UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Síntese dos ácidos montipóricos A e B, virol C e ácido pinélico

Iguatemi Melo Costa

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Hélio A. Stefani

São Paulo
2004

Iguatemi Melo Costa

Síntese dos ácidos montipóricos A e B, virol C e ácido pinélico

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Hélio A. Stefani
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

*W*aiting for the winds of change
To sweep the clouds away
Waiting for the rainbow's end
To cast its gold your way
Countless ways
You pass the days

*W*aiting for someone to call
And turn your world around
Looking for an answer
To the question you have found
Looking for
An open door

*Y*ou don't get something for nothing
You can't have freedom for free
You won't get wise
With the sleep still in your eyes
No matter what your dreams might be

*W*hat you own is your own kingdom
What you do is your own glory
What you love is your own power
What you live is your own story
In your head is the answer
Let it guide you along
Let your heart be the anchor
And the beat of your own song

*Y*ou don't get something for nothing
You can't have freedom for free
You won't get wise
With the sleep still in your eyes
No matter what your dreams might be

Something For Nothing, Rush

*"Maria, Maria
É um dom, uma certa magia,
Uma força que nos alerta ...
De uma gente que ri quando deve chorar (!)"*

*"... é preciso ter força
É preciso ter raça
É preciso ter gana sempre
... é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre"*

*"Quem traz na pele essa marca
Possui a estranha mania
De ter fé na vida"*

A minha Mãe, pelo exemplo de vida e por tudo que sou hoje

AGRADECIMENTOS

- Ao prof. Hélio A. Stefani pela orientação, oportunidades e compreensão.
- Ao prof. Nicola Petraghiani pelo exemplo e pelos muitos ensinamentos. Trabalhar com ele foi um privilégio.
- Aos colegas que passaram pelo laboratório durante estes anos, pela amizade, convivência, e contribuição em grande parcela de minha formação. Um especial agradecimento ao “Chips” e ao “Cabritinho” pela força na reta final!
- Aos alunos (velha e nova guarda) do laboratório do prof. Comasseto e da profa. Helena pela (grande) amizade e (muito) apoio.
- Ao pessoal da Formil por me receberem tão bem nesta transição final de pós-graduação/ continuação da vida profissional.
- Ao prof. Paulo H. Menezes (Paulão Cabeça) pela amizade e pelo conhecimento transmitido.
- Aos meus irmãos: Ângela e Iguatinã. Seus exemplos de garra e luta sempre serviram de motivação. Um especial agradecimento ao meu sobrinho Arthur, cujo próprio nascimento foi, por si só, motivador!
- Às duas pessoas que mais contribuíram para a realização deste trabalho: o Diogo, mais um irmão que a vida colocou no meu caminho e a Audrei, (mais que) namorada e amiga... Muito, muito obrigado por tudo. Este trabalho também é de vocês!
- A todos os outros (que são muitos) que acabaram ficando de fora desta lista.

ÍNDICE

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
INTRODUÇÃO GERAL	1
Capítulo 1 – Ácidos Montipóricos A e B	6
1.1. Introdução	6
1.1.1. <i>Ácidos Montipóricos e outros Poliacetilenos de Origem Marinha</i>	6
1.1.2. <i>Reações de Acoplamento de Acetilenos</i>	11
1.2. Objetivo	13
1.3. Análise Retrossintética	13
1.4. Resultados e Discussão	15
1.5. Comentários Finais	20
Capítulo 2 – Virol C	21
2.1. Introdução	21
2.1.1. <i>Virol C e outros Poliacetilenos Isolados da Cicutia virosa</i>	21
2.1.2. <i>Sulfóxidos Quirais</i>	25
2.2. Objetivo	32
2.3. Análise Retrossintética	32
2.4. Resultados e Discussão	33
2.5. Comentários Finais	45
Capítulo 3 – Ácido Pinélico	47
3.1. Introdução	47
3.1.1. <i>Ácido Pinélico e outros Ácidos Triidroxioctadecenóicos</i>	47
3.1.2. <i>Reação de Wittig</i>	53
3.1.3. <i>Reações de Acoplamento Cruzado</i>	56
3.1.4. <i>Diidroxilação Assimétrica</i>	58
3.2. Objetivo	62
3.3. Análise Retrossintética	63
3.4. Resultados e Discussão	67
3.5. Comentários Finais	99

PARTE EXPERIMENTAL	103
<i>Materiais e Métodos</i>	103
<i>Procedimentos Experimentais</i>	104
<i>Capítulo 1 – Ácidos Montipóricos A e B</i>	104
<i>Capítulo 2 – Viroi C</i>	110
<i>Capítulo 3 – Ácido Pinélico</i>	119
NOTAS E REFERÊNCIAS	141
RESUMO CURRICULAR	153
ANEXO – ESPECTROS SELECIONADOS	155

LISTA DE ESQUEMAS

Introdução Geral

Princípios ativos isolados de plantas medicinais	3
Quimioterápicos de origem natural	5

Capítulo 1

Esquema 1.1	Estrutura da briostatina 1,1.1	6
Esquema 1.2	Estrutura dos adociacetilenos, 1.2-1.5	7
Esquema 1.3	Estrutura do petrosinol, 1.6	8
Esquema 1.4	Poliacetilenos isolados da esponja <i>Callyspongia sp</i> , 1.7 – 1.9	8
Esquema 1.5	Poliacetilenos isolados da esponja <i>Callyspongia truncata</i> , 1.10 – 1.13	9
Esquema 1.6	Poliacetilenos isolados de corais de recife, 1.14 – 1.17	9
Esquema 1.7	Estrutura dos ácidos montipóricos A e B, 1.18 e 1.19	11
Esquema 1.8	Exemplo de acoplamento de Glaser	12
Esquema 1.9	Exemplo de acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz	12
Esquema 1.10	Análise retrossintética dos ácidos montipóricos A e B	13
Esquema 1.11	Análise retrossintética dos fragmentos acetilênicos 1.29 e 1.30	14
Esquema 1.12	Conversão do álcool propargílico ao álcool 1.26	15
Esquema 1.13	Conversão do álcool 1.26 ao ácido montipórico A, 1.18	16
Esquema 1.14	Conversão do álcool propargílico ao álcool 1.33	16
Esquema 1.15	Mecanismo da reação <i>acetylene zipper</i>	17
Esquema 1.16	Conversão do alquinol 1.33 ao alquenol 1.42, via teluretos vinílicos	17
Esquema 1.17	Conversão do alquinol 1.33 ao alquenol 1.42, por hidrogenação catalítica	18
Esquema 1.18	Formação do alquenol 1.42 a partir do bromo-álcool 1.38	19
Esquema 1.19	Conversão do alquenol 1.42 ao enino 1.30	19
Esquema 1.20	Conversão do enino 1.30 ao ácido montipórico B, 1.19	19

Capítulo 2

Esquema 2.1	Acetilenos isolados da cicuta, 2.1 – 2.12	22
--------------------	---	----

Esquema 2.2	Estrutura da cicutoxina, isocicutoxina, virol A e C	22
Esquema 2.3	Abordagem retrossintética de Oshima para os viróis A, B e C	23
Esquema 2.4	Requerimentos estruturais para toxicidade dos análogos da cicutoxina	24
Esquema 2.5	Abordagem retrossintética de Sabitha para o virol C	24
Esquema 2.6	Estrutura da sulfenamida 2.13 e seu isômero	25
Esquema 2.7	Estrutura geral de compostos de enxofre tri, tetra, penta e hexacoordenados, e uma clorosulfurana, 2.14 – 2.17	25
Esquema 2.8	Estrutura geral dos ácidos sulfínicos e dos seus derivados	26
Esquema 2.9	Síntese de Andersen	28
Esquema 2.10	Síntese de Kunieda	29
Esquema 2.11	Esquema geral de redução de β -ceto sulfóxidos	29
Esquema 2.12	Mecanismo de redução de β -ceto sulfóxidos usando DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2	31
Esquema 2.13	Produtos sintetizados utilizando a metodologia DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2	32
Esquema 2.14	Análise retrossintética do virol C, 2.11	33
Esquema 2.15	Conversão do octanoato de metila ao hidróxi sulfóxido 2.37	34
Esquema 2.16	Conversão de 2.37 ao silanilóxi aldeído 2.30	37
Esquema 2.17	Obtenção de 2.41 a partir de brometo de propargila	38
Esquema 2.18	Obtenção de 2.41 a partir de álcool propargílico e álcool propargílico THP-protégido	39
Esquema 2.19	Conversão de 2.41 ao sal de fosfônio 2.31	39
Esquema 2.20	Conversão de 2.31 ao enino 2.29	40
Esquema 2.21	Obtenção de 2.34 a partir do 3-bromo-1-propanol	40
Esquema 2.22	Obtenção do virol C a partir de 2.29 e 2.34	41
Esquema 2.23	Obtenção do derivado de Mosher de 2.37 (2.47)	42
Esquema 2.24	Influências estruturais dos ésteres de Mosher no espectro de ^1H RMN de 2.47	43
Esquema 2.25	Influências estruturais dos ésteres de Mosher no espectro de ^{19}F RMN de 2.47	44

Capítulo 3

Esquema 3.1	Substâncias anti-fúngicas isoladas do arroz Sazanishiki	47
Esquema 3.2	Diferentes abordagens sintéticas relacionadas a 3.1	49
Esquema 3.3	Diferentes abordagens sintéticas relacionadas a 3.1	50
Esquema 3.4	Oxidação seqüencial do ácido linoléico a 3.1	51
Esquema 3.5	Estrutura dos ácidos corcóricos	52
Esquema 3.6	Abordagem de Ōmura para síntese de 3.1	52
Esquema 3.7	Elementos mecanísticos da reação de Wittig	54
Esquema 3.8	Mecanismo da reação de Schlosser	55
Esquema 3.9	Síntese de alquenóis pela metodologia de Schlosser	56
Esquema 3.10	Diferentes abordagens de acoplamento cruzado	57
Esquema 3.11	Ciclo catalítico de acoplamento cruzado	58
Esquema 3.12	Possibilidades e limitações da metodologia de acoplamento cruzado	58
Esquema 3.13	Esquema genérico de dihidroxilação com OsO ₄	59
Esquema 3.14	Ciclo da dihidroxilação catalizada por OsO ₄	60
Esquema 3.15	Estrutura de DHQD e DHQ	60
Esquema 3.16	Ciclo a dihidroxilação catalizada por “AD-Mix”	61
Esquema 3.17	Artifício mnemônico para prever a seletividade enantiofacial na reação com “AD-Mix”	62
Esquema 3.18	Primeira análise retrossintética do ácido pinélico, 3.1	63
Esquema 3.19	Análise retrossintética do aldeído 3.18	64
Esquema 3.20	Análise retrossintética do ácido pinélico, baseada na redução com organoborana	64
Esquema 3.21	Análise retrossintética de 3.19 , baseada no ácido L-málico	65
Esquema 3.22	Análise retrossintética de 3.19 , baseada em 3.26	65
Esquema 3.23	Análise retrossintética de 3.19 , baseada em sulfóxido quiral	66
Esquema 3.24	Segunda abordagem retrossintética do ácido pinélico, 3.1	66
Esquema 3.25	Obtenção de 3.22 , a partir de 3.20 ou 3.21	67
Esquema 3.26	Conversão de 3.22 ao aldeído 3.18	68
Esquema 3.27	Proposta de obtenção de 3.19 a partir do ácido L-málico	68
Esquema 3.28	Produtos da reação de proteção do triol 3.37	69
Esquema 3.29	Proposta de obtenção de 3.24 a partir de 3.48	70

Esquema 3.30	Obtenção do hidróxi sulfóxido 3.53 a partir do ácido azeláico	71
Esquema 3.31	Obtenção do ceto sulfóxido 3.28 a partir do azelato de metil- <i>t</i> -butila	72
Esquema 3.32	Conversão de 3.53 ao hidróxi éster 3.58	74
Esquema 3.33	Análise retrossintética de 3.1 , baseada no aldeído 3.57	74
Esquema 3.34	Proposta de obtenção do sal de fosfônio 3.59 ou do fosfonato 3.60 , a partir de 3.35	75
Esquema 3.35	Proposta de obtenção direta do iodo éster metílico 3.63 a partir de 3.58	76
Esquema 3.36	Reação de halogenação de 3.58	76
Esquema 3.37	Obtenção do sal de fosfônio 3.68 a partir do 9-bromo-1-nonanol	80
Esquema 3.38	Conversão de 3.68 ao éster insaturado 3.71	81
Esquema 3.39	Conversão de 3.68 ao éster insaturado 3.72	83
Esquema 3.40	Conversão de 3.68 ao éster insaturado 3.72 , utilizando sistema de 2 bases	86
Esquema 3.41	Obtenção do ácido insaturado 3.75 a partir do ácido 9-bromo-nonanóico	86
Esquema 3.42	Mecanismo de inversão de configuração de dupla ligação via haloidrinas vicinais	87
Esquema 3.43	Obtenção da cetona insaturada 3.73 a partir do sal de fosfônio 3.68	87
Esquema 3.44	Tentativa de obtenção de 3.19 a partir de 3.65 ou 3.76	89
Esquema 3.45	Tentativa de obtenção do sal de fosfônio 3.59 a partir do álcool 3.35	90
Esquema 3.46	Tentativa de obtenção do sal de fosfônio 3.59 a partir do álcool 3.78	90
Esquema 3.47	Abordagem para obtenção do ácido pinélico protegido 3.80 , por eliminação térmica de sulfóxido	91
Esquema 3.48	Tentativas de alquilação do β -silanilóxi sulfóxido 2.38	92
Esquema 3.49	Tentativa de obtenção da estanana 3.31 a partir de 1-heptino	93
Esquema 3.50	Tentativa de obtenção da estanana 3.31 a partir de 1-bromo-1-heptino	94

Esquema 3.51	Tentativa de obtenção da estanana 3.31 a partir de 1,2-bis(tributil-estanil)-etileno	95
Esquema 3.52	Obtenção da borana vinílica 3.31 a partir de 1-heptino	97
Esquema 3.53	Tentativa de obtenção do iodeto vinílico 3.32 a partir do aldeído 3.57	98
Esquema 3.54	Abordagem para obtenção do dieno 3.30 pela reação de Suzuki de 3.31 com 3.32	98
Esquema 3.55	Aplicação de 3.30 ao recurso mnemônico de Sharples	99
Esquema 3.56	Abordagem para obtenção do ácido pinélico a partir de 3.30	99

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1		
Figura 1.1	<i>Montipora digitata</i>	10
Capítulo 2		
Figura 2.1	<i>Cicuta virosa</i>	21
Figura 2.2	Ampliação da região AB ($\delta=2.54\text{ppm} - 3.26 \text{ ppm}$) do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 2.37 (mistura diastereomérica)	34
Figura 2.3	Ampliação da região AB ($\delta=2.56\text{ppm} - 3.14 \text{ ppm}$) do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 2.37 , após recristalização em éter	35
Figura 2.4	Cromatogramas de CLAE obtidos do composto 2.37	36
Figura 2.5	Espectro de massas de 2.39	37
Figura 2.6	Espectro de RMN de ^1H de 2.39	37
Figura 2.7	Espectro de RMN ^{13}C de 2.39	38
Figura 2.8	Ampliação do espectro de ^{19}F RMN de 2.47 enantiomericamente puro	44
Figura 2.9	Ampliação do espectro de ^{19}F RMN de 2.47 na forma de mistura	45
Capítulo 3		
Figura 3.1	Caule e folha da planta do arroz atacada pela brusone	48
Figura 3.2	<i>Pinellia ternata</i>	53
Figura 3.3	Ampliação da região AB ($\delta=2.56\text{ppm} - 3.16 \text{ ppm}$) do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3.47	73
Figura 3.4	Ampliação da região AB ($\delta=2.56\text{ppm} - 3.16 \text{ ppm}$) do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 2.37 , e seu diastereoisômero	73
Figura 3.5	Espectro de massas de 3.66	77
Figura 3.6	Espectro de RMN de ^1H de 3.66	77
Figura 3.7	Espectro de RMN de ^{13}C de 3.66	78
Figura 3.8	Ampliação da região de $\delta=5.12\text{ppm} - 5.54 \text{ ppm}$, do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3.65	82
Figura 3.9	Ampliação da região de $\delta=1.8\text{ppm} - 5.8 \text{ ppm}$, do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3.65 (dupla irradiação)	82
Figura 3.10	Ampliação da região de $\delta=6.60\text{ppm} - 5.50\text{ppm}$, do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3.66	83

Figura 3.11	<i>Ampliação da região de $\delta=6.60\text{ppm} - 5.50\text{ppm}$, do espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3.67</i>	88
Figura 3.12	<i>Estruturas tridimensionais de 3.59 e trifenilfosfina</i>	89
Figura 3.14	<i>Ampliação da região de $\delta=1.8\text{-}6.8\text{ ppm}$ dos produtos de hidrosetanilação de 3.74</i>	94
Figura 3.15	<i>Espectro de massas da diestanana 3.86</i>	95
Figura 3.16	<i>Espectro de massas de 3.81</i>	96
Figura 3.17	<i>Espectro de massas de 3.90</i>	96

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 2.1 Redução de β -cetossulfóxidos com vários hidretos 30

Tabela 2.2 Deslocamento químico e constante de acoplamento dos hidrogênios AB do sistema ABX de **2.37** 34

Capítulo 3

Tabela 3.1 Tentativas de aplicação da reação de Schlosser para fosfono-ésteres 84

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%ed – excesso diastereomérico
%ee – excesso enantiomérico
Ac – acetil
APA – amino-propilamina, propileno diamina
aq – aquoso
Ar – aril
Bn – benzil
cat - catalítico
CCD – cromatografia em camada delgada
CG – cromatografia em fase gasosa
CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência
CTF – catálise por transferência de fase
d – dubleto
DCC – 1,3-dicicloexil-carbodiimida
DIBAL – hidreto de diisobutil alumínio
DMAP – 4-dimetilamino piridina
DMF – N,N'-dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfóxido
EDA – etilenodiamina
HMPA – hexametilfosforamida
IGF – interconversão de grupo funcional
IV – infravermelho
J – constante de acoplamento
KAPA – 3-aminopropilamideto de potássio
LAH – hidreto de alumínio e lítio
LDA – diisopropilamideto de lítio
LHMDS – hexametildissililamideto de lítio
m – múltiplo
mCPBA – ácido *m*-cloroperbenzóico
Ment – mentil
MS – espectrometria de massas
MTPA – α -metoxi- α -trifluormetilfenilacetato
MTPA-CI – cloreto de α -metoxi- α -trifluormetilfenilacetila

NaHMDS – hexametildissililamideto de sódio

NBS – *N*-bromossuccinimida

***n*-BuLi** – *n*-butil lítio

PCC – clorocromato de piridínio

PDC – dicromato de piridínio

Ph – fenil

PPTS – *p*-tolueno sulfonato de piridínio

***p*-Tol** – *p*-toluol

PTSA – ácido *p*-toluenosulfônico

py – piridina

RMN – ressonância magnética nuclear

s – singleto

***s*-BuLi** – *sec*-butil lítio

t – tripleto

TBAB – brometo de tetrabutil amônio

TBAF – fluoreto de tetrabutil amônio

TBS – *t*-butil-dimetil silano

***t*-BuLi** – *terc*-butil lítio

TFA – ácido trifluoracético

TFAA – anidrido trifluoracético

THP – tetraidropiranol

TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina

TMS – tetrametilsilano ou trimetilsilil

Tos, Ts – tosil, *p*-toluenossulfonil

α – rotação específica

δ – deslocamento químico

RESUMO

Síntese dos Ácidos Montipóricos A e B, Virol C e Ácido Pinélico

Esta tese descreve, em três diferentes capítulos, a preparação de quatro produtos naturais com atividade biológica reconhecida. O primeiro se refere à síntese de dois ácidos carboxílicos diacetilênicos, os ácidos montipóricos A e B, isolados dos ovos do coral duro *Montipora digitata* e que apresentam atividade citotóxica e antibacteriana.

Esquema retrosintético para obtenção dos ácidos montipóricos A e B

Estas sínteses foram alcançadas utilizando-se reações de acoplamento de acetilenos e eterificação por CTF. Reações de transposição de ligação tripla e redução de acetileno terminal por semi-hidrogenação com Lindlar/H₂, ou hidroteluração/transmetalção Te-Li, são discutidas.

O segundo capítulo descreve a síntese do virol C, um diol poliacetilênico análogo à cicutoxina, isolado como um dos componentes tóxicos da planta *Cicuta virosa*. Para isso utilizou-se química de sulfóxidos para indução de quiralidade na formação do estereocentro C-10.

Esquema retrossintético para obtenção do virol C

A união dos fragmentos se deu por reações de Wittig e acoplamento de acetilenos mediado por cobre(I).

O último capítulo é dedicado à descrição das tentativas de obtenção do éster metílico do ácido pinélico, um ácido triidroxiocetadecênico derivado do ácido linoléico. É produzido por certas variedades de arroz, como agente de defesa contra o fungo *Pyricularia orizae* e é relacionado com a qualidade da cerveja, além de ser isolado da planta medicinal *Pinellia ternata*, como um potente adjuvante para a vacina nasal contra *influenza*.

Esquemas retrossintéticos testados para obtenção do ácido pinélico

As tentativas de síntese deste produto foram baseadas em diversas abordagens retrossintéticas, onde a última apresenta reações de redução estereosseletiva de β -ceto-sulfóxidos, acoplamento-cruzado entre fragmentos vinílicos e dihidroxilação de Sharpless.

ABSTRACT

Synthesis of Montiporic Acids A and B, Virol C and Pinellic Acid

This thesis describes, in three different chapters, the synthesis of four natural products with recognized biological activity. The first refers to the synthesis of two diacetylenic carboxylic acids, montiporic acids A and B, which were isolated from eggs of hard coral *Montipora digitata* and have presented cytotoxic and antibacterial activity.

Retrosynthetic scheme of montiporic acids A and B

These synthesis were achieved through reactions of acetylenic coupling and etherification on FTC conditions. Reactions of triple bond transposition and terminal acetylene reduction with Lindlar/H₂ hydrogenation or hydrotelluration/transmetalation Te-Li are discussed.

The second chapter describes the synthesis of Virol C, a polyacetylenic diol analogous of cicutoxin, isolated as a toxic component of *Cicuta virosa*. The chemistry of sulfoxides was used, in order to achieve the desired configuration.

Retrosynthetic scheme of virol C

The union of the fragments was achieved by Wittig and acetylenic coupling reactions.

The last chapter describes the attempts to get the methylic ester of pinellic acid, a trihydroxyoctadecenoic acid, based from linoleic acid. Pinellic acid was produced by some species of rice, as a chemical defense against the fungus *Pyricularia oryzae*; it is related with the quality of beers; and its isolated from *Pinellia ternata*, (a medicinal plant), as a powerful adjuvant against influenza.

Retrosynthetic scheme of pinellic acid

The attempts of the synthesis was based on several retrosynthetic approaches, where the last one uses a stereoselective reduction of β -ketosulfoxide, cross-coupling between vinylic fragments and Sharpless dihydroxylation.

INTRODUÇÃO GERAL

PRODUTOS NATURAIS E A DESCOBERTA DE FÁRMACOS

Desde a antiguidade a humanidade depende da natureza para suprir suas necessidades básicas como alimentação, abrigo, vestuário, transporte, fragrâncias bem como remédios. As plantas constituem a base de um sistema de medicina tradicional que existe há milhares de anos. Os primeiros registros são da Mesopotâmia e datam de aproximadamente 2600 a.C., onde estão relatados aproximadamente 1000 exemplos de derivados de plantas,¹ das quais todas continuam sendo usadas até hoje no tratamento de algumas doenças.

Outras civilizações também se desenvolveram baseadas na utilização de produtos naturais para o tratamento de suas doenças. A medicina egípcia, por exemplo, data de aproximadamente 2900 a.C., apesar do seu principal registro farmacêutico conhecido (o *Ebers Papyrus*, com mais de 700 medicamentos, na maioria plantas) datar de 1550 a.C.²

Outro bom exemplo é a farmacopéia chinesa, que vem sendo documentada extensivamente ao longo dos séculos, com o primeiro registro datando de aproximadamente 1100 a.C. (*Wu Shi Er Bing Fang*, com 52 prescrições de produtos naturais), seguido por trabalhos como os livros sobre ervas *Shennong* (aproximadamente 100 a.C., 365 exemplos) e *Tang* (659 d.C., 850 exemplos).³

Do mesmo modo o sistema “Ayurvedico” indiano data de aproximadamente 1000 a.C. (*Charaka*; *Sushruta* e *Samhitas* com 341 e 516 exemplos respectivamente), que formou a base para o texto primário da medicina tibetana, *Gyu-zhi* (Quatro Tantras) traduzido do sânscrito durante o século 8 d.C.⁴

1. <http://warj.med.br/txt/medicina.asp>, outubro de 2004.

2. <http://www.crystalinks.com/egyptscience2.html>, outubro de 2004.

3. <http://www.alumni.ca/~lijam3j/history.html>, outubro de 2004.

4. a) Rezende, R. *Super Interessante* 2004, 203, 52; b) www.ayurveda.org.br, outubro de 2004.

No ocidente, os gregos contribuíram substancialmente para o desenvolvimento racional do uso de ervas. O filósofo e cientista natural Teofrastus (~300 a.C.) no seu livro “História de Plantas” trata das qualidades medicinais das ervas. Dioscorides, um médico grego (100 d.C.), durante suas viagens com as tropas romanas, registrou cuidadosamente a coleta, estoque e uso das ervas medicinais, e é considerado por muitos como sendo o mais importante representante da “ciência das ervas medicinais” da antiguidade. Galeno (130-200 d.C.), que praticava e ensinava medicina em Roma e que publicou não menos do que trinta livros sobre esse assunto, é bem conhecido por suas prescrições e fórmulas complexas, contendo muitas vezes dúzias de ingredientes (os assim chamados “galênicos”).⁵

Durante a idade média, os monastérios em países como Inglaterra, Irlanda, França e Alemanha preservaram o remanescente do conhecimento greco-romano. No entanto, foram os árabes os responsáveis pela preservação e expansão de muitas dessas habilidades por incluir o uso dos seus próprios recursos, juntamente com ervas indianas e chinesas desconhecidas do mundo greco-romano. Os árabes foram os primeiros a estabelecer suas próprias farmácias no século XVIII, e o farmacêutico, médico, filósofo e poeta persa Avicena contribuiu muito com a farmácia e a medicina através de trabalhos como *Canon Medicinæ*, considerado como a codificação final de toda a medicina greco-romana. Este e muitos outros trabalhos foram formalmente codificados no Reino Unido pela publicação em 1618 da *London Pharmacopeia*.⁶

Os metabólitos secundários produzidos por plantas, tiveram um papel fundamental no desenvolvimento da química orgânica sintética moderna desde que, historicamente, o desenvolvimento da química orgânica ocorreu paralelamente ao estudo de plantas, principalmente a partir do século XIX, quando foram registrados os primeiros estudos sobre plantas com base científica. Estes estudos resultaram no isolamento de alguns princípios ativos de plantas, já conhecidas como medicinais. Desses estudos foram obtidas

5. <http://warj.med.br/hp.asp>, outubro de 2004.

6. a) Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1995**, 40, 1585; b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215-234.

algumas substâncias que se consagraram como princípios ativos eficazes, como a estricnina, a morfina, a quinina, a cânfora e a atropina. O isolamento dessas substâncias foi seguido pelo que pode ser considerado o primeiro produto natural comercial na forma pura, a morfina, por E. Merck em 1826 e o primeiro fármaco semi-sintético baseado em produto natural, a aspirina, por Baeyer em 1899.⁷

Princípios ativos isolados de plantas medicinais

Como mencionado acima, os produtos naturais têm formado a base para sistemas de medicina tradicional que vem sendo usados por milhares de anos em países como China e Índia. O uso de plantas na medicina tradicional de muitas outras culturas também tem sido bem documentado e continua a desempenhar um papel importante. É estimado pela Organização Mundial de Saúde que aproximadamente 80% dos habitantes do mundo contam principalmente com a medicina tradicional para seus primeiros cuidados médicos. Para os 20% restantes da população, residente principalmente nos países desenvolvidos, os produtos naturais também desempenham um papel importante. A análise das prescrições aviadas pelas farmácias comunitárias nos EUA de 1959 a 1980 indica que aproximadamente 25% contêm extratos de plantas ou princípios ativos derivados de plantas superiores. Correntemente, pelo menos 119 substâncias químicas, derivadas de 90 espécies de plantas ,

7.Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Quím. Nova* **2001**, 105-111.

podem ser consideradas como fármacos importantes em uso em um ou mais países. Desses 119 fármacos, 74% foram descobertos de estudos químicos direcionados ao isolamento de substâncias ativas de plantas usadas na medicina tradicional. Um estudo mais recente usando dados de prescrição norte-americanos de 1993, demonstrou que mais de 50% dos fármacos mais prescritos nos EUA contém um produto natural como princípio ativo ou como precursor na síntese ou no *design* deste.¹

A enorme variedade e complexidade de metabólitos secundários biossintetizados pelas plantas teriam se formado e evoluído como mecanismo de defesa desses vegetais às condições ambientais e de adaptação e regulação. Desta forma as plantas constituem-se num enorme laboratório de síntese orgânica, fruto de milhões de anos de evolução e adaptação sobre a terra. Outra característica interessante é a produção de substâncias enantiomericamente puras. Todo químico sintético sabe da dificuldade de se produzir uma síntese assimétrica no laboratório, e que a natureza a realiza de maneira ímpar.

Cabe ressaltar também que o grande desenvolvimento de técnicas analíticas de separação e elucidação estrutural nas últimas três décadas, permitiu o conhecimento de cerca de 50000 metabólitos secundários isolados de angiospermas, muitos dos quais ainda sem avaliação do seu potencial farmacológico.

A indústria farmacêutica motivada em parte pela descoberta de quimioterápicos eficazes como a vimblastina, vincristina, podofilina e os análogos etoposídeo e teniposídeo, camptotecina e taxol, reativou o interesse pelos medicamentos de origem vegetal, inclusive substâncias com estruturas moleculares complexas. Fundamentada nesse princípio a indústria farmacêutica vem aplicando grandes investimentos em pesquisas de bioprospeção, mesmo tendo em conta que a pesquisa de novos fármacos é um mercado de alto risco. De acordo com a *Pharmaceutical Research and Manufactures of América (PhRMA)* dentre 5000-10000 candidatos a fármacos, apenas um passa para a fase de testes pré-clínicos e clínicos e é submetido à aprovação do FDA para a comercialização.⁸

8. Littlehales, C. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 749.

vincristina

etoposídeo

camptotecina

taxol

Quimioterápicos de origem natural

No Brasil, onde a diversidade biológica sugere um grande potencial referente à descoberta de novos produtos naturais bio-ativos, fica claro que a indústria farmacêutica precisa ser viabilizada através investimentos em pesquisa básica e desenvolvimento. Atualmente a imensa maioria das empresas multinacionais sediadas no Brasil desenvolve a pesquisa em seus países sede. A universidade brasileira já se encontra engajada na área de produtos naturais, síntese química e química farmacêutica. Para o desenvolvimento real da indústria farmacêutica no país existe, portanto, a necessidade de se estabelecerem redes cooperativas entre a indústria e universidade e nesta última uma associação multidisciplinar entre a química, biologia molecular, bioquímica, farmacologia, toxicologia, medicina entre outras, áreas essas que constituem a base da química farmacêutica.

Capítulo 1 - Ácidos Montipóricos A e B

1.1. Introdução

1.1.1. Ácidos Montipóricos e outros Poliacetilenos de Origem Marinha

A química de produtos naturais marinhos iniciou-se nos anos 70, teve um rápido desenvolvimento durante os anos 80, que continuou nos anos 90. Podem ser citados três caminhos paralelos na química de produtos naturais marinhos: toxinas marinhas, ecologia química marinha e produtos marinhos com atividade farmacológica (*marine biomedicals*).⁹

A pesquisa sobre compostos bioativos é o principal propulsor da química de produtos naturais marinhos. Muitos estão sob investigação objetivando o desenvolvimento de fármacos comerciais, apesar de até agora não haver nenhum que tenha atingido este *status*. Um exemplo é a briostatina 1, **1.1**, produto isolado em quantidades muito pequenas do briozoário *Bugula neritina*,¹⁰ que se encontra na fase 2 de triagem clínica como agente anticâncer (*esquema 1.1*).

