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 derivados de *cyclophostin* inibidores da acetilcolinesterase (AChE)”

Daniel Previdi

Dissertação 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 Mestre em Ciências, Área:
Química

RIBEIRÃO PRETO-SP

2014

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 derivados de *cyclophostin*
inibidores da acetilcolinesterase (AChE)”**

Daniel Previdi

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

RIBEIRÃO PRETO-SP

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Previdi, Daniel

Estudos sobre a síntese de derivados de *cyclophostin* inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Ribeirão Preto, 2014.

195 p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Donate, Paulo Marcos

1.*Cyclophostin*. 2. *Cyclipostin*. 3.*Streptomyces*. 4.Butirolactonas.

Dedicatória

À Família

Dedico esta dissertação à minha família que tanto amo,

*Ao meu Pai, Fábio, e à minha Mãe, Madalena, aos quais admiro imensamente e
que sempre me deram todo o apoio possível para seguir em meus estudos,
sempre me incentivaram e deram conselhos, exemplos e orientações que me
fizeram crescer muito.*

*À minha irmã, Poliana, por sempre ter sido uma grande amiga participando de
minha vida e me ajudando em todos os momentos difíceis.*

*À minha noiva, Cristiane, por seu amor, carinho, alegria e paciência durante
estes oito anos que estamos juntos, além, é claro, dos sonhos e planos para o
futuro que me motivam a lutar cada vez mais.*

*Aos meus familiares e amigos, que me proporcionam momentos felizes e de
alegria e que de alguma forma contribuíram e me apoiaram durante esses anos.*

Agradecimentos

A Deus;

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, por sua orientação, dedicação e paciência durante todos esses anos;

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, pela amizade e colaboração;

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

À Prof. Dra. Mirela Inês de Sairre, pelos ensinamentos e discussões que tanto contribuiu para a elaboração desta dissertação e pela amizade;

Ao Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti, pelas análises de GC-MS, conselhos e amizade;

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes e ao seu aluno de mestrado André Luiz Scridelli Silva, pelos ensaios biológicos realizados com alguns compostos obtidos durante a elaboração desta dissertação;

Aos meus grandes amigos Pedro e Jader, pelo companheirismo, apoio, conselhos e pela grande ajuda nos trabalhos rotineiros do laboratório;

Ao Vinícius, pela competência na obtenção dos espectros de RMN e amizade;

Ao Prof. Dr. Osvaldo Antônio Serra e ao Dr. Paulo César de Souza Filho, pelas análises de infravermelho;

Ao aluno de iniciação científica, Vitor, pela ajuda na realização das reações para a obtenção de algumas das γ -butirolactonas;

Aos amigos do LSO: Shirley, Viviani, Wesley, Marcos, Eduardo, Simoni e Dra. Daiane;

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Maria, Bel, Josiane, Gabriela, André, Ricardo, Djalma, Olímpia, Valdir, Luiza, Lousane, Dora, Dias e também aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FFCLRP: Denise, Inês, Sônia, por toda atenção e ajuda.

A todos os docentes do Departamento de Química, que contribuíram nesta etapa de minha formação.

À Capes e ao CNPq, pelas bolsas concedidas.

Enfim, a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, na execução deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Índice

Algumas abreviações.....	1
Resumo.....	2
Summary.....	4
I. Introdução.....	6
II. Objetivos.....	22
III. Planejamento Sintético.....	24
IV. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos.....	29
IV.1. Estudos Sintéticos.....	30
IV.2. Estudos Biológicos.....	63
V. Conclusões.....	67
VI. Parte Experimental.....	70
VI.1. Introdução.....	71
VI.2. Esquema Geral das Reações Descritas.....	73
VII. Espectros Seleccionados.....	105
VIII. Referências.....	191

Algumas Abreviações

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterase

APTS: Ácido *para*-toluenossulfônico

DCC: *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

DEAD: Azodicarboxilato de dietila

DIPEA: Diisopropiletilamina

DMAP: *N,N*-Dimetil-4-aminopiridínio

HPLC: *High Pressure Liquid Chromatography*

HREI-MS: *High Resolution Electron Impact – Mass Spectrometry*

HSL: *Hormone Sensitive Lipase*

LiHMDS: Bis(trimetil-silil)-amideto de lítio

MALDI: *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization*

NaHMDS: Bis(trimetil-silil)-amideto de sódio

NOE: *Nuclear Overhauser Effect*

NOEDiff-RMN: Ressonância magnética nuclear, experimento: *Nuclear Overhauser Effect Difference*

PMB: *para*-Metoxibenzil

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

TBAI: Iodeto de tetrabutilamônio

TMS-Cl: Cloreto de trimetilsilano

TOF: *Time-of-Flight*

TsCl: Cloreto de toсила

UHPLC: *Ultra High Pressure Liquid Chromatography*

Resumo

Bactérias do gênero *Streptomyces* produzem diversos tipos de butirolactonas, cujos exemplos importantes são o *cyclophostin*, os compostos da família *cyclipostin* e as γ -butirolactonas autorreguladoras. O *cyclophostin* é um potente inibidor da enzima acetilcolinesterase, os compostos da família *cyclipostin* são inibidores de lipases, enquanto que as γ -butirolactonas autorreguladoras estimulam a produção de antibióticos em culturas de bactérias do gênero *Streptomyces*.

Neste trabalho foram realizados estudos para a obtenção de derivados do *cyclophostin* e de derivados das γ -butirolactonas autorreguladoras. Para isso foram propostos dois planejamentos sintéticos mostrados nos esquemas 8 e 10 (Seção: III. Planejamento Sintético).

Os estudos realizados de acordo com o planejamento sintético mostrado no esquema 8 tiveram como etapa chave uma reação de Barbier entre a butenolida **43**, diversos aldeídos e um metal (zinco ou índio), em meio aquoso. Apesar dessa reação ser bem conhecida, em nenhum dos testes realizados foram obtidos os compostos de interesse, sendo que o principal produto obtido foi o composto **56**, proveniente da redução da butenolida **43**. Diante disso, foi proposta uma explicação para esses resultados com foco em possíveis mecanismos para a reação de Barbier, comparando com substratos similares a butenolida **43** que foram utilizados com sucesso na reação de Barbier.

Os estudos realizados de acordo com o planejamento sintético mostrado no esquema 10 forneceram resultados satisfatórios. A reação entre o monóxido de butadieno e diferentes β -cetoésteres possibilitou a obtenção de γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas na forma de um único diastereoisômero e γ -butirolactonas 2,4-dissubstituídas na forma de mistura de diastereoisômeros (mostradas na Tabela 7). Através das análises de NOEDiff-RMN, juntamente com dados da literatura e cálculos computacionais das constantes de acoplamento, foi possível determinar a configuração relativa dos grupos substituintes das γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas como sendo *trans*. Com três γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas foram realizadas reações de ozonólise, com clivagem redutiva do ozonídeo por boro-hidreto de sódio, fornecendo três compostos na forma de misturas de diastereoisômeros com estruturas análogas ao IM-2 e às *virginiae* butanolidas (mostrados na Tabela 8).

Com a γ -butirolactona **54a** foi realizada a formação do enol-fosfato **55a**, utilizando dietil-clorofosfato como agente de fosforilação (reação mostrada no Esquema 23). Com este composto foram realizadas reações de ozonólise, utilizando boro-hidreto de sódio ou sulfeto de dimetila para a clivagem do ozonídeo, porém em nenhuma dessas tentativas foram obtidos resultados satisfatórios (reação mostrada no Esquema 24). Outras tentativas foram realizadas com intuito de obter derivados do *cyclophostin* utilizando outros materiais de partidas, porém todas as tentativas falharam, seja na etapa de ozonólise ou na etapa de ciclização para a formação do esqueleto de enol-fosfato cíclico presente no *cyclophostin*.

Apesar dos resultados insatisfatórios descritos acima, alguns intermediários obtidos foram submetidos a um ensaio biológico em que foi monitorada a produção do antibiótico nigericina em culturas de actinobactérias do gênero *Streptomyces*. Nesse ensaio biológico foram obtidos resultados satisfatórios, sendo que alguns compostos estimularam a produção do antibiótico nigericina, outros inibiram e outros não mostraram efeitos significativos, indicando a existência de uma relação estrutura-atividade dos compostos testados.

Summary

Bacteria of the genus *Streptomyces* produce many kinds of butyrolactones; e.g., *cyclophostin*, compounds belonging to the *cyclipostin* family, and γ -butyrolactones autoregulators. *Cyclophostin* is a potent inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase, the compounds of the *cyclipostin* family inhibit lipases, and γ -butyrolactones autoregulators stimulate antibiotics production in bacterial cultures of the genus *Streptomyces*.

This work aimed to obtain *cyclophostin* derivatives and γ -butyrolactones autoregulators derivatives via two proposed synthesis designs as illustrated in schemes 8 and 10 (Section: III. Synthetic Planning).

The key step in the design shown in scheme 8 consisted of a Barbier reaction between butenolide **43**, several aldehydes, and a metal (zinc or indium), in aqueous medium. Although this reaction has long been known, the tests performed here did not afford any of the target compounds. The main product was compound **56**, arising from the reduction of butenolide **43**. An explanation for the results was proposed on the basis of possible mechanisms for the Barbier reaction and of comparison with similar compounds of butenolide **43**, which have been successfully used in the Barbier reaction.

Studies carried out according to the synthesis design presented in scheme 10 provided satisfactory results. The reaction between butadiene monoxide and various β -ketoesters

furnished 2,3-disubstituted- γ -butyrolactones as a single diastereoisomer and 2,4-disubstituted- γ -butyrolactones as a mixture of diastereoisomers (shown in Table 7). NOEDiff-NMR analysis together with literature data and computer calculations of coupling constants helped to determine the relative configuration of the 2,3-disubstituted- γ -butyrolactones substituent groups as *trans*. Three 2,3-disubstituted- γ -butyrolactones ozonolysis reactions were conducted by reductive cleavage of the ozonide with sodium borohydride, which afforded three compounds as diastereoisomers mixtures bearing structures analogous to those of IM-2 and *virginiae* butanolides (shown in Table 8).

Reaction of γ -butyrolactone **54a** with diethyl chlorophosphate as phosphorylating agent produced the enol-phosphate **55a** (reaction shown in Scheme 23). Ozonolysis reactions of this compound using sodium borohydride or dimethyl sulfide to cleave the ozonide did not provide satisfactory results (reaction shown in Scheme 24). Other attempts to achieve *cyclophostin* derivatives using different starting materials failed during the ozonolysis step or the cyclization to form the cyclic enol-phosphate skeleton present in *cyclophostin*.

Despite the poor results described above, some of the intermediates were submitted to a biological assay to monitor production of the antibiotic nigericin in *Streptomyces* actinomycetes cultures. Some of the tested compounds stimulated, others inhibited, and others did not affect nigericin production, indicating existence of a structure-activity relationship.

I. Introdução

I.1. *Cyclophostin* e a família *Cyclipostin*: isolamento e caracterização

Em 1993, durante uma busca por inseticidas naturais de origem microbiológica, Kurokawa *et al.* isolaram a partir do caldo de fermentação de *Streptomyces lavendulae* (NK901093) um novo produto natural, obtido na forma de um sólido com ponto de fusão de 113-114°C, chamado *cyclophostin* (**1**),¹ cuja estrutura é mostrada na figura 1. A fórmula molecular $C_8H_{11}O_6P$ foi obtida a partir das análises por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por feixe de elétrons (HREI-MS) e análise elementar. O espectro de ultravioleta indicou a presença de uma lactona conjugada ($\lambda_{max} = 225,8$ nm). Além disso, duas bandas intensas no espectro de infravermelho, em 1759 e 1672 cm^{-1} , confirmaram a presença de uma γ -lactona e de um enol-éter, respectivamente. As análises por ressonância magnética nuclear de 1H , ^{13}C , ^{31}P e experimentos 2D-RMN, confirmaram a estrutura do *cyclophostin* (**1**) como um biciclo composto por um anel de sete membros e um triéster de enol-fosfato fundido com um anel de butirolactona.

Conforme mostrado na figura 1, o *cyclophostin* (**1**) possui em sua estrutura dois centros quirais, um no carbono 3a e outro no átomo de fósforo (posição 6). Experimentos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando colunas quirais mostraram que o composto foi isolado como um único enantiômero, o qual possui uma rotação específica $[\alpha]_D^{20} = -7,56^\circ$. A configuração absoluta desse composto foi determinada, equivocadamente, por experimentos de raios-X como sendo 3a*R*,6*S*, mas posteriormente foi corrigida para 3a*R*,6*R*.² Neste caso ocorreu um erro comum ao tratar P^+O^- como PO e assim atribuir a ordem de preferência equivocadamente.

Figura 1. Estruturas do *cyclophostin* (**1**) e dos compostos da família *cyclipostin* (**2**).

Em 2002, Vértessy *et al.* isolaram 10 produtos naturais e detectaram outros 9 compostos presentes no caldo da fermentação de *Streptomyces sp.* (DSM 13381). A esse grupo de substâncias foi dado o nome de família *cyclipostin* (**2**),³ cujas estruturas são mostradas na

figura 1 e detalhadas nas tabelas 1 e 2. Assim como no trabalho anterior de Kurokawa *et al.*, foram utilizados diversos métodos analíticos para realizar a caracterização desses compostos, os quais levaram a conclusão da presença do mesmo tipo de esqueleto estrutural presente no *cyclophostin*(**1**). De fato, a principal diferença encontrada entre esses compostos é que o grupo *O*-metil ligado ao átomo de fósforo no *cyclophostin* (**1**) é substituído por longas cadeias alquílicas (contendo de 14 a 17 carbonos) nos compostos da família *cyclipostin* (**2**).

Tabela 1 – Estruturas dos compostos da família *cyclipostin* que foram isolados.

<i>Cyclipostin</i>	R_1	R_2
A	CH ₃
F	CH ₃
N	CH ₃
P	CH ₃
P2	CH ₃
R	CH ₃
R2	CH ₃
S	C ₂ H ₅
T	n-C ₃ H ₇
T2	n-C ₃ H ₇

Tabela 2 – Estruturas dos compostos da família *cyclipostin* que foram detectados, porém não isolados preparativamente.

<i>Cyclipostin</i>	R_1	R_2
A2	CH ₃
B	CH ₃
C	CH ₃
D	CH ₃
E	CH ₃
G	CH ₃
H	CH ₃
Q	CH ₃
Q3	CH ₃

I.2. *Cyclophostin*: um inibidor da acetilcolinesterase (AChE)

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor responsável pela propagação de impulsos nervosos nas sinapses. Ela é armazenada em vesículas presentes na membrana pré-sináptica e liberada por um impulso nervoso na fenda sináptica, de onde é absorvida por receptores na membrana pós-sináptica, realizando assim a transferência do impulso nervoso.⁴

Após a propagação do impulso nervoso é necessário realizar a degradação da ACh residual para evitar um estímulo excessivo. Esta ação de degradação é realizada pela enzima acetilcolinesterase (AChE) que provoca a hidrólise da ACh em ácido acético e colina, conforme mostrado no esquema 1. Esta reação é extremamente rápida (velocidade menor que

1 milissegundo) e de grande importância para evitar problemas de funcionamento anormal no corpo humano.

Esquema 1. Hidrólise da acetilcolina pela AChE.

A AChE está presente no sistema nervoso central e periférico. Neste último é responsável pelo controle dos estímulos musculares involuntários. No primeiro, é responsável pelo controle dos estímulos motores, das funções cognitivas e da memória, sendo por isso um alvo terapêutico para a doença de Alzheimer e miastenia grave.⁵

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, associada à idade avançada, que ataca o cérebro causando perda de memória, dificuldade de raciocínio e mudanças de comportamento. Uma característica dos portadores desta doença são os níveis de acetilcolina reduzidos, sendo assim, a inibição da AChE aumenta a concentração do neurotransmissor ACh e melhora as funções cognitivas.⁶

A miastenia grave é uma doença autoimune caracterizada pela ação de anticorpos que impedem a absorção da ACh pelos receptores neuromusculares durante a propagação do impulso nervoso. Esta patologia causa fraqueza e fadiga muscular. Raramente é fatal, mas pode ameaçar a vida quando atinge os músculos da deglutição e da respiração. O tratamento mais comum é realizado com inibidores da AChE.⁷

Dentre os principais inibidores da AChE estão os fármacos: donepezil (Aricept®), galantamina (Reminyl®), rivastigmina (Exelon®) e tacrina (Cognex®),⁸ cujas estruturas são mostradas na figura 2.

Figura 2. Fármacos inibidores da AChE.

Outros compostos que também possuem a característica de inibir a AChE são os pesticidas organofosforados, como o Malathion[®] e o Demeton-S[®] mostrados na figura 3, entre outros.⁹ Uma característica importante dessa classe de composto organofosforado é realizar a inibição da AChE de insetos e não ser tóxico aos mamíferos. Ainda dentro da classe de organofosforados inibidores da AChE, existem os compostos que inibem irreversivelmente esta enzima sendo extremamente tóxicos e, por isso, foram utilizados como armas químicas, tais como o Tabun, Sarin e Soman, também mostrados na figura 3.¹⁰

Figura 3. Compostos organofosforados inibidores da AChE.

Nesse contexto, o isolamento do *cyclophostin* (**1**) como um inseticida natural constitui um ponto de referência no estudo da inibição da AChE, principalmente devido a forte inibição contra a AChE da mosca doméstica ($IC_{50} = 7,6 \times 10^{-10} \text{ M}$).¹

O mecanismo de inibição da AChE pelo *cyclophostin* (**1**) ainda não é totalmente entendido. Porém, assim como ocorre com outros compostos organofosforados, acredita-se

que haja a formação de uma ligação covalente entre o átomo de fósforo e o resíduo de serina presente no sítio ativo da enzima, seguida pela clivagem da ligação enol-fosfato por este ser um melhor grupo-de-saída (*leaving group*).^{11,12} Porém, não pode ser descartada a possibilidade de ocorrer clivagem de outra ligação oxigênio-fósforo, nem mesmo outros mecanismos, como uma adição-1,4 do tipo Michael ao enol-fosfato com eliminação de fosfato, ou mesmo uma reação de acilação do resíduo de serina pelo anel da butirolactona. Esses mecanismos são mostrados na figura 4.

Figura 4. Possíveis mecanismos de inibição da AChE pelo *cyclophostin* (1).

I.3. Família *Cyclipostin*: inibidores de lipases

Lipase é uma classe de enzimas que catalisam a hidrólise de lipídeos, como os triglicerídeos e os ácidos graxos. Alguns compostos da família *cyclipostin* (2) foram identificados como inibidores da lipase hormônio-sensível (HSL), possuindo valores de IC_{50} da ordem nanomolar,³ como mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Inibição da HSL de camundongos por alguns compostos da família *cyclipostin* (**2**).

<i>Cyclipostin</i>	IC ₅₀ (nM)
A	20
P	30
P2	40
S	20

A HSL é responsável pela hidrólise de triglicerídeos, presentes no tecido adiposo, em ácidos graxos. Esta enzima é ativada pelo hormônio adrenalina, o qual também possui uma ação antagonista da insulina. Por isso, a HSL tem sido considerada um alvo interessante para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de diabetes.¹³

Em 2012 e 2013, Cavalier e Spilling *et al.* realizaram a síntese de fosfonatos monocíclicos análogos aos compostos da família *cyclipostin* (**2**) e ao *cyclophostin* (**1**), mostrados na figura 5, e estudaram a inibição de lipases microbianas como um possível alvo para o desenvolvimento de tratamentos para doenças de origem microbiana.^{14,15}

	R ₁	R ₂
	Me	Ph
	Me	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
	Me	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁
	Me	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅
	Me	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₃
	Me	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇
	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₃	H
	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇	H

Figura 5. Fosfonatos monocíclicos análogos aos compostos da família *cyclipostin* (**2**) e ao *cyclophostin* (**1**).

Nesses trabalhos os autores também estudaram o mecanismo de inibição de uma lipase, através de um estudo por espectrometria de massas, utilizando a ionização MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization*) e o analisador TOF (*time-of-flight*), para a análise do complexo formado entre a enzima e o fosfonato inibidor. Analisando a diferença de massa entre o complexo enzima-inibidor e a enzima livre, foi possível concluir que a inibição ocorre através da formação de uma ligação covalente entre o resíduo de serina, presente no sítio ativo da enzima, e o átomo de fósforo do fosfonato, com eliminação do enol-fosfato,

conforme mostrado na figura 6. Esse mecanismo é muito semelhante ao mecanismo proposto para a inibição da AChE pelo *cyclophostin* (**1**).

Figura 6. Mecanismo de inibição de uma lipase por um enol-fosfonato.

I.4. A primeira síntese total do *cyclophostin* (**1**)

Em 2011, Spilling *et al.* realizaram a primeira síntese total do *cyclophostin* (**1**).² Em sua análise retrossintética foram propostas duas rotas sintéticas, conforme mostrado no esquema 2. Através da rota A o *cyclophostin* (**1**) poderia ser obtido através da condensação do grupo acetil, em sua forma enólica, com o grupo derivado de ácido fosfórico via o intermediário **5**. Na rota B foi proposta primeiramente a formação do enol-fosfato **8** e posteriormente a ciclização entre o grupo derivado de ácido enol-fosfórico e o álcool primário para a obtenção do *cyclophostin* (**1**). Em ambas rotas sintéticas o material de partida foi a 3-hidroximetil-butirolactona (**3**).

Esquema 2. Análise retrossintética do *cyclophostin* (**1**).

Spilling *et al.* iniciaram os seus estudos para obtenção do *cyclophostin* (**1**) pela rota A, que apresenta a vantagem de proteger a hidroxila do composto **3** simultaneamente à inserção do grupo fosfato. Para isso, realizaram as reações mostradas no esquema 3. O caminho sintético foi iniciado com a fosforilação da 3-hidroxi-4-metil-2-buten-1-ona (**3**) utilizando trimetil-fosfite e bromo para a geração *in situ* do dimetil-bromo-fosfato com quantidades catalíticas de *N,N*-dimetil-4-aminopiridínio (DMAP), produzindo o composto **4**. Este composto foi submetido a uma reação de acilação utilizando bis(trimetil-silil)-amideto de lítio (LiHMDS) como base e cloreto de acetila em excesso, produzindo o enol-acetato **9**. Nesta etapa, a utilização de uma quantidade equimolar de cloreto de acetila levou à formação de uma mistura dos compostos **9** e **10**. Sendo assim, optou-se pelo uso de cloreto de acetila em excesso para a formação do intermediário **9** e sua posterior conversão ao composto **10** utilizando DMAP em metanol. Em seguida, foi realizada a desmetilação do organofosfato **10** com iodeto de sódio em acetonitrila, produzindo o sal de sódio e a posterior conversão no derivado de ácido fosfórico **5** utilizando a resina de troca catiônica Amberlite IR120. O composto **5** foi submetido a uma reação de ciclização, utilizando piridina e cloreto de tosilato (TsCl) dissolvidos em diclorometano. Porém, esta última etapa não produziu resultados satisfatórios, pois através de análises por ^{31}P -RMN e ^1H -RMN do produto bruto desta reação, foi possível constatar a formação de menos de 10% do *cyclophostin* (**1**) e seu diastereoisômero **11**, juntamente com uma mistura complexa de subprodutos.

Esquema 3. Síntese do *cyclophostin* (**1**) via a rota A da análise retrossintética.

