

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CURSO DE PÓS - GRADUAÇÃO EM QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS

Síntese estereosseletiva dos ácidos (+) e (-)-6-etil-tetraidropiran-2-il-fórmico e da lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxocicloexan-2-ona, substância bioativa de *Vitex cymosa*, através da reação de ciclização de Prins

Leandro Soter de Mariz e Miranda

TESE APRESENTADA COMO UM DOS REQUISITOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS JUNTO AO NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS (NPPN) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ).

Abril de 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ficha Catalográfica

DE MARIZ E MIRANDA, LEANDRO SOTER

Síntese estereosseletiva dos ácidos (+) e (-)-6-etil-tetrahidropiran-2-il-fórmico e da lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxocicloexan-2-ona, substância bioativa de *Vitex cymosa*, através da reação de ciclização de Prins

Brasil/Rio de Janeiro/NPPN-UFRJ-2006.

Tese: Doutor em Química de Produtos Naturais.

1-Ciclização de Prins

2-O ácido (+/-)-*cis*-6-etil-tetrahidropiran-2-il-fórmico

3-Analgésia

4-Síntese diastereosseletiva

i-Universidade Federal do Rio de Janeiro

ii-Título

Este trabalho foi realizado sob a orientação do professor Doutor Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos do Instituto de Química da Universidade Federal da Paraíba e pela professora Doutora Vera Lúcia Patrocínio Pereira do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

"Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço de que minha vida é a maior empresa do mundo. E que posso evitar que ela vá à falência. Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver, apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise. Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história. É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua alma. É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida. Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem para ouvir um "não". É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.

Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo... "

(Fernando Pessoa)

Agradecimentos:

À minha família pelo apoio e paciência durante esta jornada.

À minha namorada Juliana Cardozo Gomes Milhomem.

À professora Vera Lúcia Patrocínio Pereira e ao professor Mário Luiz A. A. Vasconcellos.

A todos que participam e participaram do grupo de síntese pelas idéias e pelas discussões científicas.

Ao funcionário Francisco dos Santos “Chiquinho” pelas conversas na hora do café.

Aos Amigos do laboratório Roderick Barnes.

Aos Amigos Rodrigo Octávio e Daniel Vieira.

Sumário

Resumo	x
Abstract	xiii
Lista de Abreviaturas e Fórmulas Químicas.....	xv
Índice de Esquemas.....	xvii
Índice de Espectros:.....	xxii
Índice de Tabelas	xxvi
Índice de Gráficos	xxviii
1-Introdução	1
1.1-A reação de ciclização de Prins	1
1.1.1-Definição	1
1.1.2- Aspectos Mecanísticos da reação de ciclização de Prins.....	4
1.1.2.1-Tetraidropirana <i>versus</i> tetraidrofurana e a diastereosseletividade <i>cis versus trans</i>	4
1.1.2.2- A diastereosseletividade em C ₄ segundo o modelo de Alder.....	7
1.1.2.3-A seletividade axial em C ₄ : o modelo de Rychnovsky.....	8
1.1.2.4-O rearranjo de oxônio-Cope: uma reação colateral.....	11
1.1.2.5-Perda do excesso enantiomérico durante o curso da ciclização de Prins.....	12
1.2-Opióides.....	30
1.3-Agonistas opióides não nitrogenados e o ácido <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-fórmico ((+/-)- 104).....	32
1.3.1-A salvinorina A	32
1.3.2-Analgesia e as propriedades farmacológicas do ácido (+/-)- 104	37

1.3.2.1-Modelos animais utilizados no estudo da dor.....	39
1.3.2.2-Atividade antinociceptiva do ácido (+/-)- 104 no teste da formalina e ácido acético.....	40
1.3.2.3-Testes da retirada de cauda e da placa quente	42
1.4- A estrutura do produto natural isolado das cascas de <i>Vitex cymosa</i>	46
2-Objetivo.....	48
3-Subprojeto 1: Síntese dos ácidos (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>) e (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-etil-tetrahidropiranyl-2-fórmico.	50
3.1-Análise retrossintética	50
3.2-Resultados e discussão	52
3.2.1-Alilação diastereosseletiva do aldeído (<i>R</i>)- 126	52
3. 2. 2-Ciclização de Prins.....	66
3.2.3.1-Inversão de configuração de (+)- 125	77
3.2.3.1.1-Oxidação e redução diastereosseletiva.....	78
3.2.3.1.2-Substituição nucleofílica.....	81
3.2.3.1.3-A reação de Mitsunobu	83
3.2.3.2-Alilação do aldeído (<i>S</i>)- 126	89
4-Subprojeto 2: Síntese da (+/-)- <i>cis</i> e <i>trans</i> - 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.	92
4.1-Estratégia sintética.....	92
4.2-Resultados e Discussão.....	93
5-Subprojeto 3: Estudos visando a síntese enantiosseletiva da (+) e (-)- <i>trans</i> -4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.	111
5.1-Análise retrossintética.	111

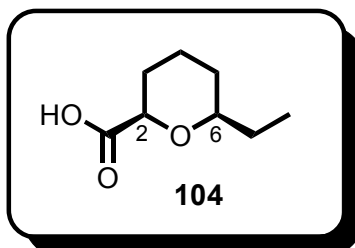
5.2-Resultados e discussão:	114
6-Conclusão Geral.	120
7-Materiais e Métodos.....	123
8-Experimentais	125
8.1-Síntese do 1-fenil-but-3-en-1-ol (131).	125
8.2-Síntese do Hept-1-en-4-ol (132).....	129
8.3-Síntese do (S)-((R)-2,2 dimetil-1,3-dioxolan-4-il) but-3-en-1-ol ((+)- 125)	133
8.4-Síntese do (2S, 6S)-4-bromo-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (144).....	139
8.5-Síntese do (2S, 6S)-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (150). ..	150
8.6-Síntese do (R)-1-((2S, 6S)-6-etil-tetraidropiran-2-il)-etano-1,2-diol (151).....	161
8.7-Síntese do ácido (2S,6S)-6-etil-tetraidropiranil-2-fórmico (104).	167
8.8-Síntese do (2S,4R, 6S)-4-cloro-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (145).....	175
8.9-Síntese do diacetato de (R)- 1-((2S, 6S)-6-etil-4-cloro-tetraidropiran-2-il)etano-1,2-diol (148).	183
8.10-Síntese do acetato de 2-propil-tetraidropiran-4-ila (168).....	189
8.11-Síntese do acetato de (2, 6,-dipropil-tetraidropiran-4-ila) (170).....	195
8.12-Síntese do <i>p</i> -nitrobenzoato de (R)-1-((R)-2,2,dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-but-3-en-1-ila (158).	199
8.13-Síntese do <i>p</i> -toluenossulfonato de (S)-1-((R)-2,2,dimetil-1,3,-dioxolan-4il)but-3-ila (157).	205
8.14-Síntese da (R)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-but-3-en-1-ona (154).	213
8.15-Síntese da 1-fenil-but-3-en-1-ona (155).	220

8.16-Síntese da (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-gulonolactona (165).....	224
8.17-Síntese do ácido 3-acetoxi-5-oxo-octanóico (177).....	231
8.18-Síntese do 2-bromoacetato de hept-1-en-4-ila (194).	236
8.19-Síntese do bromoacetato de 1-oxohexan-3-íla (193).	239
8.20-Síntese da 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona (123).....	243
8.21-Síntese do acetato de (2 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-2-propil-6-(2-propil-1,3-dioxolan-4-il)- tetraidropiranila (201).	246
8.22-Síntese do (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-(1,2-diidroxietil)-6-propil-tatraidropiran-4-ol (203).253	
8.23-Síntese do 2-propil-tetraidropiran-4-ol (192).	259
9-Referências Bibliográficas.....	262

Resumo

Descrevemos neste trabalho a síntese estereosseletiva dos ácidos (-)-(2*S*,6*S*)-6-etil-tetraidropiranyl-2-fórmico ((-)-**104**) e (+)-(2*R*,6*R*)-6-etil-tetraidropiranyl-2-fórmico ((+)-**104**) e das lactonas (+/-)-*cis* e *trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona (**123**) utilizando-se, em todos os casos, a reação de ciclização de Prins como etapa-chave.

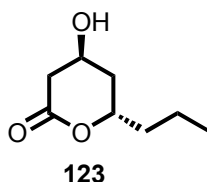
A síntese do ácido (-)-**104** teve início com a alilação de Barbier diastereosseletiva do aldeído (*R*)-**126**, fornecendo o álcool homoalílico (+)-**125** em 60% de excesso diastereoisomérico. O álcool (+)-**125** foi obtido em alto excesso enantiomérico (87%) e diastereoisomérico (92%) através da reação de migração seletiva do acetal *sin*-(+)-**128**. A reação de ciclização de Prins entre (+)-**125** e o propionaldeído, forneceu a mistura diastereoisomérica **144**. Esta mistura ao ser submetida a uma seqüência de reações compreendendo a desalogenação da mistura diastereoisomérica **144**, hidrólise do acetal de **150** e clivagem oxidativa do diol **151**, forneceu o ácido (-)-**104** em 42% de rendimento global a partir de (*R*)-**126**. O excesso enantiomérico de (-)-**104** foi de 87%.



O ácido (+)-(2*R*,6*R*)-6-etil-tetraidropiranyl-2-fórmico não pôde ser obtido a partir do álcool (+)-**128** em função da dificuldade de inversão de configuração do álcool (+)-

125 resultante da presença do sistema homoalílico e do anel dioxolana. Em vista disso, o ácido (+)-**104** foi obtido através do aldeído (S)-**126**, de modo análogo ao seu antípoda. O aldeído (S)-**126** foi obtido a partir do ácido ascórbico em 52% de rendimento.

Ainda neste trabalho, descrevemos a elucidação estrutural do princípio ativo isolado das cascas de *Vitex cymosa*. A elucidação estrutural foi realizada a partir da síntese dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da lactona **123** e a comparação de seus dados espectroscópicos de RMN ^{13}C com os dados da literatura e os dados do produto natural.



A síntese dos diastereoisômeros da lactona **123** foi realizada através da reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico **12** e o butiraldeído, mediada por eterato de fluoreto de boro e ácido acético. A tetraidropirana **168**, produto da reação de ciclização de Prins, foi oxidada até o ácido **177** com tetróxido de rutênio. Este ácido ao ser submetido à redução por boroidreto de sódio fornece a lactona **123** em 33 % de excesso diastereoisomérico, tendo o diastereoisômero *trans* como majoritário.

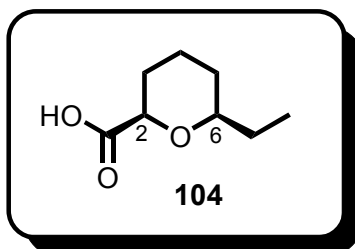
Ainda neste trabalho, foram realizados estudos visando a síntese das lactonas (+) e (-)- **123** a partir da ciclização de Prins do álcool homoalílico (+)-**125** e butiraldeído mediada por eterato de fluoreto de boro e ácido acético. Estes estudos revelaram que, neste caso, esta reação de ciclização de Prins apresenta

comportamento incomum. Neste caso foi observada a adição de átomo de flúor na adição ao cátion intermediário.

Abstract

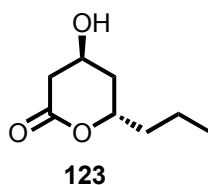
In this work the synthesis of (-)-(2*S*,6*S*)-6-ethyl-tetrahydropyranyl-2-formic acid ((-)-**104**) and (+)-(2*S*,6*S*)-6-ethyl-tetrahydropyranyl-2-formic acid ((-)-**104**) and the (+/-)-*cis* and (+/-)-*trans* lactone **123** are described. The synthetic plan towards these targets consist in using the Prins cyclization reaction as the key step.

The acid (-)-**104** was synthesized through the Prins cyclization reaction between propionaldehyde and the homoallylic alcohol (+)-**125** followed by a sequence of reactions involving the dehalogenation, acetal removal and oxidation of the product **144**. The alcohol (+)-**125** was obtained in high diastereoisomeric (92%) and enantiomeric (87%) ratios from the Barbier allylation of the aldehyde (*R*)-**126**. This synthetic sequence yielded the acid (-)-**104** in 42% total yield from the aldehyde (*R*)-**126** with 87% enantiomeric excess.



The synthetic plan towards the acid (+)-**104** was elaborated from the cyclization between the homoallylic alcohol (+)-**128** and propionaldehyde followed by the same reaction sequence described above. The presence of the homoallylic moiety adjacent to the dioxolane ring was probably the cause for the unsuccessful attempts to convert the alcohol (+)-**125** to (+)-**128** using the inversion of configuration approach. However the synthesis of (+)-**104** was achieved through allylation of the aldehyde (*S*)-**126**, which was obtained from ascorbic acid in 52% yield.

In addition, this work describes the synthesis of the (+/-)-*cis* and (+/-)-*trans* diastereoisomers of **123** followed by the structural elucidation of the bioactive compound isolated from *Vitex cymosa*.



The synthesis of the *cis* and *trans*-**123** was achieved by the Prins cyclization between homoallylic alcohol **12** and butyraldehyde. The product **168** was oxidized to the acid **177** which was reduced with sodium borohydride furnishing the lactones *cis* and *trans*-**123** in a 33:66 diastereoisomeric ratio. The ¹³C NMR data from this diastereoisomeric mixture was compared with the NMR data of the natural compound and the available NMR data of *trans*-**123**. This study established the structure of the lactone *trans*-**123** as the structure of the natural compound.

Once established the structure for the natural compound the synthesis of its enantiomers was studied through the Prins cyclization between the alcohol (+)-**125** and butyraldehyde mediated by boron trifluoride etherate and acetic acid. These

studies revealed, despite the use of cyclohexane as the solvent and the temperature of 0°C, an unusual behavior of the alcohol (+)-**125** during the course of the reaction, leading to fluorinated compounds.

Lista de Abreviaturas e Fórmulas Químicas

AcOH	ácido acético
APT	“Attached Proton Test”
<i>p</i> -TSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
CG/EM	Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
Cy	Cicloexano
COSY	Correlated Spectroscopy
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete duplo
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DMAP	dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	excesso enantiomérico
ed	excesso diastereoisomérico
EtOH	etanol
HETCOR	“heteronuclear chemical shift correlation”
2-IBA	ácido 2-iodobenzóico
IBX	ácido iodoxibenzóico
IV	infravermelho
<i>j</i>	constante de acoplamento
MeCN	acetonitrila
PCC	clorocromato de piridínio

Py	piridina
M.S.	peneira molecular
PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridínio
q	quarteto
qt	quinteto
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C
s	singleto
st	sexteto
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TCCA	ácido tricloroisocianúrico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurana
THP	tetraidropirana
TUE	transferência de um elétron

Índice de Esquemas.

Esquema 1: Esquema mecanístico da reação de Prins.	2
Esquema 2: Primeiro exemplo da reação hoje conhecida como reação de ciclização de Prins.	3
Esquema 3: A reação de ciclização de Prins: R, R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ e R ⁵ = H, alquila ou aril	3
Esquema 4: Esquema mecanístico proposto para a reação de ciclização de Prins entre aldeídos e álcoois homoalílicos monossustituídos.	4
Esquema 5: Seletividade na formação de anéis de 6 e 5 membros na ciclização de Prins em função da estereoquímica <i>E</i> ou <i>Z</i> do álcool homoalílico.	6
Esquema 6: Modelo de Alder para a estereosseletividade 2,4,6-equatorial na reação de ciclização de Prins.	8
Esquema 7: Modelo de Rychnovsky para a diastereosseletividade da reação de ciclização de Prins.	9
Esquema 8: Obtenção de tetraidropiranas de configuração relativa C ₂ -C ₆ <i>trans</i>	11
Esquema 9: Rearranjo de oxônio-Cope.	11
Esquema 10: Subprodutos oriundos do rearranjo de oxônio –Cope durante a reação de ciclização de Prins.	12
Esquema 11: Perda de pureza óptica durante a ciclização de Prins através da formação de cátion benzílico.	13
Esquema 12: Transferência de grupos alila como mecanismo de perda de pureza óptica no curso da ciclização de Prins.	15

Esquema 13: Isomerização do cátion oxocarbênio intermediário na perda de pureza óptica no curso da reação de ciclização de Prins	16
Esquema 14: Síntese enantiosseletiva da (-)-centrolobina.	20
Esquema 15: Síntese do Catecol natural 75	21
Esquema 16: Síntese total da (+)-cilindracina.....	22
Esquema 17: Reação de aza-Prins na síntese da oscilarina.	22
Esquema 18: Síntese total da (+)-ratjadona.....	23
Esquema 19: Reação em seqüência Prins-pinacol na síntese total da briarelina E..	24
Esquema 20: Reação em seqüência de Mukayama e Prins na síntese do leucascandrolido A.....	25
Esquema 21: Síntese do ácido (+/-)- 104	29
Esquema 22: Mecanismo de epimerização em C ₈ da salvinorina A.	36
Esquema 23: Retrossíntese para os ácidos (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) e (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 104	51
Esquema 24: Obtenção do (<i>R</i>)- 2,3- <i>O,O</i> -isopropilidenogliceraldeído- (126) a partir do (+)-manitol.....	52
Esquema 25: Metodologia de Roush para a alilação diastereosseletiva do aldeído (<i>R</i>)- 126	53
Esquema 26: Esquema mecanístico para a formação do reagente de alilgrignard a partir do brometo de alila e magnésio.	55
Esquema 27: Comparação dos resultados da metodologia de Grignard e de Barbier para a alilação do benzaldeído e butiraldeído.....	58
Esquema 28: Resultado da reação de alilação de Barbier de (<i>R</i>)- 126 mediada por zinco.....	58
Esquema 29: Análise espectroscópica do produto de alilação do aldeído (<i>R</i>)- 126 ...	60

Esquema 30: Acoplamento pinacólico do aldeído (<i>R</i>)- 126	62
Esquema 31: Diferentes esquemas mecanísticos propostos para a reação de Barbier.....	62
Esquema 32: Modelo de Cram quelado para a adição do brometo de alilzinco ao aldeído (<i>R</i>)- 126	64
Esquema 33: Reação de migração de acetal para o produto da crotonilação diastereosseletiva de (<i>R</i>)- 126	65
Esquema 34: Separação dos diastereoisômeros (+)- 125 e (+)- 128	66
Esquema 35: Resultado da reação de ciclização de Prins entre (+)- 125 e propionaldeído.	67
Esquema 36: Evidências espectroscópicas para a formação de 144	69
Esquema 37: Resultado comparativo da utilização de brometo e cloreto de estanho IV na reação de ciclização de Prins do propanal com o álcool (+)- 125	70
Esquema 38: Modelo para participação de ácidos minerais na queda da diastereosseletividade em C ₄ através do modelo de Rychnovsky.....	71
Esquema 39: Resultado da adição de 2,4,6 colidina à reação de ciclização de Prins com cloreto de estanho IV.....	72
Esquema 40: Obtenção de 150	73
Esquema 41: Obtenção de 151	74
Esquema 42: Esquema geral para a obtenção do ácido (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 104	75
Esquema 43: Possível participação da reação de migração do acetal concorrente à reação de ciclização de Prins para o álcool (+)- 128	77
Esquema 44: Formação do sulfonato 157	81

Esquema 45: Obtenção do éster 158 e o assinalamento dos principais dados espectroscópicos.	84
Esquema 46: Esquema mecanístico da formação do anidrido <i>p</i> -nitrobenzóico e do éster 159	85
Esquema 47: Esquema geral dos resultados de inversão de configuração de (+)- 125 através da reação de Mitsunobu.	86
Esquema 48: Nova retrosíntese para o ácido (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 104 a partir do aldeído (S)- 126	89
Esquema 49: Resultados para a obtenção do aldeído (S)- 126	90
Esquema 50: Análise retrosintética para as lactonas <i>cis</i> e <i>trans</i> - 123	92
Esquema 51: Determinação da estereoquímica relativa de 168	95
Esquema 52: Esquema mecanístico proposto para a ciclização de Prins e a obtenção de produtos simétricos.	96
Esquema 53: Possível fragmentação de Grob do produto 168	97
Esquema 54: Evidências da irreversibilidade da etapa de captura do nucleófilo na etapa final da ciclização de Prins.	98
Esquema 55: Resultado da oxidação de 168 com tetróxido de rutênio.	99
Esquema 56: Dados espectroscópicos do ácido 177	100
Esquema 57: Possibilidades de mecanismos distintos para a obtenção do ácido 177 a partir de 168	100
Esquema 58: Exemplos da seletividade na oxidação por tetróxido de rutênio.	102
Esquema 59: Estado de transição proposto para a oxidação de éteres pelo tetróxido de rutênio.	102

Esquema 60: Exemplo da resistência à oxidação de posições metínicas por tetróxido de rutênio.	103
Esquema 61: Elucidação do mecanismo que gera o ácido 177 a partir de 168	104
Esquema 62: Oxidação de tetraidropirana e de 168 pelos sistemas brometo de sódio/bromato de sódio e ácido tricloroisocianúrico.	107
Esquema 63: Obtenção de mistura diastereoisomérica da lactona 123	107
Esquema 64: Retrossíntese para a obtenção de <i>trans</i> - 123 a partir da metodologia desenvolvida por Molander.	109
Esquema 65: Resultados obtidos na reprodução do protocolo desenvolvido por Molander.	110
Esquema 66: Retrossíntese das lactonas (6 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 123 e (6 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 123	112
Esquema 67: Reação de oxidação das lactonas 196 e 198 por PCC para a síntese da prelactona C e tetraidrolipstatina, respectivamente.	113
Esquema 68: Reação de ciclização de Prins mediada por BF ₃ OEt ₂ /AcOH do butanal com o álcool (+)- 125	115
Esquema 69: Determinação da estereoquímica relativa de 203	118
Esquema 70: Clivagem oxidativa do triol 203	118
Esquema 71: Nova estratégia sugerida para a obtenção da lactona (4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)- 123	119

Índice de Espectros:

Espectro 1: Espectro de RMN ^1H de 131 _____	126
Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C de 131 _____	127
Espectro 3: Espectro de APT de 131 _____	128
Espectro 4: Espectro de RMN ^1H de 132 _____	130
Espectro 5: Espectro de RMN ^{13}C de 132 _____	131
Espectro 6 Espectro de APT de 132 _____	132
Espectro 7: Espectro de RMN ^1H de (+)- 125 _____	135
Espectro 8: Espectro de ^{13}C de (+)- 125 _____	137
Espectro 9: Espectro de RMN ^1H da mistura diastereoisomérica de 144 _____	141
Espectro 10: Espectro de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica de 144 _____	142
Espectro 11: Espectro de APT da mistura diastereoisomérica de 144 . _____	143
Espectro 12: Espectro de Infravermelho de 144 . _____	144
Espectro 13: Espectro de RMN ^1H de 150 . _____	152
Espectro 14: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 150 . _____	153
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C de 150 . _____	154
Espectro 16: Espectro de APT de 150 . _____	157
Espectro 17: Espectro de Massas de 150 . _____	159
Espectro 18: Espectro de RMN ^1H de 151 . _____	162
Espectro 19: Espectro de RMN ^{13}C de 151 . _____	163
Espectro 20: Espectro de Massas de 151 . _____	165
Espectro 21: Espectro de Infravermelho de 151 . _____	166
Espectro 22: Espectro de RMN ^1H de 104 _____	169

Espectro 23 Espectro de RMN ^{13}C de 104	171
Espectro 24: Espectro de massas de 104	174
Espectro 25: Espectro de ^1H de 145	177
Espectro 26: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 145	178
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C de 145	179
Espectro 28: Espectro de APT de 145	181
Espectro 29: Espectro de HETCOR de 145	182
Espectro 30: Espectro de RMN ^1H de 148	185
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C de 148	187
Espectro 32: Espectro de APT de 148	188
Espectro 33: Espectro de RMN ^1H de 168	191
Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C de 168	193
Espectro 35: Espectro de APT de 168	194
Espectro 36: Espectro de RMN ^1H de 170	196
Espectro 37: espectro de RMN ^{13}C de 170	197
Espectro 38: Espectro de APT de 170	198
Espectro 39: Espectro de RMN ^1H de 158	201
Espectro 40: Espectro de RMN ^{13}C de 158	203
Espectro 41: Espectro de DEPT de 158	204
Espectro 42: Espectro de RMN ^1H de 157	207
Espectro 43: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 157	209
Espectro 44: Espectro de RMN ^{13}C de 157	211
Espectro 45: Espectro de APT de 157	212
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H de 154	215

Espectro 47: Espectro de RMN ^{13}C de 154 .	218
Espectro 48: Espectro de APT de 154 .	219
Espectro 49: Espectro de RMN ^1H de 155 .	221
Espectro 50: Espectro de RMN ^{13}C de 155 .	222
Espectro 51: Espectro de Infravermelho de 155 .	223
Espectro 52: Espectro de RMN ^1H de 165 .	225
Espectro 53: Espectro de RMN ^1H de 165 (troca com D_2O).	226
Espectro 54: Espectro de RMN ^{13}C de 165 .	227
Espectro 55: Espectro de APT de 165 .	229
Espectro 56: Espectro de Infravermelho de 165 .	230
Espectro 57: Espectro de RMN ^1H de 177 .	232
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C de 177 .	234
Espectro 59: Espectro de Infravermelho de 177 .	235
Espectro 60: espectro de RMN de ^{13}C de 194 .	238
Espectro 61: Espectro de RMN ^1H de 193 .	240
Espectro 62: Espectro de RMN ^{13}C de 193 .	241
Espectro 63: Espectro de APT de 193 .	242
Espectro 64: Espectro de ^{13}C de 123 .	244
Espectro 65: Espectro de APT de 123 .	245
Espectro 66: Espectro de RMN ^1H de 201 .	248
Espectro 67: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 201 .	249
Espectro 68: Espectro de RMN ^{13}C de 201 .	251
Espectro 69: Espectro de APT de 201 .	252
Espectro 70: Espectro de RMN ^1H de 203 .	254

Espectro 71: Espectro de RMN ^{13}C de 203	257
Espectro 72: Espectro de APT de 203	258
Espectro 73: Espectro de RMN ^1H de 192 .	260

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resumo da química do gênero <i>Vitex</i>	26
Tabela 2: Resumo do uso etnofarmacológico do gênero <i>Vitex</i>	27
Tabela 3: Resultados da substituição em C ₂ na salvinorina A na sua afinidade pelos receptores κ , μ e δ	34
Tabela 4: Resultados da substituição do anel furânico da salvinorina A na sua afinidade pelos receptores κ , μ e δ	35
Tabela 5: Resultados de obtenção do reagente de alilgrignard.....	54
Tabela 6: Dados espectroscópicos para os diastereoisômeros (+)- 125 e (+)- 128	59
Tabela 7: Resultados referentes aos estudos de alilação de Barbier do aldeído (R)- 126	61
Tabela 8: Resultados obtidos nos estudos de oxidação do álcool 125	79
Tabela 9: Protocolos utilizados na tentativa de inversão do tosilato 157	82
Tabela 10: Resultados dos estudos da reação de Mitsunobu.	83
Tabela 11: Resultados da reação de ciclização de Prins na obtenção de 168	94
Tabela 12: Resultados obtidos com diferentes protocolos para a oxidação de 168 com tetróxido de rutênio.	105
Tabela 14: Diferentes protocolos estudados na reação de Reformatsky.....	110
Tabela 15: Resultados dos diferentes protocolos da reação de ciclização	115
Tabela 16: Diferentes protocolos estudados para a desproteção de 201	117

Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de substâncias naturais sintetizadas via reação de ciclização de Prins.....	19
Figura 2: Distribuição geográfica do gênero <i>Vitex</i> na América do Sul.....	25
Figura 3: Ácido <i>cis</i> -6-etil-tetrahidropiran-2-fórmico.	28
Figura 4: Estrutura química da morfina e codeína, principais alcalóides do ópio.....	30
Figura 5: Os receptores opióides.	31
Figura 6: Principais analgésicos opióides utilizados atualmente na prática clínica...	32
Figura 7: Estrutura química da salvinorina A.	33
Figura 8: Controle da nocicepção aos níveis periférico, espinhal e supra-espinhal...	38
Figura 9: Lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona	47
Figura 10: Diastereoisômeros da lactona 123	47
Figura 11: Cromatograma em fase gasosa resultado da reação de ciclização de Prins entre (+)- 125 e propanal.....	68
Figura 12: Cromatograma em fase gasosa de 150	73
Figura 13: Cromatograma em fase gasosa de 151	74
Figura 14: Cromatograma referente à mistura eluída da coluna cromatográfica na purificação da reação de hidrólise do éster 158 . Tempo de retenção de 8,518: 143; 8,9: (+)- 128 ; 8,994: (+)- 125	88
Figura 15: Influência do pH no equilíbrio entre as diferentes espécies de rutênio ...	105

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Efeito do ácido (+/-)- 104 nas contorções induzidas por ácido acético. Veículo(-.-), DMSO(○), 104 (Δ).....	41
Gráfico 2: Efeito do ácido (+/-)- 104 nos testes da formalina. Veículo(-.-). Primeira fase (-○-) e segunda fase (-●-).	42
Gráfico 3: Efeito de (+/-)- 104 -(□), dipirona-(●) e morfina-(○) em doses orais de 1mg/kg no teste da retirada de cauda.....	42
Gráfico 4: Efeito do ácido (+/-)- 104 em diferentes doses –canto direito superior da figura-e da morfina (2,3mg/Kg) através administração por via oral no teste da retirada de cauda.....	43
Gráfico 5: Efeito do ácido (+/-)- 104 e da morfina (2,3 mg/kg) no teste placa quente.	44
Gráfico 6: Tolerância induzida pelo ácido (+/-)- 104 (40 mg/kg, -○-), morfina (2,3 mg/kg, -●-) e veículo (-.-)	46

1-Introdução

A introdução desta tese foi dividida em três partes. A primeira parte discutirá sobre a reação de ciclização de Prins, em função de sua importância na metodologia empregada neste trabalho. Serão abordados alguns aspectos relacionados às suas limitações e potencialidades. Já a segunda parte tratará da química do gênero *Vitex* em virtude do recente estudo fitoquímico de espécie deste gênero realizado pela professora Suzana Guimarães Leitão, que incentivou o desenvolvimento deste trabalho. E, finalmente, a terceira parte consistirá em um breve comentário sobre analgesia, enfatizando os estudos farmacológicos dos analgésicos opióides não nitrogenados, a salvinorina A e o ácido 6-etil-tetrahidropiranyl-2-fórmico. Este último vem a ser o tema central desta tese.

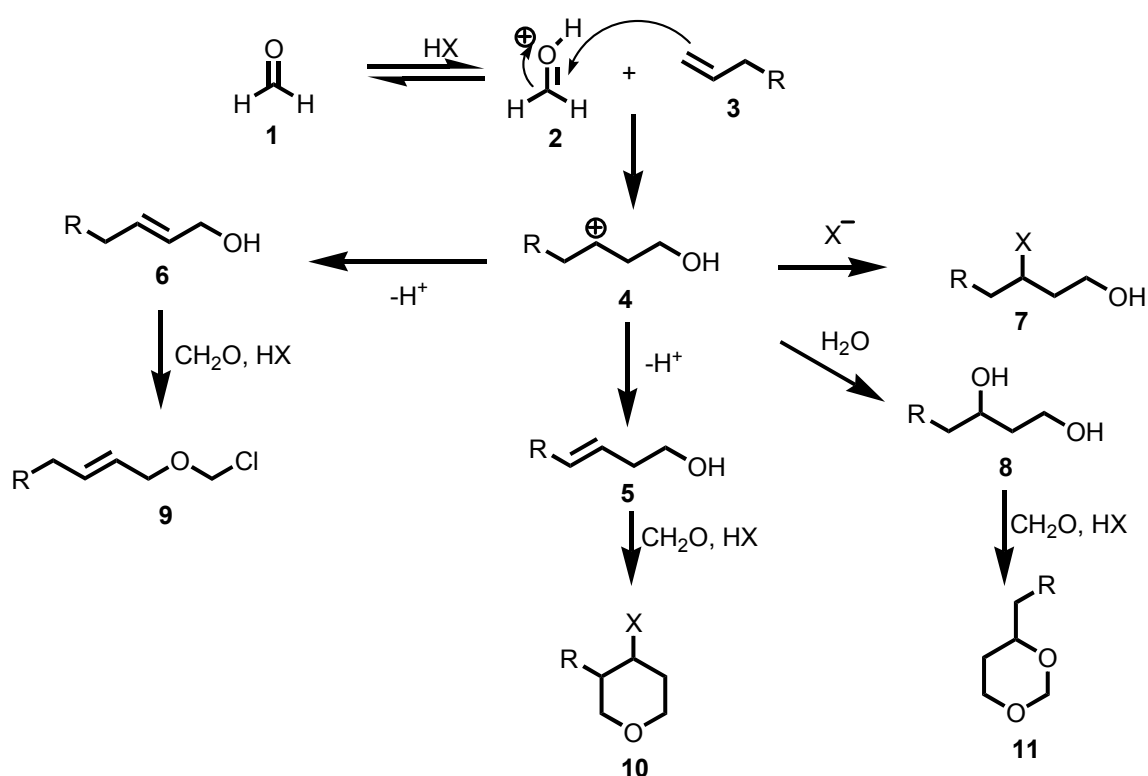
1.1-A reação de ciclização de Prins

1.1.1-Definição

A reação de Prins é a precursora da moderna reação de ciclização de Prins. A reação de Prins é uma reação antiga descoberta por Prins em 1919,¹ a qual consiste, originalmente, na reação entre olefinas e o formaldeído, realizada em meio aquoso e catalisada por ácidos minerais, esquema 1. Os produtos em geral obtidos nesta reação consistem em uma mistura complexa de produtos constituída de 1,3 dioxanas **11**, 1,3 glicóis **8**, derivados tetraidropirânicos **10**, 1,3-halo-álcoois **7**, halo-éteres **9**, álcoois alílicos **6** e homoalílicos **5**. A composição da mistura dependente das condições experimentais empregadas.

No esquema 1 podemos notar que a adição do alceno **3** ao complexo **2**, formado através da reação do formaldeído com o ácido, gera o cátion **4**. Este

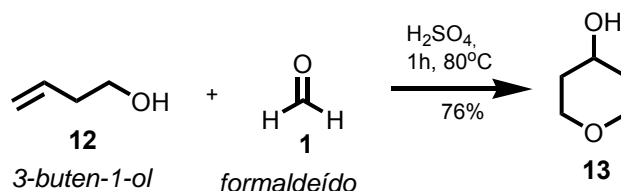
cátion dá origem ao álcool alílico **6**, ao álcool homoalílico **5** e ao halo-álcool **7**. A presença de água no meio reacional conduz o intermediário **4** à formação de 1,3 glicóis **8**. Este, na presença de excesso de formaldeído e ácido, leva à produção de 1,3 dioxanas **11**. A formação do derivado alquil-4-halo-tetraidropirânico **10** é realizada por intermédio do álcool homoalílico **5**, também na presença de excesso de ácido e formaldeído.



Esquema 1: Esquema mecanístico da reação de Prins.

Devido à formação de uma mistura complexa de produtos, esquema 1, a reação de Prins permaneceu muitos anos sem aplicações sintéticas muito relevantes. A partir da publicação em 1955 por Hanschke colaboradores¹ houve uma revitalização nas expectativas sintéticas desta reação. Neste trabalho, foi exposto o primeiro exemplo em que houve a reação direta entre o álcool

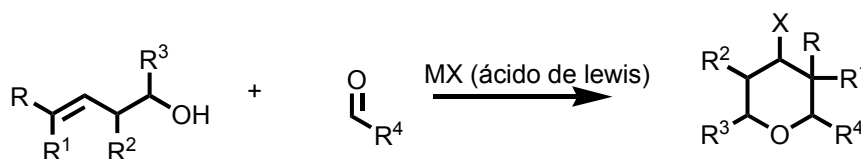
homoalílico 3-buten-1-ol (**12**) e o formaldeído (**1**), catalisada por ácido sulfúrico sob aquecimento, conduzindo ao anel tetraidropirânico **13** como produto principal em bom rendimento, segundo o esquema 2.



Esquema 2: Primeiro exemplo da reação hoje conhecida como reação de ciclização de Prins.

A partir desse artigo e de um posterior descrito por Stapp e colaboradores,² este tipo particular de reação de Prins começou a ser chamada de reação de ciclização de Prins, e vem, desde então, despertando um grande interesse pela comunidade científica de químicos orgânicos sintéticos.

Desta maneira, a ciclização de Prins pode ser definida como a condensação entre álcoois homoalílicos e aldeídos (ou acetais), mediada por um ácido de Lewis ou de Bronsted (AlCl_3 , AlBr_3 , SnCl_4 , SnBr_4 , $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, TMSBr , InCl_3 , H_2SO_4 , entre outros), conduzindo à formação de tetraidropiranas, como mostrado no esquema 3.³⁻⁹



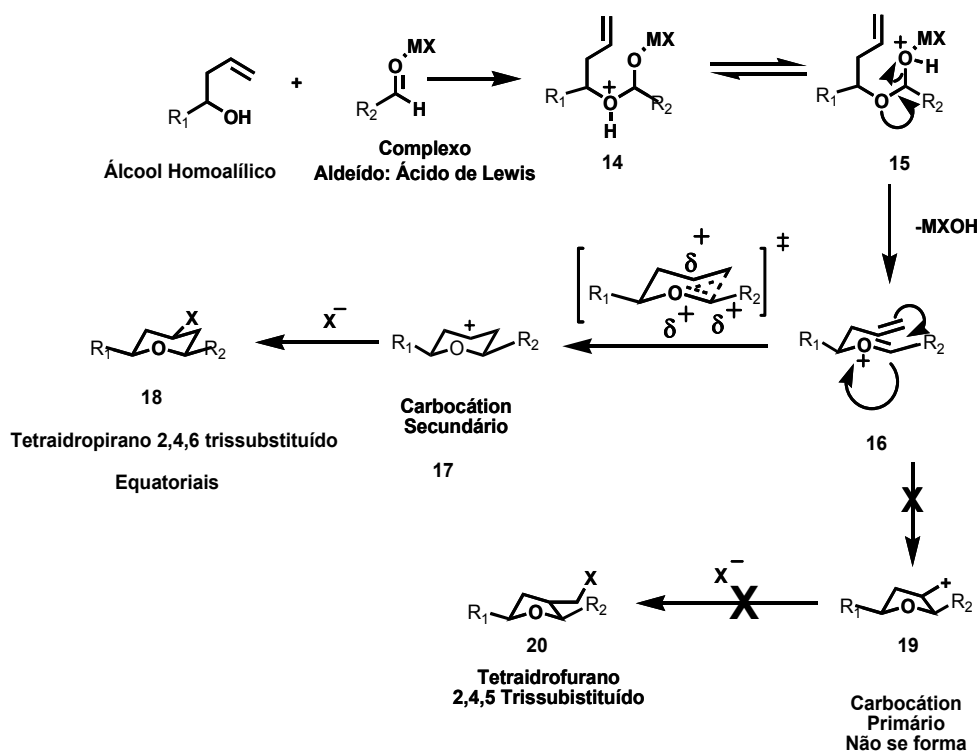
Esquema 3: A reação de ciclização de Prins: R, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ = H, alquila ou aril a; X = OH, Halogênios.

O enorme aumento no interesse sobre esta reação, principalmente a partir da década passada, está diretamente relacionado à sua versatilidade sintética, e ao fato de apresentar bons rendimentos químicos acompanhados de altas diastereosseletividades *cis/trans* entre os substituintes no anel tetraidropirânico.

1.1.2- Aspectos Mecanísticos da reação de ciclização de Prins.

1.1.2.1-Tetraidropirana *versus* tetraidrofurana e a diastereosseletividade *cis* *versus* *trans*.

Uma das vantagens da reação de ciclização de Prins é que esta conduz exclusivamente a anéis de seis membros (tetraidropiranas) quando utiliza-se como substrato álcoois homoalílicos monossubstituídos ou álcoois homoalílicos de estereoquímica *E*. Esta regioseletividade pode ser racionalizada admitindo-se o mecanismo proposto⁹ mostrado no esquema 4 para a reação de álcoois homoalílicos monossubstituídos.

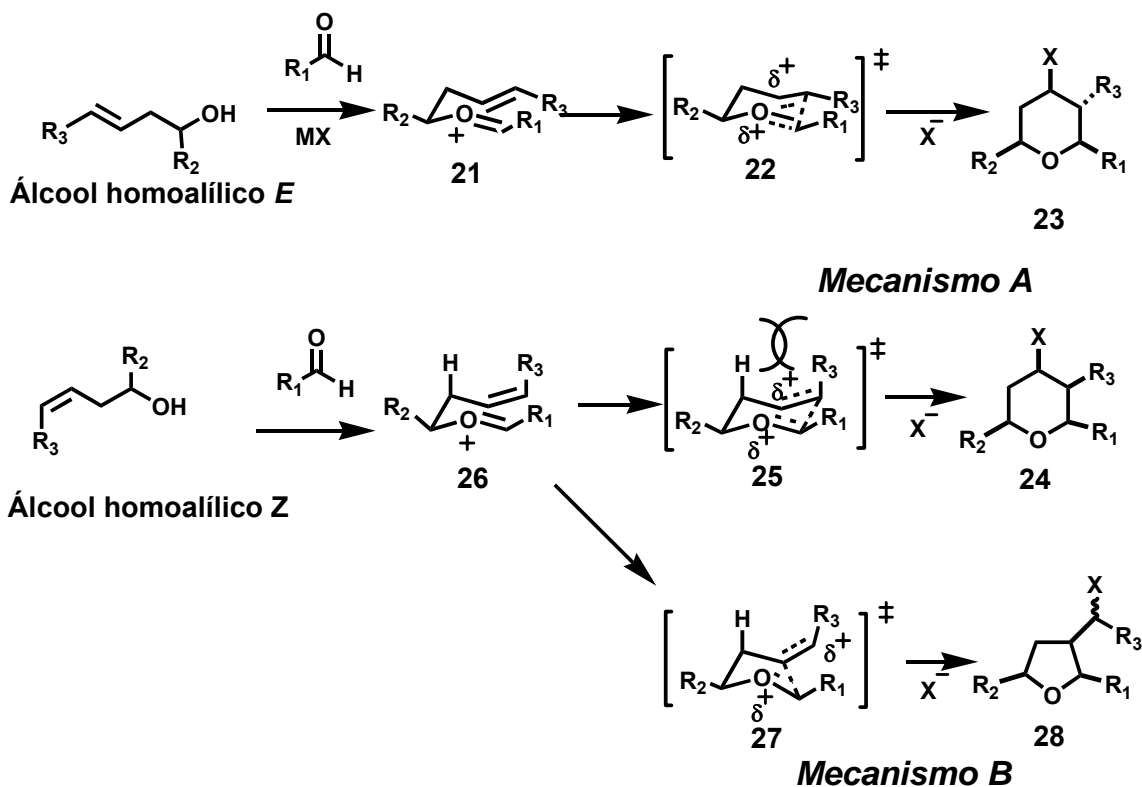


Esquema 4: Esquema mecanístico proposto para a reação de ciclização de Prins entre aldeídos e álcoois homoalílicos monossubstituídos.

Segundo este mecanismo, há a formação do acetal intermediário **14** a partir da reação entre os elétrons *n* da hidroxila do álcool homoalílico e o carbono eletrofílico do aldeído ativado pelo ácido de Lewis. Este acetal gera o íon

oxocarbênio **16** o qual, na etapa de ciclização, assume uma conformação do tipo cadeira, de modo que os substituintes assumam preferencialmente uma posição pseudo-equatorial no estado de transição, gerando o carbocátion secundário **17**. A subsequente captura do carbocátion **17** pelo haleto (proveniente do ácido de Lewis) ocorre, dependendo das condições reacionais utilizadas, preferencialmente na posição equatorial. A partir deste mecanismo entende-se a razão pela qual os álcoois homoalílicos monossustituídos conduzem exclusivamente à formação de anel tetraidropirânico com os substituintes em C₂ e C₆ de estereoquímica relativa *cis*. Em relação à formação concorrente de tetraidrofuranas, para que haja a possibilidade de formação de um anel tetraidrofurânico, a reação deveria passar pela formação de um carbocátion primário **19** no lugar de um secundário **17**.

Quando álcoois homoalílicos de estereoquímica *Z* são utilizados como substratos na reação de ciclização de Prins, há a possibilidade da formação concorrente de anéis de cinco membros (tetraidrofuranas). Neste caso, a estereoquímica *E* ou *Z* da ligação dupla irá definir a posição deste substituinte no estado de transição, como pode ser compreendido observando-se o esquema 5.



Esquema 5: Seletividade na formação de anéis de 6 e 5 membros na ciclização de Prins em função da estereoquímica *E* ou *Z* do álcool homoalílico.

No caso da reação de álcoois homoalílicos de estereoquímica *E*, o estado de transição apresenta o substituinte R_3 da ligação dupla na posição pseudo-equatorial como pode ser observado no estado de transição **22** gerando assim o anel tetraidropirânico 2,3,4,6 tetrassubstituído **23** com o substituinte na posição C_3 (R_3) de estereoquímica relativa *trans* em relação aos das posições C_2, C_4 e C_6 (sendo, portanto, todos equatoriais). Por outro lado, no caso da utilização de álcoois homoalílicos com olefinas de estereoquímica *Z*, dois mecanismos distintos podem ser sugeridos (mecanismos A e B no esquema 5). No primeiro (mecanismo A), o estado de transição **25** apresenta o substituinte R_3 da dupla ligação na posição pseudo-axial, gerando uma interação 1,3 diaxial desfavorável entre R_3 e H. Este tipo de interação desfavorável não existe no estado de transição **27**,

mecanismo B, para a ciclização em anéis de 5 membros, acarretando na concorrência na formação de anéis de 5 e 6 membros.⁹

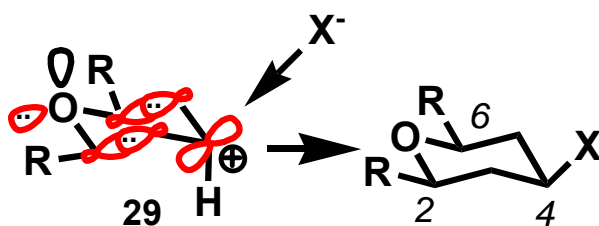
O que deve ser destacado nos esquemas 4 e 5 é a alta diastereosseletividade na formação de esqueletos tetraidropirânicos funcionalizados nas posições 2, 4 e 6, onde os substituintes nas posições 2 e 6 encontram-se na configuração relativa *cis*, 1,3-diequatoriais na conformação em cadeira.

Além disso, deve também ser observado nestes esquemas que a utilização de álcoois homoalílicos gera produtos com esqueletos tetraidropirânicos possuindo até quatro centros estereogênicos de estereoquímica relativa controlada, a partir de um único centro estereogênico presente inicialmente no álcool homoalílico precursor. Sendo assim, a utilização de substratos homoalílicos enantiomericamente enriquecidos é capaz de gerar até três novos centros estereogênicos em uma única etapa, com alto controle em suas configurações relativas e, portanto, também absolutas.

1.1.2.2- A diastereosseletividade em C₄ segundo o modelo de Alder.

Em um precioso estudo teórico computacional, usando a teoria do Funcional da Densidade (B3LYP/6-31G*), Alder e colaboradores¹⁰ concluíram que o favorecimento da diastereosseletividade em C₄, com o substituinte ocupando a posição equatorial, pode ter origem na geometria do intermediário catiônico **17** (esquema 4, página 4) envolvido na reação de ciclização de Prins. De acordo com a interpretação de Alder, a interação entre um par de elétrons *n* do oxigênio e com mais dois pares de elétrons σ , (um em cada uma das ligações σ C-C do anel

cíclico), e o orbital p vazio do carbocátion, forma um sistema catiônico particularmente estável, como pode ser observado no esquema 6. Esta estabilidade foi interpretada baseada no caráter aromático deste intermediário. Para que esta aromaticidade possa ocorrer, é necessário que o átomo de hidrogênio do carbono em C₄ ocupe, obrigatoriamente, a posição pseudo-axial, tornando todos os seis elétrons conjugados do sistema cíclico co-planares, estando desta forma de acordo com a regra de Hückel. Esta conformação particular favorece ao ataque nucleofílico a **29** pela posição equatorial do cátion **29**, conduzindo, conseqüentemente ao produto 2,4,6 triequatorial.

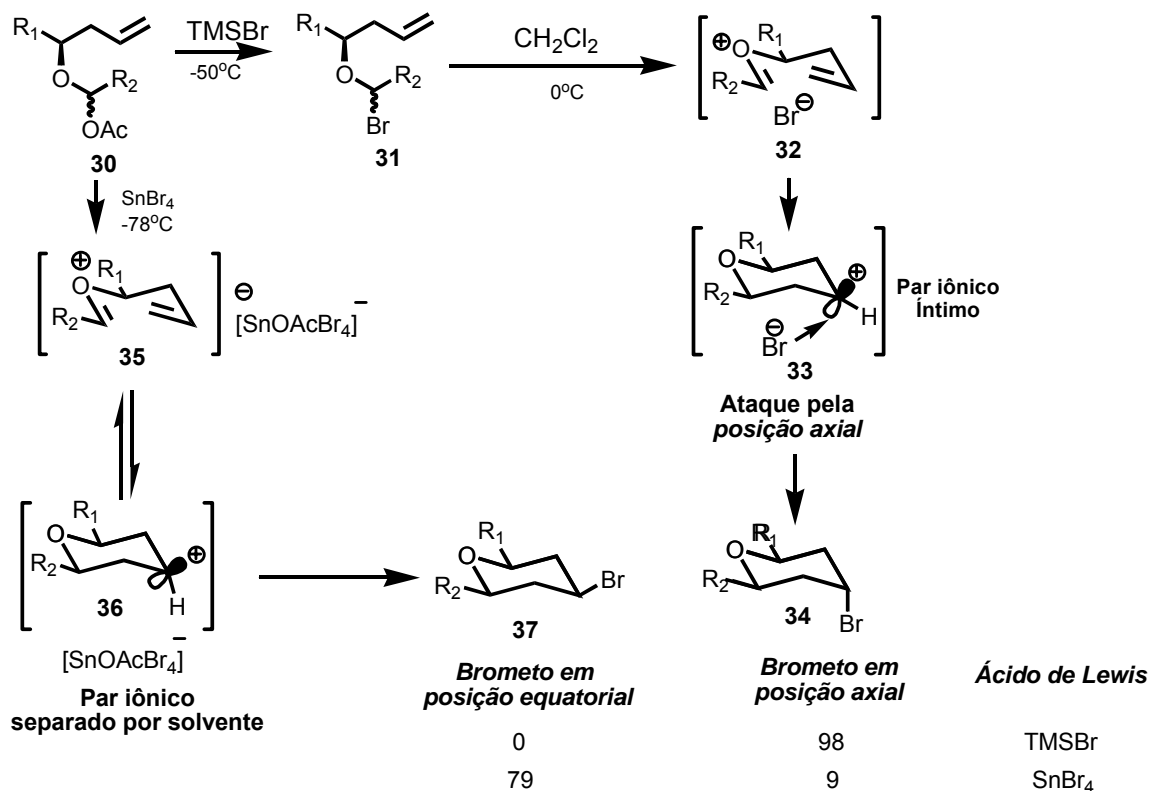


Esquema 6: Modelo de Alder para a estereosseletividade 2,4,6-equatorial na reação de ciclização de Prins.

1.1.2.3-A seletividade axial em C₄: o modelo de Rychnovsky.^{11, 12}

Contrapondo-se à teoria de Alder, Rychnovsky e colaboradores propuseram que o caráter aromático do cátion tetraidropirânico formado durante a reação de ciclização de Prins não explica *per se* a estereosseletividade desta reação. Neste estudo, Rychnovsky descreveu um protocolo experimental para a obtenção estereosseletiva de haletos (Br e I) na posição axial no carbono C₄ do esqueleto tetraidropirânico.¹¹ Neste relato, Rychnovsky utiliza α -acetoxi-éteres **30** como precursores do oxocarbênio intermediário. O protocolo desenvolvido pelos autores compreende ainda a utilização de TMSBr e lutidina em diclorometano levando ao produto de ciclização de Prins em altos rendimentos e em altas

estereosseletividades axiais para C₄. Por outro lado, o uso de SnBr₄ (nas mesmas condições) leva seletivamente ao produto onde o haleto ocupa a posição equatorial. Um modelo que venha a racionalizar esta observação, está sumarizado no esquema 7.

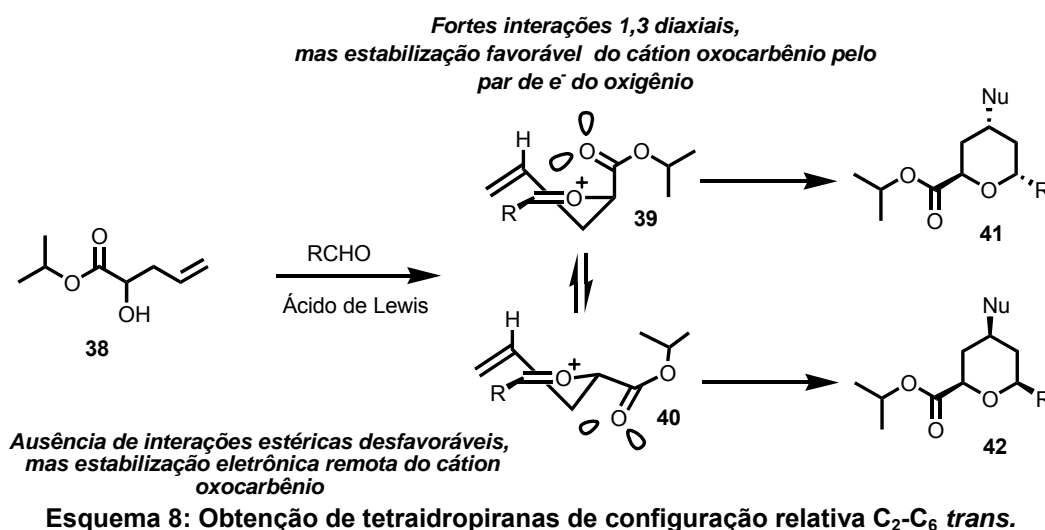


Esquema 7: Modelo de Rychnovsky para a diastereosseletividade da reação de ciclização de Prins.

Podemos notar nesta proposta mecanística que quando o brometo de trimetilsilano é a fonte de íon brometo, há a formação dos pares iônicos íntimos **32** e **33** que reagem imediatamente, favorecendo o ataque do íon brometo sobre o carbocátion de maneira intra par-iônico, sendo este ataque na posição *endo*. Este ataque conduz ao produto **34** onde o bromo ocupa a posição axial. Por outro lado, quando o ácido de Lewis é o SnBr₄, há a formação dos íons **35** e **36**, onde o acetoxitetra-brometo de estanho IV é o contra-íon. De acordo com Rychnovsky, a

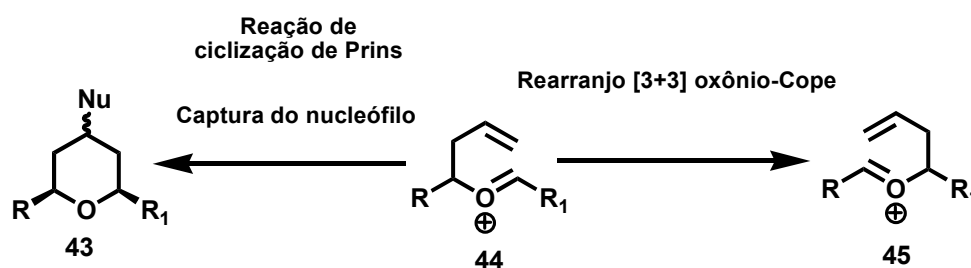
menor nucleofilicidade do contra-íon $[\text{SnOAcBr}_4]^-$ versus o íon Br^- (oriunda do brometo de trimetilsilano no caso anterior) permite a formação do par-iônico-separado por solvente **36**, levando ao favorecimento do ataque do brometo pela posição equatorial.

Ainda com relação à diastereosseletividade da reação de ciclização de Prins, recentemente Loh e colaboradores relataram a formação concorrente de produtos com a estereoquímica relativa *trans* em C_2 e C_6 , não comuns no curso desta reação.¹³ Nos casos estudados, uma queda acentuada no excesso diastereoisomérico a favor da estereoquímica relativa *cis* para os substituintes em C_2 - C_6 do produto da reação de ciclização de Prins é observada especificamente quando álcoois α -ésteres-homoalílicos **38** são utilizados como substrato, segundo o esquema 8. A proposta do autor para o fenômeno observado com este substrato está relacionada à estabilização do cátion intermediário da ciclização de Prins pelo oxigênio adjacente constituinte da função éster. Ainda segundo o autor, esta estabilização seria favorecida quando o grupo éster assume posição pseudo-axial gerando, portanto, tetraidropiranas de estereoquímica relativa C_2 - C_6 -*trans*.



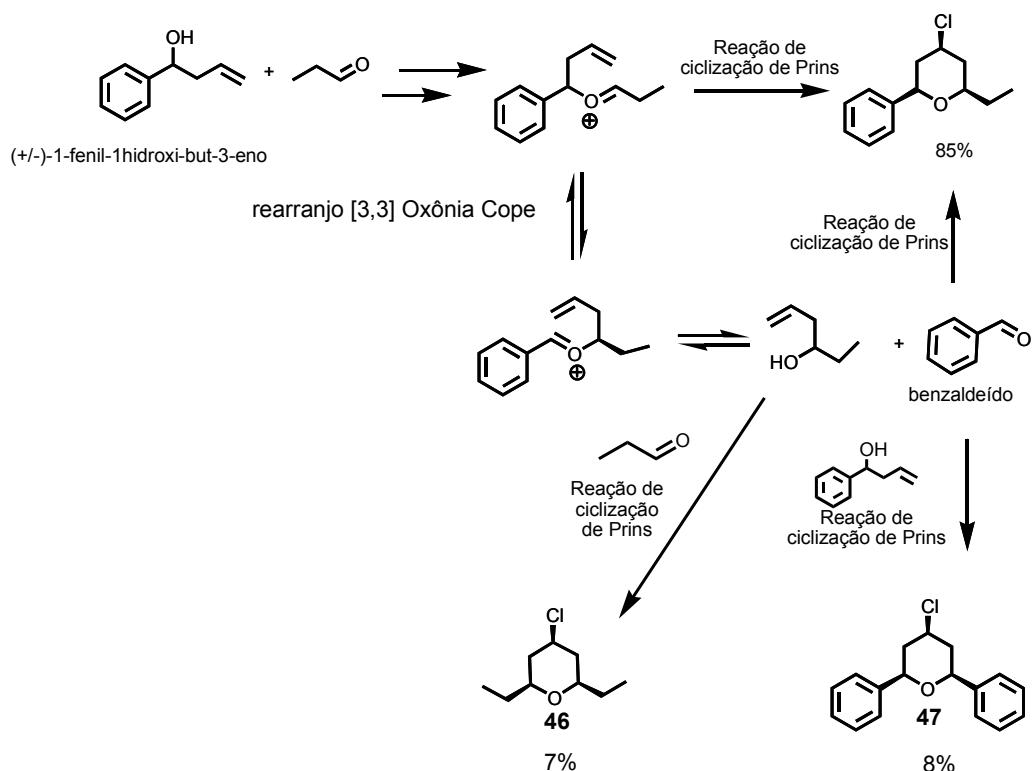
1.1.2.4-O rearranjo de oxônio-Cope: uma reação colateral.

Devido à presença do intermediário oxocarbênio **16** mostrado no esquema 4, a reação de ciclização de Prins pode apresentar como uma reação colateral o rearranjo de oxônio-Cope. Recentemente, Rychnovsky e colaboradores e Crosby e colaboradores descrevem importantes estudos^{12, 14} que comprovam a ocorrência deste rearranjo durante a ciclização de Prins. Ainda segundo Rychnovsky e colaboradores a velocidade observada para o rearranjo é maior que a velocidade de formação do produto de ciclização de Prins.¹²



No esquema 10 destacamos um exemplo ilustrativo da ocorrência deste rearranjo observado pelo nosso grupo de pesquisas.¹⁵ Neste estudo, o produto principal da reação de ciclização de Prins entre o (+/-)-1-fenil-but-3-en-1-ol e o

propanal foi observado em 85% de rendimento químico. Foram detectados, entretanto, os produtos (+/-)-*cis*-**46** e (+/-)-*cis*-**47** em 7% e 8% de rendimento, respectivamente. A ocorrência de um rearranjo de oxônio-Cope vem justificar a observação deste tipo de subprodutos simétricos. Em geral o rearranjo de oxônio-Cope não acarreta maiores problemas na reação de ciclização de Prins *per se*.



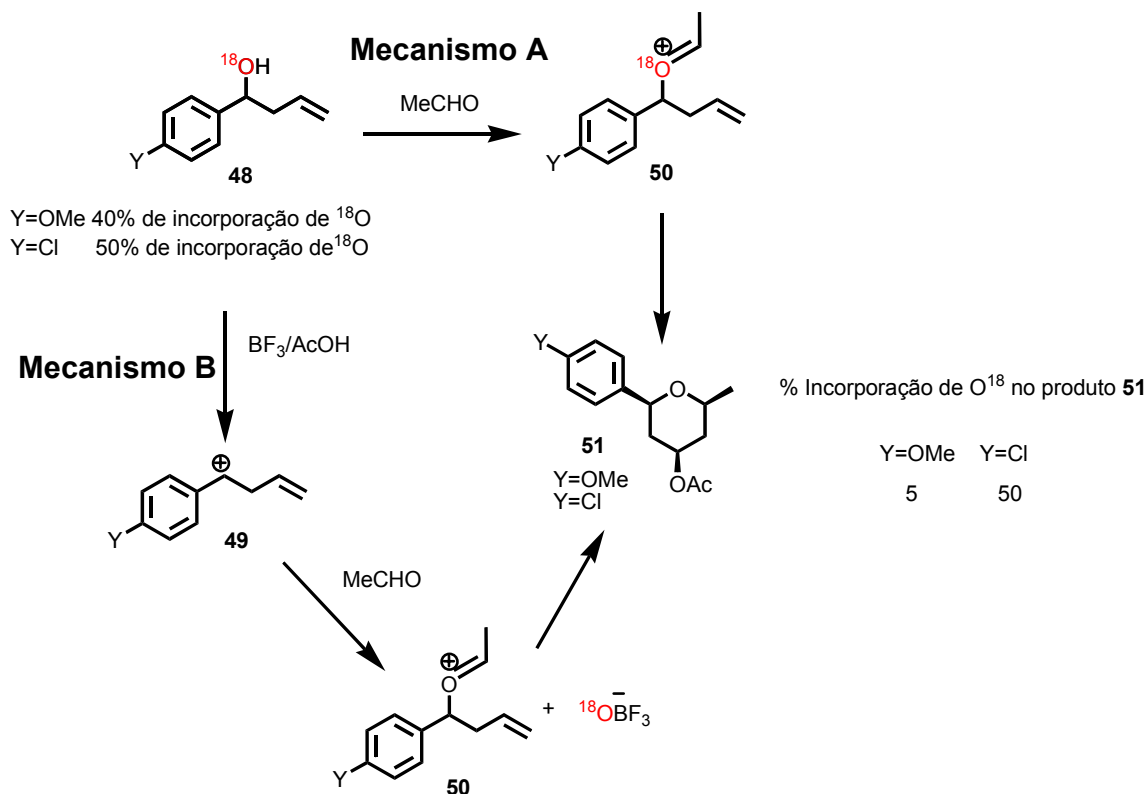
Esquema 10: Subprodutos oriundos do rearranjo de oxônio-Cope durante a reação de ciclização de Prins.

1.1.2.5-Perda do excesso enantiomérico durante o curso da ciclização de Prins.

Na reação de ciclização de Prins, a utilização de álcoois homoalílicos enantiomericamente enriquecidos pode implicar na formação de produtos com perda do excesso enantiomérico inicial.^{14, 16-18} Três diferentes mecanismos responsáveis por este fenômeno já foram relatados. O primeiro, observado por Crosby e colaboradores,¹⁸ envolve especificamente a utilização de álcoois

homoalílicos benzílicos onde o anel aromático é substituído por substituintes elétron doadores.

Estes grupos elétron doadores favorecem a formação de carbocátion benzílico e conseqüentemente à racemização do álcool homoalílico original.



Esquema 11: Perda de pureza óptica durante a ciclização de Prins através da formação de cátion benzílico.

O mecanismo que conduz à racemização, através do cátion benzílico, foi evidenciado através da utilização de álcool homoalílico aromático opticamente puro marcado isotopicamente com ^{18}O . Neste estudo, mostrado no esquema 11, foram utilizados álcoois homoalílicos **48** substituídos com o grupo metoxila ou com o átomo de cloro, com 40 e 50% de incorporação do isótopo ^{18}O , respectivamente. Segundo ainda o esquema 11, dois mecanismos são possíveis para a obtenção do produto **51** a partir dos álcoois **48**. O mecanismo **A** envolve a condensação do

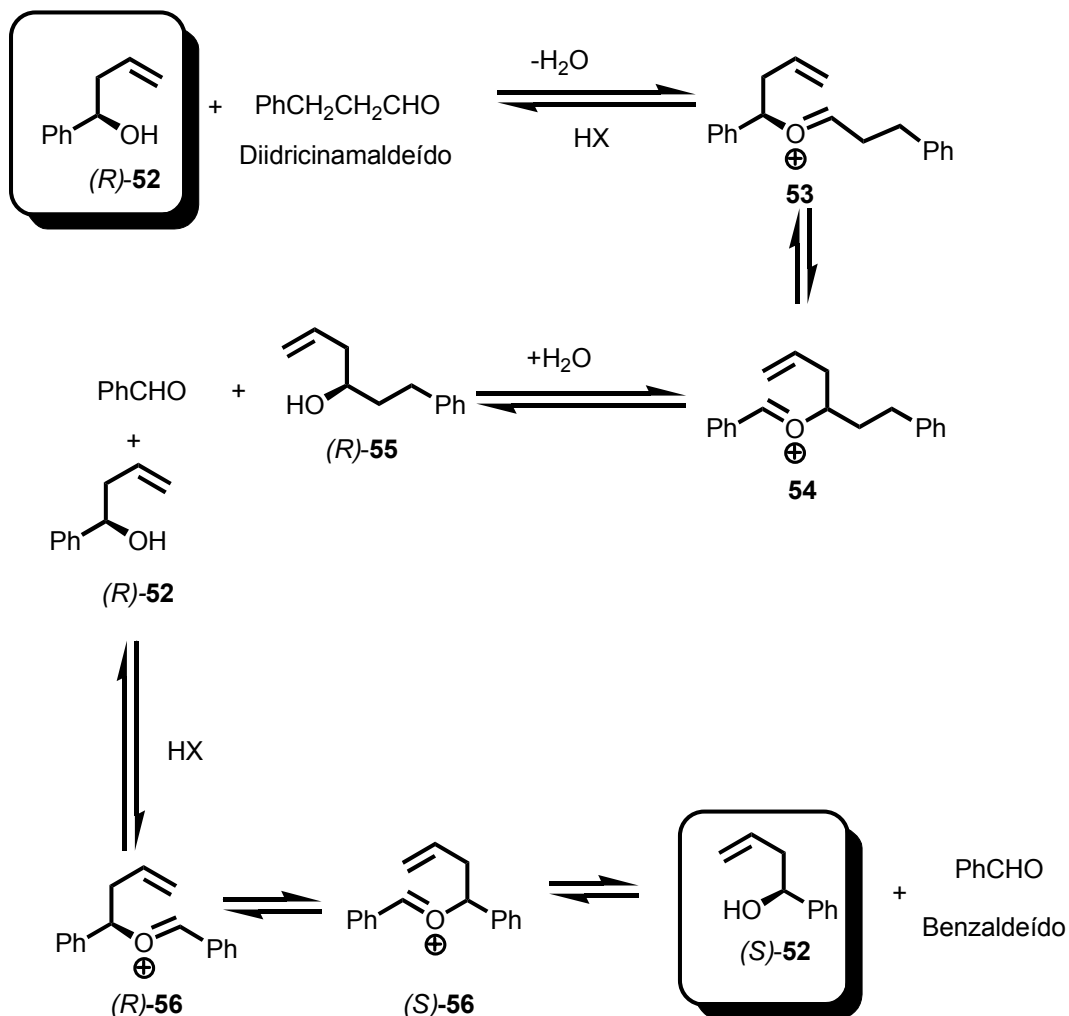
álcool homoalílico com o aldeído, fornecendo o íon oxocarbênio **50**, o qual após a ciclização implicaria na formação do produto **51** com a retenção da marcação isotópica. O mecanismo **B** envolve a formação do cátion benzílico **49** o qual ao reagir com o aldeído, fornece também o íon oxocarbênio **50**. Neste caso, o oxigênio presente no anel tetraidropirânico de **51** é proveniente do aldeído, havendo a perda da marcação isotópica.

Os dados presentes no esquema 11 demonstram que a marcação isotópica presente no substrato se perde quando é utilizado álcool homoalílico **48** onde $Y=OCH_3$, entretanto é mantida quando $Y=Cl$. Esta observação leva à conclusão que o mecanismo através do cátion benzílico é operante quando estão presentes nos álcoois homoalílicos aromáticos grupos elétron doadores, que vêm a estabilizar o cátion em questão, acarretando na perda de pureza óptica durante a reação de ciclização de Prins. De fato, o autor relata que ao utilizar álcool homoalílico aromático **48** ($Y=OMe$), enantiomericamente puro (>95% e.e.), observa o produto **51** ($Y=OMe$) em apenas 5 % de e.e..

O segundo mecanismo de racemização durante a reação de ciclização de Prins foi relatado por Rychnovsky e colaboradores. Este envolve a formação de produtos simétricos decorrentes da transferência de grupo alila por intermédio do rearranjo de oxônio-Cope, segundo o esquema 12.¹⁶

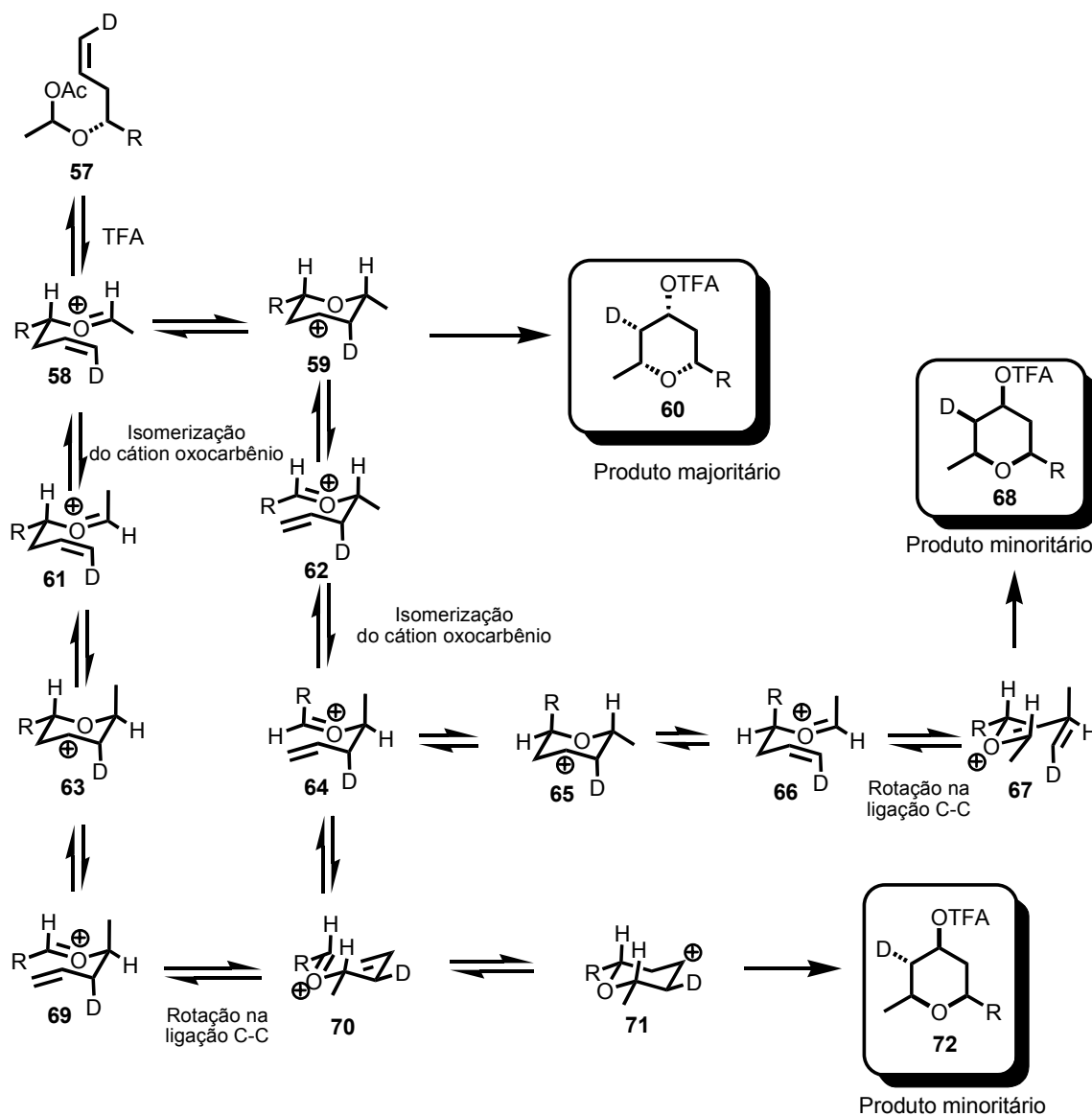
Neste mecanismo, a transferência de grupo alila do álcool (*R*)-**52** fornece, após reagir em meio ácido com o diidrocinaldeído, o cátion oxocarbênio **53**. Este oxocarbênio ao sofrer o rearranjo de oxônio-Cope gera o cátion **54**. Este oxocarbênio **54** pode vir a ser decomposto através da adição de molécula de água (liberada na formação do cátion **53**) fornecendo benzaldeído e o álcool homoalílico

(*R*)-**55**. A presença de benzaldeído e do álcool homoalílico (*R*)-**52** no meio reacional fornece o oxocarbênio (*S*)-**56** através do rearranjo simétrico de oxônio-Cope. Este rearranjo fornece o álcool (*S*)-**52**, o que implica na parcial racemização do álcool homoalílico precursor.



Esquema 12: Transferência de grupos alila como mecanismo de perda de pureza óptica no curso da ciclização de Prins.

O terceiro mecanismo de racemização também foi elucidado por Rychnovsky e colaboradores. Este envolve a isomerização do íon oxocarbênio *E* para o seu diastereoisômero *Z* durante a reação de ciclização. O mecanismo proposto encontra-se no esquema 13.¹⁷



Esquema 13: Isomerização do cátion oxocarbênio intermediário na perda de pureza óptica no curso da reação de ciclização de Prins.

Segundo este mecanismo, o tratamento do acetoxiéter **57** com ácido trifluoroacético gera o íon oxocarbênio **58**. Este íon pode ciclizar e fornecer o cátion tetraidropirânico **59** que ao ser capturado pelo nucleófilo fornece o tetraidropirano **60**. Por outro lado, o cátion **59** pode abrir e fornecer o oxocarbênio **62** que também pode vir a fornecer o tetraidropirano **60**. Assim ambos os

oxocarbênios **62** e **58** podem fornecer o produto majoritário **60** com átomo de deutério na posição axial. A perda da pureza óptica ocorre quando o rearranjo de oxônio-Cope ocorre através de íon oxocarbênio de geometria Z. Por exemplo, o íon oxocarbênio *E* **58** pode isomerizar ao íon oxocarbênio Z **61**. Segundo o autor, esta isomerização é provável através de um mecanismo de adição-eliminação. Este íon, através do rearranjo de oxônio-Cope vem a gerar o íon **69**. A rotação de ligação C-C coloca o grupo metila em posição pseudoequatorial gerando o oxocarbênio **70**. O fechamento do anel tetraidropirânico seguido da captura do cátion pelo nucleófilo gera o produto minoritário **72**. Neste caso, o átomo de deutério é incorporado na posição equatorial do anel tetraidropirânico. De forma análoga, o íon oxocarbênio **62** pode isomerizar ao oxocarbênio **64** o qual gera o tetraidropirano **68**. Nesta seqüência o produto **68** incorpora o átomo de deutério na posição axial. Nestes estudos a razão equimolar dos produtos minoritários **68** e **72** indica a falta de preferência pelos íons oxocarbênios **61** e **64**.

Ainda com relação a este mecanismo, a escolha do nucleófilo é de fundamental importância para a observação da perda de pureza óptica durante a ciclização de Prins. Segundo o autor, a utilização de nucleófilos fracos como o trifluoroacetato favorece a perda de pureza óptica, enquanto a utilização de brometo de estanho IV mantém a integridade óptica do substrato no produto. Este fenômeno é racionalizado através do fato de a velocidade de captura do cátion tetraidropirânico pelo nucleófilo ser concorrente ao rearranjo de oxônio-Cope.

1.1.3 Exemplos ilustrativos de preparação de produtos naturais via a reação de ciclização de Prins.

No final da década de 80, na década de 90 e principalmente neste início de milênio, surgiram na literatura primária vários exemplos onde a reação de ciclização de Prins mostrou-se muito eficiente como etapa-chave na construção do esqueleto tetraidropirânico existente em produtos naturais. Nesta seção serão apresentados apenas alguns exemplos ilustrativos, com o objetivo de mostrar as potencialidades desta reação. Os exemplos a serem comentados encontram-se na figura 1.

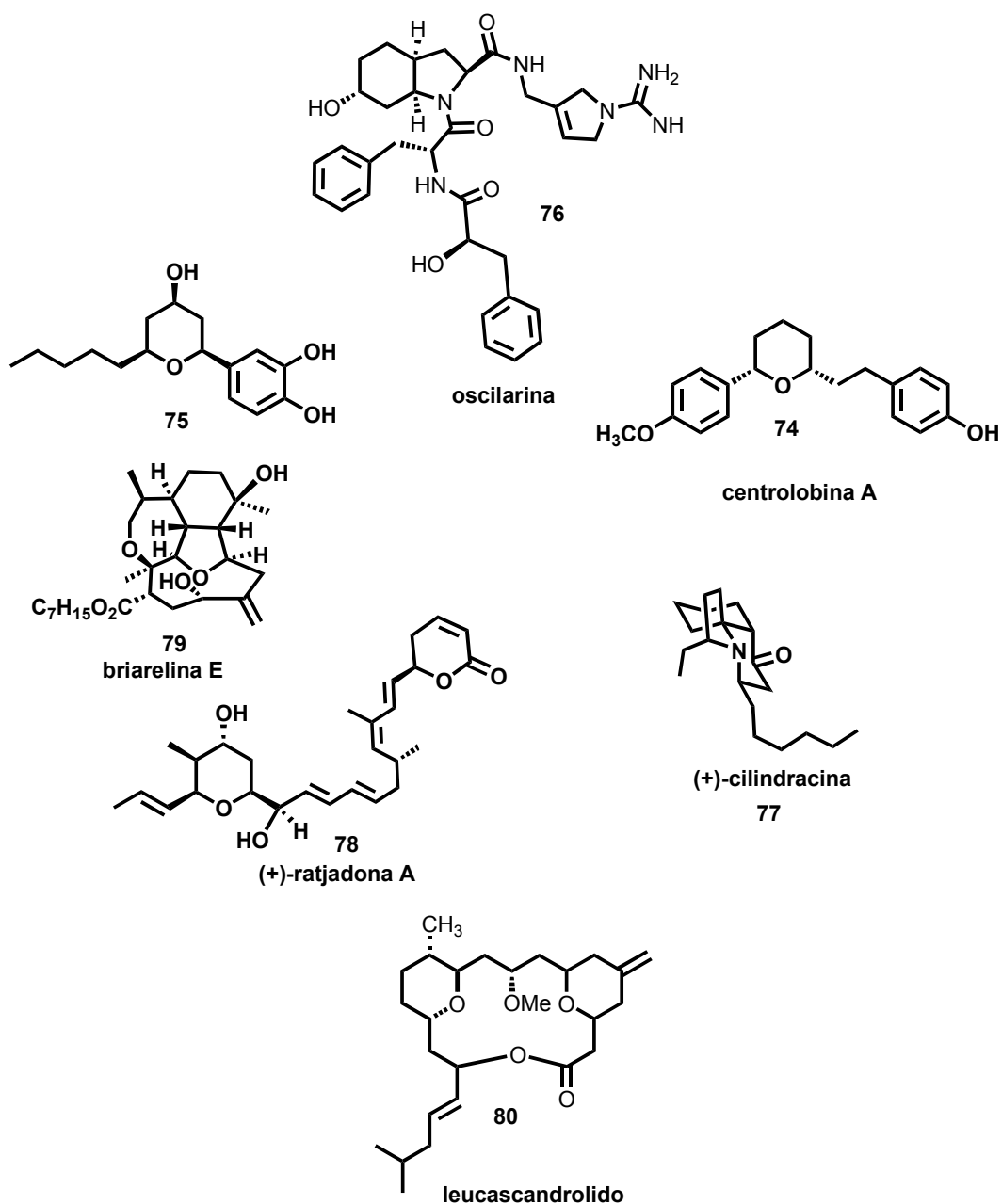
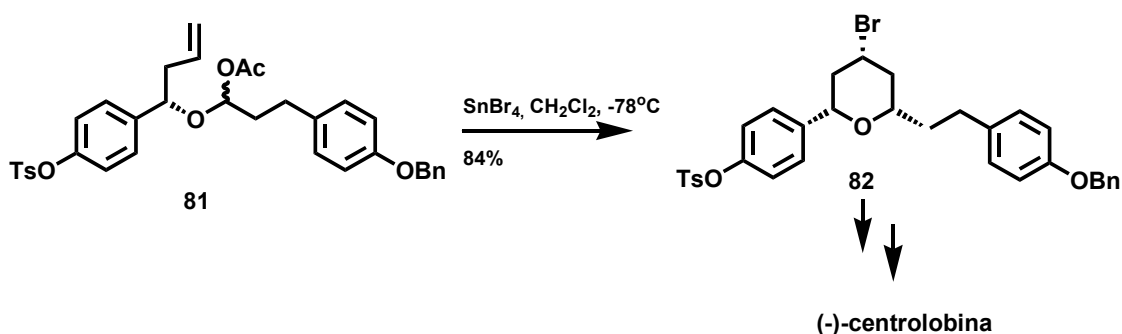


Figura 1: Exemplos de substâncias naturais sintetizadas via reação de ciclização de Prins.

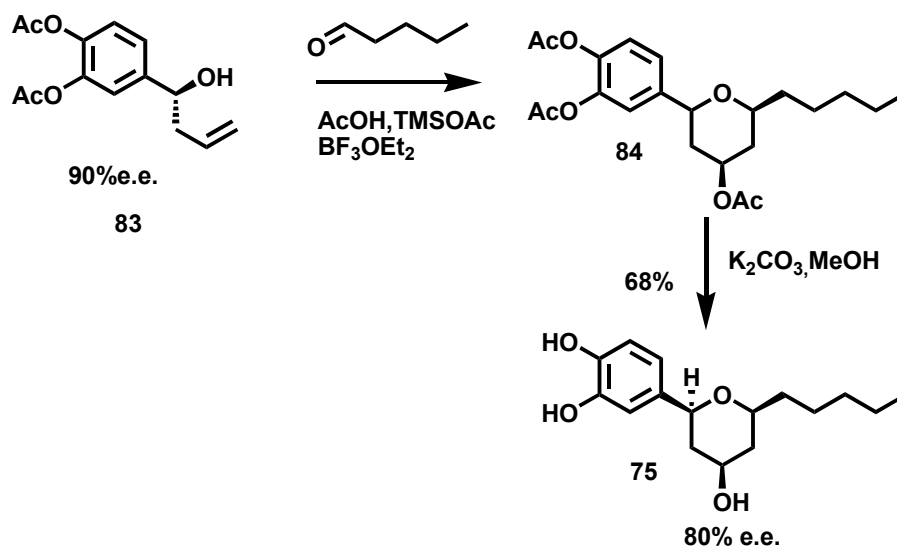
A (-)-centrolobina **74** é um antibiótico isolado das cascas de *Centrolobium robustus* e teve sua estrutura elucidada em 1964.^{19, 20} Uma síntese desta molécula que use a metodologia da ciclização de Prins como etapa-chave na construção do seu esqueleto tetraidropirânico deverá considerar a presença de um grupo

aromático rico em elétrons (PhOCH_3) ligado diretamente ao sistema tetraidropirânico, o que representa um perigo à integridade enantiomérica do álcool homoalílico pelas razões ilustradas no esquema 11. Uma solução para este problema foi descrita por Rychnovsky e colaboradores,¹⁶ onde o grupo metoxila (OCH_3), foi substituído inicialmente pelo grupo tosila (OTs) (um grupo elétron-atrator). Esta modificação no substituinte do anel aromático evitou tanto a reação de racemização quanto o rearranjo de oxônio-Cope, conduzindo a preparação enantiosseletiva da (-)-centrolobina em ótimo rendimento e pureza óptica, segundo o esquema 14.



Esquema 14: Síntese enantiosseletiva da (-)-centrolobina.

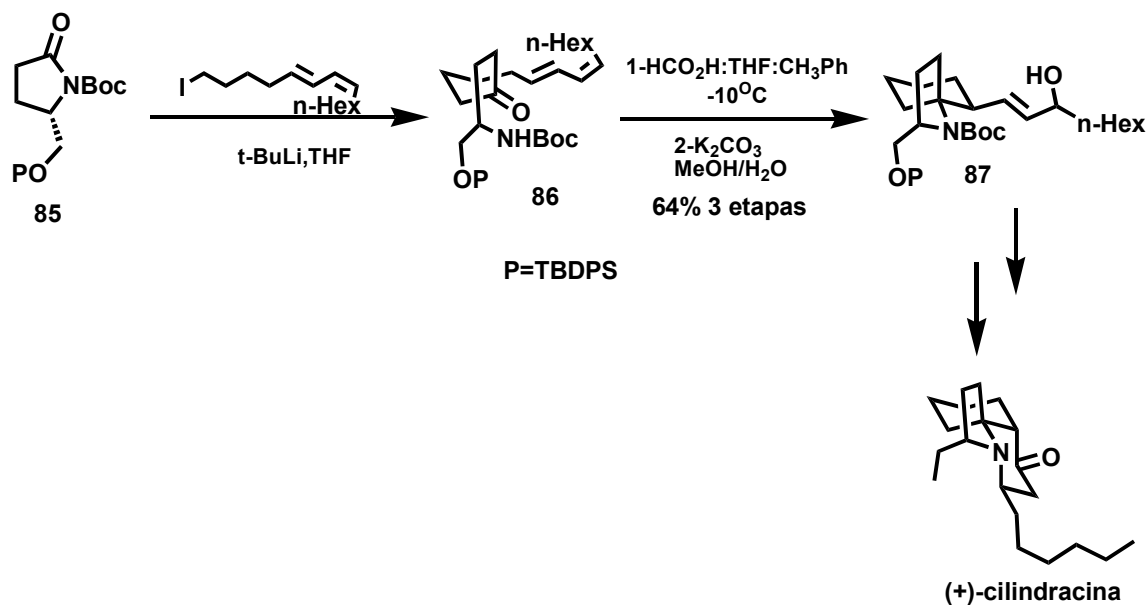
A síntese do catecol **75**, isolado de *Plectractus sylvestris* é também um belo exemplo da potencialidade da reação de ciclização de Prins.¹⁸ Como no caso anterior, os grupos elétron-doadores (grupos OH catecólicos), favorecem a reação colateral de oxônio-Cope, podendo também conduzir a racemizações. Quando estes grupos hidroxila foram então acetilados, levando ao álcool homoalílico **83**, houve a minimização destes problemas. Os grupos acetatos foram posteriormente convertidos no grupo catecol, como mostrado no esquema 15.



Esquema 15: Síntese do Catecol natural 75 .

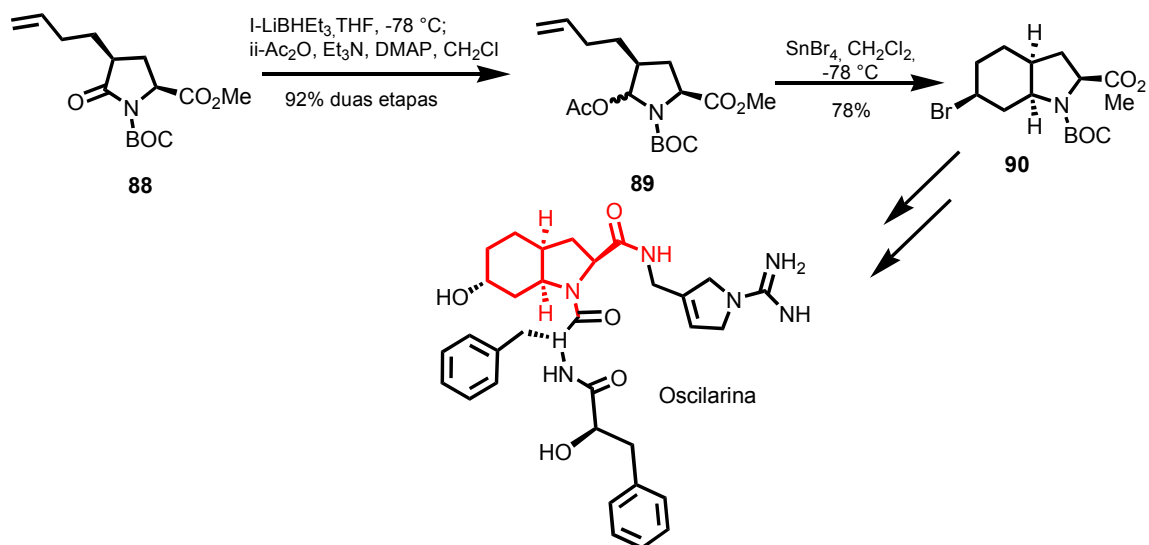
Na literatura vêm aparecendo constantemente exemplos que ampliam a potencialidade desta reação. Podemos destacar a reação de aza-Prins,²¹⁻²⁶ tio-Prins^{9, 27} além da utilização da reação de ciclização de Prins em reações em seqüência (*Tandem*), como em protocolos de Mukaiyama-Prins^{28, 29} e também de Prins-Pinacol.^{4, 24, 30}

A reação de aza-Prins mediada por ácido fórmico foi utilizada por Hsung e colaboradores na síntese da *ent*-(+)-ciclindracina²³ como pode ser observado no esquema 16.



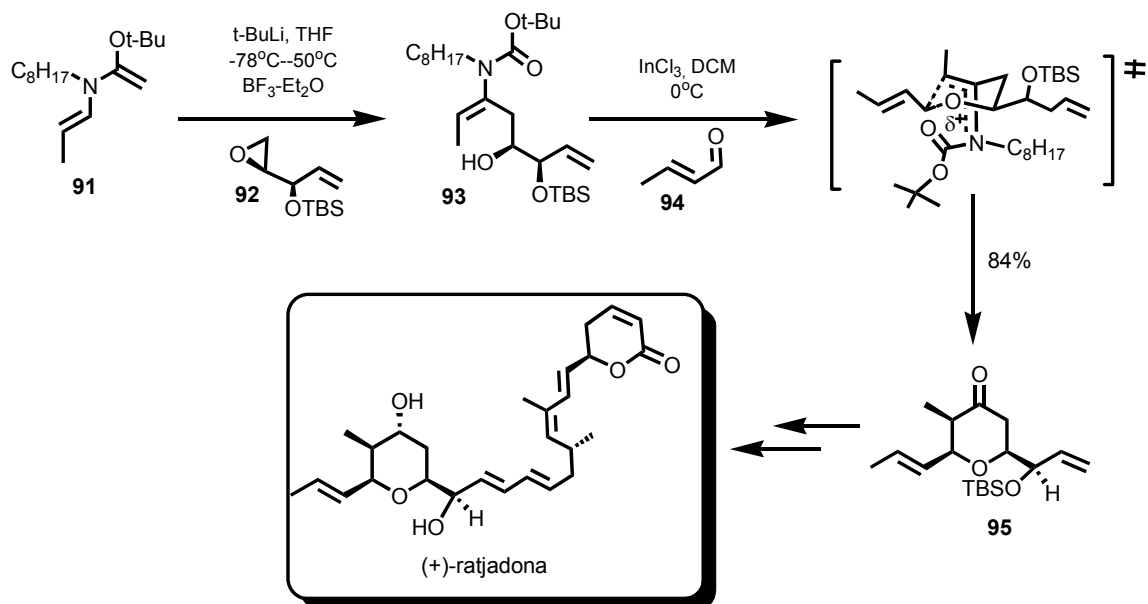
Esquema 16: Síntese total da (+)-cilindracina

Outro importante exemplo é o relatado por Hanessian e colaboradores²⁶ através da síntese da oscilarina. Neste caso os autores fazem uso da reação de aza-Prins para a construção do esqueleto octatetraindólico presente no produto final, esquema 17.



Esquema 17: Reação de aza-Prins na síntese da oscilarina.

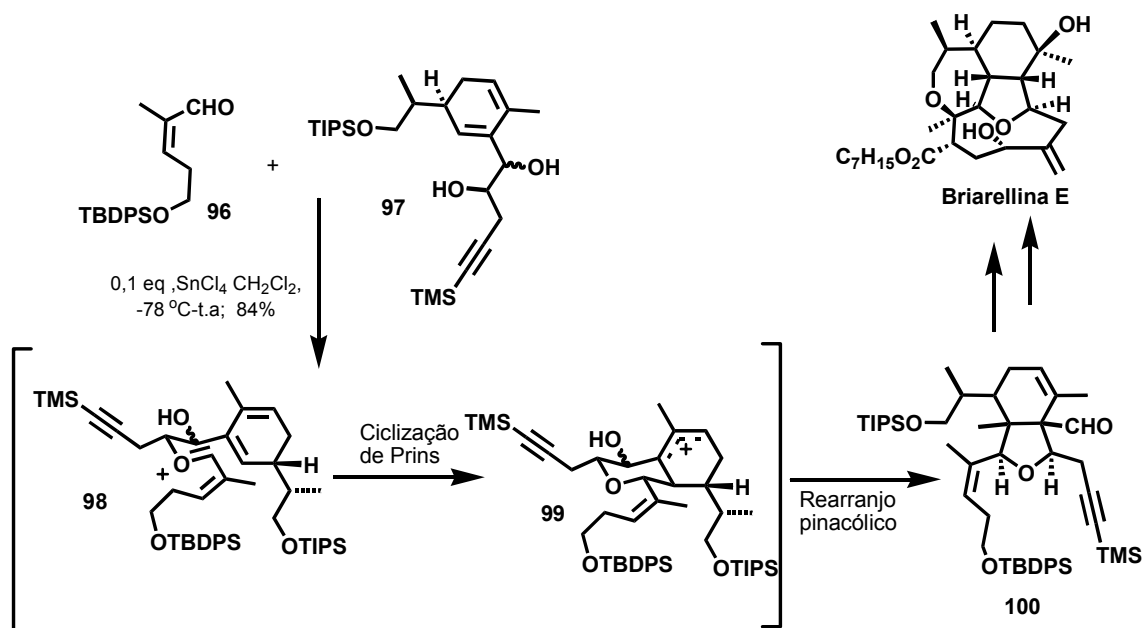
A preseça do cátion tetraidropirânico como intermediário no mecanismo proposto para a ciclização de Prins foi explorado por Funk e colaboradores na síntese da (+)-ratjadona,³¹ como reproduzido no esquema 18.



Esquema 18: Síntese total da (+)-ratjadona.

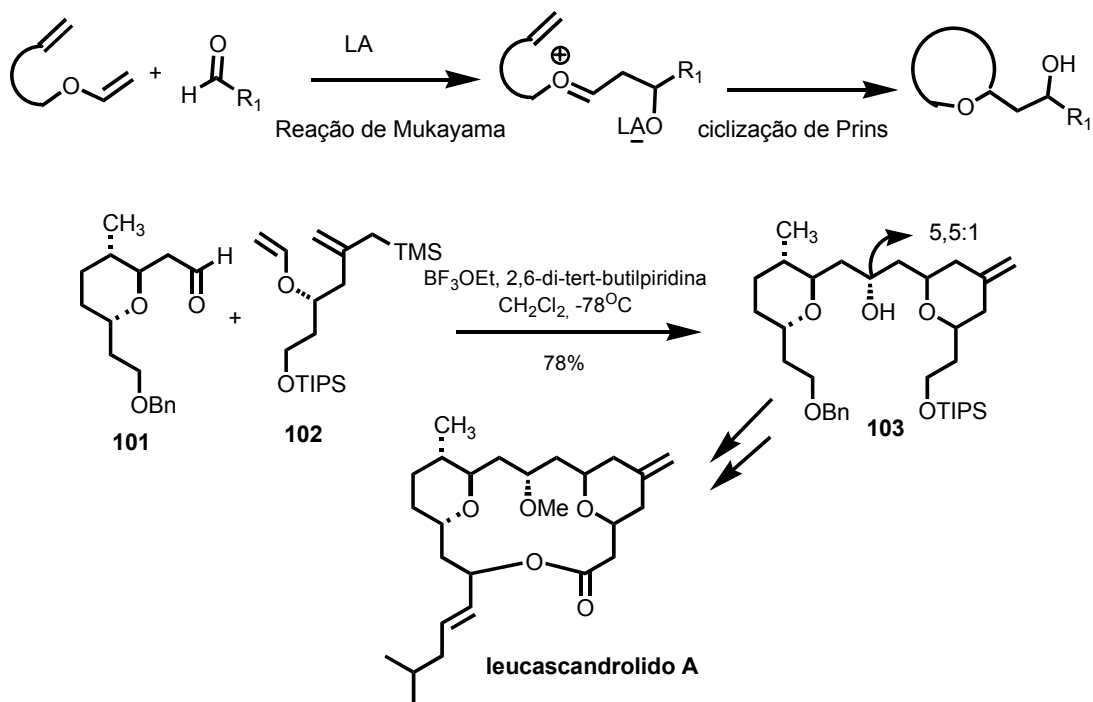
A síntese da briarelina E realizada por Overman^{4, 32} também, de forma elegante, explorou as propriedades do carbocátion intermediário na ciclização de Prins para a construção do seu esqueleto tetraidrofurânico. Neste caso, o cátion tetraidropirânico, intermediário da ciclização de Prins, sofre uma contração do anel através de um rearranjo pinacólico, segundo o esquema 19.

