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

**Síntese total do ácido corcórico B: inibidor da óxido
nítrico sintase induzível (iNOS)**

Robinson Magalhães Maia

Tese para a obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Hélio A. Stefani

São Paulo

2003

Robinson Magalhães Maia

**Síntese total do ácido corcórico B: inibidor da óxido
nítrico sintase induzível (iNOS)**

**Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor**

**Prof. Dr. Hélio A. Stefani
orientador/presidente**

**1º. examinador
Prof. Dr. Liliana Marzorati**

**2º. examinador
Prof. Dr. Francisco Carlos Biaggio**

**3º. examinador
Dr. Claudéte Justina Valduga**

**4º. examinador
Prof. Dr. Cristina Northfleet de Albuquerque**

São Paulo, 21 de novembro de 2003.

Aos meus pais,
Caetano Geraldo Pereira Maia (*in memoriam*) e
Aracy Magalhães Maia
e ao meu filho Felipe de Abreu Maia.

“Ao vencido, o ódio ou compaixão; ao vencedor, as batatas”

Machado de Assis, J. M. In. Quincas Borba. Editora Cultrix, São Paulo, p.22.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Hélio A. Stefani pela orientação e oportunidade de me iniciar no vasto e incognoscível mundo da síntese orgânica.
- Ao Prof. Dr. Nicola Petragnani por seus préstimos em todas as fases deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. João Valdir Comasseto pela abnegação na cessão do seu laboratório àqueles que queiram trabalhar.
- Ao amigo Alexandre Sardelli Guarezemini pela solicitude em resolver problemas.
- A Maria Inês Gonçalves pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .
- Ao pessoal da Secretaria de Pós-Graduação/FCF: Elaine Ychico, Jorge de Lima e Benedita Oliveira pelo empenho e dedicação ao que fazem.
- Ao pessoal da Secretaria do Departamento de Farmácia/FCF: Elisabete, Celi e Luís, pela diligência em atender.
- Ao pessoal da Biblioteca do Conjunto das Químicas/IQ-FCF.
- Aos colegas de laboratório: Claudéte Valduga, Paula Gatti, André Gabriel, Yudi, Roberta Pereira e Carlindo Baeta, pela amizade e colaboração.
- Aos 'gaúchos' Diogo Silva, Elisabete da Silva e Iguatemi Costa, meus sinceros agradecimentos por me ensinarem a ser forte e a persistir nos meus intentos.
- Aos colegas do laboratório do Prof. Comasseto (IQ-USP): Rodrigo, Cristiano, Giuliano, Denis e Priscila, pela amizade e apoio constante
- À Mauro Bueno por sua amizade e auxílio nos momentos prementes de discussão deste trabalho.
- Aos técnicos do Instituto de Química: Joaquim, Laerte, Nilza e Ênio, pelo prazer e disposição em ajudar.
- A Alberto Malvezzi pela amizade e lições de tolerância.
- A Beatriz Protti e família pelo altruísmo e grandeza de espírito.
- Aos amigos do CRUSP: PC (Paulo César), Valéria, Michela, Marta, Jesús, Heitor, Walter (baloo), João, Robson, Glauber, Telmo (gaúcho), Renato (Araújo), Raquel, Andréia, Maria José e tantos outros pela fraternidade compartilhada ao longo dos anos.
- Ao Departamento de Química Orgânica (IQ/UFBA)
- Ao Prof. Osvaldo Nascimento Bomfim pela amizade e ensinamentos que ultrapassam as fronteiras da química.
- Aos amigos e colegas do HGE (Hospital Geral do Estado da Bahia).
- Aos amigos de sempre: Rafael Giudice, Fábio Oliveira, Pedro Rocha e José Roberto
- A Rosi(Meire) de Almeida pelo carinho e companherismo, presentes em todos os momentos do nosso convívio.

ÍNDICE

LISTA DE ESQUEMAS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	ii
LISTA DE TABELAS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	vii

CAPÍTULO 1- OBJETIVOS

1.0 Objetivos.....	1

CAPÍTULO 2- INTRODUÇÃO

2.0 Introdução.....	2
2.1 Síntese e metabolismo do NO.....	2
2.2 Isoenzimas da sintase do óxido nítrico (NOS)	7
2.3 Funções fisiológicas e tóxicas do NO	8
2.4 <i>Corchorus olitorius</i> , ácidos corcóricos e inibição da sintase de NO induzível (iNOS) por LPS bacteriano.	10

CAPÍTULO 3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.0 Resultados e Discussão.....	13
3.1 Utilização do L-(-)-tartarato de dietila e ácido subérico, precursores na síntese do fragmento A do ácido corcórico B.....	13
3.2 Abordagem sintética utilizando sulfóxido quirál e acoplamento cruzado catalisado por paládio (reação de Stille)	17

CAPÍTULO 4- DISCUSSÃO DE DADOS ESPECTROSCÓPICOS

4.0 Discussão de Dados Espectroscópicos.....	41
4.1 Dados espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C para a estanana vinílica (35), bem como para o seu correspondente iodeto vinílico (50).....	41

4.2 Dados espectroscópicos de RMN ^1H e fragmentação de massas do (<i>E,E</i>)-1-hidróxi-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadieno (42).....	42
4.3 Dados espectroscópicos do (<i>E,E</i>)-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadienal (46).....	43
4.4 Dados espectroscópicos de RMN ^1H e fragmentação de massas para o composto (47), ácido corcórico B (protegido).....	46

CAPÍTULO 5- CONCLUSÃO.....49

CAPÍTULO 6- PARTE EXPERIMENTAL

6.0 Parte Experimental.....	50
6.1 Instrumentação	50
6.2 (-)-2,3-O-Isopropilideno-L-tartarato de dietila (2)	51
6.3 (+)-2,3-O-Isopropilideno-L-treitol (3)..	51
6.4 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-O-benzil-2,3-O-isopropilideno-L-treitol (4).	52
6.5 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-4-O-benzil-(2,3)-isopropilideno-4-hidróxibutanal (5).	53
5.6-Suberato de monometila (7) (esterificação seletiva do ác. subérico)	53
6.7 Síntese do 7-bromo heptanoato de metila (8)-.....	54
6.8 Obtenção do brometo de heptanoato de metila trifenilfosfônio (9).....	55
6.9 Preparação do diéster metílico do ácido azeláico (16).....	555
6.10 Preparação do <i>p</i> -tolueno sulfinato de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>S</i> ₅)-mentila(18).566	
6.11-Preparação do (+)-(<i>R</i> _s)-metil <i>p</i> -tolil sulfóxido(19)	57
6.12-Preparação do (<i>R</i> _s)-10-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-9-oxodecanoato de metila 20 .58	
6.13 Preparação de (9 <i>S</i> , <i>R</i> _s)-9-hidróxi-10-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-decanoato de metila (21).....	59
6.14 (9 <i>S</i> , <i>S</i> _R)-9-(<i>terc</i> -butildimetil-silanilóxi)-10-(<i>p</i> -tolilsulfinil)-decanoato de metila (22).....	59
6.15 Preparação de (<i>E</i>)-(tributil estanil)-1-penten-3-ol (35)	60

6.16	Preparação de (<i>E</i>)-3-(tributil estanil)-2-propen-1-ol (38)-	60
6.17	Preparação de (<i>E</i>)-3-iodo-propenol (34).....	61
6.18	Preparação do (<i>E,E</i>)-1,6-diidroxi-2,4-octadieno (reação de Stille) (36)	61
6.19	Preparação de (<i>E</i>)-(tributil estanil)-1-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi (41).....	62
6.20	Preparação de (<i>E</i>)-1-iodo-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi (50).....	63
6.21	Preparação de (<i>E,E</i>)-1-hidroxi-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4- octadieno (42).....	63
6.22	Preparação do (<i>E,E</i>)-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadienal (46) .	64
6.23	Cloreto do ácido azeláico monometilado (49)-	655
6.24	β -ceto fosfonato- fragmento A (ác. corcórico B) (45)	655
6.25	Preparação do iodeto de metiltrifenilfosfônio (51).....	666
6.26	16-terc-butildimetilsilanóxi-9-oxo-10 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -octadecatrienoato de metila- Ácido corcórico B protegido com TBSCI (éster metílico) (47).....	666
6.27	Tentativas de desproteção do ácido corcórico B.....	67
APÊNDICE 1- ESPECTROS		69
APÊNDICE 2- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		113

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.....	4
Esquema 2.....	13
Esquema 3.....	14
Esquema 4.....	14
Esquema 5.....	15
Esquema 6.....	15
Esquema 7.....	16
Esquema 8.....	17
Esquema 9.....	18
Esquema 10.....	19
Esquema 11.....	20
Esquema 12.....	20
Esquema 13.....	21
Esquema 14.....	22
Esquema 15.....	22
Esquema 16.....	23
Esquema 17.....	23
Esquema 18.....	24
Esquema 19.....	25
Esquema 20.....	25
Esquema 21.....	26
Esquema 22.....	27
Esquema 23.....	28
Esquema 24.....	29
Esquema 25.....	29
Esquema 26.....	30
Esquema 27.....	31
Esquema 28.....	31
Esquema 29.....	32

Esquema 30.....	32
Esquema 31.....	33
Esquema 32.....	33
Esquema 33.....	33
Esquema 34.....	34
Esquema 35.....	34
Esquema 36.....	35
Esquema 37.....	36
Esquema 38.....	36
Esquema 39.....	37
Esquema 40.....	38
Esquema 41.....	39
Esquema 42.....	43
Esquema 43.....	45
Esquema 44.....	45
Esquema 45.....	48
Esquema 46.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Semelhanças estruturais entre o ácido corcórico B, leucotrieno B ₄ e ácido (S)-coriólico.....	1
Figura 2- Abordagens sintéticas para síntese do ác. corcórico B.....	1
Figura 3-Absorção intestinal e metabolismo da L-arginina.....	5
Figura 4-Interações das isoformas da NOS com íons Ca ⁺² e calmodulina.....	7
Figura 5- <i>Corchorus olitorius</i> (Tiliaceae).....	10
Figura 6-Constituintes isolados da fração menos polar de <i>Corchorus olitorius</i>	11
Figura 7- Régio- e estereoisômeros, resultantes da hidroestanilação	

radicalar de pentin-3-ol.....	41
Figura 8-Interações entre os hidrogênios olefínicos de 42	42
Figura 9-Interações entre os hidrogênios olefínicos de 46	43
Figura 10- Formas canônicas de 46	44
Figura 11- Espectro de correlação homonuclear (COSY) do composto 47	46
Figura 12- Correlações entre os hidrogênios do sistema trienona de 47	46
Figura 13 – Desdobramento dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos de 47	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Classificação das sintases do NO.....	7
Tabela 2- Inibição (%) da produção de NO.....	12
Tabela 3- Redução de β -ceto sulfóxidos com diferentes hidretos....	18
Tabela 4- Dados de RMN ^1H e ^{13}C para $\text{RC}^1\text{H}_1=\text{C}^2\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$	42

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese do ácido corcórico B, isolado de folhas de *Corchorus olitorius*, L. (*Tiliaceae*).

Este ácido graxo exerce atividade inibitória na produção de NO (óxido nítrico) induzida por lipopolissacarídeo bacteriano em cultura de macrófagos de peritônio de rato. Uma vez que a produção excessiva de NO (óxido nítrico) é responsável por processos inflamatórios, reações imunológicas (vg., choque séptico causado por endotoxinas), a utilização do ácido corcórico B em terapêutica pode ser efetivo contra inflamação e choque séptico.

A síntese total do ácido corcórico B, foi realizada através das reações de Wittig e de Stille, utilizadas na construção do sistema trienona (responsável por seu efeito biológico).

ABSTRACT

This present work describes the synthesis of the corchorifatty acid B, isolated from leaves of *Corchorus olitorius*, L. (*Tiliaceae*).

This fatty acid exerts inhibitory activity on the lipopolysaccharide (LPS)-induced NO (nitric oxide) production in cultured mouse peritoneal macrophages. Since over-production of NO (nitric oxide) is the cause of inflammation, immunological responses (vg., endotoxin shocks), the therapeutic use of this fatty acid may be effective against inflammations cases and endotoxin shocks.

The total synthesis of corchorifatty acid B, was achieved using the Stille and Wittig reactions to construct the triene system (responsible for its biological effect.).

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

acac- acetilacetato

AIBN-2,2'-azo-bis-isobutironitrila

BF₃.Et₂O-trifluoreto de boro eterato

Bn- benzila

Bu₃SnH-hidreto de tributilestanho

Bz-benzoíla

ca.- aproximadamente (do latim, *circa*)

COSY- espectroscopia de correlação homonuclear

Cp- ciclopentadienila

Cp₂Zr(H)Cl- cloreto de ciclopentadienilazirconoceno

δ- deslocamento químico

d- duplete

DMF- *N,N'*-dimetilformamida

DMSO- dimetil sulfóxido

EM (IE)- espectrometria de massas por impacto eletrônico

Et₃N- trietilamina

eV-elétrons- volt

Hz- Hertz

iNOS- óxido nítrico sintase induzível (*inducible nitric oxide synthase*)

IV- infravermelho

J- constante de acoplamento

LDA- diisopropilamido de lítio

LPS- lipopolissacarídeo bacteriano

LTB-leucotrieno B

m/z- relação massa carga

n-BuLi- *n*-butil lítio

NOS- óxido nítrico sintase (*nitric oxide synthase*)

m- multiplete

MHz-mega Hertz

Pd(acac)₂-acetilacetato de paládio (II)

Pd[P(C₆H₅)₃]₄- tetra trifenilfosfinil paládio (0)

p.f.- ponto de fusão

Ph- fenila

ppm- partes por milhão

p-tol - para tolila

Pyr - piridinila

RMN - ressonância magnética nuclear

RMN ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono (isótopo 13)

s- simpleto

t - tripleto

t.a.- temperatura ambiente

TBAF- fluoreto de tetrabutilamônio

TBDMS/TBS - *terc*-butildimetilsilano

TBDMSCl/TBSCl - cloreto de *terc*-butildimetilsilila

TFAA - anidrido trifluoroacético

THF - tetraidrofurano

TMS - tetrametilsilano

TMSI - iodeto de trimetilsilila

TsCl - cloreto de *p*-tolueno sulfonila

TsOH - ácido *p*-tolueno sulfônico

v.g.- por exemplo (do latim, *verbi gratia*)

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

1.0 Objetivos

O presente trabalho propõe a síntese total do ácido corcórico B, utilizando estratégia sintética aplicada na síntese de moléculas correlatas, tais como o leucotrieno B (LTB₄) e o (S)-ácido coriólico (figura 1) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Figura 1- Semelhanças estruturais entre o ácido corcórico B, leucotrieno B₄ e ácido (S)-coriólico.

A metodologia empregada consiste na combinação da clássica reação de Wittig (ou Horner-Wittig), utilizada para a junção dos fragmentos A e B, com outras abordagens sintéticas já conhecidas, como o uso de derivados do (-)-L-ácido tartárico e β-ceto sulfóxido, bem como da reação de acoplamento de compostos organo-estanho com iodetos vinílicos, catalisada por paládio (reação de Stille), na construção do sistema conjugado (trienona) (figura 2).

Figura 2- Abordagens sintéticas para síntese do ác. corcórico B.

2.0 Introdução

O óxido nítrico (NO), é uma molécula proveniente da oxidação do aminoácido L-arginina em L-citrulina, sob a ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Atribui-se ao óxido nítrico diversos papéis, ora nos processos fisiológicos, ora na patogênese de algumas doenças, tendo assim caráter ambivalente. A primeira evidência da importância biológica do NO foi a constatação da presença de nitratos em camundongos axênicos (*germ-free*), no início da década dos 80⁹. Em seguida, demonstrou-se que macrófagos ativados por lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) eram capazes de produzir nitritos e nitratos. Evidenciou-se (Marletta, 1988)¹⁰ que a oxidação-desaminação da L-arginina é responsável pela produção de NO. Concomitantemente, foi descoberto que o NO tem papel importante na vasodilatação do endotélio vascular, sendo posteriormente identificado como sendo o componente não-eicosanóico do fator vasodilatador associado ao endotélio vascular (EDRF-*endothelium-derived relaxing factor*). No final da década dos 80 e início da dos 90, a comunidade científica divulgou funções adicionais atribuídas ao NO, qual seja a de mensageiro (inter e intracelular) bem como a de toxina, atuando em inúmeros processos patológicos^{11,12}.