Diante deste resultado insatisfatório, Spilling *et al.* realizaram a síntese mostrada no esquema 4, referente a rota B da análise retrossintética mostrada no esquema 2. Primeiramente, foi realizada a proteção da hidroxila da 3-hidroxi-metil-butirolactona (**3**) na forma de éter *para*-metoxibenzil (PMB) utilizando triflato de cobre II e *para*-metoxibenzil-tricloro acetamida. Em seguida, o composto **12** foi acetilado com anidrido acético utilizando como base o bis(trimetil-silil)-amideto de sódio (NaHMDS), produzindo o composto **7**, o qual foi convertido no enol-fosfato **13** através do uso de dimetil-clorofosfato e diisopropil-etilamina (DIPEA). O composto **13** teve a sua hidroxila desprotegida com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) obtendo-se o composto **14**, o qual foi convertido no composto **8** com iodeto de sódio e a resina de troca catiônica Amberlite IR120. Por fim, realizou-se a reação de ciclização do composto **8** utilizando *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e DMAP, produzindo satisfatoriamente o *cyclophostin* (**1**) e seu diastereoisômero **11**, com rendimento global de 14%.

Esquema 4. Síntese do *cyclophostin* (**1**) via a rota B da análise retrossintética.

A partir do composto **11**, Spilling *et al.* realizaram a preparação do *cyclipostin* P (**2a**) através da reação com 1-bromo-hexadecano com quantidades catalíticas de iodeto de tetrabutilamônio (TBAI), sob refluxo em dioxano. Esta reação forneceu uma mistura de diastereoisômeros indicando que, primeiramente, deve ocorrer a conversão do organofosfato

11 em seu sal e, posteriormente, a reação desse sal com o haleto de alquila, conforme mostrado no esquema 5.

Esquema 5. Preparação do *cyclopostin P (2a)*.

1.5. As γ -butirolactonas autorreguladoras

É possível que o *cyclophostin (1)* e os compostos da família *cyclopostin (2)* estejam relacionados biossinteticamente com as γ -butirolactonas autorreguladoras,² as quais são pequenas moléculas sinalizadoras que induzem a produção de antibióticos e a diferenciação morfológica em diferentes espécies de bactérias do gênero *Streptomyces*, sendo efetivas em concentrações da ordem nanomolar.¹⁶

Essas γ -butirolactonas autorreguladoras possuem em comum um esqueleto γ -butirolactônico 2,3-dissubstituído, possuindo um grupo hidroximetil na posição 3 e diferentes cadeias alquílicas na posição 2, conforme mostrado na figura 7.¹⁷

Esses compostos são classificados em três grupos:¹⁸

- Estrutura do tipo Fator-A (**16**):¹⁹ possui uma carbonila cetônica na posição 1', com configuração *R* na posição 3 enquanto que a posição 2 pode facilmente epimerizar por enolização;²⁰

- Estrutura do tipo *virginiae* butanolida: possui um grupo 1'- α -hidroxil, sendo integrantes desta classe as cinco *virginiae* butanolida (**17-21**),²¹ as quais possuem as configurações *2R,3R,1'S*, e os três fatores de Gräfe (**22-24**),²² os quais não tiveram as suas configurações absolutas completamente definidas;

- Estrutura do tipo IM-2 (**25**): possui um grupo 1'- β -hidroxil, sendo integrantes desta classe o IM-2 (**25**),²³ o Fator-I (**26**),²⁴ SCB1 (**27**),²⁵ SCB2 (**28**) e SCB3 (**29**),¹⁷ sendo que o IM-2 (**25**) e os SCB (**27-29**) possuem as configurações *2R,3R,1'R* e o Fator-I (**26**) não teve a sua configuração absoluta completamente definida.

Fator-A (16)
S. griseus / Estreptomicina

VB-A (17)

VB-B (18)

VB-C (19)

VB-D (20)

VB-E (21)

Virginiae butanolidas
S. virginiae / Virginamicina

22

23

24

Fatores de Grafe
S. bikiniensis e *S. cyaneofuscaus* / Antraciclina

IM-2 (25)
S. lavendulae /
Showdomicina e Minimicina

Fator-I (26)
S. viridochromogenes / Antraciclina

SCB1 (27)

SCB2 (28)

SCB3 (29)

SCBs
S. coelicolor / Actinorodina e Undecilprodigiosina

Figura 7. Estruturas das 14 γ -butirolactonas autorreguladoras do gênero *Streptomyces*.

I.6. Sínteses de γ -butirolactonas

Existem vários trabalhos realizados com o intuito de estudar os efeitos biológicos das γ -butirolactonas autorreguladoras, tais como a indução da produção de antibióticos e a diferenciação morfológica em diferentes culturas de bactérias.¹⁷ Porém, para a realização desses estudos é necessário sintetizar as γ -butirolactonas autorreguladoras, uma vez que esses produtos naturais são produzidos apenas em quantidades de traços nas culturas de células (por exemplo, somente alguns microgramas da *virginiae* butanolida **A** (**17**) foram obtidos a partir de 1 litro de cultura de *Streptomyces virginiae*).²³

Uma das metodologias sintéticas utilizada para a obtenção desses compostos é a mostrada no esquema 6.²⁶

Esquema 6. Metodologia sintética para obtenção de γ -butirolactonas.²⁶

Esta rota sintética foi utilizada para a obtenção do Fator-A (**16**) e a posterior redução da carbonila cetônica da cadeia lateral com boro-hidreto de sódio leva à formação de estruturas do tipo IM-2 (**25**) e *virginiae* butanolidas (**21-24**). Na etapa inicial, após a transformação do succinato de dietila (**30**) no dietilformilsuccinato (**31**), a 3-hidroximetilbutanolida (**3**) foi obtida pela redução de **31** com boro-hidreto de sódio.

O composto **3** teve a sua hidroxila protegida com éter de silício fornecendo o composto **32**. A formação da cadeia lateral do Fator-A (**16**) foi realizada através da alquilação do malonato de dietila (**33**) com o haleto **34**, seguida pela hidrólise dos ésteres e posterior descarboxilação obtendo-se o ácido carboxílico **35**. Este último foi transformado em um cloreto de acila, que reagiu com o enolato da butanolida **32** fornecendo o Fator-A (**16**) em sua forma racêmica. O composto **16** foi posteriormente reduzido com boro-hidreto de sódio e os diastereoisômeros formados foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Dessa maneira, foram obtidos em suas formas racêmicas o Fator-I (**26**) e o composto **22**, o qual é um dos fatores de Gräfe (ver figura 7).

Em 2007, o mecanismo da biossíntese do Fator-A (**16**) foi elucidado por Kato *et al.*²⁷ Recentemente, Sello *et al.*²⁸ realizaram uma síntese biomimética do Fator-A (**16**), conforme mostrado no esquema 7. Para isso, foi realizada a reação de esterificação e condensação de Knoevenagel entre a di-hidroxiacetona monoprotetida com éter de silício (**36**) e o ácido de Meldrum (**37**), sob refluxo de tolueno, fornecendo o intermediário **38**. Durante a sua purificação por cromatografia em coluna com sílica gel o composto **38** foi ciclizado e forneceu a butenolida **39**. Em seguida, uma redução-1,4 foi realizada com cianoboro-hidreto de sódio fornecendo o composto **40**. A desproteção da hidroxila do composto **40** forneceu o Fator-A (**16**) na forma de mistura racêmica, com rendimento global de 22%.

Esquema 7. Síntese biomimética do Fator-A (**16**).²⁸

Além das duas sínteses descritas anteriormente, existem várias outras metodologias descritas na literatura para a obtenção de γ -butirolactonas autorreguladoras.²⁹⁻³⁶ Além disso, vários estudos têm sido realizados visando desenvolver novos métodos de detecção, isolamento e caracterização dos compostos encontrados em diferentes espécies de *Streptomyces*,¹⁶ a fim de obter quantidades razoáveis de γ -butirolactonas para a realização dos estudos de bioatividade. Por isso, tem aumentado o interesse no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção dos diversos tipos de γ -butirolactonas funcionalizadas.

II. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho foi estudar duas novas metodologias sintéticas para a obtenção dos produtos naturais *cyclophostin* (**1**), *cyclipostin* (**2**) e de alguns derivados desses compostos. Os dois caminhos sintéticos propostos também permitem a possibilidade de obter algumas γ -butirolactonas autorreguladoras.

III. Planejamento Sintético

Para sintetizar o *cyclophostin* (**1**), os compostos da família *cyclipostin* (**2**), as γ -butirolactonas autorreguladoras e outros compostos análogos a esses produtos naturais, foram propostos dois caminhos sintéticos, mostrados nos esquema 8 e 10.

Como pode ser observado no esquema 8, um dos materiais de partida chave, a butenolida bromada **43**, poderia ser obtida a partir do ácido dimetilacrílico (**41**), conforme método já descrito na literatura.³⁷ Através de uma reação de bromação alílica do ácido **41**, com *N*-bromosuccinimida (NBS) em tetracloreto de carbono sob refluxo, utilizando peróxido de benzoíla como iniciador radicalar, é obtido o intermediário **42** que, na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5%, sofre lactonização produzindo o composto **43**.

A reação da butenolida **43** com um aldeído na presença de zinco metálico (reação de Barbier)³⁸ produziria a β -metileno- γ -butirolactona **44**. Esta última, poderia ser convertida em derivados do IM-2 (**25**) através de uma reação de hidroboração,³⁹ ou ter a sua hidroxila oxidada com clorocromato de piridínio (PCC)⁴⁰ para produzir o composto **45**. O composto **45** possivelmente também poderia ser preparado diretamente a partir da butenolida **43** através de uma reação com zinco metálico e um haleto de acila.

A β -metileno- γ -butirolactona com cadeia cetônica **45** poderia ser transformada em derivados do Fator-A (**16**) realizando-se uma reação de hidroboração. Porém, é possível que antes da realização desta etapa fosse necessário realizar a proteção da carbonila cetônica para impedir a sua redução pela diborana (B_2H_6).⁴¹ Esta proteção da carbonila cetônica poderia, por exemplo, ser realizada através da formação do enol-fosfato **46**, utilizando-se diisopropiletilamina (DIPEA) e dietil-clorofosfato $[(EtO)_2POCl]$.²

O enol-fosfato **46** poderia ser submetido a uma reação de hidroboração fornecendo o composto **47**, o qual poderia ser convertido no derivado de ácido fosfórico **48** através da hidrólise de um de seus grupos etóxidos com hidróxido de amônio em metanol.⁴² Em seguida, uma reação de esterificação intramolecular do composto **48** com *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e *N,N*-dimetil-4-aminopiridínio (DMAP) deveria fornecer o derivado do *cyclophostin* **49**, o qual poderia ser convertido no *cyclophostin* (**1**) e nos compostos da família *cyclipostin* (**2**), através da reação com um haleto de alquila e quantidades catalíticas de iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) em dioxano.²

Esquema 8. Primeira síntese proposta do *cyclophostin* (**1**) e outros compostos de interesse.

Recentemente,³⁸ foi descrita a utilização da reação de Barbier em meio aquoso entre a 3-bromometil-5*H*-furan-2-ona (**50**), zinco ou índio metálico e um aldeído para a obtenção de α -metileno- γ -butirolactonas (**51**) com bons rendimentos, conforme mostrado no esquema 9. Esta reação despertou o nosso interesse pela possibilidade de produzir as β -metileno- γ -butirolactonas **44** a partir da reação entre a butenolida **43**, zinco ou índio metálico e um aldeído, conforme mostrado no esquema 8.

Esquema 9. Preparação de α -metileno- γ -butirolactonas pela reação de Barbier.

Em uma segunda proposta sintética, mostrada no esquema 10, os compostos derivados do IM-2 (**25**) poderiam ser preparados em apenas duas etapas. Primeiramente, a γ -butirolactona **54** contendo diferentes substituintes (R_1) poderia ser obtida através da reação do enolato do β -cetoéster **53** com o monóxido de butadieno (**52a**).⁴³ Em seguida, uma reação de ozonólise com clivagem reductiva com boro-hidreto de sódio do ozonídeo forneceria os compostos **25** de interesse.⁴⁴

Esquema 10. Segunda síntese proposta do *cyclophostin* (**1**) e outros compostos de interesse.

Para a obtenção do *cyclophostin* (**1**) e compostos derivados, a γ -butirolactona **54** poderia ser transformada no composto **55** pela reação com diisopropiletilamina (DIPEA) e dietil-clorofosfato [(EtO)₂POCl]. O composto **55** poderia ser submetido a uma reação de ozonólise, usando-se boro-hidreto de sódio para clivar o ozonídeo, a fim de produzir o composto **47**, o qual pode ser convertido no *cyclophostin* (**1**) e nos compostos da família *cyclipostin* (**2**) através de mais três etapas reacionais, como foi descrito anteriormente no caminho sintético mostrado no esquema 8.

IV. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

IV.1. Estudos Sintéticos

De acordo com o planejamento sintético mostrado no esquema 8, foi realizada a preparação da butenolida **43** como descrito na literatura.³⁷ Reagiu-se o ácido 3,3-dimetilacrílico (**41**) com *N*-bromosuccinimida e peróxido de benzoíla em tetracloreto de carbono sob refluxo durante quatro horas. Após esse período, a succinimida sobrenadante foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo um óleo alaranjado. Por análises de ¹H-RMN e ¹³C-RMN do produto bruto foi comprovado que o produto majoritário era o ácido 3,3-bis-(bromometil)-acrílico (**42**), o qual, sem posterior purificação, foi adicionado a uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5%. Essa mistura reacional foi mantida sob agitação durante doze horas à temperatura ambiente. Após purificação por destilação sob pressão reduzida obteve-se a butenolida **43**, com rendimentos de 42-55% calculados sobre as duas etapas reacionais.

Com a butenolida **43** obtida foram iniciados os estudos relativos à reação de Barbier, mas antes de descrever os resultados obtidos, será realizada uma breve descrição histórica desta reação.

A reação de Barbier foi desenvolvida no fim do século XIX por Philippe François Antonie Barbier (1848-1922) e seu estudante de doutorado François-Auguste Victor Grignard (1871-1935). Inicialmente, foi utilizado um protocolo com uma única etapa reacional, onde eram misturados diretamente um haleto de alquila, zinco metálico e um composto carbonílico para a obtenção de um álcool através da formação de uma ligação carbono-carbono. Posteriormente, em sua tese de doutorado (defendida em 1901), Grignard desenvolveu um novo protocolo realizado em duas etapas, onde primeiramente era gerado o reagente organometálico com um haleto de alquila e magnésio metálico e, depois, era adicionado o composto carbonílico para a formação do álcool correspondente.⁴⁵ De fato, a reação de Grignard ficou conhecida como sendo um processo em duas etapas e com a utilização principalmente de magnésio metálico, enquanto a reação de Barbier era um processo em uma única etapa com a possibilidade de utilização de diferentes metais.

A partir da década de 1980 aumentou bastante o interesse pela reação de Barbier, pois foi relatada a obtenção de alcoóis homoalíficos a partir da reação de um metal, um haleto alílico e um aldeído, em meio aquoso, utilizando diferentes metais como Zn,⁴⁶ In,⁴⁷ Sn⁴⁸ e Sm,⁴⁹ entre outros. Essa reação, chamada mais especificamente de alilação do tipo Barbier, despertou o interesse de pesquisadores pela possibilidade de ser realizada com substratos

funcionalizados devido a grande seletividade do reagente organometálico formado. Esta reação foi utilizada com sucesso para a obtenção de α -metileno- γ -butirolactonas, como já mostrado anteriormente no esquema 9.³⁸

Em nosso trabalho de Dissertação, o estudo da reação de Barbier foi iniciado com o substrato **43**. Primeiramente, foi realizada a reação deste composto com benzaldeído, seguindo as condições reacionais descritas para a obtenção de α -metileno- γ -butirolactonas (**51**) a partir da 3-bromometil-5H-furan-2-ona (**50**), conforme mostrado no esquema 9.

Em uma balão reacional foram adicionados sequencialmente a butenolida **43** (2,8 mmol), benzaldeído (1,9 mmol), tetra-hidrofurano (6 mL), solução saturada de cloreto de amônio (3 mL) e zinco metálico em pó (3,2 mmol). Esta mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente, sob vigorosa agitação magnética durante 15 minutos. Em seguida, essa mistura foi filtrada através de Celite® e extraída com éter etílico. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o benzaldeído foi recuperado mas não foi observada a formação da β -metileno- γ -butirolactona (**44a**) esperada, obtendo-se o composto **56** com 64% de rendimento, calculado em relação à butenolida **43**, conforme mostrado no esquema 11 e na reação 1 da tabela 4.

Esquema 11. Reação de Barbier entre a butenolida **43** e benzaldeído utilizando 1,7 equivalentes de zinco metálico.

Em outro teste realizado, foram usados o substrato **43** e benzaldeído nas mesmas proporções do ensaio anterior, zinco metálico com sua quantidade aumentada para 4,5 equivalentes, a temperatura da reação foi abaixada para 0 °C e o tempo de reação foi aumentado para uma hora. Nessas condições, novamente foi obtido o composto **56** com 72% de rendimento, calculado em relação a butenolida **43** e, além disso, foi obtido o álcool

benzílico (**57**) com 63% de rendimento, calculado em relação ao benzaldeído, conforme mostrado no esquema 12 e na reação 2 da tabela 4.

Esquema 12. Reação de Barbier entre a butenolida **43** e benzaldeído utilizando 4,5 equivalentes de zinco metálico.

Além das condições descritas anteriormente, foi também realizada a reação usando acetaldeído no lugar do benzaldeído, porém o resultado também foi a formação do composto **56**, conforme mostrado na reação 3 da tabela 4.

A butenolida **43** foi então substituída pelo brometo de alila (**58**), reagindo-se este haleto com benzaldeído (reação 7 da tabela 4) e acetaldeído (reação 8 da tabela 4). Nesses dois casos, os produtos obtidos foram os esperados, ou seja, os respectivos álcoois homoalílicos (**59a** e **59b**), conforme mostrado no esquema 13.

Esquema 13. Reação de Barbier entre o brometo de alila (**58**) e diferentes aldeídos.

Diante dos resultados insatisfatórios obtidos nas reações de Barbier com a butenolida **43** e zinco metálico, este metal foi substituído por índio. O índio foi escolhido por ser um metal que apresenta um baixo potencial de ionização (5,79 eV) em relação ao zinco (9,39 eV) e ao estanho (7,43 eV), sendo comparável com os metais lítio (5,39 eV) e sódio (5,12 eV);

porém, diferentemente desses, não reage violentamente com água. Estas características do índio têm feito com que este metal seja amplamente utilizado nas reações de alilação do tipo Barbier em meio aquoso.⁵⁰

Portanto, as reações entre o índio metálico e a butenolida **43** foram realizadas em meio aquoso com uma mistura de THF e solução aquosa saturada de cloreto de amônio ou somente em água pura, tendo sido utilizados o benzaldeído e o acetaldeído como compostos carbonílicos. Infelizmente, os resultados destas reações foram similares aos obtidos nas reações com zinco, sendo que o único produto detectado foi o composto **56**, oriundo da reação de redução da butenolida **43**, conforme mostrado nas reações 4, 5 e 6 da tabela 4. A reação com índio metálico também foi realizada com brometo de alila e benzaldeído ou acetaldeído e, nesses dois casos, os produtos obtidos foram os álcoois homoalíficos correspondentes, conforme mostrado nas reações 9 e 10 da tabela 4.

Tabela 4. Resultados obtidos nos testes da reação de Barbier.

Reação	Haleto ^a	Aldeído	Metal	Meio Reacional	Tempo de reação	Temperatura de reação	Produtos e Rendimentos ^b
1	43		Zn 1,7 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	15 min	Ambiente	56 (64%)
2	43		Zn 4,5 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	1 h	0 °C	+ 56 (72%) 57 (63%)
3	43		Zn 1,7 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	30 min	0 °C	56 (52%)
4	43		In 2 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	6 h	Ambiente	56 (49%)
5	43		In 2 eq	H ₂ O	14 h	Ambiente	56 (66%)

Tabela 4. Resultados obtidos nos testes da reação de Barbier. (Continuação)

Reação	Haleto ^a	Aldeído	Metal	Meio Reacional	Tempo de reação	Temperatura de reação	Produtos e Rendimentos ^b
6	43		In 2 eq	H ₂ O	6 h	0 °C	56 (45%)
7	58		Zn 1,7 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	1 h	Ambiente	59a (86%)
8	58		Zn 1,7 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	1 h	0 °C	59b (75%)
9	58		In 2 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	6 h	Ambiente	59a (82%)
10	58		In 2 eq	THF:NH ₄ Cl 2:1	6 h	0 °C	59b (54%)

^a Utilizou-se 1,5 equivalentes do haleto de alquila em relação ao aldeído.^b Composto **56**, rendimento calculado em relação à butenolida **43**. Composto **57**, rendimento calculado em relação ao benzaldeído. Compostos **59a** e **59b**, rendimentos calculados em relação ao aldeído.

Além dos resultados mostrados na tabela 4, foi realizada também a reação entre a butenolida **43**, benzaldeído e zinco metálico, em THF anidro sob refluxo; porém, após 24 horas de reação, não foi observada a formação do reagente organometálico pois não houve consumo dos materiais de partida.

Dados da literatura mostram que as reações de Barbier usando metais como Zn, In, Sn e outros, necessitam de um ácido de Lewis como catalisador. Diante disso, as reações de Barbier têm sido amplamente realizadas em meio aquoso, porém o seu mecanismo ainda não é muito bem entendido. Atualmente são propostos três possíveis mecanismos para as reações de Barbier: (1) via radical livre, (2) via formação de ânions radicares na superfície do metal e (3) através da formação de um reagente organometálico com a existência de uma ligação covalente carbono-metal. De fato, essas três propostas formam uma espécie de triângulo dos possíveis caminhos reacionais, sendo que cada uma delas é uma situação extrema.⁵⁰

O mecanismo via formação de ânions radicares possui a característica de ocorrer na superfície do metal, sendo que ocorre a transferência de um elétron no início e outro no final da reação após a condensação do ânion radical, conforme mostrado no esquema 14. Além disso, esta transferência de elétron pode ser feita do metal para o haleto (caminho A) ou do metal para o composto carbonílico (caminho B).⁵¹

Esquema 14. Possíveis caminhos para o mecanismo da reação de Barbier via formação de ânion radical.

Um estudo computacional realizado para obter a afinidade eletrônica de diferentes haletos e aldeídos mostrou que o caminho B é preferencial para aldeídos insaturados, como o benzaldeído, e que o caminho A é preferencial para aldeídos saturados, como o acetaldeído por exemplo.⁵²

Como pode ser observado no esquema 14, no caminho A, após a formação do ânion radical do haleto, este pode reagir com outro haleto fornecendo o produto do acoplamento de Wurtz (**60**); pode reagir com água fornecendo o produto de redução (**61**) ou pode reagir com o aldeído fornecendo o álcool homoalílico (**59**). Já no caminho B, após a formação do ânion radical do aldeído, este pode reagir com outro aldeído fornecendo o produto de acoplamento pinacol (**62**); pode reagir com água fornecendo o produto de redução, ou seja, um álcool (**63**) ou pode reagir com o haleto fornecendo o álcool homoalílico (**59**).

Por outro lado, o mecanismo envolvendo a formação de um reagente organometálico vem sendo corroborado por estudos computacionais e cinéticos.⁵³ Recentemente, um trabalho desse tipo examinou a reação de alilação de Barbier entre o brometo de alila e vários derivados de benzaldeído *para*-substituídos, com o uso de diferentes metais em meio aquoso. Foram realizados estudos da correlação de Hammett, estudos do efeito isotópico cinético secundário do deutério e estudos computacionais, que levaram à conclusão que quando essa reação é realizada com Zn, In, Sn, Sb e Bi há a formação de um reagente organometálico que reage com o aldeído através de um estado de transição cíclico formado por um anel de seis membros, conforme mostrado na figura 8.

Figura 8. Alilação de Barbier em meio aquoso com brometo de alila e diferentes derivados de benzaldeído *para*-substituídos.

