UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós Graduação em Química

Alexsandra Cristina Scalfo

**Estudo das Condições Reacionais da
Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-Éteres
Promovida por Tetróxido de Rutênio**

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

30/05/2008

Alexsandra Cristina Scalfo

**Estudo das Condições Reacionais da
Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-Éteres
Promovida por Tetróxido de Rutênio**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em
Química (Química Orgânica).*

Orientadora: Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz (in memorian)

Orientador: Prof. Dr. Luiz Sidney Longo Júnior

São Paulo

2008

Alexsandra Cristina Scalfo

"Estudo das Condições Reacionais da Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-Éteres Promovida por Tetróxido de Rutênio"

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Química (Química Orgânica).*

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

***Esta dissertação é dedicada aos
meus queridos pais, Maria e Oswaldo, por
todo amor, carinho e apoio.***

***Também dedico esta dissertação a
Helena que muito cedo se foi e
deixou muitas saudades.***

Agradecimentos

Agradeço a professora Helena Ferraz por ter me aceitado em seu laboratório novamente e por toda sua atenção. Infelizmente não pude agradecê-la pessoalmente quando estava conosco.

Ao Luiz Sidney pelo seu valioso apoio durante esta jornada e por assumir a orientação deste projeto em tempos difíceis.

Ao prof. Luiz Fernando pela convivência e pelo apoio para realização deste trabalho.

A Myrian Sano por sua paciência oriental e sua ajuda nos meus primeiros passos na síntese orgânica.

Aos meus colegas e companheiros de laboratório: Grazi, Marcus, Fernanda Bombonato, Fernanda Amaral, Érika, Samir, Ramon, Eliane, Fabiana, Vânia, Mariza Maki, Olga, Jaqueline, Carlinha, Mário (Maurinho), Natália, Bruno, Eloísa, André (Sol), Robinho, Luiz Felipe, Felipe e Andréa Aguilar apesar de pouca convivência.

Ao pessoal do laboratório do prof. Comasseto pela convivência e pelos empréstimos.

A Dona Rosa pela amizade, apoio e por compartilhar sua sabedoria que não se encontra nos livros.

Ao Joaquim e família (Agda, Joca e em breve Edu) pela amizade, apoio valioso e pela filosofia de vida singular.

Aos meus amigos Ceci, Rodrigo, Silvia e a Dona Marilena pelo apoio moral nas horas difíceis.

A minha irmã e aos meus pais por todo apoio e carinho nesta empreitada.

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento tanto pessoal como profissional, especialmente ao longo deste período que teve muitos altos e principalmente baixos. As coisas pelas quais passei e as lições que aprendi foram valiosas. Meus sinceros agradecimentos.

Ao pessoal da Central Analítica do IQ USP, ao pessoal da SPG e a todos os funcionários do IQ USP.

Ao Instituto de Química.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

Scalfo, A. C. **Estudo das Condições Reacionais da Clivagem Oxidativa de Beta-Hidróxi-Éteres Promovida por Tetróxido de Rutênio**. 2008. **172p**. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta dissertação descreve os resultados obtidos no estudo da clivagem oxidativa de Beta-hidróxi-éteres bicíclicos promovida por RuO_4 catalítico visando à obtenção de ceto-lactonas de anel médio (9 e 10 membros).

Um dos objetivos deste trabalho foi verificar o uso de solventes não clorados, uma vez que as condições clássicas para reações com RuO_4 envolvem o uso de CCl_4 . Foram utilizados dois sistemas solventes: um homogêneo composto por MeCN e H_2O (1:1) e um sistema bifásico composto por AcOEt/MeCN/ H_2O (2:2:3). Ambos os sistemas solventes mostraram-se viáveis para estas reações, levando a obtenção de ceto-lactonas de 9 e 10 membros em rendimentos moderados, mas inferiores aos rendimentos obtidos quando empregada a mistura CCl_4 /MeCN/ H_2O (2:2:3).

Além disso, foi estudado o uso de Oxone como co-oxidante nas reações de clivagem oxidativa promovidas por RuO_4 , em substituição ao NaIO_4 amplamente empregado nestas reações de oxidação. Contudo, o uso de Oxone levou a resultados insatisfatórios em comparação com aqueles obtidos com NaIO_4 .

Palavras-chaves: tetróxido de rutênio, clivagem oxidativa, lactonas de anel médio.

Abstract

Scalfo, A. C. **Study of Reacional Conditions of Oxidative Cleavage of Beta-Hydroxyethers Promoted by Ruthenium Tetroxide.** 2008. **172p.** Master Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This dissertation presents the results obtained during the study of oxidative cleavage of bicyclic beta-hydroxyethers promoted by catalytic RuO_4 aiming at obtention of medium ring keto-lactones (9 and 10 members).

One of the aims of this work was to verify the use of non chlorinated solvents since the classic conditions for the RuO_4 reactions involve the use of CCl_4 . Two solvents systems were used: a homogeneous one composed of MeCN and H_2O (1:1) and a biphasic one composed by AcOEt/MeCN/ H_2O (2:2:3). Both solvents systems were useful in these reactions, leading to 9 and 10 membered keto-lactones in moderate yields. However, the yields were lower than those observed when the mixture CCl_4 /MeCN/ H_2O (2:2:3) was employed.

Moreover, the use of Oxone as co-oxidant in the reactions of oxidative cleavage promoted by RuO_4 was investigated in replacement of NaIO_4 , widely employed in these oxidation reactions. However, the use of Oxone led to unsatisfactory results in comparison with those obtained with NaIO_4 .

Keywords: ruthenium tetroxide, oxidative cleavage, medium ring lactones.

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

1- INTRODUÇÃO	1
1.1 – Lactonas de Anel Médio	2
1.2 – Clivagem Oxidativa de Biciclos	7
1.2.1 – Clivagem Oxidativa de Enol Éteres	7
1.2.2 – Clivagem Oxidativa de Hemicetais	12
1.2.3 – Clivagem Oxidativa de Hidroperóxidos	19
1.2.4 - Outros	20
2 – OBJETIVOS	26
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1 – Preparação dos Materiais de Partida	29
3.1.1 – Preparação dos 3-Alquenóis	29
3.1.2 – Reações de 3-Alquenóis com TTN em HClO ₄ 35% aquoso	32
3.1.3 – Reações de 3-Alquenóis em Ácido Acético Glacial	35
3.1.4 – Ciclização de Epóxi-Álcool Catalisada por Base	36
3.2 - Estudo das Condições Reacionais da Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-éteres Promovida por RuO ₄	39
3.2.1 – Reações com Oxone [®] em MeCN/H ₂ O	42
3.2.2 – Reações com NaIO ₄ em AcOEt/MeCN/H ₂ O	44
3.2.4 - Reações com NaIO ₄ em MeCN/H ₂ O	47
4 – CONCLUSÃO	52
5 – PARTE EXPERIMENTAL	54
5.1 – Preparação dos 3-alquenóis	56
5.1.1 – Preparação dos β -Hidróxi- Éteres 105a-e	56
5.1.2 - Desidratação dos β -Hidróxi- Éteres 105a-e	60
5.1.3 - Hidrólise Alcalina Seletiva da Mistura dos Ésteres β,γ -Insaturados 106a-d e α,β - Insaturados 107a-d	64
5.1.4 - Redução dos ácidos β,γ -insaturados 108a-d com LiAlH ₄	69
5.1.5 - Redução dos ésteres 106e e 107e com LiAlH ₄	74

5.2 - Reações de Oxitaliação em AcOH glacial	76
5.2.1 - Reação do 3-Alquenol 104a com TTA em AcOH glacial	76
5.2.2 - Reação do 3-Alquenol 104c com TTN em AcOH glacial	76
5.2.3 - Reação do 3-Alquenol 104d com TTN em AcOH glacial	76
5.3 - Reações de Oxitaliação em HClO ₄ 35% aquoso	77
5.3.1 - Preparação de 3β,6α-dimetil-7α <i>H</i> -octaidro-benzofuran-3α-ol (100a)	77
5.3.2 - Preparação de 3β-metil-6α- <i>tert</i> -butil-7α <i>H</i> -octaidro-benzofuran-3α-ol (100b)	78
5.3.3 - Preparação de 6α-metil-7α <i>H</i> -octaidro-benzofuran-3α-ol (100c)	80
5.3.4 - Preparação de 6α- <i>tert</i> -butil-7α <i>H</i> -octaidro-benzofuran-3α-ol (100d)	81
5.4 - Preparação do Epóxi-Álcool 109 e Ciclização Catalisada por Base	82
5.4.1 - Preparação de 2-(8-oxa-biciclo[5.1.0]oct-1-il)propan-1-ol (109)	82
5.4.2 - Preparação de 3β-metil-8α <i>H</i> -octaidro-cicloeppta[<i>b</i>]furan-3α-ol (100e) e 3α-metil-8α <i>H</i> -octaidro-cicloeppta[<i>b</i>]furan-3α-ol (100e')	83
5.5 - Clivagem Oxidativa de β-Hidróxi-Éteres Promovida por RuO ₄	86
5.5.1 - Clivagem Oxidativa com RuO ₄ e NaIO ₄ em MeCN/H ₂ O	86
5.5.2 - Clivagem Oxidativa com RuO ₄ em AcOEt/MeCN/H ₂ O	92
5.5.3 - Clivagem Oxidativa com RuO ₄ e Oxone [®] em MeCN/H ₂ O	99
5.6 - Reações com Co-oxidantes sem RuCl ₃ . <i>n</i> H ₂ O	102
5.6.1 - Reação de 101a com Oxone [®] sem RuCl ₃ . <i>n</i> H ₂ O	102
5.6.2 - Reação de 101a com NaIO ₄ sem RuCl ₃ . <i>n</i> H ₂ O	103
6 - ESPECTROS	104
7 - REFERÊNCIAS	163
SÚMULA CURRICULAR	171

INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - Lactonas de Anel Médio

Consideradas como importantes alvos sintéticos, as lactonas de anel médio, aquelas contendo de 8 a 11 membros, estão presentes em um grande número de produtos naturais biologicamente ativos.¹

Podemos citar como exemplos de lactonas de oito membros, o (-)-cefalosporolídeo D (**1**), um metabólito do fungo *Cephalosporium aphidicola*^{2,3} e as solandelactonas A-I (isoladas do hidróide *Solanderia secunda*).⁴ Somando-se a estas, temos as octalactinas A (**3**) e B (**4**), isoladas de actinomicetos do gênero *Streptomyces* encontrados na superfície de corais *Pacifigorgia sp*, localizados na costa mexicana. Tais lactonas apresentam atividade citotóxica significativa *in vitro* contra células de melanoma e tumor de cólon.⁵ Na figura 1 são apresentados alguns exemplos ilustrativos.

Figura 1. Lactonas de 8 membros.

¹ Rousseau, G.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777.

² Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 843.

³ Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* 1998, 831.

⁴ Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Shin, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10583.

⁵ Tapiolas, D. M.; Roman, M.; Fenical, W.; Stout, T. J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4682.

Em 2007 um artigo de revisão sobre a síntese de lactonas naturais de 8 e 9 membros e os recentes avanços na formação de anéis médios foi publicado.⁶ Recentemente Ferraz et al.⁷ revisaram a síntese, a ocorrência e a atividade biológica de lactonas de anel médio de 8, 9 e 11 membros.

Entre as lactonas de 9 membros podemos citar a (-)-halicholactona (**5**) e a (-)-neohalicholactona (**6**), as quais foram isoladas da esponja marinha *Halichocondria okadai*, coletada na costa do Japão.^{8,9} Mais recentemente foi relatado o isolamento dos topsentolídeos A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, C₁ e C₂, oxilipinas obtidas do extrato da esponja marinha *Topsentia* sp. Estas lactonas demonstram uma citotoxicidade moderada contra linhagens de tumores sólidos de células humanas, sendo o topsentolídeo A₁ (**7**) o mais potente.¹⁰

Figura 2. Lactonas de 9 membros

Na natureza, as lactonas de 10 membros são as mais abundantes, se comparadas as lactonas médias de outros tamanhos. Na literatura há dois artigos de revisão tratando

⁶ Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239.

⁷ Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo, L. S., Jr. *Quim. Nova* **2008**, 31, 885.

⁸ Niwa, H.; Wakamatsu, K.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4543.

⁹ Kigoshi, H.; Niwa, H.; Yamada, K.; Stout, T.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2427.

¹⁰ Luo, X.; Li, F.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 567.

deste grupo de lactonas. Em 1996, Dräger *et al.*¹¹ revisaram os vários nonanolídeos de origem natural, enfocando sua ocorrência, diversidade estrutural, biogênese e farmacologia. Em 2007, Ferraz *et al.*¹² revisaram as estratégias mais recentes para síntese de lactonas naturais de 10 membros.

Neste grupo de lactonas temos o (-)-microcarpalídeo (**8**) isolado do mosto de um fungo não identificado. Este nonenolídeo atua como um agente de ruptura de microfilamentos em células A-10 e apresenta baixa citotoxicidade para células mamárias.¹³ Em 2003, Tsuda *et al.*¹⁴ isolaram o modiolídeo A (**9**) e o modiolídeo B (**10**) do fungo marinho *Paraphaeosphaeria* sp. As estruturas destas lactonas são apresentadas na Figura 3.

Figura 3. Lactonas de 10 membros.

Como exemplo de lactona de 11 membros, podemos citar o suspensolídeo (**11**, Figura 4), um feromônio sexual isolado do macho da mosca caribenha *Anastrepha suspensa*, uma praga que ataca frutas no Caribe e no sul da Flórida.¹⁵

¹¹ Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M.; *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365.

¹² Ferraz; H. M. C; Longo Jr., L. S.; Bombonato, F. I. *Synthesis* **2007**, 3261.

¹³ Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y; Mooberry, S.L; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479.

¹⁴ Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. J. *Nat. Prod.* **2003**, *66*, 412.

¹⁵ Chuman, T.; Sivinski, J.; Heath, R. R.; Calkins, C. O.; Tumlinson, J. H.; Battiste, M. A.; Wydra, R. L.; Strekowski, L.; Nation, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6561.

Figura 4. Suspensolídeo (**11**).

Em 2004 foram isoladas três lactonas de 11 membros a partir do extrato de *Aspergillus* sp, as quais foram denominadas asperciclídeos A (**12**), B (**13**) e C (**14**) (Figura 5). O asperciclídeo A (**12**) apresenta modesta inibição da ligação do IgE ao seu receptor de alta afinidade.¹⁶

Figura 5. Asperciclídeos A-C (**12-14**).

A síntese de compostos de anel médio (hetero e carbocíclicos) é ainda um desafio, uma vez que reconhecidamente as reações de ciclização para formação destes anéis são desfavorecidas por fatores entrópicos e entálpicos.¹⁷ Para tentar contornar as dificuldades encontradas nos métodos clássicos de obtenção destes compostos, vários

¹⁶ Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Zweerink, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7605.

¹⁷ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.

métodos têm sido estudados.^{1,18} Exemplos de reações de lactonização, ciclizações radicalares, metátese olefínica de fechamento de anel, Diels-Alder, rearranjo de Claisen e clivagem oxidativa de biciclos podem ser encontrados na literatura. Entretanto, por estar relacionado ao presente trabalho daremos maior destaque às reações de clivagem oxidativa de biciclos. Deste modo, nos próximos itens é apresentada uma breve revisão bibliográfica sobre o assunto, revisão esta que não tem a intenção de discutir exhaustivamente o assunto, mas sim dar uma visão global deste tipo de reação para obtenção de lactonas de anel médio.

¹ Rousseau, G.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777.

¹⁸ Longo, L. S., Jr; Bombonato, F. I.; Ferraz, H. M. C. *Quím. Nova* **2007**, 30, 415.

1.2 – Clivagem Oxidativa de Biciclos

A clivagem oxidativa de compostos bicíclicos saturados e insaturados promovida por agentes oxidantes tais como O_3 , *m*-CPBA, $Pb(OAc)_4$ e iodosobenzeno diacetato $PhI(OAc)_2$, pode levar a obtenção de lactonas de anel médio. A seguir apresentamos alguns exemplos encontrados na literatura.

1.2.1 – Clivagem Oxidativa de Enol Éteres

Borowitz e Rapp¹⁹ investigaram a ozonólise de tetraidrocromanonas substituídas na preparação de ceto-lactonas de 10 membros (Esquema 1).

Esquema 1

Borowitz e Rapp, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1370.

Em 2005, Silva *et al.*²⁰ relataram a ozonólise da lapazina **17** na preparação da ceto-lactona de 10 membros **18**, obtida em 52% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. (Esquema 2).

¹⁹ Borowitz, I. J.; Rapp, R. D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1370.

²⁰ Silva, R.S. F.; Guimarães, T. T.; Teixeira, D. V.; Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; Simone, C.A.; Soares, J. G.; Cioletti, A. G.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1074.

Esquema 2

Silva et al., *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1074.