2.1 Biossíntese e metabolismo do NO

O óxido nítrico é encontrado em pequena quantidade na atmosfera, sendo altamente tóxico devido a sua natureza radicalar, que o torna quimicamente reativo. Quando diluído, o NO tem uma meia vida de menos de 10 segundos, devido a sua rápida oxidação a nitrito e a nitrato. Endogenamente, o óxido nítrico é biossintetizado como radical livre (NO*), sendo produzido por diferentes tipos de células tais como: endotélio vascular, neurônios, macrófagos, neutrófilos, células da musculatura lisa, plaquetas e células pulmonares. A ação fisiológica do NO* vai desde a vasodilatação, neurotransmissão e inibição da agregação/adesividade plaquetária, até o combate a patógenos através dos macrófagos e

CAPÍTULO II

INTRODUÇÃO

neutrófilos. A maioria destes efeitos se deve à ativação da guanilato ciclase solúvel, à síntese de guanosina 3',5'-monofosfato (GMPc) e à ativação de enzimas da família da GMPc cinases. A síntese do NO* dá-se através da oxidação-desaminação da L-arginina em L-citrulina, na presença de cofatores como nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH), (6R)-5,6,7,8-tetraidrobiopterina, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e ferro-protoporfirina IX na presença de Ca^{+2} e oxigênio (esquema 1). Existem três isoformas da óxido nítrico sintase (NOS), enzima responsável pela síntese do NO*, que requerem calmodulina para sua atividade e são homólogas à citocromo P450 redutase, podendo ser constitutivas (cNOS) ou induzíveis (iNOS). A óxido nítrico sintase induzível (iNOS) é transcripcionalmente regulada por citocinas e por fatores transcripcionais sensíveis à oxido-redução. Antígenos bacterianos e de protozoários, que induzem potencialmente a expressão de citocinas, também induzem a expressão gênica da iNOS.

O óxido nítrico têm presença ubíqua como molécula de transdução de sinal e mediador de dano tissular, devido a suas propriedades químicas, quais sejam: a) baixa reatividade química como radical livre, decorrente de sua meia-vida (segundos), b) neutralidade de carga, c) pequeno raio molecular, d) hidrofobicidade, permitindo fácil difusão através das membranas, e) reatividade seletiva como heme e ferro-enxofre proteínas, e f) reação com o oxigênio molecular e espécies ativas de oxigênio (v.g., O_2^{*-} e radicais livres orgânicos). Através da presença de outras espécies de radicais livres, modula-se a concentração de NO*, bem como a sua ação citoprotetora e citotóxica nos tecidos. Devido ao seu caráter transiente, torna-se um desafio estabelecer o papel do NO* no estresse oxidativo, visto que existe um largo espectro de outras espécies reativas simultaneamente produzidas em tal processo¹².

Esquema 1

O organismo produz L-arginina, porém em quantidade insuficiente para atender a todas as suas necessidades. A L-arginina é utilizada também no ciclo da uréia, na síntese de creatinina e como precursora da L-ornitina, utilizada na síntese de poliamidas. Assim sendo, para suprir à solicitação continuada de arginina, existe uma neo-síntese a partir da L-citrulina nos túbulos proximais renais. A L-arginina pode ser obtida diretamente através da degradação de proteínas ingeridas, sendo prontamente utilizada no ciclo da uréia no fígado, ou convertida a L-ornitina no epitélio intestinal, a qual com a glutamina, é transformada em L-citrulina. Esta última é absorvida e,

no ciclo renal, converte-se em L-arginina, ou é diretamente convertida no citoplasma das células endoteliais e dos macrófagos (figura 3)¹¹.

Figura 3- Absorção intestinal e metabolismo da L-arginina.

2.2 Isoenzimas da sintase do óxido nítrico (NOS)

Existem, até o momento, três isoenzimas (isoformas) conhecidas, duas constitucionais e uma induzível, respectivamente cNOS e iNOS. As três são estruturalmente semelhantes, entretanto são reguladas de modo diferente e induzidas a partir de genes localizados nos cromossomos 7, (isoforma I), 12 (isoforma II) e 17 (isoforma III).

A isoforma I (cNOS), está presente no cérebro, sendo também conhecida por bNOS (brain NO synthase), ou nNOS (neuronal NO synthase).

A isoforma II (iNOS), ou ainda macNOS (macrophage NO synthase), não é expressa constitutivamente, sendo induzida nos macrófagos e em outras células por lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos e/ou citocinas. Há indicativos de que qualquer célula do organismo pode produzir iNOS, sob estímulos apropriados. Pelo fato de quando induzida, produzir NO por longo tempo, esta isoforma está envolvida na patogênese de muitas doenças.

Portanto, a grande concentração de NO produzido por macrófagos, neutrófilos ou outras células ativadas, pode ser tóxico não apenas para protozoários, bactérias e células tumorais, mas também para células saudáveis próximas destes, estando, assim, envolvido o NO em processos inflamatórios e imunológicos.

A isoforma III (eNOS) é expressa de modo constitutivo nas células endoteliais, sendo também chamada de cNOS ou EC-NOS (endothelial constitutive NO synthase). Conforme a duração da atividade enzimática, as isoformas podem ser classificadas como de baixo ou alto débito. As isoformas I e III, são de baixo débito, participam de processos homeostáticos como neurotransmissores, no peristaltismo e no controle da pressão arterial. A isoforma III possui menor débito em relação à isoforma I. Com relação à isoforma II ou iNOS, por possuir maior débito, após a sua estimulação permanece em atividade por horas, podendo levar à morte celular.

Pode-se também classificar as NOS de acordo com a sua dependência de Ca^{+2} para a sua ativação. O Ca^{+2} tem função sinalizadora, ligando-se a proteínas citoplasmáticas específicas, por exemplo a calmodulina (figura 4). Ao se ligar à calmodulina, o Ca^{+2} forma o complexo Ca^{+2} /calmodulina. Este, por sua vez, tem a função regulatória da atividade enzimática de algumas enzimas intracelulares. O complexo Ca^{+2} /calmodulina se desfaz, quando a concentração intracelular de Ca^{+2} cai, desativando as enzimas dependentes. A queda da concentração de Ca^{+2} intracelular inativa as isoformas constitutivas (cNOS), por outro lado a isoforma induzível (iNOS) depende da concentração de Ca^{+2} apenas para a sua ativação, não sendo inibida a sua atividade quando da baixa concentração deste íon. Portanto, as isoformas I e III, são chamadas de cálcio-dependentes e a isoforma II de cálcio-independente (tabela 1) ¹¹.

Tabela 1-Classificação das sintases do NO (NOS)

Nome	Abreviatura	Sinonímia	Débito	Dependência de Ca^{+2}
sintase neuronal	bNOS nNOS	isoforma I	baixo	dependente
sintase induzível	iNOS macNOS	isoforma II	alto	independente
sintase endotelial	eNOS EC-NOS	isoforma III	baixo	dependente

Figura 4 – Interação Ca^{+2} /calmodulina e NOS. (a) Ligação do Ca^{+2} à calmodulina. (b) Diminuição da atividade enzimática e inativação da cNOS com baixa concentração intracelular de Ca^{+2} . (c) Ativação da iNOS com o aumento da concentração de Ca^{+2} e ausência da alteração da atividade enzimática com a queda da concentração de Ca^{+2} .

2.3 Funções fisiológicas e tóxicas do NO

Uma característica peculiar do NO*, é o fato de ele poder ser benéfico ou potencialmente tóxico, consoante a sua concentração ou depuração tecidual. O NO é um importante mensageiro intercelular nos mamíferos superiores. Em geral, o mecanismo de sinalização é realizado através de receptores na membrana celular (moléculas-alvo). Estes receptores são comumente transmembranosos, estabelecendo contato com o citoplasma, desencadeando reações em cascata de sinais intracelulares que resultam em mudanças na homeostasia da célula. Por possuir alta lipofilicidade, o NO transpõe as membranas exercendo seus efeitos diretamente em nível intracelular, sem a intermediação de receptores transmembranosos. Devido a esta característica, o organismo utiliza o NO para a execução de funções fisiológicas em que é necessária uma resposta imediata. O NO constitui parte do arsenal antimicrobiano na defesa do organismo, atuando como antibacteriano, antiparasitário e antiviral. Nestes casos, o NO atua em concentrações maiores que a habitual como mensageiro celular. Existe um limite tênue entre a não-toxicidade para o organismo hospedeiro e a toxicidade necessária para a ação antimicrobiana. Em doenças autoimunes, o NO encontra-se em concentrações tóxicas para o organismo. Portanto, o NO atua como toxina conforme a concentração e o tecido em questão, devendo-se considerar também, a capacidade de depuração tecidual ^{11,12}.

O óxido nítrico tem característica própria como mediador de transdução de sinal, uma vez que a sua ação depende da sua ligação a metalo-proteínas e a espécies ativas de oxigênio parcialmente reduzidas. A principal metalo-proteína alvo do NO* é a guanilato ciclase (na sexta posição de coordenação do ferro do grupamento heme), responsável pela síntese do mediador secundário GMPc. Disto resulta a ativação da GMPc cinase e ativação dos canais iônicos da membrana. Um exemplo bem característico deste processo é a relaxação da musculatura lisa do endotélio vascular, devido ao abaixamento do Ca⁺² intracelular ^{11,12}.

Em nível molecular, o NO^* age através de reação com moléculas alvo, como o grupo heme e os tióis, resultando em efeitos fisiológicos. Por conseguinte, o NO^* pode regular processos oxidativos e modular danos causados por outros radicais livres. O NO^* , ao se ligar ao ferro, inibe reações radicalares mediadas por este metal, podendo também se combinar com outros radicais intermediários, interrompendo processos oxidativos em cadeia (lipoperoxidação). Por outro lado, o NO^* ao reagir com o radical superóxido (O_3^-), produz um oxidante tão potente quanto o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), o peroxinitrito (ONOO^-)^{13, 14}. Esta espécie tem ação citotóxica, sendo produzida e liberada por macrófagos. É capaz de oxidar e/ou nitrar várias biomoléculas, v.g. tióis, protéicos ou não, diversos aminoácidos, lipídeos e DNA; tem, pois, ação citotóxica contra bactérias, protozoários e células de mamíferos, participando de vários processos patológicos como: câncer, processo inflamatório crônico, aterogênese, etc^{13,14}.

No processo de lipoperoxidação, ficou demonstrado que a concentração de NO^* é fator preponderante na determinação do seu papel, ou seja, com baixos fluxos de NO^* , há oxidação lipídica, devido à formação de peroxinitrito (ONOO^-); por outro lado, o seu excesso promove a inibição da oxidação, de vez que conduz a reações de terminação entre NO^* e radicais de lipídeos (LOO^*)^{15,16}.

2.4 *Corchorus olitorius*, ácidos corcóricos e inibição da sintase de NO induzível (iNOS).

Estudos realizados com extratos das folhas da espécie de *Corchorus olitorius* L. (*Tiliaceae*), conhecida no Japão como “moroheiya” e consumida na alimentação (figura 5), demonstraram, através de triagem fitoquímica, a presença de ácidos graxos como novos constituintes bioativos, com efeito na inibição da produção de NO, induzida por lipopolissacarídeo (LPS), em cultura de macrófagos de peritônio de rato.

Figura 5- *Corchorus olitorius* (*Tiliaceae*)

Ácidos corcóricos A-F e (9*S*,12*S*,13*S*)-triidróxi-10*E*-octadecenoato de metila, foram isolados e caracterizados ¹⁷ (figura 6).

Ácido corcórico A

R=H
R=CH₃

Ácido corcórico B

R=H
R=CH₃

Ácido corcórico C

R=H
R=CH₃

Ácido corcórico D

R=H
R=CH₃

Ácido corcórico E

R=H
R=CH₃

Ácido corcórico F

R=H
R=CH₃

(9*S*,12*S*,13*S*)-triidróxi-10*E*-octadecenoato de metila

Figura 6 - Constituintes isolados da fração menos polar de *Corchorus olitorius*.

Foi descrita a atividade inibitória da NO sintase (iNOS) na produção de óxido nítrico, induzida por LPS, em cultura de macrófagos de peritônio de rato, nos ácidos corcóricos A, B, C, que possuem na sua estrutura a função trienona (figura 6, tabela 2) ¹⁷.

Tabela 2 - Inibição (%) da produção de NO em macrófagos de peritônio de rato pelos ácidos corcóricos A, B, C e F, ácido azelaico e ácido *trans*-3-dodecenóico.

	Concentração (μM)				
	1	3	10	30	100
Acido corcórico A	10,0±4,7	14,2±3,8	14,0±2,5	14,7±6,8	56,2±10,3**
Ácido corcórico B	3,7±1,4	13,3±4,2	14,5±2,5**	35,8±3,3	57,7±2,2**
Ácido corcórico C	1,2±2,3	4,2±3,2	8,6±4,7	30,7±6,6	60,7±2,4**
Ácido corcórico F	2,4±2,2	1,3±1,8	1,7±2,5	7,9±4,9	16,4±8,8
Ácido azelaico	3,1±2,9	3,8±0,6	12,0±2,3	14,3±6,6	17,4±3,0*
Acido <i>trans</i> -3-do-decenóico	-1,3±5,6	0,2±3,1	-2,5±2,7	1,7±5,0	13,3±5,6

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, $n=4$

Esses compostos não possuem atividade citotóxica para os macrófagos, na concentração em que exibiu atividade inibitória. Uma vez que a produção de NO está envolvida nos processos inflamatórios, na resposta imunológica, formação da placa de ateroma e no choque induzido por endotoxinas, a utilização desses ácidos graxos pode ser efetiva na terapêutica antiinflamatória, na prevenção da aterogênese e no choque toxêmico ¹⁷.

CAPÍTULO III

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.0 Resultados e Discussão

As rotas sintéticas propostas e adotadas no presente trabalho consistem em várias abordagens, provenientes de diferentes metodologias sintéticas, visando a síntese total do produto natural ácido corcórico B.

Deste modo, cada abordagem será feita separadamente com sua respectiva discussão.

3.1 Utilização do L-(-)-tartarato de dietila e ácido subérico, precursores do fragmento A do ácido corcórico B.

A retrossíntese proposta para o ácido corcórico B (esquema 2), conduz a dois fragmentos-chave, quais sejam: um α cetoaldeído (fragmento A) e um sal de fosfônio ou fosfonato (fragmento B).

Esquema 2

Para a síntese do fragmento A, partiu-se do L-(-)-tartarato de dietila e do ácido subérico (octanodióico), ambos comercialmente disponíveis (esquema 3).

Esquema 3

Inicialmente, procedeu-se a cetalização do L-(-)-tartarato de dietila (**1**), tratando-se este com 2,2-dimetóxi propano em presença de quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno-sulfônico, obtendo-se o acetonídeo (**2**). Em seguida, **2** foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano, obtendo-se o diol (**3**) (esquema 4).^{18,19}

Esquema 4

A monobenzilação do diol (**3**), foi feita com cloreto de benzila, em presença de hidróxido de sódio e dimetilsulfóxido (DMSO). A formação de dimetil sódio, a partir de hidróxido de sódio em DMSO, bem como a utilização de proporção estequiométrica de cloreto de benzila, garantiram o sucesso da monobenzilação²⁰. A oxidação do derivado monobenzilado (**4**) com cloreto de oxalila (COCl)₂ em DMSO a -78 °C (Swern), conduziu ao aldeído (**5**)²¹ (esquema 5).

Esquema 5

i. DMSO, NaOH, BnCl, t.a., 2 h (64 %); ii. (COCl)₂ (1,2 equiv.)/ CH₂Cl₂, DMSO (1,6 equiv.) - 78 °C/ CH₂Cl₂ Et₃N (5,0 equiv.) /CH₂Cl₂ (83 %)

Para a preparação do sal de fosfônio (**9**) (esquema 9), inicialmente esterificou-se uma das carboxilas do ácido subérico **6** (octanodióico), utilizando-se quantidade equimolar de metanol, obtendo-se o monoéster do ácido subérico (**7**)^{22,23} (esquema 6).

Esquema 6

i. MeOH, H₂SO₄, refluxo 5 h (50%)

A reação de descarboxilação-halogenação do suberato de monometila através da reação de Hunsdicker, (que utiliza óxido mercúrico em proporção estequiométrica), resultou no 7-bromo heptanoato de metila (**8**)²². O sal de fosfônio (**9**), foi obtido reagindo-se por cerca de 20 h sob refluxo o haloéster (**8**) com trifenilfosfina (quantidade equimolar) em benzeno anidro^{24,25}. Devido ao fato de (**9**) ser um éster de cadeia alquílica longa, encontrou-se dificuldade na sua cristalização.