Na literatura encontra-se descrita a reação de alilação de Barbier em meio aquoso com dois compostos similares a butenolida **43**. Uma delas é a reação já mostrada anteriormente no esquema 9, envolvendo a 3-bromometil-5*H*-furan-2-ona (**50**), zinco ou índio metálico e um aldeído, para a obtenção de α -metileno- γ -butirolactonas (**51**).³⁸ A outra é a reação do

(*E*)-4-bromocrotonato de metila (**64**), índio metálico e um aldeído, em THF e solução aquosa de ácido clorídrico, para a obtenção do álcool homoalílico **65**.⁵⁴ Essas duas reações são mostradas no esquema 15.

Esquema 15. Reações de Barbier com compostos similares a butenolida **43**.

Comparando a butenolida **43** com o composto **50** pode ser observado que o grupo bromometil encontra-se respectivamente como substituinte na posição β da butenolida **43** e na posição α do composto **50**. Por outro lado, comparando-se a butenolida **43** com o (*E*)-4-bromocrotonato de metila (**64**) a diferença estrutural é que a butenolida **43** é uma lactona, o que gera rigidez à molécula, rigidez que não é encontrada no (*E*)-4-bromocrotonato de metila (**64**). Dessa maneira, é possível que essas diferenças estruturais determinem a forma como esses haletos alílicos irão reagir na reação de alilação de Barbier em meio aquoso.

A literatura apresenta também alguns estudos dessas reações com o uso de diferentes aldeídos, reagindo sempre com haletos simples como, por exemplo, o brometo de alila.^{51,53,55-57} Porém, não há estudos que relacionam a reatividade de diferentes halelos alílicos. Por isso, será apresentada a seguir uma possível proposta mecanística para o fato da reação de Barbier não ter funcionado com o substrato **43** utilizado neste trabalho e ter funcionado bem nos dois exemplos da literatura com os compostos **50** e **64**.

Estudos da literatura mostram que após a formação de um reagente organometálico, este intermediário pode estar em equilíbrio com a sua forma aniônica, através da quebra heterolítica da ligação carbono-metal, e também pode estar em equilíbrio com a sua forma de radical livre, através da quebra homolítica da ligação carbono-metal, conforme mostrado na figura 9.⁵⁷

Figura 9. Equilíbrio químico de um reagente organometálico.

Conforme pode ser observado no esquema 16, supondo que haja a formação de um reagente organometálico na reação de alilação de Barbier e comparando as estruturas das butenolidas **43** e **50**, verifica-se que o substrato **43** em sua forma de carbânion (**67**) pode formar um enolato (**68**), o qual pode reagir com água ou ácido formando o enol **69** e, posteriormente, o composto **56**, que é o produto de redução da butenolida **43**. Já o composto **50** não pode formar enolatos a partir de suas formas de carbânion (**71** e **72**), o que faz com que o equilíbrio entre o reagente organometálico e o carbânion esteja mais deslocado para a forma organometálica do que para a forma aniônica. Comparativamente com o equilíbrio apresentado para a butenolida **43**, isso faz com que o composto **50** reaja em sua forma organometálica **70** produzindo as α -metileno- γ -butirolactonas **51**, conforme mostrado no esquema 16.

Comparando a butenolida **43** com o (*E*)-4-bromocrotonato de metila (**64**), ambos os compostos podem formar os respectivos enolatos após a formação do reagente organometálico, conforme pode ser observado nos esquemas 16 e 17. Porém, para o composto **64**, após a formação do reagente organometálico **73**, este pode ficar em equilíbrio com a sua forma aniônica **74**, a qual possui a estrutura de ressonância **75**, que pode formar um quelato com o índio em uma estrutura contendo um anel de seis membros (**76**), conforme mostrado no esquema 17. Esse enolato **76**, estabilizado na forma de quelato, é mais estável do que o enolato da butenolida **43**. Assim, o intermediário **76** pode reagir com um aldeído formando o álcool homoalílico (**65**).

Esquema 16. Comparação mecanística das reações das butenolidas **43** e **50**.

Esquema 17. Mecanismo via a formação de enolato para a reação do (*E*)-4-bromocrotonato de metila (**64**) com um aldeído.

Os mecanismos propostos para a reação de Barbier ainda são um campo a ser estudado mais profundamente, principalmente devido as diversas condições reacionais que podem ser utilizadas, como diferentes metais, compostos carbonílicos, haletos e meios reacionais.

Quanto a reação de Barbier utilizando a butenolida **43**, será interessante realizar uma reação em meio anidro com o uso de algum ácido de Lewis como, por exemplo, o trifluoreto de boro ou outro, para verificar se ocorrerá a formação do enolato da butenolida **43**, conforme proposto. Isso poderá ser realizado pela adição de algum agente para capturar o enolato formado, como, por exemplo, o cloreto de trimetilsilano. Além disso, estudos de RMN dessa reação também poderão ajudar a verificar se ocorre a formação do reagente organometálico.

Em paralelo aos testes realizados com as reações de Barbier foram realizadas as reações referentes ao planejamento sintético mostrado no esquema 10.

Primeiramente foi realizada a reação entre o monóxido de butadieno (**52a**) e o acetoacetato de metila (**53a**) para a obtenção da γ -butirolactona **54a**. Esta reação, entre o acetoacetato de metila e um epóxido, já havia sido estudada anteriormente em nosso laboratório de pesquisa.⁴³ Nesse estudo, esta reação foi realizada com três epóxidos diferentes: o monóxido de butadieno (**52a**), a epicloridrina (**52b**) e o glicidol (**52c**), conforme mostrado no esquema 18.

Esquema 18. Reação entre o acetoacetato de metila (**53a**) e diferentes epóxidos (**52a-52c**).

Para realizar essa reação, foi gerado o enolato do acetocetato de metila (**53a**), através da geração *in situ* do metóxido de sódio a partir de metanol e sódio metálico, e, em seguida, foi adicionado o epóxido (**52a**, **52b** ou **52c**) correspondente, mantendo-se o meio reacional sob agitação magnética durante 18 horas na temperatura de 50 °C. Após a purificação do produto por cromatografia em coluna de sílica gel foram obtidas as γ -butirolactonas **54a**, **77a**, **78b** e **79b**, cujos rendimentos e estruturas são mostrados na tabela 5

Tabela 5. Estudo da regioselectividade na abertura de epóxidos (cf. reação do esquema 18).

Epóxido		γ -butirolactona	
Nome	Estrutura	2,3-dissubstituída (rendimento)	2,4-dissubstituída (rendimento)
Monóxido de butadieno (52a)		54a (52%)	77a (19%)
Epicloridrina (52b)		78a (0%)	78b (63%)
Glicidol (52c)		79a (0%)	79b (45%)

Como pode ser observado na tabela 5, os epóxidos epicloridrina (**52b**) e glicidol (**52c**) forneceram somente as γ -butirolactonas 2,4-dissubstituídas **78b** e **79b**, respectivamente, enquanto que o monóxido de butadieno (**52a**) forneceu os dois regioisômeros possíveis **54a** e **77a**, resultantes da abertura do epóxido no carbono 2, mais impedido, e no carbono 1, menos impedido, respectivamente. Além disso, alguns estudos teóricos realizados para a obtenção das densidades de cargas para esses epóxidos mostraram uma boa concordância com os resultados obtidos experimentalmente.⁴³ Em vista desses resultados, o monóxido de butadieno (**52a**) foi o epóxido escolhido para viabilizar a formação preferencial das γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas (**54a**).

Em nosso laboratório estava disponível os β -cetoésteres acetoacetato de metila (**53a**) e 3-oxo-hexanoato de etila (**53b**, ver estrutura mostrada na tabela 7). Outros quatro β -cetoésteres com diferentes estruturas foram preparados a partir da formação do diânion do acetoacetato de metila (**53a**), usando hidreto de sódio e *n*-butil-lítio em THF, e posterior alquilação com um haleto de alquila,⁵⁸ conforme mostrado no esquema 19 e na tabela 6. Essas reações de

alquilação forneceram os β -cetoésteres **53c-53f** com rendimentos moderados, variando de 43 a 54%.

Esquema 19. Reações de alquilação do diânion do acetoacetato de metila (**53a**) com diferentes haletos de alquila.

Tabela 6. Reações de alquilação do diânion do acetoacetato de metila (**53a**) com diferentes haletos de alquila (cf. esquema 19).

Haleto de alquila	β -cetoéster (rendimento)
	 53c (54%)
	 53d (46%)
	 53e (52%)
	 53f (43%)

Depois disso, utilizando o mesmo procedimento experimental descrito anteriormente, o monóxido de butadieno (**52a**) foi utilizado na reação com diferentes β -cetoésteres (**53a-53f**) para a obtenção de γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas, conforme mostrado no esquema 20.

Esquema 20. Reações entre o monóxido de butadieno (**52a**) e diferentes β -cetoésteres (**53**).

Essas reações forneceram os dois regioisômeros possíveis, sendo que em todos os casos a γ -butirolactona 2,3-dissubstituída (**54a-54f**) foi o produto majoritário, conforme mostrado na tabela 7. As análises por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos produtos **54a-54f** mostraram a presença de um único diastereoisômero. Já as γ -butirolactonas 2,4-dissubstituídas **74a-74f** foram todas obtidas na forma de misturas de diastereoisômeros na proporção aproximada de 1:1, conforme observado nas análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN desses compostos.

Tabela 7. Reações entre o monóxido de butadieno (**52a**) e diferentes β -cetoésteres (**53a-53f**)

γ -Butirolactona		
β -cetoéster	2,3-dissubstituída (rendimento)	2,4-dissubstituída (rendimento)
53a	54a (52%)	77a (19%)
53b	54b (42%)	77b (16%)
53c	54c (49%)	77c (18%)
53d	54d (47%)	77d (23%)
53e	54e (40%)	77e (21%)
53f	54f (37%)	77f (24%)

Com três das γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas, **54a**, **54b** e **54c**, foram realizadas reações de ozonólise seguidas por clivagem redutiva com boro-hidreto de sódio.⁴⁴ O procedimento utilizado consistiu em dissolver o material de partida em metanol a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, borbulhar ozônio com o auxílio de um ozonolisador até a observação do consumo de todo o material de partida por cromatografia em camada delgada. Em seguida, a reação foi submetida a uma atmosfera de nitrogênio e boro-hidreto de sódio foi adicionado. A mistura reacional foi então mantida sob agitação à temperatura ambiente *overnight*. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida foi adicionado água ao resíduo obtido e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após a purificação do resíduo por cromatografia em coluna com sílica gel, foram obtidos os produtos reduzidos, provenientes da redução do ozonídeo e da carbonila cetônica às respectivas hidroxilas (compostos **80a**, **80b** e **80c**), conforme mostrado no esquema 21 e na tabela 8.

Esquema 21. Reações de ozonólise das γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas **54a**, **54b** e **54c**.

Essas reações forneceram, nos três casos, uma mistura de diastereoisômeros na proporção aproximada de 1:1, conforme observado nas análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Os resultados obtidos nessas reações são mostrados na tabela 8.

Tabela 8. Resultados das reações de ozonólise das γ -butirolactonas **54a**, **54b** e **54c** (cf. esquema 21).

γ -Butirolactonas	γ -Butirolactonas reduzidas (rendimento)
54a	80a (76%)
54b	80b (56%)
54c	80c (63%)

Alguns dos resultados obtidos nessas duas etapas sintéticas, ou seja, na formação das γ -butirolactonas e na posterior reação de ozonólise com clivagem redutiva, despertaram a nossa curiosidade. A formação de uma mistura de diastereoisômeros para as γ -butirolactonas 2,4-dissubstituídas **77a-77f**, ou seja, uma mistura das γ -butirolactonas com os substituintes em configuração *cis* e *trans*, é contraditório com o resultado encontrado para as γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas **54a-54f**, as quais não apresentaram uma mistura de diastereoisômeros. Devido a possibilidade de epimerização do carbono 2, as γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas **54a-54f** também deveriam apresentar uma mistura de diastereoisômeros.

As figuras 10 e 11 mostram os espectros de ^1H -RMN e de ^{13}C -RMN para o composto **54a**, respectivamente, e as figuras 12 e 13 mostram os espectros de ^1H -RMN e de ^{13}C -RMN para o composto **77a**, respectivamente.

Figura 10. Espectro de ^1H -RMN da γ -butirolactona 2,3-dissubstituída **54a**.

Figura 11. Espectro de ^{13}C -RMN da γ -butirolactona 2,3-dissubstituída **54a**.

Figura 12. Espectro de ^1H -RMN da γ -butirolactona 2,4-dissubstituída **77a**.

Figura 13. Espectro de ^{13}C -RMN da γ -butirolactona 2,4-dissubstituída **77a**.

Como pode ser observado nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do composto **54a**, este composto apresenta somente um diastereoisômero (*cis* ou *trans*) em equilíbrio com a sua forma enólica. A forma enólica é caracterizada pela presença de um singlete largo com deslocamento de 11,23 ppm no espectro de ^1H -RMN (ver Figura 10), referente ao hidrogênio do enol e pelo sinal com deslocamento de 97,6 ppm no espectro de ^{13}C -RMN (ver Figura 11), referente ao carbono 2. Verifica-se então que as formas ceto e enólica foram formadas em uma proporção de aproximadamente 17:3, respectivamente. Já o composto **77a** apresenta espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN muito mais complexos devido a presença de sinais referentes aos tautômeros *cis* e *trans*, além das formas enólicas *E* e *Z*. Isso fica evidente no espectro de ^{13}C -RMN, pois podem ser observados sinais mais intensos duplicados, referentes às formas ceto, e sinais menos intensos, também duplicados, referentes às formas enólicas. Essa mistura de isômeros dificulta a correta caracterização das estruturas devido à sobreposição de vários sinais. As caracterizações estruturais desses compostos são detalhadas na seção de espectros selecionados.

Para o composto **54a** foi possível realizar a completa elucidação dos espectros provenientes das análises 1D e 2D de RMN, que confirmam a estrutura do composto **54a** em sua forma enólica. A determinação das multiplicidades dos sinais dos hidrogênios 2, 4a, 4b, 8a e 8b foram possíveis de serem realizadas a partir do espectro de ^1H -RMN, já as multiplicidades dos sinais mais complexos dos hidrogênios 3 e 7 foram determinadas através da comparação dos sinais experimentais com os sinais calculados pelo programa de computador FOMSC3,⁵⁹ conforme mostrado na figura 14. Nesse programa, os valores das constantes de acoplamento obtidos experimentalmente são inseridos e o programa simula o sinal do hidrogênio em questão. Uma boa concordância dos deslocamentos químicos de cada pico e da aparência do sinal simulado com os valores dos sinais obtidos experimentalmente prova a veracidade dos valores das constantes de acoplamento medidas.⁶⁰ Dessa forma, foi possível realizar a completa elucidação dos sinais da forma ceto e da forma enólica do composto **54a**, a partir da qual foi encontrado o valor $J_{2,3} = 9,0$ Hz.

Figura 14. Determinação da multiplicidade dos hidrogênios 3 e 7 do composto **54a**.

Durante o isolamento e a caracterização das *virginiae* butanolidas VB-A (**17**) a VB-E (**21**),^{61,21} (ver estruturas na figura 7), esses compostos tiveram as suas estereoquímicas propostas de acordo com os valores das constantes de acoplamento de seus hidrogênios ligados aos carbonos 2 e 3, sendo que os compostos com valores $J_{2,3}$ próximos de 7,0 Hz foram atribuídos com a configuração *cis* por comparação com o valor $J_{2,3} = 9,4$ Hz encontrado no Fator-I (**26**) (ver estrutura na figura 7),²⁴ ao qual foi atribuído a configuração *trans*. Sendo assim, por analogia, a configuração do composto **54a** poderia ser atribuída como sendo *trans*.

Um estudo teórico realizado com γ -lactonas que possuem hidrogênios vicinais, mostrou uma boa correlação entre as constantes de acoplamentos experimentais e as constantes de acoplamentos calculadas através de métodos computacionais, que utilizaram a teoria da mecânica molecular para realizar a minimização da energia dos compostos e, na sequência, obter os valores das constantes de acoplamento através da relação de Karplus.⁶²

Para corroborar a atribuição da configuração *trans* para o composto **54a** foram realizados cálculos computacionais das constantes de acoplamento com o programa

PC-Model.⁶³ O uso do campo de força MMX forneceu bons resultados para as constantes de acoplamento, sendo encontrado o valor de $J_{2,3} = 9,51$ Hz para o composto **54a** com a configuração *trans* e o valor de $J_{2,3} = 7,52$ Hz para o composto **54a** com configuração *cis*.

Também foram realizados experimentos de NOEDiff-RMN para o composto **54a**. A irradiação dos hidrogênios 2 e 3 não apresentou bons resultados, pois quando se irradiava um deles, acabava ocorrendo irradiação do outro hidrogênio devido a proximidade dos deslocamentos dos sinais ($\Delta\delta = 0,18$ ppm). Porém, a irradiação dos hidrogênios 4a, 4b e 7 permitiu confirmar a configuração *trans* do composto **54a**. Foi observado também que ao irradiar o hidrogênio 4a, este apresenta um efeito NOE intenso com o hidrogênio 4b e um efeito NOE menos intenso com o hidrogênio 3. Ao irradiar o hidrogênio 4b, este apresenta um efeito NOE intenso com o hidrogênio 4a, e um efeito NOE menos intenso com os hidrogênios 2 e 7. Ao irradiar o hidrogênio 7, este apresenta efeito NOE com os hidrogênios 2, 3 e 4b. Sendo assim, foi possível atribuir a configuração relativa do composto **54a** como sendo *trans*, conforme mostrado da figura 15.

Figura 15. Experimentos de NOEDiff-RMN do composto **54a**.

Em um estudo realizado por Yamada *et. al.*⁶⁴ para verificar a configuração relativa da *virginiae* butanolida VB-A (**17**), o composto **81a** foi preparado através da metodologia sintética mostrada anteriormente no esquema **6**. Este composto foi previamente assumido como sendo uma mistura dos diastereoisômeros *trans* (**81a**) e *cis* (**81b**), porém, após a redução da cetona com boro-hidreto de sódio foram obtidos somente dois compostos, ou seja,

a *virginiae* butanolda VB-A (**17**) e o seu diastereoisômetro em relação à hidroxila do carbono 5 (composto **82**), conforme mostrado no esquema 22. Para provar que os compostos **17** e **82** eram diastereoisômeros somente em relação à hidroxila do carbono 5 foi preparado o dibenzoato **83** a partir dos compostos **17** e **82**. Para isso, reagiu-se o composto **82** com cianeto de benzoíla, enquanto o composto **17** foi submetido a uma reação de Mitsunobu para inversão da configuração da hidroxila do carbono 5. Verificou-se que os dois compostos assim obtidos eram idênticos, mostrando que o composto **81a** não era uma mistura de diastereoisômeros. Em seguida, estudos de RMN do efeito NOE confirmaram a configuração *trans* dos hidrogênios 2 e 3 da *virginiae* butanolida VB-A (**17**).⁶⁴ Com esses resultados foi realizada a correção das configurações relativas das *virginiae* butanolidas VB-A (**17**) a VB-E (**21**), tendo sido atribuída a configuração *trans* para esses compostos.

Esquema 22. Determinação da configuração relativa da *virginiae* butanolida VB-A (**17**).⁶⁴

Os resultados obtidos no trabalho de Yamada *et. al.*⁶⁴ são bem similares aos obtidos neste trabalho com a reação de ozonólise, seguida de clivagem redutiva das γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas **54a-54c**; ou seja, após a redução da carbonila cetônica do carbono 5 ocorre a formação de uma mistura de diastereoisômeros. Esses resultados experimentais, juntamente com os estudos de RMN do composto **54a** e os cálculos das constantes de acoplamento para

os hidrogênios 2 e 3, permitem afirmar com bastante confiança que o composto **54a** não é uma mistura de diastereoisômeros, mas sim uma mistura da forma enólica e da forma ceto com configuração *trans*. Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN das γ -butirolactonas 2,3-disubstituídas **54a-54f** apresentaram grandes semelhanças, sendo que em todos foram encontrados somente o diastereoisômero *trans*, pois os valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios 2 e 3 foram, em todos os casos, próximos de 9,0 Hz.

Dando prosseguimento as reações do planejamento sintético mostrado no esquema 10, foi realizada a reação visando a formação do enol-fosfato **55a** a partir da γ -butirolactona **54a**, conforme mostrado no esquema 23. Para isso, reagiu-se a γ -butirolactona **54a** com dietil-clorofosfato na presença de diisopropiletilamina (DIPEA), em diclorometano, à temperatura ambiente durante 48 horas.¹² Após a purificação do produto dessa reação por cromatografia em coluna com sílica gel, foram obtidos dois compostos: o enol-fosfato *E* (**55a**) e o enol-fosfato *Z* (**55b**), com rendimentos de 62 e 16%, respectivamente.

Esquema 23. Preparação dos enol-fosfatos *E* (**55a**) e *Z* (**55b**).

Esses dois produtos tiveram as suas estereoquímicas definidas através de experimentos de NOEDiff-RMN com irradiação da metila vinílica e do hidrogênio 3 dos enol-fosfatos *E* (**55a**) e *Z* (**55b**), conforme mostrado nas figuras 16 e 17, respectivamente. Como pode ser observado na figura 16, ao irradiar a metila vinílica do isômero *E* ela não apresenta nenhum efeito NOE significativo e ao irradiar o hidrogênio 3, este não apresenta efeito NOE com a metila vinílica. Já para o isômero *Z*, como pode ser observado na figura 17, ao irradiar a metila vinílica ela apresenta efeito NOE com os hidrogênios 3, 7 e 8. Além disso, ao irradiar o hidrogênio 3, este também apresenta efeito NOE com a metila vinílica. As correlações encontradas nos experimentos de NOEDiff-RMN para os compostos **55a** e **55b** podem ser visualizadas de maneira mais detalhada nas figuras 16 e 17.

Figura 16. Experimentos de NOEDiff-RMN do enol-fosfato *E* (**55a**).

Figura 17. Experimentos de NOEDiff-RMN do enol-fosfato Z (**55b**).

Com o enol-fosfato *E* (**55a**) foram realizadas reações de ozonólise, conforme mostrado no esquema 24. Em um primeiro teste, foi realizada uma reação de ozonólise seguida pela clivagem reductiva por boro-hidreto de sódio.⁴⁴ Para isso, o composto **55a** foi dissolvido em metanol a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e borbulhado ozônio com o auxílio de um ozonolizador até o consumo total do material de partida, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada. Após esse período, boro-hidreto de sódio foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente *overnight*. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida foi adicionado água ao resíduo obtido e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente

foi evaporado sob pressão reduzida. A análise por ^1H -RMN do produto bruto mostrou a clivagem da dupla ligação e a possível formação da hidroxila terminal do composto **47**; porém, após a tentativa de purificação do produto bruto por cromatografia em coluna com sílica gel, não foi possível obter nenhum produto puro, provavelmente devido a sua decomposição na coluna cromatográfica.

Como o grupo fosfato pode ser suscetível ao ataque nucleofílico pelo boro-hidreto de sódio, em um segundo teste foi realizada a reação de ozonólise, utilizando o sulfeto de dimetila para clivar o ozonídeo.⁶⁵ Para isso, o composto **55a** foi dissolvido em diclorometano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e foi borbulhado ozônio com o auxílio de um ozonolisador até o consumo total do material de partida, que foi acompanhado por cromatografia em camada delgada. Após esse período, sulfeto de dimetila foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A análise por ^1H -RMN do produto bruto mostrou a clivagem da dupla ligação e a formação do aldeído do composto **84**, porém, mais uma vez, após a tentativa de purificação do produto bruto por cromatografia em coluna com sílica gel, não foi possível obter nenhum produto puro. A dificuldade encontrada em purificar os compostos **47** e **84** pode ser devido a uma possível degradação desses compostos na coluna cromatográfica.