A clivagem oxidativa de enol éteres bicíclicos também pode ser feita com *m*-CPBA. Em 1964, Borowitz e Gonis²¹ relataram a obtenção da ceto-lactona **23** em 17% de rendimento pela clivagem oxidativa do tetraidrocromano **19** promovida por *m*-CPBA em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente (Esquema 3). Os autores sugerem a ocorrência da epoxidação da ligação dupla, seguida da formação de **22** a partir do epóxido **20**. Fragmentação de **21** levou à ceto-lactona **23** e ao ácido *m*-clorobenzóico. Mais tarde, em um estudo do mesmo grupo, foi relatado que para ocorrência do processo de fragmentação é necessária a presença do perácido em excesso.²²

Esquema 3

Borowitz e Gonis *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1151.
 Borowitz et al., *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.

²¹ Borowitz, I. J.; Gonis, G. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1151.

²² Borowitz, I. J., Gonis, G., Kelsey, R., Rapp, R., Williams, G. J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.

Em 1968, Immer e Bagli²³ relataram a preparação de ceto-lactonas de anel médio a partir de enol éteres aromáticos com excesso de *m*-CPBA (Esquema 4).

Esquema 4

Immer e Bagli, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2457.

Além das lactonas, os autores também observaram a formação de carbonatos cíclicos. A reação do enol éter **26** com *m*-CPBA em excesso levou ao carbonato **28** em 51% de rendimento (Esquema 5). Os autores sugerem que o caráter positivo do oxigênio no per-éster intermediário **27** pode ser estabilizado pela participação do grupo -OMe em *para* no anel aromático. Abertura do epóxi éter intermediário pelo perácido em excesso e posterior clivagem oxidativa da ligação carbono-carbono da junção dos anéis leva ao carbonato **28** como produto da reação.

²³ Immer, H.; Bagli, J. F. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2457.

Esquema 5

Immer e Bagli, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2457.

Mais tarde, Graffe *et al.*²⁴ estudaram a clivagem oxidativa de enol éteres pela ação do *m*-CPBA e verificaram que a reação do composto **29** leva a ceto-lactona **30**. Entretanto, a reação do seu isômero **31** com *m*-CPBA não produziu a lactona **32** esperada, fornecendo apenas uma mistura de produtos não identificados (Esquema 6).

Esquema 6

Graffe *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1979**, 350.

²⁴ Graffe, B.; Sacquet, M.-C.; Maitte, P. *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1979**, 350.

Em 1985 Torri *et al.*²⁵ relataram um procedimento geral para clivagem oxidativa de enol éteres e enaminas cíclicas utilizando RuO_4 , gerado a partir de quantidades catalíticas de $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e excesso de NaIO_4 em um sistema bifásico composto por $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (Esquema 7).

Esquema 7

Torii *et al.*, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4980.

Mais tarde, a clivagem de enol éteres bicíclicos promovida por PCC (clorocromato de piridínio) também foi investigada. O mecanismo proposto envolve a formação de um éster cromato cíclico (intermediário **38**), o qual sofre clivagem oxidativa levando a cetolactona de 9 membros **39** (Esquema 8).²⁶

Esquema 8

Baskaran *et al.*, *Chem. Lett.* **1987**, 1175.

²⁵ Torii, S. Inokuchi, T.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4980.

²⁶ Baskaran, S.; Islam, I.; Raghavan, M.; Chandrasekaran, S. *Chem. Lett.* **1987**, 1175.

1.2.2 - Clivagem Oxidativa de Hemicetais

A clivagem oxidativa de hemicetais para obtenção de lactonas de anel médio foi pioneiramente empregada por Borowitz *et al.*²², utilizando $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ como agente oxidante (Esquema 9).

Esquema 9

Borowitz *et al.*, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.

Mais tarde, um estudo sobre a síntese de oxo-alcanolídeos (ceto-lactonas de 9, 10 e 12 membros) indicou que cis glicóis também podem sofrer o mesmo tipo de clivagem oxidativa.²⁷

A primeira síntese total da (+)-laurencina, o metabólito mais representativo da alga vermelha *Laurencia glandulifera*, foi descrita em 1992 por Tsushima e Murai.²⁸ Em uma das etapas desta síntese foi utilizado o $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ para clivagem do hemicetal **41** e obtenção do intermediário chave da síntese, a ceto-lactona de 8 membros **42** (Esquema 10).

²² Borowitz, I. J., Gonis, G., Kelsey, R., Rapp, R., Willians, G. J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.

²⁷ Wakamatsu, T.; Akasaka, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2751.

²⁸ Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4345.

Esquema 10

Tsushima e Murai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4345.

Estratégia semelhante também foi empregada na síntese do (±)-pirenolídeo B desenvolvida por Moricz *et al.*²⁹, onde o enol éter **43** foi transformado em **44** seguido da oxidação com Pb(OAc)_4 fornecendo a ceto-lactona **45** quantitativamente (Esquema 11). Os autores cometam que a conversão direta de **43** em **45** por tratamento com *m*-CPBA, permanganato, PCC ou ozônio não foi vantajosa, fornecendo apenas 44% do produto desejado, no melhor dos casos.

Esquema 11

Moricz *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 663.

²⁹ Moricz, A.; Gassmann, E.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 663.

Em 1985 Sugimone e Yamada³⁰ relataram um novo método para preparação de lactonas de anel médio partindo de cetonas cíclicas e utilizando condições reacionais suaves. O passo chave deste método envolve a clivagem β regioseletiva de radicais alcóxi gerados pela fotólise de hipoioditos, obtidos, por sua vez, pelo tratamento de hemiacetais bicíclicos com HgO e I₂. A aplicação desta metodologia pode ser verificada na síntese do ($\pm$)-foracantolídeo I (**50**), uma lactona de 10 membros obtida do inseto *Phorocantha synonyma* (Esquema 12).

Esquema 12

Sugimone e Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3715.

Um trabalho mais detalhado sobre o uso deste método na síntese de lactonas de 9 a 11 membros foi publicado pelos mesmos autores dois anos depois.³¹ No Esquema 13 encontra-se um exemplo deste estudo. O hemiacetal **51a** e a hidróxi-cetona **51b** coexistem em solução na proporção de 2:1, respectivamente. Após irradiação desta mistura na presença de HgO/I₂ foram obtidas a iodo lactona de 9 membros **55**, em 53% de rendimento, e a butirolactona **57** em 10% de rendimento.

³⁰ Sugimone, H.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3715.

³¹ Sugimone, H.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3371.

Esquema 13

Sugimone e Yamada, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3371.

A explicação para formação destes produtos reside no fato de que a clivagem das ligações C-C no intermediário **53** pode se dar por dois caminhos (**a** e **b**). Pelo caminho **a** há formação de um radical secundário (**54**), o qual dá origem à iodo-lactona de 9 membros **55**. Pelo caminho **b** há formação de um radical primário (**56**), o qual por sua vez, leva à butirolactona **57**.

Freire *et al.*³² investigaram a reação de fotólise de esteróides na presença do $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ e iodo, a qual leva a radicais alcóxi que sofrem uma clivagem β , fornecendo lactonas de anel médio em bons rendimentos (Esquema 14).

³² Freire, R.; Marrero, J.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 383.

Esquema 14

Freire, R. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 383.

Kaino *et al.*³³ também aplicaram a fotólise de hemicetais na síntese do (-)-lardolure, um feromônio de agregação do inseto *Lardoglyphus konoi*. Segundo os autores, **61** pode ser convertido no enol éter **62**, o qual, por sua vez, é ciclizado levando ao hemicetal **63** por tratamento com anidrido trifílico. Em seguida, **63** sofre uma clivagem com $\text{PhI(OAc)}_2/\text{I}_2$ fornecendo a iodo lactona **64** em 88% de rendimento como intermediário-chave da síntese (Esquema 15).

Esquema 15

Kaino *et al.*, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5814.

³³ Kaino, M.; Naruse, N.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5814.

Posner *et al.*³⁴ desenvolveram um método eficiente para preparação de lactonas insaturadas de 9, 10 e 11 membros, contendo ligações duplas de geometria *E* em posições específicas do anel lactônico. Este método utiliza reações seqüenciais (no mesmo recipiente; reações "one-pot"), de fechamento de anel tipo Michael-Michael-Michael ou Michael-Michael-ciclização aldólica, as quais levam a hemicetais como **66** (γ -hidróxi-estananas), que sofrem clivagem oxidativa promovida por $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ fornecendo lactonas de anel médio, como **67** (Esquema 16).

Esquema 16

Posner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4754.

Recentemente Posner *et al.*³⁵ relataram a preparação de lactonas de 9 a 12 membros, utilizando a abertura de epóxi-álcoois *O*-protegidos ou hidróxi-oxetanos *O*-protegidos por enolatos derivados de cetonas cíclicas. Tratamento dos hemicetais cíclicos formados (por exemplo 71) com $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$ leva à obtenção de lactonas insaturadas de vários tamanhos. Um exemplo ilustrativo encontra-se no Esquema 17.

³⁴ Posner, G. H.; Webb, K. S.; Asirvatham, E.; Jew, S.-s.; Degl'Innocenti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4754.

³⁵ Posner, G. H.; Hatcher, M. A.; Maio, W. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4301.

Esquema 17

Posner *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4301.

A desproteção do álcool primário em **72** com fluoreto de tetra *n*-butilamônio (TBAF) levou à obtenção da lactona de 9 membros **73** em 89% de rendimento, em um processo de translactonização.

Os autores também relataram o uso do oxidante nitrato de amônio cérico (CAN) na clivagem oxidativa de hemicetais para síntese de lactonas de anel médio como **75**. Após hidrogenação catalizada por paládio e translactonização promovida por ácido foi obtida a lactona de 11 membros **76** em 47% de rendimento (Esquema 18).

Esquema 18

Posner *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4301.

1.2.3 – Clivagem de Hidroperóxidos

Hidroperóxidos bicíclicos podem sofrer fragmentação promovida por sulfato ferroso e diacetato de cobre, conforme estudado por Schreiber *et al.*³⁶ O íon ferroso promove a fragmentação de hidroperóxidos, resultando na formação de radicais carbono *via* quebra concomitante de ligações oxigênio-oxigênio e carbono-carbono. A geração do radical carbono na presença de acetato cúprico pode gerar produtos olefínicos pela remoção do átomo de hidrogênio beta ao radical carbono intermediário. Deste modo, o tratamento do hidroperóxido **77** com FeSO_4 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ levou a formação do nonenolídeo **78** em 76% de rendimento (Esquema 19).

Esquema 19

Schreiber *et al.*, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2945.

Em 2001 Ogibin *et al.*³⁷ relataram a síntese de lactonas insaturadas de 9, 10 e 15 membros de configuração *E* como pares de regioisômeros, a partir de hidroperóxidos provenientes de enol éteres, utilizando quantidades catalíticas de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Esquema 20).

³⁶ Schreiber, S. L.; Hulin, B.; Liew, W-F. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2945.

³⁷ Ogibin, Y. N.; Terent'ev, A. O.; Ananikov, V. P. ; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50, 2149.

Esquema 20

a n = 1, R = H
b n = 7, R = H
c n = 7, R = Me

a n = 1
b n = 2

Ogibin et al., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50, 2149.

1.2.4 – Outros

Araújo e Mahajan³⁸ descreveram a preparação de ceto-tiolactonas pela foto-oxigenação de tioéteres enólicos (Esquema 21).

³⁸ Araújo, H. C.; Mahajan, J. R. *Synthesis* **1978**, 228.

Esquema 21

Araujo e Mahajan, *Synthesis* **1978**, 228.

Em 1994 Das e Chandrasekaran³⁹ demonstraram uma estratégia simples para síntese de ceto-lactonas de anel médio através da oxidação de álcoois homoalílicos com KMnO_4 , utilizando como suporte sólido $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ou montmorilonita K-10 (M.K-10). Um exemplo ilustrativo encontra-se no Esquema 22, onde o álcool terciário **89** sofre uma ciclização oxidativa suave com KMnO_4 - $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ sob condições de catálise heterogênea, levando a ceto-lactona de anel médio **90** como produto principal juntamente com o epóxi-álcool **91** como produto minoritário. Quando M.K-10 foi utilizado como suporte sólido, a oxidação forneceu exclusivamente a ceto-lactona **90** em 52% de rendimento.

Esquema 22

Das e Chandrasekaran, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11709.

Experimentos adicionais indicaram que a formação do epóxi-álcool e da ceto-lactona provavelmente ocorre por caminhos diferentes (Esquema 23). O álcool **89**

³⁹ Das, J.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11709.

inicialmente leva ao metalocetano **92**, o qual pode rearranjar para **91** (caminho a) ou para a hidróxi-cetona **94** via o intermediário cíclico **93** (caminho b). A hidróxi-cetona **94** está em equilíbrio com o diol **95**, o qual por sua vez pode levar à ceto-lactona **90** via clivagem oxidativa promovida por KMnO_4 .

Esquema 23

Das e Chandrasekaran, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11709.

A síntese de um intermediário chave do anel F da ciguatoxina P-CTX-3C (uma das toxinas responsáveis pela ciguatera) foi descrita por Bond e Perlmutter em 2002.⁴⁰ A etapa chave é a sequência altamente seletiva da reação de clivagem oxidativa de **96** seguida de redução de **97**, fornecendo as hidróxi-oxonindionas **98** e **99** em 43% de rendimento global para as duas etapas e na proporção de 95:5, respectivamente (Esquema 24).

⁴⁰ Bond, S.; Perlmutter, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1779.

Esquema 24

Bond e Perlmutter, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1779.

Em nosso grupo de pesquisa, no estudo visando à síntese da (±)-isomintlactona, um monoterpeno isolado da *Mentha sp.*⁴¹, a desidratação do β-hidróxi-éter intermediário **100a** mostrou-se bastante difícil (Esquema 25). Tentando superar este problema, decidiu-se realizar a oxidação de **100a** à respectiva lactona, o que possibilitaria fácil desidratação com formação de uma ligação dupla conjugada. O uso de tetróxido de rutênio (RuO₄) como agente oxidante para a oxidação de **100a**, nas mesmas condições

⁴¹ a) Ferraz, H. M.C.; Longo, L. S., Jr.; Grazini, M. V. A.; Brockson, U.; Brockson, T. *Synthesis* **2002**, 2155. b) Ferraz, H. M.C.; Longo, L. S., Jr.; Grazini, M. V. A.; Brockson, T. J.; Brockson, U. *Synthesis* **2003**, 316.

catalíticas empregadas por Sharpless *et al.*⁴² levou a inesperada e surpreendente formação da ceto-lactona de 9 membros **101a**.^{43,44}

Esquema 25

Ferraz e Longo Jr., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

A extensão deste estudo a outros β -hidróxi-éteres bicíclicos permitiu a obtenção de uma série de lactonas de 9 a 10 membros em rendimentos moderados a bons (Esquema 26).^{43,44}

⁴² Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

Esquema 26

Ferraz e Longo Jr., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1337.
 Ferraz e Longo Jr., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2945.

OBJETIVOS

2- OBJETIVOS

Em virtude dos resultados apresentados nos Esquemas 25 e 26 da introdução, esta dissertação tem como objetivo geral dar continuidade aos estudos sobre clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres bicíclicos promovida por RuO_4 , mais especificamente:

- a) verificar a importância da hidroxila na junção dos anéis dos β -hidróxi éteres para a regiosseletividade da reação de clivagem oxidativa promovida pelo RuO_4 (oxidação do carbono terciário *versus* oxidação do carbono secundário);
- b) estudar o uso de solventes não clorados, ou mesmo a remoção destes, na reação de clivagem oxidativa, uma vez que as condições clássicas para esta reação envolvem o uso de tetracloreto de carbono;
- c) verificar a influência do co-oxidante para a geração *in situ* do RuO_4 no curso da reação de clivagem oxidativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste item serão discutidos a preparação dos materiais de partida e os resultados obtidos no estudo das reações de clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres promovidas por RuO_4 .

3.1 – Preparação dos Materiais de Partida

3.1.1 – Preparação dos 3-Alquenóis

Inicialmente estava prevista a preparação dos β -acetóxi-éteres **103a-d** (Figura 6) para o estudo da regioseletividade nas reações de clivagem oxidativa promovidas por tetróxido de rutênio (RuO_4). Com esta finalidade, preparamos os 3-alquenóis mostrados na Figura 7.⁴⁵

Figura 6. β -Acetóxi-éteres **103a-d**.

Figura 7. 3-Alquenóis **104a-e**.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

A partir da reação de Reformatsky utilizando cetonas comerciais (4-metil-ciclohexanona, 4-*t*-butil-ciclohexanona e cicloheptanona) e bromo-acetato de etila ou 2-bromo-propionato de etila, foram obtidos os β -hidróxi ésteres **105a-e** em bons rendimentos (Esquema 27).

Esquema 27

- a** $n = 1$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (71%)
- b** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (67%)
- c** $n = 1$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (65%)
- d** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (60%)
- e** $n = 2$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$ (69%)

A desidratação dos β -hidróxi ésteres **105a-e**, utilizando cloreto de tionila em presença de piridina, levou à obtenção dos ésteres β,γ -insaturados **106a-e** juntamente com seus isômeros α,β -insaturados **107a-e** em menores proporções, as quais foram determinadas por cromatografia gasosa e/ou RMN ^1H (Esquema 28).

