

IRINEU MARCHI



**“ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSELETIVA  
DA (3S, 4R)-3,7-DIMETIL-6-OCTEN-4-OLIDA,  
FEROMÔNIO SEXUAL PRODUZIDO PELOS MACHOS DA  
ESPÉCIE *Eldana saccharina*”.**

CURITIBA

2010



**IRINEU MARCHI**

**“ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSELETIVA DA (3S, 4R)-3,7-DIMETIL-6-OCTEN-4-OLIDA, FEROMÔNIO SEXUAL PRODUZIDO PELOS MACHOS DA ESPÉCIE *Eldana saccharina*”.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin

CURITIBA

2010

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Semioquímicos” do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo H. G. Zarbin.

**Dedico este trabalho:**

À minha esposa Iraci Neves e aos meus filhos: Jeferson, Cleberson, Guilherme e (Vinicius Neves in memória), pelo total e irrestrito apóio em tudo que decidi fazer;

Aos meus pais, irmãos, cunhados e sobrinhos pelo seu apóio, amor e respeito.



## AGRADECIMENTOS

A DEUS pelo dom da vida e constante amparo;

Em especial à minha família pelo constante apóio, compreensão e respeito;

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin pela oportunidade;

Ao professor Alfredo Ricardo Marque de Oliveira pela confiança e pelas contribuições;

Aos professores: Dra. Nádia Krieger, Fabio Simonelli, Dra. Beatriz Helena lameiro de Noronha Sales Maia, Dr. Andersson Barison, Prof. Dr. Luiz Humberto Marcolino Junior, sempre fundamentais para a minha formação;

Agradecimento especial a (José A. F. P. Villar e ao Celso Wosh), pela ajuda, motivação e companheirismo durante todo este trabalho;

Aos colegas: Rafael Soldi e Ricardo José Brugnago pela ajuda na formatação da Tese;

Ao colega Gustavo Frensch pelas análises de desvio óptico;

Aos “eternos amigos e colegas” do Departamento de Química da UFPR;

Aos inúmeros funcionários, os quais sempre ajudaram na solução de meus “imprevistos”;

Aos professores: Dr. Alfredo Ricardo Marque de Oliveira, Dra. Ana Luísa Lacava Lordello e Dr. Andersson Barison, pelas importantes observações e correções durante o Exame de Qualificação;

Ao corpo técnico do DQ-UFPR;

Ao DQUI-UFPR em especial ao prof. Andersson Barison, pelos experimentos de ressonância magnética nucleare efetuadas;

Aos professores: Dr Alcindo Aparecido dos Santos, Dr. Antonio Euzéio Goulart Santana, Dr. Andersson Barison e Dr. Alfredo Marques de Oliveira, por aceitarem em participar da banca de defesa de tese;

A CAPES pela bolsa concedida.

A Escola Agrotécnica Federal de Rio do Sul, hoje Instituto Federal de Educação Tecnológica, pela Licença Integral concedida;

Aos funcionários do Instituto Federal de Educação Tecnológica, Campus de Rio de Sul, pelo apóio e amizade;

A todos que de alguma forma, contribuíram com minha formação pessoal e profissional.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS .....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	x
RESUMO .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Aspectos Gerais Sobre os Insetos.....	1
1.2. Aleloquímicos.....	2
1.2.1. Alomônios. ....	3
1.2.2. Cairomônios. ....	4
1.2.3. Sinomônios. ....	5
1.3. Feromônios. ....	6
1.3.1. Feromônios preparadores e desencadeadores.....	6
1.3.2. Feromônio sexual. ....	7
1.4. Surgimento da Ecologia Química.....	8
1.4.1. Características de ecologia química. ....	9
1.4.2. Contribuições da síntese orgânica à ecologia química. ....	10
1.4.3. Semioquímicos e estereoquímica. ....	11
1.5. Oxazolina.....	13
1.6. Lepidoptera <i>Eldana saccharina</i> .....	14
1.6.1. Sínteses descritas na literatura da (+) eldanolida. ....	16
2. OBJETIVO.....	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	22
3.1. Preparação do dimetilmalato <sup>84</sup> 3.....	22
3.2. Preparação do (3 <i>S</i> )-3,4-dihidroxi-butanoato de metila <sup>85</sup> 4.....	24
3.3. Preparação do (3 <i>S</i> )-3,4-diidroxi-3,4-acetonideo butanoato de metila <sup>84</sup> 5.....	27
3.4. Preparação do ( <i>S</i> )-butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo <sup>86,88</sup> 6.....	30
3.5. Preparação do (3 <i>S</i> )-3,4-diidroxi-3,4-acetonídeo butanal <sup>89</sup> 7.....	33
3.6. Preparação do sal de fosfônio <sup>90</sup> 85.....	36
3.7 Preparação do ( <i>S</i> )-5-metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo <sup>88,91</sup> 8.....	38
3.8. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi <sup>92</sup> 9.....	41
3.9. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi <sup>93</sup> 10.....	44
3.10 Preparação do (2 <i>S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo <sup>94</sup> 11 . ....	46
3.11. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi propano <sup>96</sup> 67.....	50

3.12. Preparação da pentan-4-olida <sup>96</sup> 68.....	53
3.13. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano <sup>93</sup> 70. ....	56
3.14. Preparação do 1-iodo-2-hidróxi propano <sup>94</sup> 71.....	58
3.15. Preparação 1-iodo-2-tetraidropiranilóxi propano <sup>89</sup> 72. ....	61
3.16. Preparação do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi propano <sup>96</sup> 73.....	63
3.17. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano <sup>93</sup> 75.....	67
3.18. Preparação 1,2-epóxido hexano <sup>95</sup> 76.....	69
3.19. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi hexano <sup>96</sup> 77.....	69
3.20. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiraniloxi hexano <sup>89</sup> 78 .....	71
3.21. Preparação do 1-iodo-2-tetraidropiraniloxi hexano <sup>94</sup> 79.....	73
3.22. Preparação 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano <sup>96</sup> 80. ....	75
3.23. Preparação de octan-4-olida <sup>96</sup> 81.....	78
3.24. Preparação do ( <i>S</i> )-5-metilex-4-eno-2- tetrahidropiranilóxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi <sup>89</sup> 12 .....	81
3.25 Preparação do ( <i>2S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranilóxi-1-iodo <sup>94</sup> 13. ....	83
3.26. Preparação do ( <i>2S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranilóxi-1-oxazolina <sup>96</sup> 14.....	85
3.27. Preparação do ( <i>4S</i> )-7-metil-6-octeno-4-olida <sup>96</sup> 15.....	88
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....	92
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	94
5.1 Generalidades .....	94
6. PARTE EXPERIMENTAL:.....	96
6.1. Preparação do Dimetilmalato 3. ....	96
6.2. Preparação do ( <i>3S</i> )-3,4-diidroxi-butanoato de metila 4.....	97
6.3. Preparação do ( <i>3S</i> )-3,4-diidroxi-butanoato de metila-3,4-acetonida 5.....	98
6.4. Preparação do ( <i>S</i> )-Butano-1,2,4-triol-1,2-acetonida 6.....	99
6.5. Preparação do PCC (cloro cromato piridínio) <sup>72 p426</sup> . ....	100
6.6. Preparação do ( <i>3S</i> )-3,4-Diidroxibutanal-3,4-acetonida 7.....	100
6.7. Preparação do sal de fosfônio <sup>90</sup> 65. ....	101
6.8. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonida 8 . ....	102
6.9. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-5-eno-1,2-diol 9 . ....	103
6.10. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi 10.....	104
6.11. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-iodo 11. ....	105
6.12. Preparação do composto 2,4,4-trimetil-2-oxazolina 66.....	106
6.13. Preparação do 1-oxazolino-2-hidróxi propano 67. ....	106

6.14. Preparação da 4-metil olida 68. ....	108
6.15. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano 70. ....	109
6.16. Preparação do 1-iodo-2-hidróxi propano 71.....	110
6.17. Preparação do 1-iodo-2-tetraidropiraniolóxi propano 72. ....	111
6.18. Preparação do 1-oxazolina-2-tetraidropiraniolóxi propano 73.....	111
6.19. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano 75.....	113
6.20. Preparação do 1,2-epóxido hexano 76.....	114
6.21. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi hexano <sup>81</sup> 77.....	114
6.22. Preparação do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranioloxi hexano 78.....	115
6.23 Preparação do 1-iodo-2-tetraidropiranioloxi hexano <sup>79</sup> 79.....	116
6.24. Preparação 1-oxazolino-2-tetraidropiranioloxi hexano 80. ....	117
6.25. Preparação da octano-4-olida 81. ....	118
6.26. Preparação do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2- tetrahidropiraniolóxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi 12.....	119
6.27. Preparação do ( <i>2S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiraniolóxi-1-iodo 13. ....	120
6.29. Preparação do ( <i>4S</i> )-7-metil-6-octeno-4-olida 15.....	122
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	124
8. Apêndice – Espectros Seleccionados.....	136

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese estereosseletiva da (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-Eldanolida 1. ....	xiii
Esquema 2. Síntese enantiosseletiva do feromônio de <i>Trogoderma inclusum</i> : Primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio de inseto <sup>27</sup> .....	11
Esquema 3. $\alpha$ -funcionalização de 2-oxazolinias. ....	14
Esquema 4. Síntese assimétrica proposta por Mori e colaboradores.....	17
Esquema 5. Síntese assimétrica proposta por Vigneron e colaboradores.....	18
Esquema 6. Síntese assimétrica proposta por Kung e Colaboradores. ....	19
Esquema 7. Síntese assimétrica proposta por Yu-Jang Li e colaboradores.....	20
Esquema 8. Análise retrossintética do feromônio. ....	21
Esquema 9. Síntese do dimetilmalato 3.....	22
Esquema 10. Obtenção do (3 <i>S</i> )-3,4-dihidroxibutanoato de metila 4.....	25
Esquema 11. Obtenção do acetaléster 5, à partir do diol 4.....	28
Esquema 12. Obtenção do ( <i>S</i> )-butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo 6.....	31
Esquema 13. Obtenção do (3 <i>S</i> )-3,4-diidroxi-3,4-acetonídeo butanal 7, utilizando o cetal álcool 6 como material de partida.....	34
Esquema 14. Obtenção do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-1,2-diidroxi-1,2-acetonideo 8, utilizando o cetaldeído 7 como material de partida.....	38
Esquema 15. Obtenção do ( <i>S</i> )-5-metilex-4-eno-1,2-diidroxi 9, utilizando o cetalolefínico 8 como material de partida. ....	41
Esquema 16. Síntese do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi 10. ....	45
Esquema 17. Síntese do (2 <i>S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-hidroxi-1-iodo 11.....	47
Esquema 18. Tentativa de síntese do ( <i>S</i> )-5-metilex-4-eno-2-hidroxi-1-oxazolina 18.....	49
Esquema 19. Possibilidade de obtenção do composto 18 via epóxido.....	49
Esquema 20. Síntese do 1-oxazolino-2-hidroxi propano 67.....	50
Esquema 21. Síntese da pentan-4-olida 68.....	54
Esquema 22. Síntese do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano 70.....	57
Esquema 23. Síntese do 1-iodo-2-hidroxi propano 71 .....	59
Esquema 24. Síntese do 1-iodo-2-tetraidropiranilóxi propano 72.....	61
Esquema 25. Síntese do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi propano 73 .....	64
Esquema 26. Síntese da pentan-4-olida 68.....	66
Esquema 27. Síntese do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano .....	67
Esquema 28. Síntese do 1,2-epóxido hexano 76. ....	69
Esquema 29. Síntese do 1-oxazolino-2-hidroxi hexano 77.....	70

Esquema 30. Síntese do 1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranióxi hexano 78.....	72
Esquema 31. Síntese do 1-iodo-2-tetraidropiranióxi hexano 79. ....	74
Esquema 32. Síntese do 1-oxazolino-2-tetraidropiranióxi hexano 80.....	76
Esquema 33. <i>Síntese da octano-4-olida 81.</i> .....	78
Esquema 34. Síntese do ( <i>S</i> )-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1- <i>p</i> -toluenosulfonilóxi 12. ....	82
Esquema 35. Síntese do (2 <i>S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo 13. ....	84
Esquema 36. Síntese do (2 <i>S</i> )-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina 14. ....	86
Esquema 37. Síntese da (4 <i>S</i> )-7-metil-6-octeno-4-olida 15. ....	88
Esquema 38. Proposta sintética para (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-3,7-dimetil-6-octeno-4-olida. ....	93
Esquema 39. Proposta sintética para (5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> )-6-acetóxi-hexadecanolida.....	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. A abelha sem ferrão <i>Lestrimelitta limão</i> . .....	3
Figura 2. Besouro da casca dos pinheiros <i>Dendroctonus frotalis</i> ; (a) e seu predador natural <i>Thanasimus dubius</i> (b). .....	5
Figura 3. Interação inseto-planta mediada por sinomônios. ....	5
Figura 4. Exemplo de um feromônio preparador em abelhas da espécie <i>Apis mellifera</i> . ....	7
Figura 5. Constituintes do feromônio sexual das formigas da espécie <i>Fórmica lugubris</i> . ...	8
Figura 6. Feromônio produzido pela mariposa do bicho-da-seda <i>Bombyx mori</i> . ....	8
Figura 7. Feromônio de agregação do besouro <i>Dendroctonus brevicomis</i> . ....	8
Figura 8. Feromônio sexual da barata <i>Periplaneta americana</i> . ....	9
Figura 9. (+)-Lineatina: Enantiômero produzido por <i>Trypodendron leneatum</i> , <i>T. domesticum</i> e <i>t. signatum</i> , em 99,0±0,5% ee. ....	11
Figura 10. Exemplos da diversidade estereoquímica de semioquímicos. ....	12
Figura 11. Possíveis sistemas oxazolínicos. ....	13
Figura 12. Sínteses representativas da (+)-eldanolida 1. ....	16
Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 3 .....	23
Figura 14. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 3 .....	24
Figura 15. Alguns deslocamentos químicos do produto 3 .....	24
Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 4 .....	26
Figura 17. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 4 .....	27
Figura 18. Alguns deslocamentos químicos do produto 4 .....	27
Figura 19. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 5 .....	29
Figura 20. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 5 .....	30
Figura 21. Alguns deslocamentos químicos do produto 5 .....	30
Figura 22. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 6 .....	32
Figura 23. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 6 .....	33
Figura 24. Alguns deslocamentos químicos do produto 6 .....	33
Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 7 .....	35
Figura 26. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 7 .....	36
Figura 27. Alguns deslocamentos químicos do produto 7 .....	36
Figura 28. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 65 .....	38
Figura 29. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 8 .....	39
Figura 30. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto 8 .....	40
Figura 31. Alguns deslocamentos químicos do produto 8 .....	40

Figura 32. Espectro de massa do produto 8.....	41
Figura 33. Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 8. ....	41
Figura 34. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 9 .....	42
Figura 35. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 9 .....	43
Figura 36. Alguns deslocamentos químicos do produto 9 .....	43
Figura 37. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de DEPT 135 do produto 9.....	44
Figura 38. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 10 .....	45
Figura 39. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 10 .....	46
Figura 40. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 11 .....	47
Figura 41. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 11 .....	48
Figura 42. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 67 .....	51
Figura 43. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 67 .....	52
Figura 44. Alguns deslocamentos químicos do produto 67 .....	52
Figura 45. Espectro de massa do produto 67.....	53
Figura 46. Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 67. ...	53
Figura 47. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 68 .....	54
Figura 48. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 68 .....	55
Figura 49. Alguns deslocamentos químicos do produto 67 .....	55
Figura 50. Espectro de massa do produto 68.....	56
Figura 51. Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 68. ...	56
Figura 52. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 70 .....	57
Figura 53. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 70 .....	58
Figura 54. Alguns deslocamentos químicos do produto 70 .....	58
Figura 55. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 71 .....	59
Figura 56. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 71 .....	60
Figura 57. Alguns deslocamentos químicos do produto 71 .....	60
Figura 58. Espectro de massa do produto 71.....	61
Figura 59. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 72 .....	62
Figura 60. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 72 .....	63
Figura 61. Alguns deslocamentos químicos do produto 72 .....	63
Figura 62. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 73 .....	65
Figura 63. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 73 .....	66
Figura 64. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 75 .....	67
Figura 65. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 75 .....	68



Figura 66. Alguns deslocamentos químicos do produto 75 .....	68
Figura 67. Espectro de massa do produto 76.....	69
Figura 68. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 77 .....	70
Figura 69. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 77 .....	71
Figura 70. Alguns deslocamentos químicos do produto 77 .....	71
Figura 71. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 78 .....	72
Figura 72. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 78 .....	73
Figura 73. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 79 .....	74
Figura 74. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 79 .....	75
Figura 75. Alguns deslocamentos químicos do produto 79 .....	75
Figura 76. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 80 .....	76
Figura 77. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 80 .....	77
Figura 78. Alguns deslocamentos químicos do produto 80 .....	77
Figura 79. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 81 .....	79
Figura 80. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 81 .....	80
Figura 81. Alguns deslocamentos químicos do produto 81 .....	80
Figura 82. Espectro de massa do produto 81 .....	81
Figura 83. Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 81. ...	81
Figura 84. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 12 .....	82
Figura 85. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 12 .....	83
Figura 86. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 13 .....	84
Figura 87. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 13 .....	85
Figura 88. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 14 .....	86
Figura 89. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 14 .....	87
Figura 90. Alguns deslocamentos químicos do produto 14 .....	87
Figura 91. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto 15 .....	89
Figura 92. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto 15 .....	90
Figura 93. Alguns deslocamentos químicos do produto 15 .....	90
Figura 94. Espectro de massa do produto 15.....	90
Figura 95. Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 15. ...	91

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1. Representação esquemática dos semioquímicos e suas subclasses. ....	2
---	---

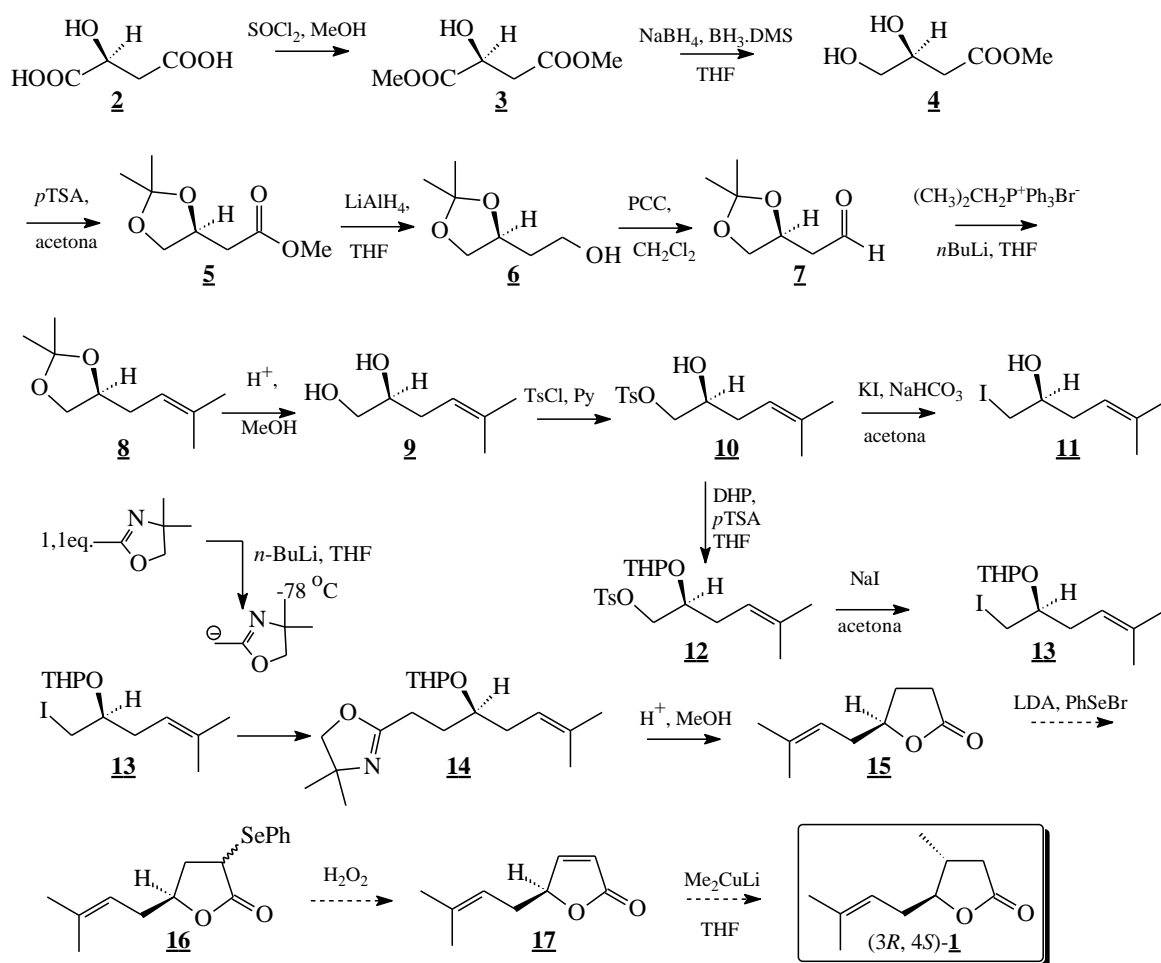
## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abund.	abundância
Cat.	catalítico
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG/MS	cromatografia gasosa acoplado à detector de massa
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
ddqq	duplo duplo quádruplo quarteto
ddt	duplo duplo tripleto
DHP	3,4-dihidro-2- <i>H</i> -pirano
DIPEA	di-isopropil etil amina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDS	dimetil dissulfeto
DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
Ee	excesso enantiomérico
E.M.	espectro de massa/espectrometria de massa
H	Hepteto
Hz	Hertz
IV	InfraVermelho
IE	impacto de elétrons
<i>J</i>	constante de acoplamento em Hz
LDA	di-isopropil amideto de lítio

m/z	Relação massa carga
M <sup>+</sup>	íon molecular
M	Multiplete
Ph	Fenil
Pf	Ponto de Fusão
ppm	parte por milhão
q	Quarteto
quint.	Quinteto
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
S	Singleto
Sl	singleto largo
sext	Sexteto
T	Triplete
t.a	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano
TMEDA	tetra-metiletlenodiamina
UV	Ultra Violeta
N	Estiramento

## RESUMO

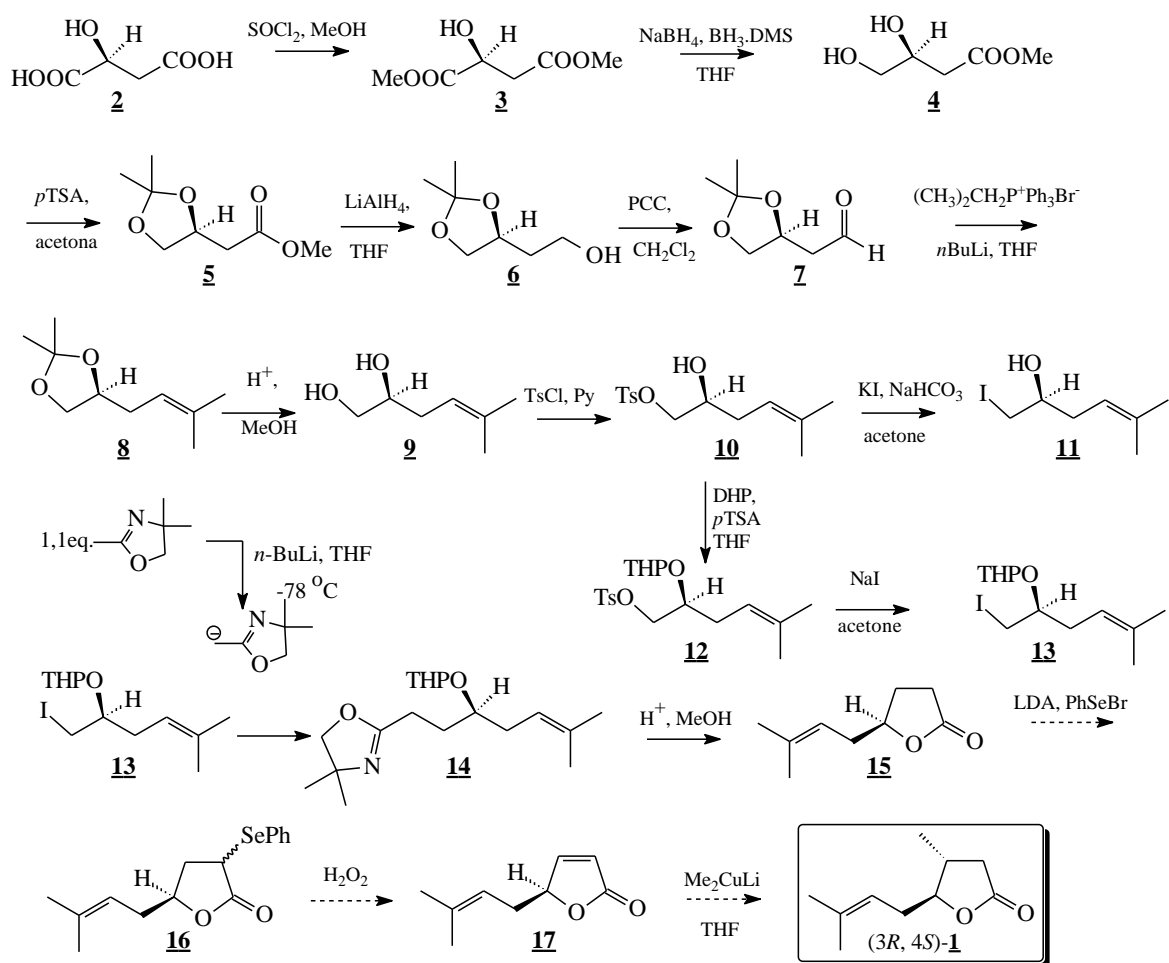
Este projeto visa à síntese formal e estereoseletiva da Eldanolida **1**, feromônio sexual produzido pelos machos de *Eldana saccharina*, uma das principais pragas das lavouras de cana-de-açúcar do continente Africano. A síntese proposta neste trabalho tem como material de partida o ácido-L-málico **2**, que após ser submetido a reação com cloreto de tionila na presença de metanol, acarretou na obtenção do diester **3**, o qual sofreu uma redução seletiva empregando-se  $\text{BH}_3\text{-DMS}/\text{NaBH}_4$ , levando à formação do diol éster **4**. A próxima etapa foi à formação do cetal éster **5**, usando acetona e ácido *p*-toluenosulfônico, seguido de uma reação de redução com  $\text{LiAlH}_4$ , levando à formação do cetal **6**, o qual sofreu uma oxidação com PCC em diclorometano para formar o aldeído **7**. Na seqüência ocorreu uma reação de Wittig para obtenção da olefina **8**, a qual foi submetida a uma hidrólise ácida com ácido *p*-toluenosulfônico em metanol levando à formação do diol olefínico **9**. O tosilato **10** foi gerado seletivamente na hidroxila primária, tratando-se o diol olefínico com cloreto de tosila, piridina e clorofórmio, sendo que o tosilato foi convertido para o iodeto **11**, com iodeto de sódio e bicarbonato de sódio em acetona. O ânion oxazolínico foi gerado com *n*-butil lítio a partir da 2,4,4-oxazolina promovendo uma reação de substituição nucleofílica na haloidrina **11**, sendo que não houve a formação do produto de substituição. Com isso obteve-se pela formação do(*S*)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-*p*-toluenosulfonióxi **12** a partir do tosilato **10**, com DHP e *p*-TSA em THF, sendo que tosilato **12** foi convertido em iodeto **13**. O ânion oxazolínico gerado reagiu com a haloidrina **13** para a formação do composto **14** sendo que este sofreu uma reação de hidrólise em meio ácido para a formação da lactona **15**. A eldanolida **1** seria obtida em mais três etapas subsequentes, sendo que a adição do organocuprato à lactona **17** ocorreria de maneira *anti* ao grupo substituinte já existente na molécula, em função de fatores estéricos. Cabe ressaltar que esta rota levaria à obtenção do produto (3*R*, 4*S*)-**1**, enantiomero do produto natural. Entretanto, após estabelecimento da metodologia, a mesma seria repetida utilizando-se o ácido-D-málico **2** como material de partida. O **Esquema 1**, ilustra este processo.



Esquema 1. Síntese estereosseletiva da (3R, 4S)-Eldanolida **1**.

## ABSTRACT

This project aims to the formal and stereoselective synthesis of an Eldanolide, sex pheromone produced by males of *Eldan saccharinaone* of the major crop pests of sugar cane in African continent. The starting material of the synthesis proposed in this work is L-malic acid **2**, which after being reacted with thionyl chloride with the presence of methanol resulted into obtaining the diester **3**, which was reduced selectively employing  $\text{BH}_3\text{-DMSO/NaBH}_4$  leading to the formation of the diol ester **4**. The formation of a ketal ester **5** was the next step, using a ketone and p-toluenesulfonic acid, which was followed by a reduction with  $\text{LiAlH}_4$ , leading to the formation of the ketal alcohol **6**, which underwent oxidation with PCC in dichloromethane to form the aldehyde **7**. Wittig reaction was performed to obtain the olefin **8**, which underwent acid hydrolysis with p-toluenesulfonic acid in methanol leading to the formation of the olefinic diol **9**. The tosylate **10** was selectively generated at the primary hydroxyl, then treating the olefinic diol with tosyl chloride, pyridine and chloroform, thus the tosylate was converted to the iodide **11** with sodium iodide and sodium bicarbonate in ketone. The oxazoline anion was generated with n-butyl lithium from 2,4,4-oxazoline promoting a nucleophilic substitution reaction in the halodrine **11**, without obtaining of the substitution product. Because of this process chosen by the formation of (S)-5-Metilhex-4-ene-2-1-p-tetrahydropyranyloxy toluenesulfoniloxi **12** from the tosylate **10** with DHP and p-TSA in THF regarding that tosilate **12** was converted into iodide **13**. The oxazolinic anion generated reacted with halodrine **13** to form the compound **14**, taking into account that the hydrolysis reaction in acid medium to form the lactone **15** occurred. The eldanolide **1** would be obtained in three more subsequent steps, regarding the organocuprate addition to lactone **17** would occur in an *anti* way to already existing substituent group in the molecule, due to steric factors. It is noteworthy that it would take this route to obtain the product (3R,4S)-**1** enantiomer of the natural product. However, after establishing the methodology, the same was repeated using the D-malic acid **2** as the starting material. The Scheme 1 illustrates this process.



**Scheme 1.** Stereospecific synthesis of (3R, 4S)-Eldanolide **1**.



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Aspectos Gerais Sobre os Insetos.

Até onde se conhece, os insetos são os seres vivos que mais utilizam os odores para desempenhar suas atividades durante sua existência. Desse modo, o olfato é fundamental, bem como o são os diversos odores presentes na localização de presas, na defesa e na agressividade, na seleção de plantas hospedeiras, na escolha de locais para oviposição, na corte e no acasalamento, na organização das atividades sociais e em diversos outros comportamentos<sup>1</sup>.

Parte intrigante do comportamento animal é a comunicação, cuja definição é até hoje controversa. A comunicação, segundo alguns autores, pode ser definida como um processo no qual a informação é trocada entre organismos, com vantagens mutuamente adaptativas<sup>2</sup>, por considerar que em certas seqüências da comunicação não há nenhuma vantagem para um dos parceiros, em um dado momento<sup>3</sup>. A comunicação pode ainda ser definida como a transmissão de sinais entre dois ou mais organismos, favorecendo a seleção tanto de produção, quanto de recepção do sinal ou sinais<sup>4</sup>. As substâncias químicas envolvidas na comunicação entre os organismos são denominadas semioquímicos, que significam “sinais químicos”<sup>5</sup>. Estes autores referiam-se às substâncias químicas que de algum modo poderiam promover a interação entre seres vivos.

Semioquímicos são as substâncias químicas envolvidas na comunicação entre os seres vivos. Semio vem do grego *seméion* = sinal. O termo semioquímicos significa, então, "sinais químicos". Várias são as classes dos semioquímicos, com base no tipo de interação, se intraespecífica ou interespecífica, e com base nos custos e benefícios que cada organismo da interação terá.

O termo semioquímico é amplo, não se referindo apenas as substâncias químicas responsáveis pelo fornecimento de informações, como também aos nutrientes e toxinas. Assim utilizou-se o termo infoquímicos para enfatizar a diferença entre esta categoria de substâncias químicas, que transportam informações, as toxinas e nutrientes<sup>6</sup>. O termo infoquímico pode ser definido, então, como uma substância química que, em seu contexto natural, fornece informações, em uma interação entre dois indivíduos, provocando no receptor, um comportamento ou uma resposta fisiológica. Segundo os autores, os infoquímicos não são propriamente detrimenais ou benéficos, mas o podem ser por meio das respostas que possam provocar. Os infoquímicos classificam-se como uma subcategoria dos semioquímicos. Neste sentido, várias podem ser as classes dos infoquímicos, com base no tipo de interação, se intraespecífica ou interespecífica, bem como nos custos/benefícios que cada organismo da interação terá. A Tabela 1, a seguir, mostra a representação e subdivisão das classes pertinentes aos semioquímicos.

**Tabela 1.** Representação esquemática dos semioquímicos e suas subclasses.

<b>SEMIOQUÍMICOS</b>			
(infoquímicos + toxinas + nutrientes)			
Ação intraespecífica	<b>INFOQUÍMICOS</b>	Ação interespecífica	
<b>FEROMÔNIOS</b>		<b>ALELOQUÍMICOS</b>	
	<b>ALOMÔNIOS</b>	<b>CAIROMÔNIOS</b>	<b>SINOMÔNIOS</b>
(+ -); (- +); (+ +)	(+ -)	(- +)	(+ +)

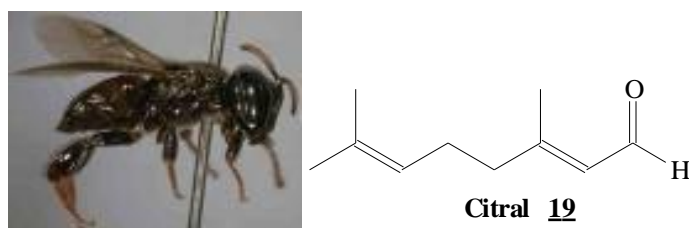
## 1.2. Aleloquímicos.

Os infoquímicos mediadores de interação entre dois indivíduos de espécies diferentes (ação interespecífica) são designados aleloquímicos. Estas substâncias químicas

exercem papel fundamental em todas as comunidades. Estendendo-se, muitas vezes, além de duas categorias tróficas adjacentes, mediando interações entre três ou mais níveis<sup>7</sup>.

### 1.2.1. Alomônios.

São definidos como infoquímicos pertinentes à biologia de um organismo (organismo 1) e que, quando em contato com um indivíduo de outra espécie (organismo 2), provocam no receptor uma resposta comportamental ou fisiológica, favoravelmente adaptativa ao organismo 1, mas não ao 2 (+ -) (somente o emissor é beneficiado)<sup>8</sup>. Alguns predadores produzem alomônios que perturbam ou confundem outros insetos. A abelha sem ferrão *Lestrimelitta limão*, geralmente é bem sucedida no ataque a outras colônias, quando rouba alimentos armazenados. Nestes ataques, esta abelha libera o citral **19** das glândulas mandibulares, que causa dispersão dos indivíduos da colônia hospedeira<sup>9</sup>. (Figura 1).



**Figura 1.** A abelha sem ferrão *Lestrimelitta limão*.

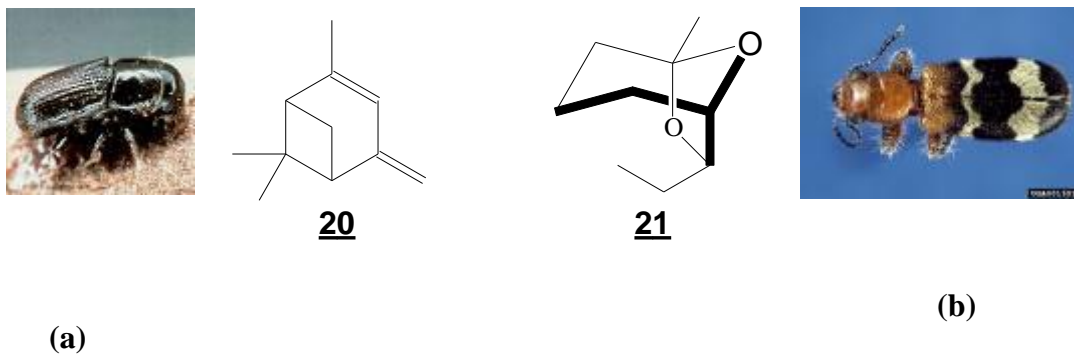
Existem outros alomônios que servem para atrair a presa, como no caso das aranhas-bola, do gênero *Mastophora*, que produzem uma bola pegajosa de seda, que é lançada contra insetos que passam próximo delas. Essas aranhas produzem um alomônio semelhante ao feromônio sexual das fêmeas de duas espécies de *Noctuídae* e com isto, conseguem atrair machos dessas mariposas<sup>10</sup>.

### 1.2.2. Cairomônios.

Outra classe de infoquímicos é a dos cairomônios, considerados compostos que conduzem o predador até a presa. São aleloquímicos pertinentes à biologia de um organismo (organismo 1) e que, quando em contato com um indivíduo de outra espécie (organismo 2), evocam no organismo receptor uma resposta adaptativa favorável ao organismo 2, mas não ao 1 (- +) (apenas o receptor é beneficiado)<sup>8</sup>. É grande o número de relatos dessas substâncias na literatura, principalmente nos insetos parasitóides, como também o feromônio sexual de diversos hospedeiros noctuideos, os quais são utilizados como cairomônio pelo parasitóide *Trichogramma evanescens*. A presença do feromônio sexual do hospedeiro é uma indicação de fase reprodutiva, o que mantém os parasitóides na área, iniciando a procura para a oviposição. A habilidade do receptor em responder a essas substâncias é extremamente vantajosa para ele, embora detrimental ao emissor.

Alguns cairomônios podem ser excreções com a função de proteger o inseto da dessecação ou secreções usadas para colar os ovos ao substrato, ou ainda, substâncias que servem para unir materiais formadores de abrigo. Em certos casos, podem ser materiais normalmente desperdiçados pelo hospedeiro, ou seja, sem uma função significativa para ele<sup>11</sup>.

Em menor número, de casos, encontram-se exemplos de cairomônios mediando as interações da presa versus predador. Os comportamentos do feromônio sexual dos besouros da casca dos pinheiros *Dendroctonus frotalis* (verbenona) **20** e (endobrevicomina) **21** (Figura 2) são utilizados pelo seu predador natural da família Cleridae, *Thanasimus dubius*, para localiza-los<sup>12</sup>.



**Figura 2.** Besouro da casca dos pinheiros *Dendroctonus frotalis*; (a) e seu predador natural *Thanasimus dubius* (b).

### 1.2.3. Sinomônios.

Os sinomônios são aleloquímicos pertinentes à biologia de um organismo (organismo 1) e que quando em contato com um indivíduo de outra espécie (organismo 2), evoca no receptor uma resposta comportamental ou fisiológica adaptativa favorável a ambos os organismos (1 e 2) (+ +)<sup>8</sup>.

Exemplos típicos de sinomônios são os odores florais, de nectários extraflorais e de corpúsculos alimentares das plantas. Os odores das flores, associadas aos seus polinizadores, constituem as interações mais bem conhecidas mediadas por sinomônios. Os voláteis florais beneficiam as plantas por atraírem os polinizadores e estes beneficiam por oferecer sinais de sítio de alimentação e localização de parceiros para o acasalamento<sup>13</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Interação inseto-planta mediada por sinomônios.

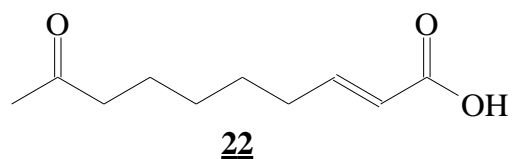
### 1.3. Feromônios.

Dentre os semioquímicos, os feromônios são os mais estudados, pode ser definido como sendo substâncias secretadas por um indivíduo para o exterior e recebida por um segundo indivíduo da mesma espécie provocando uma reação específica (comportamento definido) ou um processo de desenvolvimento fisiológico definido<sup>14</sup>. O termo surge da combinação das palavras gregas *pherein* que significa carregar e *hormon*, estimular e foi criado por Karlson e Lüscher (1959)<sup>14</sup>. Os feromônios são considerados substâncias mensageiras entre indivíduos da mesma espécie. Eles não devem ser confundidos com hormônios, os quais atuam no interior do indivíduo como mensageiros entre órgãos e tecidos. Há, no entanto, evidências de que pelo menos um hormônio atua, em contexto específico, como feromônio em colônias de cupins *Calotermes*<sup>15</sup>.

#### 1.3.1. Feromônios preparadores e desencadeadores.

A utilização de vários desses termos ainda apresenta controvérsias, pois uma mesma substância produzida por uma espécie pode servir a uma variedade de funções simultaneamente, dependendo do contexto ecológico em que atua.

Um exemplo da ação dos feromônios preparadores acontece com as abelhas da espécie *Apis mellifera*, neste caso, a rainha produz o ácido-9-ceto-2(*E*)-decenóico **22**, que atua como inibidor do desenvolvimento dos ovários das operárias. Estas estão em contato freqüente com a rainha por meio de lambedura e quando a ação do feromônio cessa ou diminui, a inibição do desenvolvimento dos ovários nas operárias é diminuído, possibilitando o início da produção das células reais, o que implicará no surgimento de novas rainhas (Figura 4).

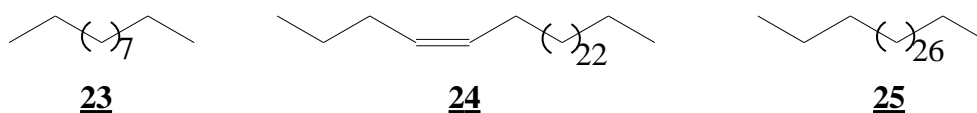


**Figura 4.** Exemplo de um feromônio preparador em abelhas da espécie *Apis mellifera*.

O termo desencadeador foi utilizado<sup>16</sup> para designar o efeito de muitas substâncias que provocam uma mudança imediata no comportamento do seu receptor, como no caso dos feromônios sexuais, de agregação, de dispersão, de alarme, de territorialidade, de marcação de trilhas e de oviposição.

### 1.3.2. Feromônio sexual.

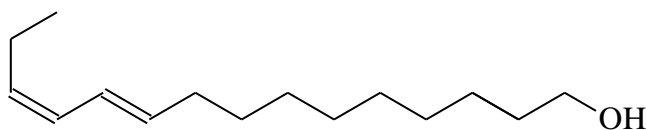
Os feromônios sexuais são substâncias emitidas por um indivíduo (macho ou fêmea) de uma espécie em particular para atrair o companheiro do sexo oposto, visando o acasalamento. Estes feromônios têm sido estudados extensivamente em insetos pertencentes às ordens, Lepidoptera, Díptera, Coleoptera e Hymenoptera. Apesar das fortes evidências experimentais, pouco se sabe sobre a composição química dos feromônios sexuais de formigas. Há pouco tempo, o feromônio sexual da espécie *Formica lugubris* foi identificado como sendo uma mistura de três hidrocarbonetos; undecano 23, (*Z*)-4-trideceno 24 e tridecano 25 (Figura 5), os quais são produzidos pela glândula Dufour, e secretados na proporção de 100:5,23:4,25, quando as fêmeas estavam atraindo os machos<sup>23</sup>.



**Figura 5.** Constituintes do feromônio sexual das formigas da espécie *Fórmica lugubris*.

#### 1.4. Surgimento da Ecologia Química.

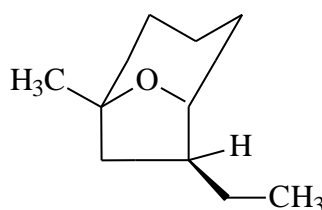
O interesse científico pela comunicação olfativa evidenciou-se na década de 50<sup>24,25</sup>, através do isolamento e identificação química do primeiro feromônio sexual de inseto. Em um trabalho realizado ao longo de vinte anos e utilizando milhares de insetos (500.000 glândulas) para este fim, os pesquisadores (Butenandt e colaboradores) extraíram cerca de 12 mg de um feromônio da mariposa do bicho-da-seda *Bombyx mori*. A substância foi identificada como sendo o (10*E*, 12*Z*)-hexadeca-10,12-dien-1-ol (bombicol) **26**, (Figura 6) e é produzida pela mariposa-fêmea para atrair os machos para o acasalamento.



Bombicol **26**

**Figura 6.** Feromônio produzido pela mariposa do bicho-da-seda *Bombyx mori*

No final da década de 60 foram isolados e identificados os primeiros feromônios quirais, como por exemplo, o acetal cíclico exo-brevicomina **27**, (Figura 7) feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus brevicomis*.



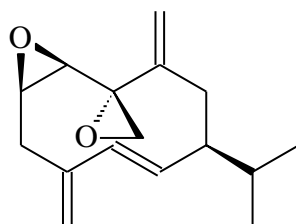
Exo-brevicomina **27**

**Figura 7.** Feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus brevicomis*.

Desde então, centenas de feromônios têm sido isolados e caracterizados, com estruturas que vão desde álcoois e hidrocarbonetos de estrutura simples, até compostos



polifuncionais mais complexos, como a periplanona-B 28, (Figura 8) feromônio sexual da barata *Periplaneta americana*.



Periplanona-B 28

**Figura 8.** Feromônio sexual da barata *Periplaneta americana*.

Trabalhos pioneiros, como os realizados por Butenandt, entre outros contribuíram para o surgimento de um novo ramo da ciência caracterizado por tratar das interações inter- e intraespecíficas de organismos biológicos, surgindo assim, no início dos anos 70, o ramo da ciência que ficou então conhecido como “Ecologia Química”.

#### 1.4.1. Características de ecologia química.

Entre outras, a principal característica que faz da Ecologia Química uma área interdisciplinar é a necessidade de recursos ou competências disponíveis em áreas distintas como a química, a biologia e a agronomia.

Entretanto, a grande dificuldade no estudo de feromônios (isolamento, identificação e aplicações específicas) reside no fato dessas substâncias naturais serem produzidas pelos organismos em quantidades extremamente baixas e junto com vários outros compostos inativos, mas quimicamente semelhantes. Além disso, na maioria dos casos os feromônios são substâncias voláteis e/ou instáveis e de difícil manipulação. Técnicas analíticas sofisticadas têm sido empregadas para a determinação da estrutura de vários feromônios, destacando-se a cromatografia a gás acoplada a outros instrumentos (espectrômetro de massas, infravermelho, ultravioleta e ressonância magnética nuclear). Em alguns casos,

uma amostra de alguns nanogramas, obtida a partir de um único inseto, pode ser suficiente para uma análise eficiente.

Estas substâncias também são, em geral, opticamente ativas e a determinação da configuração absoluta e pureza enantio ou diastereoisomérica só são possíveis depois que um padrão é sintetizado com configuração absoluta conhecida e com altos excessos enantioméricos ou diastereoisomérico, a partir das substâncias opticamente puras, a determinação da relação estereoquímica/bioatividade dos semioquímicos<sup>26</sup>.

#### 1.4.2. Contribuições da síntese orgânica à ecologia química.

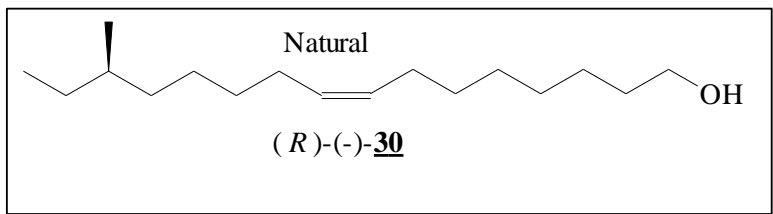
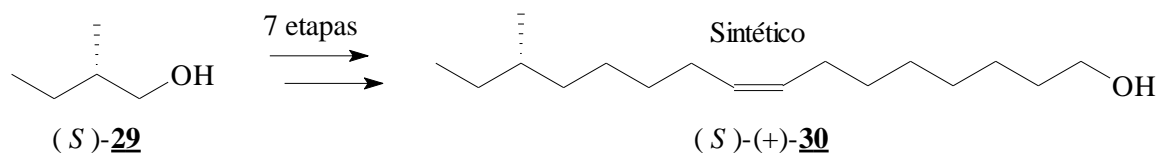
Como vimos no final dos anos 60 e início dos anos 70 já se sabia que os produtos naturais podiam ocorrer na forma enantiomericamente puros ou dos seus racematos.

Desta forma, a comprovação estrutural inequívoca só é possível através da síntese das estruturas prováveis, seguida de comparações com os componentes do extrato e finalmente testadas em campo.

Um exemplo da síntese como recurso auxiliar na determinação da relação estereoquímica/bioatividade é a síntese do feromônio de *Trogoderma inclusum*, realizada por Mori<sup>27</sup> em 1973.

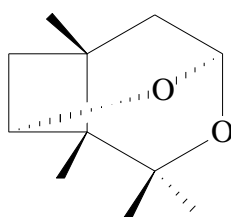
O feromônio natural apresentou desvio óptico negativo (-)-**30**, entretanto sua configuração absoluta só pôde ser determinada através da síntese enantiosseletiva de (S) (+)-**30**, a partir do precursor (S)-**29**, cuja configuração absoluta era conhecida. A comparação dos desvios ópticos das substâncias sintética e natural permitiu determinar que o feromônio natural fosse o (R)-(-)-**30**.

Esta foi à primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio sexual de inseto (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntese enantiosseletiva do feromônio de *Trogoderma inclusum*: Primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio de inseto<sup>27</sup>.

Em 1982, Shurig<sup>28</sup> e colaboradores desenvolveram uma coluna cromatográfica com fase estacionária quiral e a utilizaram para a primeira determinação precisa da pureza enantiomérica de um feromônio. Pelo uso de padrões sintéticos puros da Lineatina **31**, foi determinado que a (+)-Lineatina **31**, com excesso enantiomérico de  $99,0 \pm 0,5\%$  ee, era produzida por *Trypodendron leneatum*, *T. domesticum* e *Tt. signatum* (Figura 9).

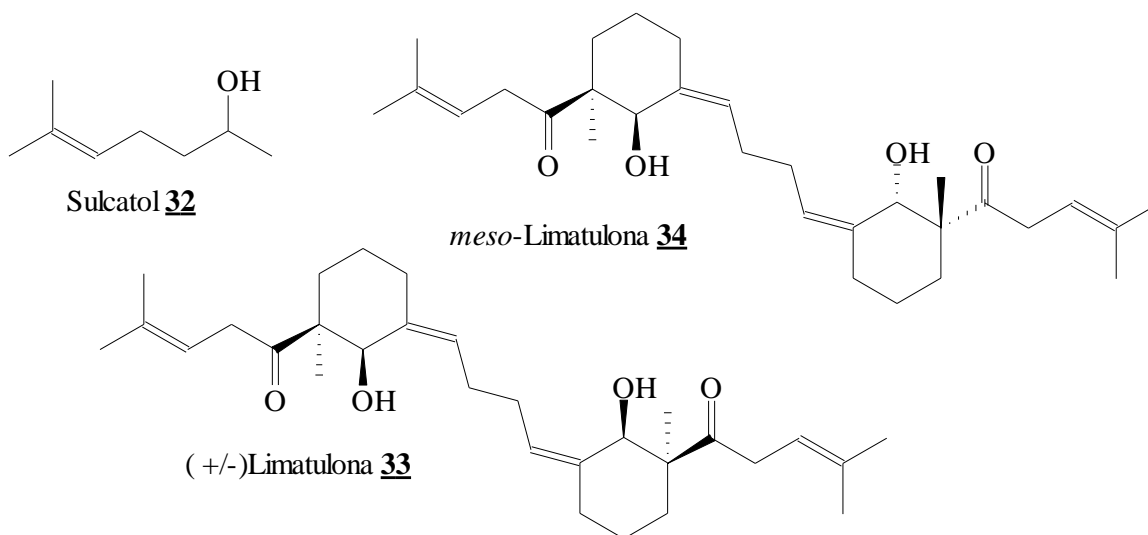


**(+)-Lineatina 31**

**Figura 9.** (+)-Lineatina: Enantiômero produzido por *Trypodendron leneatum*, *T. domesticum* e *t. signatum*, em  $99,0 \pm 0,5\%$  ee.

#### 1.4.3. Semioquímicos e estereoquímica.

Os semioquímicos não são, ao contrário do que se acreditava no início dos anos 70, formados exclusivamente por enantiômeros puros. Na (Figura 10), estão apresentados dois exemplos da diversidade estereoquímica destas substâncias.



**Figura 10.** Exemplos da diversidade estereoquímica de semioquímicos.

O sulcatol **32** é o feromônio de agregação produzido por fêmeas de *Gnathortrichus sulcatus*. Sua composição enantiomérica foi estimada como  $R/S = 35:65$  por análise de RMN de  $^1\text{H}$  via éster de Mosher<sup>29</sup>. Nenhum dos enantiômeros é ativo isoladamente<sup>30</sup>.

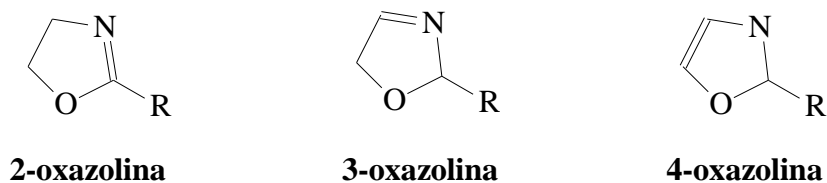
A Limatulona é um triterpeno que ocorre na forma do racemato **33** e do isômero *meso* **34**<sup>31</sup>. Em 1985, Faulkner e colaboradores descreveram o isolamento desse metabólito de *Achmeia (Collisella) limatula*<sup>32</sup>. Este triterpeno é um aleloquímico utilizado com a função de inibição alimentar contra peixes e caranguejos. Foi observado que o produto natural é opticamente inativo, havendo, portanto, a possibilidade de se tratar de (+/-) Limatulona **33** ou *meso*-limatulona **34**. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do produto natural deram idênticos aos do (+/-) **33** sintético.

Por outro lado, a fração de menor atividade biológica do extrato natural de *A. limatulona* apresentou espectro de RMN de  $^1\text{H}$  iguais aos do *meso* **34**. Assim ficou claro, *A. limatulona* produz ambos (+/-) **33** e o *meso* **34** Limatulona.

Os organismos vivos utilizam a quiralidade para enriquecer e diversificar suas formas de comunicação<sup>33</sup>. As relações entre estereoquímica e atividade biológica são classificadas em dez categorias<sup>34-43</sup>.

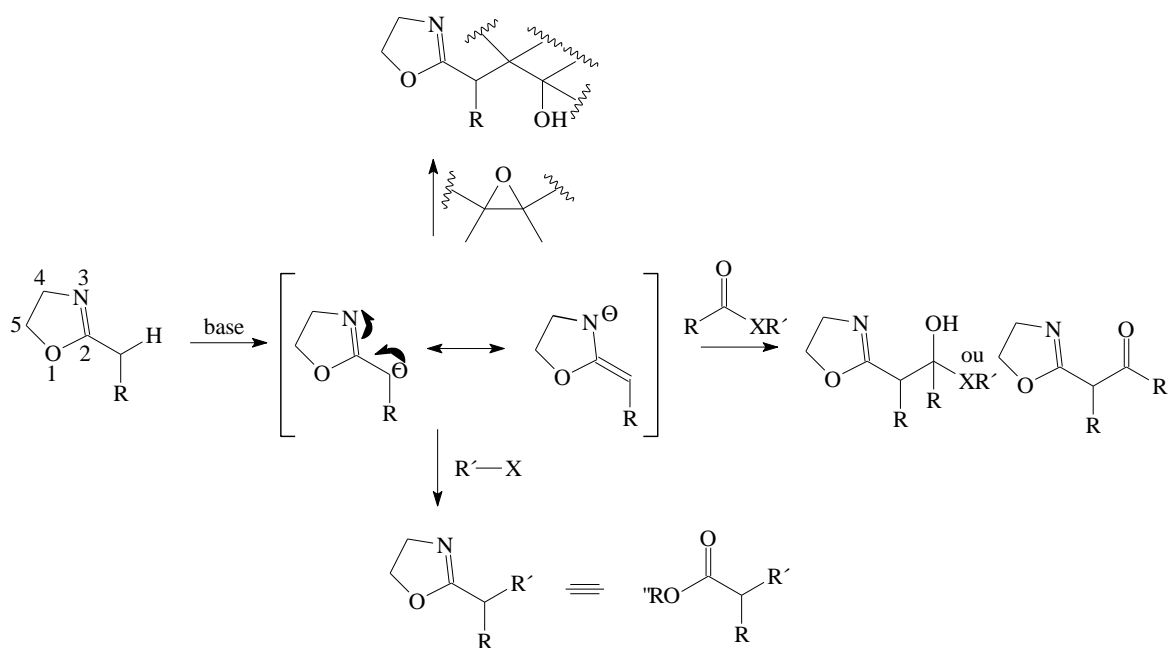
### 1.5. Oxazolina.

2-Oxazolinas tem sido utilizada em síntese orgânica<sup>44-52</sup> como intermediários sintéticos, grupos protetores e em catalizadores. Pela posição da dupla ligação no anel de cinco membros, é possível a existência de três sistemas heterocíclicos de cinco membros contendo oxigênio e nitrogênio em sua estrutura (Figura 11).



**Figura 11.** Possíveis sistemas oxazolínicos.

Por serem estáveis em reações com reagente de Grignard, hidreto de alumínio e lítio, trióxido de cromo e às condições levemente ácidas ou básicas, 2-oxazolinas passaram a ter utilização em síntese orgânica, principalmente como grupo protetor de ácidos carboxílicos<sup>53-55</sup>. Uma das transformações mais exploradas de 2-metil-2-oxazolinas é a geração do correspondente ânion de lítio seguido da alquilação com haletos de alquila, adição 1,2- à compostos carbonílicos (assim produzindo  $\beta$ -hidróxi-2-oxazolinas ou  $\beta$ -ceto-2-oxazolinas) e abertura de epóxidos (Esquema 3).



**Esquema 3.**  $\alpha$ -funcionalização de 2-oxazolininas.

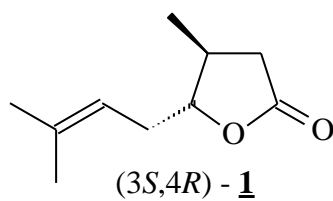
Uma outra propriedade que fez de 2-oxazolininas uma alternativa em síntese orgânica é a possibilidade de transformá-la no correspondente aldeído<sup>56</sup>, nitrila<sup>57</sup> ácido carboxílico, ésteres ou lactona<sup>58</sup>.

### 1.6. Lepidoptera *Eldana saccharina*.

A broca da cana-de-açúcar africana: *Eldana saccharina*, é uma espécie endêmica de Lepidopteras, responsável por um aumento significativo na destruição das lavouras da cana-de-açúcar de vários países<sup>66</sup>. Estudos feitos em laboratório revelam um comportamento de atração sexual entre indivíduos desta espécie. Foi também descoberto a existência de dois feromônios exalados/liberados, um pelas glândulas das asas e outro pelos pêlos do abdômen<sup>66</sup>, ambas as substâncias foram secretadas pelos machos.

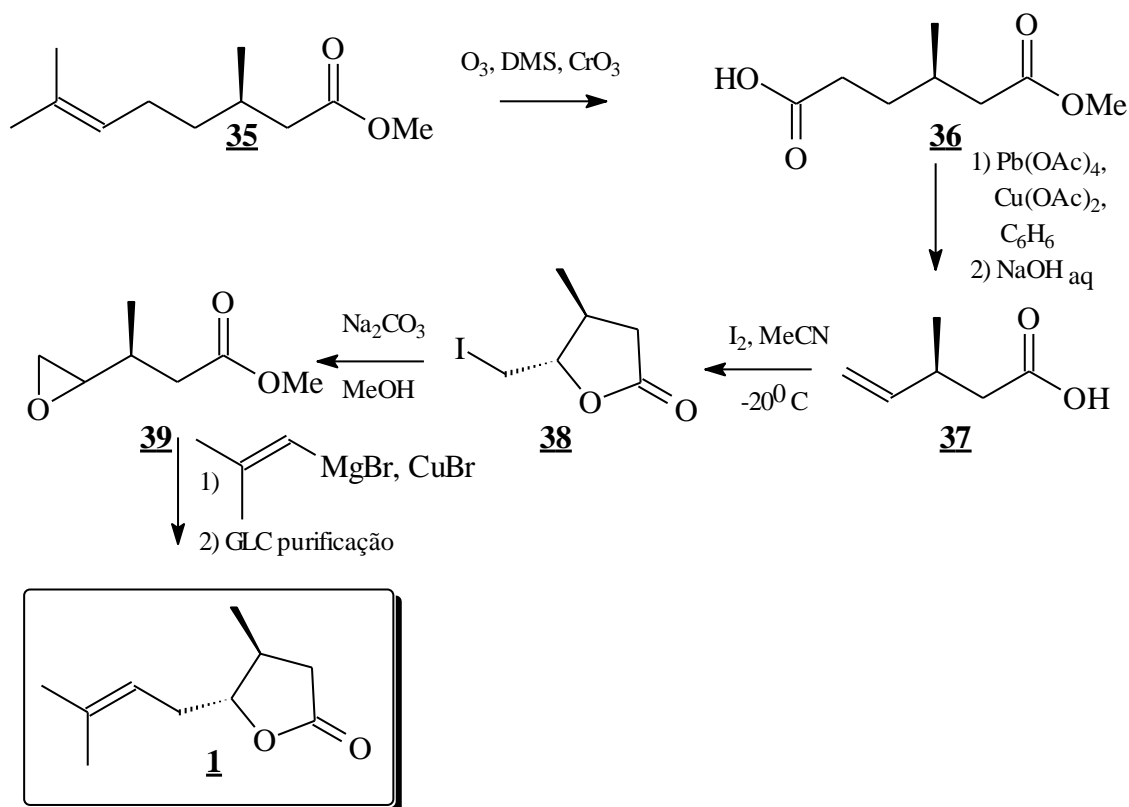
Para a elucidação estrutural desta substância foi necessário extrair 268 glândulas das asas, para a obtenção de 10  $\mu$ g de Eldanolida<sup>66</sup> **1**.

A determinação da estereoquímica de **1**, foi feita por Kunesch e colaboradores<sup>66</sup>, utilizando extrato da glândula hidrogenado, e comparando com um padrão com estereoquímica “trans” definida, determinando assim a estereoquímica da lactona natural **1**.





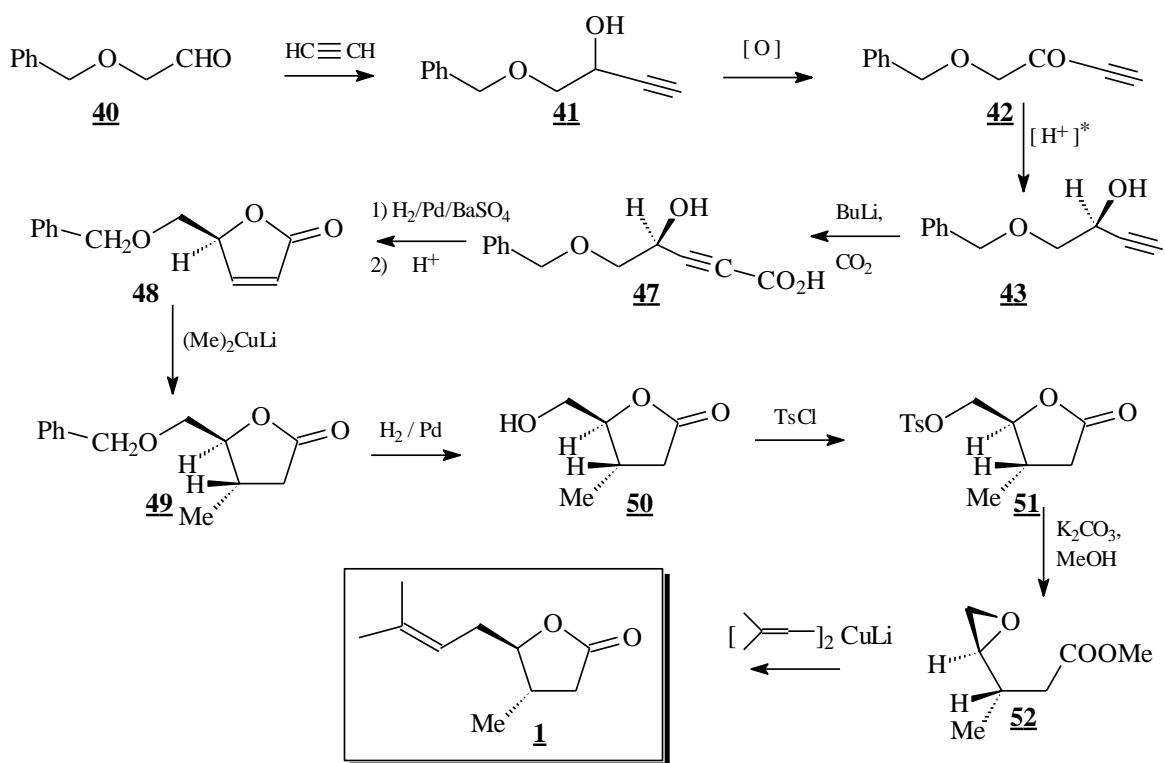




**Esquema 4.** Síntese assimétrica proposta por Mori e colaboradores.

A molécula **1** foi conseguida em 100% opticamente pura, a partir do (*R*)-(+)-citronelato de metila como demonstrado no **Esquema 5**. O composto **35** sofreu uma ozonólise seguida de uma oxidação de Jones levando a formação do éster ácido **36**. Este foi descarboxilado para formar o ácido olefínico terminal **37**. Na terceira etapa foi preparada a lactona com uma cadeia lateral halogenada **38**, empregando-se a reação conhecida como iodo lactonização, sendo esta purificada em coluna cromatográfica e hidrolisada para a formação do epóxido éster **39**. Este sofreu uma reação de Grignard e lactonização para a formação da (3*S*, 4*R*)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida **1**. A molécula alvo foi conseguida em cinco etapas com 12% de rendimento global.

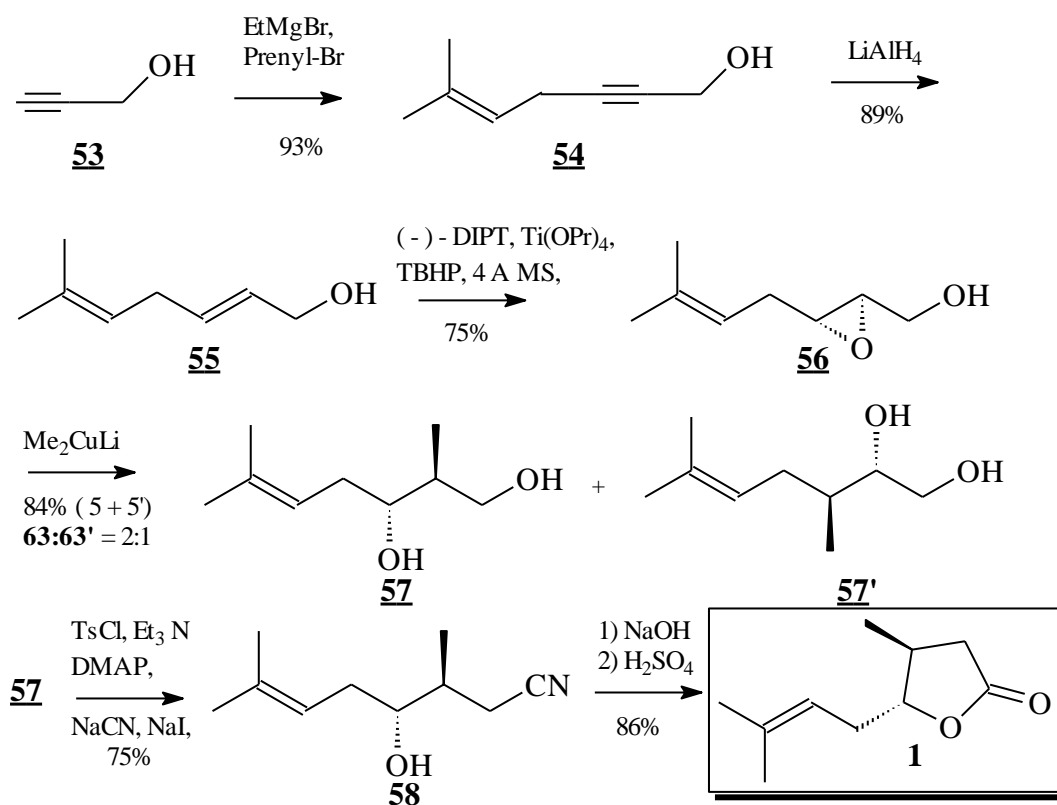
Já Vigneron e colaboradores<sup>80</sup>, estabeleceram outra proposta sintética como mostra o (Esquema 5).



**Esquema 5.** Síntese assimétrica proposta por Vigneron e colaboradores.

O benziloxiacetaldeído **40** foi conseguido com facilidade e em quantidade a partir do glicerol. A lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **48** foi sintetizada em cinco etapas, sendo: uma etinilação seguida de uma oxidação de Jones para promover a acetona **42**, uma redução com  $\text{LiAlH}_4$  e resolução da estereoquímica, uma oxidação com  $\text{CO}_2$ , para promover o ácido **47** para posterior ciclização, lavando à lactona **48**. A molécula alvo foi conseguida em mais cinco etapas, sendo: uma metilação na posição 3 da lactona, seguida de uma redução levando ao álcool **50**, uma tosilção para promover a tosil lactona **51**, seguido da preparação do epóxi éster **52** para posterior introdução do grupo isopropileno formando a eldanolida **1**. A molécula alvo foi conseguida em dez etapas com 5% de rendimento global.

Kung e colaboradores<sup>81</sup> sintetizaram a (3*S*, 4*R*)-Eldanolida em seis etapas, utilizando o álcool propargílico como material de partida, conforme mostrado no (Esquema 6).

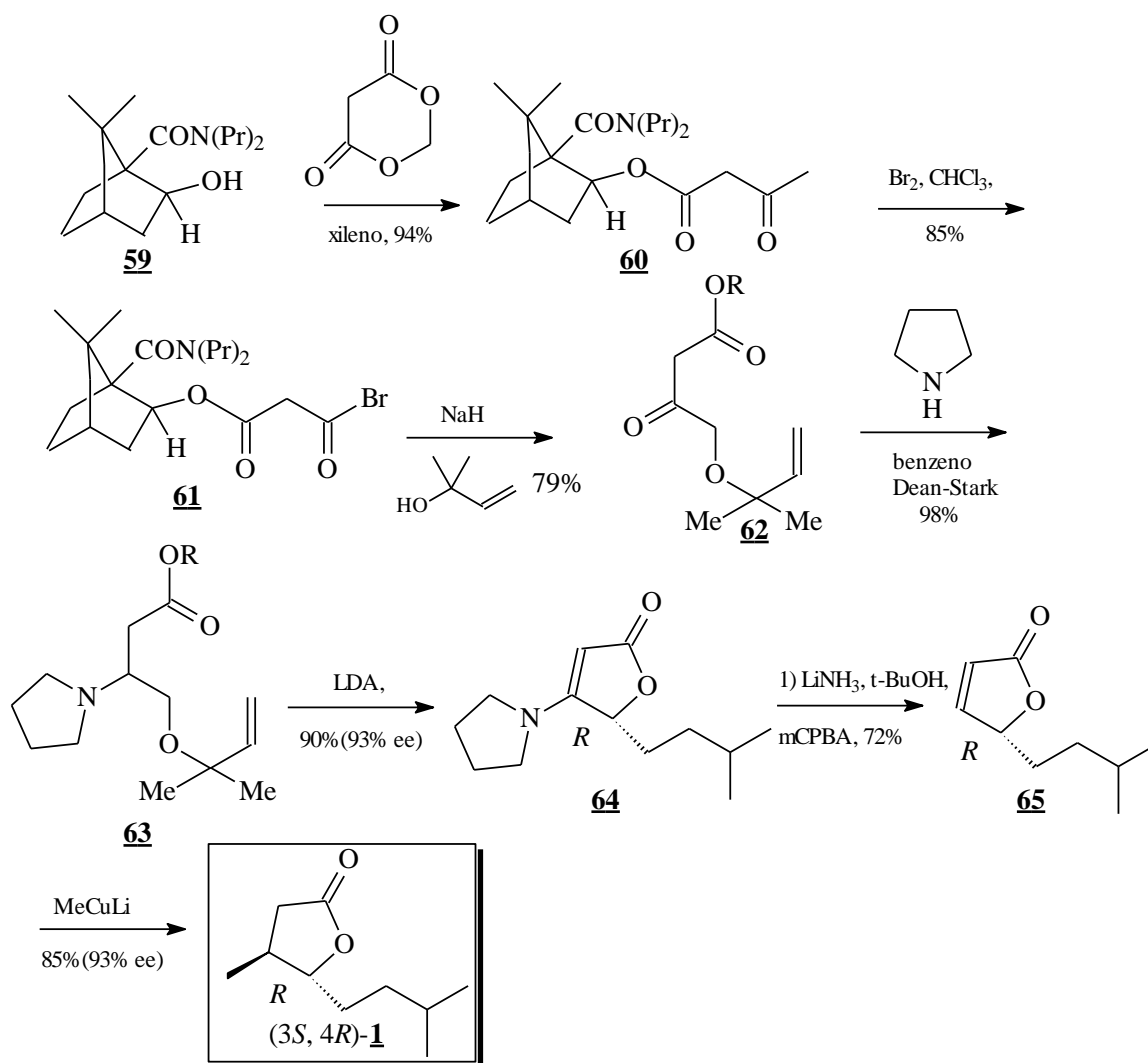


**Esquema 6.** Síntese assimétrica proposta por Kung e Colaboradores.

O monoterpenóide (+)-eldanolida foi sintetizado em quatro etapas a partir do 2,3-epóxi álcool **56** em 36% de rendimento global ou em sete etapas a partir do álcool propargílico com 22% de rendimento global. A estratégia sintética utilizada foi a formação do 1,3-diol com estereoquímica definida **57**, um intermediário fácil de ser adquirido a partir de uma epoxidação assimétrica de Sharpless, para formação do anel régio- e estereosseletivo. Outras etapas chaves foram: a homologação de um átomo de carbono e a lactonização.

Esse trabalho apresentou uma metodologia rápida para a obtenção da (3S, 4R)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida **1**.

Recentemente Yu-Jang Li e colaboradores<sup>100</sup> descreveram uma nova proposta, como demonstrado no (Esquema 7)



**Esquema 7.** Síntese assimétrica proposta por Yu-Jang Li e colaboradores.

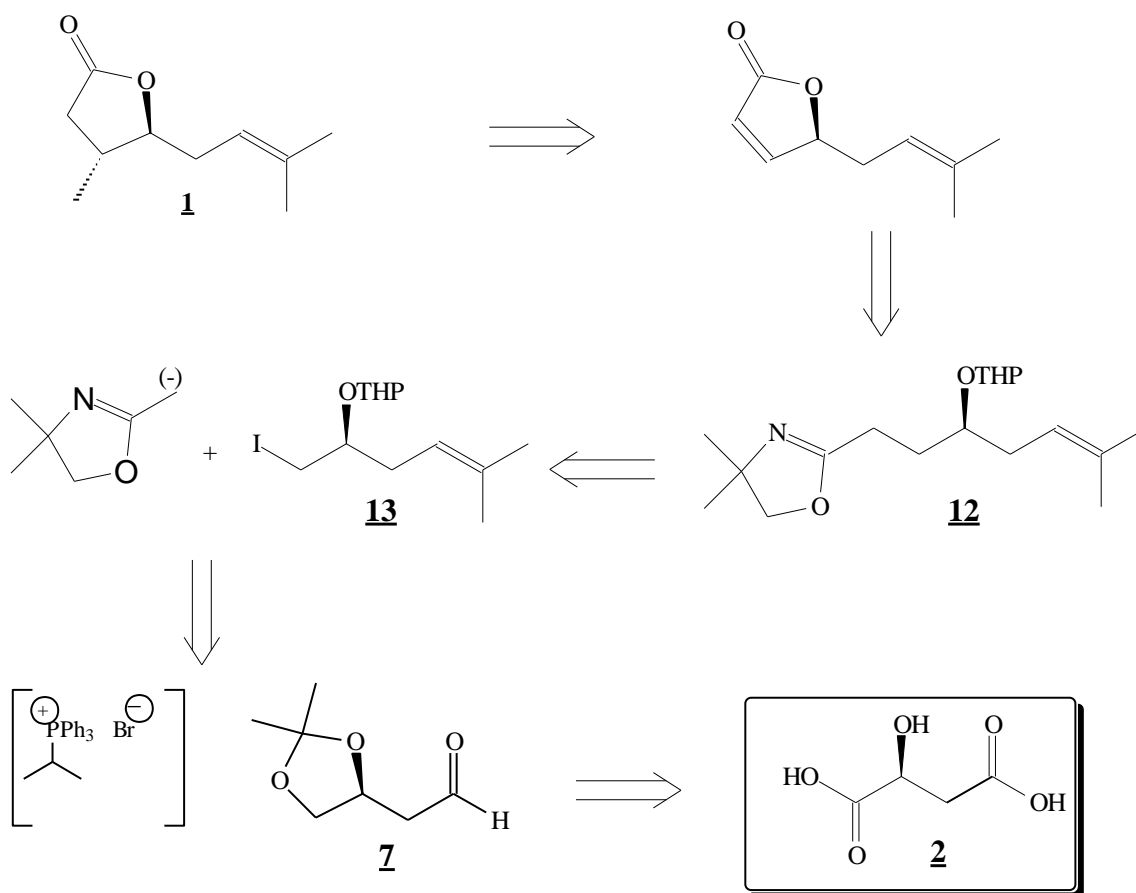
A (+)-eldanólida foi sintetizado em sete etapas a partir do composto **59** em 16% de rendimento global e 93% de excesso enantiomérico. A estratégia sintética utilizada por esses autores foi à formação do composto **64** com estereoquímica definida, aplicando uma reação para formação deste composto utilizando uma etapa com auxiliar quiral para a obtenção do referido composto com estereoquímica desejada.

## 2. OBJETIVO.

Desenvolver uma metodologia sintética formal e alternativa para a obtenção de forma estereosseletiva da (3*S*, 4*R*)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida **1**, empregando-se uma substituição do haleto **13** pelo ânion oxazolínico como etapa chave.

Através da análise retrossintética, (Esquema 8), observa-se que o ácido-L-málico, pode ser o reagente de partida para a obtenção da lactona (**1**), com estereoquímica definida como (3*R*, 4*S*). Ressalta-se que com metodologia estabelecida, o ácido-D-málico seria empregado para obtenção do isômero (3*S*, 4*R*)-**1**.

Análise retrossintética do feromônio:

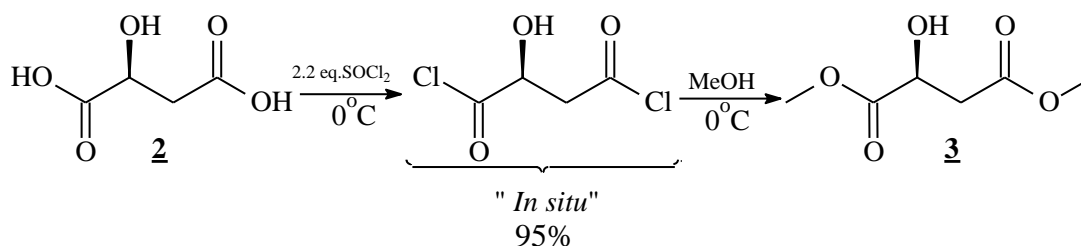


Esquema 8. Análise retrossintética do feromônio.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

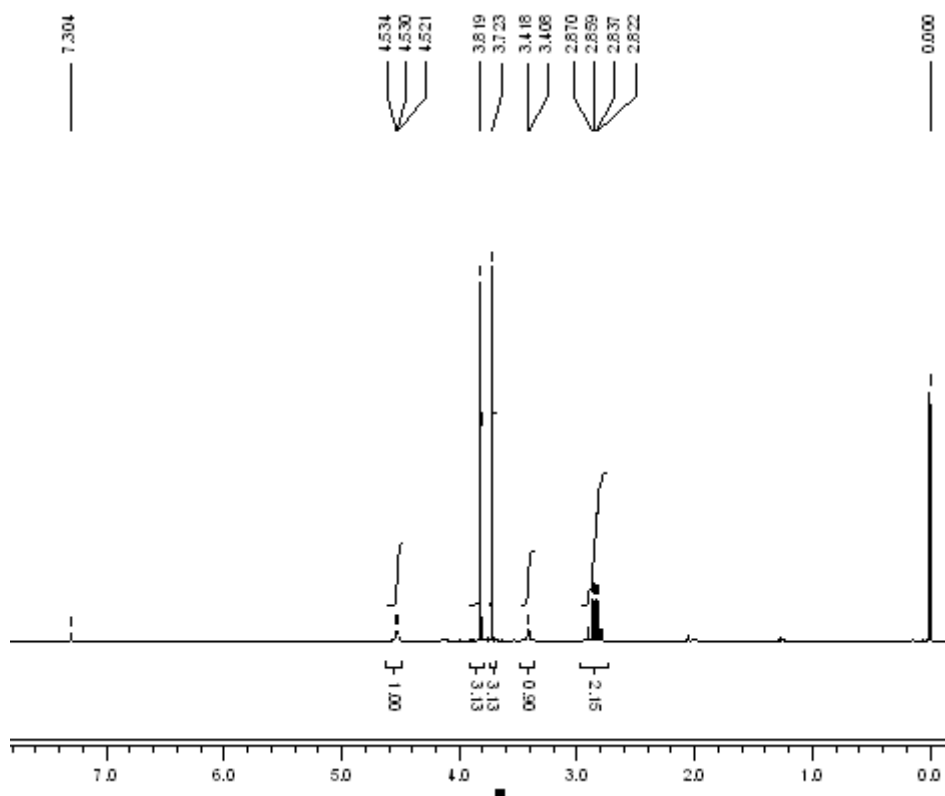
#### 3.1. Preparação do dimetilmalato<sup>84</sup> **3**

Reagiu-se o ácido-L-málico **2** na presença de metanol com 2.2 equivalentes de cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ), em relação ao ácido málico, a fim de obter o diéster **3**. Sabe-se que as carboxilas do ácido málico não são facilmente ativadas para esterificação, diretamente, sendo necessária à presença de uma espécie ácida (cloreto de tionila) com metanol. Sob tais condições, há a formação do di-cloreto de ácido, gerado “*in situ*”, para posterior esterificação via ataque do metanol como espécie nucleofílica. Adotando-se este procedimento, o diéster **3** foi obtido em 95% de rendimento como mostra o (Esquema 9).



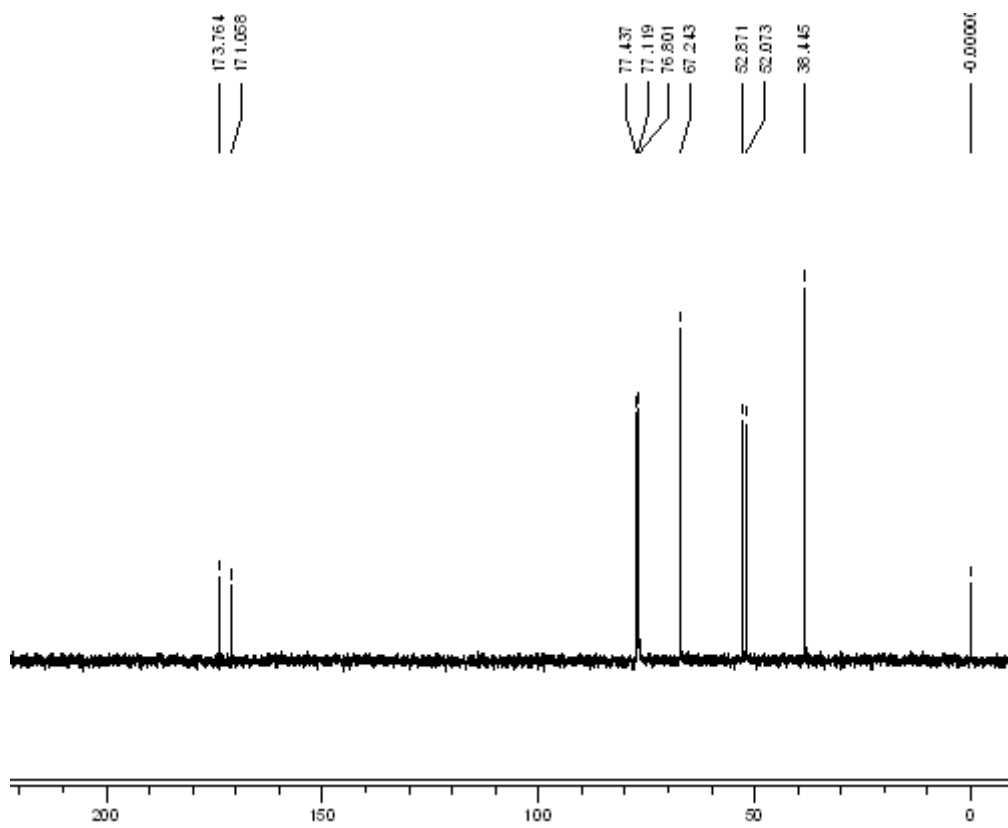
**Esquema 9.** Síntese do dimetilmalato **3**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e também por infravermelho. O espectro de infravermelho apresentou uma banda larga em  $3409\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de hidroxila na molécula e uma banda em  $1734\text{ cm}^{-1}$  indicando a presença de carboxilas de éster. Pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se a presença de dois singletos, integrando para três hidrogênios cada um, com deslocamentos químicos de 3,8 e 3,7 ppm, indicando a presença de duas metoxilas, conforme mostrado na (Figura 13).

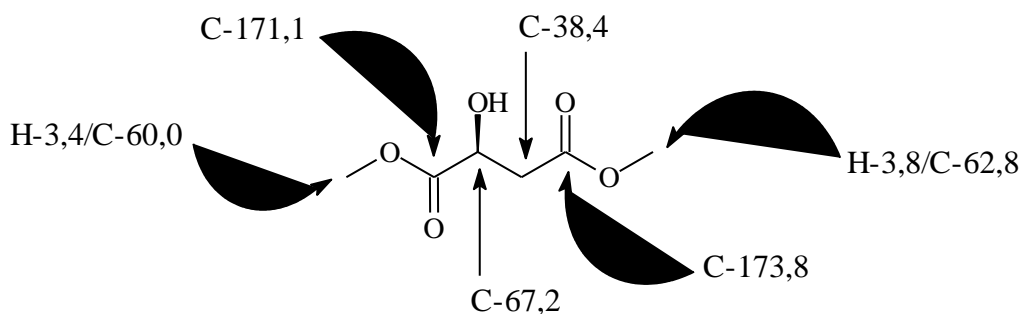


**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 3

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou seis sinais, relativos aos carbonos presentes na molécula, sendo que dois com deslocamento químico em 173,8 e 171,0 ppm, respectivamente, indicando a presença de duas carboxilas de éster e um sinal em 67,2 ppm relativo ao carbono carbinólico, conforme mostrado nas (Figura 14 e 15).



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 3



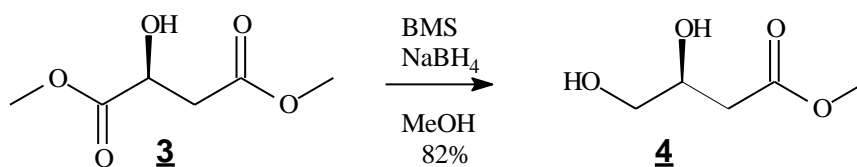
**Figura 15.** Alguns deslocamentos químicos do produto 3

### 3.2. Preparação do (3S)-3,4-dihidroxi-butanoato de metila<sup>85</sup> 4.

A redução regioseletiva do (3S)-dimetil malato 3 foi realizada utilizando-se o complexo  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ , em THF, com posterior adição de  $\text{NaBH}_4$  e metanol anidro (Esquema 10). A seletividade desta redução se deve, provavelmente, à complexação da

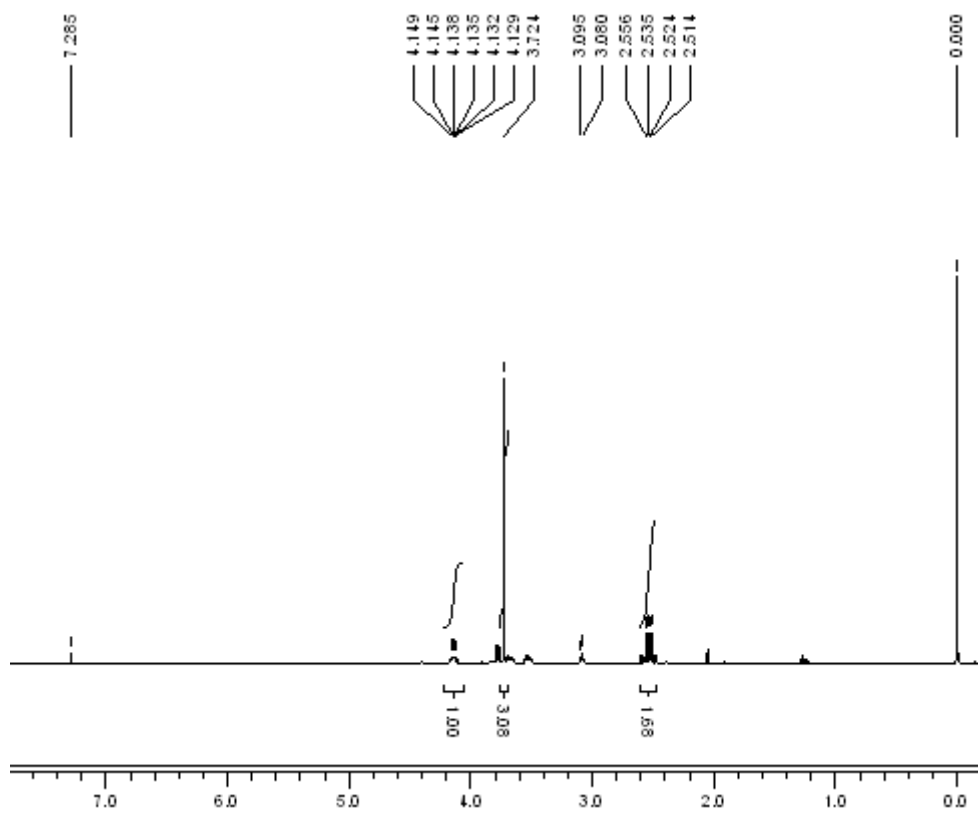


borana preferencialmente com o heteroátomo na posição “ $\alpha$ ” ao grupo carboxílico a ser reduzido, quando é acrescentado o  $\text{NaBH}_4$ , ocorre à liberação de hidrogênio e a formação de uma aciloxiborana que promove uma transferência de hidreto intramolecular para o grupo carbonílico, levando após eliminação, à formação do aldeído como intermediário, que é prontamente reduzido ao álcool primário correspondente, com alta seletividade. Adotando-se este procedimento o produto **4** foi obtido, após purificação em coluna cromatográfica em 82% de rendimento.



