Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese de butirolactonas auto-reguladoras de bactérias *Streptomyces*”

Mirela Inês de Sairre

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Química

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese de butirolactonas auto-reguladoras de bactérias *Streptomyces*”

Mirela Inês de Sairre

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

*“Feliz é aquele que transfere o que sabe,
e aprende o que ensina”
(Cora Coralina)*

Dedicatória

Ao meu filho

*Dedico esta Tese ao meu filho Gabriel, uma benção na minha vida,
Uma criança que, através de seu amor verdadeiro,
sempre me trouxe Paz e Felicidade,
até nos momentos difíceis enfrentados nestes anos,
Seu olhar inocente, seu sorriso, seu abraço, seu beijo, seu carinho,
sempre foram impulsos para recomeçar um novo dia.*

À Família

*À minha querida mãe, Sônia, uma mulher forte que me ensinou a lutar,
esteve presente em todos os momentos, me apoiando nas decisões,
e tentando compreender as mais variadas situações,
seus cuidados e afetos, comigo e com meu filho, foram essenciais nesta caminhada;*

Ao meu pai, Fauze, que me ensinou a crescer na honestidade;

Ao meu irmão Anibal, pela constante preocupação, amizade e incentivo;

*Às minhas irmãs Érika e Taysa, minha sobrinha Manuela
e também aos meus cunhados, Roque e Sandro,
pelo carinho, incentivo, compreensão, amizade e,
por proporcionarem, muitas vezes, momentos felizes de reunião familiar;*

*Aos meus familiares em geral, que de alguma forma, ou mesmo pelo próprio
significado de família e união, me apoiaram e contribuíram para este trabalho.*

Meus agradecimentos

A Deus;

Ao Prof. Dr Paulo Marcos Donate, por tudo que aprendi com sua orientação, dedicação, paciência e amizade ao longo desses anos;

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, pelos ensinamentos e contribuições em alguns momentos do trabalho;

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela amizade e colaboração;

Ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena pelo carinho, amizade e colaboração na realização dos estudos teóricos;

Ao Dr. Daniel Frederico, pela colaboração, convivência e amizade;

À minha grande amiga Erika, pela cumplicidade em todos os momentos, pelas discussões, sugestões, carinho, sinceridade e pela ótima convivência desde a graduação, iniciação científica até a conclusão deste trabalho;

Ao meu grande amigo Kleber, pela convivência, amizade e contribuição neste trabalho;

À Mércia, pela sincera amizade, dedicação, consideração e pelas análises de HPLC;

À Virginia, pela amizade e incontestável competência na obtenção dos espectros de RMN;

À Cristina, pelas análises de GC/MS;

Ao Djalma, pela amizade e pelos espectros de IV;

Aos amigos do LSO: Aline, Valquíria, Adriana, Rosângela, Susi, Juliana, Ana Lúcia, Felipe, Gilberto, Miro, Álvaro, Ricardo, Paulo, Valdemar, Adilson, Luis Carlos, Francisco, Marco Antônio, Shirley, Emílio, Giovanna, Vinícius, Daiane, Ellen, Roberta, Rodrigo (Pena), Rodrigo, Viviani e Edilene;

Aos alunos de Iniciação Científica que comigo trabalharam e muito contribuíram: Luiz Felipe (Magrelo), André, Fausto e Carlos Frederico (Perê);

Às amigas de laboratórios vizinhos, Fabiana, Eliana e Andréia, pelos momentos agradáveis e alegres;

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Bel, Sônia, Emerson, André, Lousane, Vera e Olímpia, pela amizade e atenção durante todos esses anos;

Às funcionárias da Seção de Pós-Graduação: Denise, Inês e Sônia, também pela amizade e atenção;

Às amigas Raquel e Verônica, pelo apoio e companheirismo em todos os momentos;

A todos os docentes do Departamento de Química, pelo aprendizado.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho;

À CBMM (Companhia Brasileira de Mineralogia e Mineração) pelo fornecimento do catalisador óxido de nióbio V;

À FAPESP pelo apoio financeiro.

Índice

<i>Algumas abreviações.....</i>	<i>1</i>
<i>Resumo.....</i>	<i>3</i>
<i>Summary.....</i>	<i>5</i>
<i>I. Introdução.....</i>	<i>7</i>
<i>II. Objetivos.....</i>	<i>21</i>
<i>III. Planejamento Sintético.....</i>	<i>23</i>
<i>IV. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos.....</i>	<i>27</i>
<i>V. Conclusões.....</i>	<i>77</i>
<i>VI. Parte Experimental.....</i>	<i>80</i>
<i>VII. Espectros Seleccionados.....</i>	<i>125</i>
<i>VIII. Referências Bibliográficas.....</i>	<i>199</i>

Algumas abreviações

APTS – Ácido *p*-toluenossulfônico

B3LYP – Três parâmetros de Becke associados ao funcional de correlação de Lee, Yang e Parr

BnBr – Brometo de benzila

BnOCH₂Cl – Cloreto de benziloximetila

BnOH – Álcool benzílico

Bpy – Bipyridina

¹³C{H} – Carbono totalmente desacoplado de hidrogênio

cc-pVDZ – *Correlation-consistent polarized Valence Double Zeta*

ClTi(*i*-PrO)₃ – Triisopropóxido de clorotitânio

DBU – 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DPEA – Diisopropiletilamina

DMAP – Dimetilaminopiridina

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilssulfóxido

DEPT-135 – *Distortionless enhancement by polarization transfer – angle 135°*

DNPBA – Ácido 3,5-dinitroperoxibenzóico

HMBC – *Heteronuclear multiple-bond correlation*

HMQC - *Heteronuclear multiple-quantum coherence*

HMDS – Hexametildisilazano

HOMO – *Highest occupied molecular orbital*

HPLC – *High pressure liquid chromatography*

L* – Ligante quirais

LDA – Diisopropilamideto de lítio

LUMO – *Lowest unoccupied molecular orbital*

MCPBA – Ácido *m*-cloroperoxibenzóico

MsCl – Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)

NBS – *N*-bromosuccinimida

OAc – Acetato

OMs – Mesilato

OTs – Tosilato

Py – Piridina

THF – Tetra-hidrofurano

[Ti(O*i*-Pr)₄] – Tetraisopropóxido de titânio

TMS-Cl – Clorotrimetilsilano

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

VO(acac)₂ – Acetilacetionato de vanadila

Resumo

“Streptomyces” são bactérias filamentosas Gram-positivas bastante conhecidas pela capacidade de produzir uma grande variedade de metabólitos secundários e substâncias biologicamente ativas. Essas atividades são controladas por alguns compostos de baixo peso molecular, denominados butirolactonas autoreguladoras.

A maioria desses compostos com propriedades autoreguladoras possui como característica estrutural comum a presença de um esqueleto γ -butirolactônico 2,3-dissubstituído, mas mostram pequenas diferenças estruturais na cadeia lateral. Essas moléculas, cujas estruturas são mostradas abaixo, são classificadas nos tipos: “virginiae” butanolidas (VB) A-E (1-5), fatores de Gräfe (6-7), butanolida IM-2 (8), o fator-I (9) e o fator-A (10).

Neste trabalho foram desenvolvidos estudos visando testar um novo caminho sintético para a obtenção de análogos do fator-A (10) e, através da redução enantiosseletiva da carbonila da cadeia lateral dos compostos obtidos, seria possível sintetizar também as outras butirolactonas autoreguladoras (1-9).

Inicialmente, o intermediário necessário para a síntese dos compostos desejados foi preparado através de uma reação de transesterificação, a qual foi amplamente estudada. Em seguida, uma reação de ciclização intramolecular deste intermediário daria origem aos análogos do fator-A de interesse. Entretanto, após várias tentativas empregando diferentes condições reacionais, não foi possível obter tais compostos. Com intuito de explicar e confirmar os resultados experimentais obtidos realizou-se cálculos teóricos que possibilitaram concluir este estudo de maneira apropriada.

Outras duas abordagens sintéticas para a preparação de análogos do fator-A (**10**) foram também desenvolvidas e testadas. No entanto, apresentaram dificuldades no decorrer da execução e, conseqüentemente, não forneceram resultados promissores.

Então, um novo estudo de reações químicas, baseado em um método de síntese de butirolactonas através de uma reação intermolecular, foi desenvolvido. Esta nova estratégia sintética possibilitaria a obtenção de análogos do fator-A (**10**) em apenas 3 etapas, constituindo-se de uma reação de abertura de um anel oxirano, seguida de uma reação de ozonólise e de uma redução seletiva de um grupo aldeído. Os diferentes substituintes presentes nos epóxidos testados apresentaram efeitos bastante distintos, os quais foram mais bem entendidos com o auxílio de cálculos teóricos. A obtenção, com 52% de rendimento, da butirolactona **80a** desejada, um produto intermediário análogo ao composto **19** mostrado no esquema 5 contendo uma olefina terminal em uma das cadeias laterais, demonstra o sucesso desta nova estratégia sintética.

Entretanto, com os reagentes utilizados até o momento, a reação de ozonólise que forneceria o aldeído desejado não apresentou resultados satisfatórios. Provavelmente, a dificuldade encontrada nesta etapa está relacionada com a volatilidade, a solubilidade em água e/ou a degradação do aldeído formado, tornando difícil o seu isolamento. No entanto, como esse tipo de reação já foi descrito com sucesso na literatura empregando-se K_2OsO_4 , *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) e $NaIO_4$ como reagentes da reação de clivagem da dupla ligação olefínica (transformação do composto **19** em fator-A, cf. mostrado no esquema 5), temos a convicção de que o nosso objetivo será alcançado em breve com as modificações das condições reacionais e/ou dos reagentes necessários para efetuar com sucesso essa última etapa.

Summary

“Streptomyces” are Gram-positive filamentous bacteria well known for the ability to produce a wide variety of secondary metabolites and biologically active substances. These activities are controlled by low-molecular-weight compounds called butyrolactone autoregulators.

The greater number of these compounds with autoregulators properties have as common characteristic a 2,3-disubstituted- γ -butyrolactone skeleton, but show minor structural differences in the side chain. These molecules, whose structures are shown below, are classified following the types: virginiae butanolides (VB) A-E (1-5), Gräfe’s factors (6-7), IM-2 butanolide (8), I-factor (9) and A-factor (10).

In this work, studies were developed with aim to test a new synthetic pathway to obtain A-factor (10) analogous, which by enantioselective reduction of the carbonyl group of the side chain can be converted into others butyrolactone autoregulators.

First of all, the necessary intermediary for the synthesis of the desired compounds was prepared by a transesterification reaction, which was widely studied. After that, an intramolecular cyclization reaction of this intermediary could to produce the A-factor (**10**) analogous. However, after several attempts employing different reactional conditions, the desired compounds were not obtained. Theoretical calculation was realized as an attempt to explain the experimental results obtained and should possible to conclude this study adequately.

Two other two synthetic approaches for the preparation A-factor (**10**) analogous were developed and tested, but the results were not good enough.

Thus, a new study based on a method of intermolecular synthesis of butyrolactones was developed. This new synthetic strategy would allow to obtain the A-factor (**10**) in only 3 steps: a reaction of oxirane ring opening, followed by an ozonolysis reaction and a selective reduction of an aldehyde group. The different groups present in the epoxides tested showed different effects, which were better understood with the aid of theoretical calculation. The attainment of the desired butyrolactone **80a** with 52% yield, a product similar to compound **19** shown in the scheme 5 containing a terminal olefin, confirm the success of this new synthetic strategy.

However, up to this moment, the ozonolysis reaction was not giving good results. The difficulty for this step is probably associated with the volatileness, the high solubility in water and/or the degradation of the aldehyde formed, making difficult its isolation. However, as this type of reaction is already reported in the literature employing the reagents K_2OsO_4 , *N*-methyilmorpholine *N*-oxide (NMO) and $NaIO_4$ to cleave the terminal double bond (transformation of the compound **19** in the A-factor, as outlined in scheme 5), we have the conviction that our aim could be accomplished with modifications on the reactional conditions and/or of the reagents which are necessary to realize with success this final step.

I. Introdução

I.1. As bactérias *Streptomyces* e os fatores autoreguladores

Há dois tipos de células existentes no nosso universo biológico: as células procarióticas, sem membrana nuclear e sem núcleo definido, e as células eucarióticas, com membrana nuclear e núcleo definido. As bactérias são grupos de organismos procariontes.

Por mais de meio século, as bactérias têm sido classificadas como Gram-negativas e Gram-positivas, dependendo do resultado de sua reação de coloração de Gram. Estas duas classes de bactérias possuem tipos diferentes de paredes celulares. As bactérias Gram-positivas são envolvidas somente pela membrana plasmática e a parede celular, tipicamente de 500 Å de espessura; composta de peptideoglican (um complexo de proteínas e oligossacarídeos que dá rigidez à célula) e ácido teióico. A superfície das bactérias Gram-negativas é mais complexa, já que contém um mosaico de proteínas, lipídios e lipopoliholosídeos, além da camada peptideoglican. Ela está envolvida por duas membranas superficiais. Entre essas duas membranas há a parede celular, contendo peptideoglican e o periplasma (um espaço geralmente ocupado por proteínas secretadas pela célula).^{1,2}

“Streptomycetes” são bactérias Gram-positivas, caracterizadas pela capacidade de produzir uma grande variedade de metabólitos secundários, entre eles numerosos tipos de antibióticos comerciais e substâncias biologicamente ativas.^{3,4}

Todos os organismos necessitam produzir energia e alterar um grande número de compostos orgânicos, para poderem sobreviver, crescer e reproduzir. Isto é realizado através de um processo integrado de enzimas e reações químicas específicas, denominado metabolismo, sendo que os caminhos envolvidos são chamados de vias metabólicas.⁵

Os organismos vivos diferenciam-se quanto à capacidade de sintetizar e transformar compostos químicos. As plantas, por exemplo, são muito eficientes na síntese de compostos orgânicos pelo processo da fotossíntese, a partir de materiais inorgânicos encontrados no ambiente. Outros organismos, como os animais e os microorganismos, conseguem nutrientes como matérias-primas através da dieta alimentar.⁵

Apesar das diferenças, os organismos vivos apresentam caminhos muito semelhantes para modificarem e sintetizarem carboidratos, proteínas, gorduras e ácidos nucléicos. Estes bioprocessos, essenciais à vida, são coletivamente denominados de metabolismo primário e os produtos gerados nas vias metabólicas são chamados de metabólitos primários (polissacarídeos, amido, aminoácidos, proteínas, etc). Sob condições particulares, alguns metabólitos primários podem estar envolvidos em outros bioprocessos e, então, podem ser transformados em outras moléculas muito específicas. Este é o metabolismo secundário, o qual fornece vários produtos chamados de metabólitos secundários.⁵

Os metabólitos secundários são produzidos em pequenas quantidades e desempenham atividades muito específicas. Eles podem pertencer a várias classes de compostos, tais como terpenos, carotenóides e esteróides. Outros metabólitos deste tipo bem conhecidos são os alcalóides, como a nicotina e a morfina. Os antibióticos, como por exemplo as penicilinas, também são considerados importantes metabólitos secundários.⁵

São necessárias condições muito específicas para realizar a produção de metabólitos secundários. Em bactérias da espécie *Streptomyces*, alguns compostos de baixo peso molecular, denominados fatores autoreguladores ou butirolactonas autoreguladoras, controlam essa produção.³ De acordo com o mecanismo de ação, ainda não totalmente esclarecido, essas moléculas ligam-se a proteínas específicas que regulam a expressão de genes responsáveis pela síntese de determinados antibióticos.⁵

Até o momento, cerca de uma dezena dessas butirolactonas autoreguladoras foram isoladas e tiveram as suas estruturas químicas elucidadas através de métodos espectrométricos.⁶ Conforme mostrado na figura 1, todos esses compostos possuem como característica estrutural comum a presença de um esqueleto γ -butirolactônico 2,3-disubstituído, mas mostram pequenas diferenças estruturais na cadeia lateral.⁶ As estruturas dessas moléculas são classificadas em três tipos, de acordo com o substituinte da posição 6. Essa classificação compreende basicamente as “virginiae” butanolidas (VB) A-E (**1-5**), os fatores de Gräfe **6** e **7**, a butanolida IM-2 (**8**), o fator-I (**9**) e o fator-A (**10**).⁶

Figura 1. Estruturas de butirolactonas autoreguladoras.

I.2. O fator-A

Em 1976, Khokhlov e colaboradores⁷ isolaram pioneiramente, a partir de uma cultura de *Streptomyces griseus*, um fator regulador denominado fator-A (10), e verificaram que esse composto induz a produção do antibiótico natural “Streptomicina” (11), mostrado na figura 2. O fator-A (10) apresenta-se como um tipo individual entre as butirolactonas autoreguladoras mostradas na figura 1, pois possui uma carbonila no carbono 6, diferentemente dos demais compostos que possuem uma hidroxila. Sua estrutura química foi posteriormente confirmada através de um processo sintético,⁸ entretanto a sua estereoquímica absoluta ainda provocava contradições.

Figura 2. Estrutura do antibiótico Streptomicina.

Então, Mori e Yamane decidiram sintetizar os dois enantiômeros do fator-A **(10)** a partir do ácido paracônico **(12)** opticamente ativo,⁹ cuja estereoquímica absoluta já era conhecida, para, em seguida, estabelecer a configuração absoluta do carbono situado na posição 3 de maneira inequívoca. No entanto, um ano depois de realizarem essa síntese, observaram que a estereoquímica encontrada para o fator-A poderia estar incorreta. Assim, em 1983, Mori¹⁰ publicou uma revisão da configuração absoluta do fator-A mostrando que esse composto possui configuração *R* na posição 3, enquanto que a posição 2 pode epimerizar facilmente por enolização, o que não ocorre com os outros compostos que possuem grupos hidroxila na posição 6. Nesse trabalho de Mori,¹⁰ o fator-A **(10)** com a configuração absoluta *3R* foi sintetizado a partir do ácido paracônico **(12)** com configuração *S*, conforme mostrado no esquema 1. Dessa maneira, por comparação do produto sintetizado com uma amostra natural do fator-A, foi possível confirmar que a configuração absoluta da posição 3 era realmente *R*.

Em 1989, Mori e Chiba, introduziram a quiralidade do ácido paracônico **(12)** através de um método enzimático¹¹ e sintetizaram novamente o fator-A **(10)** por um novo método com 4 etapas, mas com rendimento total de apenas 1,2%. Posteriormente,¹² por redução com NaBH₄, o fator-A foi transformado em outras butirolactonas **(6 e 9)**, conforme mostrado no esquema 1.

Esquema 1

Como os derivados do ácido paracônico (12) são materiais de partida importantes para a preparação de diversos produtos naturais biologicamente ativos,¹³ grandes esforços têm sido dedicados para realizar a sua síntese enantiosseletiva.^{11,14,15} Entretanto, a maioria dos métodos desenvolvidos possui um grande número de etapas sintéticas, produzem baixos rendimentos globais e são métodos específicos para a preparação de apenas alguns tipos de derivados.

O ácido paracônico (12) também é um composto de grande interesse devido a possibilidade de originar a 3-hidroximetilbutanolida (13a), através de uma reação de redução com borana,^{9,12} conforme mostrado no esquema 2. A butanolida 13a pode ser utilizada como material de partida para a obtenção de várias butirolactonas autoreguladoras, entre as quais encontra-se o próprio fator-A (10). As formas *R* e *S* do composto 13 também podem ser preparadas de maneira enantiosseletiva através de métodos enzimáticos.^{16,17}

Esquema 2

Em 1995, Parsons e colaboradores¹⁸ realizaram uma nova síntese do fator-A (10) opticamente ativo, em suas formas 3*R* e 3*S*, utilizando como etapa chave um rearranjo de Johnson-Claisen de um acetal de ceteno quiral, obtido a partir do correspondente álcool alílico quiral, conforme mostrado no esquema 3. O intermediário 15 obtido nesta etapa permite a preparação de ambos enantiômeros do

fator-A (**10a** e **10b**). O composto **13b** foi transformado no enantiômero *3R* do fator-A (**10a**) em 3 etapas, enquanto que o correspondente composto **13c** foi transformado no enantiômero *3S* do fator-A (**10b**) em 2 etapas. No entanto, esses produtos, principalmente o enantiômero *3S* do fator-A, foram obtidos com baixos excessos enantioméricos, provavelmente, devido à racemização ocorrida na última etapa reacional.

Esquema 3

Três anos depois, uma inédita síntese assimétrica do fator-A (**10**) foi realizada por Crawforth e colaboradores,¹⁹ utilizando uma reação de benziloximetilação diastereosseletiva do enolato de titânio do composto **16**, conforme mostrado no esquema 4. Nessa síntese, a preparação do composto **16** foi realizada a partir do aminoácido valina, através de uma reação de redução,²⁰ seguida por uma ciclização com carbonato de dietila²¹ e uma reação de adição nucleofílica com cloreto de 3-fenilpropanoila.²² O tratamento de **16** com tetracloreto de titânio em diclorometano anidro a 0°C forneceu um complexo de titânio que, após a adição de diisopropiletilamina, deu origem a uma solução vermelha do enolato de titânio. O “quenching” da reação com cloreto de benziloximetila forneceu o intermediário **17** com 94% de rendimento.^{23,24} Este último foi transformado no ácido paracônico (**12**) opticamente ativo em 5 etapas, com rendimento total de 15%. Em seguida, o ácido paracônico (**12**) foi convertido na 3-hidroximetilbutanolida (**13a**), a qual, por sua vez, foi transformada no enantiômero 3*R* do fator-A (**10a**) opticamente puro em 3 etapas. O rendimento global desta síntese foi de 2,4%.

Esquema 4

I.3. As “virginiae” butanolidas e os fatores de Gräfe

Após a descoberta do fator-A, a investigação de “streptomycetes” na busca de outros derivados de γ -butirolactonas, com atividades reguladoras na biossíntese de antibióticos, aumentou consideravelmente. Em 1979, Yamada e colaboradores²⁵ isolaram um novo fator, o qual induz a formação do antibiótico virginamicina (“staflomicina”) em cultura de *Streptomyces virginiae*. Este fator foi profundamente estudado por Yamada e colaboradores, que purificaram e identificaram cinco estruturas distintas como sendo butirolactonas autoreguladoras, as quais foram denominadas respectivamente “virginiae” butanolidas (VB) A (1), B (2), C (3), D (4) e E (5),^{26,27,28} Todas essas moléculas, mostradas na figura 1, apresentam um grupo hidroxila com configuração *S* no carbono 6 da cadeia lateral.

Os estudos biossintéticos dessas moléculas foram importantes para melhorar o entendimento do mecanismo de produção de metabólitos secundários.²⁹ Entretanto, tem sido muito difícil estudar a biossíntese desses compostos, pois esses autoreguladores geralmente são produzidos apenas em quantidades de traços nas culturas de células; por exemplo, somente alguns microgramas da “virginiae” butanolida A (1) foram obtidos a partir de 1 litro de cultura de *Streptomyces virginiae*.³⁰ Por causa disso, a obtenção de amostras sintéticas dessas moléculas são muito importantes para a investigação de suas funções biológicas.

Paralelamente à descoberta e aos estudos relacionados com as “virginiae” butanolidas (VB A-E), Gräfe e colaboradores isolaram outros dois compostos a partir de culturas de *Streptomyces bikiniensis* e *Streptomyces cyaneofuscatus*.³¹ Esses compostos foram denominados como fatores de Gräfe (6 e 7) e são indutores da produção do antibiótico antraciclina. As correspondentes estruturas estão mostradas na figura 1 e, assim como as “virginiae” butanolidas, também apresentam um grupo hidroxila com configuração *S* no carbono 6 da cadeia lateral.

I.4. A butanolida IM-2 e o fator-I

Em 1983, Yanagimoto e Enatsu³² isolaram uma substância de *Streptomyces lavendulae* FRI-5, responsável pela produção de cicloserina e de um pigmento azul. Após alguns anos, Sato e colaboradores³³ realizaram estudos com a mesma espécie de bactéria e isolaram uma nova butirolactona autoreguladora nomeada de IM-2 (**8**), cuja estrutura pode ser visualizada na figura 1. Nesse segundo estudo, o composto isolado foi purificado e teve a sua estrutura elucidada. Além disso, a sua atividade foi analisada monitorando-se a produção do pigmento azul. A concentração mínima efetiva desse fator necessária para a produção do pigmento azul foi de 0,6 ng/mL, um valor comparável ao encontrado para as “virginiae” butanolidas. Diferentemente de todos os fatores autoreguladores descritos anteriormente, o IM-2 (**8**) apresenta uma curta cadeia lateral ligada na posição 2 da butirolactona e um grupo hidroxila com configuração *R* no carbono 6 da cadeia lateral.

O último fator autoregulador de interesse para o presente trabalho foi isolado por Gräfe e colaboradores a partir de uma cultura líquida de *Streptomyces viridochromogenes*.³⁴ O mesmo composto também foi isolado em cultura de *Streptomyces griseus*. Este composto, denominado de fator-I (**9**), mostrou-se indutor da produção do antibiótico “leucaemomicina” e pode ser obtido através de uma reação de redução do fator-A (**10**). Assim como o IM-2 (**8**), o fator-I (**9**) também apresenta um grupo hidroxila com configuração *R* no carbono 6 da cadeia lateral, conforme mostrado na figura 1.

