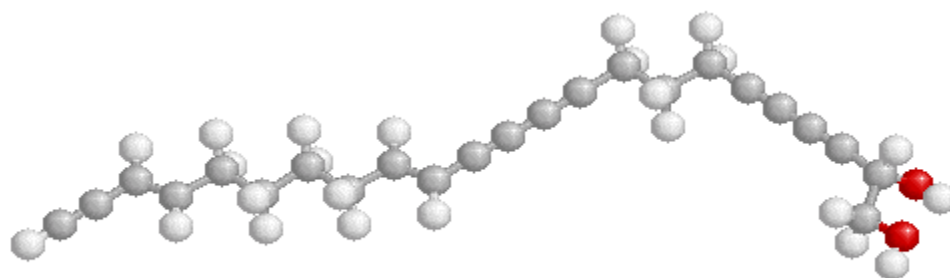


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL

Reagentes de Telúrio em Síntese Orgânica
Estudos Visando a Síntese Total do Siphonodiol



Ricardo Machado Ellensohn
Doutorando

João Valdir Comasseto
Orientador

São Paulo
2000

*Todas as conquistas da minha vida
só foram possíveis porque existe uma mulher que
sempre sacrificou as próprias necessidades
para que eu tivesse as melhores oportunidades.*

*É por isso que tudo que faço é sempre
dedicado a esta mulher maravilhosa, minha mãe!*

*À minha mulher Claudia e ao meu filho Henrique,
por entenderem a necessidade da minha ausência
e por me fazerem sentir muito importante
em suas vidas.*

Amo vocês!

*À minha irmã Jane, ao Lucas meu irmão caçula
e a toda minha família que mesmo sem entender
meu trabalho sempre torceram por mim.*

*A Deus por me fazer forte para vencer os obstáculos
que a vida tem me imposto e, por permitir acordar todos os dias
e buscar uma vida melhor e mais digna.*

AGRADECIMENTOS

Meus mais sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. João V. Comasseto pela oportunidade de fazer parte do seu grupo e por ter me ensinado que o conhecimento só tem valor quando pode ser compartilhado. Apesar das nossas diferenças pessoais e por vezes, decisões injustas, terá sempre minha admiração e respeito pelos feitos e realizações no campo da química de selênio e telúrio e, pela influência que teve na minha formação profissional tendo despertado e incentivado em mim "o educador". Que estes seis anos de convivência se transformem em uma amizade sólida e perene.

Ao Prof. Dr. Nicola Petragani pela agradável e simpática convivência durante todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Massuo J. Kato e à Patricia por terem me dado a oportunidade de participar e colaborar com seus trabalhos.

Ao pessoal dos laboratórios vizinhos por terem por diversas vezes contribuído com insumos para a conclusão do meu trabalho.

Aos meus amigos Joaquim L. Matheus e Miriam K. Sano por manterem-se sempre próximos quando me afastei.

Aos velhos companheiros de laboratório Luiz H. Rameyer (meu parceiro de batidas e de delegado "Maurício"), ao André (o que mais sabia química, penso eu!), à Lo (apesar do pouco tempo, meu carinho...) e principalmente ao meu amigo Marcelo por ser até hoje um grande ser humano, de grande integridade e caráter.

Aos meus amigos de laboratório Alvim (o mais tímido), Vanessa (a mais meiga), Eduardo (o de bom caráter), Lauri (o ninja), Alessandro (o "sina" pretinho), ao Celso (o quase mudo) e também ao Alexandre que muito me ajudou desde o início e soube dividir comigo responsabilidades com humildade.

Ao meu aluno Dennis meu muito obrigado por ter tido paciência em trabalhar comigo e agüentar o meu mau humor. Espero que continue meu trabalho como se eu ainda estivesse aqui.

A Bruna por ter iniciado as teluroporfirinas e pelos momentos agradáveis de bancada.

Ao Fabiano (o maluquinho) por ter sido o amigo mais fiel e ter ficado sempre ao meu lado no período mais difícil desta minha caminhada. Ao Rodrigo (o mais culto e sensível) por ter me ensinado que é preciso ter muita coragem para chorar seja de alegria ou de tristeza. Ao Maurício que mesmo agora já chegando ao final desta jornada se mostrou um grande amigo tendo me ajudado significativamente em meu trabalho.

Aos meus amigos de Campinas Sandrinha, Airton, Marcos, Cleci, Edgar e Elias que assim como no início, fizeram daquela cidade minha segunda casa e deles, minha segunda família.

Um abraço muito especial ao Henrique B. Formiga para além desta vida, - *Fica a lembrança das coisas boas que compartilhamos juntos e a certeza de que nunca serás esquecido...*

Ao Sandro pelos cinco anos de convivência amigável que tivemos no CRUSP. Fizemos das nossas diferenças um agradável aprendizado mútuo.

Aos bons e velhos amigos de Santa Maria que sempre serão um motivo para que eu queira regressar àquela terra. Nunca esquecerei nosso passado de alegrias e cumplicidade.

Ao meu *Sifu* e colegas de Kung Fu por compartilharem comigo as minhas vitórias e derrotas, me ensinarem a buscar equilíbrio e tolerância no esporte e na vida.

A todos os alunos de graduação do IQ-USP por me permitirem ensinar e aprender. Àqueles que perceberam que o melhor mestre é o que ensina a pescar e não aquele que dá o peixe e que, por isso, tornaram-se meus amigos compartilhando o respeito e a admiração mútua.

As mulheres da minha casa Cristina e Jane por estes anos de bom convívio e por fazer sentir-me sempre entre belas mulheres.

À Dona Rosa que manteve sempre tudo limpo e arrumado, que fez nosso café e, que apesar do tamanho, ainda é a de maior coração.

Ao pessoal da biblioteca pela eficiência e boa vontade com que sempre me atenderam.

A todos os funcionários do IQ-USP, nas pessoas de: Cibele, Nilton, Chico, Fernando, Marcio, Adriana, Luzia, Alfred, Kali, Silvana, Mirian e Cristina pela atenção e simpatia com que sempre fui atendido.

À FAPESP por ter financiado este projeto e minha formação.

INSTANTES

(Jorge Luiz Borges)

Se eu pudesse viver novamente a minha vida, na próxima trataria de cometer mais erros.

Não tentaria ser tão perfeito, relaxaria mais. Seria bem mais tolo ainda do que tenho sido, na verdade bem poucas coisas levaria a sério.

Seria menos higiênico. Correria mais riscos, viajaria mais, contemplaria mais entardeceres, subiria mais montanhas, nadaria mais rios.

Iria a mais lugares onde nunca fui, tomaria mais sorvete e menos lentilha, teria mais problemas reais e menos problemas imaginários.

Eu fui uma dessas pessoas que viveu sensata e produtivamente cada minuto da sua vida; claro que tive momentos de alegria.

Mas, se pudesse voltar a viver, trataria de ter somente bons momentos.

Porque, se não sabem, disso é feita a vida, só de momentos, não percas o agora.

Eu era um desses que nunca ia a parte alguma sem um termômetro, uma bolsa de água quente, um guarda-chuva e um pára-quedas; se voltasse a viver, viajaria mais leve.

Se eu pudesse voltar a viver, começaria a andar descalço no começo da primavera e continuaria assim até o fim do outono.

Daria mais voltas na minha rua, contemplaria mais amanheceres e brincaria com mais crianças, se tivesse outra vez uma vida pela frente.

Mas, já viram, tenho 85 anos e sei que estou morrendo.

(O argentino Jorge Luiz Borges, falecido na Suíça em 1987, é considerado um dos maiores escritores do século.)

Índice

| | |
|--|-----|
| Resumo | i |
| Abstract | iii |
| Lista de abreviações | v |
| I- Revisão da Literatura | 01 |
| I.1- Introdução | 01 |
| I.1.1- Um Histórico Geral | 01 |
| I.2- Produtos Naturais de Origem Marinha | 14 |
| I.2.1- Isolamento e Identificação do Siphonodiol | 21 |
| I.3- Metodologias em Síntese | 24 |
| I.3.1- Reagentes de Organo-Cobre | 24 |
| I.3.1.1- Seletividade na Transferência de Ligantes | 26 |
| I.3.2- Abertura de Éteres Cíclicos para a Formação de Halo-hidróxi Compostos | 31 |
| I.3.3- Proteção/Desproteção Seletiva de Silil Éteres | 37 |
| I.3.4- Obtenção de Alquinos Terminais | 43 |
| I.3.5- Halo-alquinos: Seu uso em síntese e preparação | 48 |
| I.3.6- Acoplamentos de Alquinos Terminais com Halo-alquinos na Presença de Sais de Cobre | 53 |
| I.3.7- Precursores Quirais em Síntese | 55 |
| II- Resultados e Discussão | 62 |
| II.1- Abordagem Sintética | 62 |
| II.2- Preparação do Intermediário 2 | 63 |
| II.2.1- Acoplamento Via Cupratos | 69 |
| II.3- Preparação do Intermediário 3 | 75 |
| II.3.1- Preparação do Composto 6 | 76 |

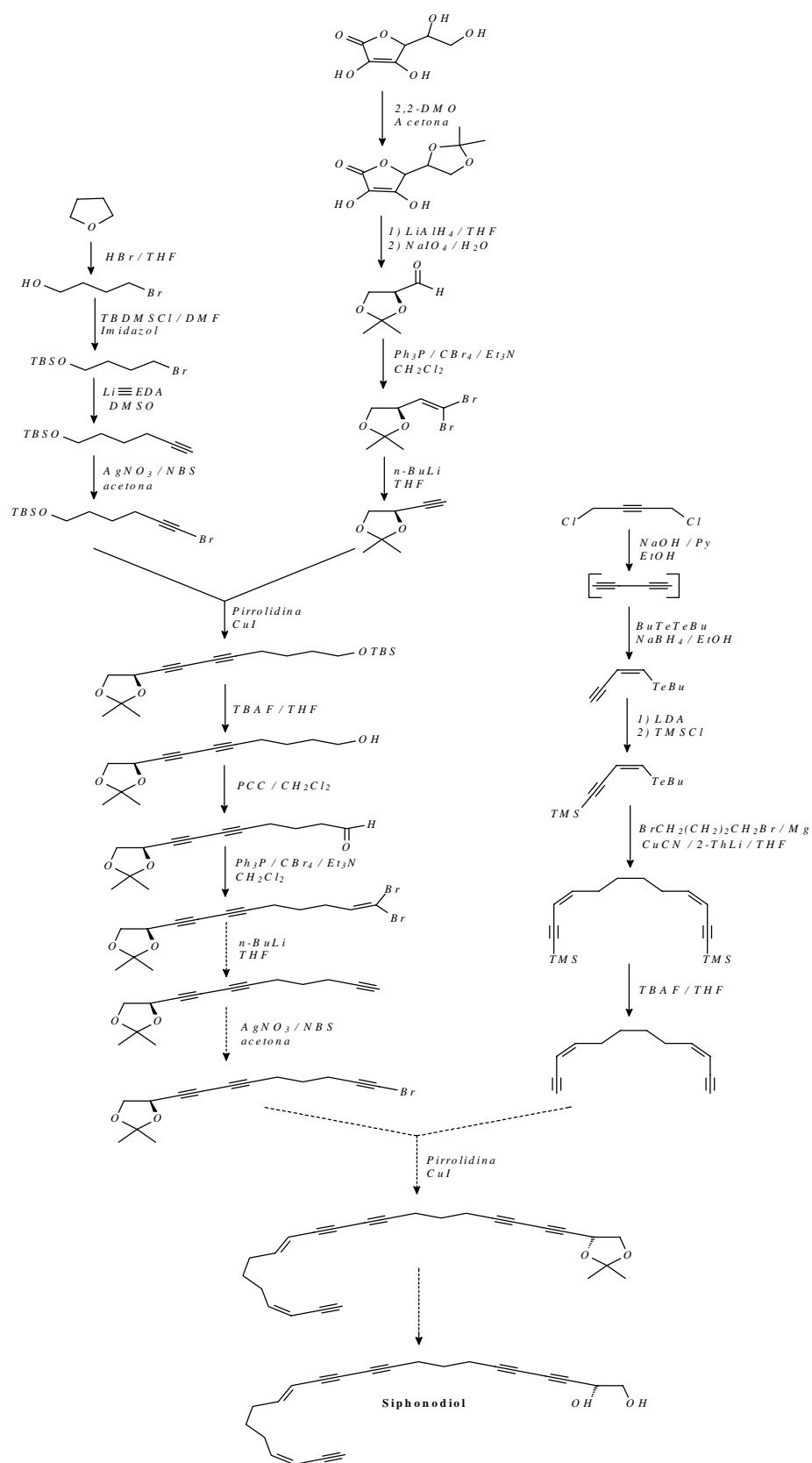
| | |
|--|-----|
| <i>II.3.2- Preparação do Composto 28 – Proteção com TBDMSCl</i> | 85 |
| <i>II.3.3- Preparação do Composto 7</i> | 90 |
| <i>III- Parte Experimental</i> | 103 |
| <i>III.1- Introdução</i> | 103 |
| <i>III.2- Preparação do Intermediário 2</i> | 105 |
| <i>III.2.1- Preparação do 2-butino-1,4-diol (10)</i> | 105 |
| <i>III.2.2- Preparação do 1,4-dicloro-2-butino (11)</i> | 105 |
| <i>III.2.3- Preparação do (Z)-1-butiltelanil-1-buten-3-ino (13)</i> | 107 |
| <i>III.2.4- Preparação do (Z)-4-butiltelanil-3-buten-1-inil-(trimetil)-silano (4)</i> | 108 |
| <i>III.2.5- Preparação do (3Z,9Z)-3,9-dodecadien-1,11-diinil-1,12-di-(trimetil)-silano (16)</i> | 109 |
| <i>III.2.6- Preparação do (3Z,9Z)-3,9-dodecadien-1,11-diino (20)</i> | 110 |
| <i>III.3- Preparação do Intermediário 3</i> | 111 |
| <i>III.3.1- Preparação do 4-bromo-1-butanol (27 A)</i> | 111 |
| <i>III.3.2- Preparação do 4-bromo-1-oxo-(terc-butil-dimetilsilil)-butano (28 A)</i> | 112 |
| <i>III.3.3- Preparação do 5-hexinil-1-oxo-(terc-butil-dimetil)-silano (29)</i> | 112 |
| <i>III.3.4- Preparação do 6-bromo-5-hexin-1-oxo-(terc-butil-dimetil)-silano (6)</i> | 113 |
| <i>III.3.5- Preparação do 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxilano-4-il)-3,4-diidróxi-2,5-diidro-2-furanona (34)</i> | 114 |
| <i>III.3.6- Preparação do (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano-4-carbaldeído (8)</i> | 115 |

| | |
|--|-----|
| <i>III.3.7- Preparação do (4R)-4-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (35)</i> | 116 |
| <i>III.3.8- Preparação do (4R)-4-(1-etinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (7)</i> | 116 |
| <i>III.3.9- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il]-5,7-octadiin-1-oxo-(terc-butil-dimetil)-silano (36)</i> | 117 |
| <i>III.3.10- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il]-5,7-octadiin-1-ol (37)</i> | 118 |
| <i>III.3.11- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il]-5,7-octadiinal (38)</i> | 119 |
| <i>III.3.12- Preparação do (4R)-4-(9,9-dibromo-8-nonen-1,3-diinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (39)</i> | 120 |
| <i>III.3.13- Preparação do (4R)-2,2-dimetil-4-(1,3,8-nonatriinil)-1,3-dioxilano (40)</i> | 121 |
| <i>III.4- Preparação de Alguns Reagentes Comerciais</i> | 122 |
| <i>III.4.1- Preparação da 1,1,1-triacetóxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (periodinana de Dess-Martin) (41)</i> | 122 |
| <i>III.4.2- Preparação do complexo de lítio-acetileno-etilenodiamina (30)</i> | 123 |
| <i>III.4.3- Preparação do 2,2-dimetoxipropano (42)</i> | 124 |
| <i>IV- Conclusão</i> | 125 |
| V- Bibliografia | 126 |
| VI- Espectros Seleccionados | 135 |
| VII- Curriculum Vitae | 163 |

Resumo

O objetivo do presente projeto é a síntese do total *Siphonodiol*, utilizando algumas das reações já estudadas sistematicamente no laboratório.

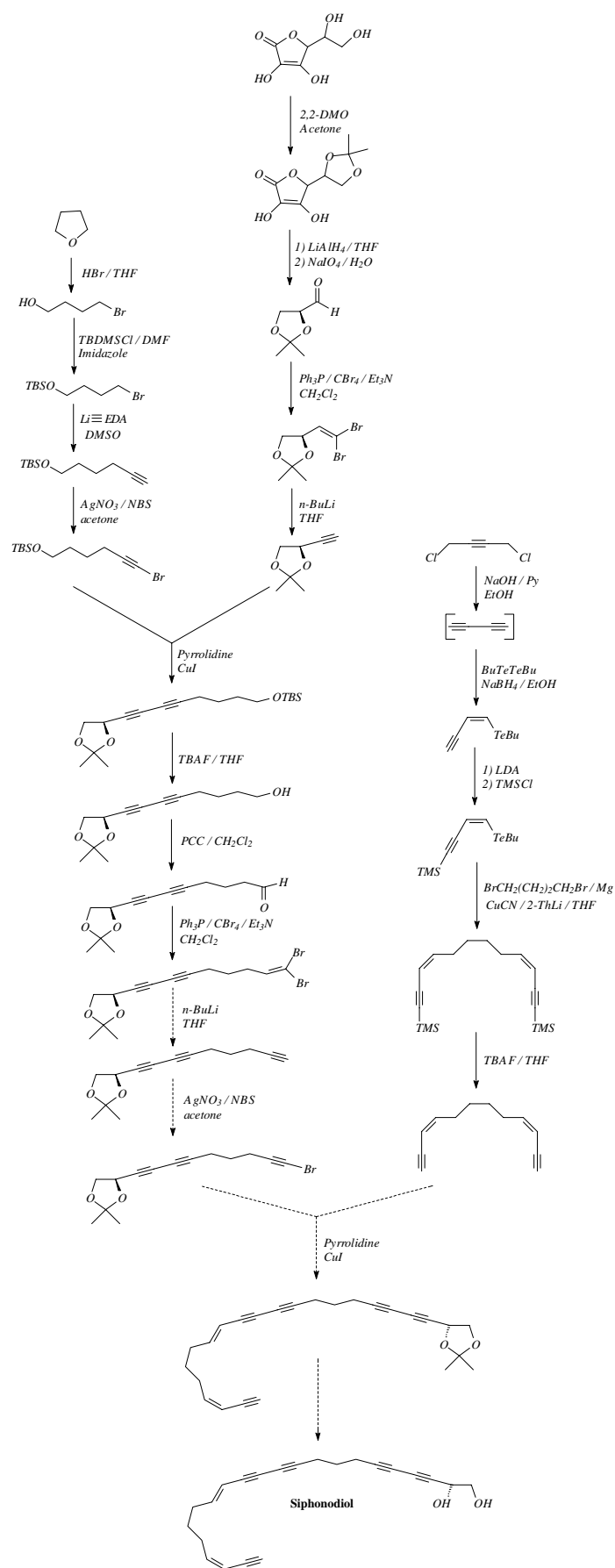
Trata-se de um produto natural do grupo dos poliacetilenos que apresenta uma potente atividade fungicida. A síntese enantiosseletiva da porção diol pode ser efetuada em três etapas a partir do ácido ascórbico, por uma seqüência de reações de redução e oxidação já descritas na literatura. Os demais fragmentos a serem preparados consistem em reações de abertura de éteres cíclicos em meio ácido, reações de proteção e desproteção com reagentes de silício, reações de transmetalacões e acoplamentos de teluretos vinílicos e, como etapa chave para a obtenção do *Siphonodiol*, reações de acoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz. A estratégia sintética para a preparação do *Siphonodiol* é apresentada abaixo.



Abstract

The main objective of this project consists in the total synthesis of Siphonodiol using reactions already systematically studied in our group.

Siphonodiol is a natural product of the group of polyacetylenes which exhibits a potent antifungal activity. The enantioselective synthesis of the diol fragment was effected in three steps from ascorbic acid by means of a sequence of reduction-oxidation reactions already described in the literature. The others fragments were synthesized by cyclic ether ring opening reaction in acid media, protection/deprotecting reactions with silicon reagents, transmetalation reactions and coupling reactions with vinylic tellurides and, the key step to obtain the Siphonodiol, the Cadiot-Chodkiewicz coupling reaction. The synthetic strategy to the synthesis of Siphonodiol is presents bellow.



I- REVISÃO DA LITERATURA

I.1- Introdução

O objetivo da química orgânica tem sido a exploração da natureza dos materiais que compõem nosso ambiente físico, de longe grande parte dos materiais que nos cercam são de natureza orgânica.

A característica mais importante dos compostos orgânicos é que eles contêm carbono e como consequência disso a definição para a química orgânica seja a química de compostos contendo carbono. Compostos tais como carbonatos, dióxido de carbono e cianetos metálicos, entretanto, são excluídos desta categoria e considerados como inorgânicos. Uma definição mais refinada seria considerar a química orgânica como a química de compostos contendo uma ligação carbono-carbono.

No início do século XIX, quando a química estava apenas começando, os materiais orgânicos eram entendidos como substâncias criadas por organismos vivos: madeira, roupas, alimentos, medicamentos e o “intrigante material” de que era feito nosso corpo. Nesta época também, acreditava-se que os materiais orgânicos eram possuidores de uma misteriosa “força vital” (Teoria da Força Vital). Pelo meio do século XIX, entretanto, a teoria da “força vital” foi desacreditada em consequência da capacidade dos químicos da época em preparar compostos orgânicos, originalmente obtidos de organismos vivos, de fontes minerais.

Os homens naquela época acreditavam que as substâncias as quais eram constituídas de textura vegetal diferiam das substâncias

minerais e estas não poderiam ser reproduzidas ou sintetizadas em laboratório.

“Nada exceto a textura dos vegetais vivos, nada exceto seus órgãos vegetais, poderiam formar o extrato de matéria deles, e nenhum instrumento inventado pela ciência poderia imitar a composição as quais são encontradas no maquinário orgânico das plantas.” Os homens jamais poderiam imitar o poder desta “força vital”. Esta foi uma das crenças místicas que mantinham o homem na ignorância.

Esta teoria foi desacreditada quando Woehler demonstrou a conversão do cianato de amônia à uréia, substância isolada de fonte animal, e esta observação foi uma demonstração clara de que a teoria da “força vital” estava incorreta.

Para Woehler, entretanto, a importância deste experimento foi mostrar que duas substâncias com mesma fórmula molecular podem ser fisicamente diferentes. Esta observação trouxe a idéia de que a característica de cada composto orgânico não está na sua composição, mas na maneira pela qual os átomos são combinados, sua estrutura.

Na verdade a teoria da “força vital” não morreu em 1828 com o experimento de Woehler, o próprio Woehler acreditava que o produto obtido do cianato de amônio por aquecimento poderia conter “força vital” residual. Esta teoria, assim como a teoria do vitalismo e muitas outras, desapareceram lentamente muito mais em consequência do peso das evidências acumuladas durante o tempo, do que em consequência de algum experimento ou observação brilhante.

A partir da síntese de Woehler, os químicos começaram a tentar encontrar compostos de carbono que pudessem ser utilizados nos vários campos da atividade humana. No campo da medicina, a primeira vitória foi obtida pelo jovem pesquisador alemão Felix

Hoffman, que conseguiu, em 1899, o ácido acetil salicílico, a conhecida aspirina. Até então, esse produto era extraído da casca de certas árvores. Depois se sucederam as vitaminas, os hormônios, as sulfonamidas e os antibióticos.

A síntese de compostos orgânicos envolve a conversão de substâncias de estrutura conhecidas em outro composto tendo a estrutura molecular desejada. Através da síntese o químico pode criar moléculas especificamente desenhadas para testar alguma hipótese teórica ou ser testado na medicina ou, ainda, de valor comercial. Tais compostos sintéticos são normalmente substâncias novas, não tendo sido isoladas antes de qualquer fonte. Por outro lado, longa tem sido a prática da síntese de substâncias de origem natural uma vez que hoje suas estruturas podem ser facilmente determinadas.

Os eventos importantes da história da química orgânica não podem ser completamente avaliados, a menos que antes se conheça um pouco da sua história¹, de modo a poder-se entender porque certas descobertas foram importantes.

Embora os processos químicos tradicionais tais como a fabricação de sabões, o uso de corantes, a fermentação e refinação de açúcar fossem conhecidos e usados em larga escala há muitos séculos, poucos compostos orgânicos em estado puro eram conhecidos no começo do século XIX. A obtenção de álcool etílico razoavelmente puro era conhecida no século XI, e a produção de éter sulfúrico a partir de álcool e ácido sulfúrico foi descoberta no século XVI. Os ácidos carboxílicos conhecidos há mais tempo são o ácido fórmico, obtido da destilação de formigas a seco, e o ácido acético, da destilação de vinagre. O ácido benzóico era sublimado a partir de uma goma

¹ Jaffe, B. “*Crucibles: The Story of Chemistry*”, Editora DOVER 4ª Edição 1998.

natural, e o ácido succínico produzido da sublimação do âmbar. A maior parte da literatura da química orgânica a 200 anos atrás era descritiva, com ênfase em fontes vegetais ou animais e no valor medicinal das várias preparações.

A descoberta de compostos orgânicos puros através da manipulação química ou física de substâncias naturais foi um processo lento e penoso. Scheele foi um dos pioneiros geniais neste campo. Ele isolou muitos ácidos carboxílicos diretamente de suas fontes naturais por formação do sal, seguida de acidulação com ácido sulfúrico. Isolou, também, muitos ácidos por degradação de produtos naturais, principalmente por oxidação. O metano (chamado, então, gás dos pântanos) e o etileno já eram conhecidos em 1800. Joseph Louis Proust, que formulou a lei das proporções definidas, abriu o campo da química de carboidratos, quando isolou e identificou a glicose, a frutose, a sacarose e o manitol.

A morfina, em estado cristalino, foi isolada em 1805, mas os alcalóides só foram reconhecidos como um grupo de substâncias por volta de 1820, quando se isolou a estricnina, a brucina e a quinina. Durante os quinze anos que se seguiram, mais 25 outros alcalóides foram isolados. Chevreul foi o químico orgânico pioneiro no isolamento de substâncias relativamente puras a partir de gorduras. Ele descobriu que o processo de produção de sabão fornecia glicerol e um material identificado como um sal de ácido graxo. Até então, pensava-se que o material saponáceo era simplesmente o ácido graxo.

Como muitas vezes acontece, esta descoberta de interesse meramente acadêmico adquiriu rapidamente muita importância industrial. A fabricação de velas e o seu uso eram um problema porque as velas queimavam com uma chama fumarenta e de odor

desagradável. Além disto, com o calor da chama elas amoleciam e se desfaziam. Somente após as descobertas de Chevreul a indústria pôde desenvolver as reações necessárias para contornar o problema, passando a usar o ácido esteárico que funde a temperaturas mais altas como matéria-prima.

Foi Chevreul que introduziu o uso de pontos de fusão como critério de pureza e reconheceu que um composto só é puro quando, após muitas cristalizações, o ponto de fusão não mais se altera.

Foi mais ou menos nesta época que Berzelius introduziu o conceito de isomeria, para distinguir compostos de mesma composição elementar. Berzelius aplicava o termo polimeria àqueles compostos contendo elementos nas mesmas proporções, mas nos quais os pesos moleculares eram múltiplos entre si.

Embora tivesse sido Lavoisier o primeiro a realizar análises quantitativas de compostos orgânicos, e seus processos fossem seguidos pela grande maioria dos químicos de seu tempo, foi Liebig quem desenvolveu um método de precisão satisfatória. Seu processo, com ligeiras modificações é usado ainda hoje. Após muitas tentativas infrutíferas de determinar na mesma aparelhagem o conteúdo de carbono, hidrogênio e nitrogênio, Liebig chegou à conclusão de que as determinações de nitrogênio deveriam ser feitas por outro processo. A determinação quantitativa de nitrogênio foi desenvolvida por Dumas.

O rápido aumento do conhecimento da química orgânica experimental levou à síntese de compostos puros em quantidade crescente. A síntese de Wöhler serviu de estímulo à pesquisa em química orgânica, mostrando que não havia uma separação total entre esta e a química mineral. A etapa que acelerou, entretanto, a pesquisa sistemática na química orgânica, foi o desenvolvimento da idéia de

radicais como os equivalentes orgânicos dos átomos. A pesquisa mais importante neste assunto foi a de Liebig e Wöhler no radical benzoíla, que encorajou outros químicos à descoberta de novos radicais pela transformação sistemática de substâncias orgânicas. Este esforço de síntese de compostos aliados ao isolamento de novas substâncias orgânicas de fontes naturais levou a um período de completa confusão. Como os pesos atômicos não podiam ser determinados com precisão e as diferenças entre pesos atômicos e equivalentes químicos não eram bem compreendidas, o tamanho das moléculas permanecia um mistério.

O trabalho de Hofmann com aminas, Williamson com éteres e Wurtz com hidrocarbonetos resultou no isolamento de novos compostos orgânicos, levando ao estabelecimento do conceito de valência. Hofmann foi capaz de preparar e isolar aminas alifáticas primárias, secundárias e terciárias a partir de iodetos de alquila e amoníaco. Williamson preparou éteres usando os mesmos iodetos de alquila e alcoolatos, e Wurtz obteve hidrocarbonetos a partir dos halogenetos de alquila e sódio. As formulações escritas por estes três cientistas para descrever os novos compostos eram muito parecidas com nossos modelos moleculares atuais e permitiu a Franklin e Kolbe o desenvolvimento do conceito de valência para cada átomo dos compostos orgânicos. Logo a seguir, Kekulé e Couper reconheceram que o átomo de carbono era tetravalente (1857) e que os átomos de carbono tinham a capacidade de ligar-se uns aos outros (1858). Ainda assim, a química orgânica vivia em um estado de completa confusão porque a interpretação dos resultados experimentais publicados exigia o conhecimento específico dos detalhes de formulação de cada químico e de sua escola.

Embora Kekulé tivesse introduzido o conceito de ligação química, ele não a representava por traços ou linhas. Foi Couper, em 1858, quem o fez pela primeira vez, e foi Hofmann, em 1865, quem primeiro construiu modelos moleculares (usando bastões e bolas de madeira) para representar os compostos orgânicos.

O problema da formulação do benzeno e das estruturas aromáticas era particularmente difícil, e foi Kekulé, em 1865, quem propôs a melhor solução, através do uso de estruturas de ligações carbono-carbono alternadamente simples e duplas. O texto abaixo foi extraído de uma Conferência em Memória de Kekulé, feita por R. Japp: De acordo com sua própria versão, a idéia lhe veio durante o sono: *"Eu estava sentado, escrevendo meu livro-texto; porém o trabalho não progredia, pois meus pensamentos estavam em outra parte. Voltei minha cadeira para a lareira e dormitei. Novamente os átomos estavam dançando em minha frente. Desta vez os grupos menores haviam ficado modestamente no fundo. Meu olho mental, habituado a estas visões, podia agora distinguir estruturas maiores de muitas conformações: cadeias longas, às vezes mais próximas umas das outras, todas girando e torcendo-se como cobras. Mas, de repente, vi que uma das cobras havia abocanhado sua própria cauda e a forma assim obtida dançava zombeteiramente diante de mim. Então, acordei rapidamente e passei o resto da noite trabalhando nas conseqüências desta hipótese"*.

Ladenburg observou que a fórmula de Kekulé para o benzeno predizia a existência de dois isômeros *orto* (existe apenas um), Kekulé propôs então que os átomos na molécula de benzeno deviam estar oscilando em torno de uma posição média. Embora muitos químicos tivessem interpretado esta sugestão como indicando uma alternância

rápida entre ligações duplas e simples, o conceito original era mais complicado.

Uma das descobertas mais importantes da química orgânica foi feita por Pasteur em 1848, durante sua investigação da quiralidade e atividade ótica de sais de ácido tartárico (ácido 2,3-di-hidroxi-succínico), um constituinte das uvas. A forma normal do ácido tartárico era dextrorrotatória, porém tinha sido descoberta uma nova variedade chamada ácido racêmico.

Embora Biot tivesse mostrado que o ácido racêmico e seus sais não desviavam o plano da luz polarizada, Pasteur descobriu que, quando o tartarato de sódio e amônio era cristalizado abaixo de 28°C, cristalizava-se em tetra-hidrato, no qual metade dos cristais tinha as faces hemiédricas orientadas para a direita, e a outra metade, orientadas para a esquerda. Pasteur separou cristais com a ajuda de pinças e lentes, mostrando que um dos tipos correspondia à forma dextrógira já conhecida e que o outro correspondia a um ácido levorrotatório até então desconhecido. A natureza fortuita da descoberta fica evidenciada pelo fato de que cristais assimétricos suficientemente grandes para serem vistos com lentes de aumento e separados com pinças são muito raros, tendo sido encontrados, desde aquela época, apenas uma dezena de casos.

Em 1875, Emil Fischer descobriu o reagente fenil-hidrazina e usou-o na química de carboidratos. Após muito trabalho, em 1891, Fischer pôde demonstrar a configuração da glicose e alguns outros açúcares.

Além de seu importante trabalho na química dos açúcares, Emil Fischer investigou a química de purinas e proteínas. Na área de

proteínas, Fischer investigou a ligação dos aminoácidos e concentrou-se na preparação de peptídeos.

No início do século XX a química era dominada pelos alemães, e esta situação perdurou até o fim da I Guerra Mundial. Durante a guerra, muitos países ficaram privados do fornecimento de corantes, drogas, solventes e muitos outros produtos químicos. Foi então que estes países começaram a encorajar suas próprias indústrias químicas a desenvolver-se, adotando técnicas protecionistas. Assim, a liderança passou para a Suíça, Inglaterra e, finalmente, para os Estados Unidos. A fonte principal de compostos orgânicos era inicialmente o carvão, sendo a química dos compostos aromáticos a área mais desenvolvida. Com o advento dos motores à combustão, o petróleo começou a ganhar importância como fonte de produtos químicos e, associado ao gás natural e aos produtos de fermentação, permitiu o desenvolvimento da química dos compostos alifáticos. Começaram a ter grande interesse, então, os estudos sobre o mecanismo das reações químicas, primeiramente realizados por Lapworth e desenvolvidos por Ingold.

Robert Robinson e Christopher Ingold desenvolveram a idéia da importância da teoria eletrônica na compreensão dos fenômenos de mecanismos de reação, e Linus Pauling² contribuiu fortemente para estabelecer a mecânica quântica como ferramenta usual do químico orgânico.

O químico inglês de carboidratos, Haworth, introduziu o termo conformação e D. H. R. Barton contribuiu para o conhecimento da química estrutural com suas análises e previsões de propriedades químicas e reações, com base em conformações.

² Linus Pauling foi ganhador do prêmio Nobel de Química por duas vezes

Com o desenvolvimento dos instrumentos e técnicas de microquímica, pôde-se fazer sínteses em muitas etapas, desde a síntese total da equilenina por Bachman, Cole e Wilds, em 1940, à síntese total da enzima ativa RNase, em 1969, por R. B. Merrifield.