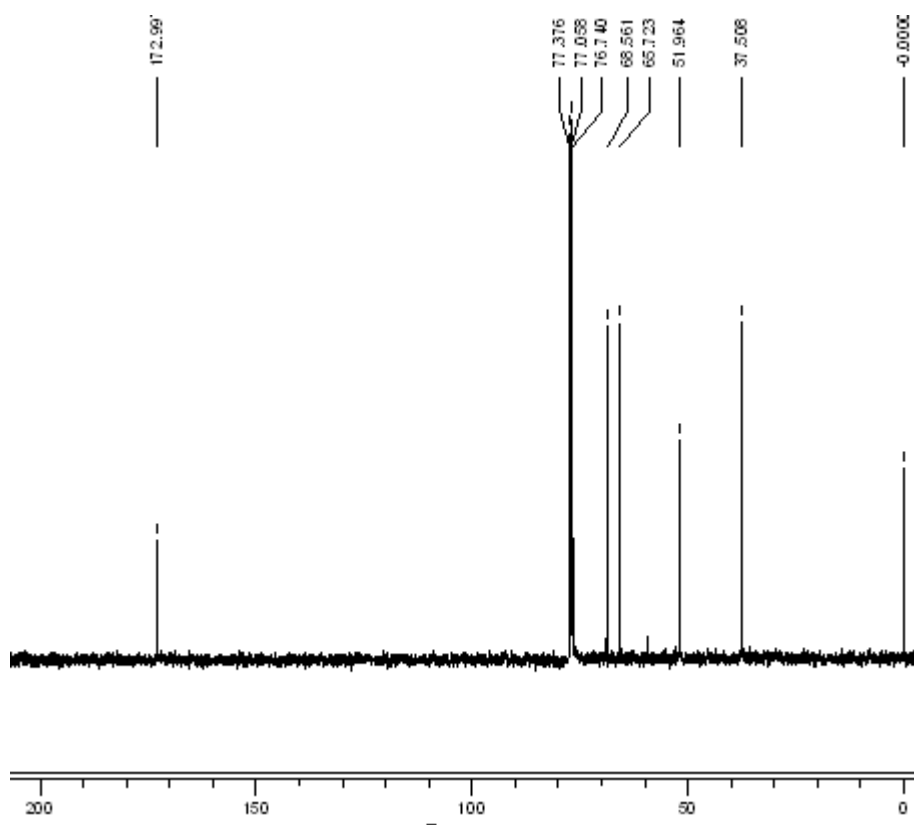
**Esquema 10.** Obtenção do (3*S*)-3,4-dihidroxi-butanoato de metila **4**.

Pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se a presença de um singlete integrando para três hidrogênios, com deslocamento químico de 3,7 ppm, indicando a permanência de uma metoxila na molécula, conforme mostrado na (Figura 16).

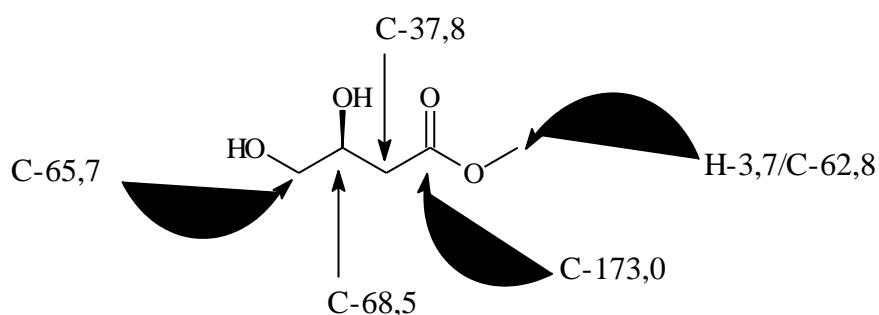


**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 4

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou cinco sinais, sendo que um com deslocamento químico em 172,9 ppm que indica a presença/permanência de uma carboxila de éster. Ressalta-se o desaparecimento de um sinal da carboxila encontrada na molécula anterior e o aparecimento de mais um sinal de carbono carbinólico, com deslocamento químico em 65,7 conforme demonstrado nas (Figura 17 e 18).



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 4

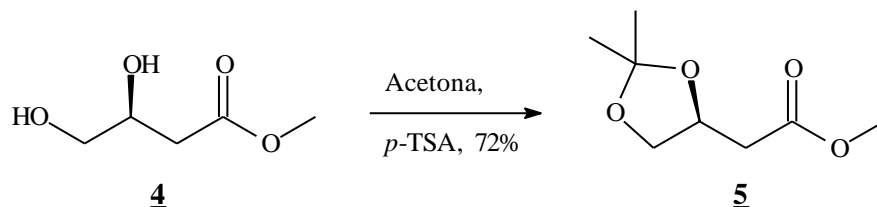


**Figura 18.** Alguns deslocamentos químicos do produto 4

### 3.3. Preparação do (3*S*)-3,4-diidroxi-3,4-acetonideo butanoato de metila<sup>84</sup> 5.

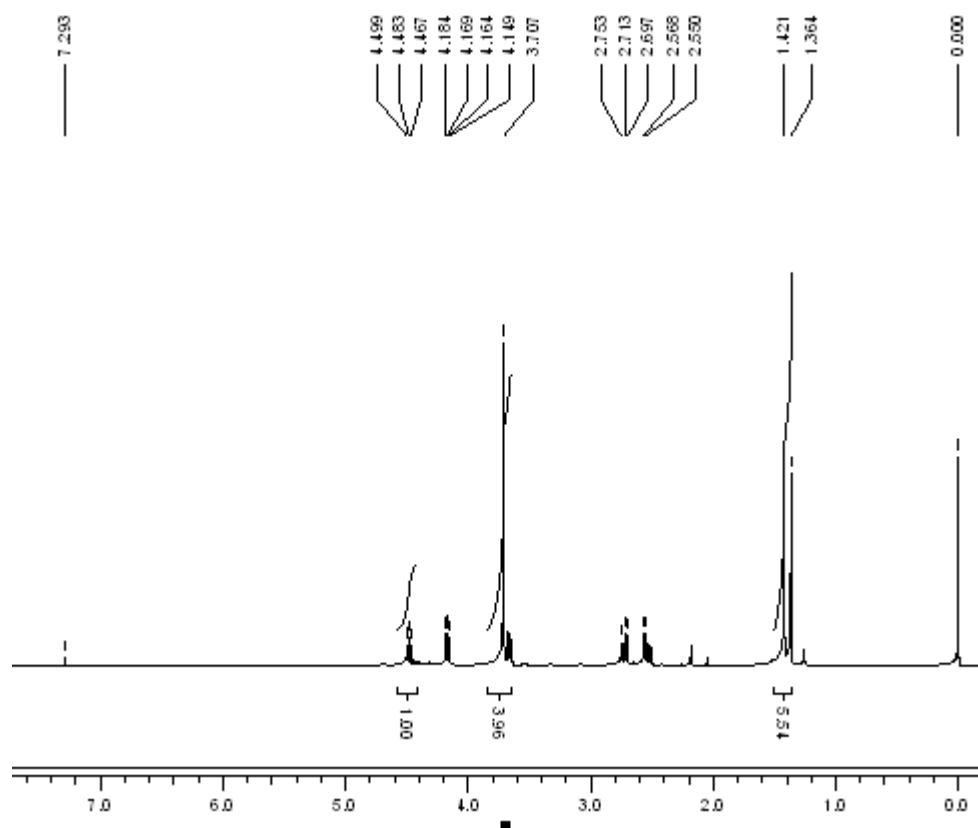
Para a proteção do diol 4, levando à formação do cetal éster 5, foi utilizado acetona como espécie eletrofílica e ácido *p*-toluenosulfônico, em quantidade catalítica, conforme demonstrado no (Esquema 11). Esta etapa deu-se de maneira limpa e de fácil purificação,

não sendo observado formação de outras espécies indesejadas e apresentando um rendimento final de 72%.



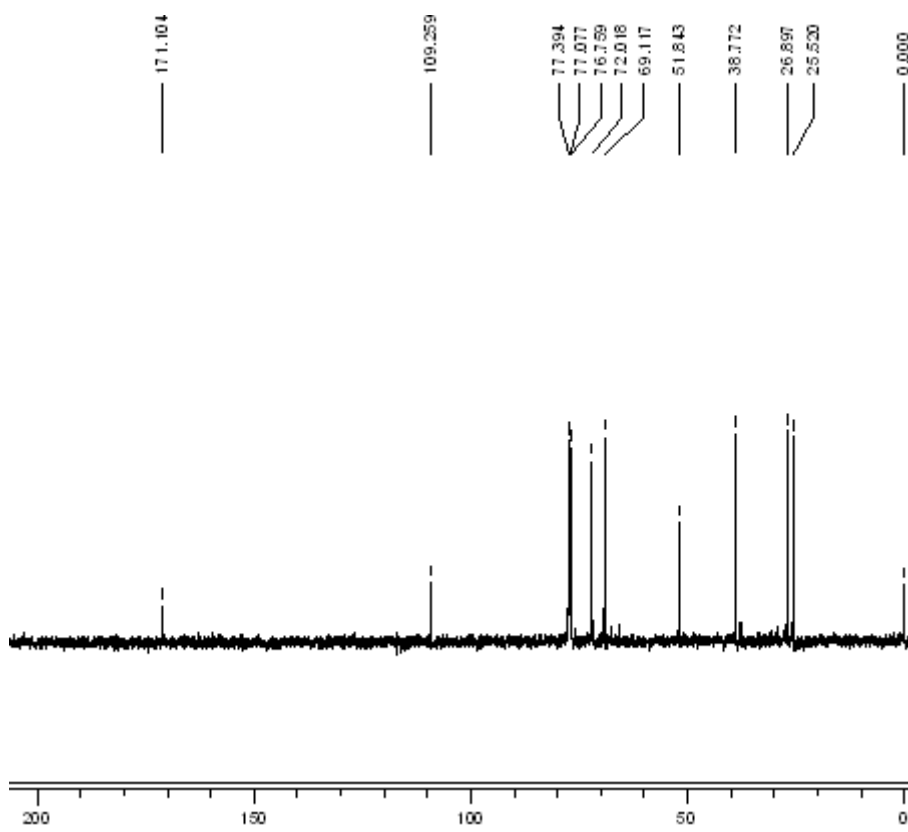
**Esquema 11.** Obtenção do acetaléster **5**, à partir do diol **4**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho. Sendo que o infravermelho não apresentou banda em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , encontrada nas moléculas anteriores, mas continuou apresentando uma banda na região em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de carboxila do éster. O espectro RMN de  $^1\text{H}$  apresentou seis sinais, sendo: três singletos integrando para três hidrogênios cada um, um indicando a presença de uma metoxila em 3,7 ppm e outros dois, relativos as duas metilas em 1,4 e 1,3 ppm, conforme demonstrado na (Figura 19).

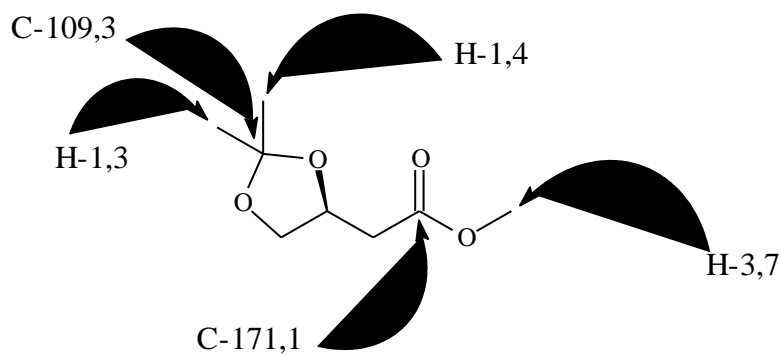


**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 5

O espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou oito sinais, relativos aos carbonos presentes na molécula, sendo que um com deslocamento químico em 171,1 ppm indicando a presença de uma carboxila do éster e a presença de um sinal em 109,3 ppm, indicando a presença de carbono cetálico, conforme demonstrado nas (Figura 20 e 21).



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 5

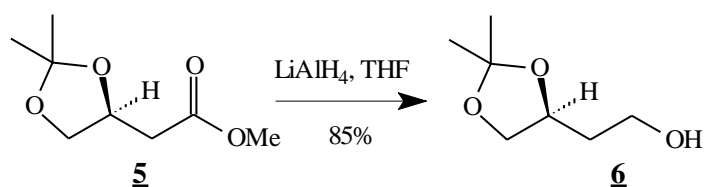


**Figura 21.** Alguns deslocamentos químicos do produto 5

### 3.4. Preparação do (*S*)-butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo<sup>86,88</sup> 6.

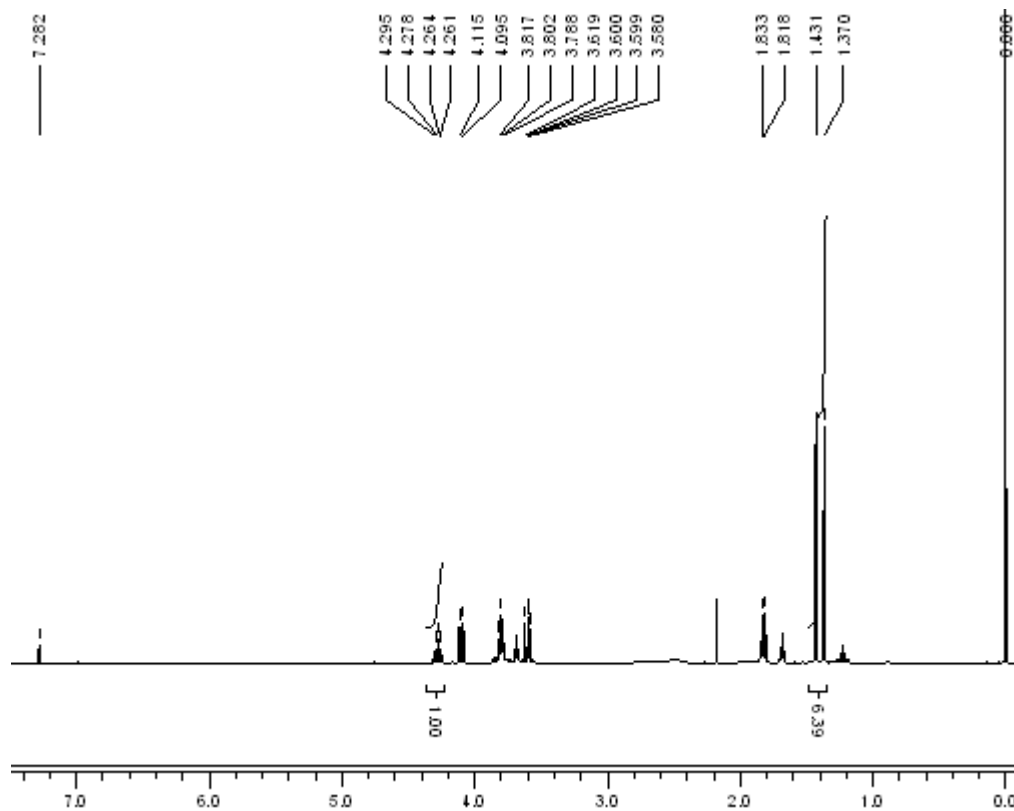
Esta etapa foi realizada utilizando-se hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ) como espécie redutora, lavando a formação do composto 6 em 85% de rendimento conforme demonstrado no (Esquema 12). A estrutura química desse doador de hidreto ( $\text{LiAlH}_4$ ) consiste em um ânion formado por um átomo central ligado covalentemente a quatro

átomos de hidrogênio. Nesse ânion, o átomo central encontra-se com carga formal  $-1$ , ligado ionicamente a um cátion metálico com carga  $+1$ . Quanto maior for a diferença de eletronegatividade da ligação entre o hidrogênio e o átomo central, mais o hidreto ficará disponível para atuar como nucleófilo, o qual fará o deslocamento da metoxila para a formação do aldeído que é prontamente transformado em álcool. A extração do produto do meio reacional ocorreu com a adição de água (lentamente e o sistema refrigerado a  $0^{\circ}\text{C}$ ) ao sistema até o desaparecimento da cor cinza escura do hidreto de alumínio e lítio, adicionando-se posteriormente, uma pequena quantidade de solução hidróxido de sódio a 10%.



**Esquema 12.** Obtenção do (*S*)-butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo **6**

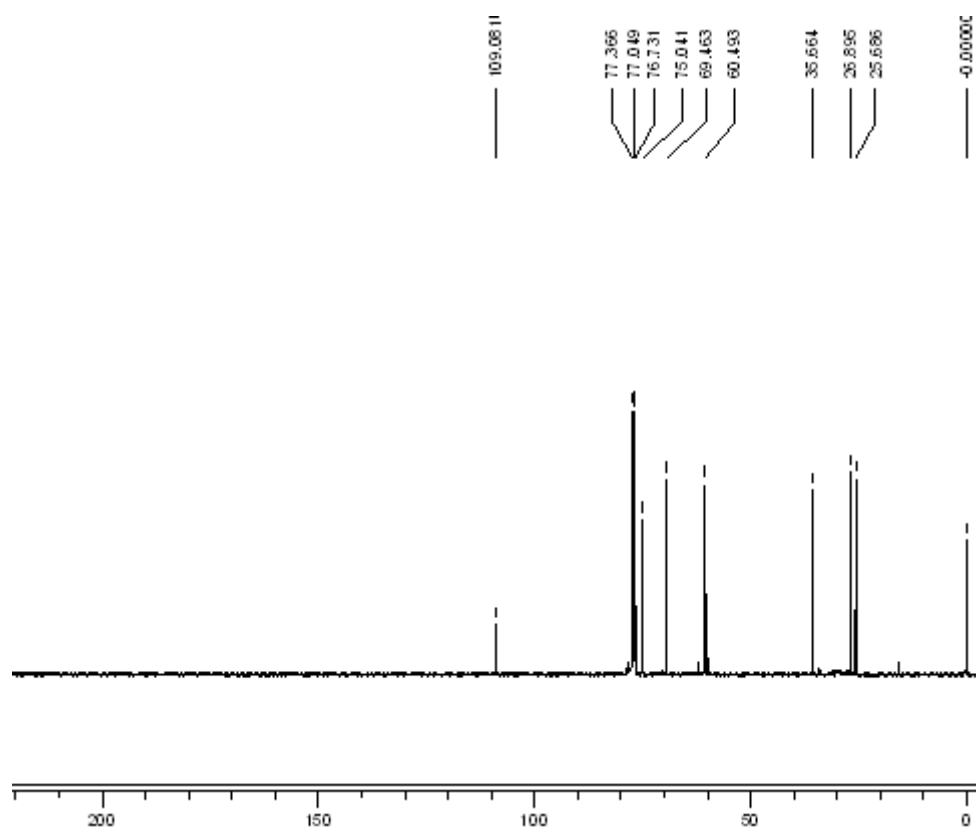
O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho. Observa-se no infravermelho uma banda em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de hidroxila e, o desaparecimento da banda em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , relativa à presença de carboxila de éster encontrada na molécula anterior. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou sete sinais, sendo dois sinais, integrando para três hidrogênios cada um, os quais indicam a presença e duas metilas em 1,4 e 1,3 ppm, conforme demonstrado na (Figura 22).



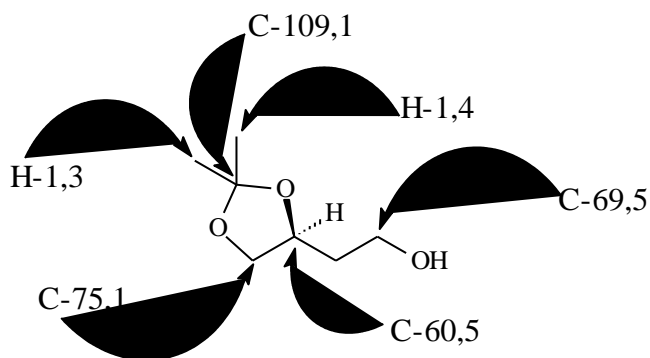
**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **6**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou sete sinais, observando-se um sinal em 109,1 ppm referente ao carbono cetálico e três sinais com deslocamentos químicos em 75,5; 69,5 e 60,5 ppm respectivamente, relativos aos carbonos carbinólicos, conforme demonstrado nas (Figura 23 e 24).





**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 6

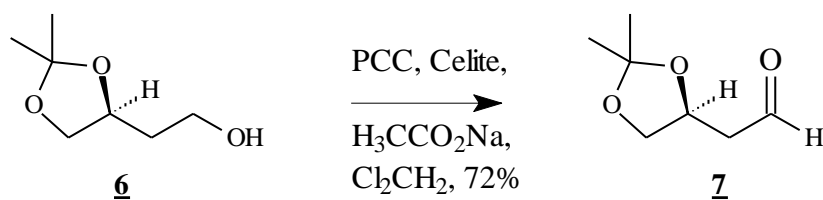


**Figura 24.** Alguns deslocamentos químicos do produto 6

### 3.5. Preparação do (3S)-3,4-diidroxi-3,4-acetonídeo butanal<sup>89</sup> 7.

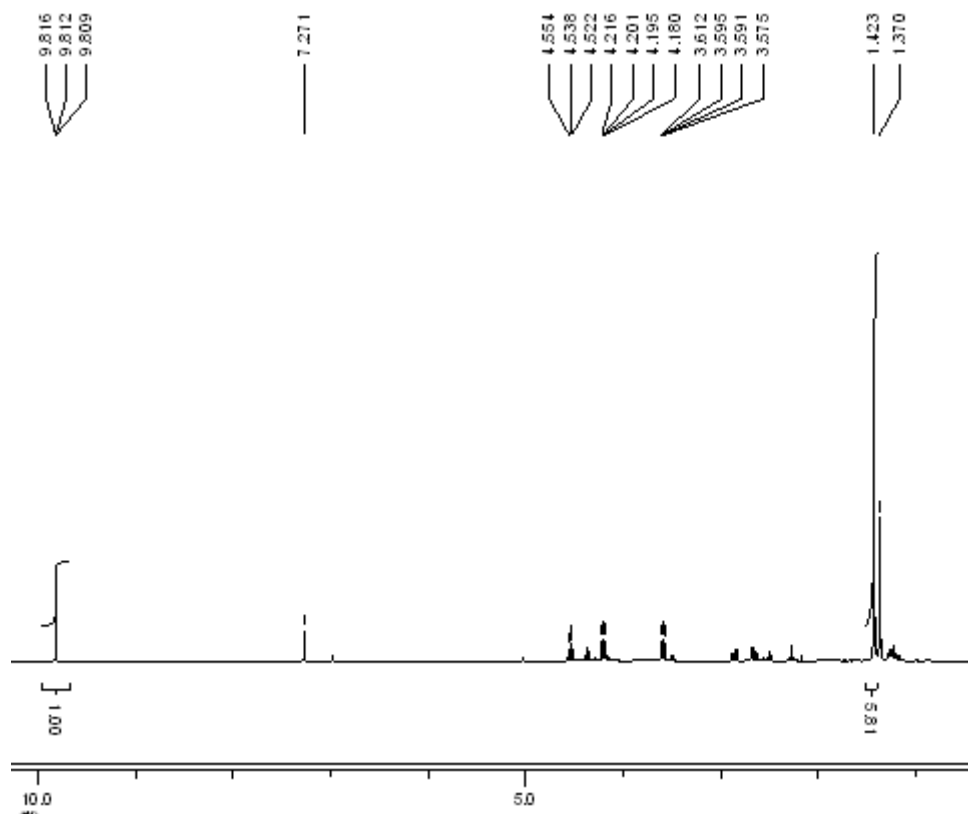
Esta etapa apresentou dificuldades quando se utilizou apenas o PCC em diclorometano, notando-se a formação do produto, porém, com baixo rendimento, em

torno de 10 a 15%. O problema foi resolvido quando se utilizou o sistema PCC,  $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{Na}$  e Celite, conforme procedimento descrito por Mori. Nestas condições, o produto puro foi conseguido em 72% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica, conforme demonstrado no (Esquema 13).



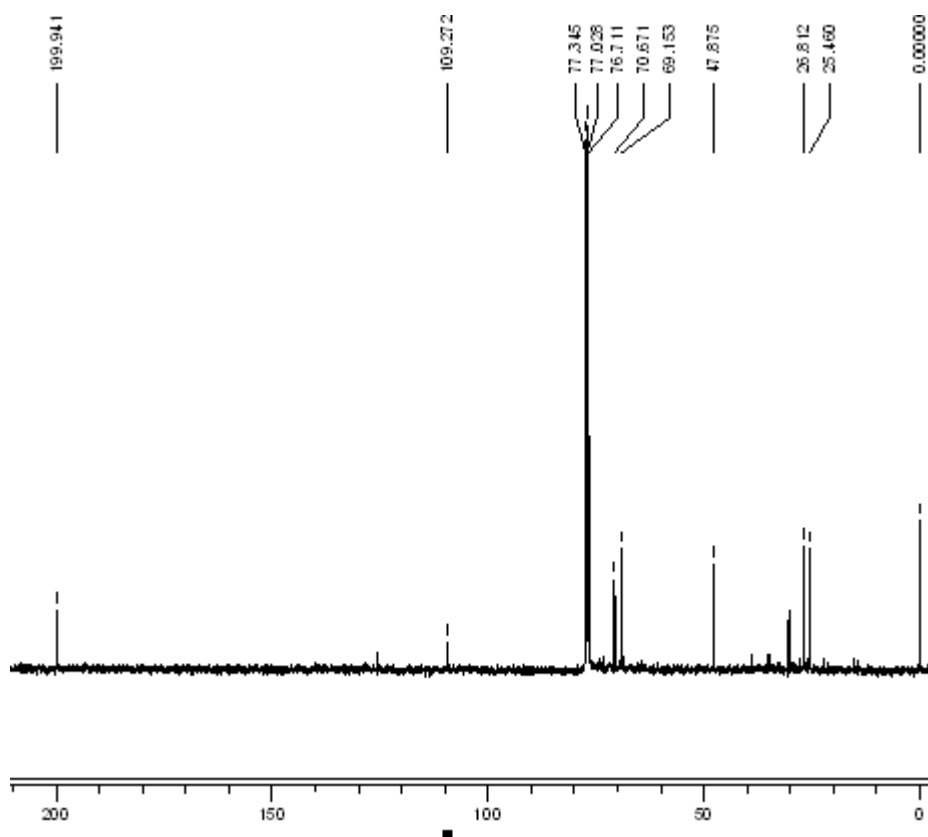
**Esquema 13.** Obtenção do (3*S*)-3,4-diidroxi-3,4-acetonídeo butanal **7**, utilizando o cetal álcool **6** como material de partida.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho. O infravermelho apresentou banda em  $1730\text{ cm}^{-1}$ , a qual caracteriza a presença de carbonila do aldeído. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou seis sinais, destacando-se entre eles, um sinal integrando para um hidrogênio em 9,8 ppm indicando a presença de hidrogênio da carbonila de aldeído acoplado com outros dois hidrogênios ligados ao carbono vicinal, conforme demonstrado na (Figura 25).

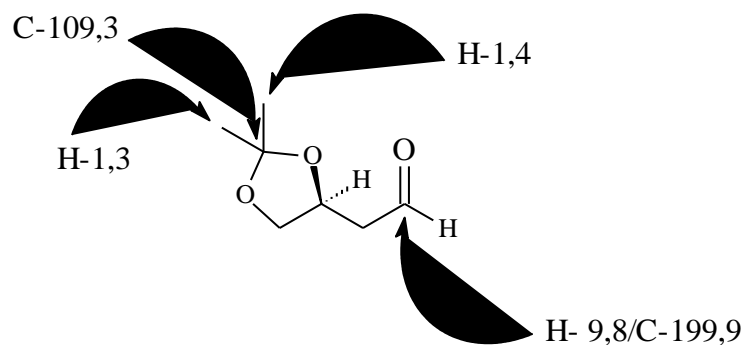


**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 7

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou sete sinais, observando-se o aparecimento de um sinal em 199,9 que confirma a presença de carbono da carbonila de aldeído e, continua o sinal em 109,3 ppm do carbono cetálico, conforme demonstrado nas (Figuras 26 e 27).



**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 7



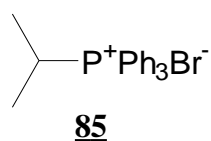
**Figura 27.** Alguns deslocamentos químicos do produto 7

### 3.6. Preparação do sal de fosfônio<sup>90</sup> 85.

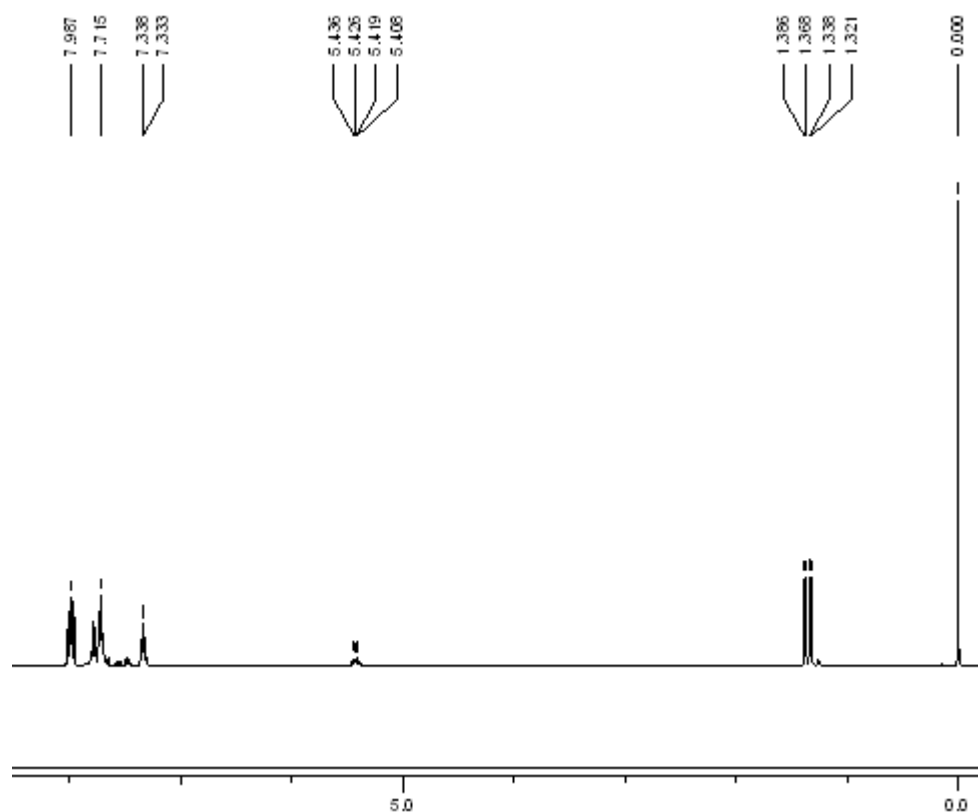
O sal fosfônio 85, foi preparado a partir do 2-bromopropano (1,2 equivalentes) em relação a trifenilfosfina, aquecendo-se a mistura em uma ampola a  $150^{\circ}\text{C}$  por 16 h. Observou-se a formação de um cristal branco, o qual foi dissolvido em uma pequena quantidade de etanol e éter etílico e secado sob vácuo (15 tor) e a  $100^{\circ}\text{C}$  por 4 h, obtendo-

se o brometo de isopropiltrifenilfosfônio em 55,9% de rendimento, sendo que este apresentou ponto de ebulição entre 238-239<sup>0</sup> C estando em conformidade com a literatura<sup>90</sup>.

Os sais de fosfônio são obtidos pela reação de substituição nucleofílica bimolecular entre a trifenilfosfina com haletos de alquila.



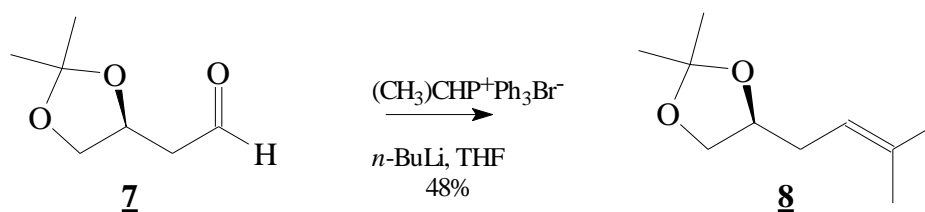
O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresentou quatro sinais, sendo dois sinais em 7,7 e 7,9 ppm indicando a presença de hidrogênios de anel aromático e um multiplete integrando para um hidrogênio em 5,4 ppm, acoplando com os hidrogênios das metilas presentes na molécula, conforme demonstrado na (Figura 28).



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 65

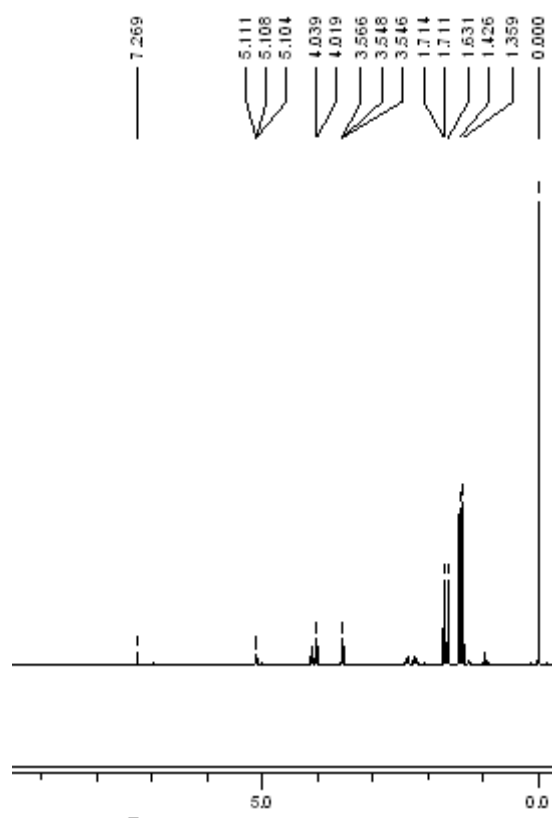
### 3.7 Preparação do (*S*)-5-metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo<sup>88,91</sup> 8

A ilida do sal 65 foi gerada em THF à  $-78^\circ\text{C}$ , sendo posteriormente adicionado uma solução do aldeído 7 em THF. Sob tais condições, a olefina 8 foi conseguida em 48%, após purificação por coluna cromatográfica, conforme demonstrado no (Esquema 14).



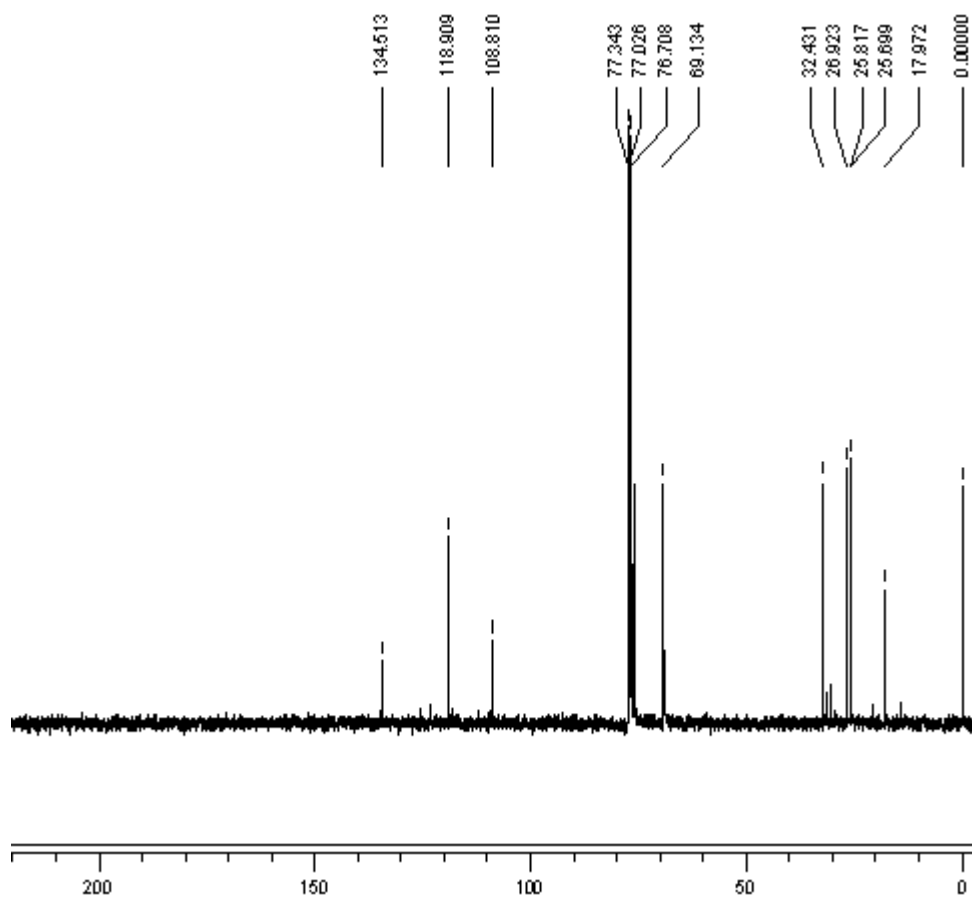
**Esquema 14.** Obtenção do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi-1,2-acetonideo 8, utilizando o cetaldeído 7 como material de partida.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho. O infravermelho não apresentou bandas em  $2950\text{ cm}^{-1}$  e  $1723\text{ cm}^{-1}$ , encontradas no material de partida. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou oito sinais, destacando-se, um sinal em 5,1 ppm integrando para um hidrogênio, indicando a presença de hidrogênio ligado a carbono olefínico, conforme demonstrado na (Figura 29).

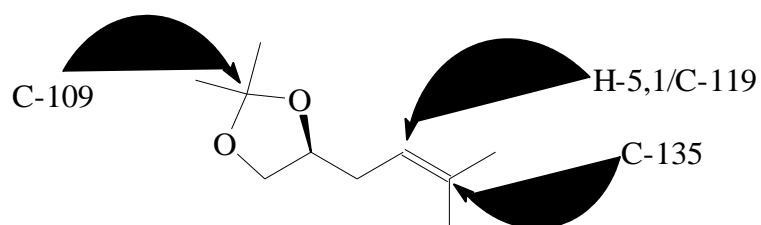


**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 8

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou dez sinais, dentre os quais, os sinais em 134,5 e 118,9 ppm característicos de carbonos olefínicos, além da permanência do sinal em 108,8 ppm do carbono cetálico, conforme demonstrado na (Figura 30 e 31).



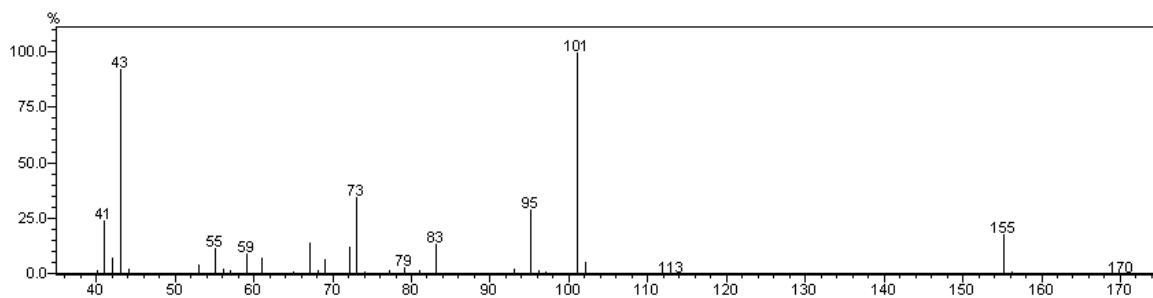
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 8



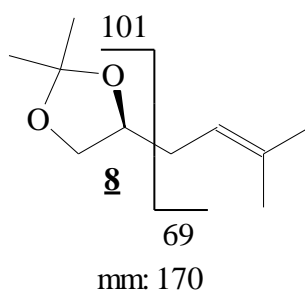
**Figura 31.** Alguns deslocamentos químicos do produto 8

No espectro de massa observa-se o íon  $m/z$  170, referente ao íon molecular, o íon  $m/z$  155, referente à perda de uma unidade metila e o íon  $m/z$  101, referente à perda de uma unidade prenila (figura 32 e 33).





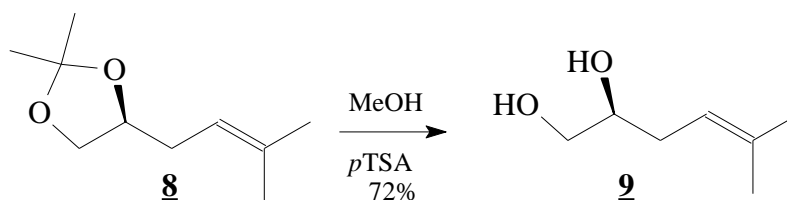
**Figura 32.** Espectro de massa do produto **8**



**Figura 33.** Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto **8**.

### 3.8. Preparação do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi<sup>92</sup> **9**.

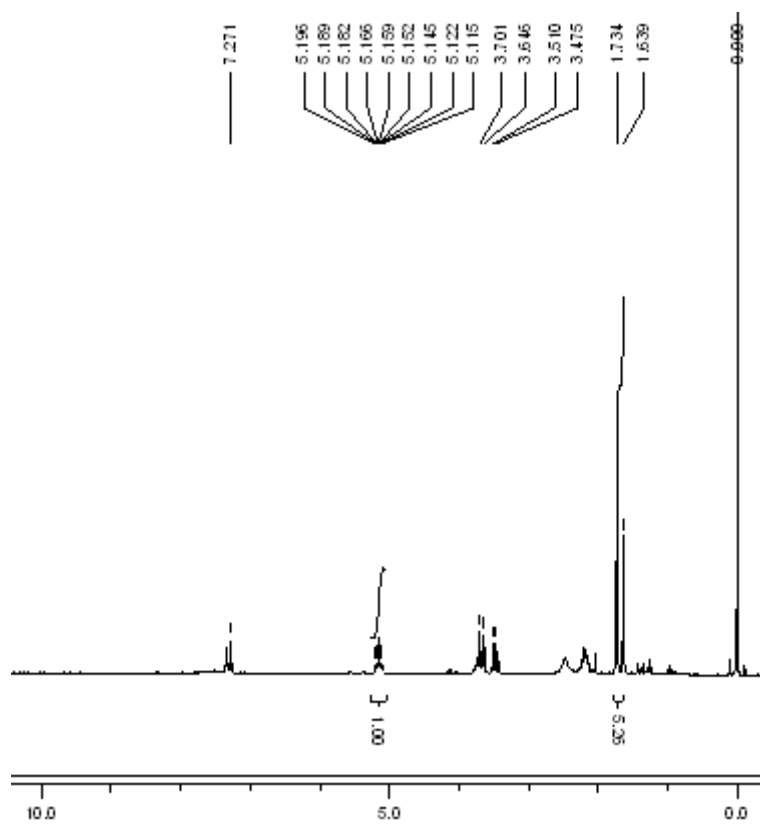
O cetalefínico **8**, foi hidrolisado levando à formação do diol nas posições 1,2. (Esquema 15). Utilizou-se metanol em presença de *p*-TSA (quantidade catalítica), e o (*S*)-5-metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9** foi obtido em um rendimento de 72%, após a purificação em coluna cromatográfica.



**Esquema 15.** Obtenção do (*S*)-5-metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9**, utilizando o cetalefínico **8** como material de partida.

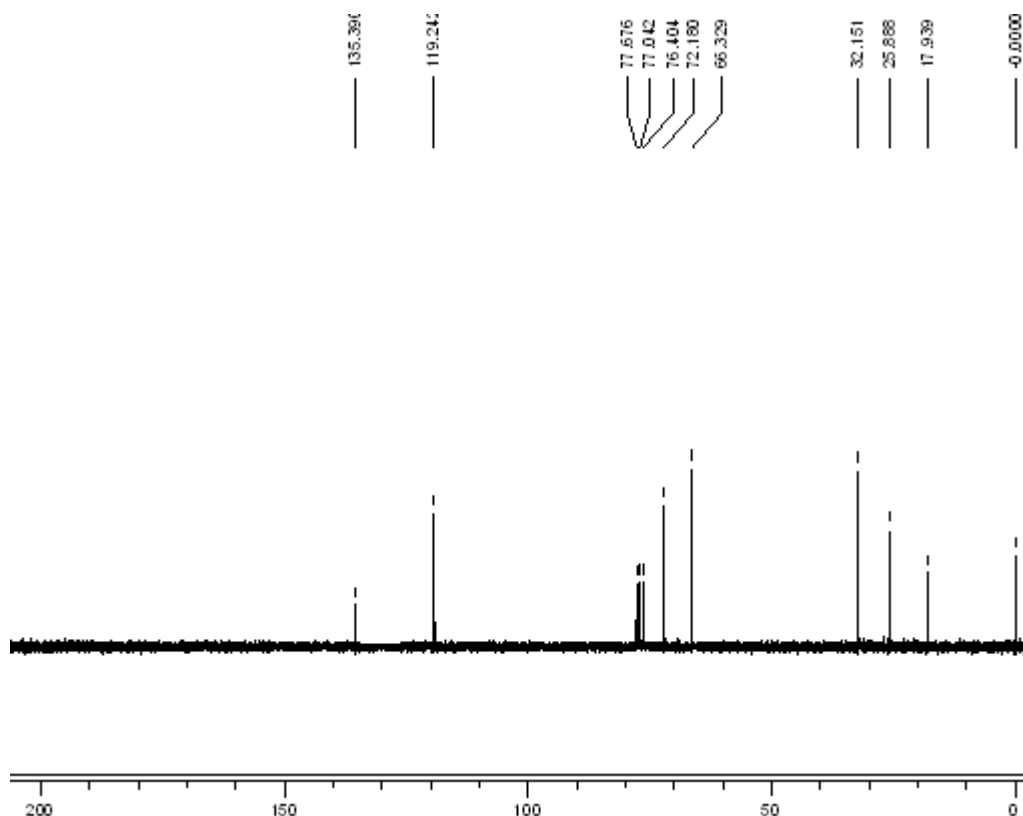
O infravermelho do produto apresentou banda intensa em  $3400\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de hidroxilas de álcoois. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou oito sinais, sendo

dois sinais, integrando para três hidrogênios cada um, indicando a presença das duas metilas em 1,6 e 1,7 ppm e um sinal em 5,1 ppm integrando para um hidrogênio, indicando a presença de hidrogênio ligado ao carbono olefínico acoplado com dois hidrogênios vicinais e a longa distância com outros hidrogênios, conforme demonstrado na (Figura 34).

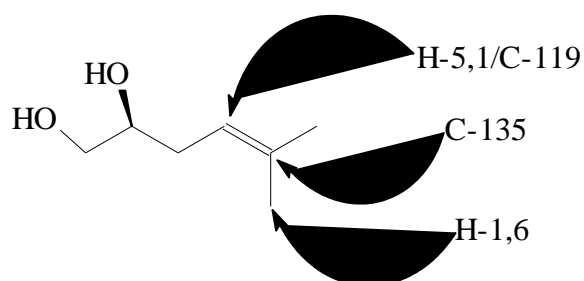


**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 9

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou sete sinais, sendo que um com deslocamento químico em 135,3 ppm indicando a presença de um carbono quaternário olefínico e um carbono terciário olefínico com deslocamento químico em 119,2 ppm, conforme demonstrado na (Figura 35 e 36).

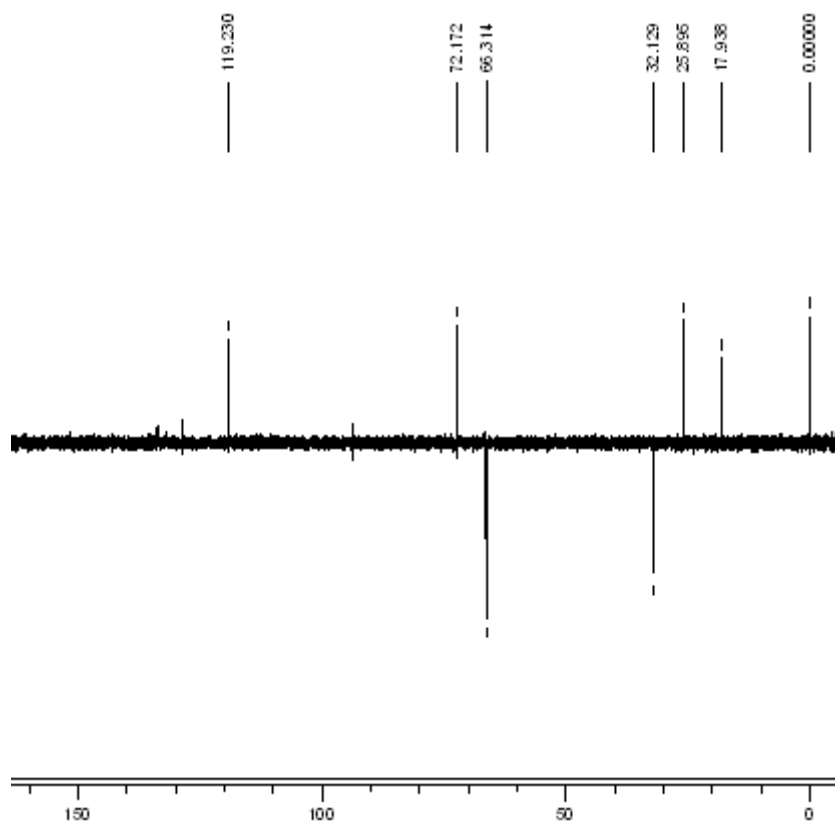


**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 9



**Figura 36.** Alguns deslocamentos químicos do produto 9

Ainda foi feita a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  DEPT para melhor detalhamento dos carbonos, com destaque para o desaparecimento do sinal em 136 ppm relativo ao carbono quaternário presente na molécula (Figura 37).

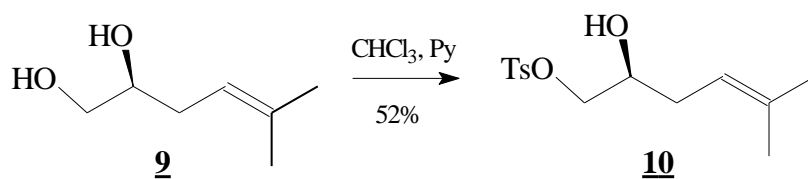


**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de DEPT 135 do produto 9

### 3.9. Preparação do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi<sup>93</sup> 10.

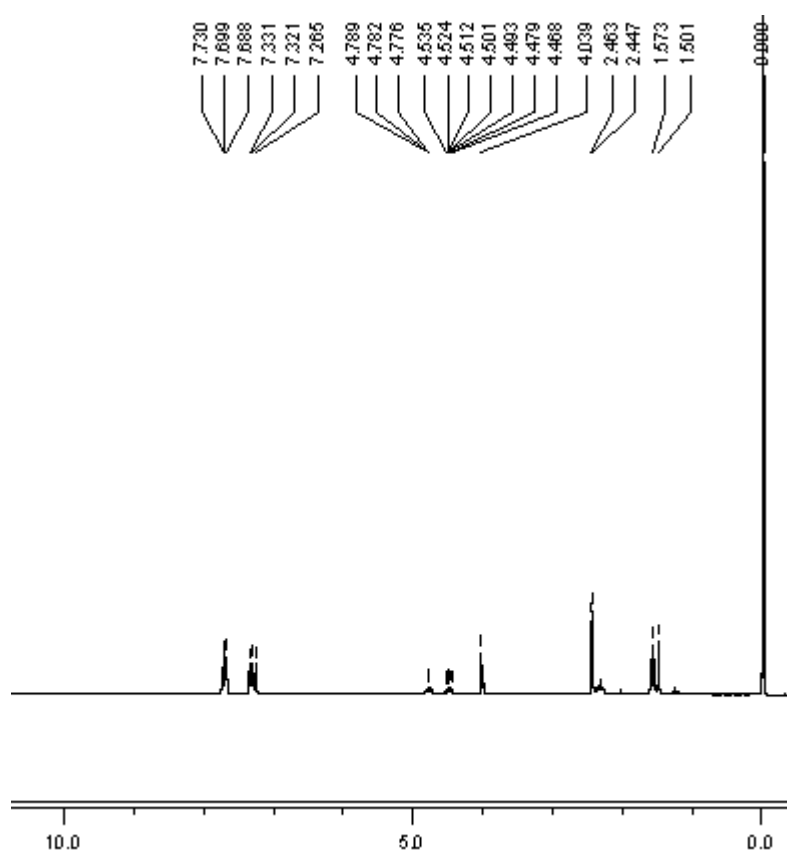
A reação de tosilação seletiva do diol (*S*)-9 apresentou vários problemas na formação do tosilato (*S*)-10, quando se utilizou apenas piridina como solvente. Segundo os autores, quando se utiliza a própria piridina como solvente, há a formação de uma grande quantidade de sais de piridínio, os quais proporcionam uma diminuição bastante significativa no rendimento global da reação.

O problema foi resolvido ao se utilizar  $\text{CHCl}_3$  anidro como co-solvente, em uma proporção de 1:1:3 de álcool : TsCl : Py, sendo a reação realizada a  $-20^\circ\text{C}$ . Sob tais condições, o tosilato (*S*)-10 foi obtido em 52% de rendimento. Concomitantemente, observou-se sempre a formação do di-tosilado e outros produtos mesmo quando foram variadas algumas condições reacionais como temperatura, tempo de adição do TsCl e tempo reacional (Esquema 16).



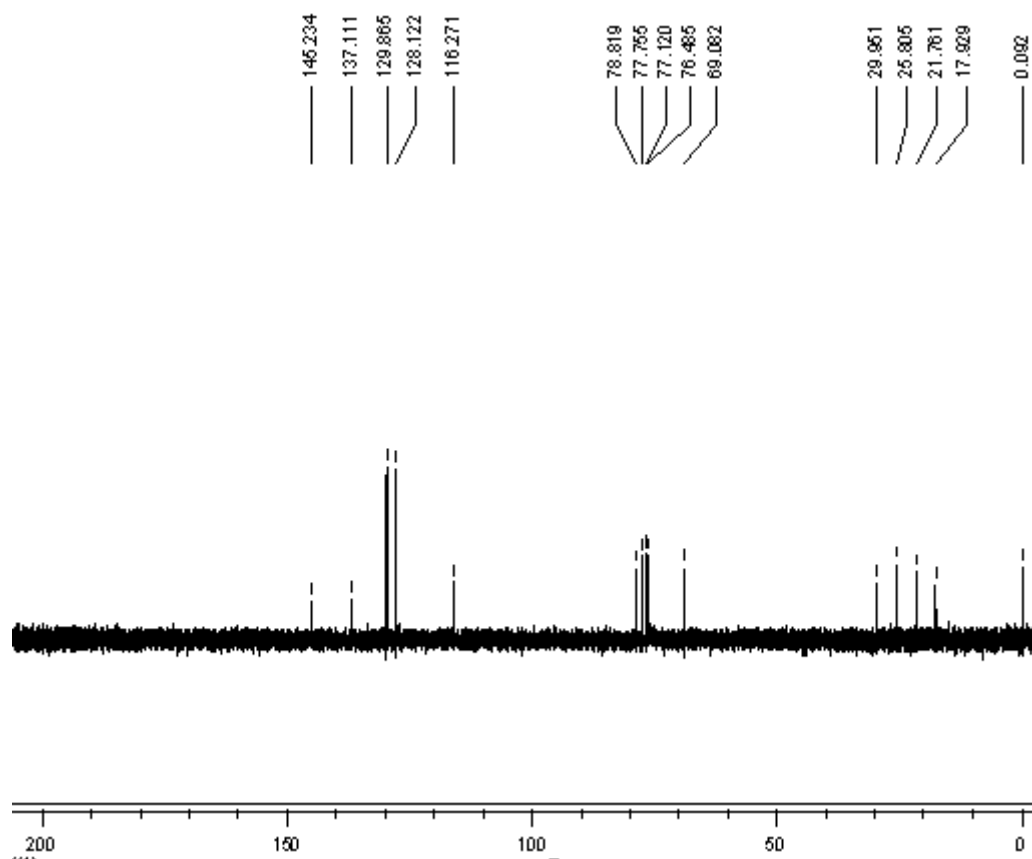
**Esquema 16.** Síntese do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **10**.

Os dados presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  indicam a presença de dois dubletos integrando para um hidrogênio cada um em 7,4 e 7,8 ppm, ligados a carbonos aromáticos do grupo tosila, como demonstrado na (Figura 38) e um sinal em 5,0 ppm integrando para um hidrogênio, indicando a presença de hidrogênio ligado ao carbono olefínico acoplado com dois hidrogênios vicinais e a longa distância com outros hidrogênios, como na molécula de partida.



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **10**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  destacam-se os sinais adicionais acima de 120 ppm, referentes aos carbonos do anel aromático presentes na molécula, como demonstrado na (Figura 39).

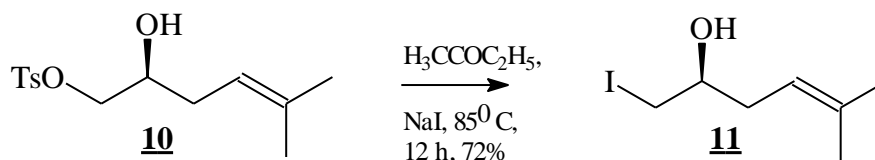


**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **10**

### 3.10 Preparação do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo<sup>94</sup> **11**.

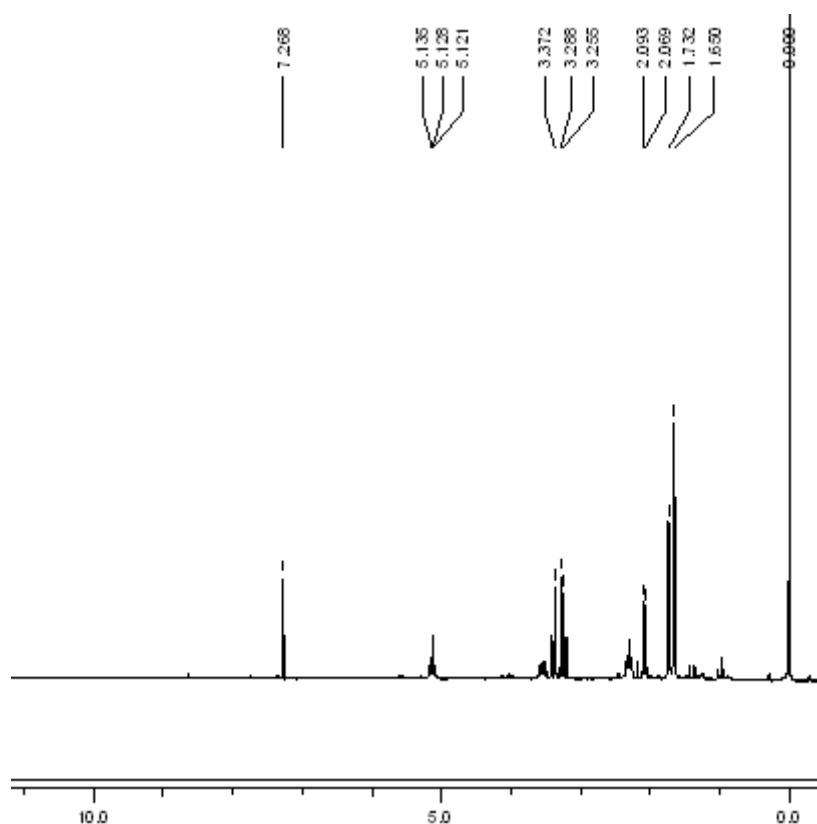
A reação de halogenação seletiva do tosilato (*S*)-**10** apresentou alguns problemas na formação do haleto (*S*)-**11**, quando se utilizou acetona como solvente. Nestas condições, houve uma grande dificuldade na formação do produto tendo em vista que a acetona é um solvente muito volátil, não permitindo trabalhar com temperaturas mais elevadas durante longos períodos de reação, fato este que prejudicava a formação do produto.

O problema foi resolvido ao se encontrar outras metodologias, dentre as quais a que mais se adequou para o nosso substrato foi à utilização da butanona como solvente, sendo a reação realizada a 85-90<sup>0</sup>C. Sob tais condições, o haleto (**S**)-**11** foi obtido em 72% de rendimento, como demonstrado no (Esquema 17).



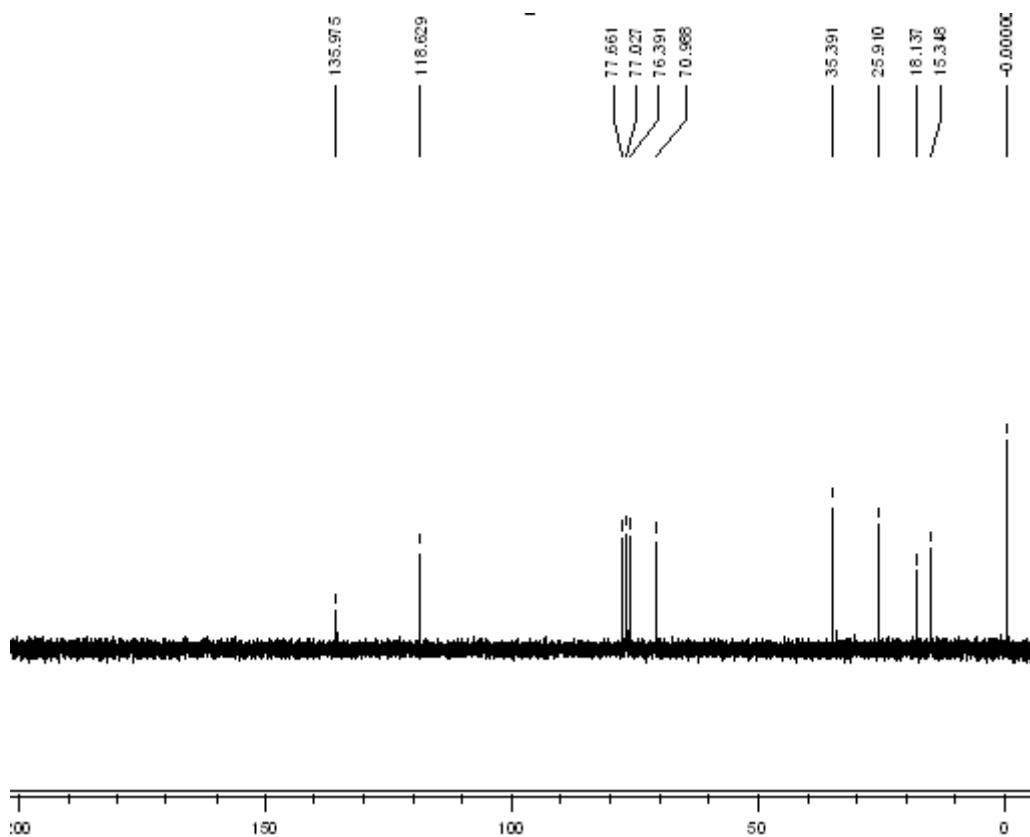
**Esquema 17.** Síntese do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo **11**.

Pelos dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, observa-se a presença dos sinais em 5.1 ppm integrando para um hidrogênio e os sinais em 1,7 e 1,6 ppm, referentes as duas metilas presentes na molécula, conforme demonstrado na (Figura 40).



**Figura 40.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto **11**

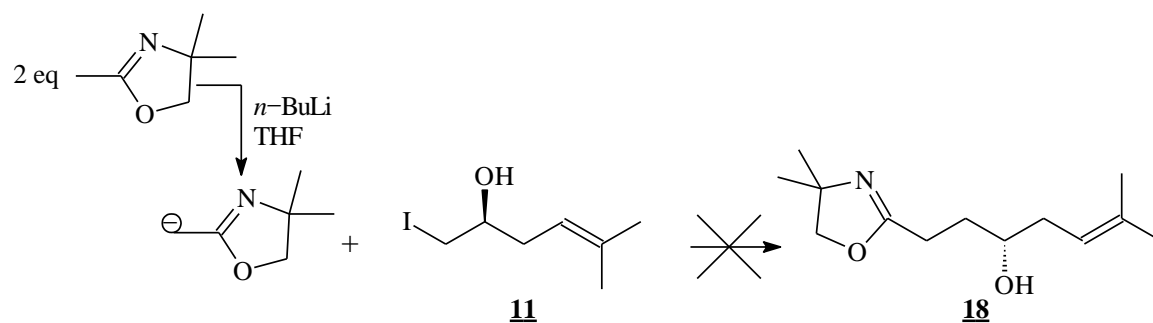
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou sete sinais, destacando-se para a molécula um sinal em 70,9 ppm, relativo ao carbono ligado a hidroxila (carbono carbinólico) e um sinal em 15,4 ppm, referente ao carbono ligado ao átomo de iodo, o qual foi confirmado como sendo um  $-\text{CH}_2-$  por  $^{135}\text{DEPT}$ , conforme demonstrado na (Figura 41).



**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 11

Na continuidade da metodologia, a reação seguinte era uma etapa chave na proposta sintética que previa a substituição do haleto pelo ânion oxazolínico levando à formação do composto 18. Entretanto, após várias tentativas reacionais (sempre com o mínimo de 2 equivalentes do ânion), o produto não foi obtido, tendo-se sempre uma mistura complexa de compostos, conforme demonstrado no (Esquema 18).

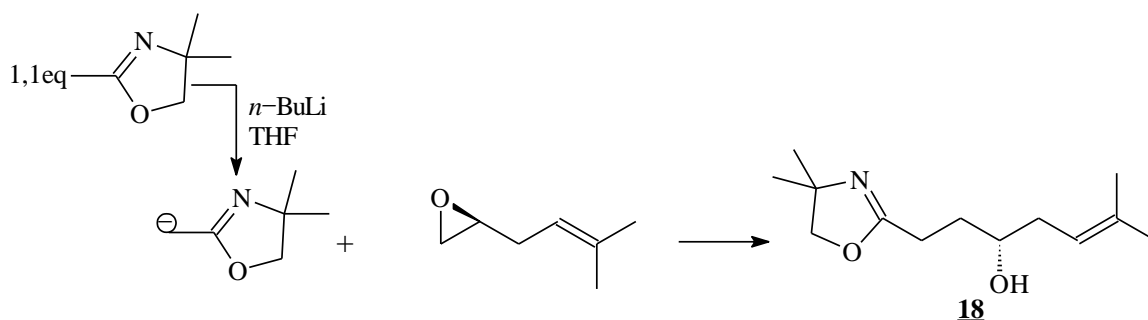




**Esquema 18.** Tentativa de síntese do (*S*)-5-metilex-4-eno-2-hidróxi-1-oxazolina **18**.

Em função desses resultados não favoráveis, foi cogitada a possibilidade de estar sendo formado no meio reacional o epóxido correspondente, ou seja, o primeiro equivalente da oxazolina estaria abstraindo o hidrogênio da hidroxila, o qual faria uma substituição intramolecular. O suposto epóxido formado deveria apresentar uma alta volatilidade, sendo arrastado no processo de evaporação.

Com isso, foi testada uma variação na metodologia inicial, onde utilizaríamos o epóxido para reagir com o ânion oxazolinico, o qual deveria levar à formação do mesmo produto **18**, conforme demonstrado no (Esquema 19).

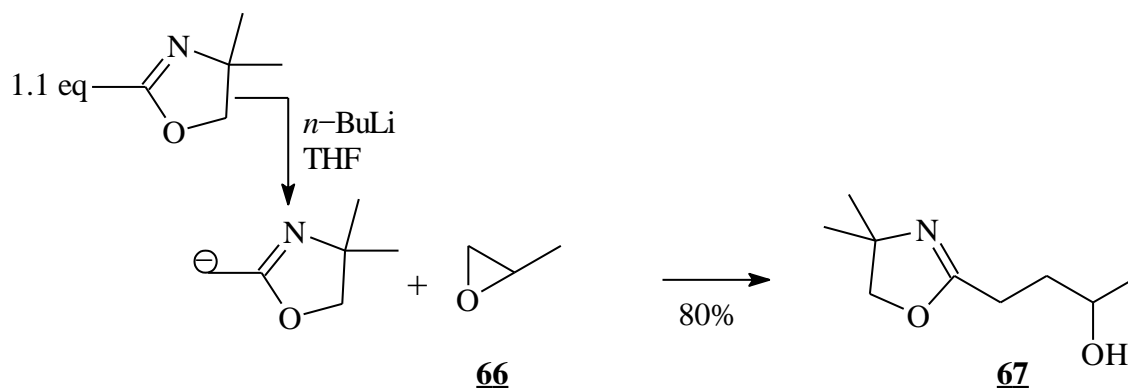


**Esquema 19.** Possibilidade de obtenção do composto **18** via epóxido

No intuito de testar essa possibilidade, foi usado o epóxido propileno **66** como modelo, cujos resultados são descritos a seguir:

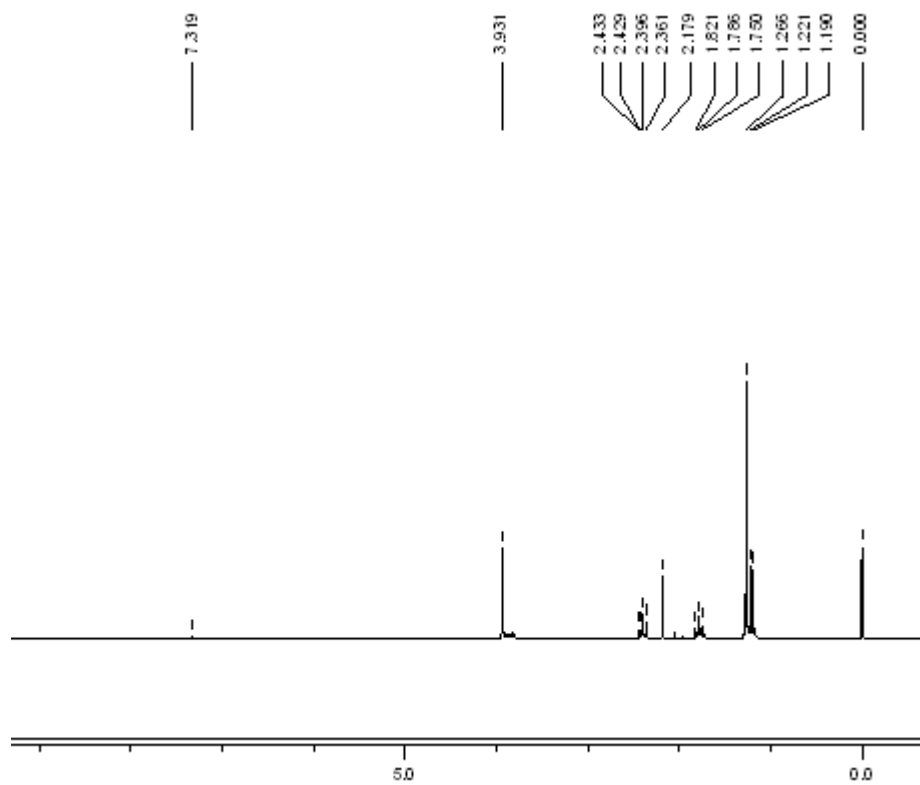
### 3.11. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi propano<sup>96</sup> **67**.

O ânion oxazolínico foi gerado em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , pela adição de *n*-BuLi à oxazolina e a solução foi mantida à aquela temperatura e sob agitação por 30 minutos, seguida pela adição de uma solução do 1,2-epóxido propano **66** em THF. Sob tais condições, o 1-oxazolino-2-hidróxi propano **67** foi obtido em 80% de rendimento, como demonstrado no (Esquema 20).



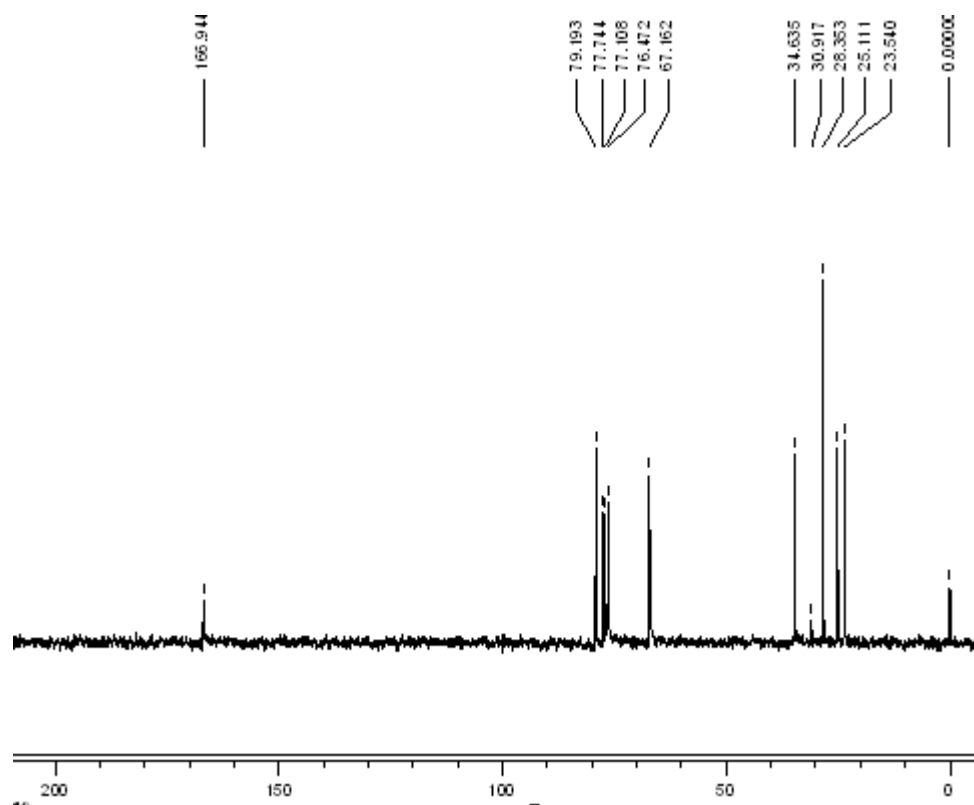
**Esquema 20.** Síntese do 1-oxazolino-2-hidróxi propano **67**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os seus respectivos sinais, sendo um singlete com deslocamento químico 1,26 ppm, com seis hidrogênios, relativo aos hidrogênios ligados as duas metilas presentes nas moléculas formadas com oxazolina, como demonstrado na (Figura 42).

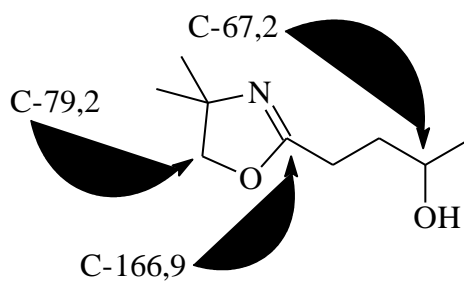


**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 67

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou oito sinais, sendo que um com deslocamento químico em 166,9 ppm referente ao carbono quaternário oxazolínic e um sinal com deslocamento químico em 67,1 ppm referente ao carbono carbinólico, como demonstrado na (Figura 43 e 44).

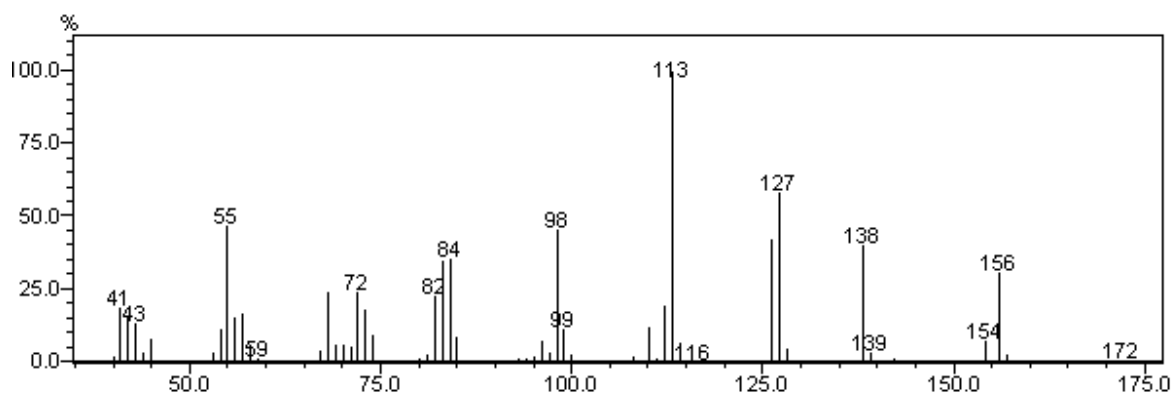


**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 67

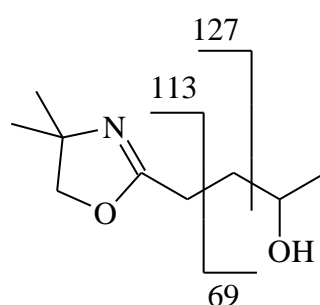


**Figura 44.** Alguns deslocamentos químicos do produto 67

No espectro de massas observa-se o íon  $m/z$  172 corresponde ao íon molecular, o íon  $m/z$  156 corresponde à perda de um oxigênio, o íon  $m/z$  127 corresponde à perda da etoxila e o íon  $m/z$  113 corresponde à massa molar da oxazolina (Figura 45 e 46).



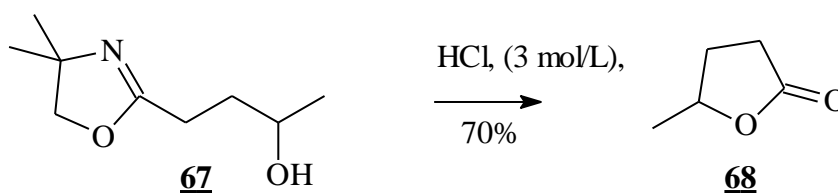
**Figura 45.** Espectro de massa do produto 67



**Figura 46.** Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 67.

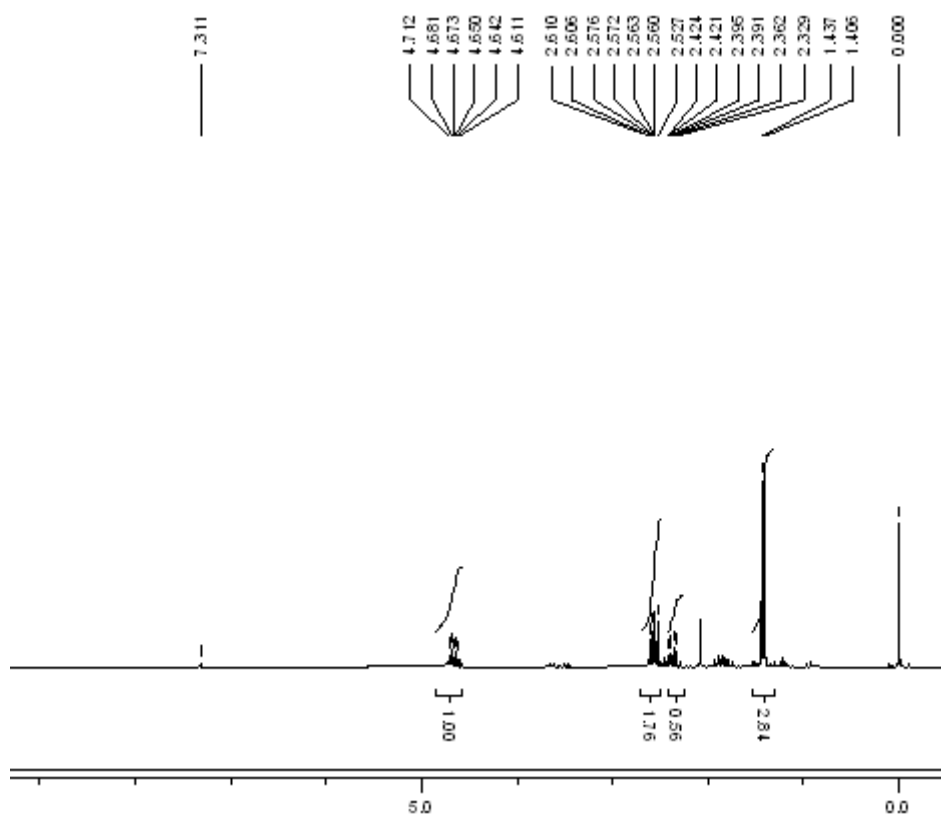
### 3.12. Preparação da pentan-4-olida<sup>96</sup> 68.

Esta etapa foi conduzida via hidrólise ácida da 1-oxazolino-2-hidróxi propano 67, utilizando-se uma solução de HCl (3mol/L) sob refluxo por 25 minutos. A extração do produto foi realizada com éter etílico. Após filtração, o solvente foi removido por destilação cuidadosa, entre 35<sup>0</sup> a 40<sup>0</sup> C. O produto foi caracterizado sem purificação prévia, observando-se uma pureza superior a 95%, com rendimento de 70%, como demonstrado no (Esquema 21).



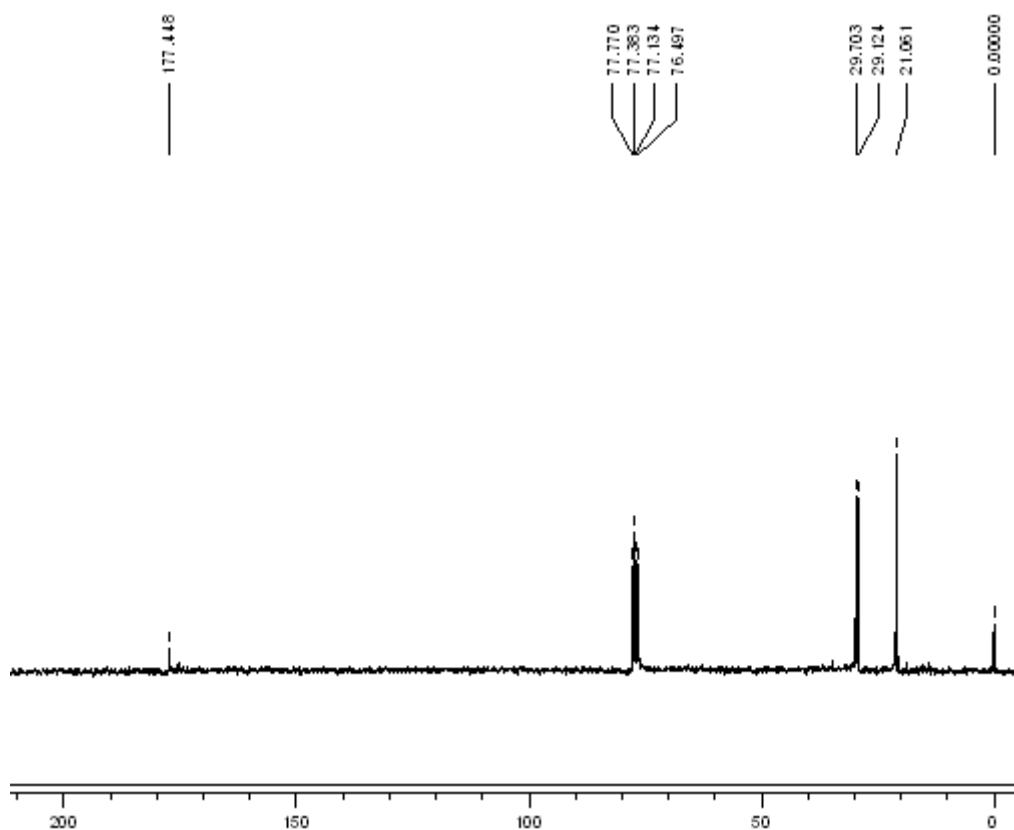
**Esquema 21.** Síntese da pentan-4-olida **68**.

Pelos dados de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se a presença de um sinal em 4,6 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico da lactona e um sinal em 1,4 ppm integrando para três hidrogênios referentes aos hidrogênios ligados a metila da cadeia lateral, como demonstrado na (Figura 47).

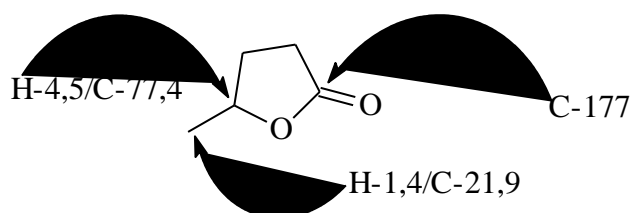


**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **68**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta cinco sinais, sendo que, observa-se a presença de um sinal em 177,1 ppm, referente ao carbono de éster presente na lactona e a presença de um carbono carbinólico em 77,7 ppm, como demonstrado na (Figura 48 e 49).

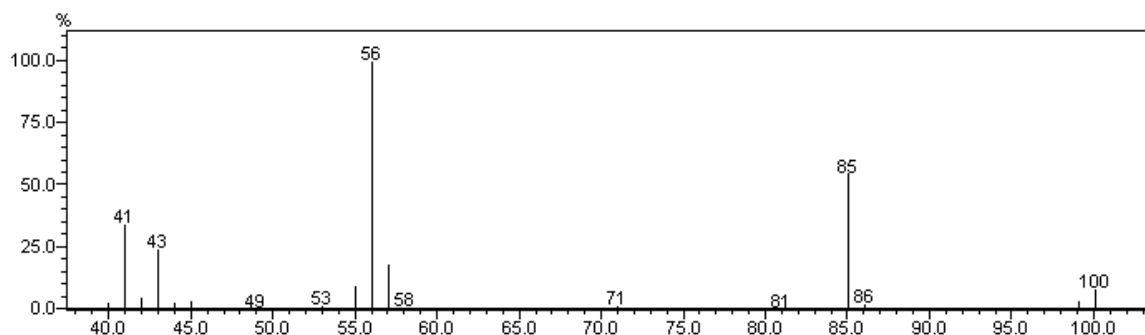


**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 68

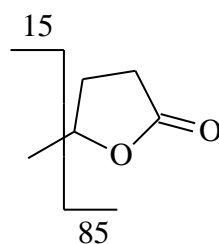


**Figura 49.** Alguns deslocamentos químicos do produto 67

No espectro de massas observa-se o íon  $m/z$  100 corresponde ao íon molecular, o íon  $m/z$  85 corresponde à perda de uma unidade metila e o íon  $m/z$  56 correspondente à perda de uma unidade  $\text{CO}_2$  (Figura 50 e 51).



**Figura 50.** Espectro de massa do produto 68



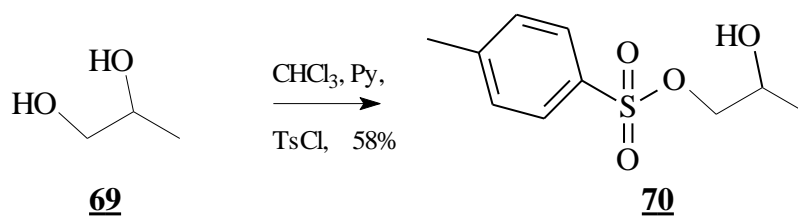
**Figura 51.** Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 68.

Com o sucesso alcançado na abertura do epóxido e obtenção da respectiva lactona 68, a metodologia de obtenção da mesma lactona 68 via substituição nucleofílica de um haleto foi testada, empregando-se o 1,2-propanodiol 69, como material de partida.

### 3.13. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano<sup>93</sup> 70.

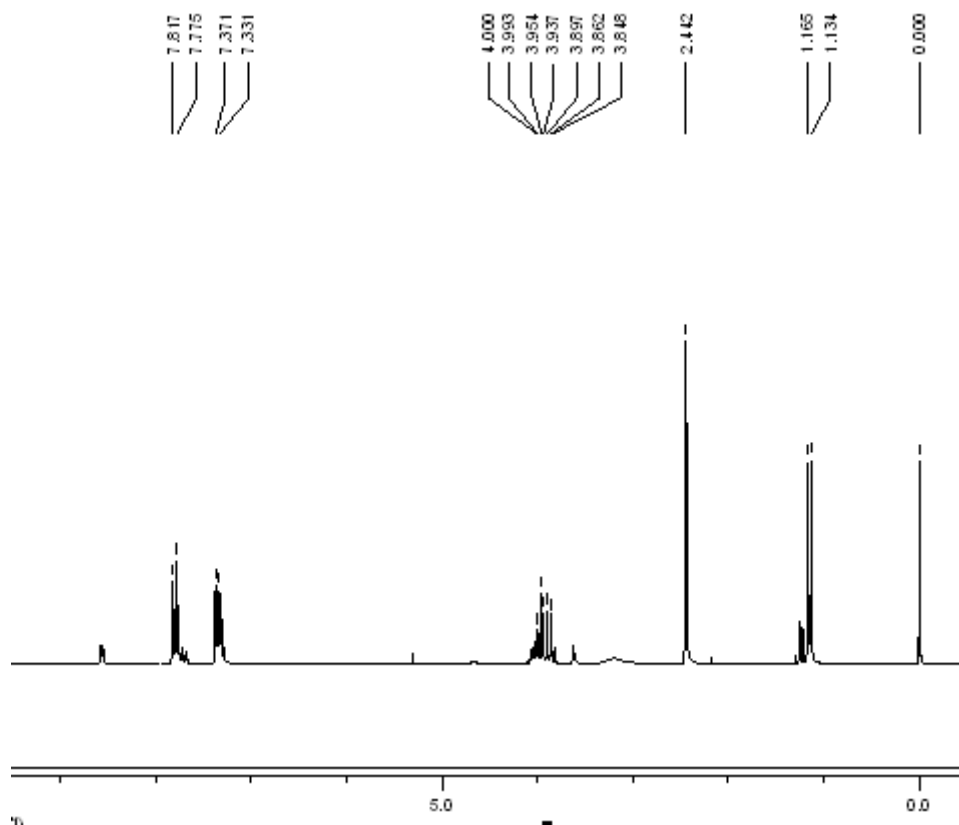
A reação de tosilação seletiva do 1,2-propanodiol 69, não apresentou problemas na formação do tosilato 70, quando se utilizou a metodologia descrita por Kabalka e colaboradores. Sob tais condições, o tosilato 70 foi obtido em 58% de rendimento, valor idêntico ao citado pela literatura. Concomitantemente, observou-se sempre a formação do di-tosilado e outros produtos mesmo quando foram variadas algumas condições reacionais como temperatura, tempo de adição do TsCl e tempo reacional, como demonstrado no (Esquema 22).





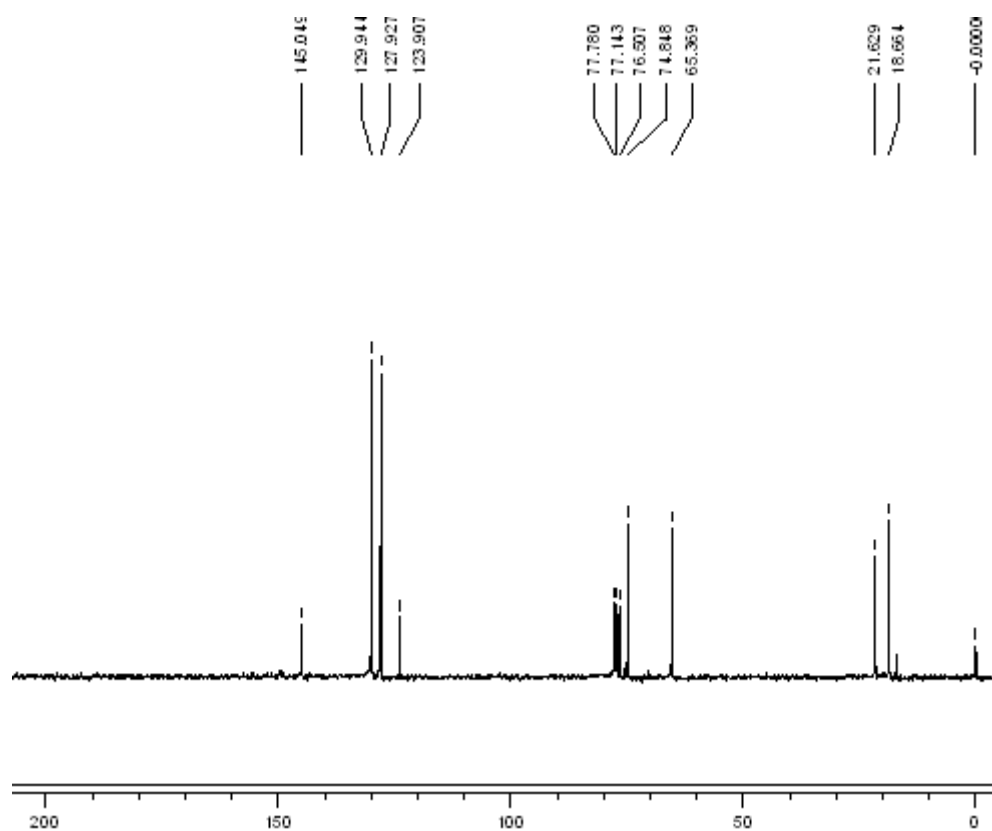
**Esquema 22.** Síntese do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**.

Os dados presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  indicam a presença de dois dubletos integrando para dois hidrogênios com deslocamento químico em 7,4 e 7,8 ppm, ligados a carbonos aromáticos do grupo tosila, como demonstrado na (Figura 52).