Esquema 24. Reações de ozonólise do enol-fosfato **55a**.

Diante das dificuldades encontradas na purificação dos produtos obtidos nas reações de ozonólise e, além disso, devido à pequena disponibilidade do monóxido de butadieno (**52a**) em nosso laboratório, foi decidido preparar o composto **86a** para ser submetido a novos testes da reação de ozonólise, conforme mostrado no esquema 25. Para isso, primeiramente foi realizada a alquilação do acetoacetato de metila (**53a**) com brometo de alila em THF, usando hidreto de sódio como base.⁵⁸ Essa reação produziu o produto **85** com 79% de rendimento. Em seguida, foi realizada a reação do composto **85** com dietil-clorofosfato e DIPEA para a formação do enol-fosfato **E86a**. Porém, essa reação apresentou problemas, sendo que após 48 horas não foi observada a formação de nenhum produto, recuperando-se totalmente o material

de partida. Pode ser que a base utilizada, DIPEA, não tenha sido uma base forte o suficiente para realizar a formação do enolato. Por isso, essa reação foi realizada usando hidreto de sódio como base, obtendo-se o enol-fosfato **Z86b** com 84% de rendimento, conforme mostrado no esquema 25.¹² Esse composto foi então submetido a uma reação de ozonólise, seguida por clivagem reductiva com boro-hidreto de sódio. Porém, mais uma vez, a análise por ¹H-RMN do produto bruto mostrou a clivagem da dupla ligação e a possível formação da hidroxila terminal do composto **87**, mas, após a tentativa de purificação por cromatografia em coluna com sílica gel não foi possível obter nenhum produto puro.

Esquema 25. Preparação do enol-fosfato **Z86b** e sua reação de ozonólise.

Diante dos resultados insatisfatórios obtidos nas tentativas de purificação dos produtos das reações de ozonólise dos enóis-fosfatos **55a** e **86b** foi realizada uma pesquisa bibliográfica, verificando-se a possibilidade de realizar uma ciclização simultânea, utilizando cloreto de fosforila (POCl_3), a partir de um composto que possua uma carbonila cetônica e uma hidroxila,⁶⁶ podendo ser obtido um enol-fosfato cíclico. Em vista disso, foi proposta uma nova rota sintética para a obtenção de um derivado monocíclico do *cyclophostin* (**1**), conforme mostrado no esquema 26. Primeiramente, seria realizada a proteção da carbonila cetônica do composto **85**, para a obtenção do composto **88**.⁶⁷ Em seguida, uma reação de ozonólise poderia fornecer o intermediário **89** que, após a desproteção da carbonila,⁶⁸ forneceria o composto **90**. Então, a reação de ciclização de **90** com o metil-diclorofosfato, preparado a partir do cloreto de fosforila (POCl_3), poderia produzir o produto **91**,⁶⁶ ou seja, um derivado monocíclico *cyclophostin* (**1**).

Esquema 26. Síntese do composto **91**, um derivado monocíclico do *cyclophostin* (**1**).

A reação de proteção da carbonila cetônica do composto **85** foi realizada com etilenoglicol em benzeno e ácido *para*-toluenossulfônico, produzindo o composto **88** com 78% de rendimento, o qual foi submetido a uma reação de ozonólise com intuito de obter o composto **89**. Porém, após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, o produto obtido foi a lactona **92** com 45% de rendimento, conforme mostrado no esquema 27.

Esquema 27. Preparação do composto **88** e sua reação de ozonólise.

Outra possível alternativa para a síntese de um derivado do *cyclophostin* (**1**) seria tentar realizar a ciclização do composto **79b** (mostrado anteriormente no esquema 18 e na tabela 5) com cloreto de fosforila (POCl_3),^{66,69} conforme mostrado no esquema 28. O produto **93** a ser obtido dessa reação seria um biciclo, composto por um anel de γ -butirolactona fundido com um anel de 8 membros de um enol-fosfato. Para isso, primeiramente, foi realizada a reação entre o acetoacetato de metila (**53a**) e o glicidol (**52c**), fornecendo a γ -butirolactona 2,4-disubstituída **79b** com 48% de rendimento.⁴³ Em seguida, foi realizada a tentativa de ciclização de **79b** com cloreto de fosforila. O composto **79b** foi dissolvido em diclorometano e, em seguida, foram adicionados trietilamina e *N,N*-dimetilaminopiridínio (DMAP). A temperatura da reação foi abaixada para 0 °C e cloreto de fosforila, destilado recentemente, foi adicionado lentamente. Após 1 hora de reação, adicionou-se metanol e a

reação foi mantida sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Depois disso, éter etílico foi adicionado à mistura reacional para precipitar o cloridrato de trietilamina, o qual foi filtrado, mas após a concentração do solvente sob pressão reduzida não foi observado a presença de nenhum produto. Porém, no precipitado filtrado havia um sólido de cor laranja que não pode ser dissolvido nos solventes orgânicos comuns. Este sólido era possivelmente um produto de polimerização.

Esquema 28. Preparação da γ -butirolactona **79b** e a tentativa de ciclização com POCl₃.

De fato, as condições reacionais utilizadas nessa reação podem ter favorecido uma rápida reação do cloreto de fosforila com a hidroxila da γ -butirolactona **79b**, pois após uma hora de reação foi observado o consumo total do material de partida. Após a adição de metanol, esse também deve reagir rapidamente com o intermediário formado após a reação do composto **79b** com cloreto de fosforila. Em seguida, a formação do enol-fosfato é a etapa mais demorada pelo fato da trietilamina não ser uma base forte. Nessa ultima etapa pode ocorrer reações inter-moleculares que podem ocasionar a polimerização do material de partida. Essa reação foi repetida, utilizando clorofórmio sob refluxo, mas o resultado obtido foi idêntico ao anterior. Verificou-se que a formação do sólido de cor laranja foi ocorrendo gradativamente. A polimerização do material pode realmente ter ocorrido, pois o átomo de fósforo ligado à hidroxila fica distante do oxigênio da forma enólica da butirolactona, como pode ser observado através de modelos moleculares e, para fechar esse ciclo de 8 membros composto pelo enol-fosfato, seria necessário realizar uma grande torção dos ângulos da dupla ligação.

Por fim, em uma última tentativa de obter derivados do *cyclophostin* (**1**), foi proposto realizar a ciclização da γ -butirolactona **80a** com cloreto de fosforila (POCl₃),⁶⁹ conforme mostrado adiante no esquema 30.

Porém, antes disso, foi decidido testar a reação de ciclização de um diol mais simples com cloreto de fosforila. Para realizar esse teste, o 1,3-butanodiol (**94**) foi dissolvido em diclorometano, trietilamina e DMAP foram adicionados e, em seguida, cloreto de fosforila,

recentemente destilado, foi adicionado lentamente à mistura resfriada a 0 °C. A trietilamina tem a função de neutralizar o ácido clorídrico formado durante a fosforilação e, por isso, foi utilizada em uma quantidade de 2,2 equivalentes em relação ao cloreto de fosforila e ao 1,3-butanodiol (**94**), os quais foram utilizados em quantidades equimolares. O DMAP foi utilizado em quantidades catalíticas. Após 1 hora de reação, éter etílico foi adicionado à mistura reacional para precipitar o cloridrato de trietilamina. O precipitado foi filtrado e após evaporação do solvente sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna com sílica gel foi obtido o produto de ciclização desejado, ou seja, o composto **95**, com 42% de rendimento, conforme mostrado no esquema 29.

Esquema 29. Ciclização do 1,3-butanodiol (**94**) com cloreto de fosforila.

Como o meio reacional utilizado apresenta as condições reacionais para realizar a esterificação do cloreto de fosforila, foi decidido realizar novamente essa reação, porém, após a formação do produto **95**, foi adicionado metanol à mistura reacional. Nesta segunda reação, a quantidade de trietilamina foi aumentada para 3,3 equivalentes em relação ao cloreto de fosforila. Assim, uma hora depois da adição de metanol, foi adicionado éter etílico à mistura reacional, o precipitado foi filtrado, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, produzindo o triéster de fosfato **96** com 92% de rendimento, conforme mostrado no esquema 29.

As condições reacionais descritas acima para a obtenção do composto **96** foram utilizadas na tentativa de realizar a ciclização da γ -butirolactona **80a**, conforme mostrado no esquema 30. Porém, para esse composto foi necessário realizar a reação em uma concentração bem menor devido à pequena solubilidade do mesmo em diclorometano. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, verificando-se que após 2 horas de reação ainda havia material de partida presente na mistura reacional, não sendo observada a formação de nenhum outro produto. A reação foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente por mais 14 horas, mas mesmo depois desse período ainda havia material de partida presente na mistura reacional. Então, éter etílico foi adicionado à mistura reacional, o precipitado obtido foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. As análises por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do produto bruto obtido mostraram a presença somente do material de partida.

Esquema 30. Tentativa de ciclização da γ -butirolactona **80a** com cloreto de fosforila.

IV.2. Estudos Biológicos

Alguns dos compostos obtidos durante este trabalho foram submetidos a um ensaio biológico em que foi monitorada a produção de nigericina em actinobactérias do gênero *Streptomyces* da linhagem EUCAL 26, extraídas do solo de plantações de eucalipto. Este ensaio biológico foi realizado pelo Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes e seu orientando de mestrado André Luiz Scridelli Silva, do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

A nigericina,^{70,71} cuja estrutura é mostrada na figura 10, é um antibiótico da classe dos poliéteres ionóforos,⁷² que possui a capacidade de quelatar íons metálicos e transportá-los através das membranas celulares, podendo interromper o potencial de membrana, sendo por isso utilizada no combate de bactérias.⁷³ A nigericina também é utilizada na pecuária como aditivo de ração animal e na medicina veterinária como antibiótico.⁷⁴

Figura 18. Estrutura da nigericina sodiada.

Primeiramente, foram realizados estudos para aperfeiçoar as condições em que a actinobactéria produz maior quantidade de nigericina. As melhores condições encontradas foi em pH 7, à temperatura ambiente e com meio de cultura Czapek,⁷⁵ o qual consiste em uma mistura de sais e nutrientes como sacarose, fosfato, ferro, potássio e sódio, necessários para o crescimento microbiano. Além disso, foi escolhido o melhor método de detecção que é UHPLC-MS em modo positivo (ESI+), no modo de análise MRM (Monitoramento de Múltiplas Reações), onde o íon precursor selecionado foi o da nigericina (m/z 742, molécula de nigericina com amônio) e o íon produto foi o m/z 657.

As fermentações da actinobactéria EUCAL 26 (*Streptomyces yogyakartensis*) foram então realizadas em meio de cultivo Czapeck, à temperatura ambiente, tamponado em pH 7 com tampão fosfato, com 1 mL de pré-inóculo, durante seis dias a 150 RPM. No sexto dia foram adicionadas soluções de alguns dos compostos obtidos, de tal forma que as concentrações finais fossem de 5 µg/L. Em alguns dias selecionados, durante um período de 15 dias, foram retiradas alíquotas de 1 mL e analisadas pelo método de detecção descrito anteriormente. Esses resultados obtidos são mostrados nos gráficos 1a-1e.

Gráfico 1. Ensaio biológico em que foi monitorada a produção do antibiótico nigericina.

Os efeitos das γ -butirolactonas **54a** (gráfico 1a) e **77a** (gráfico 1b) mostram que a posição dos grupos substituintes pode ser importante para atividade desses compostos, pois o composto **54a**, uma γ -butirolactona 2,3-dissubstituída, inibiu a produção do antibiótico nigericina, enquanto o composto **77a**, uma γ -butirolactona 2,4-dissubstituída, não apresentou nenhum efeito significativo em relação ao controle.

A γ -butirolactona **54c** (gráfico 1c) estimulou a produção do antibiótico nigericina na actinobactéria, mostrando que o tamanho da cadeia lateral pode ser importante para a atividade dessas lactonas na produção do antibiótico em culturas de actinobactérias.

O composto **85** (gráfico 1d), um β -cetoéster, apresentou uma pequena inibição na produção do antibiótico nigericina, mostrando que a presença do anel γ -butirolactônico pode ser muito importante para a obtenção de resultados mais significativos nesses ensaios biológicos.

O enol-fosfato **55b** (gráfico 1e), mostrou uma forte inibição da produção do antibiótico nigericina, o que indica que a presença do grupo enol-fosfato em γ -butirolactonas pode exercer um papel importante na atividade inibitória da produção do antibiótico nigericina.

Em resumo, os resultados obtidos nos ensaios biológicos com a actinobactéria do gênero *Streptomyces*, acompanhando a produção do antibiótico nigericina, apresentaram resultados interessantes que indicam que tanto a presença do anel γ -butirolactônico, como a posição dos grupos substituintes, o tamanho da cadeia lateral e a presença do grupo enol-fosfato, podem ser determinantes para a atividade apresentada por esses compostos. Entretanto, devido a influência de vários fatores estruturais e funcionais envolvidos na produção do antibiótico nigericina, esses ensaios deverão ser repetidos em breve com um número maior de compostos análogos, para que seja possível obter mais informações sobre a relação estrutura-atividade.

V. Conclusões

Os ensaios sintéticos realizados visando a obtenção das β -metileno- γ -butirolactonas **44**, conforme mostrado no esquema 8, através da reação de Barbier e utilizando a butenolida **43** como material de partida, não produziram resultados satisfatórios, pois em todas as reações, seja com o uso de zinco ou índio metálico e mesmo com o uso de um aldeído alifático, como o acetaldeído, ou com um aldeído aromático, como o benzaldeído, o produto principal obtido foi o composto **56**, um produto oriundo da redução da butenolida **43**, conforme mostrado nos esquemas 11 e 12 e na tabela 4.

A comparação da butenolida **43** com os substratos **50** e **64** (esquemas 16 e 17), os quais foram utilizados com sucesso na reação de Barbier, mostrou que as diferenças estruturais entre os substratos **43**, **50** e **64** são determinantes para a formação do produto preferencial na reação de Barbier.

Já os estudos realizados de acordo com o planejamento sintético mostrado no esquema 10, produziram resultados satisfatórios, pois as reações entre o monóxido de butadieno (**52a**) e diferentes β -cetoésteres (**53a–53f**), conforme mostrado no esquema 20, produziram doze γ -butirolactonas similares ao Fator A (**16**, mostrado na figura 7). Dentre os compostos formados, seis são γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas (**54a–54f**, mostradas na tabela 7), as quais não apresentaram mistura de diastereoisômeros, e outras seis são γ -butirolactonas 2,4-dissubstituídas (**77a–77f**, mostradas na tabela 7), as quais apresentaram uma mistura de diastereoisômeros.

Com as γ -butirolactonas 2,3-dissubstituídas **54a**, **54b** e **54c**, foram realizadas reações de ozonólise que produziram os compostos **80a**, **80b** e **80c**, conforme mostrado no esquema 21 e na tabela 8, como uma mistura de diastereoisômeros composta por estruturas do tipo IM-2 (**25**, mostrado na figura 7) e do tipo *virginiae* butanolidas (**17–21**, mostradas na figura 7).

Com a γ -butirolactona **54a**, foram realizados experimentos de NOEDiff-RMN, cálculos computacionais e um levantamento de dados da literatura, que levaram a conclusão que o composto **54a** é um único diastereoisômero com configuração *trans*, em equilíbrio com a sua forma enólica.

A partir da γ -butirolactona **54a** foi sintetizado o enol-fosfato **55a**, conforme mostrado no esquema 23. Com o enol-fosfato **55a** foram realizadas diversas reações de ozonólise que apresentaram problemas durante a etapa de purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel.

A tentativa de obtenção de um derivado monocíclico do *cyclophostin* (**1**), conforme mostrado no esquema 26, falhou em sua etapa de ozonólise, pois a reação de ozonólise do composto **88** acabou por produzir a γ -butirolactona **92**.

As tentativas de ciclização com cloreto de fosforila dos compostos **79b** (mostrado no esquema 28) e **80a**(mostrado no esquema 30) também falharam. É possível que para o composto **79b** tenha ocorrido polimerização através das reações inter-moleculares dos intermediários formados durante a reação.

Alguns dos composto obtidos durante a elaboração desta dissertação foram submetidos a um ensaio biológico em que foi monitorada a produção do antibiótico nigericina em culturas de actinobactérias do gênero *Streptomyces* da linhagem EUCAL 26. Os resultados obtidos indicaram que a presença do anel γ -butirolactônico, a posição dos grupos substituintes, o tamanho das cadeias alquílicas e a presença do grupo enol-fosfato podem ser determinantes para a atividade desses compostos. Porém, para a obtenção de maiores informações sobre a relação estrutura-atividade é necessário a realização de novos ensaios biológicos com um número maior de compostos.

VI. Parte Experimental

VI.1. Introdução

Nesta seção, a maioria dos compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN, 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. 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, d = dubleto, t = tripleto, quint = quinteto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quadrupletto, td = triplo dubleto, tq = triplo quadrupletto, qd = quádruplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, ddt = duplo duplo tripleto, dtd = duplo triplo dubleto, dqt = duplo quádruplo tripleto, qdd = quádruplo duplo dubleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, tddd = triplo duplo duplo dubleto, tddt = triplo duplo duplo tripleto, ddddd = duplo duplo duplo duplo dubleto, ddddt = duplo duplo duplo duplo tripleto, dddqt = duplo duplo duplo quádruplo tripleto, m = multipletto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN, 75, 100 ou 125 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas: BB – Broad Band (^{13}C { ^1H } - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio) e DEPT - 135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de fósforo-31 (^{31}P -RMN, 202 MHz) foram obtidos em espectrômetro Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao ácido fosfórico, utilizado como padrão externo.

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu QP2010Plus (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão), equipado com injetor automático AOC-20i, fonte de ionização por elétrons (IE-EM) e analisador quadrupolar do tipo filtro de massas. Para a dissolução da amostra foi utilizado acetato de etila grau espectroscópico (marca Mallinkrodt). A separação cromatográfica foi realizada em coluna capilar Rtx5-MS (Restek) de sílica fundida (30 m x 0,25 mm d. i. x 0,25 μm de filme), composta de 5% de difenilpolisiloxano e 95% de dimetilpolisiloxano. Foi utilizado hélio (99,999%) como gás de arraste, a um fluxo constante de 1,0 mL/min. A temperatura do injetor foi de 240°C e o volume de injeção foi de

0,1 μL . A temperatura do forno foi programada de 60°C a 240°C a uma velocidade de 3°C/min. A amostra eluída da coluna cromatográfica foi direcionada pelo divisor de fluxo para a fonte de ionização, na razão de 1:20. A temperatura da fonte foi ajustada em 280°C e a energia do feixe de elétrons foi de 70 eV. O analisador foi ajustado para separar íons de m/z entre 40 e 600.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Shimadzu IRPrestige-21 com cristal de germânio e amostras foram analisadas na forma de um filme líquido.

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios Buchler e Büchi, operando sob pressão reduzida de aproximadamente 30 mmHg.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 70-230 mesh da Aldrich®.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁷⁶

VI.2. Esquema geral das reações descritas

VI.2.a. 4-Bromometil-furan-2(5H)-ona (43):

VI.2.b. Procedimento geral para os testes da reação de Barbier. Obtenção dos compostos 56, 57, 59a e 59b:

VI.2.c. Procedimento geral para a preparação dos β -cetoésteres 53c, 53d, 53e e 53f:

VI.2.d. Procedimento geral para a preparação das γ -butirolactonas 54a, 77a, 54b, 77b, 54c, 77c, 54d, 77d, 54e, 77e, 54f, 77f:

VI.2.e. Procedimento geral para a preparação dos compostos 80a, 80b e 80c: **VI.2.f. Dietilfosfato de (*E*)-1-(4-hidroximetil-2-oxo-di-hidrofuran-3(2*H*)-ilideno)etilo (55a) e dietilfosfato de (*Z*)-1-(4-hidroximetil-2-oxo-di-hidrofuran-3(2*H*)-ilideno)etilo (55b):** **VI.2.g. 2-Acetilpent-4-enoato de metilo (85):** **VI.2.h. (*Z*)-2-(1-(Dietoxifosforiloxi)etililideno)pent-4-enonato de metilo (86b):** **VI.2.i. 2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-pent-4-enoato de metilo (88):**

VI.2.j. 3-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-di-hidrofuran-2(3H)-ona (92):

VI.2.l. 3-Acetil-5-hidroximetil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (79b):

VI.2.m. 2-Cloro-4-metil-1,3-dioxa-2-fosforinano (95):

VI.2.n. 4-Metil-2-metoxi-2-oxo-1,3-dioxa-2-fosforinano (96):

VI.2.o. Procedimento experimental para o ensaio biológico com actinobactérias:

VI.2.a. 4-Bromometil-furan-2(5H)-ona (43):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio e contendo tetracloreto de carbono anidro (70 mL), adicionou-se o ácido 3,3-dimetil-acrílico (**41**) (5,0055 g; 50 mmol), *N*-bromo-succinimida (19,5778 g; 110 mmol) e peróxido de benzoíla (0,2534 g; 1 mmol). Em seguida, a mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética. A cada hora de reação foi adicionado peróxido de benzoíla (1mmol). Após quatro horas de reação, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e o precipitado de succinimida foi filtrado e lavado com tetracloreto de carbono, previamente resfriado a 0°C. O solvente do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo um óleo alaranjado correspondente ao ácido 3,3-bis(bromometil) acrílico (**42**) (11,4782 g). Ao composto **42** bruto foi adicionado solução de hidróxido de sódio 5% (50 mL) e essa mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante doze horas. Após esse período, foi adicionado diclorometano (20 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. O combinado orgânico foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi destilado sob pressão reduzida (125 – 130 °C; 1 mmHg) fornecendo um óleo amarelo.

Rendimento: 4,2570 g; 24 mmol (48%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,14 (tt, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 1,2 Hz); 4,94 (dt, 2H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 0,9 Hz); 4,23 (dt, 2H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 0,9 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 172,7 (C); 163,4 (C); 118,9 (CH); 72,0 (CH₂); 22,6 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 1738 (C=O); 1145 e 1028 (C–O); 884 (C–Br); 885 (=C–H, trissubstituída).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 178 (11%); 176 (11%); 149 (100%); 147 (100%); 96 (43%); 68 (53%).

VI.2.b. Procedimento geral para os testes da reação de Barbier. Obtenção dos compostos 56, 57, 59a e 59b:

A tabela 9 mostra as condições reacionais, os produtos e os rendimentos obtidos em cada um dos testes da reação de Barbier. O procedimento experimental a seguir é referente à reação 1 da tabela 9.

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, com um condensador de dedo frio com uma mistura de gelo e água emantido na temperatura ambiente, adicionou-se a butenolida **43** (0,4956 g; 2,8 mmol), benzaldeído (0,19 mL; 1,9 mmol), tetra-hidrofurano (6 mL) e uma solução saturada de cloreto de amônio (3 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e adicionou-se zinco metálico ativado (0,2091 g; 3,2 mmol). Após quinze minutos de agitação, adicionou-se éter etílico (10 mL) e a mistura heterogênea foi filtrada através de Celite[®]. A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura *n*-hexano e acetato de etila (1:1).

Tabela 9. Condições experimentais, produtos e rendimentos obtidos nos testes da reação de Barbier.