Esquema 1.1

1.1 - BRIOSTATINA 1

9. Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 1.

10. a) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6846; b) <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00003993>, outubro de 2004; c) Evans, D. A; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.

Dentre os diversos produtos oriundos de organismos marinhos, descritos na literatura nos últimos anos, encontram-se alguns compostos poliacetilênicos.¹¹ Estes compostos têm despertado interesse devido ao grande espectro de bio-atividades como atividade antimicrobiana,¹² citotóxica,¹³ inibitória de enzimas¹⁴ e anti-HIV.¹⁵

Como exemplos podem ser citados os adociacetilenos (1.2-1.5), poliacetilenos biologicamente ativos extraídos da esponja marinha *Adocia* sp. (esquema 1.2).

Esquema 1.2

O adociacetileno A apresenta atividade antibiótica (*E. coli* e *B. subtilis*). Os adociacetilenos A, C e D apresentaram atividade inibitória de adesão

11. a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 223; b) Guo, Y.; Gavagnin, M.; Trivellone, E.; Cimino, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13261; c) Fusetani, N.; Kato, Y.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2771.

12. a) Fusetani, N.; Shiragaki, T.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4313-4314; b) Tada, H.; Yasuda, F. *Chem. Lett.* **1984**, 779.

13. Wright, A. M.; McConnell, O. J.; Kohmoto, S.; Lui, M.S.; Thompson, W.; Snader, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1377.

14. Fusetani, N.; Sugano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4311.

15. Isaacs, S.; Kasman, Y.; Loya, S.; Hizi, A.; Loya, Y. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10435.

tumoral.¹⁶ Também isolado desta mesma fonte, além de anteriormente encontrado na esponja *Petrosia sp.*, o petrosinol (**1.6**)¹⁷ apresenta estrutura semelhante aos adociacetilenos (*esquema 1.3*).

Esquema 1.3

PETROSINOL, 1.6

Alguns exemplos mais recentes são caliberina B (**1.7**), calipentaína (**1.8**) e calitetraína (**1.9**) (*esquema 1.4*), isolados da esponja *Callyspongia sp.*,¹⁸ e os calitrióis (**1.10** e **1.11**) e seus derivados mono e dissulfato (calisponginas A e B, **1.12**, **1.13**), isolados da esponja marinha *Callyspongia truncata* (*esquema 1.5*).¹⁹

Esquema 1.4

Caliberina B, 1.7

Calipentaína, 1.8

Calitetraína, 1.9

16. Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Tajima, H.; Wang, W.; Aoki, S.; Nakagawa, S.; Mayumi, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 720.

17. A síntese do petrosinol foi iniciada em nosso laboratório. Ver também ref. 4a.

18. Umeyama, A.; Nagano, C.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 131.

19. Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 126.

Esquema 1.5

Enquanto os corais moles têm sido extensivamente pesquisados desde a década de 60, os chamados corais duros têm recebido pouca atenção por parte dos químicos orgânicos.²⁰ Isto se deve ao fato de que corais duros são constituídos praticamente por esqueletos calcários que supostamente inviabilizam a extração de compostos orgânicos. No entanto, em 1990, Higa *et al.* isolaram quatro novos poliacetilenos de três espécies diferentes de corais de recife, que demonstraram atividade antimicrobiana e ictiotoxicidade²¹ (esquema 1.6).²²

Esquema 1.6

20. Existem apenas alguns artigos dedicados aos metabólitos secundários de corais duros. Ver: Alam, M.; Sanduja, R.; Wellington, G. M. *Heterocycles* **1988**, 27, 719; Sanduja, R.; Alam, M.; Wellington, G. M. *J. Chem. Res.(S)* **1986**, 450; Sanduja, R.; Martin, G. E.; Weinheimer, A. J.; Alam, M.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. J. *Heterocycl.Chem.* **1984**, 21, 845; Fusetani, N.; Asano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Comp. Biochem. Physiol.* **1986**, 85B, 845; Sakai, R.; Higa, T. *Chem. Lett.* **1987**, 127.

21. Toxicidade contra peixes.

22. Higa, T.; Tanaka, J.; Kohagura, T.; Wauke, T. *Chem. Lett.* **1990**, 145.

Apesar dos álcoois **1.16** e **1.17** apresentarem atividade contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* sp. e *Cladosporium* sp., os ésteres **1.14** e **1.15** mostraram-se inativos contra os mesmos microorganismos. Estes compostos foram isolados por cromatografia de uma amostra do coral *Montipora* sp. Os compostos **1.14** e **1.17** foram encontrados também na amostra de *M. mollis* enquanto **1.16** e **1.17** na amostra de *Pectinia lactuca*.

Corais de recife são ricos em lipídeos, representando entre 9-47% do seu peso seco. Estes lipídeos são derivados principalmente da liberação de fontes de carbono fixado fotossinteticamente por algas simbiotes e são metabolizados para a geração de energia ou para a formação de plânula²³ e ovos.²⁴

Montipora digitata (figura 1.1) é um coral de recife que se reproduz duas vezes ao ano, liberando um emaranhado de ovos e espermatozóides na época da desova. Este emaranhado flutua até a superfície onde então os ovos e os espermatozóides são liberados separadamente. Alguns álcoois poliacetilênicos são então liberados pelos ovos para atrair os espermatozóides e desta forma reduzir a incidência de hibridização entre diferentes espécies de *Montipora*.²⁵

Figura 1.1 *Montipora digitata*

23. Larva de celenterado

24. Oku, H.; Yamashiro, H.; Onaga, K.; Iwasaki, H.; Takara, K. *Fisheries Sci.* **2002**, 68, 517.

25. Coll, J.C.; Bowden, B. F.; Meehan, G. V.; Konig, G. M.; Carrol, A. R.; Tapiolas, D. M.; Aliño, P. M.; Heaton, A.; De Nys, R.; Leone, P. A.; Maida, M.; Aceret, T. L.; Willis, R. H.; Babcock, R. C.; Willis, B. L.; Florian, Z.; Clayton, M. N.; Miller, R. L. *Mar. Biol.* **1994**, 118, 177.

O grande número de ovos liberados pelo coral levou Fusetani et al. a examinar os constituintes bioativos capazes de constituir defesa química contra predadores. Desta forma em 1996, isolaram e caracterizaram os ácidos montipóricos A e B (**1.18**, **1.19**) como componentes antibacterianos dos ovos do coral *Montipora digitata* (esquema 1.7).²⁶

Esquema 1.7

Estes ácidos foram isolados por cromatografia da fração solúvel em CH_2Cl_2 do extrato etanólico (aq.) dos ovos congelados e tiveram suas estruturas elucidadas através de dados espectroscópicos. Os ácidos montipóricos A e B (**1.18** e **1.19**) não mostraram somente atividade antibacteriana contra *Escherichia coli*, como também citotoxicidade contra células leucêmicas P-388 (*murine leukemia cells*) com valores de IC_{50} de 5,0 e 12,0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

1.1.2. Reações de Acoplamento de Acetilenos

Existem duas reações clássicas de acoplamento de alquinos: reação de Glaser e acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz. A primeira, descoberta por Glaser em 1869, consiste no acoplamento oxidativo de um acetileno (como feniletino, **1.20**) na presença de cloreto cúprico (CuCl_2) em meio básico, para gerar um diino, **1.21** (esquema 1.8).²⁷

26. Fusetani, N.; Toyoda, T.; Asai, N.; Matsunaga, S.; Maruyama, T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 796.

27. Glaser, C. *Ber.* **1869**, *2*, 422.

Esquema 1.8

Este método foi expandido com algumas modificações por Hay.²⁸ No procedimento de Hay, ar ou oxigênio puro é passado através de uma solução do acetileno contendo uma quantidade catalítica de sal de cobre(I) em um solvente capaz de complexar cobre, como piridina ou TMEDA.

A metodologia descoberta por Cadiot e Chodkiewicz, em que um acetileno (como **1.22**) reage com um 1-bromoalquino (como **1.23**), na presença de cloreto de cobre e uma amina alifática permite o acesso a diinos assimétricos (**1.24**) (esquema 1.9).²⁹

Esquema 1.9

Esta reação ocorre rapidamente, a temperaturas em torno de 30°C, e por se tratar de uma reação exotérmica pode ser monitorada facilmente pela observação da temperatura.

A principal reação paralela (formação de um diino simétrico a partir do bromoalquino e Cu⁺) pode ser suprimida mantendo-se a concentração de bromoalquino baixa. Esta reação é mais problemática no caso de acetilenos com acidez relativamente baixa, como alquil alquinos.

Também é possível o acoplamento de derivados de alquínil-cobre com haletos de arila ou outros substratos aromáticos.³⁰

28. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

29. a) Chodkiewicz, W.; Cadiot, P.; *Compt. Rend.* **1955**, 241, 1055; b) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim.* **1957**, 2, 819.

30. Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill International Editions: New York, 1994; capítulo 13, 1439.

1.2. Objetivo

Baseado na estrutura e atividades biológicas dos ácidos montipóricos A e B (**1.18** e **1.19**), o objetivo deste trabalho foi a síntese destes dois ácidos como parte de um programa de síntese de produtos poliacetilênicos naturais. Para tanto foram empregadas técnicas de heteroacoplamento, semi-hidrogenação e transposição de acetilenos, eterificação por CTF e hidrólise de ésteres, entre outras.

1.3. Análise Retrossintética

Os ácidos montipóricos A e B (**1.18** e **1.19**) foram submetidos à mesma abordagem retrossintética, tendo como fragmentos básicos um acetileno (**1.29** e **1.30**), álcool propargílico (**1.28**) e bromoacetato de etila (**1.25**) (*esquema 1.10*).

Esquema 1.10

A diferença principal na abordagem dos dois ácidos se dá na confecção dos fragmentos acetilênicos **1.29** (montipórico A) e **1.30** (montipórico B). Enquanto **1.29** pode ser obtido comercialmente, ou em última análise pela

fragmentação em *synthons* de simples obtenção (haloheptano e acetileno), a fragmentação de **1.30** se mostra um pouco mais complexa (*esquema 1.11*).

Esquema 1.11

A conversão retrossintética mais lógica de **1.32** parece ser a transformação da ligação dupla em tripla. Já o acetileno **1.33**, poderia ser obtido por pelo menos duas abordagens diferentes. A primeira (fragmentação *a*, *esquema 1.11*), apesar de ser mais coerente do ponto de vista retrossintético, traria algumas complicações práticas tal como a obtenção do produto difuncionalizado **1.34**. A segunda (conversão *b*), mesmo não parecendo tão lógica, parte de substratos mais simples (álcool propargílico, **1.28**, e bromoexano, **1.36**). Uma alternativa que a primeira vista parecia pouco prática se mostrou bastante válida, foi a desconexão de **1.32** entre carbonos sp^3 , que resultou como fragmentos básicos o 6-bromoexano-1-ol, **1.38** e o brometo de alil magnésio **1.37**.

1.4. Resultados e Discussão

Este trabalho já foi descrito e brevemente discutido em artigo publicado.³¹ No entanto, pela necessidade de se caracterizar alguns intermediários de forma mais completa, as substâncias-alvo foram sintetizadas novamente e algumas etapas modificadas, com intenção de se otimizar as sínteses. Desta forma, as seqüências reacionais são descritas aqui conforme as modificações mais recentes, e não necessariamente como na publicação anterior.

Partindo do álcool propargílico (**1.28**), este foi halogenado na porção acetilênica com solução aquosa de hipobromito de sódio, gerando o 3-bromo-prop-2-in-1-ol (**1.39**).³² **1.39** foi acoplado com 1-nonino, **1.29** (comercial ou obtido a partir do heptaldeído^{33,34}), com Cu(I) em pirrolidina,³⁵ formando o álcool diacetilênico **1.26** (esquema 1.7).

Esquema 1.12

a) NaOH (aq.), Br₂, <5°C, 91%; b) **1.29**, pirrolidina, CuI (10mol%), 88%.

A reação de halogenação do álcool propargílico realizada desta forma, apresenta vantagens em relação à metodologia que emprega *n*-BuLi e o halogênio³⁶: é menos trabalhosa (não há necessidade de proteção da hidroxila ou utilização de dois equivalentes de base); não necessita de atmosfera inerte ou temperaturas muito baixas; utiliza reagentes mais baratos; dispensa purificação posterior além de apresentar melhor rendimento.

31. Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9215.

32. Saalfank, R.W. et.al.. *Liebigs Ann.* **1996**, 171.

33. O heptaldeído foi reduzido com NaBH₄, o álcool formado bromado com PBr₃ e este reagiu com complexo LiCCH.EDA, conforme descrito em literatura (referência 25).

34. Smith, W. N.; Beumel, O. F., Jr. *Synthesis* **1974**, 441.

35. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.

36. Metodologia empregada no trabalho publicado, referência 21.

Dando prosseguimento, **1.26** foi tratado com bromo-acetato de etila (**1.25**) em condições de catálise por transferência de fase (CTF), empregando-se como catalisador $(n\text{-Bu})_4\text{NHSO}_4$.³⁷ Após hidrólise, o éster obtido fornece como produto o ácido montipórico A (**1.18**), em 76% de rendimento final (partindo do álcool propargílico), com um rendimento médio de 91% (*esquema 1.13*).

Esquema 1.13

A síntese do ácido montipórico B iniciou-se com a reação entre o derivado de lítio do álcool propargílico (**1.28**) e o 1-bromoexano (**1.36**),³⁸ formando o derivado **1.35**. Este foi submetido a uma reação de transposição prototrópica da ligação tripla empregando-se KAPA,³⁹ gerando o álcool acetilênico terminal **1.33** (*esquema 1.14*).

Esquema 1.14

37. Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 40, 2967.

38. Cossy, J.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 573.

39. Abrams, S. R. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1333.

O sistema KAPA/APA funciona como uma “superbase”, promovendo rapidamente reações prototrópicas, como no caso, a migração da ligação tripla central para a posição terminal da molécula (*acetylene zipper*, *esquema 1.15*).⁴⁰

Esquema 1.15

A redução do acetileno terminal **1.33** à olefina não se mostrou tão simples como o esperado. As primeiras tentativas de redução catalítica resultavam exclusivamente no produto saturado, o que levou à busca de formas alternativas de se promover esta conversão. A técnica escolhida foi a hidroteluração de **1.33** para a obtenção dos teluretos vinílicos regioisoméricos **1.40** e **1.41**,^{41,31} que foram posteriormente transmetalados com *n*-BuLi e hidrolisados, fornecendo o álcool desejado **1.42** (*esquema 1.16*).

Esquema 1.16

a) (*n*-BuTe)₂, NaBH₄, THF, 80%; b) i. *n*-BuLi, THF, -78°C, ii. NH₄Cl, 97%.

40. Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 891

41. a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661; b) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis*, **1997**, 373.

Apesar dos bons resultados obtidos com esta metodologia, a semi-hidrogenação catalítica continuou sendo objeto de estudo e as condições ideais de reação foram encontradas (*esquema 1.17*).⁴²

Esquema 1.17

a) cat. de Lindlar (5mg/mmol), H₂ (2 atm), quinolina, hexano, 92%.

Foi verificado que era possível evitar a hidrogenação total do acetileno diminuindo a quantidade de quinolina e o tempo reacional. Isto trouxe algumas vantagens:

- evitou-se dois passos reacionais mais complicados;
- evitou-se a utilização do reagente de telúrio que necessitava ser produzido;
- as duas etapas de purificação por coluna cromatográfica foram reduzidas a apenas uma filtração;
- houve um ganho de rendimento [92% da hidrogenação (*esquema 1.17*) contra 78% rendimento das etapas de hidroteluração e transmetalção/hidrólise (80% e 97%, *esquema 1.16*)].

Alternativamente, obteve-se o álcool **1.42** reagindo o bromo-álcool **1.38**⁴³ com excesso de brometo de alil magnésio⁴⁴, catalizado por tetraclorocuprato de

42. a) Lindlar, H.; Dubius, R. *Organic Synthesis* **1966**, 46, 89-92; b) Marvell, E. N.; Li, T. *Synthesis*, **1973**, 457-468; Corey, E. J.; De, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2735.

43. Este produto foi obtido por monobromação do 1,6-hexanodiol. Ver: Kang, S; Kim, W; Mom, B. *Synthesis* **1985**, 1161.

44. A solução de brometo de alil magnésio foi feita segundo procedimento descrito em: Grummit, O.; Budewitz, E. P.; Chudd, C. C. *Organic Syntheses* **1956**, 36, 60, e pode ser titulada conforme: Gilman, H.; Zoellner, E. A.; Dickey, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1577.

lítio⁴⁵. A reação se mostrou extremamente simples e limpa, e resultou no produto desejado em menos etapas e com maior rendimento. (*esquema 1.18*).

Esquema 1.18

a) brometo de alil magnésio (**1.37**) (~1M em éter), excesso, Li_2CuCl_4 , THF, t.a. 75%.

O álcool **1.42** foi tratado com trifenilfosfina/iodo, na presença de imidazol e o iodeto formado (**1.32**) foi submetido à reação com acetileto de lítio, fornecendo o enino **1.30** (*esquema 1.19*).

Esquema 1.19

a) PPh_3 , I_2 , imidazol, THF: CH_3CN (3:1), 95%; b) LiCCH_3 .EDA, DMSO, 90%.

As reações a partir deste passo ocorreram de forma análoga ao ácido montipórico A: acoplamento mediado por Cu(I) com álcool bromo-propargílico **1.39** (*esquema 1.12*) e reação sob condições de CTF com bromo acetato de etila seguido de hidrólise do éster. Desta forma obteve-se o ácido montipórico B (**1.19**) em 43% de rendimento, com um rendimento médio de 89% (*esquema 1.20*).

Esquema 1.20

a) **1.39**, pirrolidina, CuI (10mol%), 86%; b) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $(n\text{-Bu})_4\text{NHSO}_4$, KOH , benzeno; c) i. KOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; ii. H^+ , 91%.

45. Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 82.

1.5. Comentários Finais

Os ácidos montipóricos foram sintetizados pela primeira vez, de forma satisfatória, utilizando-se técnicas relativamente simples. Alguns pontos foram revistos em relação ao trabalho publicado, como por exemplo a utilização do fragmento halogenado **1.39**, que trouxe como vantagem não somente o uso de uma técnica mais apropriada de halogenação de acetilenos, como a redução de um passo na síntese do ácido montipórico A.⁴⁶ Na síntese do ácido montipórico B, a substituição da técnica de hidroteluração/transmetalacão pelo passo único de semi-hidrogenação com Lindlar/H₂ facilitou as etapas de purificação, reduzindo o tempo e o número de passos reacionais e melhorando o rendimento total. Uma melhora ainda maior pôde ser observada com a obtenção direta do non-8-en-1-ol, **1.42**, a partir do bromo-álcool e brometo de alil magnésio.

46. No trabalho publicado (ref. 21) foram utilizados como fragmentos halogenados o iodo-nonino para a síntese do ácido montipórico A e o 3-iodo-2-propin-1-ol para a síntese do montipórico B. A utilização de apenas um derivado halogenado, comum às duas sínteses (no caso o 3-bromo-2-propin-1-ol, **1.39**) desobrigou a halogenação do nonino.

Capítulo 2 - Virol C

2.1. Introdução

2.1.1. Virol C e outros Poliacetilenos isolados da *Cicuta virosa*

A *Cicuta virosa* (Umbeliferae) é uma planta tóxica, largamente distribuída em regiões temperadas (*figura 2.1*). Seu principal componente tóxico é a cicutoxina (**2.1**), a qual foi isolada em 1915 por Jacobson⁴⁷ e teve sua estrutura planar elucidada em 1953 por Anet *et al.*⁴⁸

Figura 2.1 *Cicuta virosa*

Em 1995, Wittstock *et al.* descreveram o isolamento de onze C₁₇-poliacetilenos relacionados à cicutoxina, **2.1**, das partes aéreas e subterrâneas da cicuta (*esquema 2.1*).⁴⁹

47. Jacobson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 916.

48. Anet, E. F. L. J.; Silk, M. H.; Trippett, S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 309.

49. Wittstock, U.; Hadaček, F.; Wurz, G.; Teuscher, E.; Greger, H. *Planta Med.* **1995**, 61, 439.

Esquema 2.1

Foi em 1999 que Ohta *et al.* descreveram o isolamento, configuração absoluta e toxicidade aguda da cicutoxina (**2.1**), isocicutoxina (**2.2**) e viróis A (**2.3**) e C (**2.10**) da *Cicuta virosa* (esquema 2.2).⁵⁰

Esquema 2.2

50. Ohta, T.; Uwai, K.; Kikuchi, R.; Nozoe, S.; Oshima, Y.; Sasaki, K.; Yoshizaki, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12087.

Neste mesmo ano, Oshima *et al.* publicaram a primeira síntese dos viróis A (**2.3**), B (**2.11**) e C (**2.10**), usando blocos de construção 3-hidróxi-1-alquínicos, acoplamento de acetileno com cloreto de vinila catalisado por Pd(0)-Cul e heteroacoplamento de acetilenos mediado por Cu(I), confirmando a configuração *S* (esquema 2.3).⁵¹

Esquema 2.3

Posteriormente, alguns outros trabalhos foram elaborados explorando a atividade biológica destes compostos. Em 2000, Oshima *et al.* publicaram um trabalho a respeito da relação estrutura-atividade envolvida na toxicidade aguda dos análogos da cicutoxina, indicando que o comprimento e

51. Oshima, Y.; Uwai, K.; Sugihara, T.; Ohta, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9469.

estereoquímica da ligação π conjugada e os grupos funcionais oxigenados são importantes para esta atividade (esquema 2.4).⁵²

Em 2001, o mesmo autor publicou um trabalho abordando o mecanismo de ação destes compostos sobre o sistema nervoso central. Utilizou o virol A (**2.3**) como modelo, visto que estudos com a cicutoxina são dificultados por sua baixa estabilidade química.⁵³ Finalmente em 2003, após a conclusão do trabalho descrito nesta tese, outra síntese foi descrita por Sabitha *et al.*, baseada em duas abordagens retrosintéticas, onde a configuração do carbono 10 é obtida por uma epoxidação de Sharpless (esquema 2.5)⁵⁴

52. Uwai, K.; Ohashi, K.; Takaya, Y.; Ohta, T.; Tadano, T.; Kisara, K.; Shibusawa, K.; Sakakibara, R.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4508.

53. Uwai, K.; Ohashi, K.; Takaya, Y.; Oshima, Y.; Furukawa, K.; Yamagata, K.; Omura, T.; Okuyama, S. *Brain Research* **2001**, 889, 174.

2.1.2. Sulfóxidos Quirais

O enxofre é encontrado em diversos compostos orgânicos com diferentes estruturas e arranjos estéricos. O principal critério utilizado para classificar estes compostos é o número (N) de ligantes. Segundo este critério, os compostos de organo-enxofre são divididos em seis classes com N=1 a 6. Os compostos de organo-enxofre monocoordenados (N=1) não são interessantes do ponto de vista da quiralidade no enxofre. Da mesma forma, os compostos dicoordenados (N=2) apresentam uma estrutura angular, que não pode ser um centro quiral. A única exceção conhecida é a sulfenamida **2.13**, que devido a um caráter parcial de dupla na ligação nitrogênio-enxofre, apresenta quiralidade axial (*esquema 2.6*).

Esquema 2.6

Compostos de enxofre tetracoordenados (N=4), que contêm o par de elétrons livre como um ligante “fantasma”, bem como os compostos pentacoordenados (N=5), possuem uma estrutura bipiramidal trigonal (**2.14**). Um nome comum, sulfurana, é geralmente aceito para esses compostos altamente coordenados. O primeiro exemplo de uma sulfurana oticamente ativa foi a clorossulfurana **2.15**, preparada por Martin e Balthazor (*esquema 2.7*).⁵⁵

Esquema 2.7

54. Sabitha, G.; Reddy, C. S.; Srihari, P.; Yadav, J. S. *Synthesis* 2003, 17, 2699.

55. Martin, J. C.; Balthazor, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 152.

Nos compostos de enxofre hexacoordenados (N=6) o arranjo octaédrico dos ligantes é caracterizado pela estrutura **2.16**. Até agora, nenhum composto oticamente ativo deste tipo foi descrito na literatura.⁵⁶

Compostos de enxofre com número de ligantes N=3 podem adotar uma estrutura trigonal planar ou trigonal piramidal. Apesar de três diferentes substituintes distribuídos de forma planar ao redor de um átomo de enxofre não ser condição suficiente para a quiralidade, são quirais e configuracionalmente estáveis os compostos de enxofre piramidais (**2.17**) contendo três diferentes ligantes e o par de elétrons livre ocupando a quarta posição de um tetraedro distorcido. Esta estabilidade configuracional se dá pela grande porcentagem de caráter s e pelo comprimento das ligações ao redor do átomo de enxofre. Fazem parte da classe de compostos de enxofre tricoordenados quirais os sais de sulfônio, $R'R''R'''S^+A^-$, compostos sulfinílicos, $R'R''S=O$, e compostos iminossulfinílicos, $R'R''S=NR$.⁵¹

Os ácidos sulfinílicos (**2.18**) são aquirais devido à troca rápida de próton entre as suas duas formas enantioméricas. No entanto, um grande número de compostos quirais tricoordenados de enxofre podem ser derivados destes, tais como sulfinatos (**2.19**), tiosulfinatos (**2.20**), sulfinamidas (**2.21**), sulfóxidos (**2.22**), sais de sulfoxônio (**2.23**) e seus imino-análogos (*esquema 2.8*).

Esquema 2.8

56. Mikołajczk, M.; Drabowicz, J.; Kiełbasiński, P. *Chiral Sulfur Reagents*; CRC Press LL: Florida, 1997; capítulo 1 e 3.

Entre todos, os sulfóxidos são a classe de compostos de organo-enxofre quirais mais amplamente utilizados em síntese assimétrica. Sua aplicação como *synthons* quirais se deve principalmente a estabilidade,⁵⁷ acessibilidade e alta indução assimétrica do grupo sulfinílico quiral. A eficácia dos sulfóxidos na indução assimétrica é devida às diferenças estéricas e estereoeletrônicas entre os substituintes do átomo de enxofre, que permitem a diferenciação das faces diastereotópicas de centros reacionais próximos ou mesmo distantes.⁵⁸

Existem atualmente diversos métodos para se obter sulfóxidos oticamente ativos e estes podem ser divididos em: resolução ótica;⁵⁹ oxidação assimétrica (química e enzimática) e síntese assimétrica.

Os primeiros exemplos de oxidação assimétrica de sulfetos a sulfóxidos foram relatados independentemente por Kagan⁶⁰ e Modena⁶¹ em 1984, utilizando um reagente de epoxidação de Sharpless modificado. O método de Kagan foi aplicado na síntese em larga escala do sulfóxido biologicamente ativo RP 73163.⁶² Apesar da oxidação assimétrica ser um método importante, a abordagem mais amplamente utilizada para se obter sulfóxidos enantiomericamente puros é a síntese de Andersen, baseada na substituição nucleofílica de um sulfinato diastereomericamente puro com um reagente de Grignard, reação esta que ocorre com total inversão de configuração no enxofre (*esquema 2.8*).⁶³

57. As exceções são os sulfóxidos alílicos, pois racemizam facilmente a temperatura ambiente via rearranjo [2,3]-sigmatrópico. Ver: Tang, R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2100.

58. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.

59. a) Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikołajczk, M.. *The Chemistry of Sulfones e Sulfoxides*; Patai, S., Rappoport, Z., Stirling, C. J. M., Eds.; John Willey & Sons: New York, **1988**; pg 233; b) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3633; c) Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K. *Synthesis* **1994**, 1249.

60. Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.

61. Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.

62. Pichen, P.; France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Thompson, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 485.

63. a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637. c) Solladié, G.; Hutt, J.; Giardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

Esquema 2.9

Este método tem sido extensivamente usado para a síntese de aril e alquil sulfóxidos, e a utilização de outros nucleófilos organometálicos funcionalizados tem dado origem a diversos sulfóxidos enantiomericamente puros.^{64,65}

β -Ceto sulfóxidos são facilmente obtidos pela reação entre ânions α -sulfinílicos e ésteres ou nitrilas⁶⁶. Este procedimento foi primeiramente descrito por Corey⁶⁷ para síntese de sistemas racêmicos e usado por Kunieda⁶⁸ para preparar (R)- α -(*p*-toluilsulfinil)-acetofenona (**2.26**), a partir de benzoato de etila e (+)-(R)-metil *p*-toluilsulfóxido (**2.25**, *esquema 2.10*) obtido pela síntese de Andersen.⁵⁸ Por anos este tem sido o método mais amplamente utilizado para a obtenção de uma grande variedade de β -ceto sulfóxidos enantiomericamente puros, apesar da existência de métodos alternativos.⁶⁹

64. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

65. Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961.

66. Vleggaar, R.; Zeevaart, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9301.

67. a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866. b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

68. Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.

69 Schneider, F.; Simon, R. *Synthesis* **1986**, 582.

Esquema 2.10

A transformação mais importante dos β -ceto sulfóxidos é a sua redução a β -hidróxi sulfóxidos. A redução leva a produtos diastereoméricos em proporção que depende do agente redutor utilizado (*esquema 2.11*).

Esquema 2.11

*Os descritores R e S indicados são somente ilustrativos, pois dependem do grupamento R utilizado.

A estereosseletividade da redução de β -ceto sulfóxidos foi primeiramente investigada por Annunziata e Cinquini, com NaBH_4 e LiAlH_4 .⁷⁰ Este processo de redução foi analisado e estendido a diferentes agentes redutores por Solladié.⁷¹

Estudos recentes sobre a seletividade da redução de β -ceto sulfóxidos cíclicos e acíclicos levaram a algumas conclusões mecanísticas gerais, descritas a seguir (*esquema 2.12, tabela 2.1*).⁷²

70. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 1687.

71. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.

72. Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120.

Tabela 2.1 Redução de β -ceto sulfóxidos com vários hidretos

Ar	R	Proporção de produto (R_c, R_s):(S_c, R_s)			
		NaBH ₄	LiAlH ₄	DIBAL	DIBAL/ZnCl ₂
Ph	<i>p</i> -Tol	41:59	84:16	5:95	95:5
Ph	Me	45:55	64:36	16:84	80:20
2-Py	<i>p</i> -Tol	44:56	56:44	0:100	44:56
2-Py	<i>p</i> -Tol	52:48	63:37	0:100	50:50

1. Nas reduções de β -ceto sulfóxidos com DIBAL, uma espécie associada Al-O=S é pré-formada; neste aduto, a transferência intramolecular de hidreto ocorre através de um estado de transição tipo cadeira (*esquema 2.11*, a partir de **D**), cuja estabilidade é responsável pela alta estereosseletividade.
2. As reduções com hidreto na presença de ZnCl₂ ocorrem nas espécies queladas ao Zn (**E** e **F**), que adotam uma conformação de meia-cadeira e passam por um estado de transição mais estável tipo cadeira (**G** e **H**), onde o hidreto é então transferido intermolecularmente. Para o LiAlH₄, ocorre a formação de um quelato de lítio e o hidreto é transferido intermolecularmente da espécie associada AlH₄⁻.
3. Os pares de elétrons não compartilhados do oxigênio e do enxofre desempenham um importante papel no controle da aproximação de todos os hidretos. Sua interação com hidretos de poder quelante (DIBAL) ou com outros hidretos, respectivamente, favorece ou dificulta a aproximação do hidreto.⁵⁶

Esquema 2.12

O sistema DIBAL e DIBAL/ ZnCl_2 é atualmente o mais utilizado, visto que uma simples modificação de reagente leva a síntese de ambos β-hidróxi sulfóxidos epiméricos, a partir de um mesmo substrato. Esta versatilidade pode ser comprovada pela variedade de produtos obtidos por esta metodologia (esquema 2.13).^{73,74,75,76,77}

73. Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6653.

74. Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2317.

75. Solladié, G.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 187.

76. Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K. *Synthesis* **1994**, 1249.

77. Solladié, G.; Salon-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 551.

Esquema 2.13

2.2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é a síntese do virol C, utilizando para tanto redução estereosseletiva de β -ceto sulfóxidos, reação de Wittig (*trans*), heteroacoplamento de acetilenos mediado por Cu(I) e rearranjo de Pummerer.