Esquema 7

i. HgO/CCl_4 , Br_2 , refluxo, 6 h (50 %); $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, C_6H_6 anidro, refluxo, 20 h (50%)

O esquema 10, propõe a síntese do fragmento A do ácido corcórico B, a partir dos intermediários **5** e **9** (esquemas 5 e 7). Através da reação de olefinação de Wittig entre os intermediários, seria obtido composto **10**, que após hidrogenação catalítica da ligação dupla formada, seguida de hidrólise do cetel com ácido *p*-tolueno-sulfônico, conduziria ao triol **11**. A epoxidação de **11**, utilizando carbonato de cálcio e a proteção da hidroxila remanescente com cloreto de benzoíla, resultariam no epóxido **12**. A abertura deste, com ácido perclórico e carbonato de metila, seguida de oxidação com acetato de chumbo, conduziria ao aldeído **13**. A subsequente desproteção e oxidação da hidroxila deste aldeído resultaria, finalmente, no fragmento A do ácido corcórico B (**14**). Entretanto, a reação entre **5** e **9** não ocorreu, apesar das várias mudanças das condições reacionais, inviabilizando a continuação da síntese do fragmento A por esta rota. A primeira tentativa utilizou como base *n*-BuLi e THF como solvente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, não havendo formação da ilida esperada. Aumentou-se então a temperatura para $0\text{ }^\circ\text{C}$, e novamente não houve reação. Além disso, testaram-se diversos pares base/solvente, *v.g.*, LDA/THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, metóxido de sódio/metanol, metóxido de sódio/benzeno anidro, metóxido de sódio/DMF, não se obtendo, em nenhuma destas tentativas, o resultado desejado.

Esquema 8

i. BuLi/THF, -78°C ; ii. a) H_2 , Pd/C, MeOH, b) TsOH; iii. a) TsCl (1,1 equiv.), piridina, 0°C , b) K_2CO_3 , MeOH, c) BzCl, piridina; iv. a) HClO_4 b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , -40°C .

3.2 Abordagem sintética utilizando sulfóxido quiral e acoplamento cruzado catalisado por paládio (reação de Stille).

A obtenção dos sulfóxidos quirais e a alta capacidade de indução quiral exercida pelo grupo sulfinila, bem como sua conversão em aldeído, através do rearranjo de Pummerer, faz da sua utilização uma alternativa atraente em síntese de produtos naturais ²⁶.

A maneira mais usual de obtenção de sulfóxidos quirais, tem sido a reação de sulfinatos quirais com reagentes de Grignard, conhecida como síntese de Andersen, que consiste na substituição nucleofílica de um sulfinato diastereomericamente puro (ou enriquecido de um dos diastereômeros) com um reagente de Grignard, ou outros compostos

organometálicos. A reação de Andersen procede com inversão total de configuração do enxofre (Mislow et al.)^{27,28}

O método corrente para a obtenção de β -ceto sulfóxidos é a acilação de carbânions α -sulfinila com nitrilas, ésteres carboxílicos ou cloretos de ácidos²⁹. A transformação mais importante dos β -ceto sulfóxidos é a sua redução a β -hidróxi sulfóxidos (esquema 9)^{30,31,32}.

Esquema 9

A razão diastereomérica dos produtos obtidos da redução, depende do agente redutor usado, como pode ser visto na tabela 3³⁰.

Tabela 3 – Redução de β -ceto sulfóxidos com diferentes hidretos.

Ar	R	Proporção de produto ($\text{R}_\text{C}, \text{R}_\text{S}$):($\text{S}_\text{C}, \text{R}_\text{S}$)			
		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-Pyr	<i>p</i> -Tol	44:56	56:44	0:100	44:56
2-Pyr	<i>p</i> -Tol	52:48	63:37	0:100	50:50

Nas reduções com DIBAL, uma espécie associada ($\text{Al}-\text{O}=\text{S}$) é pré-formada; a transferência intramolecular de hidreto, ocorre através do estado de transição tipo cadeira, responsável pela alta estereosseletividade (esquema 10).

Esquema 10

A redução com DIBAL na presença de $ZnCl_2$ ocorre com diastereosseletividade oposta àquela em que se usa apenas DIBAL. Este efeito deve-se à formação de quelato entre o zinco e os átomos de oxigênio do β -ceto sulfóxido, que adota uma conformação de meia-cadeira, passando por um estado de transição mais estável tipo cadeira, havendo a transferência do hidreto intermolecularmente. A quelação incompleta, devido à associação do nitrogênio piridínico com o $ZnCl_2$, é responsável pela pequena estereosseletividade, quando o substituinte $Ar=Pyr$ (tabela 3, esquema 11)^{30,31,32}.

Esquema 11

O esquema 12 apresenta a retrosíntese do fragmento A (ácido corcórico B).

Esquema 12

A proposta de síntese do fragmento A dos ácidos corcóricos A e B, a partir do rearranjo de Pummerer de um β -ceto sulfóxido, reduz o número de etapas, quando comparado com a abordagem anteriormente feita com derivados do ácido tartárico (esquema 13).

Esquema 13

i. MeOH, Amberlyst®, refluxo (*overnight*). ii. (+)-(*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido, LDA, THF, -78 °C. iii. DIBAL, THF, -78 °C. iv. **TBSCl**, DMF, t.a. (*overnight*). v. a) TFAA, 2,6-lutidina, MeCN, 0°C, 1 h, b) NaHCO₃, t.a., 3 h.

Procedeu-se a esterificação do ácido azelaico (15) com metanol em presença de resina de troca iônica (esquema 14), obtendo-se o seu diéster metílico 16.

Esquema 14

i. MeOH, Amberlyst® 15 (75 %)

Preparou-se o (+)-(*R*)-metil *p*-tolil sulfóxido (**19**), a partir da reação de Grignard do iodeto de metil magnésio com o (*S*)-*p*-tolueno sulfinato de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-mentila (**18**). Este por sua vez foi obtido da esterificação do cloreto do ácido *p*-tolil sulfínico com (-)-mentol (**17**), que conduziu à formação de uma mistura diastereomérica. A fim de deslocar o equilíbrio no sentido da formação do (*S*)-*p*-tolueno sulfinato de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-mentila (menos solúvel), procedeu-se a cristalização da mistura em acetona a -20 °C, acrescentando algumas gotas de ácido clorídrico. (esquema 15)³³.

Esquema 15

A acilação do carbânion α -sulfinila, obtido pelo tratamento de (+)-(R_S) metil *p*-tolil sulfóxido **19** com LDA, com o diéster metílico do ácido azeláico (**16**), resultou no β -ceto sulfóxido **20** (esquema 16).

Esquema 16

i. a) LDA, THF -78 °C, b) diéster metílico do ác. azeláico, (27 %)

A síntese do fragmento A (ácido corcórico B) por esta rota sintética, apesar do baixo rendimento de **20** (ca., 27 %), possui a vantagem de envolver menor número de passos reacionais em relação à abordagem anterior.

A reação de Pummerer entre um sulfóxido e anidrido trifluoroacético a 0 °C e subsequente hidrólise sob condição branda, oferece vantagem sobre o método de conversão de sulfóxidos em α -acetóxi sulfetos por refluxo em anidrido acético, pois sulfóxidos sensíveis a altas temperaturas, podem sofrer β -eliminação (esquema 17)³⁴

Esquema 17

Esquema 18

O rearranjo de Pummerer de **20**^{35,36,37}, resultaria no α -ceto aldeído (fragmento A do ácido corcórico B) **14** (esquema 18), o qual mediante reação de olefinação (Wittig ou Horner) com o fragmento B (esquema 2), conduziria ao ácido corcórico B. Contudo, não foi feita a preparação de **14**, antes da consecução do fragmento B, em virtude de os α -ceto aldeídos serem instáveis.

A redução de **20** com DIBAL, resultou no β -hidróxi sulfóxido **21**. A proteção de **21** a com cloreto de *tert*-butil-dimetilsilano conduziu ao sulfóxido **22**³⁸, precursor do fragmento A (ácido corcórico A) (esquema 13), o qual pelo mesmo motivo acima não foi submetido ao rearranjo de Pummerer.

Deste modo, a síntese foi conduzida, no sentido da obtenção do fragmento B, testando-se para isto algumas propostas sintéticas.

Nas rotas testadas com a finalidade de construção do sistema trienona do ácido corcórico, fez-se a opção pela reação de Horner³⁹, ao invés da reação de Wittig clássica, pois a utilização de fosfonatos, em lugar de sal de fosfônio, têm as seguintes vantagens: facilidade de isolamento do produto, pois o subproduto da reação de Horner é um fosfato que é hidrossolúvel, não havendo necessidade de separação do fosfinóxido formado na reação de Wittig clássica, e predominância do isômero com configuração **E**, em detrimento da formação da mistura **Z/E** (reação de Wittig), no caso de o sal de fosfônio não possuir um grupo (posição β ao fósforo) estabilizador da sua respectiva ilida. Deste modo, a síntese do sistema dienol (fragmento B) funcionalizado como fosfonato, foi planejada conforme esquema 19.

Esquema 19

i. $\text{P}(\text{OEt})_3$, C_6H_6 , refluxo, 2 h; ii. LDA, THF; iii. NBS, CCl_4 , $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2$; iv. $\text{P}(\text{OEt})_3$, C_6H_6 , refluxo; v. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$.

A reação do brometo de crotila (**23**) com fosfito de trietila em benzeno anidro sob refluxo (reação de Michaelis-Arbusov)⁴⁰ resultou no fosfonato **24**, o qual, seria tratado com o α -ceto butiraldeído (**25**), resultando na dienona **26**. Após a bromação alílica de **26** com NBS⁴¹, o brometo obtido seria transformado no respectivo fosfonato e em seguida, por redução com hidreto de alumínio e lítio, no fosfonato **27** (fragmento B).

Entretanto, esta rota provou ser inviável, pelo fato de não se ter obtido o α -ceto butiraldeído (**25**) (esquema 20), a ser utilizado na reação de olefinação de Horner com o fosfonato **24**.

A tentativa de obtenção do α -ceto butiraldeído (**25**) consistiu na reação entre carbânion α -sulfinila, obtido da reação de (+)-(*R*_S)-metil *p*-tolil sulfóxido **19** com LDA, com o éster metílico do ácido propanóico, resultando no β -ceto sulfóxido **28**. No entanto, a subsequente reação de Pummerer que deveria fornecer **25**, falhou.

Esquema 20

i. a) LDA, THF -78°C , b) propanoato de metila, ii. TFAA, 0°C ; ii. $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

Assim sendo, foi feita outra proposta para a obtenção de **27**, envolvendo a reação do crotonaldeído (**29**) com fosfonoacetato de trietila (**30**) (esquema 21). O dieno éster **31** formado, seria convertido no brometo alílico **32** e sucessivamente no fosfonato **33**. A reação de **33** com brometo de etil magnésio, em presença de trietilamina, garantiria a formação do correspondente derivado cetônico, o qual seria finalmente reduzido com hidreto de alumínio e lítio, fornecendo o fragmento B (**27**)⁴².

Esta rota falhou em decorrência de a bromação com NBS ser de natureza radicalar, interagindo com o sistema conjugado do dieno éster **31**⁴⁴.

Esquema 21

i. LDA, THF 0°C; ii. NBS, CCl₄, (C₆H₅CO)₂ iii. P(OEt)₃, C₆H₆, refluxo; iv. EtMgBr, Et₂O, Et₃N, -30 °C; v. LiAlH₄, THF, refluxo.

Deste modo, para a síntese do fragmento B, foram abandonadas as tentativas de construção do sistema conjugado, através da reação de Horner-Wittig (esquemas 19 e 21).

As propostas acima, visando a síntese do fragmento B, foram então substituídas pela metodologia de acoplamento cruzado catalisado por paládio, utilizando compostos organo-estanho (reação de Stille)^{43,44,45}. Esta nova proposta envolveu inicialmente a reação de Stille entre o iodeto vinílico **34** e a estanana vinílica **35** (esquema 22), gerando o sistema diênico conjugado com estereoquímica definida (*E,E*).

Esquema 22

Os reagentes organo-estanho são compostos organometálicos relativamente estáveis ao ar e à umidade, bem como podem ser facilmente purificados e estocados. Uma vez que não reagem facilmente com a maioria dos grupos funcionais, o uso de grupos protetores é quase sempre desnecessário, dando-lhes preferência a processos que utilizam outros organometálicos. Apesar de necessitar de altas temperaturas (igual ou acima de 100 °C), a utilização de diferentes ligantes no catalisador de paládio, como também a adição de sal de cobre (I), têm solucionado a questão da baixa reatividade^{46,47}.

O ciclo catalítico, proposto para a reação de Stille, consiste em três etapas: uma adição oxidativa, uma transmetalção e eliminação redutiva, que seguem o princípio geral para acoplamentos cruzados, catalisados por metais de transição (esquema 23).

Esquema 23

Na maioria dos processos de adição oxidativa, envolvendo catalisadores Pd-fosfina, certos complexos Pd(0)-fosfina estão envolvidos como espécies ativas na formação de complexo π com haletos orgânicos. Existe uma interação sinérgica concertada, através de complexação de espécies contendo Pd com haletos insaturados (arila, alquenila, alquinila e haletos de acila), e interação com a ligação carbono-halogênio, procedendo assim a retenção de configuração. Para que haja a interação, incluindo ambos complexação e interação frontal, com a ligação carbono-halogênio, complexos ativos de Pd devem dispor de dois orbitais vazios e de dois orbitais preenchidos por elétrons não-ligantes (esquema 24).

Esquema 24

No estágio inicial da adição oxidativa com haletos insaturados, a dupla interação sinérgica, parece ser consistente com as observações, ou seja complexação do tipo π - $\text{S}_\text{N}2$ intramolecular.

Para a etapa de transmetalção, é largamente aceita a formação de ligações σ de núcleo centrado, promovidas pelos orbitais vazios de um ou de ambos os metais participantes do processo. No esquema 25, vê-se um caso geral para metais que possuam um orbital vazio.

Esquema 25

Quando se utiliza um catalisador como Pd (II), há uma rápida redução pela estanana a complexo de Pd (0), e a espécie contendo Pd (0) resultante entra no ciclo catalítico. O catalisador pode ser introduzido diretamente como Pd (0). A diferença na velocidade de reação e no rendimento depende menos do estado de oxidação inicial do Pd no catalisador, do que da natureza dos ligantes e da relação estequiométrica entre estes ligantes e o paládio. A vantagem de se utilizar a reação de Stille está no fato de ela ser régio- e estereoespecífica para a construção de sistemas conjugados, dependendo para isto da estereoquímica da estanana vinílica e do eletrófilo utilizados (iodeto vinílico).'

Para a preparação da estanana vinílica **35**, termodinamicamente mais estável, inicialmente, fez-se a reação de hidroestanilação radicalar do álcool acetilênico **37** (3-hidróxi-pentino), utilizando-se um pequeno excesso do hidreto de tributil estanho (1,3 equiv.) (esquema 26)^{48,49,50,51,52}.

Esquema 26

Para preparar o iodeto vinílico **34** (esquema 22), existem dois métodos possíveis, um que utiliza a reação de hidrozirconação de acetilenos com Cp₂Zr(Cl)H, seguida de clivagem com iodo (esquema 27), e outro em que se processa a clivagem direta com iodo da ligação vinil estanho, em solução de diclorometano à temperatura ambiente, seguida de tratamento com solução concentrada de fluoreto de potássio^{53,54,55}.

Esquema 27

A reação de clivagem da ligação vinil estanho tem como sub-produto, o haleto de tributil estanho, no presente caso o iodeto de tributil estanho, o qual por ser solúvel em solventes orgânicos apolares, dificulta o seu isolamento e separação do iodeto vinílico desejado. Assim, o uso de fluoreto de potássio converte o iodeto de tributil estanho em fluoreto de tributil estanho, insolúvel em solvente orgânico apolar e portanto facilmente separado. Este procedimento foi adotado na preparação do iodeto vinílico **34** a partir do álcool propargílico (esquema 28)⁵⁶.

Esquema 28

i. Bu_3SnH (1,3 equiv.), AIBN, 80 °C; ii.a) I_2 , CH_2Cl_2 , t.a.; b) sol. saturada de KF.

Procedeu-se o acoplamento da estanana vinílica (**35**) com o iodeto vinílico (**34**), obtendo-se o (*E,E*)-1,6-diidroxi-2,4-octadieno (**36**) (esquema 23). Este, após tosilação e posterior iodação, deveria ser transformado no fosfonato correspondente (**27**) (esquema 29)^{57,58,59}.

Esquema 29

i. Pd[(C₆H₅)₃P]₄, DMF, t.a., 3 h; ii. Fe⁺³-montmorilonita, TsOH, 1,2-dicloroetano, 80 °C, 1 h; iii. NaI, Me₂CO, t.a.; iv. P(OEt)₃, refluxo.