Reação	Haleto	Aldeído	Metal	Meio Reacional	Tempo de reação	Temperatura de reação	Produtos e Rendimentos ^a
1	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Benzaldeído (1,9 mmol)	Zn (3,2 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	15 min	Ambiente	56 (64%)
2	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Benzaldeído (1,9 mmol)	Zn (8,5 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	1 h	0 °C	56 (72%) 57 (63%)
3	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Acetaldeído (1,9 mmol)	Zn (3,2 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	30 min	0 °C	56 (52%)
4	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Benzaldeído (1,9 mmol)	In (3,8 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	6 h	Ambiente	56 (49%)
5	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Benzaldeído (1,9 mmol)	In (3,8 mmol)	H ₂ O (6 mL)	14 h	Ambiente	56 (66%)

Tabela 9. Condições experimentais, produtos e rendimentos obtidos nos testes da reação de Barbier. (Continuação)

Reação	Haletto	Aldeído	Metal	Meio Reacional	Tempo de reação	Temperatura de reação	Produtos e Rendimentos ^a
6	Butenolida 43 (2,8 mmol)	Acetaldeído (1,9 mmol)	In (3,8 mmol)	H ₂ O (6 mL)	6 h	0 °C	56 (45%)
7	Brometo de Alila (58) (3,0 mmol)	Benzaldeído (2,0 mmol)	Zn (3,4 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	1 h	Ambiente	59a (86%)
8	Brometo de Alila (58) (3,0 mmol)	Acetaldeído (2,0 mmol)	Zn (3,4 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	1 h	0 °C	59b (75%)
9	Brometo de Alila (58) (3,0 mmol)	Benzaldeído (2,0 mmol)	In (4,0 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	6 h	Ambiente	59a (82%)
10	Brometo de Alila (58) (3,0 mmol)	Acetaldeído (2,0 mmol)	In (4,0 mmol)	THF (6 mL) NH ₄ Cl (3 mL)	6 h	0 °C	59b (54%)

^a Composto **56**, rendimento calculado em relação à butenolida **43**. Composto **57**, rendimento calculado em relação ao benzaldeído. Compostos **59a** e **59b**, rendimentos calculados em relação ao aldeído.

VI.2.b1. 4-Metilfuran-2-(5H)-ona (56):

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,85 (tq, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 1,3 Hz); 4,71 (dq, 2H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 0,9 Hz); 2,12 (dt, 3H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 0,9 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 174,3 (C); 166,5 (C); 116,0 (CH); 73,9 (CH₂); 13,9 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1739 (C=O); 1140 e 1042 (C–O); 886 (=C–H, trissubstituída).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 98 (34%); 69 (100%); 41 (45%); 40 (19%).

VI.2.b2. Álcool Benzílico (57):

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,38-7,25 (m, 5H); 4,70 (s, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 140,8 (C); 128,5 (CH); 127,5 (CH); 127,0 (CH); 64,9 (CH₂).

VI.2.b3.-Fenilbut-3-en-1-ol (59a):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,34-7,22 (m, 5H); 5,78 (ddt, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 7,1 Hz); 5,13 (ddt, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 2,0 Hz, *J* = 1,5 Hz); 5,11 (ddt, 1H, *J* = 10,1 Hz, *J* = 2,0 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,68 (dd, 1H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 5,8 Hz); 2,53-2,43 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144,0 (C); 134,6 (CH); 128,5 (CH); 127,6 (CH); 125,9 (CH); 118,4 (CH₂); 73,4 (CH); 43,8 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 3368 (O–H); 1047 (C–O); 988 e 913 (=C–H, de grupo vinil); 757 e 697 (=C–H, aromático monossubstituído).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 148 (1%); 107 (100%); 79 (59%).

VI.2.b4. Pent-4-en-2-ol (59b):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,83 (ddd, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 7,3 Hz); 5,14 (dq, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,13 (dq, 1H, *J* = 10,1 Hz, *J* = 1,0 Hz); 3,90- 3,81 (m, 1H); 2,31-2,13 (m, 2H); 1,21 (d, 3H, *J* = 6,1 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 174,3 (C); 166,5 (C); 116,0 (CH); 73,9 (CH₂); 13,9 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3368 (O–H); 1040 (C–O); 990 e 842 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 86 (1%); 71 (4%); 45 (100%); 43 (14%).

VI.2.c. Procedimento geral para a preparação dos β -cetoésteres 53c, 53d, 53e e 53f:

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo tetra-hidrofurano (50 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,8813 g; 22 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e acetoacetato de metila (2,15 mL; 20 mmol) foi adicionado. Após outros vinte minutos, *n*-butil-lítio 2,5 mol/litro em hexano (8,4 mL; 21 mmol) foi adicionado lentamente. Após vinte minutos, o haleto de alquila (20 mmol) correspondente foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 0°C e, após duas horas, foi adicionada uma solução de ácido clorídrico 2 mol/litro (15 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (7:3).

VI.2.c1.7-Metil-3-oxo-octanoato de metilo (53c)

Rendimento: 2,0088 g, 10,8 mmol (54 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,73 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 2,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,65-1,45 (m, 3H); 1,20-1,10 (m, 2H); 0,66 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,9 (C); 167,8 (C); 52,3 (CH₃); 49,0 (CH₂); 43,3 (CH₂); 38,2 (CH₂); 27,8 (CH); 22,4 (CH₂); 21,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 2956 (C–H); 1748 (C=O, éster); 1716 (C=O, cetona); 1654 (C–O, enol); 1154 e 1074 (C–O).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 186 (1%); 116 (84%); 113 (27%); 101 (42%); 95 (75%); 43 (100%).

VI.2.c2.3-Oxo-nonanoato de metilo (53d)

Rendimento: 1,7113 g, 9,2 mmol (46 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,70 (s, 3H); 3,42 (s, 2H); 2,42 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,49 (quint, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,25-1,15 (m, 6H); 0,79 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 203,0 (C); 167,8 (C); 52,4 (CH_3); 49,1 (CH_2); 43,2 (CH_2); 31,6 (CH_2); 28,7 (CH_2); 23,5 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,1 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2931 (C–H); 1747 (C=O, éster); 1717 (C=O, cetona); 1657 (C–O, enol); 1153 e 1074 (C–O).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 186 (1%); 116 (76%); 113 (49%); 101 (33%); 85 (23%); 43 (100%).

VI.2.c3.3-Oxo-hept-6-enoato de metilo (53e)

Rendimento: 1,6227 g, 10,4 mmol (52 %).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,79 (ddt, 1H, $J = 17,2$ Hz, $J = 10,3$ Hz, $J = 6,5$ Hz); 5,03 (dtd, 1H, $J = 17,2$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz); 4,99 (ddt, 1H, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 3,75 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 2,65 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,34 (td, 2H, $J = 7,2$ Hz, $J = 6,5$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 201,9 (C); 167,5 (C); 136,5 (CH); 115,4 (CH_2); 52,2 (CH_3); 48,9 (CH_2); 41,9 (CH_2); 27,2 (CH_2).

IV (cm^{-1}): 2961 (C–H); 1745 (C=O, éster); 1716 (C=O, cetona); 1642 (C–O, enol); 1154 e 1074 (C–O); 998 e 918 ($=\text{C}-\text{H}$, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 156 (1%); 124 (36%); 101 (51%); 83 (45%); 82 (64%); 69 (18%); 59 (35%); 55 (100%).

VI.2.c4. 5-Fenil-3-oxo-pentanoato de metilo (53f)

Rendimento: 1,7719 g, 8,6 mmol (43 %).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,30-7,15 (m, 5H); 3,70 (s, 3H); 3,43 (s, 2H); 2,84-2,74 (m, 4H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 201,8 (C); 167,6 (C); 140,5 (C); 128,6 (CH); 128,4 (CH); 126,3 (CH); 52,4 (CH_3); 49,2 (CH_2); 44,5 (CH_2); 29,4 (CH_2).

IV (cm^{-1}): 2952 (C–H); 1746 (C=O, éster); 1714 (C=O, cetona); 1653 (C–O, enol); 1157 e 1074 (C–O); 746 e 699 ($=\text{C}-\text{H}$, de aromático monossustituído).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 206 (1%); 148 (73%); 133 (14%); 105 (100%); 91 (61%); 43 (70%).

VI.2.d. Procedimento geral para a preparação das γ -butirolactonas **54a, **77a**, **54b**, **77b**, **54c**, **77c**, **54d**, **77d**, **54e**, **77e**, **54f**, **77f**:**

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio e contendo metanol anidro (3,0 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se sódio metálico (0,1156g; 5mmol). Após todo sódio metálico ter sido dissolvido, a solução foi aquecida à temperatura em torno de 45-50°C e o β -cetoéster **53** (5 mmol) correspondente foi adicionado lentamente. Após 20 minutos de agitação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se o monóxido de butadieno (**52a**) (0,40 mL; 5 mmol). Após outros 20 minutos de agitação, a mistura reacional foi aquecida novamente à temperatura em torno de 45-50°C e mantida sob agitação magnética durante 18 horas. Então, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e ácido acético glacial foi adicionado (aproximadamente 0,35 mL) até atingir o pH ácido. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e água destilada (3 mL) foi adicionada ao resíduo. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, o combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (8:2).

VI.2.d1. 3-Acetil-4-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (54a**) e 3-acetil-5-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (**77a**):**

Composto 54a:

Rendimento: 0,4016 g, 2,6 mmol (52 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,74 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 7,6 Hz); 5,24 (dt, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,20 (dt, 1H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,48 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 8,1 Hz); 4,04 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 8,4 Hz); 3,72 (ddddt, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 8,4 Hz, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,0 Hz); 3,54 (d, 1H, *J* = 9,0); 2,43 (s, 3H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199,6 (C); 171,9 (C); 134,5 (CH); 118,9 (CH₂); 70,8 (CH₂); 58,5 (CH); 41,2 (CH); 30,2 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1770 (C=O, lactona); 1716 (C=O, cetona); 1648 (C–O, enol); 1154 e 1014 (C–O); 994 e 926 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 154 (1%); 124 (36%); 101 (51%); 83 (45%); 82 (64%); 69 (18%); 59 (35%); 55 (100%).

Composto 77a (mistura de diastereoisômeros):

Rendimento: 0,1467 g, 0,95 mmol (19 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,85 (ddd, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,8 Hz); 5,83 (ddd, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,5 Hz, *J* = 6,2 Hz); 5,35 (d, 2H, *J* = 17,2 Hz); 5,26 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 5,25 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz); 4,98-4,93 (m, 1H); 4,89-4,83 (m, 1H); 3,76 (dd, 1H, *J* = 9,7 Hz, *J* = 9,3 Hz); 3,74 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,1 Hz); 2,86 (ddd, 1H, *J* = 13,1 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 5,1 Hz); 2,52 (ddd, 1H, *J* = 13,4 Hz, *J* = 9,7 Hz, *J* = 8,9 Hz); 2,44-2,40 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,03 (ddd, 1H, *J* = 13,1 Hz, *J* = 9,1 Hz, *J* = 7,0 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 200,1 (C); 200,0 (C); 172,0 (C); 170,0 (C); 135,4 (CH); 135,2 (CH); 118,7 (CH₂); 118,0 (CH₂); 79,9 (CH₂); 79,3 (CH₂); 53,9 (CH); 53,8 (CH); 30,0 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,6 (CH₃); 29,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 1767 (C=O, lactona); 1714 (C=O, cetona); 1654 (C–O, enol); 1158 (C–O); 984 e 937 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 154 (1%); 112 (45%); 111 (23%); 67 (38%); 43 (100%).

VI.2.d2. 3-(1-Oxobutil)-4-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (54b) e 3-(1-oxobutil)-5-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (77b):

Composto 54b:

Rendimento: 0,3825 g, 2,1 mmol (42 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,70 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 7,8 Hz); 5,18 (dt, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,15 (dt, 1H, *J* = 10,4 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,44 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 8,3 Hz); 3,99 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,6 Hz); 3,68 (ddddt, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz); 3,52 (d, 1H, *J* = 9,1); 2,88 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,52 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,0 Hz); 1,61 (qdd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 7,0 Hz) 0,89 (t, 1H, *J* = 7,5).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,0 (C); 172,0 (C); 134,6 (CH); 118,6 (CH₂); 70,8 (CH₂); 57,7 (CH); 45,0 (CH₂); 41,5 (CH); 16,7 (CH₂); 13,5 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 2971 (C–H); 1771 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1643 (C–O, enol); 1153 e 1017 (C–O); 991 e 926 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 182 (1%); 112 (25%); 111 (21%); 71 (100%); 67 (24%); 43 (76%).

Composto 77b (mistura de diastereoisômeros):

Rendimento: 0,1459 g, 0,80 mmol (16 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,87 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,7 Hz); 5,83 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,6 Hz, *J* = 6,2 Hz); 5,35 (d, 2H, *J* = 17,1 Hz); 5,26 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 5,24 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz); 5,01-4,94 (m, 1H); 4,88-4,82 (m, 1H); 3,74 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz); 3,72 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,0 Hz); 2,95 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,89 (dt, 1H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 7,5 Hz); 2,85 (ddd, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 5,0 Hz); 2,56 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,0 Hz); 2,58-2,49 (m, 2H); 2,40 (ddd, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 9,1 Hz, *J* = 7,0 Hz); 2,02 (ddd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 9,3 Hz, *J* = 7,3 Hz); 1,66-1,56 (m, 4H); 0,91 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); 0,90 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 202,5 (C); 202,4 (C); 172,2 (C); 172,1 (C); 135,4 (CH); 135,3 (CH); 118,6 (CH_2); 118,0 (CH_2); 80,0 (CH_2); 79,4 (CH_2); 53,1 (CH); 53,0 (CH); 44,3 (CH_2); 44,0 (CH_2); 30,3 (CH_2); 29,8 (CH_2); 16,9 (CH_2); 16,8 (CH_2); 13,6 (CH_3); 13,5 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2980 (C–H); 1770 (C=O, lactona); 1715 (C=O, cetona); 1645 (C–O, enol); 1155 e 1020 (C–O); 995 e 924 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 182 (1%); 112 (35%); 71 (100%); 67 (29%); 43 (92%).

VI.2.d3. 3-(5-Metil-1-oxo-hexil)-4-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (54c) e 3-(5-metil-1-oxo-hexil)-5-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (77c):

Composto 54c:

Rendimento: 0,5478 g, 2,4 mmol (49 %).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,70 (ddd, 1H, $J = 17,1$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 5,19 (dt, 1H, $J = 17,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 5,15 (dt, 1H, $J = 10,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 4,44 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 8,3$ Hz); 4,00 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 3,72 (ddddt, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 8,6$ Hz, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 3,51 (d, 1H, $J = 9,1$); 2,90 (dt, 1H, $J = 17,9$ Hz, $J = 7,5$ Hz); 2,52 (dt, 1H, $J = 17,9$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 1,62-1,48 (m, 3H); 1,19-1,12 (m, 2H); 0,84 (d, 6H, $J = 6,7$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 202,2 (C); 172,1 (C); 134,5 (CH); 118,7 (CH_2); 70,8 (CH_2); 57,7 (CH); 43,4 (CH_2); 41,5 (CH); 38,2 (CH_2); 27,9 (CH); 22,5 (CH_3); 21,1 (CH_2).

IV (cm^{-1}): 2956 (C–H); 1770 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1645 (C–O, enol); 1153 e 1020 (C–O); 991 e 925 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 224 (1%); 113 (29%); 112 (27%); 111 (23%); 95 (100%); 43 (55%).

Composto 77c (mistura de diastereoisômeros):**Rendimento:** 0,2013 g, 0,90 mmol (18 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,85 (ddd, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,8 Hz); 5,85 (ddd, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,3 Hz); 5,37 (d, 2H, *J* = 17,2 Hz); 5,29 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 5,27 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz); 5,04-4,96 (m, 1H); 4,92-4,83 (m, 1H); 3,75 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz); 3,73 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 4,8 Hz); 2,98 (dt, 1H, *J* = 18,2 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,92 (dt, 1H, *J* = 18,7 Hz, *J* = 8,1 Hz); 2,87 (ddd, 1H, *J* = 13,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 4,8 Hz); 2,57 (dt, 1H, *J* = 18,2 Hz, *J* = 7,1 Hz); 2,62-2,52 (m, 2H); 2,04 (ddd, 1H, *J* = 13,1 Hz, *J* = 9,1 Hz, *J* = 7,3 Hz); 1,65-1,50 (m, 6H); 0,91 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); 1,20-1,12 (m, 4H); 0,87 (d, 12H, *J* = 6,6 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,6 (C); 202,5 (C); 172,3 (C); 172,2 (C); 135,4 (CH); 135,3 (CH); 118,8 (CH₂); 118,2 (CH₂); 80,2 (CH₂); 79,5 (CH₂); 53,2 (CH); 53,1 (CH); 42,8 (CH₂); 42,4 (CH₂); 38,3 (CH₂); 38,2 (CH₂); 29,8 (CH₂); 29,7 (CH₂); 27,9 (CH); 27,8 (CH); 22,6 (CH₂); 22,5 (CH₂); 21,2 (CH₃); 21,1 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 2956 (C–H); 1770 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1650 (C–O, enol); 1169 e 1080 (C–O); 985 e 931 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 224 (1%); 113 (26%); 95 (100%); 69 (33%); 43 (42%).

VI.2.d4. 3-(1-Oxo-heptil)-4-vinil-di-hidrofuran-2(3*H*)-ona (54d) e 3-(1-oxo-heptil)-5-vinil-di-hidrofuran-2(3*H*)-ona (77d):

Composto 54d:**Rendimento:** 0,5257 g, 2,3 mmol (47 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,72 (ddd, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 7,6 Hz); 5,21 (dt, 1H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 0,9 Hz); 5,17 (dt, 1H, *J* = 10,1 Hz, *J* = 0,9 Hz); 4,47 (dd, 1H, *J* = 8,9 Hz, *J* = 8,0 Hz); 4,02 (dd, 1H, *J* = 8,9 Hz, *J* = 8,3 Hz); 3,71 (ddddd, 1H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 8,3 Hz, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 0,9 Hz); 3,52 (d, 1H, *J* = 8,7); 2,93 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,5 Hz); 2,57 (dt, 1H, *J* = 17,9 Hz, *J* = 7,2 Hz); 1,68-1,52 (m, 2H); 1,35-1,20 (m, 6H); 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 202,2 (C); 172,1 (C); 134,7 (CH); 118,8 (CH_2); 70,9 (CH_2); 57,9 (CH); 43,2 (CH_2); 41,5 (CH); 31,7 (CH_2); 28,8 (CH_2); 23,3 (CH_2); 22,6 (CH_2); 14,1 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2932 (C–H); 1770 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1644 (C–O, enol); 1154 e 1022 (C–O); 990 e 927 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 222 (1%); 113 (86%); 112 (31%); 111 (38%); 85 (41%); 43 (100%).

Composto 77d (mistura de diastereoisômeros):

Rendimento: 0,2571 g, 1,1 mmol (23 %).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,88 (ddd, 1H, $J = 17,1$ Hz, $J = 10,2$ Hz, $J = 6,9$ Hz); 5,85 (ddd, 1H, $J = 17,1$ Hz, $J = 10,4$ Hz, $J = 6,1$ Hz); 5,36 (d, 2H, $J = 17,1$ Hz); 5,28 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz); 5,26 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz); 5,03-4,97 (m, 1H); 4,90-4,84 (m, 1H); 3,74 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz); 3,73 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,1$ Hz); 2,99 (dt, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 2,92 (dt, 1H, $J = 17,9$ Hz, $J = 7,5$ Hz); 2,86 (ddd, 1H, $J = 13,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 5,1$ Hz); 2,59 (dt, 1H, $J = 17,9$ Hz, $J = 7,1$ Hz); 2,63-2,51 (m, 2H); 2,41 (ddd, 1H, $J = 12,4$ Hz, $J = 9,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz); 1,64-1,55 (m, 4H); 1,35-1,22 (m, 12H); 0,87 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 202,6 (C); 202,5 (C); 172,2 (C); 172,1 (C); 135,5 (CH); 135,4 (CH); 118,6 (CH_2); 118,0 (CH_2); 80,0 (CH_2); 79,4 (CH_2); 53,2 (CH); 53,1 (CH); 42,5 (CH_2); 42,2 (CH_2); 31,7 (CH_2); 31,6 (CH_2); 30,4 (CH_2); 29,9 (CH_2); 28,8 (CH_2); 28,7 (CH_2); 23,4 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,1 (CH_3); 14,0 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2932 (C–H); 1771 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1649 (C–O, enol); 1172 (C–O); 986 e 931 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 224 (1%); 113 (96%); 85 (44%); 67 (32%); 43 (100%).

VI.2.d5. 3-(1-Oxopent-4-enil)-4-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (54e) e 3-(1-oxopent-4-enil)-5-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (77e):

Composto 54e:**Rendimento:** 0,3879 g, 2,0 mmol (40 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,81 (ddt, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,6 Hz); 5,72 (ddd, 1H, *J* = 17,4 Hz, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,3 Hz); 5,22 (dt, 1H, *J* = 17,4 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,19 (dt, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,05 (dq, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 1,3 Hz); 5,00 (dq, 1H, *J* = 10,4 Hz, *J* = 1,3 Hz); 4,48 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 8,3 Hz); 4,04 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,6 Hz); 3,73 (tddt, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,0 Hz); 3,52 (d, 1H, *J* = 8,8); 3,10 (dt, 1H, *J* = 18,2 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,66 (dt, 1H, *J* = 18,2 Hz, *J* = 7,1 Hz); 2,38 (dddt, 2H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,3 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,2 (C); 172,0 (C); 136,5 (CH); 134,5 (CH); 118,9 (CH₂); 115,8 (CH₂); 70,9 (CH₂); 57,9 (CH); 42,1 (CH₂); 41,4 (CH); 27,3 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 2984 (C–H); 1767 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1642 (C–O, enol); 1153 e 1019 (C–O); 993 e 918 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 194 (1%); 112 (45%); 111 (17%); 83 (41%); 67 (38%); 55 (100%).

Composto 77e (mistura de diastereoisômeros):**Rendimento:** 0,2033 g, 1,0 mmol (21 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,94-5,76(m, 4H); 5,40 (d, 2H, *J* = 16,9 Hz); 5,30 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz); 5,29 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz); 5,10-4,98 (m, 5H); 4,92-4,86 (m, 1H); 3,76 (t, 1H, *J* = 9,8 Hz); 3,75 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 5,1 Hz); 3,17 (dt, 1H, *J* = 18,2 Hz, *J* = 7,3 Hz); 3,10 (dt, 1H, *J* = 18,4 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,90 (ddd, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 5,1 Hz); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,47-2,35 (m, 6H); 2,05 (ddd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 9,8 Hz, *J* = 7,0 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,6 (C); 201,5 (C); 172,0 (C); 171,8 (C); 136,4 (CH); 136,3 (CH); 135,2 (CH); 135,1 (CH); 128,5 (CH); 118,0 (CH₂); 117,9 (CH₂); 115,6 (CH₂); 115,5 (CH₂); 80,0 (CH₂); 79,4 (CH₂); 53,1 (CH); 53,0 (CH); 41,4 (CH₂); 41,0 (CH₂); 30,0 (CH₂); 29,6 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 1766 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1641 (C–O, enol); 1174 e 1084 (C–O); 985 e 919 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 194 (1%); 140 (22%); 122 (70%); 83 (25%); 67 (29%); 55 (100%).

