

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Tecnologias em fluxo contínuo de compostos cicloeptânicos derivados da (R)-(-)-carvona e do fragmento C23-C31 usado na síntese total dos policetídeos spirangien A metil éster e spirodienal A”

Leandro de Carvalho Alves*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências na área de concentração Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Timothy John Brocksom

*Bolsista CNPq/FAPESP

São Carlos - SP

2015

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

C331tf

Alves, Leandro de Carvalho.

Tecnologias em fluxo contínuo de compostos cicloeptânicos derivados da (R)(-)-carvona e do fragmento C23-C31 usado na síntese total dos policetídeos spirangien A metil éster e spirodienal A / Leandro de Carvalho Alves. -- São Carlos : UFSCar, 2015.

342 f.

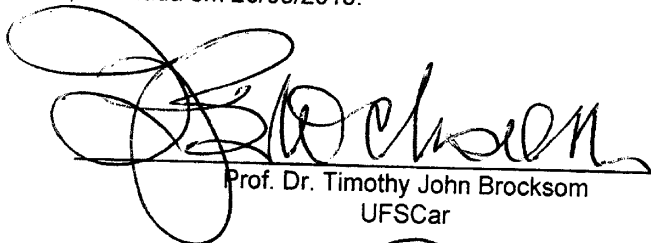
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos orgânicos. 3. Carvona. 4. Sesquiterpenos. I. Título.

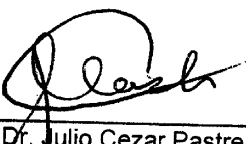
CDD: 547.2 (20^a)

Folha de Aprovação


Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Leandro de Carvalho Alves, realizada em 20/05/2015:



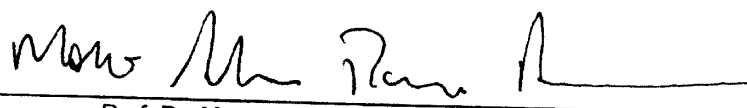
Prof. Dr. Timothy John Brocksom
UFSCar



Prof. Dr. Julio Cezar Pastre
UNICAMP



Prof. Dr. Cristiano Raminelli
UNIFESP



Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
UFSCar



Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab
UFSCar

Este trabalho foi desenvolvido no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos e no Departamento de Química da Universidade de Cambridge no Reino Unido com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do Programa Ciências Sem Fronteiras (Processo 245949/2012-7) e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo 2014/12001-4).

*“Um raciocínio lógico leva você de A a B. A imaginação
leva você a qualquer lugar que você quiser.”*

Albert Einstein

Dedico este trabalho aos meus pais, Maria Aparecida e Elton e ao meu irmão Gustavo pelo amor e apoio incondicionais. Aos meus avós, Ednéia e Francisco (in memoriam), Amélia e Bento Cassiano (in memoriam), pelos valiosos conselhos e presença constante em minha vida.

Agradecimentos

À minha família, em especial meus pais Maria Aparecida e Elton, meu irmão Gustavo, meus avós, meus tios e tias que estão sempre do meu lado me incentivando, apoiando e compartilhando os bons e maus momentos. A Carolina N. Gondim que sempre esteve ao meu lado com todo o seu carinho e apoio.

Ao Prof. Dr. Timothy J. Brocksom pela orientação, que com (muita) paciência e amizade proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Kleber T. de Oliveira pelos valiosos conselhos, amizade e companheirismo.

Ao Prof. Steven V. Ley pelo aceite do doutorado-sanduíche para trabalhar em seus laboratórios (Whiffen Laboratory e ITC) em Cambridge – UK e pela incrível generosidade e simplicidade que demonstrou e por propiciar um estimulante ambiente para o desenvolvimento das minhas habilidades em química.

A todo pessoal do laboratório Whiffen que sempre me ajudou em tudo que precisei e pelas noites no The Alma Pub que certamente foi onde eu mais aprendi. Especialmente quero agradecer a Sean Newton por toda sua imprescindível ajuda durante a minha passagem por Cambridge, não só pela ajuda com os projetos, mas também pela amizade e companheirismo. Ainda em tempo, quero agradecer imensamente o técnico do Departamento de Química Melvyn Orriss e ao chefe de laboratório, Richard Turner pela ajuda e presteza sempre disponíveis.

Ao Prof. Julio Cezar Pastre pela acolhida quando cheguei em Cambridge e pelos ótimos momentos compartilhados.

A todos meus amigos do Laboratório de Química Bioorgânica (LQBO-UFSCar) que estão ou passaram por lá durante todo o tempo que desenvolvi este trabalho. Em especial a André L. Desiderá, Francisco F. de Assis, Nicholas R. Gobo, Maria Carolina Donatoni e Marciana P. Uliana por sempre ter me ajudado e por todos nossos bons momentos compartilhados.

Ao corpo docente, técnico e administrativo do DQ-UFSCar; ao Ademir Sertori e Luciana Vizotto, pela amizade e por estarem sempre prontos a nos ajudar.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.


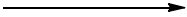





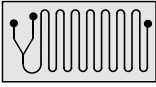
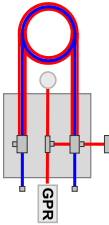
Ao CNPq e FAPESP pelo apoio financeiro concedido.

Lista de Abreviaturas

Ac	acetila
API	ingrediente farmacêutico ativo
ATR	reflectância total atenuada
BRSM	baseado na recuperação do material de partida
Bu	butila
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CGMS	cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DOS	síntese dirigida para a diversidade
DTS	síntese total divergente
equiv.	equivalente(s)
ESI+	ionização por <i>electrospray</i> no modo positivo
Et	etila
FLLEX	módulo de extração líquido-líquido em fluxo
FOS	síntese dirigida para a função
h	hora(s)
HRMS	espectrometria de massas de alta resolução
i.d.	diâmetro interno
IR	espectroscopia no infravermelho
LRMS	espectrometria de massas de baixa resolução
m/v	concentração massa/volume
Me	metila

min	minuto(s)
MVK	metil-vinil-cetona
MW	micro-ondas
<i>n</i> -	primário
NIS	<i>N</i> -iodo-succinimida
nOe	efeito nuclear Overhauser
o.d.	diâmetro externo
Ox	oxidação
PE	éter de petróleo
Ph	fenila
ppm	partes por milhão
PTFE	politetrafluoroetileno
py	piridina
RCM	metátese de fechamento de anel
R_f	fator de retenção
RMN	ressonância magnética nuclear
sat.	solução saturada
<i>t</i> -	terciário
t.a.	temperatura ambiente
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil
THF	tetraidrofurano
TOS	síntese dirigida a molécula(s) alvo

Símbolos de Química em Fluxo

	sistema de bombeamento
	tubo polimérico
	<i>loop</i> de injeção
	reator tubular em fluxo
	coluna contendo o reagente suportado
	regulador <i>back pressure</i>
	<i>T-piece</i>
	chip microfluidico/mixer estático
	reator gás-líquido em fluxo

Lista de Tabelas

Tabela 1. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto majoritário 71a em comparação com os dados da literatura.	37
Tabela 2. Otimização da reação para a formação de 71a/71b	38
Tabela 3. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto majoritário 72a em comparação com os dados da literatura.	40
Tabela 4. Aumento de escala da reação para a formação de 72a/72b	41
Tabela 5. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto 73 em comparação com os dados da literatura.	49
Tabela 6. Aumento de escala da reação para a formação de 82a/82b	51
Tabela 7. Estudo de condições para a formação de 82a/82b usando MeLi ou <i>n</i> -BuLi como bases.	53
Tabela 8. Comparação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para a (<i>R</i>)-(-)-carvona (58) e o epóxido 82a	56
Tabela 9. Comparação da obtenção dos epóxidos 82a/82b nos modos batelada tradicional, batelada modificada (uso de MeLi ou <i>n</i> -BuLi como base) e fluxo.	64
Tabela 10. Abertura dos epóxidos 82a/82b com soluções de NH_3	65
Tabela 11. Abertura dos epóxidos 82a/82b com ftalimida/ftalimidato de potássio usando aquecimento convencional ou por efeito de micro-ondas.	67
Tabela 12. Atribuição dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos 83a e 86	69
Tabela 13. Produtos obtidos e as respectivas conversões (RMN de ^1H) dado o arranjo utilizado para as reações.	76
Tabela 14. Estudo sistemático de alilação da cicloptenona 73	80
Tabela 15. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto 113 e os dados obtidos anteriormente.	82
Tabela 16. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto 114 e os dados obtidos anteriormente.	83

Tabela 17. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto 115 e os dados obtidos anteriormente.	85
Tabela 18. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto 116 e os dados obtidos anteriormente.	86
Tabela 19. Segunda alilação das cicloeptenonas <i>mono</i> -aliladas 113 e 115	87
Tabela 20. Estudo sistemático da propargilação da cicloeptenona 73	91
Tabela 21. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto 120 e os dados obtidos anteriormente.	93
Tabela 22. Estudo sistemático da alquilação da cicloeptenona 73 usando 4-bromo-1-buteno como alquilante.	95
Tabela 23. Atribuição dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos 123 e 124	97
Tabela 24. Reações de RCM com as cicloeptenonas <i>bis</i> -alquiladas 114 , 116 e 117	101
Tabela 25. Comparação dos dados espectroscópicos de RMN obtidos para o espiro 131 com os dados da literatura.	103
Tabela 26. Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos nos espectros de RMN de ^{13}C para o composto 132 e o seu precursor 116	104
Tabela 27. Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos nos espectros de RMN de ^{13}C para o composto 133 e o seu precursor 117	105
Tabela 28. Otimização da adição de isopropenil à carbonila do composto 113	108
Tabela 29. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para o epímero majoritário dos álcoois 134	110
Tabela 30. Triagem catalítica para RCM dos álcoois 134	111
Tabela 31. Caracterização do guaiano 136 por RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (150 MHz), juntamente com análises de gHMBC, gCOSY e gHSQC.	113

Tabela 32. Reações para a formação do composto 78 catalisadas por Au e Ag.	117
Tabela 33. Caracterização do <i>tris</i> -cetal 78 por RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (150 MHz), juntamente com análises de gHMBC, gCOSY, gHSQC.	119
Tabela 34. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para a <i>tris</i> -cetona 140	121
Tabela 35. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para o xantano 76	123

Lista de Figuras

Figura 1. Análise retrossintética.....	2
Figura 2. O sinergismo entre metodologias sintéticas, síntese total e técnicas espectroscópicas e de purificação.	3
Figura 3. Síntese tradicional × Síntese em fluxo.	7
Figura 4. Comparação hipotética das relações área/volume para vasos reacionais (A) e reatores tubulares (B e C).	8
Figura 5. Produtos naturais preparados usando reagentes imobilizados.....	11
Figura 6. Produtos naturais sintetizados empregando tecnologias de fluxo.	13
Figura 7. Ingredientes farmacêuticos ativos (API's) sintetizados utilizando tecnologias de fluxo contínuo.	15
Figura 8. Estrutura do aliskiren hemifumarato (26).....	16
Figura 9. Exemplos de terpenóides e alcalóides contendo anel carbocíclico de sete membros.....	20
Figura 10. Relação estrutural entre sesquiterpenos peridroazulenos, xantanos, diterpenos, alcalóides sesquiterpênicos, <i>para</i> -mentanos e cicloeptanos.	22
Figura 11. Estruturas do fragmento C23-C31 145 , spirangien A (79), spirangien A metil éster (80) e spirodial A (81).	32
Figura 12. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (600 MHz) do aminoálcool 72a	42
Figura 13. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C (150 MHz) do aminoálcool 72a	42
Figura 14. Irradiação do H4 em 72a e nOe observados.....	43
Figura 15. Irradiação do H11 em 72a e nOe observados.....	44
Figura 16. Estrutura molecular do aminoálcool 72a obtido por difração de raios-X (elipsóides mostradas no nível de 40% de probabilidade).	45
Figura 17. Cella unitária dos cristais do composto 72a vista pelo plano <i>ac</i>	46
Figura 18. Irradiação do H4 e nOe observados.....	47

Figura 19. Plataforma de fluxo Vapourtec E-series, suas partes principais e expansão mostrando detalhes das bombas peristálticas.....	58
Figura 20. Variação das conversões e tempos de residência de acordo com os fluxos do substrato.....	60
Figura 21. Variação das conversões e tempos de residência de acordo com as variações nas quantidades de ilida gerada.....	61
Figura 22. Mistura de aminoálcoois 72a/72b obtida via abertura de anel seguido de hidrazinólise dos epóxidos 83a/83b	70
Figura 23. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 117a (1 ^a alquilação com alil; 2 ^a alquilação com metalil).	88
Figura 24. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 117b (1 ^a alquilação com metalil; 2 ^a alquilação com alil).	89
Figura 25. Expansão do espectro de RMN de ^1H dos produtos de propargilação 120 e 121	92
Figura 26. Produtos espiro obtidos a partir das reações de RCM.	101
Figura 27. Expansão dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz) para o produto 134 obtido antes (2) e depois (1) da troca do hidrogênio do grupo -OH por deutério.	107
Figura 28. Estruturas propostas para as spirangiens A (79) e B (141).	125
Figura 29. Estruturas propostas para os spirodienais A (81), B (142) e C (143).	126

Lista de Esquemas

Esquema 1. Sínteses dos sesquiterpenos longifoleno (1) e cariofileno (2).....	2
Esquema 2. Exemplo de DOS descrito por Schreiber.	5
Esquema 3. Síntese da grossamida (11) em fluxo contínuo.	12
Esquema 4. Diagrama esquemático simplificado da síntese da (+)-artemisinina (16) em fluxo.	13
Esquema 5. Processo iterativo desenvolvido por Burke utilizando o acoplamento cruzado de Suzuki.	14
Esquema 6. Oxidação contínua da buspirona (23).....	16
Esquema 7. Síntese e purificação do (\pm)-ibuprofeno (25).	16
Esquema 8. Síntese do (<i>E,Z</i>)-tamoxifeno (27).	17
Esquema 9. Síntese do fanetizol (28).	18
Esquema 10. Metodologias sintéticas para anéis cicloptanos e esqueleto carbônico dos terpenóides.	21
Esquema 11. Estratégias de expansão de anéis para 1,4-metil-isopropil cicloptanos e terpenóides.....	22
Esquema 12. Resultados iniciais para reações de expansão de anel de <i>para</i> -mentanos.....	24
Esquema 13. Expansão de anel usando α -terpineol.	25
Esquema 14. Abordagens inicialmente utilizadas para a expansão do anel da (<i>R</i>)-(-)-carvona (58).....	25
Esquema 15. Racemização parcial no rearranjo ciclopropilcarbinil homoalílico.	26
Esquema 16. Obtenção enantiosseletiva da cicloptenona (R)- 61	26
Esquema 17. Obtenção das cicloptenonas 61 e 73 via rearranjo de Tiffeneau-Demjanov e reação de Nozaki.....	28
Esquema 18. Esquema geral de obtenção dos compostos.	31
Esquema 19. Rotas sintéticas utilizadas para a obtenção das cicloptenona 73 . 34	

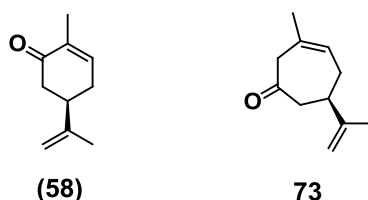
Esquema 20. Obtenção da cicloptenona 73 pela Rota 1.	36
Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação das cianoidrinas protegidas 71a/71b	39
Esquema 22. Formação da cicloptenona 73	47
Esquema 23. Obtenção dos epóxidos 82a/82b de acordo com os procedimentos de Corey e Chaykovsky.....	50
Esquema 24. Diastereosseletividade na adição da ilida de enxofre à (<i>R</i>)-(-)-carvona (58).....	55
Esquema 25. Diagrama esquemático usado para a obtenção de 82a/82b em condições de fluxo contínuo.....	58
Esquema 26. Sistema e condições utilizadas para a obtenção dos epóxidos 82a/82b em fluxo contínuo.	62
Esquema 27. Mecanismo para a formação do aldeído conjugado 86	66
Esquema 28. Arranjo I usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos a partir de cetonas ou aldeídos.....	73
Esquema 29. Arranjo II usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos a partir de cetonas ou aldeídos.....	73
Esquema 30. Arranjo III usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos e ciclopropanos a partir de cetonas ou aldeídos.....	74
Esquema 31. Cetonas e aldeídos utilizados para o escopo da epoxidação e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky no modo de fluxo contínuo.	75
Esquema 32. Reações em fluxo que forneceram misturas de epóxidos, ciclopropanos e produtos de degradação.....	77
Esquema 33. Reação de alilação da cicloptenona 73	79
Esquema 34. Alilação da cicloptenona 73 utilizando cloreto de metalila como alilante.	84
Esquema 35. Reações de propargilação da cicloptenona 73	90

Esquema 36. Tentativas de alquilação da cicloeptenona 73 usando MVK e derivados.	94
Esquema 37. Alquilação utilizando 4-bromo-1-buteno seguida da reação de oxidação de Wacker para a obtenção do xantano 76	94
Esquema 38. Reação de eliminação de HBr do 4-bromo-1-buteno.....	96
Esquema 39. Mecanismo de RCM proposto por Hérisson e Chauvin.....	100
Esquema 40. Planejamento para obtenção do composto guaiano 75	106
Esquema 41. Reação de obtenção do isopropenil lítio.....	109
Esquema 42. Obtenção do guaiano 136	112
Esquema 43. Estudos anteriores indicando a obtenção do <i>tris</i> -cetal 78	115
Esquema 44. Importância do tamanho do anel para a obtenção dos compostos contendo o grupo <i>tris</i> -cetal interno.	116
Esquema 45. Tentativa de obtenção do análogo 139 e formação da <i>tris</i> -cetona 140	120
Esquema 46. Aplicação da reação de Wacker ao substrato 123 para a formação do xantano 76	122
Esquema 47. Reação de aromatização para a obtenção da guaiapiridina 77	124
Esquema 48. Parte da rota sintética para o fragmento 146 e estruturas do spirodional A (81) e spirangien A metil éster (80).....	127
Esquema 49. Reação de sililcupração seguida da captura das espécies de cobre com MeI.	129
Esquema 50. Sililcupração seguida de captura com MeI.....	129
Esquema 51. Iodação do vinil-silano 148	129
Esquema 52. Sililcupração do alquino 144	130
Esquema 53. Iodação do vinil-silano 150	130
Esquema 54. Esquema reacional da iodação em fluxo.	131
Esquema 55. Esquema final de obtenção do composto 145	132

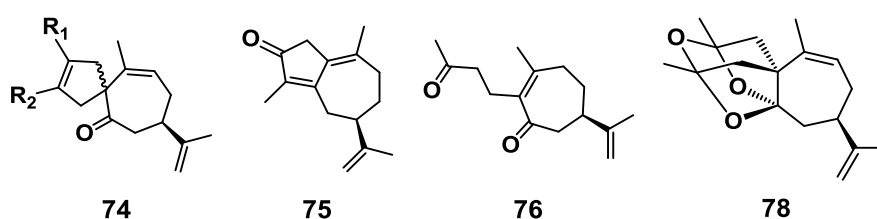
Resumo

“Tecnologias em fluxo contínuo de compostos cicloeptânicos derivados da (*R*)-(-)-carvona e do fragmento C23-C31 usado na síntese total dos policetídeos *spirangien A* metil éster e *spirodienal A*”

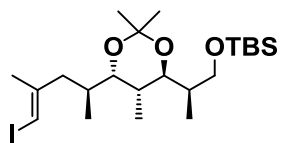
A primeira parte deste trabalho descreve o aprimoramento e/ou desenvolvimento de duas rotas sintéticas para a obtenção da cicloeptenona **73**, na escala decagrama, a partir do monoterpene (*R*)-(-)-carvona (**58**). Foram desenvolvidas reações em modo fluxo contínuo para acelerar e aumentar a produção de **73** evitando problemas de logística química.



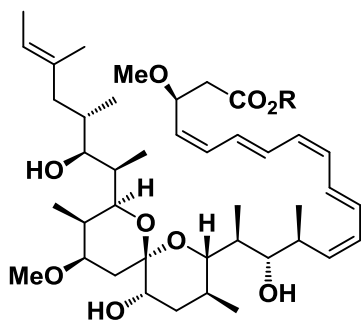
Compartilhando do princípio da síntese dirigida para a diversidade (DOS) e aproveitando a versatilidade do quíron cicloeptânico, foram desenvolvidas reações de alquilação α -carbonílicas seguidas de catálise com metais de transição para obter, de maneira rápida, compostos estruturalmente diversos como compostos espiro **74**, do tipo guaiano **75**, xantano **76** e o *tris*-cetal **78**.



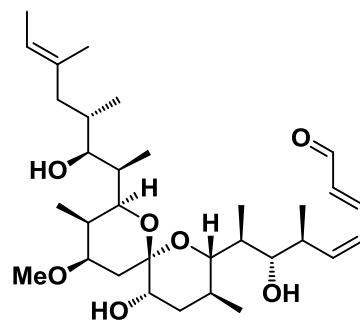
A segunda parte do trabalho descreve alguns resultados da nossa colaboração com o Prof. Steven V. Ley CBE FRS e trata da aceleração da síntese do fragmento **145** através do uso de tecnologias em fluxo contínuo. O composto é um intermediário avançado na síntese dos produtos naturais *spirangien A* (**79**), *spirangien A* metil éster (**80**) e *spirodienal A* (**81**), atualmente em desenvolvimento no grupo do Prof. Ley.



145



R = H; spirangien A (79)
R = Me; spirangien A metil éster (80)

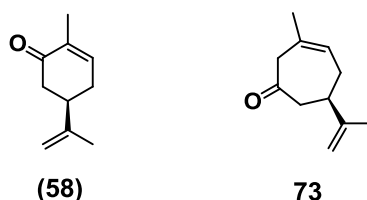


spirodienal A (81)

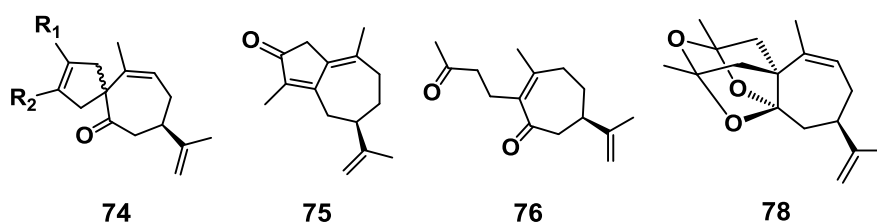
Abstract

“Continuous flow technology of cycloheptanic compounds derived from (*R*)-(-)-carvone and the C23-C31 fragment used in the total synthesis of spirangien A methyl ester and spirodienal A polyketides”

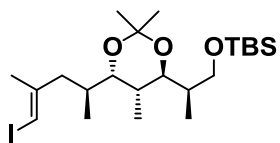
In the first part of this thesis is described the improvement and development of two synthetic routes to the cycloheptenone **73**, in the deca-gram scale, from the monoterpene (*R*)-(-)-carvone (**58**). Were developed reactions in the continuous flow mode to accelerate and increase the scale production of **73**, and thus avoiding chemical logistics issues.



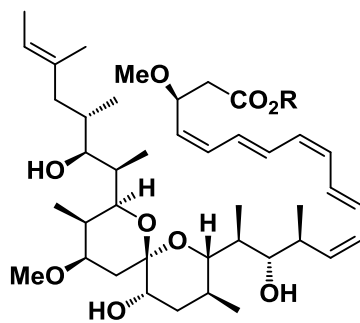
Sharing the principle of the diversity oriented synthesis and taking advantage from the cycloheptanic chiron flexibility, were developed α -carbonyl alkylations followed by catalysis with transition metal, to get, in a fast way, structurally diverse compounds such as spiro **74**, guaiane type **75**, xathane **76** and the *tris*-ketal compound **78**.



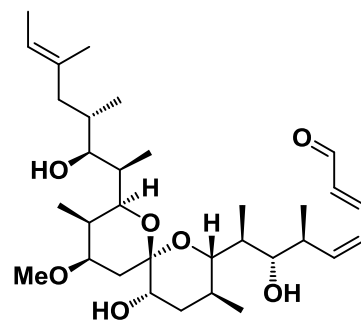
The second part of this thesis encompasses some results of our collaboration with Prof. Steven V. Ley CBE FRS and deals with the synthesis acceleration of the fragment **145** through the usage of continuous flow processes. The compound **145** is an advanced synthetic intermediate for the spirangien A (**79**), spirangien A methyl ester (**80**) and spirodienal A (**81**) syntheses, which are on matter at the Prof. Ley's group.



145



R = H; spirangien A (79)
R = Me; spirangien A methyl ester (80)



spirodienal A (81)

Sumário

1	Introdução.....	1
1.1	Os novos caminhos para a síntese orgânica.....	1
1.2	Inovações tecnológicas na síntese orgânica – Introdução a química em fluxo.....	6
1.3	Aplicação da química de reagentes imobilizados e da química em fluxo na síntese de produtos naturais e ingredientes farmacêuticos ativos API's.....	11
1.4	Abordagens para a síntese de terpenóides e alcalóides bioativos contendo anéis carbocíclicos de sete membros.....	19
1.4.1	Síntese de compostos cicloeptânicos realizadas no Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO).....	24
1.4.2	Lições aprendidas com as metodologias para a expansão de anel desenvolvidas anteriormente em nosso grupo.....	29
2	Objetivos.....	30
3	Resultados e Discussão.....	33
3.1	Intensificação do processo de obtenção da cicloeptenona 73	33
3.1.1	Obtenção da cicloeptenona 73 pela Rota 1.....	35
3.1.2	Obtenção da cicloeptenona 73 pela Rota 2.....	50
3.2	Desenvolvimento das reações de epoxidação e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky em fluxo contínuo – Escopo das reações.....	72
3.3	Reações de alquilação da cicloeptenona 73	78
3.3.1	<i>Mono-</i> e <i>bis-</i> alilação da cicloeptenona 73	79
3.3.2	<i>Mono-</i> e <i>bis-</i> propargilação da cicloeptenona 73	90
3.3.3	<i>Mono-</i> e <i>bis-</i> alquilação da cicloeptenona 73 usando 4-bromo-1-buteno como alquilante.....	94
3.3.4	Lições aprendidas com as reações de alquilação da cicloeptenona 73	98

3.4	Reações de metátese de fechamento de anel com as cicloeptenonas <i>bis</i> -alquiladas – Formação de compostos espiro simétricos e não-simétricos	99
3.5	Adição de isopropenil à cicloeptenona <i>mono</i> -alilada seguido de RCM e oxidação – Estudos em direção a obtenção dos guaianos	106
3.6	Reações de hidratação de alquinos terminais catalisadas por Au e Ag – Estudos em direção a obtenção do <i>tris</i> -cetal 78	115
3.7	Reações de oxidação de Wacker do composto 123 – Estudos em direção a obtenção do xantano 76 e da guaiapiridina 77	122
3.8	Projeto em colaboração com Prof. Steve V. Ley na Universidade de Cambridge - Síntese assistida por tecnologias em fluxo do fragmento C23-C31 usado na síntese total do spirangien A metil éster e spirodienal A.....	125
4	Conclusões.....	133
5	Procedimentos Experimentais	134
5.1	Considerações Gerais.....	134
5.2	Preparação das cianoidrinas protegidas 71a/71b	137
5.3	Preparação dos aminoálcoois 72a/72b a partir das cianoidrinas protegidas 71a/71b	138
5.4	Preparação da cicloeptenona 73	139
5.5	Preparação dos epóxidos 82a/82b	140
5.6	Tentativa de abertura dos epóxidos 82a/82b usando soluções de amônia.....	143
5.7	Tentativa de abertura dos epóxidos 82a/82b usando NaNH ₂ ..	144
5.8	Preparação dos ftalimidoálcoois 83a/83b e do aldeído 86 a partir dos epóxidos 82a/82b	145
5.9	Preparação dos aminoálcoois 72a/72b a partir dos ftalimidoálcoois 83a/83b	146
5.10	Preparação dos compostos 113 e 114 a partir da cicloeptenona 73	147

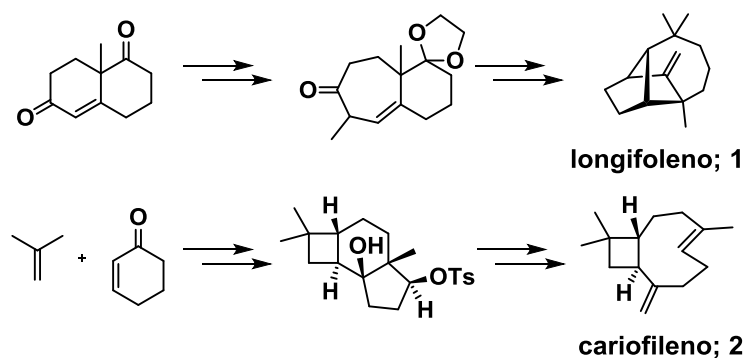
5.11	Preparação dos compostos 115 e 116 a partir da cicloeptenona 73	148
5.12	Preparação dos compostos 117a e 117b a partir dos compostos 113 e 115	149
5.13	Preparação do composto 120 a partir da cicloeptenona 73	150
5.14	Preparação dos compostos 123 e 124 a partir da cicloeptenona 73	151
5.15	Preparação dos compostos 131 , 132 e 133 a partir das cicloeptenonas <i>bis</i> -alquiladas 114 , 116 e 117	153
5.16	Preparação da mistura de epímeros 134 a partir da cicloeptenona <i>mono</i> -alilada 113	155
5.17	Preparação do guaiano 136 a partir da mistura de epímeros 134	156
5.18	Preparação do <i>tris</i> -cetal 78 a partir da cicloeptenona <i>bis</i> -propargilada 120	157
5.19	Preparação da <i>tris</i> -cetona 140 a partir da cicloeptenona <i>bis</i> -alquilada 124	158
5.20	Preparação do xantano 76 a partir da cicloeptenona <i>mono</i> -alquilada 123	159
5.21	Tentativa de obtenção da guaiapiridina 77 a partir da cicloeptenona <i>mono</i> -alquilada 123	160
5.22	Preparação do vinil-silano 150 a partir do alquino 144	161
5.23	Preparação do vinil-iodeto 145 a partir do vinil-silano 150	162
6	Referências	165
7	Anexo I – Publicações	198
8	Anexo II – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C selecionados.....	203

1 Introdução

1.1 Os novos caminhos para a síntese orgânica

A síntese total de produtos naturais é um campo de pesquisa que se desenvolveu muito nos últimos sessenta anos,¹⁻⁷ especialmente dentro da área de terpenos e alcalóides. Esta situação se deve a vários fatores tais como: a necessidade de comprovação inequívoca da estrutura tridimensional e a configuração absoluta do produto natural;⁸⁻¹⁰ a presença constante de significativas e variadas atividades biológicas, muitas vezes associada à necessidade da obtenção de maiores quantidades via síntese;¹¹ o mecanismo de ação biológica,¹² e portanto, a perspectiva de transformar estes protótipos em fármacos e principalmente pelos desafios acadêmicos/intelectuais inerentes em planejar e executar a síntese total de moléculas orgânicas complexas. De forma semelhante, as indústrias farmacêutica,¹³ química fina¹⁴ e agroquímica¹⁵ têm procurado formas eficientes para gerar quantidades mais expressivas de suas moléculas-alvo.

Até a primeira metade do século XX as sínteses eram publicadas sem explicações claras sobre a sequência escolhida para as reações envolvidas. A situação começou a mudar, no início da década de 1960, com a análise retrossintética^{3,16,17} introduzida por E. J. Corey e aplicada nas sínteses dos sesquiterpenos longifoleno (**1**)^{18,19} e cariofileno (**2**)²⁰ (Esquema 1).



Esquema 1. Sínteses dos sesquiterpenos longifoleno (1) e cariofileno (2).

A análise retrossintética requer uma rigorosa avaliação da molécula, levando em consideração o esqueleto carbônico, os grupos funcionais, sistemas de anéis e as estereoquímicas relativa e absoluta. Desconexões são feitas em ligações-chave levando a fragmentos onde é possível o reconhecimento de substratos de partida acessíveis. As desconexões devem corresponder a formação de ligações que sejam viáveis (Figura 1).

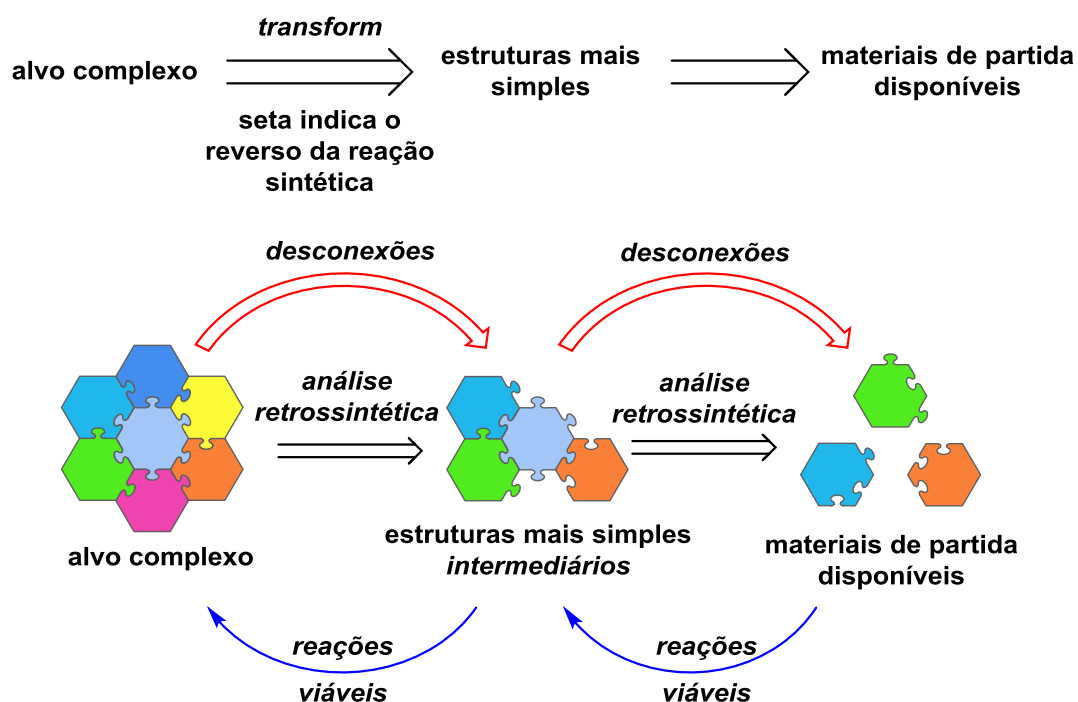


Figura 1. Análise retrossintética.

Esse processo rapidamente revolucionou a maneira de se pensar sobre síntese orgânica. Pela maneira em que foi concebida é claro que o objetivo da análise retróssintética compreende a síntese de apenas um alvo, ou no máximo uma pequena coleção molecular bastante similar. Desse modo ficou conhecida como *target-oriented synthesis* (TOS).²¹

É inegável o sinergismo entre as metodologias sintéticas, síntese total e que juntamente com desenvolvimento das técnicas de purificação, detecção e caracterização são a força motriz para o desenvolvimento da síntese orgânica (Figura 2).



Figura 2. O sinergismo entre metodologias sintéticas, síntese total e técnicas espectroscópicas e de purificação.

