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

Estudos para a síntese do petrosinol e da amamistatina B

André José Araújo Gabriel

Tese para obtenção do grau de

DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2004

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Gabriel, André José Araújo
G118e Estudos para a síntese do petrosinol e da amamistatina
B / André José Araújo Gabriel. -- São Paulo, 2003.
118p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Stefani, Hélio Alexandre

1. Insumos farmacêuticos 2. Síntese : Química orgânica
I. T. II. Stefani, Hélio Alexandre, orientador.

615.19 CDD

André José Araújo Gabriel

Estudos para a síntese do petrosinol e da amamistatina B

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani
orientador/presidente

1^o. examinador

2^o. examinador

3^o. examinador

4^o. examinador

São Paulo, _____ de _____.

*Agradeço este trabalho a Deus,
e o dedico aos meus pais
Leandro e Idalma*

*Às armas ensaia
Penetra na vida
Pesada ou querida
Viver é lutar
Se o duro combate
Aos fracos abate
Aos fortes, aos bravos
Só pode exaltar*

*Ao professor Dr. Hélio Alexandre Stefani
pela orientação e pela oportunidade da realização do doutorado
na Universidade de São Paulo: muito obrigado.*

AGRADECIMENTOS

*Eu agradeço às pessoas:
As que se foram e as que ficaram
As que acabaram de chegar
E as que sempre estiveram
As que dividiram o início e o fim
Outras, só o início
Outras, só o fim
Outras que me pediram para ficar
Outras que falaram para eu ir
Para umas, sempre muita força
Outras, essenciais.*

SUMÁRIO

ÍNDICE	i
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE FIGURAS	vii
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
PARTE 1 – ESTUDOS PARA A SÍNTESE DO PETROSINOL	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Tratamento anti-HIV	1
1.2 Características moleculares e biológicas do HIV	2
1.3 Mecanismo de ação do retrovírus HIV	4
1.4 Fármacos usados no tratamento para o HIV	5
1.5 Principais fármacos	6
1.6 Fármacos com outros alvos para a atividade anti-HIV	7
1.7 Inibidores de HIV proteases	7
1.8 Inibidores de integrase	8
1.9 Produtos naturais como anti-retrovirais	9
1.10 Resistência na terapia dos fármacos anti-retrovirais	10
1.11 Poliacetilenos com atividade anti-HIV	11
2. OBJETIVOS	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
3.1 Estudos para a retrossíntese 1	15
3.1.1 Resultados a partir da retrossíntese 1	18
3.2 Estudos para a retrossíntese 2	25
3.2.2 RESULTADOS A PARTIR DA RETROSSÍNTESE 2	27
3.3 Estudos para a retrossíntese 3	35
3.3.1 Resultados a partir da retrossíntese 3	36
3.4 Estudos para a retrossíntese 4	42
3.4.1 Resultados a partir da retrossíntese 4	43
3.5 Estudos para a retrossíntese 5	44
3.5.1 Resultados a partir da retrossíntese 5	46
3.6 Estudos para a retrossíntese 6	51
3.6.1 Resultados a partir da retrossíntese 6	52
3.7 Estudos para a retrossíntese 7	56
3.7.1 Resultados a partir da retrossíntese 7	56

4. CONCLUSÕES	58
5. MATERIAL E MÉTODOS	59
5.1 INSTRUMENTAÇÃO GERAL	59
5.2 PARTE EXPERIMENTAL	60
5.2.1 Reações testes para obtenção do dicloreto de ácido 21	60
5.2.2 Obtenção do 7-bromo-heptanol O-protegido 37	61
5.2.3 Obtenção de 48: reação entre álcool propargílico e brometo de alquila	62
5.2.4 Obtenção do acetileno 47	63
5.2.4.1 Transposição de tripla ligação e proteção com DHP	63
5.2.4.2 Proteção com DHP	64
5.2.5 Estudos para a obtenção das β -halocetonas acetilênicas	65
5.2.5.1 Através do ânion do álcool propargílico protegido 54	65
5.2.5.2 Usando-se HMPA como co-solvente	65
5.2.5.3 Usando-se ZnCl_2 e Pd-tetrakis	66
5.2.5.4 Usando-se CuCl	66
5.2.5.5 Usando-se AlCl_3	66
5.2.6 Estudos usando sulfóxidos quirais	67
5.2.6.1 Obtenção do β -cetossulfóxido 79	67
5.2.6.2 Obtenção do β -hidroxissulfóxido 78	68
5.2.6.2.1 Reações <i>on pot</i> para obtenção do β -hidroxissulfóxido 78	69
5.2.6.2.1.1 Usando NaH	69
5.2.6.2.1.2 Usando NaBH_4	69
5.2.6.2.1.3 Usando DIBAL	70
5.2.6.3 Proteção do β -hidroxissulfóxido com TBDMSCl – 77	70
5.2.6.4 Obtenção do aldeído 75. Reação de Pummerer	71
5.2.7 Estudos usando derivados do ácido fumárico	72
5.2.7.1 Obtenção do composto 69 ($\text{R}=\text{CH}_2\text{OTHP}$)	72
5.2.8 Estudos para a retrosíntese 6	73
5.2.8.1 Obtenção do composto 107	73
5.2.8.2 Obtenção do diol 106	73
5.2.8.3 Obtenção do composto 105	74
6. ESPECTROS	76
7-bromo-heptanol O-protegido 37	76
2-nonin-1-ol 48	77
8-nonin-1-ol 48	78
8-nonin-1-ol 47 O-protegido com THP	79

β -cetossulfóxido 79 (produto purificado e com material degradado)	80
β -hidrossulfóxido 78	81
β -hidrossulfóxido O-protetido 77	82
D-tartrato de dietila protetido 107	83
acetônio 106	84
diol monoprotetido com benzila 105	85
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
 PARTE 2 – ESTUDOS PARA SÍNTESE DA AMAMISTATINA B	
1. INTRODUÇÃO	89
2. OBJETIVOS	93
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
3.1 Obtenção do ácido 4	94
3.2 Síntese da hidroxilamina derivada da CBZ-lisina	99
4. CONCLUSÕES	103
5. MATERIAL E MÉTODOS	104
5.1. Instrumentação geral	104
5.2 Parte experimental	105
5.2.1 Reação de esterificação da N ^α -Cbz-L-lisina: ¹⁶	105
5.2.2 Reação de N-hidroxilação da N ^α -Cbz-D-lisina-OH e da N ^α -Cbz-D-lisina-OCH ₃ por irradiação de microondas ²⁴	106
5.2.3 Reação de N-hidroxilação da N ^α -Cbz-L-lisina através da nitrona 22	107
5.2.3.1 Obtenção da imina 20	107
5.2.3.2 Obtenção da oxaziridina 21	107
5.2.3.3 Obtenção da nitrona 22	108
5.2.3.4 Reação de N-hidroxilação da N ^α -Cbz-L-lisina usando DMD	109
5.2.3.4.1 Obtenção da dimetildioxirana ^{20,21}	109
5.2.3.4.2 Reação de acilação da oxazolidinona 11	109
5.2.3.4.3 Obtenção do triflato de dibutilboro	110
5.2.3.4.4 Reação de condensação aldólica através de enolato de boro	111
5.2.3.4.5 Reação de Sn ⁰ -Reformatsky da oxazolidinona 14 com R=Br, R'=metila	112
6. ESPECTROS	113
imina 20	113
oxaziridina 21	114
oxazolidinona 14 (r=r'=ch ₃)	115
oxazolidinona 14 (r= ch ₃ ; r' = br)	116
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

LISTA DE ESQUEMAS

PARTE 1 – ESTUDOS PARA A SÍNTESE DO PETROSINOL

Esquema 1. Retrossíntese para o petrosinol 17	16
Esquema 2. Retrossíntese para obtenção do fragmento 20	17
Esquema 3. Retrossíntese para a obtenção do dicloreto de ácido 21	18
Esquema 4. Reação de oxidação - Metodologias de Corey (a), Corey/ Al_2O_3 (b) e de Swern (c)	19
Esquema 5. Reação de Wadsworth-Emmons do aldeído 26	20
Esquema 6. Reação de IGF do álcool protegido 21	21
Esquema 7. Reações testadas para a conversão do álcool protegido 21 no brometo 32	21
Esquema 8. Retrossíntese para o fragmento 33	22
Esquema 9. Reação de obtenção dos fragmentos 38 e 37	22
Esquema 10. Reação de desproteção do derivado 36	23
Esquema 11. Oxidação do derivado 35	23
Esquema 12. Reação de Wadsworth-Emmons para obtenção do éster α,β -insaturado 33	24
Esquema 13. Reações com o ácido maléico	24
Esquema 14. Abordagem utilizando o ácido maléico 31	25
Esquema 15. Retrossíntese 2	26
Esquema 16. Retrossíntese para o composto 42	26
Esquema 17. Retrossíntese para o composto 43	27
Esquema 18. Fragmentos chave para retrossíntese 2	27
Esquema 19: Retrossíntese para obtenção do acetileno 47	28
Esquema 20. Reação de alquilação do álcool propargílico	28
Esquema 21. Transposição da ligação tripla	28
Esquema 22. Reação de transposição da ligação tripla	29
Esquema 23. Reação de auto-oxidação	29
Esquema 24. Reação de acilação do derivado 47	30
Esquema 25. Reação de auto-oxidação do composto 50	30
Esquema 25. Reação de acilação para o derivado 51	32
Esquema 26. Estruturas de ressonância a partir do alfa halo cloreto de acetila	32
Esquema 27. Reação usando-se cloreto de cobre I	33
Esquema 28. Provável mecanismo da reação usando-se cloreto de cobre I	33
Esquema 29. Reação de obtenção de 52	34
Esquema 30. Reação de obtenção de 52	35

Esquema 31. Provável formação de ceteno a partir do acetileto de lítio 54 e do cloreto de cloroacetila	35
Esquema 32. Retrossíntese 3	36
Esquema 33. Proposta sintética para obtenção da cetona 56	36
Esquema 34. Obtenção do intermediário 60	37
Esquema 35. Reação de acetilenos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	38
Esquema 36. Mecanismo para a reação de acetilenos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	38
Esquema 37. Reação dos derivados carboxílicos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	38
Esquema 38. Mecanismo da reação entre o composto dicarboxílico e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	40
Esquema 39. Reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	40
Esquema 40. Reação com carboxilatos de lítio	40
Esquema 41. Reação do derivado 61 pela metodologia dos derivado carboxilítio	41
Esquema 42. Reação do fenilacetileto de sódio	41
Esquema 43. Reação do anidrido maléico	42
Esquema 44. Retrossíntese 4	43
Esquema 45. Estruturas de ressonância para derivados dicarboxílicos α, β -insaturados	43
Esquema 46. Reação entre o ácido fumárico e o acetileno 47 , na presença de DCC/DMAP	44
Esquema 47. Retrossíntese 5	47
Esquema 48. Retrossíntese para obtenção do aldeído 75	45
Esquema 49. Retrossíntese para obtenção do composto 76	46
Esquema 50. Reações de obtenção de cetonas propargílicas	47
Esquema 51. Obtenção do no β -cetossulfóxido 79	47
Esquema 52. Redução do derivado 79	48
Esquema 53. Formação do complexo entre DIBAL e o β -cetossulfóxido	48
Esquema 54. Formação do complexo entre DIBAL-Zn e o β -cetossulfóxido	48
Esquema 55. Reação de proteção do β -hidróxi-sulfóxido 78	49
Esquema 56. Reação de Pummerer	50
Esquema 57. Rearranjo de Pummerer	50
Esquema 58. Retrossíntese 6	51
Esquema 59. Reações para obtenção do derivado 106	52
Esquema 60. Reação de proteção de 105	53
Esquema 62. Reação de obtenção de 103	53

Esquema 63. Mecanismo de eliminação provocado por base	54
Esquema 64. Reações para obtenção do composto 101	55
Esquema 65. Desproteção do diol monoprotetido 103	55
Esquema 66. Reações para obtenção do derivado 115	55
Esquema 67. Retrossíntese 7	56
Esquema 68. Dimerização de cetonas, resultando em compostos 1,4-dicarbonílicos	56
Esquema 69. Reações envolvidas na retrossíntese 7	57
Esquema 70. Reação de eliminação de selenóxido	57
PARTE 2 – ESTUDOS PARA A SÍNTESE DA AMAMISTATINA	
Esquema 1. Retrossíntese 1	91
Esquema 2. Retrossíntese para o ácido asteróidico 2	92
Esquema 3. Retrossíntese para o derivado hidroxâmico 3	92
Esquema 4. Retrossíntese para o β -hidroxiácido 4	92
Esquema 5. Retrossíntese para o derivado 4	95
Esquema 6. Retrossíntese para o derivado 14	95
Esquema 7. Repulsão estérica para o enolato 16	96
Esquema 8. Reação utilizando estanho elementar	96
Esquema 9. Reação de Cr-Reformatsky	97
Esquema 10. Abordagem de Evans para a obtenção do derivado 12	98
Esquema 11. Enolato sem repulsão da cadeia lateral	98
Esquema 12. Obtenção do derivado hidroxâmico 8	99
Esquema 13. Nova abordagem para obtenção do derivado 8	101
Esquema 14. Reação da D-lisina protegida por irradiação em microondas	101
Esquema 16. Reação da D-lisina protegida por irradiação em microondas	102

LISTA DE FIGURAS**PARTE 1 – ESTUDOS PARA A SÍNTESE DO PETROSINOL**

Figura 1. Estrutura do vírus HIV	3
Figura 2. Mecanismos de infecção do vírus HIV	5
Figura 3. Estrutura de fármacos antiretrovirais	7
Figura 4. Estrutura de fármacos inibidores de proteases	8
Figura 5. Estrutura do ácido chicórico 10	9
Figura 6. Produtos naturais com atividade anti-HIV	10
Figura 7. Policetilenos com atividade biológica	12
Figura 8. Estrutura do petrosinol	12
Figura 9. Estrutura do sistema dicarbonílico estudado no presente trabalho	15
Figura 10. Fragmentos principais para a retrossíntese 1	18
Figura 11. Interação da KAPA com a ligação tripla	29
Figura 12. Reação no carbono carbonílico e no carbono α	34
Figura 13. Fragmentos para o estudo na retrossíntese 5	45
PARTE 2 – ESTUDOS PARA A SÍNTESE DE AMAMISTATINA B	
Figura 1. Estrutura da amamistatina	89
Figura 2. Estrutura da amamistatina B	90
Figura 3. Estrutura das oxazolidinonas usadas neste trabalho	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AMPCB	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
APA	propanodiamina
Bn	benzil
BTMSA	<i>bis</i> -trimetilsisliacetileno
Cbz	carbobenziloxi
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
δ	deslocamento químico
D	dubleto
DCC	1,3-dicicloexil-carbodiimida
dd	duplo dubleto
DHP	diidropirano
DIBAL	hidreto de diisobutil alumínio
DIPA	diisopropilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilamino piridina
DME	etileno glicol dimetil éter
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	dimetoxipropano
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₃ N	triethylamina
HMPA	hexametilfosforamida
IGF	Interconversão de grupos funcionais
IV	infra vermelho
J	constante de acoplamento em Hertz
KAPA	3-aminopropilamideto de potássio
LDA	diisopropilamideto de lítio
M	múltiplo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil lítio
p.f.	ponto de fusão
PCC	Clorocromato de piridínio
Pd(PPh ₃) ₄	paládio tetrakis

PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	parte por milhão
PPTS	ácido p-toluenossulfônico
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
S	singlete
T	triplete
T.A.	temperatura ambiente
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilano
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
THF	tetraidrofurano
TFAA	anidrido trifluoracético
THP	tetraidropiranil
TMS	trimetilsilil
TMSA	trimetilsililacetileno
Z	carbобенziloxi

RESUMO

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DO PETROSINOL

O petrosinol é um produto natural obtido a partir de esponjas do gênero *Petrosia* sp. Trata-se de um poliacetileno que possui atividade anti-HIV.

A síntese deste composto, ainda não descrita na literatura, mostrou-se difícil. No presente trabalho são descritas as rotas sintéticas testadas para a obtenção do petrosinol. Foram feitas abordagens, totalizando sete, que consistiram na síntese de sistemas dicarbonílicos α,β -insaturados, os quais se mostraram pouco reativos, que não permitiram a continuidade das rotas com esta abordagem, ou tentativas de construção de álcoois propargílicos, que neste caso, os intermediários de síntese se mostraram muito instáveis.

A síntese do petrosinol necessita de mais estudos visando novas tentativas para se obter o sistema diol insaturado central presente na molécula, chave para a síntese total da mesma.

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DA AMAMISTATINA B

A amamistatina B faz parte do grupo de moléculas que são sideróforos, utilizadas por bactérias para o transporte de íons ferro. O estudo de sideróforos tem crescido muito nos últimos anos devido o interesse de se obter pró-fármacos que utilizem tais sideróforos como transportadores.

amamistatina B

No presente trabalho foram feitos estudos para obtenção de fragmentos úteis na síntese convergente da amamistatina B.

Foram realizados estudos de obtenção de β -hidróxiácidos α,α -disubstituídos usando-se como direcionadores quirais as oxazolidinonas.

O uso de agentes oxidantes foi necessário na obtenção de nitronas, intermediários sintéticos úteis na obtenção de formamidas substituídas, e que podem ser usados na síntese da amamistatina B.

ABSTRACT

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF PETROSINOL

Petrosinol is a natural product isolated from the marine genus from sponge *Petrosia* sp. It is a poliacetylene which has citotoxic and anti-HIV activity.

The synthesis of this compound is not described on literature yet and it is very difficult. This work describes synthetic routes which were tested to obtain petrosinol. There were made seven approaches to construct α,β -unsaturated dicarbonyl systems which showed little reactivity. It was not possible to continue the routes to use this approach to construct propargylic alcohols because these are very unstable.

The synthesis of the petrosinol needs some more studies aiming new attempts to obtain the central unsaturated diol system in the molecule, the key to the total synthesis of it.

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF AMAMISTATIN B

Amamistatin B is part of the group of molecules called siderophores, used by bacteria for the transportation of iron. Studies on siderophores has grown a lot in the last years because of the interest on the obtention of pro-drugs that use such siderophores as transport.

amamistatina B

In the present work the main goal was the obtention of useful fragments for the convergent synthesis of amamistatin B.

Studies for the obtention of α,α -disubstituted β -hydroxyacids were achieved using chiral directors such as oxazolidinones.

The use of oxydizing agents for the obtention of nitrones, synthetic intermediates useful for the obtention of substituted formamides.

Parte 1

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DO PETROSINOL

1- INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Na década de oitenta do século XX, foi diagnosticado um tipo de doença inicialmente chamada de câncer *gay*, pois foi caracterizado através de uma série de doenças que acometiam comunidades homossexuais dos Estados Unidos. Ainda nesta década foi detectado o agente etiológico da doença: o retrovírus HIV, um vírus já conhecido desde a década de trinta do século passado. Tal vírus ataca o sistema imunológico do indivíduo, sobretudo as células T CD4+, tornando-o paulatinamente deficitário e tornando o organismo sujeito a infecções oportunistas. A doença foi descrita como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, da sigla em inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*).

Durante esses mais de 20 anos da descoberta do HIV, muita pesquisa foi desenvolvida na busca do tratamento e da cura para a AIDS, tempo em que o perfil e as estatísticas da infecção mudaram: não só os homossexuais são acometidos, mas os heterossexuais em maior número. Foram incorporados com grande sucesso novos agentes terapêuticos, e hoje em dia a doença pode ser classificada como doença crônica. E houve grande mobilização por parte de governos e sociedade para lidar e tratar a pandemia.