Entretanto, ao tentar fazer a tosilacão seletiva da hidroxila primária, com ácido *p*-tolueno-sulfônico em presença do catalisador Fe⁺³-montmorilonita⁶⁰, ao invés do composto **39** (esquema 30), houve a formação de um material de coloração escura e de aspecto viscoso, indicando uma provável interação do ácido *p*-tolueno-sulfônico com as ligações duplas conjugadas, sugerindo que esta reação é válida apenas para dióis saturados.

Esquema 30

Para solucionar o problema da proteção seletiva das hidroxilas em **36**, foi proposto, e feito com sucesso, o acoplamento (reação de Stille) entre a estanana **41**, obtida de **35** através da proteção com TBSCl, e o iodeto vinílico **34**, levando ao dienodiol **42** (esquemas 31 e 32)⁶¹.

Esquema 31

Esquema 32

Entretanto, todas as tentativas de substituir a hidroxila primária livre de **42** por iodo, seja por tosilação prévia, seguida de iodação com iodeto de sódio, seja por iodação direta com iodeto de trimetilsilila (TMSI) falharam (esquema 33)^{62,63,64}.

Esquema 33

Deste modo, optou-se por inverter a funcionalização dos fragmentos A e B, ou seja no fragmento A, ter-se-á a função fosfonato (**45**) e no fragmento B a função aldeído (**46**) (esquema 34), necessários para a obtenção do ácido corcórico B protegido (**47**).

Esquema 34

O aldeído **46** (esquema 35), foi obtido através da oxidação de Swern da hidroxila livre do dienodiol **42**²¹.

Esquema 35

i. (COCl)₂ (1,2 equiv.)/ CH₂Cl₂, DMSO (1,6 equiv.) -78 °C/ CH₂Cl₂ Et₃N (5,0 equiv.) /CH₂Cl₂

Assim, a alternativa de se sintetizar o α -ceto aldeído **14** (esquema 18) através do rearranjo de Pummerer do β -ceto sulfóxido **20**, foi abandonada, devido ao fato de se poder preparar, em três passos, o seu correspondente

fosfonato **45** (esquema 36)^{65,66,67,68}. Deste modo, utilizando-se cloreto de oxalila (2 equiv.) em diclorometano, preparou-se a partir do mono éster metílico do ácido azeláico **48**, o seu correspondente cloreto de ácido **49**. A reação entre **49** e o derivado de lítio do dietilmetilfosfonato, resultou no fosfonato **45**. A síntese do fragmento A por esta via, apresenta, como limitação, o baixo rendimento. Entretanto, como esta alternativa reduz significativamente o número de passos reacionais, em comparação com a abordagem que utiliza sulfóxido quiral, optou-se por esta rota.

Esquema 36

i. (COCl)₂, CH₂Cl₂, t.a.; ii. dietilmetilfosfonato, LDA, THF, -78 °C (20 %).

A vantagem de se introduzir a função fosfonato no fragmento A, ao invés de fazê-lo no fragmento B, está no fato de poder-se ter uma carbonila em posição β ao grupo fosfonato, garantindo a olefinação de Horner, por estabilizar a ilida formada. A outra vantagem está na diminuição do número de passos reacionais na síntese do fragmento A, aumentando assim o rendimento final da síntese do ácido corcórico B.

Visando melhorar o rendimento da reação de Stille para a obtenção do composto **42** (esquema 32), optou-se novamente pela inversão de

funcionalidade da estanana **41**, que foi convertida no respectivo iodeto vinílico **50** (esquema 37).

Esquema 37

i. a) TBSCl, DMF, t.a., b). I₂. CH₂Cl₂, t.a., c) sol. saturada de KF.

A utilização do iodeto vinílico **50** bem como a substituição do catalisador Pd[(C₆H₅)₃P]₄ [tetra trifenilfosfinil paládio (0)] por acetilacetionato de paládio (II), resultou no produto **42** (esquemas 32 e 38). Apesar de os catalisadores que contêm Pd (II) em geral favorecerem a formação do produto de homo-acoplamento em detrimento do produto de acoplamento cruzado (**42**), como pode ser visto no ciclo catalítico para a reação de Stille (esquema 23). A substituição do catalisador de Pd (0) por Pd (II), aumentou o rendimento de **42** (94%), em virtude de os iodetos vinílicos reagirem pouco na presença de catalisadores que tenham como ligantes fosfanos, como por exemplo o catalisador Pd[(C₆H₅)₃P]₄.

Esquema 38

Contrariamente ao desejado, a reação de Horner-Wittig entre o β-ceto fosfonato **45** e o aldeído, não ocorreu, recuperando-se integralmente os dois compostos de partida. A presença de hidrogênios em posição α à carbonila,

associado ao fato de o aldeído em questão possuir baixa reatividade, deve ter ocasionado o insucesso da reação (esquema 34).

Desde 1953, foram propostos cerca de oito mecanismos para a reação de Wittig. A proposta mais aceita consiste em um ataque nucleofílico por parte do carbânion da ilida ao carbono carbonílico (aldeído ou cetona) para formar as betaínas, conduzindo aos intermediários oxafosfetano, e posterior decomposição destes últimos nos produtos (alcenos e fosfinóxido) (esquema 39).

Esquema 39

No esquema 39, está apresentado o mecanismo da reação de Wittig entre um aldeído e uma ilida estabilizada, salientando a importância do grupo ativante na posição β (carbonila), responsável pela estabilização da ilida. A estereosseletividade na formação do alceno *trans* (*E*) é atribuída à decomposição preferencial da betaína (intermediário) na configuração *treo* em relação ao de configuração *eritro*. Assim, no isômero *treo* há menos

interferência para a estabilização conjugativa da ligação dupla que está sendo formada, conduzindo majoritariamente ao alceno (*E*) (esquema 40).

Esquema 40

A outra tentativa feita foi a reação de Wittig entre o aldeído **46**, e a ilida (**54**), resultante da reação de transilidação entre a ilida (2 equiv.) trifenilmetilenofosforana (**52**) e o cloreto do ácido azeláico monometilado **49**⁶⁹ (esquema 41). O mecanismo da reação de transilidação^{70,71}, consiste na reação rápida entre a (ilida) **52** e o cloreto de ácido (**49**). Inicialmente é formado o sal de fosfônio **53**, o qual é transformado na ilida correspondente **54**, através da reação com o segundo equivalente da ilida **52** presente no meio reacional.

Esquema 41

i. *n*-BuLi (2 equiv.), THF, t.a.

O produto esperado, ácido corcórico B protegido (**47**) foi inicialmente obtido com baixo rendimento (5 %), havendo recuperação do aldeído **46** após cromatografia em coluna (*flash*) com gel de sílica, eluída com acetato de etila:hexano (1:4). O baixo rendimento da reação, pode ser atribuído à baixa eletrofilicidade do carbono carbonílico do aldeído **46**, devido a sua interação com o sistema de ligações duplas conjugadas (esquema 41), bem

como à baixa reatividade relativa da ilida (**54**) estabilizada pela carbonila na posição β , necessária para garantir a estereoquímica *E* da ligação dupla formada.

Aumentou-se o rendimento para 32 %, deixando a mistura reacional sob agitação constante em refluxo por uma noite.

Após a obtenção de **47**, foram feitas três tentativas de desproteção da hidroxila, através da clivagem da ligação Si-O.

A formação de éteres de silício é a maneira mais freqüente de se fazer a proteção da função álcool. A grande vantagem está no fato de sua reatividade poder ser modulada (tanto na sua formação, quanto na sua clivagem), pela escolha dos substituintes do átomo de silício. A reduzida basicidade do átomo de oxigênio ligado ao silício, pode favorecer o curso de reações mediadas por ácidos de Lewis, ajudando na desproteção seletiva.^{72,73} Uma característica que torna comum o uso de éteres de silício como grupo de proteção é a facilidade de sua clivagem por íon fluoreto, devido ao fato de a ligação entre o flúor e o silício ser mais forte do que com o carbono (Si-F é maior 30 Kcal/mol em relação a Si-C).

Na primeira tentativa, usou-se o método clássico de desproteção de éteres de silício com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF)⁷⁴. Houve a decomposição da molécula, não fornecendo o produto esperado. Optou-se então por um outro método de desproteção com fluoreto, utilizando trifluoreto de boro eterato (BF₃.Et₂O) em acetonitrila, porém o resultado foi indêntico ao anterior⁷⁵. Abandonou-se então o uso de fluoreto, partindo-se para a desproteção em condições ácidas. Utilizou-se a mistura de ácido fórmico, THF e água (1:6:3). Após 5 h sob agitação constante à temperatura ambiente e acompanhamento por cromatografia em camada delgada, não forneceu resultado diferente dos dois métodos anteriores.

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO DE DADOS **ESPECTROSCÓPICOS**

4.0 Discussão de dados espectroscópicos⁷⁶

4.1 Dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C para a estanana vinílica (35), bem como para o seu correspondentes iodeto vinílico (50)⁵¹.

O valor da constante de acoplamento (J_{12}) de 19 Hz para a estanana vinílica (35), evidenciou que se trata do estereoisômero *E*, uma vez que o valor de J para a estanana (*Z*) derivada do álcool propargílico, encontra-se em torno de 12,8 Hz.

Figura 7- Régio- e estereoisômeros, resultantes da hidroestanilação radicalar de pentin-3-ol.

Após conversão da estanana vinílica (35) em seu correspondente iodeto (50), verificou-se que o valor de J é igual a 14,3 Hz. Este valor da constante de acoplamento é uma prova adicional para a confirmação da manutenção da estereoquímica *E*, pois o valor da constante de acoplamento para o iodeto vinílico *Z* deve ser de aproximadamente 7,6 Hz, tendo como modelo o derivado proveniente do álcool propargílico (tabela 4).

Na tabela 4, encontram-se os valores de deslocamentos químicos de RMN ¹H, ¹³C e constantes de acoplamento dos estereoisômeros e do régioisômero resultantes da hidroestanilação do álcool propargílico, bem como de seus respectivos iodetos vinílicos.

Com relação aos valores de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C , não existe diferença significativa entre as estereoisômeros *E* e *Z*, provenientes do álcool propargílico.

Tabela 4-Dados de RMN ^1H e ^{13}C para $\text{RC}^1\text{H}_1=\text{C}^2\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$

	R	H ₁	H ₂	J ₁₂	J ₂₃	C ¹	C ²	C ³	Bu ₃ Sn			
		(ppm)	(ppm)	(Hz)	(Hz)			(ppm)				
	-	5,89	5,3	-	-	154,8	122,8	69,2	29,2	27,4	13,7	9,6
(<i>Z</i>)	Bu ₃ Sn	6,07	6,69	12,8	5,8	146,6	131,2	66,0	29,3	27,4	13,7	10,7
(<i>E</i>)	Bu ₃ Sn	6,19	6,19	19,1*	4,0	147,3	128,2	66,2	29,2	27,4	13,7	9,5
(<i>Z</i>)	I	6,36	6,49	7,6	5,6							
(<i>E</i>)	I	6,40	6,71	14,5*	5,4							

4.2 Dados espectroscópicos de RMN ^1H e fragmentação de massas do (*E,E*)-1-hidróxi-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadieno (**42**)^{76,77,78}

Figura 8 - Interações entre os hidrogênios olefínicos de **42**

O sinal correspondente ao hidrogênio carbinólico (H5) apresenta-se como um duplo triplete em 4,1 ppm ($J = 6,4$ Hz), devido ao seu acoplamento com H4 e os hidrogênios metilênicos. O sinal referente ao hidrogênio olefínico H4 apresenta-se como um duplo duplete em 5,6 ppm ($J = 6,2, 14,4$ Hz), devido ao seu acoplamento com H3 e H5. O aparecimento no espectro de dois grupos de sinais (multipletos) correspondentes aos hidrogênios H1, H2 e H3, conduz à inferência acerca das possíveis multiplicidades e deslocamentos químicos para os mesmos. Assim, para o hidrogênio H1, esperar-se-ia um sinal com multiplicidade correspondente a um duplo triplete

em 5,7 ppm. E o multipeto em 6,1 ppm devido ao valor da integral correspondente a dois hidrogênios, corresponderia aos hidrogênios H2 e H3, os quais deveriam se apresentar como dois duplos dupletos.

No espectro de massas (EM-IE) observaram-se os seguintes fragmentos m/z 256 (íon molecular); m/z 238 ($M^+ - H_2O$); 227 ($M^+ - C_2H_5$); m/z 75 (pico base) $[Si(CH_3)_2C(CH_3)_3]^+$ (esquema 42)⁷⁹.

Esquema 42

4.3 Dados espectroscópicos do (*E,E*)-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadienal (46)^{79,80,81}.

Figura 9 - Interações entre os hidrogênios olefínicos de 46

O sinal correspondente ao hidrogênio carbinólico (H5) apresenta-se como um duplo tripleto em 4,2 ppm ($J = 5,3$ Hz), devido ao seu acoplamento com H4 e os hidrogênios metilênicos. O sinal referente ao hidrogênio olefínico H4 apresenta-se como um duplo duplete em 6,2 ppm ($J = 5,2, 15,2$ Hz), devido ao seu acoplamento com H3 e H5. Em 6,1 ppm, encontra-se um duplo duplete correspondente a H1 ($J = 8,0, 15,3$ Hz), resultante do acoplamento com o hidrogênio carbonílico. O duplo duplete encontrado em 6,4 ppm, corresponde ao hidrogênio H3 ($J = 10,9, 15,1$ Hz). O duplo duplete ($J = 10,8, 15,2$ Hz) situado em 7,1 ppm, pertence ao hidrogênio H2. Foi encontrado um duplete em 9,5 ppm (1H, $J = 8,0$ Hz), correspondente ao acoplamento do hidrogênio carbonílico com H1.

Figura 10 - Formas canônicas de **46**

A pequena diferença nos deslocamentos químicos, bem como da segunda constante de acoplamento nos duplos dupletos, deve-se à contribuição da forma canônica II (figura 10). Note-se que o deslocamento químico de H4 variou de 5,6 para 6,2 ppm ($\Delta\delta = 0,6$ ppm), após a transformação do álcool (**42**) ao aldeído (**46**), devido à menor densidade eletrônica resultante da conjugação das ligações duplas com a carbonila. A multiplicidade do sinal do hidrogênio H1 também foi modificada, passando de um duplo tripleto para um duplo duplete. O acoplamento de H1 com o hidrogênio carbonílico é confirmado através do valor de $J = 8$ Hz. O maior deslocamento químico atribuído a H2 (7,1 ppm), deve-se ao fato de ele estar na região de menor densidade eletrônica da molécula, em concordância com a explicação acima.

No espectro de massas (EM-IE) observaram-se os seguintes fragmentos m/z 55, resultante da cisão homolítica da ligação entre os carbonos C3 e C4 de **46**, seguida de transferência de radical hidrogênio e formação do íon estabilizado por ressonância (esquema 43).

A cisão heterolítica do grupo terc-butila ligado ao átomo de silício e a cisão homolítica da ligação C-O, resultaram no fragmento m/z 74 que é típico de éter de silício (esquema 43).

Esquema 43

O pico base m/z 185 corresponde à clivagem da ligação entre C4 e C5, seguida de perda de radical hidrogênio, esquema 44.

O fragmento m/z 125 é resultante da quebra da ligação C-O (M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃). A clivagem homolítica da ligação entre C6 e C7 conduz ao fragmento m/z 227 através da perda de C₂H₅ (M-29) (esquema 44).

Esquema 44

4.4 Dados espectroscópicos de RMN ^1H e fragmentação de massas para o composto (47), ácido corcórico B (protegido)^{20,76,77,78}.

Figura 11- Espectro de correlação homonuclear (COSY) do composto **47**.

Através do espectro de correlação homonuclear (COSY) (figura 11), foram feitas as atribuições dos hidrogênios do sistema conjugado de **47**, mediante as medidas das constantes de acoplamento (J), e estabelecimento das respectivas correlações.

Figura 12- Correlações entre os hidrogênios do sistema trienona de **47**.