No campo da química é impossível de não comentar a figura dos magos, dos feiticeiros, dos senhores das coisas ocultas. Estamos falando sobre os ALQUIMISTAS. Esta "arte divina" floresceu em Alexandria por cerca de três séculos. Ela cessou por ordem de um imperador chamado Dioclesiano no ano de 292 D.C., que mandou queimar todos os escritos sobre este tema. Ressurgiu no Oriente e quando veio à Europa, muito havia se perdido. Os árabes proporcionaram avançados estudos práticos neste tema. Talvez o maior dos alquimistas árabes tenha sido Abu Musa Jabir ibn Hayyan al Suffi, conhecido por Geber (VIII D.C.). É do Oriente que veio um livro tomado por base pelos ocidentais, escrito por Rhazes chamado de "O Livro dos Segredos".

Na Idade Média, os alquimistas procuravam resolver o velho sonho de encontrar a pedra filosofal, substância que se supunha ter o poder transformar qualquer metal em ouro puro. Procurava-se também um elixir capaz de curar todas as doenças. Foi nesta procura que estes artistas descobriram muitos medicamentos, propriedades de muitos metais, ácidos, bases sais e óxidos. Conheciam o alumínio, antimônio, arsênio, bismuto, coró, cádmio, cálcio, carbono, chumbo, cobalto, cobre, enxofre, estanho, ferro, hidrogênio, manganês entre outros. Especial fascinação os alquimistas tinham pelo mercúrio, que acreditavam ser através deste metal líquido, um meio à pedra filosofal, e o ouro, a obsessão principal. Neste período é que se inventaram os frascos, os utensílios usados nos laboratórios de química até hoje. O frasco de destilação (*lopas*) está coroado por uma garrafa provida de

cano (*ambix*) formando o que mais tarde os árabes chamaram de alambique. O “kerotakis” era um braseiro para carvão vegetal que aquecia uma chapa metálica usada para sublimação. Diz-se que muitos desses aparelhos foram inventados por Maria, a judia a quem foi atribuída a invenção do banho de vapor, ainda conhecido entre nós como banho-maria.

Robert Boyle pode ser considerado o fundador da ciência química estudando-a como única finalidade e não para transformar metais ordinários em ouro ou para encontrar o elixir da vida eterna. Introduziu o método experimental em bases rigorosas para comprovação exata das teorias e fatos. Foi ele quem deu derrocada às doutrinas gregas dos quatro elementos e dos alquimistas da idade anterior. No fim do século XVIII foram descobertas novas substâncias, principalmente por Karl Wilhelm Scheele (Suécia). São atribuídas a ele as descobertas: do cloro, ácido clorídrico, ácido arsênico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico. Outro químico importante é Joseph Priestley ele preparou em estado puro, com instrumentos que inventou e aperfeiçoou, o oxigênio, óxido nítrico, gás clorídrico, dióxido de enxofre, tetrafluoreto de silício, amônia e óxido nitroso. Seu maior papel foi na descoberta do oxigênio que derrubou a teoria do flogístico³ (mas ele mesmo era simpático ao flogístico). Outro de importância enorme chamava-se Antoine-Laurent Lavoisier. Este homem acabou com Stahl e o seu flogístico, em 1789 no seu “Tratado Elementar de Química”, em que fala das suas experiências com calcinação de metais e outros elementos. Ele observou que o aumento da massa não é por perda do princípio inflamável, mas sim pela

³ Do grego. *phlogistós*, 'inflamado' (subentende-se fluido). Diz-se do fluido imaginado pelos químicos do séc. XVIII para explicar a combustão.

absorção de uma certa quantidade de ar (mais precisamente de oxigênio). Sempre havia uma redução do volume gasoso, que ele sabiamente soube perceber através dos métodos rígidos de medição da massa. Foi ele quem nos forneceu a noção precisa de elemento e substância pura, a lei da conservação da matéria (*Na natureza nada se perde, nada se cria. Tudo se transforma.*), a generalização da idéia de ácido, óxido e sal e a nomenclatura química. Os trabalhos de análise quantitativa ajudaram Proust a estabelecer a lei das proporções fixas, e foi através destas leis e observações que Dalton estabeleceu a sua teoria atômica em 1808. Os pesos atômicos de quase todos os elementos foram calculados por Berzelius. Avogadro (lembre de $6,02 \times 10^{23}$) diz que todos os gases têm um número igual de moléculas se observado um mesmo volume. Ele também estabeleceu a diferença entre molécula e átomo.

Como podemos ver, foram tantos os nomes que contribuíram para que a química orgânica atingisse a maturidade como ciência que seria difícil, ou quase impossível, deixar de citar o mérito que estes cientistas tiveram e têm até hoje.

Algumas descobertas científicas tiveram um impacto mais direto no comportamento da sociedade. Como exemplo podemos citar Carl Djerassi⁴ criador da pílula anticoncepcional, sua invenção teve enorme impacto social, ao liberar milhões de mulheres do fardo da gravidez indesejada. Isso incentivou o desenvolvimento de uma nova classe de mulheres profissionais nas sociedades modernas, e foi uma das prováveis causas da “revolução sexual” dos anos 70, ao permitir o sexo fora do casamento sem medo de gravidez. As pesquisas para o

⁴ Carl Djerassi é atualmente professor titular da cadeira de éticas biomédicas na Stanford University, na Califórnia, Estados Unidos. Como ele próprio diz, é hoje um novelista que quer ser um dramaturgo e que faz um pouco de ciência nas horas vagas.

desenvolvimento da pílula foram financiadas pela feminista e ativista social Margaret Sanger (que inventou o termo “controle da natalidade”) e Katharine McCormick, uma rica herdeira industrial, que levou dentro de uma década à comercialização do primeiro anticoncepcional oral. Chamava-se *Enovid* e foi colocado no mercado em 1961, pela Searle.

De lá para cá, muitos outros nomes tornaram-se destaque no cenário científico mundial. Nomes como Grignard, Wittig, Horner-Emons e tantos outros tiveram seus nomes eternizados por terem introduzido metodologias que se tornaram ferramentas indispensáveis para qualquer químico orgânico sintético.

Não poderíamos deixar de citar nomes como o de R. B. Woodward cujas contribuições incluem a conquista de algumas das mais fascinantes arquiteturas moleculares da nossa época. As estruturas mostradas na figura 1 abaixo estão entre as suas mais espetaculares façanhas.

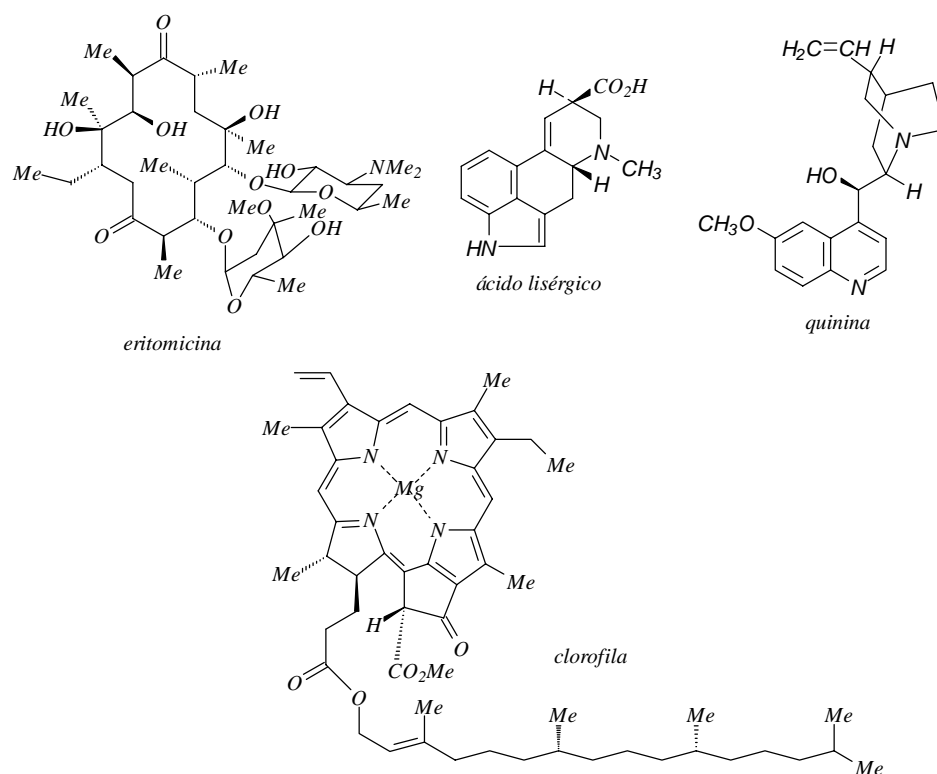


Figura 1: Algumas das estruturas de origem natural sintetizadas por Woodward.

E. J. Corey⁵ que teve como principal contribuição dois elementos distintos, a análise retrossintética e o desenvolvimento de novos métodos sintéticos. Foi a síntese do Longifoleno feita por Corey⁶ que marcou a introdução oficial dos princípios da análise retrossintética. Os estudantes de hoje podem entender a lógica da síntese química aprendendo como analisar moléculas complexas e propor estratégias sintéticas plausíveis para a sua construção. Como novos métodos sintéticos são frequentemente incorporados, os exercícios de síntese totais vem a ser uma oportunidade para a invenção e descoberta de novas ferramentas sintéticas.

⁵ E. J. Corey foi ganhador do prêmio Nobel de Química do ano de 1990 por ter introduzido o conceito de Retrossíntese e por sua contribuição à química sintética.

Nos dias de hoje, são muitos os nomes que contribuem para o avanço da síntese orgânica como ciência e, se nos lembrarmos de que provavelmente mais de 90% dos químicos orgânicos que existiram em todos os tempos estão vivos e trabalhando, pode-se ganhar perspectiva na história da química orgânica e ver que estamos apenas começando.

Desta maneira, não é difícil imaginar que estamos, atualmente, caminhando para que o ambiente marinho venha ser, talvez, a maior fonte de novas descobertas do século XX, tanto em relação a sua diversidade quanto como fonte de novas substâncias biologicamente ativas. A seguir discorreremos brevemente sobre os produtos naturais de origem marinha.

I.2- Produtos Naturais de Origem Marinha

A química de produtos de origem microbiológica, isolamento e síntese, tem tido uma enorme influência no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, e também na elaboração de novas drogas com finalidades terapêuticas.

Desde a descoberta da penicilina em 1929, diversos estudos envolvendo bactérias e fungos têm demonstrado que estes microorganismos são fontes de substâncias bioativas de estruturas únicas. Desde então, estima-se que entre 30.000 e 50.000 produtos naturais tenham sido isolados a partir de microorganismos, e destes, mais de 10.000 revelaram serem biologicamente ativos, sendo que 8.000 apresentaram atividade antitumoral ou antibiótica⁷.

⁶ Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1251 (1961).

⁷ Berdy, J. "*Bioactive Metabolites from Microorganisms - Progress in Microbiology*", Bushell, M. E.; Grafe, U.; Eds., Elsevier: Amsterdam, 27, 3 (1989).

Não é surpresa, portanto, que a indústria farmacêutica aplique 9 bilhões de dólares/ano na exploração de produtos de fermentação de bactérias⁸. A importância destes compostos em medicina tem servido para impulsionar diversos programas em química, visando sintetizar e compreender o princípio de sua atividade biológica.

A maioria dos metabólitos de origem bacteriana já isolados tem origem de um mesmo grupo: bactérias Gran-positivas do solo e da ordem *Actinomycetos*. É sabido que 90% dessas culturas produzem metabólitos já conhecidos e, portanto, desinteressantes no combate a microorganismos patogênicos. Além disso, observa-se cada vez mais o desenvolvimento de resistência destes microorganismos aos medicamentos atuais.

Como por exemplo, podemos citar o caso da *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose, que até bem pouco tempo não existiam antibióticos disponíveis para o seu controle. Por esta razão é necessária uma constante procura por novas drogas e novas fontes de produtos naturais com atividade biológica.

A alternativa para a busca destes compostos foi o ambiente marinho, uma vez que os oceanos cobrem 70% da superfície da terra e são responsáveis por mais de 90% de seu volume. Microbiologicamente, os oceanos apresentam uma complexidade e diversidade de formas de vida singulares. Microorganismos marinhos possuem capacidades metabólicas e fisiológicas que permitem sua sobrevivência em condições extremas, tornando estes organismos capazes de produzir metabólitos com características únicas, que não são observadas em compostos oriundos de microorganismos de origem terrestre.

⁸ Fenical, W. *Chem. Rev.* 93, 1673 (1993).

Os primeiros estudos na área de metabólitos de origem marinha foram feitos por Claude Zobell no final da década de 40 e nos anos 50⁹. A partir destes estudos foi reconhecida a importância de organismos marinhos na produção de agentes antibióticos¹⁰.

As primeiras pesquisas neste campo foram dedicadas a metabólitos produzidos por bactérias encontradas na água do mar. De acordo com a literatura, o primeiro metabólito marinho caracterizado a partir de bactérias foi descrito em 1966 por Burkholder et al¹¹, através da fermentação, utilizando uma bactéria do gênero *Thalassia sp.* A substância isolada foi identificada por cristalografia de raios-X apresentando mais de 70% de seu peso molecular constituído por bromo (Figura 2).

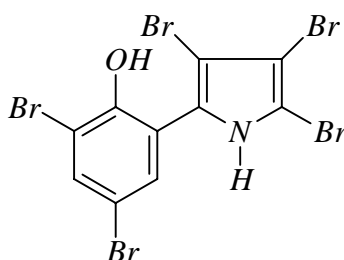


Figura 2 - Pentabromopseudolina

No início dos anos 70, uma nova frente de pesquisa em produtos de origem marinha começou a ser desenvolvida. Pesquisadores do Instituto de Química Microbiológica de Tóquio iniciaram um trabalho pioneiro de isolamento e cultura de bactérias encontradas em sedimentos marinhos. Assim como o solo terrestre, os sedimentos marinhos são ricos em nutrientes e possuem uma composição orgânica bastante variável, de acordo com sua localização. Estas características

⁹ Rosenfeld, W. D.; Zobell, C. J. *J. Bacteriol.*, 54, 393 (1947).

¹⁰ Grein, A.; Meyers, S. P. *J. Bacteriol.*, 76, 457 (1958).

¹¹ Burkholder, P. R.; Pfister, R. M.; Leitz, F. P. *Appl. Microbiol.*, 14, 649 (1966).

permitem o desenvolvimento de uma microflora diferenciada de região para região. Em decorrência dessas pesquisas foram isolados inúmeros metabólitos com atividade biológica^{12,13}, tais como, benzantraquinona (44), istamicinas A (45) e B (46) (Figura 3).

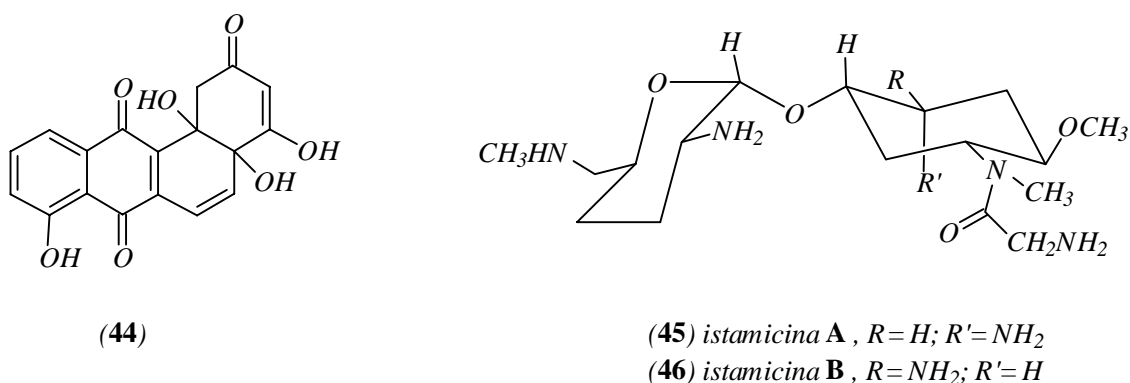


Figura 3: Metabólitos com atividade biológica.

Em 1989, Fenical et al⁸. descreveram o isolamento de uma bactéria obtida a partir de sedimentos marinhos, a 1000 metros de profundidade na costa da Califórnia (USA). Esta bactéria foi classificada como Gran-positiva e não pôde ser identificada pelos métodos taxonômicos convencionais.

Após cultura durante períodos de 5 a 15 dias em meio salino a mesma produziu uma série de seis lactonas macrocíclicas e dois ácidos de cadeia aberta em quantidades variadas (Figura 4). Estes compostos foram posteriormente chamados de Macrolactinas e exibiram interessantes propriedades farmacológicas. A Macrolactina A, por exemplo, inibiu o crescimento dos microorganismos *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* em concentrações de 5 a 20 µg/disco. Esta

¹² Okami, Y. *Microb. Ecol.*, 12, 65 (1986).

¹³ Okami, Y. In *Horizons on Antibiotic Research*, Japan Antibiotic Research Association: p. 213 (1988).

mesma substância demonstrou atividade citotóxica, bloqueando a replicação de células tumorais *in vitro* a concentrações de 3,5 µg/mL, e antiviral sendo um potente inibidor do vírus *Herpes simplex* tipo I e II com valores de IC₅₀ de 5,0 e 8,3 µg/mL respectivamente. A Macrolactina A também protegeu as células T-linfoblásticas humanas contra o ataque do vírus HIV, tendo efeito máximo de proteção em concentrações de 10 µg/mL¹⁴.

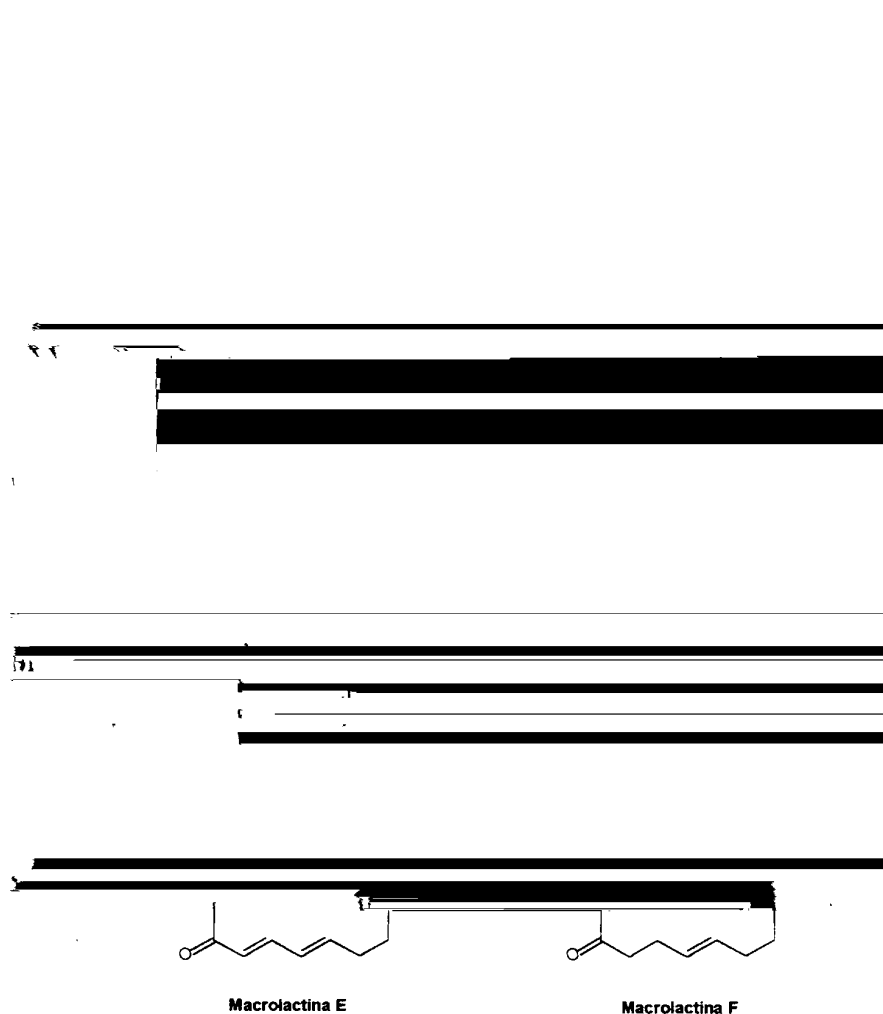


Figura 4 - Macrolactinas

¹⁴ Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 7519 (1989).

Existem na literatura várias abordagens sintéticas para a síntese de macrolactinas, em especial a macrolactina A.

Uma das abordagens descritas é a de Grée et al.¹⁵ que é baseada na utilização de um agente complexante de $\text{Fe}(\text{CO})_3$ para a proteção da estereoquímica do sistema diênico C16-C19. Além disso, a presença do complexo induziria estereosseletivamente a adição de um reagente de Grignard a carbonila adjacente ao sistema diênico. Testes em modelos mostraram uma diastereosseletividade de até 90:10 (Figura 5).

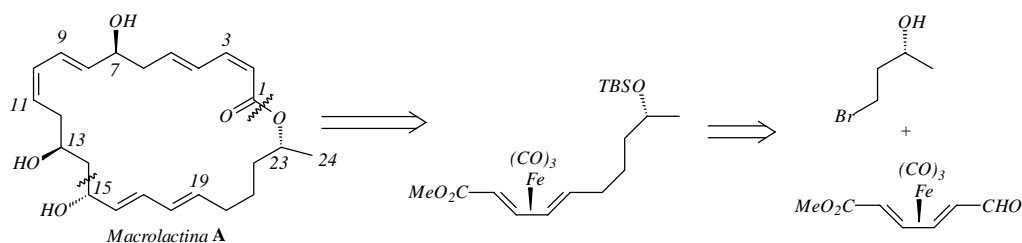


Figura 5 - Abordagem sintética de Grée et al.¹⁵

Novamente, na abordagem de Donaldson et al.¹⁶, utiliza-se a complexação dos sistemas diênicos com complexos tricarbonil-ferro para a proteção da configuração dos mesmos, e também, para o controle da estereoquímica dos carbonos C7 (conseguida através de uma ciclocondensação) e C23 (através de transferência de quiralidade do complexo em uma adição a carbonila) (Figura 6).

¹⁵ Grée, R.; Benvegno, T.; Schio, L.; Floch, L. Y. *Synlett*, 505 (1994).

¹⁶ Donaldson, W. A.; Bell, P. T.; Wang, Z.; Bennett, D. W. *Tetrahedron Lett.*, 35, 5820 (1994).

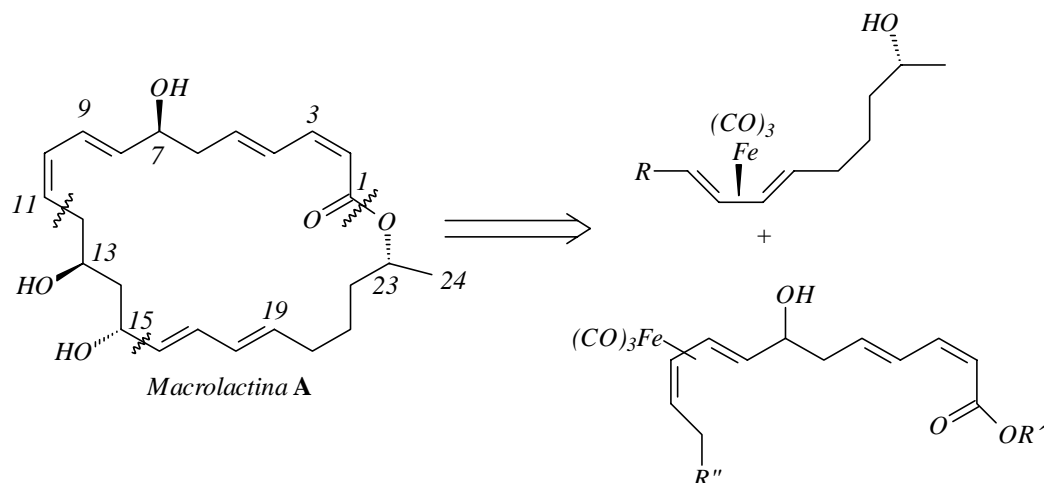


Figura 6 - Abordagem sintética de Donaldson et al.¹⁶

Tanimori et al.¹⁷ fizeram uso da homologação da cadeia através de reações de Horner-Emmons. Esta proposta utiliza, como matéria prima, dois intermediários comerciais que após transformações bem conhecidas em síntese orgânica tais como homologações de cadeia por reação de Horner-Emmons fornecem os 2 fragmentos da macrolactina A (Figura 7).

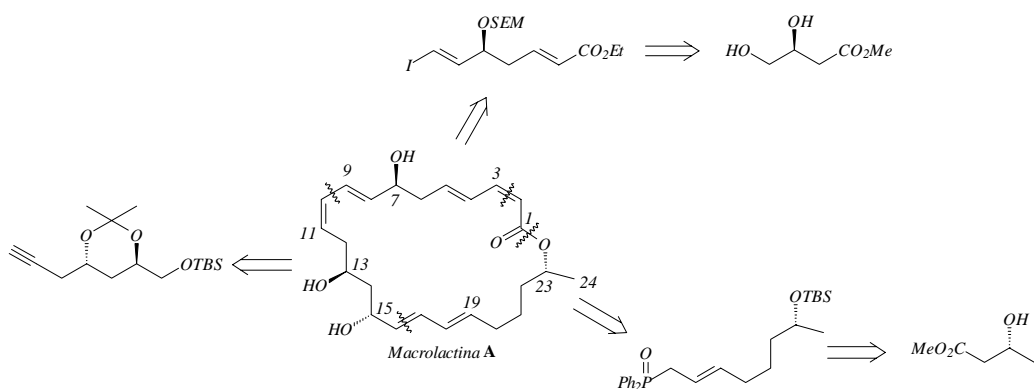


Figura 7 - Abordagem sintética de Tanimori et al.¹⁷

Existem ainda outras abordagens sintéticas para a macrolactina A descritas na literatura, porém, a única utilizando química de telúrio

¹⁷ Tanimori, S.; Morita, Y.; Tsubota, M.; Nakayama, M. *Synth. Commun.*, 26, 559 (1996).

é a descrita pelo grupo do Prof. Dr. J. P. Marino da Universidade de Michigan em conjunto com o grupo do Prof. Dr. J. V. Comasseto da Universidade de São Paulo.¹⁸ A rota sintética proposta para a macrolactina A, por estes dois grupos, emprega um intermediário de telúrio para a construção do fragmento principal da molécula. Esta abordagem é baseada na capacidade dos teluretos vinílicos em gerar cupratos vinílicos de configuração *Z* que reagem com eletrófilos apropriados, neste caso específico um epóxido quiral. Produzindo, através de sua abertura pelo cuprato gerado a partir do telurodieno, um centro quiral definido e um sistema diênico também de configuração definida em uma só etapa. Esta proposta sintética de um produto natural é o primeiro exemplo da utilização de um intermediário contendo telúrio em síntese, diferenciando assim esta abordagem das demais descritas anteriormente (Figura 8).

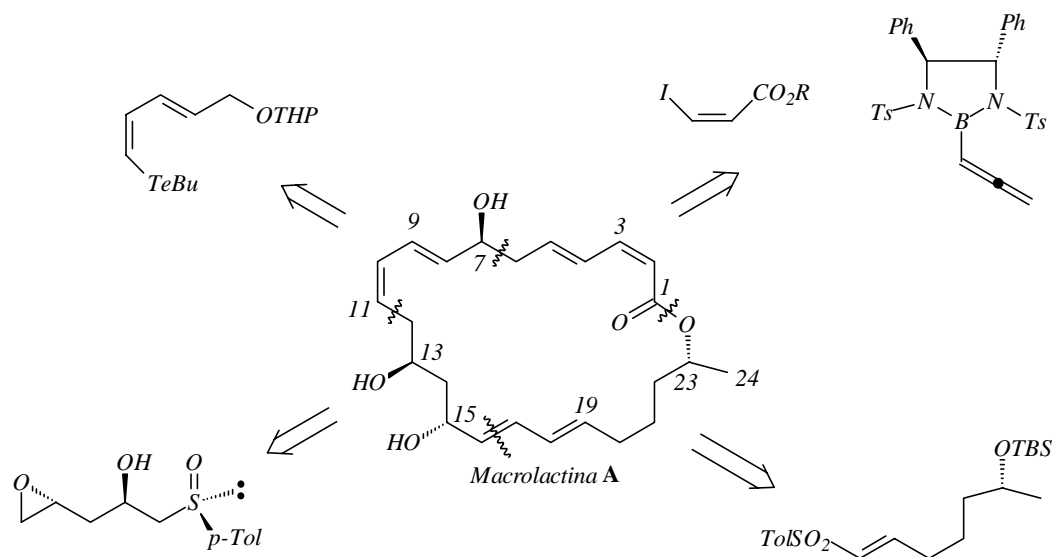


Figura 8 - Abordagem sintética dos grupos do Prof. Dr. J. P. Marino e Prof. Dr. J. V. Comasseto.¹⁸

¹⁸ a) Tucci, F. C. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1994; b) Holub, D. P., PhD Thesis, University of Michigan, 1995; c) McClure, M., PhD Thesis, University of Michigan, 1998; Menezes, P. H., Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1998; Rahmeier, L. H., Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1998.

Um outro exemplo de substância biologicamente ativa de origem marinha é o *Siphonodiol* o qual, é o objetivo sintético deste trabalho.

I.2.1- Isolamento e Identificação do *Siphonodiol*

Tada e Yasuda¹⁹ relataram em 1984 a descoberta de um metabólito marinho bioativo isolado da esponja marinha *Siphonochalina truncata*, o qual denominaram *Siphonodiol* (1). Este metabólito apresentou leve atividade contra o *Trichophyton asteroides* (MIC 25,0 µg/ mL) e média

atividade contra *Staphylococcus aureus* (MIC 12,5 µg/ mL) e *Streptococcus pyogenes* C-203 (MIC 6,2 µg/ mL). Os autores muito embora tenham determinado sua estrutura, não fazem menção a sua estereoquímica absoluta.

Já em 1987, Sugano et al²⁰ também relatam o isolamento deste mesmo metabólito juntamente com dois outros compostos de estruturas semelhantes denominados como di-hidrosiphonodiol (1A) e tetra-hidrosiphonodiol (1B). Nesse artigo os autores descrevem seus estudos para a determinação da configuração absoluta do *Siphonodiol* (1) e seus correspondentes 1A e 1B. Ficou, então determinado, que o centro estereogênico no *Siphonodiol* (1) possui configuração *R* (Figura 9)

¹⁹ Tada, H.; Yasuda, F. *Chem. Lett.*, 779 (1984).

²⁰ Sugano, M.; Fusetani, N.; Matsumaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, 28, 4311 (1987).

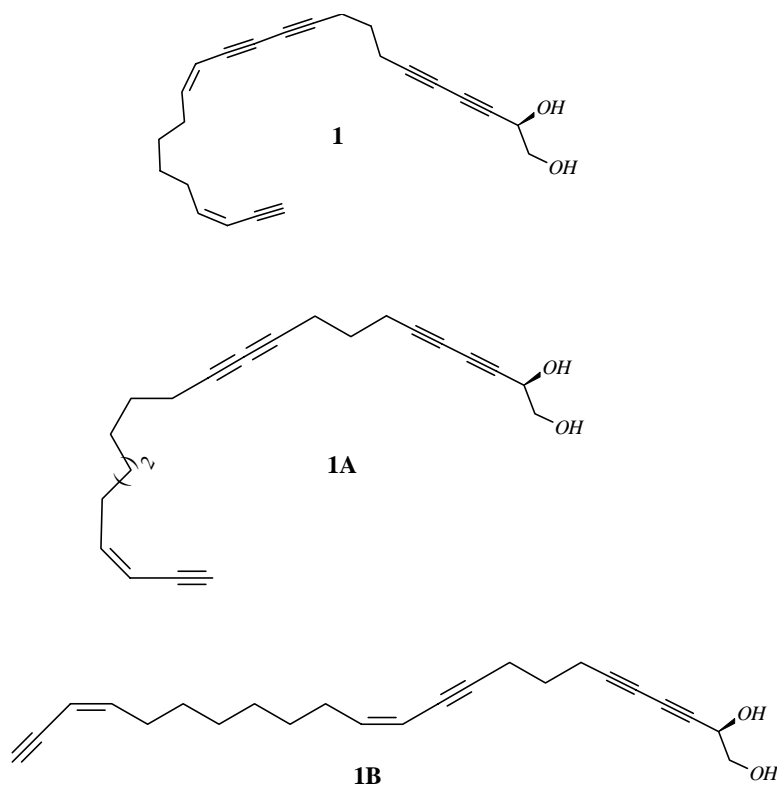


Figura 9: Siphonodiol (1); Di-hidrosiphonodiol (1A) e Tetra-hidrosiphonodiol (1B).

Tendo em vista que a habilidade do químico orgânico em estabelecer uma rota sintética eficiente está relacionada com o conhecimento das ferramentas sintéticas disponíveis, discorreremos brevemente sobre algumas das metodologias que fizeram parte deste trabalho.

I.3- Metodologias em Síntese

I.3.1- Reagentes de Organo-Cobre

Dentre todos os reagentes organometálicos de metais de transição, os derivados de cobre tem sido os mais utilizados pelos químicos orgânicos sintéticos²¹.

Os complexos orgânicos de cobre, capazes de transferir ligantes, são responsáveis por inúmeras transformações sintéticas que culminam na formação de uma nova ligação carbono-carbono. Entre essas transformações podemos citar reações de substituição em centros primários, secundários, terciários, vinílicos, arílicos, acetilênicos e epóxidos; adições conjugadas a aceptores de Michael; substituição tipo S_N2 em sistemas alílicos e propargílicos. Estes reagentes denominados de cupratos são os que apresentam maior aplicação sintética, e vem sendo estudados desde a primeira publicação por Gilman et al²² sobre a preparação de Me₂CuLi. Estes cupratos são complexos com ligantes nucleofílicos transferíveis, capazes de formar ligações carbono-carbono, como já foi citado acima, de maneira seletiva, seja régio, estéreo ou quimiosseletivamente.

O termo cuprato de ordem superior foi introduzido para diferenciar uma nova espécie de cupratos²³, diferentes dos de Gilman

²¹ a) Collman, J. P.; Hegedus, L. S., "Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry", 1980, University Science Books, Mill Valley, CA.; b) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S., *Org. React.*, 41, 135 (1992); c) Posner, G. H., *Org. React.*, 22, 253 (1975); d) Posner, G. H., *Org. React.*, 19, 1 (1972).

²² Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A., *J. Org. Chem.*, 17, 1630 (1952).

²³ Lipshutz, B. H.; Wilhem, R. S.; Floyd, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 7672 (1981).

(R_2CuLi). Os cupratos de ordem superior contêm um ligante adicional no "cluster" de cobre (originalmente com carga negativa), tornando-os, portanto, sais di-aniônicos de cobre (I).

A reatividade dos cupratos pode ser alterada controlando-se alguns parâmetros tais como: *a*) a fonte de Cu (I) (CuX , onde X= haleto, cianeto, tiocianato, etc); *b*) a relação CuX (sendo estequiométrica ou catalítica em relação a CuX); *c*) o contra-íon envolvido (geralmente M= Li ou MgX); *d*) a presença de aditivos como agentes solubilizantes, estabilizantes ou ativantes (sulfetos, fosfinas e ácidos de Lewis); *e*) a escolha do solvente (quase sempre etéreo).

A principal vantagem do uso de $CuCN$ como fonte de Cu (I) é a necessidade de apenas um equivalente de organo-lítio para formar o cuprato de ordem inferior, além da maior estabilidade e menor custo em relação aos haletos.