1.1 Tratamento anti-HIV

A infecção pelo HIV é uma doença viral crônica caracterizada por comprometimento imunológico progressivo. O dano imunológico pode ser medido diretamente através da determinação dos subgrupos de linfócitos, especificamente através do número absoluto e do percentual de linfócitos CD4+ (ou T-auxiliares). O linfócito CD4+ é o alvo primário da infecção pelo HIV e seu número e seu percentual diminuem com a evolução clínica da infecção. É preciso lembrar que a infecção pelo HIV é uma doença crônica com um retardo médio de aproximadamente 10 anos, entre a infecção aguda e a progressão para a AIDS. A AIDS é uma síndrome clínica definida pela ocorrência de infecções oportunistas, neoplasias e sintomas graves relacionados ao HIV.¹ Consiste em uma manifestação clínica do déficit imunológico básico e representa o estágio final de muitos anos de lesão imunológica progressiva.

Uma vez detectada a AIDS, existe uma série de complicações que podem ser esperadas.

Nos últimos dez anos verificou-se um crescimento, sem precedentes, do conhecimento sobre a AIDS e seu agente causal, o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O tratamento precoce visando ao HIV ou às complicações do estado de imunodeficiência pode agora retardar a instalação da AIDS plena. Para as pessoas com AIDS ou com o complexo relacionado à AIDS grave (as doenças oportunistas); a terapêutica, chamada de antiretroviral, ou ainda coquetel anti-HIV, consegue prolongar a vida do paciente, preservando-a de forma qualitativa e quantitativa.²

1.2 Características moleculares e biológicas do HIV

A AIDS é causada pelo HIV, um retrovírus pertencente à família lentivírus. Identificaram-se 2 tipos de retrovírus intimamente afins ao HIV, designados de HIV-1 e HIV-2. Apesar destes agentes virais possuírem várias diferenças na estrutura genômica e na antigenicidade, ambos os tipos causam síndromes clínicas indistinguíveis. Sendo que o HIV-1 é o principal causador de AIDS, e a diferença principal ocorre quanto à localização geográfica da infecção.¹

O vírus do HIV é esférico e possui um núcleo eletrodense circundado por um envoltório lipídico derivado da membrana celular que hospeda o vírus. O centro do vírus contém quatro proteínas, incluindo p24 e p18, duas cadeias de RNA genômico e a enzima transcriptase reversa (figura 1).³ Existem duas glicoproteínas virais, a gp 120 e a gp41, que são críticas para a infecção das células pelo HIV. O genoma pró-viral do HIV-1 contém os genes *gag*, *pol* e *env*, que codificam as proteínas centrais, a transcriptase reversa e as proteínas do envoltório (figura 1). Além desses três padrões de genes retrovirais, o HIV contém inúmeros outros genes, incluindo os *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* e *vpu* que regulam a síntese e a união das partículas virais infectantes. O produto de gene *tat* (transativador), é importante para expressão do gene no vírus. A proteína *tat* causa um aumento de sete a 40 vezes na transcrição dos genes

virais. Como o *tat*, o *rev* também é essencial para replicação do HIV-1, mas exerce seus efeitos em um nível pós-transcricional ao regular o transporte de mRNAs virais do núcleo para o citoplasma. Os produtos dos genes *vpu* e *vif* atuam tardiamente no ciclo de vida do vírus e parecem ser essenciais para o brotamento de vírions a partir de células infectadas (*vif*). A partir dos dados descritos anteriormente verificou-se que os produtos dos genes reguladores são importantes para patogenicidade do HIV e, por isso, existe interesse no desenvolvimento de agentes terapêuticos que consigam bloquear a sua ação (figura 1).

O gene *env* neste vírus juntamente com o resto do genoma sofre mutação a uma velocidade muito rápida, complicando o desenvolvimento de uma vacina efetiva. A HIV-transcriptase reversa é cerca de dez vezes menos precisa na replicação do que as outras transcriptases reversas conhecidas. Este fato é quase totalmente responsável pela alta taxa de mutação neste vírus.

Geralmente ocorrem erros maiores feitos a cada vez que o genoma é replicado, de forma que duas moléculas de RNA virais quase nunca são idênticas. A transcriptase reversa é o alvo dos fármacos mais largamente usadas para tratar os indivíduos infectados com HIV.⁴

Figura 1. Estrutura do vírus HIV

1.3 Mecanismo de ação do retrovírus HIV

O retrovírus HIV tem dois alvos principais: o sistema imunológico e o SNC. Discutir-se-á a seguir o sistema imunológico, esclarecendo o mecanismo de ação do vírus.

A principal característica da AIDS é a imunossupressão grave, que afeta principalmente a imunidade celular, resultando na perda principalmente de células T CD4+, alterando também a função das células T auxiliares sobreviventes. Devido à depleção de células T ser crítica para a patogenia da AIDS, focalizou-se a atenção no mecanismo que leva a infecção e a destruição das células T.¹

O primeiro passo na infecção é a ligação da glicoproteína do envoltório gp 120 do envoltório viral a um receptor da superfície celular, o CD4 dos linfócitos. Os monócitos/macrófagos que expressam CD4 também podem ser contaminados.

Depois da captação e da perda do envoltório, o RNA viral é transcrito pela transcriptase reversa em DNA bifilamentar. Esse mecanismo é catalisado pela transcriptase reversa viral, uma DNA-polimerase RNA-dependente, que se encontra ligada ao RNA no centro da partícula viral. Esse DNA bicatenular viral é integrado ao núcleo da célula hospedeira por uma integrase codificada pelo vírus, resultando na infecção celular potencialmente irreversível. O DNA viral linear é transportado ao núcleo e integrado ao genoma do hospedeiro, através de um integrador produzido pelo próprio vírus. O DNA pró-viral pode permanecer latente na célula ou servir como molde para a produção de novos vírions. Sob a influência das proteínas reguladoras virais *tat* e *rev*, a mensagem viral é expressa sob a forma de proteínas estruturais envolvendo a tradução ou na forma de RNA genômico. Novos vírions são produzidos, e a protease viral modula o processamento, a reunião e a maturação dos elementos virais. As partículas germinam pela membrana celular e incorporam-se à camada bilaminar lipídica da célula, na qual são embebidas as proteínas virais e externas (figura 2).³

Figura 2. Mecanismos de infecção do vírus HIV

O HIV completa o seu ciclo quando ocorre o brotamento através da membrana celular do linfócito. Quando há um brotamento intenso ocorre a morte da célula (infecção produtiva).²

O vírus pode também se manteve-se “oculto” (não expresso, sem replicação) nas células por períodos muito longos, isto contribui para o intervalo prolongado entre a época da infecção e o início da doença.

O primeiro fármaco aprovado para o tratamento da AIDS foi a zidovudina (AZT, Retrovir), que possui como mecanismo de ação a inibição da transcriptase reversa do vírus HIV.²

1.4 Fármacos usados no tratamento para o HIV

A AIDS tornou-se uma doença crônica. A busca por sua cura através de vacinas eficazes ou fármacos que eliminem completamente o vírus gerou grandes avanços no âmbito da terapêutica antiretroviral. Há um grande número de relatos na literatura mostrando compostos obtidos através de modificações dos compostos empregados a mais tempo (AZT, por exemplo, figura 3, estrutura 1), que são planejados racionalmente. Outra fonte promissora de antiretrovirais é a partir da pesquisa com produtos naturais.

O ciclo do HIV na célula hospedeira apresenta diversos eventos bioquímicos que estão relacionados somente a componentes virais. Estes eventos podem ser utilizados como alvos muito seletivos no tratamento quimioterápico.⁶

Os compostos disponíveis atualmente como fármacos anti-HIV atuam na inibição do sítio de ligação da enzima transcriptase reversa, na inibição alostérica da transcriptase reversa ou na inibição competitiva da protease.

A eficácia clínica efetiva foi alcançada com a associação de diferentes inibidores de transcriptase reversa, que converte o genoma do RNA viral em uma cópia bifilamentar de DNA, antes de sua integração ao genoma celular, e inibidores de protease, enzima envolvida no processo de quebra e construção de proteínas do envoltório viral. Embora este esquema tenha resultado em grande sucesso no tratamento anti-HIV, o surgimento de cepas resistentes ao tratamento múltiplo tornou-se uma preocupação constante, sendo necessária a modificação de estratégias durante o tratamento.²

Pesquisa-se novos agentes que possuam outros alvos no vírus ou que possuam mecanismos de ação ainda não conhecidos.

1.5 Principais fármacos

O sucesso atual da terapia anti-HIV deve-se à disponibilidade de bom número de fármacos, cerca de 19, possibilitando diversas associações (o coquetel) de três a quatro fármacos. Nesta classe estão os primeiros fármacos usados clinicamente com resultados benéficos em pacientes infectados com HIV.

O primeiro fármaco antiretroviral elaborado e aprovado para a terapia da infecção por HIV foi 3-azido-2,3-didesoxitimidina também denominado azidotimidina, zidovudina, ou AZT. Esse fármaco foi sintetizado inicialmente como um agente anticarcinogênico em 1964. Em 1985, constatou-se que a zidovudina inibia a replicação do HIV nas células T humanas *in vitro* e, depois, verificou-se que exercia atividade anti-HIV nos monócitos e macrófagos. Vários compostos que fazem parte dessa família possuem atividade anti-HIV, inibindo

a replicação viral e são também usados como alternativas no coquetel anti-HIV (zalcitabina **2**, didanosina **3**, estavudina **4**, entre outros).

Figura 3. Estrutura de fármacos antiretrovirais

1.6 Fármacos com outros alvos para a atividade anti-HIV

Muitos alvos no vírus podem ser atacados, assim estão sendo estudados compostos que possam atuar com inibidores da ligação do vírus à célula, ou inibidores da interação com as proteínas receptoras gp41 e gp120. Estuda-se também a possibilidade de inibição no ponto de transcrição do RNA viral e os já usados na terapêutica como inibidores de protease.³

Como a etapa crucial para o ciclo de vida do vírus é a integração de seu genoma ao da célula, alvos quimioterápicos bem interessante são os inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease. O passo de integração, que é mediado pela proteína viral integrase, é necessário para a produção da prole.

1.7 Inibidores de HIV proteases

A enzima protease é a responsável pelo processamento das poliproteínas gag e gag-pol, levando à formação das proteínas estruturais e funcionais da partícula viral. Estudos de inativação enzimática da protease, em estudos de mutagênese sítio dirigida ou pela utilização de inibidores de protease, demonstraram a incapacidade das partículas virais formadas de se replicar, produzindo, após a etapa final de produção, apenas partículas não infectantes.⁶

A partir destes dados e com o conhecimento estrutural do seu sítio ativo, foram desenvolvidos por planejamento racional, novos compostos que têm como alvo a protease.

Entre os diversos inibidores de HIV-1 protease desenvolvidos (esquema 1), os compostos saquinavir (Ro 31-8959, Invirase®) **5**, indinavir (MK-639, Crixivan®) **6**, ritonavir (ABT-538, Norvir®) **7**, nelfinavir (Ag-1343, Viracept®) **8** e amprenavir (VX-478, Agenerase®) **9** foram incorporados na terapêutica.³

Figura 4. Estrutura de fármacos inibidores de proteases

1.8 Inibidores de integrase

Vários tipos de compostos têm sido estudados como inibidores da proteína integrase, em classes distintas, como por exemplo, flavonóides, curcuminas, cumarinas, entre outros.⁵

Um composto relatado na literatura recentemente⁶ tem um perfil bastante promissor e já está sendo testado quanto ao seu potencial uso *in vivo*. Trata-se do ácido chicórico **10**, que demonstrou atuar com boa resposta antiviral, e baixos níveis de toxicidade. Este composto segue a estrutura padrão proposta para os inibidores de protease, tendo-se uma cadeia espaçadora entre dois grupamentos arila, com hidroxilas catecólicas. Os testes *in vivo* têm sido promissores.⁶

ácido chicórico 10

Figura 5. Estrutura do ácido chicórico 10

1.9 Produtos naturais como anti-retrovirais⁷

Compostos naturais são testados quanto a sua atividade anti-HIV na busca de se obter fármacos mais potentes e menos tóxicos e que possuam alvos no vírus com mecanismos de ação ainda desconhecidos. Produtos naturais podem ter esse tipo de comportamento imprevisível pela ciência, mesmo com as mais modernas técnicas de modelagem molecular, por exemplo. Justificando-se, pode-se citar os mecanismos de ação dos compostos β -lactâmicos (benzilpenicilina) ou do paclitaxel (Taxol[®]), que, quando de suas descobertas, ainda não eram vislumbrados.

Muita atenção vem sendo dada quanto a busca de produtos naturais com potencial atividade antiviral. Já há alguns compostos que estão sendo testados clinicamente para o uso na terapêutica. A busca através de compostos de origem natural é bastante promissora, pelo fato de que os principais patógenos vegetais são os vírus, pode-se assim ter moléculas que atuem alelopaticamente na defesa contra esses agentes, e que podem ser usados contra o HIV.

Diversos países possuem planos de pesquisa conjunta na busca e triagem destes compostos promissores. Alguns já foram relatados e têm as estruturas a seguir. Uma busca na literatura fornece uma série enorme de outros compostos que possuem atividade anti-HIV, com estruturas e funções bastante variadas, mostrando que muito ainda há para se conhecer sobre as interações de possíveis fármacos com mecanismos de ação ainda não conhecidos.⁸ Os compostos **11** e **12** são candidatos a ensaios clínicos e a triagem com seres humanos.

N-butil-1-desonojirimicina 11

Calanolida A 12

Figura 6. Produtos naturais com atividade anti-HIV

1.10 Resistência na terapia dos fármacos anti-retrovirais

O tratamento da AIDS com quimioterápicos isoladamente geralmente resulta no desenvolvimento de resistência. Assim, os coquetéis são sempre empregados, utilizando-se quimioterápicos com alvos diferentes, como o uso concomitante de inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos e inibidores de protease.

A resistência do vírus a medicamentos pode ocorrer com relativa facilidade devido à menor especificidade de suas enzimas na replicação, e por causa disso, à grande capacidade de sofrer mutações, pela infidelidade das cópias replicadas. Este é mais um desafio para o tratamento da retrovirose.⁹

Para vencer mais este obstáculo, não somente a atenção deve ser dada à descoberta de novos fármacos que sejam potentes contra os vírus resistentes, e sim dever-se-á ter compostos com melhores perfis farmacológicos que atinjam seletivamente os alvos e que continuamente possam erradicar as partículas virais resistentes. O estudo de potencialização de fármacos já existentes enquadra-se neste aspecto.¹⁰

1.11 Poliacetilenos com atividade anti-HIV

Compostos acetilênicos são intermediários úteis na síntese de compostos quirais. Podem ser úteis na obtenção de álcoois alílicos com estereoquímica definida, por exemplo.

Nos últimos anos, diversos compostos acetilênicos foram isolados, sobretudo a partir de animais marinhos.¹¹ Estes compostos demonstraram uma gama de atividades biológicas. Por possuírem estrutura pouco comum podem ser novos alvos dentro da pesquisa de compostos a serem usados na terapêutica, com mecanismos de ação ainda desconhecidos.

O ácido petrosólico **13** apresenta atividade antiretroviral in vitro. O ácido xestospôngico **14** tem atividade antifúngica.¹¹ O adociacetileno **15** e a petrocortina **16** possuem atividade citotóxica.¹²

Observando as estruturas complexas para estes compostos, o estudo modificação e simplificação molecular e de relação estrutura e atividade biológica podem ser ferramentas muito úteis na obtenção de novos fármacos.

Figura 7. Policetilenos com atividade biológica

Há descrito na literatura uma série de compostos poliacetilênicos derivados de esponjas marinhas *Petrosia* sp.¹³ Dentre estes compostos, um possui o intrigante sistema diidroxio- α,β -insaturado α',β' -propargílico, denominado petrosinol **17**. O petrosinol demonstrou relevante atividade *in vitro* anti-HIV e citotóxica.

Figura 8. Estrutura do petrosinol

Como relatado acima, a busca de produtos naturais com atividade anti-HIV, que possuam menor toxicidade e que sejam ativos em alvos diferentes no vírus, podem ser promissores como novos fármacos.

Os compostos acetilênicos podem ser muito promissores neste aspecto, pois já apresentam atividade anti-HIV *in vitro* e podem ser fruto de estudos de novas moléculas bioativas através das ferramentas usadas na química farmacêutica.

2 – OBJETIVOS

2. OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo realizar estudos sintéticos para a obtenção de dicetonas propargílicas e álcoois propargílicos, *synthons* para a síntese do petrosinol **17**.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a execução deste trabalho foram planejadas e executadas diversas rotas sintéticas para o petrosinol, totalizando sete. Todavia, para todas elas, que serão descritas logo abaixo, não se obteve o produto almejado, esbarrando-se, sobretudo na obtenção do fragmento central da molécula, advindo de dicetonas propargílicas α,β -insaturadas.

É descrito na literatura a alta instabilidade de cetonas acetilênicas ou propargílicas.¹⁴ No presente trabalho conseguiu-se algumas vezes cetonas acetilênicas,¹⁵ porém somente como produto de partida para outras reações, que não tiveram êxito. Soma-se a este problema, o sistema altamente insaturado **18** (figura 9) contendo as ligações $C_{sp}-C_{sp^2}$ e $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ alternadas.

Figura 9. Estrutura do sistema dicarbonílico estudado no presente trabalho

Com este panorama geral, vê-se a dificuldade na obtenção deste fragmento. Segue a descrição das retrossínteses, sendo que algumas delas foram testadas tentando evitar a construção do sistema **18**.

3.1 Estudos para a retrossíntese 1

Na pesquisa de síntese do composto **17**, foi inicialmente estudada a rota sintética mostrada no esquema 1.

Esquema 1. Retrossíntese para o petrosinol 17

Pela análise retrossintética pode ser observado que o petrosinol **17** seria obtido pela reação de **19** através da redução estereosseletiva com um agente redutor apropriado (para o presente caso, planejou-se o uso de boranas quirais)¹⁴ da porção dicetona insaturada. O composto **19** poderia ser obtido pela reação de acoplamento dos fragmentos **20** com **21** através da reação de Friedel-Crafts, utilizando ácido de Lewis.

Os esquemas 2 e 3 mostram as retrossínteses para os fragmentos **20** e **21**.

Esquema 2. Retrossíntese para obtenção do fragmento **20**

Pela retrossíntese mostrada no esquema 2, observa-se que o fragmento **20** poderia ser obtido tendo-se como seu intermediário direto o ω -brometo da cetona propargílica **22** através da homologação de duas unidades de carbono pela reação do ânion do trimetilsililacetileno com o brometo citado (**22**). O intermediário **22** seria obtido pela reação de substituição da porção hidroxila (a qual pode ser desprotegida da porção éter-THP *in situ*) envolvendo a IGF pela incorporação de um átomo de bromo no composto **23**, utilizando-se o brometo de trifenilfosfina. O fragmento **23** pode ser obtido pela reação de acoplamento utilizando-se a metodologia semelhante à alquilação de Friedel-Crafts. O precursor direto de **23** (composto **24**) poderia ser obtido pela reação de hidrólise da porção éster do intermediário **25**. A porção éster α,β -insaturada poderia ser adicionada ao fragmento **26** através de reação de Wadsworth-Emmons. O aldeído **26** poderia ser obtido pela reação de oxidação do diol simétrico monoprotetido **27**, que por sua vez poderia ser obtido pela reação de proteção com DHP e **28**. Consegue-se o precursor **28** pela redução das porções éster do derivado **29**, e este, por fim poderia ser obtido através da reação de esterificação do ácido pimélico **30** (ácido heptanodióico).