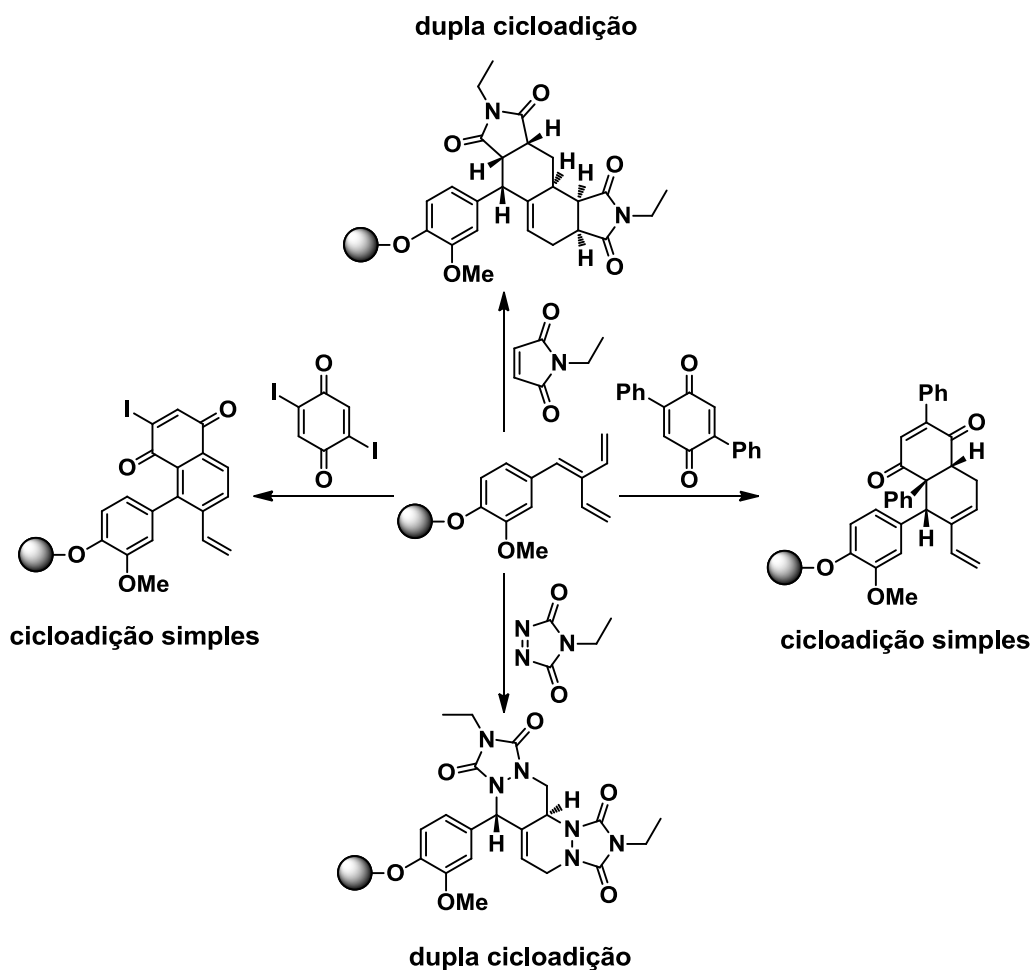
Apesar da grande contribuição para o desenvolvimento da química orgânica, a síntese total de moléculas realmente complexas tem sido duramente criticada, ao longo dos últimos vinte e cinco anos, por nomes como Seebach,²² Cornforth²³ e outros.^{24,25} Dentre as principais críticas citam-se: o enorme investimento de dinheiro e esforço de alunos nem sempre compensado pelos resultados das sínteses; e o fator de inovação que nem sempre é alcançado, não há grande contribuição para a química orgânica além da síntese. Assim, nos

últimos dez anos, houve um declínio de investimentos em síntese total de moléculas complexas, levando a uma imprescindível e bem-vinda reavaliação dos objetivos.^{21,26}

Atualmente pode ser desenvolvida a síntese total de praticamente qualquer molécula, porém a altos custos em termos econômicos e intelectuais. A TOS acabou sendo vítima do seu próprio sucesso, desde o momento em que se deixou para trás sínteses envolvendo 10 a 20 etapas, onde quantidades razoáveis eram obtidas e poderiam ser utilizados para outros fins, para dar lugar a sínteses envolvendo mais de 160 etapas, fornecendo poucos miligramas de produto que acabam ficando estocados em um laboratório.²¹

Os novos caminhos para a síntese orgânica estão sendo indicados e alguns dos mais ilustres expoentes têm apresentado importantes reflexões para o futuro próximo. Assim, citam-se a síntese dirigida para a diversidade (*diversity oriented synthesis*, DOS), síntese dirigida para a função (*function oriented synthesis*, FOS), síntese total divergente (*diverted total synthesis*, DTS) e inovações tecnológicas recentes (*enabling techniques* ou *technologies*).^{21,27}

A DOS inicialmente descrita por Schreiber,^{28,29} propõe a transformação de intermediários simples em diferentes produtos através da utilização de reações diferentes para o(s) mesmo(s) substrato(s), reações iguais para substratos diferentes e a combinação das duas abordagens. O processo permite gerar rapidamente moléculas com esqueletos carbônicos, funções e estereoquímicas realmente diversificadas e portanto apresentando as mais diversas atividades biológicas (Esquema 2).³⁰



Esquema 2. Exemplo de DOS descrito por Schreiber.

Wender propôs e desenvolveu a FOS³¹ onde a molécula alvo é analisada para se determinar quais as funções são realmente necessárias para a atividade biológica. A análise permite a simplificação estrutural da molécula levando ao desenho de uma rota sintética mais viável.

Danishefsky demonstrou a DTS^{32,33} como uma combinação de TOS, DOS e FOS. A partir de intermediários avançados, a síntese pode seguir para produzir estruturas mais simples ou até mais complexas que o próprio produto natural em si. Tais estruturas não podem ser produzidas pela Natureza, porém por apresentarem relativa semelhança com o produto natural podem possuir atividades biológicas mais interessantes em relação ao alvo.

1.2 Inovações tecnológicas na síntese orgânica – Introdução a química em fluxo

A utilização de metodologias sintéticas que contemplem a economia de átomos^{34,35} e etapas sintéticas aumentando a complexidade molecular,^{36,37} reduzindo a utilização de solventes³⁸ e a elaboração de catalisadores altamente seletivos são importantes fatores que guiam a síntese orgânica.^{39,40}

Nesse contexto, estão sendo desenvolvidas técnicas para o melhoramento do processamento das transformações químicas,³⁹ bem como tornar fácil o *work-up* e o isolamento dos produtos. Essas técnicas podem compreender as sínteses em fase sólida, uso de solventes alternativos, aquecimento por micro-ondas, reações em fluxo contínuo dentro de reatores tubulares (*coiled reactor*) ou em microrreatores.⁴¹

Processos multietapas tradicionalmente são feitos por reações em batelada onde os reagentes são transformados passo-a-passo nos produtos, devendo estes, na maior parte das vezes, ser isolados e purificados em cada passo da síntese (Figura 3; (a)). Nos laboratórios de pesquisa as etapas de isolamento/purificação em sua maioria são feitas por métodos dispendiosos como, por exemplo, os métodos cromatográficos que raramente são aplicados em sínteses em larga escala.

Nas sínteses multietapas em fluxo (Figura 3; (b)), reações ocorrem em fluxo contínuo, geralmente dentro de um tubo inerte, feito de material polimérico, em microrreatores ou ainda dentro de colunas empacotadas contendo reagentes ou catalisadores imobilizados em sólidos.

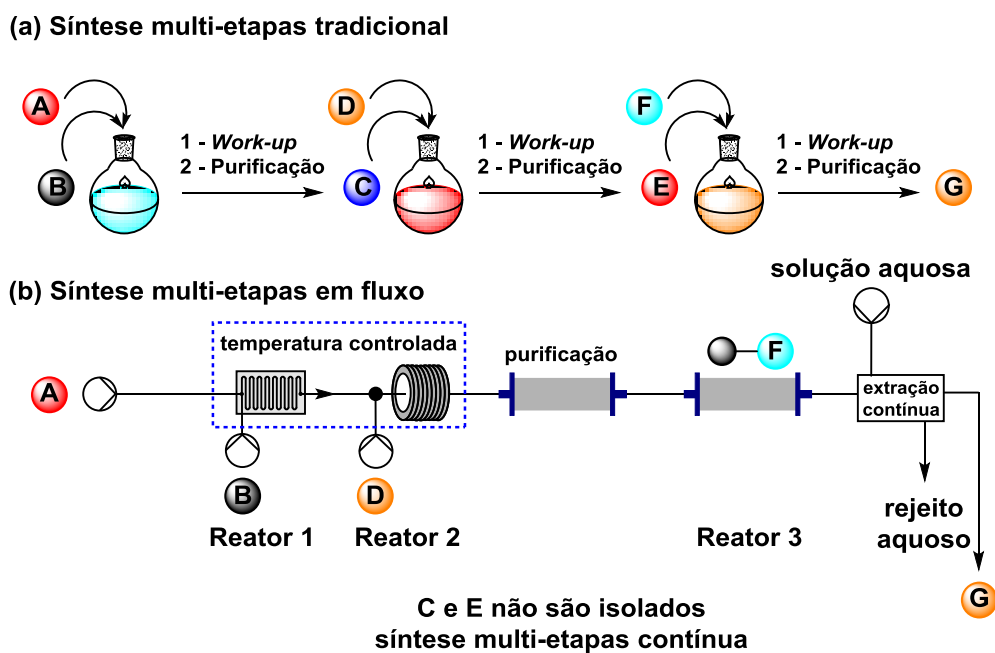


Figura 3. Síntese tradicional × Síntese em fluxo.

Atualmente a tecnologia de microrreatores tem sido mais amplamente implementada tanto nos laboratórios de pesquisa quanto na indústria de química fina e farmacêutica.⁴² Técnicas de fluxo contínuo tem sido aplicadas com sucesso nas mais variadas áreas sintéticas incluindo: química de açúcares;⁴³ química de nanopartículas;⁴⁴ fotoquímica;^{45–49} eletroquímica;^{50,51} síntese de peptídeos;⁵² síntese em condições multifases envolvendo combinações de líquido-sólido-gasoso⁵³ e síntese de ingredientes farmacêuticos ativos (API's).⁵⁴

A grande relação área/volume nos microrreatores e nos reatores tubulares permite uma rápida e eficiente transferência de energia (calor) e massa, facilitando o aquecimento e resfriamento das misturas reacionais, permitindo um maior controle de reações exotérmicas.⁵⁵ A Figura 4 mostra uma comparação didática das relações área/volume para figuras geométricas com diferentes áreas superficiais, porém com o mesmo volume (105 cm³).

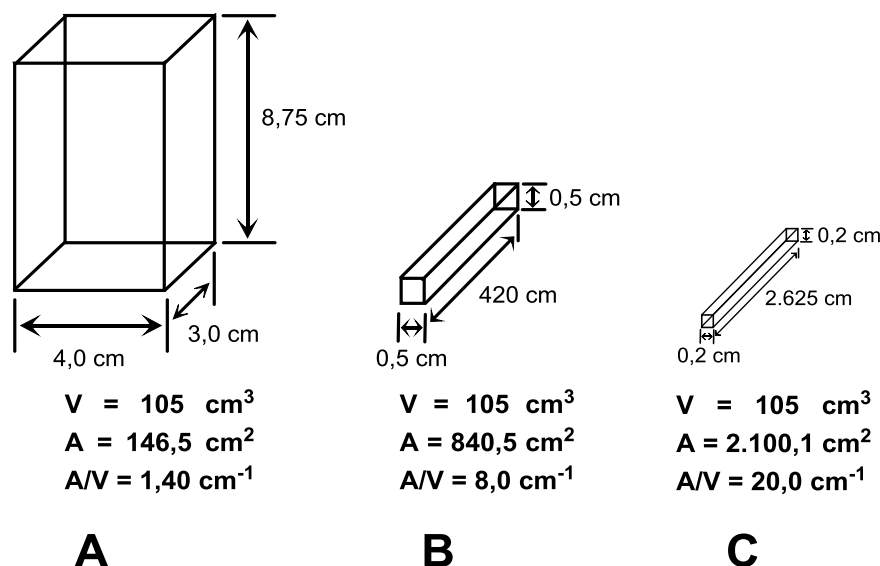


Figura 4. Comparação hipotética das relações área/volume para vasos reacionais (A) e reatores tubulares (B e C).

O aumento das medidas das arestas ao longo de um dos eixos e consequente diminuição das arestas nos outros dois eixos, dado o volume constante, provoca um aumento na área superficial e também na relação área/volume. A ideia pode ser extrapolada de modo que a figura geométrica (A) pode ser comparada a um vaso reacional tradicional e as figuras (B e C) a reatores tubulares (Figura 4).

A pressurização dos sistemas em fluxo através do uso de reguladores *back-pressure* permite o aquecimento das misturas reacionais acima da faixa de ebulição dos solventes.⁵⁶ A habilidade de se trabalhar a altas temperaturas e pressões permite reações no campo da química “*flash*”.^{57,58}

O desenvolvimento de tecnologias para a introdução de gases às reações, através do uso de polímeros semipermeáveis (Teflon[®] AF2400), foi um passo significativo em direção à praticidade e segurança em se trabalhar com os gases em ambiente laboratorial.⁵⁹⁻⁶¹

O confinamento de substâncias perigosas ou malcheirosas dentro dos reatores em fluxo permite a neutralização *in situ* para posterior descarte.⁶²⁻⁶⁴ De

modo similar, intermediários reativos podem ser preparados *in situ* e reagidos sem necessidade de isolamento.^{65,66}

Avanços em programação e softwares computacionais permitem um alto nível de automação das plataformas de fluxo.⁶⁷⁻⁶⁹ Os parâmetros reacionais podem ser automaticamente variados com base em uma programação pré-definida ou monitorados e modificados remotamente de modo a necessitar de mínima intervenção humana. A operação torna-se mais segura, pois a plataforma pode detectar qualquer falha e iniciar automaticamente o desligamento. Além disso, processos multietapas podem ser feitos em apenas uma operação de maneira semi- ou totalmente automatizada, refletindo em ganhos em termos de tempo do operador/pesquisador e quantidade de rejeitos gerados em purificações.⁷⁰⁻⁷²

As plataformas podem ser integradas com reagentes, catalisadores ou *scavengers* imobilizados em sólidos permitindo sínteses livres de purificação (Figura 3 (b)). Extrações líquido-líquido em linha^{73,74} podem ser feitas através da passagem do fluxo contendo duas fases, aquosa e orgânica, por membranas semipermeáveis para a separação contínua (Figura 3 (b)). Ferramentas analíticas podem ser integradas para monitorar reagentes e produtos em tempo real sem a necessidade de coleta de amostras ou perturbação do fluxo.⁷⁵⁻⁷⁷

O manuseio de sólidos ou suspensões dentro dos reatores e componentes das plataformas de fluxo bem como a realização de reações com cinética lenta ainda são desafios técnicos muito grandes.⁷⁸

Na maior parte das vezes o sólido, seja ele formado durante a reação ou vindo como suspensão dos reagentes, causa sérios entupimentos ao longo da tubulação interrompendo o fluxo. Isso pode ser contornado, com menor ou maior dificuldade, pela escolha de um solvente, ou mistura de solventes adequados.

O processamento de reações lentas pode requerer métodos de intensificação de processos, como por exemplo, o aumento da temperatura e pressão do sistema.⁵⁷ O desenvolvimento contínuo de novas metodologias, plataformas e acessórios ajuda a amenizar essas limitações técnicas.^{78,79}

Existem várias revisões detalhando a evolução das ferramentas de fluxo e sua aplicação na síntese orgânica destacando o impacto provocado na síntese moderna.^{39,42,70,80-88} É importante mencionar que as técnicas em fluxo contínuo são desenvolvidas como ferramentas para o auxílio das reações em modo batelada e não há intenção da substituição de todas as reações em batelada pelas versões em fluxo. O que deve acontecer nas próximas décadas é o aumento gradativo do desenvolvimento de metodologias em fluxo para as já estabelecidas e conhecidas reações feitas em batelada.

1.3 Aplicação da química de reagentes imobilizados e da química em fluxo na síntese de produtos naturais e ingredientes farmacêuticos ativos API's

Exemplos de uso de reagentes imobilizados em reações químicas têm sido descritos desde a década de 1930.⁸⁹⁻⁹¹ O conceito foi estendido por Merrifield para a síntese de peptídeos.⁹² A aplicação de reagentes suportados em síntese total foi demonstrada pela primeira vez em 1999 na síntese da (±)-oxomaritidina (**3**) e (±)-epimaritidina (**4**) (Figura 5).⁹³ Os compostos foram preparados, respectivamente, em cinco e seis etapas sendo obtidos com alto grau de pureza e sem a necessidade de qualquer purificação cromatográfica.

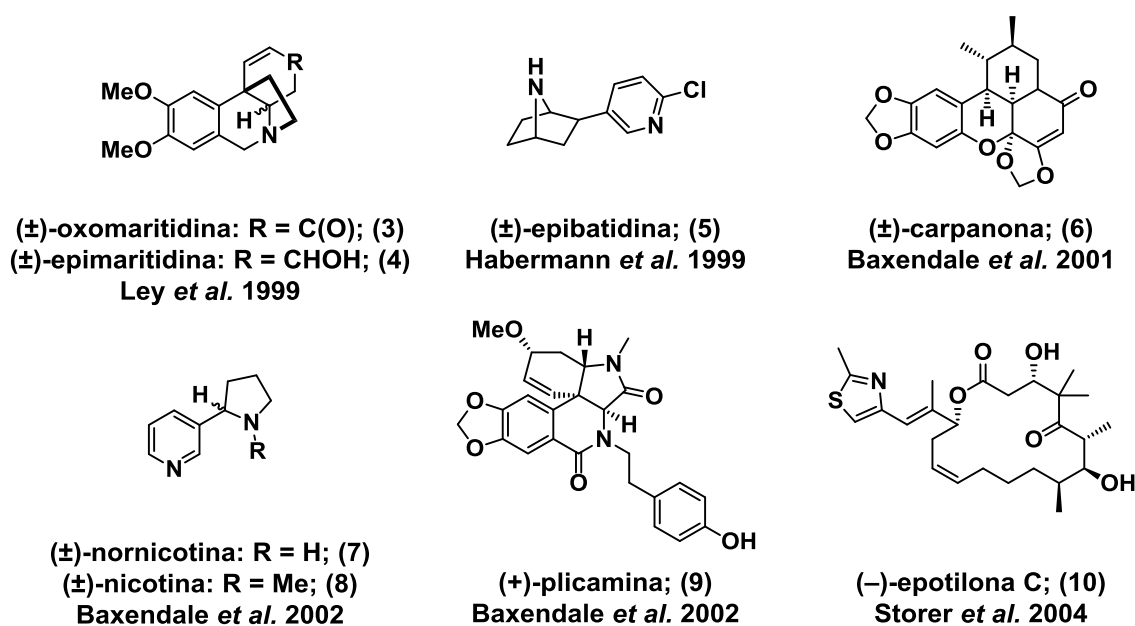
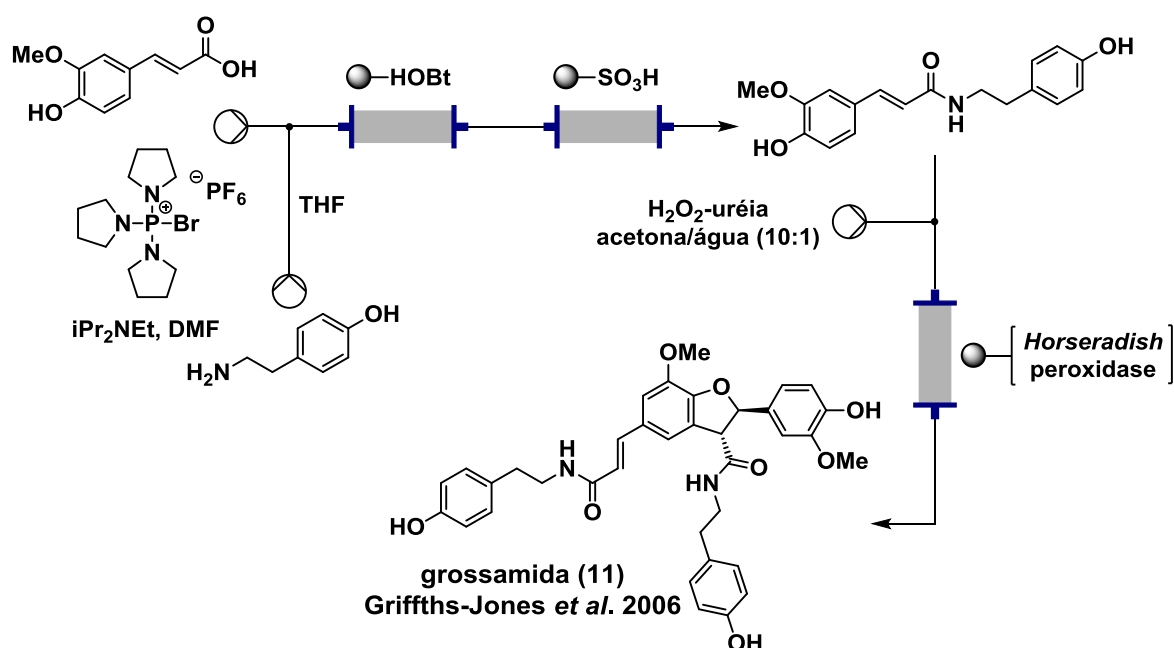


Figura 5. Produtos naturais preparados usando reagentes imobilizados.

Utilizando a mesma técnica, o potente analgésico (±)-epibatidina (**5**) foi preparado também no ano de 1999.⁹⁴ Seguiram-se as sínteses da (±)-carpanona (**6**),⁹⁵ (±)-nornicotina (**7**), (±)-nicotina (**8**)⁹⁶ e (±)-plicamina (**9**).^{97,98} A síntese total da (-)-epotilona C (**10**) empregando o uso de tecnologias envolvendo reagentes imobilizados pode ser considerada um divisor de águas devido a sua

complexidade sintética e à época mostrou o potencial e capacidade da nova tecnologia aplicada à síntese total.^{99,100}

O desenvolvimento das tecnologias necessárias aos processos em fluxo, como o bombeamento eficiente de soluções contendo reagentes/substratos associado ao uso de reagentes imobilizados, permitiu o advento do processamento contínuo. A neolignana natural grossamida (**11**) foi um dos primeiros produtos naturais a ser sintetizado utilizando reações em fluxo contínuo (Esquema 3).¹⁰¹



Esquema 3. Síntese da grossamida (**11**) em fluxo contínuo.

A aplicação das tecnologias de fluxo facilitou e acelerou a obtenção de intermediários nas sínteses da (-)-peridroistrionicotoxina (**12**),¹⁰² *O*-metil sifonazol (**13**)¹⁰³ e (-)-henoxazol A (**14**)¹⁰⁴ (Figura 6).

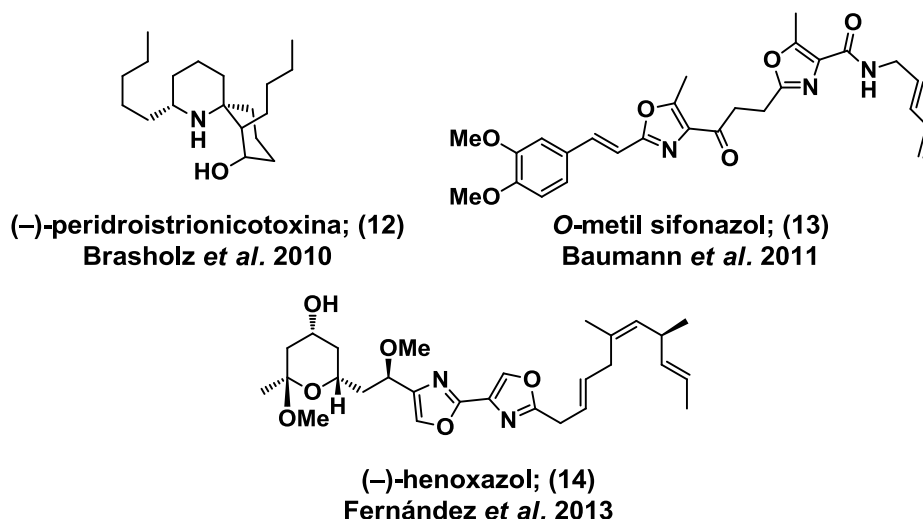
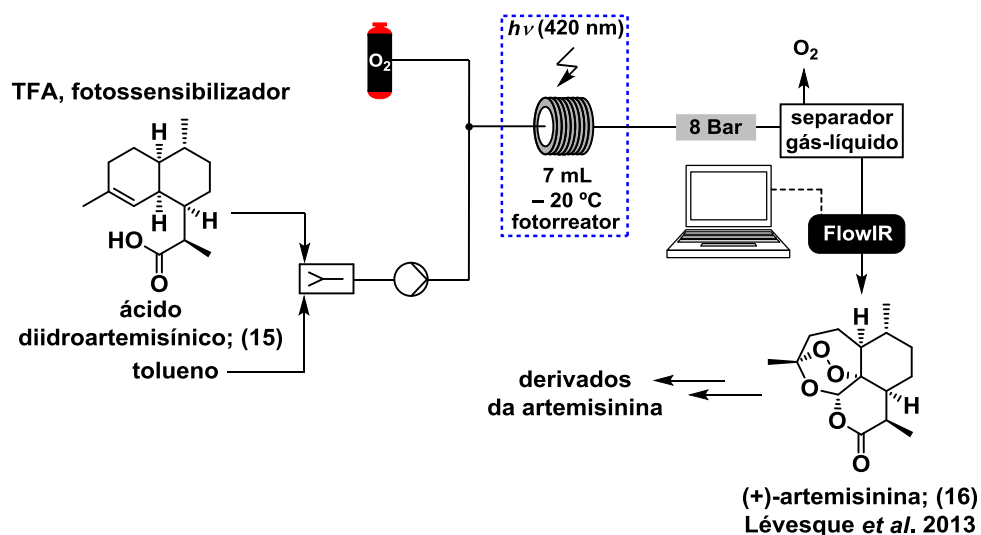


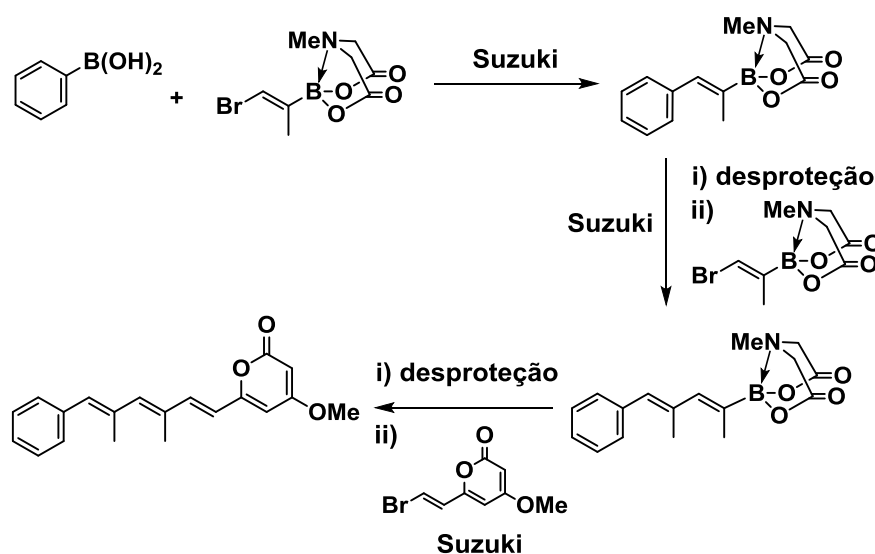
Figura 6. Produtos naturais sintetizados empregando tecnologias de fluxo.

A síntese da (+)-artemisinina (**16**) a partir do ácido diidroartemisínico (**15**), descrita pelo grupo do Prof. Seeberger, provocou grande impacto na comunidade sintética, dada a implicação do produto natural como API usado no tratamento da malária (Esquema 4). Usando um sistema simples para promover a foto-oxidação do ácido diidroartemisínico (**15**) os autores calcularam a obtenção de até 200 g.dia^{-1} de artemisinina (**16**). O processo desenvolvido ainda conta com a flexibilidade para a obtenção de derivados do produto natural.^{105,106}



Esquema 4. Diagrama esquemático simplificado da síntese da (+)-artemisinina (**16**) em fluxo.

Burke *et al.* desenvolveram um processo iterativo, compartilhando o mesmo princípio descrito por Merrifield para síntese de peptídeos,⁹² utilizando reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki para a síntese de policetídeos.^{107,108} O processo é baseado em boronatos do ácido *N*-metiliminodiacético (MIDA) envolvendo um átomo de halogênio de um lado e um ácido borônico protegido do outro lado da molécula. A primeira reação de Suzuki ocorre no átomo de halogênio seguido da desproteção do MIDA e o segundo acoplamento com o ácido borônico liberado (Esquema 5). Tecnologias de fluxo contínuo aplicadas ao processo permitiram a criação do que está sendo chamado de máquina de síntese.¹⁰⁹



Esquema 5. Processo iterativo desenvolvido por Burke utilizando o acoplamento cruzado de Suzuki.

Companhias farmacêuticas estão investindo cada vez mais em processos empregando tecnologias de fluxo tanto na pesquisa de novos API's quanto na produção em larga escala.^{110,111} As sínteses totais ou parciais de importantes API's vêm sendo descritas com bastante frequência. Como exemplos podemos citar: o fármaco experimental LY2886721 (**17**)¹¹² em fase clínica 2 para o tratamento do mal de Alzheimer; o composto AZD6906 (**18**)¹¹³ um inibidor de

refluxo gástrico; efavirenz (Sustiva[®]) (**19**)¹¹⁴ essencial no tratamento do HIV; olanzapina (Zyprexa[®]) (**20**)¹¹⁵ usado no tratamento de desordens bipolares e esquizofrenia; atazanavir (Reyataz[®]) (**21**)¹¹⁶ um antirretroviral usado no tratamento do HIV e o imatinib (Gleevec[®]) (**22**)¹¹⁷ usado no tratamento crônico de leucemia e tumores gastrointestinais (Figura 7).

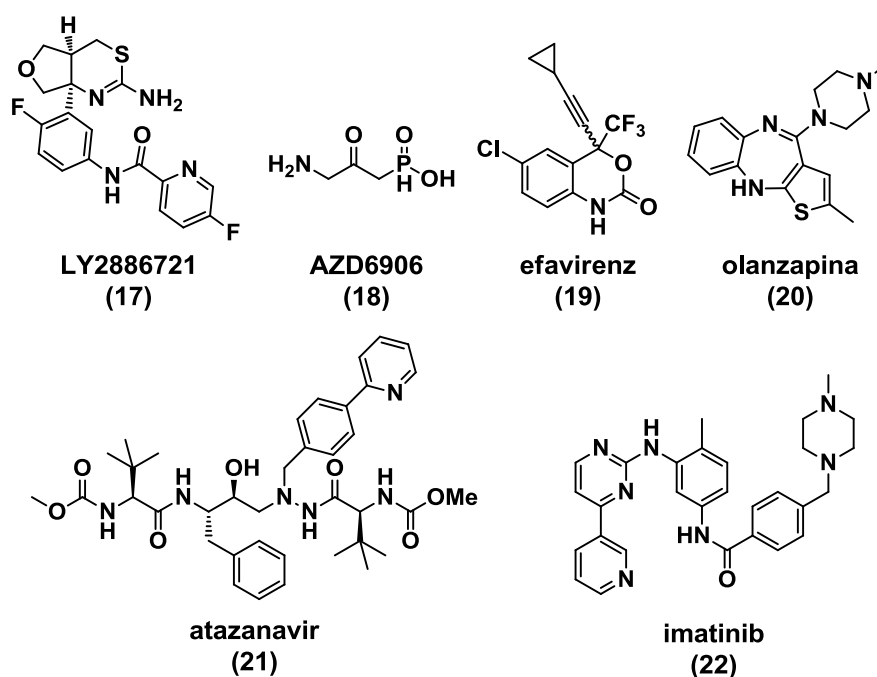
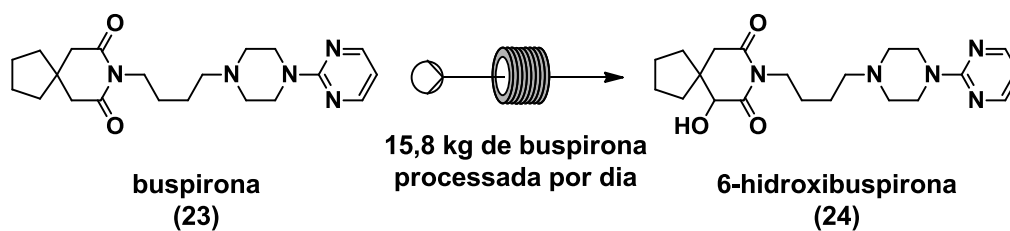


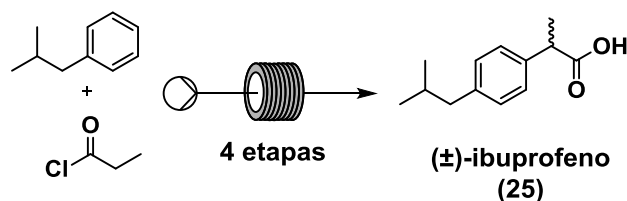
Figura 7. Ingredientes farmacêuticos ativos (API's) sintetizados utilizando tecnologias de fluxo contínuo.

A farmacêutica Bristol-Myers Squibb apresentou uma planta piloto para a enolização e oxidação contínua da bupiriona (Buspar[®]) (**23**) para formação da 6-hidroxibupiriona (**24**), princípios ativos utilizados no tratamento de ansiedade generalizada (Esquema 6).¹¹⁸



Esquema 6. Oxidação contínua da buspirona (**23**).

Recentemente, Jamison *et al.* descreveram a síntese e purificação em 3 etapas do anti-inflamatório não esteroideal (\pm)-ibuprofeno (**25**) em meros 3 minutos sob o regime de fluxo contínuo. O processo de quatro etapas em escala laboratorial mostrou produzir até $8,09 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}$ do API **25** (Esquema 7).¹¹⁹



Esquema 7. Síntese e purificação do (\pm)-ibuprofeno (**25**).

A companhia farmacêutica Novartis juntamente com os departamentos de engenharia química e química do MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) apresentaram uma planta piloto para a produção do aliskiren hemifumarato (**26**) (Rasilez[®]) (Figura 8), princípio ativo usado no tratamento da hipertensão. É o primeiro exemplo da síntese integrada, automatizada e em larga escala de um API.¹²⁰

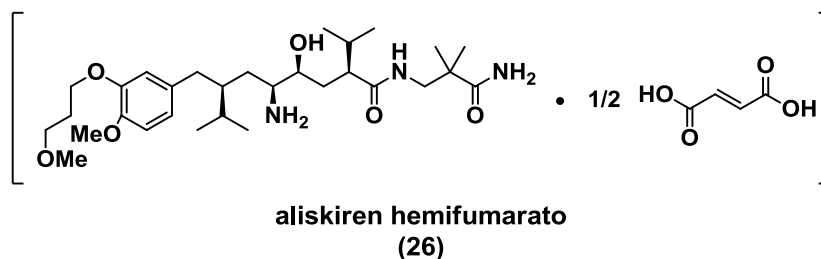
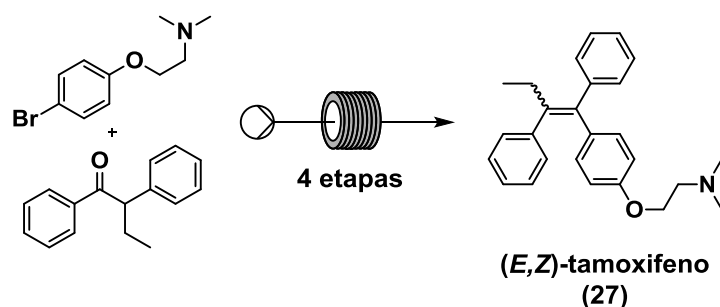


Figura 8. Estrutura do aliskiren hemifumarato (**26**).

O processo é iniciado com o intermediário *N*-3, ou seja, a planta recebe como substrato de partida o intermediário sintético 3 etapas anteriores ao produto final. No decorrer do processo ocorrem, de forma totalmente automatizada, as reações, separações, cristalizações, secagem e até mesmo a formulação culminando na entrega das pílulas prontas para o consumo. Comparado com o processo em batelada de síntese do mesmo API, o número de operações unitárias foi reduzido de 21 para 14 com óbvia redução no tempo de síntese. O tempo de residência do processo é nominalmente 47 h sendo a planta capaz de produzir de 20 a 100 g.h⁻¹ do composto **26**, significando uma produção de incríveis 2,7 × 10⁶ pílulas.ano⁻¹.

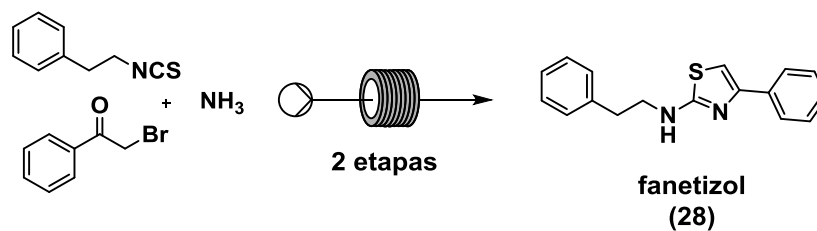
Outro interessante exemplo desenvolvido no laboratório do Prof. Ley foi a síntese em fluxo do (*E,Z*)-tamoxifeno (**27**) (Nolvadex[®]), usado no tratamento de câncer de mama (Esquema 8).¹²¹



Esquema 8. Síntese do (*E,Z*)-tamoxifeno (**27**).

A metodologia compreendeu o uso da plataforma *E-Series* desenvolvida pela empresa Vapourtec, a qual utiliza bombas peristálticas especiais para o bombeamento contínuo de soluções reagentes, incluindo compostos organometálicos, em taxas de fluxo e pressão constantes.¹²² O processo em 4 etapas produziu, após 80 min de bombeamento contínuo, 12,4 g do produto **27**, quantidade suficiente para o tratamento de um paciente por 900 dias.