Esquema 28

- a** $n = 1$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (62%, 9:1)
- b** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (72%, 9:1)
- c** $n = 1$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (60%, 3:1)
- d** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (74%, 3:1)
- e** $n = 2$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$ (79%, 9:1)

Tentativas de separação dos ésteres **106a-d** e **107a-d** por destilação a pressão reduzida e por coluna cromatográfica foram infrutíferas, sendo somente possível obter, no melhor dos casos, frações enriquecidas dos ésteres majoritários (**106a-e**). Deste modo realizamos a hidrólise alcalina seletiva dos ésteres não conjugados **106a-d**, o que permitiu a separação dos ácidos β , γ -insaturados **108a-d** dos respectivos ésteres α , β -insaturados **107a-d** (Esquema 29).

Esquema 29

- a** $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (84%)
- b** $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (68%)
- c** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (73%)
- d** $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (64%)

Posteriormente, os ácidos β , γ -insaturados **108a-d** foram submetidos à redução promovida por LiAlH_4 em THF, levando aos respectivos 3-alquenóis **104a-d** em bons rendimentos (Esquema 30).

Esquema 30

- a** $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (85%)
- b** $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (88%)
- c** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (75%)
- d** $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (75%)

Já para a mistura dos ésteres β,γ -insaturado **106e** e α,β -insaturado **107e** não foi necessária a hidrólise alcalina, uma vez que **106e** foi obtido em grande excesso isomérico (9:1, respectivamente). Deste modo, a mistura de **106e/107e** foi diretamente reduzida com LiAlH_4 em THF. Após purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, o 3-alquenol **104e** pôde ser isolado em 67% de rendimento com pureza adequada para o prosseguimento dos estudos (Esquema 31).

Esquema 31

3.1.2 - Reações de 3-Alquenóis com TTN em HClO_4 35% aquoso

As reações de substratos insaturados com sais de tálio(III) tem sido objeto de estudo de nosso grupo de pesquisa há alguns anos.⁴⁶⁻⁵² Dentre os substratos estudados encontram-se os 3-alquenóis contendo uma ligação dupla carbono-carbono endocíclica, cuja oxidação com sais de tálio(III) pode levar tanto a produtos de contração de anel quanto a produtos de ciclização.^{45,49}

Assim, a preparação dos β -hidróxi-éteres bicíclicos **100a-d** (Tabela 1) foi realizada segundo procedimento já estabelecido em nosso grupo. Quando os 3-alquenóis **104a-d** foram tratados com TTN (trinitrato de tálio) em HClO_4 aquoso a 35% foram

⁴⁶ Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 399.

⁴⁷ Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1497.

⁴⁸ Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1899.

⁴⁹ Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1716.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁵⁰ Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Silva Jr., L. F.; Longo Jr., L. S. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1953.

⁵¹ Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. de O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 751.

⁵² Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. de O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.

obtidos os β -hidróxi-éteres **100a-d** (produtos de ciclização) com junção *cis* dos anéis e configuração *cis* em relação ao grupo hidroxila em C3a e o substituinte presente no anel carbocíclico.⁴⁵

Tabela 1. Preparação dos β -hidróxi-éteres **100a-d**.

Entrada	Substrato	Condição	Produto e Rendimento
1	104a	1,5 eq. TTN.3H ₂ O HClO ₄ aq. 35% ta, 15 min	100a + 100a' 30% (4:1)
2	104b	2,0 eq. TTN.3H ₂ O HClO ₄ aq. 35% ta, 50 min	100b + 100b' 45% (5:1)
3	104c	1,2 eq. TTN.3H ₂ O HClO ₄ aq. 35% ta, 20 min	100c (16%)
4	104d	1,5 eq. TTN.3H ₂ O HClO ₄ aq. 35% ta, 30 min	100d (28%)

Para os produtos diastereoisoméricos provenientes da ciclização dos alquenóis **104a** e **104b**, após purificação em coluna cromatográfica foi possível obter apenas os β -hidróxi-éteres majoritários **100a** e **100b** (relação *trans* entre a hidroxila em C3a e a metila em C3).

Uma proposta mecanística para explicar a formação dos produtos de ciclização a partir da reação de 3-alquenóis com TTN encontra-se no Esquema 32.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

Esquema 32

Ferraz et al., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

Inicialmente há o ataque da dupla ligação carbono-carbono do 3-alquenol ao Tl(III) eletrofílico, com conseqüente formação de um íon talônio, o qual, por sua vez, sofre ataque do nucleófilo externo (solvente, H_2O), levando ao aduto oxitaliado **I**. Este pode então sofrer uma inversão de conformação levando ao confômero **II**, o qual pode sofrer um rearranjo oxidativo originando produtos de contração de anel (para $R_1 = \text{H}, \text{Me}$). Contudo, a inversão de conformação em **I** pode ser dificultada na presença de substituintes volumosos no anel cicloexânico ($R_1 = \text{Me}, t\text{-Bu}$), devido às interações 1,3-diaxiais desenvolvidas no estado de transição. Nestes casos, pode ocorrer o ataque nucleofílico ao carbono C2 presente em **I**, com a saída de Tl(I) e formação do íon oxônio (intermediário **III**). A abertura de **III** pelo nucleófilo interno leva aos éteres cíclicos com junção do anel *cis* (produtos de ciclização). Os vários derivados glicólicos possíveis de

serem formados nestas reações podem ser obtidos por solvólise do aduto oxitaliado **I** (ou mesmo a partir de **II** ou **III**).

3.1.3 – Reações de 3-Alquenóis em Ácido Acético Glacial

Conforme anteriormente comentado, inicialmente estava prevista a preparação de β -acetóxi-éteres (*cf.* Figura 6) para o estudo do efeito da hidroxila na junção dos anéis no curso das reações de oxidação com RuO_4 .

Deste modo, visando preparar o β -acetóxi-éter **103c** (*cf.* Figura 6), o alquenol **104c** foi submetido à reação com triacetato de tálio (TTA) em AcOH glacial, com acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada e cromatografia gasosa (Esquema 33). No entanto, apenas obtivemos uma mistura complexa de produtos de difícil separação e impossível caracterização.

Também testamos a reação com o alquenol **104a**, empregando como sal de tálio(III), o trinitrato de tálio (TTN) e novamente uma mistura complexa de produtos foi obtida. Ainda, testamos a reação com o alquenol **104d**, variando o tempo reacional (de 1 a 20 minutos) e monitorando a mesma por cromatografia em camada delgada e cromatografia gasosa. No entanto, apenas obtivemos misturas complexas de difícil separação. Após várias tentativas de separação em coluna cromatográfica não foi possível isolar/identificar nenhum produto da reação.

No esquema 33 encontra-se um resumo das reações efetuadas na busca pela preparação dos β -acetóxi-éteres.

Esquema 33

Uma possível justificativa para estes resultados, seria o fato de que as reações de oxidação em solvente nucleofílico, como o AcOH, podem levar a uma mistura de derivados glicólicos de difícil separação.⁴⁵

Em virtude da dificuldade de preparação dos β -acetóxi-éteres optamos por focar nossa atenção no papel do solvente e do co-oxidante nas reações de clivagem oxidativa.

3.1.4 – Ciclização de Epóxi-Álcool Catalisada por Base

Procurando estender o estudo da clivagem oxidativa promovida por RuO_4 para obtenção de ceto-lactonas de 10 membros, preparamos os β -hidróxi-éteres **100e/100e'**, a partir do 3-alquenol de 7 membros **104e**, conforme o procedimento estudado em nosso grupo.⁴⁴

A epoxidação do 3-alquenol **104e** foi promovida pela dimetildioxirana (DMD), gerada *in situ* pela reação entre a acetona e o carato de potássio ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, também conhecido como sal de Caro, peroximonossulfato de

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

potássio, podendo ser encontrado comercialmente como Oxone^{®53}, conforme representado no Esquema 34.

Esquema 34

Na química das dioxiranas merecem destaque os estudos cinéticos e com oxigênio marcado O¹⁸ que indicaram a presença destes compostos como intermediários na decomposição do caroato catalisada por cetona.^{54,55} As dioxiranas são reconhecidamente eficientes na epoxidação de olefinas e a seguir encontra-se um mecanismo proposto para a epoxidação do 3-alquenol **104e** (Esquema 35).

Esquema 35

⁵³ Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021.

⁵⁴ Montgomery, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7820.

⁵⁵ Edwards, J. O.; Pater, R. H.; Curci, R.; Di Furia, F. *Photochem. Photobiol.* **1979**, 30, 63.

A formação do intermediário **IV** deve ser rápida e o próton ácido é removido por base em uma transferência rápida de próton, levando a **V**. A formação da dimetildioxirana (DMD) **VI** a partir de **V** se dá pelo deslocamento nucleofílico intramolecular do íon sulfato. A reação da DMD com a ligação dupla carbono-carbono do alquenol leva ao epóxido e regenera a acetona.

Nas reações de epoxidação, quando a dioxirana é gerada *in situ*, o curso da reação é determinado pelo pH, sendo este ideal entre 7,0 e 7,5. Em soluções de pH acima de 7,5 ocorre uma diminuição dos produtos de oxidação, pois há aumento da concentração diânion **VII** e conseqüentemente ataque nucleofílico à dimetildioxirana **VI** com liberação de oxigênio. Em soluções de pH baixo, a desprotonação de **IV** é suprimida e não há formação da dioxirana.⁵⁶

Uma vez obtido o epóxi-álcool **109**, efetuamos sua ciclização catalizada por base (10 equivalentes de KOH) em condições de diluição elevadas.⁵⁷ Assim, os respectivos β -hidróxi-éteres **100e/100e'** (*trans:cis*, 1:2) foram obtidos em 57% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica relâmpago (Esquema 36).

Esquema 36

Com os β -hidróxi-éteres **100a-e** em mãos (*cf.* Tabela 1 e Esquema 36), demos início ao estudo das condições reacionais das reações de clivagem oxidativa promovida por RuO₄, conforme será discutido nos próximos itens.

⁵⁶ Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc.Chem. Res.* **1989**, 22, 205.

⁵⁷ Masamune, T.; Sato, S.; Abiko, A.; Ono, M.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2895.

3.2 – Estudo das Condições Reacionais da Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-éteres Promovida por RuO_4

O primeiro relato sobre oxidações de substratos orgânicos por tetróxido de rutênio (RuO_4) foi feito por Djerassi e Engle⁵⁸ em 1953. Uma melhora substancial nas oxidações com RuO_4 foi conseguida graças à observação feita por Sharpless *et al.*⁴² de que o uso de MeCN como co-solvente produzia oxidações mais seletivas e rápidas, mesmo com a presença de pequenas quantidades do catalisador de rutênio. Desde então, as reações com tricloreto de rutênio ($\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) e NaIO_4 no sistema bifásico $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ têm sido amplamente empregadas. Além disso, a viabilidade do uso de outros co-oxidantes como bromato de sódio⁵⁹, hipoclorito de sódio⁶⁰, Oxone^{®61}, mais baratos que NaIO_4 também tem sido estudada. Em 2005 Plietker⁶² publicou uma revisão descrevendo os avanços recentes das oxidações catalisadas por RuO_4 . Os potenciais redox⁶² dos oxorutenatos são dados a seguir:

Plietker, B. *Synthesis* **2005**, 2453.

A preocupação com métodos mais seguros nos últimos anos tem levado ao estudo de novas alternativas para reações de oxidação com RuO_4 , principalmente reações que utilizem solventes não agressores ao meio ambiente, uma vez que a maioria dos protocolos para estas reações envolve o uso de CCl_4 . Sabe-se que o Ru(III) no sistema bifásico $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ é oxidado pelo co-oxidante na fase aquosa a Ru(VIII). O RuO_4 se divide entre as duas fases, sendo esta partição mais favorável à fase orgânica, pois é

⁵⁸ Djerassi, C.; Engle, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838.

⁵⁹ Giddings, S.; Mills, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1103.

⁶⁰ Wolfe, S.; Hasan, S. K.; Campbell, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1420.

⁶¹ Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.

⁶² Plietker, B. *Synthesis* **2005**, 2453.

pouco solúvel em H₂O (2,0% peso/volume a 20°C) e amplamente solúvel in CCl₄ e em outros solventes clorados.^{58, 59, 63}

O uso de Oxone[®] como co-oxidante em reações mediadas por RuO₄ é bastante comum. Yang e Zhang⁶¹ combinaram o emprego de Oxone[®] e o uso de um sistema solvente homogêneo composto por MeCN e H₂O na clivagem oxidativa com RuO₄ de uma série de olefinas aromáticas, obtendo os aldeídos correspondentes em bons rendimentos (Esquema 37).

Esquema 37

Yang e Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814

Os autores também observaram que a clivagem oxidativa de olefinas alifáticas monossustituídas, utilizando 3 mol% de RuCl₃ e 2,0 equivalentes de NaIO₄ em MeCN e H₂O (6:1) a temperatura ambiente, leva aos aldeídos correspondentes com 100% de conversão em excelentes rendimentos. Além disso, eles verificaram uma excelente quimiosseletividade na clivagem oxidativa usando o sistema mencionado, pois o grupo protetor se manteve intacto no decorrer da reação (Esquema 38).

Esquema 38

Yang e Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814

⁶³ The Merck Index. 14th ed. Whitehouse Station (N. J.): Merck & Co.; 2006. Ruthenium Tetroxide; p.1433.

Khan *et al.*⁶⁴ descreveram a preparação de α -dicetonas em bons rendimentos a partir da oxidação com RuO_4 de di-haletos vinílicos, utilizando MeCN e H_2O na proporção de 6:1 (Esquema 39).

Esquema 39

Khan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 39, 9559.

Em 1994 Shing *et al.*⁶⁵ relataram a síntese de *cis*-dióis vicinais utilizando RuO_4 catalítico. O interessante é que estas reações foram conduzidas utilizando um sistema solvente bifásico composto por AcOEt/MeCN/ H_2O na proporção de 3:3:1 na presença de 7 mol% de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e 1,5 equivalentes de NaIO_4 a 0 °C, em um curto período de tempo. Entretanto, uma das limitações deste método é que o diol, muito solúvel em água pode sofrer a clivagem oxidativa promovida pelo NaIO_4 em aquosa fase. (Esquema 40).

Esquema 40

Singh *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2312.

Mais tarde, Plietker e Niggemann⁶⁶ revisaram este protocolo com a adição de quantidades catalíticas de H_2SO_4 , acelerando o tempo reacional, o que permitiu a diminuição da quantidade do catalisador para 0,5 mol% sem perda de atividade. Em 2005, os mesmos autores conseguiriam, com o uso de 10 mol% do CeCl_3 , uma melhoria

⁶⁴ Khan, F. A.; Prabhudas, B.; Dash, J.; Sahu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9558.

⁶⁵ Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2312.

⁶⁶ Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353.

significativa na reação, o que permitiu diminuir a concentração de RuCl_3 para 0,25 mol% (Esquema 41).⁶⁷

Esquema 41

Plietker e Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353.

Plietker e Niggemann, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402.

Pouco se sabe sobre o papel real do solvente no curso das reações com RuO_4 . Os resultados obtidos até o momento são frutos de estudos extensivos com variações das condições reacionais e observação dos resultados. Assim, nos próximos itens vamos discutir os resultados obtidos na clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres promovida por RuO_4 com o uso de Oxone[®] e com uso de NaIO_4 como co-oxidantes, em dois sistemas solventes diferentes: $\text{AcOEt/MeCN/H}_2\text{O}$ e $\text{MeCN/H}_2\text{O}$.

3.2.1 – Reações com Oxone[®] em MeCN

Iniciamos nosso estudo sobre a clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres promovida por RuO_4 , utilizando Oxone[®] como co-oxidante e $\text{MeCN:H}_2\text{O}$ (1:1) como solvente. Os β -hidróxi-éteres **100a/100a'** levaram às respectivas lactonas de 9 membros **101a/101a'** em 47% de rendimento bruto em massa (*trans:cis*, 3:1, respectivamente). Tentativas de

⁶⁷ Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402.

purificação do produto em coluna cromatográfica foram infrutíferas, levando à quantidades inferiores a 10% das ceto-lactonas **101a** e **101a'** (Esquema 42).

Esquema 42

Paralelamente, submetemos os β -hidroxi-éteres **100b/100b'** à reação de clivagem oxidativa com RuO_4 e, após purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, obtivemos apenas 27% das ceto-lactonas **101b/101b'** na proporção de 5:1, respectivamente (Esquema 43).

Esquema 43

Uma observação interessante sobre o uso do Oxone[®] como co-oxidante foi feita por Cornely *et al.*⁶⁸ ao estudarem oxidações mediadas por RuO_4 em dimetil-carbonato. Embora a maior parte dos produtos de oxidação foi obtida em bons rendimentos, muitas vezes um grande excesso do reagente foi necessário se comparado a outros sistemas ($\text{RuCl}_3\text{-NaClO}_4$ e $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$). Uma menor quantidade do oxidante foi utilizada quando Oxone[®] foi adicionado ao meio reacional em pequenas porções ao longo da reação.

⁶⁸ Cornely, J.; Ham, L. M. S.; Meade, D. E.; Dragojlovic, V. *Green Chem.* **2003**, 5, 34.

