



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese do (*R/S*)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, Sinomônio
Emitido pela Espécie *Araceae*: *P. acutatum* e *T. ulei*; e
Estudos Visando a Síntese Total da (*R,R*)-Pirenoforina**

EVERALDO FERREIRA DOS SANTOS FILHO

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Princival

Dissertação de Mestrado

04/02/2013



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese do (*R/S*)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, Sinomônio
Emitido pela Espécie *Araceae*: *P. acutatum* e *T. ulei*; e
Estudos Visando a Síntese Total da (*R,R*)-Pirenoforina**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química, Área de Concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson L. Princival

04/02/2013

Catálogo na fonte
Bibliotecário Joana D'Arc L. Salvador, CRB 4-572

Santos Filho, Everaldo Ferreira dos.

Síntese do (*R/S*)-2- hidróxi-5-metil-hexan-3-ona, sinônimo emitido pela espécie *Araceae: P. acutatum* e *T. ulei*; e estudos visando a síntese total da (*R,R*)-pirenoforina / Everaldo Ferreira dos Santos Filho. – Recife: O Autor, 2013.

92 f.: fig., tab.

Orientador: Jefferson Luiz Princival.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2013.

Inclui referências e anexos.

1. Síntese orgânica. 2. Biomoléculas. I. Princival, Jefferson Luiz (orientador). II. Título.

547.2

(22. ed.)

FQ 2014-05

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof. Jefferson Luiz Princival
(Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dimas José da Paz Lima
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Jorge Luiz Neves
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

**Síntese do (R/S)-2-hidróxi-5-metil-hexan-3-ona,
Sinônimo Emitido pela Espécie Araceae:
P. acutatum e T. ulei e Estudos Visando a Síntese
Total da (R,R)-Pirenoferina**

Por

Everaldo Ferreira dos Santos Filho

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
22 de Fevereiro de 2013

Dedicatórias

Existem muitas pessoas especiais e queridas que merecem a minha dedicação. Em primeiro lugar - obviamente - eu gostaria de dedicar todo o trabalho e todas as minhas conquistas à minha querida mãe Maria Lucia Lins Muniz de Melo (in memorian), que de forma antecipada foi embora para o céu.

Gostaria de dedicar também às minhas queridas tias-avós Maria das Dores Muniz de Melo e Júlia Marques Lins Chaves (ambas in memorian), que sempre serão exemplos de vida, de dedicação e de amor ao trabalho. Sou grato à elas pelos ensinamentos, pelas motivações e sem dúvida, pelos carinhos de avós queridas.

Além delas, à minha avó paterna Severina Araujo dos Santos pelo carinho, entusiasmo e pelos mimos de vó querida. Agradeço e dedico aos familiares pelo incentivo durante o período do Mestrado, e na conclusão desta obra.

Não podia me esquecer dos meus queridos irmãos Daniel Muniz, Heloisa Muniz e Marcelo Muniz, que mesmo sendo um pouco oposicionistas às minhas idéias, são minha inspiração a continuar caminhando pelas estradas da vida.

Dedico em especial e com muito amor, à minha querida namorada Susann Krake, pela paciência, pelo carinho, pela amizade e pelo respeito que temos um com o outro. Ich liebe dich so sehr!! Viele Kusschen, meine Engel!

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Deus por ter me dado forças nos momentos mais difíceis e por ter superado todos os problemas que apareceram durante esse curso. Muito obrigado, Senhor!

Aos melhores e inesquecíveis amigos Ricardo Ninja e Arisson Tranquilino. Aos amigos Thiago, Diogo, Paulo e Valter pelas motivações durante o mestrado.

Ao Prof. Jefferson Princival por ter sido solidário em me receber no Mestrado e aos colegas do LCO (Laboratório de Catálise Orgânica): Alana, Pedro, Dartagnan, Dyego, Emmanuel e Jeily. Valeu pessoal!

Aos amigos da sala “F” (“F”-QO: Físico-Química Orgânica), que contribuíram e muito, para a minha formação no Mestrado: Maria do Jesus (Jesus!!), Alianda, Érika (Made in Pará), Gustavo (B1), Paulo (B2), Augusto (“Ogro, Cabeção”), Gilson (“Véio, Careca Orgânica”), Rafael (“Careca Quântica”), Juan Carlos (“Carranca, Burro do Shrek”), Adonias, Leandro, Hygor, Pedrinho, Guilherme, Thiago (Metal), e Neirivaldo. Valeu pessoal, jamais esquecerei de vocês!!!

À todos os professores do departamento de Química Fundamental – UFPE, em especial: à Prof. Daniela Navarro, ao Prof. Jorge Neves, ao Prof. Ricardo Oliveira, ao Prof. Fernando Hallwass, ao Prof. Mohan Srivastava, e à Prof. Ivani Malvestiti pelos conhecimentos adquiridos em seus cursos, pelos reagentes/solventes cedidos e pela admiração à todos vocês.

Ao Dr. Arthur Maia pelo seu valioso apoio a essa pesquisa. Valeu, Arrrrthurr!!

À todos os funcionários da Central Analítica, em especial aos que fizeram as análises: Sr. Lúcio, Conceição, Abene, Elias e em especial à Eliete (muito obrigado, Eliete, pelos espectros no 400!!).

Aos secretários da graduação, Eliaquim e Carlão, meu muito obrigado pela paciência na graduação. Aos secretários da pós-graduação: Maurílio (Mau-Mau) e Patrícia, pela simpatia e carisma (todos os dias).

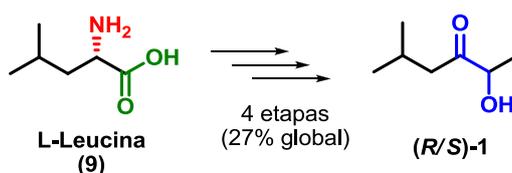
Não podia me esquecer do Sr. Wellington, por fazer companhia nos finais de semana e por ter me ajudado em tudo que precisei, e ao Sr. Waldomiro (da limpeza), por ter sempre me acordado com suas batidas de vassoura no corredor.

À CAPES pela bolsa de mestrado e ao INAMI pelo suporte nas viagens.

Resumo

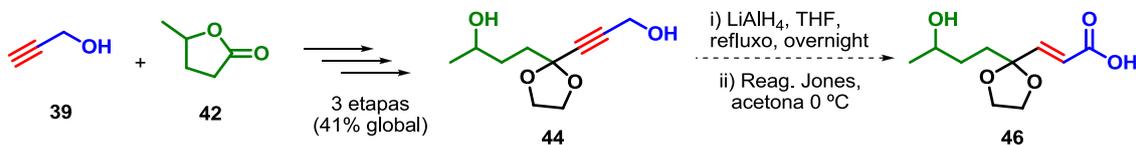
Santos-Filho, E.F., **Síntese do (R/S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, Sinomônio Emitido pela Espécie Araceae: *P. acutatum* e *T. ulei* e Estudos Visando a Síntese Total da (R,R)-Pirenoforina**. 2013, 92 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

O Capítulo 1 descreve a síntese do composto racêmico 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, **(R/S)-1**, que foi obtido em 4 etapas sintéticas, e em um rendimento global de 27% a partir do aminoácido **9**. Essa aciloína **(R/S)-1** é um componente volátil emitido pelas espécies de plantas *P. acutatum* e *T. ulei*, apresentando atividade atrativa aos besouros da tribo Cyclocephalini para o processo de polinização. Além disso, esse composto têm sido objeto de estudos tanto na indústria farmacêutica quanto na indústria alimentícia (Esquema I).



Esquema I

No Capítulo 2, é descrito um estudo visando a síntese do composto 4-(2-(3-hidroxiprop-1-inil)-1,3-dioxolan-2-il)-butan-2-ol (**44**). O mesmo foi obtido em 3 etapas sintéticas e 41% de rendimento. A síntese desta substância foi realizada, a partir do álcool propargílico **39** e a lactona **42**, ambos comerciais. Como etapa chave dessa síntese está a adição 1,2- do sal de trifluoroborato **41B** à lactona **42** levando a formação da γ -hidroxicetona **43** (Esquema II).



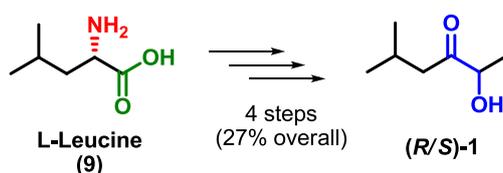
Esquema II

Palavras-chave: Síntese Orgânica, moléculas bioativas,

Abstract

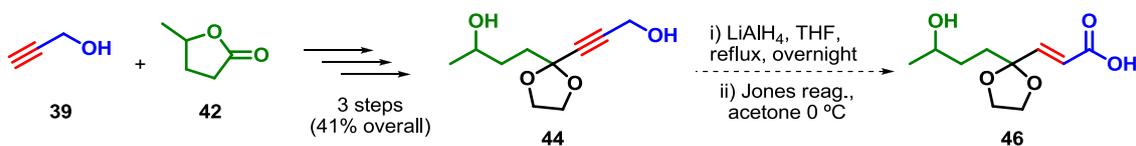
Santos-Filho, E.F., **Synthesis of (*R/S*)-2-hydroxy-5-methyl-hexan-3-one, Sinomone Issued by Araceae species: *P. acutatum* and *T. ulei* and Studies Toward the Total Synthesis of (*R,R*)-Pyrenophorin..** 2013, 92 p. Master Thesis – Graduate Program in Chemistry. Federal University of Pernambuco – UFPE.

Chapter 1 describes the synthesis of the racemic 2-hydroxy-5-methyl-hexan-3-one, (***R/S***)-**1**, which was obtained from the amino acid **9** in four synthetic steps and 27% overall yield. This acyloin (***R/S***)-**1** is a volatile component released by plant species *P. acutatum* and *T. ulei*, and attracts beetles of the tribe Cyclocephalini for the pollination process. Moreover, this compound has been studied in both pharmaceutical and in food industries (Scheme I).



Scheme I

In Chapter 2 was described the synthesis of 4-(2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-1,3-dioxolan-2-yl)butan-2-ol (**44**) obtained in three synthetic steps and 41% yield. The synthesis of this precursor was made using the commercial available propargyl alcohol **39** and lactone **42**. As a key step in this synthesis, the 1,2-addition of lithium organotrifluoroborate salt **41B** to lactone **42** leads to the formation of the γ -hydroxyketone **43** (Scheme II).



Scheme II

Keyword: Organic Synthesis, bioactive molecules.

Lista de Abreviaturas

AcOEt: acetato de etila
CALB: Cândida Antártica Lipase B (enzima imobilizada)
CCD: Cromatografia em camada delgada
d: duplete
 δ : deslocamento químico em ppm
DCM: diclorometano
DHP: 3,4-Di-idro-2*H*-pirano
DMSO: dimetilsulfóxido
Et: etil
GC-MS: cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas
Hex: hexano
h.: horas
ht: hepteto
HMPA: hexametilfosforamida
Hz: Hertz
IV: infra-vermelho
J = constante de acoplamento
LDA: di-isopropilamida de lítio
Me: metil
min.: minutos
m-CPBA: ácido *meta*-cloroperóxibenzóico
RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono
t-Bu: *t*-butil
t: tripleto
THF: tetraidrofurano
TBDPS-Cl: cloreto de *tert*-butildifenilsilano
TMS-Cl: cloreto de trimetilsilano
q: quarteto
qt: quinteto
s: singleto
st: sexteto

Lista de Anexos

Anexo 1: Espectro de RMN ^1H do composto 13	66
Anexo 2: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13	67
Anexo 3: Espectro de IV do composto 13	68
Anexo 4: GC-MS do composto 13	69
Anexo 5: Espectro de IV do composto 14	70
Anexo 6: GC-MS do composto 14	71
Anexo 7: Espectro de RMN ^1H do composto 15	72
Anexo 8: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 15	73
Anexo 9: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 15	74
Anexo 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15	75
Anexo 11: Espectro de IV do composto 15	76
Anexo 12: GC-MS do composto 15	77
Anexo 13: Espectro de RMN ^1H do composto 1	78
Anexo 14: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 1	79
Anexo 15: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 1	80
Anexo 16: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 1	81
Anexo 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto 1	82
Anexo 18: Espectro de IV do composto 1	83
Anexo 19: Espectro de RMN ^1H do composto 41	84
Anexo 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto 41	85
Anexo 21: Região ampliada do espectro de RMN ^{13}C do composto 41	86
Anexo 22: GC-MS do composto 41	87
Anexo 23: Espectro de IV do composto 41	88
Anexo 24: GC-MS do composto 43	89
Anexo 25: Espectro de IV do composto 43	90
Anexo 26: Espectro de IV do composto 44	91
Anexo 27: GC-MS do composto 44	92

Lista de Figuras

Figura 1. Nomenclatura adotada para semioquímicos contendo os critérios biológicos de classificação desses compostos (baseado nas ref. 1b e 2).....	14
Figura 2: Imagem de plantas da família Araceae na Floresta Atlântica ao norte de Pernambuco (fotos cedidas pelo Dr. A.C.D. Maia) ^{9,11}	16
Figura 3: Descrição de como a polinização contribui para a produtividade agrícola e para os meios de subsistência rurais (adaptado da ref. 12).	18
Figura 4. Padrão Espacial de Vulnerabilidade – mapa mostra a evolução mundial da agricultura com a polinização, entre os anos 1993 e 2009 (retirado da ref. 16).....	19
Figura 5: Imagem de besouros Cyclocephalini sendo polinizados por plantas da família Araceae (fotos cedidas pelo Dr. A.C.D. Maia) ^{9,11}	20
Figura 6: Estrutura da (S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, (S)-1	21
Figura 7: Ampliação espectro ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) do composto 13	29
Figura 8: Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto 13	30
Figura 9: Imagem escaneada do espectro de I.V. do composto 13	31
Figura 10: Ampliação do espectro ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) do composto 14	33
Figura 11: Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto 14	34
Figura 12: Imagem escaneada do espectro de I.V. do composto 14	34
Figura 13: Espectro ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ , ampliado) do composto 15	36
Figura 14: Ampliação ¹ H RMN nas regiões entre δ 1,10-1,45 ppm referente aos prótons H _a e H _b do composto 15 , respectivamente.	37
Figura 15: Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto 15	37
Figura 16: Ampliação espectro ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) do (R/S)-1	41
Figura 17: Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do composto (R/S)-1	42
Figura 18: Espectro IV do composto (R/S)-1	43
Figura 19: Estrutura da 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, (R/S)-1 , em 3-D.	43
Figura 20: Exemplos de macrodiolídeos com diferentes tamanhos de anel e suas correspondentes propriedades biológicas.....	46
Figura 21: Imagem da reação entre o sal R-BF ₃ Li, 41B , e a lactona 42	52
Figura 22: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) dos compostos 43 e 43'	53

Sumário

Dedicatórias.....	
Agradecimentos.....	
Resumo.....	
Abstract.....	
Lista de Abreviaturas.....	
Lista de Anexos.....	
Lista de Figuras.....	
CAPÍTULO 1	13
Síntese do (R/S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, Sinônimo Emitido pela Espécie Araceae: P. acutatum e T. ulei.....	13
1.1 Introdução	13
1.1.1 Ecologia Química e os comportamentos químicos	13
1.1.2 Araceae: <i>Philodendron acutatum</i> e <i>Taccarum ulei</i>	15
1.1.3 Polinização de plantas por insetos.....	16
1.1.4 Histórico de sínteses da 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona (1)	22
1.2 Objetivos	25
1.3 Resultados e Discussões	26
1.3.1 Retrossíntese	26
1.3.2 Preparação do ácido (S)-2-hidroxi-4-metil pentanóico (13)	27
1.3.3 Preparação do éster (S)-metil 2-hidroxi-4-metil-pentanoato (14)	31
1.3.4 Preparação do (S)-4-metil-pentano-1,2-diol (15)	35
1.3.5 Preparação do intermediário 4-metil-2-oxo-pentanal (16)	38
1.3.6 Preparação do 2-hidróxi-5-metil-hexan-3-ona ((R/S)- 1)	39
1.4 Conclusão	44
1.5 Perspectivas	44
CAPÍTULO 2	45
Estudos Visando a Síntese Total da (R,R)-Pirenoforina.....	45
2.1 Introdução	45
2.1.1 Síntese de Macrodiolídeos	45
2.1.2 Histórico de Sínteses Totais da (R,R)-Pirenoforina	47
2.2 Objetivos	49
2.3 Resultados e Discussão	50
2.3.1 Retrossíntese	50
2.3.2 Síntese do 4-(2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1,3-dioxolan-2-il)-butan-2-ol (44)	51

2.4	Conclusão	55
2.5	Perspectivas	55
CAPÍTULO 3		56
3.1	Informações gerais.....	56
3.1.1	Caracterização	56
3.1.2	Purificação de reagentes e solventes	56
3.2	Procedimento Experimental.....	58
3.2.1	Preparação do ácido (S)-2-hidroxi-4-metilpentanóico (13)	58
3.2.2	Preparação do (S)-metil 2-hidroxi-4-metilpentanoato (14).....	58
3.2.3	Preparação do (S)-4-metilpentano-1,2-diol (15)	59
3.2.4	Preparação dos intermediários	60
3.2.5	Preparação do 2-hidroxi-5-metil hexan-3-ona, (R/S)- 1	61
3.2.6	Preparação do 2-(prop-2-iniloxi)-tetra-hidro-2H-pirano (41)	61
3.2.7	Preparação do 7-hidroxi-1-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-oct-2-in-4-ona (43)	62
3.2.8	Preparação do 4-(2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1,3-dioxolan-2-il)-butan-2-ol (44).....	63
CAPÍTULO 4		64
4.	Referências Bibliográficas	64
CAPÍTULO 5		66
5.	Anexos: espectros selecionados	66

CAPÍTULO 1

Síntese do (R/S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, Sinomônio Emitido pela Espécie Araceae: *P. acutatum* e *T. ulei*

1.1 Introdução

1.1.1 Ecologia Química e os comportamentos químicos

Desde que Ernst Haeckel, em 1866, definiu a Ecologia como sendo a ciência que estuda interações entre organismos e seu ambiente, muitos pesquisadores têm sido atraídos por esse tipo de estudo. Os químicos, por sua vez, se interessaram por uma parte responsável sobre o estudo das substâncias químicas mediadoras do comportamento entre estes organismos. Essa vertente multidisciplinar foi posteriormente definida como Ecologia Química.¹

Essas substâncias, denominadas “semioquímicos” (do grego *semeïon*, que significa **signal**) foram definidas como compostos utilizados na intermediação de relações entre os seres vivos.^{2,3} Os insetos, em virtude de sua diversidade, são os que mais utilizam de sinais químicos para desempenhar suas funções vitais (defesa e agressividade, localização de presas, escolha dos locais para oviposição, seleção de plantas hospedeiras, e acasalamento).⁴

Os semioquímicos possuem duas classificações: a primeira está relacionada com a espécie do emissor e do receptor do sinal químico, e a segunda, de acordo com os resultados decorrentes desta comunicação.⁵

Quando os compostos são mediadores de comunicação intra-específica, ou seja, a comunicação é efetuada entre organismos de mesma espécie, esses semioquímicos são denominados de **feromônios**. Entretanto, quando estes compostos intermedeiam comportamentos entre indivíduos de espécies

¹ (a) Stiling, P. D., *Ecology, Theories and Applications* Prentice Hall, 1º ed., New Jersey, **1996**. (b) Trigo, J.R; Bittrich, V; Amaral, M. C; Marsaioli, A. J. *Ecol. Quím.*, Chemkeys. **2000**, 1-9

² Zarbin, P. H. G; Rodrigues, M. A. C. M; Lima, E. R. *Quím. Nova*, **2009**, 32, 722-731.

³ Leal, W., *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 240, 1-36.

⁴ Tegoni, M.; Campanacci, V.; Cambillau, C. *Trends Biochem. Sci.* **2004**, 29, 257-264.

⁵ Hick, A.J; Luszniak, M.C; Pickett, J.A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 39-54.

diferentes, relação denominada de interespecífica, estas substâncias são classificadas como **aleloquímicos** (caiomônios, alomônios, sinomônios).³ A Figura 1 representa bem essa classificação.

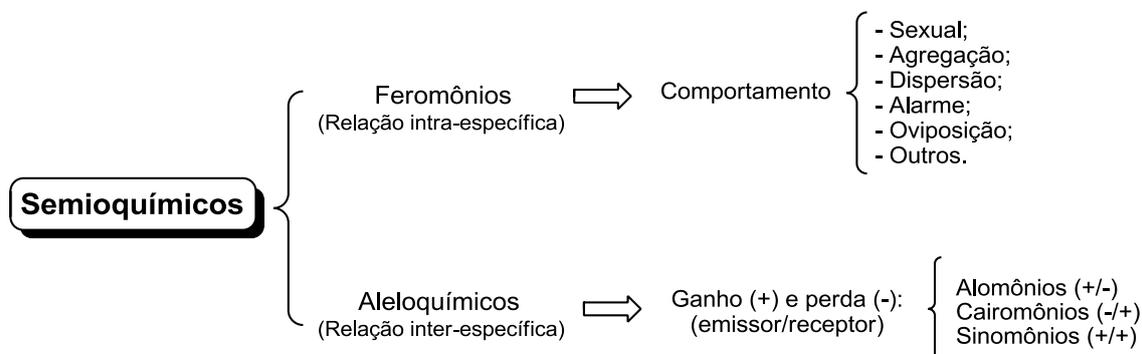


Figura 1: Nomenclatura adotada para semioquímicos contendo os critérios biológicos de classificação desses compostos (baseado nas ref. 1b e 2).

Entre os insetos, os reconhecimentos dos tipos de feromônios podem ser dados através dos compostos produzidos no receptor da mensagem. Entre os mais comuns estão: (a) feromônios sexuais: quando indivíduos de mesma espécie e com sexos opostos se atraem para acasalamento; (b) feromônios de marcação ou trilha: quando indivíduos demarcam certo espaço podendo formar trilhas; (c) feromônios de agregação: quando indivíduos de ambos os sexos se reúnem em um dado local para se acasalarem e/ou se alimentarem.⁶

Os aleloquímicos, por sua vez, apresentam uma subclassificação diferente quanto aos feromônios. Esses, por sua vez, dependem dos resultados oriundos da interação entre organismos: ganho (+) e perda (-); e a razão entre os organismos: (emissor/receptor). Por exemplo, os caiomônios são classificados quando os compostos beneficiam o indivíduo receptor (-/+); os alomônios, quando o emissor é beneficiado (+/-) e finalmente, os sinomônios, quando o emissor e o receptor são favorecidos (+/+) (Figura 1).^{1b,2}

Todos esses sinais podem ser recebidos independentemente do horário do dia ou da noite, do tipo de habitat, e da distância entre os organismos. Todavia, o que importa – necessariamente – é a qualidade da recepção destes sinais

⁶ Jurenka, R. *Top. Curr. Chem.* **2004**, 239, 97-132.

frente a: (a) volatilidade e quantidade das substâncias liberadas pela fonte, (b) da velocidade e turbulência do vento e (c) da interferência da vegetação, além de outras barreiras físicas.^{2,6}

1.1.2 Araceae: *Philodendron acutatum* e *Taccarum ulei*

A família Araceae inclui plantas cosmopolitas que correspondem a cerca de 110 gêneros e aproximadamente 3300 espécies de herbáceas e trepadeiras no mundo. No Brasil, essa família está representada por aproximadamente 30 gêneros neotropicais.⁷

Além disso, *Philodendron* é um dos mais importantes gêneros dessa família, apresenta ervas sempre verdes e com ampla distribuição de habitats. Geograficamente, a distribuição vai desde as Índias Ocidentais até o rio La Plata, no Uruguai.⁷ Seus frutos são fontes de alimento para pássaros, morcegos e mamíferos arborícolas.⁸

Um das espécies desse gênero encontradas em Pernambuco é *Philodendron acutatum*, localizados na região litorânea do norte desse Estado (no município de Igarassu).^{9,10} Apresentam hábito como hemiepífita com o crescimento em direção ao topo da floresta (Figura 2(a)).

Outro gênero importante das Araceae é a *Taccarum*, que inclui plantas encontradas em quase todo o território brasileiro e outros países ao sudoeste da América do Sul. É representado por poucas espécies, seis apenas, de geófitas sazonais contendo caule tuberoso, rizomatoso, subterrâneo ou parcialmente subterrâneo e com períodos constantes de dormência.^{7,8,11}

⁷ Mayo, S. J. *et al.* *The Genera of Araceae*. Londres: RBGKew Press, **1997**.

⁸ Croat, T. B., *Ann. Missouri Bot. Gard.* **1997**, *84*, 311-704.

⁹ Maia, A. C. D.; Schlindwein, C.; Navarro, D. M. A. F.; Gibernau, M. *Int. J. Plant Sci.* **2010**, *171*, 740–748.

¹⁰ Pontes, T. A.; Andrade, I. M.; Alves, M. *Rodriguésia*, **2010**, *4*, 689-704.

¹¹ Maia, A. C. D.; Gibernau, M.; Carvalho, A. T.; Gonçalves, E. G.; Schlindwein, C. *Biol. J. Linnean Soc.*, **2013**, *108*, 22–34.

Em Pernambuco, na mesma localização da *P. acutatum*, a espécie *Taccarum ulei* é encontrada em grandes quantidades nessa região (Figura 1 (b)).^{10,11}



(a) *Philodendron acutatum*



(b) *Taccarum ulei*

Figura 2: Imagem de plantas da família Araceae na Floresta Atlântica ao norte de Pernambuco (fotos cedidas pelo Dr. A.C.D. Maia)^{9,11}

Investigações dos odores florais das duas espécies citadas evidenciaram a emissão de compostos voláteis florais (semioquímicos). Esses compostos estavam envolvidos na atração de certos insetos visitantes florais promovendo, em seguida, a polinização. Neste caso ocorre o benefício para ambas as espécies sendo, portanto, um exemplo de sinomônio.^{2,3,9,11}

1.1.3 Polinização de plantas por insetos

A polinização é um dos principais mecanismos de manutenção e promoção da biodiversidade na Terra. Resumidamente, nas angiospermas (plantas fanerógamas cujas sementes são protegidas por uma estrutura denominada fruto), a reprodução consiste de um ato onde as células reprodutivas masculinas são transferidas através de grãos de pólen (situados na antera da

flor) para o receptor feminino de outra espécie (a estigma) através de mediadores bióticos (auxílio de seres vivos) ou abióticos (fatores ambientais).¹

Por outro lado, as gimnospermas (plantas que não apresentam frutos) se polinizam primordialmente através da influência do vento através do transporte de pólen até as escamas do estróbilo feminino (região da planta onde se produz os óvulos).¹

1.1.3.1 Importância dos polinizadores para o ecossistema e para a agricultura

Somente após a polinização, a maior parte das plantas pode assegurar sucesso reprodutivo, que se configura na produção de frutos e sementes. As vantagens do uso de polinizadores no campo são enormes, pois esses são importantes para a conservação da diversidade biológica no agro-sistema melhorando a sua produtividade (Figura 3).¹²

Para o agronegócio eles têm uma relevância maior. Com uma melhor produtividade, o cenário é de uma demanda maior de alimentos de qualidade, baixo custo em sua produção, gera novos postos de trabalho no campo, aumenta a qualidade de vida do agricultor e sua renda.¹³

Do ponto de vista econômico, a ausência dos polinizadores causa diminuição da fertilidade do solo, diminuição da produtividade, e diminuição da manutenção da biodiversidade local gerando, assim, prejuízos financeiros ao agricultor.^{14,15}

¹² Partap, U; Partap, T; Harish K Sharma, H. K; Phartiyal, P; Marma, A; Tamang, N. B; Ken, T; Munawar, M.S. *Value of Insect Pollinators to Himalayan Agricultural Economies*, 1ª ed. Kathmandu, 1-6, **2012**

¹³ (a) Freitas, B. M; José Nunes Pinheiro, J. N., *Polinizadores e Pesticidas: Princípios e Manejo para os Agroecossistemas Brasileiros*. Brasília: MMA, **2012**, p. 1-112. (b) *Bibliografia Brasileira de Polinização e Polinizadores*, Brasília: MMA, **2006**, 1-250.

¹⁴ Gallai, N; Salles, J. M; Settele, J; Vaissiere, B. *Ecol. Econ.* **2009**, *68*, 810-821.

¹⁵ Klein, A. M; Vaissiere, B. E; Cane, J. H; Dewenter, I. S; Cunningham, S. A; Kremen, C; Tscharntke, T. *Proc. R. Soc. B*, **2007**, *274*, 303–313.

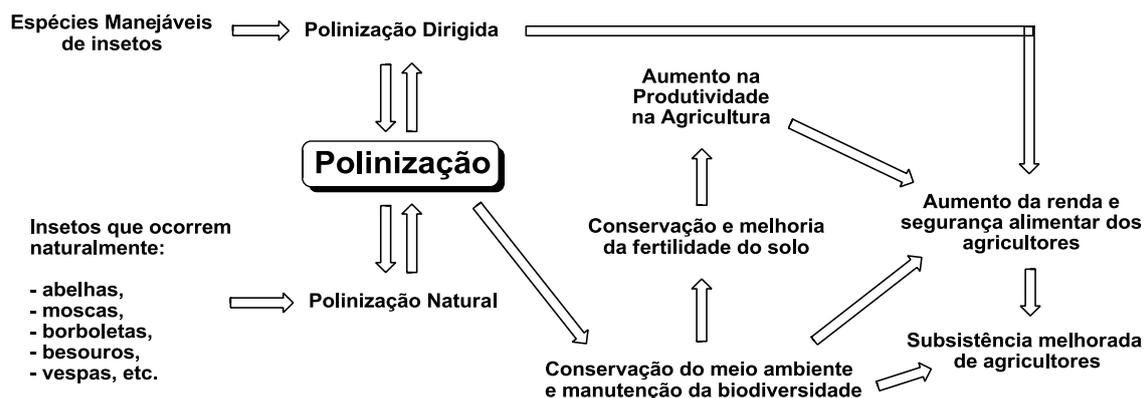


Figura 3: Descrição de como a polinização contribui para a produtividade agrícola e para os meios de subsistência rurais (adaptado da ref. 12).