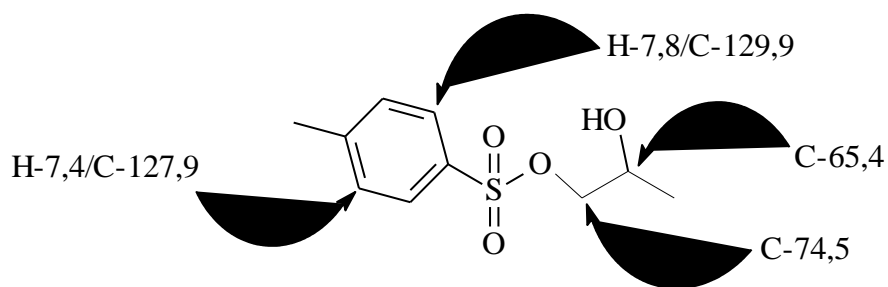


**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **70**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  que caracteriza o produto, destacando-se os sinais em 129,8 e 129,1 ppm, referentes aos quatro carbonos do anel aromático presentes na molécula, como demonstrado na (Figura 53 e 54).



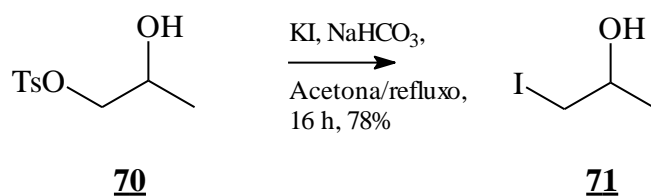
**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 70



**Figura 54.** Alguns deslocamentos químicos do produto 70

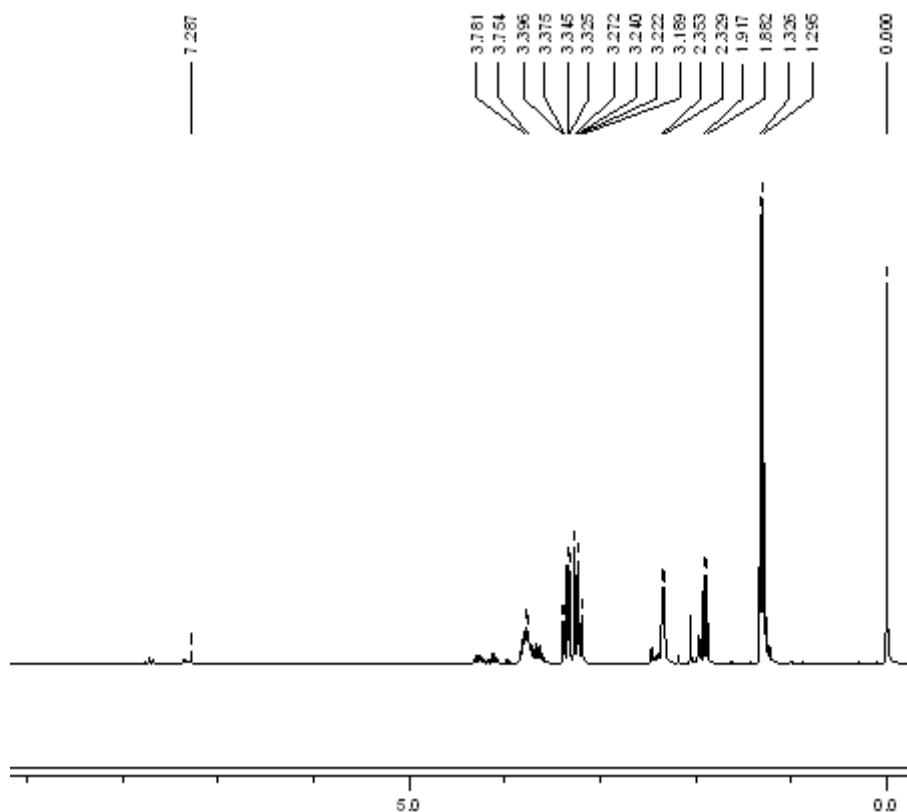
### 3.14. Preparação do 1-iodo-2-hidróxi propano<sup>94</sup> 71.

O 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano 70 foi facilmente transformado no iodeto 71 utilizando-se acetona, KI e  $\text{NaHCO}_3$ , em refluxo por 16 h, em um rendimento de 78%, conforme (Esquema 23).



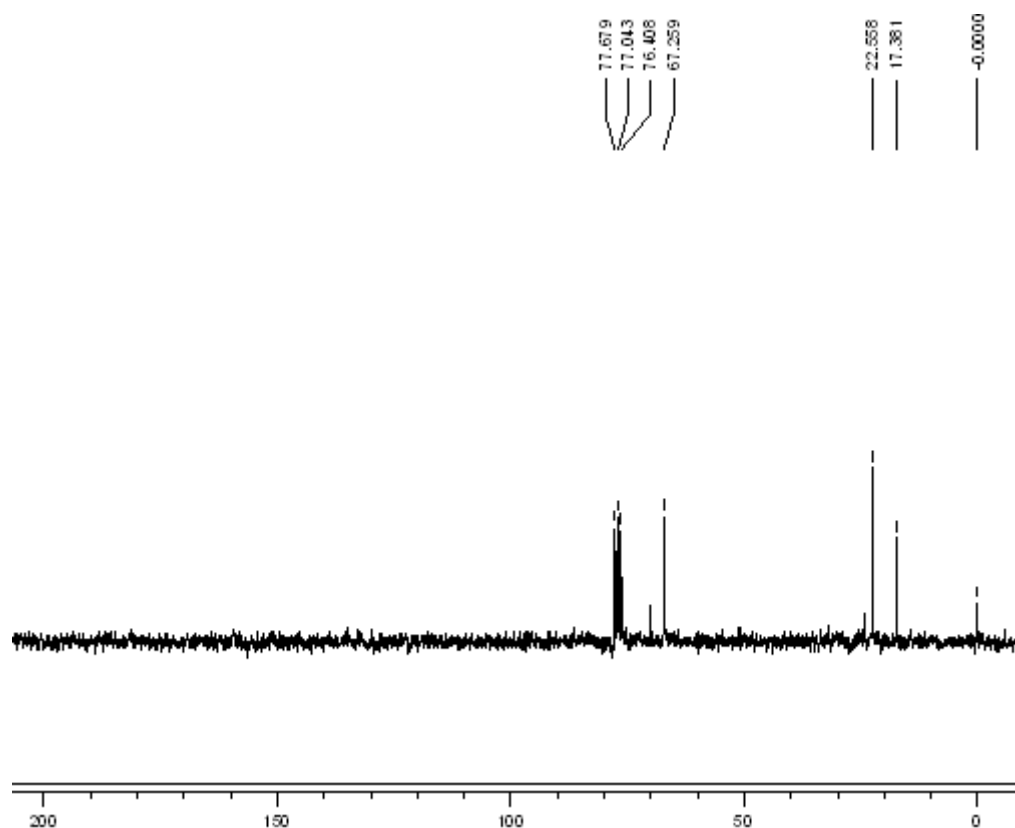
**Esquema 23.** Síntese do 1-iodo-2-hidróxi propano **71**

Pelos dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se a presença de um sinal: em 3,3 ppm integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico e um sinal em 1,2 ppm integrando para três hidrogênios (Figura 55).

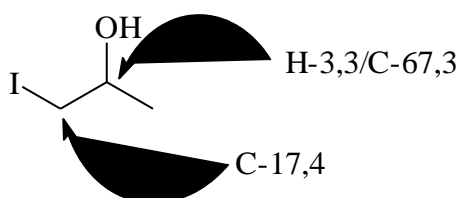


**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **71**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou três sinais, destacando-se para a molécula um sinal em 67,2 ppm, relativo ao carbono ligado a hidroxila (carbono carbinólico) e um sinal em 17,3 ppm, referente ao carbono ligado ao haleto presente na molécula, conforme (Figura 56 e 57).

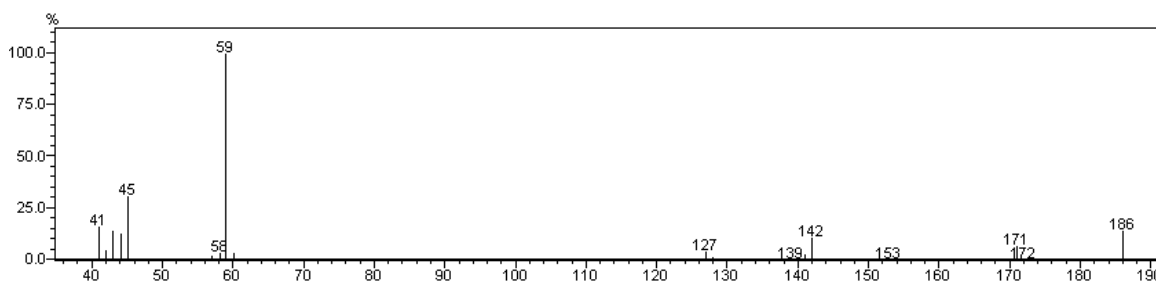


**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 71



**Figura 57.** Alguns deslocamentos químicos do produto 71

No espectro de massas observa-se o íon  $m/z$  186 corresponde ao íon molecular, o íon  $m/z$  171 corresponde à perda de uma unidade metila e o íon  $m/z$  59 correspondente à perda do iodo (Figura 58).

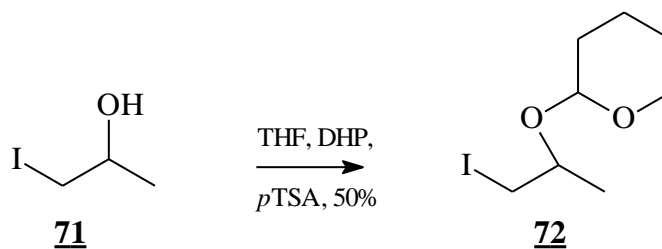


**Figura 58.** Espectro de massa do produto 71

A tentativa de substituição direta do composto 71 com o ânion oxazolinico não foi bem sucedida, provavelmente em função da presença da hidroxila livre. Nesse sentido, realizou-se testes de proteção do composto 71, para realizar posteriormente a substituição.

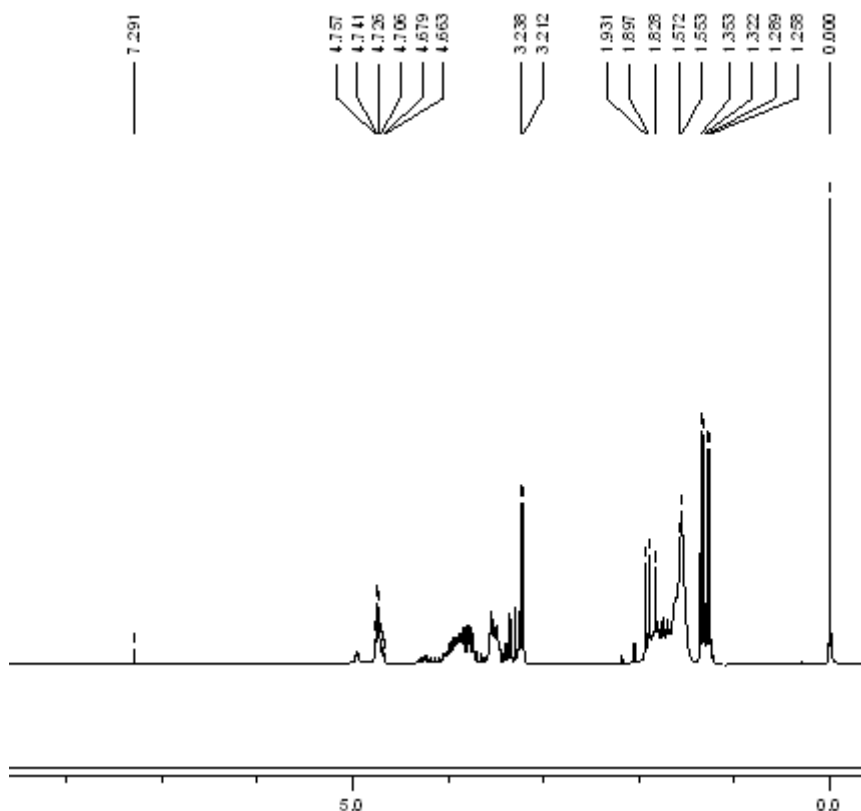
### 3.15. Preparação 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano<sup>89</sup> 72.

A proteção do 1-iodo-2-hidróxi propano 71 foi realizada com DHP e ácido *p*-tolueno sulfônico em THF seco. Adotando-se esse procedimento o 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano 72 foi conseguido em 50% rendimento, após a sua purificação em coluna cromatográfica, como demonstrado no (Esquema 24).



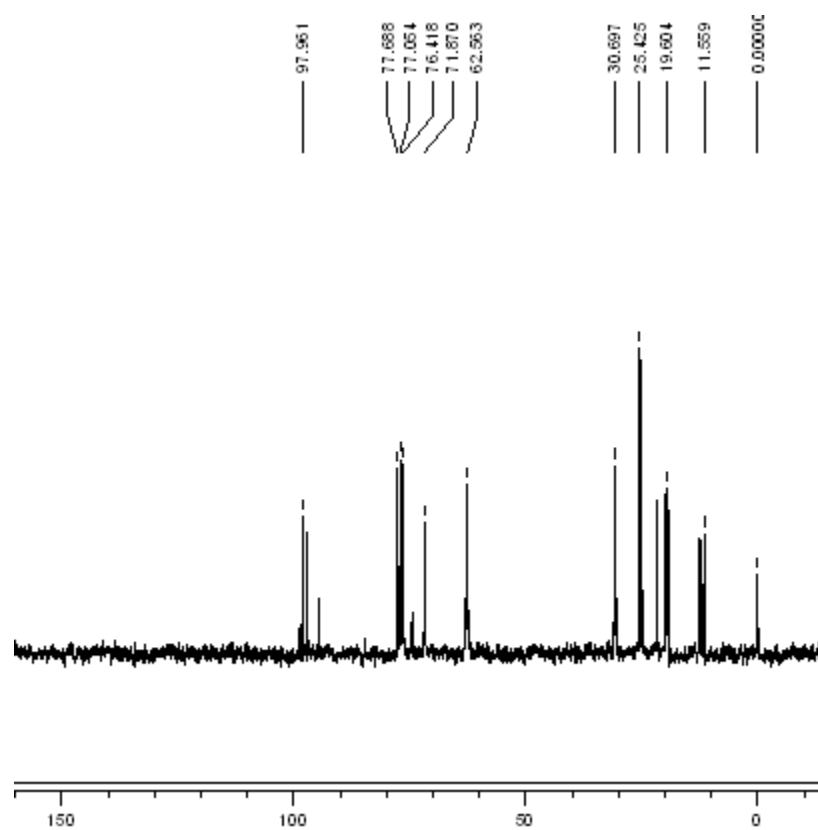
**Esquema 24.** Síntese do 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano 72.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um sinal com deslocamento químico em 4,7 ppm, integrando para um hidrogênio, relativo ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico, conforme demonstrado na (Figura 59).

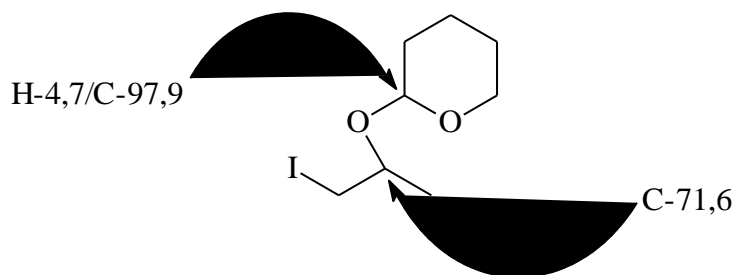


**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 72

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou oito sinais, sendo um com deslocamento químico em 97,9 ppm referente ao carbono cetálico, presente na molécula e a presença de um sinal com deslocamento químico em 71,8 ppm relativo ao carbono carbinólico, ligado a apenas um hidrogênio, como demonstrado na (Figura 60 e 61).



**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 72

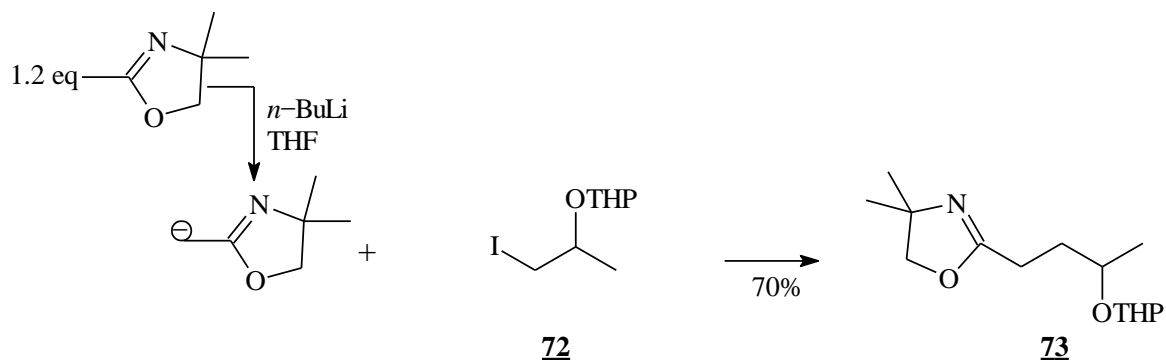


**Figura 61.** Alguns deslocamentos químicos do produto 72

### 3.16. Preparação do 1-oxazolino-2-tetraidropiranilóxi propano<sup>96</sup> 73.

O ânion oxazolínico foi gerado em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , pela adição de *n*-BuLi à oxazolina e a solução foi mantida à aquela temperatura e sob agitação por 30 minutos, seguida pela adição de uma solução do 1-iodo-2-tetraidropiranilóxi propano 72 em THF. Sob tais

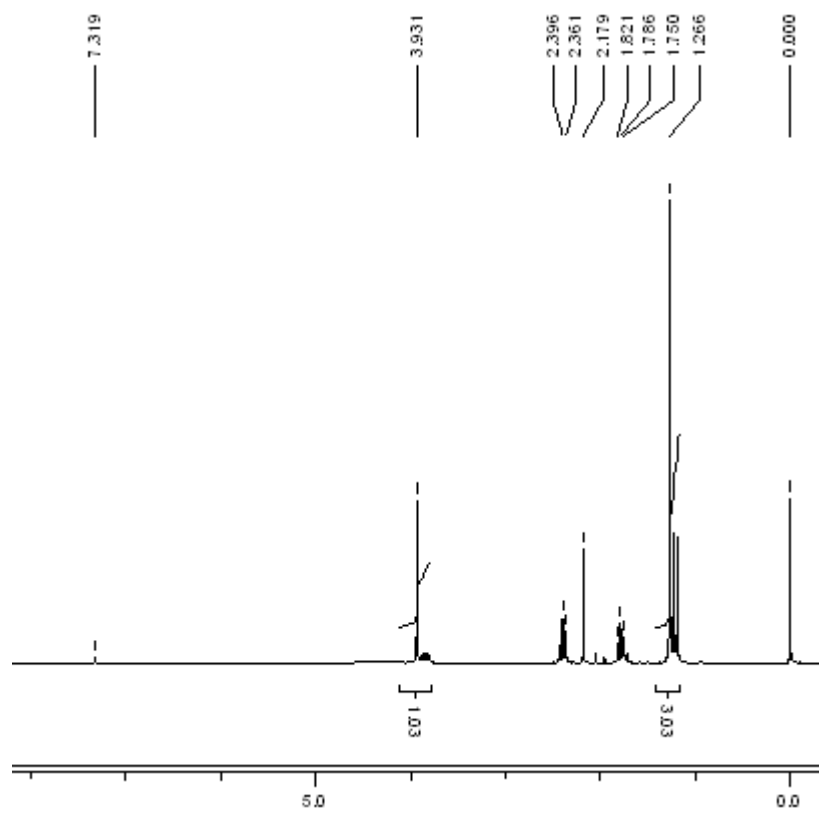
condições, o 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi propano **73** foi obtido em 70% de rendimento, conforme demonstrado no (Esquema 25).



**Esquema 25.** Síntese do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi propano **73**

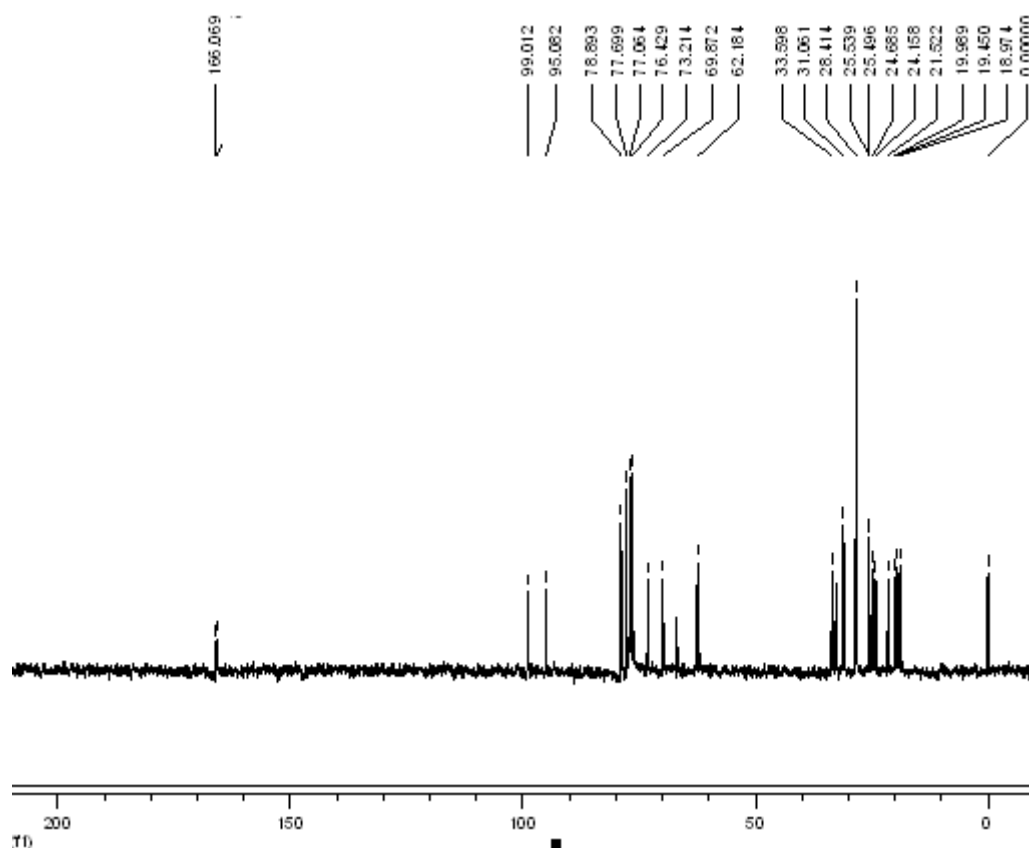
O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os seus respectivos sinais, sendo um singlete com deslocamento químico: 1,3 ppm, com seis hidrogênios, relativo as duas metilas presentes nas moléculas formadas com oxazolina, como demonstrado na (Figura 62).





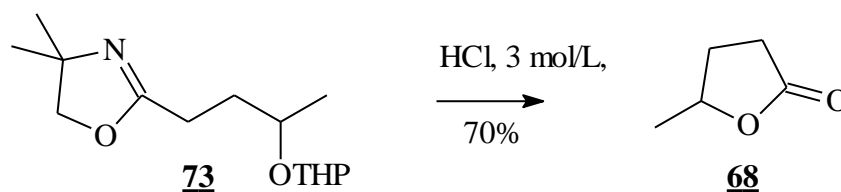
**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 73

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou treze sinais, sendo que um com deslocamento químico em 166,0 ppm indicando a presença de um carbono com dupla ligação ao nitrogênio do grupamento oxazolino e um sinal com deslocamento químico em 99,0 ppm, o qual confirma a presença de um carbono cetálico, como demonstrado na (Figura 63).



**Figura 63.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **73**

Quando realizada a reação de hidrólise do composto **73**, a lactona **68** pode ser novamente obtida em um rendimento de 70% (Esquema 26).

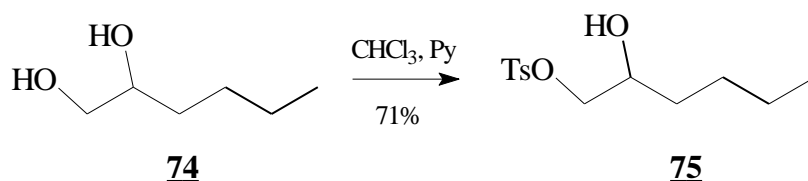


**Esquema 26.** Síntese da pentan-4-olida **68**.

Ainda no sentido de ter um maior respaldo experimental para a síntese da eldanolida **1**, um novo modelo foi estudado, abordando-se as metodologias de substituição de haleto e abertura de epóxido via ânion oxazolínico, tendo agora o 1,2-hexonodiol **74** como material de partida.

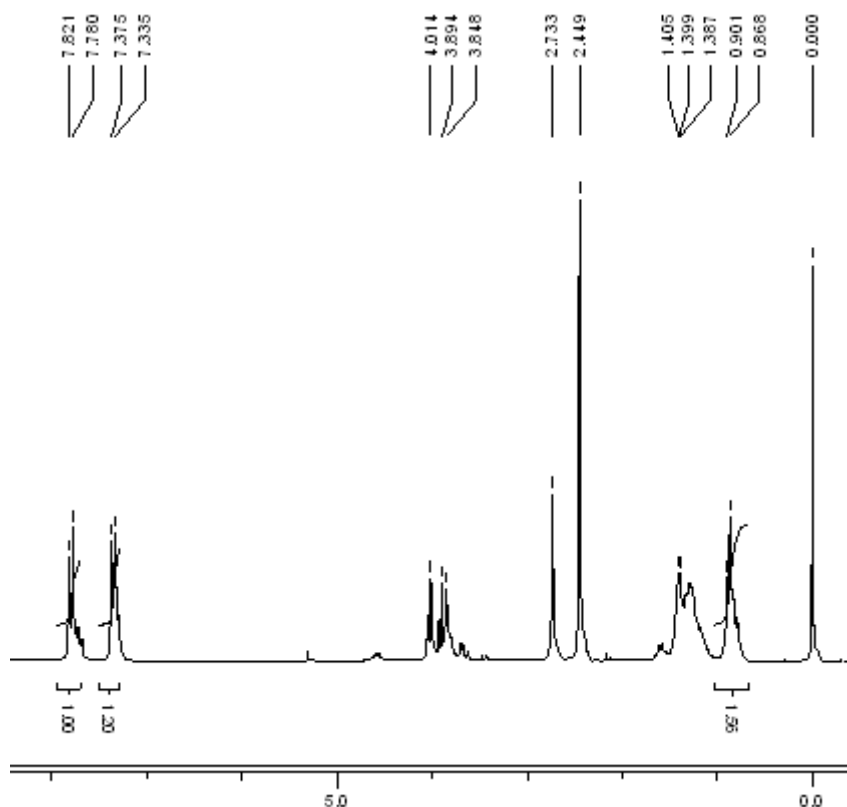
### 3.17. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano<sup>93</sup> 75

A reação de tosilção seletiva do 1,2-hexanodiol 74 foi realizada dentro da mesma metodologia adotada anteriormente, sendo o tosilato obtido em 61% de rendimento, como demonstrado no (Esquema 27).



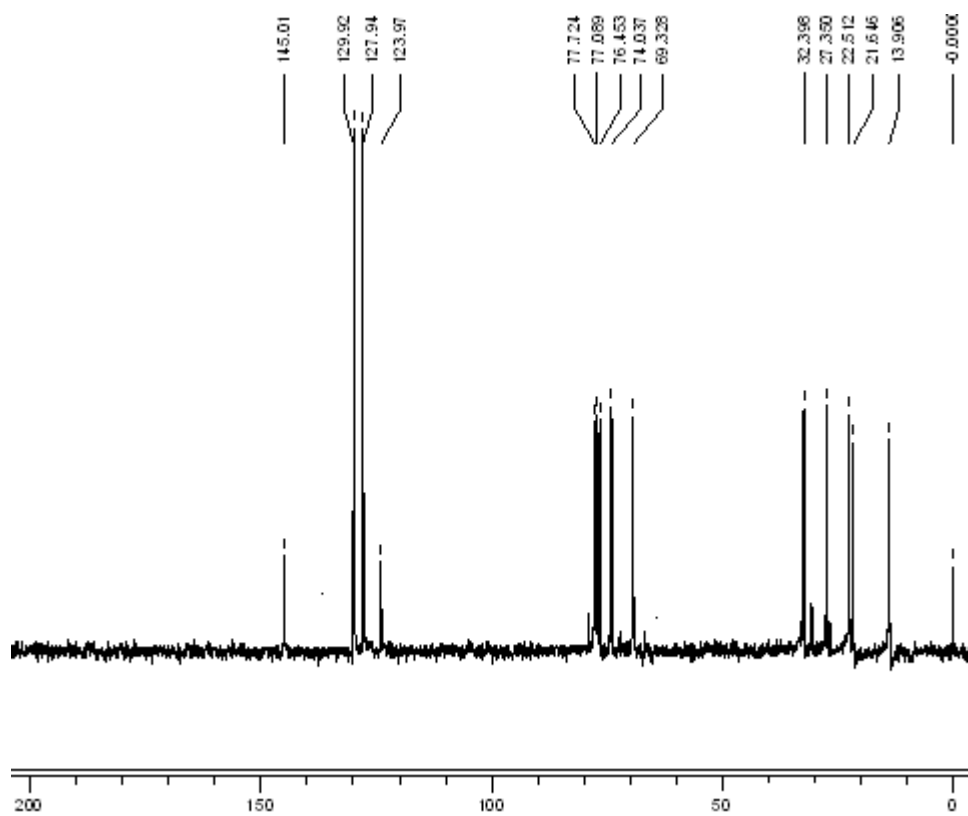
**Esquema 27.** Síntese do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano

Os dados presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  indicam a presença de dois dubletos integrando para dois hidrogênios: um em 7,4 e 7,8 ppm, ligados a carbonos aromáticos do grupo tosilato e um sinal em 0,9 ppm, integrando para três hidrogênios, relativos aos hidrogênios da metila terminal acoplado com dois hidrogênios vicinais, como demonstrado na (Figura 64).

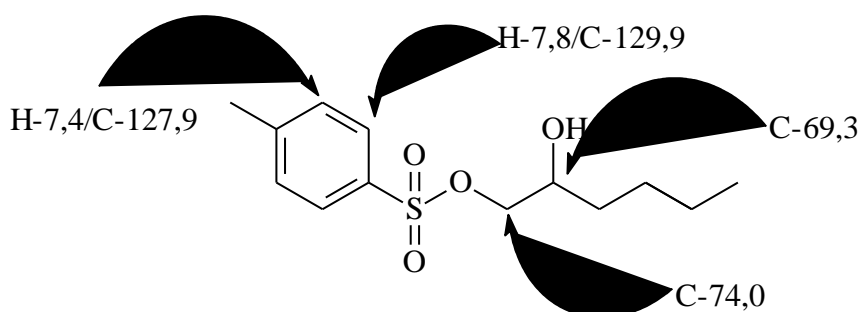


**Figura 64.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 75

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  que caracteriza o produto, destacando-se os sinais em 129,9 e 127,9 ppm, referentes aos quatro carbonos do anel aromático presentes na molécula e dois sinais com deslocamento químico em 74,0 e 69,4 ppm relativos aos carbonos carbinólicos presentes na molécula, com demonstrado na (Figura 65 e 66).



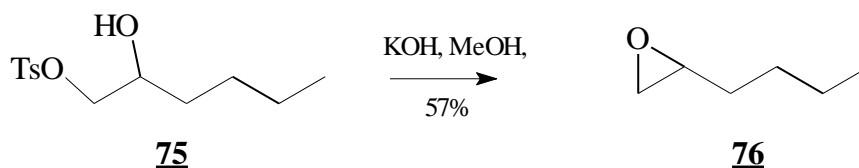
**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 75



**Figura 66.** Alguns deslocamentos químicos do produto 75

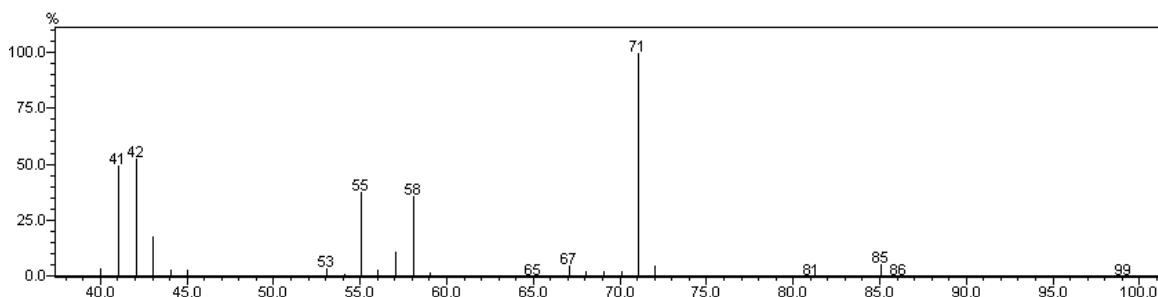
### 3.18. Preparação 1,2-epóxido hexano<sup>95</sup> 76.

A reação de epoxidação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano foi realizado utilizando o sistema hidróxido de potássio em metanol. Após o período de 2,5 horas, o epóxido foi obtido em 57% de rendimento, conforme demonstrado no (Esquema 28).



**Esquema 28.** Síntese do 1,2-epóxido hexano 76.

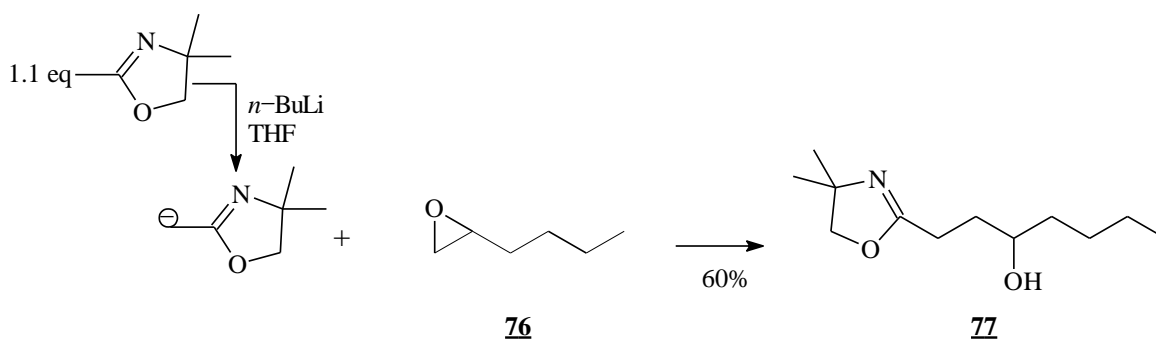
No espectro de massas observa-se o íon  $m/z$  99, correspondente ao íon molecular com a perda de um hidrogênio, o íon  $m/z$  85 correspondente à perda de uma unidade metila e o íon  $m/z$  71 correspondente à perda de uma unidade etila (Figura 67).



**Figura 67.** Espectro de massa do produto 76

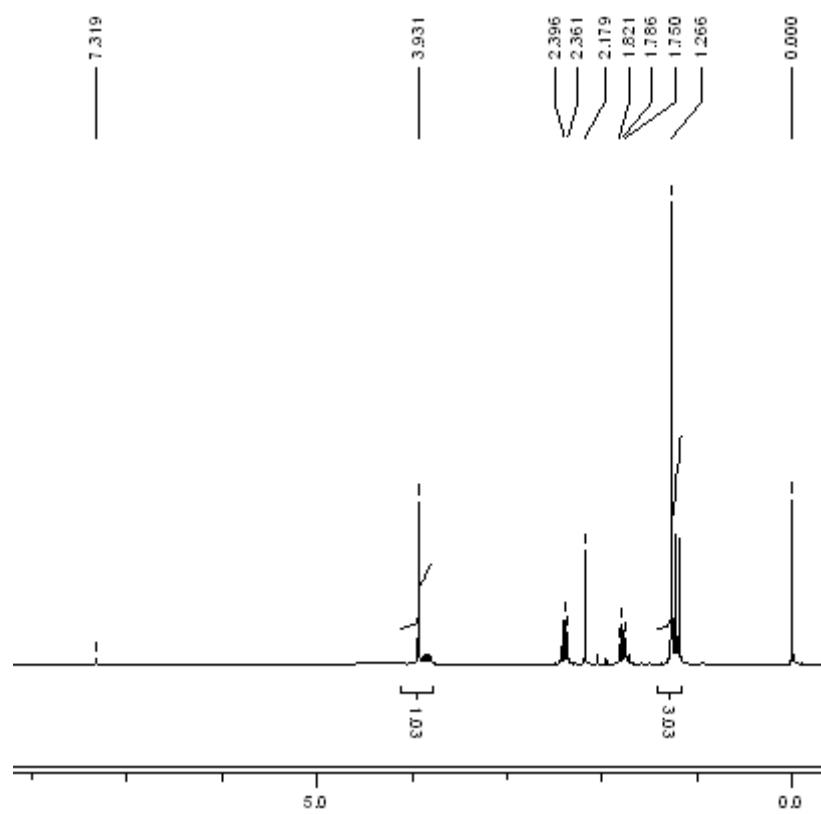
### 3.19. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi hexano<sup>96</sup> 77.

O ânion oxazolínico foi gerado em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , pela adição de *n*-BuLi à oxazolina e a solução foi mantida à aquela temperatura e sob agitação por 30 minutos, seguida pela adição de uma solução do 1,2-epóxido hexano **76** em THF. Sob tais condições, o 1-oxazolino-2-hidróxi hexano **77** foi obtido em 60% de rendimento, conforme demonstrado no (Esquema 29).



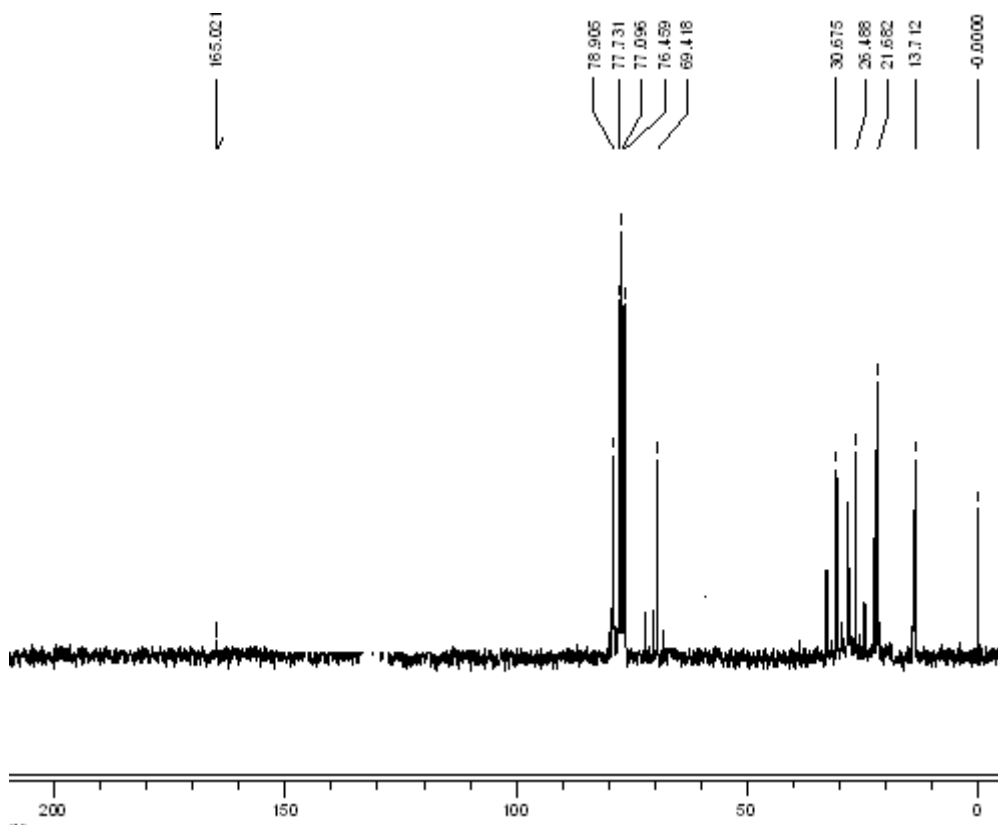
**Esquema 29.** Síntese do 1-oxazolino-2-hidróxi hexano **77**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os seus respectivos sinais, sendo um singlete com deslocamento químico de 1,3 ppm, com seis hidrogênios, relativo aos hidrogênios das duas metilas presentes nas moléculas formadas com oxazolina, conforme demonstrado na (Figura 68).

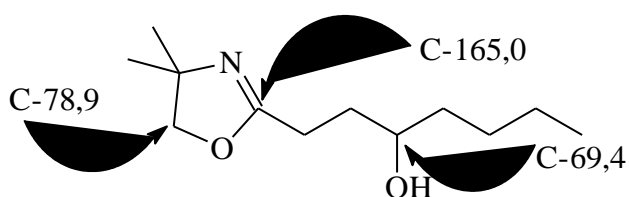


**Figura 68.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **77**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou quatorze sinais, sendo que um com deslocamento químico em 165,6 ppm indicando a presença de um carbono com dupla ligação ao nitrogênio do grupo oxazolinico e um sinal com deslocamento químico em 69,4 ppm, o qual confirma a presença de um carbono carbinólico, conforme demonstrado na (Figura 69 e 70).



**Figura 69.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 77

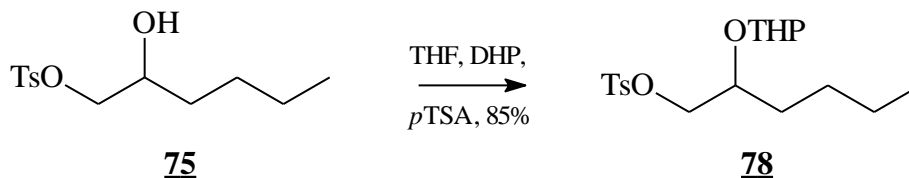


**Figura 70.** Alguns deslocamentos químicos do produto 77

### 3.20. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiraniloxi hexano<sup>89</sup> 78

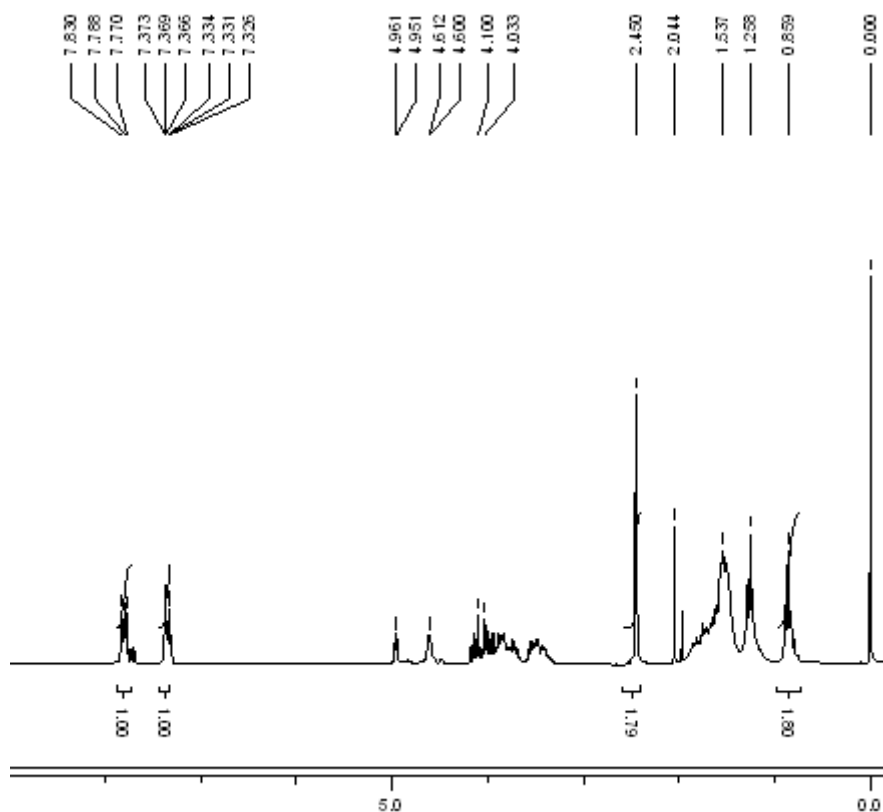
A proteção do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano 75, com DHP, foi realizada em THF seco e *p*-TSA (catalítico). Adotando-se esse procedimento o 1-*p*-

toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranióxi hexano **78** foi facilmente conseguido em 85% rendimento, após a sua purificação em coluna cromatográfica, conforme demonstrado no (Esquema 30).



**Esquema 30.** Síntese do 1-p-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranióxi hexano **78**.

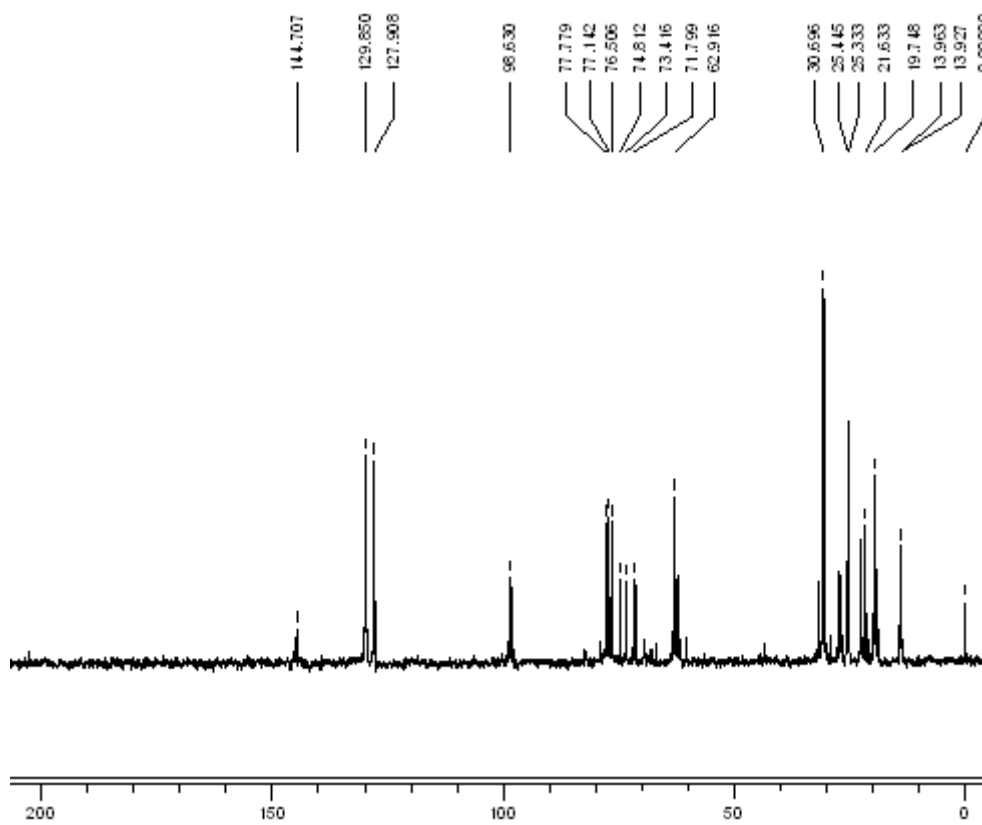
O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um sinal com deslocamento químico em 4,9, referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico do grupo protetor e um sinal com deslocamento químico em 0,8 ppm, integrando para três hidrogênios, relativo ao hidrogênio ligado ao carbono terminal, conforme demonstrado na (Figura 71).



**Figura 71.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **78**



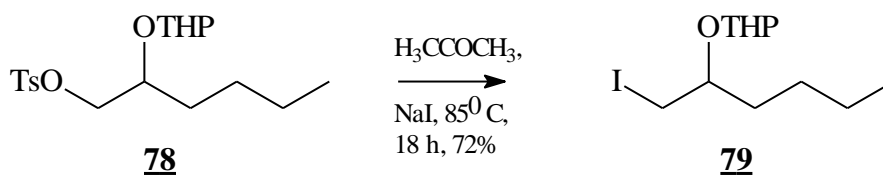
O espectro do RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou seus respectivos sinais, dos quais: um com deslocamento químico em 98,5 ppm relativo ao carbono cetálico, presente na molécula, conforme demonstrado na (Figura 72).



**Figura 72.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 78

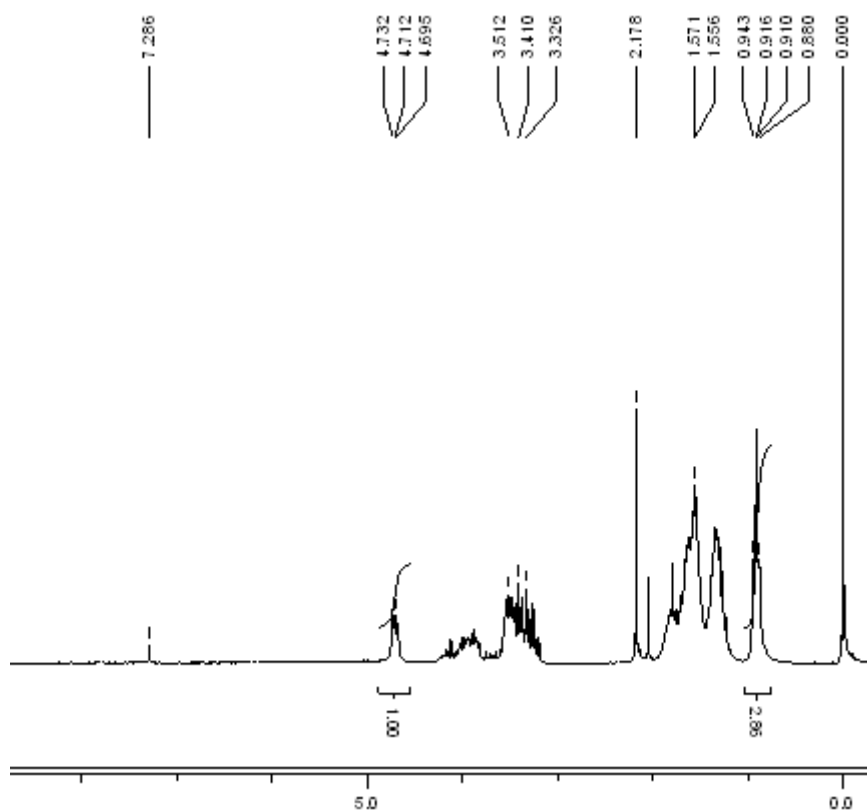
### 3.21. Preparação do 1-iodo-2-tetrahidropiraniloxi hexano<sup>94</sup> 79.

O tosilato 78 foi facilmente transformado em iodeto 79, utilizando-se iodeto de sódio e acetona como solvente com refluxo. Sob tais condições, o haleto 79 foi obtido em 72% de rendimento, como demonstrado no (Esquema 31).



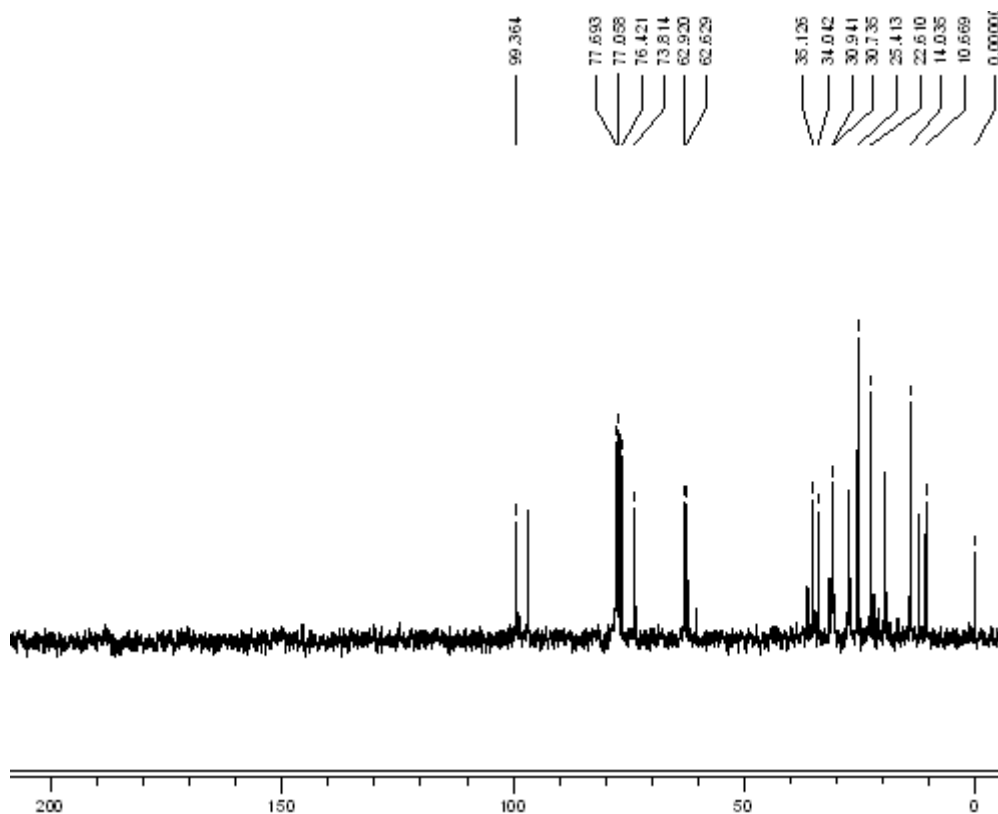
**Esquema 31.** Síntese do 1-iodo-2-tetrahidropiraniloxi hexano **79**.

Pelos dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se a presença de um sinal: em 4.7 ppm integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico (Figura 73).

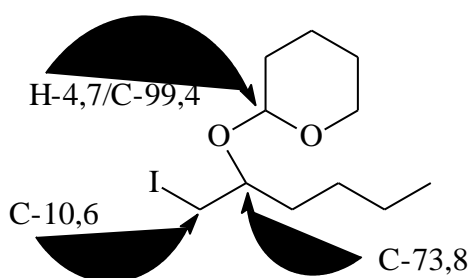


**Figura 73.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **79**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou onze sinais, destacando-se para esta molécula um sinal em 99,3 ppm, referente a carbono cetálico, um sinal em 73,7 ppm, referente ao carbono carbinólico e em 10,7 ppm, relativo ao carbono ligado ao iodo, (Figura 74 e 75).



**Figura 74.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 79

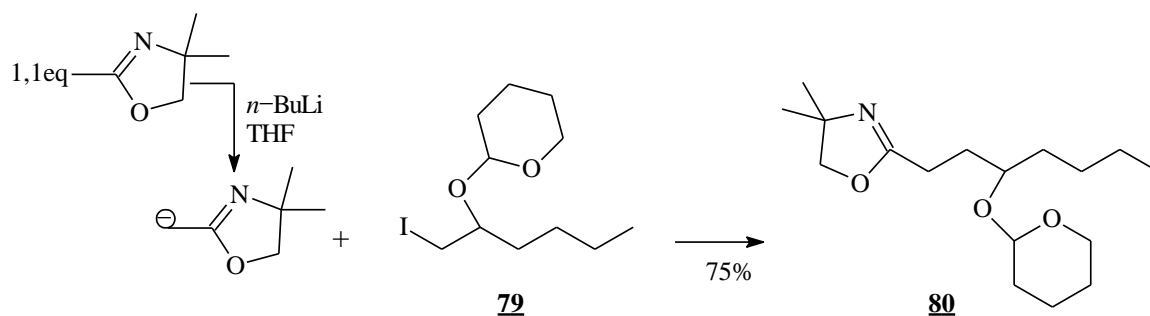


**Figura 75.** Alguns deslocamentos químicos do produto 79

### 3.22. Preparação 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano<sup>96</sup> 80.

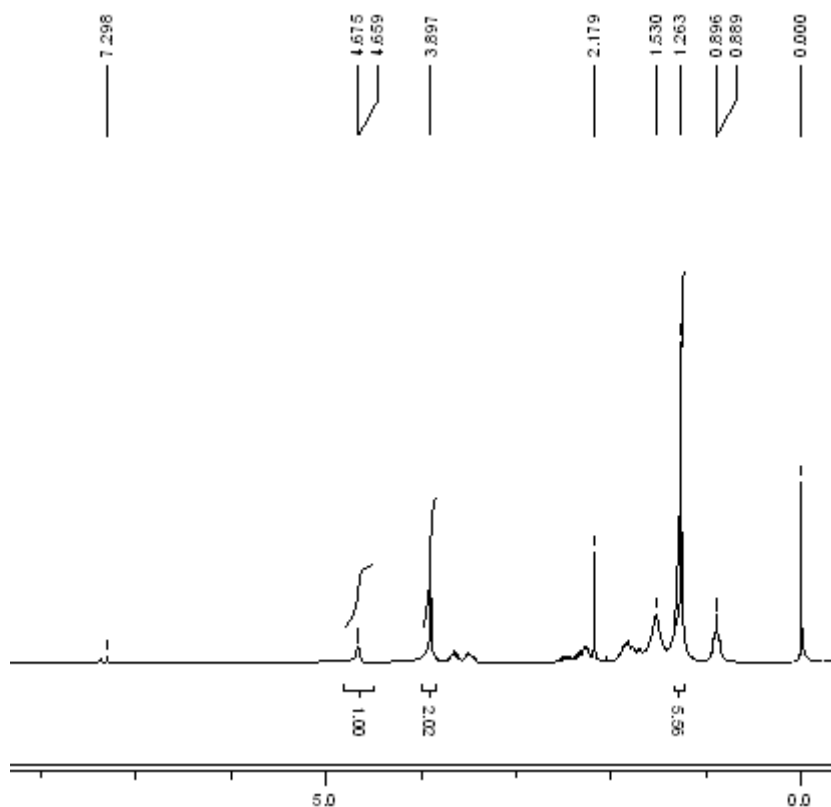
O ânion oxazolínico foi gerado em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , pela adição de *n*-BuLi à oxazolina e a solução foi mantida à aquela temperatura e sob agitação por 30 minutos, seguida pela adição de uma solução do 1-iodo-2-tetraidropiraniloxi hexano 79 em THF. Sob tais

condições, o 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80** foi obtido em 75% de rendimento, conforme demonstrado no (Esquema 32).



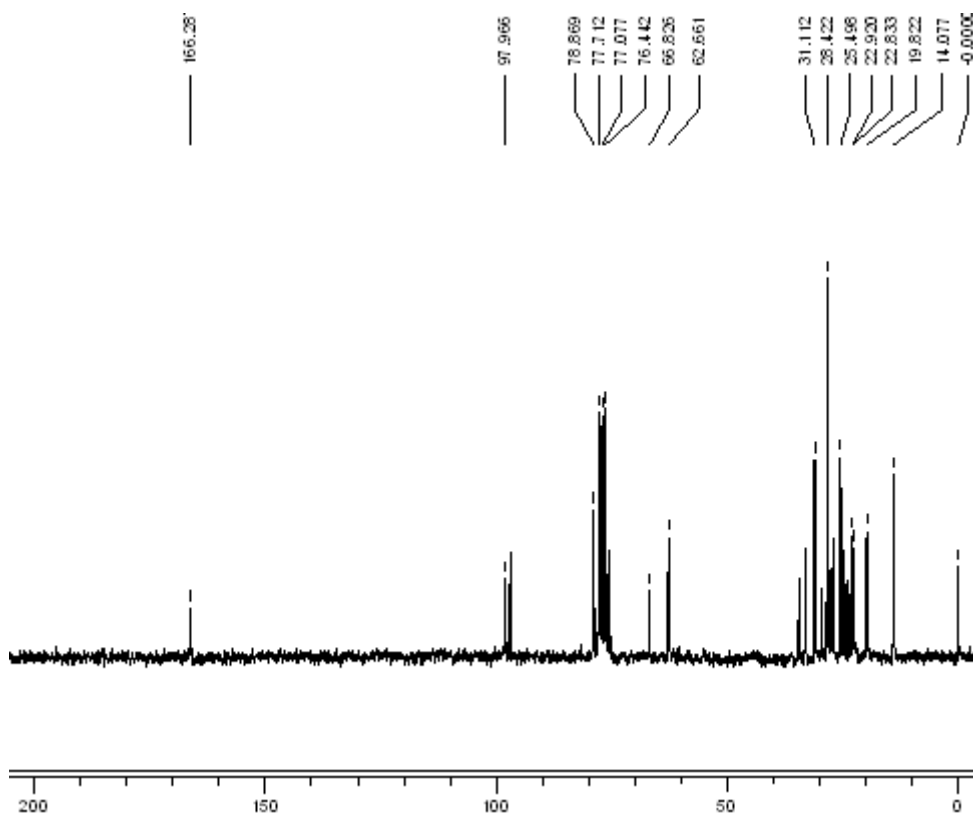
**Esquema 32.** Síntese do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os seus respectivos sinais, sendo um singlete com deslocamento químico de 3,9 ppm, com dois hidrogênios, relativo aos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico da oxazolina, conforme demonstrado na (Figura 76).

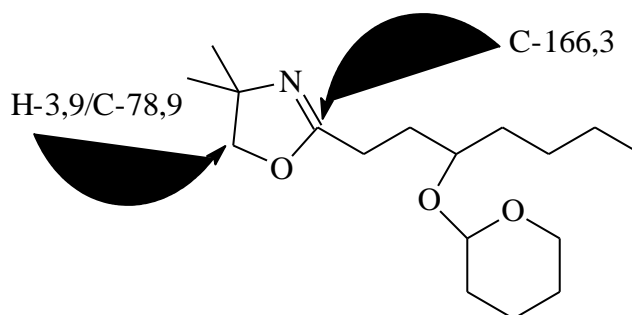


**Figura 76.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **80**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou dezessete sinais, sendo um com deslocamento químico em 166,3 ppm indicando a presença de um carbono com dupla ligação ao nitrogênio do grupamento oxazolínico e um sinal com deslocamento químico em 75,4 ppm, o qual confirma a presença de um carbono carbinólico ligado à apenas um hidrogênio, conforme demonstrado na (Figura 77 e 78).



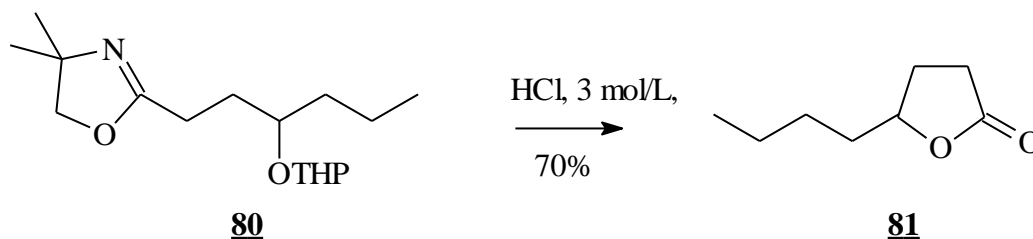
**Figura 77.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 80



**Figura 78.** Alguns deslocamentos químicos do produto 80

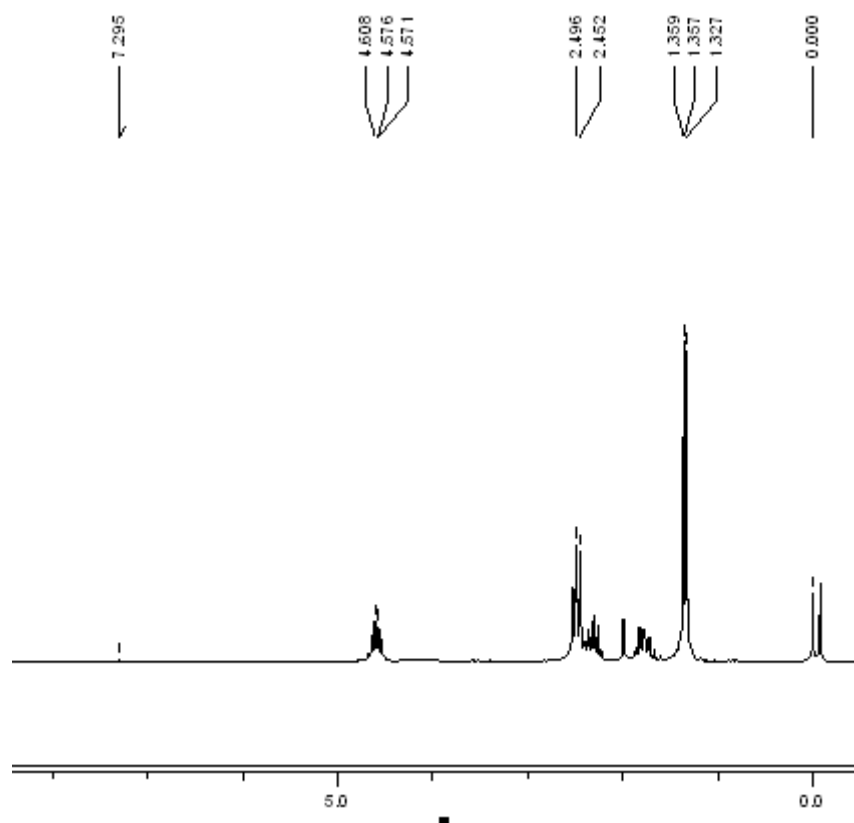
### 3.23. Preparação de octan-4-olida<sup>96</sup> **81**.

Esta etapa foi conduzida via hidrólise ácida da 1-oxazolina-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**, utilizando-se uma solução de HCl (3mol/L) sob refluxo por 25 minutos. O produto foi caracterizado sem purificação prévia, observando-se uma pureza superior a 95%, com rendimento de 70%, como demonstrado no (Esquema 33).



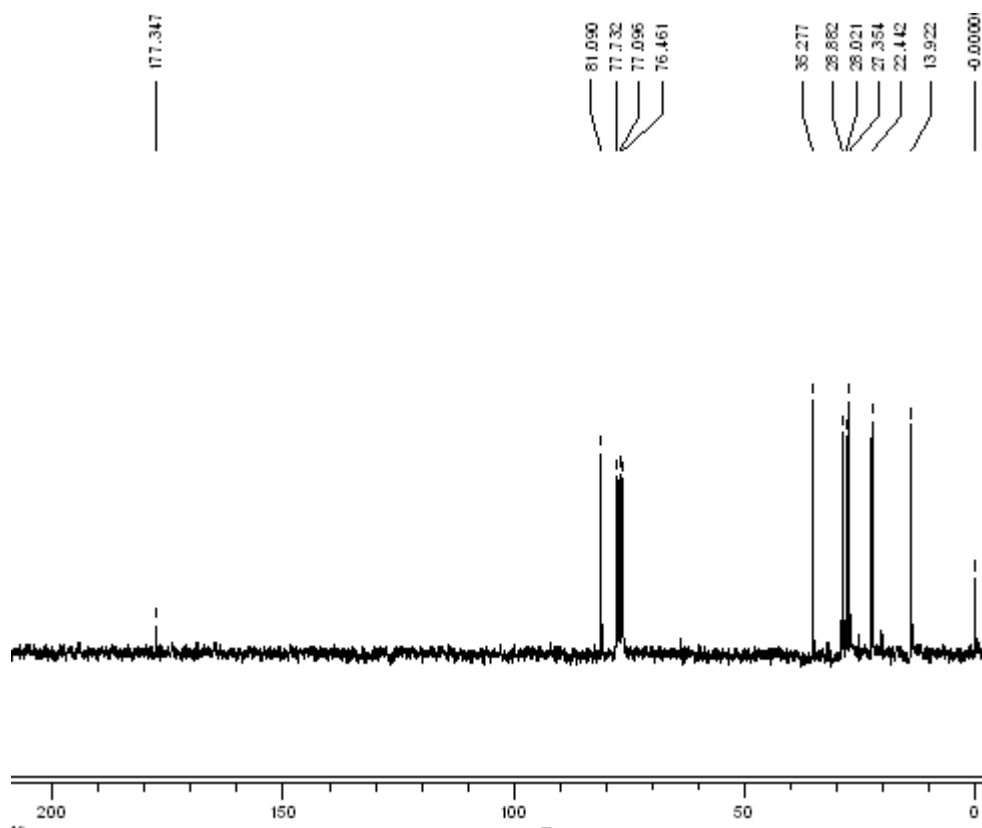
**Esquema 33.** Síntese da octano-4-olida **81**.

Pelos dados de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se a presença de um sinal em 4.6 ppm, integrando para um hidrogênio, o qual se encontra ligado ao carbono carbinólico da lactona, como demonstrado na (Figura 79).

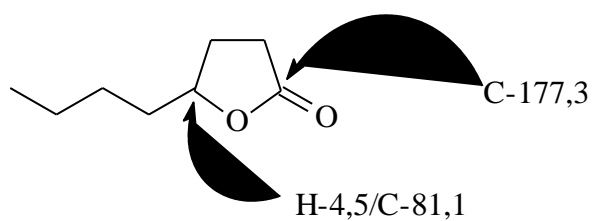


**Figura 79.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 81

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta oito sinais, sendo que, observa-se a presença de um sinal em 177,14 ppm, referente ao carbono de éster presente na lactona e um sinal em 81,14 ppm evidenciando-se a presença de um carbono carbinólico ligado a apenas um hidrogênio, como demonstrado na (Figura 80 e 81).



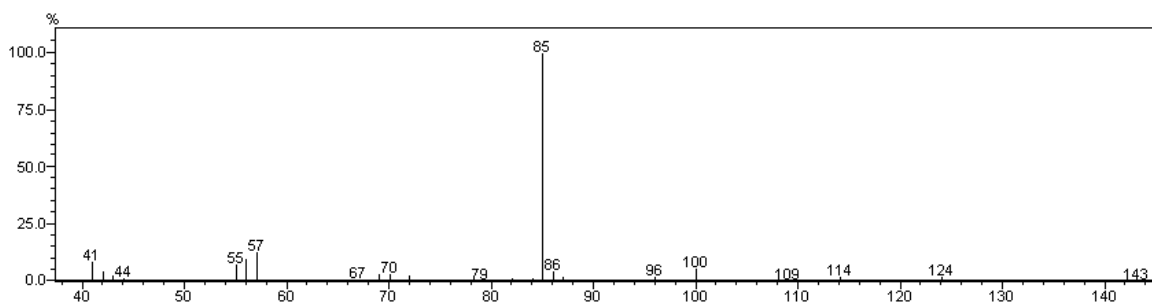
**Figura 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 81



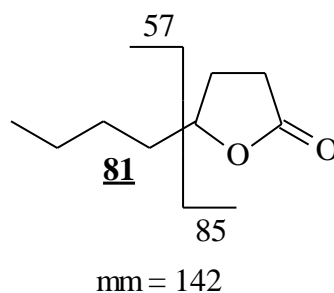
**Figura 81.** Alguns deslocamentos químicos do produto 81

O produto obtido foi também caracterizado por espectrometria de massas observando-se o íon  $m/z$  143 corresponde ao íon molecular mais um hidrogênio, tendo em vista que a massa molar é igual a 142 e o íon  $m/z$  85 corresponde à perda de uma unidade butila (Figura 82 e 83).





**Figura 82.** Espectro de massa do produto 81

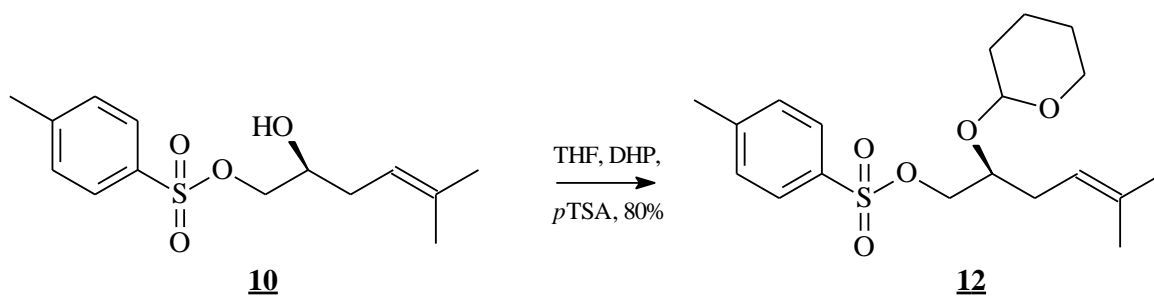


**Figura 83.** Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 81.

Com as condições experimentais bem estabelecidas para as moléculas modelo, e pela viabilidade maior de continuidade reacional via substituição dos haletos em função da alta volatilidade dos epóxidos intermediários, retornou-se os trabalhos visando a síntese da eldanolida 1, a partir do composto 10.

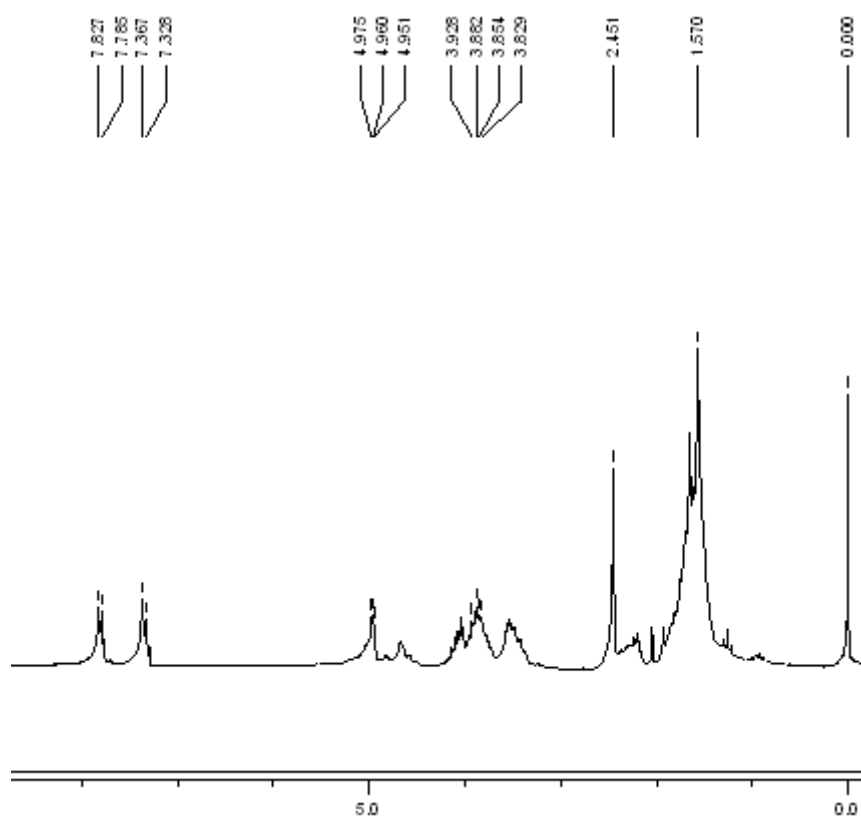
### 3.24. Preparação do (*S*)-5-metilex-4-eno-2- tetrahidropiranióxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi<sup>89</sup> 12

A proteção do (*S*)-5-metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi 10, com DHP, foi realizada em THF, sendo o produto 12 facilmente conseguido em 80% rendimento, após a sua purificação em coluna cromatográfica, como demonstrado no (Esquema 34).



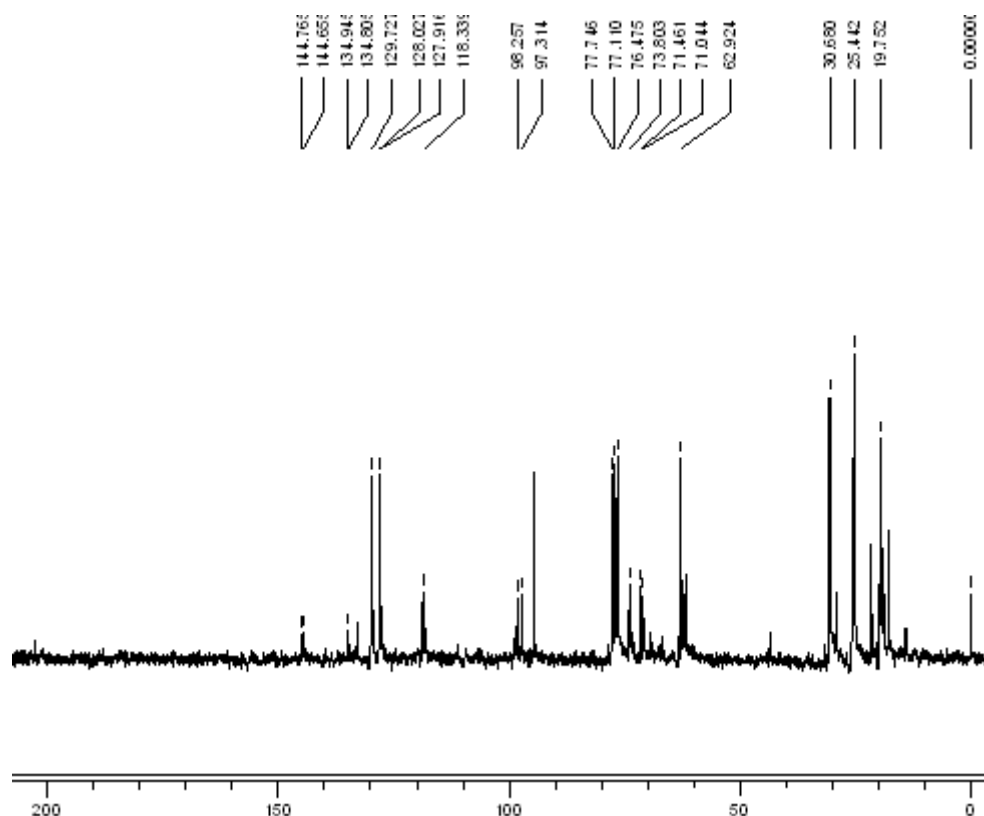
**Esquema 34.** Síntese do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranilóxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **12**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um sinal com deslocamento químico em 5,1 ppm, integrando para um hidrogênio, relativo ao hidrogênio ligado ao carbono olefínico e dois dubletos em 7,8 e 7,4 ppm relativos aos hidrogênios do anel aromático, conforme demonstrado na (Figura 84).



**Figura 84.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **12**

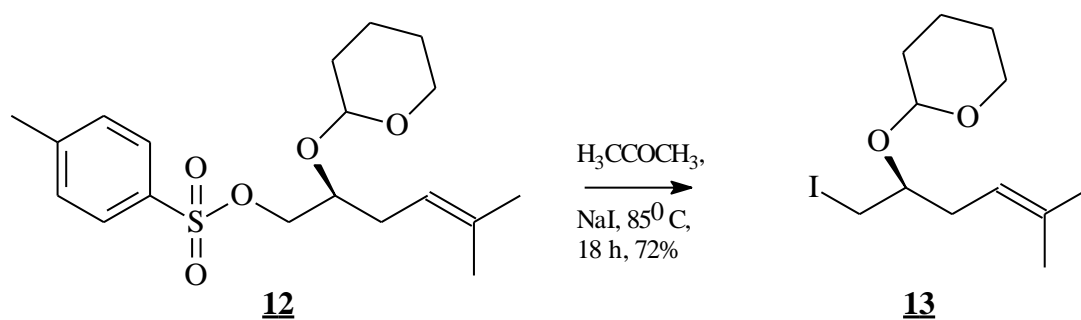
O espectro do RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou dezessete sinais, dos quais em 134,9 e 118,3 ppm relativos aos carbonos olefínicos e em 98,0 ppm relativo ao carbono cetálico, presentes na molécula, conforme demonstrado na (Figura 85).



**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 12

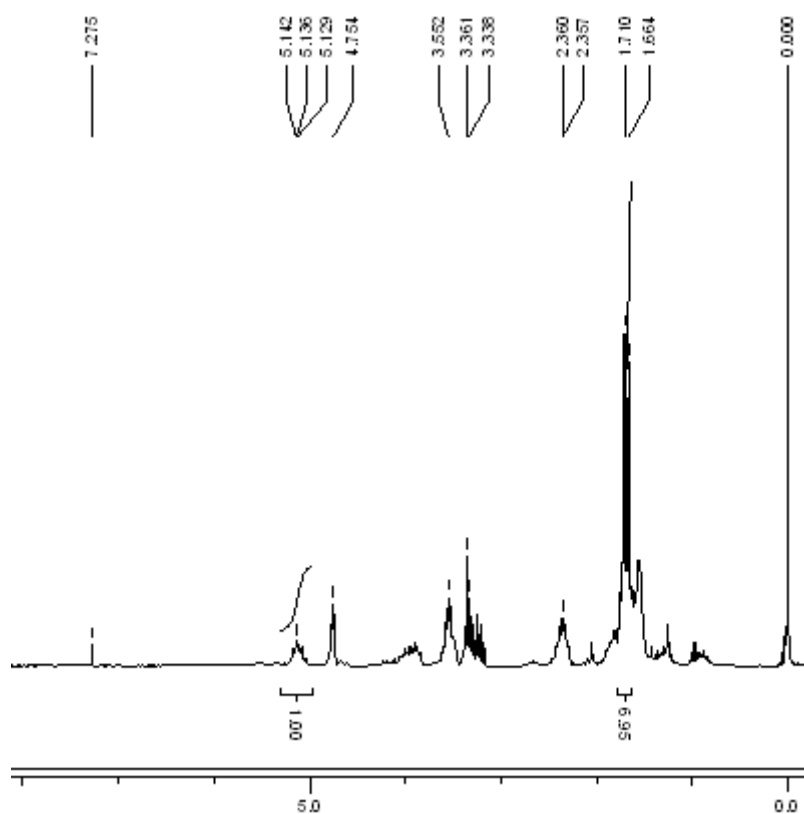
### 3.25 Preparação do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo<sup>94</sup> 13.

O tosilato (*S*)-12 foi facilmente transformado em iodeto (*S*)-13, utilizando-se iodeto de sódio em acetona como solvente. Sob tais condições, o haleto (*S*)-13 foi obtido em 72% de rendimento, como demonstrado no (Esquema 35).



**Esquema 35.** Síntese do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**.

Pelos dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observa-se a presença de um sinal: em 5,12 ppm integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono olefínico e dois sinais em 1,7 e 1,6 ppm relativos às duas metilas ligadas ao carbono olefínico (Figura 86).



**Figura 86.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **13**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou doze sinais, destacando-se para esta molécula um sinal em 74,9 ppm, relativo ao carbono ligado a hidroxila protegida (carbono carbinólico), um sinal em 134,7 ppm referente ao carbono olefínico e um sinal em 10,4 ppm referente ao carbono ligado ao haleto (Figura 87)

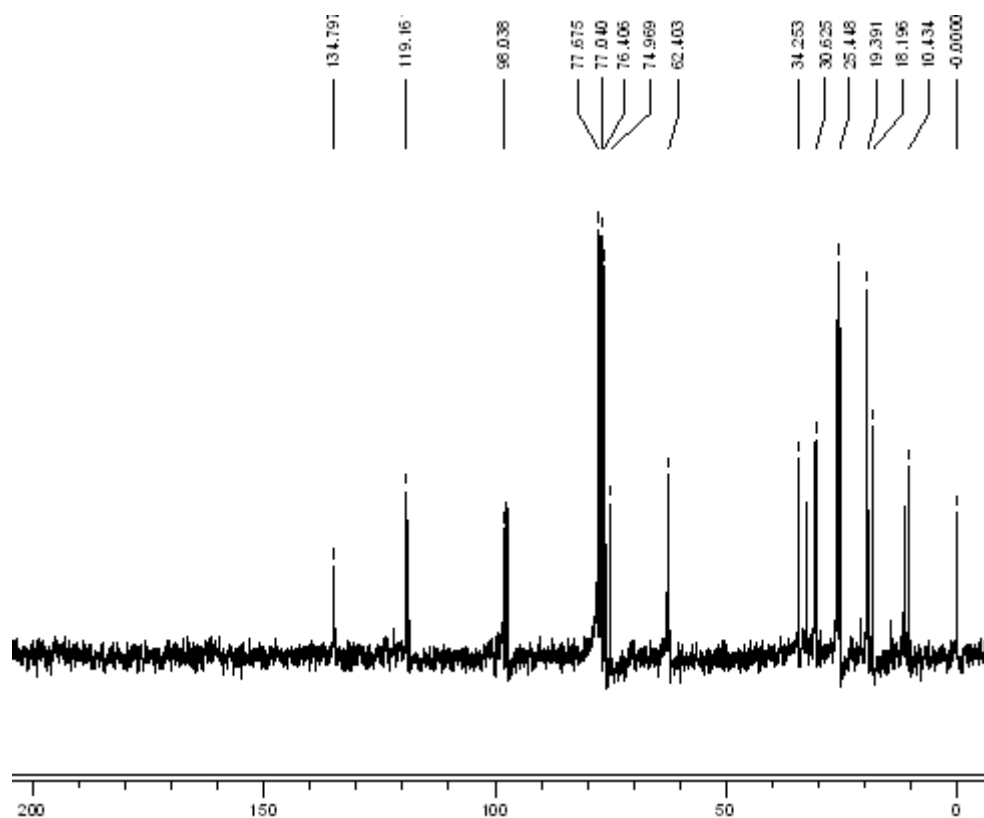
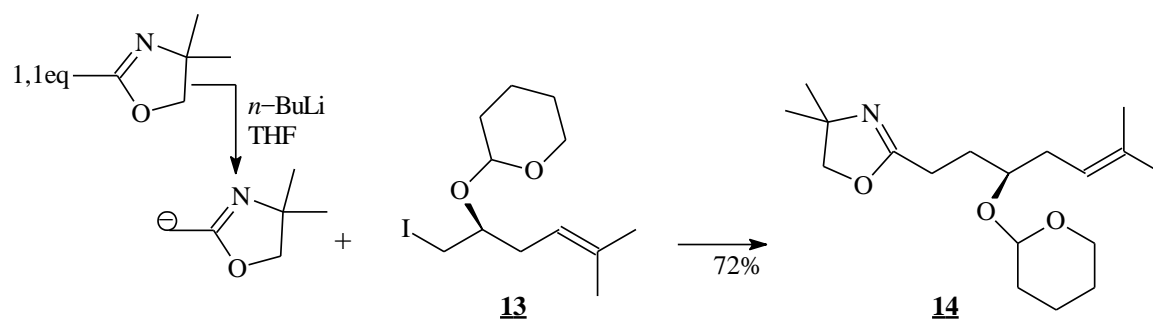


Figura 87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 13

### 3.26. Preparação do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolína<sup>96</sup>

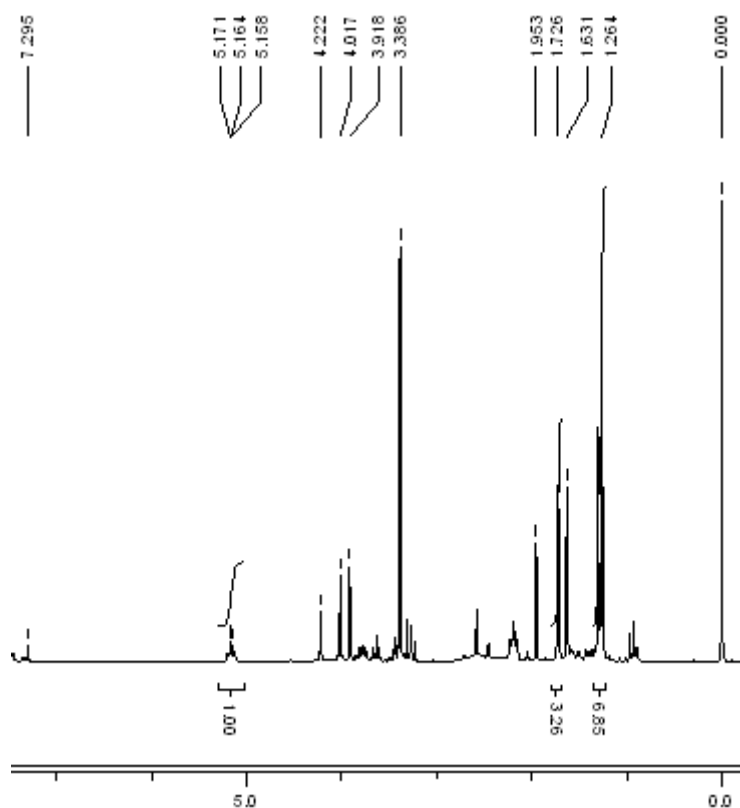
#### 14.

O ânion oxazolínico foi gerado em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ , pela adição de *n*-BuLi à oxazolína e a solução foi mantida à aquela temperatura e sob agitação por 30 minutos, seguida pela adição de uma solução do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13** em THF. Sob tais condições, o produto **14** foi obtido em 72% de rendimento, conforme demonstrado no (Esquema 36).



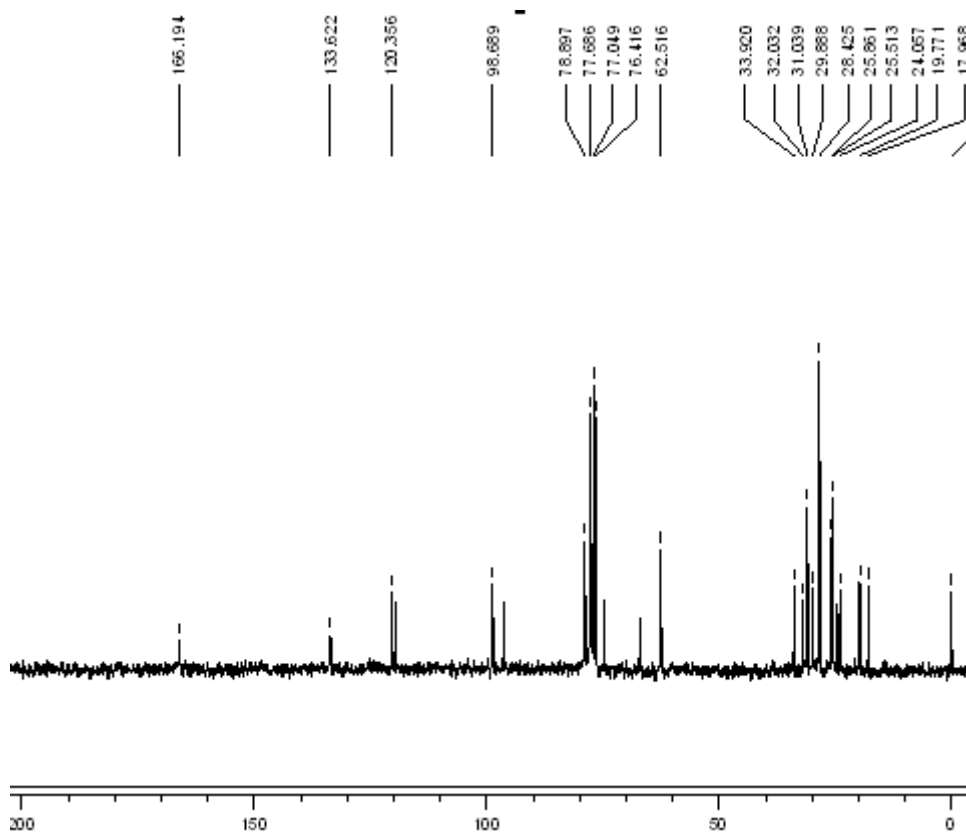
**Esquema 36.** Síntese do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina **14**.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou os seus respectivos sinais, sendo um sinal em 5,1 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono olefínico, dois sinais em 1,7 e 1,6 ppm, relativos as duas metilas ligadas ao carbono olefínico e um singlete com deslocamento químico em 1,26 ppm, com seis hidrogênios, relativo as duas metilas presentes nas moléculas formadas com oxazolina, como demonstrado na (Figura 88).

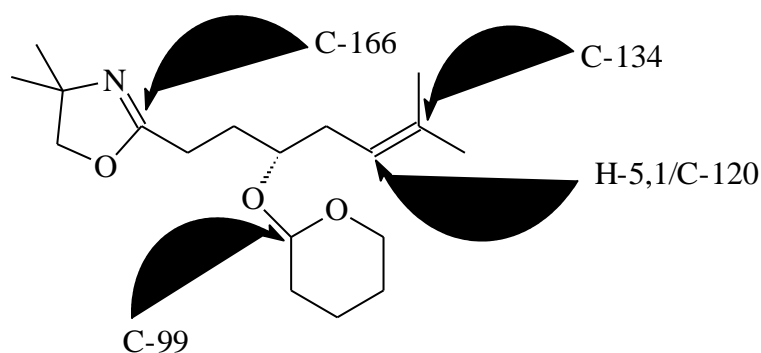


**Figura 88.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **14**

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou dezessete sinais, sendo que um com deslocamento químico em 166,2 ppm indicando a presença de um carbono com dupla ligação ao nitrogênio do grupamento oxazolinico, dois sinais em 133,6 e 120,4 ppm referentes aos carbonos olefínicos e um sinal com deslocamento químico em 99,0 ppm, o qual confirma a presença de um carbono cetálico, como demonstrado na (Figura 89 e 90).



