, M.A. e SILVERSTEIN, R.M. Synthesis of trans-3,cis-5-Tetradecadienoic Acid (Megatonioic Acid), the Sex Attractant of the Black Carpet Beetle, and Its Geometric Isomers. J. Org. Chem. 35, 3152-3154 (1970).
 - 21 VERNON, A.A. e ROSS, K.H. Some Characteristics of the Residue from the Cracking of Castor Oil. J. Am. Chem. Soc. 58, 2430-2433 (1936).
 - 22 ARNOLD, R.T. e SMOLINSKY, G. The Pyrolysis of β -Hydroxylefins. J. Am. Chem. Soc. 81, 6443-6445 (1959).
 - 23 RANGANATHAN, D., RANGANATHAN e MEHROTRA, M.M. The Synthesis of PGF₁₂ by Re-Structuring of Castor Oil. Tetrahedron 36, 1869-1875 (1980).
 - 24 IKAN, R. - Natural Products: a Laboratory Guide, London, Academic Press, 1969, pp. 30-31.
 - 25 HAAN, J.W. e VAN DE VEN, L.J.M. Configurations and Conformations in Acyclic, Unsaturated Hydrocarbons. A ^{13}C NMR Study. Org. Mag. Res. 5, 147-153 (1973).
 - 26 GUNSTONE, F.D., POLLARD, M.R., SCRIMGEOUR, C.M. e VEDANAYAGAN, H.S. Fatty Acids. Part 50. ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Studies of Olefinic Fatty Acids and Esters. Chem. Phys. Lipids 18, 115-129 (1977).
 - 27 WEHRLI, F.M. e WIRTHIN, T. "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra". London, Heyden & Son Ltd., 1976, pp. 34-37.
 - 28 KUKSIS, A. e BEVERIDGE, J.M.R. Preparation and Certain Physical Properties of Some Plant Steryl Esters. J. Org. Chem. 25, 1209-1219 (1960).

- 29 BLUNT, J.W. e STOTHERS, J.B. ^{13}C NMR Spectra of Steroids. A Survey and Commentary Org. Mag. Resonance 9, 439-464 (1977).
- 30 HÖFLE, G. e STEGLICH, W. 4-Dialkylaminopyridines as Acylation Catalysts: III. Acylation of Sterically Hindered Alcohols. Synthesis, 619-621 (1972).
- 31 HÖFLE, G., STEGLICH, W. e VORBRÜGGEN, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 569-583 (1978).
- 32 BREITMAIER, E. e VOELTER, W. " ^{13}C NMR Spectroscopy". Weinheim Verlag Chemic, 1978, pp. 152-154.
- 33 HEARN, M.T.W. Carbon-13 Chemical Shifts of Some Propargyl Alcohol Derivatives. Tetrahedron 32, 115-120 (1976).
- 34 BREWSTER, J.H. e CIOTTI, JR., C.J. Dehydrations with Aromatic Sulfonyl Halides in Pyridine. A Convenient Method for the Preparation of Esters. J. Am. Chem. Soc. 77, 6214-6125 (1955).
- 35 GERRARD, W. e THRUSH, A. M. The Function of Pyridine in the Carboxylic Acid Thionyl Chloride System. J. Chem. Soc., 741-742 (1952).
- 36 RAMMLER, D.H., LAPIDOT, Y. e KHORANA, H.G. Studies on Polynucleotides. XIX. J. Am. Chem. Soc., 85, 1989-1903 (1963).
- 37 PIZZORNO, M.T. e ALBONICO, S.M. Thallium (I) Ethoxide Solutions. Organometal. Chem. Syn. 1, 463-464 (1972).
- 38 SILVERSTEIN, R.M. RODIN, J.O. BURKLOLDER, W.E. e GORMAN, J. E. Sex Attractant of the Black Carpet Beetle. Science 157, 190-191 (1967).
- 39 SAVARY, P. Sur la Determination des Acides Gras α,β -Insaturés. Bull. Soc. Chim. France, 624-627 (1950).