Tendo em vista a observação de que os diânions ciano-cuprato dilítados de ordem superior apresentam maior reatividade em relação aos homólogos de ordem inferior, estas espécies $R_2Cu(CN)Li_2$ foram investigadas exaustivamente, e passaram a ser utilizadas largamente em síntese orgânica²⁴.

A adição conjugada de reagentes organometálicos a cetonas α,β -insaturadas, promovida por sais de Cu (I) é uma reação importante na formação de novas ligações carbono-carbono. O primeiro exemplo deste tipo de reação foi descrito por Kharasch et al²⁵ em 1941. Neste trabalho os autores trataram a isoforona com $MeMgBr$ em presença de quantidades catalíticas de $CuCl$. Desde então, vários outros exemplos foram publicados^{21b,c}. Entretanto, verificou-se uma crescente

²⁴ Lipshutz, B. H., *Synlett*, 119(1990).

²⁵ Kharasch, M. S.; Tawney, P. O., *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2308 (1941).

preferência no desenvolvimento de reagentes constituídos de quantidades estequiométricas de sais de Cu (I) e reagentes organometálicos, por esses diminuírem a basicidade do meio onde se realiza a reação de Michael.

Algumas variáveis devem ser consideradas ao efetuar-se uma reação de Michael. A escolha do reagente de cobre é uma delas, já que estes apresentam reatividades diferentes e podem fornecer subprodutos indesejáveis ao final da reação, como produtos de adição 1,2. A escolha do solvente também pode ser crítica. THF geralmente torna a reação de adição 1,4 lenta²⁶, devido a capacidade do THF de ocupar um dos sítios de coordenação do cobre. A alternativa mais indicada como solvente é o éter etílico, que é uma base de Lewis fraca e, portanto, propicia um aumento na reatividade do cuprato. A escolha de um determinado aditivo, compatível com o cuprato em questão, também pode ser decisiva no aumento da reatividade ou na estabilidade do cuprato^{21b,c}.

Os cupratos de ordem inferior são geralmente os reagentes escolhidos para realizar adições 1,4 a enonas^{21b,c}. Entretanto, quando o substrato possui uma estrutura que dificulte sua reação de Michael, utiliza-se os cupratos de ordem superior que são capazes de reagir com enonas β,β -dissubstituídas em THF, e fornecer altos rendimentos da cetona alquilada²⁷.

1.3.1.1- Seletividade na Transferência de Ligantes

Os cupratos de ordem inferior e os cupratos de ordem superior são constituídos de dois grupos R ligados ao cobre. Esses grupos R não

²⁶ Johnson, C. R.; Herr, R. W.; Wieland, D. M., *J. Org. Chem.*, 38, 4263 (1973).

precisam ser iguais necessariamente. Dois reagentes de organo lítio, diferentes entre si, podem ser utilizados para formar heterocupratos. A maioria das reações envolvendo os organo-cupratos consome apenas um dos grupamentos R pertencentes ao complexo de cobre, enquanto que o outro ligante residual R tende a ser hidrolisado na extração e, portanto, perdido. Quando o grupo R ligado ao cobre é de difícil obtenção ou é caro, esse desperdício contribui para que o processo como um todo seja pouco atrativo, mesmo que o rendimento da reação, baseado no substrato, seja elevado.

Com o intuito de solucionar este problema, foram desenvolvidos ligantes residuais (R_R) que permanecem ligados ao cobre, enquanto que ligantes transferíveis (R_T) são transferidos seletivamente^{21b,c,d}. Dessa maneira evita-se que ligantes "de alto custo" sejam perdidos, e aumenta-se a eficiência total da reação com organo-cupratos.

Os ligantes residuais (R_R) mais utilizados são acetilenos metalados ou ânions de compostos heteroaromáticos, que efetuam ligação de retro-doação com o átomo de cobre, permanecendo assim fortemente ligados a ele. O grupo ciano presente tanto nos cianocupratos de ordem superior como nos de ordem inferior, também se comporta como R_R , e essa é uma das razões pelas quais o uso de CuCN é vantajoso em relação a CuX na formação dos reagentes de organo-cobre.

Lipshutz et al²⁸ propuseram o uso de 2-lítio-tiofeno (2-tienila) como ligante não transferível em cupratos de ordem superior. Esse ligante supera todos os demais previamente usados [pentinila²⁹,

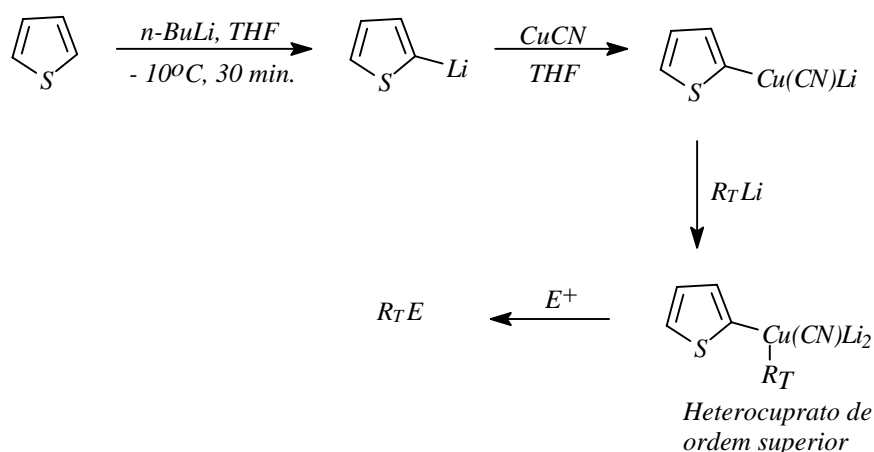
²⁷ Lipshutz, B. H., *Synthesis*, 325 (1987).

²⁸ Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E., *J. Organomet. Chem.*, 285, 437 (1985).

²⁹ Corey, E. J.; Beames, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7210 (1972).

tiofenóxido³⁰, 3-metil-3-metoxibutinila³¹, terc-butil-etinila³²] ,pois é barato e é metalado quantitativamente por n-BuLi em THF ou éter etílico²⁸. A adição do ânion 2-tienila à uma suspensão de CuCN em um solvente etéreo, fornece uma solução homogênea do cuprato de ordem inferior (2-Th)Cu(CN)Li, que ao ser tratado com um equivalente de R_TLi, dá origem ao cuprato misto R_TCu(2-Th)(CN)Li₂. Esse cianocuprato de ordem superior misto reage com eletrófilos, liberando seletivamente o grupo R_T (Esquema 1).

Esquema 1



Nosso grupo de pesquisa tem trabalhado já há algum tempo na preparação e aplicação de cupratos de ordem superior a partir de teluretos vinílicos de configuração *Z*. Esses cupratos têm sido aplicados, por exemplo, a reações de adição 1,4 a enonas impedidas

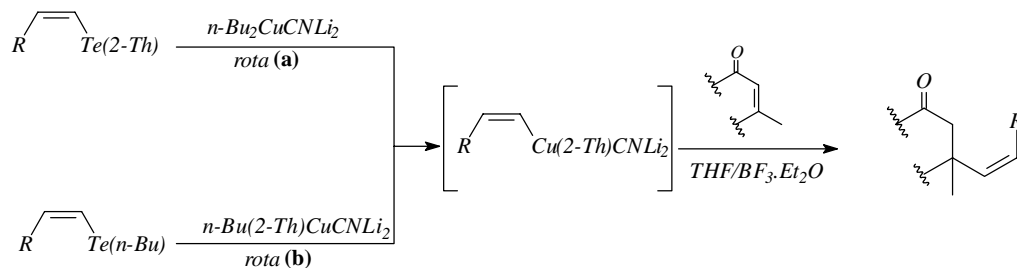
³⁰ Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7788 (1973).

³¹ Corey, E. J.; Floyd, D. M.; Lipshutz, B. H., *J. Org. Chem.*, 43, 3418 (1978).

³² House, H. O.; Umen, M. J., *J. Org. Chem.*, 38, 3893 (1973).

(Esquema 2) com altos rendimentos e sempre com retenção da configuração Z da dupla ligação^{33,34}.

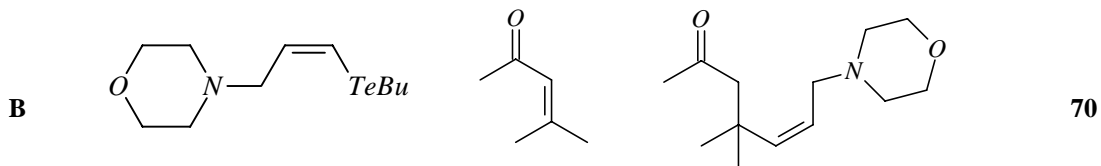
Esquema 2



| Rota | Telureto | Enona | Produto | Rendimento (%) |
|------|----------|-------|---------|----------------|
| B | | | | 65 |
| A | | | | 70 |
| B | | | | 81 |
| A | | | | 71 |

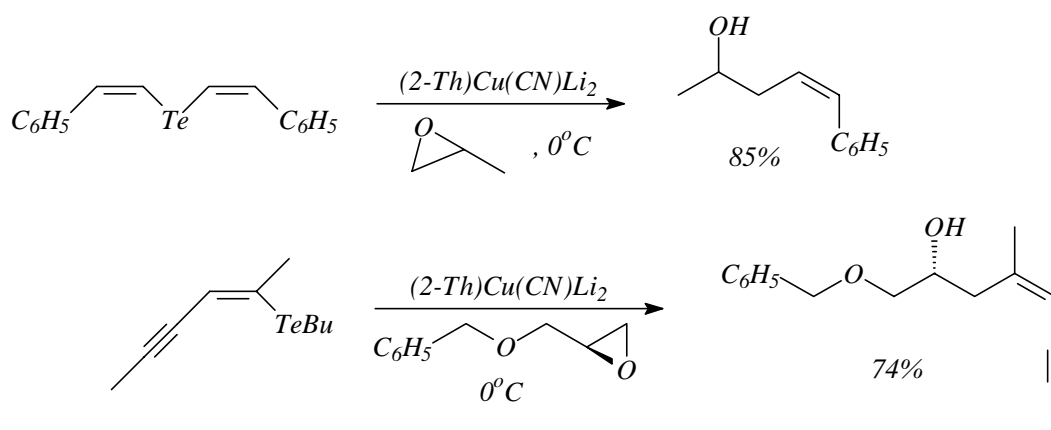
³³ Araújo, M. A.; Ellensohn, R. M.; Astigarraga, R. E. B.; Comasseto, J. V., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5115 (1999).

³⁴ Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P., *J. Org. Chem.*, **61**, 4975 (1996).



Esta mesma metodologia de preparação de cupratos de ordem superior a partir de teluretos vinílicos foi usada na síntese da macrolactina A (veja figura 8 página 19) pela abertura de epóxidos quirais. Comasseto et al.³⁴ fizeram um estudo sistemático de abertura de epóxidos com cupratos de ordem superior obtendo excelentes resultados. O esquema 3 abaixo ilustra alguns destes resultados.

Esquema 3

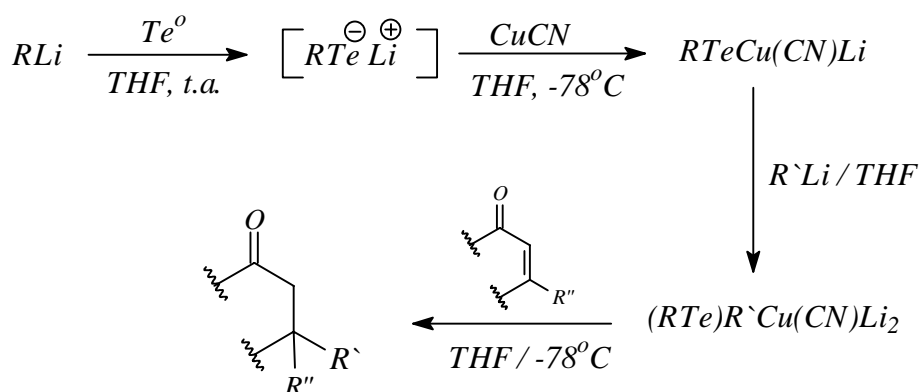


Mais recentemente nosso grupo de pesquisa tem investigado a aplicação desses cupratos em química de adição assimétrica a enonas³⁵. A estratégia tem sido gerar telurolatos de lítio *in situ* e adicionar sobre o CuCN a temperatura ambiente. Ao cuprato de ordem inferior formado é adicionado mais um equivalente de alquil lítio para gerar o correspondente de ordem superior que então é tratado com série de enonas (Esquema 4). Como os resultados preliminares obtidos desses

³⁵ Fabiano Kauer Zinn, Tese de Doutorado em andamento.

estudos mostraram que os teluretos são ótimos ligantes residuais, nosso grupo tem investigado essas reações com telurolatos quirais a fim de obter os produtos de adição 1,4 enantiomericamente enriquecidos³⁵.

Esquema 4



| R | R' | R'' | Rendimento (%) |
|--------------|--------------|-----|----------------|
| <i>s</i> -Bu | <i>s</i> -Bu | H | 86 |
| <i>s</i> -Bu | <i>s</i> -Bu | Me | 98 |
| <i>t</i> -Bu | <i>t</i> -Bu | Me | 45 |
| <i>t</i> -Bu | <i>t</i> -Bu | H | 90 |

Os equivalentes de selênio também vêm sendo investigados pelo grupo e, assim como os análogos de telúrio, têm apresentado bons resultados³⁵.

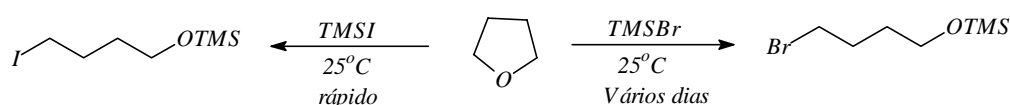
I.3.3- Abertura de éteres cíclicos para a formação de halo-hidróxi compostos

Existem na literatura inúmeras metodologias descritas para a abertura de éteres cíclicos levando a formação dos halo-hidróxi compostos correspondentes. Algumas destas metodologias são apresentadas a seguir.

Em 1978 Jung et al³⁶ relataram a conversão de álcoois e seus trimetilsilil éteres em iodetos via tratamento com TMSI. O procedimento mais comumente usado para converter álcoois em seus brometos consiste no tratamento do álcool com HBr ou PBr₃. No curso da investigação de reatividade comparativa dos haletos de silício e pseudo-haletos, o autor testou a reatividade do TMSBr com vários substratos. Ao contrario do TMSI que é mais eletrofílico, o TMSBr não fornece o éter dialquilado sob condições brandas³⁷. Álcoois terciários e benzílicos reagem rapidamente a 25°C, enquanto que primários e secundários requerem várias horas de aquecimento a 50°C. A reação ocorre predominantemente com inversão de configuração.

Evidência da pior eletrofilicidade do TMSBr em relação ao TMSI foi obtida na comparação de sua reatividade frente ao THF³⁸. Enquanto a reação de TMSI com o THF é extremamente rápida a 25°C, a reação com TMSBr requer vários dias a 25°C antes da formação do silil éter (Esquema 5).

Esquema 5



Lactonas sofrem abertura de anéis com bromotrimetilsilano, enquanto ésteres acíclicos não são atacados; do mesmo modo oxiranas

³⁶ Jung, M. E.; Hatfield, G. L., *Tetrahedron Lett.*, 46, 4483 (1978).

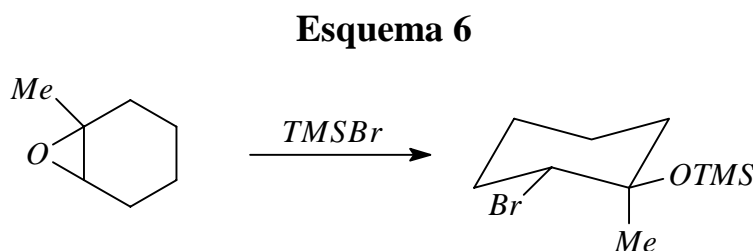
³⁷ Kumada, M.; Hattori, H., *J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect.*, 56, 269 (1953).

³⁸ Jung, M. E.; Lyster, M. A., *J. Org. Chem.*, 42, 3761 (1977).

e THF reagem com bromotrimetilsilano, enquanto éteres lineares não sofrem clivagem.

Uma série de oxiranas foi tratada com bromotrimetilsilano (TMSBr) por Kricheldorf et al³⁹. Os autores observaram que quando a reação foi conduzida em solução e sob resfriamento, ocorreu com alta seletividade e quase quantitativamente. Os autores chegaram a conclusão de que a clivagem do anel passa deva passar por um estado de transição do tipo S_N2.

O íon carbênio como intermediário é pouco provável por duas razões: baseado na reação do esquema 6 abaixo.



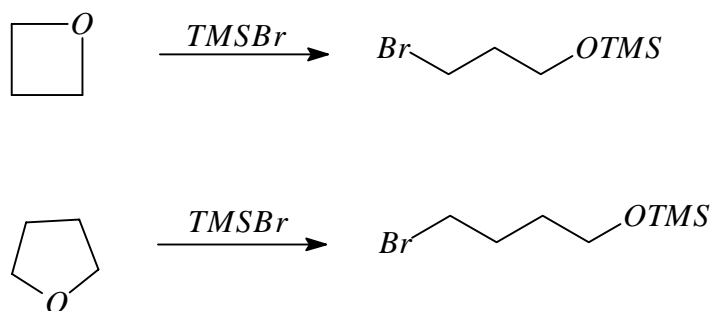
a) o curso da reação é anti-Markovnikov

b) a estereoquímica da reação leva ao produto com os substituintes em posição equatorial.

Éteres cíclicos de quatro membros sofrem clivagem exotermicamente com TMSBr, enquanto que THF requer 40 horas sob refluxo com TMSBr puro (Esquema 7).

³⁹ Kricheldorf, H. R.; Mörder, G., *Synthesis*, 383 (1981).

Esquema 7



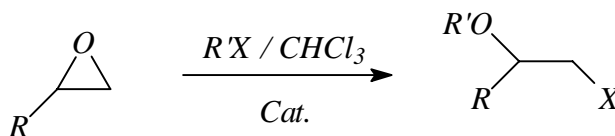
Tetra-hidrofuranos e 1,4-dioxano não sofrem clivagem, mesmo a refluxo por vários dias.

Oxiranas podem ser clivadas com haletos de silício permitindo a formação da halodrina O-protégida sob condições brandas⁴⁰.

Uma variedade de catalisadores são efetivos para promover a adição de haletos de silício à oxiranas; os mais efetivos são os cloretos de tetrabutílamônio e Ph_3P .

Em todos os casos envolvendo epóxidos não simétricos, a formação regioseletiva do cloreto primário é observada a baixa temperatura. A regioseletividade depende da temperatura (Esquema 8).

Esquema 8

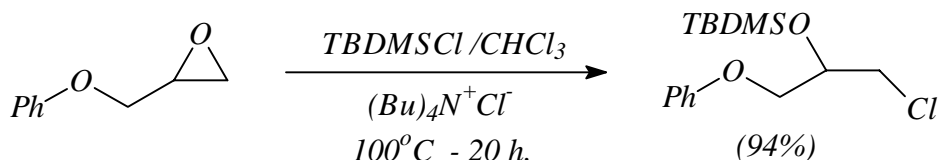


A reação do TBDMSCl e Et_3SiCl com fenilglicidil éter, enquanto requer altas temperaturas e longo tempo de reação, também leva ao produto esperado em alto rendimento. Na ausência de Ph_3P e

⁴⁰ Andrews, G. C.; Grawford, T. C.; Contillo Jr, L. G., *Tetrahedron Lett.*, 22, 3803 (1981).

$(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ como catalisador, não é observada a adição sob estas condições de reação (Esquema 9).

Esquema 9



Segundo Palumbo et al⁴¹, a síntese de cloro, bromo e iodo-haloidrinas podem ser efetuadas em tratamento "one-pot" do epóxido com Ph_3P e o halogênio correspondente em CH_2Cl_2 anidro a temperatura ambiente.

Trifenilfosfina é na verdade bem conhecida por reagir prontamente com halogênios para dar o aduto parcialmente iônico, como descrito na equação 1 abaixo.



Equação 1

Os primeiros experimentos realizados pelo autor usando 1:1;1:1,1 epóxido: $\text{Ph}_3\text{P}:\text{X}_2$, foram satisfatórios. A formação da haloidrina é quase que imediata e aproximadamente quantitativa em todos os casos.

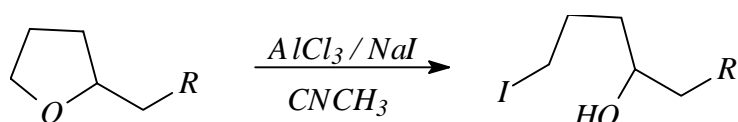
Utilizando epóxidos conformacionalmente rígidos como substrato, a clivagem da ponte oxirana parece ser estereosseletiva levando somente ao produto resultante da abertura "anti" do anel.

⁴¹ Palumbo, G.; Ferreri, C.; Caputo, R., *Tetrahedron Lett.*, 24, 1307 (1983).

Éteres cíclicos de cinco membros assimétricos foram eficientemente clivados com $\text{AlCl}_3\text{-NaI}$ em CH_3CN no carbono menos impedido para fornecer os δ -iodoálcois correspondentes⁴².

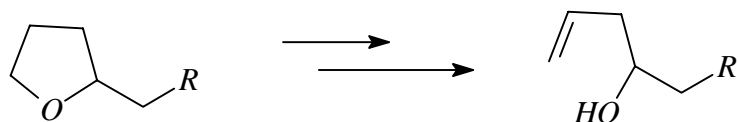
O 2-metil-tetra-hidrofurano foi facilmente clivado com $\text{AlCl}_3\text{-NaI}$ para fornecer o iodoálcool em alto rendimento. Benzoil requer um tempo de reação maior do que 2-benzil-tetra-hidrofurano, porque o AlCl_3 é consumido pela coordenação com os átomos de oxigênio da molécula. O caráter de $\text{S}_{\text{N}}2$ da reação é assumido pela formação do produto no qual o carbono menos impedido é atacado pelo iodo regioseletivamente (Esquema 10).

Esquema 10



Se a eliminação do HI do iodoálcool for necessária, o processo total constitui uma transformação regioseletiva dos derivados de THF ao álcool homoalílico correspondente (Esquema 11).

Esquema 11

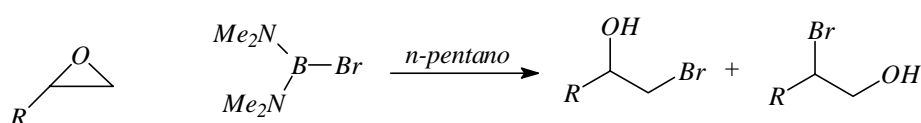


Haloboranas tais como tribrometo de boro, podem ser reagentes altamente reativos para clivagem de éteres. Um exemplo disso é o

⁴² Node, M.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Fugita, E.; Fugi, K., *Tetrahedron Lett.*, 25, 219 (1984).

artigo de Bell et al⁴³, onde os autores relatam que B-bromobis (dimetilamina) borana- (BDB) reage rapidamente com uma larga variedade de epóxidos para obter as correspondentes bromo-haloidrinas. Os melhores resultados foram obtidos quando o epóxido foi adicionado a solução do reagente em pentano a -78°C , então a mistura reacional foi agitada a t.a. (Esquema 12).

Esquema 12



Como podemos observar, vários são os métodos descritos na literatura para a obtenção de halo-hidróxi composto. Alguns destes métodos apresentados aqui foram utilizados por nós na preparação de alguns compostos, os quais serão discutidos mais adiante.

I.3.4- Proteção/Desproteção Seletiva de Silil Éteres

O protocolo proteção/desproteção de grupos hidroxílicos tem sido comum em síntese orgânica. Quando a proteção de mais de um grupo hidroxílico é necessária, a metodologia tradicional tem sido selecionar cuidadosamente os grupos protetores de maneira a permitir a remoção seletiva em uma etapa posterior do esquema sintético. Assim, diferentes grupos protetores podem ser removidos, permitindo diferentes transformações de vários grupos hidroxílicos na mesma molécula.

⁴³ Bell, T. W.; Ciaccio, J. A., *Tetrahedron Lett.*, 27, 827 (1986).

Esquemas de proteções mais tradicionais envolvem a proteção de um álcool na forma de um éster e o outro na forma de um éter. Grupos trialkil silanos tem sido comumente utilizados como proteção de grupos hidroxílicos livres nos últimos 20 anos^{44,45,46,47 e 48}.

Como a complexidade dos alvos sintéticos tem crescido, a discriminação de diferentes éteres de silício tem ganhado cada vez mais importância.

A diferença na reatividade pode ser regulada por uma grande variedade de fatores que incluem: controle do substrato (natureza estérica e eletrônica dos substituintes do silil, ambiente estérico e eletrônico do álcool e o efeito do grupo vizinho dentro do substrato) e também pelo controle do reagente. Tais diferenciações de seletividade podem ser ilustradas na síntese total do taxol^{49, 50 e 51}, brevetoxina^{52,53}, rapamicina⁵⁴ e outros.

⁴⁴ Greene, T.; Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*; 2nd ed.; Wiley: New York (1991).

⁴⁵ Kocienski, P. J., *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart (1994).

⁴⁶ Lalonde, M.; Chan, T. H.; *Synthesis*, 817 (1985).

⁴⁷ Rücker, C.; *Chem. Rev.*, 95, 1009 (1995).

⁴⁸ Van look, G., *Silylating Reagents*, Fluka Chemie AG: Buchs, Switzerland (1988).

⁴⁹ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Clalborne, C. F.; Renauld, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature*, 367, 630 (1994).

⁵⁰ Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biedinger, R.J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. soc.*, 116, 1599 (1994).

⁵¹ Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biedinger, R.J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. soc.*, 116, 1597 (1994).

⁵² Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodoakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 1173 (1995).

⁵³ Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodoakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E.; Xiao, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 1171 (1995).

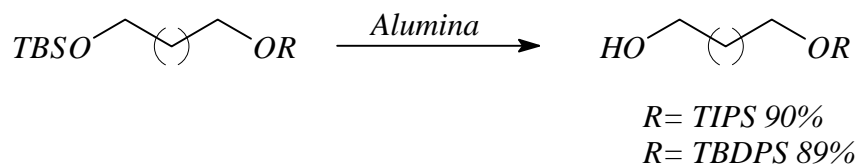
⁵⁴ *Drugs Fut.* 20, 1077 (1995).



Figura 8: Exemplificação genérica de desproteção seletiva.

A acidez de Lewis da alumina ativada (3% de H₂O) tem mostrado uma notável facilidade para a clivagem seletiva de silil éteres primários^{55, 56}. Grupos protetores como TIPS e TBDPS permanecem intactos sob estas condições, enquanto o TBS é seletivamente removido (Esquema 13).

Esquema 13



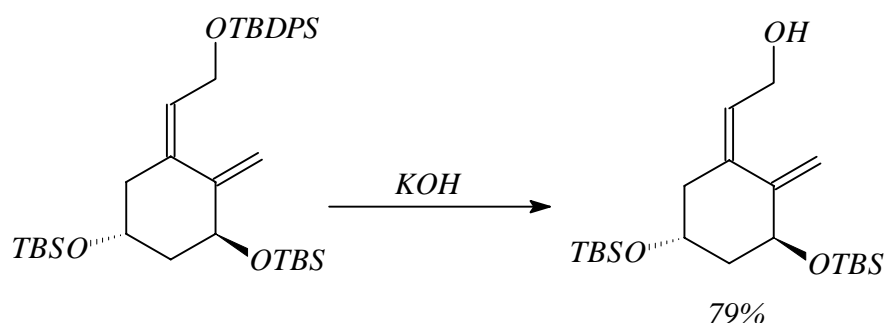
Condições básicas como, por exemplo, o uso de NaOH ou KOH tem mostrado bons resultados de desproteção seletiva de éteres de silício. Um exemplo é a desproteção seletiva do éter de TBDPS primário, na presença de um éter TBS secundário, que foi reportado como parte de uma síntese da vitamina D₃ (Esquema 14)⁵⁷.

⁵⁵ Feixas, J.; Capdevila, A.; Camps, F.; Guerrero, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1451 (1992).

⁵⁶ Feixas, J.; Capdevila, A.; Camps, F.; Guerrero, A. *Tetrahedron*, 50, 8539 (1994).

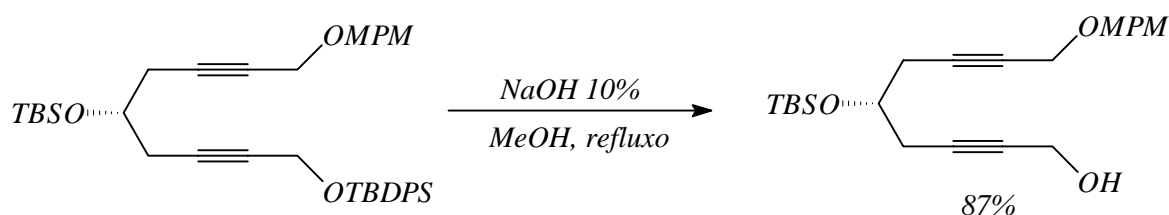
⁵⁷ Kabat, M. M.; Lange, M.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R.; *Tetrahedron Lett.*, 33, 7701 (1992).

Esquema 14



Outro exemplo similar de desproteção seletiva em meio básico é dado no esquema 15 de um outro intermediário de síntese da vitamina D_3 ⁵⁸.

Esquema 15



Um dos maiores obstáculos na remoção seletiva de um silil éter de 1,2-diol e 1,3-diol bis-sililado sob condições básicas é a ocorrência de migração do grupo silila^{59, 60}.

Reagentes de Grignard têm sido usados para remover TES primário na presença de éter TBS secundário em 1,2 e 1,3 dióis bis-

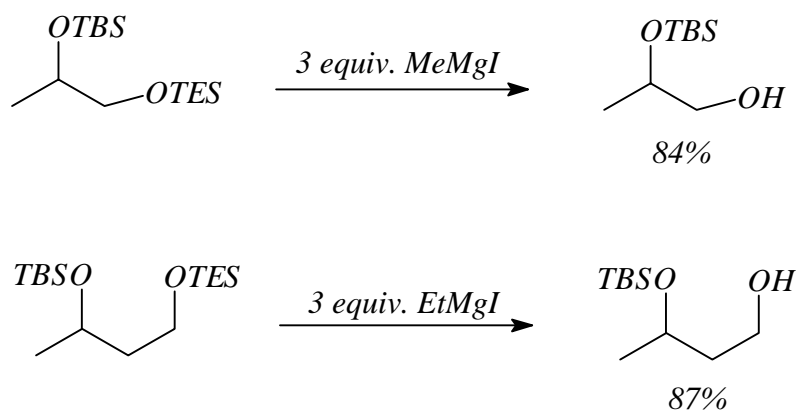
⁵⁸ Hatakeyama, S.; Irie, H.; Shintani, T.; Noguchi, Y.; Yamada, H.; Nishizawa, M.; *Tetrahedron*, 50, 13369 (1994).

⁵⁹ Mulzer, J.; Schöllhorn, B.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 431 (1990).

⁶⁰ Jones, S. S.; Reese, C. B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2762 (1979).

sililado (Esquema 16). A baixa nucleofilicidade do alcóxido de magnésio formado evita a migração do grupo silila⁶¹.

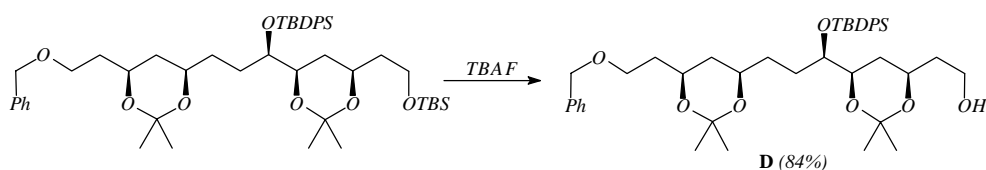
Esquema 16



Fontes básicas de fluoreto têm sido aplicadas com sucesso em reações de desproteção seletiva de silil éteres.

Nicolaou et al.⁶² aplicaram 1,1 equivalentes de TBAF para clivar o éter TBS primário sem reagir no éter TBDPS secundário do intermediário D na síntese total da amphoteronolida-B (Esquema 17).

Esquema 17



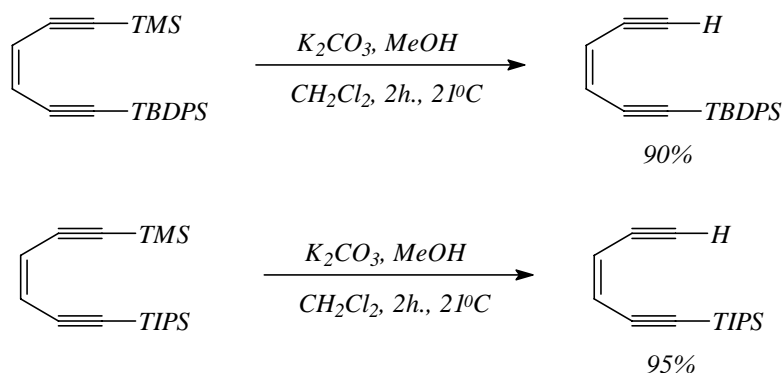
Muitas são as metodologias aplicadas a reações de desproteção seletiva de éteres de silício descritas na literatura possibilitando assim, ao químico sintético, dispor de uma grande quantidade de caminhos para planejar com sucesso suas rotas sintéticas.

⁶¹ Watanabe, Y.; Fujimoto, T.; Ozaki, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 681 (1992).

Nelson e Crouch⁶³ fizeram um levantamento da literatura onde descreveram vários destes métodos de clivagem de éteres de silício aplicadas na síntese de compostos de importância biológica.

A clivagem de ligações C-Si, ao contrário das O-Si, não possuem uma gama de metodologias disponíveis. Aparentemente as condições mais empregadas para a clivagem seletiva de ligações C-Si é o uso de K_2CO_3 / MeOH como exemplificado no esquema 18 abaixo⁶⁴.

Esquema 18



Outras metodologias para clivagem de ligações C-Si podem ser encontradas na literatura^{65, 66, 67} e algumas destas são mostradas no esquema 19.

⁶² Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2208 (1987).

⁶³ Nelson, T. D.; Crouch, R. D.; *Synthesis*, 1031 (1996).