Entre os anos 1993 e 2009, um estudo feito sobre a vulnerabilidade da economia frente aos polinizadores no mundo, mostrou que os benefícios da polinização e a quantidade/qualidade dos alimentos produzidos chegam à economia de 25% frente à agricultura independente desses polinizadores.¹⁶

Ainda nesse estudo, foi demonstrado um levantamento líquido da área cultivada entre esse período, onde cerca de $\frac{2}{3}$ (dois terços) das áreas cultivadas no mundo estão em países subdesenvolvidos, que por sua vez têm uma agricultura 50% mais dependente de polinizadores do que as dos países desenvolvidos (Figura 4).^{16,17}

Dentre os países que diminuíram a presença de polinizadores na agricultura, o Brasil foi o que apontou preocupação entre os pesquisadores. Segundo eles, em 1993 o país contava com 15,9% de polinizadores na agricultura; em 2009, esse número caiu para 10%.¹⁶

¹⁶ Lautenbach, S; Seppelt, R; Liebscher, J; Dormann, C. F. *PLoS ONE*, **2012**, 7, e35954

¹⁷ Allsopp M. H; de Lange, W. J; Veldtman, R. *PLoS ONE*, **2008**, 3, e3128

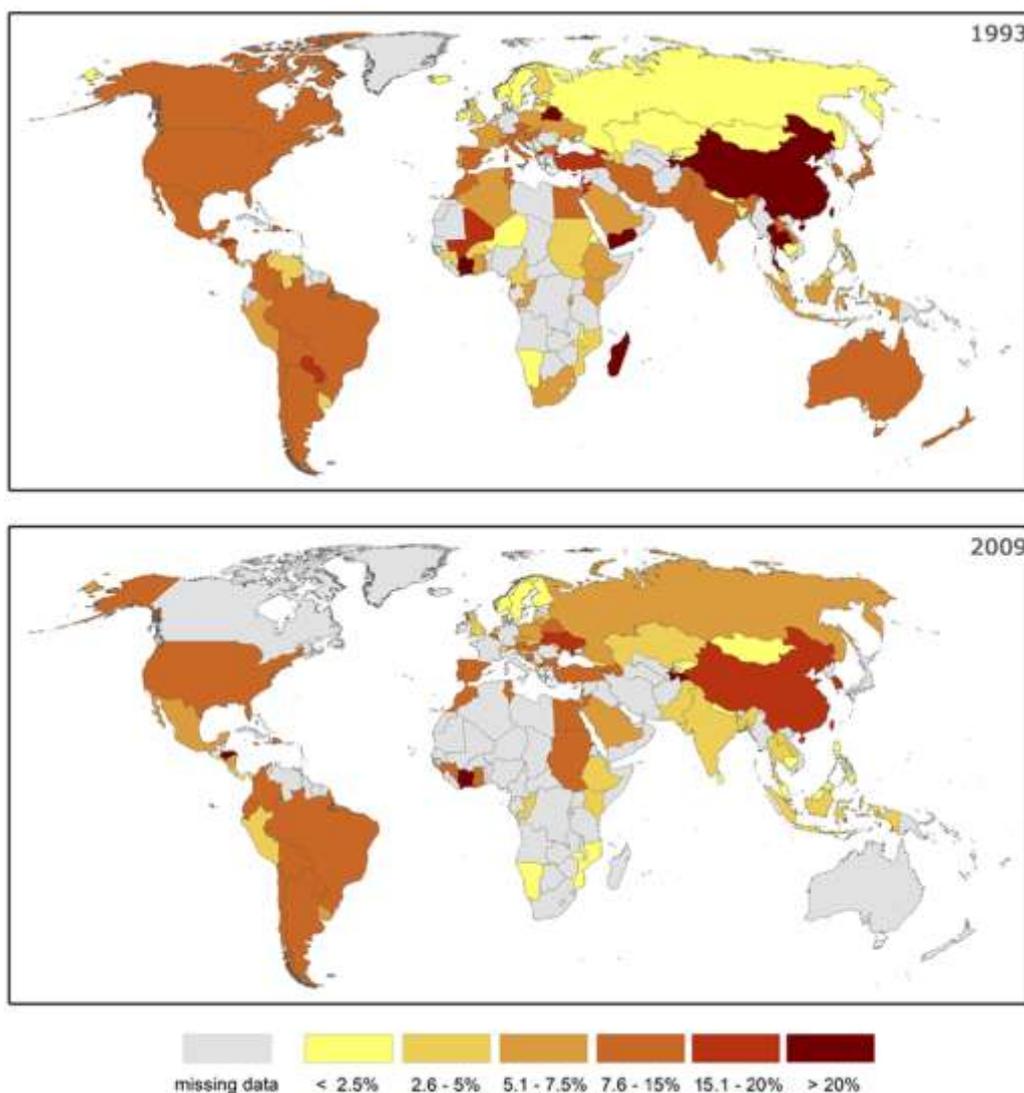


Figura 4: Padrão Espacial de Vulnerabilidade – mapa mostra a evolução mundial da agricultura com a polinização, entre os anos 1993 e 2009 (retirado da ref. 16)

Uma das possíveis explicações para a diminuição de polinizadores no Brasil e no mundo se dá através da destruição ambiental, do uso crescente e indiscriminado de pesticidas no campo, bem como do manejo da paisagem não amigável a esses insetos. Essa forma descontrolada de mudança dos ecossistemas naturais por áreas maiores de plantação impacta ainda mais a conservação dos polinizadores frente ao meio ambiente.¹⁷

Esse limite entre agricultura e conservação é o maior desafio dos tempos modernos, porque esses assuntos estão interligados e poucos compreendem isso.¹⁷

1.1.3.2 Polinização de Araceae por besouros da tribo Cyclocephalini

Além de abelhas, moscas, borboletas e mariposas, os besouros configuram um dos principais grupos de insetos polinizadores. Registros fósseis levam a crer que os besouros talvez sejam, na verdade, os mais antigos polinizadores.⁷

Os besouros da tribo Cyclocephalini são importantes polinizadores especializados em ecossistemas neotropicais. A partir do que se conhece até o presente, inúmeras espécies dessa tribo são os únicos polinizadores de muitas espécies de Araceae neotropicais.⁷

Os indivíduos adultos de Cyclocephalini apresentam hábito noturno ou crepuscular, muitas vezes associado à função de polinizadores especializados. Nas flores que polinizam, os besouros encontram abrigo, alimento e sítio de acasalamento (Figura 5).^{7,9,11}



(a) *Philodendron acutatum*



(b) *Taccarum ulei*

Figura 5: Imagem de besouros Cyclocephalini sendo polinizados por plantas da família Araceae (fotos cedidas pelo Dr. A.C.D. Maia)^{9,11}

De acordo com a literatura,¹¹ essas duas espécies de plantas da família Araceae emitem uma substância natural, rara e desconhecida por flores dessa família, chamada de (S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona ((S)-1). Essa substância contém o grupamento α -hidroxicetona (Figura 6).¹¹

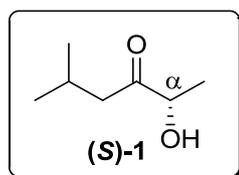


Figura 6: Estrutura da (S)-2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, (S)-1

Esse composto, também é encontrado em grandes proporções relativas nas amostras de mel de eucalipto artesanal, e tem sido utilizado como indicador desse tipo de árvore.^{18,19}

α -Hidroxicetonas pertencem a uma classe de compostos químicos denominadas de aciloínas, que são muito importantes para a indústria do setor alimentício (usados como aromatizantes e flavorantes).²⁰

Em indústrias do setor farmacêutico, as moléculas contendo o grupo α -hidroxicetona são os principais componentes de drogas com diversas atividades, tais como: antidepressivos;²¹ inibidores da proteína beta-amilóide (importante para o tratamento da doença de Alzheimer);²² antifúngicos;²³ e, antibióticos antitumorais.²⁴

Além dessas propriedades, as α -hidroxicetonas também são empregadas como sensores que regulam a virulência da bactéria *Legionella pneumophila* (causadora da doença de legionário, um tipo de pneumonia) e da bactéria *Vibrio Cholerae* (causadora da cólera, uma doença bastante conhecida no Brasil).²⁵

¹⁸ de la Fuente, E; Valencia-Barrera, R. M; Martínez-Castro, I; Sanz, J. *Food Chem.*, **2007**, *103*, 1176–1180.

¹⁹ Neuser, F; Zorn, H; Berger, R. G. *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 6191-6195.

²⁰ Opinião Científica, *J. Eur. Food Safety Aut.* **2011**, *2*, 1170-1222

²¹ Nair, M. S; Joly, S. *Tetrahedron-Asymmetr.*, **2000**, *11*, 2049–2052

²² Chi-Wan Lee, C. W; Zhuang, Z. P; Kung, M. P; Plössl, K; Skovronsky, D; Gur, T; Hou, C; Trojanowski, J. Q; Lee, V. M. Y; Kung, H. F., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2270–2275

²³ Evans, D. A; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899-10905

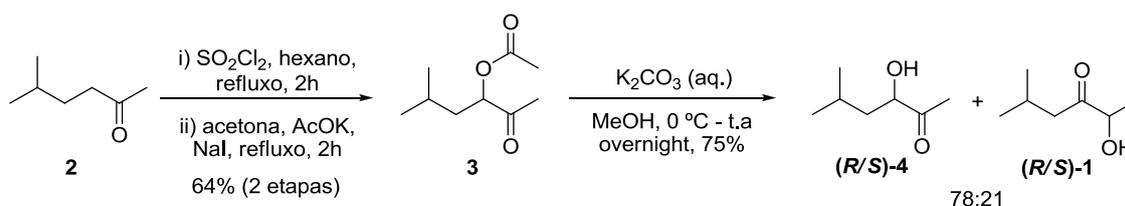
²⁴ (a) Kumar, V; Remers, W. A; Bradner, W. T. *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 376–379; (b) Silva, D. J; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2641-2642; (c) Goodin, S; Kane, M. P; Rubin, E. H., *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2015-2025.

²⁵ Tiaden, A; Hilbi, H. *Sensors* **2012**, *12*, 2899-2919

1.1.4 Histórico de sínteses da 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona (1)

Em virtude da importância do composto **1** no processo de polinização de plantas da espécie *P. acutatum* e *T. ulei*, bem como seu emprego na indústria alimentícia, rotas de síntese deste composto têm sido patenteadas e publicadas em periódicos por alguns grupos de pesquisa.

A primeira síntese racêmica do composto **1** foi descrita e patenteada, em 1999, pelo pesquisador Gautschi e colaboradores.²⁶ A invenção se inicia com a formação da acetoxicetona **3** a partir da adição regioseletiva de um átomo de cloro, promovida pelo SO₂Cl₂, ao carbono alfa à carbonila da cetona **2**. Em seguida, a substituição do grupo iodeto pelo grupo acetila levou a formação de **3** (Esquema 1).



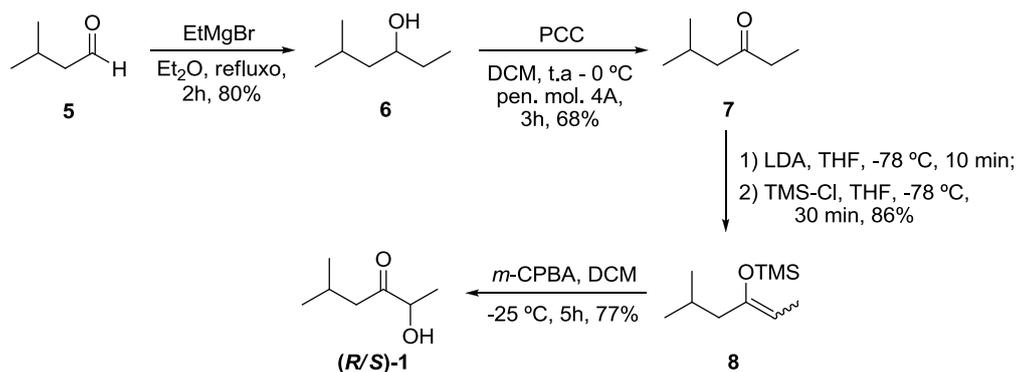
Esquema 1

A hidrólise alcalina de **3** leva a formação do produto desejado, bem como o seu régio-isômero **4**, em uma proporção de 78:21 (**4:1**). Embora a rota sintética seja curta, a formação do composto desejado em baixo rendimento torna essa metodologia pouco atraente.

A segunda rota racêmica de **1** foi publicada, em 2011, pelo grupo do Tian e colaboradores.²⁷ O produto **7** foi preparado a partir da oxidação do álcool **6** (obtido pela adição 1,2- do reagente de Grignard ao isovaleraldeído), pelo uso do reagente de cromo, PCC (Esquema 2).

²⁶ Gautschi, M; Ibanez, L. *Eur. Patent App.* **1999**, nº EP 0 952 140 A1

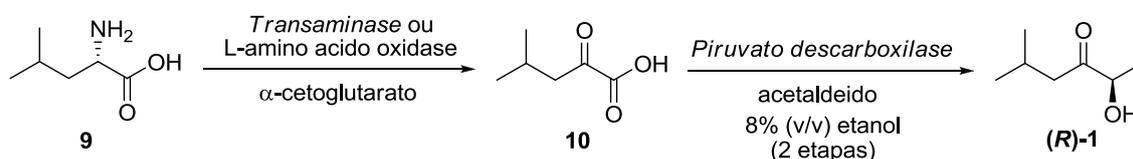
²⁷ Tian, H-yu; Ye, H-lin; Sun, B-guo; Wang, Y-ling. *J. Chem. Res.* **2011**, 51–52



Esquema 2

O composto **7** foi submetido à reação de desprotonação, utilizando LDA como base, promovendo a formação do enolato estabilizado (de menor impedimento), seguido da reação com TMS-Cl. O composto **8**, obtido dessa reação, foi submetido a reação de oxidação com *m*-CPBA levando a formação do produto **1** em um rendimento de 77%.

A primeira síntese assimétrica de **1** empregou, em sua rota sintética, micro-organismos e enzimas (*transaminases*, *L-Aminoacido oxidase* e *Piruvato descarboxilase*), sendo publicada por Neuser e colaboradores, em 2000.^{19,28} A formação do composto oxoácido **10**, em uma concentração de 8% (v/v) etanol, se iniciou através da reação de transaminação ou L-aminoácido oxidação promovida pela enzima *transaminase* ou *L-Aminoacido oxidase* respectivamente, onde ambas dependem do uso do fosfato-5'-piridoxal (PLP) como co-fator (Esquema 3).



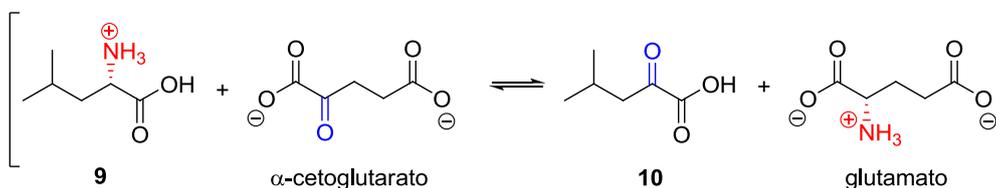
Esquema 3

A idéia central dessa primeira reação consiste na conversão de grupos funcionais amino em ceto promovida por enzimas (Esquema 4). De acordo com esse esquema, a enzima *transaminase* transfere o grupo amino do aminoácido

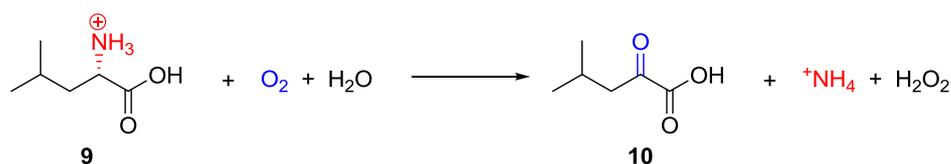
²⁸ Neuser, F; Zorn, H; Berger, R.G. *Z. Naturforschung*, **2000**, 55, 560–568.

(L-alanina) para o composto α -cetoglutarato para formar, sob equilíbrio, o oxoácido **10**. Enquanto que a enzima *L-Amino oxidase* captura a molécula do oxigênio para formar o mesmo produto (Esquema 4).

Reação de transaminação (*aminotransferase* ou *transaminase*):



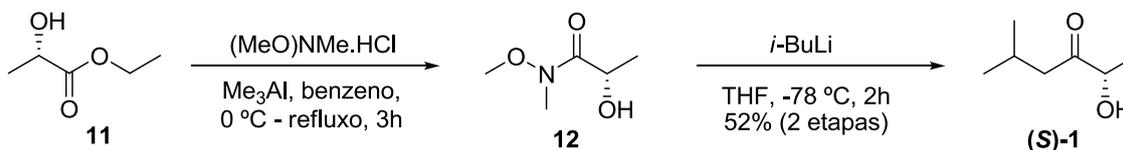
Reação de Oxidação (*L-Amino oxidase*):



Esquema 4

Com essa metodologia, o enantiômero “não ativo” (**R**)-**1** foi obtido. Nessa rota de síntese, o co-fator tiamina difosfato foi utilizado nessa reação como biorreagente. O mesmo pode ser encontrado no mercado com um custo muito elevado.

Recentemente, o composto **1** foi obtido em sua forma enantiopura, dessa vez na configuração (**S**) desejada.¹¹ O trabalho foi desenvolvido por Maia e colaboradores, empregando a metodologia desenvolvida por Kawabata.²⁹ (Esquema 5).¹¹



Esquema 5

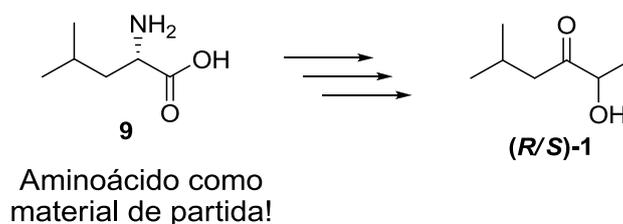
²⁹ Kawabata, J; Tahara, S; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 89-94.

A síntese se inicia com a formação de **12**, promovida pela reação entre o grupo *N*-metoxi-*N*-metil amina e a carbonila do composto **11**, levando a formação da *N*-metoxi-amida **12**. Em seguida, utilizando o reagente organometálico de lítio (*iso*-butilítio), que por adição 1,2- seguida de hidrólise levou a formação da α -hidroxicetona em apenas duas etapas sintéticas.

Com isso, existem na literatura várias rotas químicas para a síntese assimétrica da α -hidroxicetona **1**.³⁰ Entretanto, nenhum estudo, empregando lipases em Resolução Cinética Enzimática (RCE), foi descrito para o composto **1**.

1.2 Objetivos

Além da grande aplicação do composto 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona (**1**) em indústrias alimentícias e farmacêuticas, o mesmo tem relevada importância no processo de polinização de plantas da espécie *P. acutatum* e *T. ulei*. Com isso, o objetivo geral desse trabalho consiste na síntese total do composto (*R/S*)-**1**, a partir do aminoácido **9** como material de partida (Esquema 6).



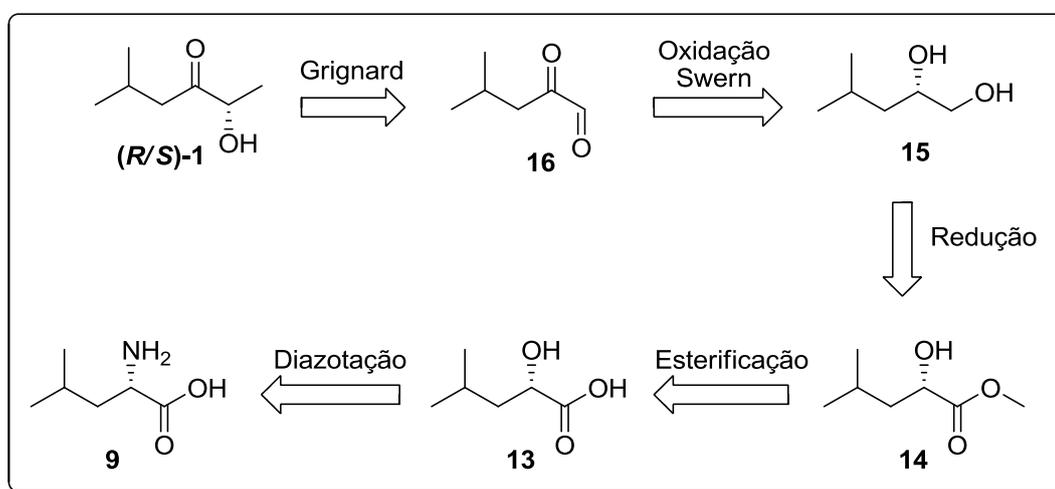
Esquema 6

³⁰ (a) Scheid, G.; Ruijter, E.; Konarzycka-Bessler, M.; Bornscheuer, U. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron-Asymmetr* **2004**, *15*, 2861–2869. (b) Scheid, G.; Kuit, W.; Ruijter, E.; Orru, R. V.; Henke, E.; Bornscheuer, U. T.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1063–1074.

1.3 Resultados e Discussões

1.3.1 Retrossíntese

L-aminoácidos são versáteis materiais de partida, de fácil aquisição e de baixo custo comercial. Diante dessas vantagens, a L-leucina (**9**) foi utilizada como reagente de partida para esta síntese. A análise retrossintética da molécula alvo (**S**)-**1** empregando **9** como material de partida está descrita no Esquema 7.

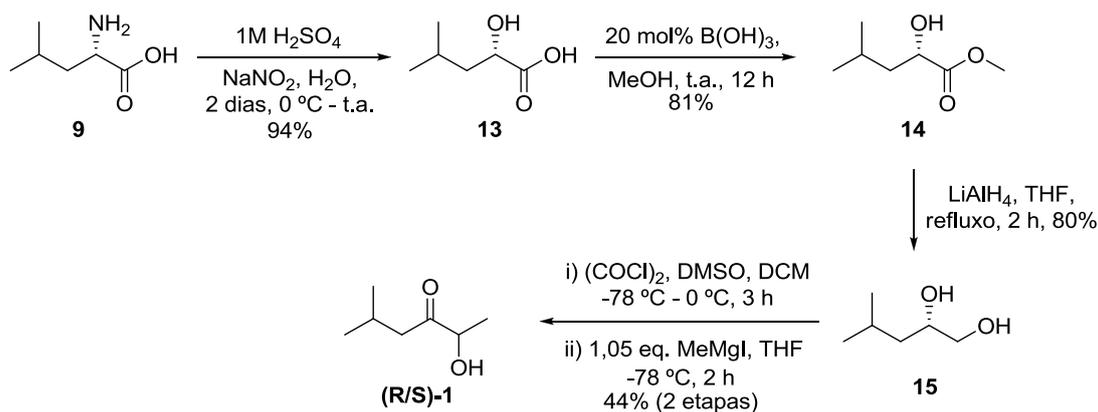


Esquema 7

Nessa análise elaborada, o composto (**R/S**)-**1** pode ser obtido pela adição 1,2- do reagente de Grignard ao α -oxo-aldeído **16**, onde o mesmo pode ser formado pela oxidação de Swern do diol **15**.

O diol **15** pode ser preparado pela redução do hidróxi-éster **14** com LiAlH_4 . O composto **14** pode ser preparado mediante a esterificação promovida por $\text{B}(\text{OH})_3$, em solução alcoólica e o α -hidróxi-ácido **13** pode ser preparado através da reação de diazotação de **9** em meio ácido.

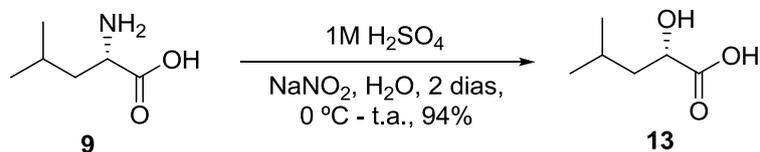
Mediante a análise retrossintética idealizada, foi elaborada uma rota de síntese química visando à obtenção da (**R/S**)-2-hidróxi-5-metil-hexan-3-ona, partindo do aminoácido **9** (Esquema 8).



Esquema 8

1.3.2 Preparação do ácido (S)-2-hidroxi-4-metil pentanóico (13)

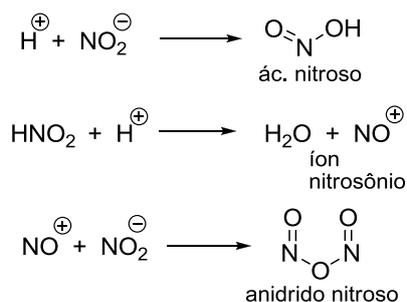
Empregando a reação de diazotação (descoberto em 1858 pelo químico Peter Griess),³¹ o composto **9** foi convertido ao α -hidroxi-ácido **13** com ótimo rendimento (94%). A reação se inicia com a adição de uma solução aquosa de nitrito de sódio e ácido sulfúrico 1M ao composto **9** (Esquema 9).



Esquema 9

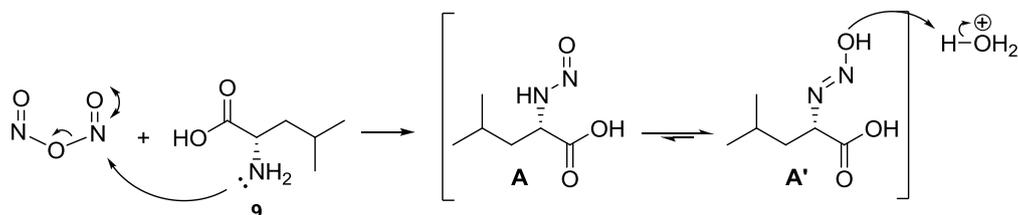
A mistura entre o ácido sulfúrico e o nitrito de sódio em meio ácido (pH = 2) leva a formação do ácido nitroso, que por sua vez pode levar a formação do íon nitrosônio (NO^+). Essa espécie catiônica em presença do íon nitrito leva a formação do anidrido nitroso (Esquema 10).

³¹ Pettit, G. R.; Hu, S.; Knight, J. C.; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 372-379



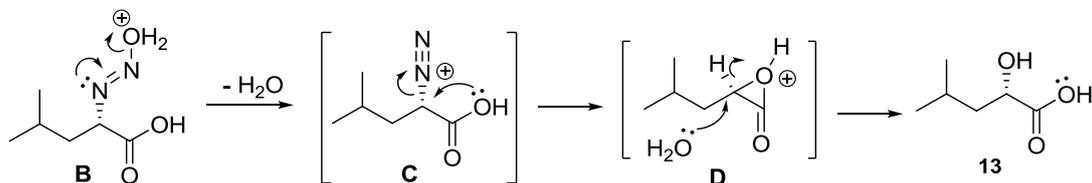
Esquema 10

O anidrido (um eletrófilo) pode ser atacado pelo par de elétrons não-ligantes da amina **9** para formar as espécies tautômeras **A** e **A'**. Como o intermediário **A** é mais instável, então o equilíbrio favorece a formação do diazenol (**A'**) (Esquema 11).



Esquema 11

O grupo hidroxila do diazenol **A'** é protonado levando a espécie **B**, que por sua vez perde uma molécula de água para obter o íon diazônio **C**. O ataque da carboxila ao carbono alfa substitui o íon diazônio formando o gás N_2 e um anel cíclico tenso e instável de 3 membros (**D**), que em meio aquoso forma o hidróxi-ácido **13** (Esquema 12).



Esquema 12

Experimentalmente, até o momento da extração, o pH da reação se manteve igual a 2. Após consumo total do material de partida (acompanhado

via CCD), o composto formado foi cristalizado com uma mistura de éter-hexano obtendo-se um sólido branco, puro e com ótimo rendimento (94%).

A caracterização de **13** foi feita através de técnicas espectroscópicas. A figura 7 mostra o espectro de RMN ^1H do composto isolado. Podemos observar, com deslocamento químico em 0,89 ppm ($J = 6,8$ Hz), um duplete referente aos grupos CH_3 .

Outros sinais característicos desse composto aparecem com deslocamento químico em 1,55 ppm, um triplete ($^3J = 6,8$ Hz) referente ao próton metilênico (*i*-Pr- $\text{CH}_2\text{-CH(OH)}$) e um noneto ($^3J = 6,8$ Hz) em 1,82 ppm, referente ao metino ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Outro triplete observado em 4,22 ppm ($^3J = 6,8$ Hz) refere-se ao próton carbinólico e a banda larga de singlete em 7,28 ppm corresponde ao hidrogênio do grupo hidroxila (Figura 7).

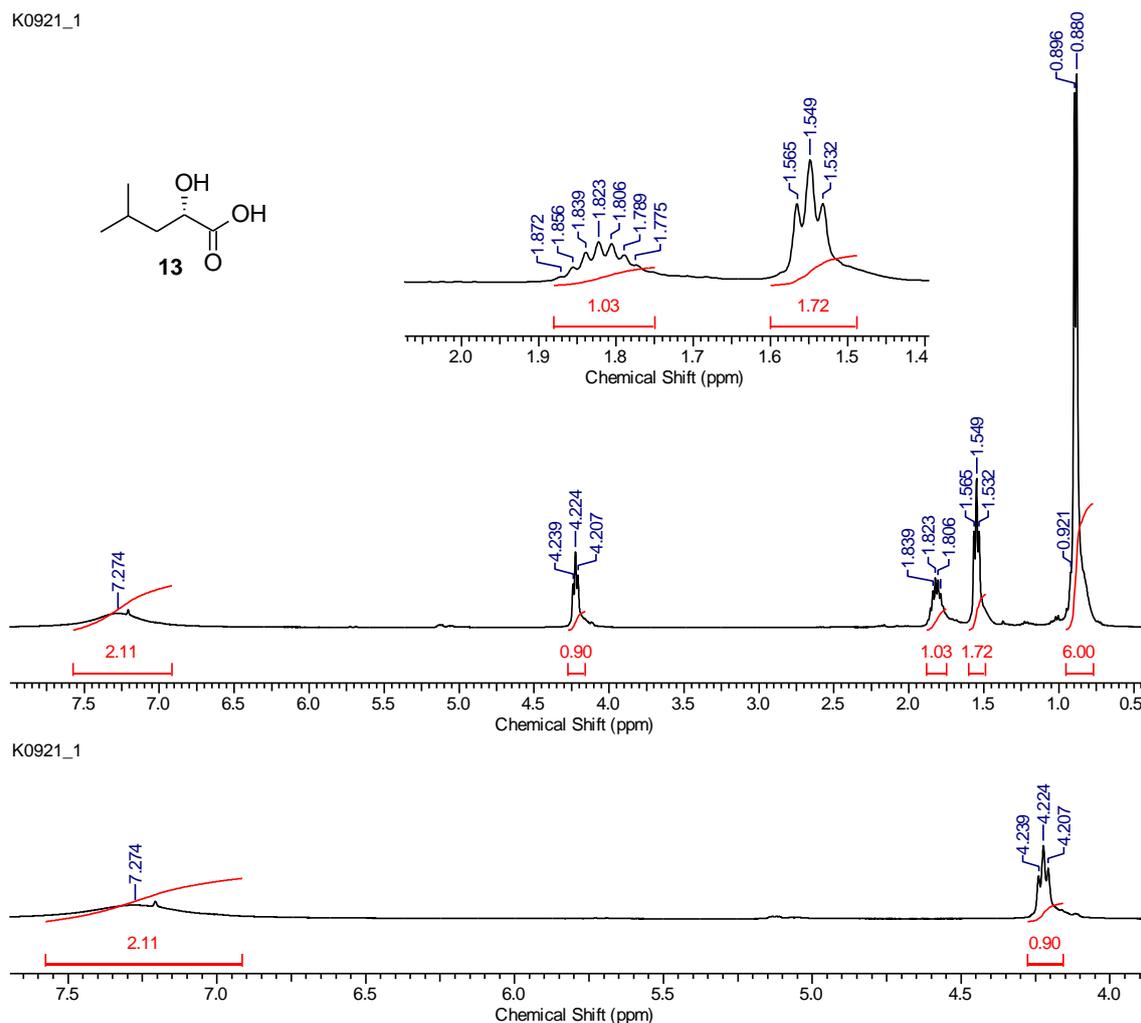


Figura 7: Ampliação espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Entretanto, no espectro de ^{13}C RMN, podemos observar em 179 ppm, um sinal que corresponde à carboxila. O carbono carbinólico é observado, em 68 ppm, seguido do metileno (*i*-Pr- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH(OH)}$) em 42 ppm. O sinal situado em 24 ppm corresponde ao metino ligado aos dois grupos CH_3 . Os sinais em 23 e 21 ppm correspondem aos grupamentos CH_3 (Figura 8).

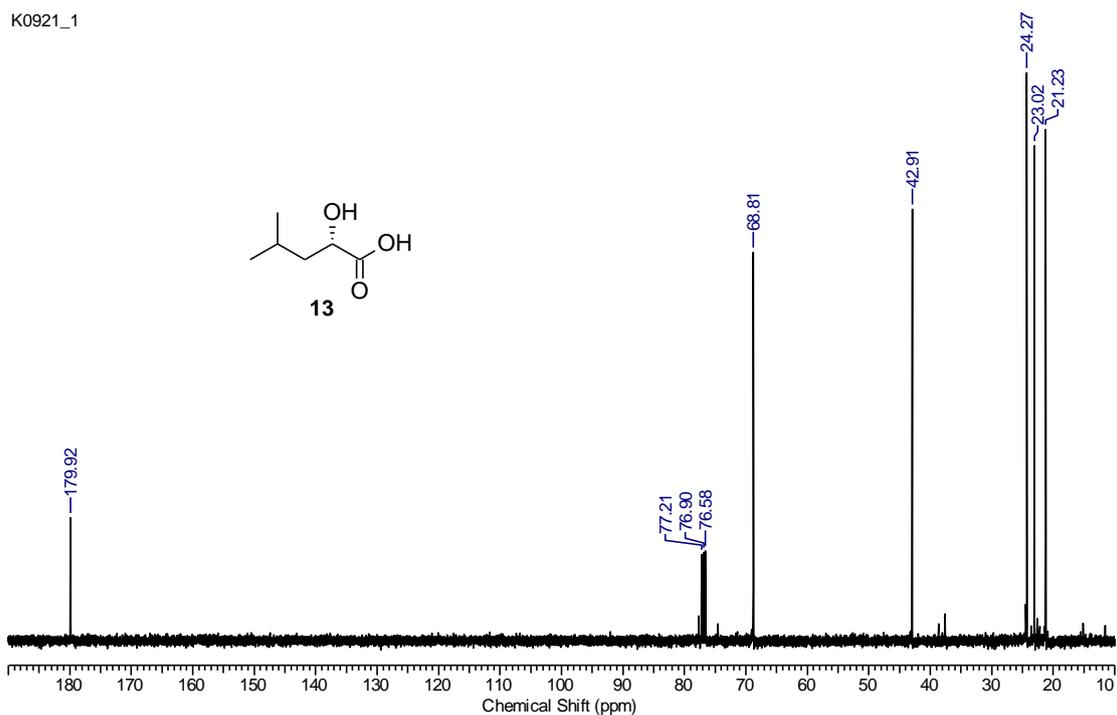


Figura 8: Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Analisando o espectro de infravermelho do composto **13** (Figura 9) observa-se um estiramento em 3425 cm^{-1} , que refere-se a presença do estiramento O-H. Outros estiramentos importantes são as deformações axiais de C=O em 1712 cm^{-1} , esse último, como valor característico de carboxilas.