A síntese em fluxo do fanetizol (**28**), um API usado no tratamento de artrite reumatóide (Esquema 9), foi descrita também por Ley *et al.*¹²³



Esquema 9. Síntese do fanetizol (**28**).

O arranjo tubo-em-tubo⁶⁰ foi utilizado incorporando o copolímero Teflon[®] AF2400, permeável a gases mas não a fluidos. O composto **28** foi obtido em 2 etapas usando amônia gasosa e a síntese de Hantzsch.¹²⁴ Após 7 h de bombeamento contínuo foram obtidos 70 g do produto.

1.4 Abordagens para a síntese de terpenóides e alcalóides bioativos contendo anéis carbocíclicos de sete membros

Anéis carbocíclicos de sete membros podem ser encontrados em uma gama enorme de produtos naturais, porém certamente predominam na classe dos terpenos e alcalóides e suas sínteses ainda são de grande interesse.^{125,126} Exemplos incluem o longifoleno (**1**),^{18,19} xantanos **29**,¹²⁷ sesquiterpenos do tipo guaiano como as tapsigargas **30**,^{128,129} as englerinas **31**,¹³⁰ equinopinas **32**,^{131,132} e a nanolobatolida (**33**).^{133,134} Os terpenos superiores incluem o forbol (**34**) (prostratina),^{37,135,136} ingenol (**35**),¹³⁷⁻¹³⁹ guanacastepenos **36**,¹⁴⁰⁻¹⁴³ icetexanos **37**,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ os mero-terpenóides perovskona (**38**),^{147,148} frondosina (**39**),^{149,150} e as cortistatinas **40**.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Dentre os alcalóides podemos citar a colchicina (**41**),¹⁵⁵ guaiapiridinas **42**,¹⁵⁶ nominina (**43**)^{157,158} e *daphniphyllums* **44** (Figura 9).^{159,160}

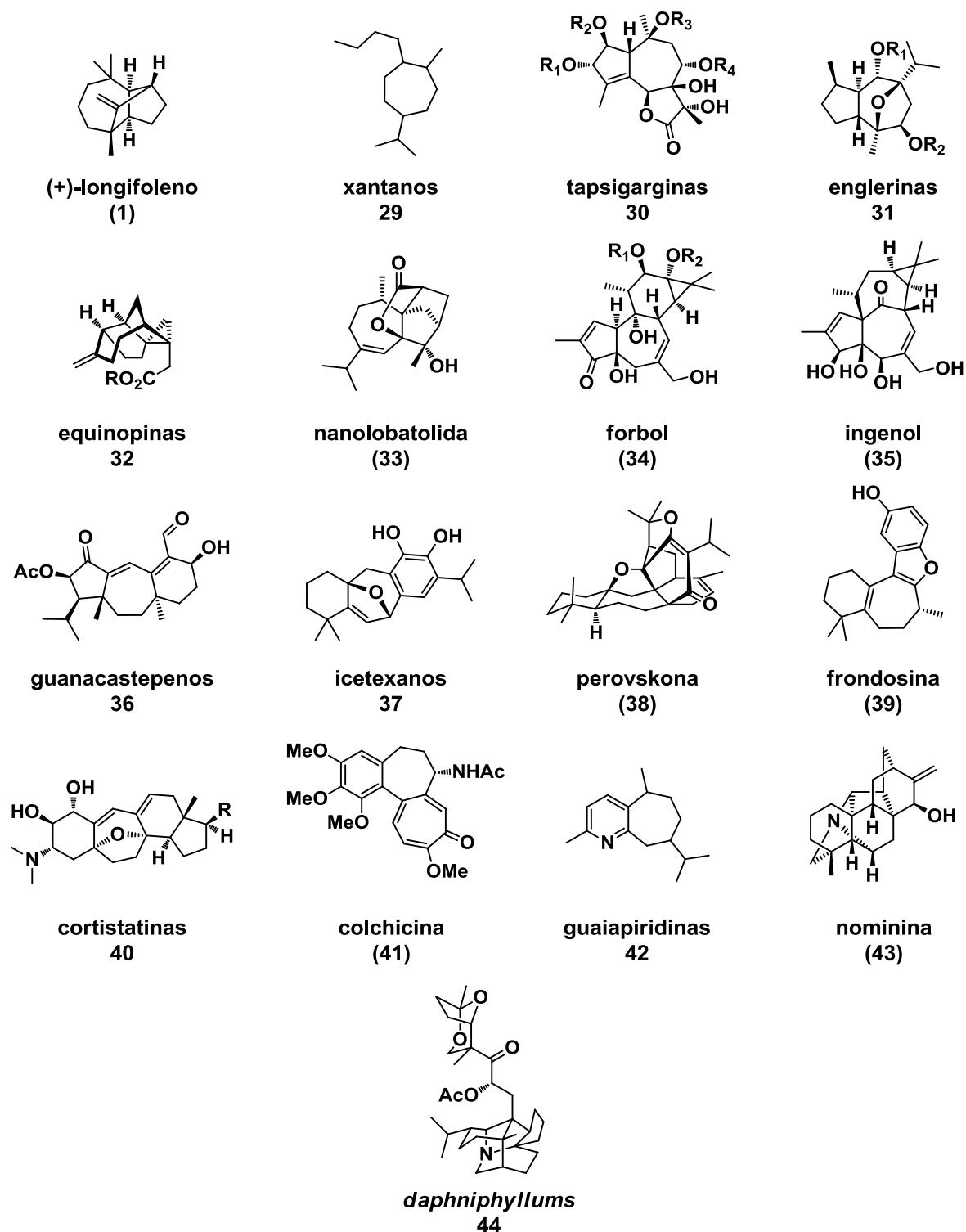
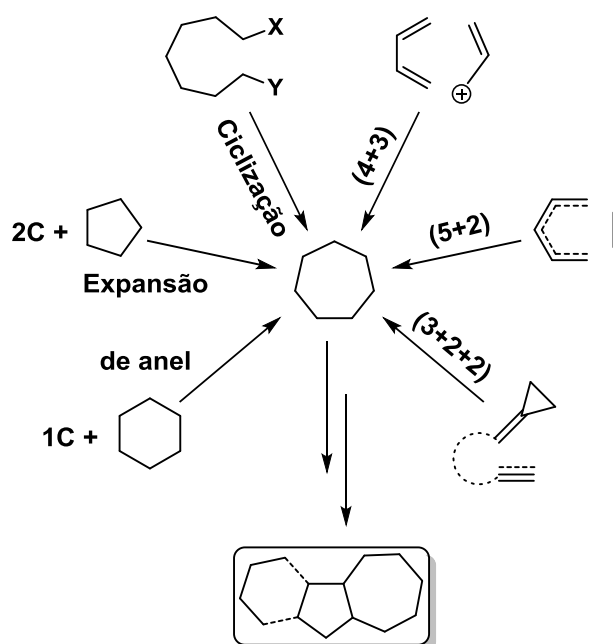


Figura 9. Exemplos de terpenóides e alcalóides contendo anel carbocíclico de sete membros.

Existem várias abordagens para a síntese de anéis carbocíclicos de sete membros, dentre elas podemos citar as reações de ciclização^{125,126} e RCM,¹⁶¹⁻¹⁶⁴

cicloadições do tipo $(4+3)$,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ $(5+2)$ ¹⁶⁸ ou $(3+3+2)$ ¹⁶⁹⁻¹⁷¹ e ainda expansões de anel do tipo $6+1$ ou $5+2$.¹⁷² Os produtos naturais terpenóides^{173,174} frequentemente apresentam um anel carbocíclico de sete membros fundido a um segundo anel de cinco membros (sesquiterpenóides) e os diterpenóides possuem um anel extra de seis membros (Esquema 10).



Esquema 10. Metodologias sintéticas para anéis cicloheptanos e esqueleto carbônico dos terpenóides.

Os sesquiterpenos peridroazulênicos **45**¹⁷⁵ os xantanos **29**,¹²⁷ alguns diterpenos como os ingenanos **46**^{176,177} e alcalóides sesquiterpênicos como as guaiapiridinas **42** geralmente possuem os grupos metil e isopropil na relação 1,4. Esse padrão estrutural também ocorre nos monoterpênicos naturais do tipo *para*-mentano **47** o que os torna excelentes quírons para a síntese daqueles grupos de produtos naturais através da sua transformação para 1,4-metil-isopropil cicloheptanos **48** (Figura 10).

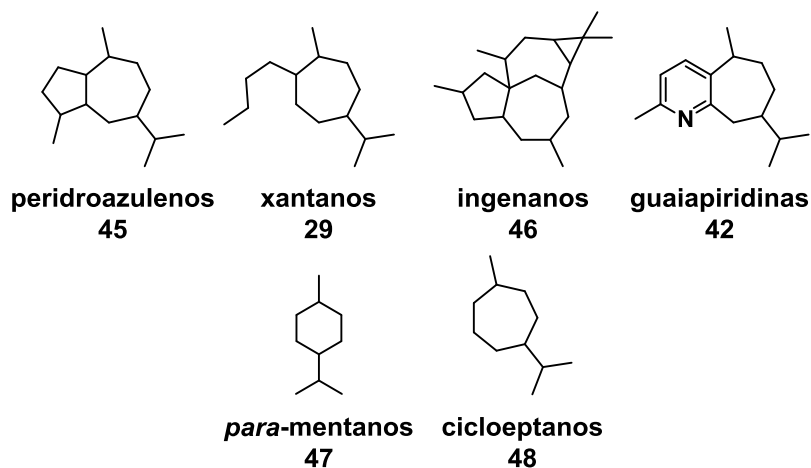
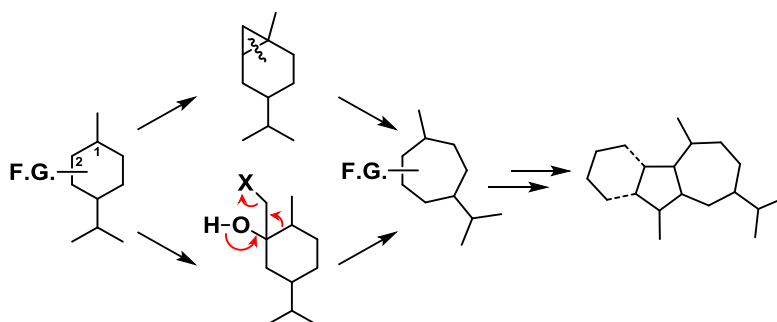


Figura 10. Relação estrutural entre sesquiterpenos peridroazulenos, xantanos, diterpenos, alcalóides sesquiterpênicos, *para*-mentanos e cicloeptanos.

Abordagens sintéticas para estruturas peridroazulênicas a partir dos *para*-mentanos podem envolver a contração do anel de seis membros, para a formação de um ciclopentanóide, seguido da heptil-anelação,^{128,178} ou muito menos frequentemente descrita, a expansão do anel, para a formação de cicloeptanóides, seguido da pentil-anelação.¹⁷⁹

A expansão do anel pode ocorrer por dois diferentes métodos:¹⁷² ciclopropanação de um *para*-menteno adequado para um sistema bicíclico *overbred*¹⁸⁰⁻¹⁸² seguido pela clivagem da ligação C-C em comum, ou a adição de um nucleófilo apropriado à uma *para*-mentanona seguido de um rearranjo regioselectivo^{183,184} (Esquema 11).



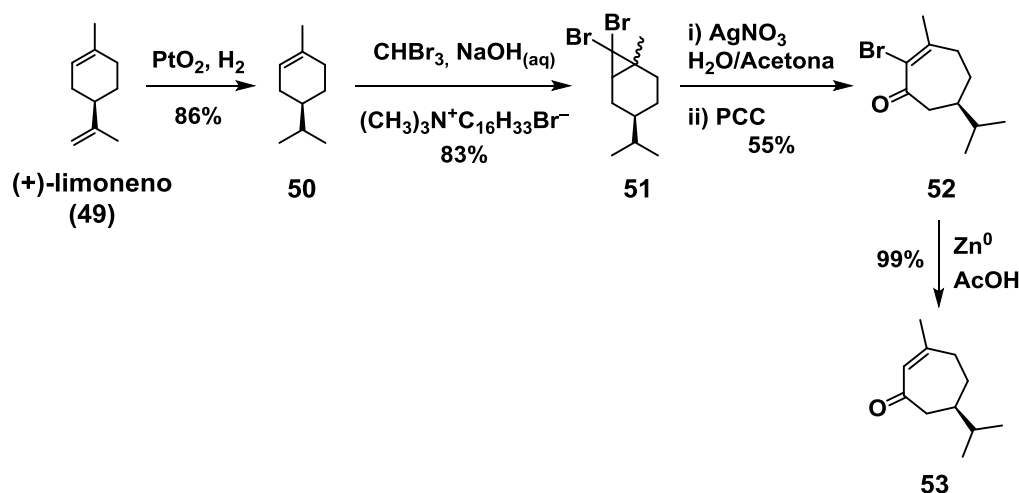
Esquema 11. Estratégias de expansão de anéis para 1,4-metil-isopropil cicloeptanos e terpenóides.

As duas estratégias vêm sendo usadas no nosso grupo para a síntese de compostos cicloeptânicos, permitindo acesso a terpenóides peridroazulênicos e alcalóides.

1.4.1 Síntese de compostos cicloeptânicos realizadas no Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO)

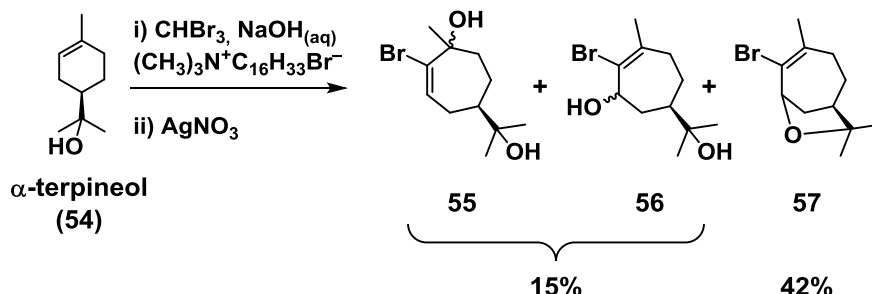
Ao longo das últimas três décadas o nosso grupo tem se dedicado a sínteses de compostos naturais e não-naturais contendo anéis carbocíclicos de sete membros. Para isso, vem desenvolvendo diversas rotas para a preparação de cicloeptanos a partir de monoterpênos encontrados em óleos essenciais tipicamente brasileiros.

Em 1985,^{185,186} Pesquero utilizou diferentes monoterpênos na reação de ciclopropanação com dibromocarbênio. A reação do (+)-limoneno (**49**), após hidrogenação quimiosseletiva na presença de PtO_2 , com dibromocarbênio gerado *in situ*, levou ao produto dibromometilado **51** em 83% de rendimento. A reação de expansão do anel ocorreu na presença de AgNO_3 em acetona aquosa, sendo em seguida, o produto oxidado com PCC resultando na cicloeptenona bromada **52** em 55% de rendimento. A redução com Zn^0 forneceu a cicloeptenona **53** em 99% de rendimento (Esquema 12). O processo em 5 etapas resultou em um rendimento global de ~39% sendo as reações feitas nas escalas de até 0,300 g (1–3 mmol).



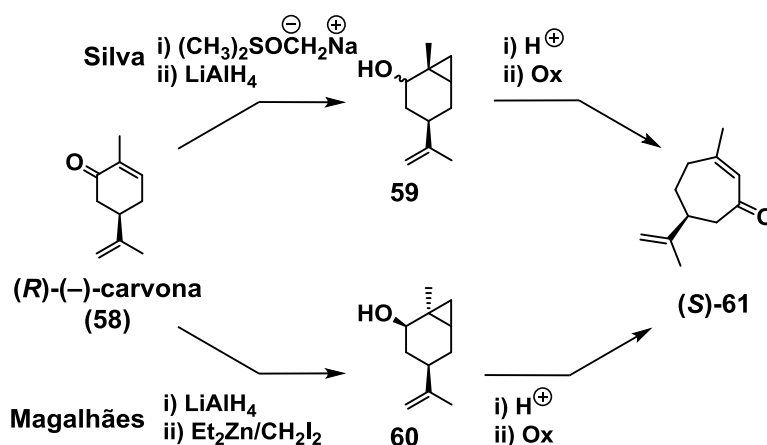
Esquema 12. Resultados iniciais para reações de expansão de anel de *para*-mentanos.

Ao realizar a reação entre dibromocarbeno e α -terpineol (**54**) seguido da expansão do anel, foram obtidas as misturas de álcoois alílicos **55** e **56** em 15% de rendimento e o composto **57** em 42% de rendimento (Esquema 13).



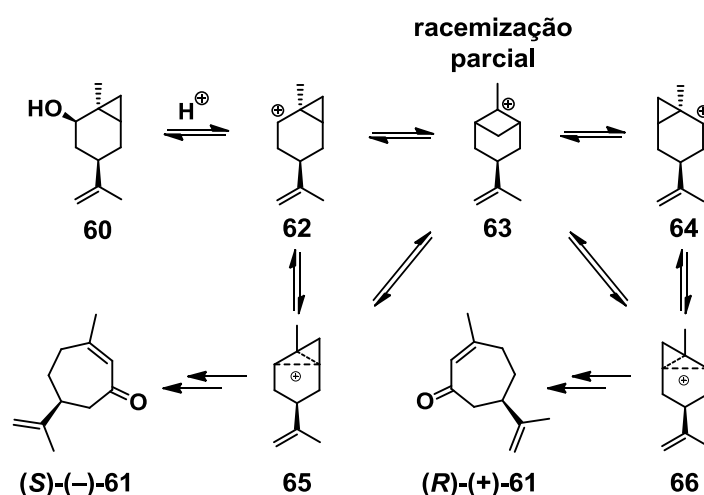
Esquema 13. Expansão de anel usando α -terpineol.

A abordagem usada por Silva¹⁸⁷ começa pela ciclopropanação de Corey-Chaykovsky da (*R*)-(-)-carvona^{188,189} (**58**) seguido da redução com LiAlH_4 para a obtenção da mistura diastereoisomérica do ciclopropilcarveol **59** (Esquema 14). Magalhães¹⁹⁰ empregou a reação de ciclopropanação de Simmons-Smith¹⁹¹ para gerar, quimio- e diastereosseletivamente o ciclopropilcarveol **60**. Ambos compostos **59** e **60** foram submetidos ao rearranjo ciclopropilcarbinil homoalílico¹⁹² em meio ácido, seguido de oxidação resultando na obtenção da cicloeptenona **61** (Esquema 14).



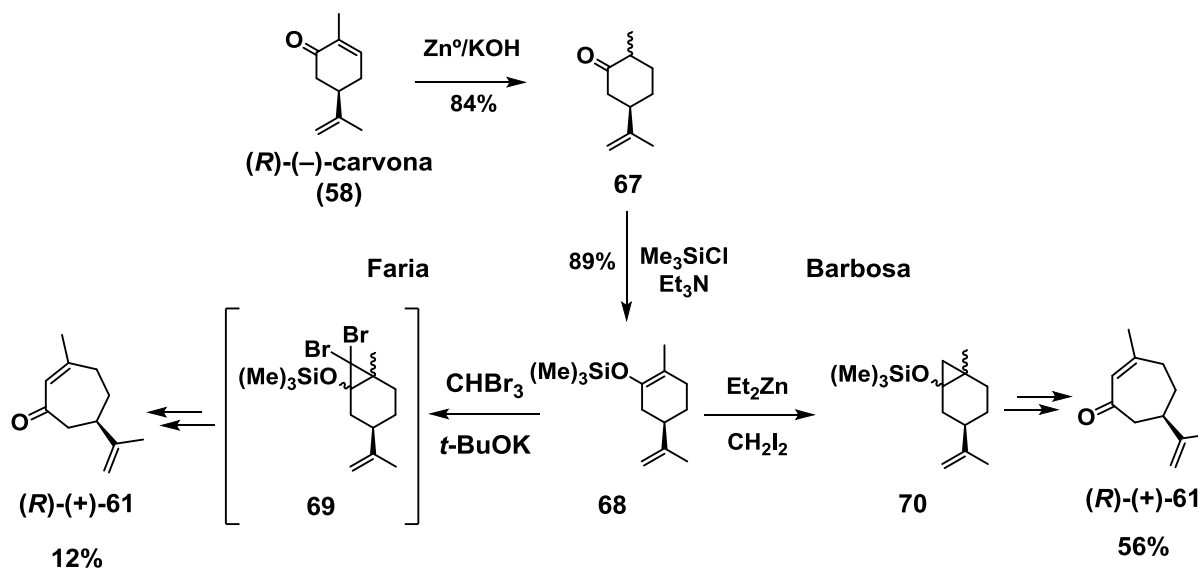
Esquema 14. Abordagens inicialmente utilizadas para a expansão do anel da (*R*)-(-)-carvona (**58**).

Apesar dos bons rendimentos globais para as duas rotas desenvolvidas por Silva e Magalhães (32–37%), o rearranjo ciclopropilcarbinil homoalílico fornece produto final parcialmente racemizado. A formação de um carbocátion simétrico **63** leva à racemização parcial dos produtos (Esquema 15).¹⁹³



Esquema 15. Racemização parcial no rearranjo ciclopropilcarbinil homoalílico.

Faria *et al.*¹⁹³ e Barbosa¹⁹⁴ desenvolveram sínteses enantiosseletivas para a obtenção da cicloeptenona (**R**)-**61** a partir da (*R*)-(-)-carvona (**58**) (Esquema 16).

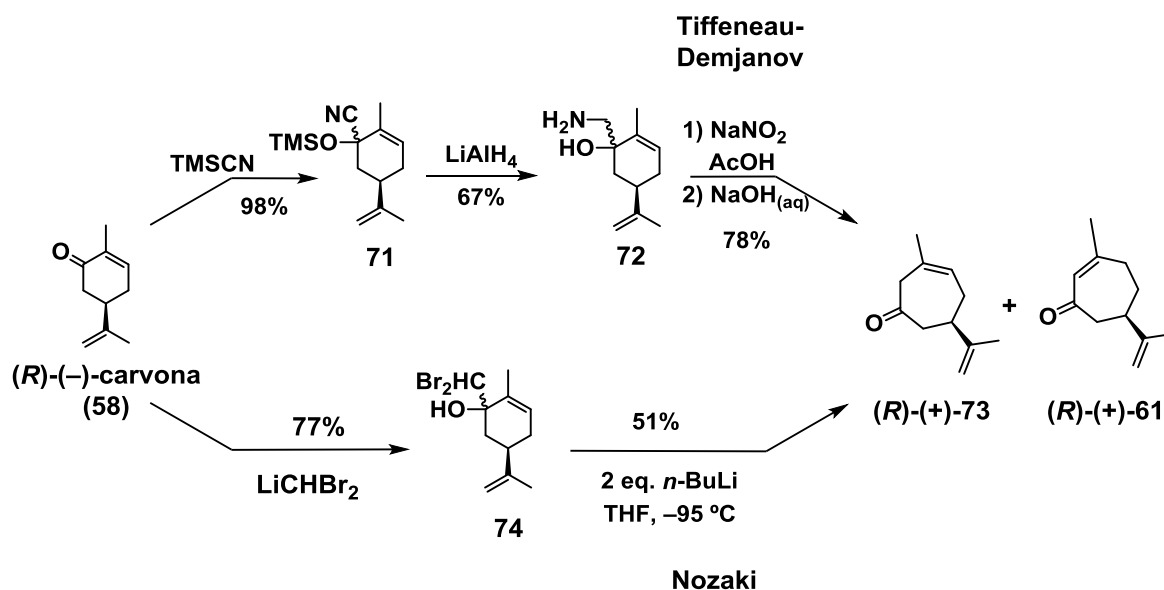


Esquema 16. Obtenção enantiosseletiva da cicloeptenona (**R**)-**61**.

Uma redução quimiosseletiva da (*R*)-(-)-carvona (**58**) foi feita com Zn⁰ na presença de KOH seguida pela formação do sililenoléter **68** que foi um intermediário comum para as duas rotas. Faria *et al.*¹⁹³ promoveu a adição de dibromocarbeno para a formação de **69** que rearranja espontaneamente para a formação de uma bromo-cicloptenona a qual foi reduzida para o produto (*R*)-**61**. Barbosa¹⁹⁴ realizou a ciclopropanação de Simmons-Smith para a formação de **70** seguido de clivagem oxidativa com FeCl₃/DMF para a formação de uma cloro-cicloptenona a qual foi reduzida para (*R*)-**61** (Esquema 16). Os rendimentos globais para as duas rotas foram de 12 e 56%, respectivamente.

Apesar das rotas provarem ser enantiosseletivas e o rendimento global da rota sintética de Barbosa ser bastante atrativo, existem problemas associados a formação do dibromocarbeno e ao uso de Et₂Zn em larga escala.

Em 2005 iniciou-se um novo capítulo no desenvolvimento de rotas para a formação de anéis carbocíclicos de sete membros, onde foram utilizados o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov^{195,196} e a reação de Nozaki¹⁹⁷ como transformações chave para a síntese de cicloptenonas a partir da (*R*)-(-)-carvona (**58**) (Esquema 17).¹⁹⁸



Esquema 17. Obtenção das cicloeptenonas **61** e **73** via rearranjo de Tiffeneau-Demjanov e reação de Nozaki.

As duas rotas levam enantiosseletivamente a cicloeptenona **73** que isomeriza para a formação de **61**. O ponto chave é que os rearranjos envolvidos são totalmente quimio- e regioseletivos e levam exclusivamente ao produto **73** que só depois, dependendo do meio reacional, isomeriza para **61**. Melhor discussão será feita mais adiante no texto.

Os rendimentos globais para as duas rotas (Tiffeneau-Demjanov e Nozaki) variaram em torno de 51 e 39% e as escalas para as reações puderam ser aumentadas para 12,0 g (80,0 mmol) e 5,0 g (33,0 mmol) do material de partida, respectivamente.

1.4.2 Lições aprendidas com as metodologias para a expansão de anel desenvolvidas anteriormente em nosso grupo

A adição de dibromocarbênio à olefinas seguido do rearranjo eletrocíclico na presença de AgNO₃ parece funcionar com alguns substratos, porém não é regioseletivo.

Rotas que usam o rearranjo do tipo ciclopropilcarbinil homoalílico são bastante atrativas do ponto de vista dos rendimentos globais (~40%), porém existem dificuldades práticas no aumento de escala das reações e ainda ocorre o problema da racemização parcial dos produtos.

A adição de metileno ao sililenoléter **68**, através da reação de ciclopropanação de Simmons-Smith, seguido da clivagem oxidativa e redução levou ao composto **61** em 56% de rendimento global. No entanto a reação de ciclopropanação mostrou-se não ser totalmente quimiosseletiva, o que poderia causar problemas com o aumento de escala.

A rota sintética mais interessante foi aquela que utiliza o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov como etapa chave. A reação mostrou-se totalmente regioseletiva com o substrato **72** para a formação da mistura isomérica **73** e **61**. É importante mencionar a possibilidade de um real aumento de escala, apesar do requerimento do uso de KCN e LiAlH₄. Por outro lado, na rota que tem a reação de Nozaki como etapa chave certamente encontraríamos problemas experimentais ao tentar o aumento de escala, pois a reação exige a temperatura de -95 °C para se processar da maneira esperada.

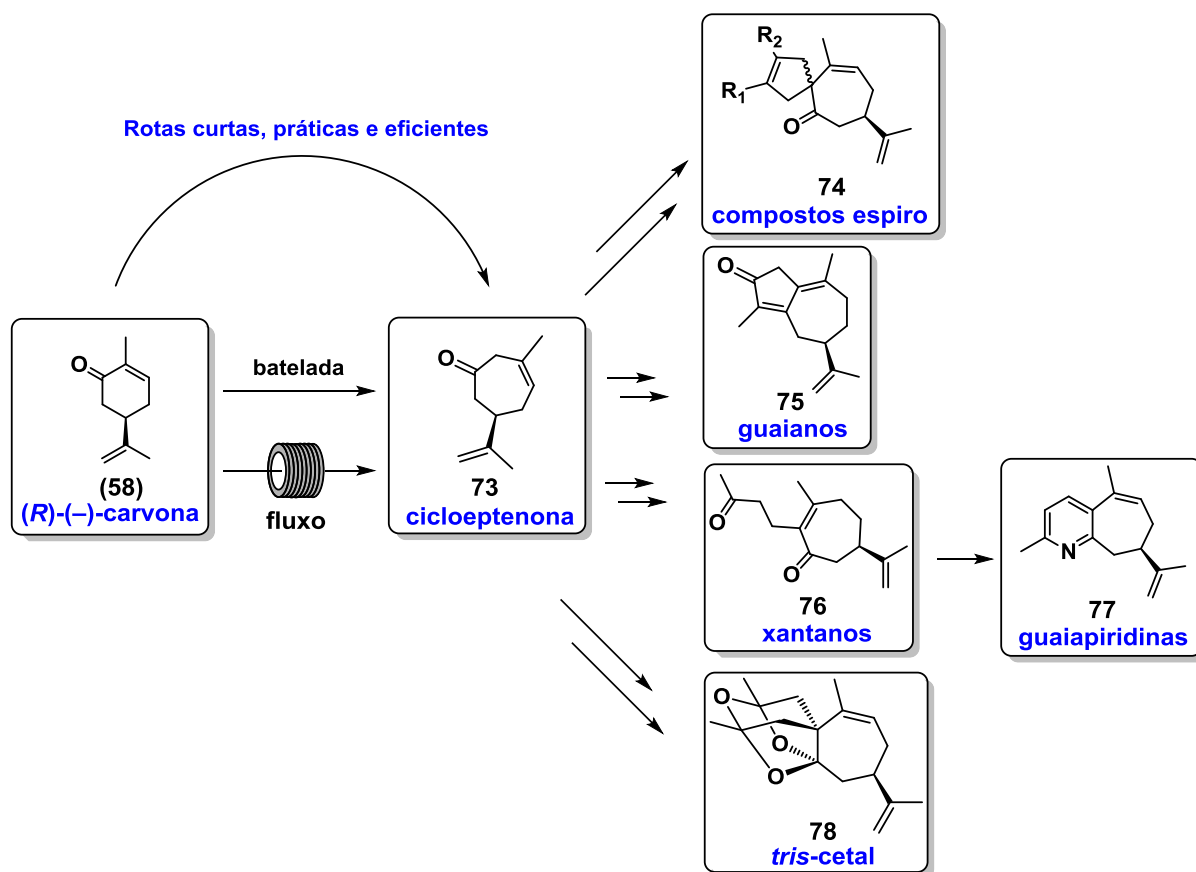
2 Objetivos

O presente trabalho tem por objetivo o desenvolvimento e aprimoramento de rotas curtas, flexíveis e eficientes que levem ao intermediário chave **73** na escala multigrama (10 a 20 gramas), sem a necessidade ou com o mínimo uso de purificações cromatográficas. Além disso nos propomos a desenvolver, quando possível, algumas das reações no modo fluxo contínuo (Esquema 18).

Pretende-se realizar a *bis*-alquilação desse cicloeptenóide (**73**) seguido de reações de metátese de fechamento de anel (RCM) para a obtenção de sistemas espiro simétricos e não-simétricos **74**. Ainda a *mono*-alquilação seguida da adição do grupo isopropenila, RCM e oxidação nos levaria a sesquiterpenos do tipo guaiano **75** (Esquema 18).

Pretendemos viabilizar, através de alquilações no composto **73**, a obtenção de compostos naturais do tipo xantano **76**. Para a obtenção de guaiapiridinas do tipo **77** pretende-se realizar a aromatização da 1,5-dicetona **76** com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 18).

Estamos estudando a reatividade de alguns intermediários 1,6-dienos e 1,6-diinos frente a catalisadores contendo Pd, Au e Ag visando a obtenção de compostos contendo cetais internos do tipo **78** (Esquema 18).



Esquema 18. Esquema geral de obtenção dos compostos.

Recebemos também o convite para trabalhar em um projeto em colaboração na síntese total do spirangien A metil éster (**80**) e spirodional A (**81**) que estão sendo feitas pelo grupo do Prof. Ley na Universidade de Cambridge (Figura 11).

O projeto visa o desenvolvimento de metodologias, dentro do campo de química em fluxo, para acelerar a obtenção de intermediários utilizados na síntese daqueles produtos naturais. Especificamente, o projeto envolve o desenvolvimento de algumas transformações para a síntese do fragmento C23-C31 **145** comum aos dois produtos naturais. Para isso pretendemos estudar adições de sililcupratos à alquinos terminais, inicialmente em condições de batelada e depois tentar a adaptação da metodologia em regime de fluxo contínuo.

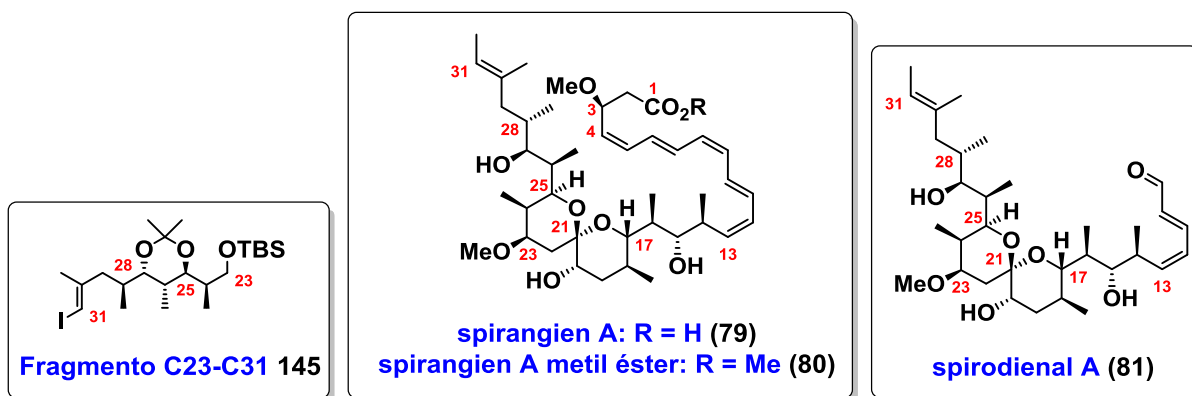


Figura 11. Estruturas do fragmento C23-C31 **145**, spirangien A (**79**), spirangien A metil éster (**80**) e spirodial A (**81**).

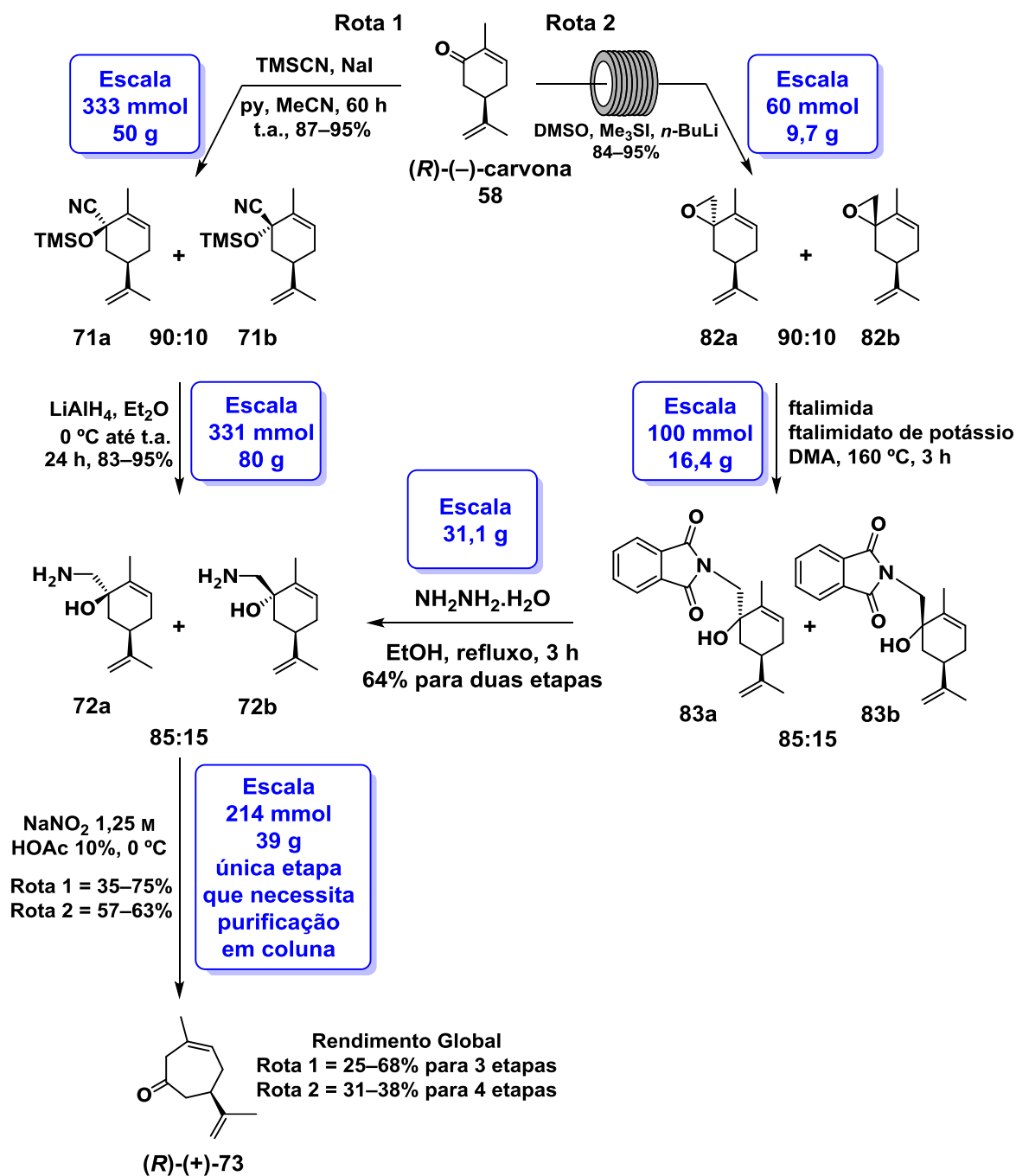
3 Resultados e Discussão

3.1 Intensificação do processo de obtenção da cicloeptenona **73**

Intensificação é um termo que faz parte do cotidiano da indústria, no entanto, raramente aparece na área acadêmica. Uma definição do termo intensificação de processo é a “estratégia para alcançar uma dramática diminuição no tamanho da planta a um dado volume de produção”.¹⁹⁹ Porém o termo intensificação pode ser definido de maneiras diferentes, no entanto, duas palavras são comuns a praticamente todas as definições. Uma dessas palavras é *inovação*: o processo de intensificação é caracterizado pela novidade, nesse sentido, apresenta um contraste com o convencionalismo em engenharia química e *design* de processo; a outra palavra comum, *substancial*: claramente define o alvo do processo de intensificação.^{199,200}

Como antecipado na seção **1.4.2**, a metodologia empregada para a obtenção das cicloeptenona **73** utilizou o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov como etapa chave para a expansão do anel de seis para sete membros. O monoterpeno de partida (*R*)-(-)-carvona (**58**), produto natural de fonte renovável, é comercialmente disponível, porém conseguimos gratuitamente através de doação da empresa Firmenich S.A. São Paulo.