Esquema 3. Retrossíntese para a obtenção do dicloreto de ácido **21**

Pelo esquema 3 observa-se a metodologia para a obtenção do fragmento **21**, que através da interconversão de grupo funcional, tem-se o cloreto de ácido **21** a partir do ácido maléico.

3.1.1 Resultados a partir da retrossíntese 1

Os estudos com a molécula do petrosinol foram divididos em três abordagens distintas, sendo que na primeira utiliza-se os fragmento **20** e **21** (figura 10).

Figura 10. Fragmentos principais para a retrossíntese 1

Os outros tipos de abordagens consistem em:

1. Construção do sistema insaturado central a partir da olefinação de Wittig (retrossíntese 2, esquema 15, retrossíntese 5, esquema 47 e retrossíntese 6, esquema 47);
2. Reações com derivados dicarboxílicos α - β -insaturados (retrossíntese 3, esquema 33 e retrossíntese 4, esquema 44);
3. Dimerização e eliminação em compostos 1,4-dicarbonílicos (retrossíntese 7, esquema 67).

Os estudos para a construção da molécula **20** foram realizados como descrito a seguir:

A etapa inicial para a obtenção do etil-(*E*)-11-trimetilsilil-2-undecen-10-inoato **20** foi a reação de redução do ácido pimélico **30** (ácido heptanodióico) com hidreto de lítio e alumínio, resultando no 1,7-heptanodiol **28** (esquema 2, retrosíntese 1). Porém, devido a baixa solubilidade do ácido pimélico em éter etílico ou THF, foi feita previamente sua esterificação (composto **29**), que permitiu então uma melhor manipulação na reação de redução, tendo-se o rendimento de 85%.

O diol obtido foi então submetido à reação de monoproteção com DHP e resina de troca iônica (esquema 2, retrosíntese 1, **28**→**27**). No presente caso, foram testadas duas resinas, Amberlyst 15[®] e Amberlite IR-114[®].¹⁶ Após diversos experimentos com tempo controlado, logrou-se sucesso na obtenção do composto monoprotetido **27**, através de acompanhamento por cromatografia gasosa, por meio de cuidadosa reação com quantidades equimolares de DHP (embora fosse descrito o uso em excesso)¹⁶ e usando-se a resina Amberlite IR-114[®], para evitar a formação de produto dieterificado. Os rendimentos ficaram na faixa de 95%, tendo se observado o máximo de 3% de produto dieterificado (verificado por C.G).

Tendo-se em mãos o diol monoprotetido **27**, seguiu-se à etapa de oxidação do álcool a aldeído **26** (esquema 4), utilizando-se o reagente CrO₃ClpyrH⁺ (clorocromato de piridínio, PCC), inicialmente introduzido por Corey.¹⁷ Tal reação tem o inconveniente da extração trabalhosa, com diminuição significativa do rendimento da reação.

Esquema 4. Reação de oxidação - Metodologias de Corey (a), Corey/Al₂O₃ (b) e de Swern (c)

Para se contornar este problema foi utilizado o reagente oxidante acima citado impregnado em alumina neutra (que pode ser facilmente obtido pela mistura de uma solução clorofórmica de PCC e alumina neutra com posterior remoção do

solvente).¹⁸ Tal metodologia (esquema 4, metodologia b) aumentou significativamente o rendimento da reação (de 50% para a faixa de 85%), bem como facilitou a purificação do produto final.

A terceira alternativa testada foi a reação de Swern, utilizando DMSO e cloreto de oxalila (esquema 4, metodologia c).¹⁴ Comparativamente, as duas metodologias se equivalem, pelo mesmo rendimento obtido. Assim, a oxidação pelo reagente de Corey impregnado em alumina neutra foi mantida devido à manipulação de reagentes menos dificultosa.

A etapa seguinte consistiu no estudo da conversão de **26** no éster α,β -insaturado **25** (esquema 5), utilizando-se a reação de Wittig,¹⁴ com brometo de trifenilcarbetoietilfosfônio, ou a reação de Wadsworth-Emmons com o fosfonato correspondente.¹⁹ A última metodologia mostrou-se mais eficiente, levando ao produto com a geometria da dupla *trans* (fato confirmado pelos dados de RMN e C.G), e bons rendimentos (80%). No caso da reação de Wittig, não se obteve o produto desejado.

a- 1- NaH, DME, fosfonoacetato de etila, 1 hora, t.a. 2- aldeído **26**, 8 horas, t.a

Esquema 5. Reação de Wadsworth-Emmons do aldeído **26**

A partir do éster **25**, fez-se modificações da retrosíntese original (esquema 2), objetivando-se a incorporação da função ω -halogênio na molécula **21**. Assim, visando a obtenção de **32**, foram efetuadas as tentativas de substituição nucleofílica da função etérea por bromo ou iodo, utilizando os sais de trifenilfosfônio (esquema 6).²⁰

Esquema 6. Reação de IGF do álcool protegido **21**

Nesta etapa foram encontradas dificuldades, não se tendo obtido o produto halogenado **32**. Para estas reações obteve-se uma mistura de produtos complexa de se analisar, podendo-se ter produtos de degradação (possivelmente pela formação de subprodutos de adição à dupla vizinha ao éster). O uso de imidazol como agente seqüestrante de traços de ácido não foi suficiente para impedir as reações secundárias (esquema 7).

Esquema 7. Reações testadas para a conversão do álcool protegido **21** no brometo **32**

Após exaustivas tentativas de se ter o intermediário ω -bromo-éster- α,β -insaturado **32** (esquema 7), uma nova rota foi proposta, visando-se a incorporação da ligação tripla já no início da rota sintética, para a obtenção do acetileno **38** (esquema 8).

Tal rota consiste na incorporação de uma unidade acetilênica antes da função éster. Como está mostrado no esquema 8, a reação de monobromação do 1,7-heptanodiol **28** pode ser facilmente realizada com o sistema HBr /benzeno com remoção contínua de H_2O , em um aparelho de Dean-Stark.²¹ Já o composto **37** seria facilmente obtido pela reação de proteção de **38** com DHP na presença de resina de troca iônica ácida (Amberlyst 15). A reação de acoplamento da ligação tripla gerando **36** pode ser realizada pela reação do composto **37** com trimetilsilacetileno. Após esta etapa, a desproteção e sucessiva oxidação do álcool **35** obtido levará ao aldeído **34** que será finalmente convertido no éster α,β -insaturado **33** via Wadsworth-Emmons.²²

Esquema 8. Retrossíntese para o fragmento **33**

A reação de monobromação (**28**→**38**, esquema 9) foi facilmente obtida utilizando-se HBr em benzeno a refluxo. Comparativamente à rota anterior, esta primeira etapa ofereceu vantagens, por não formar quantidades muito grandes de subprodutos, como ocorre na reação de monoproteção com DHP. A etapa de proteção de **38** resultando **37** ocorreu de maneira satisfatória, com rendimento para as duas reações de 70 e 90%.

a- HBr 48%, benzeno, refluxo overnight; b- DHP, Amberlyst 15, hexano, 8 horas t.a.

Esquema 9. Reação de obtenção dos fragmentos **38** e **37**

A etapa de acoplamento **37**→**36** foi realizada empregando-se *n*-BuLi como base em meio de THF e HMPA como co-solvente. Para esta etapa também se conseguiu bons resultados, embora a purificação em coluna seja um pouco dificultosa (devido à formação de subprodutos com *R_f* próximos), com rendimentos na faixa de 70%.

A reação de desproteção (**36**→**35**, esquema 10) realizada com *PPTS* em etanol, dependendo do tempo de reação, resultou na desproteção parcial da tripla, composto **39**, cerca de 30%, observada por comparação em cromatografia gasosa. O composto **35** não apresentou problema de purificação como no caso do composto anterior (coluna de filtração com hexano-acetato) com rendimento de 85%.

a- PPTS, metanol, 20 horas, t.a., 85%

Esquema 10. Reação de desproteção do derivado **36**

Foi realizada a oxidação do intermediário **35** (esquema 11), com PCC/alumina,¹⁸ obtendo-se o aldeído correspondente **34**, sem problemas de purificação (quando se utilizou alumina neutra como fase estacionária). Para este caso foi ainda testada a reação de oxidação de Swern,¹⁴ para efeito de comparação de rendimentos (ambos ficaram na faixa de 80%).

a- PCC, CH₂Cl₂, 2 horas, t.a., 80%

Esquema 11. Oxidação do derivado **35**

O aldeído **37**, foi convertido no éster α,β -insaturado **33** via reação Wadsworth-Emmons (esquema 12),¹⁹ utilizando-se trietilfosfônioacetato de etila, em um sistema de NaH como base e DME como solvente. A reação se completou em sete horas, com rendimento de aproximadamente 60%.

a - NaH, DME, fosfonoacetato de etila, 1 hora, t.a.; aldeído 37, 7 horas, t.a.; 60%.

Esquema 12. Reação de Wadsworth-Emmons para obtenção do éster α,β -insaturado **33**

Partindo-se do ácido maléico, como visto no esquema 3, fez-se diversas tentativas de obtenção do cloreto de maleíla, sem lograr-se sucesso.

Fizeram-se testes de obtenção do cloreto de maleíla **21** e subsequente reação com o composto **33**. As primeiras reações testadas foram realizadas tratando o ácido maléico com cloreto de oxalila em hexano seco. O suposto derivado **21** formado era então diretamente adicionado ao composto **33**, já que era impossível o isolamento do cloreto. Esta última reação ocorreria através do acoplamento do tipo Friedel-Crafts,¹⁴ empregando-se cloreto de alumínio como ácido de Lewis. Diversas tentativas foram feitas, tendo-se observado somente produtos de degradação.

A partir destes resultados, foram testadas outras variantes:

1. controle do tempo de formação e de manipulação do produto;
2. mudanças de solvente (CH_2Cl_2 , benzeno, CHCl_3 , éter etílico, THF);
3. reações testes para verificação indireta da formação deste fragmento (esquema 13).

a- $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, CH_2Cl_2 , t.a, overnight, *b*- AlCl_3 , CH_2Cl_2 , BTMSA ou TMSA, 0°C , 4 horas

Esquema 13. Reações com o ácido maléico

Tratou-se ácido maléico com cloreto de oxalila seguido da reação com *bis*-trimetilsililacetileno (BTMSA),¹⁴ na tentativa de construir o sistema dicetona propargílica α,β -insaturada **40**, mas só se observou a presença do reagente na mistura final. Numa segunda alternativa fez-se a mesma reação (esquema 13)

com o trimetilsililacetileno (TMSA), para verificar se a reação é seletiva para a função acetilênica desprotegida, mas igualmente, após o isolamento da mistura reacional, não se obteve a cetona propargílica desejada.

Após todas as tentativas para se construir o sistema dicetona propargílica insaturada (esquema 14) utilizando como intermediário o cloreto de maleíla **21**, o qual não se consegue sintetizar, decidiu-se buscar novas alternativas. Embora a retrosíntese mostrada no esquema 1 seja a mais elegante, pois obtém-se **17** em um número menor de etapas, outras rotas sintéticas tiveram de ser propostas.

Esquema 14. Abordagem utilizando o ácido maléico **31**

3.2 Estudos para a retrosíntese 2

Como foi discutido, a rota descrita anteriormente (as retrosínteses mostradas nos esquema 1,2 e 3) mostrou diversas dificuldades, tendo sido abandonada. A rota proposta a seguir tem como foco principal a construção do sistema central contendo a ligação dupla com estereoquímica *Z*.

A retrosíntese da molécula do petrosinol **17** foi modificada como mostrado no esquema 15.

Este esquema ilustra que a estratégia da construção da ligação dupla *cis* se baseia na reação do composto α -dicarbonílico **42** com a fosforana **43**, pela clássica reação de Wittig, obtendo-se **41**.²³ Posteriormente poderiam ser feitas reações já descritas neste trabalho: desproteção das porções hidroxilas, posterior oxidação, seguida da reação de Wadsworth-Emmons²² e por fim, a hidrólise do éster e acoplamento da porção acetilênica resultando no composto

19, que seguida da redução estereosseletiva das funções cetônicas, levaria ao produto desejado **17** (esquema 15).

Esquema 15. Retrossíntese 2

O fragmento **42** poderia ser obtido pela reação do composto **37** (esquema 16) com o propiolato de lítio fornecendo **45** seguido de um rearranjo de Pummerer²⁴ envolvendo o intermediário **44** (esquema 13).

Esquema 16. Retrossíntese para o composto 42

O composto **37** seria também o precursor do fragmento **43** (esquema 17) através do acoplamento de uma unidade etínica (**37**→**47**), seguida da reação com o brometo de α -bromoacetila (**47**→**46**) e finalmente com trifenilfosfina (**46**→**43**).

Esquema 17. Retrossíntese para o composto **43**

3.2.2 RESULTADOS A PARTIR DA RETROSSÍNTESE 2

Uma segunda abordagem consistia na construção da ligação dupla de geometria *Z* presente no petrosinol, que teria como vantagem a não necessidade do intermediário **21**. Para tal foi sugerida a utilização dos intermediários **42** e **43** (esquema 18).

Esquema 18. Fragmentos chave para retrossíntese 2

A partir da retrossíntese 2 (esquema 15), as tentativas para construir estes fragmentos principais para o petrosinol foram feitas como segue:

O fragmento **47**, obtido originalmente a partir do ácido pimélico, pôde também ser obtido por modificação (através de estudos com o uso de HMPA como co-solvente) da alquilação do álcool propargílico como bromoexano²⁵ e posterior reação de transposição de ligação tripla (esquema 19),²⁶ com bons rendimentos (cerca de 80%).

Esquema 19: Retrossíntese para obtenção do acetileno **47**

Dados na literatura mostram que a reação de alquilação $C_{sp} - C_{sp^3}$ é complexa, provavelmente devido à insolubilidade do ânion propargílico.²⁶ Desta feita, estas mesmas reações de alquilação ocorrerem usando-se quantidades do co-solvente HMPA (que solubiliza o ânion propargílico formado) maiores que o usual, em cerca de 10% (esquema 20).¹⁵

a- 1- *n*-BuLi, HMPA, THF, acetileno **49**, 0° C, 30' 2- bromoexano, 0° C, 2 horas

Esquema 20. Reação de alquilação do álcool propargílico

A reação de transposição da ligação tripla usa a base KAPA (3-propilamido de potássio),²⁷ que provoca o deslocamento da ligação tripla para a ponta da cadeia, através de transferência de hidrogênio e interconversões aleno-alcino, resultando no acetileno terminal (esquema 21).

Esquema 21. Transposição da ligação tripla

A reação ocorre pela participação da base KAPA que captura um hidrogênio α à ligação tripla, enquanto esta transfere um hidrogênio para A superbase, formando um aleno, com restauração da tripla no próximo carbono, até chegar na porção terminal, formando o acetileno (figura 11).

Figura 11. Interação da KAPA com a ligação tripla

Esta reação, conhecida como *acetylenic zipper*, é favorecida porque o sal resultante é um acetileto, bastante estável devido à acidez relativamente alta do C_{sp} da ligação tripla.

Usando-se esta metodologia, obteve-se o acetileno **47** (esquema 22).

a - Li^0 , APA, 70^0 C, 2 horas, *t*-BuOK, alcino **48**, 2 horas, t.a.

Esquema 22. Reação de transposição da ligação tripla

Como se observa na retrosíntese do esquema 5, constrói-se a ligação dupla com estereoquímica *Z* através de uma reação de Wittig entre os intermediários chaves **42** e **43**. Consultando a literatura, foi encontrada uma abordagem que trata da reação de auto-oxidação de fosforanas estabilizadas: o tratamento destas com perácido (ácido peracético) resulta no aldeído, que reage (*in situ*) por sua vez com a fosforana ainda existente no meio (esquema 23).²⁸

Esquema 23. Reação de auto-oxidação

Para tanto, ter-se-ia de se sintetizar somente o intermediário **43** e sua fosforana. Assim, a atenção voltou-se para a obtenção do intermediário **43**, partindo-se do derivado **47**, que reagindo com brometo de α -bromoacetila ou cloreto de α -cloroacetila (reação **47**→**50**, esquema 24), utilizando-se diversas metodologias, como serão descritas adiante. Assim, a etapa crucial desta nova rota consistiria ter em mãos a α -halocetona **50** (esquema 24).

Esquema 24. Reação de acilação do derivado **47**

Tendo-se sintetizado o composto **50**, este poderia ser transformado, através de interconversão de grupo funcional na fosforana **43** (esquema 25), a qual resultaria na dicetona **41**.

Esquema 25. Reação de auto-oxidação do composto **50**

Pode-se construir cetonas propargílicas pela reação de um acetileto de lítio com um composto carbonílico que contenha carbonila ativada, como o é nos cloretos de ácidos (esquema 24).¹⁵ Para tal foram feitos os testes com os reagentes acima citados usando acetiletos de lítio, os quais já haviam sido testados com outras reações de acoplamento sp-sp^3 (reações do acetileto de lítio com bromoexano, esquema 19).

A partir do acetileno **47**, foram realizadas reações de acilação, usando-se o seu derivado de lítio com brometo de α -bromo acetila ou cloreto de α -cloroacetila,

porém tais reações não aconteceram, sendo obtido após o *work up*, somente o material de partida **47** (esquema 24).

Como tais resultados foram inesperado (**47**→**50**), fez-se um estudo quanto ao caráter nucleofílico do acetileno. Fez-se a reação do acetileno **47** com o α -halo haleto de acila, sem a transformação no acetileto correspondente (esquema 24). Tais reações foram testadas, não se observando o consumo dos materiais de partida, com exceção do haleto de acila, que se hidrolisava no α -halo ácido carboxílico correspondente.

Deste estudo observou-se que a ligação tripla não tem caráter nucleofílico suficiente para tal reação de acoplamento, o que já não ocorre com aminas, que reagem corriqueiramente com haletos de haloacetila, sendo esta uma reação muito usada em síntese orgânica. O nitrogênio possui o par de elétrons livres que é responsável pela reação. Porém, não se pôde criar o paralelo ao derivado acetileto **47**, já que este não reagiu com o haleto de haloacetila.

Foram testadas condições reacionais variadas:

- a. temperatura (de -78°C a temperatura ambiente);
- b. tempo de reação;
- c. solvente (THF, THF/HMPA, éter etílico e DME)¹⁵

Tais modificações não surtiram nenhum efeito. Quando se fez o uso de co-solvente HMPA, havia claro processo de degradação do haleto de acila, o que era constatado visualmente, já que o meio reacional tornava-se escuro no momento do contato do mesmo com o co-solvente, e após o isolamento não se observava traço do ácido α -halocarboxílico correspondente.

Uma alternativa, comumente descrita para reações de acilação na obtenção de cetonas alquinílicas, usa compostos acetilênicos sililados, cloretos de ácidos carboxílicos e ácidos de Lewis. Esta metodologia pode ser comparada à acilação de Friedel-Crafts para compostos aromáticos, sendo que a substituição eletrofílica ocorrerá na porção acetilênica.¹⁴ Derivados sililados aumentam o caráter nucleofílico da ligação tripla.

Testou-se também este tipo de reação de acilação de Friedel Crafts, usando-se como modelo o composto **51** para obtenção do composto **52** (esquema 25), infrutiferamente. Reação semelhante já havia sido testado com outro modelo (esquema 13).

Esquema 25. Reação de acilação para o derivado **51**

Realizou-se esta mesma reação de acilação de Friedel-Crafts com o composto **47**, observando-se a degradação do mesmo, de tal sorte que esta metodologia foi abandonada.¹⁴

Para esta alternativa, a reação não deve acontecer devido à instabilidade do íon acílio formado, como mostra as estruturas de ressonância do esquema 26, fato que corroboraria para a sua não formação. As estruturas de ressonâncias devem ser fracamente estabilizadas devido ao fato de se ter um carbocátion vizinho ao carbono que sustenta um átomo de Cl ou Br, causando efeito indutivo negativo.