O sucesso desta abordagem proporcionou a síntese de outros membros desta classe de diterpenos naturais como as cladielina e absestinina.⁴



Esquema 19: Reação em seqüência Prins-pinacol na síntese total da briarellina E.

Por fim, um outro exemplo do emprego da reação de ciclização de Prins em reações em seqüência é o relatado por Rychnovsky e colaboradores³³ na síntese total do leucascandrolido A. Neste caso, os autores fazem uso da reação de Mukaiyama seguida da ciclização de Prins, segundo o esquema 20. Neste exemplo, a reação de Mukaiyama é a responsável por gerar o cátion oxocarbênio intermediário da reação de ciclização de Prins



Esquema 20: Reação em seqüência de Mukayama e Prins na síntese do leucascandrolido A.

1.2- O Gênero Vitex

O Gênero *Vitex* possui cerca de 250 espécies e subespécies registradas na Ásia, América do sul e Central, Caribe, África e Europa, como demonstrado na figura 2.



Figura 2: Distribuição geográfica do gênero *Vitex* na América do Sul

Este gênero pertence à família *Viticoideae* e à tribo *Viticeae*. Sob o ponto de vista químico, o gênero *Vitex* produz iridóides bastante complexos com altos níveis de oxigenação. A tabela 1 apresenta um resumo da química do gênero *Vitex*.

Tabela 1: Resumo da química do gênero *Vitex*.

Espécie	Classe de Substância
<i>Vitex agnus-castus</i> ³⁴⁻³⁶	Iridóides, Flavonóides, terpenóides, estilbenos
<i>Vitex buchanii</i> ³⁶	Saponinas
<i>Vitex cannabifolia</i> ^{37, 38}	Terpenóides
<i>Vitex fischeri</i> ³⁷	Estilbenos, fitoecdisonas
<i>Vitex glabrata</i> ³⁹	Fitoecdisonas
<i>Vitex leucoxylo</i> ⁴⁰	Flavonóides
<i>Vitex megapotamica</i> ⁴¹	Fitoecdisonas, iridóides
<i>Vitex negundo</i> ^{42, 43}	Lignanais, flavonóides, terpenóides, alcalóides estilbenos, iridóides fenóis
<i>Vitex rotundifolia</i> ⁴⁴⁻⁴⁶	Terpenóides, iridóides, fenilpropanóides, flavonóides
<i>Vitex strickeri</i> ⁴⁷	Fitoecdisonas
<i>Vitex trifolia</i> ^{48, 49}	Terpenóides
<i>Vitex limonifolia</i> ^{50, 51}	Iridóides
<i>Vitex polygama</i> ⁵²	Terpenóides
<i>Vitex cymosa</i> ⁵²	Terpenóides

1.2.1-Atividades biológicas do gênero *Vitex*

Importantes resultados foram encontrados experimentalmente nos testes farmacológicos realizados com extratos de *Vitex spp.*, como atividades

antiinflamatória, anovulatória, hipoglicemiante, antiandrogênica, anti-helmíntica, hipotensora e antifilariose.

O óleo essencial de *Vitex negundo* usado a séculos como antitussígeno, foi estudado e sua atividade biológica comprovada.⁵³ O mesmo acontece com *Vitex agnus-castus*⁵⁴ no que tange à sua atividade na tensão pré-menstrual.

Indicações etnofarmacológicas de antifertilidade relatadas em 1954⁵⁵ com sementes de *Vitex negundo* só foram confirmadas experimentalmente apenas a partir de 1986.⁴² Flavonóides foram responsabilizados por esta atividade.

A tabela 2 apresenta um resumo das atividades biológicas relatadas na literatura para algumas espécies do gênero *Vitex*.

Tabela 2: Resumo do uso etnofarmacológico do gênero *Vitex*.

Espécie	Atividade
<i>V. agnus-castus</i> ⁵⁶	cefaléias, vermífugo, calmante, antiinflamatório, antibronquite, emenagogo
<i>V. buchanii</i> ³⁶	antiasmático, antialérgico
<i>V. glabrata</i> ⁵⁷	vermífugo, estomáquico, adstringente, antidiarréico, diurético
<i>V. leucoxylon</i> ⁴⁰	antiinflamatório
<i>V. negundo</i> ^{42, 58}	antirreumático, estmáquico, bronquite, antitussígeno, cefaléias, antiinflamatório, antirreumático, antidiarréico
<i>V. peduncularis</i> ⁵⁹	antimalêico, diurético, estimulante

Uma classe de substâncias bem representadas no gênero *Vitex* são os fitoecdisteróides. Não só em testes *in vivo*, como também em testes *in vitro*, fitoecdisteróides de diferentes estruturas têm sido avaliados, em especial com relação à sua atividade sobre a muda de insetos.⁶⁰

Recentemente, na tese da doutora aluna Tereza Cristina dos Santos, orientada pela professora Dra. Suzana Guimarães Leitão,⁶⁰ foi relatado um estudo químico de espécies brasileiras do gênero *Vitex*. Neste estudo foi isolada a substância responsável pela atividade analgésica observada no extrato diclorometânico das cascas de plantas da espécie *Vitex cymosa* (popularmente conhecida como Tarumã-do-Igapó). Através das análises espectroscópicas, a estrutura de tal substância foi então proposta como sendo a do ácido 6-etil-tetrahidropiran-2-fórmico (**104**), figura 3, substância esta inédita na literatura. Segundo estas mesmas análises, a configuração absoluta dos centros estereogênicos presentes em C₂ e C₆ não pôde ser estabelecida, entretanto os estudos relatados indicaram a configuração relativa estabelecida como sendo C₂-C₆-*cis*.

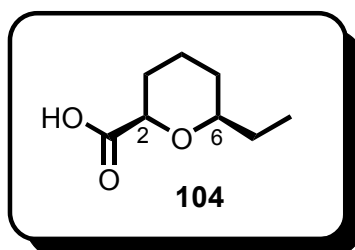
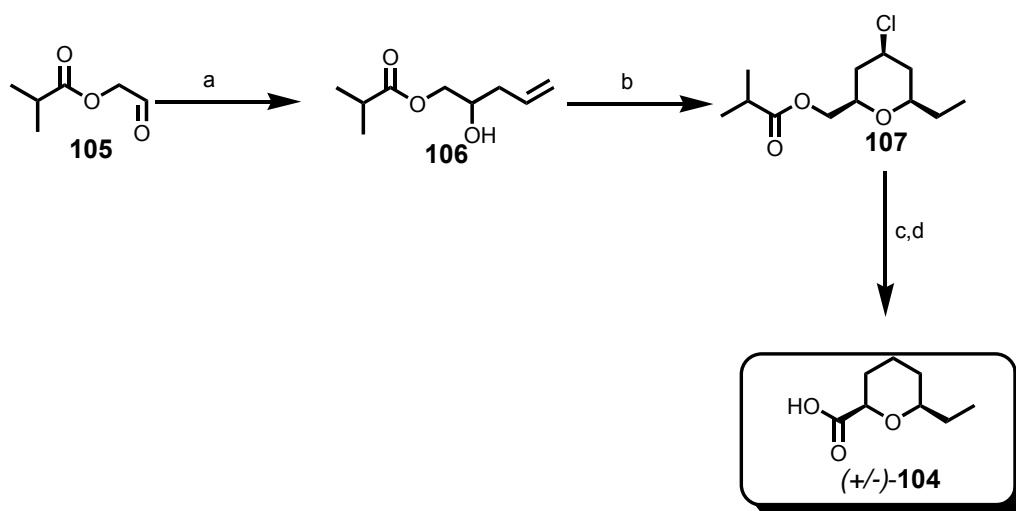


Figura 3: Ácido *cis* 6-etil-tetrahidropiran-2-fórmico.

Como pode ser observado na tabela 2, a atividade analgésica não é comum ao gênero *Vitex*. Esta nova atividade biológica do gênero, atribuída à estrutura inédita na literatura, nos conduziram à elaboração de uma rota sintética eficiente com o intuito de, através de sua síntese racêmica, realizar a confirmação da estrutura de **104** (e de sua estereoquímica relativa) e confirmar se a estrutura proposta é a responsável pela atividade analgésica observada.

Desse modo, a síntese racêmica de **104** foi recentemente realizada por nós⁶¹ em 4 etapas onde a ciclização de Prins foi utilizada como etapa-chave na construção do seu esqueleto tetraidropirânico. Esta síntese forneceu o produto **104** com rendimento global 33% através do conjunto de reações esquematizadas no esquema 21.⁶¹



a-brometo de alila, Zn, NH₄Cl, THF, 0°C, 1h, 72%; b-AlCl₃, CH₂Cl₂, propanal, 0°C, 2h, 67%; c-LiAlH₄, THF, refluxo, 6h, 75%; d- CrO₃, H₂SO₄, H₂O, t.a., 2h, 91%.

Esquema 21: Síntese do ácido (+/-)-104.

Depois de realizada com sucesso a sua síntese, os dados espectroscópicos de RMN ¹³C referentes ao ácido (+/-)-**104** obtido sinteticamente não foram de encontro com os dados da substância natural.⁶⁰ Este resultado revelou que o ácido (+/-)-**104** não é o princípio ativo isolado das cascas de *Vitex cymosa* e, portanto, não é o responsável por sua atividade analgésica. Por outro lado e de modo surpreendente, quando testado no mesmo modelo para ensaios em analgesia que foi utilizado para os estudos dos extratos de *Vitex cymosa* e da substância natural isolada, o ácido (+/-)-**104** apresentou também atividade analgésica.⁶¹

Os estudos realizados em modelos de analgesia com o ácido sintético (+/-)-**104** revelaram que este vem a desempenhar a sua atividade analgésica através da sua ligação com receptores opióides.^{61, 62}

1.2-Opióides.

Ópio é a palavra grega que quer dizer suco, seiva. É o termo utilizado para descrever substâncias extraídas dos frutos imaturos de papoulas do gênero *Papaver*. Este extrato possui potentes propriedades analgésicas e euforogênicas, as quais são conhecidas a séculos. Estes efeitos observados com o ópio são atribuídos à presença de vários alcalóides, principalmente a morfina e codeína.⁶³

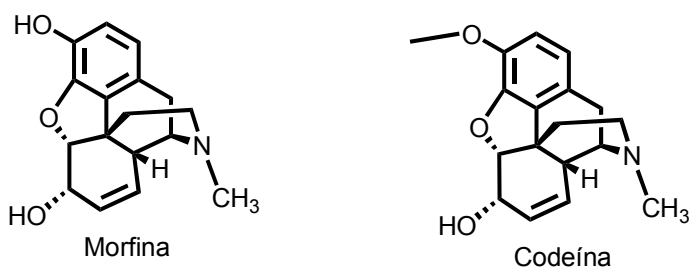


Figura 4: Estrutura química da morfina e codeína, principais alcalóides do ópio.

A proposta de que a morfina e opióides relacionados exercem seu efeito analgésico e euforogênicos através da interação com receptores específicos no nível espinhal e supra-espinhal data do início da década de 50. Nas décadas que se seguiram, dados de estudos *in vivo* levaram à proposição e confirmação da existência de três subtipos diferentes de receptores opióides, os receptores μ , κ e δ , figura 5. Hoje em dia, o termo opióides refere-se a qualquer substância de origem natural ou sintética que venha a desempenhar papel de agonista na interação com qualquer um dos diferentes receptores opióides presentes no organismo.⁶³⁻⁶⁵

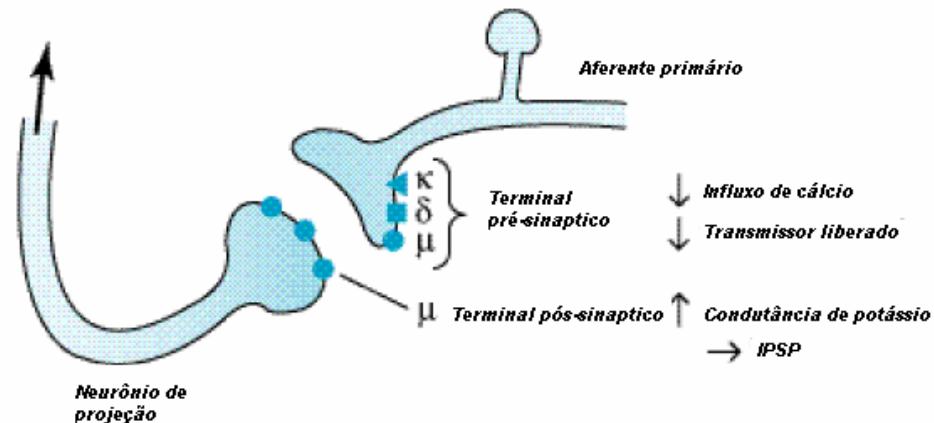


Figura 5: Os receptores opióides.

Os analgésicos opióides atualmente utilizados na prática clínica tiveram na morfina o seu arcabouço estrutural a ser modificado visando potencializar seu efeito analgésico e minimizar os efeitos indesejáveis, principalmente depressão respiratória e dependência.⁶³

Na figura 6 estão destacados importantes analgésicos sintéticos que tiveram os seus esqueletos carbônicos derivados da morfina. Nas estruturas químicas destes analgésicos é possível observar que em todos os casos há a presença do átomo de nitrogênio. A presença do átomo de nitrogênio é considerada fundamental para a ligação efetiva destas substâncias aos receptores opióides através da interação deste com resíduo de aspartato presente na porção transmembranar do receptor.⁶⁶

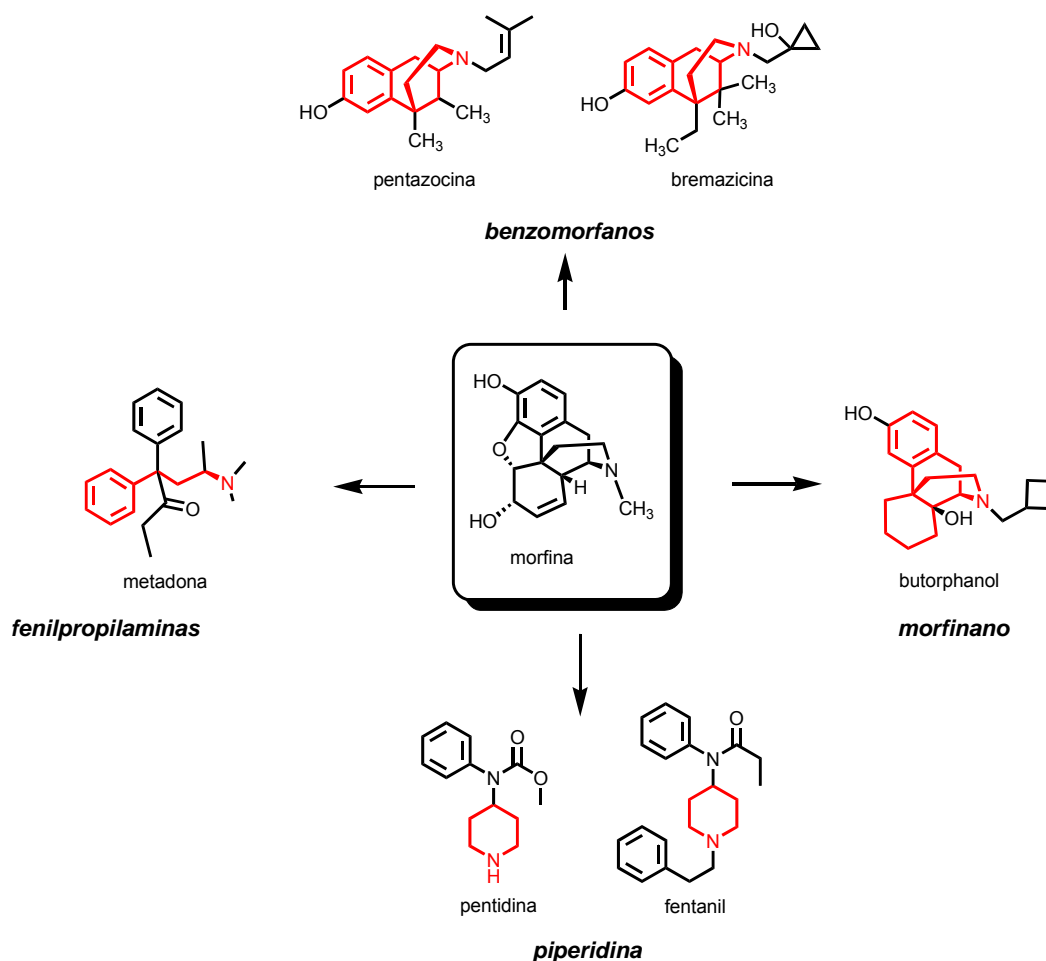


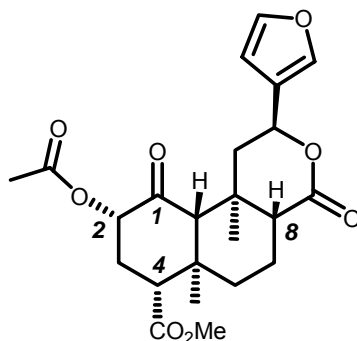
Figura 6: Principais analgésicos opióides utilizados atualmente na prática clínica.

1.3-Agonistas opióides não nitrogenados e o ácido *cis*-6-etil-tetraidropiran-2-fórmico ((+/-)-104)

1.3.1-A salvinorina A

Recentemente, no ano de 2002,⁶⁷ foi relatado na literatura o primeiro agonista opióide não nitrogenado, a salvinorina A,^{68, 69} figura 7. Este diterpeno é o princípio ativo isolado de folhas da espécie *Salvia divinorum* e é responsável pela sua grande propriedade alucinógena, utilizadas por índios nativos do México e Estados Unidos. A salvinorina A é tida como uma substância legal na maioria dos

países a exceção da Itália e Austrália, sendo considerado o mais potente alucinógeno natural já descoberto.⁷⁰



Salvinorina A

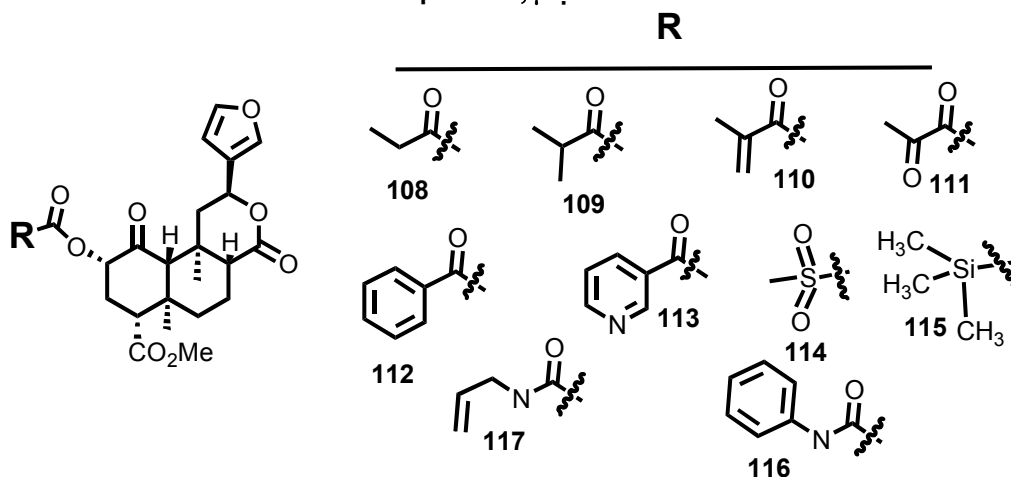
Figura 7: Estrutura química da salvinorina A.

É possível observar, comparando-se as figuras 6 e 7, que a salvinorina A em nada se assemelha estruturalmente aos fármacos opióides, entretanto, estudos de suas propriedades farmacológicas revelaram que a salvinorina A é um potente e seletivo agonista dos receptores opióides do subtipo KOR (κ),^{68, 70} a despeito da ausência do átomo de nitrogênio em sua estrutura. Esta descoberta incentivou uma série de estudos visando compreender a sua relação estrutura-atividade. Estes estudos compreenderam, até o momento, modificações nas funções presentes em C₂, C₁, C₈ e no esqueleto furânico presente na salvinorina A.

Os primeiros estudos remontam à função presente em C₂ realizados independentemente por Chavkin e colaboradores⁶⁹ e Prissinzano e colaboradores.⁷¹ Nestes estudos, os autores relatam que a presença do éster em C₂ é fundamental para a manutenção da afinidade da salvinorina A pelos receptores κ . Substituições do grupo acetato podem levar à manutenção,

diminuição ou perda de sua afinidade pelo receptor κ dependendo do grupo introduzido, como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3: Resultados da substituição em C₂ na salvinorina A na sua afinidade pelos receptores κ , μ e δ .



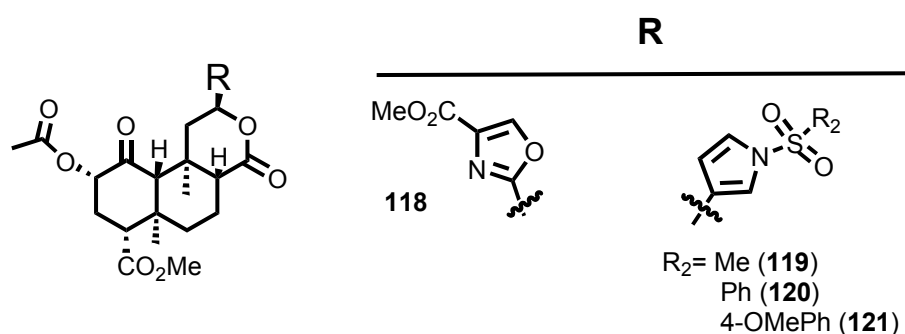
Substância $K_i, (nM) \pm$ desvio padrão	μ	δ	κ
Salvinorina A	>1000	5790±980	1,9±0,2
108	>1000	6690±870	1,8±0,1
109	2980±110	>10000	19±2
110	260±6	8880±390	42±1
111	>10000	>10000	430±10
112	12±1	1170±60	90±2
113	73±2	4820±300	1930±50
114	6820±660	>10000	2,3±0,1
115	>10000	>10000	1610±120
116	16±1	230±10	93±3
117	640±30	6460±390	120±4

Segundo os dados da tabela 3, é possível observar que a homologação em um átomo de carbono da porção ácida do éster presente em C₂ mantém a afinidade observada (**108**), entretanto, a ramificação desta cadeia acarreta em uma acentuada perda de afinidade com os receptores κ (**109**). Outro fator que chama a atenção na tabela 3 é com relação aos derivados **112** e **116**, os quais,

com a introdução de substituinte aromático em C₂, apresentaram-se seletivos para o receptor μ .

Um outro estudo desenvolvido por Harding e colaboradores⁷² está relacionado ao anel furânico presente na salvinorina A. Os dados fornecidos pelo autor estão reproduzidos na tabela 4.

Tabela 4: Resultados da substituição do anel furânico da salvinorina A na sua afinidade pelos receptores κ , μ e δ .

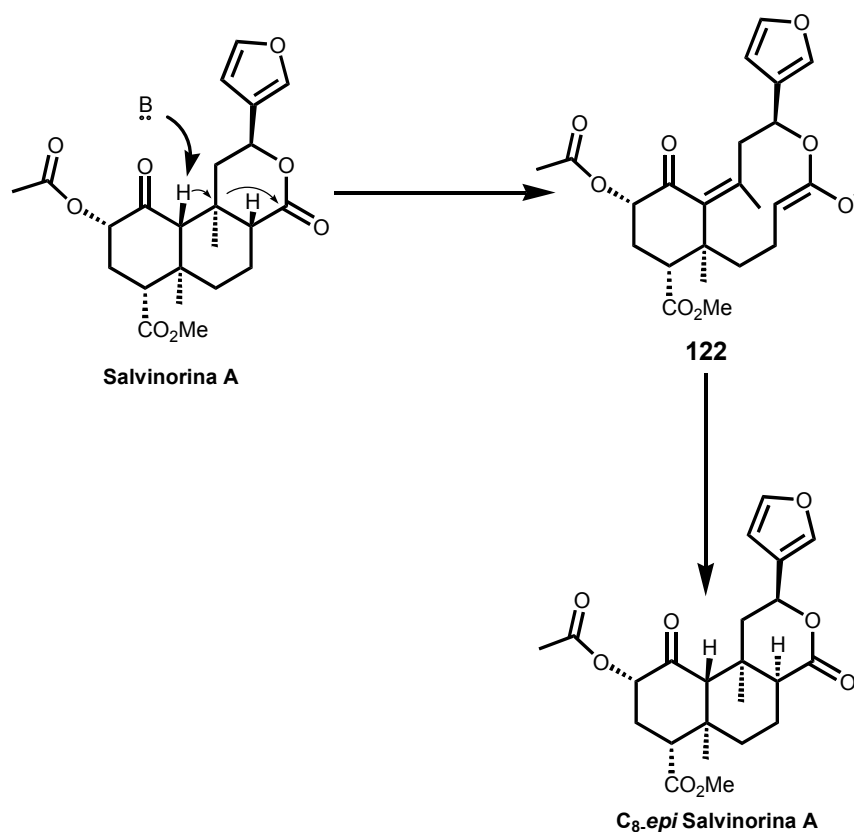


Substância K _i ,(nM)± desvio padrão	μ	δ	κ
Salvinorina A	>1000	>1000	1,9±0,2
118	>10000	>10000	8530±550
119	>10000	>10000	840±90
120	>10000	>10000	410±30
121	>10000	>10000	1620±110

Neste estudo, nenhum grupo testado como substituinte ao anel furânico surtiu o efeito desejado, portanto, os derivados não mostraram afinidade pelo receptor κ . Neste estudo, a remoção do anel furânico implica em total perda de afinidade pelo receptor.

Com relação à estereoquímica da salvinorina A, a configuração absoluta presente em C₈ vem a ser fundamental para a sua afinidade da salvinorina A pelos receptores κ .⁷³ Deve-se ressaltar que a manipulação da salvinorina A, em meio básico, deve ser realizada com cautela em função da tendência de epimerização

do centro estereogênico presente em C₈. Se esta epimerização ocorre *in vivo* e é uma das causas para a rápida perda de atividade da salvinorina A ainda não foi esclarecido. O mecanismo desta epimerização ainda não foi determinado, entretanto, segundo Koreeda e colaboradores,⁷⁴ esta epimerização ocorre através da formação do enolato **122** segundo o esquema 22.



Esquema 22: Mecanismo de epimerização em C₈ da salvinorina A.

De modo análogo à salvinorina A e seus derivados, o ácido (+/-)-**104** apresenta pouca semelhança estrutural aos fármacos opióides presentes na figura 6. Além disso, também não apresenta o átomo de nitrogênio em sua estrutura, podendo este ser tido como constituinte desta classe de agonistas opióides não nitrogenados e não peptídicos.

1.3.2-Analgesia e as propriedades farmacológicas do ácido (+/-)-104.

Dor é definida segundo a associação internacional para o estudo da dor (IASP) como “*desagradável experiência sensorial e emocional associada com real ou potencial lesão tecidual*”.⁷⁵ Dor é um sinal biológico desagradável, mas importante na sinalização para o perigo. A nocicepção é necessária para sobrevivência e manutenção da integridade do organismo em ambientes e/ou situações hostis.

Em geral a dor pode ser classificada como aguda ou crônica. A dor aguda não costuma manifestar-se além da duração do estímulo, e tem geralmente três origens. A origem mais comum da dor aguda é aquela derivada de ferimentos, irritação derivada de estímulos químicos e estímulos térmicos como queimaduras. A segunda origem está associada à dor aguda profunda de origem somática, em geral com origem em processos isquêmicos como no infarto do miocárdio. A terceira origem da dor aguda é a de origem visceral que está associada a processos inflamatórios.

A dor crônica, por outro lado, tem duração que vai além do estímulo, o qual na maioria dos casos é desconhecido. Este tipo de dor está em geral associado a doenças como artrite e câncer. O tratamento da dor crônica vem a ser dificultado em função do desconhecimento de sua origem. Este tipo de dor leva a uma acentuada queda na qualidade de vida de milhares de pacientes.

O mecanismo da nocicepção é dinâmico e altamente adaptável. É um evento que tem em geral sua origem na periferia e é transportada até o cérebro. O percurso do estímulo nociceptivo é modulado em três níveis: o nociceptor periférico, medula espinhal e supra-espinhal, como demonstrado na figura 8,

através das áreas destacadas (1: nível periférico, 2: nível espinal, e 3: nível supraespinal).⁷⁶

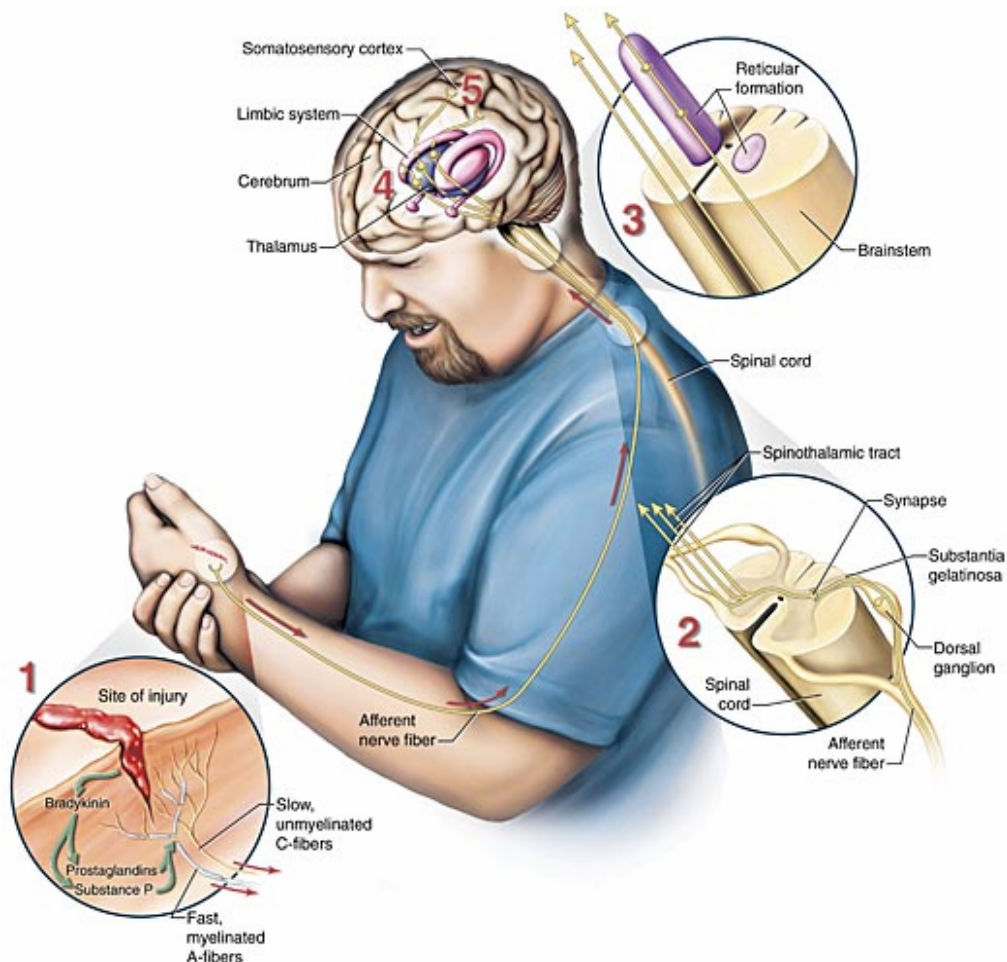


Figura 8: Controle da nociceção aos níveis periférico, espinal e supra-espinal.

Os fármacos analgésicos que atuam no nível periférico são os antiinflamatórios, que inibem a síntese de prostaglandinas e leucotrienos responsáveis pela sensibilização dos nociceptores periféricos. O tratamento da dor nos níveis espinal e supra-espinal é realizado com a utilização de agonistas dos receptores opióides, como a morfina,⁷⁶ que inibem a transmissão dos estímulos nociceptivos.

Antes de relatar os resultados dos estudos até então obtidos para a atividade analgésica do ácido (+/-)-**104**, faz-se necessário, para um melhor entendimento, um breve comentário acerca dos modelos utilizados nos estudos de analgesia.

1.3.2.1-Modelos animais utilizados no estudo da dor.⁷⁷

Como demonstrado na figura 8, o controle da dor pode ser realizado em nível periférico, espinhal e supra-espinhal.

A resposta reflexiva ao estímulo doloroso ocorre sem a intervenção de mecanismos superiores, sendo uma resposta no nível espinhal. Os modelos que avaliam a resposta antinociceptiva no nível espinhal baseiam-se no fato de roedores utilizados como cobaias apresentarem respostas reflexivas involuntárias semelhantes a humanos. O modelo mais utilizado para avaliar a atividade antinociceptiva no nível espinhal é o chamado modelo de retirada de cauda (*tail flick*). Este modelo consiste em aplicar calor a uma porção da cauda da cobaia (camundongos) produzindo movimento reflexivo de retirada da cauda. O tempo decorrido desde a aplicação do calor até a retirada da cauda é chamado de tempo de latência. Após a administração do fármaco a ser estudado, o tempo da retirada da cauda é comparado ao tempo de latência na ausência o fármaco (veículo) e a um fármaco padrão, sob as mesmas condições.

Por outro lado, respostas voluntárias ao estímulo doloroso envolvem um sistema mais complexo de resposta que o reflexo. Este modelo analisa portanto, atividade nociceptiva no nível supra-espinhal. O modelo utilizado para a avaliação desta resposta é o teste da placa quente. Neste ensaio, a cobaia é colocada sobre uma placa aquecida a 50-60°C. Neste caso a cobaia reage com a retirada e

lambida da pata. O tempo de latência é o tempo transcorrido desde a aplicação do calor até a retirada e lambida da pata.

A avaliação de atividade nociceptiva periférica é avaliada através dos testes da formalina e das contorções induzidas pelo ácido acético.

No caso do teste com ácido acético, as contorções abdominais induzidas por este ácido, quando injetado intraperitonealmente, são resultado da indução da síntese de prostaglandinas. Estas prostaglandinas atuam aumentando a sensibilidade dos nociceptores periféricos.

Com o teste da formalina, a injeção intraplantar desencadeia uma resposta bifásica. A primeira fase é caracterizada por ativação direta dos nociceptores, sem a necessidade de haver uma reação inflamatória local. Na segunda fase ocorre a síntese e a liberação de mediadores inflamatórios agravando o quadro algésico.

Nestes testes a resposta da cobaia após administração do fármaco em estudo é comparada com a resposta na ausência do fármaco.

1.3.2.2-Atividade antinociceptiva do ácido (+/-)-104 no teste da formalina e ácido acético.

Os testes em analgesia do ácido (+/-)-104 foram realizados em paralelo ao desenvolvimento desta tese, no laboratório da professora Patrícia Dias Fernandes do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, fazendo parte da dissertação de doutorado do aluno Bruno Guimarães Marinho. Os resultados aqui divulgados são aqueles recentemente relatados em publicação internacional.⁷⁸

Nos ensaios que avaliaram a ação antinociceptiva do ácido (+/-)-104 no nível periférico demonstraram que as contorções mediadas por ácido acético

(administração oral de (+/-)-**104** em doses que variam de 1 a 100 mg/kg) proporcionaram uma significativa resposta dose dependente com inibição das contorções quando comparada ao ensaio em branco.

No teste da formalina, uma injeção intraplantar de formalina a 2,5 % produziu a resposta bifásica esperada. A administração de (+/-)-**104** não inibiu os efeitos da primeira fase. Por outro lado, produziu uma resposta antinociceptiva dose dependente na segunda fase de resposta no teste da formalina.

Estes resultados estão nos gráficos 1 e 2, respectivamente.

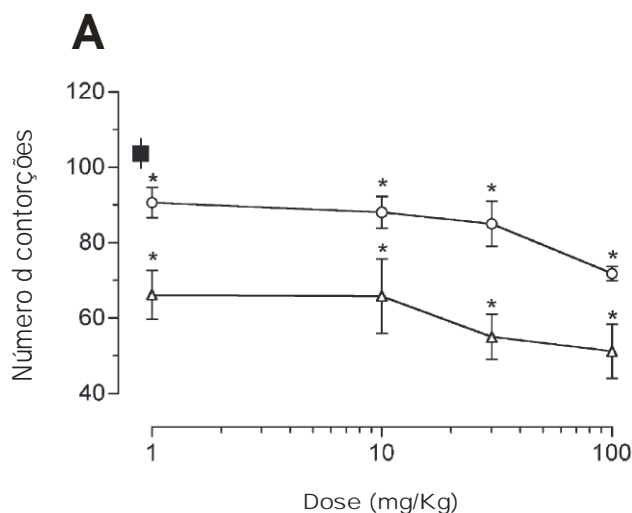


Gráfico 1: Efeito do ácido (+/-)-104 nas contorções induzidas por ácido acético. Veículo(■), DMSO(○), 104 (Δ).

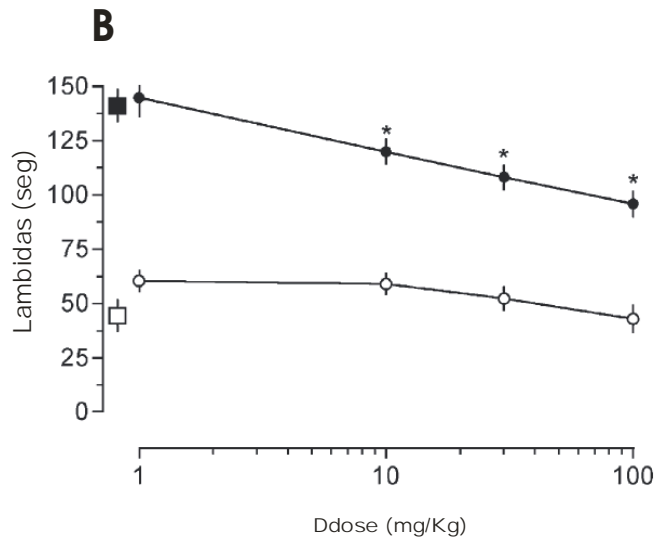


Gráfico 2: Efeito do ácido (+/-)-104 nos testes da formalina. Veículo(--). Primeira fase (-○-) e segunda fase (-●-).

1.3.2.3-Testes da retirada de cauda e da placa quente

Os resultados dos ensaios de avaliação antinociceptiva espinal e supra-espinal do ácido (+/-)-104 encontram-se nos gráficos a seguir:

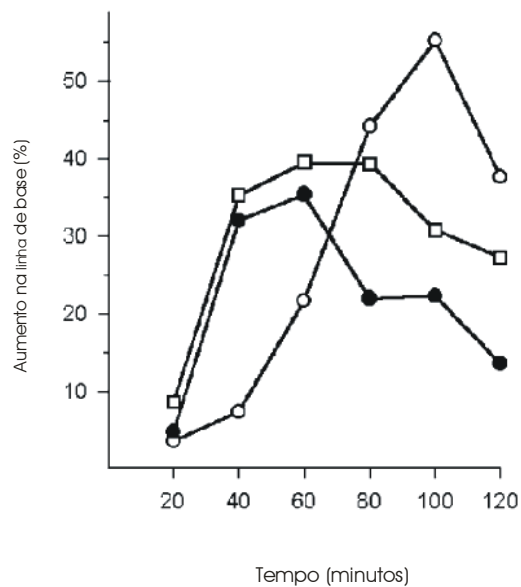


Gráfico 3: Efeito de (+/-)-104-□), dipirona-●) e morfina-○) em doses orais de 1mg/kg no teste da retirada de cauda.

O gráfico 3 apresenta os resultados obtidos para (+/-)-**104**, para a dipirona e para a morfina em doses orais de 1mg/kg no modelo da retirada da cauda. Segundo os resultados presentes neste gráfico, é possível observar que a morfina apresenta efeito antinociceptivo máximo em 100 minutos com valor máximo ligeiramente superior a 50% de aumento da linha de base^a. O ácido (+/-)-**104**, por sua vez, apresenta seu efeito máximo em 60 minutos com valores de 40% de aumento na linha de base. Ainda segundo o gráfico 3, a dipirona atinge seu efeito máximo em 60 minutos com aumento máximo do valor da linha de base de 35%, inferior ao ácido (+/-)-**104**.

Ainda com relação ao ensaio da retirada de cauda, no gráfico 4 é possível observar que o ácido (+/-)-**104** chega a exercer o seu efeito por aproximadamente 4 horas (240 minutos) em doses de 30 e 100 mg/kg, com aumento da linha de base de 110%, enquanto a morfina exerce seu efeito por apenas 40 minutos.

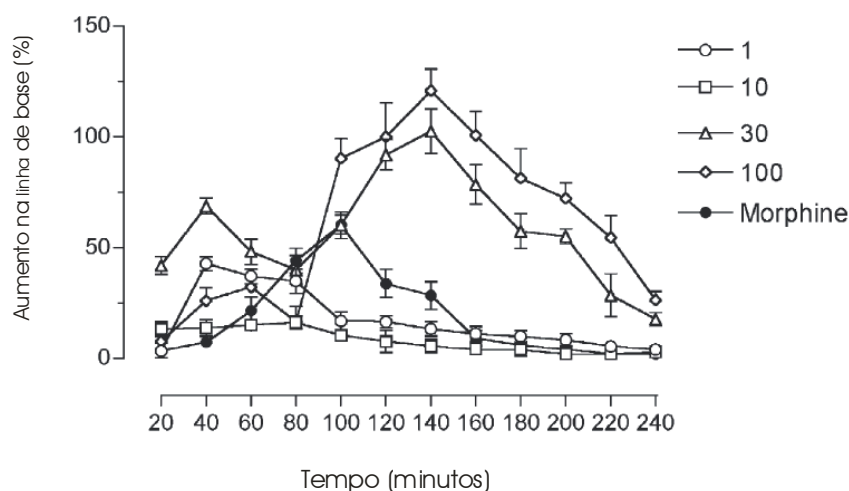


Gráfico 4: Efeito do ácido (+/-)-104 em diferentes doses –canto direito superior da figura-e da morfina (2,3mg/Kg) através administração por via oral no teste da retirada de cauda.

^a Aumento da linha de base: (tempo de reação x100)/linha de base)-100

Estudos no modelo de inibição nociceptiva no nível supra-espinhal com o teste da placa quente demonstrou que neste modelo o ácido (+/-)-**104** apresentou reduzidas propriedades antinociceptivas. Um aumento no valor da linha de base de somente 45% foi observado apenas na dose de 100 mg/kg.

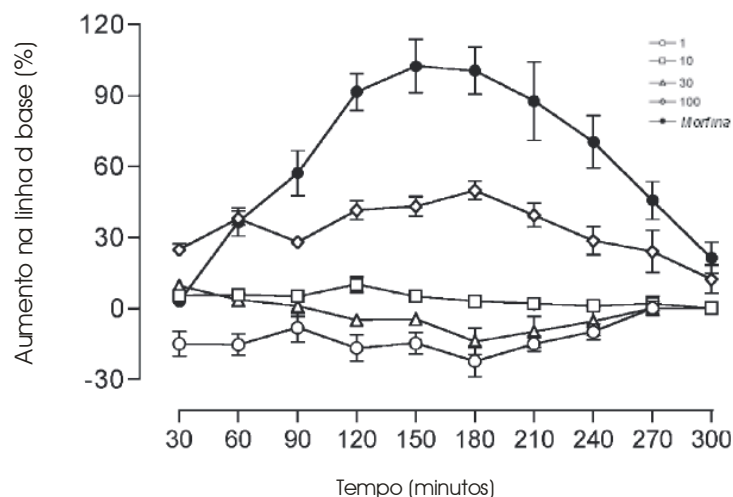


Gráfico 5: Efeito do ácido (+/-)-104 e da morfina (2,3 mg/kg) no teste placa quente.

A confirmação da atuação da atividade antinociceptiva do ácido (+/-)-**104** tanto em níveis periférico, espinhal e supra-espinhal através da interação com receptores opióides veio com a da observação de que seu efeito é completamente revertido nestes modelos com a administração de naloxona, um potente antagonista opióide.

Os resultados apresentados nos gráficos anteriores demonstraram que o ácido (+/-)-**104** produz potente atividade antinociceptiva.

Estudos semelhantes com a salvinorina A estão disponíveis na literatura,^{79, 80} e a comparação do resultado destes estudos com os dados do ácido (+/-)-**104** e da morfina deve ser realizada com cautela em função das diferenças experimentais

nos protocolos utilizados (via de administração e metodologia de cálculo do efeito antinociceptivo).

Apesar destas diferenças experimentais, é possível concluir, a partir destes estudos, que o perfil farmacológico antinociceptivo da salvinorina A assemelha-se ao da morfina em seu curso temporal, onde no ensaio da retirada de cauda apresentou duração do efeito por apenas 20 minutos, após administração intratecal, com efeito máximo após 10 minutos.⁸⁰ Por outro lado, o ácido (+/-)-**104** apresentou atividade antinociceptiva através de um curso temporal distinto nas doses de 30 e 100 mg/kg, com um atraso (comparado à morfina e salvinorina A) na exibição de seu efeito máximo e tempo maior de duração deste efeito, principalmente no modelo da retirada da cauda. Ainda em doses menores na ordem de 1mg/kg, o ácido (+/-)-**104** apresentou duração de seu efeito por 60 minutos. Este atraso na observação do efeito máximo e do efeito de longa duração devem estar associados à dificuldade de entrada e eliminação do ácido do sistema nervoso central.⁷⁸

Uma propriedade característica dos agonistas opióides é o desenvolvimento de tolerância a estes fármacos após uso prolongado.^{63, 64} Neste sentido, o ácido (+/-)-**104** quando avaliado e comparado com a morfina, também produziu tolerância, segundo o gráfico 6.

Neste caso o efeito da tolerância foi medido através do ensaio da retirada da cauda. É possível observar no gráfico 6 que a morfina apresenta acentuada queda em sua resposta antinociceptiva já no segundo dia de administração, enquanto o ácido (+/-)-**104** apresentou acentuada tolerância somente a partir do sexto dia. Em

ambos os casos a tolerância máxima foi observada em 7 dias. Com relação à salvinorina A, tolerância ainda não foi relatada.

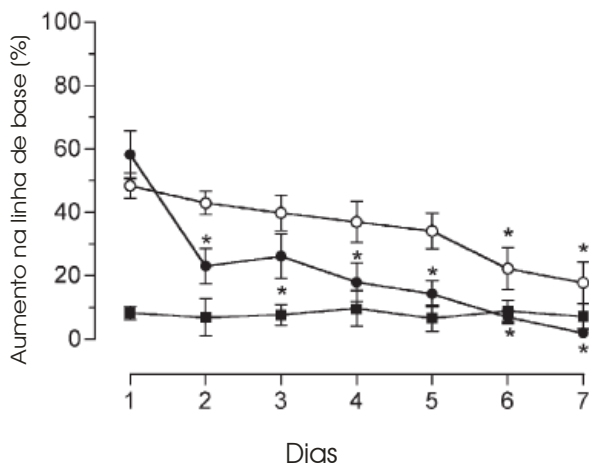


Gráfico 6: Tolerância induzida pelo ácido (+/-)-104 (40 mg/kg, -o-), morfina (2.3 mg/kg, -●-) e veículo (-■-)

Além destes ensaios foram realizados também testes de toxidez, onde o ácido (+/-)-104, em doses de 5g/kg, não se mostrou tóxico no modelo estudado.

Deve-se destacar que os resultados disponíveis relacionados à atividade antinociceptiva de (+/-)-104 foram realizados com o seu racemato. Isto significa que não existe, até o presente momento, nenhuma informação relacionada à resposta dos diferentes enantiômeros deste novo agonista opióide não nitrogenado nos ensaios supracitados.

1.4- A estrutura do produto natural isolado das cascas de *Vitex cymosa*.

Com relação à provável estrutura da substância natural, os dados espectroscópicos⁶⁰ disponíveis e gentilmente cedidos pela professora Suzana Guimarães Leitão foram reavaliados e a estrutura da lactona *trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona **123** (isomérica do ácido **104**) surgiu como possível estrutura.

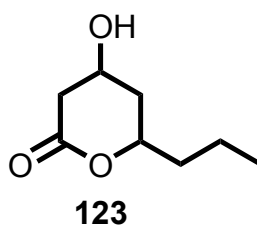


Figura 9: Lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona

A pesquisa na literatura revelou que a estrutura do diastereoisômero *trans* desta lactona não vem a ser inédita, havendo, portanto, acesso a seus dados espectroscópicos.⁸¹ Estes dados espectroscópicos, especialmente os dados de RMN ¹³C revelaram grande coincidência quando comparados aos dados de RMN ¹³C do produto natural. Apesar de conhecida na literatura, nenhum relato na foi encontrado referente à sua atividade analgésica.

Por outro lado, dados espectroscópicos para o seu diastereoisômero *cis* não foram encontrados, o que torna prematura a conclusão, baseada nos dados espectroscópicos de RMN ¹³C da substância natural com os da literatura para o diastereoisômero *trans*, que esta última venha ser a estrutura do produto natural. A ausência de dados espectroscópicos para a lactona *cis*-**123** torna imprescindível a sua síntese para a elucidação da estrutura do produto natural.

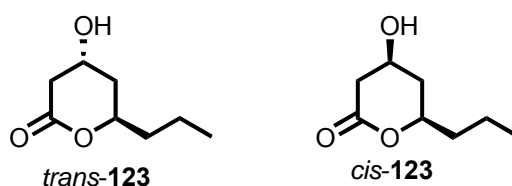


Figura 10: Diastereoisômeros da lactona 123.

2-Objetivo

Tendo em vista a alta atividade antinociceptiva apresentada pela mistura racêmica do ácido sintético (+/-)-*cis*-6-etil-tetrahidropiran-2-fórmico (+/-)-**104**, neste trabalho objetivamos a sua síntese enantiosseletiva através de uma rota sintética que possibilite a fácil preparação de ambos os seus enantiômeros. A obtenção sintética dos ácidos (+) e (-)-*cis*-6-etil-tetrahidropiran-2-fórmico **104** vem a ser de extrema importância para compreensão detalhada das propriedades farmacológicas desta nova substância.

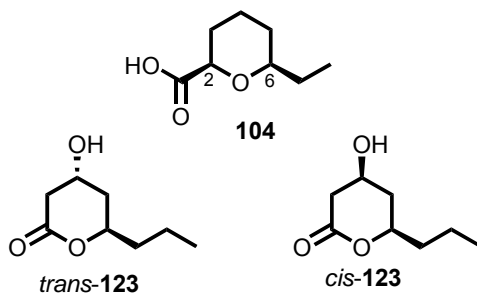
Um segundo objetivo deste trabalho visa a síntese racêmica dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona **123** para a elucidação inequívoca da estrutura da substância bioativa isolada do extrato de *Vitex cymosa*.

Constitui também objetivo deste trabalho de tese, uma vez confirmada a estrutura do produto natural como a da lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona **123**, sintetizar estereosseletivamente as lactonas (+)-e (-) *cis* e *trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.

Devido à existência de três objetivos sintéticos distintos, os resultados obtidos nesta tese serão reletados em forma de três subprojetos:

- Subprojeto 1: Síntese dos ácidos (2*S*,6*S*)e (2*R*,6*R*)-6-etil-tetrahidropiranil-2-fórmico ,
- Subprojeto 2: Síntese da (+/-)-*cis* e *trans*- 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.

- Subprojeto 3: Estudos visando a síntese da (+) e (-)-*trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.



3-Subprojeto 1: Síntese dos ácidos (2S,6S) e (2R,6R)-6-etil-

tetraidropiranyl-2-fórmico.

3.1-Análise retrossintética

O sucesso do emprego da reação de ciclização de Prins na síntese racêmica do ácido (+/-)-**104**, com relação ao rendimento químico e diastereosseletividade (esquema 21, etapa b, página 28), levou-nos à elaboração de uma estratégia sintética para a obtenção enantiosseletiva de (+) e (-)-**104** baseada nesta mesma reação. Esta abordagem implica na utilização de álcoois homoalílicos enantiomericamente enriquecidos como substratos-chave para a reação de ciclização de Prins. Estes álcoois devem ser portadores de um grupo equivalente sintético que deverá dar origem à necessária função ácido carboxílico presente em **104**.

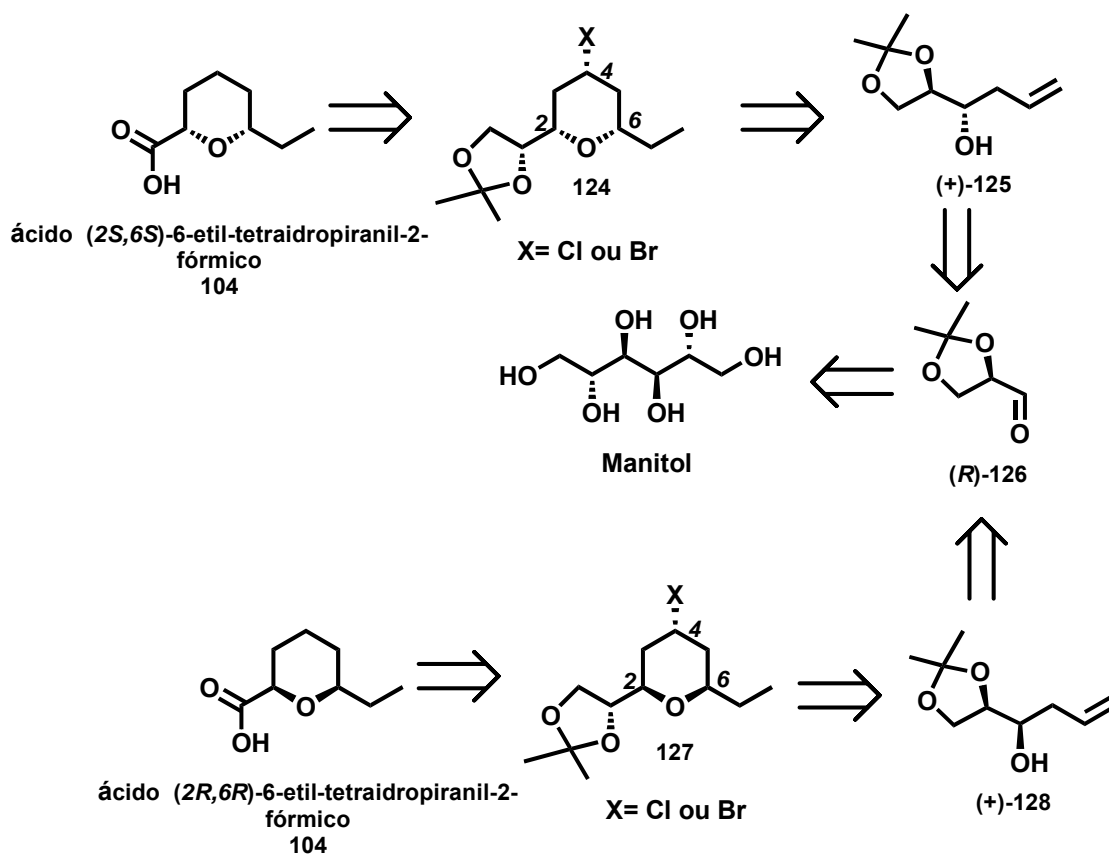
Com base nestas premissas, propomos a estratégia sintética presente na análise retrossintética contida no esquema 23. Nesta estratégia, o mesmo substrato quiral, o aldeído (*R*)-**126**, seria utilizado para a obtenção de ambos os enantiômeros do ácido **104**.

Segundo o esquema 23, os ácidos (2S,6S) e (2R,6R)-**104** serão preparados a partir das tetraidropiranas **124** e **127**, respectivamente, segundo a seqüência de reações: desalogenação, remoção do acetal⁸² seguida de clivagem oxidativa do diol.⁸³⁻⁸⁵ Estas deverão conduzir até o ácido carboxílico de interesse.⁸⁶

Os tetraidropiranos **124** e **127** seriam obtidos a partir da reação de ciclização de Prins entre propionaldeído e os álcoois homoalílicos (+)-**125** e (+)-**128**, respectivamente. Estes álcoois nunca haviam sido antes utilizados na reação

de ciclização de Prins. O álcool homoalílico (+)-125 seria resultado de uma alilação *anti*-diastereosseletiva do aldeído quiral (*R*)-2,3-O-isopropilideno-gliceraldeído (*R*)-126. Já o álcool *sin*-(+)-128 seria obtido também através da reação de alilação diastereosseletiva (seletiva para *sin*) do mesmo aldeído (*R*)-126. A metodologia escolhida para estas reações de alilação diastereosseletiva (*sin* e *anti*) foi a desenvolvida por Roush e colaboradores.⁸⁷⁻⁸⁹

Já o aldeído (*R*)-126 será preparado em duas etapas a partir do (+)-manitol via rota rotineiramente realizada em nosso laboratório.⁹⁰

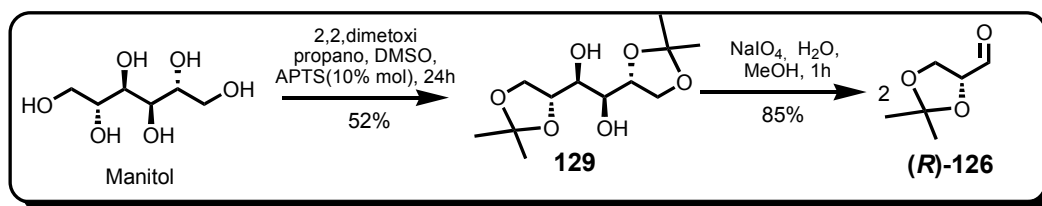


Esquema 23: Retrossíntese para os ácidos (2*R*,6*R*) e (2*S*,6*S*)-104

3.2-Resultados e discussão

3.2.1-Alilação diastereosseletiva do aldeído (R)-126.

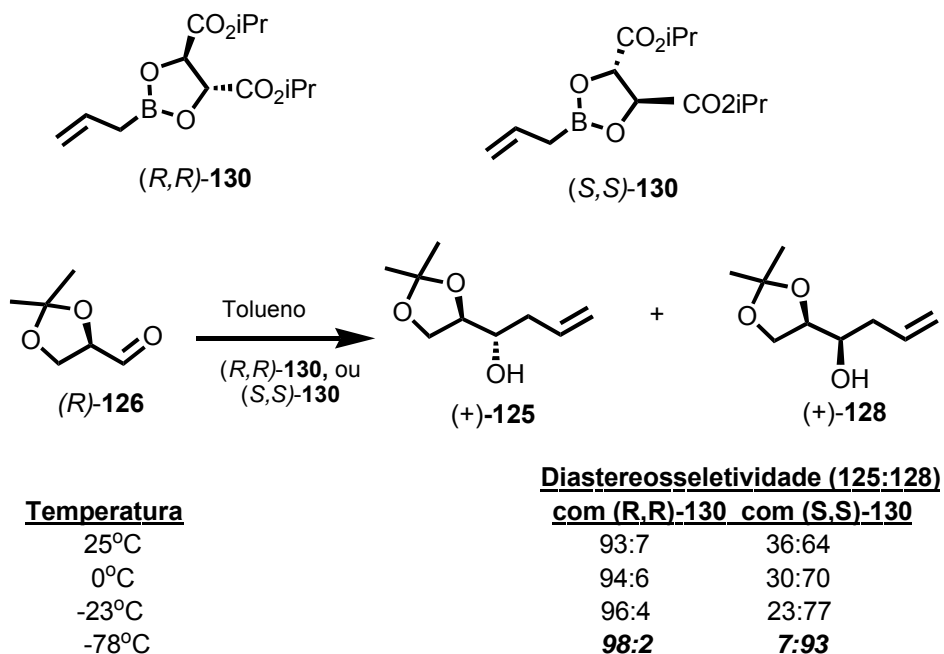
Iniciamos os estudos para a obtenção dos ácidos (2*R*,6*R*) e (2*S*,6*S*)-**104** utilizando o (+)-manitol como precursor do aldeído (R)-**126**. Assim, a proteção do (+)-manitol utilizando-se 2,2-dimetoxi-propano em dimetilsulfóxido (DMSO) catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico monoidratado (APTS) levou à formação seletiva de seu 1,2-5,6-*O*,*O*-isopropilideno acetal **129**. Este acetal **129** foi então submetido à clivagem oxidativa com metaperiodato de sódio, fornecendo o aldeído (R)-**126** em 44% de rendimento para as duas etapas, segundo o esquema 24.



Esquema 24: Obtenção do (R)- 2,3-*O*,*O*-isopropilidengliceraldeído- (126) a partir do (+)-manitol.

Com o aldeído (R)-**126** em mãos em quantidade de multigramas, iniciaram-se os estudos de sua alilação visando a obtenção dos álcoois homoalílicos (+)-**125** e (+)-**128** presentes no esquema 23, página 50. Como antecipado, a reação escolhida para a alilação em questão foi o protocolo desenvolvido por Roush e colaboradores, o qual envolve a utilização de alilboronatos derivados do éster isopropílico do ácido tartárico.^{87-89, 91-93} Este protocolo é utilizado freqüentemente na literatura⁹⁴⁻⁹⁹ para obtenção dos álcoois homoalílicos em questão com altos excessos diastereoisoméricos. A alilação do aldeído (R)-**126** derivado do (+)-manitol já foi realizada por Roush e colaboradores com a utilização do boronato (R,R)-**130**. Esta reação conduz a excessos diastereoisoméricos de 96% a favor do

diastereoisômero *anti*.⁸⁹ A utilização de (*S,S*)-**130** conduz, ainda com o aldeído (*R*)-**126**, a excessos diastereoisoméricos de 86% do diastereoisômero *sin* (+)-**128**, segundo sumarizado no esquema 25.



Esquema 25: Metodologia de Roush para a alilação diastereosseletiva do aldeído (*R*)-126**.**

A obtenção dos reagentes quirais (*R,R*) e (*S,S*)-**130** é realizada a partir da transesterificação do alilboronato de isopropila com o tartarato de isopropila.^{89, 92} O alilboronato de isopropila é por sua vez preparado a partir da alilação, mediada pelo reagente de alilgrignard, do borato de isopropila.^{87, 89, 92} Infelizmente a aquisição comercial do reagente de alilgrignard para a alilação de (*R*)-**126** através do protocolo apresentado no esquema 25 mostrou-se inviável em virtude das dificuldades encontradas com a sua importação.

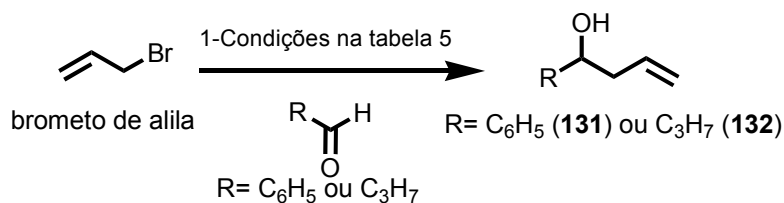
A impossibilidade da aquisição do reagente de alilgrignard a partir de fonte comercial obrigou-nos ao início dos estudos para a síntese dos ácidos (*2S,6S*) e (*2R,6R*)-**104** a partir da obtenção deste reagente organometálico. A síntese deste

reagente é fundamental para a execução do protocolo desenvolvido por Roush e colaboradores.

Durante os estudos de obtenção do reagente de alilgrignard, as reações de alilação do benzaldeído e butiraldeído foram escolhidas como reações-modelo. Estas reações-modelo têm como objetivo avaliar a eficiência da formação do reagente organometálico.

Os estudos para a obtenção do reagente de alilgrignard foram realizados seguindo-se alguns protocolos disponíveis na literatura.^{100, 101} A reprodução destes protocolos, seguida da adição de benzaldeído ou butiraldeído ao meio reacional (reações-modelo), resultou na obtenção dos produtos de alilação **131** e **132** em baixo rendimento químico, como evidenciam os dados da tabela 5. Estes resultados sugerem o baixo título do reagente organometálico.

Tabela 5: Resultados de obtenção do reagente de alilgrignard

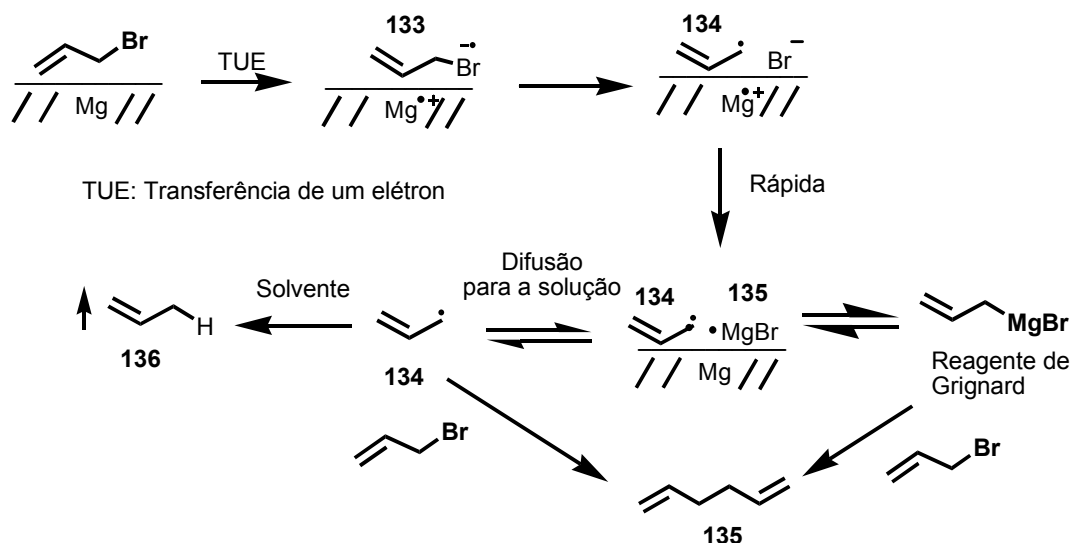


Entrada	Condições	Rendimento % 131/ 132
1	brometo de alila, THF, Mg	24/26
2	brometo de alila, Et ₂ O, Mg	15/28
3	brometo de alila, Et ₂ O, Mg, ultra-som, t.a.	20/22
4	brometo de alila, THF, Mg antraceno, refluxo	30/28

Os produtos da reação de alilação do benzaldeído e butiraldeído puderam ser observados através da análise dos espectros de Ressonância Magnética

Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C dos produtos **132** e **131** obtidos. Nestes espectros, é possível observar a presença do padrão característico do grupo alila com os sinais vinílicos (^1H) em 5,8, 5,1, 5,15 ppm e (^{13}C) 134,80 e 117,76 ppm para o produto **132**. O derivado **131** apresentou, por sua vez, estes sinais em (^1H) 5,72, 5,2 e 5,15 ppm (^{13}C) 117,80 e 134,36 ppm.

A dificuldade encontrada na obtenção do reagente de alilgrignard é descrita na literatura.¹⁰⁰⁻¹⁰² Segundo os estudos realizados, esta dificuldade está relacionada à natureza radicalar da reação de adição oxidativa do magnésio ao brometo de alila. O radical alílico **134**, que é formado quando há a reação do brometo de alila com o magnésio, difunde da superfície do metal para a solução, como ilustrado no esquema 26.



Esquema 26: Esquema mecanístico para a formação do reagente de alilgrignard a partir do brometo de alila e magnésio.

Em função da particular estabilidade¹⁰³ do radical alílico, ocorre em solução, reações colaterais como o acoplamento radicalar deste radical com outra molécula de brometo de alila fornecendo o 1,5 hexadieno **135**. Ainda que formado, o

reagente de alilgrignard pode também reagir com outra molécula de brometo de alila fornecendo também o dieno **135** (acoplamento de Wurtz). Estas reações colaterais implicam na diminuição do título do reagente organometálico.

Com a dificuldade de obtenção satisfatória do reagente de alilgrignard, e em decorrência, a impossibilidade da reprodução do protocolo de Roush com a utilização dos reagentes (*R,R*) e (*S,S*)-**130** na reação de alilação, optou-se por uma abordagem alternativa onde não haja a necessidade de obtenção deste organometálico para a alilação do aldeído (*R*)-**126**. A reação escolhida para este propósito foi a reação de Barbier.^{104, 105}

Ao contrário da reação de Grignard, na reação de Barbier, o organometálico é gerado *in situ* através da reação do brometo de alila com o metal, já na presença do eletrófilo (aldeído).

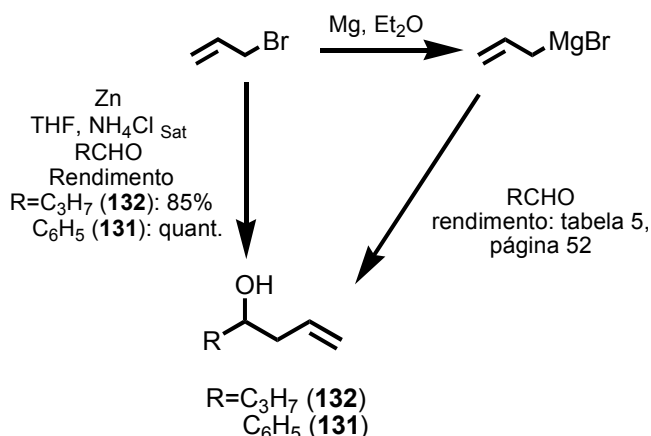
Este protocolo de alilação apresenta normalmente altos rendimentos, acompanhados de maior facilidade de execução quando comparada à reação dos organometálicos previamente formados, como no caso da reação de Grignard. Estas facilidades estão relacionadas principalmente à não necessidade da prévia ativação do metal e também de sua execução em fase aquosa (zinco, índio e estanho) o que dispensa a secagem de solvente e vidraria.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ Apesar destas vantagens, a reação de Barbier é uma reação que apresenta resultados inferiores à reação de alilação de Roush quando é realizada a reação de alilação de aldeídos quirais.

A alilação de aldeídos quirais, especialmente do aldeído (*R*)-**126**, através da reação de Barbier, resulta em excessos diastereoisoméricos moderados do diastereoisômero *anti*-(+)-**125**. Um exemplo importante é o estudo realizado por

Paquette e colaboradores com a utilização de índio metálico.¹⁰⁹ Neste caso, a alilação do aldeído (*R*)-**126** forneceu o produto *anti*-(+)-**125** com excesso diastereoisomérico (e.d.) de 60%. A utilização de estanho metálico utilizando-se também o aldeído (*R*)-**126** conduziu também a excessos diastereoisoméricos moderados de 50% também do diastereoisômero *anti*.¹¹⁰ Por outro lado, recentemente foi descrita por Yadav e colaboradores¹¹¹ a alilação do aldeído (*R*)-**126** através da reação de Barbier mediada por zinco metálico. Neste trabalho, os autores relataram a obtenção do álcool homoalílico (+)-**125** em 93% de rendimento e 92% de excesso diastereoisomérico do diastereoisômero *anti*. Este relato de Yadav e colaboradores justifica a utilização do protocolo de Barbier como alternativa para a obtenção diastereosseletiva do álcool (+)-**125**.

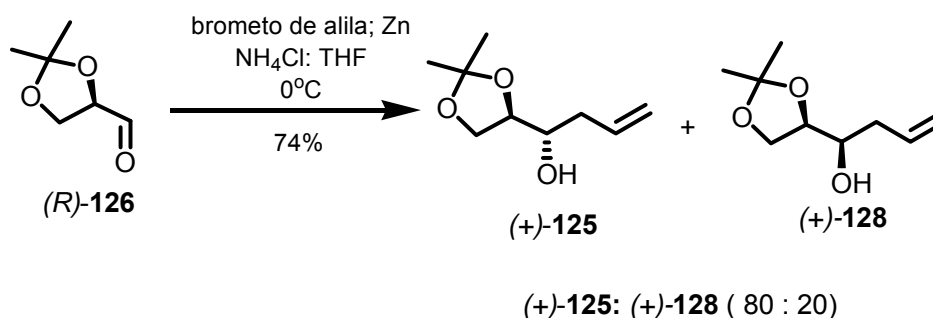
Inicialmente, a reação de Barbier mediada por zinco foi realizada na alilação do butiraldeído e benzaldeído, como reações-modelo. Esta reação de alilação gerou o álcool homoalílico **132**, derivado do butiraldeído, em 85% de rendimento após purificação por destilação em aparelhagem Kugelrohr. Já o produto **131**, oriundo da alilação do benzaldeído, foi obtido quantitativamente através deste protocolo, sem a necessidade de purificação posterior.

Os resultados comparativos relacionados às metodologias de Barbier e Grignard para a obtenção dos produtos oriundos da alilação do benzaldeído e butiraldeído (reações-modelo) encontram-se no esquema 27.



Esquema 27: Comparação dos resultados da metodologia de Grignard e de Barbier para a alilação do benzaldeído e butiraldeído.

O sucesso, em relação ao rendimento químico, da metodologia de alilação de Barbier do butiraldeído e benzaldeído conduziu diretamente à alilação do aldeído (*R*)-**126**. A reação de alilação do aldeído (*R*)-**126** com o protocolo de Barbier, utilizando-se zinco metálico como mediador da reação¹¹¹ à temperatura de 0°C, forneceu o álcool homoalílico (+)-**125** em rendimento de 74% após purificação cromatográfica, esquema 28.

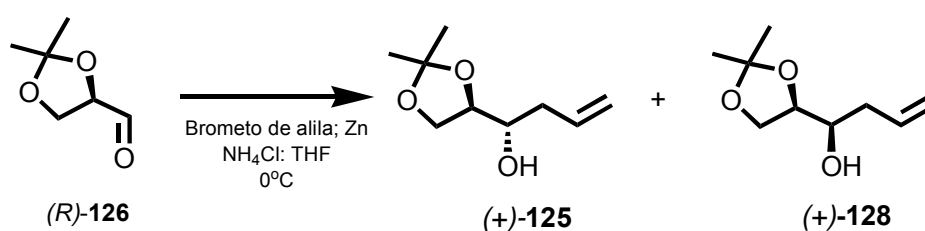


Esquema 28: Resultado da reação de alilação de Barbier de (R)-126 mediada por zinco.

A razão diastereoisomérica apresentada no esquema 28 foi calculada através da análise do espectro de RMN ¹³C e também por CG/EM. Estas análises, ao contrário do descrito por Yadav e colaboradores,¹¹¹ indicaram um excesso diastereoisomérico apenas moderado de 60% do diastereoisômero *anti*.

A identificação da estereoquímica relativa como *anti* para o diastereoisômero majoritário da reação presente no esquema 28 foi possível a partir da comparação dos dados dos espectros de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica obtida como produto da reação, com os dados da literatura^{89, 92} para cada distereoisômero separadamente. Estes dados estão presentes na tabela 6.

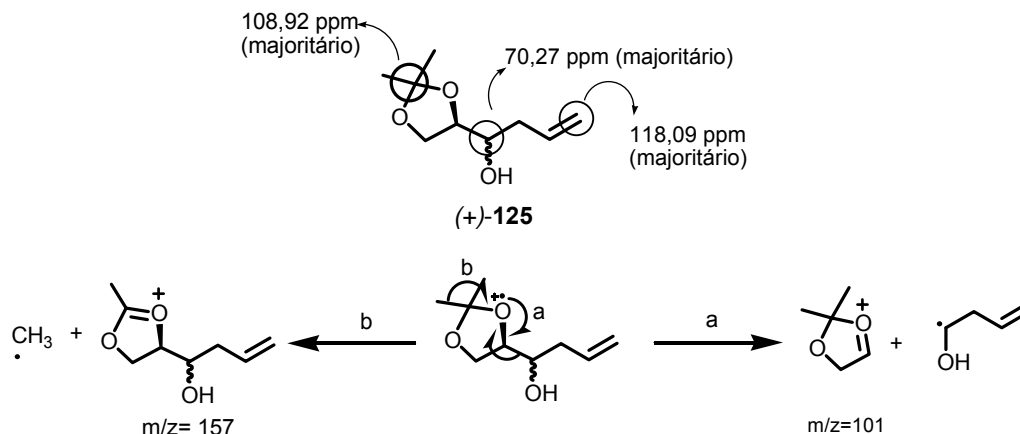
Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C para os diastereoisômeros (+)-125 e (+)-128.



Entrada	<i>sin</i>	<i>anti</i>	Mistura	
			Maj (125)	Min (128)
1	134,2	133,9	133,8	133,8
2	117,8	118,2	118,1	117,1
3	109,0	109,0	108,9	108,9
4	78,5	78,1	77,9	78,3
5	71,5	70,4	70,2	71,4
6	66,0	65,2	65,1	65,8
7	38,2	37,6	37,5	38,0
8	27,0	26,5	26,4	26,4
9	25,3	25,2	25,1	25,1

De modo semelhante aos álcoois homoalílicos **131** e **132**, o padrão espectroscópico do grupo alila pôde ser observado no espectro de RMN ^1H e ^{13}C de (+)-**125**, assim como a presença do carbono carbinólico. A análise do seu espectro de massas também indicou o sucesso da alilação do aldeído (*R*)-**126** pela presença de fragmentos de massa de $m/z=157$, referente à perda de radical

metila do anel dioxolana. A presença do fragmento de $m/z = 101$ refere-se ao anel dioxolana propriamente dito (esquema 29).



Esquema 29: Análise espectroscópica do produto de alilação do aldeído (*R*)-126.

Além da utilização de zinco metálico na reação de Barbier (sob condições aquosas e anidras) foram estudados também outros protocolos envolvendo o uso de outros sistemas metálicos constituídos de magnésio, amálgama de zinco-cobre (Zn-Cu) ou a combinação de zinco com iodeto cuproso. Estes estudos foram realizados com o intuito de avaliar se estes sistemas seriam capazes de aumentar a razão diastereoisomérica do álcool (+)-125. Os resultados obtidos com estes diferentes sistemas metálicos na reação de Barbier encontram-se resumidos na tabela 7 abaixo:

Tabela 7: Resultados referentes aos estudos de alilação de Barbier do aldeído (R)-126.

Entrada	Metal	Condições	Rendimento	<i>anti/sin</i>
1	Zn	THF, brometo de alila, NH ₄ Cl t.a	74%	80/20 ^{b,c}
2	Zn	THF, brometo de alila, NH ₄ Cl t.a ^a	70%	75/25 ^{b,c}
3	Zn	THF, brometo de alila, t.a	72%	80/20 ^c
4	Mg	THF, brometo de alila, t.a	58%	65/35 ^c
5	Zn/Cu	THF, brometo de alila, t.a.	50%	80/20 ^c
6	Zn/CuI	THF, brometo de alila, t.a.	62%	76/24 ^c
7	Zn	THF, brometo de alila, -78°C -0°C	60%	80/20 ^c

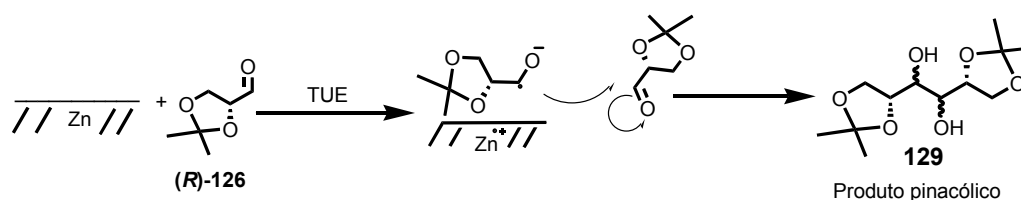
a-adição do zinco sobre o aldeído e brometo de alila, b-avaliado através de RMN ¹³C;
c-Avaliado através de CG/EM.

Além do protocolo usualmente empregado na reação de Barbier, a variante desenvolvida por Hanessian,^{112, 113} foi também empregada. Nesta variante, o zinco em pó é adicionado sobre uma solução do aldeído (R)-126 e do brometo de alila em um sistema de solventes constituído de tetraidrofurana e solução saturada de cloreto de amônio (1:5), ver experimentais, página 132. Esta variante mostrou-se ligeiramente inferior quanto ao excesso diastereoisomérico e rendimento químico (entradas 1 e 2, respectivamente).

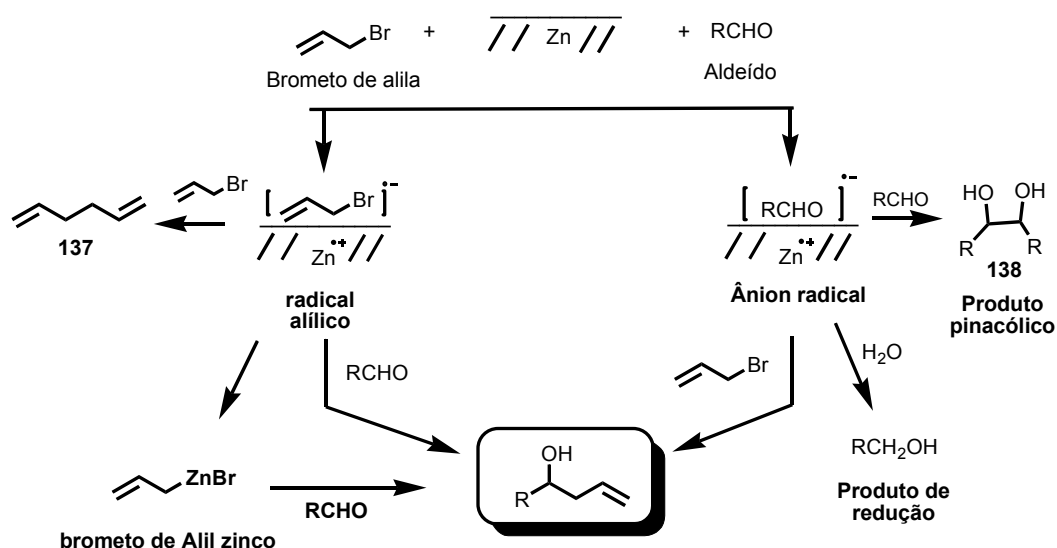
Em todos os casos, os resultados presentes na tabela 7 apontam para excessos diastereoisoméricos que vão de ruins (30%, entrada 4) a moderados (60%, entradas 1, 3, 5 e 7).

Em relação ao rendimento químico, a utilização de zinco tanto em sistemas aquosos quanto em sistemas anidros (utilizando-se apenas tetraidrofurana como solvente) apresenta bons rendimentos (entradas 1, 2 e 3). Ainda na tabela 7, a utilização de sistemas metálicos mais reativos que o zinco acarretam na queda do rendimento químico, entradas 4 a 7. Nestes casos, a queda do rendimento

químico é atribuída à maior reatividade dos metais utilizados, o que conduz à formação de subprodutos oriundos do acoplamento pinacólico do aldeído (*R*)-**126**, esquema 30. A formação destes produtos pinacólicos foi confirmada com a comparação da análise da mistura reacional bruta das reações presentes na tabela 7, com o intermediário **129** presente no esquema 24, através da análise do tempo de retenção e padrão de fragmentação na técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM).



O mecanismo proposto na literatura para a reação de Barbier vem a ser ainda controverso.^{105, 114} Um esquema geral que venha a contribuir para a racionalização os dados presentes na tabela 7 encontra-se a seguir.



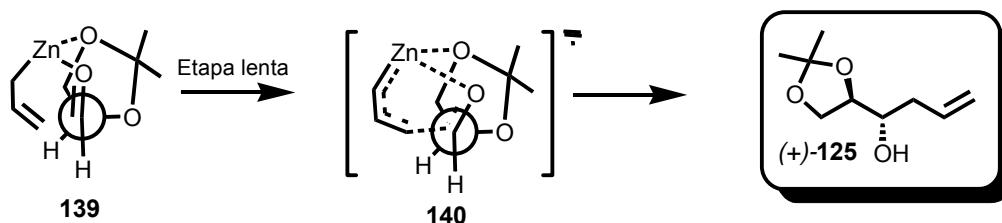
Segundo o esquema 31, o mecanismo da reação de Barbier pode ocorrer através de um mecanismo com a formação do intermediário organometálico (exemplificado através da formação do brometo de alilzinco), ou através de um acoplamento radicalar entre o ânion radical, produto da redução por um elétron do aldeído pelo metal, e do radical alílico. O intermediário de um mecanismo radicalar é dependente do potencial de redução do aldeído, do haleto de alquila e do metal em questão.¹¹⁴ Esta dependência é observada nos resultados apresentados na tabela 7 onde sistemas metálicos mais redutores que o zinco, tais como magnésio e amálgama Zn/Cu (entradas 4 e 5, respectivamente) apresentam um decréscimo do rendimento químico, associado a um aumento na proporção (CG/EM) do produto oriundo do acoplamento pinacólico **129**.

Deve-se ressaltar ainda, que a presença do meio aquoso, característico da reação de Barbier, não descarta a possibilidade de um mecanismo intermediado pelo reagente organometálico. Sob as condições trifásicas da reação (brometo de alila, zinco e fase aquosa de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$), as partículas de zinco, localizadas principalmente na interface das fases aquosa e orgânica, são forçadas a interagir com o aldeído e brometo presentes na fase orgânica, em virtude da alta energia coesiva proporcionada pela fase aquosa. Neste contexto, o reagente organometálico encontra-se isolado das moléculas de água, e em íntimo contato com a superfície do metal.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Este fenômeno pode ser o responsável pela ausência de efeito de solvente observado nos resultados apresentados na tabela 7, especificamente nas entradas 1 e 3, onde ambos, rendimento químico e e.d., mantêm-se inalterados

quando há a troca de condições anidras (entrada 3) para solvente aquoso (entrada 1).

Apesar da incerteza do mecanismo referente à reação de Barbier, o modelo desenvolvido por Cram e colaboradores,¹¹⁸ para origem da distereosseletividade quando utiliza-se a reação de adição a aldeídos quirais α -oxigenados, tem sido rotineiramente utilizado na literatura.^{109, 112, 113, 119} Segundo este modelo, a quelatação do metal (zinco) com o oxigênio da função aldeído e o oxigênio adjacente (**139** esquema 32) favorece o ataque do organometálico pela face *Si* do aldeído quiral.^{120, 121}

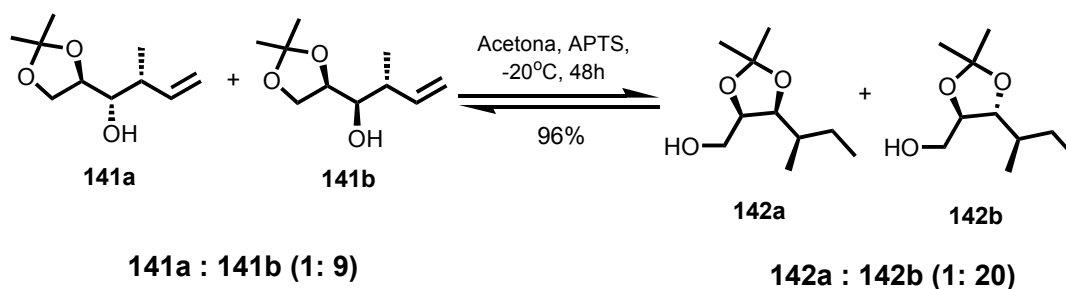


Esquema 32: Modelo de Cram quelado para a adição do brometo de alilzinco ao aldeído (*R*)-126.

Em resumo, a reação de Barbier apresentou bons resultados com relação ao rendimento químico para a obtenção do álcool (+)-**125**, (entradas 1, 2 e 3, tabela 7). Por outro lado, no que se refere ao excesso diastereoisomérico decorrente da reação de alilação, este protocolo mostrou-se insatisfatório, fornecendo e.d. apenas moderados.

Com a intenção de obter o álcool homoalílico (+)-**125** com um maior excesso diastereoisomérico e como consequência obter o ácido (*S,S*)-**104** de interesse com a maior pureza enantiomérica possível, a separação dos distereoisômeros (+)-**125** e (+)-**128** foi estudada.

Inicialmente, métodos cromatográficos não levaram à separação desejada, mesmo após diversas tentativas com diferentes eluentes e fases estacionárias (sílica e alumina). Neste ponto, visando ainda a separação dos diastereoisômeros, foi realizada uma pesquisa na literatura. Esta pesquisa revelou-nos o trabalho desenvolvido por Roush e colaboradores nos estudos relacionados à abordagem para a síntese da nargenicinina.¹²² Nestes estudos, os autores realizaram a migração seletiva dos acetais dos diastereoisômeros de **141** (**141a** e **141b**) referentes à reação de crotonilação do aldeído (*R*)-**126**,¹²² como pode ser observado no esquema 33.

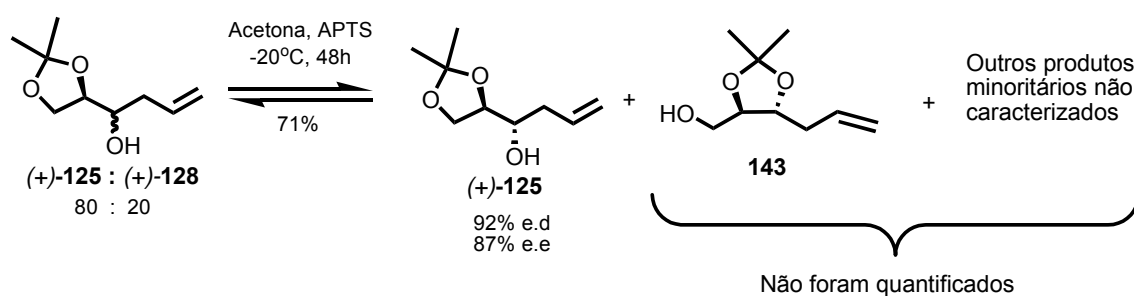


Esquema 33: Reação de migração de acetal para o produto da crotonilação diastereosseletiva de (*R*)-**126**.

No caso relatado, a migração ocorre preferencialmente para o diastereoisômero **141b**. Esta migração seletiva é possível em função de acetais derivados de 1,2-dióis de configuração relativa *syn* serem termodinamicamente mais estáveis que os *anti*.⁸² Esta reação foi então empregada à mistura diastereoisomérica de (+)-**125** e (+)-**128**.

A mistura diastereoisomérica oriunda da alilação de (*R*)-**126** quando submetidos à reação de migração seletiva do acetal na presença de ácido *p*-toluenosulfônico (5% mol) em acetona a -20°C por 48h forneceu dois produtos principais (CCF), segundo o esquema 34. Os produtos (+)-**125** e **143**

apresentaram comportamento cromatográfico distinto, sendo então separados por cromatografia em coluna de gel de sílica. O diastereoisômero *anti*-(+)-**125** foi assim recuperado em 71% de rendimento (máximo teórico 80%), apresentando agora um excesso diastereoisomérico de 92%, calculado segundo análise de seu espectro de RMN ¹³C, e um excesso enantiomérico de 87% ($[\alpha]_D^{20} = 15,0$ literatura $[\alpha]_D^{20} = 16^{89,92}$), esquema 34.



Esquema 34: Separação dos diastereoisômeros (+)-125** e (+)-**128**.**

Apesar da obtenção eficiente de (+)-**125** a partir desta reação de migração seletiva do acetal, a análise cromatográfica e espectroscópica da fração eluída correspondente ao produto minoritário **143** no esquema 34, mostrou a presença de 4 diferentes produtos isoméricos, os quais não foram caracterizados. Por outro lado, o padrão de fragmentação destes isômeros indica que o produto **143** vem a ser o majoritário nesta fração, visto que foi identificada a presença do fragmento $M^+ - 31$ em seu espectro de massas.

O rendimento global para a obtenção de (+)-**125** em 92% e.d. para as etapas alilação e transacetalização foi de 52%.

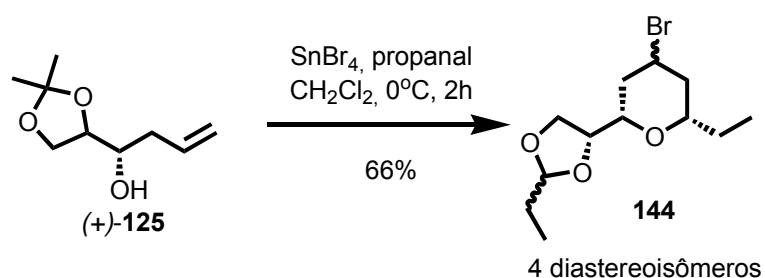
3. 2. 2-Ciclização de Prins

Tendo-se em mãos o substrato homoalílico (+)-**125** com alto excesso diastereoisomérico e enantiomérico, realizou-se, então, a próxima etapa para a

obtenção do ácido (2S,6S)-**104** com a reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico (+)-**125** e o propionaldeído.

O ácido de Lewis escolhido para realizar a reação de ciclização de Prins foi o brometo de estanho IV. A escolha deste ácido foi baseada na facilidade de remoção do átomo de bromo do produto da reação. A desalogenação do produto da ciclização de Prins está prevista na estratégia sintética presente no esquema 23. Outra vantagem da utilização deste ácido de Lewis baseia-se no relato de Rychnovsky e colaboradores onde, segundo os autores, a utilização deste ácido de Lewis minimiza o processo de racemização do álcool homoalílico durante o curso da reação de ciclização de Prins.^{12, 17}

A reação do álcool homoalílico (+)-**125** com propionaldeído, em diclorometano, na presença de brometo de estanho IV, à temperatura de 0°C, implicou no consumo completo da matéria-prima (+)-**125** em 2 horas de reação com a concomitante formação da mistura diastereoisomérica **144** em 66% de rendimento segundo o esquema 35.



Esquema 35: Resultado da reação de ciclização de Prins entre (+)-**125** e propionaldeído.

Os quatro diastereoisômeros da mistura diastereoisomérica **144**, são resultados da presença de epímeros no metino acetálico, resultado da transacetalização do anel dioxolana originalmente presente em **125** com o

propionildeído presente em excesso no meio reacional, e também da baixa seletividade equatorial/axial do ataque do íon brometo ao cátion tetraidropirânico intermediário.

A análise espectroscópica e cromatográfica que sugere a estrutura do produto da ciclização de Prins como sendo a mistura diastereoisomérica **144** teve início com a observação da presença de 4 picos diferentes, com espectro de massas muito semelhantes, segundo análise de CG/EM. O cromatograma em fase gasosa desta análise está reproduzido na figura 11.

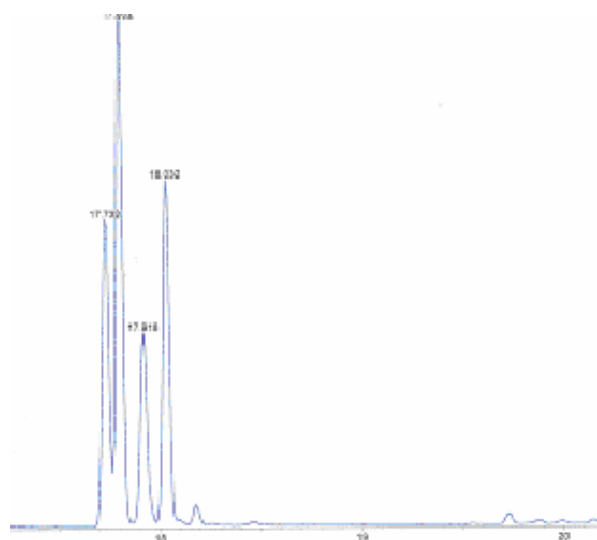
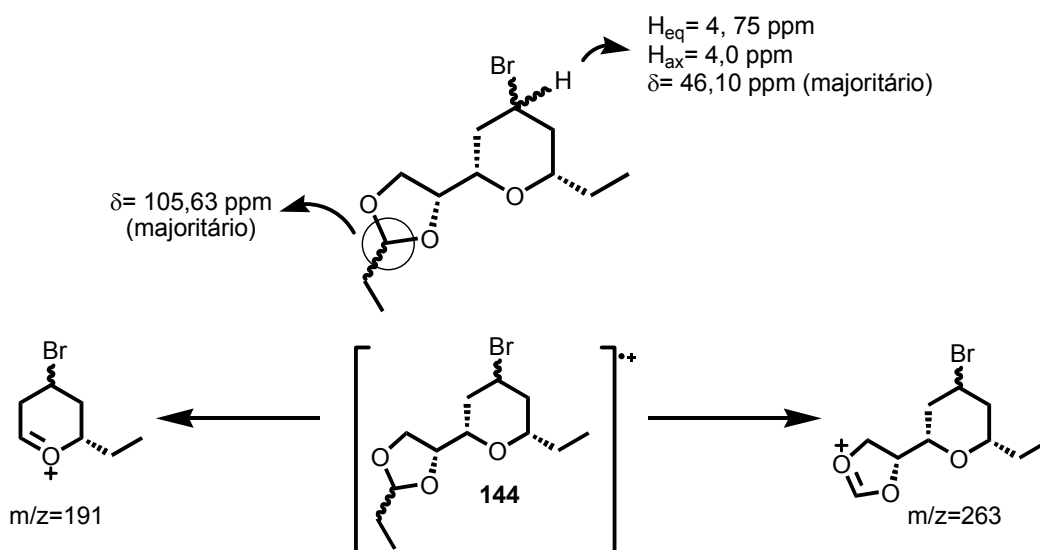


Figura 11: Cromatograma em fase gasosa resultado da reação de ciclização de Prins entre (+)-125 e propanal.

Os espectros de massas referentes a cada um dos picos presentes no cromatograma da figura 11 diferem-se apenas nas intensidades relativas dos fragmentos, indicando tratarem-se de isômeros. Estes espectros de massas demonstraram a presença de um átomo de bromo em todos estes isômeros com a presença de íons de massa $M^+ + 2$. Foram também observados fragmentos com massa referente à perda do radical etila ($m/z=263$), em todos os isômeros.

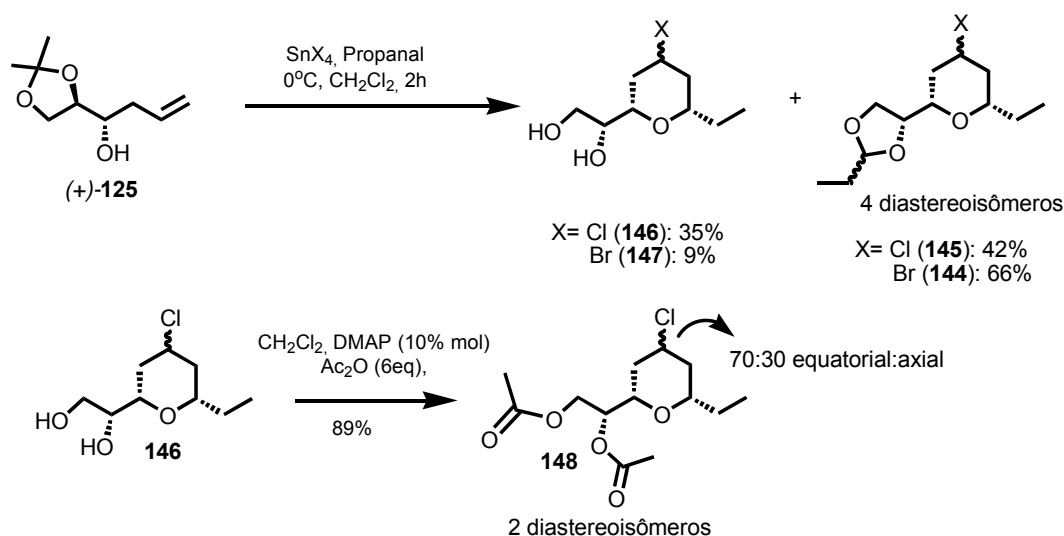
A presença destes 4 isômeros pôde ser também observada na análise espectroscópica através de RMN ^1H e ^{13}C . Nestes espectros, destacam-se os dois tripletos observados em 4,85 ppm no espectro de RMN de ^1H sugerindo a presença do metino acetálico de **144**. Este metino também é observado no espectro de RMN ^{13}C em 105 ppm. Os epímeros referentes ao átomo de bromo presentes em C₄ dos diastereoisômeros **144** são sugeridos a partir da presença do quinteto presente em 4,75 ppm no espectro de RMN ^1H . Estes dados encontram-se resumidos no esquema 36.