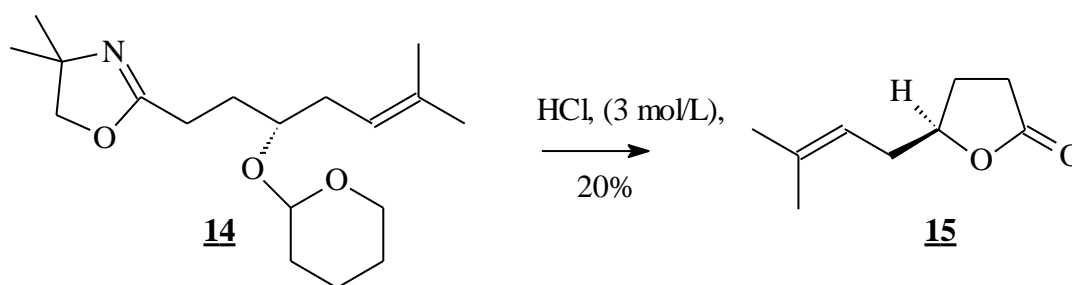
**Figura 89.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 14



**Figura 90.** Alguns deslocamentos químicos do produto 14

### 3.27. Preparação do (4S)-7-metil-6-octeno-4-olida<sup>96</sup> **15**.

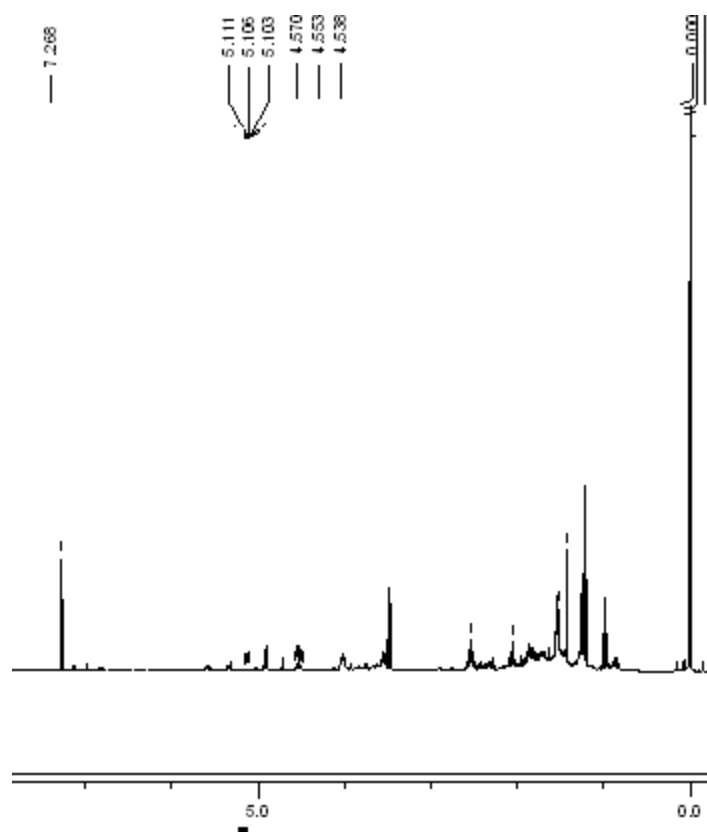
Esta etapa foi conduzida via hidrólise ácida da (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranylóxi-1-oxazolina **14**, utilizando-se uma solução de HCl (3 mol/L), sob refluxo por 25 minutos. O produto foi extraído com éter e o solvente foi removido por destilação cuidadosa, entre 35 a 40<sup>o</sup> C. O produto foi caracterizado sem purificação prévia em função da alta volatilidade observada, como demonstrado no (Esquema 37).



**Esquema 37.** Síntese da (4S)-7-metil-6-octeno-4-olida **15**.

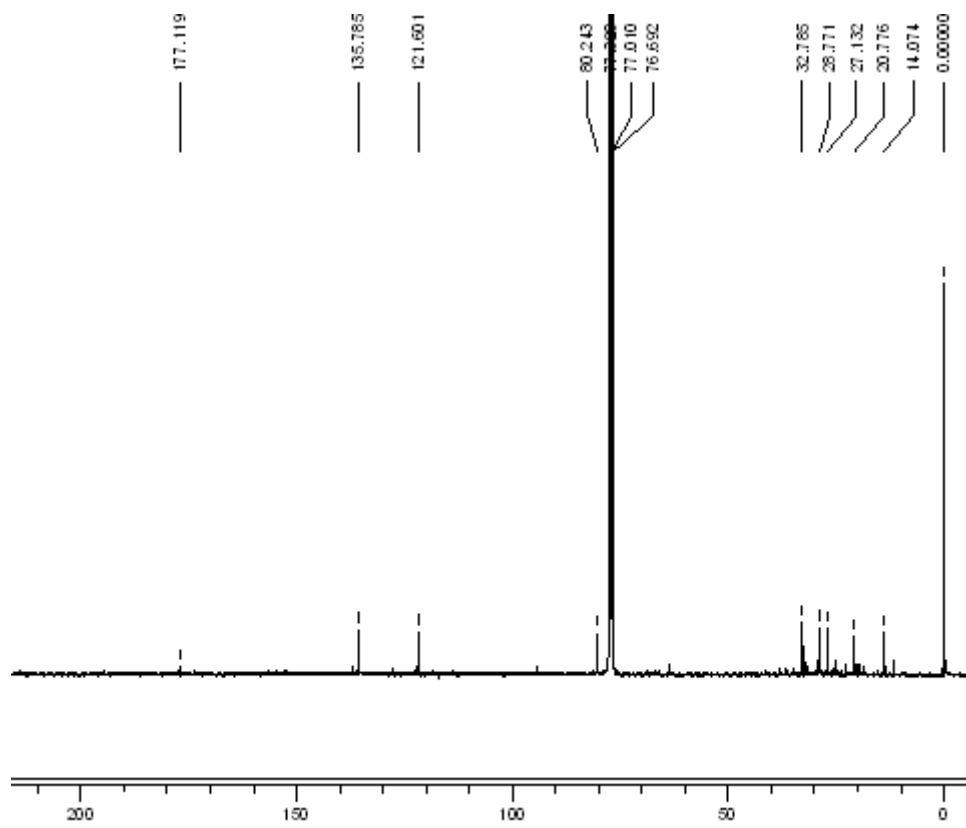
Pelos dados de RMN de <sup>1</sup>H, observa-se a presença de um sinal em 5,1 ppm integrando para um hidrogênio, o qual se encontra ligado ao carbono olefínico, um sinal em 4,5 ppm, integrando para um hidrogênio, o qual se encontra ligado ao carbono carbinólico da lactona e dois sinais em 1,7 e 1,6 ppm referentes aos hidrogênios das duas metilas ligadas ao carbono olefínico, como demonstrado na (Figura 91).



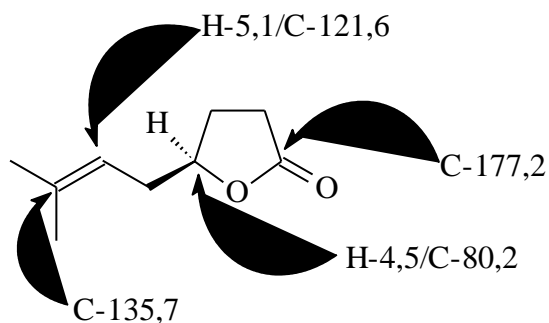


**Figura 91.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto 15

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta nove sinais, sendo que, observa-se a presença de um sinal em 177,2 ppm, referente ao carbono de éster presente na lactona, dois sinais com deslocamentos químicos em 135,7 e 121,6 ppm referentes aos carbonos olefínicos e um sinal em 80,3 ppm referente ao carbono carbinólicos, como demonstrado na (Figura 92 e 93).

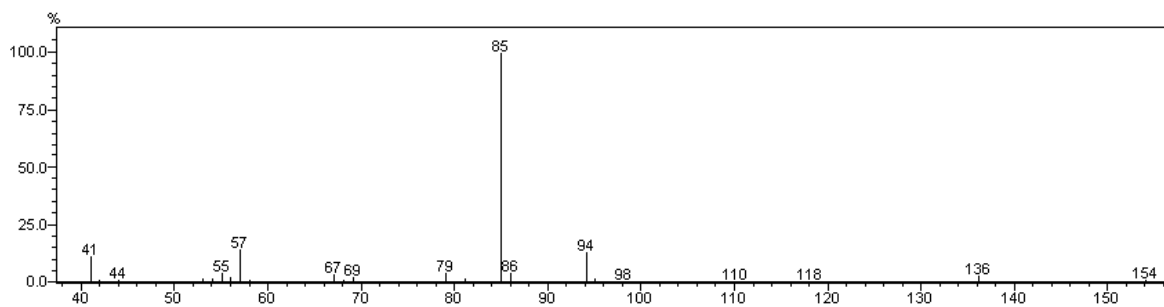


**Figura 92.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto 15

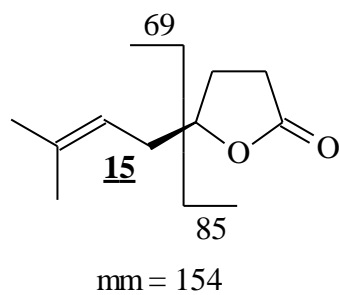


**Figura 93.** Alguns deslocamentos químicos do produto 15

No espectro de massas observa-se o íon 154, referente ao íon molecular e o íon 85, referente à perda da cadeia lateral (Figuras 94 e 95)



**Figura 94.** Espectro de massa do produto 15



**Figura 95.** Alguns fragmentos observados por espectrometria de massa do produto 15.

#### 4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Apesar de não ter sido possível elaborar a síntese formal da (3*S*, 4*R*)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida (**1**), vários avanços podem ser destacados:

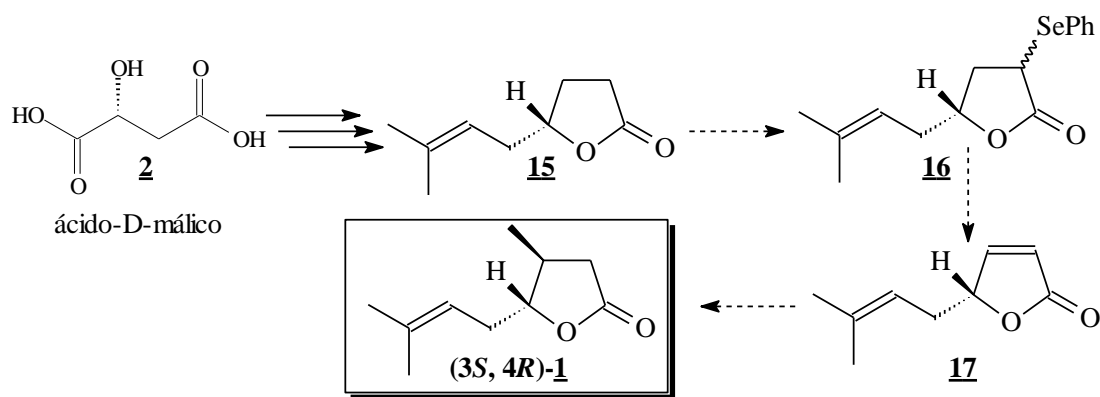
(1) a metodologia foi estabelecida com sucesso, faltando conseguir uma melhor purificação em alguns intermediários sintéticos. Posteriormente a isso, toda a rota sintética poderia ser conduzida partindo-se do ácido-D-málico. As três etapas subsequentes à obtenção da lactona **15** são conhecidas da literatura;

(2) constatou-se uma maior viabilidade experimental para a obtenção dessas lactonas através da substituição dos haletos pelo ânion oxazolínico, em detrimento à abertura de epóxidos, em função da volatilidade desses intermediários;

(3) as hidróxi-oxazolininas obtidas a partir da abertura do epóxi-propileno e do epóxido formado via 1,2-hexanodiol fornecem substratos ideais para testes de resolução enzimática, o que viabilizaria a obtenção das respectivas lactonas de forma quiral.

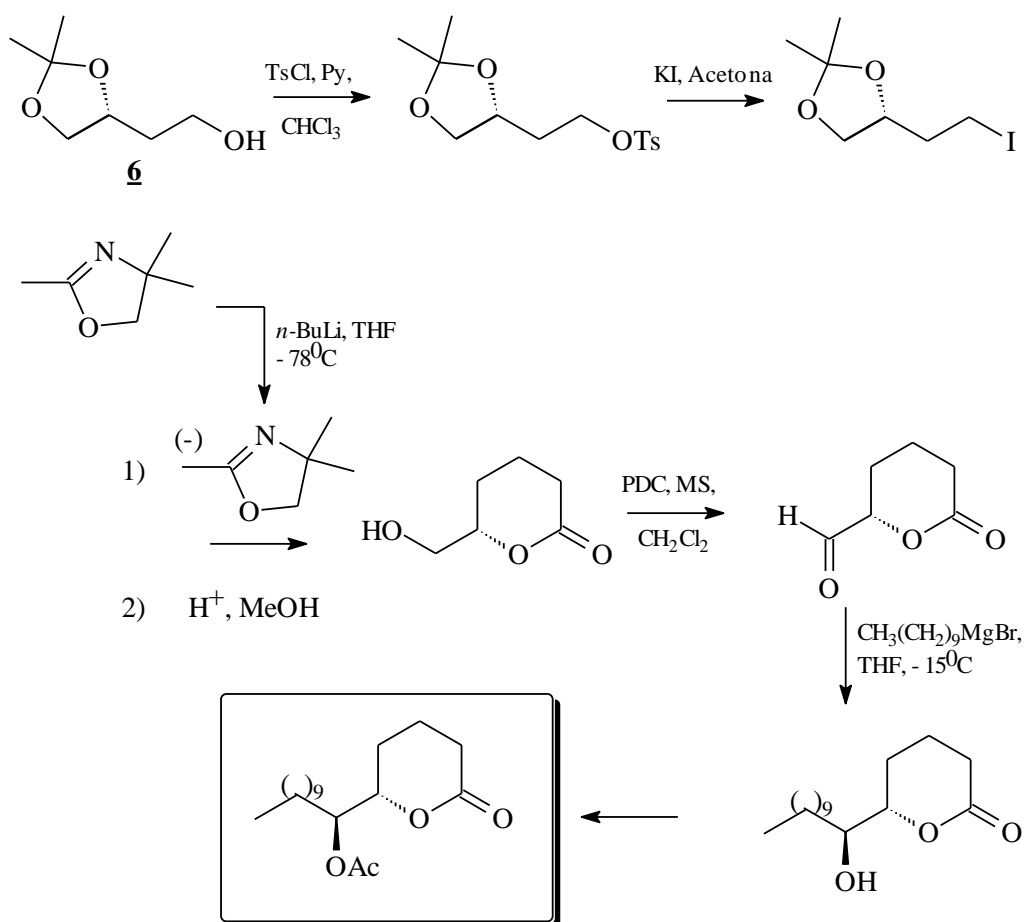
Como perspectivas:

Pretende-se agora implantar um laboratório de síntese orgânica junto ao Instituto Federal de Educação Tecnológica/SC campus de Rio do Sul para dar continuidade a este projeto; partindo com o ácido-D-málico, conforme (Esquema 38).



**Esquema 38.** Proposta sintética para (3S, 4R)-3,7-dimetil-6-octeno-4-olida.

E, outro projeto que também foi iniciado, análogo ao outro até o composto **6**, que visa a síntese do feromônio de oviposição do mosquito transmissor da malária, (Esquema 39).



**Esquema 39.** Proposta sintética para (5R, 6S)-6-acetóxi-hexadecanolida.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Generalidades

Os ângulos de desvio óptico foram medidos em um polarímetro modelo Bellingham + Stanley Ltda<sup>®</sup>. A concentração (c) foi estabelecida em mg/mL.

As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo GC/MS QP 2010 PLUS equipado com coluna VA-5 (5%-Phenyl-Methylpolysiloxane) 0.25mm x 30 m, utilizando detector de ionização de chama (FID) e He como gás de arraste, variando-se a temperatura de 100°C a 200°C, com acréscimo de 5°C/min, sendo que a rampa será programada para ficar 3 minutos à 100°C e leva 20 minutos para chegar à 200°C.

As análises de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C foram realizadas em dois espectrômetros da Bruker<sup>®</sup> (400 MHz e 200 MHz) do Depto de Química da UFPR, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. Todos os espectros foram registrados utilizando-se tetrametilsilano como padrão de referência interna.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo-dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), ddqq (duplo duplo quádruplo quarteto), ddt (duplo duplo tripleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), sext (sexteto) e m (multiplete)..

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em equipamento BOMEM MB-100. As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre pastilhas de KBr, e as absorções são expressas em número de onda (cm<sup>-1</sup>).

Os solventes utilizados são de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com procedimentos descritos na literatura<sup>83</sup>.

Todas as reações foram monitoradas via análise cromatográfica em coluna capilar, e/ou via cromatografia em camada delgada.

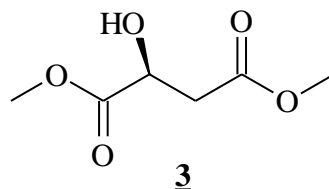
Os solventes utilizados nas reações foram evaporados em um evaporador rotatório Büchi<sup>®</sup>, operando à pressão reduzida (30 mmHg).

Nas separações feitas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 230-400 mesh ASTM Merck<sup>®</sup>.

Nas placas de vidro (2 cm x 5 cm) utilizadas para CCD, utilizou-se sílica gel 60 G Merck<sup>®</sup> Darmstadt. Revelaram-se as placas cromatográficas em Iodo molecular e em solução de vanilina em recipientes de vidro.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL:

### 6.1. Preparação do Dimetilmalato **3**.



Em um balão com capacidade para 500ml, foram adicionados 12,5 g (93,28 mmol) de ácido málico **2** e 250ml de MeOH anidro, a mistura foi agitada por alguns minutos e então refrigerada à 0<sup>0</sup>C. A ela foram adicionados gota a gota, 60 ml de cloreto de tionila durante uma hora. A mistura foi agitada por um tempo adicional de 24 horas, à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado por rota evaporador e o resíduo foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio e secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado e o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila (1:1), rendendo um óleo de cor amarelada fraca. 14,35 g de massa com rendimento de 95%.

$[\alpha]_D = -8,6^0$ ; (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>).

**IV** ( $\nu_{\max}$ , filme cm<sup>-1</sup>): 3409; 2955; 1728; 1441; 1104

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ : 4,5 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 3,4 (d,  $J=6$ Hz, 1H); 2,8 (dd,  $J_1=4,4$ Hz,  $J_2=16,5$ Hz, 1H); 2,8 (dd,  $J_1=6,2$ Hz,  $J_2=16,5$ Hz, 1H).

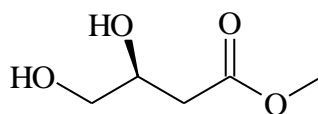
**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$ : 173,7; 171,0; 67,2; 52,8; 52,0; 38,4.

**MS (70 ev): m/z [%]** 163 (M<sup>+1</sup> 1); 103 (75); 71 (95); 61 (50); 55 (5); 43 (100).

**Cromatograma**  $t_R = 10,3$  min



## 6.2. Preparação do (3S)-3,4-diidroxibutanoato de metila 4.



4

Em um balão com capacidade para 500ml, foram adicionados 14,35g (88,62 mmol) de dimetilmalato 3 e 160mL de THF, deixou-se a mistura em agitação por alguns minutos e a ela foram adicionados uma solução de Borana dimetil sulfeto (BMS) preparada como descrito a seguir:

Para gerar o complexo BMS: Em um balão com capacidade para 250 mL foram adicionados 9,32 g de NaBH<sub>4</sub> (192,27 mmol) e 54 mL de Diglima. A mistura foi agitada por alguns minutos, e então 78 mL de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, foram adicionados lentamente, para gerar o gás BH<sub>3</sub>, que foi borbulhado via cânula em um balão conectado, também ao balão do meio reacional, que continha 40 mL de Dimetilsulfeto em 50 mL de THF. Após o final da adição do BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O a solução de BMS foi então transferida via cânula para o balão com o diester 3. Após 45 minutos de agitação, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (175mg, 5,25mmol) e deixou-se em agitação por um período adicional de 1 hora (observando-se um aquecimento intenso), seguido da adição de MeOH anidro (lentamente), onde agitou-se por mais 30 minutos. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica e acetato de etila como eluente, rendendo um líquido viscoso e incolor. Massa 9,73g, rendimento 81,4%.

$[\alpha]_D = 2,6^0$ ; (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>)

IV ( $\nu_{\max}$ , filme cm<sup>-1</sup>) : 3409; 2955; 1728; 1441;1104.

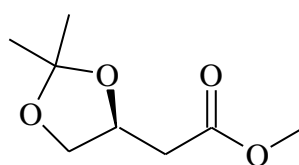
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 4,1 (m, 1H); 4,0 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,8 (d,  $J=6$  Hz, 2H); 2,5 (dd,  $J_1=4,4$  Hz,  $J_2=16,5$  Hz, 1H); 2,5 (dd,  $J_1=6,2$  Hz,  $J_2=16,5$  Hz, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 172,9; 68,5; 65,7; 51,9; 37,5.

**MS (70 ev):** m/z [%] 115 ( $\text{M}^{-15}$  100); 87 (30); 59 (40); 55 (60); 44 (40).

**Cromatograma**  $t_R = 8,6$  min

### 6.3. Preparação do (3S)-3,4-diidroxibutanoato de metila-3,4-acetonida 5.



5

A uma solução preparada com 9,73 g do dioléster 4 e 500 mL de acetona foi adicionado o ácido *p*-TSA em quantidade catalítica. A reação foi deixada em agitação por um período de 12 horas à temperatura ambiente. A solução foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, o solvente foi evaporado em rota evaporador. O resíduo foi extraído com diclorometano ( $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ ), a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução saturada de bicarbonato de sódio, filtrado, secado com sulfato de sódio anidro, concentrada e o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila (3:1) como eluente, rendendo um líquido incolor com massa de 9,09 g. Rendimento 72%.

$[\alpha]_D = 8,4^0$ ; ( $c = 1,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2987; 2954; 2881; 1738; 1440; 1068.

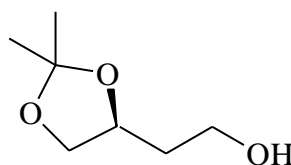
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 4,4 (m, 1H); 4,1(dd,  $J_1=6$  Hz,  $J_2=15,2$  Hz, 1H); 3,7 (s, 3H); 2,7 (dd,  $J_1=6,49$  Hz,  $J_2=15,9$  Hz, 1H); 2,5(dd,  $J_1=6,9$  Hz,  $J_2=15,9$  Hz, 1H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 171,1; 109,2; 72,0; 69,1; 51,8; 37,5; 26,9; 25,5.

**MS (70 ev): m/z [%]** 159 ( $\text{M}^-$  55); 99 (100); 85 (35); 72 (32); 59 (25); 43 (80).

**Cromatograma  $t_R$**  = 10,4 min

#### 6.4. Preparação do (S)-Butano-1,2,4-triol-1,2-acetonida 6.



**6**

Para uma solução agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (4,6 g, 26,3 mmol) em THF seco (125 mL) foi adicionada uma solução do éster 5 (5,0 g, 34,24 mmol) em THF seco (20 mL) a  $0^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio. Após agitação por 12 h à temperatura ambiente, a mistura foi refrigerada a  $0^\circ\text{C}$  e água (15 mL) foi adicionada gota a gota, seguida por adição de uma solução de NaOH a 10% (10 mL). A mistura resultante foi filtrada e lavada com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hexano/acetato de etila 60/40 como eluente, obtendo-se 3,93 g do produto puro em 85% de rendimento.

$[\alpha]_D = -5,0^0$ ; (c = 1,0;  $\text{CHCl}_3$ )

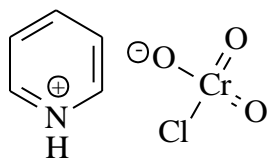
**IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3331; 2945; 1370; 1060.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( 400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 4,3 (m, 1H); 4,1 (dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=8,36\text{Hz}$ , 1H); 3,8 (t, 2H); 3,6 (t, 1H); 2,1 (s, 1H); 1,8 (q, 2H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 109,07; 74,9; 69,4; 60,4; 35,8; 26,8; 25,6.

**Cromatograma,  $t_R$ : 11,6 min**

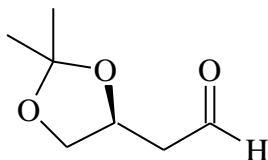
### 6.5. Preparação do PCC (cloro cromato piridínio)<sup>72 p426</sup>.



**PCC**

184 mL de HCl (6 mol/L) foram adicionados a 100g de óxido de cromo VI, rapidamente, sob agitação magnética e a  $0^\circ\text{C}$ . Depois de 5 minutos 79,1 g (1 mol) de piridina foram adicionados cuidadosamente em 10 minutos sob constante refrigeração. Em seguida o resíduo foi filtrado e lavado com água gelada sob pressão reduzida. Após a filtração o PCC de cor amarelada foi secado em bomba de vácuo para obter 180 g do PCC, em 84% de rendimento.

### 6.6. Preparação do (3S)-3,4-Diidroxibutanal-3,4-acetonida **7**.



**7**

Uma solução do álcool **6** (4,38 g, 30 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi adicionada a uma suspensão, sob agitação, de PCC (9,79 g), NaOAc (0,75 g) e Celite (10 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(80 mL) e a mistura resultante foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. A mistura escura foi diluída em éter etílico anidro (20 mL) e mantida por mais 20 minutos em agitação, filtrada diretamente em uma mistura de sílica e Celite, lavado com éter etílico (3 X 20 mL) e a fase orgânica foi concentrada em vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hexano/acetato de etila 60/40 como eluente, para formar 3,11 g do aldeído correspondente com rendimento de 72%.

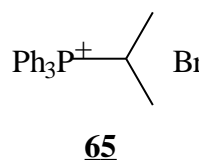
**IV** ( $\nu_{\max}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ): 2987; 1730; 1371; 1217; 1067.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 9,8 (t,  $J=1,4$  Hz, 1H); 4,5(m, 1H); 4,2 (dd,  $J_1=6,6$  Hz,  $J_2=8,3$  Hz 1H); 3,5 (dd,  $J_1=6,6$  Hz,  $J_2=8,3$  Hz, 1H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 199,9; 109,2; 70,5; 69,0; 47,7; 26,8; 25,6.

**Cromatograma,  $t_R$  : 14,4 min**

### 6.7. Preparação do sal de fosfônio<sup>90</sup> **65**.

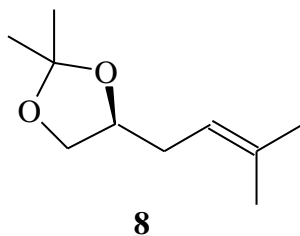


O sal de fosfônio **65**, foi preparado a partir do 2-bromopropano (1,2 equivalentes) em tri-fenilfosfina. A mistura foi preparada em uma ampola e colocada em uma estufa com temperatura controlada a 150<sup>0</sup> C, por 12 h. Observou-se a formação de um cristal branco, o qual foi dissolvido em uma pequena quantidade de etanol e éter etílico para a sua extração, colocado em um frasco de vidro e secado sob vácuo (15 tor) a 100<sup>0</sup> C por 4 h, obtendo-se o brometo de isopropiltrifenilfosfônio com 55,9% de rendimento, sendo que este apresentou ponto de ebulição entre 238-239<sup>0</sup> C estando em conformidade com a literatura<sup>90</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,9 (d, 2H); 7,7(d, 2H); 5,4(m, 1H); 1,3(dd, 6H).

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>) δ: 133,8; 130,4; 118,0; 117,7; 21,6; 21,1; 16,3.

### 6.8. Preparação do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonida **8**.



Uma suspensão de brometo de isopropiltrifenilfosfônio **65** (7,40 g, 19,2 mmol) em THF seco (150 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 20 min. e em seguida refrigerada à -78<sup>0</sup>C e *n*-BuLi (12,5 mL; 1,6 mol/L em hexano) foi adicionado lentamente. A temperatura da solução foi elevada para temperatura ambiente, de forma gradual e mantida sob agitação por 30 min. Após este período a solução foi novamente refrigerada a -78<sup>0</sup>C e o aldeído **7** (2,16 g; 15,0 mmol), em THF seco (20 mL) foi adicionado lentamente. O banho de gelo foi removido e a temperatura foi elevada à temperatura ambiente, aparecendo à cor escura com o aumento da temperatura e a reação foi mantida sob agitação por mais 12 h. NH<sub>4</sub>Cl (pequena quantidade) foi adicionada e a suspensão resultante foi agitada por mais 15 min. O resíduo foi separado e lavado com éter etílico (3 X 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e água, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de hexano/éter etílico (5:1), proporcionando 1,22 g em 48% de rendimento.

[α]<sub>D</sub> - 1,7<sup>0</sup>; (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>)

IV (ν<sub>max</sub>, filme cm<sup>-1</sup>) : 2938; 1732; 1431; 1399; 1068.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5.1 (m, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.1 (dd, *J*<sub>1</sub>=*J*<sub>2</sub>=8 Hz, 1H), 3.6 (dd, *J*<sub>1</sub>=7 Hz, *J*<sub>2</sub>=8 Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H).

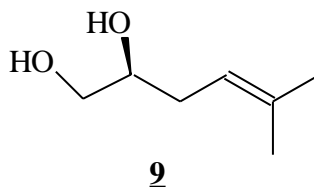
**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)** δ: 134.5, 118.9, 108.8, 76.7, 69.1, 32.4, 26.9, 25.8, 25.6, 17.9.

**RMN de <sup>13</sup>DEPT (100 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 118,9; 76,9; 76,7; 69,1; 32,4; 26,9; 25,6; 17,9.

**MS (70 ev): m/z [%] 170 (M<sup>+</sup> 1); 155 (20); 101 (100); 95 (30); 73 (32); 43 (95); 41 (25).**

**Cromatograma t<sub>R</sub> = 10,4 min**

### 6.9. Preparação do (S)-5-Metilex-5-eno-1,2-diol 9.



Uma solução de cetal 8 (0,61g; 3,6 mmol), metanol (12 mL) e *p*-TSA (45 mg) foi agitada a temperatura ambiente por 5 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em éter etílico (15 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e NaCl, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de hexano/acetato de etila (1:9), proporcionando o produto puro com 75% de rendimento.

[α]<sub>D</sub> - 2,6<sup>0</sup>; (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ν<sub>max</sub>, filme cm<sup>-1</sup>)** : 3390; 2924; 1724; 1436; 1118; 1068.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5,1 (m, *J*=1.4 Hz, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,5 (dd, *J*<sub>1</sub>=7 Hz, *J*<sub>2</sub>=10,9Hz 1H); 2,2(d, 1H); 2,1(d, 2H); 1,7 (s, 3H); 1,6 (s, 3H).

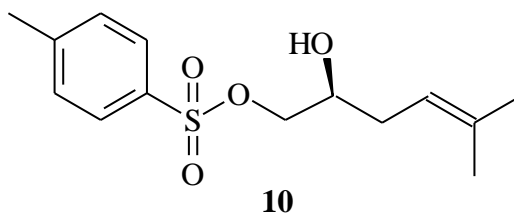
**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>)** δ: 135,3; 119,2; 72,1; 66,3; 32,1; 25,8; 17,9.

RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 119,2; 72,1; 66,3; 32,1; 25,8; 18,3.

MS (70 ev):  $m/z$  [%] 112 ( $\text{M}^{-18}$  1); 81 (40); 70 (100); 55 (75); 43 (65); 41 (75).

Cromatograma  $t_R = 10.8$  min

### 6.10. Preparação do (S)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-p-toluenosulfonilóxi 10.



Em um balão contendo uma solução do diol 9 (0,7 g, 5,4 mmol) em 2 mL de piridina foi refrigerado a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Cloreto de tosila (1,03 g, 5,4 mmol) em cloroformio (5 mL) foi adicionado gota a gota ou em pequenas porções (durante uma hora) sob agitação constante. A reação foi completada em 4 horas. Após esse período a solução foi colocada em gelo picado contendo ácido clorídrico (5 mL, 6 mol/L) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água, solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o solvente removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, sendo obtido 0,8 g do tosilato (S)-10, 52% de rendimento.

$[\alpha]_D - 3,3^{\circ}$ ; (c = 1,0;  $\text{CHCl}_3$ )

IV ( $\nu_{\text{máx}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ): 3540; 3416; 2969; 2928; 1354; 1189; 1175; 1096.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,6 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 4,9 (m,  $J=1,4$  Hz, 1H); 4,5 (m, 2H); 4,0 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H); 3,6 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 1,5 (s, 3H).

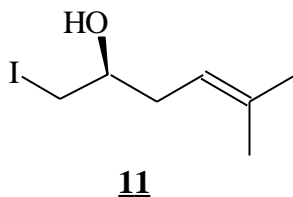
RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,2; 137,1; 130,2; 129,9; 128,1; 116,2; 78,8; 69,0; 29,9; 25,8; 21,7; 17,9.



RMN  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 130,0; 128,1; 116,2; 78,8; 69,0; 29,9; 25,8; 21,7; 17,9.

Cromatograma,  $t_R$  : 32,54 min

### 6.11. Preparação do (S)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-iodo 11.



Em um balão contendo hidróxi-tosilato (S)-(10) (0,8 g; 2,8 mmol) em 22,5 mL de acetona anidra, adicionou-se KI (1,9g; 11,5 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (0,52g; 5,9 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo ( $80^\circ\text{C}$ ) sob agitação por cerca de 16h ao abrigo da luz (evitar a formação de  $\text{I}_2$ ), após este período reduziu-se o volume da acetona em evaporador rotatório. Diluiu-se esta mistura com solução saturada de NaCl (2,0 mL), e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (5 mL) repetindo-se este procedimento por três vezes. Secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (2:1), sendo obtido 0,48 g do iodeto (S)-11, em 72% de rendimento.

$[\alpha]_D - 2,9^\circ$ ; (c = 1,0;  $\text{CHCl}_3$ )

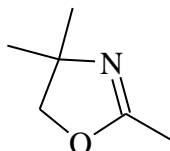
IV ( $\nu_{\text{máx}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ): 3354; 2966; 2928; 1119; 1077; 1047.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,1 (m, J=1,4 Hz, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,3(d, J=8Hz 1H); 3,2 (d, J=8Hz 1H); (t, J=6 Hz, 1H); 2,2(m, 2H); 1,7 (s, 3H); 1,6 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 135,9; 118,6; 70,9; 35,4; 25,9; 18,1; 15,3.

RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 118,6; 70,9; 35,4; 25,9; 18,1; 15,3.

### 6.12. Preparação do composto 2,4,4-trimetil-2-oxazolina 66.



66

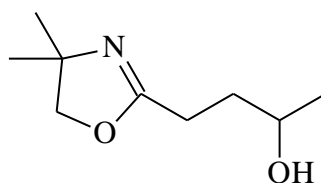
Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 2-amino-2-etil-1-propanol (87 g; 1 mol) e ácido acético glacial (60 g; 1 mol). Ao balão foi conectado um sistema de destilação com um balão de 250 mL contendo hexano (50 mL) para receber o destilado. O meio reacional sob agitação magnética foi aquecido a  $160^{\circ}\text{C}$  e o produto formado foi sendo destilado simultaneamente como uma mistura azeotrópica de  $\text{H}_2\text{O}$  e oxazolina. O destilado foi extraído várias vezes com hexano, as fases orgânicas foram unidas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, A mistura foi filtrada, o hexano destilado em temperatura variando de  $58^{\circ}$  a  $72^{\circ}\text{C}$  e a oxazolina entre  $105^{\circ}$  e  $110^{\circ}\text{C}$ . A oxazolina foi secada com  $\text{CaH}_2$  e redistilada sob atmosfera inerte, obtendo-se 90g de oxazolina (79,6% de rendimento).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  4,4 (s, 2H); 2,5 (s, 3H); 1,58 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,66; 78,90; 66,76; 28,15; 13,74.

Cromatograma,  $t_R$  : 10,65 min

### 6.13. Preparação do 1-oxazolino-2-hidróxi propano 67.



**67**

Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado oxazolina **66** (1,13 g, 10 mmol) em THF (15 mL) a temperatura foi refrigerada para  $-78^{\circ}\text{C}$  para em seguida adicionar *n*-BuLi (1,6 mol/L, 6,5 mL, 10,1 mmol), a mistura foi agitada, a aquela temperatura, por um tempo adicional de 30 minutos e em seguida foi adicionado 1,2-epóxido propano (0,525 g, 9 mmol) em THF (3 mL), a agitação foi continuada por mais 30 min a aquela temperatura. Em seguida a temperatura foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 5 horas. A reação foi acompanhada com CCD e após este período foi adicionado de solução saturada de NaCl (5 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3 X 15 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e o solvente foi removido em rota evaporador para obter o produto em 80% de rendimento e o resíduo foi analisado espectroscopicamente por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa sem purificação prévia.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 3,9 (s, 2H); 3,8 (d, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,12 (s, 2H); 1,7 (t, 2H); 1,26 (s, 6H); 1,22 (d, 2H).

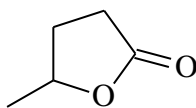
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 166,9; 79,19; 67,16; 34,63; 30,91; 28,35(2C); 25,11; 23,54.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 79,19; 67,14; 34,63; 28,35(2C); 25,11; 23,54.

**MS (70 ev): m/z [%]** 172 ( $\text{M}^+$  1); 113 (100); 98 (50); 84 (40); 55 (50); 43 (15); 41 (20).

**Cromatograma  $t_{\text{R}}$**  = 12,6 min

#### 6.14. Preparação da 4-metil olida 68.



68

Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado 1-oxazolino-2-hidróxi propano 67 (0,5 g; 2,9 mmol) em HCl 3 mol/L (15 mL) e a temperatura foi elevada para refluxo, por um tempo adicional de 20 minutos. Após este período a temperatura foi baixada para a temperatura ambiente e a extração foi realizada com éter etílico (3 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e o solvente foi removido por destilação cuidadosa com temperatura no banho de 35-40<sup>0</sup> C para obter o produto com mais de 95% de pureza e 70% de rendimento. O resíduo foi analisado espectroscopicamente por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa sem purificação prévia, apresentando:

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4,6 (m, 1H); 2,5 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,9 (d, 3H)

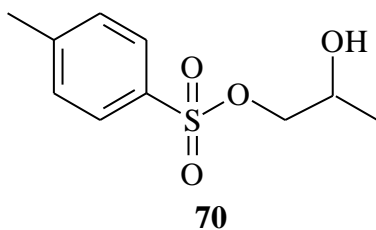
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)** δ: 177,3; 77,7; 29,7; 29,1; 21,1.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)** δ: 77,3; 29,1; 29,1; 15,3.

**MS (70 ev): m/z [%] 100 (M<sup>+</sup> 10); 85 (60); 56 (100); 43 (25); 41 (40).**

**Cromatograma t<sub>R</sub> = 6,9 min**

### 6.15. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**.



Em um balão contendo uma solução do diol **69** (1,52 g; 20 mmol) em piridina (3 mL) foi refrigerado a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Cloreto de tosila (3,81 g; 20 mmol) em cloroformio (8 mL) foi adicionado gota a gota ou em pequenas porções (durante uma hora) sob agitação constante. A reação foi completada em 4 horas. Após esse período a solução foi colocada em gelo picado contendo ácido clorídrico (6,5 mL; 6 mol/L) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água, solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o solvente removido sob pressão reduzida e o produto analisado e utilizado na próxima etapa sem purificação prévia, sendo obtido 2,7 g do tosilato **70**, em 58% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 7,8 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 3,9 (m, 1H); 3,2 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 1,1 (d, 2H).

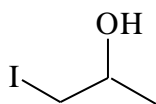
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 145; 129,9; 127,9; 123,9; 74,8; 65,4; 21,6; 18,6.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 129,9; 127,9; 74,8; 65,3; 21,6; 18,6.

**MS (70 ev):** m/z [%] 230 ( $\text{M}^+$  1); 200 (40) 156 (70); 92 (100); 65 (40); 45 (25).

**Cromatograma**  $t_{\text{R}} = 24$  min

### 6.16. Preparação do 1-iodo-2-hidróxi propano 71.



71

Em um balão contendo o hidróxi-tosilato 70 (2,7 g; 11,6 mmol) em acetona anidra (40 mL), adicionou-se KI (2,5g; 15 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (0,52g; 5,9 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo (80<sup>0</sup> C) sob agitação por cerca de 16h ao abrigo da luz (evitar a formação de I<sub>2</sub>), após este período reduziu-se o volume da acetona em evaporador rotatório. Diluiu-se esta mistura com 2.0 mL de solução saturada de NaCl, e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com 5 mL de água repetindo-se este procedimento por três vezes. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (2:1), sendo obtido 1,57 g do iodeto 71, em 72% de rendimento.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 3,8 (d, 1H); 3,3 (qt, 1H); 1,9 (d, 2H); 1,3 (d, 3H).

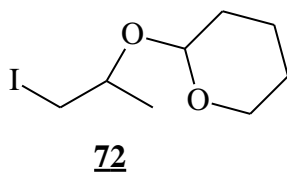
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 67,2; 22,5; 17,4.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 67,2; 22,5; 17,4.

**MS (70 ev): m/z [%]** 186 (M<sup>+</sup> 15); 171 (10); 142 (10); 59 (100); 45 (35); 41 (20).

**Cromatograma t<sub>R</sub>** = 5,4 min

### 6.17. Preparação do 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano 72.



Uma solução de 1-iodo-2-hidróxi propano 71 (1,57 g; 8,4 mmol), dihidropirano (DHP) (0,95 g; 10 mmol) e 63,34 mg de *p*-TSA em THF seco (40 mL) foi agitada durante 12 h a 25<sup>0</sup>C. O produto foi extraído com éter, lavado sucessivamente com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, água e secado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hexano/acetato de etila 75/25 como eluente, para obter 1,75g do produto em 80% de rendimento.

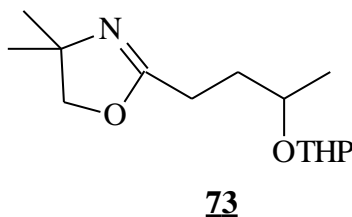
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 4,7 (m, 1H); 3,9 (s, 2H); 3,5 (t, 2H); 3,8 (qt, 1H); 3,2 (d, 2H); 1,9 (d, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (s, 6H); 1,1 (d, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 98,0; 71,6; 63,0; 31,0; 25,5; 25,0; 19,5; 11,4.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 98,0; 71,6; 63,0; 31,0; 25,5; 25,0; 19,5; 11,4.

**M<sup>+</sup> m/z = 269, pico base m/z = 85, t<sub>R</sub> = 16,1 min**

### 6.18. Preparação do 1-oxazolina-2-tetraidropiranióxi propano 73



Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado oxazolina (0,226 g; 2 mmol) em THF (3 mL) a temperatura foi baixada para -78<sup>0</sup>C para em seguida adicionar

*n*-BuLi (1,6 mol/L; 1,25 mL; 2mmol), a mistura foi agitada, a aquela temperatura, por um tempo adicional de 0,5 h e em seguida foi adicionado 1-iodo-2-tetrahidropiranióxi propano **72** (2 mmol) em THF (2 mL), a agitação foi continuada por mais 30 min a aquela temperatura. Em seguida a temperatura foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 5 horas. A reação foi acompanhada com CCD e após este período foi adicionado de solução saturada de NaCl (3 mL). A solução resultante foi extraída acetato de etila (3 X 15 mL). O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hecano/acetato de etila 25/75 como eluente para obter o produto em 75% de rendimento.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 4,7 (qt, 1H); 3,9 (s, 2H); 2,3 (m, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,5 (s, 6H); 1,3 (d, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 166,9; 78,9; 69,9; 62,2; 33,5; 31,0; 28,4; 25,5; 25,4; 21,5; 19,4; 16,9.

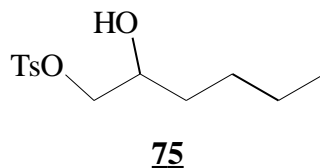
**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 99,0; 78,9; 69,9; 62,2; 33,5; 31,0; 28,4; 25,5; 25,4; 21,5; 19,4; 16,9.

**MS (70 ev): m/z [%] 213 (M<sup>+</sup> 1); 170 (40); 154 (100); 113 (75); 85 (75); 55 (50); 41 (25).**

**Cromatograma t<sub>R</sub> = 21,4 min**



### 6.19. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano 75



Em um balão contendo uma solução do diol 74 (4,5 g; 38,14 mmol) em piridina (15 mL) foi refrigerado a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Cloreto de tosila (7,26 g; 38,14 mmol) em cloroformio (20 mL) foi adicionado gota a gota (durante uma hora) sob agitação constante. A reação foi completada em 4 horas. Após esse período a solução foi colocada em gelo picado contendo ácido clorídrico (19 mL, 6 mol/L) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água, solução saturada de  $\text{NaCl}$  e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o solvente removido sob pressão reduzida e o produto analisado e utilizado na próxima etapa sem purificação prévia, sendo obtido 6,1 g do tosilato 75, em 58% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 7,8 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 4,7 (d, 1H); 4,0 (m, 1H); 3,8 (d, 2H); 2,4 (s, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,2 (d, 3H).

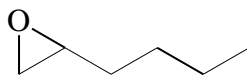
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 149; 145; 129,9; 127,9; 74; 69,3; 32,3; 27,3; 22,5; 21,6; 13,9.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 149; 129,9; 127,9; 74; 69,2; 32,3; 27,3; 22,5; 21,6; 13,9.

**MS (70 ev):** m/z [%] 92 ( $\text{M}^-$  100); 91 (80); 87 (80); 69 (75); 44 (70).

**Cromatograma**  $t_{\text{R}} = 29,2$  min.

## 6.20. Preparação do 1,2-epóxido hexano 76



76

Em um balão contendo 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano 75 (0,5 g; 1,83 mmol) em metano (10 mL) foi adicionado KOH (0,17 g; 3,0 mmol) a temperatura de 0<sup>o</sup> C. A mistura reacional foi elevada para temperatura ambiente e agitada por 2,5 horas. Após a adição de água (5 mL), a mistura foi extraída com éter etílico (3 X 10 mL), a fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido por destilação. O resíduo 104 mg, 57% de rendimento foi caracterizado e empregado para a próxima etapa sem purificação prévia.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 4,5 (m, 1H); 3,8 (d, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,1 (m, 2H); 0,9 (d, 3H).

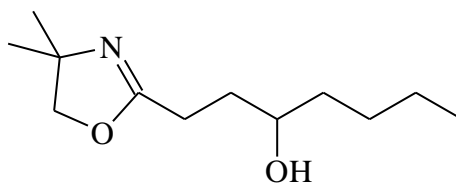
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 52,4; 47,1; 32,2; 28,1; 22,5; 14,0.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 52,4; 47,1; 32,2; 28,1; 22,5; 14,0.

**MS (70 ev): m/z [%] 99 (M<sup>-1</sup> 1); 85 (10); 71 (100); 67 (10); 55 (40); 42 (55); 41 (52).**

**Cromatograma t<sub>R</sub> = 92 min.**

## 6.21. Preparação 1-oxazolino-2-hidróxi hexano<sup>81</sup> 77.



77

Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado oxazolina (113 mg, 1,0 mmol) em THF (1,5 mL) a temperatura foi baixada para -78<sup>o</sup>C para em seguida

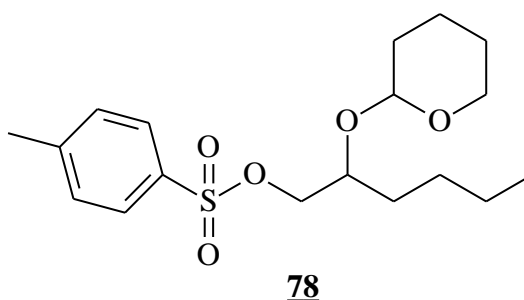
adicionar *n*-BuLi (1,6 mol/L; 0,625 mL, 1,0mmol), a mistura foi agitada, a aquela temperatura, por um tempo adicional de 0,5 h e em seguida foi adicionado 1,2-epóxido hexano **76** (104 mg, 1,0 mmol) em THF (1 mL), a agitação foi continuada por mais 30 min a aquela temperatura. Em seguida a temperatura foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 5 horas. A reação foi acompanhada com CCD e após este período foi adicionado de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). A solução resultante foi extraída acetato de etila (3 X 15 mL). O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando metanol/acetato de etila 25/75 como eluente para obter o produto em 80% de rendimento.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 4,0 (s, 2H); 3,6 (m, 1H); 2,3 (t, 2H); 2,0 (d, 1H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,2 (s, 6H); 1,1 (m, 2H); 0,9 (d, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 167,1; 79,1; 71,1; 65,8; 37,3; 32,8; 28,3; 25,7; 22,7; 14,0.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>):** δ: 79,1; 71,1; 65,4; 37,3; 32,8; 28,3; 25,7; 22,7; 14,0.

## 6.22. Preparação do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiraniloxi hexano **78**



Uma solução de 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano **75** (3,0 g; 11,1 mmol), dihidropirano (DHP) (1,1 g; 13 mmol) e 63,34 mg de *p*-TSA em THF seco (40 mL) foi agitada durante 12 h a 25<sup>0</sup>C. O produto foi extraído com éter, lavado sucessivamente com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, água e secado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hexano/acetato de etila 75/25 como eluente, para obter 3,15g do produto em 80% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 7,8 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 4,8 (d, 1H); 4,6 (d, 2H); 4,0 (d, 2H); 3,6 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,3 (t, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,1 (m, 2H); 0,9 (d, 3H).

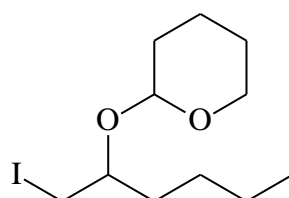
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 144,7; 132; 129,6; 128; 98,6; 94,6; 71,3; 62,9; 30,6; 25,4; 21,6; 19,7; 14,0.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 129,6; 128; 98,6; 94,6; 71,3; 62,9; 30,6; 25,4; 21,6; 19,7; 14,0.

**MS (70 ev): m/z [%] 140 ( $\text{M}^+$  1); 85 (100); 67 (20); 55 (20); 41 (20).**

**Cromatograma  $t_R$  = 16 min.**

### 6.23 Preparação do 1-iodo-2-tetraidropiraniloxi hexano<sup>79</sup> **79**.



**79**

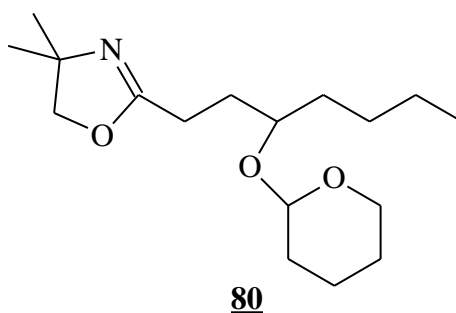
Em um balão contendo 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiraniloxi hexano **78** (3,15 g; 8,8 mmol) em acetona anidra (60 mL), adicionou-se KI (5g; 30 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (0,52g; 5,9 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo ( $85^\circ\text{C}$ ) sob agitação por cerca de 16h ao abrigo da luz (evitar a formação de  $\text{I}_2$ ), após este período reduziu-se o volume da acetona em evaporador rotatório. Diluiu-se esta mistura com 2,0 mL de solução saturada de NaCl, e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com água repetindo-se este procedimento por três vezes. Secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (2:1), sendo obtido 1,9 g do iodeto **79**, em 72% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 4,7 (d, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (d, 2H); 2,3 (d, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,1 (m, 2H); 0,9 (d, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 99,4; 73,8; 62,9; 35,1; 30,9; 30,7; 27,4; 25,4; 22,6; 19,5; 14,1; 10,7.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 99,4; 73,8; 62,9; 35,1; 30,9; 30,7; 27,4; 25,4; 22,6; 19,5; 14,1; 10,7.

#### 6.24. Preparação 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano 80.



Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado oxazolina (339 mg; 3,0 mmol) em THF (4,5 mL) a temperatura foi baixada para  $-78^\circ\text{C}$  para em seguida adicionar *n*-BuLi (1,6 mol/L; 2,0625 mL; 3,3 mmol), a mistura foi agitada, a aquela temperatura, por um tempo adicional de 0,5 h e em seguida foi adicionado 1-iodo-2-tetraidropiraniloxi hexano 79 (768 mg; 3,0 mmol) em THF (5 mL), a agitação foi continuada por mais 15 min a aquela temperatura. Em seguida a temperatura foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais uma hora. A reação foi acompanhada com CCD e após este período foi adicionado de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). A solução resultante foi extraída acetato de etila (3 X 15 mL). O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando metanol/acetato de etila 25/75 como eluente para obter o produto em 80% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 4,7 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H ); 3,8 (s. 2H); 3,6 (m, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,2 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H); 2,2 (m. 2H); 1,7 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (s, 6H); 0,9 (t, 3H).

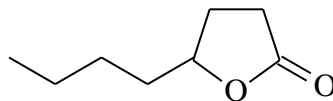
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 166,3; 97,8; 78,9; 75,4; 65,8; 62,6; 34,5; 33,1; 31,1; 29,7; 28,4; 27,1; 25,4; 24,6; 23,7; 22,9; 19,8; 14,0.

**RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 97,8; 78,9; 75,4; 62,6; 34,5; 33,1; 31,1; 29,7; 28,4; 27,1; 25,4; 24,6; 23,7; 22,9; 19,8; 14,0.

**MS (70 ev): m/z [%]** 282 ( $\text{M}^+$  1); 170 (40); 154 (100); 113 (80); 85 (79); 55 (52); 41 (30).

**Cromatograma  $t_R$**  = 21,4 min.

### 6.25. Preparação da octano-4-olida **81**.



**81**

Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado 1-oxazolino-2-tetrahidropiraniloxi hexano **80** (594 mg; 2,0 mmol) em HCl 3 mol/L (15 mL) e a temperatura foi elevada para refluxo, por um tempo adicional de 20 minutos. Após este período a temperatura foi baixada para a temperatura ambiente e a extração foi realizada com éter etílico (3 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e o solvente foi removido por destilação cuidadosa com temperatura no banho de 35-40<sup>0</sup> C para obter o produto com mais de 95% de pureza e 70% de rendimento. O resíduo foi analisado espectroscopicamente por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa sem purificação prévia, apresentando:

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 4,5 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

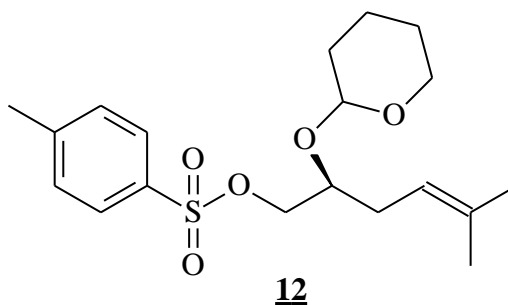
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 177,4; 81,1; 35,2; 28,9; 28,0; 27,3; 22,4; 13,9.

RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 81,1; 35,2; 28,9; 28,0; 27,3; 22,4; 13,9.

MS (70 ev): m/z [%] 143 ( $\text{M}^+$  1); 10 (10); 85 (100); 57 (20); 55 (10); 41 (12).

Cromatograma  $t_R = 13,82$  min.

### 6.26. Preparação do (S)-5-Metilex-4-eno-2- tetrahidropiranilóxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi 12



Uma solução de (S)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi 10 (0,57 g; 2 mmol), dihidropirano (DHP) (0,18 g; 2,1 mmol) e 40 mg de *p*-TSA em THF seco (10 mL) foi agitada durante 12 h a 25<sup>0</sup>C. O produto foi extraído com éter, lavado sucessivamente com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água e secado com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando hexano/acetato de etila 85/15 como eluente, para obter 0,5 g do produto em 70% de rendimento.

$[\alpha]_D + 5,9^0$ ; (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,8 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 5,1 (m, 1H); 4,7 (d, J=8Hz 1H); 3,6 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 2,2 (t, J=6 Hz, 1H); 2,2 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,7 (s, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,6 (s, 3H); 1,5 (m, 2H).

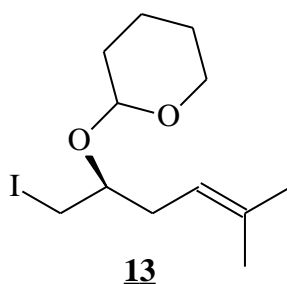
RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 144,6; 134,9; 132,9; 129,8; 128,1; 118,3; 98,3; 73,7; 71,0; 61,8; 30,5; 25,7; 25,3; 21,6; 19,8; 19,7; 17,9.

RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 129,8; 128,1; 118,3; 98,3; 94,6; 73,7; 71,5; 62,9; 30,6; 25,7; 25,4; 21,6; 19,8; 17,9.

MS (70 ev): m/z [%] 352 ( $\text{M}^+$  1); 140 (1); 85 (100); 67 (25); 41 (20).

Cromatograma  $t_R = 15,5$  min.

### 6.27. Preparação do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**.



Em um balão contendo (S)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **12** (0,5 g; 1,54 mmol) em acetona anidra (15 mL), adicionou-se NaI (1,5g; 9 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (0,2 g; 2,3 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo (85<sup>0</sup> C) sob agitação por cerca de 16h ao abrigo da luz (evitar a formação de I<sub>2</sub>), após este período reduziu-se o volume da acetona em evaporador rotatório. Diluiu-se esta mistura com 2,0 mL de solução saturada de NaCl, e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com água repetindo-se este procedimento por três vezes. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (2:1), sendo obtido 0,33 g do iodeto **13**, em 72% de rendimento.

$[\alpha]_D + 3,4^0$ ; (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 5,1 (m, 1H); 4,7 (d, J=8Hz 1H ); 3,6 (m, 1H); 2,3(m, 2H); 2,2 (t, J=6 Hz, 1H); 2,2(m. 2H); 1,7 (m, 2H); 1,7 (s, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,6 (s, 3H); 1,5 (m, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 134,8; 119,1; 98,0; 74,9; 62,4; 34,3; 30,7; 25,9; 25,4; 19,4; 18,2; 10,4.

**RMN de <sup>135</sup>DEPT (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 119,1; 98,0; 74,9; 62,4; 34,3; 30,6; 25,9; 25,4; 19,4; 18,2; 10,4.

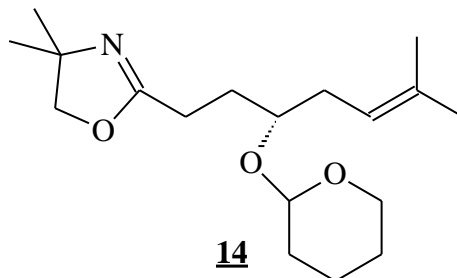


MS (70 ev): m/z [%] 324 (M<sup>+</sup> 1); 95 (25); 85 (100); 67 (30); 41 (20).

Cromatograma t<sub>R</sub> = 25.52 min.

### 6.28. Preparação do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina

#### 14.



Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado oxazolina (113 mg; 1,0 mmol) em THF (1,5 mL) a temperatura foi baixada para -78<sup>0</sup>C para em seguida adicionar *n*-BuLi (1,6 mol/L; 0,625 mL; 1,1 mmol), a mistura foi agitada, a aquela temperatura, por um tempo adicional de 0,5 h e em seguida foi adicionado (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13** (0,226 mg; 0,7 mmol) em THF (1 mL), a agitação foi continuada por mais 15 min a aquela temperatura. Em seguida a temperatura foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais uma hora. A reação foi acompanhada com CCD e após este período foi adicionado de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). A solução resultante foi extraída acetato de etila (3 X 15 mL). O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, usando metanol/acetato de etila 25/75 como eluente para obter o produto em 60% de rendimento.

[α]<sub>D</sub> + 7,9<sup>0</sup>; (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 5,1 (m, 1H); 4,7 (d, J=8Hz 1H); 3,8 (s, 2H); 3,6 (m, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,2 (t, J=6 Hz, 1H); 2,2 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,7 (s, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,6 (s, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (s, 6H).

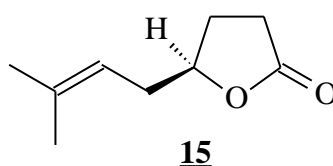
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>):** δ: 166,2; 133,8; 120,3; 98,7; 78,9; 76,9; 62,5; 33,9; 32,1; 31,0; 29,7; 28,4; 25,7; 25,5; 24,0; 19,7; 17,9.

**RMN de  $^{13}\text{S}$ DEPT (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 120,3; 98,7; 78,9; 76,9; 62,5; 33,9; 32,1; 31,0; 29,7; 28,4; 25,7; 25,5; 24,0; 19,7; 17,9.**

**MS (70 ev): m/z [%] 310 ( $\text{M}^+$  1); 208 (20); 156 (100); 113 (21); 85 (96); 67 (30).**

**Cromatograma  $t_{\text{R}}$  = 26 min.**

### 6.29. Preparação do (4S)-7-metil-6-octeno-4-olida 15.



Em um balão equipado com agitador magnético foi adicionado (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina 14 (30 mg) em HCl 3 mol/L (5 mL) e a temperatura foi elevada para refluxo, por um tempo adicional de 20 minutos. Após este período a temperatura foi baixada para a temperatura ambiente e a extração foi realizada com éter etílico (3 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e o solvente foi removido por destilação cuidadosa com temperatura no banho de 35-40<sup>0</sup> C para obter o produto impuro com 65% de rendimento. A etapa de purificação foi realizada em coluna cromatográfica em sílica gel usando solvente em gradiente e acompanhada por cromatografia gasosa. O resíduo foi conseguido em pequena quantidade (2,0 mg) para ser analisado espectroscopicamente por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa, apresentando:

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 5,1 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 1,67 (s, 3H); 1,59 (s, 3H)**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 176,9; 135,7; 121,5; 94,3; 32,7; 31,9; 25,2; 20,7; 20,2**

**MS (70 ev): m/z [%] 154 ( $\text{M}^+$  1); 136 (3); 94 (13); 85 (100); 57 (20).**

**Cromatograma  $t_R = 15,56$  min.**

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. VILELA, E.F.; DELLA LUCIA, T.M.C. and OLIVEIRA, J.S. **Controle de insetos-pragas por comportamento : feromônio**. Inf. Agrop. v.12, p.39-44, 1986.
02. KLOPFER, P.H. and HATCH, J.J. **Experimental considerations** *In: Sebeok, T.A. (ed.), Animal communication*. University of Indiana Press, Bloomington, 1968.
03. WILSON, E.O. **The insects societies**. Harvard University Press, Cambridge. p.548, 1971.
04. LEWIS, B. and GOWER, M. **Biology of communication**. Blackie, London. p.239, 1980.
05. NORDLUND, D.A. and LEWIS, W.J. Terminology of chemical-releasing stimuli in intraspecific and interspecific interactions. **J. Chem. Ecol.** v.2, p.211-220, 1976.
06. DICKE, M. and SABELIS, M.W. Infochemical terminology: should it be based on cost-benefit analysis rather than origin of compounds. **Funct. Ecol.** v.2, p.131-139, 1988.
07. PRICE, P.W.; BUOTON, C.E.; GROSS, P. Interactions among three trophic levels : influence of plants on interactions between insect herbivores and natural enemies. **Annu. Rev. Ecol. Syst.** v.11, p.41-65, 1988.
08. DICKE, M. and SABELIS, M.W. **Cost and benefits of chemical information conveyance: proximate and ultimate factors**. *In : Roitberg, B.D. & M.B. Insect chemical ecology: an evolutionary approach*. Chapman & Hall, Isman, New York, p.122-155, 1992.

09. Blum, M.S.; CREWE, R. M.; KERR, L. H. Citral in stingless bees : isolation and functions in trail-laying and robbing. **J. Insect Physiol.** v.16, p.1637-1648, 1970.
10. STOWE, M.K.; TUMLINSON, J.H. and HEATH, R.R. Chemical mimicry : Bolas spiders emit components of moth prey species sex pheromones **Science.** v.236, p.964-967, 1987.
11. VINSON, S.B. How parasitoids locate their Host: a case of insect espionage. *In*: Lewis, T. ed. **Insect Communication.** Academic Press, New York. p.325-348, 1984.
12. MIZELL, R.F.; FRAZIER, J.L. and NEBEKER, T.E. Response of the clerid predator *Thanasimus dubius* (F.) to bark beetle pheromones and tree volatiles in a wind tunnel. **J. Chem. Ecol.** v.10, p.177-187, 1984.
13. BARTH, F.G. **Insect sand flowers.** Princeton University Press, Princeton. 1985.
14. KARLSON, P. and LÜSCHER, M. Pheromones, a new term for a class of biologically active substances. **Nature.** v.183, p.55-56, 1959.
15. WIGGLESWORTH, V. B. **The principles of insect physiology.** 7<sup>th</sup> Ed. Chapman and Hall, New York, p.827, 1982.
16. NOGUEIRA-NETO, P.O. **O comportamento animal e as raízes do comportamento humano.** Tecnapis, São Paulo, p.230, 1984.
17. WILSON, E.O. and BOSSERT, W.H. **Chemical communication among animals.** Recent Prog. Horm. Res. v.19, p.673-716, 1963.
18. BUTLER, C.G. Queen substance. **Bee World.** v.40, p.269-275, 1959.
19. BARBIER, M. and LEDERER, E. **Structure chimie de la substance royale de la reine d'Abeille (*Apis mellifera* L.).** C.R. Acad. Sci. Paris v.250, p.4467-4469, 1960.

20. BUTLER, C.A.; CALLOW, R.K. and JOHNSTON, W.C. **The isolation and synthesis of queen substance, 9-oxodec-trans-2-enoic acid, a honey bee pheromone.** Proc. Royal soc. B155, p.419-432, 1961.
21. IKAN, R.; GOTTLIEB, R. and BERGMANN, E.D. The pheromone of the queen of the Oriental Hornet, *vespa orientalis*. **J. Insect Physiol.** v.15, p.1709-1712, 1969.
22. BRIAN, M.V. and BLUM, M.S. The influence of *myrmica* queen head extracts on larval growth. **J. Insect Physiol.** v.15, p.2213-2223, 1969.
23. HUWYLER, S.; GROB, K. and VISCONTINI, M. The trail pheromone of the ant, *Lasius Fulliginosus* : identification of six components. **J. Insect Physiol.** v.21, p.299-304, 1975.
24. VILELA, E. F.; DELLA LUCIA, T. M. C.; **Feromônios de insetos (Biologia, Química e Emprego no Manejo de Pragas)** Imp. Univ., 1987, 6;
25. BUTENANDT, A. R., BECKMANN, R., STAMM, D., HECKER, E., **Über den Sexuallockstoff dês Seidenspinners *Bombix mori*, Z Naturforsch.,** 14b, 1959, 283-284;
26. MORI, K., Semiochemicals - Synthesis, Stereochemistry, and Bioactivity, **Eur. J. Org. Chem.**, 1998, 1479-1489;
- 27a). MORI, K., Absolute Configuration of (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecen-1-ol and Methyl (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecenoate, the Sex Attractant of Female Dermestid Beetle, *Trogoderma inclusum* Le Conte. **T. Lett.**, 1973, 3869-3872; **b)** MORI, K., Absolute Configuration of (-)-14-Methylhexadec-8-*cis*-en-1-ol and (-)-14-Methylhexadec-8-*cis*-enoate, the Sex Pheromone of Femela Dermestid Beetle, **T. Lett.**, 30, 1974, 3817-3820;

28. SHURIG, V., WEBER, R., KLIMETZEK, D., KOHNLE, U., MORI, K., Enantiomeric Composition of "Lineatin" in the Sympatric Ambrosia Beetles **Naturwissenschaften**, 69, 1982, 602-603;
29. PLUMMER, P. L., STEWART, T. E., BYRNE, K., PEARCE, G. T., SILVERSTEIN, R. M., Determination of the Enantiomeric Composition of Several Insect Pheromone Alcohols, **J. Chem. Ecol.**, 2, 1976, 307-331;
30. CAMMAERTS, M. C., MORI, K., Behavioral Activity of Pure Chiral 3-Octanol for the Ants *Myrmica scabrinodis* and *Myrmica rubra* **Physiol. Entomol.**, 12, 1988. 381-385;
31. MORI, K., TAKIKAWA, H., KIDO, M., Synthesis of *meso*- and (+/-)- Limatulone, Defensive Metabolites of the Limpet *Collisella limatula* **J. Chem. Soc., Perkin Trans. I**, 1993, 169-179;
32. ALBIZATI, K. F., PAWLIK, J. R., FAULKNER, D. M., Limatulone, A Potent Defensive Metabolite of the Intertidal Limpet *Collisella limatula*, **J. Org. Chem.**, 50, 1985, 3428-3430;
33. MORI, K., Molecular Asymmetry and Pheromone Science, **Biosci, Biotechnol. Biochem.**, 60, 1996, 1925-1932;
34. WOOD, D. L., BROWNE, L. E., EWIG, B., LINDAHL, K., BEDARD, W. D., TILDEN, P. E., MORI, K., PITMAN, G. B., GUGHES, P. R., Western Pine Beetle: Specificity Among Enantiomers of Male and Female Components of an Attractant Pheromone, **Science**, 192, 1976, 896- 898;
35. NOVOTNY, M. V., XIE, M., HAVEY, S., WIESLER, D., JEMIOLO, B., CARMACK, M., **Rtereoselectivity in Mammalian Chemical Communication Expeentia**, 51, 1995, 738-743;

36. TUMLINSON, J. H., KLEIN, M. G., DOOLITTLE, R. E., LADD, T. L., PROVEAUX, A. T., **Identification of the Female Japanese Beetle Sex Pheromone: Inhibition of Male Response by an Enantiomer** *Science*, 197, 1977, 789-792;
37. MORI, M., MOCHIZUKI, K., KOHNO, M., CHUMAN, T., OHNISHI, A., WATANABE, H., MORI, K., Inhibitory Action of (4*S*,6*S*,7*R*)-7-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone, **J. Chem. Ecol**, 12, 1986, 83-89;
38. MORI, K., MASUDA, S., SURURO, T., Stereocontrolled Synthesis of All of the Possible Stereoisomers of 3,11-Dimethylnonacosan-2-one and 29-Hydroxy-3,11-Dimethylnonacosan-2-one, the Sex Female Sex Pheromone of the German Cockroach, **Tetrahedron**, 37, 1981, 1329-1340;
39. LINDGREN, B. S., GRIES, G. L., PERCE, H. D., JR., MORI, K., *Dendroctonus pseudotsugae* Hopkins, Production and Response to Enantiomers of 1-methylcyclohex-2-en-1-ol, **J. Chem. Ecol.** 18, 1992, 1201-1208;
40. VITÉ, J. P., OHLOFF, G., BILLINGS, R. F., Pheromonal Chirality and Integrity of Aggregation Response in Southern Species of the Bark Beetle, *Ips sp.* **Nature**, 272, 1978, 817-818;
41. HANIOTAKIS, G., FRANCKE, W., MORI, K., REDLICH, H., SCHURIG, V., Sex Specific Activity of (*R*)-(-)- and (*S*)-(+)-1,7-Dioxaspirol[5,5]undecane, the Major Pheromone of *Dacus oleae* **J. Chem. Ecol.**, 12, 1986, 1559-1568;
42. MCDOWELL, P. G., HASSANALL, A., DRANSFIELD, R., Activity of the Diastereoisomers of 13,23-Dimethylpentatriacontane, the Sex Pheromone of *Glossina pallidipes*, and Comparison with the Natural Pheromone, **Physiol. Entomol.**, 10, 1985, 183-190;



43. GANT, T. G.; MEYERS, A. I.; The Chemistry of 2-oxazolines (1985-present).  
**Tetrahedron**, 50, 1994, 2297-2360;
44. MEYERS, A. I.; MICHELICH, E. D.; Synthetic Utility of 2-oxazolines *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, 15, 1976, 270-281;
45. REUMAN, M.; MEYERS, A. I. The Synthetic Utility of Oxazolines in Aromatic Substitution **Tetrahedron**, 41, 1985, 837-860;
46. FRUMP, J. A. Oxazolines. Their Preparation, Reactions, and Applications **Chem. Rev.**, 71, 1971, 483;
47. WILEY, R. H.; BENNETT, L. L. The Chemistry of the Oxazolines **Chem. Rev.**, 44, 1975, 447-476;
48. SEELINGER, W.; AUFDERHAAR, E.; DIEPERS, W.; FEINAUER, R.; NEHRING, R.; THEIR, W.; HELLMANN, H. Recent Synthesis and Reactions of Cyclic Imidic esters *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, 5, 1966, 875;
49. MEYERS, A. I.; AVILA, W. B. Chemistry of aryloxazolines. Applications to the synthesis of lignan lactone derivatives. **J. Org. Chem.**, 46, 1981, 3881-3886;
50. MORROW, G. W.; SWENTON, J. S. Synthesis of 1-fluoro-, 4-fluoro-, and 1,4-difluoro-4-demethoxydaunomycinone. Interesting D-ring analogs of adriamycin **J. Org. Chem.**, 52, 1987, 713-719;
51. MEYERS, A. I.; SHIPMAN, M. Asymmetric Michael additions to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated oxazolines. An efficient preparation of chiral  $\beta$ ,  $\beta$ -disubstituted propionaldehydes. **J. Org. Chem.**, 56, 1991, 7098-7102;
52. MEYERS, A. I.; TEMPLE, D. L.; HAIDUKEWICH, D.; MICHELICH, E. D. Oxazolines, XI. Synthesis of functionalized aromatic and aliphatic acids. Useful protecting group for carboxylic acids against Grignard and hydride reagents **J. Org. Chem.**, 39, 1974, 2787-2793;

53. a) MEYERS, A. I.; HIMMELSBACH, R.; REUMAN, M. J. Reductive cleavage of aryl oxazolines to benzaldehydes and substituted toluenes **J. Org. Chem.**, 48, 1983, 4053-4058; b) ROBICHAUD, A. J.; MEYERS, A. I. Asymmetric additions to chiral naphthyloxazolines. An entry into tetracyclic terpene ring systems related to aphidicolin, scopadulcic acid, and kauranes **J. Org. Chem.**, 56, 1991, 2607-2609;
54. MEYERS, A. I.; RIEKER, W.; Benzyne Derived from Aryloxazolines. A Versatile Intermediate **T. Lett.**, 23, 1982, 2091-2094;
55. KÜNDIG, E. P.; AMURRO, D.; LIU, R.; RIPA, A., Tricarbonylchromium Phenyloxazoline and -Imine Complexes: Highly Regioselective *ortho*-Additions of Carbon Nucleofiles **Synlett**, 1991, 657-658;
56. LEVIN, J. I.; WEINREB, S. M. A novel ring cleavage reaction of oxazolines **T. Lett.**, 23, 1982, 2347-2350;
57. DAVIDSON, B. S. Ascidiars: Pcedus of Amino Acid Derived Metabolites **Chem. Rev.**, 93, 1993, 1771-1791;
58. BODEN, C.; PATTENDEN, G. Total Synthesis of Lissoclinamide 5. a Cytotoxic Cyclic Peptide from the Tunicate *Lissoclinum patella*, **T. Lett.**, 35, 1944, 8271-8274;
59. a) HAMADA, Y.; SHIBUTA, M.; SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis, 58: A Synthesis of Patellamide A, a Cytotoxic Cyclic Peptide from a Tunicate. Revision of its Proposed Struture **T. Lett.**, 26, 1985, 6501-6504; b) HAMADA, Y.; SHIBUTA, M.; SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis, 55: Total Synthesis of Patellamide B and C, Cytotoxic Peptide from a Tunicate 1. Their Proposed Strutures Should be Corrected **T. Lett.**, 26, 1985, 5155-5158; c) HAMADA, Y.; SHIBUTA, M.; SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis, 56: Total

- Synthesis of Patellamide B and C, Cytotoxic Cyclic Peptide from a Tunicate 2. Their Real Structures have been determined by their Synthesis **T. Lett.**, 26, 1985, 5159-5162;
- 60.a)** WIPF, P.; FRITCH, P.C. Synthesis of Peptide Thiazolines from  $\beta$ -hydroxithioamides. An investigation of Racemization in Cyclodehydration Protocols **T. Lett.**, 35, 1994, 5397-5400; **b)** WIPF, P.; MILLER, C. P. A Short Stereospecific Synthesis of Dihydrooxazoles from Serine and Threonine Derivatives **T. Lett.**, 33, 1992, 907-910;
- 61.** VIGNERON, J.P.; MÉRIC, R.; LARCHEVÊQUE, M.; DEBAL, A ; LALLEMAND, J. Y.; KUNESCH, G.; ZAGATTI, P.; GALLOIS, M.; L'eldanolide, phéromone des glandes alaires de la canne à sucre, *Eldana saccharina* (WLK): structure et synthèse de ses deux énantiomères. **Tetrahedron** 1984, 40, 3521-3529.
- 62.** VILLAR, F.; KOLLY-KOVAC, T.; EQUEY, O.; RENAUD, P.; **Chem. Eur. J.** 2003, 9, 1566–1577.
- 63.** VILLAR, F.; EQUEY, O.; RENAUD, P. **Org. Lett.** 2000, 2, 1061–1064.
- 64.** ANGERT, H.; CZERWONKA, R.; REISSIG, H. U.; **Liebigs Ann.** 1996, 2, 259–263.
- 65.** XU, Z.-H.; HUANG, J.-X.; LI, Y.; CHEN, Z.-X.; GAO, M.-Z. **Chem. J. Chin. Univ.** 1995, 16, 1391–1395.
- 66.** HONDO, T.; YAMANE, S.; NAITO, K.; SUZUKI, Y.; **Heterocycles** 1994, 37, 515–521.
- 67.** MOBBILI, G.; ORENA, M.; PORZI, G.; SANDRI, S. J.; **Chem. Res. Synop.** 1993, 6, 230–231.
- 68.** PAULSEN, H.; HOPPE, D.; **Tetrahedron** 1992, 48, 5667–5670.

69. SUZUKI, Y.; MORI, W.; ISHIZONE, H.; NAITO, K.; HONDA, T.; **Tetrahedron Lett.** 1992, 33, 4931–4932.
70. HERRADON, B. **Tetrahedron: Asymmetry** 1991, 2, 191–194.
71. BLOCH, R.; SECK, M.; **Tetrahedron** 1989, 45, 3731–3740.
72. YADAV, J. S.; GADGIL, V. R. J.; **Chem. Soc., Chem. Commun.** 1989, 1824–1825.
73. ORTUNO, R. M.; MERCE, R.; FONT, J.; **Tetrahedron Lett.** 1986, 27, 2519–2522.
74. DAVIES, H. G.; ROBERTS, S. M.; WAKEFIELD, B. J.; WINDERS, J. A.; **J. Chem. Soc., Chem. Commun.** 1985, 1166–1168.
75. SUZUKI, K.; OHKUMA, T.; TSUCHIHASHI, G.; **Tetrahedron Lett.** 1985, 26, 861–864.
76. UEMATSU, T.; UMEMURA, T.; MORI, K.; **Agric. Biol. Chem.** 1983, 47, 597–601.
77. VIGNERON, J. P.; MERIC, R.; LARCHEVEQUE, M.; DEBAL, A.; KUNESCH, G.; ZAGATTI, P.; GALLOIS, M.; **Tetrahedron Lett.** 1982, 23, 5051–5054.
78. RILEY, R. G.; SILVERSTEIN, R.M. & MOSER, J. C. “Biological responses of *Atta texana* to its alarm pheromone and the enantiomer of the pheromone” **Science** 1974, 183, 760.
79. IWAKI, S.; MARUMO, S.; SAITO, T.; YAMADA, M. & KATAGIRI, K. “Synthesis and activity of optically active dispalure” **J. Am. Chem.Soc.** 1974, 96, 7842.
80. MORI, K. “Pheromones: Synthesis and bioactivity”. **Chem. Comm.**, 1997, 1153.  
MORI, K.; UMEMURA, T.; A stereocontrolled synthesis of (2R,3R, 5R, 13S, 14R)-(+)-aplidiasphingosine, a marine terpenoid. **Tetrahedron Lett.** 1982, v.23, p.3391-3394.

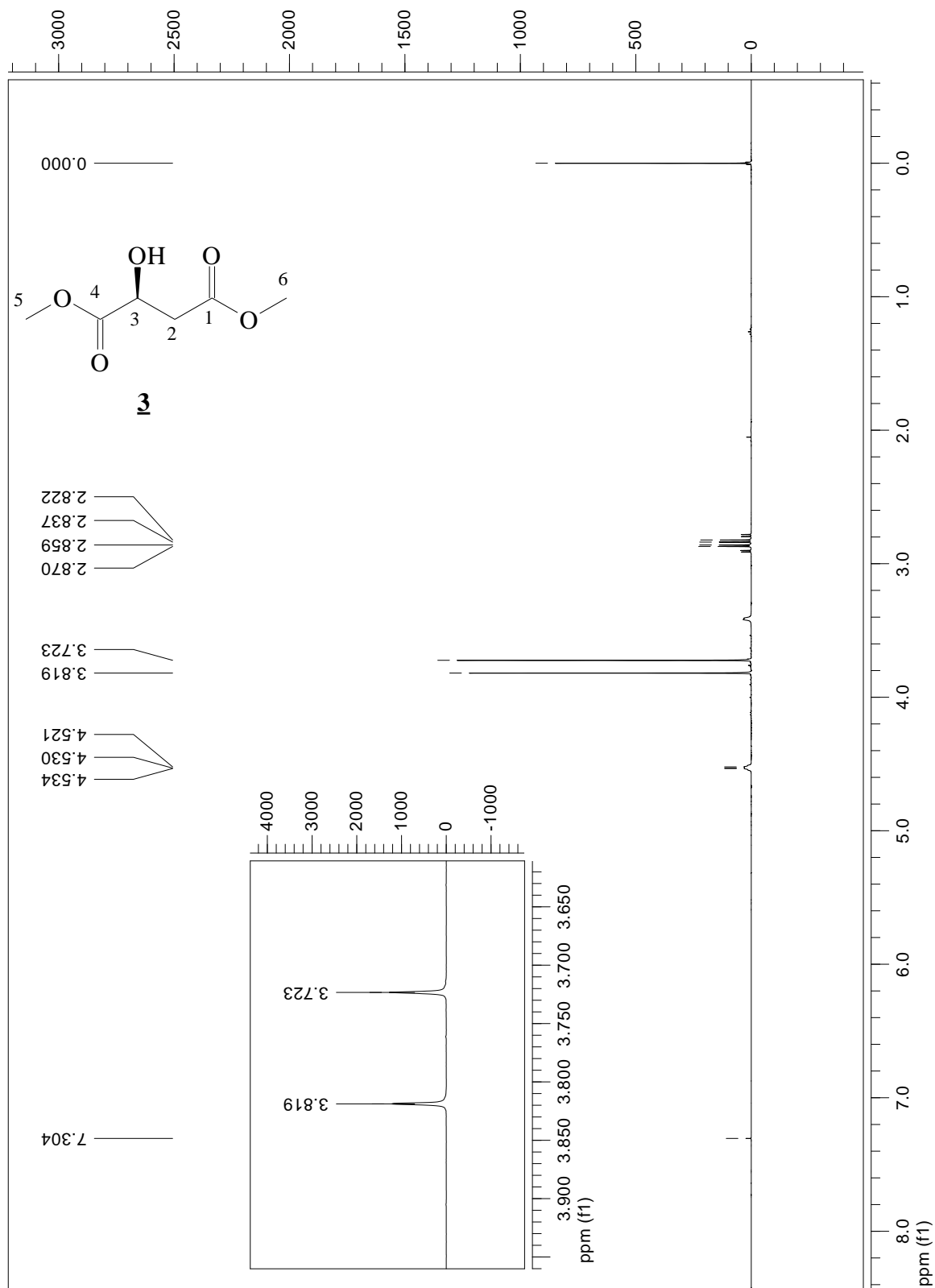
81. VIGNERON, J.P.; MÉRIC, R.; LARCHEVÊQUE, M.; DEBAL, A ;  
LALLEMAND, J. Y.; KUNESCH, G.; ZAGATTI, P.; GALLOIS, M.;  
L'eldanolide, phéromone des glandes alaires de la canne à sucre, *Eldana  
saccharina* (WLK): structure et synthèse de ses deux énantiomères.  
**Tetrahedron** 1984, 40, 3521-3529.
82. KONG, L.; ZHUANG, Z.; CHEN, Q.; DENG, H.; TANG, Z.; JIA, X.; and ZHAI,  
H.; A facile asymmetric synthesis of (+)-eldanolide. **Tetrahedron: Asymmetry**  
2007. 18, 451-454.
83. PERRIN, D. D.; AND ARMAREGO, W.L.F. *Purification of laboratory  
chemicals*. Pergamon Press, New York, 1988.
84. BÖRJESSON, L. AND WELCH, C. Synthesis of 2-Hydroxymethyl-1-  
oxaquinolizidine. **Tetrahedron** 1992, 48, 6325.
85. SAITO, S; HASEGAWA, T; INABA, M. Combination of Borane-Dimethyl Sulfide  
Complex With Catalytic Sodium Tetrahydroborate as a Selective Reducing  
Agent for Esters. **Chemical Lett.** 1984, 8, 1389.
86. BARALDI, P.; ZARBIN, P. H. G.; VIEIRA, C.; AND CORRÊA, A. G. ;  
**Tetrahedron** 2002, 13, 621, 624.
87. VOGEL, A. I, **TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY. Fifth  
Edition, John Wiley & Sons, Inc. New York. 1989.**
88. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS.; **SUBSTÂNCIAS  
CARBONILADAS E DERIVADOS. Porto Alegre, Bookman, 2003.**
89. MORI K.; TAKIGAWA and MATSUO T.; Synthesis of optically active forms of  
ipsdienol and ipsenol. **Tetrahedron** 1978, 35, 933.
90. BRAVERMAN, S.; DUAR, Y.; Thermal Rearrangements of Allenes. Synthesis and  
Mechanism of Cycloaromatization of  $\pi$  and Heteroatom Bridged Diallenes. **J.  
Am. Chem. Soc.** 1990. 112, 5830-5837.

91. ZARBIN, P. H. G.; PRINCIVAL, J. L.; LIMA, E. R.; SANTOS, A. A.; AMBROGIO, B. G.; AND OLIVEIRA, A. R. M.; Unsymmetrical double Wittg olefination on the synthesis. Part 1: Synthesis of 5,9-dimethylpentadecane, the sexual pheromone of *Leucoptera coffeella*. **Tetrahedron Letters**. 2004. 45. 239, 241.
92. ZARBIN, P. H. G.; BORGES, M.; SANTOS, A. A. OLIVEIRA, A. R. M.; SIMONELLI, F.; MARQUES, F. A.; Alarm pheromone System of Sink Bug *Piezodorus guildinni* (Heteroptera: Pentatomidae). **J. Braz. Chem. Soc.** 2000. 2. 424-428.
93. KABALKA, G.W.; VARM, M.; AND VARMA, R.S. Tosylation of alcohols. **J. Org. Chem.** 1986. v.51, p.2386.
94. LEY, S. V.; LYGO, B.; STERNFELD, F.; Alkylation reactions of anions derived from 2-benzenesulphonyl tetrahydropyran and their application to spiroketal syntieses. **Tetrahedron**. 1986. v.42, p.4333.
95. MASUDA, Y.; FUJITA, K.; MORI, K.; Synthesis of (4*R*, 6*S*, 7*R*)-7-hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone and (3*R*, 5*S*, 6*R*)-6-hydroxy-3,5-dimethyl-2-octanone, The Pheromone Components of the Bostrychid Beetle, **Dinoderus bifoveolatus**. **Biosci. Biotecnol. Biochem.** 2003. 67, 1744-1750.
96. MEYERS, A. I.; YUKIO, Y. E. D.; AND RICHARD A. B. Asyminetric synthesis of 2-substituted butyrolactones and valerolactones. **J. Org. Chem.** 1980. 45, 2792-2796.
97. CITÓ, A. M. G. L.; ARAÚJO, B. Q.; LOPES, J. A. D. Síntese de regioisômeros quirais a partir de d-manitol: obtenção de uma mistura de álcoois acetilênicos. **Quim. Nova**, 2009. Vol. 32, No. 9, 2355-2359.

98. SHEIKH, Y. M.; EKWURIBE, N.B.; AND WITIAK, D. T. Synthesis of 5-Fluoro-7,12-dimethylbenz[a] anthracene-3,4-dione:Nucleophilic Displacement of Fluorine in Polyaromatic Hydrocarbons. **J. Org. Chem.** 1982, 47, 4341-4344.
99. CHONG J. M.; HEUFT, M. A.; AND RABBAT, P. Solvent Effects on the Monobromination of Diols: A Convenient Preparation of Bromoalkanols. **J. Org. Chem.** 2000, 65, 5837-5838.
100. YU-JANG LI.; GUO-MING HO.; PIN-ZU.; Chen Asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of the dienolates of chiral secondary alcohol-substituted b-pyrrolidinyll-c-allyloxy-l-a,b-unsaturated esters: total synthesis of (+)-eldanolide. **Tetrahedron: Asymmetry.** 2009. 20 1854–1863.