Considerando esta observação, decidimos submeter os β -hidróxi-éteres **100e/100e'** à reação nas condições mostradas nos Esquemas 43 e 44, aumentando as quantidades dos reagentes e adicionando porções fracionadas de Oxone[®], gradativamente ao longo da reação. Assim, após 120 minutos de reação, conseguimos obter uma mistura da ceto-lactona de 10-membros **101e** juntamente com as β -hidróxi-lactonas **122e/122e'** em 24% de rendimento na proporção de 3:1, respectivamente, além de traços do diol **123** (Esquema 44).

Esquema 44

Em virtude dos resultados insatisfatórios obtidos nos testes com Oxone[®], decidimos manter o uso de NaIO₄ como co-oxidante e voltar nossa atenção para o papel do solvente nestas reações, conforme discutido no próximo item.

3.2.2 – Reações com NaIO₄ em AcOEt/MeCN/H₂O

Mantendo o NaIO₄ como co-oxidante da reação e o RuCl₃ como fonte de rutênio, realizamos a oxidação dos β -hidróxi-éteres **100a-d** utilizando um sistema solvente bifásico composto por AcOEt/MeCN/H₂O (2:2:3). Na Tabela 2 encontram-se os resultados obtidos nas reações efetuadas.

Tabela 2. Reações de clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres com RuO_4 em $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$.^a

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	100a	101a	58%
2	100b	101b	68%
3	100c	101c + 124	41% (1:1)
4	100d	101d + 125	31% (9:1)

^a Condições: 3,0 mol% de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, 4,1 eq. de NaIO_4 , $\text{AcOEt}:\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:2:3), ta, 45-70 min.

As reações de clivagem oxidativa dos β -hidróxi-éteres que apresentam substituintes no anel furânico (**100a** e **100b**) com RuO_4 neste sistema solvente levaram apenas às ceto-lactonas de 9 membros **101a** e **101b** em bons rendimentos (entradas 1 e 2, respectivamente), após purificação em coluna cromatográfica relâmpago.

Para os β -hidróxi-éteres sem substituintes no anel furânico (**100c** e **100d**), observamos a formação das ceto-lactonas **101c** e **101d** juntamente com **124** e **125** (entradas 3 e 4), indicando talvez uma tendência para este tipo de substrato não substituído.

Para os β -hidróxi-éteres **100e/100e'**, contendo um anel de sete membros, a clivagem oxidativa em AcOEt/MeCN/H₂O levou à ceto-lactona de 10-membros **101e** em 35% de rendimento, e à mistura das β -hidróxi-lactonas **122e e 122e'** em 12% de rendimento (mistura *trans:cis*, 1:1), conforme apresentado no Esquema 45.

Esquema 45

^acontaminado com material de partida

Similarmente, resultados anteriores de nosso grupo indicaram que a reação entre o β -hidróxi-éter **100g** com RuO₄ levou a formação de aproximadamente 10% da β -hidróxi-lactona **126** juntamente com a lactona de 10 membros desejada **101g** (Esquema 46).⁴⁴

Esquema 46

Ferraz e Longo Jr., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

3.2.3 – Reações com NaIO₄ em MeCN/H₂O

Também efetuamos a clivagem oxidativa de β-hidróxi-éteres utilizando o NaIO₄ como co-oxidante em MeCN/H₂O (1:1). Os resultados se encontram na Tabela 3.

Tabela 3. Reações de clivagem oxidativa de β-hidróxi-éteres com RuO₄ em MeCN/H₂O

<i>Entrada</i>	<i>Substrato</i>	<i>Produto</i>	<i>Rendimento</i>
1	100a	101a	65%
2	100b	101b	58%
3	100c	+ 101c 124	37% (1:1)
4	100d	+ 101d 125	36% ^b

^a Condições: 3,0 mol% de RuCl₃.nH₂O, 4,1 eq. de NaIO₄, :MeCN:H₂O (1:1), ta, 45-80 min. ^b Apenas traços de **125**.

Os resultados obtidos foram muito próximos daqueles onde foi utilizado AcOEt/MeCN/H₂O como solvente.

No caso dos β -hidróxi-éteres **100a** e **100b**, contendo uma metila como substituinte no anel furânico (entradas 1 e 2), obtivemos apenas as ceto-lactonas correspondentes, em bons rendimentos (65% e 58%, respectivamente). Para os β -hidróxi-éteres **100c** e **100d**, sem substituintes no anel furânico (entradas 3 e 4), foram isoladas as respectivas ceto-lactonas de 9 membros **101c** e **101d**, juntamente com **124** e **125**. Como apontado anteriormente, estes resultados também sugeriram uma tendência nas reações de clivagem oxidativa dos β -hidróxi-éteres sem substituintes no anel furânico.

A caracterização dos compostos **124** e **125** pôde ser realizada através da comparação de dados do deslocamento químico no espectro de RMN ^{13}C com o análogo carbonílico α,β -insaturado **126**, obtido anteriormente em nosso grupo de pesquisa (Figura 8).⁶⁹

Figura 8. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (δ) de **124** e **125**.

Por se apresentarem em mistura (entrada 3 e 4 das Tabelas 2 e 3), o que mais se destaca no conjunto de sinais no espectro de RMN ^1H de **124** e **125** é a presença de um tripleto em δ 4,51 ($J = 6,8$ Hz) e 4,50 ($J = 6,9$ Hz) respectivamente, correspondente a 2 hidrogênios de C2 do anel furânico (Figura 9).

Figura 9. Dados espectroscópicos de RMN ^1H (δ) de **124** e **125**.

⁶⁹ Nunes, M. R. dos S. Tese de Doutorado, USP, **2002**.

Apesar do tempo reacional curto das reações mostradas na Tabela 3 (45 a 80 minutos), a reação do β -hidróxi-éter **100e/100e'** exigiu um tempo maior (5 horas), utilizando as mesmas condições reacionais. Mesmo após 5 horas de reação não houve consumo total do material de partida. A purificação do produto bruto em coluna cromatográfica relâmpago levou à ceto-lactona de 10 membros **101e** em 31% de rendimento, juntamente com uma mistura 2:4:1 das hidróxi-lactonas **122e** e **122e'** e o material de partida **100e** (somente o diastereoisômero *trans*), respectivamente (Esquema 47).

Esquema 47

Bakke e Frouhaug⁷⁰ propuseram a seguinte ordem de reatividade para oxidação de éteres promovida por RuO_4 : $\text{CH}_2 > \text{CH} > \text{CH}_3$.

Kitagawa *et al.*⁷¹ realizaram a oxidação dos hexaidro-benzofuranos **127** e **129** (substratos que diferem dos β -hidróxi-éteres pela ausência da hidroxila), por tratamento com $\text{RuO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e NaIO_4 em tetracloreto de carbono, obtendo as benzofuranonas em 96% e 48% de rendimento, respectivamente, através da oxidação seletiva do carbono secundário C2 (Esquema 48).

⁷⁰ Bakke, J. M.; Frouhaug, A. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 310.

⁷¹ Kitagawa, I.; Tsujii, S.; Nishikawa, F.; Shibuya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2639.

Esquema 48

Kitagawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2639.

Embora o mecanismo da oxidação de β -hidróxi-éteres pelo RuO_4 ainda não esteja elucidado, é possível observar uma quimiosseletividade diferente daquela relatada para oxidação de éteres. Aparentemente a hidroxila na junção dos anéis determina a oxidação preferencial do carbono terciário C7a, levando a um “diol” como intermediário (a formação deste diol pôde ser observada no caso da clivagem oxidativa dos β -hidróxi-éteres **100e/100e'**, vide esquema 44), o qual sofre uma clivagem oxidativa fornecendo a ceto-lactona de anel médio (Esquema 49, exemplificado para **100a**).

Esquema 49

Entretanto, nas reações de **100e/100e'** em $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ e $\text{AcOEt}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (*cf.* Esquema 45 e 47, respectivamente), foram observadas, embora em pequenas quantidades, as β -hidróxi-lactonbas **122** e **122e'**, as quais são oriundas da oxidação do carbono secundário C2.

A perda da regioseletividade observado nestes dois exemplos pode ser justificada pela menor reatividade destes β -hidróxi-éteres frente ao agente oxidante nestas condições reacionais, uma vez que as reações em questão foram mais lentas do que as de outros substratos nas mesmas condições (cf. Tabelas 2 e 3).

3.2.4 – Considerações Finais

Sabe-se que o Oxone[®] e NaIO₄ são agentes oxidantes, sendo o último capaz de realizar a clivagem oxidativa de 1,2 dióis. Fizemos um teste da reação de clivagem oxidativa do β -hidróxi-éter **100a** com ambos reagentes em MeCN/H₂O sem o uso do RuCl₃.*n*H₂O, para verificar se estes apenas agiriam como co-oxidantes ou estariam de algum modo participando diretamente da reação, uma vez que são utilizados em excesso em relação ao catalisador de rutênio. As reações foram monitoradas por cromatografia gasosa por um período de 24 horas. Contudo, nenhum produto de reação foi obtido, sendo observado apenas o material de partida **100a** utilizado em ambas as reações. (Esquema 50).

Esquema 50

CONCLUSÃO

4 – CONCLUSÃO

A reação de clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres bicíclicos promovida por RuO_4 catalítico é um método promissor para obtenção de ceto-lactonas de anel médio.

Em relação aos co-oxidantes, o uso de Oxone[®] levou à resultados insatisfatórios em comparação com aqueles obtidos com NaIO_4 . Embora o Oxone[®] seja capaz de gerar o RuO_4 *in situ*, aparentemente não é capaz de promover a clivagem do diol formado como intermediário reacional, o que pôde ser sugerido após isolamento de traços do diol **123** na reação de **101e/1001e'** com RuO_4 (*cf.* Esquema 44). Deste modo, o NaIO_4 parece desempenhar não somente o papel de co-oxidante, mas também estar envolvido na clivagem oxidativa do diol intermediário. É importante lembrar, entretanto, que o próprio RuO_4 pode realizar clivagem oxidativa de dióis.⁶²

A utilização de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ e $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ nas reações de clivagem oxidativa de β -hidróxi-éteres por RuO_4 permitiu a obtenção de ceto-lactonas de 9 membros e 10 membros em rendimentos moderados, mostrando-se como alternativa viável ao emprego de solventes clorados, como CCl_4 . Entretanto, estes resultados foram inferiores ao obtidos utilizando o sistema bifásico composto por $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$. Uma possível explicação pode estar embasada no fato do RuO_4 ser muito solúvel em CCl_4 . A baixa solubilidade deste oxidante nos solventes orgânicos não clorados empregados neste estudo pode explicar os rendimentos inferiores que foram obtidos em comparação com aqueles observados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa.⁴⁴

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

⁶² Plietker, B. *Synthesis* **2005**, 2453.

PARTE EXPERIMENTAL

5 - PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes e solventes foram tratados e/ou secos antes do uso, quando necessário, conforme os métodos usuais.⁷²

As reações foram acompanhadas utilizando cromatografo a gás modelo HP6890 (coluna capilar HP-5 de natureza apolar, contendo 5% difenil e 95%-dimetilpolisiloxano). Também foi empregada cromatografia em camada delgada em placas de sílica gel do tipo 60-F254/0,2 mm da Merck, usando luz UV (254 nm), iodo, solução de vanilina ou solução de *para*-anisaldeído para visualização.

Os produtos foram purificados por destilação à pressão reduzida e/ ou por cromatografia utilizando sílica gel 80-230 Mesh ou 200-400 Mesh.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal Serie IA 9100.

Os espectros de infravermelho e espectros de massa foram realizados pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando os seguintes aparelhos, respectivamente: Perkin Elmer 1750-FT, Finigan-MAT INCOS 50B acoplado a um cromatografo a gás Varian 3400.

Todos os espectros de ressonância magnética foram realizados na Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando os aparelhos Bruker AC-200, Bruker DPX-300, Bruker DPX-500 e Varian INOVA 300. As amostras foram preparadas utilizando CDCl₃ como solvente e TMS (tetrametilsilano) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em ppm. Os espectros de RMN ¹H e de ¹³C foram tratados utilizando o programa Mestre-C versão 3.0.

A numeração dos átomos nos compostos é arbitrária, servindo apenas como referencial para atribuição dos sinais nos espectros de RMN ¹H e de ¹³C. Os compostos foram nomeados utilizando o programa CS ChemDraw Ultra® (versão 8.0).

⁷² Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**, Pergamon Press, Nova York.

5.1 – Preparação dos 3-Alquenóis

5.1.1 – Preparação dos β -Hidróxi-Ésteres 105a-e

- a** $n = 1$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (71%)
- b** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (67%)
- c** $n = 1$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (65%)
- d** $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (60%)
- e** $n = 2$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$ (69%)

5.1.1.1 – Preparação de 2-(1-hidróxi-4-metil-cicloexil) propionato de etila (**105a**)^{45,73}

A um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 50 mL de benzeno seco, zinco previamente ativado (3,90 g, 60,0 mATg), 4-metil-cicloexanona (6,16 g, 55,0 mmols) e um pequeno cristal de iodo. A mistura foi levada a refluxo brando, quando então foi adicionado o 2-bromo propionato de etila (7,5 mL, 58,0 mmols). A solução permaneceu sob refluxo por 4 horas, sendo após este período resfriado a 0°C e então adicionada solução de H₂SO₄ 10% até pH aproximadamente 2. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados lavados com solução saturada de MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi destilado à pressão reduzida (PE= 85-86 °C/0,4 mmHg), fornecendo o β -hidroxi-éster **105a** (8,38 g, 39,0 mmols, 71%) como um óleo incolor.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷³ Chavan, S. P.; Zudaïdha, P. K.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4605.

$C_{12}H_{22}O_3$
PM= 214,30
Óleo incolor

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

<i>H-C1</i>	1,26 e 1,30 (t, $J= 7,1$ Hz, t, $J= 7,1$ Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,09 a 4,24 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	2,37 e 2,81 (q, $J= 7,2$ Hz, q, $J= 7,1$ Hz, 1H)
<i>H-OH</i>	2,89 (sl)
<i>H-C6 a H-C10</i>	1,09 a 1,82 (m, 9H)
<i>H-C11</i>	0,90 e 0,92 (d, $J= 5,8$ Hz, d, $J= 6,7$ Hz, 3H)
<i>H-C12</i>	1,18 e 1,21 (d, $J= 7,1$ Hz, d, $J= 7,2$ Hz, 3H)

5.1.1.2 – Preparação de 2-(1-hidróxi-4-*tert*-butil-cicloexil) propionato de etila (105b**)⁴⁵**

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.1.1, 4-*tert*-butil-cicloexanona (8,47g, 55,0 mmols), 2-bromo propionato de etila (7,5 mL, 58,0 mmols), zinco (3,90g, 60,0 mAtg) e benzeno 50 mL foram agitados por 5 horas. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida (PE= 99-100 °C/0,65 mmHg) fornecendo o β -hidróxi-éster **105b** (9,5 g, 37mmols, 67%) como um óleo incolor.

$C_{15}H_{28}O_3$
PM= 256,38
Óleo incolor

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,27 (t, $J= 7,1$ Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,12 a 4,19 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	2,36 (q, $J= 7,2$ Hz, 1H)
<i>H-OH</i>	2,82 a 2,88 (m, 1H)
<i>H-C6 a H-C10</i>	0,90 a 0,95 (m, 1H), 1,06 a 1,16 (m, 1H), 1,31 a 1,65 (m, 6H), 1,82 a 1,90 (m, 1H)
<i>H-C12</i>	0,86 (s, 9H)
<i>H-C13</i>	1,20 (d, $J=7,2$ Hz, 3H)

⁴⁵Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷³Chavan, S. P.; Zudaïdha, P. K.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4605.

5.1.1.3 – Preparação de 1-hidróxi-4-metil-cicloexil acetato de etila (**105c**)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.1.1, 4-metil-cicloexanona (6,16 g, 55,0 mmols), bromo acetato de etila (6,4 mL, 58,0 mmols), zinco (3,90 g, 60,0 mAtg) e benzeno 50 mL foram agitados por 3 horas. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida (PE= 90-91°C/1,3 mmHg) fornecendo o β-hidróxi-éster **105c** (7,15 g, 36 mmols, 65%) como um óleo incolor.

C₁₁H₂₀O₃

PM= 200,27

Óleo incolor

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

H-C1	1,27 e 1,28 (t, J= 7,1 Hz, t, J= 7,1Hz, 3H)
H-C2	4,17 (q, J= 7,1 Hz, 2H)
H-C4	2,43 e 2,57 (s, 2H)
H-OH	1,66 a 1,75 (m, 1H)
H-C6 a H-C10	0,98 a 1,05 (m, 1H), 1,26 a 1,55 (m, 6H), 1,66 a 1,75 (m, 2H)
H-C11	0,91 (d, J= 6,5 Hz, 3H)

5.1.1.4 - Preparação de 1-hidróxi-4-*tert*-butil-cicloexil acetato de etila (**105d**)^{45,74}

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.1.1, 4-*tert*-butil-cicloexanona (8,47 g, 55,0 mmols), bromo acetato de etila (6,4 mL, 58,0 mmols), zinco (3,90 g, 60,0 mAtg) e benzeno 50 mL foram agitados por 3,5 horas. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida (PE=100-102 °C/0,75 mmHg) fornecendo o β-hidroxi-éster **105d** (8,06 g, 33,0 mmols, 60%) como um óleo incolor.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁴ Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327.