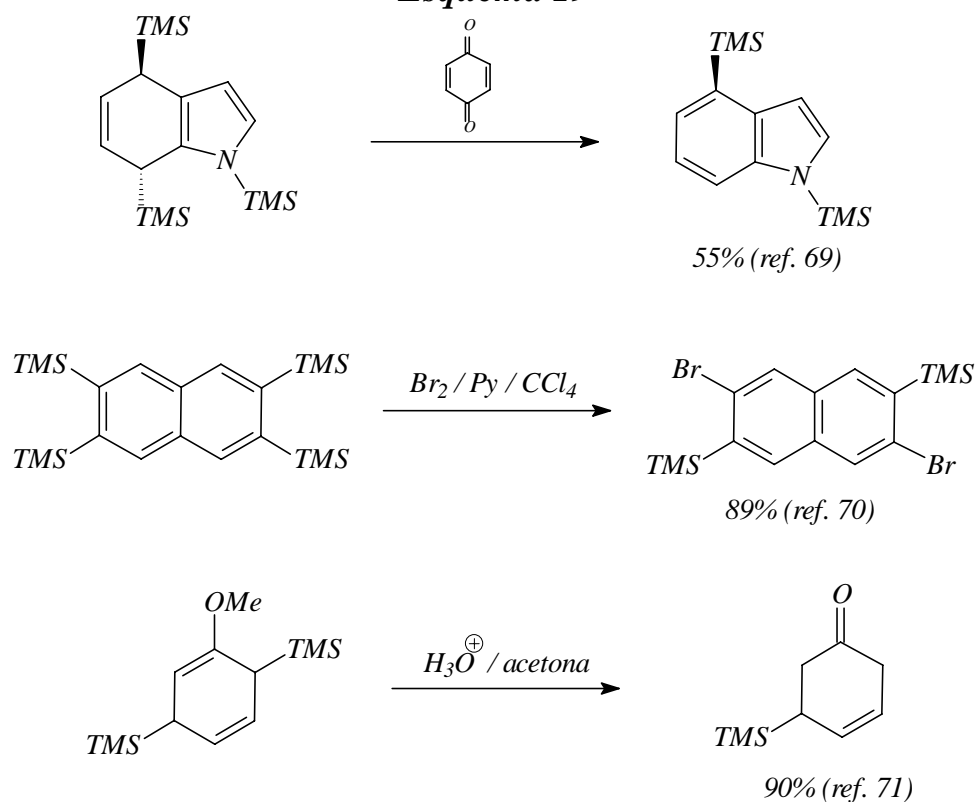
⁶⁴ Lu, Y. F.; Harwig, C. W.; Fallis, A. G.; *J. Org. Chem.*, 58, 4202 (1993).

⁶⁵ Barrett, A. G. M.; Dauzonne, D.; O'Neil, I. A.; Renault, A.; *J. Org. Chem.*, 49, 4409 (1984).

⁶⁶ Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 833 (1976).

⁶⁷ Bennetau, B.; Rajarison, F.; Dunogues, j.; Babin, P.; *Tetrahedron*, 50, 1179 (1994).

Esquema 19



I.3.4- Obtenção de Alquinos Terminais

Alquinos terminais são intermediários versáteis e muito utilizados em síntese orgânica⁶⁸. Um dos métodos mais convenientes para obter alquinos é a homologação originalmente desenvolvida por McKelvie et al.⁶⁹, e mais tarde estendida por Corey e Fuchs⁷⁰. Este procedimento requer a formação de um 1,1-dibromo-alqueno pela adição de di-bromometileno-trifenilfosforana a um aldeído. O alquino derivado é subsequentemente obtido do 1,1-dibromo-alqueno por

⁶⁸ Patai, S. (Ed.), *The Chemistry of Carbon-Carbon Triple Bond*, Wiley: New York (1978).

⁶⁹ Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1745 (1962).

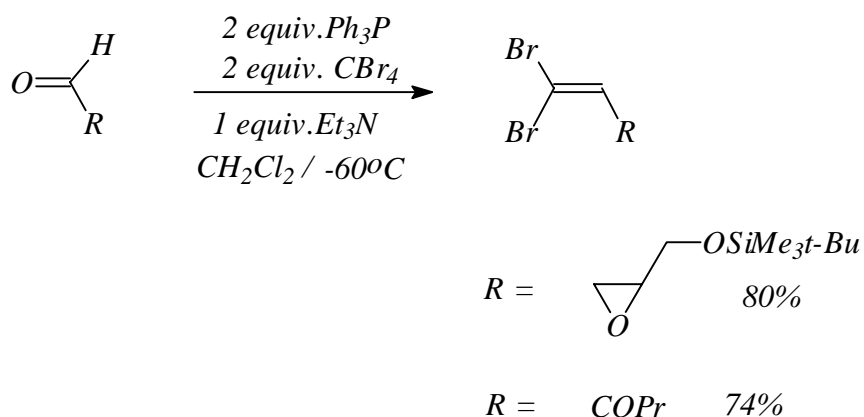
⁷⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.*, 3769 (1972).

tratamento com n-BuLi. Embora largamente utilizado este método apresenta alguns problemas quando aplicado a aldeídos sensíveis ou altamente funcionalizados⁷¹. A homologação de aldeídos a alquinos é um processo interessante, uma vez que o 1,1-dibromo-alqueno é também um intermediário sintético bastante usado⁷².

Como mencionado por McKelvie et al.⁶⁹, o reagente para a dibromo-olefinação é sempre contaminado com dibromo-trifenilfosfina gerado “*in situ*”. Embora esta dibromofosfina seja conhecida como um forte eletrófilo, bem como um agente para bromação⁷³, é possível fonte de reações secundárias.

Segundo Grandjean et al.⁷⁴ a adição de um equivalente de Et₃N pode suprimir reação laterais e permitir preparar o dibromo-alqueno em bons rendimentos (Esquema 20).

Esquema 20



⁷¹ Mattes, H.; Benezra, C., *Tetrahedron Lett.*, 28, 1697 (1987).

⁷² Grandjean, D.; Pale, P., *Tetrahedron Lett.*, 34, 1155 (1993) e referências citadas.

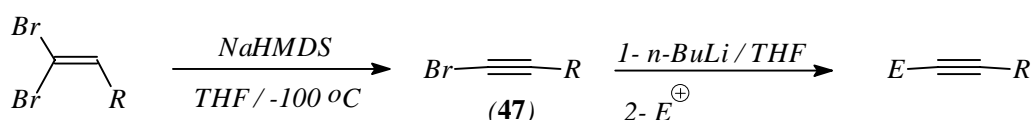
⁷³ Aizpurrua, J. M.; Cossio, F. P.; Palomo, C. J., *J. Org. Chem.*, 51, 4941 (1986).

⁷⁴ Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J., *Tetrahedron Lett.*, 35, 3529 (1994).

A transformação ao alquino terminal do 1,1-dibromo-alqueno pode ser as vezes difícil, e os rendimentos podem ser baixos.

Uma vez que a β -eliminação e então, troca metal-halogênio são as etapas prováveis no método de McKelvie-Corey e desde que, a eliminação *trans* do halogênio é um processo favorecido, o uso de uma base mais seletiva e mais fraca do que n-BuLi torna-se uma boa escolha. Segundo Grangjean et al.⁷², o uso de NaHMDS em substituição a n-BuLi mostrou-se bastante eficiente, levando ao bromoalquino 47 correspondentemente quantitativamente (Esquema 21). O bromoalquino 47 pôde então ser tratado com n-BuLi e o correspondente alquino litiado ser capturado com vários eletrófilos em altos rendimentos. Estas duas etapas podem ser efetuadas de maneira “*one pot*”, entretanto, um segundo equivalente de n-BuLi é necessário para neutralizar o hidrogênio do HMDS liberado “*in situ*”.

Esquema 21



Grupos protetores sensíveis resistem as condições descritas no esquema 21 acima, porém os rendimentos são freqüentemente menores.

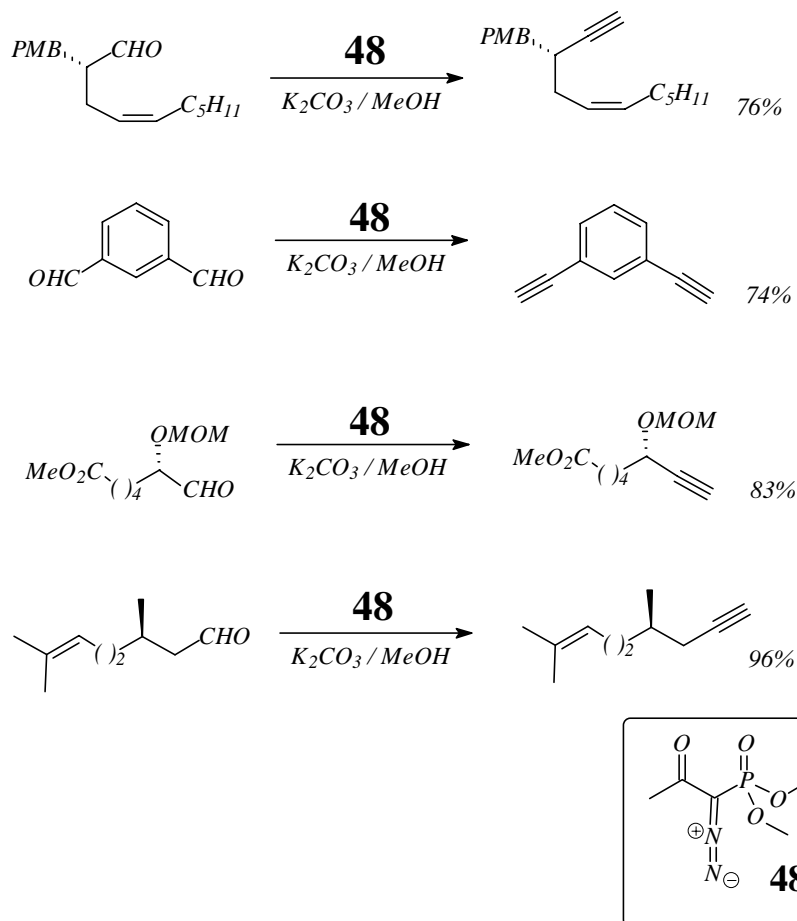
Um outro método para a obtenção de alquinos terminais a partir de aldeídos com homologação da cadeia carbônica é o uso de dimetil-1-diazo-oxopropilfosfonato (48). O procedimento “*one pot*” permite o isolamento dos produtos sob condições brandas e em bons rendimentos (72-97%) sem requerer baixas temperaturas ou técnicas que utilizem gás inerte e, ainda, permite o uso de bases fortes.

Bestmann et al.⁷⁵ estudou o uso e limitações da reação do dimetil-1-diazo-oxopropilfosfonato (48) com uma variedade de aldeídos. Segundo o autor, o método só não é aplicável a aldeídos α,β -insaturados, tendo funcionado muito bem com aldeídos alquílicos, aromáticos e até mesmo com aldeídos contendo centros quirais, onde não foi observado epimerização destes centros.

Uma variedade de grupos funcionais tais como: éteres, metil-ésteres, acetais e duplas ligações não conjugadas são tolerados sob as condições de reação. O esquema 22 abaixo exemplifica a generalidade do método.

⁷⁵ Bestmann, H. J.; Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J., *Synlett*, 521 (1996).

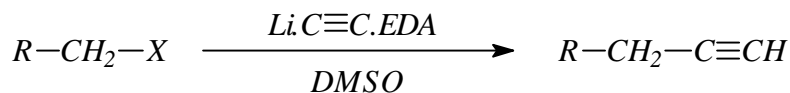
Esquema 22



Quando a estratégia sintética adotada tem como precursor um haleto de alquila, o método de escolha passa ser o complexo de lítio-acetileno diamina, usado para obter acetilenos terminais com homologação da cadeia carbonica⁷⁶. Em contraste com o método de Corey e Fuchs⁷⁰, neste caso há um aumento de dois átomos de carbonos na cadeia, pela reação do complexo de lítio-acetileno diamina com o haleto de alquila apropriado em um solvente polar (Esquema 23).

⁷⁶ Beumel Jr., O. F.; Smith, W. N., *Synthesis*, 441 (1974).

Esquema 23



R = alquila, arila ou fenila

O complexo de lítio-acetileno diamina é cristalino e estável a temperaturas de até 45°C, em contraste com o acetileno de lítio o qual é estável somente em amônia líquida a -33°C.⁷⁷ A alta estabilidade do complexo de lítio-acetileno diamina permite o seu uso em uma faixa de temperaturas e em uma variedade de solventes, embora DMSO apresente os melhores rendimentos⁷⁸. As purezas dos alquinos obtidas são de 99-100% para reações com 1-bromo-alcanos e 89-99% para 1-cloro-alcanos contaminados pelos 1-cloro-alcanos de partida. Este método é aplicável também a 1-ω-halo-compostos com rendimentos variáveis de 30-86% dependendo do halogênio usado, isto é, brometos e iodetos dão os melhores resultados, enquanto cloretos dão rendimentos menores³⁵.

I.3.5- Halo-alquinos: Seu uso em síntese e preparação

Os 1-haloacetilenos já são bem conhecidos na química orgânica, e podem ser ilustrados pelo 1-cloro-acetileno descrito pela primeira vez em 1908⁷⁹ e 1,2-dibromo-acetileno o qual foi descrito a alguns anos

⁷⁷ Corbellini, M.; Turner, L.; *Chim. Ind.*, 42, 251 (1950).

⁷⁸ Beumel, O F.; Harris, R., *J. Org. Chem.*, 29, 1872 (1964).

⁷⁹ Hofmann, K. A.; Kirmreuther, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 41, 314 (1908).

antes por Iotschich⁸⁰. Ao passar dos anos todos os sistemas básicos foram reportados e sua química bem desenvolvida. Existe inclusive na literatura, revisões e publicações dedicadas exclusivamente à haloacetilenos⁸¹.

Quase que como uma regra, os haloacetilenos simples são lacrimogêneos, venenosos (embora uma investigação sistemática de sua toxicidade não tenha sido reportada), instáveis e, as vezes, até explosivos.

A última década tem testemunhado a aplicação de 1-haloacetilenos como intermediários cruciais para a síntese de estruturas complexas, especialmente na química de produtos naturais. Na síntese de feromônios é essencial criar sistemas de duplas ligações diasterosseletivamente, e a rota freqüentemente usada, consiste na preparação do acetileno apropriado como precursor, o qual é então convertido na olefina final por várias reações de adição (hidrogenação catalítica, metalação, etc.). Para a construção de um precursor alquínico de um feromônio, 1-bromo e 1-iodo-alquinos são particularmente apropriados uma vez que eles podem ser facilmente submetidos a reações de acoplamento promovidas por metais (veja item I.3.6).

Um exemplo ilustrativo dessas aplicações é o sistema insaturado 52, o qual é um feromônio de atração sexual de *Spodoptera frugiperda* (mariposa), que foi preparado convertendo o acetileno terminal 49 no

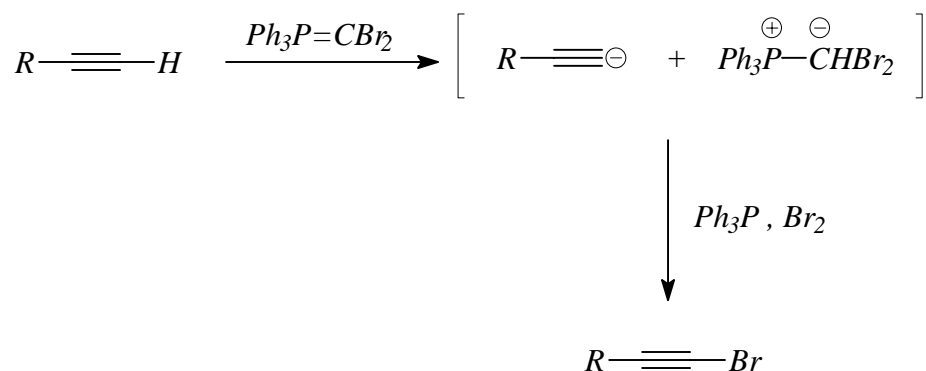
⁸⁰ Iotschich, J. I., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 34, 180 (1905).

⁸¹ a) Raphael, R. A., *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworth, London (1955); b) Patai, S. (Ed), *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Parts I e II.; c) Winterfeldt, E., “*Modern Synthetic methods Series (Acetylenes in Synthesis)*”, Vol. 6, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel and VCH, Weinheim (1992).; d) Brandsma, L., “*Preparative Acetylenic Chemistry*”, 2^a Ed., Elsevier, Amsterdam (1988).

correspondentes bromo-alquinos sob condições brandas (CH_2Cl_2 a t.a.) e com excelentes rendimentos.

Segundo o autor, dois equivalentes de Ph_3P e um equivalente de CBr_4 leva a uma mistura equimolar de $\text{Ph}_3\text{P} / \text{Br}_2$ e dibromo-metileno-trifenilfosfina ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBr}_2$). Esta ilida é responsável pela desprotonação do alquino primário e então bromado pela trifenilfosfina-brometo ($\text{Ph}_3\text{P} / \text{Br}_2$) (Esquema 25).

Esquema 25

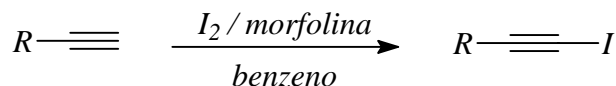


Estas condições são compatíveis com grupos ésteres, duplas e triplas ligações, éteres alílicos, éteres propargílicos, éteres benzílicos e acetais e, ainda, sob estas condições, Ph_3P não reage com bromoalquinos.

Michelot⁹⁵ na síntese de componentes de feromônios sexuais de *Lepidopteras* (borboletas e mariposas) fez uso de iodo-alquino terminal como intermediário na sua síntese (veja esquema 24). O uso de iodo/morfolina⁸⁴ dá o iodo-alquino correspondente em rendimento quantitativo (Esquema 26).

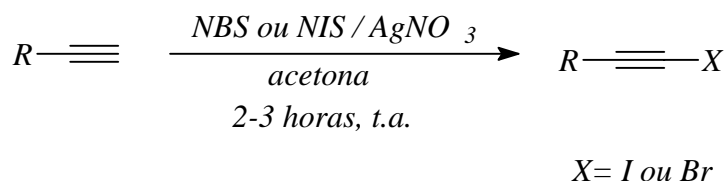
⁸⁴ Southwick, P. L.; Kirchner, J. R. *J. Org. Chem.*, 27, 3305 (1962).

Esquema 26



O uso de AgNO₃ e NBS ou NIS em acetona na presença de alquinos terminais é também, uma boa alternativa para a preparação de bromo e iodo-alquinos terminais⁸⁵. A reação é limpa e o “work up” é simples, fornecendo o correspondente halo-alquino em alto grau de pureza e elevados rendimentos (Esquema 27).

Esquema 27

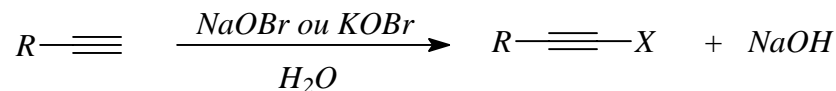


Bromo-alquinos são também obtidos pela reação de Strauss⁸⁶, que consiste no tratamento do alquino terminal com solução alcalina de hipobromito de sódio ou potássio. Os rendimentos são relativamente altos, porém, as condições empregadas limitam o uso na presença de alguns grupos funcionais (Esquema 28).

⁸⁵ a) Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett*, 485 (1994); b) Bovonsombat, P.; McNelis, E. *Tetrahedron Lett.*, 33, 4123 (1992).

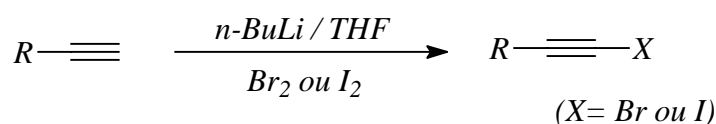
⁸⁶ a) Strauss, F.; Kollék, L.; Heyn, W., *Ber. Dstch. Chem. Ges.*, 63, 1868 (1930); b) Strauss, F.; Kollék, L.; Hauptmann, H. *Ber. Dstch. Chem. Ges.*, 63, 1886 (1930)

Esquema 28



Quando o uso de n-BuLi não afeta as funcionalidades presentes na molécula, o uso deste pode ser um método apropriado para gerar halo-alquinos⁸⁷. Tratando o alquino terminal com n-BuLi em THF a -20°C e adicionando sobre o acetileto de lítio formado I₂ ou Br₂, obtém-se o halo-alquino correspondente em altos rendimentos e alta pureza cromatográfica (Esquema 29).

Esquema 29



Como já foi mencionado anteriormente, muitas são as metodologias para a obtenção de halo-alquinos terminais, cabe escolher aquele que, em função das condições usadas seja de melhor aplicação. O alquino terminal que servirá de precursor muitas vezes é obtido por síntese e, portanto, requer também metodologias apropriadas para sua construção.

⁸⁷ Amatore, C.; Blart, E.; Genêt, J. P.; Jotand, A.; Audoire, S. L.; Savignac, M. J. *Org. Chem*, 60, 6829 (1995).

I.3.6- Acoplamentos de Alquinos Terminais com Haloalquinos em Presença de Sais de Cobre

Acoplamento de 1-bromoalquinos com alquinos terminais na presença de sal de cobre (I) e uma amina alifática tem sido reportado na obtenção de 1,3-diínos assimétricos^{88,89}. Entretanto estes acoplamentos são pouco eficientes quando a reação é feita usando haloalquinos que não sejam iodo-alquino ou alquinos terminais pouco ácidos (ex: alifáticos), e dão como subprodutos diínos simétricos conjugados. Sob catálise com paládio, a reação de iodo-alquinos com acetiletos metálicos levam a formação de mistura de homocoplamento e acoplamento cruzado.

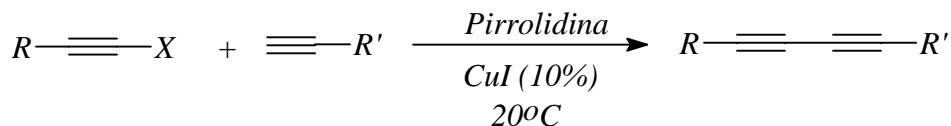
Alami et al.⁹⁰, descreveram um método bastante eficiente para a preparação de 1,3-diínos assimétricos catalisada por cobre (I), onde 1-haloalquinos e alquinos terminais foram acoplados em presença de pirrolidina. A reação se dá rapidamente a temperatura ambiente de maneira limpa e sem a necessidade de adição de catalisador de paládio (Esquema 30).

⁸⁸ a) Codiot, P.; ChodKiewicz, W., "Chemistry of Acetylenes", H. G. Vieche, Ed., Macel Dekker, New York, p. 597 (1969); b) ChodKiewicz, W., *Ann. Chim. Paris*, 2, 819 (1957).

⁸⁹ a) Müller, E.; Segnitz, A., *Just Lieb. Ann. Chem.*, 1583 (1973); b) Pelter, A.; Hughes, R.; Smith, K.; Tabata, M., *Tetrahedron Lett.*, 48, 4385 (1976); c) Sinclair, J. A.; Brown, H. C., *J. Org. Chem.*, 41, 1078 (1976); Alami, M.; Crousse, B.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.*, 36, 3687 (1995).

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

Esquema 30



$R = C_5H_{11}, C_6H_5, C_5H_{11}CH(OH)$

$R' = CH_2OH, (CH_2)_2OH, (CH_2)_4OH, (CH_2)_3Cl, (CH_2)_2CO_2CH_3, C_6H_5, C_5H_{11}$

$X = I \text{ ou } Br$

Neste caso a natureza da amina é crítica para a eficiência do acoplamento. Assim, quando 1-iodo-hepta-1-ino foi tratado a temperatura ambiente com 3-butin-1-ino e CuI (10%) em Et₃N, Et₂NH ou BuNH₂, somente baixos rendimentos (20-54%) do produto de acoplamento foram obtidos. Assim como a amina, os melhores rendimentos foram obtidos sempre quando o 1-iodo-alquino foi empregado. O uso de 1-bromo-alquinos requer pequenas quantidades de co-catalisador de paládio [PdCl₂(Ph₃)₂] para dar bons rendimentos (66-91%) enquanto, 1-cloro-alquinos não fornecem bons rendimentos do produto de acoplamento (20-30%), mesmo na presença de catalisador de paládio.

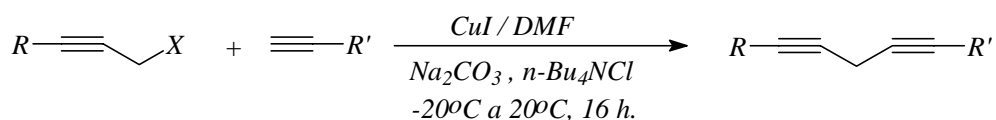
Acoplamentos de alquinos terminais com haletos propargílicos ou tosilatos na presença de sais de cobre também são descritos⁹¹. Um bom exemplo deste tipo de acoplamento é descrito por Jeffery et al.⁹², onde haletos propargílicos foram tratados com alquinos terminais na presença de CuI, Na₂CO₃ e Bu₄NCl em N,N-dimetil-formamida ou

⁹¹ a) Rokach, J.; Guindon, Y.; Young, R. N.; Adams, J.; Atkinson, J. G., "The Total Synthesis of Natural Products", J. ApSimon Ed., John Wiley & Sons, 7, 141 (1988); b) Guo, B.; Doubleday, W.; Cohen, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 4710 (1987); c) Viala, J.; Santelli, M., *J. Org. Chem.*, 53, 6121 (1988); d) Wilson, S. R.; Zucker, P. A., *J. Org. Chem.*, 53, 4682 91988); e) Badone, D.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Tavecchia, P., *Org. Prep. Proc. Int.*, 21, 629 (1989).

⁹² Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.*, 33, 5757 (1992).

acetonitrila, levando em altos rendimentos ao diíno não conjugado (Esquema 31). Diínos funcionalizados podem ser preparados sem a necessidade de proteção de grupos funcionais.

Esquema 31



| R | R' | X | Rend. (%) |
|--------------------|--|-----|-----------|
| Me ₃ Si | C ₅ H ₁₁ | Br | 91 |
| Et | (CH ₂) ₂ CO ₂ Me | I | 78 |
| Et | CH ₂ OH | I | 84 |
| Et | CH ₂ OH | OTs | 76 |

Muitas outras metodologias para acoplamento cruzado entre halo-alquinos e alquinos terminais são descritos na literatura porém, não serão discutidas aqui, pois não é nossa intenção fazer um levantamento e descrição detalhada destes métodos.

I.3.7- Precursores Quirais em Síntese

Atualmente, a síntese assimétrica é uma estratégia largamente utilizada para a criação de ligações C-C estereosseletivamente em moléculas orgânicas. Nas últimas décadas, esta abordagem da síntese orgânica contribuiu para o progresso da introdução direta de várias funcionalidades, e na formação altamente controlada de novos centros de quiralidade. Preparação de centros opticamente puros pela aplicação de materiais de partidas quirais é muito vantajoso,

possibilitando um planejamento preciso e eficiente da realização de estratégias sintéticas.

Muitos monossacarídeos e seus derivados são substratos versáteis para a síntese de moléculas opticamente ativas. 2,3-O-isopropilideno-gliceraldeído (53) é um dos compostos muito usados, a principal característica é a disponibilidade de ambos enantiômeros de fontes naturais e pela pronunciada versatilidade devido a presença das funções aldeídica e dióis protegidas na molécula⁹³ (Figura 9).

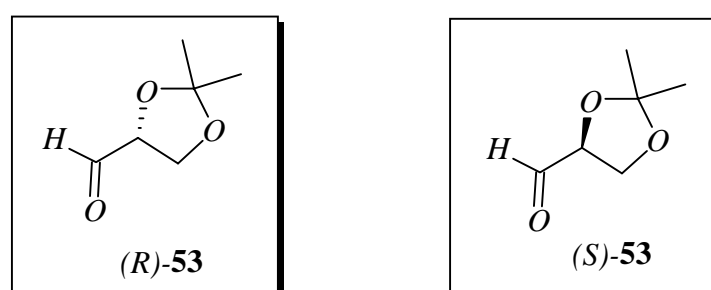


Figura 9: 2,3-O-isopropilideno-gliceraldeído (*R*) e (*S*)

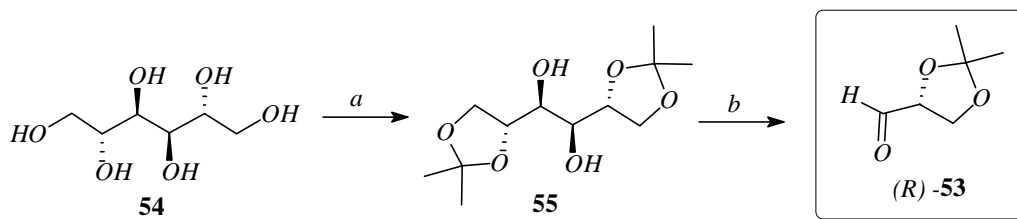
A primeira preparação do (*R*)-2,3-O-isopropilideno-gliceraldeído (53) foi reportada por Baer e Fischer em 1939⁹⁴. *D*-manitol (54), um poli-hidroxi composto barato de ocorrência natural, foi usado como material de partida. O bis-acetonídeo do *D*-manitol (55) foi preparado em 55%, e o diol resultante foi clivado com tetra-acetato de chumbo para dar (*R*)-53 em 76 %⁹⁵ (Esquema 32).

⁹³ Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T., *Tetrahedron*, 42, 447 (1986).

⁹⁴ Baer, E.; Fischer, H.O. L., *J. Biol. Chem.*, 128, 463 (1939).

⁹⁵ Baer, E., *Biochem. Prep.*, 2, 31 (1952).

Esquema 32



a) Me_2CO , $ZnCl_2$

b) $Pb(OAc)_4$, benzeno ou EtOAc

A modificação na formação envolve o uso de 2,2-dimetoxipropano (ao invés de acetona) em 1,2-dimetoxipropano, na presença do cloreto de zinco (II)⁹⁶. A segunda modificação consiste no uso de 2-metoxipropeno em DMF anidra, na presença de quantidade catalítica de APTS⁹⁷. A última modificação consiste da ação do 2,2-dimetoxipropano em *D-manitol* (54) na presença de APTS em DMSO seco como solvente. Este procedimento não somente leva à altos rendimentos (62%), mas também possibilita a redução do solvente e aumenta muito em simplicidade o “Work up”⁹⁸.

Outro exemplo, o 1,2,4-butanotriol e uma variedade de derivados análogos têm comprovado uso como precursores quirais em síntese. Por exemplo, (+)-ipsdeneol⁹⁹, e fragmentos do ácido okadaico¹⁰⁰ tem sido preparados da série (*R*), enquanto a série (*S*) serviu como precursor na síntese do compactin¹⁰¹, (*S*)-3-piperidinol¹⁰² e outros.

⁹⁶ Chitlenden, G. F. *Carbohydr. Res.*, 87, 219 (1980).

⁹⁷ Debost, J. L.; Gelas, J.; Horton, D. *J. Org. Chem.*, 48, 1381 (1983).

⁹⁸ Kierstead, R. W.; Faraone, A.; Mennona, F.; Mullin, J.; Cuthrie, R. W.; Crowley, H.; Simko, B.; Blader, L. C. *J. Med. Chem.*, 26, 1561 (1983).

⁹⁹ Mori, K.; Takigawa, T.; Matsuo, T. *Tetrahedron*, 35, 933 (1979).

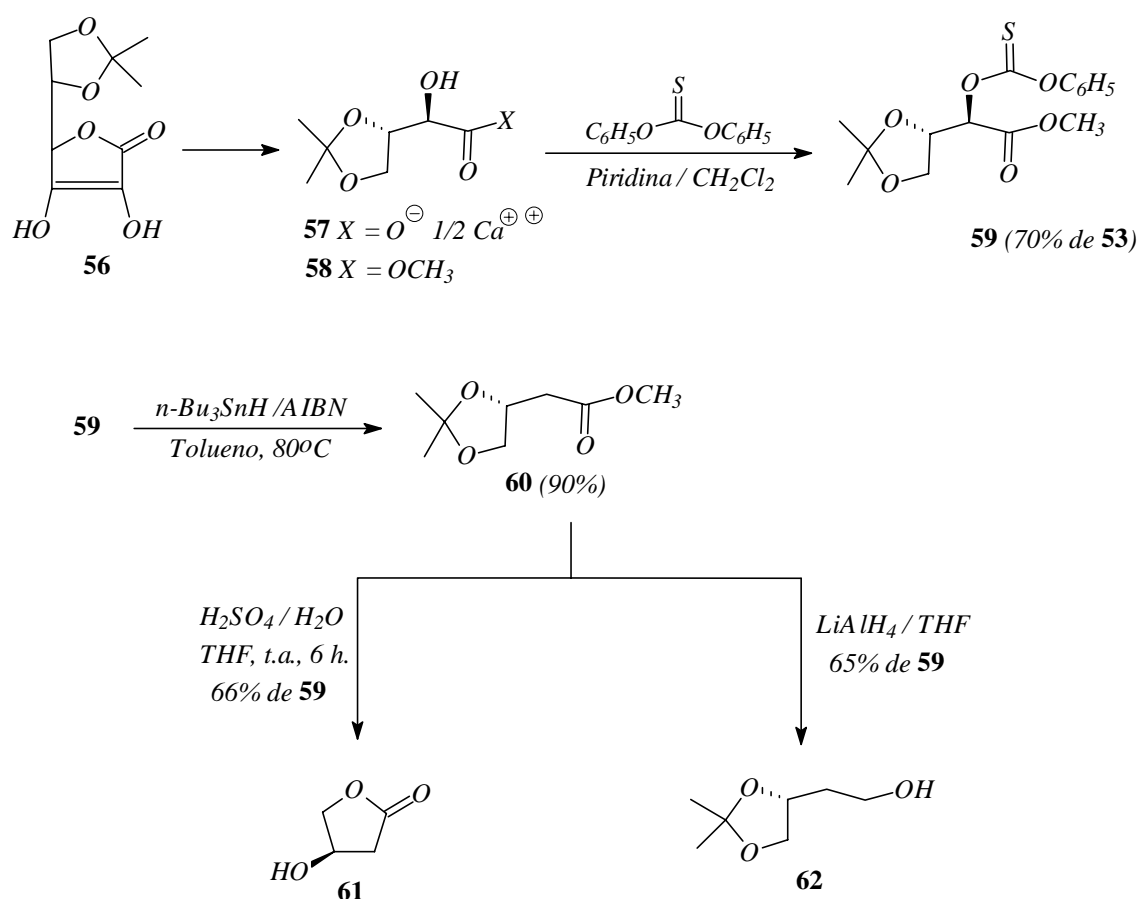
¹⁰⁰ Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Bai, D. I.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.*, 26, 5203(1985).

¹⁰¹ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Berstein, M. A.; Morton, H. Z. *Tetrahedron Lett.*, 26, 1185 (1985).

¹⁰² Olsen, R. K.; Bhat, K. L.; Wardle, R. B. *J. Org. Chem.*, 50, 896 (1985).

Cabe salientar que, todas as preparações reportadas do 1,2,4-butanotriol e seus derivados têm partido do ácido málico. Assim, a fim de obter a série (R), o (R)-ácido málico é necessário como material de partida. Sendo este relativamente de alto custo, uma rota alternativa para um número de derivados do (R)-1,2,4-butanotriol é a partir do ácido L-ascórbico, como descrito no esquema 33 abaixo.

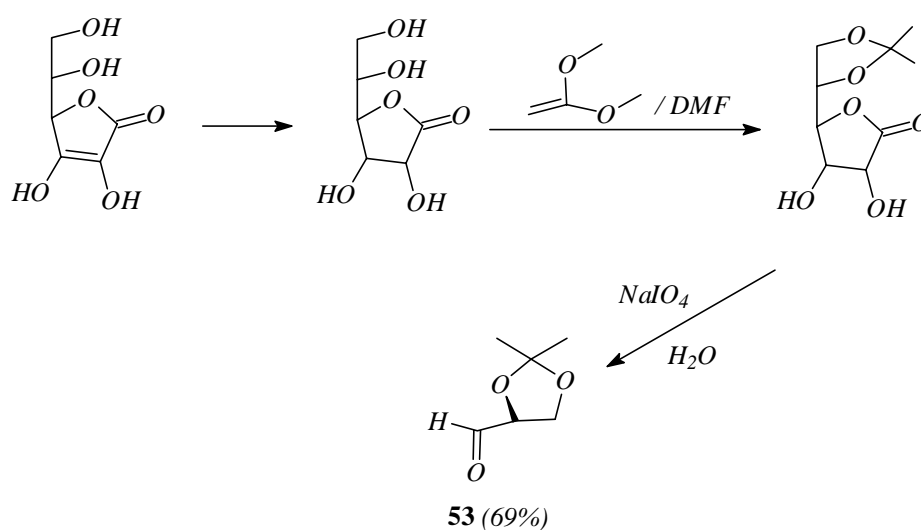
Esquema 33



Os compostos 61 e 62 são derivados do (R)-1,2,4-butanotriol, ambos precursores que podem ser prontamente preparados em seis etapas do ácido L-ascórbico em um rendimento total de 35%.