VI.2.d6. 3-(3-Fenil-1-oxopropil)-4-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (54f) e 3-(3-fenil-1-oxopropil)-5-vinil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (77f):

Composto 54f:

Rendimento: 0,4521 g, 1,8 mmol (37 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,32-7,12 (m, 5H); 5,80 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 7,7 Hz); 5,08 (dt, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,07 (dt, 1H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,37 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 8,3 Hz); 3,92 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 8,6 Hz); 3,61 (ddddt, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 8,6 Hz, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,0 Hz); 3,37 (d, 1H, *J* = 8,6); 3,23 (dt, 1H, *J* = 17,5 Hz, *J* = 7,1 Hz); 2,89-2,81 (m, 2H); 2,79 (dt, 1H, *J* = 17,5 Hz, *J* = 7,5 Hz);.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 201,1 (C); 171,9 (C); 140,5 (C) 134,6 (CH); 128,7 (CH) 128,5 (CH) 126,4 (CH) 118,8 (CH₂); 70,9 (CH₂); 58,2 (CH); 44,4 (CH₂); 41,4 (CH); 29,6 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 2976 (C–H); 1771 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1647 (C–O, enol); 1157 e 1019 (C–O); 995 e 928 (=C–H, de grupo vinil); 747 e 698 (=C–H, de aromático monossustituído).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 244 (3%); 190 (39%); 133 (32%); 105 (74%); 104 (77%); 91 (100%).

Composto 77f (mistura de diastereoisômeros):

Rendimento: 0,2914 g, 1,2 mmol (24 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,34-7,26 (m, 4H); 7,20-7,11 (m, 6H); 5,81 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,3 Hz, *J* = 6,7 Hz); 5,79 (ddd, 1H, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,6 Hz, *J* = 6,1 Hz); 5,30 (d, 2H, *J* = 17,1 Hz); 5,23 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz); 5,21 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz); 4,96-4,89 (m, 1H); 4,83-4,77 (m, 1H); 3,66-3,61 (m, 2H); 3,39-3,22 (m, 2H); 2,91-2,78 (m, 4H); 2,50 (dt, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 9,4 Hz); 2,77 (ddd, 1H, *J* = 13,4 Hz, *J* = 7,4 Hz, *J* = 5,1); 2,33 (ddd, 1H, *J* = 13,4 Hz, *J* = 9,0 Hz, *J* = 6,9 Hz); 1,95 (ddd, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 8,9 Hz, *J* = 7,3 Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 201,4 (C); 201,3 (C); 171,9 (C); 171,8 (C); 140,5 (CH); 140,4 (CH) ; 135,3 (CH); 135,1 (CH); 128,5 (CH); 128,4 (CH); 126,3 (CH); 126,2 (CH); 118,6 (CH_2); 118,0 (CH_2); 79,9 (CH_2); 79,3 (CH_2); 53,3 (CH); 53,2 (CH); 43,7 (CH_2); 43,5 (CH_2); 30,0 (CH_2); 29,6 (CH_2); 29,6 (CH_2); 29,4 (CH_2).

IV (cm^{-1}): 3028 (C–H) 1767 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1647 (C–O, enol); 1173 e 1087 (C–O); 988 e 930 ($=\text{C}-\text{H}$, de grupo vinil); 750 e 698 ($=\text{C}-\text{H}$, aromático monossustituído).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 244 (1%); 190 (46%); 105 (70%); 104 (82%); 91 (100%); 54 (51%).

VI.2.e. Procedimento geral para a preparação dos compostos 80a, 80b e 80c: **VI.2.e1. 3-(1-Hidroxietyl)-4-hidroxietyl-di-hidrofuran-2(3H)-ona (80a):**

Em um balão reacional, munido com um tubo secante contendo sílica gel azul e resfriado a -78°C em um banho de acetona e gelo seco, adicionou-se metanol anidro (15 mL) e a γ -butirolactona **54a** (0,1023 g; 0,66 mmol). Em seguida, a solução foi mantida sob agitação magnética e foi borbulhado ozônio até o consumo total da γ -butirolactona, que ocorreu em aproximadamente quatro horas por monitoramento com cromatografia em camada delgada. Após esse período, a mistura reacional foi mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,1258 g; 3,3 mmol). A mistura reacional foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética durante quatorze horas. Depois disso, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e água destilada (3 mL) e acetato de etila (10 mL) foram adicionados ao resíduo. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluentes, primeiramente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (1:1) e posteriormente metanol puro. As frações coletadas utilizando-se metanol como eluente forneceram um óleo incolor caracterizado como o composto **80a**, na forma de uma mistura de diastereoisômeros.

Composto 80a (mistura de diastereoisômeros):

Rendimento: 0,0809 g, 0,50 mmol (76 %).

^1H -RMN (500 MHz, MeOD), δ (ppm): 4,32 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 4,29 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 4,14 (qd, 1H, $J = 6,5$ Hz, $J = 3,4$ Hz); 4,04 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,6$ Hz); 4,03 (qd, 1H, $J = 6,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz); 3,99 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 6,2$ Hz); 3,56 (dd,

^1H , $J = 11,0$ Hz, $J = 5,1$ Hz); 3,55 (dd, 1H, $J = 10,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 3,51 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz, $J = 6,2$ Hz); 3,49 (dd, 1H, $J = 10,9$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 2,71 (dddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz, $J = 5,8$ Hz, $J = 5,6$ Hz, $J = 5,1$ Hz); 2,62 (dddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz, $J = 6,2$ Hz, $J = 5,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 2,47 (dd, 1H, $J = 6,7$ Hz, $J = 3,5$ Hz); 2,33 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 3,4$ Hz); 1,21 (d, 3H, $J = 6,5$); 1,18 (d, 3H, $J = 6,5$).

^{13}C -RMN (125 MHz, MeOD), δ (ppm): 181,0 (C); 179,5 (C); 71,4 (CH_2); 70,9 (CH_2); 68,1 (CH); 67,7 (CH); 64,2 (CH_2); 63,6 (CH_2); 50,8 (CH); 50,3 (CH); 41,6 (CH); 39,0 (CH); 21,8 (CH_3); 20,2 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3372 (O–H); 2922 (C–H); 1742 (C=O, lactona); 1180 e 1017 (C–O).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 160 (1%); 142 (6%); 127 (9%); 112 (19%); 98 (51%); 85 (59%); 43 (100%).

VI.2.e2. 3-(1-Hidroxibutil)-4-hidroximetil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (80b):

Rendimento: 0,0557 g, 0,30 mmol (56 %).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,42 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 4,41 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 4,10 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 6,7$ Hz); 4,04-3,99 (m, 2H); 3,97 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz); 3,76-3,63 (m, 4H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,80-2,72 (m, 1H); 2,65 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 4,4$ Hz); 2,55 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 3,6$ Hz); 1,63-1,33 (m, 8H); 0,95 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 0,94 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 179,0 (C); 177,6 (C); 70,7 (CH); 70,6 (CH); 69,8 (CH_2); 68,6 (CH_2); 63,4 (CH_2); 63,0 (CH_2); 49,3 (CH); 48,4 (CH); 40,2 (CH); 38,2 (CH); 38,2 (CH_2); 36,1 (CH_2); 19,2 (CH_2); 19,1 (CH_2); 14,0 (CH_3); 13,9 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 3401 (O–H); 2959 (C–H); 1746 (C=O, lactona); 1181 e 1016 (C–O).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 188 (1%); 145 (20%); 116 (17%); 85 (100%).

VI.2.e3. 3-(1-Hidroxi-5-metil-hexil)-4-hidroximetil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (80c):

Rendimento: 0,0685 g, 0,30 mmol (63 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,42 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,7 Hz); 4,41 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,7 Hz); 4,15-4,02 (m, 3H); 3,97 (dd, 1H, *J* = 8,9 Hz, *J* = 8,8 Hz); 3,75 (dd, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 5,2 Hz); 3,74 (dd, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 5,5 Hz); 3,70 (dd, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 6,2 Hz); 3,67 (dd, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 6,6 Hz); 2,88-2,74 (m, 2H); 2,65 (dd, 1H, *J* = 9,3 Hz, *J* = 4,7 Hz); 2,55 (dd, 1H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 3,7 Hz); 1,65-1,45 (m, 8H); 1,37-1,15 (m, 6H); 0,87 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz); 0,86 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 178,7 (C); 177,5 (C); 71,1 (CH); 71,0 (CH); 69,6 (CH₂); 68,5 (CH₂); 63,4 (CH₂); 63,1 (CH₂); 49,3 (CH); 48,3 (CH); 40,2 (CH); 38,8 (CH); 38,7 (CH₂); 38,2 (CH₂); 35,2 (CH₂); 34,3 (CH₂); 28,1 (CH); 28,0 (CH); 23,8 (CH₂); 23,7 (CH₂); 22,6 (CH₃); 22,7 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 3383 (O–H); 2954 (C–H); 1749 (C=O, lactona); 1177 e 1022 (C–O).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 230 (1%); 181 (22%); 145 (57%); 116 (31%); 85 (100%).

VI.2.f. Dietilfosfato de (E)-1-(4-hidroximetil-2-oxo-di-hidrofuran-3(2H)-ilideno)etilo (55a) e dietilfosfato de (Z)-1-(4-hidroximetil-2-oxo-di-hidrofuran-3(2H)-ilideno)etilo (55b):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo diclorometano (2 mL), adicionou-se a γ -butirolactona **54a** (0,0308 g; 0,2 mmol) e diisopropiletilamina (0,17 mL; 1 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética e após dez minutos foi resfriada a 0°C. Em seguida, adicionou-se lentamente dietilclorofosfato (0,04 mL; 0,3 mmol) e deixou-se a mistura reacional ser aquecida até a temperatura ambiente. Após dois dias sob agitação, adicionou-se diclorometano (5 mL). A solução resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 5 mL) e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (2:8), fornecendo os compostos **55a** e **55b**.

Composto 55a:

Rendimento: 0,0362g; 0,12 mmol (62%)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,80 (ddd, 1H, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 5,14 (dt, 1H, $J = 16,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 5,12 (dt, 1H, $J = 10,1$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 4,34 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 8,1$ Hz); 4,17 (dq, 2H, $J_p = 9,3$ Hz, $J = 7,1$ Hz); 4,16 (dq, 2H, $J_p = 9,3$ Hz, $J = 7,1$ Hz); 4,04 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 3,0$ Hz); 3,90 (dddqt, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $J = 3,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 2,57 (t, 3H, $J = 1,5$ Hz); 1,35 (td, 3H, $J = 7,1$ Hz, $J_p = 1,0$ Hz); 1,34 (td, 3H, $J = 7,1$ Hz, $J_p = 1,0$).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170,4 (C); 159,5 (C, d, $J_p = 6,6$ Hz); 136,0 (CH); 116,4 (CH₂); 112,8 (C, d, $J_p = 10,2$ Hz); 69,8 (CH₂); 65,0 (CH₂, d, $J_p = 5,8$ Hz); 64,9 (CH₂, d, $J_p = 5,8$ Hz); 41,9 (CH); 16,7 (CH₃, d, $J_p = 1,5$ Hz); 16,2 (CH₃, d, $J_p = 2,2$ Hz); 16,1 (CH₃, d, $J_p = 2,2$ Hz).

³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃), δ (ppm): - 8,0

Composto 55b:**Rendimento:** 0,0093g; 0,032 mmol (16%)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,82 (ddd, 1H, *J* = 16,9 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 7,8 Hz); 5,20 (dt, 1H, *J* = 10,1 Hz, *J* = 1,0 Hz); 5,18 (dt, 1H, *J* = 16,9 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,40 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 8,1 Hz); 4,31 (qd, 2H, *J* = 7,1 Hz, *J_p* = 1,5 Hz); 4,27 (qd, 2H, *J* = 7,1 Hz, *J_p* = 1,5 Hz); 4,04 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 3,0 Hz); 3,67 (dddqt, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, *J* = 1,8 Hz, *J* = 1,0 Hz); 2,18 (dd, 3H, *J* = 1,8 Hz, *J_p* = 1,3 Hz); 1,37 (td, 6H, *J* = 7,1 Hz, *J_p* = 0,8 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167,1 (C); 156,0 (C, d, *J_p* = 6,6 Hz); 136,0 (CH, d, *J_p* = 1,7 Hz); 117,3 (CH₂); 112,2 (C, d, *J_p* = 8,4 Hz); 69,8 (CH₂); 65,3 (CH₂, d, *J_p* = 6,7 Hz); 65,2 (CH₂, d, *J_p* = 6,7 Hz); 42,6 (CH); 19,8 (CH₃, d, *J_p* = 1,5 Hz); 16,2 (CH₃, d, *J_p* = 1,5 Hz); 16,1 (CH₃, d, *J_p* = 1,5 Hz).

³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃), δ (ppm): - 7,9

IV (cm⁻¹): 2986 (C–H); 1755 (C=O); 1674 (C–O, enolfosfato); 1274 (P=O); 1180 e 1022 (C–O); 956, 825 e 801 (C–O–P).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 290 (1%); 155 (100%); 136 (50%); 127 (72%); 108 (43%); 99 (93%); 43 (41%).

VI.2.g. 2-Acetilpent-4-enoato de metilo (85):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo tetra-hidrofurano (50 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,8802 g; 22 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e acetoacetato de metila (**53a**) (2,15 mL; 20 mmol) foi adicionado. Após vinte minutos de agitação, o brometo de alila (1,72 mL; 20 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0°C e após duas horas foi adicionada uma solução de ácido clorídrico 2 mol/litro (15 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (7:3).

Rendimento: 2,4653 g, 15,8 mmol (79 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,72 (ddt, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,8 Hz); 5,08 (dq, 1H, *J* = 17,2 Hz, *J* = 1,5 Hz); 5,03 (dq, 1H, *J* = 10,4 Hz, *J* = 1,5 Hz); 3,72 (s, 3H); 3,53 (dd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,3 Hz); 2,59 (ddt, 1H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,5 Hz); 2,58 (ddt, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,5 Hz); 2,23 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202,5 (C); 169,8 (C); 134,2 (CH); 117,7 (CH₂); 59,2 (CH₃); 52,6 (CH); 32,3 (CH₂); 29,3 (CH₃).

IV (cm⁻¹): 2958 (C–H); 1743 (C=O, éster); 1717 (C=O, cetona); 1643 (C–O, enol); 1151 e 1060 (C–O); 996 e 918 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 156 (1%); 114 (39%); 113 (60%); 81 (26%); 43 (100%).

VI.2.h. (Z)-2-(1-(Dietoxifosforiloxi)etililideno)pent-4-enonato de metilo (86b):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo tetra-hidrofurano anidro (5 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,0145 g; 0,6 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética e adicionou-se o β-cetoéster **85** (0,0782 g; 0,5 mmol) dissolvido em 3 mL de tetra-hidrofurano anidro. Após vinte minutos de agitação, adicionou-se dietilclorofosfato (0,09 mL; 0,6 mmol). Em seguida, a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente. Após uma hora de agitação, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (2 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (2:8).

Rendimento: 0,1229g; 0,42 mmol (84%)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,74 (ddt, 1H, *J* = 17,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 5,7 Hz); 5,03 (dq, 1H, *J* = 17,4 Hz, *J* = 1,6 Hz); 5,00 (dq, 1H, *J* = 10,4 Hz, *J* = 1,6 Hz); 4,17 (dq, 2H, *J_p* = 8,1 Hz, *J* = 7,0 Hz); 4,14 (dq, 2H, *J_p* = 8,1 Hz, *J* = 7,0 Hz); 2,98 (dt, 1H, *J* = 5,7 Hz, *J* = 1,6 Hz); 2,08 (d, 3H, *J_p* = 1,8 Hz); 1,31 (td, 6H, *J* = 7,0 Hz, *J_p* = 0,8 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166,9 (C, d, *J_p* = 1,9 Hz); 151,2 (C, d, *J_p* = 7,7 Hz); 134,2 (CH, d, *J_p* = 2,4 Hz); 116,5 (C, d, *J_p* = 7,7 Hz); 115,9 (CH₂); 64,6 (CH₂, d, *J_p* = 5,8 Hz); 51,7 (CH₃); 32,9 (CH₂); 18,1 (CH₃); 16,2 (CH₃); 16,1 (CH₃).

VI.2.i. 2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-pent-4-enoato de metilo (88):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, equipado com um sistema Dean-Stark, um condensador de refluxo, um tubo secante contendo sílica gel azul, adicionou-se benzeno anidro (50 mL), o β -cetoéster **85** (0,3205 g; 2,05 mmol), etilenoglicol (0,75 mL; 13,4 mmol) e ácido *para*-toluenosulfônico (0,0231 g; 0,12 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética. Após vinte e quatro horas, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (7:3).

Rendimento: 0,3179 g, 1,6 mmol (78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,72 (ddt, 1H, $J = 17,2$ Hz, $J = 10,4$ Hz, $J = 6,9$ Hz); 5,07 (dq, 1H, $J = 17,2$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 4,99 (dq, 1H, $J = 10,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 4,05-3,90 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 2,77 (dd, 1H, $J = 11,2$ Hz, $J = 3,7$ Hz); 2,55-2,30 (m, 2H); 1,40 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 172,7 (C); 135,5 (CH); 116,7 (CH_2); 65,0 (CH_2); 54,1 (CH_3); 51,8 (CH); 32,5 (CH_2); 21,8 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2927 (C–H); 1743 (C=O, éster); 1260, 1098 e 1040 (C–O); 990 e 918 (=C–H, de grupo vinil).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 200 (1%); 185 (3%); 113 (2%); 87 (100%); 43 (45%).

VI.2.j. 3-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-di-hidrofuran-2(3H)-ona (92):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, com um tubo secante contendo sílica gel azul e resfriado a -78°C em um banho de acetona e gelo seco, adicionou-se metanol anidro (15 mL) e o composto **88** (0,1044 g; 0,52 mmol). Em seguida, a solução foi mantida sob agitação magnética e foi borbulhado ozônio até o consumo total do material de partida que ocorreu em aproximadamente quatro horas, pormonitoramentoatravés de cromatografia em camada delgada. Após esse período, a mistura reacional foi mantida sob atmosfera de nitrogênio e adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,0985; 2,6 mmol). A mistura reacional foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética durante quatorze horas. Em seguida, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e adicionou-se água destilada (3 mL) e acetato de etila (10 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluentes, uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (7:3).

Rendimento: 0,0404 g, 0,23 mmol (45 %).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,33 (td, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,6$ Hz); 4,20 (td, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,5$ Hz); 4,07-3,96 (m, 4H); 2,89 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 9,0$ Hz); 2,41-2,25 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 175,6 (C); 109,2 (C); 66,7 (CH_2); 65,4 (CH_2); 65,3 (CH_2); 47,9 (CH); 24,8 (CH_2); 22,8 (CH_3).

IV (cm^{-1}): 2984 (C–H); 1765 (C=O, lactona); 1155 e 1024 (C–O).

EI-MS, m/z (intensidade relativa): 172 (1%); 87 (100%); 43 (95%).

VI.2.1. 3-Acetil-5-hidroximetil-di-hidrofuran-2(3H)-ona (79b):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio e contendo metanol anidro (6,0 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se sódio metálico (0,2384g; 10mmol). Após todo sódio metálico ter sido dissolvido, a solução foi aquecida à temperatura em torno de 45-50°C e acetoacetato de metila (1,07 mL; 10 mmol) foi adicionado lentamente. Após 20 minutos de agitação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se o glicidol (**52c**) (0,67 mL; 10 mmol). Após outros 20 minutos de agitação, a mistura reacional foi aquecida à temperatura em torno de 45-50°C e mantida sob agitação magnética durante 18 horas. Depois disso, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e ácido acético glacial foi adicionado (aproximadamente 0,70 mL) até atingir o pH ácido. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e adicionou-se água destilada (5 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico. O combinado orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (1:1).

Rendimento: 0,7589 g, 4,8 mmol (48 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,57 (m, 2H); 3,92 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 12,4 Hz); 3,84 (dd, 1H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 9,6 Hz); 3,80 (dd, 1H, *J* = 3,0 Hz, *J* = 12,6 Hz); 3,70 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 10,1 Hz); 3,64 (dd, 1H, *J* = 5,3 Hz, *J* = 12,6 Hz); 3,59 (dd, 1H, *J* = 3,5 Hz, *J* = 12,4 Hz); 2,75 (ddd, 1H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 8,2 Hz, *J* = 13,1 Hz); 2,58 (ddd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 8,4 Hz, *J* = 13,4 Hz); 2,40 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,27 (ddd, 1H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 13,4 Hz); 2,14 (ddd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 9,6 Hz, *J* = 13,1 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 200,2 (C); 200,1 (C); 172,4 (C); 172,2 (C); 79,6 (CH); 64,0 (CH₂); 63,9 (CH₂); 54,3 (CH); 53,6 (CH); 29,3 (CH₃); 29,2 (CH₃); 24,9 (CH₂); 24,4 (CH₂).

IV (cm⁻¹): 3387 (O–H); 1757 (C=O, lactona); 1717 (C=O, cetona); 1155 e 1047 (C–O).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 158 (1%); 127 (26%); 116 (60%); 55 (76%); 43 (100%).

VI.2.m. 2-Cloro-4-metil-1,3-dioxa-2-fosforinano (95):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo diclorometano anidro (25 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se butan-1,3-diol (**94**) (0,45 mL; 5 mmol), trietilamina (1,55 mL; 11 mmol) e *N,N*-dimetilamino-piridínio (0,1225 g; 1 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética a 0 °C e, após dez minutos de agitação, adicionou-se cloreto de fosforila (0,47 mL; 5 mmol) recentemente destilado. Após outros trinta minutos de agitação, adicionou-se éter etílico (13 mL). Em seguida, o precipitado formado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (1:1).

Rendimento: 0,3579 g; 2,1 mmol (42%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,72 (dqt, 1H, *J* = 11,2 Hz, *J* = 6,2 Hz, *J* = 1,9 Hz); 4,58-4,41 (m, 2H); 2,18-2,02 (m, 1H); 1,91-1,82 (m, 1H); 1,46 (dd, 3H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 2,8).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 79,6 (CH, d, *J*_p = 7,8 Hz); 69,5 (CH₂, d, *J*_p = 7,3 Hz); 32,8 (CH₂, d, *J*_p = 4,2 Hz); 21,8 (CH₃, d, *J*_p = 10,2 Hz).

VI.2.n. 4-Metil-2-metoxi-2-oxo-1,3-dioxa-2-fosforinano (96):

Em um balão reacional, munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio e contendo diclorometano anidro (25 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se butan-1,3-diol (**94**) (0,45 mL; 5mmol), trietilamina (1,55 mL; 11 mmol) e *N,N*-dimetilamino-piridínio (0,1225 g; 1 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética a 0 °C e, após dez minutos de agitação, adicionou-se cloreto de fosforila (0,47 mL; 5 mmol) recentemente destilado. Após outros trinta minutos de agitação, adicionou-se metanol anidro (0,20 mL; 5mmol). Após outros trinta minutos de agitação, adicionou-se éter etílico (13 mL). Em seguida, o precipitado formado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (1:1).

Rendimento: 0,7640 g; 4,6 mmol (42%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,53 (dqt, 1H, *J* = 11,2 Hz, *J* = 6,2 Hz, *J* = 2,2 Hz); 4,38-4,23 (m, 2H); 3,79 (d, 3H, *J* = 10,9); 1,99-1,88 (m, 1H); 1,78-1,68 (m, 1H); 1,39 (dd, 3H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 2,5).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 77,6 (CH₃, d, *J_p* = 6,7 Hz); 67,9 (CH, d, *J_p* = 6,7 Hz); 53,5 (CH₂, d, *J_p* = 3,8 Hz); 33,5 (CH₂, d, *J_p* = 4,8 Hz); 22,1 (CH₃, d, *J_p* = 9,5 Hz).

³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃), δ (ppm): -4,8

IV (cm⁻¹): 2984 (C–H); 1284 (P=O); 952 (C–O); 805 e 827 (P–O).

EI-MS, *m/z* (intensidade relativa): 166 (1%); 113 (97%); 95 (52%); 54 (100%).