Esquema 36: Evidências espectroscópicas para a formação de 144.

Esta mesma reação de ciclização de Prins entre (+)-**125** e propionaldeído foi também realizada com cloreto de estanho IV. A substituição do brometo de estanho IV pelo cloreto de estanho IV forneceu também 4 diastereoisômeros (**145**) em rendimento de 42%, acompanhado de 35% do produto **146**, facilmente separado por cromatografia. A determinação estrutural de **146** pôde ser realizada a partir de sua peracetilação com anidrido acético/DMAP em diclorometano gerando o diacetato **148** em 89% de rendimento, segundo esquema 37.

A análise espectroscópica do produto peracetilado **148** sugere este como sendo o diacetato do diol **146**. Como este diol **146** foi obtido em rendimento de 35%, o rendimento total para a reação de ciclização de Prins com cloreto de estanho IV foi de 77%. Os resultados comparativos da reação de ciclização de Prins com brometo e cloreto de estanho IV estão resumidos no esquema 37.

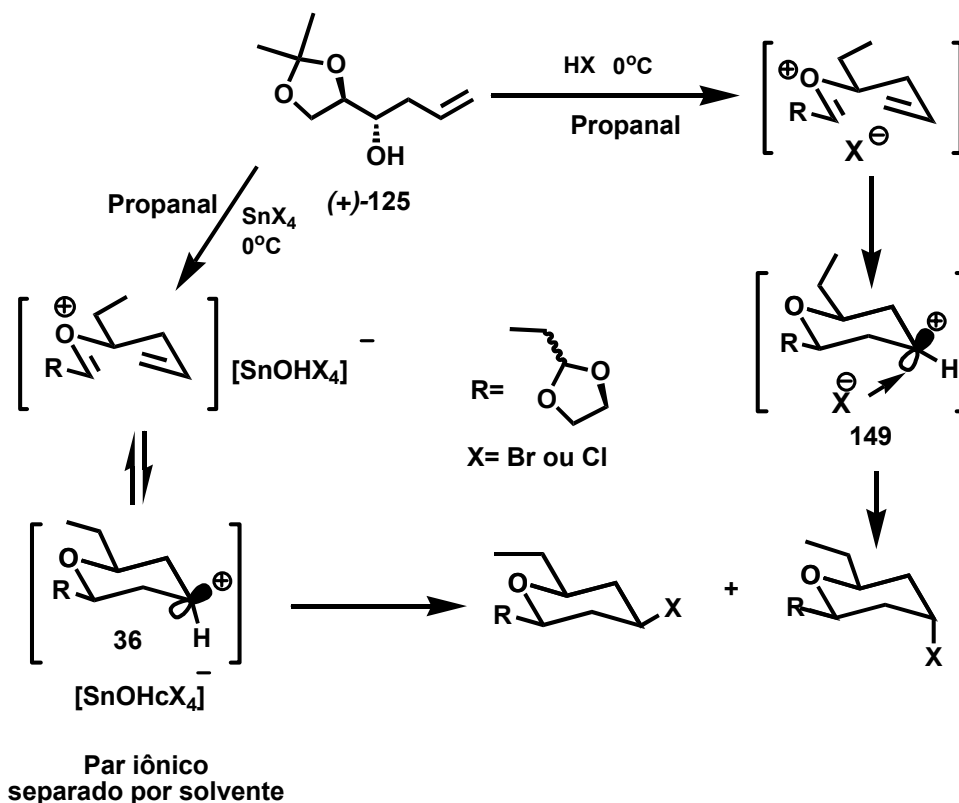


Esquema 37: Resultado comparativo da utilização de brometo e cloreto de estanho IV na reação de ciclização de Prins do propanal com o álcool (+)-125.

A reprodução dos protocolos das reações de ciclização de Prins presentes no esquema 37 revelou que a estereosseleção na adição do átomo de cloro ou de bromo na posição axial/equatorial do cátion tetraidropirânico não é reproduzível. Esta observação levantou a hipótese de que esta baixa diastereosseletividade em C_4 poderia ser produto da participação dos respectivos ácidos minerais, ácidos clorídrico e bromídrico, presentes como contaminantes dos ácidos de Lewis cloreto e brometo de estanho IV, respectivamente.

A adaptação do esquema mecanístico presente na página 9 para o presente caso, mostra que a participação de ácidos minerais nesta reação

acarreta na formação do par iônico íntimo **149** onde o haleto é o contra-íon, esquema 38.

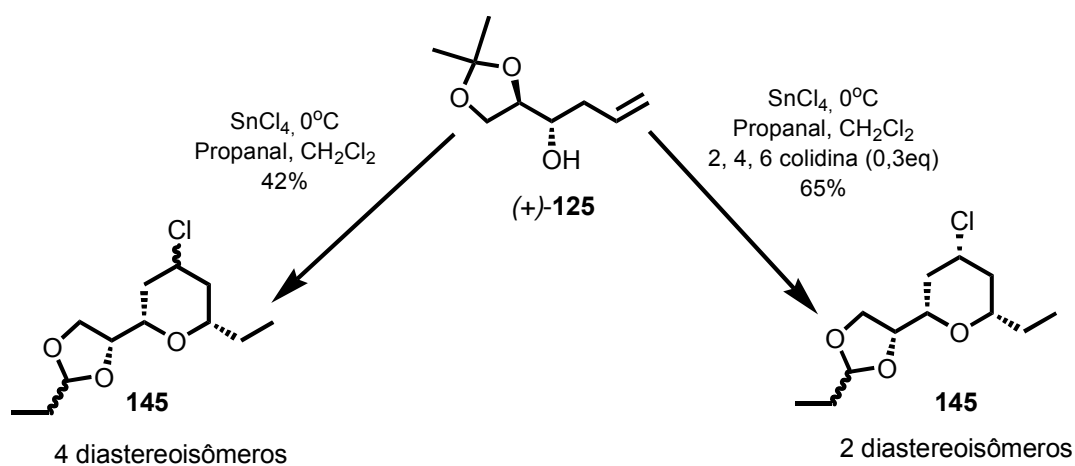


Esquema 38: Modelo para participação de ácidos minerais na queda da diastereosseletividade em C₄ através do modelo de Rychnovsky.

Como sugerido anteriormente,¹¹ este tipo de par iônico leva ao ataque do haleto pela posição axial do cátion tetraidropirânico. De fato, a diastereosseletividade na incorporação do átomo de halogênio durante a ciclização de Prins é moderada (2:1 equatorial:axial)¹¹ quando é utilizado ácido bromídrico.

Visando confirmar esta hipótese de participação dos ácidos clorídricos e bromídricos no resultado da reação de ciclização de Prins, foi adicionado 2,4,6 colidina à reação de (+)-**125** com propanal e cloreto de estanho IV. A colidina serviria para neutralizar o ácido mineral presente. A análise espectroscópica do

produto desta reação mostra de fato a supressão da adição do átomo de halogênio na posição axial, pois não foi detectado o quinteto em 4,75 ppm referente à presença do átomo de cloro na posição axial, através da análise de RMN de ^1H . O espectro de ^{13}C também indica a presença de apenas dois diastereoisômeros de **145**. Estes resultados encontram-se no esquema 39. Neste esquema pode ser também observado o aumento de rendimento químico de obtenção do tetraidropirano **145** na presença de 2,4,6-colidina.



Esquema 39: Resultado da adição de 2,4,6 colidina à reação de ciclização de Prins com cloreto de estanho IV.

O resultado presente no esquema 39 é de extrema importância na compreensão do comportamento do álcool **(+)-125** na reação de ciclização de Prins, onde é possível o controle total (>95% RMN ^{13}C) na formação dos centros estereogênicos em C_2 e C_4 do esqueleto tetraidropirânico de **145** e **144**.

Dando continuidade à síntese do ácido **(2S,6S)-104**, a mistura diastereoisomérica de **144**, presente no esquema 35 da página 66, foi utilizada na seqüência sintética em função de facilidade de remoção do átomo de bromo.

Assim, a mistura diastereoisomérica **144** foi submetida à reação de desalogenação com boridreto de sódio como agente redutor e o dimetilsulfóxido

como solvente, obtendo-se o produto desalogenado **150** em 88% de rendimento, esquema 40. Como esperado, esta reação fornece apenas 2 diastereoisômeros em função da destruição de um centro estereogênico presente no substrato **144**. Estes diastereoisômeros podem ser observados no cromatograma em fase gasosa reproduzido na figura 12.

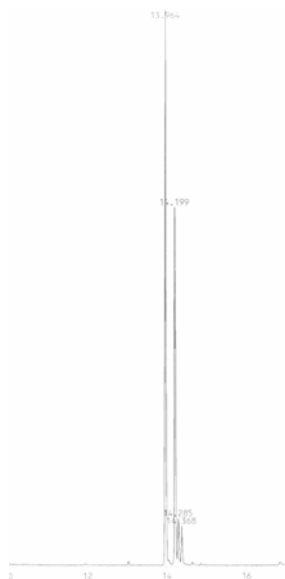
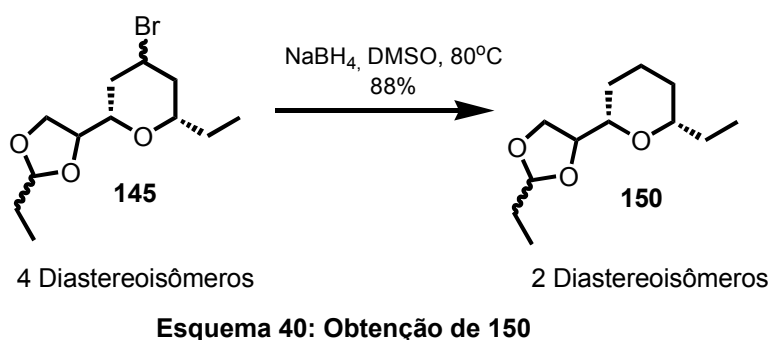
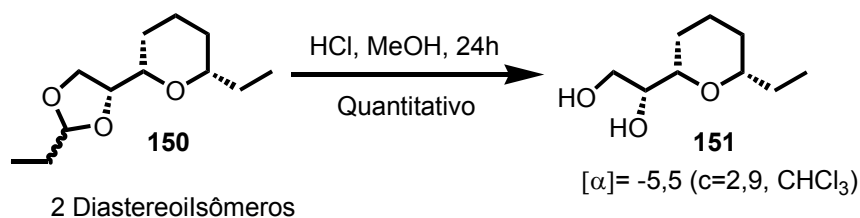


Figura 12: Cromatograma em fase gasosa de 150

Os dados espectroscópicos do produto da reação de desalogenação sugerem a remoção do átomo de bromo, com a ausência do sinal quártuplo em 4,75 ppm em seu espectro de RMN de ¹H. O padrão de fragmentação de seu espectro de massas demonstra também a perda do átomo de halogênio, com a

ausência dos fragmentos correspondentes a $M^+ + 2$. Estas observações apontam para o sucesso da reação de desalgenação.

Seguindo-se a rota sintética prevista no esquema retrosintético, o acetal presente em **150** foi removido quantitativamente na presença de HCl (10% mol) e metanol após 24h de reação à temperatura ambiente, esquema 41. Após a desacetalação e purificação cromatográfica em gel de sílica, foi observada apenas a presença de um diastereoisômero de **151** na análise de RMN ^{13}C . A análise de CG/EM revelou um excesso diastereoisomérico de 96%, figura 13.



Esquema 41: Obtenção de **151**

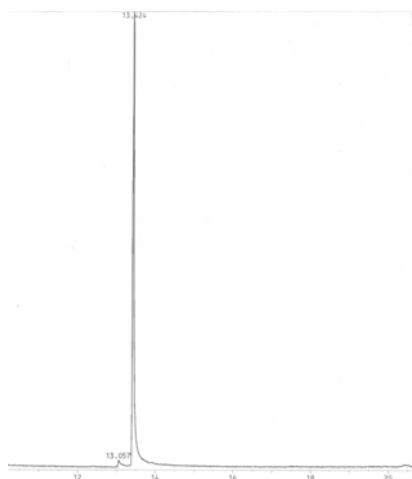
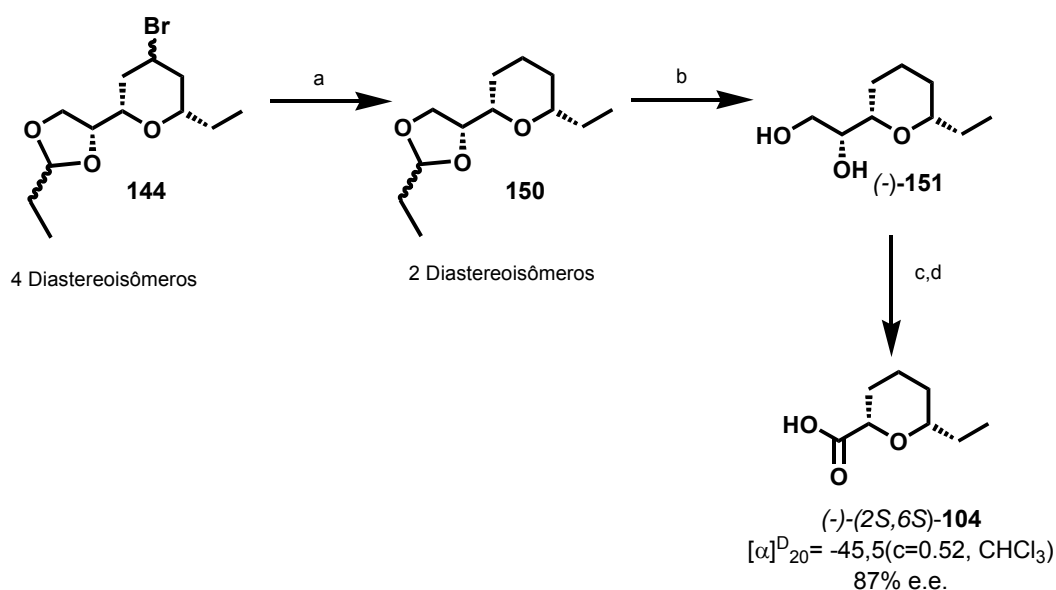


Figura 13: Cromatograma em fase gasosa de **151**.

O diol **151** foi submetido à clivagem oxidativa com periodato de sódio, seguida da oxidação do aldeído resultante ao ácido (2*S*,6*S*)-**104** com clorito de sódio/peróxido de hidrogênio em 92% de rendimento a partir de **151**.⁸⁶ Após

purificação cromatográfica, esta estratégia forneceu o ácido (-)-(S,S)-**104** em 42% de rendimento global partindo-se do aldeído (R)-**126**.

Segundo análise de cromatografia em fase gasosa em coluna com fase estacionária quiral, o excesso enantiomérico obtido do ácido (-)-(S,S)-**104** foi de 87%. É importante ressaltar que este excesso enantiomérico é idêntico ao do álcool homoalílico (+)-**125**, o que comprova que tanto a reação de Prins quanto a seqüência sintética, preservaram a identidade stereoquímica do álcool homoalílico (+)-**125** durante a execução de todas as etapas da síntese. Estes resultados estão resumidos no esquema a seguir:



a- NaBH₄, DMSO, 80°C, 88%; b-HCl (10% mol), MeOH, t.a., 24h, Quantitativo; c-MeOH, NaIO₄, d-NaClO₂, MeCN, H₂O₂, 1h, 92% (duas etapas).

Esquema 42: Esquema geral para a obtenção do ácido (2S,6S)-104

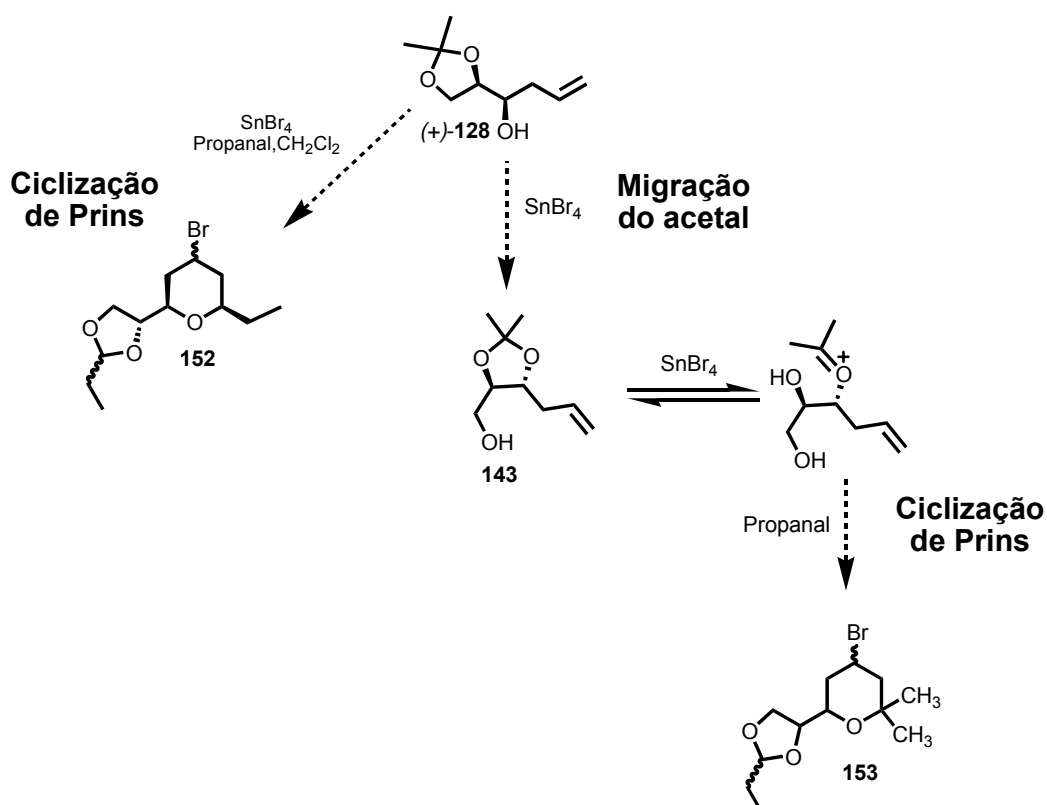
A stereoquímica relativa entre os carbonos C₂ e C₆ como *cis* pôde ser confirmada através da comparação do espectro de RMN ¹H e ¹³C obtidos para o produto (-)-(S,S)-**104** em questão, e o espectro anteriormente obtido para o racemato.^{15, 61} Deve-se ressaltar que a comparação espectroscópica foi realizada

em alta diluição no intuito de evitar distorções referentes à formação de homo e heterodímeros do ácido (-)-(2S,6S)-**104**.¹²²⁻¹²³

3.2.3- A síntese do ácido (2R, 6R)-6-etil-tetrahidropiranyl-2-fórmico (+)-104.

Como relatado na página 52, a dificuldade de obtenção do reagente de alilgrignard impossibilitou a execução do protocolo de alilação de Roush,^{87, 89, 92} implicando na utilização, como alternativa, da reação de Barbier para a obtenção de (+)-**125**.

A utilização da reação de Barbier compromete a obtenção do álcool homoalílico *sin*-(+)-**128** e a conseqüente obtenção do ácido (2R,6R)-**104**, segundo o esquema retrosintético 23 na página 50, visto que não há, até o momento, relato na literatura de alilações *sin* diastereosseletivas do aldeído (R)-**126** através da reação de Barbier. Somando-se a esta dificuldade, está a facilidade de migração seletiva do acetal de (+)-**128** observada durante a síntese do ácido (-)-(2S,6S)-**104**. Esta observação, relatada na página 65, sugere que este diastereoisômero, originalmente proposto como precursor do ácido (+)-(2R,6R)-**104**, poderá não ser apropriado para este fim, já que há a possibilidade de haver, nas condições da reação de ciclização de Prins, a migração do acetal, produzindo **143** que em seguida produziria o produto **153**, segundo o esquema 43.



Esquema 43: Possível participação da reação de migração do acetal concorrente à reação de ciclização de Prins para o álcool (+)-128.

No intuito de verificar o comportamento do álcool (+)-128 durante a reação de ciclização de Prins, a sua obtenção foi estudada a partir da inversão de configuração da hidroxila secundária presente em (+)-125.

3.2.3.1-Inversão de configuração de (+)-125.

Três abordagens diferentes foram vislumbradas para a inversão de configuração de (+)-125. A primeira consistiu na oxidação e redução diastereosseletiva¹²⁴ de (+)-125. A segunda na substituição nucleofílica do éster sulfônico derivado de (+)-125, e a terceira na reação de inversão de Mitsunobu.^{125,}

¹²⁶ Destas abordagens acreditamos que a mais vantajosa seja a abordagem de oxidação e redução diastereosseletiva, pois neste caso é possível a utilização,

como substrato, da mistura diastereoisomérica proveniente da alilação de Barbier de (*R*)-**126**, sem a necessidade de separação dos diastereoisômeros.

3.2.3.1.1-Oxidação e redução diastereosseletiva

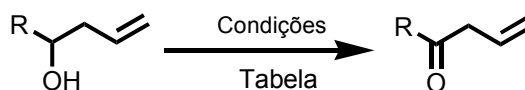
Na literatura moderna existe uma grande quantidade de metodologias para a oxidação de álcoois secundários às respectivas cetonas.¹²⁷ Cetonas, portadoras do anel dioxolana na posição adjacente à carbonila, são eficientemente obtidas com o reagente oxidante clorocromato de piridínio (PCC) em rendimentos que variam de bons a excelentes.¹²⁴ Especificamente o álcool homoalílico (+)-**125** nunca foi antes oxidado, e relatos na literatura indicam que sistemas homoalílicos podem sofrer reações colaterais com este agente oxidante. Estas reações colaterais, segundo os estudos independentes de Kumar e colaboradores e Servi e colaboradores,^{128, 129} abrangem a migração da dupla ligação, gerando um sistema carbonílico α,β -insaturado, e a oxidação da posição alílica. Estes relatos tornam o sucesso da oxidação de (+)-**125** com PCC incerto.

De fato, quando a oxidação mediada por PCC foi empregada ao álcool homoalílico (+)-**125**, a cetona **154** é obtida em rendimento de apenas 30%, sem o completo consumo da matéria-prima mesmo após 24h de reação à temperatura ambiente. A elevação da temperatura promoveu uma maior conversão, mas ainda sem levar ao completo consumo do material de partida. Nestes casos, traços do produto proveniente da migração da dupla ligação podem ser observados no espectro de RMN ¹H da cetona **154**, mesmo após sua purificação. A integridade

do sistema homoalílico no produto **154** é confirmada através das análises de seus espectros de RMN ^{13}C e ^1H .

Além do protocolo original com PCC,¹²⁴ outros protocolos com a incorporação de aditivos à reação, assim como a utilização de outros agentes oxidantes foram estudados e os resultados encontram-se na tabela 8.

Tabela 8: Resultados obtidos nos estudos de oxidação do álcool 125.



Entrada	R	Substrato	Produto	Condições	Rendimento
1	dioxolana	(+)- 125	154	PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 24h ¹²⁷	30%(50%) ^a
2	dioxolana	(+)- 125	154	PCC, 1,2-Dicloroetano P.M. 4 ^a , refluxo, 5h ¹³⁰	37%(45%) ^a
3	dioxolana	(+)- 125	154	PCC, CH_2Cl_2 , carbonato de cálcio, 5h ¹³¹	40%(55%) ^a
4	dioxolana	(+)- 125	154	PCC, 1,2-Dicloroetano, refluxo, 5h.	45%(57%) ^a
5	Ph	131	155	PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 2h ¹²⁷	79%
6	Ph	131	155	PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 5h ¹²⁷	45%
7	C_3H_7	132	156	PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 2h ¹²⁷	45%
8	dioxolana	(+)- 125	154	Swern, -60°C, 2h ¹³²	0%
9	Ph	131	155	Swern, -60°C, 2h ¹³²	87%
10	Ph	131	155	2-IBA, Oxone, MeCN, H_2O , 60°C., 6h ¹²⁷	79%
11	dioxolana	(+)- 125	154	2-IBA, Oxone, MeCN, H_2O , 60°C., 6h ¹²⁷	-

a- rendimento recalculado após a recuperação da matéria-prima residual após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica.

A incorporação de aditivos como peneira molecular, visando acelerar a oxidação, ou carbonato de cálcio no intuito de minimizar a migração da dupla ligação não causaram o efeito desejado (entradas 1-4).¹²⁷ Dos diferentes protocolos utilizados com PCC, o que apresentou melhor resultado foi a utilização de 1,2-dicloroetano como solvente sob condições de refluxo, entrada 4. Também com relação à tabela 8, a oxidação com PCC do álcool homoalílico **131**, derivado do benzaldeído, forneceu a cetona correspondente **155** após 2 horas de reação

em bom rendimento após purificação cromatográfica. A utilização de tempos reacionais mais longos na oxidação de **131** acarreta acentuada queda no rendimento químico de obtenção da cetona **155**, sendo que após 5h de reação esta cetona pode ser obtida em apenas 45% de rendimento, com um espectro de RMN ^1H do bruto reacional isolado bastante complexo, entrada 6. Esta observação indica que longos tempos reacionais implicam na decomposição do sistema homoalílico da cetona **155**. Estes resultados conduzem à conclusão de que a parcial migração da dupla ligação e o baixo rendimento observado para a oxidação de (+)-**125** com PCC vem a ser resultado do longo tempo reacional na presença do agente oxidante. Com relação à oxidação do álcool homoalílico **132**, o baixo rendimento na obtenção de **156** observado na tabela 8, entrada 7, pode ser atribuído ao baixo ponto de ebulição do produto. Deve-se ressaltar também que o álcool homoalílico **132** apresenta total conversão (CCF) em 2 horas de reação.

A utilização de outros agentes oxidantes também não foi capaz de conduzir à cetona **154** desejada. Ainda segundo a tabela 8, a reação empregando a metodologia desenvolvida por Swern¹³² e colaboradores (entradas 8 e 9) mostrou-se ineficiente na oxidação álcool (+)-**125**, entretanto a oxidação do álcool **131** derivado do benzaldeído foi realizada com sucesso em excelente rendimento. Resultado semelhante foi observado para a reação com IBX (gerado *in situ*) onde a oxidação de (+)-**125** conduziu à degradação do substrato. Sob as mesmas condições o álcool **131** foi oxidado em bom rendimento (entradas 10 e 11).

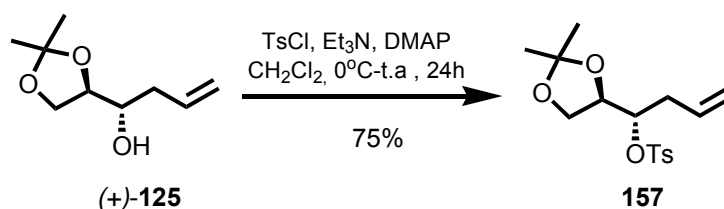
Estes resultados conduzem à conclusão de que a presença do sistema dioxolana ao diminuir, por razões estéricas, a nucleofilicidade da hidroxila presente

em (+)-**125** dificulta a sua oxidação. No caso da reação com PCC, reações colaterais no sistema homoalílico conduzem ao baixo rendimento e a baixa recuperação do material de partida observado nas entradas 1 a 4 da tabela 8.

3.2.3.1.2-Substituição nucleofílica

Com a dificuldade de oxidação da mistura diastereoisomérica de (+)-**125** devido à presença dos sistemas dioxolana e homoalílico, a inversão de configuração deste álcool foi também estudada através da substituição nucleofílica a partir de éster sulfônico derivado de (+)-**125**.

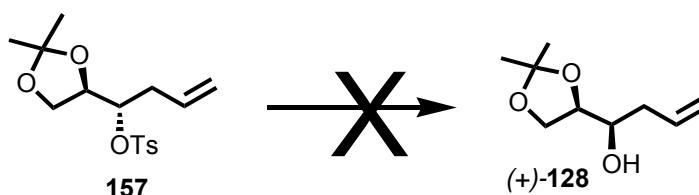
Inicialmente o sulfonato de metanosulfonila foi escolhido para este propósito. A formação do metanosulfonato correspondente, derivado de (+)-**125**, não foi possível apesar das várias condições empregadas. A ativação da hidroxila presente em (+)-**125** foi possível apenas com a utilização do cloreto de 4-toluenossulfonila. O éster sulfônico **157** foi obtido em 75% de rendimento, segundo o esquema 44.



Esquema 44: Formação do sulfonato 157.

Uma vez obtido o sulfonato **157**, iniciaram-se os estudos visando a obtenção de (+)-**128**. Os estudos da inversão de configuração do sulfonato **157** encontram-se na tabela 9. Nesta tabela pode ser observado que em nenhum protocolo empregado foi obtido sucesso na inversão de configuração de **157**.

Tabela 9: Protocolos utilizados na tentativa de inversão do tosilato **157**



Entrada	Condições	% de recuperação de 157
1	DMF, LiOH, t.a., 24h	84
2	DMF, LiOH, 50°C, 24h	-
3	DMF, LiOH, 50°C, 24h, HMPA (10% mol)	-
4	DMF, NaOH, t.a. 24h	80
5	DMF, NaOH, 50°C, 24h	-
6	DMF, KOH, t.a., 24h	75
7	DMF, KOH, 50°C, 24h	-
8	DMSO, LiOH, t.a., 24h	88
9	DMSO, LiOH, 50°C, 24h	-
10	DMF, AcONa, t.a. 24h	87
11	DMF, AcONa, 50°C. 24h	83
12	DMF, NaNO ₂ , t.a, 24h	80
13	DMF, NaNO ₂ , 50°C, 24h	77

Dos protocolos testados, a utilização de hidróxido de lítio, sódio ou potássio em N.N-dimetilformamida ou dimetilsulfóxido,^{133, 134} conduziram à degradação do sulfonato **157** quando realizada à temperatura de 50°C (entradas 2, 3, 5, 7 e 9). À temperaturas mais baixas, estes protocolos conduziram à recuperação do sulfonato **157** em bom rendimento (entradas 1, 4, 6 e 8). A utilização de nucleófilos mais fracos como acetato ou nitrito de sódio (entradas 10 a 13) implicaram na recuperação do sulfonato **157** tanto na temperatura ambiente como a 50°C.

A degradação de sulfonatos homoalílicos, quando submetidos à substituição nucleofílica, é relatada na literatura. Nestes casos, é observada a formação de subprodutos oriundos da eliminação do tosilato ou de substituição com a participação homoalílica apenas em casos onde o substrato homoalílico apresenta um esqueleto rígido e estericamente impedido.¹³³⁻¹³⁵

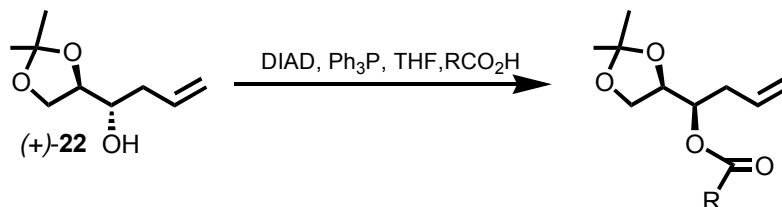
Em vista das dificuldades encontradas na estratégia de inversão de estereoquímica do sulfonato **157**, passamos a investigar a reação de inversão de configuração do álcool (+)-**125** através da reação de Mitsunobu.

3.2.3.1.3-A reação de Mitsunobu

A reação de Mitsunobu foi estudada através de diferentes protocolos utilizando-se ácido acético, ácido benzóico ou *p*-nitrobenzóico como componente ácido da reação. Os dados referentes a estas reações estão mostrados na tabela 10.^{125, 126, 136}

Segundo os dados presentes na tabela 10, apenas o ácido *p*-nitro-benzóico apresentou-se eficiente do ponto de vista de rendimento químico com o consumo total do material de partida após 24h de reação à temperatura ambiente.

Tabela 10: Resultados dos estudos da reação de Mitsunobu.



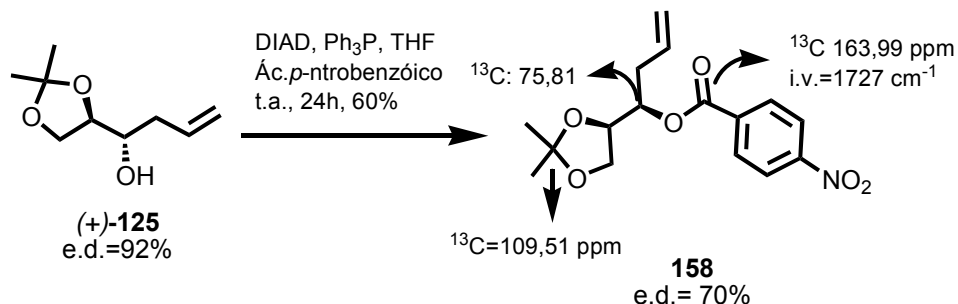
Entrada	Ácido (RCO ₂ H)	Rendimento
1	Ac. acético, t.a 24h.	0% ^a
2	Ac. benzóico, t.a., 24h.	22% ^a
3	Ac. <i>p</i> -nitro-benzóico, t.a, 24h	60% ^b

^aObtido por análise em CG/EM da mistura reacional bruta após 24h de reação.

^bRendimento do produto após isolamento e purificação cromatográfica em gel de sílica

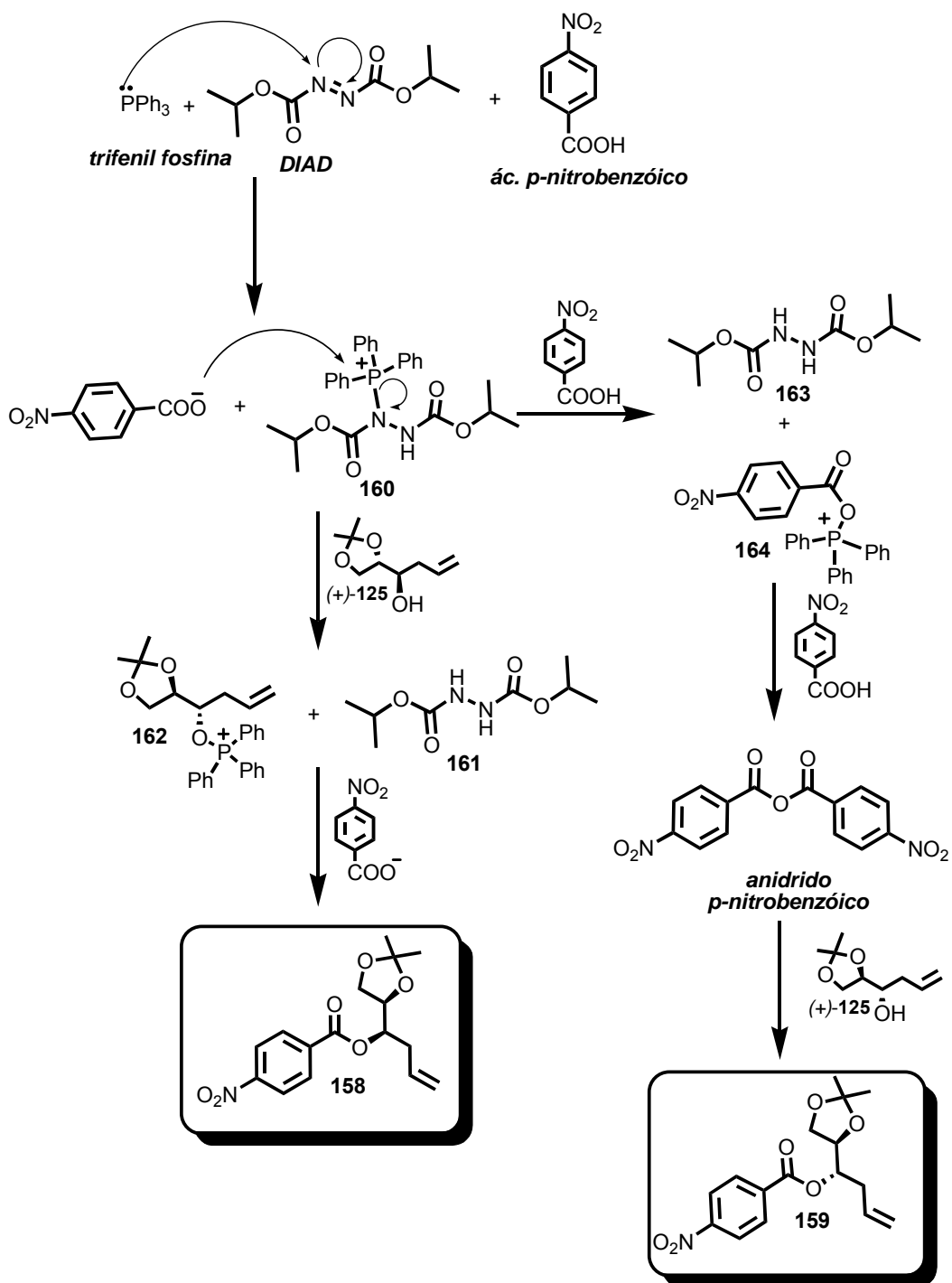
A análise espectroscópica do produto isolado após cromatografia em gel de sílica sugere como produto da reação o *p*-nitrobenzoato **158** derivado do álcool homoalílico (+)-**128**. Os sinais mais relevantes de RMN ¹³C estão destacados no esquema 45 e estão de acordo com seus dados disponíveis na literatura.¹³⁷ Estas mesmas análises espectroscópicas sugerem a formação de uma mistura de

diastereoisômeros do éster **158** na proporção de 85:15 com o diastereoisômero *sin*¹³⁷ sendo majoritário.



Esquema 45: Obtenção do éster **158 e o assinalamento dos principais dados espectroscópicos.**

Deve-se destacar no esquema 45 a queda do excesso diastereoisomérico observada na formação do éster **158**. Esta perda no excesso diastereoisomérico de 92% na matéria-prima para 70% no produto, deve estar relacionada à presença de anidrido *p*-nitrobenzóico formado durante a reação. Este anidrido foi detectado através da análise de alíquotas retiradas durante o curso da reação e analisadas através de CG/EM. No esquema 46 está a proposta de seqüência de eventos que conduzem à formação do anidrido em questão e também do éster **159** com manutenção da configuração.



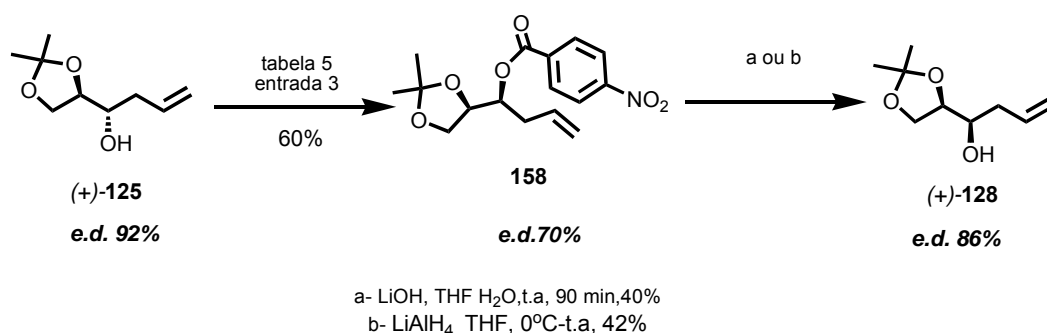
Esquema 46: Esquema mecanístico da formação do anidrido *p*-nitrobenzóico e do éster **159**.

Nesta proposta, a presença do anel dioxolana no álcool (+)-**125** promove, por razões estéricas, a diminuição da sua nucleofilicidade, possibilitando o

concorrente ataque do ácido *p*-nitrobenzóico ao intermediário **160**, a despeito da baixa nucleofilicidade do ânion *p*-nitrobenzoato. Este ataque conduz à ativação do ácido carboxílico e a conseqüente formação do anidrido *p*-nitrobenzóico. A reação do anidrido *p*-nitrobenzóico com o álcool (+)-**125** leva ao *p*-nitrobenzoato **159** com retenção de configuração. A manutenção de configuração de **159** pode ter também origem na reação direta entre o álcool (+)-**125** e o intermediário **164**.

Deve ser também comentado que, de forma semelhante à reação de Mitsunobu com o ácido *p*-nitrobenzóico, a análise por CG/EM do meio reacional da reação correspondente à entrada 2 da tabela 10 revelou a presença de anidrido benzóico.

A hidrólise da mistura diastereoisomérica dos ésteres **158** foi realizada com hidróxido de lítio em um sistema de solventes constituído de THF e água¹³⁷ (10:1). O resultado desta hidrólise forneceu o álcool (+)-**128** após purificação cromatográfica em apenas 40% de rendimento. Um protocolo constituído de alumínioidreto de lítio forneceu um rendimento químico de 42% na redução do éster **158**. Estes resultados estão no esquema 47.



Esquema 47: Esquema geral dos resultados de inversão de configuração de (+)-125 através da reação de Mitsunobu.

Este baixo rendimento nas reações de hidrólise e redução de **158** é inesperado. Esta queda de rendimento deve estar associada à instabilidade do éster **158** nas condições de hidrólise. Nesta reação, pode ser observada a formação de subprodutos minoritários (CCF), que contribuem para a diminuição do rendimento e introduzem a necessidade de purificação cromatográfica do produto de hidrólise.

Além disso, a facilidade de migração do acetal presente em (+)-**128** durante o processo de purificação cromatográfica contribui ainda mais para a queda do rendimento observado. Esta queda no rendimento pode ser observada no cromatograma em fase gasosa, do eluído da coluna de gel de sílica, após a purificação do produto da reação de hidrólise, figura 14. Nesta figura, o produto de migração do acetal pode ser observado, em tempo de retenção de 8,518 minutos. Este produto não é observado quando o bruto reacional da hidrólise é analisado através da mesma técnica.

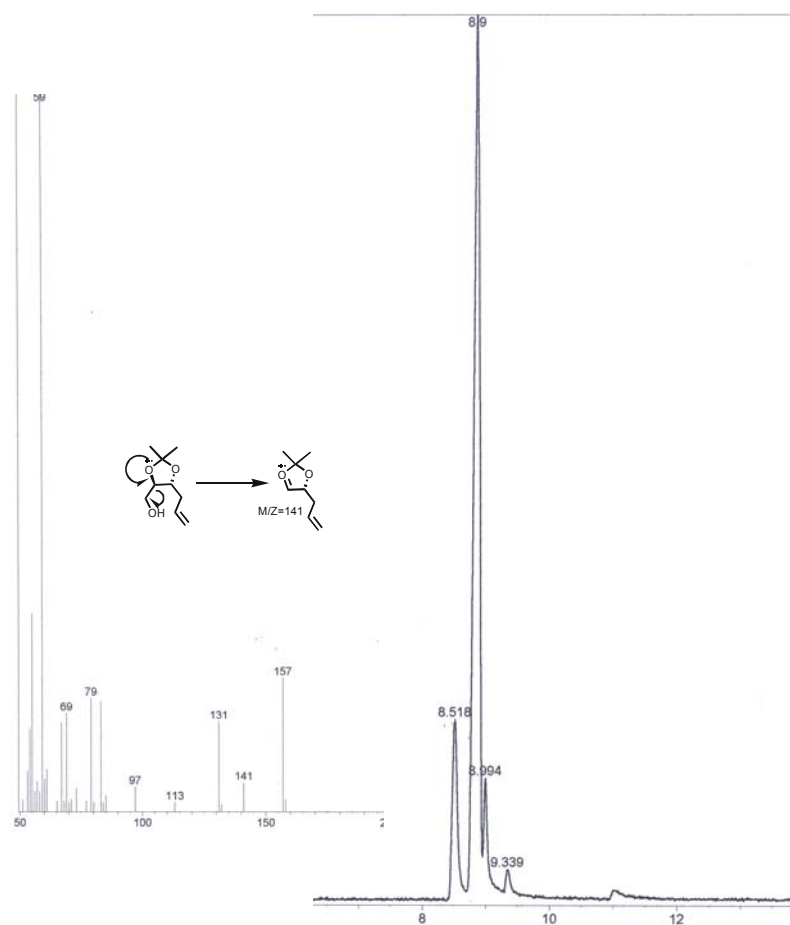


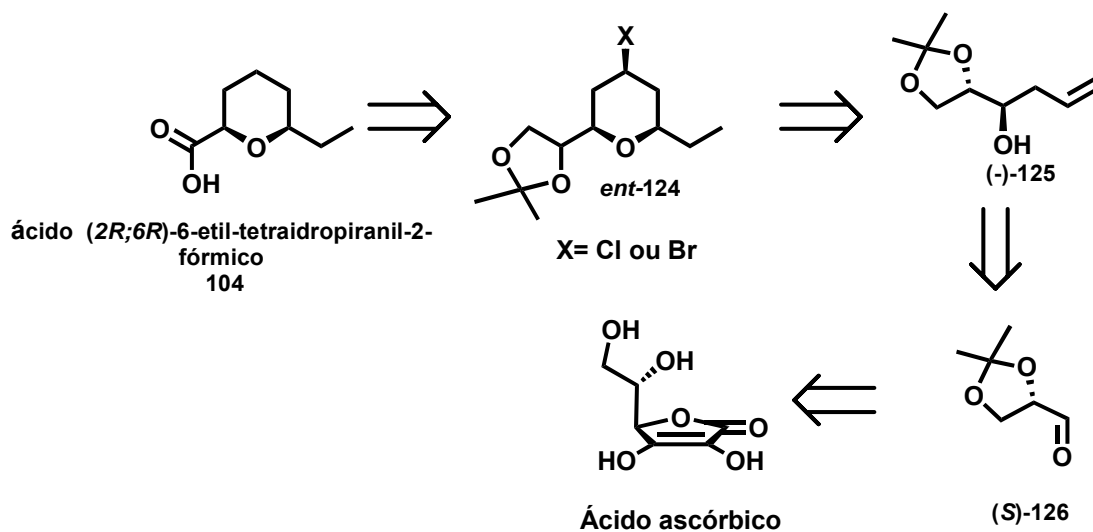
Figura 14: Cromatograma referente à mistura eluída da coluna cromatográfica na purificação da reação de hidrólise do éster 158. Tempo de retenção de 8,518: 143; 8,9: (+)-128; 8,994: (+)-125.

Em resumo, a reação de Mitsunobu fornece o álcool (+)-128 em apenas 24% de rendimento a partir de seu diastereoisômero (+)-125.

Os resultados referentes aos estudos de inversão de configuração do álcool homoalílico (+)-125 demonstram que a presença do anel dioxolana adjacente ao álcool secundário, associado à presença do sistema homoalílico, não conduzem à obtenção eficiente do álcool (+)-128. Por estas razões esta abordagem foi abandonada, e os estudos referentes à reação de ciclização de Prins do álcool homoalílico (+)-128 não foram realizados.

3.2.3.2-Alilação do aldeído (S)-126.

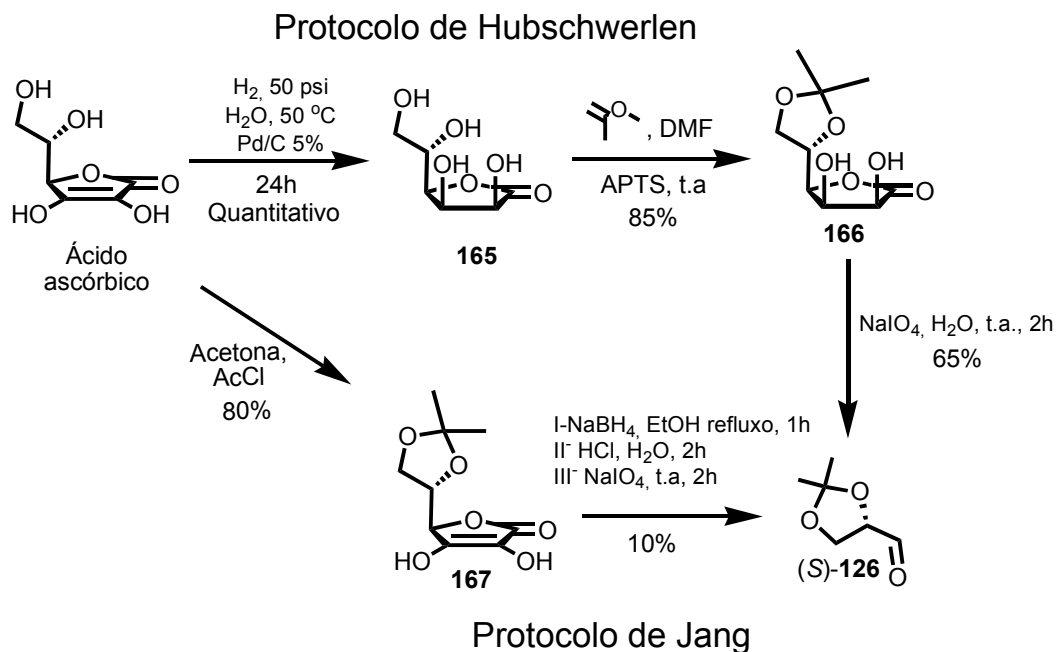
Na impossibilidade de obtenção eficiente do álcool (+)-**128**, a síntese do ácido (*R,R*)-**104** foi estudada a partir da obtenção do aldeído (S)-**126**, derivado do ácido ascórbico, como demonstrado no esquema retrosintético 48. Este esquema é análogo ao esquema 23



Esquema 48: Nova retrosíntese para o ácido (2*R*,6*R*)-**104** a partir do aldeído (S)-**126**.

A obtenção do aldeído (S)-**126** nunca foi realizada em nosso laboratório. Sua síntese foi então estudada segundo dois diferentes protocolos existentes na literatura, utilizando-se o ácido ascórbico como matéria-prima. O primeiro protocolo a ser estudado foi o desenvolvido por Hubschwerlen e colaboradores.¹³⁸ Seguindo este protocolo, o ácido ascórbico foi quantitativamente hidrogenado¹³⁷ sob aquecimento na presença de Pd/C 5%, gerando a lactona (+)-**165**,¹³⁸ esquema 49. A estrutura desta lactona foi confirmada através da comparação de seus dados espectroscópicos com os existentes na literatura.¹³⁸ A seguir, a lactona **165** teve o seu diol exocíclico protegido sob a forma do dimetil-acetal correspondente em excelente rendimento, utilizando-se 2-metoxi-propeno em N,N-

dimetilformamida. Por fim, o acetonídeo **166** foi clivado com periodato de sódio em 65% de rendimento, segundo o esquema 49. Este protocolo forneceu o aldeído desejado em um rendimento de 55% a partir do ácido ascórbico.



Esquema 49: Resultados para a obtenção do aldeído (S)-126.

O outro protocolo testado foi o desenvolvido por Jung e colaboradores.⁹⁰ Este protocolo encontra-se também no esquema 49, e envolve a proteção do ácido ascórbico utilizando acetona e cloreto de acetila (10% mol), fornecendo o derivado **167** em 80% de rendimento. Deve-se salientar que este derivado deve ser imediatamente utilizado em virtude da instabilidade do acetal mesmo quando armazenado sob refrigeração. Ainda segundo o recomendado na literatura, a redução do ácido, hidrólise do éster resultante e a clivagem do diol presente em **167** foram realizadas em um único balão reacional, e forneceram o aldeído em apenas 10% de rendimento. Esta reação, mesmo quando realizada com um

minucioso controle de pH utilizando-se um potenciômetro durante todo o curso da reação não implicou em significativo aumento do rendimento.

Do ponto de vista estereoquímico, a metodologia de Houbenschwerlen e colaboradores¹³⁸ forneceu o aldeído (S)-**126** em alto grau de pureza óptica. O excesso enantiomérico foi calculado através da comparação da rotação óptica do correspondente álcool homoalílico (-)-**125** com os seus dados na literatura. O excesso enantiomérico assim obtido para o álcool (-)-**125** foi de 89%.

Com o aldeído (S)-**126** em mãos, o ácido (+)-(2R,6R)-**104** foi obtido de forma análoga a seu antípoda, apresentando por fim 38% de rendimento global, e excesso enantiomérico de 88% ($[\alpha]_{25}^D = +45,8$ (c=0,55, CHCl₃)).

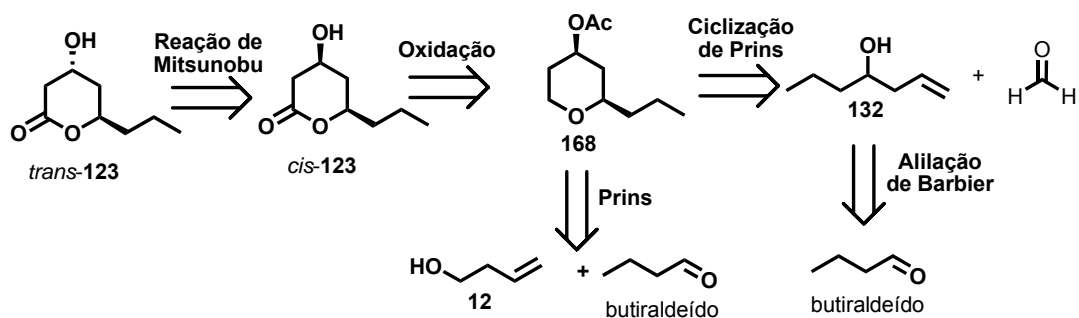
Neste ponto, ambos os ácidos (+)-(2R,6R) e (-)-(2S,6S)-**104** foram enviados ao Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, aos cuidados da professora Patrícia Fernandes para serem realizados os estudos em analgesia.

4-Subprojeto 2: Síntese da (+/-)-cis e trans- 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.

4.1-Estratégia sintética

Uma estratégia sintética inédita foi elaborada para a lactona (+/-)-*trans*-**123** no intuito de obtê-la rápida e eficientemente.

A lactona (+/-)-*trans*-**123** seria obtida a partir de seu diastereoisômero *cis*-**123** através da reação de Mitsunobu,^{125, 126} segundo a análise retrossintética presente no esquema 50. A lactona *cis*-(+/-)-**123** seria obtida através da oxidação seletiva da posição metilênica do tetraidropirano **168** pelo agente oxidante tetróxido de rutênio.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ O tetraidropirano **168** seria produto da reação de ciclização de Prins. Esta ciclização de Prins pode ser realizada tanto a partir da reação do álcool homoalílico **132** (obtido a partir da alilação do butanal) e formaldeído, ou do álcool homoalílico comercial **12** e butiraldeído.



Esquema 50: Análise retrossintética para as lactonas *cis* e *trans*-**123**

4.2-Resultados e Discussão

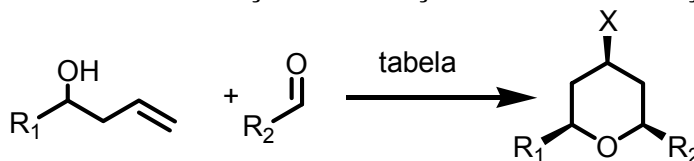
As duas possibilidades para a ciclização de Prins, propostas no esquema 50, que levariam à obtenção do tetraidropirano **168**, foram estudadas com o objetivo de avaliar a melhor abordagem para a obtenção da lactona de interesse **123**.

Os estudos iniciaram-se com a alilação do butiraldeído, através da reação de Barbier utilizando-se zinco metálico como metal mediador, como anteriormente demonstrado na página 57. Esta reação de alilação mostrou-se eficiente também com aumento de escala (15 gramas) sem perda significativa de rendimento químico (81%).

Com o álcool homoalílico **132** em quantidades de multigramas, iniciamos os estudos referentes à ciclização de Prins. Assim foram realizados experimentos com a reação entre o álcool homoalílico **132** com o paraformaldeído, e o álcool homoalílico comercial **12** com o butiraldeído. Os resultados destes estudos encontram-se na tabela 11.

Nestes estudos foram investigados dois sistemas de ácidos mediadores da reação de ciclização de Prins. O primeiro a ser testado foi o ácido trifluoroacético e o segundo, um sistema constituído de eterato de fluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) e ácido acético (AcOH). Dentre os ácidos mediadores da ciclização de Prins apresentados na página 3, apenas os dois aqui estudados possuem a vantagem de fornecerem o tetraidropirano **168** com a hidroxila presente em C_4 sob a forma de éster (trifluoacetato ou acetato). Esta proteção é necessária para a etapa seguinte de oxidação prevista no esquema retrosintético 50.

Tabela 11: Resultados da reação de ciclização de Prins na obtenção de 168



Entrada	Condições	R ₁	R ₂	Produto	Rendimento (%)	e.d. %.
1	TFA/CH ₂ Cl ₂ 0°C	ⁿ -propila (132)	H	R ₁ =R ₂ = ⁿ -propila, X=TFA, 169	51%	91
2	BF ₃ /AcOH, CH ₂ Cl ₂ 0°C	ⁿ -propila (132)	H	R ₁ =R ₂ = ⁿ -propila, X=AC, 170	30%	94
3	BF ₃ /AcOH, cicloexano 0°C	H (12)	ⁿ -propila	R ₁ =H, R ₂ = ⁿ - propila X= AcO, 168	86%	90
4	TFA, CH ₂ Cl ₂ 0°C	H (12)	ⁿ -propila	Vários produtos-	-	-
5	AcOH, CH ₂ Cl ₂ 0°C	H (12)	ⁿ -propila	Nenhuma reação	-	-
6	AcOH, CH ₂ Cl ₂ 0°C	ⁿ -propila (132)	H	Nenhuma reação	-	-

a- nenhum produto foi observado durante o curso da reação através de análise por CCF, entretanto, não foi recuperada a matéria-prima em função do baixo ponto de ebulição dos reagentes.

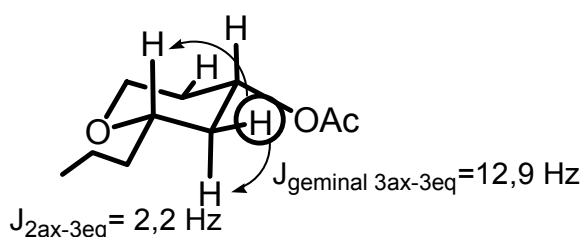
Segundo resultados presentes na tabela 11 podemos observar que a reação entre o paraformaldeído e o álcool homoalílico **132**, entradas 1 e 2, fornece apenas os produtos simétricos **169** e **170** onde R₁=R₂= ⁿ-propila, em rendimentos que vão de baixos (entrada 2) a apenas moderados (entrada 1) em ambos os sistemas ácidos. A utilização de eterato de fluoreto de boro, em conjunto com ácido acético, levou à formação do produto desejado em excelente rendimento quando foi utilizado o álcool **12** e butiraldeído, entrada 3. A utilização de ácido trifluoroacético com o álcool **12** e butiraldeído (entrada 4) forneceu diversos produtos que não puderam ser caracterizados em função da pequena massa recuperada nesta reação. Estes resultados mostram que tanto o paraformaldeído

quanto o ácido trifluoroacético não vêm a ser apropriados para a ciclização de Prins estudada.

De modo semelhante ao relatado na literatura para a utilização do sistema ácido $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{AcOH}$, não foi observada, na análise do bruto reacional por CG/EM, a presença de produto resultante da adição do átomo de flúor ao cátion tetraidropirânico na formação do produto **168**, entrada 3 da tabela 11.

Os altos excessos diastereoisoméricos obtidos nas reações presentes na tabela 11 foram calculados a partir da análise quantitativa de RMN ^{13}C e dos cromatogramas obtidos através da análise de CG/EM dos produtos em questão, e estão de acordo com os altos excessos diastereoisoméricos observados para a ciclização de Prins.

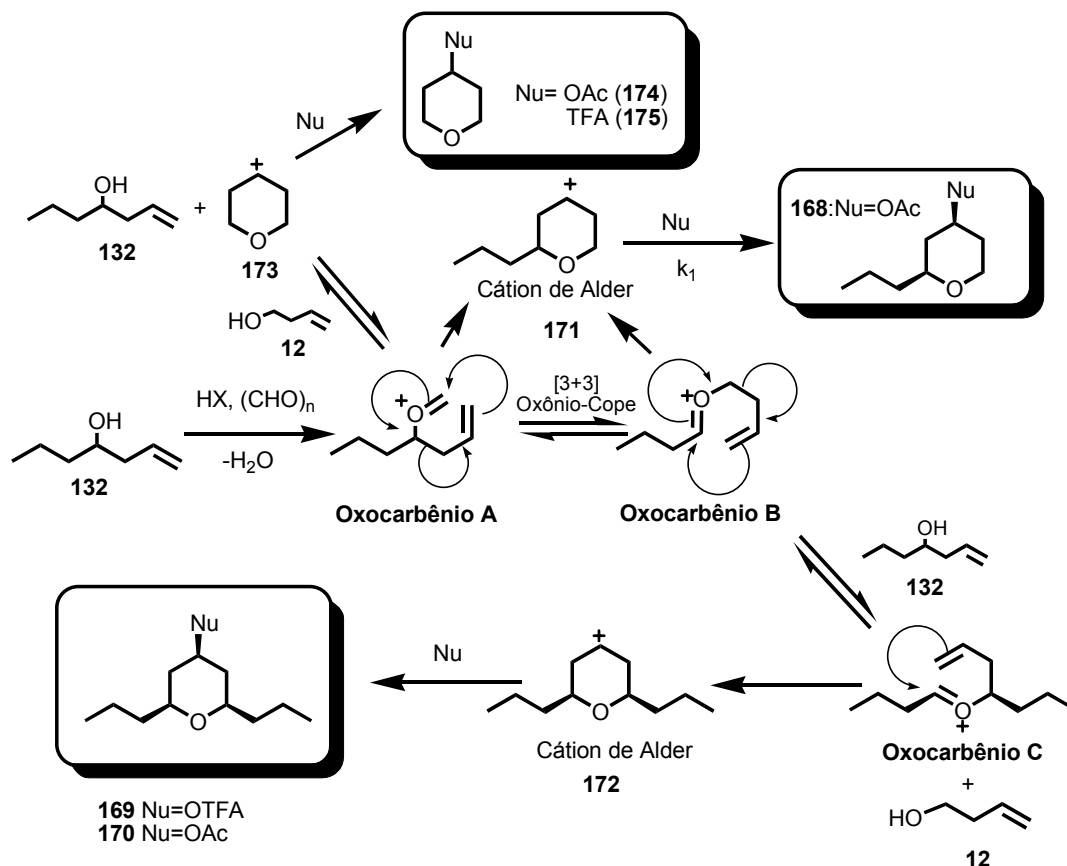
A estereoquímica relativa como sendo 2,4-*cis* pôde ser inferida a partir das constantes de acoplamento vicinais observadas para os sinais destacados no esquema 51. Nestes casos, a constante de acoplamento vicinal $\text{H}_{2\text{ax}}-\text{H}_{3\text{eq}}$ de 2,2 Hz é característica em sistemas tetraidropirânicos.¹⁴⁵



Esquema 51: Determinação da estereoquímica relativa de 168.

Com relação à obtenção dos produtos simétricos **169** e **170**, estes já foram relatados na ciclização de Prins quando é utilizado ácido trifluoroacético como mediador da ciclização,^{12, 14, 17, 18, 146, 147} sendo menos comuns com a utilização de ácidos de Lewis como $\text{BF}_3 \text{OEt}_2$. Este resultado é usualmente racionalizado na

literatura^{14, 17} através do rearranjo de oxônio-Cope concorrente à ciclização de Prins, como esquematizado no esquema 52.

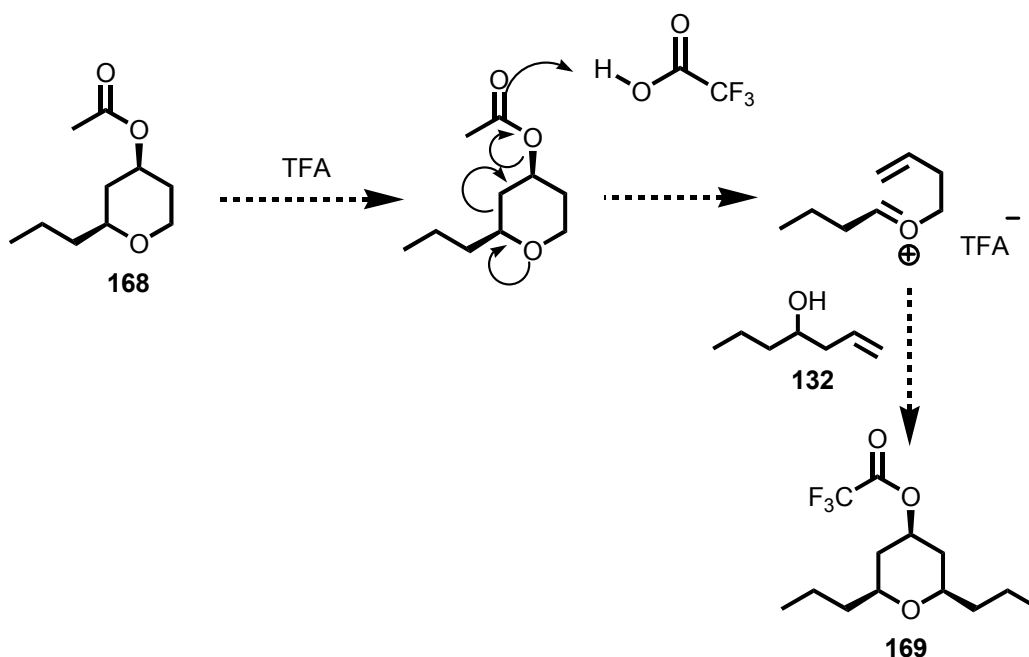


Esquema 52: Esquema mecanístico proposto para a ciclização de Prins e a obtenção de produtos simétricos.

Neste esquema, a reação entre o álcool homoalílico **132** e o formaldeído em meio ácido fornece, após a eliminação de água, o íon **oxocarbênio A**. Este cátion pode seguir através da ciclização de Prins conduzindo ao cátion tetraidropirânico **171** ou sofrer rearranjo sigmatrópico [3+3] de oxônio-Cope. Este rearranjo fornece o **oxocarbênio B**, que pode também fornecer o cátion tetraidropirânico **171** ou fornecer o **oxocarbênio C** e o álcool **12** através do ataque de outra molécula de **132**. O cátion **oxocarbênio C** fornece, após ciclização e captura do cátion **172** pelo nucleófilo, o produto **169** (ou **170**). O **oxocarbênio A**

pode também dar origem, à medida que a reação se processa, aos produtos **174** e **175** através da reação com o álcool **12** liberado na formação de **169** ou **170** (X= acetato e trifluoroacetato, respectivamente).

Neste esquema 52 é possível observar que a relação entre a velocidade de captura dos cátions **171**, **172** e **173**, e a velocidade de decomposição dos oxôcarbênios **A**, **B** e **C** vem determinar a possibilidade de obtenção de produtos simétricos **170**, **174**, **169** e **175** como apontado anteriormente na página 17. Por outro lado, esta afirmação é verdadeira somente se a captura do cátion tetraidropirânico pelo nucleófilo for irreversível. Nenhum dado na literatura pôde ser encontrado que demonstre que a fragmentação de Grob, ilustrada no esquema 53, dos produtos de Prins não ocorre sob as condições ácidas da reação.

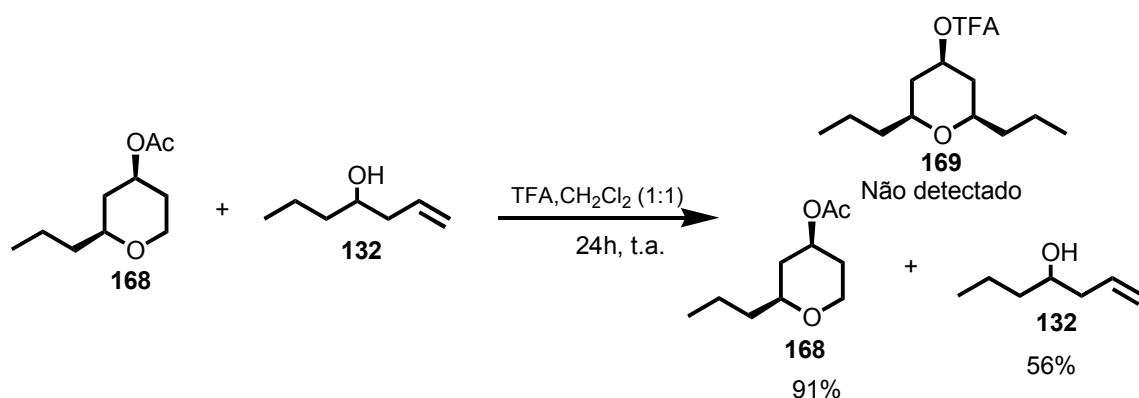


Esquema 53: Possível fragmentação de Grob do produto **168**.

Com a intenção de confirmar a irreversibilidade da etapa de captura do nucleófilo, foi realizado um experimento onde o THP **168** foi dissolvido em uma

solução de ácido trifluoroacético e diclorometano (1:1) na presença do álcool homoalílico **132**. Neste caso, se a etapa de captura dos cátions for reversível, equilíbrios presentes no esquema 52 seriam estabelecidos e, na presença do ácido trifluoroacético e do álcool **132**, o produto simétrico **169** seria observado.

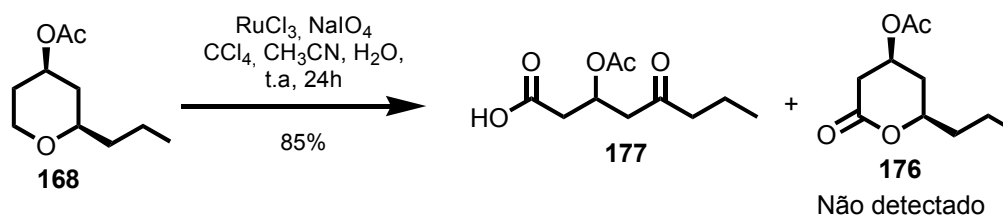
O resultado deste experimento mostrou que o substrato **168** adicionado foi recuperado, após 24h de reação à temperatura ambiente, em 91% de rendimento após cromatografia e coluna de gel de sílica. Por outro lado, com relação ao álcool **132** apenas 56% do que foi adicionado pôde ser recuperado. Este baixo rendimento de recuperação de **132** indica que os baixos rendimentos observados na tabela 11 têm influência de reações colaterais deste álcool com o ácido trifluoroacético. O produto simétrico **169** não foi detectado através de CG/EM, o que evidencia que os equilíbrios apresentados no esquema 52 ocorrem anteriormente à adição do nucleófilo. Desta maneira fica evidente a importância do papel do nucleófilo na reação de ciclização de Prins, ao contrário do grande número de abordagens teórico-experimentais existentes na literatura, que desconsideram a sua presença.^{10, 12, 17}



Esquema 54: Evidências da irreversibilidade da etapa de captura do nucleófilo na etapa final da ciclização de Prins.

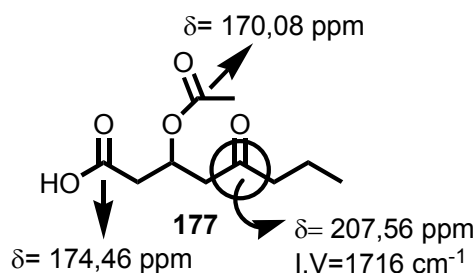
Prosseguindo na síntese da lactona *cis*-**123**, o tetraidropirano **168** foi utilizado como substrato para a reação de oxidação, mediada por tetróxido de rutênio (RuO_4), à correspondente lactona, seguindo-se o protocolo desenvolvido por Sharpless e colaboradores e amplamente utilizado na literatura.¹⁴¹ Neste protocolo de oxidação com tetróxido de rutênio, este é utilizado em quantidades catalíticas e é gerado *in situ* a partir do cloreto de rutênio III ou dióxido de rutênio.

A oxidação do acetato **168** não gerou a lactona desejada **176**, e sim o ácido **177**, segundo o esquema 55.



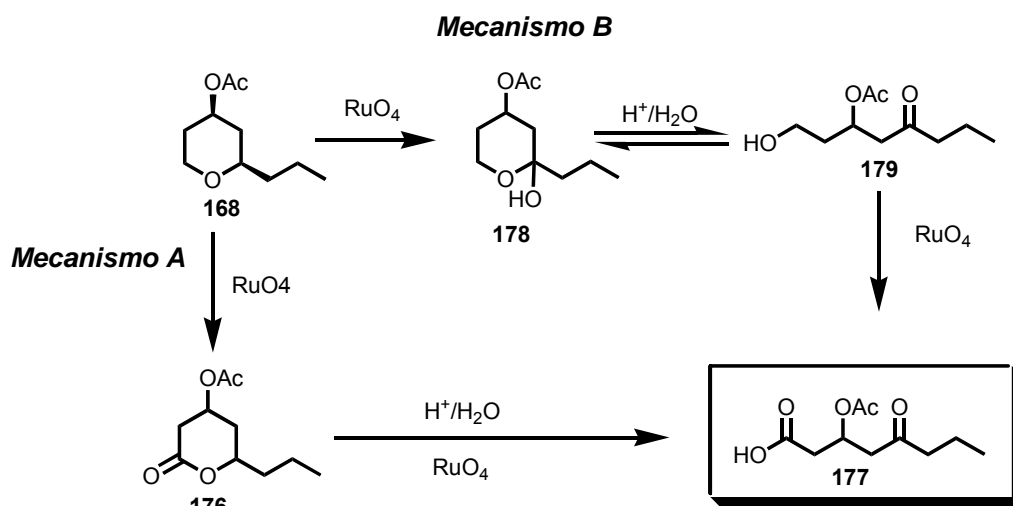
Esquema 55: Resultado da oxidação de 168 com tetróxido de rutênio

Nos dados espectroscópicos que sugerem a estrutura do produto **177** oriundo da reação de oxidação de **168**, podemos destacar em seu espectro de RMN de ^{13}C a presença de três sinais referentes a 3 carbonilas (170,08; 174,46 e 207,56 ppm), onde o sinal presente em 207,56 ppm é característico da presença de cetonas. O seu espectro de ^1H revela também, a partir da multiplicidade dos sinais, a presença de esqueleto acíclico. O ácido **177** foi obtido em rendimento de 85% após purificação por cromatografia.



Esquema 56: Dados espectroscópicos do ácido 177.

Com relação à reação de oxidação que deu origem ao ácido **177**, dois cursos reacionais distintos podem ser propostos para explicar a sua obtenção a partir do substrato **168**. Estes mecanismos estão representados no esquema 57.



Esquema 57: Possibilidades de mecanismos distintos para a obtenção do ácido 177 a partir de 168.

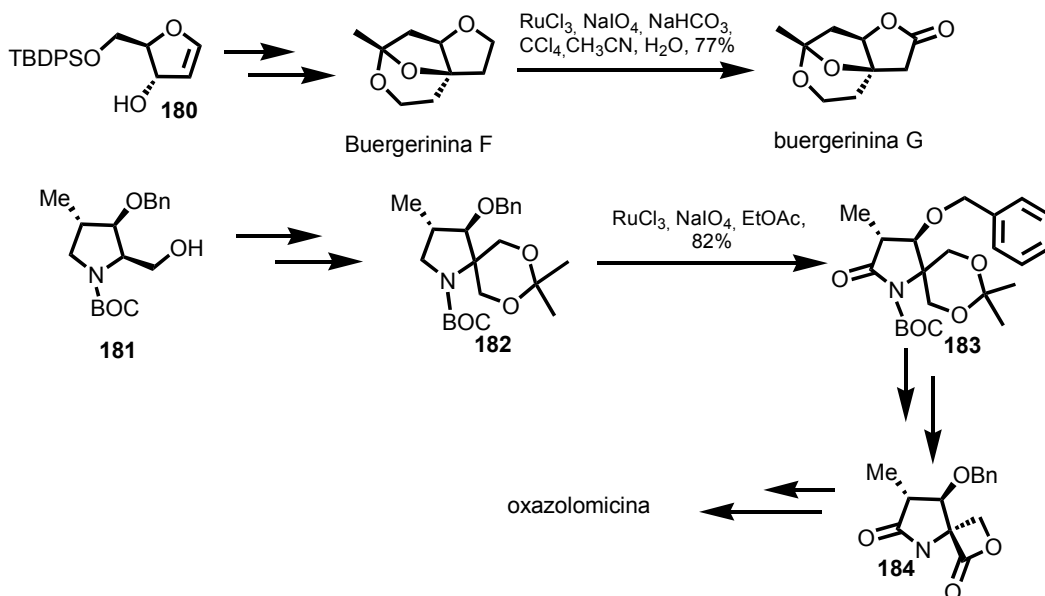
A primeira proposta (mecanismo A) envolve a hidrólise, nas condições reacionais, da lactona **176** formada através da oxidação de **168** pelo tetróxido de rutênio. Uma vez hidrolisada, o *seco*-ácido resultante seria oxidado ao ceto-ácido **177** por outro equivalente de tetróxido de rutênio.

A segunda proposta (mecanismo B) envolve a oxidação preferencial da posição metínica em detrimento à posição metilênica de **168**, com a formação do hemiacetal intermediário **178**. Este hemiacetal daria origem à hidroxicetona **179**.

Esta hidroxiketona, na presença do agente oxidante em excesso, forneceria então o ácido **177**.

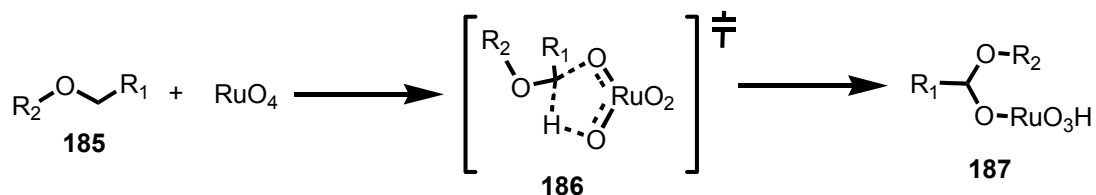
Deve-se destacar que a acentuada queda do pH do meio reacional na utilização do protocolo de Sharpless vem favorecer a reação de hidrólise da lactona **176** (proposta A), visto que é documentada na literatura a alta susceptibilidade de valerolactonas à hidrólise em meio ácido, como demonstrado nos trabalhos de Wiberg e colaboradores.¹⁴⁸ Além disso, dados de estudos mecanísticos e a utilização desta reação em síntese totais de moléculas complexas revelam que o oxidante tetróxido de rutênio apresenta seletividade para as posições metilênicas quando concorrente a posições metínicas o que diminui a possibilidade de intermédio da proposta B do esquema 57.

Exemplos importantes da seletividade por posições metilênicas na oxidação de éteres para lactonas e aminas para lactamas com tetróxido de rutênio compreendem a síntese da buergerinina G a partir da buergerinina F,¹⁴⁹ e da oxazolomicina,¹⁵⁰ no esquema 58. No exemplo presente no esquema 58 referente à síntese da oxazolomicina chama a atenção a seletividade na formação da lactama frente à possibilidade de formação de lactonas e de oxidação benzílica.



Esquema 58: Exemplos da seletividade na oxidação por tetróxido de rutênio.

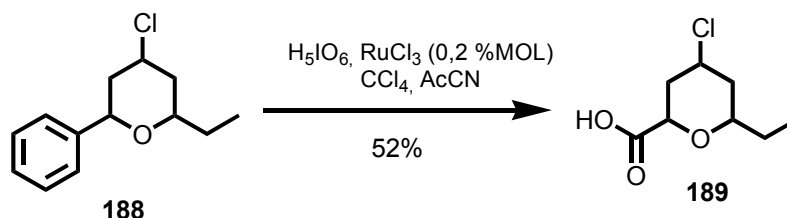
Esta seletividade também foi observada por Bakke e colaboradores em seus estudos mecanísticos para esta reação.¹⁵¹ Nestes trabalhos, os autores apontam, através de dados experimentais, que esta seletividade ocorre em função de um mecanismo concertado sincrônico sem o desenvolvimento de cargas no estado de transição de cinco membros **186**, segundo o esquema 59.¹⁵¹



Esquema 59: Estado de transição proposto para a oxidação de éteres pelo tetróxido de rutênio.

A dificuldade de oxidação da posição metínica como a presente em **168** foi recentemente demonstrada pelo nosso grupo de pesquisas. No caso estudado, o anel aromático presente em **188** pôde ser seletivamente oxidado ao correspondente ácido carboxílico na presença dos carbonos metínicos.¹⁵² Este

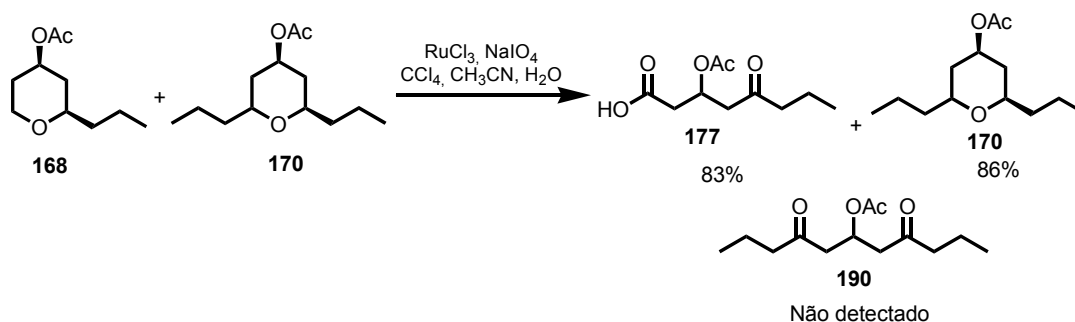
exemplo na oxidação de **188** é único em função da oxidação do grupo fenila na presença de posição benzílica.¹⁵²



Esquema 60: Exemplo da resistência à oxidação de posições metínicas por tetróxido de rutênio.

Em razão dos argumentos apresentados, acreditamos que a hidrólise da lactona **176** (esquema 57, página 99) seja o principal mecanismo para obtenção do ácido **177**.

No intuito de compreender o comportamento de **168** nas condições reacionais com tetróxido de rutênio, e o mecanismo operante na obtenção do ácido **177** um experimento de competição foi realizado. Neste experimento, a tetraidropirana **168** foi oxidada com RuO_4 na presença do tetraidropirano simétrico **170** sob as condições reacionais de Sharpless. Neste caso, se o mecanismo que considera a oxidação da posição metínica for importante durante o curso reacional que conduz ao ácido **177**, este seria observado através da oxidação concorrente de **170** conduzindo à dicetona **190**.



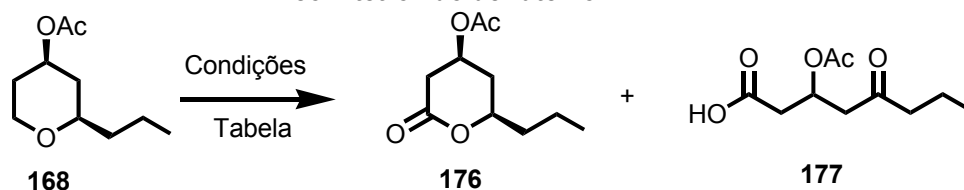
Esquema 61: Elucidção do mecanismo que gera o ácido 177 a partir de 168.

Uma análise do esquema 61 mostra que este experimento apresentou apenas a oxidação de **168** com a obtenção do ácido **177** em rendimento de 83%. Com relação ao tetraidropirano simétrico **170**, 86% do que foi adicionado ao meio reacional foi recuperado, enquanto o seu produto de oxidação, a dicetona **190**, não foi detectada através da análise do bruto reacional tanto por CCF, GC/EM, ou por RMN (^1H e ^{13}C). Estes resultados demonstram que a susceptibilidade da lactona **176** à hidrólise nas condições da reação de oxidação vem a ser o mecanismo de obtenção do ácido **177** e fator complicador na obtenção da lactona **123** através desta abordagem.

Tentativas de evitar a hidrólise da lactona **176** através do controle do pH do meio reacional foram efetuadas sem sucesso como pode ser observado na tabela 12.

Nestes casos, o controle do pH foi realizado através da adição de bicarbonato de sódio ao meio reacional (entradas 2, 4, 5 e 7) ou solução tampão (entrada 6). Em nenhum protocolo estudado presente na tabela 12, a lactona **176** foi detectada.

Tabela 12: Resultados obtidos com diferentes protocolos para a oxidação de 168 com tetróxido de rutênio.



Entrada	Condições	Tempo	Rendimento Global	168 : 176 : 177
1	RuCl ₃ ^a , NaIO ₄ , MeCN, CCl ₄ , H ₂ O (Sharpless)	24h	85%	0 : 0 : 100
2	RuCl ₃ ^a , Oxone, NaHCO ₃ ; EtOAc, MeCN, CCl ₄	3h	83%	0 : 0 : 100
3	RuCl ₃ ^a , H ₂ O ₂ , MeCN, EtOAc	48 h	77% ^b	100 : 0 : 0
4	RuCl ₃ ^a , NaIO ₄ , MeCN, CCl ₄ , H ₂ O, NaHCO ₃ ¹⁴⁹	72h	80% ^a	100: 0 : 0
5	RuCl ₃ ^a , Oxone, NaHCO ₃ ; EtOAc, H ₂ O	24h	28%(168) ^b 32% (177)	45 : 0 : 55
6	RuCl ₃ ^a , CH ₂ Cl ₂ , NaClO (pH=7,5) ^{142, 151}	24h	73% ^b	100: 0: 0
7	RuCl ₃ ^a , CH ₂ Cl ₂ , NaBrO ₃ , NaHCO ₃ , (pH=8) ^{142, 153}	72h	77% ^b	100: 0: 0

a-0,02%mol, b-refere-se ao material de partida recuperado.

Dentre as reações onde foi adicionado bicarbonato de sódio, a exceção da entrada 2 e 5 onde houve acidificação do meio reacional, nenhum protocolo forneceu o ácido **177**, sendo nestes casos a matéria-prima recuperada. A inibição da reação em tais exemplos deve estar associada à concentração do agente oxidante o RuO₄ no meio reacional. A concentração do tetróxido de rutênio é dependente do pH, onde este encontra-se em equilíbrio com outras espécies de rutênio segundo a figura 15.^{154, 155}

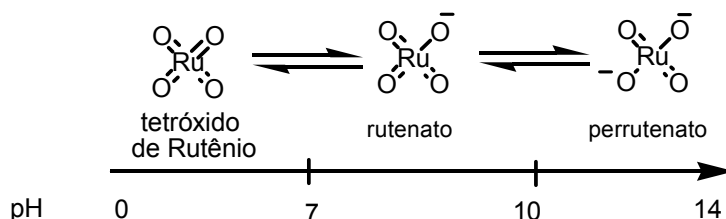


Figura 15: Influência do pH no equilíbrio entre as diferentes espécies de rutênio

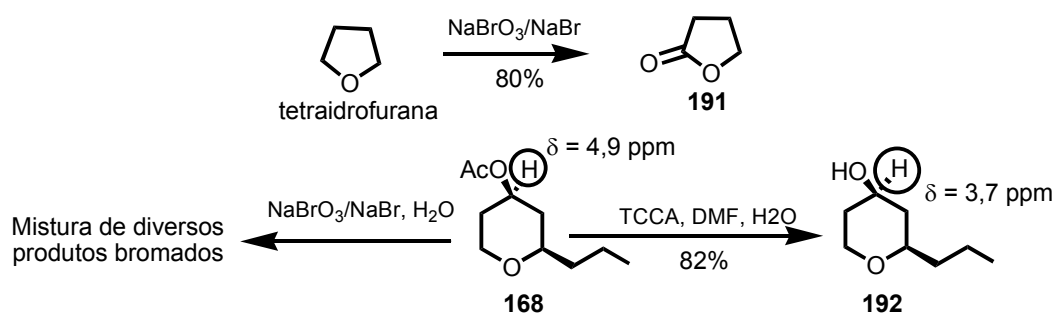
Estas diferentes espécies de rutênio apresentam potenciais de oxidação distintos e, portanto, diferentes perfis de reatividade.¹⁵⁵ Dentre as espécies presentes na figura 15, apenas o tetróxido de rutênio é capaz de realizar a oxidação em questão. Segundo a figura 15, em pH acima de 7 o equilíbrio entre as espécies de rutênio encontra-se deslocado a favor do rutenato, conduzindo a baixíssima concentração do oxidante. Esta concentração não é capaz de realizar a oxidação em questão, não levando ao consumo do substrato. Mesmo com o aumento da quantidade do catalisador para 0,5% mol, a matéria-prima foi recuperada.

Além do tetróxido de rutênio, outros dois sistemas oxidantes foram estudados. Estes sistemas consistiram na utilização do bromato de sódio/brometo de sódio¹⁵⁶ e do ácido tricloroisocianúrico^{157, 158} (TCCA).

O sistema bromato de sódio/brometo de sódio apesar de funcionar de maneira bastante eficiente em uma reação modelo utilizando tetraidrofurana como substrato, esquema 62, não funcionou de maneira satisfatória para o substrato **168**. O resultado desta reação quando analisado (CCF, CG/MS e RMN) revelou a formação de uma quantidade grande de produtos bromados (CG/EM), os quais não foram caracterizados.

Com relação à utilização do ácido tricloroisocianúrico, este forneceu apenas o produto de hidrólise do grupo acetato presente em **168**, sem a oxidação do seu esqueleto tetraidropirânico. Neste caso, o produto de hidrólise foi obtido em um rendimento de 82%.

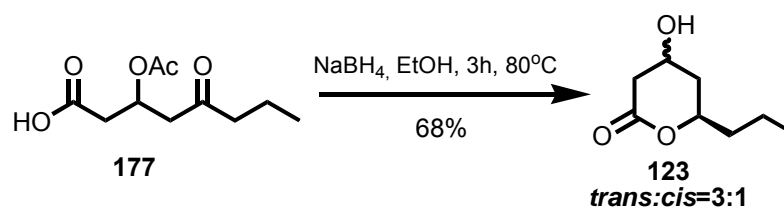
Estes resultados estão no esquema 62.



Esquema 62: Oxidação de tetraidropirana e de 168 pelos sistemas brometo de sódio/bromato de sódio e ácido tricloroisocianúrico.

Neste ponto, com a necessidade de obter as informações sobre os dados espectroscópicos do diastereoisômero *cis*-**123** e a certificação da estrutura da substância natural, imaginamos que a redução com borohidreto de sódio das funções cetona e éster presentes em **177**, seguido da lactonização do *seco*-ácido resultante possibilitaria a obtenção de mistura diastereoisomérica *cis* e *trans*-**123**, e conseqüentemente, a obtenção dos dados espectroscópicos de ambos os diastereoisômeros em uma só etapa.

A redução da cetona e do éster presentes em **177**, como também a lactonização subsequente, foram realizadas em uma única etapa com borohidreto de sódio em etanol absoluto sob condições de refluxo em um rendimento de 68%, segundo esquema 63.



Esquema 63: Obtenção de mistura diastereoisomérica da lactona 123.

A lactona **123** foi, segundo este protocolo, obtida em um baixo excesso diastereoisomérico de apenas 50%.

Apesar do baixo e.d., a análise espectroscópica desta mistura possibilitou a confirmação da lactona *trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona (*trans*-**123**) como o produto natural isolado das cascas de *Vitex cymosa*. Comparando-se os dados espectroscópicos disponíveis da lactona *trans*-**123** na literatura,⁸¹ com os dados do produto natural e os dados oriundos da mistura diastereoisomérica obtida por nós, é possível observar que os diferentes diastereoisômeros apresentam sinais bastante distintos sendo confirmada inequivocamente a estrutura da lactona *trans*-**123** como a estrutura do produto natural.

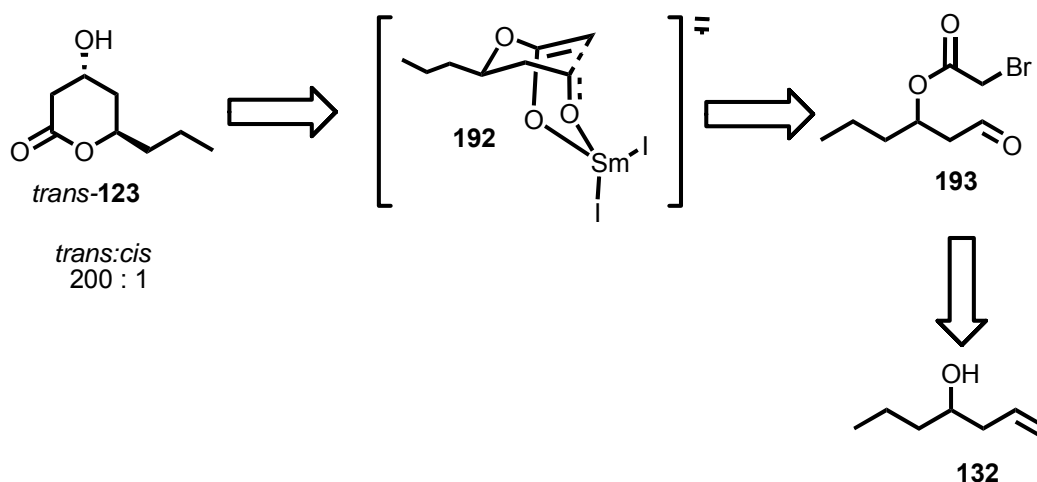
Tabela 13

Sinais	Deslocamento químico de RMN ¹³ C			
	Substância natural	Substância sintética (<i>trans</i> - 123) ⁸¹	Mistura: Majoritário (<i>trans</i> - 123)	Mistura: Minoritário (<i>cis</i> - 123)
1	171,2	171,6	171,7	171,9
2	75,9	76,0	75,9	77,2
3	62,4	62,2	61,9	63,0
4	38,5	38,4	38,1	39,1
5	37,5	37,4	37,3	37,2
6	35,7	35,6	35,2	35,2
7	18,0	18,0	17,8	17,7
8	13,7	14,0	13,6	13,4

A confirmação da estrutura do produto natural foi possível através da rota sintética desenvolvida por nós, entretanto, a obtenção da lactona *trans*-**123** não supria a demanda para a realização dos testes farmacológicos em função da baixa razão diastereoisomérica. Desse modo a reprodução de protocolos da literatura para a síntese da lactona *trans*-**123** foi estudada.

A metodologia escolhida foi a desenvolvida por Molander e colaboradores⁸¹ com a utilização, na última etapa, de iodeto de samário (II) na reação de

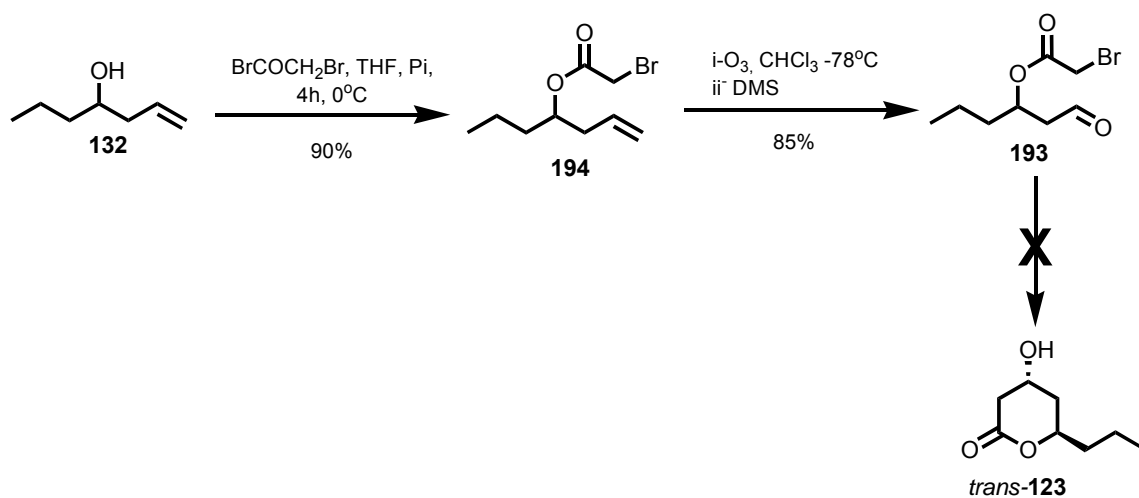
Reformatsky intramolecular, fornecendo a lactona *trans*-**123** em alto grau de excesso diastereoisomérico, segundo o esquema 64.



Esquema 64: Retrossíntese para a obtenção de *trans*-**123** a partir da metodologia desenvolvida por Molander.

O álcool homoalílico **132** foi acilado com brometo de bromoacetila em 90% de rendimento, fornecendo o bromoacetato **194**, segundo o esquema 65. Este bromoacetato **194** foi submetido à reação de ozonólise, fornecendo o aldeído **193** em 85% de rendimento.

O aldeído **193** quando submetido à reação com o iodeto de samário preparado *in situ* (formado a partir da reação do samário metálico com diiodometano em tetraidrofurano) não forneceu a lactona desejada apesar do completo consumo do material de partida segundo análise por CCF. Infelizmente, os produtos oriundos desta reação não foram caracterizados em função da complexidade do espectro de RMN ^1H , indicando possível polimerização em função da natureza radicalar da reação.



Esquema 65: Resultados obtidos na reprodução do protocolo desenvolvido por Molander

Além do samário (0), outros metais foram testados nesta reação e, em nenhum caso a lactona pôde ser obtida de maneira satisfatória. Nestes casos ou a matéria-prima era recuperada ou uma complexa mistura de produtos era observada. Os sistemas estudados estão na tabela 14.

Tabela 13: Diferentes protocolos estudados na reação de Reformatsky intramolecular de 193.