Hubschwerlen¹⁰³ preparou o (*S*)-gliceraldeído acetônio (53) a partir do ácido L-ascórbico. O autor tratou o acetônio obtido do ácido L-ascórbico hidrogenado¹⁰⁴ com NaIO₄ e obteve o correspondente (*S*)-gliceraldeído acetônio (53) (Esquema 34).

Esquema 34



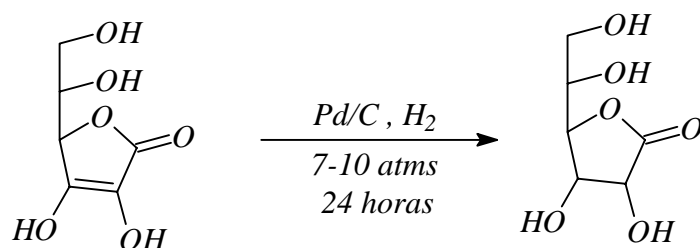
O método é uma alternativa para obtenção do enantiômero (*S*) em poucas etapas com rendimento razoável.

Muito embora o método descrito acima no esquema 34 seja adequado à preparação do (*S*)-gliceraldeído acetônio (53), parece que a aplicação para a preparação em larga escala pode ser limitada pelo primeiro passo que envolve hidrogenação catalítica com H₂/Pd-Carvão e alta pressão (aproximadamente 7 a 10 atm) (Esquema 35).

¹⁰³ Hubschwerlen, C. *Synthesis*, 962 (1982).

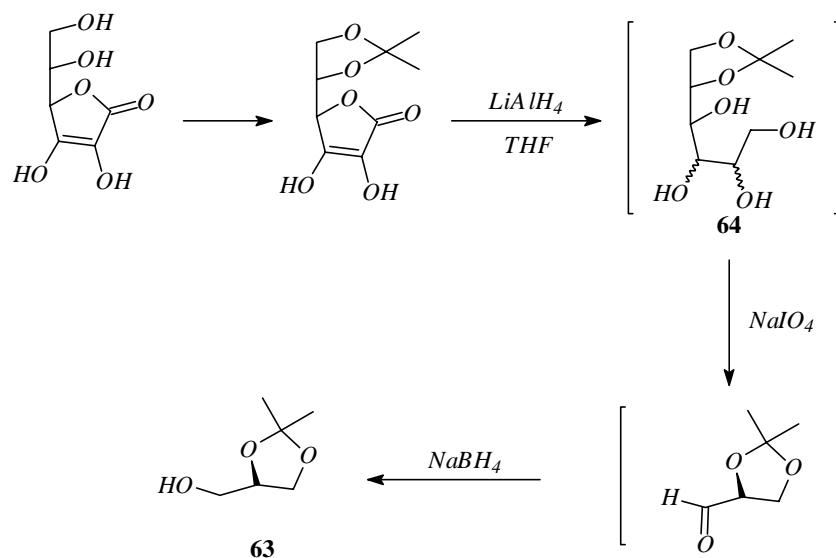
¹⁰⁴ Andreus, G. C.; Crawford, T. C.; Bacon, B. E. *J. Org. Chem.*, 46, 2976 (1981).

Esquema 35



Uma alternativa para o método de Hubschwelen¹⁰³ foi descrita por Takano et al¹⁰⁵, onde a partir do ácido L-ascórbico se chega ao (*R*)-glicerol acetoneídeo (63) em um processo “one pot” com rendimento final de 29% (Esquema 36).

Esquema 36



Pode-se notar pelo esquema 36 acima que, uma pequena modificação deste método permite parar no (*S*)-gliceraldeído

¹⁰⁵ Takano, S.; Numata, H.; Ogasawara, K., *Heterocycles*, 19, 327 (1982).

acetonídeo (53) desejado. Segundo o autor, o intermediário 64 não pode ser separado das impurezas inorgânicas do meio e, portanto, não pode ser isolado. Felizmente as impurezas não interferem nas reações subsequentes. O rendimento final foi de 29% a partir do ácido L-ascórbico.

Uma rápida consulta a literatura demonstra que os rendimentos descritos para a preparação de precursores quirais, no caso o gliceraldeído acetonídeo (53), não ultrapassam 60%, mesmo para processos que envolvam uma única etapa sintética.

É muito importante salientar que, alguns dos métodos encontrados na literatura para a clivagem oxidativa da ligação diol-vicinal fazem uso de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ em benzeno ou acetato de etila¹⁰⁶, obviamente os resíduos de chumbo gerados tornam estes métodos pouco atraentes por questões ecológicas.

Um outro aspecto importante da química do gliceraldeído acetonídeo (53) é sua baixa estabilidade e tendência a polimerização descrita por vários artigos na literatura¹⁰⁷. É importante, portanto, usá-lo logo após sua preparação, evitando assim perdas significativas do precursor quiral.

¹⁰⁶ a) Jung, M. E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6304 (1980); b) Baer, E.; Fischer, H. O.L. *J. Biol. Chem.*, 128, 463 (1939). c) Baer, E.; Fischer, H.O.L. *Helv. Chim. Acta*, 17, 622 (1934).

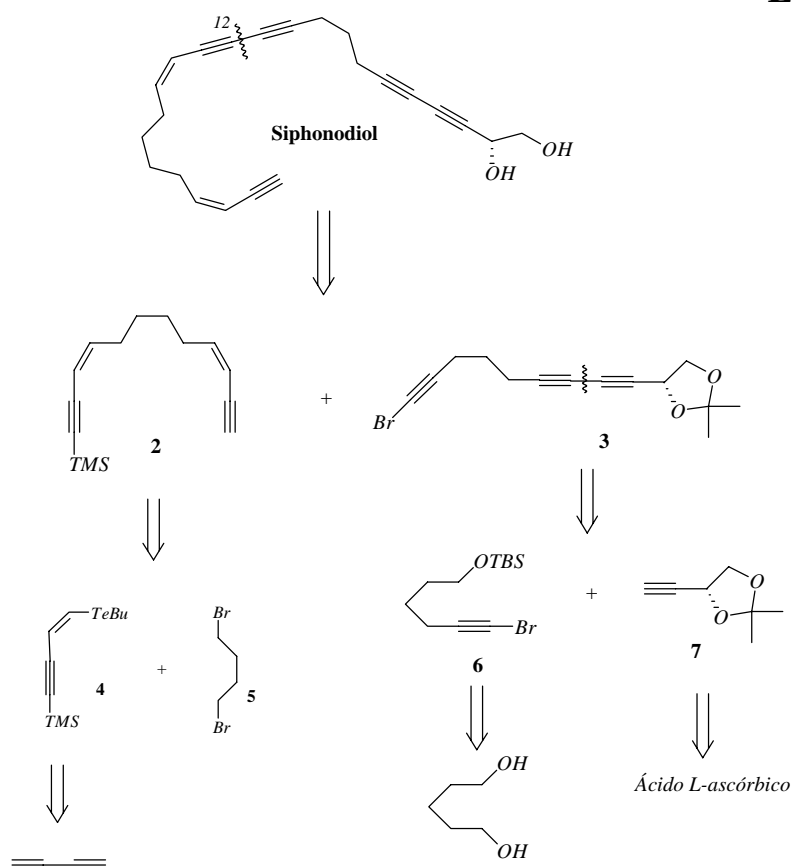
¹⁰⁷ a) Schmidt, C. R.; Bryant, J. D. *Org. Synth.*, 72, 6 (1993); b) Hubschwerlen, C.; Specklin, J. L.; Higelin, J. *Org. Synth.*, 72, 01 (1993).

II- RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1- Abordagem Retro-Sintética

Para a síntese total do *Siphonodiol* inicialmente foi proposta uma abordagem retro-sintética altamente convergente para o fungicida poliacetilênico, a partir de matéria-prima disponível e de baixo custo, conforme descrita no esquema 37 abaixo. As reações envolvidas na síntese possuem precedentes na literatura e, muitas delas, foram discutidas no item Revisão da Literatura.

Esquema 37



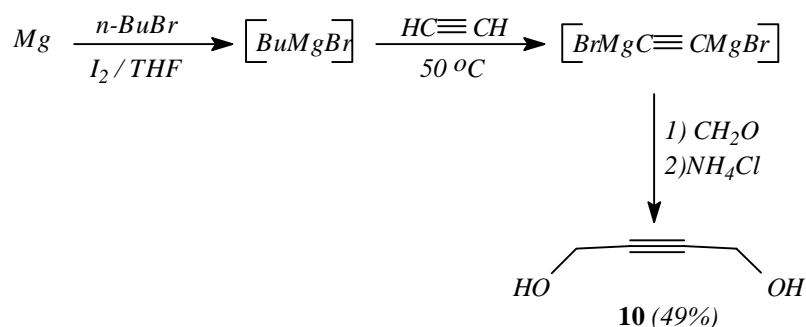
A seguir discutiremos a preparação de cada um dos intermediários envolvidos na síntese total do *Siphonodiol*.

II.2- Preparação do Intermediário 2

Como foi demonstrado no item Abordagem Retro-Sintética, a preparação do intermediário 2 se daria a partir do acoplamento do telurenino 4 com 1,4-dibromo-butano seguido da desproteção do grupo trimetil-silil do acetileno terminal. Descreveremos a seguir todas as etapas sintéticas efetuadas na tentativa de obtenção do requerido intermediário 2.

Inicialmente foi preparado o 2-butino-1,4-diol (10) onde, utilizando-se acetileno gasoso na presença de bromobutil-magnésio, foi possível gerar o diânion correspondente, que tratado com para-formaldeído levou em rendimento moderado, após 16 horas, ao 2-butino-1,4-diol (10) como mostrado no esquema 38 abaixo.

Esquema 38



Para que se obtenha a mono-metalação do acetileno, requerem-se alguns cuidados tais como, a adição lenta do bromobutil-magnésio em tetra-hidrofurano (THF) a uma solução de acetileno em THF, a qual é saturada com acetileno pela introdução contínua deste gás. Para prevenir a desprotonação do $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ em $\text{BrMgC}\equiv\text{CMgBr}$, a temperatura deve ser mantida abaixo de 30°C . Logo foi necessário

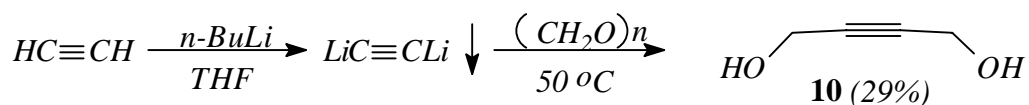
manter a temperatura por volta de 50°C e fazer a adição de gás acetileno em uma solução concentrada de C₂H₅MgBr onde a formação de BrMgC≡CMgBr é repentina¹⁰⁸.

O produto di-metalado possui coloração cinza e consistência gelatinosa, portanto, fez-se necessário o uso de agitador mecânico para melhor homogeneização do meio reacional onde foi adicionado paraformaldeído e deixado agitar por 16 horas.

Um outro método para a preparação do 2-butino-1,4-diol (10) é via desprotonação do acetileno com alquil-lítio (esquema 39)¹²¹. A metalação de acetilenos com alquil-lítio é geralmente rápida, até mesmo a temperaturas na faixa de - 80°C.

Quando acetileno foi introduzido a temperatura ambiente em uma solução do alquil-lítio em éter ou THF, formou-se quase que imediatamente um precipitado de diacetileno de lítio. A subsequente adição de para-formaldeído forneceu, após 1 hora de agitação sob leve refluxo, o 2-butino-1,4-diol (10) em 29% de rendimento.

Esquema 39

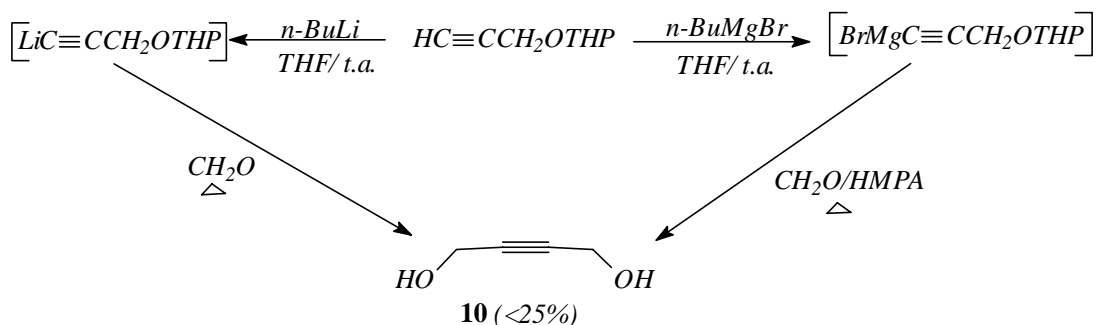


Por fim, o tratamento do álcool propargílico previamente protegido com di-hidropirano (DHP) tanto com um alquil-lítio quanto com um alquil-magnésio e subsequentemente com para-formaldeído levou ao 2-butino-1,4-diol (10) em cerca de 4 etapas com rendimento

¹⁰⁸ Brandsma, L., "Preparative Acetylenic Chemistry", 2th Ed., Oxford (1988).

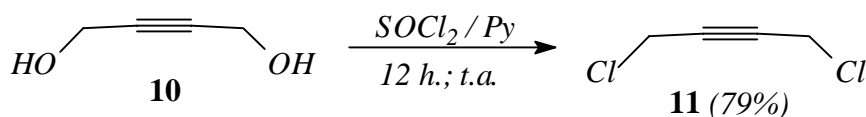
final inferior a 25% (esquema x). Por razões econômicas optamos pela preparação em grande escala descrita no esquema 40.

Esquema 40



A obtenção do 1,4-dicloro-2-butino (11)¹⁰⁸(esquema 41) se deu a partir do 2-butino-1,4-diol (10) tratando-se este diol com cloreto de tionila e piridina por 12 horas, a temperatura ambiente e, então destilando o 1,4-dicloro-2-butino (11) obtido a pressão reduzida utilizando-se uma trompa d'água. A reação libera HCl em excesso; por esta razão é importante montar uma saída com solução de NaOH para neutralizar o HCl liberado.

Esquema 41

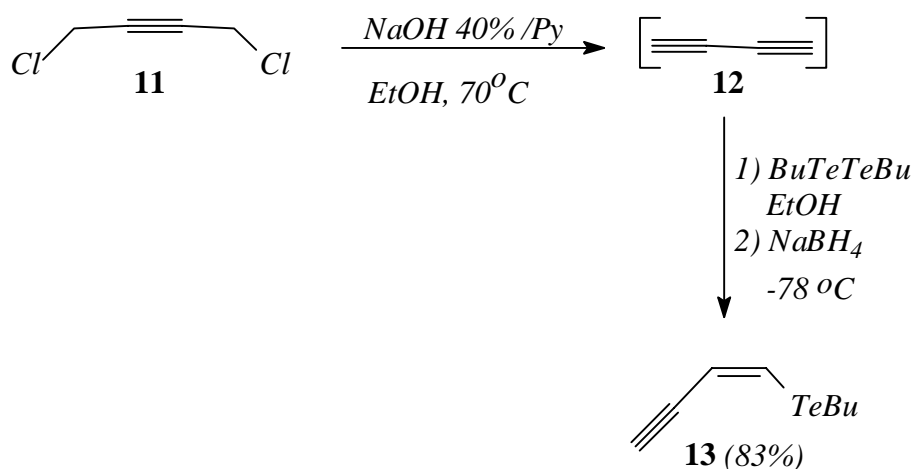


De posse do 1,4-dicloro-2-butino (11) foi então possível preparar o teluroenino 13 (esquema 42) de acordo com o procedimento descrito por Dabdoub et al.¹⁰⁹ O procedimento consiste em tratar o 1,4-dicloro-

¹⁰⁹ Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V., *Tetrahedron*, 51, 9839 (1995).

2-butino (11) com piridina em etanol adicionando NaOH 40% gota a gota ao meio reacional onde a temperatura deve ser mantida a aproximadamente 70°C. O 1,3-butadiino formado (12) é um gás e é então capturado por meio de uma cânula em etanol a - 78°C. A hidroteluração do 1,3-butadiino com dibutil-ditelureto e NaBH₄ leva ao teluroenino 13 desejado com 83% de rendimento. O teluroenino 13 obtido apresentou pureza cromatográfica acima de 90%, podendo assim, ser utilizado posteriormente sem prévia purificação. A amostra analítica pode ser obtida eluindo-se o produto em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente hexano puro.

Esquema 42



O teluroenino (13) foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C. A configuração Z da dupla ligação foi determinada pela constante de acoplamento dos hidrogênios vinílicos. Em 6,38 a 6,40 ppm foi observado um duplo dubleto de 10,4 Hz referente ao acoplamento H_b com H_a e outro de 2,1 Hz referente ao acoplamento dos hidrogênios H_b com H_c; um dubleto em 7,45 ppm (10,4 Hz) referente ao acoplamento H_a com H_b (Figura 13).

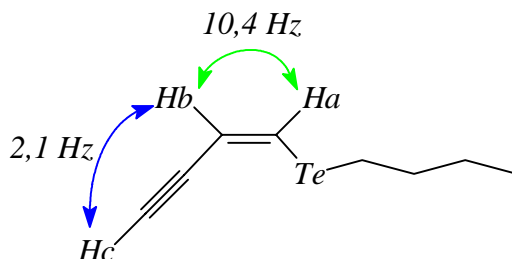
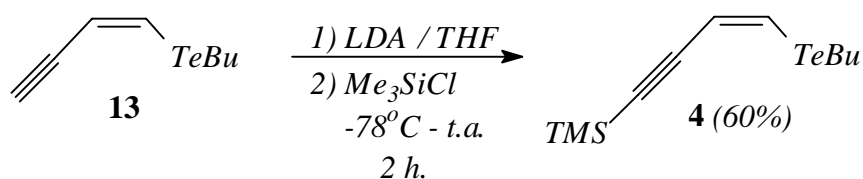


Figura 13- representação de alguns acoplamentos no teluroenino 13.

Como a preparação do intermediário 2, a princípio deveria se dar por acoplamento entre o cuprato de ordem superior obtido por transmetalção do correspondente teluroenino 4 com alquil-lítio, CuCN e então 1,4-dibromo-butano, foi necessário portanto, a proteção prévia da função acetilênica terminal do teluroenino 13 com reagentes de silício (Esquema 43).

Esquema 43



Do mesmo modo que o composto 13, o teluroenino 4 apresentou os mesmos sinais no espectro de RMN-¹H exceto o sinal do hidrogênio acetilênico em 3,4 ppm; os hidrogênios do TMS apresentaram-se como um singlete em 0,20 ppm com integral para 9 hidrogênios.

A reação de proteção do teluroenino 13 com Me₃SiCl usando diisopropil-amideto de lítio (LDA) como base deu excelente resultado,

considerando que o rendimento de 60% obtido refere-se ao produto purificado em coluna cromatográfica, isto porque, houve decomposição do teluroenino protegido 4 quando eluído em coluna de sílica-gel; mesmo assim a purificação por este método se mostrou uma boa alternativa.

Outras bases além de LDA foram testadas para a desproteção da função acetilênica terminal do teluroenino 13 porém, nenhuma delas apresentou resultados melhores. Deve-se salientar que não houve aqui uma preocupação de fazer-se um estudo sistemático destas bases frente ao substrato em questão. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1- Proteção do teluroenino 13 com TMSCl utilizando-se outras bases para desprotonação.

| Base | Equivalentes ⁱ | Temperatura ⁱⁱ | Tempo (h) | Produto (%) ⁱⁱⁱ |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|----------------------------|
| NaNH ₂ | 1,6 | -78°C | 2 | M.P. |
| NaNH ₂ | 1,6 | t.a. | 16 | M.P. + M.C |
| NaH | 1,4 | -78°C | 0,7 | M.P. |
| NaH | 1,4 | t.a. | 1,5 | M.C. |
| n-BuLi | 1,0 | -78°C | 0,7 | 57% T.P. + M.C. |

M.P- Material de Partida
M.C- Mistura Complexa
T.P- Teluroenino Protegido

i- Equivalente de base utilizado
ii- Temperatura de desprotonação e adição do Me₃SiCl
iii- Determinado por CG

O que se observa de um modo geral, na Tabela 1, é que as bases testadas, tais como NaNH₂ e NaH a baixas temperaturas, não reagem com o substrato recuperando-se o material de partida quase que quantitativamente, enquanto que a temperaturas mais altas, formam misturas complexas não determinadas.

Sabe-se que quando tratamos um telureto vinílico com um alquil lítio ocorre transmetalização¹¹⁰, porém no caso do teluroenino 13 testado, a desprotonação do acetileno terminal foi preferencial quando realizada a -78°C .

II.2.1- Acoplamento via cupratos

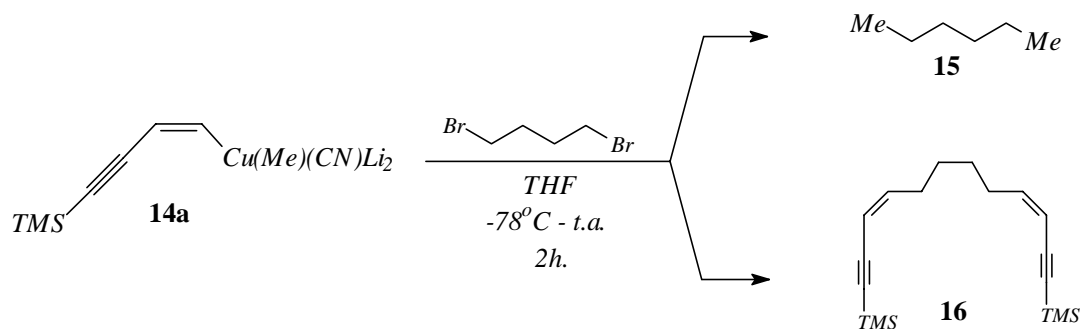
Nossa estratégia para a obtenção do fragmento 2 passa pela reação entre o 1,4-dibromo-butano e o teluroenino 4 via reação de acoplamento de cupratos.

Primeiramente testou-se a reação preparando-se o cuprato de ordem superior do teluroenino 4 com MeLi. A reação do cuprato correspondente, assim preparado, com 1,4-dibromo-butano (5) não levou ao composto 16 esperado, isso segundo as análises de CG/MS realizadas. É sabido que em cupratos do tipo $(\text{RC}=\text{C})(\text{Me})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, tanto o grupo vinílico quanto o grupo metílico¹¹¹, ligados ao cobre, são potencialmente transferíveis, poderiam portanto, competir como nucleófilos na reação de substituição com o 1,4-dibromo-butano (5) (Esquema 44).

Esquema 44

¹¹⁰ Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J., *Tetrahedron Lett.*, 30, 7353 (1989).

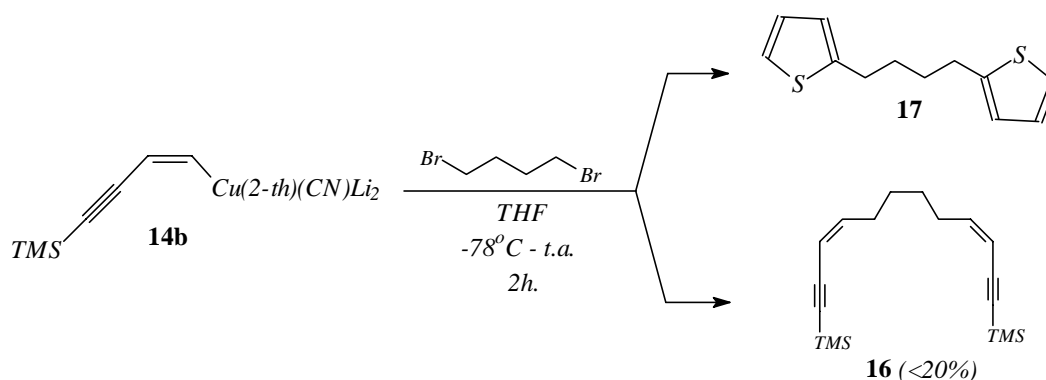
¹¹¹ Posner, G. H., “*An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*”, Willey, New York (1980).



Este fato nos levou a crer que possivelmente houve uma maior transferência do grupo metila ao 1,4-dibromo-butano (**5**), levando a formação de hexano (**15**), que devido ao seu baixo ponto de ebulição, não foi possível de ser isolado. Logicamente, esta afirmação é especulativa, já que não foi caracterizado nem o composto **15**, nem o composto **16** desejado.

Uma alternativa encontrada, foi a de preparar o cuprato correspondente do teluroenino **4**, contendo tienila como ligante o qual tem caráter de não transferível, evitando uma possível competição na transferência de ligantes (Esquema 45).

Esquema 45

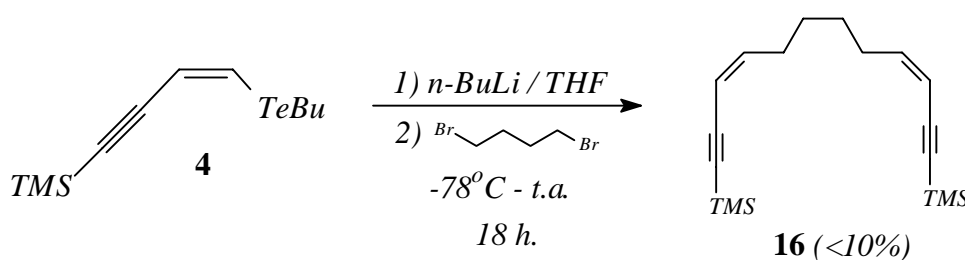


Muito embora a mudança na estrutura do cuprato tenha levado ao produto desejado **16**, o rendimento obtido foi considerado

insatisfatório. Um outro inconveniente é que, normalmente, faz-se necessário o uso de até 4 equivalentes do cuprato em relação ao haleto alquílico, o que torna o método pouco atraente já que o teluroenino 4 não é comercial e sua preparação requer várias etapas.

A tentativa de obter o composto 16 através do acoplamento direto do ânion vinílico obtido pela reação do teluroenino 4 com *n*-BuLi e o 1,4-dibromo-butano também não deu bons resultados (Esquema 46).

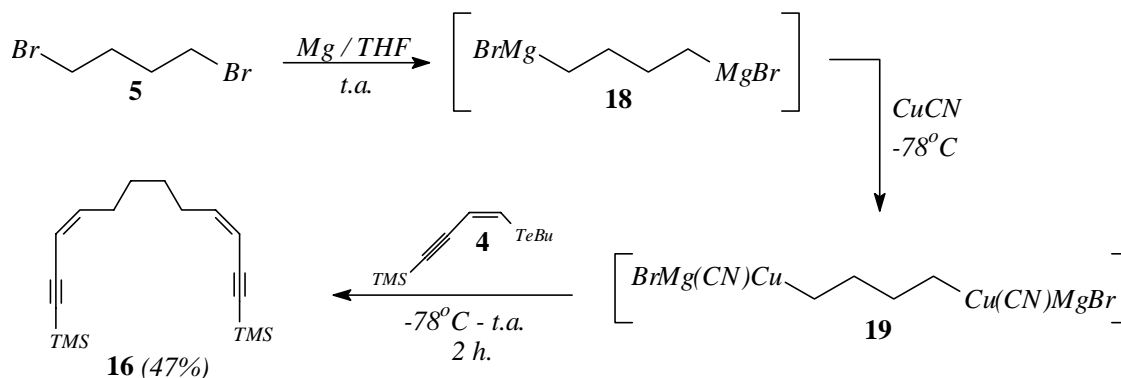
Esquema 46



Mesmo em presença de HMPA, tanto a reação descrita no esquema 49 acima, quanto a descrita no esquema 48 não resultaram na otimização do método.

Diante destas dificuldades optamos por adotar uma variação da estratégia inicialmente proposta. A idéia então, foi preparar o cuprato de magnésio do 1,4-dibromo-butano (19) e reagir este cuprato formado com o teluroenino 4 (Esquema 47).

Esquema 47

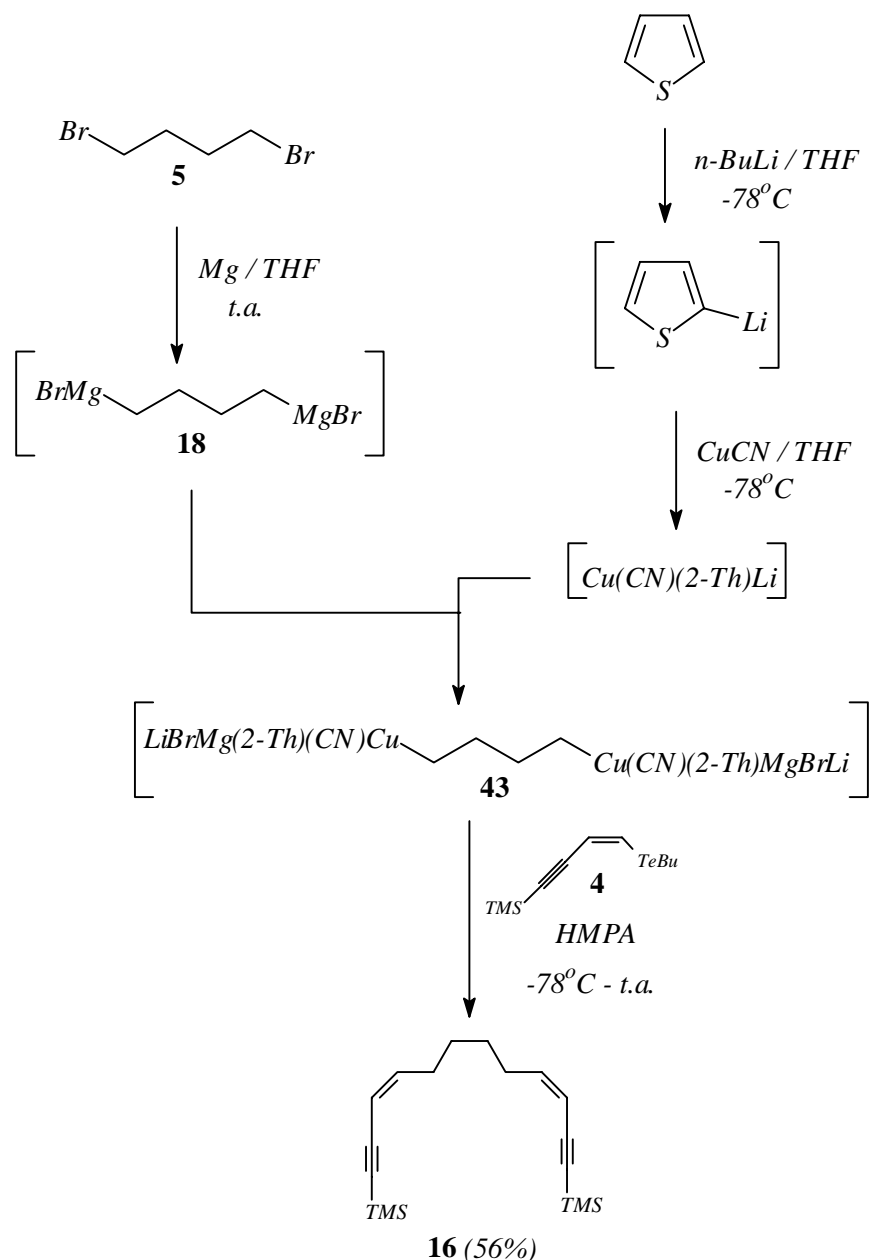


O resultado obtido foi melhor que os anteriores testados, porém não existe na literatura descrição para a geração de espécies do tipo 18 (di-Grignard) a partir de di-haletos, o que de certo modo nos chamou a atenção para o método. Estamos testando atualmente o acoplamento de diversos teluretos com estes di-Grignard gerados de α,ω -di-haletos¹¹².

Uma variação deste método, a geração do análogo de ordem superior do cuprato 19 foi testado para a preparação do composto 16 fornecendo bons resultados. O esquema 48 ilustra a reação de preparação e acoplamento do cupratos de ordem superior 43 com o telureto 4 para gerar o composto 16.

¹¹² Ellensohn, R. M.; Cunha, R. L. O. R.; Vieira, M. L. Comasseto, J. V., " *Coupling Reaction Between Di-Magnesium Cyanocuprates and Vinylic Tellurides*", Trabalho apresentado na 8th

Esquema 48

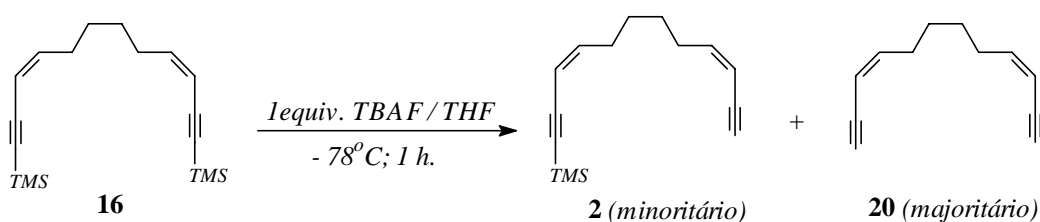


A caracterização do composto 16 se deu pela análise do espectro de RMN-¹H e ¹³C. O espectro de hidrogênio apresentou um singlete em 0,18 ppm referente aos hidrogênios do TMS, os sinais dos hidrogênios vinílicos são coerentes com a estrutura esperada assim como, as constantes de acoplamento para configuração Z da dupla (10,8 Hz) mostrando que a estereoquímica da dupla ligação é mantida no acoplamento.

O método descrito no esquema 48 foi portanto o método de escolha para a preparação do composto 16, já que apresentou os melhores resultados. Esta metodologia suscita uma nova estratégia de acoplamento entre cupratos e teluretos vinílicos que pode muito bem ser aplicada a síntese de diversos produtos naturais.

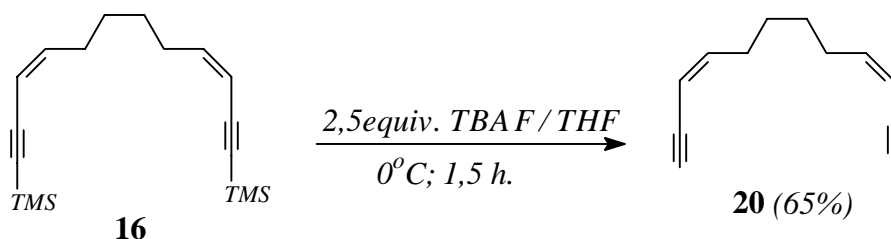
Como etapa final para a obtenção do intermediário 2 foi preciso testar a mono desproteção do composto 16 com TBAF⁷⁷ porém, todas as tentativas de mono-desproteção falharam resultando sempre em mistura do composto 2 com o 20 (Esquema 49).

Esquema 49



Deste modo optamos por realizar a desproteção total do composto 16 (Esquema 50) para realizar o acoplamento final com o intermediário 3 já que, na etapa de acoplamento, o alquino terminal é usado em excesso em relação ao bromo alquino.