I.5. Sínteses de γ -butirolactonas

As γ -butirolactonas formam uma importante classe de compostos que podem ser encontrados como subestruturas em muitos produtos naturais e têm sido empregadas como intermediários-chave para a síntese de uma grande variedade de compostos bioativos.³⁵ Em muitos produtos naturais, o esqueleto γ -butirolactônico é essencial para a expressão da atividade biológica e, por causa disso, a síntese de γ -butirolactonas se torna muito importante na busca de futuros fármacos.³⁵

Alguns métodos gerais de preparação de butirolactonas podem ser utilizados para obtenção das γ -butirolactonas de *Streptomyces*. Pelo menos 60% dos microorganismos desta espécie possuem a capacidade de produzir algum tipo de γ -butirolactona.³⁶ Em estudos recentes, γ -butirolactonas opticamente ativas foram preparadas utilizando um tipo de carbociclicização de ésteres com tripla ligação³⁷ e na presença de paládio como catalisador.³⁸ Conforme mostrado no esquema 5, este método possibilita a obtenção do fator-A opticamente puro (**10a**). A sequência de reações utilizadas envolve inicialmente a adição intramolecular de um acetato à tripla ligação do composto **18** sob catálise de paládio e posterior protonação. Em seguida, ocorre uma inserção olefínica intramolecular, eliminação de acetato e liberação do catalisador de paládio, obtendo-se a γ -butirolactona (**19**) que foi então transformada no fator-A (**10a**) em 4 etapas, com rendimento total de 47%.

Esquema 5

Conforme mostrado no esquema 6, um outro método de preparação de γ -butirolactonas foi empregado com o objetivo de se obter duas butirolactonas de *Streptomyces*, para, em seguida, realizar estudos do caráter funcional desses compostos.³⁹ A 3-hidroximetilbutanolida (**13**) foi formada a partir do dietilformilsuccinato (**20**) e o grupo hidroxila desta butanolida foi protegido com éter de silício, dando origem à γ -butirolactona intermediária **13d**. A cadeia alquílica necessária ao produto final foi sintetizada a partir dos reagentes comerciais malonato de dietila e 1-bromo-4-metilpentano, resultando no ácido 6-metilheptanóico (**21**), o qual, por reação com **13d**, foi transformado no fator-A (**10**). A redução da carbonila cetônica do fator-A com boro-hidreto de sódio e a posterior separação por HPLC resultou na mistura dos diastereoisômeros das γ -butirolactonas **6** e **9**.

Esquema 6

Além dos fatores reguladores de *Streptomyces* já conhecidos, outros compostos têm sido isolados e identificados.^{40,41} A maioria desses compostos possui em sua estrutura um esqueleto γ -butirolactônico e, geralmente, apresenta potente bioatividade. Recentemente, foram isoladas novas lactonas em microorganismos de ambiente marinho,⁴⁰ cujas estruturas podem ser visualizadas na figura 3. Os compostos **22-24** são butenolidas, enquanto os compostos **25-27** são 3-hidroxi- γ -butirolactonas.

Figura 3. Estruturas de algumas butirolactonas.

O desenvolvimento de novos métodos de detecção, isolamento, purificação e identificação dos compostos encontrados em espécies *Streptomyces* tem sido alvo de várias pesquisas,⁴¹ entretanto, um número pequeno de γ -butirolactonas foi sintetizado quimicamente. A necessidade de se obter quantidades razoáveis dessas moléculas para serem utilizadas em subseqüentes estudos funcionais, tem ampliado o interesse no desenvolvimento de novos métodos sintéticos para a obtenção de diversas γ -butirolactonas funcionalizadas, tanto na sua forma racêmica como na forma enantiomericamente pura ou enriquecida.⁴²

Recentemente,⁴³ foi testado em nosso laboratório um método alternativo para a obtenção dos dois enantiômeros do composto **13e**, utilizando uma reação de Wittig seguida de lactonização para a preparação da butenolida intermediária **28**, conforme mostrado no esquema 7. Através desse caminho sintético, o composto **28** foi obtido com rendimento global de 35% a partir de glicerol comercial, o que pode ser considerado razoável devido ao elevado número de etapas envolvidas.

Esquema 7

A etapa chave para a geração do centro quiral do composto **13e** deveria ser realizada através da hidrogenação catalítica enantiosseletiva da butenolida intermediária **28a** utilizando catalisadores assimétricos de diferentes tipos.⁴⁴ Entretanto, a hidrogenação da butenolida **28a**, contendo a hidroxila protegida com MOM, utilizando vários tipos de catalisadores assimétricos, forneceu o composto **13e** com 97% de rendimento, mas com baixo excesso enantiomérico (15%) devido, provavelmente, ao oxigênio etéreo do grupo protetor que não permite uma complexação favorável com o catalisador assimétrico.⁴⁵

Devido esses resultados insatisfatórios, resolveu-se procurar alternativas sintéticas para realizar a preparação da butenolida **28** com melhor rendimento, além de estudar e otimizar o caminho sintético mostrado no esquema 5. Como alternativa suplementar, resolveu-se testar também um novo método sintético que pudesse levar à obtenção direta das várias butirolactonas autoreguladoras de “Streptomyces”, sem a necessidade de se passar pela etapa de hidrogenação catalítica que apresentou limitações.

II. Objetivos

Entre os objetivos deste trabalho, o principal foi testar um novo caminho sintético para obtenção de derivados do fator-A (**10**) nas suas formas racêmica e opticamente ativa. Essa nova metodologia possibilitaria sintetizar, além do fator-A, as diversas butirolactonas autoreguladoras (**1-9**) através da redução enantiosseletiva da carbonila da cadeia lateral dos derivados do composto **10** obtidos na fase anterior, utilizando vários tipos de agentes redutores.

III. Planejamento Sintético

A abordagem sintética inicialmente proposta para a obtenção das várias butirolactonas de interesse utilizava material de partida racêmico. Uma vez otimizadas as condições reacionais, as várias etapas seriam repetidas posteriormente com material opticamente ativo.

O material de partida sugerido foi o glicidol (**31**), o qual pode ser preparado em suas formas racêmica e opticamente ativa utilizando métodos já descritos na literatura,^{46,47,48} de acordo com as reações mostradas no esquema 8.

Esquema 8

De acordo com a proposta sintética mostrada no esquema 9, vários β -cetoácidos, contendo cadeias laterais com diferentes tamanhos e ramificações, deveriam ser obtidos comercialmente ou preparados em laboratório.⁴⁹ Então, a reação do glicidol (**31**) com os derivados de β -cetoácido **32** deveria produzir o composto **33**.⁵⁰ Este último, pela ação de uma base poderia fornecer um enolato na posição entre as duas carbonilas, o qual, sob condições apropriadas, poderia produzir um ataque intramolecular para gerar a hidroximetilbutanolida **34**, um análogo do fator-A (**10**),

contendo diferentes tipos de cadeia lateral. Apesar da dificuldade de se efetuar a adição de um enolato pelo lado mais impedido do anel oxirano,⁵¹ o caráter intramolecular dessa reação poderia beneficiar uma abertura do epóxido “exo”, levando à formação da lactona de 5 membros do composto **34**, preferencialmente à formação da lactona de 6 membros do composto **35**, que seria produzida através de uma abertura “endo”.⁵² Além disso, a velocidade relativa de formação de anéis de 5 membros é cerca de 1.300 vezes maior do que a formação de anéis de 6 membros.⁵³

Esquema 9

Desta maneira, apesar das dificuldades envolvidas na etapa de formação do anel γ -butirolactônico de 5 membros, esta nova metodologia sintética possui a vantagem inegável de tornar possível a obtenção de análogos do fator-A (composto **34**) em apenas duas etapas, a partir do glicidol (**31**) e de derivados do β -cetoácido **32**.

Em seguida, a transformação dos diferentes derivados do composto **34** em outras butirolactonas de interesse (compostos **36a-36d**) seria realizada pela redução enantiosseletiva do grupo carbonila da cadeia lateral,^{14,54} conforme mostrado no esquema 10.

Esquema 10

R = CH₃, (CH₂)₂CH₃,
 (CH₂)₂CH(CH₃)₂,
 CH(CH₃)CH₂CH₃

IV. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

De acordo com o planejamento sintético descrito anteriormente, sintetizou-se o glicidol (**31**), na sua forma racêmica, utilizando métodos descritos na literatura.^{46,47,48,55}

Inicialmente, tentou-se realizar a preparação do glicidol diretamente através de uma reação de epoxidação do álcool alílico com ácido *m*-cloroperoxibenzóico (MCPBA),⁵⁵ entretanto, encontrou-se grande dificuldade em isolar o produto formado devido a sua alta miscibilidade em água. Para extrair esse produto da fase aquosa poderia ser feita uma extração contínua, entretanto, o glicidol foi obtido seguindo outro método de preparação que poderia, inclusive, ser utilizado para a obtenção do material opticamente ativo conforme mostrado no esquema 8.

Realizou-se inicialmente a proteção seletiva de dois grupos hidroxilas do glicerol com acetona em meio ácido, produzindo o cetal **29** com 47% de rendimento,⁵⁶ conforme mostrado no esquema 11.

Esquema 11

Nesta reação utilizou-se acetona anidra e um Dean-Stark, pois a água que é formada na reação deve ser retirada para promover o deslocamento do equilíbrio químico da reação no sentido de formação do cetal desejado. O produto obtido na forma de um óleo incolor foi destilado sob pressão reduzida ($p_e = 90^\circ\text{C}$; 30 mmHg), ocorrendo decomposição de parte do material devido a elevada temperatura empregada, o que levou ao rendimento relativamente baixo de 47%.

Conforme mostrado no esquema 12, o tratamento do composto **29** com cloreto de *p*-toluenosulfonila em piridina forneceu o composto tosilato **29a** com 80% de rendimento. Posteriormente, a hidrólise ácida deste produto forneceu 62% do diol **30**. A reação entre o composto **30** e uma solução de metóxido de sódio em metanol anidro deu origem ao glicidol (**31**) desejado, com rendimento de 54% após sua purificação por destilação.

Esquema 12

Dando continuidade ao trabalho, foram tentadas várias alternativas para hidrolisar o éster acetoacetato de etila visando a obtenção do correspondente ácido acetoacético.^{57,58,59} Os procedimentos utilizados foram bastante diferenciados, variando-se a base ou o ácido utilizado, bem como as condições reacionais. Entretanto, todos os resultados obtidos foram insatisfatórios. De acordo com a literatura,⁶⁰ o β -cetoácido formado é bastante instável, ocorrendo facilmente a sua decomposição em acetona e gás carbônico. Em 1952, cristais deste ácido foram obtidos com rendimento da ordem de 10% e a fusão desses cristais foi observada imediatamente após a sua exposição ao ar.⁶¹

Por causa da impossibilidade de se utilizar o β -cetoácido **32** como material de partida, a proposta sintética mostrada no esquema 9 para a preparação do composto **33** necessitou ser alterada. Após alguns estudos, a melhor alternativa encontrada para contornar esse problema foi a realização de uma reação de transesterificação entre o éster acetoacetato de etila e o álcool alílico, na presença de um catalisador, e uma posterior epoxidação da dupla ligação, conforme mostrado no esquema 13. Esse método possui a vantagem de reduzir pelo menos quatro etapas reacionais, necessárias para preparação do glicidol (**31**), pois utiliza como um dos materiais de partida o álcool alílico, um reagente comercial comum e disponível em nosso laboratório. Dessa maneira, o produto desejado **33a** poderia ser obtido em apenas duas etapas.

Esquema 13

Geralmente, as reações de transesterificação são catalisadas por ácido ou por base. Entre os catalisadores mais comuns estão: ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenossulfônico, tribrometo de boro, alcóxidos metálicos, reagentes a base de estanho e resinas de troca iônica.⁶²

Inicialmente, realizou-se uma reação de transesterificação utilizando como catalisador o tribrometo de boro.⁶³ A reação de ésteres carboxílicos com tri-haleto de boro ocorre lentamente sob condições suaves e foi estudada por Gerrard e colaboradores,⁶⁴ os quais sugeriram a formação de um complexo intermediário éster-tri-haleto de boro. Com o objetivo de testar a viabilidade desta reação, colocou-se para reagir o éster acetoacetato de etila, o álcool *n*-propílico e o catalisador BBr₃. Após a reação ter sido mantida sob agitação por um período de 48 horas a uma temperatura em torno de 40°C, notou-se que o éster de partida não havia sido consumido.

Provavelmente, o insucesso da reação em questão foi devido às condições já precárias do catalisador utilizado, pois, tratando-se de um ácido de Lewis muito reativo, qualquer umidade presente no meio reacional pode facilmente hidrolisá-lo. Outro fator determinante foi o uso de quantidades equimolares do éster e do álcool. Os métodos normais de transesterificação de β -cetoésteres são processos dirigidos por equilíbrio químico, então, o uso de excesso de um dos reagentes e a remoção de um dos produtos por destilação são condições essenciais para que a reação ocorra com bons rendimentos.^{63,65}

Outro catalisador utilizado foi um sólido superácido de óxido de estanho II (SnO₂),⁶⁵ que é seletivo para β - e γ -cetoésteres. Certamente a função do grupo carbonila em aumentar a reatividade do éster por quelação com o óxido metálico é muito importante para o sucesso dessa reação. Este catalisador foi preparado a partir de cloreto de estanho, obtendo-se um sólido levemente amarelado, com rendimento de 88%. O éster acetoacetato de etila foi então submetido à reação de transesterificação com álcool alílico em presença de SnO₂. Um sistema de destilação foi acoplado ao balão reacional para efetuar a remoção contínua de etanol, produto também formado durante a reação. A reação foi acompanhada por cromatografia em fase gasosa e observou-se que o éster de partida não reagiu completamente, mesmo após um longo período de reação (12 horas) sob aquecimento à 110°C em tolueno. Apesar disso, o

produto desejado foi isolado por destilação sob pressão reduzida, mas foi possível obter apenas uma pequena fração totalmente pura do produto **37**. Em um novo experimento, a purificação do produto **37** foi realizada através de cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (9:1). O maior rendimento obtido para essa reação, após ser refeita várias vezes, foi de 60%.

Durante os estudos sobre a reação de transesterificação, verificou-se que algumas argilas naturais e/ou modificadas também podem agir como catalisadores eficientes e, por causa disso, vem recebendo grande atenção em muitas áreas da química orgânica, incluindo a síntese orgânica.⁶⁶ Isto está ocorrendo devido, principalmente, à grande disponibilidade e o baixo custo dessas argilas, e também por serem materiais não corrosivos, facilmente recuperados e reutilizados.⁶⁶

Tendo em vista as considerações acima mencionadas, resolveu-se testar como catalisador da reação de transesterificação uma argila de “kaolinite” modificada (*montmorillonite K-10*, adquirida da Aldrich),⁶⁷ seguindo o mesmo procedimento da reação anterior. Encontrou-se grande dificuldade em purificar o resíduo avermelhado produzido nas reações entre o éster acetoacetato de etila, o álcool alílico e a *montmorillonite K-10*, através de cromatografia em coluna de sílica gel. Por causa disso, a análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio do produto obtido mostrou a presença do composto **37** de interesse, juntamente com algumas impurezas. Porém, o catalisador empregado mostrou-se menos eficiente que o anterior e os rendimentos das reações situaram-se em torno de 40%.

Um catalisador semelhante ao SnO_2 também testado na reação de transesterificação foi o óxido de nióbio V hidratado ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$). O resultado foi consideravelmente superior aos demais, pois a reação foi mantida sob agitação por um período de 6 horas e o rendimento obtido do produto **37** foi de 79%, após sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

Uma vez obtido o composto **37** desejado, a próxima etapa realizada foi a tentativa de preparação do intermediário **33a** através de uma reação de epoxidação, conforme mostrado no esquema 13. O método clássico de epoxidação com perácidos pareceu viável e de fácil execução, uma vez que, essa reação não requer catalisador e o

rendimento do epóxido obtido geralmente é elevado. Utilizou-se então um dos agentes epoxidantes mais comuns, o ácido *m*-cloroperoxibenzóico (MCPBA),⁵⁵ na presença de diclorometano como solvente da reação. O desenvolvimento da reação realizada à temperatura ambiente foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, observando-se que nenhum produto havia se formado, ou seja, o material de partida **37** não foi consumido, tendo sido recuperado quase que em sua totalidade.

Realizou-se então uma nova reação de epoxidação com o mesmo perácido, mas, desta vez, com a adição de bicarbonato de sódio no meio reacional. A presença desse sal favorece a formação do epóxido pelo fato de reagir com o ácido *m*-clorobenzóico, presente no próprio reagente (MCPBA 57%) e também formado como subproduto da reação de epoxidação. Porém, o bicarbonato de sódio não alterou o resultado da reação anterior, pois foi verificado que o composto **37** mais uma vez não havia reagido. Decidiu-se, então, aquecer a mistura reacional sob refluxo de diclorometano, observando-se que o material de partida continuou presente sem sofrer qualquer modificação.

Esses resultados podem ser explicados pela baixa reatividade da dupla ligação carbono-carbono terminal do composto **37** perante a reação de epoxidação. Os alcenos mais substituídos são mais ricos em elétrons e, portanto, reagem mais facilmente com perácidos do que os alcenos menos substituídos. Em geral, a velocidade relativa de epoxidação aumenta com o caráter nucleofílico do alceno. De acordo com a literatura,⁶⁸ um alceno tetrassubstituído é aproximadamente 6.500 vezes mais reativo do que um alceno monossubstituído.

A epoxidação de um alceno monossubstituído, como é o caso do composto **37**, por ser menos reativo, requer o uso de perácidos muito fortes, tais como o ácido trifluoroperoxiacético⁶⁹ e o ácido 3,5-dinitroperoxibenzóico (3,5-DNPBA).⁷⁰ Entretanto, o método de preparação desses perácidos envolve o uso de água oxigenada 90%, cuja manipulação é muito perigosa devido a alta reatividade desse reagente, fazendo com que o uso desses fortes perácidos na tentativa de preparar o epóxido **33a** fosse descartado.

Uma alternativa encontrada para contornar esse problema foi a preparação de ácido peroxifórmico diretamente no meio reacional, a partir de uma solução de ácido

fórmico 95% e água oxigenada 30%.⁷¹ Entretanto, esse reagente também não produziu resultados satisfatórios, pois o composto **37** não sofreu nenhuma reação.

Outros métodos de epoxidação foram insistentemente estudados e testados sem sucesso. Realizou-se também uma reação, que é uma adaptação do método de Payne, utilizando como intermediário um perácido derivado da reação entre o peróxido de hidrogênio (30%) e acetonitrila, na presença de metanol e bicarbonato de potássio.⁷² Entretanto, mais uma vez, a reação de epoxidação do composto **37** não ocorreu.

Alguns exemplos de formação de epóxidos em compostos com duplas ligações terminais foram encontrados na literatura utilizando-se hidroperóxidos terciários como os agentes oxidantes.⁷³ Estes reagentes são mais estáveis e podem ser manuseados mais facilmente do que o peróxido de hidrogênio. A reação de alcenos com hidroperóxidos usualmente requer um catalisador de metal de transição para produzir a formação do epóxido. Os catalisadores testados foram o acetilacetato de vanadila [VO(acac)₂] e o trióxido de molibdênio (MoO₃). Repetidamente, as reações de epoxidação utilizando o hidroperóxido de *t*-butila com estes catalisadores não ocorreram, comprovando que o composto **37** é realmente bem pouco reativo.

O último método de epoxidação testado foi uma reação com formação de haloidrina. Um teste inicial desse tipo de reação envolveu uma bromoidrina, gerada a partir do composto **37** com *N*-bromossuccinimida (NBS) em meio aquoso, e posterior tratamento com uma base (carbonato de sódio) para a obtenção do epóxido.⁷⁴ Em um outro teste, o alceno **37** foi submetido à reação com iodo e óxido de prata.^{75,76} Entretanto, essas reações forneceram vários subprodutos não identificados.

Frente às dificuldades encontradas para a preparação do epóxido **33a**, tentou-se realizar a reação direta de transesterificação entre o éster acetoacetato de etila e o epóxi-álcool glicidol (**31**), conforme mostrado no esquema 14, utilizando os vários catalisadores já mencionados. Finalmente, por este novo método, o composto **33a** foi obtido em uma única etapa e com rendimentos razoáveis (46-77%) dependendo do tipo de catalisador empregado.

Esquema 14

A reação mostrada no esquema 14 poderia ter sido efetuada anteriormente, mas levou-se em consideração o fato de que os catalisadores (ácidos ou básicos) geralmente utilizados em reações de transesterificação, poderiam provocar a abertura do anel oxirano durante a reação e, conseqüentemente, levar à obtenção de produtos indesejados. Além disso, nenhum exemplo de reação de transesterificação com a presença de epóxidos havia sido encontrado na literatura, o que torna este novo método bastante interessante e de grande utilidade sintética.

Com a finalidade de comparar a eficiência de diferentes catalisadores na reação do acetoacetato de etila com os ácoois alílico e glicidol, duas novas argilas foram testadas. Essas argilas levemente ácidas (catiônicas), denominadas Laponita-RD e Laponita-RDS, foram cedidas pelo Prof. Dr. João Barros Valim, do DQ/FFCLRP/USP. Os resultados obtidos com estas novas argilas, juntamente com os outros catalisadores utilizados anteriormente, são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos nas reações de transesterificação do acetoacetato de etila com diferentes catalisadores.

Álcool usado	Catalisador	Tempo de reação (h)	Rendimento de 37 ou 33a (%)
Alílico	SnO ₂	12	60
Alílico	Nb ₂ O ₅ .nH ₂ O	6	79
Alílico	Montmorillonite K-10	20	39
Alílico	Laponita RD	12	40
Glicidol	SnO ₂	8	65
Glicidol	Nb ₂ O ₅ .nH ₂ O	5	77
Glicidol	Montmorillonite K-10	24	46
Glicidol	Laponita-RD	12	51
Glicidol	Laponita-RDS	12	48

De acordo com esses resultados, pode-se observar que os catalisadores óxido de estanho II e óxido de nióbio V hidratado foram mais eficientes do que as argilas nas reações de transesterificação do acetoacetato de etila, tanto com o álcool alílico quanto com o glicidol. O uso de óxido de estanho II como catalisador desse tipo de reação já havia sido descrito na literatura,⁶⁵ entretanto, o uso de óxido de nióbio V hidratado como catalisador na reação de transesterificação é inédito. Os resultados satisfatórios obtidos com o catalisador de óxido de nióbio V despertaram o interesse em aprofundar os estudos relacionados à sua aplicação catalítica.

A química do elemento nióbio não é inteiramente conhecida,⁷⁷ apesar do aumento do interesse na aplicação de compostos de nióbio em muitos campos da química. A caracterização dos compostos de nióbio é muito importante para a discussão de sua atividade catalítica, bem como para prever sua atividade e seletividade em vários tipos de reações.

O óxido de nióbio V é um sólido branco, estável e insolúvel em água. É atacado por ácido fluorídrico concentrado e dissolve-se em composto alcalino fundido. Esse

composto deve ser descrito como anfotérico, com uma estrutura extremamente complicada e que exibe polimorfismo. O óxido de nióbio V hidratado possui uma acidez relativamente alta, permanece ligado como superfície de suporte na presença de água e age como um catalisador efetivo em reações nas quais moléculas de água ou similares participam da reação ou são liberadas no meio reacional.

Como catalisador, o óxido de nióbio V hidratado quando submetido a temperaturas moderadas de 100-300°C apresenta-se com caráter ácido e, quando calcinado a 600°C torna-se aproximadamente neutro. Isto sugere que a acidez do óxido de nióbio V é ativada na presença de água, sendo portanto bastante efetivo em reações que envolvem moléculas de água. Entre essas reações incluem-se a esterificação⁷⁸ ou a policondensação, as quais são usualmente realizadas utilizando sólidos ácidos como catalisadores.⁷⁷

Diante dos aspectos considerados acima, o catalisador de nióbio também pode ser realmente adequado para as reações de transesterificação. A eficiência do catalisador foi confirmada pela realização de várias reações de transesterificação entre o acetoacetato de metila com diferentes álcoois, em presença de óxido de nióbio V hidratado, conforme mostrado no esquema 15. Essas reações foram minuciosamente acompanhadas por cromatografia em fase gasosa, que possibilitou a determinação da percentagem de conversão dos materiais de partida nos produtos de interesse, cujos resultados são mostrados na tabela 3 adiante.

Esquema 15

A reação de transesterificação catalisada por óxido de nióbio V também foi realizada utilizando dois β -cetoésteres diferentes. O primeiro a ser utilizado foi o diéster comercial 1,3-acetona-dicarboxilato de dimetila, o qual reagiu com o (-)-mentol⁷⁹ na presença desse catalisador, dando origem ao composto **42** com 61% de rendimento, conforme mostrado no esquema 16.

Esquema 16

O segundo β -cetoéster (**44**), apresentando uma estrutura cíclica, foi preparado partir do ácido adípico e foi empregado na reação de transesterificação com os álcoois alílico e glicidol. Conforme mostrado no esquema 17, o ácido adípico foi transformado, através de uma reação de esterificação,⁸⁰ no adipato de etila (**43**) com rendimento de 76%. Esta reação foi realizada sob refluxo de tolueno e o equilíbrio da reação foi deslocado pela retirada da água formada através de um coletor Dean-Stark. Posteriormente, o tratamento do composto **43** com sódio metálico⁸¹ sob aquecimento em tolueno deu origem ao β -cetoéster desejado **44**, com 81% de rendimento. Este último foi então utilizado nas reações de transesterificação, seguindo sempre o mesmo procedimento experimental, ou seja, refluxo em tolueno (110-115 °C), com um sistema de destilação acoplado para a remoção do álcool formado. As reações do β -cetoéster **44** com os álcoois alílico e glicidol resultaram nos produtos **45** e **46**, com rendimentos de 57% e 63%, respectivamente (ver tabela 3 adiante).