Entrada	Condições	% de recuperação de 193
1	Sm, THF, -78°C , CH_2I_2 ; 2h	-
2	Zn, THF, t.a, 24h	83%
3	Zn, THF, refluxo 4h	-
4	Zn/Cu THF, t.a, 24h	77%
5	Zn/Cu, THF, refluxo, 4h	-
6	Mg, ultra-som, t.a 4h	90%
7	Mg, THF, refluxo, 4h	55%

Neste ponto, a mistura diastereoisomérica de **123** obtida anteriormente, foi enviada aos cuidados da Prof.^a Patrícia Dias Fernandes para a realização de

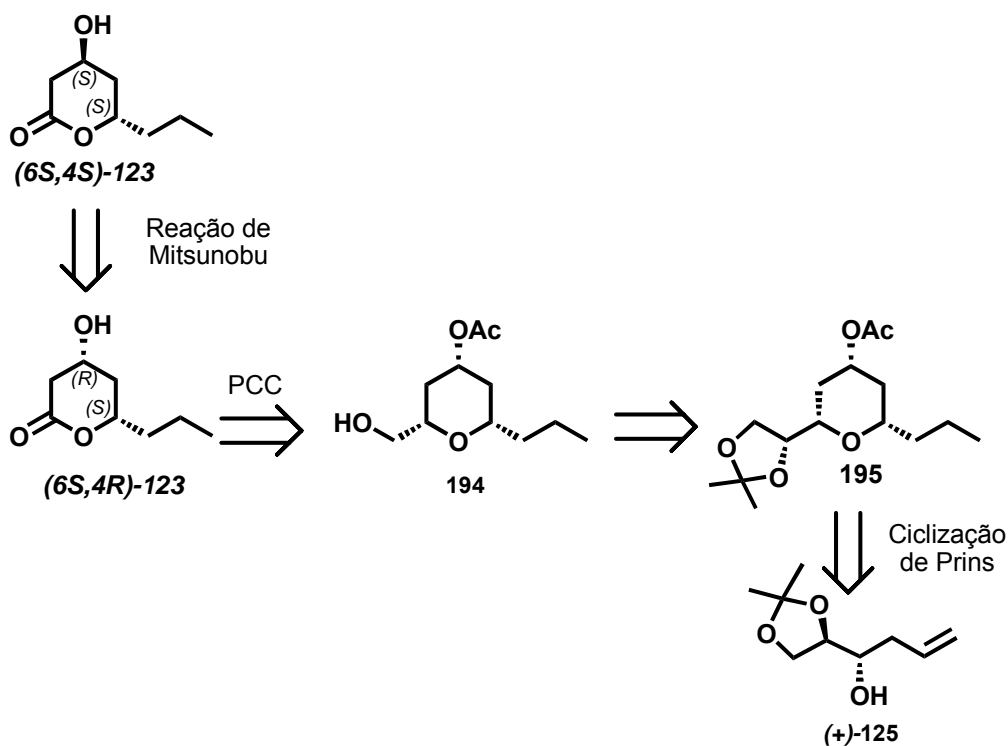
ensaios farmacológicos preliminares das propriedades analgésicas da lactona **123**.

**5-Subprojeto 3: Estudos visando a síntese enantiosseletiva da (+) e (-)-
trans-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona.**

5.1-Análise retróssintética.

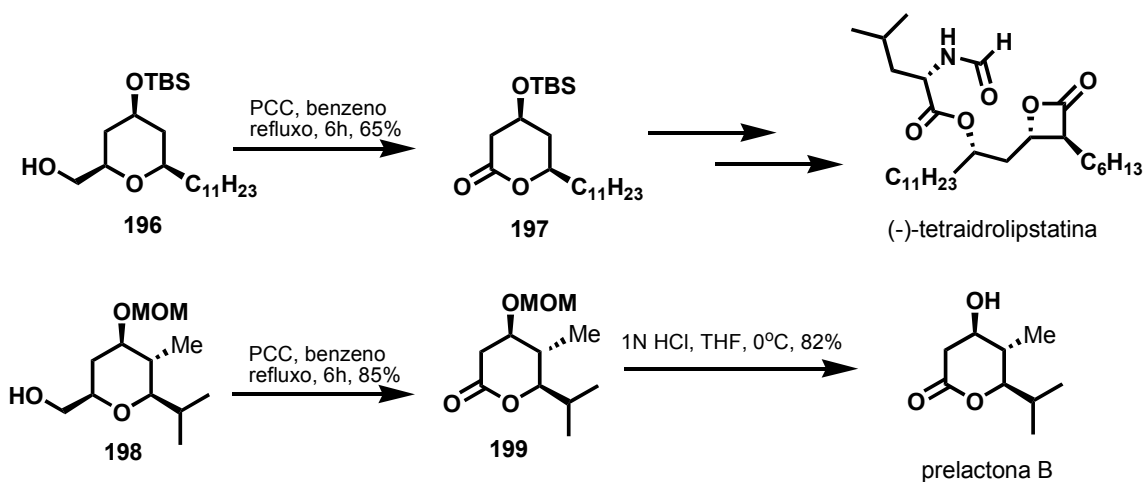
Com a confirmação da estrutura da lactona *trans*-**123** como a mesma do produto natural, iniciamos os estudos para a sua síntese enantiosseletiva.

Neste subprojeto, segundo a análise retróssintética presente no esquema 66, a lactona (6*S*,4*S*)-**123** seria sintetizada a partir da inversão de configuração da lactona (6*S*,4*R*)-**123**. Esta, seria sintetizada a partir da oxidação seguida de descarboxilação do álcool primário **194** com PCC. Por sua vez, o álcool **194** seria obtido em três etapas a partir do acetato **195**. Finalmente, o acetato **195** seria resultado da reação de ciclização de Prins entre o álcool (+)-**125** e butiraldeído, mediada por éterato de fluoreto de boro e ácido acético.



Esquema 66: Retrossíntese das lactonas (6S,4S)-123 e (6S,4R)-123.

A etapa-chave, de oxidação e descarboxilação mediada por PCC do álcool **194**, foi escolhida baseada nas sínteses totais da prelactona A e (-)-tetraidrolipstatina, ambas realizadas por Yadav e colaboradores.^{159, 160} Nestes estudos, os autores fazem uso da oxidação com clorocromato de piridínio (PCC) dos álcoois **196** e **198** obtendo-se, assim, as lactonas **197** e **199**, respectivamente segundo o esquema 67.

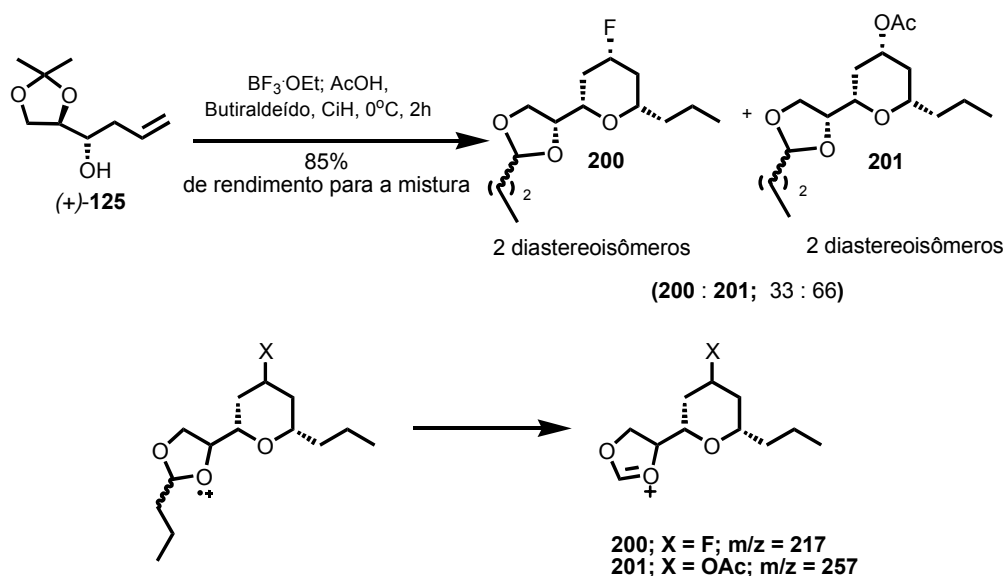


Esquema 67: Reação de oxidação das lactonas 196 e 198 por PCC para a síntese da prelactona C e tetraidrolipstatina, respectivamente

O sucesso na transformação de **196** e **198** a **197** e **199**, respectivamente justifica a obtenção da (6*S*,4*S*)-**123** e (6*R*,4*R*)-**123**-4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona a partir desta abordagem.

5.2-Resultados e discussão:

Inicialmente como previsto, o álcool (+)-**125** foi submetido à reação ciclização de Prins com butiraldeído na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{AcOH}$ em protocolo semelhante ao utilizado para **168**, página 93. Ao contrário do observado para a obtenção de **168** onde não foram detectados produtos resultantes da transferência do átomo de flúor, a mistura reacional bruta da presente reação, quando analisada por CG/EM, forneceu 4 picos diferentes. O padrão de fragmentação observado nos espectros de massas destes picos sugerem que estas substâncias seriam referentes a dois pares de isômeros oriundos da adição do átomo de flúor (2 isômeros) e do grupo acetato (2 isômeros) ao cátion tetraidropirânico intermediário, esquema 68. A distinção entre os produtos **200** e **201** foi realizada a partir do peso molecular resultante dos fragmentos derivados da clivagem da ligação do carbono acetálico. A análise cromatográfica desta mistura sugere uma proporção entre os produtos **200** e **201** de 33:66, com o acetato **201** como majoritário.



Esquema 68: Reação de ciclização de Prins mediada por $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{AcOH}$ do butanal com o álcool (+)-125.

Com a intenção de obter o produto proveniente da adição do grupo acetato na maior proporção possível, outras condições reacionais foram estudadas. Os resultados encontram-se resumidos na tabela 15 a seguir.

Tabela 14: Resultados dos diferentes protocolos da reação de ciclização de Prins para obtenção de 201.

entrada	Condições	200:201 ^a
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AcOH}$, Cy, 0°C	33:66
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AcOH}$, CH_2Cl_2 , 0°C	66:33
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AcOH}$ ^a	10:90
4	TFA, CH_2Cl_2 ^c	-

^a Referente à análise por CG/EM

^b Neste caso o ácido acético foi utilizado como solvente
^c Esta reação envolveria a transferência do grupo TFA.

Na tabela 15, observa-se que a troca do solvente de ciclohexano para diclorometano implicou em uma inversão na proporção entre os produtos resultantes da transferência do flúor **200** e do acetato **201**, tornando-se, em diclorometano, o produto da adição do átomo de flúor **200** o majoritário.

Este efeito de solvente já foi relatado por Rychnovsky e colaboradores¹⁶¹ onde, no caso relatado, foi observada a adição concorrente do átomo de flúor com

a utilização de solventes apolares como diclorometano durante o curso da ciclização de Prins mediada por eterato de fluoreto de boro. Neste estudo, a supressão da adição do átomo de flúor foi possível através da utilização de sistemas de solventes constituído de ciclohexano ou mistura de hexanos, à temperatura de 0°C. Infelizmente nenhum modelo foi proposto pelo autor para racionalização desta observação.

No presente caso, o uso de ciclohexano, à temperatura de 0°C, apesar de minimizar, não foi capaz de inibir a adição do átomo de flúor como observado na tabela 15. Estes resultados, se comparados aos dados da tabela 11, presente na página 93, revelam que além da temperatura e do solvente, esta transferência de fluoreto revela-se dependente do substrato, uma vez que com o substrato **168**, sob as mesmas condições, esta transferência não foi observada.

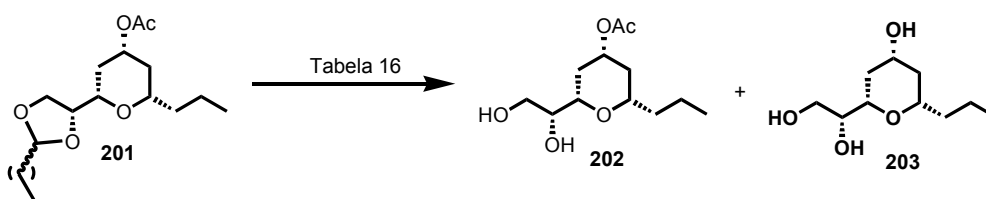
Ainda com relação à tabela 15 a reação realizada sob condições onde o ácido acético é utilizado como solvente (entrada 3, tabela 15), apresentou a maior proporção da transferência do grupo acetato de interesse. Quando isolada e purificada através de cromatografia “flash”, esta reação apresentou um rendimento de 62% do produto **201**.

A presença de apenas dois isômeros de **201** (CG/EM e RMN ¹³C) indica o controle da distereosseletividade da adição do grupo acetato. Infelizmente, a identificação da diastereosseleção a favor do distereoisômero onde o acetato ocupa posição axial ou equatorial é prejudicada pela sobreposição de sinais na região de 3 a 4 ppm no espectro de RMN ¹H, devendo esta relação ser obtida em etapa mais avançada do curso da síntese.

Seguindo-se a rota sintética, a próxima etapa envolve a remoção do acetal presente em **201**. Em uma primeira abordagem, os diastereoisômeros de **201** foram submetidos a condições de solvólise com PPTS em metanol.⁸²

Infelizmente, este protocolo, à temperatura ambiente, não foi capaz de remover o acetal presente em **201** de maneira satisfatória, necessitando de longos tempos reacionais, como pode ser observado na tabela 16, entrada 1. Quando esta desproteção foi estudada, ainda com PPTS/metanol, sob condições de refluxo, é detectada a parcial solvólise do grupo acetato, entrada 2. A utilização de protocolo constituído de ácido clorídrico (10% mol) em metanol fornece também uma mistura de produtos **202** e **203** quando a reação é analisada após 6h, segundo a entrada 3 da tabela 15. Tempos reacionais mais longos implicam na obtenção quantitativa do triol **203**, entrada 4. O mesmo resultado é observado com a substituição do ácido clorídrico por cloreto de acetila, entrada 5.

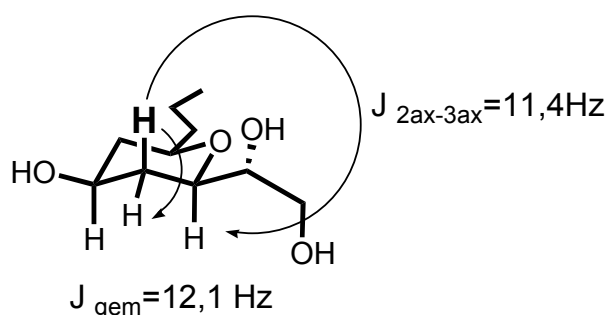
Tabela 15: Diferentes protocolos estudados para a desproteção de 201.



Entrada	Condições	Rendimento (%) ^a .	
		202	203
1	PPTS/metanol t.a., 96h	80	-
2	PPTS/metanol refluxo 24h	35	60
3	metanol, HCl (10% mol), t.a, 6hs	75	15
4	metanol, HCl (10% mol), t.a, 24hs	-	100
5	metanol AcCl (10% mol), t.a, 24h	-	100

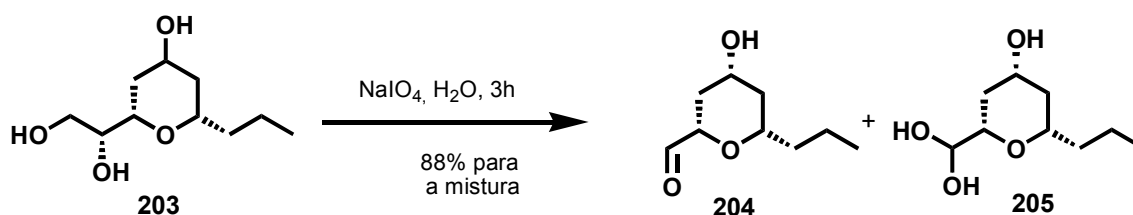
a: avaliada através da análise do meio reacional por CG/EM.

Com a obtenção do triol **203**, foi possível inferir, através das constantes de acoplamento vicinais, a estereoquímica relativa do esqueleto tetraidropirânico de **203**. Esta análise confirmou a estereoquímica relativa C₂,C₄ e C₆ como sendo *cis*, segundo o esquema 69.



Esquema 69: Determinação da estereoquímica relativa de 203.

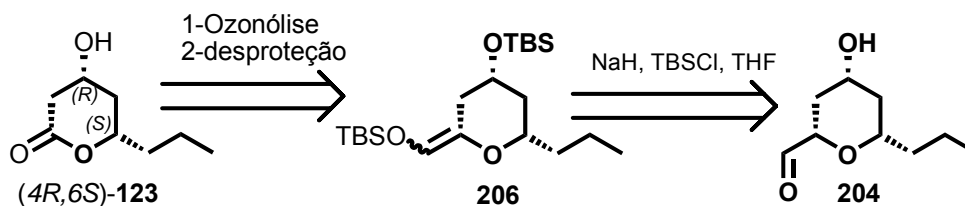
Prosseguindo com a síntese proposta, a clivagem oxidativa do triol **203** foi realizada com metaperiodato de sódio, fornecendo um produto que não foi completamente caracterizado espectroscopicamente. A dificuldade de caracterização do produto desta reação como o aldeído **204** está relacionada à presença do seu hidrato **205** segundo sugere o espectro de IV e RMN ¹³C do produto da reação.



Esquema 70: Clivagem oxidativa do triol 203.

Estudos referentes à metodologia ideal de obtenção do aldeído **204** livre de seu hidrato não foram realizados em função do término do prazo para finalização desta tese.

A obtenção do aldeído **204** com a hidroxila em C₄ não protegida sob a forma de acetato, sugere uma mudança na estratégia sintética a ser realizada para uma obtenção futura das lactonas (6S,4S) e (6R,4R)-**123**. Esta nova estratégia encontra-se no esquema 71, e será em um segundo momento investigada.



Esquema 71: Nova estratégia sugerida para a obtenção da lactona (4R, 6S)-**123**.

6-Conclusão Geral.

Após o desenvolvimento deste trabalho de tese e durante a execução do subprojeto de obtenção dos ácidos (+) e (-)-**104** pôde ser concluído que a reação de Barbier mediada por zinco vem a apresentar-se como excelente metodologia para a reação de alilação do butiraldeído, benzaldeído e do aldeído (*R*)-**126** no que diz respeito ao rendimento químico. Apesar das inerentes vantagens de execução do protocolo de alilação de Barbier, a reação de alilação de aldeídos quirais como (*R*)-**126** necessita ainda de desenvolvimento de metodologia distereosseletiva eficiente. No presente caso, a alilação de (*R*)-**125** apresentou excesso diastereoisomérico apenas moderado de 60% a favor do diastereoisômero *anti*. A obtenção do álcool (+)-**125** em alto grau de excesso enantiomérico e diastereoisomérico foi possível apenas através da reação de migração seletiva do acetal presente no diastereoisômero minoritário (+)-**128**, possibilitando a separação dos isômeros **143** e (+)-**125** por cromatografia em coluna de gel de sílica.

A reação de ciclização de Prins do álcool (+)-**125** com propanal fornece tetraidropiranas 2,4,6 funcionalizadas em bons rendimentos com a utilização de brometo de estanho e cloreto de estanho IV. A utilização de cloreto de estanho IV fornece, nesta reação, uma mistura dos produtos **146** e **145** em rendimentos de 35% e 42% respectivamente. A utilização do brometo de estanho IV fornece, por sua vez, exclusivamente o produto **144** em rendimento de 66%.

Nestas reações de ciclização de Prins, a presença de ácido clorídrico e bromídrico como contaminantes dos ácidos de Lewis cloreto de brometo de estanho IV, respectivamente é deletéria para o curso estereoquímico da reação,

sendo responsáveis pela formação de misturas epiméricas em C₄ do esqueleto tetraidropirânico de **144** e **145**. A obtenção de produto com total controle em C₄ são obtidos com a neutralização destes ácidos minerais com a adição de 2,4,6-colidina ao meio reacional. Sob estas condições, a reação com cloreto de estanho IV apresenta rendimento de 65% na obtenção de **145** e total controle estereoquímico na adição do átomo de cloro.

Os estudos para a inversão de configuração do álcool homoalílico (+)-**125**, via a rota de oxidação de redução diastereosseletiva, revelou que a presença do sistema dioxolana adjacente ao álcool homoalílico prejudica estericamente a reação de oxidação, evidenciado pela baixa velocidade. Em consequência, há a ocorrência de reações colaterais no sistema homoalílico. Já a reação de substituição nucleofílica do tosilato **157**, derivado de (+)-**125**, o sistema homoalílico possibilita uma série de reações colaterais que implicam na degradação do tosilato **157**. A reação de Mitsunobu de (+)-**125** também mostrou-se ineficiente. Neste caso a formação do éster **158** foi realizada em bom rendimento químico, mas com acentuada queda no excesso diastereoisomérico em função da baixa nucleofilicidade de (+)-**125**, que implica na formação de anidrido *p*-nitrobenzóico e do éster **159** com manutenção da configuração.

A obtenção do ácido (+)-**104** foi realizada a partir da alilação do aldeído (S)-**126** com alto excesso enantiomérico. A obtenção deste aldeído foi realizada eficientemente em escala de multigramas (10g) com a utilização do protocolo desenvolvido por Hubscwerlen.¹³⁸

Durante a execução do subprojeto 2, a obtenção de **168** mostrou que a utilização de formaldeído não é eficiente na reação de ciclização de Prins. A

mesma conclusão estende-se à utilização de ácido trifluoroacético como ácido mediador. No presente caso, **168** foi obtido, eficientemente, em excelente rendimento e excesso diastereoisomérico com a utilização de eterato de fluoreto de boro/ ácido acético em cicloexano

A reação de oxidação de **168** com tetróxido de rutênio demonstrou a seletividade esperada com a reação da posição metilênica em detrimento à metínica, conduzindo à formação da lactona **176**. Por outro lado, a susceptibilidade desta lactona à hidrólise nas condições reacionais conduzem exclusivamente à formação do ácido **177** em excelente rendimento. O obtenção da lactona **123** foi então realizada através da redução deste ácido **177**, gerando uma mistura das lactonas *trans* e *cis*-**123**. Através da análise espectroscópica de RMN ¹³C desta mistura foi possível concluir que a lactona *trans*-**123** corresponde à estrutura da substância bioativa isolada das cascas de *Vitex cymosa*.

O estudo referente à síntese da lactona (6*S*,4*S*) e (6*R*,4*R*)-**123** através da reação de ciclização de Prins demonstrou, ao contrário do utilizado para a obtenção de **168**, que a utilização de um sistema constituído de fluoreto de eterato de boro/ácido acético em cicloexano com o álcool (+)-**125** leva à concorrente transferência do átomo de flúor e do grupo acetato. Estes resultados levam à conclusão de que esta transferência de flúor a partir do eterato de fluoreto de boro vem a ser dependente de solvente e da estrutura do substrato.

7-Materiais e Métodos.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um aparelho Gemini-200 (200 MHz), Varian Instruments em CDCl_3 com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos foram descritos em unidades adimensionais (δ) representando parte por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas aos picos de absorção obtidos por integração eletrônica. As multiplicidades referentes a cada absorção são expressas da seguinte forma: singleto (s), duplete (d), tripleto (t), multiplete (m), duplo duplete (dd), duplo duplete duplo (ddd) duplo tripleto (dt) triplo tripleto (tt) duplo tripleto duplo (dtd) e hepteto (hp). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica *Attached Proton Transfer (APT)*.

Os cromatogramas em fase gasosa com detecção de espectrometria de massas foram obtidos utilizando-se um cromatógrafo Shimadzu QP5000, equipado com coluna capilar DB-1 com 30 metros de comprimento e diâmetro interno de 0,25 mm. À exceção do álcool **125** onde foi utilizada a programação isotérmica da temperatura a 80°C , em todas as análises a programação de temperatura foi iniciada em 60°C e subiu à 290°C a uma taxa de $20^\circ\text{C}/\text{min}$. A cromatografia em fase gasosa com fase estacionária quiral, foi realizada utilizando-se coluna de ciclodextrina de 30m com programação isotérmica de 150°C .

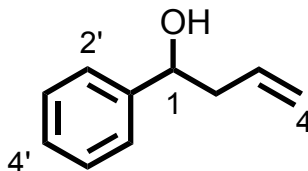
Os solventes utilizados foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório Fisaton.

As destilações dos produtos a pressão reduzida foram realizadas em um sistema do tipo “bola-bola” (Kugelrohr - Aldrich Chem.). As separações

cromatográficas através da cromatografia em coluna do tipo flash foram realizadas utilizando-se como fase estacionária gel de sílica Merck de granulação 0,040 – 0,0063 mm. O acompanhamento das separações cromatográficas e dos processos reacionais foi realizado sobre cromatofolhas de alumínio recobertas de gel de sílica 60 F254 de dimensões 2,5 x 6 cm, irradiadas com ultravioleta a 245 mm, ou então reveladas com uma solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (Vetec).

8-Experimentais

8.1-Síntese do 1-fenil-but-3-en-1-ol (131).



Em um balão contendo uma suspensão de 12,50 g de zinco em pó (0,193 mol) em 85,00mL de uma solução saturada de cloreto de amônio é adicionada, lentamente à temperatura de 0°C, uma solução contendo 7,02g de benzaldeído (66mmol), 17,10mL de brometo de alila (0,20mol) em 20mL de THF. Após a adição, a mistura reacional é deixada sob vigorosa agitação por 1h. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é filtrada sob vácuo. O filtrado é lavado com diclorometano e a fase aquosa é então extraída com diclorometano (3X50mL). A fase orgânica é combinada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório fornecendo 9,7g (100%) de um líquido incolor utilizado sem posterior purificação.

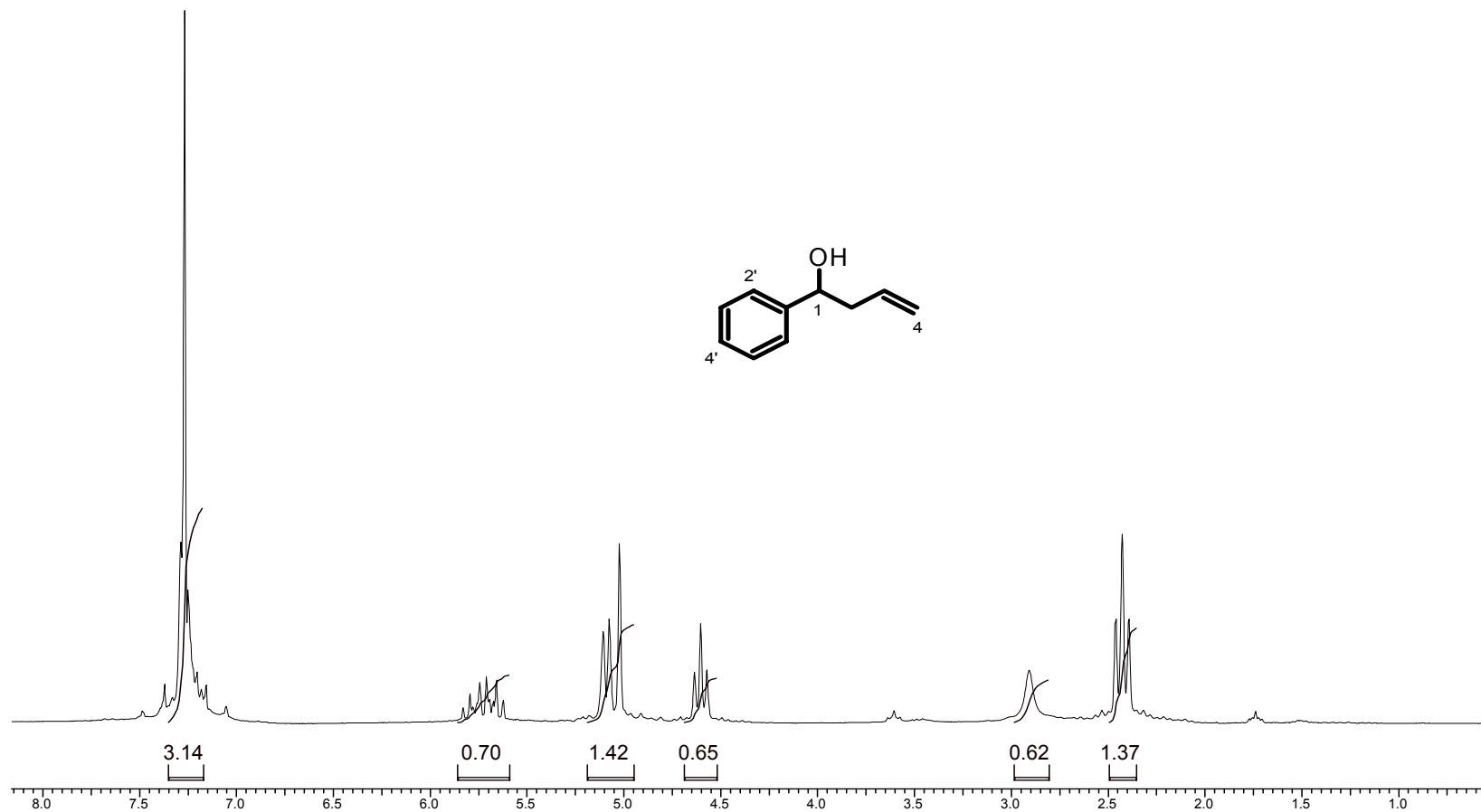
RMN ^1H (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,25 (m, 5H, H_2 , H_3 , H_4); 5,72 (m, 1H, H_3), 5,15-5,03 (m, 2H, $\text{H}_{4\text{cis}}$, $\text{H}_{5\text{trans}}$), 4,60 (t, $J = 6,50\text{Hz}$, 1H, H_1), 2,43 (dt, $J = 6.93$, 6.72, 0.84 Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143,78 (C_1); 134,36 (C_3); 128,13 (C_3); 127,3 (C_4); 125,70 (C_2); 117,80 (C_4); 73,18 (C_1); 43,46 (C_2).

Espectro 1: Espectro de RMN ^1H de 131

13 Mar 2007

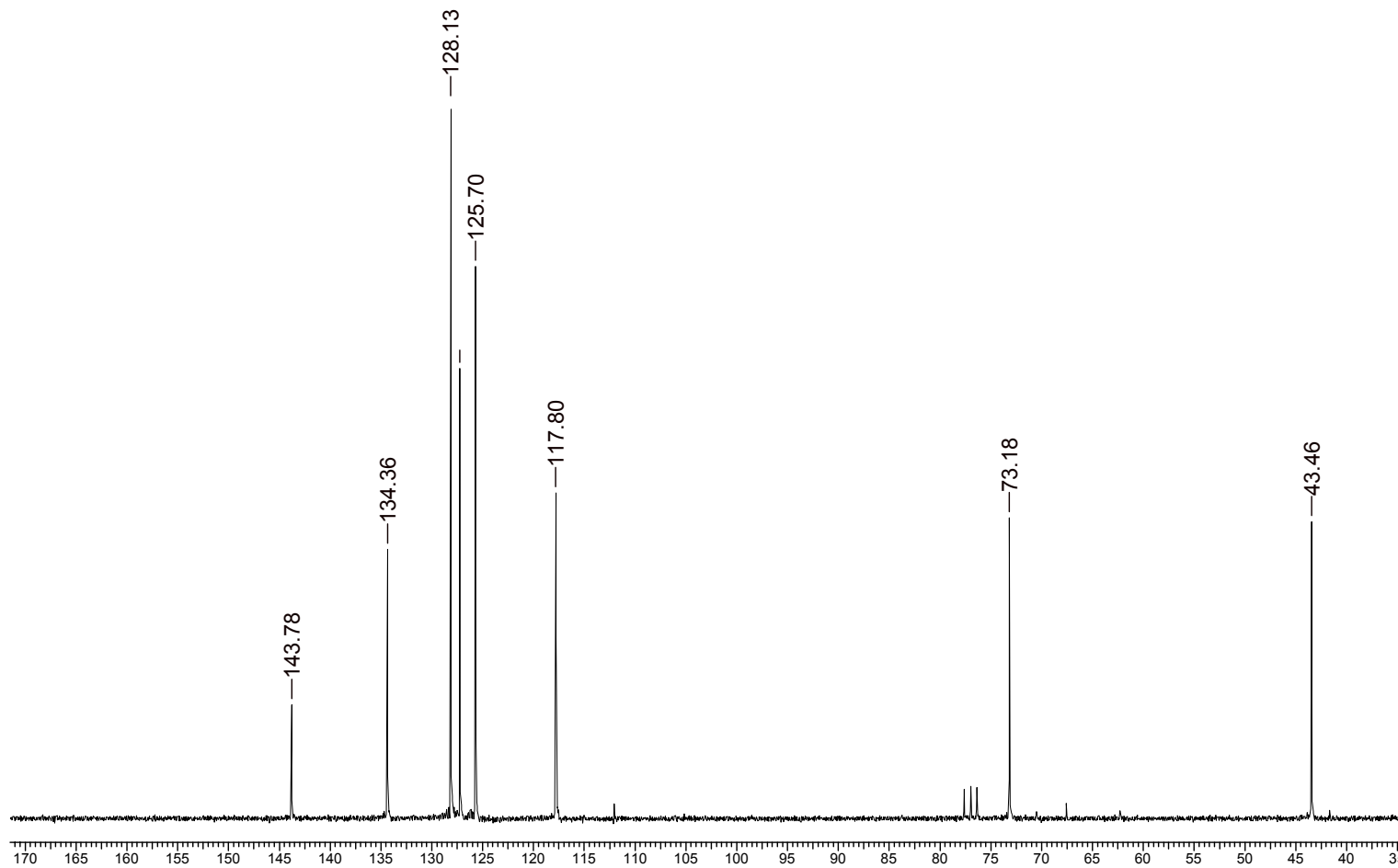
Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	ALLYBEN	Date	3-14-04				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	32	Original Points Count	8000	Points Count	8192
Solvent	cdcl_3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000				



Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C de 131

13 Mar 2007

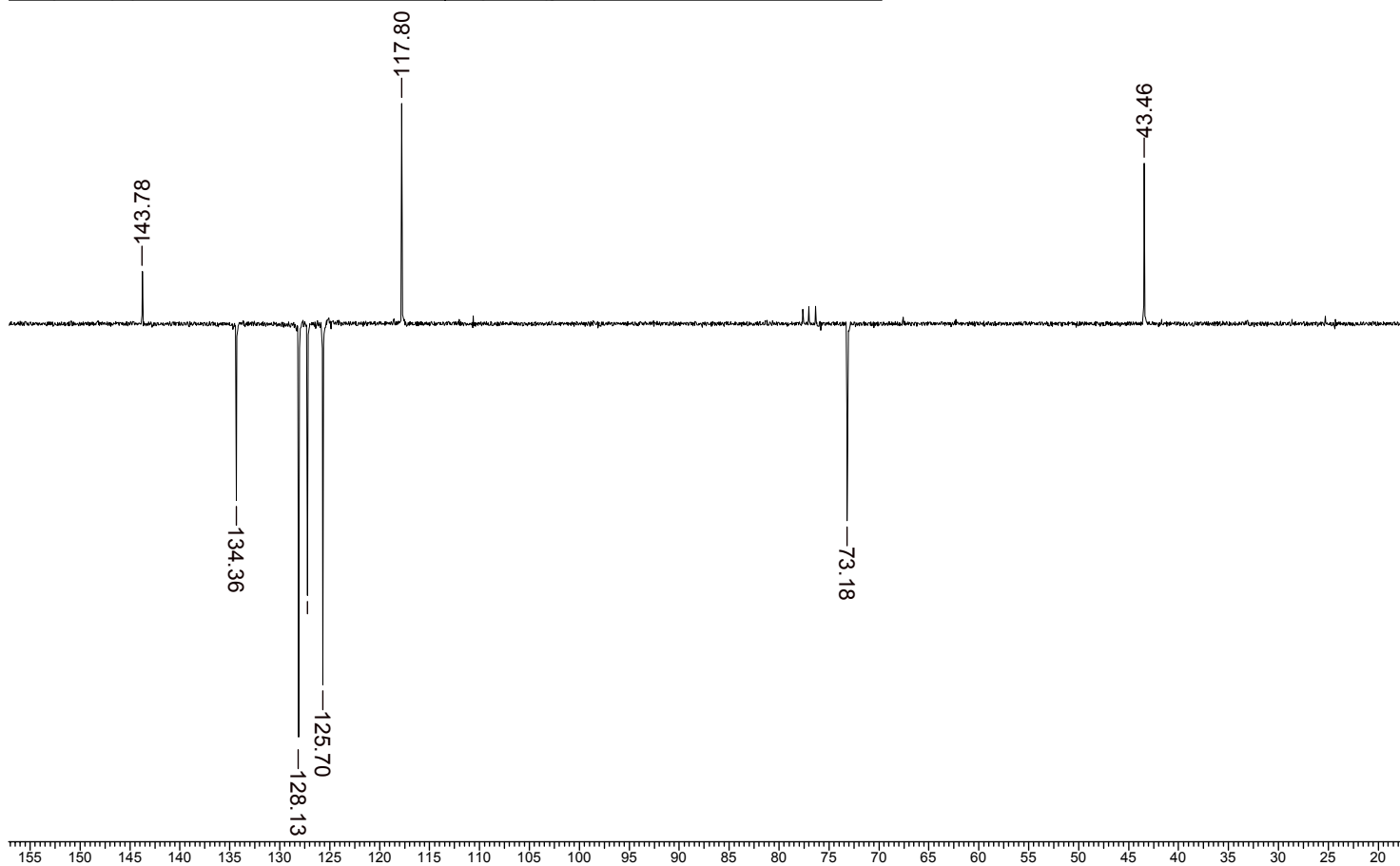
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	ALLYBEN			Date	3-14-04				
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl_3
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000								



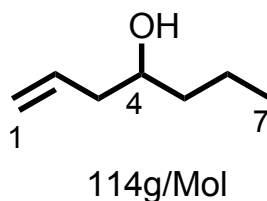
Espectro 3: Espectro de APT de 131

13 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	ALLYBEN		Date	3-14-04		
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	1000	Original Points Count	15008	
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000		Points Count	16384	Solvent	cdcl3



8.2-Síntese do Hept-1-en-4-ol (132).



Em um balão contendo uma suspensão de 15,80 g de zinco em pó (0,243 mol) em 85mL de uma solução saturada de cloreto de amônio é adicionada, lentamente à temperatura de 0°C, uma solução contendo 6,06g de butiraldeído (83 mmol), 21,60 mL de brometo de alila (0,25 mmol) em 20mL de THF. Após a adição, a mistura reacional é deixada sob vigorosa agitação por 1h. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é filtrada sob vácuo. O filtrado é lavado com diclorometano. A fase aquosa é extraída com diclorometano (3X 50mL). A fase orgânica combinada é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é submetido então à destilação em aparelhagem Kugelrhor (3mmHg, 80°C), fornecendo 8g (85%) de um líquido incolor de odor característico.

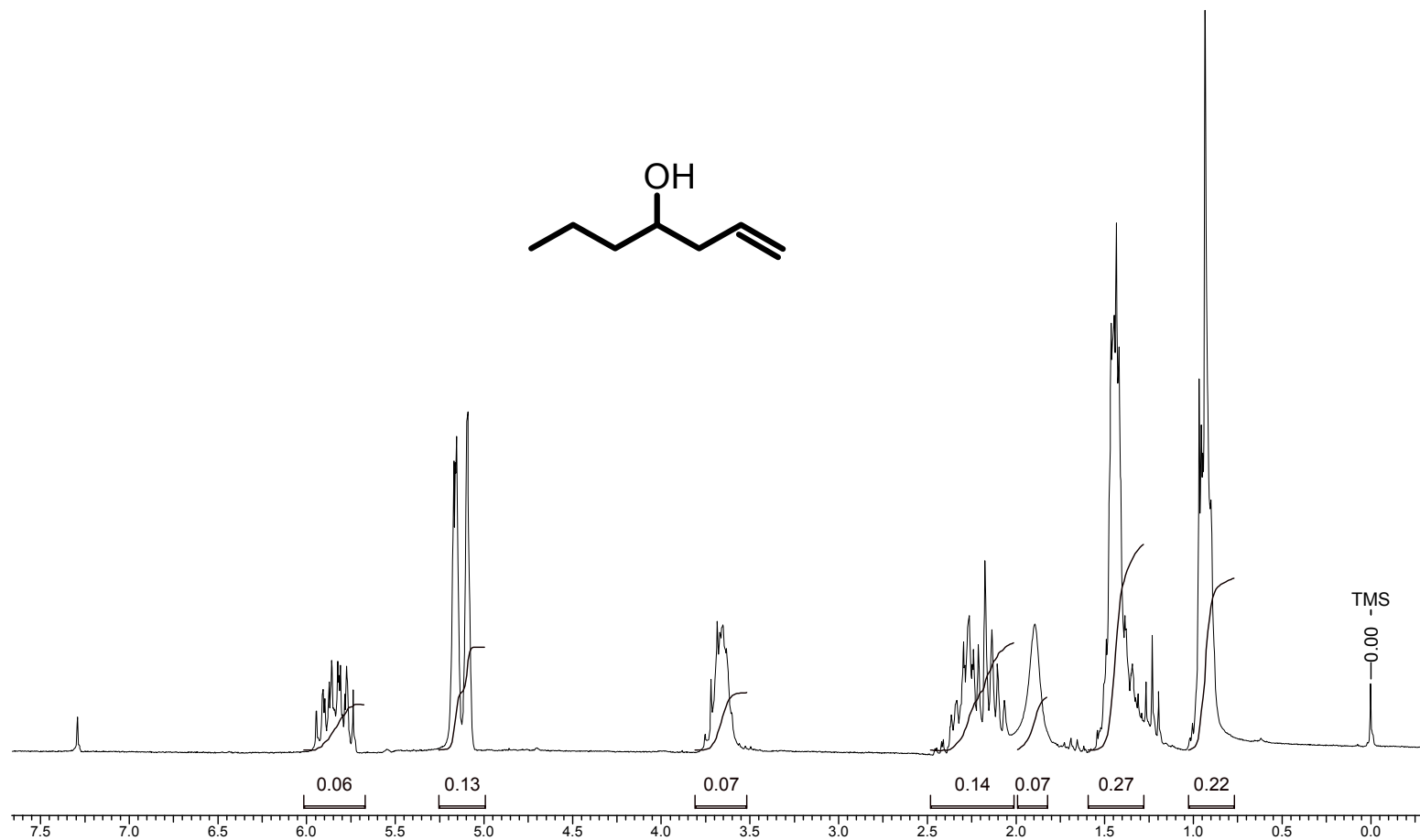
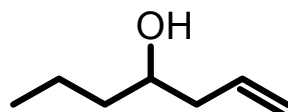
RMN ¹H(200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,84 (m, 1H, H₁), 5,10 (m, 2H, H_{1cis}, H_{1trans}), 3,62 (m, 1H, H₄), 2,45-2,00 (m, 2H, H₃) 1,5-1,25 (m, 4H, H₅, H₆) 0,95 (m, 3H, H₇).

RMN ¹³C (200MHz, CDCl₃), δ (ppm):134,80 (C₂); 117,76 (C₁); 70,26 (C₄); 41,77 (C₃); 38,78 (C₅); 18,69 (C₆); 13,89 (C₇).

Espectro 4: Espectro de RMN ¹H de 132

12 Apr 2006

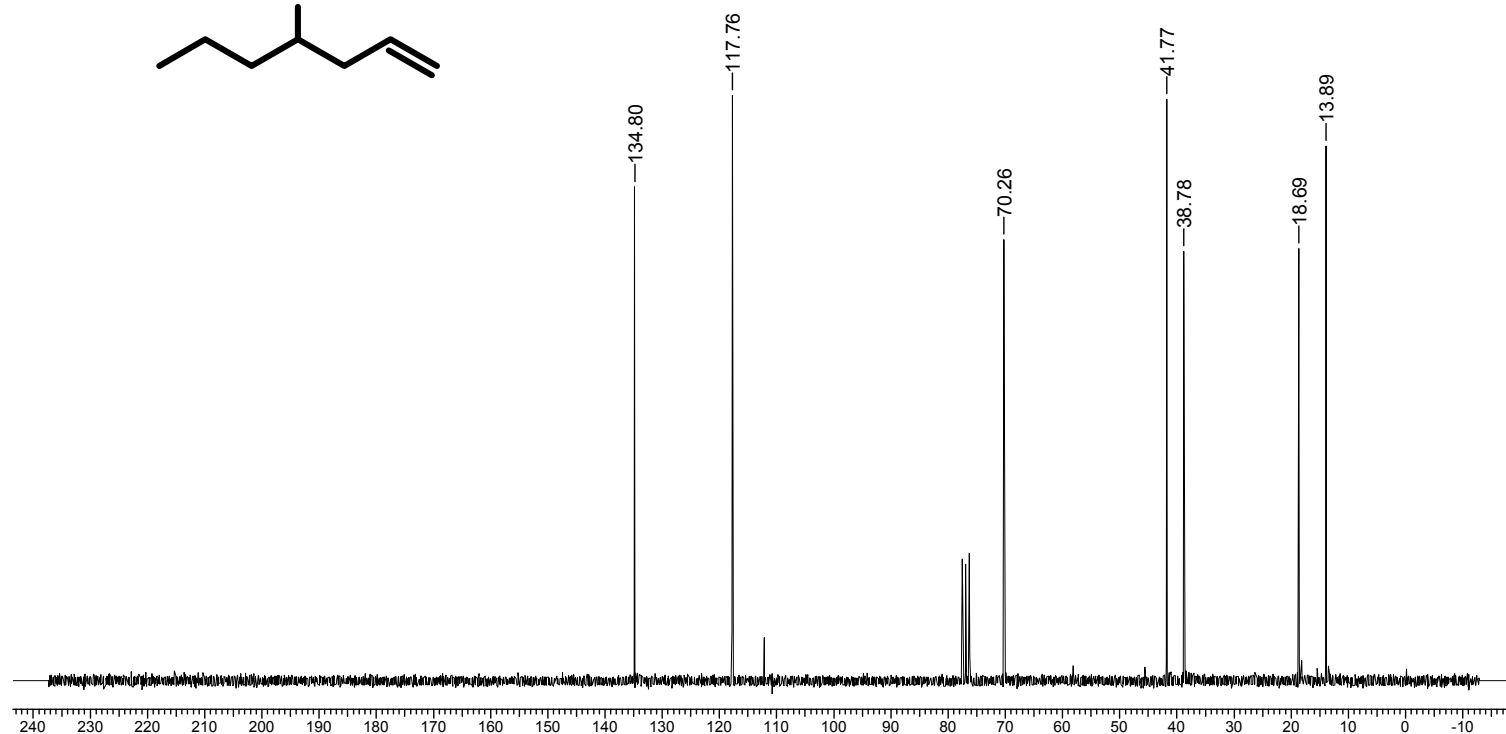
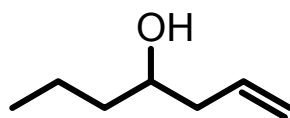
Acquisition Time (sec) 2.6984		Comment LSBUHA		Date 1-18-42	
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 16	Original Points Count 8096	Points Count 8192	
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000			



Espectro 5: Espectro de RMN ¹³C de 132

12 Apr

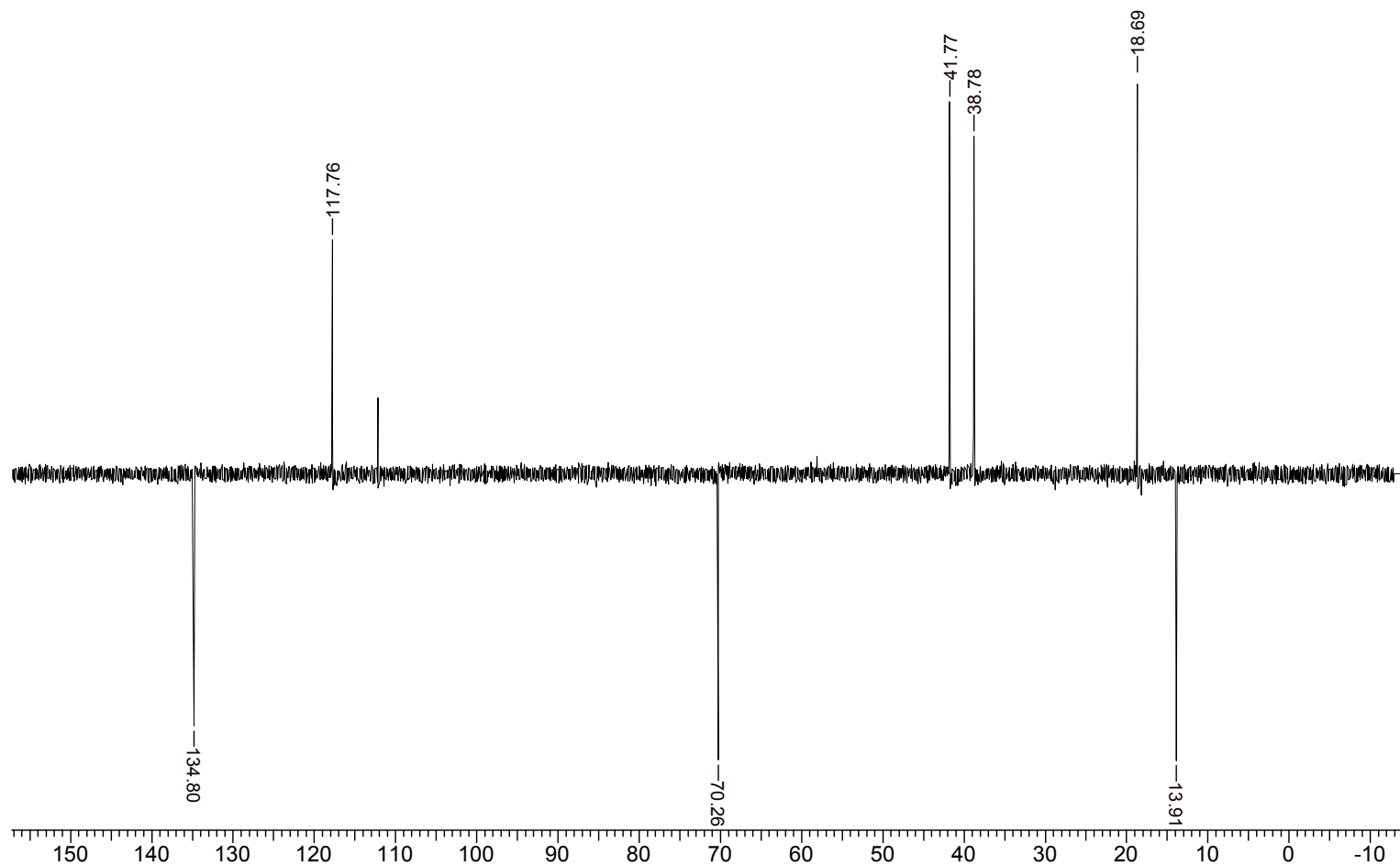
Acquisition Time	1.19	Comment	LSBU	Date	1-18--	2006					
Frequency (MHz)	50.2	Nucleus	13	Number of	870	Original Points	1500	Points Count	4038	Solvent	cdcl
Sweep Width (Hz)	92578	C	Temperature (grad	09.0	Count	8	4	3			
	62	C)	00								



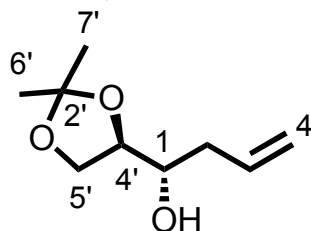
Espectro 6 Espectro de APT de 132

28 Feb 2007

Acquisition Time (sec) 1.1931	Comment LSBUHA	Date 1-18-42			
Frequency (MHz) 50.29	Nucleus 13C	Number of Transients 800	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3
Sweep Width (Hz) 12578.62	Temperature (grad C) 29.000				



8.3-Síntese do (S)-((R)-2,2 dimetil-1,3-dioxolan-4-il) but-3-en-1-ol ((+)-125)



Protocolo padrão

Em um balão contendo uma suspensão de 1,92g de zinco em pó (30mmol) em 10mL de uma solução saturada de cloreto de amônio é adicionada, lentamente à temperatura de 0°C, uma solução contendo 1,30g do aldeído (R)-**126** (10 mmol), 2,60 mL de brometo de alila (30 mmol) em 2 mL de THF. Após a adição, a mistura reacional é deixada sob vigorosa agitação por 1h. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é filtrada sob vácuo e o filtrado é lavado com diclorometano. A fase aquosa é então extraída com diclorometano (3X10mL). A fase orgânica é combinada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório.

O resíduo é então ressuspensionado em acetona (seca em carbonato de potássio anidro) e são adicionados 0,19g de ácido *p*-toluenosulfônico monoidratado (1mmol). A mistura reacional é deixada a temperatura de -20°C por 48h. Transcorrido este tempo, o solvente é evaporado em evaporador rotatório e o resíduo submetido à cromatografia do tipo *flash*. Este procedimento fornece 956mg de um líquido incolor em alto excesso diastereoisomérico (92%) e enantiomérico (87%)

Protocolo de Hanessian^{112, 113}

Em um balão contendo uma solução do aldeído (*R*)-**126** (0,20mg, 1,54 mmol), 0,40mL de brometo de alila (4,62 mmol), 2 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e 0,50 mL de THF, são adicionados, à temperatura de 0°C, 0,50 mg de zinco em pó (7,7,mmol) em pequenas porções (a adição é feita de modo que a próxima porção seja adicionada somente após cessada a evolução de gás). Após a adição, a suspensão é deixada sob agitação por 1h. Transcorrido este tempo a mistura reacional é filtrada sob vácuo. A partir deste ponto o protocolo segue de modo igual ao protocolo padrão.

Protocolo sob condições anidras:

Em um balão seco e sob atmosfera de argônio contendo 1,04 g de zinco em pó (15,4 mmol) e um cristal de iodo é adicionada, lentamente à temperatura de 0°C, uma solução do aldeído (*R*)-**126** (400mg, 3 mmol), 0,80mL de brometo de alila (9,24 mmol) em 5 mL de THF. Encerrada a adição, a reação perde a cor do iodo e é então retirada do banho de gelo, ficando sob agitação por 2h. Transcorrido este tempo a mistura reacional é filtrada sob vácuo. A partir deste ponto o protocolo segue de modo igual ao protocolo padrão.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,85 (m, 1H, H₃); 5,19-5,12 (m; 2H, H_{4cis}, H_{4trans}); 4,00 (m, 3H, H_{5'a}, H_{5'b}, H_{4'}); 3,77 (td, 8,53; 4,41, 1H, H₁); 2,26 (m, 2H, H₂); 1,43(s,3H, H₆); 1,37(s,3H,H₇).

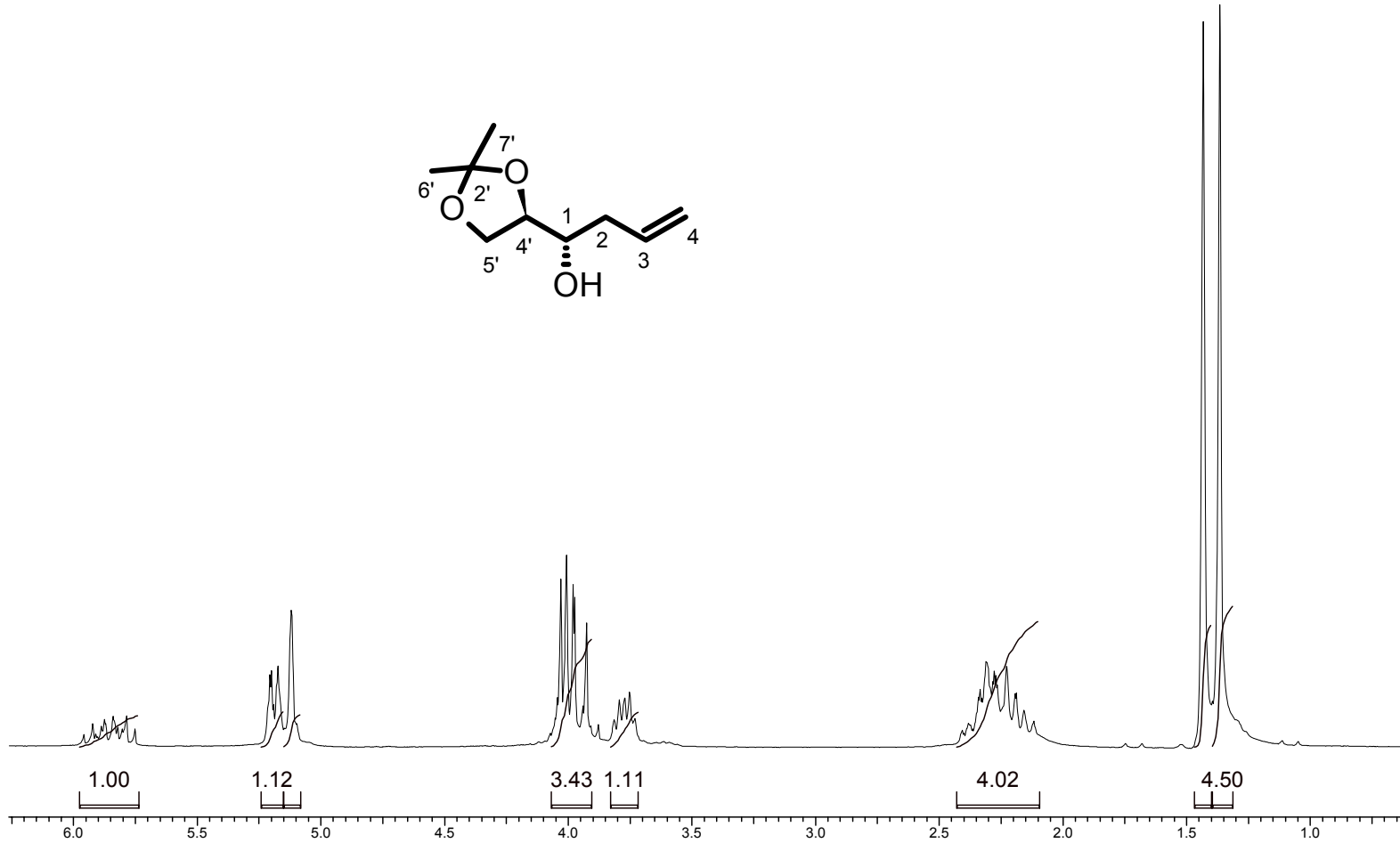
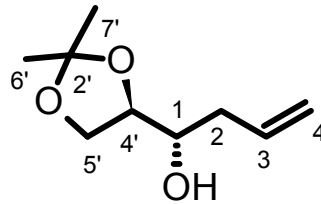
RMN ¹³C (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133,86 (C₃); 118,09 (C₆); 108,92 (C_{2'}); 77,94 (C_{4'}); 70,26(C₁); 65,08 C₅); 37,47 (C₂); 26,37 (C_{6'}); 25,10 (C₇).

[α]₂₀^D=+15 (c=0,5; CHCl₃).

Espectro 7: Espectro de RMN ¹H de (+)-125

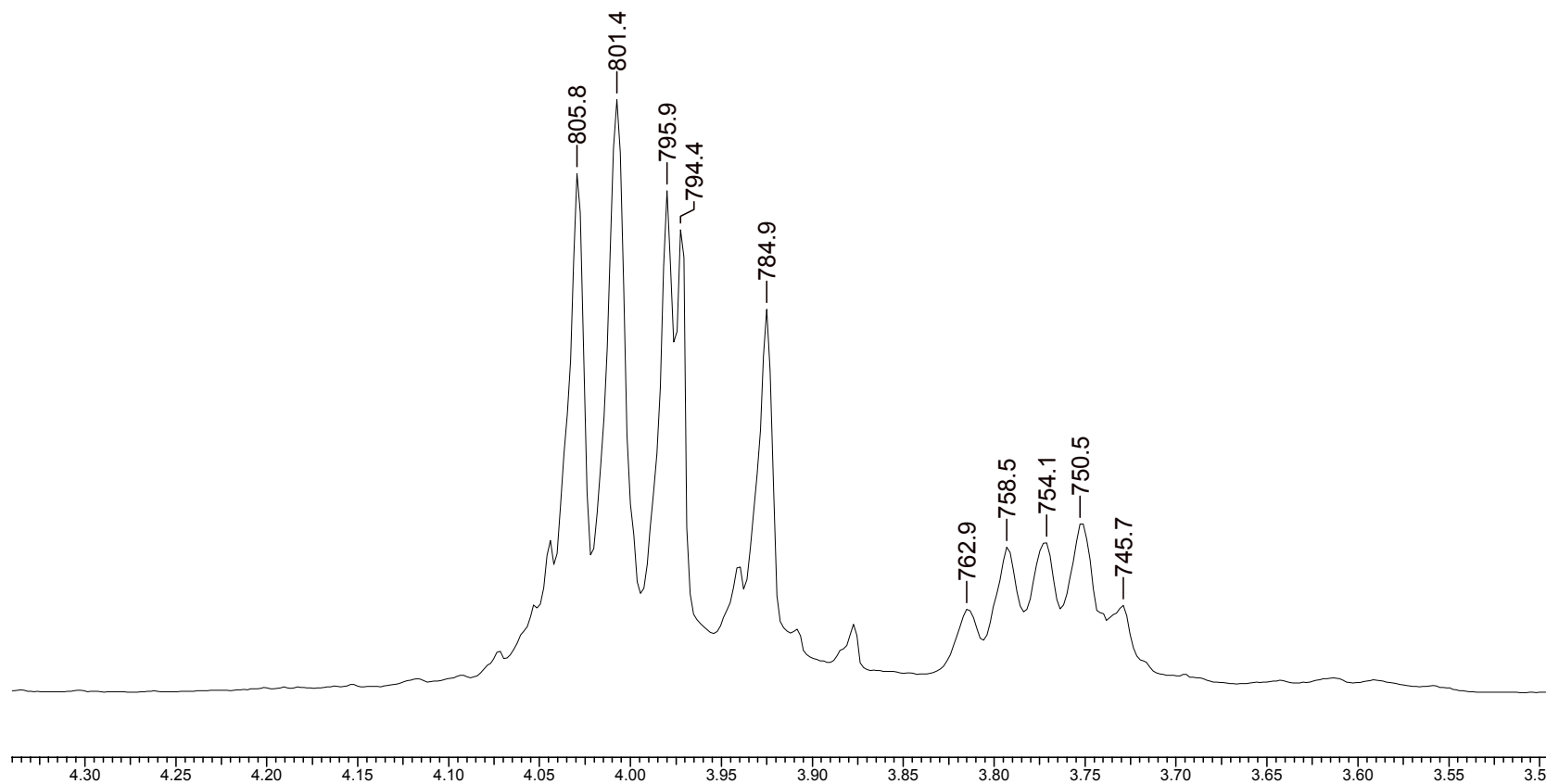
6 Feb 2007

Acquisition Time (sec) 2.4957		Comment ANTI	Date 2-01--44	Frequency (MHz) 199.98	
Nucleus 1H	Number of Transients 32	Original Points Count 7488	Points Count 8192	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30
Temperature (grad C) 29.000					



6 Feb 2007

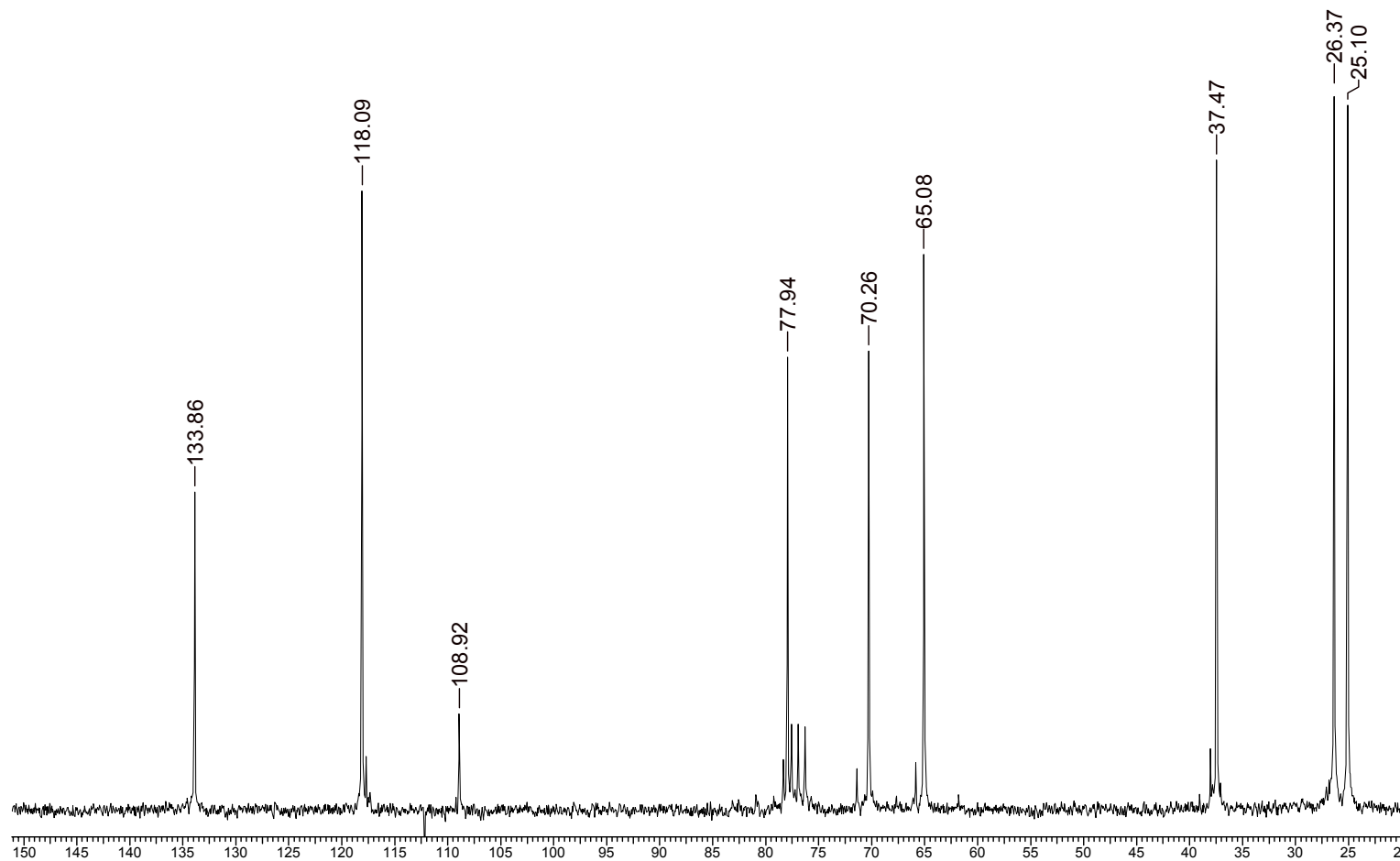
Acquisition Time (sec) 2.4957	Comment ANTI	Date 2-01-44	Frequency (MHz) 199.98		
Nucleus 1H	Number of Transients 32	Original Points Count 7488	Points Count 8192	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30
Temperature (grad C) 29.000					



Espectro 8: Espectro de ^{13}C de (+)-125

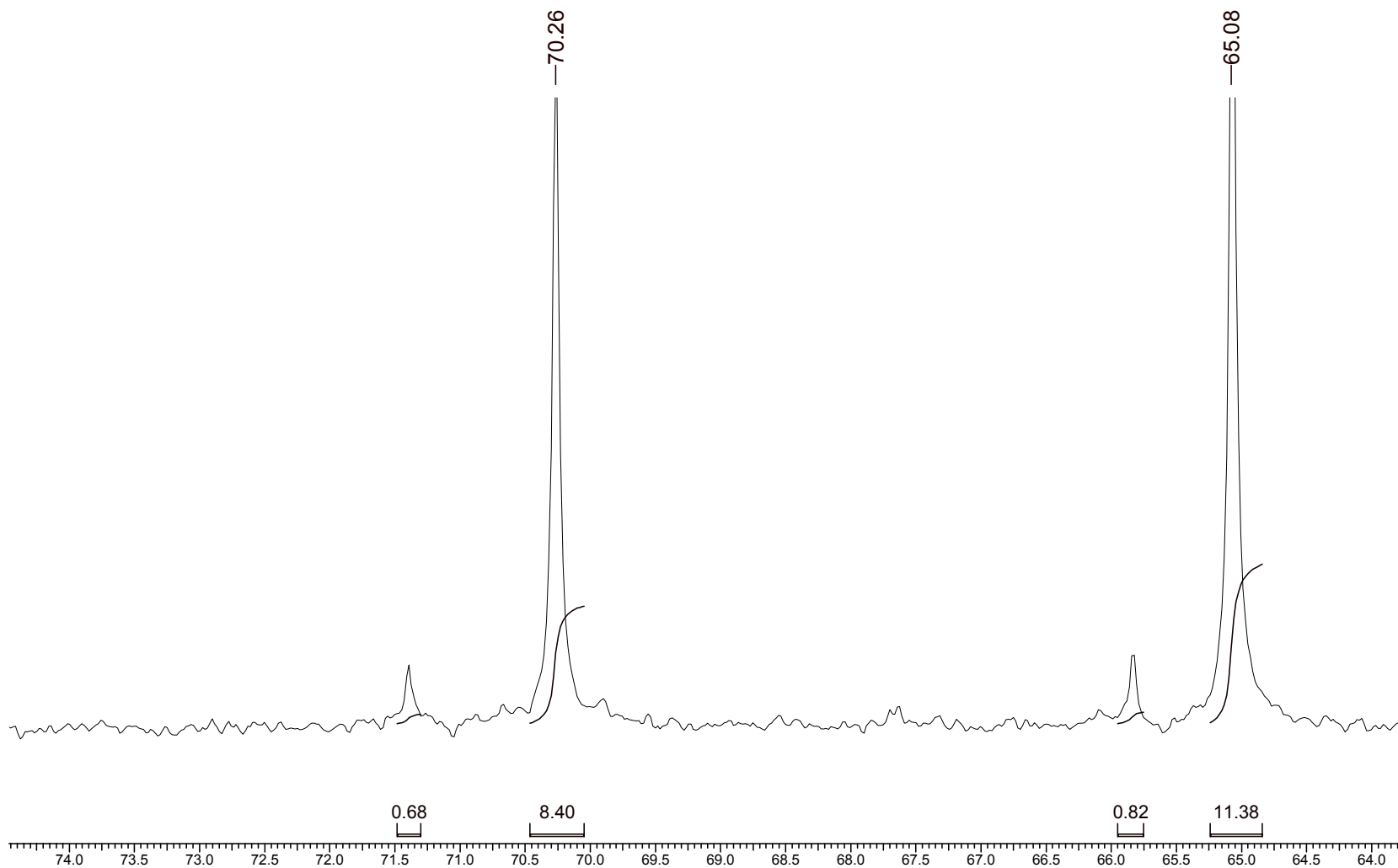
6 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	ANTI	Date	2-01-44	Frequency (MHz)	50.29				
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	3000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51
Temperature (grad C)	29.000										

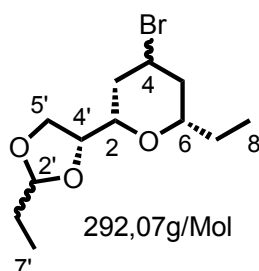


26 Feb 2007

Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment ANTI	Date 2-01-44	Frequency (MHz) 50.29
Nucleus ¹³ C	Number of Transients 3000	Original Points Count 15008	Points Count 16384
Temperature (grad C) 29.000	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 14992.51	



8.4-Síntese do (2S, 6S)-4-bromo-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (144).



Em um balão seco contendo 1,21 g (6,97 mmol) do álcool homoalílico (+)-**125**, 1,20mL de propanal (14,48 mmol) e 10mL de diclorometano (seco sobre hidreto de cálcio), é adicionada, lentamente a uma temperatura de 0°C, uma solução de brometo de estanho IV (6,4g em 15 mL de diclorometano). Depois de realizada a adição, é observado o término da reação por CCF após aproximadamente 120 minutos. A seguir são adicionados 20mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio seguida de 20 mL de acetato de etila. A mistura é deixada sob agitação por 30 minutos, quando é vertida em um funil de separação e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3X20mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas em evaporador rotatório. O resíduo da evaporação é filtrado em gel de sílica (eluído com 10% acetato de etila em hexanos) fornecendo 1,35g (66%) de uma mistura diastereoisomérica com pureza satisfatória segundo análise de RMN ¹H e ¹³C e CG/EM.

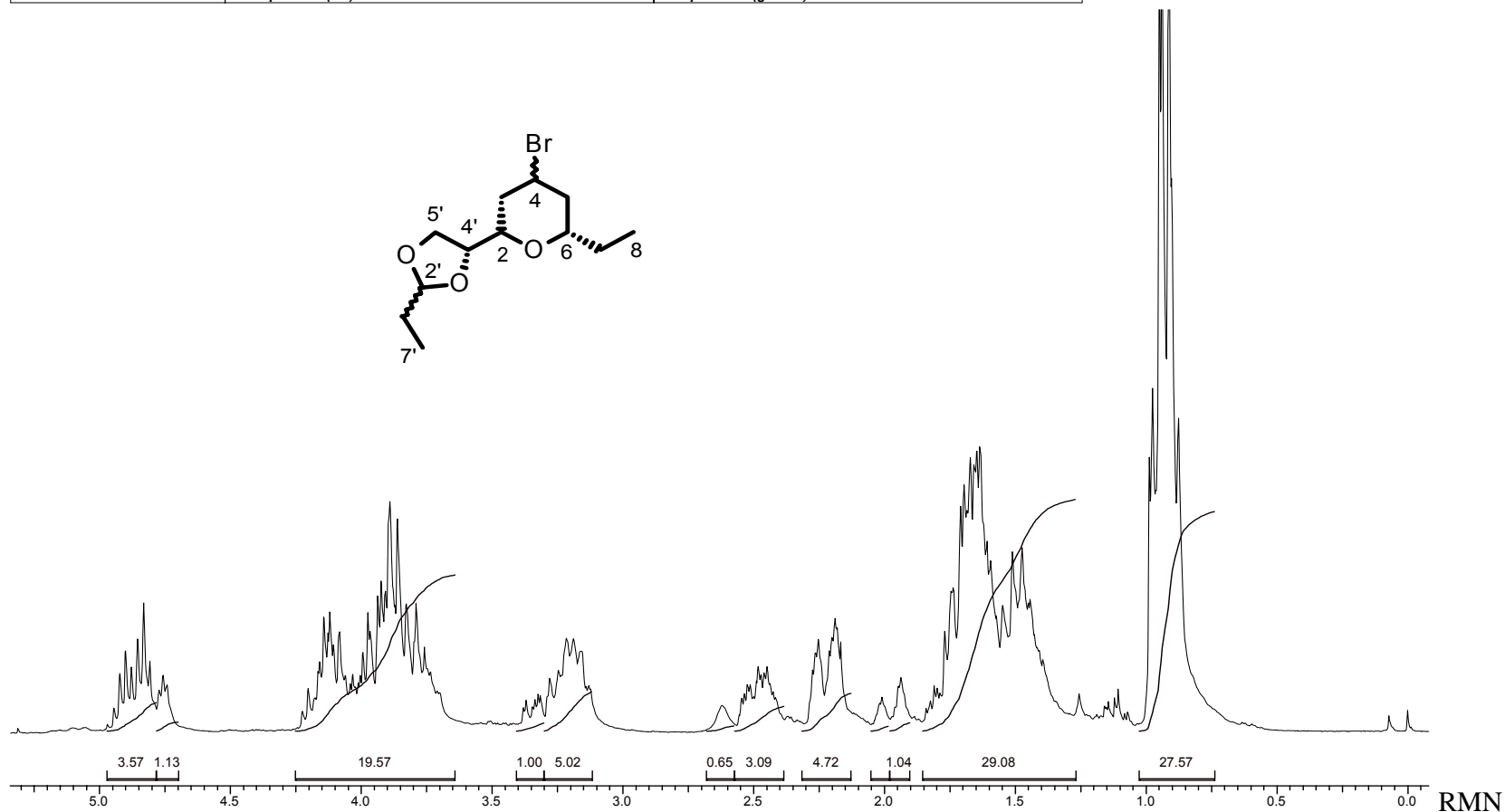
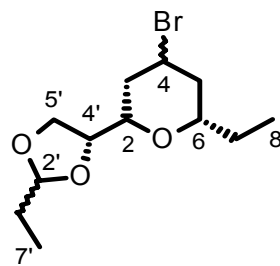
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): **Isômero majoritário:** 4,8 (t, 1H, H₂); 4,25-3,7 (m, 4H, H₄, H_{4'}, H_{5'}); 3,23 (m, 2H, H₂, H₆); 2,45 (m, 1H, H_{3eq}); 2,25 (m, 1H, H_{5eq}); 1,75-1,25 (m, 6H, H_{3ax}, H_{5ax}, H₇, H_{6'}); 0,95 (m, 6H, H₈, H_{7'}).

RMN ^{13}C (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): **Isômero majoritário:** 105,63 (C_2);
78,90 (C_4); 78,20 (C_2); 77,15 (C_6); 67,63 (C_5); 46,10 (C_4); 46,86 (C_3); 39,86 (C_5);
28,43 (C_6); 26,81 (C_7); 9,65 (C_8); 7,73 (C_7).

Espectro 9: Espectro de RMN ^1H da mistura diastereoisomérica de **144**

1 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	BRAC7	Date	8-18--43
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	48
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8000
				Points Count	8192
			Temperature (grad C)	29.000	

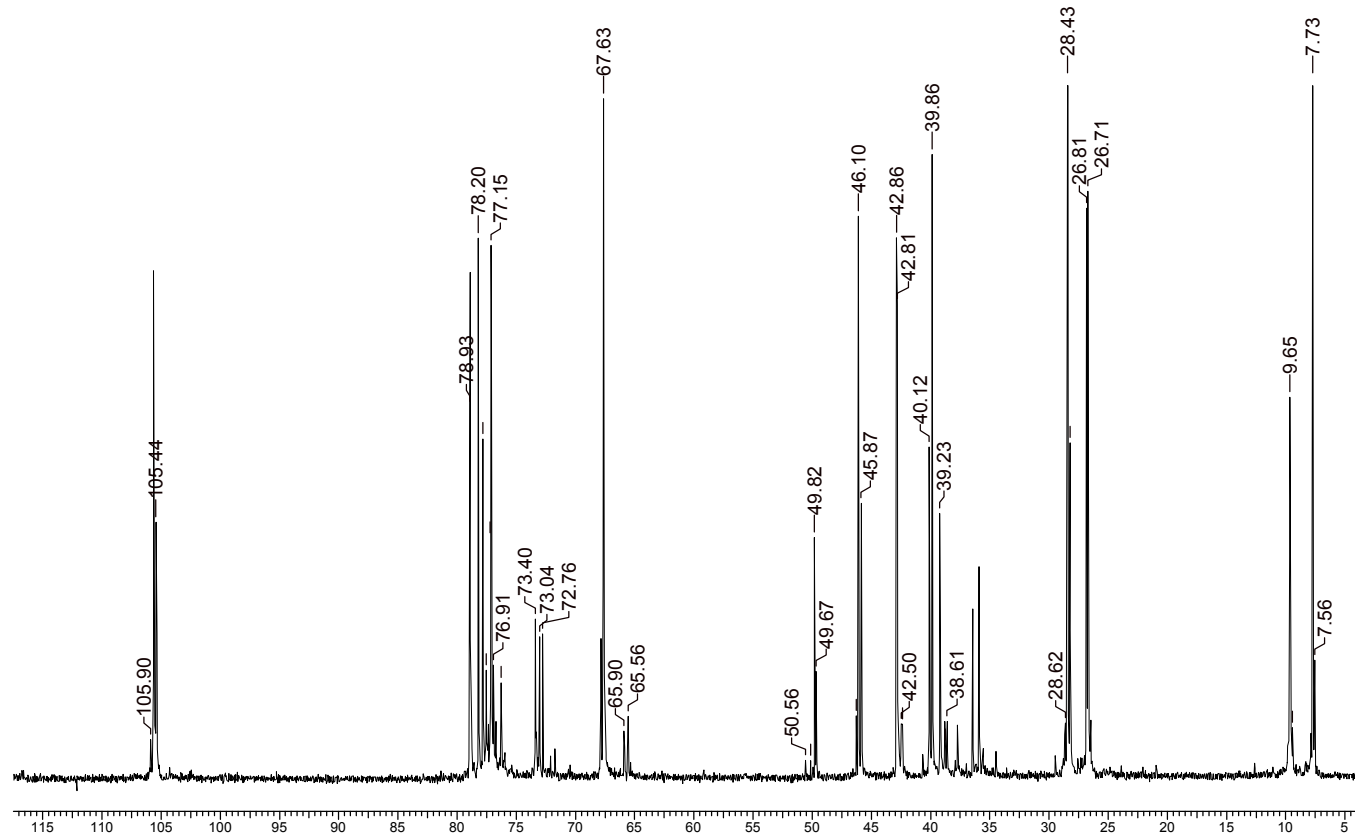


^1H de

Espectro 10: Espectro de RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica de **144**

26 Feb 2007

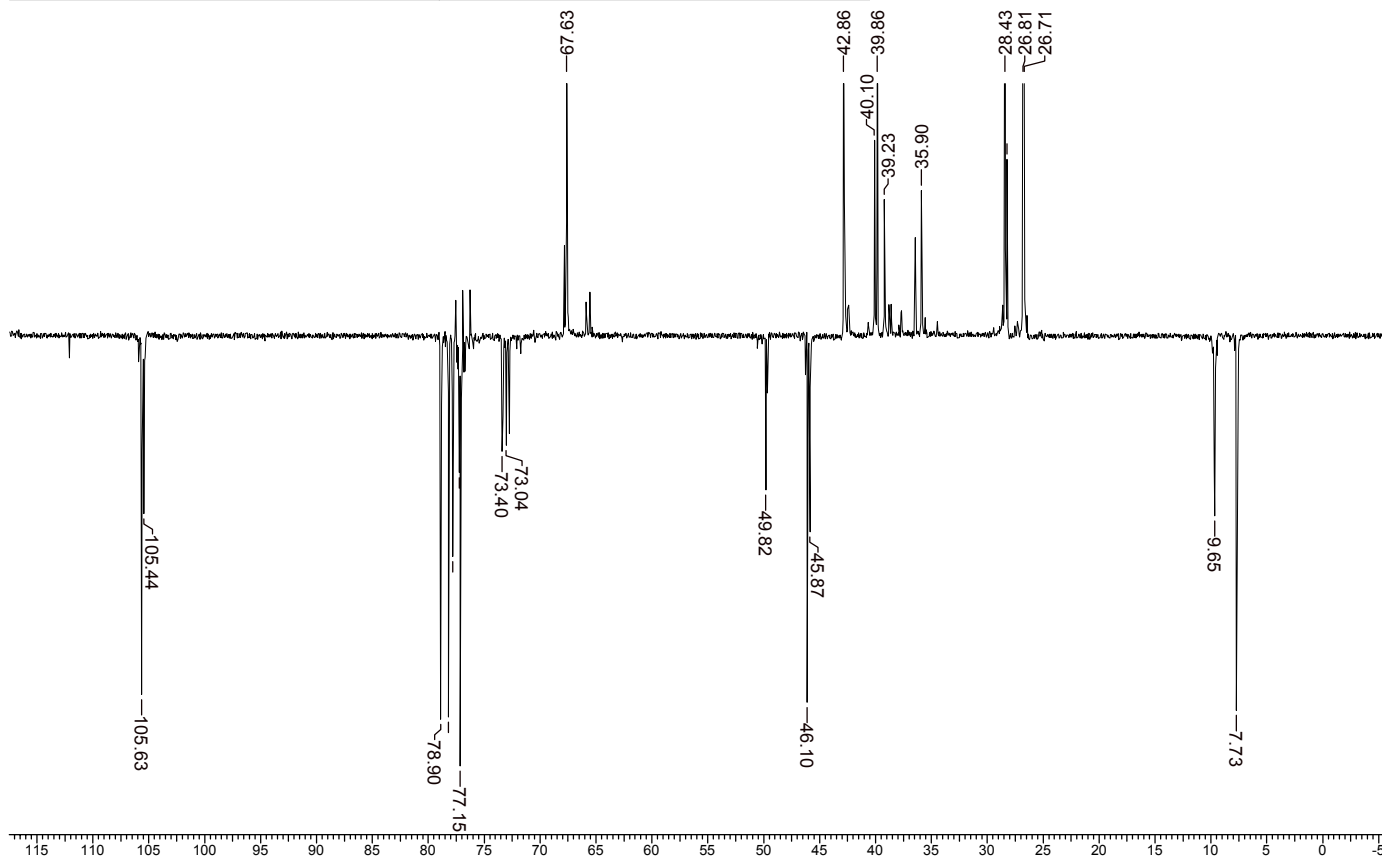
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	BRACT	Date	8-18-43
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	20000
				Original Points Count	15008
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Points Count	16384
				Solvent	cdcl3



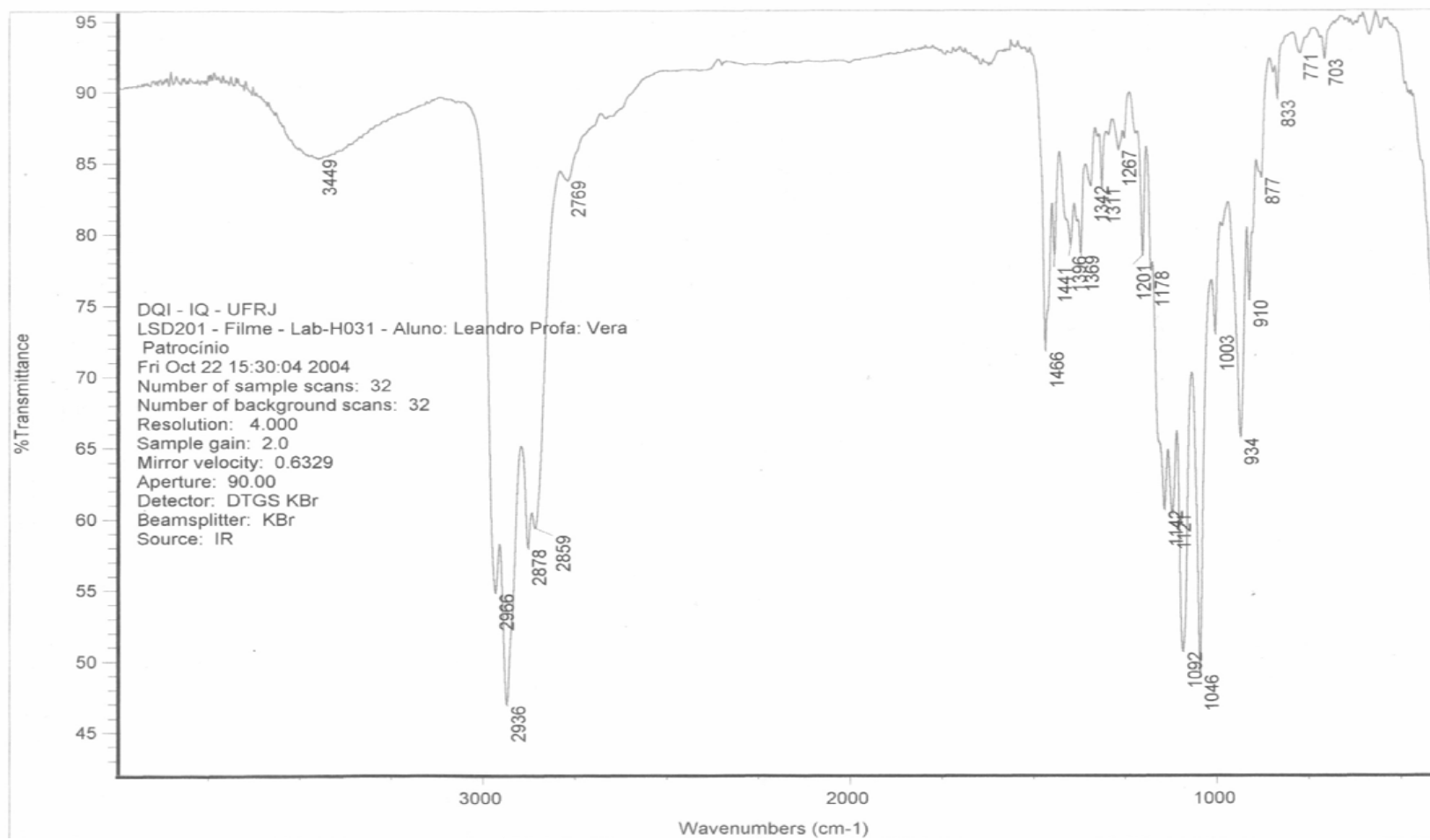
Espectro 11: Espectro de APT da mistura diastereoisomérica de 144.

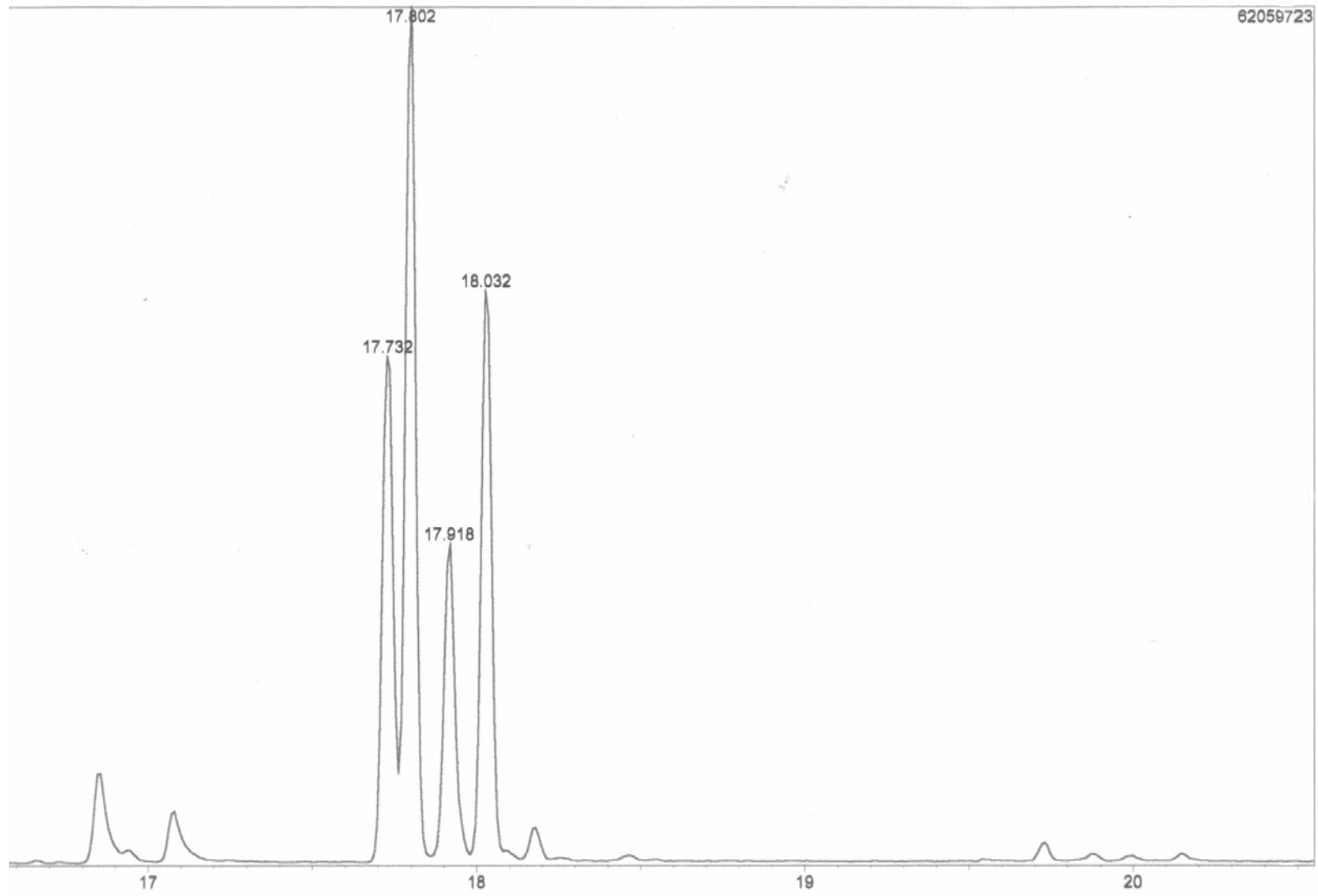
1 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	BRACT		Date	8-18-43	
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	24000	Original Points Count	15008
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Points Count	16384	Solvent	cdcl3

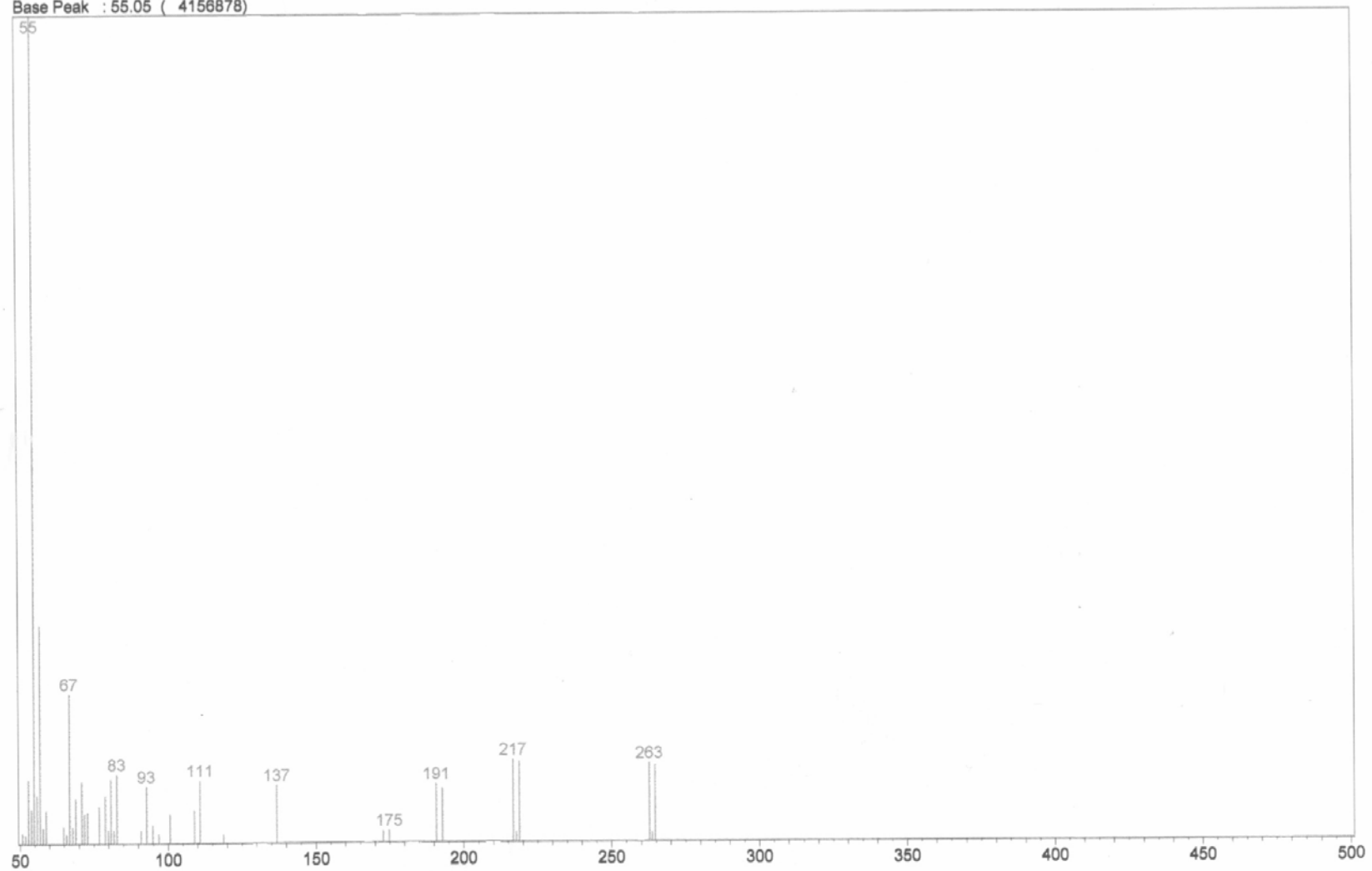


Espectro 12: Espectro de Infravermelho de 144.