Esquema 50



O composto 20 apresentou todos os sinais esperados no espectro de RMN-¹H para a estrutura proposta, os sinais foram semelhantes aos obtidos para o composto 16 exceto pelo desaparecimento do singlete em 0,18 ppm referente aos hidrogênios do TMS e, ao aparecimento de um dubleto em 3,06 ppm (3,1 Hz) referente aos hidrogênios acetilênicos terminais acoplados com um dos hidrogênios vinílicos.

Assim, de posse de um dos intermediários chave para a síntese total do *Siphonodiol*, partimos para a preparação do segundo intermediário para completar nossa rota sintética. Discutiremos a seguir a preparação do intermediário 3.

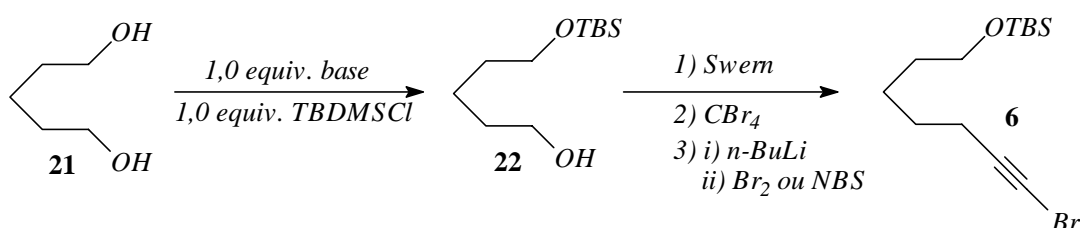
II.3- Preparação do Intermediário 3

A preparação do intermediário 3 se deu a partir do acoplamento do composto 6 e 7 na presença de sais de Cu (I). Antes de discutirmos este acoplamento, descreveremos a preparação dos compostos 6 e 7, sendo que para o composto 6 foram efetuadas duas rotas, já que a primeira rota testada apresentou problema em uma das etapas finais da preparação do composto 6. A seguir são discutidas estas rotas abordadas.

II.3.1- Preparação do composto 6

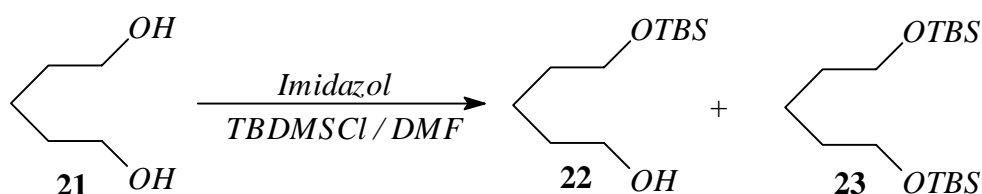
Conforme descrito no esquema 37 (veja Abordagem Retro-Sintética – página 62), a preparação do intermediário 3 requer uma série de passos sintéticos em uma síntese convergente. Uma das sequências propostas passa pelo composto 6 que poderia ser preparado de acordo com o esquema 51.

Esquema 51



Sendo assim, nossos estudos começaram com a proteção do 1,5-pentano-diol (21) com TBDMSCl (Esquema 52).

Esquema 52



Este procedimento foi relatado por Corey et al.¹¹³ para a proteção de álcoois em geral. A proteção do 1,5-pentano-diol (21) por este método teve como principal problema, a formação do composto di-protetido 23 que dependendo das condições empregadas pode variar de 30-60% sobre o mono-protetido 22. Nos casos onde a temperatura

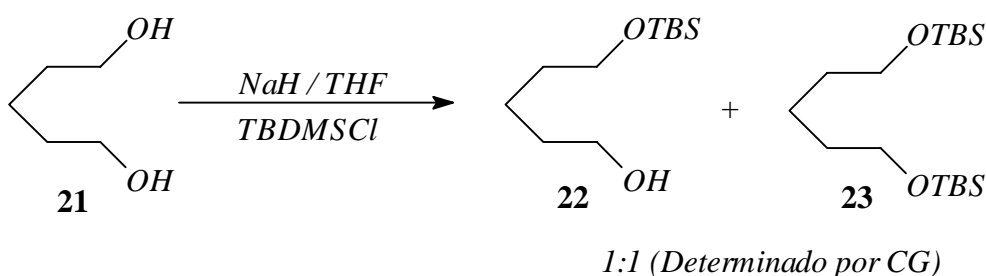
¹¹³ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 6190 (1972).

da reação é mantida acima da temperatura ambiente, o composto di-protegido 23 é formado predominantemente.

Na tentativa de otimizar as condições experimentais para proteção, o TBDMSCl foi colocado em um balão contendo imidazol e DMF e então após ter formado uma solução homogênea, foi canulado para outro balão contendo o 1,5-pentano-diol (21). A relação dos produtos obtidos 22 para 23 foi de 2:1. O isolamento e purificação do composto mono-protegido 22 só foram possíveis por cromatografia em coluna de sílica-gel. As tentativas de purificação por destilação a pressão reduzida não foram satisfatórias.

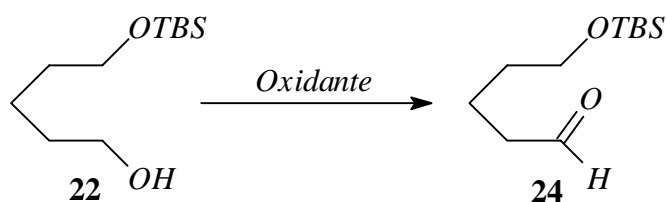
Uma outra base utilizada para a desprotonação do álcool 21 foi NaH, porém os resultados não foram melhores do que os obtidos pelo método descrito acima. A relação máxima obtida de mono-protegido 22 para diprottegido 23, utilizando NaH foi de 1:1 (Esquema 53).

Esquema 53



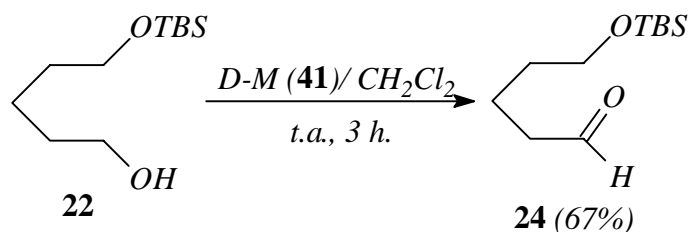
De posse do composto 22 foi preciso então oxidar a função álcool para aldeído (Esquema 54).

Esquema 54



Dois métodos distintos foram testados, o primeiro consistiu em tratar o álcool correspondente com a periodinana de Dess-Martin [1,1,1-triacetóxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, (*D-M*)] (41)¹¹⁴ em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (Esquema 55). O tempo reacional é determinado por CCD e pode variar de 0,5-16 horas. Neste caso, o tempo reacional determinado foi de 3 horas com um rendimento de 67% do aldeído 24.

Esquema 55



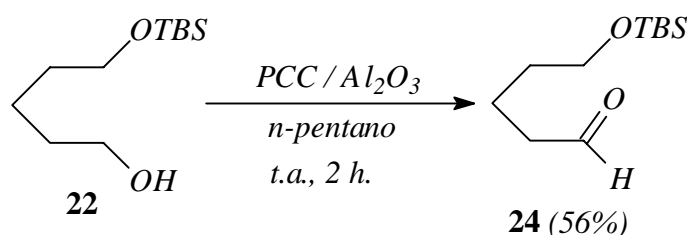
O segundo método testado para a preparação do aldeído 24, foi tratar o álcool 22 com PCC na presença de Al_2O_3 utilizando-se pentano como solvente¹¹⁵.

¹¹⁴ a) Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.*, 48, 4155 (1983); b) Ireland, R. E.; Liu, L., *J. Org. Chem.*, 58, 2899 (1993).

¹¹⁵ Cheng, Y.; Liu, W.; Chen, S., *Synthesis*, 223 (1980).

O tratamento do álcool 22 com PCC em Al_2O_3 , na presença de pentano, forneceu o aldeído 24 em 56% de rendimento após 2 horas de reação determinada por CCD (Esquema 56).

Esquema 56

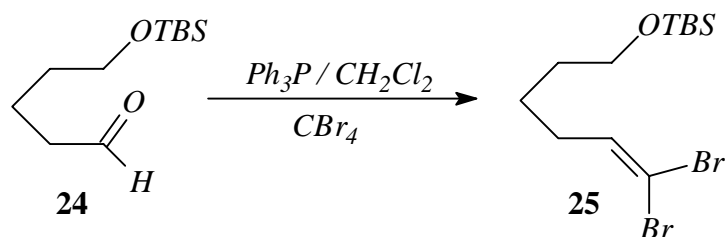


Pode-se notar que tanto a periodinana de Dess-Martin quanto PCC/ Al_2O_3 são apropriados para a transformação do álcool 22 no aldeído 24. Muito embora o rendimento com a periodinana seja um pouco maior do que o obtido com PCC/ Al_2O_3 , este último pode vir a ser o reagente de escolha devido a sua facilidade de preparação e baixo custo. A purificação do aldeído 24 foi facilmente efetuada em coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando-se hexano-acetato de etila (9:1) como eluente.

O aldeído 24 obtido é o precursor do fragmento 6 (veja esquema x), este aldeído quando tratado com CBr_4 e PPh_3 ¹¹⁶ deveria fornecer o di-brometo correspondente 25 (Esquema 57).

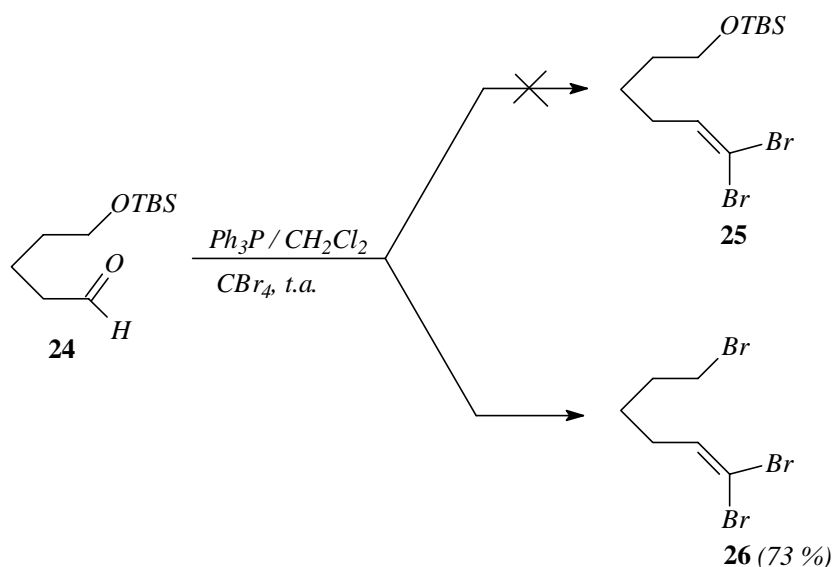
¹¹⁶ Corey, E. J.; Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.*, 3769 (1972).

Esquema 57



O problema encontrado na preparação do composto **25** é que, sob as condições empregadas, houve a formação do composto **26** (Esquema 58).

Esquema 58

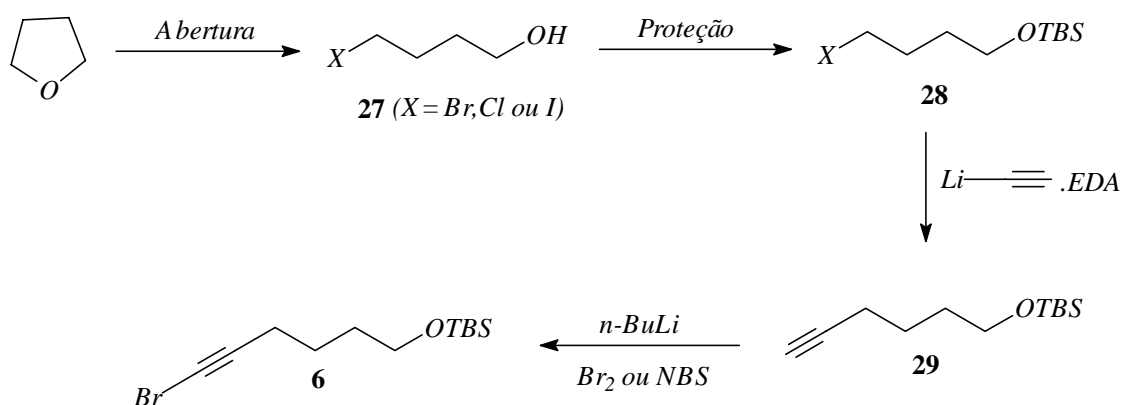


Observa-se pelo esquema x que houve substituição do grupamento OTBS por um brometo gerado *in situ*. Na tentativa de solucionar este problema, testamos uma variação do método descrito por Corey et al.¹²⁹, onde PPh_3 e CBr_4 são agitados por 24 horas na presença de zinco (pó) e só então o aldeído é adicionado. Os resultados

obtidos por esta variação da metodologia não foram satisfatórios pois, do mesmo modo que o anterior, formou-se como único produto o composto 26.

Diante destas dificuldades e problemas encontrados nesta rota sintética para o composto 6, optamos por uma rota alternativa a qual está sumariada no esquema 59 abaixo.

Esquema 59

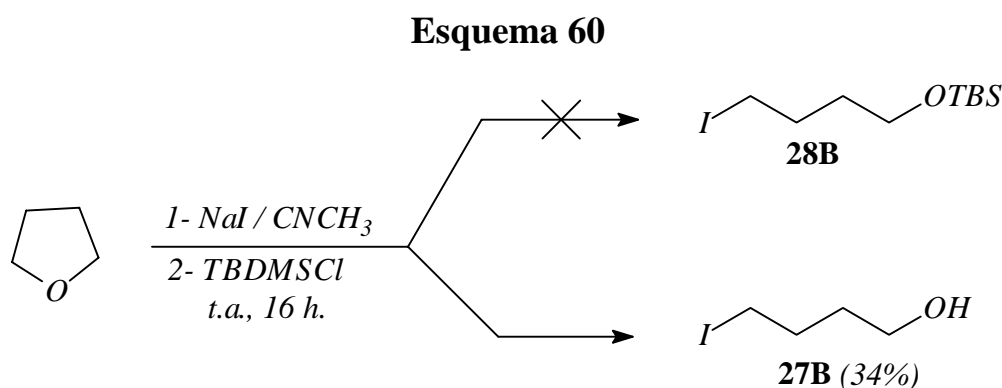


A rota apresentada no esquema 59 acima foi iniciada com a abertura do éter cíclico tetra-hidrofurano (THF).

Vários são os métodos descritos na literatura para abertura de éteres cíclicos e formação de halo-hidróxi compostos. Escolhemos alguns destes métodos para a preparação do composto 27 via abertura de anel tetra-hidrofuranílico como precursor. Os resultados serão discutidos a seguir. O primeiro método testado para a preparação do halo-hidróxi composto 27 foi tratar o THF anidro com NaI e TBDMSCl na presença de CNCH_3 , o qual foi descrito por Lee et al¹¹⁷. Segundo o autor, o tratamento de éteres cíclicos sob estas condições

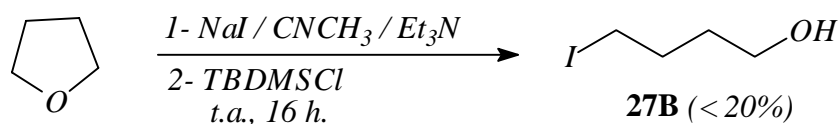
¹¹⁷ Lee, K.; Wieme, D. F., *Tetrahedron Lett.*, 34, 2433 (1993).

leva ao correspondente halo-hidróxi composto já com o grupo hidroxila do álcool protegido pelo reagente de silício. No entanto, mesmo variando a estequiometria da reação não nos foi possível obter o correspondente éter de silício, mas sim o halo-hidróxi composto 27B correspondente em um rendimento final de 34% (Esquema 60).



A mesma metodologia foi testada na presença de Et_3N , com a finalidade de trapear o cloreto formado *in situ*, o qual acreditávamos ser o responsável por uma possível hidrólise do éter de silício formado. Porém, novamente o produto isolado foi o halo-hidróxi composto 27B com um rendimento inferior a 20% (Esquema 61).

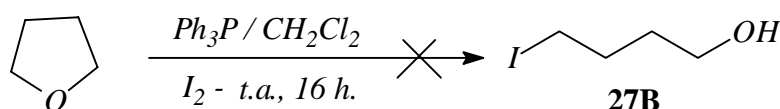
Esquema 61



Outros métodos testados requeriam o uso de Ph_3P . O primeiro testado foi o procedimento descrito por Palumbo et al.⁵⁴, onde THF anidro foi tratado com I_2 e Ph_3P em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 16 horas (Esquema 62). Neste caso não foi possível obter nem

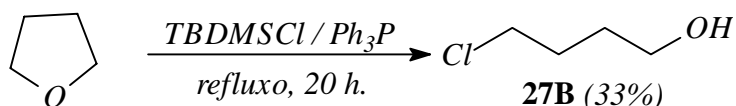
mesmo o halo-hidroxi composto 27B como nos casos anteriores, recuperando-se ao final o material de partida.

Esquema 62



Uma variante desta metodologia foi descrita por Andrews et al.⁵³, onde o THF anidro foi tratado com TBDMSCl na presença de Ph_3P sem solvente e deixado sob refluxo por aproximadamente 20 horas. O produto foi isolado e identificado como sendo o halo-hidróxi composto 27B (Esquema 63), o rendimento obtido foi de 33%.

Esquema 63

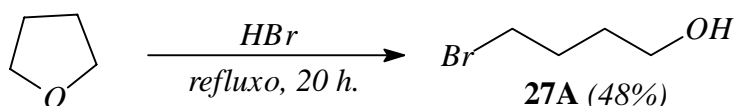


Em todos os casos onde foram usados reagentes de silício para a abertura do éter cíclico (THF), o produto esperado era o composto 28B, pois deste modo seria possível eliminar uma etapa sintética na preparação do intermediário 6. No entanto, como podemos observar, o produto formado foi sempre o halo-hidróxi composto 27B e sempre em rendimentos não superiores a 34%. Coube-nos então, testar uma metodologia que permitisse obter o halo-hidróxi composto 27 (A ou B)

de tal modo que o rendimento químico fosse no mínimo satisfatório, e que fizesse uso de reagentes disponíveis e de menor custo.

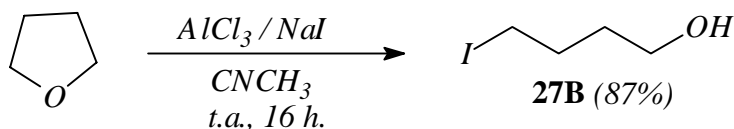
Como primeira alternativa testamos o tratamento do THF com HBr sob refluxo por aproximadamente 12 horas. O produto obtido foi o composto 27A correspondente em rendimento final de 48% (Esquema 64).

Esquema 64



Testamos então, o procedimento descrito por Node et al.⁵⁵ para a abertura de éteres cíclicos usando AlCl_3 e NaI em CNCH_3 . No nosso caso o THF foi tratado sob estas condições a temperatura ambiente por 16 horas fornecendo o halo-hidróxi composto 27B em 87% de rendimento e pureza cromatográfica de 90% (Esquema 65).

Esquema 65



A princípio, a metodologia descrita no esquema 65 acima foi o método de escolha para a preparação do halo-hidróxi composto 27B.

Tanto o composto 27A quanto o composto 27B foram caracterizados por RMN- ^1H e ^{13}C onde, os sinais foram coerentes com as estruturas esperadas. No caso do 27A o CH_2 metilênico ligado ao

bromo apresenta-se como um tripleto ($J = 6,7$ Hz) em 3,46 ppm; já no caso do 27B contendo iodo, o efeito de blindagem do iodo sobre o CH_2 faz com que o sinal se desloque para campo mais alto (3,22ppm, $J = 6,6$ Hz).

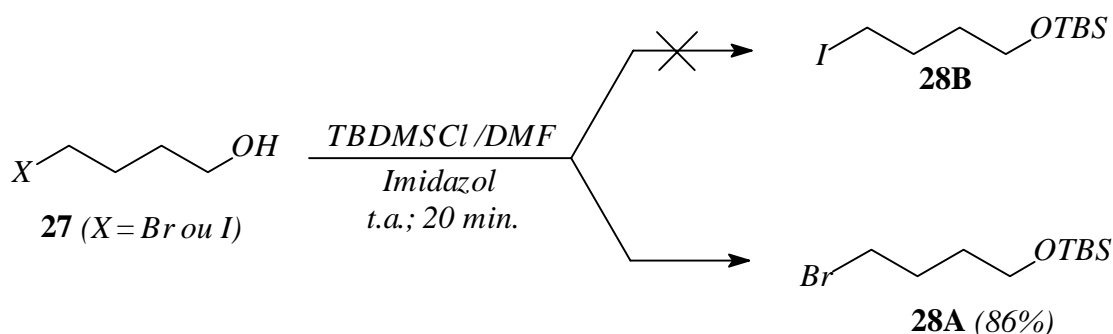
II.3.2- Preparação do composto 28 - Proteção com TBDMSCl.

O passo seguinte na sequência sintética proposta para a preparação do fragmento 6 requereu a proteção do halo-hidróxi composto 27 com TBDMSCl.

Dois foram os métodos testados para esta finalidade, o primeiro já discutido anteriormente na proteção do 1,5-pentanodiol (21) (veja esquema x), o qual foi relatado por Corey et al.¹²⁶

Tanto o composto 27B contendo iodo quanto o análogo 27A contendo bromo foram testados sob estas condições. Enquanto que para o análogo contendo iodo não foi possível obter o protegido correspondente 28B, o composto 27A contendo bromo forneceu o correspondente protegido 28A em 86% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica utilizando hexano-acetato de etila (9:1) como eluente (Esquema 66).

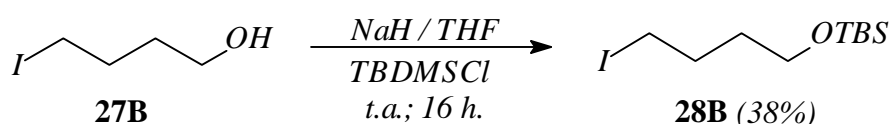
Esquema 66



É importante salientar que dos resultados apresentados no esquema 66 acima, o composto 28B com iodo não foi obtido devido a sua instabilidade, o que é comum a compostos semelhantes contendo iodo, principalmente quando submetidos a cromatografia em coluna de sílica-gel. Mesmo no caso do composto protegido 28A contendo bromo, o resultado apresentado só foi possível após uma modificação do procedimento original que consistiu em dissolver o TBDMSCl juntamente com imidazol em DMF em um balão e, após homogeneização da mistura, esta solução foi gotejada sobre o álcool a temperatura ambiente e deixada reagir por cerca de 20 minutos.

O segundo método testado para a obtenção do composto protegido 28B foi tratar o halo-hidróxi composto 27B com NaH em THF a temperatura ambiente e então adicionar TBDMSCl em THF e agitar por 16 horas¹¹⁸. Somente o composto contendo iodo foi submetido a estas condições já que não havíamos obtido bons resultados com o primeiro método e, neste caso, obteve-se o composto 28B desejado em rendimento máximo de 38% (Esquema 67).

Esquema 67



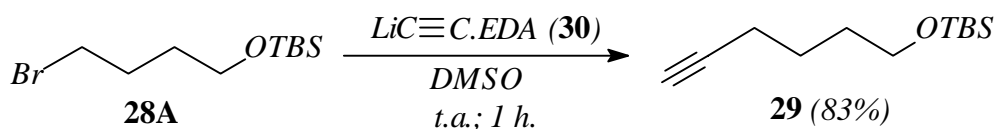
Por esta razão optamos pela preparação em grande escala do composto 28A contendo bromo para darmos sequência a estratégia sintética preestabelecida.

¹¹⁸ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon, B. D., *J. Org. Chem.*, 51, 3388 (1986).

Os sinais no espectro de RMN-¹H para os compostos 28A e 28B são iguais ao do álcool de partida, exceto pelo desaparecimento do sinal do hidrogênio do álcool e pelo aparecimento dos sinais das metilas do agente protetor de silício; singlete com integral para 6 hidrogênios em 0,02 ppm referente as metilas ligadas ao átomo de silício e, singlete com integral para 9 hidrogênios em 0,86 ppm referente as metilas da *tert*-butila.

O passo seguinte foi então reagir o bromo álcool protegido 28A com o complexo de lítio-acetileno-etilenodiamina (30) em DMSO⁸⁹ para obter o alquino terminal desejado 29 (Esquema 68).

Esquema 68



A reação do composto 28A com o complexo 30 se dá rapidamente a temperatura ambiente e com pureza cromatográfica que pode variar de 92-98%, sendo que o contaminante da reação é geralmente o brometo de partida.

Tanto brometos quanto iodetos alquílicos reagem muito bem sob estas condições de reação em altos rendimentos.

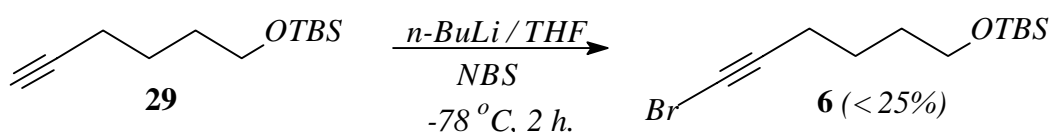
O composto 29 foi identificado pelo aparecimento de um tripleto ($J = 2,6$ Hz) em 1,92 ppm referente ao hidrogênio acetilênico acoplado com o CH₂ vizinho a tripla ligação. Os sinais do ¹³C são coerentes com a estrutura proposta.

Como etapa final para a preparação do intermediário 6, foram testados alguns métodos descritos para a formação de bromo-alquinos,

métodos estes, já comentados no item I.3.5 da Revisão de Literatura (página 45).

Um dos primeiros métodos testados foi tratar o alquino 29 com *n*-BuLi e NBS em THF (Esquema 69).

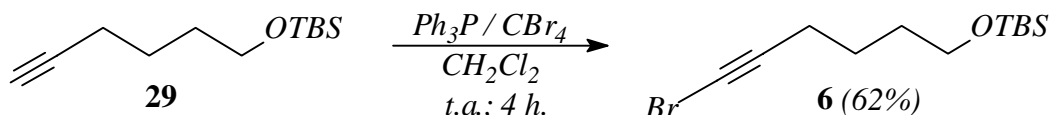
Esquema 69



No caso do esquema 69 acima, houve a formação do bromoalquino 6 desejado porém, em rendimento inferior a 25%. Um dos subprodutos gerados foi o de hidrólise do grupo protetor de silício.

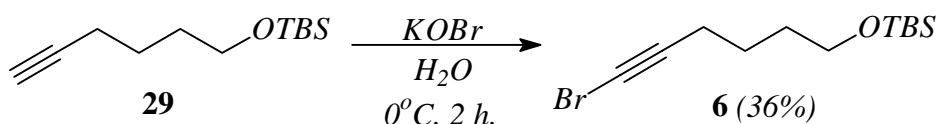
Outro método testado foi o descrito por Mioskowski et al.⁹⁶, onde o alquino terminal 29 foi tratado com Ph_3P e CBr_4 (Esquema 70). O rendimento obtido pode ser considerado satisfatório; entretanto, o maior inconveniente do método é o excesso de Ph_3P e CBr_4 que é usado em relação ao alquino terminal. Torna-se portanto, economicamente inviável para a preparação em larga escala.

Esquema 70



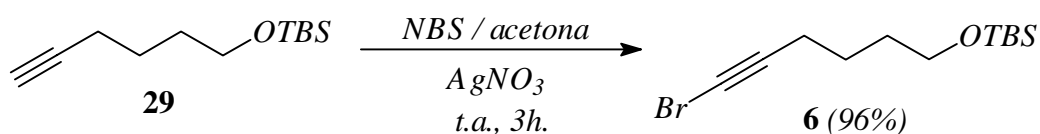
O uso de hipobromito de potássio é um método bastante usado para a preparação de bromoalquinos terminais^{94d}, no entanto, no caso do substrato 29 o rendimento obtido não foi satisfatório (Esquema 71).

Esquema 71



Outro método testado para a preparação do bromo-alkino **6**, foi misturar o alquino terminal **29** com NBS e AgNO₃ em acetona seca a temperatura ambiente e deixar reagir por aproximadamente 3 horas⁹⁸. Dos métodos testados e discutidos até aqui para a preparação do bromo-alkino terminal **6**, este foi o que deu melhores resultados e alta pureza cromatográfica do produto. Na verdade o bromo-alkino assim obtido pode ser usado na etapa seguinte da síntese sem prévia purificação (Esquema 72).

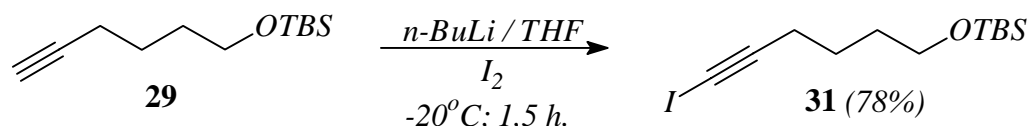
Esquema 72



O análogo do composto **6** com iodo também foi obtido tratando o alquino terminal **29** com n-BuLi e adicionando iodo elementar ao acetileno de lítio formado (Esquema 73). O inconveniente neste caso é que a preparação do iodo-alkino **31** tem um rendimento menor se comparado a preparação do bromo-alkino **6**, além da necessidade de

purificação em coluna de sílica-gel o que, para compostos contendo iodo é normalmente problemático, levando a decomposição.

Esquema 73



Fez-se necessário a preparação dos dois análogos (composto 31 contendo iodo e 6 contendo bromo) para compararmos os rendimentos da reação de acoplamento entre 6 ou 31 com 7 a qual será discutida adiante.

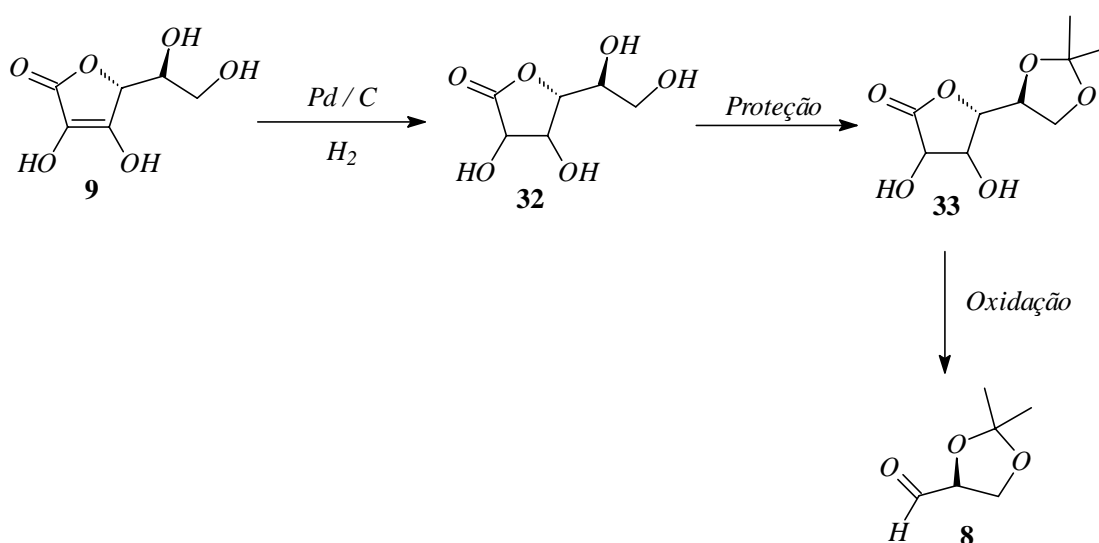
Os compostos 6 e 31 foram caracterizados por RMN- ^1H pelo desaparecimento do sinal do hidrogênio acetilênico e por CG/MS. Dos compostos sililados preparados até aqui, este foi o único que forneceu amostra analítica para CHN, os demais compostos sempre apresentaram diferenças acima de 0,40% tanto para o C quanto para o H.

II.3.3- Preparação do composto 7

Para a preparação do composto 7, inicialmente foi necessário gerar o acetonídeo gliceraldeído quiral 8 a partir do ácido L-ascórbico. Nossa primeira estratégia visava a hidrogenação catalítica do ácido L-ascórbico com Pd/C em um reator de Parr, proteção na forma de acetonídeo e subsequente oxidação deste com periodato de sódio ou

tetra-acetato de chumbo levando ao acetonídeo gliceraldeído 8 (Esquema 74)^{119,120}.

Esquema 74

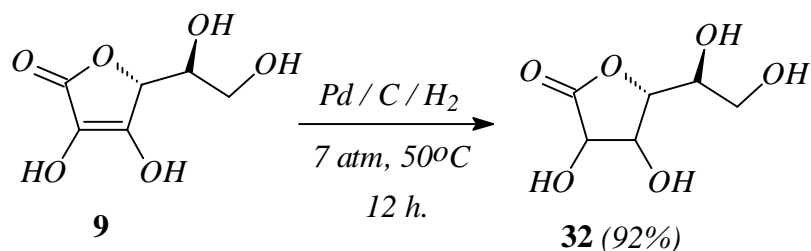


A hidrogenação do ácido L-ascórbico foi eficiente, porém o reator disponível não permitiu a realização do experimento em larga escala inviabilizando assim esta rota sintética (Esquema 75).

Esquema 75

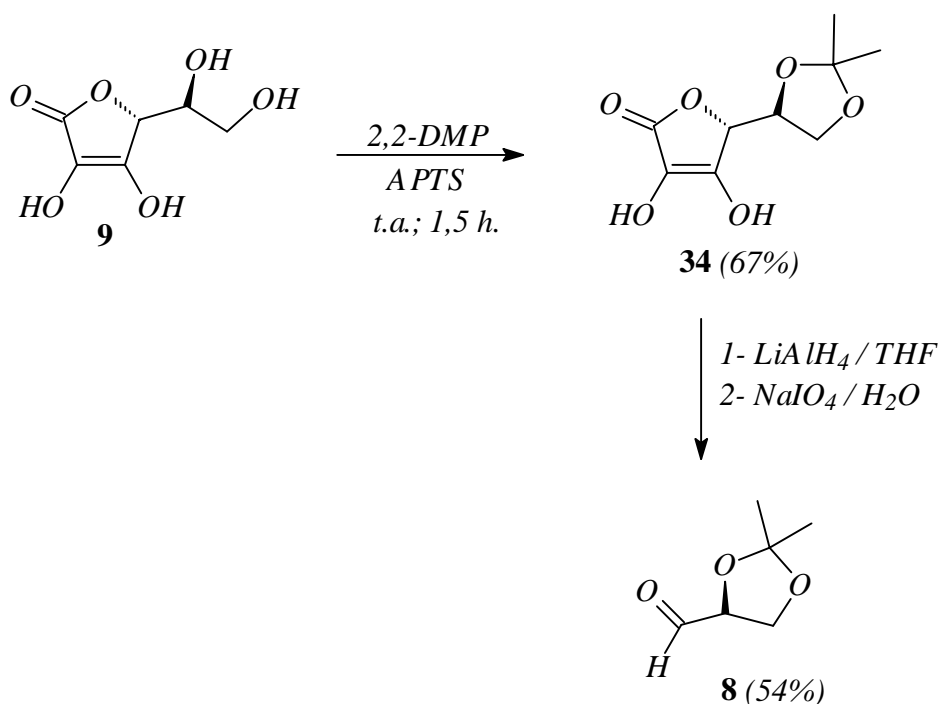
¹¹⁹ Hubschwerlen, C., *Synthesis*, 962 (1982).

¹²⁰ Andreus, G. C.; Grauford, T. C.; Bacon, B. E., *J. Org. Chem.*, 46, 2976 (1981).