VI.2.o. Procedimento experimental para o ensaio biológico com actinobactérias:

As fermentações da actinobactéria EUCAL 26 (*Streptomyces yogyakartensis*), isolada da rizosfera de plantações de eucalipto, foram realizadas em meio de cultivo Czapeck tamponado a pH 7 (com tampão fosfato), com um volume de meio de 50 mL, em erlenmeyer de 125 mL. Foi adicionado aos meios 1 mL de pré-inóculo da actinobactéria EUCAL 26, e fermentou-se por 6 dias a 150 RPM. No sexto dia de fermentação adicionou-se ao meio 25 µL da solução dos compostos **54a**, **77a**, **54c**, **55b** e **85** em dimetilsulfóxido (concentração 10 µg/mL), para se obter uma concentração final de 5 µg/L desses compostos. Ao meio controle só foi adicionado 25 µL de dimetilsulfóxido. Em alguns dias selecionados foram retiradas alíquotas de 1 mL, para se fazer as análises, durante 15 dias. As alíquotas foram extraídas com acetato de etila, e as amostras foram submetidas às análises de UHPLC-MS em modo positivo (ESI+), no modo de análise MRM (monitoramento de múltiplas reações). O íon precursor selecionado foi o da nigericina (m/z 742, molécula de nigericina com amônio), e o íon produto escolhido foi o m/z 657. As análises foram feitas em duplicata com um o volume de injeção de 5 µL de cada amostra. Após as análises, as áreas dos sinais de nigericina foram determinadas e as curvas de área por dias foram plotadas em gráficos.

Os experimentos de UHPLC-MS foram feitos nas seguintes condições: coluna C8 X-Terra (2,1 x 50 mm, 3,5 µm), gradiente de 25% de água ultrapura aditivada de 0,1% de acetato de amônio e 75% de acetonitrila por dois minutos, em seguida gradiente de 3% de água e 97% de acetonitrila por quatro minutos, e em seguida gradiente de 25% de água ultrapura e 75% de acetonitrila por quatro minutos. O fluxo de eluente utilizado foi de e 0,3 mL/min. As análises foram feitas em modo MRM, modo positivo, com íon precursor m/z 742 e íon produto m/z 657, voltagem do cone 45 V, energia de colisão de 35 eV e argônio como gás de colisão.

VII. Espectros Seleccionados

Nesta seção serão apresentados os espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, EI-MS e infravermelho de alguns dos compostos preparados neste trabalho.

A numeração dos átomos de carbono dos compostos e dos hidrogênios não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo dessa numeração é facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio.

Composto 56

Figura 19. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

Tabela 10. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,85	H_2	1	tq	$J_{2,4} = 1,8$; $J_{2,5} = 1,3$
4,71	H_4	2	dq	$J_{4,2} = 1,8$; $J_{4,5} = 0,9$
2,12	H_5	3	dt	$J_{5,2} = 1,3$; $J_{5,4} = 0,9$

Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

Tabela 11. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

δ (ppm)	Atribuição
174,3	C_1
166,5	C_2
116,0	C_2
73,9	C_4
13,9	C_5

Figura 21: Espectro de EI-MS do composto **56**.

Esquema 31. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **56**.

Figura 22. Espectro de infravermelho do composto **56**.

Tabela 12. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **56**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
1739	Estiramento C=O
1140 e 1042	Estiramento C–O
886 e 842	Deformação fora do plano =C–H de dupla ligação trissubstituída

Composto 53c

Figura 23. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **53c**.

Tabela 13. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **53c**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
3,73	H_{10}	3	s	
3,45	H_2	2	s	
2,51	H_4	2	t	$J_{4,5} = 7,2$
1,45-1,65	H_5 e H_7	3	m	
1,10-1,20	H_6	2	m	
0,66	H_8 e H_9	6	d	$J_{8,7} = J_{9,7} = 6,6$

Figura 24. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **53c**.

Tabela 14. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **53c**.

δ (ppm)	Atribuição
202,9	C_3
167,8	C_1
52,3	C_{10}
49,0	C_2
43,3	C_4
38,2	C_6
27,8	C_7
22,4	C_8 e C_9
21,3	C_5

Figura 25: Espectro de EI-MS do composto **53c**.

Esquema 32. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **53c**.

Figura 26. Espectro de infravermelho do composto **53c**.

Tabela 15. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **53c**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2956	Estiramento C–H de carbono sp ³
1748	Estiramento C=O de éster
1716	Estiramento C=O de cetona
1654	Estiramento C=O de éster da forma enólica
1154 e 1074	Estiramento C–O de éster

Figura 27. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **53d**.

Tabela 16. Dados espectroscópicos de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **53d**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
3,70	H ₁₀	3	s	
3,42	H ₂	2	s	
2,42	H ₄	2	t	$J_{4,5} = 7,2$
1,49	H ₅	2	quint	$J_{5,4} = J_{5,6} = 7,2$
1,15-1,25	H ₆ , H ₇ e H ₈	6	m	
0,79	H ₉	3	t	$J_{9,8} = 6,9$

Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **53d**.

Tabela 17. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **53d**.

δ (ppm)	Atribuição
203,0	C_3
167,8	C_1
52,4	C_{10}
49,1	C_2
43,2	C_4
31,6	C_7
28,7	C_6
23,5	C_5
22,5	C_8
14,1	C_9

Figura 29: Espectro de EI-MS do composto **53d**.

Esquema 33. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **53d**.

Figura 30. Espectro de infravermelho do composto **53d**.

Tabela 18. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **53d**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2957	Estiramento C–H de carbono sp ³
1747	Estiramento C=O de éster
1717	Estiramento C=O de cetona
1657	Estiramento C=O de éster da forma enólica
1153 e 1074	Estiramento C–O de éster

Figura 31. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

Tabela 19. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,79	H ₆	1	ddt	$J_{6,7b} = 17,2$; $J_{6,7a} = 10,3$; $J_{6,5} = 6,5$
5,03	H _{7b}	1	dtd	$J_{7b,6} = 17,2$; $J_{7b,5} = 1,9$; $J_{7b,7a} = 1,6$
4,99	H _{7a}	1	ddt	$J_{7a,6} = 10,3$; $J_{7a,7b} = 1,6$; $J_{7a,5} = 1,2$
3,75	H ₈	3	s	
3,52	H ₂	2	s	
2,65	H ₄	2	t	$J_{4,5} = 7,2$
2,34	H ₅	2	tddd	$J_{5,4} = 7,2$; $J_{5,6} = 6,5$; $J_{5,7b} = 1,9$; $J_{5,7a} = 1,2$

Figura 32. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

Tabela 20. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

δ (ppm)	Atribuição
201,9	C_3
167,5	C_1
136,5	C_6
115,4	C_7
52,2	C_8
48,9	C_2
41,9	C_4
27,2	C_5

Figura 33: Espectro de EI-MS do composto **53e**.

Esquema 34. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **53e**.

Figura 34. Espectro de infravermelho do composto **53e**.

Tabela 21. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **53e**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2953	Estiramento C–H de carbono sp ³
1749	Estiramento C=O de éster
1716	Estiramento C=O de cetona
1642	Estiramento C=O de éster da forma enólica
1157 e 1076	Estiramento C–O de éster
918 e 998	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 53f

Figura 35. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **53f**.

Tabela 22. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **53f**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
7,30-7,15	$\text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8,$ $\text{H}_9, \text{H}_{10}$ e H_{11}	5	m	
3,70	H_{12}	3	s	
3,43	H_2	2	s	
2,84-2,74	H_4 e H_5	4	m

Figura 36. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **53f**.

Tabela 23. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **53f**.

δ (ppm)	Atribuição
201,8	C_3
167,6	C_1
140,5	C_6
128,6	C_7 e C_{11}
128,4	C_8 e C_{10}
126,3	C_9
52,4	C_{12}
49,2	C_2
44,5	C_4
29,4	C_5

Figura 37: Espectro de EI-MS do composto **53f**.

Esquema 35. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **53f**.

Figura 38. Espectro de infravermelho do composto **53f**.

Tabela 24. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **53f**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3030	Estiramento C–H de carbono sp ²
2952	Estiramento C–H de carbono sp ³
1746	Estiramento C=O de éster
1714	Estiramento C=O de cetona
1653	Estiramento C=O de éster da forma enólica
1157 e 1074	Estiramento C–O de éster
746 e 699	Deformação fora do plano de =C–H de aromático monossustituído

Composto 54a

Figura 39. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **54a**.

Tabela 25. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **54a** em sua forma ceto.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,74	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,1; J_{7,8a} = 10,2; J_{7,3} = 7,6$
5,24	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,1; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
5,20	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,2; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
4,48	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 9,0; J_{4a,3} = 8,1$
4,04	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 9,0; J_{4b,3} = 8,4$
3,72	H ₃	1	ddddt	$J_{3,2} = 9,0; J_{3,4b} = 8,4; J_{3,4a} = 8,1; J_{3,7} = 7,6;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
3,54	H ₂	1	d	$J_{2,3} = 9,0$
2,43	H ₆	3	s	

Tabela 26. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **54a** em sua forma enólica.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
11,23	H ₅ (-OH)	1	sl	
5,77	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,0; J_{7,8a} = 10,2; J_{7,3} = 8,5$
5,16	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,2; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
5,15	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,0; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
4,50	H _{4a}	1	t	$J_{4a,4b} = J_{4a,3} = 9,0$
4,07	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 9,0; J_{4b,3} = 4,5$
3,72	H ₃	1	m	Obs. O sinal sobrepõe-se com sinal do H ₃ da forma ceto
1,97	H ₆	3	d	$J_{6,5(-\text{OH})} = 0,9$

Figura 40. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **54a**.

Tabela 27. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **54a** em sua forma ceto.

δ (ppm)	Atribuição
199,6	C ₅
171,9	C ₁
134,5	C ₇
118,9	C ₈
70,8	C ₄
58,5	C ₂
41,2	C ₃
30,2	C ₆

Tabela 28. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **54a** em sua forma enólica.

δ (ppm)	Atribuição
176,1	C ₅
170,9	C ₁
137,6	C ₇
116,8	C ₈
97,5	C ₂
72,1	C ₄
41,3	C ₃
18,9	C ₆

Figura 41: Espectro de EI-MS do composto **54a**.

Esquema 36. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54a**.

Figura 42. Espectro de infravermelho do composto **54a**.

Tabela 29. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54a**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
1770	Estiramento C=O de lactona
1716	Estiramento C=O de cetona
1643	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1154 e 1014	Estiramento C–O de lactona
994 e 926	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 54b

Figura 43. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

Tabela 30. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,70	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,1; J_{7,8a} = 10,4; J_{7,3} = 7,8$
5,18	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,1; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
5,15	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,4; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
4,44	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 8,6; J_{4a,3} = 8,3$
3,99	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,3} = 8,8; J_{4b,4a} = 8,6$
3,68	H ₃	1	ddddt	$J_{3,2} = 9,1; J_{3,4b} = 8,8; J_{3,4a} = 8,3; J_{3,7} = 7,8;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
3,52	H ₂	1	d	$J_{2,3} = 9,1$
2,88	H _{6a}	1	dt	$J_{6a,6b} = 17,9; J_{6a,9} = 7,3$
2,52	H _{6b}	1	dt	$J_{6b,6a} = 17,9; J_{6b,9} = 7,0$
1,61	H ₉	2	qdd	$J_{9,10} = 7,5; J_{9,6a} = 7,3; J_{9,6b} = 7,3$
0,89	H ₁₀	3	t	$J_{10,9} = 7,5$

Figura 44. Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

Tabela 31. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

δ (ppm)	Atribuição
202,0	C_5
172,0	C_1
134,6	C_7
118,6	C_8
70,8	C_4
57,7	C_2
45,0	C_6
41,5	C_3
16,7	C_9
13,5	C_{10}

Figura 45: Espectro de EI-MS do composto **54b**.

Esquema 37. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54b**.

Figura 46. Espectro de infravermelho do composto **54b**.

Tabela 32. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54b**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2971	Estiramento C–H de carbono sp ³
1771	Estiramento C=O de lactona
1717	Estiramento C=O de cetona
1643	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1153 e 1017	Estiramento C–O de lactona
991 e 926	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 54c

Figura 47. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 54c.

Tabela 33. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **54c**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,70	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,1; J_{7,8a} = 10,1; J_{7,3} = 7,8$
5,19	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,1; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
5,15	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,1; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
4,44	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 8,8; J_{4a,3} = 8,3$
4,00	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 8,8; J_{4b,3} = 8,6$
3,68	H ₃	1	ddddt	$J_{3,2} = 9,1; J_{3,4b} = 8,6; J_{3,4a} = 8,3; J_{3,7} = 7,8;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
3,51	H ₂	1	d	$J_{2,3} = 9,1$
2,90	H _{6a}	1	dt	$J_{6a,6b} = 17,9; J_{6a,9} = 7,5$
2,52	H _{6b}	1	dt	$J_{6b,6a} = 17,9; J_{6b,9} = 7,3$
1,62-1,48	H ₉ e H ₁₁	3	m	
1,19-1,12	H ₁₀	2	m	
0,84	H ₁₂ e H ₁₃	6	d	$J_{12,11} = J_{13,11} = 6,7$

Figura 48. Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54c**.

Tabela 34. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54c**.

δ (ppm)	Atribuição
202,2	C ₅
172,1	C ₁
134,5	C ₇
118,7	C ₈
70,8	C ₄
57,7	C ₂
43,4	C ₆
41,5	C ₃
38,2	C ₁₀
27,9	C ₁₁
22,5	C ₁₂ e C ₁₃
21,1	C ₉

Figura 49: Espectro de EI-MS do composto **54c**.

Esquema 38. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54c**.

Figura 50. Espectro de infravermelho do composto **54c**.

Tabela 35. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54c**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2956	Estiramento C–H de carbono sp ³
1770	Estiramento C=O de lactona
1717	Estiramento C=O de cetona
1645	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1153 e 1020	Estiramento C–O de lactona
991 e 925	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 54d

Figura 51. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

Tabela 36. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,72	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,0; J_{7,8a} = 10,1; J_{7,3} = 7,6$
5,21	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,0; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 0,9$
5,17	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,1; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 0,9$
4,47	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 8,9; J_{4a,3} = 8,0$
4,02	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 8,9; J_{4b,3} = 8,3$
3,71	H ₃	1	ddddt	$J_{3,2} = 8,7; J_{3,4b} = 8,3; J_{3,4a} = 8,0; J_{3,7} = 7,6;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 0,9$
3,52	H ₂	1	d	$J_{2,3} = 8,7$
2,93	H _{6a}	1	dt	$J_{6a,6b} = 17,9; J_{6a,9} = 7,5$
2,57	H _{6b}	1	dt	$J_{6b,6a} = 17,9; J_{6b,9} = 7,2$
1,68-1,52	H ₉	2	m	
1,35-1,20	H ₁₀ , H ₁₁ e H ₁₂	6	m	
0,88	H ₁₃	3	t	$J_{13,12} = 6,9$

Figura 52. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

Tabela 37. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

δ (ppm)	Atribuição
202,2	C ₅
172,1	C ₁
134,7	C ₇
118,8	C ₈
70,9	C ₄
57,9	C ₂
43,2	C ₆
41,5	C ₃
31,7	C ₁₁
28,8	C ₁₀
23,3	C ₉
22,6	C ₁₂
14,1	C ₁₃

Figura 53: Espectro de EI-MS do composto **54d**.

Esquema 39. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54d**.

Figura 54. Espectro de infravermelho do composto **54d**.

Tabela 38. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54d**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2932	Estiramento C–H de carbono sp ³
1770	Estiramento C=O de lactona
1717	Estiramento C=O de cetona
1644	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1154 e 1022	Estiramento C–O de lactona
990 e 927	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 54e

Figura 55. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **54e**.

Tabela 39. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **54e**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,81	H ₁₀	1	ddt	$J_{10,11b} = 17,2; J_{10,11a} = 10,4; J_{10,9} = 6,6$
5,72	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,4; J_{7,8a} = 10,6; J_{7,3} = 7,3$
5,22	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,4; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
5,19	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,6; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
5,05	H _{11b}	1	dq	$J_{11b,10} = 17,2; J_{11b,11a} = J_{11b,9} = 1,3$
5,00	H _{11a}	1	dq	$J_{11a,10} = 10,4; J_{11a,11b} = J_{11a,9} = 1,3$
4,48	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 8,6; J_{4a,3} = 8,3$
4,04	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,3} = 8,8; J_{4b,4a} = 8,6$
3,73	H ₃	1	tddt	$J_{3,2} = J_{3,4b} = 8,8; J_{3,4a} = 8,3; J_{3,7} = 7,3;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
3,52	H ₂	1	d	$J_{2,3} = 8,8$
3,10	H _{6a}	1	dt	$J_{6a,6b} = 18,2; J_{6a,9} = 7,3$
2,66	H _{6b}	1	dt	$J_{6b,6a} = 18,2; J_{6b,9} = 7,1$
2,38	H ₉	2	dddt	$J_{9,6a} = 7,3; J_{9,6b} = 7,1; J_{9,10} = 6,6;$ $J_{9,11a} = J_{9,11b} = 1,3$

Figura 56. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **54e**.

Tabela 40. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **54e**.

δ (ppm)	Atribuição
201,2	C_5
172,0	C_1
136,5	C_{10}
134,5	C_7
118,9	C_8
115,8	C_{11}
70,9	C_4
57,9	C_2
42,1	C_6
41,4	C_3
27,3	C_9

Figura 57: Espectro de EI-MS do composto **54e**.

Esquema 40. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54e**.

Figura 58. Espectro de infravermelho do composto **54e**.

Tabela 41. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54e**.

ν (cm^{-1})	Atribuição
2984	Estiramento C–H de carbono sp^3
1767	Estiramento C=O de lactona
1717	Estiramento C=O de cetona
1642	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1153 e 1019	Estiramento C–O de lactona
993 e 918	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 54f

Figura 59. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **54f**.

Tabela 42. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **54f**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
	$\text{H}_{11}, \text{H}_{12},$			
7,32-7,12	$\text{H}_{13}, \text{H}_{14}, \text{e}$	5	m	
	H_{15}			
5,80	H_7	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,1; J_{7,8a} = 10,2; J_{7,3} = 7,7$
5,08	H_{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 17,1; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
5,07	H_{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,2; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
4,37	H_{4a}	1	dq	$J_{4a,4b} = 8,6; J_{4a,3} = 8,3$
3,92	H_{4b}	1	dq	$J_{4b,3} = 9,0; J_{4b,4a} = 8,6$
3,61	H_3	1	dd	$J_{3,4b} = 9,0; J_{3,2} = 8,6; J_{3,4a} = 8,3; J_{3,7} = 7,7;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
3,37	H_2	1	dd	$J_{2,3} = 8,6$
3,23	H_{6a}	1	tddt	$J_{6a,6b} = 17,5; J_{6a,9} = 7,1$
2,89-2,81	H_9	2	m	
2,79	H_{6b}	1	dt	$J_{6b,6a} = 17,5; J_{6b,9} = 7,5$

Figura 60. Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54f**.

Tabela 43. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **54f**.

δ (ppm)	Atribuição
201,1	C_5
171,9	C_1
140,5	C_{10}
134,6	C_7
128,7	C_{12} e C_{14}
128,5	C_{11} e C_{15}
126,4	C_{13}
118,8	C_8
70,9	C_4
58,2	C_2
44,4	C_6
41,4	C_3
29,6	C_9

Figura 61: Espectro de EI-MS do composto **54f**.

Esquema 41. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **54f**.

Figura 62. Espectro de infravermelho do composto **54f**.

Tabela 44. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **54f**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2976	Estiramento C–H de carbono sp ³
1771	Estiramento C=O de lactona
1717	Estiramento C=O de cetona
1647	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1157 e 1019	Estiramento C–O de lactona
995 e 928	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil
747 e 698	Deformação fora do plano de =C–H de anel aromático monossustituído

Composto 77a (mistura de diastereoisômeros)

Figura 63. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **77a**.

Tabela 45. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **77a**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,85	$^{\#}\text{H}_7$	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,2; J_{7,8a} = 10,4; J_{7,4} = 6,8$
5,83	$^*\text{H}_7$	1	ddd	$J_{7,8b} = 17,2; J_{7,8a} = 10,5; J_{7,4} = 6,2$
5,35	$^{\#}\text{H}_{8b}$ e $^*\text{H}_{8b}$	2	d	$J_{8b,7} = 17,2$
5,26	$^{\#}\text{H}_{8a}$	1	d	$J_{8a,7} = 10,4$
5,25	$^*\text{H}_{8a}$	1	d	$J_{8a,7} = 10,5$
4,98-4,93	$^{\#}\text{H}_4$	1	m	
4,89-4,83	$^*\text{H}_4$	1	m	
3,76	$^*\text{H}_2$	1	dd	$J_{2,3a} = 9,7; J_{2,3b} = 9,3$
3,74	$^{\#}\text{H}_2$	1	dd	$J_{2,3b} = 9,1; J_{2,3a} = 5,1$
2,86	$^{\#}\text{H}_{3a}$	1	ddd	$J_{3a,3b} = 13,1; J_{3a,4} = 7,3; J_{3a,2} = 5,1$
2,52	$^*\text{H}_{3a}$	1	ddd	$J_{3a,3b} = 13,4; J_{3a,2} = 9,7; J_{3a,4} = 8,9$
2,44-2,40	$^*\text{H}_{3b}$	1	m	
2,43	$^*\text{H}_6$	3	s	
2,41	$^{\#}\text{H}_6$	3	s	
2,03	$^{\#}\text{H}_{3b}$	1	ddd	$J_{3b,3a} = 13,1; J_{3b,2} = 9,1; J_{3b,4} = 7,0$

$^{\#}/^*$ Identificação dos diastereoisômeros. Os sinais podem estar trocados.

Figura 64. Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **77a**.

Tabela 46. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **77a**.

δ (ppm)	Atribuição
200,1	$\# \text{C}_5$
200,0	$* \text{C}_5$
172,0	$\# \text{C}_1$
172,0	$* \text{C}_1$
135,4	$\# \text{C}_7$
135,2	$* \text{C}_7$
118,7	$\# \text{C}_8$
118,1	$* \text{C}_8$
79,9	$\# \text{C}_4$
79,3	$* \text{C}_4$
53,9	$\# \text{C}_2$
53,8	$* \text{C}_2$
30,0	$\# \text{C}_3$
29,7	$* \text{C}_3$
29,6	$\# \text{C}_6$
29,3	$* \text{C}_6$

$\# / *$ Identificação dos diastereoisômeros.

Os sinais podem estar trocados.

Figura 65: Espectro de EI-MS do composto **77a**.

Esquema 42. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **77a**.

Figura 66. Espectro de infravermelho do composto **77a**.

Tabela 47. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **77a**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
1767	Estiramento C=O de lactona
1714	Estiramento C=O de cetona
1654	Estiramento C=O de lactona da forma enólica
1158	Estiramento C–O da lactona
984 e 937	Deformação fora do plano =C–H de grupo vinil

Composto 80a (mistura de diastereoisômeros)

Figura 67. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) do composto 80a.