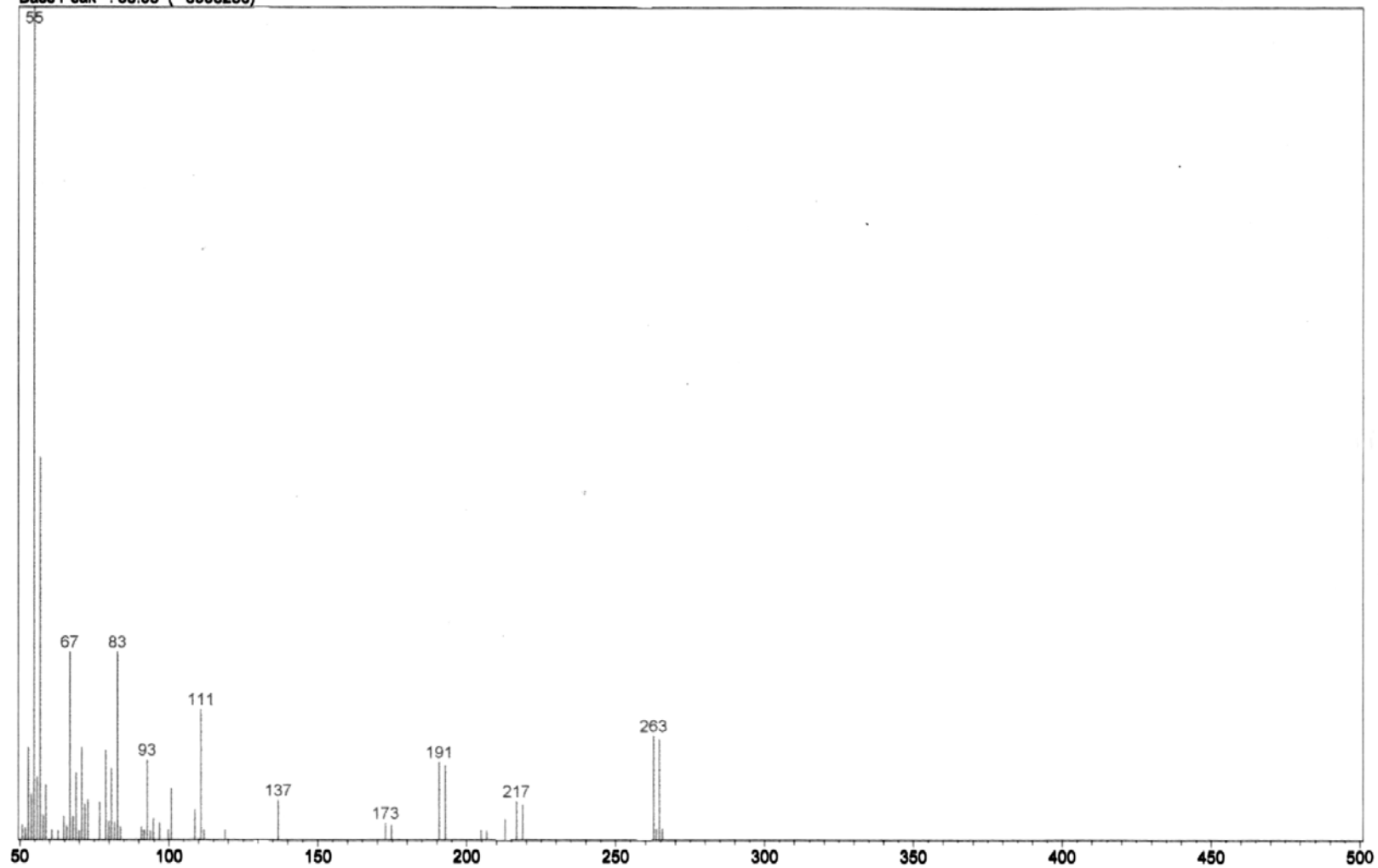




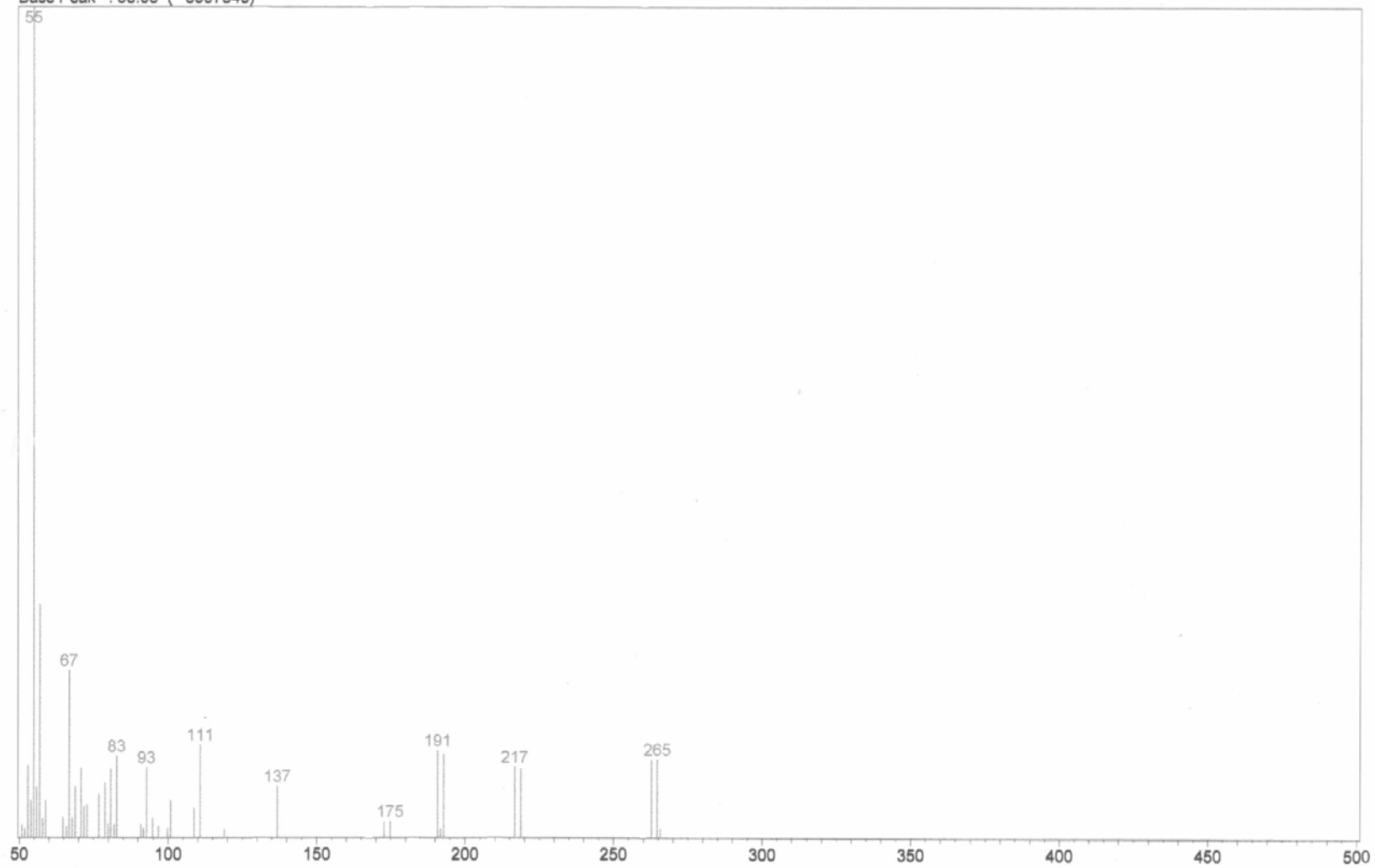
Scan # : (1791 - 1793) B.G. Scan # : (1785 - 1786)
Mass Peak # : 42 Ret. Time : (17.917 - 17.933)
Base Peak : 55.05 (4156878)



Scan # : (1778 - 1779) B.G. Scan # : (1773 - 1774)
Mass Peak # : 53 Ret. Time : (17.808 - 17.817)
Base Peak : 55.05 (6996250)

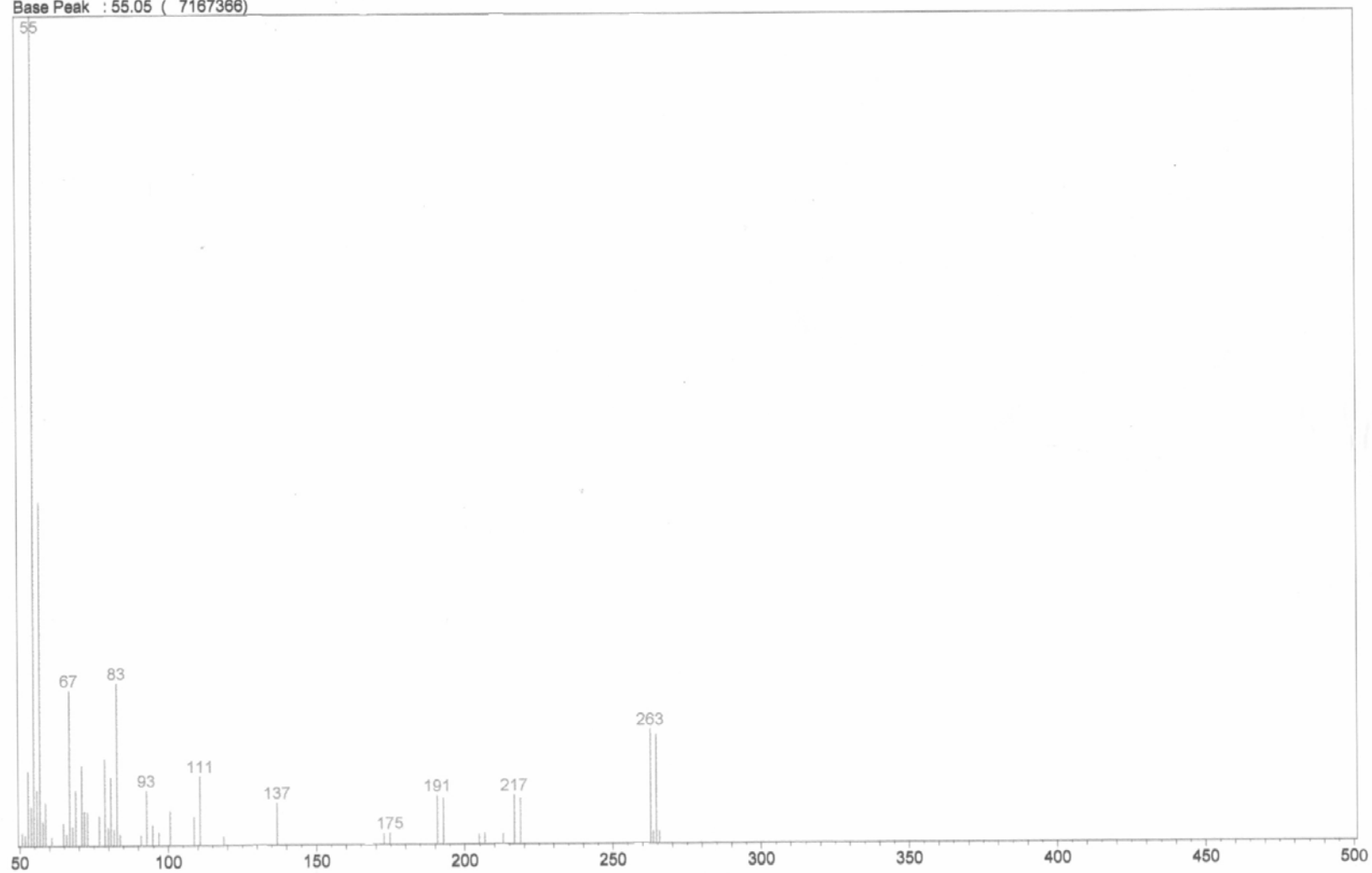


Scan # : (1769 - 1771) B.G. Scan # : (1761 - 1762)
Mass Peak # : 44 Ret. Time : (17.733 - 17.750)
Base Peak : 55.05 (5997549)

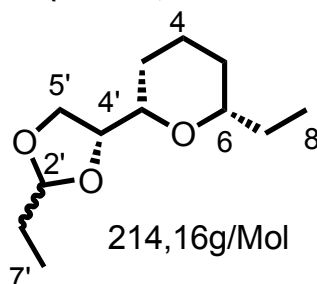


j

Scan # : (1805 - 1806) B.G. Scan # : (1799 - 1800)
Mass Peak # : 47 Ret. Time : (18.033 - 18.042)
Base Peak : 55.05 (7167366)



8.5-Síntese do (2S, 6S)-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (150).



Em um balão contendo 0,41g da mistura diastereoisomérica **144** (1,39 mmol) e 4mL de dimetilsulfóxido são adicionados de uma só vez 0,21g de boridreto de sódio (5,56mmol). A mistura reacional é deixada a uma temperatura de 80°C por 6h. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é esfriada até a temperatura ambiente e são adicionados 2mL de uma solução saturada de cloreto de amônio, seguida de 20 mL de água destilada. A fase aquosa é então extraída com diclorometano (3X20mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (3X20mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. Este procedimento fornece 0,26g (88%) de um óleo incolor que foi utilizado nas etapas posteriores sem a necessidade de maior purificação.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): **Isômero majoritário:** (t, J= 4,8 Hz, 1H, H_{2'}); 4,1-3,7 (m, 3H, H_{4'}, H_{5'}); 3,32 (ddd, 11,0, 6,87, 2,05 Hz, 1H, H₂); 3,17 (m, H₆), 2-1,0 (m, 10H, H_{3ax}, H_{3eq}, H_{4ax}, H_{4eq}, H_{5ax}, H_{5eq}, H₇, H_{6'}); 0,95 (m, 6H, H₈, H_{7'}).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): **Isômero majoritário:** 105,56 (C_{2'}), 79,28 (C_{4'}); 78,65 (C₂); 78,23 (C₆); 67,25(C_{5'}); 31,22 (C₅); 29,17(C_{6'}); 28,15 (C₇); 26,87 (C₃); 22,94 (C₄); 9,90 (C₈); 7,79 (C_{7'}).

Isômero minoritário: 105,32 (C_{2'}), 79,35 (C_{4'}); 78,35 (C₂); 78,08(C₆); 67,25(C_{5'}); 31,15 (C₅); 29,17 (C_{6'}); 28,46 (C₇); 26,97 (C₃); 22,94(C₄); 9,95 (C₈); 7,88 (C_{7'}).

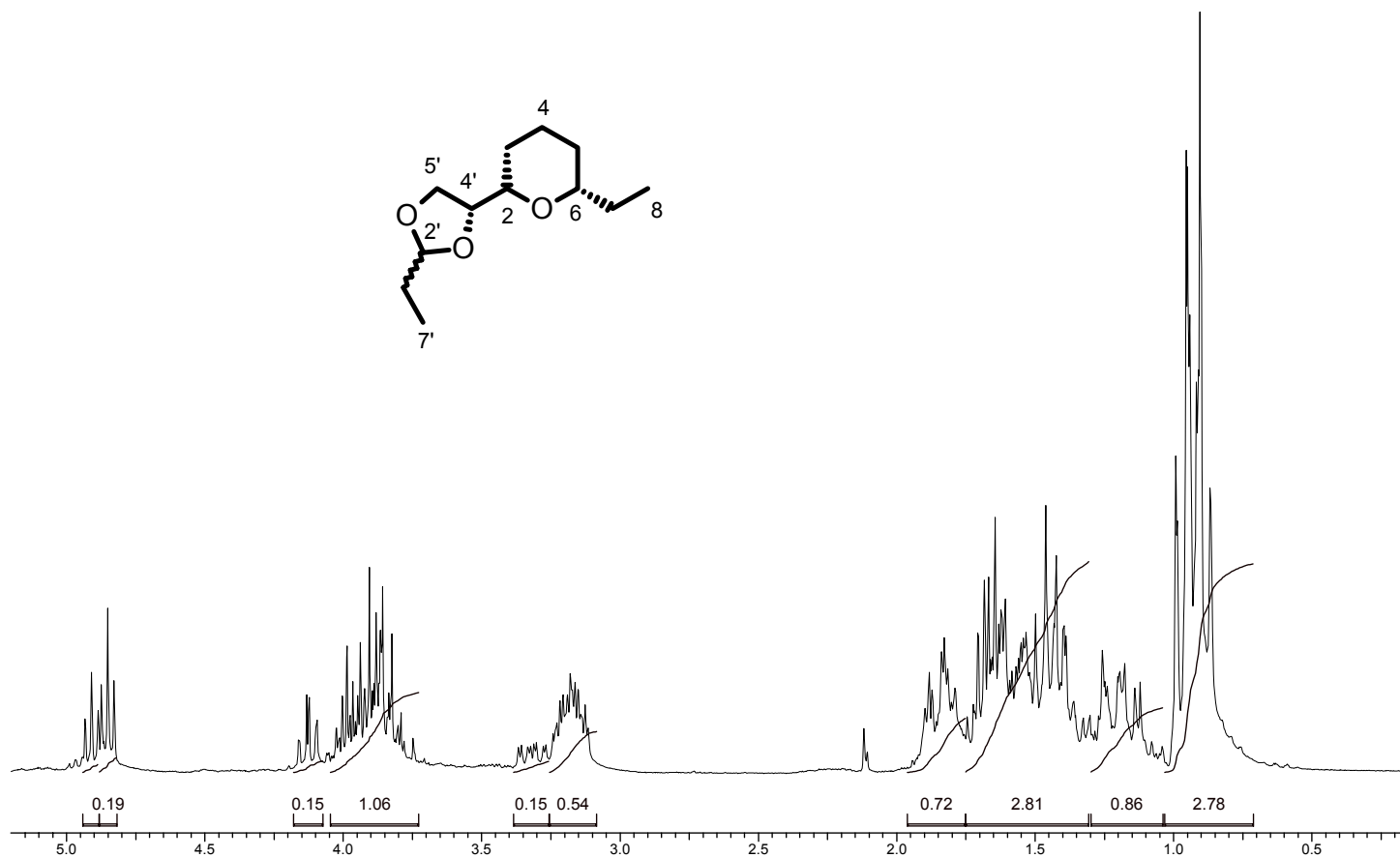
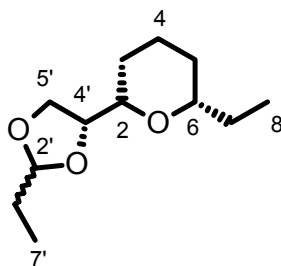
EM(m/z): **Isômero Majoritário:** 185 (29%); 139 (22%); 113 (50%); 95 (100%); 69 (50%); 55(95%).

Isômero Minoritário: 185 (37%); 139 (24%); 113 (41%); 95 (85%); 69 (50%); 55(100%).

Espectro 13: Espectro de RMN ¹H de 150.

1 Feb 2007

Acquisition Time (sec) 2.6664		Comment LSD201C		Date 1-27-44	
Frequency (MHz) 199.98		Nucleus 1H		Number of Transients 32	
Solvent cdcl3		Sweep Width (Hz) 3000.30		Original Points Count 8000	
				Points Count 8192	
				Temperature (grad C) 29.000	

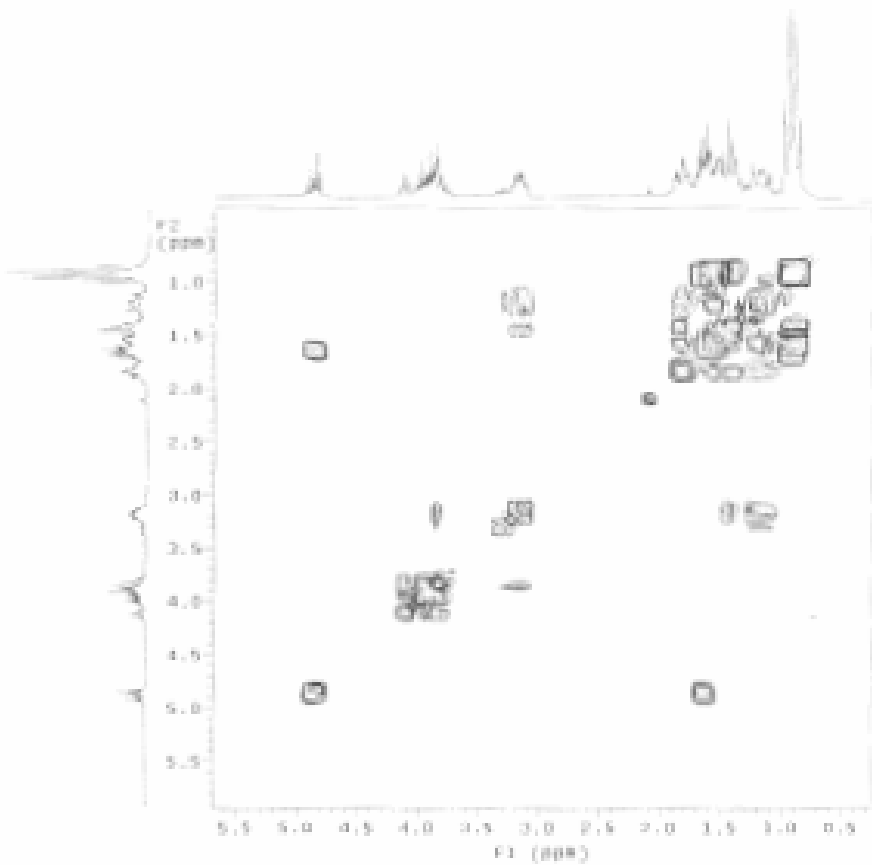


Espectro 14: Espectro de COSY ^1H - ^1H de **150**.

```

NAME: 150
EXPNO: 327
PROCNO: 1
PROCPS: 1
RG: 1024
AQ: 0.100
RG2: 1024
AQ2: 0.100
RG3: 1024
AQ3: 0.100
RG4: 1024
AQ4: 0.100
RG5: 1024
AQ5: 0.100
RG6: 1024
AQ6: 0.100
RG7: 1024
AQ7: 0.100
RG8: 1024
AQ8: 0.100
RG9: 1024
AQ9: 0.100
RG10: 1024
AQ10: 0.100
RG11: 1024
AQ11: 0.100
RG12: 1024
AQ12: 0.100
RG13: 1024
AQ13: 0.100
RG14: 1024
AQ14: 0.100
RG15: 1024
AQ15: 0.100
RG16: 1024
AQ16: 0.100
RG17: 1024
AQ17: 0.100
RG18: 1024
AQ18: 0.100
RG19: 1024
AQ19: 0.100
RG20: 1024
AQ20: 0.100
RG21: 1024
AQ21: 0.100
RG22: 1024
AQ22: 0.100
RG23: 1024
AQ23: 0.100
RG24: 1024
AQ24: 0.100
RG25: 1024
AQ25: 0.100
RG26: 1024
AQ26: 0.100
RG27: 1024
AQ27: 0.100
RG28: 1024
AQ28: 0.100
RG29: 1024
AQ29: 0.100
RG30: 1024
AQ30: 0.100
RG31: 1024
AQ31: 0.100
RG32: 1024
AQ32: 0.100
RG33: 1024
AQ33: 0.100
RG34: 1024
AQ34: 0.100
RG35: 1024
AQ35: 0.100
RG36: 1024
AQ36: 0.100
RG37: 1024
AQ37: 0.100
RG38: 1024
AQ38: 0.100
RG39: 1024
AQ39: 0.100
RG40: 1024
AQ40: 0.100
RG41: 1024
AQ41: 0.100
RG42: 1024
AQ42: 0.100
RG43: 1024
AQ43: 0.100
RG44: 1024
AQ44: 0.100
RG45: 1024
AQ45: 0.100
RG46: 1024
AQ46: 0.100
RG47: 1024
AQ47: 0.100
RG48: 1024
AQ48: 0.100
RG49: 1024
AQ49: 0.100
RG50: 1024
AQ50: 0.100
RG51: 1024
AQ51: 0.100
RG52: 1024
AQ52: 0.100
RG53: 1024
AQ53: 0.100
RG54: 1024
AQ54: 0.100
RG55: 1024
AQ55: 0.100
RG56: 1024
AQ56: 0.100
RG57: 1024
AQ57: 0.100
RG58: 1024
AQ58: 0.100
RG59: 1024
AQ59: 0.100
RG60: 1024
AQ60: 0.100
RG61: 1024
AQ61: 0.100
RG62: 1024
AQ62: 0.100
RG63: 1024
AQ63: 0.100
RG64: 1024
AQ64: 0.100
RG65: 1024
AQ65: 0.100
RG66: 1024
AQ66: 0.100
RG67: 1024
AQ67: 0.100
RG68: 1024
AQ68: 0.100
RG69: 1024
AQ69: 0.100
RG70: 1024
AQ70: 0.100
RG71: 1024
AQ71: 0.100
RG72: 1024
AQ72: 0.100
RG73: 1024
AQ73: 0.100
RG74: 1024
AQ74: 0.100
RG75: 1024
AQ75: 0.100
RG76: 1024
AQ76: 0.100
RG77: 1024
AQ77: 0.100
RG78: 1024
AQ78: 0.100
RG79: 1024
AQ79: 0.100
RG80: 1024
AQ80: 0.100
RG81: 1024
AQ81: 0.100
RG82: 1024
AQ82: 0.100
RG83: 1024
AQ83: 0.100
RG84: 1024
AQ84: 0.100
RG85: 1024
AQ85: 0.100
RG86: 1024
AQ86: 0.100
RG87: 1024
AQ87: 0.100
RG88: 1024
AQ88: 0.100
RG89: 1024
AQ89: 0.100
RG90: 1024
AQ90: 0.100
RG91: 1024
AQ91: 0.100
RG92: 1024
AQ92: 0.100
RG93: 1024
AQ93: 0.100
RG94: 1024
AQ94: 0.100
RG95: 1024
AQ95: 0.100
RG96: 1024
AQ96: 0.100
RG97: 1024
AQ97: 0.100
RG98: 1024
AQ98: 0.100
RG99: 1024
AQ99: 0.100
RG100: 1024
AQ100: 0.100

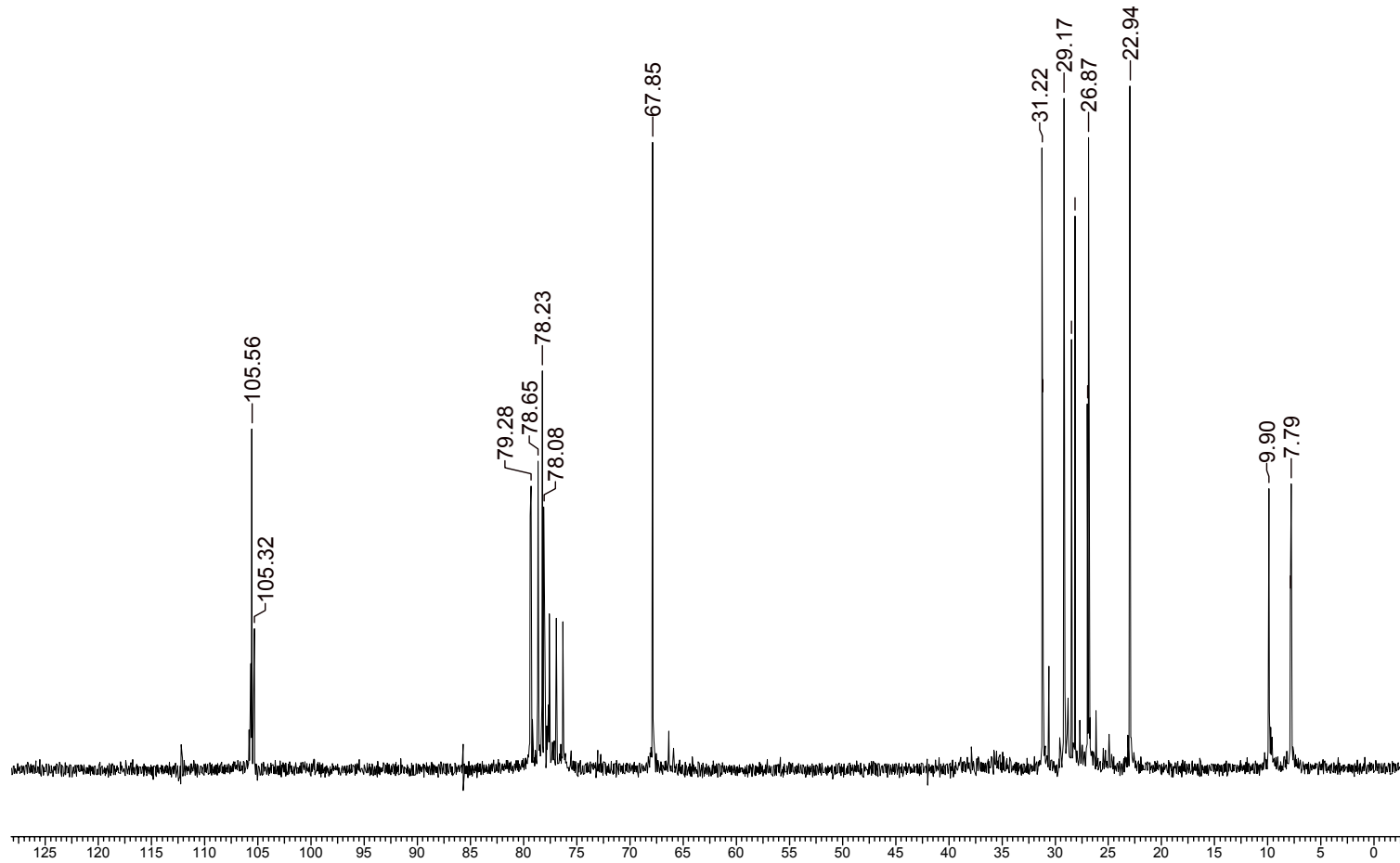
```



Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C de 150.

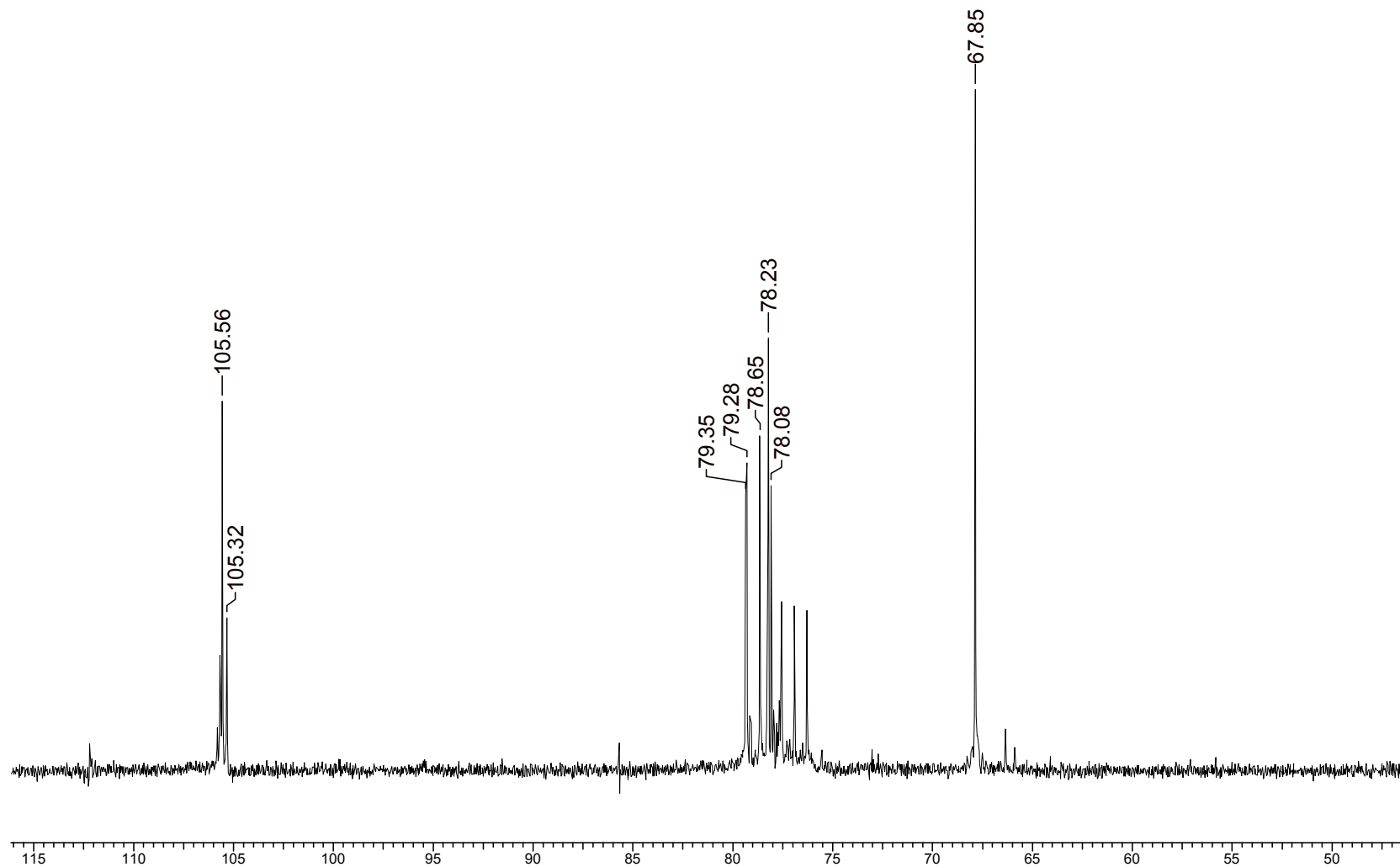
1 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LSD201C	Date	1-27-44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	20000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		



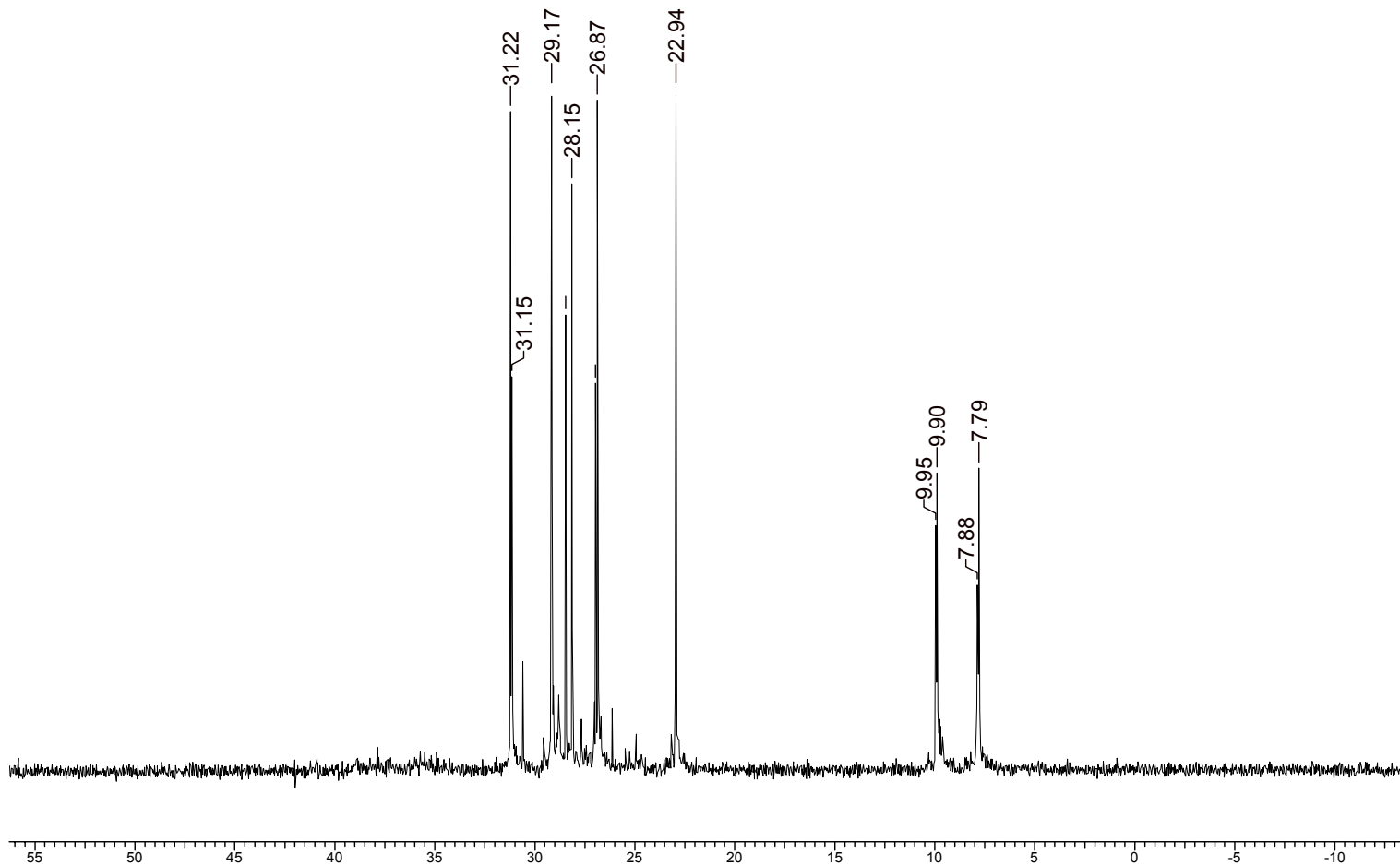
1 Feb 2007

Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LSD201C	Date 1-27-44	Frequency (MHz) 50.29		
Nucleus 13C	Number of Transients 20000	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 14992.51
Temperature (grad C) 29.000					



1 Feb 2007

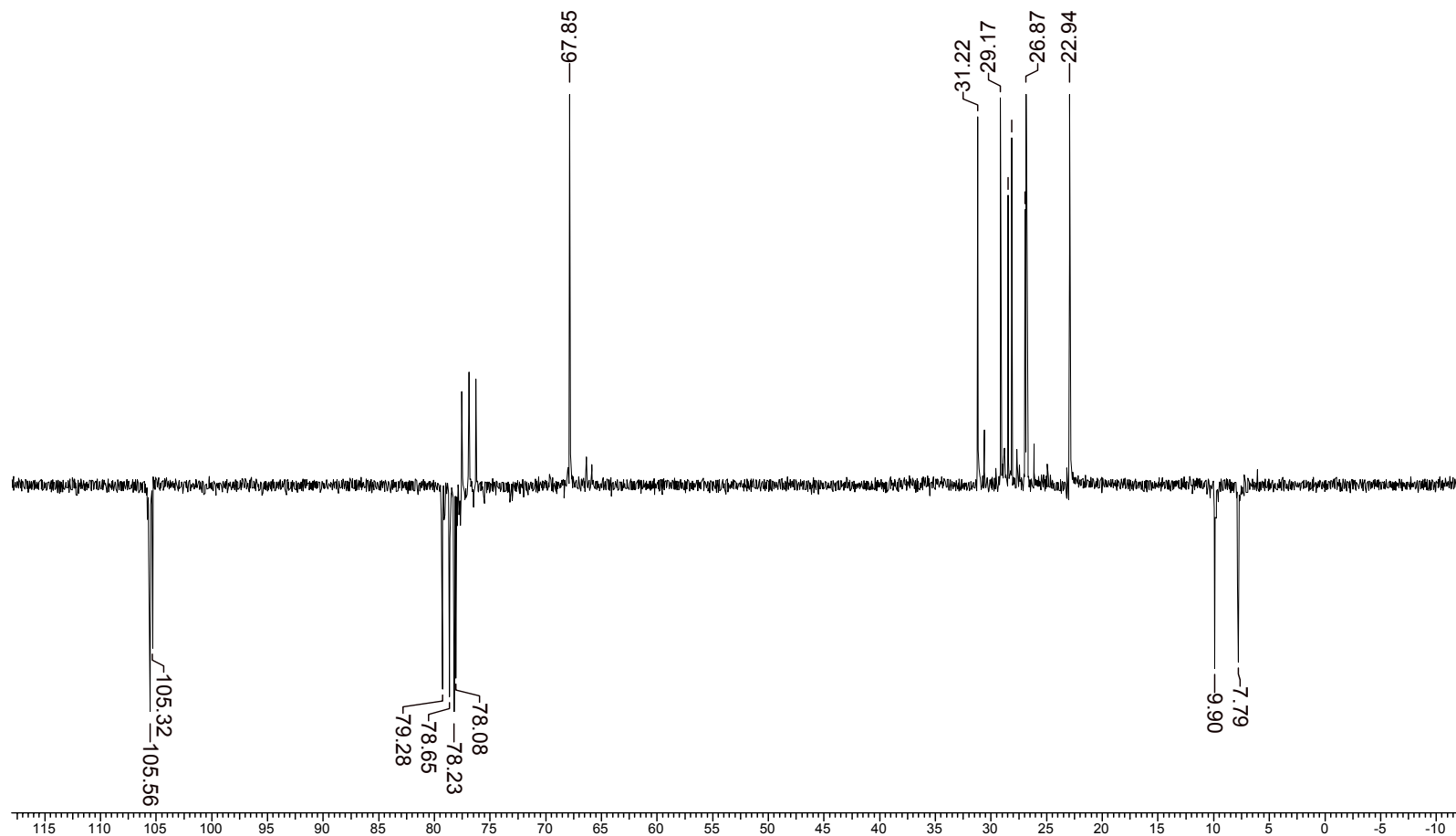
Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LSD201C	Date 1-27-44	Frequency (MHz) 50.29
Nucleus 13C	Number of Transients 20000	Original Points Count 15008	Points Count 16384
Temperature (grad C) 29.000		Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 14992.51



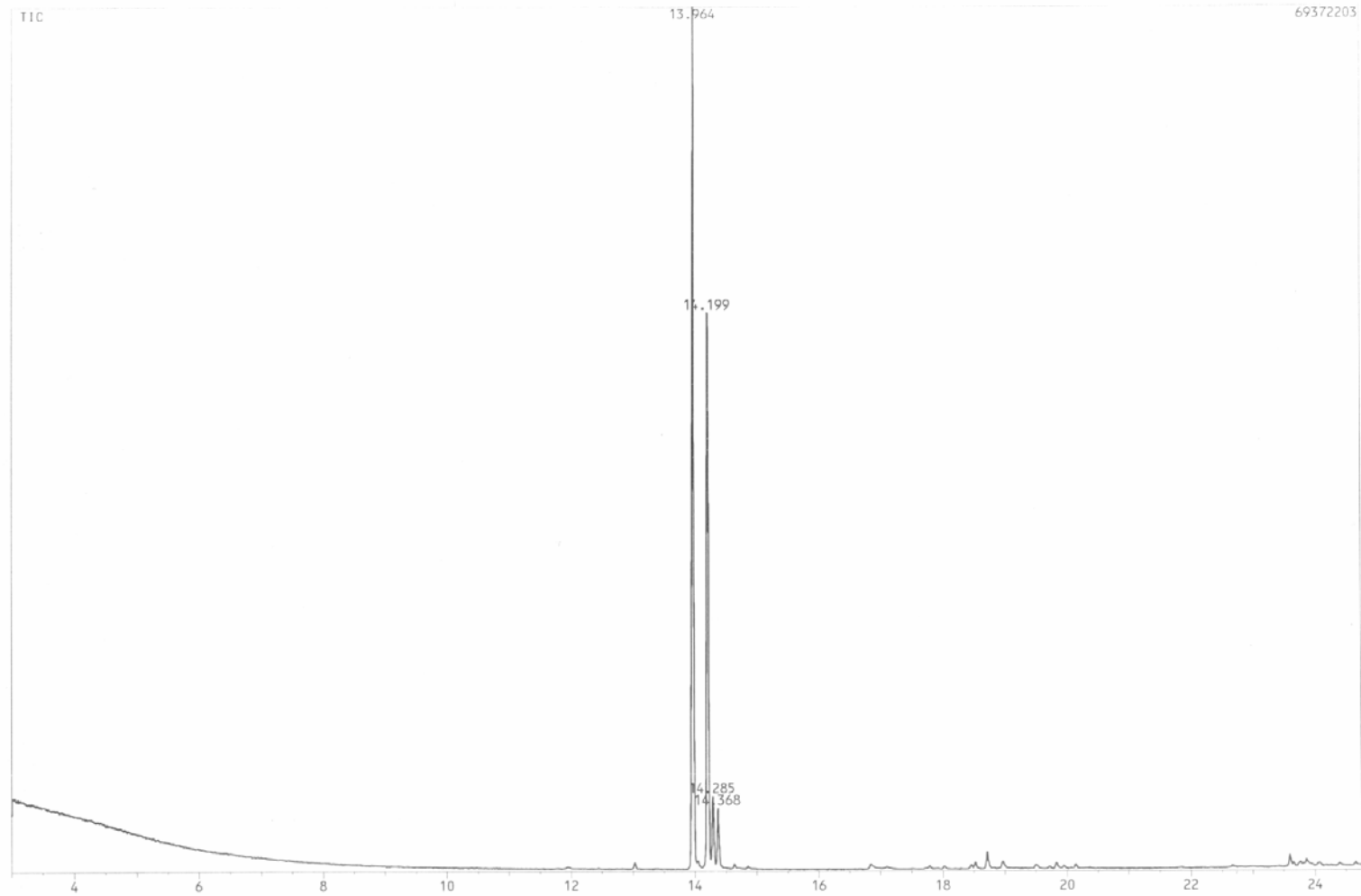
Espectro 16: Espectro de APT de 150.

1 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LSD201C	Date	1-27--44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	13C	Number of Transients	20000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		

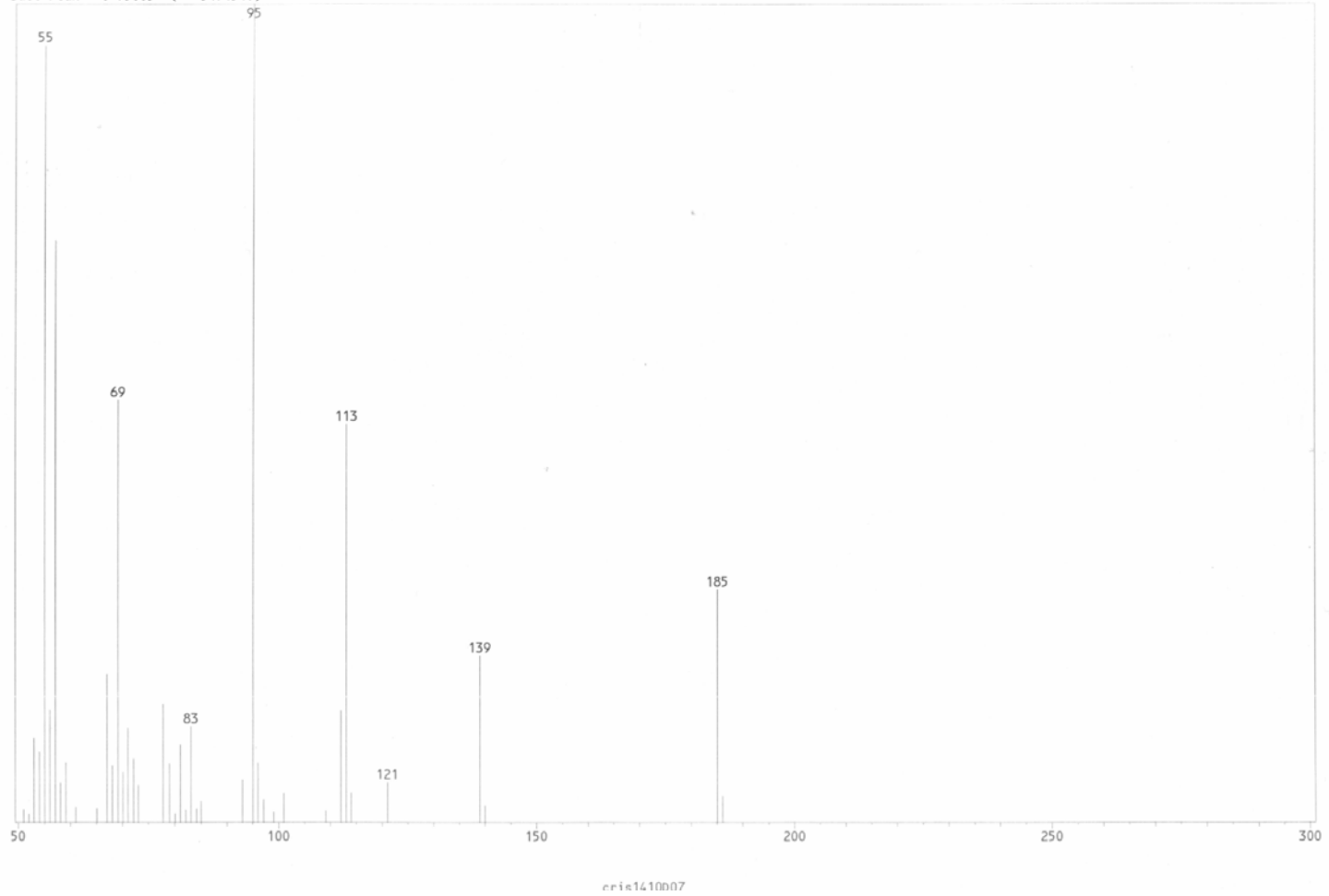


Cromatograma em fase gasosa de 150.

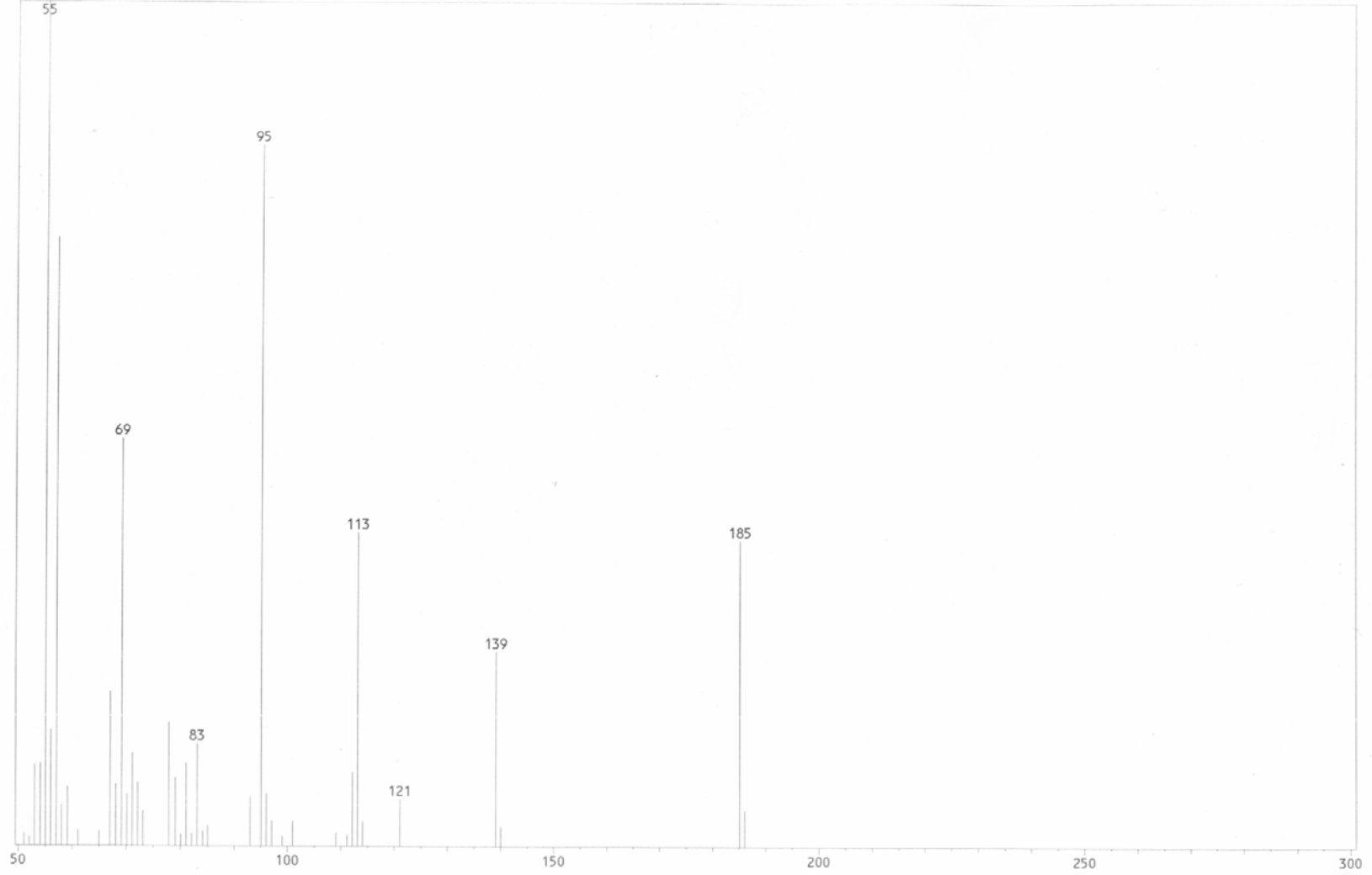


Espectro 17: Espectro de Massas de 150.

Scan # : (1316 - 1319)
Mass Peak # : 41 Ret. Time : (13.956 - 13.978)
Base Peak : 95.05 (5474540).



Scan # : (1344 - 1347)
Mass Peak # : 42 Ret. Time : (14.189 - 14.216)
Base Peak : 55.05 (3833416)



8.6-Síntese do (R)-1-((2S, 6S)-6-etil-tetrahidropiran-2-il)-etano-1,2-diol (151).

Um balão contendo 0,16g (0,76mmol) do acetal **150**, 4mL de metanol e 0,15mL de ácido clorídrico é deixado sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h. Transcorrido este tempo o solvente é removido em evaporador rotatório e o resíduo ressuspensionado em 2 ml de tolueno. O tolueno é então removido em evaporador rotatório. Este procedimento é repetido 4 vezes, fornecendo 0,13g (99%) de um óleo incolor utilizado sem maiores purificações.

RMN ¹H(200MHz, CDCl₃, δ (ppm): 3,75 (m, 2H); 3,6 (m, 1H); 3,46 (ddd, 1H, J= 11,0, 4,87, 1,88 Hz, H_{2'}); 3,3-3,0 (m, 3H, H₆); 2,8 (m, 1H, H_{5eq}), 2,25-1,0 (m, 7H, H_{4ax}, H_{4eq}, H_{3ax}, H_{5eq}, H_{5ax}, H₇), 0,91 (t, 3H, J= 7,44, H₈).

RMN ¹³C (200MHz, CDCl₃, δ (ppm): 79,96 (C_{2'}); 79,58 (C_{6'}); 73,52 (C₁); 63,75 (C₂); 30,95 (C_{5'}); 29,10 (C_{3'}); 27,30 (C_{4'}); 23,02 (C_{7'}); 9,77 (C_{8'}).

IV (filme, ν máx (cm⁻¹): 3389 (O-H); 2934, 2856 (C-H e CH₂); 1086, 1045 (C-O).

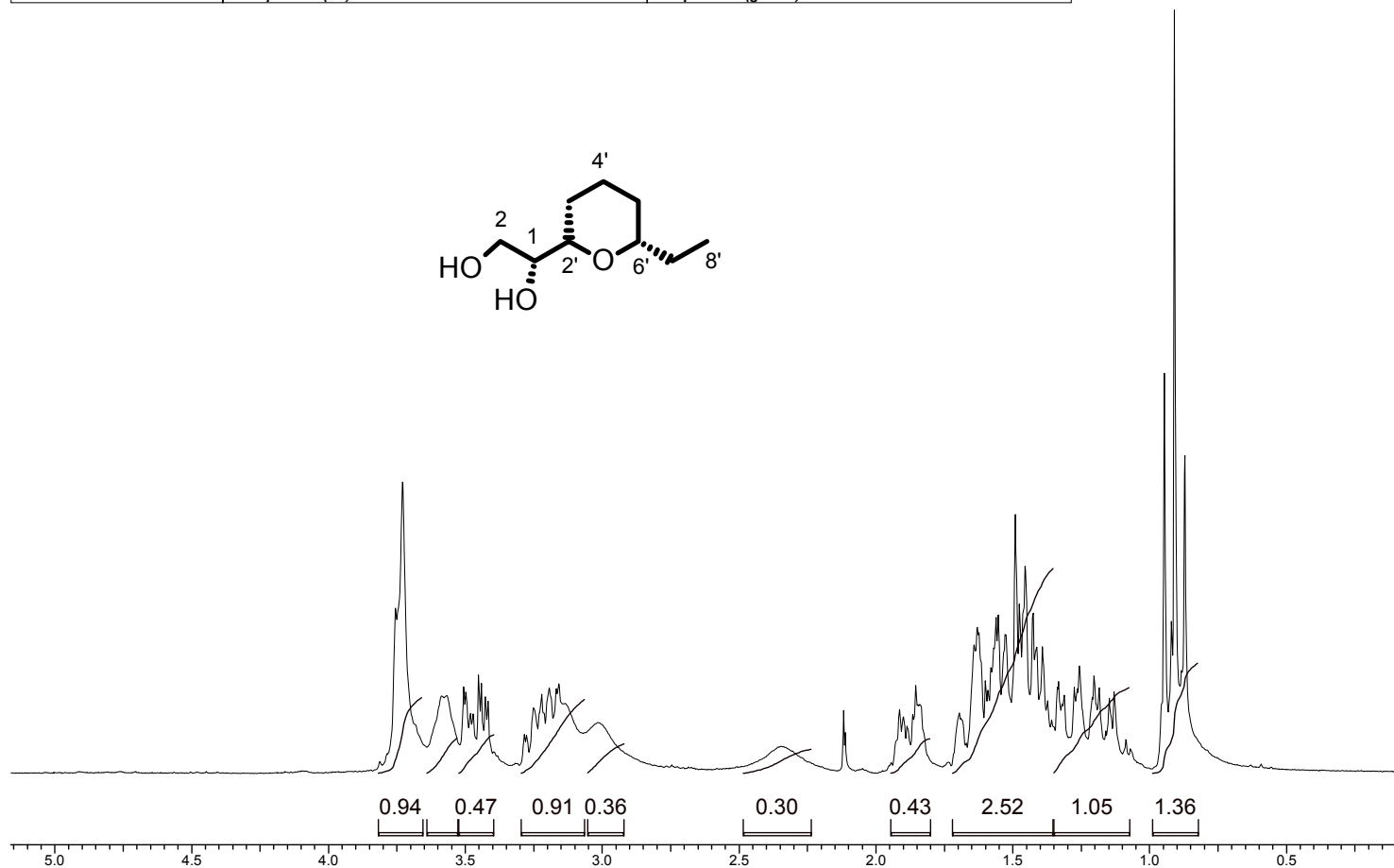
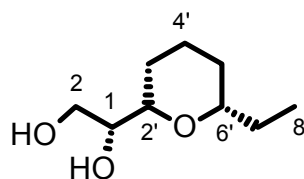
EM (m/z): 143(1%), 113 (56%); 95 (98%); 69 (63%); 57 (100%).

$[\alpha]_D^{20} = -5,5$ (c=2,9; CHCl₃).

Espectro 18: Espectro de RMN ^1H de 151.

1 Feb 2007

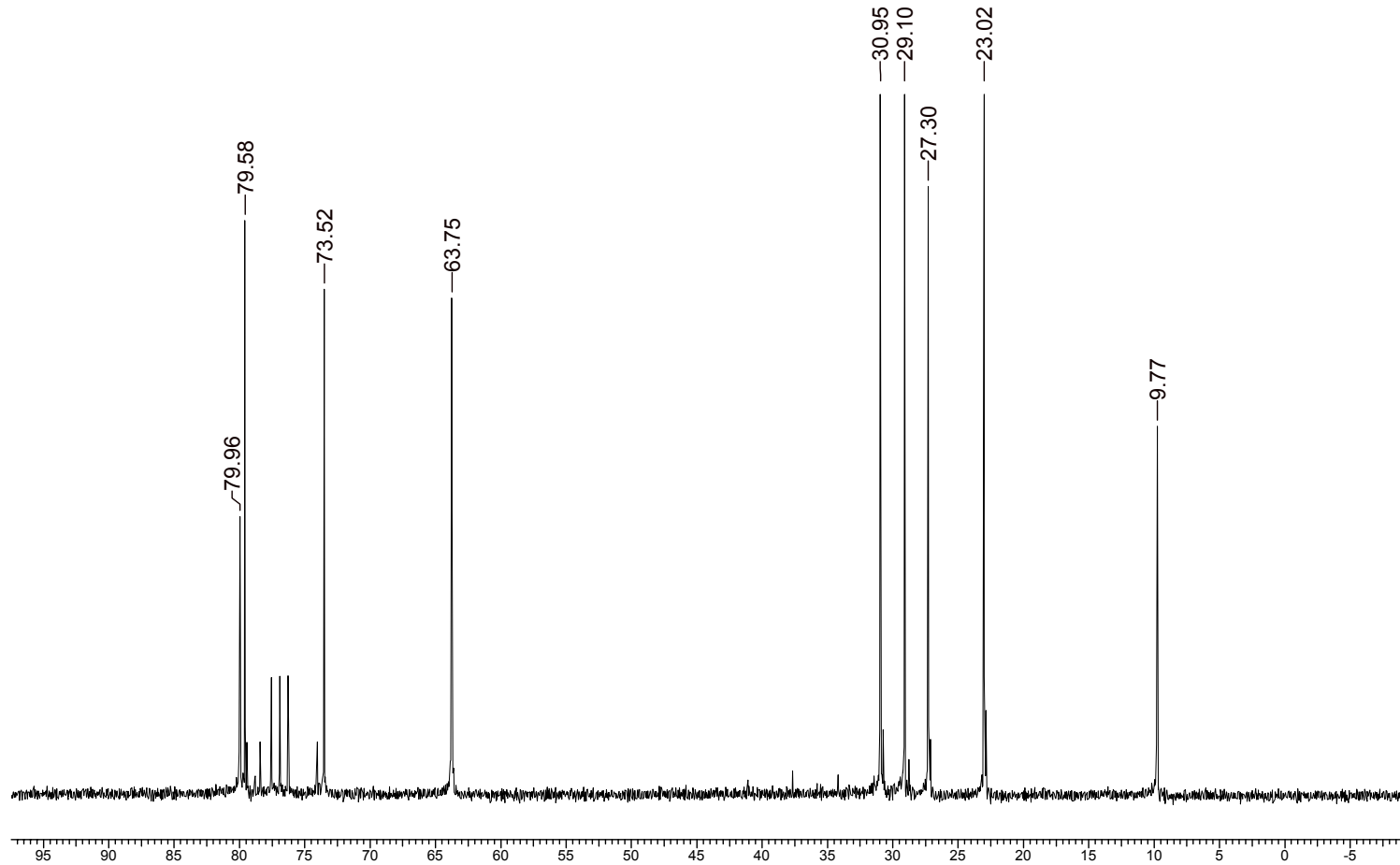
Acquisition Time (sec) 2.4957	Comment LSD207	Date 1-03-44
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus ^1H	Number of Transients 32
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Original Points Count 7488
	Temperature (grad C) 29.000	Points Count 8192



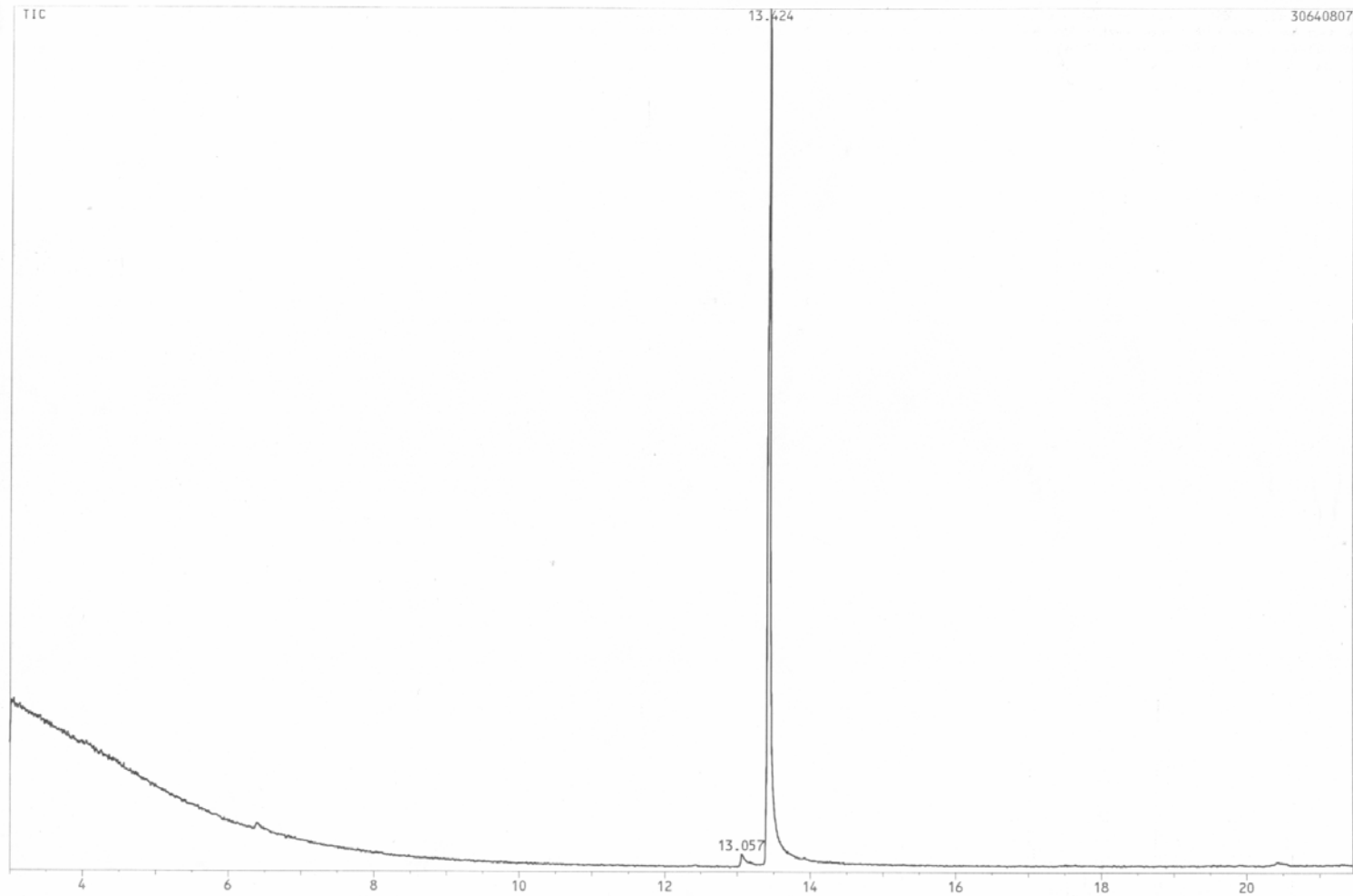
Espectro 19: Espectro de RMN ^{13}C de 151.

1 Feb 2007

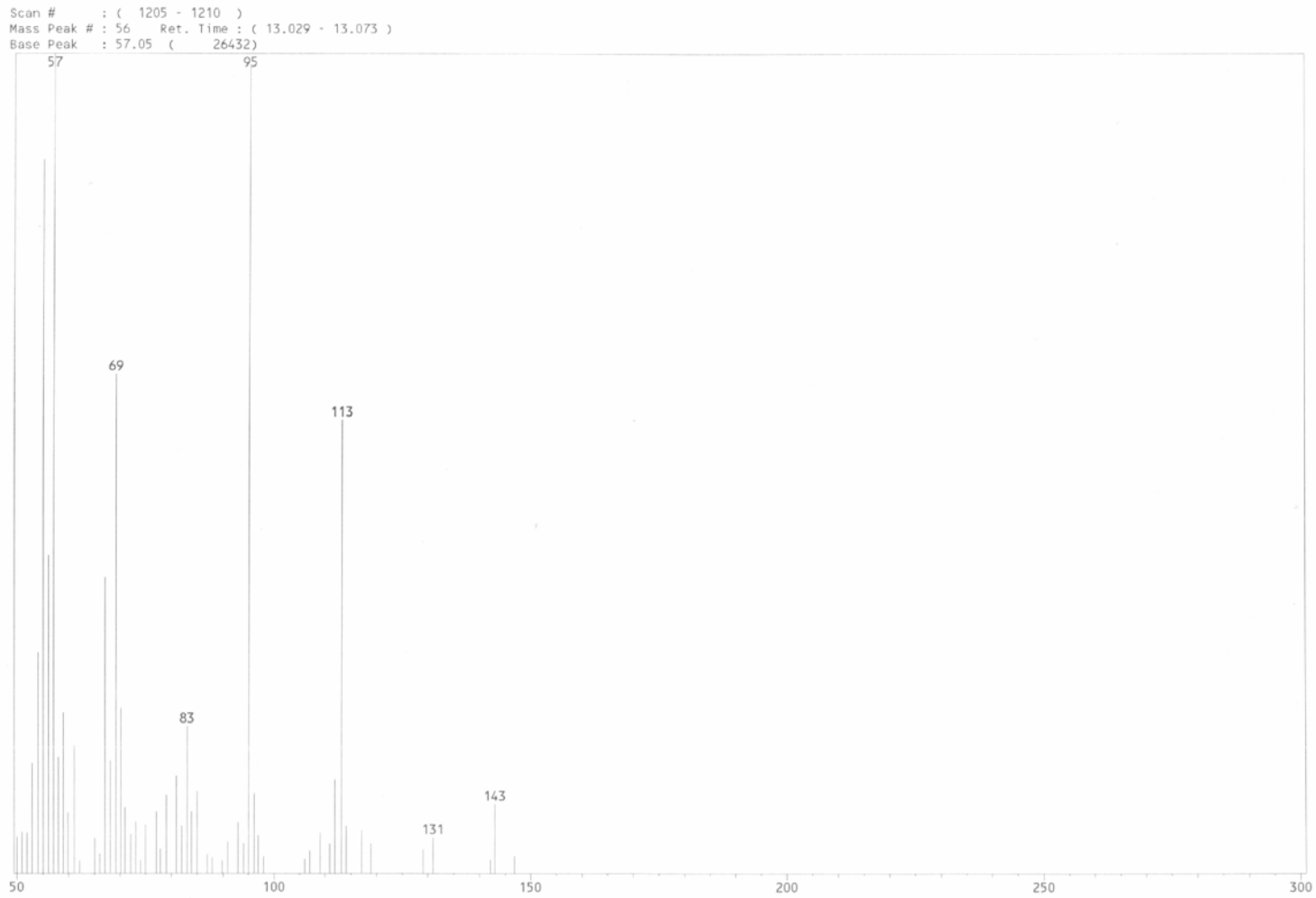
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LSD207	Date	1-03-44						
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	20000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl_3
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000								



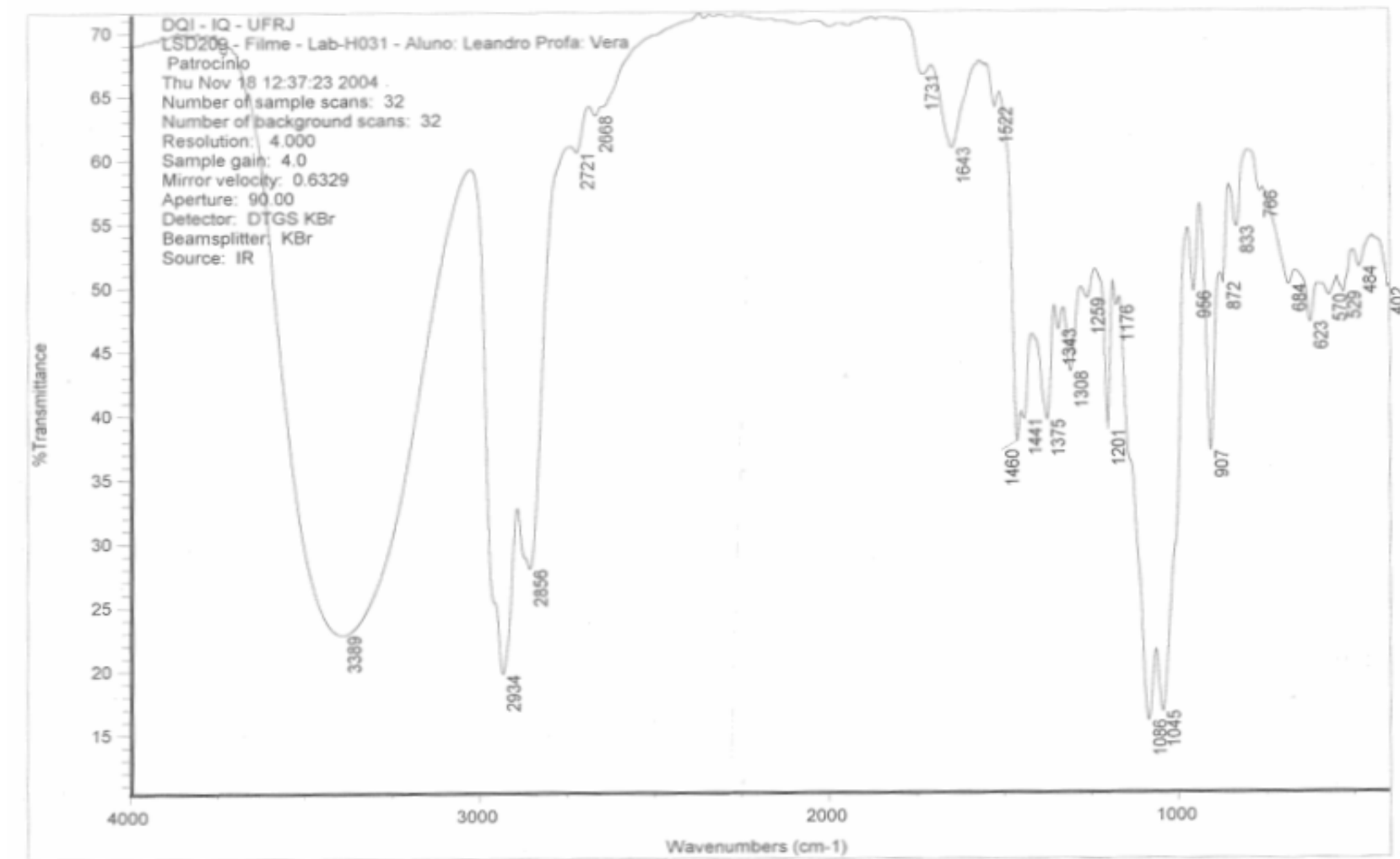
Cromatograma em fase gasosa de 151.



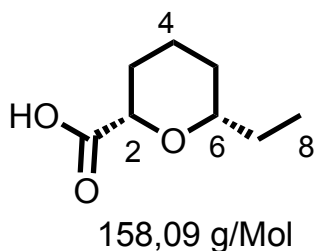
Espectro 20: Espectro de Massas de **151**.



Espectro 21: Espectro de Infravermelho de 151.



8.7-Síntese do ácido (2S,6S)-6-etil-tetraidropiraniol-2-óxico (104).



Em um balão contendo uma solução de 0,14g (1,03 mmol) de **151** em 2mL de água, são adicionados de uma só vez e à temperatura ambiente 0,66mg (3,1mmol) de metaperiodato de sódio. A mistura é deixada sob agitação durante 3h, quando é transferida para um funil de separação e a fase aquosa é extraída com diclorometano (5X10mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é ressuspenso em 1 mL de acetonitrila e são adicionados 0,03g de NaH₂PO₄, e 0,10 mL de peróxido de hidrogênio (30% v/v). Por fim é adicionada lentamente uma solução de 160mg de clorito de sódio comercial (85%) em 2mL de água. A mistura é deixada sob agitação durante 90 minutos. Transcorrido este tempo são adicionados à mistura reacional 0,02g de sulfito de sódio e 5mL de uma solução de ácido clorídrico a 10%. A solução resultante é então extraída com acetato de etila (3X5mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é então submetido à cromatografia do tipo *flash* (eluído com acetato de etila:metanol:água 80:17:3) fornecendo o ácido **104** em 92% de rendimento (0,15mg) como um óleo ligeiramente amarelado.

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 4,0 (dd, $J= 11,7; 2,6$ Hz, 1H; H_2); 3,4 (m, 1H, H_6); 2,0 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{eq}}$ e $\text{H}_{5\text{eq}}$); 1,75-1 (m, 6H, $\text{H}_{3\text{ax}}$, $\text{H}_{5\text{ax}}$, H_4 , H_7) 0,95 (t, $J= 7,4$ Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 174,30 (C_9); 79,56 (C_2); 75,86 (C_6); 29,93 (C_3); 28,69 (C_4); 28,35 (C_5), 23,05 (C_7); 9,64 (C_8).

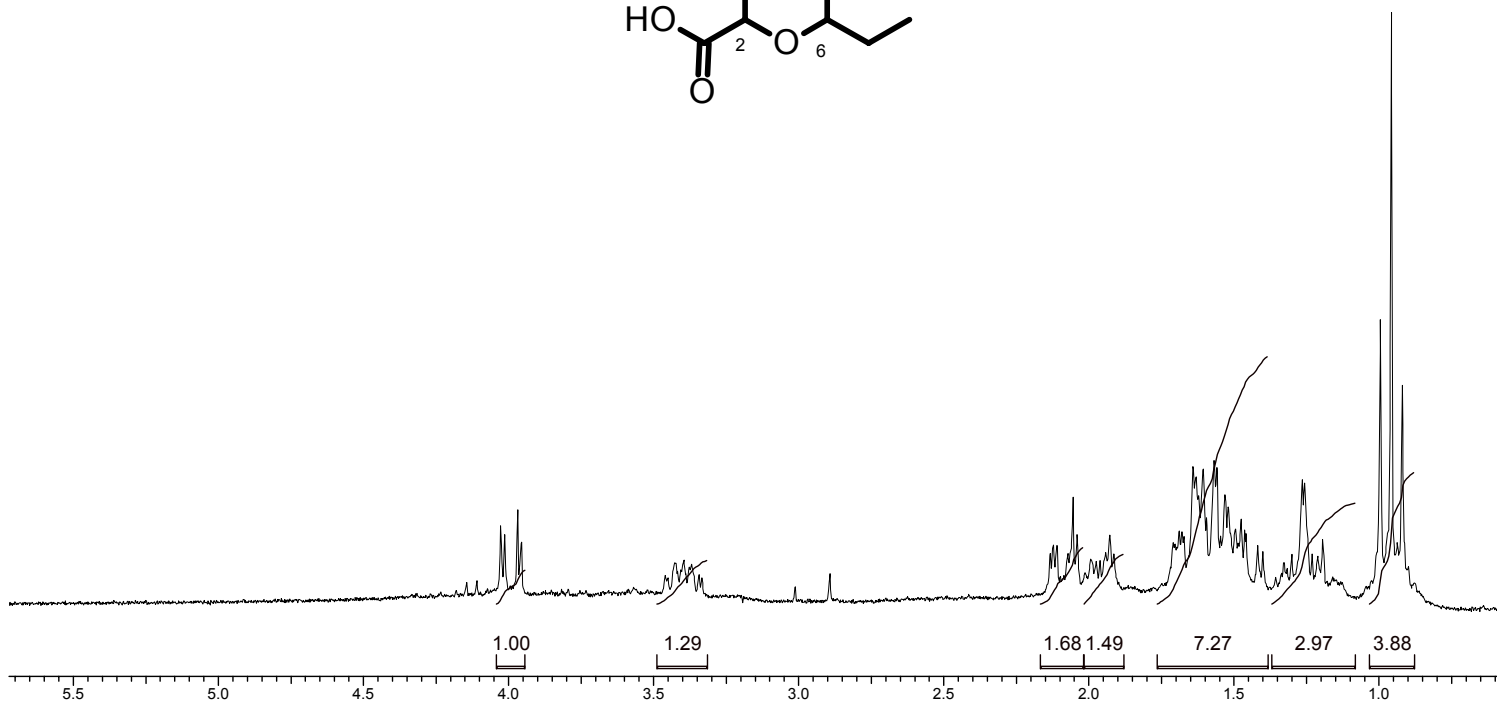
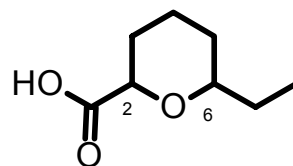
EM (m/z): 129 (0,6%); 113 (46%); 95 (79%); 69 (42%); 55 (100%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45,5$ (c=0,52, CHCl_3).

Espectro 22: Espectro de RMN ¹H de **104**

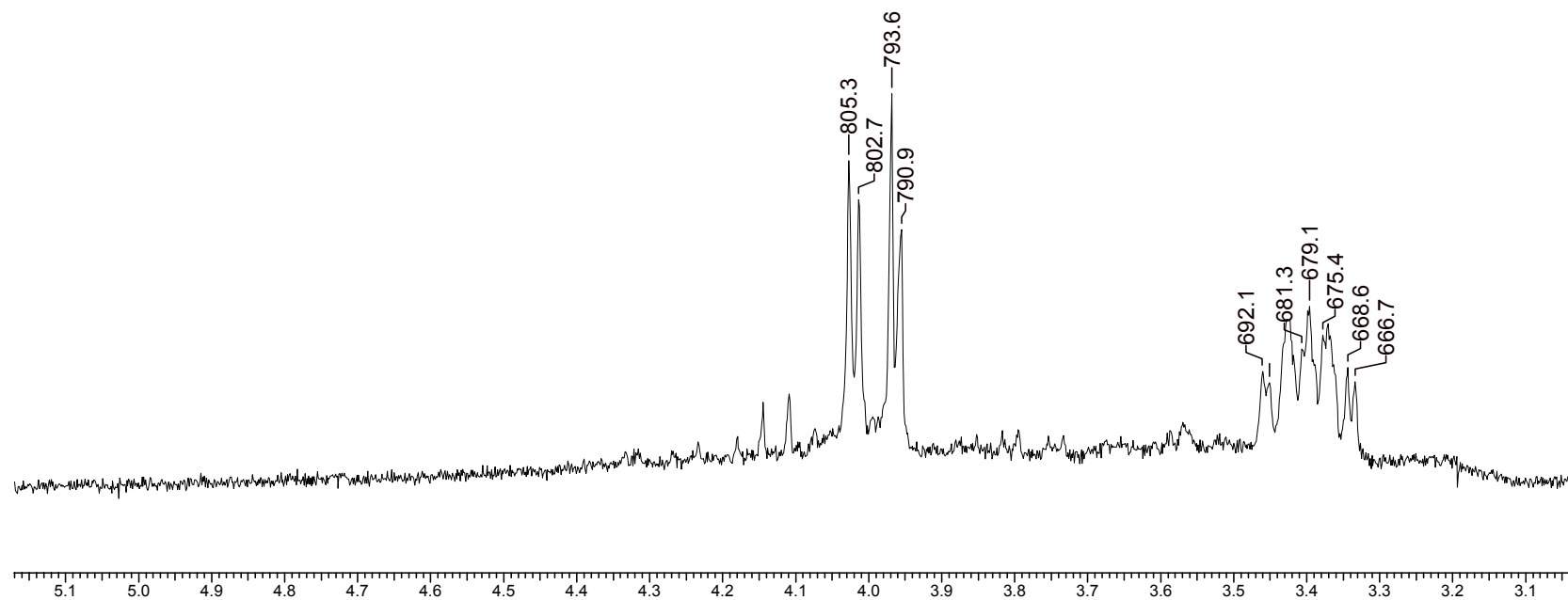
5 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 2.6640	Comment SYNLET E. E.	Date 1-07-44	Frequency (MHz) 199.98
Nucleus 1H	Number of Transients 128	Original Points Count 10656	Points Count 16384
Temperature (grad C) 29.000		Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 4000.00

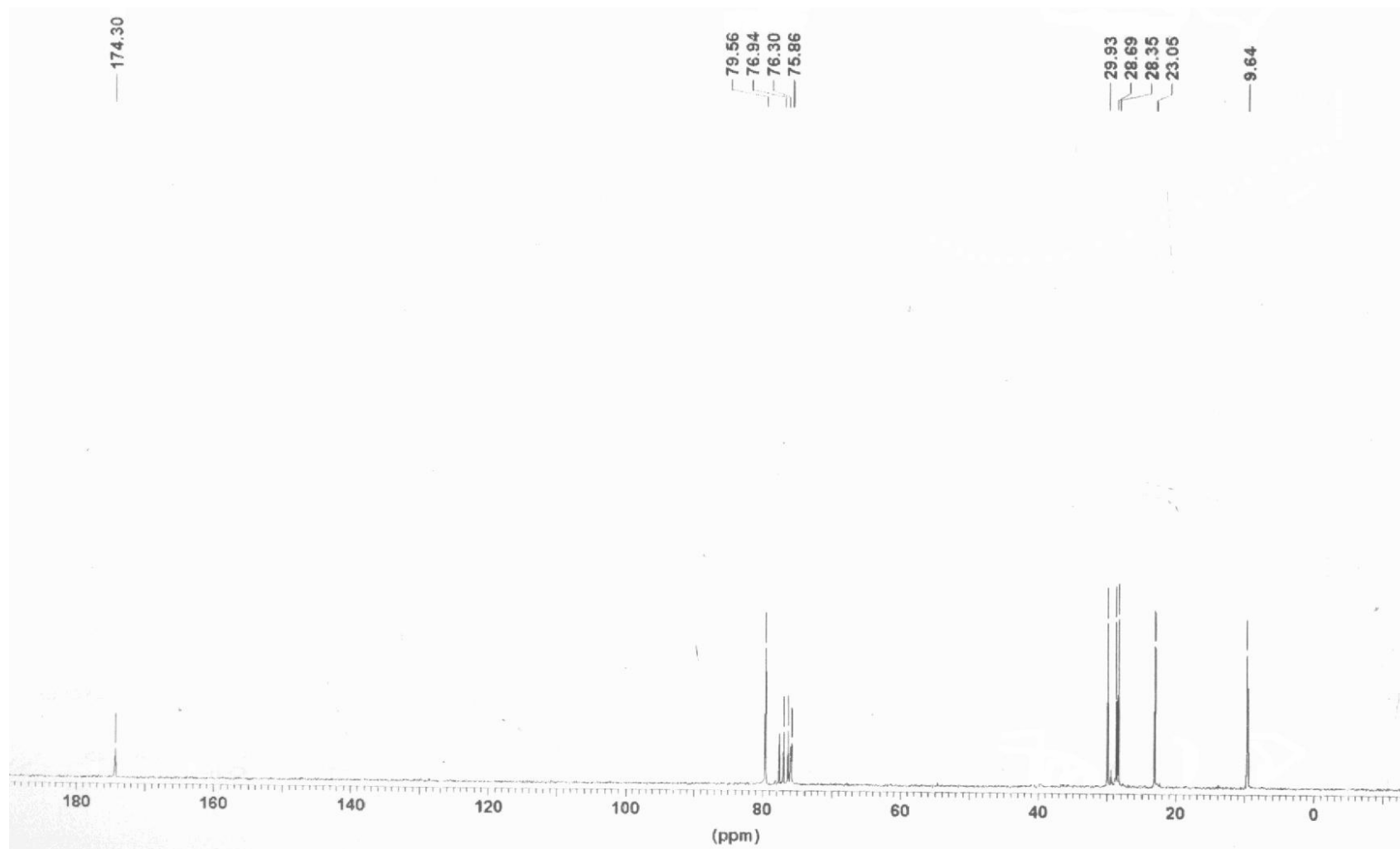


5 Mar 2007

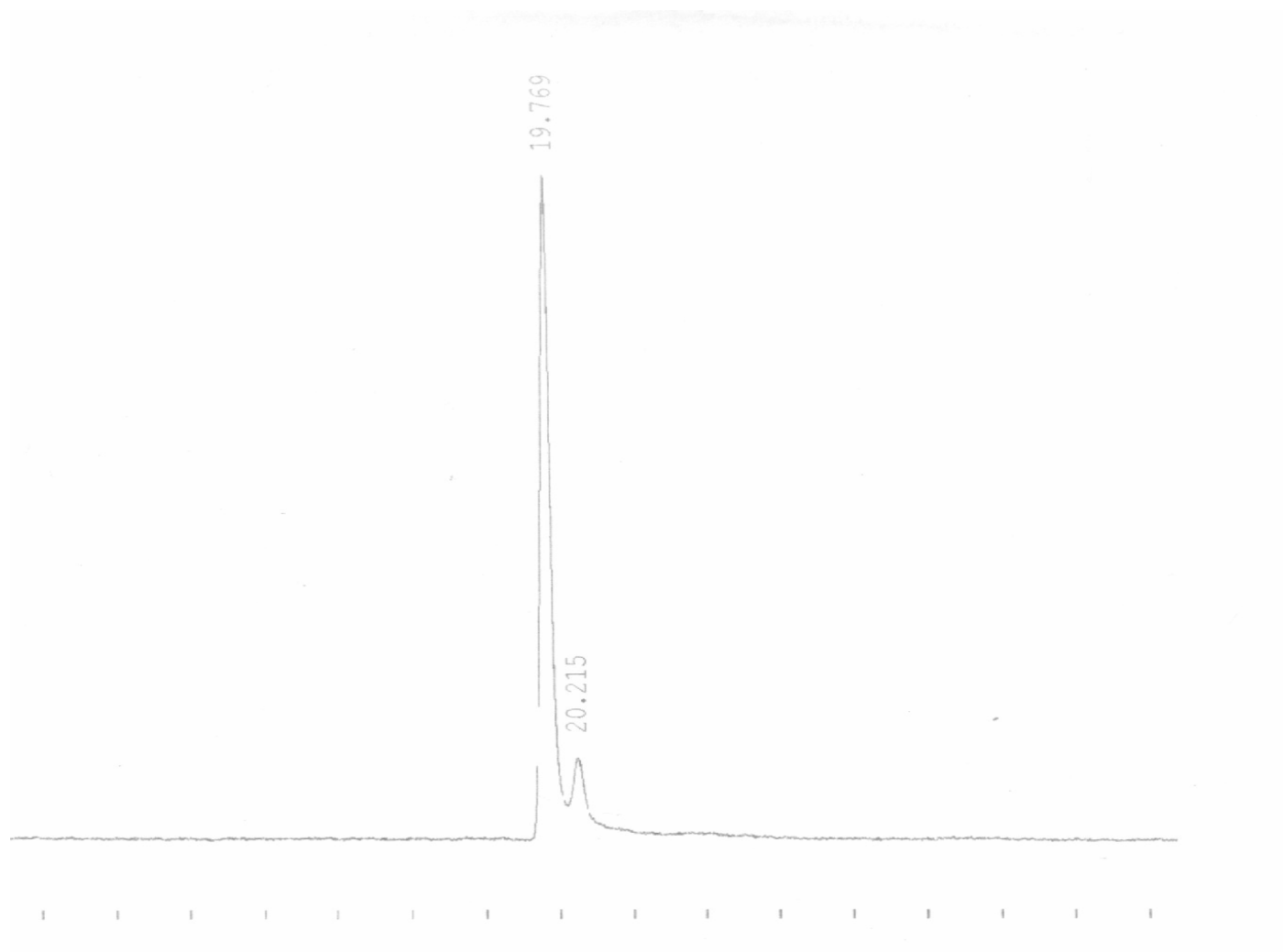
Acquisition Time (sec) 2.6640	Comment SYNLET E. E.	Date 1-07-44	Frequency (MHz) 199.98		
Nucleus 1H	Number of Transients 128	Original Points Count 10656	Points Count 16384	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 4000.00
Temperature (grad C) 29.000					



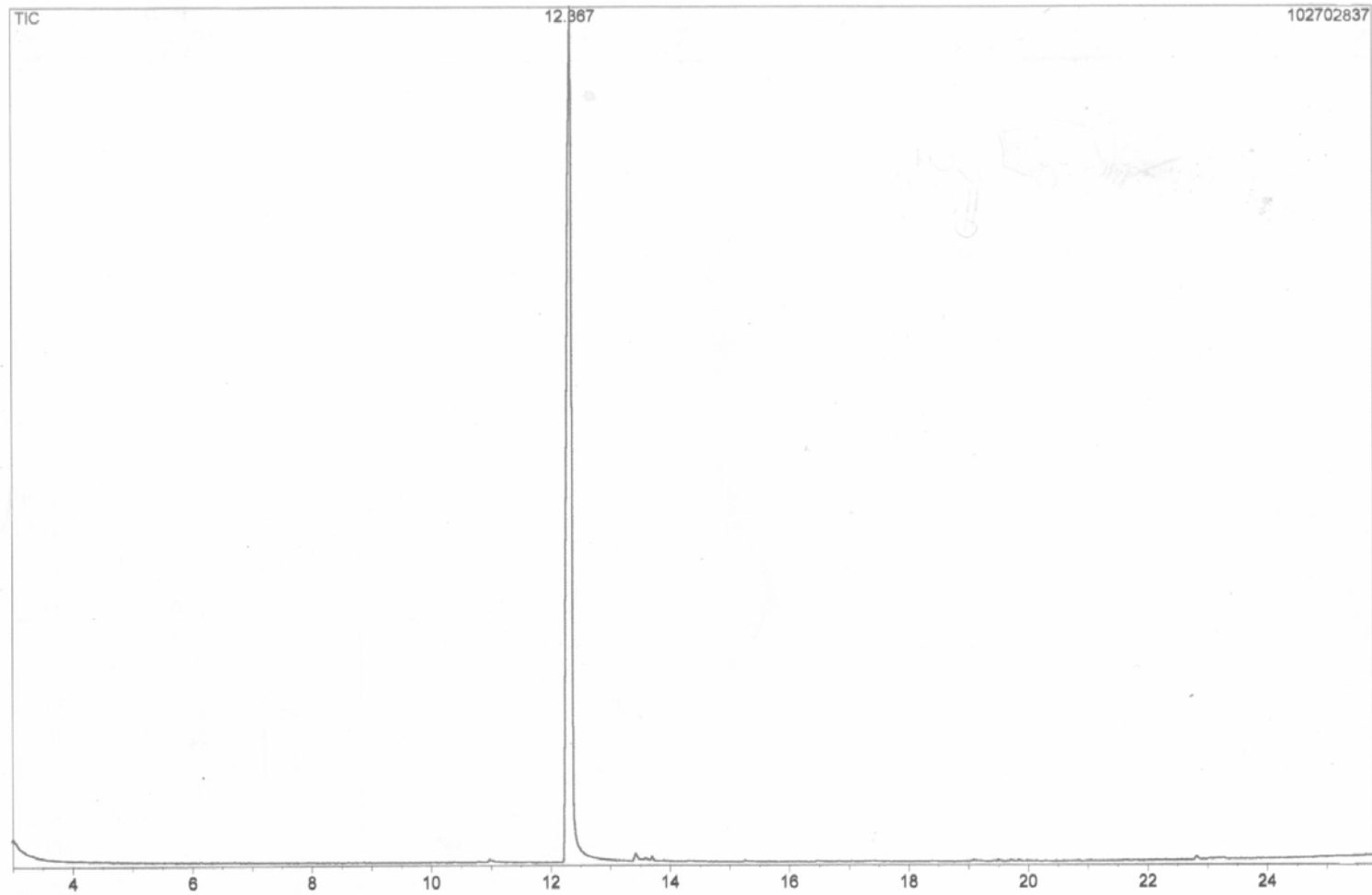
Espectro 23 Espectro de RMN ^{13}C de **104**



Cromatograma com coluna quiral em fase gasosa de 104

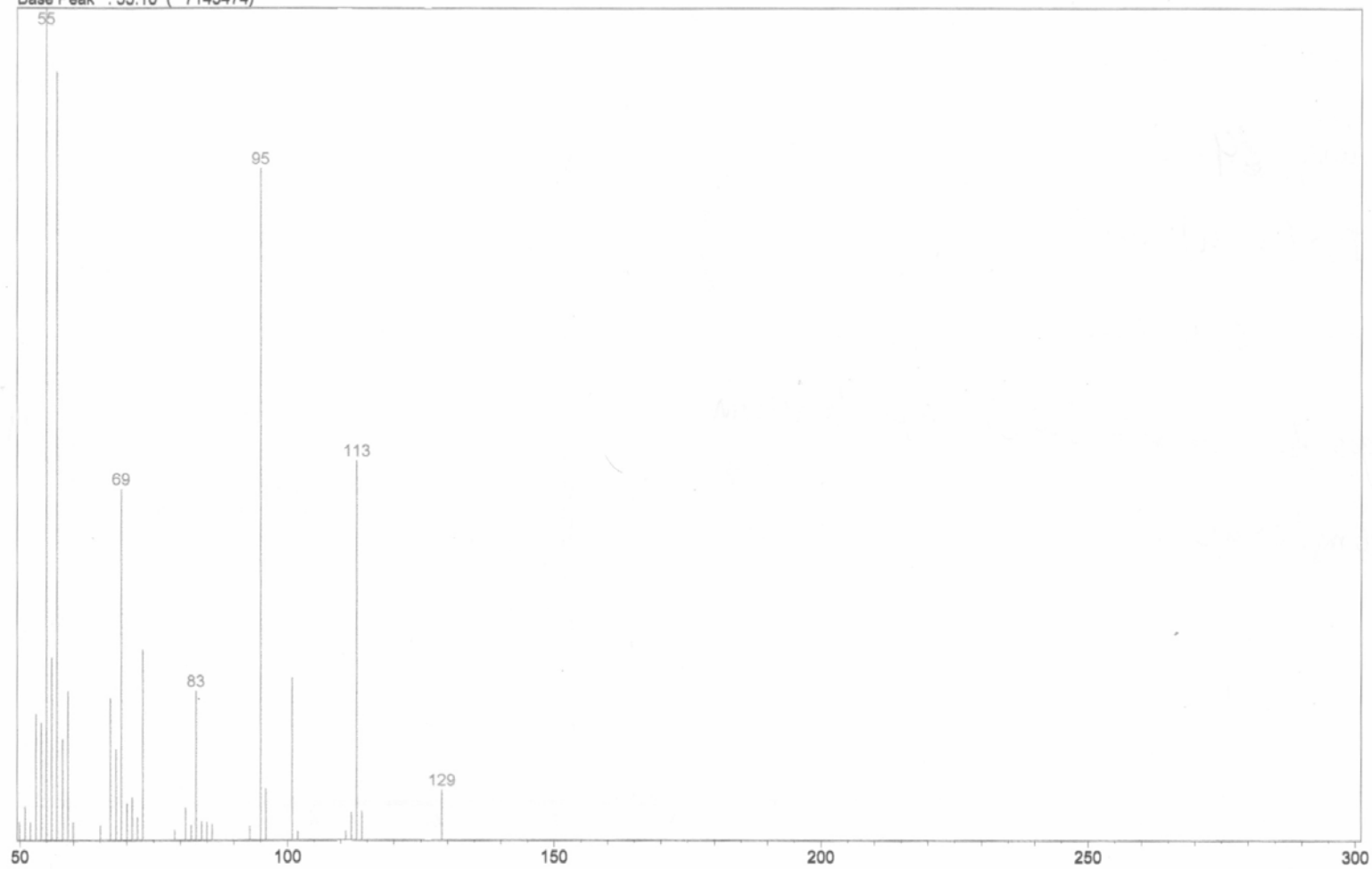


Cromatograma de 104 em fase gasosa

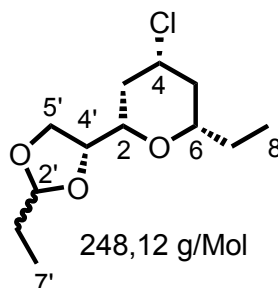


Espectro 24: Espectro de massas de 104

Scan # : (1124 - 1129)
Mass Peak # : 36 Ret. Time : (12.350 - 12.399)
Base Peak : 55.10 (7143474)



8.8-Síntese do (2S,4R, 6S)-4-cloro-6-etil-2-(2-etil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropirana (145).



Em um balão seco e sob atmosfera de argônio contendo uma solução de 0,47g (2,73mmol) do álcool homoalílico (+)-**125**, 0,47mL de propanal (3,56mmol) em 5mL de diclorometano (seco sobre hidreto de cálcio) é adicionada, lentamente a uma temperatura de 0°C, 5,5mL de uma solução comercial de cloreto de estanho de estanho IV 1M. Após realizada a adição, a mistura reacional fica sob agitação magnética a 0°C. O término da reação é observado por CCF após aproximadamente 80 minutos, quando são adicionados 10mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida de 10mL de acetato de etila. A mistura é deixada sob agitação por 30 minutos, quando é então transferida para um funil de separação e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3X10mL). As fases orgânicas são combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas em evaporador rotatório. O resíduo da evaporação é submetido à cromatografia do tipo *flash*, fornecendo duas frações. A fração apolar forneceu 0,28g (42%) de um óleo incolor de pureza satisfatória correspondente ao cloro acetal **148**. A fração polar forneceu 0,20g correspondente ao diol **146**.

Protocolo com Colidina:

Em um balão seco contendo uma solução de 0,3g (1,74 mmol) do álcool homoalílico (+)-**125**, 0,3mL de propanal (3,56 mmol), 0,07mL de colidina (destilada

a partir de hidreto de cálcio) em 3mL de diclorometano (destilado a partir de hidreto de cálcio) é adicionada, lentamente a uma temperatura de 0°C, 3,5mL uma solução comercial de cloreto de estanho de estanho IV a 1M. Após realizada a adição é observado o término da reação por CCF após aproximadamente 80 minutos, quando são adicionados 10mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida de 10mL de acetato de etila. A mistura é deixada sob agitação por 30 minutos, quando é vertida em um funil de separação e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3X10mL). As fases orgânicas são combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas em evaporador rotatório. O resíduo da evaporação é filtrado em coluna de gel de sílica (10% acetato de etila em hexanos) fornecendo 0,15g (65%) de um óleo incolor de pureza satisfatória, segundo análise de RMN ^1H e ^{13}C .