Foram desenvolvidas e aprimoradas duas rotas sintéticas para a obtenção do composto chave **73**. O Esquema 19 descreve as reações envolvidas e mostra as condições e escalas utilizadas após a otimização reacional, bem como os rendimentos alcançados.



Esquema 19. Rotas sintéticas utilizadas para a obtenção das cicloptenona **73**.

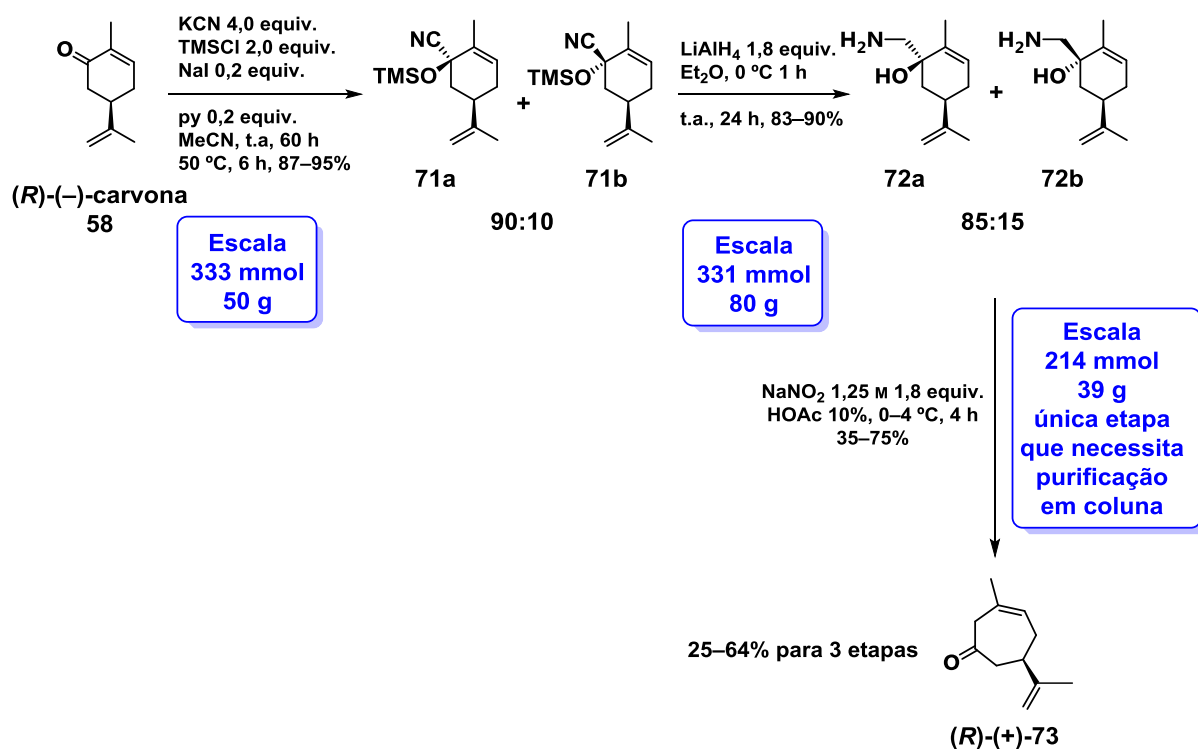
A Rota 1 (Esquema 19) passa pela adição 1,2 de cianeto à carbonila da *(R)*-(-)-carvona (**58**) seguida da proteção *in situ* para a formação das cianoidrinas protegidas **71a/71b**. A redução dos compostos **71a/71b**, com LiAlH_4 , leva aos aminoálcoois **72a/72b** que submetidos ao rearranjo de Tiffeneau-Demjanov fornecem a cicloptenona desejada **73**.

A Rota 2 (Esquema 19) inicia pela adição de metileno à carbonila da (*R*)-(-)-carvona (**58**) através da reação de epoxidação de Corey-Chaykovsky,^{188,201,202} fornecendo os epóxidos **82a/82b**. A novidade apresentada é que esta reação foi desenvolvida tanto em modo batelada quanto em fluxo contínuo. A abertura dos epóxidos pelo ataque nucleofílico do ftalimidato/ftalimida leva aos ftalimidoálcoois **83a/83b**. A reação de hidrazinólise dos compostos **83a/83b** através do refluxo em meio etanólico, na presença de hidrazina *mono*-hidratada, leva a mesma mistura de aminoálcoois **72a/72b** obtidos pela Rota 1. Esses aminoálcoois **72a/72b** submetidos ao rearranjo de Tiffeneau-Demjanov levam à mesma cicloptenona de interesse **73**.

Inicialmente será discutida a obtenção do intermediário chave **73** através da Rota 1 e posteriormente a obtenção do mesmo composto pela Rota 2.

3.1.1 Obtenção da cicloptenona 73 pela Rota 1

A Rota 1 já havia sido estudada previamente em nosso laboratório (seção **1.4.1**),^{198,203} porém ainda havia o interesse em se determinar a estereoquímica relativa das cianoidrinas protegidas **71a/71b** visto que a reação se processa de maneira regiosseletiva, sendo a relação diastereoisomérica de 90:10 (Esquema 19). É importante ressaltar que os compostos **71a/71b** são inseparáveis via cromatografia radial ou em coluna e que a metodologia empregada na primeira etapa mostrou ser mais seletiva se comparada à publicada posteriormente por Cabirol *et. al.*,²⁰⁴ na qual foi obtida uma proporção diastereoisomérica de 80:20, além da formação do produto de adição 1,4 e nada foi concluído sobre a estereoquímica correta do produto majoritário. A seguir é apresentada a obtenção da cicloptenona **73** pela Rota 1 (Esquema 20).

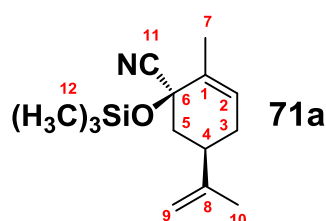


Esquema 20. Obtenção da cicloepentenona **73** pela Rota 1.

Apesar de ser comercialmente disponível, o reagente TMSCN foi gerado *in situ* através do procedimento descrito por Duboudin *et al.*^{205,206} NaI (0,2 equiv.) foi adicionado a um balão contendo MeCN e após a dissolução foram adicionados TMSCl (1,8 equiv.), KCN (4,0 equiv.) e piridina (0,2 equiv.) deixando-se sob agitação magnética por 2 h. É interessante mencionar que podem ser utilizados tanto KCN quanto NaCN como fontes de íons cianeto, desde que seja feita a remoção da água adsorvida com ajuda de uma pistola de secagem de sólidos (*Abderhalden's drying pistol*). Após esse período a (R)-(-)-carvona (**58**) foi adicionada e deixou-se sob agitação por 60 h à temperatura ambiente. Placas de CCD revelaram que o material de partida ainda não tinha sido totalmente consumido, então iniciou-se o aquecimento a 50 °C deixando-se por mais 6 h. Após o *work-up* aquoso os produtos **71a/71b** foram obtidos como um óleo amarelado em 87–95% de rendimento, sendo utilizados diretamente na próxima etapa da rota sintética.

A confirmação da obtenção dos produtos foi feita pela comparação entre os dados espectroscópicos obtidos e aqueles existentes na literatura.^{198,203} A Tabela 1 mostra os deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C para composto majoritário **71a** obtido em comparação com os dados da literatura.

Tabela 1. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C do composto majoritário **71a** em comparação com os dados da literatura.



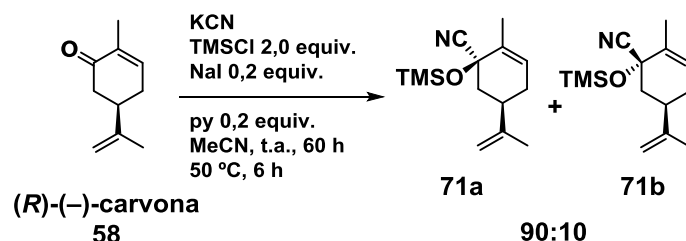
δ 71a	C	δ 71a literatura ¹⁹⁸
133,9	1	133,7
127,2	2	126,9
30,8	3	30,6
39,3	4	39,1
42,5	5	42,3
71,6	6	71,3
17,6	7	17,3
147,3	8	147,1
110,2	9	109,9
20,4	10	20,4
121,4	11	121,1
1,5	12	1,3

É possível observar que os deslocamentos químicos experimentais variaram um máximo de 0,3 ppm em relação aos dados da literatura, indicando assim a obtenção dos compostos **71a** e conseqüentemente **71b**.

Foram obtidas medidas de rotação específica da mistura de compostos **71a/71b**: $[\alpha]_D^{28} = -138$ (*c* 0,28 CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} = -114$ (*c* 1,27 CHCl₃); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = -124$ (*c* 2,90 CHCl₃).

A Tabela 2 mostra o efeito no rendimento dado o aumento de escala e as tentativas de diminuição do número de equivalentes molares de íons cianeto.

Tabela 2. Otimização da reação para a formação de **71a/71b**.



Entrada	Escala gramas (mmol)	CN ⁻ (equiv.)	71a/71b (%) ^a
1	6,5 (43,3)	4,0	91
2	6,5 (43,3)	3,5	88
5^b	8,0 (53,5)	4,0	94
3^c	10,1 (67,3)	4,0	87
4	11,0 (73,2)	4,0	92
6^b	11,0 (73,0)	4,0	95
7	50,9 (339)	2,0	62
8	50,0 (333)	4,0	95

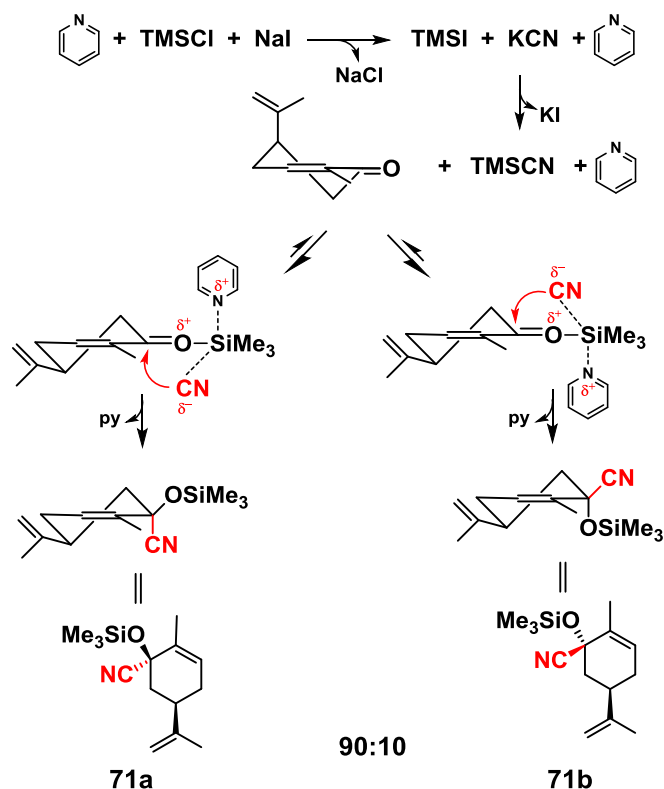
^a baseado na massa após *work-up*; ^b feito em 2 balões com a mesma quantidade indicada; ^c ausência aquecimento.

É reportada uma escala máxima de 12,9 g (86,0 mmol) para a reação.¹⁹⁸ Desse modo, foi feito um estudo do aumento de escala reacional de 6,50 g (43,3 mmol) até 50,0 g (333 mmol). O aumento de quase 8 vezes na escala não provocou alteração do rendimento, exceto quando foram feitas tentativas de redução do número de equivalentes de íons cianeto, que impactou na redução do rendimento (Tabela 2; Entradas 2 e 7).

A adição de outros nucleófilos ao grupo carbonílico da carvona já tinha sido estudada anteriormente.²⁰⁷ Concluiu-se que o produto majoritário é aquele

onde o nucleófilo tem aproximação *axial* e fica em uma configuração *trans* em relação ao grupo isopropenil.

Uma proposta mecanística aceitável passa pela formação do TMSCN e complexação com um dos pares de elétrons livres do oxigênio da carbonila deixando a ligação C=O mais suscetível ao ataque nucleofílico do cianeto. De acordo com Mizuno *et al.*,²⁰⁸ ocorre ainda a ativação da saída do cianeto pela complexação com a piridina formando espécies de silício hipervalentes.^{209,210} O produto majoritário **71a** se forma pela adição nucleofílica axial ao grupo carbonílico ativado (Esquema 21).²⁰⁷

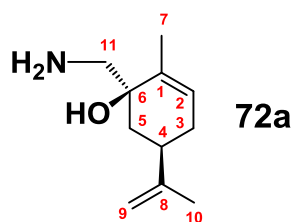


Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação das cianoidrinas protegidas **71a/71b**.

A etapa seguinte foi a redução das cianoidrinas protegidas **71a/71b** para a formação dos respectivos aminoálcoois **72a/72b**. Utilizando-se LiAlH_4 (1,8 equiv.) como agente redutor e Et_2O como solvente. A mistura de compostos

72a/72b foi obtida como um sólido branco misturado a um óleo amarelo em 83–95% de rendimento e na respectiva proporção diastereoisomérica de 85:15. A recristalização a partir de hexano forneceu amostra pura e cristalina do composto majoritário **72a** (faixa de fusão 99,3–99,8 °C; lit.¹⁹⁸ 99,2–99,7 °C). A confirmação da obtenção dos produtos foi feita pela comparação entre os dados espectroscópicos obtidos com aqueles existentes na literatura.^{198,203}

Tabela 3. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C do composto majoritário **72a** em comparação com os dados da literatura.



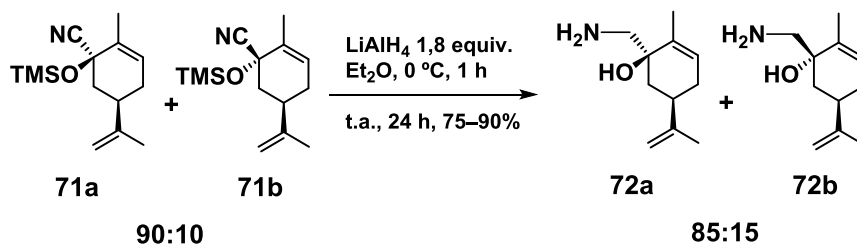
δ 72a	C	δ 72a literatura ¹⁹⁸
137,2	1	137,0
125,2	2	124,9
31,3	3	31,1
39,5	4	39,3
38,3	5	38,1
73,0	6	72,8
17,3	7	17,1
149,1	8	148,9
109,2	9	109,0
20,6	10	20,4
46,6	11	46,5

É possível observar que os deslocamentos químicos experimentais variaram um máximo de 0,3 ppm em relação aos dados da literatura, indicando assim a obtenção dos compostos **72a** e conseqüentemente **72b**.

Foram obtidas medidas de rotação específica do composto **72a**: $[\alpha]_D^{28} = -101$ (*c* 0,20 CHCl₃); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = -92,2$ (*c* 2,90 CHCl₃).

A Tabela 4 mostra o efeito no rendimento de acordo com o aumento de escala.

Tabela 4. Aumento de escala da reação para a formação de **72a/72b**.



Entrada	Escala gramas (mmol)	72a/72b (%) ^a
1	2,0 (8,0)	91 ^d
2 ^b	10,0 (40,1)	90
3	13,1 (52,5)	94
4	23,3 (93,6)	83
5 ^c	27,0 (110)	95

^a baseado na massa após *work-up*; ^b feito em 2 balões com a mesma quantidade indicada; ^c feito em 3 balões a mesma quantidade indicada; ^d 75% de rendimento após a recristalização a partir de hexano.

Foi feito um estudo do aumento de escala reacional de 2,0 g (8,0 mmol) até 27,0 g (110 mmol) (Tabela 4; Entradas 1–5) e não foi observado decréscimo significativo nos rendimentos dado o aumento na escala. A recristalização (Tabela 4; Entrada 1) foi feita somente para fins analíticos, sendo que a mistura foi utilizada diretamente na próxima etapa da rota.

Um estudo de nOe-diff foi feito para a amostra do aminoálcool **72a**. A seguir são apresentadas expansões dos espectros de RMN de ¹H (600 MHz) (Figura 12) e de ¹³C (150 MHz) (Figura 13) com as devidas atribuições.

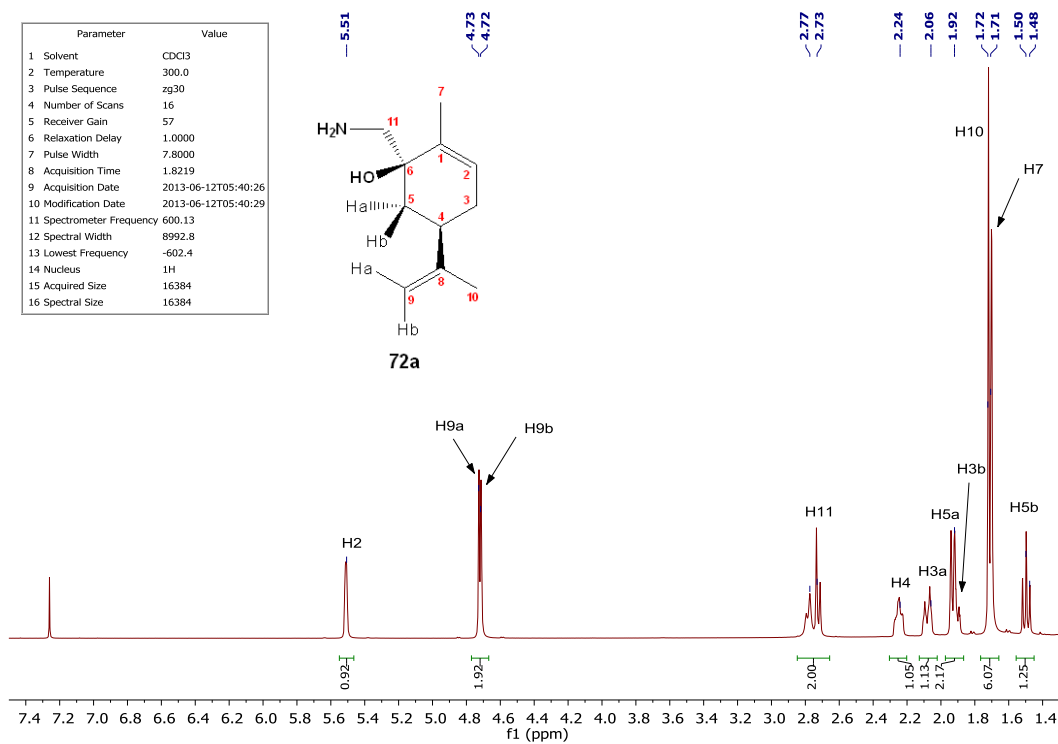


Figura 12. Expansão do espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do aminoálcool **72a**.

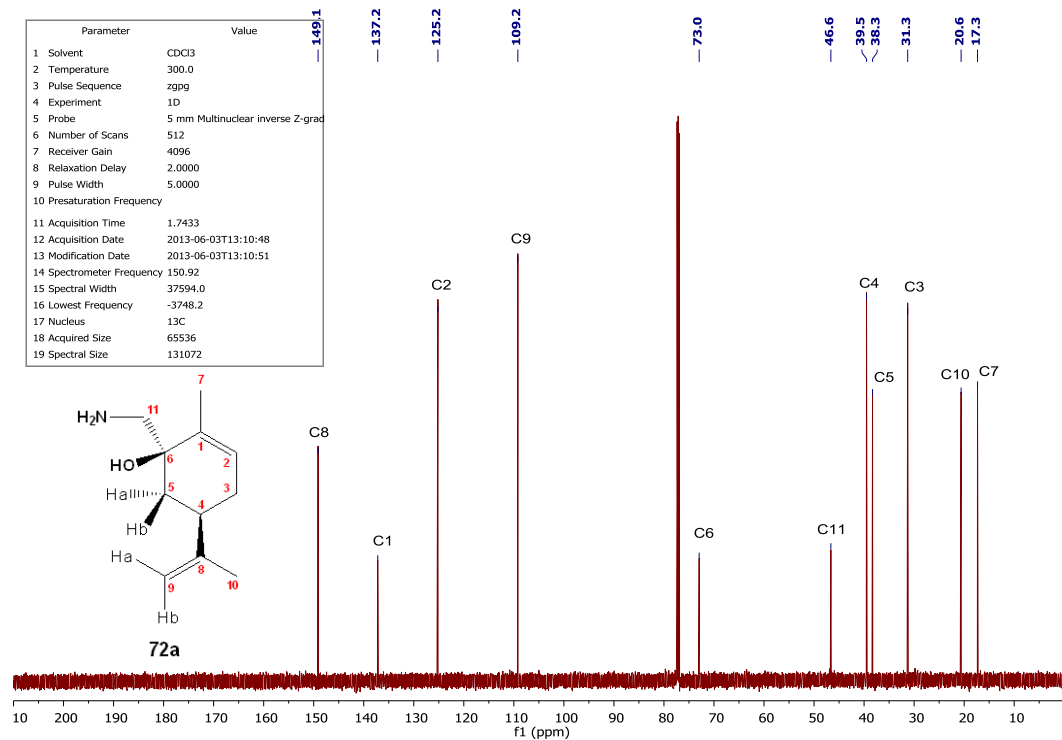


Figura 13. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) do aminoálcool **72a**.

A partir das atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos partiu-se para as análises dos experimentos de nOe-diff. Primeiramente irradiou-se o H4 (Figura 14), cujo centro estereogênico possui configuração absoluta (*R*), pois foi sintetizado a partir da (*R*)-(-)-carvona. Observaram-se efeitos nOe em H9a (0,9%), H9b (0,5%), H11 (3,0%), H3a (1,3%), H5a (0,7%) e H10 (1,0%).

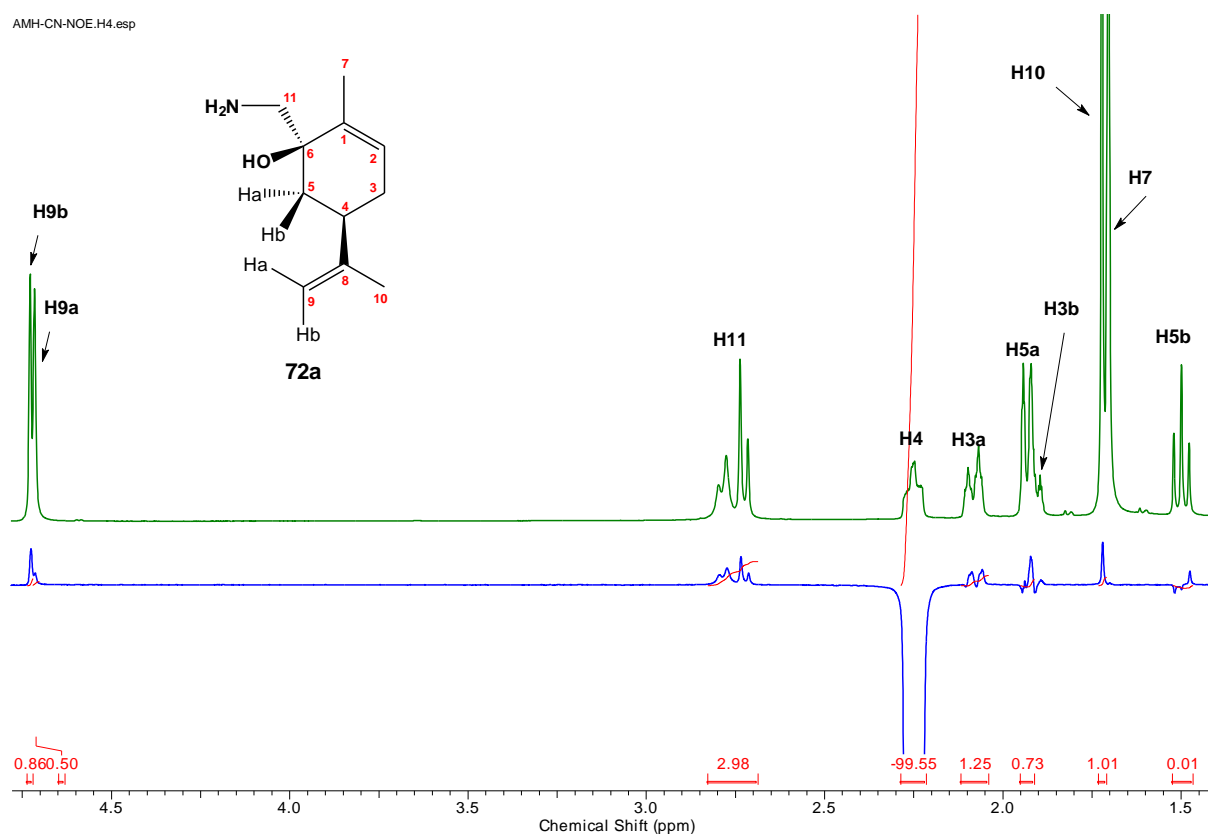


Figura 14. Irradiação do H4 em **72a** e nOe observados.

De maneira semelhante irradiou-se os H11 e observou-se efeito nOe em H4 (4,5%), H5a (1,4%), H7 (2,2%) (Figura 15).

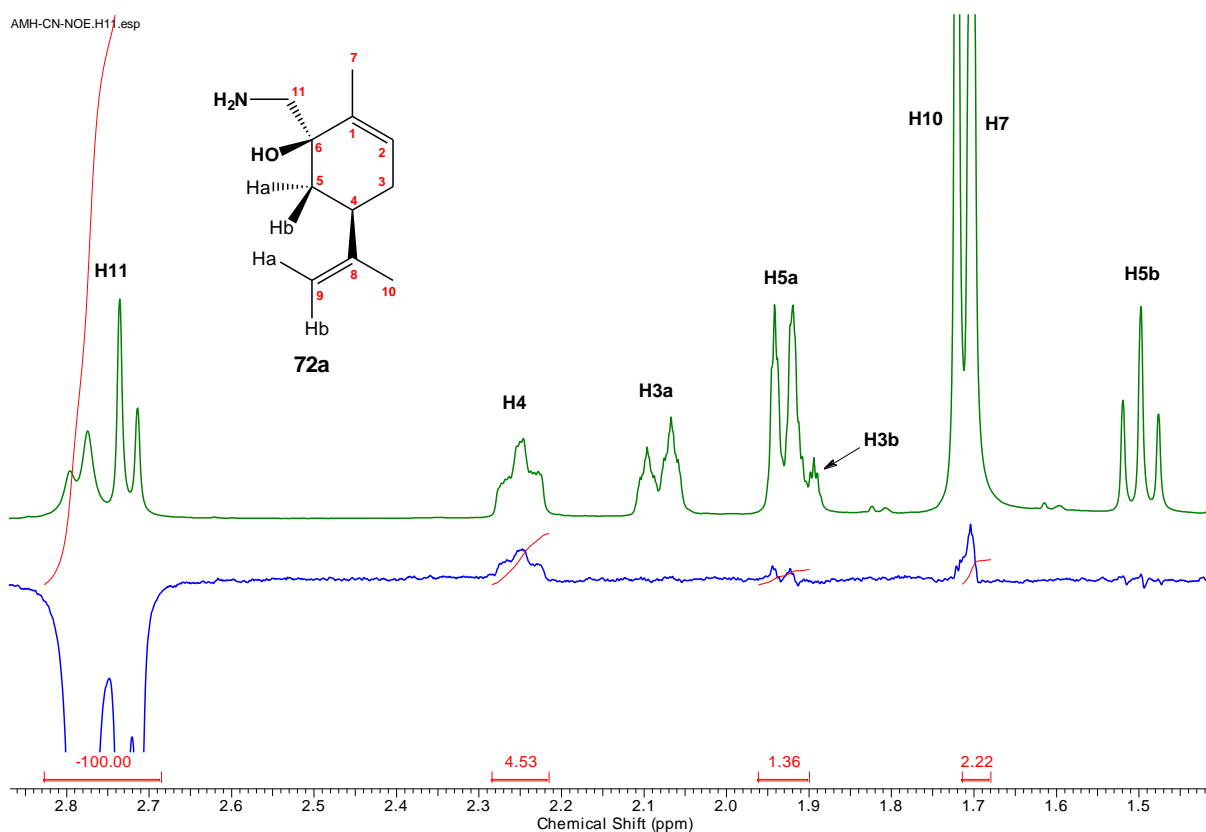


Figura 15. Irradiação do H11 em **72a** e nOe observados.

Com a finalidade da confirmação inequívoca das estereoquímicas relativas dos aminoálcoois **72a/72b** e, conseqüentemente, das cianoidrinas protegidas **71a/71b** precursoras, amostras do aminoálcool majoritário **72a** foram enviadas para experimentos de difração de raios-X.

A Figura 16 mostra a estrutura molecular do composto **72a** obtido através de difração de raios-X.

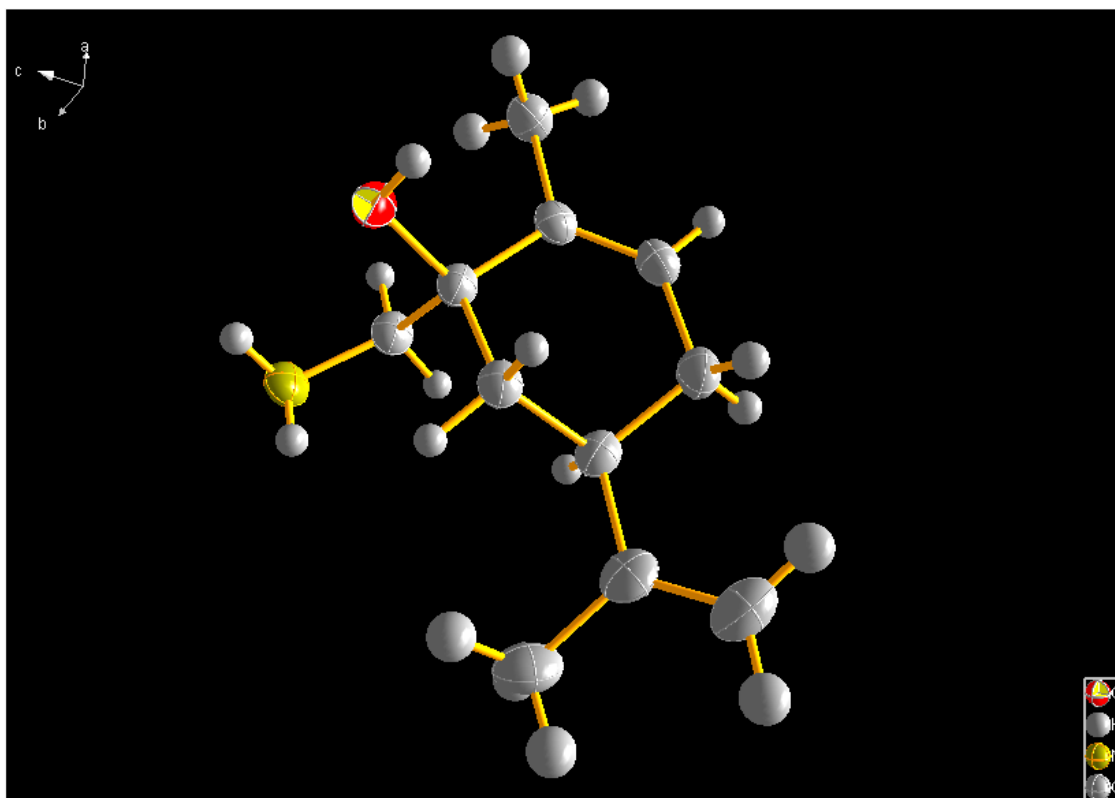


Figura 16. Estrutura molecular do aminoálcool **72a** obtido por difração de raios-X (elipsóides mostradas no nível de 40% de probabilidade).

O composto **72a** cristaliza no grupo espacial P2(1) no sistema monoclínico com $a=7,7588(3)$ Å, $b=5,5583(2)$ Å, $c=12,2776(6)$ Å, $\beta=97,980(2)^\circ$, $V=524,35(4)$ Å³ e $Z=2$. A Figura 17 mostra a cela unitária vista pelo plano ac .

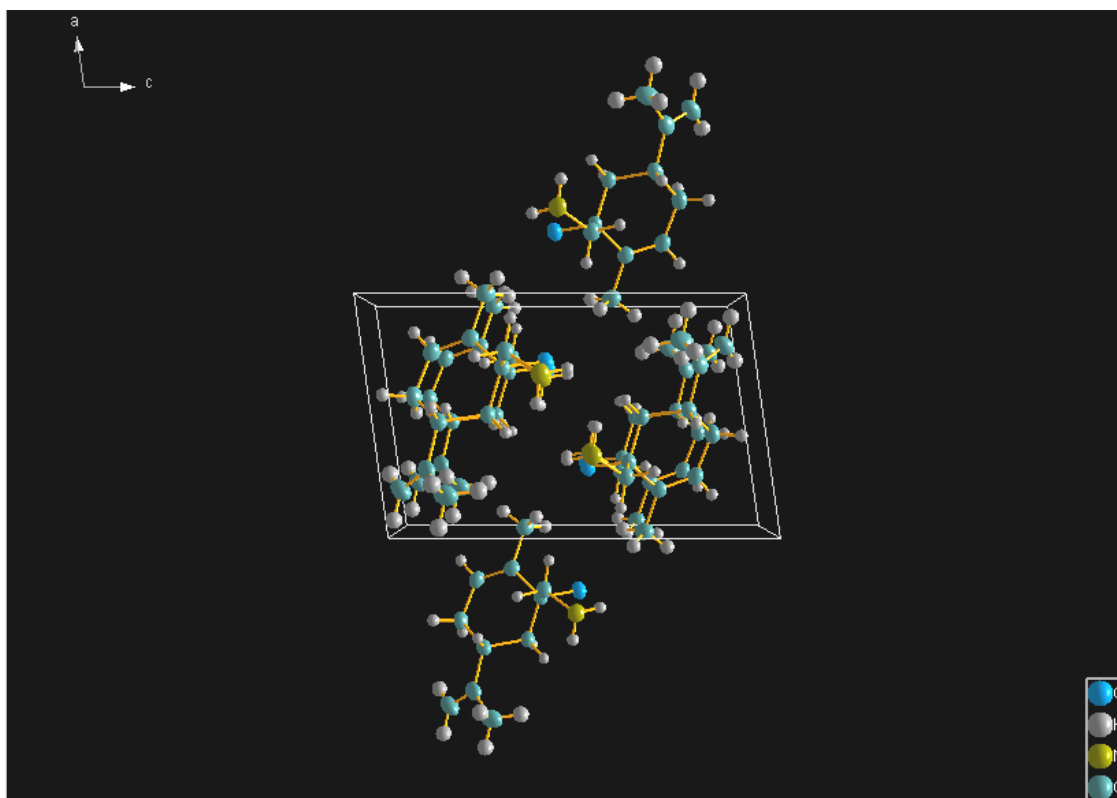


Figura 17. Cella unitária dos cristais do composto **72a** vista pelo plano *ac*.