Desta forma, a alternativa para contornar este problema foi a utilização da sequência sintética descrita no esquema 76 onde, após a formação do acetonídeo, a molécula foi submetida a redução e oxidação “one pot” para gerar o acetonídeo gliceraldeído **8**¹¹⁸.

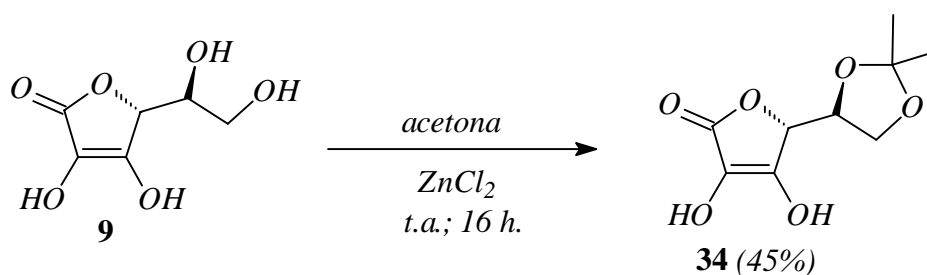
Esquema 76



O uso de 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) e APTS para a formação do acetonídeo do ácido L-ascórbico foi o que deu melhores

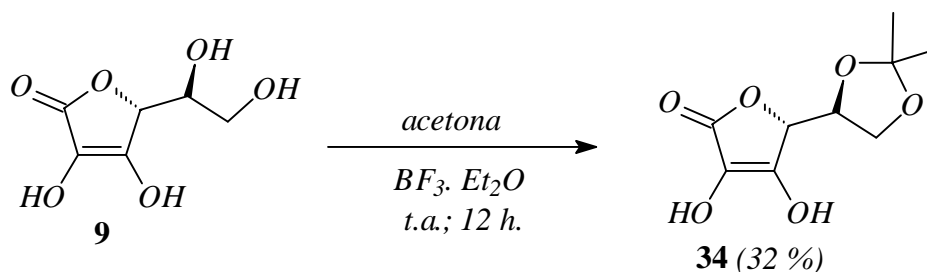
resultados¹²¹. Obviamente testamos outros métodos como o uso de acetona e ZnCl_2 ¹²² (Esquema 77).

Esquema 77



O uso de acetona e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ também não deu bom rendimento do produto desejado **34** (Esquema 78).

Esquema 78



Um dos métodos que apresentou resultados comparáveis com o descrito no esquema 76 foi o uso de acetona em presença catalítica de cloreto de acetila¹²³, no entanto, a necessidade de deixar por longos períodos em bomba de alto vácuo para retirar traços de ácido acético

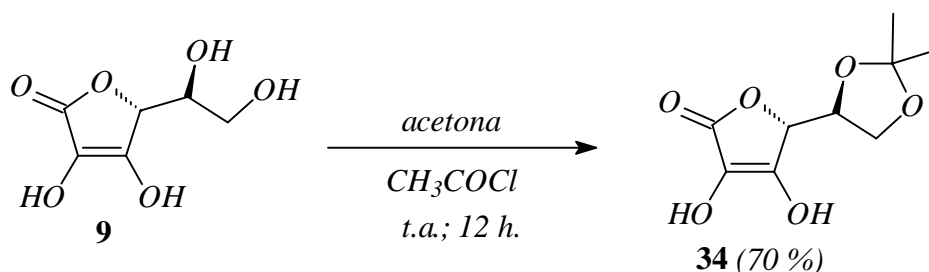
¹²¹ Wei, C. C.; De Bernardo, S.; Tengi, J. P.; Borgese, J.; Weigele, M., *J. Org. Chem.*, **50**, 3462 (1985).

¹²² Kuszmann, J.; Tomori, É.; Meerwald, I., *Carbohydr. Res.*, **128**, 87 (1984).

¹²³ Jackson, K. G. A.; Jones, J. K. N., *Can. J. Chem.*, **47**, 2498 (1969).

do produto obtido fez com que este não fosse nosso método de escolha (Esquema 79).

Esquema 79



Voltando ao esquema 79, quando da preparação do acetonídeo gliceraldeído 8, uma das maiores dificuldades deste experimento foi o isolamento do produto desejado, pois é necessário filtrar a vácuo a mistura contendo os sais de lítio e alumínio os quais, formam uma película sobre o papel de filtro dificultando o processo de filtração.

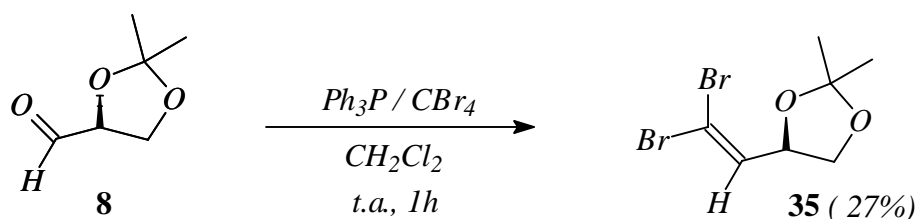
Uma vez que o aldeído desejado 8 tem comprovada instabilidade, tendendo a polimerizar facilmente, qualquer fator que retarde o processo de isolamento, como é o caso da filtração, tende a baixar o rendimento final. A fim de evitar perdas por polimerização do aldeído 8, este foi tão logo isolado, tratado com Ph_3P e CBr_4 em CH_2Cl_2 para gerar o 1,1-dibromo-gliceraldeído acetonídeo (35).

A caracterização do composto 34 se deu pelo aparecimento de dois singletos em 1,28 e 1,30 com integrais para 3 hidrogênios cada um, referentes as metilas do acetonídeo formado. Todas os demais sinais do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ foram coerentes com a estrutura esperada.

O aldeído 8 foi caracterizado apenas pela análise de $\text{RMN-}^1\text{H}$ da amostra bruta obtida. O dubleto em 9,62 ppm ($J = 2,0$ Hz) foi atribuído como sendo do aldeído esperado.

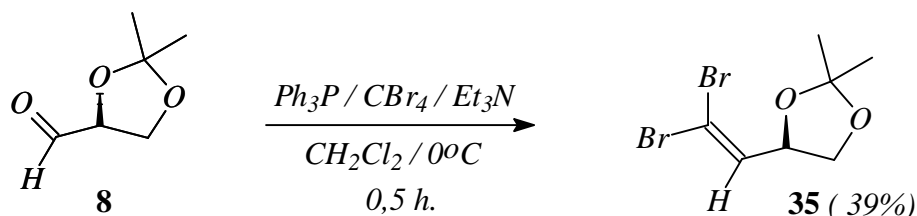
Alguns métodos foram testados para obter o dibrometo vinílico 35, dentre estes métodos o de Corey e Fuchs¹²⁹ (Esquema 80).

Esquema 80



Como os rendimentos obtidos foram baixos, foi necessário utilizar uma variação do método de Corey e Fuchs¹²⁹, como o descrito por Grandjean et al.⁸⁷ (Esquema 81).

Esquema 81



No método descrito no esquema 81 acima, foram feitos vários experimentos variando a estequiometria da reação para identificar aquela que levaria aos melhores resultados. Destes experimentos, obtivemos que usando a relação $\text{Ph}_3\text{P}:\text{CBr}_4:\text{Et}_3\text{N}$ (2:1,3:1) tem-se o rendimento máximo de 39% que foi o melhor que obtivemos, infelizmente não foi possível melhorar este resultado. Faz-se necessário salientar que na literatura disponível, os rendimentos reportados são muito variáveis (50-70%) e até mesmo entre substratos estruturalmente semelhantes, há casos que, tanto o método descrito

por Corey e Fuchs¹²⁹ quanto os demais não levaram ao 1,1-dibrometo vinílico correspondente. Não há, entretanto, nenhuma explicação ou racionalização para estes resultados.

A purificação do composto 35 se deu por destilação sob pressão reduzida (76°C / 0,5 mmHg).

Todas as análises foram coerentes com a estrutura proposta e, o espectro de RMN-¹H mostrou um dubleto em 6,54 ppm (J= 7,6 Hz) atribuído ao hidrogênio vinílico; um duplo dubleto entre 3,67 e 3,70 ppm (J= 6,5 Hz) atribuídos a um dos hidrogênios diastereotópicos pelo acoplamento com o hidrogênio do centro quiral e com o hidrogênio geminal. Do mesmo modo, o duplo dubleto entre 4,17 e 4,20 ppm (J= 6,5) foi atribuído ao outro hidrogênio diastereotópicos. O hidrogênio ligado ao centro quiral apresenta-se como um quarteto aparente em 4,73 ppm (J= 6,9 Hz) (Figura 14).

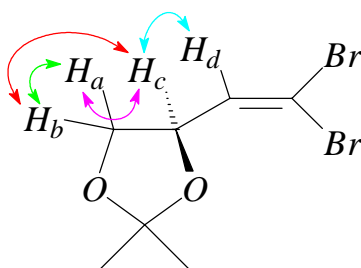
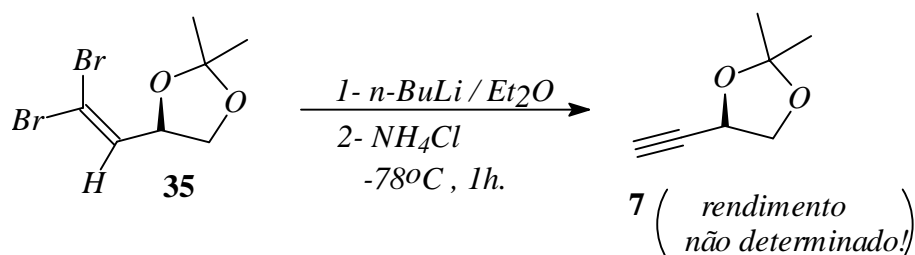


Figura 14- Representação de alguns acoplamentos envolvidos na estrutura do composto 35 por RMN-¹H.

De certo modo, a caracterização do composto 35 indiretamente serviu para comprovar a formação do aldeído 8.

O dibrometo vinílico 35 foi então tratado com dois equivalentes de n-BuLi em éter etílico seco a - 78°C e ao final de 1 hora trapeado com NH₄Cl para fornecer o alquino terminal 7 desejado (Esquema 82).

Esquema 82



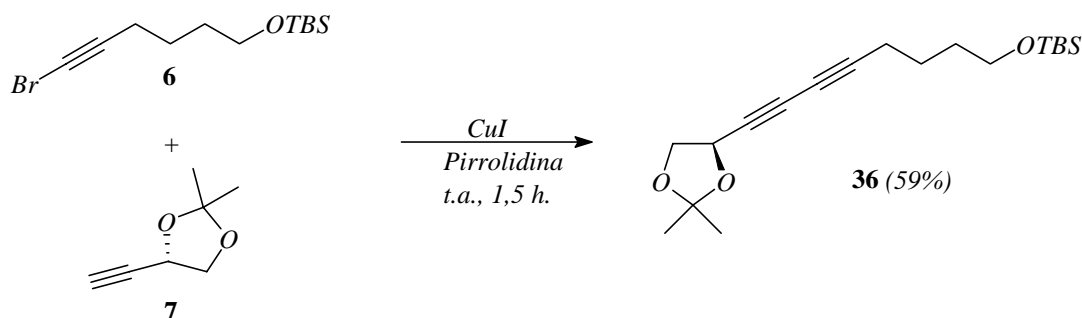
Para a preparação do composto 7 foi necessário a realização da reação em éter etílico devido a sua volatilidade. Assim, como já descrito na literatura¹²⁰, a purificação é difícil e portanto mais conveniente realizar a reação subsequente sem prévia purificação, mesmo porque o grau de pureza cromatográfica ficou sempre em torno de 87%. O composto 7 foi caracterizado somente por CG/MS e RMN de ¹H da amostra bruta obtida.

Assim como o aldeído 8, o composto 7 foi caracterizado pela análise de CG/MS e RMN-¹H da mistura bruta obtida.

O composto 7 assim obtido foi então submetido ao acoplamento com o composto 6 e 31. Passaremos então a discutir estes resultados.

A preparação do intermediário 36 vem de algumas transformações do produto de acoplamento dos compostos 7 e 6 ou 31 descritos acima. A etapa de acoplamento dos fragmentos 7 e 6 para gerar o composto 36 foi realizada utilizando-se o método descrito por Alami et al.¹⁰³ (Esquema 83).

Esquema 83

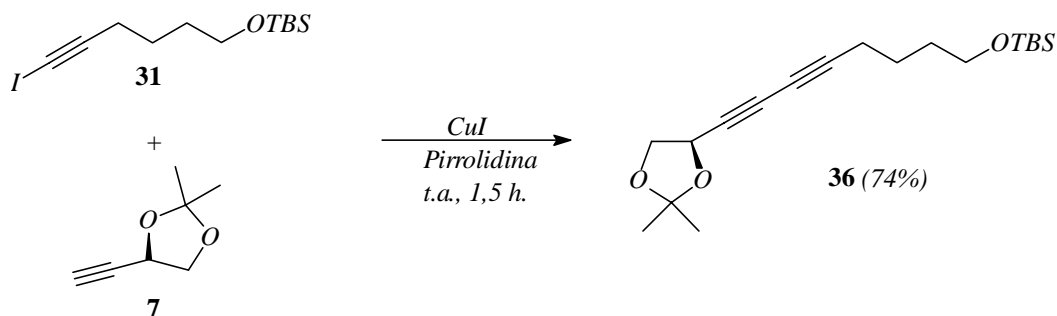


O acoplamento descrito no esquema 86 forneceu o produto de acoplamento desejado 36 o qual foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando como eluente uma mistura de hexano-acetato (10:1). O inconveniente do método é a necessidade de utilizar um excesso (geralmente 2 equivalentes) do alquino terminal em relação ao halo-alquino. Para o nosso caso é ainda mais crítico, devido ao fato do alquino ser nosso fragmento quiral.

O inconveniente do excesso do alquino terminal não pôde ser eliminado, no entanto, otimizamos esta condição para 1,5 equivalentes do alquino em relação ao halo-alquino sendo que, quantidades menores dão rendimentos inferiores e quantidades maiores do alquino terminal não dão diferenças significativas no rendimento do produto de homo-acoplamento.

Quando efetuamos o mesmo acoplamento com o iodo-alquino 31, os rendimentos obtidos foram um pouco melhores (74%) do que o obtido com o bromo alquino 6 (Esquema 84).

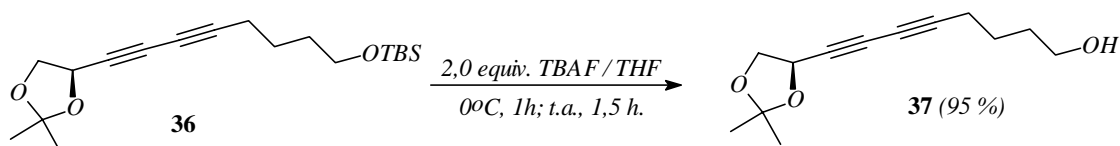
Esquema 84



Pela análise do espectro de RMN-¹H pode-se observar os sinais do grupo *terc*-butila e metilas do protetor de silício 0,87 e 0,30 ppm respectivamente; os sinais dos hidrogênios diastereotópicos da porção acetonídica da estrutura como um duplo dubleto entre 3,90 e 3,93 (6,1 Hz) e outro duplo dubleto entre 4,11 e 4,14 (6,1 Hz). As demais análises foram coerentes com a estrutura esperada.

O composto 36 obtido do homo-acoplamento foi então submetido a desproteção com TBAF/THF (1,0 Molar)¹²⁴ para fornecer o correspondente álcool 37 puro em 95% de rendimento após coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando como eluente hexano-acetato de etila (7:3) (Esquema 85).

Esquema 85



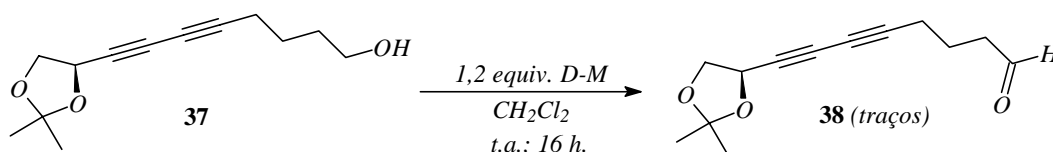
¹²⁴ Monti, H.; Léandri, G.; Klos-Ringuet, M.; Corriol, C., *Synth. Commun.*, 13, 1021 (1983).

O desaparecimento dos sinais relativos ao grupo protetor de silício no espectro de RMN-¹H associado as análises de ¹³C, CG/MS e ainda IV comprovam a obtenção do álcool 37.

A reação seguinte foi testar a oxidação do álcool para gerar o aldeído correspondente. Dois métodos foram testados para a formação do aldeído 38 e serão discutidos a seguir.

Primeiramente testamos a oxidação do álcool 37 com a periodinana de *Dess-Martin* (*D-M*)¹¹⁶. Com uma estequiometria de 1,2 equivalentes do oxidante para 1 equivalente do álcool foi possível verificar apenas traços do produto desejado (Esquema 86).

Esquema 86

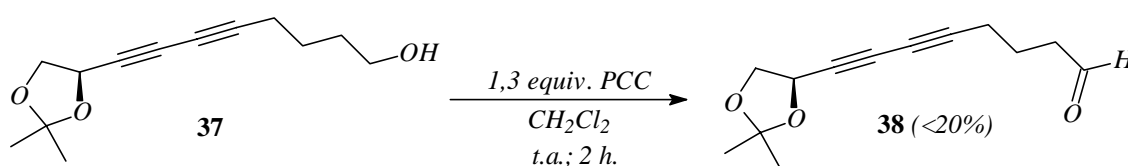


Um aumento da estequiometria do oxidante (2 equivalentes) permitiu observar a formação do aldeído 38 correspondente em menor tempo, porém ainda em rendimento menor do que 15%.

Pela caracterização dos subprodutos foi possível perceber que quando a periodinana de *Dess-Martin* foi usada como oxidante, ocorreu a hidrólise do acetonídeo. Isto porque, as condições empregadas na reação deixam o meio levemente ácido. Esta é a única explicação encontrada para justificar o rendimento obtido e a formação do produto de hidrólise.

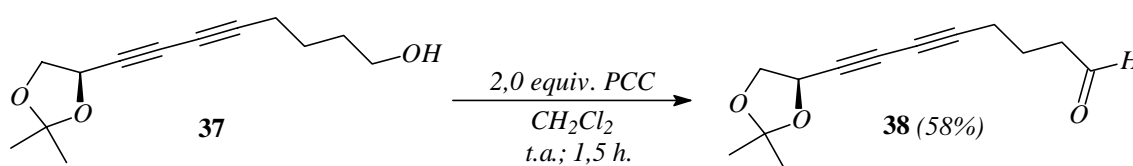
A fim de solucionar este problema, optamos por testar a oxidação do álcool 37 com PCC¹²⁵. Do mesmo modo que o anterior, testamos primeiro a oxidação com 1,3-equivalentes de PCC e obtivemos o aldeído 38 em baixo rendimento (menos de 20%) (Esquema 87).

Esquema 87



Quando a estequiometria da reação foi mudada para dois equivalentes do oxidante, obtivemos os melhores resultados com o aldeído 38 em 58% após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 88).

Esquema 88



O rendimento obtido no esquema 88 acima, embora pareça baixo, foi o melhor obtido para a oxidação do álcool 37.

A caracterização do aldeído 38 se deu principalmente por RMN-¹H onde foi possível observar o aparecimento de um tripleto na região de 9,78 ppm (J= 1,1 Hz) referente ao hidrogênio carbonílico acoplado

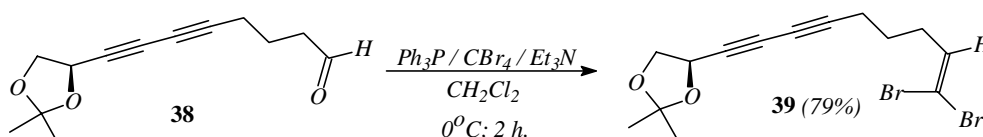
¹²⁵ Corey, E. J.; Suggs, W., *Tetrahedron Lett.*, 2647 (1975).

com o CH₂ vizinho; o desaparecimento do sinal em 3,66 ppm também corrobora com a formação do aldeído desejado. As demais análises estão de acordo com a estrutura esperada.

O aldeído 38 é relativamente instável e não pode ser guardado por mais de uma semana, mesmo sob refrigeração, para não sofrer polimerização.

O passo seguinte consistiu em tratar o aldeído 38 com Ph₃P, CBr₄ e Et₃N em diclorometano a fim de obter o dibrometo olefínico 39 correspondente (Esquema 89). Esta metodologia já havia sido aplicada na preparação do composto 35 (veja esquema 81).

Esquema 89

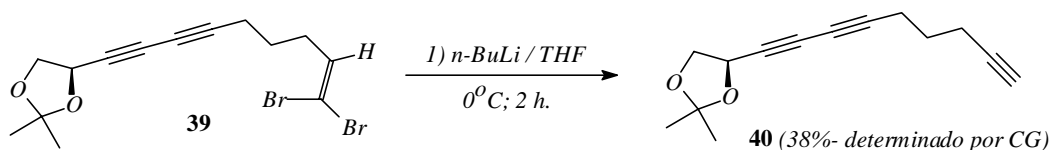


O composto 39 foi obtido em bom rendimento após purificação em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente hexano. Ao contrário de seu precursor 38, este é estável e pode ser guardado por um longo período sob refrigeração.

O Composto 39 foi caracterizado por CG/MS e por RMN-¹H; pelo espectro de hidrogênio observou-se o desaparecimento do tripleto em 9,78 ppm do aldeído e o aparecimento de um tripleto em 6,37 ppm (J= 7,1 Hz) referente ao hidrogênio olefínico acoplado com o CH₂ vizinho a dupla, todas os outros sinais do espectro bem como as demais análises, foram coerentes com a estrutura do composto olefínico 39.

Como etapa seguinte de nossos estudos foi necessário gerar o alquino terminal 40 por tratamento com dois equivalentes de *n*-BuLi em THF a 0°C (Esquema 90).

Esquema 90



O composto 40 foi obtido em rendimento cromatográfico de 38% após tentativa frustrada de purificação em coluna de sílica-gel. A caracterização portanto, se deu unicamente por CG e CG/MS da amostra obtida, impossibilitando assim uma análise por RMN-¹H e ¹³C.

Estes resultados foram os obtidos dentre dos nossos estudos visando a síntese total do *Siphonodiol*. Muito embora não tenhamos concluído a finalização da estrutura alvo proposta, ficou claro que, a síntese é extremamente factível e só depende agora de um pouco mais de esforço para sua conclusão. As etapas finais previstas são reações já estudadas e otimizadas em etapas prévias deste trabalho.

III- PARTE EXPERIMENTAL

III.1- Introdução

Todos os solventes e reagentes comerciais utilizados foram previamente secados e purificados antes do uso, segundo padrões estabelecidos pela literatura¹²⁶.

Soluções orgânicas foram concentradas em evaporador rotatório operando à pressão reduzida.

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de N₂ seco para carrear a umidade presente.

As purificações em coluna de sílica-gel ou alumina neutra foram efetuadas utilizando-se Sílica Gel 60 (70-230 mesh) e Alumina neutra 0,063-0200 (70-230 mesh) da Merck Co.

A concentração dos reagentes de alquil-lítio foi determinada através de titulação dos mesmos com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador¹²⁷. O telúrio elementar utilizado foi obtido comercialmente (Merck Co) e secado em estufa a 100°C por 24 horas.

Os cromatogramas obtidos e as análises de pureza foram realizados por cromatografia gasosa, em um equipamento HP 5890 SeriesII, usando-se coluna Megabor com tubo de sílica fundida de ϕ interno de 0,53 mm e comprimento de 25 m, revestida com goma de metilsilicone SE-30, com espessura de filme de 2,65 μm ; N₂(g) como fase móvel e um detector de ionização de chama (FID). Os dados foram registrados por um integrador HP 3396 Serie II.

¹²⁶ Perrin, D. D., Armarego, W. L., Perrin, D. R., "Purification of Laboratory Chemicals", 2^a Ed., Pergamon Press, Oxford (1980).

¹²⁷ Watson, S. C.; Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.*, 9, 165 (1967).

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados nos espectrofotômetros Perkin Elmer 1750-FT e Nicolet 510-FT, usando-se o método de filme líquido.

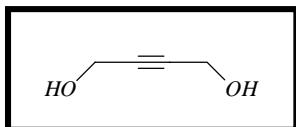
Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram registrados em aparelhos Bruker DRX-500 e Bruker DRX-300. Todos os deslocamentos químicos estão registrados em partes por milhão-*ppm*- em relação ao tetrametilsilano- TMS, usado como padrão interno. No caso dos compostos contendo silício, os deslocamentos são registrados em relação ao clorofórmio. Os dados estão relatados na parte experimental, da seguinte maneira: deslocamento químico [multiplicidade (s= singlete, d= dubleto, t= triplete, q= quarteto, qu= quinteto, br s= singlete largo), constante de acoplamento (em Hz), integração].

Os espectros de massas de baixa resolução (LRMS) foram registrados em um aparelho Finigan-MAT INCOS 50 B. Os dados estão relatados da seguinte forma: m/z (intensidade relativa %).

A nomenclatura IUPAC dos compostos sintetizados neste trabalho foi atribuída com o auxílio do programa ACD/LAB 2.6 acessado pelo site <http://www.acdlabs.com/ilab>.

Os procedimentos experimentais apresentados a seguir são os que compõem a rota sintética apresentada no item Resumo e, foram ordenados de acordo com o item Resultados e Discussão.

III.2- Preparação do Intermediário 2

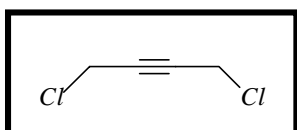


III.2.1- Preparação do 2-butino-1,4-diol¹⁰⁸ (10)

Em um balão de 3 bocas (500 mL) munido de condensador de refluxo, agitação mecânica e N₂, foram colocados 530,0 mmol de magnésio e alguns cristais de iodo em 200,0 mL de THF seco. Através de um funil de adição foi adicionado lentamente bromo butano (500,0 mmol) em THF (1:1 em volume) para formar o reagente de Grignard. Então, ao reagente de Grignard formado, foi borbulhado acetileno até que a formação do diânion pudesse ser verificada. A este diânion foi adicionado, através de um funil para adição de sólidos, o paraformaldeído em pó seco (500,0 mmol) e deixado sob agitação por um tempo de aproximadamente 16 horas sob N₂.

Ao final das 16 horas foi adicionada lentamente solução de NH₄Cl saturada. A mistura foi então extraída com éter etílico e lavada com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente foi então evaporado. O produto foi purificado por destilação a pressão reduzida.

Rendimento: 49% (122,5 mmol; 10,5g)



III.2.2- Preparação do 1,4-dicloro-2-butino¹⁰⁸ (11)

O 1,4-butino-diol (10) (1,0 mol) previamente macerado foi colocado em um balão de 3 bocas (250 mL) com 1,5 mL de piridina. O balão foi adaptado com condensador de refluxo e agitação mecânica. Foi adicionado então lentamente, durante 30 minutos, SOCl₂ (2,15 mol), previamente resfriado a -40°C. Durante a adição o balão foi resfriado de

-30 a -40°C, a adição foi acompanhada por abundante desprendimento de HCl. Depois de completada a adição, a mistura foi agitada por mais 2 horas a esta temperatura. Por fim o banho foi removido, a agitação mecânica foi substituída por agitação magnética e o sistema foi deixado agitar por 12 horas a temperatura ambiente.

Após as 12 horas a mistura reacional marrom foi colocada em um balão de 1 boca e destilada em trompa de vácuo. O balão de recolhimento foi gelado com gelo e água. O sistema sob vácuo foi mantido a uma temperatura de 25°C nas primeiras horas e gradualmente aumentado para 40°C. Quando a pressão caiu abaixo de 40 mmHg, o banho foi lentamente aquecido até que o dicloro-butino começasse a destilar. Destilação exaustiva pode causar decomposição do dicloro-butino. Uma pequena quantidade adicional do produto pode ser obtida lavando-se o resíduo com éter etílico.

Rendimento: 79% (787,9 mmol; 96,9g)

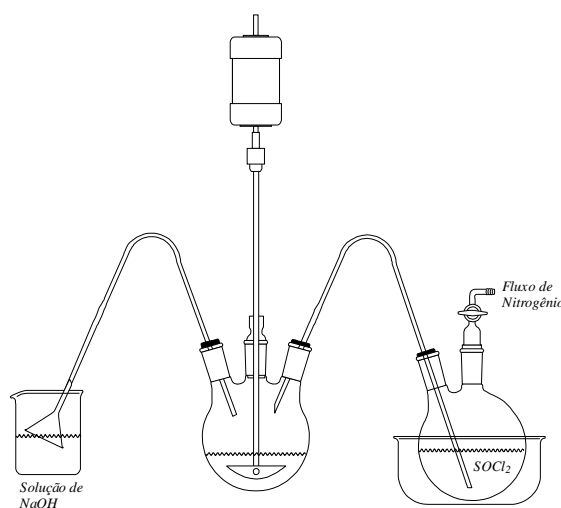
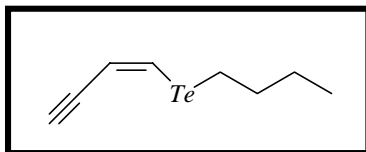


Figura 12: Esquema da aparelhagem usada para preparar o composto 11.



III.2.3- Preparação do (Z)-1-butiltelanil-1-buten-3-ino¹⁰⁹ (13)

A uma solução do 1,4-dicloro-butino (11) (50,0 mmol) e piridina (0,5 mL) em 15,0 mL de etanol foi adicionado NaOH 40% (20,0 mL) gota a gota durante 30 minutos. O butadiino formado foi capturado através de uma cânula em um balão contendo 10,0 mL de etanol a -78°C .

Ao balão contendo butadiino foi adicionado ditelureto de dibutila (8,0 mmol) em etanol (20,0 mL). A seguir foi adicionado NaBH_4 (24,0 mmol). Após o término da adição de NaBH_4 a cor vermelha desapareceu e a solução ficou amarela clara, então a solução foi agitada por mais 15 minutos a temperatura ambiente.

Ao final a mistura foi diluída com acetato de etila (70,0 mL) e lavada com H_2O , secada com MgSO_4 e o solvente foi rota-evaporado.

O produto foi obtido como um líquido amarelo puro para uso futuro. A amostra analítica pode ser obtida por coluna cromatográfica usando como eluente hexano.

Rendimento: 83% (13,27 mmol; 3,13g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 1169, 1185, 1307, 1462, 1543, 1606, 2858, 2870, 2926, 2957, 3292, 3305.

MS - m/z (intensidade relativa): 238 [M^+] (89), 182 (100), 130 (69), 128 (24), 51 (37).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t; $J = 7,3\text{Hz}$; 3H); 1,39 (Sex; $J = 7,3\text{Hz}$; 2H); 1,81 (qu; $J = 7,4\text{Hz}$; 2H); 2,78 (t; $J = 7,5\text{Hz}$; 2H); 3,40 (d, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H); 6,38-6,40 (dd; $J = 10,4\text{Hz}$; $J = 2,1\text{Hz}$; 1H); 7,45 (d; $J = 10,4\text{Hz}$; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 6,40; 13,22; 24,63; 34,09; 83,12; 83,88; 116,20; 122,51.

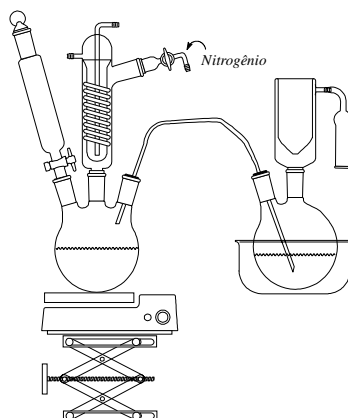
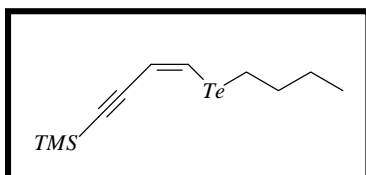


Figura 13: Esquema da aparelhagem usada para preparar o composto 13.



III.2.4- Preparação do (Z)-4-butiltelanyl-3-buten-1-yl-(trimethyl)silano (4)

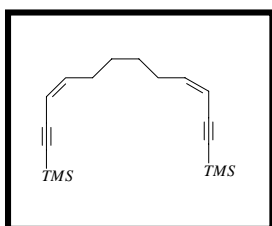
Em um balão de duas bocas (25,0 mL) munido de agitação magnética e N_2 , foi adicionado n-BuLi (2,0 mmol) à diisopropilamina (2,0 mmol) em 5,0 mL de THF a $-78^\circ C$. Após 20 minutos de agitação foi adicionado lentamente à esta mistura o teluroenino 13 (2,0 mmol) gota a gota, deixado agitar por mais 20 minutos e a seguir foi adicionado o composto de silício correspondente (TMSCl) (4,0 mmol), recém destilado. Após adição o banho foi retirado e a temperatura deixada subir a $-40^\circ C$ e subsequentemente a $10^\circ C$ onde foi deixada por mais 20 minutos. Foi adicionado então 5,0 mL de HCl 2,0 M. A fase orgânica foi extraída com éter etílico e lavada 4 vezes com água, secada com $MgSO_4$ e rota-evaporada. O composto sililado pode ser purificado em coluna de sílica-gel usando hexano como eluente.

Rendimento: 60% (1,2 mmol; 0,37g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 847, 1013, 1249, 1460, 2137, 2868, 2925, 2958.

MS - m/z (intensidade relativa): 310 [M^+] (33), 308 (32), 239 (42), 237 (42), 173 (4), 151 (1), 97 (22), 73 (100).

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,20 (s; 9H); 0,91 (t; $J= 7,3Hz$; 3H); 1,39 (sex; $J= 7,4Hz$; 2H); 1,80 (qu; $J= 7,4Hz$; 2H); 2,76 (t; $J= 7,5Hz$; 2H); 6,38 (d; $J= 10,3Hz$; 1H); 7,42 (d; $J= 10,3Hz$; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ -0,02; 6,23; 13,38; 24,91; 34,32; 101,91; 104,79; 117,33; 122,83.



III.2.5- Preparação do (3Z,9Z)-3,9-dodecadien-1,11-diinil-1,12-di-(trimetil)-silano (16)¹¹²

A um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, atmosfera inerte, foi adicionado Mg metálico (4,4 mmol). O sistema foi flambado sob fluxo de nitrogênio e após resfriar, foi adicionado um cristal de iodo metálico e aproximadamente 10,0 mL de THF seco. À esta mistura foi adicionado 1,4-dibromo butano (2,0 mmol) gota a gota e deixou-se agitar por aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente.

À um segundo balão contendo agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado tiofeno (4,2 mmol) em 4,0 mL de THF e então, adicionou-se gota a gota n-BuLi (4,0 mmol) a $-78^{\circ}C$. Após 20 minutos esta solução foi canulada sobre uma mistura de CuCN (4,0 mmol) em THF contida em um terceiro balão sob N_2 a $-78^{\circ}C$. A mistura resultante foi agitada por aproximadamente 15 minutos a $-78^{\circ}C$ e deixada atingir a temperatura ambiente até que a solução se tornou homogênea. A mistura foi resfriada novamente e o di-Grignard gerado no primeiro balão foi adicionado via cânula. Agitou-se por aproximadamente 30 minutos e a seguir, à esta mistura, foi adicionado uma mistura do telureto 4 (4,0 mmol) gota a gota em THF e 2,0 mL de

HMPA. Agita-se a esta temperatura por cerca de 1 hora e a seguir 12 horas a temperatura ambiente.