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): ***Isômero majoritário***: 4,84 (t, J= 4,84 Hz, 1H, H_2'); 4,13 (dd, J= 8,06, 6,23 Hz, 1H, H_5'); 4,8-3,85 (m, 2H, H_4 , H_4') 3,85 (dd, J= 8,06, 6,23 Hz, 1H, H_5') 3,33 (ddd, J= 11,26, 6,78, 2,2 Hz, 1H, H_2), 3,2 (m, 1H, H_6); 2,40(m 1H, $\text{H}_{3\text{eq}}$); 2,15 (dqt, 1H, J= 12,4, 2,2 Hz, $\text{H}_{3\text{eq}}$); 1,75-1,40 (m, 6H, $\text{H}_{3\text{ax}}$, $\text{H}_{5\text{ax}}$, H_7 , H_6'), 0,95 (t, J= 7,69 Hz, 3H, H_8).

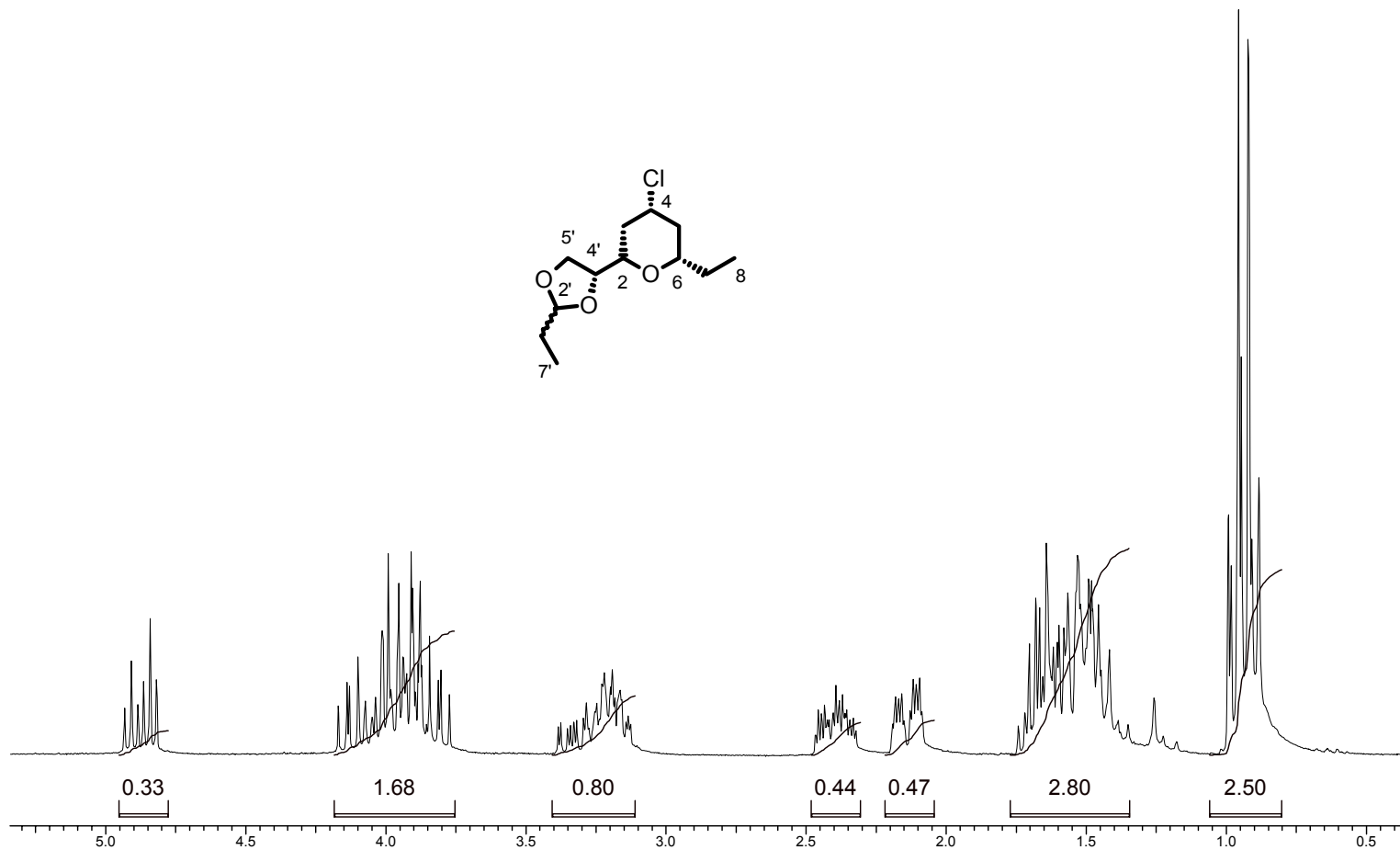
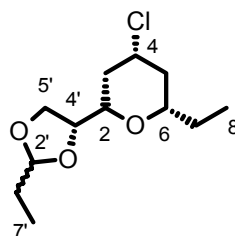
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): ***Isômero majoritário***: 105,34 (C_2'); 77,77 (C_4'); 77,11 (C_2); 76,9 (C_6); 67,37 (C_5'); 54,98 (C_4); 41,73 (C_5); 38,71(C_3); 28.16 (C_7); 26,42(C_6'); 9,38 (C_8); 7,42 (C_7').

Isômero minoritário: 105,17 (C_2'); 77,77 (C_4'); 77,11 (C_2); 76,73 (C_6); 67,33 (C_5'); 54,84 (C_4); 41,67 (C_5); 38,96(C_3); 28.16 (C_7); 26,57(C_6'); 9,34 (C_8); 7,42 (C_7').

Espectro 25: Espectro de ^1H de 145

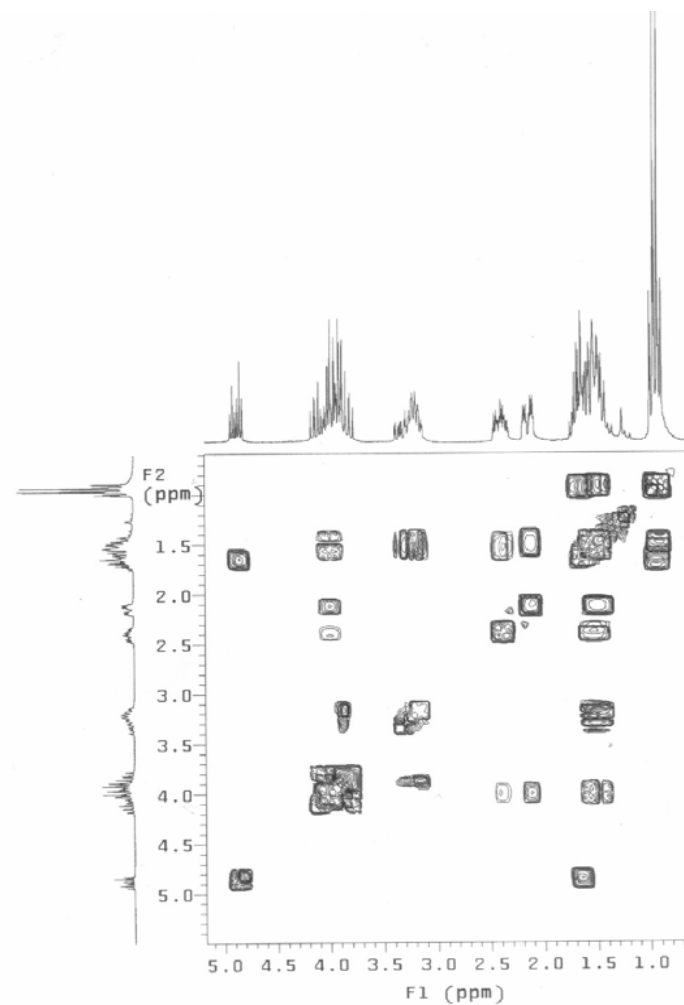
14 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	2.4851	Comment	LSD189F1 - 1	Date	1-01-44
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	16
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	7456
				Points Count	8192
				Temperature (grad C)	29.000



Espectro 26: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 145

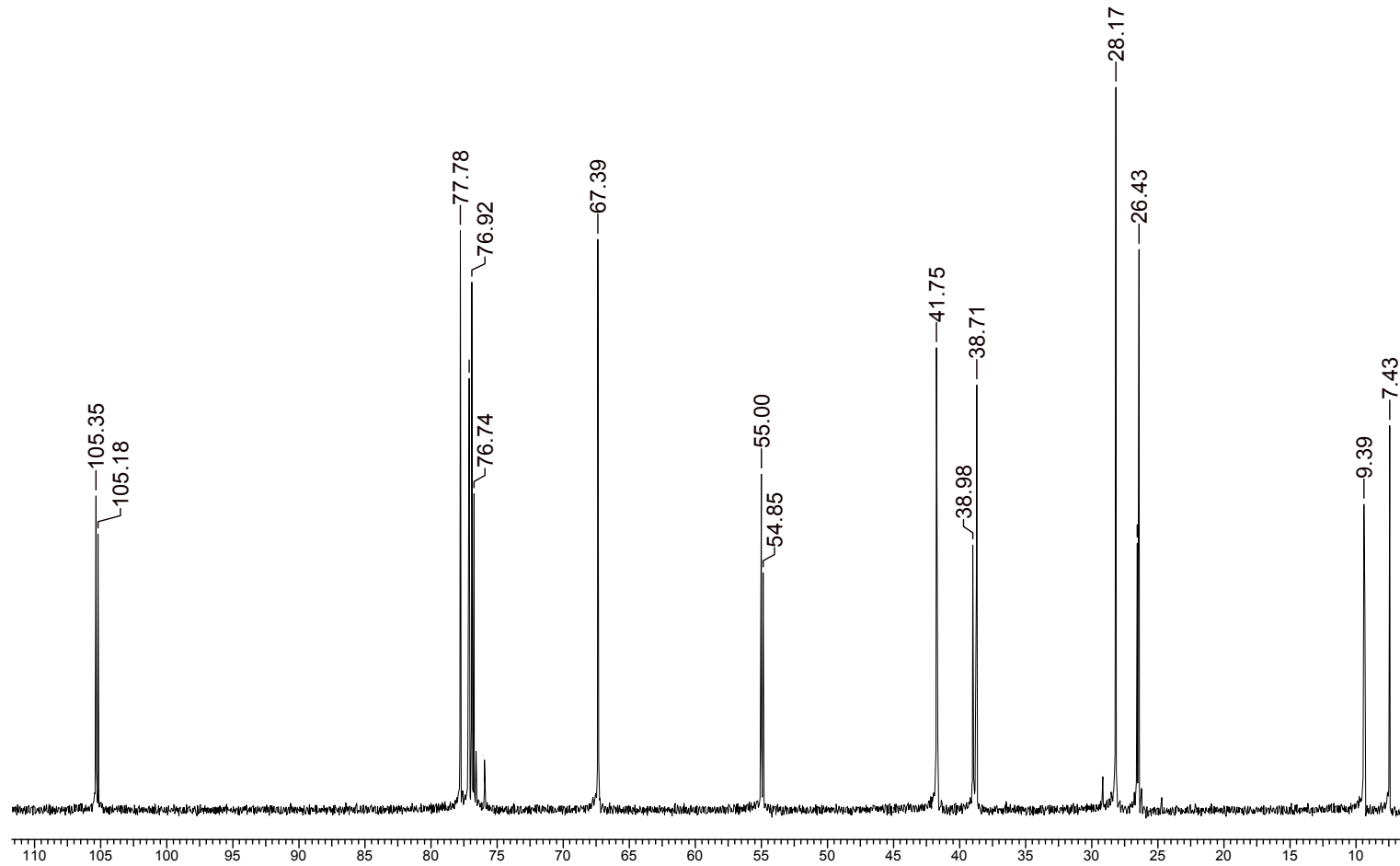
LSD189F1 - 1
LEANDRO SOTER
RMN 1382-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
COSY H - H
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: 1
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: cosy
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.171 sec
Width 3000.3 Hz
2D Width 3000.3 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 199.9739338 MHz
Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 29.8 Hz
Gauss apodization 0.043 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 119.3 Hz
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 40 minutes



Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C de 145.

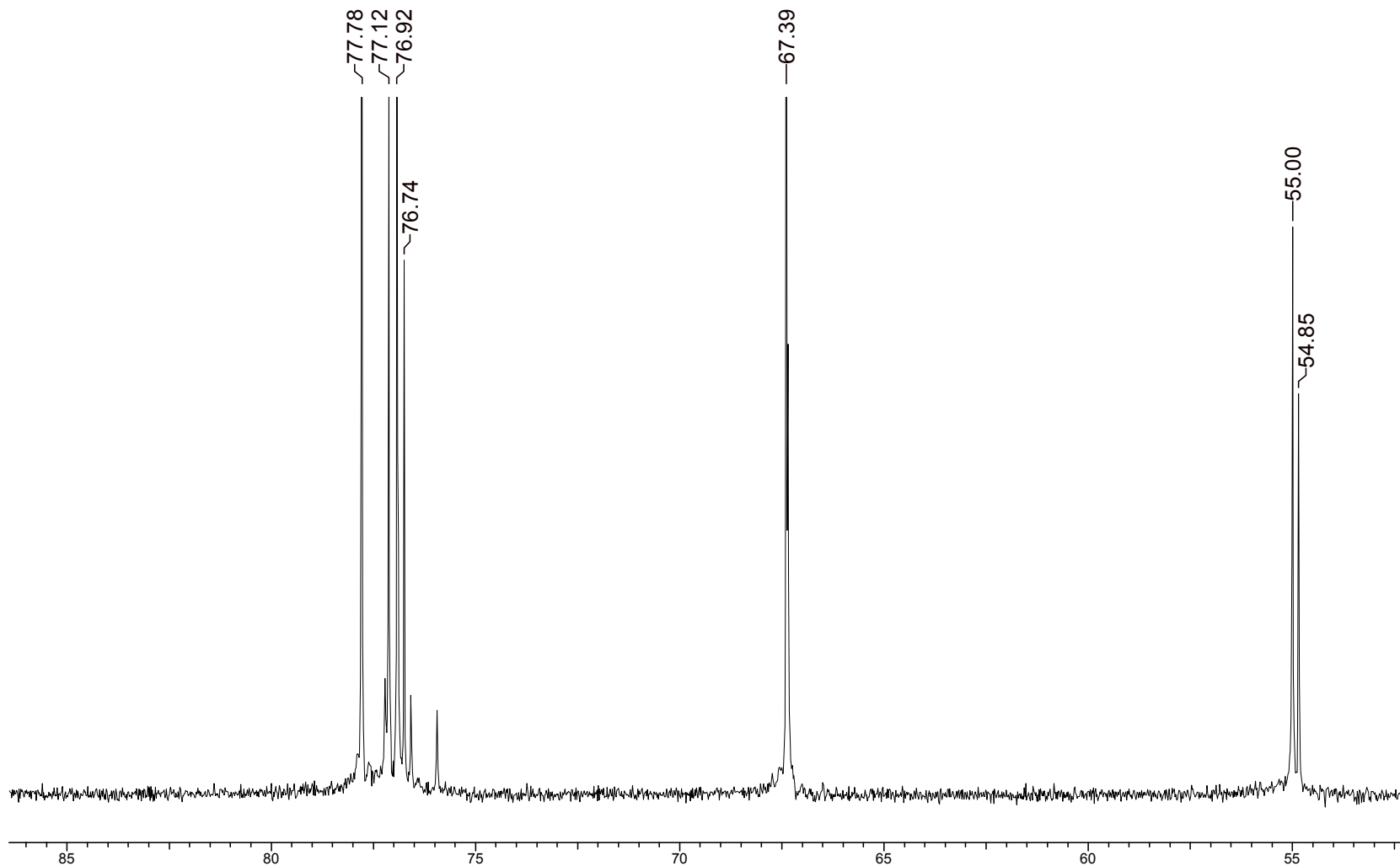
14 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LSD189F1 - 1	Date	1-01-44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	4000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		



14 Mar 2007

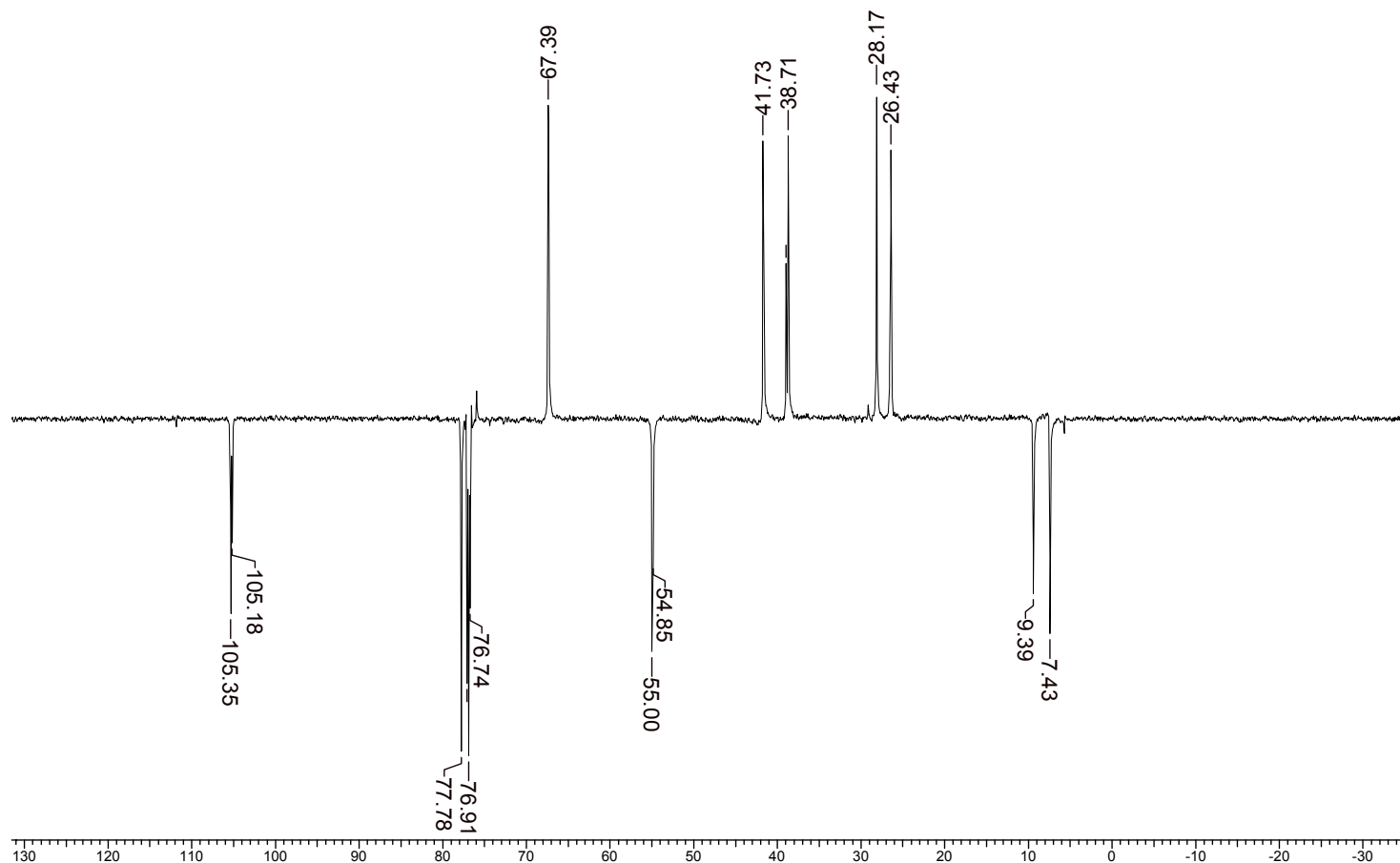
Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LSD189F1 - 1	Date 1-01--44	Frequency (MHz) 50.29		
Nucleus 13C	Number of Transients 4000	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 14992.51
Temperature (grad C) 29.000					



Espectro 28: Espectro de APT de 145.

14 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LSD189F1 - 1	Date	1-01-44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	13C	Number of Transients	4000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		

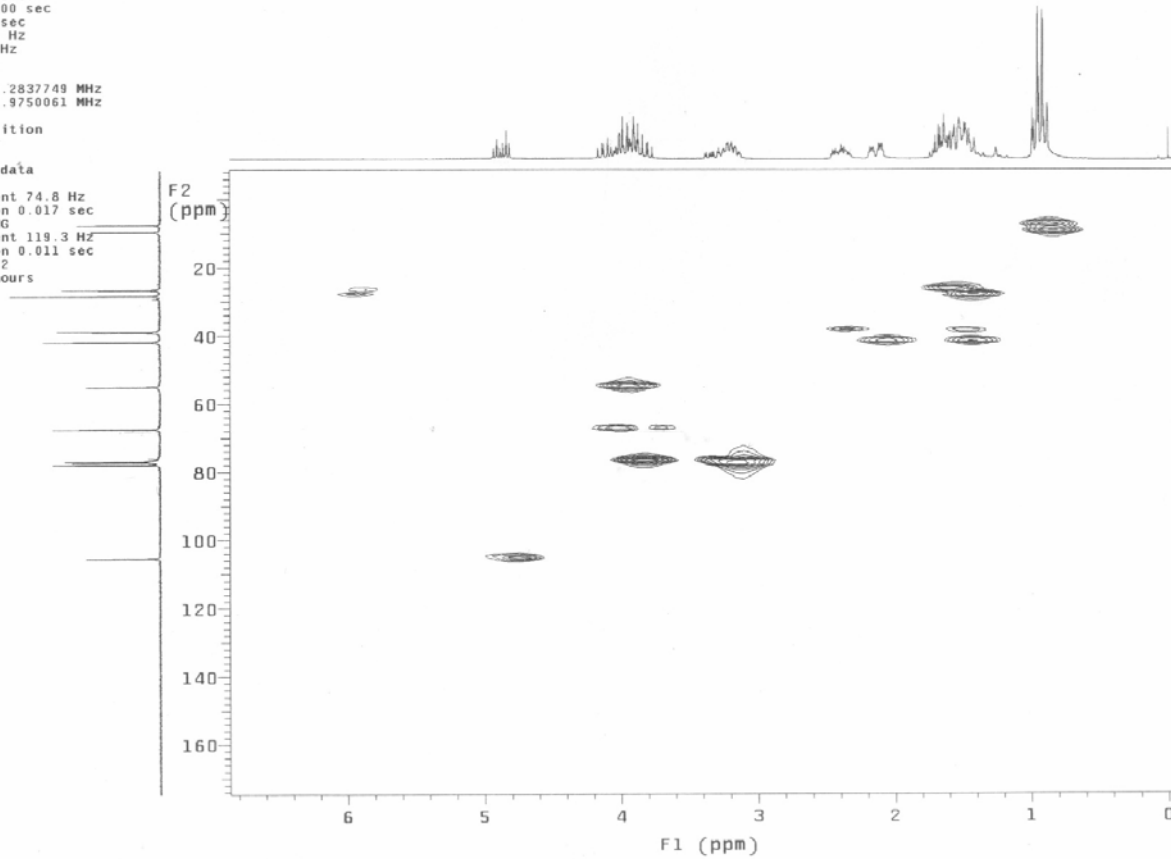


Espectro 29: Espectro de HETCOR de 145.

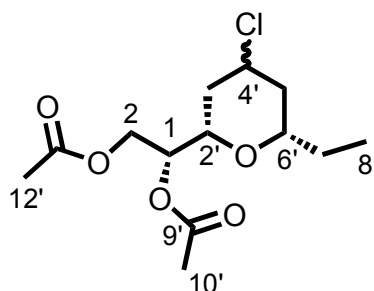
LSD189F1 - 1
LEANDRO SOTER
RMN 1382-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
HETCOR

Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: 1
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.068 sec
Width 14992.5 Hz
2D Width 3000.3 Hz
1500 repetitions
128 increments
OBSERVE C13, 50.2837749 MHz
DECOUPLE H1, 199.9750061 MHz
Power 10 dB
on during acquisition
off during delay

Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 74.8 Hz
Gauss apodization 0.017 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 119.3 Hz
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 1024 x 512
Total time 58.3 hours



8.9-Síntese do diacetato de (R)- 1-((2S, 6S)-6-etil-4-cloro-tetraidropiran-2-il)etano-1,2-diol (148).



292,11 g/Mol

Em um balão contendo 0,20g (0,96 mmol) do diol **146** são adicionados 3mL de diclorometano, 0,13mL de trietilamina e 0,02g de dimetilamino piridina. Por fim são adicionados 0,60mL de anidrido acético. A mistura reacional é deixada sob agitação até que a análise em CCF indique o completo consumo do material de partida. Após isso a mistura reacional é lentamente vertida sobre 5mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. A mistura é posta sob agitação por 5 minutos. Transcorrido este tempo a mistura é transferida para um funil de separação e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3X10mL). A fase orgânica é então seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é submetido à cromatografia em gel de sílica, fornecendo o acetato **148** em 89% (0,25g) de rendimento como um óleo incolor constituído de uma mistura de epímeros em C₄ na proporção de 66:33 (Cl *exo*:Cl *endo*).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): **Isômero majoritário:** 5,0 (dt, J= 6,23, 2,57 Hz, 1H, H₁); 4,45 (dd, 12,08, 2,60, 1H, H₂) 4,2 (dd, 12,0; 6,23 Hz, 1H, H₂), 3,95 (tt, J= 11,76, 4,4 Hz, 1H, H₄); 3,49 (ddd, J= 11,45, 6,96, 1,83, 1H, H₂); 3,25 (m, 1H,

H_{6'}); 2,25-2,10 (m, 2H, H_{3'eq}, H_{5'eq}); 2,09 (s, 3H, H_{11'}); 2,05 (s, 3H, H_{12'}); 1,65-1,40 (m, 6H, H₄, H₇, H_{3'ax}, H_{5'ax}); 0,93 (t, J= 7,33, 3H, H_{8'}).

Isômero minoritário: 5,0 (dt, J= 6,23, 2,57 Hz, 1H, H₁); 4,6 (qt, J= 3,29 Hz, 1H, H_{4'}) 4,42 (dd, 12,08, 2,60, 1H, H₂) 4,2 (dd, 12,0; 6,23 Hz, 1H, H₂); 3,49 (ddd, J= 11,45, 6,96, 1,83, 1H, H_{2'}); 3,25 (m, 1H, H_{6'}); 2,25-2,10 (m, 2H, H_{3'eq}, H_{5'eq}) 2,09 (s, 3H, H_{11'}); 2,05 (s, 3H, H_{12'}); 1,65-1,40 (m, 6H, H_{4'}, H_{7'}, H_{3'ax}, H_{5'ax}); 0,96 (t, J= 7,33, 3H, H_{8'}).

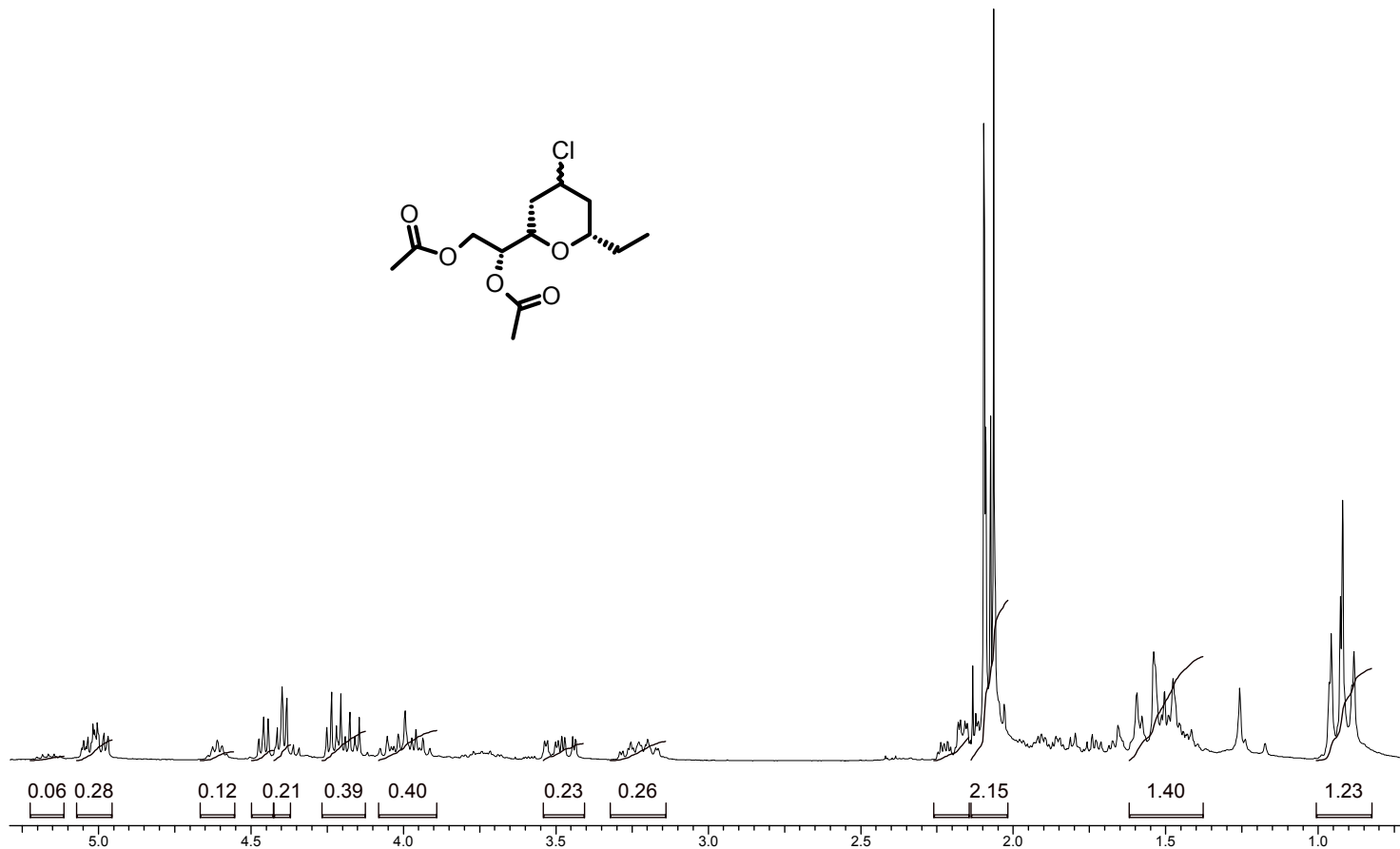
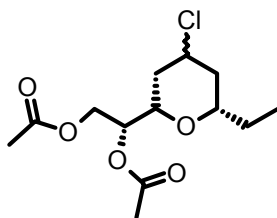
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): **Isômero majoritário:** 170, 59 (C_{10'}), 169,95 (C_{9'}); 78,23 (C₁); 74,38 (C_{2'}); 72,67 (C_{6'}); 62,45 (C₂); 55,05 (C_{4'}); 41,66 (C_{3'}); 38,43 (C_{5'}); 28,44 (C_{7'}); 20,82 (C_{11'}), 20.66 (C_{12'}); 9,60 (C_{8'}).

Isômero minoritário: 170,59 (C_{10'}), 169,95 (C_{9'}); 72,90 (C₁); 72,81 (C_{2'}); 69,73 (C_{6'}); 62,68 (C₂); 56,03 (C_{4'}); 41,66 (C_{3'}); 35,40 (C_{5'}); 28,31 (C_{7'}); 20,82 (C_{11'}), 20.66 (C_{12'}); 9,60 (C_{8'}).

Espectro 30: Espectro de RMN ¹H de 148.

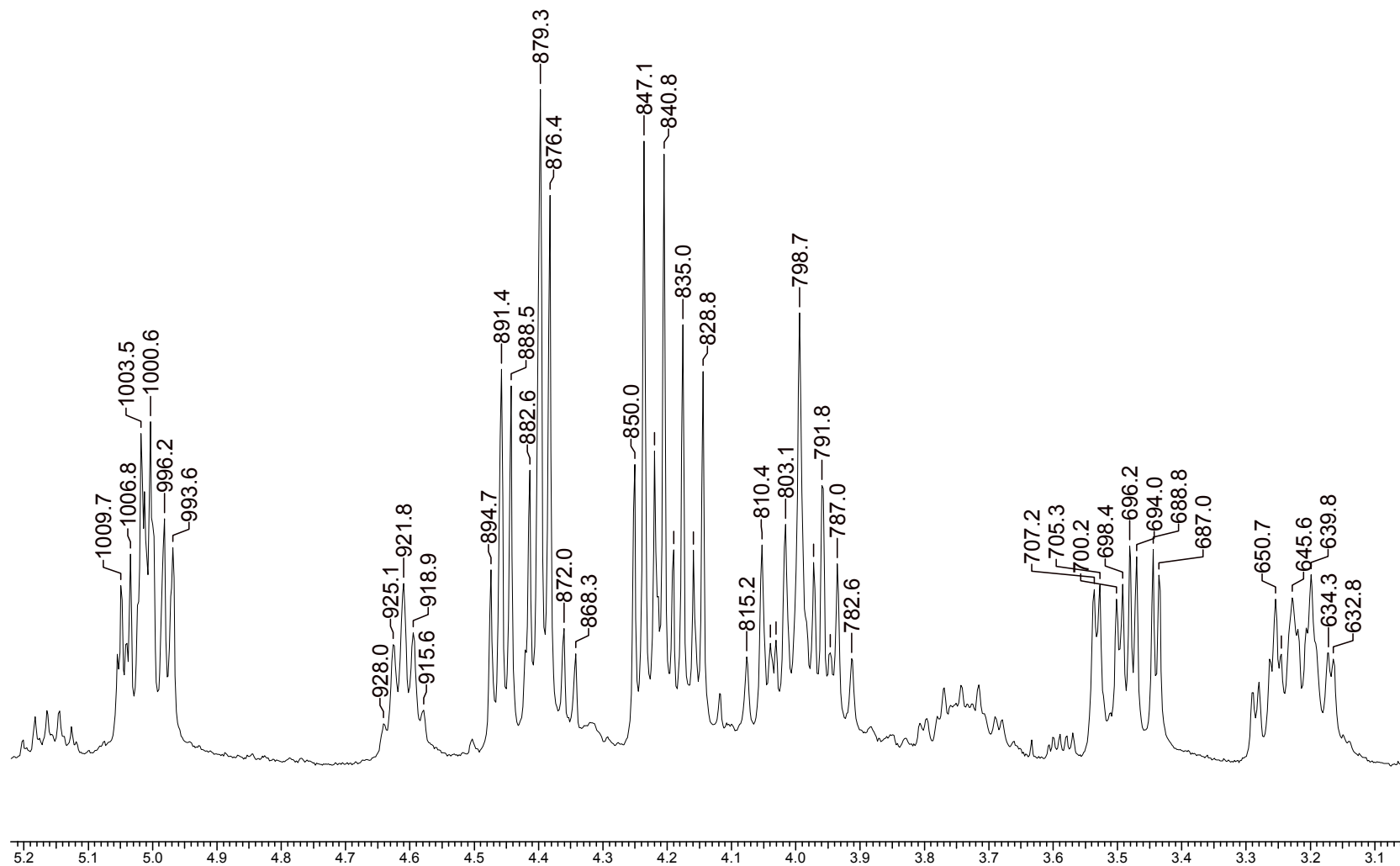
14 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 2.6664		Comment LSD185		Date 1-05-44	
Frequency (MHz) 199.98		Nucleus 1H	Number of Transients 48	Original Points Count 8000	Points Count 8192
Solvent cdc13	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000			

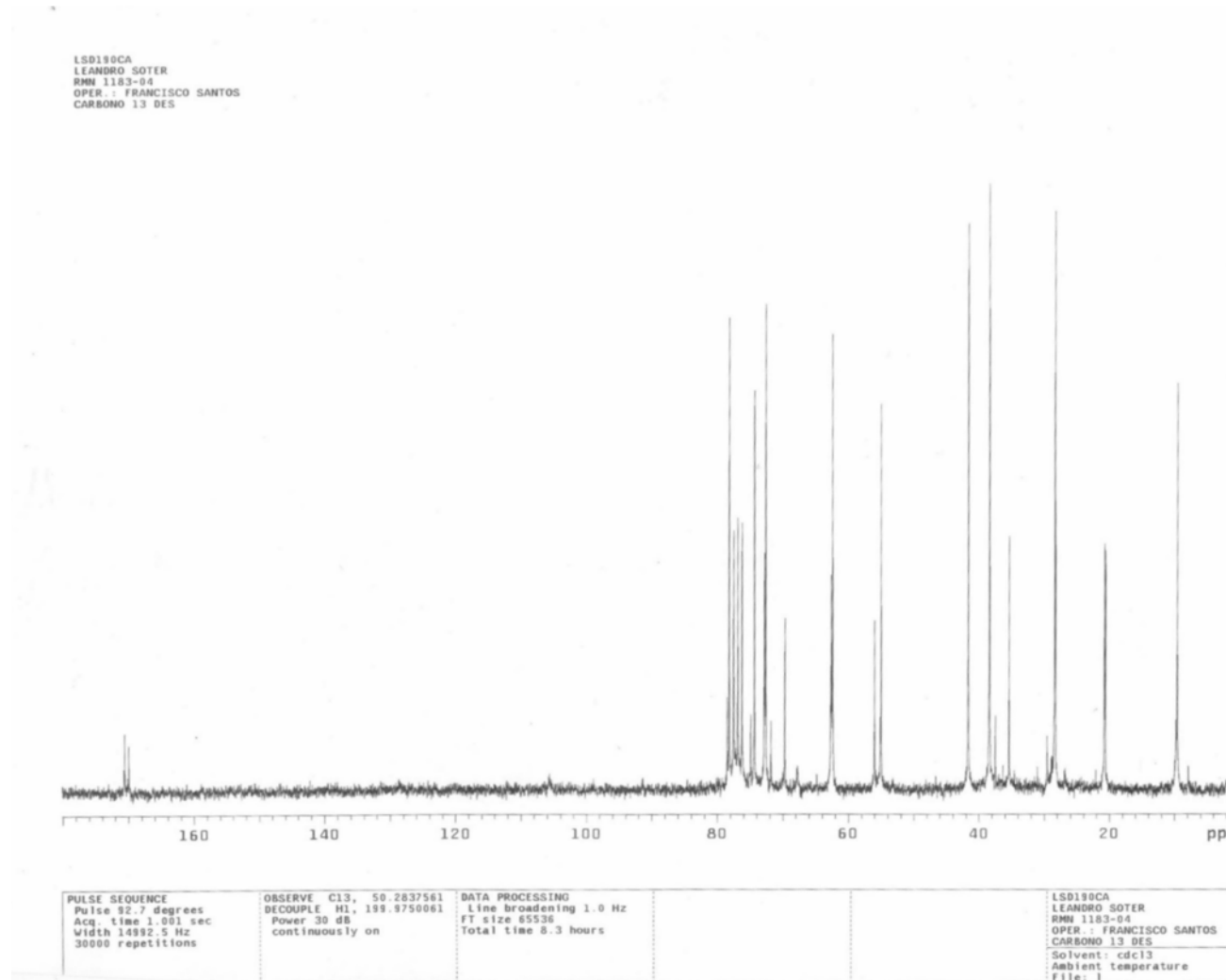


19 Mar 2007

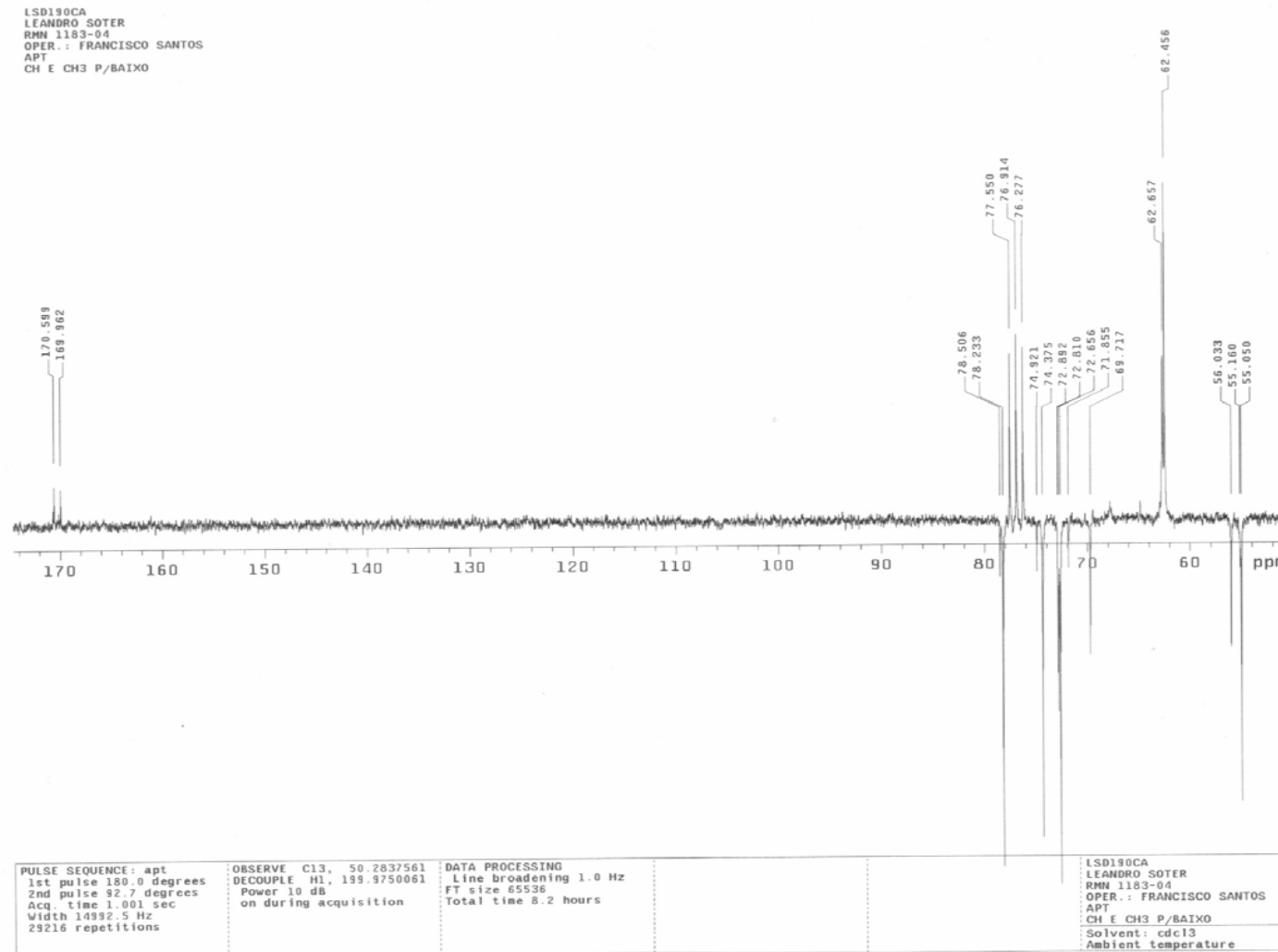
Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LSD185	Date	1-05--44
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	48
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8000
				Points Count	8192
			Temperature (grad C)	29.000	



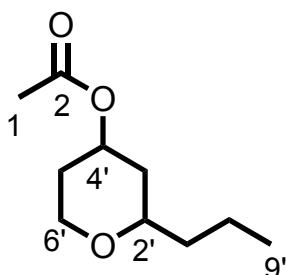
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C de 148



Espectro 32: Espectro de APT de 148.



8.10-Síntese do acetato de 2-propil-tetraidropiran-4-ila (168).



186,13 g/Mol

Em um balão contendo uma solução de 0,32g (4,5mmol) do álcool homoalílico 3-buten-1-ol **12**, 0,81ml de butiraldeído (9mmol) e 0,81mL de ácido acético em 7mL de cicloexano, é adicionado, lentamente a uma temperatura de 0°C, 1,2ml de eterato de fluoreto de boro. A mistura reacional é deixada sob agitação a esta temperatura por 3h. Transcorrido este tempo a mistura reacional é vertida em um Erlenmeyer contendo 10mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura é então transferida para um funil de separação, onde a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3X10mL). A fase orgânica é então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é então submetido à cromatografia do tipo *flash* fornecendo 0,71g (86%) de um líquido incolor.

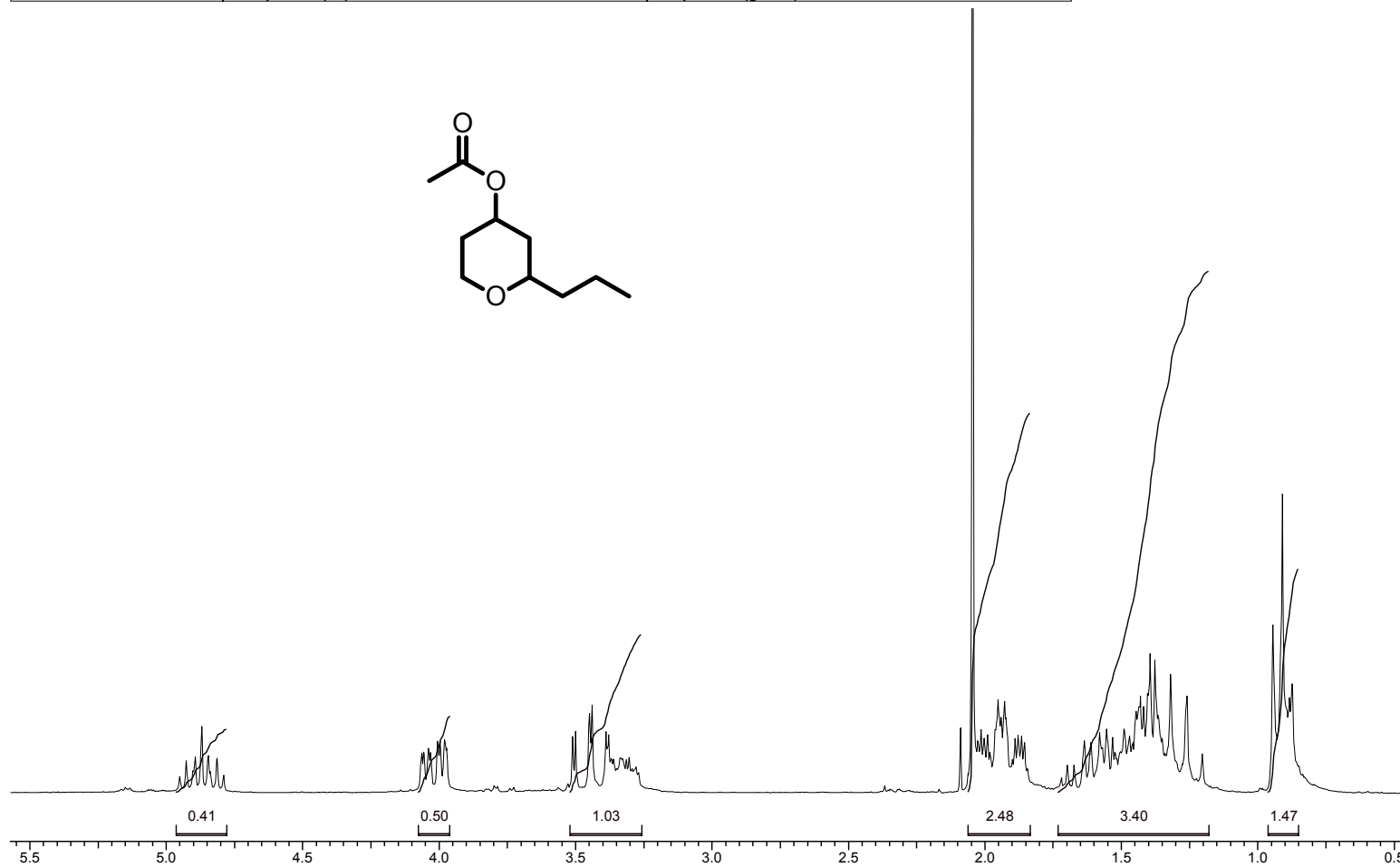
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,87 (tt, $J= 4,56. 11,21$ Hz, 1H, H_4'); 4,02 (ddd, $J=11,81, 4,91, 1,60$, 1H, $\text{H}_{6'\text{eq}}$); 3,46 (dt, $J= 11,5; 1,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'\text{ax}}$); 3,36(m, 1H, H_2'); 2,04 (s,3H, H_1); 1,94 (dqt, $J= 12,06, 4,7, 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'\text{eq}}$); 1,9 (dqt, $J= 11.8, 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'\text{eq}}$); 1,71-1,2 (m, 6H, $\text{H}_{2'\text{ax}}, \text{H}_{5'\text{ax}}, \text{H}_7', \text{H}_8'$); 0,91 (t, $J=6,98$ Hz, 3H, H_9').

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,38 (C_2); 75,69 ($\text{C}_{4'}$), 70,40 ($\text{C}_{2'}$);
65,53 ($\text{C}_{6'}$); 38,09 ($\text{C}_{3'}$); 37,51 ($\text{C}_{7'}$); 31,87 (C_5); 21,17 (C_1); 18,44 (C_8); 13,89 (C_9);

Espectro 33: Espectro de RMN ^1H de 168.

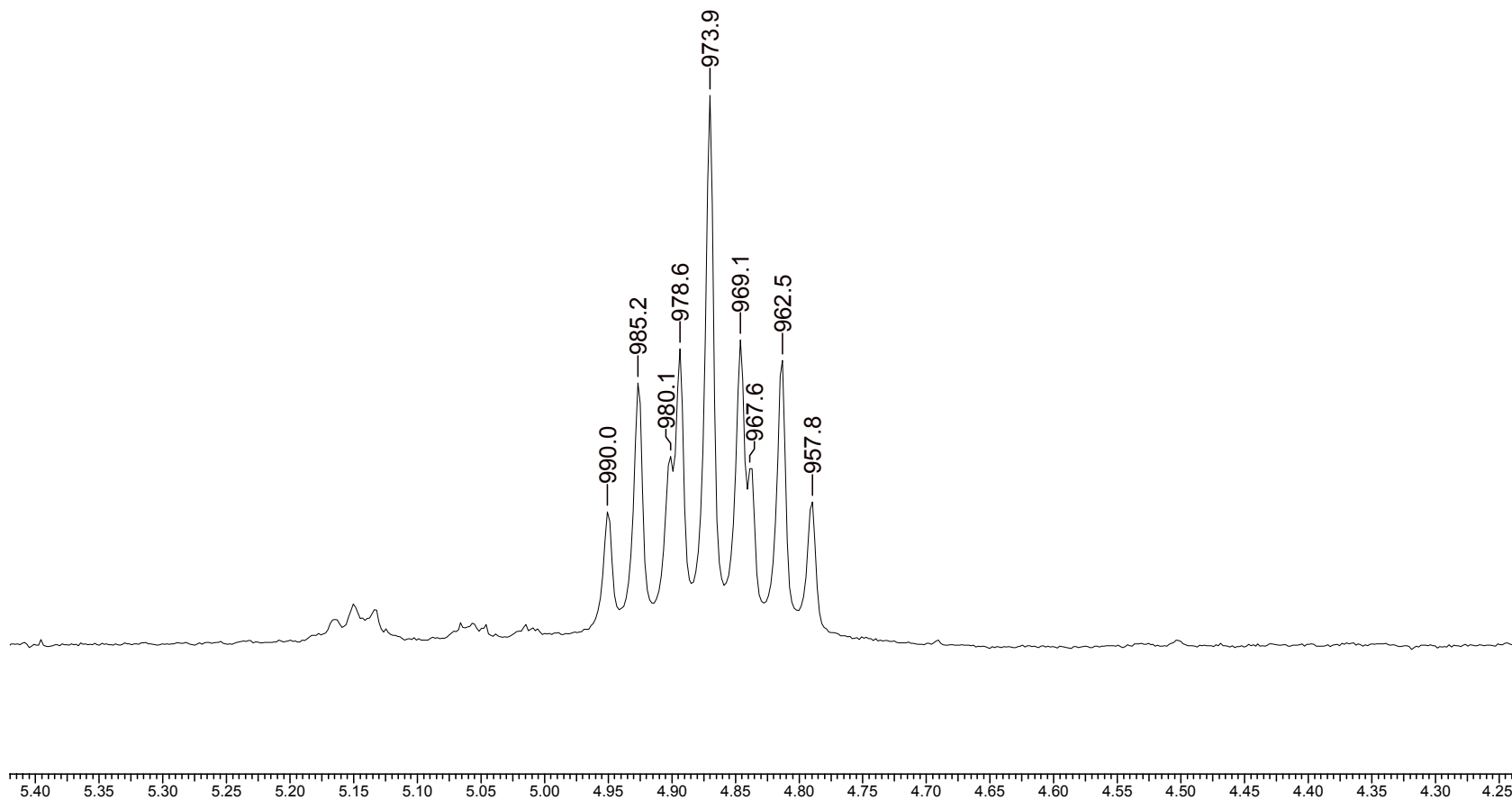
3 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LS231F2	Date	1-01-44				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	16	Original Points Count	8000	Points Count	8192
Solvent	cdcl_3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000				



3 Feb 2007

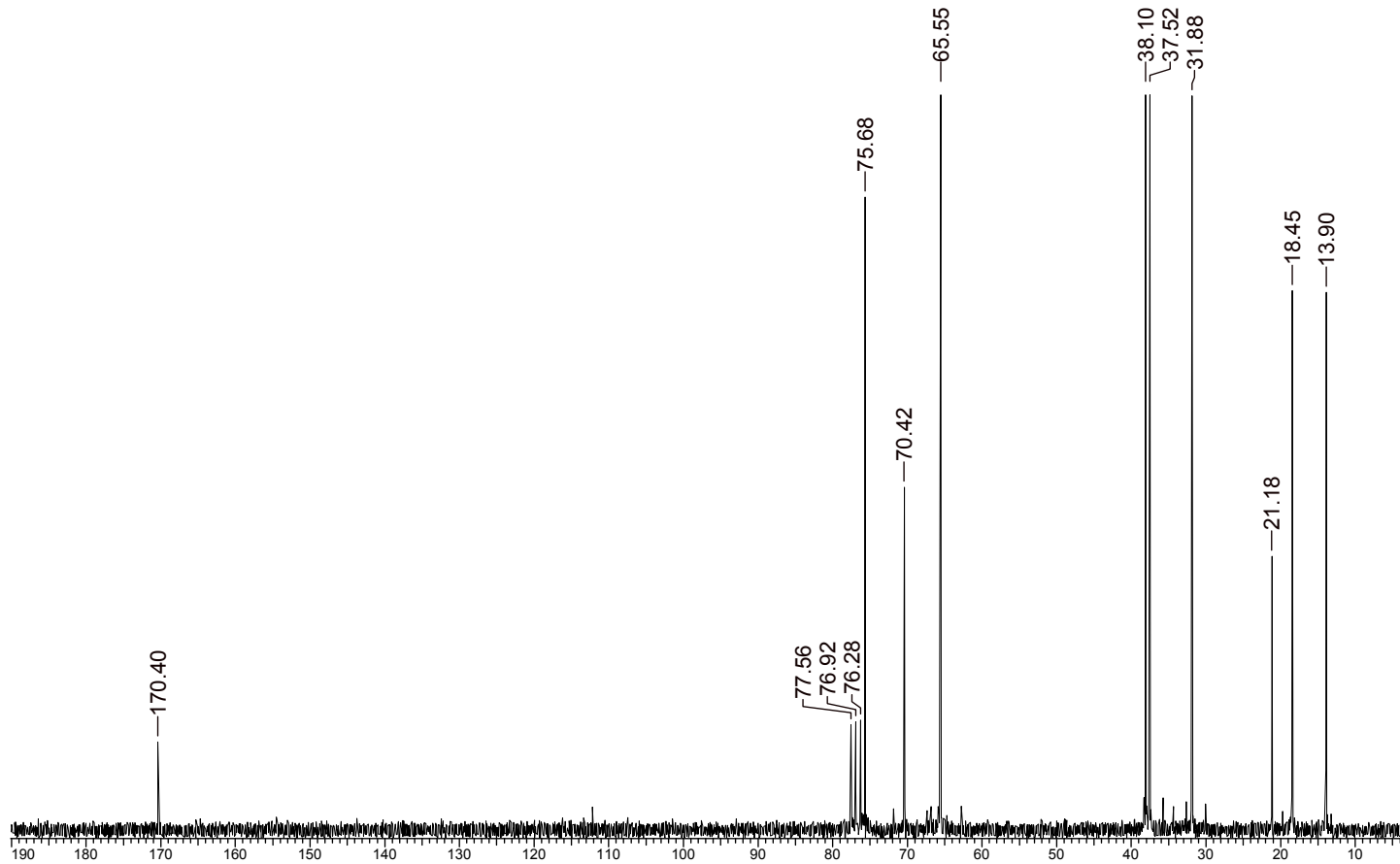
Acquisition Time (sec) 2.6664	Comment LS231F2	Date 1-01--44		
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 16	Original Points Count 8000	Points Count 8192
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000		



Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C de 168.

14 Mar 2007

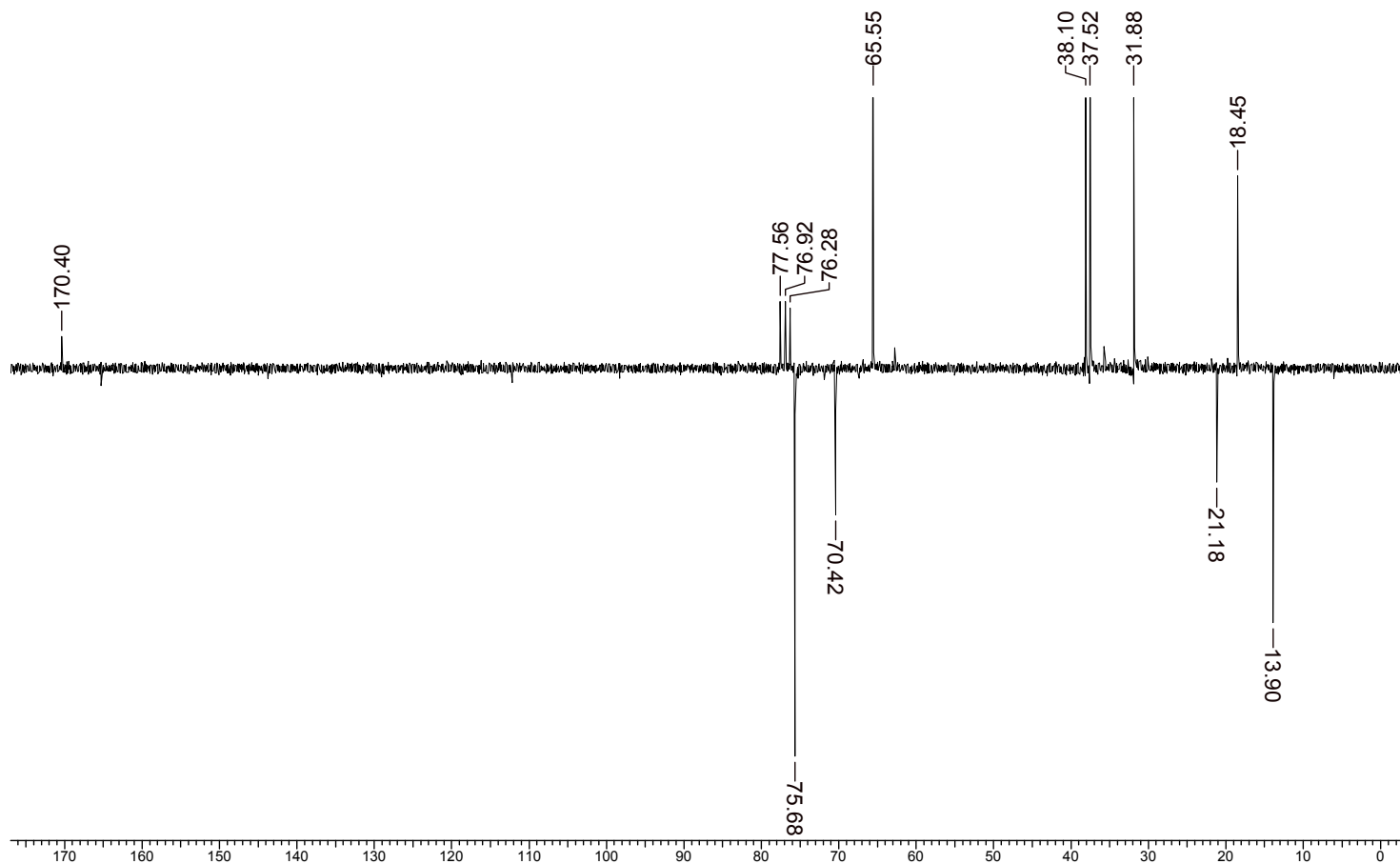
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS - 54D	Date	1-15-44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	10000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		



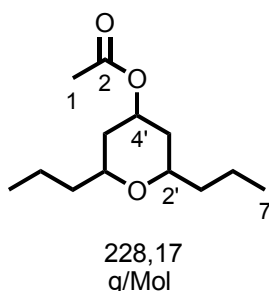
Espectro 35: Espectro de APT de 168

14 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS - 54D	Date	1-15-44	Frequency (MHz)	50.29
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	12000	Original Points Count	15008	Points Count	16384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51		



8.11-Síntese do acetato de (2, 6,-dipropil-tetraidropiran-4-ila) (170).



Em um balão contendo uma solução de 0,20mg (1,75mmol) do álcool **132**, 0,31ml de butiraldeído (9mmol) e 0,26 mL de ácido acético em 2mL de cicloexano, é adicionado, lentamente, a uma temperatura de 0°C, 0,42mL de eterato de fluoreto de boro. A mistura reacional é deixada sob agitação a esta temperatura por 3h. Transcorrido este tempo a mistura reacional é vertida em um Erlenmeyer contendo 5mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura é então transferida para um funil de separação onde a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3X10mL). A fase orgânica é então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é então submetido à cromatografia *flash* fornecendo 0,24g (60%) de um líquido incolor.

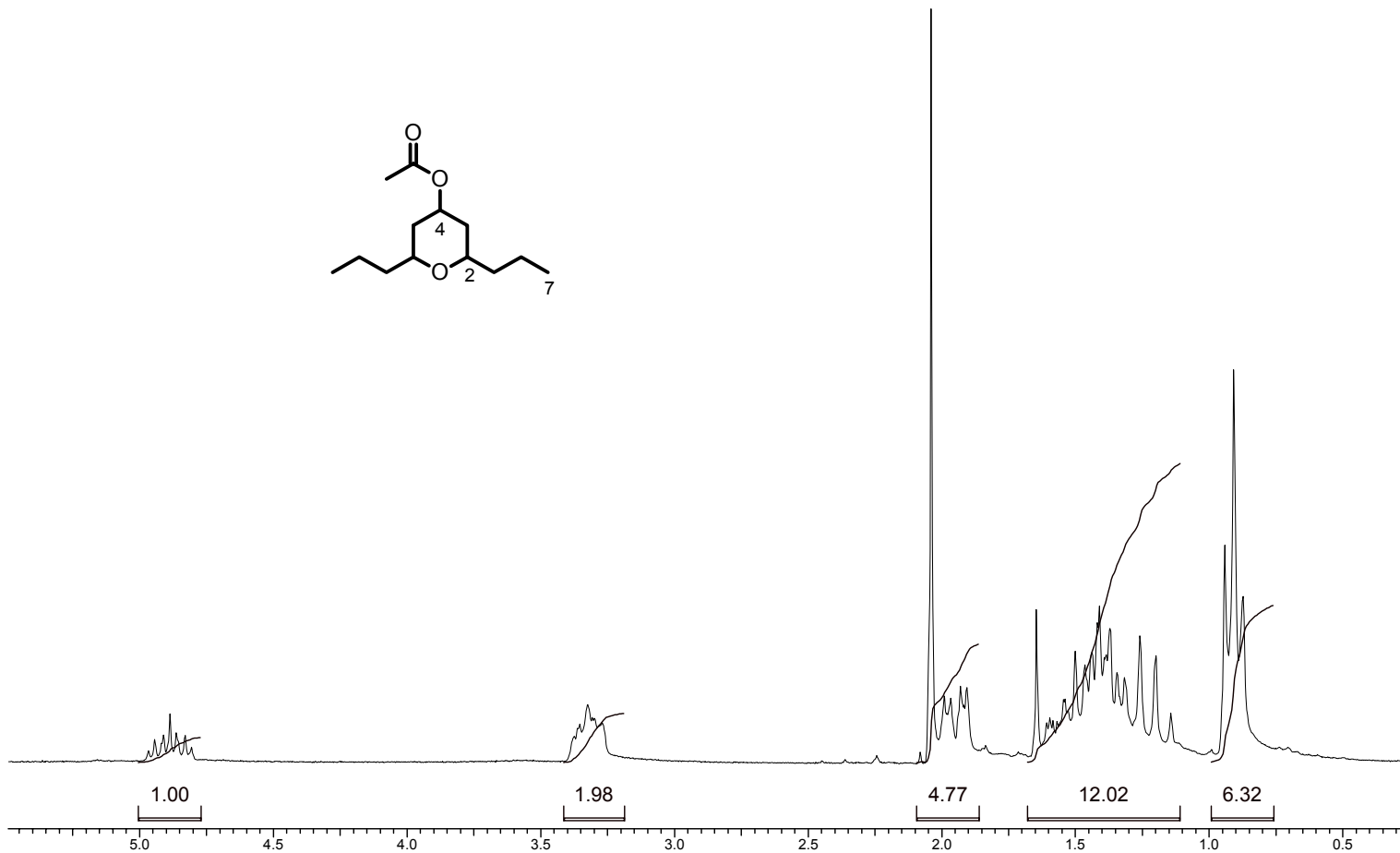
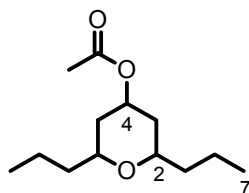
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,89 (tt, 1H, J= 11,21, 4,79 Hz, $\text{H}_{4'}$); 3,30 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 2,02 (s, 3H, H_1); 1,95 (dd, 2H, J= 11,88, 4,79 Hz, $\text{H}_{3\text{eq}}$); 1,71-1,2 (m, 5H, $\text{H}_{3\text{ax}}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$); 0,91 (t, J=6,98 Hz, 3H, H_7).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,50 (C_2), 74,98 ($\text{C}_{4'}$); 70,74 ($\text{C}_{2'}$); 38,10 ($\text{C}_{3'}$); 37,42 ($\text{C}_{5'}$); 21,24 (C_1); 18,72 (C_6); 13,89 (C_7).

Espectro 36: Espectro de RMN 1H de 170.

14 Mar 2007

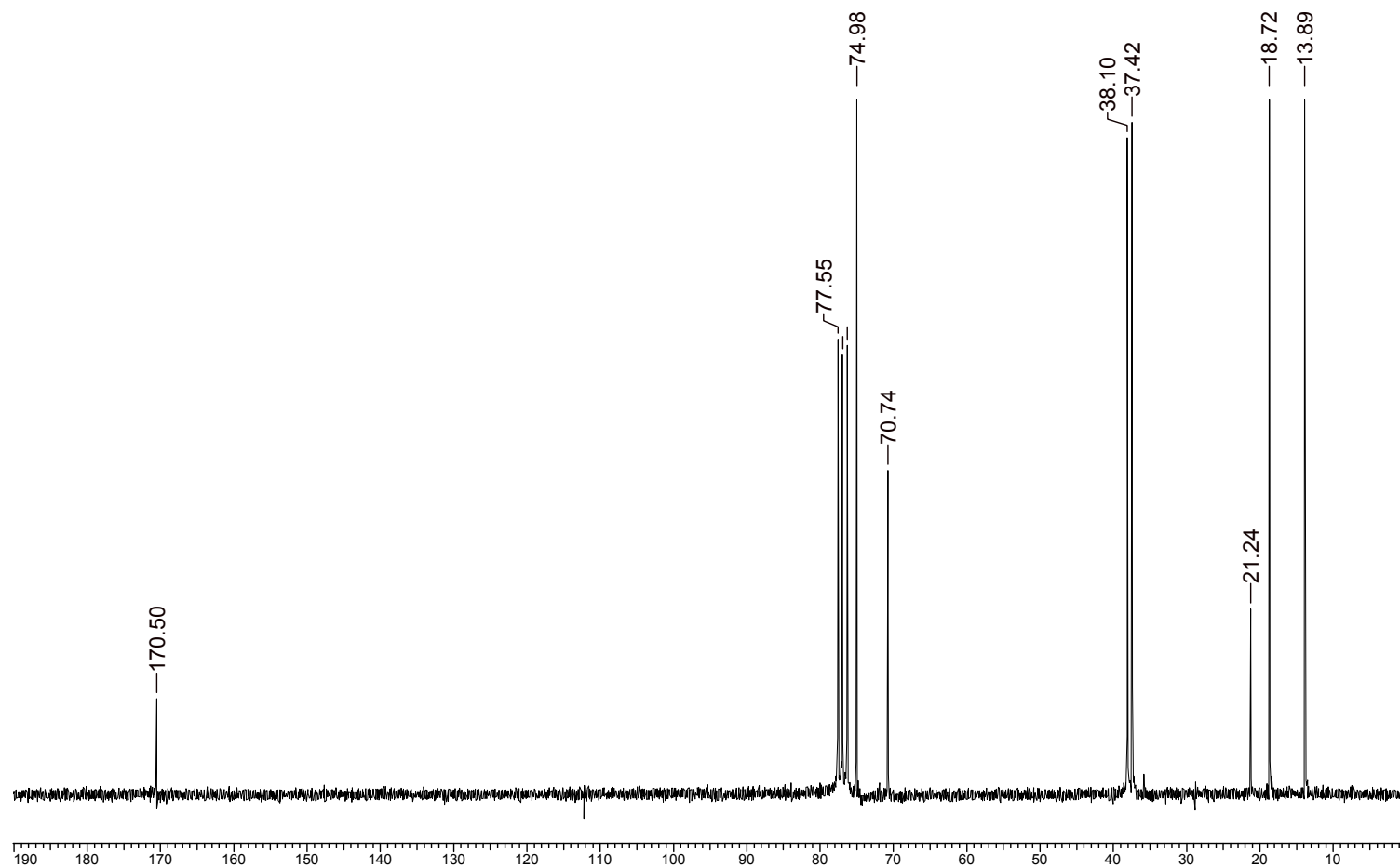
Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LS299	Date	1-18-04
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8000
			Temperature (grad C)	29.000	Points Count
					8192



Espectro 37: espectro de RMN ^{13}C de 170.

14 Mar 2007

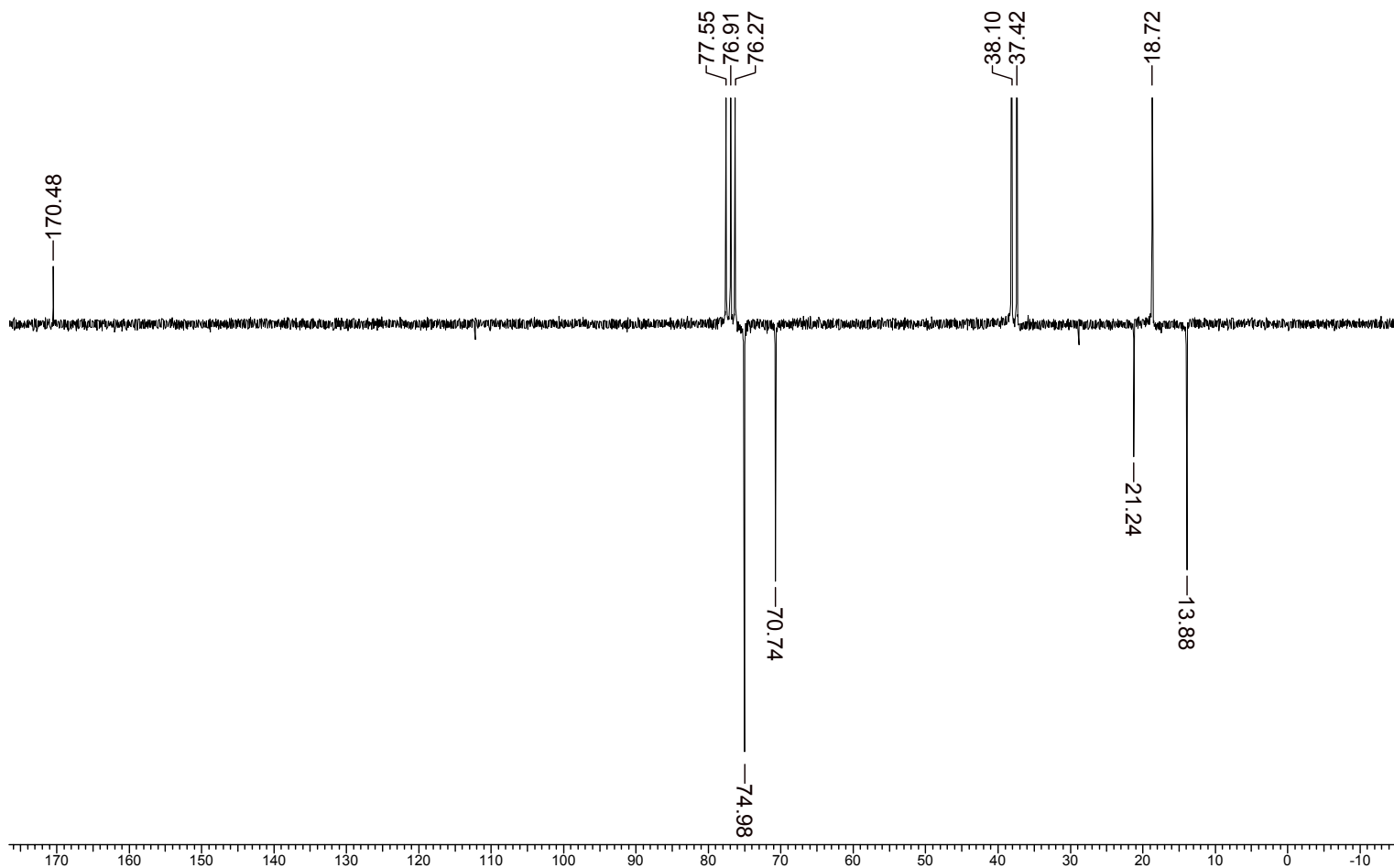
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS299	Date	1-18-04	Frequency (MHz)	50.29		
Nucleus	^{13}C	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14992.51
Temperature (grad C)	29.000								



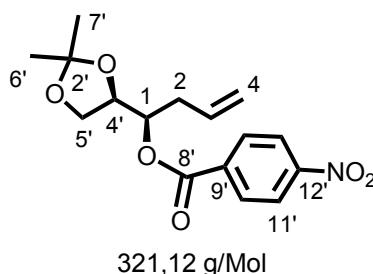
Espectro 38: Espectro de APT de 170

14 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LS299	Date 1-18-04	Frequency (MHz) 50.29
Nucleus 13C	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3
Temperature (grad C) 29.000		Sweep Width (Hz) 14992.51	



8.12-Síntese do *p*-nitrobenzoato de (*R*)-1-((*R*)-2,2,dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-but-3-en-1-ila (158).



Em um balão seco contendo 15mL de THF (seco sobre sódio) são adicionados, sob atmosfera de argônio, 0,33g (1,92mmol) de (+)-**125**, 1,29g (7,71mmol) de ácido *p*-nitrobenzóico, 2,01g (7,66mmol) de trifetilfosfina. O balão é resfriado a 0°C e são então adicionados lentamente 1,5mL (7,7mmol) de diisopropil-azadicarboxilato. Após a adição, a mistura reacional ficou à temperatura ambiente e sob agitação magnética durante 24 h. Transcorrido este tempo, o excesso de solvente foi removido em rotaevaporador. O resíduo foi ressuspensionado em 4 mL de éter etílico e após 24h à temperatura ambiente foram adicionados 2 ml de hexano. O sólido então formado foi filtrado e lavado com 10 mL de uma solução a 50% de éter etílico em hexano. A solução filtrada foi evaporada e o resíduo submetido à cromatografia do tipo *flash*, fornecendo 0,37g de um óleo viscoso amarelado.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,3 (d, 8,8 Hz, 2H, $\text{H}_{11'}$); 8,2 (d, 8,8Hz, 2H, $\text{H}_{10'}$); 5,83 (m, 1H, H_3), 5,26 (dd, $J = 7.79, 5.9$ Hz, 1H, H_1), 5,16 (dd, 14,7, 2,1 Hz, 1H, H_4 trans); 5,0 (dd, 10,02, 2,2 Hz, 1H, H_4 cis); 4,36 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H, H_4'), 4,12 (dd, $J = 8.56, 5,9$ Hz, 1H, H_5'), 3,83 (dd, $J = 8.55, 5,9$ Hz, 1H, H_5'), 2,61-2,40 (m, 2H, H_2), 1,47 (s, 3H, H_6'), 1,37 (s, 3H, H_7').

RMN ^{13}C (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 163,99 (C_8); 150,29 (C_{12}); 135,31 (C_9);
132,37 (C_3); 130,54 (C_{11}); 123,27 (C_{10}) 118, 44 (C_4); 109,50 (C_2); 75,81 (C_1);
74,16 (C_4); 65,38 (C_5); 35,20 (C_2); 26,08 (C_6); 25 (C_7).

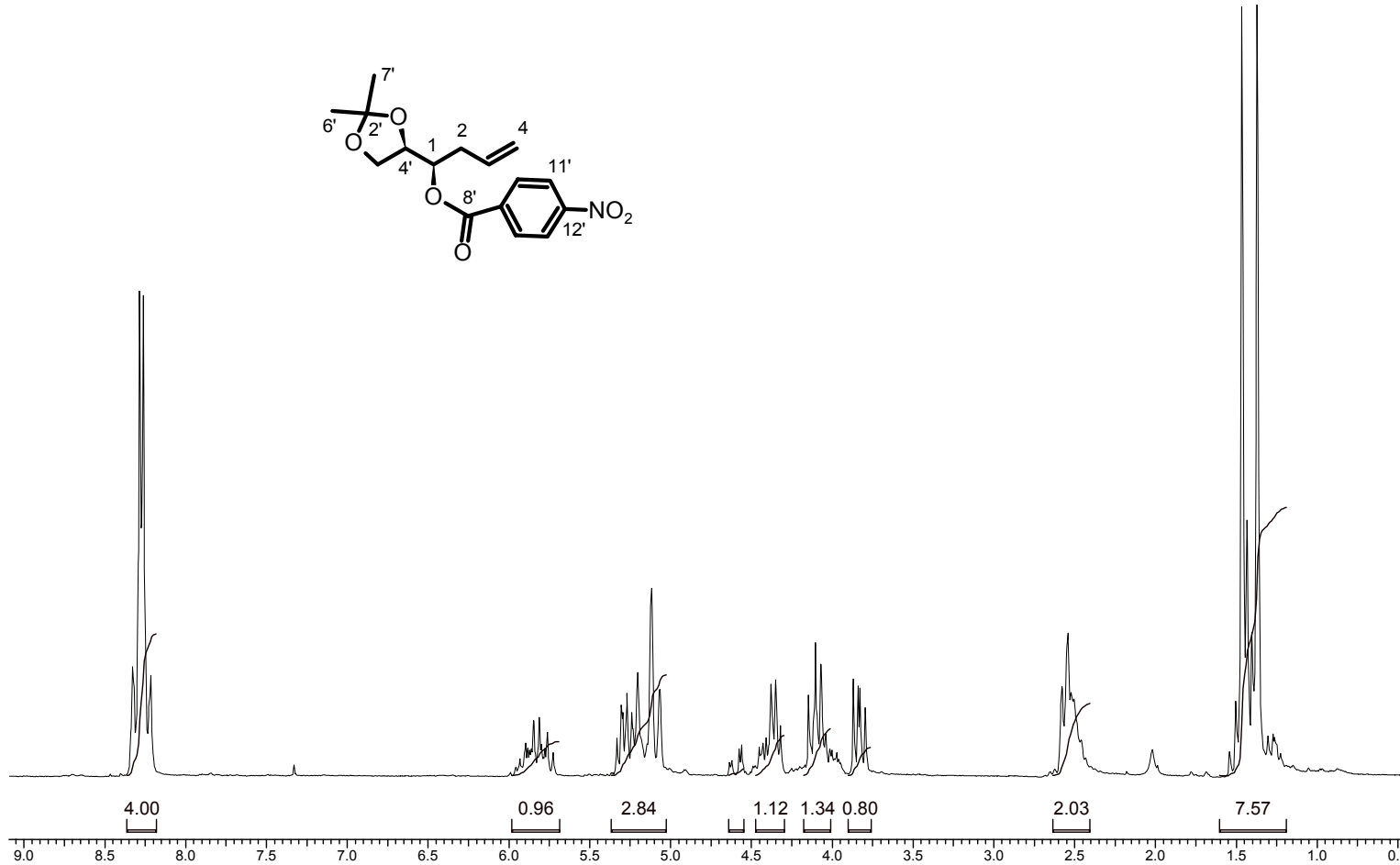
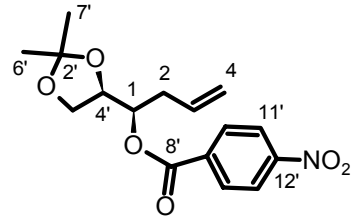
IV (filme, ν máx (cm^{-1})): 3112; 3080 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$); 2987, 2937, 2886 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$); 1727 ($\text{C}=\text{O}$);
1608, 1530 O-N=O); 1105, 1067 (C-O); 843, 720

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +16,1$ ($c=1,2$; CH_2Cl_2) para a mistura 85:15.

Espectro 39: Espectro de RMN ¹H de 158.

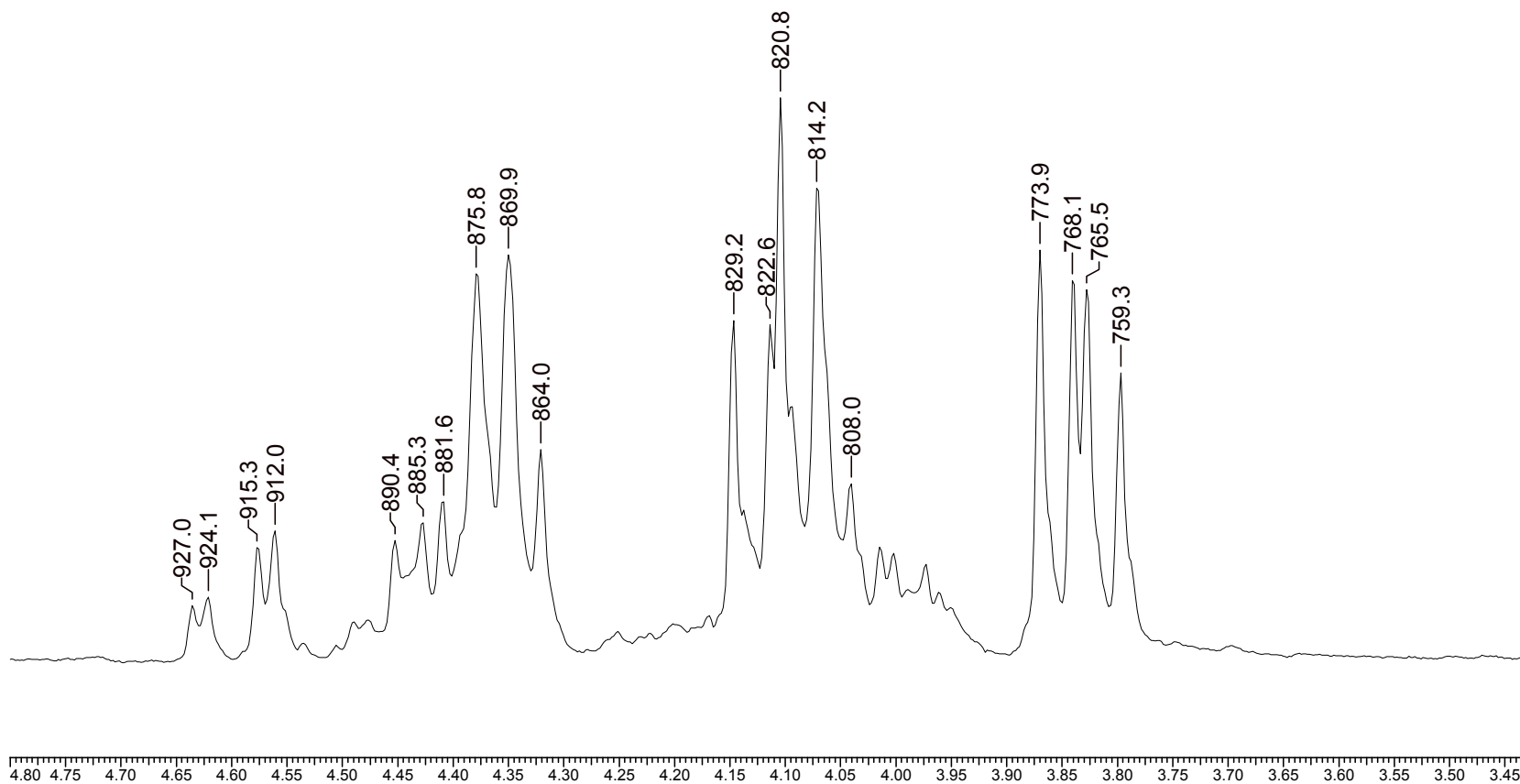
6 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6984	Comment	LS192	Date	1-18-42	
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8096	
			Temperature (grad C)	29.000	Points Count	8192



6 Feb 2007

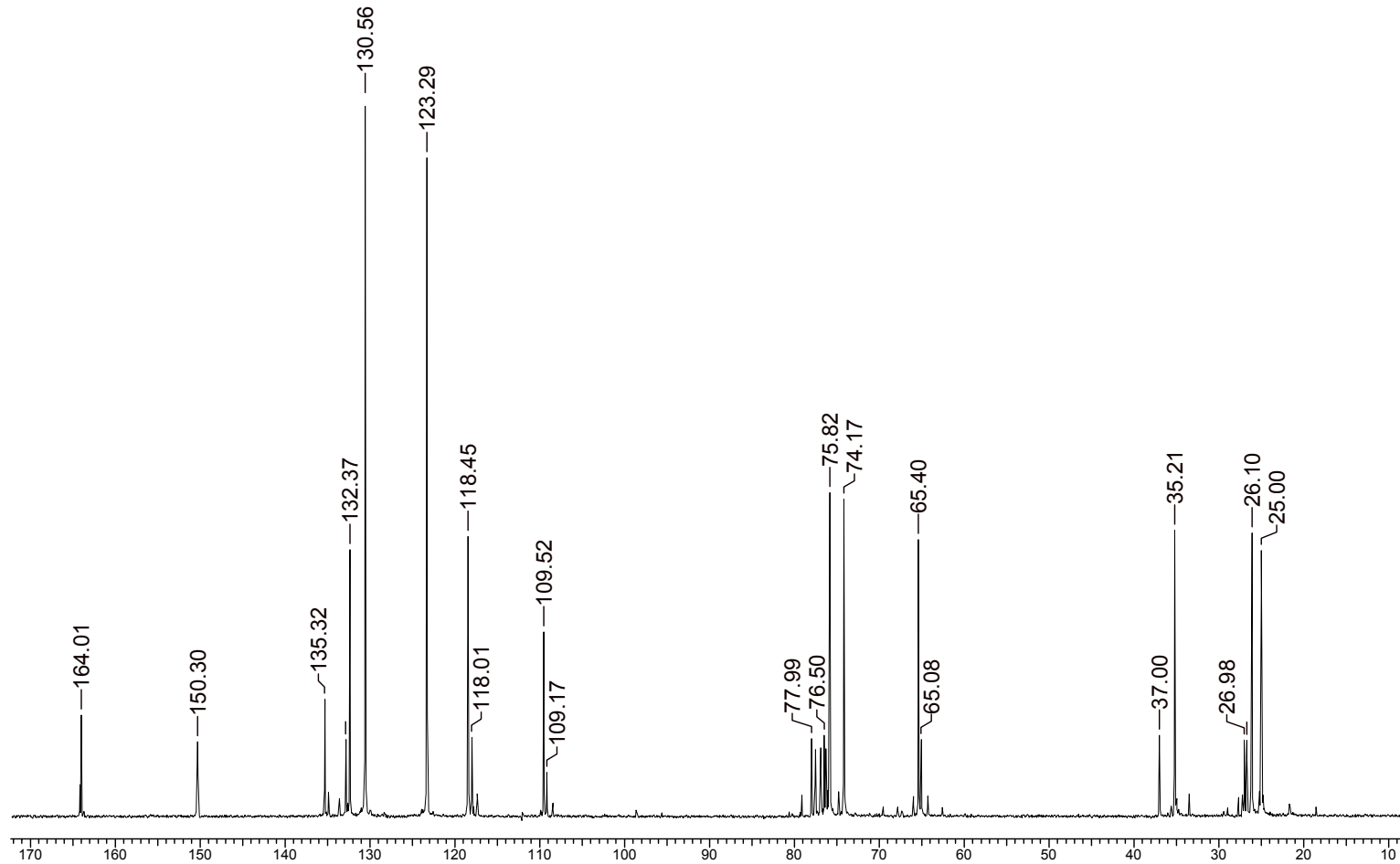
Acquisition Time (sec)	2.6984	Comment	LS192	Date	1-18-42				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	8096	Points Count	8192
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000				



Espectro 40: Espectro de RMN ^{13}C de 158.

6 Feb 2007

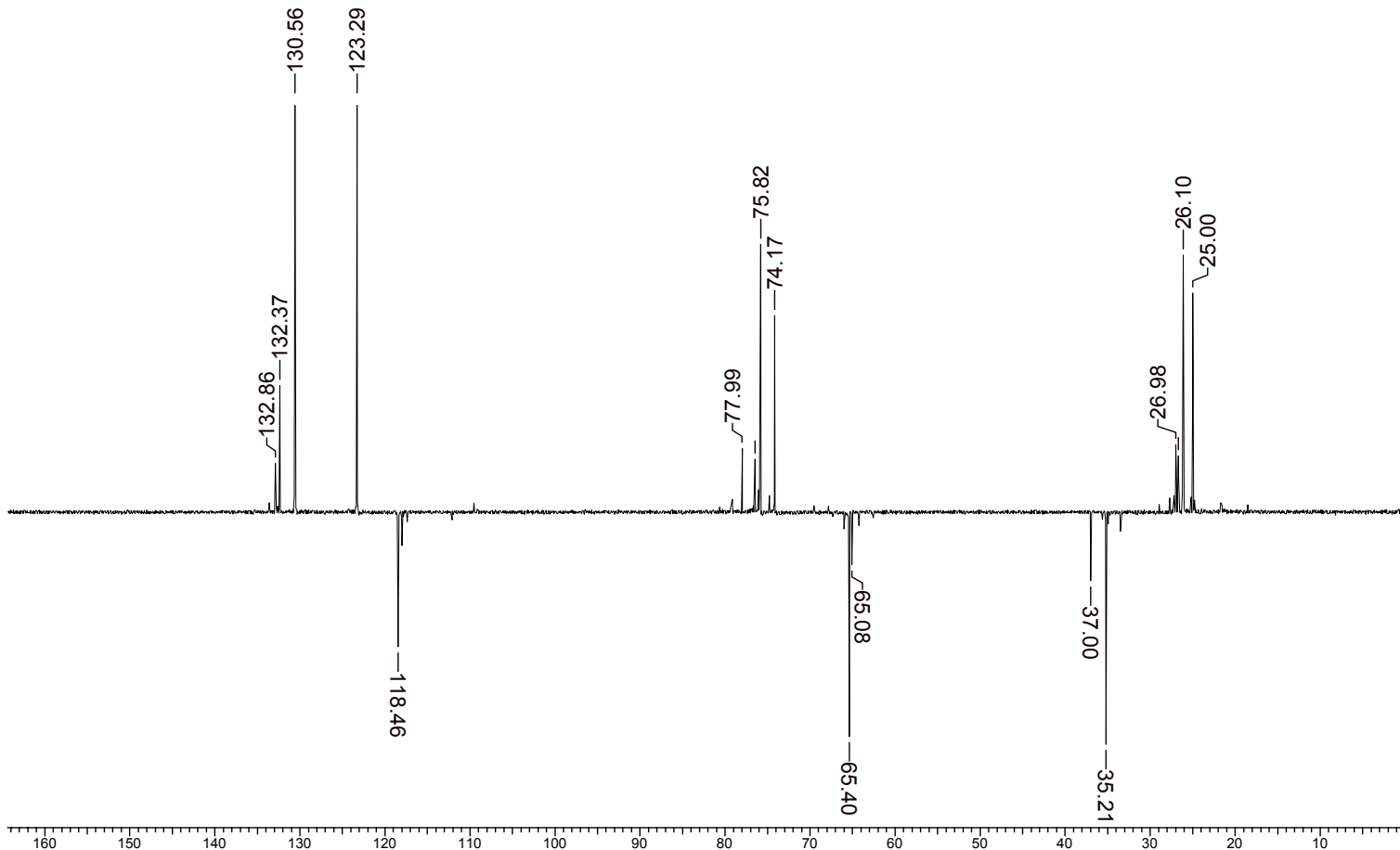
Acquisition Time (sec) 1.1931		Comment LS192		Date 1-18-42	
Frequency (MHz) 50.29	Nucleus ^{13}C	Number of Transients 6000	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3
Sweep Width (Hz) 12578.62		Temperature (grad C) 29.000			



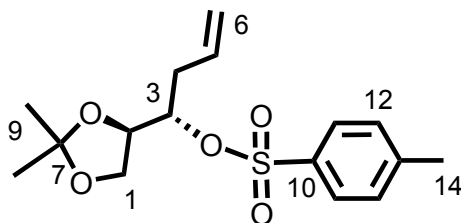
Espectro 41: Espectro de DEPT de 158.

6 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.1931	Comment	LS192	Date	1-18-42
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	3000
Sweep Width (Hz)	12578.62	Original Points Count	15008	Points Count	16384
		Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3



8.13-Síntese do *p*-toluenossulfonato de (S)-1-((R)-2,2,dimetil-1,3,-dioxolan-4il)but-3-ila (157).



326,12 g/Mol

Em um balão seco sob atmosfera de argônio contendo 0,39g (2,26 mmol) do álcool (+)-**125**; 3,2mL de trietilamina; 0,03g de DMAP e 5 mL de diclorometano, é adicionada, lentamente e à temperatura de 0°C, uma solução de 0,87g de cloreto de *p*-toluenossulfonila em 3 mL de diclorometano. A mistura reacional é deixada sob agitação a 0°C por 5h. Transcorrido este tempo a mistura reacional é lentamente vertida sob uma solução saturada de ácido clorídrico 10% (10mL), transferida para um funil de separação e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x10mL). As fases orgânicas são combinadas e lavadas com salmoura (3x10mL). A fase orgânica é então concentrada em evaporador rotatório e o resíduo submetido à cromatografia flash, a qual fornece 0,55g (75%) de um óleo viscoso amarelado que deve ser armazenado sob refrigeração e sob atmosfera de argônio.

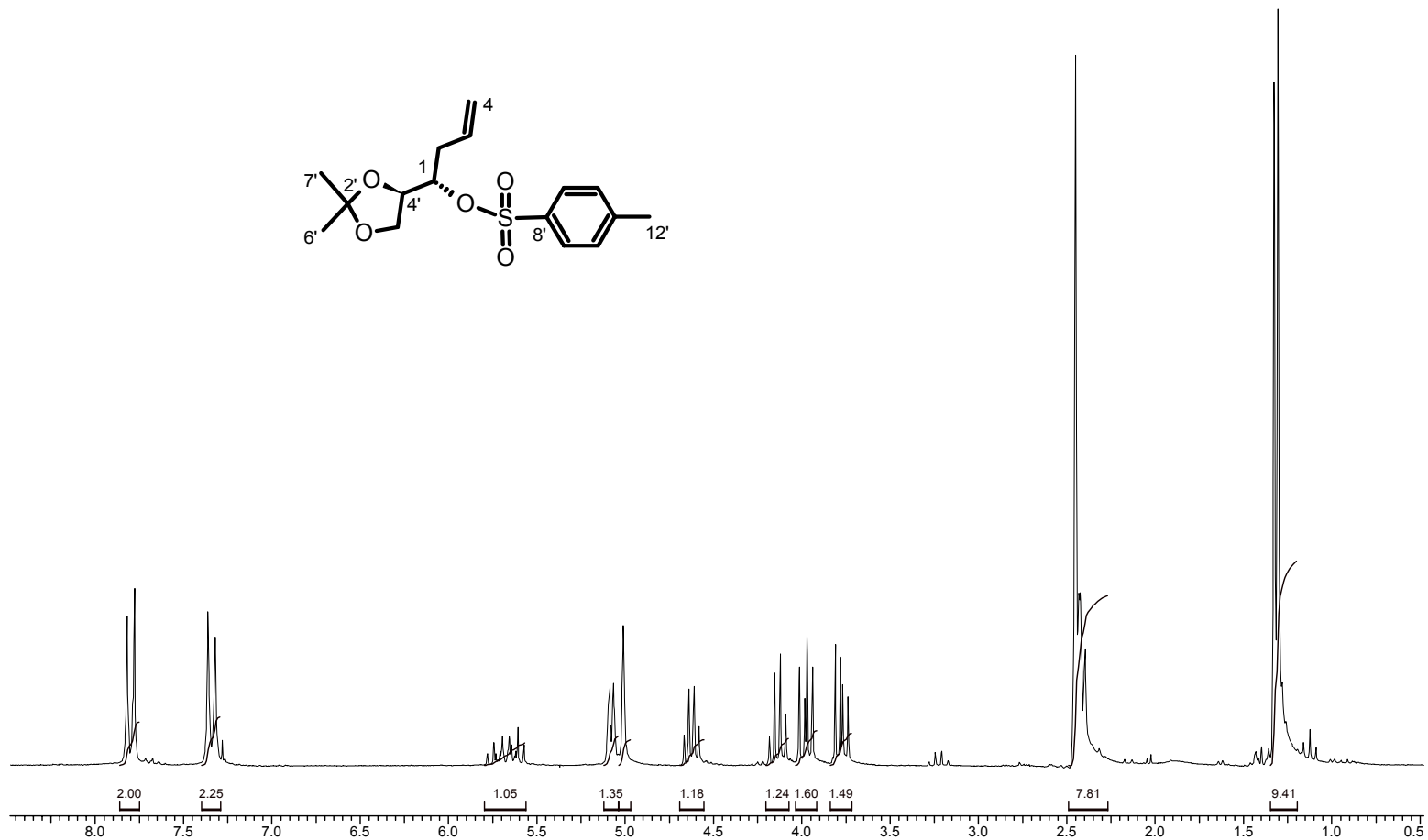
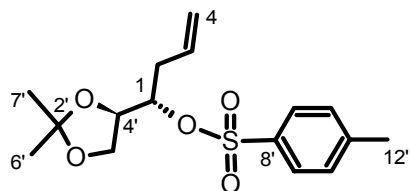
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (d, 8,42Hz, 2H, H_9); 7,33(d, 8,42Hz, 2H, H_{10}); 5.68 (m, 1H, H_3); 5.08 (m, 1H, H_4); 5,00 (s, 1H, H_4); 4,63 (q, 5,5 Hz, 1H, H_1); 4.14 (q, $J = 6.20$ Hz, 1H, H_4); 3,98 (dd, $J = 8.56, 6,29$ Hz, 1H, H_5), 3.77 (dd, $J = 8.55, 5,90$ Hz, 1H, H_5), 2,45 (s, 3H, H_{12}), 2,43 (m, 2H, H_2); 1.33 (s, 3H, H_6); 1,30 (s, 3H, H_7).