- 40 ARMITAGE, J.B., JONES, E.R.H. e WHITING, M.C. Researches on Acetylenic Compounds. Part XXXIII. The Preparation of Monosubstituted Derivatives of Diacetylenes. J. Chem. Soc. 1993-1998 (1952).
- 41 JONES, E.R.H., THOMPSON, J.M. e WHITING, M.C. Researches on Acetylenic Compounds. Part LV. The Preparation and Properties of Some Polyacetylenic Acids and their Derivatives. J. Chem. Soc. 2012-2017 (1957).
- 42 JACKMAN, L.M. e STERNHELL, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry", 2a. ed., London, Pergamon Press, 1969, pp. 328-330.
- 43 ALLAN, J.L.H., MEAKINS, G.D. e WHITING, M.C. Researches on Acetylenic Compounds. Part L. The Infrared Absorption of some Conjugated Ethylenic and Acetylenic Systems. J. Chem. Soc. 1874-1881 (1955).
- 44 HOOZ, J. e LAYTON, R.B. A convenient Synthesis of Propargylic Esteres and γ -Keto Esters. The Reaction of Thrialkynylboranes with Diazoacetate, and the Unidirectional Hydration of Propargylic Esters. Canad. J. Chem. 50, 1105-1107 (1972).
- 45 VAUGHN, T.H., HENNION, G.F., VOGT, R.R. e NIEUWLAND J.A. The Preparation and Alkylation of Metal Acetylides in Liquid Ammonia. J. Org. Chem. 2, 1-6 (1937).
- 46 VOGEL, A.I. Practical Organic Chemistry, 3a. ed., London, Longman, 1977, pp. 897-900.
- 47 CAMPBELL, K.N. e CAMPBELL B.K. n-Butylacetylene. Org. Synt. Vol. IV, 117-120.
- 48 GILMAN, H., BEEL, J.A., BRANNEN, C.G., BULLOCK, M.W. DUNN, G.E. e MILLER L.S. The Preparation of n-Butyl-lithium. J. Am. Chem. Soc. 71, 1499-1500 (1949).

- 49 GILMAN, H. e HAUBEIN, A.H. The Quantitative Analysis of Alkylolithium Compounds. J. Am. Chem. Soc., 66, 1515-1516 (1944).
- 50 MOORE W.R. e WARD H.R. The Formation of Allenes from gem-Dihalocyclopropanes by Reaction with Alkylolithium Reagents. J. Org. Chem. 27, 4179-4182 (1962).
- 51 WOMACK, E.B. e NELSON A.B. Ethyl Diazoacetate Org. Synth. Coll. Vol. 3, 392-393.
- 52 KNIGHT, J.A. e DIAMOND J.H. Synthesis of Some Octenoic Acids. J. Org. Chem. 24, 400-403 (1959).
- 53 NEWMAN, M.S. e WOTIZ, J.H. The Preparation of the Six n-Octynoic Acids. J. Am. Chem. Soc. 71, 1292-1297 (1949).
- 54 WOTIZ, J.H. e HUDAK, E.S. - The Isomeric Normal Nonynoic Acids. J. Org. Chem. 19, 1580-1588 (1954).
- 55 WATIZ, J.H. The Propargylic Rearrangement. II. The Dehalogenation of Propargylic Bromides. J. Am. Chem. Soc. 73, 693-696 (1951).
- 56 DISSELNKÖTTER H. e EITER K. Trennung und Analytische Bestimmung Synthetischer Pheromone An Beispiel der Isomeren 7,11-Hexadecadien-1-ylacetate (Gassylure) . Tetrahedron 32, 1591-1595 (1976).
- 57 FAUCONNAU, M.L. Sur l'Action de l'Oxyde d'Ethylene sur les Magnésiens Acétyléniques: Préparation des Butyne-1-ol 4-substitués. Compt. Rend. 199, 605-607 (1934).
- 58 GÉRARD, F. e MIGINIAC, Ph. A Convenient Synthesis of 3-Butyn-1-ol and 2-Methyl-3-Butyn-1-ol. Synth. Commun. 6, 461-464 (1976).