$C_{14}H_{26}O_3$
PM= 242,35
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

<i>H-C1</i>	1,26 e 1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,15 e 4,20 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H)
<i>H-C4</i>	2,41 e 2,57 (s e s, 2H)
<i>H-C6 a H-C10</i>	0,90 a 1,08 (m, 2H), 1,23 a 1,86 (m, 7H)
<i>H-C12</i>	0,86 (s, 9H)

5.1.1.5 – Preparação de 2-(1-hidróxi-cicloeptil) propionato de etila (105e)^{44,75}

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.1.1, cicloeptanona (6,16 g, 55,0 mmols), 2-bromo-propionato de etila (7,5 mL, 58,0 mmols), zinco (3,90 g, 60,0 mAtg) e benzeno 50 mL foram agitados por 2,5 horas. O produto bruto foi destilado a pressão reduzida (PE= 79-80 °C/0,3 mmHg) fornecendo o β-hidroxi-éster **105e** (8,16g, 38,0 mmols, 69%) como um óleo incolor.

$C_{12}H_{22}O_3$
PM= 214,30
Óleo Incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,28 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,11 a 4,22 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	2,54 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H)
<i>H-OH</i>	3,14 (sl)
<i>H-C6 a H-C11</i>	1,35 a 1,72 (m, 12H)
<i>H-C12</i>	1,20 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

⁷⁴ Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327.

⁷⁵ Greve, B.; Imming, P.; Laufer; *S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1221.

5.1.2 – Desidratação dos β-Hidróxi-Ésteres 105a-e

- a** $n = 1$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (62%, 9:1)
b $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{Me}$ (72%, 9:1)
c $n = 1$, $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (60%, 3:1)
d $n = 1$, $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (74%, 3:1)
e $n = 2$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$ (79%, 9:1)

5.1.2.1 – Preparação de 2-(4-metil-cicloex-1-enil) propanoato (**106a**)^{45,73}

A um balão de duas bocas, provido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados, a 0°C, éter etílico anidro, (35 mL) o β-hidroxi-éster **105a** (7,5 g 35,0 mmols), SOCl₂ (3,3 mL, 45,5 mmols) e 7 gotas de piridina seca. A solução permaneceu sob agitação magnética por 48 horas, quando então foi adicionada solução saturada de NaHCO₃ para neutralizar o pH do meio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida (PE= 97-98 °C/4,5 mmHg) fornecendo uma misturas dos ésteres β,γ-insaturados e α,β- insaturados **106a** e **107a** (4,28 g, 22,0 mmols, 62%) como um óleo incolor. Os ésteres **106a** e **107a** foram obtidos na proporção aproximada de (9:1), respectivamente, determinada por cromatografia gasosa e RMN ¹H.*

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷³ Chavan, S. P.; Zudaïdha, P. K.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4605.

* No item 5.2 encontram-se os dados espectroscópicos dos ésteres β,γ-insaturados **106a-d**, os quais são os produtos majoritários destas reações. Os dados espectroscópicos **107a-d** encontram-se no item 5.3.

C₁₂H₂₀O₂
PM= 196,29
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,18 a 1,31 (m, 3H)
<i>H-C2</i>	4,08 a 4,17 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	3,03 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H)
<i>H-C6</i>	5,52 (sl, 1H)
<i>H-C7 a H-C10</i>	1,18 a 1,31 (m, 1H), 1,56 a 2,12 (m, 6H)
<i>H-C11</i>	0,94 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)
<i>H-C12</i>	1,18 a 1,31 (m, 3H)

5.1.2.2 – Preparação de 2-(4-*tert*-butil-cicloex-1-enil) propionato de etila (106b)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.2.1, o β-hidroxi-éster **105b** (7,69 g, 30 mmols), éter etílico anidro (30mL), SOCl₂ (2,8 mL, 39 mmols) e 6 gotas de piridina foram agitados por 48 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida (PE= 89-90 °C/0,3 mmHg), fornecendo uma mistura dos ésteres β,γ-insaturados e α,β-insaturados **106b** e **107b** (5,16 g, 22 mmols, 72%) como um óleo incolor. Os ésteres **106b** e **107b** foram obtidos na proporção aproximada de 9:1, respectivamente determinada por cromatografia gasosa e RMN ¹H.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷³ Chavan, S. P.; Zudaïdha, P. K.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4605.

$C_{15}H_{26}O_2$
PM= 238,37
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,21 a 1,30 (m, 3H)
<i>H-C2</i>	4,09 a 4,22 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	3,04 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H)
<i>H-C6</i>	5,55 (sl, 1H)
<i>H-C7 a H-C10</i>	1,21 a 1,30 (m, 1H), 1,75 a 2,12 (m, 6H)
<i>H-C12</i>	0,86 (s, 9H)
<i>H-C13</i>	1,21 a 1,30 (m, 3H)

5.1.2.3 – Preparação de 4-metil-cicloex-1-enil acetato de etila (105c)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.2.1, o β-hidroxi-éster **105c** (29 mmols, 5,80 g), éter etílico anidro, (29 mL), SOCl₂ (2,8 mL, 38,0 mmols) e 6 gotas de piridina foram agitados por 48 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida (PE= 92-94 °C/3,5 mmHg) fornecendo uma misturas dos ésteres β,γ-insaturados e α,β-insaturados **106c** e **107c** (3,19 g, 17,5 mmols, 60%) como um óleo incolor. Os ésteres **106c** e **107c** foram obtidos na proporção aproximada de (3:1), respectivamente, determinada por cromatografia gasosa e RMN ¹H.

$C_{11}H_{18}O_2$
PM= 182,26
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,25 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,13 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H-C2)
<i>H-C4</i>	2,94 (s, 2H)
<i>H-C6</i>	5,52 (sl, 1H)
<i>H-C7 a H-C10</i>	1,57 a 2,28 (m, 7H)
<i>H-C11</i>	0,94 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

5.1.2.4 – Preparação de 4-*tert*-butil-cicloex-1-enil acetato de etila (**106d**)^{45,74}

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.2.1, o β -hidroxi-éster **105d** (6,3 g, 26 mmols), éter etílico anidro (26 mL), SOCl₂ (2,5 mL, 34 mmols) e 5 gotas de piridina foram agitados por 48 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida (PE= 97-98 °C/0,8 mmHg), fornecendo uma mistura dos ésteres β,γ -insaturados e α,β -insaturados **106d** e **107d** (4,35 g, 19 mmols, 74%) como um óleo incolor. Os ésteres **106d** e **107d** foram obtidos na proporção aproximada de 3:1, respectivamente, determinada por cromatografia gasosa e RMN ¹H.

C₁₄H₂₄O₂

PM= 224,34

Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C1	1,18 a 1,29 (m, 3H)
H-C2	4,15 (q, J= 7,1 Hz, 2H)
H-C4	2,94 (s, 2H)
H-C6	5,55 a 5,59 (m, 1H)
H-C7 a H-C10	1,18 a 1,29 (1H), 1,80 a 2,07 (m, 6H)
H-C12	0,86 (s, 9H)

5.1.2.5 - Preparação de 2- (*E*)-cicloeptenil propionato de etila (**106e**)^{44,75,76} e 2-cicloeptidileno propionato de etila (**107e**)

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.2.1, o β -hidroxi-éster **105e** (8,16 g, 38,1 mmols), éter etílico anidro (38 mL), SOCl₂ (3,6 mL, 49,5 mmols) e 8 gotas de piridina foram agitados por 18 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por destilação a pressão reduzida (PE= 70-71 °C/0,65 mmHg), fornecendo uma mistura dos ésteres β,γ -insaturados e α,β -insaturados **106e** e **107e** (5,90 g, 30,0 mmols, 79%) como um óleo incolor. Os ésteres **106e** e **107e** foram obtidos na

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁴ Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

⁷⁵ Greve, B.; Imming, P.; Laufer; *S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1221.

⁷⁶ Greve, B.; Imming, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8058.

proporção aproximada de 9:1, respectivamente, determinada por cromatografia gasosa e RMN ^1H .

106e^{44,75,76}

107e

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$

PM= 196,29

Óleo incolor

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS, δ)

<i>H</i> -C1	1,24 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
<i>H</i> -C2	4,04 a 4,21 (m, 2H)
<i>H</i> -C4	3,07 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H)
<i>H</i> -C6	5,70 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H)
<i>H</i> -C7	2,08 a 2,15 (m, 2H)
<i>H</i> -C8 a <i>H</i> -C10	1,42 a 1,77 (m, 6H)
<i>H</i> -C11	2,08 a 2,15 (m, 2H)
<i>H</i> -C12	1,21 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)

H-C6' 2,31 a 2,54 (m, 2H)

H-C12' 1,84 (s, 3H)

H-C11' 2,31 a 2,54 (m, 2H)

5.1.3 – Hidrólise Alcalina Seletiva da Mistura dos Ésteres β,γ -Insaturados 106a-d e α,β -Insaturados 107a-d

- a** $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ (84%)
b $\text{R}_1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (68%)
c $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (73%)
d $\text{R}_1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (64%)

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945

⁷⁵ Greve, B.; Imming, P.; Laufer; *S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1221.

⁷⁶ Greve, B.; Imming, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8058.

5.1.3.1 - Preparação de 2-(4-metil-cicloexilideno) propionato de etila (**107a**)⁴⁵ e ácido 2-(4-metil-cicloex-1-enil) propiônico (**108a**)⁷⁷

A uma solução da mistura dos ésteres uma mistura dos ésteres β,γ -insaturados **106a** e α,β -insaturados **107a** (3,93 g, 20 mmols), na proporção de 9:1, respectivamente, em etanol (20 mL) foi adicionada lentamente uma solução aquosa de NaOH 10% (20 mL). Após adição da base, a mistura foi deixada sob agitação magnética por 12 horas a 30 °C, quando então foi adicionada água destilada. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo o éster fornecendo o éster α,β -insaturado **107a** (0,05 g, 0,25 mmols, 1,3%) como um óleo incolor. À fase aquosa, foi então adicionado HCl concentrado até pH aproximadamente 1. A fase aquosa foi novamente extraída com éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo ácido β,γ -insaturado **108a** (2,84 g, 17 mmols, 84%) como um óleo viscoso incolor.

C₁₂H₂₀O₂
PM= 196,29
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C1	1,30 (t, J= 7,2 Hz, 3H)
H-C2	4,19 (q, J= 7,1 Hz, 2H)
H-C7 a H-C10	0,95 a 2,06 (m, 7H), 2,57 a 2,66 (m, 1H), 2,92 a 3,01 (m, 1H)
H-C11	0,90 (d, J= 6,6 Hz, 3H)
H-C12	1,87 (s, 3H)

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁷ Fujita, T.; Watanabe, S.; Mihar, K.; Itoh, K.; Sugahara, K. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1985**, 35A, 57

C₁₀H₁₆O₂
PM= 168,23
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	3,08 (q, J= 7,1 Hz, 1H)
H-C4	5,60 (s, 1H-C4)
H-C5 a H-C8	1,18 a 1,32 (m, 1H), 1,57 a 1,74 (m, 3H), 1,90 a 2,08 (m, 3H)
H-C9	0,94 (d, J= 5,8 Hz, 3H)
H-C10	1,25 (d, J= 6,6 Hz, 3H)

5.1.3.2 - Preparação de 2-(4-*tert*-butil-cicloexilideno) propionato de etila (107b)⁴⁵ e ácido 2-(4-*tert*-butil-cicloex-1-enil) propiônico (108b)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.3.1, uma mistura dos ésteres β,γ-insaturados **106b** e α,β-insaturados **107b** (4,77 g, 20 mmols), na proporção de 9:1, respectivamente, em etanol (20 mL) e solução aquosa de NaOH 10% (20 mL) foram agitados por 24 horas a 30°C, fornecendo o éster α,β-insaturado **107b** (0,496 g, 2,1 mmols, 10%) como um óleo incolor e o ácido β,γ-insaturado **108b** (2,87 g, 14 mmols, 68%) como um óleo viscoso incolor.

C₁₅H₂₆O₂
PM= 238,37
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C1	1,29 (t, J= 7,1 Hz, 3H)
H-C2	4,18 (q, J= 7,1 Hz, 2H)
H-C6 a H-C10	1,06 a 1,33 (m, 3H), 1,60 a 2,2 (m, 4H), 2,65 a 2,73 (m, 1H), 3,04 a 3,10 (m, 1H)
H-C12	0,84 (s, 9H)
H-C13	1,86 (s, 3H)

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁷ Fujita, T.; Watanabe, S.; Mihar, K.; Itoh, K.; Sugahara, K. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1985**, 35A, 57

$C_{13}H_{22}O_2$
PM= 210,31
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C2</i>	3,10 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H)
<i>H-C4</i>	5,63 (sl, 1H)
<i>H-C5 a H-C8</i>	1,17 a 1,28 (m, 2H), 1,74 a 2,17 (m, 5H)
<i>H-C10</i>	0,86 (s, 9H)
<i>H-C11</i>	1,17 a 1,28 (m, 3H)

5.1.3.3 Preparação de 4-metil-cicloexilideno acetato de etila (107c)⁴⁵ e ácido 4-metil-cicloex-1-enil acético (108c)^{45,77}

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.3.1, uma mistura dos ésteres β,γ-insaturados **106c** e α,β-insaturados **107c** (3,1 g, 17 mmols), na proporção de (3:1), respectivamente, em etanol (17 mL), e solução aquosa de NaOH 10% (17 mL), foram agitados por 30 minutos a 30 °C, fornecendo o éster α,β-insaturado **107c** (0,348 g, 1,91 mmols, 11%) como um óleo incolor e o ácido β,γ-insaturado **108c** (1,91 g, 12 mmols, 73%) como um óleo viscoso incolor.

$C_{11}H_{18}O_2$
PM= 182,26
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C1</i>	1,27 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
<i>H-C2</i>	4,14 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H)
<i>H-C4</i>	5,60 (s, 1H)
<i>H-C6 a H-C10</i>	1,01 a 1,18 (m, 2H), 1,57 a 2,29 (m, 6H), 3,70 a 3,77 (m, 1H)
<i>H-C11</i>	0,91 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H)

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁷ Fujita, T.; Watanabe, S.; Mihar, K.; Itoh, K.; Sugahara, K. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1985**, 35A, 57.

C₉H₁₄O₂
PM= 154,21
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	2,99 (s, 2H)
H-C4	5,58 (s, 2H)
H-C5 a H-C8	1,19 a 1,32 (m, 1H), 1,60 a 1,74 (m, 3H), 2,05 a 2,14 (m, 3H)
H-C9	0,95 (d, J= 6,3 Hz, 3H)

5.1.3.4 – Preparação de 4-*tert*-butil-cicloexilideno acetato de etila (107d)^{45,74} e ácido 4-*tert*-butil-cicloex-1-enil acético (108d)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.3.1, uma mistura dos ésteres β,γ-insaturados **106d** e α,β-insaturados **107d** (4,04 g, 18 mmols), na proporção de 3:1, respectivamente, em etanol (18 mL) e solução aquosa de NaOH 10% (18 mL) foram agitados por 45 minutos a 30°C, fornecendo o éster α,β-insaturado **107d** (0,68 g, 3,0 mmols, 17%) como um óleo incolor e o ácido β,γ-insaturado **108d** (2,27 g, 12 mmols, 64%) como um óleo viscoso incolor.

C₁₄H₂₄O₂
PM= 224,34
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C1	1,23 (t, J= 7,1 Hz, 3H)
H-C2	4,10 (q, J= 7,1 Hz, 2H)
H-C4	5,60 (s, 1H)
H-C6 a H-C10	1,10 a 1,27 (m, 2H), 1,73 a 2,30 (m, 6H), 3,81 a 3,89 (m, 1H)
H-C12	0,82 (s, 9H)

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁷ Fujita, T.; Watanabe, S.; Mihar, K.; Itoh, K.; Sugahara, K. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1985**, 35A, 57.

⁷⁴ Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327.

C₁₂H₂₀O₂
PM= 196,29
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H</i> -C2	3,00 (s, 2H)
<i>H</i> -C4	5,60 (sl, 1H)
<i>H</i> -C5 a <i>H</i> -C8	1,17 a 1,31 (m, 2H), 1,77 a 1,85 (m, 2H), 2,04 a 2,09 (m, 3H)
<i>H</i> -C10	0,86 (s, 9H)

5.1.4 - Redução dos ácidos β,γ-insaturados 108a-d com LiAlH₄

- a** R₁ = R₂ = Me (85%)
- b** R₁ = *t*-Bu, R₂ = Me (88%)
- c** R₁ = Me, R₂ = H (75%)
- d** R₁ = *t*-Bu, R₂ = H (75%)

5.1.4.1 – Preparação de 2-(4-metil-cicloex-1-enil)-propan-1-ol (104a)⁴⁵

Uma solução do ácido β,γ-insaturado **108a** (2,52 g, 15 mmols), em THF anidro (15 mL), foi adicionado lentamente a 0°C, a uma solução LiAlH₄ (0,85g, 1,5 equivalentes, 22,5 mmols) em THF anidro (15 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3,5 horas, quando o sistema foi resfriado a 0°C e foram adicionadas lentamente água destilada e solução aquosa de H₂SO₄ 10% até pH 2 aproximadamente. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução satura de NaCl e secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado em

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

coluna cromatográfica relâmpago (eluição 30% de AcOEt em hexanos), fornecendo o 3-alquenol **104a** (1,97 g, 13 mmols, 85%) como um óleo viscoso incolor.