Figura 13 – Desdobramento dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos de **47** (ampliação da região compreendida entre 7,4 e 5,6 ppm, RMN ^1H , 300 MHz/ CHCl_3)

Deste modo, para o sistema 10*E*,12*E*,14*E*-trien-9-ona (figura 13), têm-se as seguintes atribuições: o sinal referente a H-15, apresenta-se como um duplo duplete em 6.0 ppm ($J = 5,8, 15,4$ Hz), decorrente do seu acoplamento com H-14 e H-16. Em 6,3 ppm, tem-se um duplete correspondente a H-10 ($J = 15,4$ Hz), evidenciando seu acoplamento com H-11. Em 6,4 ppm aparece um sinal decorrente da coalescência do que seriam dois duplos dupletos correspondentes a H-12 e H-14 (dd, $J = 10,9, 14,7$ Hz), evidenciados através do valor da integração. A presença de um duplo duplete em 6,7 ppm pertencente a H-13 ($J = 11,2, 15,1$ Hz), resulta do acoplamento com H-12 e H-14. O sinal encontrado em 7,3 ppm é um duplo duplete, pertencente a H-11 ($J = 11,0, 15,4$ Hz). Observa-se para o hidrogênio carbinólico um duplo tripleto em 4,2 ppm ($J = 5,7, 6,6$ Hz), o valor da sua constante de acoplamento confirma a sua interação com H-15. Para os 8 grupos metilenos, têm-se: 1,3-1,4 ppm (m, 4,5,6, CH_2), 1,6-1,7 ppm (m, 3,7,17,

CH_2), 2,4 ppm (t aparente, CH_2) e 2,6 ppm (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2). Em 3,7 ppm, encontra-se um simpleto correspondente a $-\text{COOCH}_3$).

No espectro de massas (EM-IE), observaram-se os seguintes fragmentos m/z 437 ($M + 1$), m/z 436 (M , íon molecular), m/z 407 ($M - \text{C}_2\text{H}_5$). O fragmento m/z 251 é resultante da cisão homolítica da ligação entre os carbonos C8 e C9 e fragmento m/z 173 da clivagem da ligação entre C-15 e C-16 (esquema 45).

Esquema 45

O rearranjo de McLafferty típico de ésteres, conduziu ao fragmento m/z 74 estabilizado por ressonância, o qual por perda de radical hidrogênio, resultou no íon radical m/z 73 (pico base)(esquema 46).

Esquema 46

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

5.0 Conclusão

A síntese total do ácido corcórico B realizada no presente trabalho é até o presente momento inédita na literatura indexada.

A utilização da reação de Stille na formação de 1,3-dienos, provou ser eficaz com respeito à régio- e estereosseletividade das insaturações, na obtenção da função trienona do ácido corcórico B. Todavia, a tentativa de olefinação de Wittig dos fragmentos A e B, não foi eficiente. Devido ao fato de tanto a metilideno fosforana **54**, obtida por transilidação, quanto o dienal **46** (esquema 41), serem estabilizados, o que sobretudo explica a baixa reatividade e conseqüente baixo rendimento da síntese.

Outrossim, faz-se necessário a escolha de uma metodologia alternativa para a desproteção da hidroxila (C-16).

Como perspectiva para futuras tentativas de síntese do ácido corcórico B, bem como de seus estereoisômeros (ácidos corcóricos A e C), propõe-se a utilização de organometálicos na síntese dos fragmentos A e B, pela versatilidade e garantia da régio- e estereosseletividade na construção da função trienona, bem como prescindir da proteção da hidroxila

CAPÍTULO VI

PARTE EXPERIMENTAL

6.0-Parte Experimental

6.1-Instrumentação

Foi utilizada a técnica cromatográfica em fase gasosa, para o monitoramento das reações, bem como para a verificação da pureza de alguns reagentes utilizados, sendo as análises realizadas em um cromatógrafo Hewlett-Packard GC-HP 6890, equipado com coluna capilar de fenilmetilsiloxana (DB-5), com 30 metros de comprimento, 0,32 milímetros de diâmetro, 0,25 μm de espessura de filme e detector de ionização em chama (FID).

Os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e de carbono (^{13}C), foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX-300, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como referência interna. Nas atribuições dos deslocamentos químicos em RMN ^1H , a multiplicidade é colocada entre parênteses (s=simpleto, d=duplete, t=tripleto, q=quadripleto e m=multiplete), o número de hidrogênios é deduzido através dos valores relativos das integrações dos picos e a constante de acoplamento (J) é expressa em Hertz. Acrescente-se que, quando houver coalescência dos picos, será usada a palavra aparente, para designar que não se trata da multiplicidade esperada, v.g. simpleto aparente (s aparente), ao invés de um duplete.

Os dados espectrais de massas foram obtidos pela técnica de impacto eletrônico (70 eV) em um espectrômetro de massas acoplado a cromatógrafo gasoso (CG/EM) Shimadzu modelo QP 5050 A, equipado com coluna capilar DB-5 (30,0 m X 0,25 mm X 0,25 μm).

Os dados espectrais de absorção no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho BOMEM-FTIR-MB da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Os solventes e reagentes utilizados foram purificados conforme procedimentos descritos na

literatura⁸⁰. O tetraidrofurano e o éter etílico foram refluxados e destilados de hidróxido de sódio e secados com sódio metálico, empregando-se como indicador benzofenona. Os solventes foram evaporados, utilizando-se rotaevaporador modelo Büchi B-480.

6.2 (-)-2,3-O-Isopropilideno-L-tartarato de dietila (2). Uma solução de L-(-)-tartarato de dietila (49,0 g, 237,9 mmol), 2,2-dimetóxiopropano (25 g, 267,3 mmol) e ácido *p*-tolueno-sulfônico (0,2 g, 1,05 mmol) em clorofórmio anidro (225 mL) foi aquecida sob refluxo, em presença de peneira molecular (4 Å) ativada, em um extrator de Soxhlet. Após 2,5 h, a reação foi interrompida. Adicionou-se carbonato de sódio e a mistura marrom, assim obtida, foi secada e filtrada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se 54,3 g (93%) de um óleo amarelo pálido (destilado a 120-125 °C, 5 mmHg, Kugelrohr). **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 1735, 1374, 1254, 1130, 1087. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 1,3 (6H, t, *J*= 7,0 Hz), 1,5 (6H, s), 4,2 (4H, q, *J*=7,0 Hz), 4,7 (2H, s). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 14,0 ; 26,3 ; 61,8 ; 76,6 ; 113,7 ; 169,6. **EM (IE) m/z (%):** 29 (80); 47(31); 59(21); 75(16); 76(89); 104(100); 133(45); 149 (0,3); 160(0,3); 207(0,2).

6.3 (+)-2,3-O-Isopropilideno-L-treitol (3). Uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (12,0 g, 325 mmol) em tetraidrofurano (THF) seco (160 mL), foi aquecida sob refluxo por 30 minutos em atmosfera inerte (N₂), com agitação magnética. A solução do acetnídeo (2) (29,7 g, 143,7 mmol), em THF (160 mL) foi adicionada, e depois de 1,5 h à t.a., a mistura foi aquecida

por mais 5 h, sob refluxo, com fluxo constante de nitrogênio e agitação vigorosa. Foi então resfriada a 0 °C e cuidadosamente foram acrescentados: água (10 mL); solução saturada de NaOH (20 mL) e água (10 mL). Após a remoção do sal (aluminato), o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e a solução secada com sulfato de magnésio. Obteve-se um óleo transparente (destilado à vácuo (Kugelrohr) a 190 °C, 5 mmHg; p.e. 88-90 °C, 0,02 mmHg^{20,21}), 16.5 g (86%). **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3382, 1379, 1234, 1067. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 1,4 (6H, s), 3,7 (4H, s aparente), 3,9 (2H, s aparente), 4,6 (2H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 26,6; 62,3; 78,9; 109,3. **EM (IE) m/z (%)**: 31(24); 43(71); 59(100); 69(20); 87(7); 113(2,4); 131(19); 147(32).

6.4 (2S,3S)-1-O-benzil-2,3-O-isopropilideno-L-treitol (4). O diol (**3**) (12,5 g, 77,1 mmol), solubilizado em DMSO (30 mL), foi gotejado em uma solução de NaOH (4,5 g) em DMSO (30 mL). Depois de agitar por 1 h à temperatura ambiente, foi acrescentado cloreto de benzila (11,7 g, 92,8 mmol) em DMSO (30 mL). Após 2 h sob agitação, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de NaCl e extraída com éter. O extrato etéreo, depois de ser secado com sulfato de magnésio, foi evaporado à pressão reduzida, produzindo um óleo amarelado, que após purificação em coluna com gel de sílica (solução de acetato de etila em hexano, 1:4), forneceu 12,4 g (64 %) do produto. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3439, 3062, 2870, 1495, 1453, 1087. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 1,4 (6H, s), 3,5 (2H, m), 3,7 (2H, m), 3,9 (1H, m), 4,0 (1H, m), 4,6 (2H, s), 7,3 (5H, m). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 26,9; 62,4; 70,3; 73,5; 76,5; 79,6; 109,4; 127,7; 127,8; 128,5; 137,5. **EM (IE) m/z (%)**: 43(16); 59(39); 91(100); 107(4); 131(10); 149(0,9); 176(3,6); 194(0,5); 221(0,1); 237(1); 252(0,1).

6.5 (2S,3S)-4-O-benzil-(2,3)-isopropilideno-4-hidróxibutanal (5). A uma solução de cloreto de oxalila a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4,7 g, 36,9 mmol) em cloreto de metileno (71 mL), foi adicionado DMSO (5,5 g) em cloreto de metileno (15 mL) e a mistura agitada por 5 minutos. Em seguida foi adicionado o composto **4** (8,0 g, 31,6 mmol), em cloreto de metileno (28 mL). Depois de a solução ser agitada por 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado trietilamina (16,2 g, 158,6 mmol) e a temperatura foi gradualmente elevada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 h. Solução tampão fosfato (960 mL, pH = 7,0) foi acrescentada à mistura reacional, a solução extraída com éter dietílico e o extrato etéreo lavado com água (50 mL, 3 X) para a remoção do $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ e em seguida secado com sulfato de magnésio. A cromatografia em coluna de gel de sílica, (acetato de etila em hexano (5: 95)), rendeu 6,7 g (83%) de um óleo amarelo (**5**). **IV (CHCl_3 , cm^{-1}):** 3031, 1728, 1494, 1452, 1094. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** 1,4 (6H, s), 3,5 (1H, s), 4,0 (2H, s aparente), 4,5 (2H, s), 4, 5 (1H, s aparente), 7,2 (5H, s), 9,7 (1H, s). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** 26,9; 68,2; 73,2; 75,8; 82,1; 111,8; 127,8; 127,9; 128,5; 137,7; 200,8. **EM (IE) m/z (%):** 43(7); 65(5); 77(2); 91(100); 107(3); 133(1,3); 145(1,3); 176(2); 193(6); 221(0,6); 251(2).

6.6 Suberato de monometila (7) (esterificação seletiva do ácido subérico). Uma mistura de ácido subérico (50 g, 287 mmol), metanol (23,5 mL) e ácido sulfúrico concentrado (4 mL) foi aquecida sob refluxo durante 5 h. A mistura reacional foi vertida sobre gelo e depois extraída várias vezes com éter dietílico (50 mL). As fases etéreas foram extraídas várias vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e em seguida descartadas. Acidificou-se a fase aquosa com solução de ácido sulfúrico 10

%, extraiu-se com éter (3X, 50 mL). Evaporou-se o solvente, obtendo-se 27,0 g (50%) do monoéster (7). **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 3456, 2941, 2867, 1738, 1707. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 1,3-1,4 (m, CH₂, 4H), 1,4-1,6 (m, CH₂, 4H), 2,3 (2H,t, *J*=7,5 Hz), 2,4 (2H, t, *J*= 7,4 Hz), 3,7 (3H, s), 9,4 (1H, s). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 25,1; 25,2; 28,9; 29,1; 34,0; 34,3; 51,9; 174,1; 175,3.

6.7 Síntese do 7-bromo heptanoato de metila (8)- Sob atmosfera de nitrogênio, misturaram-se: 235 mL de tetracloreto de carbono, 20,0 g (106,7 mmol) de suberato de monometila e 21,4 g (99,0 mmol) de óxido de mercúrio (II). A mistura foi aquecida sob refluxo, ao abrigo da luz. Acrescentou-se gota a gota, uma solução de bromo 2,6 mL (50,5 mmol) em tetracloreto de carbono 100 mL. Após o fim da adição, deixou-se ainda por duas horas sob refluxo. Filtrou-se o resíduo sólido, evaporou-se o solvente e extraiu-se o resíduo com hexano. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada. Após cromatografia em coluna com gel de sílica (solução acetato de etila em hexano, 2:98), obtiveram-se 11,2 g (50%) de um óleo verde claro. **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 2936, 2861, 1735, 1248, 1204, 730. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 1,3-1,4 (m, CH₂, 4H), 1,5-1,6 (m, CH₂, 2H), 1,7-1,8 (m, CH₂, 2H), 2,3 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 3,4 (2H, t, *J*=6,8 Hz), 3,6 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 24,7; 27,7; 28,2; 32,5; 33,9; 33,9; 51,5; 174,1. **EM (IE) m/z (%):** 27(7); 29(5); 43(17); 55(19); 74(100); 83(10); 101(1); 111(7); 143(2); 149(); 191(3); 223(3).

6.8 Obtenção do brometo de heptanoato de metila trifenilfosfônio (9)-

Uma solução de 7-bromo heptanoato de metila (**8**) (8,4 g, 37,5 mmol) e trifenilfosfina (10,4 g, 39,6 mmol) em benzeno (40 mL), foi aquecida sob refluxo, em atmosfera inerte, durante 20 h. Após o resfriamento o resíduo sólido foi lavado com éter dietílico para remover trifenilfosfina, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obtiveram-se 18,0 g (99,7 %) de um sólido de aspecto viscoso. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3055, 2936, 2862, 1729, 694. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 1,2-1,6 (m, 8H), 2,3 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,6 (3H, s), 3,7 (2H, t, $J_{\text{H-P}} = 16$ Hz), 7,3 (1H, orto), 7,4 (1H, orto), 7,7 (1H, meta e para). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 20,7; 22,3; 22,9; 24,7; 28,4; 30,0; 33,9; 51,4; 117,6 (C ipso); 118,7 (C ipso); 130,5 (meta); 130,6 (meta); 133,2 (orto); 133,7 (orto); 135,1 (para); 135,2 (para); 174,1. **EM (IE) m/z (%)**: 43(13); 51(14); 74(19); 83(11); 97(8); 108(43); 129(6); 138(17); 152(15); 183(100); 277(21).

6.9- Preparação do diéster metílico do ácido azeláico (nonanodióico) (16)-

Uma solução de ácido azeláico (9,4 g, 50 mmol), em metanol (150 mL) foi refluxada em presença de 0,5 g de resina de troca iônica (Amberlyst® 15), durante uma noite. Filtrou-se a mistura reacional e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Em seguida, destilou-se sob pressão reduzida (130 °C, 5 mmHg, Kugelrohr). Obtiveram-se 8,1 g (75 %) de um líquido incolor. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3471, 2938, 2858, 1740. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 1,2 (4H, m), 1,3 (m, 2H), 1,6 (4H, m), 2,3 (4H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,7 (s, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 25,2; 29,2; 34,6; 51,7; 174,6. **EM (IE) m/z (%)**: 29(21); 43(49); 55(100); 74(87); 83(63); 97(25); 111(43); 124(20); 143(32); 152(72); 185(32).

6.10-Preparação do *p*-tolueno-sulfinato de (-)-(1*R*,2*R*,5*R*,*S*₅)-mentila

(18)- Uma solução de *p*-tolueno sulfinato de sódio (**17**) (99,0 g, 0,5 mol), em éter etílico anidro (400 mL), foi tratada a 0 °C com cloreto de tionila (37 mL, 0,5 mol), por um período de 30 minutos. Depois de agitada por 14 h à t.a., uma solução de (-)-mentol (78,9 g, 0,5 mol) em éter anidro (200 mL) e outra de piridina (61,3 g, 0,8 mol), em éter etílico anidro (100 mL), foram adicionadas simultaneamente por meio de dois funis, durante 45 minutos, mantendo-se a temperatura a 0 °C. A mistura heterogênea foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente, após este período, resfriada novamente a 0 °C, tratada com solução saturada de cloreto de amônio (250 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 X 100 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio e filtradas através de uma camada de sílica/Celite®. O solvente foi evaporado e o sólido branco obtido lavado com hexano (100 mL). O filtrado foi conservado para posterior utilização e o sólido recristalizado em acetona anidra. A água-mãe foi combinada com o filtrado da primeira coleta e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi tratado com 3-5 gotas de ácido clorídrico concentrado e aquecido a 50 °C durante 30 minutos. O óleo obtido foi diluído em acetona e colocado em *freezer*. O produto cristalizado foi coletado após algum tempo. Este processo foi repetido por oito vezes. Rendimento: 95,7 g (65,0 %) (cristais em forma de agulha). **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 3419, 2920, 1639, 1454, 1194, 1129, 1039, 818. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 0,7 (d, 3H, *J*= 7,9 Hz), 0,8 (d, 3H, *J*= 7,2 Hz), 1,0 (d, 3H, *J*= 6,8 Hz), 1,2 (q, 2H, *J*=12,1 Hz), 1,3 (q, 2H, *J*=10,9 Hz), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 4,1 (dt, 1H, *J*= 4,1, *J*= 10,9 Hz), 7,5 (4H, *J*_{AB}= 7,9 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 15,8; 21,2; 21,3; 21,8; 22,6; 23,5; 25,6; 31,3; 34,9; 43,3; 48,2; 80,5; 125,4; 130,0; 142,8; 143,5. **p.f. (°C):** 105-106 (105-106³⁶).