Além disso, podemos observar ainda nesse espectro, a deformação angular de C-O-H em 1276 cm^{-1} , bem como a deformação axial de C-O em 1461 cm^{-1} .

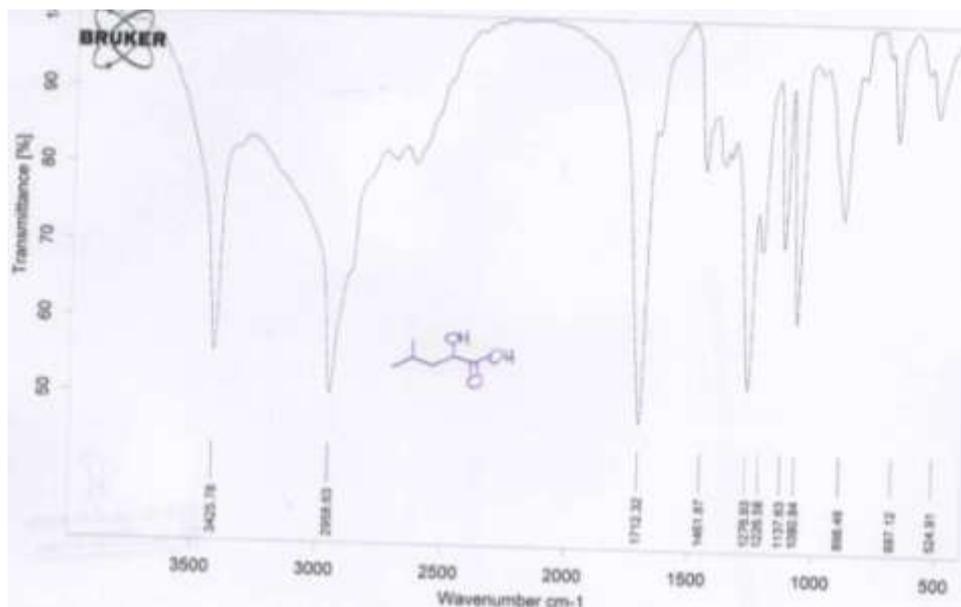


Figura 9: Imagem escaneada do espectro de I.V. do composto **13**

Por fim, o composto **13** foi preparado, em ótimo rendimento, e com uma quantidade de material suficiente para dar seguimento ao projeto.

1.3.3 Preparação do éster (S)-metil 2-hidroxi-4-metil-pentanoato (**14**)

Geralmente, as reações de esterificação envolvem pequenas quantidades de um ácido mineral prático forte, em sistemas alcoólicos, para converter ácidos carboxílicos em seus correspondentes ésteres.

Iniciamos essa etapa com um estudo sobre as melhores condições, incluindo a escolha do melhor catalisador, para converter α -hidróxi-ácidos em seus correspondentes α -hidroxi-ésteres (Tabela 1).

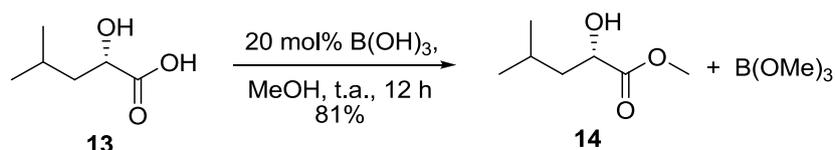
Tabela 1: Variações realizadas na reação de esterificação

Entrada	Catalisador	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	H ₂ SO ₄ ^c	MeOH	Refluxo	8	64
2	SOCl ₂	MeOH	Refluxo	8	85
3	B(OH) ₃ ^a	MeOH	Ambiente	12	81

(a) 20 mol% do catalisador; (b) rendimento do produto isolado; (c) adição de 2 gotas do ácido concentrado

Com base na tabela acima, podemos observar que a entrada 3 apresenta uma condição ambientalmente amigável, quando comparada aos demais catalisadores.

Baseado nos resultados da Tabela 1, foi utilizado o ácido bórico na reação de esterificação do α -hidróxi-ácido **13** em metanol, a temperatura ambiente (Esquema 13).³²



Esquema 13

O produto formado nessa reação apresentou elevada pureza e foi obtido em bom rendimento. A remoção do trimetilborato (B(OMe)₃), foi feita através do uso do rota-evaporador (b.p = 70 °C/760 mm Hg).

A figura 10 mostra o espectro de RMN de hidrogênio de **14**. Podemos observar inicialmente nesse espectro, dois dupletos: o primeiro, em 0,91 (³J = 6,8 Hz); e o segundo, em 0,93 ppm (³J = 6,8 Hz) correspondendo aos grupos CH₃.

Nesse espectro, além disso, pode ser observado um singleto, em 3,75 ppm, que indica a presença do grupo metoxila do éster; outro sinal relevante é o duplo duplete em 4,19 (J = 5,6 Hz, 6,8 Hz) indica o próton carbinólico H_c; um singleto alargado em 2,71 ppm correspondendo ao próton da hidroxila; um noneto em 1,86 ppm (J = 5,6 Hz, 6,8 Hz, 13,6 Hz, 20 Hz) referente ao metino (H_d) ligado aos CH₃ e o multiplete entre 1,57-1,52 associado aos hidrogênios H_a e H_b (Figura 10).

³² Houston, T. A; Wilkinson, B. L Blanchfield, J. T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 679-681

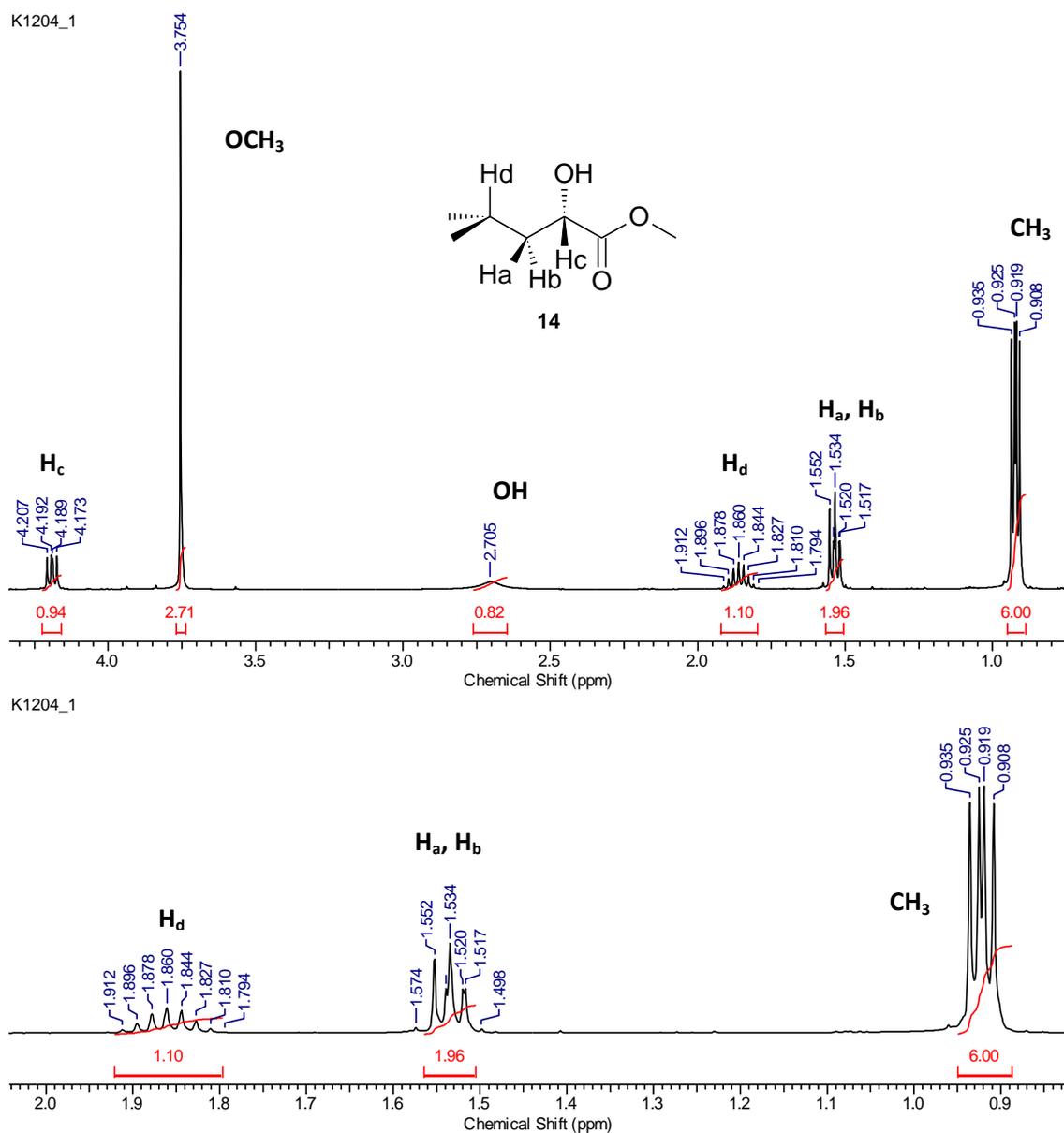


Figura 10: Ampliação do espectro ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **14**

No espectro de ¹³C RMN do hidróxi-éster, **14**, podem ser observados os sinais semelhantes ao composto **13**, com exceção do sinal em 52,37 ppm referente ao grupamento metoxila do éster (CO₂-CH₃) (Figura 11).

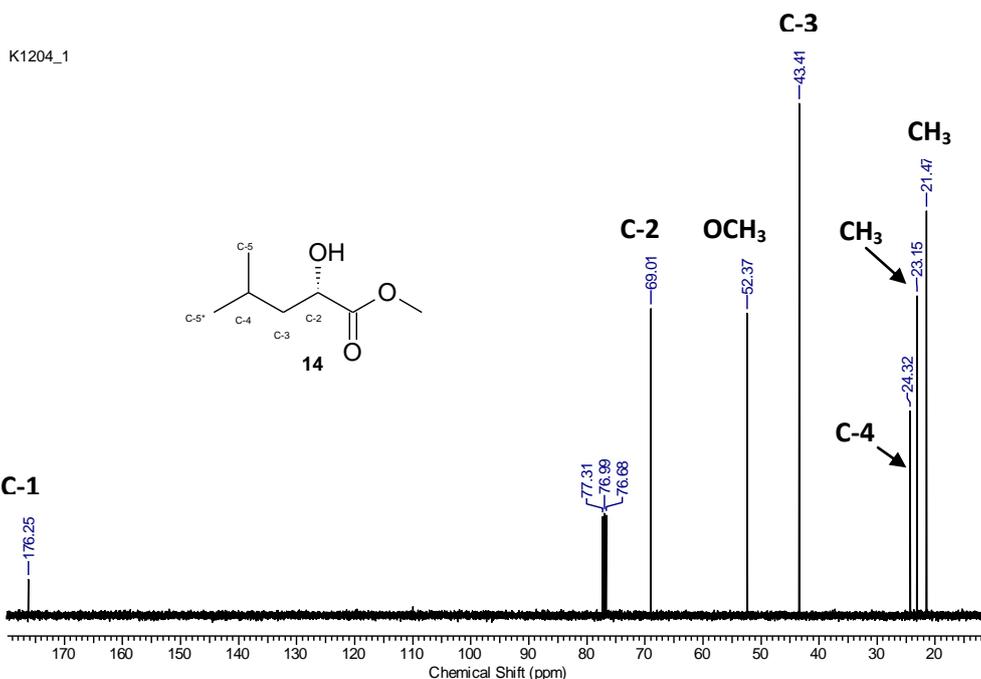


Figura 11: Espectro ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto **14**

Analisando o espectro de infravermelho, observa-se as bandas mais importantes do grupamento α -hidróxi-éster **14**. Por exemplo, a banda larga e intensa em 3458 cm⁻¹ é referente ao grupo OH. Em seguida, as bandas em 1739 cm⁻¹, correspondem ao estiramento C=O da carboxila; as bandas de deformação angular no plano das ligações C–O–H estão entre 1469-1439 cm⁻¹; em 1379 cm⁻¹ refere-se à deformação axial da ligação C=O; e os estiramentos C–O nas regiões entre 1270-1143 cm⁻¹ (Figura 12).

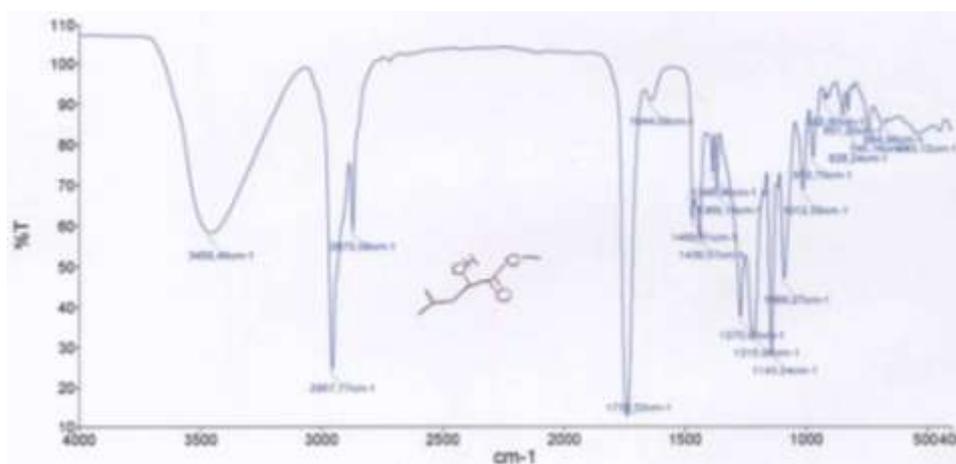


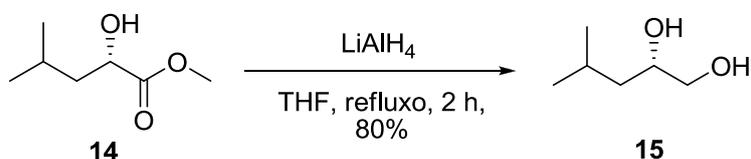
Figura 12: Imagem escaneada do espectro de I.V. do composto **14**

Nos cromatogramas do GC-MS, observamos que muitos fragmentos obtidos nos ésteres carboxílicos são semelhantes aos seus correspondentes ácidos. Então, nós não descrevemos os modos de fragmentação de **14**, cujo sinal do íon molecular (m/z 146) foi pouco intenso.

1.3.4 Preparação do (S)-4-metil-pentano-1,2-diol (**15**)

O composto 1,2-diol **15** foi preparado pela redução do éster **14** com o hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em THF seco e sob refluxo (Esquema 14). A reação foi acompanhada em CCD e após 2 horas, todo o material de partida foi consumido.

O produto foi purificado em coluna de sílica-gel, empregando o sistema hexano-acetato (4:1) como eluente. O composto **15** foi obtido em 80%, como um óleo incolor



Esquema 14

De acordo com o espectro de ^1H RMN, podemos observar novamente os prótons do grupo CH_3 como dois dupletos e com deslocamentos químicos diferentes: um em 0,91 ppm e o outro, em 0,93 ppm, cada um com $J = 8$ Hz.

Destacam-se na Figura 13, outros sinais importantes na elucidação estrutural de **15**. Um sinal alargado em 3,51 ppm, que está associado ao singlete do próton da hidroxila; um multipletto com deslocamentos químicos entre 3,75-3,78 ppm, que se refere ao hidrogênio em C-2 (H_c). Além disso, outro multipletto pode ser observado com deslocamento em 1,74–1,79 ppm, correspondendo ao próton H_d .

K1210_2

K1210_2

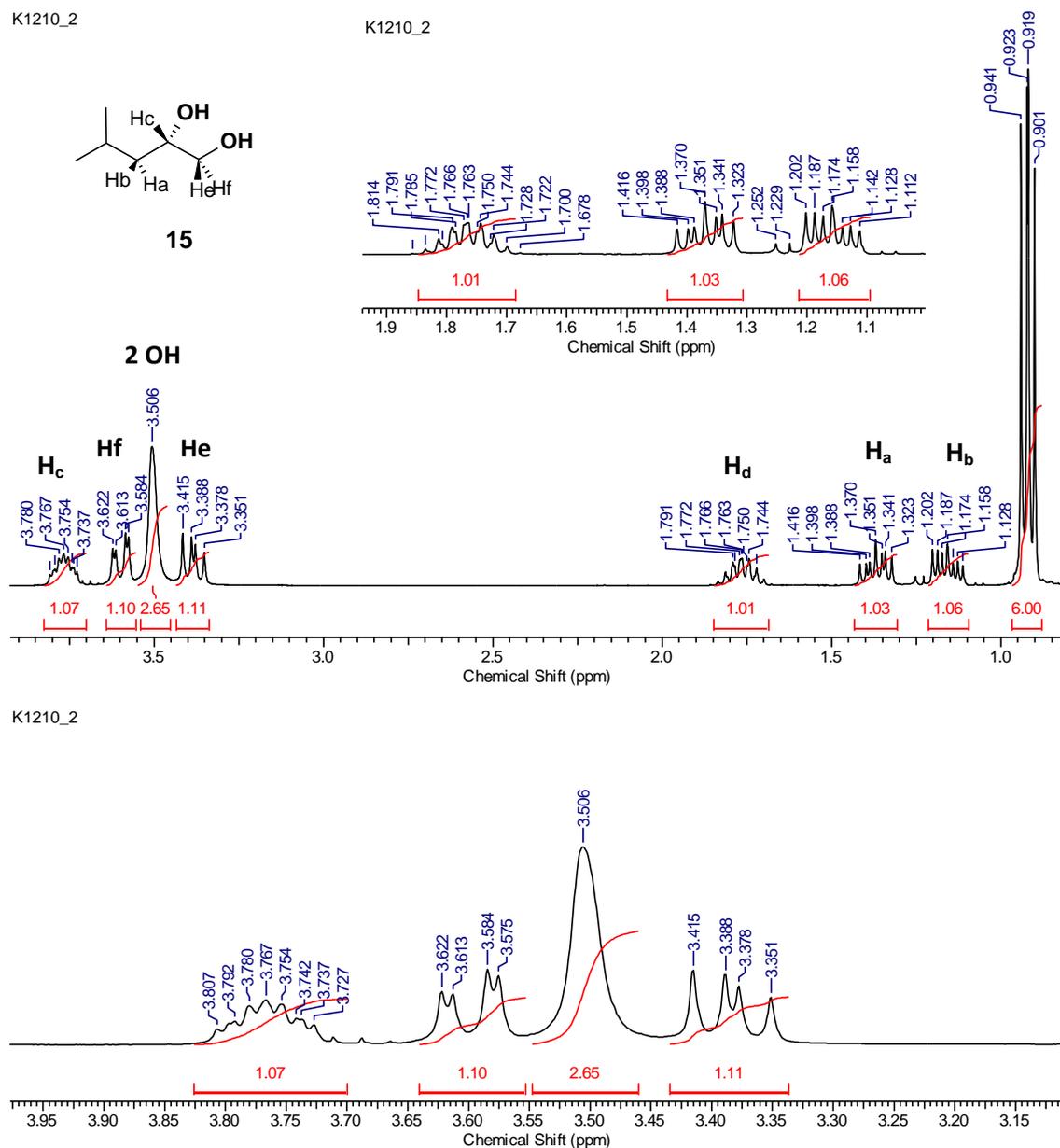


Figura 13: Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ampliado) do composto 15

De acordo com a Figura 13, podem-se observar dois duplos dupletos, referentes aos hidrogênios H_e e H_f: o primeiro em 3,39 ppm ($J = 10,4$ Hz e $J = 15$ Hz) refere-se aos prótons H_e; e o segundo duplo duplo, em 3,59 ppm ($J = 3,6$ Hz e $J = 15$ Hz), corresponde ao próton H_f.

Entre 1,10–1,45 ppm, observam-se os sinais que se referem aos hidrogênios diastereotópicos em C-3 (H_a e H_b). Neste caso, H_b corresponde a um duplo duplo duplo, em 1,16 ppm, ($J = 7,2$ Hz, 11,2 Hz e 18,4 Hz) e H_a

outro duplo duplo duplete, em 1,37 ppm, ($J = 7,2$ Hz, 11,2 Hz e 18,4 Hz) (Figura 14).

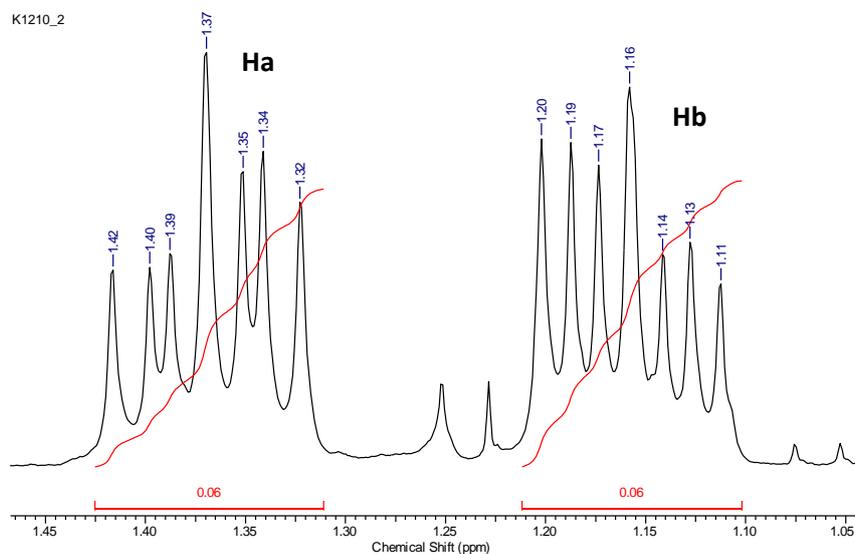


Figura 14: Ampliação ^1H RMN nas regiões entre δ 1,10-1,45 ppm referente aos prótons H_a e H_b do composto **15**, respectivamente.

De acordo com o espectro RMN ^{13}C a seguir, observa-se o desaparecimento dos sinais da carbonila e da metoxila (do éster) do composto **14**, concomitantemente, e o surgimento do sinal em 67,34 ppm, o que comprova a transformação de grupo funcional éster para álcool (Figura 15).

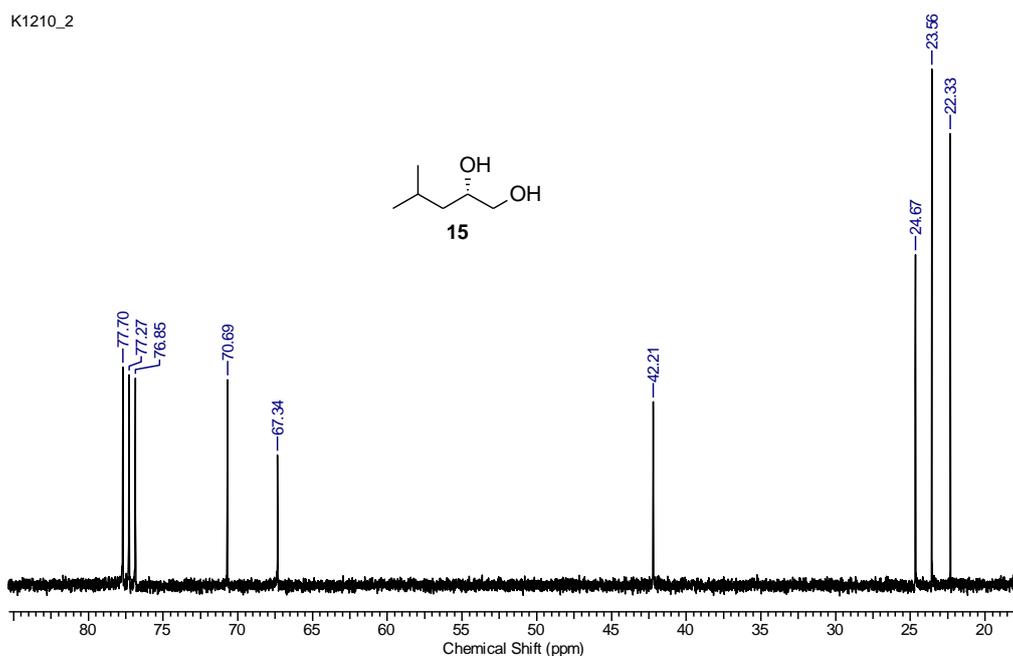


Figura 15: Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **15**

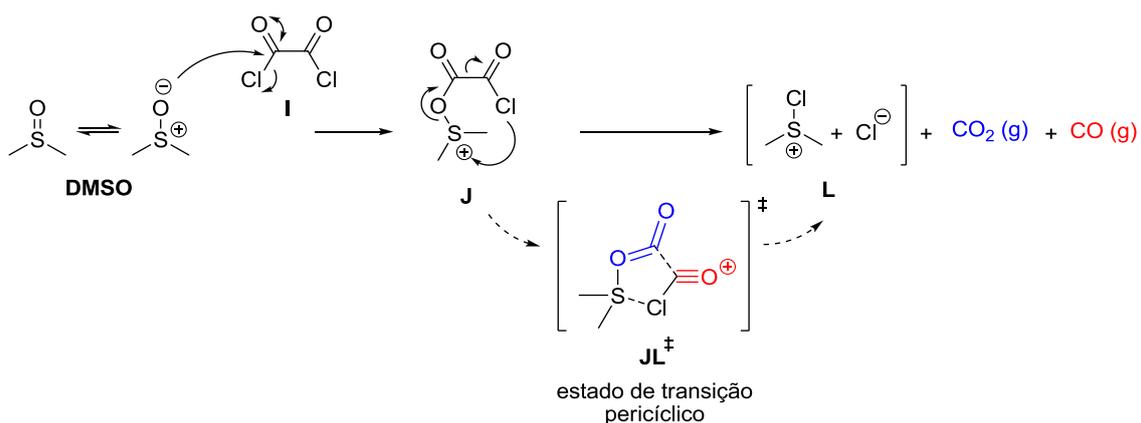
1.3.5 Preparação do intermediário 4-metil-2-oxo-pentanal (16)

A oxidação de compostos 1,2-dióis pode levar, na maioria das vezes, a uma clivagem entre as ligações carbono – carbono. Entretanto, alguns oxidantes podem oxidar esses 1,2-dióis à compostos α -oxo aldeídos (**16**). Como exemplo, tem-se o uso da reação de Swern, bem como o uso de periodinana de Dess-Martin, que leva a formação de compostos α -oxo-aldeídos.³³

Iniciou-se o trabalho na tentativa de preparar o composto dicarbonílico, a partir do uso de reagentes de cromo. No entanto, utilizando diferentes condições de temperatura (refluxo e temperatura ambiente) e do oxidante PCC livre ou PCC suportada em alumina, não observou-se a formação do produto **16**.

Baseado na literatura,³⁴ onde essa reação permite a oxidação de 1,2-dióis, sem clivagem oxidativa, o composto **15** foi submetido à reação de oxidação de Swern, a -78 °C, sob atmosfera de nitrogênio seco, produzindo o composto **16** como um óleo amarelo.

Essa reação somente ocorre após a ativação do DMSO com cloreto de oxalila. O provável mecanismo da reação está ilustrado no Esquema 15.

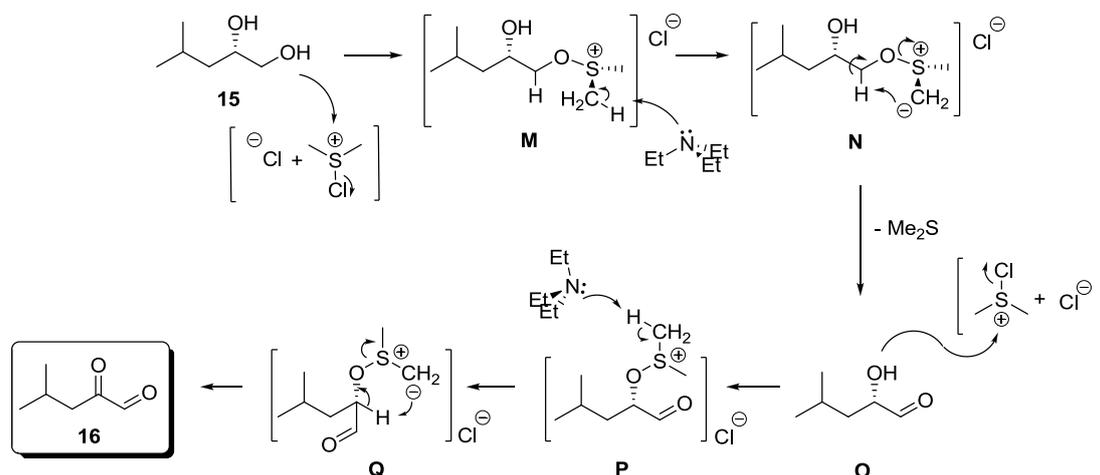


Esquema 15

³³ Tojo, G; Fernandez, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science, **2006**, p.69

³⁴ Thompson, S. K; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5979-5989

No entanto, após a formação do intermediário dimetilclorosulfônio **L**, a reação entre essa espécie eletrofílica e o diol **15**, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, e sob atmosfera inerte, produz outra espécie intermediária dimetil alcoxissulfônio **M**, que na presença de uma base forte como a Et_3N oxida álcool ao correspondente aldeído **O** (Esquema 16).



Esquema 16

Após o consumo de todo o material de partida (acompanhado por CCD), o óleo amarelo formado nessa reação foi lavado com solução salina e extraído em DCM.

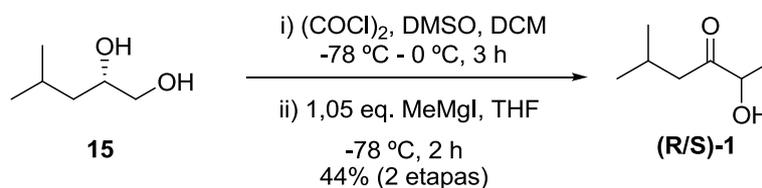
É importante ressaltar que na etapa de extração do composto **16**, houve a evolução de gás e observou-se a presença de produtos mal-cheirosos (contendo Me_2S , Et_3N , CO e CO_2). O óleo amarelo foi utilizado para a etapa posterior sem purificação, pelo fato da reação ser limpa apresentando apenas um único produto.

1.3.6 Preparação do 2-hidróxi-5-metil-hexan-3-ona ((*R/S*)-1)

Inicialmente, o reagente de Grignard (MeMgI) foi preparado pela adição de iodeto de metila (MeI) em uma sistema contendo Mg , um cristal de iodo, em THF seco, sob atmosfera inerte e leve aquecimento até o início de refluxo. Após o término da reação (devido à mudança de coloração), determinou-se a

concentração desse organometálico por titulação com *o*-fenantrolina, em uma solução de *iso*-propanol em THF.

Em seguida, adicionou-se lentamente o Grignard (MeMgI (0,8 M)), recém preparado, ao sistema contendo o bruto reacional **16** em THF seco, à -78 °C, e sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 17).