C₁₀H₁₈O
PM= 154,25
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H</i> -OH	1,93 a 2,14 (m, 1H)
<i>H</i> -C1	3,43 a 3,48 (m, 2H)
<i>H</i> -C2	2,19 a 2,36 (m, 1H)
<i>H</i> -C4	5,49 (sl, 1H)
<i>H</i> -C5 a <i>H</i> -C8	1,09 a 1,33 (m, 1H), 1,59 a 1,78 (m, 3H), 1,93 a 2,14 (m, 3H)
<i>H</i> -C9	0,95 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H)
<i>H</i> -C10	0,99 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

C1	65,2 e 65,3
C2	43,37 e 43,41
C3	138,1 e 138,2
C4	122,6 e 122,8
C5	33,7* e 33,8*
C6	28,4 e 28,5
C7	24,9 e 25,4
C8	30,9* e 31,1*
C9	21,6 e 21,7
C10	15,1 e 15,6

*podem estar trocados

5.1.4.2 – Preparação de 2-(4-*tert*-butil-cicloex-1-enil)-propan-1-ol (104b)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.4.1, o ácido β,γ-insaturado **108b** (2,87 g, 14 mmols), LiAlH₄ (0,80 g, 1,5 equivalentes, 21 mmols) e THF anidro (28 mL) foram agitados por 4 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

em coluna cromatográfica relâmpago (eluição 30% de AcOEt em hexanos), fornecendo o 3- alquenol **104b** (2,44 g, 12 mmols, 89%) como um óleo viscoso incolor.

<p>104b⁴⁵</p>	<p>C₁₃H₂₄O₂ PM= 196,33 Óleo incolor</p>
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ) 2 diastereoisômeros	
<i>H</i> -OH	1,57 a 2,12 (m, 1H)
<i>H</i> -C1	3,43 a 3,48 (m, 2H)
<i>H</i> -C2	2,23 a 2,37 (m, 1H)
<i>H</i> -C4	5,52 a 5,55 (m, 1H)
<i>H</i> -C5 a <i>H</i> -C8	1,05 a 1,31 (m, 2H), 1,57 a 2,12 (m, 5H)
<i>H</i> -C10	0,86 (s, 9H)
<i>H</i> -C11	0,96 e 1,00 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H)
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS, δ) 2 diastereoisômeros	
<i>C</i> 1	65,2 e 65,3
<i>C</i> 2	44,2 [#]
<i>C</i> 3	138,2 e 138,4
<i>C</i> 4	123,2 e 123,5
<i>C</i> 5	26,3*
<i>C</i> 6	43,2 [#] e 43,3 [#]
<i>C</i> 7	24,1 e 24,2
<i>C</i> 8	26,7* e 26,8*
<i>C</i> 9	32,1
<i>C</i> 10	27,1
<i>C</i> 11	15,0 e 15,7
*, # podem estar trocados	

5.1.4.3 – Preparação de 2-(4-metil-cicloex-1-enil)-etanol **104c**⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.4.1, o ácido β,γ-insaturado **108c** (1,54 g, 10 mmols), LiAlH₄ (0,57 g, 1,5 equivalentes, 15 mmols) e THF anidro (20 mL), foram agitados por 4 horas a temperatura ambiente. O produto bruto purificado em

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

coluna cromatográfica relâmpago (eluição 30% de AcOEt em hexanos), fornecendo o 3-alquenol **104c** (1,06 g, 7,6 mmols, 75%) como um óleo viscoso incolor.

C₉H₁₆O
PM= 140,22
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H</i> -OH	1,97 a 2,12 (m, 1H)
<i>H</i> -C1	3,65 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)
<i>H</i> -C2	2,21 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)
<i>H</i> -C4	5,47 (sl, 1H)
<i>H</i> -C5 a <i>H</i> -C8	1,12 a 1,31 (m, 1H), 1,52 a 1,76 (m, 3H), 1,97 a 2,12 (m, 3H).
<i>H</i> -C9	0,94 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C1	60,1
C2	40,6
C3	133,6
C4	123,6
C5	33,8*
C6	28,0 [#]
C7	28,2 [#]
C8	31,0*
C9	21,6

* # podem estar trocados

5.1.4.4 – Preparação de 2-(4-*tert*-butil-cicloex-1-enil)-etanol (104d**)^{45,78}**

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.1.4.1, o ácido β,γ-insaturado **108d** (1,98g, 10 mmols), LiAlH₄ (0,57 g, 1,5 equivalentes, 15 mmols) e THF anidro (20 mL) foram agitados por 4 horas a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica relâmpago (eluição 30% de AcOEt em hexanos), fornecendo o 3-alquenol **104d** (1,37 g, 7,5 mmols, 75%) como um óleo viscoso incolor.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁸ Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Murase, N.; Oishi, M.; Hirayama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3943.

$C_{12}H_{22}O$
PM= 182,30
Óleo incolor

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ)

<i>H-OH</i>	1,99 a 2,06 (m, 1H)
<i>H-C1</i>	3,66 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
<i>H-C2</i>	2,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
<i>H-C4</i>	5,52 a 5,54 (m, 1H)
<i>H-C5 a H-C8</i>	1,05 a 1,31 (m, 2H), 1,72 a 1,88 (m, 2H), 1,99 a 2,06 (m, 3H)
<i>H-C10</i>	0,86 (s, 9H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ)

<i>C1</i>	60,1
<i>C2</i>	40,6
<i>C3</i>	133,8
<i>C4</i>	124,5
<i>C5</i>	26,8*
<i>C6</i>	44,0
<i>C7</i>	24,1
<i>C8</i>	29,4*
<i>C9</i>	32,1
<i>C10</i>	27,2

*podem estar trocados

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

⁷⁸ Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Murase, N.; Oishi, M.; Hirayama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3943.

5.1.5 – Redução dos ésteres **106e** e **107e** com LiAlH_4

5.1.5.1 – Preparação de 2-(*E*)-cicloheptenil-propan-1-ol (**104e**)⁴⁴

Uma solução dos ésteres β,γ -insaturado **106e** e α,β -insaturados **107e** (5,81 g, 29,6 mmols) na proporção de 9:1, respectivamente, em THF anidro (30 mL), foi adicionado lentamente a 0°C, a uma solução de LiAlH_4 (1,68 g, 1,5 equivalentes, 44,4 mmols) em THF anidro (30 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3,5 horas, quando o sistema foi resfriado a 0°C e foram adicionadas lentamente água destilada e solução de H_2SO_4 10%, até pH 2 aproximadamente. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos com MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica relâmpago (eluição, 30% de AcOEt em hexanos), fornecendo o 3-alquenol **104e** (3,04 g, 19,7 mmols, 67%) como um óleo incolor.

Após purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, o 3-alquenol **104e** pôde ser isolado em 67% de rendimento com pureza adequada para o prosseguimento dos estudos.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

$C_{10}H_{18}O$
PM= 154,25
Óleo incolor

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ)

<i>H-OH</i>	1,71 a 1,79 (m, 1H)
<i>H-C1</i>	3,41 (s, 1H) e 3,43 (d, $J= 1,7$ Hz, 1H)
<i>H-C2</i>	2,23 a 2,35 (m, 1H)
<i>H-C4</i>	5,68 (t, $J= 6,5$ Hz, 1H)
<i>H-C5 a H-C9</i>	1,41 a 1,50 (m, 4H), 1,71 a 1,79 (m, 2H), 2,03 a 2,16 (m, 4H)
<i>H-C10</i>	0,96 (d, $J= 6,9$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ)

<i>C1</i>	65,0
<i>C2</i>	45,5
<i>C3</i>	145, 3
<i>C4</i>	128,6
<i>C5</i>	32,7 [#]
<i>C6 e C7</i>	27,2*
<i>C8</i>	28,2*
<i>C9</i>	29,2 [#]
<i>C10</i>	15,2

*, [#]podem estar trocados

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

5.2 – Reações de Oxidação em AcOH glacial

5.2.1 - Reação do 3-Alquenol 104a com TTA em AcOH glacial

A uma solução do 3-alquenol **104a** (0,032 g, 0,21 mmol) em AcOH glacial (0,6 mL) foi adicionado TTN.3H₂O (0,111 g, 0,25 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 17 minutos, quando foi filtrada sobre sílica gel (70-230 Mesh), eluindo-se com acetato de etila. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl, sendo então seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto analisado por cromatografia gasosa, cromatografia em camada delgada e RMN de ¹H, mostrando-se como uma mistura complexa de produtos, da qual não foi possível identificar e/ou isolar nenhum composto.

5.2.2 – Reação do 3-Alquenol 104c com TTN em AcOH glacial

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.2.1, o 3-alquenol **104c** (0,051g g, 0,36 mmol) em AcOH glacial (1,1 mL) e TTA (0,278 g, 0,72 mmol) foram agitados a temperatura ambiente por 27 minutos. O produto bruto foi analisado por cromatografia gasosa, cromatografia em camada delgada e RMN de ¹H, mostrando-se como uma mistura complexa de produtos, da qual não foi possível identificar e/ou isolar nenhum composto.

5.2.3 – Reação do 3-Alquenol 104d com TTN em AcOH glacial

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.2.1, o 3-alquenol **104d** (0,91 g, 0,5 mmol) em AcOH glacial (1,5 mL) e TTN.3H₂O (0,27 g, 0,6 mmol) foram agitados a temperatura ambiente (tempo variou de 1 a 20 minutos). O produto bruto foi analisado por cromatografia gasosa, cromatografia em camada delgada e RMN de ¹H, mostrando-se como uma mistura complexa de produtos, da qual não foi possível identificar e/ou isolar nenhum composto.

5.3 – Reações de Oxitaliação em HClO₄ 35% aquoso

a R₁ = R₂ = Me

b R₁ = *t*-Bu, R₂ = Me

c R₁ = Me, R₂ = H

d R₁ = *t*-Bu, R₂ = H

100a (30%, *trans:cis*, 4:1)

100b (45%, *trans:cis*, 5:1)

100c (16%)

100d (28%)

5.3.1 - Preparação de 3β,6α-dimetil-7α*H*-octaidro-benzofuran-3α-ol (**100a**)⁴⁵

A uma solução do 3-alquenol **104a** (0,42g, 3,0 mmols) em HClO₄ aquoso 35% (9 mL) foi adicionado TTN.3H₂O (2,0 g, 1,5 equivalentes, 4,5 mmols), o qual se dissolveu. A solução foi agitada por 15 minutos a temperatura ambiente quando foi adicionada água destilada. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica relâmpago (elução, 0-40% de AcOEt em hexanos), fornecendo os β-hidróxi-éteres **101a** e **101a'** (0,152g, 0,89 mmols, 30%) numa proporção de aproximadamente de 4:1, respectivamente. Os diastereoisômeros puderam ser separados através de coluna cromatográfica (elução, 0-40%, AcOEt em hexanos), obtendo-se o do produto majoritário **100a** como um óleo viscoso incolor.

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

C₁₀H₁₈O₂
PM= 170,25
Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	3,40 (dd, J= 8,7 Hz e J= 10,2 Hz, 1H), 4,09 (t, J= 8,7 Hz, 1H)
H-C3	2,23 a 2,36 (m, 1H)
H-C4	1,06 a 1,32 (m, 1H), 1,42 a 1,65 (m, 1H)
H-OH, H-C5, H-C6	1,42 a 1,65 (m, 4H)
H-C7	1,06 a 1,32 (m, 1H), 1,87 (dq, J= 2,4 Hz e 14,7 Hz, 1H)
H-C7a	3,69 (sl, 1H)
H-C8	0,90 (d, J= 6,5 Hz, 3H)
H-C9	0,93 (d, J= 6,9 Hz, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C2	71,9
C3	44,2
C3a	75,0
C4	29,4
C5	28,5
C6	26,4
C7	34,8
C7a	81,3
C8	22,0
C9	9,4

5.3.2 - Preparação de 3β-metil-6α-*tert*-butil-7α*H*-octaidro-benzofuran-3α-ol (100b)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.3.1, o 3-alquenol **104b** (0,54 g, 2,7 mmols), HClO₄ aquoso 35% (8,1 mL) e TTN.3H₂O (2,40 g, 2,0 equivalentes, 5,6 mmols) foram agitados a temperatura ambiente por 50 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica relâmpago (elução 0-50% de AcOEt em hexanos), fornecendo os éter cíclico **100b** e **100b'** (0,26g, 1,2 mmols, 45%) na proporção de 5:1, respectivamente. Os diastereoisômeros puderam ser separados através de coluna

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

cromatográfica (eluição 0-40%, AcOEt em hexanos), obtendo-se o produto **100b** (majoritário) como um sólido branco (PF= 99,6-100,3 °C).

C₁₃H₂₄O₂
PM= 212,33
Sólido branco

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	3,41 (dd, <i>J</i> = 8,5 Hz e 10,1 Hz, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H)
H-C3	2,23 a 2,37 (m, 1H)
H-OH	1,89 a 1,96 (m, 1H)
H-C4 a H-C6	1,11 a 1,66 (m, 5H)
H-C7	1,11 a 1,66 (m, 1H), 1,89 a 1,96 (m, 1H)
H-C7a	3,76 a 3,77 (m, 1H)
H-C9	0,86 (s, 9H)
H-C10	0,93 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)

RMN¹³C 75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C2	71,9
C3	44,1
C3a	75,0
C4	29,0
C5	21,8
C6	41,3
C7	27,2
C7a	81,7
C8	32,0
C9	27,3
C10	9,4

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

5.3.3 – Preparação de 6 α -metil-7 α H-octaidro-benzofuran-3 α -ol (**100c**)⁴⁵

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.3.1, o 3-alquenol **104c** (0,456 g, 3,25 mmols), HClO₄ aquoso 35% (9,8 mL) e TTN.3H₂O (1,734g, 1,2 equivalentes, 3,9 mmols), foram agitados a temperatura ambiente por 20 minutos quando foi adicionada água destilada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica relâmpago (elução 0-50% de AcOEt em hexanos), fornecendo o β -hidróxi-éter **100c** (0,082g, 0,52 mmols, 16%) como um óleo viscoso incolor.

C₉H₁₆O₂
PM= 156,22
Óleo incolor

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	3,81 a 4,04 (m, 2H)
H-C3	1,78 a 2,09 (m, 2H)
H-OH	2,13 (s, 1H)
H-C4 a H-C7	1,05 a 1,38 (m, 2H), 1,44 a 1,73 (m, 4H), 1,78 a 2,09 (m, 1H)
H-C7a	3,63 (t, J= 3,3 Hz, 1H)
H-C8	0,90 (d, J= 6,6 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C2	64,8
C3	39,8
C3a	75,0
C4	34,2*
C5	29,7
C6	26,1
C7	33,8*
C7a	80,1
C8	21,6

*podem estar trocados

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

5.3.4 – Preparação de 6 α -*tert*-butil-7 α H-octaidro-benzofuran-3 α -ol (**100d**)⁴⁵

Conforme o procedimento descrito no item 5.3.1, o 3-alquenol **104d** (0,44 g, 2,4 mmols), HClO₄ aquoso 35% (7,2 mL) e TTN.3H₂O (1,60 g, 1,5 equivalentes, 3,6 mmols) foram agitados a temperatura ambiente por 30 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica relâmpago (elução 0-50% de AcOEt em hexanos), fornecendo o β -hidróxi-éter **100d** (0,135 g, 0,68 mmol, 28%) como um sólido branco (PF= 77,2-78,3 °C).

C₁₂H₂₂O₂
PM= 198,30
Sólido branco

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

H-C2	3,83 a 4,01 (m, 2H)
H-OH, H-C3	1,55 a 2,07 (m, 3H)
H-C4 a H-C7	1,14 a 1,43 (m, 3H), 1,55 a 2,07 (m, 4H)
H-C7a	3,67 a 3,70 (m, 1H)
H-C9	0,86 (s, 9H)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C2	64,9
C3	40,1
C3a	74,9
C4	34,8
C5	22,2
C6	40,8
C7	26,7
C7a	80,6
C8	32,0
C9	27,3

⁴⁵ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.