6.11-Preparação do (+)-(Rs)-metil *p*-tolil sulfóxido (19)- Uma solução de iodeto de metil magnésio (360 mmol) (Mg, 8,75 g; iodeto de metila, 22, 4 mL) em éter dietílico, foi adicionada com agitação magnética e atmosfera inerte a uma solução de *p*-tolueno-sulfonato de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*,*S*_s)-mentila (88,33 g, 300 mmol) (**18**) em éter etílico anidro (680 mL) resfriada a -30 °C. Após o término da adição, a mistura foi agitada, durante 4 h a -30 °C e então, tratada com uma solução saturada de cloreto de amônio (100 mL), secada com sulfato de magnésio e filtrada em camada de sílica /Celite®. O solvente foi evaporado e o óleo residual foi solubilizado em éter etílico (100 mL) e colocado em *freezer*. Após algumas horas, foram obtidos cristais, que foram lavados com hexano gelado e o filtrado teve o solvente novamente evaporado. O óleo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica, e eluido inicialmente com éter etílico para retirada do (-)-mentol residual e em seguida com acetato de etila. As frações do produto foram recristalizadas em éter. Adicionou-se hexano até o início da cristalização e deixou-se então em repouso. Obtiveram-se 20,0 g (43 %) de um sólido cristalino branco. **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 3398, 1653, 1492, 1035, 812. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm):** 2,4 (s, 3H), 2,7 (s, 3H); 7,4 (4H, *J*_{AB}= 8,1 Hz); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm):** 21,4; 44,3; 123,9; 130,4; 141,3; 142,8. **EM (IE) m/z (%):** 39(22); 45(12); 65(26); 77(25); 91(34); 107(7); 111(8); 138(13); 139(100); 154(46). **p.f. (°C):** 74-76 (73-74,5³⁶).

6.12-Preparação de (*R_S*)-10-(*p*-tolil-sulfinil)-9-oxodecanoato de metila (20)- Uma solução de (+)-(*R_S*)-metil-*p*-tolil-sulfóxido (**19**) (8,5 g, 55 mmol), em 10 mL de tetraidrofurano foi canulada para um balão contendo LDA (preparada de 8 mL, 57,5 mmol de diisopropilamina, e 39,9 mL, 57,5 mmol de *n*-butil lítio (1,44 M), em 60 mL de THF a 0 °C). A solução foi agitada por 1 hora, e depois de abaixar a temperatura para –78 °C, canulada para outro balão contendo uma solução de diéster metílico do ácido azelaico (10,8 g, 50 mmol) em éter etílico (40 mL), previamente resfriado a –78 °C. Após duas horas a reação foi interrompida, acrescentando-se 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3X, 20 mL), e concentrada em rotaevaporador. O óleo resultante foi cromatografado, em coluna de gel de sílica, eluído com solução de acetato de etila em hexano 40 %. Depois da evaporação do solvente, foram obtidos 4,9 g (27 %) de um sólido amorfo branco. **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 3471, 2928, 2853, 1724, 1447, 1375, 1085, 815, 503, 471. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm):** 1,3 (6H, m), 1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 2,2 (2H, t, *J*= 7,5 Hz), 2,4 (3H, s), 2,49 (2H, t, *J*= 6,9 Hz); 3,6 (3H, s); 3,7 (2H, dd, *J*= 13,7 Hz). 7,4 (4 H, *J*_{AB}= 8,1 Hz);. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm):** 21,4; 22,6; 24,8; 28,8; 29,2; 33,9; 51,4; 68,0; 123,5; 130,1; 139,7; 142,2; 174,2; 201,8. **EM (IE) m/z(%):** 43(77); 55(81); 77(25); 91(54); 97(21); 111(17); 137(32); 140(100); 167(32); 185(9); 199(30); 307(11); 321(35); 338(19), 339(4). **p.f. (°C):** 33-35. **[α]_D**=+134,4 (c= 20, CHCl₃).

6.13-Preparação de (9*S*,10*S*)-9-hidróxi-10-(*p*-tolilsulfinil)decanoato de metila (21)- A uma solução do β -ceto sulfóxido (20) (0,68 g; 2 mmol) em THF (20 mL) a -78°C foi adicionada gota a gota uma solução de DIBAL (4,4 mL, 1 M, em THF). Após 1h, adicionou-se metanol (20 mL) e os solventes foram removidos sob vácuo. O resíduo foi tratado com solução saturada de tartarato de amônio e potássio (sal de Rochelle) e extraído com éter. As fases orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas à vácuo. Obteve-se um óleo incolor, o qual foi purificado em coluna (AcOEt:hexano, 1:4). Obteve-se 0,68 g (97 %) de um sólido cristalino branco. **IV (CHCl_3 , cm^{-1}):** 3412, 1727, 1037. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm):** 1,3-1,5 (m, 10H); 1,6 (m, 3H); 2,3 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd; $J=1,5\text{ Hz}$, $J=13,5\text{ Hz}$, 1H); 2,8-3,0 (m, 1H); 3,6 (s, 3H); 4,2 (m; 1H); 7,46 ($J_{\text{AB}}=8\text{ Hz}$, 4H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm):** 21,8; 25,2; 25,4; 29,4; 29,4; 29,5; 34,4; 37,4; 51,8; 62,3; 66,8; 124,4; 130,5; 139,8; 141,4; 174,7. **EM (IE) m/z (%):** 43(100); 58(29); 83(28); 111(28); 124(17); 143(11); 169(5); 207(3). **p.f. ($^{\circ}\text{C}$):** 73-75.

6.14-(9*S*,10*S*)-9-(*tert*-butildimetil-silanilóxi)-10-(*p*-tolilsulfinil)-decanoato de metila (22)- A uma solução de imidazol (3,8 mmol, 0,26 g) e TBSCl (0,27 g, 1,5 mmol) em DMF (3 mL), foi gotejada uma mistura de (21) (1,5 mmol, 0,5 g) em DMF (2mL). Após 12 h de reação, a mistura foi solubilizada em AcOEt e lavada com água. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, concentrada a pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna de gel de sílica (AcOEt:hexano, 2:8). Obteve-se 0,65 g (95 %) de um óleo verde claro. **IV (CHCl_3 , cm^{-1}):** 1729, 1035, 980. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm):** 0,01 e 0,15 (2s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,16-1,2 (m, 10H), 1,5-1,6 (m, 2H); 2,2 (t, $J=7,4\text{ Hz}$, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,7 (dd, $J=2,6$, $J=13,8\text{ Hz}$, 2H), 3,6 (s,

3H); 4,2 (m, 1H); 7,6 ($J_{AB}=8$ Hz, 4H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** -4,7; -4,2; 14,2; 18,1; 21,3; 24,2; 24,8; 25,8; 28,9; 29,0; 29,3; 29,4; 31,4; 33,9; 36,6; 37,5; 51,4; 60,3; 66,5; 66,8; 123,7; 130,0; 141,1; 141,6; 174,2. **EM (IE) m/z (%):** 43(30); 59(26); 73(100); 89(63); 124(20); 133(8); 183(47); 225(17); 257(21); 283(3).

6.15-Preparação de (E)-(tributil estanol)-1-penten-3-ol (33)- Sob atmosfera inerte e agitação magnética, uma mistura de hidreto de tributil estanho (11,4 g, 39,0 mmol) e pentin-3-ol (**35**) (2,5 g, 30,0 mmol) e quantidade catalítica de AIBN (0,13 g, 5 mol %) foi aquecida por duas horas a 80 °C. A mistura reacional foi purificada em gel de sílica por cromatografia *flash*, (eluente: solução 1% de acetato de etila em hexano). Rendimento: 4,4 g (30 %) de um óleo incolor. **IV (CHCl_3 , cm^{-1}):** 3372, 2956, 2924, 1376, 1182, 993. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** 0,9 (m, 12H), 1,3 (m, 12H), 1,4 (m, 8H), 2,0 (1H, OH), 3,9 (s, 1H), 5,9 (d, $J=19,0$ Hz, 1H), 6,2 (dd, $J=19,0$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** 9,8; 13,9; 27,2; 28,2; 29,6; 77,8; 128,1; 151,2. **EM (IE) m/z (%):** 41(100); 57(40); 121(42); 135(59); 177(45); 205(52); 261(60); 263(80); 317(66); 319(80); 320(14); 321(10); 323(13); 324(2).

6.16-Preparação de (E)-3-(tributil estanol)-2-propen-1-ol (36)- Sob atmosfera inerte e agitação magnética, uma mistura de hidreto de tributil estanho (11,3 g, 38,6 mmol) e álcool propargílico (1,6 g, 29,7 mmol) e quantidade catalítica de AIBN (0,08 g, 5 mol %) foi aquecida por duas horas a 80 °C. A mistura reacional foi purificada em gel de sílica por cromatografia *flash*, (eluente a solução 1% de acetato de etila em hexano). Rendimento: 19,4 g (72 %) de um óleo incolor. **IV (CHCl_3 , cm^{-1}):** 3418, 2958, 2925, 1216, 759. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm):** 0,9 (15H, m), 1,3 (6H, m), 1,5 (6H, m), 2,4 (1H, OH), 4,1 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,1 (d, $J=3,8$, $J=18,8$ Hz, 1H),

6,2 (dt, $J=3,8$, $J=18,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9,5; 13,7; 27,4; 29,2; 66,2; 128,2; 147,3. EM (IE) m/z (%): 41(50); 57(18); 119(29); 137(38); 175(31); 177 (100); 179(96); 231(38); 235(79); 287(28); 291(58).

6.17- Preparação de (*E*)-3-iodo-propenol (34)-A uma solução de 5,3 g (15 mmol) de **36** [(*E*)-3-(tributil estanol)-2-propen-1-ol] em diclorometano (300 mL), foram adicionados 3,8 g (15 mmol) de iodo em diclorometano (200 mL), notando-se a permanência de coloração rósea. O diclorometano foi evaporado à vácuo, e 150 mL de solução aquosa saturada de fluoreto de potássio, bem como 300 mL de éter, foram adicionados ao resíduo. Após agitação por uma noite, o precipitado formado foi filtrado em lã de vidro e a fase aquosa separada da fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com éter (3X 50 mL), e as fases etéreas combinadas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio (3X 50 mL cada) e secadas com carbonato de potássio. Evaporou-se o éter à vácuo, e procedeu-se destilação (p.e. 90 °C, 5 mmHg, Kugelrohr). Rendimento: 2,31 g (82 %) de um líquido marrom. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3331, 1609, 1013, 930, 662. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2,0 (1H,s), 3,9 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,6 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 6,6 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 64,5; 82,6; 144,43. EM (IE) m/z (%): 29(88); 39(20); 57(100); 127(16); 153(3); 167(2); 184(31).

6.18- Preparação de (*E,E*)-1,6-diidroxi-2,4-octadieno (reação de Stille) (36)-Uma solução de 1,84 g (10 mmol) de (*E*)-3-iodo-propenol (**32**), 3,47 g (10 mmol) de (*E*)-5-(tributil estanol)-4-penten-3-ol (**33**) e quantidade catalítica (0,09 g, 5 mol %) do catalisador $\text{Pd}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4$ em DMF (50 mL) foi agitada magneticamente à temperatura ambiente, por três horas. Adicionou-se

solução 10 % de hidróxido de amônio (50 mL). O produto foi extraído com éter e a fase etérea lavada com água (3X, 50 mL) e solução 1 N de cloreto de amônio (3X, 100 mL) para a remoção do DMF residual. Em seguida, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada através de Celite® e concentrada sob pressão reduzida. Rendimento: 1,19 g (83,8 %). **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3378, 2957, 2931, 2857, 1085, 991, 836, 776. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 0,9 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,5 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 4,0 (1H, OH), 3,9 (m, 1H), 4,1 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,7 (dd, $J=15,6$, 1H), 6,2 (dd, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J=11,8$ Hz, 1H), 7,6 (dd, $J=11,8$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 9,6; 29,9; 62,7; 73,5; 128,3; 128,5; 130,2; 134,1.

6.19-Preparação de (E)-(tributyl estanil)-1-penten-3-terc-butildimetilsilano (40)- Uma solução da estanana **33** (1,9 g, 5 mmol) em DMF (10 mL) foi tratada com 0,9 g (6 mmol) de cloreto de *t*-butildimetilsilano, 0,9 g (12,5 mmol) de imidazol em 4 mL de DMF, por 10 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada várias vezes com solução de cloreto de amônio 1 % para retirar DMF, o resíduo foi extraído com acetato de etila e concentrado sob pressão reduzida. Rendimento: 1,8 g (73 %) de um óleo incolor. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 2960, 2932, 1742, 1374, 1246, 1047. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 0,07 (6H, s), 0,9 (27 H), 1,4 (6H, m), 1,6 (8H, m), 3,9 (1H, t, $J=6$ Hz), 5,9 (1H), 6,2 (1H, $J=19,0$ Hz). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: -4,4; -3,9; 9,8; 14,1; 18,7; 26,1; 27,6; 29,6; 31,3; 82,4; 126,9; 152,1. **EM (IE) m/z**: 29(26); 41(31); 57(36); 73(100); 83(15); 121(21); 158(25); 177(28); 193(87); 209(11); 235(9); 249(10); 251(6); 253(5); 291(4); 431(38); 433(51); 437(8); 438(2).

6.20-Preparação de (E)-1-iodo-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi (50)- A uma solução de **41** 2,4 g (5 mmol) de (E)-(tributil estanil)-1-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi, em 300 mL de diclorometano, foram adicionados 1,3 g (5 mmol) de iodo em 200 mL de diclorometano, notando-se a permanência da coloração rósea. O diclorometano foi evaporado à vácuo, adicionando-se então 150 mL de solução aquosa saturada de fluoreto de potássio e 300 mL de éter. Após agitação por uma noite, o precipitado formado foi filtrado em lã de vidro e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com éter (3X 50 mL), e as fases etéreas combinadas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio (3X 50 mL cada) e secada com carbonato de potássio. Evaporou-se o éter, e procedeu-se destilação (p.e. 100 °C, 2 mmHg, Kugelrohr). Obtiveram-se 1,42 g (87 %) de um líquido marrom. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 2956, 2931, 2857, 1607, 1465, 1359, 1254, 1114, 1077, 944, 840, 777. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm):** 0,3 (6H, s), 0,8 (9 H), 1,3 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 6,2, (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 6,5 (dd, $J=5,7$, $J=14,3$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm):** - 4,4; 9,8; 14,1; 26,1; 30,6; 76,7; 82,4; 143,1. **EM (IE) m/z:** 29(14); 41(19); 57(55); 75(100); 85(5); 113(8); 127(3); 185(16); 199(8); 269(27); 297(4); 311(0,3); 326(0,1).

6.21- Preparação de (E,E)-1-hidróxi-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadieno (reação de Stille) (42)- Uma solução de 0,98 g (3 mmol) de (E)-1-iodo-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi e 1,04 g (3 mmol) de (E)-3-(tributil estanil)-2-propen-1-ol, usando quantidade catalítica (0,05 g, 5 mol %) do catalisador acetil acetato de Pd (II) em DMF (50 mL) à temperatura de 100 °C, por uma noite (*overnight*). Adicionou-se solução 10 % de hidróxido de

amônio (50 mL). O produto foi extraído com éter (3X, 30 mL) e a fase etérea lavada com água (3X 50 mL) e solução 1N de cloreto de amônio (3X 100 mL) para a remoção do DMF residual. Em seguida, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada através de Celite® e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. Rendimento: 0,7 g (94.%). **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3378, 2957, 2931, 2857, 1085, 991, 836, 776. **RMN ^1H** : 0,05 (s, 6H), 0,8 (s, 9H), 1,2 (s aparente, 3H), 1,5 (s aparente, 2H), 2,5 (s largo, -OH, 1H) 4,1 (dt, $J=6,4$ Hz, 2H), 5,6 (dd, $J=6,2$, $J=14,4$ Hz, 1H), 5,7 (1H, m), 6,1-6,2 (m, 2H) **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: -4,9; 9,5; 26,3; 30,9; 63,5; 74,2; 126,7; 128,2; 128,4; 135,6. **EM (IE) m/z**: 29(16); 41(15); 57(11); 75 (100); 91 (9); 105 (10); 133(4); 157(1); 199(2); 209(1); 227(3); 238(4); 256(0,3).