Esquema 17

Em geral, nas reações de transesterificação foram obtidas boas taxas de conversão do material de partida e bons rendimentos dos produtos desejados, em tempos de reação relativamente curtos, o que caracteriza a eficiência do óxido de nióbio V como catalisador para as reações de transesterificação de β -cetoésteres.

Para completar o trabalho das reações de transesterificação, a vida útil do catalisador de óxido de nióbio V foi avaliada através de sua reciclagem, realizando-se uma sequência de três reações de transesterificação reutilizando o mesmo catalisador. Esse experimento foi realizado mediante a reação do acetoacetato de metila com o álcool *n*-butilico, fornecendo o produto correspondente com excelentes resultados de conversão e rendimento nas três reações efetuadas, que são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos nas reações de transesterificação do acetoacetato de metila com *n*-butanol com reciclagem do catalisador de óxido de nióbio V.

Transesterificação	Tempo de reação (h)	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	5,5	100	98
2	6	100	93
3	7	100	87

Os resultados completos do estudo das reações de transesterificação com o novo e eficiente catalisador óxido de nióbio V, podem ser visualizados na tabela 3.⁸²

Tabela 3. Resultados obtidos nas reações de transesterificação de β -cetoésteres utilizando o catalisador óxido de nióbio V.

β -Cetoéster	Álcool	Produto	Tempo de reação (h)	Conversão (%)	Rendimento isolado (%)
Alílico		6,5	70	58
Glicidol		5,5	80	76
Alílico		8	85	57
Glicidol		8	70	63
<i>n</i> -Butílico		5,5	100	98
<i>t</i> -Butílico		8	93	60
2-Propanol		8	81	63
Benzílico		12	50	33
(-)-Mentol		8	65	61

Após a realização desse estudo de transesterificação de β -cetoésteres, iniciou-se o estudo da etapa de formação do anel γ -butirolactônico a partir do composto **33a**, visando à preparação das lactonas **34a** e **35a**, conforme pode ser visualizado no esquema 18.

Esquema 18

Para promover a ciclização intramolecular desejada do composto **33a**, as bases inicialmente testadas foram carbonato de sódio⁸³ e hidreto de sódio⁸⁴. As reações utilizando estas bases forneceram o mesmo resultado, i.e. a formação de um produto desconhecido com rendimento de aproximadamente 40%. A estrutura desse composto foi proposta, baseando-se nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , como sendo o composto **47**, mostrado no esquema 19. Este esquema mostra também o mecanismo proposto para a formação desse produto. Esse mecanismo foi proposto para a reação de **33a** com hidreto de sódio, mas, talvez, a formação do mesmo produto possa ocorrer por caminhos diferentes quando se faz uso de carbonato de sódio como base.

De acordo com o esquema 19, observa-se que o enolato formado é altamente estabilizado pela deslocalização da carga negativa, com três estruturas de ressonância. Esse enolato possui uma baixa reatividade, pois é fortemente agregado com o metal alcalino. O solvente THF utilizado na reação, não é efetivo na separação do par iônico. Como esse solvente é fracamente polar (possui baixa constante dielétrica) ele não solvata eficientemente o cátion a fim de deixar o enolato mais livre para poder reagir e, consequentemente, torna o enolato menos reativo.⁸⁵ O “quenching” da reação foi realizado com água, a qual deve reagir com o excesso de hidreto presente no meio reacional levando à formação do hidróxido de sódio. O íon hidróxido pode provocar a abertura do epóxido, favorecendo assim a formação do composto **47**. O baixo

rendimento desse produto, provavelmente, foi devido à elevada solubilidade desse composto em água. Também não pode ser descartado que o próprio hidreto esteja atacando o epóxido diretamente, embora a formação do produto desta reação não tenha sido identificada ou talvez tenha se formado em quantidades bem pequenas.

Esquema 19

Com o objetivo de verificar se realmente havia ocorrido a formação do enolato, decidiu-se realizar uma reação de alquilação no composto 33a com brometo de benzila usando LDA como base. Nessa reação, mostrada no esquema 20, foi obtido o produto 48 com rendimento de 32%. De acordo com os resultados obtidos, foi possível

concluir que o enolato realmente se forma na reação, mas este não sofre a ciclização intramolecular no sentido de formar a lactona **34a** desejada.

Esquema 20

Tentativas de realizar a reação de ciclização do composto **33a** também foram realizadas utilizando diferentes tipos de bases. A forte base LDA foi testada inicialmente mantendo-se o meio reacional à baixa temperatura (-78°C) por um período de 3 dias. Essa condição foi empregada com a finalidade de evitar uma possível degradação do material de partida, entretanto, o acompanhamento da reação através de cromatografia em camada delgada evidenciou que o material de partida não estava sendo consumido. Então a temperatura do meio reacional foi gradativamente elevada à temperatura ambiente, o que resultou na formação de um resíduo bastante impuro, cujos componentes não puderam ser identificados.

Posteriormente, o composto **33a** foi submetido à ação de outra base não nucleofílica, a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),⁸⁶ a qual possui um nitrogênio na cabeça de ponte que é obstruído para o ataque nucleofílico. Contudo, mais uma vez, não foi possível obter a lactona **34a** desejada, mas somente impurezas de difícil separação, juntamente com uma parte do material de partida. Resultado semelhante foi obtido ao se efetuar a mesma reação utilizando piridina como base.

Em seguida, tentou-se realizar a reação do composto **33a** com uma solução de metóxido de sódio⁸⁷ em éter etílico anidro. Após um período de 20 horas de agitação à temperatura ambiente, observou-se que o material de partida havia sido totalmente consumido. Entretanto, não foi possível realizar a identificação do resíduo obtido nesta reação devido à presença de uma mistura complexa de subprodutos.

Tentou-se também empregar a base *t*-butóxido de potássio⁴³ e o solvente *N,N*-dimetilformamida (DMF), procurando aumentar a reatividade do enolato do composto **33a** e impedir reações indesejáveis. A reatividade dos enolatos pode ser afetada pelo metal (contra-íon) da base utilizada e entre os metais alcalinos mais comumente usados o íon potássio é o mais efetivo, pois apresenta um menor grau de agregação enolato-cátion metálico. Quanto ao solvente, o DMF é polar aprótico, ou seja, possui alta constante dielétrica e ausência de grupos hidroxilas ou outros grupos capazes de formarem ligações de hidrogênio. Esse tipo de solvente possui uma excelente capacidade de coordenação com o metal, podendo solvatar o cátion de maneira eficiente e deixar o enolato mais livre para reagir.⁸⁵ Nessas condições reacionais, constatou-se durante o desenvolvimento da reação que o composto **33a** estava sendo consumido ou degradado, mas a sua reação deu origem a uma mistura de subprodutos que, mais uma vez, não puderam identificados.

Diante desses resultados insatisfatórios, tentou-se contornar o problema pela utilização de um ácido de Lewis, que poderia possibilitar a formação de um quelato com o enolato durante a reação,⁸⁸ conforme mostrado no esquema 21. A quelação de um ácido de Lewis (AL) sobre os dois átomos de oxigênio dos grupos carbonilas do composto **33a** poderia acelerar a abstração do próton, pois esse processo deve ocorrer lentamente no respectivo composto devido ao alto grau de deslocalização eletrônica. Além disso, a adição do ácido de Lewis poderia ativar o epóxido e, conseqüentemente, favorecer a ciclização intramolecular levando a formação da lactona **34a** desejada.⁸⁹

Esquema 21

Nessa reação foram testados vários ácidos de Lewis, mas sempre utilizando trietilamina como base e diclorometano como solvente. Na primeira tentativa

realizada, utilizou-se o cloreto férrico (FeCl_3) como ácido de Lewis. A mistura reacional constituída do composto **33a**, do ácido de Lewis e de trietilamina, em diclorometano, foi mantida sob agitação em atmosfera inerte por um período de 48 horas à temperatura ambiente. O material de partida utilizado foi parcialmente recuperado, mas nenhuma das lactonas desejadas foi obtida. Entretanto, foi isolado um produto de reação, com 38% de rendimento, cuja provável estrutura está mostrada na figura 4. Este produto formado (**49**) é uma haloidrina provavelmente resultante da inserção de um átomo de cloro (oriundo do FeCl_3 empregado como ácido de Lewis empregado) no momento da abertura do anel oxirano.

Figura 4. Estrutura proposta do produto da reação de **33a** com ácidos de Lewis.

Outros dois ácidos de Lewis também foram testados, o pentacloreto de nióbio (NbCl_5) e o tetracloreto de titânio (TiCl_4), levando à formação do mesmo composto **49**, com rendimentos de 52% e 65%, respectivamente. Um último teste foi realizado empregando-se o perclorato de magnésio [$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$],⁸⁸ mas, neste caso, o material de partida foi quase que totalmente recuperado, pois nas condições empregadas, descritas no parágrafo anterior, a reação praticamente não ocorreu. Levando em consideração o caráter explosivo dos percloratos, o aquecimento da mistura reacional, no sentido de tentar promover uma reação química mais efetiva, não foi realizado.

Dados da literatura⁸⁸ mostram que β -cetoésteres contendo substituintes olefinicos podem sofrer uma reação de ciclização intramolecular mediada por iodo e promovida pelo enolato formado através de um ácido de Lewis. Esse método é realizado em condições suaves e foi desenvolvido para preparar ciclopropanos fundidos a β -cetoésteres. Conforme pode ser visualizado no esquema 22, esse método foi aplicado ao composto **37** e o mecanismo proposto para a reação possibilitaria a formação de dois produtos, sendo a iodolactona **50** o composto de interesse para este

trabalho. De acordo com o mecanismo proposto, pela quelação com as duas carbonilas do β -cetoéster, o ácido de Lewis promoveria a formação de um enolato na presença de trietilamina. A adição de iodo na posição α em relação às carbonilas ocorreria rapidamente devido à maior nucleofilicidade do enolato, quando comparada com a nucleofilicidade da olefina, e um equilíbrio é então formado. Todavia, uma reação de iodocarbociclicização aconteceria preferencialmente, via ataque nucleofílico do enolato sobre o íon iodônio intermediário, fornecendo a iodolactona **50**. Na presença de excesso de base, o composto **50** poderia ser convertido em um segundo enolato que poderia sofrer uma reação de substituição, gerando o produto contendo a lactona ligada ao anel ciclopropano (**51**).

Esquema 22

A fim de testar este método, inicialmente foram realizadas as reações de adição de iodo ao composto **37**, seguindo-se as mesmas condições reacionais descritas anteriormente, ou seja, utilizando a base trietilamina, o solvente diclorometano e

mantendo-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente. O ácido de Lewis cloreto férrico foi novamente o primeiro a ser testado, seguido pelo perclorato de magnésio. O produto obtido com a utilização desses dois ácidos de Lewis foi isolado e analisado por RMN, constatando-se a presença de sinais correspondentes à dupla ligação do material de partida, além de muitas impurezas.

A reação de iodocarbociclicização continuou sendo investigada e foi repetida utilizando tetraisopropóxido de titânio $[\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4]$ e um aditivo efetivo (CuO) para este tipo de reação, o qual pode acelerar diretamente a reação e, além disso, pode capturar o HI formado durante a reação.⁹⁰ O composto **37** foi então tratado, sob atmosfera de nitrogênio, com tetraisopropóxido de titânio, iodo e óxido de cobre II, em diclorometano anidro e à temperatura ambiente. Na primeira tentativa de realizar esta reação, não se obteve sucesso, mesmo após 4 dias de reação, levando-se a formação de uma mistura complexa de produtos. Considerando que alguns compostos de iodo podem sofrer decomposição pelo fato de serem sensíveis à luz, a reação foi repetida várias vezes na ausência de luz, mas o resultado obtido foi sempre à formação de vários subprodutos durante a reação ou mesmo durante a tentativa de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

Essa reação também foi realizada em condições de transferência de fase.^{91,92,93} O método se baseia na indução da reação de derivados insaturados de ésteres malônicos com iodo, carbonato de potássio e um catalisador de transferência de fase. O catalisador utilizado na reação foi o “éter coroa-18”, que é um poliéter cíclico com a capacidade de complexar cátions em sua cavidade e solubilizar muitos sais em solventes orgânicos. Uma vez em solução, os ânions presentes são altamente reativos como nucleófilos pelo fato de serem fracamente solvatados.

A reação do composto **37** nessas condições reacionais forneceu um resultado semelhante ao anterior, ou seja, a formação de uma mistura complexa de subprodutos. Tentou-se separar os produtos formados por cromatografia em coluna de sílica gel, mas observou-se que alguns compostos adicionais se formavam espontaneamente com o passar do tempo.

Frente às dificuldades encontradas, tentou-se preparar um silil enol éter⁹⁴ (composto **52** mostrado no esquema 23) a partir do composto **33a**, no sentido de isolar

o enolato cinético e, então, realizar a ruptura do éter de silício, promovendo uma ciclização para a formação da lactona **34a** desejada. A reação envolveu o tratamento do composto **33a** com a base hexametildisilazano (HMDS) à -20°C e adição de iodeto de trimetilsilano (Me_3SiI), inicialmente à temperatura de -20°C e depois aquecendo o meio reacional à temperatura ambiente. Após observar que o material de partida havia sido totalmente consumido, adicionou-se trifluoreto de boro, o que resultou na reconversão do composto inicialmente formado de volta ao material de partida, levando ao insucesso da reação.

Esquema 23

Com o objetivo de preparar um enolato menos estabilizado, isto é, sem a deslocalização de elétrons por ressonância, que poderia favorecer a ciclização intramolecular, realizou-se uma reação de proteção da carbonila cetônica do acetoacetato de etila com etilenoglicol em meio ácido,⁹⁵ obtendo-se o composto **53** com 60% de rendimento, conforme mostrado no esquema 24. O composto **53** foi então submetido a uma reação de transesterificação seguindo o mesmo procedimento comumente efetuado. Entretanto, caso fossem utilizados catalisadores levemente ácidos, provavelmente, ocorreria a remoção do cetál. Por causa disso, na reação com o composto **53** utilizou-se um catalisador básico, a 4-dimetilaminopiridina (DMAP),⁷⁹ considerado eficiente para realizar transesterificações de β -cetoésteres. Porém, as análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C revelaram que o composto de interesse **54** não foi obtido. Por outro lado, foi isolado em baixo rendimento (19%) um subproduto reacional identificado como sendo o composto **55**, mostrado no esquema 25. Uma possível explicação para formação desse composto seria a ocorrência de uma reação de

transesterificação entre o composto **53** e o etilenoglicol que, por motivos desconhecidos, poderia estar presente no meio reacional.

Esquema 24

Conforme pode ser visualizado no esquema 25, a formação do composto **55** foi confirmada através da realização de uma reação de transesterificação entre o composto **53** e o etilenoglicol, na presença do catalisador de óxido nióbio sob as mesmas condições reacionais descritas anteriormente. Neste caso, o composto **55** foi obtido com rendimento de 20%, significativamente inferior quando comparado às outras reações de transesterificação realizadas anteriormente, talvez devido ao fato do material de partida utilizado não ser um β -cetoéster ou talvez devido à acidez do catalisador empregado que pode promover a quebra do cetal.

Esquema 25

Devido ao grande interesse em entender e poder explicar os motivos da não ocorrência da desejada reação de ciclização intramolecular, decidiu-se recorrer ao auxílio de cálculos teóricos. Recentemente, pesquisadores experimentais têm utilizado alguns programas computacionais para realizar o estudo de reações químicas. A química computacional pode simular estruturas e reações químicas baseadas, inteiramente ou em partes, nas leis fundamentais da física. Alguns métodos podem ser usados para modelizar não somente moléculas estáveis, mas também moléculas de vida curta, intermediários reacionais instáveis e também estados de transição.

Há duas grandes áreas da química computacional envolvidas no estudo de estruturas de moléculas e reatividade: a *mecânica molecular* e a *teoria da estrutura eletrônica*.⁹⁶ Ambas realizam cálculos tais como: otimização de geometria (localiza a conformação de menor energia da estrutura molecular), energia de uma estrutura molecular e frequências vibracionais de moléculas.

A *mecânica molecular* simula o uso das leis da física clássica para prever a estrutura e as propriedades das moléculas. Os cálculos desta área não explicitam o tratamento de elétrons no sistema molecular, mas são executados baseados em interações dos núcleos e os efeitos eletrônicos são incluídos no campo de força através de parametrização. Esse método é de fácil execução, mas apresenta algumas limitações, já que não considera os efeitos eletrônicos.

A *teoria da estrutura eletrônica* aplica as leis da mecânica quântica para realizar os cálculos teóricos. A mecânica quântica pode ser empregada para determinar a energia e outras propriedades da molécula, através da resolução da equação de Schrödinger. Existem basicamente dois métodos de estrutura eletrônica: os *semi-empíricos* e os *ab initio*.

Os *métodos semi-empíricos* utilizam parâmetros derivados de dados experimentais e resolvem de forma aproximada a equação de Schrödinger, que depende da avaliação dos respectivos parâmetros apropriados para o tipo de sistema químico sob investigação. Já os *métodos ab initio*, diferentemente da mecânica molecular e dos *métodos semi-empíricos*, não utilizam nenhum parâmetro experimental, pois seus cálculos são baseados nas leis da mecânica quântica e utilizam

apenas os valores da velocidade da luz, massa, carga do elétron e a constante de Planck.⁹⁶

Entre os *métodos ab initio*, existem o método de Hartree-Fock (HF) e o método MP2 (teoria de perturbação de segunda ordem Moller-Plesset). O primeiro método (HF) não leva em consideração a correlação eletrônica, enquanto os cálculos do segundo método (MP2) levam em consideração as interações individuais entre os elétrons (correlação eletrônica) produzindo melhores resultados. Porém, o método MP2 necessita de melhores recursos computacionais e um período maior de uso da máquina.

Outro método que vem sendo bastante utilizado é o denominado *funcional de densidade* (DFT).⁹⁷ A teoria DFT é baseada na estratégia de modelizar a correlação dos elétrons via um funcional geral da densidade do elétron. No DFT, a energia eletrônica do estado fundamental é completamente determinada pela função densidade do elétron e as equações de Hartree-Fock são utilizadas para determinar a melhor função que minimize a energia total do sistema.^{96,98}

Neste trabalho, os cálculos teóricos sobre o caminho da reação de ciclização intramolecular do composto **33a** (mostrado no esquema 18) foram realizados empregando a *teoria do funcional de densidade* (DFT). As geometrias e energias do material de partida (**33a**), dos possíveis produtos (**34a** e **35a**) e dos estados de transição (*TS*-1 e *TS*-2) foram otimizadas aplicando-se o método B3LYP, ou seja, três parâmetros de Becke (B3)⁹⁹ associados ao funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (LYP),¹⁰⁰ utilizando o programa *Gaussian 98*.¹⁰¹ Para todos os cálculos, o conjunto de bases aug-cc-pVDZ foi usado, o qual inclui funções difusas (prefixo aug) com a finalidade de melhor descrever a carga negativa do sistema. As frequências vibracionais também foram calculadas no mesmo nível de teoria (B3LYP/aug-cc-pVDZ).

Os cálculos realizados mostraram dois arranjos conformacionais possíveis para os grupos carbonilas do β -cetoéster **33a**, conforme mostrado no esquema 26. A conformação *trans-s-cis* é mais estável ($\Delta E = 4,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) do que a conformação *cis-s-cis*. Esta estabilidade se deve, principalmente, à ausência de uma interação dipolo-dipolo entre os átomos de oxigênio das carbonilas.

Esquema 26

A curva de energia potencial para a reação de ciclização intramolecular, mostrada no esquema 18, também foi calculada. Como pode ser observado no caminho reacional da figura 5, a obtenção do composto **34a** via *TS-1* envolve uma barreira do estado de transição com 22,7 kcal mol⁻¹ mais energia do que o reagente **33a**, enquanto no caminho da reação para produzir o composto **35a** via *TS-2*, o estado de transição possui 25,5 kcal mol⁻¹ mais energia do que o reagente **33a**. As energias de ativação para os dois estados de transição *TS-1* e *TS-2* são relativamente pequenas, portanto analisando somente estes valores, ambas reações poderiam ocorrer.

Figura 5. Energia potencial para a reação de ciclização intramolecular.

Entretanto, as análises das estruturas dos estados de transição *TS-1* e *TS-2* (mostradas na figura 6) revelaram que o grupo éster deve alterar a sua conformação de *s-cis* para *s-trans* no estado de transição. Esta inversão conformacional é necessária para permitir uma simetria adequada para possibilitar o ataque ao anel oxirano e formar os possíveis produtos **34a** (via *TS-1*) e **35a** (via *TS-2*).

Figura 6. Estruturas para os estados de transição *TS-1* e *TS-2*.

Em geral, as conformações dos ésteres *s-cis* e *s-trans* (mostradas na figura 7) correspondem respectivamente aos valores mínimo e máximo dos momentos de dipolo calculados. A preferência conformacional dos ésteres depende de três fatores: da interação dipolo-dipolo entre as ligações C=O e O-R₂, da repulsão entre os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio e da repulsão estérica entre o grupo carbonila e R₁ ou entre R₁ e R₂. Além disso, o arranjo planar da molécula do éster é mais apropriado, pois permite um emparelhamento dos pares de elétrons isolados do átomo de oxigênio da função éter com o orbital π anti-ligante da carbonila, fornecendo uma estabilização extra ao sistema.^{102,103}

Figura 7. Conformações *s-cis* e *s-trans* de ésteres alifáticos.

Diante das considerações formuladas acima, para obter a conformação necessária *trans-s-trans* (mostrada na figura 8), as geometrias e as energias foram otimizadas. Os cálculos mostraram que a conformação *trans-s-trans* é 4,0 kcal mol⁻¹ mais energética do que a conformação *trans-s-cis*. Portanto, não há simetria para a ocorrência da reação de ciclização intramolecular sob temperaturas baixa ou ambiente. Nestes casos, a conformação *trans-s-trans* não deve estar presente no equilíbrio devido a sua maior energia, em comparação com a conformação *trans-s-cis*. De acordo com a distribuição de Boltzmann, para obter 1% de conformação *trans-s-trans* no equilíbrio, é necessário aquecer o meio reacional a uma temperatura de 165 °C.

Figura 8. Estrutura para a conformação *trans-s-trans*.

Com base nos resultados dos cálculos computacionais, foi realizado um estudo para verificar a influência da temperatura na reação de ciclização intramolecular do composto **33a**, visando à obtenção das lactonas **34a** e **35a**, conforme já mostrado no esquema 18.

Inicialmente, a reação de ciclização intramolecular do composto **33a** foi realizada na temperatura de refluxo do tolueno (110-115 °C), utilizando trietilamina como base. Após um período de aproximadamente 18 horas a reação não havia progredido, possibilitando a total recuperação do material de partida.

Em seguida, a reação foi novamente efetuada empregando a mesma base e um solvente com ponto de ebulição superior a 150 °C, o dimetilsulfóxido (DMSO), cuja temperatura de refluxo foi mantida em torno de 189 °C durante um período de 8 horas. Nessas condições, o material de partida foi totalmente consumido, entretanto, encontrou-se muita dificuldade em isolar algum produto formado, pois o DMSO é um

solvente bastante polar e no processo de extração permanece parcialmente solubilizado na fase aquosa, juntamente com o produto formado. Além disso, deve-se considerar também a participação nucleofílica do solvente utilizado, que pode gerar vários subprodutos indesejáveis.⁸⁵

Outro solvente posteriormente utilizado nessa mesma reação de ciclização do composto **33a** foi o 2-metoxietileter (diglima), o qual possui um ponto de ebulição de 162 °C. A reação foi mantida na temperatura de refluxo do solvente durante 12 horas, observando-se, por cromatografia em camada delgada, o desaparecimento do material de partida. Entretanto, o espectro de RMN de ¹H do resíduo isolado revelou haver principalmente o solvente diglima, o qual também foi de difícil eliminação para realizar a purificação de um possível produto formado.

Sabendo-se que algumas reações de Diels-Alder que também necessitam de altas temperaturas são realizadas por meio de tubos selados, resolveu-se testar este método na reação de ciclização intramolecular do composto **33a**. O método consiste em adicionar o meio reacional no interior de uma ampola de vidro, a qual é totalmente vedada e colocada dentro do tubo de aço, que é então fechado e inserido em uma estufa com a temperatura fixa desejada.

A primeira tentativa de preparação das lactonas **34a** e **35a** pela reação em tubo selado, foi realizada na ausência de solvente. Adicionou-se apenas o composto **33a** e a base trietilamina, deixando-se a mistura sob aquecimento a uma temperatura de 130 °C durante um período de 8 horas. Após esse período, ao retirar a ampola do tubo observou-se um escurecimento do meio reacional, provavelmente devido à degradação do material de partida ou a formação de polímeros, pois não foi possível identificar nenhum produto formado.

A reação descrita acima foi repetida mantendo-se a mesma temperatura, mas durante um período menor (5 horas) e adicionando tolueno como solvente. Desta vez, a reação resultou em uma mistura de produtos, que foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel. O produto majoritário foi isolado com 35% de rendimento e após várias interpretações dos experimentos de ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C, HMQC e HMBC, foi possível propor uma estrutura para o produto em questão, identificado como sendo o composto **56**, mostrado na figura 9.

(56)

Figura 9. Estrutura proposta para o produto da reação obtido em tubo selado.