RMN ^{13}C (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 144,70 (C_8'); 133,98 (C_{11}'); 131,39 (C_3);
119,01 (C_4); 129,59 (C_9); 127,74 (C_{10}'), 109,66 (C_2'); 81,11 (C_1); 75,08 (C_4'); 65,87
(C_5'); 35,42 (C_2); 26,22 (C_6'); 25,02 (C_7); 21,50 (C_{12}').

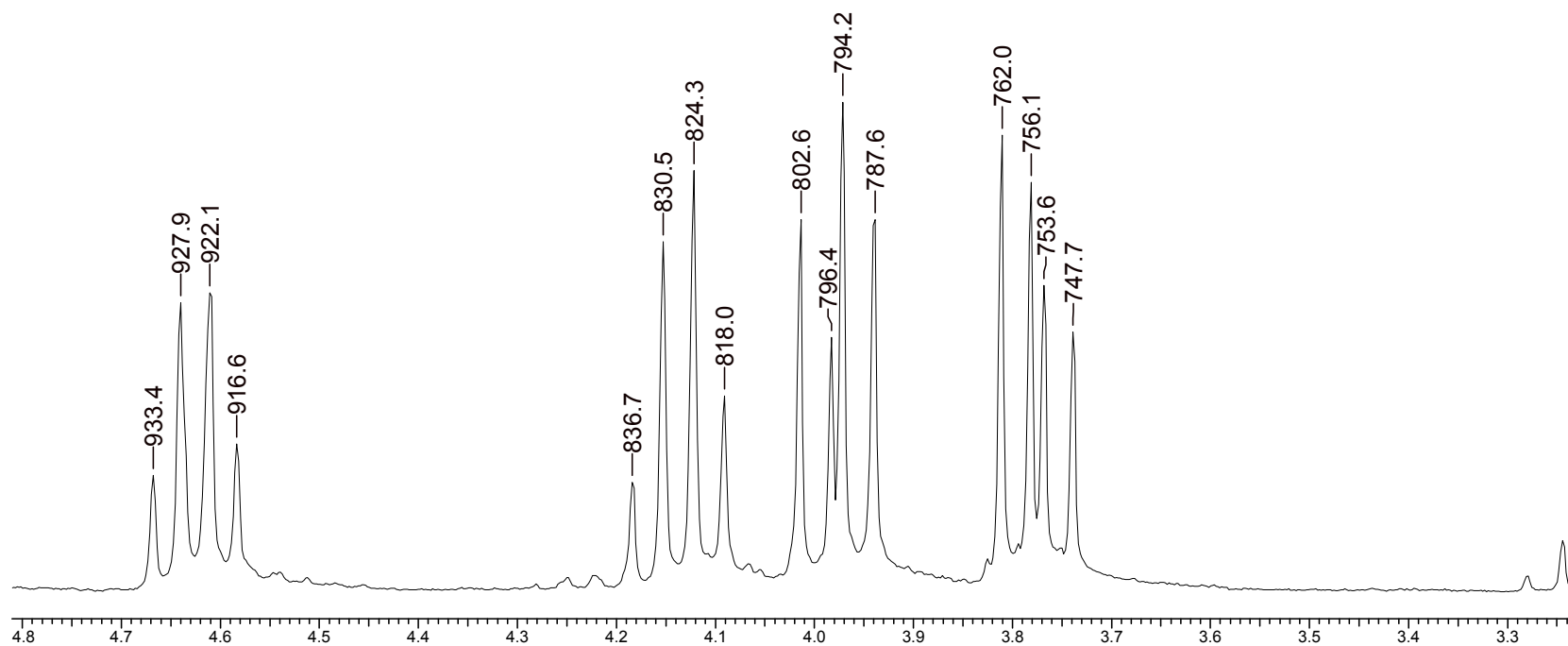
Espectro 42: Espectro de RMN ^1H de 157.

6 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LS - 88	Date	2-16-44			
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	16	Original Points Count	8000	
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000		Points Count	8192

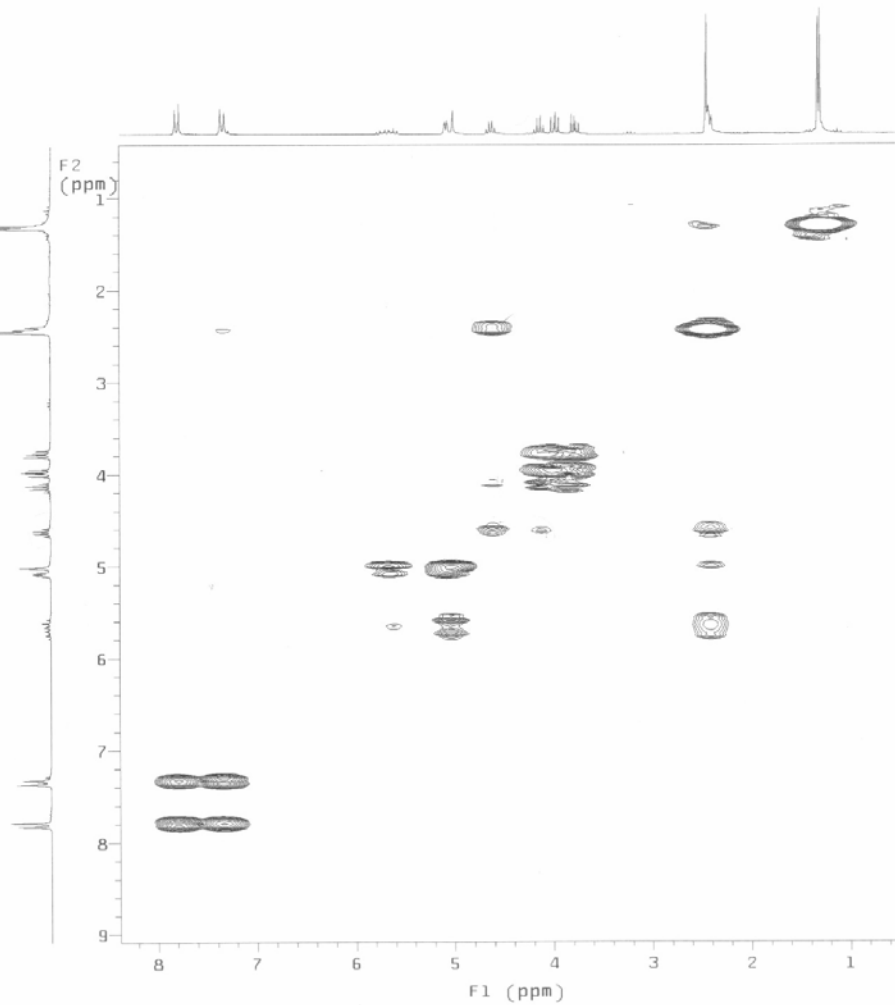


Acquisition Time (sec) 2.6664	Comment LS - 88	Date 2-16-44		
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 16	Original Points Count 8000	Points Count 8192
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000		

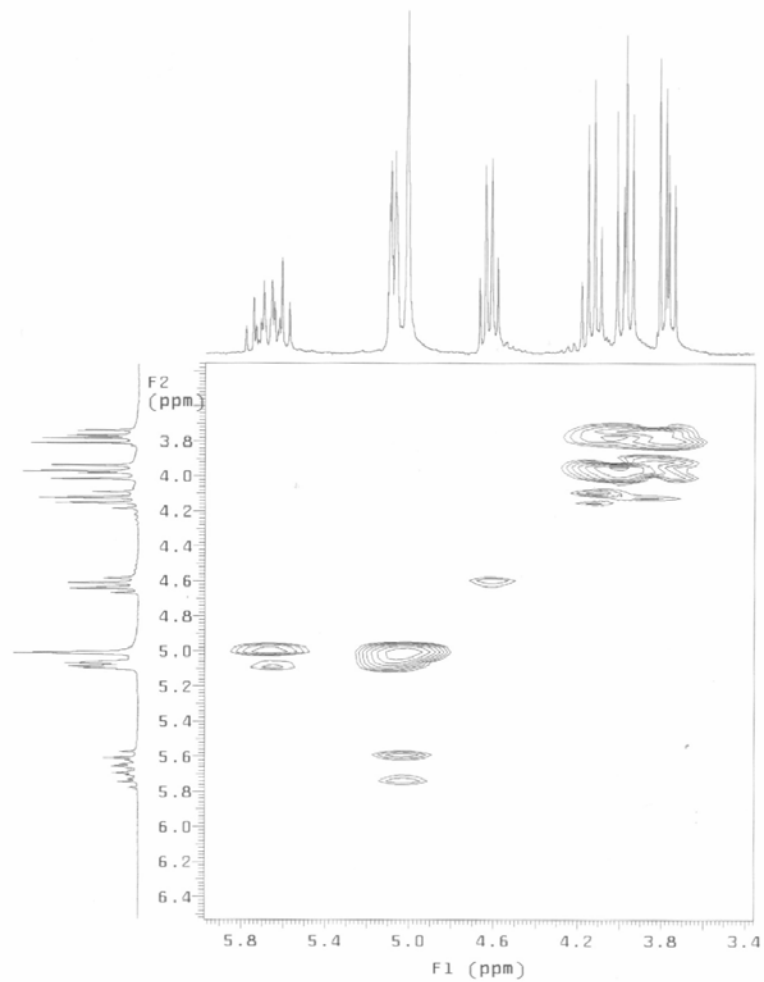


Espectro 43: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 157.

LS - 88
LEANDRO SOTER
RMN 841-05
OPER.: FRANCISCO SANTOS
COSY H - H
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: 1
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: cosy
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.171 sec
Width 3000.3 Hz
2D Width 3000.3 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 199.9739322 MHz
Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 29.8 Hz
Gauss apodization 0.043 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 119.3 Hz
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 40 minutes



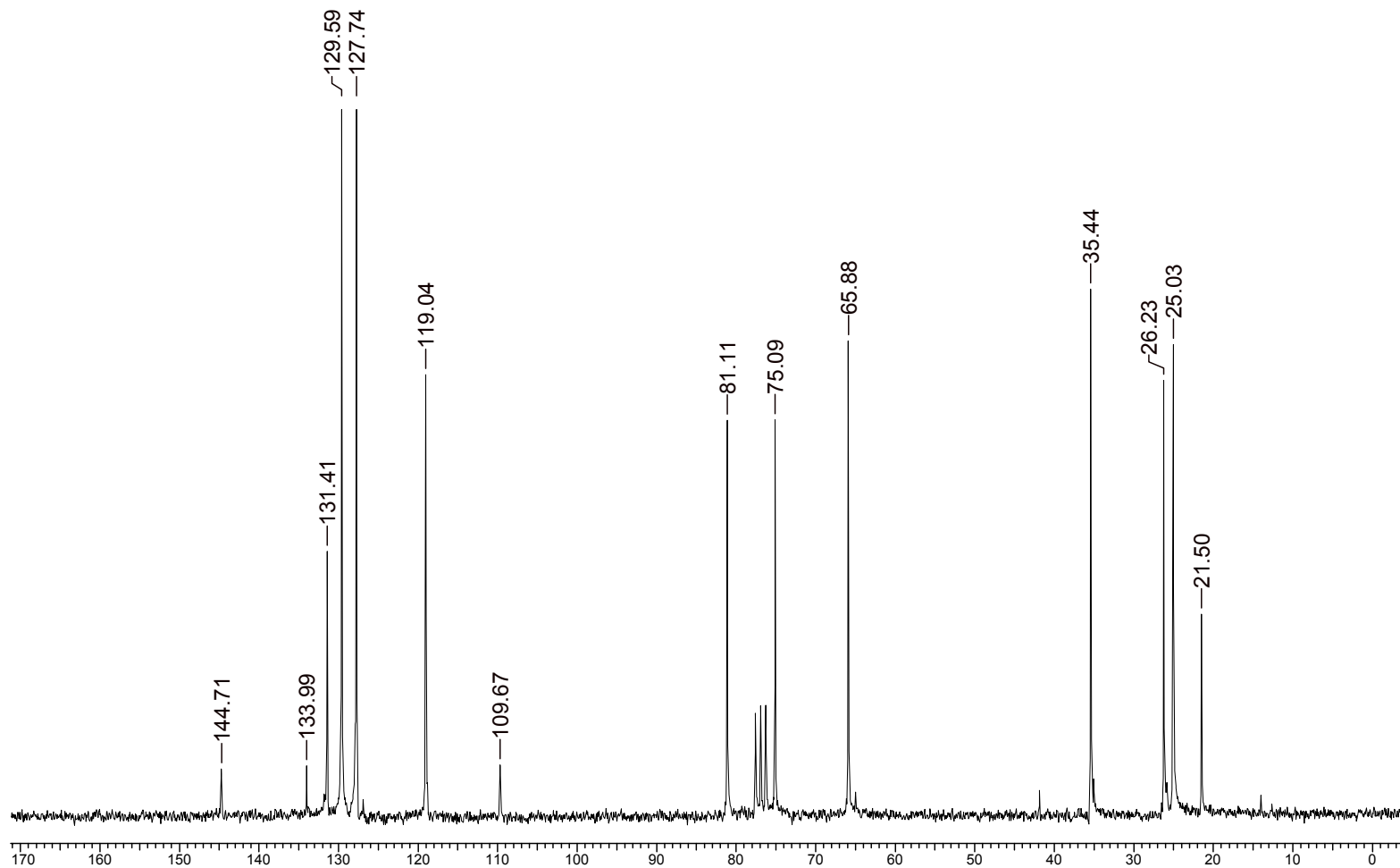
LS - 88
LEANDRO SOTER
RMN 841-05
OPER.: FRANCISCO SANTOS
COSY H - H
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: 1
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: cosy
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.171 sec
Width 3000.3 Hz
2D Width 3000.3 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE F1, 199.9739322 MHz
Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 29.8 Hz
Gauss apodization 0.043 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 119.3 Hz
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 40 minutes



Espectro 44: Espectro de RMN ^{13}C de 157.

6 Feb 2007

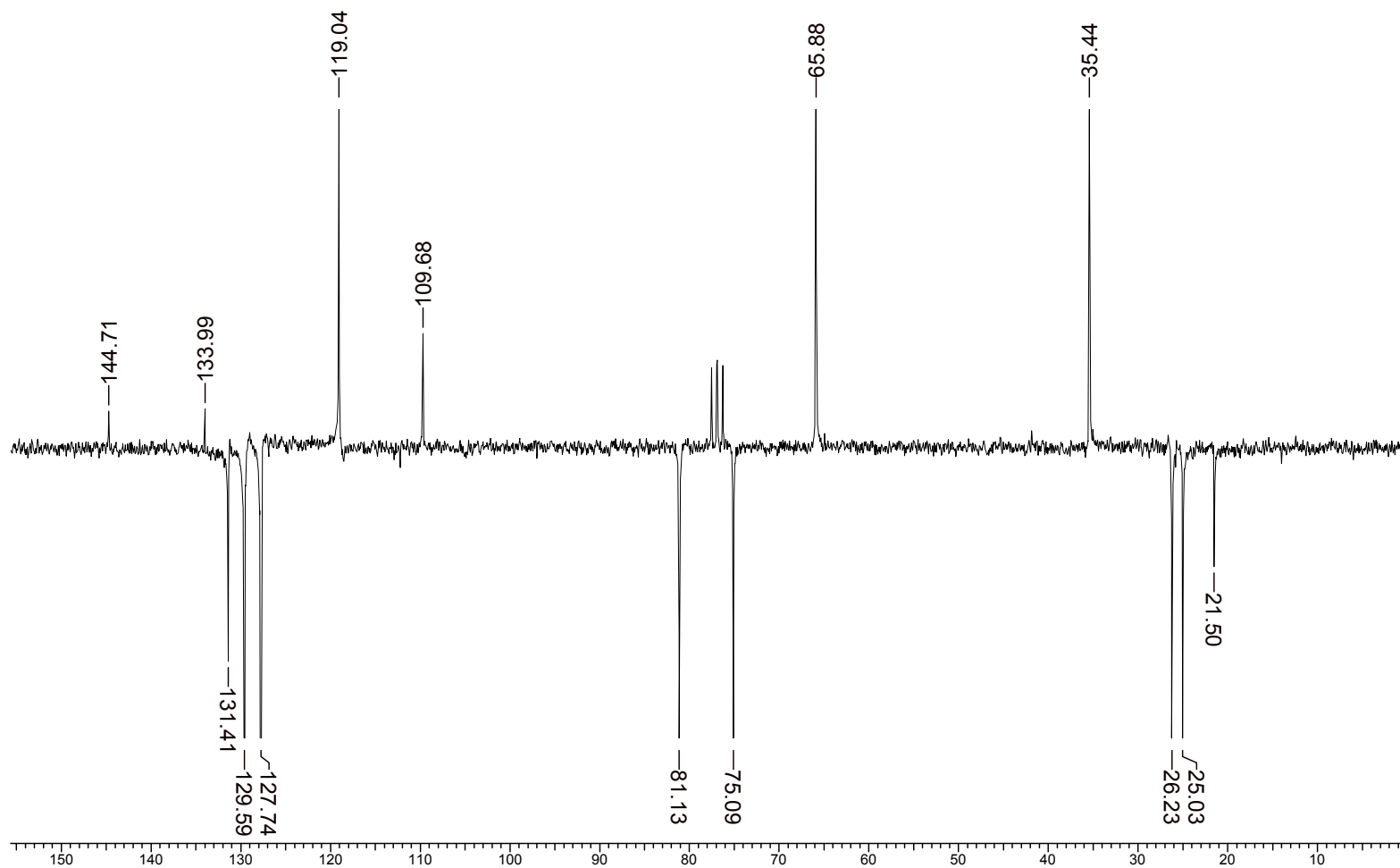
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS - 88	Date	2-16-44
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	6000
Sweep Width (Hz)	14992.51	Original Points Count	15008	Points Count	16384
		Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3



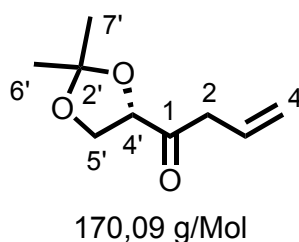
Espectro 45: Espectro de APT de 157.

6 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS - 88	Date	2-16-44
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	6400
				Original Points Count	15008
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Points Count	16384
				Solvent	cdcl3



8.14-Síntese da (R)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-but-3-en-1-ona (154).



Procedimento 1

Em um balão contendo uma suspensão de clorocromato de piridínio (1,12g, 5,23 mmol) em 4 mL de diclorometano é adicionada, lentamente, uma solução da mistura diastereoisomérica de (+)-**125** (80:20 *anti:sin*) (0,30g, 1,74 mmol) em 3mL de diclorometano. A mistura reacional é submetida a agitação magnética durante 24h. Transcorrido este tempo são adicionados 10mL de éter etílico a 0°C e a suspensão resultante é filtrada em uma pequena coluna de Fluoresil. O eluído da coluna é concentrado em evaporador rotatório e o resíduo é submetido à cromatografia do tipo *flash* fornecendo 0,09g de um óleo levemente amarelado em 30% de rendimento.

Procedimento 2

Em um balão contendo uma suspensão de clorocromato de piridínio (0,75g, 3,49mmol) em 4mL de 1,2 dicloroetano é adicionada, lentamente, uma solução da mistura diastereoisomérica de (+)-**125** (80:20 *Anti:Sin*) (0,20 mg, 1,16 mmol) em 3mL de 1,2-dicloroetano. A mistura reacional é posta em refluxo sob agitação magnética durante 5h. Transcorrido este tempo, a solução é resfriada à temperatura ambiente, e são adicionados 10 mL de éter etílico a 0°C. A suspensão resultante é filtrada em uma pequena coluna de Fluoresil. O eluído da coluna é concentrado em evaporador rotatório e o resíduo é submetido à

cromatografia em sílica *flash* fornecendo 0,09g de um óleo levemente amarelado em 45% de rendimento.

Procedimento 3

Em um balão seco contendo uma suspensão de clorocromato de piridínio (0,75g, 3,49mmol), 500mg de peneira molecular (previamente seca em mufla) em 4mL de 1,2-dicloroetano são adicionados, lentamente, uma solução da mistura diastereoisomérica de (+)-**125** (80:20 *anti:sin*) (0,20g, 1,16 mmol) em 3mL de 1,2-dicloroetano. A mistura reacional é posta em refluxo sob agitação magnética durante 5 h. Transcorrido este tempo a solução é resfriada à temperatura ambiente e são adicionados 10 mL de éter etílico a 0°C e a suspensão resultante é filtrada em uma pequena coluna de Fluoresil. O eluído da coluna é concentrado em evaporador rotatório e o resíduo é submetido à cromatografia do tipo *flash* fornecendo 0,09g de um óleo levemente amarelado em 37% de rendimento.

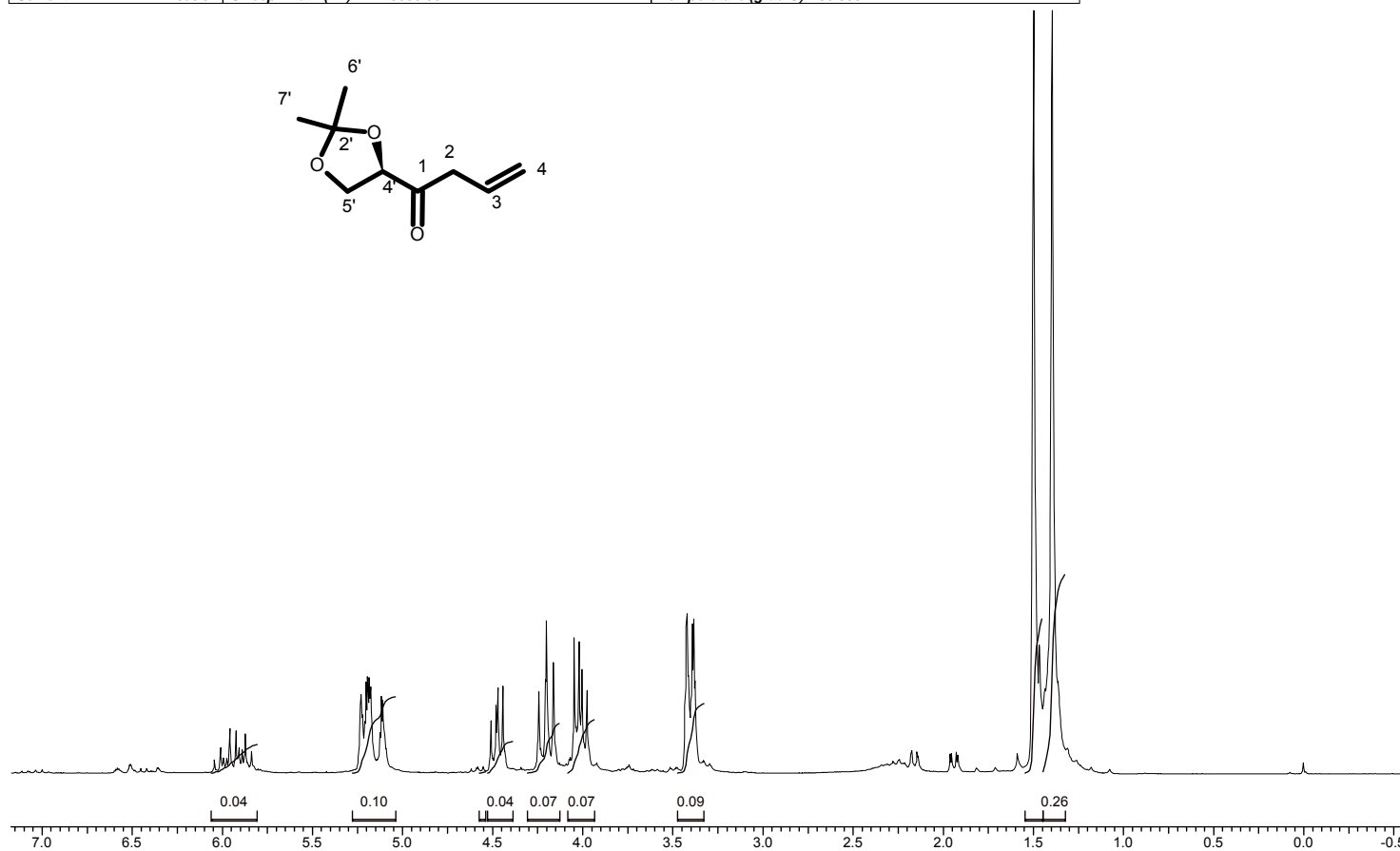
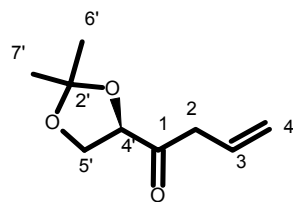
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.94 (m, 1H, H₃), 5.2-5.11(m, 2H, H_{4trans}, H_{4cis}), 4.48 (dd, *J* = 7.67, 5.55 Hz, 1H, H_{4'}), 4.20 (dd, *J* = 8.68, 7.71 Hz, 1H, H_{5'}), 4.01 (dd, *J* = 8.69, 5.54 Hz, 1H, H_{5'}), 3.41 (ddd, *J* = 6.89, 2.82, 1.40 Hz, 2H, H₂), 1.50 (s, 3H, H_{6'}), 1.39 (s, 3H, H_{7'}).

¹³C RMN (200MHz, CDCl₃): δ (ppm) 208,97 (C₁); 130,18 (C₃); 119,52 (C₄); 111,42 (C₂); 80,41 (C_{4'}); 66,93 (C_{5'}); 43,76 (C₂); 26,47 (C_{6'}); 25,38 (C_{7'}).

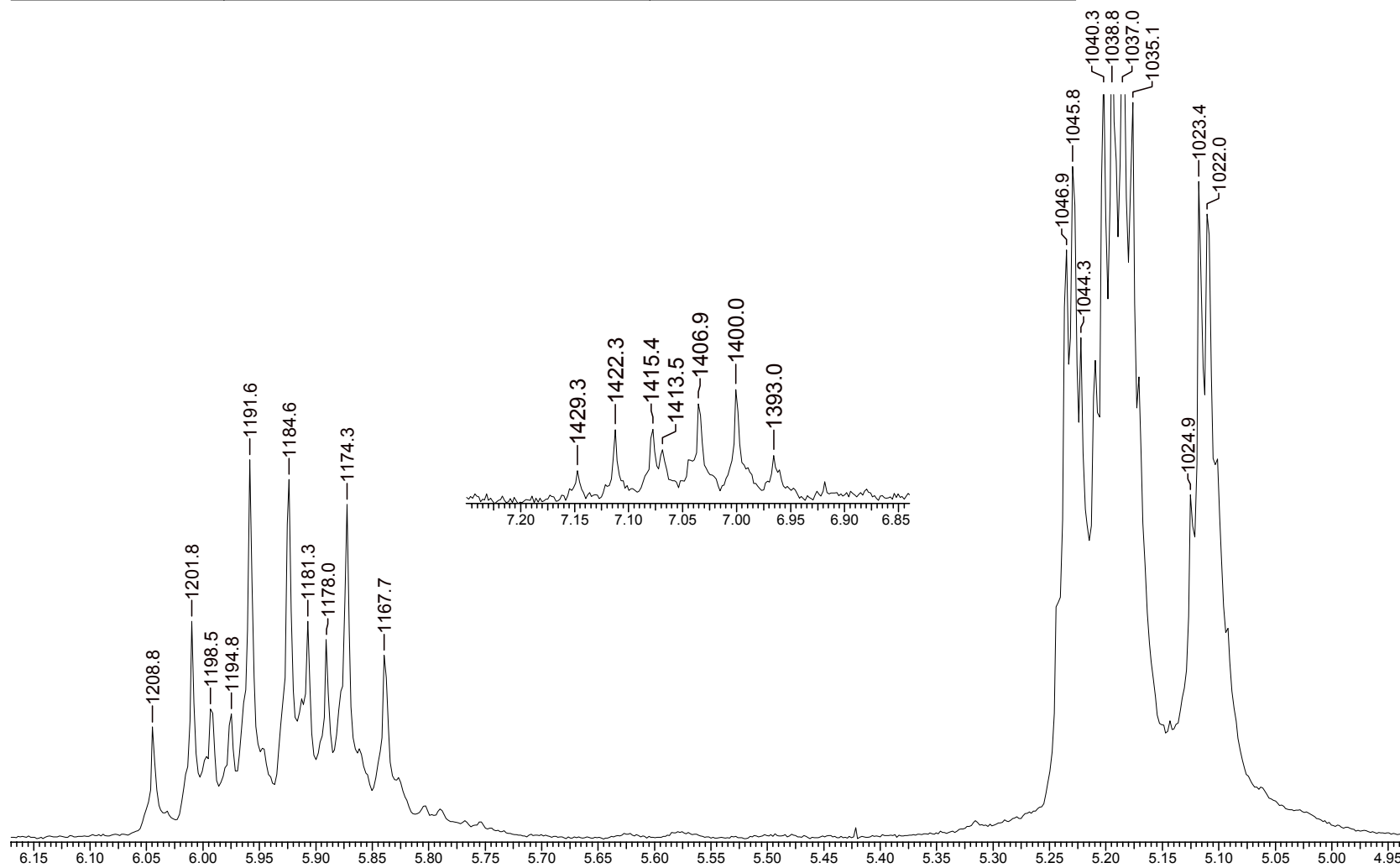
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H de 154.

14 Jan 2007

Acquisition Time (sec)	2.6451	Comment	LS2 - 127	Date	9-21--43	
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	48	
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	7936	
			Temperature (grad C)	30.000	Points Count	8192

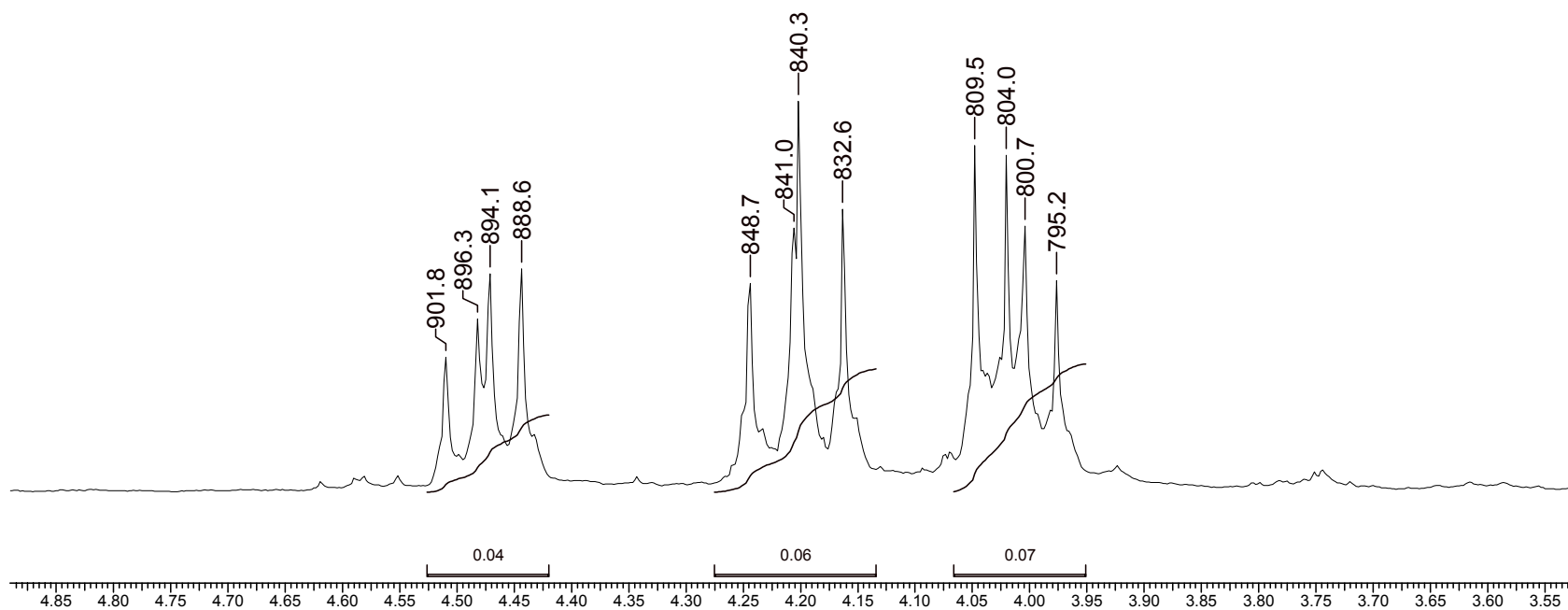


Acquisition Time (sec)	2.6451	Comment	LS2 - 127	Date	9-21--43				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	48	Original Points Count	7936	Points Count	8192
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	30.000				



14 Jan 2007

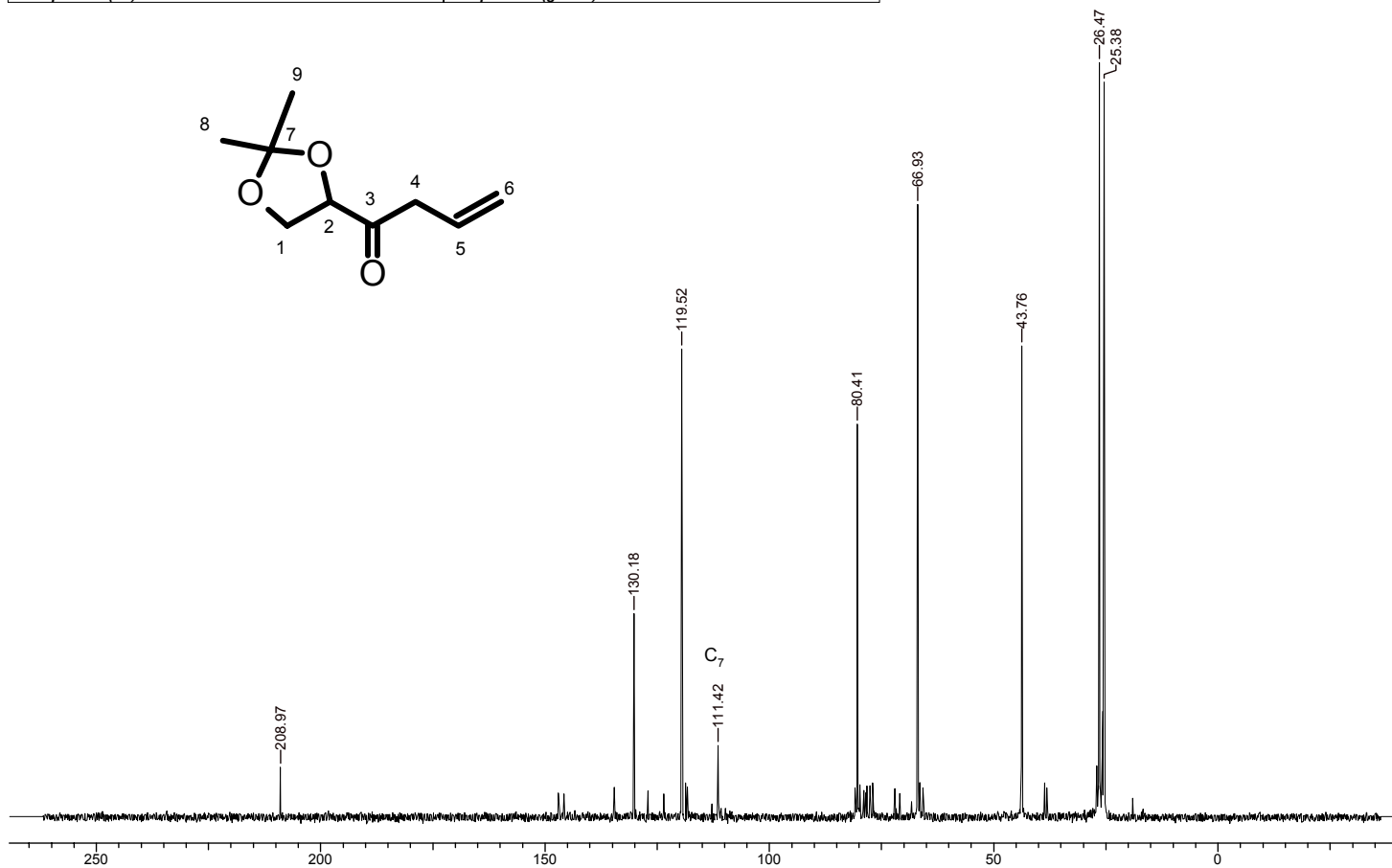
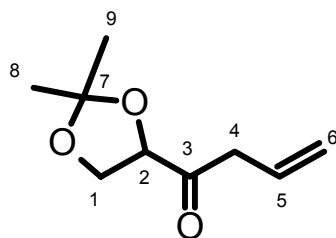
Acquisition Time (sec) 2.6451	Comment LS2 - 127	Date 9-21--43		
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 48	Original Points Count 7936	Points Count 8192
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 30.000		



Espectro 47: Espectro de RMN ¹³C de **154**.

14 Jan 2007

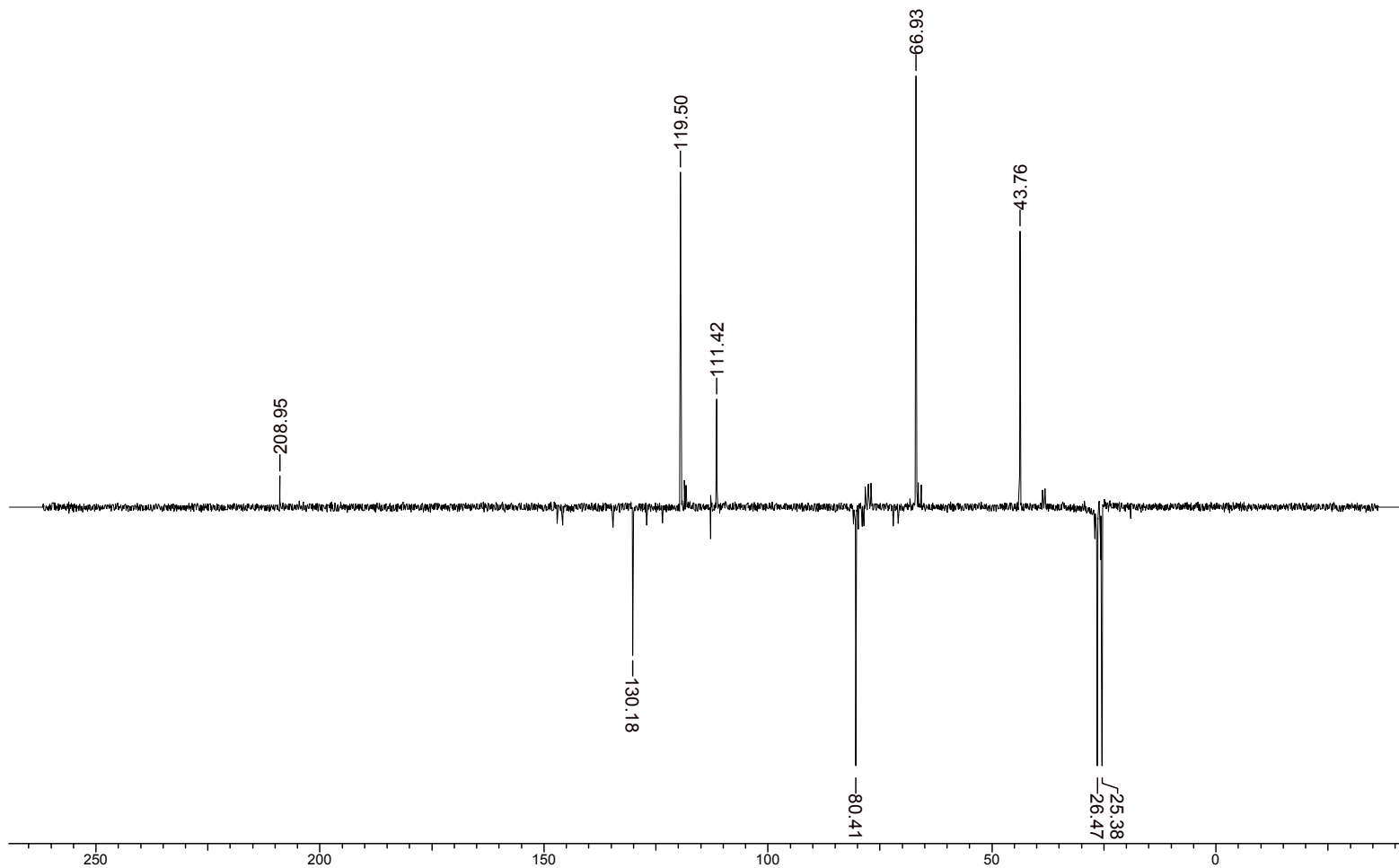
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS2 - 127	Date	9-22-43
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	6000
Sweep Width (Hz)	14992.51	Original Points Count	15008	Points Count	16384
		Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3



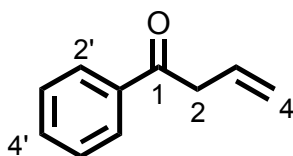
Espectro 48: Espectro de APT de 154.

14 Jan 2007

Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LS2 - 127	Date 9-22-43			
Frequency (MHz) 50.29	Nucleus 13C	Number of Transients 4800	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3
Sweep Width (Hz) 14992.51	Temperature (grad C) 29.000				



8.15-Síntese da 1-fenil-but-3-en-1-ona (155).



146,07 g/Mol

Em um balão contendo uma suspensão de clorocromato de piridínio (2,18g, 10,11 mmol) em 6 mL de diclorometano é adicionada lentamente uma solução da mistura diastereoisomérica de **131** (0,50g, 3,37mmol) em 4mL de diclorometano. A mistura reacional é posta sob agitação magnética durante 2h. Transcorrido este tempo, são adicionados 15 mL de éter etílico a 0°C e a suspensão resultante é filtrada em uma pequena coluna de Fluoresil. O eluído da coluna é concentrado em evaporador rotatório e o resíduo é submetido à cromatografia do tipo *flash* fornecendo 0,39g (79%) de um óleo amarelado.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,24(d, 6,5 Hz, 2H, H_2'); 7,70 (m,3H, H_3' , H_4'); 6,35 (m, 1H, H_3); 5,5 (M,1H, $\text{H}_{4\text{cis}}$, $\text{H}_{4\text{trans}}$); 4,02 (d, 6,7 Hz, 2H, H_2).

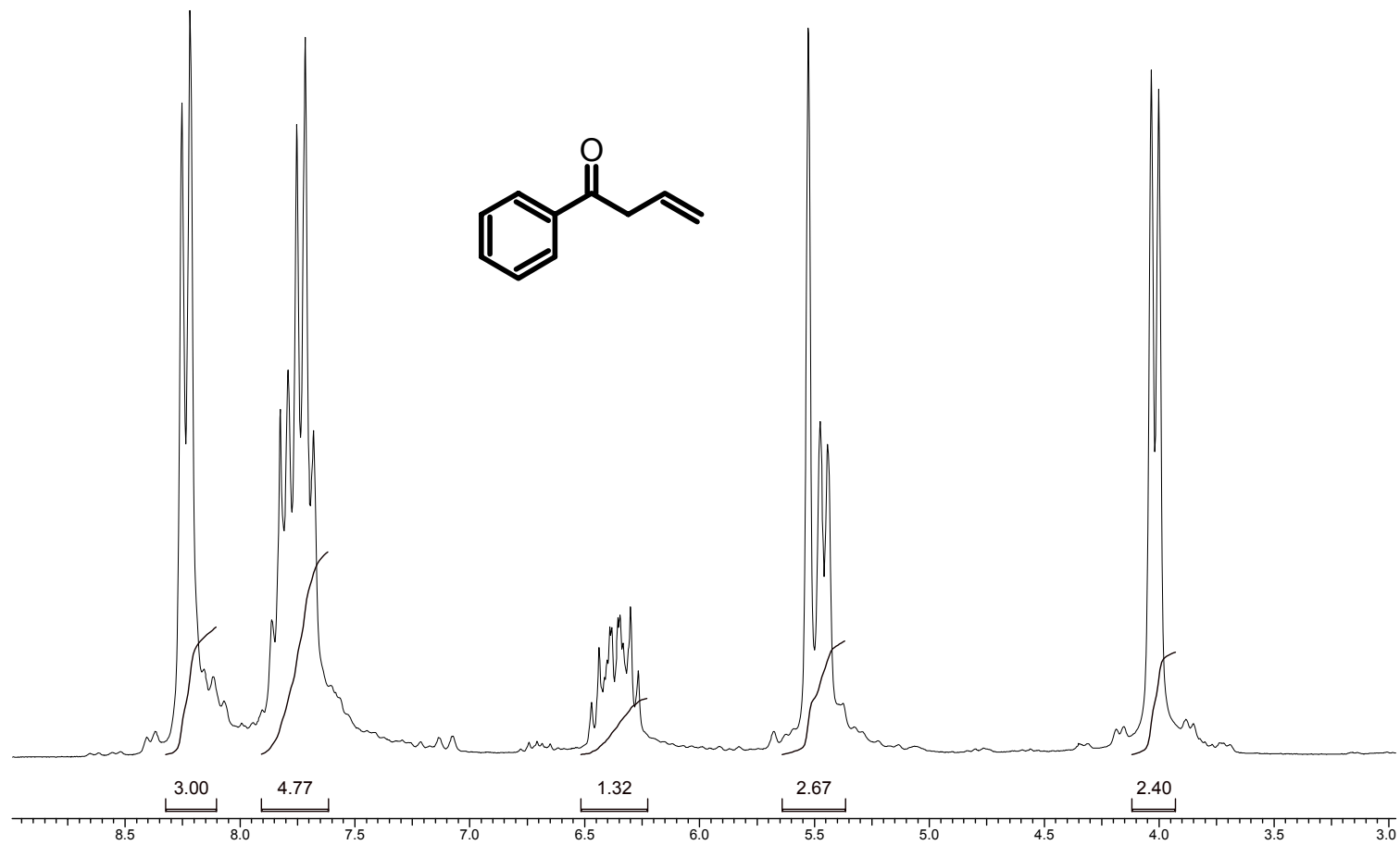
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ ppm: 197,68 (C_1), 136,20 (C_1'); 132,88 (C_4'); 130,81 (C_3); 128,32 (C_2'); 127,95 (C_3'), 118,36 (C_4); 43,08 (C_2).

IV (filme, ν máx (cm^{-1}): 3081, 3063, 3027 (axial $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$); 2981, 2923 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$); 1684 (axial C=O); 1644, 1597,1449 (C=C); 1210 (angular C=O); 1004, 922, 755, 691 (angular $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$).

Espectro 49: Espectro de RMN ^1H de 155.

23 Feb 2007

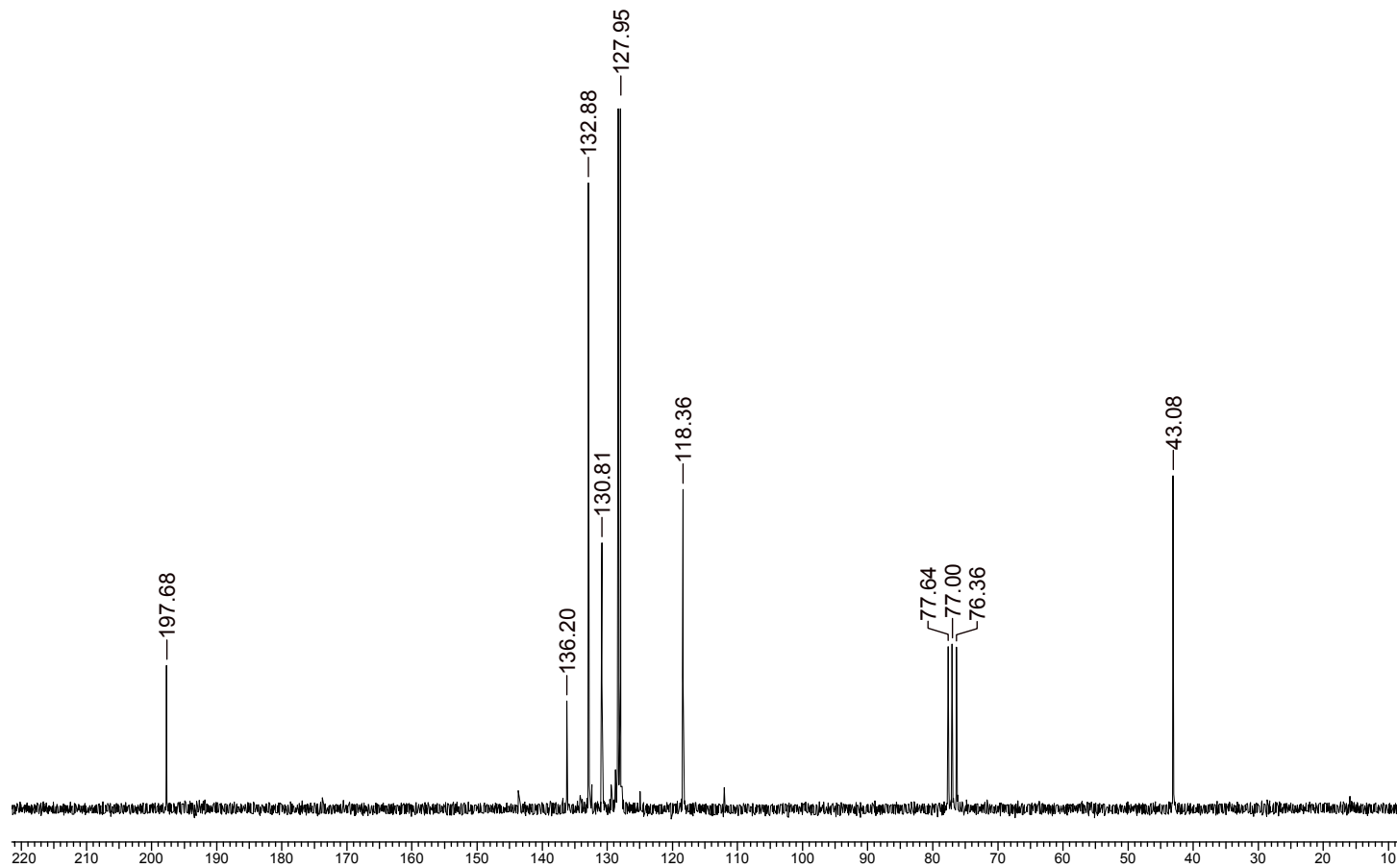
Acquisition Time (sec)	2.5395	Comment	LS315	Date	1-23-04				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	128	Original Points Count	7872	Points Count	8192
Solvent	cdcl_3	Sweep Width (Hz)	3099.81	Temperature (grad C)	29.000				



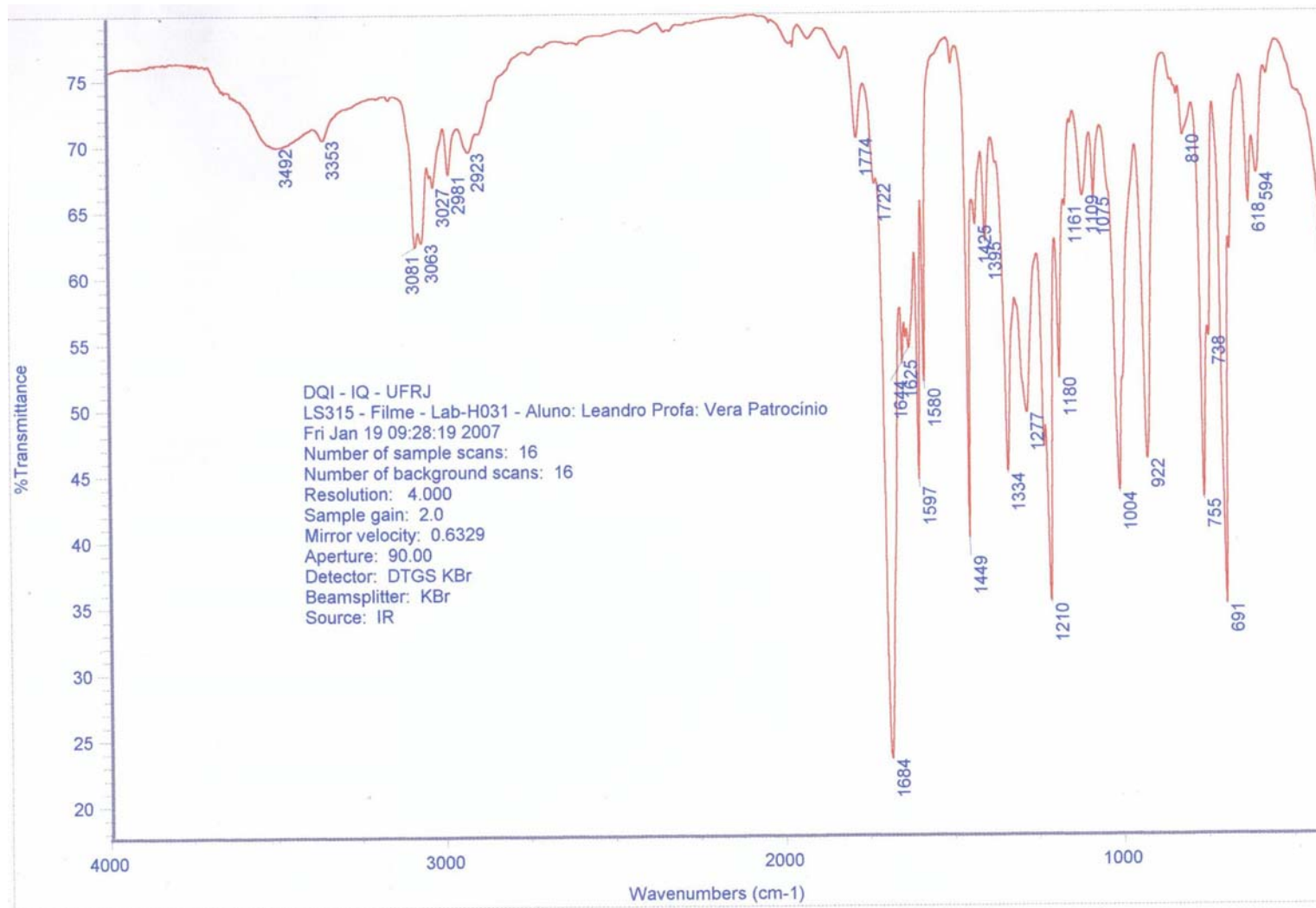
Espectro 50: Espectro de RMN ^{13}C de 155.

23 Feb 2007

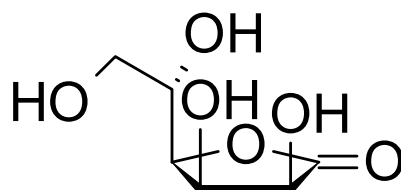
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS315	Date	1-23-04						
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	500	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl_3
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000								



Espectro 51: Espectro de infravermelho de 155.



8.16-Síntese da (2R, 3R, 4R, 5S)-gulonolactona (165).



Uma solução de 10g (56,8 mmol) de ácido ascórbico e 0,50g de Pd/C 10% em 80 mL de água destilada foi submetida a atmosfera de hidrogênio, a 50 psi de pressão e a uma temperatura de 50°C durante 24h. Transcorrido este tempo o catalisador é removido por filtração e o filtrado congelado e a água removida por liofilização. Este protocolo forneceu um sólido branco cristalino em rendimento quantitativo (10,1 g).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.79 (d, $J = 7.47$ Hz, 1H, OH), 5.33 (d, $J = 3.69$ Hz, 1H, OH), 4.98 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H, OH), 4.66 (t, $J = 5.64$ Hz, 1H, OH), 4,43 (dd, $J=7,38, 4,34$ Hz, 1H, H_2); 3.80-3.62 (m, 2H, H_3, H_4), 3.48 (td, $J = 9.44, 4.69$ Hz, 1H, H_5), 3.38 (m, 2H, H_6, H_6').

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176,32 (C_1); 80,91 (C_4); 70,82 (C_2); 70,17 (C_3); 69,52 (C_5), 62,01(C_6).

IV (filme, ν máx (cm^{-1})): 3350, 3471, 3380, 3228 (O-H); 2979, 2962,2924 (C-H); 1782 (C=O); 1138, 1091, 1077, 1054, 1039 (C-O).

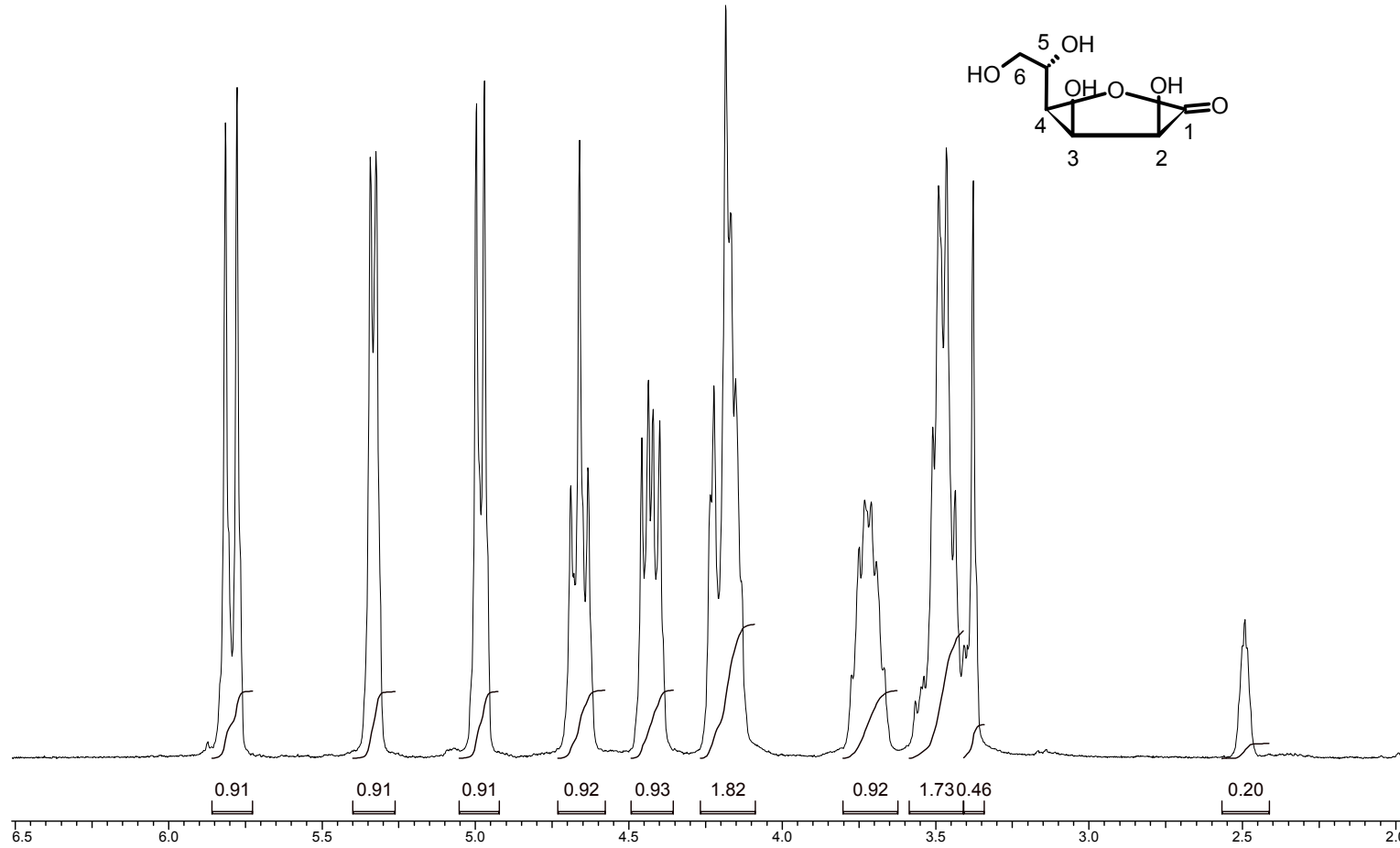
$[\alpha]_D^{25} = +53$ (C=1,5, H_2O)

Ponto de fusão: 182-184°C (literatura: 185,8°C).

Espectro 52: Espectro de RMN ^1H de **165**.

23 Feb 2007

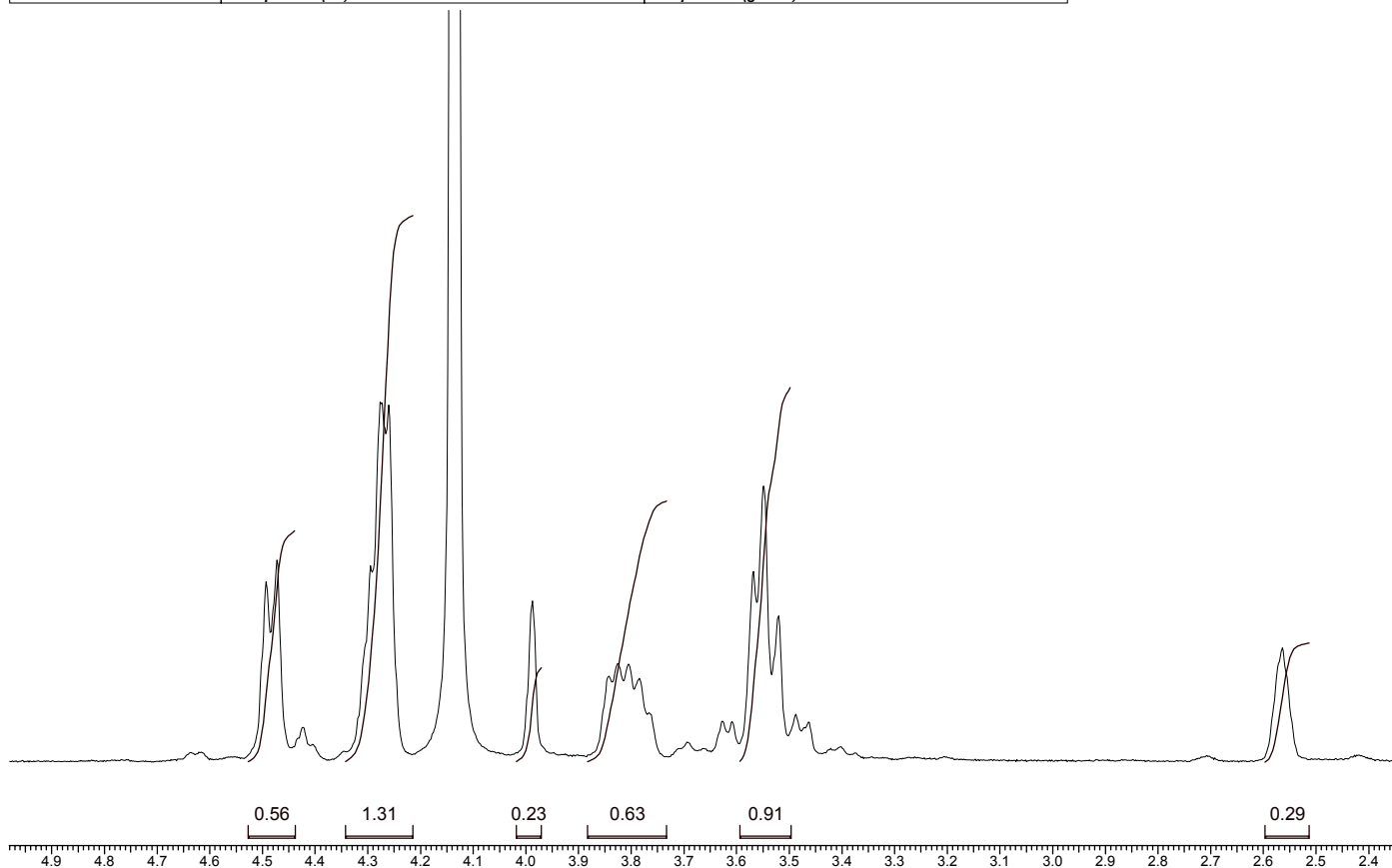
Acquisition Time (sec) 2.6984	Comment LS196		Date 1-14-42
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus ^1H	Number of Transients 32	Original Points Count 8096
Solvent dmsd	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000	Points Count 8192



Espectro 53: Espectro de RMN ^1H de **165** (troca com D_2O).

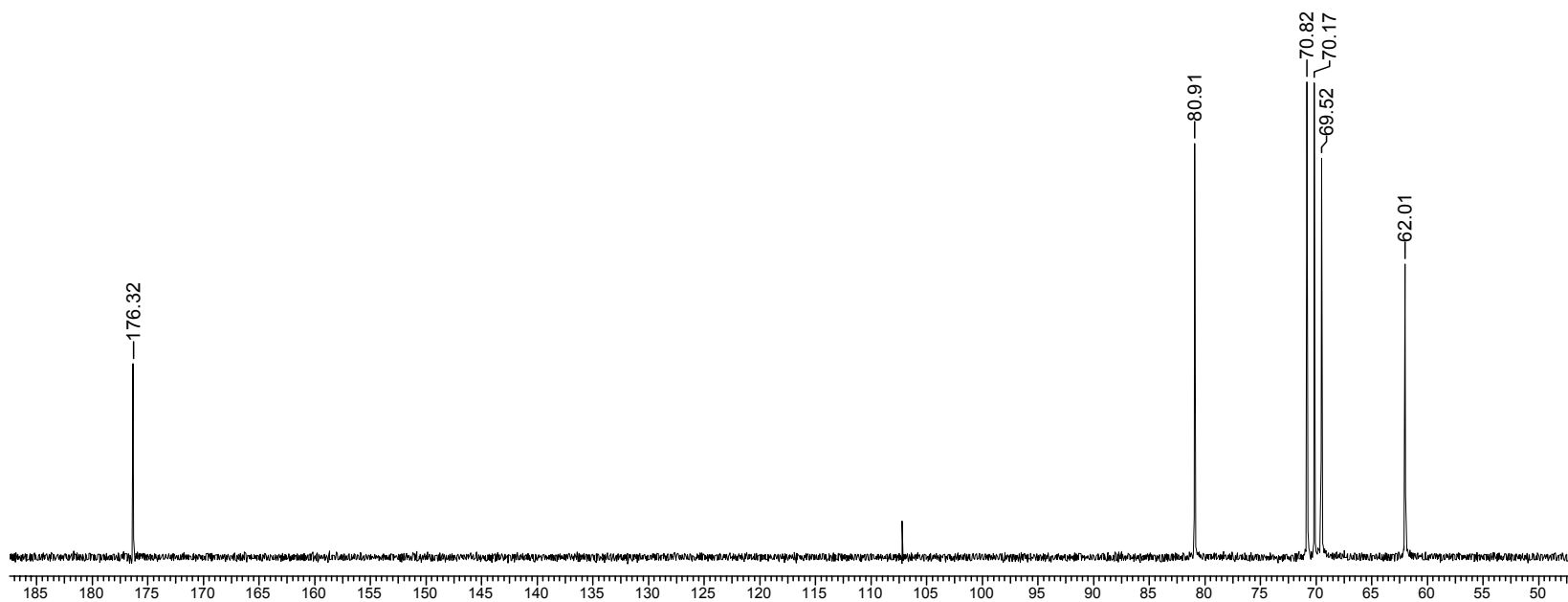
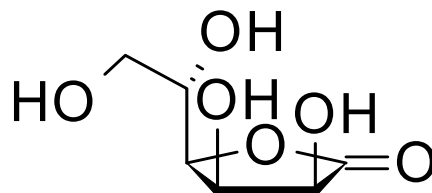
23 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LSD139	Date	1-29-04				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	64	Original Points Count	8000	Points Count	8192
Solvent	dms	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000				



12 Apr 2006

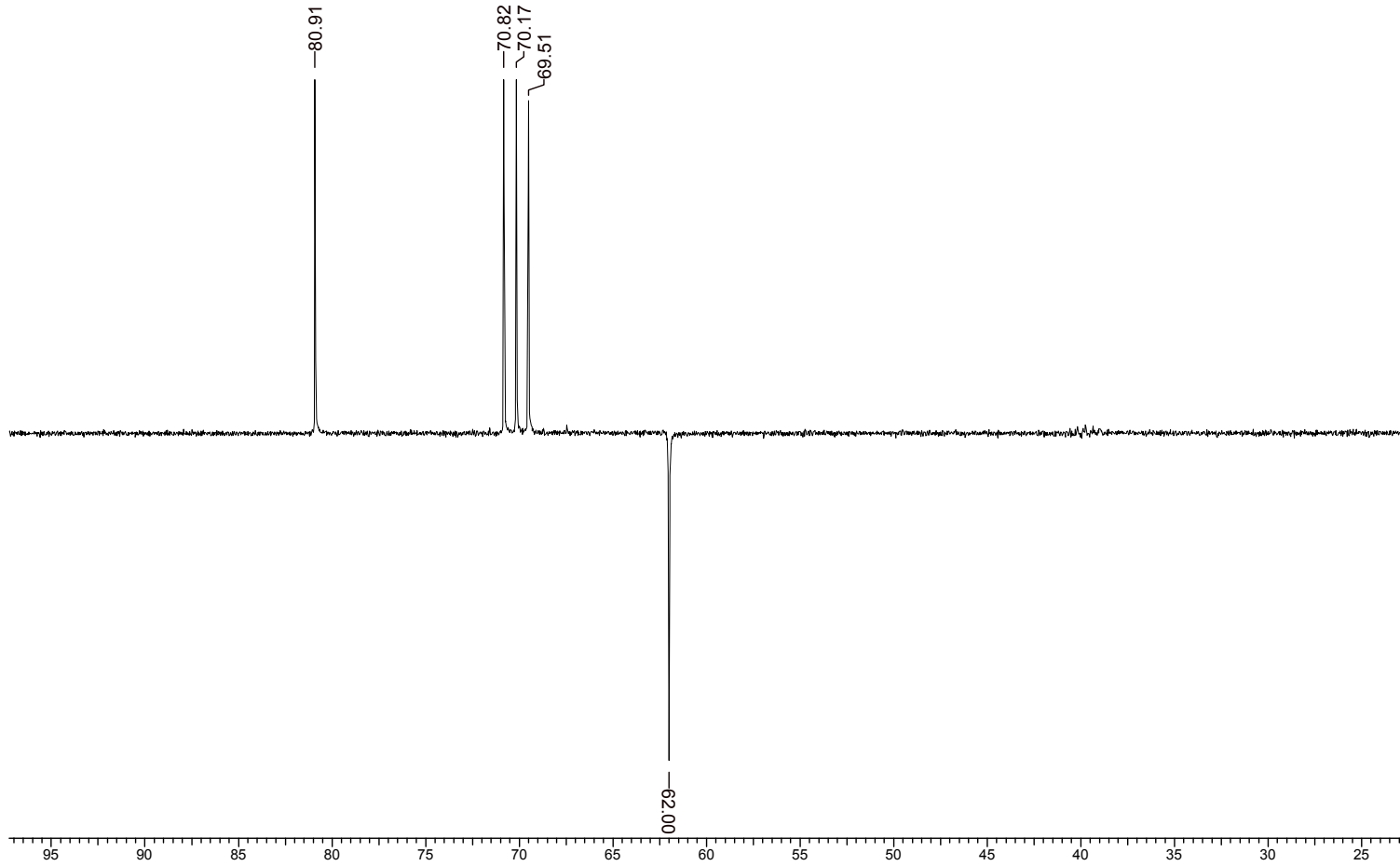
Acquisition Time (sec) 1.1931	Comment LS196	Date 1-13--42	Frequency (MHz) 50.29		
Nucleus 13C	Number of Transients 10000	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent dms0	Sweep Width (Hz) 12578.62
Temperature (grad C) 29.000					



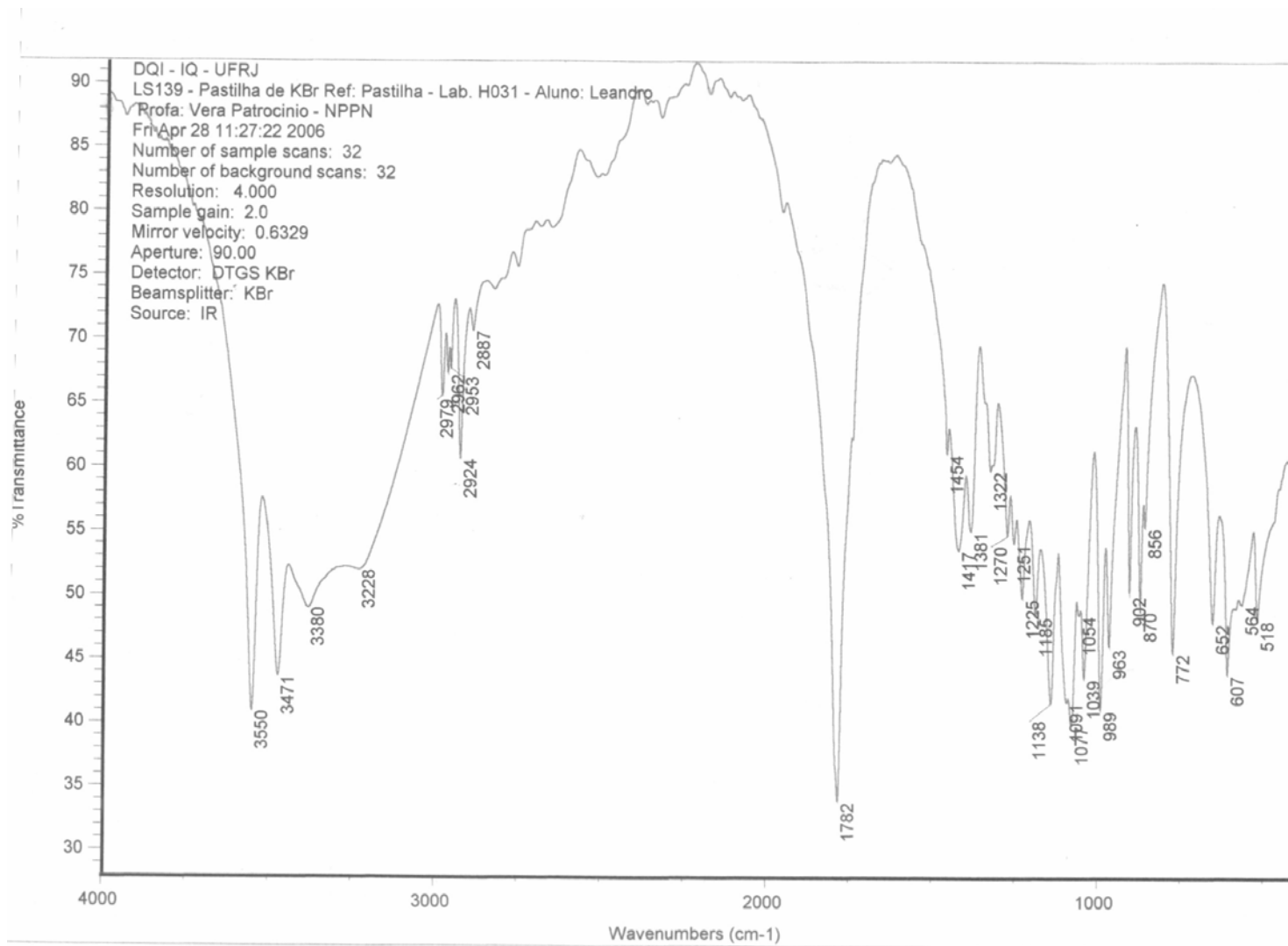
Espectro 55: Espectro de APT de 165.

23 Feb 2007

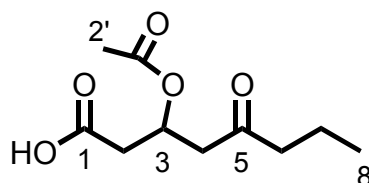
Acquisition Time (sec)	1.1931	Comment	LS196	Date	1-13-42						
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	8000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	dms0
Sweep Width (Hz)	12578.62	Temperature (grad C)	29.000								



Espectro 56: Espectro de infravermelho de 165.



8.17-Síntese do ácido 3-acetoxi-5-oxo-octanóico (177).



216,1 g/Mol

Em uma solução de **168** (1,01g, 5,43 mmol) em CCl₄/acetonitrila/água (5/5/10 mL), é adicionado de uma só vez 7,50 g de periodado de sódio. Após 30 minutos de vigorosa agitação são adicionados 2,30g (0,010 mmol) de cloreto de rutênio hidratado.

A mistura é deixada sob vigorosa agitação por 24 h. Após este tempo, são adicionados 15mL de salmoura e a mistura reacional é extraída com diclorometano (3x10mL). A fase orgânica é seca sob sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo é então submetido à cromatografia do tipo *flash* a qual fornece 0,99g de um óleo amarelado de odor característico.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.58-5.44 (qt, J=6,2 Hz, 1H, H₃), 2.85 (t, J = 6.45 Hz, 2H, H₄), 2.74 (dd, J = 6.02, 4.52 Hz, 2H, H₂), 2.42 (t, J = 7.32 Hz, 2H, H₆), 2,00 (s, 3H, H_{2'}) 1.60 (st, J = 7,3 Hz, 2H, H₇), 0.92 (t, J = 7.37, 3H, H₈).

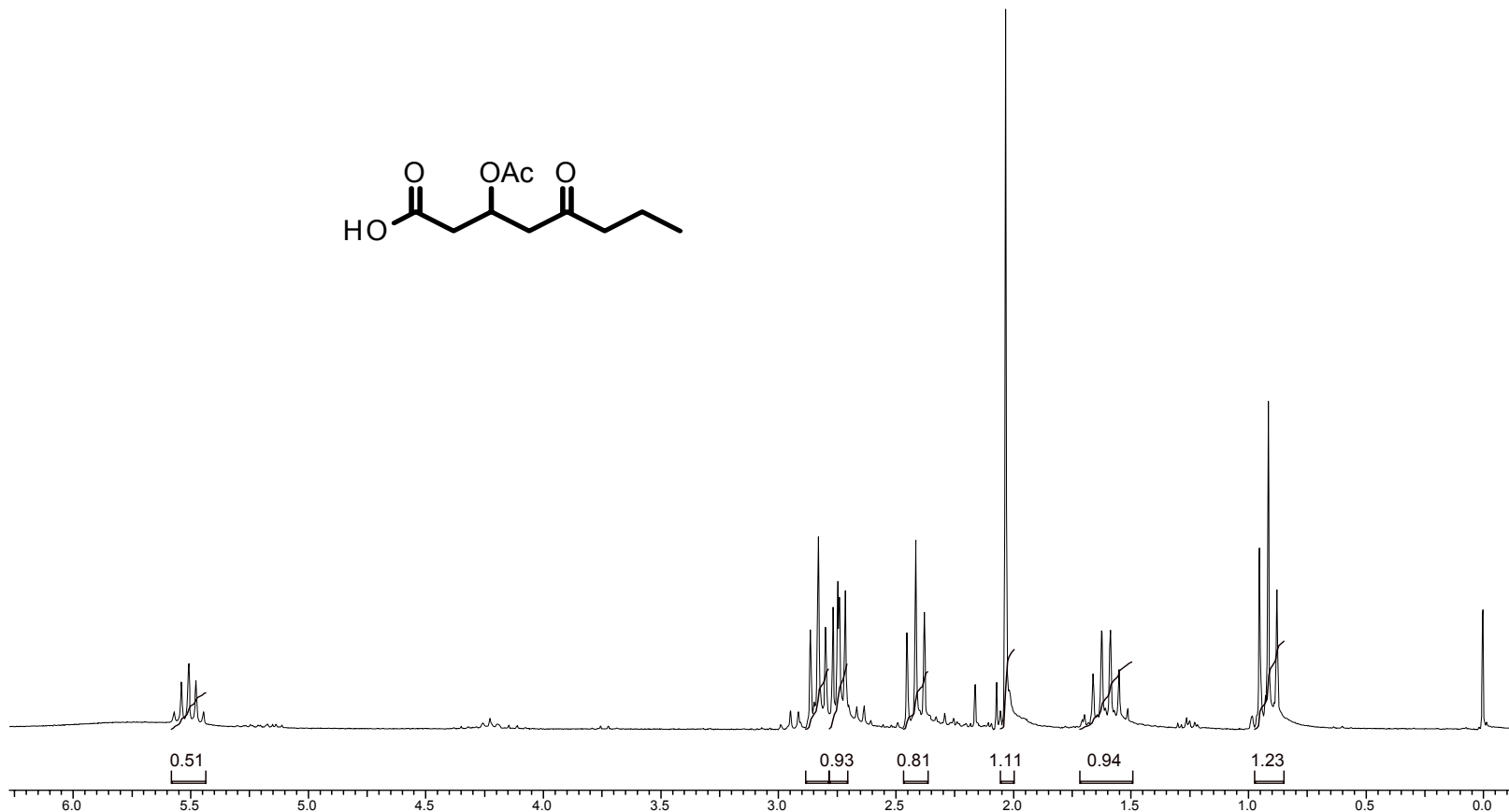
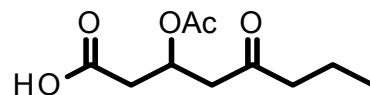
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):207,59 (C₅); 174,46 (C₁); 170,08 (C_{1'}); 66,30 (C₃); 46,39 (C₄); 44,88 (C₆); 37,75 (C₂); 20,66 (C_{2'}); 16,72 (C₇); 13,31 (C₈).

IV (filme, ν máx (cm⁻¹): 3417, 3226 (O-H); 2965, 3937, 2887(C-H); 1738, 1716(C=O); 1246 (C-O).

Espectro 57: Espectro de RMN ^1H de 177.

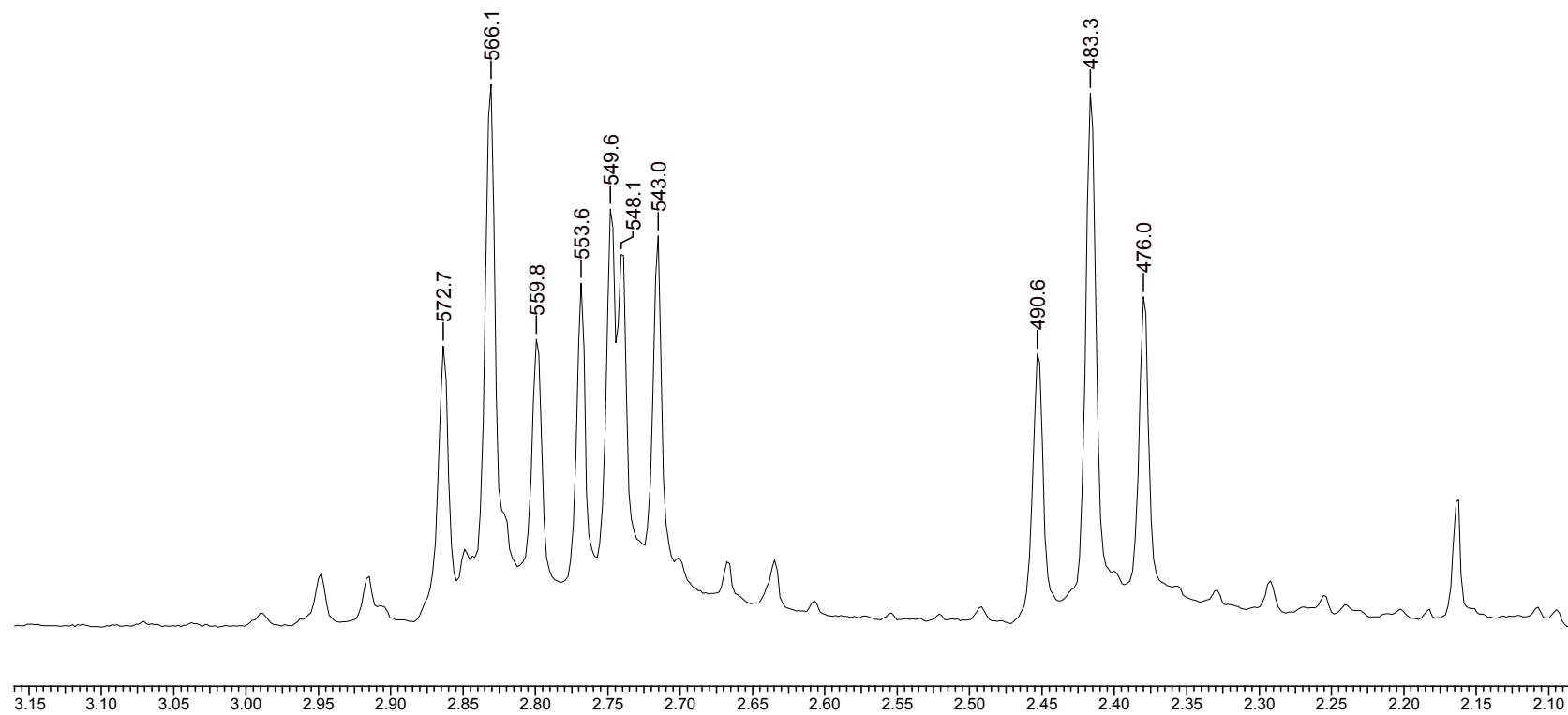
28 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LS2 - 83F3	Date	1-19--44
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	64
Solvent	cdcl_3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8000
				Points Count	8192
				Temperature (grad C)	29.000



28 Feb 2007

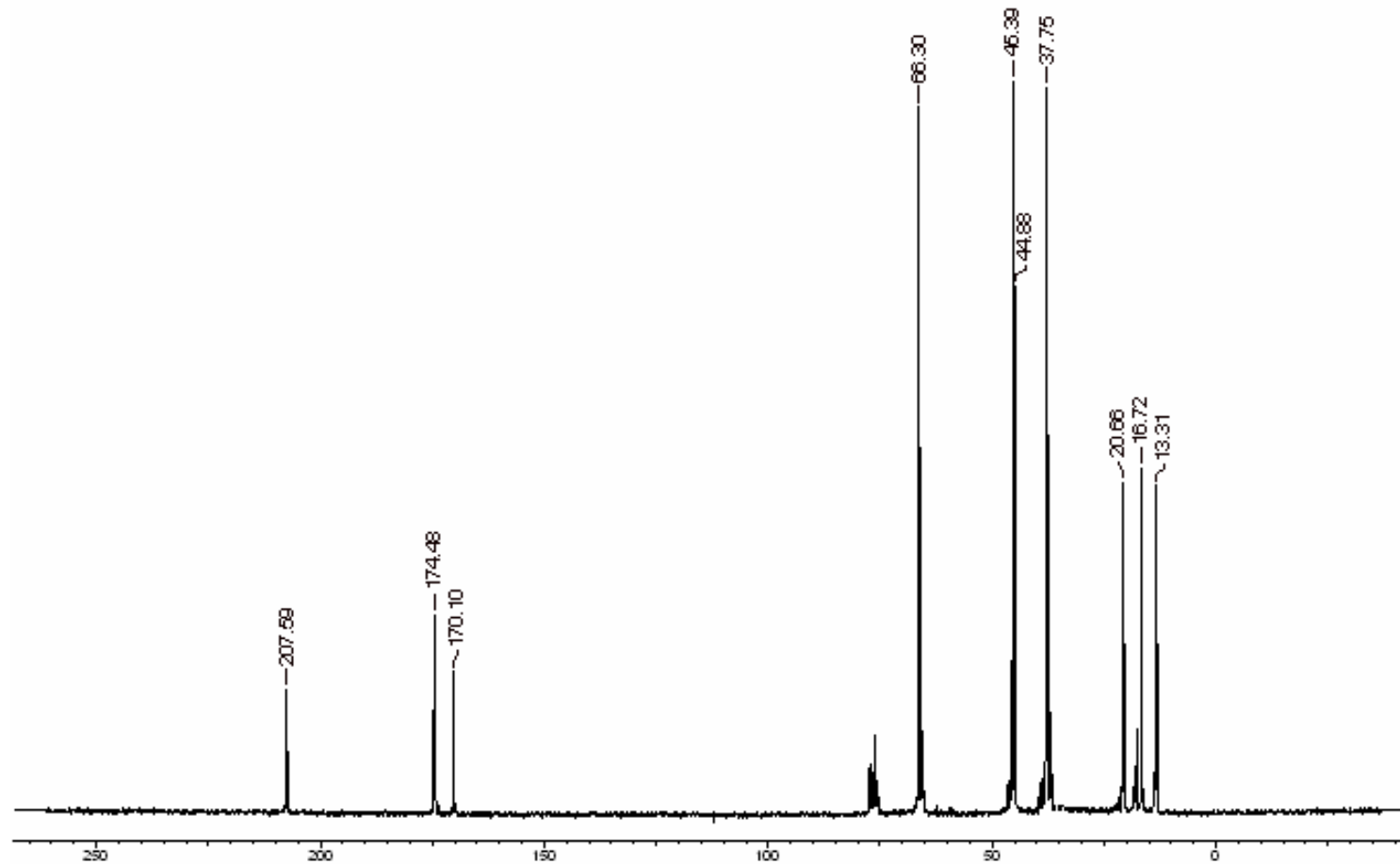
Acquisition Time (sec) 2.6664	Comment LS2 - 83F3		Date 1-19-44	
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 64	Original Points Count 8000	Points Count 8192
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 3000.30	Temperature (grad C) 29.000		



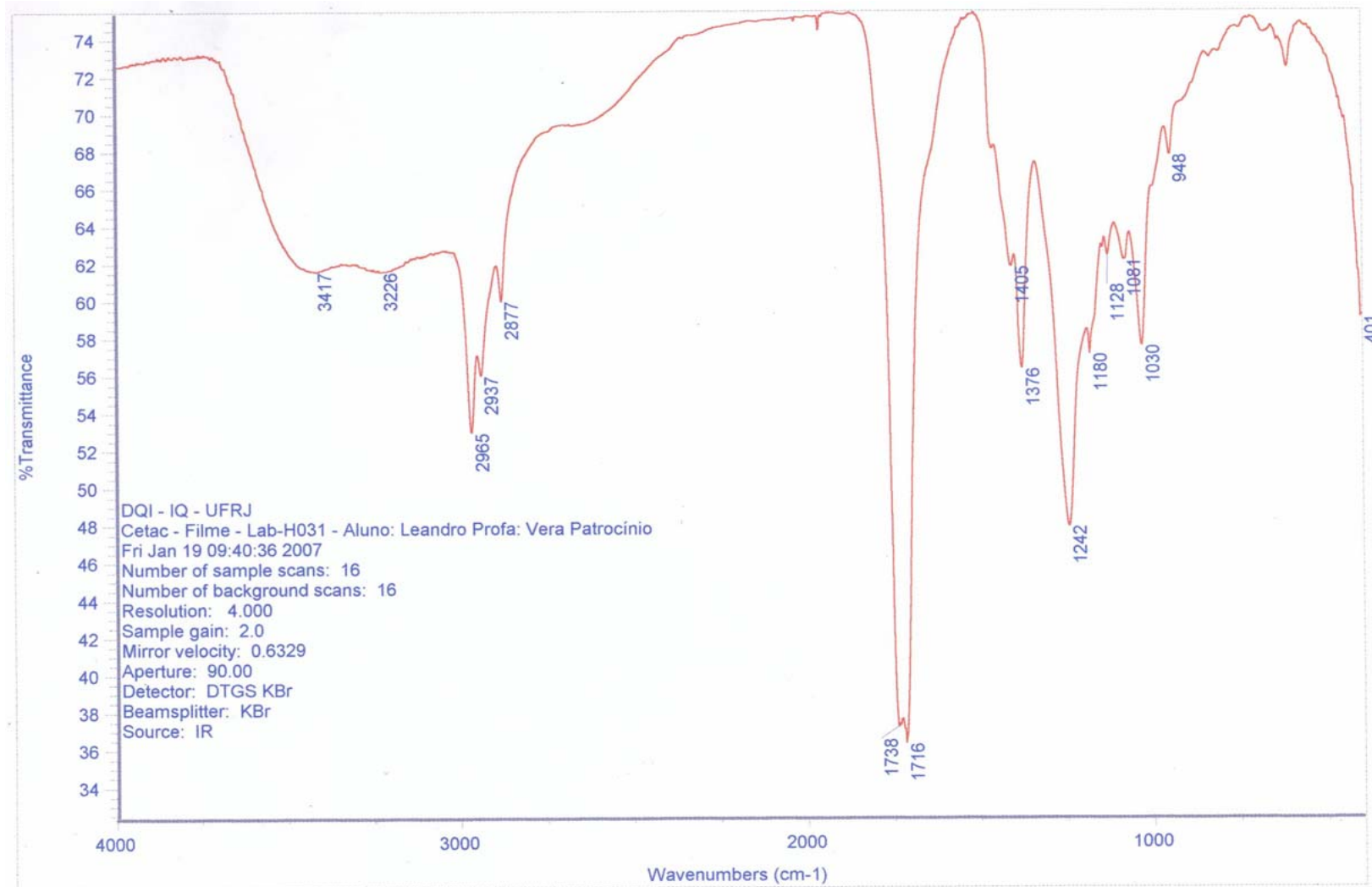
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C de 177

24 Mar 2007

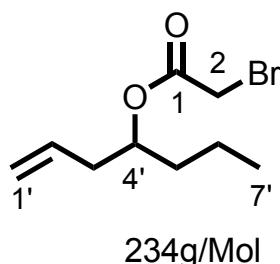
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS2- 802	Date	15-44	Frequency (MHz)	50.39
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	10000	Original Points Count	15008	Points Count	6384
Temperature (grad C)	29.000	Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	14982.51		



Espectro 59: Espectro de infravermelho de 177.



8.18-Síntese do 2-bromoacetato de hept-1-en-4-ila (194).

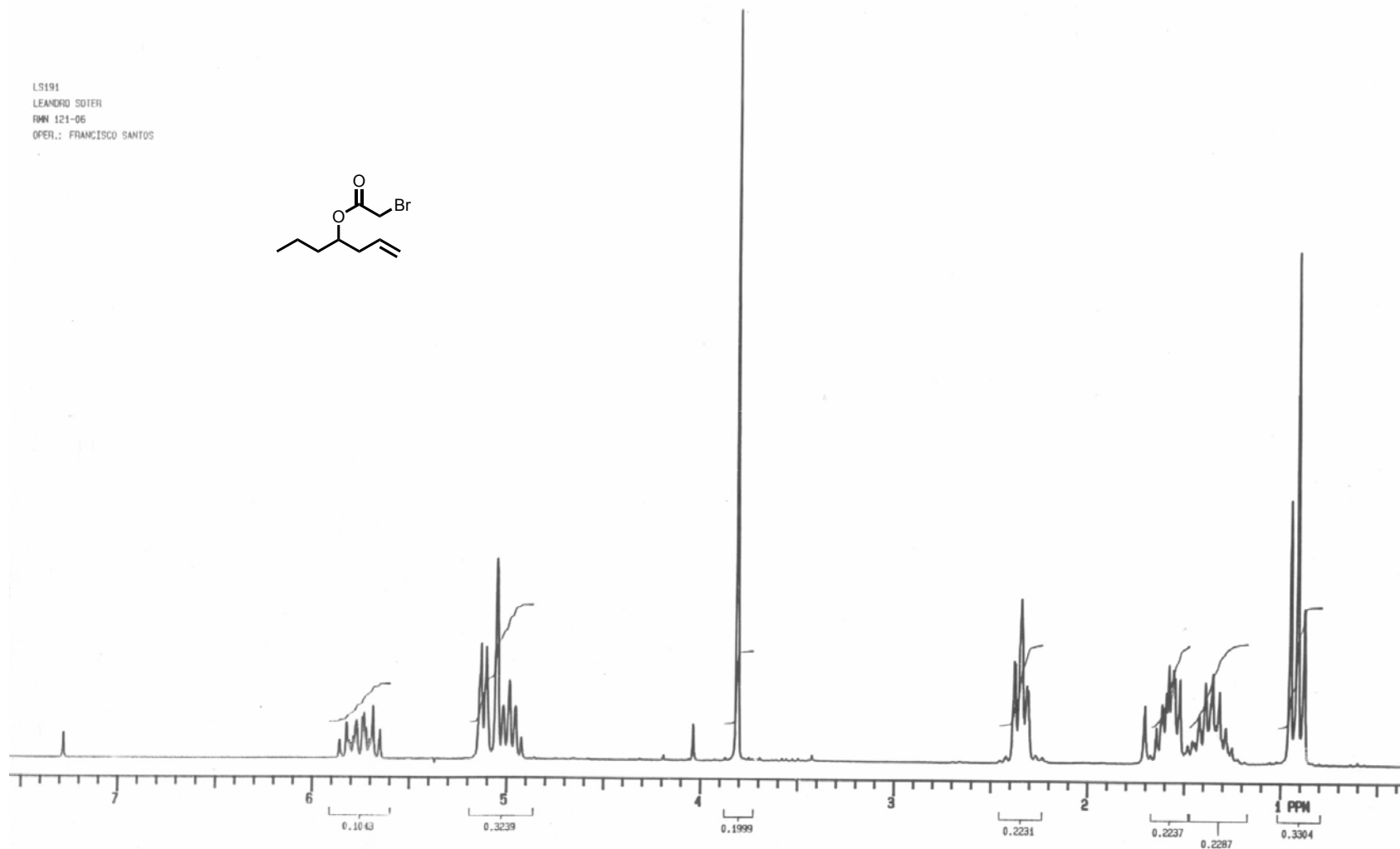
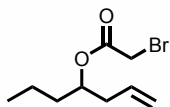


Em um balão seco sob atmosfera de argônio contendo 3,02g (26,3 mmol) do álcool homoalílico **132**, em 10mL de piridina (seca sobre hidreto de cálcio), são adicionados lentamente, à temperatura de 0°C, 4,58mL de brometo de bromoacetila. A mistura reacional é deixada sob agitação durante 4h à temperatura de 0°C. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é vertida, lentamente e à temperatura de 0°C, em um Erlenmeyer contendo 35mL de uma solução de ácido sulfúrico 2M. A mistura é então transferida para um funil de separação e a fase aquosa é extraída com diclorometano (3X30 ml). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Este procedimento fornece 5,50 g (90%) do produto **194** sob a forma de um líquido amarelo utilizado sem posteriores purificações.