Esquema 26. Estruturas de ressonância a partir do alfa halo cloreto de acetila

Utilizando-se ainda como modelo o composto **51**, e também com o alcino correspondente de 9 carbonos **47**, outra metodologia encontrada na literatura,²⁹ que utiliza cloreto de cobre I para obtenção de cetonas propargílicas, foi testada.

A reação ocorre através da formação de um intermediário acetilênico-CuCl, com a subsequente reação de substituição na porção carbonílica do haleto de

ácido pela complexação com o átomo de cobre ligado à porção acetilênica (esquema 27 e 28).

Originalmente usa-se o solvente DMI,²⁹ podendo-se usar também DMF (e foi assim que se realizou estes experimentos). Para este caso, observa-se o consumo do material de partida, mas os dados espectroscópicos não permitiram comprovar a formação do produto desejado, já que na purificação ocorria degradação da cetona formada. Tanto para o alcino de 3 carbonos **51** como para o alcino de 9 carbonos **47**, não se conseguiu nenhum resultado esclarecedor.

Esquema 27. Reação usando-se cloreto de cobre I

A alta instabilidade de cetonas propargílicas é reportada.¹⁴ Quando se faz sua síntese, a reação deve ser imediatamente isolada e purificada, não se podendo armazenar o produto formado. Para a degradação observada na execução da reação acima (esquema 27), sugere-se que a instabilidade da cetona propargílica pode ser aumentada devido à presença do α -halogênio.

Observou-se, após o *work up* destas reações, somente o isolamento do alcino utilizado e curiosamente não se observava a presença do ácido α -halocarboxílico.

A reação com a participação de cloreto de cobre I ocorre segundo o mecanismo mostrado a seguir:³⁰

Esquema 28. Provável mecanismo da reação usando-se cloreto de cobre I

Usando-se o cloreto de cloroacetila, quando do ataque nucleofílico do carbono acetilênico ao composto carbonílico, poderia ocorrer também o ataque ao carbono α , gerando a mistura de produtos instáveis, embora esse segundo ataque pode parecer menos provável de acontecer (figura 12).

Figura 12. Reação no carbono carbonílico e no carbono α

A partir deste panorama, ainda em busca de metodologias que tornassem exeqüíveis a síntese do composto **52**, pesquisou-se outras alternativas sintéticas encontradas na literatura.³¹

Fizeram-se reações do derivado de lítio do álcool propargílico protegido com THP: transformou-se o acetileno de lítio em outros intermediários mais solúveis em solventes orgânicos por diminuir o caráter iônico da ligação C_{sp} -Li. Este artifício (que contrabalança a reatividade e a solubilidade) é usado para evitar que a reação subsequente entre o acetileno metálico e a carbonila resulte em álcoois terciários (esquema 29).³¹

a- 1- *n*BuLi, THF, -78°C , 30', 2- ClCH_2COCl , 4 horas, -78°C a t.a.

Esquema 29. Reação de obtenção de **52**

Partiu-se assim, para novas abordagens: uso de ZnCl_2 , fazendo-se a substituição do ânion de **47** com o contra-ânion lítio por ZnCl . Estudaram-se as reações de derivados alquinílicos com ligações do tipo C_{sp} - ZnCl ,²⁶ ou C_{sp} - ZnCl (com catalisador de paládio).³² Mas tais experimentos seguiram dando resultados negativos (esquema 30).

a- 1- nBuLi, THF, -78° C, 30', 2- Pd(PPh₃)₄, ZnCl₂, 1 hora, b- ClCH₂COCl, 4 horas

Esquema 30. Reação de obtenção de **52**

Estas reações de obtenção de cetonas propargílicas surpreendentemente não ocorreram, visto a grande eletrofilicidade da carbonila presente no cloreto de ácido usado. Estes resultados mostram que o acoplamento sp-sp^2 é de mais difícil ocorrência, podendo-se resultar em intermediário ou produto altamente instáveis.¹⁴

Em reações usando-se o acetileto de lítio, aventou-se a hipótese de formação de ceteno **55** a partir do cloreto de cloroacetila ou do brometo de bromoacetila, devido à retirada de um átomo de hidrogênio do haleto de ácido pelo acetileto de lítio, quando este deveria acoplar-se à carbonila (esquema 31). Não foram feitos testes que confirmassem a formação do ceteno.

Esquema 31. Provável formação de ceteno a partir do acetileto de lítio **54** e do cloreto de cloroacetila

De posse de todos estes resultados desalentadores, a abordagem usando reação de auto-oxidação (esquema 25) e a retrossíntese 2 mostrada no esquema 15 foram abandonadas.

3.3 Estudos para a retrossíntese 3

Em algumas rotas tentou-se construir todo o sistema central presente no petrosinol **17** a partir de derivados de cetonas propargílicas (retrossínteses 3, 4 e 7) ou por acoplamento de intermediários semelhantes (retrossínteses 5 e 6).

No presente caso (esquema 32), tem-se como material de partida derivados 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados, como o anidrido maléico **55**, que reagindo com o ânion propargílico apropriado resulta no derivado **56**. Tal composto pode ser transformado em carboxilato de lítio **56**, em que $R=Li$, que reagindo novamente com o ânion propargílico forneceria a dicetona **18**.

Esquema 32. Retrossíntese 3

3.3.1 Resultados a partir da retrossíntese 3

As tentativas então passaram a considerar novamente o sistema dicarbonílico α,β -insaturado já construído **57**, como mostrado no esquema 33.

Esquema 33. Proposta sintética para obtenção da cetona **57**

Iniciou-se tal metodologia testando-se reações de acoplamento entre aldeídos e acetilenos.³³ Com esta metodologia obtém-se o álcool propargílico diretamente, que seria interessante para o presente trabalho. Ainda, utilizando-se direcionadores quirais (como triflatos de zinco, $Zn(OTf)_2$), ter-se-ia também o álcool com a estereoquímica definida (esquema 34).

Esquema 34. Obtenção do intermediário **60**

Porém, para tal intento, foi necessário preparar o Z-2-butenodial **59** (que não é disponível comercialmente), a partir da oxidação do Z-2-butenodiol, através das metodologias de Corey (com PCC)¹⁷ e de Swern (com COCl_2 , DMSO e Et_3N).¹⁴

Nos dois casos, havia transformação do material de partida, observada por C.G. e por C.C.D., porém após o isolamento, o produto formado degradava-se. E assim, estas reações não puderam ser testadas (esquema 34).

Uma maneira de se preparar cetonas propargílicas a partir de compostos carboxílicos consiste na reação de adição de acetiletos de lítio a ésteres ou anidridos de ácidos em presença de BF_3OEt_2 . Para tal reação há a formação do complexo de boro com o oxigênio do grupamento carbonila, aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico.³⁵

O esquema 35 mostra a abordagem citada e no esquema 36 o provável mecanismo para esta reação. Há um intermediário formado pela acetileto de lítio com o triflato de boro. Este alquíniltrifluoroborato de lítio reage com compostos carboxílicos resultando em cetonas α,β -acetilênicas em altos rendimentos, segundo dados da literatura.³⁶

Esquema 35. Reação de acetilenos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Esquema 36. Mecanismo para a reação de acetilenos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

No presente estudo, foram usados cloretos de ácidos, ésteres e anidridos de ácidos (esquema 37).

a- 1- acetileto de lítio, THF, -78°C , BF_3OEt_2 , 15', 2- derivado carboxílico, 1 hora, -78°C

Esquema 37. Reação dos derivados carboxílicos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Foram testadas, para a metodologia com complexos de boro,³⁶ reações com o anidrido maléico e anidrido succínico, além dos ésteres maleato de dietila, fumarato de dietila e succinato de dietila, porém, com tais reagentes não foi observado a formação das dicetonas desejadas. Usando-se o cloreto de succinoíla, ocorria degradação dos materiais de partida.

Ainda para esta metodologia foram realizados experimentos com modificações de temperatura, tempo de reação e de ordem de adição de reagentes, sendo todas elas infrutíferas.³⁵

A temperatura de formação do complexo entre o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e o derivado carboxílico, e manutenção do mesmo é de suma importância. A temperaturas mais altas que -78°C tal complexo se desfaz.³⁵ Foram realizadas reações em que se deixava após o tempo de, no mínimo uma hora, a temperatura do meio reacional chegar à temperatura ambiente, na tentativa de que alguma reação subsequente não prevista ocorresse, sem sucesso.

Quanto à ordem de adição dos reagentes foram feitas modificações dos experimentos encontrados na literatura. Originalmente, era gerado o acetileto de lítio, seguido da adição do éster e de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e do derivado carbonílico.

As modificações testadas foram:

1. adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ logo após a formação de acetileto, com variações no tempo para a formação do complexo, com rigoroso controle da temperatura do meio reacional;
2. adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ao composto carbonílico, igualmente com variações no tempo para adições subsequentes, e controle de temperatura, seguido da adição ao acetileto, via canulação.

Para o segundo caso, realizou-se experimentos em que se adicionava diretamente o acetileto de lítio ao complexo, para investigar se havia a degradação do complexo, mas nada acontecia neste caso também, só sendo recuperado os materiais de partida, o composto dicarbonílico e o alcino.

Imaginou-se que, alterando-se a ordem da adição, aumentar-se-ia a eletrofilicidade do carbono carbonílico, o que favoreceria o ataque nucleofílico do acetileto (esquema 38):

Esquema 38. Mecanismo da reação entre o composto dicarboxílico e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Testou-se também a mesma metodologia com o anidrido maléico e o anidrido succínico. Para estes casos esperar-se-ia a reação com uma das carbonilas presentes, resultando em um γ -cetoácido α,β -insaturado (intermediário **61**), como é visto no esquema 39.

Esquema 39. Reação com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Uma metodologia (esquema 40) para se obter cetonas usa carboxilatos de lítio (**62**), que reage com derivados do tipo alquil-lítio, se tem a formação de um derivado dilítio (**65**), que resulta na cetona desejada.

Esquema 40. Reação com carboxilatos de lítio

Caso esta reação tivesse ocorrido, a porção ácida poderia ser transformada em um derivado tipo carboxi-lítio **67**, o qual pode reagir com acetiletos de lítio ou sódio, e ter-se-ia a cetona propargílica esperada **68** (esquema 41).³⁷

Esquema 41. Reação do derivado **61** pela metodologia dos derivados carboxilítio

Pode-se também usar acetiletos de sódio, com a mesma proposta do esquema anterior. Todavia, a metodologia usando carboxilatos metálicos não logrou sucesso.

Um dado na literatura mostrou-se bastante animador, em que trata da reação entre anidrido maléico e de fenilacetileto de sódio **69**, obtendo-se o cetoácido insaturado correspondente **70** (esquema 42).³⁸

Esquema 42. Reação do fenilacetileto de sódio

Foram testados para o composto **47**, os acetiletos de lítio e de sódio. Para o acetileto de sódio havia formação de um intermediário muito insolúvel, usando-se éter etílico como solvente.³⁹ Trocando-se o solvente para THF aumenta-se a solubilidade. Contudo, não se obteve resultados positivos. Provavelmente, ocorre a participação do sistema insaturado do anel aromático na formação da porção cetona (com o aumento de estabilidade por ressonância do sistema conjugado no produto formado ou no seu intermediário direto), o que não seria possível usando-se o acetileno **47**.⁴⁰

Aproveitando a abordagem de se construir cetonas partindo-se de ácidos carboxílicos, pela sua transformação em carboxilatos de lítio, que reagem com

derivados de alquil-lítio, testou-se esta metodologia (esquema 40) com o ácido maléico (esquema 43) e anidrido maléico, e também as reações testes com os ácidos succínico e fumárico.³⁷

Esquema 43. Reação do anidrido maléico

Embora indícios (formação de suspensão em THF ou éter etílico) pudessem indicar que o carboxilato houvesse se formado, quando da adição do acetileto de lítio não houve reação.³³

Ainda usando-se o anidrido maléico, usou-se a metodologia de Friedel-Crafts, para se obter o composto **40** (esquema 13), sem sucesso.

Comparando-se dados obtidos na literatura⁴⁰ conclui-se que, na obtenção de derivados de cetonas propargílicas, a partir de compostos α,β insaturados, a reação não é casual, devendo-se utilizar metodologias onde a eletrofilicidade do composto carbonílico seja realçada, e para a maioria das metodologias vistas, é necessário a participação de um grupo vizinho, como no caso de uma fenila ou de um grupamento amino, que pode participar num complexo σ ou que tenha pares de elétrons livres, para favorecer a formação da cetona alquinílica.

3.4 Estudos para a retrossíntese 4

Neste caso (esquema 44) tem-se como material de partida o cloreto de fumaroíla **70**, e para este, observar-se-ia a reação com o ânion propargílico

apropriado resultando no derivado dicetona **69** com estereoquímica *E*, a qual poderia ter a estereoquímica invertida desejada *Z*, através de inversão fotoquímica.

Esquema 44. Retrossíntese 4

Foram realizados também estudos com derivados esterificados do ácido fumárico.

3.4.1 Resultados a partir da retrossíntese 4

Tendo-se em mãos a molécula **69**, poder-se-ia realizar uma isomerização fotoquímica, resultando no sistema **18** com estereoquímica da ligação dupla *Z*.

Foram feitos testes com o cloreto de fumaroíla, usando-se de AlCl₃ (metodologia de Friedel-Crafts), sendo que as reações não ocorreram.

O sistema dicarbonílico insaturado **71** tende a se estabilizar por conjugação e o ponto de maior eletrofilicidade seria o carbono α (forma canônica **72**, esquema 45), que poderia reagir semelhantemente à reação do tipo Michael. Porém, a estrutura **72** pode passar para outra forma canônica (**73**) rapidamente, o que diminui a reatividade deste tipo de molécula. E mais uma vez se comprovou a dificuldade de se formar o íon acílio deste tipo de derivado.

Esquema 45. Estruturas de ressonância para derivados dicarboxílicos α,β -insaturados

Sabendo-se que a reação de derivados carboxílicos α,β -insaturados com compostos acetilênicos ocorre com maior dificuldade, devido a menor reatividade,¹⁵ tais reações foram realizadas usando-se ZnCl_2 e como catalisador paládio *tetrakis* $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, sem resultados animadores, mesmo considerando-se que para a presente metodologia, há diminuição do caráter iônico do acetileto, que aumenta a sua solubilidade no meio reacional, permitindo maior contato entre os reagentes.

Provavelmente a formação deste produto **18** é pouco favorável (dicetona altamente instável), por isso tamanha dificuldade em sua obtenção.

Testou-se também a reação do ácido fumárico com o ânion de **47**, usando-se os agentes de acoplamento DCC/DMAP, sem resultados positivos.⁴¹

a- DCC, DMAP, THF, t.a., 2 horas, acetileto de lítio **47**, t.a., 2 dias

Esquema 46. Reação entre o ácido fumárico e o acetileno **47**, na presença de DCC/DMAP

3.5 Estudos para a retrossíntese 5

Uma alternativa para se construir o sistema cetona propargílica a partir da ligação dupla *Z*, pode ser vislumbrada usando sulfóxidos quirais com indução de quiralidade. Pensou-se nesta metodologia para que não houvesse o problema da passagem pelo intermediário dicetona propargílica **18**

As retrossínteses a seguir são discutidas, tendo-se dividido a molécula **17** nos fragmentos **A** e **B** (figura 13).

Figura 13. Fragmentos para o estudo na retrosíntese 5

Estudos para o fragmento B (esquemas 36, 48 e 49) foram feitos usando como modelo a molécula **74**. O fragmento **74** pode ser obtido através da reação de Wittig do aldeído **75** e do sal da fosforana **76**, com estereoquímica esperada e majoritária Z.

Esquema 47. Retrossíntese 5

O aldeído **75** poderia ser obtido do hidroxissulfóxido protegido **77** (esquema 48), através do rearranjo de Pummerer. Este por sua vez seria obtido pela reação de proteção do hidroxissulfóxido **78** com cloreto de *t*-butildimetilsilila. **78** poderia ser obtido diastereosseletivamente através da redução promovida por DIBAL do β-cetosulfóxido **76**. A conversão de **79** ocorreria através da reação do metiléster propiólico **81** com o sulfóxido de metila **80**. Tem-se **80** através da reação do trimetilsililacetileno **82** com cloroformiato de etila.

Esquema 48. Retrossíntese para obtenção do aldeído **75**

Tendo-se ainda como material de partida o aldeído **75**, poderia se obter, através da redução, o álcool **84**. IGF de **84** resulta no brometo **83**, que poderia ser transformado no sal de fosfônio **76** pela reação com trifenilfosfina (esquema 49).

Esquema 49. Retrossíntese para obtenção do composto **76**

3.5.1 Resultados a partir da retrossíntese 5

Voltou-se, a partir de então, a atenção para a construção da cetona alquínica utilizando química de sulfóxidos (esquemas 47, 48 e 49), a qual traria a vantagem de ter as hidroxilas com a estereoquímica definida e que não passaria pelo intermediário **18**.⁴²

Foram então realizadas as reações mostradas no esquema 48. Obteve-se o éster propiólico **81** com bons rendimentos, partindo-se do *bis*-trimetilsililacetileno. O composto **81** mostrou-se estável, podendo ser manipulado quanto à sua purificação em coluna cromatográfica e estocado por tempos prolongados, sem que ocorresse sua degradação. Tal fato corrobora com o pensamento de que a instabilidade para sistemas contendo $C_{sp^2} - C_{sp}$, ocorre em maior grau para compostos carbonílicos e não para compostos carboxílicos e derivados (esquema 50).

a- 1- *n*-BuLi, THF, -78°C , 30', 2- cloroformiato de metila, Et_2O , -25°C , 30'; 80%.

Esquema 50. Reações de obtenção de cetonas propargílicas

A reação do éster propiólico com o sulfóxido de metila **80** resulta no β -cetosulfóxido **79** (esquema 51), porém tal composto mostrou-se altamente instável para manipulações posteriores.

a- 1- LDA, THF, 1 hora, -78°C , 2- éster propiólico, 4 horas, -78°C

Esquema 51. Obtenção do β -cetosulfóxido **79**

Observou-se que a temperatura do meio reacional devia ser estritamente baixa (em -78°C). O fator limitante foi o rendimento para esta reação, ficando na ordem de 5-10%, assim foram realizadas reações em maior escala para que se obtivesse material de partida para as reações subsequêntes. Quanto à purificação do composto **79**, provavelmente devido à instabilidade intrínseca para o sistema cetona propargílica, não se conseguiu amostras com bom grau de pureza. Observou-se também que tal composto degrada no cromatógrafo

gasoso e no espectrofotômetro de massas (até mesmo pela técnica de inserção direta).

Mesmo com quantidades ínfimas de **79**, realizou-se a reação de redução usando-se hidreto de diisobutil lítio e alumínio (DIBAL), obtendo-se o composto **78** (esquema 52).⁴³

a- 1- DIBAL, ZnCl_2 , THF, 4 horas, -78°C , 2- metanol, sal de Rochelle, overnight, t.a.