É possível observar que no composto majoritário **72a**, os grupos $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ e isopropenil estão em faces opostas da molécula, ou seja, na relação *trans* (Figura 16). Desse modo, na mistura de cianoidrinas precursoras **71a/71b** o composto majoritário também é aquele que apresenta relação *trans* entre os grupos $-\text{CN}$ e isopropenil, o composto **71a**.

Na Figura 18 é mostrada a estrutura molecular do aminoálcool, gerada pelos experimentos de difração de raios-X, juntamente com algumas análises de nOe-diff feitas para o composto.

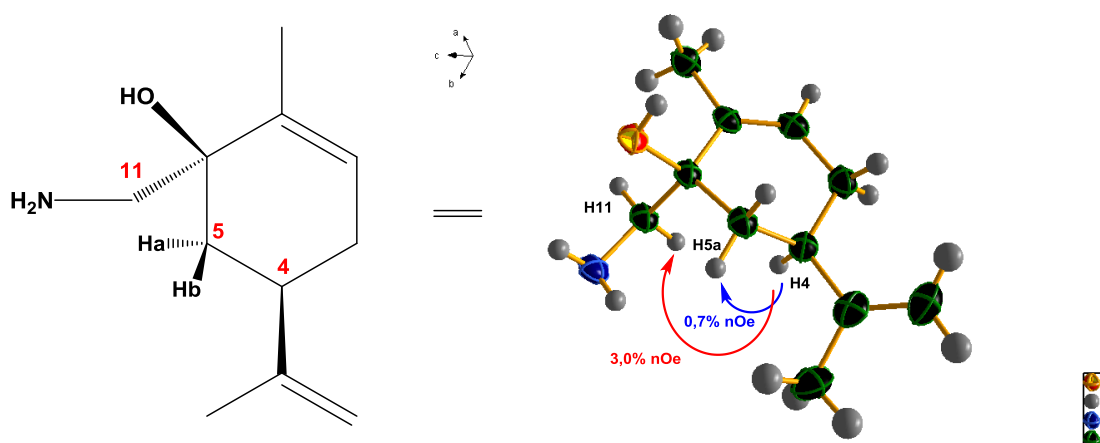
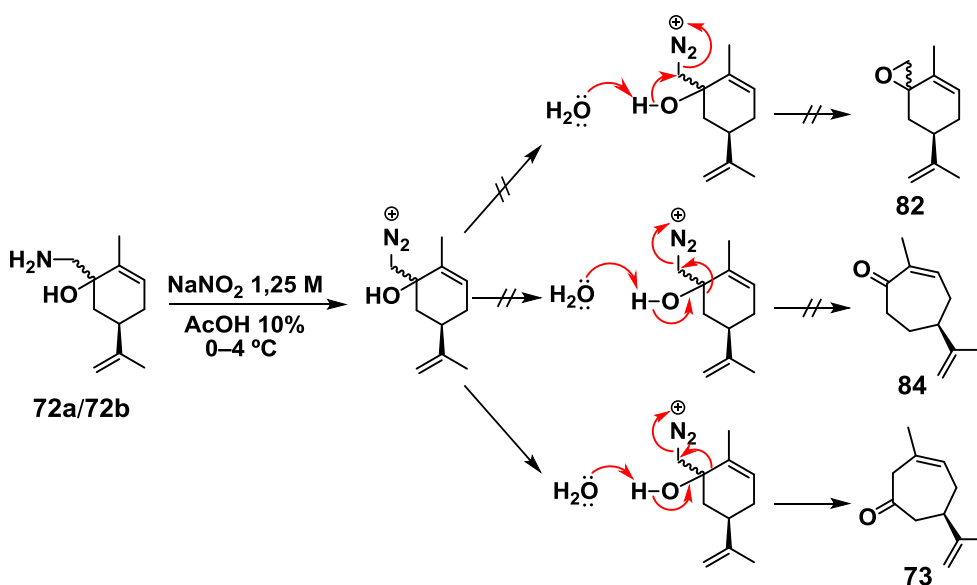


Figura 18. Irradiação do H4 e nOe observados.

Reiterando o que foi escrito anteriormente, tanto o aminoálcool **72a** e a cianidrina protegida **71a** majoritários são aqueles com configuração *trans* entre o grupo nitrogenado e o grupo isoprenil.

A reação chave da rota sintética utilizou o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov.^{195,196,211} O ácido nitroso (1,8 equiv.) é gerado *in situ*, a partir de NaNO_2 em meio de AcOH, ocorrendo a formação do sal de diazônio e consequente rearranjo do tipo pinacol-pinacolona com a expansão do anel de seis membros e formação da cicloeptenona β,γ -insaturada **73** (Esquema 22).



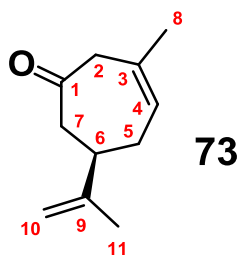
Esquema 22. Formação da cicloeptenona **73**.

A reação mostrou-se totalmente quimio- e regioseletiva, o grupo vinil possui maior aptidão migratória sobre os demais,²¹² uma vez que foi observada apenas a formação da cicloptenona **73**, ao passo que seria possível a formação dos compostos **82** e **84** (Esquema 22). É interessante notar que o rearranjo é feito com a mistura de **72a/72b**, sendo dispensável a recristalização para a obtenção do aminoálcool majoritário puro **72a**.

Conseguiu-se a obtenção exclusiva da cicloptenona **73**, ao passo que estudos anteriores do grupo relatam a obtenção de misturas das cicloptenonas **73** e o isômero conjugado **61** (seção 1.4.1).^{198,203} Neste estudo a reação foi mantida todo tempo em uma faixa de temperatura de 0–4 °C (banho de gelo) com acompanhamento por CCD, a extração feita com Et₂O seguida da lavagem da fase orgânica com solução de NaHCO₃ 10% e a purificação cromatográfica feita imediatamente após a obtenção do produto reacional.

A confirmação da obtenção do produto foi feita pela comparação entre os dados espectroscópicos obtidos e aqueles existentes na literatura (Tabela 5).^{198,203,213}

Tabela 5. Atribuição dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto **73** em comparação com os dados da literatura.



δ 73	C	δ 73 literatura ²¹³
208,0	1	208,0
48,3	2	48,2
130,4	3	130,2
124,5	4	124,4
33,1	5	33,0
43,3	6	43,1
49,0	7	48,9
26,1	8	26,0
148,3	9	148,2
110,2	10	110,1
20,5	11	20,4

É possível observar que os deslocamentos químicos experimentais variaram um máximo de 0,2 ppm em relação aos dados da literatura, indicando assim a obtenção do composto **73**.

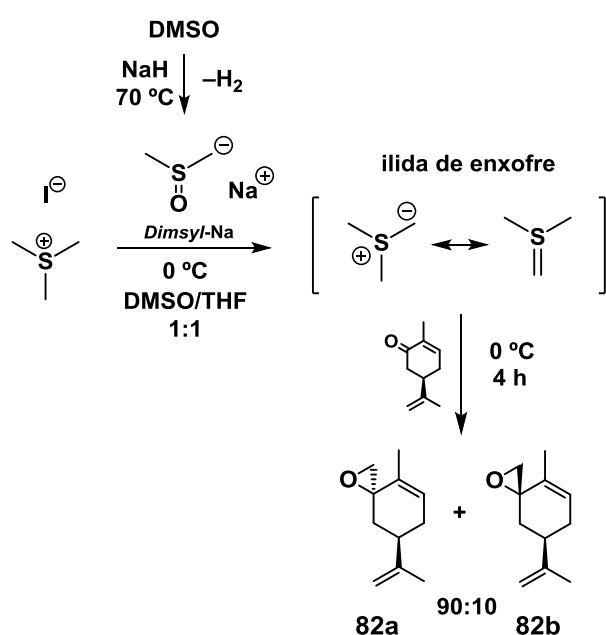
Foram obtidas medidas de rotação específica do composto (**R**)-(+)-**73**: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +51,3$ (*c* 0,20 CHCl_3); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,0$ (*c* 0,26 CHCl_3).

A escala da reação foi aumentada até 13,0 g (73,3 mmol), sendo a reação em larga escala feita em 3 balões, cada um contendo aquela mesma quantidade da mistura de aminoálcoois precursores **72a/72b**. Desse modo, o rendimento para a reação variou entre 35–75% e o rendimento global da rota entre 25–68% em três etapas.

3.1.2 Obtenção da cicloeptenona 73 pela Rota 2

Encorajados pela total quimio- e regioseletividade observadas no rearranjo de Tiffeneau-Demjanov, nos propusemos a desenvolver uma rota alternativa mais atrativa para a obtenção da cicloeptenona **73**. A epoxidação de Corey-Chaykovsky^{188,201,202} da (*R*)-(-)-carvona (**58**) e abertura do epóxido com um *N*-nucleófilo levaria aos mesmos intermediários **72a/72b** demonstrando um significativo aprimoramento em relação as rotas descritas (seção **1.4.1**) com a substancial redução de problemas de logística sintética e problemas práticos no uso de KCN e LiAlH₄, ou a preparação de [CHBr₂]⁻ em larga escala.

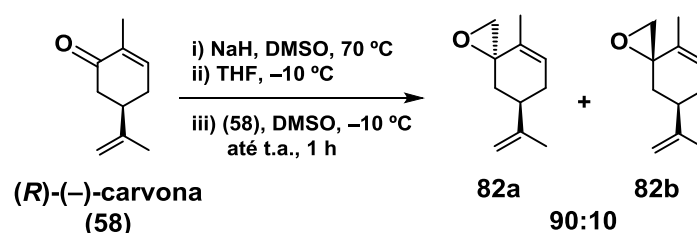
Os experimentos iniciais para a epoxidação da (*R*)-(-)-carvona (**58**) usando o procedimento original descrito por Corey e Chaykovsky, *dimsyl*-Na para a geração da ilida de enxofre, forneceram a mistura de epóxidos **82a/82b** na respectiva proporção diastereoisomérica de 90:10 (Esquema 23).



Esquema 23. Obtenção dos epóxidos **82a/82b** de acordo com os procedimentos de Corey e Chaykovsky.

Ao se aumentar a escala reacional os experimentos mostraram-se não reprodutivos. A Tabela 6 mostra a tentativa do aumento de escala para a reação e os problemas associados. Importante notar que, para fins de comparação, é apresentada uma simples porcentagem baseada na massa da mistura reacional obtida (contendo impurezas) e não se deve confundir com o rendimento da reação.

Tabela 6. Aumento de escala da reação para a formação de **82a/82b**.



Entrada	Escala grammas (mmol)	NaH (equiv.)	82a/82b (%) ^{a,b}
1	0,8 (5,3)	1,4	84
2	1,5 (10,0)	1,4	88
3	0,5 (3,3)	2,0	95
4	1,0 (6,7)	2,0	95
5	4,5 (30,0)	2,0	87
6	10,0 (66,6)	2,0	0 ^c

^a baseado na massa após *work-up*, não entender como rendimento; ^b obtido juntamente com impurezas e de 10–15% de material de partida (CG); ^c produto de partida não recuperado, degradação.

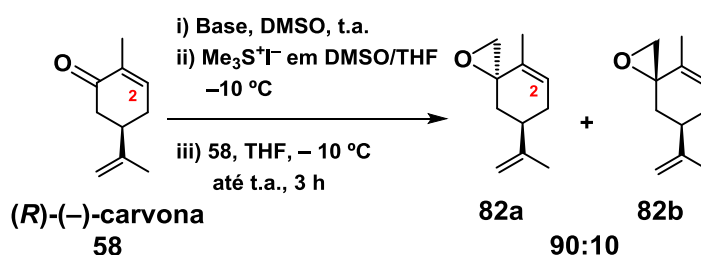
Utilizando-se 2 equivalentes de NaH (Tabela 6; Entradas 3–5) houve um aumento da massa reacional obtida, comparado ao uso de 1,4 equivalentes (Tabela 6; Entradas 1–2). Por outro lado, houve degradação dos produtos quando a escala foi aumentada para 10,0 g (66,6 mmol) (Tabela 6; Entrada 6). Além disso, em todos os experimentos não foi observada a conversão total para

os produtos **82a/82b**, estando o material de partida **58** sempre presente entre 10–15% (CG).

Devido aos problemas encontrados decidiu-se tentar modificações no procedimento usando soluções de MeLi ou *n*-BuLi e DMSO. A solução do alquil-lítio foi adicionada ao DMSO à temperatura ambiente formando uma solução bifásica, o *dimsyl*-Li (fase mais densa) foi transferido, via cânula, para uma solução contendo Me₃S⁺I⁻ em DMSO/THF a –10 °C. Após 3 h foi feito o *work-up* aquoso para a obtenção dos produtos.

A Tabela 7 mostra o estudo das bases usadas para formação da ilida, as condições reacionais, bem como as massas obtidas. Os rendimentos não foram calculados devido a degradação instantânea dos compostos em contato com sílica, alumina ou na destilação sob vácuo.

Tabela 7. Estudo de condições para a formação de **82a/82b** usando MeLi ou *n*-BuLi como bases.



Entrada	Escala gramas (mmol)	Base (equiv.)	Me ₃ S ⁺ I ⁻ (equiv.)	Conversão (%) ^a	Massa Obtida (g) ^b
1	0,15 (1,0)	MeLi 1,56 M em Et ₂ O (1,2)	1,2	87	0,065
2	0,45 (3,0)	MeLi 1,56 M em Et ₂ O (1,2)	1,2	78	0,48
3	0,15 (1,0)	<i>n</i> -BuLi 1,50 M em Hexanos (1,2)	1,2	80	0,17
5	0,45 (3,0)	MeLi 1,56 M em Et ₂ O (1,5)	1,5	100	0,52
6	1,50 (10,0)	<i>n</i> -BuLi 2,50 M em Hexanos (1,5)	1,5	100	1,41
7	3,02 (20,0)	<i>n</i> -BuLi 2,50 M em Hexanos (2,0)	2,0	95	3,38
8	9,00 (60,0)	<i>n</i> -BuLi 2,50 M em Hexanos (2,0)	2,0	95	15,03
9	18,0 (120,0)	<i>n</i> -BuLi 2,50 M em Hexanos (2,0)	2,0	95	23,13

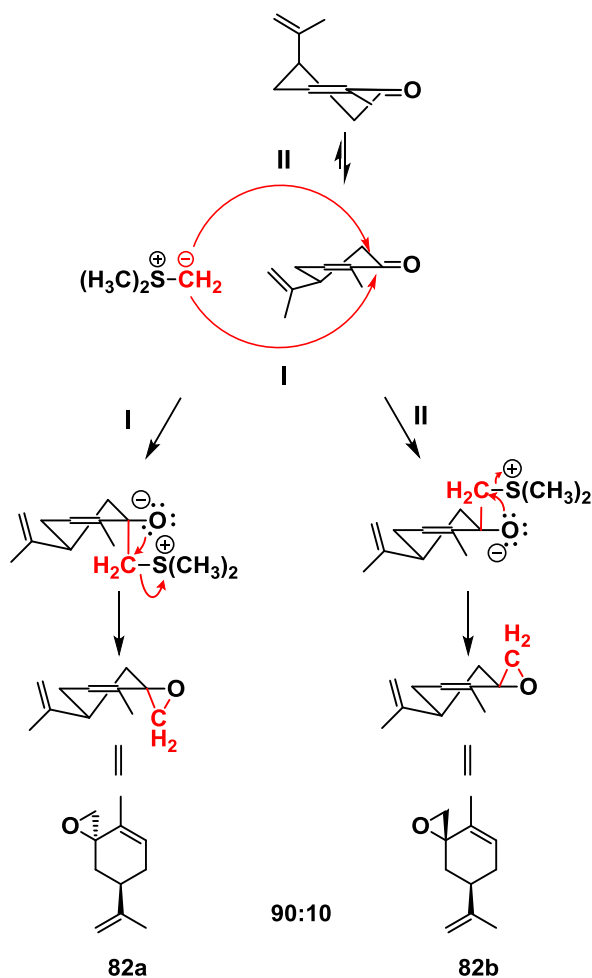
^a baseada na proporção dos sinais de RMN de ¹H para os H2 da (R)-(-)-carvona e **82a/82b**, importante notar que os tempos de relaxação dos hidrogênios não foram considerados; ^b massa reacional da mistura de produtos, incluindo impurezas, após *work-up* aquoso.

As novas condições levaram a obtenção dos epóxidos **82a/82b** como um óleo amarelado na proporção diastereoisomérica de 90:10 em favor da adição da ilida de enxofre em configuração *trans* relativa ao grupo isopropenil. A reação é

regiosseletiva, uma vez que não foi observada adição 1,4. Também é quimiosseletiva, pois não foi encontrado produto de adição na dupla exocíclica e ainda estereosseletiva, pela alta proporção diastereoisomérica encontrada.

A proporção diastereoisomérica se manteve constante (90:10) com o aumento da escala. Foi necessário o aumento nas quantidades de base e de $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ para que as taxas de conversão de mantivessem acima de 95% (Tabela 7; Entradas 5–9). Utilizando *n*-BuLi como base para a geração da ilida a escala reacional foi aumentada para 18,0 g (120 mmol) (Tabela 7; Entrada 9).

Uma proposta mecanística aceitável passa pela adição da ilida de enxofre à carbonila seguido do ataque do alcóxido para a formação do epóxido e dimetilssulfeto (Esquema 24).²¹⁴ O produto majoritário **82a** se forma pela aproximação nucleofílica axial (Esquema 24; caminho I) ao grupo carbonílico.²⁰⁷



Esquema 24. Diastereosseletividade na adição da ilida de enxofre à (*R*)-(-)-carvona (**58**).

O espectro de absorção na região do infravermelho da mistura de compostos **82a/82b** não apresenta a banda na região de $1670\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, característica de compostos que contém grupos carbonílicos α,β -insaturados²¹⁵ como a carvona, indicando a ocorrência da reação de epoxidação.

Comparando-se os valores de deslocamento químico nos espectros de RMN de ^{13}C do epóxido majoritário **82a** com os valores da (*R*)-(-)-carvona (**58**), é possível observar que os núcleos C1, C2, C5 e C6 apresentam blindagem eletrônica, justificada pela quebra da conjugação entre a carbonila e a dupla endocíclica pela formação do epóxido. O aparecimento do sinal δ 53,3 referente ao O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ confirma a obtenção do produto (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^{13}C para a (*R*)-(-)-carvona (**58**) e o epóxido **82a**.



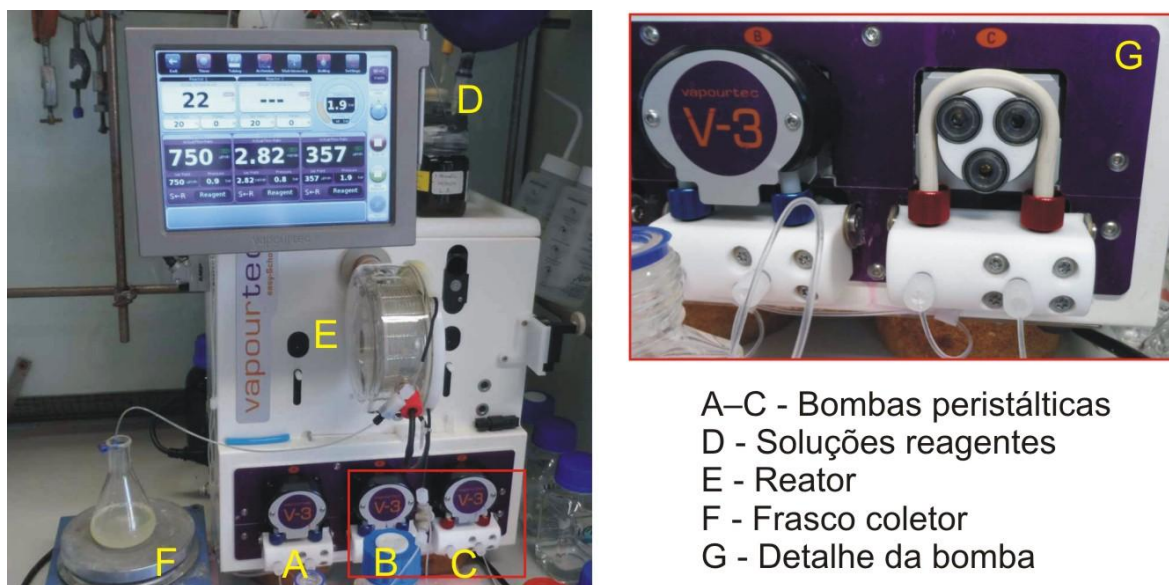
δ C 58	C	δ C 82a
135,4	1	133,0
144,6	2	128,7
31,2	3	31,5
42,4	4	41,6
43,1	5	36,8
199,8	6	59,0
15,7	7	15,6
146,6	8	148,4
110,4	9	109,5
20,5	10	20,6
-	11	53,3

Uma melhoria significativa da epoxidação foi feita conduzindo-se a reação sob condições de fluxo contínuo.

Tipicamente o bombeamento de soluções na química em fluxo é feito através de bombas de seringa simples (*syringe pumps*) que requerem considerável intervenção manual e não podem operar em altas pressões ou períodos de tempo muito extensos. Alternativamente, bombas de pistão do tipo HPLC são mais robustas, acuradas, e oferecem a possibilidade de se trabalhar com pressões maiores. No entanto, possuem partes expostas a atmosfera estando

propensas a incrustações e entupimento via precipitação de material sensível a umidade.¹²¹

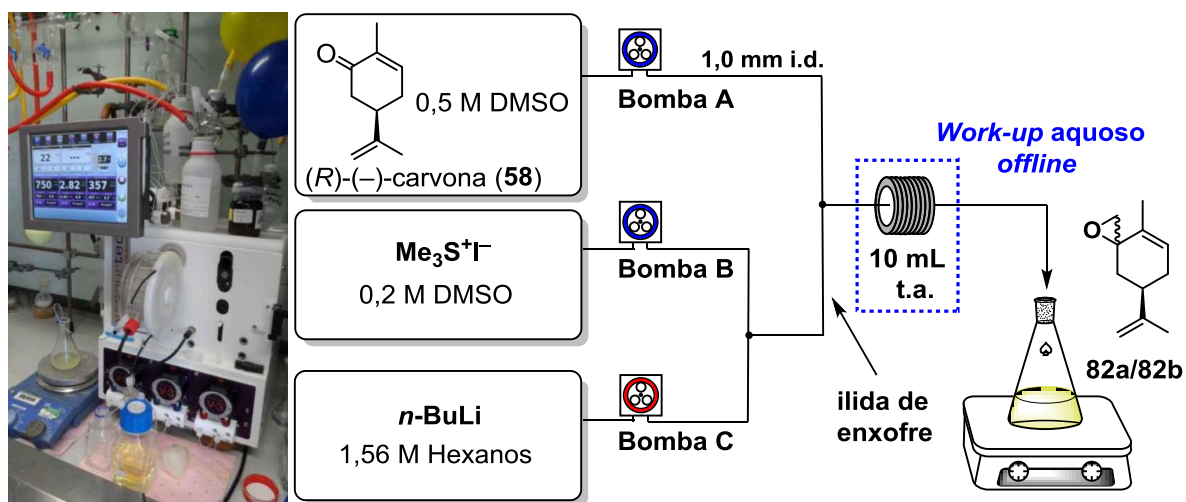
A plataforma de fluxo Vapourtec E-series¹²² (Figura 19) utiliza novas bombas peristálticas V-3 com rotores não-lineares desenvolvidos para manter o fluxo constante mesmo à pressões elevadas, o que não acontece com bombas peristálticas comuns, e além do mais, não possuem pontos de exposição do fluido bombeado à atmosfera.¹²¹ Juntamente com os novos rotores também foram desenvolvidos dois tipos de fluoropolímeros que exibem excepcional resistência e compatibilidade com uma ampla gama de reagentes. Os dois tipos de polímeros, identificados pela cor de suas conexões vermelha e azul (Figura 19; G), complementam-se na compatibilidade para cobrir a maior parte dos solventes e reagentes comumente encontrados no laboratório, incluindo compostos mais agressivos como *n*-BuLi, reagentes de Grignard, DIBAL-H, ácidos e bases concentradas dentre outros.¹²¹



A–C - Bombas peristálticas
 D - Soluções reagentes
 E - Reator
 F - Frasco coletor
 G - Detalhe da bomba

Figura 19. Plataforma de fluxo Vapourtec E-series, suas partes principais e expansão mostrando detalhes das bombas peristálticas.

Para a epoxidação de Corey-Chaykovsky em fluxo foi utilizada uma plataforma Vapourtec E-series com 3 bombas peristálticas (A, B e C), um reator com volume de 10 mL e tubos em PTFE de 1,00 mm de diâmetro interno (i.d.) (Esquema 25).



Esquema 25. Diagrama esquemático usado para a obtenção de **82a/82b** em condições de fluxo contínuo.

Uma solução de *n*-BuLi 1,56 M em hexanos, foi bombeada através da bomba C (fluoropolímero de conexão vermelha, compatível com soluções de organometálicos), em seguida, misturada com uma solução de Me₃S⁺I⁻ 0,2 M em DMSO bombeada por B. A ilida de enxofre formada encontrou-se com o fluxo da solução de (*R*)-(-)-carvona 0,5 M bombeado por A, e a reação ocorreu no reator tubular de 10 mL mantido a temperatura ambiente. A coleta foi feita em um frasco contendo água gelada e após o *work-up* aquoso os epóxidos **82a/82b** foram obtidos. *Work-up off-line* significa que a extração, lavagem e secagem dos produtos foi feita de modo tradicional, não sendo utilizado nenhum módulo de extração líquido-líquido em fluxo (seção 1.2).

Para as reações em fluxo foi usado DMSO (99%+, Alfa-Aesar) sem tratamento adicional, ao passo que nas reações em batelada o uso de DMSO tratado é obrigatório.

Em batelada ocorre a adição lenta do *n*-BuLi à solução de Me₃S⁺I⁻ sendo a estequiometria alcançada ao final da adição, ainda pode ocorrer a geração dos chamados pontos quentes (*hot spots*), o que influi negativamente no processamento da reação. Em fluxo, as duas correntes se combinam na *T-piece* gerando a quantidade necessária da ilida, ainda, em fluxo o calor gerado é dissipado mais rapidamente não afetando a reação.⁵⁷

Os equipamentos permitem regular o fluxo de cada uma das bombas independentemente sendo possível o controle estequiométrico da adição dos reagentes e do substrato. Dessa forma, inicialmente foi feito um trabalho de otimização da obtenção dos epóxidos **82a/82b**.

Inicialmente variou-se o fluxo do substrato **58** entre 0,25 a 1,25 mL.min⁻¹ sendo a estequiometria dos reagentes fixada em 1,50 equivalentes em relação ao substrato. As frações foram coletadas por um período de 5 min em cada configuração. O reator foi mantido à temperatura ambiente, e as conversões

foram obtidas pelas proporções das integrações dos sinais referentes aos H2 da (*R*)-(-)-carvona e dos epóxidos **82a/82b** nos espectros de RMN de ^1H .

A seguir é apresentado um gráfico mostrando a variação das conversões e dos tempos de residência em função dos fluxos aplicados ao substrato (Figura 20). O tempo de residência pode ser definido como o tempo em que a reação se processa dentro do reator tubular e pode ser calculado dividindo-se o volume do reator pelo fluxo total.

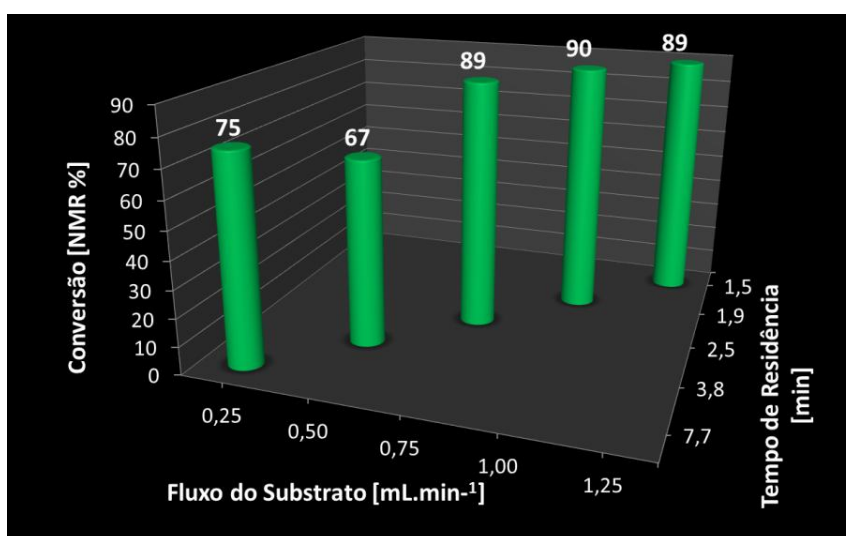


Figura 20. Variação das conversões e tempos de residência de acordo com os fluxos do substrato.

O fluxo ótimo para o substrato **58** naquelas condições foi de 1,0 mL.min⁻¹ proporcionando uma conversão de 90% (via RMN) para os produtos **82a/82b**. Utilizando baixos fluxos do substrato **58** (0,25 e 0,50 mL.min⁻¹), o que corresponde a maiores tempos de residência, são obtidas menores taxas de conversão para os produtos **82a/82b** (75% e 67%, respectivamente). Duas explicações plausíveis são: fluxos mais rápidos significam melhoramento na mistura dos reagentes o que leva a maiores taxas de conversão; fluxos mais lentos podem acarretar uma possível degradação da ilida de enxofre durante o processo.

Em seguida fixou-se a quantidade de substrato bombeada em $1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, (taxa onde foi obtida a maior conversão nos experimentos anteriores) e variaram-se os fluxos dos outros reagentes de modo a gerar quantidades de ilida entre 1,25 e 2,00 equivalentes em relação ao substrato. A seguir é apresentado um gráfico mostrando a variação das conversões e dos tempos de residência de acordo com as variações nas quantidades de ilida gerada (Figura 21).

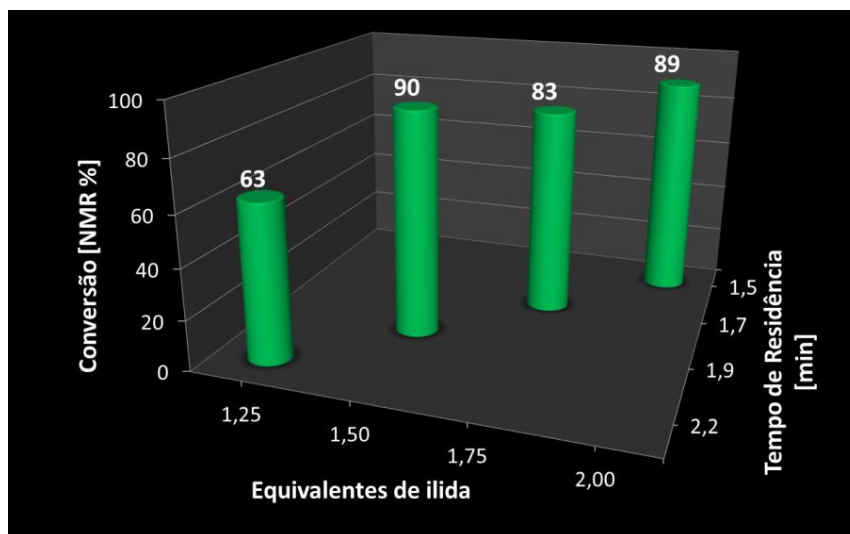


Figura 21. Variação das conversões e tempos de residência de acordo com as variações nas quantidades de ilida gerada.

A maior taxa de conversão foi obtida quando se utilizou 1,50 equivalentes de ilida em relação ao substrato. O uso de 1,75 e 2,00 equivalentes de ilida não trouxe melhorias significativas na obtenção dos produtos.

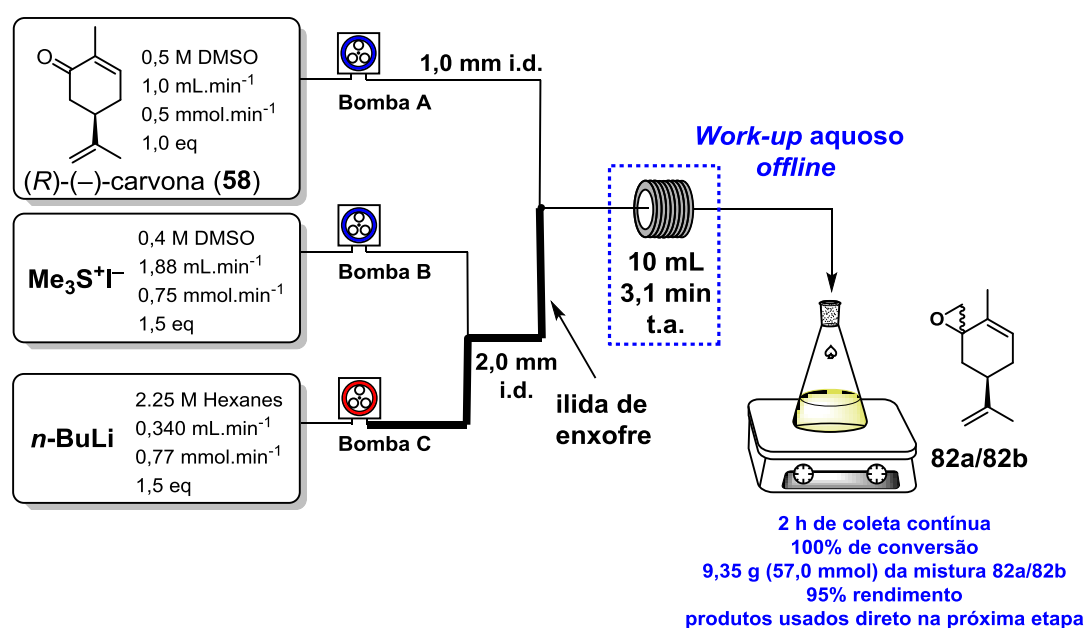
Desse modo, o trabalho de otimização foi encerrado e as condições ótimas de obtenção dos epóxidos foram quando o fluxo do substrato foi mantido a $1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, a quantidade de ilida gerada mantida na proporção de 1,5 equivalentes em relação ao substrato e o reator mantido à temperatura ambiente.

O próximo passo foi realizar um experimento de longa duração para a obtenção contínua dos epóxidos. Com o fluxo da solução de concentração $0,5 \text{ M}$

de substrato mantido à $1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ poderiam ser processados até $4,5 \text{ g}$ ($\sim 30 \text{ mmol}$) de (*R*)-(-)-carvona por hora.

Após aproximadamente 40 min de coleta contínua foi observado entupimento dos tubos pela precipitação do $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ e a reação foi interrompida. Mesmo após várias tentativas de diluição da solução de $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ e sonicação do reator, não foi possível evitar os problemas de entupimento.

A solução encontrada foi utilizar tubos de maior diâmetro para evitar o entupimento devido a precipitação dos reagentes. Foram utilizados tubos de $2,00 \text{ mm}$ de diâmetro interno, ao invés dos tubos de $1,00 \text{ mm}$ utilizados anteriormente. A seguir é apresentado o diagrama esquemático do sistema utilizado (Esquema 26).



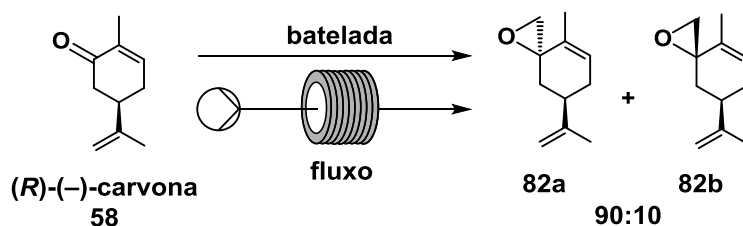
Esquema 26. Sistema e condições utilizadas para a obtenção dos epóxidos **82a/82b** em fluxo contínuo.

Com a utilização de tubos com maior diâmetro foi possível utilizar soluções mais concentradas, em relação as anteriores, de *n*-BuLi ($2,25 \text{ M}$) e de $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ ($0,4 \text{ M}$).