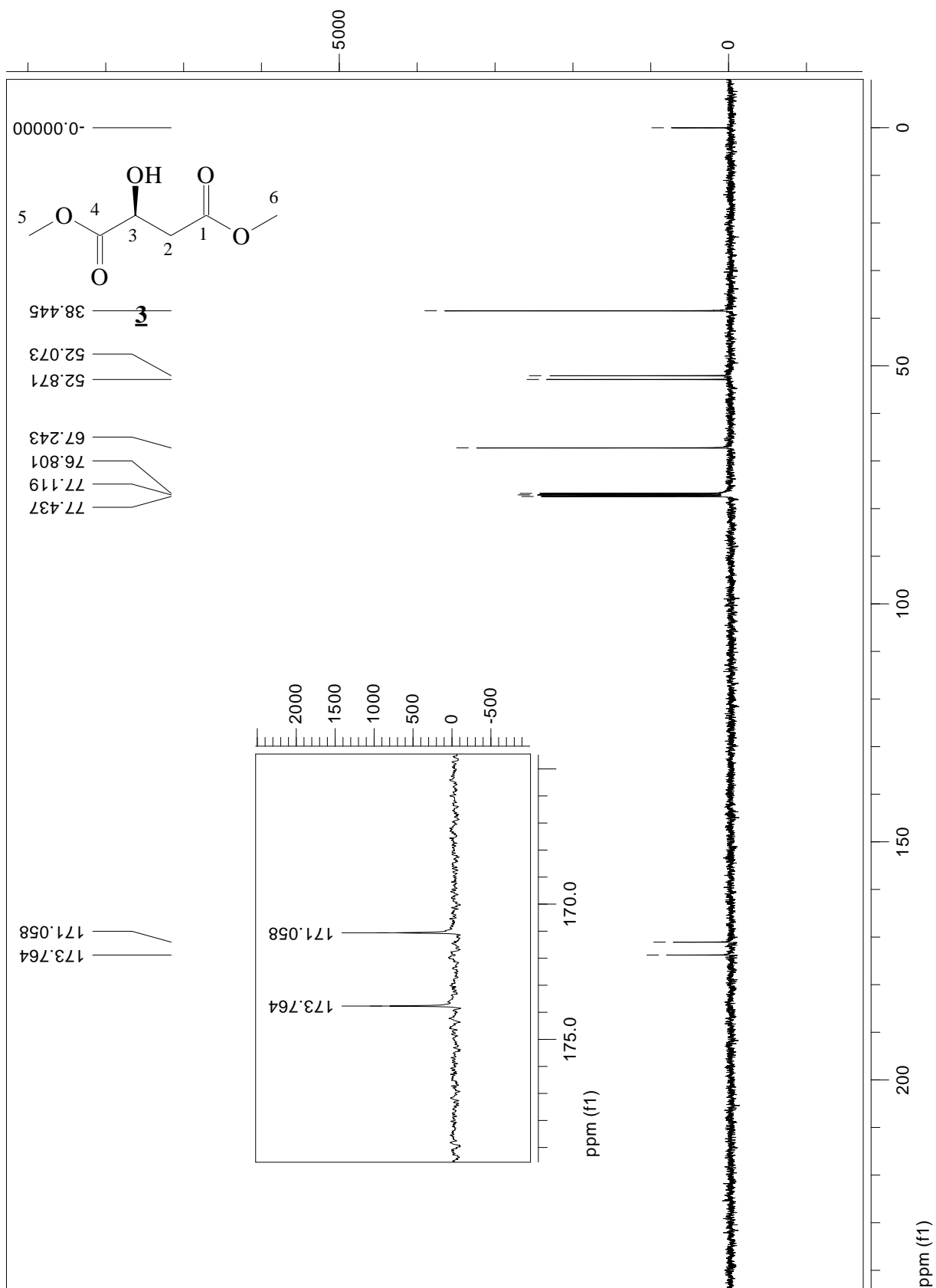
## 8. APÊNDICE – ESPECTROS SELECIONANDOS

### RMN de $^1\text{H}$ do Dimetil Malato **3**

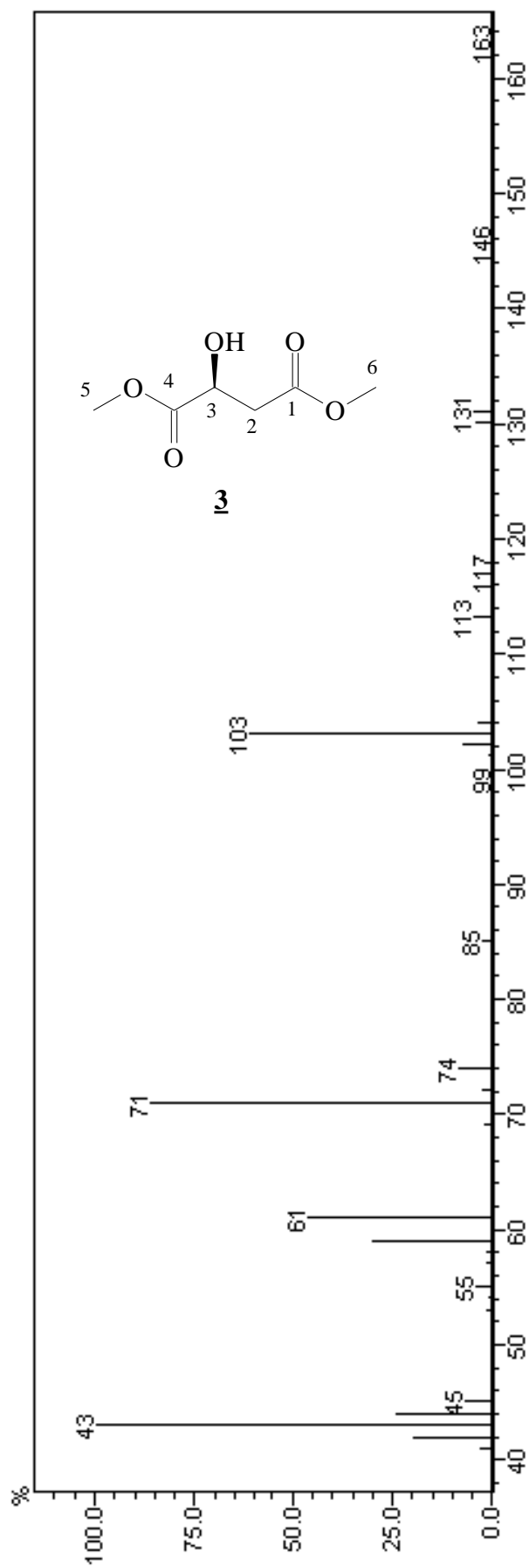




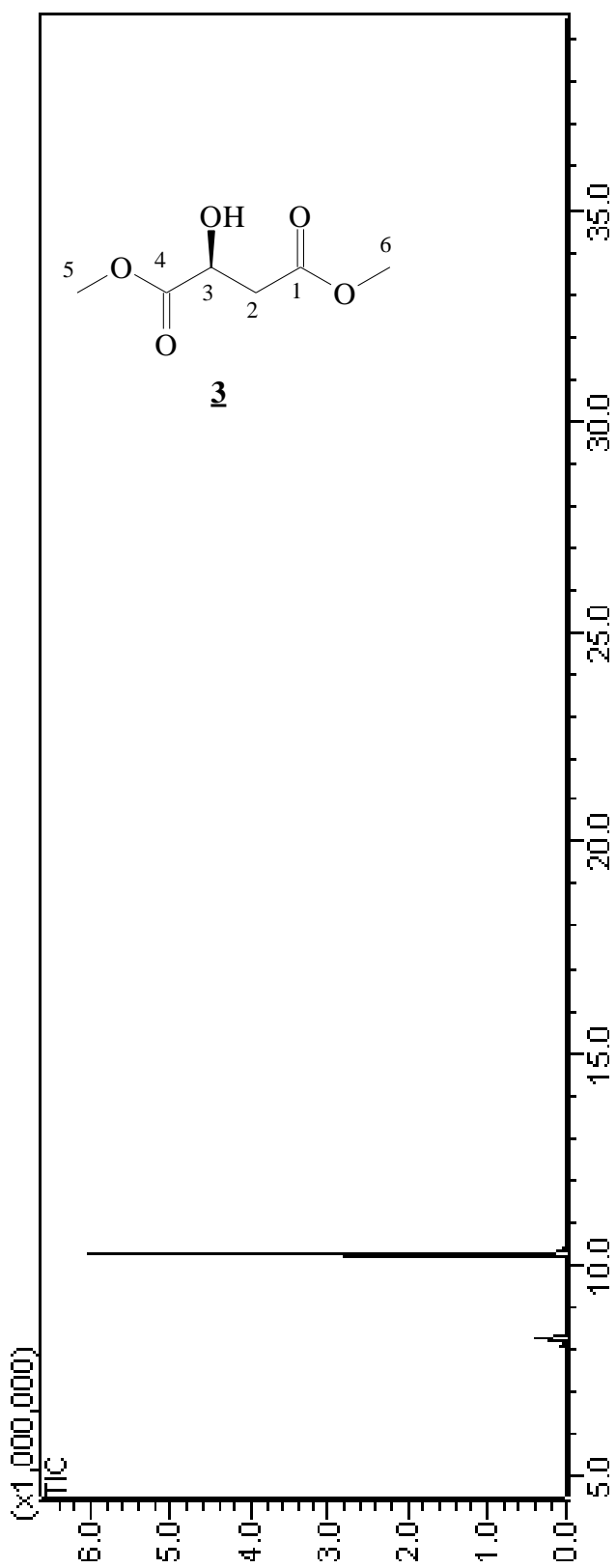
RMN de  $^{13}\text{C}$  do Dimetil Malato **3**



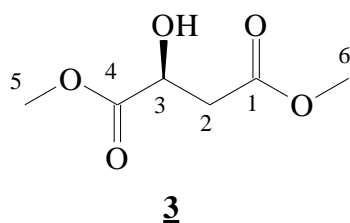
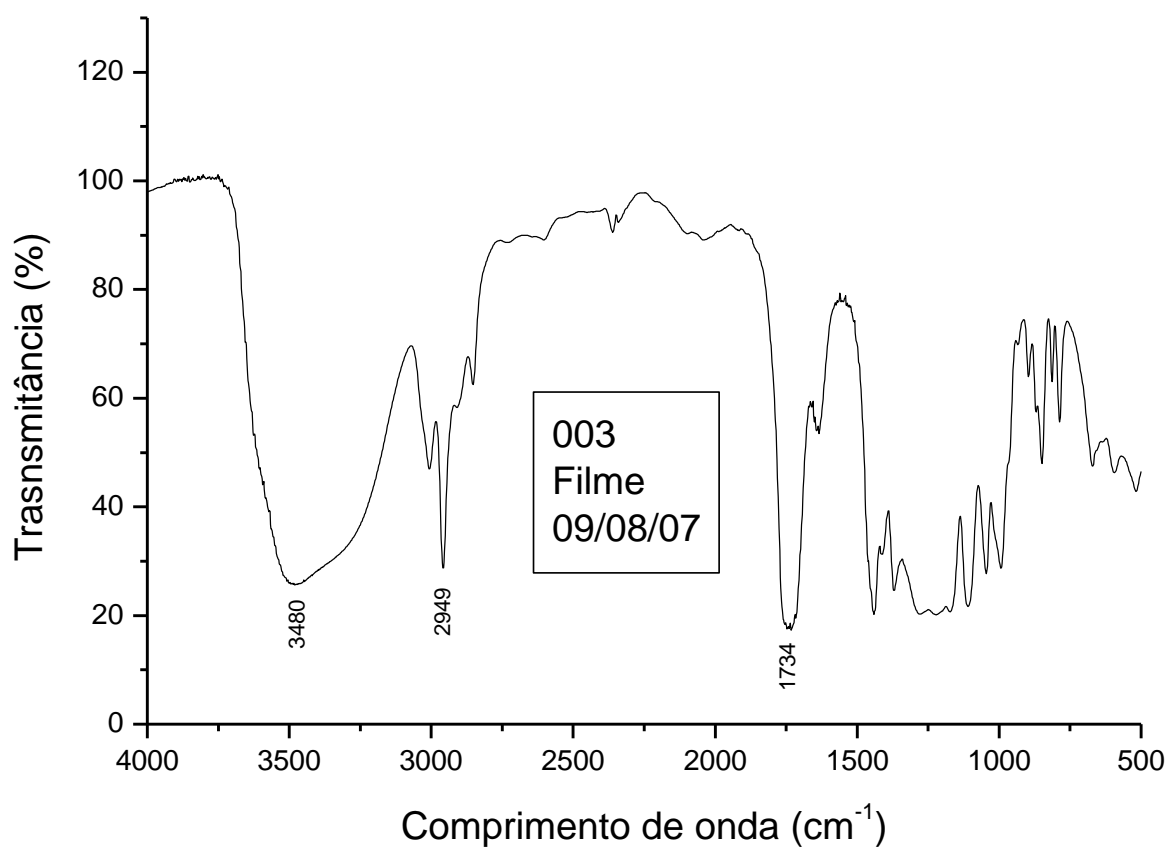
### Espectrometria de massa do Dimetil Malato **3**



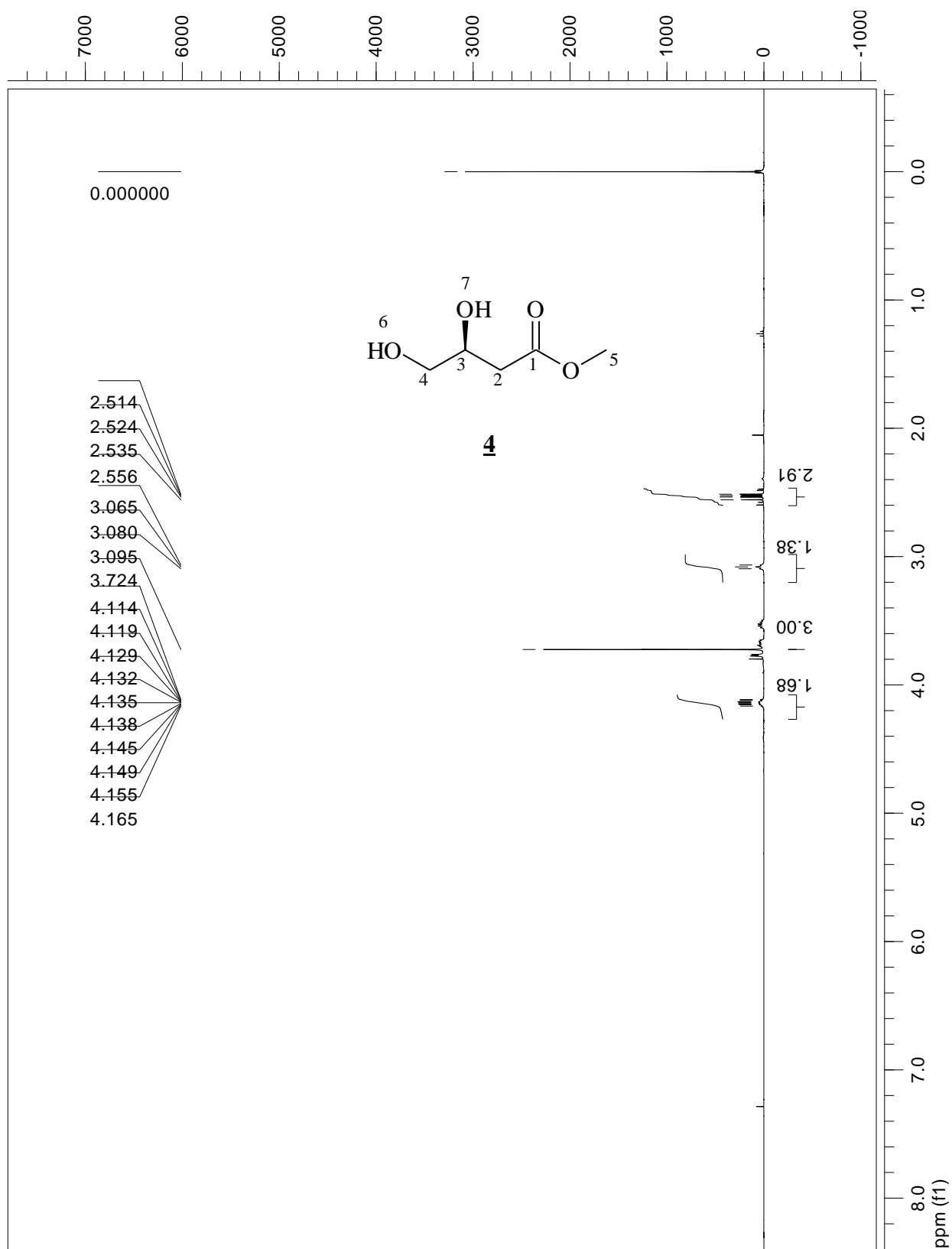
Cromatograma  $t_R = 10,3$  min



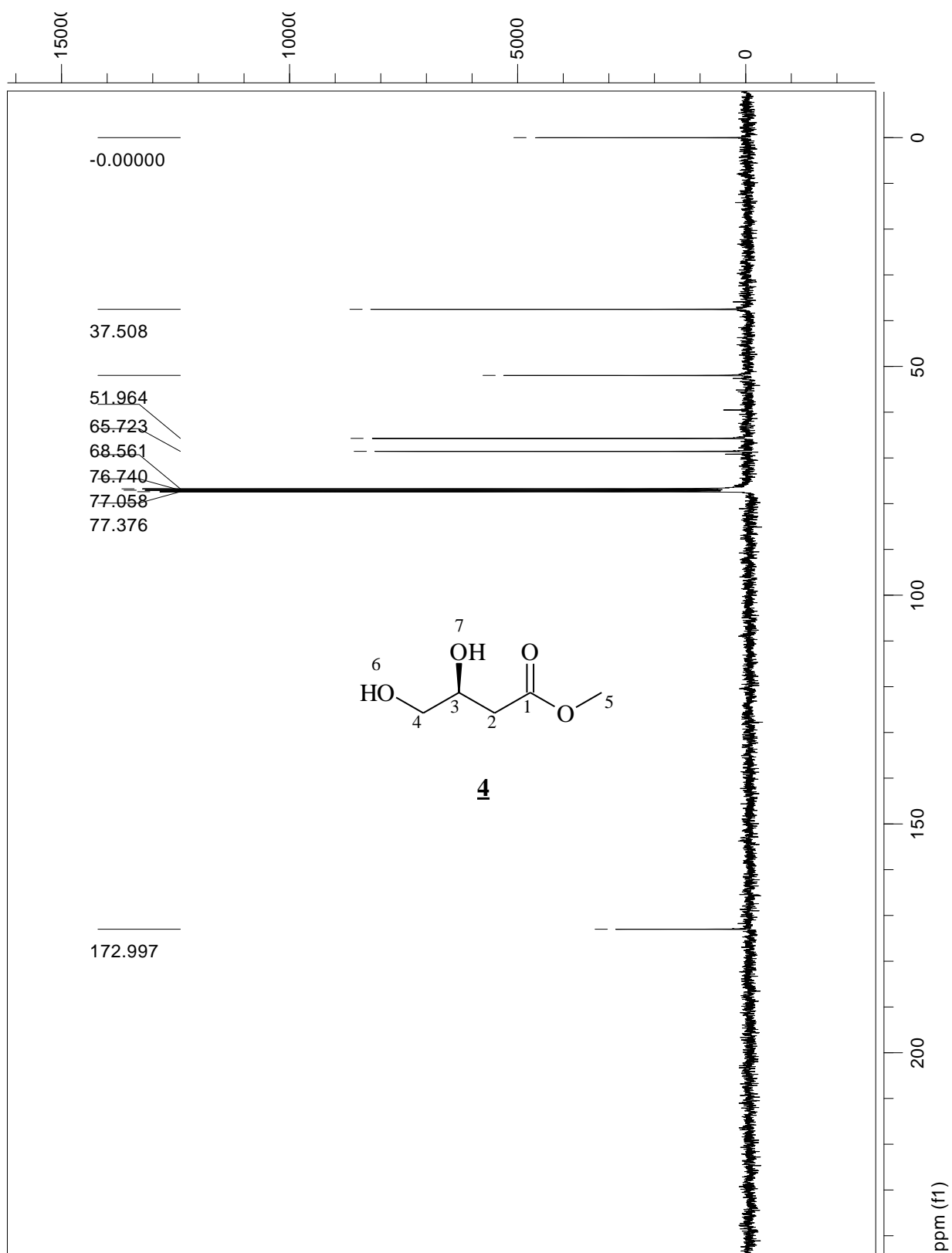
Infravermelho do DIMETIL MALATO **3**



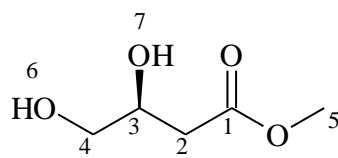
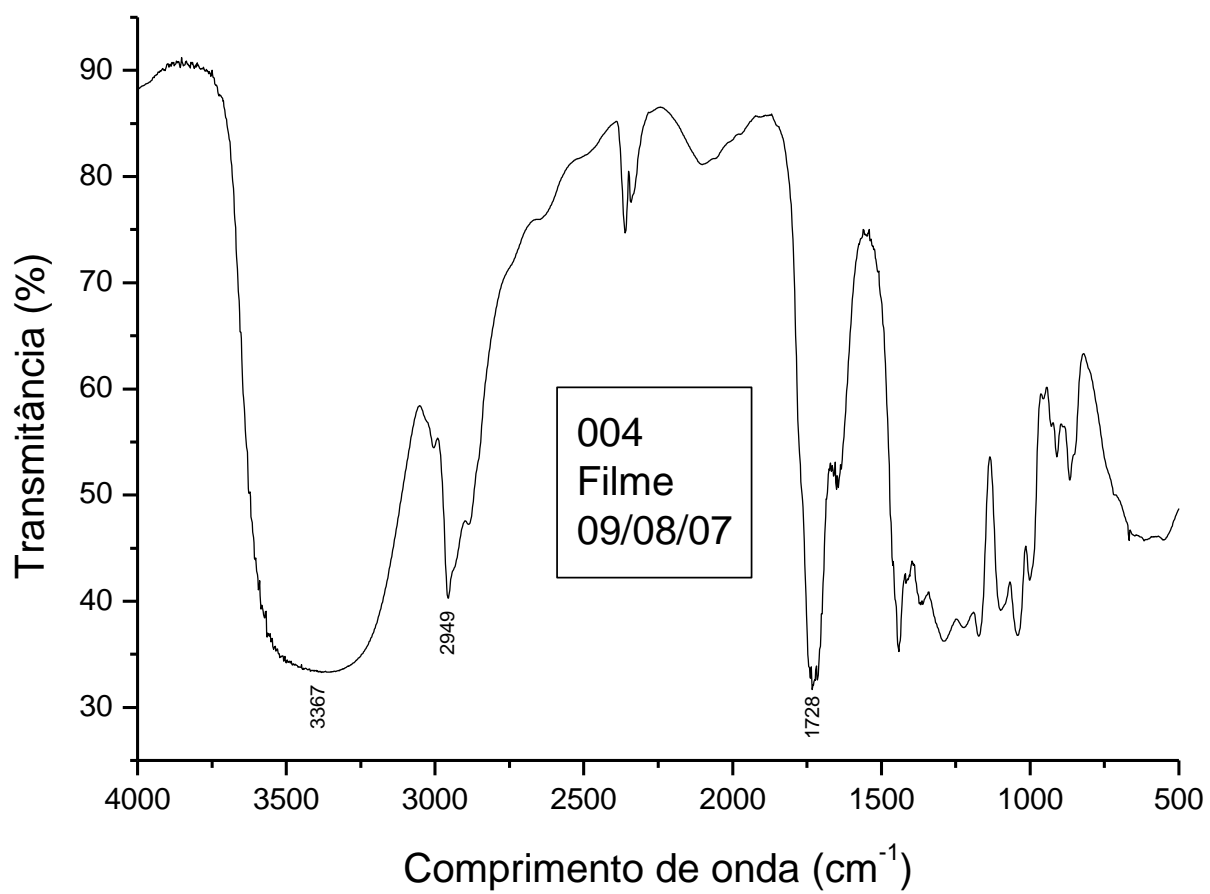
RMN de  $^1\text{H}$  do (3*S*)-3,4-dihidroxi-butanoato de metila **4**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do (3*S*)-3,4-dihidroxi-butanoato de metila **4**

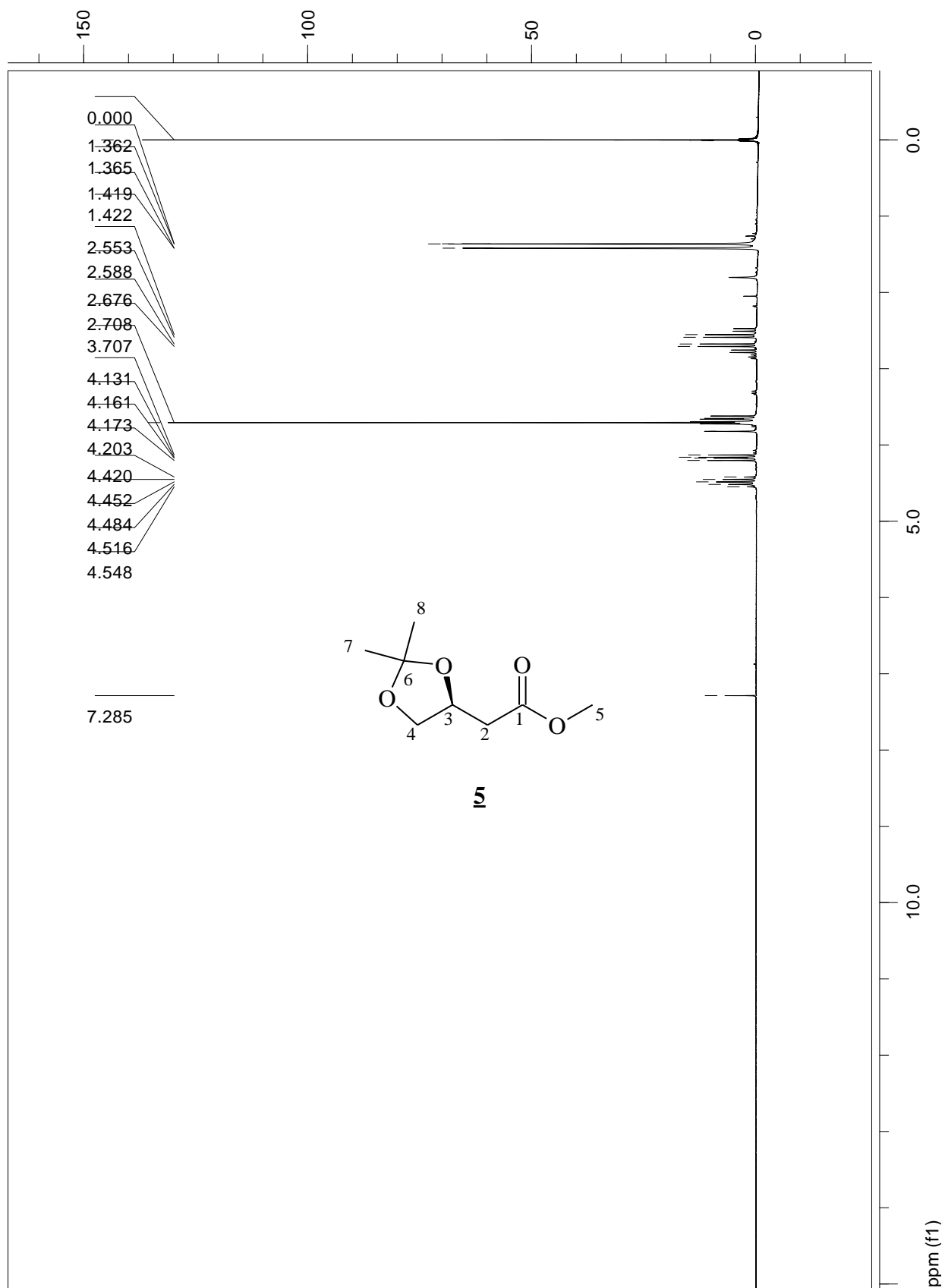


Infravermelho (3S)-3,4-dihidroxi-butanoato de metila **4**



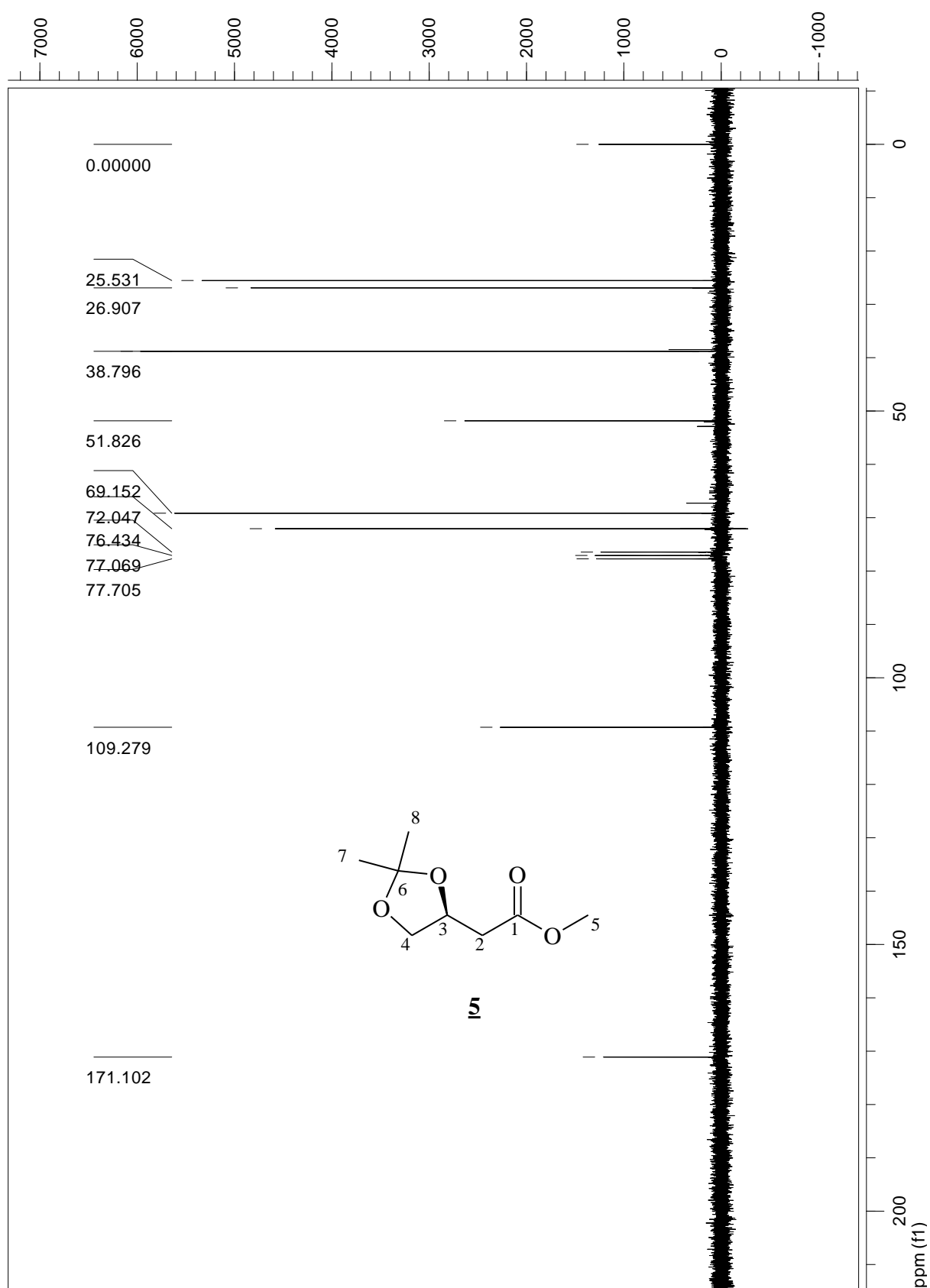
**4**

RMN de  $^1\text{H}$  do (3*S*)-3,4-diidroxi-3,4-acetonideo butanoato de metila **5**

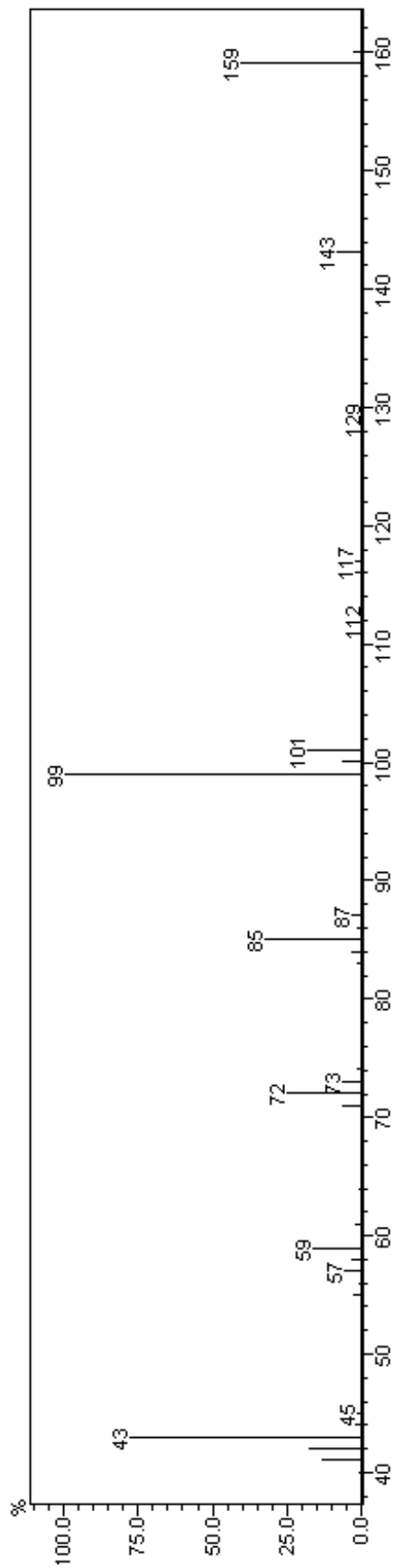
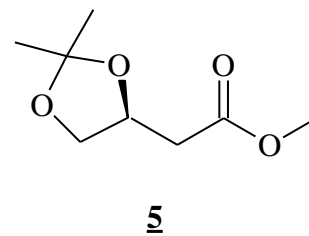




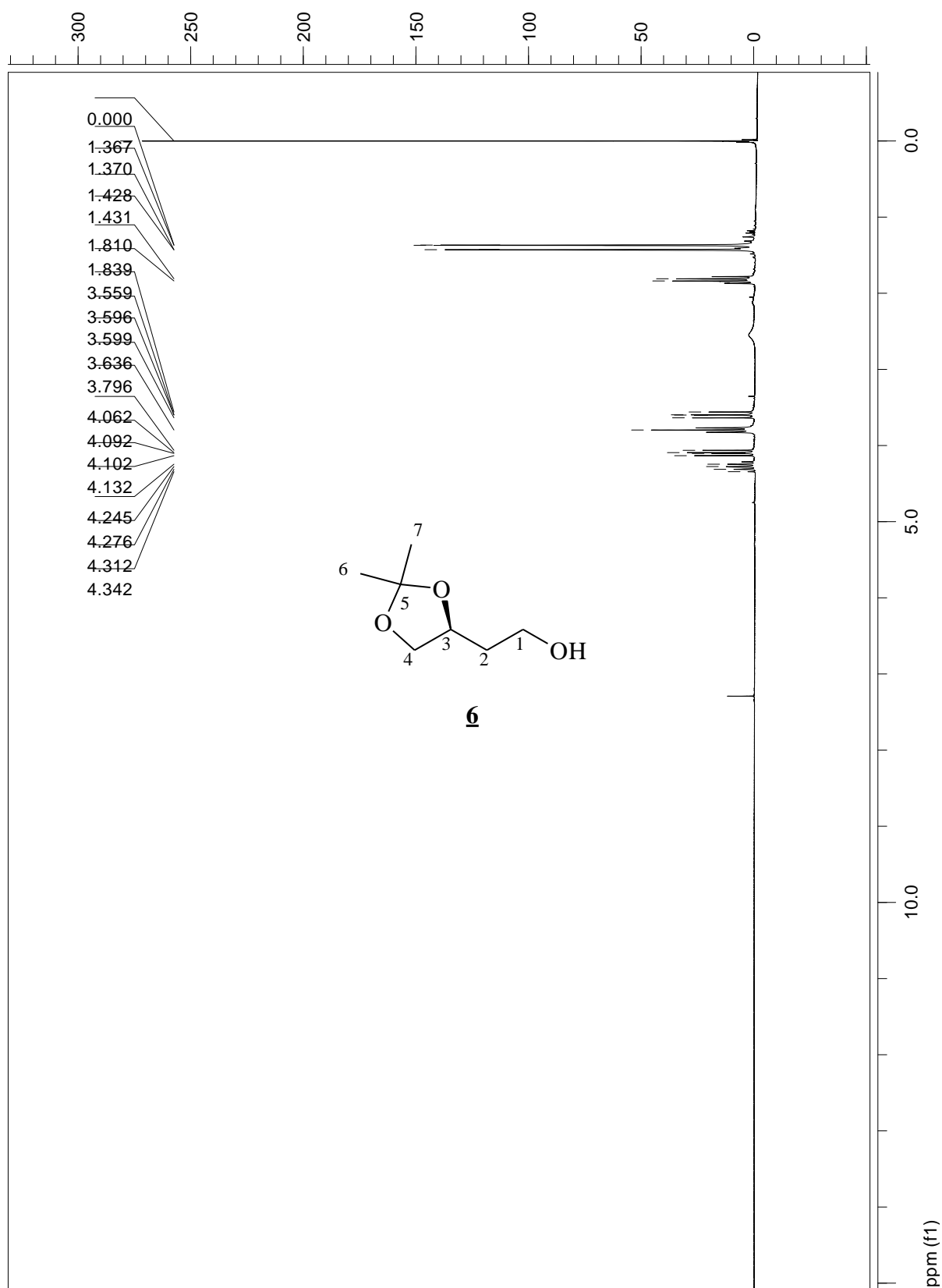
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (3*S*)-3,4-diidroxi-3,4-acetonideo butanoato de metila **5**



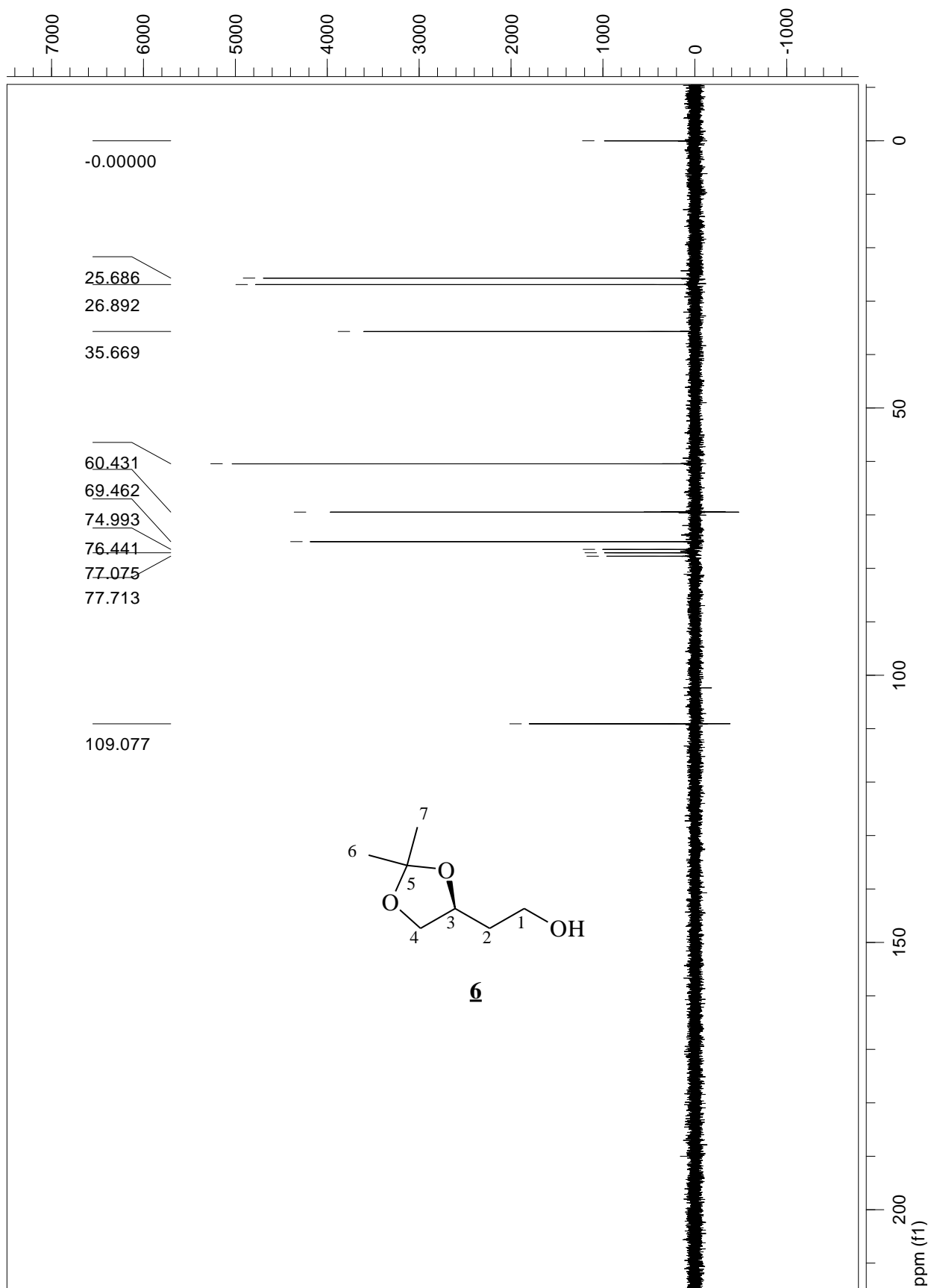
Espectrometria de massa do (3S)-3,4-diidroxi-3,4-acetonideo butanoato de metila **5**



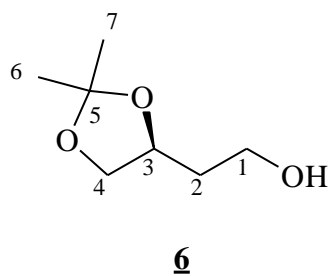
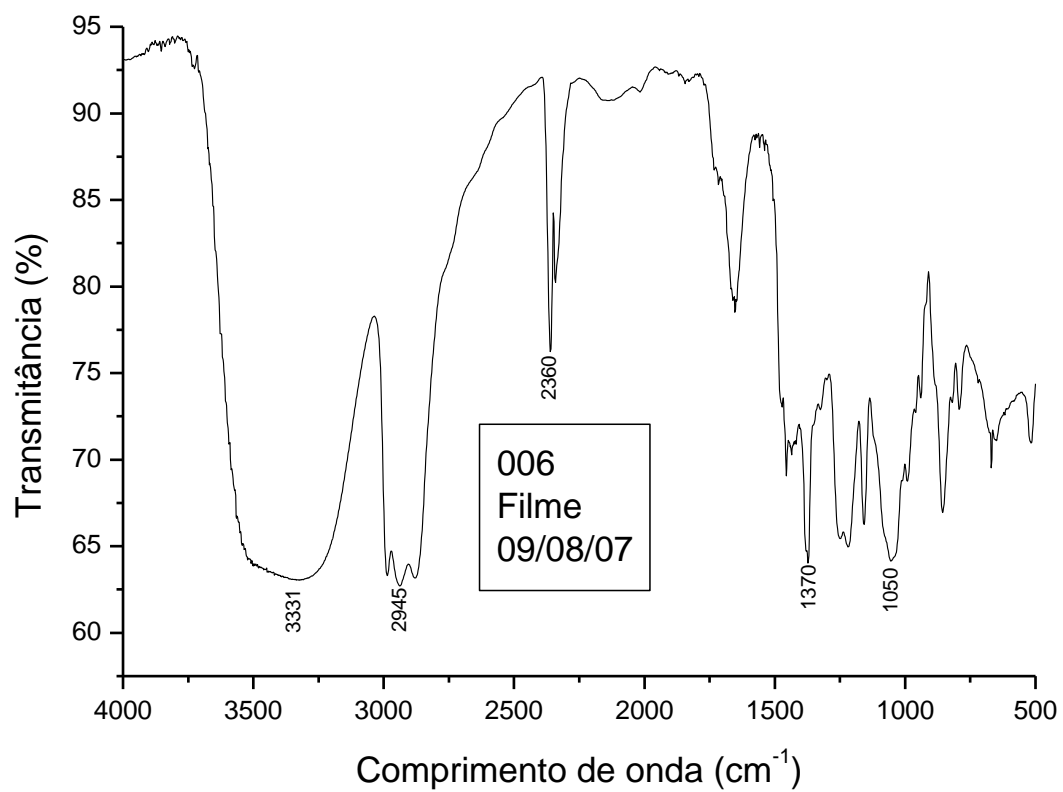
RMN de  $^1\text{H}$  do (*S*)-Butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo **6**



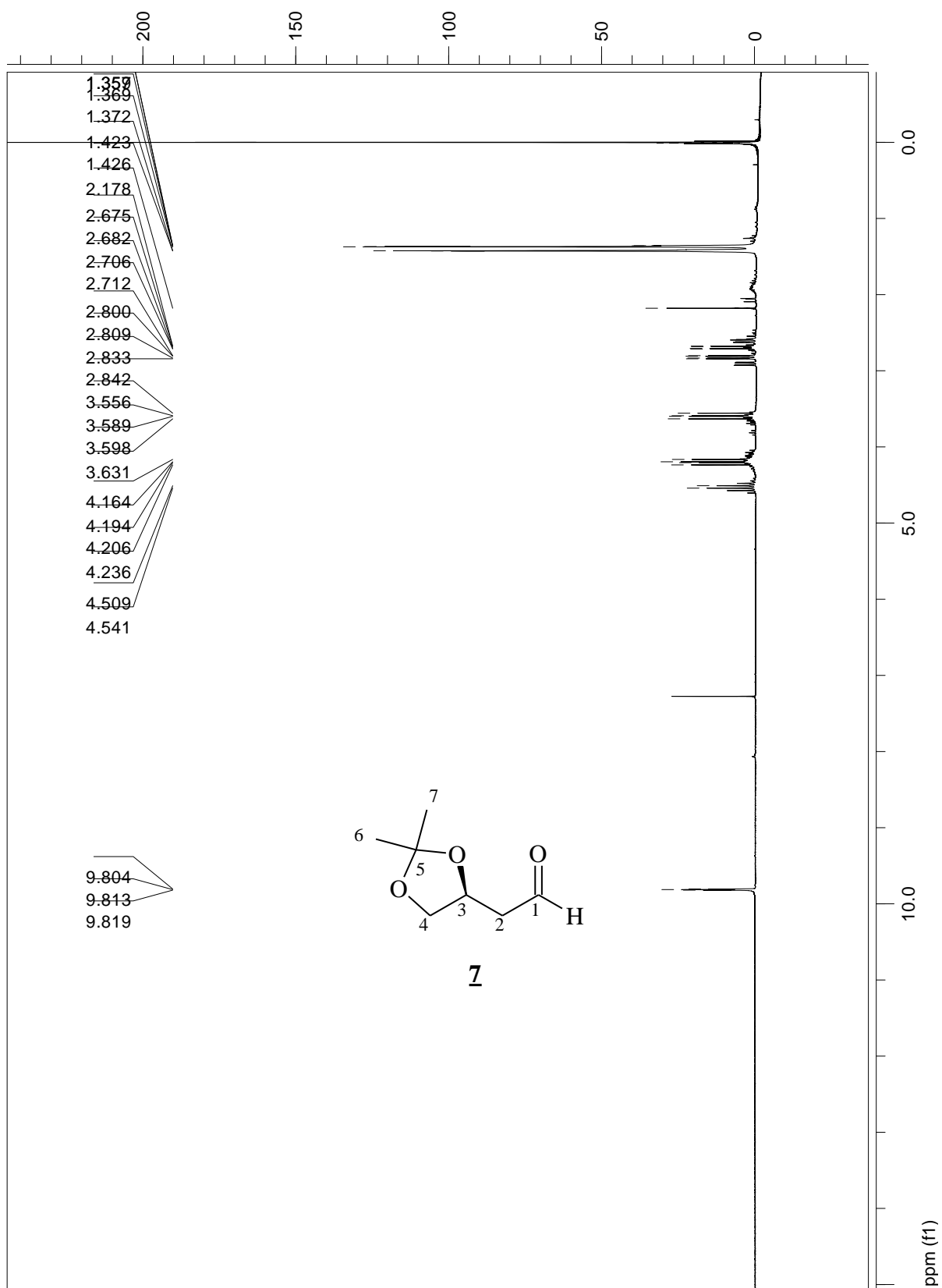
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*S*)-Butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo **6**



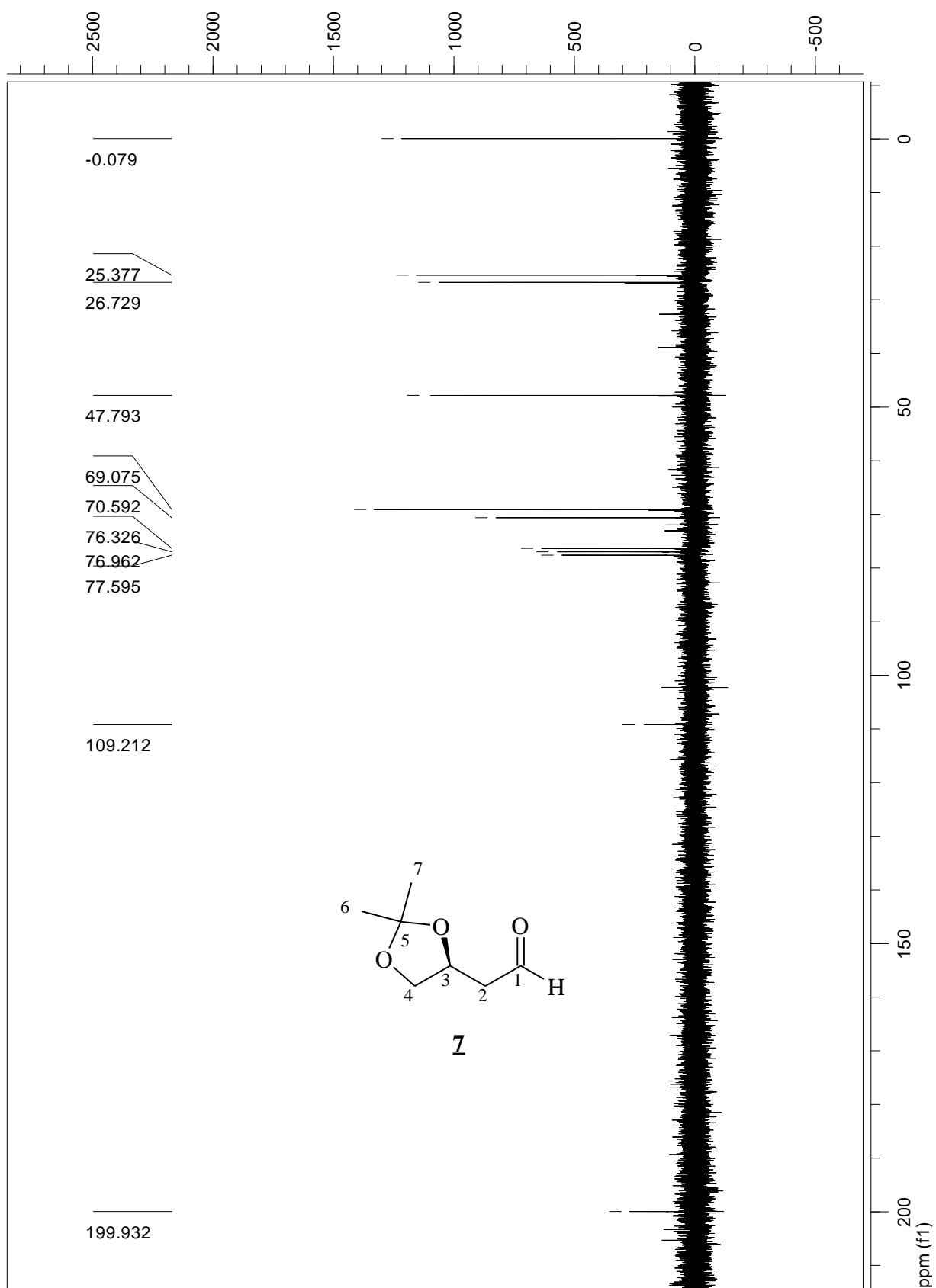
Infravermelho do (S)-Butano-1,2,4-triol-1,2-acetonideo **6**



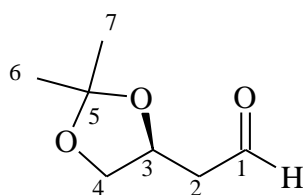
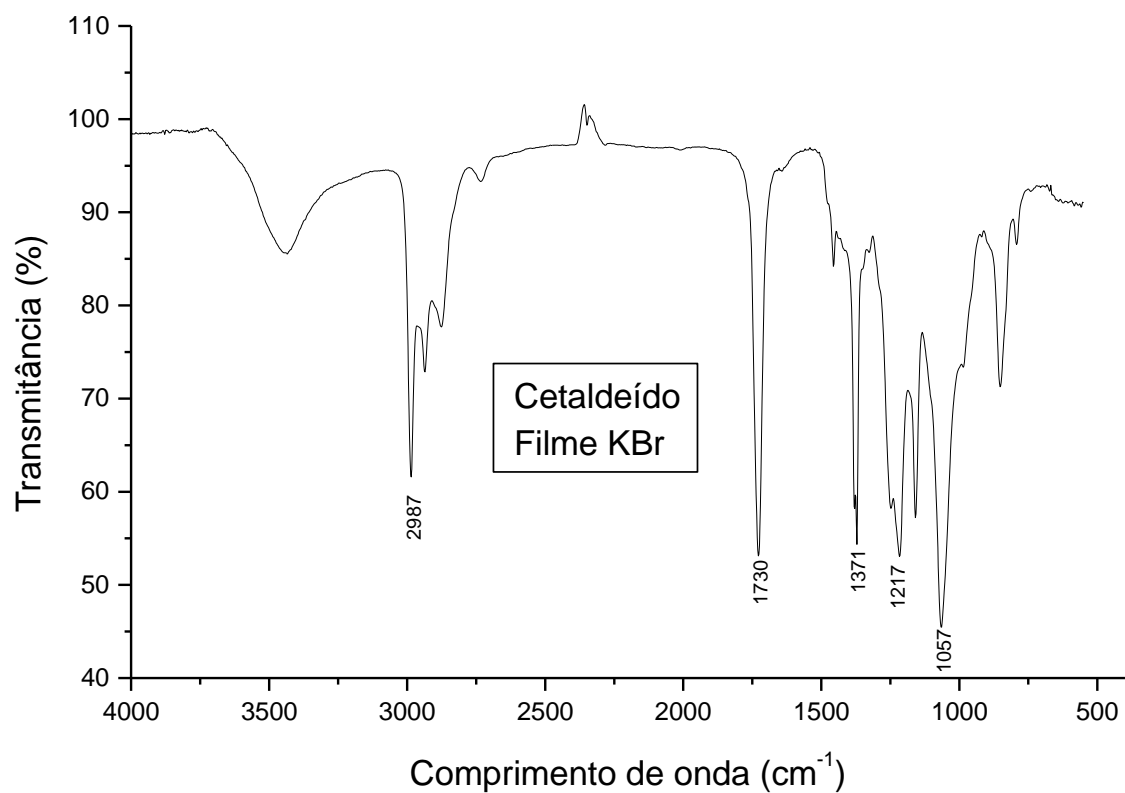
RMN de  $^1\text{H}$  do (3*S*)-3,4-Diidroxi-3,4-acetonideo butanal **7**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do (3*S*)-3,4-Diidroxi-3,4-acetonideo butanal **7**



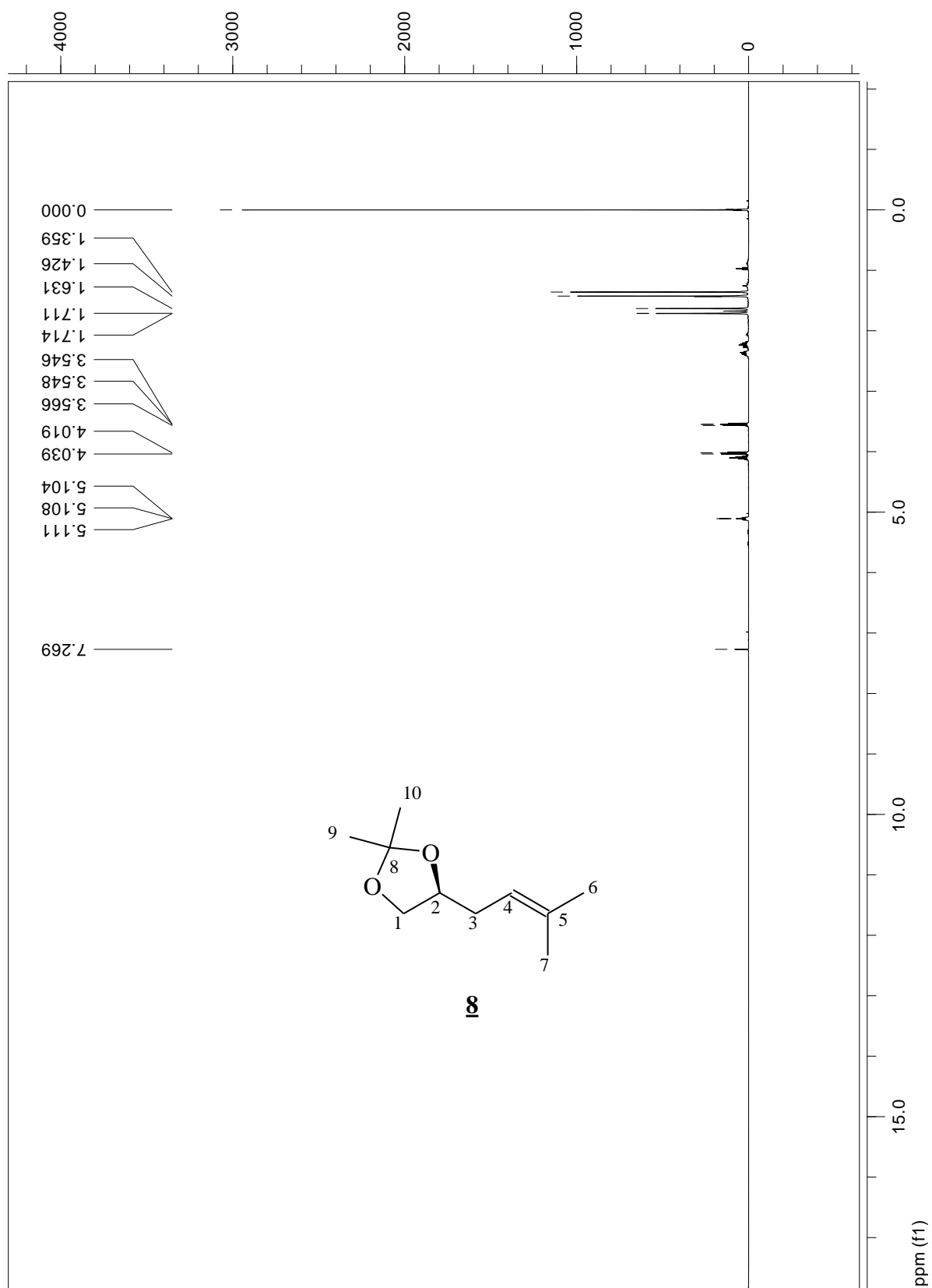
Infravermelho do (3*S*)-3,4-Diidroxi-3,4-acetonideo butanal **7**



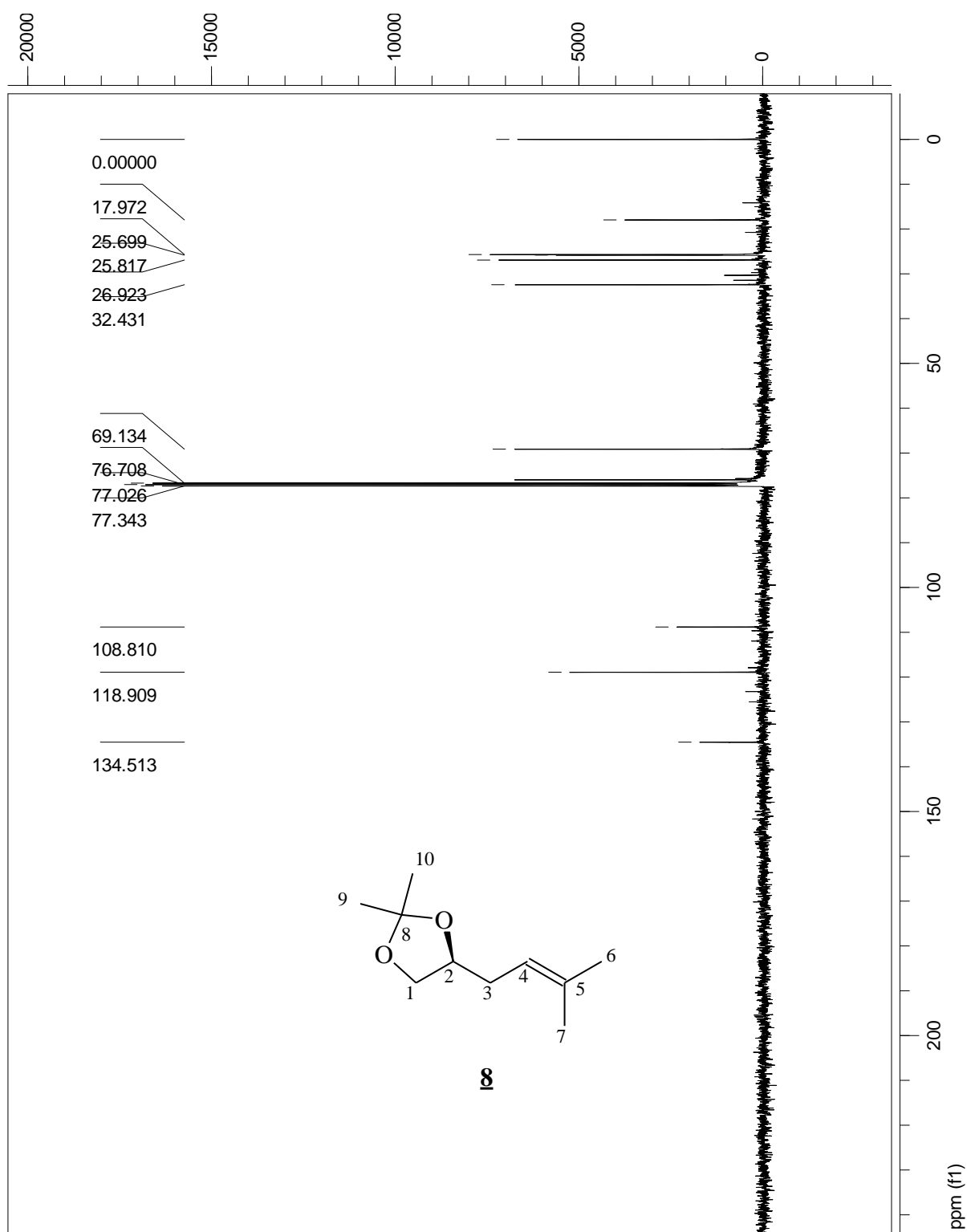
**7**



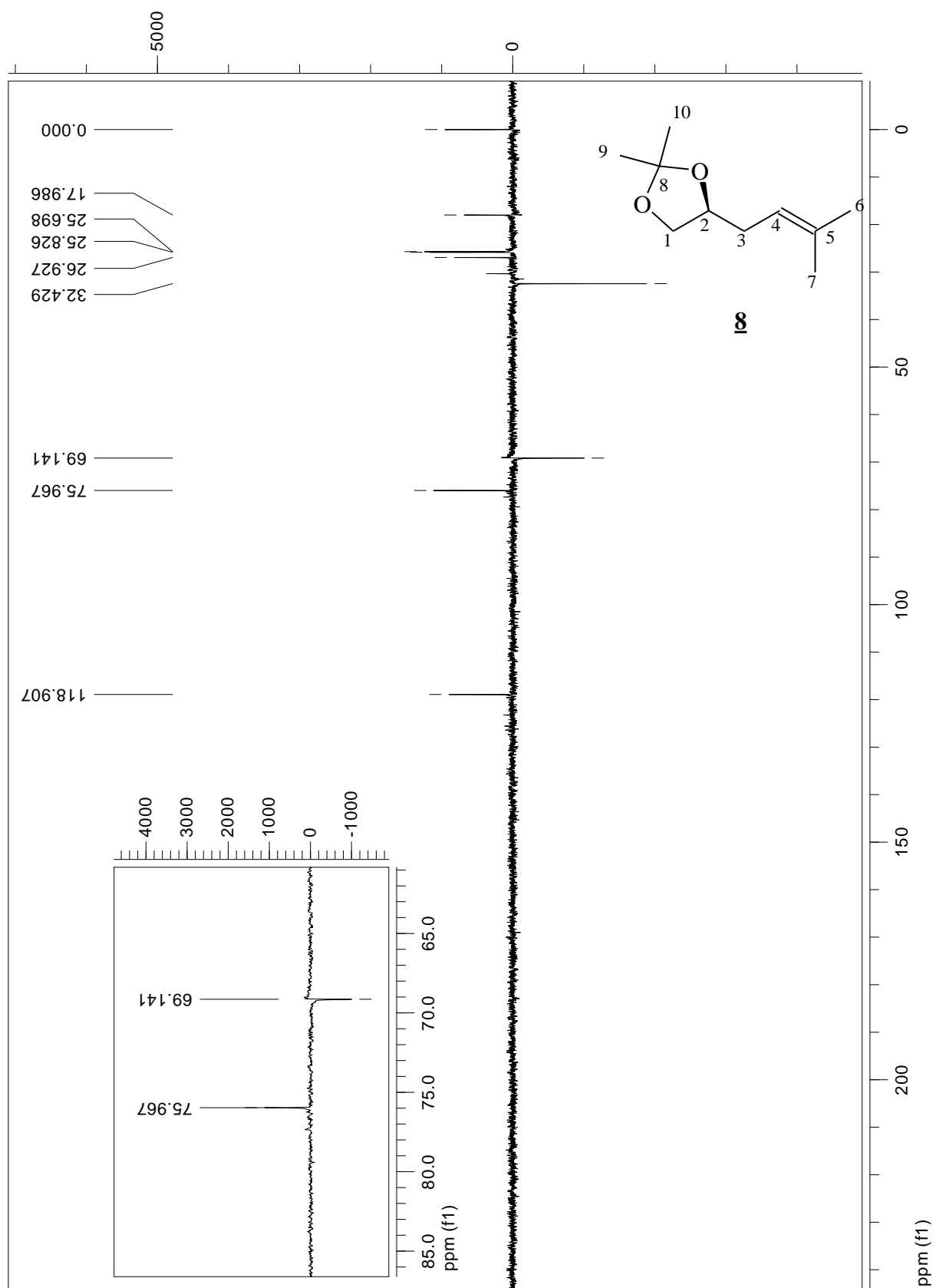
RMN de  $^1\text{H}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo **8**



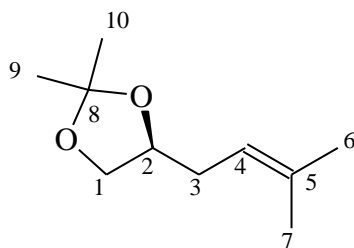
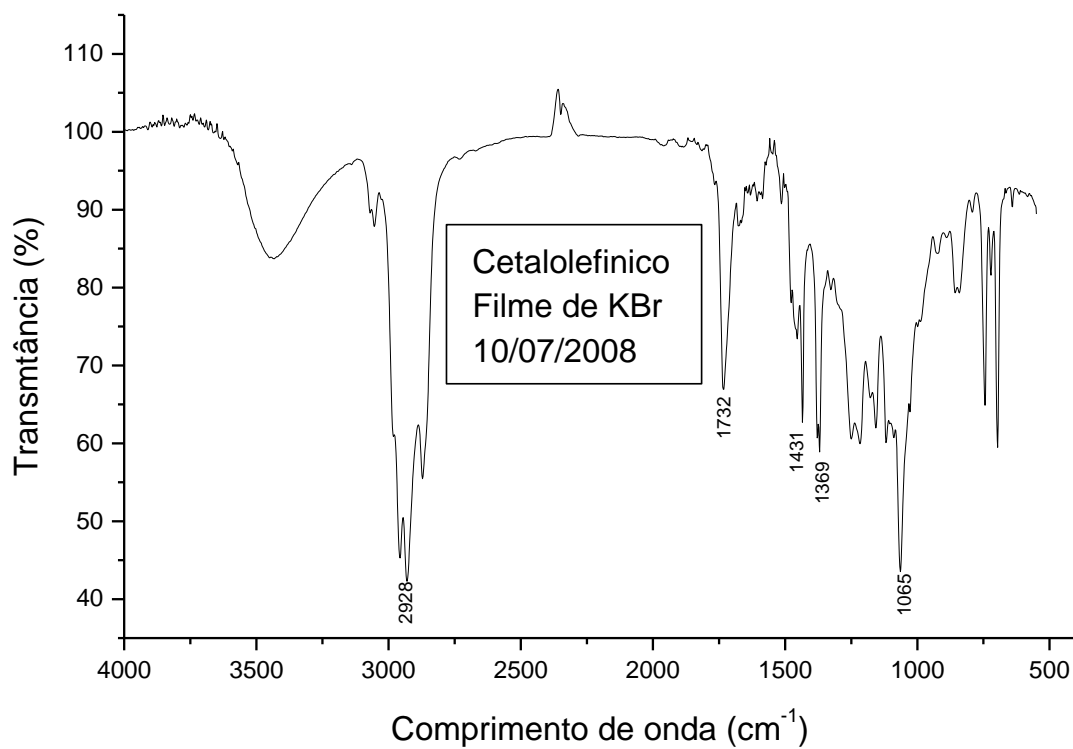
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo **8**



RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo **8**

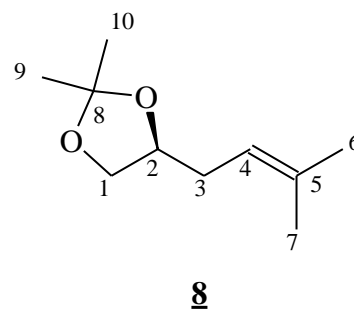
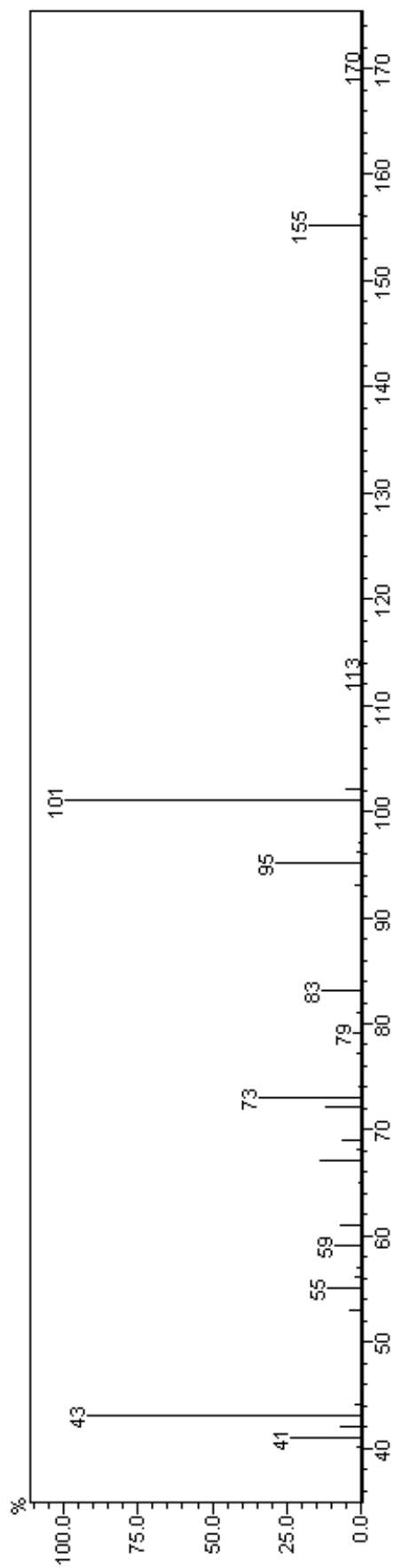


Infravermelho do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo **8**

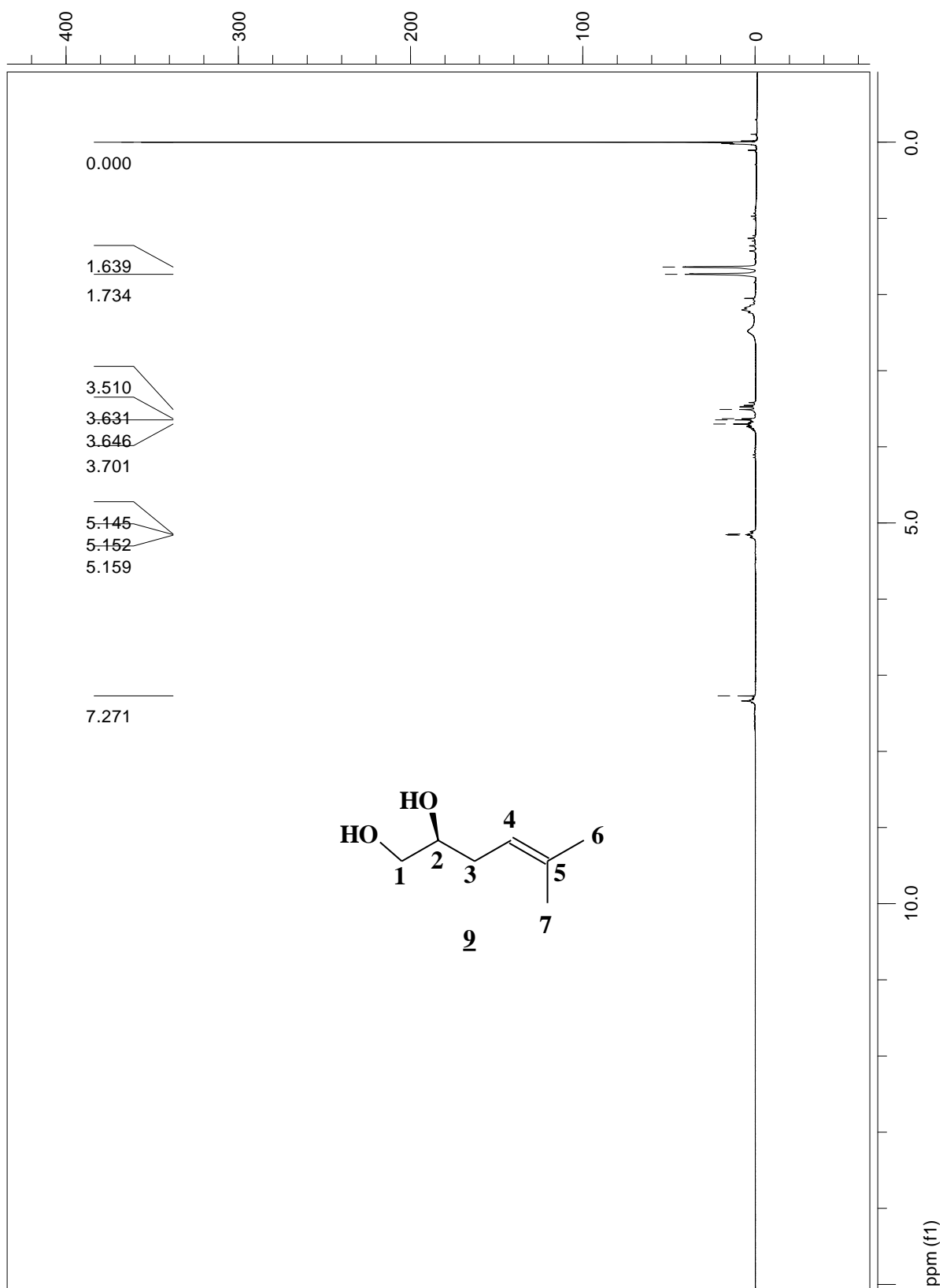


**8**

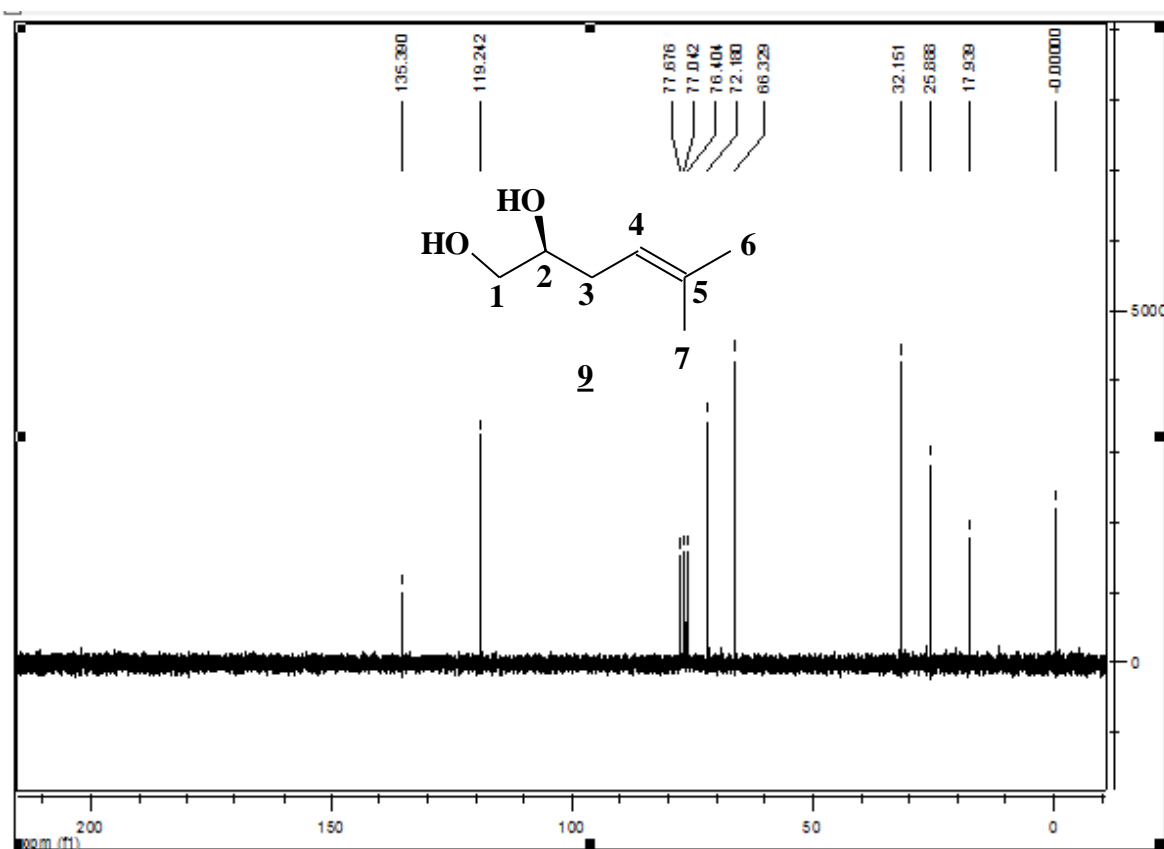
Espectrometria de massa do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diol-1,2-acetonideo **8**



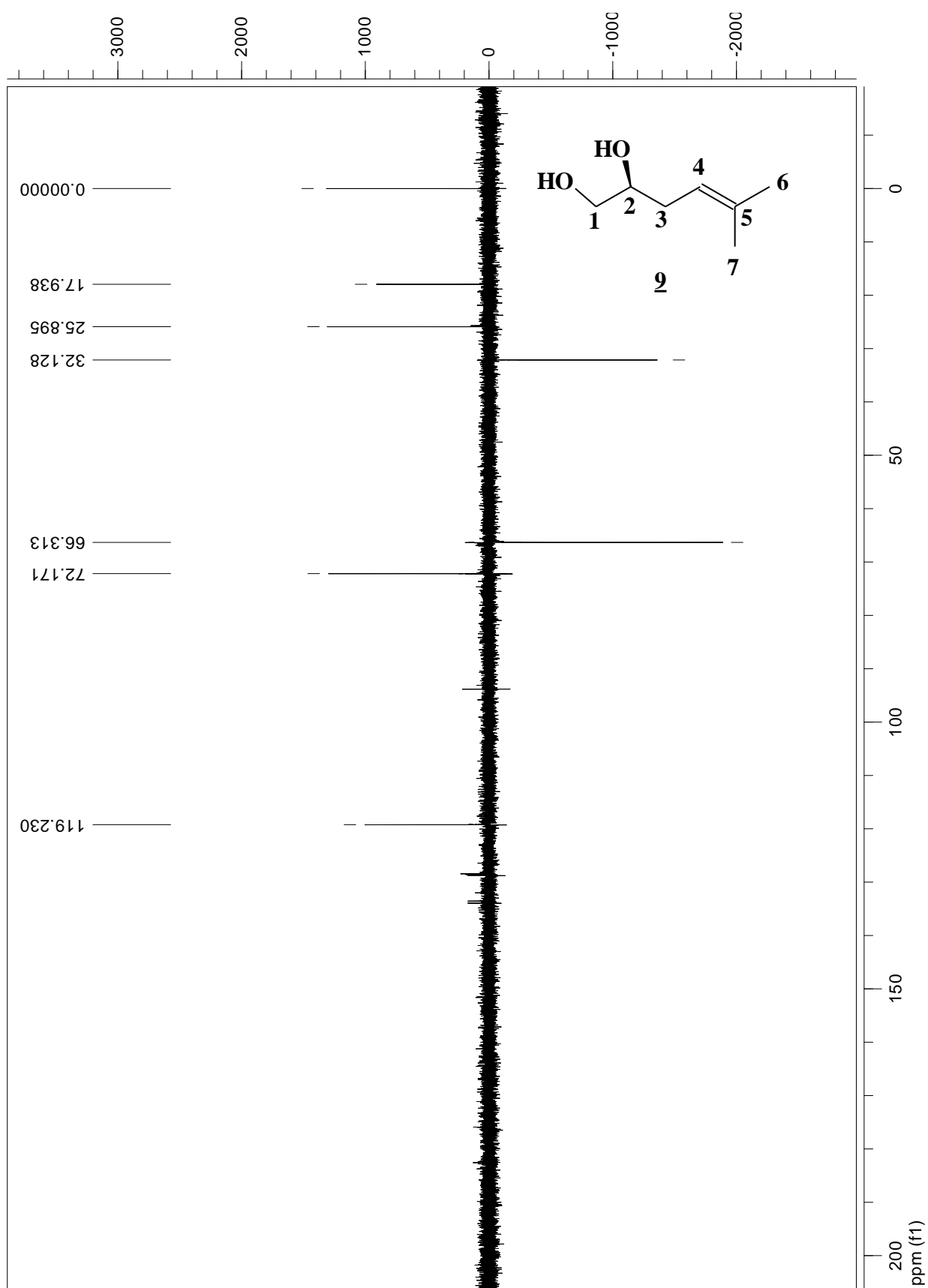
RMN de  $^1\text{H}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9**

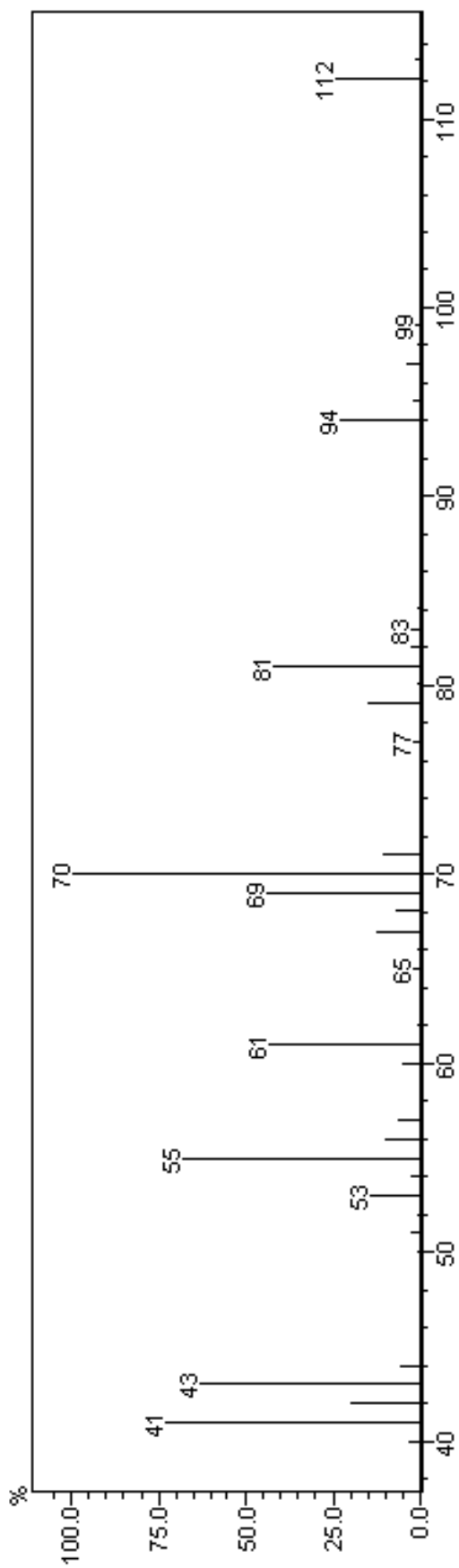
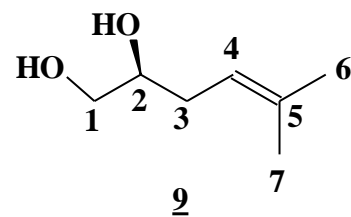


RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPT do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9**

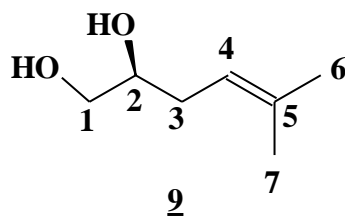
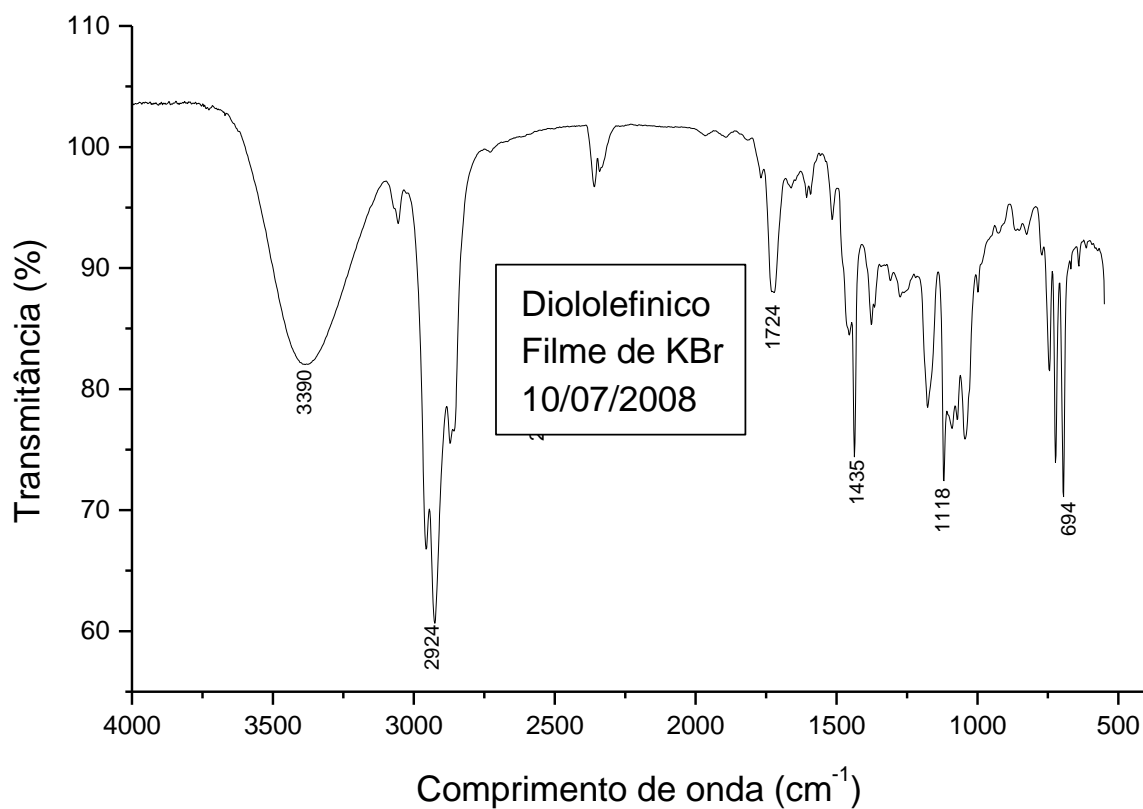




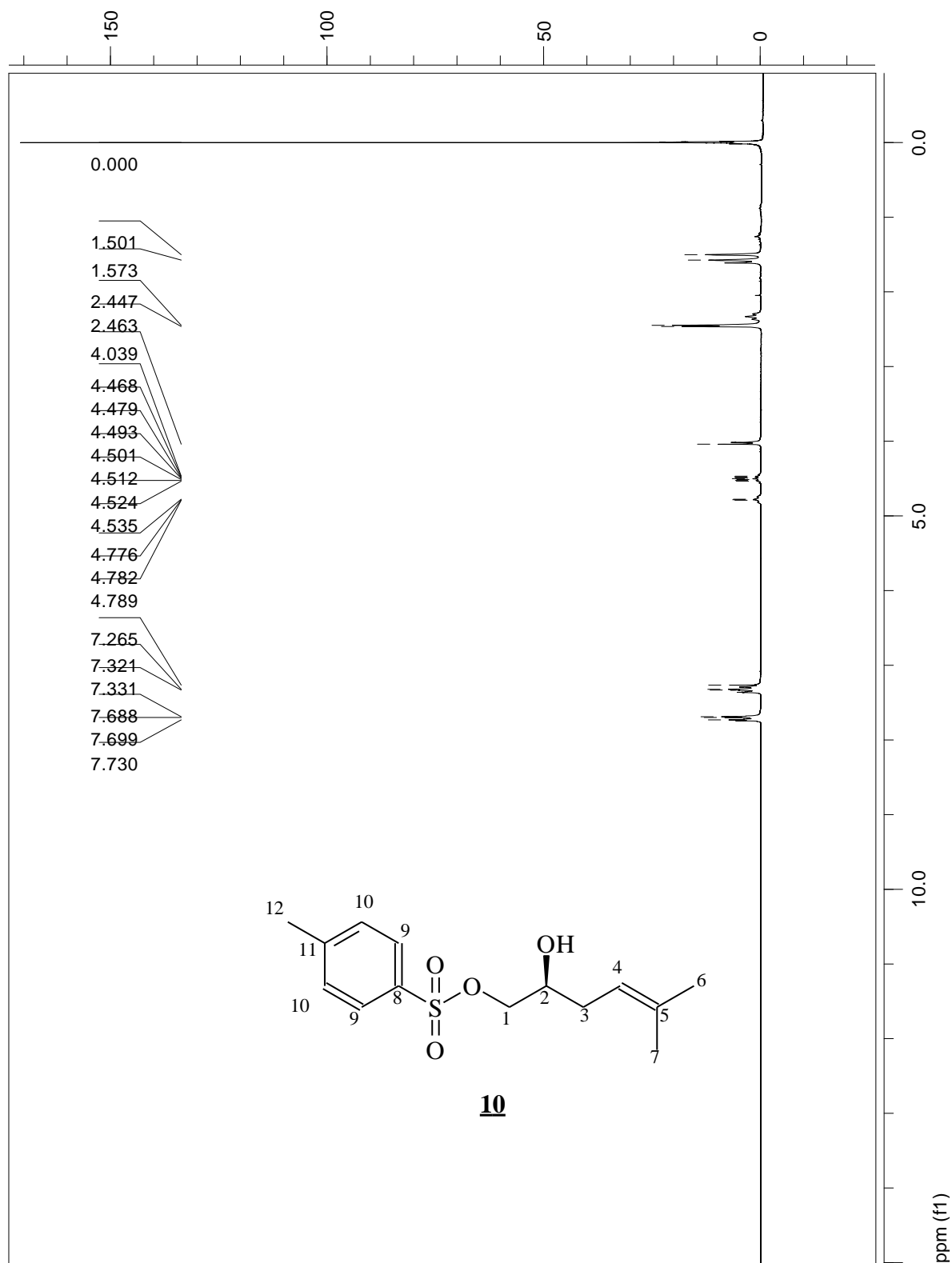
Espectrometria de massa do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi **2**



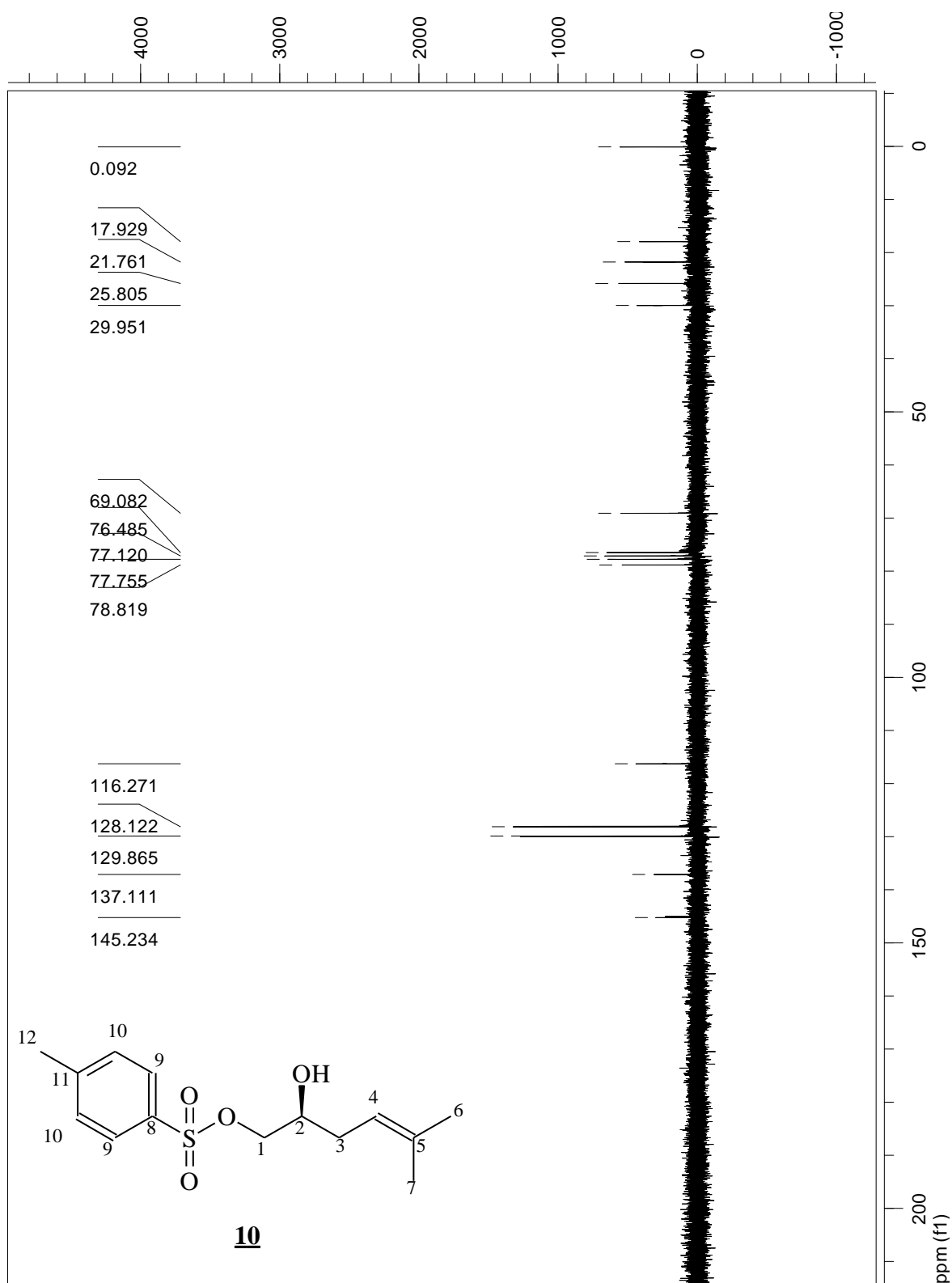
Infravermelho do (S)-5-Metilex-4-eno-1,2-diidróxi **9**