Esquema 52. Redução do derivado **79**

A redução estereosseletiva de β -cetossulfóxidos quirais com DIBAL ou DIBAL-Zn é uma maneira relativamente simples de se obter álcoois quirais. Quando se utiliza somente o agente redutor DIBAL, a estereoquímica da reação resulta no produto *anti*, quando se tem a complexação do átomo de alumínio do DIBAL com o oxigênio do sulfóxido e por isso, ocorre a transferência de hidreto “interno” pela face oposta ao grupamento *p*-toluila (esquema 53).⁴⁴

Esquema 53. Formação do complexo entre DIBAL e o β -cetossulfóxido

Quando se utiliza DIBAL-Zn, ocorrerá inicialmente a complexação do átomo de zinco e subsequente formação de intermediário cíclico. Assim, haverá o ataque de hidreto “externo”, que levará ao produto da redução com configuração *sin* (esquema 54).⁴⁴

Esquema 54. Formação do complexo entre DIBAL-Zn e o β -cetossulfóxido

Para a obtenção do intermediário **78** desejado, utilizou-se a redução com DIBAL-Zn, que resulta no produto com estereoquímica R_s, S.

Devido às impurezas advindas da etapa anterior, a purificação deste composto também mostrou-se problemática, observando-se mais uma vez produtos de degradação quando da cromatografia em coluna, usando-se como fase estacionária sílica ou até mesmo Florisil. O rendimento para esta reação era mais baixo que o da etapa anterior (5%), que sugere a continuidade da degradação do β-cetosulfóxido **79**, apesar da reação de redução diasterosseletiva ser com controle rígido de temperatura (-78 °C).

Para incrementar o rendimento para a reação de obtenção de **79** e **78**, fez-se as seguintes tentativas:

1. Mudança da força da base que geraria o ânion do sulfóxido **80**, usando-se hidreto de sódio;
2. Reação de acoplamento do sulfóxido **80** e redução com boridreto de sódio ou com DIBAL *one pot*.

Para o primeiro caso não se conseguiu reagir o sulfóxido **80** com o derivado éster, mostrando que a força da base não foi suficiente para formar o ânion. Já na segunda tentativa, para os dois agentes redutores, observou-se degradação de **79**, tendo-se como resultado final somente produtos de degradação.

A etapa seguinte, de proteção do álcool **78**, ocorreu usando-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila e diisopropiletilamina como base, em diclorometano a 30 °C, tendo-se completado a reação se deu em 48 horas e com rendimento de 45% (esquema 55).

Esquema 55. Reação de proteção do β-hidróxi-sulfóxido **78**

Para se obter o aldeído **75**, fez-se o rearranjo de Pummerer, usando como reagentes anidrido trifluoroacético e 2,6-lutidina, em acetonitrila, sendo posteriormente o intermediário **92** hidrolisado com bicarbonato de sódio (esquema 56).

Esquema 56. Reação de Pummerer

O esquema 46 mostra a sugestão para o rearranjo de Pummerer se dá através de um mecanismo concertado:⁴³

Esquema 57. Rearranjo de Pummerer

Esta reação não ocorreu, e devido à dificuldade de obtenção dos materiais iniciais, sobretudo β -cetossulfóxido **79**, os estudos para a retrossíntese 5 (esquema 47) tiveram de ser abandonados.

3.6 Estudos para a retrossíntese 6

Nesta abordagem (esquema 58), ainda buscando construir o sistema **74** (esquema 47), usa-se como material de partida o éster dietílico do ácido D-tartárico.

Da análise retrossintética mostrada no esquema 58, ter-se-ia o aldeído **99** a partir da oxidação do álcool **100**, que poderia ser obtido a partir da desproteção seletiva do intermediário **101**. Por sua vez, **101** seria obtido através da proteção da porção hidroxila livre de **102**. Pode-se ter **102** partindo-se de **104**, através da conversão deste cloreto para **103** pela reação de metalação/eliminação, com subsequente reação de alquilação *in situ*. O mesmo cloreto **101** seria obtido através da reação de **105** com PPh_3 e CCl_4 . **105** seria obtido através de reações de proteção e redução, tendo-se como material de partida o diéster tartárico **108**.

Esquema 58. Retrossíntese 6

A partir do derivado 100, este poderia ser transformado no seu derivado brometo correspondente (composto **83**, onde R=TMS), utilizando-se a mesma abordagem como foi visto no esquema 49 (retrossíntese 5).

3.6.1 Resultados a partir da retrossíntese 6

Os estudos para esta abordagem iniciaram-se tendo como material de partida o derivado acetonídeo **106**, o qual foi obtido com altos rendimentos a partir da reação de esterificação do ácido D-tartárico, tomando-se o cuidado de aumentar o tempo de refluxo em relação ao descrito na literatura⁴⁵ (de 8 horas para 24 horas), para garantir que todo o material de partida fosse consumido, assim sendo o derivado diesterificado **108** pôde ser usado sem purificação prévia.

A próxima etapa consistiu na proteção do diéster **108** com dimetoxipropano, (esquema 48), obtendo-se o composto **107** com rendimento quantitativo. Seguiu-se para a reação de redução das porções éster de **107**, com hidreto de lítio e alumínio, sob refluxo em THF, resultando no composto **106**, com rendimento de 70% (esquema 59).⁴⁵

a- DMP, PPTS, CH_3Cl , refluxo, 48 horas. b- 1- LiAlH_4 , THF, 2 horas, refluxo, 2- NaOH 1M, refluxo, 24 horas

Esquema 59. Reações para obtenção do derivado **106**

Devido a alta hidrofiliabilidade de **106**, o *work up* usual foi modificado, tratando-se inicialmente, após o término da reação, o meio reacional com água, para neutralizar o hidreto de lítio e alumínio remanescente. O complexo formado foi então extraído com acetato de etila, em um extrator contínuo do tipo sohxlet por 24 horas. Este procedimento aumentou o rendimento da reação (de 40% para 70%) e o derivado **106** apresentava alto grau de pureza (observado por C.G.) e pode ser usado em reações subseqüentes sem purificação prévia.⁴⁶

A etapa seguinte consistiu na reação de monoproteção de **106**, realizada sem problemas maiores quando se fez adições cuidadosas de quantidades equimoleculares de NaH e de cloreto de benzoíla. Não se observou a formação de produto diprotegido e o produto formado **105** pode ser usado sem purificação prévia.⁴⁷

a- NaH, THF, BnCl, 8 horas, t.a.

Esquema 60. Reação de proteção de **105**

Tendo-se em mãos o álcool **105**, realizou-se a reação de interconversão de grupo funcional, obtendo-se o cloreto **104**.⁴⁸ Este intermediário foi purificado em coluna de sílica, tendo-se como eluente hexano:acetato (9:1), e rendimento na faixa de 70%.

a- CCl₄, PPh₃, 65° C, 4 horas

Esquema 61. Reação de obtenção de **104**

A etapa seguinte consistiu na reação de eliminação catalisada por base do derivado **104**. Inicialmente testou-se como base amideto de lítio, gerado *in situ*, a partir de amônia líquida e lítio metálico. Com esta metodologia não se obteve sucesso.

a- base (excesso), THF, -78° C, 2 horas

Esquema 62. Reação de obtenção de **103**

Trocou-se a base, testando-se LDA⁴⁹ ou *n*-BuLi⁵⁰ em THF como solvente, e em ambos os casos, obteve-se o produto **103** desejado, porém com o uso de *n*-BuLi resultou em maior rendimento (cerca de 80%).

O esquema 63 mostra o provável mecanismo da reação de eliminação.⁴⁷

Esquema 63. Mecanismo de eliminação provocado por base

No mecanismo mostrado acima, observa-se que a base retira o hidrogênio α ao haleto, seguido de eliminação do grupo β -alcoxi, resultando no intermediário cloreto vinílico **110**. Este, reagindo novamente com a base resulta no diânion **111**. O diânion **111** pode ou ser alquilado *in situ*, ou como mostrado no esquema 63, hidrolisado resultando no diol acetilênico monoprotetado **103**.

A síntese do derivado **102** poderia ser feita *in situ* a partir da reação do intermediário **111**, quando se adicionou-se o haleto de alquila conveniente (RX) antes do *work up* da reação, ou poder-se-ia isolar o derivado **103** e seguir a reação de alquilação comum. A primeira alternativa foi testada e não se logrou obter o produto desejado. Na referência original,⁴⁷ usava-se como base amideto de lítio, e no presente caso não se conseguiu o produto desejado **103**, não sendo, portanto possível a aplicação da mesma metodologia.

Surgiu, a partir deste impasse, o problema da proteção da hidroxila livre em **103** (esquema 64). A proteção desta hidroxila com outros derivados não seria suficiente para resistir a desproteção do grupamento benzila (já que a reação de hidrogenação catalítica resultou na formação de subprodutos, provavelmente de hidrogenação à ligação tripla presente na molécula).

Esquema 64. Reações para obtenção do composto **101**

Pensou-se então em tentar desproteger a hidroxila de **103** com cloreto férrico⁵¹ e observou-se que ocorreu a degradação do produto. A mesma foi conseguida com o uso de BBr_3 (esquema 65), porém com rendimentos baixos (aproximadamente 20%).⁵²

Esquema 65. Desproteção do diol monoprotetido **103**

Tendo-se em mãos o diol **113**, testou-se a metodologia de proteção usando-se benzaldeído, tratado sob refluxo com p-TsOH catalítico em benzeno, que resultaria no acetal **114**,⁵³ que após a reação de hidrólise, quando tratado com excesso de DIBAL, resultaria no composto monobenzil éter, protegido na hidroxila secundária, como desejado. Porém, o diol degradou em todas as tentativas de se obter o produto **115** (esquema 66).

Esquema 66. Reações para obtenção do derivado **115**

Perante a instabilidade do composto **115** e da impossibilidade de realizar reações de proteção e desproteção do diol **103**, a retrosíntese 6 (esquema 58) foi abandonada.

3.7 Estudos para a retrossíntese 7

O sistema dicetona α,β -insaturado **68** poderia ser obtido a partir da eliminação *sin* da porção fenilselênio presente em **116**. O derivado selenilado **116** seria obtido através de reação de selenoalquilação, tendo-se como substrato o composto **117**. O composto dicarbonílico **117** adviria de reação de dimerização da cetona propargílica **118**. **118** é sintetizado através de acetilação de **54**.

Esquema 67. Retrossíntese 7

3.7.1 Resultados a partir da retrossíntese 7

Realizou-se, como última alternativa, na busca de rotas sintéticas exeqüíveis para o petrosinol **17**, a reação de dimerização de enolatos de cetonas (retrossíntese 7, esquema 55), catalisada por cloreto de cobre II. Esta metodologia⁵⁴ usa ânions de cetonas, que, na presença de Cu^{2+} , dimerizam-se, resultando em dicetonas simétricas (esquema 68).

Esquema 68. Dimerização de cetonas, resultando em compostos 1,4-dicarbonílicos

Inicialmente foi obtida a cetona propargílica **118**, a partir da reação do álcool propargílico protegido **54** com anidrido acético (esquema 69). Esta cetona pôde ser obtida com bons rendimentos (80%) e é estável, fato que não ocorria com outras cetonas que se tentou sintetizar neste trabalho.

a- *n*-Buli, (CH₃CO)₂O, Et₂O; *b*- LDA, CuCl₂, THF.

Esquema 69. Reações envolvidas na retrossíntese 7

Não foi possível a obtenção do derivado chave **117** para esta retrossíntese. O composto **118** não sofre reação de dimerização, resultado observado após exaustivas tentativas, com as seguintes modificações:

1. alteração da quantidade de catalisador;
2. uso de cloreto de cobre I,
3. alteração do solvente (THF, éter dietílico, dioxano, DME)
4. variação na temperatura do meio reacional.

Se esta dicetona **117** fosse obtida, poder-se-ia transformá-la no derivado fenilselênio **116**, com posterior eliminação de selenóxido, resultando no composto desejado **68** com ligação dupla *Z* (esquema 70).

Esquema 70. Reação de eliminação de selenóxido

4- CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

Foi estudada a síntese do petrosinol, tendo sido testadas sete rotas. Os resultados destas sínteses não se mostraram exeqüíveis.

Pela da análise das rotas sintéticas discutidas anteriormente, pôde-se observar que:

A partir da construção do sistema insaturado, há a impossibilidade de acoplamento das porções acetilênicas, provavelmente devido à alta instabilidade dos intermediários formados, ou devido à baixa reatividade do sistema carbonílico insaturado.

Realizou-se tentativas de se obter álcoois propargílicos antes de se fazer um acoplamento ou dimerização, resultando na ligação insaturada Z. Estes estudos mostraram que estes intermediários eram instáveis, que não permitiram a continuidade das rotas sintéticas.

Os sistemas dicarbonílicos possuem menor reatividade, devido ao efeito de ressonância que estabiliza os carbonos carbonílicos, diminuindo sua eletrofilicidade. Para compostos carbonílicos α,β -insaturados, esse efeito é mais pronunciado.

Cetonas propargílicas são altamente instáveis devido ao caráter ácido do carbono da ligação tripla, aumentando o caráter eletrofílico do carbono carbonílico, facilitando reações subseqüentes, caracterizando a sua degradação. Cetonas aromáticas são facilmente formadas pelo acréscimo de estabilidade devido ao efeito de ressonância, diminuindo a eletrofilicidade do carbono carbonílico.

Novas abordagens para a construção dessa molécula devem ser cogitadas, porém levando-se em conta que os sistemas diol-acetilênicos são altamente instáveis e que a reatividade do sistema dicarbonílico insaturado é muito baixa.

5 - MATERIAL E MÉTODOS

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 INSTRUMENTAÇÃO GERAL

Os solventes utilizados para reações, extrações e colunas cromatográficas possuíam grau analítico das seguintes marcas: Merck, Grupo Química, Riedel de-Haën e Vetec, sendo que os solventes utilizados nas reações foram submetidos aos seguintes tratamentos:⁴⁷

DMF- destilação de CaH_2 , estocado sobre peneira molecular;

THF- destilação na presença de Na^0 , benzofenona (como indicador) e utilização imediata.

O hidreto de sódio em dispersão a 95% de óleo mineral foi usado sem tratamento prévio.

Para cromatografia em coluna à pressão atmosférica utilizou-se como adsorvente sílicagel 60 Merck, com partículas de 35-70 *mesh* (0,063-0,200mm) e para cromatografia em coluna *flash*, como adsorvente sílicagel Merck com partículas de 240-400 *mesh* (0,04-0,063 mm).

Para cromatografia em camada delgada, utilizou-se placas de alumínio KiesselGel 60 F₂₅₄, 0,2mm de espessura, reveladas em lâmpada UV com comprimento de onda a 254 nm.

Os espectros de massa por impacto de elétrons foram obtidos no aparelho GC-MS – SHIMADZU QP 5050 A (70 eV), da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos, foi realizada em um cromatógrafo Hewlett Packard CG HP 6890, equipado com coluna de

metilsilicone de 30 metros de comprimento por 0,32 mm de diâmetro e espessura do filme de 0,25 mm e detector por ionização em chama.

Os dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) foram obtidos no aparelho Bruker DPX-300, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Os deslocamentos químicos estão em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado como padrão interno.

A multiplicidade está descrita como simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (qua), quinteto (qui), sexteto (sex), multiplete (m). Está relatada a quantidade de hidrogênios, obtida pela integral, e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

5.2 PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1 Reações testes para obtenção do dicloreto de ácido 21 ⁴¹

21

Em um balão de duas bocas de 25 mL de capacidade equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e septo de borracha foram adicionados 232 mg g (2 mmol) de ácido maléico (Aldrich Chemical Company, Inc.), 15 mL de hexano seco, 0,33 mL (3,7 mmol) de cloreto de oxalila e quantidade catalítica de DMF seco. Este sistema foi mantido sob agitação *overnight*. Após este tempo, a solução foi concentrada em evaporador rotatório, e o material obtido foi imediatamente usado na reação subsequente.

Este intermediário foi utilizado em reações testes de acoplamento tipo Friedel-Crafts.²⁶

Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado de agitador magnético e septo de borracha contendo 620 mg (4,65 mmol) de cloreto de alumínio, foram adicionados 12 mL de diclorometano seco. Em outro balão de 25 mL contendo o cloreto de malolila foram adicionados 10 mL de diclorometano seco e 4,4 mmol de um derivado acetilênico (435 mg de trimetilsililacetileno ou 750 mg de *bis*-trimetilsililacetileno). Esta solução foi então lenta e cuidadosamente canulada para o primeiro balão, a 0°C. Manteve-se a agitação por 3 horas e após este tempo o meio reacional foi vertido em uma mistura de gelo e tampão fosfato (pH=7), sendo extraído com diclorometano, seco com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotatório.

O produto final obtido tinha coloração escura e apresentou-se como um líquido viscoso. Após as análises pertinentes (C.C.D. e C.G.), observou-se somente produtos de degradação (de difícil caracterização pelos métodos usuais).

5.2.2 Obtenção do 7-bromo-heptanol O-protegido 37

37

Em um balão de duas bocas de 125 mL de capacidade, equipado com condensador de refluxo, extrator de *Dean-Stark* e agitador magnético foram adicionados 4,57 g (18,7 mmol) de heptanodiol, 2,30 mL de HBr 48% e 50 mL de benzeno. O meio reacional foi mantido sob agitação, à temperatura de refluxo, por aproximadamente 21 horas.

Após o término da reação, evidenciado por C.G., a mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa 6N de NaOH e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada e solução aquosa de NaCl. Obteve-se então 4,7g (70%) de 7-bromo-heptanol por destilação sob pressão reduzida (100 mmHg), na forma de um líquido incolor. Tratamento deste bromoálcool com DHP em tolueno e resina de troca iônica (AMBERLITE IR118) resultou no derivado O-THP 37 protegido, com rendimento quantitativo.

Dados espectrais para o composto **37**:

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1.16-1.65 (m, 8H); 1.86 (qui, 2H, J= 6.75); 2.05 (s, OH); 3.41 (t, 2H, J= 6.81); 3.64 (t, 2H, J= 6.51).

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 26.15; 28.34; 33.10; 34.27; 34.32; 34.38; 63.33.

CG MS (70 eV): não se obteve o íon molecular de massa/carga 195.

5.2.3 Obtenção de **48**: reação entre álcool propargílico e brometo de alquila ⁴⁰

48

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 0,58 mL (10 mmol) de álcool propargílico, 17 mL de HMPA e 20 mL de THF. Resfriou-se o balão a 0°C e adicionou-se lentamente 14,4 mL de *n*-butilítio (20 mmol; 1,4 M). Deixou-se em agitação a esta temperatura por 30 minutos, adicionou-se 1,40 mL (10 mmol) de bromoexano e deixou-se em agitação a temperatura ambiente até completar a reação (2 horas). Lavou-se duas vezes a fase orgânica com 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, em seguida com 10 mL de solução saturada de hidróxido de amônio e com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, tendo-se o composto puro após filtração em sílica, eluída-se com hexano-acetato a 5%, obtendo-se 1,25 g do produto desejado com rendimento de 80%.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 0,96(3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃); 1,24-1,90(18H, m, CH₂); 2,04-2,16(4H, m, CH₂); 3,36-3,41(1H, m, CH); 3,47-3,51(1H, m, CH); 3,69-3,74(1H, m, CH); 3,83-3,92(1H, m, CH); 4,56-4,57(H₁, m, CH).

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 13,35; 18,61; 19,58; 20,65; 22,44; 25,41; 26,05; 28,68; 28,89; 29,60; 30,68; 62,20; 67,51; 79,94; 80,19; 98,72.

CG MS (70 eV): 55, 67, 85(100), 101, 109, 123, 153, 223, 265 (M-1).