O mecanismo de formação do produto **56** a partir do composto **33a** é desconhecido. Entretanto, a estrutura proposta deve estar realmente correta, pois os dados espectroscópicos desse mesmo composto foram encontrados na literatura,¹⁰⁴ e coincidem com os dados obtidos experimentalmente na reação em tubo selado. Com base neste resultado, e também pelos dados obtidos através dos cálculos teóricos realizados, o estudo da reação de ciclização intramolecular foi encerrado.¹⁰⁵

Frente às dificuldades encontradas para a preparação da lactona desejada **34a** através da reação de ciclização intramolecular, decidiu-se propor como alternativa uma nova rota sintética para obtenção de butirolactonas, constituída basicamente de 4 etapas conforme pode ser visualizado no esquema 27. A desvantagem imediata dessa nova rota sintética é que a mesma não permite a realização de uma síntese enantiosseletiva, mas, por outro lado, tornaria possível a obtenção do composto **34a** desejado em sua forma racêmica.

Conforme mostrado no esquema 27, a estratégia sintética inicia-se com uma reação de proteção das hidroxilas primárias do glicerol pela reação com benzaldeído em meio ácido, seguida pela substituição da hidroxila livre por um haleto (bromo). Este, por sua vez, seria condensado ao acetoacetato de etila para a obtenção do composto **59**, que sofreria uma hidrólise do acetal presente com conseqüente ciclização para a formação do anel lactônico desejado.

Esquema 27

Utilizando o glicerol como material de partida, realizou-se primeiramente a proteção das hidroxilas primárias pela reação com benzaldeído em meio ácido.^{106,107} Esta reação forneceu o composto **57** com um rendimento de 45%. É importante salientar que o produto **57** é relativamente instável, pois a presença de ambientes químicos ácidos possibilita a clivagem do acetal liberando benzaldeído. A reação seguinte de preparação do brometo **58** a partir do álcool correspondente, mostrada no esquema 27, foi realizada tratando-se o composto **57** com tribrometo de fósforo e piridina em benzeno, mantendo-se a mistura reacional a uma temperatura aproximada de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas de reação.¹⁰⁸ Após esse período, isolou-se um resíduo com 33% de rendimento. O espectro de infravermelho revelou o desaparecimento da função álcool, entretanto, baseando-se nas análises por ressonância magnética nuclear foi possível visualizar uma enorme proporção de benzaldeído.

O mecanismo proposto pode ser visualizado no esquema 28 e inicia-se pela reação entre o álcool e o tribrometo de fósforo, fornecendo um éster fosfítico trialquilado e formando também o ácido bromídrico. Em seguida, o éster fosfítico é protonado pelo HBr e cada grupo alquila é sucessivamente convertido no haleto correspondente por substituição nucleofílica pelo íon brometo.⁸⁵

Esquema 28

De acordo com o mecanismo do esquema 28, observa-se que a liberação de HBr no meio reacional deve ter prejudicado o andamento da reação, pois deve ter ocorrido a clivagem do grupo acetal e conseqüente formação de benzaldeído. Apesar da utilização de uma pequena quantidade de base (piridina), esta não foi suficiente para evitar a clivagem do acetal. Além disso, a reação de substituição não prossegue além da primeira etapa se uma base estiver presente e neutralizar todo HBr que é formado. Portanto, este tipo de reação é limitado para moléculas estáveis em meios ácidos.

Um método geral e importante, no qual ocorre ativação da hidroxila frente a substituição nucleofílica, é através da geração de um íon halofosfônio pela reação de trifenilfosfina com compostos como tetrabrometo de carbono. O íon halofosfônio formado reage com o álcool para formar um íon alcoxifosfônio, o qual é muito reativo para o ataque nucleofílico e é facilmente convertido em haleto.

Este método foi empregado na tentativa de preparar o composto **58**, submetendo-se o composto **57** a ação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em diclorometano,¹⁰⁹ conforme mostrado no esquema 29. Entretanto, os resultados não foram satisfatórios, observando mais uma vez a presença de benzaldeído nos resíduos isolados.

Esquema 29

O planejamento sintético mostrado no esquema 27 foi então parcialmente alterado, com o objetivo de utilizar condições básicas para impedir a clivagem do acetal presente no composto **57**. Conforme pode ser visualizado no esquema 30, inicialmente tentou-se transformar o grupo hidroxila do composto **57** em um mesilato para, em seguida, substituí-lo por iodo.

Esquema 30

Na reação inicial, o composto **57** foi tratado, a 0 °C, com a base trietilamina e o reagente cloreto de mesila, usando diclorometano como solvente. O resíduo obtido nesta reação mostrou ser uma mistura do produto **60** desejado e o benzaldeído, o produto da hidrólise que foi mais uma vez formado.

Diante desses resultados, concluiu-se que seria inviável continuar a utilizar o composto **57** como material de partida, visto que a própria sílica empregada para purificação dos compostos por cromatografia em coluna de sílica gel, é ácida o suficiente para promover a hidrólise do acetal. O composto **57** deve realmente ser

hidrolisado com facilidade devido à presença do anel aromático ligado ao acetal que possibilita a formação de um carbocátion bastante estabilizado.¹¹⁰

Então, a alternativa encontrada para contornar esse problema foi realizar novas alterações na rota sintética proposta inicialmente. A nova estratégia proposta, que pode ser visualizada no esquema 31, permitiria a obtenção da lactona **34a** desejada na sua forma racêmica, empregando 5 etapas sintéticas. Essa nova síntese seria iniciada com uma reação de substituição nucleofílica do composto comercial 1,3-dicloro-2-propanol com o benzilóxido de sódio, seguida da reação de proteção da hidroxila resultante com o grupo mesilato. O composto **63**, uma vez formado, deveria ser acoplado ao acetoacetato de etila, dando origem ao composto **64**. Em seguida, uma reação de hidrogenólise e posterior hidrólise ácida do éster deveria promover a ciclização para a formação do anel lactônico desejado.

Esquema 31

A primeira reação do esquema 31 foi realizada com sucesso.¹¹¹ O reagente 1,3-dicloro-2-propanol foi adicionado ao alcóxido gerado através de álcool benzílico e sódio metálico. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 140 °C por 2 horas e, após esse período, obteve-se 77% de rendimento do produto **62**, que foi purificado por destilação sob pressão reduzida. Na reação seguinte, o composto **62** foi

tratado com cloreto de mesila em piridina e a mistura reacional foi mantida sob agitação por aproximadamente 12 horas à temperatura ambiente,¹¹² fornecendo o composto **63** com 74% de rendimento.

A reação para preparação do composto **64** (cf. esquema 31) foi inicialmente testada utilizando a base *t*-butóxido de potássio em THF à temperatura ambiente. Entretanto, o ataque nucleofílico não ocorreu nesta condição reacional. Então, decidiu-se aquecer a mistura reacional. Em um novo experimento, utilizou-se a mesma base e tolueno como solvente, pois a temperatura de refluxo do THF é relativamente baixa (66 °C) em relação ao tolueno (110 °C). Entretanto, mais uma vez, a reação não foi promissora, e o composto **63** foi parcialmente recuperado, juntamente com algumas impurezas.

Tentando encontrar uma alternativa para contornar esse problema, resolveu-se trocar o grupo de saída presente no composto **63** (mesilato) por um haleto (iodo), o que foi conseguido através de uma reação simples, mostrada no esquema 32. Essa reação foi efetuada aquecendo sob refluxo uma mistura do composto **63**, iodeto de sódio anidro e butanona. Após 12 horas, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, fornecendo o composto **66** com 40% de rendimento, juntamente com parte do material de partida **63** que também foi recuperado.

Esquema 32

Um outro haleto, o brometo **67**, também foi preparado conforme mostrado no esquema 33, para ser testado na reação de obtenção do produto **64** de interesse. Para isso, mesilato **63** foi tratado com brometo de lítio e butanona sob aquecimento (80 °C) durante 24 horas. Após esse período, o brometo **67** foi obtido com 49% de rendimento.

Esquema 33

Os compostos **63**, **66** e **67** foram então utilizados na reação visando à síntese do composto **64**. A reação em questão, mostrada no esquema 34, foi testada sob várias condições reacionais. Em vista dos resultados iniciais insatisfatórios, decidiu-se realizar essas reações sob condições reacionais mais drásticas, ou seja, empregando-se aquecimento à temperatura de refluxo relativamente alta.¹¹³ As reações foram realizadas utilizando xileno como solvente, o qual possui uma temperatura de refluxo de 150 °C. Contudo, novamente as reações realizadas não forneceram bons resultados, recuperando-se parcialmente os materiais de partida.

Esquema 34

Tentativas de preparação do composto **64** também foram realizadas utilizando sódio em amônia líquida a baixa temperatura (-78 °C),^{114,86} um método diferente dos empregados até o momento. O andamento dessas reações foi acompanhado através de cromatografia em camada delgada e observou-se que os três materiais de partida

testados (**63**, **66** e **67**) permaneceram inertes no meio reacional, mesmo após um período de 5 horas de reação. Então, deixou-se a temperatura da mistura reacional elevar-se provocando a evaporação de amônia. Adicionou-se éter etílico anidro à mistura reacional e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante mais 1 hora. Entretanto, mesmo assim, não foi observado o consumo dos materiais de partida, o que foi evidenciado pela análise por RMN de ^1H dos resíduos isolados das reações.

Este último método foi testado baseando-se em reações de alquilações no carbono α dos ácidos fenilacético e difenilacético com cloretos de benzila e de benzidril. ¹¹⁵ Este tipo de alquilação, relatada anteriormente por outro método com baixos rendimentos (12%), ¹¹⁶ foi realizada satisfatoriamente utilizando amideto de sódio e/ou amideto de potássio.

De acordo com os dados da literatura, ¹¹⁵ as reações de alquilações do ácido difenilacético, principalmente com o reagente cloreto de benzidril, foram realizadas com sucesso somente com o uso de amideto de potássio. É provável que o aumento do impedimento estérico do ácido difenilacético em relação ao ácido fenilacético tenha sido o fator determinante para o não favorecimento da reação de alquilação. A utilização de amideto de potássio foi, então, necessária para aumentar a reatividade do enolato, já que esta é afetada pelo contra-íon metálico. Entre os íons mais comumente usados, o potássio (K^+) é o mais reativo, pois o seu grau de coordenação ao enolato é menor. ⁸⁵

Os resultados insatisfatórios aqui obtidos também podem ser atribuídos ao grande impedimento estérico dos reagentes utilizados, principalmente com relação aos compostos **63**, **66** e **67**. Talvez a utilização de amideto de potássio pudesse levar à formação do composto **64**, mas diante das dificuldades surgidas decidiu-se investigar um outro método preparativo.

Uma nova condição reacional foi testada para a preparação do composto **64**, desta vez utilizando hidreto de sódio em dimetilformamida (DMF). ¹¹⁷ O DMF é um solvente polar aprótico particularmente efetivo em aumentar a reatividade de íons enolatos. Ele possui uma excelente coordenação com cátions metálicos e, portanto, promove a dissociação do par iônico enolato-metal, elevando assim a reatividade do enolato. ⁸⁵ As várias tentativas realizadas nessas condições reacionais, utilizando

acetoacetato de metila e o composto **66** (contendo iodo como grupo de saída), variando-se a temperatura e o tempo reacional de acordo com a observação da evolução da reação, mostraram que em algumas reações os materiais de partida não reagiram, enquanto que em outras reações o aumento da temperatura provocou a degradação dos materiais. Apenas uma das condições reacionais utilizadas (agitação da mistura reacional a 50 °C por um período de 48 horas) forneceu um produto com 47% de rendimento, o qual foi identificado como sendo o composto **68**, mostrado no esquema 35.

Esquema 35

Vestígios de água presente no meio reacional podem ter sido suficiente para reagir com o hidreto e, conseqüentemente, formar hidróxido de sódio. O íon hidróxido assim formado pode ter provocado a substituição de iodo, originando um intermediário contendo uma hidroxila (composto **62**). Em seguida, o meio básico possivelmente provocou a desprotonação da hidroxila favorecendo o ataque à carbonila cetônica do acetoacetato de etila, formando então o composto **68**. Este resultado contribuiu para confirmar que esta reação é provavelmente dificultada pelo elevado impedimento estérico dos compostos envolvidos. Conseqüentemente, decidiu-se não insistir mais nos planejamentos sintéticos mostrados nos esquemas 31 e/ou 34.

Alguns trabalhos encontrados na literatura,^{113,118} envolvendo reações semelhantes que podem levar à formação de novas ligações C-C, utilizaram o reagente bromomalonato de etila. Com o objetivo de tentar encontrar uma condição reacional mais apropriada para ser empregada na síntese desejada, realizou-se uma reação de condensação do bromomalonato de etila com o éster acetoacetato de etila, conforme mostrado no esquema 36. Esta reação foi efetuada adicionando-se sódio metálico ao β-cetoéster dissolvido em tolueno anidro e, em seguida, adicionou-se o bromomalonato

de etila. A mistura reacional foi mantida sob refluxo (110 °C) durante 5 horas. Sabendo-se que esta reação poderia fornecer vários produtos de condensação, verificou-se a formação do composto **69** esperado, com 30% de rendimento, juntamente com outros subprodutos, tais como o produto de autocondensação do bromomalonato de etila.

Esquema 36

De acordo com este resultado, apesar do baixo rendimento obtido, tentou-se empregar um método semelhante para a obtenção de um intermediário análogo ao composto desejado **64**, o qual poderia ser também transformado na lactona **34a** de interesse. O novo planejamento sintético relacionado a este método pode ser visualizado no esquema 37. O material de partida **39** empregado nessa reação é um produto da reação de transesterificação⁸² já descrita anteriormente (conforme mostrado no esquema 15). A reação deste material com o bromomalonato de dietila, utilizando a base *t*-butóxido de potássio em dimetilformamida (DMF),¹¹⁹ poderiam dar origem ao composto **70**, o qual teria o grupo *t*-butila seletivamente clivado utilizando ácido trifluoroacético em diclorometano,¹²⁰ fornecendo então o composto **71**, que seria posteriormente reduzido seletivamente para tornar possível a obtenção da lactona de interesse **34a**.

Entretanto, a primeira reação dessa rota sintética, entre o composto **39** e o bromomalonato de dietila, não resultou na formação do composto **70** desejado. Esta reação forneceu um subproduto, o qual não foi identificado. Diante desse resultado negativo, esta abordagem sintética também foi abandonada.

Esquema 37

Diante das inúmeras dificuldades encontradas para a preparação da lactona **34a** desejada, iniciou-se um novo estudo de reações químicas baseadas no método de Traube e Lehman,¹²¹ visando realizar a síntese de lactonas. De forma semelhante à reação de ciclização intramolecular, esse método também envolve a abertura de um anel oxirano, entretanto, através de uma reação intermolecular. Conforme pode ser visualizado no esquema 38, o enolato do acetoacetato de metila, preparado com uma solução de metóxido de sódio em metanol anidro, poderia provocar a abertura do epóxido do substrato utilizado (glicidol ou epiclorigrina) e, após a adição de ácido acético para neutralizar o meio reacional, daria origem às possíveis ceto-lactonas **34a**, **72** e/ou **34b**, **72a**.¹²²

Esse tipo de reação foi testado inicialmente utilizando como material de partida o epóxi álcool glicidol, o qual poderia fornecer diretamente a lactona **34a** de interesse. A reação foi mantida sob agitação a uma temperatura entre 45 e 50 °C durante 18 horas. Ao final desse período, todo o material de partida havia sido consumido. Após a purificação do material obtido por cromatografia em coluna de sílica gel, foi possível isolar um produto com 45% de rendimento cujos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C revelaram a presença de uma mistura de dois compostos, formados na proporção de 59:41. Tentativas de separação desses compostos por HPLC foram realizadas, mas

sem sucesso. A análise dessa mistura por GC/MS resultou em um pico largo no cromatograma e a obtenção do mesmo peso molecular das lactonas **34a** e **34b** (158 g/mol).

Esquema 38

Em seguida, um outro material de partida contendo um anel oxirano (epicloridrina) também foi utilizado nas mesmas condições reacionais anteriores. O material obtido nessa reação também foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, fornecendo um óleo com 63% de rendimento. As análises espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C revelaram, mais uma vez, a presença de dois produtos obtidos na proporção de 68:32, os quais não puderam ser separados através de coluna cromatográfica. Assim como para a reação anterior, a análise por GC/MS desta mistura obtida forneceu um único pico no cromatograma e o peso molecular referente às lactonas isoméricas **72** e **72a**.

Depois de interpretar mais detalhadamente os espectros de ressonância magnética nuclear, foi possível concluir que a mistura obtida na reação intermolecular utilizando o glicidol não era formada pelas duas lactonas possíveis (**34a** e **34b**), mas

sim um par de diastereoisômeros de uma única lactona (**34b**). Isso ocorreu também com a mistura obtida a partir da reação com a epicloridrina. De acordo com o mecanismo proposto para essa reação, a abertura do anel oxirano dos materiais de partida ocorreu somente pelo lado do carbono menos impedido. Entretanto, dessa maneira, não seria possível realizar a preparação da lactona **34a** de interesse.

A separação dos diastereoisômeros obtidos realmente seria difícil devido à epimerização do centro quiral entre os dois grupos carbonilas. Na tentativa de separar os diastereoisômeros da lactona **34b** para elucidar as suas estruturas e verificar as suas configurações relativas, realizou-se uma reação de proteção do grupo hidroxila livre de **34b** com um grupo acetil.¹²³ Conforme pode ser visualizado no esquema 39, essa reação foi efetuada utilizando trietilamina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e anidrido acético, dissolvidos em diclorometano, mantidos sob agitação à temperatura inicial de 0 °C durante 5 minutos e à temperatura ambiente durante 15 minutos.

Esquema 39

De acordo com os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do produto obtido, a lactona **34b** teve a sua hidroxila protegida pelo grupo acetil, entretanto, perdeu a sua diastereoisomeria. Isso pode ser explicado pela ocorrência da acetilação do oxigênio da forma enólica de **34b**, resultando na formação do composto **74** mostrado na figura 10, o qual foi isolado com um rendimento de 58% após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

(74)

Figura 10. Estrutura do produto da reação de proteção do composto **34b**.

De acordo com dados da literatura,¹²⁴ a reação de abertura de anéis dos derivados de 2,3-epoxi-álcool-2,3-disubstituídos com cloreto de alilmagnésio, na presença de trifenóxido de clorotitânio, visando a construção de centros assimétricos com átomos de carbono quaternários, ocorre preferencialmente no carbono mais substituído. Foi comprovado experimentalmente que o grupo hidroxila protegido do epoxi-álcool-2-substituído exerce um papel importante na reação estereoespecífica de abertura do anel oxirano, devido à formação de um intermediário relativamente estável. Por causa disso, resolveu-se alterar o método de realização da reação intermolecular. Conforme pode ser visualizado no esquema 40, o grupo hidroxila presente no glicidol foi protegido na forma de tosilato e, em seguida, tentou-se favorecer o ataque do enolato do acetoacetato de etila ao carbono mais substituído do epóxido, adicionando-se um reagente de titânio disponível em nosso laboratório, o tri(isopropóxido) de clorotitânio. Entretanto, essa reação forneceu uma mistura complexa de subprodutos que não puderam ser identificados.

Esquema 40

Então, decidiu-se realizar a reação na ausência do tri(isopropóxido) de clorotânio para observar se o resultado estaria de acordo com os produtos obtidos anteriormente nas reações intermoleculares. O experimento realizado forneceu um único produto com 71% de rendimento, após a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. Através das análises espectroscópicas por RMN (^1H , ^{13}C , HMQC e HMBC) e IV, foi possível não só propor a estrutura do produto obtido (composto **77**), mas também propor um mecanismo viável de formação do mesmo, conforme mostrado no esquema 41.

Esquema 41

De acordo com o esquema 41, observa-se que a presença do grupo tosilato (um ótimo grupo de saída) no composto **75** facilita a ocorrência de uma reação de substituição intermolecular e, em seguida, ocorre novamente a formação de um enolato possibilitando o ataque intramolecular ao anel oxirano. O posterior tratamento com ácido acético protona o alcóxido intermediário favorecendo a formação do éter enólico **77**.

O indício de que as dificuldades para obtenção da lactona **34a** poderiam ser finalmente contornadas foi encontrado em um recente trabalho da literatura,¹²⁵ mostrando que uma reação envolvendo a condensação do malonato de dimetila com o monóxido de butadieno (**78**) fornece como regioisômero majoritário a lactona **80**,

mostrada no esquema 42, resultante da abertura do epóxido do composto **78** pelo ataque ao carbono mais substituído. Este tipo de reação torna-se possível pelo fato de que anéis oxiranos conjugados, isto é, epóxidos diretamente ligados a sistemas contendo elétrons π são sinteticamente importantes pela capacidade desses compostos favorecerem reações regioseletivas (adição-1,2: i.e. ataque ao carbono mais substituído do epóxido; adição conjugada-1,4: i.e. ataque ao carbono olefinico terminal; ou adição-3,4: i.e. ataque à uma carbonila ligada ao epóxido), dependendo do tipo de reagente empregado.^{126,127}

Esquema 42

Diante desses resultados, foi desenvolvido um novo caminho para realizar a síntese do fator-A (**10**) e/ou derivados, envolvendo uma reação entre um β -cetoéster (**32a**) e o monóxido de butadieno (**78**), conforme mostrado no esquema 43, com o objetivo de produzir preferencialmente a lactona **80a**, que seria análoga ao composto **80** mostrado no esquema 42. Em seguida, a lactona **80a** poderia ser transformada em derivados do fator-A (**10**) através de reações clássicas.^{38,54,128}

Esquema 43

A fim de testar esse novo caminho sintético, inicialmente foi necessário preparar o monóxido de butadieno (78), de acordo com as reações mostradas no esquema 44.

Esquema 44

O reagente comercial *cis*-2-buteno-1,4-diol foi submetido a uma reação de isomerização para fornecer o 3-buten-1,2-diol (82).¹²⁹ Esta reação foi realizada agitando uma mistura do reagente comercial, água, ácido sulfúrico e sulfato de

mercúrio a 100 °C durante 1,5 horas. O composto **82** foi obtido com rendimento de 50%, após purificação por destilação sob pressão reduzida (30 mmHg). Em seguida, o tratamento de **82** com cloreto de *p*-toluenossulfonila em piridina¹³⁰ produziu o composto monotosilado **83** com 75% de rendimento, mas fornecendo também uma pequena quantidade (~5%) do produto ditosilado. Entretanto, a etapa seguinte, ou seja, a preparação do monóxido de butadieno (**78**) através da reação de **83** com carbonato de potássio em etileno glicol,¹³¹ mostrou-se problemática. A principal dificuldade desta reação foi isolar e purificar, por meio de destilação, o composto **78** que é relativamente volátil (pe = 65°C) e instável, hidrolisando-se facilmente ao diol correspondente. Apesar do custo elevado e do longo período para realizar a importação, o monóxido de butadieno foi então adquirido comercialmente da empresa Aldrich.

A reação entre o acetoacetato de metila (**32a**) e o monóxido de butadieno (**78**) comercial foi realizada conforme mostrado anteriormente no esquema 43. O mesmo procedimento experimental foi reproduzido igualmente em todas as reações de preparação das butirolactonas análogas, ou seja, gerou-se o metóxido de sódio com sódio metálico em metanol anidro e manteve-se a mistura reacional sob agitação à 50°C durante 18 horas. O resultado obtido nessa reação foi satisfatoriamente o esperado, ou seja, a abertura do anel oxirano ocorreu preferencialmente pelo ataque ao carbono mais impedido, originando a butirolactona correspondente **80a** como regioisômero majoritário. Esta reação forneceu as duas possíveis butirolactonas **79a** e **80a**, as quais foram devidamente separadas por cromatografia em coluna de sílica gel, com rendimentos de 19% e 52%, respectivamente.

As lactonas **79a** e **80a** foram devidamente identificadas através de experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, HMQC e HMBC, que mostraram também que esses compostos eram formados pela mistura de diastereoisômeros. Os dois diastereoisômeros referentes à lactona **79a** formaram-se na proporção aproximada de 1:1, enquanto que os diastereoisômeros da lactona **80a** formaram-se na proporção de 99:1 aproximadamente.

O resultado obtido na reação intermolecular entre o acetoacetato de metila e o monóxido de butadieno (**78**) possibilitou concluir que o ataque nucleofílico sobre oxiranos conjugados ocorreu de maneira regioseletiva e, neste caso, como uma adição

1,2, i.e. ataque ao carbono mais substituído do epóxido. De fato, alguns cálculos semi-empíricos realizados com diversos tipos de epóxidos conjugados¹³² demonstraram que o ataque nucleofílico a compostos desse tipo é governado pela combinação de interações coulômbicas entre o reagente e o substrato (controle por carga) e também por interações entre os orbitais moleculares de fronteira ocupados do nucleófilo – HOMO – e o orbital molecular não ocupado do substrato – LUMO (controle por orbital).

As densidades de carga para o glicidol e a epícloridrina (mostrados no esquema 38) e o monóxido de butadieno (**78**) foram calculadas através do programa *Gaussian 98*,¹⁰¹ utilizando o funcional híbrido B3LYP⁹⁹ e conjuntos de base aug-cc-pVDZ,¹³³ tendo as geometrias desses compostos sido otimizadas nesse mesmo nível de teoria. A figura 11 mostra as estruturas otimizadas, bem como as cargas encontradas para os átomos dos epóxidos estudados. Para melhor visualização, os átomos de hidrogênio foram removidos das estruturas dessa figura.

Figura 11. Estruturas otimizadas e cargas dos átomos dos epóxidos: (A) monóxido de butadieno; (B) epícloridrina; (C) glicidol.