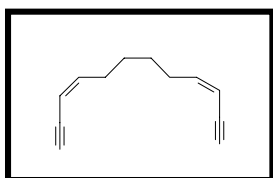
Ao final adicionou-se cerca de 5,0 ml de solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com acetato de etila e lavou-se a solução orgânica com uma mistura de $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$ (1:1). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e rota-evaporada. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente hexano.

Rendimento: 56% (1,12 mmol; 0,34g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 759, 845, 1250, 2149, 2858, 2929, 2959, 3022.

MS - m/z (intensidade relativa): 302 [M^+] (19), 287 (6), 229 (10), 214 (16), 199 (21), 145 (3), 136 (20), 109 (4), 97 (4), 83 (5), 73 (100).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,17 (s; 9H); 1,44-1,46 (m; 4H); 2,31-2,35 (m; 4H); 5,47 (dt; $J= 10,8\text{Hz}$; $J= 1,3\text{Hz}$; 2H); 5,94 (dt; $J= 10,8\text{Hz}$; $J= 7,5\text{Hz}$; 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 0,02; 28,26; 30,07; 98,63; 102,13; 109,41; 145,12.



III.2.6- Preparação do (3Z,9Z)-3,9-dodecadien-1,11-diino (20)⁶⁴

Em um balão contendo o composto 16 (2,0 mmol) em solução de THF (20,0 mL) a 0°C foi adicionada, vagarosamente via seringa, uma solução de TBAF 1,0 M/THF (5,0 mL; 5,0 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 1 hora e a temperatura ambiente por 1,5 h. Adicionou-se H_2O (10,0 mL) à reação e diluiu-se com acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl , secada com MgSO_4 anidro e filtrada. O solvente foi evaporado e o óleo obtido purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente hexano. O produto puro foi obtido na forma de um óleo amarelo claro.

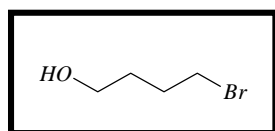
Rendimento: 65% (1,36 mmol; 0,31g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 633, 846, 1249, 2098, 2857, 2929, 3022, 3307.

MS - m/z (intensidade relativa): 158 [M^+] (12), 79 (32), 65 (100), 51 (56), 25 (43).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (qu; J= 3,1Hz; 4H); 2,33-2,37 (m; 4H); 3,06 (d, J= 3,1Hz, 2H); 5,43-5,46 (ddt; J= 1,3Hz; 2H); 5,96-6,01 (dt; J= 10,8Hz; J= 7,5Hz; 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 28,1; 29,9; 80,4; 81,2; 108,2; 145,7.

III.3- Preparação do Intermediário 3



III.3.1- Preparação do 4-bromo-1-butanol (27A)

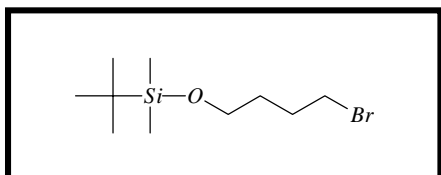
À um balão munido de agitação magnética e condensador de refluxo foi adicionado aproximadamente 100,0 mL de THF e 50,0 mL de HBr (48%), esta mistura foi agitada sob refluxo por cerca de 16 horas. Ao final adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 para neutralizar o HBr e então se extraiu com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi rota-evaporado. O produto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se primeiro hexano:acetato 9:1 (para retirar o 1,4-dibromobutano formado) e a seguir com uma mistura de hexano e acetato de etila (8:2) para retirar o produto.

Rendimento: 48% (11,50 mmol; 1,76g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1033, 1244, 1440, 1705, 2880, 2945, 3348.

MS - m/z (intensidade relativa): 153 [M^+] (1), 136 (50), 108 (18), 106 (19), 73 (12), 55 (100).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,69-1,75 (m; 2H); 1,92-1,98 (m; 2H); 3,46 (t; J= 6,7Hz; 2H); 3,68 (t; J= 6,7Hz; 2H); 4,46 (s, 1H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 29,16; 30,88; 33,68; 61,75.



III.3.2- Preparação do 4-bromo-1-oxi-(*terc*-butil-dimetilsilil)-butano (28A)¹¹³

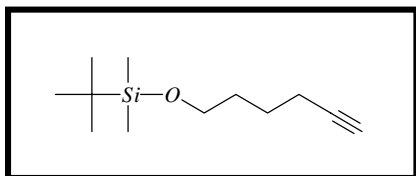
À um balão contendo TBDMSCl (214,5 mmol) em DMF (120,0 mL) sob N₂ foi adicionado imidazol (396,7 mmol), esta mistura foi homogeneizada e adicionada gota a gota, com o auxílio de uma seringa, a um balão resfriado a 0°C e sob atmosfera de N₂ contendo 4-bromo-1-butanol (27A) (136,46 mmol). Ao final da adição a mistura foi deixada agitar por cerca de 20 minutos a t.a. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ e então a mistura foi extraída com acetato de etila várias vezes. A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente foi rota-evaporado. O produto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente hexano:acetato (9:1).

Rendimento: 86% (136,5 mmol; 36,55g);

IV (Filme) ν_{máx.}(cm⁻¹): 778, 838, 1105, 1254, 2858, 2933, 2953.

MS - m/z (intensidade relativa): 211 [M⁺ - 56] (12), 181 (1), 169 (100), 153 (6), 139 (63), 101 (7), 75 (23), 55 (23).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,02 (s; 6H); 0,86 (s; 9H); 1,61-1,65 (m; 2H); 1,90-1,94 (m; 2H); 3,41 (t; J= 6,0Hz; 2H); 3,61 (t; J= 6,0Hz; 2H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ - 5,38; 18,24; 25,88; 29,46; 31,24; 33,78; 62,10.



III.3.3- Preparação do 5-hexinil-1-oxi-(*terc*-butil-dimetil)-silano (29)⁷⁶

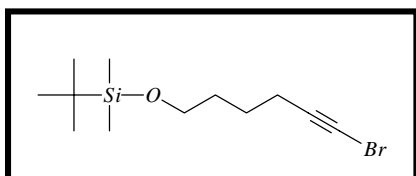
À uma solução do complexo de acetileno de lítio-etilenodiamina (3,6 mmol) em DMSO (4,0 mL) a 10°C, adicionou-se o composto protegido (2,0 mmol). A temperatura foi mantida durante 1 hora, após este tempo, retirou-se o resfriamento e agitou-se a solução por mais 1,5 hora a temperatura ambiente. Ao final adicionou-se água à mistura e extraiu-se com acetato de etila, a fase orgânica foi filtrada em celite e sílica-gel e o filtrado foi seco com MgSO₄, filtrado, e o solvente rota-evaporado. O produto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano:acetato 9:1.

Rendimento: 82% (1,64 mmol; 0,35g);

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}$ (cm⁻¹): 837, 1106, 1254, 1469, 2861, 2934, 3311.

MS - m/z (intensidade relativa): 155 [M⁺ -56] (1); 125 (1); 113 (1); 101 (1); 81 (2); 75 (100); 59 (6).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,03 (s; 6H); 0,87 (s; 9H); 1,57-1,61 (m; 4H); 1,92 (t; J= 2,6Hz; 1H); 2,18-2,21 (td; J= 2,7Hz; 2H); 3,61 (t; J= 6,0Hz; 2H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ - 5,32; 18,20; 18,32; 24,93; 25,93; 31,79; 62,57; 68,23; 84,52.



III.3.4- Preparação do 6-bromo-5-hexin-1-oxo-(*terc*-butil-dimetil)-silano (6)⁸⁵

À um balão munido de agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado acetona P.A. (6,0 mL), o composto acetilênico (4,0 mmol), NBS (4,4 mmol) e por fim AgNO₃ (10 % em relação ao composto acetilênico - relação molar). Após a adição, a mistura foi agitada por cerca de 3 horas, ao final foi resfriada a 0°C

com o auxílio de um banho de gelo para decantar os subprodutos insolúveis. Esta mistura foi então filtrada e o filtrado passado por funil contendo celite. A fase orgânica foi então extraída com acetato de etila, seca com MgSO_4 , a evaporação do solvente forneceu o produto com alto grau de pureza para ser usado em reações subseqüentes. Purificou-se o produto em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente hexano.

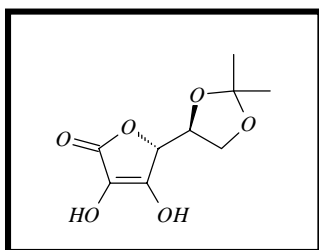
Rendimento: 97% (3,88 mmol; 1,13g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 838, 1107, 1254, 1470, 2859, 2932, 2951.

MS - m/z (intensidade relativa): 234 [$\text{M}^+ - 57$] (3), 153 (5), 139 (92), 137 (81), 96 (2), 79 (12), 75 (100), 59 (3).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,03 (s; 6H); 0,88 (s; 9H); 1,54-1,62 (m; 4H); 2,22 (t; J= 6,7 Hz; 2H); 3,61 (t; J= 6,0 Hz; 2H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ -5,31; 18,32; 19,48; 24,77; 25,94; 31,81; 37,70; 62,53; 80,24.

Análise elementar = calculada: C 49,48; H 7,96%; obtida: C 49,75%; H 7,70%



III.3.5- Preparação do 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il)-3,4-diidroxi-2,5-diidro-2-furanona (34)¹²⁰

À uma solução do ácido L-ascórbico (100,0 mmol) em acetona seca (80,0 mL) e 2,2-dimetoxipropano (500,0 mmol) foi adicionado APTS (2,0 mmol) e a

mistura foi agitada a temperatura ambiente por cerca de 1,5 horas. Durante este período pode-se adicionar mais APTS (2,0 mmol). Após 40 minutos de agitação formou-se o produto na forma de um sólido branco que, ao final das 1,5 horas foi filtrado em funil de Büchner e lavado com o mínimo possível de acetona para evitar perdas no rendimento. Este sólido foi colocado então em um balão e deixado

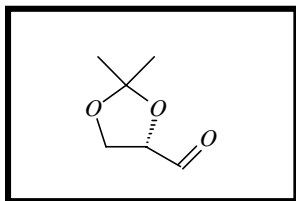
várias horas, em bomba de vácuo, protegido da luz para retirar traços de acetona. O produto assim obtido apresentou alto grau de pureza e pode ser usado na reação subsequente.

Rendimento: 67% (67 mmol; 14,55g);

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 1458, 1610, 1671, 2929, 3313.

MS - m/z (intensidade relativa): 216 [M^+] (13), 201 (54), 141 (32), 113 (16), 101 (100), 59 (56), 43 (75).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (s; 3H); 1,30 (s; 3H); 2,94 (sl; 2H); 4,01 (dd; J= 6,7 Hz; 1H); 4,18 (dd; J= 6,9 Hz; 1H); 4,35 (ddd; J= 6,9 Hz e 3,2 Hz; 1H); 4,71 (d; J= 3,2 Hz; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 25,81; 26,28; 66,07; 75,11; 75,49; 110,02; 120,02; 151,13; 170,21.

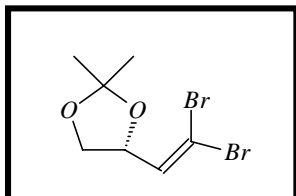


III.3.6- Preparação do (4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano-4-carbaldeído (8)¹⁰⁵

À uma suspensão de LiAlH_4 (75,0 mmol) em THF (100,0 mL) foi adicionado o acetonídeo (34) (62,5 mmol) em pequenas porções a 0°C. A mistura foi então refluxada por 2 horas até a evolução de H_2 cessar. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e então se tratou com o mínimo possível de solução saturada de NaCl para decompor o LiAlH_4 remanescente. A esta suspensão resultante adicionou-se solução de NaHCO_3 para ajustar o pH da suspensão em torno de 6-7. A seguir resfriou-se a mistura a 0°C e adicionou-se NaIO_4 (200 mmol) em 200,0 mL de água em pequenas porções, mantendo-se a temperatura sempre em torno de 0-10°C. Ao final, ajustou-se o pH novamente para 6-7 com solução de NaHCO_3 e deixou-se a mistura agitar por mais 40 minutos a temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada em funil de Büchner e o sólido foi lavado com solução saturada de NaCl. O filtrado

foi extraído com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente rota-evaporado sob vácuo moderado sem aquecimento. O produto obtido é instável e polimeriza com o tempo, porém este pode ser depolimerizado por destilação a pressão reduzida em trompa d'água e com bom resfriamento para dar o gliceraldeído monomérico em rendimento moderado.

Rendimento: 54% (33,70 mmol; 4, 39g)



III.3.7- Preparação do (4R)-4-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (35)⁷⁴

À uma solução de Ph_3P (175,6 mmol) em CH_2Cl_2 e em banho de gelo foi adicionado CBr_4 (114,2 mmol) em CH_2Cl_2 a uma velocidade que a temperatura não ultrapassasse 15°C . A mistura foi então resfriada a 0°C e uma solução do aldeído (8) (87,8 mmol) e Et_3N (87,8 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionada gota a gota. Após agitar a 0°C por 30 minutos, a reação foi aquecida a temperatura ambiente. À esta mistura foi adicionado hexano, e filtrou-se em celite, onde o sólido foi lavado com éter de petróleo. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se mais hexano; a mistura foi novamente filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo um óleo amarelo claro. Este óleo foi então destilado a pressão reduzida para fornecer o dibrometo olefínico correspondente em alta pureza.

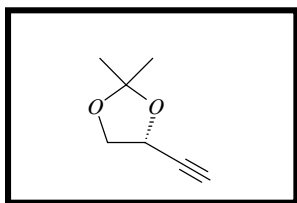
P.E.: $76^\circ\text{C}/0,5 \text{ mmHg}$

Rendimento: 39% (34,24 mmol; 9,79g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 806, 858, 1063, 1154, 1219, 1247, 1375, 1620, 2874, 2937, 2987.

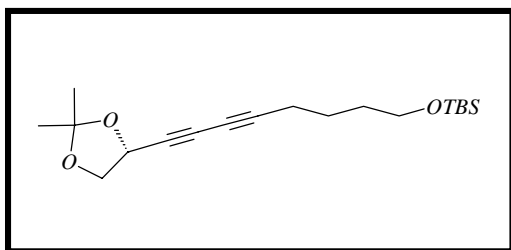
MS - m/z (intensidade relativa): 271 [$M^+ - 15$] (48), 256 (32), 213 (6), 175 (15), 119 (32), 96 (42), 72 (100).

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,38 (s; 3H); 1,42 (s; 3H); 3,68 (dd; J= 6,5 Hz; 1H); 4,19 (dd; J= 6,5 Hz; 1H); 4,73 (m; 1H); 6,53 (d; J= 7,6 Hz; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 25,55; 26,52; 67,95; 76,09; 92,48; 109,93; 137,12.



III.3.8- Preparação do (4R)-4-(1-etinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (7)⁷⁰

À uma solução do dibrometo 35 (3,15 mmol) em éter etílico a - 75 °C e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado lentamente n-BuLi (6,6 mmol). A mistura foi agitada por uma hora a esta temperatura e após adicionou-se NH_4Cl . A mistura foi então extraída com éter etílico, secada com $MgSO_4$, filtrada e rota-evaporada sob vácuo moderado. O produto assim obtido foi diretamente usado na etapa seguinte sem prévia purificação. A identificação se deu por CG/MS e RMN 1H da amostra bruta.



III.3.9- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano-4-il]-5,7-octadiin-1-oxo-(terc-butil-dimetil)-silano (36)⁹⁰

À uma solução contendo o alquino 7 (3,0 mmol), halo-alquino 6 ou 61 (2,0 mmol) em pirrolidina (4 mL) e a temperatura ambiente, foi adicionado CuI (0,2 mmol) em pequenas porções. A mistura foi deixada agitar a esta temperatura por mais uma hora e então foram adicionados 10 mL de uma mistura de $NH_4Cl:NH_4OH$ (1:1). A mistura resultante foi então extraída com acetato de etila, secada com $MgSO_4$, filtrada e rota-evaporada. O óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna

de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (10:1). O produto puro foi obtido na forma de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 59% (1,19 mmol; 0,45g) a partir do 6

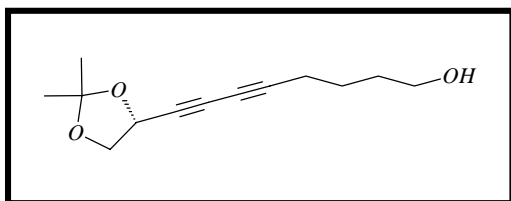
74% (1,48 mmol; 0,56g) a partir do 61

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 777, 838, 1066, 1106, 1254, 1377, 1470, 2257, 2860, 2886, 2934, 2951, 2987.

MS - m/z (intensidade relativa): 336 [M^+] (3), 237 (7), 221 (8), 149 (10), 132 (7), 117 (7), 101 (9), 75 (100), 58 (7).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,30 (s; 6H); 0,87 (s; 9H); 1,35 (s; 3H); 1,47 (s; 3H); 1,55-1,60 (m; 4H); 2,28-2,30 (m; 2H); 3,59-3,61 (m; 2H); 3,91 (dd; J= 6,1 Hz; 1H); 4,12 (dd; J= 6,1 Hz; 1H); 4,73 (ta; J= 6,2 Hz; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ -5,33; 18,30; 19,07; 24,64; 25,91; 25,93; 26,10; 31,78; 62,42; 64,53; 65,87; 69,74; 70,81; 72,86; 81,95; 110,59.

Análise elementar = calculada: C 67,81%; H 9,58%; obtida: C 68,06%; H 9,11%.



III.3.10- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il]-5,7-octadiin-1-ol (37)¹²³

Procedimento igual ao da preparação

do composto 35, salvo as quantidades molares utilizadas.

Protegido 36: 2,93 mmol; 0,98g

THF: 10 mL

TBAF (1 Molar em THF): 6,0 mmol; 6,0 mL

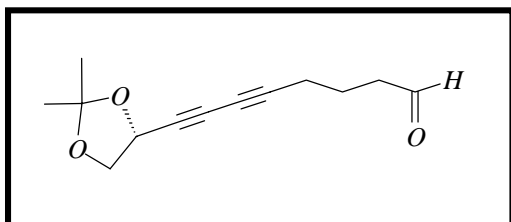
O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3). O produto puro foi obtido na forma de um óleo amarelo claro.

Rendimento: 96% (2,80 mmol; 0,62g)

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 838, 1063, 1237, 1374, 1455, 2256, 2875, 2938, 2989, 3400.

MS - m/z (intensidade relativa): 222 [M^+] (3), 207 (10), 189 (15), 161 (7), 147 (76), 115 (94), 105 (34), 91 (82), 72 (100).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (s; 3H); 1,48 (s; 3H); 1,60-1,69 (m; 4H); 2,33 (t; $J= 6,3$ Hz; 2H); 3,66 (t; $J= 6,0$ Hz; 2H); 3,93 (dd; $J= 8,1$ Hz; 1H); 4,14 (dd; $J= 8,1$ Hz; 1H); 4,74 (t; $J= 6,2$ Hz; 1H); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 19,09; 24,46; 25,92; 26,13; 31,71; 62,24; 64,79; 65,88; 69,75; 70,74; 73,06; 81,62; 110,64.



III.3.11- Preparação do 8-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxilan-4-il]-5,7-octadiinal (38)¹²⁴

Em um balão munido de agitação magnética e N_2 , foi colocado 5,1 mmol

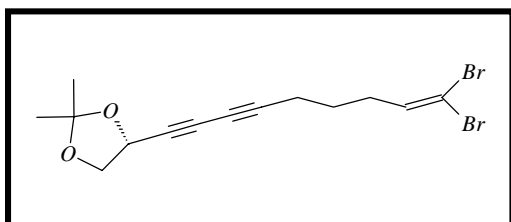
de PCC em 25,0 mL de CH_2Cl_2 . A esta mistura adicionou-se 2,5 mmol do álcool (37) em CH_2Cl_2 rapidamente a temperatura ambiente. A mistura foi deixada agitar a esta temperatura por aproximadamente 2 horas e, ao final diluída com éter etílico e filtrada em celite. O sólido foi lavado com éter, a fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente rota evaporado. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel usando hexano:acetato (9:1).

Rendimento: 58% (1,48 mmol; 0,33g).

IV (Filme) $\nu_{\text{máx.}}(\text{cm}^{-1})$: 842, 1063, 1218, 1723, 2256, 2938, 2988.

MS - m/z (intensidade relativa): 221 [M⁺] (13), 189 (32), 179 (30), 149 (19), 114 (26), 101 (37), 95 (7), 83 (25), 71 (14), 58 (100).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,82-1,87 (m, 2H); 2,34-2,40 (m, 2H); 2,57-2,60 (t, J= 7,2 e 1,1 Hz, 2H); 3,91-3,95 (dd, J= 6,0 Hz, 1H); 4,08-4,16 (m, 1H); 4,74 (t, J= 6,0 Hz, 1H); 9,78 (t, J= 1,1 Hz); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,87; 20,72; 26,14; 42,71; 65,66; 66,04; 69,31; 69,94; 70,70; 73,22; 83,53; 111,42; 201,52.



III.3.12- Preparação do (4R)-4-(9,9-dibromo-8-nonen-1,3-diinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxilano (39)⁷⁴

Procedimento igual ao da preparação do composto 35, salvo as quantidades molares utilizadas.

Aldeído 38: 1,0 mmol

Ph₃P: 2,0 mmol; 0,52g

CBr₄: 1,3 mmol; 0,43g

Et₃N: 1,0 mmol; 0,10g; 0,13 mL

CH₂Cl₂: ~ 10 mL

O produto pode ser purificado em coluna de sílica-gel utilizando-se hexano como eluente.

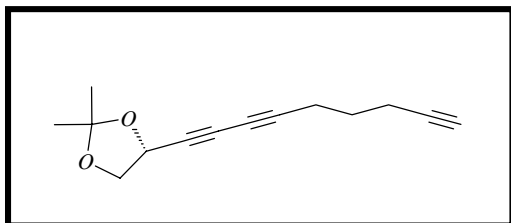
Rendimento: 79% (0,79 mmol; 0,29g)

IV (Filme) ν máx.(cm⁻¹): 838, 1064, 1221, 1374, 2255, 2934, 2986.

MS - m/z (intensidade relativa): 361 (1)[M-15], 319 (4), 293 (1), 211 (10), 128 (24), 72 (34), 43 (100).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,60-1,72 (m, 2H); 2,20 (q, J= 7,5 Hz, 2H); 2,32 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 3,91-3,96 (dd, J= 6,3 Hz, 1H); 4,14-4,17 (dd, J= 6,3 Hz, 1H); 4,75 (t, J= 6,3 Hz, 1H); 6,37

(t, J= 7,1 Hz, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,02; 26,17; 26,37; 26,47; 32,24; 66,07; 69,95; 70,83; 73,51; 81,01; 90,27; 110,90; 111,54; 137,43.



III.3.13- Preparação do (4R)-2,2-dimetil-4-(1,3,8-nonatriinil)-1,3-dioxilano (40)⁷⁰

Procedimento igual ao da preparação

do composto 7, salvo as quantidades molares utilizadas.

Dibrometo olefínico 39: 0,78 mmol; 0,294g

THF: ~ 10 mL

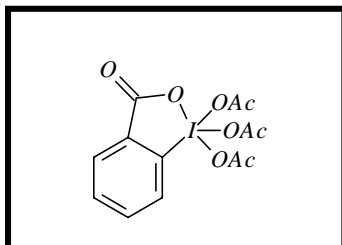
n-BuLi (1,43 M): 2,0 mmol; 1,43 ml (1,4 M)

O produto assim obtido pode ser purificado em coluna de sílica-gel utilizando-se hexano como eluente.

Rendimento: 38% (Rendimento Cromatográfico)

MS - m/z (intensidade relativa): 201 [M⁺] (12), 186 (27), 115 (30), 191 (18), 43 (100), 71 (17), 58 (100).

III.4- Preparação de alguns dos reagentes comerciais utilizados na síntese



III.4.1- Preparação da 1,1,1-triacetóxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periodinana de *Dess-Martin*) (41)^{114a}

Bromato de potássio (0,45 mol) foi adicionado durante 30 minutos sobre uma solução de ácido *o*-iodobenzóico (0,34 mol) e H₂SO₄ (0,73 M, 730,0 mL). Durante a adição, a mistura reacional foi mantida a uma temperatura abaixo de 55°C. Terminada a adição do bromato de potássio a solução foi aquecida a 65°C, filtrada e lavada com 1 L de água e etanol (5 x 200,0 mL).

Rendimento parcial: 85% (289,0 mmol; 122,5g)

O produto obtido de acordo com o procedimento acima (0,36 mol), foi solubilizado em anidrido acético (400,0 mL) em um balão de três bocas, contendo ácido *p*-tolueno sulfônico (0,5g), a mistura foi agitada por 2 horas a 80°C, e então resfriada em um banho de gelo e filtrada em um funil sinterizado. O sólido obtido foi lavado com éter anidro (5 x 50,0 mL). A lavagem com éter deve ser feita em atmosfera inerte devido a instabilidade do produto quando ainda impregnado com o solvente da reação. O produto foi obtido como um sólido branco.

Rendimento: 78% (225,42 mmol; 95,6g)

P. f._{obtido} - 124 - 126, P. f._{lit.} - 124 - 126.



III.4.2- Preparação do complexo de lítio-acetileno-etilenodiamina (30)⁷⁶

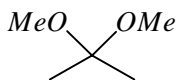
Em um balão de três bocas equipado com funil de adição, condensador de refluxo, agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lítio metálico em pó [0,20 mol (dispersão a 30% em óleo)]. A suspensão foi lavada com hexano seco para a retirada do óleo e em seguida com benzeno seco (40,0 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos e então foi adicionada etilenodiamina (0,20 mol) vagarosamente, controlando-se a temperatura da reação pela adição da etilenodiamina.

Ao término da adição a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo e mantida nesta temperatura durante 2 h. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e então transferida para um aparelho de Schlenk sob atmosfera de nitrogênio. O benzeno foi retirado por filtração e secou-se o sólido durante 12 horas sob atmosfera de nitrogênio.

O complexo N-lítio-etilenodiamina preparado acima (0,14 mol) foi colocado em um balão de três bocas sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se então 1,4-dioxano (70,0 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente. A passagem de nitrogênio foi interrompida e iniciou-se a passagem de acetileno na reação, o qual foi borbulhado durante 1 h, mantendo-se a temperatura a 25°C.

A emulsão formada foi colocada em um tubo de Schlenk sob nitrogênio e lavada com hexano seco (2 x 100,0 mL). O sólido obtido foi seco sob pressão de nitrogênio durante 12 horas. O produto foi então estocado em frasco âmbar.

Rendimento: 70% (140 mmol; 12,6g)



III.4.3- Preparação do 2,2-dimetoxipropano (42)¹²⁸

A um balão adaptado com condensador de refluxo e agitação magnética, é adicionada acetona (1,0 mol),

¹²⁸ Wohl, R. A., *Synthesis*, 38 (1974).

orto-formiato de etila (1,10 mol) e APTS (0,005 mol) a 0°C, e deixa-se agitar a esta temperatura por aproximadamente 30 minutos. Após retira-se o banho de gelo e deixa-se a mistura agitar por mais 16 horas a 55°C. Ao final o condensador de refluxo é substituído por um sistema de destilação, o primeiro a destilar é o metanol formado na reação e a seguir destila-se o produto, tomando-se o cuidado de resfriar o balão de recolhimento com banho de gelo para não ter perda no rendimento final. O produto obtido é redistilado para fornecer o 2,2-

Rendimento: 75% (750,0 mmol; 78,1g).

Ricardo Machado Ellensohn

Nacionalidade: Brasileiro

Naturalidade: Santa Maria/RS

Formação Acadêmica

- 2000 - 2001 – Pós-Doutorado sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Título do Projeto: “Síntese do Agente Imunossupressor Pironetin e da Stawamycin, um inibidor do vírus do Herpes” - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas – SP.
- 1996 - 2000 - Pós-Graduação (nível doutorado) sob orientação do Prof. Dr. João Valdir Comasseto - Título de Tese: "Reagentes de Telúrio em Síntese Orgânica - Síntese Total do Siphonodiol" - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo - SP.
- 1994 - 1996 - Pós-Graduação (nível mestrado) sob orientação da Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz - Título da Dissertação: "Síntese de β -Enaminoésteres Cíclicos" - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo - SP.
- 1989 - 1993 - Graduação - Química Industrial - Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - Santa Maria - RS.

Interesses e Atividades

- Conhecimentos em Informática - Ambiente Windows e Internet
- Conhecimentos em métodos de análise espectroscópica de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, espectrofotometria de infravermelho, cromatografias gasosa e líquida de alta performance.

Línguas

- Inglês nível avançado.
- Italiano nível básico.
- Espanhol nível básico.

Bolsas Concedidas

- Pós-Doutorado – FAPESP (2000 – 2001) sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas – SP.
- Doutorado - FAPESP (1996 - 2000) sob a orientação do Prof. Dr. João Valdir Comasseto - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo - SP.
- Mestrado - CAPES (1994 - 1996) sob orientação da Profa. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo - SP.
- Iniciação Científica - CNPq (1992 - 1994) sob orientação do Prof. Dr. Nilo Zanatta - Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - Santa Maria - RS.
- Iniciação Científica – CNPq (1990 –1992) sob a orientação da Profa. Dra. Maria Cladis M. da Silva – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – Santa Maria – RS.

Participações em Congressos

- “*Synthesis Of A C2-C12 Pironetin Derivative*”, Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Ellensohn, R. M., 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), Curitiba – PR (2001)
- “*Studies Aiming to the Synthesis of Telluroporphyrines*”, Diego, D. G.; Ellensohn, R. M.; Comasseto, J. V.; 8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (8-ICCST), Águas de São Pedro - SP (2000).
- “*Coupling Reaction Between Di-Magnesium Cyanocuprates and Vinylic Tellurides*”, Ellensohn, R. M.; Cunha, R. L. O. R.; Vieira, M. L.; Comasseto, J. V., 8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (8-ICCST), Águas de São Pedro - SP (2000).
- “*Tellurium Reagents in Organic Synthesis: Use of Vinylic Tellurides in the Total Synthesis of Siphonodiol*”; Ellensohn, R. M.; Comasseto, J. V., 8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (8-ICCST), Águas de São Pedro - SP (2000).
- “*Biossíntese de (+)-Conocarpano em *Pipper regnelli**”; Sartorelli, P.; Ellensohn, R. M.; Moreno, P. R. H.; Massuo, J. K., 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ), Poços de Caldas - MG (2000).
- “*Study and reactivity of higher order mixed cyanocuprates generated by transmetallation reaction of (Z)-1-butyltelluro-1-buten-3-yne-4-trimethylsilyl followed by 1,4-addition to enones*”; Ellensohn, R. M.; Carneiro, B. J.; Astigarraga, R. E. B.; Comasseto, J. V., 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), Águas de São Pedro - SP (1998).
- “*Reações de Telurociclofuncionalização de Substratos Insaturados*”; Formiga, H. B.; Chieffi, A.; Ellensohn, R. M.; Comasseto, J. V., 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ), Poços de Caldas - MG (1998).
- “*Synthesis of N-Substituted Pyrrole and Tetrahydroindole derivatives*”; Ellensohn, R. M.; Payret-Arrúa, M. E.; Ferraz, H. M. C., 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), Rio de Janeiro - RJ (1996).
- “*Síntese e Ciclização de β -Enaminoésteres α e γ Substituídos*”; Ellensohn, R. M.; Brandt, C. A.; Ferraz, H. M. C., 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ), Poços de Caldas - MG (1996). *Trabalho premiado como um dos cinco melhores da área de síntese orgânica.*
- 6th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) - São Paulo - SP (1994).
- “*Synthesis of 4-trihalomethyl-2-methyl(phenyl)-pyrimidines*”; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; 16^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ), Caxambu - MG (1993).
- “*Síntese de 4-trialometil(fenil)-pirimidinas*”, Ellensohn, R. M.; Fagundes, M. B.; Zanatta, N.; III Jornada de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria - RS (1993).
- “*Síntese de 4-trifluorometil-2-metil-pirimidinas*”; Ellensohn, R. M.; Fagundes, M. B.; Zanatta, N.; II Jornada de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria - RS (1992).
- “*Hidrólise Ácida de Materiais Celulósicos para obtenção de Álcool Carburente e/ou Ração Animal*”; Ellensohn, R. M.; Castilho, L. H. V.; Dalmolin, I.; Frizzo, S. M. B.; Silva, M. C.; Shneider, I., I Jornada de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria - RS (1991).

Trabalhos Publicados

- Fagundes, M. B.; Ellensohn, R. M.; Marques, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; "Haloacetylated Enol Ethers 9

[18]. Synthesis of 4-Trifluoromethyl-2-Methyl [Phenyl] Pyrimidines and Tetrahydro Derivatives.", *J. Heterocyclic Chem.*, 35, 451 (1998).

- Araujo, M. A.; Ellensohn, R. M.; Barrientos-Astigarraga, R. E.; Comasseto, J. V., "Addition of Z-Vinylic Higher Order Cyanocuprates to Hindered Enones. The Influence of the Reaction Conditions.", *Tetrahedron Lett.*, 40, 5115 (1999).
- Sartorelli, P.; Benevides, P. J. C.; Ellensohn, R. M.; Rocha, M. V. A. F.; Moreno, P. R. H.; Kato, M. J., "Enantioselective conversion of *p*-hydroxypropenylbenzene to (+)-conocarpan in *Piper regnellii*", *Plant Science*, 161, 1083 (2001).

**Outras
Atividades**

- Experiência didática em aulas de química teórica e experimental pelo PAE (Programa de Aperfeiçoamento de Ensino) da Universidade de São Paulo (USP), para os cursos de graduação em Farmácia, Química e Engenharia Química (1995 – 2000).
- Experiência em elaboração e coordenação de projetos científicos e orientação de alunos de iniciação científica (1996 –2001).
- Experiência em operar aparelhos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Cromatógrafo a Gás (CG), Espectrômetro de Massas (CGMS), Espectrofotômetro de Infravermelho (IV) e Cromatógrafo Líquido de Alta Performance (HPLC) – (1994 – 2002).
- Membro organizador do 8th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (8-ICCST), realizado em Águas de São Pedro - SP – Setembro de 2000.
- Membro do Comitê de Análise das Comunicações Científicas da 53^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) realizada em Salvador - BA - Julho de 2001.
- Experiência na área de Pesquisa & Desenvolvimento em indústria química de defensivos agrícolas (2001 – 2002).
- Treinamento de Auditoria em Boas Práticas de Laboratório (BPL) ministrado pela Sra. Dulce Liechoscki da Evidência Consultoria e Treinamento S/C Ltda - Fevereiro de 2002.
- Treinamento de Auditoria em ISSO 17025 ministrado pelo Sr. Gilmar Valle da QSP - Centro da Qualidade, Segurança e Produtividade para o Brasil e América Latina – Março de 2002.
- Treinamento em Análise Quantitativa de Riscos ministrado pelos senhores Luiz Fernando Seixas de Oliveira e Marcelo Santux de O. e A. de Souza da Det Norske Veritas Ltda (DNV) – Junho de 2002.

e-mail para contato: rmellens@yahoo.com.br
rellensohn@uol.com.br