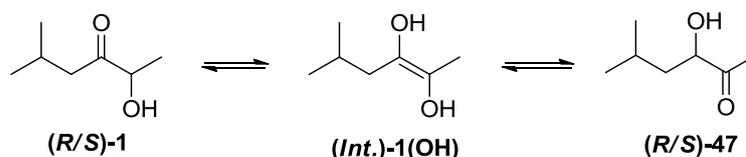


Esquema 17

Com a adição do reagente de Grignard ao sistema, observou-se que a adição 1,2- do organometálico foi seletiva ao aldeído, uma vez que esse grupo é mais reativo que cetonas. A reação foi monitorada por placas CCD, a cada trinta minutos, e após o período de 2 horas, houve o surgimento de uma mancha característica de alcoóis (revelado em iodo e vanilina) indicando a formação do produto.

Após um período extra de 30 minutos, observou-se o total consumo do material de partida e o término da reação. Assim, adicionou-se uma solução diluída de NH₄Cl, extraiu-se a reação com AcOEt, isolou-se o produto obtendo um óleo incolor puro e em 44% de rendimento a partir de **15** (2 etapas).

Ao analisar o espectro de RMN ¹H, pode-se observar a presença de uma mistura de dois compostos, na proporção 2,5:1,0, calculados, após purificação, pelas integrais dos grupos CH₃ (em 1,20 ppm e 1,39 ppm) no espectro. O singleto com deslocamento químico em 1,20 ppm, corresponde ao grupo CH₃ do composto **47**. No entanto, o duplo duplete com deslocamento químico em 2,37 ppm, refere-se ao grupo CH₂ do composto **(R/S)-1** (Esquema 18).



Esquema 18

Analisando o espectro de ^1H RMN pode-se observar dois dupletos referentes aos prótons das metilas em 0,94 ppm e 0,92 ppm (ambos com $J = 8,8$ Hz); e em 1,39 ppm outro duplete ($J = 9,2$ Hz) referente ao próton da metila (C-1). O quarteto em 4,22 ppm ($J = 9,2$ Hz) corresponde ao metino carbinólico em C-2 e o multipletto entre 2,16–2,32 ppm está associado ao metino em C-5. O sinal da hidroxila foi observado em 3,56 ppm, como um singlete alargado (Figura 17).

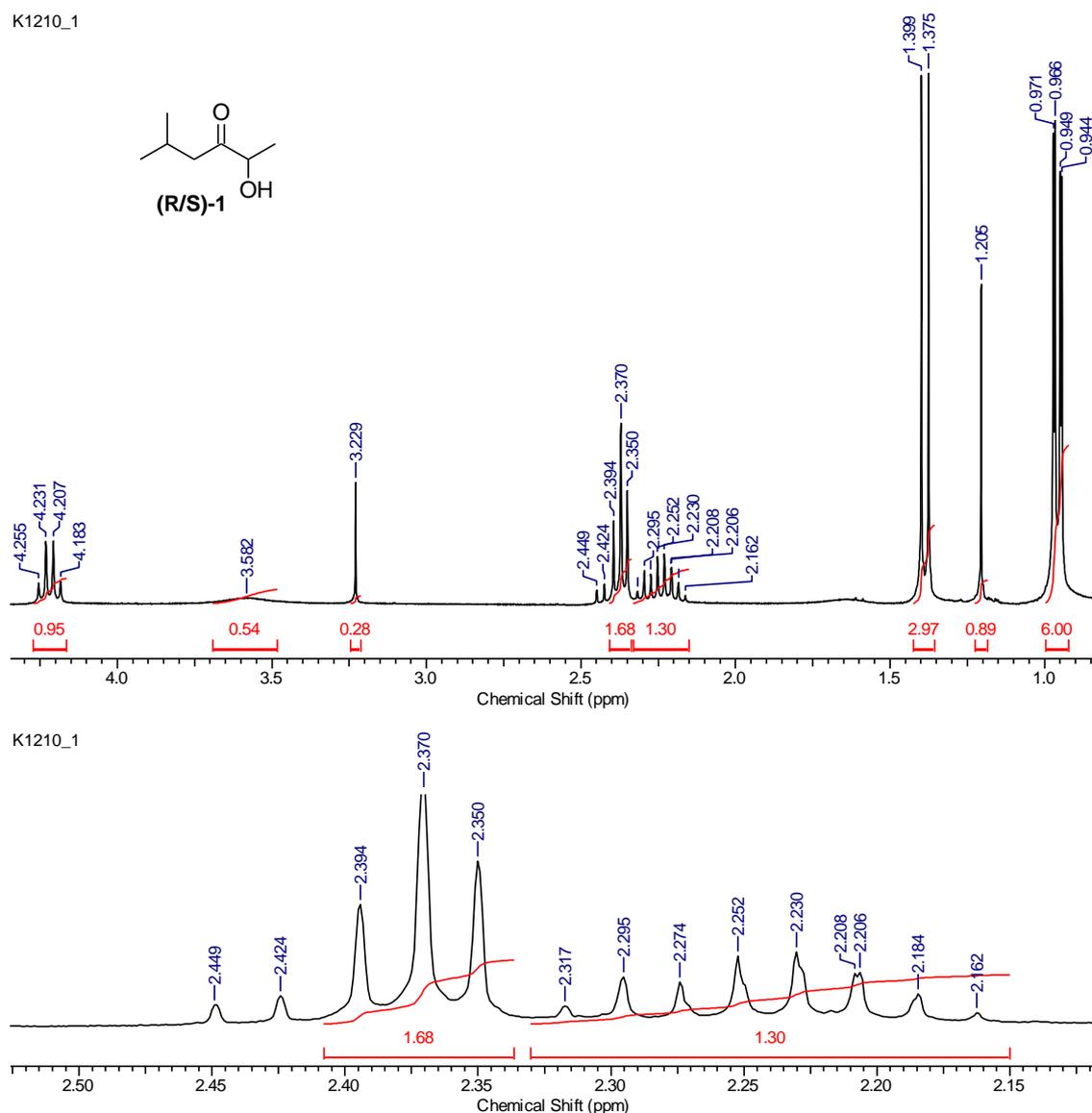


Figura 16: Ampliação espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) do (R/S)-1

No espectro de ^{13}C RMN, pode-se observar os sinais mais importantes do grupo aciloína: em 212 ppm referente à carbonila (C-3); e em 73 ppm, correspondente ao carbono carbinólico vizinho à carbonila (C-2) (Figura 18).

K1210_1

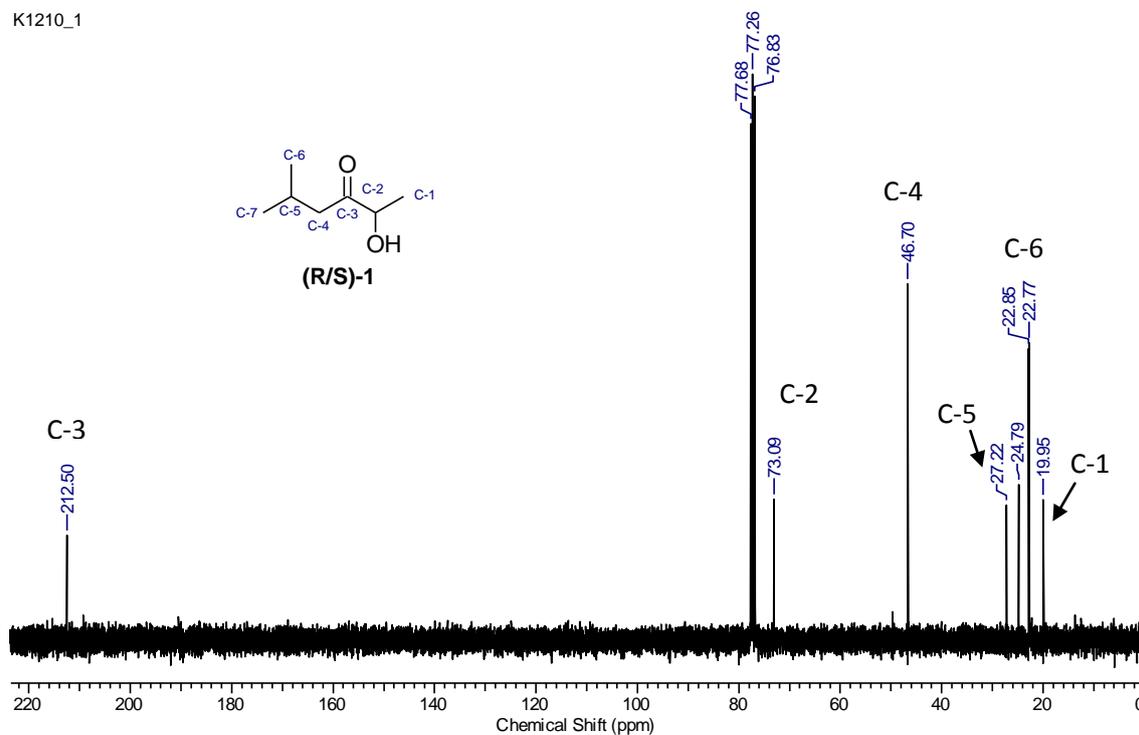


Figura 17: Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto (R/S)-1

Ainda nesse espectro, encontra-se em 46 ppm, o metileno C-4 (i-Pr- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CO); em 27 ppm observou-se o sinal correspondendo ao metino C-5. Além desses sinais, vemos as metilas em 24 ppm e em 22 ppm; bem como o grupo CH_3 (C-1) em 19 ppm.

Analisando os dados do infravermelho, observaram-se as bandas mais importantes do grupamento α -hidroxicetona (R/S)-1: em 3449 cm^{-1} correspondente à deformação axial do grupo OH. e a banda de absorção em 1713 cm^{-1} corresponde ao estiramento da carbonila C-3.

Além disso, existem outras bandas relevantes: deformação angular no plano das ligações C-O-H, em 1467 cm^{-1} ; as bandas em 1368 cm^{-1} pertencem à deformação axial da ligação C=O; os estiramentos C-O nas regiões entre $1291\text{-}1170\text{ cm}^{-1}$; e a deformação axial e angular da ligação (- $\text{H}_2\text{C-C(O)-CH(OH)-}$) em 1046 cm^{-1} (Figura 19).

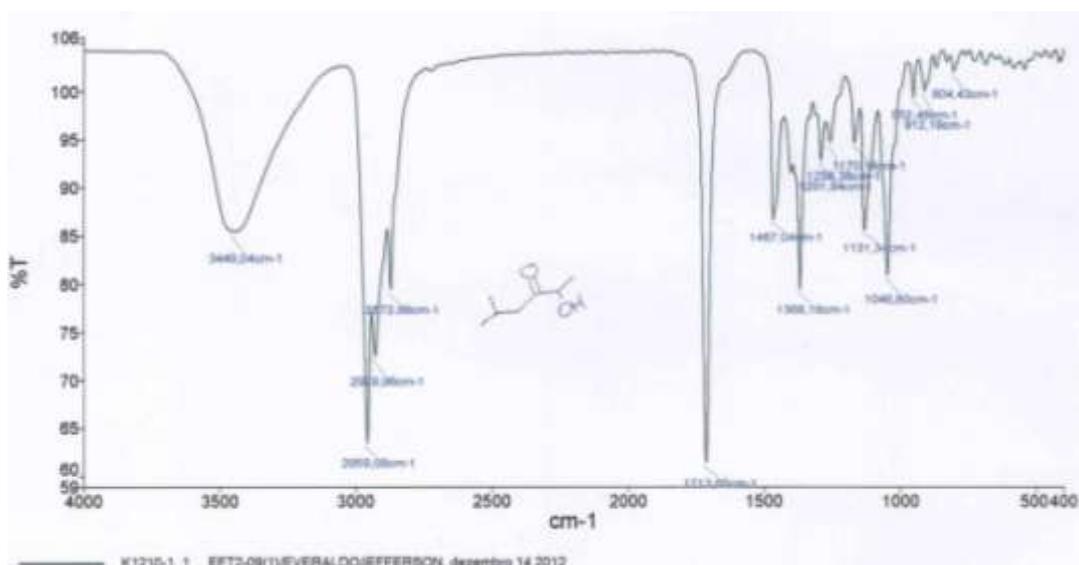


Figura 18: Espectro IV do composto **(R/S)-1**

De acordo com as técnicas espectroscópicas acima, associou-se todos os sinais vistos nos espectros anteriores aos grupamentos mais importantes do composto desejado, em especial aos grupos hidroxila e cetona. Logo, encontra-se descrita abaixo, a estrutura espacial da molécula-alvo **(R/S)-1** sintetizada em sua forma racêmica (Figura 20).

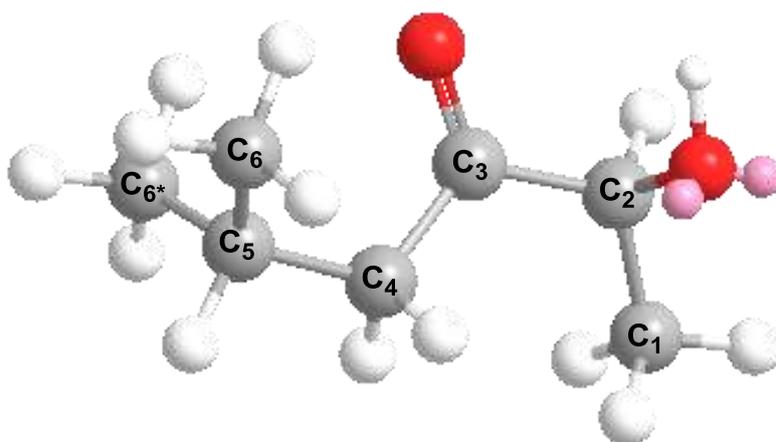
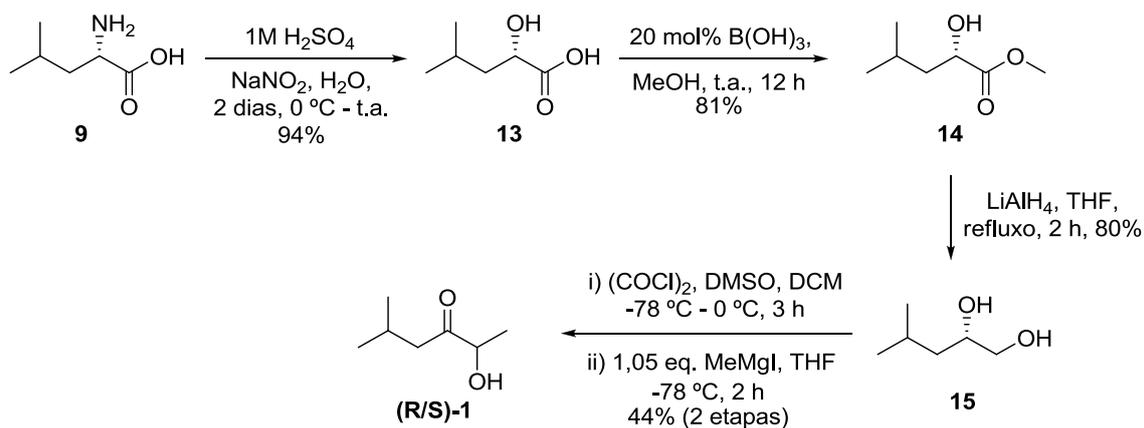


Figura 19: Representação estrutural do composto **(R/S)-2-hidroxi-5-metilhexan-3-ona, (R/S)-1**, em 3-D.

1.4 Conclusão

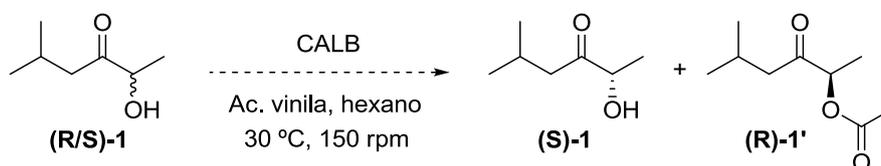
A mistura racêmica do composto 2-hidroxi-5-metil-hexan-3-ona, ((*R/S*)-1), foi preparada em 4 etapas sintéticas (26,8% de rendimento total), a partir do aminoácido L-leucina **9** (Esquema 18).



Esquema 19

1.5 Perspectivas

Têm-se como perspectiva empregar metodologias da literatura,³⁰ e desenvolvidas em nosso grupo, para fazer a resolução cinética enzimática do racemato (*R/S*)-1 promovida por CALB, para finalizar a síntese da molécula-alvo, (*S*)-1 (Esquema 19).



Esquema 20

CAPÍTULO 2

Estudos Visando a Síntese Total da (*R,R*)-Pirenoforina

2.1 Introdução

2.1.1 Síntese de Macrodilídeos

A síntese de produtos naturais bioativos tem atraído, cada vez mais, o interesse dos químicos sintéticos. A razão deve-se ao fato dos compostos oriundos de produtos naturais serem encontrados em alguns casos em quantidades pífias na natureza. Isso implica na necessidade de sintetizar, o mesmo composto, mas em escala superior em laboratório.³⁵

Macrodilídeos são compostos macrocíclicos que apresentam em sua estrutura dois grupos ésteres contidos em um anel, onde também são conhecidos como dilactonas macrocíclicas.

Devido a presença de dois grupos ésteres em seu esqueleto, esses podem ser classificados como homomacrodilídeos (compostos **17-19**) e heteromacrodilídeos (compostos **20-22**). Além disso, as dilactonas macrocíclicas mais importantes variam de acordo com o tamanho da sua estrutura, podendo apresentar anéis de 28-membros na sua cadeia central, como é o caso do macrodilídeo SCH 351448, (**18**) (Figura 20).

³⁵ Reinhard, W. H. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2013**, 52, 12..

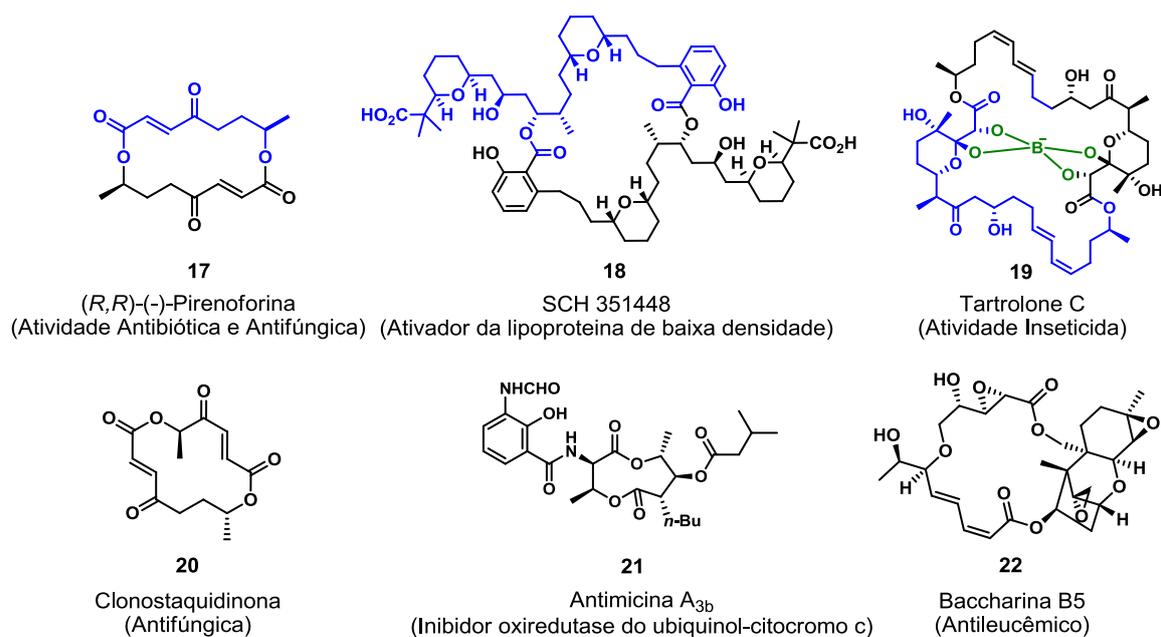


Figura 20: Exemplos de macrodiolídeos com diferentes tamanhos de anel e suas correspondentes propriedades biológicas.

Os macrodiolídeos, tal como Pirenoforina (**17**); SCH 351448 (**18**); Tartrolone C, (**19**); Clonostaquidinona (**20**); Antimicina A_{3b} (**21**); e a Baccharina B5 (**22**), são exemplos de compostos de diferentes fontes naturais e que apresentam uma ampla variedade de propriedade biológica, dentre as quais destacam-se as antifúngicas, as antibióticas e as antileucêmicas (Figura 20).³⁶

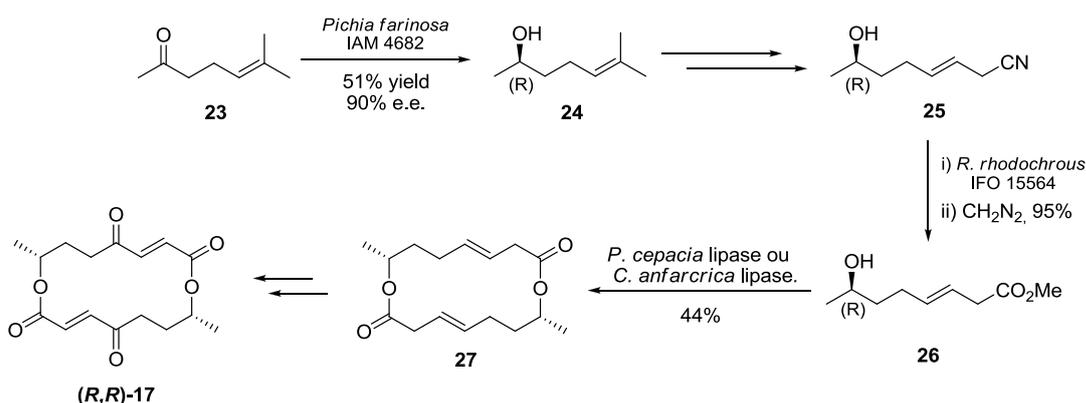
Um desses exemplos, o macrodiolídeo Pirenoforina (**17**), uma dilactona de 16-membros, apresenta-se como um poderoso agente antifúngico produzido a partir do fungo patogênico *Pyrenophora avenae* e *Stemphylium radicinum*.³⁶ Esse composto é um membro protótipo da família de produtos naturais macrocíclicos. Várias sínteses desta dilactona γ -oxo- α,β -insaturada tem sido reportadas na literatura.³⁶

³⁶ (**17**) Pirenoforina: Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, L.; Ishibashi, K.; Shirasaka, M.; Grove, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4675. (**18**) SCH 351448: Kang, E. J.; Cho, E. J.; Lee, Y.; Ji, M.; Shin, D.; Chung, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2680. (**19**) Tartrolone C: Lewer, P.; Chapin, E. L.; Graupner, P. R.; Gilbert, J.R.; Peacock, C. *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 143–145. (**20**) Clonostaquidinona: Lang, G.; Mitova, M. I; Ellis, G; van der Sar, S; Phipps, R.K; Blunt, J. W; Cummings; Cole, A. L. J; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 621-624. (**22**) Antimicina A_{3b}: Tsunoda, T.; Nishii, T.; Yoshizuka, M.; Yamasaki, C.; Suzuki, T; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7667 (**23**) Baccharina B5: Still, C. W.; Gennari, C.; Noguez, J. A.; Pearson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 261.

2.1.2 Histórico de Sínteses Totais da (R,R)-Pirenoforina

A estrutura da Pirenoforina foi elucidada em 1965, por Nozoe e colaboradores.^{2a} Desde então, mais de cinquenta trabalhos foram publicados sobre a síntese total desse macrodiolídeo. Contudo, destes, dezessete artigos científicos foram dedicados à síntese assimétrica da (R,R)-Pirenoforina.³⁷

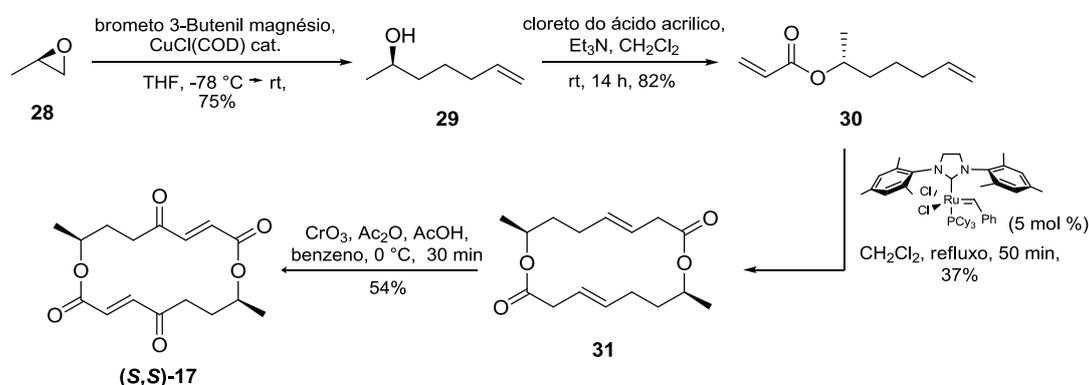
Dentre as dilactonizações relatadas,^{37a-c,g,h,l} o uso de 'biorreagentes' na etapa final apresentou melhores rendimentos. Este método sintético empregando micro-organismos e lipases na síntese da Pirenoforina foi relatado por Sugai e colaboradores empregando o 6-metil-5-hepten-2-ona (**23**) como material de partida (Esquema 21).^{37l}



Esquema 21

³⁷ Para a síntese assimétrica da Pirenoforina (**17**) veja: (a) Seebach, D.; Seuring, B.; Kalinowski, H.-O.; Lubosch, W.; Renger, B. *Angew. Chem.* **1977**, *16*, 264-265. (b) Seuring, B.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *12*, 2044-2073. (c) Mali, R. S.; Pohmakotr, M.; Weidmann, B.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *12*, 2272-2274. (d) Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Sakurai, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2717-2720. (e) Solladie, G.; Gerber, C. *Synlett*, **1992**, *5*, 449-450 (f) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. *Synlett*, **1992**, *11*, 875-877. (g) Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 841-844. (h) Matsushita, Y. I.; Furusawa, H.; Matsui, T.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1994**, 1083-1084. (i) Nokami, J.; Taniguchi, T.; Gomyo, S.; Kakihara, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1103-1105. (j) Barco, A.; Benetti, S.; Derisi, C. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7721-7726. (l) Sugai, T.; Katoh, O.; Ohta, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11987. (m) Hoffman, R. V.; Patonay, T.; Nayyar, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2381-2384. (n) Kobayashi, Y.; Kishihara, K.; Watatani, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4385-4388. (o) Kalita D.; Khan A. T.; Saikia A. K. *Synthesis*, **1998**, *7*, 975-976. (p) Kobayashi Y.; Nakano M.; Kumar G. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505-7515. (q) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 449-451. (r) Srinivasa, R. K.; Srinivasa, R. D.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6623-6626.

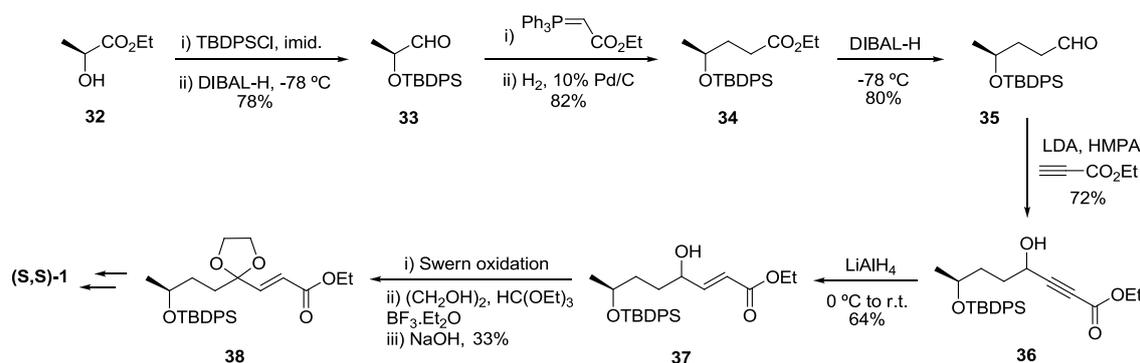
Em 2001, Furstner e colaboradores descreveram uma forma alternativa de síntese utilizando os metais cromo e rutênio (Esquema 22).^{37q}



Esquema 22

O método descrito nesta síntese apresenta bons rendimentos, apesar da necessidade de preparação prévia do catalisador, como é o caso do catalisador de rutênio. Outro dado importante a ser salientado, é o fato desse macrodiólido “não ativo” apresentar configuração (S,S).

Cinco anos depois, Srinivasa e colaboradores reportaram a última síntese assimétrica, até então, da Pirenoforina.^{37r} Na rota sintética adotada, foram empregadas as reações de Wittig e duas reduções de compostos carboxílicos utilizando DIBAL-H (Esquema 23).



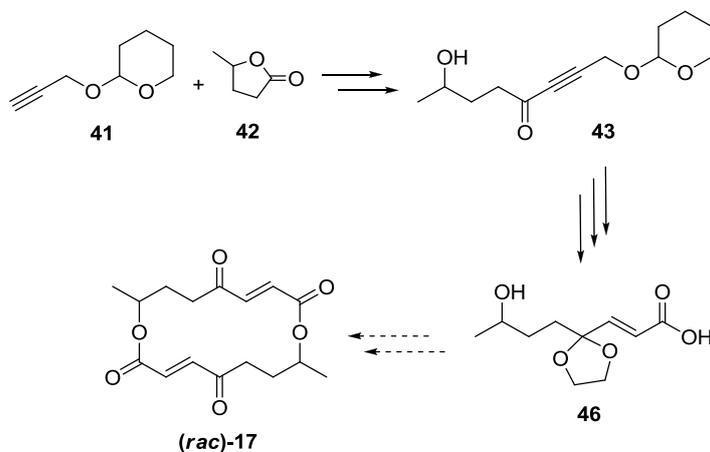
Esquema 23

Dentre as principais características da Pirenoforina, podemos destacar sua poderosa atividade antibiótica. O seu esqueleto é composto por 16 átomos de carbono em uma cadeia cíclica, e na conformação *E* entre os grupamentos cetona e éster.

2.2 Objetivos

Tem-se como objetivo, a síntese do composto **46**, precursor direto do macrodiolídeo Pirenoforina. No entanto, a investigação dos intermediários sintéticos (na maioria, inéditos) também é alvo de nossos estudos.

A etapa chave utilizada para esta síntese envolve uma reação de adição 1,2- do alquinol protegido **41** à carbonila da gama-valerolactona **42** formando o hidroxil α -alquinona **43** (Esquema 24).

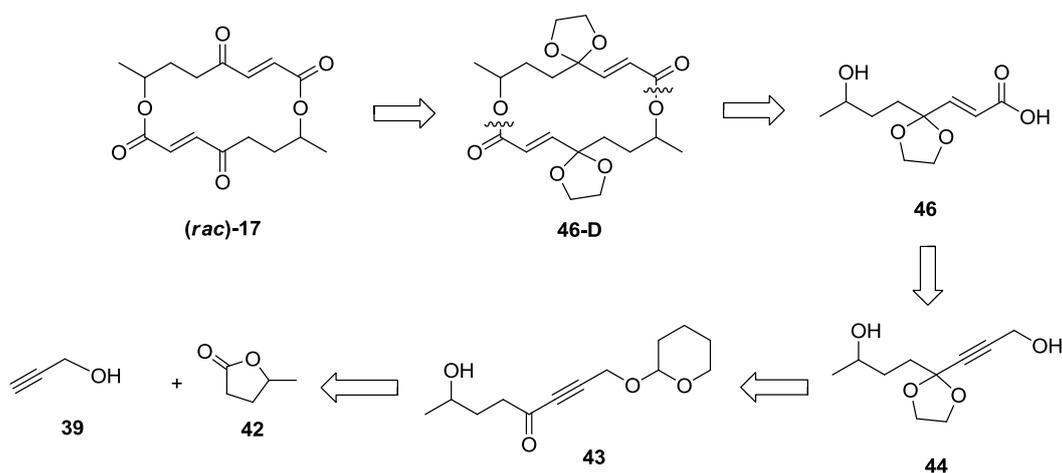


Esquema 24

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Retrossíntese

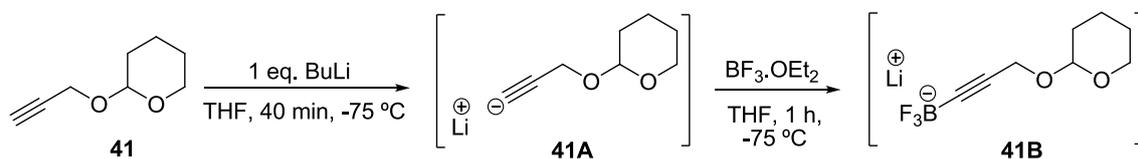
A estratégia sintética para obtenção da (rac)-Pirenoforina, ((rac)-17), está ilustrada no esquema 25. A análise retrossintética sugere que este macrodiolídeo possa ser preparado a partir da desproteção do grupo cetal do composto **46-D**. A desconexão das ligações carbono-oxigênio do composto **46-D** leva ao monômero **46** como molécula-chave, para a preparação do esqueleto da Pirenoforina a partir de reações de macrolactonização.