5.2.4 Obtenção do acetileno 47

5.2.4.1 Transposição de tripla ligação e proteção com DHP ²⁷

Em um balão de duas bocas, de 100 mL, sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se 780 mg (33,33 mmol) de lítio metálico (30% em óleo mineral), lavou-se com 5mL de hexano anidro (3x) e adicionou-se lentamente 17 mL (203 mmol) de 1,3-diaminopropano. Formou-se uma solução azul escura. Deixou-se a mistura reacional em agitação a 70° C, até desaparecer a coloração azul. Resfriou-se a temperatura ambiente e adicionou-se 2,36 g (20 mmol) de *tert*-butóxido de potássio (95%), a solução fica lilás intenso. Agitou-se por 15 minutos e adicionou-se 718 mg (5 mmol) do acetileno **48**, deixando-se em agitação por 2h.

Verteu-se a reação em água, extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com solução de ácido clorídrico 10% e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Após purificação em coluna cromatográfica, usando sílica como adsorvente e eluindo-se com hexano: acetato de etila 1:1, obteve-se 664 mg 85%) do produto desejado

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,35-1,60(10H, m, CH₂); 1,94(1H, t, *J* = 2,6 Hz, CH); 2,09(1H, s, OH); 2,18(2H, td, *J* = 7,0 e 2,6 Hz, CH₂); 3,62(2H, t, *J* = 6,6 Hz, CH₂).

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 18,26; 25,51; 28,28; 28,57; 28,78; 32,54; 62,74; 68,07; 84,57.

CG MS (70 eV): 55, 67, 79(100), 93, 107, 121, 136.0.

5.2.4.2 Proteção com DHP⁴²

Em um balão de 125 mL de capacidade, equipado com agitador magnético e septo de borracha, foram adicionados 1,56 g (10 mmol) do álcool **48** protegido, 20 mL de hexano anidro e 1,09 mL (12 mmol) de 3,4-diidro-2H-pirano (97%). Resfriou-se a 0°C e adicionou-se 0,24 g de amberlyst 15. A reação foi mantida sob agitação por 8 horas. Após o término da reação (acompanhado por C.G.), o meio reacional foi filtrado e concentrado. Obteve-se 210 mg (94%.) de **35** na forma de um óleo viscoso de coloração amarelada, com pureza elevada, não necessitando de sua purificação.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,35-1,82(16H, m, CH₂); 1,93(1H, t, J = 2,6 Hz, CH); 2,17(2H, td, J = 7,0 e 2,6 Hz, CH₂); 3,36-3,39(1H, m, CH); 3,49-3,51(1H, m, CH); 3,71-3,74(1H, m, CH); 3,82-3,89(1H, m, CH); 4,57(1H, m, CH).

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 18,74; 20,12; 26,49; 28,79; 29,04; 29,12; 30,06; 31,15; 32,96; 62,68; 67,95; 68,48; 85,04; 99,20.

CG MS (70 eV): 55, 67, 85(100), 101, 115, 223(M-1).

5.2.5 Estudos para a obtenção das β -halocetonas acetilênicas

52

5.2.5.1 Através do ânion do álcool propargílico protegido **54**

Em um balão de duas bocas de 15 mL, munido de septo e agitador magnético, contendo 802 mg (5,72 mmol) do álcool propargílico O-THP protegido **54** em 6 mL de THF, mantidos a 0 °C adicionou-se 2,20 mL (5,70 mmol) de *n*-butillítio. Manteve-se sob agitação por 30 minutos e, ainda a 0 °C, adicionou-se 0,46 mL (5,7 mmol) de cloreto de cloroacetila em 1,5 mL de THF. Após 30 minutos, adicionou-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se com éter etílico. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio e concentrou-se o solvente em evaporador rotatório. A reação não ocorreu.

5.2.5.2 Usando-se HMPA como co-solvente

Em um balão de duas bocas de 25 mL de capacidade, equipado com agitador magnético e septo de borracha contendo 5 mL de THF seco, mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados lentamente, mantendo-se o sistema sob banho de gelo, 0,6 mL de HMPA, 2,5 mL de *n*-butillítio (2 mmol, 0,89 M) e 196 mg (2 mmol, 0,283 mL) de álcool propargílico protegido com DHP. Depois de terminada a adição, o sistema foi levado à temperatura ambiente, com agitação magnética permanente, sendo o meio reacional mantido por 30 minutos. Após este tempo foram adicionados 540 mg (1,95 mmol) de cloreto de cloroacetila, Após o término da reação (acompanhado por C.C.D. e C.G.), o meio reacional foi transferido para um funil de separação e foi extraído diversas vezes com 10 mL de solução de cloreto de amônio/acetato de etila (1:1). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida secas sobre sulfato de magnésio, seguindo-se a evaporação do solvente, fornecendo 1,4 g de um óleo viscoso

de coloração castanho escuro. Análise deste material mostrou somente a presença do material de partida.

5.2.5.3 Usando-se ZnCl_2 e Pd-tetrakis

Após preparo do ânion do álcool propargílico O-THP protegido **54**, como no item 5.2.5.1, adicionou-se de uma só vez, solução de 800 mg cloreto de zinco em 5 mL de THF, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 10 minutos, adicionou-se cloreto de paládio tetrakis – $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,5% mol), ainda a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deixou-se o sistema chegar a $5\text{--}10\text{ }^{\circ}\text{C}$, e adicionou-se, lentamente, 0,46 mL (5,7 mmol) do cloreto de cloroacetila. Retirou-se o banho de refrigeração e deixou-se o sistema sob agitação por 45 minutos, sendo em seguida resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e manteve a agitação vigorosa por 10 minutos. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio, sendo feita a seguir a concentração em evaporador rotatório. Não se obteve o produto desejado.

5.2.5.4 Usando-se CuCl

Em um balão munido de septo de borracha e agitador magnético, foram adicionados 280 mg (2 mmol) do álcool propargílico O-THP protegido **54** em 1 mL de DMF e 40 mg (0,4 mmol) de CuCl. Depois de dez minutos, foram adicionados, lentamente, 0,2 mL (2,2 mmol) do cloreto de cloroacetila. Manteve-se a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 5 horas e após este tempo, adicionou-se 10 mL de clorofórmio e filtrou-se sobre Florisil. Removeu-se o solvente em evaporador rotatório. Não se obteve o produto desejado.

5.2.5.5 Usando-se AlCl_3

Em um balão de duas bocas de 25 mL, equipado de agitador magnético e septo de borracha contendo 0,62 g (4,65 mmol) de cloreto de alumínio, foram adicionados 12,5 mL de diclorometano seco. Em outro balão de 25 mL contendo 700 mg (2,5 mmol) do cloreto de cloroacetila foram adicionados 7 mL

de diclorometano seco e 350 mg (2,5 mmol) do álcool propargílico O-THP protegido **54**. Esta solução foi então lenta e cuidadosamente canulada para o primeiro balão, a 0 °C. Manteve-se a agitação por 3 horas e após este tempo o meio reacional foi vertido em uma mistura de gelo e tampão fosfato (pH=7), sendo extraído com diclorometano, seco com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotatório.

Observou-se a degradação do material de partida, não se conseguindo isolar nenhum produto, nem mesmo material de partida.

5.2.6 Estudos usando sulfóxidos quirais

Observação: O direcionador quiral **80** (sulfóxido de metila) foi sintetizado através do sulfinato de mentila, conforme descrito na literatura.⁴⁴

5.2.6.1 Obtenção do β -cetossulfóxido **79**⁴³

Em um balão de duas bocas de 10 mL, resfriado a -40 °C e sob atmosfera inerte, contendo uma solução de 0,5 mL (3,6 mmol) de DIPA em 5 mL de THF, adicionou-se 2,5 mL (3,6 mmol, 1,4 M) de *n*-butillítio em hexano, lentamente.

Deixou-se sob agitação por 1 h. Transferiu-se esta solução, através de cânula, para um balão de duas bocas de 10 mL contendo solução de 508,8 mg (3 mmol) *p*-toluilsulfóxido de metila **80** em 5 mL de THF, a -78 °C. Após 1 hora, mantendo rigorosamente a temperatura do meio reacional a -78 °C, transferiu-se, lentamente, o conteúdo deste balão, via cânula, para um balão de duas bocas de 25 mL contendo uma solução de 511 mg (3 mmol) do metiléster propiólico **81** em 10 mL de éter etílico, a -78 °C e o meio foi mantido sob agitação por 4 horas. Após este período, adicionou-se solução de ácido

clorídrico 1M lentamente, ainda com a temperatura baixa. Separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica novamente com 10 mL de HCl 1M. As fases aquosas foram combinadas, extraídas com éter etílico, lavadas com soluções de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio.

As fases orgânicas reunidas foram secadas com sulfato de magnésio e concentradas em evaporador rotatório, com a temperatura do banho abaixo de 37 °C. A purificação foi feita em coluna cromatográfica de sílica, eluída com hexano-acetato a 30%, obtendo-se 27,8 mg (10%) do β -cetossulfóxido **79**.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 0,19 (12H, s, CH₃); 2,40 (3H, s, CH₃); 3,69-3,91 (2H,m, CH₂); 7,31-7,33 (2H, d, CH); 7,33-7,65 (2H, d, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ -0,17; 21,81; 72,90; 951,75; 102,72; 126,41; 124,47; 128,95; 130,35, 139, 53; 140,45; 181 ppm.

5.2.6.2 Obtenção do β -hidroxisulfóxido **78**⁴³

A uma solução de 264 mg (1 mmol) do β -cetossulfóxido **76** em 8 mL de THF a – 75 °C e sob atmosfera inerte, foram adicionados, lentamente, 1,20 mL (1,20 mmol, 1M) de DIBAL em THF. A reação foi acompanhada por C.C.D., e após 4 horas, foi observado que todo o material de partida havia sido consumido.

Ainda à baixa temperatura, o meio reacional foi hidrolisado com metanol, mantendo-se a agitação por 1 hora. Quando o meio reacional chegou à temperatura ambiente, foram adicionados 4,8 mL de solução saturada de sal de Rochelle e 9,6 mL de acetato de etila. Manteve-se a agitação *overnight*.

Quando as fases encontravam-se claramente separadas, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e secadas sob sulfato de magnésio.

A purificação foi feita em coluna cromatográfica, eluída com hexano-acetato 40%, obtendo-se 14 mg (15%) de um sólido amarelo.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 0,16 (12H, s, CH₃); 2,17-2,40 (1H, m, CH₂); 2,13 (1H, largo, OH); 2,45 (3H, s, CH₃); 2,90-3,01 (1H, dd, CH₂); 3,04-3,3,26 (1H, dd, CH₂); 4,88-4,92 (1H, dd, CH); 4,94-4,98 (1H, dd, CH); 7,36-7,37 (2H, d, CH); 7,53-7,55 (2H, d, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 0,09; 21,84; 52,27; 62,90; 91,80; 103,58; 124,46; 124,53; 128,95; 130,35; 130,63; 142,45 ppm.

5.2.6.2.1 Reações *on pot* para obtenção do β -hidroxisulfóxido **78**

5.2.6.2.1.1 Usando NaH

Foi feito o procedimento semelhante usado para a obtenção do composto **78**, descrito acima, tendo-se as seguintes modificações: uso de temperatura ambiente e maior tempo de reação (até 24 horas). Observou-se, através de CCD que houve a degradação do sulfóxido **77** e que o propiolato **78** não foi consumido.

5.2.6.2.1.2 Usando NaBH₄

Após observar a formação do composto **76**, obtido através da metodologia usando-se como base LDA (item 5.2.6.2), foi adicionado 45,4 mg (1,2 mmol) de NaBH₄ no meio reacional, sem isolamento prévio. O meio reacional ficou escuro e o composto **76** degradou-se.

5.2.6.2.1.3 Usando DIBAL

O mesmo procedimento anterior, usando-se DIBAL, com o mesmo resultado: degradação de **76**.

5.2.6.3 Proteção do β -hidroxissulfóxido com TBDMSCI – **77** ⁴⁴

Misturaram-se 104,5 mg (0,37 mmol) do β -hidróxissulfóxido **78**, 0,35 mL (1,85 mmol) de DIPEA e 105,5 mg (0,7 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilano em 2 mL de diclorometano anidro. Deixou-se a mistura reacional em agitação a 40 °C por 30 h. Adicionou-se 30 mL de acetato de etila e lavou-se com 10 mL de água destilada, secou-se com sulfato de magnésio e removeu-se o solvente, obtendo-se 65,8 mg (45%) do produto protegido na forma de um líquido amarelo.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 0,16 (12H, s, CH₃); 0,22 (12H, s, CH₃); 0,90 (12H, s, CH₃); 2,17-2,40 (1H, m, CH₂); 2,43 (3H, s, CH₃); 4,62-4,91 (1H, t, CH); 7,30-7,34 (2H, d, CH); 7,30-7,34 (2H, d, CH); 7,51-7,60 (2H, d, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ -3,185; 0,02; 21,79; 25,69; 26,15; 58,19; 67,14; 91,15; 104,73; 124,18; 124,188; 130,40; 141,33; 141,80 ppm.

CG MS (70 eV): 73 (100), 91, 147, 181, 337, 395(M-1).

5.2.6.4 Obtenção do aldeído 75. Reação de Pummerer⁴³

Em um balão de 5 mL, mantido a 0 °C e sob atmosfera inerte, contendo 99 mg (0,25 mmol) do β-hidroxiálcool **74** e 0,05 mL (0,5 mmol) de 2,6-lutidina em 1,5 mL de acetonitrila anidra, adicionou-se lentamente 0,071 mL (0,5 mmol) de anidrido trifluoroacético em 0,5 mL de acetonitrila,. Deixou-se sob agitação, ainda a 0 °C, por dez minutos. Após este tempo, adicionou-se 10 mL de solução de bicarbonato de sódio saturada e deixou-se sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se com éter etílico e lavou-se a fase orgânica com 2mL de ácido clorídrico diluído a 10% e com 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases orgânicas reunidas foram secadas sob sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotatório. Obteve-se produto de degradação (difícil caracterização por ressonância magnética nuclear).

5.2.7 Estudos usando derivados do ácido fumárico

5.2.7.1 Obtenção do composto 69 ($R=CH_2OTHP$)

69

Em um balão de duas bocas de 50 mL de capacidade, equipado com agitador magnético e septo de borracha contendo 15 mL de THF seco, mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados lentamente, mantendo-se o sistema sob banho de gelo, 10,41 mL de *n*-butil lítio (15 mmol, 1,44 M) e 2,1g (15 mmol) do álcool propargílico **54**, protegido com THP. Terminada a adição, o sistema foi levado à temperatura ambiente, com agitação magnética permanente, sendo o meio reacional mantido por 30 minutos. Após este tempo foram adicionados 1,85 mL (15 mmol) do $BF_3 \cdot OEt_2$, seguido da adição de 7,5 mmol do derivado do ácido fumárico (1,4 g de diéster etílico ou 1,27 g do cloreto de fumaróila). Após 2 horas de reação, o meio reacional foi transferido para um funil de separação e foi extraído quatro vezes com 10 mL de solução de cloreto de amônio/acetato de etila (1:1). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 10 mL de água destilada e 10 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida secas sobre sulfato de magnésio, seguindo-se a evaporação do solvente, fornecendo um óleo viscoso de coloração castanho escuro. Este produto bruto foi purificado por filtração em coluna de sílica gel eluída com mistura de hexano e acetato de etila a 7%, obtendo-se somente o produto de partida para a reação com o derivado esterificado e o ácido fumárico para a reação com o cloreto de ácido.

5.2.8 Estudos para a retrossíntese 6

5.2.8.1 Obtenção do composto **107** ⁴⁵

Em um balão de 50 mL, equipado com agitador magnético, conectado a um condensador do tipo Soxhlet, recheado com peneira molecular recentemente ativada em estufa, foram adicionados 15 mL de clorofórmio, 3,6 g (17,46 mmol) de tartarato de dietila, 2,04g (19,6 mmol, 2,40 mL) de dimetoxipropano e 16 mg (0,08 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico. Depois de terminada a adição, o sistema foi levado à temperatura de refluxo, com agitação magnética permanente, sendo o meio reacional mantido por períodos de 24 a 48 horas. Após este tempo, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio, filtrado e secado sob sulfato de magnésio, sendo o solvente extraído em evaporador rotatório. Obteve-se rendimento de 4,08 (95% g), e o produto obtido estava com pureza suficiente (98%, observada por C.G.) para uso sem purificação.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,26-1,32 (3H, t, CH₃); 1,56 (3H, s, CH₃); 4,25-4,31 (2H, q, CH₂); 4,77 (1H, s, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 14,12; 26,38; 62,47; 76,65; 113,79; 170,10 ppm.

5.2.8.2 Obtenção do diol **106** ⁴⁵

Em um balão de duas bocas de 50 mL de capacidade, equipado com agitador magnético, septo de borracha e condensador de refluxo, contendo a suspensão de 1,045 g (27,54 mmol) de LiAlH₄ em 20 mL de THF seco, mantido sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados lentamente, mantendo-se o sistema sob banho de gelo, 3,81g (17,46 mmol) do éster **107** em 10 mL de THF seco.

Depois de terminada a adição, o sistema foi levado à temperatura de refluxo, com agitação magnética permanente, sendo o meio reacional mantido por 2 horas.

O meio reacional foi então levado à temperatura de 5 °C e adicionado, cautelosamente, mínima quantidade de NaOH 1M, sendo mantido sob agitação até o desaparecimento da coloração cinza. A suspensão foi filtrada em funil de Büchner. A fase orgânica foi reservada e o sólido filtrado foi submetido à extração contínua em Soxhlet com THF, por 24 horas. Após este tempo, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de magnésio e concentradas em evaporador rotatório. Obteve-se 1,76 g (70%) de um óleo amarelo claro, que foi usado em reações posteriores sem purificação prévia.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,45 (3H, s, CH₃); 3,69-3,79 (2H, m, CH₂); 3,99-4,37 (1H, m, CH); 4,57-6,97 (1H, largo, OH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 25,32; 65,48; 76,63; 109,88 ppm.

5.2.8.3 Obtenção do composto 105

Com cloreto de benzila⁴⁵

Em um balão de duas bocas de 25 mL, munido de agitação magnética e mantido sob atmosfera inerte, foram adicionados 1 mL de THF, 24,21mg (1 mmol, 95% em óleo mineral) de NaH, 162 mg do diol **106** (1 mmol). Manteve-se a agitação à temperatura ambiente por cinco minutos, seguido da adição de 0,115 mL (1 mmol) de cloreto de benzila. O sistema foi mantido sob agitação por oito horas. A seguir foram adicionados 2 mL de água, e o meio reacional foi extraído três vezes com 5 mL de éter. Obteve-se 164 mg do produto, contendo 30% de material diprotetido.

O mesmo procedimento foi repetido usando DMF, o tempo reacional foi de 3 horas e obteve-se 177 mg (70%) para o produto monoprotetido.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,42 (3H, s, CH₃); 2,74 (1H, largo, OH); 3,58-3,76 (2H, m, CH₂); 4,54-4,59 (2H, m, CH₂); 4,79-4,83 (1H, m, CH); 5,05-5,29 (1H, m, CH), 7,27-7,45 (5H, m, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 25,32; 32,43; 62,48; 68,32; 75,25; 76,63; 77,38; 109,88; 128,39-129,50 ppm.