2.3. Análise Retrossintética

A primeira fragmentação proposta foi entre as porções acetilênicas, o que geraria o álcool acetilênico **2.34**. O enino **2.29**, resultante da mesma fragmentação possui uma ligação dupla de configuração *E*, que poderia ser obtida via reação de Wittig, ao se considerar que um fragmento possível seria o sal de fosfônio **2.31**, capaz de gerar uma ilida semi-estabilizada. Este sal de fosfônio, por sua vez, pode ser considerado um derivado do álcool propargílico (**1.28**). Além da possibilidade de converter **2.31** em uma ilida semi-estabilizada, importante para a formação da olefina *E*, há um outro fato que reforça esta escolha. O estabelecimento da porção aldeído α -hidroxila no outro fragmento (**2.30**), pode ser realizada utilizando um sulfóxido como indutor interno de quiralidade, considerando-se ainda que o sulfóxido é capaz de formar aldeídos via rearranjo de Pummerer. Assim, **2.30** poderia ser obtido a partir do β -ceto sulfóxido **2.32**, derivado do sulfóxido quiral **2.25** e octanoato de metila (**2.33**) (esquema 2.14).

Esquema 2.14

Para a reação de acoplamento de acetilenos, não é necessário que o álcool **2.34** esteja protegido. Essa proteção se justifica ao considerar sua obtenção como resultado da reação do carbânion de **2.35** com o haleto **2.36**. Entretanto, a escolha do grupo protetor a ser empregado (TBS) possibilita uma desproteção simultânea das hidroxilas do produto final, não acarretando um aumento de passos reacionais.

2.4. Resultados e Discussão

A síntese de **2.11** iniciou-se com a preparação do α -hidróxi aldeído **2.30**. A reação do octanoato de metila **2.33**⁷⁸ com o ânion do (*R*)-metil *p*-toluil sulfóxido **2.25**⁷⁹ resultou no β -ceto sulfóxido **2.32**. Nenhuma adição à cetona

78. Obtido por oxidação de Jones do octanol, seguido de esterificação.

79. Obtido (-)-*p*-toluenossulfonato de mentila, que por sua vez foi obtido a partir de sulfonato de sódio e mentol. Ver ref. 45, pg 26 e 28.

formada foi observada, devido à transferência de próton e conseqüente formação do enolato.⁸⁰ A redução subsequente, utilizando-se DIBAL em THF, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, forneceu o β -hidróxi sulfóxido **2.37** em aproximadamente 85% de excesso diastereomérico (esquema 2.15).

Esquema 2.15

a) Li-(*R*)-metil *p*-toluol sulfóxido, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 86%; b) DIBAL, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%(85%ed).

Este excesso diastereomérico foi determinado pela integração do sistema ABX dos hidrogênios α -sulfinílicos (figura 2.2).⁸¹

Figura 2.2 Ampliação da região AB ($\delta=2,54\text{ ppm} - 3,26\text{ ppm}$ do espectro de ^1H RMN (300 MHz) de **2.37** (mistura diastereomérica, CDCl_3/TMS).

O padrão de acoplamento encontrado segue o descrito na literatura (tabela 2.2).^{56,72}

Tabela 2.2 Deslocamento químico e constante de acoplamento dos hidrogênios AB do sistema ABX de **2.37**.

$^1\text{H } \delta(\text{H}_\text{A})^a$	$^1\text{H } \delta(\text{H}_\text{B})^a$	J_{AX}^b	J_{BX}^b	J_{AB}^b
2.65	3.05	1,7	9,7	13.6

a) valor em ppm em relação ao TMS; b) valor em Hz

80. a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345; b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866.

81. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047.

Foram feitas diversas tentativas com o objetivo de otimizar o excesso diastereomérico desta redução, mas nenhuma mostrou bons resultados.⁸² No entanto, a recristalização do produto em éter etílico mostrou-se um excelente método de se obter o β -hidróxi sulfóxido **2.37** diastereomericamente puro, como pode ser observado na ampliação do espectro de RMN do mesmo (*figura 2.3*).

Figura 2.3 Ampliação da região AB ($\delta=2.56$ ppm – 3.14 ppm), do espectro de ¹H RMN (300 MHz) de **2.37**, após recristalização em éter (CDCl₃/TMS).

Os dados obtidos por CLAE confirmaram a pureza diastereomérica de **2.37**, como pode ser observado na comparação entre os cromatogramas obtidos antes e depois da recristalização (*figura 2.4*).

82. Variou-se: temperatura reacional, diluição do substrato ou do agente redutor, velocidade de adição do redutor e ordem de adição (substrato sobre o reagente e vice-versa).

Figura 2.4 Cromatogramas de CLAE obtidos do composto **2.37** (A) antes e (B) depois da recristalização em éter. Coluna: C18 (3 μ m, 100x4mm), fluxo: 0,2 mL/min., fase móvel: MeCN:água (53:47), detector UV (λ 210,8 nm).

A proteção de **2.37** com TBSCl e imidazol em DMF forneceu o silanilóxi-sulfóxido correspondente (**2.38**). O composto **2.38** foi então submetido ao rearranjo de Pummerer, promovido por anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina em acetonitrila.⁸³ A hidrólise consecutiva do intermediário formado forneceu, além do aldeído esperado **2.30**, um outro produto muito difícil de ser separado. Análises de RMN e espectrometria de massas permitiram identificar este produto como sendo o ditioacetal correspondente (**2.39**)(*esquema 2.16, figuras 2.5, 2.6 e 2.7*). Felizmente o ditioacetal **2.39** pôde ser facilmente convertido em **2.30** pelo tratamento com Hg(II) em acetona.⁸⁴

83. Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.

84. English, J. Jr.; Griswold, P. H. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2039.

Esquema 2.16

a) TBSCl, imidazol, DMF, 96%; b) TFAA, 2,6-lutidina, MeCN; c) NaHCO_3 (aq.); d) HgCl_2 , K_2CO_3 , acetona, refluxo, 85%.

Figura 2.5 Espectro de massas de 2.39 (impacto de e^- , 70 eV)

Figura 2.6 Espectro de RMN de ^1H de 2.39 ($\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3$ – $\delta_{\text{H}}=7,26$ ppm)

Figura 2.7 Espectro de RMN de ^{13}C de **2.39** ($\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3 - \delta_{\text{C}}=77,0 \text{ ppm}$)

O fragmento **2.31** foi produzido de duas maneiras. Partindo-se do brometo de propargila, **2.40**, procedeu-se uma sililação na posição 1, com TMSCl, a baixa temperatura, gerando o silil acetileno **2.41** (*esquema 2.17*). Nestas condições, pouca ou nenhuma troca Br-Li é observada.⁸⁵

Esquema 2.17

A silanização desta posição foi necessária para a utilização posterior do fragmento na reação de Wittig, como será comentado. Uma alternativa, foi partir do álcool propargílico, **1.28**, ou do éter-THP, **2.42**, onde obteve-se melhores resultados com condições mais amenas (*esquema 2.18*).

85. Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*; Elsevier: New York, 1971; capítulo 2, 25.

Esquema 2.18

a) *n*-BuLi (2 eq.), THF, HMPA, TMSCl, 0°C, 77% ;b) PPh₃, Br₂, imidazol, THF:MeCN (3:1), 80%; c) *n*-BuLi (1 eq.), THF, HMPA, TMSCl, 0°C, 82%; d) PPh₃, Br₂, CH₂Cl₂, 75%.

O brometo **2.41** foi convertido no sal de fosfônio **2.31** ao ser tratado com PPh₃ em benzeno, a temperatura ambiente e ao abrigo da luz (*esquema 2.19*). Todas as tentativas de purificar o produto por cristalização levaram à degradação e, portanto, este foi utilizado diretamente na etapa posterior.⁸⁶

Esquema 2.19

a) PPh₃, benzeno, 60%.

A reação de Wittig entre os fragmentos **2.31** e **2.30**, nas condições descritas por Corey,⁸⁷ levou ao *E*-enino **2.43** como produto principal (78%*E*, por CG). **2.43** foi obtido puro através de cromatografia flash, eluída com hexano. O grupo TMS foi então removido usando KF em DMF sob aquecimento, formando o composto **2.29** (*esquema 2.20*).

86. *Esta conversão foi baseada em:* Belyaev, N. N.; Stadnichuk, M. D.; Petrov, A. A.; Belyaev, A. N. *J. Gen. Chem. (USSR)* **1972**, 42, 710; Ahmed, M.; Barley, G. C.; Hearn, M. T. W.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Yates, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1974**, 1981; Fallis, A.G.; Hearn, M. T.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Turner, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 743.

87. Corey, E. J.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 17, 1495.

Esquema 2.20

Contrariamente à análise retrossintética proposta (*esquema 2.13*), onde a troca TMS–Br ocorre no fragmento **2.34**, tentou-se inicialmente produzir o bromo-acetileno a partir de **2.43**, visando o acoplamento com o outro fragmento acetilênico. No entanto, esta tentativa levou a uma mistura de diversos compostos e desta forma, a confecção do bromo-acetileno **2.34** continuou sendo a alternativa mais viável.

O fragmento **2.34** foi obtido pelo tratamento do 3-bromopropanol (**2.44**)⁸⁸ com TBSCl e imidazol, gerando o álcool TBS-protégido **2.36**. Reagiu-se então **2.36** com trimetilsilil-acetileto de lítio, **2.35**, e em seguida com NBS e AgNO_3 ⁸⁹ (*esquema 2.21*).

Esquema 2.21

a) TBSCl, imidazol, DMF, 80%; b) LiCCTMS , THF, HMPA, -78°C , 80%; c) NBS, AgNO_3 , acetona, 85%.

O acoplamento entre os dois fragmentos acetilênicos **2.34** e **2.29** fornecendo **2.46** foi efetuado em condições tipo Cadiot-Chodkiewicz.⁹⁰

88. Este foi obtido a partir 1,3-propanodiol conforme: Kang, S.; Kim, W.; Moon, B. *Synthesis* **1985**, 1161.

89. Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 485.

90. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.

Finalmente, a desproteção concomitante das duas hidroxilas levou ao composto desejado, **2.11**, em 29% de rendimento total (a partir de **2.33**) e um rendimento médio de 82% (três fragmentos, rotas com maior rendimento) (*esquema 2.22*).

Esquema 2.22

a) CuI (10 mol%), pirrolidina, 88%; b) TBAF, THF, 80%.

O excesso enantiomérico foi considerado como sendo igual ao excesso diastereomérico observado no β -hidróxi sulfóxido **2.37**, já que nenhuma reação subsequente deve ser capaz de epimerizar a hidroxila formada. Considera-se portanto, que o excesso enantiomérico deve ser >98% após a retirada do grupo sulfinil (rearranjo de Pummerer), pois somente um isômero ótico foi observado por ^1H RMN e CLAE (*figuras 2.3 e 2.4*).

Algumas tentativas de se determinar a pureza ótica por cromatografia gasosa usando coluna Beta Dex 120TM falharam. No entanto, o valor de rotação ótica, $[\alpha]_D^{25} + 6.2$ ($c=0.80$, MeOH), foi condizente com o valor fornecido na literatura $[[\alpha]_D^{26} + 6.4$ ($c=0.82$ MeOH)]. Foram realizados também estudos de ^{19}F RMN do éster de Mosher⁹¹ de **2.37**, na forma da mistura 85%*ed* (antes de recristalização) e na forma enantiomericamente pura, confirmando este valor.⁹² Os experimentos foram feitos com o derivado **2.47**, obtido a partir do cloreto do ácido de Mosher (*esquema 2.23*).

91. a) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915; b) Latypov, S. K.; Galiullina, N. F.; Aganov, A. V.; Kataev, V. E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2231; c) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143; d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.

92. Esta análise é dispensável no caso de β -hidróxi sulfóxidos, e só foi executada a pedido de um dos referees do trabalho, quando submetido à publicação.

Esquema 2.23

a) DMAP, DCC, (R)-(+)-MTPA, CH₂Cl₂; b) DMAP(cat), (S)-(+)-MTPA-Cl, Py (30%) em CH₂Cl₂

A reação de **2.37** com o ácido (R)-(+)- α -metóxi- α -trifluormetilfenilacético (reagente mais acessível) na presença de DCC/DMAP não ocorreu, possivelmente pela reação competitiva entre DCC e o oxigênio sulfinílico. No entanto, a reação entre o hidróxi sulfóxido **2.37** com o cloreto do ácido de Mosher ocorreu de forma satisfatória, praticamente sem formação de subprodutos.⁹³

Foram utilizadas duas amostras, uma enantiomericamente pura (*S_C*, *R_S*), **2.47** e uma mistura dos dois diastereoisômeros (*S_C*, *R_S* e *R_C*, *R_S*, **2.47'**), com um excesso de ~85% do primeiro. **2.47** puro e a mistura de **2.47** e **2.47'** reagiram com o (S)-(+)-MTPACl, para formar os ésteres de Mosher correspondentes.

No espectro de ¹H RMN, esperava-se o seguinte resultado: devido ao grupamento CF₃ estar parcialmente eclipsado com a carbonila e o hidrogênio carbinólico estar na mesma posição relativa em ambos os diastereoisômeros, o grupamento fenila do (R)-(+)-MTPA-éster acaba eclipsando-se com o grupo CH₂-SO*p*-Tol no isômero *S* e ao grupo CH₂C₆H₁₃ no isômero *R*, fazendo com que os sinais correspondentes a estes grupos se apresentem em campo mais alto que os correspondentes do outro isômero (esquema 2.24).

93. Tsuda, M., Endo, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1349.

Esquema 2.24

No entanto, não foi possível observar os sinais dos diferentes isômeros pela análise do espectro de ^1H RMN, e desta forma foi feita a análise de ^{19}F RMN, onde foram observados sinais que poderiam caracterizar estes isômeros.

Desta vez, as interações entre os grupos mais volumosos Ph e $\text{CH}_2\text{SO}_p\text{Tol}$ no isômero R,S forçam o grupamento CF_3 para fora da coplanaridade com a carbonila, fazendo com que esse grupo entre parcialmente no cone de blindagem da carbonila e apresente um sinal em campo mais alto em relação ao isômero R,R (esquema 2.25 e figuras 2.8 e 2.9).^{91d}

Esquema 2.25

Figura 2.8 Ampliação do espectro de ^{19}F RMN de **2.47** enantiomericamente puro. δ em ppm em relação ao TFA (-78.5ppm)

Figura 2.9 Ampliação do espectro de ^{19}F RMN de **2.47** na forma de mistura. δ em ppm em relação ao TFA (-78.5ppm)

2.5. Comentários Finais

A síntese aqui descrita é a segunda publicada na literatura e, portanto, algumas considerações devem ser feitas em relação à primeira.⁵¹ Inicialmente é necessário salientar a importância da síntese assimétrica, ou seja, a criação de novos centros assimétricos, pois nem sempre existem blocos de construção quirais adequados à molécula-alvo escolhida. Por outro lado, sua utilização, quando disponíveis, garante a pureza ótica do produto final, pelo menos no fragmento utilizado. No seu trabalho Uwai *et al.* utilizaram-se muito bem de blocos de construção, adequados a sua proposta sintética, e desta forma conseguiram que sua síntese consistisse praticamente em heteroacoplamentos, garantindo um rendimento total de aproximadamente 16% em 7 passos reacionais. No trabalho de Sabitha *et al.* o estereocentro foi obtido de uma epoxidação de Sharpless seguido de uma eliminação em cadeia que garantiu a formação da porção enino ou cloreto vinílico. Com acoplamentos do tipo Cadiot-Chodkiewicz e Sonogashira, obtiveram o virol C em 14% (rota A) e 11% (rota B).

No trabalho aqui apresentado, o centro assimétrico em questão foi criado a partir de metodologia baseada em sulfóxidos quirais. Esta se apresenta bastante adequada pois parte de substratos relativamente acessíveis e que permitem a confecção de uma gama bastante grande de produtos. Uma outra vantagem é a possibilidade de análise direta da configuração e excesso diastereomérico produzidos na redução dos β -ceto sulfóxidos. Assim, foi executada uma síntese em 8 passos (rota mais longa, a partir do octanoato de metila), com um rendimento total de 29%. Evidentemente a necessidade de etapas de proteção e desproteção, purificação de isômeros óticos e confecção de alguns reagentes não disponíveis tornaram a rota mais trabalhosa, mas não menos interessante que as demais.

Capítulo 3 - Ácido Pinélico

3.1. Introdução

3.1.1. Ácido Pinélico e outros Ácidos Triidroxiocetadecenóicos

A importância dos ácidos triidroxiocetadecenóicos, como o 9,12,13-triidroxiocetadec-10-enóico, **3.1**, e de alguns análogos, pode ser evidenciada pelo grande número de trabalhos publicados, como os citados a seguir.

Em 1985 Kato *et al.*⁹⁴ elucidaram a estrutura (incluindo a configuração absoluta) de uma família de ácidos C₁₈-carboxílicos, isolada da variedade de arroz Sazanishiki, que apresentou resistência contra o fungo *Pyricularia oryzae*. Este fungo é a causa da doença conhecida no Brasil como brusone (*Rice Blast disease*), a principal doença do arroz, responsável pelas maiores perdas deste produto no mundo todo (*figura 3.1 e esquema 3.1*).

Esquema 3.1

94. Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Abe, N.; Uyehara, T.; Namai, T.; Kodama, M.; Shiobara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2357.

Figura 3.1 Caule e folha da planta do arroz atacada pela brusone

Três anos mais tarde, Suemune, Harabe e Sakai sintetizaram dois destes ácidos [(9*S*,12*S*,13*S*)-triidroxiocatadeca-10*E*,15*Z*-dienóico, **3.2**, e (9*S*,12*S*,13*S*)-triidroxi-10*E*-octadecenóico, **3.1**] e mais um derivado, na forma de seus ésteres metílicos. Basearam sua síntese no L-(+)-tartarato de dimetila (estereocentros 12 e 13).⁹⁵

Em 1989, Gossé-Kobo, Mosset e Grée apresentaram outra síntese do éster metílico do ácido (9*S*,12*S*,13*S*)-triidroxiocatadeca-10*E*,15*Z*-dienóico, **3.2**, e de seu epímero (9*R*), também a partir de um derivado do ácido tartárico.⁹⁶ Este mesmo ácido (**3.2**) teve outra síntese descrita em 1990 por Gurjar e Reddy, obtendo os estereocentros 12 e 13 a partir de uma epoxidação de Sharples.⁹⁷

Em 1991, Kato *et al.* publicaram um trabalho sobre determinação da estereoquímica dos ácidos 9,12,13-triidróxi C₁₈-carboxílicos, sintetizando todos os possíveis estereoisômeros⁹⁸ (*esquema 3.2*). Neste mesmo ano Hamberg *et al.* descreveram as análises regio e estereoquímica de ácidos triidroxiocatadecenóicos derivados dos 9- e 13-hidroperóxidos do ácido

95. Suemune, H.; Harabe, T.; Sakai, K. *Chem Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3632.

96. Gossé-Kobo, B.; Mosset, P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4235.

97. Gurjar, M. K.; Reddy, A. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1783.

98. Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Hirukawa, T.; Hoshino, N. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 1349.

linoléico.⁹⁹ Este método foi utilizado para a determinação da porcentagem e composição estereoisomérica de 9,10,13- e 9,12,13-triidroxiocetadecenoatos presentes na cerveja, os quais são formados nos processos de maltagem e moagem da cevada, influenciando o sabor e os fenômenos responsáveis por tornar a cerveja “choca”.¹⁰⁰ Outros trabalhos a respeito do comportamento, da caracterização e de fatores e do controle da produção destes compostos durante a fabricação da cerveja foram publicados posteriormente.¹⁰¹

Esquema 3.2

99. Hamberg, M. *Lipids* **1991**, 26, 407.

100. Hamberg, M. *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, 39, 1568 e referências citadas neste.

101. a) Kobayashi, N.; Kaneda, H.; Kuroda, H.; Watari, J.; Kurihara, T.; Shinotsuka, K. *J. Biosci. Bioengin.* **2000**, 90, 69; b) Kuroda, H.; Kobayashi, N.; Kaneda, H.; Watari, J.; Takashio, M. *J. Biosci. Bioengin* **2002**, 93, 73.

Ainda em 1991, Quinton e Gall sintetizaram dois diastereoisômeros do ácido triidroxiocetadec-10*E*-enóico (9*R*,12*S*,13*R* e 9*S*,12*S*,13*R*) a partir de um derivado da D-glicose.¹⁰² Um ano depois, Sharma e Rao sintetizaram o ácido triidroxiocatadeca-10*E*,15*Z*-dienóico com o grupo diol vicinal, (12*R*, 13*S*) e (12*S*,13*S*), transferido da diacetona glicose.¹⁰³

Em 1994, Sharma descreveu a síntese estereosseletiva de (4*R*,5*S*)-2,2-dimetil-5-[(*Z*)-2-pentenil]-1,3-dioxolano-4-carboxaldeído, o acetônídeo usado como intermediário-chave para a síntese do ácido triidroxiocatadeca-10*E*,15*Z*-dienóico (**3.2**)(*esquema 3.3*).¹⁰⁴

Esquema 3.3

Um trabalho interessante foi publicado por Hamberg e Hamberg sobre a biossíntese através da oxidação seqüencial do ácido linoléico ao (9*S*,12*S*,13*S*)-9,12,13-triidroxiocetadec-10-enóico, **3.1**, envolvendo catálise por lipoxigenase, peroxigenase e epóxido hidrolase (*esquema 3.4*).¹⁰⁵

102. Quinton, P.; Le Gall, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4909.

103. Sharma, G. V.; Rao, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2365.

104. Sharma, P. K. *Chem. Lett.* **1994**, 1825.

105. Hamberg, M.; Hamberg, G. *Plant. Physiol.* **1996**, 110, 807.

Esquema 3.4

Em 1998, Yoshikawa *et al.* descreveram a caracterização de novos ácidos C₁₈-carboxílicos, os ácidos corcóricos (*corchoric acids*), isolados das folhas de *Corchorus olitorius* (moroheiya), que mostraram efeito inibitório da produção de NO lipossacarídeo-induzido, em culturas de macrófagos de ratos. Os ácidos corcóricos possuem o fragmento C1-C9 praticamente igual aos dois ácidos anteriormente descritos (**3.1** e **3.2**), que também foram isolados desta mesma fonte, não tendo no entanto, sua ação inibidora de NO investigada até o momento (*esquema 3.5*).¹⁰⁶

106. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Yoshizumi, S.; Saka, M.; Yamahara, J.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1008.

Esquema 3.5

Em 2002, Yamada *et al.* descreveram o isolamento, purificação, caracterização e atividade adjuvante para vacina nasal contra *influenza*, de uma substância encontrada na planta *Pinellia ternata* (figura 3.2), utilizada na medicina oriental.¹⁰⁷ O composto ativo foi identificado como sendo o ácido (9*S*,12*S*,13*S*)-triidroxi-10*E*-octadecenóico (**3.1**), que foi então denominado ácido pinélico (*pinellic acid*).¹⁰⁸ Uma nova síntese, via dihidroxilação assimétrica regiosseletiva e redução estereosseletiva, foi publicada por Ōmura *et al* (esquema 3.6).¹⁰⁹

Esquema 3.6

107. Sakamoto, S.; Mori, T.; Sawaki, K. Kawachi, Y.; Kuwa, K.; Kudo, H.; Suzuki, S.; Sugiura, Y.; Kasahara, N.; Nagasawa, H. *Planta Med.* **1993**, 59, 152.

108. Nagai, T.; Kiyohara, H.; Munakata, K.; Shirahata, T.; Sunazuka, T.; Harigaya, Y.; Yamada, H. *Intern. Immunopharmacol.* **2002**, 2, 1183.

109. Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Yoshida, K.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Nagai, T.; Kiyohara, H.; Yamada, H.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1265.

Figura 3.2 - *Pinellia ternata*

3.1.2. Reação de Wittig

A reação de Wittig tem desempenhado um papel fundamental na química orgânica sintética nas últimas décadas, pois introduziu a possibilidade de controle da posição e estereoquímica da ligação dupla formada. Isto abriu o caminho para a síntese de novas substâncias e possibilitou a produção industrial de muitos compostos como a vitamina A e outros carotenóides.^{110,111} Ainda assim, o mecanismo que leva à estereoquímica desta reação permanece como tema de debate e pesquisa intensos.¹¹²

110. Bestmann, H.J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 85.

111. Pommer, H.; Thieme, P.C. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 165.

112. a) McKenna, E. G.; Walker, B.J. *Phosphorus Sulfur* **1990**, 49/50, 445; b) Marianoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863; c) Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2723; d) McKenna, E.; Walker, B.J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 485; e) Vedejs, E.; Marth, C. F.; Ruggeri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3940; f) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948; g) Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D. Jr.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3302; h) Maryanoff, B. E. Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 217; i) Schlosser, M.; Schaub, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5821; j) Bestmann, H. J.; *Pure & Appl. Chem* **1980**, 52, 771; k) Schneider, W. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1969**, 14, 785; l) Schlosser, M. *Angew. Chem.*

A complexidade do problema mecanístico associado à reação de Wittig surgiu no início dos anos 60, quando se descobriu a preferência contra-termodinâmica pela formação de Z-alcenos em algumas reações estereosseletivas. Este mecanismo evoluiu da seguinte forma (esquema 3.7)¹¹³:

- uma combinação direta 2+2 de reagentes para formar somente uma oxafosfetana que então dissociaria diretamente aos produtos;
- um mecanismo envolvendo somente o intermediário betaína;
- outro envolvendo o ataque nucleofílico da ilida à carbonila para formar a betaína, que ciclizaria resultando em uma oxafosfetana, cuja decomposição levaria aos produtos

Esquema 3.7

O esquema anterior ilustra os intermediários e incorpora os elementos de diversas propostas, e não necessariamente um único mecanismo. No mínimo oito mecanismos foram propostos para a reação de Wittig desde 1953, e podem ser identificados pelo nome dos seus propositores: Wittig,¹¹⁴

Int. Edit. **1968**, 7, 650; m) Bergelson, L. D.; Barsukov, L. I.; Shemyakin, M. M. *Tetrahedron* **1967**, 23, 2709.

113. Johnson, A. W.; Kaska, W. C.; Starzewski, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; John Wiley & Sons: New York, 1993, capítulo 9.

114. Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654.

Bergelson,¹¹⁵ Schweizer,¹¹⁶ Olah,¹¹⁷ Bestmann,^{110,112j} McEwen,¹¹⁸ Schlosser^{112i,119} e Vedejs^{112f}.

Somente misturas enriquecidas de *Z*-olefinas são obtidas na reação de Wittig entre um aldeído e uma ilida não estabilizada. Algumas condições especiais favorecem a formação de um ou outro isômero, como por exemplo: os substituintes presentes na fosfono-ilida e no aldeído, a temperatura reacional, o solvente, a base utilizada para gerar a ilida e principalmente a presença ou não de sais de lítio dissolvidos no meio. Foi baseado na estabilização da betaína induzida pelos íons lítio no meio reacional que Schlosser propôs um método para se gerar *E*-olefinas a partir de ilidas não estabilizadas. Este método baseia-se na litiação das betaínas *eritro* e *treo* estabilizadas pela presença de sais de lítio, permitindo que estas rearranjam para a betaína *treo*, favorecida termodinamicamente. A protonação, seguida de eliminação de fosfinóxido, leva a olefina *E* (esquema 3.8).¹²⁰

Esquema 3.8

Esta metodologia permitiu a síntese de alquenóis com alta seletividade *trans* (>97%), a partir de brometos de ω-hidroxiálquil-trifenilfosfônio (esquema 3.9).^{120a}

115. Bergelson, L. D.; Shemyakin, M.M. *Tetrahedron* **1963**, 19, 149.

116. Schweizer, E. E.; Crouse, D.M.; Minami, T.; Wehman, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1000.

117. Olah, G.A.; Krishnamurthy, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3987.

118. McEwen, W. E.; Beaver, B.D.; Cooney, J.V. *Phosphorus Sulfur* **1985**, 25, 255.

119. Schlosser, M.; Tuong, H.B. *Angew. Chem.* **1979**, 18, 633.

120. a) Schlosser, M.; Tuong, H.B.; Schaub, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 311; b) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1966**, 5, 126; c) Schlosser, M.; Christmann, K. F.; Piskala, A. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2814.

Esquema 3.9

Existem algumas outras variantes para se obter preferencialmente a olefina *E*, mas são menos exploradas ou envolvem reagentes mais complexos e não serão tratadas aqui.¹²¹

3.1.3. Reações de Acoplamento Cruzado

A formação da ligação C-C é um processo muito importante pois permite a síntese de moléculas complexas a partir de substratos mais simples. Enquanto o desenvolvimento de técnicas para a formação de ligação entre carbonos sp^3 teve seu início há bastante tempo, a formação de ligação entre espécies insaturadas como grupos vinila, arila e alquinila não apresentava métodos simples e gerais até o desenvolvimento de reações de acoplamento cruzado, no início dos anos 70.¹²²

A reação de *acoplamento cruzado* se dá entre um reagente organometálico e um eletrófilo, na presença de um catalisador de metal dos grupos 8-10. Este tipo de reação teve início com os trabalhos independentes de Kumada¹²³ e Corriu¹²⁴, em 1972, que relataram que a reação entre reagentes de Grignard com haletos de alquenila e arila podia ser catalisadas por complexos de Ni(II). Kochi¹²⁵ descobriu posteriormente que complexos de ferro

121. Boubia, B.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5263.

122. Tamao, K.; Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 1.

123. Kumada, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

124. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

125. Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351

catalisavam eficientemente o acoplamento entre reagentes de Grignard e 1-halo-1-alquenos. O acoplamento de reagentes de Grignard catalisado por paládio, foi primeiramente reportado por Murahashi¹²⁶ e expandida por Negishi¹²⁷ para reagentes de organoalumínio, zinco e zircônio. Após estas descobertas, muitos outros reagentes organometálicos foram utilizados como nucleófilos, como por exemplo organolítio por Murahashi¹²⁸; organoestanas por Migita¹²⁹ e Stille¹³⁰; 1-alquenilcobre(I) por Normant¹³¹; organoboranas por Suzuki e Miyaura;¹³² e organosilício por Hiyama¹³³ (*esquema 3.10*).

Esquema 3.10

A reação de acoplamento, catalisada por um metal de transição que forma e quebra as ligações de duas moléculas orgânicas, ocorre através de uma sequência de adição oxidativa - transmetalção (alquilação)-eliminação redutiva (*esquema 3.11*). Metais de transição do grupo 10, particularmente níquel e paládio, são altamente efetivos na catálise de reações de *acoplamento cruzado*, mas outros metais também são capazes de catalisar este tipo de reação.

126. Murahashi, S. *et al. J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.

127. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

128. Murahashi, S. *et al. J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.

129. Migita, T. *et al. Chem. Lett.* **1977**, 1423.

130. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 4992; Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

131. Alexakis, N. J. A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959.

132. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

133. Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.

Esquema 3.11

Uma grande variedade de reagentes organometálicos e eletrófilos orgânicos, incluindo aqueles que contêm grupos alquil, alil, aril, alquenil e alquinil, podem ser empregados para a construção de ligações carbono-carbono (*esquema 3.12*). Há, no entanto, algumas limitações na combinação possível de eletrófilos e nucleófilos, como por exemplo o acoplamento entre dois centros sp^3 de dois grupos alquila não ativados.

Esquema 3.12

3.1.4. Diidroxilação Assimétrica

Em 1936, Criege descobriu que alquenos reduzem o tetróxido de ósmio gerando um diol *cis*, via um complexo de ósmio intermediário, que pode ser decomposto em meio aquoso ou alcoólico (*esquema 3.13*). No entanto esta

reação é reversível e a utilização de um agente redutor que converta o Os(VI) a ósmio metálico é geralmente necessária.¹³⁴

Esquema 3.13

L=molécula de solvente ou um substrato como py

Apesar deste método ser um dos mais efetivos para formação de *syn* dióis a partir de alquenos, a toxicidade e o alto custo do OsO₄ limitava sua aplicabilidade às reações em pequena escala. Por esta razão foram desenvolvidos alguns procedimentos, onde se utiliza o OsO₄ cataliticamente.¹³⁵ Alguns catalisadores como cloratos, peróxido de hidrogênio, *t*-BuOOH e *N*-aminóxidos são efetivos nesta reação. Em particular, a *N*-metil *N*-óxido morfolina (NMO) funciona tanto como catalisador quanto como agente de decomposição do osmilato, permitindo realizar dihidroxilações com aproximadamente 1mol% de OsO₄.¹³⁶ A reação é dependente de um efeito de aceleração relativo ao ligante, que assegura que a reação ocorra através do passo envolvendo o catalisador (*esquema 3.14*).¹³⁷

134. Lee, D. G. em *Oxidation*; Augustine, R. L.; Marcel Dekker: New York, 1969; vol.1, 11.

135. Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic: London, 1985; 77.

136. Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.

137. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

Esquema 3.14

Apesar de ser uma maneira bastante interessante de conversão de alquenos em 1,2-dióis, os produtos obtidos pelas reações clássicas de osmiação são racêmicos. Com o objetivo de obter produtos enantiomericamente puros, Sharpless abordou este problema através da adição de substratos quirais, para formar osmatos intermediários quirais. Os principais ligantes quirais são os alcalóides cinchona, especialmente os ésteres de diidroquinidinas como **3.16** e **3.17** (esquema 3.15).¹³⁸

Esquema 3.15

Atualmente a maioria das reações de diidroxilação assimétrica é realizada em sistema de duas fases, com $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ como reoxidante catalítico

138. Ref.20, pg. 286-289.

e utilizando $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ como fonte não volátil de Os em misturas comerciais conhecidas como “AD-Mix”,¹³⁹ que já contém o ligante quiral, tornando a reação bastante simples (*esquema 3.16*).¹⁴⁰

Esquema 3.16

As observações sobre os mecanismos de interação entre complexo e olefina permitiram a formulação de um artifício mnemônico para a predição da seletividade enantiofacial nesta reação (*esquema 3.17*).

139. O AD-Mix- α contém um derivado ftalazínico da diidroquinina, enquanto o AD-Mix- β contém um derivado da diidroquinidina.

140. Sharpless, K. B.; Ambert, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.; Kwong, H.; Morikawa, K.; Wang, Z.; Xu, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.

Esquema 3.17

O quadrante sudeste e, em muito menor extensão, o quadrante noroeste, representam barreiras estéricas, enquanto o quadrante nordeste é relativamente livre para substituintes de tamanho moderado. O quadrante sudoeste é considerado como uma área atrativa, acomodando especialmente substituintes planos (aromáticos), ou na ausência destes, grupos alifáticos mais volumosos.¹³⁷

3.2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é a síntese do ácido pinélico [ácido (9*S*,12*S*,13*S*)-triidróxi-10*E*-octadecenóico, **3.1**], utilizando para tanto diversas metodologias, onde se destacam a redução estereosseletiva de β -ceto sulfóxidos para produção do estereocentro 9, e utilização do ácido tartárico como bloco de construção quiral, ou diidroxilação de Sharpless para confecção dos estereocentros 12 e 13. A união dos fragmentos propostos se daria por reação de Wittig ou acoplamento cruzado. Alguns resultados negativos não permitiram o encerramento desta síntese, de forma que este trabalho descreve as tentativas realizadas até o momento.

3.3. Análise Retrossintética

A síntese da molécula alvo **3.1** passou por diversas abordagens retrossintéticas, derivadas de uma primeira fragmentação (*esquema 3.18*).

Esquema 3.18

A primeira desconexão foi sobre a ligação dupla, que poderia ser obtida por uma reação de Wittig ou outra reação derivada. A idéia de que a dupla poderia ser obtida com uma reação de Wadsworth-Emmons [W-E, $\text{X} = (\text{RO})_3\text{POCH}_2$] foi posteriormente abandonada como será esclarecido na seção **Resultados e Discussão**. A troca de funcionalidade ($\text{X} = \text{CHO}$ e $\text{Y} = \text{CH}_2\text{P}^+\text{Ph}_3$) também será esclarecida posteriormente.

O fragmento **3.18** poderia ser obtido a partir do ácido L-tartárico **3.20**, ou de seu éster dimetílico ou dietílico **3.21** (*esquema 3.19*).

Esquema 3.19

Foi a fragmentação de **3.19** que sofreu as maiores modificações. Uma primeira abordagem, talvez a mais simples de todas, consistiria numa interconversão de grupo funcional, o que resultaria num β -ceto éster fosfonato ou sal de β -ceto fosfônio (**3.19'**) capaz de gerar uma ilida estabilizada, ideal para a formação da olefina *E*. A formação do centro quiral C-9 necessitaria de um agente redutor assimétrico, como uma organoborana. Entretanto, estes reagentes não estavam disponíveis no início do trabalho e a literatura consultada na época indicava tempos reacionais muito longos e excessos enantioméricos não muito altos para cetonas α,β -insaturadas (esquema 3.20).¹⁴¹

Esquema 3.20

141. Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384.

Assim, a primeira fragmentação de **3.19**, levando em conta a configuração do carbono 9, foi baseada no ácido L-málico (**3.23**) (*esquema 3.21*).

Esquema 3.21

Algumas complicações na obtenção do hidróxi-dioxolano **3.25** culminaram na troca de abordagem. Primeiramente foi testada uma pequena modificação desta mesma rota, baseada em um outro hidróxi-dioxolano disponível (**3.26**), mas esta também foi abandonada devido aos resultados negativos obtidos (*esquema 3.22*).

Esquema 3.22

Como alternativa às outras tentativas infrutíferas, foi iniciada a abordagem atual baseada na utilização de sulfóxidos como indutores de quiralidade. Assim uma IGF de **3.19** resultaria no β -ceto sulfóxido **3.28**, sua quebra em fragmentos básicos levaria ao (R)-(+)-metil-*p*-toluil-sulfóxido, **2.25**, e ao ácido nonanodióico (ácido azelaico, **3.29**) (*esquema 3.23*).

Esquema 3.23

Como alternativa à dificuldade encontrada na formação estereosseletiva da ligação dupla *E*, também foi testada uma abordagem (com a primeira desconexão diferente das demais) baseada em *acoplamento cruzado* entre fragmentos vinílicos (acoplamento de Stille ou Suzuki) e dihidroxilação régio e estereosseletiva de Sharpless (*esquema 3.24*).

Esquema 3.24

R = *t*-Bu, Me
 R' = grupo protetor (TBS)
 X = SnBu₃ ou B(OR)₂

3.4. Resultados e Discussão

Tendo como substrato o L-tartarato de etila, **3.21**, obtido comercialmente, procedeu-se a proteção do diol na forma do dioxolano **3.22**. Ao se tentar obter **3.22** a partir da reação direta com acetona, pouco ou nenhum produto foi obtido.¹⁴² No entanto, a reação com 2,2-dimetoxipropano forneceu **3.22** em bom rendimento e praticamente sem subprodutos.¹⁴³ **3.22** também pôde ser obtido na forma do éster dimetilico a partir do ácido tartárico **3.20**, em uma reação de esterificação e proteção *one pot*¹⁴⁴ (esquema 3.25).

Esquema 3.25

a) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, CH₂Cl₂ ou CHCl₃, 75%; b) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, MeOH, cicloexano, 85%.

O próximo passo foi a redução dos dois grupamentos éster para obtenção do diol **3.33**,¹⁴⁵ que foi posteriormente monotosilado com *n*-BuLi e *p*-TsCl. A reação de substituição no tosionato **3.34** por um grupamento butila foi um pouco mais trabalhosa que as demais. Inicialmente não foi possível efetuar tal substituição seguindo procedimento descrito na literatura,¹⁴⁶ pois o organocuprato utilizado (*n*-Bu₂CuLi) degradava à temperatura reacional indicada (-30°C). Após alguns estudos, substituiu-se os sais de cobre utilizados (CuI e CuBr) por CuCN, gerando o cianocuprato de ordem superior *n*-Bu₂Cu(CN)Li₂, que se mostrou mais estável, reagindo satisfatoriamente. A

142. Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 491-513.

143. Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; John Wiley and Sons: New York, 1991; 123.

144. Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Deussen, S. V.; Hempely, S.B. *Org. Synth.* **1989**, 68, 92.

145. Murrer, B. A.; Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; Nicholson, P. N.; Parker, D. *Synthesis* **1979**, 350.

146. Kotsuki, H.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4417.

oxidação do álcool **3.35** com PCC ou DMSO ativado (Swern) gerou o aldeído **3.18** com bons rendimentos (*esquema 3.26*).

Esquema 3.26

a) LAH, THF, 84%; b) *n*-BuLi, TsCl, THF/DMSO, 92%; c) *n*-Bu₂Cu(CN)Li₂, THF, 62%; d) PCC, CH₂Cl₂, 81% ou DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -60°C, 85%

A síntese do fragmento **3.19**, segundo a primeira abordagem se daria pelo seguinte esquema sintético (*esquema 3.27*):

Esquema 3.27

a) EtOH, Amberlyst 15®, refluxo, 80%; b) LAH, THF 91%; c) acetona, PTSA, 15%; d) TsCl, Py; e) THPOC₄H₈CuMgBr, THF; f) PPh₃, Br₂, CH₂Cl₂; g) malonato de dimetila, LDA, NaOH, aquecimento; h) PTSA, EtOH; i) TsCl, Py; j) TBSCl; imidazol, DMF; k) KBr, DMF, acetona; l) P(OEt)₃

- redução do L-malato de dietila **3.36**, obtido da esterificação ácida do ácido L-málico (**3.23**), com hidreto de alumínio e lítio, formando o triol **3.37**;
- tratamento de **3.37** com acetona em meio ácido, com o intuito de obter o dioxolano **3.25**;

- tosilção de **3.25**, fornecendo o composto **3.38**, seguido de alquilação com o cuprato de magnésio do 3-bromobutanol-THP-éter, formando o triol protegido **3.39**;
- halogenação com Br₂/trifenilfosfina, formando diretamente o brometo **3.40**;
- reação de **3.40** com malonato de dimetila seguida de descarboxilação básica, fornecendo o éster **3.24**;
- desproteção de **3.24** por tratamento com PTSA levando ao diol **3.41**, e tosilção seletiva da hidroxila primária;
- tratamento do álcool **3.42** com TBSCl resultando no composto **3.43** e tratamento com KBr levando ao brometo **3.44**;
- tratamento de **3.44** com trietilfosfito, gerando o fosfonato **3.19**.

Esta rota foi abandonada devido a problemas encontrados na terceira etapa reacional (passo c, *esquema 3.27*). O triol **3.37** apresentou solubilidade muito baixa na maioria dos solventes utilizados, o que dificultou sua purificação e posterior reação. Além disso, houve a formação do dioxano **3.45**, em uma proporção de 3:1 (**3.25** : **3.45**), de acordo com o que foi encontrado na literatura (*esquema 3.28*).¹⁴⁷

Esquema 3.28

Não foi possível a separação dos dois compostos por cromatografia, sendo necessária a derivatização aos correspondentes ésteres benzoílicos. O acréscimo destes dois passos reacionais (esterificação e saponificação) incentivou a busca de outra alternativa, que favorecesse o regioisômero **3.25**. Desta forma foi testada a transcetalização com 2,2-dimetoxipropano, onde se

147. Börjesson, L.; Welch, C. J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6325.

obteve exclusivamente **3.25**. No entanto, o baixo rendimento desta reação (17%) tornou este plano sintético pouco viável.

Uma alternativa a esta rota consistiria em uma reação de Wittig entre o aldeído **3.26**, obtido pela oxidação de **3.46** (disponível comercialmente) e o sal de fosfônio **3.47**, proveniente do ácido octanodióico (ácido subérico, **3.48**). O éster insaturado **3.27** seria então hidrogenado cataliticamente (*esquema 3.29*).¹⁴⁸

Esquema 3.29

a) H_2SO_4 , MeOH; b) HgO , Br_2 , CCl_4 ; c) PPh_3 , benzeno; d) LDA, **3.26**; e) THF; Pd/C, H_2 , hexano; f) PCC, CH_2Cl_2 ou DMSO, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 .

Apesar de **3.47** ter sido obtido sem maiores complicações, não foi possível oxidar **3.46** ao aldeído **3.26**. Alguns exemplos na literatura indicam que este último é muito instável e sujeito a polimerização.¹⁴⁹

Como alternativa às outras tentativas infrutíferas, foi iniciada a última abordagem baseada na utilização de sulfóxidos quirais. Inicialmente foi tentada a sulfinilação seletiva do éster dimetílico do ácido azeláico, **3.51**, reagindo-se quantidades estequiométricas de (*R*)-(+)-metil-*p*-tolil-sulfóxido, **2.27**. Esta reação resultou em baixo rendimento do produto esperado **3.28** ($\text{R}=\text{Me}$), devido

148. O sal de fosfônio **3.42** foi confeccionado para a síntese dos ácidos corcóricos, outro trabalho iniciado em nosso laboratório. Ver: Maia, R. M. Tese de Doutorado, **2003**.

149. Mukayama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265.

à formação preferencial do dissulfóxido **3.52**. A redução de **3.28** (R=Me) ocorreu em baixo rendimento, devido à formação do aldeído correspondente (redução do grupo éster) (**3.54**), e em baixa diasterosseletividade (cerca de 60%ed) (esquema 3.30).

Esquema 3.30

a) MeOH, Amberlyst 15®, CHCl₃, refluxo, 70%; b) **2.25**, LDA, THF, -78°C, 16%; c) DIBAL, THF, -78°C, 70%.

3.51 foi substituído pelo éster misto metílico-*t*-butílico **3.55**, pois segundo alguns dados da literatura, ésteres *t*-butílicos não são sulfinilados ou reduzidos por DIBAL à baixa temperatura.¹⁵⁰ A reação entre o éster misto do ácido azeláico, **3.55** (esquema 3.31) e (*R*)-(+)-metil-*p*-tolil-sulfóxido, **2.25**, levou à formação exclusiva do 9-oxo-10-sulfinil-éster *tert*-butílico **3.28** (R=*t*-Bu).

150. Solladié, G.; Almario, G. *Tetrahedron: Asym.* **1994**, 5, 1717.

Uma cuidadosa purificação de **3.28**, seguida de adição lenta de DIBAL e controle rigoroso de temperatura (-78°C em THF), resultou no β -hidroxissulfóxido **3.53**, praticamente diastereomericamente puro (>90%*ed*, diferente do resultado anterior: ~60%*ed*, *esquema* 3.22) em 75% de rendimento. Este excesso foi verificado por análise de RMN do hidrogênio carbinólico bem como pela análise do sistema ABX (dois duplo-dubletos com $\delta=3.02$ e $\delta=2.66$ ppm e padrão de acoplamento igual a **2.37**, *tabela* 2.2, **Cap. 2**) (*figura* 3.3).

153. De La Zerda, J.; Barak, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1533.

Figura 3.3 – Ampliação da região AB ($\delta=2.56\text{ppm} - 3.16\text{ppm}$), do espectro de ^1H RMN de **3.53** ($R=t\text{-Bu}$) (CDCl_3/TMS).

Como pode ser observado na expansão do espectro do composto **3.53** (figura 3.3), praticamente não se observa formação do outro diastereoisômero, que aparece como dois outros sinais correspondentes aos hidrogênios A' e B', com deslocamentos químicos diferentes do isômero mais abundante (figura 3.4).

Figura 3.4 - Ampliação da região de $\delta=2.56\text{ppm} - 3.16\text{ppm}$, do espectro de ^1H RMN de **3.53** ($R=\text{Me}$), e seu diastereoisômero (CDCl_3/TMS).

A proteção da hidroxila, com TBSCl/imidazol, levou ao silanilóxi-sulfóxido **3.56**, que sofreu rearranjo de Pummerer promovido por TFAA e 2,6-lutidina em

acetonitrila para gerar, após hidrólise do intermediário, o aldeído **3.57**.¹⁵⁴ Este foi reduzido com boridreto de sódio em THF, resultando no álcool **3.58** (*esquema 3.32*).

Esquema 3.32

a) TBSCl, imidazol, DMF, 94%; b) i.TFAA, 2,6-lutidina, MeCN, ii.NaHCO₃ (sat.), 60%;
c) NaBH₄, THF, EtOH, 90%.

Uma proposta alternativa, diferente da apresentada na análise retrossintética (*esquema 3.18*), envolve uma troca na localização dos grupos formila e fosfonato (ou trifenilfosfônio) nos fragmentos **3.18** e **3.19** respectivamente (*esquema 3.33*).

Esquema 3.33

154. Sugihara, H.; Tinikag, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.

No entanto tal proposta não foi bem sucedida. Primeiramente não foi possível halogenar **3.35** diretamente, apesar dos resultados descritos na literatura.¹⁵⁵ Além disso o brometo **3.61**, obtido do tosilato **3.62** via reação de Finkelstein, não reagiu com PPh_3 ou $\text{P}(\text{OEt})_3$ nas condições testadas. Desta forma, continuou-se trabalhando com o aldeído **3.18** (esquema 3.34).

Esquema 3.34

a) Br_2 , PPh_3 , imidazol, THF/MeCN (3:1); b) $n\text{-BuLi}$, TsCl , THF, HMPA, -30°C , 50%; c) LiBr , acetona, DMF, refluxo, 95%; d) $\text{P}(\text{OEt})_3$, benzeno, refluxo ou PPh_3 , benzeno, refluxo.

A próxima transformação testada foi a conversão do hidroxi-éster *t*-butílico **3.58** no iodo-éster metílico **3.63**, utilizando iodotrimetilsilano para promover a transesterificação e a halogenação *one pot*, e desta forma economizar uma etapa reacional. Inicialmente reagiu-se **3.58** com TMSI gerado *in situ* a partir de TMSCl/NaI em acetonitrila (esquema 3.35). Este reagente é conhecido por promover a conversão de álcoois em iodetos, esterificação de ácidos e transesterificação, entre outras reações.¹⁵⁶

155. Giese, B.; Rupaner, R. *Synthesis* **1988**, 219.

156. a) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 968; b) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247; c) Borgulya, J.; Bernauer, K. *Synthesis* **1980**, 545-547; d) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Salem, G. F.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* **1981**, 142.

Esquema 3.35

Uma mistura complexa de vários produtos resultou desta reação (observados por CG e CCD), onde apenas um dos produtos obtido em maior proporção foi isolado por cromatografia preparativa. Este não correspondia a nenhum dos produtos esperados (o iodo éster **3.63**, o iodo ácido correspondente à conversão da função álcool e hidrólise do éster *t*-butílico, ou mesmo o iodo éster *t*-butílico indicativo da halogenação). Alguns outros testes foram realizados utilizando-se como substrato modelo o 3-hidroxibutirato de *t*-butila, e mesmo outras formas de obtenção do TMSI,¹⁵⁷ sem alcançar a conversão esperada, o que determinou o abandono da metodologia das duas conversões em uma só etapa.

O passo seguinte que consistiu em uma halogenação simples de **3.58** se mostrou problemática. A formação do iodeto **3.65** foi acompanhada de um produto com polaridade semelhante (verificado pelo R_F , em CCD) e tempo de retenção superior, indicando empiricamente um produto com maior massa molecular. A análise do espectro de massas e de RMN possibilitou a identificação deste produto como sendo o dissilanilóxi éster, **3.66**, correspondente à proteção da hidroxila primária ao invés da halogenação (esquema 3.36 e figuras 3.5, 3.6 e 3.7).

Esquema 3.36

a) PPh_3 , I_2 , imidazol, MeCN/Et₂O (63% **3.65**).

157. Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 612.

Figura 3.5 Espectro de massas de **3.66** (impacto de e^- , 70 eV)

Figura 3.6 Espectro de RMN de ^1H de **3.66** ($\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3 - \delta_{\text{H}}=7.26 \text{ ppm}$)

Figura 3.7 Espectro de RMN de ^{13}C de **3.66** (CDCl_3 $\delta_{\text{C}}=77.0$ ppm)

Não foi encontrado nenhum resultado condizente na literatura, mas um fato interessante detectado posteriormente foi a migração do grupo TBS em determinadas condições, como por exemplo, sob condições de reação de Wittig.¹⁵⁸ Isto sugere que de alguma forma o complexo PPh_3 -halogênio seria o responsável por este rearranjo. Estudos posteriores deverão ser feitos para elucidar este problema.

Antes da conversão de **3.65** em fosfonato ou sal de fosfônio foi necessário um exame da literatura a respeito de metodologias disponíveis para obtenção da olefina *E*. Uma busca cuidadosa revelou não existirem exemplos de olefinação do tipo W-E (Wadsworth-Emons)¹⁵⁹ para fosfonatos não-estabilizados visando formação da ligação dupla com configuração *E*. Este fato fez com que a escolha de **3.19** (*esquema 3.18*) fosse avaliada melhor. Uma das opções para promover o acoplamento entre **3.19** e **3.18** seria a reação de

158. Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817.

159. Segundo recomendação de A. William Johnson, a denominação correta para a reação de carbânions fosfonato com carbonilas é Wadsworth-Emmons (W-E), para diferenciar da reação de Wittig, com ilidas de fosfônio, e reação de Horner, de fosfinóxi-carbânions (referência 103, capítulos 8,9, 10 e 11).

W-E, trabalhando em condições que pudessem favorecer a oxafosfetana *trans*, de forma a conseguir uma maior proporção do isômero *E*. Uma outra opção seria a modificação de Schlosser da reação de Wittig, e desta forma trabalhar com um sal de fosfônio ao invés de um fosfonato. De qualquer forma, existem algumas vantagens da reação de W-E sobre a de Wittig:

- o subproduto fosforado das reações de W-E é o fosfato, que é solúvel em água e, desta forma, fácil de separar dos demais componentes orgânicos, enquanto a separação de fosfinóxido é ocasionalmente problemática na reação de Wittig;
- carbânions de fosfonatos são mais nucleofílicos que os carbânions de fosfônio igualmente substituídos.

No entanto, a reação de W-E tem também algumas desvantagens em relação à de Wittig:

- bases muito mais fortes são requeridas para formar os carbânions em fosfonatos, levando ocasionalmente a autocondensação;
- a reação de W-E é praticamente restrita ao uso de carbânions-fosfonatos ligados a grupos estabilizadores, como carbonilas e CN.

Deve-se considerar que não há nenhuma vantagem estereoquímica da reação de W-E sobre a reação de Wittig, pois a tendência das duas é produzir principalmente a olefina *E*, desde que apresentem grupos estabilizadores. Não sendo este o caso, a utilização de reações-modelo se fez necessária e a metodologia escolhida foi a de Wittig-Schlosser.

Alguns dos modelos iniciais não foram adequados¹⁶⁰ e a escolha recaiu sobre o sal de fosfônio **3.68**, obtido em três etapas a partir do 11-bromo-undecanol, **3.67** (esquema 3.37).

160. O 4-bromo-butanoato de *t*-butila não pôde ser obtido a partir da γ -butirolactona (esta não clivou nas condições indicadas em literatura), e o brometo de (2-metoxicarbonil-etil)trifenilfosfônio eliminou trifenilfosfina quando tratado com LDA.

Esquema 3.37

a) PDC, DMF, 40°C, 94%;¹⁶¹ b) HClO₄, AcOt-Bu, 84%;¹⁶² c) PPh₃, MeCN, 80°C, 41%.

No caso particular da síntese em estudo, existem dois tipos de hidrogênios relativamente ácidos: α -fosfônio e α -carbonílicos, e como a reação de Schlosser envolve a utilização de dois equivalentes de base, um cuidadoso acompanhamento da reação teve de ser feito. Além disso, a escolha de uma base adequada (preferencialmente de lítio e pouco nucleofílica, para evitar o ataque a carbonila) também seria importante. A utilização de compostos de organolítio como base, conforme sugeria a literatura consultada, apresentava algumas complicações tais como a instabilidade em THF¹⁶³ (o solvente de escolha neste tipo de reação¹⁶⁴) e a nucleofilicidade de alguns destes (*n*-BuLi e *s*-BuLi). Baseado nisto, optou-se por trabalhar inicialmente com amidetos de lítio, sendo LDA e LHMDs os primeiros escolhidos. As soluções destes dois reagentes foram preparadas em THF e depois de tituladas foram utilizadas nas reações modelo.¹⁶⁵

161. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399.

162. Ju, H.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3462-.

163. Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1165.

164. Schlosser, M.; Tuong, B. T.; Schaub, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 311.

165. As soluções de LDA e LHMDs utilizadas foram preparadas misturando-se quantidades equimolares das aminas correspondentes e *n*-butil lítio (solução em hexano). A solução de LDA foi feita com diisopropilamina dissolvida em THF a 0°C. Já a solução de LHMDs foi feita com a adição de HMDS diretamente a solução comercial de *n*-BuLi, retirada do solvente (no caso hexano) e adição de THF. Ambas foram tituladas posteriormente com isopropanol, usando o-fenantrolina como indicador.

O sal de fosfônio **3.68** foi submetido à reação nas condições de Schlosser¹⁶⁶ com o octanal, visando obter o nonadec-11-enoato de *tert*-butila, **3.71** (esquema 3.38).

Esquema 3.38

i.LDA, 0°C, 15 min; octanal, -78°C, 10min; LDA, 0°C; excesso de *i*-PrOH

Para se verificar a configuração da ligação dupla formada por RMN, seria necessário analisar a constante de acoplamento entre os hidrogênios vinílicos, cujo valor típico é de ~15Hz para o estereoisômero *E* e de ~10Hz para o isômero *Z*. Como a observação direta foi dificultada pela resolução do espectro, optou-se em aplicar a técnica de dupla irradiação na região do sinal dos hidrogênios vizinhos à ligação dupla (1,99 ppm) e desta forma obter apenas a constante de acoplamento entre os dois hidrogênios vinílicos. No entanto, observou-se o aparecimento de um singlete na região de $\delta=5.35$ ppm ao invés dos dubletos esperados. Isto se deve provavelmente à quase total simetria da ligação dupla nesta molécula, que só difere a partir do sexto átomo de carbono, tornando os hidrogênios vinílicos, na prática, equivalentes magneticamente. Desta forma, não apresentaram acoplamento *cis* ou *trans*, possível de ser medido (figuras 3.8 e 3.9).

166. Couladouros, E. A.; Mihou, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4861.

Figura 3.8 Ampliação da região de $\delta=5.12\text{ppm} - 5.54\text{ppm}$, do espectro de ^1H RMN de **3.71** (CDCl_3/TMS).

Figura 3.9 Ampliação da região de $\delta=1,8$ a $5,8\text{ ppm}$, onde se verifica a dupla irradiação em $\delta=1.99\text{ ppm}$, e o singleto resultante em $\delta=5.35\text{ ppm}$, do espectro de ^1H RMN de **3.71** (CDCl_3/TMS).

Este problema pôde ser resolvido pela substituição do aldeído utilizado por benzaldeído, formando assim o 12-fenil-11-dodecenoato de *tert*-butila, **3.72** (esquema 3.39).

Esquema 3.39

i. LHMDs, PhCHO, LiHMDS, *i*-PrOH (excesso).

A análise por RMN desta vez foi satisfatória, confirmando no entanto a formação majoritária do isômero *Z* ($J=11.8$ Hz), como mostra a figura a seguir (figura 3.10).

Figura 3.10 Ampliação da região de $\delta=6.60\text{ppm} - 5.50\text{ppm}$, com picos marcados em Hz do espectro de ^1H RMN de **3.72** (CDCl_3/TMS).

A provável causa deste resultado inesperado é a ausência de haletos de lítio na solução de *n*-BuLi comercial utilizado e, portanto, na solução de amideto. Esta condição é indispensável para a ocorrência da reação de Schlosser,¹¹⁹ por estabilizar as betaínas formadas depois do ataque da ilida ao

aldeído. A tabela a seguir resume as tentativas realizadas na busca das melhores condições reacionais (*tabela 3.1*).

Tabela 3.1 Tentativas de aplicação da reação de Schlosser para fosfonos-ésteres

Nº	Base (nº de eq.) ^a	Lil ^b	Proporção ^c Z:E	T (°C) ^d	Possível causa da baixa seletividade	Solução proposta
1	LiHMDS (1+1)	-	5,2:1	-78	Ausência de sais de lítio	Adicionar Lil à mistura reacional
2	LDA (1+1)	Depois do 2º eq. de base	3,7:1	25	Competição dos H α-carbonílicos	Adicionar mais um eq. de base
3	LDA (1+2)	Depois do 3º eq. de base	1,8:1	25	Oxafosfetana desestabilizada	Adicionar Lil antes da adição do aldeído
4	LDA (1+2)	Depois do 1º eq. de base	1:1,1	25	Base incapaz de formar a ilida- oxafosfetana	Utilizar t-BuLi
5	t-BuLi (1+2)	Depois do 1º eq. de base	2:1 ^e	-40	Ataque a carbonila do éster. Temperatura alta demais	Realizar toda a reação a -78°C
6	t-BuLi (1+2)	Depois do 1º eq. de base	2:1 ^e	-78	Ataque a carbonila do éster.	Utilizar um sistema com duas bases

a - Um equivalente de base para a formação da ilida e outro para a formação da betaína-ilida, além de um utilizado para a formação do enolato do éster (3-6); *b* - Momento da adição de uma solução de Lil em THF, necessário à condição de Schlosser; *c* - Proporção definida por cromatografia gasosa; *d* - temperatura mantida após a adição do 2º eq. de base. Em todas as condições a adição do aldeído se deu a -78°C; *e* - Proporção entre E e Z-3.72, produtos minoritários de reação devido ao ataque da base à carbonila.

A preparação da solução de LHMDs em THF utilizada mostrou-se trabalhosa e pouco vantajosa (apesar de se tratar de uma mistura isenta de hexano, conforme sugerido por Schlosser *et al.*¹¹⁹) e, portanto, foi substituída por LDA. Havia também a necessidade de adição de um sal de lítio, visto que as soluções comerciais, como já foi explicado, não contêm quantidades significativas destes (*tabela 3.1 – nº 1*).

Concluiu-se que o segundo equivalente de base estaria atacando o hidrogênio α -carbonílico, pois a coloração avermelhada característica das ilidas de fósforo não foi regenerada (*tabela 3.1- nº 2*). A formação majoritária do isômero Z colaborou com esta suposição. O fato de este isômero permanecer como principal produto, mesmo com a adição de um terceiro equivalente de base, levou a conclusão (não tão óbvia até aquele momento) de que a betaína formada não era estável o suficiente para ser litiada pela base. Portanto, havia a necessidade de adição do sal de lítio antes da adição do aldeído (*tabela 3.1- nº 3*).

Mesmo na presença de LiI, a mistura de produtos ainda não era satisfatória, sugerindo que o LDA não era capaz de gerar a betaína-ilida (*tabela 3.1 – nº 4*), seja pela sua força como base, seja pelo seu impedimento estérico. O *tert*-butil lítio foi escolhido para o próximo teste por ser o reagente organolítio menos nucleofílico dos que estavam disponíveis (MeLi, *n*-BuLi e *s*-BuLi). Cabe ressaltar que a utilização inicial de amidetos em detrimento de reagentes de organolítio comerciais foi baseada na instabilidade destes reagentes em THF (particularmente o *t*-butil lítio). Schlosser sugere a confecção própria destes reagentes em THF ou a substituição do solvente, técnicas que se mostraram pouco práticas para este caso.

Apesar da ocorrência da reação de olefinação, confirmando a formação da ilida, foi detectada a formação das duas cetonas *tert*-butílicas *E* e *Z* (**3.73**) (produtos do ataque do *t*-butil lítio a carbonila do éster, *esquema 3.33*). O grande impedimento estérico, além de hidrogênios mais ácidos em α à carbonila explicam a não formação do álcool terciário proveniente de um segundo ataque nucleofílico (*tabela 3.1, nº 5*).

Esta reação foi repetida mantendo-se a temperatura de -78°C após adição do aldeído (na condição anterior a temperatura reacional foi de -40°C),

pois a nucleofilicidade da base reduz com a diminuição da temperatura.¹⁶⁷ No entanto, o resultado obtido mostrou que esta medida não foi suficiente (*tabela 3.1*, nº 6).

Alguns outros testes foram realizados utilizando-se sistemas com duas bases: hidretos para formação inicial da ilida e proteção da carbonila na forma de enolato e *t*-BuLi para gerar a betaína-ilida. No entanto, não se observou a formação da ilida com hidreto de lítio ou de sódio, o que acabou inviabilizando este método (*esquema 3.40*).

Esquema 3.40

Um último teste da reação de Schlosser foi feito utilizando-se o carboxilato do sal de fosfônio **3.74**, derivado do bromo-ácido **3.69**, com intenção de diminuir a eletrofilicidade da carbonila. Apesar de não haver ocorrido o ataque à carboxila, o único produto observado foi o ácido carboxílico **3.75**, com configuração *Z*, (*esquema 3.41*).¹⁶⁸

Esquema 3.41

a) PPh₃, MeCN, refluxo, 90%; b) LiH, THF, HMPA, 0°C; c) LiCl, *t*-BuLi (1 eq.), -78°C, benzaldeído, *t*-BuLi (1 eq.), então MeOH, *t*-BuOK.