5.4 – Preparação do Epóxi-Álcool **109** e Ciclização Catalisada por Base

5.4.1 – Preparação de 2-(8-oxa-biciclo[5.1.0]oct-1-il)propan-1-ol (**109**).⁴⁴

A uma solução do 3-alquenol **104e** (0,832 g, 5,4 mmols) em acetona (10,8 mL) e água destilada (10,8 mL), foram adicionados NaHCO₃ (1,77g, 21,6 mmols) e Oxone[®] (4,98 g , 8,1 mmols). A solução permaneceu sob agitação magnética por 10 minutos, quando foi adicionada água destilada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila os extratos orgânicos lavados solução saturada de NaCl, sendo então seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica relâmpago (eluição, 50% AcOEt em hexanos), fornecendo o epóxi-álcool **109** (0,818 g, 4,8 mmols, 89%) como um óleo incolor.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

$C_{10}H_{18}O_2$
PM= 170,25
Óleo incolor

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

<i>H-C1</i>	3,43 a 3,57 (m, 1H), 3,67 a 3,79 (m, 1H)
<i>H-C2</i>	1,80 a 2,10 (m, 1H)
<i>H-C4</i>	2,97 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 2,7 Hz e 6,3 Hz, 1H)
<i>H-C5 a H-C9</i>	1,10 a 1,30 (m, 1H), 1,40 a 1,66 (m, 6H), 1,80 a 2,10 (m, 3H)
<i>H-C10</i>	0,93 e 0,97 (d, J = 6,8 Hz, d, J = 7,0 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ) 2 diastereoisômeros

<i>C1</i>	64,8 e 64,9
<i>C2</i>	42,5 e 42,8
<i>C3</i>	65,2 e 65,7
<i>C4</i>	60,3 e 61,3
<i>C5</i>	30,8 [#] e 31,0 [#]
<i>C6</i>	23,8* e 24,0*
<i>C7</i>	24,3*
<i>C8</i>	28,3 [#] e 28,5 [#]
<i>C9</i>	28,6 [#] e 30,7 [#]
<i>C10</i>	12,8 e 13,0

*, # podem estar trocados

5.4.2 – Preparação de 3β -metil- 8α -*H*-octaidro-cicloepita[*b*]furan- 3α -ol (100e)⁴⁴ e 3α -metil- 8α -*H*-octaidro-cicloepita[*b*]furan- 3α -ol (100e')⁴⁴

A uma solução do 3,4 epóxido **109** (0,818g, 4,8 mmols) em DMSO (72 mL) e água destilada (24 mL), foi adicionado KOH (2,69 g, 48,0 mmols, 85% de pureza). A mistura foi aquecida até 120-130 °C (temperatura do banho), por 2 horas quando então

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

foi deixada a temperatura ambiente e adicionada água destilada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila os extratos orgânicos lavados solução saturada de NaCl, sendo então secos com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica relâmpago (elução, 50% AcOEt em hexanos), fornecendo os β-hidróxi-éteres **100e** e **100e'** (0,4666 g, 2,74 mmols, 57%) na proporção de 1:3, respectivamente, como um óleo incolor.

C₁₀H₁₈O₂

PM= 170,25

Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H</i> -C2	3,44 (dd, <i>J</i> = 8,1 Hz e 11,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 2,7 Hz e 11,1 Hz, 1H)
<i>H</i> -C4 a <i>H</i> -C8	1,26 a 2,12 (m, 10H)
<i>H</i> -C8a	3,93 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)
<i>H</i> -C9	0,92 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

C2	72,6
C3	44,0
C3a	82,9
C4	33,5 [#]
C5	31,2 [#]
C6	23,0 [*]
C7	25,6 [*]
C8	33,7 [#]
C8a	91,9
C9	7,8

[#]* podem estar trocados

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

100e'⁴⁴

$C_{10}H_{18}O_2$

PM= 170,25

Óleo incolor

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C2'</i>	3,56 (dd, <i>J</i> = 2,8 Hz e 8,3Hz, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 5,4 Hz e 8,3 Hz, 1H)
<i>H-C3'</i>	1,26 a 2,12 (m, 1H)
<i>H-OH'</i>	1,26 a 2,12 (m, 1H)
<i>H-C4'</i> a <i>H-C8'</i>	1,26 a 2,12 (m, 10H)
<i>H-C8a'</i>	3,75 (dd, <i>J</i> = 3,0 e 11,2 Hz, 1H)
<i>H-C9'</i>	1,01 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>C2'</i>	73,4
<i>C3'</i>	48,0
<i>C3a'</i>	84,3
<i>C4'</i>	36,8 [#]
<i>C5'</i>	30,7 [#]
<i>C6'</i>	22,7*
<i>C7'</i>	25,4*
<i>C8'</i>	33,2 [#]
<i>C8a'</i>	91,3
<i>C9'</i>	14,6

[#]* podem estar trocados

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

5.5 - Clivagem Oxidativa de β -Hidróxi-Éteres Promovida por RuO_4

5.5.1 - Clivagem Oxidativa com RuO_4 e NaIO_4 em $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$

5.5.1.1 - Preparação de *trans*-4,8-dimetil-oxonano-2,7-diona (**101a**)⁴³

A uma solução do β -hidróxi-éter **100a** (0,110 g, 0,647 mmols) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 5 mL), foram adicionados NaIO_4 (0,567 g, 2,65 mmols) e $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,004 g). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética vigorosa por 80 minutos, quando então foi adicionado 20 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução saturada Na_2SO_3 e seco com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101a** (0,078 g, 0,42 mmol, 65%) como óleo incolor.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

<p>101a⁴³</p>	<p>C₁₀H₁₆O₃ PM= 184,23 Óleo incolor IV (filme): 1719, 1739 cm⁻¹ EM m/z (%): 184 (0,2, M⁺)</p>
RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)	
<i>H-C3</i>	1,93 a 2,25 (m, 1H), 2,44 a 2,49 (m, 1H)
<i>H-C4</i>	1,93 a 2,25 (m, 1H)
<i>H-C5</i>	1,46 a 1,57 (m, 1H), 1,93 a 2,25 (m, 1H)
<i>H-C6</i>	1,93 a 2,25 (m, 1H), 2,64 (ddd, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H)
<i>H-C8</i>	3,16 a 3,26 (m, 1H)
<i>H-C9</i>	3,82 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz e 10,6 Hz, 1H), 4,90 (dd, <i>J</i> = 7,2 Hz e 10,6 Hz, 1H)
<i>H-C10</i>	0,97 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H)
<i>H-C11</i>	1,05 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H)
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)	
<i>C2</i>	173,8
<i>C3</i>	42,4
<i>C4</i>	30,0
<i>C5</i>	31,8
<i>C6</i>	41,1
<i>C7</i>	212,9
<i>C8</i>	43,5
<i>C9</i>	67,0
<i>C10</i>	22,5
<i>C11</i>	13,1

5.5.1.2 - Preparação de *trans*-4-*tert*-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (101b)⁴³

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.1.1, o β -hidróxi-éter **100b** (0,265 g, 1,25 mmols), $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 12,5 mL), NaIO_4 (1,096 g, 5,125 mmols) e $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,0078 g) foram agitados vigorosamente por 60 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101b** (0,165 g, 0,73 mmols, 58%) como um sólido branco (PF= 67,9-68,7 °C).

<p>101b⁴³</p>	<p>$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ PM= 226,31 Sólido branco IV (KBr): 1717, 1726 cm^{-1} EM m/z (%): 226 (1,76, M^+)</p>
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3, TMS, δ)	
H-C3	1,87 a 2,08 (m, 1H), 2,51 a 2,59 (m, 1H)
H-C4	1,53 a 1,68 (m, 1H)
H-C5	1,53 a 1,68 (m, 1H), 1,87 a 2,08 (m, 1H)
H-C6	2,20 a 2,30 (m, 1H), 2,51 a 2,59 (m, 1H)
H-C8	3,27 a 3,29 (m, 1H)
H-C9	3,86 (t, $J= 10,2$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J=6,0$ Hz e 10,2 Hz, 1H)
H-C11	0,88 (s, 9H)
H-C12	0,99 (d, $J= 6,7$ Hz, 3H)
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3, TMS, δ)	
C2	174,7
C3	37,0
C4	45,4
C5	24,3
C6	46,2
C7	214,3
C8	41,2
C9	67,5
C10	33,6
C11	26,9
C12	12,7

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

5.5.1.3 - Preparação de 4-metil-oxonano-2,7-diona (101c**)⁴³ e 2,3,6,7-tetraidro-6-metilbenzofuran-4(5*H*)-ona (**124**)**

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.1.1, o β-hidróxi-éter **101c** (0,087 g, 0,56 mmol), CH₃CN:H₂O (1:1, 5,6 mL), NaIO₄ (0,491g, 2,29 mmols) e RuCl₃·nH₂O (3 mol%, *c.a.* 0,0035 g) foram agitados vigorosamente por 45 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101c** e a benzofuranona **124** (0,036 g, 0,24 mmol, 36%) na proporção aproximada de 1:1, respectivamente, como um óleo incolor.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

101c C₉H₁₄O₃

PM = 170, 21

124 C₉H₁₂O₂

PM = 152, 19

Óleo incolor

IV (filme): 1739, 1711 cm⁻¹

EM m/z (%): 170 (1,15, M⁺), 152 (8,30, M⁺)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C3</i>	1,89 a 2,29 (m, 1H), 2,34 a 2,77 (m, 1H)
<i>H-C4</i>	1,89 a 2,29 (m, 1H)
<i>H-C5</i>	1,51-1,63 (m, 1H), 1,89 a 2,29 (m, 1H)
<i>H-C6</i>	1,89 a 2,29 (m, 1H), 2,34 a 2,77 (m, 1H)
<i>H-C8</i>	2,34 a 2,77 (m, 1H), 2,88 (td, <i>J</i> = 6,8 Hz e 13,4 Hz, 1H)
<i>H-C9</i>	4,39 (td, <i>J</i> = 6,9 Hz e 11,0 Hz, 1H), 4,76 (td, <i>J</i> = 6,9 Hz e 11,0 Hz, 1H)
<i>H-C10</i>	0,99 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H)

<i>H-C2'</i>	4,51 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H)
<i>H-C3'</i>	2,51 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H)
<i>H-C5</i>	2,34 a 2,77 (m, H)
<i>H-C6'</i>	1,89 a 2,29 (m, 1H)
<i>H-C7'</i>	1,89 a 2,29 (m, 2H)
<i>H-C8'</i>	1,10 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)

RMN ¹H (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>C2</i>	173,9	<i>C2'</i>	69,4
<i>C3</i>	42,5	<i>C3'</i>	33,9*
<i>C4</i>	31,6	<i>C3a'</i>	113,9
<i>C5</i>	32,0	<i>C4'</i>	189,4
<i>C6</i>	41,2	<i>C5'</i>	40,6
<i>C7</i>	210,8	<i>C6'</i>	28,3
<i>C8</i>	41,3	<i>C7'</i>	35,6*
<i>C9</i>	60,4	<i>C7a'</i>	177,1
<i>C10</i>	22,8	<i>C8'</i>	21,6

*podem estar trocados.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

5.5.1.4 - Preparação da 4-*tert*-butil-oxonano-2,7-diona (**101d**)⁴³ e de 6-*tert*-butil-2,3,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(5*H*)-ona (**125**)⁷⁹

*apenas traços de **125**

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.1.1, o β -hidróxi-éter **100d** (0,130 g, 0,66 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 9,8 mL), NaIO_4 (0,0578 g, 2,7 mmols), $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,004 g) foram agitados vigorosamente por 70 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101d** (0,0508 g, 0,43 mmol, 36%) com traços da benzofuranona **125**. Os dados espectroscópicos dos produtos encontram-se no item 5.5.2.4.

5.5.1.5 - Preparação de 9-metil-oxecano-2,8-diona (**101**)⁴⁴, *trans*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-cicloeppta[*b*]furan-2-ona (**122e**) e *cis*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-cicloeppta[*b*]furan-2-ona (**122e'**)

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

⁷⁹ Albin, P.; Blum, J.; Dunkelblum, E.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2402.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.1.1, a mistura dos β -hidróxi-éteres **100e** e **100e'** na proporção de 1:2 respectivamente (0,172g, 1,01 mmols) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 10 mL), NaIO_4 (0,886 g, 4,14 mmols), $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,0063 g) foram agitados vigorosamente por 5 horas. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101e** (0,0568g, 31%) e uma mistura das hidróxi-lactonas **122e** e **122e'** e do β -hidróxi-éter **100e** na proporção de 2:4:1 (0,025g), respectivamente. Os dados espectroscópicos dos produtos encontram-se no item 5.5.2.5.

5.5.2 - Clivagem Oxidativa com RuO_4 em AcOEt/MeCN/ H_2O

5.5.2.1 - Preparação de *trans*-4,8-dimetil-oxonano-2,7-diona (**101a**)⁴³

A uma solução do β -hidróxi-éter **100a** (0,100 g, 0,6 mmols) em $\text{AcOEt}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:2:3, 4,2 mL), foram adicionados NaIO_4 (0,526g, 2,46 mmols), $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,0037 g) A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética vigorosa por 45 minutos, quando então foi adicionada 12 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução saturada Na_2SO_3 e seco com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101a** (0,065 g, 0,35 mmol, 58%) como óleo incolor. Os dados espectroscópicos do produto encontram-se no item 5.5.1.1.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

5.5.2.2 - Preparação de *trans*-4-*tert*-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (**101b**)⁴³

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.2.1, o β -hidróxi-éter **100b** (0,107g, 0,5 mmols) em AcOEt:CH₃CN:H₂O (2:2:3, 3,5 mL), NaIO₄ (0,438 g, 2,05 mmols) e RuCl₃.*n*H₂O (3 mol%, *c.a.* 0,003 g) foram agitados vigorosamente por 50 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101b** (0,077 g, 0,34 mmol, 68%) como um sólido branco. Os dados espectroscópicos do produto encontram-se no item 5.5.1.2.

5.5.2.3 - Preparação de 4-metil-oxonano-2,7-diona (**101c**)⁴³ e 2,3,6,7-tetraidro-6-metilbenzofuran-4(5*H*)-ona (**124**)

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.2.1, o β -hidróxi-éter **101c** (0,126 g, 0,8 mmols) em AcOEt:CH₃CN:H₂O (2:2:3, 5,7 mL), NaIO₄ (0,567 g, 2,65 mmols), RuCl₃.*n*H₂O (3 mol%, *c.a.* 0,005 g) foram agitados vigorosamente por 50 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101c** e a benzofuranona **124** (0,056 g, 0,33 mmol, 41%) na proporção de 1:1, respectivamente, como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos do produto encontram-se no item 5.5.1.3.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

5.5.2.4 - Preparação da 4-*tert*-butil-oxonano-2,7-diona (101d)⁴³ e de 6-*tert*-butil-2,3,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(5*H*)-ona (125).⁷⁹

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.2.1, o β-hidróxi-éter **100d** (0,139 g, 0,7 mmols) em AcOEt:CH₃CN:H₂O (2:2:3, 4,9 mL), NaIO₄ (0,614g, 2,87 mmols), RuCl₃·nH₂O (3 mol%, *c.a.* 0,004 g) foram agitados vigorosamente por 70 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101d** e a benzofuranona **125** (0,046 g, 0,22 mmol, 31%) na proporção de 9:1, respectivamente, como um óleo incolor.

Obs: Os dados espectroscópicos de RMN ¹H para o produto majoritário **101d** foram obtidos do espectro da mistura **101d/125** (p. 152) por comparação com os dados anteriormente obtidos em nosso grupo.⁴³

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

⁷⁹ Albin, P.; Blum, J.; Dunkelblum, E.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2402.

101d C₁₂H₂₀O₃

PM= 212,29

125 C₁₂H₁₈O₂

PM= 194, 27

Óleo incolor

IV (filme): 1740, 1708 cm⁻¹

EM m/z (%): 212 (4,7, M⁺), 194 (1,1, M⁺)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C3</i>	1,91 a 2,58 (m, 2H)
<i>H-C4</i>	1,51 a 1,63 (m, 1H)
<i>H-C5</i>	1,51 a 1,63 (m, 1H), 1,91 a 2,37 (m, 1H)
<i>H-C6</i>	1,91 a 2,58 (m, 2H)
<i>H-C8</i>	1,91 a 2,37 (m, 1H), 3,10 (ddd, <i>J</i> = 6,3 Hz, 10,2 Hz e 13,2 Hz, 1H)
<i>H-C9</i>	4,36 (td, <i>J</i> = 5,1 Hz e 10,0 Hz, 1H), 4,72 (ddd, <i>J</i> = 3,3 Hz, 6,3 Hz e 10,0 Hz, 1H)
<i>H-C11</i>	0,88 (s, 9H)

H-C2' 4,50 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H)

H-C3' 1,91 a 2,58 (m, 2H)

H-C5a H-C7' 1,91 a 2,58 (m, 5H)

H-C9' 0,89 (s, 9H)

RMN ¹H (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>C2</i>	174, 8	<i>C2'</i>	69,4
<i>C3</i>	37,1	<i>C3'</i>	35,6*
<i>C4</i>	46,7	<i>C3a'</i>	114,3
<i>C5</i>	24,5	<i>C4'</i>	189,4
<i>C6</i>	46,2	<i>C5'</i>	44, 9
<i>C7</i>	211,2	<i>C6'</i>	34,2
<i>C8</i>	39,1	<i>C7'</i>	32,1*
<i>C9</i>	61,6	<i>C7a'</i>	177,0
<i>C10</i>	33,7	<i>C8'</i>	33,7
<i>C11</i>	27,0	<i>C9'</i>	27,0

*podem estar trocados

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

⁷⁹ Albin, P.; Blum, J.; Dunkelblum, E.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2402.