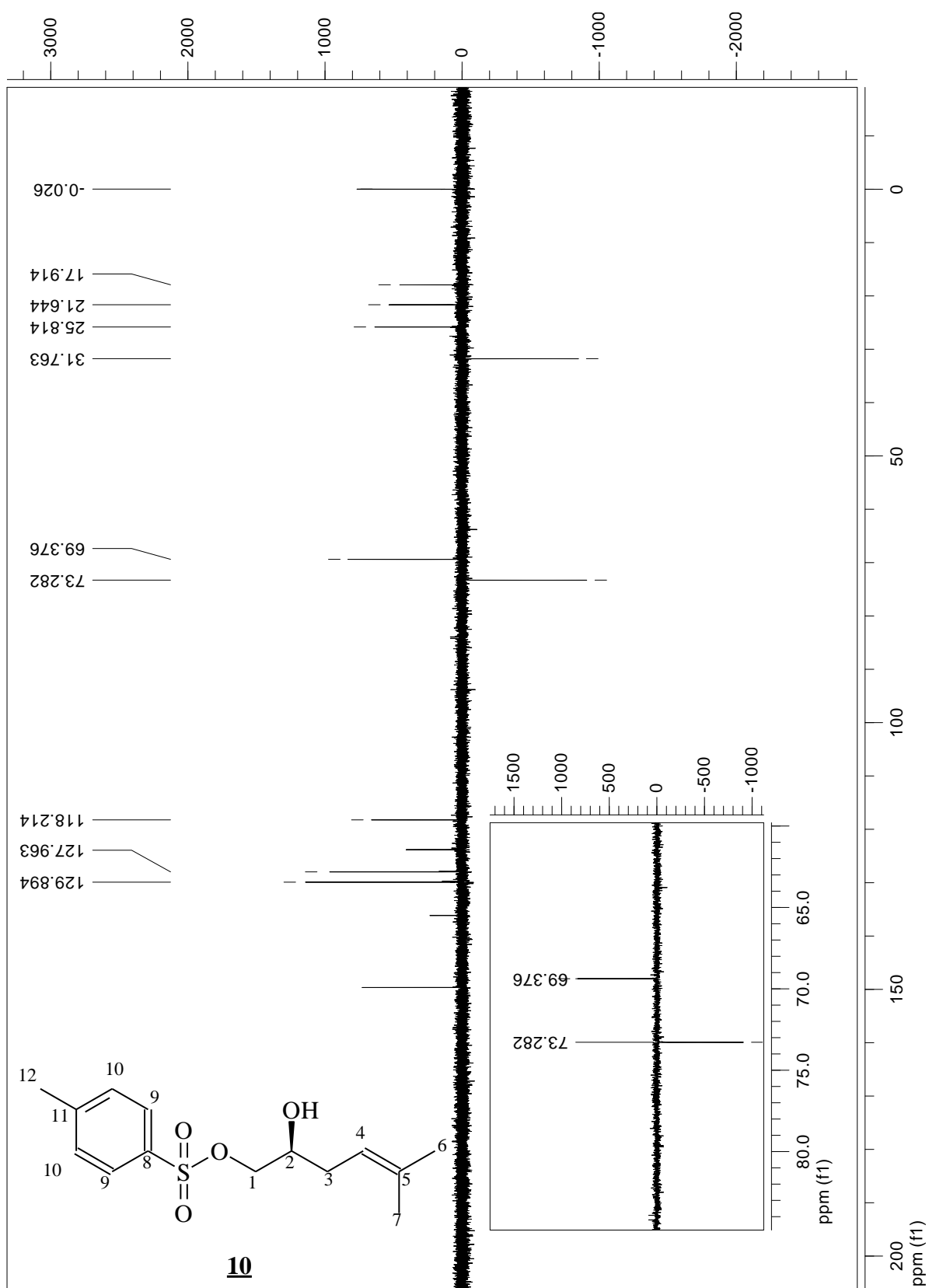
RMN de  $^1\text{H}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **10**



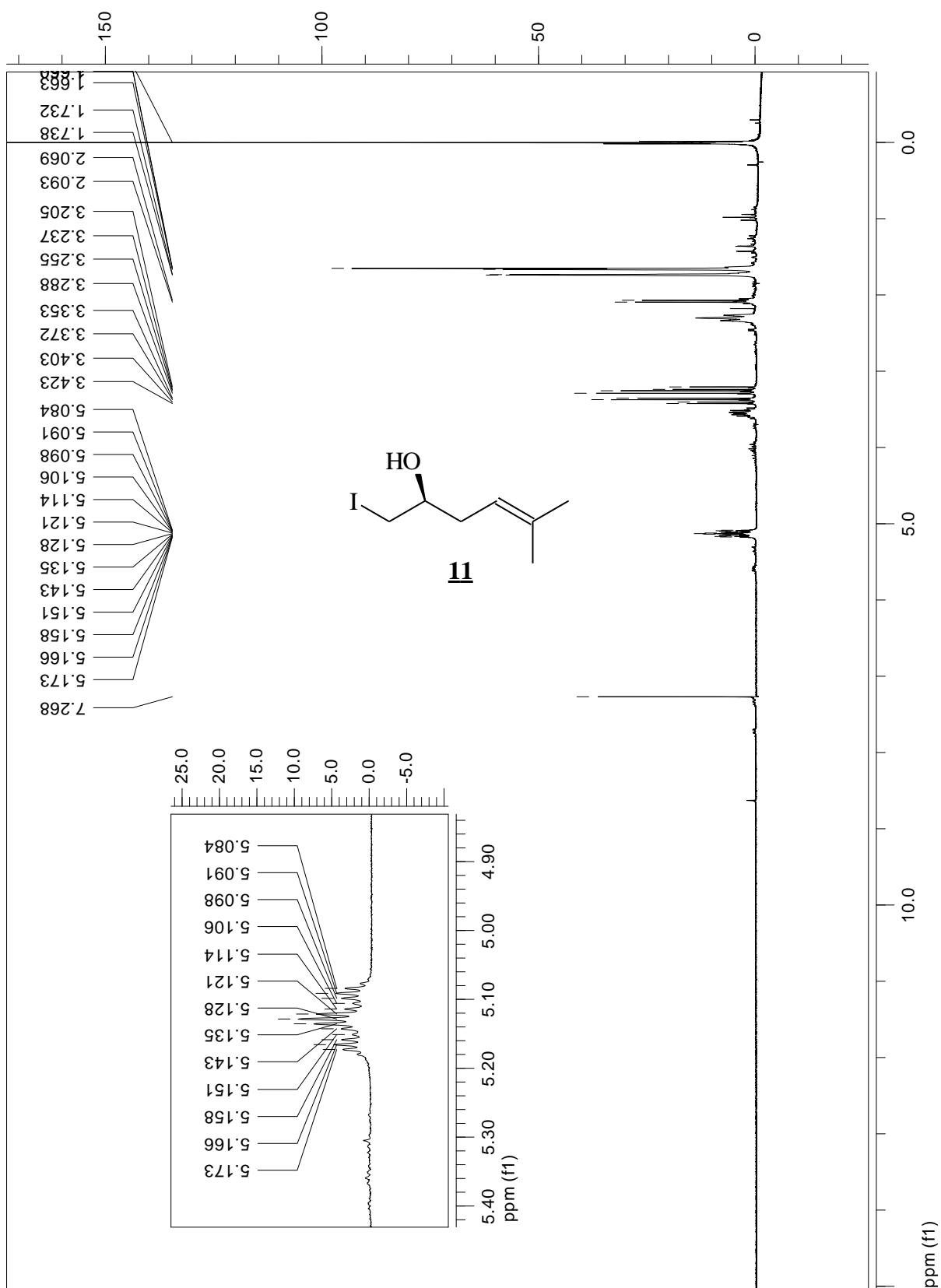
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **10**



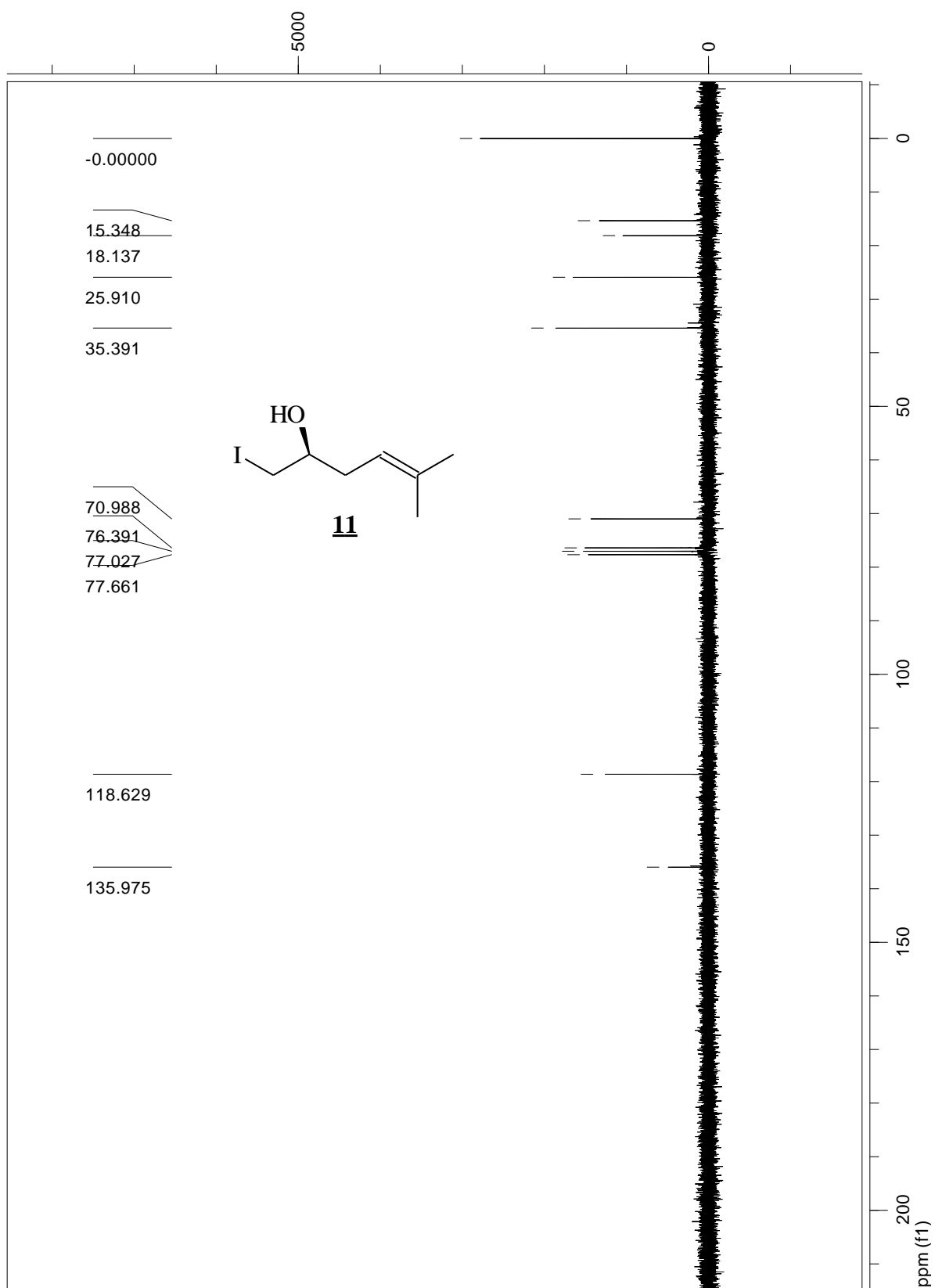
RMN de  $^{135}$ DPT do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-hidroxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **10**



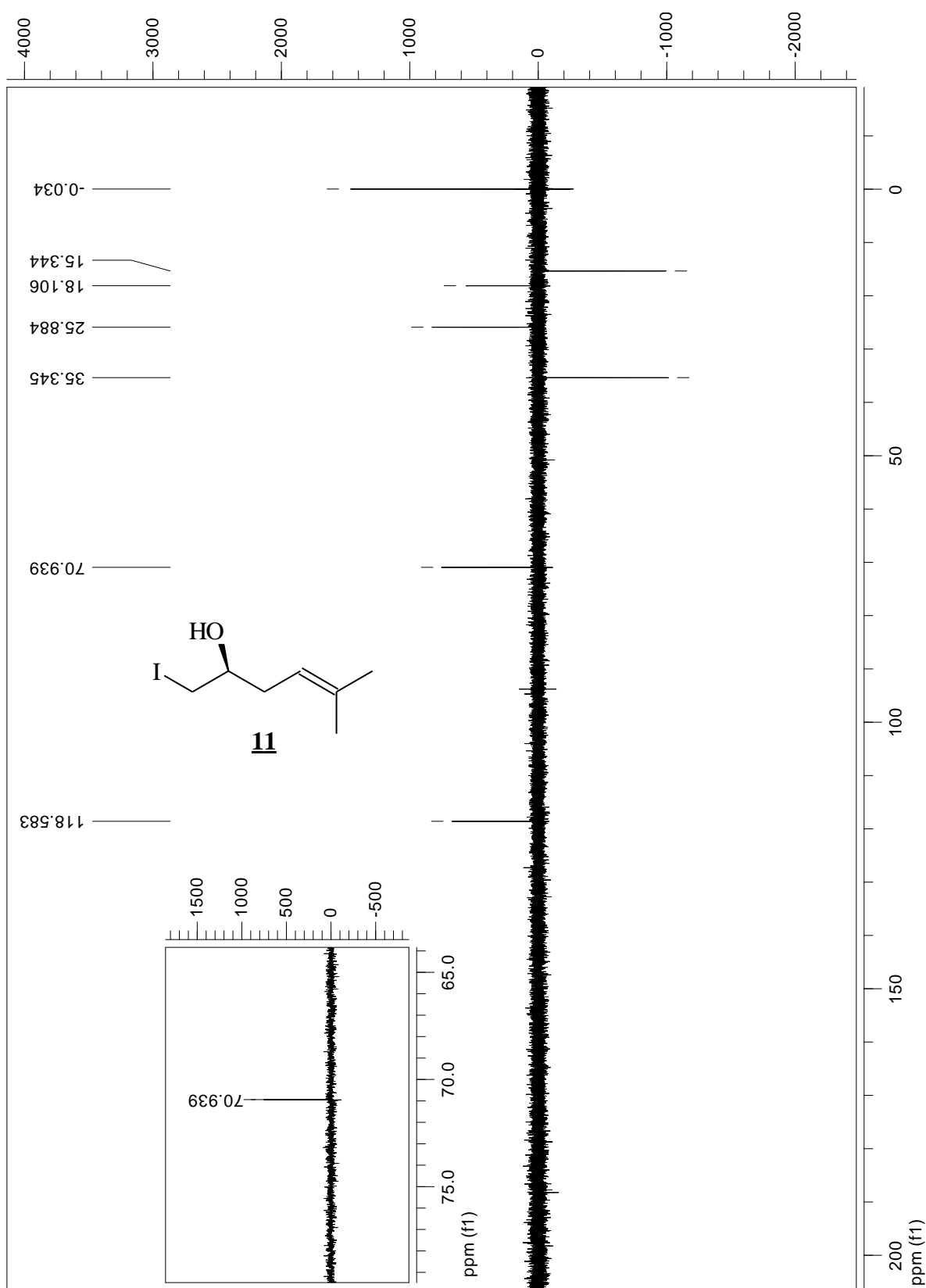
RMN de  $^1\text{H}$  do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo **11**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo **11**

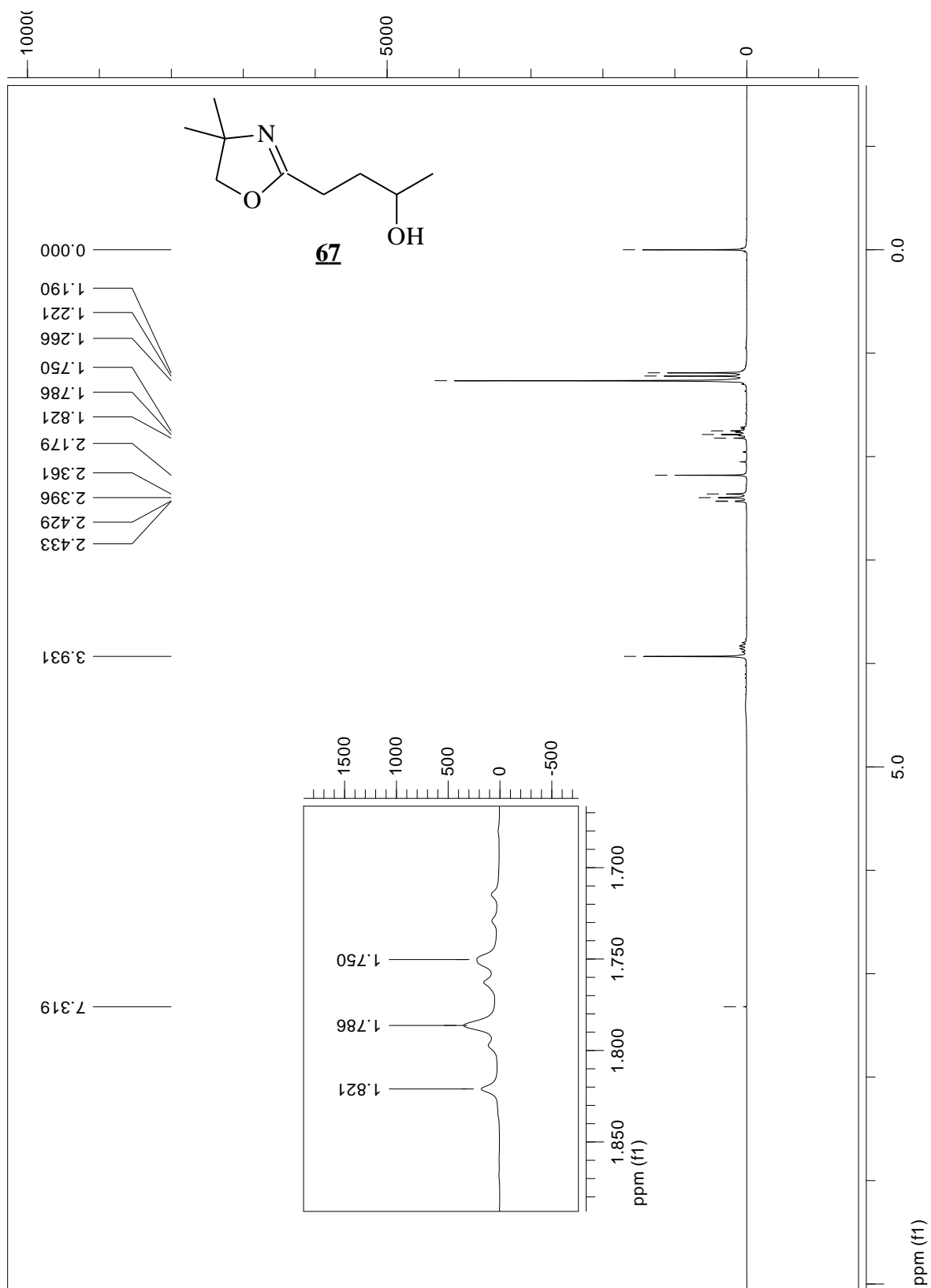


RMN de  $^{135}$ DEPT do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-hidróxi-1-iodo **11**

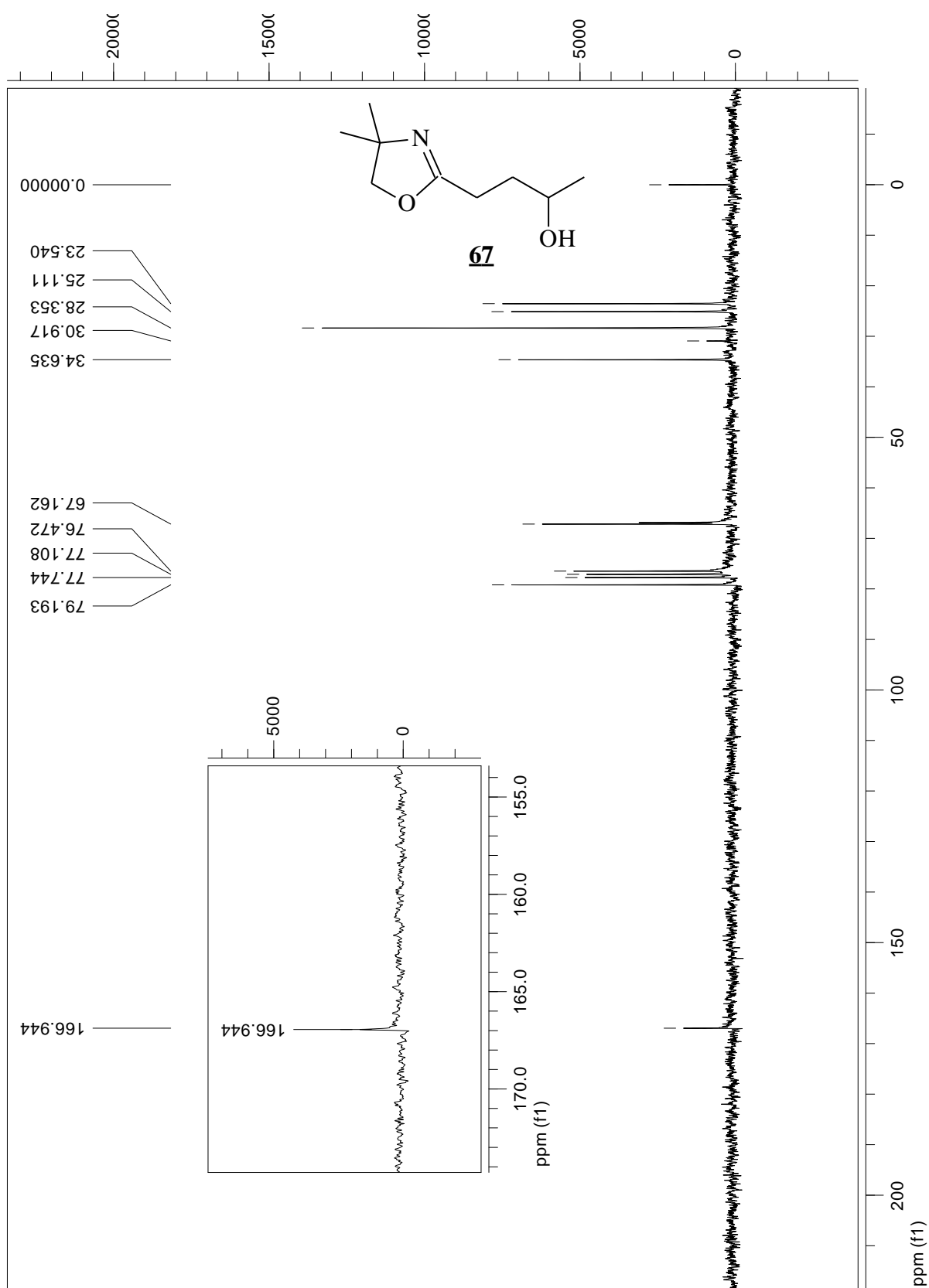




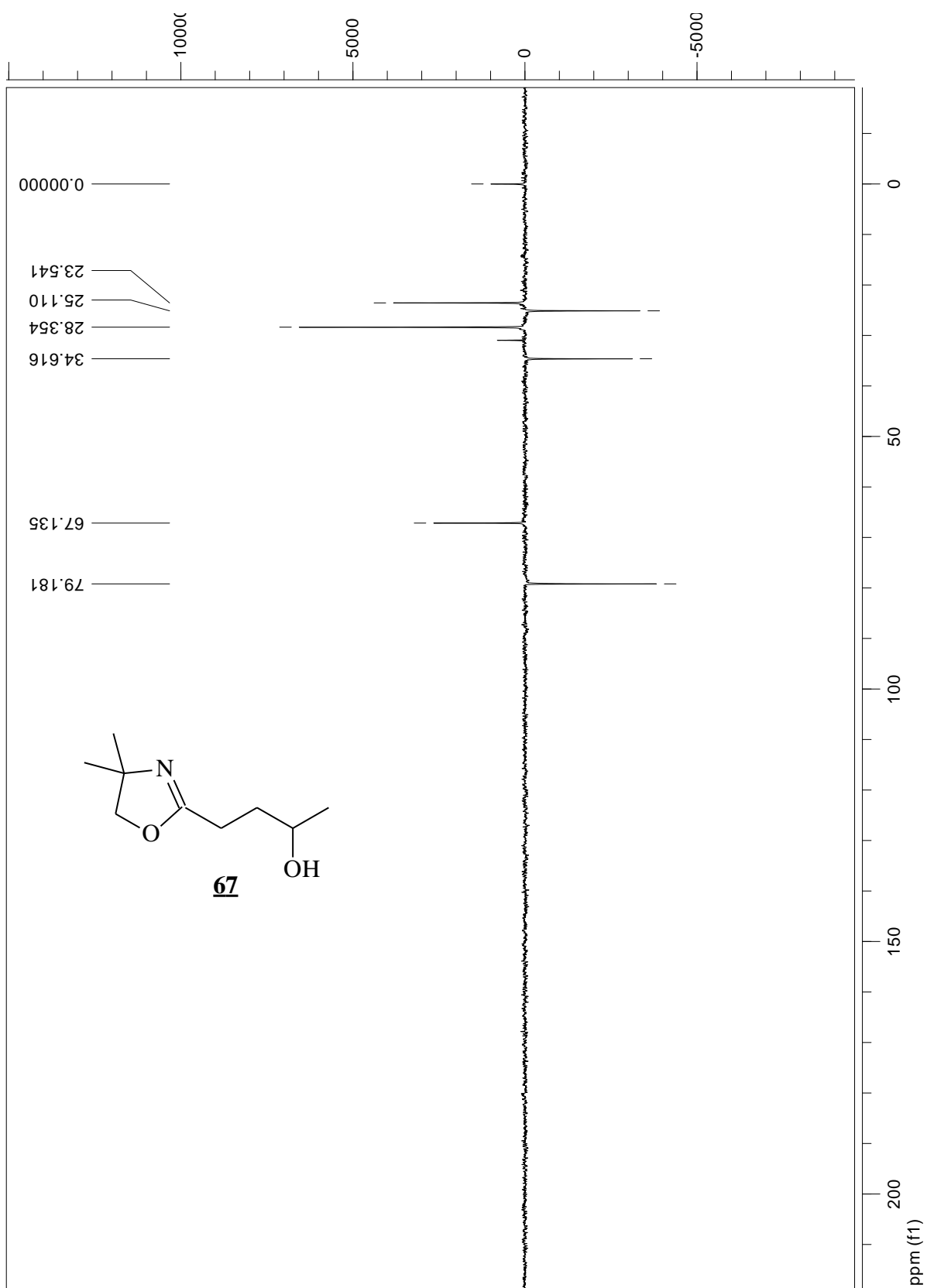
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-oxazolina-2-hidróxi propano **67**



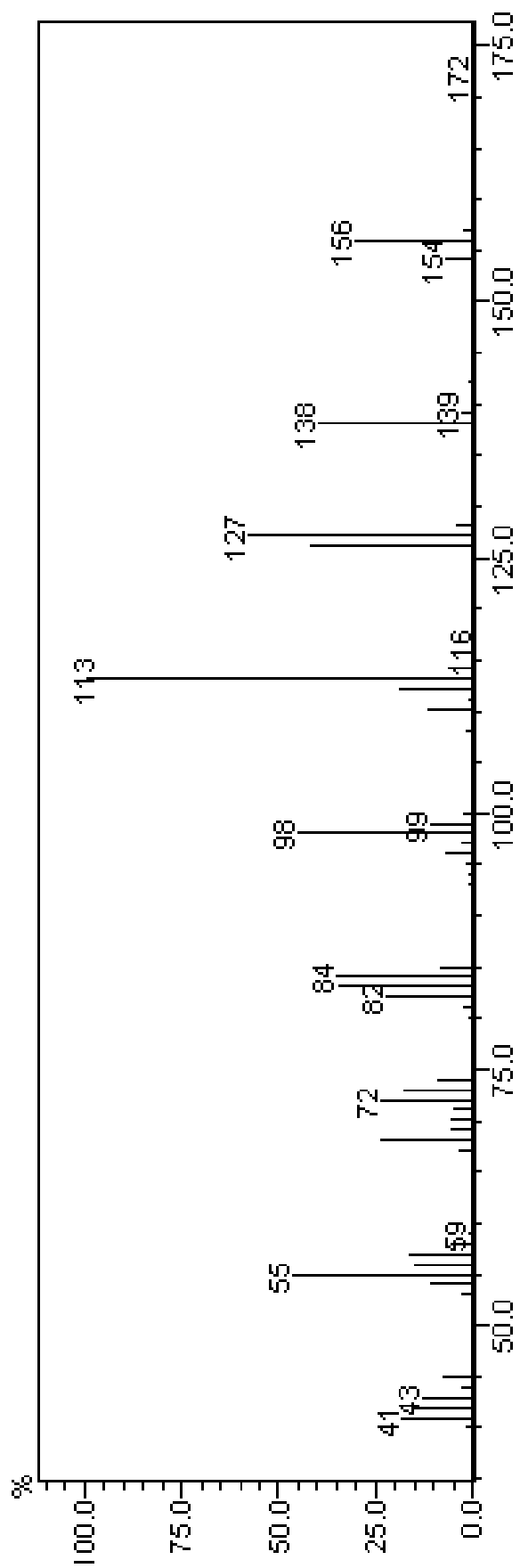
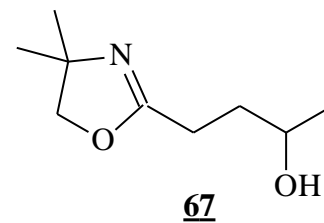
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-oxazolina-2-hidróxi propano **67**



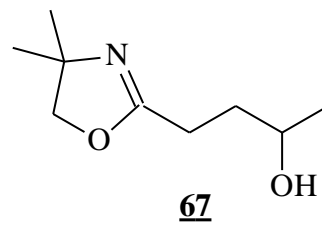
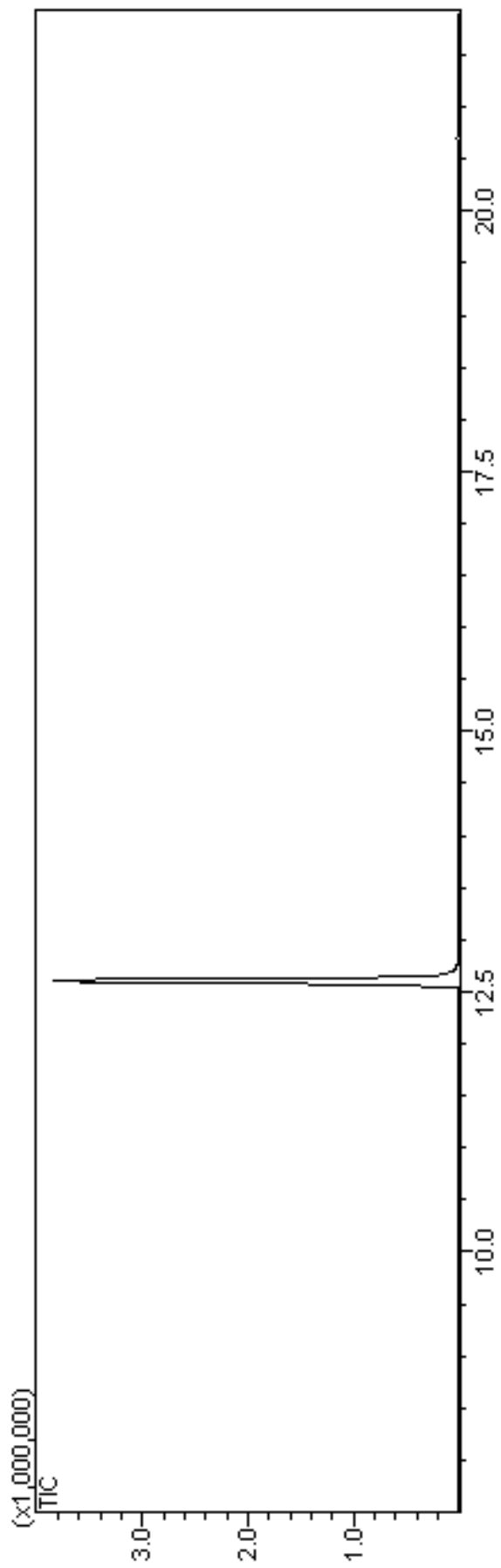
RMN de  $^{135}$ DEPT do 1-oxazolina-2-hidróxi propano **67**



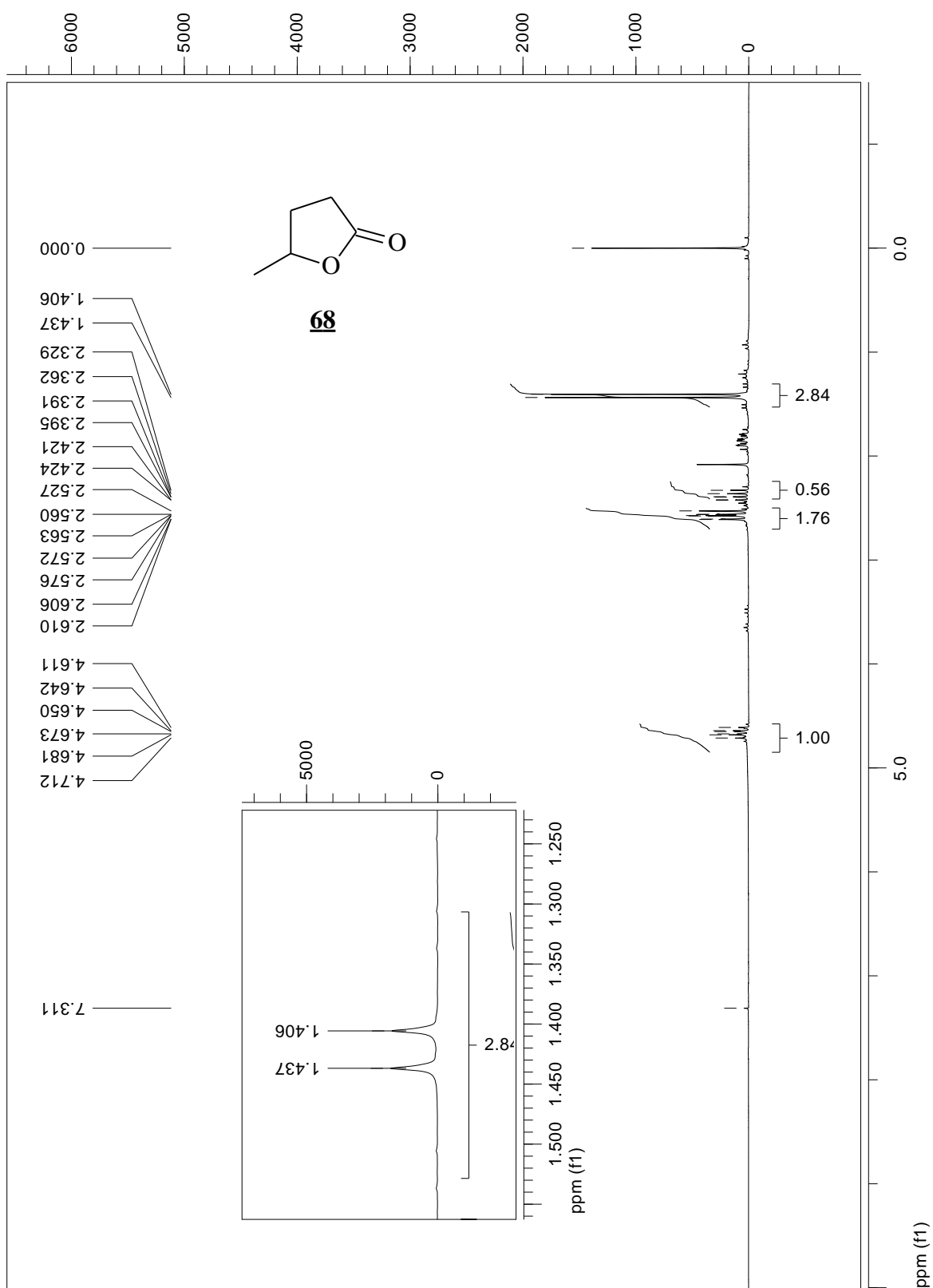
Espectrometria de massa do 1-oxazolina-2-hidróxi propano **67**



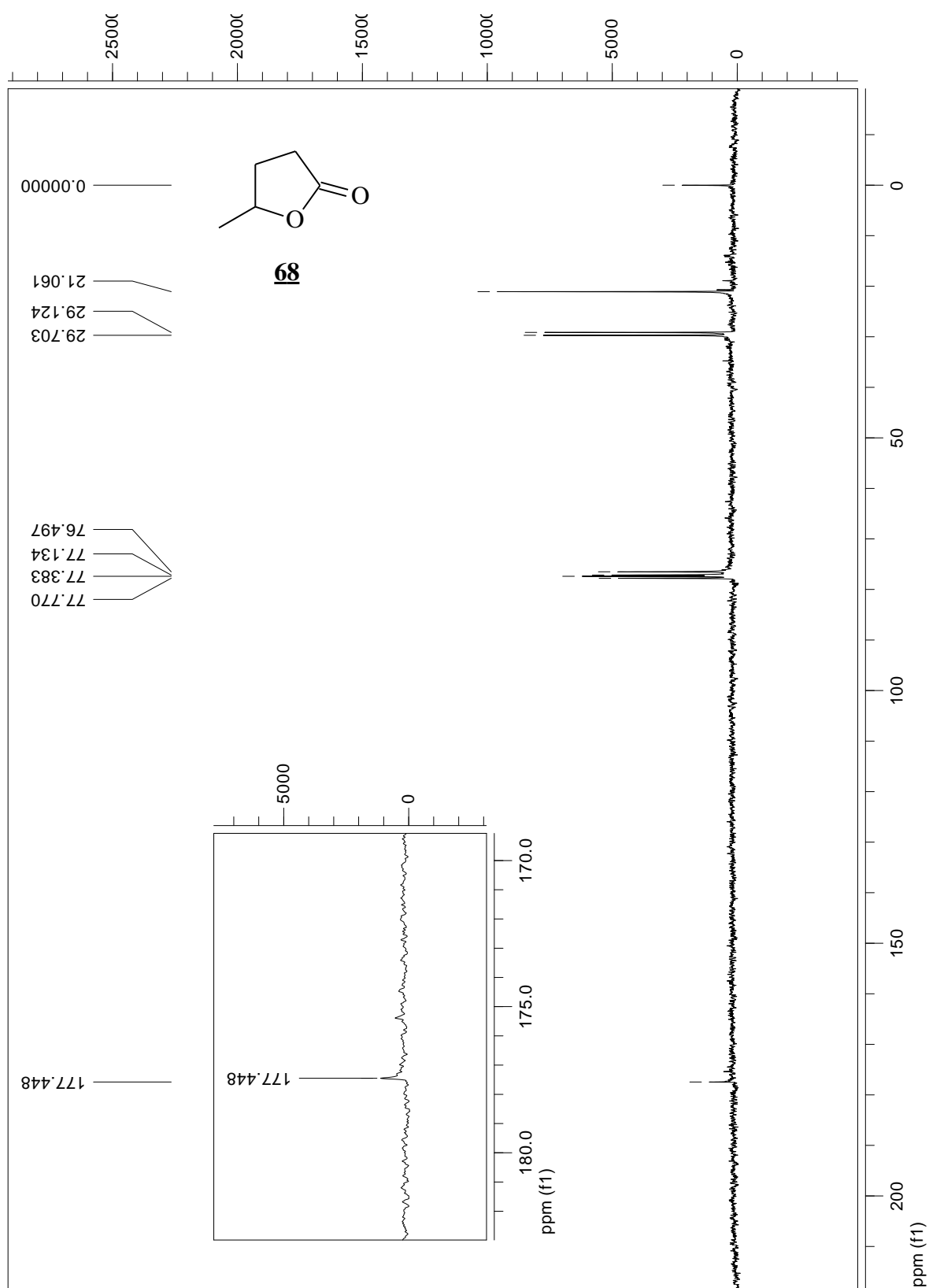
Cromatograma  $t_R = 12.6$  min



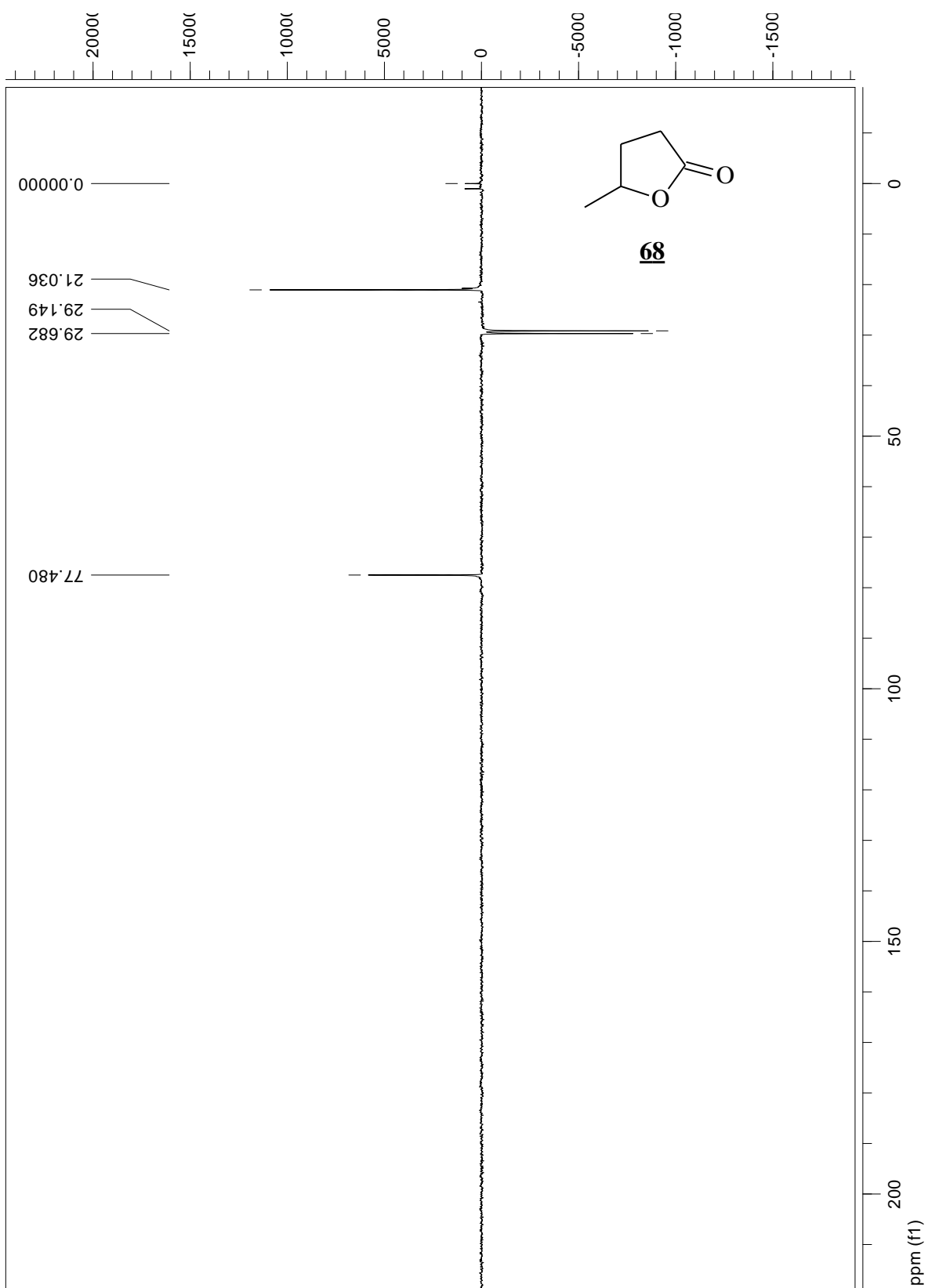
RMN de  $^1\text{H}$  da pentan-4-olida **68**



RMN de  $^{13}\text{C}$  da pentan-4-olida **68**

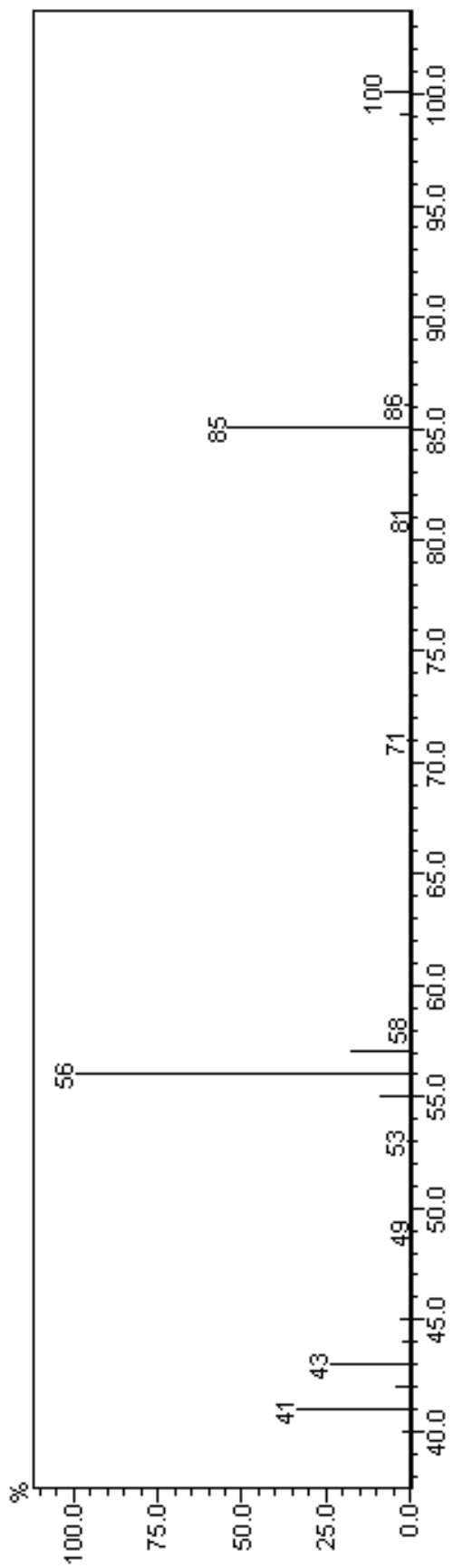
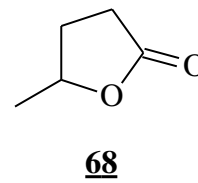


RMN de  $^{135}$ DEPT da pentan-4-olida **68**

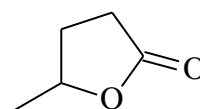
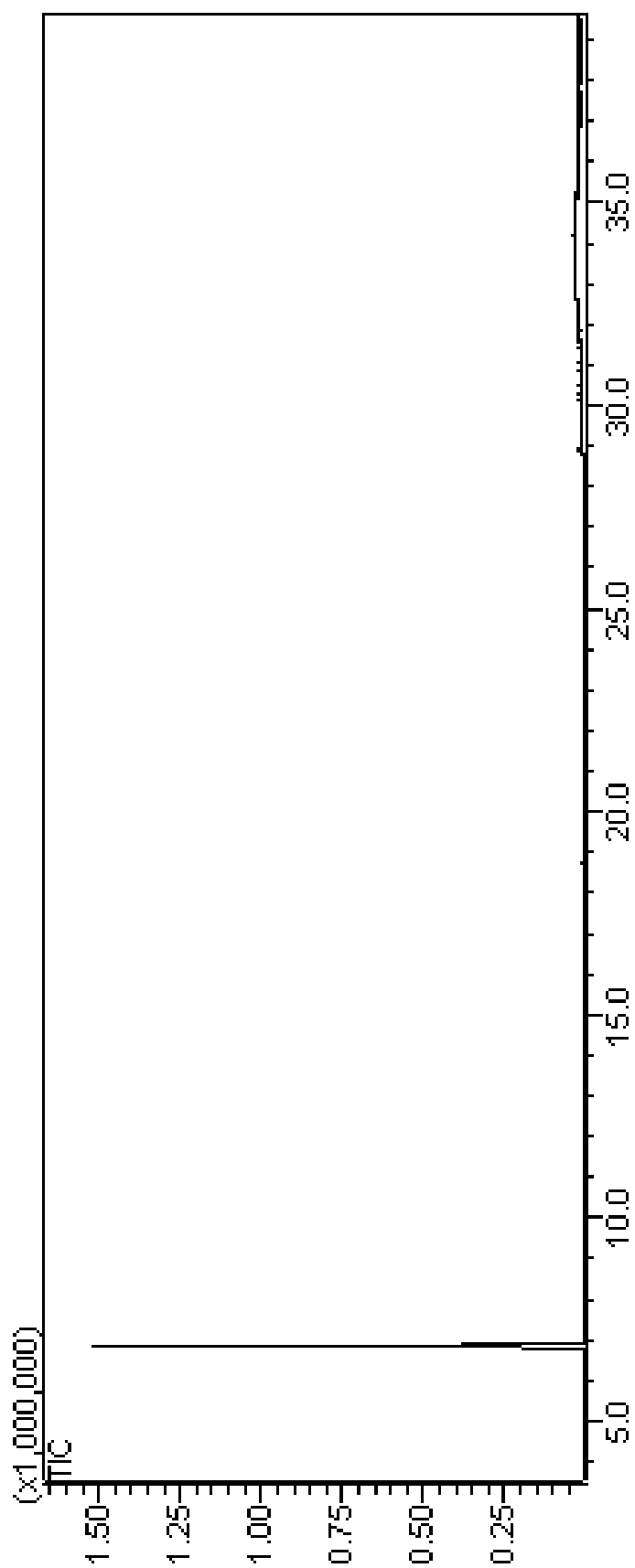




Espectrometria de massa da pentan-4-olida **68**

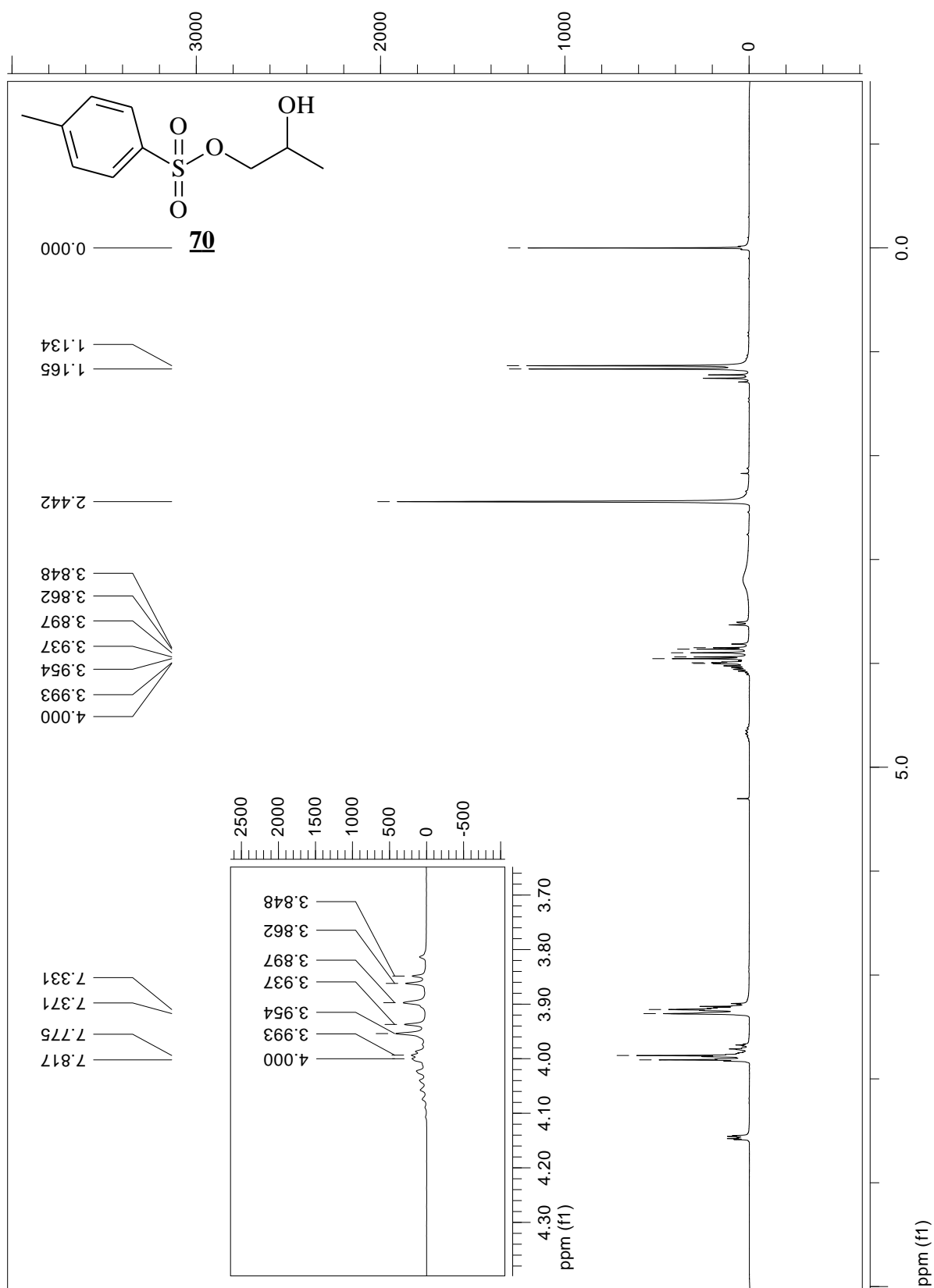


Cromatograma  $t_R = 6,9$  min

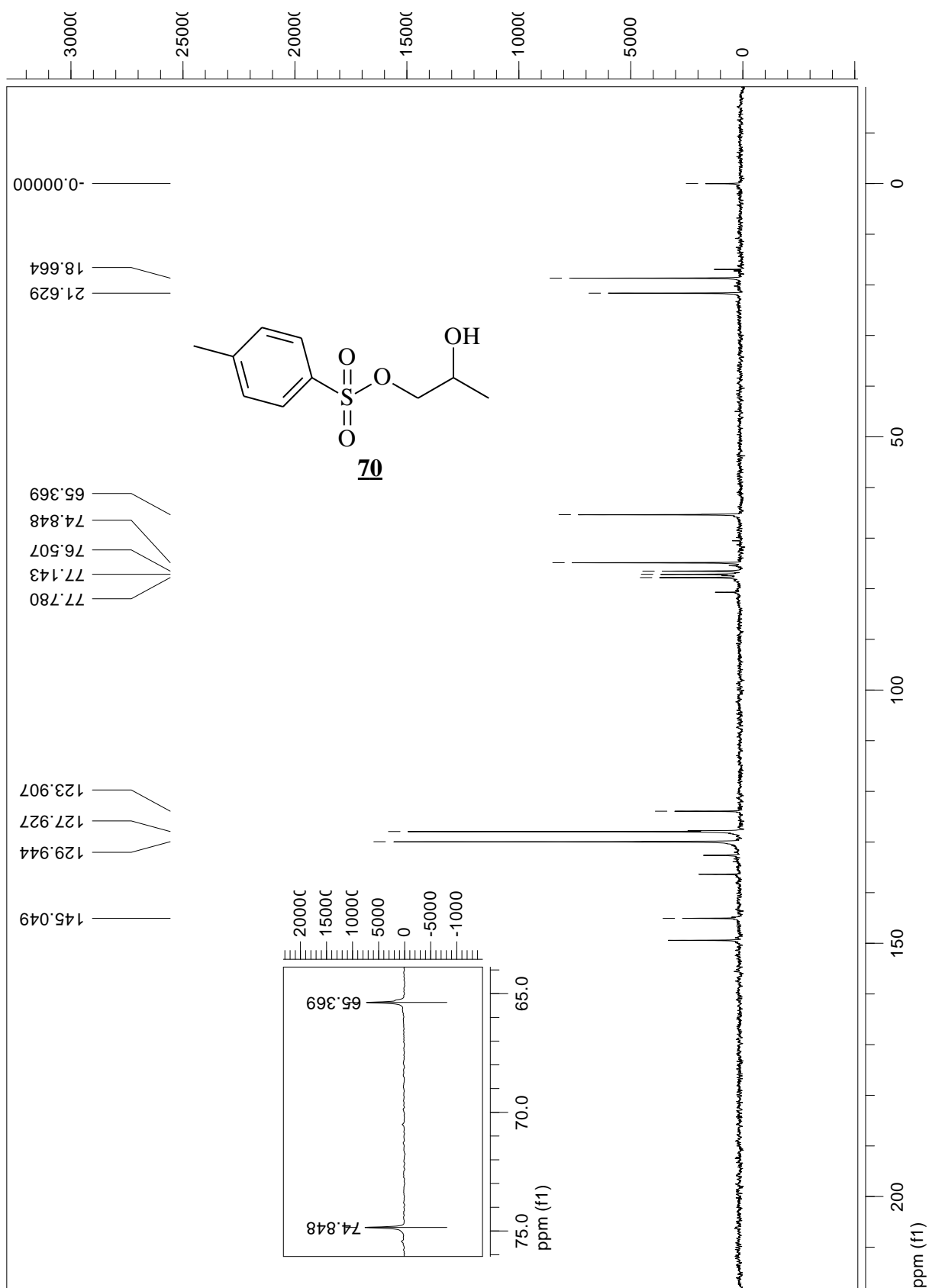


**68**

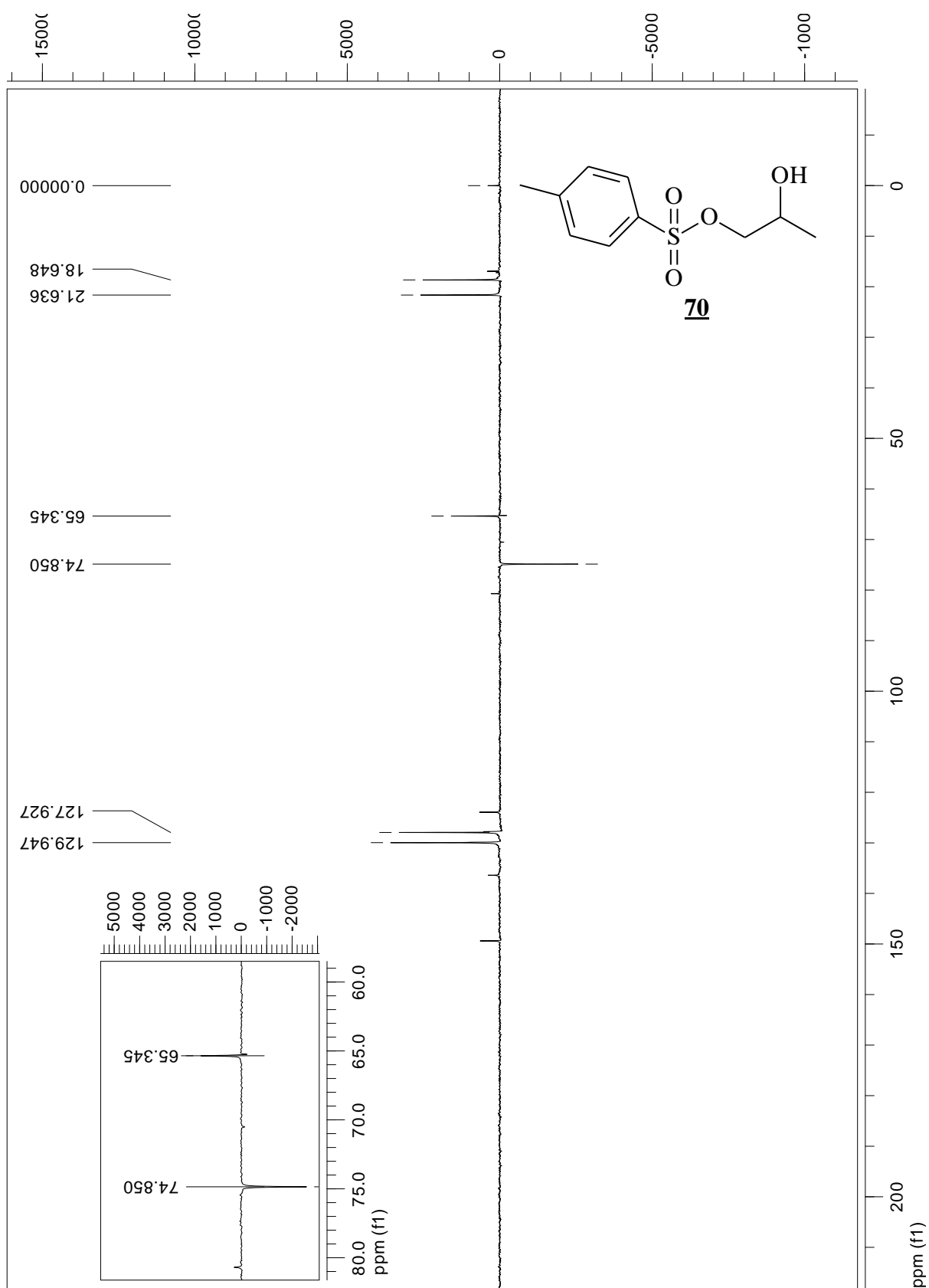
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**



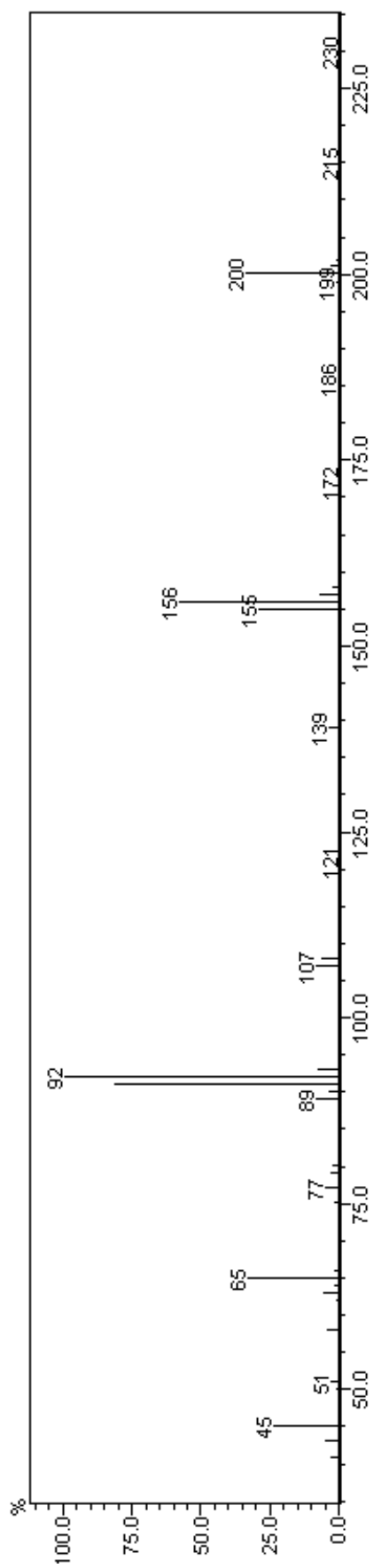
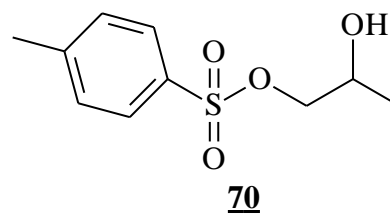
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**



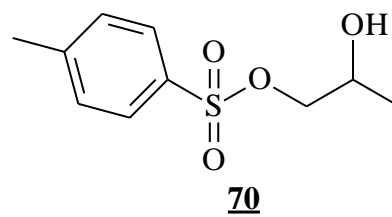
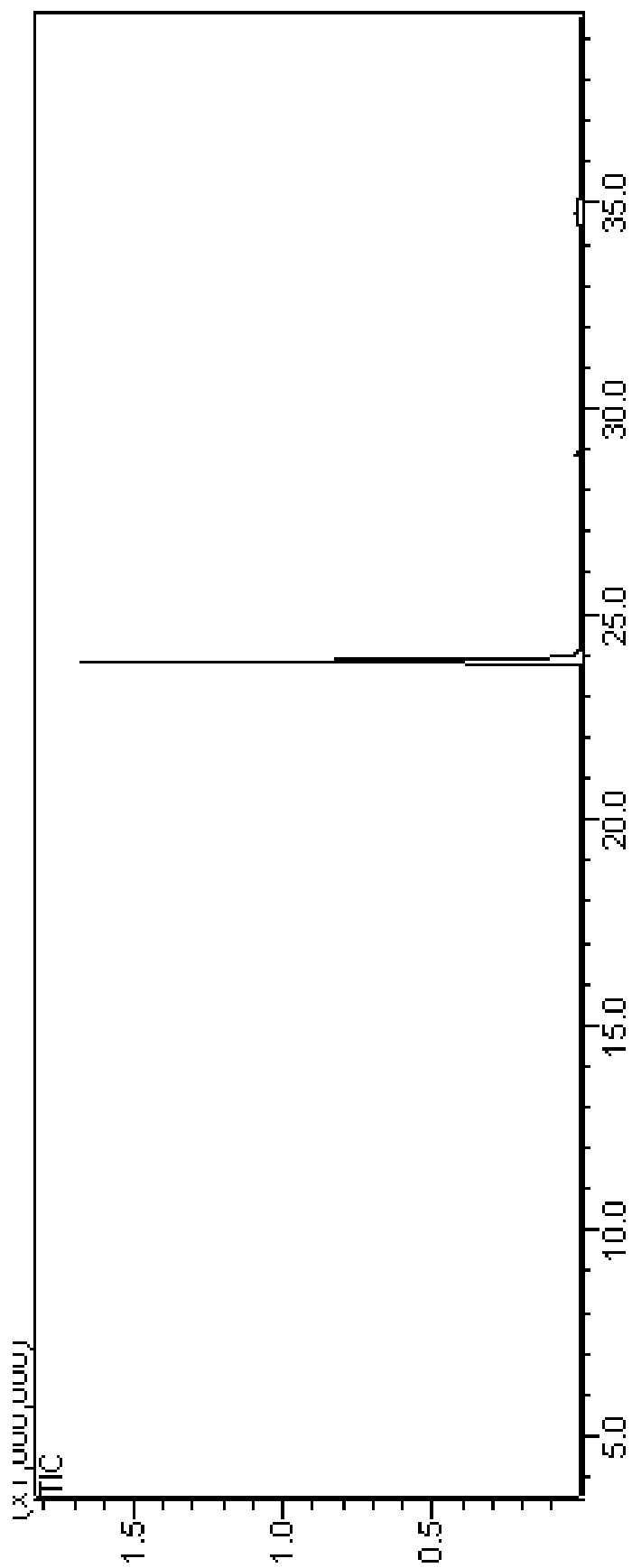
RMN de  $^{135}\text{DEPT}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**



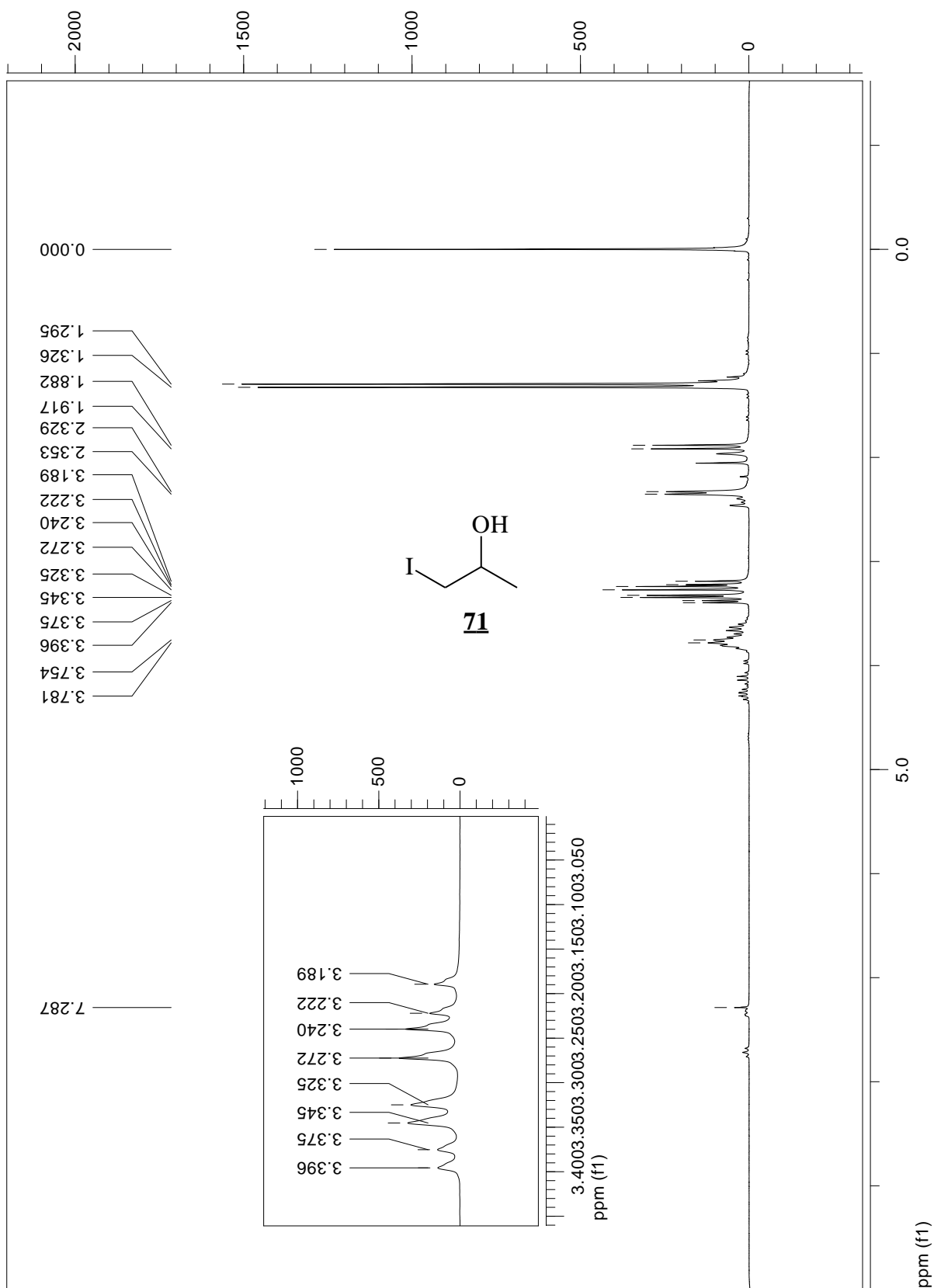
Espectrometria de massa do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi propano **70**



Cromatograma  $t_R = 24$  min

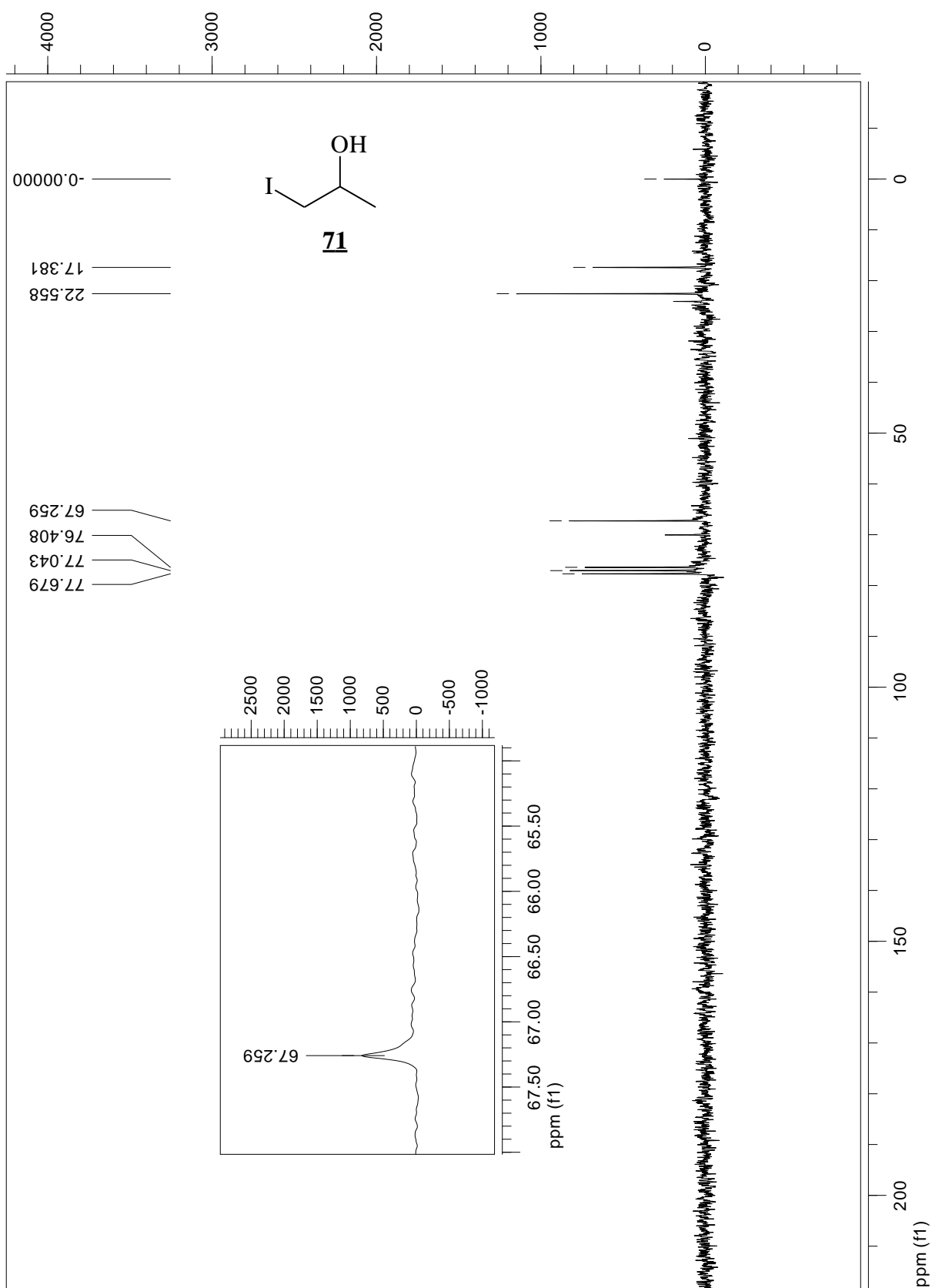


RMN de  $^1\text{H}$  do 1-iodo-2-hidróxi propano **71**

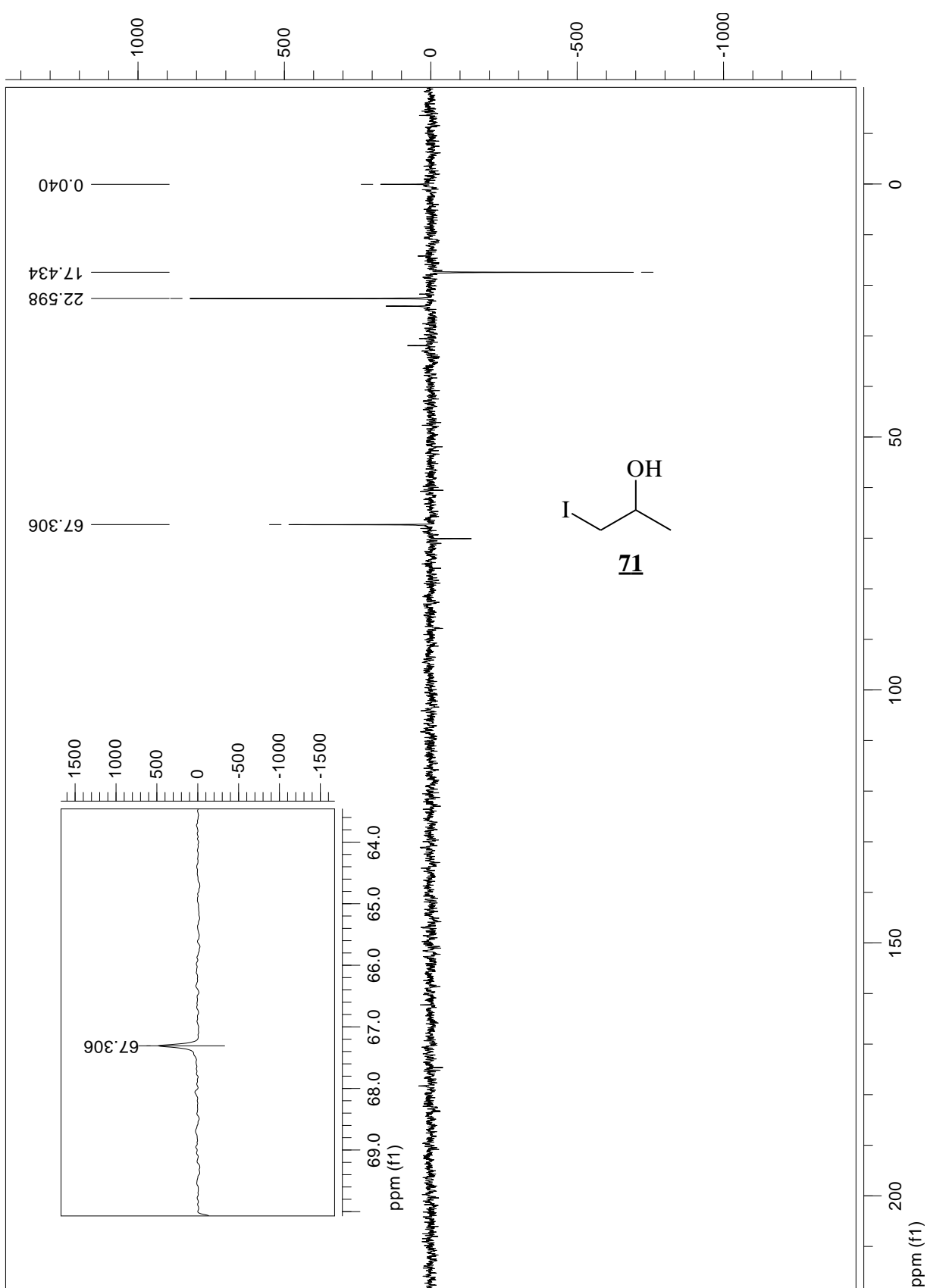




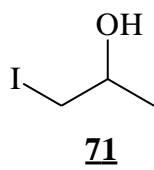
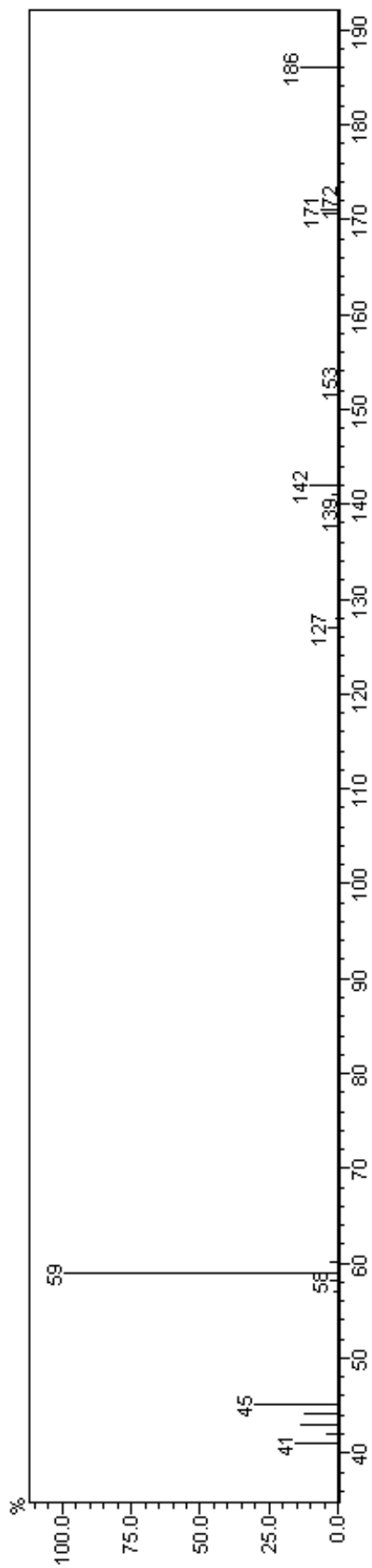
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-iodo-2-hidróxi propano **71**



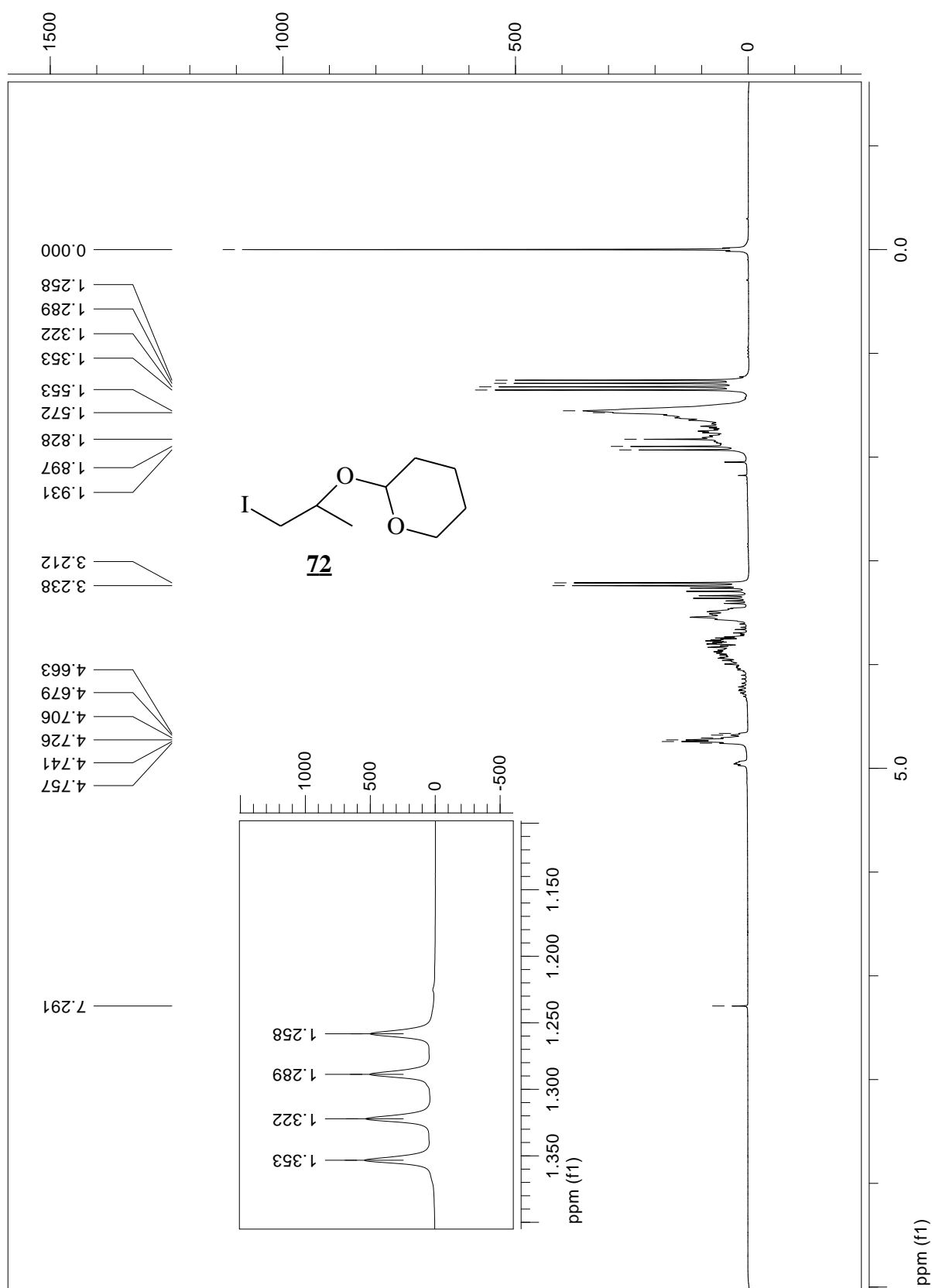
RMN de  $^{135}$ DEPT do 1-iodo-2-hidróxi propano **71**



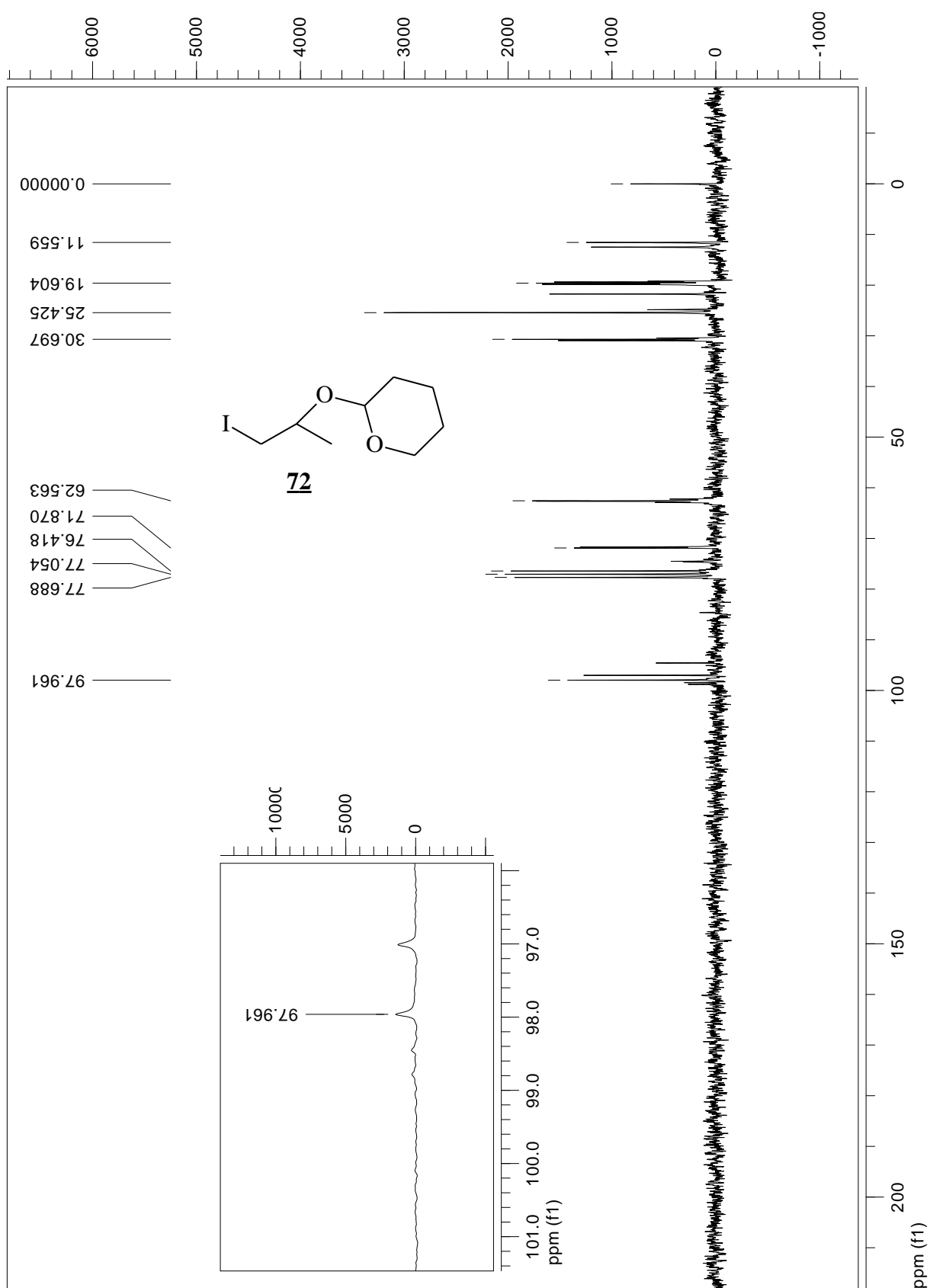
Espectrometria de massa do 1-iodo-2-hidróxi propano **71**



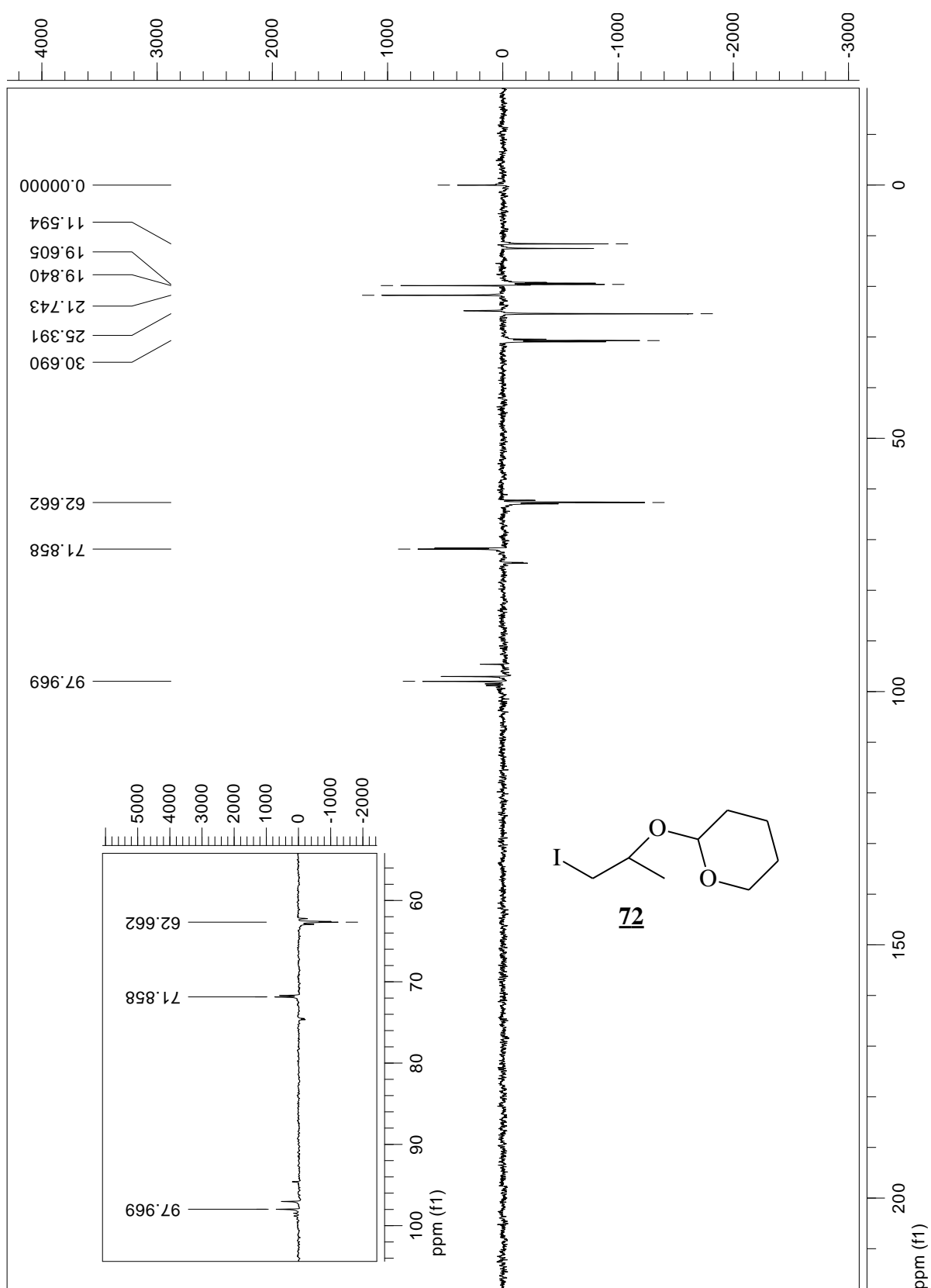
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-iodo-2-tetrahidropiranióxi propano **72**