167. Ref. 20, cap .9, pg. 860.

168. Observado por RMN do produto bruto.

Considerando o mecanismo da reação, esperava-se apenas a inversão dos isômeros, ou seja os 66% do isômero *Z* se convertessem em 66% do isômero *E*, e vice versa. No entanto, as condições reacionais utilizadas (aquecimento durante um tempo reacional superior ao indicado no trabalho original), propiciaram a formação preferencial do isômero termodinamicamente favorecido, *E* (81%) (*figura 3.11*).¹⁷¹

Figura 3.11 Ampliação da região de $\delta=6.60\text{ppm} - 5.50\text{ppm}$ do espectro de ^1H RMN de **3.73**, com picos do isômero *E* marcados em Hz (CDCl_3/TMS).

Apesar da conversão ter sido satisfatória, o baixo rendimento tornou esta alternativa pouco atrativa. Além disso, a utilização de ácido parecia desaconselhável, frente aos grupamentos presentes na molécula sensíveis a esta condição (OTBS, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ e dioxolano).

171. Dados obtidos por cromatografia gasosa e confirmados por RMN

A etapa posterior de conversão do iodeto **3.65** no sal de fosfônio **3.19** ($R=t\text{-Bu}$, $X=\text{P}^+\text{Ph}_3$) também foi problemática. Um teste da reação de Wittig chegou a ser feito com o resíduo insolúvel (em hexano) da reação entre **3.65** e PPh_3 . O produto desta reação não foi condizente com o esperado e a análise posterior deste resíduo descartou a formação do sal de fosfônio **3.19**. Na verdade, o consumo dos reagentes não ocorreu da forma esperada para este tipo de reação, a não ser no sentido da formação de subprodutos. Isto pode estar relacionado a alguma interação P-O favorecida, ou talvez pelo impedimento estérico causado pelo grupamento OTBS (*figura 3.12*).

Figura 3.12 Estruturas tridimensionais de **3.65** e PPh_3

Foi testada também a reação entre PPh_3 e o brometo **3.76**, obtido a partir do álcool **3.58** (constatando-se novamente a formação de **3.66**, *esquema 3.34*), sem se conseguir o produto desejado (**3.19**) (*esquema 3.44*).

Esquema 3.44

a) PPh_3 , MeCN, refluxo ou PPh_3 , tolueno, refluxo ou PPh_3 (2 eq.), MeCN, 60°C .

A alternativa mais viável pareceu ser a inversão das funcionalidades entre os dois fragmentos (em relação ao *esquema 3.16*). A formação do aldeído **3.57**, além de não representar um problema, proporcionou uma economia de três passos reacionais. No entanto, a obtenção do sal de fosfônio derivado do ácido tartárico já havia sido testada sem bons resultados, a partir do brometo **3.61**. A opção recaiu sobre o iodeto **3.77**, obtido da mesma forma que **3.61** a partir de **3.30** (*esquema 3.26 e 3.45*).

Esquema 3.45

a) i. TsCl, Py, 75%; ii. NaI, acetona, DMF, refluxo, 60%; b) PPh₃, 85°C.

Apesar de se observar conversão do iodeto ao sal de fosfônio, a reação se deu com a clivagem da dioxolana e liberação do diol correspondente, **3.78**. A reprotção de **3.78** foi testada, sem a obtenção do produto esperado (*esquema 3.46*).

Esquema 3.46

a) 2,2-dimetóxi-propano, Amberlyst 15®, peneira molecular, CH₂Cl₂.

A próxima etapa reacional consistiria na reação de **3.59** com o aldeído **3.57**. Na ausência do primeiro, testou-se **3.78** frente a três equivalentes de base e **3.57**, porém novamente não se obteve sucesso.

Uma abordagem diferente foi iniciada quando surgiram as primeiras dificuldades em se trabalhar com o sal de fosfônio **3.59** (*esquemas 3.43 e 3.44*). Esta abordagem representaria uma economia total de 4 passos reacionais em relação à inicial (*esquema 3.16*) e estava baseada na acidez dos hidrogênios α -sulfinílicos. Desta forma, o ânion α -sulfinílico formado a partir de **3.56** poderia reagir como nucleófilo com o brometo **3.61**, o iodeto **3.77** ou mesmo o tosilato **3.62**, em uma reação de S_N2 .¹⁷² A eliminação posterior do sulfóxido deveria garantir a formação da olefina *E* já que provavelmente haveria uma repulsão dos grupamentos mais volumosos (*esquema 3.47*).¹⁷³

Esquema 3.47

172. Durst, T.; Viau, R.; McClory, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3877.

173. a) Kingsbury, C.A.; Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1810-; b) Trost, B.M.; Bridges, A.J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2014.

O inconveniente desta abordagem foi novamente a presença dos hidrogênios α -carbonílicos, que por serem um pouco mais ácidos,¹⁷⁴ tornavam novamente necessária a formação inicial de um enolato para formação posterior do carbânion de interesse, como ocorria no caso da formação da ilida de fósforo. Além disso, a reação de alquilação que parecia simples¹⁷⁵ não ocorreu nos testes utilizando como modelo o hidróxi-sulfóxido protegido **2.38**, sintetizado para a síntese do virol C (*esquema 3.48*).

Os maus resultados, aliados ao fato de que o enolato provavelmente não suportaria reações em temperaturas mais altas, levaram ao abandono desta metodologia.

A próxima abordagem, baseada no acoplamento entre fragmentos vinílicos e diidroxilação estereo e regioseletiva (*esquema 3.22*) surgiu como alternativa à dificuldade na confecção da ligação dupla com a correta estereoquímica. Mesmo tendo que formar os estereocentros 12 e 13 (ao contrário das abordagens anteriores), os bons resultados relatados na literatura apoiaram a escolha da metodologia de diidroxilação.

174. O *pKa* do acetato de *t*-butila é 30,3 e de um metil-aril sulfóxido é 33 (em DMSO). Ver: Evans group home page, <http://daecru.harvard.edu/pka/pka.html>.

175. a) Ohta, H.; Matsumoto, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2895; b) Sato, T.; Itoh, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677; c) Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M.J.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1558.

Dois tipos de acoplamento foram considerados: Stille, baseado no uso de estannanas e Suzuki, a partir de organoboranas. A primeira abordagem será inicialmente comentada.

A primeira etapa consistiu na obtenção da tributil[(*E*)-hept-1-enil]estannana **3.31** ($X=\text{SnBu}_3$), e o método mais prático parecia ser a hidroestanilação do heptino **3.82**. As tentativas iniciais consistiram na adição radicalar de hidreto de tributil estanho a **3.82**.¹⁷⁶ Este tipo de reação, apesar de consistir em uma metodologia simples, não forneceu o produto desejado, formando aparentemente uma mistura equimolar dos isômeros *Z* e *gem* (**3.83** e **3.84** esquema 3.49 e figuras 3.13 e 3.14).

176. Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.

177. *Iniciador de radicais mais eficiente que AIBN*. Ver: Keck, G. E.; Burnett, D. A. *J. Org. Chem* **1987**, 52, 2958.

Figura 3.14 Ampliação da região de $\delta=1.8-6.8$ ppm dos produtos de hidro-estanição de **3.74**

Um exame mais rigoroso da literatura revelou que a adição radicalar não era a metodologia ideal para a síntese de **3.31**, devido à formação de mistura isomérica dos produtos.¹⁷⁸ Uma outra metodologia de obtenção de estananas vinílicas foi então testada: a adição de hidreto de tributil estanho a bromo-alcinos, catalisada por paládio.¹⁷⁹ 1-Bromo-heptino **3.85** (obtido a partir de heptino, **3.82**, com NBS e AgNO_3) foi submetido à reação com hidreto de tributil estanho, tendo como catalisador tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) recentemente preparado¹⁸⁰ (esquema 3.50).

Esquema 3.50

a) NBS, AgNO_3 , acetona; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (cat.), $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (2 eq.), THF.

Mais uma vez a formação do isômero desejado não foi observada. A análise por cromatografia gasosa mostrou a formação de dois novos produtos.

178. a) Nativi, C.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 820; b) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857.

179. Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2417.

180. Barbieri, R. S.; Massabni, A. C.; Bellato, C. R. *Quím. Nova* **1991**, 14, 212.

A análise por espectrometria de massas demonstrou que um destes se tratava da hexabutildiestanana, **3.86**. (figura 3.15). O outro produto, no entanto, não pôde ser isolado por não resistir às condições de isolamento (agitação *overnight* com solução saturada de KF) e portanto não pôde ser caracterizado. A tentativa de utilização de Pd(II) [diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II)], também não forneceu o produto esperado, levando a uma maior porcentagem da hexabutildiestanana, **3.86**.

Figura 3.15 Espectro de massas da diestanana **3.86**

Uma outra alternativa à obtenção da estanana vinílica **3.31** consistiu na formação da Z-alquenil lítio estanana **3.87**, a partir do *trans*-1,2-bis(tri-butil-estanil)-etileno, **3.88**,¹⁸¹ e posterior captura com 1-bromopentano (*esquema 3.51*).¹⁸²

181. a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3788; b) Bottaro, J. C.; Hanson, R. N.; Seitz, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5221.

182. a) Seyferth, D.; Vick, S. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *144*, 1; b) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581; c) Maercker, A.; Graule, T.; Demuth, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1032.

Esta reação não ocorreu de forma satisfatória (apesar da formação de tetrabutyl estanana **3.87**, indicativa da transmetalização, figura 3.11)¹⁸³, levando a uma mistura de produtos que dificultou a análise por RMN. Na mistura de produtos isolada foram detectados a diestanana **3.88** que não reagiu, a etileno-tri-butyl estanana **3.90** (figura 3.17) e uma estanana vinílica, onde não foi possível encontrar uma constante de acoplamento condizente com o produto esperado, *E* (figura 3.18).

Figura 3.16 – espectro de massas de **3.81**

Figura 3.17 – espectro de massas de **3.90**

O estudo do acoplamento ¹H-¹¹⁹Sn e ¹H-¹¹⁷Sn, poderia fornecer alguma pista a respeito da estereoquímica do produto formado. No entanto, a mistura

183. O outro produto da reação de transmetalização entre o *n*-BuLi e a estanana vinílica.

prejudicou a análise dos hidrogênios vinílicos comprometendo também esta análise.

A toxicidade das organoestanas, a formação de misturas isoméricas e a impossibilidade de se trabalhar com uma fase estacionária reversa, necessária à purificação dos produtos, levaram ao abandono da rota.

A abordagem de Suzuki consistiu em uma alternativa mais simples e rápida. Para a realização desta era necessária a confecção de uma borana vinílica. O exame da literatura sugeria que o reagente de escolha deveria ser um derivado da catecolborana, devido à boa relação entre rendimento e excesso diastereomérico da adição deste reagente a alquinos, bem como os bons rendimentos de acoplamento obtidos com os derivados formados.¹⁸⁴ De posse deste reagente foi promovida a hidroboração do 1-heptino, obtendo-se a borana vinílica *E*, **3.31**, que foi usada diretamente na próxima etapa (esquema 3.52).

Esquema 3.52

b) catecolborana, 65-70°C (78%).

Restava então produzir o haleto vinílico correspondente ao outro fragmento. Dentre as possibilidades existentes, a metodologia desenvolvida por Takai foi escolhida por gerar o haleto de alquenila diretamente a partir do aldeído **3.57**.¹⁸⁵ Assim, o tratamento de **3.57** com CrCl₂ e CHI₃ em THF, deveria gerar o iodeto vinílico **3.32** (esquema 3.50). Infelizmente os testes executados não forneceram este iodeto em rendimento e estereoquímica adequados à seqüência da síntese.

184. Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*, V 3-Suzuki Coupling; Aldrich Chemical Company, Inc: Milwaukee, 2003

185. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

Esquema 3.55

Assim, reagindo **3.30** com o AD-Mix-α, deveria se obter o triol monoprotetido **3.89**, com a estereoquímica correta. As etapas de desproteção da do grupo TBS e transesterificação, seriam feitas através de reação com MeOH em meio ácido, para fornecer o éster metílico do ácido pinélico, **3.1**, em um único passo (*esquema 3.56*).

Esquema 3.56

a. AD-mix-α, *t*BuOH:H₂O (1:1); b. TFA, MeOH, refluxo.

3.5. Comentários Finais

Existem no mínimo 8 sínteses relacionadas diretamente ao ácido pinélico **3.1** ou ao seu análogo **3.2**.^{95-98,102-104,109} Ao se observar estas sínteses, pode-se notar que em praticamente todas, a criação do estereocentro 9 se dá na forma da mistura dos dois isômeros possíveis, com posterior separação dos diastereoisômeros formados pela definição anterior dos outros dois centros quirais (C-11 e C-12). As únicas exceções são os trabalhos de Kato *et al*⁹⁸ que

descrevem em uma das sínteses um derivado de **3.1** com o centro 9 e 13 definidos, porém racêmico no carbono 12, e o trabalho mais recente de Ōmura *et al.*, que obtém o estereocentro 9 por redução estereosseletiva com organoborana.¹⁰⁹ Neste ponto a abordagem dos sulfóxidos utilizada nesse trabalho parece bastante racional, pois possibilita a confecção deste estereocentro com alta indução assimétrica e em bons rendimentos. Além disso, a possibilidade de se trabalhar com a estereoquímica dos fragmentos independentemente traz vantagens em relação à síntese de Ōmura, que além de utilizar metodologias mais complexas, só produz o centro 9 no penúltimo passo reacional (os dois fragmentos iniciais já estão unidos). A abordagem de Kato,⁹⁸ apesar de bastante elegante, parte do ácido C₁₈-carboxílico **3.3** isolado da mesma fonte de **3.1** (no caso, da planta do arroz), e tem como finalidade apenas o estudo da estereoquímica desta família de compostos.

A proposta do trabalho não foi bem sucedida em alguns pontos, devido às complicações encontradas em etapas que pareceriam simples. No entanto, novos estudos sempre foram realizados no sentido de resolver estas falhas, o que culminou em uma abordagem aparentemente mais adequada.

Conclui-se depois da realização deste trabalho, que alguns estudos poderiam ser feitos:

- Utilização de outros grupos protetores. Apesar de ser um grupo versátil, o TBS demonstrou algumas desvantagens, como por exemplo na síntese do iodeto **3.65** (esquema 3.36).
- Otimização da síntese do haleto vinílico 3.32. O trabalho original de Takai¹⁸⁵ da opção de outros halofórmios e condições de reação, que poderiam ser testadas e otimizadas para o caso particular desta síntese. A utilização de modelos reacionais facilitaria este estudo, uma vez que esta conversão é um dos últimos passos da síntese, e a quantidade de material é reduzida.
- Diidroxilação estereo e regiosseletiva. Apesar de existirem inúmeros exemplos na literatura a este respeito, este estudo ajudaria na escolha das condições e mesmo escolha do grupo protetor.
- Proteger de outra forma a função éster do fragmento **3.19**, ou mesmo trabalhar com outras funcionalidades. Se este fosse reduzido ao álcool correspondente e convenientemente protegido, seria possível avançar

nos estudos da utilização da metodologia de Schlosser ou mesmo na utilização direta da função sulfóxido (alquilação e eliminação, *esquema 3. 47*).

A última rota descrita neste capítulo ainda poderá ser retomada, visando à conclusão deste trabalho.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAIS E MÉTODOS

Exceto quando indicado, as reações foram realizadas em vidraria previamente seca, sob atmosfera de nitrogênio, utilizando-se solventes recentemente tratados conforme procedimentos descritos na literatura.¹⁸⁶ Os rendimentos apresentados referem-se aos produtos cromatograficamente e espectroscopicamente puros (exceto quando indicado).

A observação do pH das soluções foi feita utilizando-se papel indicador universal (pH 0-14) Merck.

A cromatografia em fase gasosa, para a identificação e determinação do grau de pureza dos produtos, foi realizada em um cromatógrafo Hewlett Packard GC-HP 6890, equipado com coluna HP-5, com N₂ como gás de arraste e detecção por ionização de chama. A cromatografia líquida de alta eficiência foi realizada em um cromatógrafo Hewlett Packard HP1100 utilizando-se coluna C18 (3μm, 100x4mm) e detector de arranjo de fotodiodos (PDA). A cromatografia em camada delgada (CCD) para monitoramento das reações, foi feita com placas pré-revestidas por sílica gel 0,25 mm E. Merck .

Os dados de ressonância magnética nuclear unidimensional de hidrogênio (¹H RMN), de carbono (¹³C RMN) e de flúor (¹⁹F RMN) foram obtidos em um aparelho Bruker ADVANCE DPX-300 (300MHz). O solvente utilizado para os experimentos de RMN, quando não discriminado, foi o CDCl₃. Os deslocamentos químicos (δ) dos compostos não sililados, em experimentos de ¹H e ¹³C RMN, foram expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Os espectros dos compostos sililados foram calibrados considerando o pico do CHCl₃ como 7,26 ppm para análises de ¹H, e 77,0 ppm (pico central) para espectros de ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) dos compostos em experimentos de ¹⁹F RMN foram expressos em ppm em relação ao ácido trifluoracético (TFA), utilizado como padrão externo. As abreviações utilizadas para a multiplicidade são: singlete (s), dubleto (d),

¹⁸⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L., Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamos Press, Oxford, 2^aEd, **1980**.

triplete (t), quarteto (qua), quinteto (qui), multiplete (m), duplo-dublete (dd), duplo-triplete (dt), duplo-duplo-dublete (ddd), duplo-duplo-triplete (ddt) e ombro (o). A constante de acoplamento (J) é dada em Hertz (Hz).

Os espectros de massas por impacto de elétrons foram obtidos de um espectrômetro Shimadzu GC-MS QP-5050A (70 eV), por cromatografia gasosa (coluna DB-5 com He como gás de arraste) ou inserção direta. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM – FTIR – MB102. Os dados de rotação ótica foram medidos num polarímetro JASCO DIP-370. As análises elementares foram obtidas em equipamento Perkin-Elmer 240-B.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Capítulo 1 – Ácidos Montipóricos A e B

3-Bromo-prop-2-in-1-ol (1.39) – Bromo (7,99 g, 2,6 mL, 50 mmol) foi gotejado a uma solução de KOH (19,63 g, 350 mmol, em 90 mL de água) sob um banho de gelo (<4 °C). À solução de hipobromito de potássio resultante, foi adicionado álcool propargílico (3,75 g, 3,9 mL, 67 mmol) a 0 °C. Após adição, a mistura foi agitada à t.a. por 1 hora. O produto foi extraído com éter, seco, concentrado resultando em um óleo amarelado que foi utilizado desta maneira nas reações subseqüentes. Rendimento: 8,23 g (91%). **RMN ¹H (δ):** 4,30 (s, 2H); 2,96 (s, 1H). **RMN ¹³C (δ):** 78,23; 51,86; 45,90. **EM m/z (%):** 136(6), 133(18), 119(12), 117(13), 106(30), 91(37), 79(9), 55(100), 38(32), 37(19), 29(67), 27(38).

Dodeca-2,4-diin-1-ol (1.26) – A uma solução de **1.37** (0,405 g, 3 mmol) e 1-nonino (0,745 g, 6 mmol) em pirrolidina (4,5 mL) foi adicionado CuI (0,057 g, 0,3 mmol) a 0 °C. Após 30 minutos de agitação à t.a., o produto foi extraído com Et₂O, lavado com uma solução saturada de NH₄Cl e purificado por coluna

cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1), resultando em um óleo levemente amarelado após a concentração. Rendimento: 0,51 g (88%). **RMN ^1H (δ):** 4,32 (s, 2H); 2,28 (t, $J=4,2\text{Hz}$, 2H); 1,71 (o, 1H); 1,53 (qui, $J=4,4\text{Hz}$, 2H); 1,39-1,25 (m, 8H); 0,88 (t, $J=4,2\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C (δ):** 81,94; 73,52; 70,96; 64,36; 51,56; 31,69; 28,79; 28,74; 28,15; 22,62; 19,27; 14,07. **IV filme (cm^{-1}):** 3392, 2929, 2858, 2256, 1707, 1466, 1462, 1359, 1028. **EM m/z (%):** 149(5), 135(20), 117(18), 107(33), 91(76), 79(100), 78(22), 67(44), 66(30), 65(41), 55(54).

1.18 - ácido montipórico A

Ácido dodeca-2,4-diiniloxi-acético, Ácido montipórico A (1.18) – A uma solução de **1.26** (0,18 g, 1 mmol), em benzeno (5 mL), NaOH 50% (5 mL) e (*n*-Bu)₄NHSO₄ (0,17 g, 0,5 mmol) foi gotejado 2-bromo-acetato de etila (0,5 g, 3 mmol) a 10 °C. Após 30 minutos de agitação, adicionou-se água (5 mL) e hexano (10 mL), agitando-se por mais 20 minutos à temperatura ambiente. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a mistura com solução saturada de NaCl e concentrou-se. O óleo castanho resultante foi tratado com KOH (0,112 g, 2 mmol) em uma solução de EtOH:H₂O (1:1, 10 mL). Agitou-se por 1 hora à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de HCl 40% até pH levemente ácido. Extraíu-se com AcOEt (20 mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). O produto (óleo levemente amarelado) foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:AcOEt, 1:1). Rendimento: 0,22 g (95%). **RMN ^1H (δ):** 4,38 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,28 (t, $J=4,2\text{Hz}$, 2H); 1,53 (qui, $J=4,2\text{Hz}$, 2H); 1,38 (qui $J=4,2\text{Hz}$, 2H); 1,33-1,24 (m, 6H); 0,88 (t, $J=4,2\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C (δ):** 175,02; 82,29; 72,98; 69,69; 65,68; 64,16; 59,03; 31,67; 28,79; 28,73; 28,07; 22,61; 19,25; 14,07. **IV filme (cm^{-1}):** 3480, 3136, 2929, 2857, 2255, 1709, 1425, 1246, 1122.

2-Nonin-1-ol (1.35) – A uma solução de álcool propargílico (0,56 g, 10 mmol), THF (10 mL) e HMPA (2,6 mL) foi adicionado *n*-BuLi (8 mL, 20 mmol, 2,5 M em

hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A temperatura foi elevada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mantida por 1 hora, sob agitação. Gotejou-se o 1-bromo hexano (1,98 g, 12 mmol), agitando-se por mais 4 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se então uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com AcOEt . O produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano: AcOEt , 9:1), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 1,2 g (80%). **RMN ^1H (δ):** 4,24(s, 2H); 2,20(t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H); 1,50(qui, $J=7\text{Hz}$, 2H); 1,42-1,16(m, 6H); 0,89(t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C (δ):** 87,08; 78,65; 51,84; 31,74; 28,97; 22,95; 19,14; 14,47. **EM m/z (%):** 111(6), 109(11), 107(6), 93(27), 91(9), 83(24), 81(18), 79(27), 77(12), 70(41), 69(32), 68(19), 67(65), 57(13), 56(12), 55(73), 53(21), 52(17), 43(69), 42(34), 41(100), 39(68), 29(66).

8-Nonin-1-ol (1.33) – Lítio metálico (0,14 g, 20 mmol) foi adicionado a 1,3-diamino propano (10 mL) e a mistura azul escura resultante foi aquecida a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas. Após esta mistura ser resfriada à t.a., adicionou-se $t\text{-BuOK}$ (1,3 g, 12 mmol), agitou-se a solução, agora lilás, por 30 minutos e adicionou-se **1.35** (0,42 g, 3 mmol). Agitou-se por mais 2 horas à t.a., adicionou-se água e extraíndo-se com AcOEt . A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3N, NaCl e água, seca com MgSO_4 e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (hexano: AcOEt , 9:1), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,36 g (87%). **RMN ^1H (δ):** 3,62 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H); 2,18 (dd, $J=6,8$ e $2,6\text{Hz}$, 2H); 1,95 (t, $J=2,6\text{Hz}$, 1H); 1,61-1,48 (m, 4H); 1,43-1,28 (m, 6H). **RMN ^{13}C (δ):** 84,71; 68,22; 62,82; 32,68; 28,92; 28,70; 28,41; 25,65; 18,39. **EM m/z (%):** 109(4), 107(16), 93(27), 81(76), 79(99), 77(17), 68(21), 67(69), 55(87), 41(100), 31(42), 29(37), 27(36).

Ditelureto de di-*n*-butila - A uma suspensão de telúrio elementar (3,83 g, 30 mmol) em THF foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (23,6 mL, 33 mmol, 1,4 M em hexano) gota a gota. Após todo o telúrio ter sido consumido (~25 minutos), adicionou-se

solução saturada de NH_4Cl e deixou-se a mistura reacional agitando em contato com o ar para que oxidasse. O óleo vermelho obtido foi lavado com água e extraído com éter (150 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada. Este óleo foi então destilado para a obtenção do ditelureto puro. Rendimento: 4,7 g (85%).

(Z)-9-*n*-Butiltelanil-8-nonen-1-ol (1.40) e 8-*n*-Butiltelanil-8-nonen-1-ol (1.41)

– A uma solução de ditelureto de di-*n*-butila (0,37 g, 1 mmol) e 8-nonin-1-ol, **1.33** (0,28 g, 2 mmol) em etanol (5 mL) adicionou-se, aos poucos, NaBH_4 (0,760 g, 2 mmol) à t.a. até a cor avermelhada da mistura reacional desaparecer. Esta foi agitada sob refluxo por 3 horas e resfriada à t.a. novamente. Água e solução de NaOH 10% foram adicionadas. A solução amarelada resultante foi extraída com AcOEt , lavada com solução saturada de NaCl , seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (hexano), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,52 g (80% - mistura de 8:1 de regio-isômeros).

8-Nonen-1-ol (1.42) –

Método A – A uma solução dos teluretos vinílicos **1.40** e **1.41** (0,32 g, 1 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado *n*-BuLi (0,8 mL, 2 mmol, 2,5 M em hexano) a – 78 °C. Agitou-se por 20 minutos a essa temperatura e logo em seguida adicionou-se solução saturada de NH_4Cl . Extraiu-se com AcOEt , secou-se e concentrou-se a fase orgânica. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (hexano: AcOEt , 7:3), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,14 g (97%).

Método B – Em um reator de aço, munido de manômetro, adicionou-se **1.33** (1,57 g, 11,2 mmol), catalisador de Lindlar (0,056 g), uma gota de quinolina e

hexano (8,5 mL). O sistema foi lacrado e preenchido com 2 atm de H₂ puro. A mistura foi agitada magneticamente por 2 horas, filtrada em sílica e concentrada, resultando em um óleo levemente amarelado. Este produto foi utilizado desta maneira nas reações subseqüentes. Rendimento: 1,47 g (92%).

Método C – A uma solução de 6-bromo-hexen-1-ol (5g, 27,6 mmol) em 28 mL de THF, foi adicionado rapidamente uma solução de brometo de alil magnésio (57,9 mL, 1M) e uma solução de tetraclorocuprato de lítio (0,2M, 2,76 mL). A reação foi agitada por 18 h, e então foi adicionado água e o produto foi extarído com éter, lavado com NH₄Cl, NaCl, seco e concentrado. O produto obtido foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna (hexano: AcOEt, 7:3), resultando em um óleo levemente amarelado.

RMN ¹H (δ): 5,81 (ddt, J=16,9 e 10,1 e 6,7Hz, 1H); 4,99 (dd, J=17,1 e 1,6Hz, 1H); 4,93 (dd, J= 10,3 e 1,6Hz, 1H); 3,64 (t, J= 6,6Hz, 2H); 2,04 (qua, J= 6,6Hz, 2H); 1,71 (o, 1H); 1,57 (qui, J= 6,7Hz, 2H); 1,39-1,18 (m, 8H). **RMN ¹³C (δ):** 139,15; 114,20; 63,05; 33,78; 32,78; 29,45; 29,27; 29,08; 25,70.

1.32

1-Iodo-8-noneno (1.32) - A uma solução de trifenilfosfina (0,26 g, 1 mmol) e imidazol (0,75 g, 1,1 mmol) em THF:MeCN (3:1, 5 mL), resfriada a 0 °C, foi adicionado iodo (0,25 g, 1 mmol). Agitou-se por 1 hora a essa temperatura e adicionou-se 8-nonen-1-ol **1.41** (0,14 g, 1 mmol). Agitou-se por 30 minutos a 0°C e por mais 30 minutos à t.a. A mistura foi concentrada e o resíduo cromatografado em sílica, usando hexano como eluente, o que resultou em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,24 g (95%). **RMN ¹H (δ):** 5,81 (ddt, J=17,0 e 10,1 e 6,7Hz, 1H); 4,99 (dd, J=17,1 e 1,6Hz, 1H); 4,93 (dd, J= 10,2 e 1,6Hz, 1H); 3,18 (t, J= 7,0Hz, 2H); 2,03 (qua, J= 6,6Hz, 2H); 1,81 (qui, J= 6,8Hz, 2H); 1,45-1,18 (m, 8H). **RMN ¹³C (δ):** 138,95; 114,25; 33,70; 33,49; 30,42; 28,85; 28,77; 28,36; 7,19.

1.30

Undec-1-en-10-ino (1.30) – A uma suspensão de acetileno de lítio.EDA (0,12 g, 1.3 mmol) em DMSO anidro (5 mL) adicionou-se lentamente 1-iodo-8-noneno, **1.32** (0,25 g, 1 mmol). Agitou-se por 2 horas à t.a. e adicionou-se uma solução saturada de NaCl. Extraíu-se com Et₂O, secou-se e concentrou-se a fase orgânica. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo), resultando um óleo incolor. Rendimento: 0,14 g (90%). **RMN ¹H** (δ): 5,80 (ddt, J=17,0 e 10,2 e 6,7Hz, 1H); 4,99 (dd, J=17,1 e 1,6Hz, 1H); 4,93 (dd, J= 10,2 e 1,6Hz, 1H); 2,17 (dd, J= 6,9 e 2,6Hz, 2H); 2,04 (qua, J= 6,8Hz, 2H); 1,91 (t, J= 2,6Hz, 1H); 1,61-1,50 (m, 2H); 1,45-1,13 (m, 8H). **RMN ¹³C** (δ): 139,11; 114,25; 84,66; 68,12; 33,88; 29,07; 28,97; 28,88; 28,80; 28,58; 18,47.

1.27

Tetradec-13-ene-2,4-diin-1-ol (1.27) - A uma solução de 3-bromo-2-propin-1-ol, **1.39** (0,135 g, 1 mmol) e **1.30** (0,320 g, 2 mmol) em pirrolidina (5 mL) adicionou-se CuI (0,019 g, 0,1 mmol) a 0 °C. Manteve-se a reação sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente e em seguida extraíu-se com AcOEt. Lavou-se com solução saturada de NaCl, secou-se e concentrou-se. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (hexano/ AcOEt , 9:1), resultando em um óleo amarelado. Rendimento: 0,35 g (86%). **RMN ¹H** (δ): 5,80 (ddt, J=16,8 e 10,2 e 6,5Hz, 1H); 5,02-4,91 (m, 2H); 4,31 (s, 2H); 2,27 (t, J=6,8Hz, 2H); 1,60-1,52 (m, 2H); 1,43-1,13 (m, 8H). **RMN ¹³C** (δ): 139,11; 114,22; 81,60; 73,87; 70,63; 64,85; 51,38; 33,76; 28,93; 28,84; 28,75; 28,11; 19,25.

1.19 - ácido montipórico B

Ácido tetradec-13-ene-2,4-diinilóxi-acético, Ácido Montipórico B (1.19) - A uma mistura de **1.25** (0,18 g, 1 mmol), benzeno (5 mL), NaOH 50% (5 mL) e

Bu₄NHSO₄ (0,17g, 0,5 mmol) foi gotejado, a 10 °C, bromoacetato de etila (0,5 g, 3 mmol). Agitou-se por 30 minutos, adicionou-se água (5 mL) e hexano (10 mL) e agitou-se por mais 20 minutos à t.a. Extraíu-se com AcOEt e lavou-se com solução saturada de NaCl. O óleo castanho resultante foi tratado com KOH (0,112 g, 2 mmol) em EtOH/H₂O (1:1, 10 mL), agitou-se por 1 hora à t.a. Adicionou-se uma solução de HCl 40% até pH levemente ácido, extraíu-se com AcOEt (20 mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). O produto (óleo levemente amarelado) foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:AcOEt, 1:1). Rendimento: 0,23 g (91%). **RMN ¹H (δ):** 5,79 (ddt, J=16,8 e 10,1 e 6,6Hz, 1H); 5,01-4,90 (m, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,25 (t, J=6,5Hz, 2H); 1,60-1,51 (m, 2H); 1,42-1,12 (m, 8H). **RMN ¹³C (δ):** 171,03; 139,06; 114,27; 80,88; 71,46; 68,88; 65,72; 64,86; 60,36; 33,83; 29,17; 29,00; 28,93; 28,84; 28,25; 19,83.