5.5.2.5 Preparação de 9-metil-oxecano-2,8-diona (101**)⁴⁴, *trans*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-ciclohepta[*b*]furan-2-ona (**122e**) e *cis*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-ciclohepta[*b*]furan-2-ona (**122e'**)**

^acontaminado com material de partida

Conforme o procedimento geral descrito no item 5.5.2.1, os β -hidróxi-éteres **100e** e **100e'** na proporção de 1:3 respectivamente (0,180 g, 1,1 mmols) em $\text{AcOEt}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:2:3, 7,7 mL), NaIO_4 (0,965 g, 4,51 mmols), $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%, *c.a.* 0,007 g) foram agitados vigorosamente por 120 minutos. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, 50% de AcOEt em hexanos), fornecendo a ceto-lactona **101e** (0,071 g, 0,38 mmol, 35%) como um óleo incolor e as hidróxi-lactonas **122e/122e'** (0,024 g, 0,13 mmol, 12%) na proporção de 1:1, respectivamente, como um óleo incolor, contaminado com o material de partida.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

$C_{10}H_{16}O_3$

PM= 184,23

Óleo incolor

IV (filme): 1738, 1713 cm^{-1}

EM m/z (%): 184 (4,1, M⁺)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>H-C3</i>	2,22 a 2,41 (m, 2H)
<i>H-C4 a H-C6</i>	1,14 a 1,25 (m, 1H), 1,45 a 1,90 (m, 5H)
<i>H-C7</i>	2,69 (ddd, <i>J</i> = 3,7 Hz, 9,1 Hz e 14,9 Hz, 1H), 2,22 a 2,41 (m, 1H)
<i>H-C9</i>	3,27 a 3,39 (m, 1H)
<i>H-C10</i>	4,04 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 5,6 e 10,5 Hz, 1H)
<i>H-C11</i>	1,02 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS, δ)

<i>C2</i>	173,0
<i>C3</i>	34,9
<i>C4</i>	22,0*
<i>C5</i>	23,0*
<i>C6</i>	25,0*
<i>C7</i>	41,8
<i>C8</i>	214,6
<i>C9</i>	42,8
<i>C10</i>	67,1
<i>C11</i>	12,4

* podem estar trocados

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

$C_{10}H_{16}O_3$

PM= 184,23

Óleo incolor

IV (filme): 1756 cm^{-1}

EM m/z (%): 184 (4,0, M^+)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS, δ)

$H\text{-C3}/H\text{-C3}'$	2,52 (q, $J= 7,3\text{ Hz}$, 1H), 2,74 (q, $J= 7,6\text{ Hz}$, 1H)
$H\text{-OH}/ H\text{-OH}'$	1,41 a 2,07 (m, 1H)
$H\text{-4 a } H\text{-C8}/H\text{-C4}' \text{ a } H\text{-C8}'$	1,41 a 2,07 (m, 10H)
$H\text{-C8a}/H\text{-C8a}'$	4,35 (dd, $J= 2,1\text{ Hz e } 12\text{ Hz}$, 1H), 4,41 (dd, $J= 2,7\text{ Hz e } 9,1\text{ Hz}$, 1H)
$H\text{-C9}/H\text{-C9}'$	1,18 (d, $J= 7,3\text{ Hz}$, 3H), 1,20 (d, $J= 7,6\text{ Hz}$, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS, δ)

$C2/C2'$	177,9 e 177,8
$C3/C3'$	47,9 e 44,5
$C3a/C3a'$	80,4 e 80,2
$C4/C4'$	37,9 e 32,7
$C5/C5'$	21,3 e 22,3
$C6/C6'$	29,9* e 31,0*
$C7/C7'$	22,5 e 26,3
$C8/C8'$	29,3* e 30,5*
$C8a/C8a'$	88,3 e 90,9
$C9/C9'$	10,3 e 6,9

* podem estar trocados

Obs.: Não é possível, somente com os dados destes espectros de RMN ^1H e ^{13}C , atribuir inequivocamente os deslocamentos químicos para os hidrogênios e os carbonos **122e** e **122e'**.

5.5.3 - Clivagem Oxidativa com RuO₄ e Oxone® em MeCN/H₂O

5.5.3.1 - Preparação de *trans*-4,8-dimetil-oxonano-2,7-diona (**101a**)⁴³ e *cis*-4,8-dimetil-oxonano-2,7-diona (**101a'**)⁴³

A uma solução da mistura dos β-hidróxi-éteres **100a** e **100a'** (*trans:cis*, 4:1, respectivamente, 0,100 g, 0,59 mmols) em CH₃CN:H₂O (1:1, 11 mL), foram adicionados Oxone® (1,10 g, 3,0 equivalentes, 1,8 mmols), NaHCO₃ (0,31 g, 6,2 equivalentes, 3,7mmols) e RuCl₃.nH₂O (4 mol%, *ca.* 0,005 g). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 1,5 horas, quando então foi adicionada H₂O. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado em coluna contendo sílica-gel, lavando-se com diclorometano. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo as ceto-lactonas **101a** e **101a'** (0,0511 g, 47%, 0,28 mmol) como óleo incolor na proporção de 3:1, respectivamente, determinada por RMN ¹H. Os dados espectroscópicos do produto majoritário **101a** encontram-se no item 5.5.1.1.

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

5.5.3.2 – Preparação de *trans*-4-*tert*-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (101b**)⁴³ e *cis*-4-*tert*-butil-8-metil-oxonano-2,7-diona (**101b'**)⁴³**

Conforme o procedimento descrito no item 5.5.3.1 os β-hidróxi-éteres **100b** e **100b'** (trans:cis, 5:1, respectivamente, 0,1013 g, 0,48 mmols), CH₃CN:H₂O (1:1, 10 mL), Oxone® (0,885 g, 3,0 equivalentes, 1,44 mmols), NaHCO₃ (0,25 g, 6,2 equivalentes, 2,98 mmols) e RuCl₃.nH₂O (4 mol%, ca. 0,004 g) foram agitados por 90 minutos. As ceto-lactonas **101b** e **101b'** (0,03g, 0,13 mmols, 27%) foram obtidas como uma mistura de aproximadamente 5:1 determinado por RMN ¹H, após separação em coluna cromatográfica (40% AcOEt em hexanos). Os dados espectroscópicos do produto majoritário **101b** encontram-se no item 5.5.1.2.

5.5.3.3 – Preparação de 9-metil-oxecano-2,8-diona (101e**)⁴⁴, *trans*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-cicloepita[b]furan-2-ona (**122e**) e *cis*-octaidro-3a-hidróxi-3-metil-cicloepita[b]furan-2-ona (**122e'**)**

⁴³ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.

⁴⁴ Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.

A uma solução da mistura dos β -hidróxi-éteres **100e e 100e'** (*trans:cis*, 1:2, respectivamente, 0,174 g, 1,02 mmols) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 20 mL), foram adicionados $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mol%, 511 μL de uma solução 0,1M), Oxone[®] em três porções no decorrer da reação (1,254 g, 2,04 mmols, no início da reação e a cada 30 minutos, no total de 3,762 g, 6,12 mmols), e NaHCO_3 (1,285 g, 15,3 mmols). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética vigorosa por 120 minutos, quando então foi adicionado 20 mL de acetato de etila. A suspensão resultante foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi lavado com solução saturada Na_2SO_3 e seco com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente, AcOEt), fornecendo a ceto-lactona **101e**, as hidróxi-lactonas **122e/122e'** (0,0462 g, 24%), na proporção de 3:1, respectivamente, juntamente com traços do diol **123**. Os dados espectroscópicos dos produtos **101e** e **122e/122e'** encontram-se no item 5.5.2.5.

5.6 - Reações com Co-oxidantes sem $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

5.6.1 – Reação de **101a** com Oxone® sem $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

A uma solução do β -hidróxi-éter **100a** (0,058 g, 0,34 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 3,4 mL), foram adicionados Oxone® (0,672 g, 3,0 equivalentes, 1,02 mmol) e NaHCO_3 (0,177 g, 6,2 equivalentes, 2,11 mmols). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, sendo monitorada por cromatografia gasosa. Após este período o material de partida **100a** pode ser recuperado sem ter sido observada formação de qualquer produto.

Figura 10. Cromatogramas da reação de **100a** com Oxone sem $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

5.6.2 - Reação de **101a** com NaIO_4 sem $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

A uma solução do β -hidróxi-éter **100a** (0,1035 g, 0,61 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN:H}_2\text{O}$ (1:1, 6,1 mL), foram adicionados NaIO_4 (0,535 g, 3,0 equivalentes, 2,5 mmols). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, sendo monitorada por cromatografia gasosa. Após este período o material de partida **100a** pode ser recuperado sem ter sido observada formação de qualquer produto.

Figura 11. Cromatogramas da reação de **100a** com NaIO_4 sem $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

ESPECTROS

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 104a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 104a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 104b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 104b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 104c (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 104c (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 104d (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 104d (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 104e (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 104e (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 104e (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100a (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100a (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100b (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100b (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 100c (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 100c (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 100c (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 100c (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100d (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100d (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100d (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100d (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 109 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 200 MHz de 109 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 109 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 50 MHz de 109 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100e e 100e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 100e e 100e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100e e 100e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100e e 100e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 100e e 100e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101a (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101a (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101b (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101b (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101c e 124 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101c e 124 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101c e 124 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101c e 124 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101c e 124 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101d e 125 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101d e 125 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101d e 125 (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101d e 125 (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101e (CDCl_3 , TMS, δ)

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 101e (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 101e (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 122e e 122e' (CDCl_3 , TMS, δ)^{*}

* Contaminado com material de partida.

Expansão do Espectro de RMN ^1H 300 MHz de 122e e 122e' (CDCl_3 , TMS, δ)

Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 122e e 122e' (CDCl_3 , TMS, δ)^{*}

* Contaminado com material de partida.

Expansão do Espectro de RMN ^{13}C 75 MHz de 122e e 122e' (CDCl_3 , TMS, δ)^{*}

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- 1- Rousseau, G.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777.
- 2- Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 843.
- 3- Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T *Chem. Lett.* **1998**, 831.
- 4- Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Shin, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10583.
- 5- Tapiolas, D. M.; Roman, M.; Fenical, W.; Stout, T.J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4682.
- 6- Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239.
- 7- Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano M. K.; Longo, L. S., Jr. *Quim. Nova* **2008**, 31, 885.
- 8- Niwa, H.; Wakamatsu, K.; Yamada, K *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4543.
- 9- Kigoshi, H.; Niwa, H.; Yamada, K.; Stout, T.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2427.
- 10- Luo, X., Li, F; Hong, J; Lee, C-O., Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 567.
- 11- Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M.; *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 365.

- 12- Ferraz; H. M. C; Longo Jr., L. S.; Bombonato, F. I. *Synthesis* **2007**, 3261.
- 13- Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y; Mooberry, S.L; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3479.
- 14- Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. J. *Nat. Prod.* **2003**, 66, 412.
- 15- Chuman, T.; Sivinski, J.; Heath, R. R.; Calkins, C. O.; Tumlinson, J. H.; Battiste, M. A.; Wydra, R. L.; Strekowski, L.; Nation, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6561.
- 16- Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Zweerink, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7605.
- 17- Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.
- 18- Longo, L. S., Jr; Bombonato, F. I.; Ferraz, H. M. C. *Quím. Nova* **2007**, 30, 415.
- 19- Borowitz, I. J.; Rapp, R. D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1370.
- 20- Silva, R.S. F.; Guimarães, T. T.; Teixeira, D. V.; Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; Simone, C.A.; Soares, J. G.; Cioletti, A. G.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1074.
- 21- Borowitz, I. J.; Gonis, G. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1151.
- 22- Borowitz, I. J., Gonis, G., Kelsey, R., Rapp, R., Williams, G. J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.

- 23- Immer, H.; Bagli, J. F. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2457.
- 24- Graffe, B.; Sacquet, M.-C.; Maitte, P. *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1979**, 350.
- 25- Torii, S. Inokuchi, T.; Kondo, K. *J. Org. Chem* **1985**, 50, 4980.
- 26- Baskaran, S.; Islam, I.; Raghavan, M.; Chandrasekaran, S. *Chem. Lett.* **1987**, 1175.
- 27- Wakamatsu, T.; Akasaka, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2751.
- 28- Tsushima, K.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4345.
- 29- Moricz, A.; Gassmann, E.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 663.
- 30- Sugimone, H.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3715.
- 31- Sugimone, H.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3371.
- 32- Freire, R.; Marrero, J.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 383.
- 33- Kaino, M.; Naruse, N.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5814.
- 34- Posner, G. H.; Webb, K. S.; Asirvatham, E.; Jew, S.-s.; Degl'Innocenti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4754.
- 35- Posner, G. H.; Hatcher, M. A.; Maio, W. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4301.
- 36- Schreiber, S. L.; Hulin, B.; Liew, W-F. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2945.

- 37- Ogibin, Y. N.; Terent'ev, A. O.; Ananikov, V. P. ; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50, 2149.
- 38- Araújo, H. C.; Mahajan, J. R. *Synthesis* **1978**, 228.
- 39- Das, J.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11709.
- 40- Bond, S.; Perlmutter, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1779.
- 41- a) Ferraz, H. M.C.; Longo, L. S., Jr.; Grazini, M. V. A.; Brockson, U.; Brockson, T. *Synthesis* **2002**, 2155. b) Ferraz, H. M.C.; Longo, L. S., Jr.; Grazini, M. V. A.; Brockson, T. J.; Brockson, U. *Synthesis* **2003**, 316.
- 42- Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- 43- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1337.
- 44- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.
- 45- Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3518.
- 46- Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 399.
- 47- Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brockson, T. J.; Brockson, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1497.
- 48- Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1899.

- 49- Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1716.
- 50- Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A; Silva Jr., L. F.; Longo Jr., L. S. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1953.
- 51- Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. de O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 751.
- 52- Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. de O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- 53- Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021.
- 54- Montgomery, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7820.
- 55- Edwards, J. O.; Pater, R. H.; Curci, R.; Di Furia, F. *Photochem. Photobiol.* **1979**, 30, 63.
- 56- Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc.Chem. Res.* **1989**, 22, 205.
- 57- Masamune, T.; Sato, S.; Abiko, A.; Ono, M.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2895.
- 58- Djerassi, C.; Engle, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838.
- 59- Giddings, S.; Mills, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1103.
- 60- Wolfe, S.; Hasan, S. K.; Campbell, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1420.

- 61- Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.
- 62- Plietker, B. *Synthesis* **2005**, 2453.
- 63- The Merck Index. 14th ed. Whitehouse Station (N. J.): Merck & Co.; 2006. Ruthenium Tetroxide; p.1433.
- 64- Khan, F. A.; Prabhudas, B.; Dash, J.; Sahu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9558.
- 65- Shing, T. K. M; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2312.
- 66- Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353.
- 67- Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402.
- 68- Cornely, J.; Ham, L. M. S.; Meade, D. E.; Dragojlovic, V. *Green Chem.* **2003**, 5, 34.
- 69- Nunes, M. R.dos S. Tese de Doutorado, USP, **2002**.
- 70- Bakke, J. M.; Frohaug, A. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 310.
- 71- Kitagawa, I.; Tsujii, S.; Nishikawa, F.; Shibuya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2639.
- 72- Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**, Pergamon Press, Nova Yorque.
- 73- Chavan, S. P.; Zudaïdha, P. K.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4605.

- 74- Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327.
- 75- Greve, B.; Imming, P.; Laufer, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1221.
- 76- Greve, B.; Imming, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8058.
- 77- Fujita, T.; Watanabe, S.; Mihar, K.; Itoh, K.; Sugahara, K. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1985**, 35A, 57.
- 78- Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Murase, N.; Oishi, M.; Hirayama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3943.
- 79- Albin, P.; Blum, J.; Dunkelblum, E.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2402.

SÚMULA CURRICULAR

Súmula Curricular

Dados Pessoais

Nome: Alexsandra Cristina Scalfo

Local e data de Nascimento: 06/08/1974 São Paulo – SP

Educação

E.E.S.G. "Alexandre Von Humboldt"

São Paulo – SP 1991

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo

Bacharelado em Farmácia-Bioquímica

Modalidade: Fármacos e Medicamentos

São Paulo – SP 1998

Ocupação

Bolsista de Mestrado CNPq de março de 2005 a março de 2007.

Publicações

Comunicações em Congressos

Ferraz, H. M. C.; Longo Jr, L. S.; Scalfo, A. C. Estudos visando à obtenção de ceto-lactonas de anel médio, 30^a RASBQ (QO-035) – 2007.

Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Scalfo, A. C. Dehydroiodination of cyclic β -iodo-ethers, 8th BMOS (PS-153) – 1998.

Artigos Completos

Ferraz, H. M. C., Sano, M. K.; Scalfo, A. C. "Tellurium and Iodine Promoted Cyclofunctionalization of Alkenyl Substituted β -Keto-Esters" *Synlett* **1999**, 567-568.