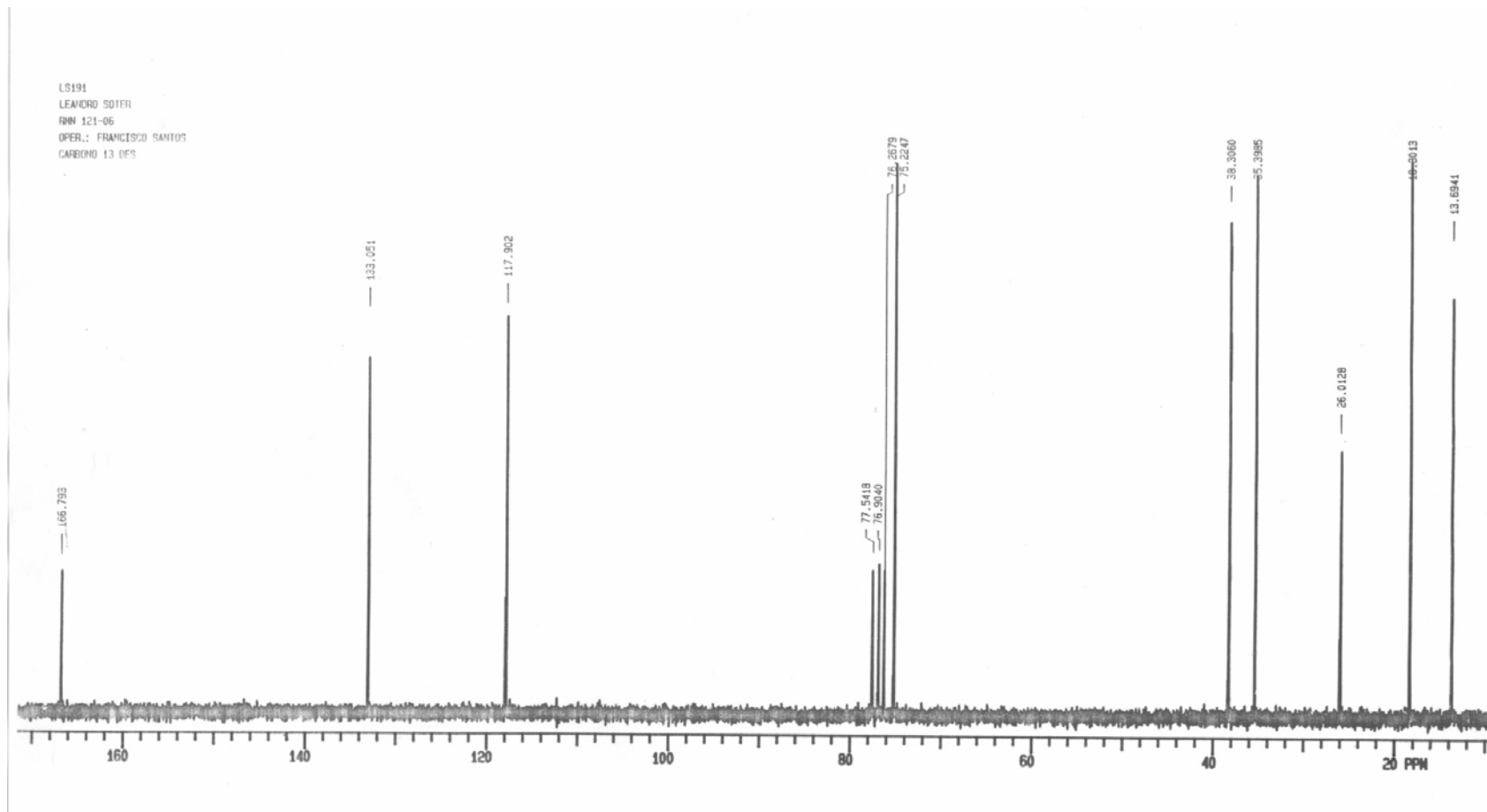
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,75 (m, 1H, H_2'); 5,15-5,05 (m, 2H, $\text{H}_{1'\text{cis}}$, $\text{H}_{1'\text{trans}}$); 5,0 (qt, 1H, $J= 5,55$ Hz, H_4'); 4,8 (s, 2H, H_2); 2,35 (t, 2H, $J= 6,48$ Hz, H_3'); 1,6 (m, 2H, H_5'); 1,35 (st, 2H, $J=7,4$ Hz, H_6'); 0,90 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, H_7').

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166,79 (C_1); 133,05 (C_2'); 117,90 ($\text{C}_{1'}$); 75,22 (C_4'); 38,30 (C_3'); 35,40 (C_5'); 26,01 (C_2); 18,30 (C_6'); 13,69 (C_7').

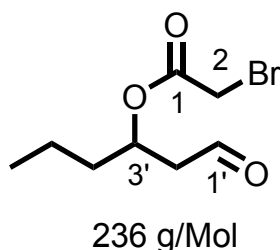
LS191
LEANDRO SOTER
RMN 121-06
OPER.: FRANCISCO SANTOS



Espectro 60: espectro de RMN de ^{13}C de **194**



8.19-Síntese do bromoacetato de 1-oxohexan-3-íla (193).



Em uma solução de 0,50mg (2,14 mmol) do éster **194** e 4 mL de clorofórmio., a uma temperatura de -78°C, e é borbulhada uma leve corrente de ozônio até a observação, por CCF, do consumo total da matéria-prima. Neste momento a mistura é posta em repouso até que atinja a temperatura ambiente e são adicionados então 1mL de dimetilsulfeto. A mistura é submetida à agitação magnética sob atmosfera de argônio durante 24h. Transcorrido este tempo o excesso de solvente é removido em evaporador rotatório e o resíduo ressuspendido em 5 mL de acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água destilada (3X5mL) e salmoura (3X5mL). A fase orgânica é então seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é submetido à cromatografia *flash*, a qual fornece 0,43 mg (85%) de um óleo amarelado.

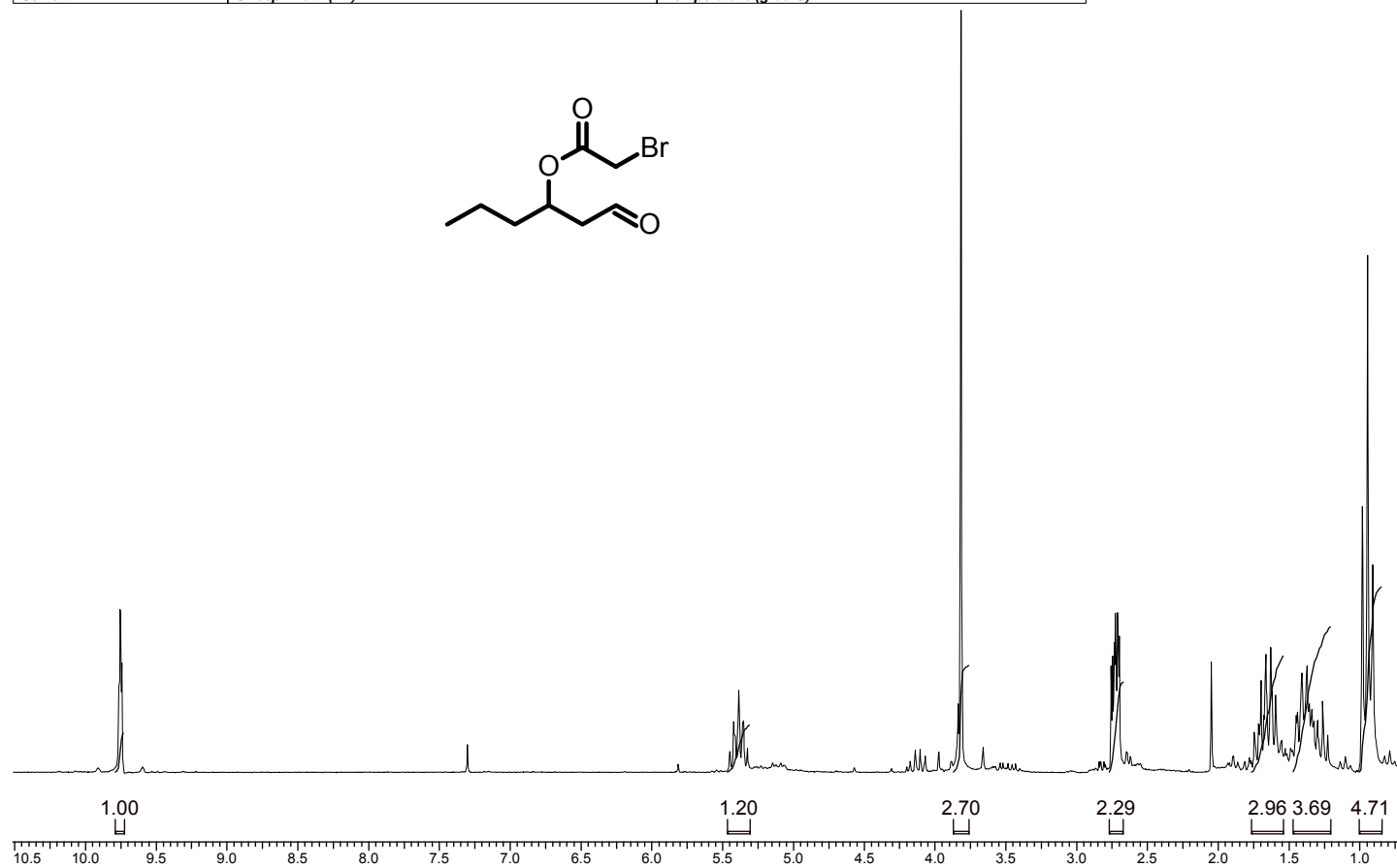
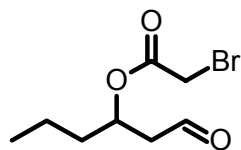
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,98 (t, J= 1,8 Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$); 5,4 (qt, J= 6,6 Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$); 3,8 (s, 2H, H_2); 2,72 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$); 1,7 (qt, J= 6,6 Hz, 2H, H_4); 1,35 (m. 2H, $\text{H}_{6'}$); 0,95 (t, J= 7 Hz, 3H, H_6).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198,83 ($\text{C}_{1'}$); 166,64 (C_1); 70,81($\text{C}_{3'}$); 47,55 (C_2); 35,89 (C_4); 25,57 (C_2); 18,11 (C_5); 13,28 (C_6).

Espectro 61: Espectro de RMN ^1H de 193

7 Mar 2007

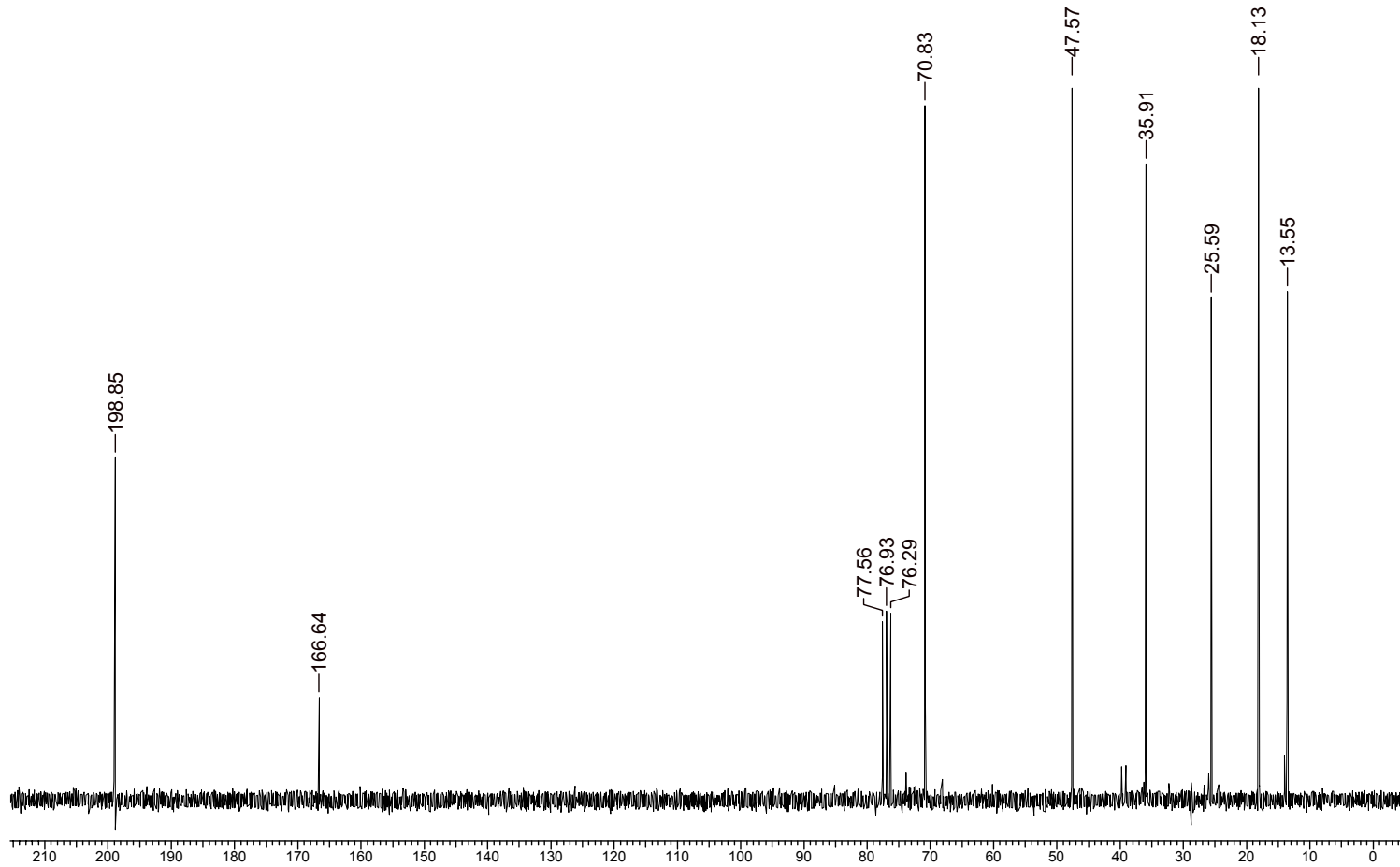
Acquisition Time (sec)	2.6557	Comment	LS256 COL	Date	1-06-04				
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	^1H	Number of Transients	16	Original Points Count	7968	Points Count	8192
Solvent	cdcl_3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Temperature (grad C)	29.000				



Espectro 62: Espectro de RMN ^{13}C de 193

8 Apr 2007

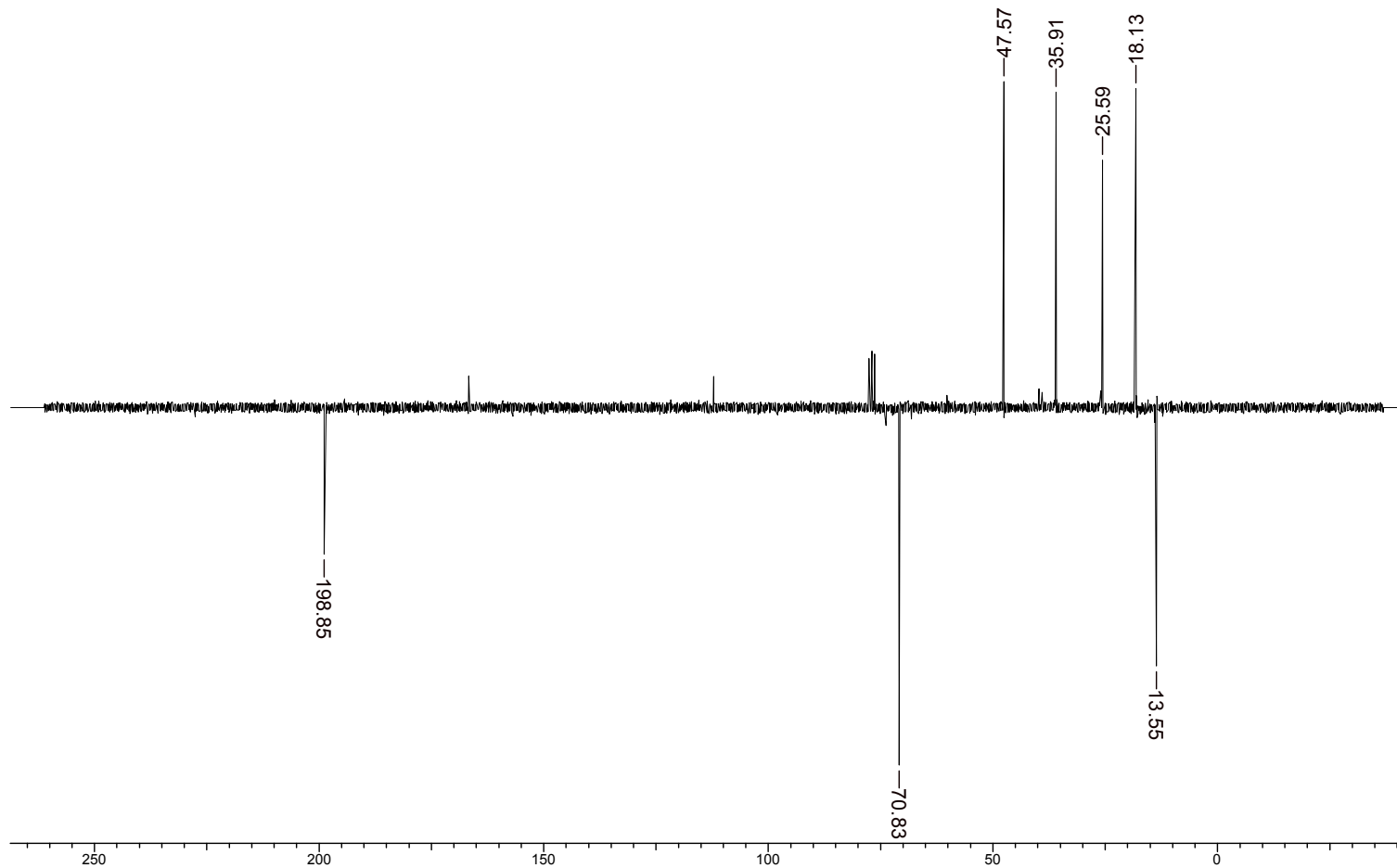
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS256	Date	1-06-04						
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cdcl3
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000								



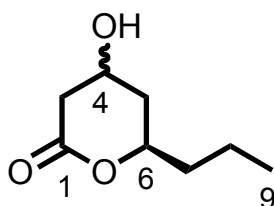
Espectro 63: Espectro de APT de 193

7 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 1.0010	Comment LS256	Date 1-06-04			
Frequency (MHz) 50.29	Nucleus 13C	Number of Transients 3000	Original Points Count 15008	Points Count 16384	Solvent cdcl3
Sweep Width (Hz) 14992.51	Temperature (grad C) 29.000				



8.20-Síntese da 4-hidroxi-6-propil-1-oxacicloexan-2-ona (123).



158,09 g/Mol

Em um balão contendo 0,24g (1,11mmol) do ácido **177** em 3mL de etanol absoluto, são adicionados lentamente, em pequenas porções, 0,17g de borohidreto de sódio (4,44mmol). Após a adição, a mistura reacional é submetida a condições de refluxo por 3h. Transcorrido este tempo, a mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e são adicionados 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. O excesso de solvente é então removido em evaporador rotatório, e o resíduo ressuspensionado em acetato de etila (7mL). A fase orgânica é então lavada com salmoura (3X5mL) seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório, fornecendo 0,12g (68%) de um óleo amarelado de odor característico.

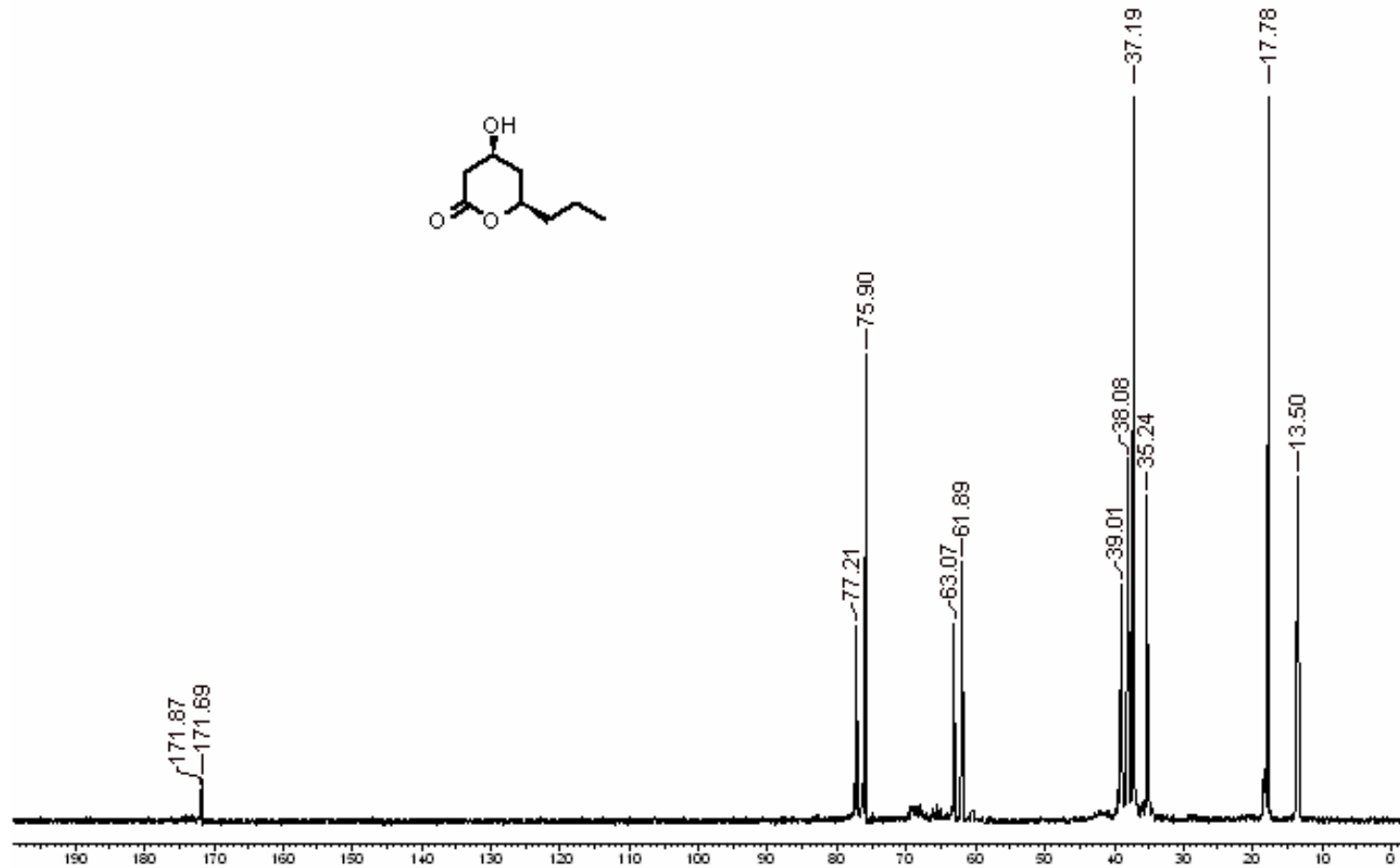
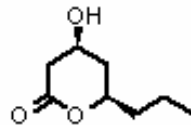
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): **Isômero majoritário (trans-123)** : 171,69 (C_2); 75,90 (C_6); 61,89 (C_4); 38,1 (C_3), 37,3 (C_5); 35,2 (C_7); 17,8 (C_8); 13,6 (C_9).

Isômero Minoritário (cis-123): 171,9 (C_2); 77,20 (C_6); 63,1 (C_4); 39,1 (C_3), 37,2 (C_5); 35,2 (C_7); 17,8 (C_8); 13,5 (C_9).

Espectro 64: Espectro de ^{13}C de 123.

12 Mar 2007

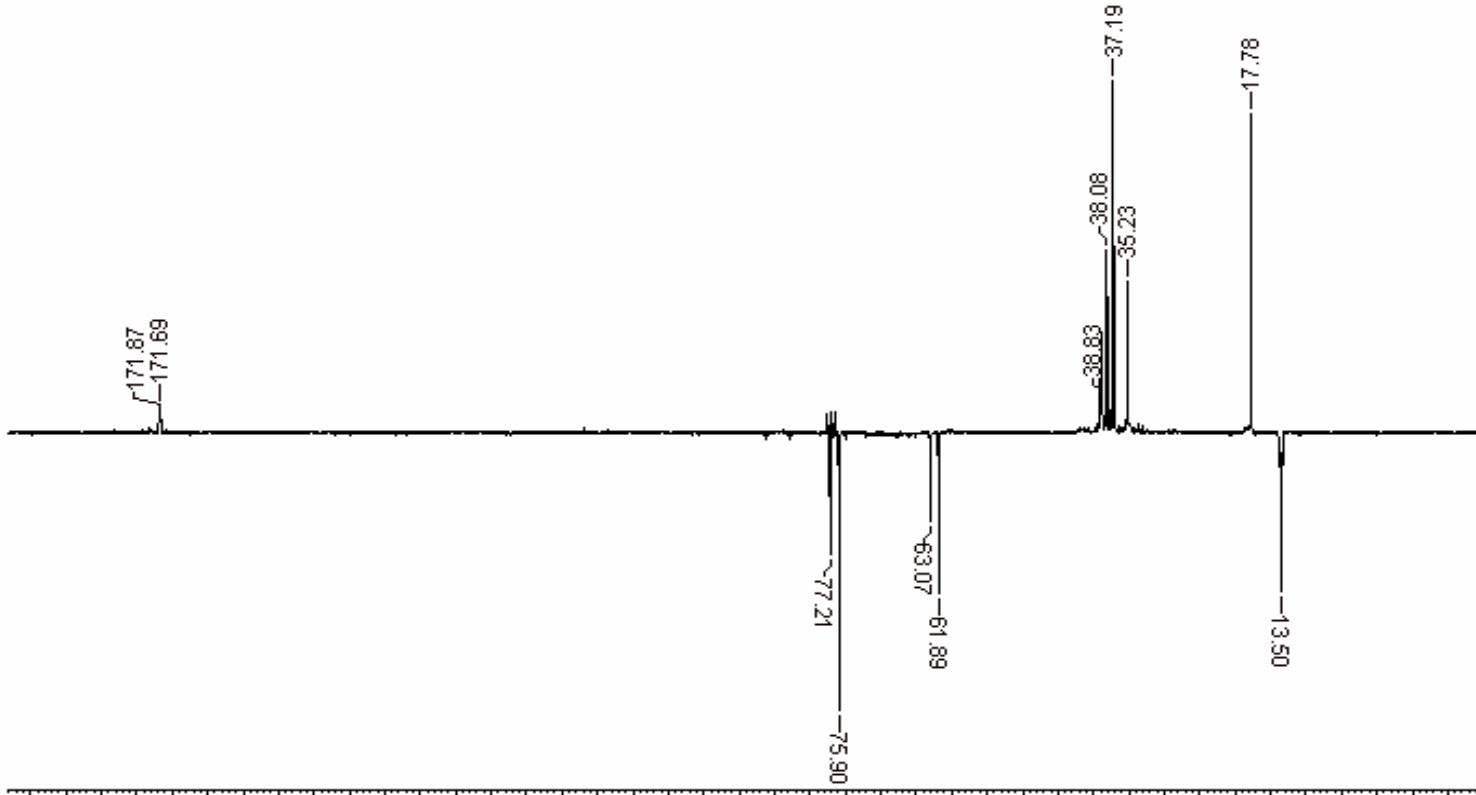
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS2116	Date	8-25-43
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	20000
				Original Points Count	15008
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Points Count	15384
				Solvent	cdcl3



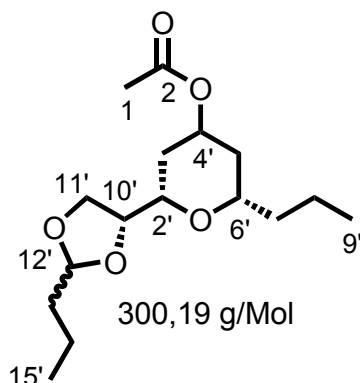
Espectro 65: Espectro de APT de 123

12 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS21 16	Date	8-25-43
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	24000
				Original Points Count	15006
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Points Count	6384
				Solvent	cdcl3



8.21-Síntese do acetato de (2S, 6S)-2-propil-6-(2-propil-1,3-dioxolan-4-il)-tetraidropiranila (201).



Em um balão contendo uma solução 0,36g (2,07mmol) do álcool (+)-**125**, 0,37 ml de butiraldeído em 3 mL de ácido acético, é adicionado, lentamente a uma temperatura de 0°C, 0,49ml de eterato de fluoreto de boro. A mistura reacional é deixada sob agitação a esta temperatura por 3h. Transcorrido este tempo o solvente é removido por destilação a vácuo em aparelhagem Kugelrohr. O resíduo da destilação é ressuspendido em acetato de etila (10mL) e a fase orgânica é lavada com água destilada (3x10mL), seguida de solução saturada de bicarbonato de sódio (Cuidado pode haver vigorosa evolução de gás!) (3x10mL) e por fim com salmoura (3x10mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo é então submetido à cromatografia do tipo *flash*, fornecendo 0,39g (62%) de um óleo viscoso incolor.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ***Isômero majoritário:*** 4,9 (m, 2H, H_{4'}, H_{12'}); 4,2 (dd, 1H, J= 7,8, 6,23 Hz, H_{11'}); 4,0-3,8 (m, 2H, H_{11'}, H_{10'}); 3,4 (m, 1H, H_{6'}); 3,2 (m, H₂); 2,2 (dqt, 1H, J= 11,6, 2,2 Hz, H_{5'eq}); 2,02 (s, 3H, H₁); 1,95 (m, 1H, H_{3'eq}); 1,6-1,2 (m, 10H, H_{3'ax}, H_{5'ax}, H_{7'}, H_{8'}, H_{13'}, H_{14'}); 0,95 (m, 6H, H_{9'}, H_{15'}).

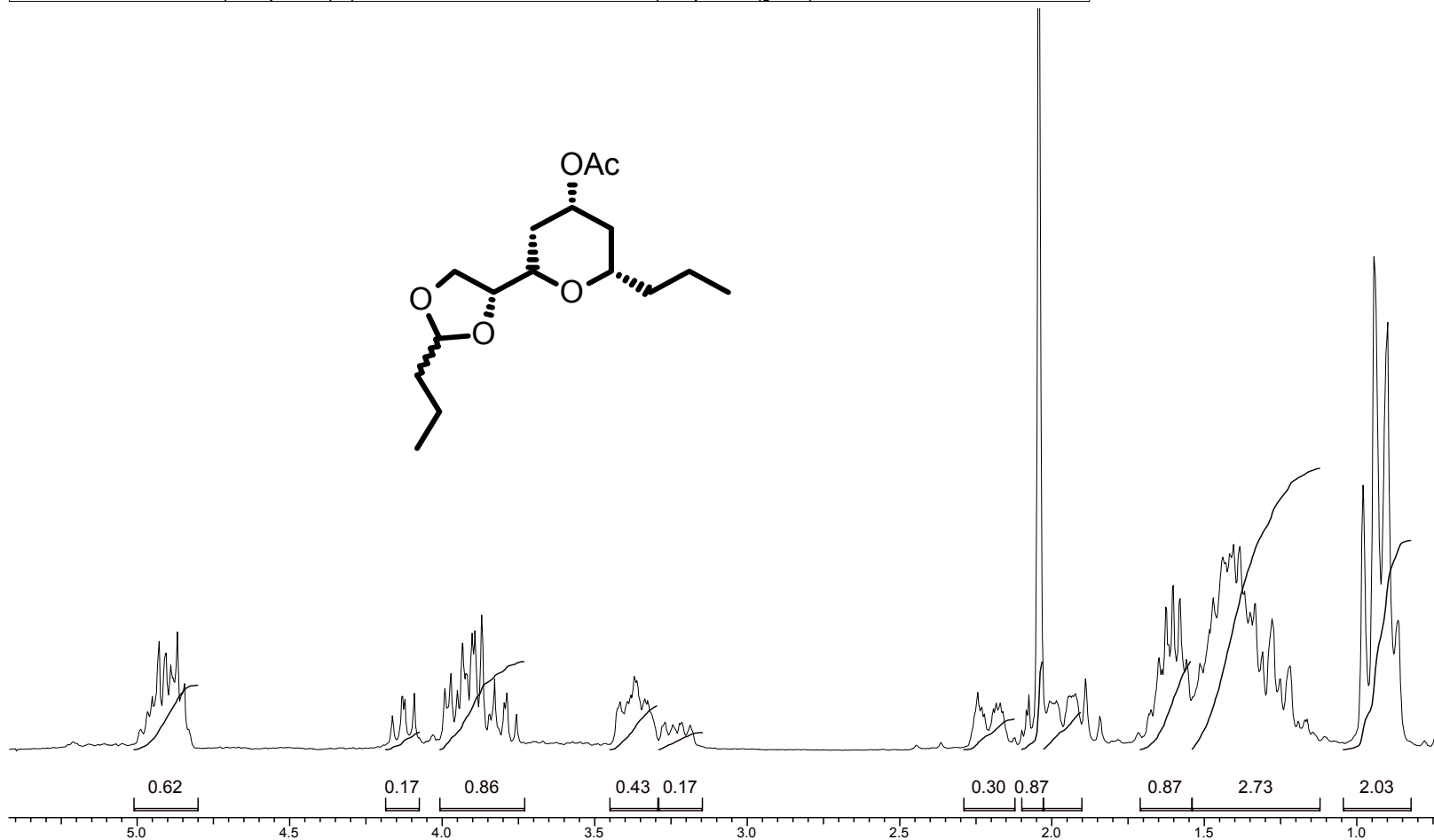
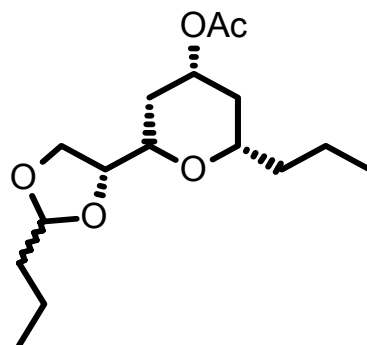
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): **Isômero majoritário:** 170,26 (C_2); 104,84 ($\text{C}_{12'}$), 77,40 ($\text{C}_{10'}$); 76,46 (C_2'); 75,34 (C_6'); 70,02 (C_4'); 67,68 ($\text{C}_{11'}$); 37,80 (C_5'); 37,37 (C_7'); 35,84 ($\text{C}_{13'}$); 33,84 (C_3'); 21,08 (C_1'); 18,55 (C_8'); 17,13 ($\text{C}_{14'}$); 13,87 ($\text{C}_{15'}$); 13,79 (C_9').

Isômero minoritário: 170,26 (C_2); 104,54 ($\text{C}_{12'}$), 77,27 ($\text{C}_{10'}$); 76,28 (C_2'); 75,28(C_6'); 69,94(C_4'); 67,68 ($\text{C}_{11'}$); 37,80(C_5'); 37,32(C_7'); 35,84 ($\text{C}_{13'}$); 34,20(C_3'); 21,08 (C_1'); 18,52(C_8'); 17,19 ($\text{C}_{14'}$); 13,87 ($\text{C}_{15'}$); 13,79 (C_9').

Espectro 66: Espectro de RMN ¹H de 201

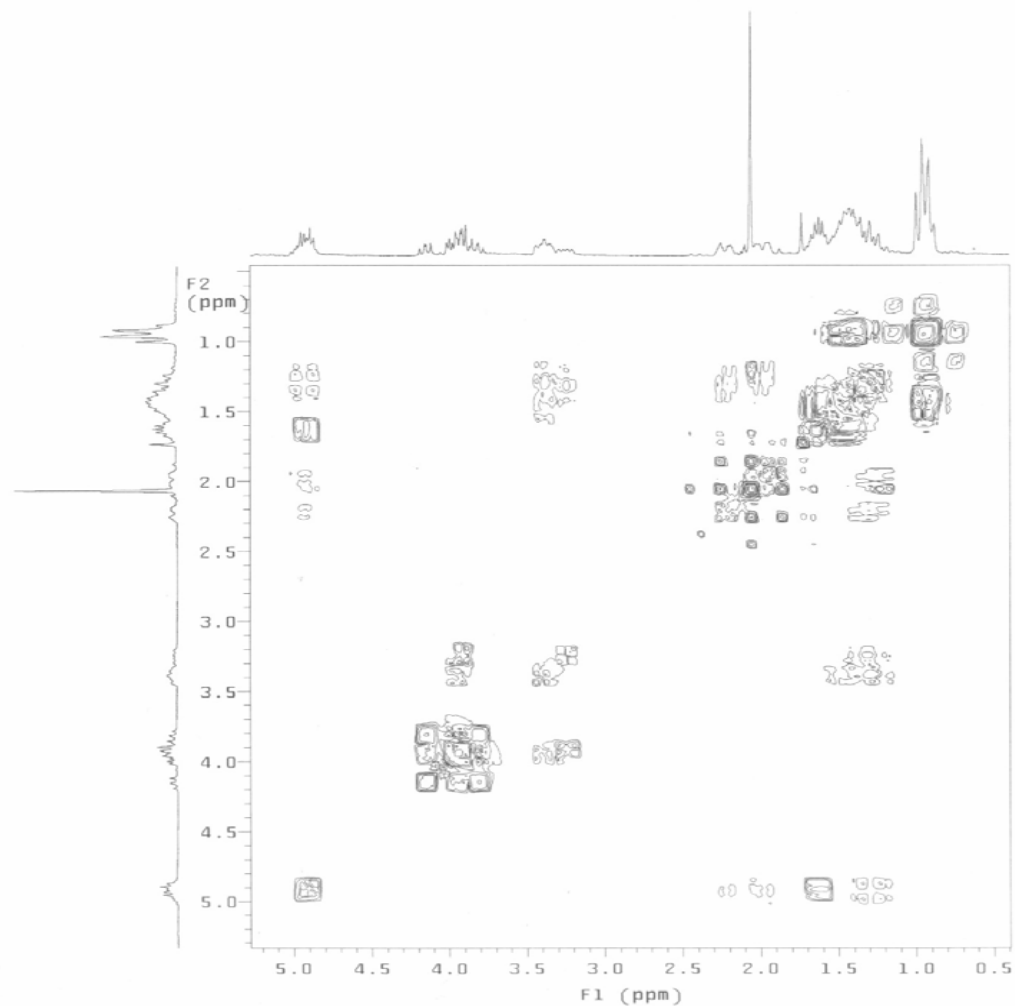
28 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	2.6664	Comment	LS271	Date	1-09-04
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	¹ H	Number of Transients	48
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	3000.30	Original Points Count	8000
				Points Count	8192
			Temperature (grad C)	29.000	

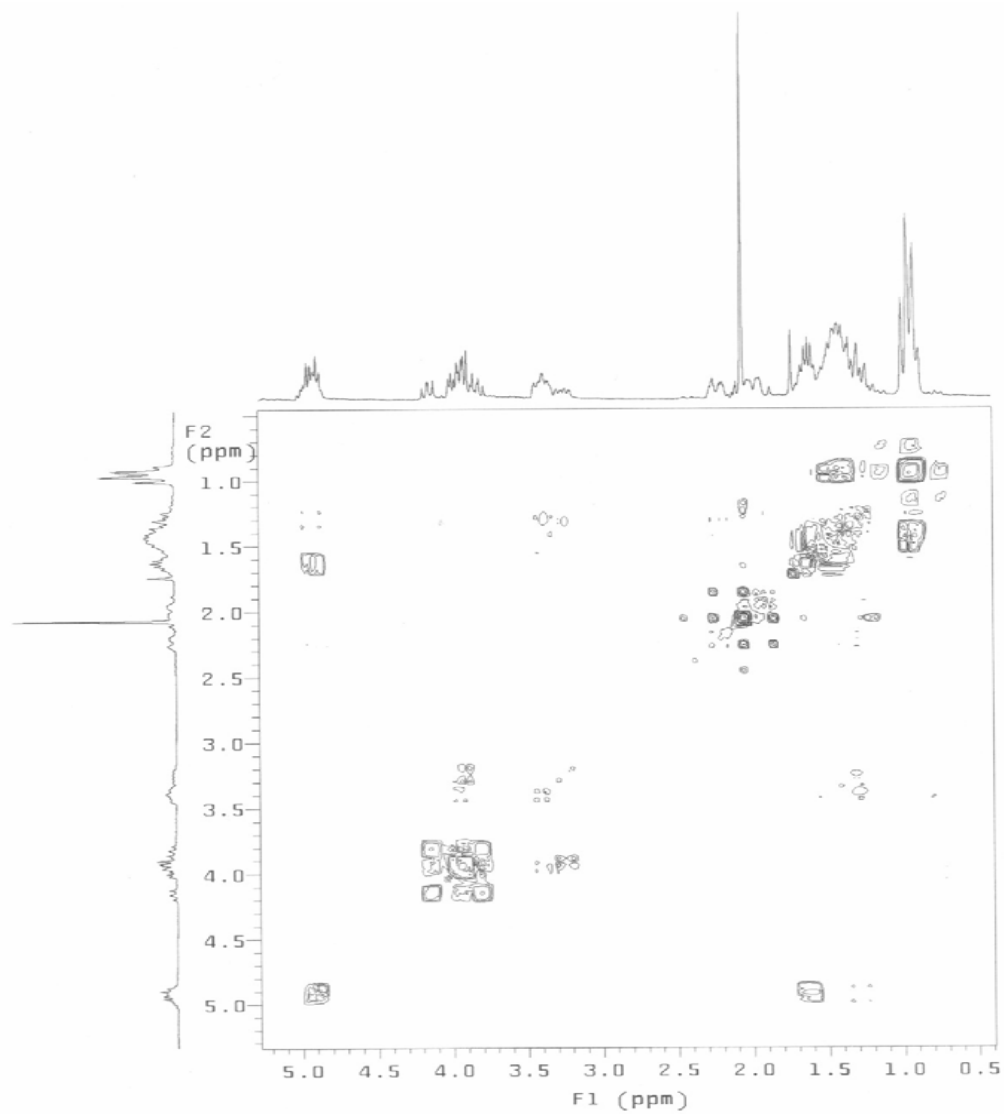


Espectro 67: Espectro de COSY ^1H - ^1H de **201**

LS271
LEANDRO SOTER
RMN 876-05
OPER.: FRANCISCO SANTOS
COSY H - H
Solvent: cdc13
Ambient temperature
File: h
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: cosy
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.312 sec
Width 1639.9 Hz
2D Width 1639.9 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 199.9742261 MHz
Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 16.3 Hz
Gauss apodization 0.078 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 65.2 Hz
Gauss apodization 0.020 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 46 minutes



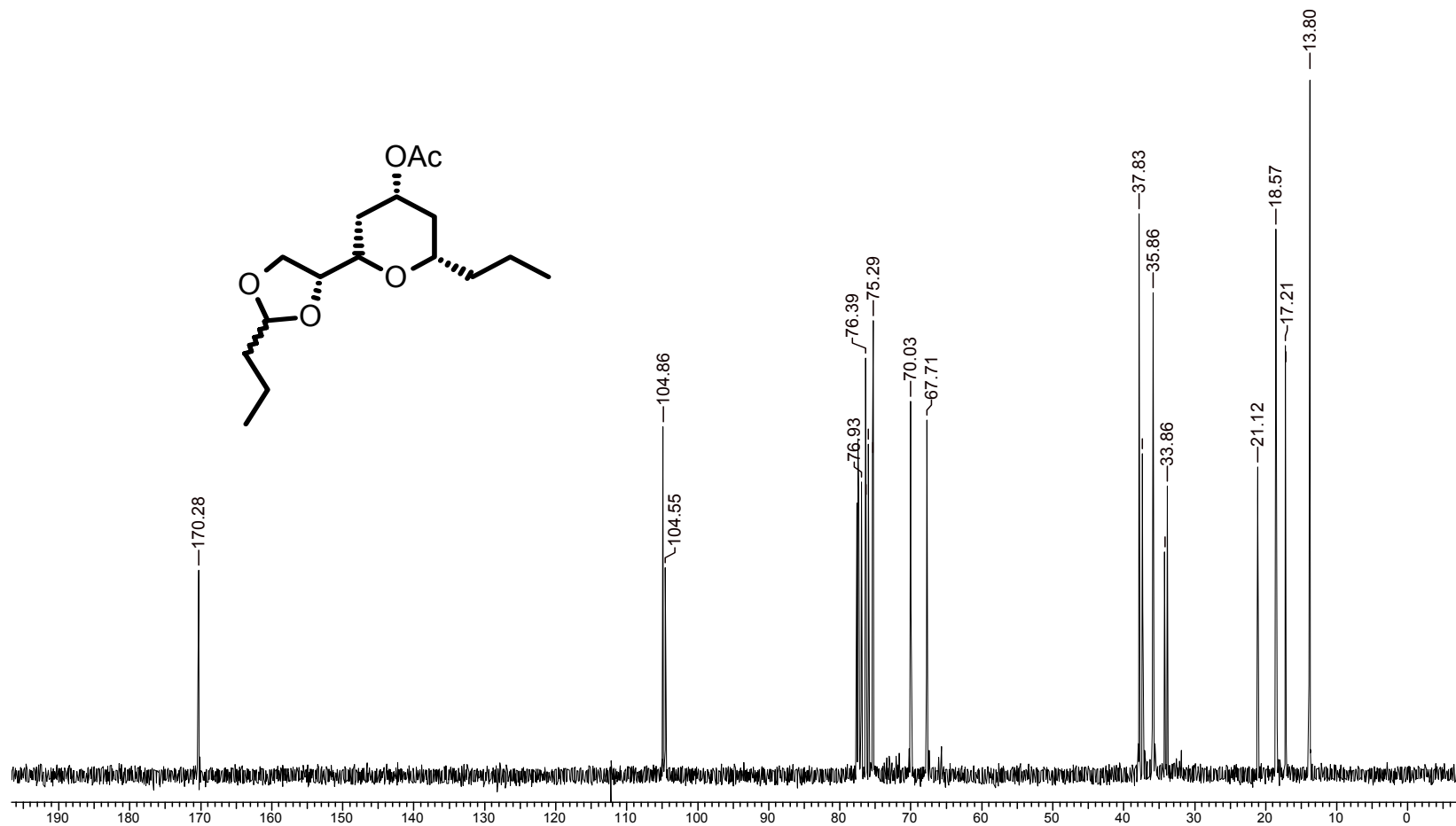
LS271
LEANDRO SOTER
RMN 876-06
OPER.: FRANCISCO SANTOS
COSY H - H
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: h
GEMINI-200 "nppn"
PULSE SEQUENCE: cosy
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.312 sec
Width 1639.9 Hz
2D Width 1639.9 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 199.9742261 MHz
Single precision data
DATA PROCESSING
Resol. enhancement 16.3 Hz
Gauss apodization 0.078 sec
F1 DATA PROCESSING
Resol. enhancement 65.2 Hz
Gauss apodization 0.020 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 46 minutes



Espectro 68: Espectro de RMN ¹³C de **201**

28 Feb 2007

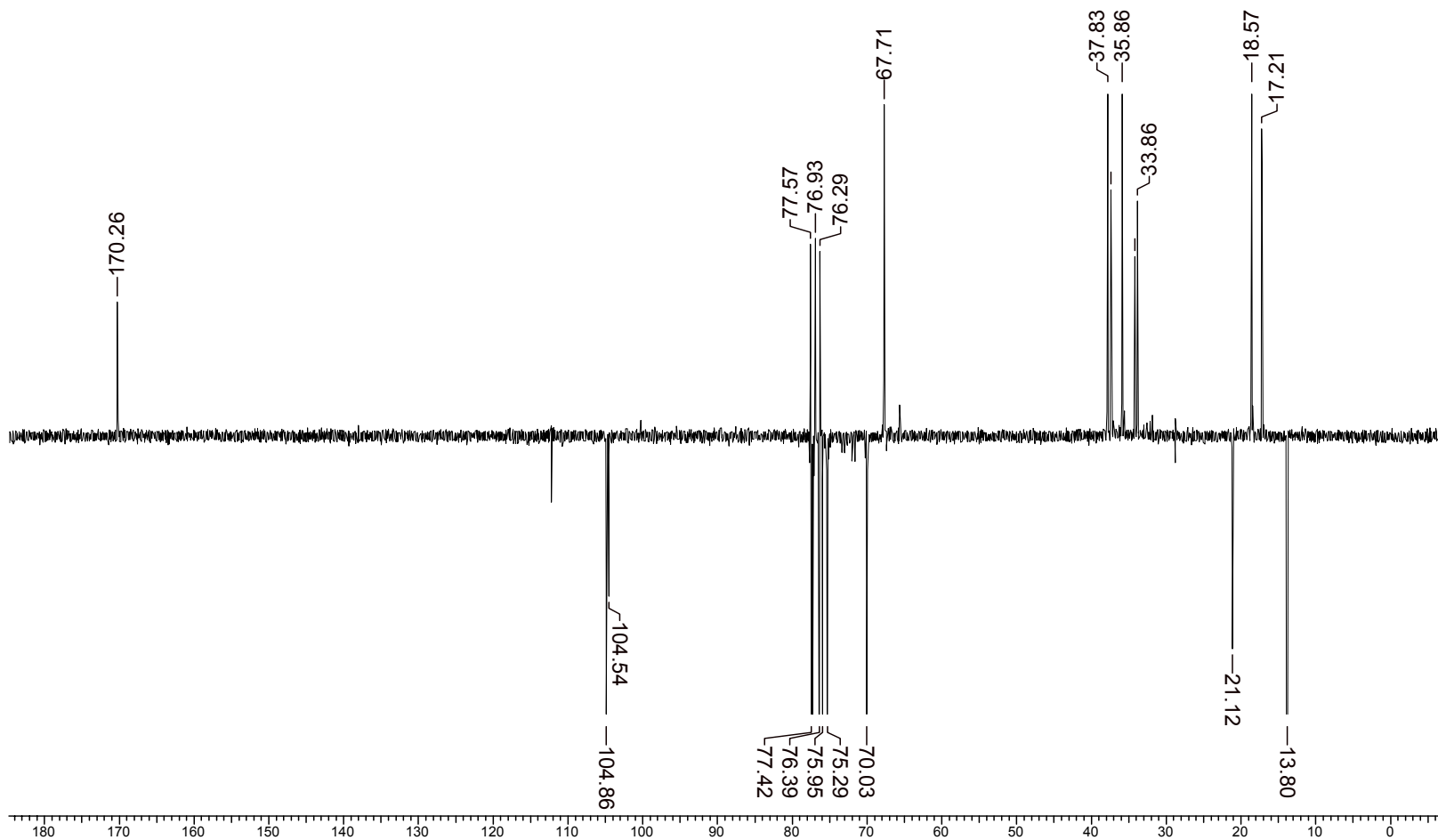
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS271		Date	1-09-04		
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	3000	Original Points Count	15008	
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000		Points Count	16384	Solvent	cdcl3



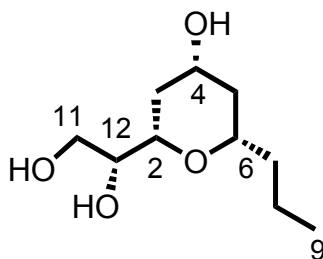
Espectro 69: Espectro de APT de 201

28 Feb 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS271	Date	1-09-04
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	6000
				Original Points Count	15008
Sweep Width (Hz)	14992.51			Points Count	16384
				Solvent	cdcl3
				Temperature (grad C)	29.000



8.22-Síntese do (2*S*,4*R*,6*S*)-2-(1,2-diidroxietil)-6-propil-tatraidropiran-4-ol (203).



204,14 g/Mol

Em um balão contendo 0,46g (1,47mmol) do acetato **201** e 5mL de metanol são adicionados 0,01mL de cloreto de acetila. A mistura reacional é deixada sob agitação por 24h. Transcorrido este tempo o solvente é removido em evaporador rotatório. O resíduo é então ressuspensionado em tolueno (3mL) e o solvente removido em evaporador rotatório. Este procedimento é repetido quatro vezes, fornecendo 0,30g de um óleo incolor altamente viscoso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,72 (tt, $J = 11,1; 4,7\text{Hz}$, 1H, H_4); 2,2 (ddt, $J = 12,4, 4,7, 2,3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{3\text{eq}}$), 1,75 (ddt, $J = 12,4, 4,7, 2,3\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{5\text{eq}}$) 1,6-1,4 (m, 4H, H_7, H_8) 1,15 (dt, $J = 12,08, 11,74$, 1H, $\text{H}_{3\text{ax}}$); 1,07 (dt, $J = 12,08, 11,74$, 1H, $\text{H}_{5\text{ax}}$) 0,93 (t, $J = 7,1$; 3H, H_9).

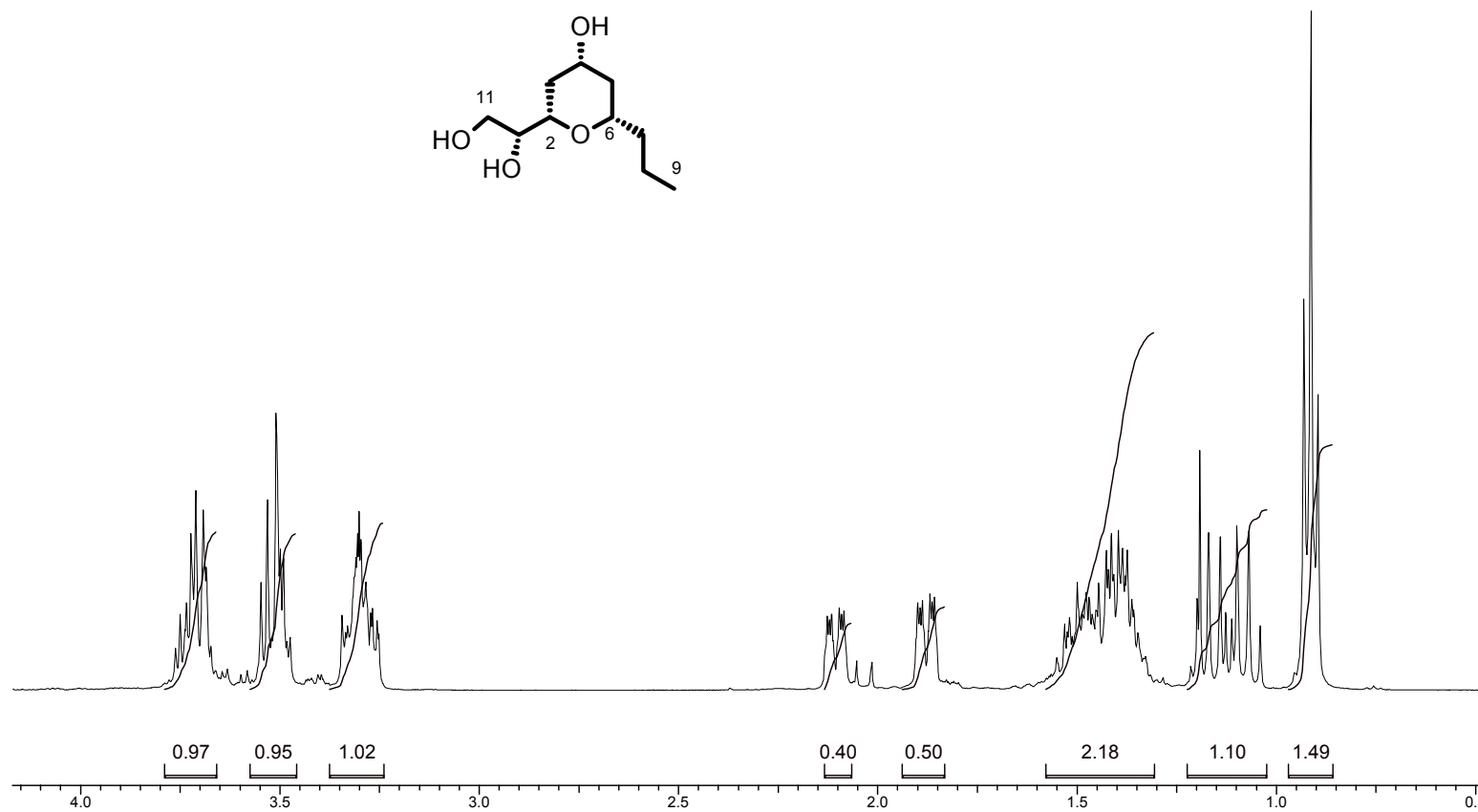
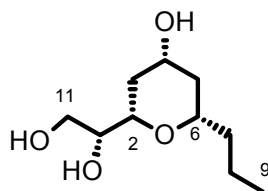
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 77,37 (C_{10}); 76,82 (C_6) ; 75,49 (C_2); 68,83 (C_4); 64,63 (C_{11}); 42,21 (C_3); 39,35 (C_7); 37,99 (C_5); 19,86 (C_8); 14,42 (C_9).

$[\alpha]_D^{25}$: -8,06 ($c = 1,86$; EtOH).

Espectro 70: Espectro de RMN ^1H de 203

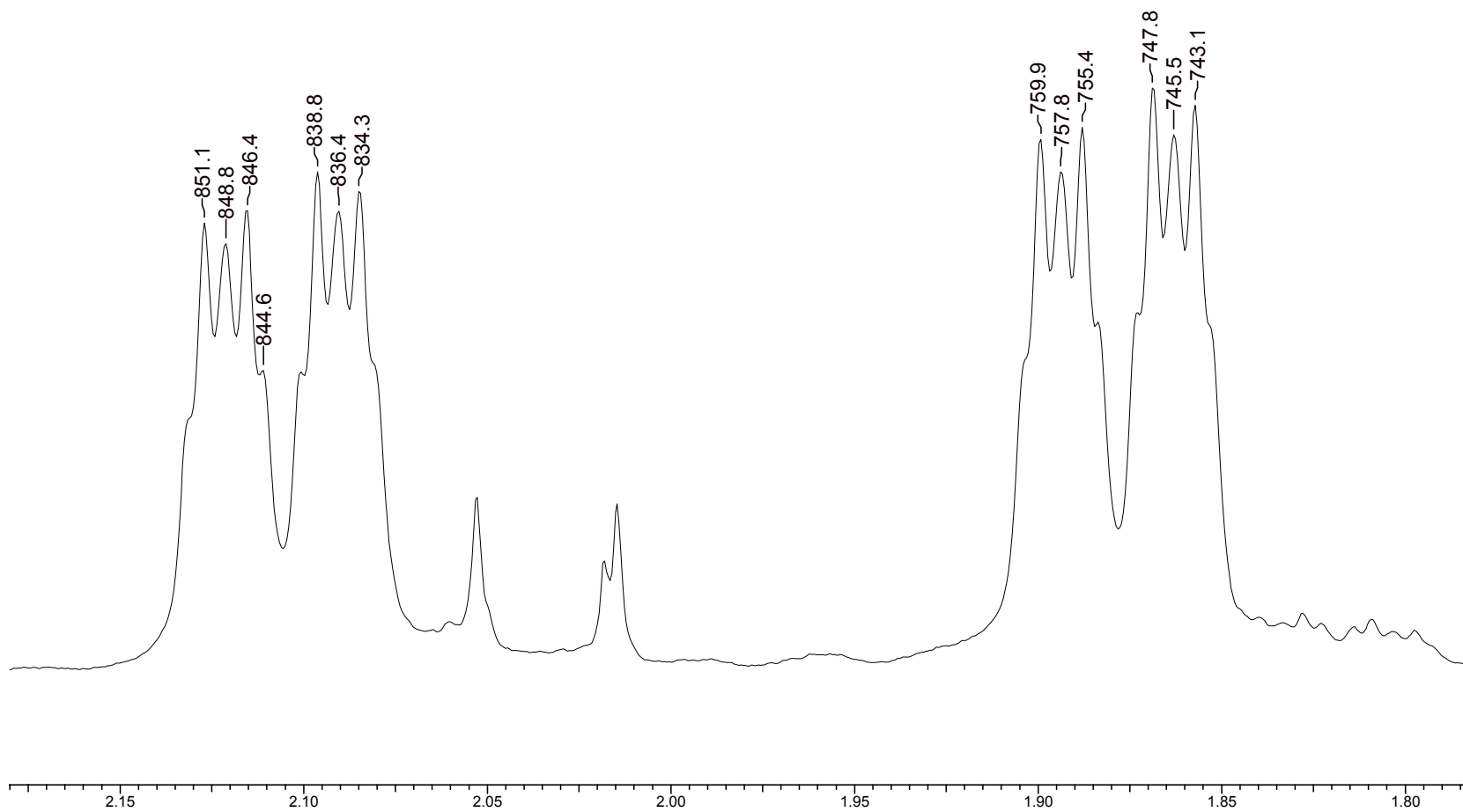
8 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 5.1118	Comment 1d 1h	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 400.13	Nucleus 1H
Original Points Count 32768	Points Count 32768	Sweep Width (Hz) 6410.26	Temperature (grad C) 0.000	



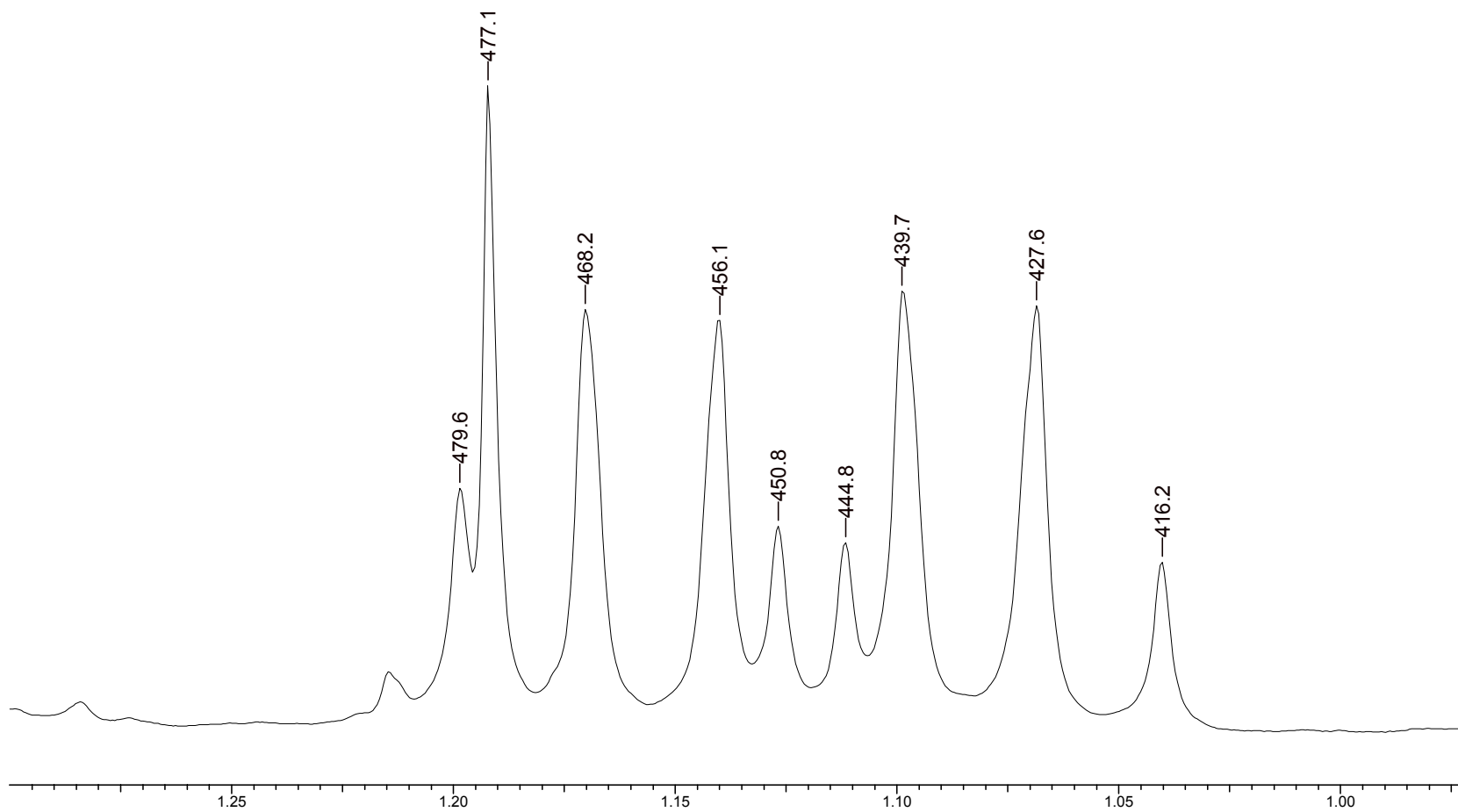
8 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 5.1118	Comment 1d 1h	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 400.13	Nucleus 1H
Original Points Count 32768	Points Count 32768	Sweep Width (Hz) 6410.26	Temperature (grad C) 0.000	



8 Mar 2007

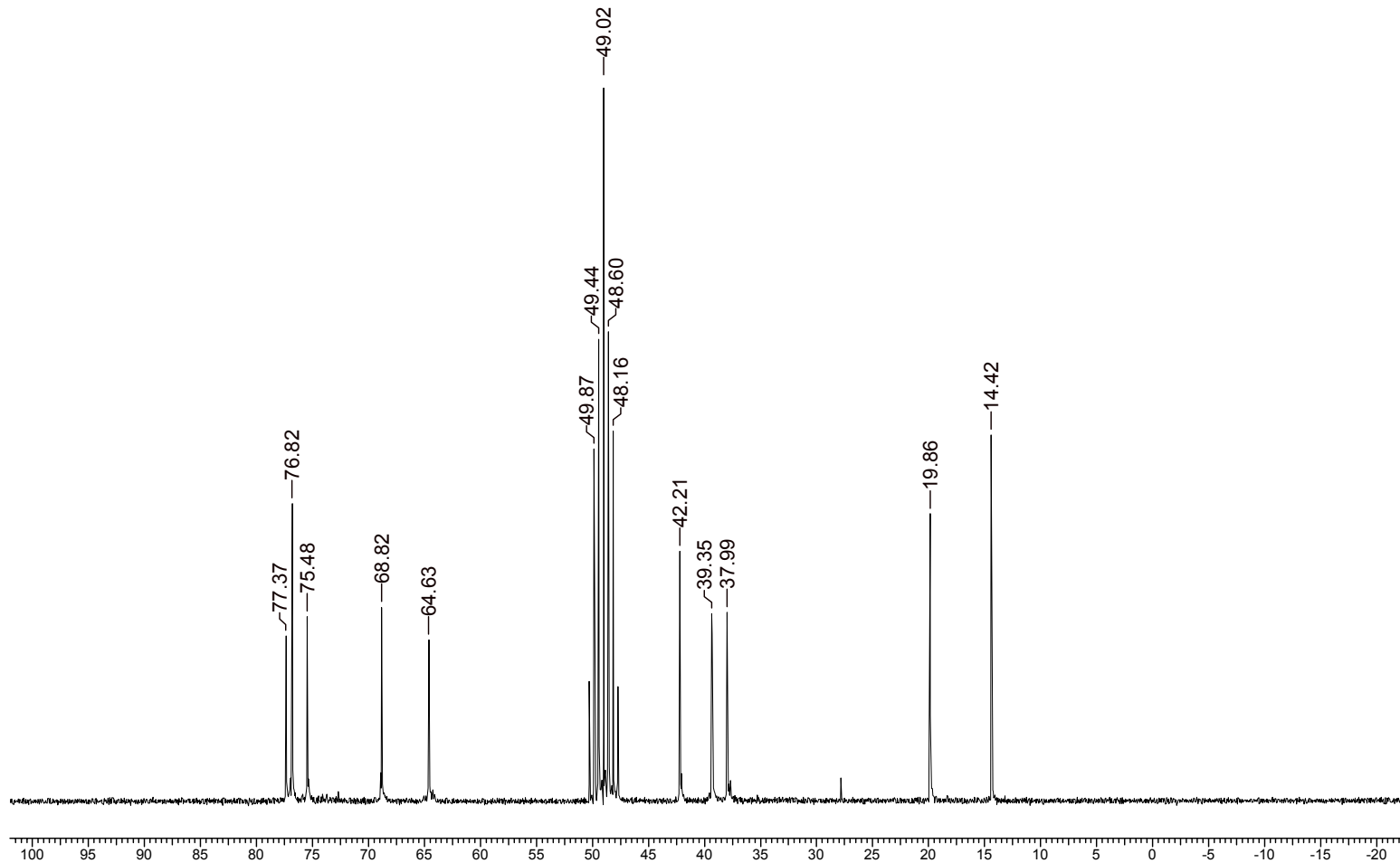
Acquisition Time (sec) 5.1118	Comment 1d 1h	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 400.13	Nucleus 1H
Original Points Count 32768	Points Count 32768	Sweep Width (Hz) 6410.26	Temperature (grad C) 0.000	



Espectro 71: Espectro de RMN ¹³C de 203

8 Mar 2007

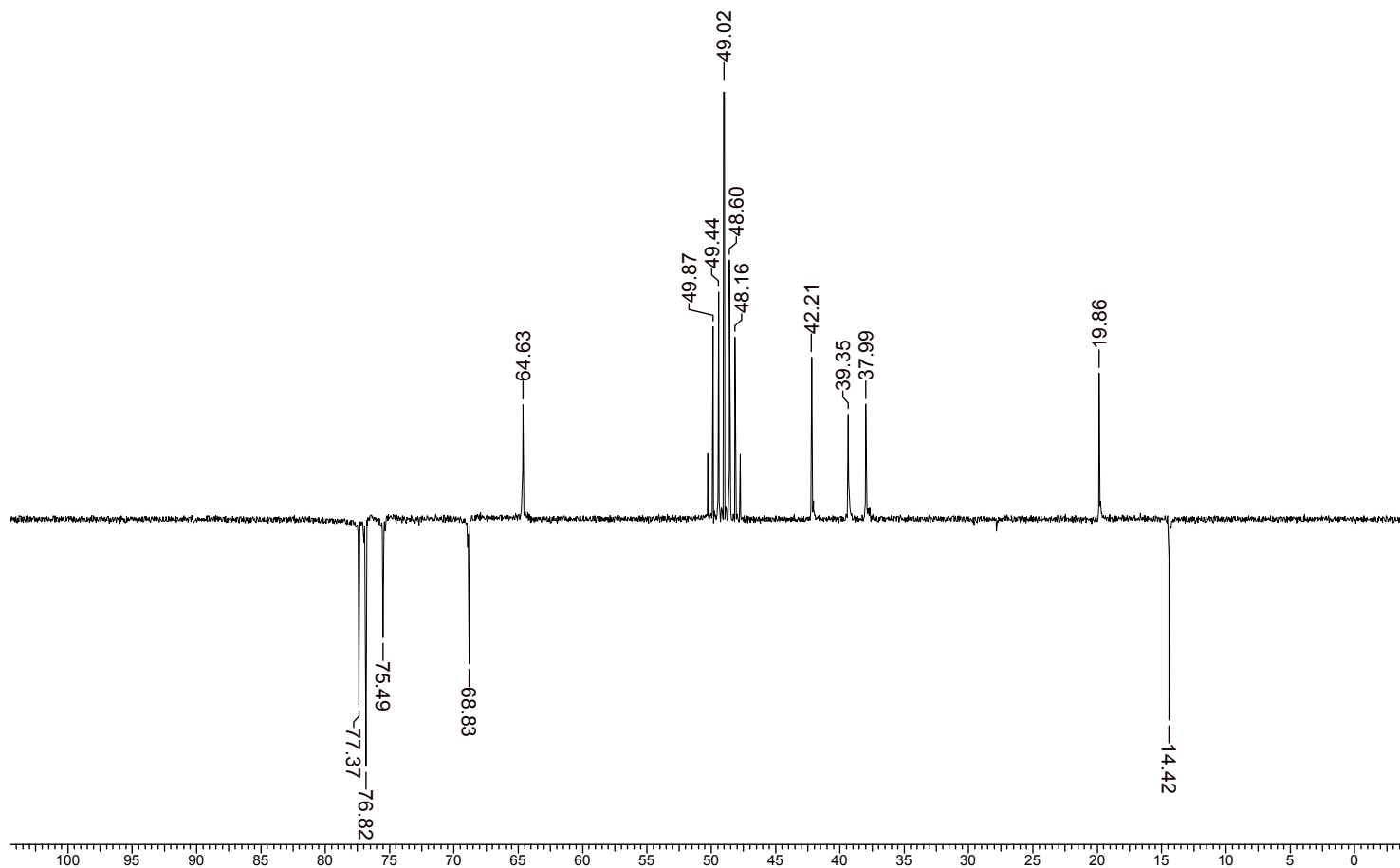
Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS286	Date	1-17-04	Frequency (MHz)	50.29				
Nucleus	13C	Number of Transients	10000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Solvent	cd3od	Sweep Width (Hz)	14992.51
Temperature (grad C)	29.000										



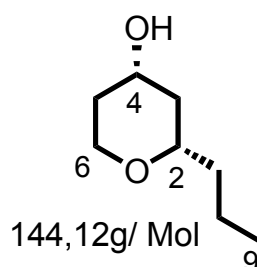
Espectro 72: Espectro de APT de 203

8 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	1.0010	Comment	LS286	Date	1-17-04
Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	13C	Number of Transients	8000
Sweep Width (Hz)	14992.51	Temperature (grad C)	29.000	Original Points Count	15008
				Points Count	16384
				Solvent	cd3od



8.23-Síntese do 2-propil-tetrahidropiran-4-ol (192).



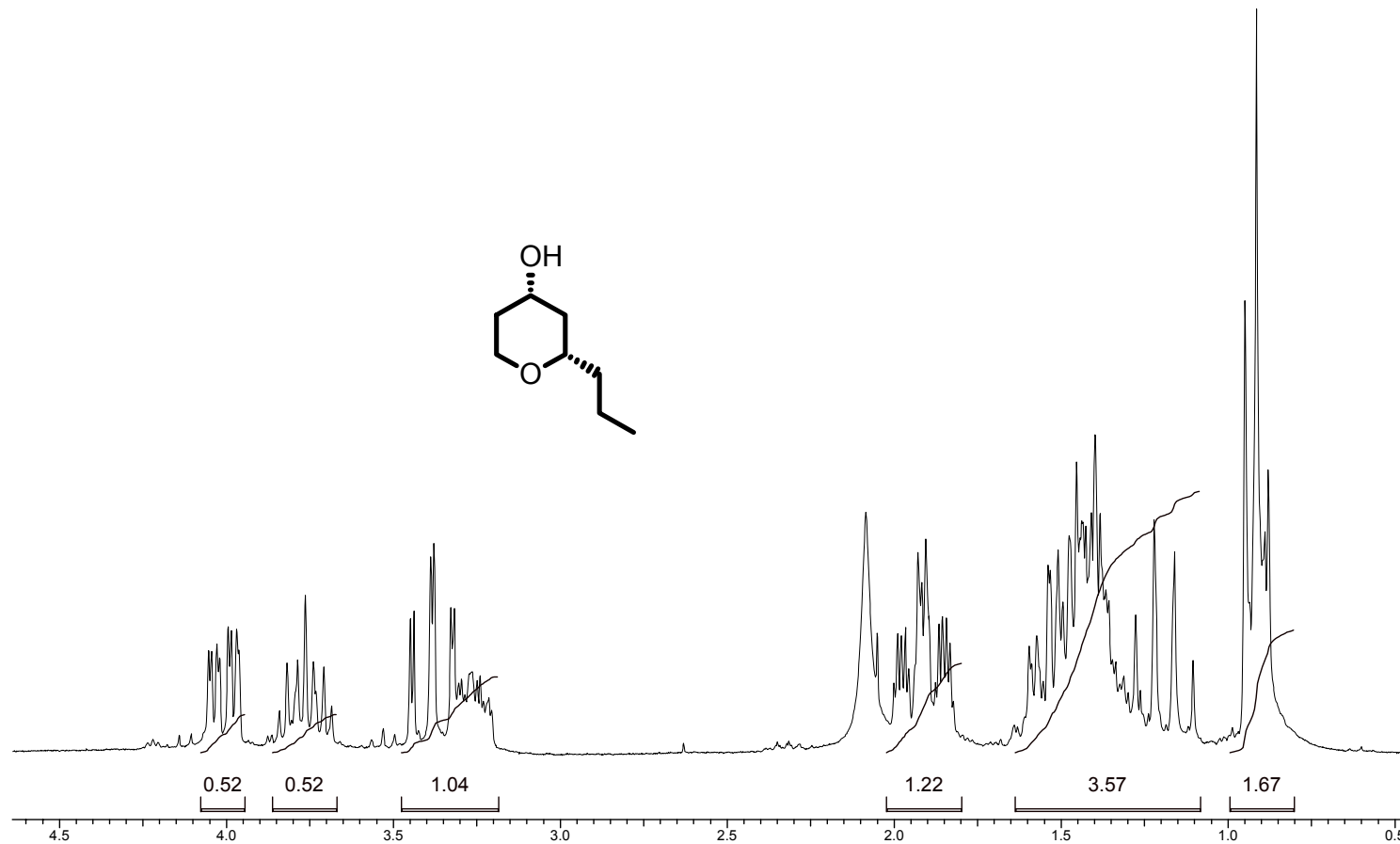
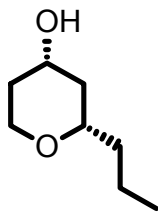
Em um balão contendo 0,08g (0,40 mmol) do acetato **168** em 2mL de uma mistura de dimetilformamida e água (10:1) são adicionados de uma só vez 0,37g de ácido tricloroisocianúrico. A mistura reacional fica em agitação magnética por 7h. Transcorrido este tempo a mistura é diluída com 10 ml de água destilada, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (3X10mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente removido em evaporador rotatório fornecendo 0,05g (82%) de um óleo ligeiramente amarelado.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,02 (ddd, $J=11,81, 4,91, 1,60$, 1H, $\text{H}_{6'\text{eq}}$); 3,75 (tt, $J= 4,56. 11,21$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$); 3,46 (dt, $J= 11,5; 1,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'\text{ax}}$); 3,36 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$); 2,04 (s, 3H, H_1); 1,94 (dq, 1H, $J= 11,8, 2,2$, $\text{H}_{5'\text{eq}}$); 1,90 (dst, $J= 11,8, 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'\text{eq}}$); 1,71-1,2 (m, 6H, $\text{H}_{2'\text{ax}}, \text{H}_{5'\text{ax}}, \text{H}_{7'}, \text{H}_{8'}$); 0,91 (t, $J=6,98$ Hz, 3H, H_9).

Espectro 73: Espectro de RMN ¹H de 192.

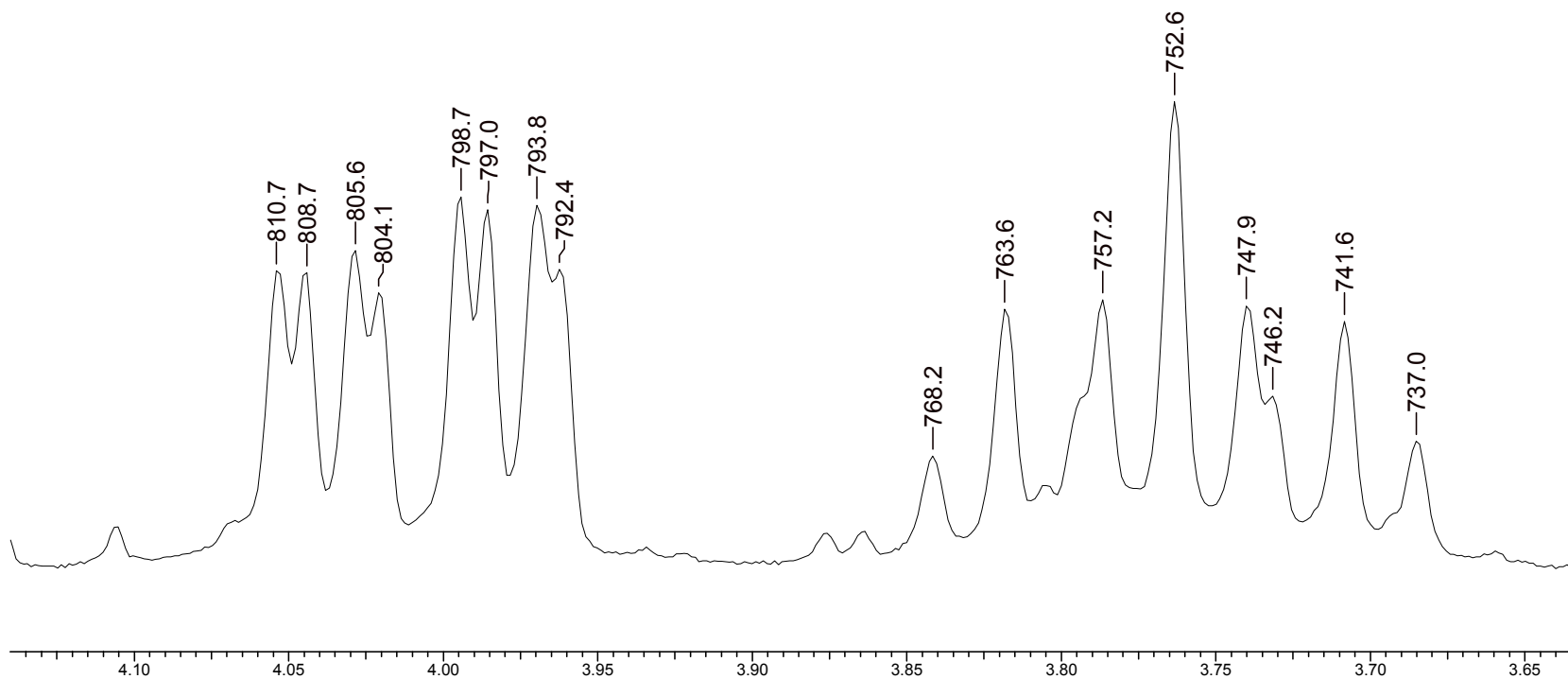
9 Mar 2007

Acquisition Time (sec) 2.6640	Comment LS2 - 75	Date 1-09--44		
Frequency (MHz) 199.98	Nucleus 1H	Number of Transients 48	Original Points Count 10656	Points Count 16384
Solvent cdcl3	Sweep Width (Hz) 4000.00	Temperature (grad C) 29.000		



9 Mar 2007

Acquisition Time (sec)	2.6640	Comment	LS2 - 75	Date	1-09-44
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	48
Solvent	cdcl3	Sweep Width (Hz)	4000.00	Original Points Count	10656
				Points Count	16384
			Temperature (grad C)	29.000	



9-Referências Bibliográficas

1. Hanschke, E. *Chemische Berichete* **1955**, 88, 1048.
2. Stapp, P. R. *J.Org.Chem.* **1969**, 34, 479-485.
3. Arundale, E.; Mikeska, L. A. *Chem.Rev.* **1952**, 51, 505-555.
4. Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J.Org.Chem.* **2003**, 68, 7143-7157.
5. Hart, D. J.; Bennett, C. E. *Org.Lett.* **2003**, 5, 1499-1502.
6. Miranda, P. O.; Diaz, D. D.; Padron, J. I.; Bermejo, J.; Martin, V. S. *Org.Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.
7. Cho, Y. S.; Kim, H. Y.; Cha, J. H.; Pae, A. N.; Koh, H. Y.; Choi, J. H.; Chang, M. H. *Org.Lett.* **2002**, 4, 2025-2028.
8. Gahman, T. C.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6473-6483.
9. Yang, X. F.; Mague, J. T.; Li, C. J. *J.Org.Chem.* **2001**, 66, 739-747.
10. Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, 124, 4960-4961.
11. Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, 126, 9904-9905.
12. Jasti, R.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, 127, 9939-9945.
13. Chan, K. P.; Seow, A. H.; Loh, T. P. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 37-41.
14. Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org.Lett.* **2002**, 4, 577-580.
15. Miranda, L. S. M. Mestrado Universidade Federal de Rio de Janeiro, 2003.
16. Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org.Lett.* **2002**, 4, 3919-3922.
17. Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, 128, 13640-13648.
18. Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org.Lett.* **2002**, 4, 3407-3410.

19. Craveiro, A.; Gotlieb, O. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **1968**, *40*, 39.
20. De Albuquerque, I.; Galeffi, L.; Casinovi, C.; Martini-Mertolo, G. *Gazzeta Chimica Italiana* **1964**, *95*, 95.
21. Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6135-6140.
22. Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J. *Synlett* **2003**, 1740.
23. Liu, J.; Hsung, R. P.; Peters, S. D. *Org.Lett.* **2004**, *6*, 3989-3992.
24. Armstrong, A.; Shanahan, S. E. *Org.Lett.* **2005**, *7*, 1335-1338.
25. Carballo, R. M.; Ramirez, M. A.; Rodriguez, M. L.; Martin, V. S.; Padron, J. I. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840.
26. Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, *126*, 6064-6071.
27. Dobbs, A. P.; Guesne, S. J. J.; Martinovi, S.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 7880-7883.
28. Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 8420-8421.
29. Patterson, B.; Marumoto, S.; Rychnovsky, S. D. *Org.Lett.* **2003**, *5*, 3163-3166.
30. Gahman, T. C.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6473-6483.
31. Cossey, K. N.; Funk, R. L. *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, *126*, 12216-12217.
32. Corminboeuf, O.; Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2003**, *125*, 6650-6652.
33. Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 8420-8421.
34. Wollenweber, E.; Mann, K. *Planta medica* **1983**, *48*, 126-127.
35. Hirobe, Z.; Qiao, S.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Phytochemistry* **1997**, *43*, 521-524.
36. Chabra, S.; Uiso, F. *Fitoterapia* **1990**, *61*, 307-308.
37. Kubo, Y.; Y.Asaka; M.J.Stout; T.Nakatsu. *Journal of Chemical Ecology* **1990**, *16*, 2581-2588.

38. Tagushi, H. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1976**, *27*, 1668-1670.
39. Werawattanametin, K.; Podimuang, V.; Suksamrarn, A. *J.Nat.Prod.* **1986**, *49*, 365-366.
40. Sarma, S.; Aithai, K.; Srinivasan, K.; Udupa, A.; Kumar, V.; Kulkarni, D.; Rajagopal, P. *Fitoterapia* **1990**, *61*, 263-266.
41. Rimpler, H. *Archiv der Pharmazie* **1972**, *305*, 746-751.
42. Chawla, A. S.; Sharma, A. K.; Handa, S. S.; Dhar, K. L. *J.Nat.Prod.* **1992**, *55*, 163-167.
43. Vishnoi, S.; Shoeb, A.; Kapil, R.; Popli, S. *Phytochemistry* **1982**, *22*, 597-598.
44. Tada, H.; Yasuda, F. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2203-2205.
45. Kondo, Y.; Sugiyama, K.; Nozoe, S. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1986**, *34*, 4829-4832.
46. Kouno, I.; Inoue, M.; Onizuka, Y.; Fujisaki, T.; Kawano, N. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 611-612.
47. Zhang, M.; Stout, M. J.; Kubo, I. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 247-250.
48. Ramesh, P.; Nair, A. G. R.; Subramanian; S.S. *Fitoterapia* **1986**, *57*, 282-283.
49. Vendanthan, T. N. C.; Subramanian, S. S. *Indian Journal of Pharmacology* **1976**, *38*, 13-15.
50. Suksamrarn, S.; Kumcharoen, S.; Suksamrarn, A. *Planta Medica* **1999**, *65*, 392.
51. Barbosa, L. C. A.; Dumuner, A.; Howarth, O.; Pereira, N.; Veloso, D. *Fitoterapia* **1995**, *66*, 279-280.
52. Mensor, L.; Menezes, F.; eitão, G.; eis, A.; os Santos; TC; oube, C.; eitão, S. *Phytotherapy Research* **2001**, *15*, 127-130.
53. Fan, J.; Pan, J.; Sun, Y.; Ciu, M.; He, H.; Duan, S.; Wang, X.; Liu, S.; Sun, Y. *Zhongcaoyao* **1981**, *12*, 393-396.
54. Males, Z.; Blazevic, N.; Antolic, A. *Panta Medica* **1998**, *64*, 286-287.
55. Henshaw, P. S.; Laszlo, H. *Science* **1954**, *119*, 626-631.
56. Breitwieser, K. *Chung-Kuo-Chuang-Yao-Tsa-Chic* **1943**, 218.

57. Panthong, A.; Kanjanapothi, D.; Taesotikul, T.; Taylor, W. C. *Journal of Ethnopharmacology* **1991**, *31*, 121-156.
58. Manandhar, N. *Fitoterapia* **1989**, *60*, 61-68.
59. Vaughan, J. *British Medical Journal* **1921**, 186-188.
60. Dos Santos, T. Doutorado Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2000.
61. Miranda, L. S. M.; Marinho, B. G.; Leitao, S. G.; Matheus, M. E.; Fernandes, P. D.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 1573-1575.
62. Bruno Guimarães Marinho, tese de mestrado; Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.
63. Corbett, A. D.; Henderson, G.; McKnight, A. T.; Paterson, S. J. *Br J Pharmacol.* *147*, S153-S162.
64. Barber, D. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* **1997**, *12*, 95-99.
65. Martin, W. *British Journal of Clinical Pharmacology* **1979**, *7*, 273S-279S.
66. Surratt, C. K.; Johnson, P. S.; Moriwaki, A.; Seidleck, B. K.; Blaschak, C. J.; Wang, J. B.; Uhl, G. R. *J.Biol.Chem.* **1994**, *269*, 20548-20553.
67. Roth, B. L.; Baner, K.; Westkaemper, R.; Siebert, D.; Rice, K. C.; Steinberg, S.; Ernsberger, P.; Rothman, R. B. *PNAS* **2002**, *99*, 11934-11939.
68. Yan, F.; Roth, B. L. *Life Sciences* **2004**, *75*, 2615-2619.
69. Chavkin, C.; Sud, S.; Jin, W.; Stewart, J.; Zjawiony, J. K.; Siebert, D. J.; Toth, B. A.; Hufeisen, S. J.; Roth, B. L. *J Pharmacol Exp Ther* **2004**, *308*, 1197-1203.
70. Lee, D. Y. W.; Ma, Z.; Liu-Chen, L. Y.; Wang, Y.; Chen, Y.; Carlezon, J.; Cohen, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 5635-5639.
71. Harding, W. W.; Tidgewell, K.; Byrd, N.; Cobb, H.; Dersch, C. M.; Butelman, E. R.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E. *J.Med.Chem.* **2005**, *48*, 4765-4771.
72. Harding, W. W.; Schmidt, M.; Tidgewell, K.; Kannan, P.; Holden, K. G.; Dersch, C. M.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3170-3174.
73. Munro, T. A.; Rizzacasa, M. A.; Roth, B. L.; Toth, B. A.; Yan, F. *J.Med.Chem.* **2005**, *48*, 345-348.

74. Koreeda, M.; Brown, L.; Valdés III, L. *Chemistry Letters* **1990**, *19*, 2015-2017.
75. Le Bars, D.; Willer, J. *Anesthésie-Réanimation* **2004**, *1*, 227-266.
76. Mick Serpell. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* **2005**, *6*, 7-10.
77. Stanley, K. L.; Paice, J. A. *Seminars in Oncology Nursing* **1997**, *13*, 3-9.
78. Marinho, B. G.; Miranda, L. S. M.; Gomes, N. M.; Matheus, M. E.; Leitao, S. G.; Vasconcellos, M. L.; Fernandes, P. D. *European Journal of Pharmacology* **2006**, *550*, 47-53.
79. McCurdy, C. R.; Sufka, K. J.; Smith, G. H.; Warnick, J. E.; Nieto, M. J. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2006**, *83*, 109-113.
80. John, T. F.; French, L. G.; Erlichman, J. S. *European Journal of Pharmacology* **2006**, *545*, 129-133.
81. Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, P. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, *113*, 8036-8045.
82. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons Inc.: 1991.
83. Miyano, M. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 1846-1853.
84. Neumann, R.; bu-Gnim, C. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 6025-6031.
85. Wang, H.; Rizzo, C. J. *Org.Lett.* **2001**, *3*, 3603-3605.
86. Dalcanale, E.; Montanari, F. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
87. Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 294-296.
88. Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Palmer, M. J. *J.Org.Chem.* **1987**, *52*, 316-318.
89. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Park, J. C. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 4109-4117.
90. Jung, M. E.; Shaw, T. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 6304-6311.
91. Gung, B. W.; Xue, X.; Roush, W. R. *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, *124*, 10692-10697.
92. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 4117-4126.

93. Roush, W. R.; Palkowitz, A. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, *109*, 953-955.
94. Va, P.; Roush, W. R. *J.Am.Chem.Soc.* **2006**, *128*, 15960-15961.
95. Keck, G. E.; Welch, D. S.; Poudel, Y. B. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8267-8270.
96. Keck, G. E.; Welch, D. S.; Vivian, P. K. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 3667-3670.
97. Kang, E. J.; Lee, E. *Chem.Rev.* **2005**, *105*, 4348-4378.
98. Nagamitsu, T.; Takano, D.; Fukuda, T.; Otaguro, K.; Kuwajima, I.; Harigaya, Y.; Omura, S. *Org.Lett.* **2004**, *6*, 1865-1867.
99. Frank, S. A.; Roush, W. R. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 4316-4324.
100. Harvey, S.; Junk, P. C.; Raston, C. L.; Salem, G. *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 3134-3140.
101. Oppolzer, W.; Schneider, P. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3305-3308.
102. Garst, J. F.; Soriaga, M. P. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 623-652.
103. Ashby, E. C.; Oswald, J. *J.Org.Chem.* **1988**, *53*, 6068-6076.
104. BLOMBERG, C.; HARTOG, F. A. 1977.
105. Molle, G.; Bauer, P. *J.Am.Chem.Soc.* **1982**, *104*, 3481-3487.
106. Keh, C. C. K.; Wei, C.; Li, C. J. *J.Am.Chem.Soc.* **2003**, *125*, 4062-4063.
107. Ennis, D. S.; Lathbury, D. C.; Wanders, A.; Watts, D. *Org.Process Res.Dev.* **1998**, *2*, 287-289.
108. Aurell, M. J.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 8-9.
109. Paquette, L. A.; Mitzel, T. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, *118*, 1931-1937.
110. Pan, C. F.; Zhang, Z. H.; Sun, G. J.; Wang, Z. Y. *Org.Lett.* **2004**, *6*, 3059-3061.
111. Yadav, J. S.; Srinivas, C. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3837-3839.
112. Haeil, P.; Hanessian, S.; Rui-Yang, Y. 1997.
113. Hanessian, S., Haeil, P, and Rui-Yang, Y. *Synlett* [4], 353-355. 1997.

114. Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.
115. Zhang, W. C.; Li, C. J. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 3230-3236.
116. Li, C. J.; Zhang, W. C. *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 9102-9103.
117. Breslow, R. *Acc.Chem.Res.* **1991**, *24*, 159-164.
118. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1959**, *81*, 2748-2755.
119. Rubsam, F.; Seck, S.; Giannis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2823-2834.
120. Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 6130-6131.
121. Tan, X. H.; Hou, Y. Q.; Huang, C.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6129-6136.
122. Coe, J. W.; Roush, W. R. *J.Org.Chem.* **1989**, *54*, 915-930.
123. Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J.Am.Chem.Soc.* **1969**, *91*, 1871-1872.
124. Chikashita, H., Nikaya, T., Uemura, H., and Itoh, K. *Bullrtin of the Chemical Society of Japan* *62*, 2121-2123. 1989.
125. Mitsunobu, O. H. *Synthesis*, 1-28. 1981.
126. Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 234-236.
127. Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*; Springer; **2006**.
128. Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1275-1278.
129. Sevi, S.; Acar, A. *Molecules* **2002**, *7*, 104.
130. Herscovici, J.; Antonakis, K. *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* **1980**, 561-564.
131. Abe, I.; Liu, W.; Oehlschlager, A. C.; Prestwich, G. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, *118*, 9180-9181.
132. Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
133. Fernandez-Mateos, A.; Rentzsch, M.; Rodriguez Sanchez, L.; Rubio Gonzalez, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4873-4879.

134. Fernandez Mateos, A.; Pascual Coca, G.; Perez Alonso, J. J.; Gonzalez, R. R.; Hernandez, C. T. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 621-624.
135. Lambert, J. B.; Featherman, S. I. *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, 99, 1542-1546.
- 136 Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J.Org.Chem.* **1987**, 52, 4235-4238.
- 137 - Thomas, E. J.; Almendros, P. *J.Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 2561-2568
138. Hubschwerlen, C. *Synthesis* **1986**, 962-964.
- 139 Andrews, G. C.; Crawford, T. C.; Bacon, B. E. *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 2976-2977.
- 140 Schuda, P. F.; Cichowicz, M. B.; Heimann, M. R. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 3829-3830.
141. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 3936-3938.
- 142 Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem.Commun.* **2002**, 202-203.
- 143 Smith III, A. B.; Scarborough, R. M. *Synthetic Communications* **1980**, 10, 205-211.
- 144 Kundu, D.; Bhattacharyya, D.; Muraleedharan, K. M.; Ranganathan, S. *J.Ind.Chem.Soc.* **1998**, 75, 583-589.
- 145 Canuel, L.; Jacques, M. *J.Org.Chem.* **1976**, 41, 1380-1384.
146. Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org.Lett.* **2001**, 3, 3815-3818.
- 147 Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. *J.Org.Chem.* **2001**, 66, 4679-4686.
148. Wiberg, K. B.; Waldron, R. F. *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, 113, 7705-7709.
149. Han, J. S.; Lowary, T. L. *J.Org.Chem.* **2003**, 68, 4116-4119.
150. Mohapatra, D. K.; Mondal, D.; Gonnade, R. G.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 6031-6035.
151. bakke, J.; Frohaug, A. *Journal of physical organic chemistry* **1996**, 9, 310.
152. Miranda, L. S. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synthesis* **2004**, 1767.

- 153 Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Moilanen, P. *Adv.Synth.Catal.* **2003**, *345*, 1321-1328.
- 154 Connick, R. E.; Hurley, C. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1952**, *74*, 5012-5015.
155. Boelrijk.A.E.M.; Reedijk.J. *J.Mol.Catal.* **1994**, *89*, 63-76.
- 156 Metsger, L.; Bittner, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1905-1910.
- 157 Juenge, E. C.; Beal, D. A. *Tetrahedron Letters* **1968**, *9*, 5819-5820.
158. Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org.Process Res.Dev.* **2002**, *6*, 384-393.
159. Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 4995-4998.
160. Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2133-2136.
- 161 – Rychnovsky, S. D.; Jaber; J. J.; Mitsui, K. J. *J.Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679-4686.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)