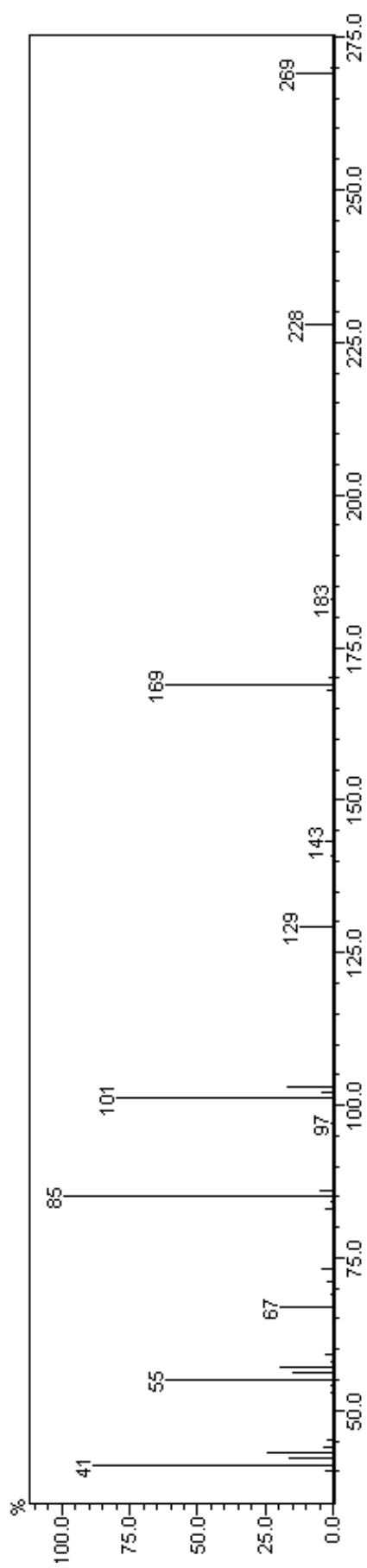
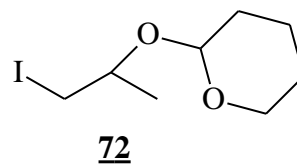
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano **72**



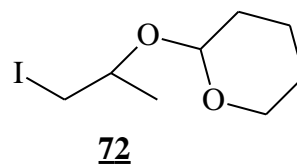
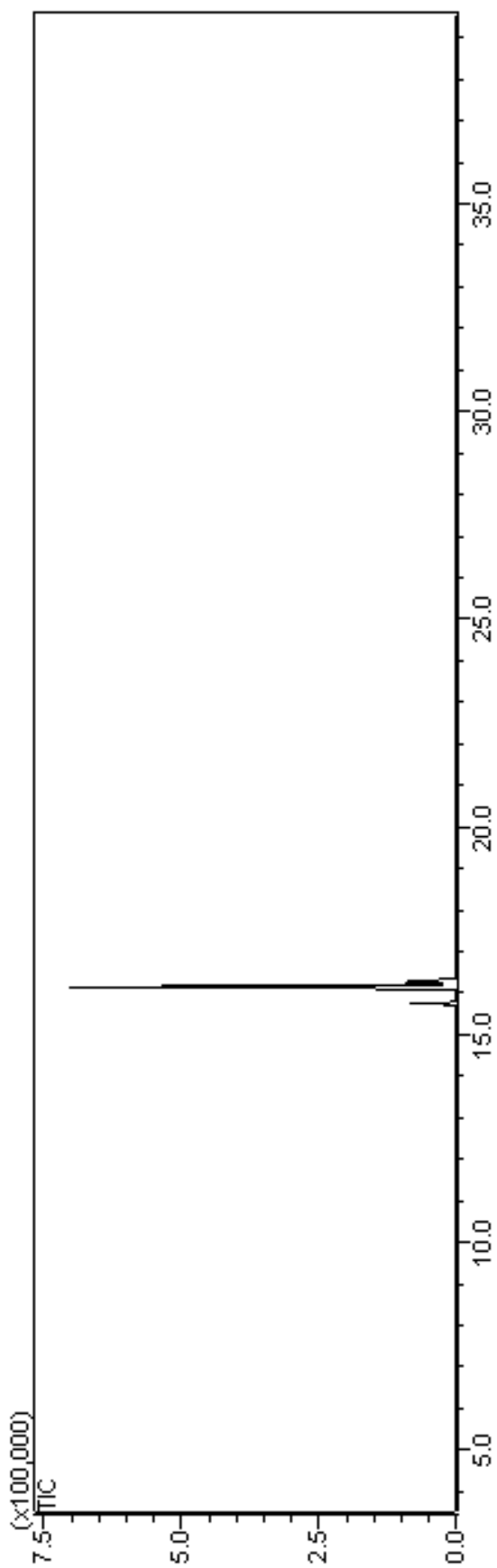
RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPTdo 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano **72**



Espectrometria de massa do 1-iodo-2-tetraidropiranióxi propano **72**

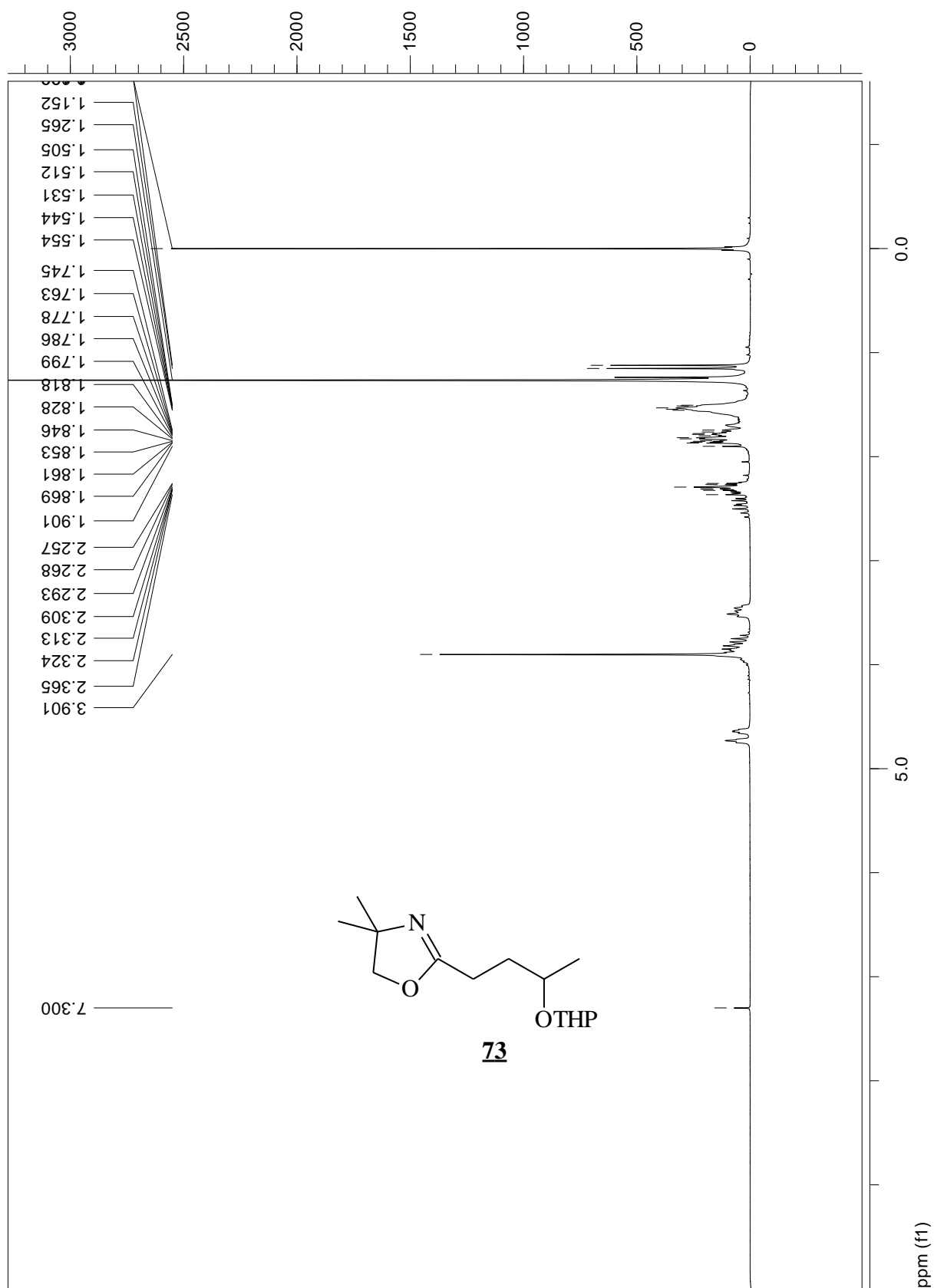


Cromatograma

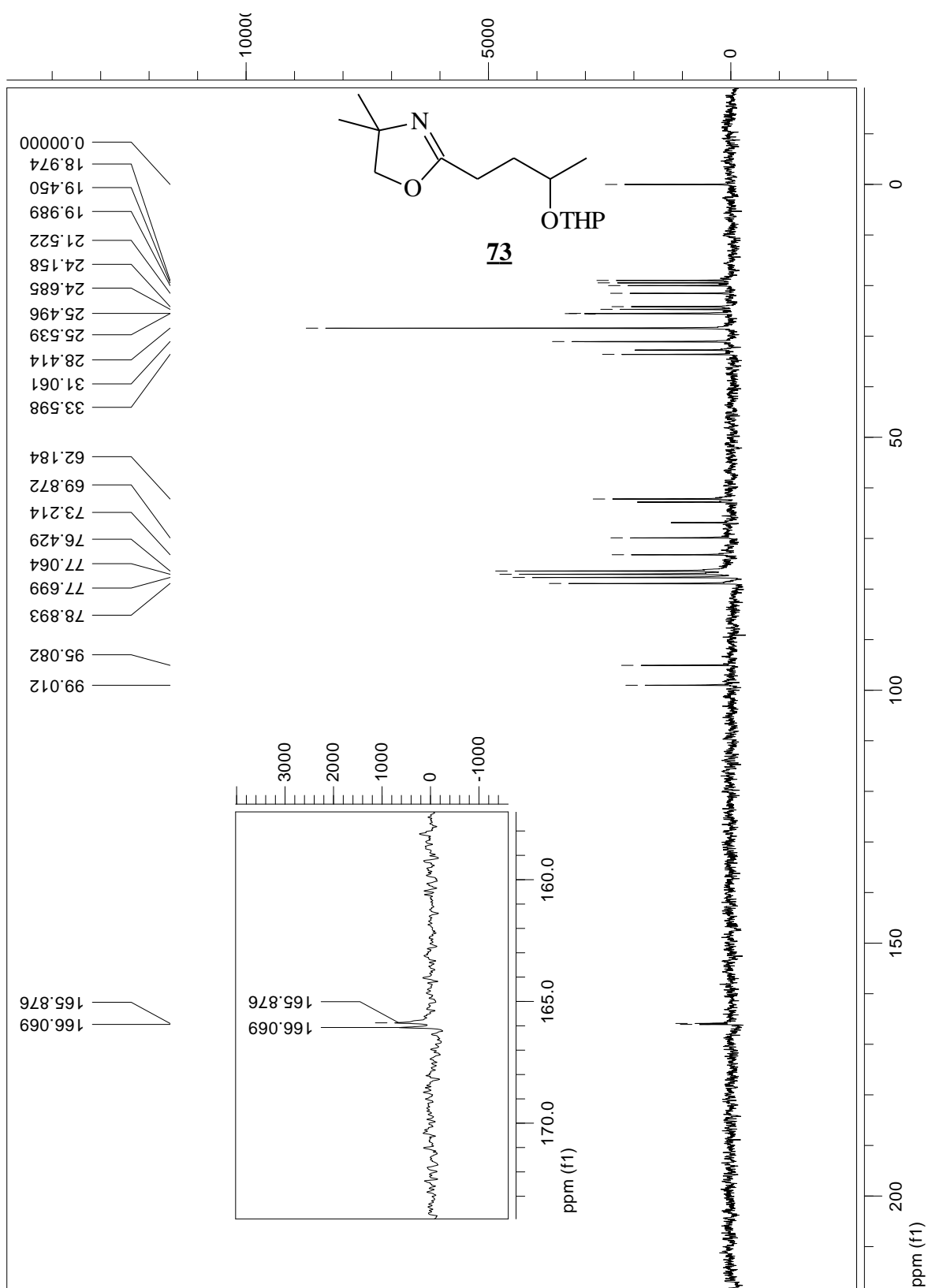




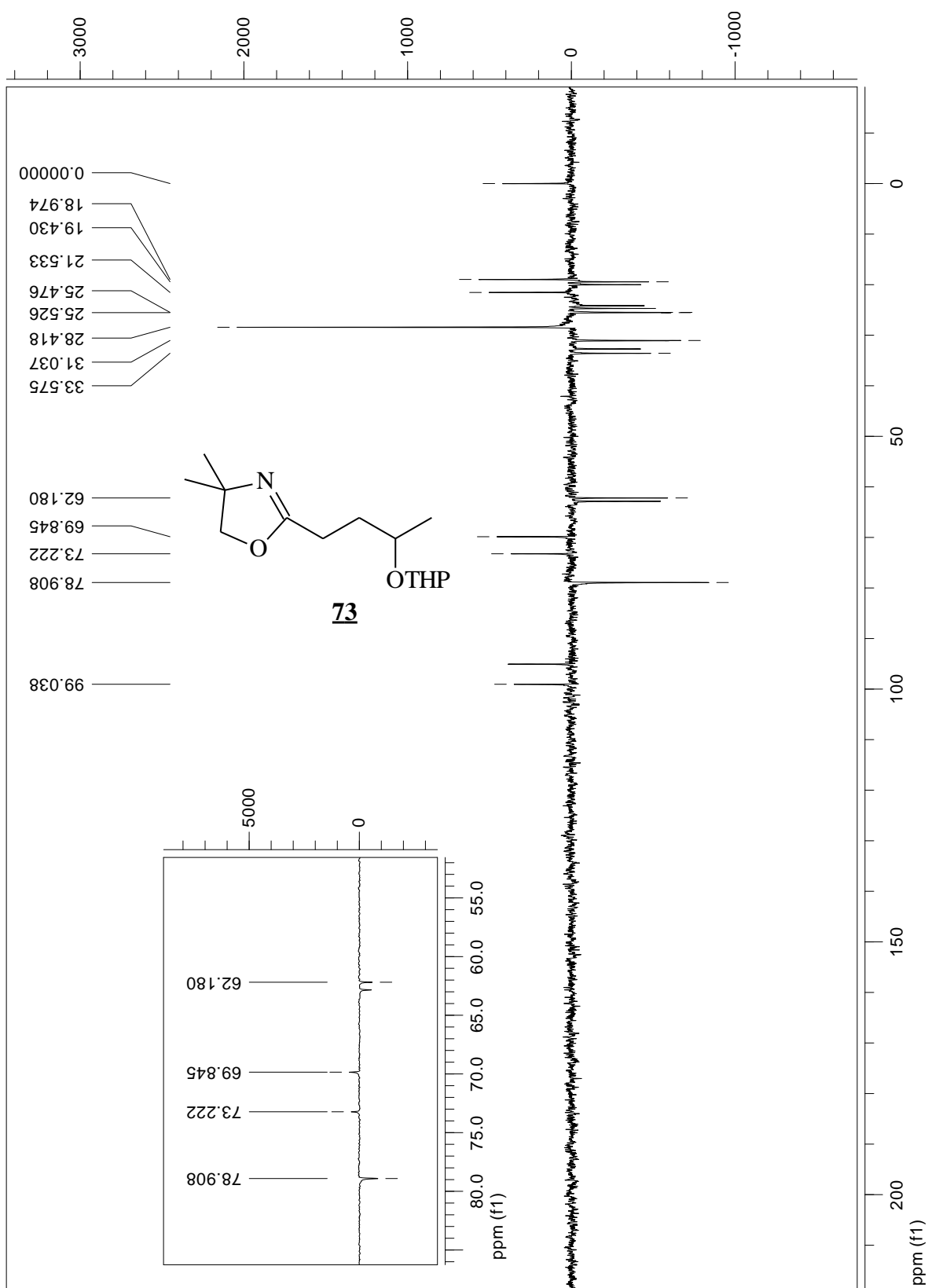
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi propano **73**



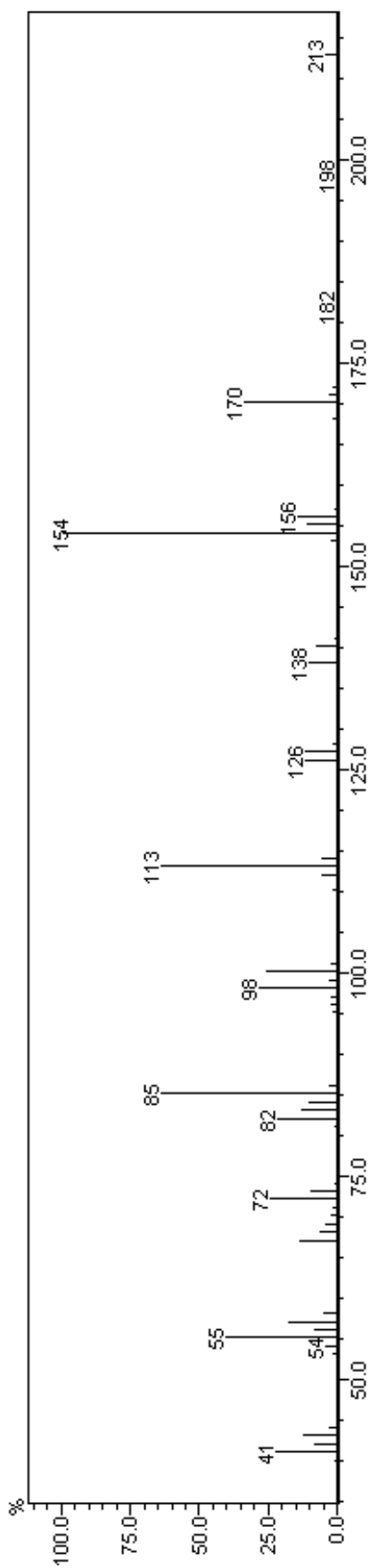
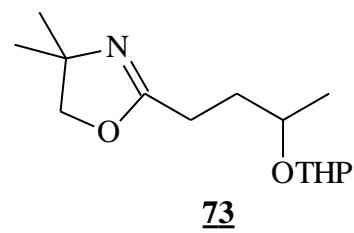
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-oxazolino-2-tetrahidropiranioloxi propano **73**



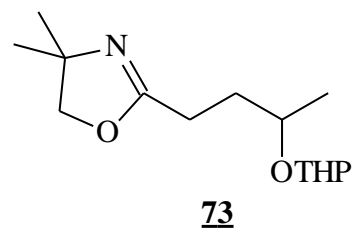
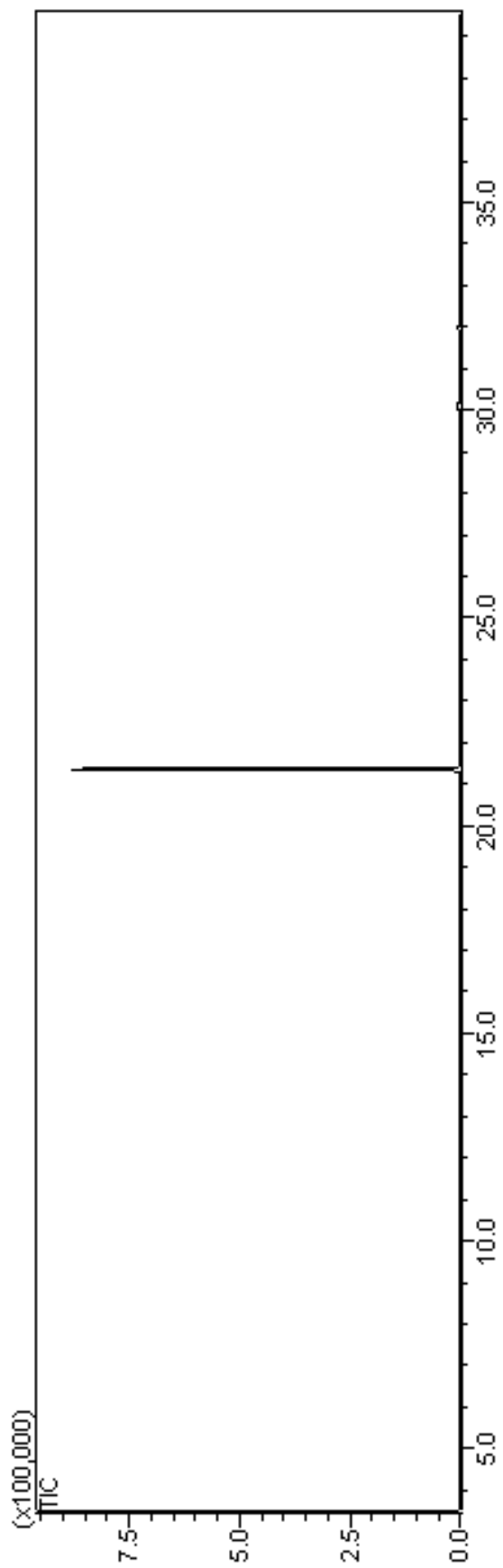
RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPT do 1-oxazolino-2-tetrahidropiranioloxi propano **73**



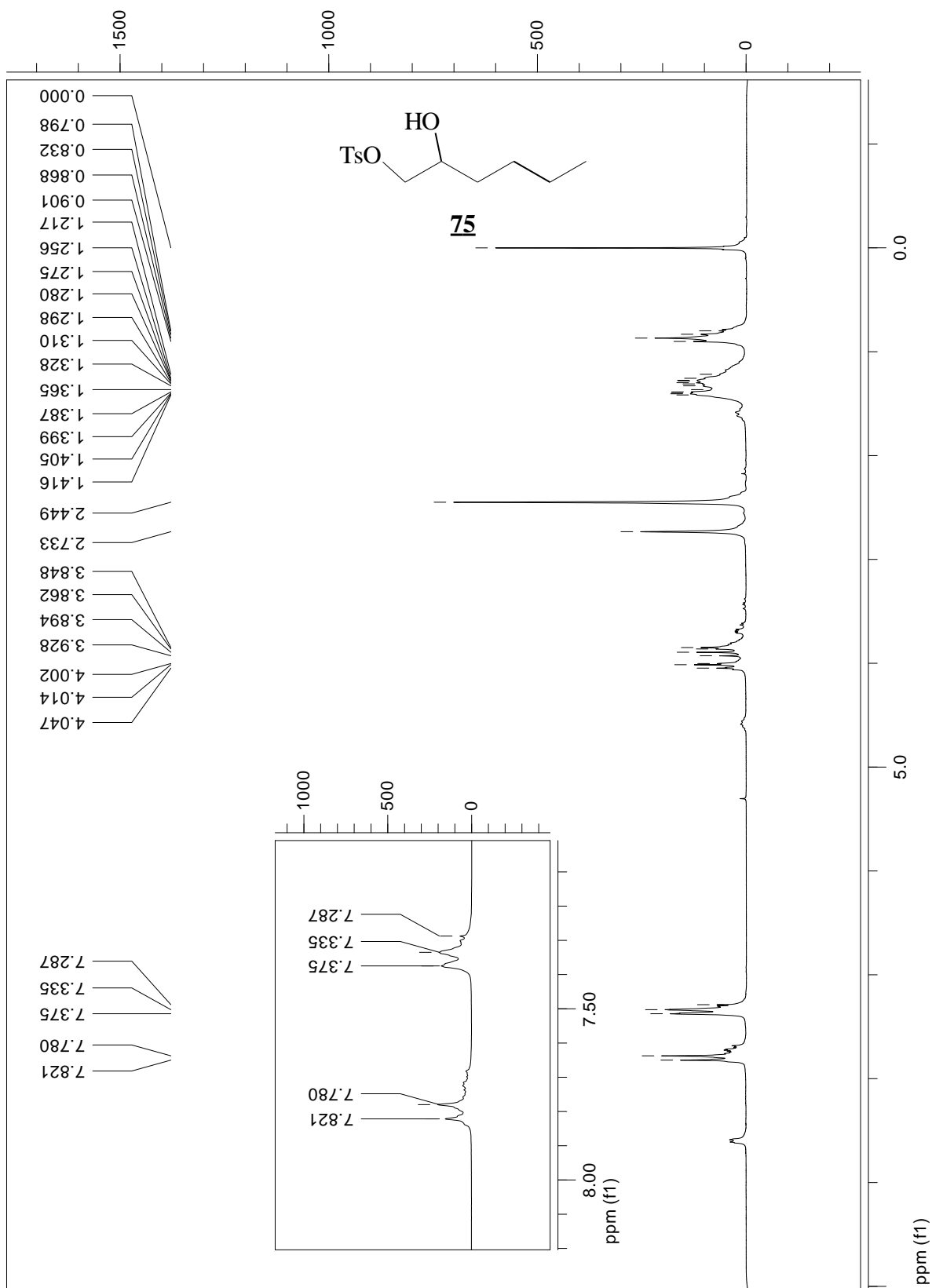
Espectrometria de massa do 1-oxazolino-2-tetraidropiranioloxi propano **73**



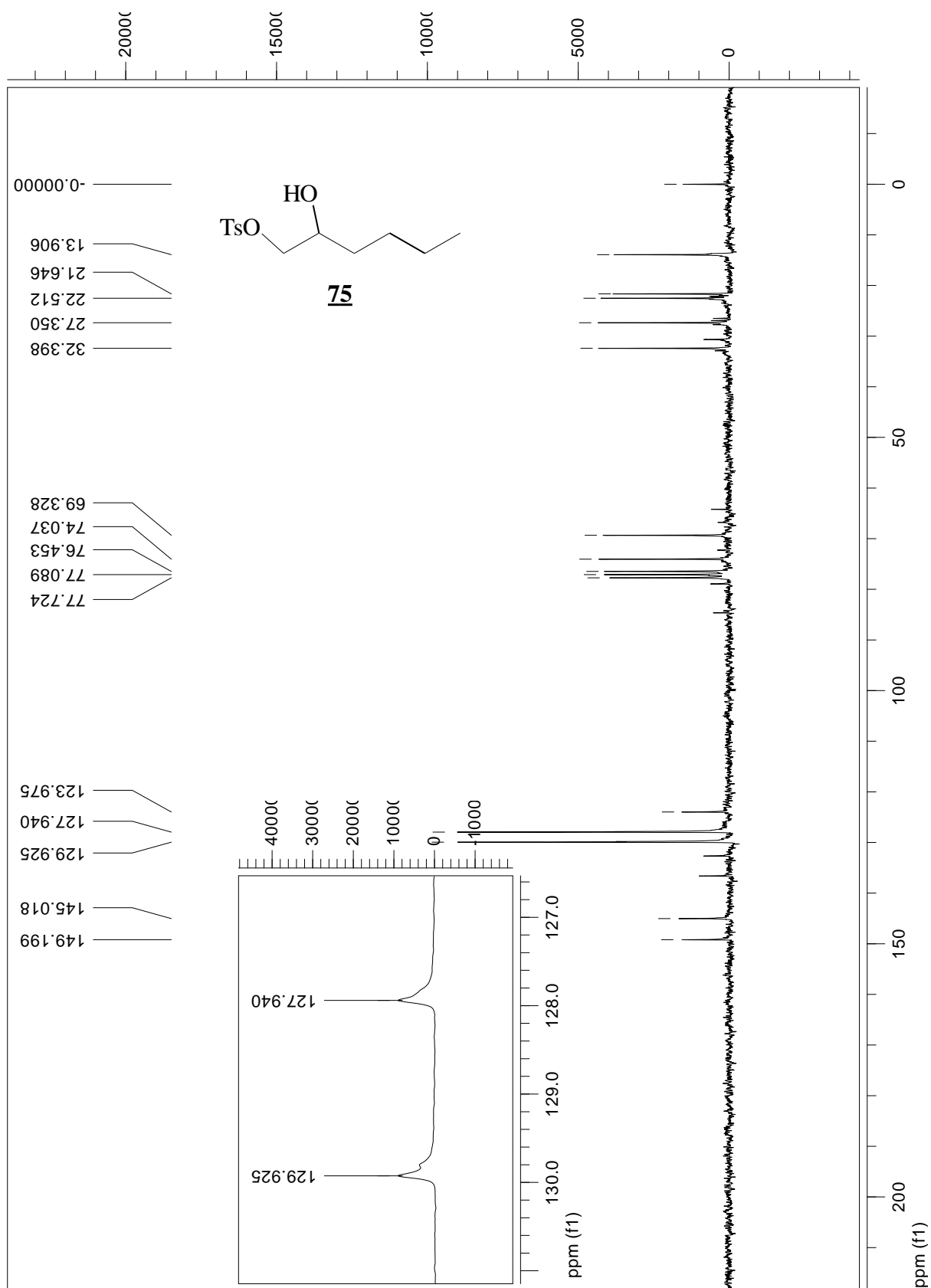
Cromatograma  $t_R = 21,4$  min



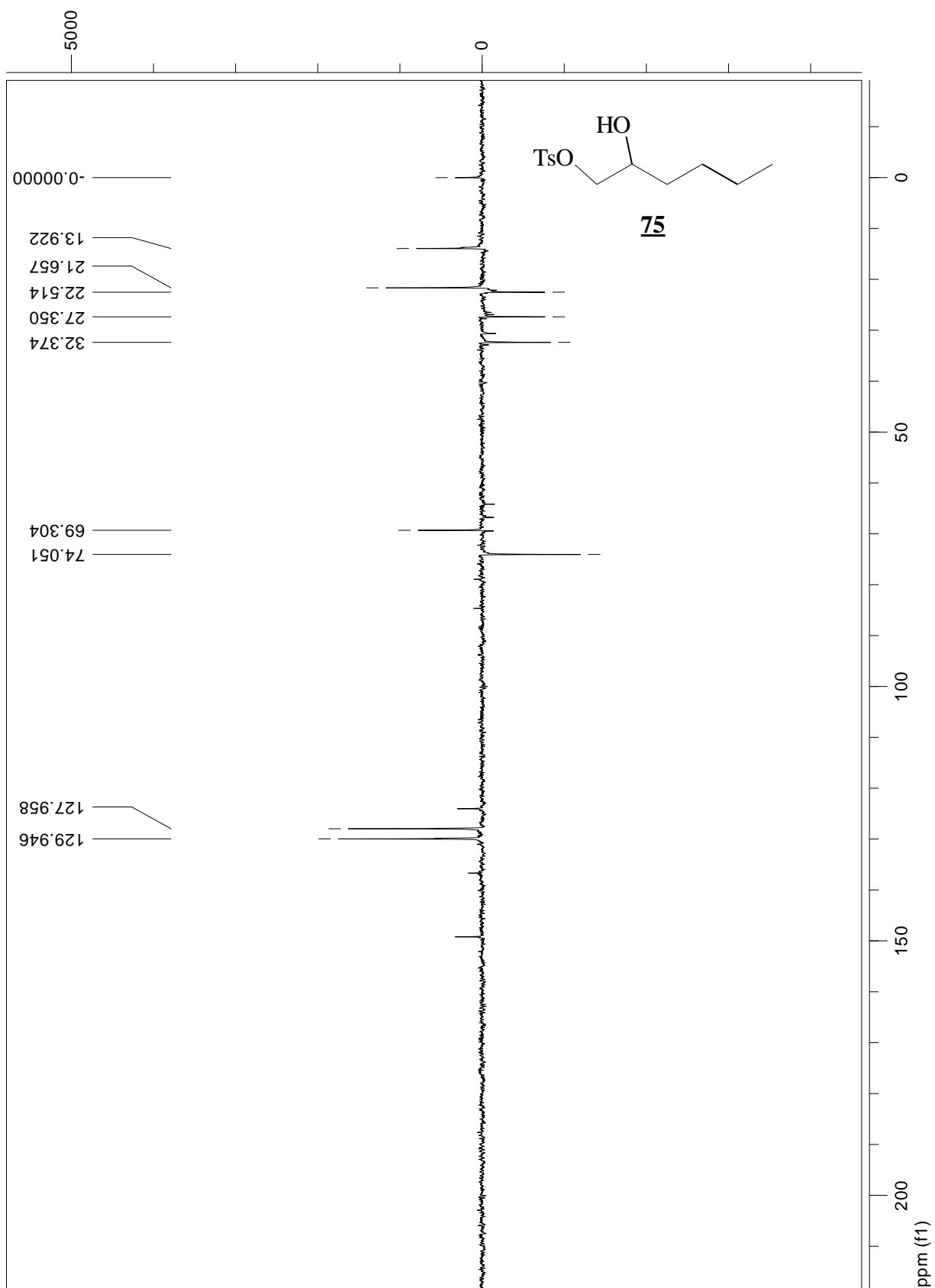
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano **75**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano **75**

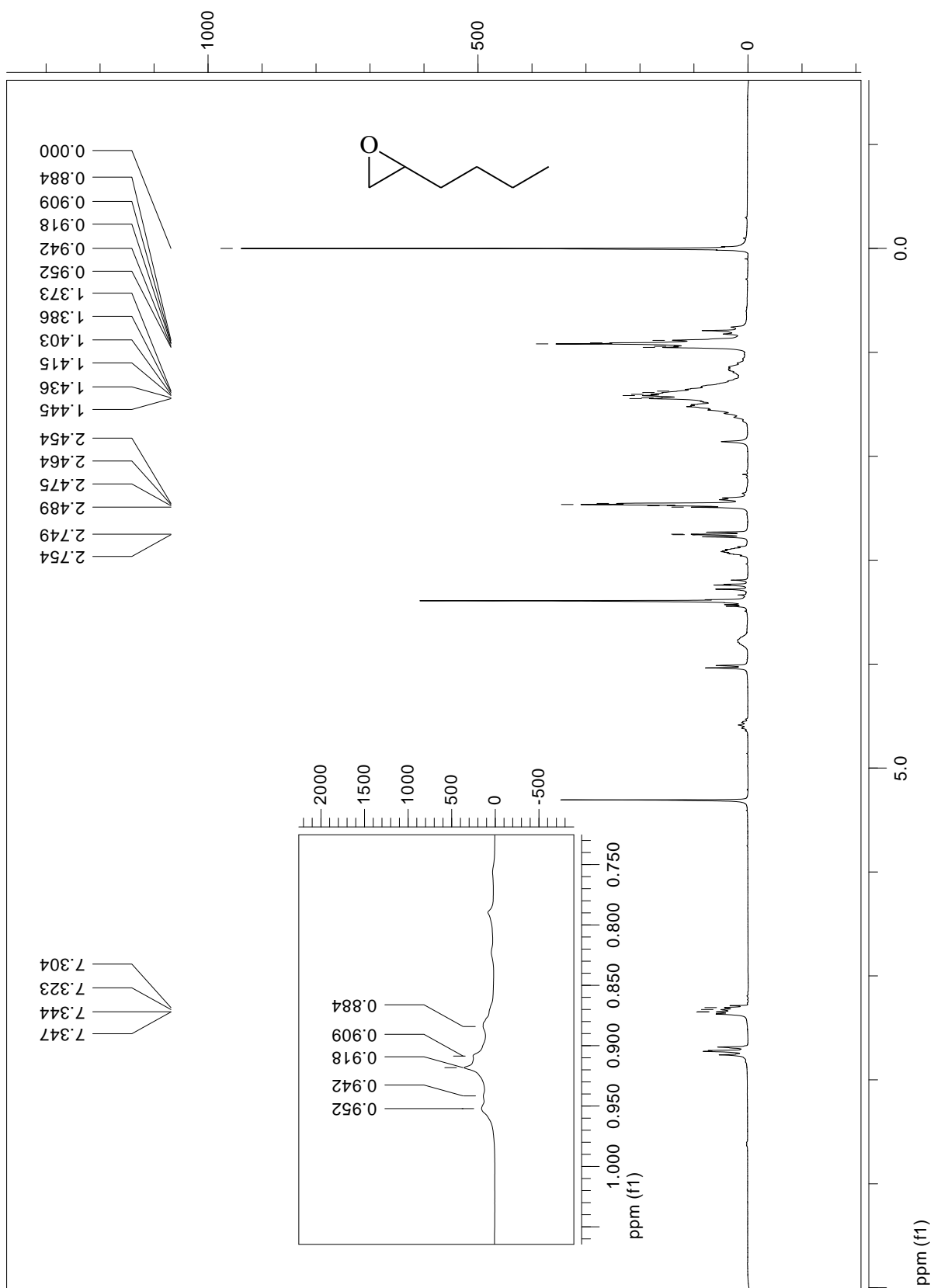


RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPT do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-hidroxi hexano **75**

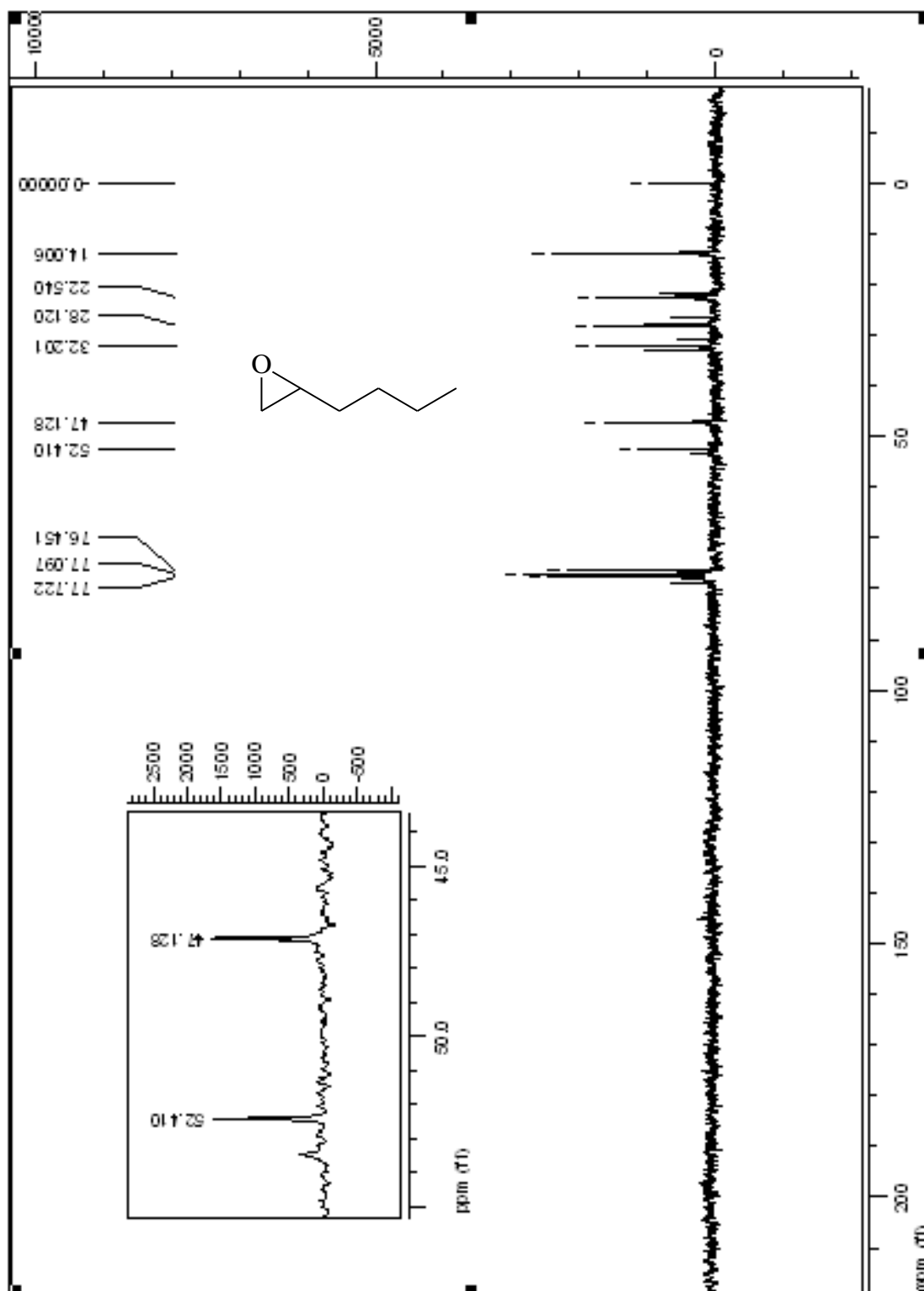




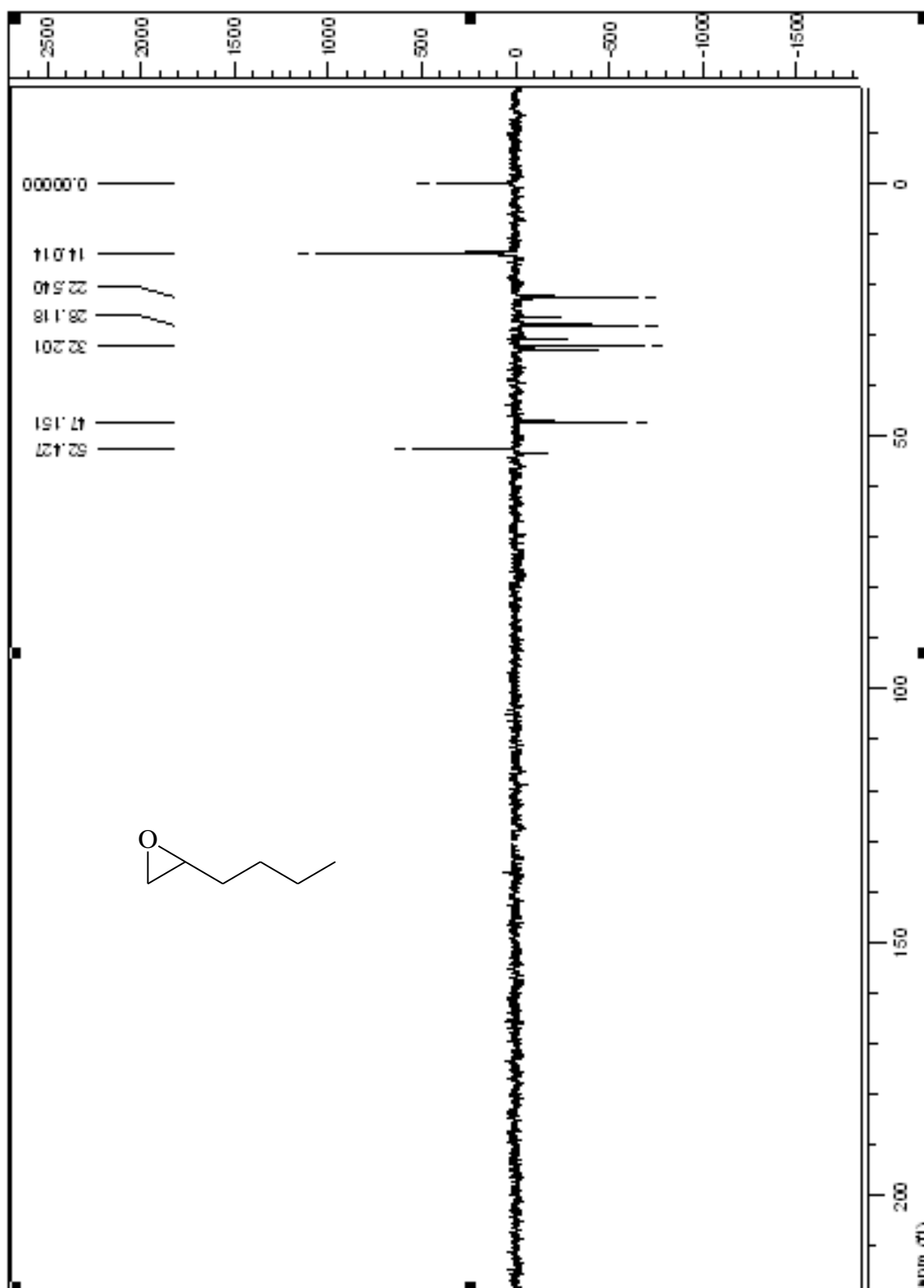
RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2-epóxido hexano **76**



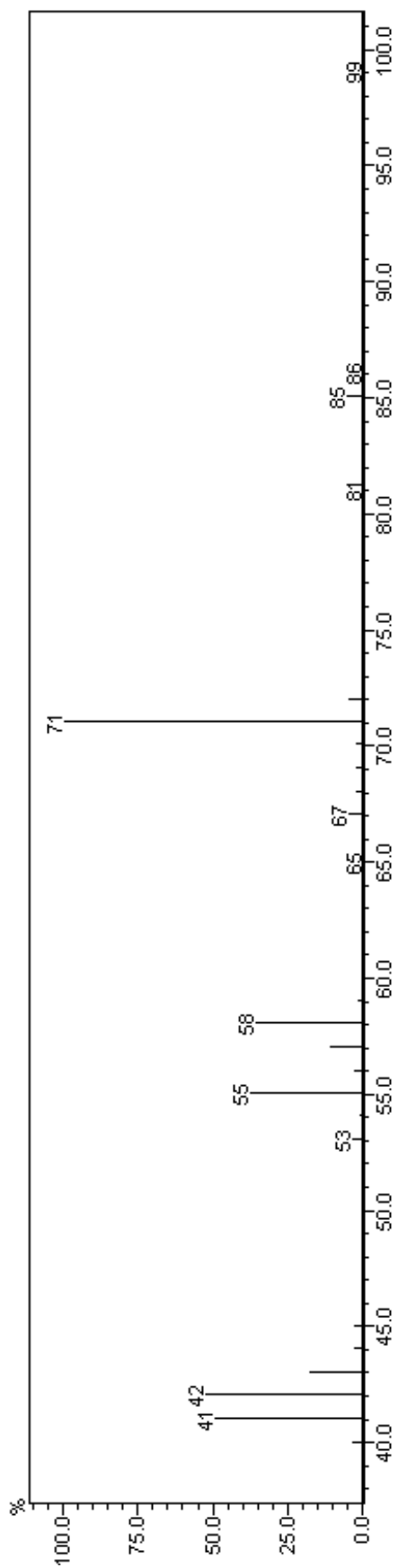
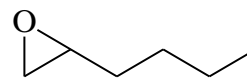
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-epóxido hexano **76**



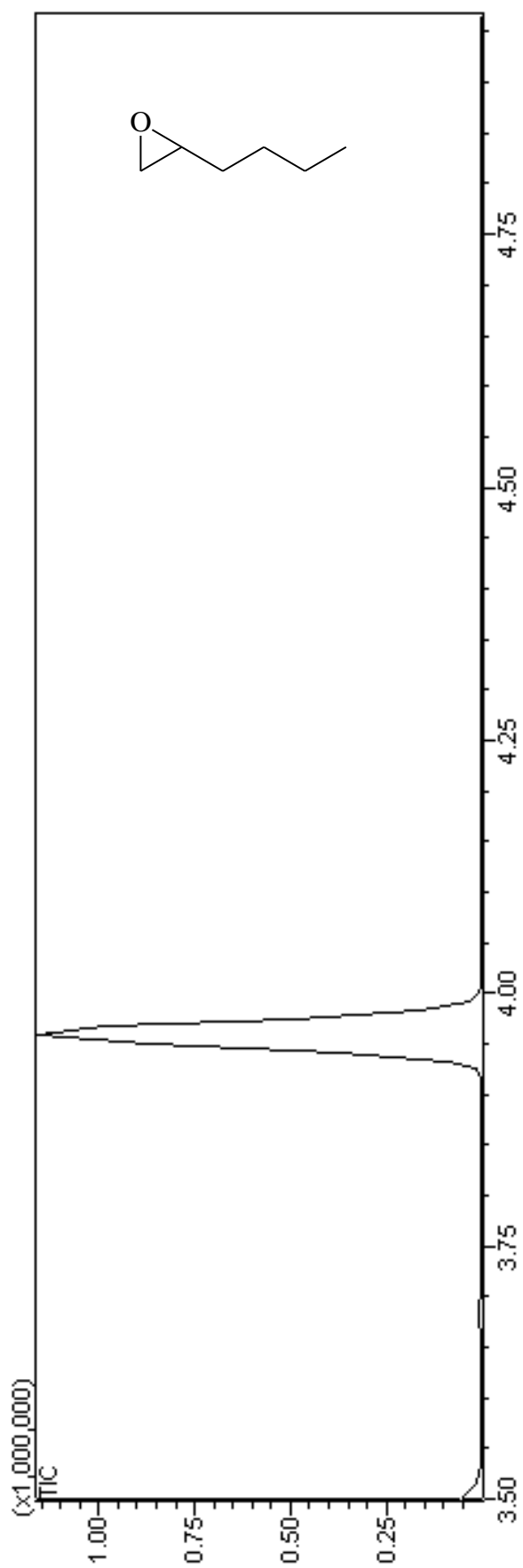
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2-epóxido hexano **76**



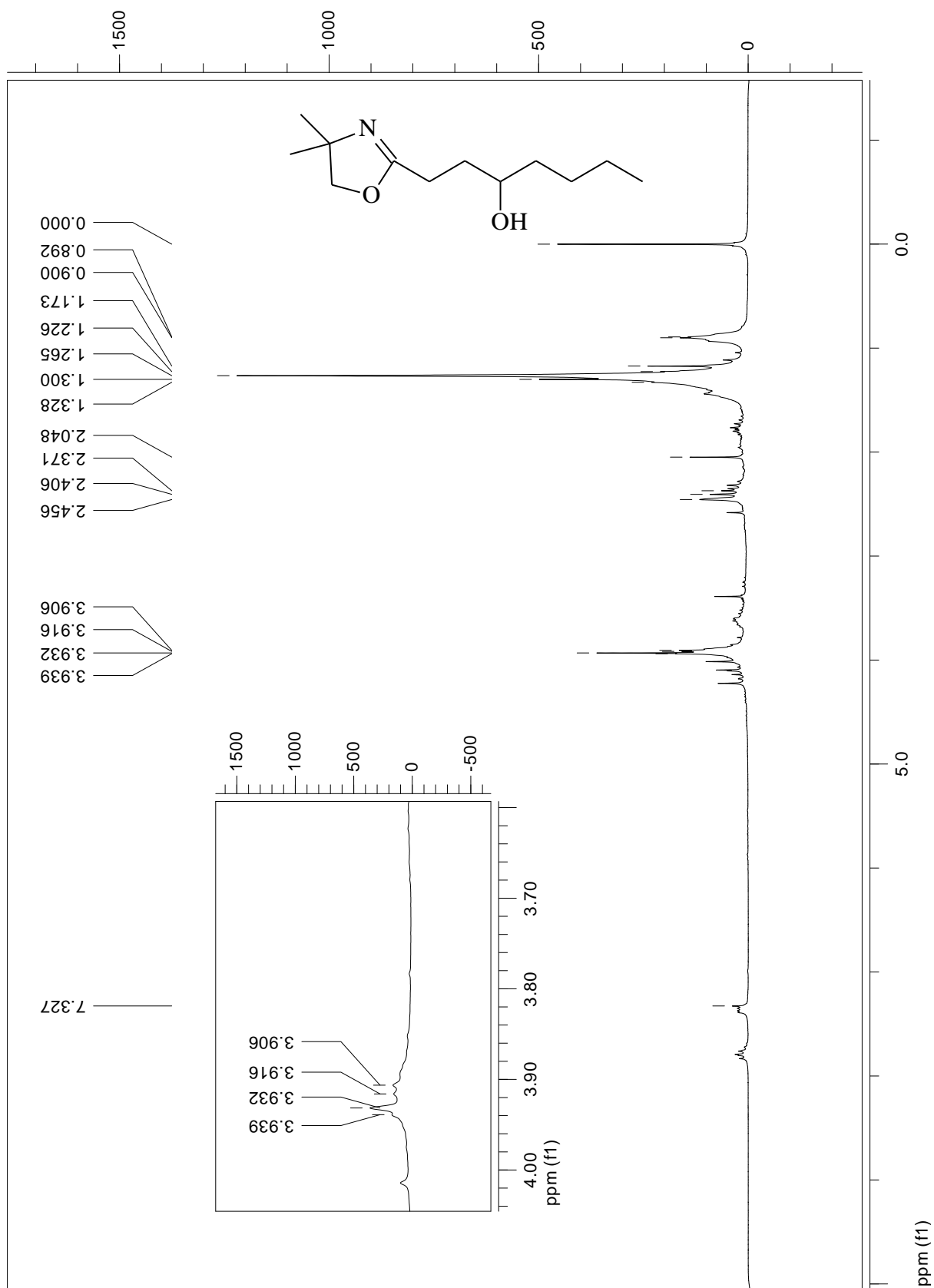
Espectrometria de massas do 1,2-epoxido hexano **76**



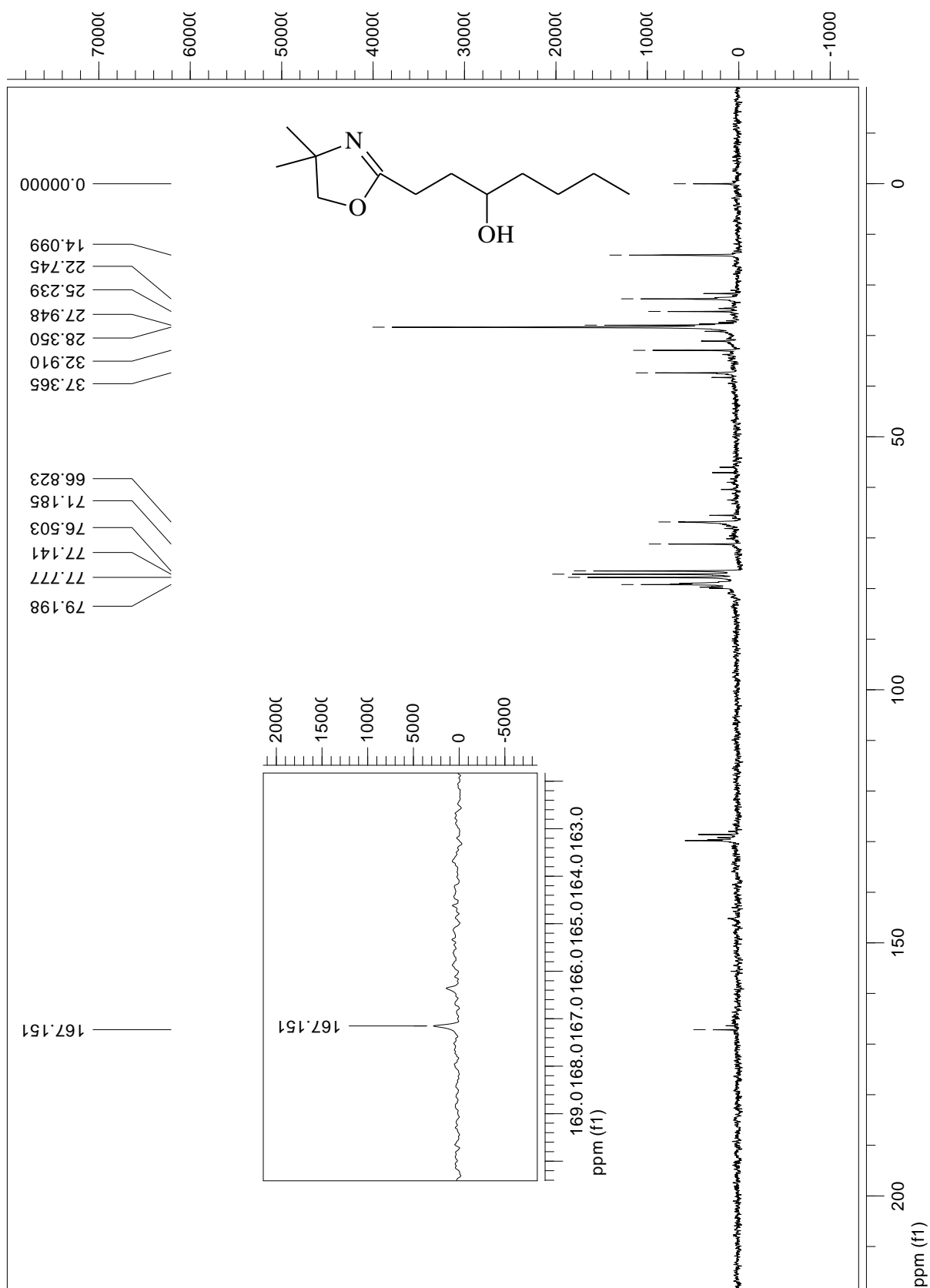
Cromatograma  $t_R = 3,92$  min.



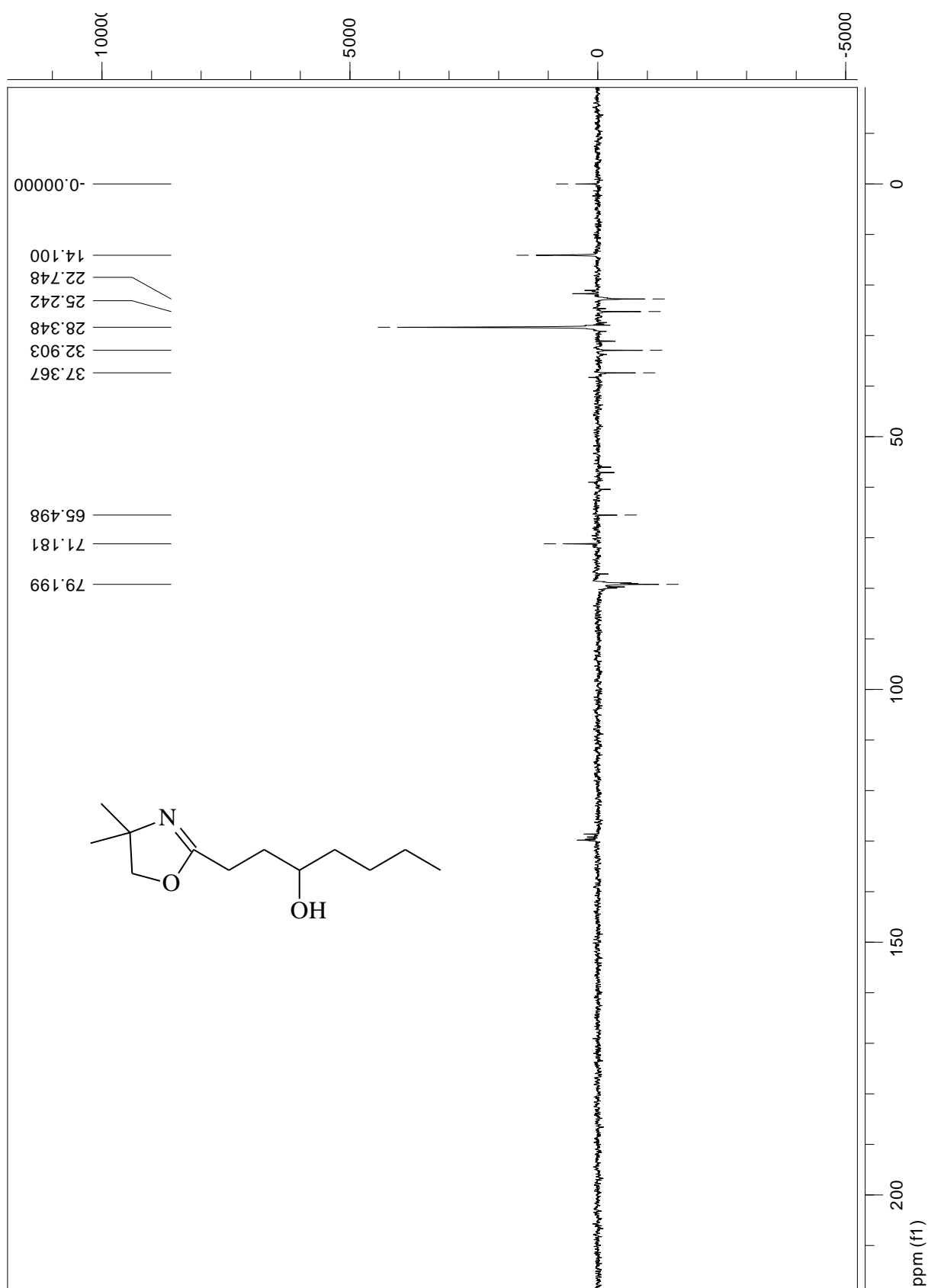
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-oxazolina-2-hidroxi hexano **77**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-oxazolina-2-hidroxi hexano **77**

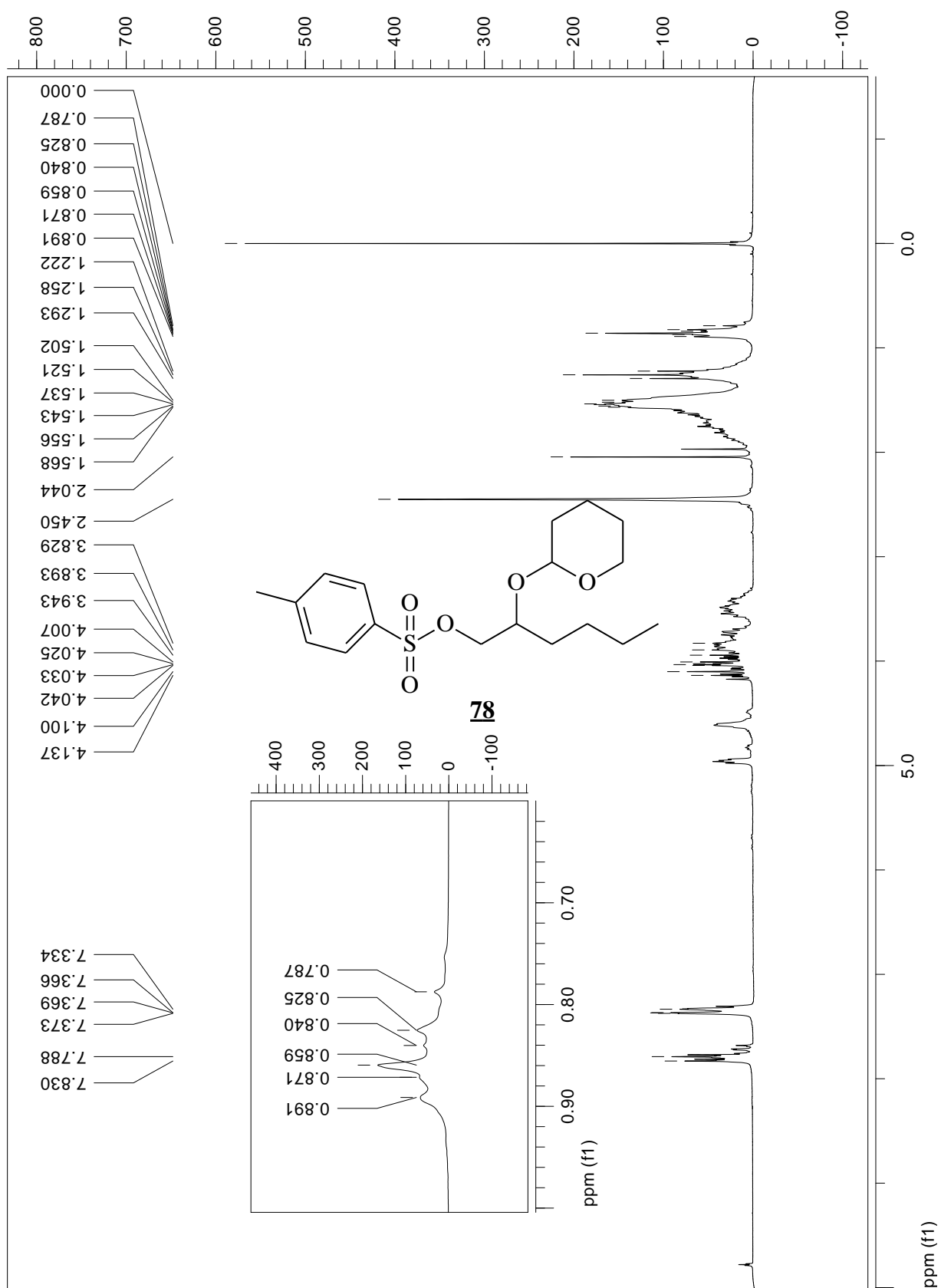


RMN de  $^{135}$ DEPT do 1-oxazolina-2-hidroxi hexano 77

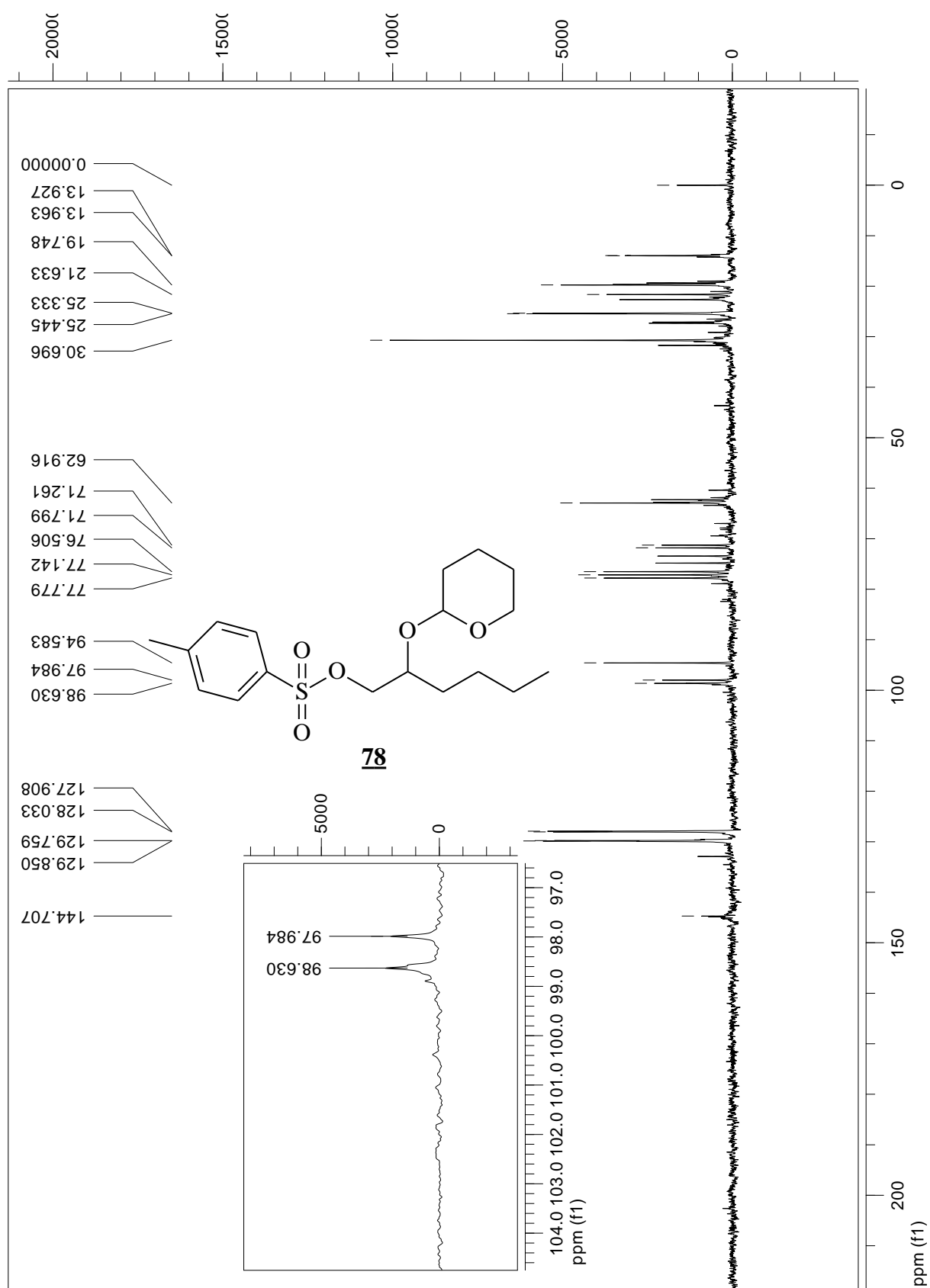




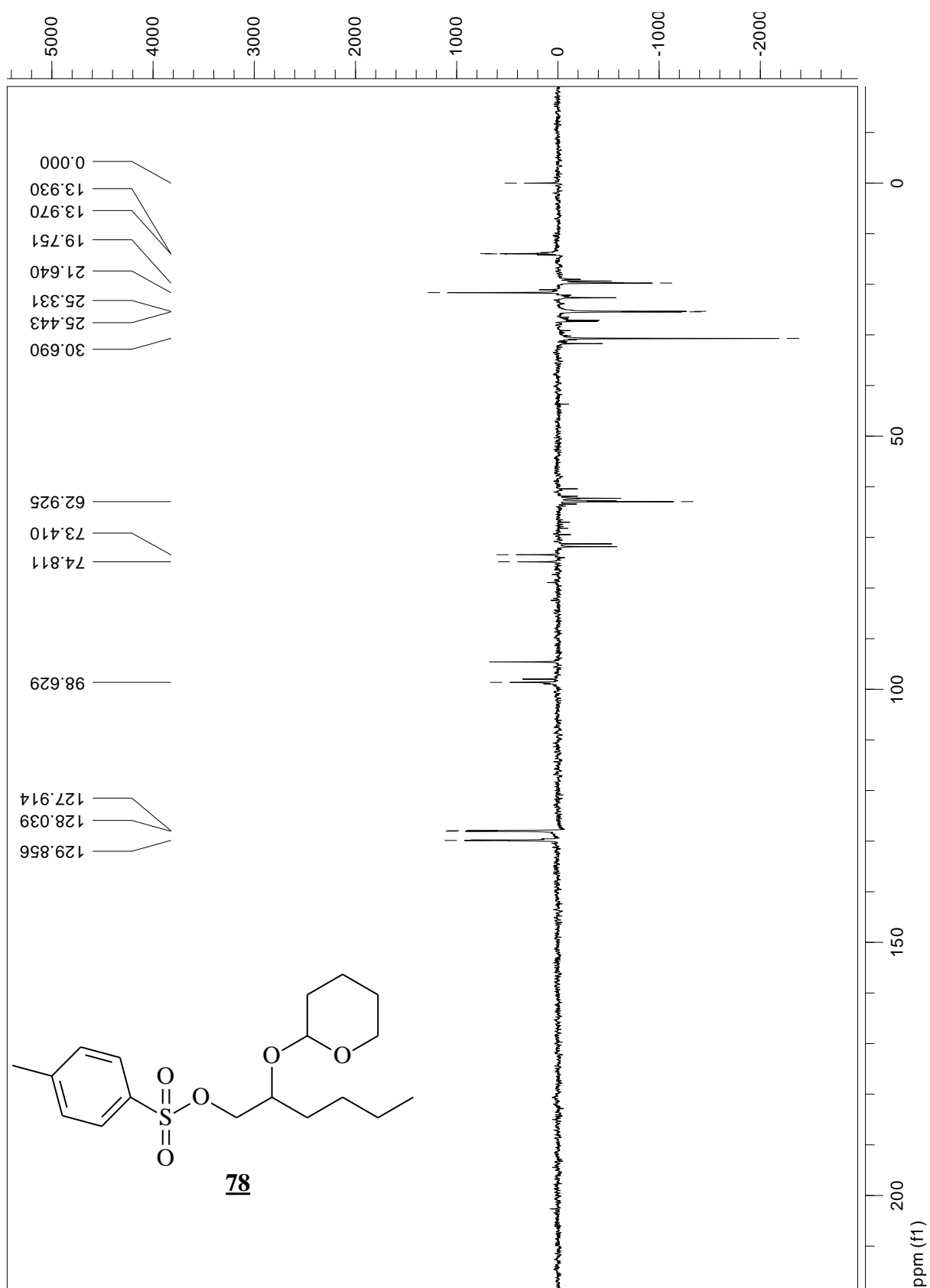
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiraniloxi hexano **78**



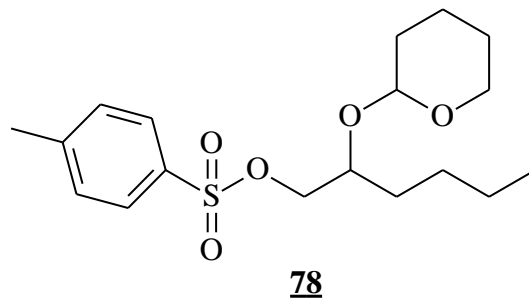
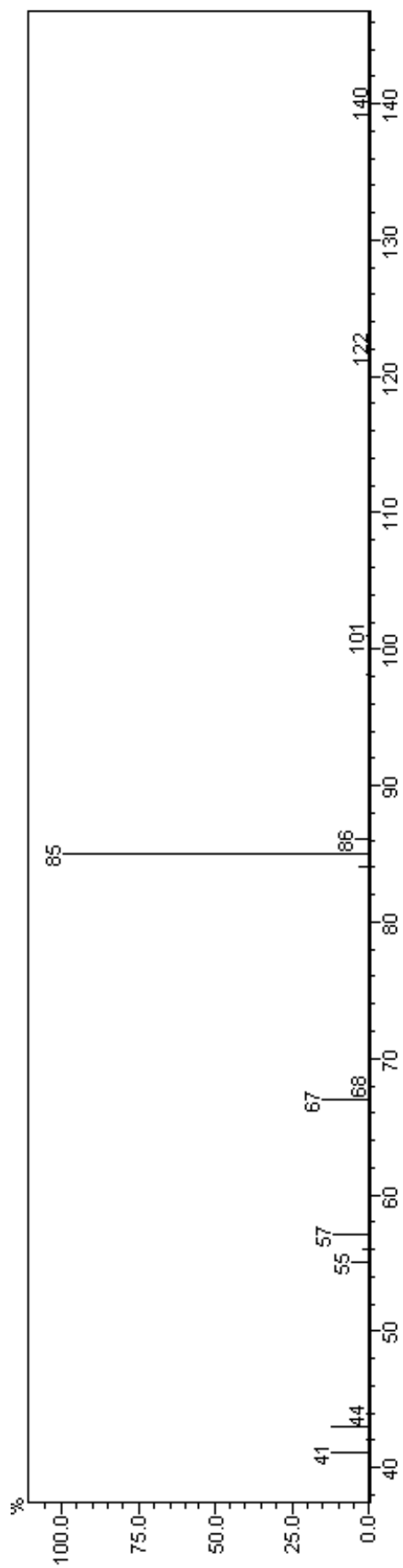
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranióxi hexano **78**



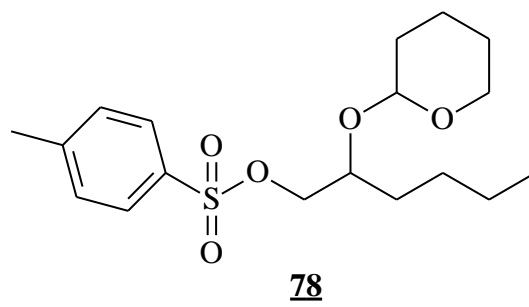
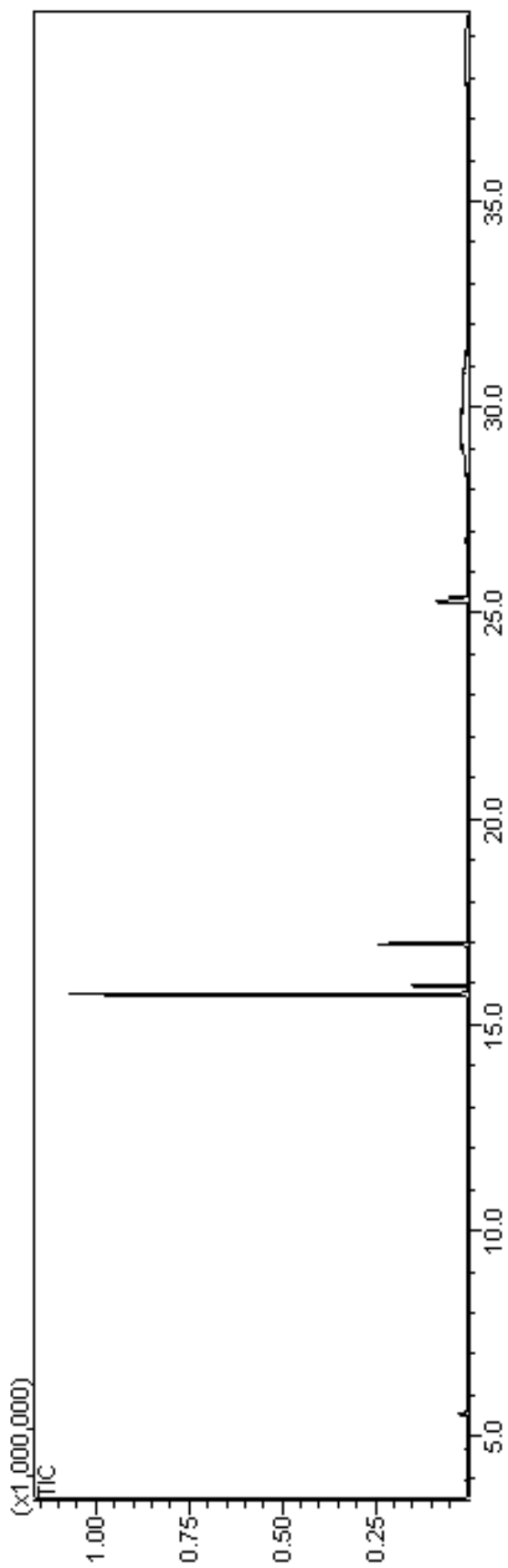
RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPT do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetrahidropiranióxi hexano **78**



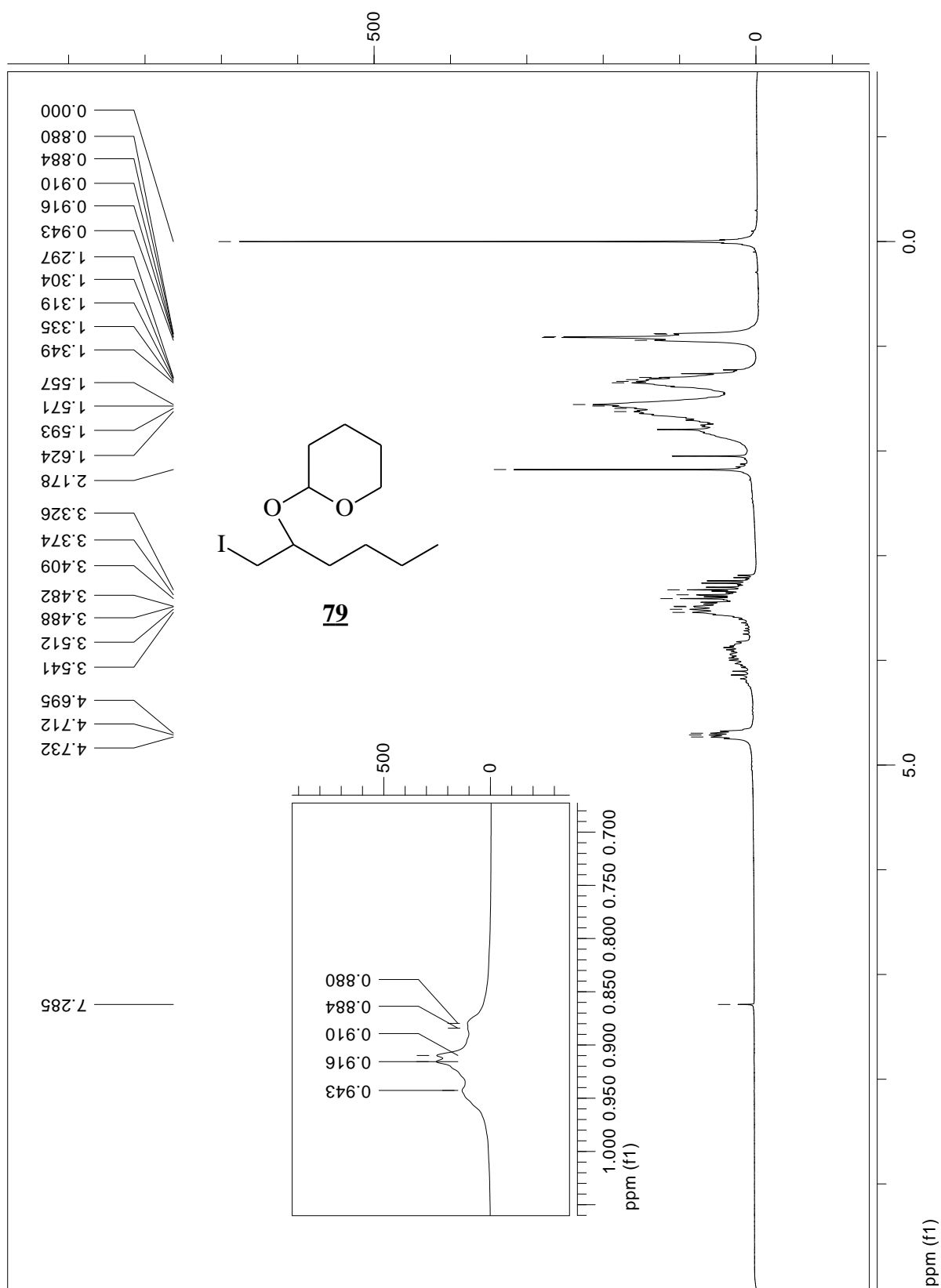
Espectrometria de massa do 1-*p*-toluenosulfonilóxi-2-tetraidropiranióxi hexano **78**



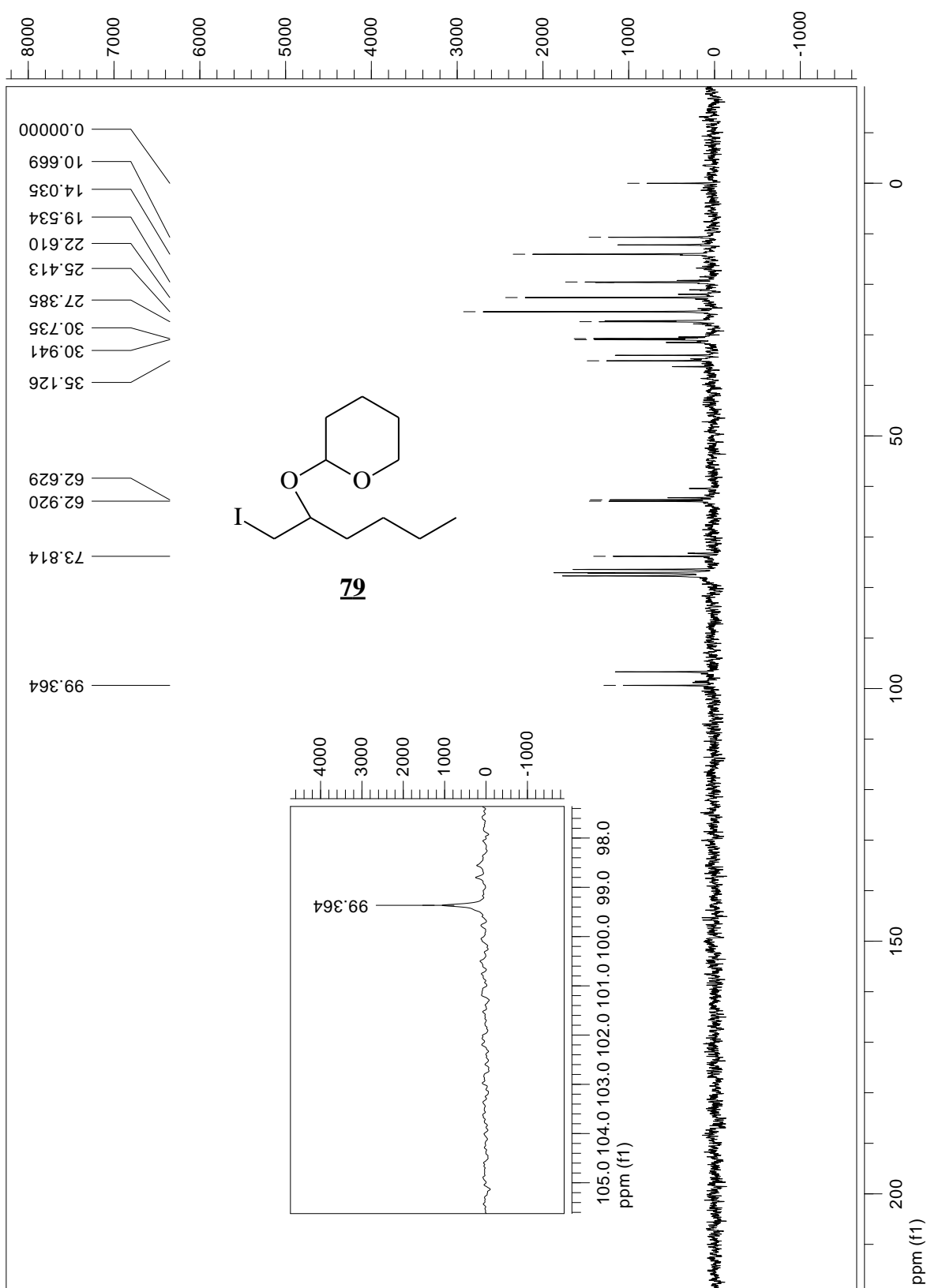
Cromatograma  $t_R = 16$  min.