A coleta foi feita continuamente por 2 h, sendo a (*R*)-(-)-carvona totalmente convertida em produtos. Após o *work-up* aquoso foram obtidos 9,35 g (57,0 mmol) dos epóxidos **82a/82b** em 95% de rendimento. Foram consumidos 9,0 g (60,0 mmol) de (*R*)-(-)-carvona (**58**); 18,4 g (90,0 mmol) de Me₃S⁺I⁻ e 40,0 mL de *n*-BuLi 2,25 M em hexanos. Os produtos tiveram um aspecto de óleo incolor e foram utilizados diretamente na próxima etapa da síntese.

O desenvolvimento da reação de epoxidação de Corey-Chaykovsky em condições de fluxo contínuo representa um avanço em relação aos métodos tradicionais. A nova metodologia oferece a possibilidade da obtenção de até 40,0 g dos compostos **82a/82b** em 8 h de coleta contínua, com o mínimo de intervenção manual (Tabela 9). Outro ponto positivo da nova metodologia é a não-necessidade de tratamento prévio dos reagentes e solvente, o que, em larga escala, nos proporciona ganhos em termos de tempo de bancada e simplicidade.

Tabela 9. Comparação da obtenção dos epóxidos **82a/82b** nos modos batelada tradicional, batelada modificada (uso de MeLi ou *n*-BuLi como base) e fluxo.



	Batelada (Tradicional) ^a	Batelada (Modificada) ^b	Fluxo ^c
Processamento de carvona	4,5 g (30 mmol) em 4 h	18,0 g (120 mmol) em ~4 h	4,5 g (30 mmol) por hora; ~5,0 g de epóxido por hora
Conversão	Nunca foi observado 100% de conversão	90–95%	100%
Produção em 1 dia (8 h de trabalho) <i>crude mass</i>	4,3 g	23,1 g	Até 40,0 g
Solventes/Reagentes	Solventes e reagentes devem ser pré-tratados	DMSO tratado	Usados direto da garrafa

^a uso de NaH como base; ^b uso de *n*-BuLi como base; ^c processamento em fluxo e uso de *n*-BuLi como base.

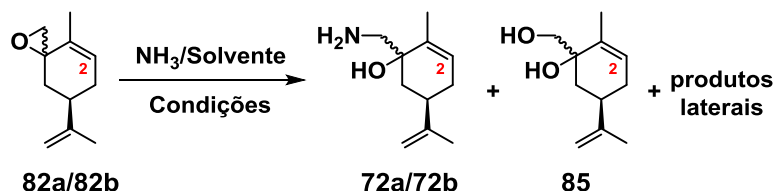
Inicialmente a abertura dos epóxidos **82a/82b** foi estudada utilizando os mais óbvios *N*-nucleófilos: NH₃^{216–218} e NaNH₂.²¹¹

Foi utilizada uma solução de NH₃ em água (25–30% Fisher Scientific), as demais soluções foram preparadas borbulhando-se gás NH₃ no solvente desejado por 2 h. As soluções foram tituladas por uma solução aquosa de HCl 0,12 M e verde de bromocresol como indicador.¹²³ Desse modo foram obtidas soluções de NH₃ em MeOH (8,0 M); isopropanol (4,0 M); dimetoxietano (2,9 M) e dioxano (2,3 M).

As soluções de NH₃ reagiram com a mistura dos epóxidos **82a/82b** em tubos com tampa de rosca de Teflon[®] (*Ace[®] tube*) levando a uma mistura dos

aminoálcoois desejados **72a/72b** e produtos não identificados (Tabela 10). Os dióis correspondentes também foram formados ao se utilizar solução de NH₃ em água. A separação dos aminoálcoois em larga escala é impraticável.

Tabela 10. Abertura dos epóxidos **82a/82b** com soluções de NH₃.



Entrada	Escala gramas (mmol)	Solvente (eq. NH ₃)	Condições	82a/82b (%) ^a	72a/72b (%) ^a	85 (%) ^a	Produtos Laterais (%) ^a
1	2,0 (12,2)	H ₂ O/THF (10)	90–100 °C, 6 h	-	26	10	64
2	0,2 (1,2)	MeOH (10)	50 °C, 1 h	90	2	-	8
3	0,2 (1,2)	MeOH (10)	70 °C, 1 h	57	11	-	32
4	0,2 (1,2)	MeOH (10)	90 °C, 2,5 h	-	33	-	67
5	0,16 (1,0)	MeOH (10)	130 °C, 15 min, MW	10	29	-	61
6	0,16 (1,0)	Isopropanol (10)	90 °C, 2 h	82	8	-	10
7	0,32 (2,0)	DME (10)	90 °C, 1,5 h	100	-	-	-
8	0,32 (2,0)	DME (10)	130 °C, 15 min, MW	100	-	-	-
9	0,16 (1,0)	Dioxano (10)	130 °C, 25 min, MW	100	-	-	-

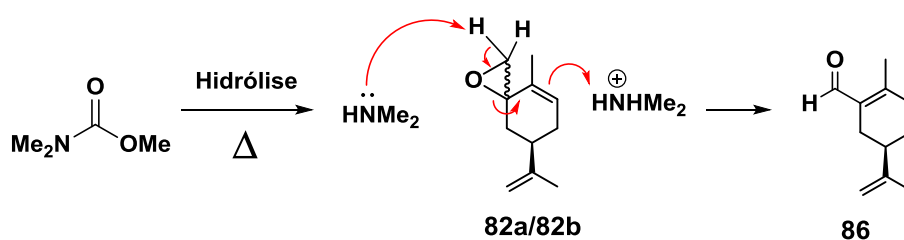
^a baseada na proporção dos sinais H2 dos espectros de RMN de ¹H para **82a/82b**, **72a/72b**, **85** e os produtos laterais.

Os produtos laterais obtidos nas reações não foram identificados, apesar de serem muito similares aos produtos de interesse. As ressonâncias de RMN de

¹H foram usadas para quantificar os produtos laterais a partir das integrações para os hidrogênios H2 na mesma região. Como as conversões em geral foram baixas e o método mostrou-se não ser promissor, não sentiu-se a necessidade do isolamento de cada produto para a determinação do rendimento.

As tentativas de abertura dos epóxidos com NaNH₂ levaram a uma mistura complexa de produtos (análise por CCD), provavelmente devido a sua reatividade não só como nucleófilo, mas também como base.²¹⁹

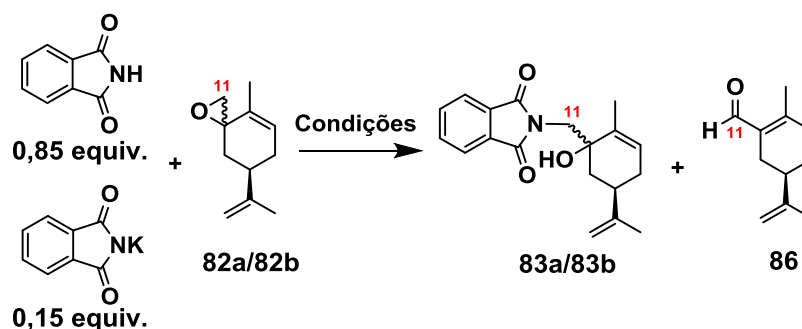
A abertura dos epóxidos **82a/82b** foi facilmente feita pela mistura de ftalimida e ftalimidato de potássio em DMA ou DMF à 155–160 °C, de acordo com o procedimento clássico de Gabriel para a síntese de aminas para a formação dos ftalimidoálcoois **83a/83b**.^{220–222} Observou-se também a formação do aldeído conjugado **86** devido ao rearranjo dos epóxidos em condições de aquecimento em meio básico (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo para a formação do aldeído conjugado **86**.

A Tabela 11 resume os resultados para a abertura de anel dos epóxidos sob aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de micro-ondas (MW).

Tabela 11. Abertura dos epóxidos **82a/82b** com ftalimida/ftalimidato de potássio usando aquecimento convencional ou por efeito de micro-ondas.



Entrada	Escala gramas (mmol)	Condições	82a/82b (%) ^a	83a/83b (%) ^a	86 (%) ^a
1	0,49 (3,0)	<i>t</i> -BuOH, 160 °C, 2 h	100	-	-
2	0,49 (3,0)	EtOAc, 160 °C, 2 h	100	-	-
3	0,49 (3,0)	MeCN, 160 °C, 5 h		degradação	
4	0,82 (5,0)	DMF, 80 °C, 2 h	100	-	-
5	0,82 (5,0)	DMF, 110 °C, 2 h	100	-	-
6	0,82 (5,0)	DMF, 140 °C, 7 h	-	70	30
7	0,16 (1,0)	DMF, 160 °C, 1,5 h	-	80	20
8	0,16 (1,0)	DMF, 100 °C, 7,5 min (MW)	97	2	1
9	0,16 (1,0)	DMF, 125 °C, 7,5 min (MW)	88	7	5
10	0,16 (1,0)	DMF, 150 °C, 7,5 min (MW)	-	77	23
11	0,16 (1,0)	DMA, 150 °C, 7,5 min (MW)	-	86	14
12	0,16 (1,0)	DMA, 150 °C, 5,0 min (MW)	-	86	14
13	0,16 (1,0)	DMA, 150 °C, 2,5 min (MW)	-	85	15
14	1,64 (10,0)	DMA, 160 °C, 1 h (MW)	-	84	16
15	16,40 (100) ^b	DMA, 160 °C, 6 h	-	87	13
16	23,13 (120,0)	DMF, 160 °C, 3 h	-	78	22

^a baseada nos sinais dos H11 nos espectros de RMN de ¹H para **82a/82b**, **83a/83b** e **86**; ^b feito simultaneamente em dois balões contendo a mesma quantidade (8,21 g; 50,0 mmol) dos epóxidos **82a/82b**.

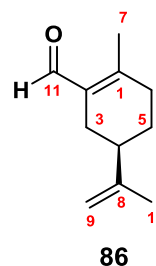
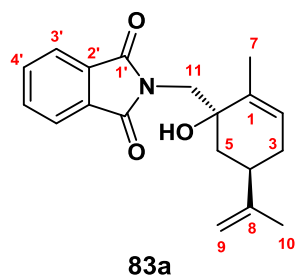
Aquecimento por micro-ondas a 150–160 °C em DMA, termicamente mais estável, proporcionou os melhores resultados comparados com aquecimento em DMF. Devido a limitação no volume dos tubos usados no aparelho de micro-ondas (14 mL), reações em larga escala (2 balões com 8,2 g; 50 mmol em cada e 23,1 g; 120 mmol) foram feitas com aquecimento convencional (Tabela 11; Entradas 15 e 16). Os produtos reacionais foram obtidos como um óleo marrom e foram usados diretamente na próxima etapa.

Amostras contendo os compostos **83a/83b** $\{[\alpha]_D^{25} = -34,4 (c 1,40 \text{ CHCl}_3)$ mistura na proporção de 90:10} e **86** $\{[\alpha]_D^{25} = +113 (c 1,16 \text{ CHCl}_3)\}$ foram submetidas a análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. Os cromatogramas apresentaram picos em 26,925; 27,025 e 11,825 min que foram atribuídos, respectivamente, aos compostos **83a; 83b** ($[M]^+$ 311) e **86** ($[M]^+$ 164). Análises de HRMS **83a/83b** revelaram uma massa de $[M+H]^+$ 312,1594; enquanto as moléculas requerem $[M+H]^+$ 312,1600. As mesmas análises feitas para o composto **86** revelaram uma massa de $[M+H]^+$ 165,1273; enquanto a molécula requer $[M+H]^+$ 165,1279.

O espectro de absorção no infravermelho da mistura **83a/83b** apresentou uma banda larga em 3486 cm^{-1} correspondente ao estiramento de ligações OH e ainda uma banda em 1705 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C=O da imida.²¹⁵ Para o composto **86** foram observadas bandas características de estiramento C=O de aldeídos em α,β -insaturados em 1666 cm^{-1} e a banda de deformação angular de C=CH₂ em 888 cm^{-1} .

A seguir é apresentada a Tabela 12 com as atribuições para os sinais dos espectros de RMN de ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) para o composto **83a** (majoritário) e **86**.

Tabela 12. Atribuição dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **83a** e **86**.



83a δ H	83a δ C		86 δ H	86 δ C
-	135,7	1	-	133,3
5,58 (1H, sl)	126,0	2	-	155,7
2,07–2,17 (1H, m)	31,0	3	2,48–2,60 (1H, m)	27,6
1,90–2,00 (1H, m)	39,0	4	1,86–1,94 (1H, m)	40,3
2,53–2,65 (1H, m)	38,1	5	1,78–1,87 (1H, m)	26,9
1,77–1,87 (1H, m)	75,0	6	1,38–1,51 (1H, m)	34,8
1,45–1,53 (1H, m)	17,2	7	2,22–2,39 (2H, m)	18,1
-	148,7	8	2,13 (3H, s)	149,0
4,76 (1H, sl)	109,5	9	-	4,73 (1H, sl)
4,70 (1H, sl)	20,5	10	4,69 (1H, sl)	109,2
1,70 (3H, s)	44,4	11	1,74 (3H, s)	20,9
3,98 (1H, d, $J=14,6$ Hz)				
H11				
3,85 (1H, d, $J=14,6$ Hz)			10,1 (1H, s)	191,0
H11				
-	169,5	1'	-	-
-	132,0	2'	-	-
7,81–7,90 (2H, m)	123,6	3'	-	-
7,68–7,76 (2H, m)	134,3	4'	-	-
3,19 (1H, s) ^a	-	OH	-	-

^a esta ressonância desaparece ao tratar a amostra com D_2O .

A hidrazinólise dos ftalimidoálcoois **83a/83b** produziu os mesmos aminoálcoois **72a/72b** obtidos anteriormente. Foi utilizada hidrazina *mono*-hidratada (1,5 equiv.) em refluxo em etanol por 3 h, os substratos de partida **83a/83b** foram totalmente consumidos. O produto reacional (13,9 g; 77,0 mmol) foi caracterizado como os aminoálcoois **72a/72b** em uma respectiva mistura diastereoisomérica de 85:15. Recristalização a partir de hexano à quente forneceu 12,2 g (73,7 mmol) do aminoálcool **72a** em 64% de rendimento para as 2 últimas etapas (Figura 22), $[\alpha]_D^{20} = -118$ (*c* 1,03 CHCl₃); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = -92,2$ (*c* 2,90 CHCl₃).

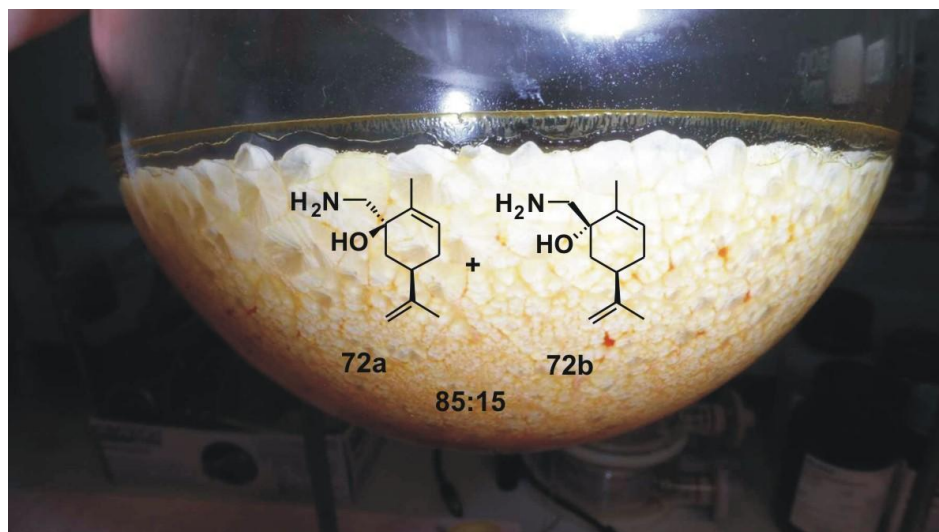


Figura 22. Mistura de aminoálcoois **72a/72b** obtida via abertura de anel seguido de hidrazinólise dos epóxidos **83a/83b**.

A redução dos ftalimidoálcoois **83a/83b** utilizando a metodologia descrita por Osby *et al.*,²²³ NaBH₄ em isopropanol:água a temperatura ambiente por 24 h, provou fornecer os aminoálcoois **72a/72b** junto a uma complexa mistura de produtos laterais. Além disso, a reação requer grandes quantidades de NaBH₄. Assim sendo, o procedimento não se mostrou válido para os nossos propósitos.

O aminoálcool **72a** (12,2 g; 73,3 mmol) foi submetido ao rearranjo de Tiffeneau-Demjanov. Após 4 h de reação mantida entre 0–4 °C, *work-up* aquoso

e purificação em coluna, foi obtida a cicloptenona (**R**)-(+)-**73** (7,6 g; 46,2 mmol) em um rendimento de 63%, $[\alpha]_D^{25} = +44,3$ (*c* 1,15 CHCl₃); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = +30,0$ (*c* 0,26 CHCl₃).

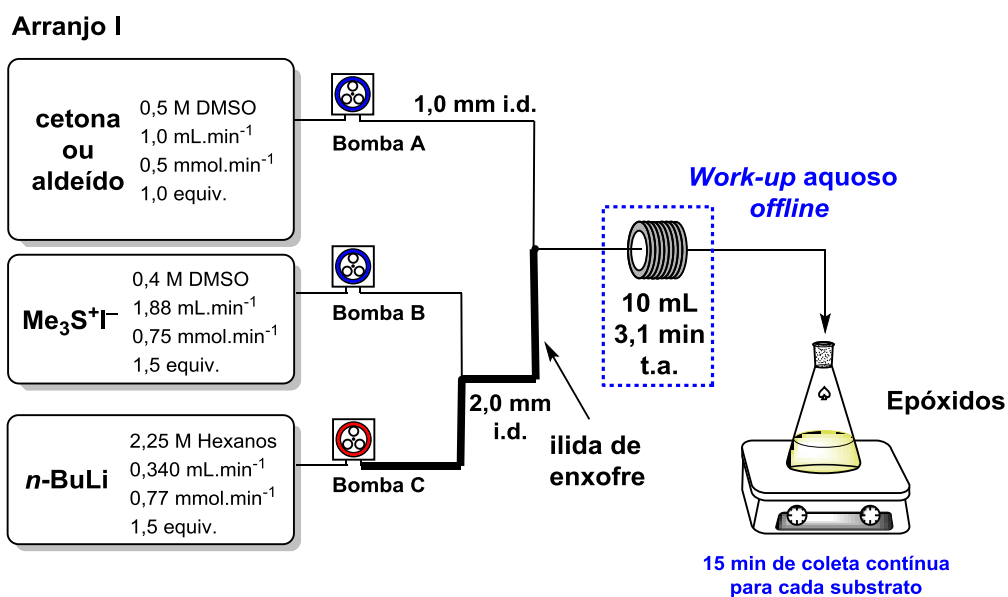
Estes resultados fazem parte da nossa publicação no periódico *Organic and Biomolecular Chemistry* sendo escolhido como *front cover* do volume.²²⁴

3.2 Desenvolvimento das reações de epoxidação e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky em fluxo contínuo – Escopo das reações

O desenvolvimento de um escopo para as reações de epoxidação (seção 3.1.2) e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky^{188,201,202} foi feito aplicando-se as duas reações a substratos diferentes da (*R*)-(-)-carvona.

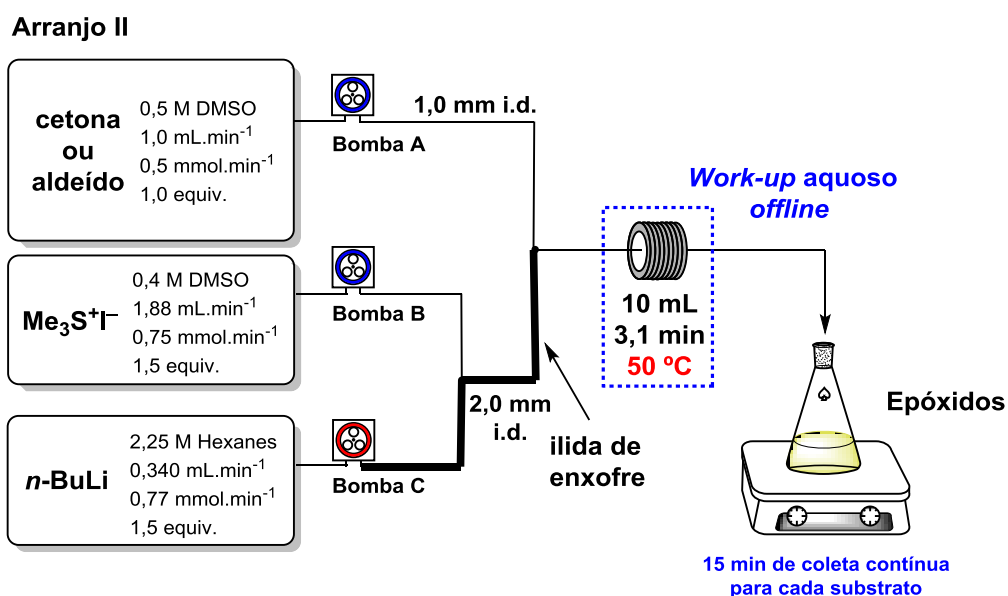
Para isso, foi utilizada a mesma plataforma de fluxo Vapourtec E-series porém com arranjos ligeiramente diferentes daquele que foi usado anteriormente.

O arranjo I foi o mesmo já utilizado anteriormente. Uma solução de *n*-BuLi 2,25 M em hexanos, foi bombeada através da bomba C, em seguida, misturada com uma solução de Me₃S⁺I⁻ 0,4 M em DMSO bombeada por B. A ilida de enxofre formada encontrou-se com o fluxo de uma solução de cetonas ou aldeídos 0,5 M em DMSO bombeado por A, a reação ocorreu no reator tubular de 10 mL mantido a temperatura ambiente. A coleta para cada produto reacional, pelo tempo de 15 min, foi feita em um frasco contendo água gelada sob agitação magnética e após o *work-up* aquoso os epóxidos foram obtidos. O Esquema 28 mostra o diagrama esquemático do arranjo I.



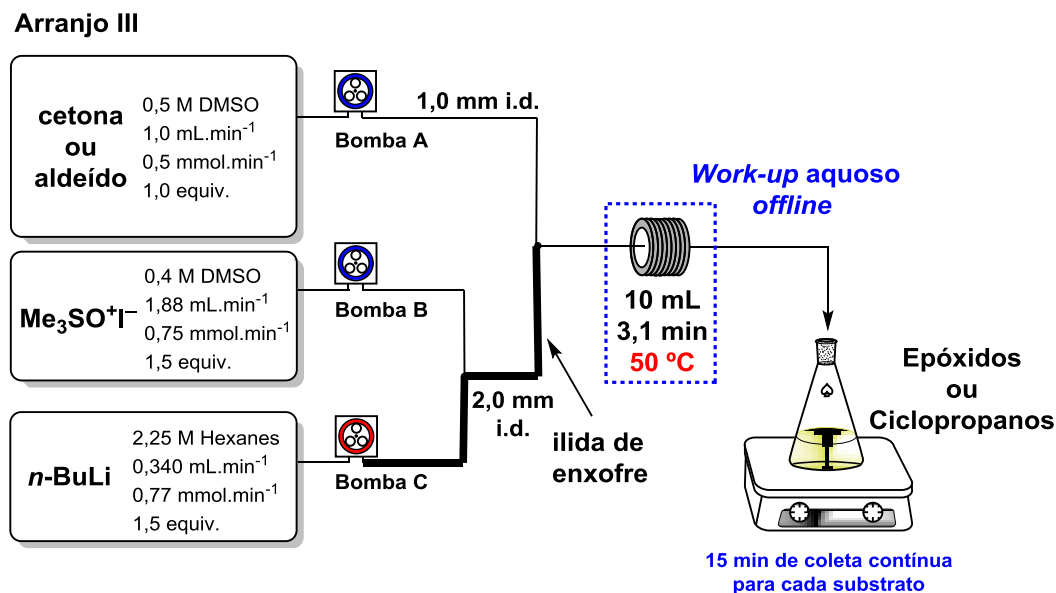
Esquema 28. Arranjo I usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos a partir de cetonas ou aldeídos.

No arranjo II a única mudança foi na temperatura do reator em fluxo. O reator foi aquecido à uma temperatura de 50 °C como pode ser visto no Esquema 29.



Esquema 29. Arranjo II usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos a partir de cetonas ou aldeídos.

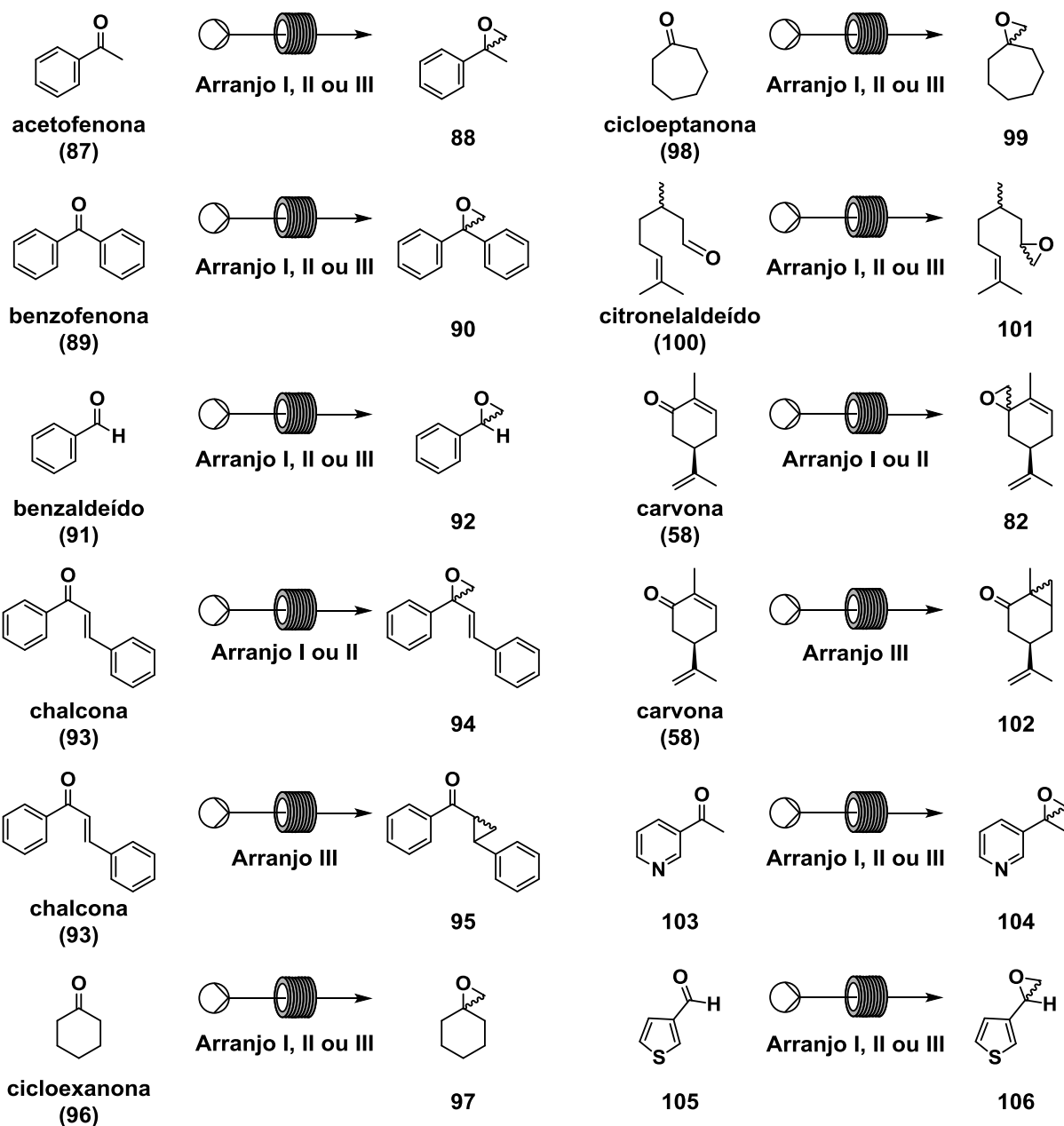
No Arranjo III além do aquecimento a 50 °C, foi utilizada uma solução de 0,4 M em DMSO de $\text{Me}_3\text{SO}^+\text{I}^-$ (iodeto de trimetilsulfoxônio) com o intuito de promover ciclopropanações em cetonas α,β -insaturadas²⁰¹ (Esquema 30).



Esquema 30. Arranjo III usado para a obtenção, em fluxo, de epóxidos e ciclopropanos a partir de cetonas ou aldeídos.

O Esquema 31 mostra a lista de cetonas e aldeídos utilizados nas reações de epoxidação e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky em fluxo.*

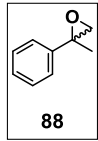
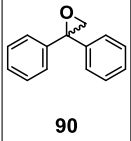
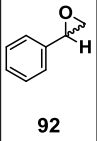
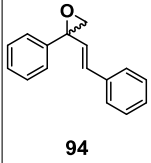
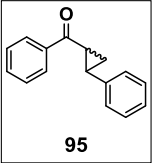
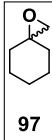
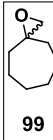
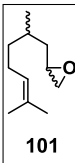
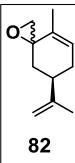
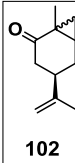
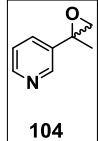
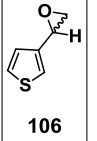
* As reações de epoxidação para os compostos heteroaromáticos **103** e **105** foram feitas por Shaun Neo, aluno visitante no grupo do Prof. Ley.



Esquema 31. Cetonas e aldeídos utilizados para o escopo da epoxidação e ciclopropanação de Corey-Chaykovsky no modo de fluxo contínuo.

A seguir é apresentada a Tabela 13 com os produtos obtidos e as respectivas conversões (RMN de ^1H) dado o arranjo utilizado para as reações.

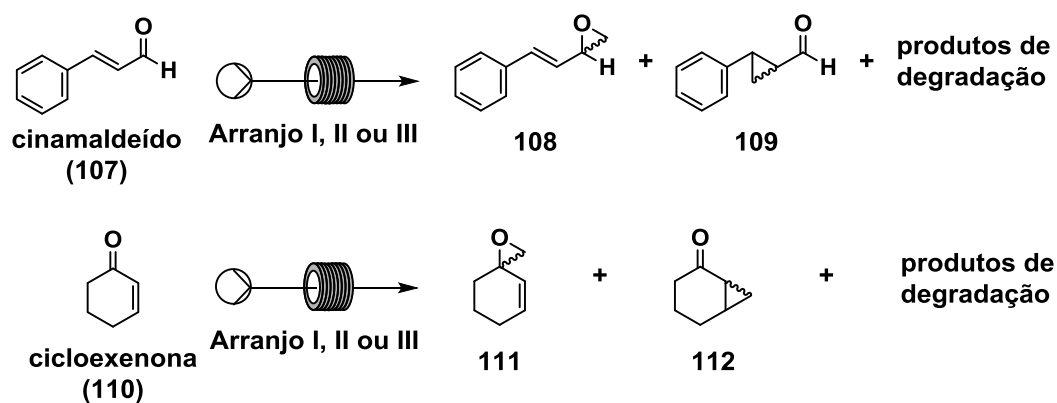
Tabela 13. Produtos obtidos e as respectivas conversões (RMN de ^1H) dado o arranjo utilizado para as reações.

		Saturados			α,β -Insaturados	
		Cetonas		Aldeídos		Cetonas
Aromáticos						
		Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)
	Arranjo I	74	39	98	72	-
	Arranjo II	74	100	100	100	-
Arranjo III	66	22	100	-	100	
Não-Aromáticos						
		Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)	Conversão (%)
	Arranjo I	72	82	100	100	-
	Arranjo II	89	95	100	100	-
Arranjo III	100	52	100	-	74	
Heterocíclicos						
		Conversão (%)	Conversão (%)			
	Arranjo I	68	-			
	Arranjo II	85	98			
Arranjo III	92	100				

As conversões para os produtos variaram de 74–100% e devido às significativas diferenças na reatividade dos substratos, não se pode dizer que um arranjo seja mais eficiente que o outro. Por outro lado ao se utilizar o iodeto de trimetilsulfoxônio observa-se a mudança na regioselectividade em cetonas α,β -insaturadas com a formação exclusiva dos ciclopropanos.

A caracterização foi feita comparando-se os dados espectroscópicos de RMN dos produtos obtidos com os dados disponíveis na literatura.

Ao se proceder as reações com os substratos cinamaldeído (**107**) e cicloexen-2-ona (**110**) foram obtidos produtos de degradação juntamente com a mistura dos respectivos epóxidos e ciclopropanos (Esquema 32).



Esquema 32. Reações em fluxo que forneceram misturas de epóxidos, ciclopropanos e produtos de degradação.

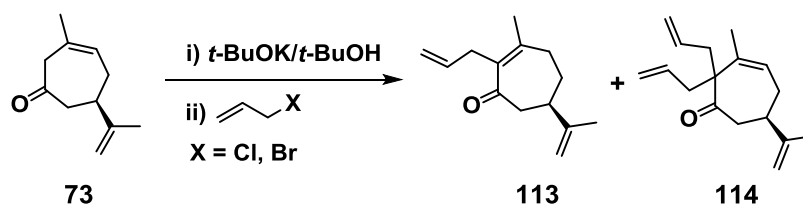
3.3 Reações de alquilação da cicloptenona 73

Compostos carbocíclicos de sete membros de origem natural ou sintética, com exceção da cicloptatrienona, não são comumente usados como materiais de partida e a síntese de tais compostos é bastante desafiadora.¹²⁵ Segundo Toromanoff,²²⁵ os anéis cicloptanóides possuem uma grande flexibilidade e adotam diferentes conformações de energias similares e baixas barreiras energéticas de interconversão. Assim, se torna difícil a previsão da reatividade daqueles compostos.

Para preparação das cicloptenonas alquiladas foi realizado um estudo das condições para obtenção do melhor rendimento do produto desejado variando-se os reagentes utilizados, a concentração e o tempo de reação.

3.3.1 Mono- e bis- alilação da cicloeptenona **73**

Os estudos foram iniciados com a *mono*-alilação da cicloeptenona **73**, através da reação do enolato com haleto de alila utilizando *t*-BuOK (produto comercial de qualidade discutível, porém facilmente purificado por sublimação) como base e *t*-BuOH como solvente (Esquema 33).

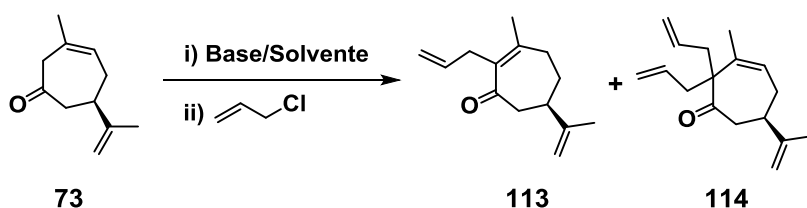


Esquema 33. Reação de alilação da cicloeptenona **73**.

Esse procedimento é bastante conhecido no nosso grupo,^{226,227} e não há novidades aqui. Para obter maiores rendimentos do produto *mono*-alilado **113**, deve-se utilizar alquilantes cujos grupos de saída sejam cloretos. Se forem utilizados alil-brometos ou iodetos, maiores rendimentos do produto *bis*-alilado serão obtidos. Ocorre também que a presença de base conduz a isomerização da dupla endocíclica e a formação de mistura dos produtos em que o produto conjugado **113** aparece em maior proporção.

O procedimento geral para as alilações incluiu a formação do enolato por 30 min, adição lenta do alilante e tempo reacional de 16 h.

A Tabela 14 resume as escalas, equivalentes de reagentes, bem como as várias condições testadas e os rendimentos obtidos após as devidas purificações por cromatografia radial.

Tabela 14. Estudo sistemático de alilação da cicloeptenona **73**.

Entrada	Escala gramas (mmol)	<i>t</i> -BuOK (equiv.)	Cloreto alila (equiv.)	Temp. enolato (°C)	113 (%) ^a	114 (%) ^a	Total (%) ^a
1	0,2 (1,2)	1,3	1,3	30	30	11	41
2	0,7 (4,3)	1,3	1,3	30	31	9	40
3^b	0,2 (1,2)	1,3	1,3	30	35	24	59
4	0,2 (1,2)	1,1	1,1	30	38	8	46
5	0,2 (1,2)	1,3	1,1	30	46	10	56
6	0,2 (1,2)	1,3	1,1	0 ^e	47	8	55
7^c	0,2 (1,2)	1,3	1,1	0 ^e	33	9	42
8^d	0,2 (1,2)	1,3	1,1	0 ^e	24	3	27
9	1,5 (9,2)	1,3	1,1	25	54	8	62

^a baseados na massa após purificação por cromatografia radial; ^b adição de 5% molar de HMPA; ^c adição de 10% molar de HMPA; ^d uso da cicloeptenona conjugada (**R**)-(+)-**61**; ^e adição de THF para evitar o congelamento da mistura reacional.