6.22- Preparação do (E,E)-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadienal (46)-

A uma solução de cloreto de oxalila a -78°C (0,3 g, 2,32 mmol) em cloreto de metileno (9 mL), foi adicionado DMSO (0,77 g, 4,46 mmol) em cloreto de metileno (6 mL) e a mistura agitada por 5 minutos. Em seguida, foi adicionado **41** (0,51 g, 2 mmol), em cloreto de metileno (6 mL). Depois de agitada por 2 h a -78°C , foi adicionada trietilamina (1,01 g, 10 mmol) e a temperatura gradualmente foi elevada a 0°C , permanecendo nesta temperatura por 1 hora. À mistura foram acrescentados 60 mL de solução tampão fosfato (pH = 7,0) e o produto extraído com éter dietílico foi lavado com água (3 X) para a remoção do $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ e em seguida secado com sulfato de magnésio. Rendimento: 0,42 g (84%) de um óleo amarelo. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 2940, 2858, 1736, 1178, 1116, 839. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: 0,004 (6H, s), 0,82 (9 H), 1,2 (3H, s aparente), 1,5 (2H, s aparente), 4,2 (1H, dt, $J=6,0$ Hz), 6,1(1H, $J=15,3$ Hz), 6,2 (1H, $J=15,3$ Hz), 6,4 (1H, $J=15,1$ Hz), 7,1 (1H, $J=15,0$ Hz), 9,52, 9,55 (1H, aldeído). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm)**: - 4,4; 9,7; 14,5; 26,2; 29,8; 30,7; 68,5; 127,3; 129,2; 131,3; 131,7; 148,8; 152,2; 194,2. **EM (IE) m/z (%)**: 29(52),

41(71), 55(77), 74(26), 83(39), 97(27), 111(20), 125(21), 152(46), 153(12), 171(14), 185(100), 227(5).

6.23- Cloreto do ácido azeláico monometilado (49)- A uma solução de cloreto de oxalila (10 mmol) em diclorometano (25 mL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente, foi adicionado o monoéster do ácido azeláico (1,0 g, 5 mmol) em diclorometano (5 mL). A mistura reacional foi agitada por 6 h. O solvente foi removido à pressão reduzida, obtendo-se 0,8 g (73 %) um óleo incolor, que foi usado diretamente na reação subsequente.

6.24- β-Ceto fosfonato correspondente ao fragmento A (ácido corcórico B) (45)- Uma solução de dietilfosfonato de metila (0,8 g, 5 mmol) em 10 mL de tetraidrofurano, foi canulada, para um balão contendo LDA (0,7 mL, 5,2 mmol de diisopropilamina, e 3,3 mL (5,1 mmol) de *n*-butil lítio (1,56 M), em THF a 0 °C). A solução foi agitada por 1 hora e, depois de abaixar a temperatura para -78 °C, foi canulada para outro balão contendo uma solução de cloreto de ácido azeláico monometilado (1,1 g, 5 mmol), previamente resfriada a -78 °C. Após duas horas a -78 °C, a mistura foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com de acetato de etila (3X, 20 mL). O solvente foi retirado sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido escuro de consistência pastosa, que foi cromatografado em coluna com gel de sílica, (eluente a solução 70 % de acetato de etila em hexano). O fosfonato foi eluído da coluna com metanol. Rendimento: 0,3 g (20 %). **IV (CHCl₃, cm⁻¹):** 2935, 2859, 1716, 1036, 968. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 1,2-1,5 (m, CH₂), 1,6 (3H, s aparente), 2,0-2,6 (m, CH₂), 3,0 (2H, *J*_{H-P}= 22,6 Hz), 3,6 (3H, s), 4,1 (2H, s aparente). **EM (IE) m/z:** 43(50); 58(63); 81(8); 86(85); 100(100); 123(21); 151(11); 207(8); 263(5); 305(47).

6.25- Preparação do iodeto de metil trifenilfosfônio (51)- Uma solução de iodeto de metila (3,6 g, 25 mmol), trifenil fosfina (5,2 g, 20 mmol), em benzeno anidro, foi aquecida sob refluxo por uma noite. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e a purificação foi feita lavando-se várias vezes o sólido obtido com hexano. O solvente residual foi retirado sob pressão reduzida. Obtiveram-se 8,0 g (98 %) de um pó amorfo branco. **IV** (CHCl_3 , cm^{-1}): 3050, 3008, 2922, 2871, 1436, 1112, 910, 750, 688. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 3,1 (d, $J=13,2$ Hz), 7,7 (m, aromáticos). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ □□ppm): 11,4; 12,1; 118,4; 119,6; 130,4; 130,8; 133,3; 133,6. **EM (IE) m/z**: 51(9); 77(4); 91(2); 108(74); 127(14); 142(52); 152(25); 170(5); 184(52); 262(100); 445(0,3).

6.26-16-terc-Butildimetilsilanóxi-9-oxo-10E,12E,14E-octadecatrienoato de metila- Ácido corcórico B protegido com TBS (éster metílico) (47)- Sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,8 mL (1,1 mmol) de *n*-BuLi (sol. em hexano 1,43 M), a 0,4 g (1 mmol) do sal de fosfônio **51** em THF, à temperatura de 0 °C. Em seguida, foi retirado o banho e a mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A formação da ilida (**52**) foi observada pelo aspecto translúcido da solução e cor avermelhada. Após a adição de 0,13 g (0,6 mmol) do cloreto de ácido **49**, houve mudança de coloração e precipitação do sal de fosfônio **51**, regenerado na reação de transilidação. Após 1 hora de agitação, foi canulado o aldeído **45** (0,128 g, 0,5 mmol) e a reação foi acompanhada por cromatografia em placa. Deixou-se sob agitação constante por uma noite,

sob refluxo. Depois de tratada com solução saturada de cloreto de amônio (50 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi cromatografado em coluna de gel de sílica (*flash*) com solução de acetato de etila 20 % em hexano, obtendo-se 70 mg (ca., 32 %) de um óleo amarelado.

IV (CHCl₃, cm⁻¹): 2935, 2856, 1737, 1679, 1253, 1104, 838. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** 0,13 (3H,s), 0,16 (3H,s), 1,00 (9H,s), 1,3-1,4 (m, 4,5,6, CH₂), 1,6-1,7 (m, 3,7,17, CH₂) para os 8 grupos metilenos, 2,4 (t aparente, CH₂), 2,6 (t, *J*= 7,5 Hz, CH₂), 3,7 (s, -COOCH₃), 4,2 (H-16, dt, *J*= 5,7, *J*=6,6 Hz), 6.0 ppm (H-15, dd, *J* = 5,8, *J*=15,4Hz), 6,3 ppm (H-10, d, *J* = 15,4), 6,4 ppm (H-12 e H-13, dd, *J* = 10,9, *J*=14,7 Hz), 6,7 (H-14, dd, *J* = 11,2, *J*=15,1 Hz), 7,3 ppm (H-11, dd, *J* = 11,0, *J*=15,4 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ □□ppm):** -4,4; 9,8; 14,1; 24,7; 25,3; 26,2; 29,3; 29,4; 29,5; 31,6; 34,4; 40,9; 51,8; 74,2; 128,8; 129,4; 129,8; 141,6; 142,6; 142,8; 174,3; 201,2. **EM (EI) m/z (%):** 29(9), 41(20), 55(42), 73(100), 91(21), 107(14), 119(17), 131(10), 147(7), 173(4), 193(5), 237(5), 251(11), 321(6), 379(6), 436(8).

6.27-16-Hidróxi-9-oxo-10*E*,12*E*,14*E*-octadecatrienoato de metila- Ácido corcórico B (éster metílico).

Método A - Sob atmosfera inerte e agitação magnética, foi adicionado 0,1 mL de TBAF (solução 0,5 M em THF) a 20 mg (0,05 mmol) de **47** em THF (10 mL) a 0 °C por 1 h. Após este período a solução foi agitada por mais 1 h à temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio, e extraiu-se com acetato de etila, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado à vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica (AcOEt:hexano, 1:9).

Método B - A uma solução de **47** (ca., 10 mg, 0,02 mmol) em acetonitrila (2 mL) a 0 °C, foi adicionado BF₃.Et₂O (0,05 mL, 0,4 mmol), por 10 minutos. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Adicionou-se solução

tampão fosfato pH 6 (5 mL) e extraiu-se com acetato de etila (10 mL, 3X). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e o solvente evaporado à vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica (AcOEt:hexano, 1:9).

Método C - A uma solução de ácido fórmico e água (1:3), foi adicionado gota a gota uma solução de **47** (ca., 10 mg, 0,02 mmol) em THF (6 mL). A mistura foi agitada por 5 h. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila e secada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado à vácuo e o resíduo cromatografado em coluna de gel de sílica (AcOEt:hexano, 1:9).

APÊNDICE I

ESPECTROS

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

Scan #: (548 - 551) B.G. Scan #: (509 - 726)
 Mass Peak #: 83 Ret. Time: (7.087 - 7.167)
 Base Peak: (124.05 (586329))

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

Scan #: (310-328) S/G: Scan #: (63-143)
 Mass Peak #: 50 Ret. Time: (4.242 ± 0.001)
 Base Peak: (50.00) (720655)

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

Scan# : (1585 - 1708) S.G. Scan# : (1585 - 1651)
 Mass Peak# : 153 Ret. Time : (16.583 - 16.708)
 Base Peak : 91.06 (2418800)

(2S,3S)-4-O-benzil-(2,3)-isopropilideno-4-hidróxibutanal

Scan# : (3673 - 3692) B.G. Scan# : (3694 - 3695)
 Mass Peak# : 181 Ret. Time : (28.108 - 28.258)
 Base Peak : 91.05 (3676358)

Ácido subérico (ácido octanodióico)

Scan# : (445 - 460) S.G. Scan# : (484 - 500)
 Mass Peak# : 26 Rel. Time : (4.208 - 4.325)
 Base Peak : 41.00 (3062)

Suberato de monometila (octanoato de monometila)

7-bromo heptanoato de metila

Scan #: (431 - 437) B.G. Scan #: (440 - 492)
 Mass Peak #: 114 Ret. Time: (5.503 - 5.633)
 Data Peak: (74.19 (2235-107))

Brometo de heptanoato de metila trifenilfosfônio

(S)-*p*-tolueno sulfinato de (-)-(1*R*, 2*R*, 5*R*, S₅)-mentila

Scan# : (1455 - 1465) S/G Scan# : (1902 - 1908)
 Mass Peak# : 62 Ret. Time : (14.457 - 14.466)
 Data Peak : 62.15 (107323)

(+)-(Rs)-metil *p*-tolil sulfóxido

Scan# 100 - 540 / 5.000000 E+1 / 0.000000 E+0
 Mass Peak# 1 / 1 / 45.000000 E+1 / 0.000000 E+0
 Mass Peak# 1 / 1 / 45.000000 E+1 / 0.000000 E+0

(*R*_S)-10-(*p*-Tolilsulfinil)-9-oxodecanoato de metila

Scan# : (439 - 1480) S.G. Scan# : (1531 - 1876)
 Mass Peak # : 337 Ret. Time : (3.656 - 12.167)
 Base Peak : 140.15 (2318947)

(9*S*, 10*R*)-9-Hidróxi-10-(*p*-tolilsulfinil)decanoato de metila

(9*S,S_R*)-9-(*terc*-butildimetil-silanilóxi)-10-(*p*-tolilsulfinil)-decanoato de metila

Pentin-3-ol

***E*-(tributil estanil)-1-penten-3-ol**

Scan # : (585 - 589) B.G. Scan # : (572 - 581)
 Mass Peak # : 144 Ret. Time : (7.867 - 7.900)
 Base Peak : 41.05 (45273)

(E)-3-(tributil estanil)-2-propen-1-ol

(E)-(tributil estanil)-1-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi

Scan # : (1303 - 1311) B.G. Scan # : (1274 - 1289)
 Mass Peak # : 302 Ret. Time : (12.050 - 12.917)
 Base Peak : 73.10 (414821)

(E)-1-iodo-penten-3-terc-butil-dimetilsilanóxi

Scan # : (340 - 347) B.G. Scan # : (2391 - 4193)
 Mass Peak # : 137 Ret. Time : (4.825 - 4.883)
 Base Peak : 75.10 (604144)

Mono éster metílico do ácido azeláico

β -ceto fosfonato

Scan # : (2673 - 2693) B.G. Scan # : (2792 - 2810)
 Mass Peak # : 40 Ret. Time : (25.733 - 25.900)
 Base Peak : 100.20 (4273)

1-hidróxi-6-terc-butil-dimetilsilanóxi-2,4-octadieno

Scan # : (641 - 648) B.G. Scan # : (614 - 631)
 Mass Peak # : 180 Ret. Time : (7.333 - 7.392)
 Base Peak : 75.10 (1640708)

6-terc-butil-dimetilsilanoxi-2,4-octadienal

Scan #: (1033 - 1037) ; S.O. Scan #: (1041 - 1047)
 Mass Peak #: 72 ; Ret. Time: (10.650 - 10.653)
 Base Peak: 155.10 (224322)

Iodeto de metil trifenilfosfônio

Scan# : (1350 - 2547) B.G. Scan# : (8155 - 7544)
 Mass Peak# : 301 Ret. Time : (13.242 ± 0.005)
 Base Peak : 282.05 (1736524)

16-terc-butildimetilsilanóxi-9-oxo-10*E*,12*E*,14*E*-octadecatrienoato de metila- Ácido corcórico B protegido com TBS (éster metílico)

Scan# : (5215 - 5251) & Id. Scan# : (5277 - 5613)
 Mass Peak# : 265 (Ret. Time : (45.517 - 46.350))
 Base Peak : 73.15 (163363)

APÊNDICE II

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

- 1 COREY, E.J., MARFAT, A., GOTO, G., BRION, F. Leucotrien B. Total synthesis and assignment of stereochemistry. J. Am. Chem. Soc., v.102, n.27, p.7984-7985, 1980.
- 2 COREY, E.J., HOPKINS, P.B., MUNROE, J.E., MARFAT, A., HASHIMOTO, SHU-ICHI. Total synthesis of 6-trans, 10-cis and ($\pm$)-6-trans, 8-cis isomers of leukotriene B. J. Am. Chem. Soc., v.102, n.27, p.7986-7987, 1980.
- 3 COREY, E.J., CLARK, D., GOTO, G., MARFAT, A., MIOSKOWSKI, C. Controlled chemical synthesis of the enzymatically produced eicosanoids 11-, 12-, and 15-HETE from arachidonic acid and conversion into the corresponding hydroperoxides (HPETE). J. Am. Chem. Soc., v.102, n.4, p.1433-1439, 1980.
- 4 COREY, E.J., NIWA, H., FALCK, J.R. Proof of existence of cyclic $C_4H_7^+$ ions in the dilute gas state. J. Am. Chem. Soc., v.101, n.6, p.1586-1587, 1979.
- 5 COREY, E.J., MARFAT, A., LAGUZZA, B.C. Total synthesis of 5S, 12S, - dihidroxy-6,10-E,8,14-Z-eicocosanoic acid (5R,12S,-di-HETE), a new human metabolite of arachdonic acid. Tetrahedron Lett., v.22, n.17, p.1587-1590, 1981.
- 6 COREY, E.J., MARFAT, A., HOOVER, D.J. Stereospecific total synthesis of 12-(R)- and 12-(S)-forms of 6-trans leukotriene B. Tetrahedron Lett., v.22, n.35, p.3339-3342, 1981.
- 7 KOBAYASHI, Y., OKAMOTO, S., SHIMAZAKI, T. Synthesis and physiological activities of both enantiomers of coriolic acid and their geometric isomers. Tetrahedron Lett. v.28, n.34, p.3959-3962, 1989.