6- ESPECTROS

6. ESPECTROS

7-bromo-heptanol O-protégido **34**

34

Espectro de ¹H RMN

Espectro de ¹³C RMN

2-nonin-1-ol **48** **48** Espectro de ¹H RMN Espectro de ¹³C RMN

8-noni-1-ol 48

Espectro de ^1H RMN Espectro de ^{13}C RMN

8-noni-1-ol **47** O-protegido com THP

Espectro de ^1H RMN

Espectro de ^{13}C RMN

β -cetossulfóxido **76** (produto purificado e com material degradado)

Espectro de ¹H RMN

Espectro de ¹³C RMN

β -hidroxisulfóxido **75**

Espectro de ^1H RMN

Espectro de ^{13}C RMN

β -hidroxisulfóxido O-protegido **74**

74

Espectro de ¹H RMN Espectro de ¹³C RMN

D-tartarato de dietila protegido **104** Espectro de ^1H RMN Espectro de ^{13}C RMNAcetonídeo **103**

Espectro de ^1H RMN

Espectro de ^{13}C RMN

Diol monoprotégido com benzila **102**

102

Espectro de ^1H RMN Espectro de ^{13}C RMN

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A., LICHTMAN, A., POBER, J. *Imunologia Celular e Molecular*, Editora Revinter, Rio de Janeiro. **1995**.
2. GOODMAN and GILMAN'S, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, editors, Gilman, Rall, Nies, Taylor, Pergamon Press. **1996**.
3. PEÇANHA, E.P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. *Quím. Nova* 25, 1108, 2002.
4. MAKENAR, K.; MOUSCADET, J. F.; D'ANGELO, J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2846.
5. LIN, Z.; NEAMATI, N. BURKE Jr., T. *et al J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1401.
6. HOUGHTON, P. J. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1996**, 90, 601.
7. SHU, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1053.
8. MOLLA, A.; KOHLBRENNER, W. E. *Annual Reports in Med. Chem.* **1997**, 32, 131.
9. ALA, P. J.; HOUSTON, E. E.; CHANG, C. *et al. Biochemistry* **1997**, 36, 1573.
10. WINTER, H.; MAEDA, Y.; MITSUYA, H.; ZEMPLICA, J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3300.
11. FAULKNER, D. *J. Nat. Prod. Report*, **1995**, 223.
12. ZEMPLICKA, J. *Pharmacology & Therapeutics* **2000**, 85, 251.
13. FUTESANI, N.; SHIRAGAKI, S. *et al, Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4313.
14. GARCIA, J.; LÓPEZ, M.; ROMEU, J. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 2617.
15. a. BRANDSMA, L. *Preparative Organic Chemistry* 34, 2^a edição, Nova York: Elsevier, 1988. b. KROEGER, J. W.; NIEUWLAND, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1861.
16. NISHIGUCHI, T.; FUJISAKI, S.; KURODA, M.; KAJISAKI, K.; SAITOH, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8183.
17. a. COREY, E. J.; SUGGS, J.W. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647. b. COREY, E. J.; SCHMIDT, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399. c. SASAKI, H.; BOYALL, D.; CARREIRA, E. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 964.
18. CHENG, C. CHEN, K. *Synthesis*, **1980**, 223.

19. WADSWORTH, W.; EMMONS, W. *Org. Synth.* **1965**, 45, 44.
20. SHEEHAN, J. C.; HESS, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 51, 4729.
21. BUCK, M.; CHONG, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5825.
22. GUNG, B. W.; DICKSON, H.; SHOCKLEY, S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4761.
23. DE LUCHI, O.; MIOTTI, U.; MODENA, G. *Org. Reactions*, **1991**, 40, 158.
24. RUSSEL, G. A.; MIKOL, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5498.
25. BUCK, M.; CHONG, J. M. U.; MODENA, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 22, 5825.
26. MACAULAY, S. J. *Org. Chem.* **1980**, 45, 734.
27. BROWN, C. A.; YAMASHITA, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 94, 891.
28. DENNEY, D. B.; SMITH, L. C.; SONG, J.; ROSSI, C. J.; HALL, D. J. *Org. Chem.* **1963**, 28, 778.
29. ITO, H.; ARIMOTO, K.; SENSUI, H.; HOSOMI, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3977.
30. CASTRO, C. E.; HONWAD, V. K.; MALTE, A.; MOJÉ, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6464.
31. KROEGER, J. W.; NIEUWLAND, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1861.
32. NEGISHI, E.; BAGHERI, V.; CHATTERJEE, S.; LUO, F. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5181.
33. SASAKI, H.; BOYALL, D.; CARREIRA, E. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 964.
34. COREY, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1975-1979e.
35. YAMAGUCHI, M.; SHIBATO, K.; FUJIWARA, S.; HIRAO, I. *Synthesis* **1986**, 421.
36. BROWN, H. C.; RACHERLA, U. S.; SINGH, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2411.
37. a- JORGENSEN, M. J. *Org. Reactions*, **1970**, 18, 1-97. b- BARE, T. M.; HOUSE, H. O. *Synthesis* **1969**, 49, 81.
38. NIGHTINGALE, D.; WADSWORTH, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1181.
39. NIGHTINGALE, D.; WADSWORTH, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 416.
40. HIMBERT, G.; FEUSTEL, M.; JUNG, M. *Liebigs Annalen der Chemie* **1981**, 1907.
41. BRONEWER, L. V. *Angew Chem. Internat. Edit. Eng.* **1978**, 17, 522.
42. QIU, Y.-L.; KSEBATI, M. B.; ZEMLICKA, J. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, 41, 10.

43. SOLLADIÉ, G.; KOVENSKI, J.; COLOBERT, F. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, 4, 2173.
44. SILVA, P. H. M. Reagentes de Selênio e Telúrio em Síntese Orgânica. Estudos visando a síntese da (+)-Macrolactina E. 1998, 170f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Instituto de Química – Universidade de São Paulo, **1998**.
45. MURRER, B. A.; BROWN, J. M.; CHALONER, P. A.; NICHOLSON, P. N.; PARKER, D. *Synthesis*, **1979**, 350.
46. LOOP, M.; KANGER, T.; MÜRAUS, A.; PEHK, T.; LILLE, Ü. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 943.
47. YADAV, J. S.; CHANDER, M. C.; BHALCHANDRA, V. J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2737.
48. GRUBER, L.; TÖMÖSKÖZI, I.; RADICS, L. *Synthesis*, **1975**, 708.
49. KANG, S.; LEE, D.; LEE, J. *Synlet*, **1990**, 591.
50. TAKANO, S.; SUGIHARA, T.; OGASAWARA, K. *Synlet*, **1990**, 453.
51. PADRÓN, J.; VÁZQUEZ, J. T. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 857.
52. LOPP, m.; KANGER, T.; MIIRAUS, A.; ÜLOLILLE, T. P. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2, 943.
53. DENNEY, D. B.; SMITH, L. C.; SONG, J.; ROSSI, C. J.; HALL, D. J. *Org. Chem.* **1963**, 28, 778.
54. VILLERGIE, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2912.

Parte 2

ESTUDOS PARA A SÍNTESE DA AMAMISTATINA B

1- INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Na década de 40 do século XX foi isolada uma classe de lipopeptídeos de bactérias do gênero *Micobacteriae*, denominada micobactinas. Desde então, muitas outras micobactinas foram descobertas, inclusive a partir de outros organismos vivos.¹

As micobactinas, de fundamental importância para a micobactéria, estão relacionadas ao transporte de íons ferro nestes microorganismos, e são por isso chamadas de sideróforos (que carregam íons ferro). O estudo desta classe tornou-se relevante pela possibilidade de obtenção de novos compostos que sejam bacteriostáticos ou bactericidas, e também porque demonstraram outros tipos de atividade, como a atividade antineoplásica. E ainda, tais moléculas poderiam servir como transportadores de fármacos (pró-fármacos) para tratamentos de micobactérias, as quais possuem intrinsecamente grande resistência ao tratamento quimioterápico.

As amamistatinas (estrutura 1) foram isoladas e relatadas na literatura em 1999 a partir de um actinomicetáceo, que é um tipo de bactéria que se aproxima muito às características das espécies do reino Fungi, encontrada nas ilhas Amami, Kagoshima, Japão.²

Figura 1. Estrutura da amamistatina

Quando da publicação do isolamento da molécula 1, os autores relataram que os substituintes R seriam átomos de hidrogênio e R' seria um grupamento metoxila (amamistatina A) ou um átomo de hidrogênio (amamistatina B, figura

2). Cerca de um ano mais tarde,³ as amamistatinas foram relatadas novamente, porém com modificações na estrutura original, sendo então o grupamento R uma hidroxila.

Figura 2. Estrutura da amamistatina B

As amamistatinas demonstraram um notável efeito antiproliferativo em testes *in vitro* para diversas linhagens de células tumorais (como estômago, mama e pulmão).

No presente trabalho iniciou-se a síntese total da amamistatina B, considerando inicialmente a estrutura original (estrutura 1, onde R=R'=H), e posteriormente, foram feitas as devidas correções.

Pela retrosíntese mostrada a seguir (esquema 1), pode se ver quatro fragmentos principais. A amamistatina pode ser obtida pelo acoplamento do ácido esteróidico 2, pelo ácido hidroxâmico 3, o β -hidroxíácido 4 e a hidroxycaprolactama 5.

Esquema 1. Retrossíntese 1

O ácido asteróidico **2** (esquema 2) poderia ser preparado através de reações catalisadas por complexos de rutênio entre 2-hidroxibenzonitrila **6** e 2-diazoacetoacetato de etila **7**.⁴

Esquema 2. Retrossíntese para o ácido asteróidico **2**

O derivado hidroxâmico **3** (esquema 3) poderia ser obtido da N^α-Cbz-D-lisina-OCH₃ **9** através de reação de oxidação (derivado **8**) e formilação. O intermediário **8** também será usado para a construção do fragmento **5**.

Esquema 3. Retrossíntese para o derivado hidroxâmico **3**

O β -hidroxiácido **4** (esquema 4) poderia ser obtido através de reações de α e γ alquilação do acetoacetato de etila com posterior redução seletiva da carbonila cetônica do intermediário **10**.

Esquema 4. Retrossíntese para o β -hidroxiácido **4**

2 – OBJETIVOS

2. OBJETIVO

Estudos de síntese do fragmento **4** através de reações utilizando indutores quirais do tipo oxazolidinonas e estudos da síntese do fragmento **3**, através de reações de oxidação. Estes fragmentos serão úteis na síntese total da amamistatina B.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção do hidroxiácido 4

Os estudos iniciaram-se com a síntese do fragmento **4**. Tal fragmento foi obtido utilizando-se metodologia de α e β alquilação do acetoacetato de etila.⁵ De posse deste derivado iniciou-se as tentativas de redução seletiva utilizando-se microorganismos.⁶ Para tal foi utilizado a levedura backer's yeast,^{7a} e após diversas metodologias testadas,^{7b} não se obteve êxito. Um dado na literatura fez crer que a diss substituição em α (como ocorre no derivado que se pretende sintetizar) pode causar impedimento estérico para a aproximação da enzima no ponto crucial de contato para que ocorresse a redução da carbonila de cetona.^{7c} Assim, esta metodologia foi abandonada.

A nova rota consistiu na utilização da metodologia desenvolvida por Evans a partir dos indutores quirais benziloxazolidinonas **11a** e enolatos de dialquiboro destes indutores acilados.⁸

Figura 3. Estrutura das oxazolidinonas usadas neste trabalho

A abordagem sintética pode ser vista na retrossíntese seguinte (esquema 5):

Esquema 5. Retrossíntese para o derivado 4

Pela retrossíntese, ter-se-ia a obtenção do derivado 4 através da hidrólise da amida 12, com liberação do indutor quiral.⁹ A β -hidroxiamida 12 poderia ser obtida pela condensação do aldeído 13 com a amida 14, através da formação do intermediário enolato de tributilboro. A amida 14 poderia ser obtida através da reação de acilação da oxazolidinona 11 com o cloreto de ácido correspondente 15 (esquema 6).¹⁰

Esquema 6. Retrossíntese para o derivado 14

A síntese de **4** iniciou-se com a utilização do intermediário **14** tendo-se como substituintes R= metila, que foi obtido através da reação da oxazolidinona **11** com o cloreto de isobutirila **15** (R=CH₃). Todavia, a condensação do enolato de tributilboro de **14** com o octanal **13** não logrou sucesso.¹¹ A explicação para tal fato se deve ao provável impedimento estérico que acarretaria a formação do intermediário tipo enolato de dialquilboro. Sabe-se que tais enolatos formam-se preferencialmente com geometria da ligação dupla preferencialmente Z, e para o presente caso, ambos isômeros apresentariam uma metila adicional, que se aproximaria do substituinte no heterociclo, resultando em forte repulsão, e conseqüentemente tal enolato **16** não se formaria (esquema 7).

Esquema 7. Repulsão estérica para o enolato **16**

Como se pôde constatar, a construção do sistema hidroxiácido α -dialquilado não se dá de maneira simples. Assim, outras formas foram buscadas. Encontrou-se na literatura um abordagem para a obtenção do hidroxiácido **4**.¹² Nesta, usa-se a variação da reação de Reformatsky,¹³ com geração de estanho metálico *in situ*, pela reação de cloreto de estanho II com hidreto de lítio e alumínio (esquema 8).¹⁴ A metodologia consiste em reagir um derivado de **14** (R= Br e R'= CH₃) com o aldeído correspondente.

Esquema 8. Reação utilizando estanho elementar

Pelo consultado na literatura,¹⁴ usa-se um derivado da oxazolidinona onde o substituinte no heterociclo é uma isopropila ao invés do grupamento benzila, portanto um grupamento com volume menor.¹⁵ Para o presente caso usou-se o substituinte benzila, a reação não ocorreu, detectando-se após a extração, somente os materiais de partida. Para este caso, provavelmente houve também problemas de impedimento estérico, provocado pelo substituinte acima citado, e não as metilas presentes no substrato. Fez-se também esta reação com o derivado isopropil, substrato original usado na referência (em que, como observado no esquema 8, troca-se o grupamento benzila da oxazolidinona **14** por grupamento isopropila, figura 3).¹⁵ Mas também para este caso a reação não ocorreu, mesmo deixando-se a reação por tempo mais prolongados (até 72 horas), ou aumentando-se a temperatura do sistema (50^o C). Este dado indica que há provável baixa reatividade do aldeído **13**.

Para o derivado **14**, fez-se ainda a reação de Reformatsky,^{15b} com cloreto de cromo II, catalisada por iodeto de lítio. Neste caso não foi observado a formação do produto desejado, porém um dado se tornou interessante. Quando da reação usando esta metodologia, embora foram feitas diversas tentativas, variando-se o solvente (THF, THF-DMF) e a temperatura (t.a. ou 50^o C), após o a extração, ocorria eliminação de brometo e formação do composto **14** (R= CH₃) que pôde ser facilmente detectado por cromatografia gasosa.

Este dado foi importante para mostrar que, para haver essa eliminação, deveria ser inicialmente formado o enolato correspondente, pois em reações anteriores usando o derivado de estanho (metodologia mostrada no esquema 8)¹⁵ usando **14** com R= CH₃, R'= Br, após a extração, isolava-se este mesmo produto, sem sua degradação (esquema 9).

Esquema 9. Reação de Cr-Reformatsky

Resta concluir que pode haver uma baixa reatividade do aldeído, já que as duas reações, usando-se estanho ou cromo, não deram certo, embora houvesse consumo do material de partida, que degradava pela perda de brometo.

Vislumbrou-se uma quarta alternativa partindo-se de **14**, tendo $R=R'$ =hidrogênio, com abordagem como se vê no esquema 10:

Esquema 10. Abordagem de Evans para a obtenção do derivado **12**

A metodologia desenvolvida por Evans⁸ usa oxazolidinonas aciladas do tipo **14** ($R=H$), mostrado no esquema anterior. Para este tipo de estrutura não haveria o impedimento estérico quando da formação (então preferencial) do enolato Z de **14** (esquema 11).

Esquema 11. Enolato sem repulsão da cadeia lateral

Esta alternativa é uma maneira viável de se conseguir o derivado **4**, embora não seja a mais elegante, já que se teria um centro com estereoquímica definida (composto **17**) que seria perdida após a segunda reação de alquilação para a obtenção do derivado **12**. Porém, esta metodologia não foi testada.

3.2 Síntese da hidroxilamina derivada da CBZ-lisina

A abordagem sintética para a obtenção do derivado **8**, partindo-se da N^{α} -Cbz (carbobenzi-loxi)-*D*-lisina protegida é útil para as reações subseqüentes nas rotas para os intermediários **3** e **5**.

A hidroxi- N^{α} -Cbz-*D*-lisina **8** é um derivado altamente instável, segundo dados da literatura.¹⁶ Diversas metodologias foram testadas para a sua síntese, partindo-se do aminoácido natural, ou de seu derivado metiléster. A primeira alternativa testada versou sobre a formação de um intermediário, também instável, a nitrona **19** (esquema 12), através de reações de oxidação promovidas pelo reagente dimetildioxirana (DMD) **18**,¹⁷ e que pode ser convertida no derivado hidroxâmico desejado pela hidrólise promovida por cloridrato de hidroxilamina.¹⁸

Esquema 12. Obtenção do derivado hidroxâmico **8**

Para tal intento era necessário ter em mãos o reagente DMD **18**. Este composto pode ser obtido através de reação de oxidação da acetona promovida por Oxone, um sal misto de fórmula $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.¹⁹ A dimetildioxirana é um gás com ponto de ebulição -14°C , e é obtido na forma de

azeótropo com a acetona. A sua obtenção é comprometida por causa disso. Foram testadas diversas metodologias, que consistiram na reação de OXONE em meio aquoso com acetona e NaHCO_3 .²⁰ Os experimentos eram realizados em temperatura ambiente, sob agitação mecânica vigorosa e a coleta do produto formado feita através de sucção do meio reacional. Para tanto eram dispostos diversos *traps* mergulhados em banhos a baixas temperaturas (variando de -30°C a -100°C), objetivando capturar o composto formado (esquema 13). Após diversas tentativas, obtinha-se uma quantidade muito pequena do material desejado, com rendimentos menores que 2%. Foram feitas tentativas de se analisar a mistura azeotrópica por ressonância magnética nuclear,²¹ porém sem sucesso. Em vistas do descrito, novas alternativas foram buscadas.

A utilização da metodologia descrita anteriormente foi escolhida por ter-se uma vasta literatura relacionada a sistemas muito semelhantes ao que se deseja no presente caso.¹

Novas abordagens foram encontradas (esquema 13).²² Em uma delas utiliza-se a formação de intermediários derivados de lisina tipo benzilimina, que foram desenvolvidos originalmente para reações de proteção de aminoácidos²³. Após a obtenção da benzilimina **20** correspondente, faz-se uma reação de oxidação, e para este caso, usando-se ácido *m*-cloroperbenzóico (AMPCB), resultando em uma oxaziridina instável **21**. Tal intermediário pode ser transformado diretamente na hidroxilamina desejada, também instável, ou, como feito em estudos acerca do aminoácido ornitina, transformar este derivado na nitrona correspondente **22**, mais estável, podendo ser inclusive estocada. A transformação da oxaziridina **22** na nitrona correspondente também aumenta o rendimento da reação.

Esquema 13. Nova abordagem para obtenção do derivado **8**

Esta metodologia foi testada, tendo-se obtido os intermediários **20** e **21** com bons rendimentos. Porém, a conversão da nitrona **22** não ocorreu satisfatoriamente, fato que pode ser explicado pela grande quantidade de ácido benzóico presente no meio reacional, o que poderia interferir na hidrólise de **22**.