Com relação ao monóxido de butadieno (figura **11A**), a adição 1,2 deve ser realmente favorecida quando houver uma dupla ligação conjugada ao anel oxirano, pois o átomo de carbono mais substituído (CH) do epóxido apresentou uma eletrofilicidade muito superior ao CH₂. A epicloridrina (figura **11B**) resultou em valores de cargas muito semelhantes para os dois átomos de carbono do epóxido, possibilitando a abertura do anel nas duas posições. Entretanto, experimentalmente, foi observada somente a formação da lactona resultante do ataque ao carbono menos impedido (CH₂), o que evidencia a influência de outros fatores nesta abertura e não somente pelo controle por carga. Para o glicidol (figura **11C**), o ataque deve ocorrer preferencialmente no carbono menos substituído (CH₂), o que se mostrou de acordo com o resultado obtido experimentalmente.¹³⁴

Além das densidades de carga, as energias dos estados de transição envolvidos na reação entre o acetoacetato de metila e o monóxido de butadieno foram calculadas, também em nível de teoria B3LYP/aug-cc-pVDZ. Inicialmente os cálculos foram realizados considerando a abertura do epóxido nas duas posições possíveis pelo ânion do acetoacetato de metila (estruturas **A** e **B** da figura 12). Esses cálculos mostraram que o ataque preferencial para a abertura do anel oxirano seria no carbono menos substituído, contrariando os resultados obtidos experimentalmente. Então, resolveu-se calcular as energias dos estados de transição considerando o contra-íon metálico do ânion do acetoacetato de metila (estruturas **C** e **D** da figura 12). Desta vez, o valor da energia do estado de transição do ataque ao carbono mais substituído (CH) foi menor, portanto esse ataque é realmente favorecido.

Figura 12. Estados de transição para a reação entre o acetoacetato de metila e o monóxido de butadieno (78).

Após a obtenção da lactona de interesse **80a**, deu-se continuidade ao planejamento sintético mostrado no esquema 43. O composto **80a** foi então submetido a uma reação de ozonólise, realizada com auxílio de um ozonolizador. O ozônio foi borbulhado em uma solução do composto **80a** em acetato de etila durante 4 horas à temperatura de -78°C , para formação do intermediário ozonídeo. Em seguida, adicionou-se sulfeto de dimetila para promover a clivagem do ozonídeo e a obtenção do aldeído **81** desejado. Entretanto, após a eliminação do solvente sob pressão reduzida, observou-se a ausência de qualquer produto no interior do balão.

Diante desse resultado, é possível que o aldeído **81** seja muito volátil, ou então que este composto seja muito solúvel em água. A alternativa encontrada para se

certificar sobre a elevada solubilidade do composto **81** em água, foi a realização de uma extração contínua líquido-líquido durante 5 dias da fase aquosa da reação de ozonólise. O espectro de RMN de ^1H do resíduo obtido apresentou um alto grau de impurezas e, por causa disso, não foi possível elucidar qualquer tipo de estrutura oriunda desse produto de extração. Também não se deve descartar a possibilidade de que o aldeído **81**, ao ser formado, possa estar se degradando por ser instável.

Apesar deste resultado insatisfatório, dados recentes da literatura³⁸ mostraram a síntese do fator-A (**10**) através de 4 etapas a partir do composto **19**, análogo à butirolactona **80a**. Conforme pode ser visualizado no esquema 45, o composto **19**, assim como a butirolactona **80a**, contém uma olefina terminal em uma das cadeias laterais, mas diferencia-se pela presença de um grupo acetato em sua estrutura. A dupla ligação terminal do composto **19** foi di-hidroxilada empregando-se K_2OsO_4 e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), seguida por uma clivagem do diol formado com periodato de sódio ($\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$) para fornecer o aldeído correspondente. Este último foi convenientemente reduzido com NaBH_4 para produzir o grupo hidroxi-metil do composto **84**, o qual foi convertido finalmente no fator-A (**10**) em uma etapa adicional.

Esquema 45

Com relação ao presente trabalho, ainda não foi possível testar este mesmo método com a butirolactona **80a** devido a indisponibilidade em nosso laboratório do reagente K_2OsO_4 empregado. Além disso, este reagente é altamente tóxico, possui um custo extremamente elevado e a sua importação é bastante demorada. No entanto, como esse tipo de reação já foi realizado com sucesso com um composto análogo à butirolactona **80a**, temos a convicção de que o nosso objetivo será alcançado em breve, realizando algumas modificações das condições reacionais e/ou dos reagentes necessários para efetuar com sucesso essa última etapa sintética.

V. Conclusões

Neste trabalho foram desenvolvidas e testadas várias estratégias sintéticas visando à obtenção de importantes compostos análogos do fator-A (**10**). As modificações necessárias realizadas no planejamento sintético proposto inicialmente possibilitaram realizar novos estudos de reações químicas, entre eles um interessante estudo de reações de transesterificação empregando o eficiente catalisador óxido de nióbio V.

Um outro ponto importante deste trabalho a ser destacado é a reação de ciclização intramolecular do intermediário **33a** visando à preparação da lactona **34a** desejada, que foi exaustivamente estudada e testada em diferentes condições reacionais. Os resultados insatisfatórios obtidos despertaram o nosso interesse em realizar alguns estudos de modelagem molecular. A realização de um estudo de química computacional desta reação possibilitou explicar e entender de maneira mais apropriada a causa dos insucessos experimentais ocorridos e também possibilitou concluir de forma positiva esta parte do trabalho.

Finalmente, a proposta de se obter a lactona **34a** desejada através de uma reação intermolecular apresentou resultados bastante promissores, pois a butirolactona **80a** intermediária foi obtida na forma de um regioisômero favorecido e, de acordo com estudos descritos na literatura, certamente poderá ser transformado no produto final de interesse, ou seja, um análogo do fator-A (**10**). Além disso, o estudo de reações intermoleculares possibilitou relacionar, mais uma vez, a química experimental com cálculos teóricos realizados no sentido de investigar os efeitos distintos dos diferentes substituintes presentes nos epóxidos estudados.

As palavras de Corey e Woodward, mostradas abaixo, contribuem para expressar alguns dos aspectos conclusivos deste trabalho. Elas mostram que a prática e o avanço do campo da síntese orgânica requerem e cultivam algumas das mais sofisticadas virtudes e talentos da natureza humana: conhecimento, criatividade, percepção e coragem. Além disso, as dificuldades encontradas para a descoberta e o desenvolvimento de novas moléculas importantes podem representar um fator positivo no âmbito geral.

“O químico orgânico é mais do que um lógico e estrategista; ele é um investigador fortemente influenciado a refletir, imaginar e também criar. Estes elementos adicionais produzem um toque de vocação artística, porém são elementos reais e extremamente importantes.”

E. J. Corey¹³⁵

“A síntese química sempre tem um planejamento interno. Mas, o planejamento nunca poderia ser também rígido. Porque, de fato, o objetivo específico que o químico sintético usa como desculpa para sua atividade não é frequentemente, de especial importância no senso geral; mais propriamente, as idéias importantes são aquelas que ele encontra no decorrer das tentativas para alcançar seu objetivo.”

R. B. Woodward¹³⁶

VI. Parte Experimental

Os compostos mostrados a seguir foram nomeados conforme recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) foram obtidos a 300, 400 e 500 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, quint = quintupeto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto, ddt = duplo duplo tripleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, dq = duplo quadrupeto, dqint = duplo quintupeto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram obtidos a 75, 100 e 125 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente. Estes espectros foram traçados utilizando-se as seguintes técnicas: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio; DEPT-135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

As análises por espectroscopia de RMN-2D (correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) foram realizadas no espectrômetro Bruker DRX-500, de acordo com a necessidade durante a atribuição das estruturas dos compostos. Foram utilizadas técnicas como $^1\text{H}-^1\text{H}$ gCOSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMQC e $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMBC.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Spectrum RX IFTIR System, em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho HP GC/MS SYSTEM 5988-A e também em um aparelho Shimadzu GC/MS QP2010, com coluna DB-5MS.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck[®]. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 80–230 e 200–400 mesh da ACROS[®].

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho Varian GC-3400 utilizando-se uma coluna de 2% de Carbowax 20M em Chromosorb B-W de 80-100 mesh e/ou uma coluna capilar DB-1701 de sílica fundida com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro e 0,25 µm de espessura do filme, operando na faixa de temperatura de 50-200 °C.

Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Buchler e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 30 mmHg.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.¹³⁷

Índice de Reações

VI.1.

VI.2.

VI.3.

VI.4.

VI.5.

VI.6.

VI.7.

VI.8.97

A)

B)

C)

D)

E)

F)

G)

H)

I)

VI.9.

VI.10.

VI.11.

VI.12.

VI.13.

VI.14.

VI.15.

VI.16.

VI.17.

VI.18.

VI.19.

VI.20.

VI.21.

VI.22.

VI.23.

VI.24.

VI.25.

VI.26.....121

A)

B)

C)

VI.1. Preparação do 2,3-dimetoxipropan-1-ol (29):

Uma solução de acetona anidra (16 mL), benzeno anidro (30 mL), glicerol (13,28 g; 0,144 mol) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,3301 g; 1,90 mmol) foi aquecida sob refluxo durante 18 horas e a água formada na reação foi retirada através de um coletor Dean-Stark. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o ácido foi neutralizado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). Extraíu-se com éter etílico, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O óleo incolor obtido foi purificado por destilação, tendo sido observado uma ligeira decomposição do produto, o que implicou no baixo rendimento.

Rendimento: 8,9631 g; 0,0679 mol (47%)

Ponto de ebulição: ~90°C (30 mmHg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,08 (quint., 1H); 3,92 (dd, 1H, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz); 3,64 (dd, 1H, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz); 3,55 (dd, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz); 3,47 (dd, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz); 3,16 (s, 1H); 1,31 (s, 3H); 1,25 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 109,1 (C); 76,0 (CH); 65,6 (CH₂); 62,7 (CH₂); 26,4 (CH₃); 25,0 (CH₃).

VI.2. Preparação do 2,3-dimetoxipropil-4-metilbenzenossulfonato (29a):

Sobre uma solução do composto **29** (2,8041 g; 0,0212 mol) em piridina (11,5 mL) mantida sob agitação à 0 °C, adicionou-se cloreto de *p*-toluenosulfonila (4,0101 g; 0,0210 mol). Após a adição, ocorreu a formação de uma suspensão branca, a qual foi colocada no refrigerador durante 18 horas. Após esse período, a mistura reacional foi diluída em éter etílico (12 mL) e lavada com HCl 1 mol/L (10 mL), até atingir o pH ácido. Em seguida, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida, obtendo-se o composto **29a**. Este composto foi utilizado na etapa seguinte sem nenhuma purificação.

Rendimento: 4,8302 g; 0,0169 mol (80%)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,82 (d, 2H, *J*₁ = 8,2 Hz); 7,40 (d, 2H, *J*₁ = 8,2 Hz); 4,04 (quint., 1H); 3,86 (dd, 1H, *J*₁ = 6,5 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz); 3,66 (dd, 1H, *J*₁ = 6,5 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz); 2,30 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 144,6 (C); 131,9 (C); 130,7 (CH); 127,8 (CH); 103,8 (C); 79,9 (CH); 71,0 (CH₂); 63,1 (CH₂); 28,3 (CH₃); 20,9 (CH₃).

VI.3. Preparação do 2,3-di-hidroxipropil 4-metilbenzenossulfonato (30):

Em um balão de 25 mL, o composto **29a** (3,9764 g; 0,0139 mol) foi dissolvido em acetona (3,5 mL) e HCl 1 mol/L (10,5 mL) e aquecido sob refluxo durante 30 minutos. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida (para eliminar acetona) e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e o combinado orgânico foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Foi obtido um óleo, que se solidificou rapidamente em repouso à temperatura ambiente.

Rendimento: 2,10 g; 8,5 mmol (62%)

Ponto de fusão: 58-61°C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,80 (d, 2H, $J_1 = 8,2$ Hz); 7,35 (d, 2H, $J_1 = 8,2$ Hz); 4,02 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 2,3 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 145,2 (C); 132,2 (C); 130,0 (CH); 127,9 (CH); 70,9 (CH); 70,0 (CH₂); 63,1 (CH₂); 22,0 (CH₃).

VI.4. Preparação do oxiran-2-ilmetanol (glicidol) – (31):

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte à 0°C, adicionou-se uma solução do composto **30** (0,9968 g; 0,0040 mol) em metanol anidro (1,7 mL) e éter etílico (0,8 mL). Em seguida, pequenos pedaços de sódio metálico foram adicionados (0,0910 g) em pequenas porções, em aproximadamente 1 hora. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 0 °C por mais 1 hora. Após esse período, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o precipitado formado foi filtrado e lavado com éter etílico. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com clorofórmio e concentrado novamente para remover traços de metanol. O glicidol (**31**) foi obtido após purificação por destilação.

Rendimento: 0,16 g; 2,2 mmol (54%)

Ponto de ebulição: 70°C (15 mmHg)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,92 (ddd, 1H, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz, $J_3 = 12,1$ Hz); 3,62 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz); 3,55 (ddd, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz, $J_3 = 12,1$ Hz); 3,17 (m, 1H); 2,82 (dd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz); 2,73 (dd, 1H, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 62,2 (CH₂); 52,6 (CH); 44,4 (CH₂).

VI.5. Preparação do catalisador óxido de estanho II (SnO₂):

Em um balão de 200 mL, adicionou-se cloreto de estanho II (11,01 g; 0,0580 mol) dissolvido em 100 mL de água deionizada. Em seguida, adicionou-se hidróxido de amônio aquoso (cerca de 12 mL) até atingir o pH 8. O precipitado amarelo obtido foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água deionizada e secado em estufa à 110°C por 18 horas, fornecendo o hidróxido estanoso com 88% de rendimento (7,8015 g; 0,0511 mol).

Em seguida, adicionou-se 15 mL de ácido sulfúrico 2 mol/L sobre 3,5002 g do pó seco de hidróxido estanoso e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois disso, o resíduo foi calcinado a 500 °C por 4 horas, fornecendo 3,45 g (100% de rendimento) do catalisador superácido, o qual foi mantido em dessecador e utilizado posteriormente nas reações de transesterificação.

Rendimento total: 3,4524 g; 0,0229 mol (88%)

VI.6. Preparação do adipato de dietila (43):

A uma solução de ácido adípico (10,0015 g; 0,0685 mol) em tolueno (50 mL), foi adicionado álcool etílico (6,3021 g; 0,137 mol; 7,80 mL) e ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). A mistura foi mantida sob agitação e aquecida sob refluxo durante 12 horas. A água formada foi retirada através de um coletor Dean-Stark. Após esse período, adicionou-se água e a fase orgânica foi extraída com éter etílico. Lavou-se a fase etérea com solução saturada de bicarbonato de sódio e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Após a filtração, o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (6 : 4).

Rendimento: 9,8312 g; 0,0487 mol (76%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,13 (q, 4H, *J*_I = 7,1 Hz); 2,33 (m, 4H); 1,67 (m, 4H); 1,25 (t, 6H, *J*_I = 7,1 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173,4 (C); 60,3 (CH₂); 34,0 (CH₂); 24,5 (CH₂); 14,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1738 (C=O, éster); 1240 (C-O, éster); 1182 (C-O, cetál).

VI.7. Preparação do 2-oxociclopentanocarboxilato de etila (44):

Em um balão de 3 bocas, provido de um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados sódio metálico (0,4609 g; 0,0200 mol) e tolueno anidro (5,0 mL). O sistema foi mantido sob agitação à temperatura de refluxo do solvente (100-115 °C) e então se adicionou lentamente o composto **43** (4,0511 g; 0,0200 mol). A temperatura de refluxo foi mantida durante 4 horas. Após esse período, a mistura foi resfriada com banho de gelo e adicionaram-se lentamente 20 mL de solução de ácido acético a 10%, previamente resfriada à 0 °C. Em seguida, a fase orgânica foi separada, lavada com água, com uma solução de carbonato de sódio a 7% e lavada novamente com água. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (7 : 3).

Rendimento: 2,5140 g; 0,0161 mol (81%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,19 (q, 2H, $J_1 = 7,1$ Hz); 3,15 (t, 1H, $J_1 = 9,3$ Hz); 2,30 (m, 4H); 2,14 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,28 (t, 3H, $J_1 = 7,1$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 212,6 (C); 169,5 (C); 61,2 (CH₂); 54,6 (CH); 37,9 (CH₂); 27,2 (CH₂); 20,8 (CH₂); 13,9 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1757 (C=O, éster); 1723 (C=O, cetona); 1255 (C-O, éster).

VI.8. Procedimento geral para as reações de transesterificação.

A) Preparação do 3-oxobutanoato de alila (37):

B) Preparação do 3-oxobutanoato de oxiran-2-ilmetila (33a):

C) Preparação do 3-oxobutanoato de butila (38):

D) Preparação do 3-oxobutanoato de *t*-butila (39):

E) Preparação do 3-oxobutanoato de isopropila (40):

F) Preparação do 3-oxobutanoato de benzila (41): **G) Preparação do 3-oxopentanodioato de bis[(2-isopropil-5-metil)ciclohexila] (42):** **H) Preparação do 2-oxociclopentanocarboxilato de alila (45):** **I) Preparação do 2-oxociclopentanocarboxilato de oxiran-2-ilmetila (46):**

Uma mistura do β -cetoéster (1 eq.), do álcool (2 eq.) e do catalisador (10% em massa em relação ao éster) dissolvidos em tolueno (20 mL) foi aquecida à 110°C em um sistema provido de um condensador de destilação para remover o álcool correspondente formado. A reação foi acompanhada por cromatografia em fase gasosa ou por cromatografia em camada delgada. Após um determinado período, em que não foi mais observado o consumo do éster de partida, filtrou-se o catalisador e o filtrado

foi concentrado sob pressão reduzida. Todos os resíduos obtidos foram purificados através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano - acetato de etila, em proporções adequadas para realizar uma boa separação e purificação dos produtos formados.

Os catalisadores utilizados, as conversões e os rendimentos das reações de transesterificação dos β -cetoésteres descritos acima estão mostrados detalhadamente nas tabelas 1 e 3 (páginas 35 e 39).

Os dados espectroscópicos dos produtos obtidos estão relacionados abaixo.

Composto 37:

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5,92 (ddt, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, $J_3 = 17,3$ Hz); 5,35 (dq, 1H, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 17,3$ Hz); 5,26 (dq, 1H, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz); 4,64 (dt, 2H, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz); 3,50 (s, 2H); 2,27 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 200,4 (C); 166,8 (C); 131,5 (CH); 118,9 (CH_2); 66,0 (CH_2); 50,0 (CH_2); 30,2 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1749 (C=O, éster); 1718 (C=O, cetona); 1650 (C=C); 1260 (C-O, éster).

MS m/z (intensidade relativa): 142 (2,1%); 85 (73,9%); 58 (100%).

Composto 33a:

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,49 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 12,2$ Hz); 4,00 (dd, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 12,2$ Hz); 3,50 (s, 2H); 3,23 (dddd, 1H, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, $J_3 = 4,2$ Hz, $J_4 = 6,3$ Hz); 2,86 (dd, 1H, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz); 2,67 (dd, 1H, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz); 2,35 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 200,2 (C); 166,8 (C); 65,7 (CH_2); 49,8 (CH_2); 49,1 (CH); 44,6 (CH_2); 30,2 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 1747 (C=O, éster); 1716 (C=O, cetona); 1260 (C-O, éster); 1150 (C-O-C, epóxido).

MS m/z (intensidade relativa): 158 (5,4%); 85 (100%); 57 (45,8%).

Composto 38:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,14 (t, 2H); 3,47 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,63 (quint., 2H); 1,39 (sext., 2H); 0,94 (t, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,7 (C); 167,2 (C); 65,1 (CH₂); 50,1 (CH₂); 30,5 (CH₂); 30,1 (CH₃); 19,1 (CH₂); 13,7(CH₃).

IV (cm⁻¹): 1748 (C=O, éster); 1717 (C=O, cetona); 1244 (C-O, éster).

MS m/z (intensidade relativa): 158 (2,0%); 85 (74,6%); 56 (100%).

Composto 39:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,36 (s, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,48 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201,2 (C); 166,4 (C); 81,9 (C); 51,5 (CH₂); 30,0 (CH₃); 28,0 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1738 (C=O, éster); 1715 (C=O, cetona); 1254 (C-O, éster).

Composto 40:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5,06 (sept., 1H); 3,43 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,27 (d, 6H, *J* = 6,3 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,8 (C); 166,7 (C); 69,0 (CH); 50,5 (CH₂); 30,1 (CH₃); 21,7 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1738 (C=O, éster); 1716 (C=O, cetona); 1254 (C-O, éster).

MS m/z (intensidade relativa): 144 (3,3%); 85 (100%); 60 (64,4%).

Composto 41:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,35 (sl, 5H); 5,16 (s, 2H); 3,48 (s, 2H); 2,23 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,4 (C); 166,9 (C); 135,3 (C aromático); 128,3–128,7 (CH aromáticos); 67,1 (CH₂); 50,0 (CH₂); 30,1 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3020 (C-H, aromático); 2000 – 1800 (harmônicas); 1749 (C=O, éster); 1716 (C=O, cetona); 1456 (C-C, anel aromático); 1269 (C-O, éster).

MS m/z (intensidade relativa): 192 (1,6%); 107 (88,5%); 91 (100%).

Composto 42:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4,74 (m, 2H); 3,75 (s, 4H); 2,02 (m, 2H); 1,86-2,00 (m, 2H); 1,65-1,70 (m, 4H); 1,35-1,60 (m, 2H); 0,7-1,2 (m, 26H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 195,6 (C); 166,3 (C); 75,7 (CH); 49,3(CH₂); 46,8 (CH); 40,6 (CH₂); 34,1 (CH₂); 31,4 (CH); 26,1 (CH); 23,3 (CH₂); 21,9 (CH₃); 20,7 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1735 (C=O, éster); 1715 (C=O, cetona); 1250 (C-O, éster).

[α]_D = -87° (em CHCl₃).

Composto 45:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5,85 (ddt, 1H, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 10,4 Hz, J_3 = 17,2 Hz); 5,28 (dq, 1H, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 17,2 Hz); 5,18 (dq, 1H, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 10,4 Hz); 4,58 (dq, 2H, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 5,8 Hz); 3,13 (t, 1H); 2,25 (m, 4H); 2,08 (m, 1H); 1,81 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 212,3 (C); 169,2 (C); 131,9 (CH); 118,7 (CH₂); 66,0 (CH₂); 54,9 (CH); 38,2 (CH₂); 27,6 (CH₂); 21,1 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 1753 (C=O, éster); 1724 (C=O, cetona); 2970 (C=C); 1252 (C-O, éster).

MS m/z (intensidade relativa): 168 (2,3%); 111 (31,2%); 83 (23,4%); 57 (28,5%); 55 (100%).

Composto 46:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4,39 (dd, 1H, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 12,4 Hz); 4,01 (dd, 1H, J_1 = 5,9 Hz, J_2 = 12,4 Hz); 3,15 (m, 2H); 2,78 (dd, 1H, J_1 = 4,3 Hz, J_2 = 4,8 Hz); 2,65 (dd, 1H, J_1 = 2,6 Hz, J_2 = 4,8 Hz); 2,25 (m, 4H); 2,08 (m, 1H); 1,82 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 212,1 (C); 169,3 (C); 65,8 (CH₂); 54,7 (CH); 49,3 (CH); 44,7 (CH₂); 38,1 (CH₂); 27,5 (CH₂); 21,0 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 1751 (C=O, éster); 1721 (C=O, cetona); 1255 (C-O, éster); 1185 (C-O-C, epóxido).

MS m/z (intensidade relativa): 184 (6,4%); 111 (73%); 83 (100%).

VI.9. Preparação do 3-oxobutanoato de 2,3-dihidroxipropila (47):

A) Reação utilizando carbonato de sódio como base:

Uma amostra do composto **33a** (0,07501 g; 0,475 mmol) foi agitada sob refluxo com carbonato de sódio (65 mg), água (0,53 mL) e etanol (11,2 mL) durante 20 horas. Após esse período, o etanol foi eliminado sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se uma pequena quantidade de água e a extração do produto foi realizada com éter etílico. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente acetato de etila puro.

Rendimento: 0,03342 g; 0,190 mmol (40%)

B) Reação utilizando hidreto de sódio como base:

Em um balão de 15 mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se hidreto de sódio (0,0210 g; 0,875 mmol) o qual foi lavado com *n*-hexano anidro (três porções de 0,3 mL). Em seguida, adicionou-se THF anidro (1,0 mL). A suspensão foi resfriada à 0°C e, em seguida, foi adicionado o composto **33a** (0,1003 g; 0,634 mmol) dissolvido em THF anidro (0,30 mL) num período de 15 minutos. Após 4 horas de reação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi hidrolisada com gelo e água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e o combinado etéreo foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com acetato de etila puro.

Rendimento: 0,03910 g; 0,222 mmol (35%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,27 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,72 (dd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz); 3,63 (dd, 1H, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz); 3,55 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,26 (sl, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201,2 (C); 167,1 (C); 69,8 (CH); 66,1 (CH_2); 63,1 (CH_2); 50,0 (CH_2); 30,3 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3409 (O-H); 1738 (C=O, éster); 1710 (C=O, cetona); 1273 (C-O, éster); 1043 (C-OH).