- 59 HOLLAND, B.C. e GILMAN, N.W. An Improved Procedure for the Oxidation of Alkynols to Alkynoic Acids. Synt. Commun. 4, 203-210 (1974).
- 60 AMES, D.E., COVELL, A.N. e GOODBURN T.G. Syntheses of Long Chain Acids. Part VI. Acetylenic Acids and cis,cis-Docosa-5,13-dienoic Acid. J. Chem. Soc., 894-899 (1965).
- 61 AMES, D.E. e COVELL, A.N. Synthesis of Long-chain Acids. Part III. A Synthesis of Acetylenic Acids. J. Chem. Soc. 775-778 (1963).
- 62 GILMAN, N. e HOLLAND, B. Synthesis of Acetylenic Carboxilic Acids. Synth. Commun. 4, 199-202 (1974).
- 63 DURAND, M.H. Hydrogénation Chimique des Aldéhydes α -acétyléniques. Bull. Soc. Chim. France. 2387-2392 (1961).
- 64 GORGUES, A. e LE COQ, A. Préparation et Utilisation d'un Nouveau Synthone Acétylénique Symétrique ou Dissymétric: le Monoacetal de l'Acétylènedicarbaldéhyde. Tett. Letters. 4825-4828 (1979).
- 65 DURAND, M.H. Recherches Sur les Aldéhydes β -acétyléniques et leurs Derivés: Éthoxyenynes et Acétals. Bull. Soc. Chim. France 2396-2401.
- 66 BRATESSANI, D.N. e HEATHCOCK C.H. A Convenient Procedure for the Alkylation of Acetylenes. Synth. Commun. 3, 245-248 (1973).
- 67 MANTIONE, M., MARTIN, M.L., MARTIN, G.J. e NORMANT H. Étude par Résonance Magnétique Nucleaire d'acétals acétyleniques et de leurs produits de transposition em mileu alcalin. Bull. Soc. Chim. France, 2912-2918 (1967).
- 68 MAYER, C.F. e CRANDALL, J.K. 3,4-Hexadienoic Acid. Org. Photoch. Synthesis 1, 58-60 (1969).

- 69 COREY, E.J., GILMAN, N.W. e GANEN, B.E. New Methods for the Oxidation of Aldehydes to Carboxylic Acids and Esters. J. Am. Chem. Soc., 90, 5616-5617 (1968).
- 70 LANDOR, P.D., LANDOR, S.R. e PEPPER, E.S. Allenes. Part XIII. Syntheses of Hexa-3,4-dien-1-ol and Penta-2,3-dien-1-ol. J. Chem. Soc. (C), 185-193 (1967).
- 71 BIOLLAZ, M., LANDEROS, R.M., CUÉLLAR, L., CRABBÉ, P. ROOKS, W., EDWARDS, J.A. e FRIED, J.H. 17 α -Propadienyl-19-nortestosterone and Related Compounds. A New Series of Potent Orally Active Progestogens. J. Med. Chem. 14, 1190-1192 (1971).
- 72 COWIE, J.S., LANDOR, P.D. e LANDOR, S.R. Allenes. Part XXIV. Preparation of α -Allenic Alcohols from the Mono-O-tetrahydropyran-2-yl Derivatives of Butyne-1,4-diols. J. Chem. Soc. Perkin I 720-724 (1973).
- 73 COWIE, J.S. LANDOR, P.D. e LANDOR, S.R. A New Method for Preparation of Allenic Alcohols. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 541- 542 (1969).
- 74 KATSUBE, J., SHIMOMURA, H. e MATSUI, M. Synthesis of Prostaglandin-F₁ Related Compounds. Agr. Biol. Chem. 36, 1997-2004 (1972).
- 75 BEYER, R. e MUNDY, B.P. A Facile Removal of the Tetrahydropyranyl Protecting Group from Alcohols Derivatives. Synth. Commun. 9, 271-273 (1979).
- 76 CLAEISSON, A. e OLSSON, L.I. Allenes and Acetylenes. 22. Mechanistic Aspects of the Allene-Forming Reductions (S_N2' Reaction) of Chyral Propargylic Derivatives with Hydride Reagents. J. Am. Chem. Soc. 101, 7302-7311 (1979).