Esquema 25

O composto **46**, precursor do dímero **46-D**, pode ser preparado a partir da inter-conversão de grupos funcionais do 1,7-diol cetalizado **44**, (redução da tripla com LiAlH_4 ; e oxidação do álcool usando reagentes de Jones). O 1,7-diol **44** pode ser preparado a partir da proteção da hidroxi-alquinona **43** com etilenoglicol, em refluxo. A hidroxi-alquinona **43**, por sua vez pode ser obtida a partir da adição 1,2- do alquino protegido **39** à carbonila da gama-valerolactona **42**.

imediatamente, após completa adição do reagente, a mudança de coloração (de vermelho para amarelo) no sistema reacional indicando assim, a formação do sal de organotrifluoroborato de lítio, R-BF₃Li, *in situ* (Esquema 27).



Esquema 27

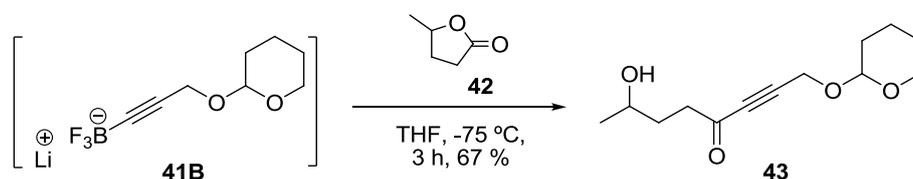
Após um período reacional de 1 hora, a -78 °C, adicionou-se a gama-valerolactona. A imagem a seguir mostra o início da reação entre **41B** e **42** (Figura 21).



Figura 21: Imagem da reação entre o sal R-BF₃Li, **41B**, e a lactona **42**

A escolha em utilizar um reagente organoboro foi interessante, pelo fato desse reagente também apresentar afinidade com o oxigênio, aumentando a

eletrofilicidade da carbonila **42** e melhorando a eficiência do ataque do organometálico à lactona (Esquema 28).



Esquema 28

Com o término da reação, monitorado via CCD, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a reação com acetato de etila. O óleo amarelo contendo **43** foi isolado e caracterizado.

O espectro de RMN ^{13}C auxilia na determinação estrutural desse composto. É possível observar, com deslocamento em 182 ppm, a presença da carbonila do composto **43**.

Contudo, outros picos também corroboram com a determinação da estrutura: 92,4 ppm, o cetal ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_2)-\text{O}$); 83,5 ppm ($\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})$); 79,9 ppm ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$); 61,9 ppm ($\underline{\text{C}}-\text{OH}$); 57,2 ppm ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$); 49,0 ppm ($\equiv\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OTHP}$); 36,9 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{O})$) (Figura 23).

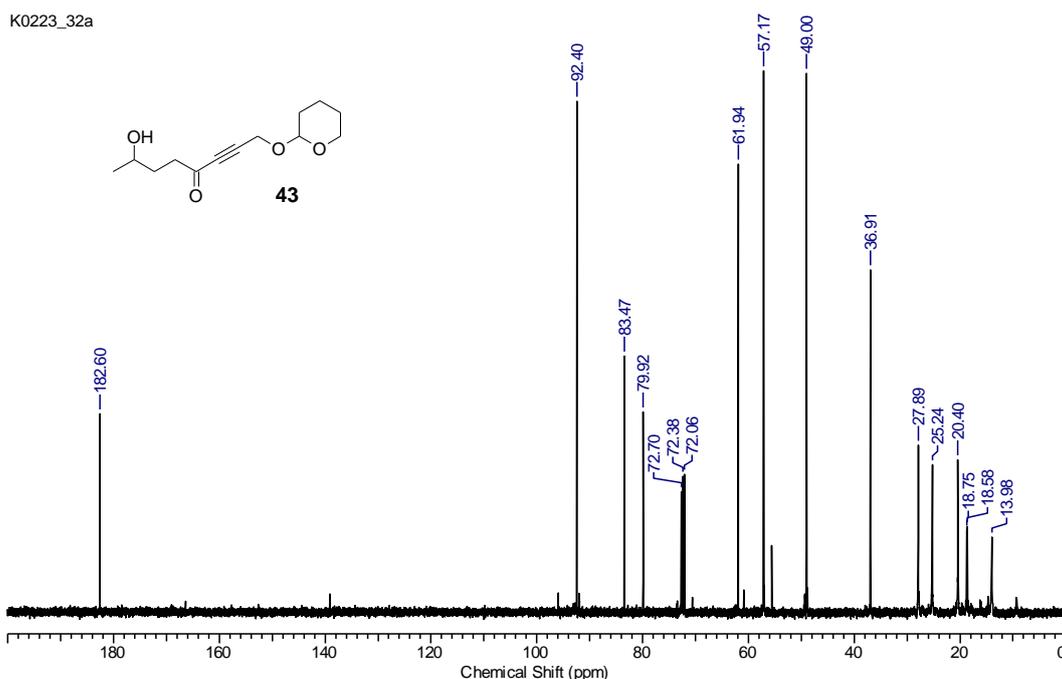
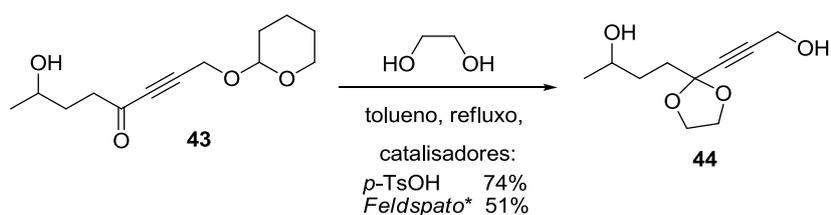


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos **43** e **43'**

Prosseguindo com a síntese, a proteção da carbonila de **43** com etilenoglicol em um meio levemente ácido, utilizando um aparelho de Dean-Stark com aquecimento até refluxo, levou a formação do composto 1,7-diol cetalizado (**44**) em moderados rendimentos. Novamente, o uso de catalisadores heterogêneos de feldspato foi eficiente, porém com rendimentos inferiores ao uso do *p*-TsOH (Esquema 29).

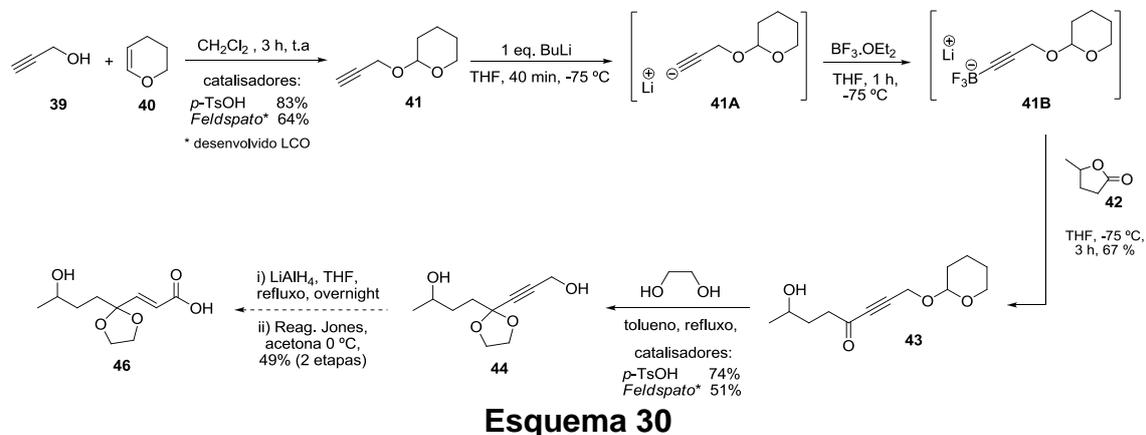


Esquema 29

De acordo com os espectros em anexo do composto **44**, esperava-se obter um composto com a permanência do grupo THP na molécula **44**. Porém, o uso de outro composto diol (etilenoglicol), em meio ácido e sob refluxo, fez com que houvesse a desproteção do álcool propargílico (C-1), e, concomitante, a proteção da cetona (C-4).

2.4 Conclusão

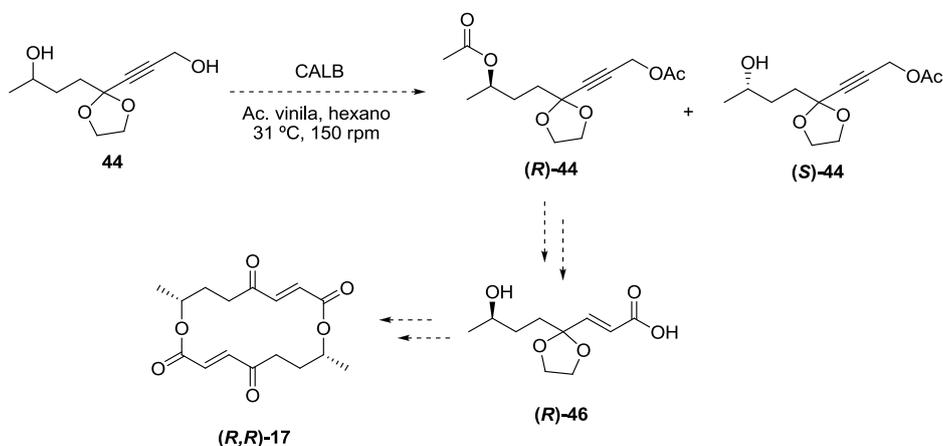
O composto **44** foi sintetizado em 3 etapas sintéticas, e em um rendimento global de 41%. (Esquema 31).



Como a próxima etapa é a formação de **46**, a síntese formal da Pirenoforina pode ser realizada, uma vez que **46** é descrito na literatura como precursor direto do macrodiólídeo (**17**).

2.5 Perspectivas

Tem-se como perspectiva, utilizando-se metodologias desenvolvidas em nosso grupo, fazer a resolução cinética enzimática do composto **44** mediante o uso da lipase CALB, e aplicar esse estudo na síntese assimétrica da (*R,R*)-Pirenoforina (Esquema 31).



CAPÍTULO 3

Sessão Experimental

3.1 Informações gerais

3.1.1 Caracterização

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram adquiridos em um Varian Unity Plus 400 MHz, à temperatura ambiente. Em todos os espectros foram utilizados clorofórmio deuterado (CDCl_3), cujos deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, com relação ao seu pico residual de ^1H (δ 7,25) e ^{13}C (δ 77 ppm), respectivamente. Os valores das constantes de acoplamento foram expressos em Hertz (Hz). Os sinais no RMN são descritos como: *s* (singletos), *d* (dupletos), *t* (tripletos), *q* (quartetos), *qt* (quintetos), *dd* (duplo duplete), *dq* (duplo quarteto), *m* (multipletos), *sl* (sinal largo), *dl* (duplete largo), *tl* (triplete largo).

As análises de massas de baixa resolução foram realizadas em um aparelho Shimadzu QP-5050A, operando com energia de ionização de 70 eV, hélio 4.5 como gás de arraste e uma coluna DB-5 de 30m X 0,25 μm de espessura do filme.

Os espectros de infravermelho foram registrados em um aparelho Bruker IFS66 com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

3.1.2 Purificação de reagentes e solventes

Reações sensíveis ao ar ou à umidade foram realizadas com vidrarias secas em estufa e flambadas sob corrente de nitrogênio seco. Os solventes

foram purificados de acordo com os métodos usuais descritos no livro *Purification of Laboratory Chemicals*.³⁸

Tetraidrofurano foi destilado sob o sistema sódio metálico/benzofenona, em atmosfera inerte, imediatamente antes do uso. Hexano e acetato de etila foram purificados por destilação. O etanol e etilenoglicol foram purificados com a adição de sódio metálico seguida de destilação. Diclorometano foi destilado sob CaH_2 . Os solventes foram evaporados à pressão reduzida (rota- evaporador) e o solvente remanescente foi retirado utilizando bomba de alto vácuo.

As concentrações do *n*-butilítio (*n*-BuLi) e iodeto de metil magnésio (MeMgI) foram determinadas através de titulação deste com iso-propanol (*i*-PrOH), utilizando-se o-fenantrolina como indicador.³⁹

As purificações das amostras foram feitas através de cromatografia em coluna utilizando sílica-gel Kiesgel (230-400 mesh) segundo método descrito por Still e colaboradores.⁴⁰

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente GF254 Merck. Para visualização das placas, utilizou-se vapor de iodo e solução reveladora de vanilina.

Os compostos foram nomeados de acordo com o *software* ChemDraw Ultra, versão 11.0.

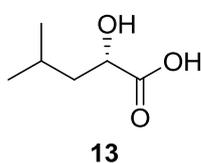
³⁸ Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, **2009**.

³⁹ Watson, S. C.; Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168

⁴⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925

3.2 Procedimento Experimental

3.2.1 Preparação do ácido (S)-2-hidroxi-4-metilpentanóico (**13**)



CAS: 13748-90-8

À uma solução resfriada (em banho de gelo) de L-Leucina (122 mmoles, 16 g) em H₂SO₄ 1M (300 mL) foi adicionado gota-a-gota uma solução de NaNO₂ (927 mmoles, 64 g) em água destilada (300 mL) por um período de 6 horas de adição, controlando a temperatura entre 0 e 5 °C.

Após o término da adição, o bruto reacional foi mantido sob agitação por 2 dias à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com solução saturada de NaCl e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄. Removeu o solvente no rota-evaporador, onde foi obtido um óleo incolor. O bruto reacional foi cristalizado com a mistura hexano-éter etílico, onde foi obtido um sólido branco puro (m.p: 73 - 75 °C). Rendimento: 15,15 g (94%). R_f = 0,23 (AcOEt, 100%).

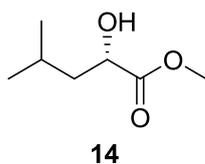
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,94 (d, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,58–1,61 (t, 2 H, J = 6,4 Hz, J = 6,8 Hz), 1,83–1,91 (m, 1 H), 4,26–4,29 (t, 1 H, J = 6,4 Hz, J = 6,8 Hz); 7,28 (sl, OH, 2 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 21,3; 23,1; 24,4; 43,0; 68,9; 180,0.

I.V. (filme, cm⁻¹): 3425, 2958, 1712, 1461, 1276, 1080, 898, 687

GC-MS: m/z (intensidade relativa) 43 (100), 69 (94), 76 (36), 87 (57), 99 (16), 113 (M⁺-18, 0.1).

3.2.2 Preparação do (S)-metil 2-hidroxi-4-metilpentanoato (**14**)



CAS: 17392-84-6

À uma solução do α-hidróxido ácido **13** (50 mmoles, 6,60 g) em MeOH (30 mL) foi adicionado ácido bórico, 20 mol% (1,32 g), em uma única porção e foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h.

Após esse período de tempo, a reação foi extraída com AcOEt (3 x 15 mL), lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O solvente foi

removido no rota-evaporador, e em seguida, o bruto reacional foi purificado por destilação (b.p.: 69-70 °C/760 mm), onde foi obtido um óleo levemente amarelado. Rendimento: 5,91 g (81%). $R_f = 0,20$ (Hex/AcOEt, 1:1).

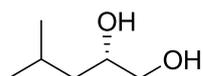
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,48–1,60 (m, 2 H), 1,81–1,95 (m, 1 H), 2,69 (sl, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,20 (dd, 1 H, $J = 5,6$ Hz, $J = 6,8$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21,5; 23,2; 24,3; 43,4; 52,4; 69,0; 176,3.

I.V. (cm^{-1}): 3458, 2957, 2872, 1739, 1469, 1439, 1369, 1270, 1215, 1143, 1089.

GC-MS: m/z (intensidade relativa) 43 (100), 59 (27), 85 (23), 99 (0.1), 114 (0.2), 142 (M^+ , 0.1).

3.2.3 Preparação do (S)-4-metilpentano-1,2-diol (15)



15

CAS: 24347-54-4

Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado LiAlH_4 (50 mmol; 1,90 g) em 40 mL de THF seco. O sistema foi mantido sob refluxo e em seguida, foi iniciada a adição lenta (gotejando via seringa) do éster **14** (40,3 mmol; 5,9 g) dissolvido em uma solução de 60 mL de THF seco.

Após 4 h de reação, o excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição lenta da mistura graduada de THF- H_2O (4:1 à 2:1). Neutralizou o meio com uma solução de H_2SO_4 diluída, onde a fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 e concentrada em rota-evaporador. O diol formado foi purificado sob cromatografia em sílica-gel utilizando Hex./AcOEt (4:1) como eluente, obtendo um óleo incolor. Rendimento: 3,81 g (80%). $R_f = 0,37$ (Hex/AcOEt, 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,09-1,18 (ddd, $J = 7,2$ Hz, 11,2 Hz, 18,4 Hz, 1 H), 1,30-1,39 (ddd, $J = 7,2$ Hz, 11,2 Hz, 18,4 Hz, 1 H), 1,70–1,80 (m, 1 H), 3,36 (dd, $J = 10,4$ Hz, 15 Hz, 1 H), 3,51 (sl, 1 H), 3,57 (dd, $J = 3,6$ Hz, 15 Hz, 1 H), 3,75–3,78 (m, 1H).

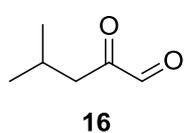
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 22,0; 23,3; 24,3; 41,9; 67,1; 70,4.

I.V. (cm^{-1}): 3478, 2919, 2858, 1460, 1371, 1074

GC-MS: m/z (intensidade relativa) 43 (100), 69 (90), 87 (36), 101 (0.1), 117 (M^+ , 0.1)

3.2.4 Preparação dos intermediários

3.2.4.1 Preparação do 4-methyl-2-oxopentanal (16)



CAS: 16979-05-8

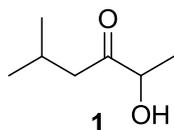
À uma solução resfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de cloreto oxálico (5,1 mmol, 0,45 mL) em CH_2Cl_2 (12 mL), sob atmosfera de nitrogênio anidro, foi adicionado gota-a-gota DMSO (10,3 mmol; 0,73 mL).

Após 3 minutos, uma solução do diol **15** (1,3 mmol; 0,153 g) em uma mistura de CH_2Cl_2 -DMSO (3:1) (4 mL) foi adicionada gota-a-gota à esse sistema por 5 minutos. Com um período adicional de 15 min., trietilamina (23,4 mmol; 3,3 mL) foi adicionada à mistura reacional - lentamente. O sistema ainda foi mantido à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por mais 30 minutos, depois o banho foi removido e a solução foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . Removeu o solvente no rota-evaporador, onde foi obtido um óleo amarelo. Rendimento: 90% (bruto reacional). $R_f = 0,94$ (Hex/AcOEt, 1:1).

3.2.4.2 Preparação do Iodeto de Metil Magnésio (MeMgI)

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio seco, contendo uma suspensão de magnésio elementar (50 mmol, 1,21 g) em THF seco (50 mL) foi adicionada uma pequena quantidade de iodo à solução. Em seguida, o sistema foi submetido ao aquecimento até refluxo e, ao mesmo tempo, foi adicionado iodometano (50 mmoles; 7,097 g; 3,11 mL) à mistura reacional. Após a mudança de coloração, parou-se a agitação e esperou-se o excesso de magnésio decantar. A concentração do reagente de Grignard foi determinada por titulação com uma solução de isopropanol em THF seco, usando-se o-fenantrolina como indicador.⁴⁷

3.2.5 Preparação do 2-hidroxi-5-metil hexan-3-ona, (*R/S*)-1



CAS: 72110-08-8

Sob atmosfera de nitrogênio anidro, uma solução do bruto reacional **16** (1,16 mmol; 0,133 g) em THF seco (10 mL), resfriada a -78 °C, foi adicionado lentamente MeMgI (0,8 M; 1,05 mmol; 1,3 mL). Agitou-se, sob a mesma temperatura, por 4h.

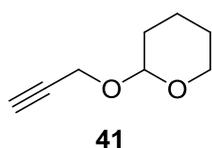
Após esse período de reação, foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl, secas com MgSO₄ e concentradas no rota-evaporador. O produto **1** formado foi purificado sob cromatografia sílica-gel utilizando-se Hex./AcOEt (4:1), como eluente, obtendo um óleo incolor. Rendimento: 0,074 g (49%) (44%, a partir do diol **15**). R_f = 0,40 (Hex/AcOEt, 4:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,94 (d, 3 H, J = 2,4 Hz), 0,97 (d, 3 H, J = 2,4 Hz), 1,36 (d, 3 H, J = 9,2 Hz), 2,20 (m, 1H), 2,35 (t, 2 H, J = 8 Hz), 3,58 (sl, 1 H), 4,20 (q, 1 H, J = 9,2 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19,7; 22,5; 24,5; 46,4; 72,8; 212,3.

I.V. (cm⁻¹): 3449, 2959, 2929, 2872, 1713, 1467, 1368, 1131, 1046

3.2.6 Preparação do 2-(prop-2-inoxi)-tetra-hidro-2H-pirano (**41**)



41

CAS: 6089-04-9

Em um balão com capacidade para 50 mL, contendo uma solução de álcool propargílico **39** (0,84 g, 10 mmol) em DCM (30 mL) à 0 °C, foi adicionada uma quantidade catalítica de *p*-TsOH ou Feldspato neutro (desenvolvido em nosso grupo), seguido da adição do DHP (1,01 g, 12 mmol).

A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o bruto reacional foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ e água destilada. A fase orgânica foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por destilação a *vácuo*, fornecendo um óleo incolor. Rendimento: 1,77 g (83%, *p*-TsOH) ou 1,36 g (64%, Feldspato). R_f = 0,89 (Hex./AcOEt, 1:1).

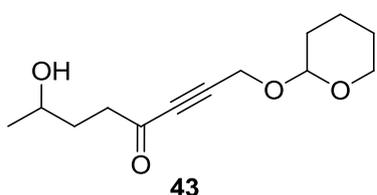
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,49-1,67 (m, 4 H), 1,69-1,86 (m, 2 H), 2,40 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 3,56–3,49 (m, 1 H), 3,86–3,79 (m, 1 H), 4,25 (dq, *J* = 3,2 Hz, 20,8 Hz, 24 Hz, 2 H), 4,80 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 23,2; 27,8; 30,7; 58,5; 69,5; 109,7; 114,9; 146,2; 163,3.

I.V. (filme, cm⁻¹): 3292, 2941, 2119, 1658, 1449, 1352, 1269, 1029.

GC-MS m/z (intensidade relativa) 55 (80), 85 (100), 101 (11), 139 (19).

3.2.7 Preparação do 7-hidroxi-1-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-oct-2-in-4-ona (43)



CAS: sem registro.

À uma solução diluída do álcool, previamente purificado, **41** (10,7 mmol, 1,50 g) em THF seco (0,1 M), sob atmosfera de nitrogênio anidro, foi adicionado *n*-BuLi (2,5 M, 11 mmol, 4,4 mL) gota-a-gota, à -78 °C, por 20 minutos.

O banho foi removido e a reação foi mantida em agitação por um período adicional de 1 hora, à temperatura ambiente. Uma solução avermelhada foi formada indicando a desprotonação completa do próton acetilênico. A mistura foi resfriada à -50 °C, seguida da adição lenta de BF₃.OEt₂ (11 mmol, 1,52 g, 2,0 mL) com agitação por mais 1 hora. Observou-se de imediato o aparecimento da coloração amarela no sistema indicando a formação *in situ* do sal de trifluoroborato de lítio, RBF₃Li.

Após esse período de tempo, o sistema foi novamente resfriado à -78 °C, e adicionou-se, gota-a-gota, a lactona destilada (11 mmol, 1,10 g, 1,50 mL) ao bruto reacional, mantendo a agitação até alcançar a temperatura ambiente. Após total consumo do material de partida, adicionou uma solução saturada NH₄Cl ao meio reacional, onde a fase aquosa foi separada e extraída com Et₂O (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com sol. salina NaCl, e seca com MgSO₄. O solvente foi removido no rota-evaporador obtendo-se a hidroxi α-alquinona, como um óleo amarelado. Rendimento: 1,72 g (67%). R_f = 0,76 (Hex/AcOEt, 4:1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 3 H), 1,63-1,51 (m, 4

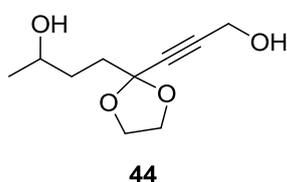
H), 1,79-1,64 (m, 2 H), 2,48 (sl, 1 H), 2,67 (dt, $J = 3,2$ Hz, 10 Hz, 2 H), 3,51 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,76 (sl, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13,9; 18,7; 20,4; 25,2; 27,9; 36,9; 49,0; 57,2; 61,9; 79,9; 83,5; 92,4; 182,6.

I.V. (filme, cm^{-1}): 3443, 2940, 2868, 2216, 1674, 1446, 1352, 1258, 1123, 1071, 1029, 955, 901, 870, 811.

GC-MS m/z (intensidade relativa) 55 (100), 66 (65), 85 (86), 101 (13), 122 (14), 138 (5), 167 (4), 194 (0.1), 239 (M^+ , 0.1).

3.2.8 Preparação do 4-(2-(3-hidroxi-prop-1-ínil)-1,3-dioxolan-2-il)-butan-2-ol (44)



CAS: sem registro.

Em um balão de duas bocas, munido de um aparelho de Dean-Stark e condensador de refluxo, foram adicionados: α -alquinona **43** (4,16 mmol, 1,0 g), tolueno (20 mL), etilenoglicol (10 mmol, 0,62 g) e uma pequena quantidade de p -TsOH.

A mistura reacional foi aquecida até leve refluxo, sob atmosfera inerte de nitrogênio, onde permaneceu sob agitação por 16 horas. A mistura reacional foi neutralizada com adição de solução saturada de NaHCO_3 e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido no rota-evaporador obtendo-se um óleo amarelo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica sílica-gel utilizando Hex/AcOEt (6:1). Rendimento: 0,62 g (74%). $R_f = 0,67$ (Hex/AcOEt, 4:1).

I.V. (filme, cm^{-1}): 3300, 2923, 2857, 1675, 1450, 1259, 1120, 1028

GC-MS: m/z (intensidade relativa) 199 (0.1), 185 (0.3), 170 (47), 156 (0.9), 142 (12), 128 (14), 113 (13), 98 (52), 86 (38), 56 (47), 43 (100).

CAPÍTULO 4

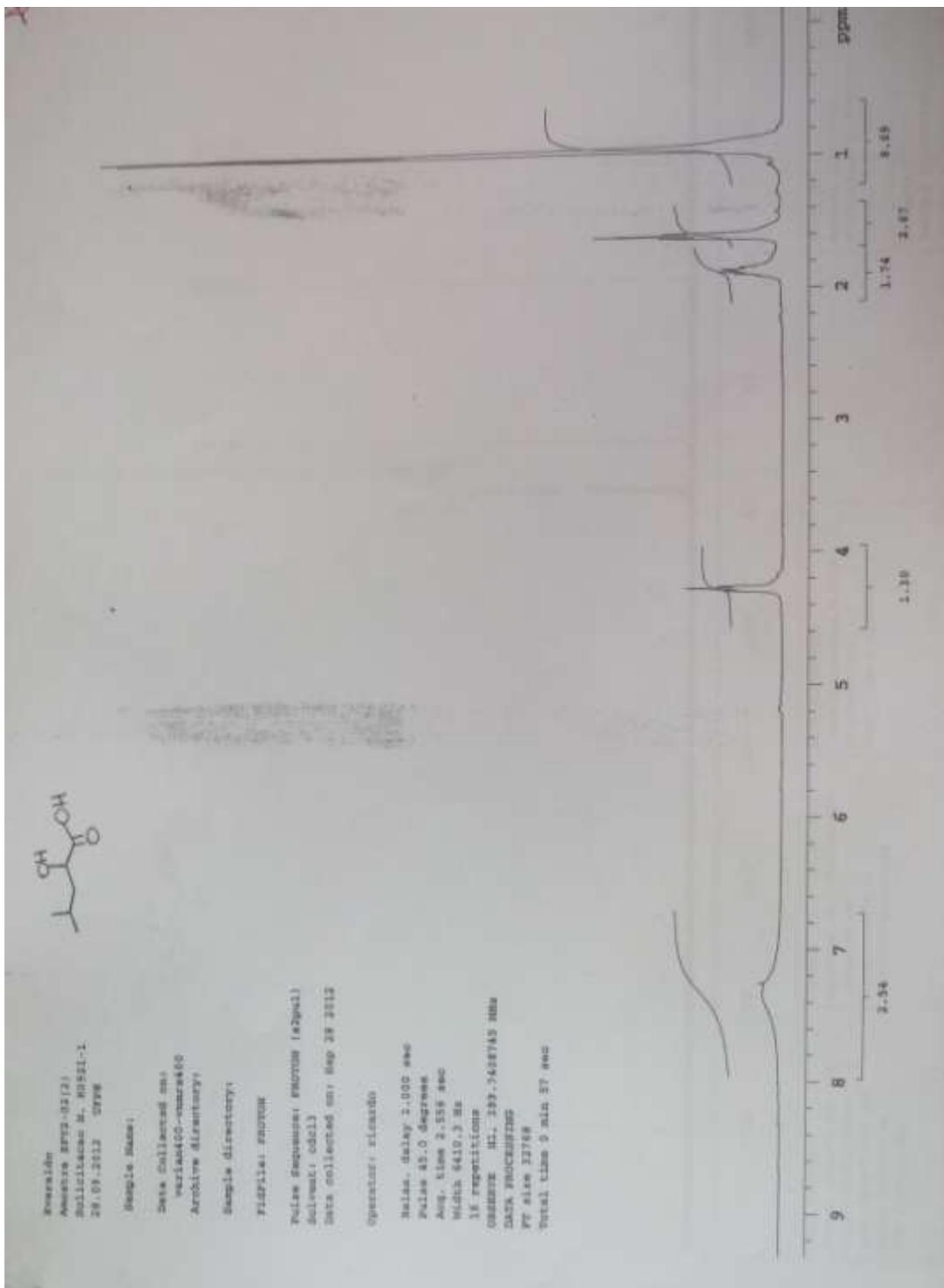
4. Referências Bibliográficas

1. (a) Stiling, P. D., *Ecology, Theories and Applications* Prentice Hall, 1^o ed., New Jersey, **1996**. (b) Trigo, J.R; Bittrich, V; Amaral, M. C; Marsaioli, A. J. *Ecol. Quím.*, Chemkeys. **2000**, 1-9
2. Zarbin, P. H. G; Rodrigues, M. A. C. M; Lima, E. R. *Quím. Nova*, **2009**, 32, 722-731.
3. Leal, W., *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 240, 1-36.
4. Tegoni, M.; Campanacci, V.; Cambillau, C. *Trends Biochem. Sci.* **2004**, 29, 257-264.
5. Hick, A.J; Luszniak, M.C; Pickett. J.A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 39–54.
6. Jurenka, R. *Top. Curr. Chem.* **2004**, 239, 97-132.
7. Mayo, S. J. *et al. The Genera of Araceae*. Londres: RBGKew Press, **1997**.
8. Croat, T. B., *Ann. Missouri Bot. Gard.* **1997**, 84, 311-704.
9. Maia, A. C. D; Schlindwein, C; Navarro, D. M. A. F; Gibernau, M. *Int. J. Plant Sci.* **2010**, 171, 740–748.
10. Pontes, T. A; Andrade, I. M; Alves, M. *Rodriguésia*, **2010**, 4, 689-704.
11. Maia, A. C. D; Gibernau, M; Carvalho, A. T; Gonçalves, E. G; Schlindwein, C. *Biol. J. Linnean Soc.*, **2013**, 108, 22–34.
12. Partap, U; Partap, T; Harish K Sharma, H. K; Phartiyal, P; Marma, A; Tamang, N. B; Ken, T; Munawar, M.S. *Value of Insect Pollinators to Himalayan Agricultural Economies*, 1^a ed. Kathmandu, 1-6, **2012**
13. (a) Freitas, B. M; José Nunes Pinheiro, J. N., *Polinizadores e Pesticidas: Princípios e Manejo para os Agroecossistemas Brasileiros*. Brasília: MMA, **2012**, p. 1-112. (b) *Bibliografia Brasileira de Polinização e Polinizadores*, Brasília: MMA, **2006**, 1-250.
14. Gallai, N; Salles, J. M; Settele, J; Vaissiere, B. *Ecol. Econ.* **2009**, 68, 810-821.
15. Klein, A. M; Vaissiere, B. E; Cane, J. H; Dewenter, I. S; Cunningham, S. A; Kremen, C; Tscharntke, T. *Proc. R. Soc. B*, **2007**, 274, 303–313.
16. Lautenbach, S; Seppelt, R; Liebscher, J; Dormann, C. F. *PLoS ONE*, **2012**, 7, e35954
17. Allsopp M. H; de Lange, W. J; Veldtman, R. *PLoS ONE*, **2008**, 3, e3128
18. de la Fuente, E; Valencia-Barrera, R. M; Martínez-Castro, I; Sanz, J. *Food Chem.*, **2007**, 103, 1176–1180.
19. Neuser, F; Zorn, H; Berger, R. G. *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 6191-6195.
20. Opinião Científica, *J. Eur. Food Safety Aut.* **2011**, 2, 1170-1222
21. Nair, M. S; Joly, S. *Tetrahedron-Asymmetr*, **2000**, 11, 2049–2052
22. Chi-Wan Lee, C. W; Zhuang, Z. P; Kung, M. P; Plössl, K; Skovronsky, D; Gur, T; Hou, C; Trojanowski, J. Q; Lee, V. M. Y; Kung, H. F., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2270–2275
23. Evans, D. A; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10899-10905
24. (a) Kumar, V; Remers, W. A; Bradner, W. T. *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 376–379; (b) Silva, D. J; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2641-2642; (c) Goodin, S; Kane, M. P; Rubin, E. H., *J. Clin. Oncol.* **2004**, 22, 2015-2025.
25. Taden, A; Hilbi, H. *Sensors* **2012**, 12, 2899-2919
26. Gautschi, M; Ibanez, L. *Eur. Patent App.* **1999**, nº EP 0 952 140 A1
27. Tian, H-yu; Ye, H-lin; Sun, B-guo; Wang, Y-ling. *J. Chem. Res.* **2011**, 51–52
28. Neuser, F; Zorn, H; Berger, R.G. *Z. Naturforschung*, **2000**, 55, 560–568.
29. Kawabata, J; Tahara, S; Mizutani, J. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 89-94.