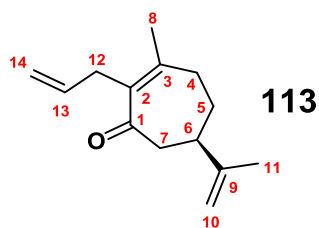
Pela observação dos dados mostrados, para a obtenção de maiores quantidades do composto **113** devemos utilizar 1,3 equivalentes molares de *t*-BuOK e 1,1 equivalentes molares de cloreto de alila em relação ao número de equivalentes do substrato, a temperatura de formação do enolato parece não influenciar tanto (Tabela 14; Entradas 5 e 6). O uso de HMPA auxilia na formação do *bis*-alilado **114** quando o enolato é feito a 30 °C (Tabela 14; Entrada 3).

Apesar da cicloeptenona **73** e seu isômero conjugado **61** serem sinteticamente equivalentes e a princípio ser indiferente o uso de uma ou outra e

até mesmo de uma mistura das duas nas reações de alquilação, é possível observar que a cinética de reação difere entre os dois compostos. Utilizando as mesmas condições reacionais, a cicloeptenona conjugada **61** fornece os produtos alilados com rendimentos reduzidos em relação à cicloeptenona não conjugada **73** (Tabela 14; Entradas 5 e 8).

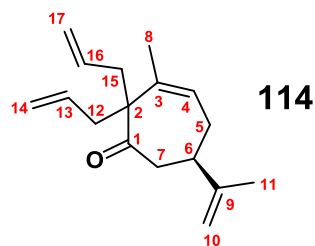
O aumento da escala foi feito até 1,5 g (9,2 mmol) do substrato **73**, rendimentos de 54% e 8% foram alcançados, respectivamente, para os compostos **113** e **114** (Tabela 14; Entrada 9). A confirmação da obtenção dos produtos foi feita pela comparação entre os dados espectroscópicos obtidos e aqueles existentes na literatura.^{213,226,227}

Tabela 15. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto **113** e os dados obtidos anteriormente.



δ C 113	C	δ C 113 literatura ²²⁶
204,1	1	204,1
136,0	2	135,8
152,5	3	152,5
34,0	4	33,8
30,1	5	30,0
40,3	6	40,1
46,8	7	46,6
23,2	8	23,1
147,9	9	147,8
110,0	10	109,8
21,2	11	21,0
33,0	12	32,8
136,0	13	135,8
114,5	14	114,3

Tabela 16. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto **114** e os dados obtidos anteriormente.

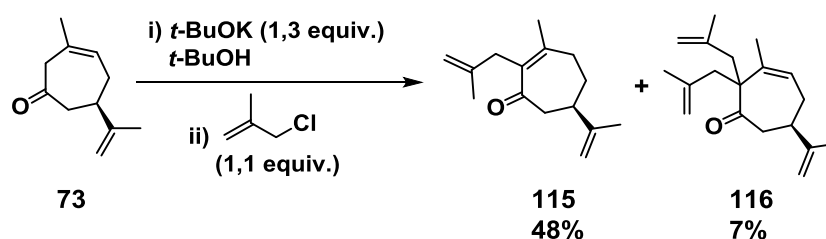


δ C 114	C	δ C 114 literatura ^{213,228}
213,7	1	213,4
61,3	2	61,0
137,6	3	137,3
124,2	4	123,9
28,3	5	28,0
44,9	6	44,6
43,0	7	42,7
20,8	8	20,5
148,0	9	147,7
109,9	10	109,8
21,1	11	20,8
38,6	12	38,4
134,4	13	133,4
117,7	14	117,9
41,0	15	40,7
133,7	16	133,4
118,2	17	118,0

É possível observar que os deslocamentos químicos experimentais variaram um máximo de 0,3 ppm em relação aos dados da literatura, indicando assim a obtenção dos compostos **113** e **114**.

Foram obtidas medidas de rotação específica dos compostos **113**: $[\alpha]_D^{28} = +51,7$ (*c* 0,21 CHCl₃); lit.²²⁹ $[\alpha]_D^{25} = +29,0$ (*c* 0,16 CHCl₃) e **114**: $[\alpha]_D^{25} = -9,7$ (*c* 0,18 CHCl₃); lit.²²⁹ $[\alpha]_D^{25} = -29,8$ (*c* 0,16 CHCl₃).

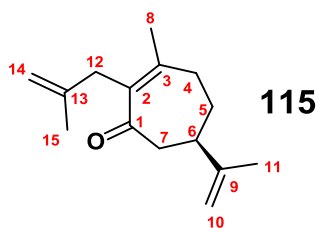
A alilação da cicloeptenona **73** utilizando o cloreto de metalila (1,1 equiv.) como alilante e *t*-BuOK (1,3 equiv.) em *t*-BuOH como base, levou aos produtos *mono*-alilado **115** e *bis*-alilado **116** em 48 e 7% de rendimento, respectivamente (Esquema 34).



Esquema 34. Alilação da cicloeptenona **73** utilizando cloreto de metalila como alilante.

A Tabela 17 mostra a comparação dos deslocamentos químicos dos sinais no espectro de RMN de ¹³C para o composto **115** em comparação com os dados da literatura.

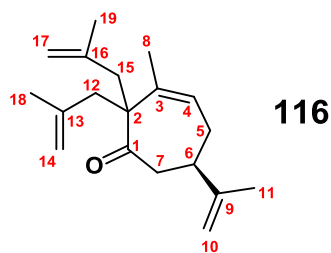
Tabela 17. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto **115** e os dados obtidos anteriormente.



δ 115	C	δ 115 literatura ²²⁸
204,2	1	204,3
136,1	2	136,0
152,6	3	152,5
33,9	4	33,8
30,1	5	30,0
40,4	6	40,3
46,6	7	46,5
23,2	8	23,1
147,8	9	147,8
109,9	10	109,6
21,1	11	21,1
36,5	12	36,5
143,5	13	143,5
109,7	14	109,4
23,0	15	22,9

A Tabela 18 mostra a comparação dos deslocamentos no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **116** em comparação com os dados da literatura.

Tabela 18. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto **116** e os dados obtidos anteriormente.



δ 116	C	δ 116 literatura ²²⁸
213,1	1	212,9
63,0	2	62,8
138,5	3	138,2
124,7	4	124,4
28,4	5	28,2
45,0	6	44,8
43,5	7	43,2
21,4	8	21,2
148,3	9	148,0
109,8	10	109,5
21,1	11	20,9
41,8	12	41,5
142,5	13	142,3
115,7	14	115,5
45,4	15	45,2
141,8	16	141,6
116,2	17	116,0
25,1	18	24,8
24,7	19	24,4

É possível observar que os deslocamentos químicos experimentais variaram um máximo de 0,3 ppm em relação aos dados da literatura, indicando assim a obtenção do compostos **115** e **116**.

Com os produtos *mono*-alilados **113** e **115** em mãos resolveu-se partir para a segunda alilação utilizando um alilante diferente daquele utilizado na primeira alilação. Desse modo, foram obtidos produtos *bis*-alilados não-simétricos.[†] Utilizaram-se *t*-BuOK (1,1 equiv.) como base em *t*-BuOH/DMSO (1:1) como solvente na presença de NaI. A adição do alilante foi feita de modo lento e o tempo reacional foi de 18 h. A Tabela 19 mostra as condições empregadas e os rendimentos para a obtenção dos compostos *bis*-alilados **117a/117b**.

Tabela 19. Segunda alilação das cicloeptenonas *mono*-aliladas **113** e **115**.

$R_1 = H; 113$
 $R_1 = Me; 115$

$R_2 = H, Me$
(1,3 equiv.)

$R_1 = H, R_2 = Me; 117a$
 $R_1 = Me, R_2 = H; 117b$

$R_1 = H, R_2 = Me; 118$
 $R_1 = Me, R_2 = H; 119$

Entrada	R_1	R_2	Escala gramas (mmol)	117a/117b (%)	118 (%)	119 (%)	<i>dr</i>
1	H	Me	0,4 (2,0)	43	29	-	1:3
2	Me	H	0,4 (2,0)	62	-	22	3:1

A ordem de alquilação influencia diretamente na proporção diastereoisomérica (*dr*) obtida. Quando a cicloeptenona **113** foi alquilada utilizando-se o cloreto de metalila, obteve-se uma mistura de produtos *bis*-alilados (**117a/117b**) cuja proporção diastereoisomérica foi de 1:3 em um rendimento de 43%. Por outro lado, ao se alilar a cicloeptenona **115** obtiveram-se os produtos **117a/117b** em 62% de rendimento e uma proporção

[†] As reações de *bis*-alilação foram feitas em conjunto com André L. Desiderá, aluno de doutorado do nosso grupo de pesquisa.

diastereoisomérica de 3:1, totalmente invertida em relação à reação anterior. Em ambos os casos as estereoquímicas dos produtos majoritários ainda não foram definidas.

Também foram observados os produtos de *O*-alquilação correspondentes **118** e **119** em 29% e 22% de rendimento, respectivamente.

A Figura 23 e a Figura 24 mostram as expansões nos espectros de RMN de ^1H para os compostos **117a** e **117b**. A regioseletividade pode ser vista pelas integrais nos espectros.

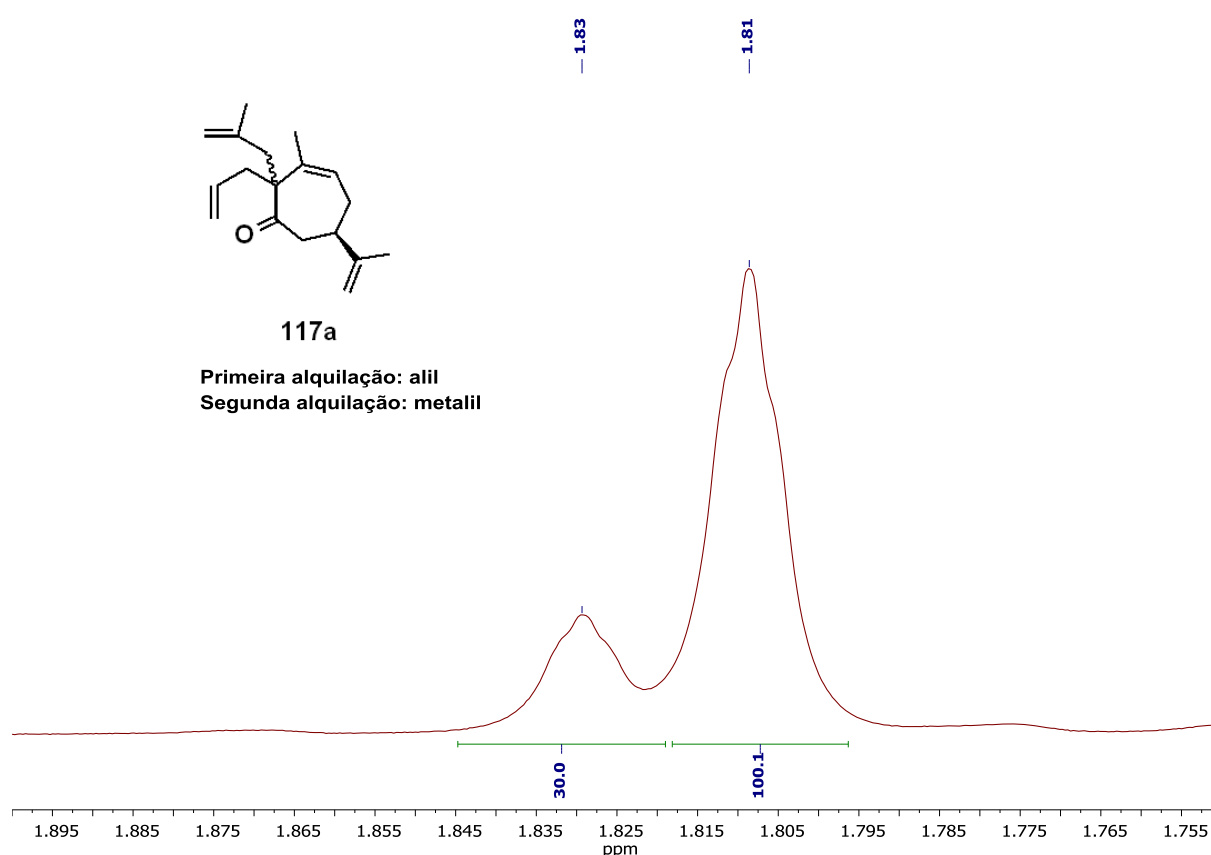


Figura 23. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **117a** (1^a alquilação com alil; 2^a alquilação com metalil).

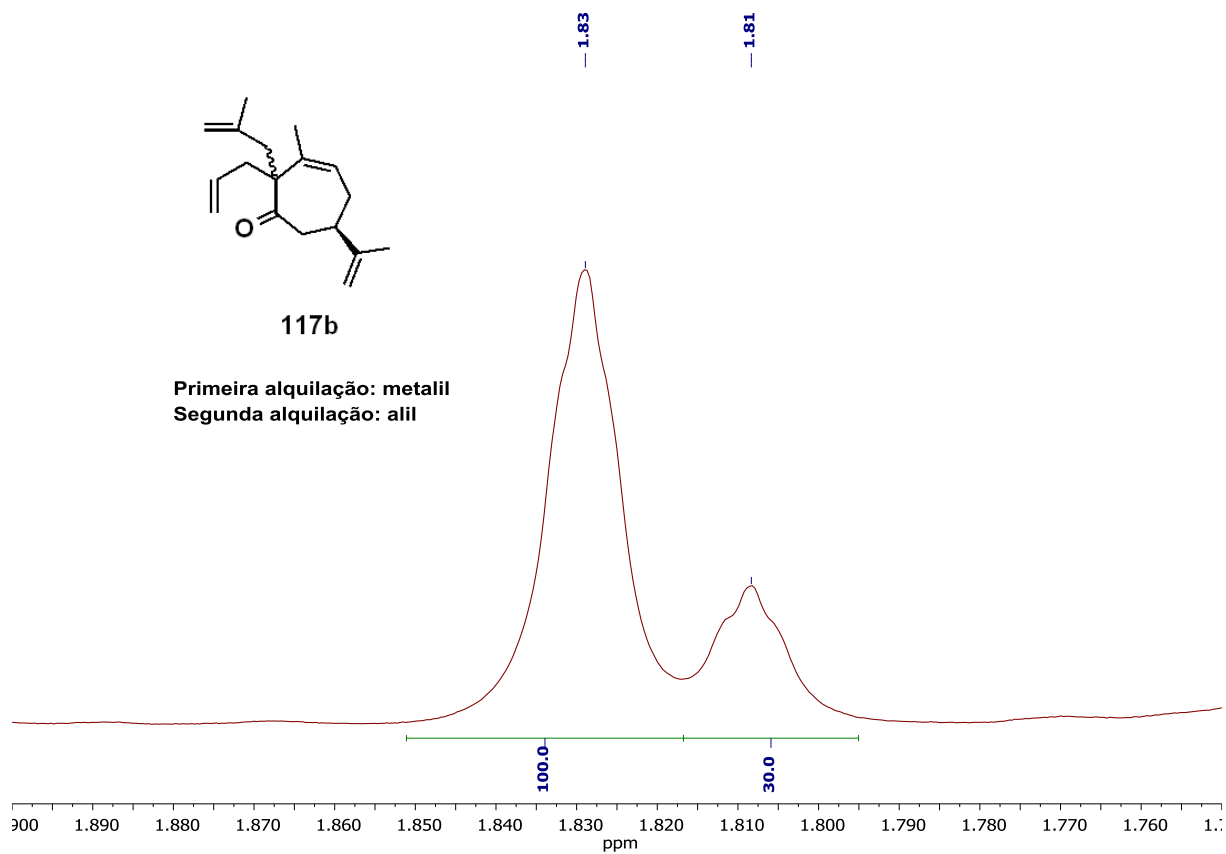
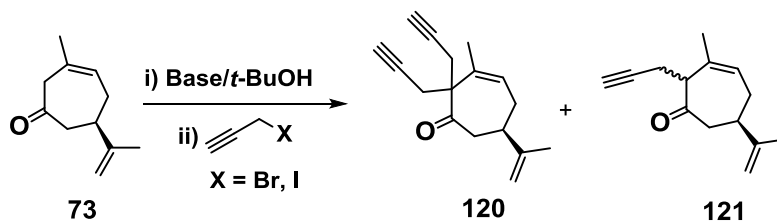


Figura 24. Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **117b** (1^a alquilação com metalil; 2^a alquilação com alil).

3.3.2 Mono- e bis-propargilação da cicloeptenona **73**

O estudo da *bis*-propargilação da cicloeptenona **73** foi feito utilizando-se *t*-BuOK comercial purificado por sublimação em *t*-BuOH e haletos de propargila como alquilantes (Esquema 35).

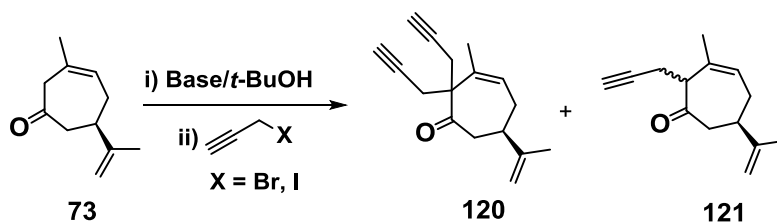


Esquema 35. Reações de propargilação da cicloeptenona **73**.

O procedimento geral para as propargilações incluiu a formação do enolato a temperatura ambiente por 30 min, adição lenta do propargilante e tempo de reação de 16 h.

A Tabela 20 resume as quantidades de substrato e de reagentes utilizadas, bem como as várias condições testadas e os rendimentos obtidos após as devidas purificações por cromatografia radial.

Tabela 20. Estudo sistemático da propargilação da cicloeptenona **73**.



Entrada	Escala gramas (mmol)	<i>t</i> -BuOK (equiv.)	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{X}$ (equiv.)	Proporção 120:121 ^a	Total (%)
1	0,2 (1,4)	1,3	X = Br (1,5)	-	11 ^b
2	0,6 (3,4)	2,2	X = Br (2,2)	77:23	46
3	1,2 (7,3) ^c	2,5	X = Br (2,5)	77:23	51
4	0,2 (1,0)	2,2	X = I (2,5)	100:0	67

^a calculada por RMN de ¹H das misturas reacionais antes da purificação; ^b

recuperação de 29% do material de partida; ^c uso da cicloeptenona conjugada **61**.

Não foi possível a separação entre os produtos *mono-* (**121**) e *bis-*propargilados (**120**), mesmo usando cromatografia radial, assim são mostrados somente os rendimentos totais.

Inicialmente foi seguido um procedimento empregado anteriormente em nosso laboratório²²⁹ onde foram utilizados somente 1,3 equivalentes molares de base e 1,5 equivalentes de propargilante em relação à quantidade molar de substrato (Tabela 20; Entrada 1). Obteve-se um baixo rendimento das propargil-cicloeptenonas e ainda recuperação de 29% do material de partida.

Resolveu-se aumentar as quantidades de base e de alquilante (Tabela 20; Entradas 2 e 3). Os rendimentos foram aumentados, porém, formou-se a mistura de produtos *mono-* e *bis-*propargilados, observada por RMN de ¹H (Figura 25) e de ¹³C.

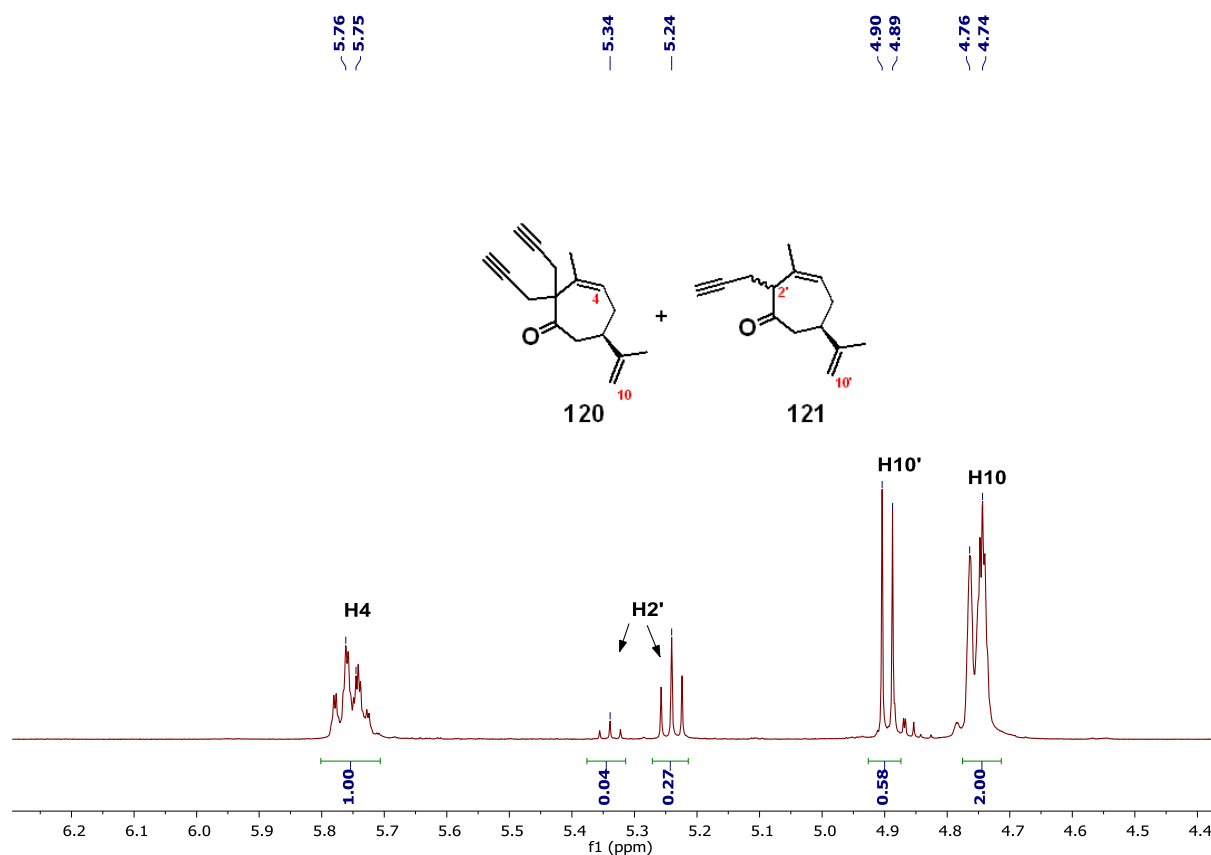
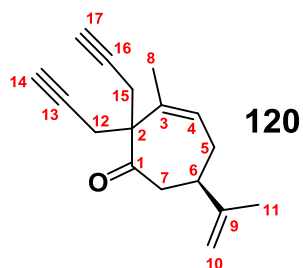


Figura 25. Expansão do espectro de RMN de ^1H dos produtos de propargilação **120** e **121**.

Quando foram utilizados 2,5 equivalentes de iodeto de propargila como alquilante e 2,2 equivalentes de *t*-BuOK como base o produto *bis*-propargilado **120** foi obtido exclusivamente em um rendimento de 67% (Tabela 20; Entrada 4). Os dados espectroscópicos da *bis*-propargil cicloeptenona **120** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5,5$ (*c* 1,98 CHCl_3) $\}$ foram comparados com os dados disponíveis do nosso grupo.²³⁰ O aparecimento dos sinais no RMN de ^{13}C referentes aos carbonos C12–C17 (Tabela 21) e o aparecimento da banda no espectro na região do infravermelho referente ao estiramento $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ característica de alquinos em 3294 cm^{-1} confirmam a obtenção do produto.²¹⁵

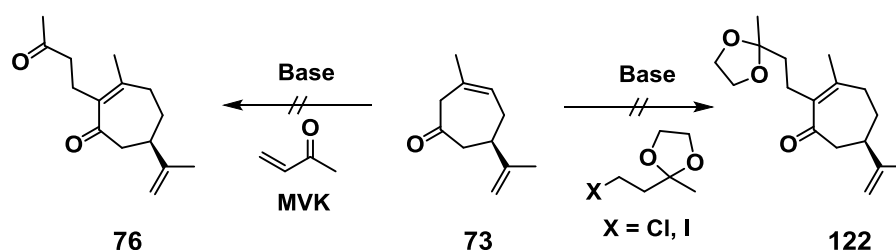
Tabela 21. Comparação dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C entre o composto **120** e os dados obtidos anteriormente.



δ 120	C	δ 120 literatura ²³⁰
212,5	1	212,1
58,3	2	58,1
137,2	3	137,0
125,4	4	125,2
28,4	5	28,1
45,2	6	45,0
43,5	7	43,3
21,3	8	21,1
147,6	9	147,3
110,2	10	110,0
21,2	11	20,9
25,8	12	25,6
80,9	13	80,7
72,4	14	72,2
24,8	15	24,6
80,2	16	80,0
71,4	17	71,2

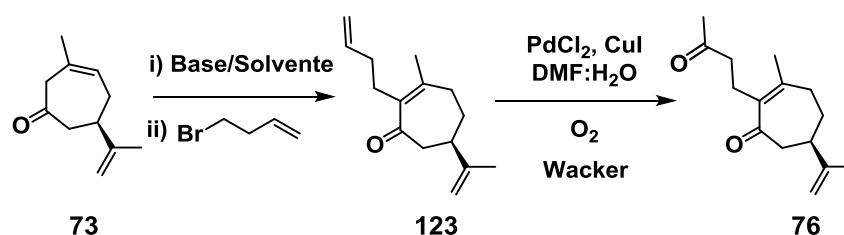
3.3.3 Mono- e bis-alquilação da cicloeptenona **73** usando 4-bromo-1-buteno como alquilante.

Visando a obtenção do esqueleto carbônico dos produtos naturais xantanos **29**, inicialmente foram feitas tentativas de adição do tipo Michael do enolato de **73** à metil-vinil-cetona (MVK) na intenção da obtenção do xantano **76** (Esquema 36). Também tentaram-se alquilações com derivados protegidos da MVK, porém, obtiveram-se somente produtos de degradação misturados ao substrato de partida (Esquema 36).



Esquema 36. Tentativas de alquilação da cicloeptenona **73** usando MVK e derivados.

Diante dos resultados, decidiu-se utilizar outra abordagem. Foi feito um estudo para a alquilação da cicloeptenona **73** usando o 4-bromo-1-buteno como alquilante, pensando em uma posterior oxidação de Wacker, tradicional em nosso laboratório (Esquema 37).

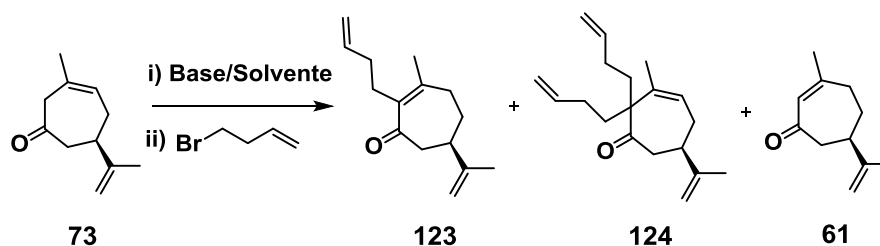


Esquema 37. Alquilação utilizando 4-bromo-1-buteno seguida da reação de oxidação de Wacker para a obtenção do xantano **76**.

O procedimento geral para as alquilações foi o mesmo usado anteriormente e incluiu a formação do enolato à temperatura ambiente por 30 min, adição lenta do alquilante e tempo de reação de 16 h.

Foi feito um estudo de diferentes bases e misturas de solventes visando um maior rendimento do produto *mono*-alilado **123**. A Tabela 22 resume as escalas e quantidades de reagentes utilizadas, bem como as várias condições testadas e os rendimentos obtidos após as devidas purificações por cromatografia radial.

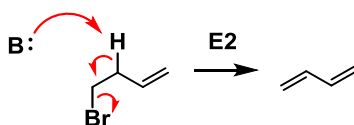
Tabela 22. Estudo sistemático da alquilação da cicloeptenona **73** usando 4-bromo-1-buteno como alquilante.



Entrada	Escala gramas (mmol)	Base/Solvente (equiv.)	Alquilante (equiv.)	123 (%) ^a	124 (%) ^a	61 (%)
1	0,2 (1,0)	<i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH, DMSO (1,1)	1,1	31	3	48
2	1,6 (10)	<i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH, DMSO (1,8)	1,8	27	3	73
3 ^b	1,3 (7,9)	<i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH, DMSO (1,1)	1,1	22	17	46
4	0,2 (1,0)	<i>t</i> -BuOK/HMPA (2,5)	2,5	-	-	62
5	0,2 (1,0)	dimsyl-Li/DMSO (1,8)	1,8	32	15	33

^a baseados na recuperação do material de partida (BRSM); ^b adição lenta do alquilante com auxílio de bomba de seringa a 0,2 mL.min⁻¹.

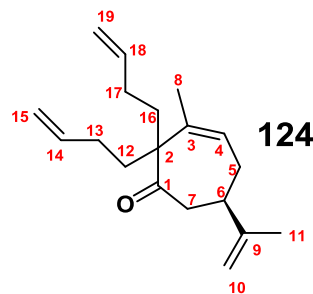
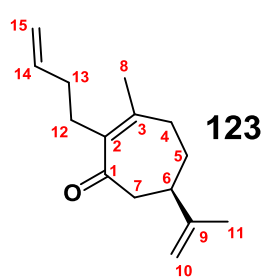
Os rendimentos variaram entre 20–30% (BRSM) para o produto *mono*-alquilado desejado **123**. Mesmo utilizando adição lenta do alquilante, via bomba de seringa, não foi possível evitar a reação competitiva de eliminação no próprio alquilante (Esquema 38) ou a supressão da formação do produto *bis*-alquilado **124**.



Esquema 38. Reação de eliminação de HBr do 4-bromo-1-buteno.

O substrato de partida foi, em parte, recuperado na forma da cicloeptenona conjugada **61**. Os melhores resultados foram obtidos quando utilizaram-se *t*-BuOK em *t*-BuOH/DMSO (1:1) ou *dimsyl*-Li em DMSO fornecendo o produto **123** em rendimentos de 31 e 32%, respectivamente (Tabela 22; Entradas 1 e 5). A seguir é apresentada a Tabela 23 onde estão dispostos os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos com as devidas atribuições, baseadas na interpretação do espectros de RMN de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) dos compostos **123** e **124**.

Tabela 23. Atribuição dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **123** e **124**.



123 δ H	123 δ C		124 δ H	124 δ C
-	205,4	1	-	214,2
-	137,9	2	-	60,6
-	150,0	3	-	138,2
2,45–2,55 (1H, m)	33,7	4	5,64–5,85 (1H, m)	123,9
2,19–2,27 (1H, m)				
1,75–1,86 (1H, m)	29,8	5	1,95–2,08 (1H, m)	28,3
1,61–1,70 (1H, m)			2,13–2,23 (1H, m)	
2,47–2,54 (1H, m)	40,2	6	2,15–2,22 (1H, m)	45,0
2,56–2,64 (2H, m)	46,8	7	2,72–2,76 (1H, m)	42,2
1,92 (3H, s)	23,0	8	1,77 (3H, s)	21,1
-	148,0	9	-	148,1
4,73 (2H, sl)	109,9	10	4,74–4,76 (2H, m)	109,9
1,72 (3H, s)	21,1	11	1,72 (3H, s)	20,4
2,02–2,09 (2H, m)	33,5	12	1,96–2,09 (2H, m)	29,0
2,30–2,48 (2H, m)	28,4	13	1,25–1,42 (2H, m)	33,3
5,76 (1H, ddt, $J=17,0$; 10,2; 6,8 Hz)	138,5	14	5,70–5,85 (1H, m)	138,4
4,93–5,00 (1H, m)	114,9	15	4,90–5,03 (2H, m)	114,5
4,89–4,93 (1H, m)				
-	-	16	2,13–2,24 (1H, m)	29,0
-	-	17	2,45–2,54 (1H, m)	36,2
-	-	18	1,51–1,64 (2H, m)	139,0
-	-	19	5,70–5,85 (1H, m)	114,9
-	-		4,90–5,03 (2H, m)	

3.3.4 Lições aprendidas com as reações de alquilação da cicloeptenona 73

Para finalizar esta discussão sobre a alquilação de cicloeptenonas (e outros compostos carbonílicos não simétricos), é fundamental constatar que os rendimentos nunca são elevados, e ainda é comum nos depararmos com misturas de produtos de difícil separação. Este resultado é esperado e se deve a formação de enolatos com nucleofilicidade geralmente nos dois carbonos vizinhos ao carbono carbonílico e no oxigênio dos enolatos. Após as primeiras alquilações nas três posições, estes produtos podem desprotonar facilmente e assim sofrer novas alquilações. Os primeiros produtos formados são termodinamicamente mais susceptíveis à alquilação do que o substrato carbonílico inicial, mas as suas alquilações são mais lentas. É imprescindível alertar que as alquilações são mais lentas do que as desprotonações e, portanto as etapas determinantes são as alquilações. A formação de misturas e conseqüentemente rendimentos moderados são esperados, mas não há reações substitutas.

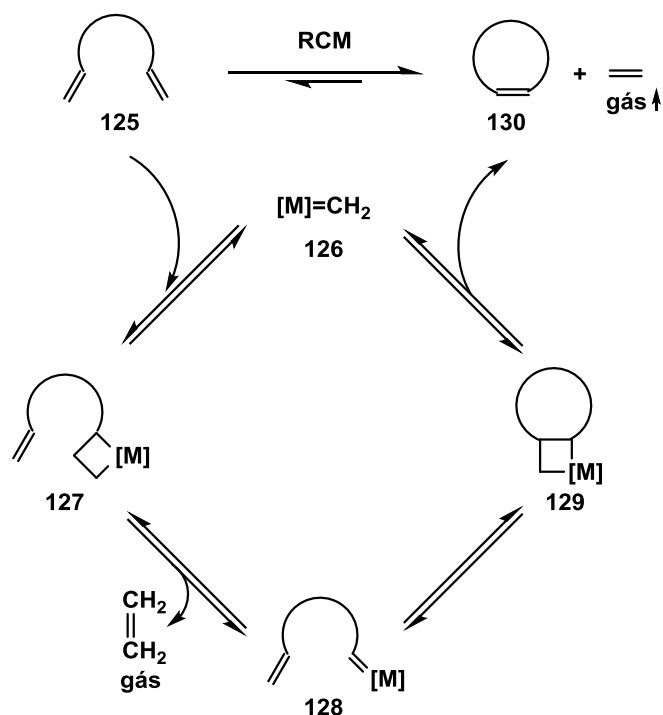
Por outro lado, estas reações podem ser conduzidas facilmente em grande escala, e direcionadas a favor de um determinado produto. Como outro benefício, misturas de produtos podem e devem ser submetidas às reações subsequentes porque normalmente não reagem igualmente, e permitem uma “separação química” durante a reação posterior.

Como exemplo, os produtos de alilação no oxigênio são éteres enólicos e hidrolisam rapidamente durante o isolamento, e aparecem no produto reacional como o substrato carbonílico inicial.

3.4 Reações de metátese de fechamento de anel com as cicloeptenonas *bis*-alquiladas – Formação de compostos espiro simétricos e não-simétricos

A metátese de olefinas é uma técnica sintética muito usada e um poderoso método para a construção de inúmeras classes de compostos. É amplamente aceito que a metátese de olefinas transformou o campo da química sintética, transformou o modo de pensar a criação de ligações C-C, tanto que o Prêmio Nobel em 2005^{231,232} foi laureado aos pioneiros da metátese de olefinas: Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard Schrock.

O mecanismo “via carbeno” proposto por Hérisson e Chauvin em 1970²³³ e depois por Katz e Rothchild em 1976²³⁴ é didático e muito bem aceito, porém sabemos que existem outras propostas mais acuradas para o mecanismo.^{235,236} Para uma reação de RCM típica, o mecanismo se inicia com a complexação do catalisador **126** com uma dupla olefínica preferencialmente terminal (**125**) formando o metalociclobutano **127**. Posteriormente, um rearranjo das ligações leva à liberação de uma molécula de gás eteno e formação do metal-carbeno **128**. No passo seguinte, ocorre uma nova complexação do metal-carbeno com a outra dupla C=C e formação de um novo metalociclobutano **129**, que por fim rearranja-se para formar o produto cíclico **130** e liberação do catalisador.²³⁷ É interessante salientar que a reação de metátese ocorre por meio de equilíbrios entre os reagentes e os produtos cíclicos podem sofrer abertura de anel para formar compostos olefínicos novamente (Esquema 39).