Capítulo 2 – Virol C

(R_S)-1-(p-Tolilsulfinil)-nonan-2-ona (2.32) – A uma solução de LDA (16 mmol) em THF (20 mL) resfriada a –78 °C foi adicionada uma solução de (+)-(R)-metil-p-tolil-sulfóxido, **2.25** (2,31 g, 15 mmol) em THF (20 mL). Após 1 hora de agitação, esta solução foi gotejada a uma solução de octanoato de metila (1,58 g, 10 mmol) em THF (40 mL), resfriada a –78 °C. Uma hora após o final da adição, a mistura reacional foi hidrolisada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com soluções de NH₄Cl e NaCl, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:2), resultando em um sólido branco pastoso. Rendimento: 2,41 g (86%). **RMN ¹H (δ):** 7,54 (d, J=8Hz, 2H); 7,33 (d, J=8Hz, 2H); 3,87 (d, J=13Hz, 1H); 3,74 (d, J=13Hz, 1H); 2,47 (t, J=7Hz, 3H); 2,42 (s, 3H); 1,51 (qui, J=7Hz, 2H); 1,35–1,18 (m, 8H); 0,87 (t, J=6Hz, 3H). **RMN ¹³C (δ):** 201,82; 142,11; 139,75; 130,07; 124,07; 68,09; 44,94; 31,55; 28,91; 23,02; 22,51; 21,40; 14,00. **IV KBr (cm⁻¹):** 2958, 2927, 2862, 1712, 1492, 1457, 1088, 1052. **EM m/z (%):** 281(3), 280(11), 263(61), 232(14), 196(20), 141(59),

140(63), 138(100), 123(26), 91(44), 57(46), 43(55). **CHN**: teórico $C_{68,53\%}H_{8,63\%}O_{11,41\%}S_{11,43\%}$ experimental $C_{68,18\%}H_{8,31\%}$ $[\alpha]_D$: +158° (c=0,94, $CHCl_3$).

(2S,RS)-1-(p-Tolilsulfinil)-nonan-2-ol (2.37) – A uma solução de **2.32** (2,36 g, 8,5 mmol) em THF (40 mL) a –78 °C foi adicionada gota a gota uma solução de DIBAL (17 mL, 17 mmol, 1M em tolueno). Uma hora após o término da adição, foi adicionado 3 mL de MeOH, para destruir o excesso de DIBAL. Os solventes foram removidos a vácuo, o resíduo foi tratado com HCl 1 M e extraído com Et_2O . Os extratos foram secos e concentrados e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:2), resultando em um sólido branco amorfo. Rendimento: 2,28 g (95%). **RMN 1H (δ)**: 7,52 (d, J=8Hz, 2H); 7,35 (d, J=8Hz, 2H); 4,20-4,12 (m, 1H); 3,02 (dd, J=13 e 10Hz, 1H); 2,67 (dd, J=13 e 2Hz, 1H); 2,42 (s, 3H); 1,82 (o, 1H); 1,73-1,24 (m, 12H); 0,86 (t, J=6Hz, 3H). **RMN ^{13}C (δ)**: 141,53; 139,58; 130,07; 124,01; 66,64; 61,50; 37,04; 31,75; 29,34; 29,15; 25,14; 22,61; 21,40; 14,07. **IV KBr (cm^{-1})**: 3367, 2954, 2921, 2852, 1087, 1005, 812. **EM m/z (%)**: 282(2), 265(30), 140(100), 92(32), 69(17), 55(15), 43(18). **CHN**: teórico $C_{68,04\%}H_{9,28\%}O_{11,33\%}S_{11,35\%}$ experimental $C_{68,12\%}H_{9,20\%}$ $[\alpha]_D$: +241 (c = 1,0 $CHCl_3$).

(2S,RS)-1-(p-Tolilsulfinil)-2-(tert-butildimetil-silanilóxi)-nonano (2.38) – A uma solução de TBSCl (1,05 g, 7 mmol), imidazol (0,71g, 10,5 mmol) em DMF (3,5 mL) foi adicionado **2.37** (0,98 g, 3,5 mmol), a 0°C. A mistura foi agitada por 12 horas a t.a. e vertida em água e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com água e com solução saturada de NaCl, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 1,33 g (96%). **RMN 1H (δ)**: 7,50 (d, J=8Hz, 2H); 7,30 (d, J=8Hz, 2H); 4,30-4,22 (m, 1H); 2,80(dd,

$J=13$ e 2Hz, 1H); 2,69 (dd, $J=13$ e 9Hz, 1H); 2,39 (s, 3H); 1,60-1,49 (m, 2H); 1,39-1,19 (m, 10H); 0,93 (s, 9H); 0,85 (t, $J=6$ Hz, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,12 (s, 3H). **RMN ^{13}C (δ):** 141,70; 141,05; 129,95; 123,68; 66,96; 66,58; 36,79; 31,66; 29,58; 29,10; 25,84; 24,28; 22,55; 21,31; 18,11; 14,00; -4,27; -4,73. **IV filme (cm^{-1}):** 3390, 2926, 2856, 1466, 1253, 1085, 1033, 1014, 774. **EM m/z (%):** 396(0,03), 339(31), 265(26), 181(4), 139(100), 92(27), 69(16), 55(14), 41(16). **CHN:** teórico $\text{C}_{66,61\%}\text{H}_{10,16\%}\text{O}_{8,07\%}\text{S}_{8,08\%}\text{Si}_{7,08\%}$ experimental $\text{C}_{68,61\%}\text{H}_{10,74\%}$. **$[\alpha]_{\text{D}}$:** +161 ($c = 0.9$, CHCl_3).

(2S)-2-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-nonanal (2.30) – A uma solução de **2.38** (0,198 g, 0,5 mmol), 2,6-lutidina (0,107 g, 1 mmol) em MeCN (3 mL) a 0 °C foi adicionado TFAA (0,210 g, 1 mmol) em MeCN. Após 30 minutos sob agitação, foi adicionada uma solução de HgCl_2 0,2 M (3 mL). A mistura foi agitada por 3 horas à t.a., extraída com éter e lavada com soluções de HCl (0,1 M), NaHCO_3 e NaCl. A fase orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano e hexano: AcOEt, 1:1), resultando em um óleo levemente amarelado.

Hidrólise do (2S)-2-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-1-(bis-*p*-tolilsulfanil-metil)-nonano (2.39) – A uma mistura de K_2CO_3 (1,13 g, 8,2 mmol) em acetona (16 mL) foi adicionado o ditiocetal **2.39** (0,413 g, 0,82 mmol). Agitou-se a 50 °C e adicionou-se lentamente HgCl_2 (0,89 g, 3,3 mmol). A mistura foi agitada a esta temperatura por mais 3 horas, sendo então vertida em água e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca e concentrada. **Rendimento total de 2.30:** 85%. **(2.30): RMN ^1H (δ):** 9,59 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 3,95 (ddd, $J=6$ e 1,5Hz, 1H); 1,55-1,66 (m, 2H); 1,50-1,35 (m, 10H); 0,92 (s, 9H); 0,88 (t, $J=7$ Hz, 3H); 0,8 e 0,07 (2s, 6H). **RMN ^{13}C (δ):** 204,39; 77,72; 32,63; 31,73; 29,40; 29,07; 25,75; 24,58; 22,60; 18,20; 14,05; -4,62; -4,93. **IV filme (cm^{-1}):** 2954, 2872, 1731, 1453, 1252, 1116, 832. **EM m/z (%):** 272(0,01), 257(3), 243(37), 215(64), 187(10), 117(29), 73(100), 55(20), 43(19). **CHN:** teórico $\text{C}_{66,11\%}\text{H}_{11,84\%}\text{O}_{11,74\%}\text{Si}_{10,31\%}$ encontrado $\text{C}_{64,13\%}\text{H}_{10,81\%}$. **(2.39): RMN ^1H (δ):** 7,6-

7,32 (m, 4H); 7,26-7,08 (m, 4H); 4,35 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 3,96 (ddd, $J=7$ e 5 e 2Hz, 1H); 2,34 (s, 6H); 2,29-1,89 (m, 1H); 1,71-1,57(m, 1H); 1,41-1,18 (m, 10H); 0,95-0,89 (m, 12H); 0,01 e 0,00 (2s, 6H). **RMN ^{13}C (δ):** 138,08; 137,82; 133,55; 133,06; 132,48; 132,19; 130,05; 75,02; 67,84; 34,09; 32,26; 30,06; 29,83; 26,32; 23,08; 21,55; 18,62; 14,56; -4,16. **EM m/z (%):** 502(0,44), 379(37), 321(23), 243(11), 91(18), 73(100), 57(14).

1-Trimetilsilanil-3-bromo-prop-1-ino (2.41) –

Método A – A uma solução de LDA em éter e hexano (da solução de *n*-BuLi) a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado lentamente brometo de propargila (7,43 g, 50 mmol, 80%). Agitou-se por 5 minutos, adicionou-se TMSCl (10,86 g, 100 mmol) e uma mistura de HMPA (30 mL) e Et_2O (30 mL). A temperatura foi elevada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 min.) e então à t.a, adicionando-se em seguida uma solução de HCl (10%). A fase orgânica foi lavada com NH_4OH , seca e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano), resultando em um óleo levemente castanho. Rendimento: 5,26 g (55%).

Método B – A uma solução de álcool propargílico (2,8 g, 2,91 mL, 50 mmol) em THF (75 mL) e HMPA (30 mL) foi adicionado *n*-BuLi (76,9 mL, 100 mmol, 1,3 M em hexano), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 30 minutos de agitação sob esta temperatura, gotejou-se TMSCl (5,43 g, 6,4 mL, 50 mmol). A temperatura foi elevada gradualmente à t.a., mantendo-se a agitação por mais 2 horas. Adicionou-se solução de NH_4Cl , extraiu-se com éter e lavou-se o extrato com NH_4OH . A fase orgânica foi seca e concentrada, e o produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1). Rendimento: 77%. A uma solução de PPh_3 (10,08 g, 38,46 mmol), imidazol (2,72 g, 40 mmol) em THF:MeCN (80 mL, 3:1), foi adicionado bromo (6,15 g, 38,5 mmol), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura reacional foi agitada por 1 hora ainda sob esta temperatura, sendo então adicionado o 3-TMS-propin-1-ol (obtido como descrito anteriormente, 4,93 g, 38,46 mmol). Após mais 1 hora sob agitação, à t.a., a mistura reacional foi filtrada em sílica (eluída com hexano). A fase orgânica foi concentrada e o produto bruto foi

purificado em coluna cromatográfica (hexano), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 7,65 g (80%).

Método C – A uma mistura de 3-propin-1-ol-THP éter (14,02 g, 14,06 mL, 100 mmol) em THF (70 mL) e HMPA (30 mL) a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (69,5 mL, 100 mmol, 1,44 M em hexano). A mistura foi agitada por 30 minutos a 0 °C e foi adicionado o TMSCl (10,86 g, 12,8 mL, 100 mmol). A temperatura foi elevada gradualmente à t.a., ficando sob agitação por mais 3 horas. A fase orgânica foi extraída com AcOEt, lavada com soluções saturadas de NH₄Cl, NH₄OH e NaCl, seca e concentrada. O produto bruto foi filtrado em sílica (eluída com hexano), novamente concentrada e destilada a vácuo (90 °C, 5 mmHg). Rendimento: 17,4 g (82%). A uma solução de PPh₃ (10,74 g, 41 mmol) em CH₂Cl₂ (80 mL), foi adicionado bromo (6,52 g, 2,10 mL, 40,8 mmol) a 0 °C. A solução foi agitada a esta temperatura por 30 minutos, sendo então adicionado o 3-TMS-3-propin-1-ol-THP éter (preparado como descrito anteriormente, 8,71 g, 40,8 mmol). Após mais 1 hora sob agitação a t.a., o solvente foi evaporado e o resíduo filtrado em sílica (eluída em hexano). O produto bruto foi destilado (61 °C, 5 mmHg), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 5,85 g (75%). **RMN ¹H (δ):** 3,90 (s, 2H); 0,17 (s, 9H). **RMN ¹³C (δ):** 99,95; 92,27; 14,64; -0,37. **IV filme (cm⁻¹):** 2964, 2901, 2181, 2097, 1254, 1203, 1038, 839, 759. **EM m/z (%):** 191(0,19), 177(100), 175(99), 149(82), 147(76), 139(45), 137(47), 111(31), 96(30), 83(37), 81(20), 55(28), 53(34), 43(65).

Brometo de trifenil-(3-trimetilsilanil-prop-2-inil)-fosfônio (2.31) – Quantidades equimolares de PPh₃ (0,26 g, 10 mmol) e **2.41** (0,19 g, 10 mmol) foram agitados por 24 horas em benzeno (20 mL), ao abrigo da luz (papel alumínio). O sólido marrom obtido foi filtrado a vácuo, lavado com hexano e seco (30-40 °C a 0,2 mmHg por 8h). Rendimento: 2,72 g (60%). **RMN ¹H (δ):** 7,91-7,64 (m, 15H); 5,12 (d, J=15Hz, 2H); -0,05 (s, 9H). **RMN ¹³C (δ):** 135,26; 135,22; 133,98; 133,85; 130,22; 130,05; 118,00; 116,83; 94,77; 97,66; 92,88; 92,71; 19,74; 19,02; -0,83. **IV KBr (cm⁻¹):** 2994, 2962, 1440, 1252, 1114, 848,

638, 561. **EM m/z (%)**: 453(0,04), 303(2), 278(5), 277(10), 262(45), 183(29), 152(5), 129(3), 108(13), 69(8), 55(15), 44(100).

(5S,3E)- 5-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-1-trimetilsilanil-dodec-3-en-1-ino (2.43) – A uma suspensão de **2.31** (0,638 g, 1,41 mmol) em THF (7 mL), foi adicionado *n*-BuLi (1,1 mL, 1,41 mmol, 1,3 M em hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi agitada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos e então resfriada novamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se o 2-hidróxi-aldeído protegido **2.30** (0,25 g, 0,94 mmol), agitando-se por 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. O produto foi isolado com hexano, lavado com água, filtrado em sílica (eluída com hexano) e purificado em coluna cromatográfica (hexano), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,27 g (78%) **RMN ^1H (δ)**: 6,17 (dd, $J=16$ e 5Hz, 1H); 5,70 (dd, $J=16$ e 1,4Hz, 1H); 4,14 (ddd, $J=10$ e 5 e 1,4Hz, 1H); 1,58-1,20 (m, 12H); 0,90-0,84 (m, 12H); 0,18 (s, 9H); 0,04 e 0,02 (2s, 6H). **RMN ^{13}C (δ)**: 147,80; 108,39; 103,75; 94,18; 72,36; 37,82; 31,83; 29,59; 29,23; 23,85; 24,87; 22,64; 18,19; 14,09; -0,03; -4,52; -4,88. **IV filme (cm^{-1})**: 2959, 2928, 2873, 1252, 1089, 846, 779. **EM m/z (%)**: 366(6), 351(2), 309(31), 267(27), 147(88), 133(33), 73(100), 59(19).

(5S,3E)- 5-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-dodec-3-en-1-ino (2.29) – Uma suspensão do silil enino **2.43** (0,50 g, 1,36 mmol), KF (0,079 g, 1,36 mmol) em DMF (1,5 mL) foi aquecida a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 12 horas. A mistura foi então vertida em água, extraída com AcOEt e os extratos lavados com água e solução saturada de NaCl, secos e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,32 g (80%). **RMN ^1H (δ)**: 6,22 (dd, $J=16$ e 5Hz, 1H); 5,63 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 4,15 (dd, $J=11$ e 5Hz, 1H); 2,85 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 1,48-1,12 (m, 12H); 0,95-0,83 (m, 12H); 0,05 e 0,03 (2s, 6H). **RMN ^{13}C (δ)**: 148,63; 107,40; 82,17; 77,16; 72,36; 37,76; 31,81; 29,56; 29,21; 25,83; 24,88; 22,63; 18,19;

14,06; -4,54; -4,87. **EM m/z (%)**: 294(3), 237(58), 195(34), 153(8), 139(18), 91(10), 75(100), 59(11).

1-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-3-bromo-propano (2.36) – A uma solução de TBSCl (2,26 g, 15 mmol), imidazol (1,70 g, 25 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado 3-bromopropanol (1,39 g, 10 mmol). Após 1 hora sob agitação, a mistura foi vertida em água e extraída com AcOEt. O extrato foi lavado com água e solução saturada de NaCl, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano). Rendimento: 2,03 g (80%). **RMN ^1H (δ)**: 3,74 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H); 3,52 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H); 2,03 (qui, $J=6\text{Hz}$, 2H); 0,90 (s, 9H); 0,07 (s, 6H). **RMN ^{13}C (δ)**: 60,39; 35,53; 30,62; 25,87; 18,27; -5,41. **EM m/z (%)**: 197(54), 195(56), 169(67), 167(65), 139(100), 137(97), 115(82), 99 (7), 75(20), 73(32), 59(25), 57(27), 45(30).

1-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-5-trimetilsilanil-4-pentino (2.45) – A uma solução de trimetilsilil acetileno (0,57 g, 0,82 mL, 5,8 mmol) em THF (6 mL) e HMPA (1,5 mL) foi adicionado *n*-BuLi (4,14 mL, 5,8 mmol, 1,40 M em hexano) a 0 °C. A mistura foi agitada a esta temperatura por 30 minutos, sendo então adicionado o **2.36** (1,49 g, 5,8 mmol). A temperatura foi elevada gradualmente à t.a. e a reação foi agitada por mais 1 hora. Esta foi extraída com AcOEt, lavada com solução saturada de NH_4Cl , NH_4OH e NaCl, seca e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1). Rendimento: 1,26 g (80%). **RMN ^1H (δ)**: 3,67 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2O); 2,30 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H); 1,70 (qui, $J=6\text{Hz}$, 2H); 0,89 (s, 9H); 0,13 (s, 9H); 0,05 (s, 6H). **RMN ^{13}C (δ)**: 107,06; 84,51; 61,46; 31,52; 25,93; 18,32; 16,21; 0,12; -5,37. **IV filme (cm^{-1})**: 2952, 2931, 2901, 2863, 2177, 1470, 1254($\nu\text{Si-CH}_3$), 1102, 839. **EM m/z (%)**: 213(47), 171(27), 147(100), 133(35), 99(16), 73(49), 59(14), 45(11).

1-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-5-bromo-4-pentino (2.34) – A uma solução do sililacetileno **2.45** (0,270 g, 1 mmol) em acetona (6,5 mL) foram adicionados NBS (0,267 g, 1,5 mmol) e AgNO₃ (0,034 g, 0,2 mmol). Após 1 hora de agitação à t.a., a mistura foi vertida em água gelada e extraída com AcOEt. O extrato foi lavado com água e solução saturada de NaCl, seco e concentrado. O resíduo foi purificado em coluna (hexano:AcOEt, 9:1). Rendimento: 0,24 g (85%). **RMN ¹H (δ):** 3,67 (t, J=6,5Hz, 2H); 2,29 (t, J=6,5Hz, 2H), 1,70 (qui, J=6,5Hz, 2H); 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). **RMN ¹³C (δ):** 79,93; 61,34, 37,50; 31,27; 25,89; 18,28; 16,10; -5,40. **IV filme (cm⁻¹):** 2952, 2926, 2897, 2863, 1470, 1254, 1102, 835, 772. **EM m/z (%):** 221(39), 219(39), 193(39), 191(40), 165(13), 163(14), 139(100), 137(89), 111(37), 109(24), 75(53), 73(28), 59(22), 45(29).

(10*S*,8*E*)-1,10-Bis-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-heptadec-8-en-4,6-diino

(2.46) – Uma mistura de **2.29** (0,064 g, 0,2 mmol), **2.34** (0,055g, 0,2 mmol) e CuI (0,038 g, 0,2 mmol) em pirrolidina (2 mL) foi agitada à t.a. por 1 hora e meia. Uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada à mistura, e esta foi extraída com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,09 g (88%). **RMN ¹H (δ):** 6,37 (dd, J=16 e 5Hz, 1H); 5,79 (d, J=16Hz, 1H); 4,28 (dd, J=10 e 5Hz, 1H); 3,80 (t, J=6Hz, 2H); 2,53 (t, J=7Hz, 2H); 1,86 (qui, J=6Hz, 2H); 1,65-1,23 (m, 12H); 1,92-1,18 (m, 21H); 0,21-0,14 (m, 12H). **RMN ¹³C (δ):** 149,74; 107,45; 83,75; 74,49; 73,47; 72,40; 65,18; 61,32; 37,62; 31,79; 31,30; 29,54; 29,21; 25,88; 25,80; 24,87; 22,63; 18,28; 18,18; 15,99; 14,09; -4,46; -4,56; -4,90; -5,38. **IV filme (cm⁻¹):** 2954, 2933, 2856, 1470, 1248, 1098, 837, 791. **EM m/z (%):** 491(2), 433(29), 391(8),

147(16), 89(16), 75(100), 73(91), 59(11). **CHN:** teórico $C_{70,95\%}H_{11,09\%}O_{6,52\%}Si_{11,44\%}$ encontrado $C_{69,55\%}H_{10,68\%}$.

(10S,8E)- Heptadec-8-en-4,6-diin-1,10-diol, Virol C (2.11) – A uma solução de **2.46** (0,085 g, 0,17 mmol) em THF(2 mL), foi adicionado TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1 M em THF) a 0 °C. A solução foi agitada a esta temperatura por 1 hora e mais 1 hora à t.a. Adicionou-se então água e extraiu-se com Et₂O. O extrato foi seco e concentrado e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 7:3), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,04 g (80%). **RMN ¹H (δ):** 6,27 (dd, J=16 e 6Hz, 1H); 5,73 (d, J=16Hz, 1H); 4,15 (o, 1H); 3,74 (t, J=6Hz, 2H); 2,47 (t, J=6Hz, 2H); 1,80 (qui, J=6Hz, 2H); 1,52-1,48 (m, 2H); 1,47-1,26 (m, 10H); 0,88 (t, J=6Hz, 3H). **RMN ¹³C (δ):** 149,05; 108,56; 83,57; 74,70; 73,31; 72,15; 65,51; 61,42; 36,92; 31,78; 30,86; 29,38; 29,18; 25,14; 22,53; 16,00; 13,97. **IV filme (cm⁻¹):** 3608, 3439, 3013, 2932, 2859, 2236, 2140. **EM m/z (%):** 262, 231, 217, 191, 177, 163, 149, 135, 127, 57. **CHN:** teórico $C_{77,82\%}H_{9,99\%}O_{12,20\%}$ encontrado $C_{77,41\%}H_{10,10\%}$. **[α]_D** : +6,2 (c = 0,80, MeOH).

(R)-MTPA-éster de 2.37 (2.47) – A uma solução de **2.37** (0,009 g, 30 μmol), DMAP (10 mol%) em uma mistura de 30% de piridina em CH₂Cl₂ (1 mL), foi adicionado (S)-MTPACl à t.a. Após 2 hora sob agitação adicionou-se N,N-dietilenodiamina (50 μmol) e evaporou-se o solvente. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:2). O rendimento não foi calculado.

Capítulo 3 – Ácido Pinélico

3.22

(-)-2,3-O-Isopropilideno-L-tartarato de dietila (ou dimetila) (3.22) –

Método A (dietil) – Em um balão equipado com Soxhlet preenchido com peneira molecular, foi refluxada uma solução de tartarato de dietila **3.21** (10,31 g, 50 mmol), PTSA (1 g), 2,2-dimetoxipropano (5,84 g, 56,1 mmol) em CHCl_3 (ou CH_2Cl_2) (50 mL). Após 2 horas, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca e concentrada à pressão reduzida. O óleo resultante foi cromatografado (hexano:AcOEt, 4:1). Rendimento: 9,23 g (75%).

Método B (dimetil) – Uma mistura de ácido L-(+)-tartárico **3.20** (10,1 g, 67,3 mmol), 2,2-dimetoxipropano (19,0 mL, 16,1 g, 154 mmol), metanol (4 mL) e PTSA (40 mg, 0,21 mmol) foi aquecida e agitada até a formação de uma solução vermelha homogênea (2h). Após a adição de mais 2,2-dimetoxipropano (9,5 mL, 8,05 g, 77 mmol) e cicloexano (45 mL), a mistura foi refluxada e os azeótropos acetona-cicloexano e metanol cicloexano foram retirados lentamente (Dean-Stark, 48h). Resfriou-se a mistura à t.a., adicionou-se K_2CO_3 anidro e agitou-se até a solução avermelhada descorar. O solvente foi removido e o óleo resultante cromatografado (AcOEt:hexano, 1:4), resultando em um produto levemente amarelado. Rendimento: 85%. **RMN ^1H (dietil)(δ)** : 4,77 (s, 2H); 4,30 (qua, $J = 7$ Hz, 4H); 1,50 (s, 6H); 1,32 (t, $J = 7$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (dietil)(δ)**: 169,72; 113,80; 77,25; 61,93; 26,43; 14,15. **EM m/z (dietil)(%)**: 247(0,01), 43(100), 231(55), 59(43); 87(23), 173(19). **$[\alpha]_D$ (dimetil)**: -54° (puro).

3.33

(+)-2,3-O-Isopropilideno-L-treitol (3.33) – A uma suspensão de LAH (1,58 g, 41,61 mmol) em THF (30 mL) gotejou-se **3.22** (4,68 g, 19 mmol) em THF (5 mL). A mistura foi refluxada por 1 hora, resfriada a 0 °C, cuidadosamente tratada com NaOH 1 M (até a coloração acinzentada do LAH desaparecer). A suspensão foi filtrada e o sólido extraído em Soxhlet com THF. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. Rendimento: 2,59 g (84%). **RMN ¹H** (δ) : 3,97 (o, 2H); 3,74 (o, 2H); 3,08 (o, 2H, OH); 1,43 (s, 6H). **RMN ¹³C** (δ) : 109,31; 78,31; 62,15; 27,00. **EM m/z (%)**: 147(24), 59 (100), 43(84), 41(25). **[α]_D** : +3.1° (c = 5, EtOH).

3.34

(S,S)-1-O-Tosil-2,3-O-isopropilideno-L-treitol (3.34) – *n*-BuLi (5 mmol, 3,8 mL, 1,3 M) foi gotejado a uma solução do diol **3.33** (0,81 g, 5 mmol) em THF/DMSO (3:1) a –15 °C. Elevou-se a temperatura gradualmente à t.a. e após 15 minutos, adicionou-se *p*-TsCl (0,95 g, 5 mmol) em THF, deixando sob agitação por mais 1 hora e meia. Adicionou-se água e extraiu-se com éter. o extrato foi lavado com água e com solução saturada de NaCl, seco e concentrado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt:hexano: 3:7), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 1,46 g (92%). **RMN ¹H** (δ) : 7,79 (d, J= 8,1 Hz, 2H); 7,35 (d, J= 8,1 Hz, 2H); 4,19-4,06 (m, 1H); 3,99-3,94 (m, 1H); 3,78 (dd, J= 12,0 e 3,6Hz, 1H); 3,63 (dd, J= 12,0 e 3,8Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,29 (o, 1H); 1,38 e 1,34 (2s, 6H). **RMN ¹³C** (δ) : 145,08; 132,49; 129,86; 127,91; 109,96; 78,21; 74,49; 68,85; 61,64; 26,90; 26,65; 21,57. **EM m/z (%)**: 301(51), 227(21),

155(65), 131(23), 113(20), 91(91), 69(84), 59(81), 43(100). $[\alpha]_D$: -10.8° ($c = 3$, CHCl_3).

3.35

(2S,3S)-2,3-O-isopropilidenodioxioctanol (3.35) – $n\text{-BuLi}$ (41 mmol, 31 mL, 1,3 M) foi gotejado a uma suspensão de CuCN (20,5 mmol, 1,84 g) em THF (20 mL) a -78°C . A temperatura foi elevada a -20°C , agitando-se por 30 minutos. Após resfriar novamente a -78°C , gotejou-se o tosilato **3.34** (6,8 mmol, 2,43 g) em THF (10mL) e agitou-se por mais 30 minutos. Retirou-se então o banho, para que a reação prosseguisse à t.a. por mais 1 hora e meia. À mistura reacional adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl , e extraiu-se com Et_2O . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl , secos com MgSO_4 e concentrados. O óleo obtido foi purificado por coluna (AcOEt :hexano, 3:7). Rendimento: 0,85 g (62%). **RMN ^1H (δ)** : 3,88 (m, 1H); 3,80 (dd, $J = 11,7$ e $2,1\text{Hz}$, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,59 (dd, $J = 11,7$ e $4,3\text{Hz}$, 1H); 1,42 (s, 3H); 2,03 (o, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,25-1,68 (m, 8H); 0,89 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H). **RMN ^{13}C (δ)** : 108,53; 81,47; 76,84; 62,02; 33,02; 31,86; 27,35; 27,00 ; 25,65; 22,51; 13,99. **EM m/z (%)**: 202(0,02); 59(100); 43(95); 67(32); 187(27); 109(22). $[\alpha]_D$: $-25,4^\circ$ ($c=2$, CHCl_3).

3.18

(2R,3S)-2,3-O-Isopropilidenodioxioctanal (3.18) –

Método A – A uma solução de PCC (7 mmol, 1,51 g) em 7 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se **3.30** (3,5 mmol, 0,70 g) e agitou-se por 3 horas. Foram adicionados 10 mL de éter e filtrou-se por um *plug* de alumina. O filtrado foi

concentrado. O produto foi utilizado sem purificação. Rendimento: 0,57 g (81%).

Método B – A uma solução de cloreto de oxalila (39 μ L, 0,43 mmol) em diclorometano (2 mL), a -60 °C, foi adicionado DMSO (66 μ L, 0,86 mmol). A mistura reacional foi agitada por 2 minutos antes do álcool **3.30** (0,079 g, 0,39 mmol) ser adicionado. Agitou-se por mais 15 minutos, e adicionou-se trietilamina (0,3 mL, 1,95 mmol). A mistura foi agitada por mais 5 minutos e a temperatura foi elevada à t.a. Adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca e concentrada. O produto foi utilizado sem purificação. Rendimento: 0,07g (85 %). **RMN ^1H (δ):** 0,89 (t, J= 6,1Hz, 3H); 1,21-1,37 (m, 8H); 1,43(s, 3H); 1,48(s, 3H); 3,94 (dd, J= 7,5 e 1,8Hz, 1H); 4,06 (qua, J= 6,5Hz, 1M); 9,72(d, J=1,8Hz). **RMN ^{13}C (δ):** 14,00; 22,49; 25,26; 26,14; 27,10; 31,10; 33,35; 76,98; 84,85; 110,89; 201,29. **EM m/z (%):**196(0,06), 185(10), 171(29), 125(4), 113(3), 100(6), 95(25), 85(27), 69(18), 59(64), 43(100).

(S)-1,2,4-Butanotriol (3.37) – Gotejou-se o diéster **3.36** (3,8 g, 20 mmol) em THF (10 mL) a uma suspensão de LAH (2,91 g, 76,6 mmol) em THF (100 mL), a 0 °C. Deixou-se em refluxo por 3 dias. Adicionou-se NaOH 1 M a 0 °C, até descorar o LAH, e a mistura foi filtrada em Celite. Lavou-se o sólido com metanol. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica, eluída com EtOH:CH₂Cl₂ (3:1). Rendimento: 1,93 g (91%). **RMN ^1H (δ) (DMSO- d_6)** : 3,78 (m, 3H); 3,52 (m, 2H); 1,70 (m, 2H). **RMN ^{13}C (δ) (DMSO- d_6)** : 68,9; 66,2; 58,1; 36,8. **$[\alpha]_D$** : -27°(c = 1, MeOH).

3.25

(S)-1,2-O-Isopropilideno-1,2,4-butanotriol (3.25) –

Método 1 - O triol **3.25** (0,40 g; 3,8 mmol) foi agitado com PTSA (0,06 g) em acetona (10 mL), à t.a., por 14 horas. Adicionou-se uma gota de trietilamina e a mistura foi tratada com solução saturada de NaHCO_3 e extraída com éter. Os extratos foram secos e concentrados à pressão reduzida. Rendimento: 0,08 g (15%). Análise por RMN ^1H do produto bruto indicou a presença de **3.25** e **3.45**.