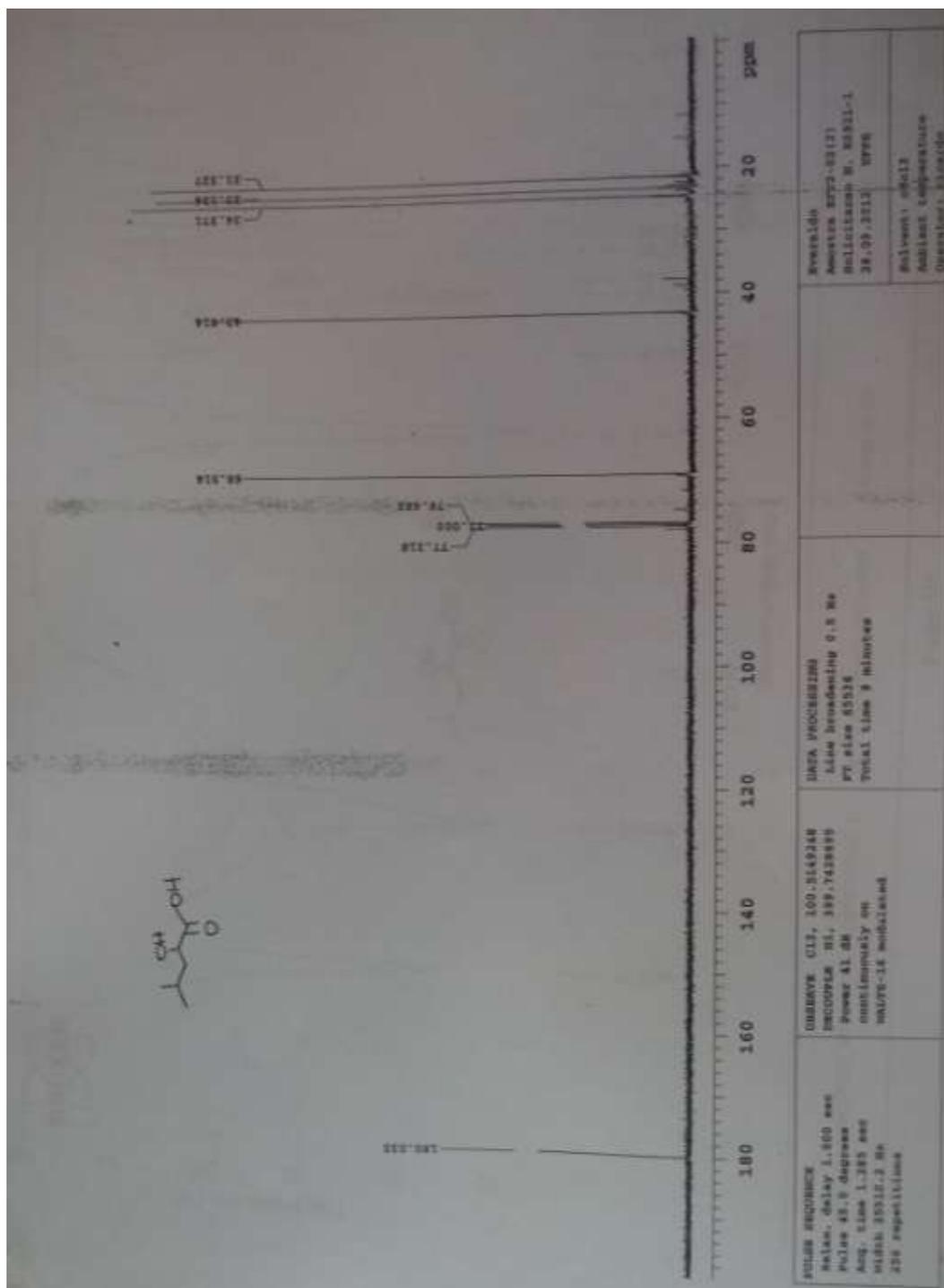
30. (a) Scheid, G.; Ruijter, E.; Konarzycka-Bessler, M.; Bornscheuer, U. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron-Asymmetr* **2004**, *15*, 2861–2869. (b) Scheid, G.; Kuit, W.; Ruijter, E.; Orru, R. V.; Henke, E.; Bornscheuer, U. T.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1063–1074.
31. Pettit, G. R; Hu, S; Knight, J. C; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 372-379
32. Houston, T. A; Wilkinson, B. L Blanchfield, J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 679-681
33. Tojo, G; Fernandez, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science, **2006**, p.69
34. Thompson, S. K; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5979-5989
35. Reinhard, W. H. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2013**, *52*, 12.
36. (17) Pirenoforina: Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, L.; Ishibashi, K.; Shirasaka, M.; Grove, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4675. (18) SCH 351448: Kang, E. J.; Cho, E. J.; Lee, Y.; Ji, M.; Shin, D.; Chung, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2680. (19) Tartrolone C: Lewer, P; Chapin, E. L; Graupner, P. R; Gilbert, J.R; Peacock, C, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 143–145. (20) Clonostaquidinona: Lang, G; Mitova, M. I; Ellis, G; van der Sar, S; Phipps, R.K; Blunt, J. W; Cummings; Cole, A. L. J; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 621-624. (22) Antimicina A_{3b}: Tsunoda, T.; Nishii, T.; Yoshizuka, M.; Yamasaki, C.; Suzuki, T; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7667 (23) Baccharina B5: Still, C. W.; Gennari, C.; Noguez, J. A.; Pearson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 261.
37. Para a síntese assimétrica da Pirenoforina (17) veja: (a) Seebach, D.; Seuring, B.; Kalinowski, H.-O.; Lubosch, W.; Renger, B. *Angew. Chem.* **1977**, *16*, 264-265. (b) Seuring, B; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *12*, 2044-2073. (c) Mali, R. S; Pohmakotr, M; Weidmann, B; Seebach, D. *Liebigs Ann.Chem.* **1981**, *12*, 2272-2274. (d) Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Sakurai, K.; Takano, S, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2717-2720. (e) Solladie, G; Gerber, C. *Synlett*, **1992**, *5*, 449-450 (f) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. *Synlett*, **1992**, *11*, 875-877. (g) Machinaga, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 841-844. (h) Matsushita, Y. I; Furusawa, H; Matsui, T; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1994**, 1083-1084. (i) Nokami, J; Taniguchi, T; Gomyo, S; Kakahara, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1103-1105. (j) Barco, A; Benetti, S; Derisi, C. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7721-7726. (l) Sugai, T; Katoh, O; Ohta, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11987. (m) Hoffman, R. V; Patonay, T; Nayyar, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2381-2384. (n) Kobayashi, Y; Kishihara, K; Watatani, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4385-4388. (o) Kalita D; Khan A. T; Saikia A. K. *Synthesis*, **1998**, *7*, 975-976. (p) Kobayashi Y; Nakano M; Kumar G. B. *J. Org.Chem.* **1998**, *63*, 7505-7515. (q) Furstner, A; Thiel, O. R; Ackermann L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 449-451. (r) Srinivasa, R. K; Srinivasa, R. D; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6623-6626.
38. Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, **2009**.
39. Watson, S. C.; Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168
40. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925

CAPÍTULO 5

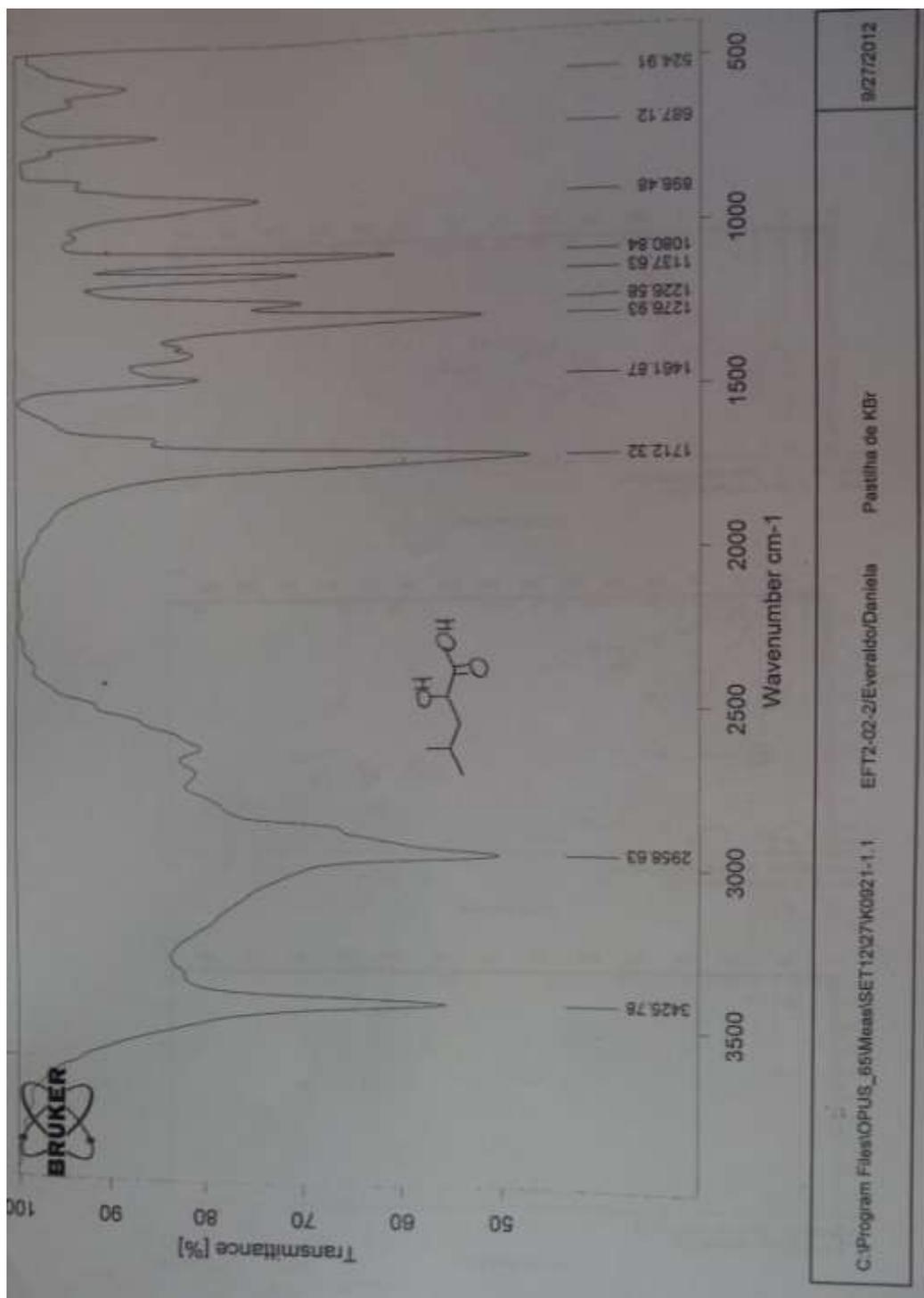
5. Anexos: espectros seleccionados



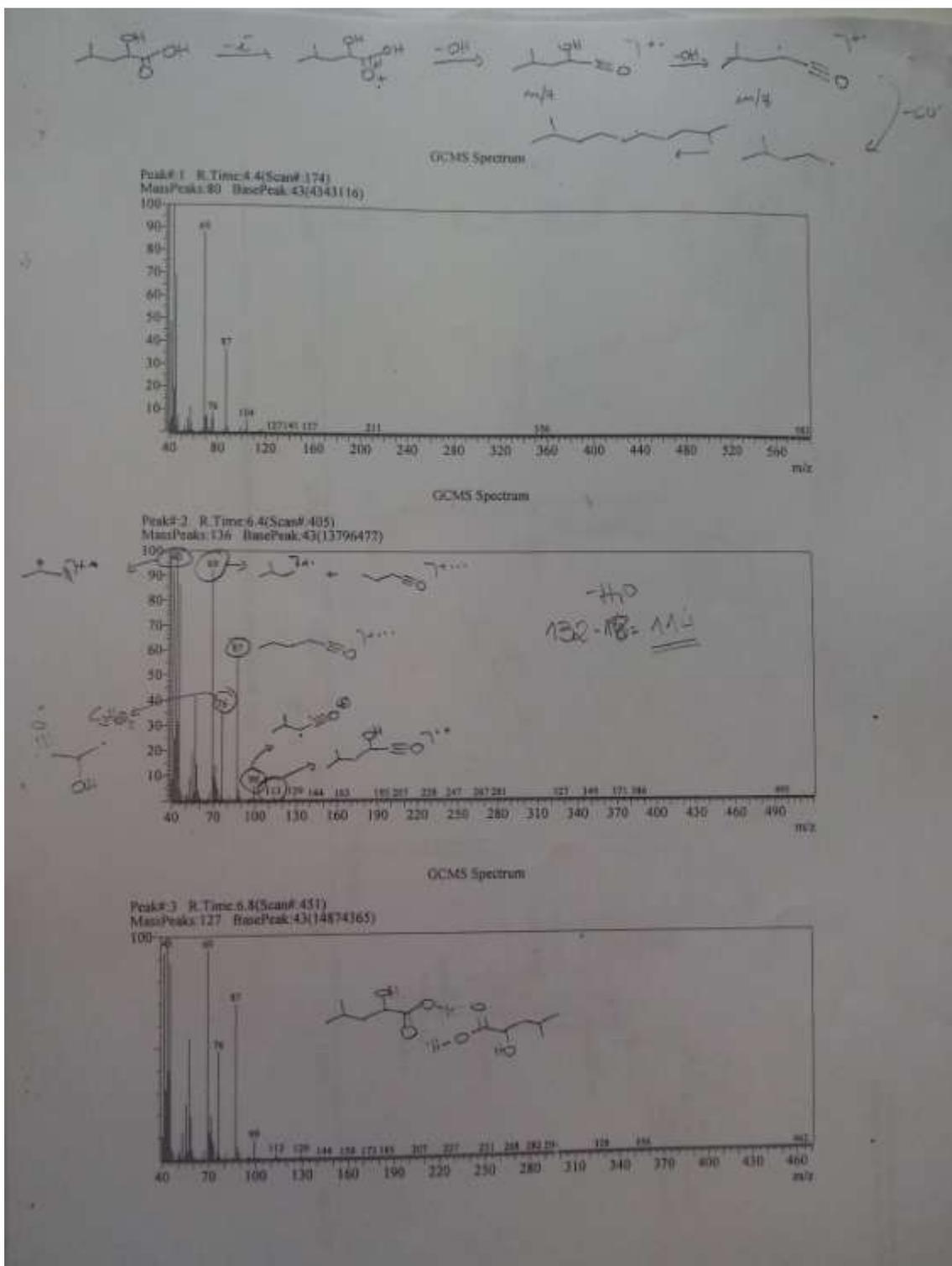
Anexo 1: Espectro de RMN ¹H do composto 13.



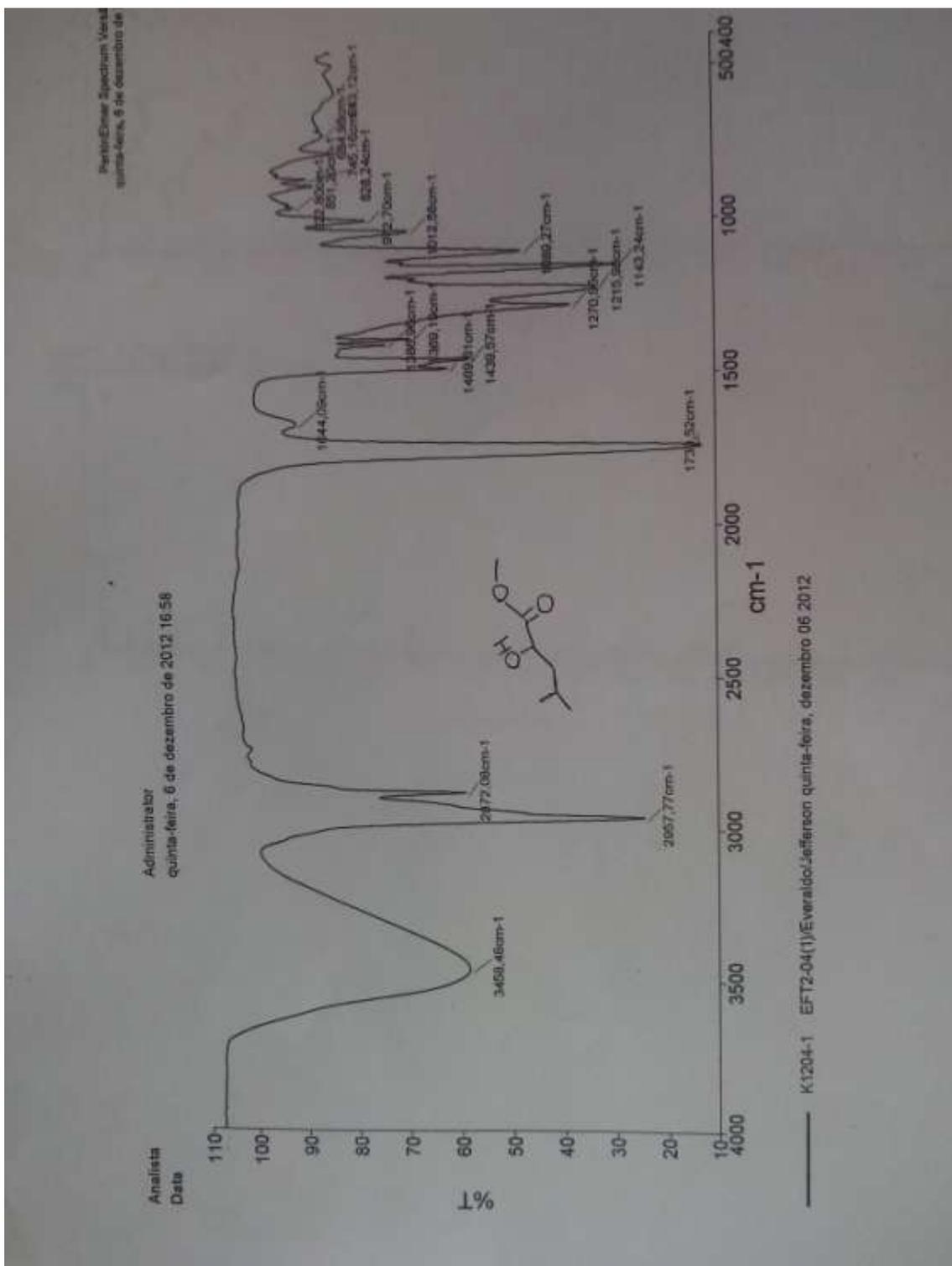
Anexo 2: Espectro de RMN ¹³C do composto 13