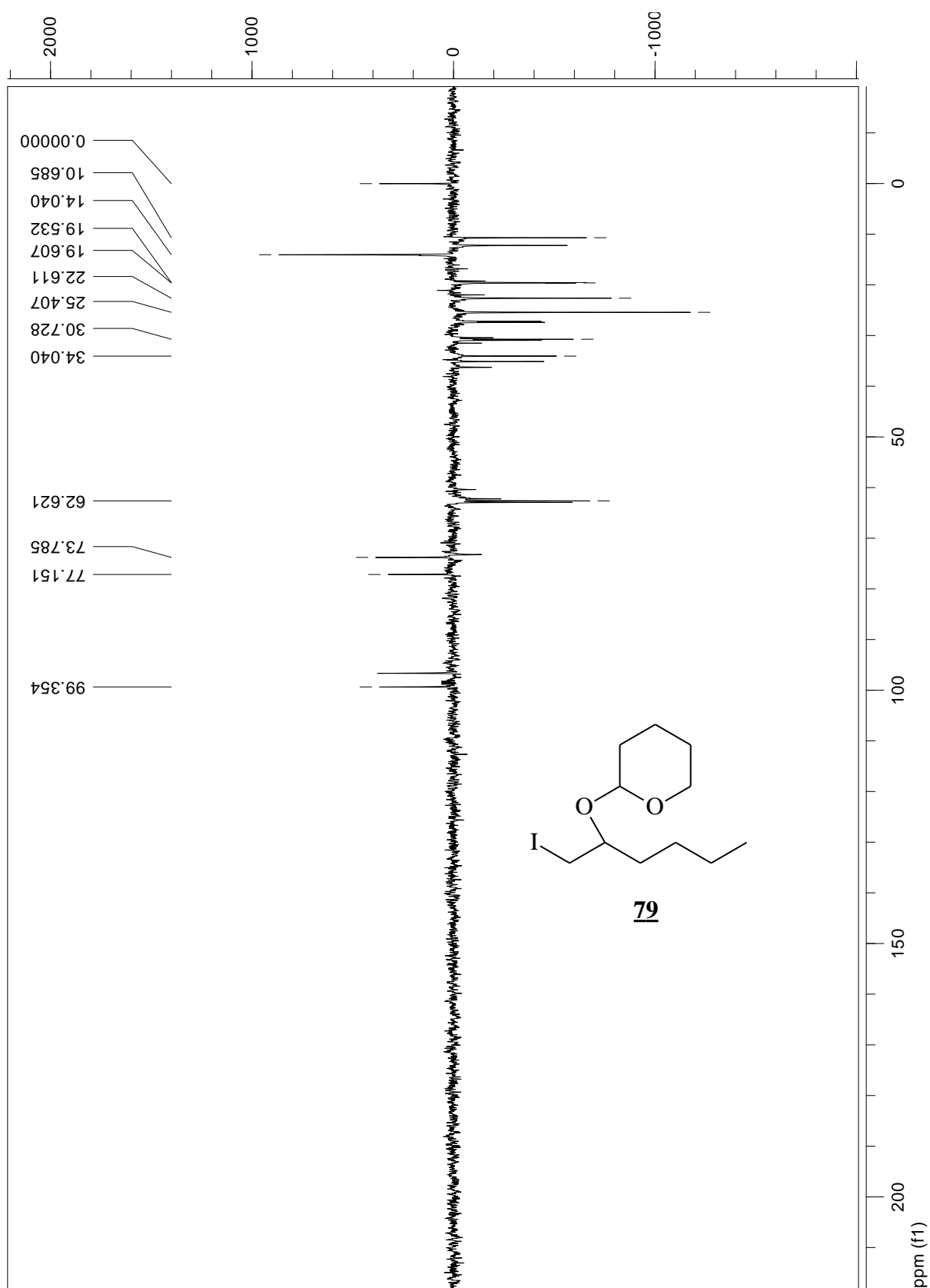
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-iodo-2-tetrahidropiranióxi hexano **79**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-iodo-2-tetraidropiraniolxi hexano **79**

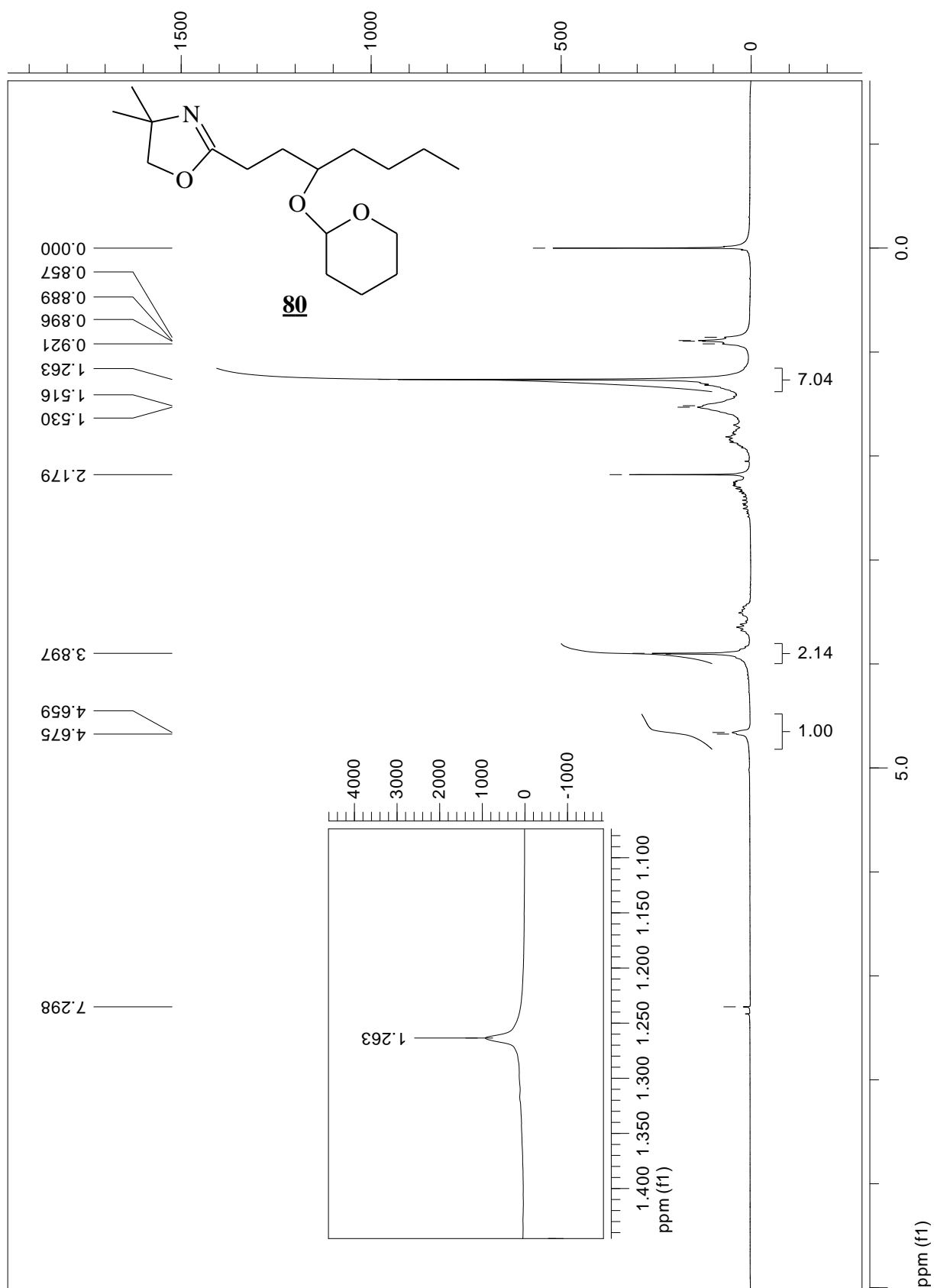


RMN de  $^{135}$ DEPT do 1-iodo-2-tetraidropiraniolxi hexano **79**

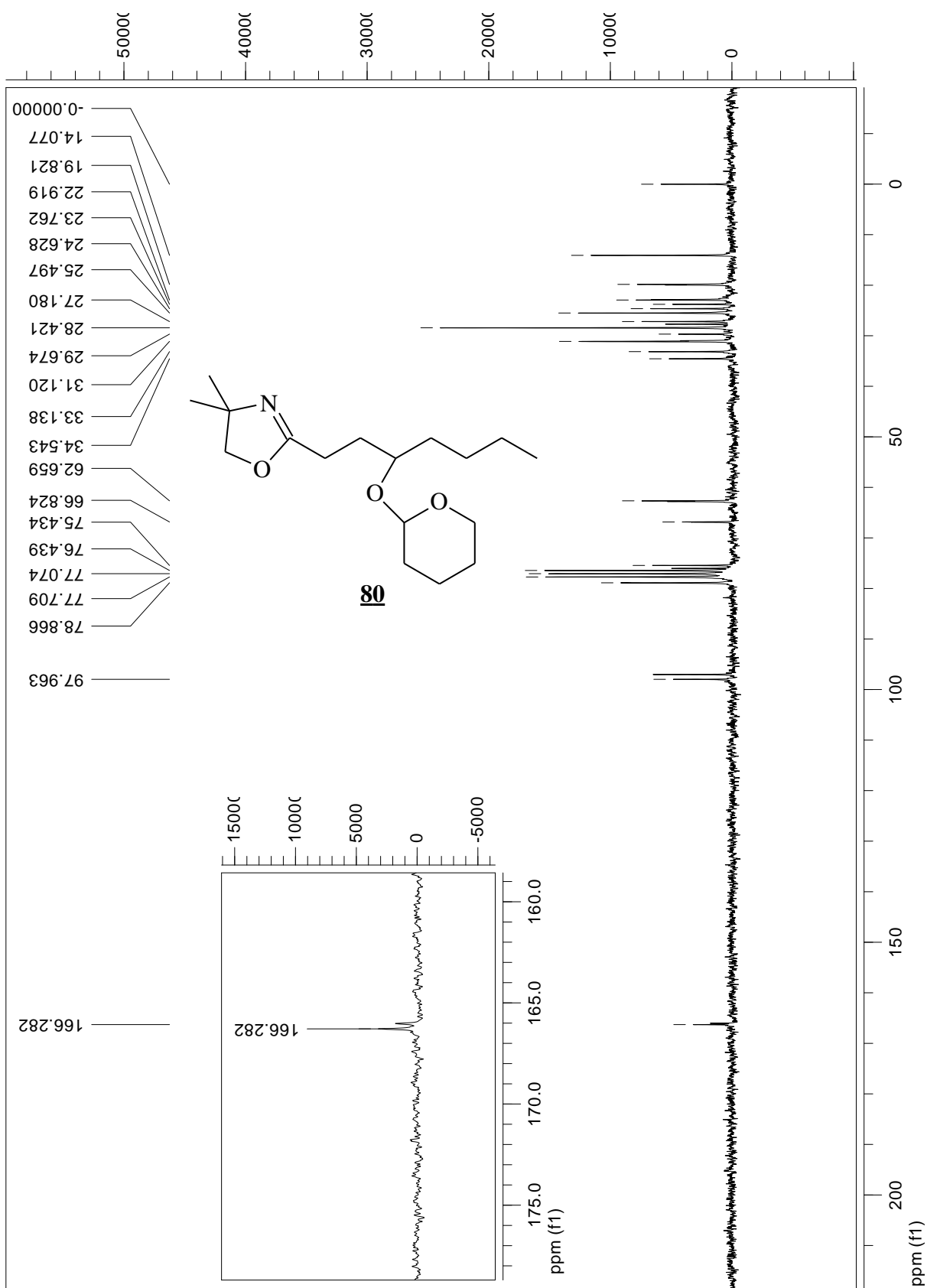




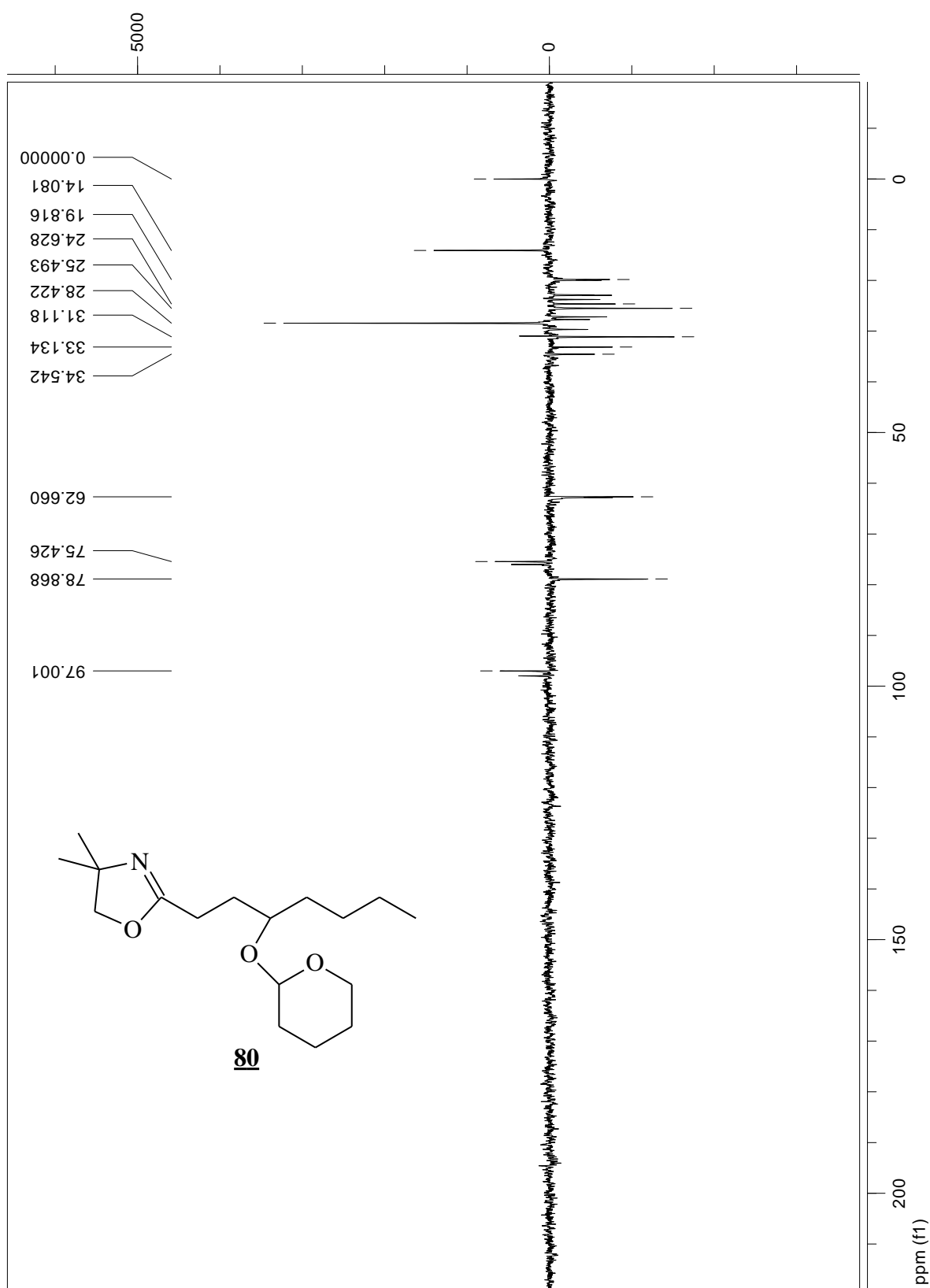
RMN de  $^1\text{H}$  do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**



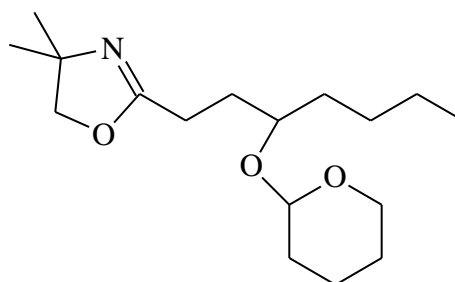
RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**



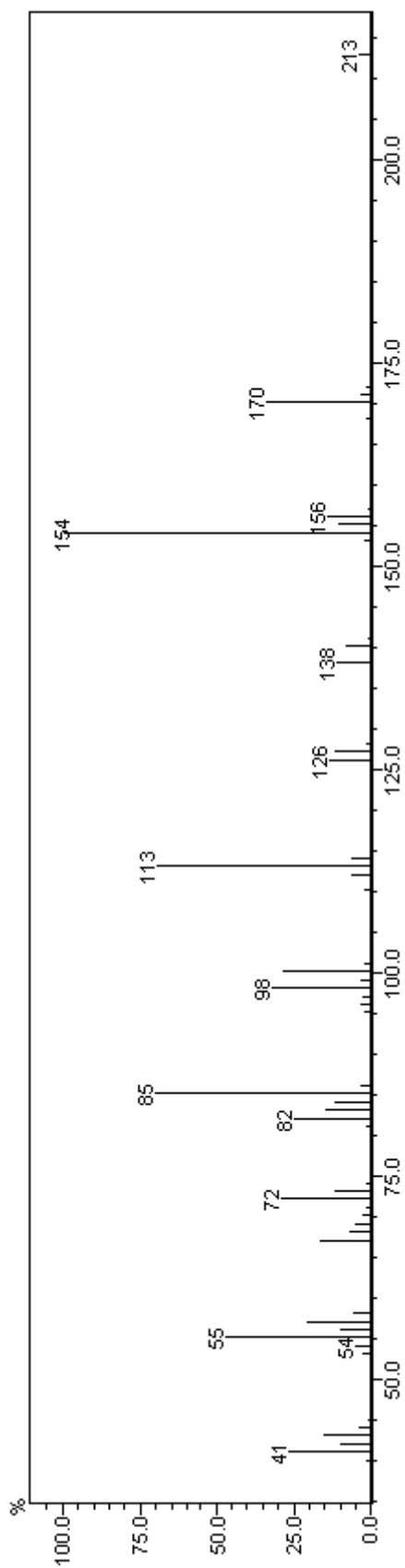
RMN de  $^{135}$ DEPT do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**



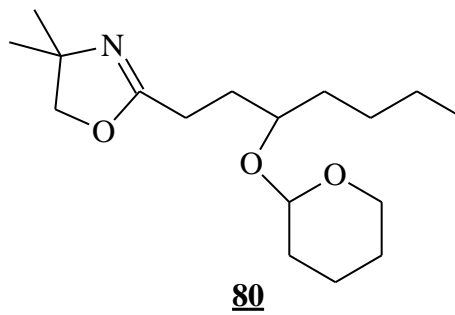
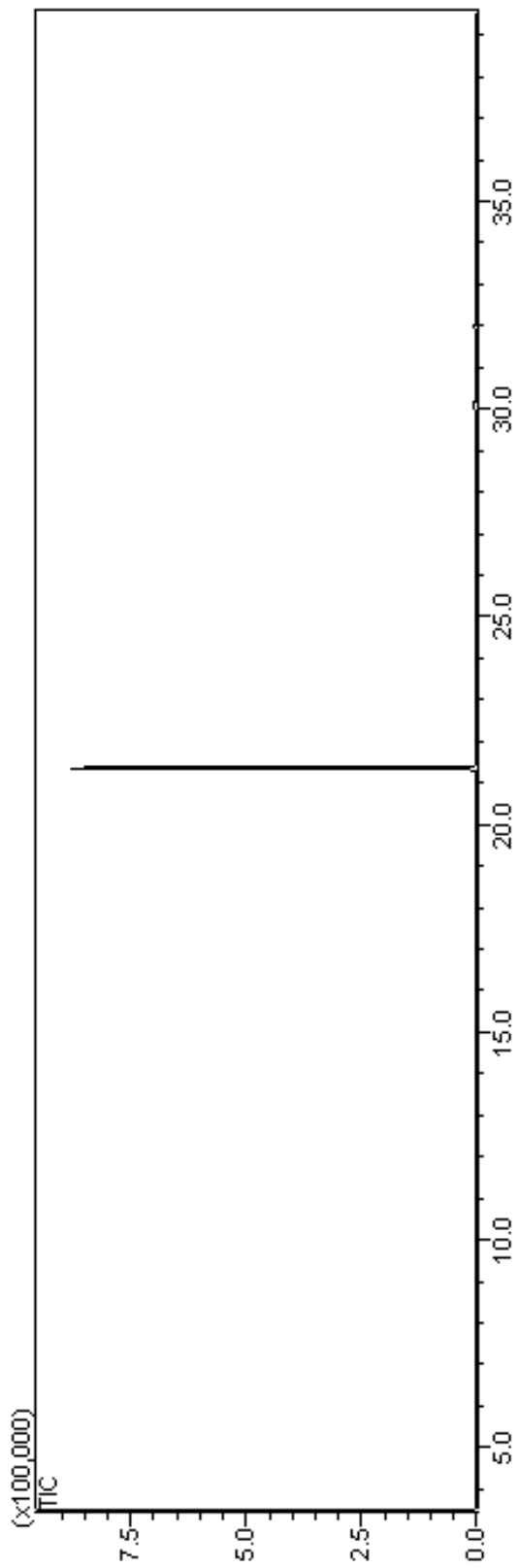
Espectrometria de massa do 1-oxazolino-2-tetraidropiraniloxi hexano **80**



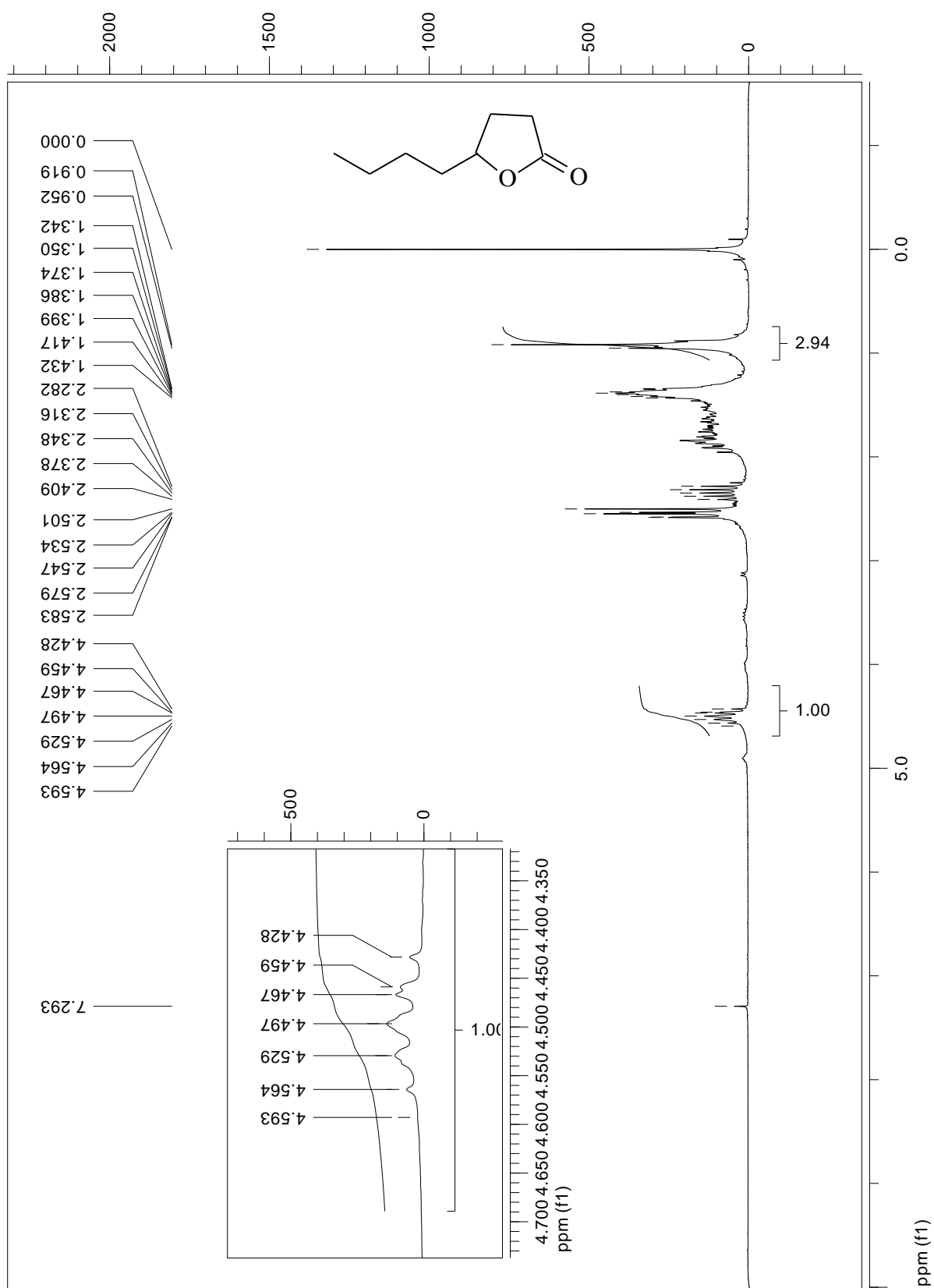
**80**



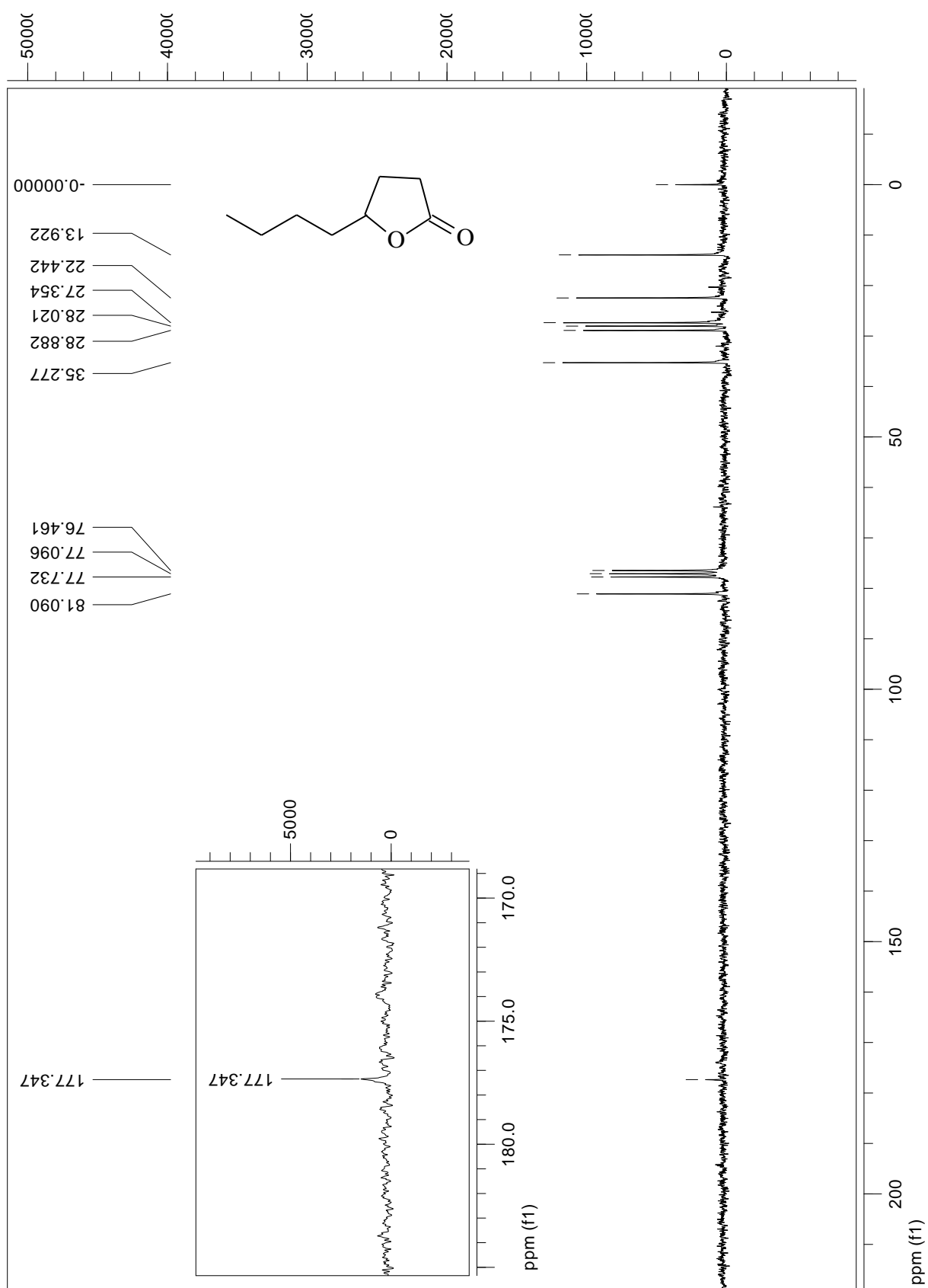
Cromatograma  $t_R = 21,4$  min.



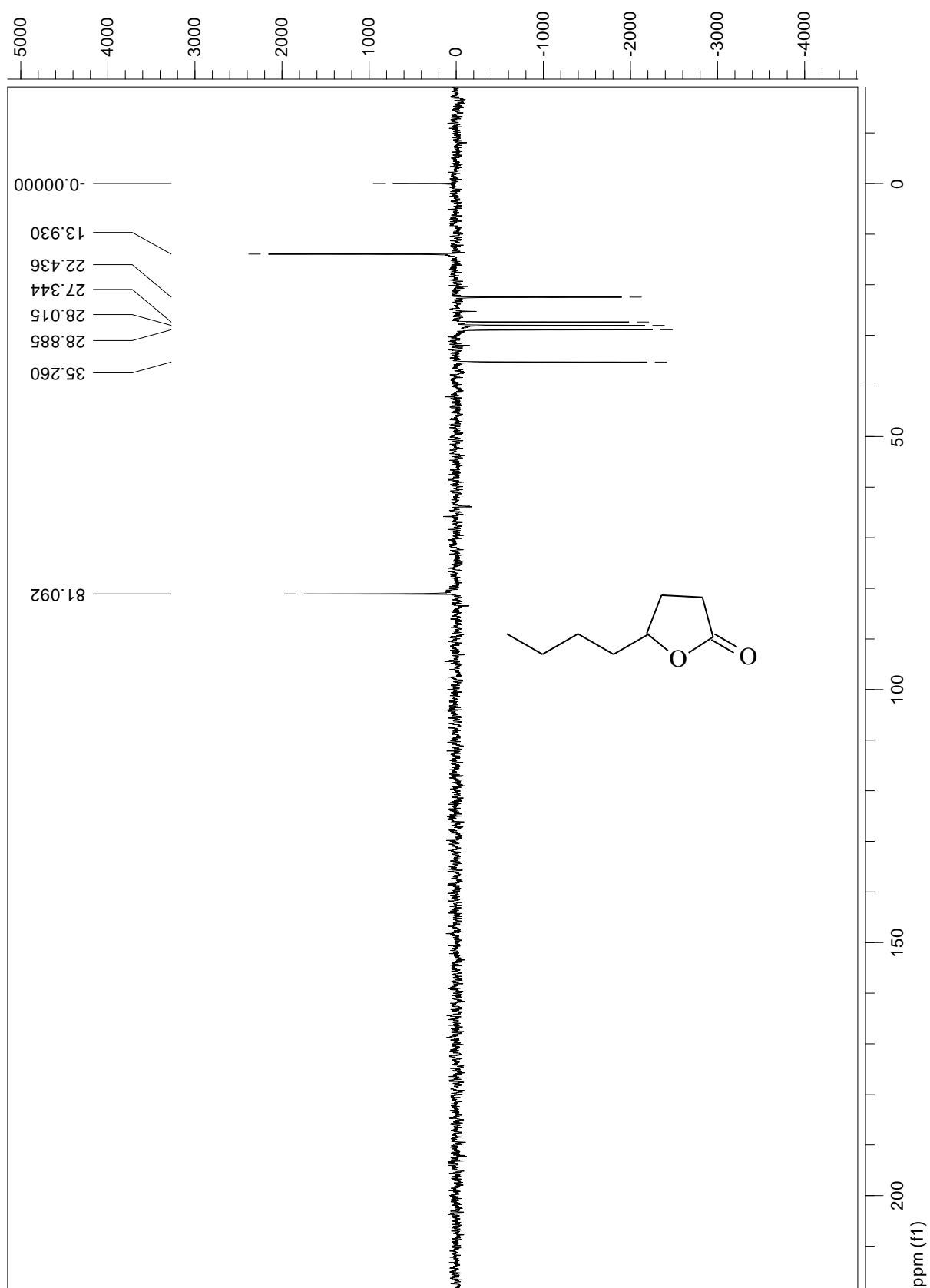
RMN de  $^1\text{H}$  do octan-4-olida **81**



RMN de  $^{13}\text{C}$  do octan-4-olida **81**

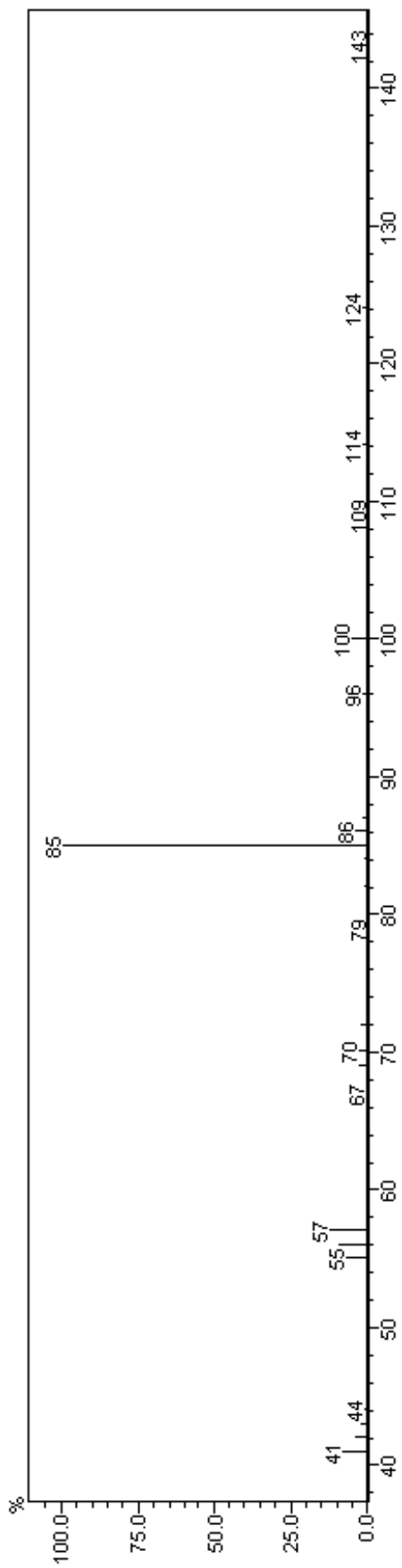
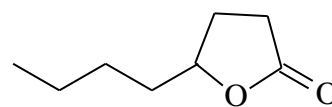


RMN de  $^{135}$ DEPT do octan-4-olida **81**

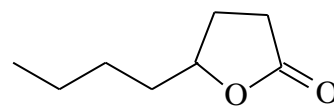
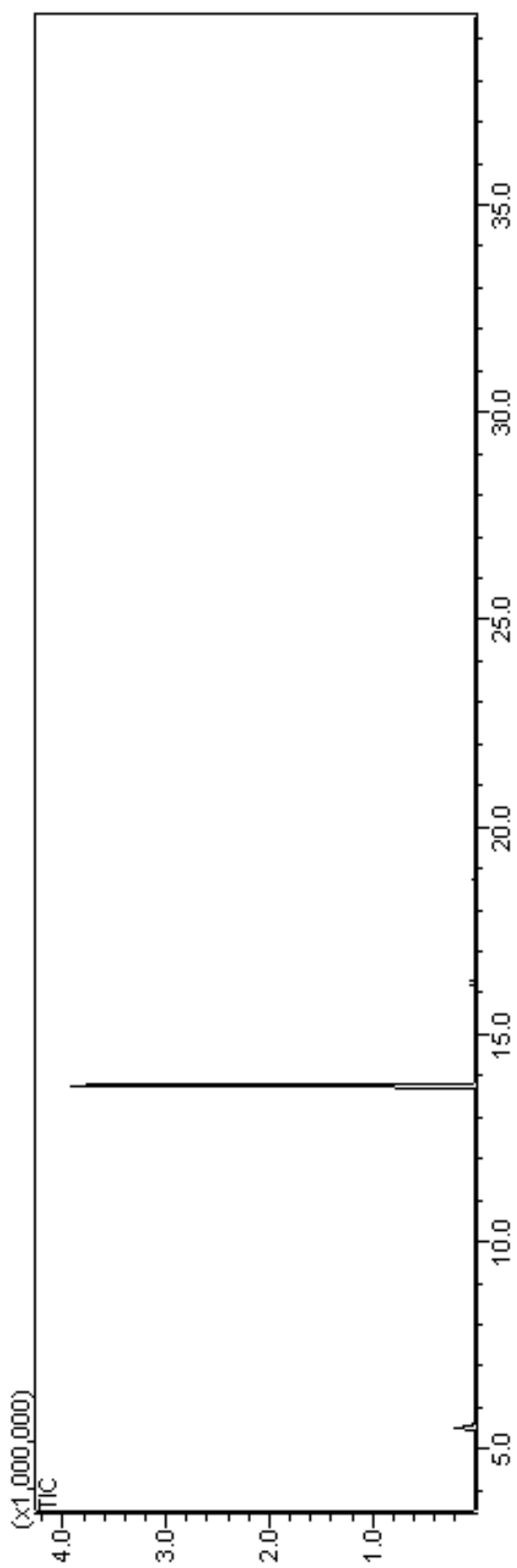




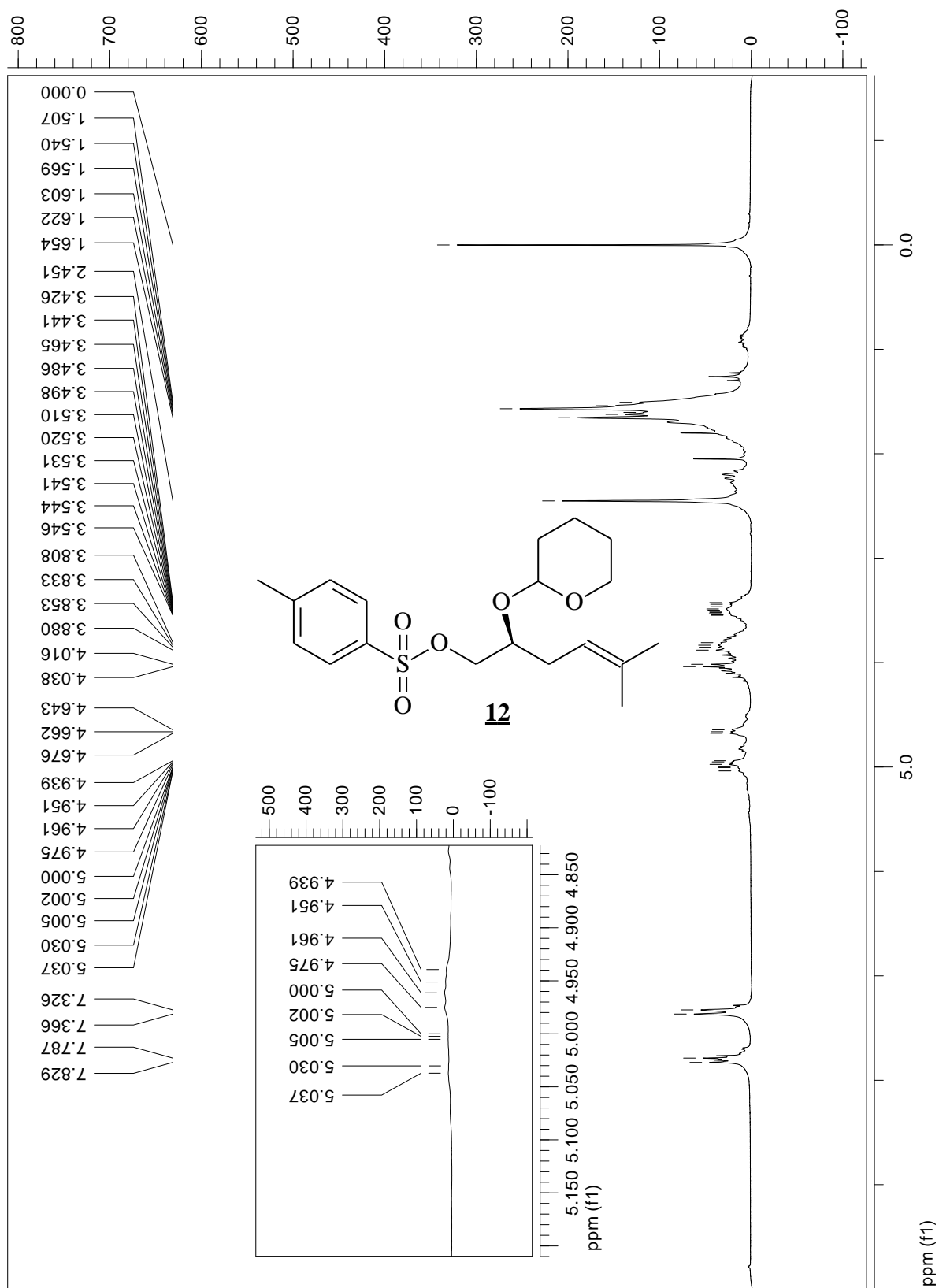
Espectrometria de massa do octan-4-olida **81**



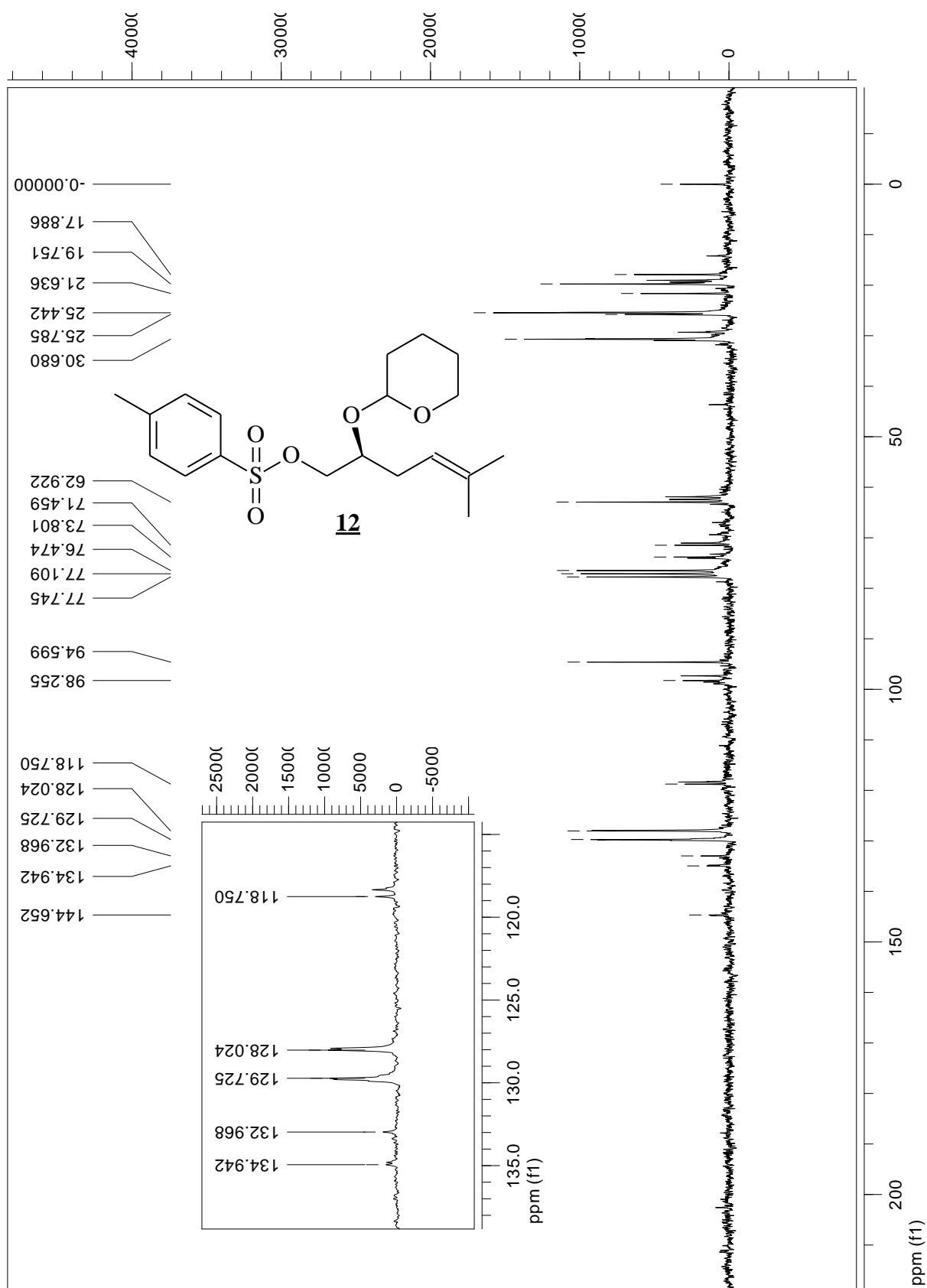
Cromatograma  $t_R = 13,82$  min.



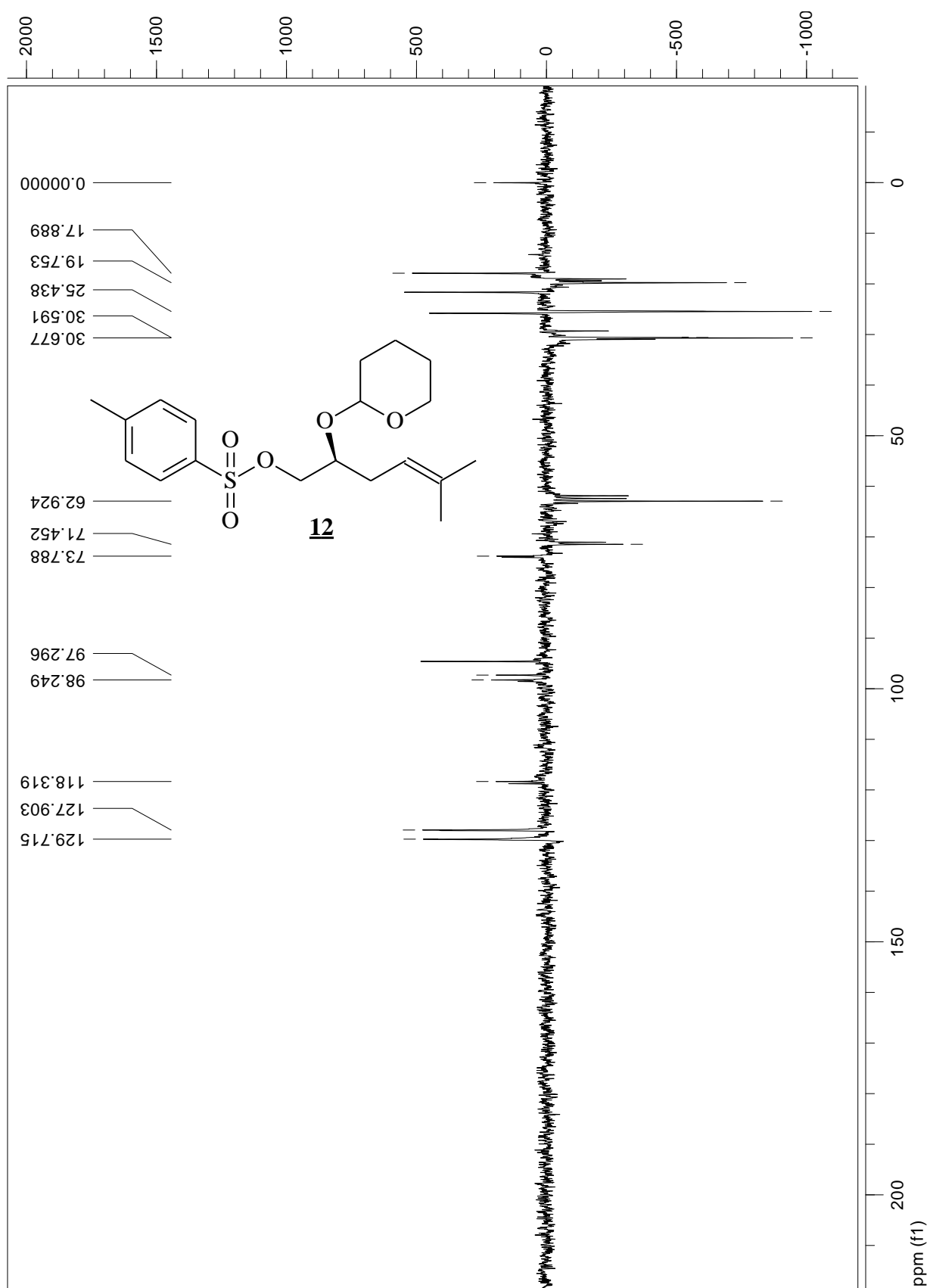
RMN de  $^1\text{H}$  do (S)-5-Metilex-4-eno-2- tetrahidropiranióxi-1-p-toluenosulfonilóxi **12**



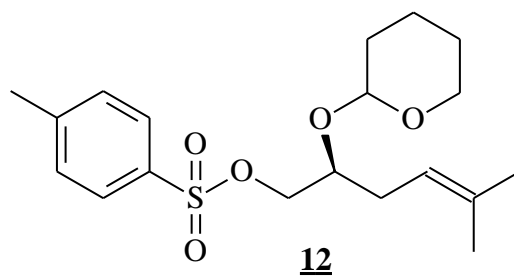
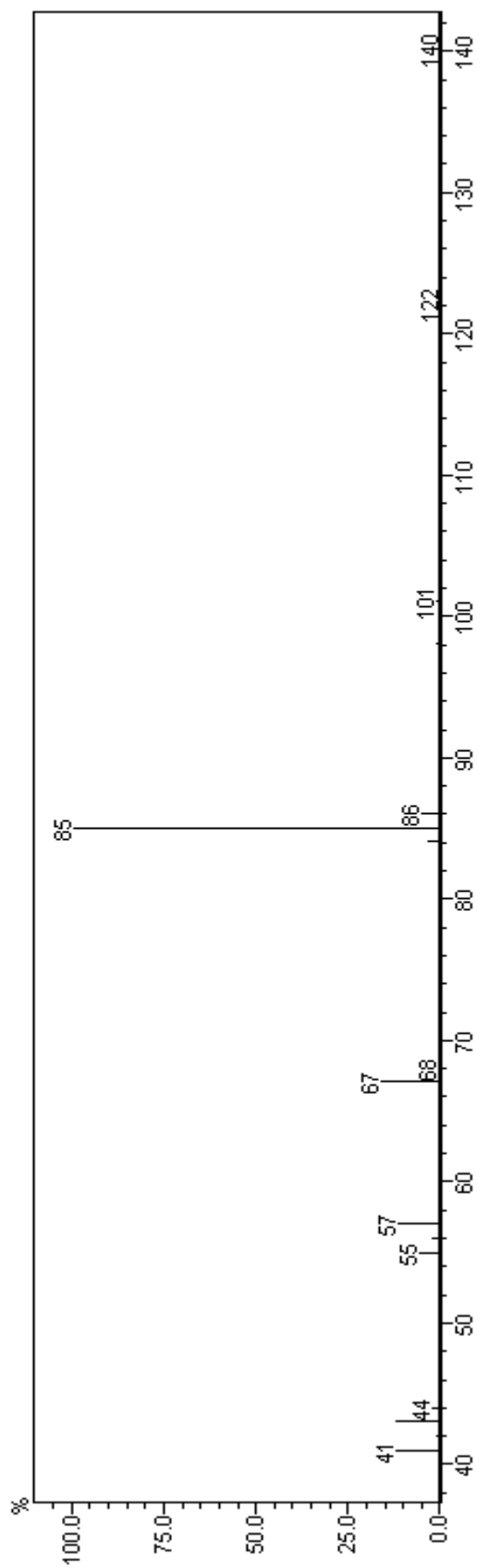
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*S*)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **12**



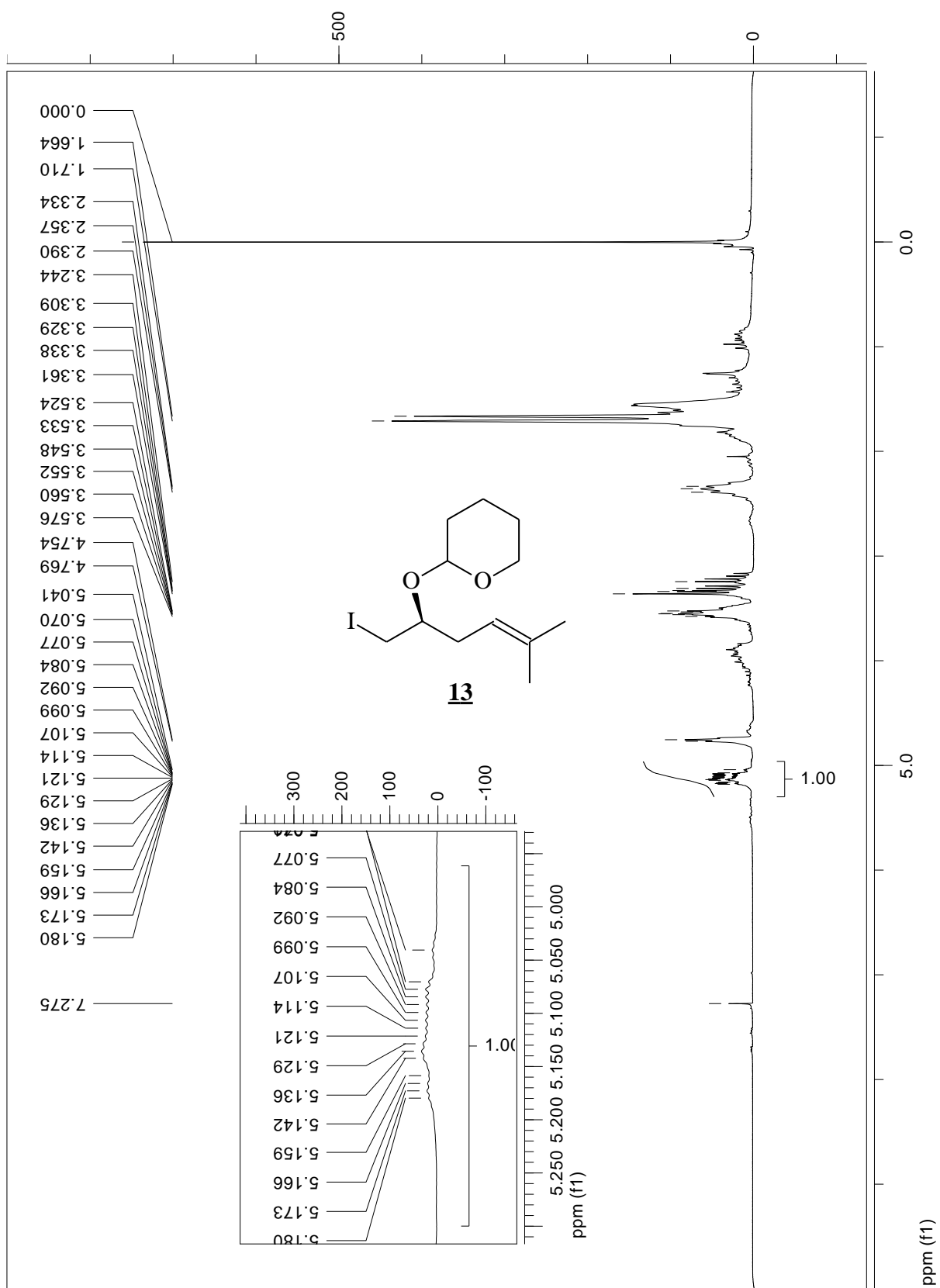
RMN de  $^{135}$ DEPT do (S)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-p-toluenosulfonilóxi **12**



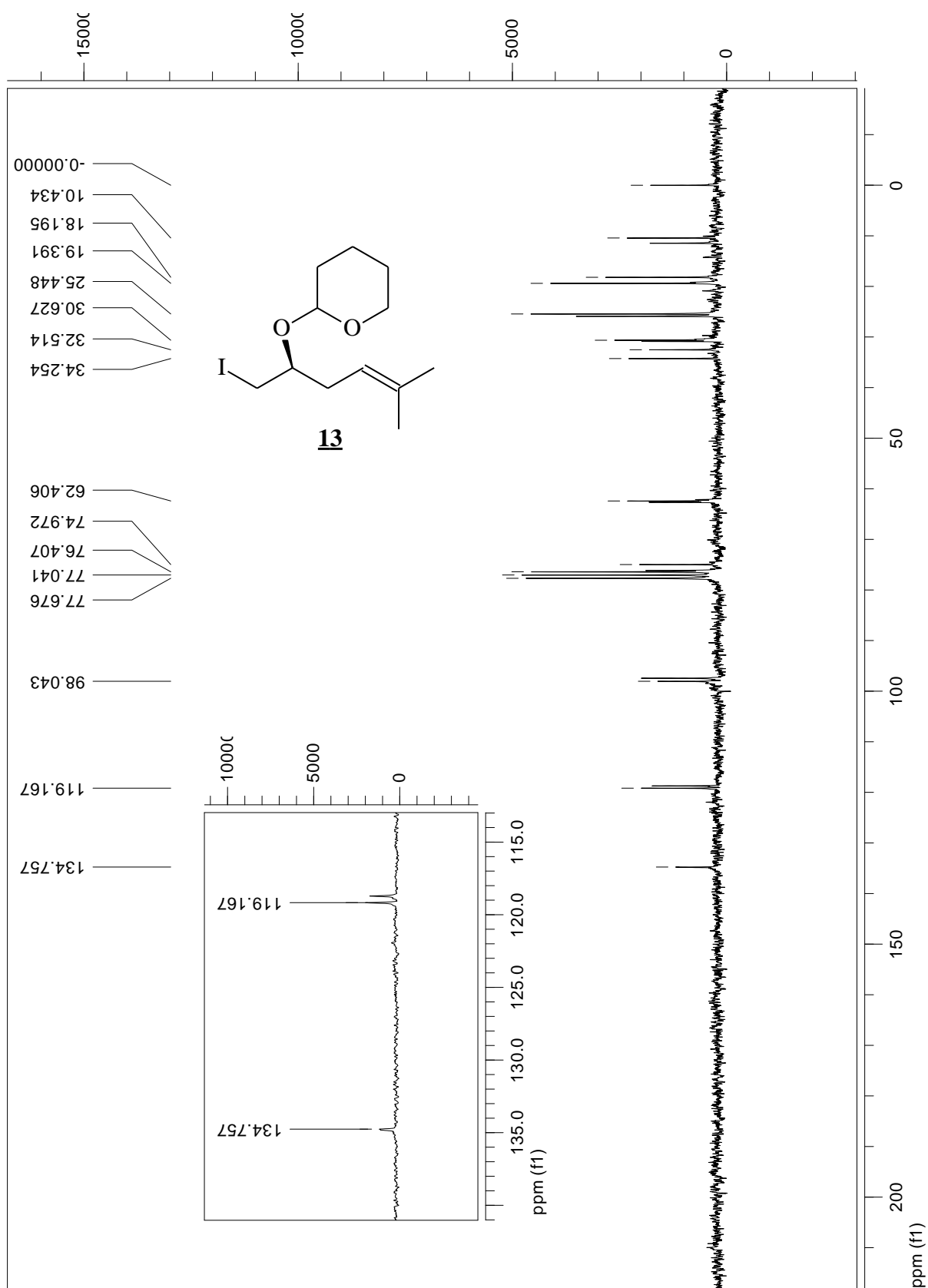
Espectroscopia de massa do (S)-5-Metilex-4-eno-2- tetrahidropiranióxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **12**



RMN de  $^1\text{H}$  do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**

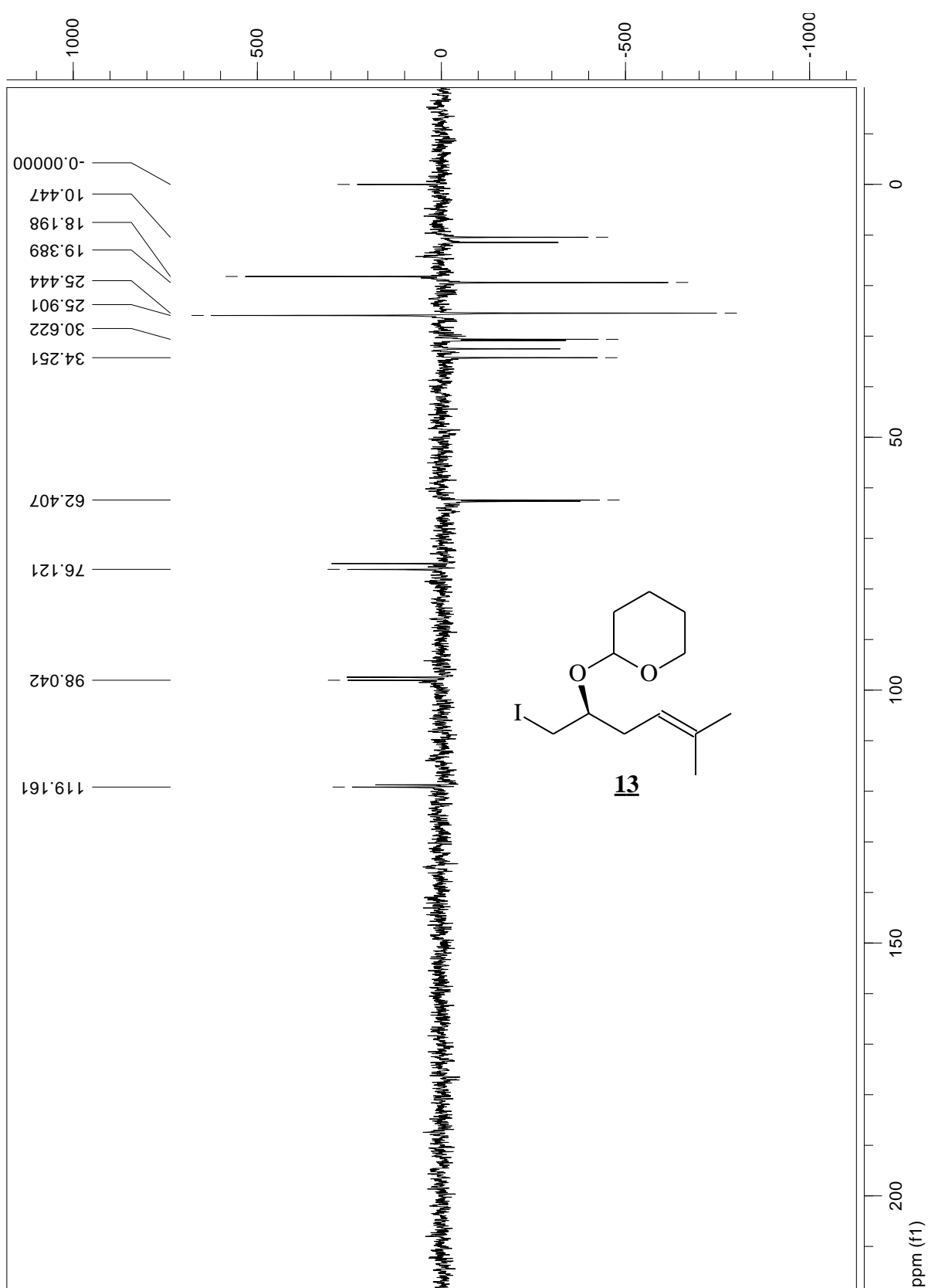


RMN de  $^{13}\text{C}$  do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**

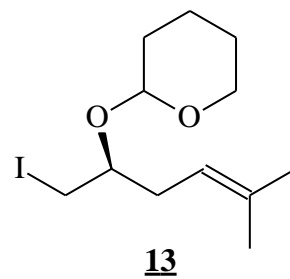
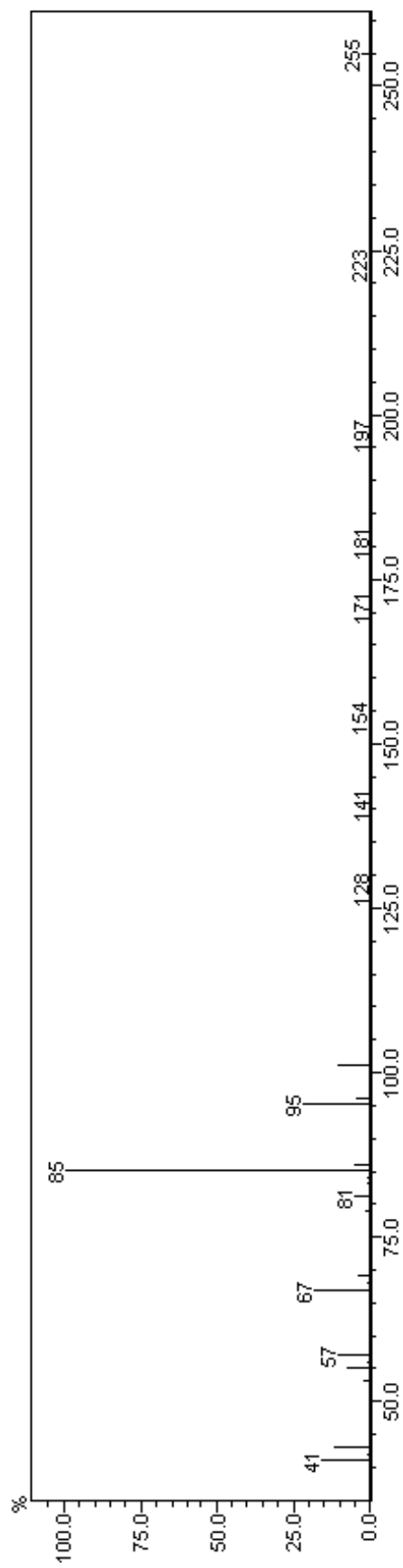




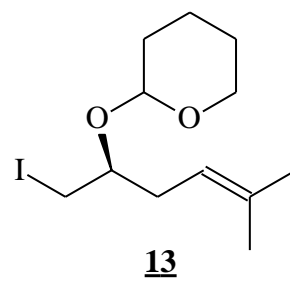
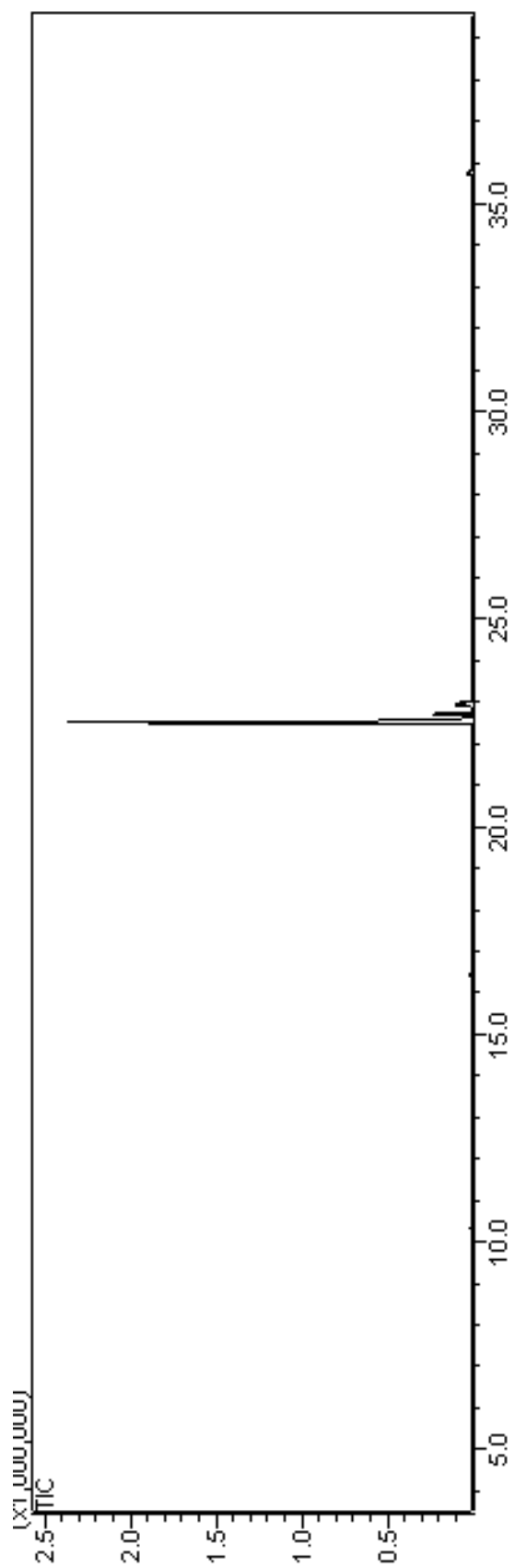
RMN de  $^{135}\text{C}$  DEPT do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**



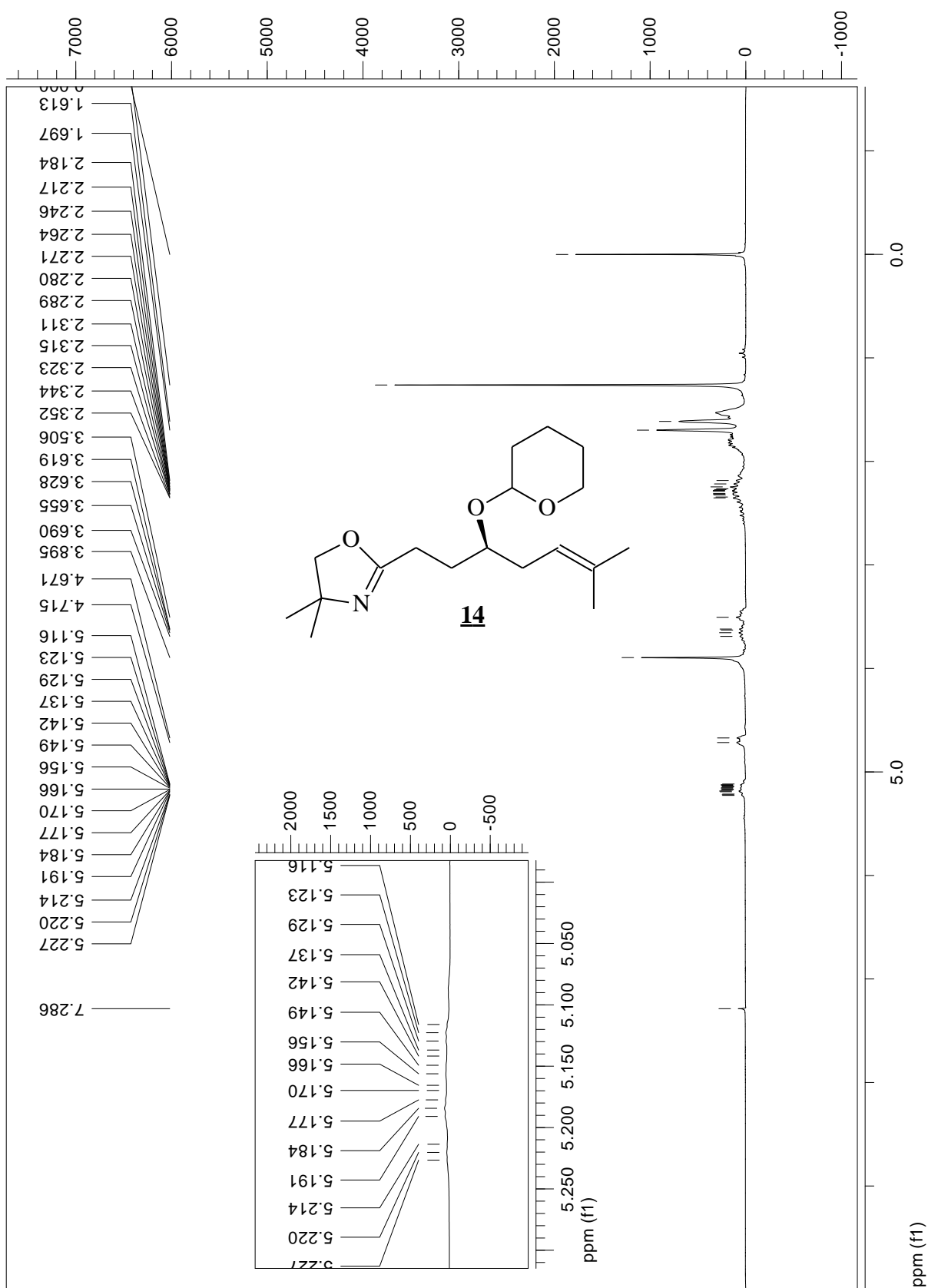
Espectrometria de massa do (2*S*)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-iodo **13**



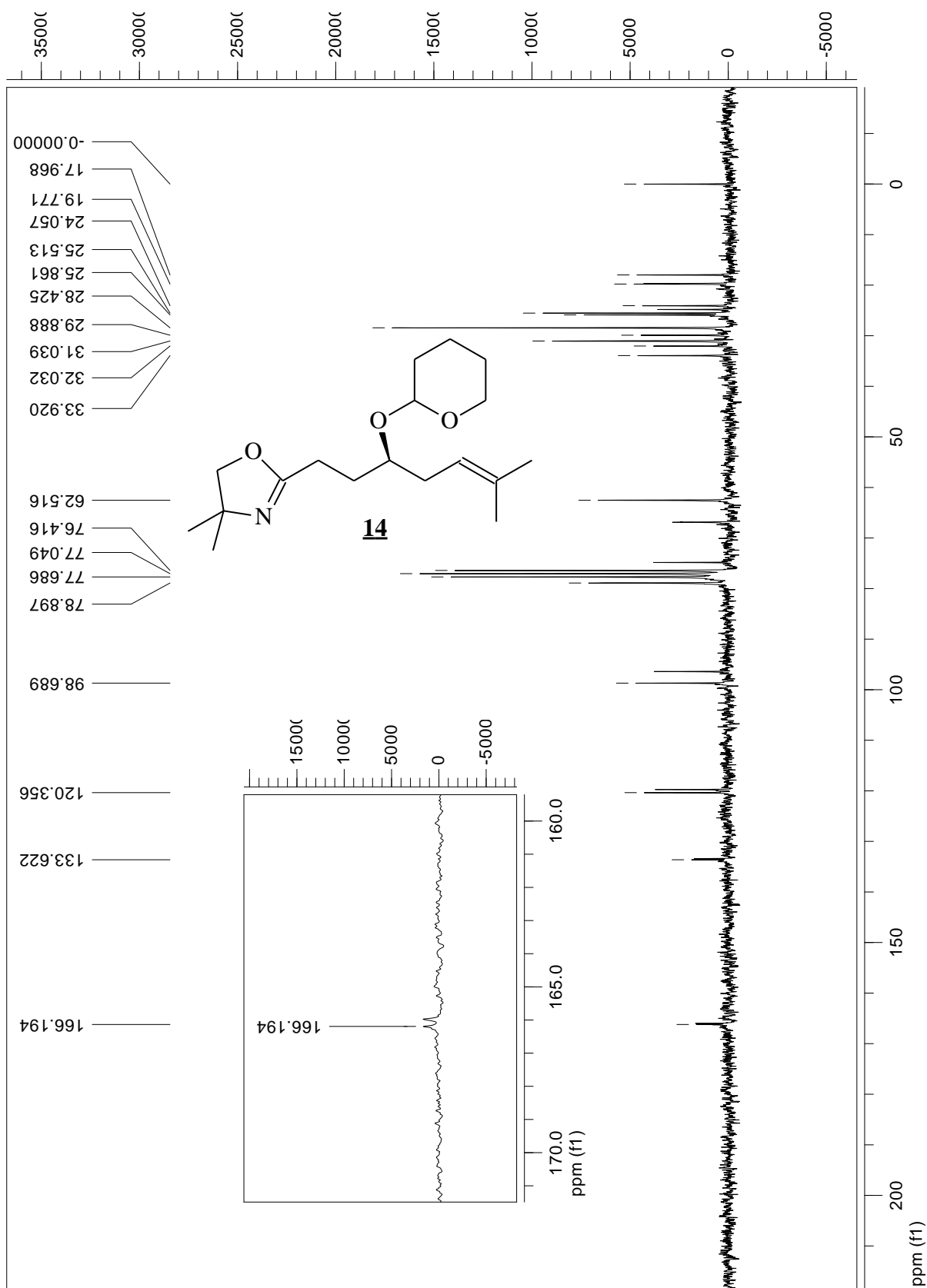
Cromatograma  $t_R = 25,52$  min.



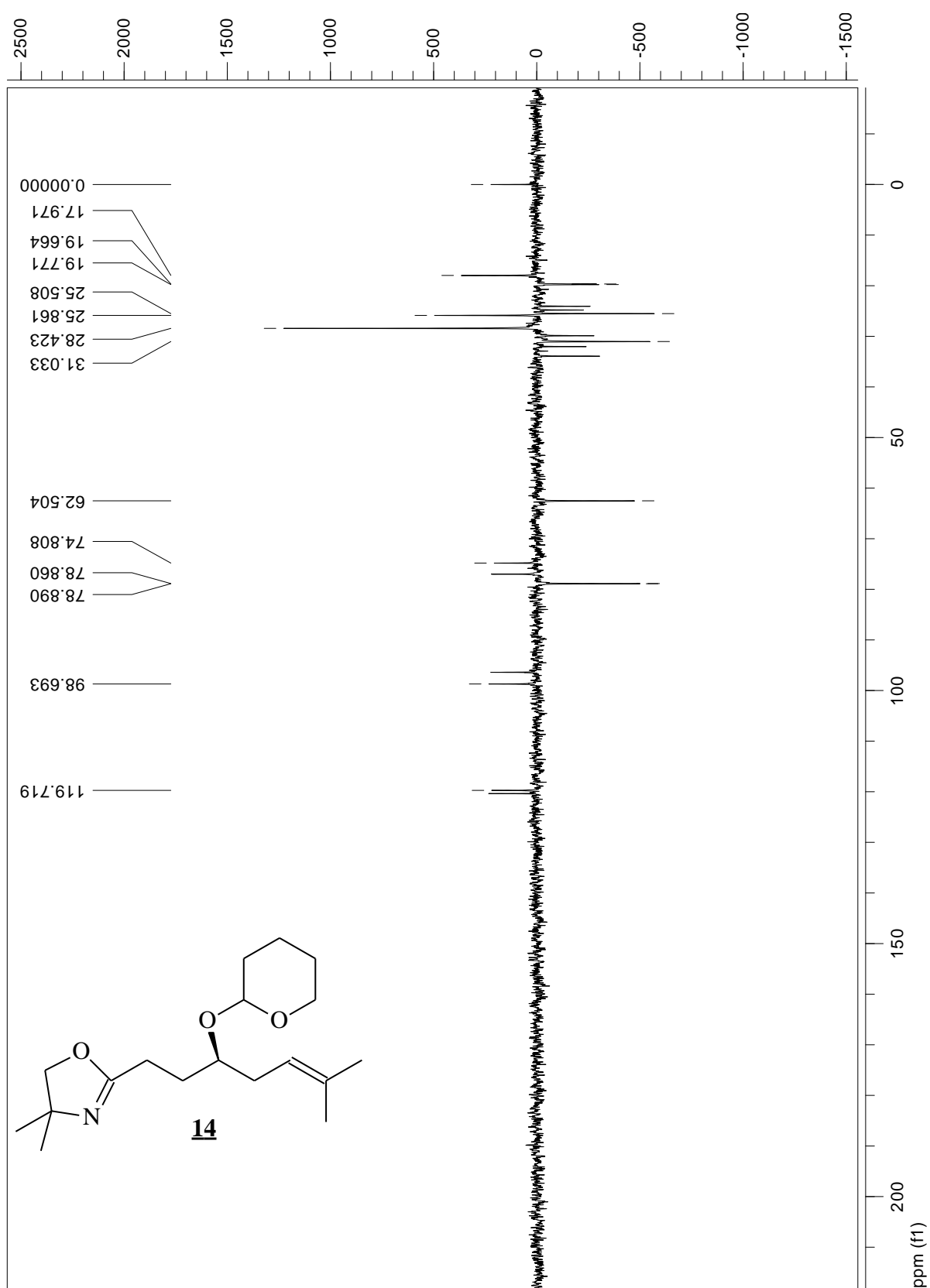
RMN de  $^1\text{H}$  do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina **14**



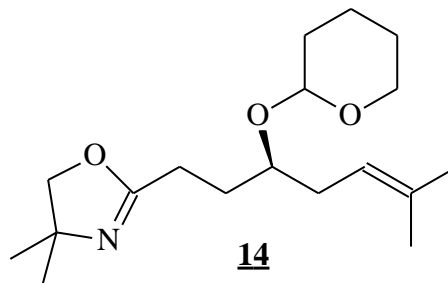
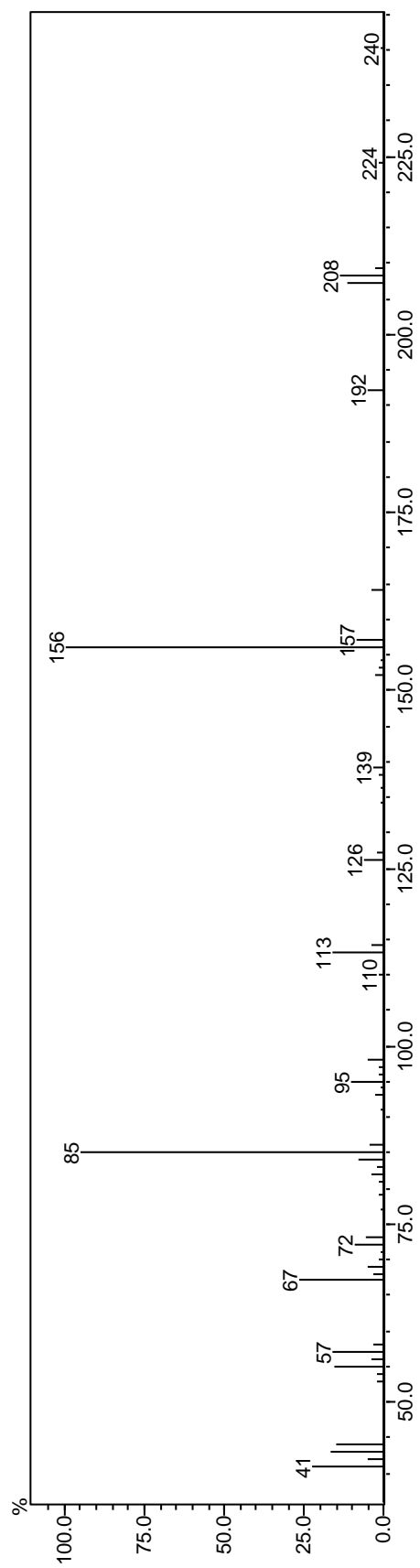
RMN de  $^{13}\text{C}$  do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina **14**



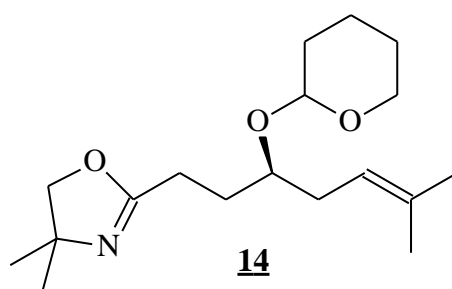
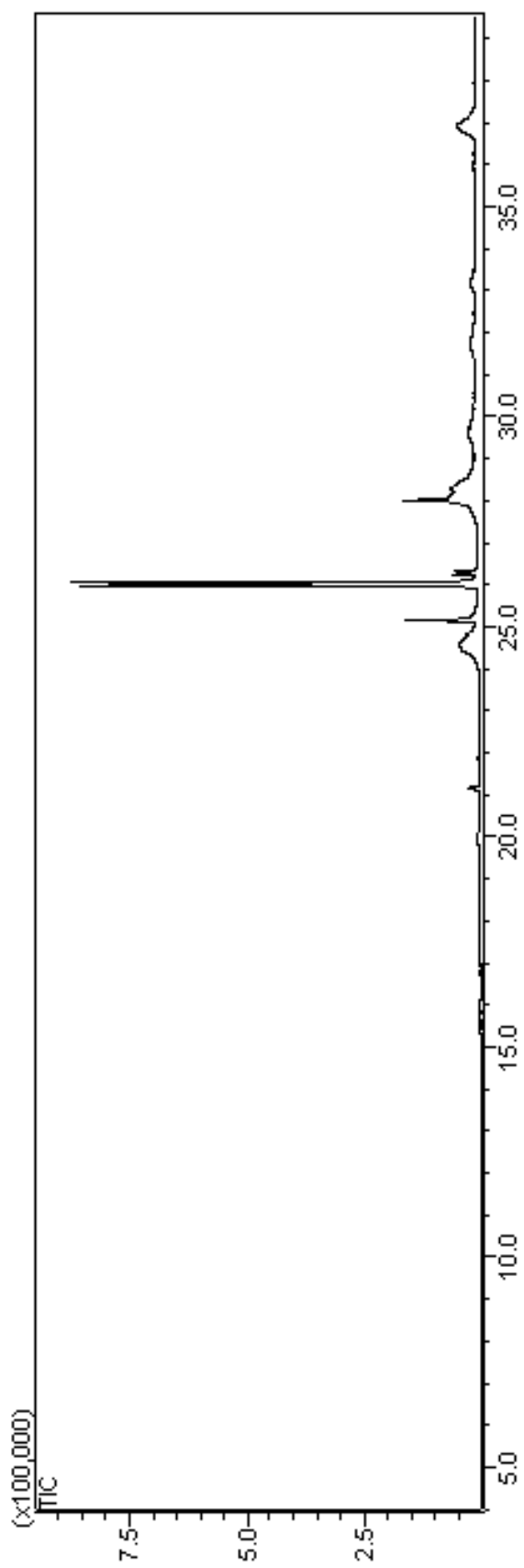
RMN de  $^{133}\text{C}$  DEPT do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina **14**



Espectroscopia de massas do (2S)-5-metilhex-4-eno-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolina **14**

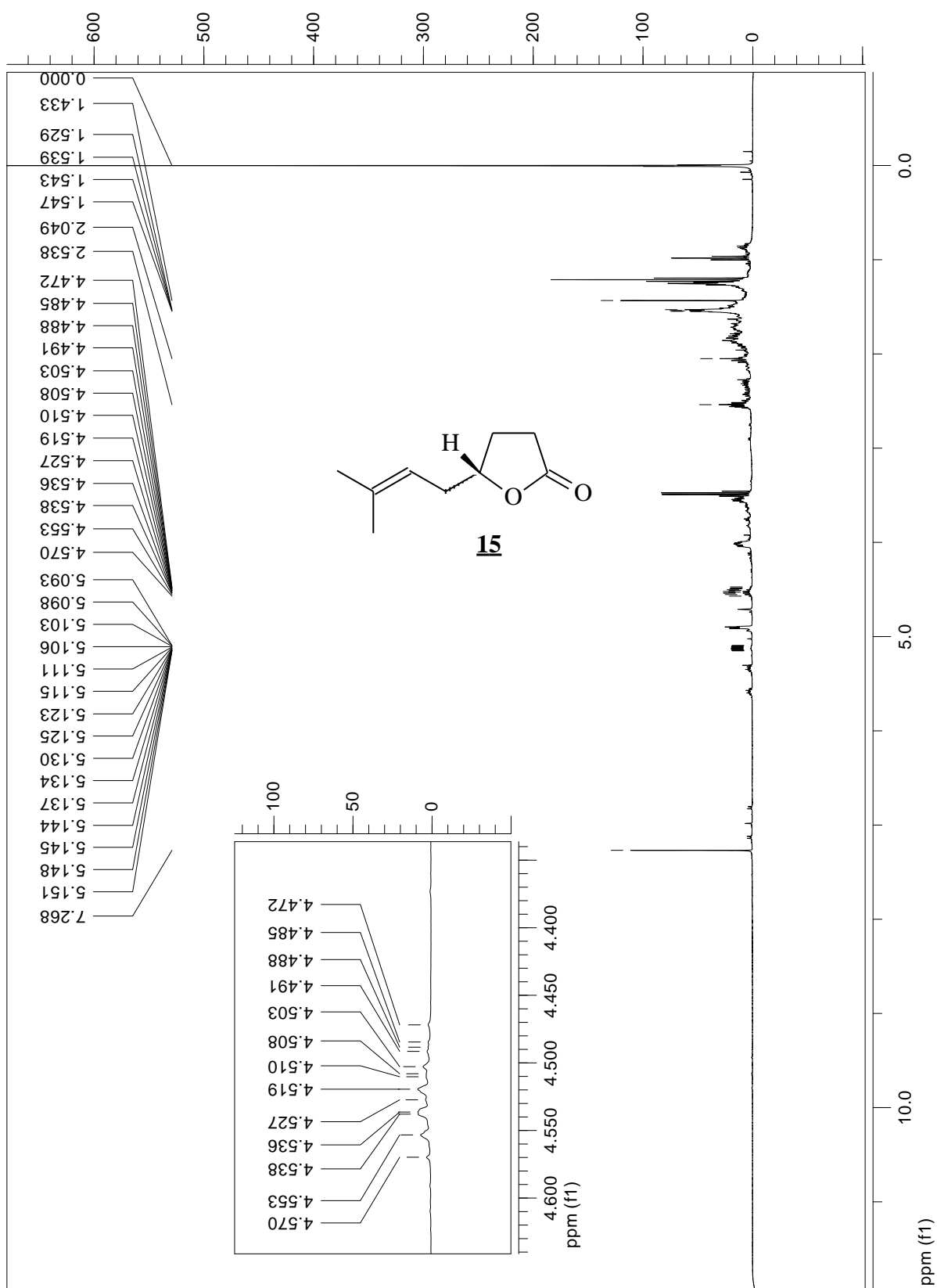


Cromatograma  $t_R = 26$  min.

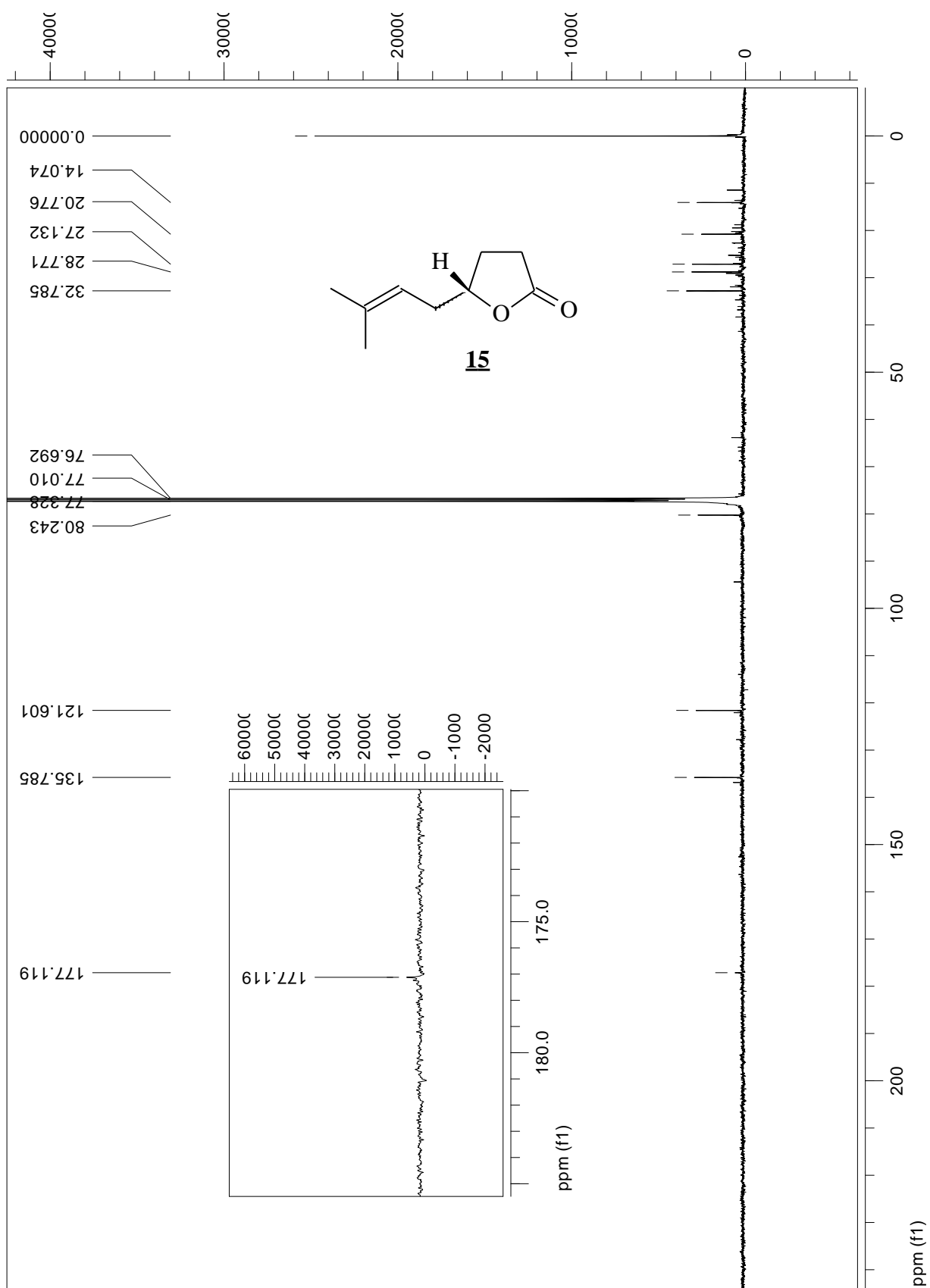




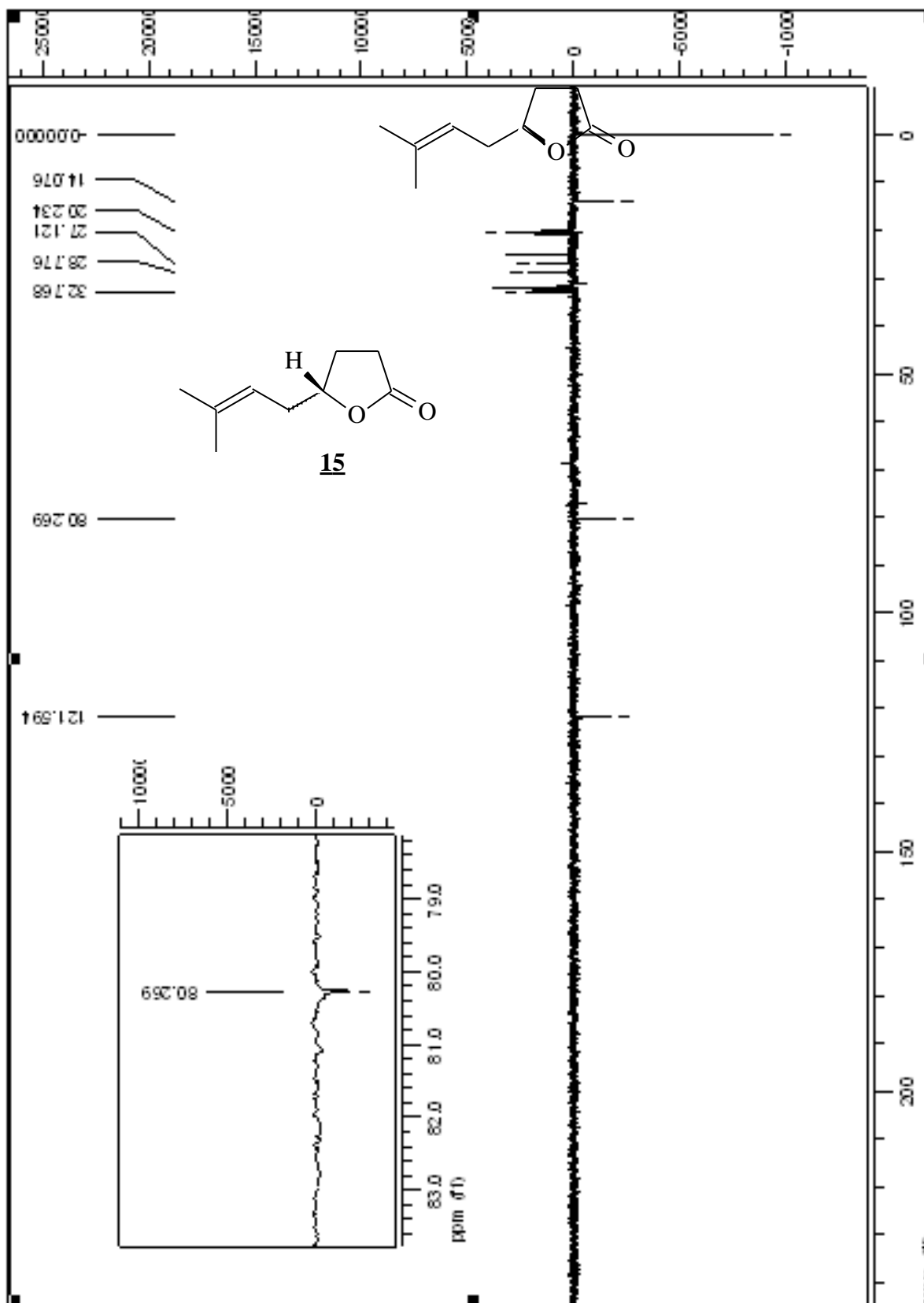
RMN de  $^1\text{H}$  da (4S)-7-metil-6-octen-4-olida



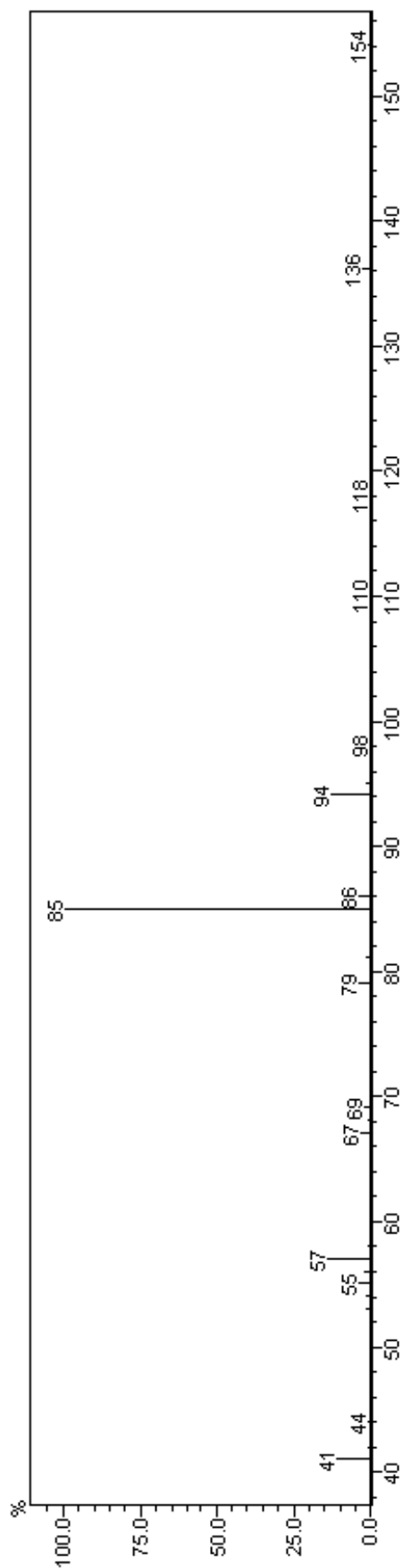
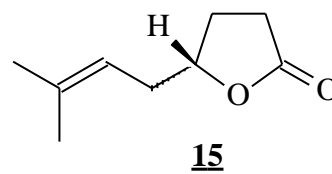
RMN de  $^{13}\text{C}$  da (4S)-7-metil-6-octen-4-olida



RMN de  $^{13}\text{C}$  da (4S)-7-metil-6-octen-4-olida



Espectrometria de massa da (4S)-7-metil-6-ocetn-4-olida



Cromatograma  $t_R = 15,56$  min.