Transformação nos ésteres benzoílicos correspondentes, para separação cromatográfica – Foi adicionado cloreto de benzoíla (2 eq.) em CH_2Cl_2 à mistura de **3.25** e **3.45**, trietilamina (2,5 eq.) e DMAP (quant.cat.) em CH_2Cl_2 , a 0 °C. Agitou-se por 14 horas e a mistura foi então tratada com solução saturada de NaHCO_3 e extraída com éter. Os extratos foram secos e concentrados à pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado em coluna (CH_2Cl_2).

Método 2 – Uma solução do triol **3.25** (0,53 g; 5 mmol) em CH_2Cl_2 foi tratada com 2,2-dimetoxipropano (0,58 g; 5,6 mmol), PTSA (0,005 g; 0,025 mmol) e peneira molecular. O produto foi refluxado por 4 horas, filtrado em sílica e concentrado. Rendimento: 0,12 g (17%).

3.26

Tentativa de obtenção de 3.26 –

Método 1 - Adicionou-se o álcool **3.23** (0,132 g, 1 mmol) a uma solução de PCC (0,323 g, 1,5 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e agitou-se por 1 hora. Adicionaram-se 6 mL de éter seco e filtrou-se a mistura em alumina. *Não houve formação do produto esperado.*

Método 2 – Uma solução de $(\text{COCl})_2$ (0,410 g, 3,23 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) a -78 °C foi tratada com DMSO (0,43 mL, 6 mmol) ficando sob agitação por 5 minutos. O álcool **3.23** (0,4 g, 3 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado,

agitando-se por mais 2 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se então trietilamina e elevando-se a temperatura até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução tampão fosfato pH 7 resfriada foi adicionada, extraíndo-se os produtos com Et_2O . Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. *Não houve formação do produto esperado.*

(R_S)-10-(p -Tolilsulfinil)-9-oxodecanoato de metila (3.28, $R=\text{Me}$) – Uma solução de LDA (5,7 mmol) em THF (14 mL), resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionada (via cânula) a uma solução de (+)-(R)-metil- p -tolil-sulfóxido (**2.25**) (0,78 g, 5 mmol) em THF (7 mL), também resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 1 hora de agitação, adicionou-se esta mistura (via cânula) à uma solução do azelato de dimetila (1,08 g, 5 mmol) em éter (10 mL), resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após mais 3 horas de reação, adicionou-se HCl 1 M (15 mL) e extraiu-se com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl e NaCl, seca e concentrada. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:2), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,27 g (16%). **RMN ^1H (δ):** 1,16-1,52 (m, 10H); 2,19 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 7,24 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H); 7,44 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 21,47; 22,95; 23,74; 28,69; 28,87; 28,93; 34,02 45,01; 51,49; 68,12; 124,09; 130,15; 139,72; 142,22; 174,25; 201,78. **EM m/z (%):** 338(5), 139(100), 140 (20), 91(12), 321(10).

($9S$, R_S)-9-Hidroxi-10-(p -tolilsulfinil)decanoato de metila (3.53, $R=\text{Me}$) - A uma solução do β -ceto-sulfóxido **3.26** ($R=\text{Me}$) (1,08 g; 3,19 mmol) em THF (30mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi gotejada uma solução de DIBAL (0,8M em tolueno) (8,0 mL 6,4 mmol). Após 1 hora de agitação, o excesso de DIBAL foi decomposto pela adição de MeOH. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi

tratado com HCl 1 M e éter. A fase aquosa foi extraída novamente com éter. As fases orgânicas foram combinadas, secas e concentradas a vácuo. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt : hexano, 1:4), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,76 g (70%). **RMN ^1H (δ):** 1,26-1,51 (m, 10H); 2,28 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,70 (dd; $J=13,5$ e $1,5\text{ Hz}$, 1H); 2,80-3,03 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 4,16 (o; 1H); 7,35 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H); 7,46 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 21,80; 25,23; 25,44; 29,36; 29,46; 29,55; 34,42; 37,39; 51,87; 62,27; 66,79; 124,40; 130,54; 139,86; 141,39; 174,70.

3.55

Azelato de 1-(*terc*-butil)-9-metila (3.55)-

Obtenção do monometil-éster:

Método A– A uma solução de ácido azelaico **3,29** (11,3 g, 60 mmol) e metanol (2,8 mL, 70 mmol) em THF (10 mL), foi adicionado clorotrimetilsilano (3,8 mL, 30mmol). Após 15 horas de agitação à t.a., a mistura reacional foi diluída com Et₂O, lavada com água e solução saturada de NaCl, seca sob MgSO₄ e concentrada. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 8:2), resultando em um sólido branco pastoso. Rendimento: 30-50 %.

Método B: 1ª Parte – Preparação da amostra adsorvida. Ácido azelaico **3,29** (3,76 g, 20 mmol) e alumina neutra (12,5 g) foram misturados em DMF (125 mL) e deixados em descanso por 48 horas, com agitação ocasional. Após este período de tempo, a alumina foi separada por filtração a vácuo e seca em bomba de alto vácuo por 8h. ***2ª Parte – Procedimento reacional.*** A amostra obtida na primeira parte (absorvida na alumina) foi misturada com cicloexano seco (~100 mL), sob agitação. Sulfato de dimetila (2,8 mL, 3,8 g, 30 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida sob forte agitação por 12 horas. Separou-se a alumina por filtração e eluiu-se com AcOEt. A solução foi concentrada e o resíduo analisado por CG-EM. O monometil éster formou-se apenas em pequena proporção.

Método C: Ácido azelaico **3,29** (0,94 g, 5 mmol) e DOWEX 50 WX2 (50-100 Mesh) (5 g) foram agitados a 70 °C em uma mistura de acetato de *terc*-butila (25 mL) e hexano (25 mL), durante 12 horas. Não houve formação de produto.

Método D: A uma solução de KOH (1,12 g, 20 mmol) em água (10 mL), foi adicionado o ácido azelaico **3,29** (3,76 g, 20 mmol). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se então tolueno, e evaporou-se o azeótropo até a secagem completa do carboxilato formado. Ao azelato monopotássico obtido foi adicionado tolueno (60 mL), TBAB (0,6 g, 2 mmol, 10 mol%) e sulfato de dimetila (1,26 g, 0,94 mL, 20 mmol), agitando-se por 12 horas sob refluxo. Filtrou-se o resíduo sólido em sílica e concentrou-se o extrato. O óleo obtido foi misturado em diclorometano a frio para se retirar o restante do material de partida. O filtrado foi novamente concentrado e cromatografado em coluna (hexano:AcOEt, 4:1), resultando em um sólido branco pastoso. Rendimento: 2,63 g (65 %, 90 % seletividade).

Obtenção do éster *terc*-butílico – A uma solução do monometil-éster do ácido azelaico (6,07 g, 30 mmol) em 30 mL de CH₂Cl₂ anidro, adicionou-se DMAP (0,366 g, 3 mmol, 10 mol%), *terc*-butanol (4,4 g, 5,7 mL, 60 mmol) e em seguida DCC (6,19 g, 30 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada por 5 minutos a esta temperatura e por mais 3 horas à t.a. Foram adicionadas então 5 gotas de ácido acético (para consumir o DCC que porventura não houvesse reagido). A dicicloexiluréia (DCU) formada foi filtrada e evaporada. O resíduo de evaporação foi dissolvido novamente em CH₂Cl₂, e novamente filtrado e evaporado. Este processo foi repetido até não restasse nenhum traço de DCU. A fase orgânica foi então lavada com HCl (0,5 N) e solução saturada de NaHCO₃, seca com MgSO₄ e evaporada. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:7), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 5,19 g (67%). **RMN ¹H (δ):** 1,26-1,32 (m, 6H); 1,44 (s, 9H); 1,66-1,55 (m, 4H); 2,19 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,27 (t, J=7,5Hz); 3,66 (s, 3H). **RMN ¹³C (δ):** 174,29; 173,27; 79,96; 51,46; 35,56; 34,07; 28,96; 28,93; 28,89; 28,13; 25,02; 24,89. **EM m/z (%):** 29(19), 41(36), 57(100), 74(8), 83(7), 87(7), 97(6), 125(6), 152(9), 171(8), 185(29), 227(0,05).

3.28

(*R_S*)-10-(*p*-Tolilsulfinil)-9-oxodecanoato de *terc*-butila (3.28, R=*t*-Bu) – A uma solução de LDA (21 mmol) em THF (20 mL), resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado (+)-(*R*)-metil-*p*-tolil-sulfóxido (**2.25**) (3,08 g, 20 mmol) em THF (20 mL). Após 1 hora de agitação a esta temperatura, a solução foi adicionada (via cânula) à solução do diéster **3.49** (2,58 g, 10 mmol) em THF (40 mL) e resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após mais 3 horas de agitação, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com AcOEt. As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NH_4Cl e NaCl, secas e concentradas. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), resultando em um óleo viscoso levemente amarelado. Rendimento: 2,40 g (63%). **RMN ^1H (δ):** 1,15-1,35(m, 6H); 1,44(s, 9H); 1,48-1,55(m, 4H); 2,19(t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H); 2,42(s, 3H); 2,47(t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H); 3,74 e 3,87(2d, $J = 13,5\text{ Hz}$, 2H); 7,34(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H); 7,54(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H) **RMN ^{13}C (δ):** 201,78; 173,22; 142,19; 139,75; 130,13; 124,09; 79,95; 68,12; 44,97; 35,51; 28,97; 28,83; 28,11; 25,07; 24,96; 22,97; 21,46. **EM m/z (%):** 40(74), 43(48), 57(85), 71(12), 91(33), 97(9), 123(11), 139(100), 169(10), 185(8), 307(11), 380 (0,41).

3.53

(9*S*, *R_S*)-9-Hidróxi-10-(*p*-tolilsulfinil)decanoato de *terc*-butila (3.53, R=*t*-Bu)- A uma solução do β -ceto-sulfóxido **3.26** (R=*t*-Bu) (1,75 g, 4,6 mmol) em THF (90 mL) resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi gotejada uma solução de DIBAL (9,2 mL, 9,2 mmol, 1 M em THF). Uma hora após o fim da adição, adicionou-se solução saturada de tartarato de sódio, agitou-se por 3h e extraiu-se com AcOEt (2 vezes). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 e concentrada. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:1), resultando em um óleo viscoso levemente amarelado. Rendimento: 1,32 g (75%). **RMN ^1H (δ):** 1,25-1,48 (m, 8H); 1,43 (s, 9H); 1,49-1,53 (m, 2H); 2,18(t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,66 (dd, $J = 13,5$ e $1,5\text{ Hz}$, 1H);

3,01 (dd, $J=13,5$ e $9,8\text{Hz}$, 1H); 4,10-4,14 (m, 1H); 7,34 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 7,52 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,30; 141,54; 139,56; 130,18; 124,01; 79,95; 66,64; 61,50; 37,23 37,01; 35,55; 29,18; 28,93; 28,13; 25,04; 24,94; 21,41 **EM m/z (%):** 41(38), 57(100), 81(8), 92(24), 105(8), 123(10), 140(94), 169(41), 187(95), 197(1), 243(0,5), 291(1), 304(2), 351(0,2), 365(7), 379(0,15).

3.56

(9S, S_R)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-(*p*-tolilsulfinil)-decanoato de *tert*-butila (3.56)- A uma solução de imidazol (2,7 mmol, 0,18 g) e TBSCl (2,16 mmol, 0,33 g) em DMF (3 mL) foi gotejada uma mistura do álcool **3.53** (1,08 mmol, 0,37 g) em DMF (2 mL). Após 4 horas de reação, a mistura foi solubilizada em AcOEt e lavada com água. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1), resultando em um óleo amarelado. Rendimento: 0,50 g (94%). **RMN ^1H (δ):** 0,10; 0,13 (2s, 6H); 0,92 e 0,95 (2s, 9H); 1,20-1,40 (m, 8H); 1,43 (s, 9H); 1,44-1,46 (m, 4H); 2,18 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,71-2,80 (m, 2H); 4,25-4,29 (m, 1H); 7,32 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 7,51 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,24; 141,64; 141,40; 129,91; 123,71; 79,89; 66,56; 37,64; 35,53; 29,50; 29,15; 28,92; 25,86; 25,63; 25,00; 24,25; 21,35; 18,13; -4,15. **EM m/z (%):** 41(33), 57(100), 75(72), 91(14), 123(17), 139(33), 181(12), 383(75), 423(10), 439(33), 481(0,6).

3.57

(9S)-9-Formil-9-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-nonanoato de *tert*-butila (3.57) – Anidrido trifluoracético (1,89 g, 1,25 mL, 9 mmol) foi gotejado, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a uma solução do sulfóxido **3.56** (1,48 g, 3 mmol) e 2,6-lutidina (0,96 g, 1,1 mL, 9 mmol) em MeCN (30 mL). Após 1 hora sob agitação, adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 , agitando-se por mais 3 horas e extraíndo-se com AcOEt.

A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl , NaHCO_3 e NaCl , seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 5:95), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,67 g (60%). **RMN ^1H (δ):** 0,06-0,07 (2s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,28-1,41(m, 8H); 1,43 (s, 9H); 1,44-1,64(m, 4H); 2,19 (t, J = 7,2Hz, 2H); 3,95 (dt, J = 6,4 e 1,8Hz, 1H); 9,58 (d, J = 1,8Hz, 1H), **RMN ^{13}C (δ):** 204,39; 79,92; 77,42; 35,56; 32,58; 29,29; 29,09; 25,74; 25,03; 24,55; 18,19; -4,63; -4,94. **EM m/z (%):** 57(100), 73(59), 75(49), 101(8), 115(9), 121(15), 129(13), 143(18), 155(19), 185(3), 213(2), 223(3), 241(6), 259(26), 287(12), 299(8), 343(1).

3.58

(9S)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-hidróxi-decanoato de *tert*-butila (3.58)- A uma suspensão de NaBH_4 (0,123 g, 3,27 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionada uma solução do aldeído **3.56** (0,609 g, 1,63 mmol) em THF (2,5 mL). Após 2 horas sob agitação, adicionou-s EtOH (1 mL). Após mais 1 hora de agitação, a reação foi extraída com AcOEt, lavada com água e solução saturada de NaCl , seca e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:4), resultando no álcool **3.52** (óleo incolor). Rendimento: 0,54 g (88%). **RMN ^1H (δ):** 0,07 e 0,08 (2s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,24-1,38 (m, 8H); 1,42 (s, 9H); 1,44-1,58 (m, 4H); 2,19 (t, J = 7,5Hz, 2H); 3,31-3,46 (m, 1H); 3,53-3,75 (m, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,32; 79,89; 72,87; 71,79; 67,25; 66,24; 35,57; 33,91; 32,72; 29,51; 29,20; 29,00; 25,50; 25,05; 18,28; -4,58; -5,41. **EM m/z (%):** 41(26), 57(100), 73(35), 75(69), 81(9), 105(9), 109(9), 133(10), 15 (8), 155(5), 169(15), 213(4), 225(10), 243(13), 261(5), 287(2), 343(0,03).

3.63

Tentativa de formação (9S)-9-(*tert*-butildimetil-silanóxi)-10-iodo-decanoato de metila (3.63) a partir de 3.58 – A uma solução de **3.58** (0,208 g, 0,55 mmol) e NaI (0,255 g, 1,17 mmol) em MeCN (2 mL), foi adicionado TMSCl

(0,180 g, 0,21 mL, 1,7 mmol), sob agitação. Após 1 hora de reação (consumo total do substrato, observado por CCD), foi adicionado metanol seco (0,080 g, 0,1 mL, 2,5 mmol) e a mistura foi agitada por mais 12 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se éter e lavou-se sucessivamente com soluções saturadas de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e NaCl . O extrato foi seco e concentrado. O resíduo bruto foi cromatografado em coluna (AcOEt :hexano, 4:1) e o produto majoritário não correspondeu a **3.63**.

(9S)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-iodo-decanoato de *tert*-butila (3.65)

– A uma solução de PPh_3 (0,290 g, 1,1 mmol), imidazol (0,102 g, 1,5 mmol) em $\text{MeCN}:\text{Et}_2\text{O}$ (1:3, 5 mL), foi adicionado iodo (0,280 g, 1,1 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 30 minutos e então foi adicionado o álcool **3.58** (0,411 g, 1,09 mmol) dissolvido em $\text{MeCN}:\text{Et}_2\text{O}$ (1:3, 5 mL). A mistura foi agitada por 6 horas à t.a., filtrada em sílica comum eluída com hexano e concentrada. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatográfica (hexano: AcOEt , 9:1), porém o produto obtido (correspondente a uma mancha em CCD, nessa mistura de eluentes) correspondeu a uma mistura do iodeto **3.65** com o dissilanilóxi-composto **3.66**. Rendimento (mistura): 30%. Esta mesma reação foi repetida nas mesmas proporções em THF puro, obtendo um rendimento (da mistura) de 84%, onde 10% (CG) correspondiam a **3.66**. Purificação em coluna cromatográfica (hexano: AcOEt , 95:5) resultou em **3.65** em 63% de rendimento.

RMN ^1H (δ): 3,53 (qui, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H); 3,17 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H); 2,20 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H); 1,58-1,51 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,38-1,21 (m, 8H); 0,88 (s, 4H); 0,06 (s, 6H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,24; 79,87; 71,77; 68,90; 38,19; 35,81; 29,68; 29,27; 29,06; 28,09; 25,85; 25,02; 18,25; 14,04; -5,24; -5,35. **EM m/z (%):** 411(2), 371(11), 353(25), 283(2), 243(2), 225(6), 185(15), 169(2), 151(46), 133(37), 109(35), 81(17), 75(69), 57(100). **9,10-Bis-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-decanoato de *tert*-butila (3.66) – RMN ^1H (δ):** 3,64 (qui, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 3,51 (dd, $J = 9,8$ e $5,5\text{Hz}$, 1H); 3,40 (dd, $J = 9,8$ e $6,3\text{Hz}$, 1H); 2,20 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 1,59-1,51 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,41-1,23 (m, 8H); 0,90 e 0,89 (2s, 18H); 0,07-

0,04 (m, 12H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,34; 79,87; 73,16; 67,48; 35,62; 34,31; 29,68; 29,27; 29,06; 28,11; 25,98; 25,91; 25,10; 25,06; 18,38; 18,16; -4,24; -4,73; -5,30; -5,37. **EM m/z (%):** 415(8), 375(11), 357(), 287(20), 243(48), 189(9), 169(27), 149(45), 133(61), 109(24), 81(35), 73(100), 57(91).

Ácido 11-bromo-undecanóico (3.69)- A uma solução de PDC (15,05 g, 40 mmol) em DMF (30 mL), foi adicionado 11-bromo-1-undecanol (**3.67**) (2,51 g, 10 mmol). A mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e então mais 1 hora a 40 °C. Foram adicionados 60 mL de água à mistura, e esta foi extraída com 4 porções de 50 mL de éter. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água e solução saturada de NaCl, secas e concentradas. O sólido pastoso resultante (com traços de crômio) foi passado em coluna eluída com Et₂O, sem obter remoção completa do crômio. O produto retirado da coluna foi lavado mais algumas vezes com NaCl saturado e utilizado desta maneira na próxima etapa. Rendimento: 0,79 g (30%, após tentativas de purificação). **RMN ^1H (δ):** 3,41 (t, J= 6,8Hz, 2H); 2,35 (t, J= 7,4Hz, 2H); 1,85 (qui, J= 7,0 Hz, 2H); 1,69-1,59 (m, 2H); 1,45-1,27 (m, 12H). **RMN ^{13}C (δ):** 180,01; 34,06; 34,03; 32,81; 29,34; 29,29; 29,17; 29,01; 28,72; 28,15; 24,65.

11-Bromo-undecanoato de *terc*-butila (3.70) – A uma solução de **3.69** (0,606 g, 2,28 mmol) em acetato de *terc*-butila (20 mL), HClO₄ (70%, 0,29 mL, 3,4 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi selada com um septo, agitada por 15 horas e então lavada com água. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas, e o líquido resultante foi cromatografado em coluna (AcOEt:hexano, 1:4), resultando em

um óleo amarelado. **RMN ^1H (δ):** 3,41 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 2,20(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 1,85(qui, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 1,59-1,28(m, 14H); 1,44(s, 9H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,32; 79,89; 35,60; 34,03; 32,82; 29,36; 29,34; 29,24; 29,06; 28,73; 28,15; 28,12; 25,08.

3.68

Brometo de (10-*terc*-butoxicarbonil-decil)-trifenil-fosfônio (3.68)- A uma solução de trifenilfosfina (0,168 g, 0,64 mmol) em MeCN (5 mL), foi adicionado o bromo-éster **3.70** (0,205 g, 0,64 mmol) dissolvido em MeCN (1 mL). A mistura foi agitada sob refluxo por 24 horas, concentrada, e o resíduo lavado 5 vezes com hexano a quente, para retirada do excedente de material de partida. O produto foi deixado sob vácuo por 5 horas. Rendimento: 0,15 g (41%). **RMN ^1H (δ):** 1,15-1,28(m, 10H); 1,43(s, 9H); 1,51-1,82(m, 6H); 2,18(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 3,74-3,82(m, 2H); 7,70-7,86(m, 15H), **RMN ^{13}C (δ):** 173,39; 135,00; 134,96; 133,78; 133,65; 130,57; 130,40; 125,91; 119,01; 117,88; 79,92; 35,58; 30,50; 30,29; 29,31; 29,19; 29,10; 29,01; 28,12; 25,06; 23,10; 22,63; 22,44.

3.71

Nonadec-11-enoato de *terc*-butila (3.71)- A uma suspensão do sal de fosfônio **3.68** (0,483 g, 1 mmol) em THF (5 mL), adicionou-se lentamente uma solução de LDA em (1,56 M em THF, 0,64 mL, 1 mmol) a 0 °C. Agitou-se por 15 minutos, baixou-se a temperatura a -78 °C e adicionou-se octanal (0,128 g, 156 μL , 1 mmol). Adicionou-se então mais LDA (0,64 mL, 1 mmol), e retirou-se o banho refrigerante. Foi adicionado um excesso de isopropanol, a mistura reacional foi concentrada, e o resíduo cromatografado em coluna (Hexano:AcOEt, 4:1), resultando em um óleo levemente amarelado. O rendimento não foi calculado. **RMN ^1H (δ):** 0,88(t, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H); 1,18-1,35(m, 20H); 1,44(s, 9H); 1,51-1,65(m, 4H); 1,92-2,08(m, 4H); 2,20(t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 5,29-5,40(m, 2H). **RMN ^{13}C (δ):** 173,39; 129,93; 129,87; 79,90; 35,64; 31,89; 29,78; 29,50; 29,47; 29,29; 29,24; 29,11; 28,13; 27,22; 25,13; 22,69; 14,13. **EM**

***m/z* (%)**: 41(27), 55(31), 57 (100), 69(20), 83(18), 97(17), 111(8), 125(4), 151(2), 165(2), 236(2), 278(9), 294(2), 352(0,03).

12-Fenil-dodec-11-enoato de terc-butila (3.72)- Tentativas feitas conforme a tabela 3.1.

1ª tentativa - A uma suspensão do sal de fosfônio **3.68** (0,662 g, 1,13 mmol), em THF (5 mL) foi adicionada uma solução de LHMDs (1,75 mL, 1,13 mmol, 0,65 M) a 0°C. A solução avermelhada formada foi então resfriada a -78 °C, e agitada por mais 15 minutos. Benzaldeído (0,127 g, 122 µL, 1,2 mmol) foi então adicionado lentamente e a suspensão formada foi agitada por mais 10 minutos antes da adição de mais um equivalente de LHMDs (1,75 mL). Após mais 10 minutos isopropanol (1 mL, excesso) foi adicionado, e então a mistura foi extraída com éter e lavada com água. A fase aquosa foi extraída uma vez mais com CH₂Cl₂, e as fases orgânicas combinadas secas e concentradas. Formou-se preferencialmente o isômero Z.

2ª tentativa – Procedimento semelhante ao anterior: **3.68** (0,660 g, 1,10 mmol), THF (15 mL), LDA (3,8 mL, 1,1 mmol, 0,32 M), t.a. A solução avermelhada formada foi agitada por mais 20 minutos e então resfriada a -78 °C. Benzaldeído (0,122 g, 120 µL, 1,2 mmol) foi então adicionado lentamente e a suspensão formada foi agitada por mais 15 minutos. Adicionou-se então mais um equivalente de LDA (3,8 mL) seguida de uma solução de Lil (0,400 g, 3 mmol) em THF (5 mL). A temperatura foi deixada subir à t.a. e a mistura agitada por mais 40 minutos. Isopropanol (1 mL, excesso) foi adicionado, e a mistura foi extraída com éter e lavada com água. A fase orgânica foi seca e concentrada. Novamente obteve-se um excesso do isômero Z.

3ª tentativa - Procedimento semelhante ao anterior: **3.68** (0,583 g, 1,0 mmol), THF (15 mL), LDA (2,0 mL, 1,0 mmol, 0,51 M) t.a. 20 minutos → -78 °C, benzaldeído (0,117 g, 110 µL, 1,1 mmol), dois equivalentes de LDA (4,0 mL), Lil (0,602 g, 4,5 mmol) em THF (5 mL), → t.a., 40 minutos. Isopropanol (1 mL, excesso). Novamente obteve-se um excesso do isômero Z.

4ª tentativa - Procedimento semelhante ao anterior: **3.68** (0,763 g, 1,3 mmol), THF (20 mL), LDA (2,6 mL, 1,13 mmol, 0,51 M), 5 °C, 20 min., Lil (0,602 g, 4,5 mmol) em THF (5 mL) → -78 °C, benzaldeído (0,153 g, 150 µL, 1,44 mmol), 20 minutos, dois equivalentes de LDA (5,2 mL), → t.a., 40 minutos. Isopropanol (1 mL, excesso). Obteve-se um pequeno excesso do isômero *E* (53 %).

5ª tentativa - Procedimento semelhante ao anterior: **3.68** (0,933 g, 1,6 mmol), THF (25 mL), *t*-BuLi (1,27 mL, 1,76 mmol, 1,38 M em pentano), 0 °C, 20 minutos, Lil (0,850 g, 6,3 mmol) em THF (5 mL), → -78 °C, benzaldeído (0,187 g, 180 µL, 1,76 mmol) em THF (0,5 mL), 30 minutos, dois equivalentes de *t*-BuLi (2,54 mL), → -40 °C, 30 minutos. Isopropanol (1 mL, excesso), *t*-BuOK (1,45 g, 13 mmol), 2 horas, t.a. Formou-se preferencialmente a cetona *t*-butílica **3.73**, 66% *Z*, produto do ataque do *t*-BuLi à carbonila do éster.

6ª tentativa – Procedimento idêntico ao anterior, porém efetuado a -78 °C. Foi observado um resultado semelhante ao anterior. **Dados do isômero Z de 33-**
RMN ¹H (δ): 1,19-1,35(m, 12H); 1,44(s, 9H); 1,52-1,59(m, 2H); 2,19(t, J=7,3Hz, 2H); 2,32(ddd, J=14,7, 7,3 e 1,6Hz, 2H); 5,66(dd, J=11,7 e 7,3Hz, 1H); 6,4(d, J=11,7Hz, 1H); 7,18-7,35(m, 5H). **RMN ¹³C (δ):** 173,37; 137,8; 133,26; 128,74; 128,66; 128,09; 126,39; 79,90; 35,63; 29,97; 29,43; 29,41; 29,31; 29,08; 28,63; 28,12; 27,94; 25,11. **EM m/z (%):** 41, 57, 91, 104, 117, 131, 145, 157, 167, 257, 274, 327.

3.74

Brometo de (10-carboxi-decil)-trifenil-fosfônio (3.74) – Procedimento idêntico ao utilizado para a síntese de **3.68**. **RMN ¹H (δ):** 1,15-1,35 (m, 10H); 1,5-1,75 (m, 6H); 2,34 (t, J=7,3Hz, 2H); 3,55-3,75 (m, 2H); 7,69-7,84 (m, 15H). **RMN ¹³C (δ):** 177,18; 135,16; 135,12; 133,67; 133,54; 130,66; 130,50; 34,61; 30,40; 30,19; 29,12; 28,92; 28,78; 28,70; 24,69; 22,98; 22,55; 22,48; 22,31.

3.75

Ácido 12-Fenil-dodec-11-enóico (3.75) – A uma suspensão de **3.74** (0,920 g, 1,74 mmol), em THF (20 mL) e HMPA (5 mL), foram adicionados hidreto de lítio (15 mg, 1,91 mmol) e cloreto de lítio (0,184 g, 4,35 mmol), a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 15 minutos a esta temperatura e então foi adicionada, a –78 °C, uma solução de *t*-BuLi (1,32 mL, 1,8 mmol, 1,36 M em pentano), gota a gota. A suspensão avermelhada formada foi agitada por mais 20 minutos e em seguida se adicionou benzaldeído (0,203 g, 195 µL, 1,9 mmol). A temperatura foi elevada a –40 °C e a mistura foi agitada a esta temperatura por mais 20 minutos. Após a temperatura ser novamente baixada à –78 °C, adicionou-se mais 1 equivalente de *t*-BuLi (1,32 mL) agitando-se a mistura por mais 30 minutos. Metanol (70 µL, 1,91 mmol) e *t*-BuOK (0,336 g, 3 mmol) foram então adicionados à mistura reacional que foi então vertida sobre uma solução saturada de NH₄Cl (pH deve ficar ácido), extraída com AcOEt, seca e concentrada. O óleo bruto foi então analisado por RMN, constatando-se a formação exclusiva do isômero Z [**RMN** ¹H, δ=6,40 (d, J=11,5Hz, 1H) e δ=5,66(dd, J=11,5 e 7,3 Hz, 1H)]. A análise da grande maioria dos outros sinais ficou comprometida pela impureza da amostra.

E-2,2-Dimetil-14-fenil-tetradec-13-en-3-ona (3.73). Isomerização de ligação dupla –

1ª parte: A uma solução de NBS (0,020 g, 0,17 mmol) em TFA (5 mL), foi adicionada a 0 °C a cetona **3.73-Z** (0,045 g, 0,14 mmol) diluída em TFA (2 mL). A solução foi agitada por 30 minutos à t.a., quando então foi adicionada água, e a mistura foi extraída com hexano, seca e a solução concentrada. O produto foi utilizado bruto na próxima etapa. Rendimento: 65 %.

2ª parte: Iodeto de sódio seco (0,005 g, 0,5 mmol) foi adicionado a uma solução do halo-*vic*-trifluor acetato obtido na etapa anterior (0,055 g, 0,11 mmol) em DMF seco (3 mL), e a mistura foi aquecida a 90 °C por 48 horas. A mistura foi então diluída em água e extraída com hexano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂S₂O₃, seca, concentrada e purificada em

coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1). Rendimento: 0,008 g (22%).
Acompanhado exclusivamente por cromatografia gasosa e CCD.

3.76

(9S)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-bromo-decanoato de *tert*-butila (3.76) – A uma solução de PPh₃ (0,453 g, 1,73 mmol), imidazol (0,128 g, 1,88 mmol) em Et₂O (15 mL), foi adicionado bromo (0,276 g, 1,73 mmol, 4,61 mL de solução 0,060g/mL em CH₂Cl₂) a 0 °C. A mistura foi agitada por 30 minutos e então foi adicionado o álcool **3.58** (0,588 g, 1,57 mmol) dissolvido em Et₂O (5 mL). A mistura foi agitada por 2 horas à t.a., filtrada em sílica comum eluída com hexano e concentrada. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 95:5), resultando em um óleo levemente amarelado. Rendimento: 0,49 g (72%). **RMN ¹H (δ):** 3,85-3,79 (m, 1H); 3,32 (d, J= 5,3Hz, 2H); 2,21 (t, J= 7,5Hz, 2H); 1,62-1,51 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,37-1,18 (m, 8H); 0,90 (s, 9H); 0,10 e 0,07 (2s, 6H). **RMN ¹³C (δ):** 173,29; 79,91; 71,94; 37,87; 35,58; 29,20; 29,09; 29,06; 29,01; 28,94; 28,11; 25,91; 25,06; 24,79; -4,44; -4,62.