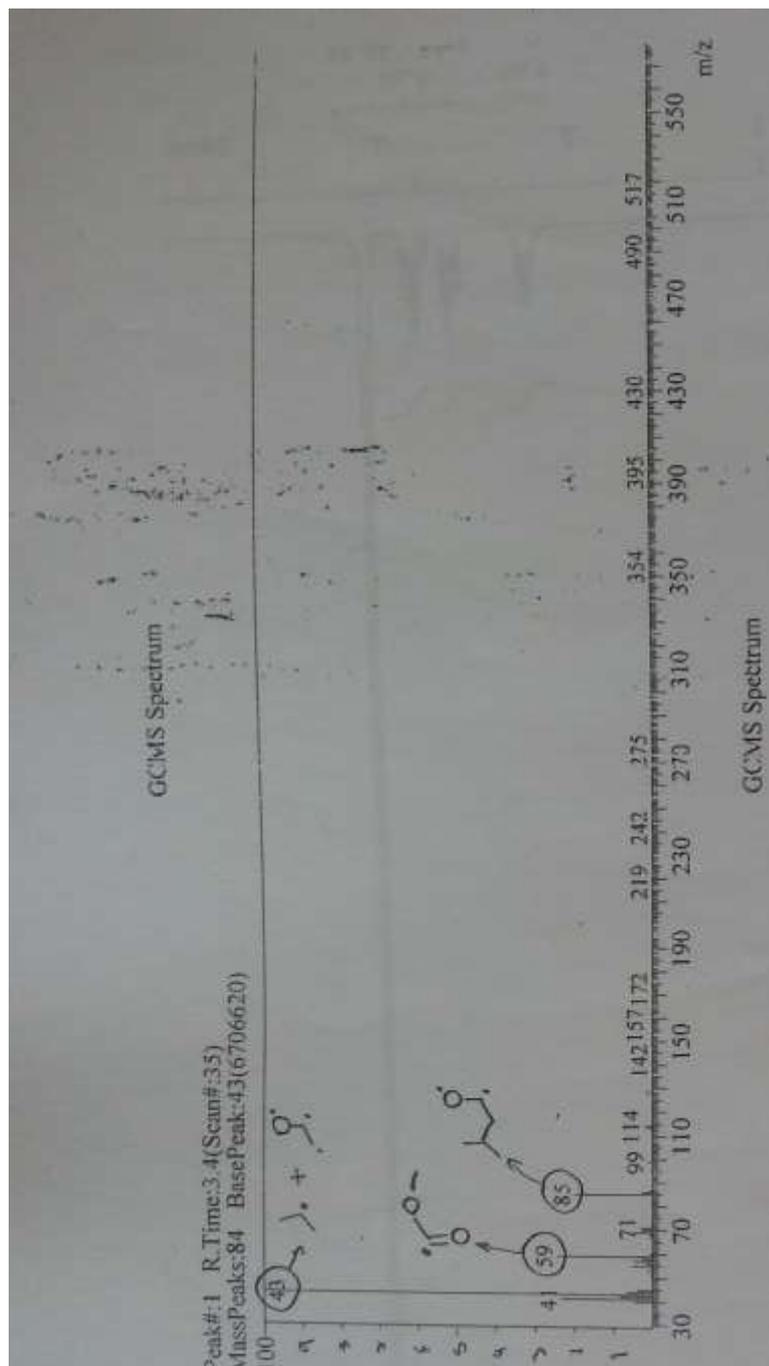
Anexo 3: Espectro de IV do composto 13



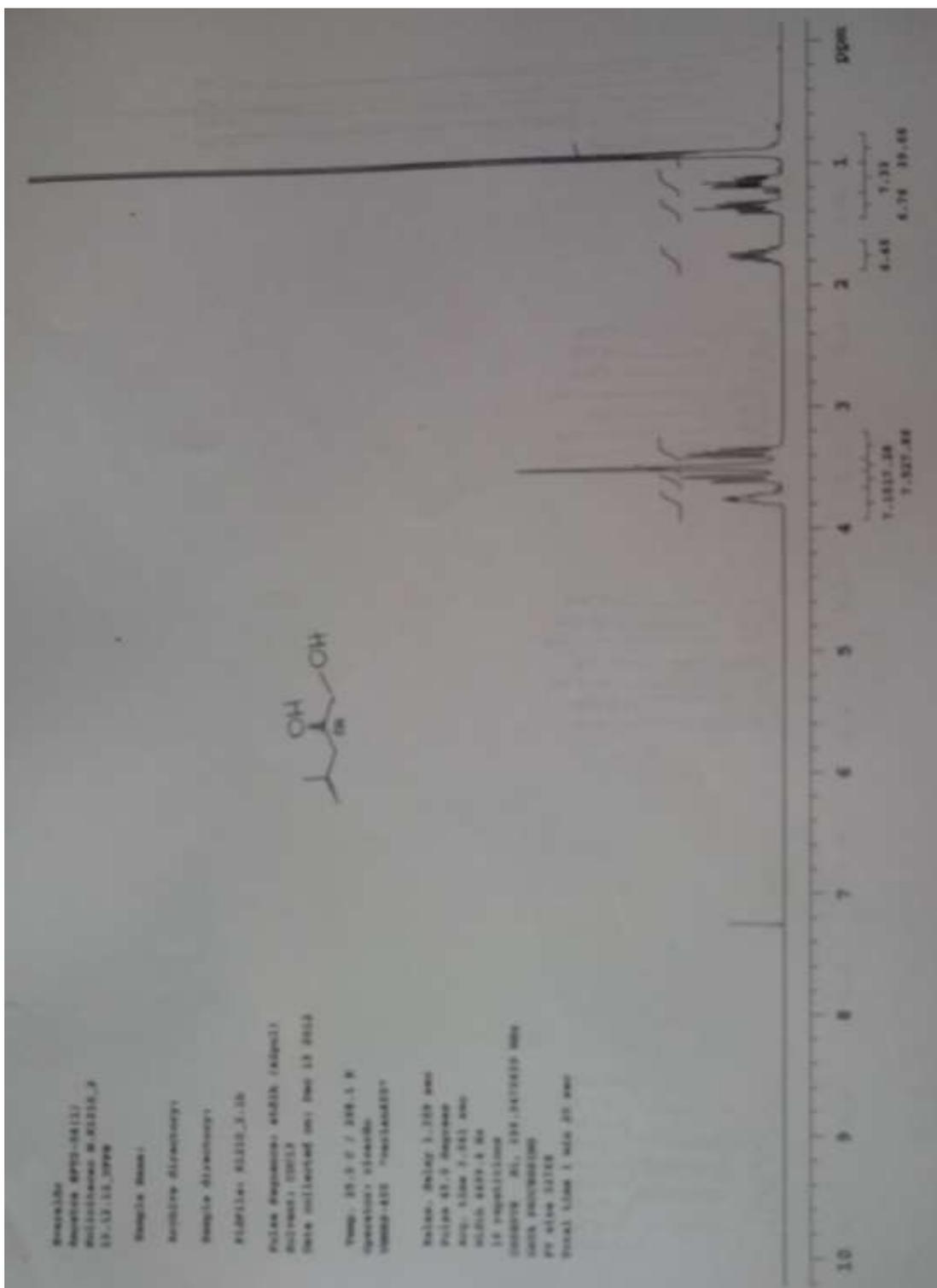
Anexo 4: GC-MS do composto 13



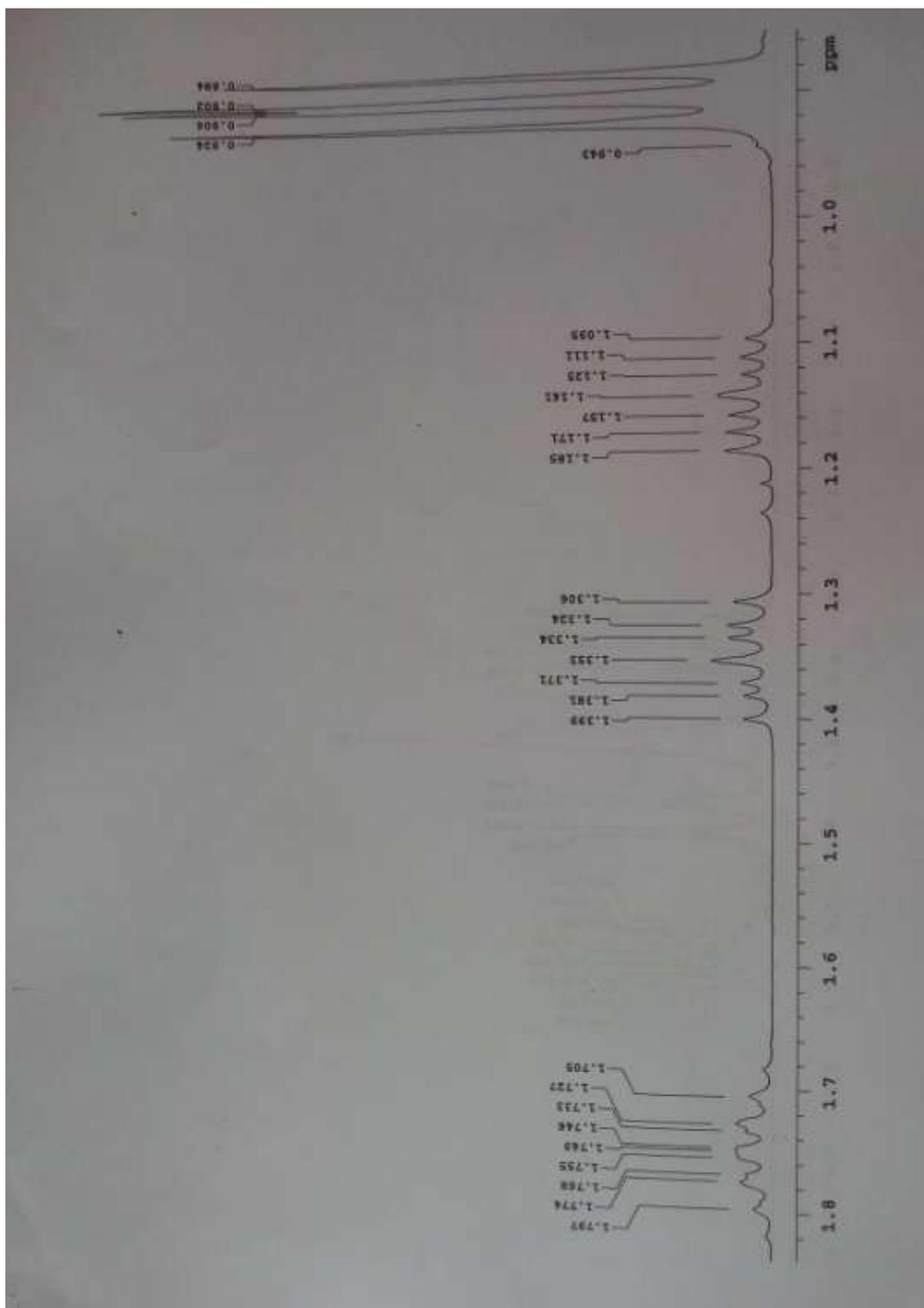
Anexo 5: Espectro de IV do composto 14



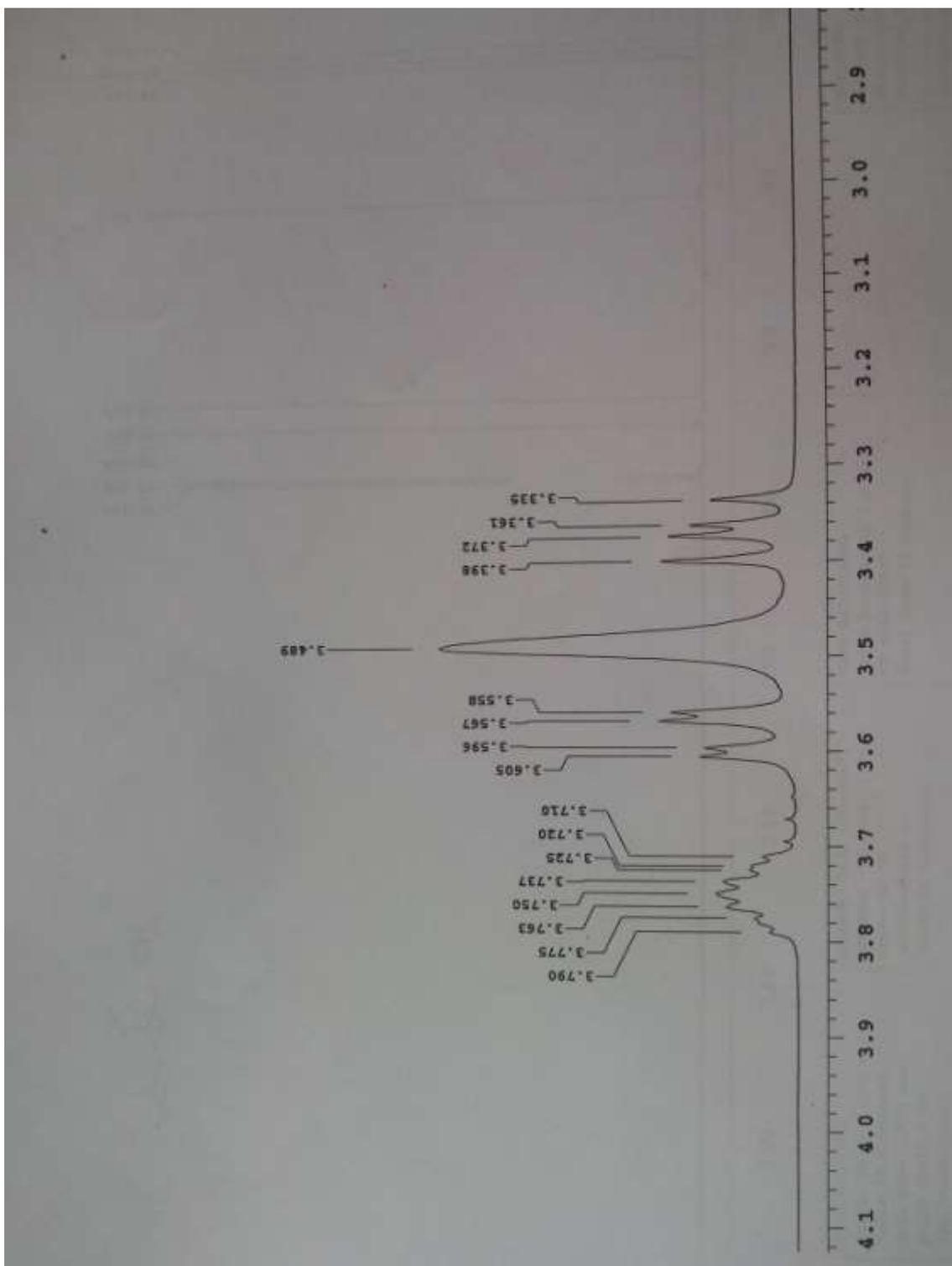
Anexo 6: GC-MS do composto **14**



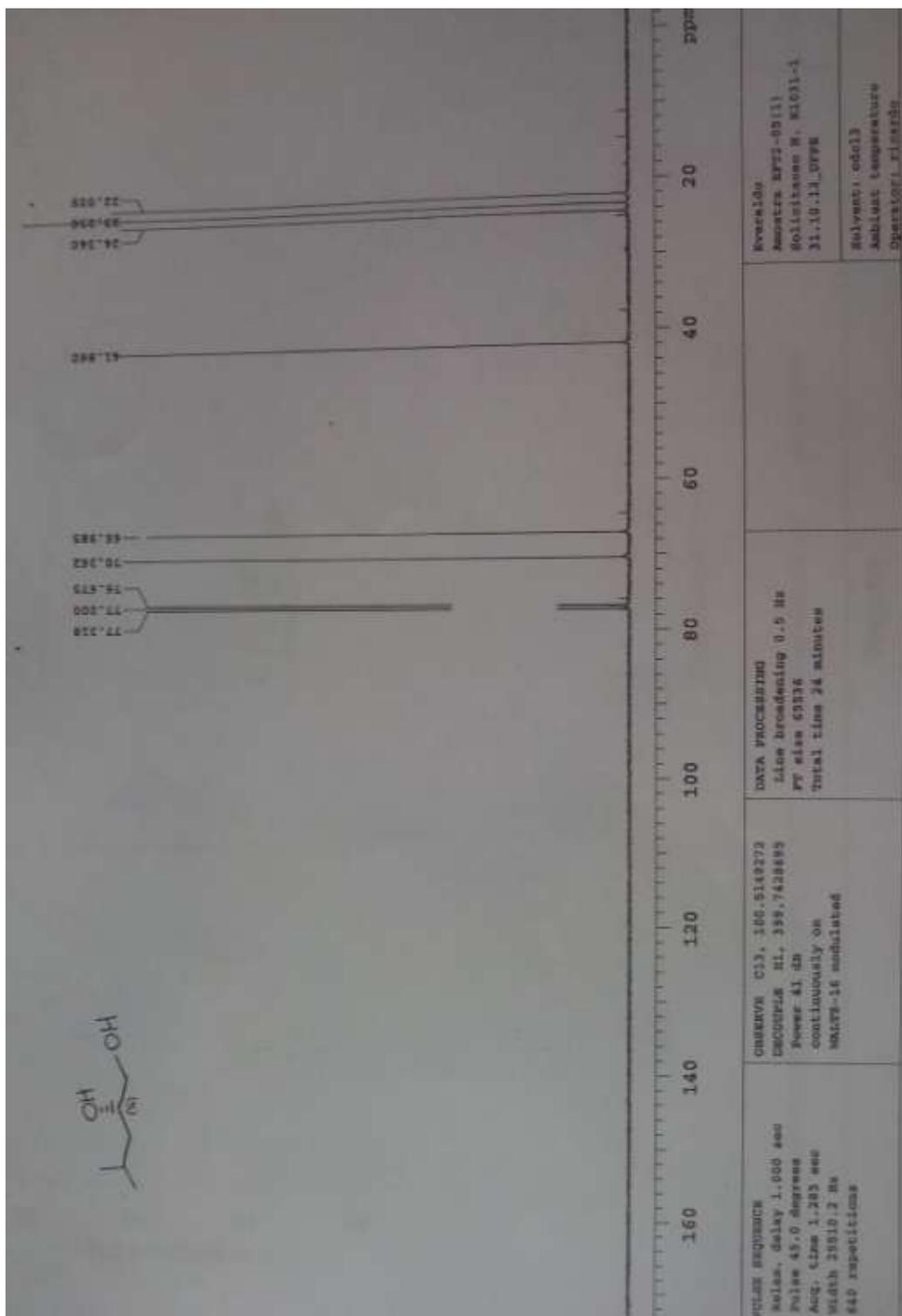
Anexo 7: Espectro de RMN ^1H do composto 15.



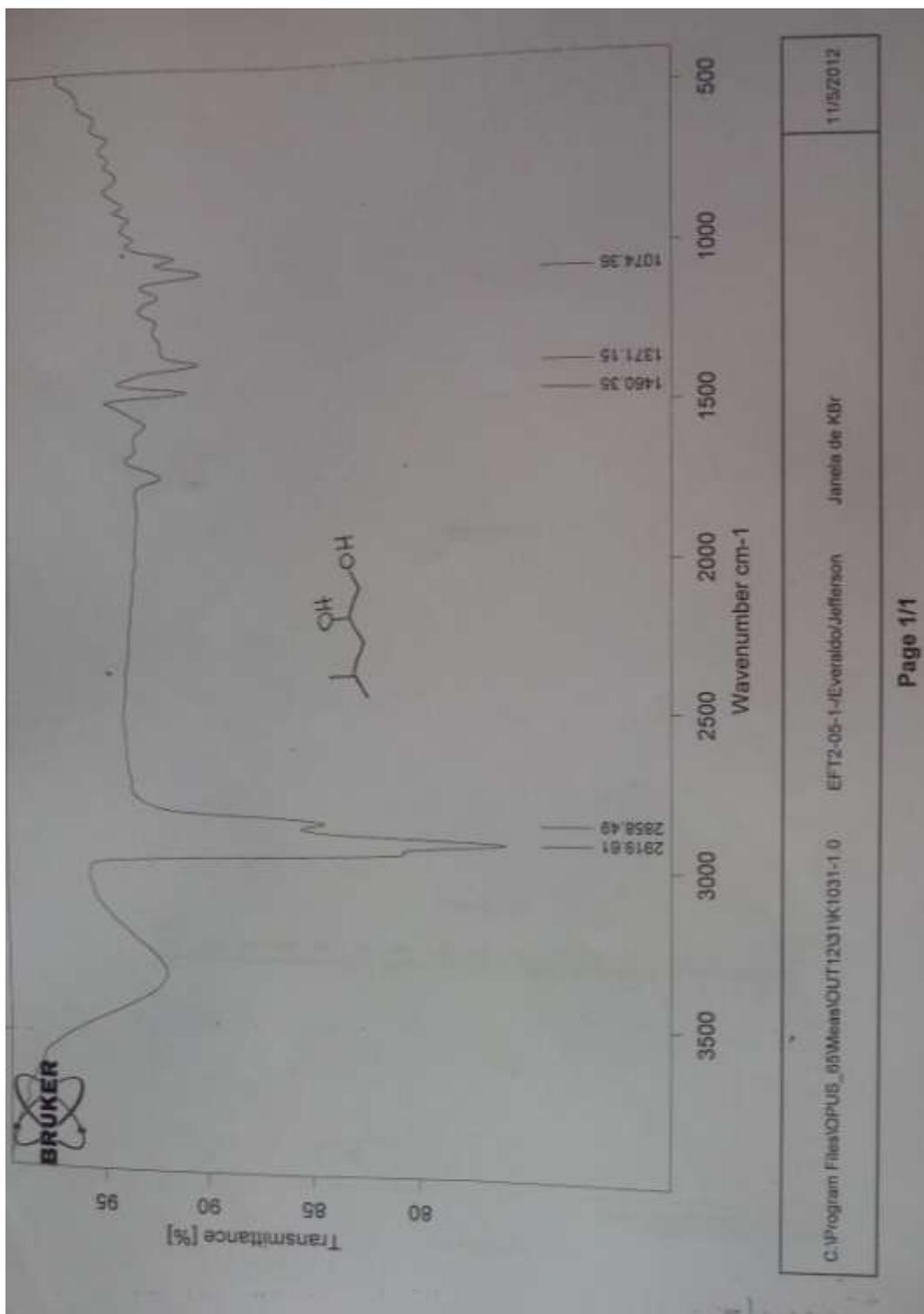
Anexo 8: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 15.



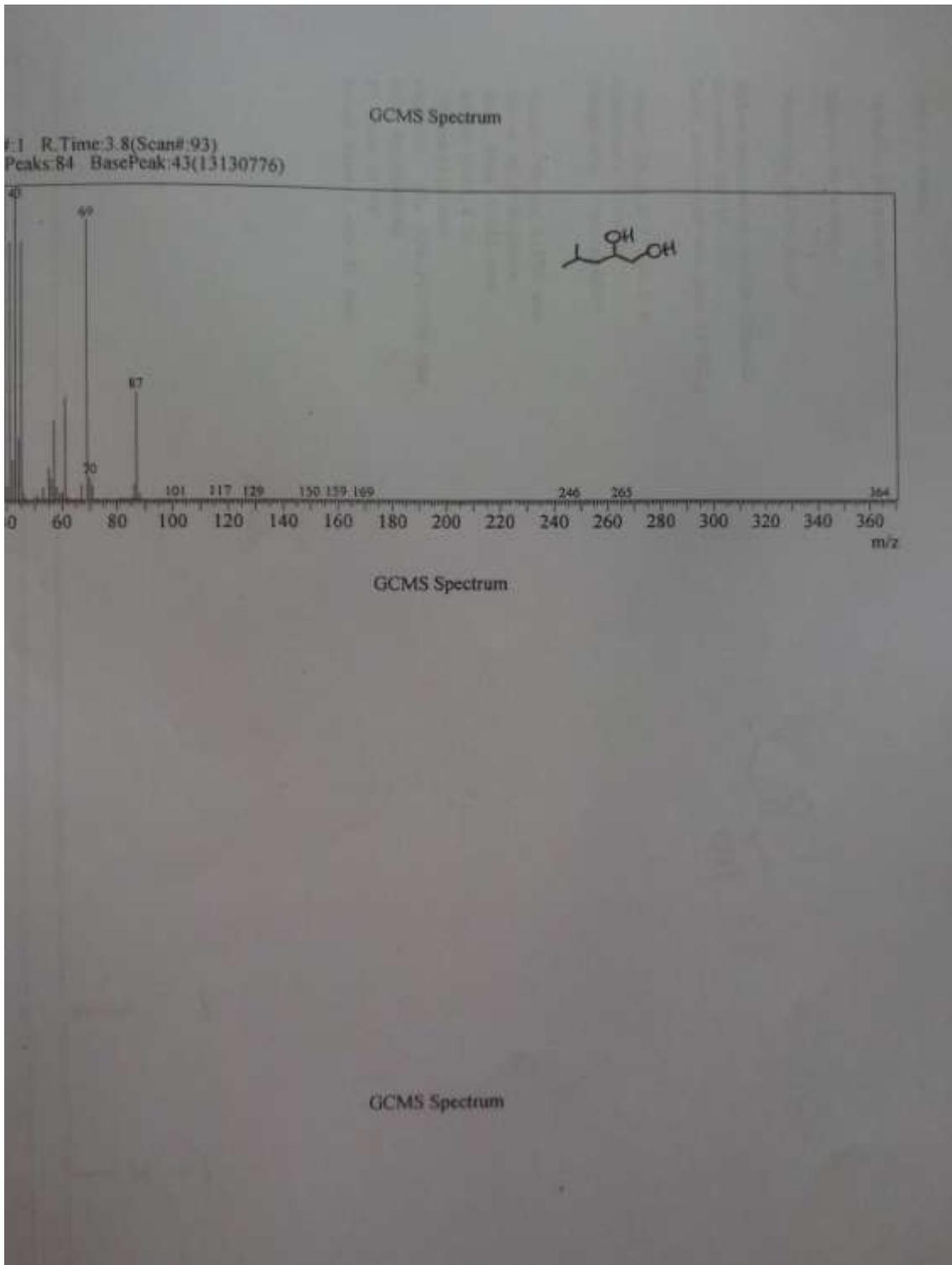
Anexo 9: Região ampliada do espectro de RMN ¹H do composto **15**



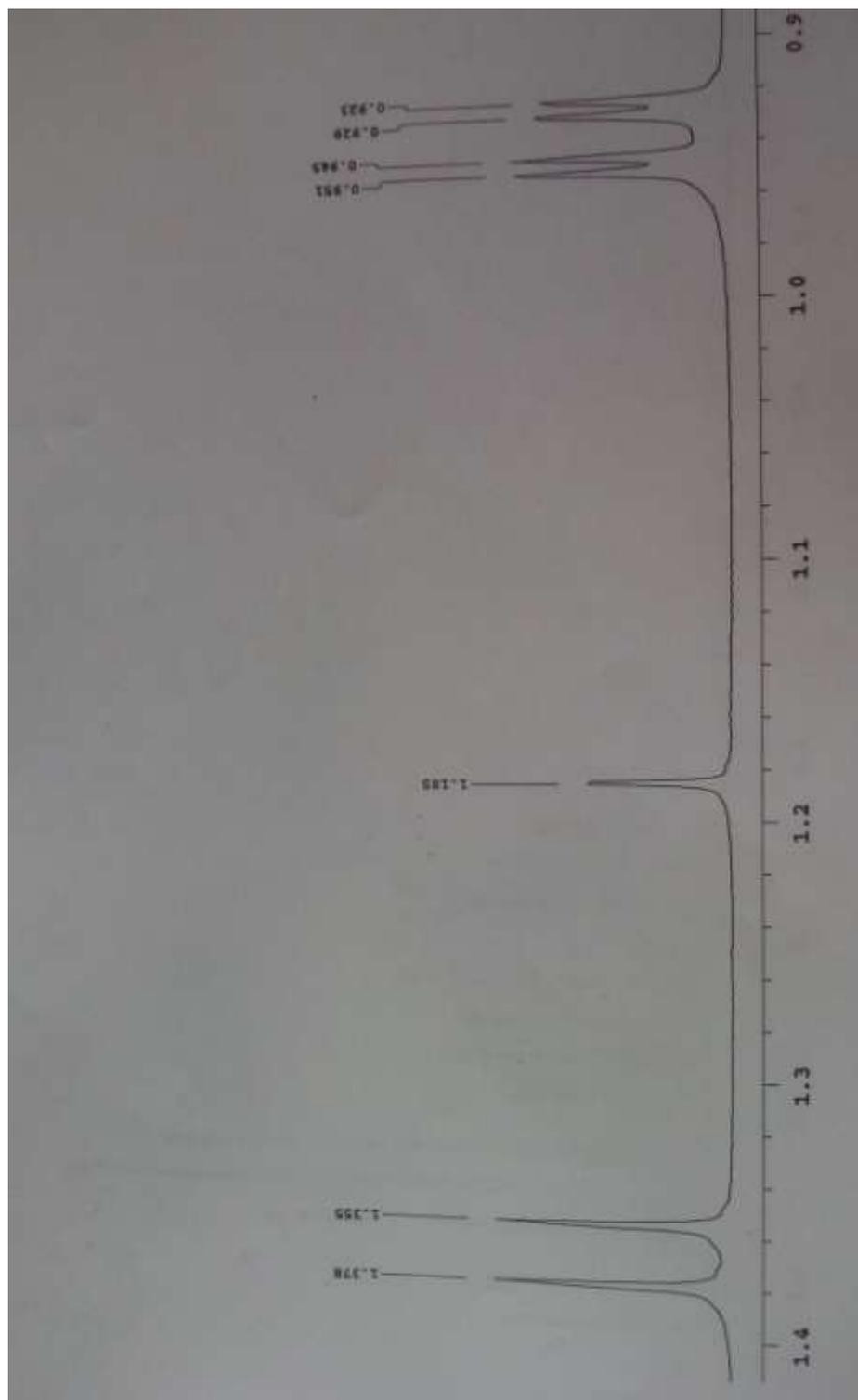
Anexo 10: Espectro de RMN ¹³C do composto 15.



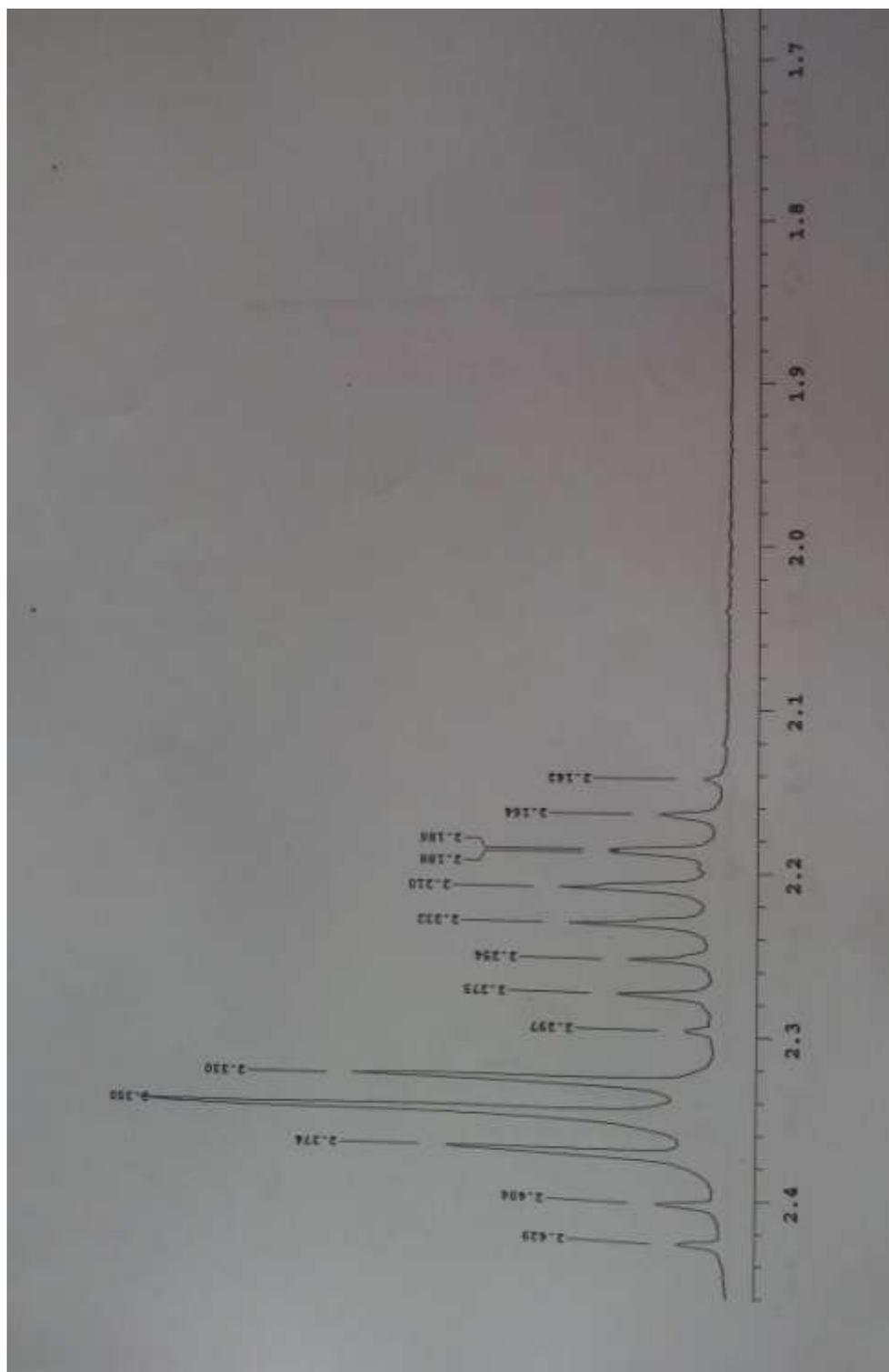
Anexo 11: Espectro de IV do composto 15.



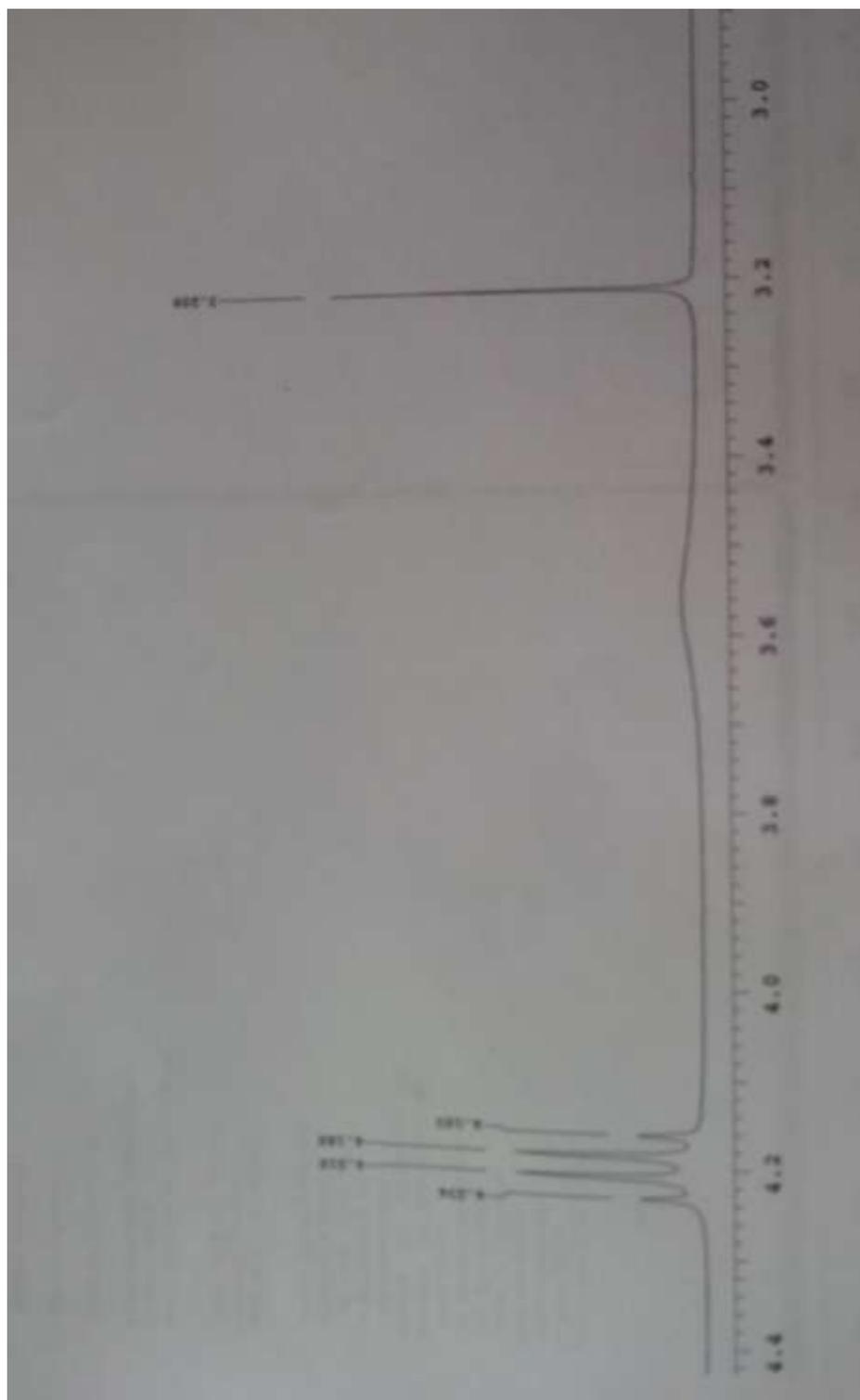
Anexo 12: GC-MS do composto 15.



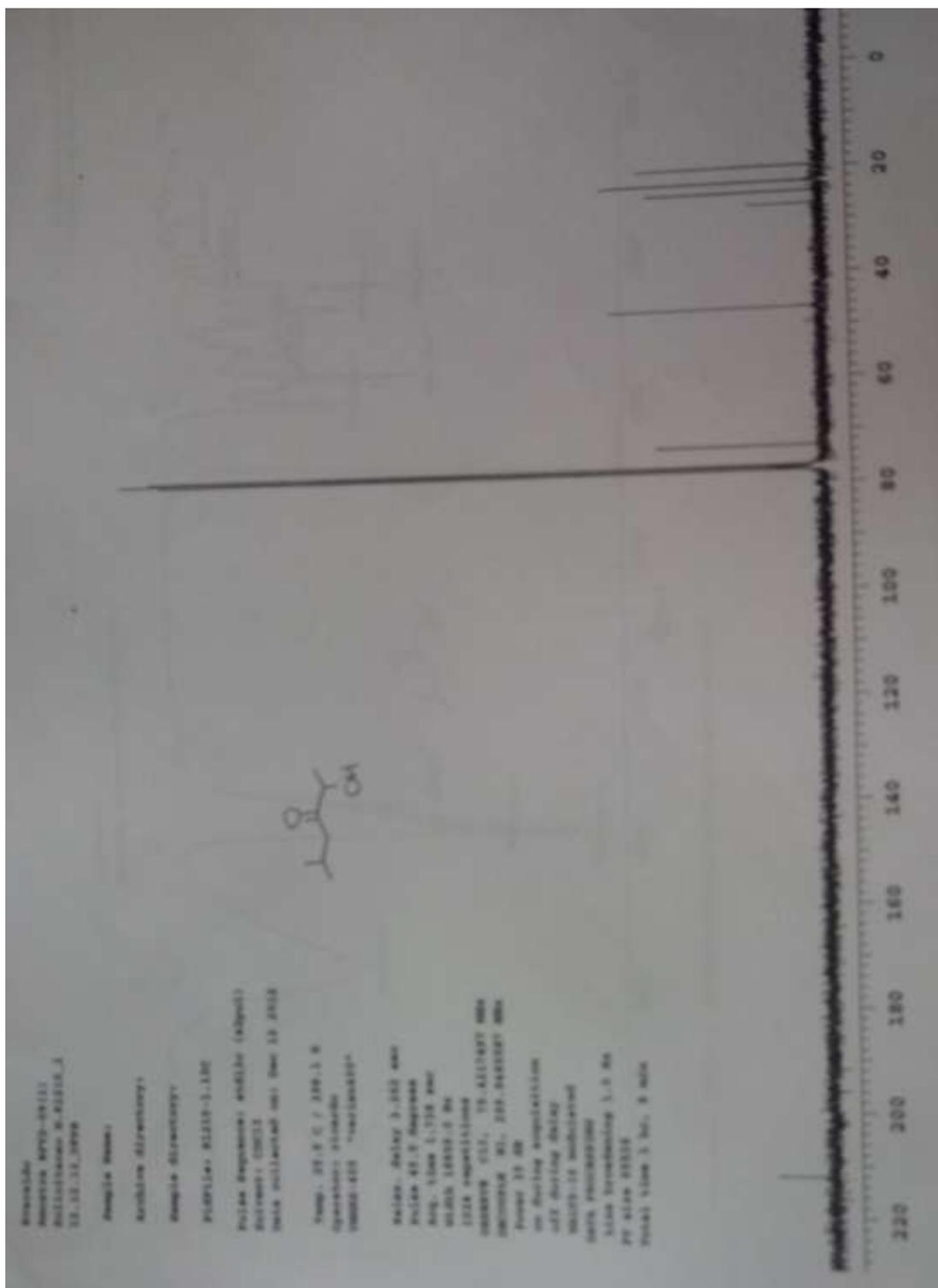
Anexo 14: Região ampliada do espectro de RMN ¹H do composto **1**