VI.10. Preparação do 2-benzil-3-oxobutanoato de oxiran-2-ilmetila (48):

a) Preparação da solução de LDA: uma solução de diisopropilamina (0,73 mmol; 0,0740 g; 0,10 mL) em THF anidro (0,8 mL) foi tratada, sob atmosfera de nitrogênio à 0°C, com *n*-butil lítio (0,67 mmol; 0,51 mL). Agitou-se a mistura por 15 minutos e adicionou-se hexametilfosforamida (0,67 mmol; 0,12 mL), agitando-se por mais 10 minutos à 0°C. Em seguida, a solução de LDA formada foi resfriada à -78°C com um banho de gelo seco e etanol.

b) Preparação do enolato: à esta solução de LDA adicionou-se o composto **33a** (0,1011 g; 0,640 mmol) e continuou-se a agitação da mistura reacional por mais 1 hora à -78°C.

c) Alquilação: Brometo de benzila (108 mg; 0,63 mmol; 0,075 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 3 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio e extraiu-se com éter etílico. A solução etérica foi lavada com água, com uma solução saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida obtendo-se o composto **48**.

Rendimento: 0,05078 g; 0,20 mmol (32%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,25 (m, 5H); 4,45 (m, 2H); 3,65 (m, 6H); 2,28 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 202,9 (C); 169,0 (C); 130,0 – 125,6 (C aromáticos); 81,1 (CH); 78,2 (CH); 69,2 (CH₂); 67,0 (CH₂); 61,1 (CH₂); 30,7 (CH₃).

VI.11. Preparação do 3-oxobutanoato de 3-cloro-2-hidroxipropila (49):

A) Procedimento utilizando FeCl_3 como ácido de Lewis:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto **33a** (0,1106 g; 0,70 mmol), cloreto férrico (0,2275 g; 1,40 mmol), trietilamina (0,1757 g; 1,74 mmol; 0,242 mL) e diclorometano anidro (16 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por um período de 48 horas. Após esse período, adicionou-se uma solução de ácido oxálico e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com acetato de etila puro.

Rendimento: 0,0519 g; 0,27 mmol (38%)

B) Procedimento utilizando NbCl_5 como ácido de Lewis:

Em um balão de 15 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto **33a** (0,0506 g; 0,32 mmol), pentacloreto de nióbio (0,0173 g; 0,64 mmol), trietilamina (0,0808 g; 0,80 mmol; 0,111 mL) e diclorometano anidro (5,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por um período de 48 horas. Após esse período, adicionou-se uma solução de ácido cítrico e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com acetato de etila puro.

Rendimento: 0,0321 g; 0,16 mmol (52%)

C) Procedimento utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis:

Em um balão de 15 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto **33a** (0,0506 g; 0,32 mmol), tetracloreto de titânio (0,1802 g; 0,95 mmol), trietilamina (0,0808 g; 0,80 mmol; 0,111 mL) e diclorometano anidro (5,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por um período de 20 minutos. Após esse período, adicionou-se pequena quantidade de água e extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com acetato de etila puro.

Rendimento: 0,0405 g; 0,21 mmol (65%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,36 (dd, 1H, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz); 4,29 (dd, 1H, $J_1 = 5,9$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz); 4,12 (m, 1H); 3,64 (d, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz); 3,62 (d, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz); 3,55 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201,1 (C); 166,9 (C); 69,3 (CH); 65,8 (CH_2); 49,9 (CH_2); 45,4 (CH_2); 30,3 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3445 (O-H); 1738 (C=O, éster); 1715 (C=O, cetona); 1250 (C-O, éster); 1154 (C-O, álcool); 750 (C-Cl).

VI.12. Preparação do (2-metil-1,3-dioxalan-2-il)acetato de etila (53):

Em um balão de 100 mL, contendo uma mistura de acetoacetato de etila (13,0 g; 0,100 mol; 12,7 mL), tolueno (30 mL), etilenoglicol (6,50 g; 0,105 mol; 5,80 mL) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,0500 g; 0,288 mmol) foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, retirando-se a água formada na reação através de um coletor Dean-Stark. Após esse período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, transferida para um funil de separação e lavada com 15 mL de solução de hidróxido de sódio 10% e, em seguida, lavada com água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por destilação.

Rendimento: 10,4408 g; 0,0600 mol (60%)

Ponto de ebulição: ~135 °C (50 mmHg)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,16 (q, 2H); 3,99 (sl, 4H); 2,67 (s, 2H); 1,51 (s, 3H); 1,28 (t, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169,5 (C); 107,6 (C); 64,8 (CH₂); 60,5 (CH₂); 44,3 (CH₂); 24,6 (CH₃); 14,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1734 (C=O, éster); 1243 (C-O, éster); 1188 (C-O, cetal).

VI.13. Preparação do bis[(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)acetato] de etano-1,2-di-ila (55):

Uma mistura do composto **53** (3,4810 g; 0,0200 mol), de glicidol (2,9615 g; 0,0400 mol; 2,67 mL) e do catalisador 4-dimetilaminopiridina (0,3500 g) em tolueno (5,0 mL) foi aquecida a 110 °C em um sistema provido de um condensador de destilação. Após um período de 24 horas, filtrou-se o catalisador e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido na reação, juntamente com uma parte do material de partida, foram purificados através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de acetato de etila – *n*-hexano (6:4).

Rendimento: 1,2165 g; 0,00382 mol (19%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,32 (s, 4H); 3,99 (s, 8H); 2,70 (s, 4H); 1,51 (s, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 169,2 (C); 107,5 (C); 64,8 (CH₂); 62,2 (CH₂); 43,9 (CH₂); 24,5 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1738 (C=O, éster); 1240 (C-O, éster); 1182 (C-O, cetal).

VI.14. Preparação do acetato de (2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metila (56):

Em uma ampola de vidro, adicionou-se o composto **33a** (0,1009 g; 0,639 mmol), trietilamina (0,1616 g; 1,60 mmol; 0,22 mL) e tolueno (4,0 mL). Em seguida, a ampola foi vedada com auxílio de um maçarico e colocada dentro do tubo selado de aço. O conjunto foi mantido à temperatura fixa de 130 °C no interior de uma estufa durante 5 horas. Após esse período, a ampola foi retirada do tubo de aço e quebrada. Adicionou-se 5 gotas de ácido acético à mistura reacional resultante. Em seguida, extraiu-se o produto com acetato de etila e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila – *n*-hexano (1 : 1).

Rendimento: 0,0359 g; 0,224mmol (35%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,93 (dddd, 1H, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, $J_3 = 6,1$ Hz, $J_4 = 8,3$ Hz); 4,57 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz); 4,37 (dd, 1H, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 12,6$ Hz); 4,31 (dd, 1H, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz); 4,26 (dd, 1H, $J_1 = 4,3$ Hz, $J_2 = 12,6$ Hz); 2,14 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170,4 (C); 154,3 (C); 73,7 (CH); 66,0 (CH₂); 63,0 (CH₂); 20,6 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1770 (O-(C=O)-O, carbonato); 1741 (C=O, acetato); 1237 (C-O-C, anel).

VI.15. Preparação do 1,3-bis(benziloxi)propan-2-ol (62):

Em um balão de 25 mL, provido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se álcool benzílico (11,6 g; 0,107 mol; 11,0 mL) previamente destilado e sódio metálico em pequenas porções (1,0976; 0,048 mol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à 140 °C para a dissolução completa do sódio metálico. Após a dissolução, a mistura foi resfriada em banho de gelo e água e o reagente 1,3-dicloro-2-propanol (3,1 g; 0,0240 mol; 2,3 mL) foi adicionado. Em seguida, a mistura reacional foi novamente aquecida à temperatura de 140 °C e mantida sob agitação nesta temperatura durante 2 horas. Após esse período, resfriou-se a mistura reacional e adicionou-se água. As fases foram separadas e o produto foi extraído com éter etílico. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente orgânico foi eliminado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi isolado retirando-se o álcool benzílico restante através de destilação sob pressão reduzida (10 mmHg).

Rendimento: 4,9586 g; 0,0182 mol (77%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,29 (m, 10H); 4,49 (s, 4H); 3,98 (tt, 1H, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 6,1 Hz); 3,52 (dd, 2H, *J*₁ = 4,7 Hz, *J*₂ = 9,8 Hz); 3,47 (dd, 2H, *J*₁ = 6,1 Hz, *J*₂ = 9,8 Hz); 2,97 (sl, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,8 (C); 128,2 (CH); 127,5 (CH); 73,2 (CH₂); 71,2 (CH₂); 69,3 (CH).

IV (cm⁻¹): 3438 (O-H); 3030 (C-H, aromático); 1900 – 1700 (harmônicas); 1604 (C=C, aromático); 1096 (C-OH).

VI.16. Preparação do 2-(benziloxi)-1-[(benziloxi)metil]etilmetanossulfonato (63):

A uma solução do composto **62** (0,4708 g; 1,73 mmol) em piridina anidra (4,0 mL), mantida sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se cloreto de mesila (0,29 g; 2,53 mmol; 0,20 mL) lentamente. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo de piridina por aproximadamente 1 hora e, em seguida, manteve-se a agitação à temperatura ambiente por mais 12 horas. Após esse período, adicionou-se água e extraiu-se com éter etílico. A fase etérea foi lavada com uma solução de sulfato de cobre a 20% para a remoção da piridina, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila – *n*-hexano (7 : 3).

Rendimento: 0,4431 g; 1,27 mmol (74%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,30 (m, 10H); 4,91 (tt, 1H, *J*₁ = 4,6 Hz, *J*₂ = 5,8 Hz); 4,53 (m, 4H); 3,72 (dd, 2H, *J*₁ = 5,8 Hz, *J*₂ = 10,9 Hz); 3,68 (dd, 2H, *J*₁ = 4,6 Hz, *J*₂ = 10,9 Hz); 3,01 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,3 (C); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 80,2 (CH); 73,4 (CH₂); 69,3 (CH₂); 38,4 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3032 (C-H, aromático); 1900 – 1700 (harmônicas); 700 (C-S).

VI.17. Preparação do 1,1'-[(2-iodopropano-1,3-di-il)bis(oximetileno)]dibenzeno (66):

Em um balão de 15 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o composto **63** (0,0840 g; 0,240 mmol), a butanona (4,0 mL) e o iodeto de sódio anidro (0,0544 g; 0,363 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação em refluxo durante 12 horas. Após esse período, adicionou-se água, extraiu-se com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com uma solução de tiosulfato de sódio a 10%. O resíduo obtido foi então purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (6 : 4).

Rendimento: 0,0378 g; 0,0968 mmol (40%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,33 (m, 10H); 4,57 (s, 4H); 4,30 (quint., 1H, *J* = 6,0 Hz); 3,77 (d, 4H, *J* = 6,0 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 138,0 (C); 128,6 (CH); 127,9 (CH); 73,2 (CH₂); 72,5 (CH₂); 28,8 (CH).

IV (cm⁻¹): 3030 (C-H, aromático); 1900 – 1700 (harmônicas); 456 (C-I).

VI.18. Preparação do 1,1'-[(2-bromopropano-1,3-di-il)bis(oximetileno)]dibenzeno (67):

Em um balão de 15 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o composto **12** (0,0450 g; 0,128 mmol), a butanona (5,0 mL) e o brometo de lítio anidro (0,0610 g; 0,701 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação em refluxo durante 24 horas. Após esse período, adicionou-se água e extraiu-se com éter etílico. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (6:4).

Rendimento: 0,02102 g; 0,0627 mmol (49%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,26 (m, 10H); 4,51 (s, 4H); 4,15 (quint., 1H, *J* = 5,8 Hz); 3,76 (dd, 2H, *J*₁ = 5,8 Hz, *J*₂ = 10,5 Hz); 3,70 (dd, 2H, *J*₁ = 5,8 Hz; *J*₂ = 10,5 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,8 (C); 128,4 (CH); 127,8 (CH); 127,7 (CH); 73,3 (CH₂); 71,1 (CH₂); 49,4 (CH).

VI.19. Preparação do acetato de 2-(benziloxi)-1-[(benziloxi)metil]etila (68):

Em um balão de 3 bocas de 15 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio à temperatura de 0 °C, adicionou-se uma suspensão de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (massa total de 0,0660 g; 1,91 mmol), lavou-se com *n*-hexano para retirar o óleo mineral e adicionou-se DMF (3,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 0 °C durante 15 minutos. Em seguida, adicionou-se o acetoacetato de metila (0,221 g; 1,91 mmol; 0,20 mL), removeu-se o banho de gelo e a mistura foi aquecida a 50 °C. O composto **66** (0,240 g; 0,628 mmol) foi então adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 50 °C durante 48 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada e adicionou-se água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, o combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (8:2).

Rendimento: 0,0941 g; 0,300 mmol (47%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,30 (m, 10H); 5,21 (quint., 1H, *J* = 5,0 Hz); 4,53 (m, 4H); 3,64 (d, 4H, *J* = 5,0 Hz); 2,10 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170,5 (C); 137,9 (C); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 127,6 (CH); 73,2 (CH₂); 71,5 (CH); 68,6 (CH₂); 21,2 (CH₃).

VI.20. Preparação do 3-oxobutano-1,1,2-tricarboxilato de trietila (69):

Em um balão de 3 bocas de 15 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio à temperatura de 0 °C, adicionou-se tolueno anidro (5,0 mL) e sódio metálico (0,0828 g; 3,60 moles). Em seguida, adicionou-se o acetoacetato de etila (0,390 g; 3,0 mmoles; 0,40 mL) e a mistura foi então mantida sob agitação até a completa dissolução do sódio (aproximadamente 3 horas). Após a dissolução do sódio, o bromomalonato de dietila (0,717 g; 3,0 mmoles; 0,51 mL) foi adicionado lentamente e a solução foi aquecida sob refluxo por mais 2 horas. Após esse período, a mistura foi resfriada e adicionou-se água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, o combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (8:2).

Rendimento: 0,2581 g; 0,896 mmol (30%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,30 (d, 1H, *J* = 10,9 Hz); 4,14 (d, 1H, *J* = 10,9 Hz); 4,12 (q, 6H, *J* = 7,1 Hz); 2,30 (s, 3H); 1,20 (t, 9H, *J* = 7,1 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,9 (C); 167,8 (C); 62,4 (CH₂); 58,6 (CH); 51,5 (CH); 30,6 (CH₃); 14,2 (CH₃).

VI.21. Preparação do acetato de {4-[1-(acetiloxi)etilideno]-5-oxotetra-hidrofuran-2-il}metila (74):

Em um balão de 10 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram misturados anidrido acético (0,10 g; 0,980 mmol; 0,092 mL) e trietilamina previamente destilada (0,054 g; 0,535 mmol; 0,075 mL). Em seguida, adicionou-se o composto **34b** (0,0773 g, 0,489 mmol) juntamente com quantidades catalíticas de dimetilaminopiridina (DMAP). Deixou-se reagir por 5 minutos a 0°C e depois por mais 15 minutos a temperatura ambiente. Ao final da reação adicionou-se ao meio reacional uma solução saturada de NaCl (10 mL) e extraiu-se com éter etílico. A fase orgânica foi separada, lavada com água e secada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (7 : 3).

Rendimento: 0,06960 g; 0,29 mmol (58%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,69 (dtd, 1H, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, $J_3 = 8,6$ Hz); 4,24 (dd, 1H, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 4,16 (dd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 2,94 (ddq, 1H, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, $J_3 = 17,0$ Hz); 2,60 (ddq, 1H, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, $J_3 = 17,0$ Hz); 2,39 (t, 3H, $J_1 = 2,3$ Hz); 2,22 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

4,69 (s, 4H); 3,99 (s, 8H); 2,70 (s, 4H); 1,51 (s, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 170,9 (C); 169,2 (C); 167,0 (C); 158,6 (C); 113,9 (C); 73,5 (CH); 65,4 (CH₂); 28,2 (CH₂); 21,0 (CH₃); 20,8 (CH₃); 17,0 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 2958 (C=C); 1752 (C=O, lactona); 1743 (C=O); 1700 (C=O); 1234 (C-O); 1178 (C-O-C).

VI.22. Preparação do oxiran-2-ilmetil-4-metilbenzenossulfonato (75):

Em um balão 25 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio a temperatura de 0°C, adicionou-se o glicidol (0,500 g; 6,80 mmoles; 0,45 mL), a trietilamina (0,810 g; 8,00 mmoles; 1,12 mL) e o tolueno (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação nesta temperatura durante 1 hora. Após esse período, a solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (6 : 4).

Rendimento: 1,1420 g; 5,00 mmoles (74%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,80 (d, 2H, *J*₁ = 8,4 Hz); 7,36 (d, 2H, *J*₁ = 8,6 Hz); 4,29 (dd, 1H, *J*₁ = 3,0 Hz, *J*₂ = 11,4 Hz); 3,89 (dd, 1H, *J*₁ = 6,3 Hz, *J*₂ = 11,4 Hz); 3,17 (dddd, 1H, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, *J*₃ = 4,3 Hz, *J*₄ = 6,3 Hz); 2,78 (dd, 1H, *J*₁ = 4,3 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz); 2,57 (dd, 1H, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz); 2,45 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 147,0 (C); 134,3 (C); 131,7 (CH); 129,6 (CH); 72,6 (CH₂); 50,6 (CH); 46,2 (CH₂); 23,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3020 (C-H, aromático); 1900 – 1700 (harmônicas); 1597 (C=C, aromático); 1177 (C-O-C, epóxido); 666 (C-S).

VI.23. Preparação do 3-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxilato de etila (77):

Em um balão de 15 mL sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado THF anidro (5,0 mL), acetoacetato de etila (0,25 g; 1,92 mmol; 0,24 mL) e *t*-butóxido de potássio (0,3230 g; 2,88 mmol). A mistura foi mantida sob agitação durante 15 minutos e, então, o enolato formado foi adicionado ao composto **75** (0,4450 g; 1,95 mmol) dissolvido em THF. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação a temperatura entre 45 e 50 °C durante um período de 12 horas. Em seguida, extraiu-se o produto com acetato de etila e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila – *n*-hexano (6 : 4).

Rendimento: 0,2561 g; 1,38 mmol (71%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,75 (dddd, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, $J_3 = 7,8$ Hz, $J_4 = 10,5$ Hz); 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,73 (dd, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 3,68 (dd, 1H, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 2,93 (ddq, 1H, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, $J_3 = 14,4$ Hz); 2,63 (ddq, 1H, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, $J_3 = 14,4$ Hz); 2,20 (dd, 3H, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz); 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 167,4 (C); 166,1 (C); 102,2 (C); 82,4 (CH); 65,0 (CH₂); 59,6 (CH₂); 31,3 (CH₂); 14,4 (CH₃); 14,1 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3447 (O-H); 1734 (C=O, éster); 1648 (C=C); 1228 (C-O); 1093 (C-OH).

VI.24. Preparação do 3-buten-1,2-diol (82):

Em um balão de 50 mL adicionou-se *cis*-2-buten-1,4-diol (0,211 g; 0,205 mol), água (7,5 mL), ácido sulfúrico concentrado (0,1 mL) e sulfato de mercúrio (0,1 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 100 °C durante 1 hora e meia. Após esse período, a mistura foi resfriada e o meio reacional foi neutralizado com uma solução de NaOH a 10% (até pH = 7). Em seguida, o conteúdo do balão foi destilado sob pressão reduzida.

Rendimento: 9,0106 g; 0,102 mol (50%)

Ponto de ebulição: 96-98 °C (30 mmHg)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5,80 (ddd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz, $J_3 = 17,1$ Hz); 5,31 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 17,1$ Hz); 5,17 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,5$ Hz, $J_3 = 10,6$ Hz); 4,35 (s, 2H); 4,20 (dddd, 1H, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, $J_3 = 5,6$ Hz, $J_4 = 7,8$ Hz); 3,60 (dd, 1H, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz); 3,43 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,7 (CH); 116,4 (CH₂); 73,2 (CH); 66,0 (CH₂).

VI.25. Preparação do 2-hidroxibut-3-en-1-il-4-metilbenzenossulfonato (83):

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de nitrogênio e resfriado a 0 °C, adicionou-se uma solução do composto **82** (2,0412 g; 0,023 mol) em clorofórmio (23,0 mL) e, em seguida, o cloreto de *p*-toluenossulfonila (6,6501 g; 0,035 mol) em pequenas porções sob constante agitação. Após duas horas e meia de reação, adicionou-se água e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com uma solução de sulfato de cobre a 20% para remoção da piridina, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (1:1).

Rendimento: 4,2106 g; 0,0174 mol (75%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,78 (d, 2H, $J_1 = 8,4$ Hz); 7,30 (d, 2H, $J_1 = 8,6$ Hz); 5,69 (ddd, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz, $J_3 = 17,2$ Hz); 5,32 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,3$ Hz, $J_3 = 17,2$ Hz); 5,19 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,3$ Hz, $J_3 = 10,6$ Hz); 4,34 (m, 1H); 4,01 (dd, 1H, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz); 3,84 (dd, 1H, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 145,3 (C); 135,6 (CH); 132,9 (C); 130,2 (CH); 128,2 (CH); 117,8 (CH₂); 73,3 (CH₂); 70,3 (CH); 21,8 (CH₃).

VI.26. Procedimento geral para as reações intermoleculares de preparação das lactonas.

A) Preparação do 3-acetil-5-(clorometil)di-hidrofuran-2(3H)-ona (72a):

B) Preparação do 3-acetil-5-(hidroximetil)di-hidrofuran-2(3H)-ona (34b):

C) Preparação dos compostos 3-acetil-5-vinildi-hidrofuran-2(3H)-ona (79a) e 3-acetil-4-vinildi-hidrofuran-2(3H)-ona (80a):

Em um balão de 3 bocas de 15 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio e temperatura de 0 °C, adicionou-se sódio metálico (5 mmol), o qual foi dissolvido em metanol anidro (3,0 mL). Após todo sódio ter sido dissolvido, a solução foi aquecida à temperatura em torno de 45-50 °C e, então, o acetoacetato de metila (5 mmol) foi adicionado. Em seguida, a solução resultante foi resfriada a 35 °C e adicionou-se o

epóxido correspondente (5 mmol), mantendo-se a agitação da mistura reacional nesta temperatura durante 20 minutos. Após esse período, aqueceu-se a mistura reacional à temperatura de 50 °C mantendo-a sob agitação por um período de 18 horas. A mistura reacional foi então resfriada e adicionou-se ácido acético glacial (até pH ácido). O metanol foi eliminado sob pressão reduzida, o resíduo foi lavado com água destilada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O produto correspondente obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila, em proporções adequadas para realizar uma boa separação e purificação dos produtos formados.

Os rendimentos obtidos estão mostrados nos esquemas reacionais acima.

Os dados espectroscópicos dos produtos obtidos estão relacionados abaixo.

Composto 72a (mistura de diastereoisômeros):

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,85 (dddd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 4,1$ Hz, $J_3 = 5,8$ Hz, $J_4 = 7,8$ Hz); 4,74 (dddd, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 5,3$ Hz, $J_3 = 7,3$ Hz, $J_4 = 8,1$ Hz); 3,96 (dd, 1H, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 9,8$ Hz); 3,91 (dd, 1H, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz); 3,84 (dd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 3,75 (dd, 1H, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 11,9$ Hz); 3,72 (dd, 1H, $J_1 = 4,1$ Hz, $J_2 = 12,1$ Hz); 3,70 (dd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 11,9$ Hz); 2,91 (ddd, 1H, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, $J_3 = 13,6$ Hz); 2,62 (ddd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, $J_3 = 13,6$ Hz); 2,46 (ddd, 1H, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 9,8$ Hz, $J_3 = 13,6$ Hz); 2,45 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,23 (ddd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, $J_3 = 13,6$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,0 (C); 199,8 (C); 171,7 (C); 171,6 (C); 77,3 (CH); 77,2 (CH); 53,8 (CH); 53,4 (CH); 46,6 (CH₂); 45,4 (CH₂); 29,4 (CH₃); 29,2 (CH₃); 26,5 (CH₂); 26,3 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 1771 (C=O, lactona); 1716 (C=O, cetona); 1162 (C-O-C, anel lactônico); 743 (C-Cl).

MS *m/z* (intensidade relativa): 176 (8,0%); 134 (100%); 127 (37%); 99 (41,9%); 55 (24%).

Composto 34b (mistura de diastereoisômeros):

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,59 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz); 3,82 (dd, 1H, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz); 3,79 (dd, 1H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 12,6$ Hz); 3,70 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz); 3,63 (dd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 12,6$ Hz); 3,58 (dd, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz); 2,75 (ddd, 1H, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, $J_3 = 13,1$ Hz); 2,57 (ddd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, $J_3 = 13,4$ Hz); 2,40 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,26 (ddd, 1H, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, $J_3 = 13,4$ Hz); 2,14 (ddd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, $J_3 = 13,1$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,2 (C); 200,1 (C); 172,5 (C); 172,1 (C); 79,6 (CH); 79,1 (CH); 64,0 (CH₂); 63,9 (CH₂); 54,3 (CH); 53,6 (CH); 29,4 (CH₃); 29,3 (CH₃); 24,8 (CH₂); 24,4 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 3408 (O-H); 1757 (C=O, lactona); 1718 (C=O, cetona); 1158 (C-O-C, anel lactônico); 1045 (C-OH).

MS *m/z* (intensidade relativa): 158 (2,3%); 127 (23,5%); 116 (61,3%); 55 (73,5%); 43 (100%).

Composto 79a (mistura de diastereoisômeros):

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5,81 (m, 2H); 5,31 (m, 2H); 5,22 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz); 3,72 (dd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz); 2,81 (ddd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 13,1$ Hz); 2,47 (ddd, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, $J_3 = 13,4$ Hz); 2,38 (s, 3H); 2,37 (ddd, 1H, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, $J_3 = 13,1$ Hz); 2,36 (s, 3H); 2,00 (ddd, 1H, $J_1 = 7,1$ Hz, $J_2 = 9,1$ Hz, $J_3 = 13,4$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 199,9 (C); 171,9 (C); 171,8 (C); 135,0 (CH); 134,9 (CH); 118,5 (CH₂); 117,8 (CH₂); 79,7 (CH); 79,1 (CH); 53,6 (CH); 53,5 (CH); 29,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,0 (CH₃).