Paralelamente a esta metodologia de obtenção de **8**, foram feitos testes de oxidação direta de **9** usando-se diretamente OXONE. Para este caso, faz-se a adsorção do aminoácido em sílica, bem como do agente de transferência de oxigênio, e irradia-se a mistura reacional em microondas.²⁴ Tal abordagem mostra-se assaz interessante, por ser a única descrita na literatura que resulta diretamente no composto desejado **9** (esquema 14).

a- OXONE, sílica ativada ou alumina ativada, MW 1'a 5'

Esquema 14. Reação da D-lisina protegida por irradiação em microondas

Foram feitos testes para este caso, usando-se microondas convencional (de uso doméstico), porém não se conseguiu analisar adequadamente o composto formado. Ainda, para este caso, foram feitos estudos de irradiação do aminoácido metiléster, justificando-se que posteriormente poder-se-ia ter dificuldade de se fazer reações de formilação do aminoácido, devido sua baixa solubilidade, e também quanto a sua menor polaridade e mais fácil extração do adsorvente. Não se obteve resultados satisfatórios acerca desta reação, pois a etapa de recuperação do produto formado da sílica é de grande dificuldade, o que faz diminuir o rendimento, e que também pode provocar a degradação do mesmo, pois é sabido da grande instabilidade de **8**.

Uma última abordagem foi testada: a geração de DMD *in situ*; usando somente OXONE e bicarbonato de sódio em acetona, com concomitante transformação da amina **9** na correspondente hidroxilamina **8** (esquema 15).²⁵ Houve dois problemas relacionados a este procedimento: a não solubilização de **9** e a dificuldade de isolamento após o término da reação. Originalmente, usa-se este protocolo para a reação de epoxidação de ligações duplas. No caso de aminoácidos, devido a alta insolubilidade, pode não ter ocorrido satisfatoriamente a reação com o agente oxidante, DMD.

Esquema 16. Reação da D-lisina com DMD gerado *in situ*

4- CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

Foram realizados estudos para a síntese dos fragmentos **3** e **4** da amamistatina B.

O fragmento **3** contém a função formamida substituída, derivada da lisina. Os estudos realizados no presente trabalho não foram conclusivos devido à dificuldade na obtenção do agente oxidante DMD. Outras alternativas se mostraram ineficazes, como no caso do uso de OXONE, que geraria *in situ*, DMD.

O fragmento **4** é derivado de β -hidróxiácido. Na tentativa de se obter este fragmento, realizou-se estudos com oxazolidinonas **11**, funcionando como indutores quirais. Dois problemas maiores foram encontrados: fatores de impedimento estérico para alguns casos (já que a porção α às carbonilas é dissustituído) e a baixa reatividade do aldeído octanal.

Estudos posteriores para a construção destes fragmentos devem abordar rotas diferentes, para não se enfrentar os problemas aqui citados.

5 - MATERIAL E MÉTODOS

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Instrumentação geral

Os solventes utilizados para reações, extrações e colunas cromatográficas possuíam grau analítico das seguintes marcas: Merck, Grupo Química, Riedel de-Haën e Vetec, sendo que os solventes utilizados nas reações foram submetidos aos seguintes tratamentos:⁴⁷

DMF- destilação de CaH_2 , estocado sobre peneira molecular;

THF- destilação na presença de Na^0 , benzofenona (como indicador) e utilização imediata.

O hidreto de sódio em dispersão a 95% de óleo mineral foi usado sem tratamento prévio.

Para cromatografia em coluna à pressão atmosférica utilizou-se como adsorvente sílicagel 60 Merck, com partículas de 35-70 *mesh* (0,063-0,200mm) e para cromatografia em coluna *flash*, como adsorvente sílicagel Merck com partículas de 240-400 *mesh* (0,04-0,063 mm).

Para cromatografia em camada delgada, utilizou-se placas de alumínio Kiessel Gel 60 F₂₅₄, 0,2mm de espessura, reveladas em lâmpada UV com comprimento de onda a 254 nm.

Os espectros de massa por impacto de elétrons foram obtidos no aparelho GC-MS – SHIMADZU QP 5050 A (70 eV), da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos, foi realizada em um cromatógrafo Hewlett Packard CG HP 6890, equipado com coluna de

metilsilicone de 30 metros de comprimento por 0,32 mm de diâmetro e espessura do filme de 0,25 mm e detector por ionização em chama.

Os dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) foram obtidos no aparelho Bruker DPX-300, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Os deslocamentos químicos estão em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado como padrão interno.

A multiplicidade está descrita como simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (qua), quinteto (qui), sexteto (sex), multiplete (m). Está relatada a quantidade de hidrogênios, obtida pela integral, e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

5.2 Parte experimental

5.2.1 Reação de esterificação da N^α -Cbz-D-lisina:¹⁶

Em um balão resfriado em banho de gelo-cloreto de sódio, contendo 50 mL de metanol seco, adicionou-se lentamente 63,2 mL (4,54 mol) de cloreto de tionila recém destilado. Em seguida, adicionou-se 5g (17,8 mmol) da N^α -Cbz-D-lisina em uma só porção. Deixou-se a solução chegar à temperatura ambiente lentamente e manteve-se sob agitação *overnight*. Removeu-se o metanol em evaporador rotatório, obtendo-se 5,9 g (100%) de um óleo amarelado. Para uso posteriores, foi separado uma porção de 210 mg (0,635 mmol), dissolvido em 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, extraído com diclorometano e secada a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporado o solvente, obtendo-se um óleo amarelado.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1.16-1.65 (m, 8H); 1.86 (qui, 2H, J= 6.75); 2.05 (s); 3.41 (t, 2H, J= 6.81); 3.64 (t, 2H, J= 6.51).

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 22,31; 26,32; 30,01; 48,40; 51,81; 53,65; 65,46; 127,69; 127,80; 128,30; 128,76; 136,80; 156,08; 172,76 ppm.

CG MS (70 eV): 65, 91 (100), 130, 142, 294.

5.2.2 Reação de N-hidroxilação da N ^{α} -Cbz-D-lisina-OH e da N ^{α} -Cbz-D-lisina-OCH₃ por irradiação de microondas²⁴

Em balão de fundo redondo munido de agitação magnética, deixou-se 2,5g de sílica flash sob aquecimento a 120^o C por 48 horas. Após este tempo resfriou-se em dessecador. À sílica ativada adicionou-se 0,5 mL de água e homogeneizou-se em evaporador rotatório à pressão atmosférica. Adicionou-se 280,3 mg (1 mmol) de N ^{α} -Cbz-D-lisina-OH em 0,5 mL de água e novamente homogeneizou-se em evaporador rotatório. A este material adicionou-se 462 mg (1,5 mmol) de Oxone e também homogeneizou-se em evaporador rotatório. Transferiu-se para erlenmeyer, e irradiou-se a mistura por 60' em microondas na potência máxima (para tal foi utilizado microondas doméstico). Adicionou-se 100 mL de metanol e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente *overnigth*. Após este tempo, filtrou-se, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se, obtendo-se 140 g (0,5 mmol) de um sólido branco. Rendimento: 50%.

O mesmo procedimento foi utilizado para a N ^{α} -Cbz-D-lisina-OCH₃, sendo que o tempo de reação variou de 1 a 3'.

Tais procedimentos não resultaram no produto hidroxilado desejado.

5.2.3 Reação de N-hidroxilação da N^α-Cbz-D-lisina através da nitrona 22:²²

5.2.3.1 Obtenção da imina 20

A uma solução 211 mg de KOH em 10 mL de metanol anidro, adicionou-se 1g (3,6 mmol) da N^α-Cbz-D-lisina-OH. Em seguida adicionou-se 0,40 mL (3,6 mmol) de benzaldeído e peneira molecular 4A recém ativada em estufa. Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Após este tempo, filtrou-se, lavou-se a peneira molecular com metanol e concentrou-se o filtrado em evaporador rotatório, obtendo-se 1,3 g (3,53 mmol, rendimento de 98%). Utilizou-se este derivado na reação subsequente sem prévia purificação.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,48-1,51 (2H, q, CH₂); 1,72-1,79(2H,q, CH₂); 1,81-1,93 (2H, m, CH₂); 3,36-3,66 (2H, t, CH₂); 3,85 (1H, m, CH); 4,94 (1H, s, CH₂); 5,50 (1H,s,NH), 7,38-7,47 (5H, m, CH); 7,73-7,76 (5H, m, CH); 8,35 (1H,s, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 24,93; 25,15; 33,78; 49,36; 54,90; 57,58; 62,12; 128,75; 129,29; 129,34; 129,54; 129,67; 129,80; 130,25; 131,28; 131,84; 132,09; 137,06; 137,13; 137,47; 164,26; 182,74 ppm.

5.2.3.2 Obtenção da oxaziridina 21

Ao produto 20 obtido acima, adicionou-se 7 mL de metanol anidro. A esta solução, adicionou-se lentamente, a 0°C, uma solução de 822 mg (4,06 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico em 3 mL de metanol anidro. Deixou-se a 0°C por 1 hora. Após este tempo, o precipitado foi filtrado, lavado com metanol e concentrado em evaporador rotatório à temperatura ambiente. Dissolveu-se o sólido resultante em 10 mL de H₂O:acetato de etila (1:1) e ajustou-se o pH para 2 com HCl 1N. Extraiu-se duas vezes com acetato de etila, lavou-se as fases orgânicas com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se, obtendo-se 850 mg (2,12 mmol, rendimento de 62%) de um sólido amarelado.

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,48-1,51 (2H, q, CH₂); 1,73-1,78 (2H, q, CH₂); 2,17-2,21 (2H, m, CH₂); 3,33-3,37 (2H, t, CH₂); 3,87 (1H, m, CH); 4,94 (1H, s, CH₂); 5,59 (1H, s, NH), 7,39-7,49 (5H, m, CH); 7,74-7,76 (5H, m, CH); 10,90 (1H, largo, OH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 23,93; 24,90; 33,38; 49,36; 55,02; 57,60; 62,25; 79,31; 128,48; 129,30; 129,38; 129,55; 129,70; 129,85; 130,27; 131,30; 131,70; 132,17; 137,09; 137,20; 169,29; 179,87 ppm.

5.2.3.3 Obtenção da nitrona 22

22

Em um balão contendo 620 mg (1,55 mmol) da oxaziridina **21**, adicionou-se 0,82 mL (10,6 mmol) de ácido trifluoracético e 1 mL de diclorometano anidro. Deixou-se sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Após este tempo, resfriou-se a 0°C. Filtrou-se e lavou-se o sólido com acetato de etila. Fez-se a recristalização em isopropanol:acetato de etila: hexano. Após análises espectroscópicas, não se obteve o produto desejado.

5.2.3.4 Reação de N-hidroxilação da N^α-Cbz-D-lisina usando DMD:¹⁶

5.2.3.4.1 Obtenção da dimetildioxirana^{20,21}

Adicionou-se, em um balão de três bocas de 3L, munido de agitação magnética mantido à temperatura de 15^o C, 56 g (0,67 mmol) de bicarbonato de sódio, 200 mL de água e 190 mL de acetona. Mantendo-se agitação constante, adicionou-se a uma só porção 120g de Oxone (195 mmol). Após agitação vigorosa por cinco minutos, aplicou-se pressão reduzida (cerca de 100 mbar) para destilar e armazenar a mistura azeotrópica de DMD e acetona em um *trap* mantido a -78^o C.

5.2.3.4.2 Reação de acilação da oxazolidinona 11:¹⁰

Em um balão mantido em atmosfera inerte e a -78^o C, contendo 200 mg (1,1286 mmol) da oxazolidinona **11a** em 6 mL de THF, adicionou-se, durante dez minutos, 0,49 mL (1,14 mmol) de *n*-butil lítio 2,33 M. Em seguida, adicionou-se de uma só vez, 1,24 mmol do haleto de ácido (0,1345 mL de cloreto de isobutirila , quando R=R'=metila, 0,16 mL de brometo de 2-bromo-2,2-dimetil propionila quando R=metila, R'= bromo). Deixou-se sob agitação a -78^o C por trinta minutos, e trinta minutos adicionais à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se 3 mL de solução saturada de cloreto de amônio para hidrolisar o haleto de ácido que não reagiu. Evaporou-se o solvente, extraiu-se a fase aquosa com 10 mL de diclorometano (duas vezes). Lavou-se as fases orgânicas reunidas com 5 mL de hidróxido de sódio 1M e 5 mL de solução saturada de cloreto de sódio e secou-se com sulfato de sódio. Após a

concentração do solvente orgânico em evaporador rotatório, obteve-se um óleo amarelado. Manteve-se este resíduo a baixa temperatura (0°C), quando ocorreu a cristalização do material. Lavou-se o sólido formado com hexano.

$\text{R}=\text{R}'=\text{metila}$ (242, 25 mg, 98%):

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 0,9-1,25 (3H, d, CH_3 , $J=6,81$); 2,73-2,81 (1H, dd, CH_2 , $J^2=13,32$, $J^4=9,54$); 3,24-3,29 (1H, dd, CH, $J^2=13,32$, $J^4=9,54$); 3,71-3,80 (1H, q, CH, $J=6,78$); 4,63-4,92 (1H, m, CH); 4,94 (1H, s, CH_2); 7,20-7,36 (5H, m, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 18,68; 32,62; 37,93; 55,30; 66,30; 127,32; 128,92; 129,43; 135,31; 158,60; 177,66 ppm.

CG MS (70 eV): 71(100), 91, 117, 156, 247.

$\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{bromo}$ (309, 1 mg, 95%):

RMN¹H (300 MHz, J, Hertz) δ 1,3-1,55 (3H, d, CH_3 , $J=6,9$); 2,75-2,83 (1H, dd, CH_2 , $J^2=13,00$, $J^4=9,76$); 3,25-3,30 (1H, dd, CH, $J^2=13,00$, $J^4=9,84$); 3,90-4,05 (1H, q CH, $J=6,9$); 4,68-4,79 (1H, m, CH); 4,96 (1H, s, CH_2); 7,25-7,38 (5H, m, CH) ppm.

RMN¹³C (75 MHz, J, Hertz) δ 18,68; 32,62; 55,30; 57,70; 127,35; 128,48; 129,43; 135,50; 157,05; 168,05 ppm.

5.2.3.4.3 Obtenção do triflato de dibutilboro:⁸

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética sob atmosfera inerte, contendo 715,8 mg (3,93 mmol) de tributilborana, adicionou-se cuidadosamente 589,7 mg (3,93 mmol; 0,347 mL) de ácido triflico. Promoveu-se entrada de ar no sistema (iniciação radicalar) e deixou-se sob agitação, à temperatura ambiente por três horas. Após destilação a vácuo obteve-se um óleo amarelo que deve ser utilizado imediatamente.

5.2.3.4.4 Reação de condensação aldólica através de enolato de boro:¹⁰

12

Em um balão, munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte, contendo 584,4 mg (2 mmol) da aciloxazolidinona 14 (R=R'=metila), adicionou-se 5 mL de diclorometano seco, via seringa. Inseriu-se um termômetro no interior do balão, e deixou-se a solução a temperatura de 0° C. Em seguida, adicionou-se 644,16 mg (2,35 mmol; 0,59 mL) de triflato de dibutilboro e 0,367 mL (2,64 mmol) de trietilamina gota a gota, tomando o cuidado de que a temperatura interna não passasse de 3° C. Abaixou-se a temperatura do banho para -78° C e adicionou-se 0,31 mL (2,22 mmol) de octaldeído gota a gota, não deixando a temperatura interna aumentar além de -65° C. Deixou-se esta solução sob agitação e a -78° C por 20 minutos e a por uma hora sob banho de gelo. Após este tempo adicionou-se 2,2 mL de tampão fosfato (pH=7,5) e 6,6 mL de metanol, seguida da adição de 7 mL de solução de metanol: água oxigenada (2:1:1), tomando o cuidado para que a temperatura interna não ultrapassasse 10° C. Agitou-se por uma hora e concentrou-se em evaporador rotatório, com a temperatura do banho em torno de 25-30° C. Extraiu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se. A purificação é feita por recristalização usando hexano:acetato (2:1). Não se obteve o produto desejado.

5.2.3.4.5 Reação de Sn^0 -Reformatsky da oxazolidinona 14 com $\text{R}=\text{Br}$, $\text{R}'=\text{metila}$:^{12, 14, 15}

12

A uma suspensão de 190 mg (1 mmol) de cloreto de estanho II anidro em 1 mL de THF sob atmosfera inerte e à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente 19 mg (0,5 mmol) de hidreto de alumínio e lítio, (reação exotérmica). Deixou-se sob agitação por 20'. Após este tempo, adicionou-se uma solução de 195,72 mg (0,6 mmol) da oxazolidinona 14 ($\text{R}=\text{Br}$, $\text{R}'=\text{metila}$) e 1 mL de THF. Deixou-se sob agitação por 45'. Após este tempo, adicionou-se uma solução de 64,12 mg (0,5 mmol) de octanal em 1mL de THF, gota a gota. Deixou-se sob agitação por 16 horas, à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se 10 mL de água e em seguida concentrou-se em evaporador rotatório. Adicionou-se éter etílico, extraiu-se duas vezes com éter etílico, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se em evaporador rotatório. Purificou-se em coluna de sílica, eluída em hexano: acetato de etila 15%. A reação não ocorreu.

6- ESPECTROS

6. ESPECTROS

Imina 20

20

Espectro de ¹H RMN Espectro de ¹³C RMN

Oxaziridina 21

21

Espectro de ^1H RMN Espectro de ^{13}C RMN

Oxazolidinona 14 ($R=R'=CH_3$)

14

Espectro de ^1H RMN

Espectro de ^{13}C RMN

Oxazolidinona 14 ($R = \text{CH}_3$; $R' = \text{Br}$)

14

Espectro de ¹H RMN

Espectro de ¹³C RMN

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MILLER, M. J.; VERGNE, A. F.; WALZ, A. *Natural Products Rep.*, **2000**, 17, 99.
2. SUENAGA, K.; KOKUBO, S. *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1945.
3. SHIOIRI, T. *et al* *Tetrahedron* **2000**, 56, 3027.
4. WOLBERS, P.; MISSKE, A. M.; HOFFMANN, H. M. A. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 40, 4527.
5. HUCKIN, S. N.; WEILER, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 20, 1082.
6. SANTANIELLO, E.; FERRABOSCHI, P.; GRISENTI, P.; MANZOCCHI, A.; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1071.
- 7 a. FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. *Chirality* **1996**, 8, 305. b. HAYAKAWA, R.; NOZAWA, K.; SHIMIZU, M.; FUJISAWA, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 67. c. BUIDDON, D.; BAUCHEREL, X.; LEVOIRIER, E.; JUGE, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1389.
8. EVANS, D. A.; NELSON, J. V.; VOGEL, E.; TABER, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.
9. EVANS, D. A.; BRITTON, T. C.; ELLMAN, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141.
10. EVANS, D. A.; GAGE, J. R. *Org. Synth.* **1990**, 68, 83.
11. MUKAIYAMA, T.; INOUE, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.
12. KENDE, A. S.; KAWAMURA, K.; ORWAT, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5821.
13. GUETTÉ, M.; CAPILLON, J.; GUETTÉ, J. P. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 3659.
14. HARADA, T.; MUKAIYAMA, T. *Chem. Lett.* **1982**, 161.
- 15 a. KENDE, A. S.; KAWAMURA, K.; DEVITA, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070. b. WESSJOHANN, L.; GABRIEL, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772. c- WESSJOHANN, L.; GABRIEL, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363.
16. MILLER, M. J.; HU, J. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 4858.
17. MURRAY, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 1187.
18. MILLER, M. J.; Hu, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3462.
19. MURRAY, R. W.; JEYARAMAN, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847.

20. ADAM, W., BIALAS, J.; HADJIARAPOGLOU, L. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377.
21. ADAM, W.; CHAN, Y.; SCHINDLER, M. *et al J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2800.
22. MILLER, M. J.; LIN, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7451.
23. KOPPLE, K.D. *Peptides and amino acids*, Nova York: W. A. Benjamim, Inc. 1966, pg. 33.
24. KROPP, P.; FILDES, J. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5937.
25. FERRAZ, H. M. C.; MUZZI, R. M.; VIEIRA, T. O., VIERTLER, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021.