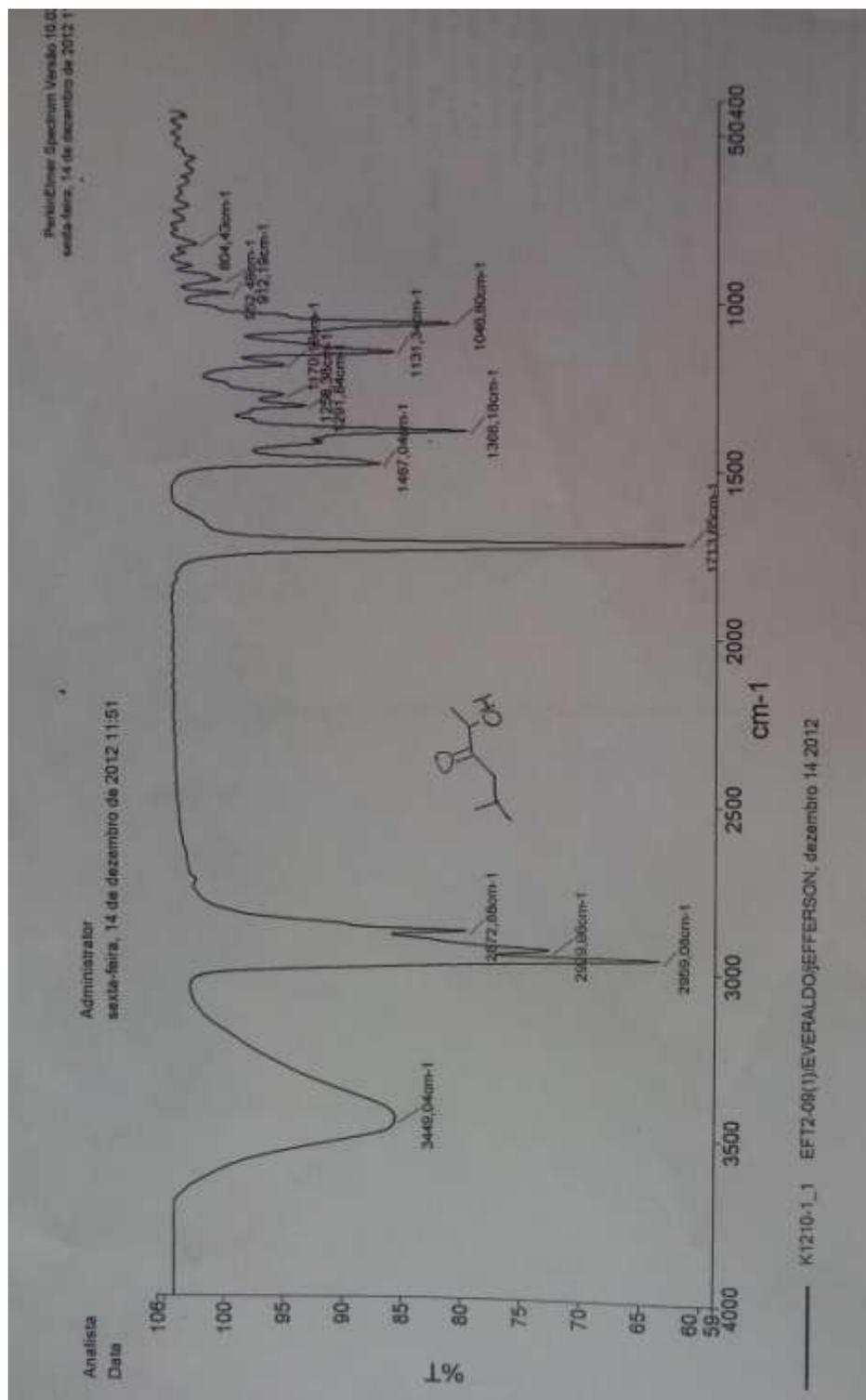
Anexo 15: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto 1



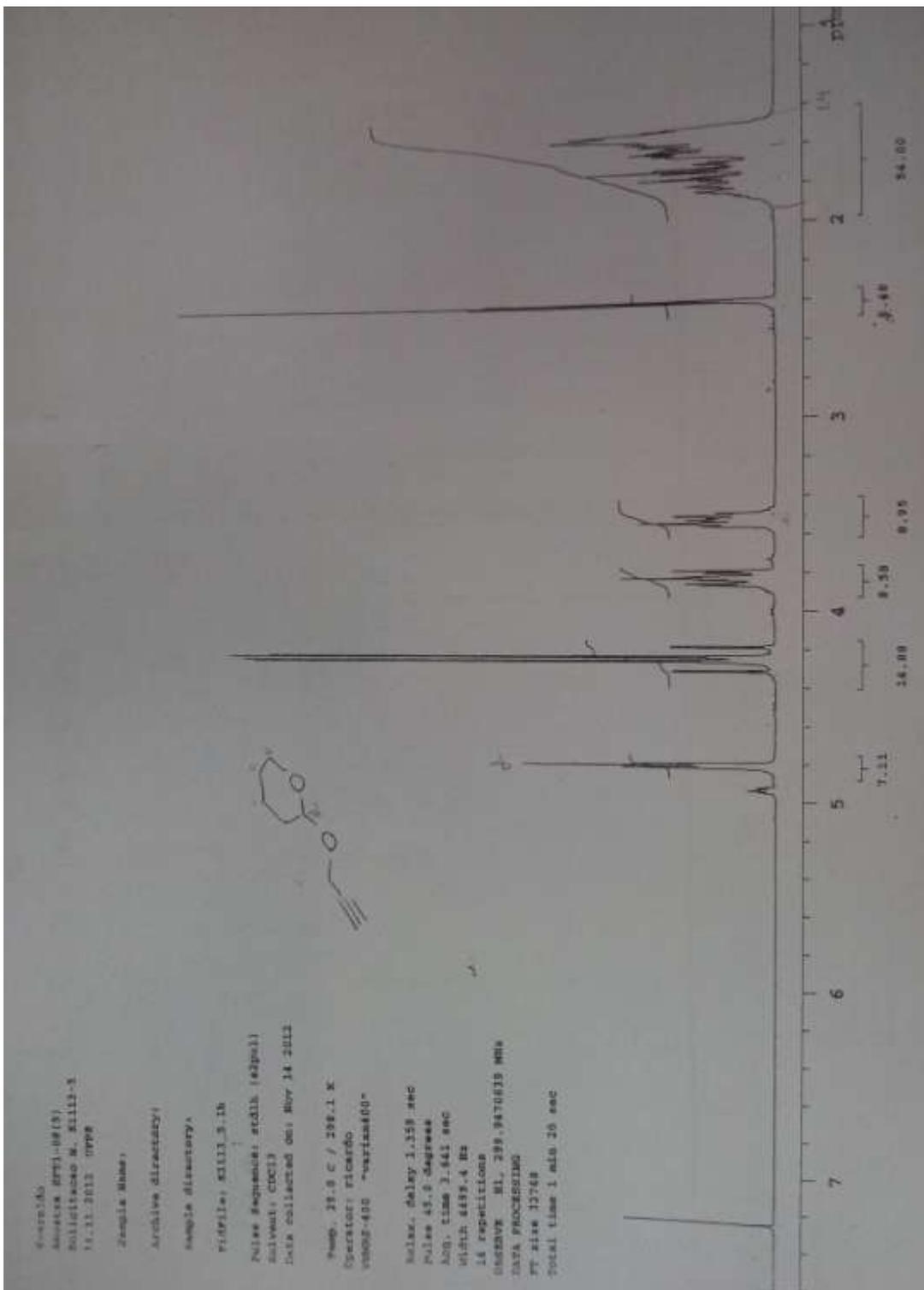
Anexo 16: Região ampliada do espectro de RMN ^1H do composto **1**



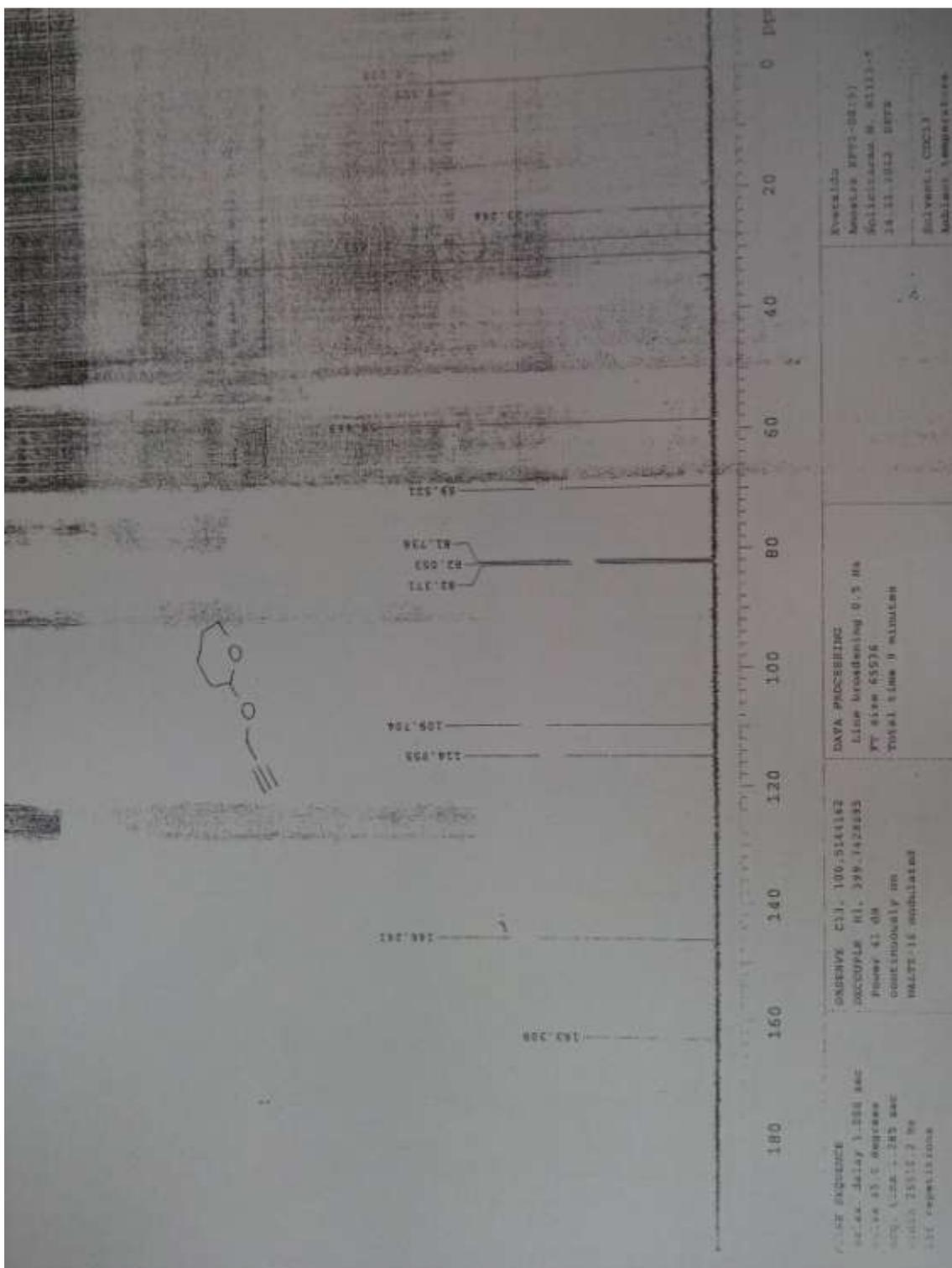
Anexo 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto 1.



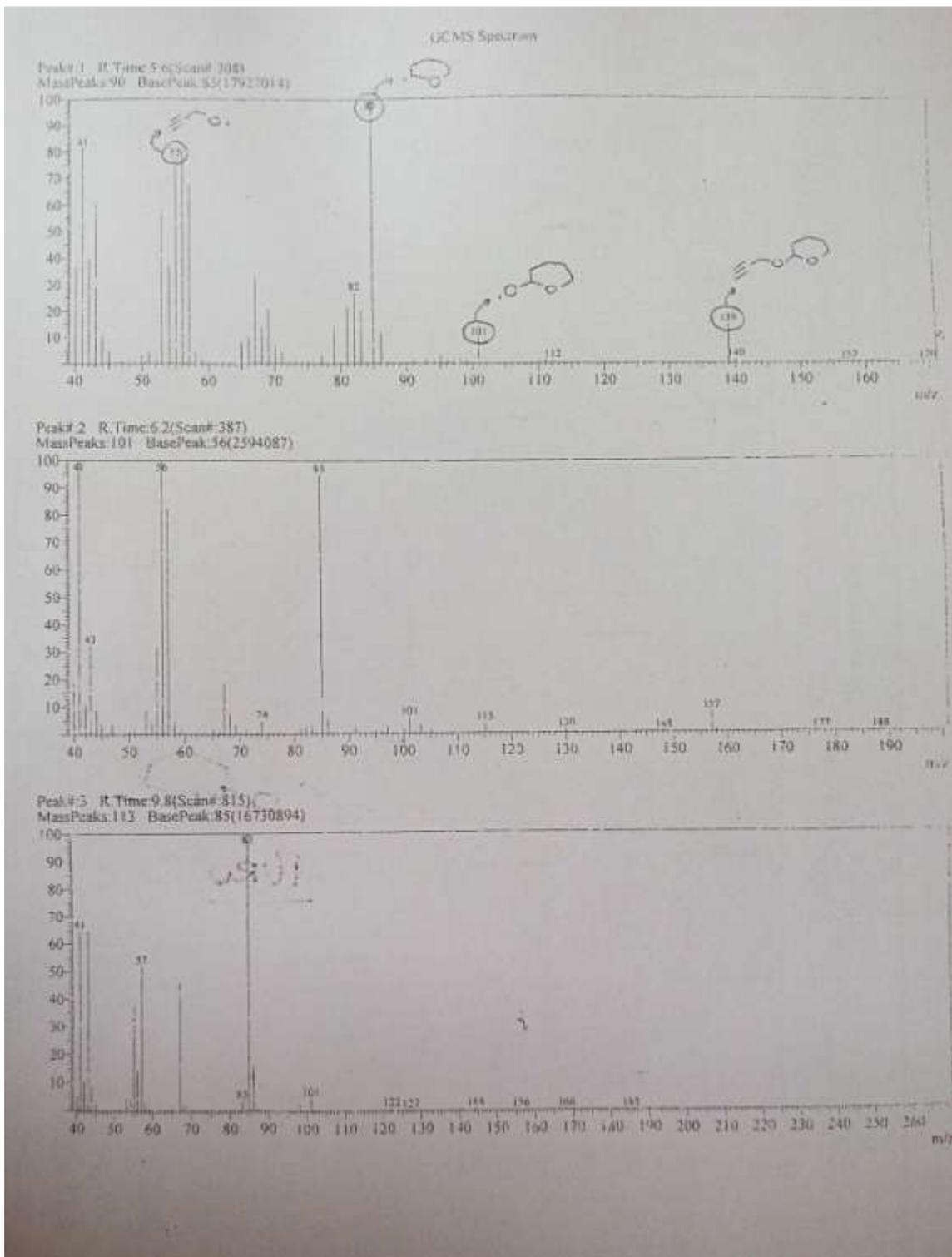
Anexo 18: Espectro de IV do composto 1.



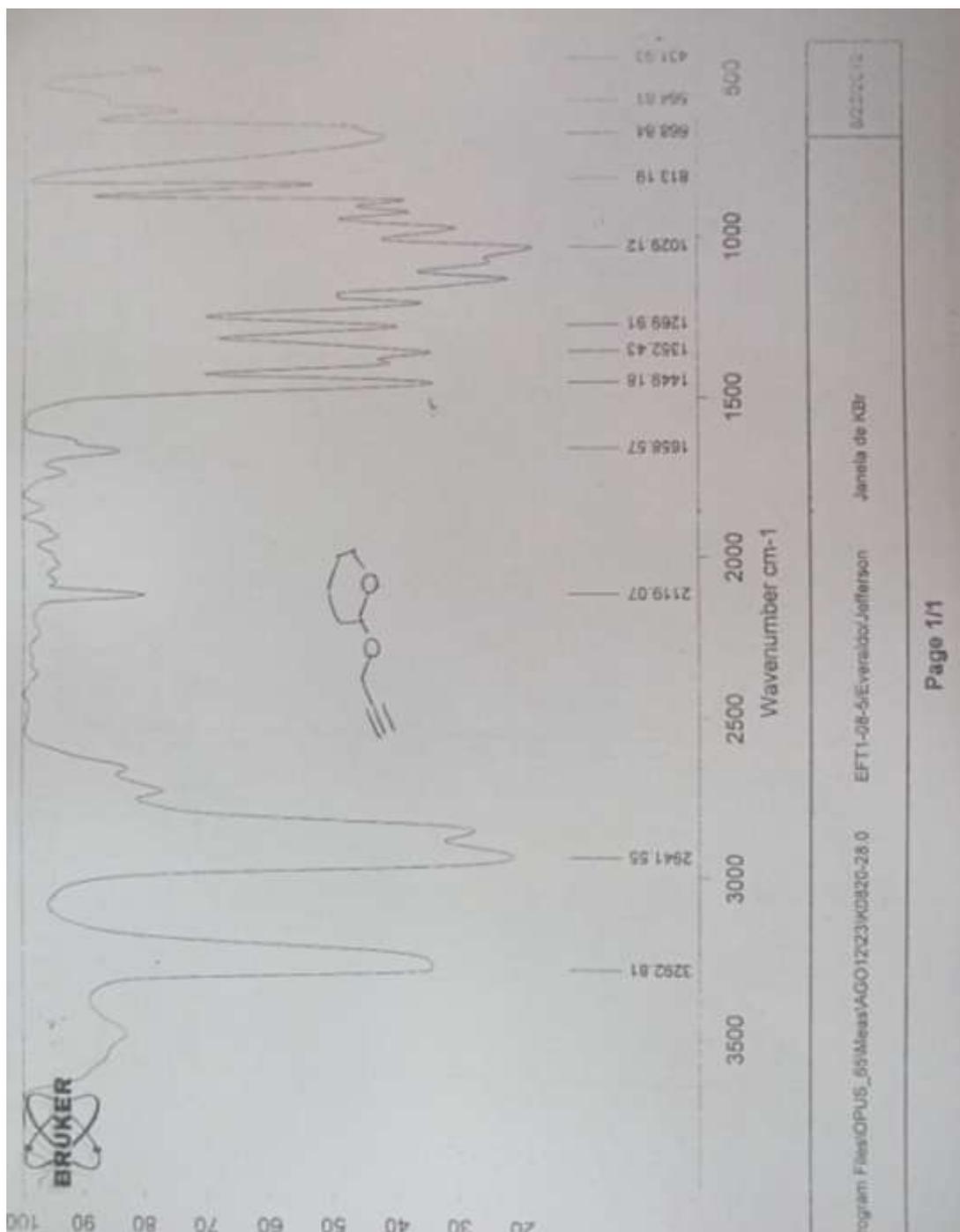
Anexo 19: Espectro de RMN ¹H do composto 41.



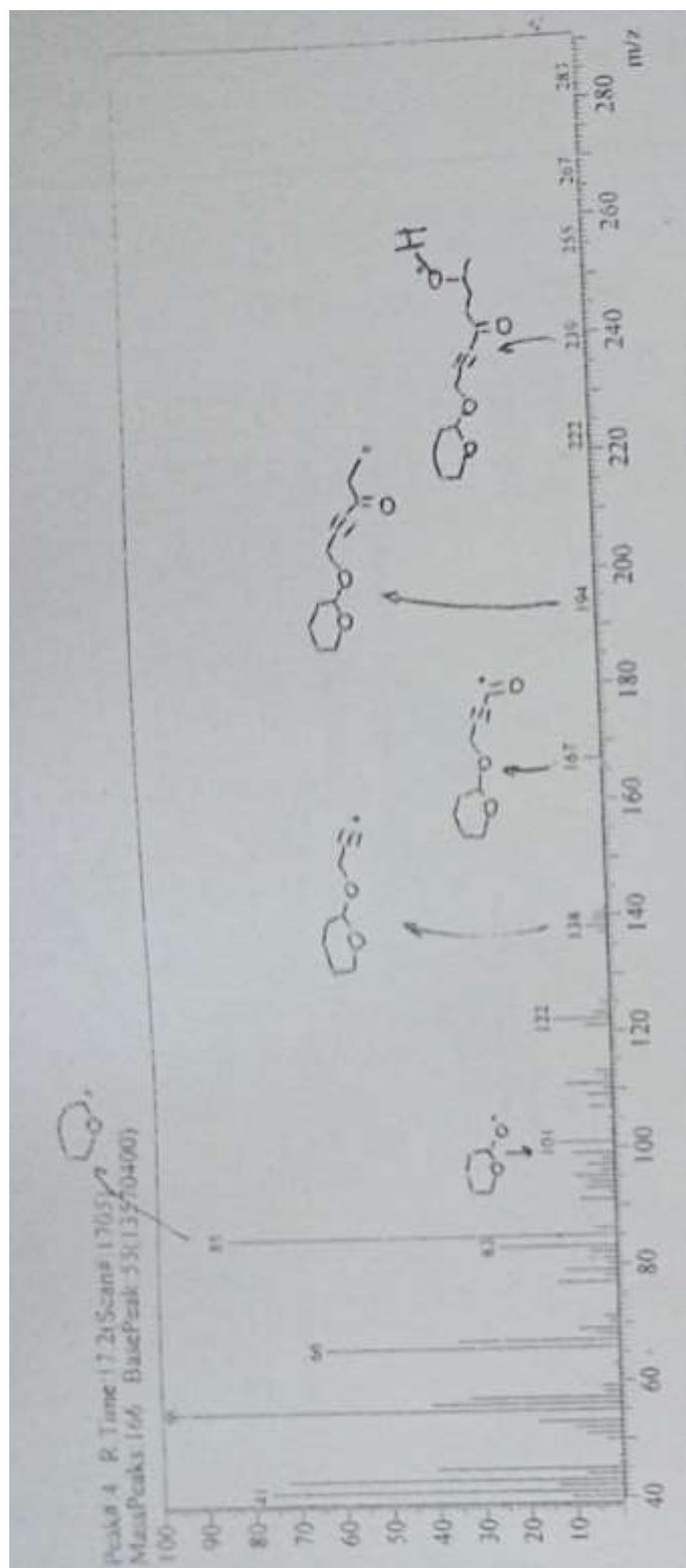
Anexo 20: Espectro de RMN ¹³C do composto 41.



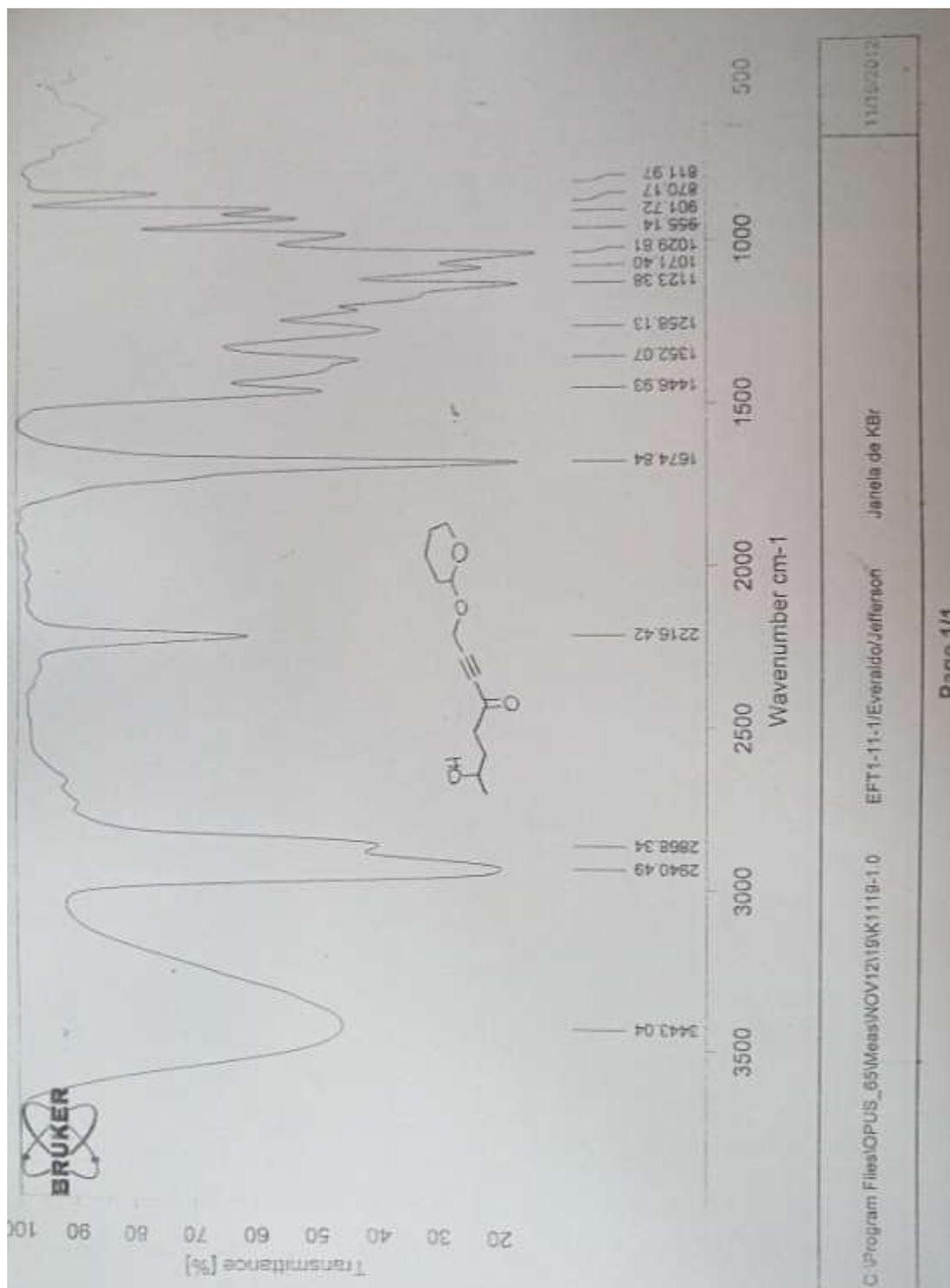
Anexo 22: GC-MS do composto 41.



Anexo 23: Espectro de IV do composto 41.



Anexo 24: GC-MS do composto **43**.

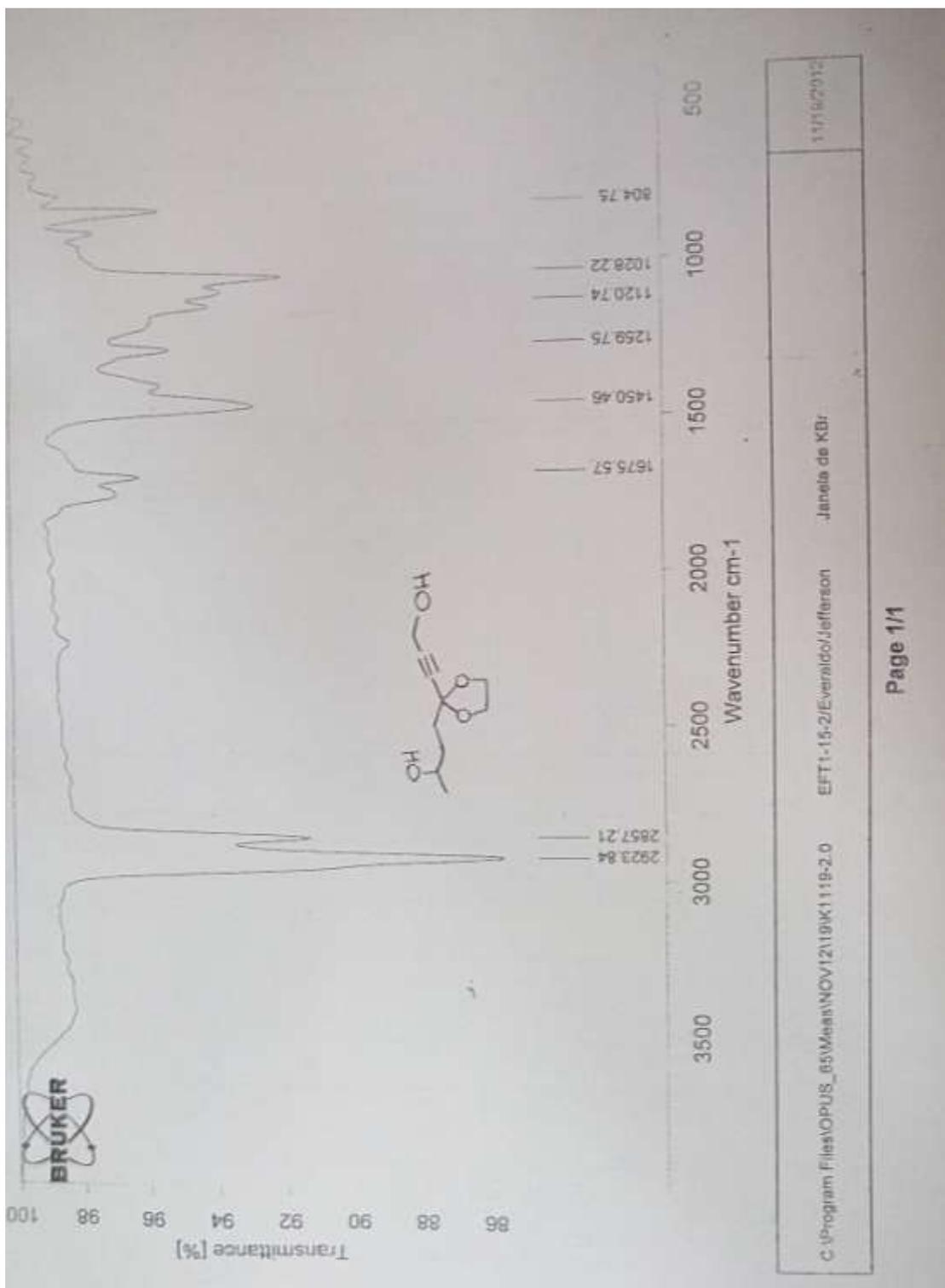


11/19/2012

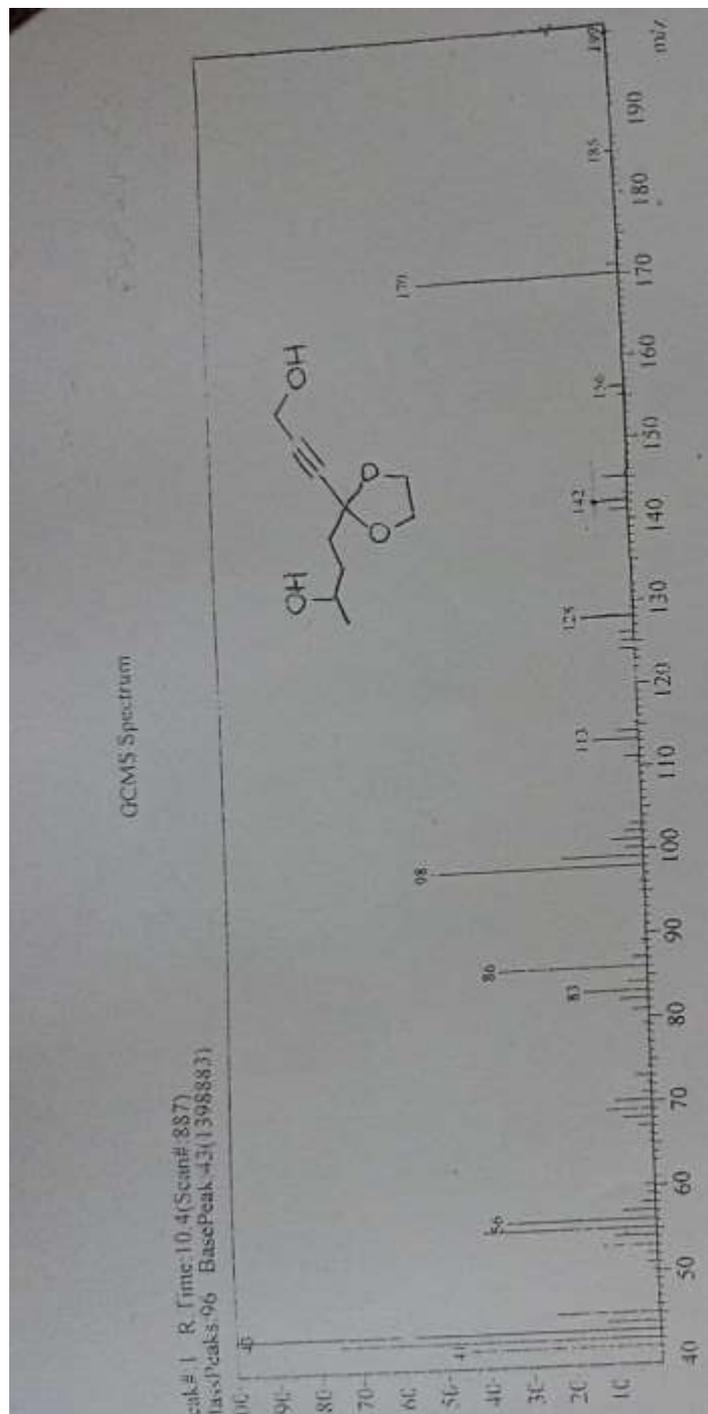
EFT1-11-1/Everaldo/Jefferson Janela de KBr

C:\Program Files\OPUS_65\Meas\NOV12\19\K1119-1-0

Anexo 25: Espectro de IV do composto 43.



Anexo 26: Espectro de IV do composto 44.



Anexo 27: GC-MS do composto 44.