Composto 80a:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5,68 (ddd, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, $J_3 = 17,2$ Hz); 5,14 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,0$ Hz, $J_3 = 17,2$ Hz); 5,08 (dt, 1H, $J_1 = J_2 = 1,0$ Hz, $J_3 = 10,4$ Hz); 4,36 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz); 3,94 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz); 3,61 (m, 1H); 3,54 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 2,33 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 199,5 (C); 171,7 (C); 134,1 (CH); 118,3 (CH₂); 70,2 (CH₂); 57,9 (CH); 41,0 (CH); 29,8 (CH₃).

VII. Espectros Seleccionados

A numeração dos átomos de carbono dos compostos selecionados não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo da numeração dos compostos é facilitar a identificação dos átomos de hidrogênio nas atribuições realizadas.

Glicidol (31)

Espectro de RMN de ^1H :

PROTON CDC13 u pmd 39

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids30
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : dql
 BF1 : 400.130000 MHz
 D[1] : 1.000000 sec
 DATE_t : 23:17:32
 DATE_d : Nov 19 2001
 DS : 2
 F3LIST : 3333333333333333
 FL1 : 90 dB
 FL2 : 90 dB
 FL3 : 90 dB
 HL1 : 1 dB
 INSTRUM : spect
 NS : 16
 O1 : 2470.97 Hz
 O3 : 2470.97 Hz
 P[1] : 15.5 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 237560186
 PULPROG : zg30
 RG : 25.3999996
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 400.1324710 MHz
 SW : 20.6885 ppm
 SW_h : 8278.146 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 ABSF1 : 16.610 ppm
 GB : 0.0000000
 LB : 0.30 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 ppm_cm : 0.21
 Hz_cm : 84.67
 AQ_time : 3.9583740 sec

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
3,92	H ₃	ddd	$J_{3,2}=2,3$; $J_{3,4}=5,8$; $J_{3,3'}=12,1$
3,62	H ₄	dd	$J_{4,3}=5,8$; $J_{4,3'}=6,3$
3,55	H _{3'}	ddd	$J_{3',2}=4,9$; $J_{3',4}=6,3$; $J_{3',3}=12,1$
3,17	H ₂	m	
2,82	H ₁	dd	$J_{1,2}=4,0$; $J_{1,1'}=4,8$
2,73	H _{1'}	dd	$J_{1',2}=2,8$; $J_{1',1}=4,8$

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do glicidol (31):

C13CPD CDCl3 u pmd 39

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids30
EXPNO : 15
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod : qsim
BF1 : 100.6127290 MHz
D[1] : 2.000000 sec
DATE_1 : 00:27:34
DATE_d : Nov 20 2001
DS : 4
F3LIST : 3333333333333333
FL1 : 83 dB
FL2 : 83 dB
FL3 : 83 dB
HL1 : 3 dB
INSTRUM : spect
NS : 1536
O1 : 10060.79 Hz
O3 : 10060.79 Hz
P[1] : 12.5 usec
PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 23756/0186
PULPROG : zgpg30
RG : 7298.2001953
RO : 20 Hz
SFO1 : 100.6227898 MHz
SW : 238.3239 ppm
SW_h : 23980.815 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** Processing Parameters ***
ABSF1 : 218.886 ppm
GB : 0.0000000
LB : 1.00 Hz
SI : 32768
*** 1D NMR Plot Parameters ***
ppm_cm : 5.17
Hz_cm : 520.03
AQ_time : 0.6832130 sec

δ (ppm)	Atribuição
62,2	C ₃
52,6	C ₂
44,4	C ₁

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do glicidol (31):

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 39

*** Current Data Parameters ***

NAME : mid30
EXPNO : 16
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qsim
BF1 : 100.6127290 MHz
D[1] : 2.0000000 sec
DATE_1 : 01:14:40
DATE_d : Nov 20 2001
DS : 4
F3LIST : 3333333333333333
FL1 : 1 dB
FL2 : 90 dB
FL3 : 1 dB
HLI : 1 dB
INSTRUM : spect
NS : 1024
O1 : 10060.79 Hz
O3 : 10060.79 Hz
P[1] : 12.5 usec
PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 23756/0186
PULPROG : dept135
RG : 7298.2001953
RO : 20 Hz
SFO1 : 100.6227898 MHz
SW : 238.3239 ppm
SW_h : 23980.815 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

ARSF1 : 218.883 ppm
GB : 0.0000000
LB : 1.00 Hz
SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

ppm_cm : 5.32
Hz_cm : 535.40
AQ_time : 0.6832130 sec

δ (ppm)	Atribuição
62,2	C ₃
52,6	C ₂
44,4	C ₁

Composto 37

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 45

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids32b
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : dql
 RF1 : 400.1300000 MHz
 D[1] : 1.000000 sec
 DATE_s : 05:35:35
 DATE_d : Apr 22 2002
 DS : 2
 F3LIST : :33333333333333333333
 FL1 : 90 dB
 FL2 : 90 dB
 FL3 : 90 dB
 HL1 : 1 dB
 INSTRUM : spect
 NS : 16
 O1 : 2470.97 Hz
 O3 : 2470.97 Hz
 P[1] : 14.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
 PULPROG : zg30
 RG : 114.0000000
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 400.1324710 MHz
 SW : 20.6885 ppm
 SW_h : 8278.146 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 ABSF1 : 16.513 ppm
 GB : 0.0000000
 LB : 0.30 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 ppm_cm : 0.32
 Hz_cm : 126.75
 AQ_time : 3.9583740 sec

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,92	H ₂	ddt	$J_{2,3} = J_{2,3'} = 5,8; J_{2,1} = 10,5; J_{2,1'} = 17,3$
5,35	H _{1'}	dq	$J_{1',3} = J_{1',3'} = J_{1',1} = 1,4; J_{1',2} = 17,3$
5,26	H ₁	dq	$J_{1,3} = J_{1,3'} = J_{1,1} = 1,4; J_{1,2} = 10,5$
4,64	H ₃ , H _{3'}	dt	$J_{3,1} = J_{3',1} = 1,4; J_{3,3'} = 5,8$
3,50	H ₅	s	
2,27	H ₇	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 37:

C13CPD CDCl3 u pmd 45

*** Current Data Parameters ***
 NAME : mids32b
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : qsim
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 DATE_1 : 06:22:26
 DATE_d : Apr 22 2002
 DS : 4
 F3LIST : 3333333333333333
 FL1 : 83 dB
 FL2 : 83 dB
 FL3 : 83 dB
 HLI : 3 dB
 INSTRUM : spect
 NS : 1024
 O1 : 10060.79 Hz
 O3 : 10060.79 Hz
 P[1] : 13.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 23756/0186
 PULPROG : zgpg30
 RG : 1824.5999756
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 100.6227898 MHz
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 32768
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 ARSF1 : 218.794 ppm
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 ppm_cm : 11.46
 Hz_cm : 1152.92
 AQ_time : 0.6832130 sec

δ (ppm)	Atribuição
200,4	C ₆
166,8	C ₄
131,5	C ₂
118,9	C ₁
66,0	C ₃
50,0	C ₅
30,2	C ₇

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 37:C13DEPT135 CDCl₃ u pmd 45

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids32b
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : qsim
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 DATE_: 05:33:22
 DATE_d : Apr 22 2002
 DS : 4
 F3LIST : 333333333333333333
 FL1 : 1 dB
 FL2 : 90 dB
 FL3 : 1 dB
 HL1 : 1 dB
 INSTRUM : spect
 NS : 512
 O1 : 10060.79 Hz
 O3 : 10060.79 Hz
 P[1] : 13.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 23756/0186
 PULPROG : dept135
 RG : 13004.0000000
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 100.6227898 MHz
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 32768
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 ABSF1 : 218.788 ppm
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 ppm_cm : 9.87
 Hz_cm : 992.94
 AQ_time : 0.6832130 sec

δ (ppm)	Atribuição
131,5	C ₂
118,9	C ₁
66,0	C ₃
50,0	C ₅
30,2	C ₇

Composto 33a

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,49	H ₃	dd	$J_{3,2}=3,0$; $J_{3,3'}=12,2$
4,00	H _{3'}	dd	$J_{3',2}=6,3$; $J_{3',3}=12,2$
3,50	H ₅	s	
3,23	H ₂	dddd	$J_{2,1'}=2,6$; $J_{2,3}=3,0$; $J_{2,1}=4,2$; $J_{2,3'}=6,3$
2,86	H ₁	dd	$J_{1,2}=4,2$; $J_{1,1'}=4,8$
2,67	H _{1'}	dd	$J_{1',2}=2,6$; $J_{1',1}=4,8$
2,35	H ₇	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 33a:

δ (ppm)	Atribuição
200,2	C ₆
166,8	C ₄
65,7	C ₃
49,8	C ₅
49,1	C ₂
44,6	C ₁
30,2	C ₇

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 33a:

δ (ppm)	Atribuição
65,7	C ₃
49,8	C ₅
49,1	C ₂
44,6	C ₁
30,2	C ₇

Composto 38

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 4

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
4,14	H ₅	t
3,47	H ₃	s
2,27	H ₁	s
1,63	H ₆	quint.
1,39	H ₇	sext.
0,94	H ₈	t

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 38:

C13CPD CDCl3 u pmd 4

δ (ppm)	Atribuição
200,7	C ₂
167,2	C ₄
65,1	C ₅
50,1	C ₃
30,5	C ₆
30,1	C ₁
19,1	C ₇
13,7	C ₈

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 38:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 4

δ (ppm)	Atribuição
65,1	C ₅
50,1	C ₃
30,5	C ₆
30,1	C ₁
19,1	C ₇
13,7	C ₈

Composto 39

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
3,36	H ₃	S
2,26	H ₁	S
1,48	H ₆ , H ₇ , H ₈	S

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 39:

C13CPD CDCl3 u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição
201,2	C ₂
166,4	C ₄
81,9	C ₅
51,5	C ₃
30,0	C ₁
28,0	C ₆ , C ₇ , C ₈

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 39:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição
51,5	C ₃
30,0	C ₁
28,0	C ₆ , C ₇ , C ₈

Composto 40

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,06	H ₅	sept.	
3,43	H ₃	s	
2,27	H ₁	s	
1,27	H ₆ , H ₇	d	$J_{6,5}$ ou $J_{7,5} = 6,3$

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 40:

C13CPD CDCl3 u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição
200,8	C ₂
166,7	C ₄
69,0	C ₅
50,5	C ₃
30,1	C ₁
21,7	C ₆ , C ₇

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 40:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 45

δ (ppm)	Atribuição
69,0	C ₅
50,5	C ₃
30,1	C ₁
21,7	C ₆ , C ₇

Composto 41

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 41

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
7,35	H ₇ – H ₁₁	sl
5,16	H ₅	s
3,48	H ₃	s
2,23	H ₁	s

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 41:

C13CPD CDCl3 u pmd 41

δ (ppm)	Atribuição
200,4	C ₂
166,9	C ₄
135,3	C ₆
128,3 – 128,7	C ₇ – C ₁₁
67,1	C ₅
50,0	C ₃
30,1	C ₁

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 41:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 41

δ (ppm)	Atribuição
128,3 – 128,7	C ₇ – C ₁₁
67,1	C ₅
50,0	C ₃
30,1	C ₁

Composto 44

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 55

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
4,19	H ₂	q
3,15	H ₄	t
2,30	H ₆ , H ₈	m
2,14	H ₇	m
1,89	H ₇ ,	m
1,28	H ₁	t

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 44:

C13CPD CDCl3 u pmd 8

δ (ppm)	Atribuição
212,6	C ₅
169,5	C ₃
61,2	C ₂
54,6	C ₄
37,9	C ₆
27,2	C ₈
20,8	C ₇
13,9	C ₁

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 44:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 8

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids53
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

D[1] : 2.000000 sec
 DATE_t : 07:45:24
 DATE_d : Jan 06 2005
 INSTRUM : spect
 NS : 512
 P[1] : 6.0 usec
 PULPROG : dept135
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 238.7688 ppm
 SW_h : 30030.030 Hz
 TD : 65536

*** Processing Parameters ***

GB : 0.000000
 LB : 1.00 Hz
 SF : 125.7577870 MHz
 SI : 32768

*** ID NMR Plot Parameters ***

Height : 14.15 cm
 Width : 20.80 cm
 AQ_time : 1.0911740 sec
 SOLVENT : ?

δ (ppm)	Atribuição
61,2	C ₂
54,6	C ₄
37,9	C ₆
27,2	C ₈
20,8	C ₇
13,9	C ₁

Composto 45

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 34

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,85	H ₂	ddt	$J_{2,3}=J_{2,3'}=5,6$; $J_{2,1'}=10,5$; $J_{2,1}=17,2$
5,28	H ₁	dq	$J_{1,3}=J_{1,3'}=J_{1,1'}=1,4$; $J_{1,2}=17,2$
5,18	H _{1'}	dq	$J_{1',3}=J_{1',3'}=J_{1',1'}=1,4$; $J_{1',2}=10,4$
4,58	H ₃ , H _{3'}	dquint	$J_{3,1}=J_{3',1}=J_{3,1'}=J_{3',1'}=1,4$; $J_{3,3'}=5,8$
3,13	H ₅	t	
2,25	H ₇ , H ₉	m	
2,08	H ₈	m	
1,81	H _{8'}	m	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 45:

C13CPD CDCl3 u pmd 34

δ (ppm)	Atribuição
212,3	C ₆
169,2	C ₄
131,9	C ₂
118,7	C ₁
66,0	C ₃
54,9	C ₅
38,2	C ₇
27,6	C ₉
21,1	C ₈

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 45:

C13DEPT135 CDCl3 u.pmd 34

δ (ppm)	Atribuição
131,9	C ₂
118,7	C ₁
66,0	C ₃
54,9	C ₅
38,2	C ₇
27,6	C ₉
21,1	C ₈

Composto 47

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 7

*** Current Data Parameters ***
 NAME : mids34
 EXPNO : 1
 PROCNO : 0
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : dgd
 BF1 : 400.130000 MHz
 D[1] : 1.000000 sec
 DATE_1 : 02:53:22
 DATE_d : Jul 31 2002
 DS : 2
 F3LIST : 3333333333333333
 FL1 : 90 dB
 FL2 : 90 dB
 FL3 : 90 dB
 HL1 : 1 dB
 INSTRUM : spect
 NS : 16
 O1 : 2470.97 Hz
 O3 : 2470.97 Hz
 P[1] : 17.7 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D 237560186
 PULPROG : zg30
 RG : 322.500000
 RO : 20 Hz
 SFO1 : 400.1324710 MHz
 SW : 20.6885 ppm
 SW_h : 8278.146 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 ABSF1 : 16.502 ppm
 GB : 0.500000
 LB : -0.50 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 ppm_cm : 0.22
 Hz_cm : 89.59
 AQ_time : 3.9583740 sec

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,27	H ₅	m	
3,98	H ₄	m	
3,72	H ₃	dd	$J_{3,4} = 4,2; J_{3,3'} = 4,8$
3,63	H _{3'}	dd	$J_{3',4} = 2,6; J_{3',3} = 4,8$
3,55	H ₇	s	
2,29	H ₉	s	
2,26	H ₁ , H ₂	sl	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 47:

C13CPD CDC13 u pmd 26

δ (ppm)	Atribuição
201,2	C ₈
167,1	C ₆
69,8	C ₄
66,1	C ₅
63,1	C ₃
50,0	C ₇
30,3	C ₉

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 47:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 26

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids34
EXPNO : 16
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qsim
BF1 : 100.6127290 MHz
D[1] : 2.0000000 sec
DATE_1 : 05:44:32
DATE_d : Aug 01 2002
DS : 4
F3LIST : 3333333333333333
FL1 : 1 dB
FL2 : 90 dB
FL3 : 1 dB
HL1 : 1 dB
INSTRUM : spect
NS : 1024
O1 : 10060.79 Hz
O3 : 10060.79 Hz
P[1] : 15.4 usec
PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
PULPROG : dept135
RG : 4597.6000977
RO : 20 Hz
SFO1 : 100.6227898 MHz
SW : 238.3239 ppm
SW_h : 23980.815 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

ABSF1 : 218.773 ppm
GB : 0.0000000
LB : 1.00 Hz
SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

ppm_cm : 4.56
Hz_cm : 459.23
AQ_time : 0.6832130 sec

δ (ppm)	Atribuição
69,8	C ₄
66,1	C ₅
63,1	C ₃
50,0	C ₇
30,3	C ₉

Composto 55

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 44

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
4,32	H ₅ , H ₆	S
3,99	H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₃ , H ₁₄	S
2,70	H ₃ , H ₈	S
1,51	H ₁ , H ₁₀	S

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 55:

C13CPD CDCl3 u pmd 37

δ (ppm)	Atribuição
169,2	C ₄ , C ₇
107,5	C ₂ , C ₉
64,8	C ₁₁ , C ₁₂ , C ₁₃ , C ₁₄
62,2	C ₅ , C ₆
43,9	C ₃ , C ₈
24,5	C ₁ , C ₁₀

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 55:

C13DEPT135 CDCl3 u.pmd 37

δ (ppm)	Atribuição
64,8	C ₁₁ , C ₁₂ , C ₁₃ , C ₁₄
62,2	C ₅ , C ₆
43,9	C ₃ , C ₈
24,5	C ₁ , C ₁₀

Composto 56

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,93	H ₃	dddd	$J_{3,2}=8,3$; $J_{3,2'}=6,1$; $J_{3,4}=4,3$; $J_{3,4'}=3,4$
4,57	H ₂	t	$J_{2,3}=J_{2,2'}=8,3$
4,37	H _{4'}	dd	$J_{4',3}=3,4$; $J_{4',4}=12,6$
4,31	H _{2'}	dd	$J_{2',3}=6,1$; $J_{2',2}=8,3$
4,26	H ₄	dd	$J_{4,3}=4,3$; $J_{4,4'}=12,6$
2,14	H ₆	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 56:

δ (ppm)	Atribuição
170,4	C ₅
154,3	C ₁
73,7	C ₃
66,0	C ₂
63,0	C ₄
20,6	C ₆

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 56:

δ (ppm)	Atribuição
73,7	C ₃
66,0	C ₂
63,0	C ₄
20,6	C ₆

Composto 63

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,30	$\text{H}_6\text{-H}_{11}, \text{H}_6'\text{-H}_{11}'$	m	
4,91	H_2	tt	$J_{2,3} = J_{2,1} = 4,6; J_{2,3'} = J_{2,1'} = 5,8$
4,53	H_4, H_5	m	
3,72	$\text{H}_{1'}, \text{H}_{3'}$	dd	$J_{1',2} = J_{3',2} = 5,8; J_{1',1} = J_{3',3} = 10,9$
3,68	H_1, H_3	dd	$J_{1,2} = J_{3,2} = 4,6; J_{1,1} = J_{3,3} = 10,9$
3,01	H_{12}	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 63:

δ (ppm)	Atribuição
137,3	C ₆ , C _{6'}
128,4	C ₈ , C ₁₀ ; C _{8'} , C _{10'}
127,7	C ₇ , C ₉ , C ₁₁ ; C _{7'} , C _{9'} , C _{11'}
80,2	C ₂
73,4	C ₄ , C ₅
69,3	C ₁ , C ₃
38,4	C ₁₂

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 63:

δ (ppm)	Atribuição
128,4	C ₈ , C ₁₀ ; C _{8'} , C _{10'}
127,7	C ₇ , C ₉ , C ₁₁ ; C _{7'} , C _{9'} , C _{11'}
80,2	C ₂
73,4	C ₄ , C ₅
69,3	C ₁ , C ₃
38,4	C ₁₂

Composto 66

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,33	$\text{H}_6\text{-H}_{11}, \text{H}_{6'}\text{-H}_{11'}$	m	
4,57	H_4, H_5	s	
4,30	H_2	quint.	$J= 6,0$
3,77	H_1, H_3	d	$J= 6,0$

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 66:

δ (ppm)	Atribuição
138,0	$\text{C}_6, \text{C}_{6'}$
128,6	$\text{C}_8, \text{C}_{10}; \text{C}_{8'}, \text{C}_{10'}$
127,9	$\text{C}_7, \text{C}_9, \text{C}_{11}; \text{C}_{7'}, \text{C}_{9'}, \text{C}_{11'}$
73,2	C_4, C_5
72,5	C_1, C_3
28,8	C_2

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 66:

δ (ppm)	Atribuição
128,6	C ₈ , C ₁₀ ; C _{8'} , C _{10'}
127,9	C ₇ , C ₉ , C ₁₁ ; C _{7'} , C _{9'} , C _{11'}
73,2	C ₄ , C ₅
72,5	C ₁ , C ₃
28,8	C ₂

Composto 68

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,30	H ₆ , H _{6'}	m	
5,21	H ₃	quint.	J= 5,0
4,53	H ₅ , H _{5'}	m	
3,64	H ₄ , H _{4'}	d	J= 5,0
2,10	H ₁	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$:

δ (ppm)	Atribuição
170,5	C ₂
137,9	C ₆ , C _{6'} (C)
128,0-127,6	C ₆ , C _{6'} (CH)
73,2	C ₅ , C _{5'}
71,5	C ₃
68,6	C ₄ , C _{4'}
21,2	C ₁

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135):

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 8

*** Current Data Parameters ***
 NAME : mids89a
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 AQ_mod : qsim
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 DATE_t : 03:46:23
 DATE_d : Jul 13 2006
 INSTRUM : spect
 NS : 512
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 10.5 usec
 PULPROG : dept135
 RG : 46341.0000000
 SOLVENT : CDCl3
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Height : 14.90 cm
 Width : 21.94 cm
 ppm_cm : 6.37
 Hz_cm : 640.57
 AQ_time : 1.3664260 sec
 SOLVENT : ?

δ (ppm)	Atribuição
128,0-127,6	C ₆ , C _{6'} (CH)
73,2	C ₅ , C _{5'}
71,5	C ₃
68,6	C ₄ , C _{4'}
21,2	C ₁

Composto 69

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,30	H ₂	d	$J_{2,1} = 10,9$
4,14	H ₁	d	$J_{1,2} = 10,9$
4,12	H ₈ , H _{8'} , H _{8''}	q	$J = 7,1$
2,30	H ₇	s	
1,20	H ₉ , H _{9'} , H _{9''}	t	$J = 7,1$

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 69:

δ (ppm)	Atribuição
200,9	C ₅
167,8	C ₃ , C ₄ , C ₆
62,4	C ₈ , C _{8'} , C _{8''}
58,6	C ₂
51,5	C ₁
30,6	C ₇
14,2	C ₉ , C _{9'} , C _{9''}

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 69:

δ (ppm)	Atribuição
62,4	$\text{C}_8, \text{C}_{8'}, \text{C}_{8''}$
58,6	C_2
51,5	C_1
30,6	C_7
14,2	$\text{C}_9, \text{C}_{9'}, \text{C}_{9''}$

Composto 74

Espectro de RMN de ^1H :PROTON CDCl₃ u pmd 42

*** Current Data Parameters ***
 NAME : mids60b
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 D[1] : 1.000000 sec
 DATE_1 : 03:44:42
 DATE_d : Dec 23 2004
 INSTRUM : spect
 NS : 16
 P[1] : 25.0 usec
 PULPROG : zg30
 SOLVENT : CDCl₃
 SW : 20.6885 ppm
 SW_h : 8278.146 Hz
 TD : 65536
 *** Processing Parameters ***
 GB : 0.0000000
 LB : 0.30 Hz
 SF : 400.1300023 MHz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Height : 15.15 cm
 Width : 20.80 cm
 AQ_time : 3.9583740 sec
 SOLVENT : ?