3.19

Tentativa de preparação do Iodeto (ou brometo) de (9S)-[9-*tert*-butoxicarbonil-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-nonil]-trifenil-fosfônio (3.19) – PPh₃ (0,005 g, 0,18 mmol) e o iodeto **3.65** (0,089 g, 0,18 mmol) foram misturados em tolueno seco, e a solução formada foi aquecida a refluxo por 48 horas. Após este período o solvente foi evaporado e o resíduo foi lavado com hexano, novamente concentrado e deixado sob vácuo por 5 horas. O produto esperado não foi obtido. A reação foi repetida com o brometo **3.76** em MeCN (60°C), e sem solvente (60 °C) sem obter o produto esperado (**3.19**).

3.77

4-(Iodometil)-2,2-dimetil-5-pentil-1,3-dioxolano, 3.77 – A uma mistura **3.35** (0,616 g, 3,05 mmol) em piridina (10 mL), foi adicionado lentamente uma solução de cloreto de toсила (2,03g, 10,66 mmol) em piridina (3mL). A mistura foi agitada por uma noite e em seguida vertida em água, e extraída com AcOEt, seca com MgSO_4 , concentrada e purificada em coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 3:7). Rendimento: 0.803g (75%). A uma solução do tosílato obtido anteriormente (0,416g, 1,17 mmol) em de acetona (10 mL), e de DMF (3mL), foi adicionado NaI (0,614g, 4,1 mmol). A mistura foi refluxada por 64h, vertida sobre solução saturada de NaCl, extraída com AcOEt, e lavada com água. O extrato foi seco e concentrado e o óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:9). Rendimento: 0,22g (60%).

3.59

Tentativa de obtenção de 3.59 - O iodeto 3.77 (0,22g, 0,7 mmol) e trifetil fosfina (0,202g, 0,77 mmol) foram misturados e aquecidos a 85°C por 50h (consumo total do iodeto por CCD). O resíduo foi lavado várias vezes com hexano quente, até a remoção total da trifetilfosfina. O espectro de ^1H RMN do sólido obtido correspondia ao produto desprotegido. Todas as tentativas de se proteger o produto ou trabalhar com o produto desprotegido na reação seguinte falharam.

Tentativa de obtenção de 3.81 - A uma solução de base (*n*-BuLi, LDA ou LHMDs, 0,55 mmol) em THF (1 mL), foi adicionado o sulfóxido **2.38** (a temperaturas de -78, -20, 0°C ou t. a.) e a mistura agitada entre 1-3h. A esta mistura foi adicionado o eletrófilo (EtBr, EtOTs ou HexBr), e a temperatura foi deixada subir até t.a. Não foi observado o consumo dos reagentes.

3.31, X=SnBu₃

Tentativas obtenção da tributil((E)-hept-1-enil)estanana, 3.31 (X=SnBu₃) –

Método A – 1-heptino, **3.82** (0,962, 10 mmol), hidreto de tributil estanho (3,49, 12 mmol) e AIBN (0,164g, 1 mmol) foram aquecidos a 80°C sob nitrogênio por 8h. A mistura reacional foi aplicada diretamente a uma coluna de sílica gel e purificada por cromatografia (hexano), resultando em um óleo incolor. As análises por RMN e cromatografia em fase gasosa indicaram a formação de uma mistura de dois isômeros (**3.83** e **3.84**, além da hexabutil diestanana).

Método B – Procedimento idêntico ao método A, em escala de 1 mmol de heptino **3.82**, utilizando VAZO® como iniciador de radicais. A mesma mistura de produtos foi observada.

Método C – A uma suspensão de 1-heptino, **3.82** (0,962g, 10 mmol) e NBS em acetona (10 mL), foi adicionado nitrato de prata (0,15g), e a mistura foi agitada a t.a. até a bromação ter se completado (1h por CG). A mistura foi diluída em pentano e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com uma mistura de éter e pentano (1:1), e extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados, resultando em um óleo levemente amarelado, correspondente ao 1-bromo-heptino, **3.85**. A uma solução de **3.85** (0,875g, 5 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (29mg, 0,025 mmol) em THF (20 mL), foi adicionado hidreto de tributil estanho gota a gota. A mistura foi agitada por 2h quando então foi adicionada solução saturada de KF. A mistura foi agitada por mais 12h. Hexano foi adicionado à mistura e a fase orgânica foi separada e lavada com água e

solução saturada de NaCl, seca e concentrada. A mesma mistura de produtos foi observada (CG).

Método D – procedimento idêntico ao método C, com a substituição de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Não se observou melhores resultados.

Método E – A uma solução de *trans*-1,2-bis(tri-butil-estanil)-etileno, **3.88** (1,01g, 1,66 mmol) em THF (5mL) a 0°C, foi adicionado n-BuLi (1,6 mmol, 1,14 mL, 1,6M). Após agitação por 30 minutos foi adicionado 1-bromopentano (0,276g, 1,83 mmol) e a reação foi agitada por mais 1h. Adicionou-se água e o produto foi extraído com AcOEt, seco e concentrado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano) resultando em um óleo incolor. A análise do produto por RMN e CG, revelou uma mistura de produtos onde pôde se detectar **3.88** que não reagiu, etileno-tri-butil estanana **3.90**, tetrabutil estanana **3.89** e uma estanana vinílica que correspondia ao tempo de retenção observado em um dos produtos da mistura obtida nos outros métodos. A análise por CG-EM indicou uma heptenil tributil estanana, mas não foi possível determinar uma constante de acoplamento condizente com o isômero *E* (RMN ^1H).

(E)-heptenil-1,3,2-benzodioxaborol, 3.31 [X=B(OR)₂] – Catecolborana (0,67 mL, 6 mmol) foi adicionada gota a gota sobre 1-heptino, **3.82** (0,58, 6mmol), sob agitação lenta. A mistura foi agitada por 15 minutos a t.a. e então foi aquecida a 60°C por 2h. O produto foi deixado sobre vácuo (para retirada de possível excesso de heptino) e foi utilizado desta maneira na reação posterior.

RMN ^1H (δ) (impuro): 7,22-7,19 (m, 2H); 7,01-7,05 (m, 2H); 7,04 (dt, J=18 e 6,7 Hz, 1H); 5,78 (dt, J=18 e 1,5 Hz, 1H); 2,28 (ddt, J=7, 6,7 e 1,5 Hz, 2H); 1,6-49 (m, 2H); 1,37-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, J=7, 3H).

Tentativas de obtenção de (E)-7-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-9-iodonon-8-enoato de *tert*-butila, 3.32 – Cloreto de crômio anidro (0,236g, 1,92 mmol) foi suspenso em THF (3 mL). Uma solução do aldeído **3.57** (0,086g, 0,32mmol) e CHI_3 (0,248g, 0,63 mmol) em THF (2 mmol) foi adicionada gota a gota a 0°C. Depois de agitada por 5h, a mistura reacional foi vertida em água e extraída com éter. Os produtos isolados por coluna cromatográfica (inicialmente hexano: AcOEt 9:1) não corresponderam satisfatoriamente com o produto desejado.

NOTAS E REFERÊNCIAS

1. <http://warj.med.br/txt/medicina.asp>, outubro de **2004**.
2. <http://www.crystalinks.com/egyptscience2.html>, outubro de **2004**.
3. <http://www.alumni.ca/~lijam3j/history.html>, outubro de **2004**.
4. a) Rezende, R. *Super Interessante* **2004**, 203, 52; b) www.ayurveda.org.br, outubro de **2004**.
5. <http://warj.med.br/hp.asp>, outubro de **2004**.
6. a) Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1995**, 40, 1585; b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215-234.
7. Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Quím. Nova* **2001**, 105-111.
8. Littlehales, C. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 749.
9. Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 1.
10. a) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846; b) <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00003993>, outubro de 2004; c) Evans, D. A. Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.
11. a) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 223; b) Guo, Y.; Gavagnin, M.; Trivellone, E.; Cimino, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13261; c) Fusetani, N.; Kato, Y.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2771.
12. a) Fusetani, N.; Shiragaki, T.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4313-4314; b) Tada, H.; Yasuda, F. *Chem. Lett.* **1984**, 779.
13. Wright, A. M.; McConnell, O. J.; Kohmoto, S.; Lui, M. S.; Thompson, W.; Snader, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1377.
14. Fusetani, N.; Sugano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4311.
15. Isaacs, S.; Kasman, Y.; Loya, S.; Hizi, A.; Loya, Y. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10435.
16. Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Tajima, H.; Wang, W.; Aoki, S.; Nakagawa, S.; Mayumi, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 720.
17. A síntese do petrosinol foi iniciada em nosso laboratório. Ver também ref. 4a.

-
18. Umeyama, A.; Nagano, C.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 131.
 19. Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 126.
 20. *Existem apenas alguns artigos dedicados aos metabólitos secundários de corais duros.* Ver: Alam, M.; Sanduja, R.; Wellington, G. M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 719; Sanduja, R.; Alam, M.; Wellington, G. M. *J. Chem. Res.(S)* **1986**, 450; Sanduja, R.; Martin, G. E.; Weinheimer, A. J.; Alam, M.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. *J. Heterocycl.Chem.* **1984**, *21*, 845; Fusetani, N.; Asano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Comp. Biochem. Physiol.* **1986**, *85B*, 845; Sakai, R.; Higa, T. *Chem. Lett.* **1987**, 127.
 21. *Toxicidade contra peixes.*
 22. Higa, T.; Tanaka, J.; Kohagura, T.; Wauke, T. *Chem. Lett.* **1990**, 145.
 23. Larva de celenterado
 24. Oku, H.; Yamashiro, H.; Onaga, K.; Iwasaki, H.; Takara, K. *Fisheries Sci.* **2002**, *68*, 517.
 25. Coll, J.C.; Bowden, B. F.; Meehan, G. V.; Konig, G. M.; Carrol, A. R.; Tapiolas, D. M.; Aliño, P. M.; Heaton, A.; De Nys, R.; Leone, P. A.; Maida, M.; Aceret, T. L.; Willis, R. H.; Babcock, R. C.; Willis, B. L.; Florian, Z.; Clayton, M. N.; Miller, R. L. *Mar. Biol.* **1994**, *118*, 177.
 26. Fusetani, N.; Toyoda, T.; Asai, N.; Matsunaga, S.; Maruyama, T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 796.
 27. Glaser, C. *Ber.* **1869**, *2*, 422.
 28. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
 29. a) Chodkiewikz, W.; Cadiot, P.; *Compt. Rend.* **1955**, *241*, 1055; b) Chodkiewikz, W. *Ann. Chim.* **1957**, *2*, 819.
 30. Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill International Editions: New York, 1994; capítulo13, 1439.
 31. Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9215.
 32. Saalfank, R.W. et.al.. *Liebigs Ann.* **1996**, 171.
 33. *O heptaldeído foi reduzido com NaBH₄, o álcool formado bromado com PBr₃ e este reagiu com complexo LiCCH.EDA, conforme descrito em literatura (referência 25).*
 34. Smith, W. N.; Beumel, O. F., Jr. *Synthesis* **1974**, 441.

-
35. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.
36. Metodologia empregada no trabalho publicado, referência 21.
37. Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 40, 2967.
38. Cossy, J.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 573.
39. Abrams, S. R. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1333.
40. Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 891
41. a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661; b) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis*, **1997**, 373.
42. a) Lindlar, H.; Dubius, R. *Organic Synthesis* **1966**, 46, 89-92; b) Marvell, E. N.; Li, T. *Synthesis*, **1973**, 457-468; Corey, E. J.; De, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2735.
43. Este produto foi obtido por monobromação do 1,6-hexanodiol. Ver: Kang, S; Kim, W; Mom, B. *Synthesis* **1985**, 1161.
44. A solução de brometo de alil magnésio foi feita segundo procedimento descrito em: Grummit, O.; Budewitz, E. P.; Chudd, C. C. *Organic Syntheses* **1956**, 36, 60, e pode ser titulada conforme: Gilman, H.; Zoellner, E. A.; Dickey, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1577.
45. Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 82.
46. No trabalho publicado (ref. 21) foram utilizados como fragmentos halogenados o iodo-nonino para a síntese do ácido montipórico A e o 3-iodo-2-propin-1-ol para a síntese do montipórico B. A utilização de apenas um derivado halogenado, comum às duas sínteses (no caso o 3-bromo-2-propin-1-ol, **1.39**) desobrigou a halogenação do nonino.
47. Jacobson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 916.
48. Anet, E. F. L. J.; Silk, M. H.; Trippett, S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 309.
49. Wittstock, U.; Hadaček, F.; Wurz, G.; Teuscher, E.; Greger, H. *Planta Med.* **1995**, 61, 439.
50. Ohta, T.; Uwai, K.; Kikuchi, R.; Nozoe, S.; Oshima, Y.; Sasaki, K.; Yoshizaki, F. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12087.
51. Oshima, Y.; Uwai, K.; Sugihara, T.; Ohta, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9469.
52. Uwai, K.; Ohashi, K.; Takaya, Y.; Ohta, T.; Tadano, T.; Kisara, K.; Shibusawa, K.; Sakakibara, R.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4508.

-
53. Uwai, K.; Ohashi, K.; Takaya, Y.; Oshima, Y.; Furukawa, K.; Yamagata, K.; Omura, T.; Okuyama, S. *Brain Research* **2001**, 889, 174.
54. Sabitha, G.; Reddy, C. S.; Srihari, P.; Yadav, J. S. *Synthesis* 2003, 17, 2699.
55. Martin, J. C.; Balthazor, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 152.
56. Mikołajczk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasiński, P. *Chiral Sulfur Reagents*; CRC Press LL: Florida, 1997; capítulo 1 e 3.
57. *As exceções são os sulfóxidos alílicos, pois racemizam facilmente a temperatura ambiente via rearranjo [2,3]-sigmatrópico.* Ver: Tang, R.; Mislw, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2100.
58. Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
59. a) Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikołajczk, M.. *The Chemistry of Sulfones e Sulfoxides*; Patai, S., Rappoport, Z., Stirling, C. J. M., Eds.; John Willey & Sons: New York, **1988**; pg 233; b) Burguess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3633; c) Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K. *Synthesis* **1994**, 1249.
60. Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.
61. Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.
62. Pichen, P.; France, C. J.; McFarlane, I. M.; Newton, C. G.; Thompson, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 485.
63. a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93. b) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637. c) Solladié, G.; Hutt, J.; Giardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
64. Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
65. Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961.
66. Vleggaar, R.; Zeevaart, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9301.
67. a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866. b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.
68. Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.
69. Schneider, F.; Simon, R. *Synthesis* **1986**, 582.
70. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1979**, 1687.
71. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.

-
72. Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
73. Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653.
74. Solladié, G.; Maestro, M. C.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2317.
75. Solladié, G.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 187.
76. Watanabe, H.; Shimizu, H.; Mori, K. *Synthesis* **1994**, 1249.
77. Solladié, G.; Salon-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 551.
78. *Obtido por oxidação de Jones do octanol, seguido de esterificação.*
79. *Obtido (-)-p-toluenossulfinato de mentila, que por sua vez foi obtido a partir de sulfinato de sódio e mentol. Ver ref. 45, pg 26 e 28.*
80. a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345; b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.
81. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047.
82. *Variou-se: temperatura reacional, diluição do substrato ou do agente redutor, velocidade de adição do redutor e ordem de adição (substrato sobre o reagente e vice-versa).*
83. Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
84. English, J. Jr.; Griswold, P. H. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2039.
85. Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*; Elsevier: New York, 1971; capítulo 2, 25.
86. *Esta conversão foi baseada em:* Belyaev, N. N.; Stadnichuk, M. D.; Petrov, A. A.; Belyaev, A. N. *J. Gen. Chem. (USSR)* **1972**, *42*, 710; Ahmed, M.; Barley, G. C.; Hearn, M. T. W.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Yates, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1974**, 1981; Fallis, A.G.; Hearn, M. T.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Turner, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 743.
87. Corey, E. J.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *17*, 1495.
88. *Este foi obtido a partir 1,3-propanodiol conforme:* Kang, S.; Kim, W.; Moon, B. *Synthesis* **1985**, 1161.

-
89. Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 485.
90. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.
91. a) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915; b) Latypov, S. K.; Galiullina, N. F.; Aganov, A. V.; Kataev, V. E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2231; c) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143; d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
92. *Esta análise é dispensável no caso de □-hidróxi sulfóxidos, e só foi executada a pedido de um dos referees do trabalho, quando submetido à publicação.*
93. Tsuda, M.; Endo, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1349.
94. Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Abe, N.; Uyehara, T.; Namai, T.; Kodama, M.; Shiobara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2357.
95. Suemune, H.; Harabe, T.; Sakai, K. *Chem Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3632.
96. Gossé-Kobo, B.; Mosset, P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4235.
97. Gurjar, M. K.; Reddy, A. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1783.
98. Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Hirukawa, T.; Hoshino, N. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 1349.
99. Hamberg, M. *Lipids* **1991**, 26, 407.
100. Hamberg, M. *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, 39, 1568 e referências citadas neste.
101. a) Kobayashi, N.; Kaneda, H.; Kuroda, H.; Watari, J.; Kurihara, T.; Shinotsuka, K. *J. Biosci. Bioengin.* **2000**, 90, 69; b) Kuroda, H.; Kobayashi, N.; Kaneda, H.; Watari, J.; Takashio, M. *J. Biosci. Bioengin* **2002**, 93, 73.
102. Quinton, P.; Le Gall, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4909.
103. Sharma, G. V.; Rao, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2365.
104. Sharma, P. K. *Chem. Lett.* **1994**, 1825.
105. Hamberg, M.; Hamberg, G. *Plant. Physiol.* **1996**, 110, 807.
106. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Yoshizumi, S.; Saka, M.; Yamahara, J.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1008.
107. Sakamoto, S.; Mori, T.; Sawaki, K. Kawachi, Y.; Kuwa, K.; Kudo, H.; Suzuki, S.; Sugiura, Y.; Kasahara, N.; Nagasawa, H. *Planta Med.* **1993**, 59, 152.

-
108. Nagai, T.; Kiyohara, H.; Munakata, K.; Shirahata, T.; Sunazuka, T.; Harigaya, Y.; Yamada, H. *Intern. Immunopharmacol.* **2002**, 2, 1183.
109. Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Yoshida, K.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Nagai, T.; Kiyohara, H.; Yamada, H.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1265.
110. Bestmann, H.J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 85.
111. Pommer, H.; Thieme, P.C. *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 165.
112. a) McKenna, E. G.; Walker, B.J. *Phosphorus Sulfur* **1990**, 49/50, 445; b) Marianoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863; c) Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2723; d) McKenna, E.; Walker, B.J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 485; e) Vedejs, E.; Marth, C. F.; Ruggeri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3940; f) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948; g) Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D. Jr.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3302; h) Maryanoff, B. E. Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 217; i) Schlosser, M.; Schaub, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5821; j) Bestmann, H. J.; *Pure & Appl. Chem* **1980**, 52, 771; k) Schneider, W. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1969**, 14, 785; l) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1968**, 7, 650; m) Bergelson, L. D.; Barsukov, L. I.; Shemyakin, M. M. *Tetrahedron* **1967**, 23, 2709.
113. Johnson, A. W.; Kaska, W. C.; Starzewski, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; John Wiley & Sons: New York, 1993, capítulo 9.
114. Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654.
115. Bergelson, L. D.; Shemyakin, M.M. *Tetrahedron* **1963**, 19, 149.
116. Schweizer, E. E.; Crouse, D.M.; Minami, T.; Wehman, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1000.
117. Olah, G.A.; Krishnamurthy, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3987.
118. McEwen, W. E.; Beaver, B.D.; Cooney, J.V. *Phosphorus Sulfur* **1985**, 25, 255.
119. Schlosser, M.; Tuong, H.B. *Angew. Chem.* **1979**, 18, 633.
120. a) Schlosser, M.; Tuong, H.B.; Schaub, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 311; b) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1966**, 5, 126; c) Schlosser, M.; Christmann, K. F.; Piskala, A. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2814.

-
121. Boubia, B.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5263.
 122. Tamao, K.; Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 1.
 123. Kumada, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
 124. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
 125. Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351
 126. Murahashi, S. *et al. J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39.
 127. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
 128. Murahashi, S. *et al. J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408.
 129. Migita, T. *et al. Chem. Lett.* **1977**, 1423.
 130. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4992; Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.
 131. Alexakis, N. J. A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 959.
 132. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
 133. Hatanaka, Y.; Hiayama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
 134. Lee, D. G. in *Oxidation*; Augustine, R. L.; Marcel Dekker: New York, 1969; vol.1, 11.
 135. Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic: London, 1985; 77.
 136. Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.
 137. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
 138. *Ref.20, pg. 286-289.*
 139. O AD-Mix-□ contém um derivado ftalazínico da diidroquinina, enquanto o AD-Mix-□ contém um derivado da diidroquinidina.
 140. Sharpless, K. B.; Ambert, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.; Kwong, H.; Morikawa, K.; Wang, Z.; Xu, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
 141. Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1384.
 142. Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 491-513.
 143. Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; John Wiley and Sons: New York, 1991; 123.
 144. Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Deusen, S. V.; Hempely, S.B. *Org. Synth.* **1989**, 68, 92.

-
145. Murrer, B. A.; Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; Nicholson, P. N.; Parker, D. *Synthesis* **1979**, 350.
146. Kotsuki, H.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4417.
147. Börjesson, L.; Welch, C. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6325.
148. O sal de fosfônio **3.42** foi confeccionado para a síntese dos ácidos corcóricos, outro trabalho iniciado em nosso laboratório. Ver: Maia, R. M. *Tese de Doutorado*, **2003**.
149. Mukayama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265.
150. Solladié, G.; Almario, G. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1717.
151. a) Ogawa, H.; Chihara, T.; Taya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1365; b). Ogawa, H.; Ichimura, Y.; Chihara, T.; Tetrani, S.; Taya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2481.
152. Nishigushi, T.; Ishii, Y.; Fujisaki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3023.
153. De La Zerda, J.; Barak, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1533.
154. Sugihara, H.; Tinikag, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
155. Giese, B.; Rupaner, R. *Synthesis* **1988**, 219.
156. a) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 968; b) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247; c) Borgulya, J.; Bernauer, K. *Synthesis* **1980**, 545-547; d) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Salem, G. F.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* **1981**, 142.
157. Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 612.
158. Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817.
159. Segundo recomendação de A. William Johnson, a denominação correta para a reação de carbânions fosfonato com carbonilas é Wadsworth-Emmons (W-E), para diferenciar da reação de Wittig, com ilidas de fosfônio, e reação de Horner, de fosfinóxi-carbânions (referência 103, capítulos 8,9, 10 e 11).
160. O 4-bromo-butanoato de *t*-butila não pôde ser obtido a partir da α -butirolactona (esta não clivou nas condições indicadas em literatura), e o brometo de (2-metoxicarbonil-etil)trifenilfosfônio eliminou trifenilfosfina quando tratado com LDA.

-
161. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399.
162. Ju, H.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3462-.
163. Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1165.
164. Schlosser, M.; Tuong, B. T.; Schaub, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 311.
165. As soluções de LDA e LHMDs utilizadas foram preparadas misturando-se quantidades equimolares das aminas correspondentes e *n*-butil lítio (solução em hexano). A solução de LDA foi feita com diisopropilamina dissolvida em THF a 0°C. Já a solução de LHMDs foi feita com a adição de HMDS diretamente a solução comercial de *n*-BuLi, retirada do solvente (no caso hexano) e adição de THF. Ambas foram tituladas posteriormente com isopropanol, usando o-fenantrolina como indicador.
166. Couladouros, E. A.; Mihou, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4861.
167. Ref. 20, cap .9, pg. 860.
168. Observado por RMN do produto bruto.
169. Sonet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, 36, 557.
170. Sonnet, P. E.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 154.
171. Dados obtidos por cromatografia gasosa e confirmados por RMN
172. Durst, T.; Viau, R.; McClory, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3877.
173. a) Kingsbury, C.A.; Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1810-; b) Trost, B.M.; Bridges, A.J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2014.
174. O *pKa* do acetato de *t*-butila é 30,3 e de um metil-aril sulfóxido é 33 (em DMSO). Ver: Evans group home page, <http://daecru.harvard.edu/pka/pka.html>.
175. a) Ohta, H.; Matsumoto, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2895; b) Sato, T.; Itoh, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5677; c) Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Lucche, M.J.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1558.
176. Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851.
177. Iniciador de radicais mais eficiente que AIBN. Ver: Keck, G. E.; Burnett, D. A. *J. Org. Chem* **1987**, 52, 2958.
178. a) Nativi, C.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 820; b) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857.
179. Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2417.

-
180. Barbieri, R. S.; Massabni, A. C.; Bellato, C. R. *Quím. Nova* **1991**, 14, 212.
181. a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3788; b) Bottaro, J. C.; Hanson, R. N.; Seitz, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5221.
182. a) Seyferth, D.; Vick, S. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 144, 1; b) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5581; c) Maercker, A.; Graule, T.; Demuth, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1032.
183. O outro produto da reação de transmetalização entre o *n*-BuLi e a estanana vinílica.
184. Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*, V 3-Suzuki Coupling; Aldrich Chemical Company, Inc: Milwaukee, 2003
185. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.
186. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 2^a Ed, **1980**.

RESUMO CURRICULAR

IGUATEMI MELO COSTA

FORMAÇÃO

Pós-graduação: Doutorado (2004)
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP São Paulo – SP

Graduação: Químico Industrial (1997)
Universidade Federal de Santa Maria Santa Maria – RS, Brasil.

Segundo Grau: Técnico em Laboratório (1992)
E. E. Professor Annes Dias Cruz Alta-RS

EXPERIÊNCIA

- **Iniciação Científica – FAPERGS**, sob orientação do Prof. Dr. Antônio L. Braga, UFSM, Santa Maria Brasil.
- **Monitoria** – disciplina de Compostos Heterocíclicos FBF-315 (fevereiro/1999 – junho/1999) Cursos de Farmácia – FCF/USP, São Paulo – SP, Brasil.
- **Palestrante convidado** – curso “Introdução à Análise Espectroscópica de Fármacos”, III Jornada Farmacêutica, Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica (16^a 20 de agosto de 1999), Campinas – SP, Brasil.
- **Banca Examinadora** – monografias da “III Mostra de Química Farmacêutica”, Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica (junho/2002), Campinas – SP, Brasil.
- **Banca Examinadora** – monografias da “IV Mostra de Química Farmacêutica”, Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica (junho/2002), Campinas – SP, Brasil.

CONGRESSOS INTERNACIONAIS

- Hélio A. Stefani, Diogo de O. Silva, Iguatemi M. Costa “*Asymmetric Synthesis of γ -Lactones via Cyclofunctionalisation Reaction of β -Hydroxy-2-Alkenyl Acids*”, **8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, São Pedro – SP, Brasil (7-11 de setembro de 1998).
- Hélio A. Stefani, Iguatemi M. Costa, Fernanda Kuniishi, Diogo de O. Silva “*Selenocyclofunctionalization of β -Ketoamides: Dihydrofurans*”, **8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium**, Águas de São Pedro, São Paulo – SP, Brasil (06 a 11 de agosto de 2000).

CONGRESSOS INTERNACIONAIS (cont.)

- Hélio A. Stefani, Iguatemi M. Costa, Paulo H. Menezes, Diogo de O. Silva “*Stereoisomeric Quantification by ^{77}Se NMR*”, **8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium**, Águas de São Pedro, São Paulo – SP, Brasil (06 a 11 de agosto de 2000).
- Hélio A. Stefani, Iguatemi M. Costa, Diogo de O. Silva “*Stereoselective Synthesis of (9S,12S,13S)-9,12,13-Trihydroxy-10E-octadecenoic Acid tert-Butyl Ester*”, **XXV Congresso Latinoamericano de Química**, Cancun – Quintana Roo, México (22-26 de setembro de 2002).
- Hélio A. Stefani, Diogo de O. Silva, Iguatemi M. Costa “*One-pot condensation – Alkylation of Chiral Amides: Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans*”, **10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, São Pedro – SP, Brasil (24-28 de agosto de 2003).
- Hélio A. Stefani, Diogo de O. Silva, Iguatemi M. Costa “*Use of Chiral Sulfoxides in the Asymmetric Synthesis of Pinellic Acid Methyl Ester*”, **10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, São Pedro – SP, Brasil (24-28 de agosto de 2003).

PUBLICAÇÕES

- H. A. Stefani, I. M. Costa, G. Zeni ‘Synthesis of Polyacetylenic Montiporic Acids A and B’, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 52, 9215.
- H. A. Stefani, I. M. Costa, D. O. Silva, ‘A Practical Procedure for the Preparation of Enaminones in Water as Solvent’, *Synthesis* **2000**, 11, 1526.
- H.A. Stefani, I.M. Costa, D. O. Silva, P. H. Menezes, A. Rodrigues, ‘Selenocyclofunctionalization of β -ketoamides: Synthesis of Substituted Dihydrofurans’ *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2001**, 172, 141.
- H.A. Stefani, I.M. Costa, D.O. Silva, P.H. Menezes, ‘Diastereomeric Quantification by ^{77}Se NMR’ *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2001**, 172, 159.
- H.A. Stefani, P.H. Menezes, D.O. Silva, I.M. Costa, N. Petragnani ‘Use of Chiral Sulfoxides in the Asymmetric Synthesis of (+)-Virol C’ *Synlett* **2002**, 8, 1335.
- H.A. Stefani, I.M. Costa, D.O. Silva, N. Petragnani ‘Synthesis of Dihydrofuran Rings Using α -substituted β -Ketoamides’ *J. Het. Chem* **2003**, 40, 163.

ANEXO – ESPECTROS SELECCIONADOS

Capítulo 1 – Ácidos Montipóricos A e B

3-Bromo-prop-2-in-1-ol (1.39)

Dodeca-2,4-diin-1-ol (1.26)

Ácido dodeca-2,4-diiniloxi-acético, Ácido montipórico A (1.18)

2-Nonin-1-ol (1.35)

8-Nonin-1-ol (1.33)

8-Nonen-1-ol (1.42)

1-Iodo-8-noneno (1.32)

Undec-1-en-10-ino (1.30)

Tetradec-13-ene-2,4-diin-1-ol (1.25)

Ácido tetradec-13-ene-2,4-diinilóxi-acético, Ácido Montipórico B (1.19)

Capítulo 2 – Virol C

(*R*_S)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-nonan-2-ona (2.32)

(2*S*,*R*_s)-1-(*p*-Tolilsulfinyl)-nonan-2-ol (2.37)

(2*S*,*R*_S)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-2-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-nonano (2.38)

(2S)-2-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-nonanal (2.30)

1-Trimetilsilanil-3-bromo-prop-1-ino (2.41)

(5*S*,3*E*)- 5-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-1-trimetilsilanil-dodec-3-en-1-ino
(2.43)

(5*S*,3*E*)- 5-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-dodec-3-en-1-ino (2.29)

1-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-5-trimetilsilanil-4-pentino (2.45)

1-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-5-bromo-4-pentino (2.34)

**(10*S*,8*E*)-1,10-Bis-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-heptadec-8-en-4,6-diino
(2.46)**

(10*S*,8*E*)- Heptadec-8-en-4,6-diin-1,10-diol, Virol C (2.11)

Capítulo 3 – Ácido Pinélico

(-)-2,3-O-Isopropilideno-L-tartarato de dietila (3.22)

(+)-2,3-O-Isopropilideno-L-treitol (3.33)

(S,S)-1-O-Tosil-2,3-O-isopropilideno-L-treitol (3.34)

(2S,3S)-2,3-O-isopropilidenodioxioctanol (3.35)

(2*R*,3*S*)-2,3-O-Isopropilidenodioxiocctanal (3.18)

Azelato de 1-(*terc*-butil)-9-metila (3.55)***monometil-éster:***

Azelato de 1-(*terc*-butil)-9-metila (3.55)
éster *terc*-butílico

(*R*_S)-10-(*p*-Tolilsulfinil)-9-oxodecanoato de *terc*-butila (3.28, R=*t*-Bu)

(9*S*, 10*R*)-9-Hidróxi-10-(*p*-tolilsulfinil)decanoato de *terc*-butila (3.53, R=*t*-Bu)

(9S, S_R)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-(*p*-tolilsulfinil)-decanoato de *tert*-butila (3.56)

(9S)-9-Formil-9-(*terc*-butildimetil-silanilóxi)-nonanoato de *terc*-butila (3.57)

**(9S)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-hidróxi-decanoato de *tert*-butila
(3.58)**

(9S)-9-(*tert*-Butildimetil-silanilóxi)-10-iodo-decanoato de *tert*-butila (3.65)

(2S,3S)-1-O-Tosil-2,3-O-isopropilidenodioxiocanol (3.62)

(2S,3S)-1-Iodo-2,3-O-isopropilidenodioxioctano (3.62)

(*E*)-2(Hept-1-enil)benzo[1,3,2]dioxaborol (3.31)