Tabela 48. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (500 MHz, *MeOD*) do composto **80a**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
4,32	$^{\#}\text{H}_{4\text{b}}$	1	dd	$J_{4\text{b},4\text{a}} = 8,9; J_{4\text{b},3} = 8,6$
4,29	$^*\text{H}_{4\text{b}}$	1	dd	$J_{4\text{b},4\text{a}} = 8,7; J_{4\text{b},3} = 8,6$
4,14	$^*\text{H}_5$	1	qd	$J_{5,6} = 6,5; J_{5,2} = 3,4$
4,04	$^*\text{H}_{4\text{a}}$	1	dd	$J_{4\text{a},4\text{b}} = 8,7; J_{4\text{a},3} = 5,6$
4,03	$^{\#}\text{H}_5$	1	dq	$J_{5,6} = 6,5; J_{5,2} = 3,5$
3,99	$^{\#}\text{H}_{4\text{a}}$	1	dd	$J_{4\text{a},4\text{b}} = 8,9; J_{4\text{a},3} = 6,2$
3,56	$^*\text{H}_{7\text{b}}$	1	dd	$J_{7\text{b},7\text{a}} = 11,0; J_{7\text{b},3} = 5,1$
3,55	$^{\#}\text{H}_{7\text{b}}$	1	dd	$J_{7\text{b},7\text{a}} = 10,9; J_{7\text{b},3} = 5,4$
3,51	$^*\text{H}_{7\text{a}}$	1	dd	$J_{7\text{a},7\text{b}} = 11,0; J_{7\text{a},3} = 6,2$
3,49	$^{\#}\text{H}_{7\text{a}}$	1	dd	$J_{7\text{a},7\text{b}} = 10,9; J_{7\text{a},3} = 6,6$
2,71	$^*\text{H}_3$	1	dddddd	$J_{3,4\text{b}} = 8,6; J_{3,7\text{a}} = 6,6; J_{3,2} = 5,8;$ $J_{3,4\text{a}} = 5,6; J_{3,7\text{b}} = 5,1$
2,62	$^{\#}\text{H}_3$	1	dddddd	$J_{3,4\text{b}} = 8,6; J_{3,7\text{a}} = 6,6; J_{3,4\text{a}} = 6,2;$ $J_{3,2} = 5,8; J_{3,7\text{b}} = 5,4$
2,47	$^{\#}\text{H}_2$	1	dd	$J_{2,3} = 6,7; J_{2,5} = 3,5$
2,33	$^*\text{H}_2$	1	dd	$J_{2,3} = 5,8; J_{2,5} = 3,4$
1,21	$^{\#}\text{H}_6$	3	d	$J_{6,5} = 6,5$
1,18	$^*\text{H}_6$	3	d	$J_{6,5} = 6,5$

$^{\#}/^*$ Identificação dos diastereoisômeros. Os sinais podem estar trocados.

Figura 68. Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, *MeOD*) do composto **80a**.

Tabela 49. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (125 MHz, *MeOD*) do composto **80a**.

δ (ppm)	Atribuição
181,0	*C ₁
179,5	#C ₁
71,4	*C ₄
70,9	#C ₄
68,1	#C ₅
67,7	*C ₅
64,2	*C ₇
63,6	#C ₇
50,8	*C ₂
50,3	#C ₂
41,6	#C ₃
39,0	*C ₃
21,8	*C ₆
20,2	#C ₆

#/* Identificação dos diastereoisômeros.

Os sinais podem estar trocados.

Figura 69: Espectro de EI-MS do composto **80a**.

Esquema 43. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **80a**.

Figura 70. Espectro de infravermelho do composto **80a**.

Tabela 50. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **80a**.

ν (cm^{-1})	Atribuição
3372	Estiramento O–H
2922	Estiramento C–H de carbono sp^3
1742	Estiramento C=O de lactona
1180 e 1017	Estiramento C–O de lactona

Composto 55a

Figura 71. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 55a.

Tabela 51. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,80	H ₇	1	ddd	$J_{7,8b} = 16,9; J_{7,8a} = 10,1; J_{7,3} = 7,3$
5,14	H _{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 16,9; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,3$
5,12	H _{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,1; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,3$
4,34	H _{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 9,1; J_{4a,3} = 8,1$
4,17	H ₉	2	dq	$J_{9,p} = 9,3; J_{9,11} = 7,1$
4,16	H ₁₀	2	dq	$J_{10,p} = 9,3; J_{10,12} = 7,1$
4,04	H _{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 9,1; J_{4b,3} = 3,0$
3,90	H ₃	1	dddqt	$J_{3,4a} = 8,1; J_{3,7} = 7,3; J_{3,4b} = 3,0; J_{3,6} = 1,5;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,3$
2,57	H ₆	3	t	$J_{6,3} = J_{6,p} = 1,5$
1,35	H ₁₂	3	td	$J_{12,10} = 7,1; J_{12,p} = 1,0$
1,34	H ₁₁	3	td	$J_{11,9} = 7,1; J_{11,p} = 1,0$

Figura 72. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

Tabela 52. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

δ (ppm)	Atribuição	Multiplicidade	J (Hz)
170,4	C_1	s	
159,5	C_5	d	$J_{5,p} = 6,6$
136,0	C_7	s	
116,4	C_8	s	
112,8	C_2	d	$J_{2,p} = 10,2$
69,8	C_4	s	
65,0	C_{10}	d	$J_{10,p} = 5,8$
64,9	C_9	d	$J_{9,p} = 5,8$
41,9	C_3	s	
16,7	C_6	d	$J_{6,p} = 1,5$
16,2	C_{12}	d	$J_{12,p} = 2,2$
16,1	C_{11}	d	$J_{11,p} = 2,2$

Figura 73. Espectro de RMN-COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **55a**.

Composto 55b

Figura 74. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

Tabela 53. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,82	H_7	1	ddd	$J_{7,8b} = 16,9; J_{7,8a} = 10,1; J_{7,3} = 7,8$
5,20	H_{8a}	1	dt	$J_{8a,7} = 10,1; J_{8a,8b} = J_{8a,3} = 1,0$
5,18	H_{8b}	1	dt	$J_{8b,7} = 16,9; J_{8b,8a} = J_{8b,3} = 1,0$
4,40	H_{4a}	1	dd	$J_{4a,4b} = 9,1; J_{4a,3} = 8,1$
4,31	H_{10}	2	qd	$J_{10,12} = 7,1; J_{10,p} = 1,5$
4,27	H_9	2	qd	$J_{9,11} = 7,1; J_{9,p} = 1,5$
4,04	H_{4b}	1	dd	$J_{4b,4a} = 9,1; J_{4b,3} = 3,0$
3,67	H_3	1	dddqt	$J_{3,4a} = 8,1; J_{3,7} = 7,8; J_{3,4b} = 3,0; J_{3,6} = 1,8;$ $J_{3,8a} = J_{3,8b} = 1,0$
2,18	H_6	3	dd	$J_{6,3} = 1,8; J_{6,p} = 1,3$
1,37	H_{11} e H_{12}	6	td	$J_{11,9} = J_{12,10} = 7,1; J_{11,p} = J_{12,p} = 0,8$

Figura 75. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

Tabela 54. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

δ (ppm)	Atribuição	Multiplicidade	J (Hz)
167,1	C_1	s	
156,0	C_5	d	$J_{5,p} = 6,6$
136,0	C_7	d	$J_{7,p} = 1,7$
117,3	C_8	s	
112,2	C_2	d	$J_{2,p} = 8,4$
69,8	C_4	s	
65,3	C_{10}	d	$J_{10,p} = 6,7$
65,2	C_9	d	$J_{9,p} = 6,7$
42,6	C_3	s	
19,8	C_6	d	$J_{6,p} = 1,5$
16,2	C_{12}	d	$J_{12,p} = 1,5$
16,1	C_{11}	d	$J_{11,p} = 1,5$

Figura 76. Espectro de RMN-COSY (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **55b**.

Figura 77: Espectro de EI-MS do composto **55b**.

Esquema 44. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **55b**.

Figura 78. Espectro de infravermelho do composto **55b**.

Tabela 55. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **55b**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2986	Estiramento C–H de carbono sp ³
1755	Estiramento C=O de lactona
1274	Estiramento P=O
1180 e 1022	Estiramento C–O de lactona
956	Estiramento C–O de fosfato
825 e 801	Estiramento P–O de fosfato

Composto 85

Figura 79. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

Tabela 56. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,72	H_6	1	ddt	$J_{6,7b} = 17,2; J_{6,7a} = 10,4; J_{6,5a} = J_{6,5b} = 6,8$
5,08	H_{7b}	1	dq	$J_{7b,6} = 17,2; J_{7b,7a} = J_{7b,5a} = J_{7b,5b} = 1,5$
5,03	H_{7a}	1	dq	$J_{7a,6} = 10,4; J_{7a,7b} = J_{7a,5a} = J_{7a,5b} = 1,5$
3,72	H_8	3	s	
3,53	H_2	1	dd	$J_{2,5a} = 7,6; J_{2,5b} = 7,3$
2,59	H_{5b}	1	ddt	$J_{5b,2} = 7,3; J_{5b,6} = 6,8; J_{5b,7a} = J_{5b,7b} = 1,5$
2,58	H_{5a}	1	ddt	$J_{5a,2} = 7,6; J_{5a,6} = 6,8; J_{5a,7a} = J_{5a,7b} = 1,5$
2,23	H_4	3	s

Figura 80. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

Tabela 57. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

δ (ppm)	Atribuição
202,5	C_3
169,8	C_1
134,2	C_6
117,7	C_7
59,2	C_8
52,6	C_2
32,3	C_5
29,3	C_4

Figura 81: Espectro de EI-MS do composto **85**.

Esquema 45. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **85**.

Figura 82. Espectro de infravermelho do composto **85**.

Tabela 58. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **85**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2958	Estiramento C–H de carbono sp ³
1743	Estiramento C=O de éster
1717	Estiramento C=O de cetona
1643	Estiramento C=O de éster da forma enólica
1151 e 1060	Estiramento C–O de éster
918 e 996	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 88

Figura 83. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

Tabela 59. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
5,72	H ₆	1	ddt	$J_{6,7b} = 17,2$; $J_{6,7a} = 10,4$; $J_{6,5} = 6,9$
5,07	H _{7b}	1	dq	$J_{7b,6} = 17,2$; $J_{7b,7a} = J_{7b,5} = 1,3$
4,99	H _{7a}	1	dq	$J_{7a,6} = 10,4$; $J_{7a,7b} = J_{7a,5} = 1,3$
3,90-4,05	H ₉ e H ₁₀	4	m	
3,68	H ₈	3	s	
2,77	H ₂	1	dd	$J_{2,5a} = 11,2$; $J_{2,5b} = 3,7$
2,30-2,55	H ₅	2	m	
1,40	H ₄	3	s

Figura 84. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

Tabela 60. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

δ (ppm)	Atribuição
172,7	C_1
135,5	C_6
116,7	C_7
109,5	C_3
65,0	C_9 e C_{10}
54,1	C_8
51,8	C_2
32,5	C_5
21,8	C_4

Figura 85: Espectro de EI-MS do composto **88**.

Esquema 46. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **88**.

Figura 86. Espectro de infravermelho do composto **88**.

Tabela 61. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **88**.

ν (cm^{-1})	Atribuição
2927	Estiramento C–H de carbono sp^3
1737	Estiramento C=O de éster
918 e 951	Deformação fora do plano de =C–H do grupo vinil

Composto 92

Figura 87. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **92**.

Tabela 62. Dados espectroscópicos de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto **92**.

δ (ppm)	Atribuição	Integral	Sinal	J (Hz)
4,33	H_{4a}	1	td	$J_{4a,4b} = J_{4a,3a} = 8,4$; $J_{4a,3b} = 5,6$
4,20	H_{4b}	1	td	$J_{4b,4a} = J_{4b,3a} = 8,4$; $J_{4b,3b} = 7,5$
3,96-4,07	H_7 e H_8	4	m	
2,89	H_2	1	dd	$J_{2,3a} = 8,1$; $J_{2,3b} = 9,0$
2,55-2,41	H_3	2	m

Figura 88. Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **92**.

Tabela 63. Dados espectroscópicos de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **92**.

δ (ppm)	Atribuição
175,6	C_1
109,2	C_5
66,7	C_4
65,4	C_8
65,3	C_7
47,9	C_2
24,8	C_3
22,8	C_6

Figura 89: Espectro de EI-MS do composto **92**.

Esquema 47. Mecanismos de fragmentação proposto para o composto **92**.

Figura 90. Espectro de infravermelho do composto **92**.

Tabela 64. Dados espectroscópicos de infravermelho do composto **92**.

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2984	Estiramento C–H de carbono sp ³
1765	Estiramento C=O de lactona
1024 e 1155	Estiramento C–O de lactona

VIII. Referências

- (1)Kurokawa, T.; Suzuki, K.; Hayaoka, T.; Nakagawa, T.; Izawa, T.; Kobayashi, M.; Harada, N. *Journal of Antibiotics***1993**, *46*, 1315-1318.
- (2)Malla, R. K.; Bandyopadhyay, S.; Spilling, C. D.; Dutta, S.; Dupureur, C. M. *Organic Letters***2011**, *13*, 3094-3097.
- (3)Vertesy, L.; Beck, B.; Bronstrup, M.; Ehrlich, K.; Kurz, M.; Muller, G.; Schummer, D.; Seibert, G. *Journal of Antibiotics***2002**, *55*, 480-494.
- (4)Goodman, L. S.; Gilman, A. *as bases farmacológicas da terapêutica*; 9 edição ed.; McGraw Hill: Rio de Janeiro, 2010.
- (5)Mukherjee, P. K.; Satheeshkumar, N.; Venkatesh, P.; Venkatesh, M. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry***2011**, *11*, 247-262.
- (6)Fraga, C. A. M.; Junior, C. V.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Barreiro, E. J. *Química Nova***2004**, *27*, 655-660.
- (7)Garcia-Carrasco, M.; Escarcega, R. O.; Fuentes-Alexandro, S.; Riebeling, C.; Cervera, R. *Autoimmunity Reviews***2007**, *6*, 373-378.
- (8)Li, W. M.; Kan, K. K. W.; Carlier, P. R.; Pang, Y. P.; Han, Y. F. *Current Alzheimer Research***2007**, *4*, 386-396.
- (9)Costa, J. B. N.; Santos, V. M. R.; Donnici, C. L.; Caixeiro, J. M. R. *Química Nova***2007**, *30*, 159-170.
- (10)Nome, F.; Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Machado, V. G. *Química Nova***2003**, *26*, 745-753.
- (11)Bandyopadhyay, S.; Dutta, S.; Spilling, C. D.; Dupureur, C. M.; Rath, N. P. *Journal of Organic Chemistry***2008**, *73*, 8386-8391.
- (12)Dutta, S.; Malla, R. K.; Bandyopadhyay, S.; Spilling, C. D.; Dupureur, C. M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry***2010**, *18*, 2265-2274.
- (13)Scheen, A. J.; Lefebvre, P. J. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews***2000**, *16*, 114-124.
- (14)Point, V.; Malla, R. K.; Diomande, S.; Martin, B. P.; Delorme, V.; Carriere, F.; Canaan, S.; Rath, N. P.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. F. *Journal of Medicinal Chemistry***2012**, *55*, 10204-10219.
- (15)Point, V.; Malla, R. K.; Carriere, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. F. *Journal of Medicinal Chemistry***2013**, *56*, 4393-4401.
- (16)Hsiao, N. H.; Nakayama, S.; Merlo, M. E.; de Vries, M.; Bunet, R.; Kitani, S.; Nihira, T.; Takano, E. *Chemistry & Biology***2009**, *16*, 951-960.
- (17)Takano, E. *Current Opinion in Microbiology***2006**, *9*, 287-294.

- (18)Choi, S. U.; Lee, C. K.; Hwang, Y. I.; Kinoshita, H.; Nihira, T. *Archives of Microbiology***2003**, *180*, 303-307.
- (19)Kleiner, E. M.; Pliner, S. A.; Soifer, V. S.; Onoprienko, V. V.; Balashova, T. A.; Rozynov, B. V.; Khokhlov, A. S. *Bioorganicheskaya Khimiya***1976**, *2*, 1142-1147.
- (20)Mori, K. *Tetrahedron***1983**, *39*, 3107-3109.
- (21)Kondo, K.; Higuchi, Y.; Sakuda, S.; Nihira, T.; Yamada, Y. *Journal of Antibiotics***1989**, *42*, 1873-1876.
- (22)Grafe, U.; Reinhardt, G.; Schade, W.; Erritt, I.; Fleck, W. F.; Radics, L. *Biotechnology Letters***1983**, *5*, 591-596.
- (23)Mizuno, K.; Sakuda, S.; Nihira, T.; Yamada, Y. *Tetrahedron***1994**, *50*, 10849-10858.
- (24)Grafe, U.; Schade, W.; Erritt, I.; Fleck, W. F. *Journal of Antibiotics***1982**, *35*, 1722-1723.
- (25)Takano, E.; Nihira, T.; Hara, Y.; Jones, J. J.; Gershater, C. J. L.; Yamada, Y.; Bibb, M. *Journal of Biological Chemistry***2000**, *275*, 11010-11016.
- (26)Weber, W.; Schoenmakers, R.; Spielmann, M.; El-Baba, M. D.; Folcher, M.; Keller, B.; Weber, C. C.; Link, N.; van de Wetering, P.; Heinzen, C.; Jolivet, B.; Sequin, U.; Aubel, D.; Thompson, C. J.; Fussenegger, M. *Nucleic Acids Research***2003**, *31*.
- (27)Kato, J. Y.; Funa, N.; Watanabe, H.; Ohnishi, Y.; Horinouchi, S. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***2007**, *104*, 2378-2383.
- (28)Morin, J. B.; Adams, K. L.; Sello, J. K. *Organic & Biomolecular Chemistry***2012**, *10*, 1517-1520.
- (29)Mori, K. *Tetrahedron Letters***1981**, *22*, 3431-3432.
- (30)Takabe, K.; Tanaka, M.; Sugimoto, M.; Yamada, T.; Yoda, H. *Tetrahedron-Asymmetry***1992**, *3*, 1385-1386.
- (31)Kinoshita, T.; Hirano, M. *Journal of Heterocyclic Chemistry***1992**, *29*, 1025-1026.
- (32)Yadav, J. S.; Muralikrishna, V.; Rao, A. V. R. *Tetrahedron Letters***1994**, *35*, 3609-3612.
- (33)Parsons, P. J.; Lacrouts, P.; Buss, A. D. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications***1995**, 437-438.
- (34)Crawforth, J. M.; Fawcett, J.; Rawlings, B. J. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1***1998**, 1721-1725.
- (35)Zhang, Q. H.; Lu, X. Y. *Journal of the American Chemical Society***2000**, *122*, 7604-7605.
- (36)Takabe, K.; Mase, N.; Matsumura, H.; Hasegawa, T.; Iida, Y.; Kuribayashi, H.; Adachi, K.; Yoda, H.; Ao, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***2002**, *12*, 2295-2297.
- (37)Boeckman, R. K.; Ko, S. S. *Journal of the American Chemical Society***1982**, *104*, 1033-1041.

- (38)Gao, Y. Z.; Wang, X.; Sun, L. D.; Xie, L. G.; Xu, X. H. *Organic & Biomolecular Chemistry***2012**, *10*, 3991-3998.
- (39)Kono, H.; Hooz, J. *Organic Syntheses***1988**, *50*, 919-925.
- (40)Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; 5th ed.; Springer: New York, 2007; Vol. Part B: Reactions and Synthesis.
- (41)Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; 4th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007.
- (42)Matulicadamic, J.; Haeberli, P.; Usman, N. *Journal of Organic Chemistry***1995**, *60*, 2563-2569.
- (43)Sairre, M. I. *Estudos sobre a síntese de butirolactonas auto-reguladoras de bactérias Streptomyces FFCLRP-USP*, 2007.
- (44)Magatti, C. V.; Kaminski, J. J.; Rothberg, I. *Journal of Organic Chemistry***1991**, *56*, 3102-3108.
- (45)Cintas, P.; Palmisano, G.; Cravotto, G. *Ultrasonics Sonochemistry***2011**, *18*, 836-841.
- (46)Petrier, C.; Luche, J. L. *Journal of Organic Chemistry***1985**, *50*, 910-912.
- (47)Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Current Organic Chemistry***2007**, *11*, 1287-1309.
- (48)Guimaraes, R. L.; Lima, D. J. P.; Barros, M. E. S. B.; Cavalcanti, L. N.; Hallwass, F.; Navarro, M.; Bieber, L. W.; Malvestiti, I. *Molecules***2007**, *12*, 2089-2105.
- (49)Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angewandte Chemie-International Edition***2009**, *48*, 7140-7165.
- (50)Li, C. J. *Tetrahedron***1996**, *52*, 5643-5668.
- (51)Li, C. J.; Zhang, W. C. *Journal of the American Chemical Society***1998**, *120*, 9102-9103.
- (52)Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Luche, J. L. *Tetrahedron Letters***1990**, *31*, 7619-7622.
- (53)Dam, J. H.; Fristrup, P.; Madsen, R. *Journal of Organic Chemistry***2008**, *73*, 3228-3235.
- (54)Cha, J. H.; Pae, A. N.; Choi, K. I. I.; Cho, Y. S.; Koh, H. Y.; Lee, E. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1***2001**, 2079-2081.
- (55)Guimarães, R. L. *Reação de alilação do tipo Barbier de benzaldeídos substituídos mediada por estanho em meio aquoso*; Universidade Federal de Pernambuco: Tese de Doutorado, 2007.
- (56)Bieber, L. W.; Storch, E. C.; Malvestiti, I.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Letters***1998**, *39*, 9393-9396.
- (57)Zhang, W. C.; Li, C. J. *Journal of Organic Chemistry***1999**, *64*, 3230-3236.
- (58)Huckin, S. N.; Weiler, L. *Journal of the American Chemical Society***1974**, *96*, 1082-1087.
- (59)FOMSC3; <http://artemis.ffclrp.usp.br/softwareE.htm>, acessado Janeiro 2014.

- (60)Heleno, V. C. G.; Soares, A. C. F.; Silva, A. N.; Matos, P. M.; Silva, E. H.; Sass, D. C.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C. *Química Nova***2012**, 35, 2205-2209.
- (61)Yamada, Y.; Sugamura, K.; Kondo, K.; Yanagimoto, M.; Okada, H. *Journal of Antibiotics***1987**, 40, 496-504.
- (62)Jaime, C.; Segura, C.; Dinares, I.; Font, J. *Journal of Organic Chemistry***1993**, 58, 154-158.
- (63)PCMODEL; 7.5 ed.; Serena Software: 2000.
- (64)Sakuda, S.; Yamada, Y. *Tetrahedron Letters***1991**, 32, 1817-1820.
- (65)Dinh, M. T.; Bouzbouz, S.; Peglion, J. L.; Cossy, J. *Tetrahedron***2008**, 64, 5703-5710.
- (66)Buchanan, G. S.; Cole, K. P.; Tang, Y.; Hsung, R. P. *Journal of Organic Chemistry***2011**, 76, 7027-7039.
- (67)Cavallaro, R. A.; Filocamo, L.; Galuppi, A.; Galione, A.; Brufani, M.; Genazzani, A. A. *Journal of Medicinal Chemistry***1999**, 42, 2527-2534.
- (68)Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *Journal of the American Chemical Society***1977**, 99, 5773-5780.
- (69)Whitehead, A.; McReynolds, M. D.; Moore, J. D.; Hanson, P. R. *Organic Letters***2005**, 7, 3375-3378.
- (70)Geddes, A. J.; Sheldric.B; Stevenso.Wt; Steinrau.Lk *Biochemical and Biophysical Research Communications***1974**, 60, 1245-1251.
- (71)Pointud, Y.; Juillard, J.; Jeminet, G.; David, L. *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions I***1981**, 77, 1-8.
- (72)Couillerot, O.; Loqman, S.; Toribio, A.; Hubert, J.; Gandner, L.; Nuzillard, J. M.; Ouhdouch, Y.; Clement, C.; Barka, E. A.; Renault, J. H. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences***2014**, 944, 30-34.
- (73)Prabhananda, B. S.; Ugrankar, M. M. *Biochimica Et Biophysica Acta***1991**, 1070, 481-491.
- (74)Fellner, V.; Sauer, F. D.; Kramer, J. K. G. *Journal of Dairy Science***1997**, 80, 921-928.
- (75)Thom, C.; Raper, K. B. *Manual of the aspergilli*; Williams and Wilkins: Baltimore, 1945.
- (76)Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of laboratory Chemicals*; 2 ed.; Pergamon Press LTD: Oxford, 1980.