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,69	H ₁	dtd	$J_{1,5} = 3,3; J_{1,2} = J_{1,5} = 5,5; J_{1,2} = 8,6$
4,24	H ₅	dd	$J_{5,1} = 3,3; J_{5,5} = 12,1$
4,16	H _{5'}	dd	$J_{5',1} = 5,5; J_{5',5} = 12,1$
2,94	H ₂	ddq	$J_{2,9} = 2,3; J_{2,1} = 8,6; J_{2,2} = 17,0$
2,60	H _{2'}	ddq	$J_{2',9} = 2,3; J_{2',1} = 5,5; J_{2',2} = 17,0$
2,39	H ₉	t	$J_{9,2} = J_{9,2'} = 2,3$
2,22	H ₁₁	s	
2,09	H ₇	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 74:

C13CPD CDCl3 u pmd 52

δ (ppm)	Atribuição
170,9	C ₆
169,2	C ₁₀
167,0	C ₄
158,6	C ₈
113,9	C ₃
73,5	C ₁
65,4	C ₅
28,2	C ₂
21,0	C ₁₁
20,8	C ₇
17,0	C ₉

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 74:

C13DEPT135 CDCl3 u.pmd 52

δ (ppm)	Atribuição
73,5	C ₁
65,4	C ₅
28,2	C ₂
21,0	C ₁₁
20,8	C ₇
17,0	C ₉

Composto 77

Espectro de RMN de ^1H :

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,75	H ₄	dddd	$J_{4,3}= 10,5; J_{4,3'}= 7,8; J_{4,5}= 6,6; J_{4,5'}= 3,5$
4,16	H ₈	q	$J= 7,1$
3,73	H _{5'}	dd	$J_{5',4}= 3,5; J_{5',5}= 12,1$
3,68	H ₅	dd	$J_{5,4}= 6,6; J_{5,5'}= 12,1$
2,93	H ₃	ddq	$J_{3,7}= 1,5; J_{3,4}= 10,5; J_{3,3'}= 14,4$
2,63	H _{3'}	ddq	$J_{3',7}= 1,8; J_{3',4}= 7,8; J_{3',3}= 14,4$
2,20	H ₇	dd	$J_{7,3'}= 1,8; J_{7,3}= 1,5$
1,28	H ₉	t	$J= 7,0$

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 77:

δ (ppm)	Atribuição
167,4	C ₁
166,1	C ₆
102,2	C ₂
82,4	C ₄
65,0	C ₅
59,6	C ₈
31,3	C ₃
14,4	C ₉
14,1	C ₇

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 77:

δ (ppm)	Atribuição
82,4	C ₄
65,0	C ₅
59,6	C ₈
31,3	C ₃
14,4	C ₉
14,1	C ₇

Composto 72a (mistura dos diastereoisômeros)

Espectro de RMN de ^1H :

Espectro de RMN de ^1H do composto 72a:

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,85	•H ₁	dddd	$J_{1,5}=4,0$; $J_{1,5'}=4,1$; $J_{1,2}=5,8$; $J_{1,2'}=7,8$
4,74	H ₁	dddd	$J_{1,5'}=5,0$; $J_{1,5}=5,3$; $J_{1,2}=7,3$; $J_{1,2'}=8,1$
3,96	H ₃	dd	$J_{3,2'}=6,1$; $J_{3,2}=9,8$
3,91	•H ₃	dd	$J_{3,2'}=9,1$; $J_{3,2}=10,1$
3,84	•H ₅	dd	$J_{5,1}=4,0$; $J_{5,5'}=12,1$
3,75	H _{5'}	dd	$J_{5',1}=5,0$; $J_{5',5}=11,9$
3,72	•H _{5'}	dd	$J_{5',1}=4,1$; $J_{5',5}=12,1$
3,70	H ₅	dd	$J_{5,1}=5,3$; $J_{5,5'}=11,9$
2,91	H _{2'}	ddd	$J_{2',3}=6,1$; $J_{2',1}=8,1$; $J_{2',2}=13,6$
2,62	•H _{2'}	ddd	$J_{2',1}=7,8$; $J_{2',3}=9,1$; $J_{2',2}=13,6$
2,46	H ₂	ddd	$J_{2,1}=7,3$; $J_{2,3}=9,8$; $J_{2,2'}=13,6$
2,45	H ₇	s	
2,44	•H ₇	s	
2,23	•H ₂	ddd	$J_{2,1}=5,8$; $J_{2,3}=10,1$; $J_{2,2'}=13,6$

• Referente a um dos diastereoisômeros

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 72a:

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 72a:

δ (ppm)	Atribuição
200,0	C ₆
199,8	C ₆
171,7	C ₄
171,6	C ₄
77,3	C ₁
77,2	C ₁
53,8	C ₃
53,4	C ₃
46,5	C ₅
45,4	C ₅
29,4	C ₇
29,2	C ₇
26,4	C ₂
26,3	C ₂

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 72a:

δ (ppm)	Atribuição
77,3	C ₁
77,2	C ₁
53,8	C ₃
53,4	C ₃
46,5	C ₅
45,4	C ₅
29,4	C ₇
29,2	C ₇
26,4	C ₂
26,3	C ₂

Composto 34b (mistura dos diastereoisômeros)

Espectro de RMN de ^1H :

PROTON CDCl₃ a ppm δ

Espectro de RMN de ^1H do composto 34b:

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,59	•H ₁ , H ₁	m	
3,90	•H _{5'}	dd	$J_{5',1}=2,5$; $J_{5',5}=12,4$
3,82	•H ₃	dd	$J_{3,2'}=6,1$; $J_{3,2}=9,6$
3,79	H _{5'}	dd	$J_{5',1}=3,0$; $J_{5',5}=12,6$
3,70	H ₃	dd	$J_{3,2'}=8,6$; $J_{3,2}=10,1$
3,63	H ₅	dd	$J_{5,1}=5,3$; $J_{5,5'}=12,6$
3,58	•H ₅	dd	$J_{5,1}=3,5$; $J_{5,5'}=12,4$
2,75	•H _{2'}	ddd	$J_{2',3}=6,1$; $J_{2',1}=8,1$; $J_{2',2}=13,1$
2,57	H _{2'}	ddd	$J_{2',1}=7,6$; $J_{2',3}=8,6$; $J_{2',2}=13,4$
2,40	H ₇	s	
2,38	•H ₇	s	
2,26	H ₂	ddd	$J_{2,1}=7,3$; $J_{2,3}=10,1$; $J_{2,2'}=13,4$
2,14	•H ₂	ddd	$J_{2,1}=5,8$; $J_{2,3}=9,6$; $J_{2,2'}=13,1$

• Referente a um dos diastereoisômeros

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 34b:

C13CPD CDCl3 0 pma 30

*** Current Data Parameters ***

NAME : mids56-1
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qsim
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 DATE_1 : 05:37:59
 DATE_d : Jul 06 2004
 INSTRUM : spect
 NS : 1024
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 20.0 usec
 PULPROG : zgpg30
 RG : 3649.1000977
 SOLVENT : CDCl3
 TD : 65536
 TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 14.90 cm
 Width : 22.84 cm
 ppm_cm : 9.14
 Hz_cm : 919.12
 AQ_time : 1.3664260 sec
 SOLVENT : ?

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 34b:

δ (ppm)	Atribuição
200,2	C ₆
200,1	C ₆
172,5	C ₄
172,1	C ₄
79,6	C ₁
79,1	C ₁
64,0	C ₅
63,9	C ₅
54,3	C ₃
53,6	C ₃
29,4	C ₇
29,3	C ₇
24,8	C ₂
24,4	C ₂

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 34b:

C:\SPECT\135\CDCL3 u pma 30

δ (ppm)	Atribuição
79,6	C ₁
79,1	C ₁
64,0	C ₅
63,9	C ₅
54,3	C ₃
53,6	C ₃
29,4	C ₇
29,3	C ₇
24,8	C ₂
24,4	C ₂

Composto 79a (mistura dos diastereoisômeros)

Espectro de RMN de ^1H :

Espectro de RMN de ^1H do composto 79a:

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,81	•H ₅ , H ₅	m	
5,31	•H ₆ , H ₆	m	
5,22	•H _{6'} , H _{6'}	m	
4,92	H ₁	m	
4,82	•H ₁	m	
3,75	•H ₃	dd	$J_{3,2'} = 9,1$; $J_{3,2} = 9,9$
3,72	H ₃	dd	$J_{3,2} = 5,3$; $J_{3,2'} = 9,1$
2,81	H ₂	ddd	$J_{2,3} = 5,3$; $J_{2,1} = 7,3$; $J_{2,2'} = 13,1$
2,47	•H ₂	ddd	$J_{2,1} = 8,8$; $J_{2,3} = 9,9$; $J_{2,2'} = 13,4$
2,38	H ₈	s	
2,37	H _{2'}	ddd	$J_{2',1} = 6,8$; $J_{2',3} = 9,1$; $J_{2',2} = 13,1$
2,36	•H ₈	s	
2,00	•H _{2'}	ddd	$J_{2',1} = 7,1$; $J_{2',3} = 9,1$; $J_{2',2} = 13,4$

• Referente a um dos diastereoisômeros

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 79a:

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 79a:

δ (ppm)	Atribuição
200,0	C ₇
199,9	C ₇
171,9	C ₄
171,8	C ₄
135,0	C ₅
134,9	C ₅
118,5	C ₆
117,8	C ₆
79,7	C ₁
79,1	C ₁
53,6	C ₃
53,5	C ₃
29,7	C ₂
29,4	C ₂
29,0	C ₈ , C ₈

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 79a:

δ (ppm)	Atribuição
135,0	C ₅
134,9	C ₅
118,5	C ₆
117,8	C ₆
79,7	C ₁
79,1	C ₁
53,6	C ₃
53,5	C ₃
29,7	C ₂
29,4	C ₂
29,0	C ₈ , C ₈

Composto 80a

Espectro de RMN de ^1H :CDCl₃ 4 ppm

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
5,68	H ₅	ddd	$J_{5,2}=6,3$; $J_{5,6'}=10,4$; $J_{5,6}=17,2$
5,14	H ₆	dt	$J_{6,2}=J_{6,6'}=1,0$; $J_{6,5}=17,2$
5,08	H _{6'}	dt	$J_{6',2}=J_{6',6}=1,0$; $J_{6',5}=10,4$
4,36	H ₁	dd	$J_{1,2}=7,8$; $J_{1,1'}=8,8$
3,94	H _{1'}	dd	$J_{1',2}=8,6$; $J_{1',1}=8,8$
3,61	H ₂	m	
3,54	H ₃	d	$J_{3,2}=9,1$
2,32	H ₈	s	

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 80a:

δ (ppm)	Atribuição
199,5	C ₇
171,7	C ₄
134,1	C ₅
118,3	C ₆
70,2	C ₁
57,9	C ₃
41,0	C ₂
29,8	C ₈

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 80a:

δ (ppm)	Atribuição
134,1	C ₅
118,3	C ₆
70,2	C ₁
57,9	C ₃
41,0	C ₂
29,8	C ₈

VIII. Referências Bibliográficas

-
- ¹ T. D. Brock *et al*, “*Biology of microorganisms*”, Prentice-Hall International: New Jersey, 7th ed., **1994**.
- ² R. Isaias, “*Bioquímica – Fundamentos para as ciências biomédicas*”, Vol. 2, McGraw-Hill: São Paulo, **1981**.
- ³ N. Shikura, T. Nihira, Y. Yamada, *Biochim. et Biophys. Acta*, **2000**, 1475, 329.
- ⁴ M. Sugiyama, H. Onaka, T. Nakagawa, S. Horinouchi, *Gene*, **1998**, 222, 133.
- ⁵ B. Jolivet, “*Synthesis of some furanone derivatives: Putative quorum sensing or chitinase inhibitors*”, Inauguralissertation, Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel, **2005**.
- ⁶ S. Sakuda, Y. Yamada, *Tetrahedron*, **1991**, 32, 1817.
- ⁷ E. M. Kleiner, S. A. Pliner, V. S. Soifer, V. V. Onoprienko, T. A. Balasheva, B. V. Rosynov, A. S. Khokhlov, *Bioorg. Khim.*, **1976**, 2, 1142.
- ⁸ E. M. Kleiner, V. V. Onoprienko, S. A. Pliner, V. S. Soifer, A. S. Khokhlov, *Bioorg. Khim.*, **1977**, 3, 424.
- ⁹ K. Mori, K. Yamane, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2919.
- ¹⁰ K. Mori, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3107.
- ¹¹ K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 957.
- ¹² K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 31.
- ¹³ M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. La Loggia, *Synlett*, **1996**, 343.
- ¹⁴ T. Martín, C. M. Rodriguez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6450.
- ¹⁵ Y. Masaki, H. Arasaki, A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4829.
- ¹⁶ Y-F. Wang, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4999.
- ¹⁷ K. Takabe, M. Tanaka, M. Sugimoto, T. Yamada, H. Yoda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 1385.
- ¹⁸ P. J. Parsons, P. Lacrouts, A. D. Buss, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 437.
- ¹⁹ J. M. Crawforth, J. Fawcett, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1721.
- ²⁰ A. Giannis, K. Sandhoff, *Angew. Chem., Intern. Edition in English*, **1989**, 28, 218.
- ²¹ D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127.
- ²² D. A. Evans, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1830.

- ²³ D. A. Evans, F. Urpí, T. C. Somers, S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8215.
- ²⁴ P. H. J. Carlson, T. Katsuki, V. S. Martín, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3936.
- ²⁵ M. Yanagimoto, Y. Yamada, G. Terui, *Hakko Kogaku Kaishi*, **1979**, *57*, 6.
- ²⁶ Y. Yamada, K. Sugamura, K. Kondo, M. Yanagimoto, H. Okada, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 496.
- ²⁷ T. Nihira, Y. Simizu, H. S. Kim, Y. Yamada, *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 1828.
- ²⁸ K. Kondo, Y. Higuchi, S. Sakuda, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 1873.
- ²⁹ S. Sakuda, A. Higashi, S. Tanaka, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 663.
- ³⁰ K. Mizuno, S. Sakuda, T. Nihira, Y. Yamada, *Tetrahedron*, **1994**, *37*, 10849.
- ³¹ U. Gräfe, G. Reinhardt, W. Schade, I. Eritt, W. F. Fleck, L. Radics, *Biotechnol. Lett.*, **1983**, *5*, 591.
- ³² M. Yanagimoto, T. Enatsu, *J. Ferment. Technol.*, **1983**, *61*, 545.
- ³³ K. Sato, T. Nihira, S. Sakuda, M. Yanagimoto, Y. Yamada, *J. Ferment. Bioeng.*, **1989**, *68*, 170.
- ³⁴ U. Gräfe, W. Schade, I. Eritt, W. F. Fleck, L. Radics, *J. Antibiot.*, **1982**, *35*, 1722.
- ³⁵ J. M. Concellón, E. Riego, P. L. Bernad, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1303.
- ³⁶ E. Takano, T. Nihira, Y. Hara, J. J. Jones, C. J. L. Gershater, Y. Yamada, M. Bibb, *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 11010.
- ³⁷ G. Zhu, S. Ma, X. J. Lu, *J. Chem. Res.*, **1993**, 366.
- ³⁸ Q. Zhang, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7604.
- ³⁹ W. Weber, R. Schoenmakers, M. Spielmann, M. D. El-Baba, M. Folcher, B. Keller, C. C. Weber *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, **2003**, *31*, 71.
- ⁴⁰ K. W. Cho, H-S. Lee, J-R. Rho, T. S. Kim, S. J. Mo, J. Shin, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 664.
- ⁴¹ Y-H. Yang, H-S. Joo, K. Lee, K-K Liou, H-C. Lee, J-K. Sohng, B-G. Kim, *Applied Environm. Microbiol.*, **2005**, *71*, 5050.

- ⁴² S. S. Koch, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.*, **1992**, 58, 2527 e referências citadas.
- ⁴³ Susimaire Pedersoli, “*Estudos sobre a síntese enantiosseletiva do fator-A*”, Dissertação de Mestrado, FFCLRP-USP, defendida em outubro de **2001**.
- ⁴⁴ E. S. Bronze-Uhle, M. I. Sairre, P. M. Donate, D. Frederico, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 259, 103.
- ⁴⁵ E. S. Bronze-Uhle, P. M. Donate, C. F. Tormena, estudos teóricos ainda não publicados.
- ⁴⁶ J. C. Sowden, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 1291.
- ⁴⁷ M. Renoll, M. S. Newman, *Org. Synth., Collect. Vol. III*, **1955**, p. 502.
- ⁴⁸ J. J. Baldwin, A. W. Raab, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. McClure, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4876.
- ⁴⁹ (a) Y. Kuo, J. A. Yahner, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 6321. (b) E. J. Corey, R. H. K. Chen, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4086. (c) R. E. Tirpak, R. S. Olsen, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4877. (d) H. Hogeveen, W. M. P. B. Menge, *Tetrahedron*, **1986**, 27, 2767.
- ⁵⁰ (a) J. March, “*Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure*”, John Wiley & Sons: New York, 4th ed., **1992**, p. 393 e referências citadas. (b) E. Haslam, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2409.
- ⁵¹ (a) M. B. Smith, “*Organic Synthesis*”, McGraw-Hill: New York, **1994**, p. 882, 903 e referências citadas. (b) F. Carey, R. J. Sundberg, “*Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis*”, Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 4th ed., **2001**, p. 772-778.
- ⁵² (a) M. B. Smith, “*Organic Synthesis*”, McGraw-Hill: New York, **1994**, p. 610. (b) G. Stork, J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5270.
- ⁵³ (a) A. C. Knipe, C. J. Stirling, *J. Chem. Soc., B*, **1968**, 67. (b) J. Janjatovic, Z. Majerski, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4892.
- ⁵⁴ M. Hudlický, “*Reductions in Organic Chemistry*”, John Wiley & Sons: New York, 2th ed., **1986**.
- ⁵⁵ M. G. Constantino, M. C. Prado; *Química Nova*, **1991**, 14, 22.
- ⁵⁶ A. N. Belder, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1965**, 20, 219.

- ⁵⁷ M. G. Constantino, resultados não publicados.
- ⁵⁸ G. A. Reynolds, J. A. Vanallan, *Org. Synth., Collect. Vol. IV*, **1963**, p. 633.
- ⁵⁹ R. Davis, *Biochem. J.*, **1943**, 37, 230.
- ⁶⁰ “*The Merck Index*”, 11th ed., Merck & CO Inc, **1989**, p. 10.
- ⁶¹ Krueger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5536.
- ⁶² S. Patai, Ed. “*The Chemistry of Acid Derivatives*”, *Supplement B, Part 1*; Interscience Publishers: New York, **1979**.
- ⁶³ H. Ysawa, K. Tanaka, K. Kariyone, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 46, 3995.
- ⁶⁴ (a) M. J. Frazer, W. Gerrard, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2959. (b) W. Gerrard, M. A. Wheelans, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4296.
- ⁶⁵ S. P. Chavan, P. K. Zubaidha, S. W. Dantale, A. Keshavaraja, A. V. Ramaswamy, T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 233.
- ⁶⁶ F. C. Silva, V. F. Ferreira, R. S. Rianelli, W. C. Perreira, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1165.
- ⁶⁷ T. Jin, S. Zhang, T. Li, *Green Chem.*, **2002**, 4, 32.
- ⁶⁸ M. B. Smith, “*Organic Syntheses*”, Mc Graw-Hill: New York, **1994**, cap. 3.
- ⁶⁹ (a) W. D. Emmons, A. S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3472. (b) W. D. Emmons, A. S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 64, 89.
- ⁷⁰ W. H. Rastetter, T. J. Richard, M. D. Lewis, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3163.
- ⁷¹ M. G. Constantino, resultados não publicados.
- ⁷² R. D. Bach, J. W. Knight, *Org. Synth., Collect. Vol. VII*, **1990**, p. 126.
- ⁷³ R. L. Augustine, D. J. Trecker, “*Oxidation*”, *Vol. 2*, Marcel Dekker: New York, **1971**. Cap. 3
- ⁷⁴ (a) D. G. Dalton, J. B. Hendrickson, J. B. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 591. (b) K. Mori, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 289.
- ⁷⁵ M. Parrilli, G. Barone, M. Adinolfi, L. Mangoni, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 207.
- ⁷⁶ R. P. Polniaszek, R. V. Stevens, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3023.
- ⁷⁷ I. Nowak, M. Ziolek, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3603.
- ⁷⁸ Z. Chen, T. Tisuka, K. Tanabe, *Chem. Lett.*, **1984**, 1085.
- ⁷⁹ J. Christoffers, N. Önal, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1633.

- ⁸⁰ R. T. Morrison, R. N. Boyd, “*Química Orgânica*”, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 13^a ed., **1996**, p. 733.
- ⁸¹ P. S. Pinkney, *Org. Synth., Collect. Vol. II*, **1943**, 116.
- ⁸² M. I. Sairre, E. S. Bronze-Uhle, P. M. Donate, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2705.
- ⁸³ J. A. Marshall, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 982.
- ⁸⁴ J. M. Renga, H. J. Reich, *Org. Synth., Collect. Vol. VI*, **1988**, p. 23.
- ⁸⁵ F. A. Carey, R. J. Sundberg, “*Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis*”, Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 4th ed., **2001**, p. 22.
- ⁸⁶ Rosangela da Silva, “*Estudo sobre a síntese de β -metileno- γ -butirolactonas*”, Dissertação de mestrado, FFCLRP-USP, defendida em setembro de **1997**.
- ⁸⁷ M. B. Smith, “*Organic Synthesis*”, McGraw-Hill: New York, **1994**, Cap. 2.
- ⁸⁸ D. Yang, Q. Gao, C. Lee, K. Cheung, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3271.
- ⁸⁹ P. Sykes, “*A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*”, Longman Scientific & Technical: New York, 6th ed., **1986**, p. 279.
- ⁹⁰ T. Inoue, O. Kitagawa, Y. Oda, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8256.
- ⁹¹ L. Töke, G. T. Szabó, Z. Hell, G. Tóth, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7501.
- ⁹² L. Töke, G. T. Szabó, Z. Hell, G. Tóth, M. Bihari, A. Rockenbauer, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 5133.
- ⁹³ F. Faigl, T. Dévényi, A. Laukó, L. Töke, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13001.
- ⁹⁴ J. March, “*Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure*”, John Wiley & Sons: New York, 4th ed., **1992**, 793.
- ⁹⁵ L. M. Harwood, C. J. Moody, “*Experimental Organic Chemistry – Principles and Practice*”, Blackwell Science: Oxford, **1989**, p. 447.
- ⁹⁶ J. B. Foresman, A. Frish, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian, Inc.;USA; (**1993**).
- ⁹⁷ (a) M. C. K. V. Ramos, L. H. P. Teixeira, F. R. Aquino Neto, E. J. Barreiro, C. R. Rodrigues, C. A. M. Fraga, *J. Chromatogr. A*, **2003**, 985, 321. (b) D. W. Armstrong, W. Li, Y. Pitha, *J. Anal. Chem.*, **1990**, 62, 214. (c) A. Berthod, W. Li, D. W. Armstrong, *J. Anal. Chem.*, **1992**, 64, 873. (d) J. Krupčík, E. Benická, P. Májek, I. Skacáni, P. Sandra, *J. Chromatogr. A*, **1994**, 665, 175.

- ⁹⁸ A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- ⁹⁹ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- ¹⁰⁰ C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- ¹⁰¹ M. J. Frisch *et al.*, *Gaussian 98, Revision A.7*; Gaussian: Pittsburgh, PA, **1998**.
- ¹⁰² R. J. Abraham, C. F. Tormena, R. Rittner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 815.
- ¹⁰³ C. F. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner, R. J. Abraham, *Phys. Chem.*, **2004**, 6, 1152.
- ¹⁰⁴ M. Pallavicini, E. Valoti, L. Villa, O. Piccolo, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1751.
- ¹⁰⁵ M. I. Sairre, E. S. Bronze-Uhle, P. M. Donate, C. F. Tormena, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 794, 221.
- ¹⁰⁶ A. J. Showler, P. A. Darley, *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 427.
- ¹⁰⁷ (a) P. M. Donate, M. G. Constantino, R. da Silva, S. Pedersoli, *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 2923. (b) Daniel Frederico, “*Estudo sobre a síntese assimétrica de γ -butirolactonas*”, Dissertação de Mestrado, FFCLRP-USP, defendida em agosto de **1998**.
- ¹⁰⁸ L. H. Smith, *Org. Synth., Collect. Vol. III*, **1955**, p. 793.
- ¹⁰⁹ H. Hayashi, K. Nakanishi, C. Brandon, J. Marmur, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 26, 8749.
- ¹¹⁰ F. A. Carey, R. J. Sundberg, “*Advanced Organic Chemistry- Part A: Structure and mechanisms*”, Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 4th ed, **2001**, 449-456.
- ¹¹¹ G. Tsatsas, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **1950**, 8, 273.
- ¹¹² J. Cason, S. J. Correia, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 3645.
- ¹¹³ B. B. Corson, W. L. Benson, *Org. Synth., Collect. Vol. II*, **1943**, 273.
- ¹¹⁴ J. Shiers, M. Shipman, J. Hayes, A. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6868.
- ¹¹⁵ C. R. Hauser, W. J. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4942.
- ¹¹⁶ H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 432.
- ¹¹⁷ M. A. Silvestri, C. He, A. Khoram, S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1625.

- ¹¹⁸ H. Gault, L. Klees, *Bull. Soc. Chim.*, **1926**, 39, 883.
- ¹¹⁹ A. L. McCloskey, G. S. Fonken, R. W. Kluiber, W. S. Johnson, *Org. Synth., Collect. Vol. IV*, **1963**, 261.
- ¹²⁰ D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2353.
- ¹²¹ W. Traube, E. Lehman, *Ber.*, **1901**, 34, 1980.
- ¹²² G. D. Zuidema, E. Van Tamelen, G. Van Zyl, *Org. Synth., Collect. Vol. IV*, **1963**, 10.
- ¹²³ J. C. Florent, J. Ughetto-Monfrim, C. Monneret, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1051.
- ¹²⁴ H. Ohno, K. Hiramatsu, T. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 75.
- ¹²⁵ M. A. Silvestri, C. He, A. Khoram, S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1625.
- ¹²⁶ A. S. Rao, S. K. Parkniker, J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2323.
- ¹²⁷ J. Gorzynski, *Synthesis*, **1984**, 629.
- ¹²⁸ (a) J. D. White, P. R. Blakemore, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8593; (b) C. Schwartz, J. Raible, K. Mott, P. Dussault, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3199; (c) P. G. McDougal, Y-I. Oh, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 91.
- ¹²⁹ A. V. R. Rao, D. S. Bose, M. K. Gurjar, T. Ravindranathan, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7031.
- ¹³⁰ C. Neagu, T. Hase, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1629.
- ¹³¹ N. W. Boaz, S. N. Falling, M. K. Moore, *Synlett*, **2005**, 1615.
- ¹³² C. Jaime, R. M. Ortuño, J. Font, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 139.
- ¹³³ T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- ¹³⁴ M. I. Sairre, P. M. Donate, C. F. Tormena, **2006**, resultados não publicados.
- ¹³⁵ E. J. Corey, *Pure & Appl. Chem.*, **1967**, 14, 19.
- ¹³⁶ R. B. Woodward, *Proc. Robert A. Welch Foundation Conf. Chem. Res.*, **1969**, 12, 3.
- ¹³⁷ D. D. Perrin, W. L. Armarego, D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press LTD: Oxford, 2th ed, **1980**.