- 8 BABUDRI, F., FIANDANESE, V., MARCHESE, G., PUNZI, A. Novel synthetic approach to (S)-coriolic acid. *Tetrahedron* v. 56, p.327-331, 2000.
- 9 STUEHR, D.J., MARLETTA, M.A. Mammalian nitrate biosynthesis: Mouse macrophages produce nitrite in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.82, p. 7738-7742, 1982.
- 10 MARLETTA, M.A., YOON, P.S., IYENGAR, R., LEAF, C.D., WISHNOK, J.S. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry*, v.27, p.8706-8711, 1988.
- 11 FILHO, R.F.; ZIELBERSTEIN, B. Óxido nítrico: simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções. Rev. Ass. Med. Brasil, São Paulo*, v.43, n.3, p.265-271, 2000.
- 12 HUBBO, H., DARLEY-USMAR, V., FREEMAN, B.A. Nitric oxide regulation of tissue free radical injury. *Chem. Res. Toxicol.*, v.9, n.5, p.809-820, 1996.
- 13 KOPPENOL, W.H., MORENO, J.J., PRYOR, W.A., ISHROPOULOS, H., BECKMAN, J.S. Proxynitrite , a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res. Toxicol.*, v.5, n.6, p.834-842, 1992.
- 14 PRYOR, W.A., SQUADRITO, G.L. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am. J. Physiol.*, v.268, p.699-722, 1995.
- 15 AUGUSTO, O., HIX, S., MORAIS, M.S., VASQUEZ-VIVAR, J. Free radical reactions: formation of adducts with biomolecules and their

- biological significance. Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science, São Paulo, v. 47, n.5/6, 1995.
- 16 MORO, M.A., DARLEY-USMAR, V., LIZASOAIN, I., SU, Y., KNOWLES, R.G., RADOMSKI, M., MOCANDA, S. The formation of nitric oxide donors from peroxynitrite. Br. J. Pharmacol., v.116, p.1999-2004, 1995.
  - 17 YOSHIKAWA, M.; MURAKAMI, T.; SHIMADA, H.; YOSHIZUMI, S.; SAKA, M.; YAMAHARA, J.; MATSUDA, H. Medicinal foodstuffs. On the bioactive constituents of Moroheiya. (2): new fatty acids, corchorifatty acids A, B, C, D, E, and F, from the leaves of *Corchorus olitorius* L. (*Tiliaceae*): structures and inhibitory effect on NO production in mouse peritoneal macrophages. Chem. Pharm. Bull., v.46, n.6, p.1008-1014, 1998.
  - 18 MASH, E.A., NELSON, K.A., DEUSEN, S., HEMPERLY, S.B. 1,4-Di-O-alkyl threitol from tartaric acid: 1,4-di-O-benzyl-L-threitol. Org. Synth., v.68, p.92-103, 1989.
  - 19 MURRER, B.A; BROWN, J.M.; CHALONER, P.A; NICHOLSON, P.N; PARKER, D. Synthesis of trans-4,5-bis[diphenylarsinomethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan and improved preparation of its phosphine analogue (DIOP). Synthesis, p.350, 1979.
  - 20 SUEMUNE, H., HARABE, T., SAKAI, K. Syntheses of unsaturated trihydroxy C-18 fatty acids isolated from rice plants suffering from rice blast disease. Chem. Pharm. Bull., v. 36, n.9, p.3632-3637, 1988.
  - 21 MUKAIYAMA, T.; SUZUKI, K.; YAMADA, T.; TABUSA, F. 4-O-benzil-2,3-O-isopropylideno-L-threose: a useful building block for stereoselective

- synthesis of monosaccharides. *Tetrahedron*, v.46, n.1, p.265-276, 1990.
- 22 HAMMOUD, A., DECOINS, C. Synthèses stéréosélectives de l'acétoxy-1-hexadécadiène-7*Z*,11*E*, ou angoulure, phéromone sexuelle de l'alucite des céréales: *Sitotraga cerealella* Oliv. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, n.299-303, 1978.
- 23 OGAWA, H., CHIHARA, T., TAYA, K. Selective monomethyl esterification of dicarboxylic acids by use of monocarboxylate chemisorption on alumina. *J. Am. Chem. Soc.*, v.107, n.5, p.1365-1369, 1985.
- 24 MARYANOFF, B. E., REITZ, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.*, v.89, p.863-927, 1989.
- 25 BLASCHKE, H., RAMEY, C. E., CALDER, I., BOEKELHEIDE, V. Syntheses of [2.2]metacyclophan-1-enes. An alternate route to trans-15,16-dialkyldihydropyrenes. *J. Am. Chem. Soc.*, v.92, n.12, p.3675-3681, 1970.
- 26 MIKOLAJCZK, M., DRABOWICZ, J., KIELBASINSKI, P., Chiral sulfur reagents- Applications in asymmetric and stereoselective synthesis, New York: CRC Press, 1997, 274p.
- 27 MISLOW, K., GREEN, M.M., LAUR, P., MELILLO, J.T., SIMMONS, T., TERNAY JR, A.L. Absolute configuration and optical rotatory power of sulfoxides and sulfinate esters. *J. Am. Chem. Soc.*, v.87, p.1958-1976, 1965.

- 28 MISLOW, K., GREEN, P.L, RABAN, M. Absolute configurations of sulfoxides by asymmetric oxidation of sulfides. J. Am. Chem. Soc. v.87, n.12, , p.2761-2762, 1965.
- 29 CARREÑO, M. C., Applications of sulfoxides to asymmetric synthesis of biologically active compounds. Chem Rev., v. 95, n.6, p.1717-1760, 1995.
- 30 CARREÑO, M.C., RUANO, J.L.G., MARTIN, A.M., PEDREGAL, C., RODRIGUEZ, J.H.RUBIO, A., SANCHEZ, J., SOLLADIÉ, G. Stereoselective reductions of 2-keto sulfoxides with hydrides. J. Org. Chem., v. 55, n.7, p.2120-2128, 1990
- 31 BARROS, D., CARREÑO, M.C., RUANO, J.L.G., MAESTRO, M.C. 1,3-Asymmetric induction in the reduction of α -alkyl β -ketosulfoxides with DIBAL/ZnBr₂. Tetrahedron Lett., v.33, n.19, p.2733-2736, 1992.
- 32 SÁNCHEZ-OBREGÓN, R., ORTIZ, B., WALLS, F., YUSTE, F., RUANO, J.L.G. Asymmetric synthesis of α -acetylenic epoxides, Tetrahedron Asymmetry, v.10, p.947-955, 1999.
- 33 SOLLADIÉ, G., HUTT, J., GIRARDIN, A. Improved preparation of optically active methyl *p*-tolyl sulfoxide. Synth. Commun., p.173, 1987.
- 34 SUGIHARA, H., TANIKAGA, R., KAJI, A. A useful method for the conversion of sulfoxides to aldehydes. Synth. Commun., p.881, 1978.
- 35 SOLLADIÉ, G. Asymmetry synthesis using nucleophilic reagents containing a chiral sulfoxide group. Synthesis, p.196, 1992.

- 36 VLEGGAR, R., ZEEVAART, J. A new and general synthesis of chiral β -ketosulfoxides by reaction of (+)-(*R*)-methyl *p*-tolyl sulfoxide with nitriles. *Tetrahedron Lett.*, v.40, p.9301-9303, 1999.
- 37 DE LUCCHI, O. The Pummerer reaction of sulfinyl compounds. *Organic Reactions*, v.40, p.157-183, 1991.
- 38 COREY, E.J., VENKATESWARLU, A. Protection of hydroxyl groups as *tert*-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v.97, n.17, p.6190, 1972.
- 39 BOUTAGY, J., THOMAS, R. Olefins synthesis with organic phosphonate carbanions. *Chem. Rev.*, v.74, n.1, p.88-99, 1974.
- 40 BHATTACHARYA, A. K., THYAGARAJAN, G. The Michaelis-Arbusov rearrangement. *Chem. Rev.*, v.81, p.415-430, 1981.
- 41 PIZEY, J.S. *Synthetic reagents*. Ed. Chichester; Horwood/Halsted, v.2, 1974, 63p.
- 42 KIKKAWA, I., YORIFUJI, T. Convenient synthesis of alkyl ketones from carboxylic esters. *Synthesis*, p. 877, 1980
- 43 STILLE, J.K., GROH, B.L., Stereospecific cross-coupling of vinyl halides with vinyl tin reagents catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* v.109, n.3, p.813-817, 1987.
- 44 FARINA, V., KRISHNAMURTHY, V., SCOTT, W.J. *The Stille reaction*, New York: Wiley-Interscience, 1998, 656p.
- 45 DIEDERICH, F., STANG, P.J. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 1998, 517p.
- 46 HAN, X., STOLTZ, B.M., COREY, E.J. Cuprous chloride accelerated Stille reactions. A general and effective coupling system for sterically

- congested substrates and for enantioselective synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, v.121, n.33, p.7600-7605, 1999.
- 47 KANG, S., YAMAGUCHI, T., KIM, T., HO, P. Copper-catalyzed cross-coupling and carbonylative cross-coupling of organostannanes and organoboranes with hypervalent iodine compounds. *J. Org. Chem.*, v. 61, n.26, p.9082-9083, 1996.
- 48 LAI, MING-TAIN, OH, EUGENE, LIU, HUNG-WEN Inactivation of medium-chain acyl-coA dehydrogenase by a metabolite of hypoglycin: characterization of the major turnover product and evidence suggesting an alternative flavin modification pathway. *J. Am. Chem. Soc.*, v.115, n.5, p.1619-1628, 1993.
- 49 ADAM, W., KLUG, P. β -Stannyl allylic alcohols through photooxygenation (Schenck reaction) of vinylstannanes and reduction of the resulting allylic hydroperoxides: synthesis and selected transformations. *J. Org. Chem.* v. 59, n.10, p.2695-2699, 1994.
- 50 CHEN, S.L., SCHAUB, R.E., GRUDZINSKAS, C.V. Prostaglandins and congeners. Vinylstannanes: useful organometallic reagents for the synthesis of prostaglandin intermediates. *J. Org. Chem.* v.43, n.18, p.3450-3454, 1978.
- 51 JUNG, MICHAEL E., LIGHT, LYNN Preparation of iodoallylic alcohols via hydrostannylation: spectroscopic proof of structures. *Tetrahedron Lett.*, v.23, n.38, p.3851-3854, 1982.
- 52 NICOLAOU, K.C., WEBBER, C.A.V., KATERINOPOULOS, H. Stereocontrolled total synthesis of lipoxins A. *J. Am. Chem. Soc.*, v.107, n.25, p.7515-7518, 1985.

- 53 HART, D.W., BLACKBURN, T.F., SCHWARTZ, J. Hydrozirconation. Stereospecific and regioselective functionalization of alkylacetylenes via vinylzirconium (IV) intermediates. J. Am. Chem. Soc., v.97, n.3, p.679-680, 1975.

- 54 LIPSHUTZ, B.H., WOOD, M.R. Cyanocupratecatalyzed 1,4-additions of vinylic zirconocenes using a zincate as an organolithium "shuttle". A new and potentially practical approach to 3-component coupling. J. Am. Chem. Soc., v.115, n.26, p.12625-12626, 1993.

- 55 LIPSHUTZ, B.H., ELLSWORTH, E.L. Hydrozirconation-transmetalation. A mild, direct route to higher order vinylic cuprates from monosubstituted acetylenes. J. Am. Chem. Soc., v.112, n.5, p.7440-7441, 1990.

- 56 LEIBNER, J.E., JACOBUS, J. Facile product isolation from organostannane reductions of organic halides. J. Org. Chem., v. 44, n.3, p.449, 1979.

- 57 FEUTRILL, J.T., LILLY, M.J., RIZZACASA, M.A. Total synthesis of (+)-crocin D. Org. Lett., v.4, n.4, p.525-527, 2002.

- 58 MALECZKA JR., R.E., GALLAGHER, W.P., TERSTIEGE, I. Stille coupling catalytic in tin: beyond proof-of-principle. J. Am. Chem. Soc., v.122, n.2, p.384-85, 2000.

- 59 DOMINGUEZ, B., PAZOS, Y., DE LERA, A.R. Stereocontrolled synthesis of 6-s-*cis*- and 6-s-*trans*-locked 9Z-retinoids by hydroxyl-accelerated Stille coupling of (*Z*)-tri-*n*-butylstannylbut-2-en-1-ol and bicyclic dienyl triflates. J. Org. Chem., v.56, p.5917-5925, 2000.

- 60 CHOUDARY, B.M., CHOWDARI, N.S., KANTAM, M.L. Montmorillonite clay catalyzed tosylation of alcohols and selective monotosylation of diols with *p*-toluenesulfonic acid: an enviro-economic route. Tetrahedron, v.56, p.7291-7298, 2000.

- 61 COREY, E.J., VENKATESWARLU, A. Protection of hydroxyl groups as *tert*-butyldimethylsilyl derivatives. J. Am. Chem. Soc., v.97, n.17, p.6190, 1972.

- 62 OLAH, G.A., NARANG, S.C., GUPTA, B.G.B., MALHOTRA, R. Synthetic methods and reactions. Transformations with chlorotrimethylsilane/sodium iodide, a convenient *in situ* iodotrimethylsilane reagent. J. Org. Chem., v.64, n.8, p.1247-1251, 1979.

- 63 SINGH, A.K., BAKSHI, R.K., COREY, E.J. Total synthesis of (±)-atractyligenin. J. Am. Chem. Soc., v.109, n.20, p.6187-6189, 1987.

- 64 MARSHALL, J.A., GROTE, J., AUDIA, J.E. Acyclic stereocontrol in catalyzed intramolecular Diels-Alder cyclization leading to octahydronaphthalenecarboxaldehydes. J. Am. Chem. Soc., v.109, n.4, p.1186-1194, 1987.

- 65 GILLET, J. P., SAUVÊTRE, R., NORMANT, J. F. Carboxylation of 2,2-difluorovinyl lithium: a new general synthesis of α,β -unsaturated β -fluoro-alcohols, -ketones, -acids. Synthesis, p.297-301, 1982.

- 66 GRIECO, P.A., POGONOWSKI, C.S. Alkylation of the dianion of β -keto phosphonates. A versatile synthesis of dimethyl (2-oxoalkyl)phosphonates. J. Am. Chem. Soc., v.95, n.9, p.3071-3072, 1972.

- 67 CORBEL, B., L'OSTIS-KERVELLA, I., HAELTERS, J. On safe and practical method for the preparation of β -keto phosphonates, Synth. Commun., v.26, n.13, p.2561-2568, 1996.

- 68 ABOUJAOUDE, E.E., COLLIGNON, N., TEULADE, M., SAVIGNAC, P. Preparation quasi quantitative de phosphonates β -carbolyles par l'emploi d'une base relais, le DIPAL $[(i-C_3H_7)_2N]Li$. Phosphorus and sulfur, v.25, p.57-61, 1985.
- 69 MAERCKER, A. Organic Reactions, Wiley, NY, v.14, p.271-401, 1965.
- 70 BESTMANN, H.J. C-Acylierung von triphenylphosphin-alkylenen. Ein neuer weg zu ketonen. Tetrahedron Lett. n.4, p.7-9, 1960.
- 71 BESTMANN, H.J. New reactions of alkilidenephosporanes and their preparative uses. Angew. Chem., v.77, p.1-10, 1965.
- 72 GREENE, T.W., WUTS, G.M. In Protective groups in organic synthesis. Third edition, John Wiley & Sons, NY, 1999, 779p.
- 73 OIKAWA, M., UENO, T., OIKAWA, H., ICHIHARA, A total synthesis of tautomycin. J. Org. Chem., v. 60, n.16, p.5048-5068, 1995.
- 74 NISHIKAWA, T., INO, A., ISOBE, M. Synthetic studies on antibiotic dynemicin A. Synthesis of cyclic enediyne model compound of dynemicin A. Tetrahedron, v.50, n.5, p.1449-1468, 1994.
- 75 KING, S.A., PIPIK, B., THOMPSON, A.S. Efficient synthesis of carbapenems via the oxalimide cyclization. Manipulation of protecting groups at the oxalimide stage. Tetrahedron Lett. v.36, p.4563-4566, 1995.
- 76 SILVERSTEIN, RM, BASSIER, G.C., MORRILL, T., In: Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, quinta edição, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1994, 387p.

- 77 HOYE, T.R., HANSON, P.R., VYVYAN, J.R. A practical guide to first-order multiplet analysis in ^1H NMR spectroscopy. J. Org. Chem. v.59, p.4096-4103, 1994.
- 78 HOYE, T.R., ZHAO, H. A method for easily determining coupling constant values: an addendum to “ A practical guide to first-order multiplet analysis in ^1H NMR spectroscopy”. J. Org. Chem. v.67, p.4014-4016, 2002.
- 79 PIERCE, A.E. In: Silylation of organic compounds, Pierce Chemical Co., Rockford, 1968, 485p.
- 80 PERRIN, D.D., ARMAREGO, W.L.F., PERRIN, D.R. In: Purification of laboratory chemicals, Pergamon Press, Oxford, 2nd ed., 1980.