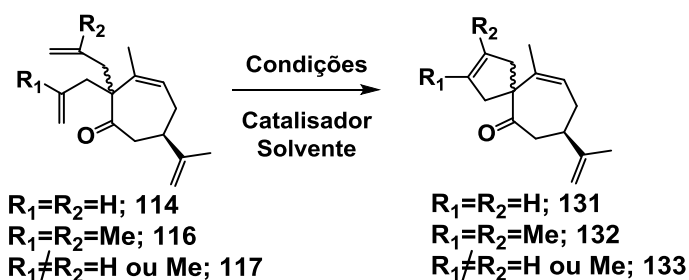
Esquema 39. Mecanismo de RCM proposto por Hérisson e Chauvin.

As reações de metátese possuem alguns parâmetros que são ajustados experimentalmente. Variáveis como: escolha do catalisador; temperatura e concentração da reação; escolha do solvente; remoção de oxigênio e adição seriada do catalisador são importantes para determinar a velocidade, o sentido e a seletividade das reações.²³⁷

De posse das cicloptenonas *bis*-aliladas **114**, **116** e a mistura **117a/117b** procedeu-se as reações de RCM.[‡] Para as reações foram utilizadas concentrações de 0,05 M do substrato, solvente tratado e a remoção de oxigênio pela sonicação em atmosfera de argônio por 15 min. A Tabela 24 resume as escalas, condições e rendimentos para as reações feitas.

[‡] As reações de metátese foram feitas em conjunto com André L. Desiderá, aluno de doutorado do nosso grupo de pesquisa.

Tabela 24. Reações de RCM com as cicloeptenonas *bis*-alquiladas **114**, **116** e **117**.



Entrada	R ₁	R ₂	Escala mg (mmol)	Catalisador (mol%) ^b	Solvente	Condições	Produto (%) ^a	<i>dr</i>
1	H	H	100 (4,1)	G I (10)	DCM	24 h, t.a.	131 (68)	-
2	H	H	135 (5,5)	H-G II (5)	DCM	1 h, t.a.	131 (88)	-
3	Me	Me	170 (0,62)	G II (5/3/2)	DCM	168 h, 70 °C	132 (95)	-
4	H	Me	300 (1,2)	G II (10)	DCE	1 h, t.a.	133 (90)	1:3
5	Me	H	300 (1,2)	G II (10)	DCE	1 h, t.a.	133 (87)	3:1

^a rendimento após isolamento por cromatografia radial; ^b G I = Grubbs I, G II = Grubbs II, H-G II = Hoveyda-Grubbs II.

A Figura 26 apresenta as estruturas dos produtos espiro obtidos.

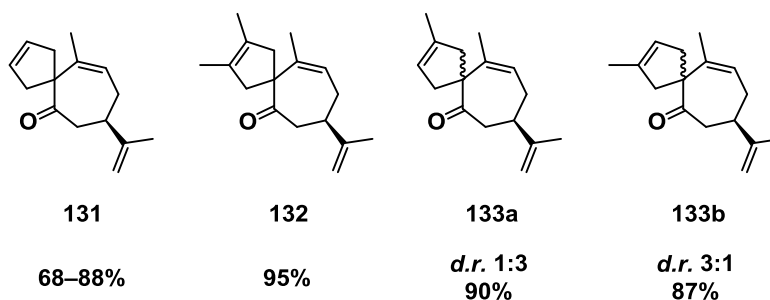
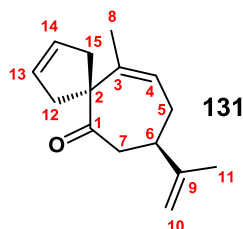


Figura 26. Produtos espiro obtidos a partir das reações de RCM.

O produto **131** já havia sido obtido antes no nosso grupo, porém conseguiu-se diminuição do tempo reacional (de 8 h para 1 h) e aumento do

rendimento (de 68% para 88%) utilizando o catalisador de Hoveyda-Grubbs II (Tabela 24; Entradas 1 e 2).^{213,227} A confirmação de obtenção de **131** foi feita pela comparação dos dados espectroscópicos. A Tabela 25 apresenta a comparação dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **131** obtido e o estudo descrito pelo nosso grupo.^{213,227}

Tabela 25. Comparação dos dados espectroscópicos de RMN obtidos para o espiro **131** com os dados da literatura.



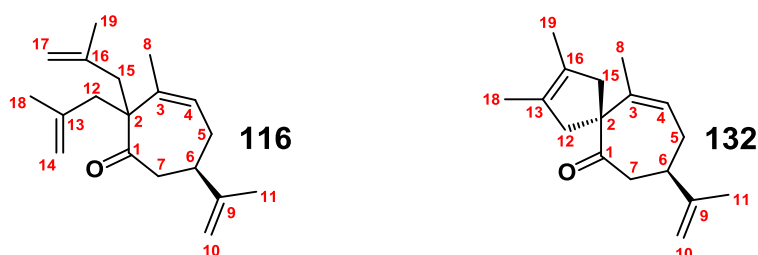
	δC	δC literatura ²¹³	δH	δH literatura ²¹³
1	211,8	211,8	-	-
2	62,7	62,8	-	-
3	140,7	140,8	-	-
4	120,8	120,9	5,42–5,48	5,45
5	28,1	28,1	2,00–2,09 (1H, m) 2,12–2,16 (1H, m)	2,04 2,14
6	44,8	44,8	2,76–2,82	2,78
7	42,1	42,2	2,61–2,64 (1H, m) 2,72–2,76 (1H, m)	2,64 2,74
8	19,6	19,6	1,77 (3H, sl)	1,74
9	147,7	147,8	-	-
10	109,7	109,8	4,73–4,76 (1H, m) 4,76–4,79 (1H, m)	4,75 4,78
11	21,0	21,0	1,76 (3H, sl)	1,75
12	39,7	39,7	3,10–3,18 (1H, m) 2,16–2,24 (1H, m)	3,14 2,19
13	129,7	129,7	5,64–5,69 (1H, m)	5,66
14	127,0	127,1	5,51–5,56 (1H, m)	5,53
15	41,1	41,1	2,64–2,67 (1H, m) 2,55–2,61 (1H, m)	2,62 2,55

Para a formação do espiro **132**, seguramente uma RCM mais difícil devido aos grupos metila substituintes, foi necessário o aquecimento a 70 °C (feito em tubos com rosca de Teflon[®], Ace[®] tubes) por 168 h, uso do catalisador Grubbs II e a utilização da técnica da adição seriada do catalisador (5%/3%/2%)

para evitar a degradação precoce do mesmo no meio, sendo obtido um rendimento de 95% após purificação por cromatografia radial.

A seguir é mostrada a comparação dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ^{13}C para o composto **132** e o seu precursor **116** (Tabela 26).

Tabela 26. Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos nos espectros de RMN de ^{13}C para o composto **132** e o seu precursor **116**.



C	δ	C	δ
1	213,1	1	212,5
2	63,0	2	61,1
3	138,5	3	141,3
4	124,7	4	120,3
5	28,4	5	28,8
6	45,0	6	44,2
7	43,5	7	44,8
8	21,4	8	19,4
9	148,3	9	147,8
10	109,8	10	109,7
11	21,1	11	21,0
*12	41,8	*12	46,4
†13	142,5	†13	127,3
+14	115,7	14	-
*15	45,4	*15	42,1
†16	141,8	†16	129,9
+17	116,2	17	-
**18	25,1	+18	13,4
**19	24,4	+19	13,3

*, **, +, † = carbonos com possibilidade de estar invertidos.

Tabela 27. Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos nos espectros de RMN de ^{13}C para o composto **133** e o seu precursor **117**.

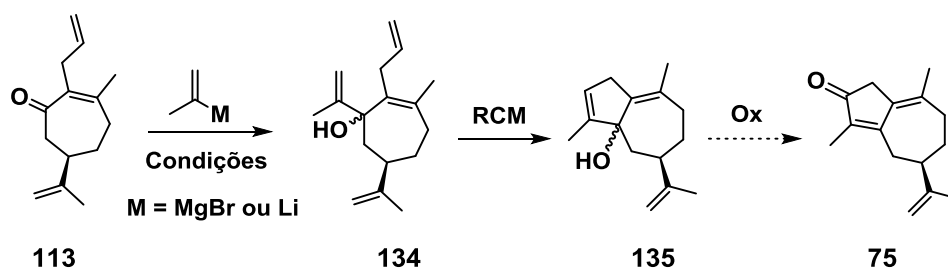


C	δ (ppm)	C	δ (ppm)
1	213,4	1	212,2
2	62,2	2	63,8
3	137,8	3	141,2
4	124,2	4	120,7
5	28,4	5	28,3
6	45,0	6	44,9
7	43,2	7	42,3
8	21,1	8	19,7
9	148,2	9	147,9
10	109,8	10	109,9
11	20,9	11	19,7
*12	38,9	12	40,0
13	141,7	13	123,3
+14	116,2	14	-
*15	44,8	15	45,0
16	137,8	16	136,9
+17	117,5	17	-
18	24,6	18	16,2

*, + = carbonos com possibilidade de estar invertidos.

3.5 Adição de isopropenil à cicloeptenona *mono*-alilada seguido de RCM e oxidação – Estudos em direção a obtenção dos guaianos

Os estudos em direção à síntese de compostos guaianos **75** se iniciaram com reações de adição de carbânions de isopropenil à carbonila da cicloeptenona *mono*-alilada **113** para posterior reação de metátese de fechamento de anéis e oxidação (Esquema 40).



Esquema 40. Planejamento para obtenção do composto guaiano **75**.

Para a realização das adições foram utilizados inicialmente brometo de isopropenilmagnésio ou isopropenil lítio em Et₂O ou THF. Obteve-se um produto cujo fator de retenção nas análises por CCD era maior que o substrato de partida.

O produto foi isolado e logo se percebeu que se tratava de um álcool com propriedades especiais. O espectro no infravermelho apresenta uma banda fina e pouco intensa em 3597 cm⁻¹, característica de álcoois que não participam em ligações de hidrogênio intermoleculares.²¹⁵

A confirmação de que o produto em questão se tratava da mistura diastereoisomérica dos álcoois **134** foi feita a partir de experimentos de troca do hidrogênio do grupo -OH por deutério e análise por ressonância magnética nuclear. O sinal no espectro referente ao hidrogênio do grupo -OH desapareceu após a troca pelo deutério (Figura 27).

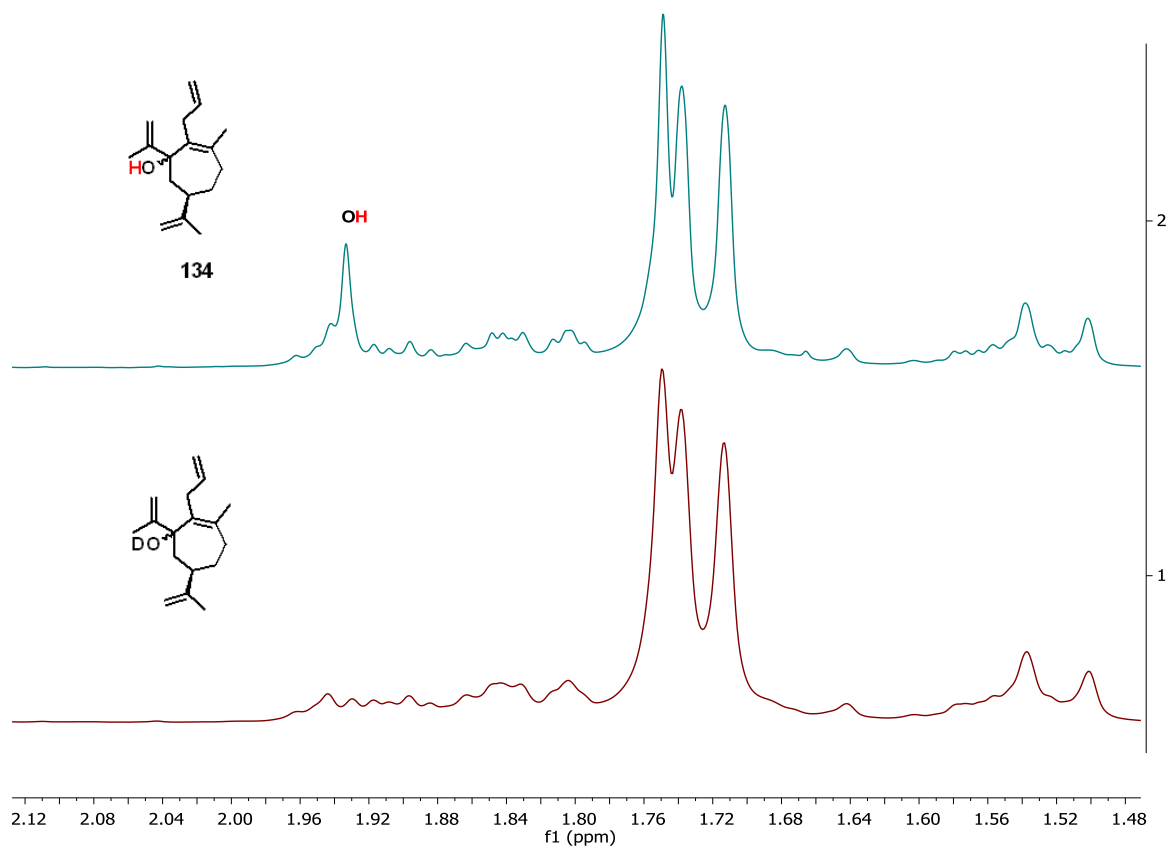
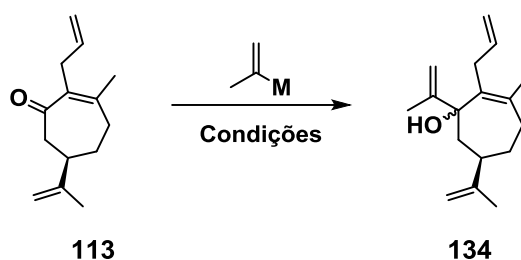


Figura 27. Expansão dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz) para o produto **134** obtido antes (2) e depois (1) da troca do hidrogênio do grupo -OH por deutério.

Uma rápida inspeção na estrutura de **113** nos diz se tratar de um composto carbonílico conjugado e com substituintes alquílicos em α e β . Para a efetiva adição foi necessária a utilização de isopropenil lítio visto que reagentes de Grignard se mostraram pouco reativos. A otimização para a reação é mostrada na Tabela 28.

Tabela 28. Otimização da adição de isopropenil à carbonila do composto **113**.

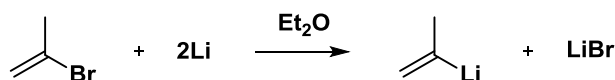


Entrada	Escala gramas (mmol)	M (equiv.) ^a	Condições	Conversão (%) ^b	Rendimento (%)
1	0,30 (1,50)	MgBr (1,5)	THF, -78 °C até t.a., 18 h	10	-
2 ^c	0,10 (0,50)	MgBr (1,5)	CeCl ₃ , THF, -78 °C até t.a., 18 h	16	-
3	0,05 (0,25)	Li (1,0)	Et ₂ O, -78 °C, 1 h	76	-
4	0,05 (0,25)	Li (2,0)	THF, -78 °C, 1 h	68	-
5	0,05 (0,25)	Li (2,0)	Et ₂ O, -78 °C, 1h	100	-
6	0,40 (2,0)	Li (3,0)	Et ₂ O, -78 até 0 °C, 5 h	100	51
7	0,50 (2,4)	Li (5,0)	Et ₂ O, -78 °C, 2 h, -30 °C, 3 h	100	78

^a Soluções preparadas; ^b Conversão feita por análises de RMN de ¹H;

^c Condições de Hodgson.²³⁸

Adições de isopropenil Grignard levaram a baixas taxas de conversão para os produtos. Mesmo usando CeCl₃ para a ativação do substrato,²³⁸ foi obtida uma taxa de conversão de apenas 16% para os produtos esperados (Tabela 28; Entradas 1 e 2). Melhores resultados foram obtidos ao utilizar o reagente isopropenil lítio sintetizado a partir de brometo de isopropenila e aparas de lítio em Et₂O²³⁹ (Esquema 41).



Esquema 41. Reação de obtenção do isopropenil lítio.

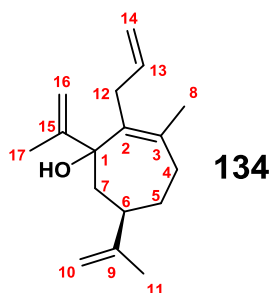
Os testes foram iniciados utilizando-se 1,0 equivalente do isopropenil lítio em relação ao substrato e após 1 h de reação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a conversão foi 76% (Tabela 28; Entrada 3). Ao substituir Et_2O por THF como solvente a conversão foi de apenas 68% via análise por RMN de ^1H (Tabela 28; Entrada 4).

Utilizando-se 2,0 equivalentes de isopropenil lítio a conversão foi completa. Com o aumento da escala para 2,4 mmol foram usados 5,0 equivalentes de isopropenil lítio, reação em Et_2O a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h e depois mais 3 h a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabela 28; Entrada 7). A mistura de epímeros **134**, $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -118,5$ (*c* 1,18 CHCl_3)}; *dr* 88:12, foi obtida em um rendimento de 78% após purificação por cromatografia radial.

Uma das vantagens em se usar cromatografia radial no processo de purificação é em relação ao tempo que o produto fica em contato com a sílica. Geralmente a cromatografia radial é um processo mais rápido se comparado a cromatografia tradicional em coluna, dessa forma, compostos como o **134**, uma mistura de álcoois terciários e *bis*-alílicos, sofrem menos processo de desidratação e com isso rendimentos maiores podem ser alcançados.

A Tabela 30 mostra as atribuições dos deslocamentos químicos nos RMN de ^1H e de ^{13}C para o epímero majoritário da mistura de álcoois **134**.

Tabela 29. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para o epímero majoritário dos álcoois **134**.

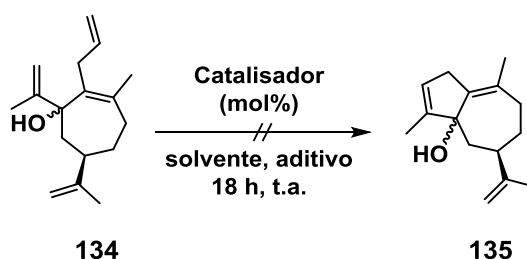


	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H}$
1	83,5	-
2	133,9	-
3	130,9	-
4	30,5	1,86–1,92 (1H, m) 1,52–1,59 (1H, m)
5	31,3	2,58–2,63 (1H, m) 1,79–1,83 (1H, m)
6	38,5	2,51–2,57 (1H, m)
7	42,0	2,26 (1H, dd, $J=14,6$; 11 Hz) 1,52 (1H, d, $J=14,6$ Hz)
8	23,2	1,75 (3H, sl)
9	150,7	-
10	108,7	4,65 (1H, sl) 4,70 (1H, sl)
11	20,5	1,71 (3H, sl)
12	33,8	2,77–2,88 (1H, m) 2,65–2,71 (1H, m)
13	138,6	5,82–5,97 (1H, m)
14	114,5	4,97–5,06 (2H, m)
15	150,4	-
16	109,8	5,09 (1H, sl) 4,83 (1H, sl)
17	19,3	1,74 (3H, s)
OH	-	1,93 (1H, s) ^a

^a esta ressonância desaparece após troca com D_2O .

Com a mistura de álcoois **134** em mãos resolveu-se testar as reações de metátese na tentativa de anelação e formação do esqueleto carbônico dos guaianos. Foi feita uma triagem catalítica onde foram utilizados o catalisador de Grubbs de primeira geração (G I) além do catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração (H-G II). Como solventes foram utilizados diclorometano tratado ou metanol. As reações foram mantidas em tubos com rosca (*Ace[®] tubes*) por 18 h a temperatura ambiente, exceto a reação descrita na Tabela 30 Entrada 4, que foi aquecida a 70 °C.

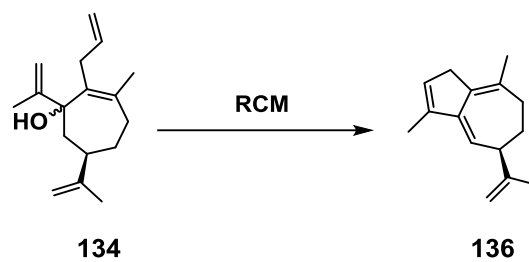
Tabela 30. Triagem catalítica para RCM dos álcoois **134**.



Entrada	Escala mg (mmol)	Catalisador (mol%) ^a	Solvente	135 (%)
1	7,5 (0,03)	G I (10)	DCM	-
2	70 (0,28)	H-G II (5)	DCM	-
3	7,5 (0,03)	G I (10)	MeOH	-
4	7,5 (0,03)	G I (10)	MeOH (70°C)	degradação

As reações testadas não levaram ao produto desejado **135**, o que se observou foram misturas complexas de compostos altamente apolares e de muito difícil isolamento. Análises de RMN sugerem a ocorrência da pentil-anelação com a consequente perda do grupo OH *bis*-alílico.

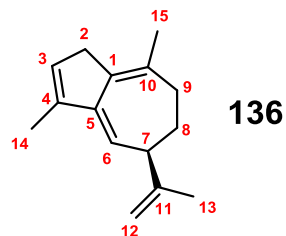
Após purificação por coluna obteve-se guaiano **136** em 13% de rendimento. O produto foi identificado a partir de análises de RMN.



Esquema 42. Obtenção do guaiano **136**.

A Tabela 31 mostra a caracterização completa por RMN do composto **136**.

Tabela 31. Caracterização do guaiano **136** por RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (150 MHz), juntamente com análises de gHMBC, gCOSY e gHSQC.

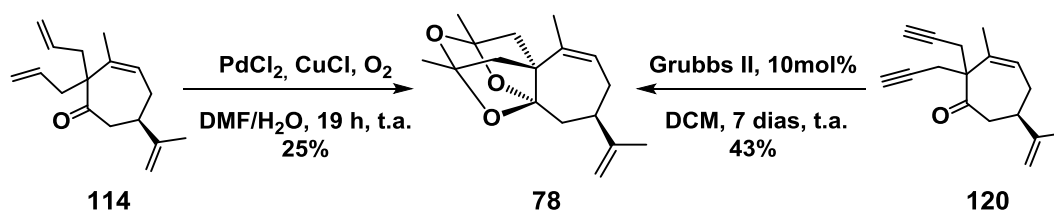


C	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H}$	Integral	Multiplicidade	J (Hz)	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	134,1	-	-	-	-	H8; H9	-	-
2	37,4	2,98	2H	sl	-	-	-	H2
3	132,1	5,75	1H	sl	-	H14	H2	H3
4	142,4	-	-	-	-	H6;H14	-	-
5	132,1	-	-	-	-	H6, H7	-	-
6	121,7	5,45	1H	d	4,8	H8	H7	H6
7	47,9	3,08	1H	sl	-	H8; H12; H13	H6; H8	H7
8	28,4	1,88–2,01	2H	m	-	H6	H9	H8
9	34,7	2,29	2H	sl	-	H15; H8	H8	H9
10	149,6	-	-	-	-	H15	-	-
11	143,3	-	-	-	-	H13	-	-
12	112,1	4,84	1H	sl	-	H13	H13	H12
13	21,0	1,77	3H	sl	-	H12	-	H13
14	14,0	1,79	3H	sl	-	-	-	H14
15	23,1	1,76	3H	sl	-	-	-	H15

Estes resultados não surpreendem visto os obtidos anteriormente pelo nosso grupo,^{227,229} e sugerem que é necessário proteger da melhor forma possível o álcool **134**. Por outro lado, o produto **136** é um guaiano de interesse, porém sem a oxigenação mais comum.

3.6 Reações de hidratação de alquinos terminais catalisadas por Au e Ag – Estudos em direção a obtenção do *tris*-cetal **78**

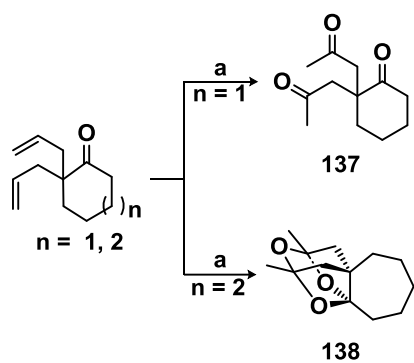
Estudos anteriores do nosso grupo datando de 1980 mostram a obtenção de um composto contendo o intrigante grupo *tris*-cetal interno **78** a partir da reação de Wacker, aplicada ao composto *bis*-alilado **114**. Mais recentemente (2005) a formação do composto **78** também foi observada ao se reagir a cicloeptenona *bis*-propargilada **120** com catalisadores do tipo Grubbs (Esquema 43).²²⁹



Esquema 43. Estudos anteriores indicando a obtenção do *tris*-cetal **78**.

É interessante notar que esse é um caso onde dois substratos diferentes (**114** e **120**) reagindo por reações diferentes, fornecem o mesmo produto **78**. Ainda à época, a espectroscopia de absorção no infravermelho foi decisiva para a confirmação da obtenção do produto, visto a baixa resolução dos equipamentos de RMN, foram observadas bandas intensas de estiramento de ligação C-O e a ausência da banda de estiramento de ligação C=O.

Outros estudos do nosso grupo, ainda não publicados, mostram que o tamanho do anel é decisivo para a obtenção dos compostos contendo o *tris*-cetal interno. Somente compostos contendo anéis de 7 carbonos são passíveis de reagir para formar os *tris*-cetais. (Esquema 44).



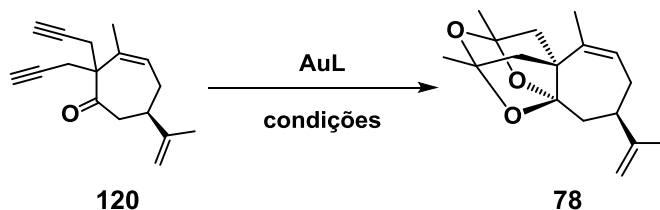
(a) PdCl_2 , CuCl , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.

Esquema 44. Importância do tamanho do anel para a obtenção dos compostos contendo o grupo *tris*-cetal interno.

Compostos contendo o grupo *tris*-cetal não são inéditos na literatura, foram descritos compostos chamados de [n]-heteroperistilanos^{240,241} que exibem arranjos semelhantes aos *tris*-cetais aqui descritos.

Esses relatos da obtenção de compostos com estruturas tão peculiares como os *tris*-cetais nos fizeram pensar em estudar a catálise com outros metais que pudessem levar ao mesmo composto **78**. Para isso, investigamos a ação de catalisadores contendo ouro e prata na reação com a cicloeptenona *bis*-propargilada (**120**). Os resultados estão dispostos na Tabela 32.

Tabela 32. Reações para a formação do composto **78** catalisadas por Au e Ag.



Entrada	Escala mg (mmol)	[AuL] (equiv.)	Aditivo (equiv.)	Condições	78 (%)
1	100 (0,42)	HAuCl ₄ ·3H ₂ O (0,10)	-	DCM, t.a., 6 dias	71
2	100 (0,42)	HAuCl ₄ ·3H ₂ O (0,10)	H ₂ O (4,0)	DCE, t.a., 2 h	80
3	100 (0,42)	HAuCl ₄ ·3H ₂ O (0,25)	-	AcOEt, t.a., 9 dias	52
4	250 (1,04)	AuCl (0,15)	AgBF ₄ (0,15), H ₂ O (4,0)	DCM, t.a., 25 dias	0
5	250 (1,04)	AuCl[P(Ph) ₃] (0,15)	AgBF ₄ (0,15), H ₂ O (4,0)	DCM, t.a., 25 dias	38

Os estudos foram iniciados com o uso de H₂AuCl₄·3H₂O em DCM. Após 6 dias de reação e uso de 0,1 equivalentes do H₂AuCl₄·3H₂O o produto **78** foi obtido em um rendimento de 71% (Tabela 32; Entrada 1). Ao repetir a reação com adição de água (Tabela 32; Entrada 2) o substrato foi totalmente consumido em apenas 2 h e o produto **78** foi obtido em um rendimento de 80%.

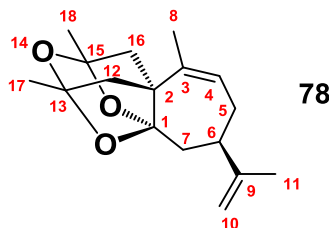
A reação também foi feita utilizando EtOAc (Tabela 32; Entrada 3). A reação levou 9 dias para terminar e forneceu rendimentos mais baixos do produto **78** mesmo utilizando 0,25 equivalentes do H₂AuCl₄·3H₂O.

Foram testados mais dois catalisadores, AuCl e AuCl[P(Ph)₃]. Ainda foram adicionados AgBF₄ e água como aditivos. Após 25 dias de reação não foram observados produtos na reação com AuCl (Tabela 32; Entrada 4). Utilizando AuCl[P(Ph)₃] a reação forneceu o *tris*-cetal **78** em apenas 38% de rendimento.

Através da análise dos experimentos ficou evidente que espécies de Au(III) catalisam de maneira mais eficiente a reação em comparação com espécies Au(I). No entanto, estudos sugerem que os ligantes são mais responsáveis pelas diferenças que os estados de oxidação das espécies de ouro.^{242,243}

Análises de massas de alta resolução de **78** revelaram uma massa de $[M+H]^+$ 277,1804; enquanto a molécula requer $[M+H]^+$ 277,1798. A Tabela 33 mostra a caracterização do composto **78** por RMN de 1H e de ^{13}C , juntamente com as análises de correlações bidimensionais gCOSY, gHSQC e gHMBC.

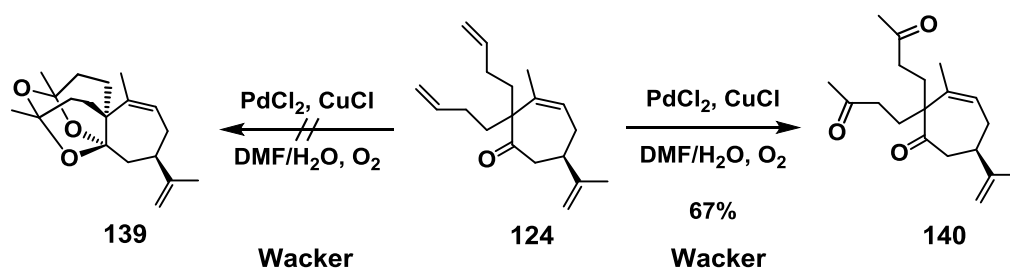
Tabela 33. Caracterização do *tris*-cetal **78** por RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (150 MHz), juntamente com análises de gHMBC, gCOSY, gHSQC.



	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H}$	Integral	Mult.	J (Hz)	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	113,2	-	-	-	-	H7; H12; H16	-	-
2	56,6	-	-	-	-	H4; H12; H16	-	-
3	149,4	-	-	-	-	H5	-	-
4	122,9	5,49–5,59	1H	m	-	H5; H8	H8; H5	H4
5	29,4	2,33–2,45	1H	m	-	H4; H7	H4	H5
6	37,9	1,98–2,04	1H	m	-	H5; H7; H10; H11	H5; H7	H6
7	35,4	2,48–2,59	1H	m	4,8	H5	H6	H7
		2,18–2,24	1H	m	14,2; 11,2			
		1,88	1H	dd				
8	22,7	1,76	3H	s	-	-	H4	H8
9	139,9	-	-	-	-	H5; H7	-	H9
10	109,5	4,73	1H	s	-	H11	H11	H10
		4,69	1H	s	-			
11	21,2	1,72	3H	s	-	H7; H10	H10	H11
12	50,5	2,14–2,17	1H	m	-	H16; H17	-	H12
		2,10	1H	s	-			
13	105,8	-	-	-	-	H17	-	H13
15	106,5	-	-	-	-	H18	-	H15
16	49,6	2,07	1H	s	-	H12; H18	-	H16
		2,04–2,06	1H	m	-			
17	22,4	1,48	-	-	-	-	-	H17
18	22,4	1,52	-	-	-	-	-	H18

Pretendemos conseguir cristais do composto **78**, ou derivado(s), e submete-los a estudos de difração de raio-X para consagrar a obtenção de sua estrutura exemplar, apesar de já termos todos os demais dados espectroscópicos e físicos, inclusive análise elementar e HRMS.

Na tentativa de obter um análogo do composto **78** com dois $-CH_2$ a mais **139** procedeu-se a oxidação de Wacker da cetona *bis*-alquilada **124** (Esquema 45).

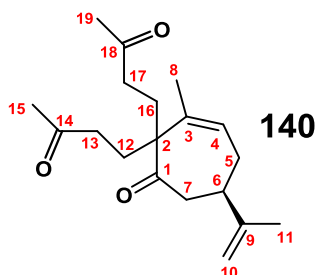


Esquema 45. Tentativa de obtenção do análogo **139** e formação da *tris*-cetona **140**.

Utilizaram-se $PdCl_2$ (0,1 equiv.) e $CuCl$ (4,2 equiv.) em uma mistura de $DMF:H_2O$ (7:1) sob atmosfera de O_2 . Neste caso a reação de Wacker produziu a tricetona **140** (67% de rendimento) em detrimento do composto **139**. É interessante notar o quanto essa reação é quimio- e regioseletiva. O composto **124** é um tetraeno e somente as duas duplas terminais monossubstituídas são oxidadas para cetona.

No espectro de absorção no infravermelho do composto **140** é possível observar uma banda alargada centrada em 1714 cm^{-1} característica de estiramentos de ligações $C=O$ sem conjugação com dupla $C=C$, além da banda em 1645 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $C=C$. Análises de massas de alta resolução de **140** revelaram uma massa de $[M+Na]^+$ 327,1919; enquanto a molécula requer $[M+Na]^+$ 327,1931. A Tabela 34 mostra a caracterização do composto **140** por RMN de 1H e de ^{13}C .

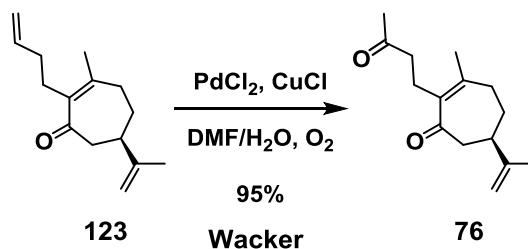
Tabela 34. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para a *tris*-cetona **140**.



	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H}$
1	214,5	-
2	59,4	-
3	147,6	-
4	124,3	5,65–5,71 (1H, m) 2,58–2,63 (1H, m)
5	26,6	2,11–2,14 (1H, m) 1,61–1,59 (1H, m)
6	45,1	2,74–2,81 (1H, m)
7	41,6	2,68–2,74 (1H, m) 2,39–2,45 (1H, m)
8	20,3	1,75 (3H, s)
9	137,8	-
10	110,2	4,75–4,77 (1H, m) 4,72–4,75 (1H, m)
11	21,0	1,71 (3H, s)
12	29,2	1,96–2,09 (1H, m) 1,80–1,89 (1H, m)
13	38,4	2,45–2,55 (1H, m) 2,14–2,22 (1H, m)
14	207,8	-
15	30,2	2,10 (3H, s)
16	28,3	1,96–2,09 (2H, m)
17	38,7	2,45–2,55 (1H, m) 2,14–2,22 (1H, m)
18	208,5	-
19	30,3	2,10 (3H, s)

3.7 Reações de oxidação de Wacker do composto **123** – Estudos em direção a obtenção do xantano **76** e da guaiapiridina **77**

A reação de oxidação de Wacker foi aplicada ao substrato **123**. Utilizou-se PdCl₂ (0,1 equiv.) e CuCl (4,2 equiv.) em uma mistura de DMF:H₂O (7:1) sob atmosfera de O₂.

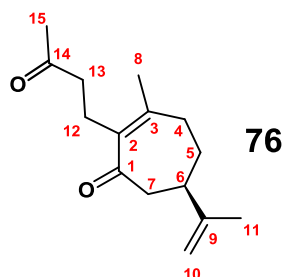


Esquema 46. Aplicação da reação de Wacker ao substrato **123** para a formação do xantano **76**.

O xantano **76** foi obtido em 95% de rendimento. Aqui também observa-se a total quimio- e regioseletividade da reação de Wacker.

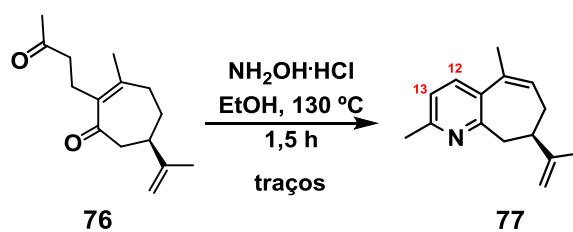
Análises de massas de alta resolução de **76** revelaram uma massa de [M+Na]⁺ 235,1684; enquanto a molécula requer [M+H]⁺ 235,1693. A Tabela 35 mostra a caracterização do composto **76** por RMN de ¹H e de ¹³C.

Tabela 35. Atribuição dos deslocamentos de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) para o xantano **76**.



	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H}$
1	204,8	-
2	136,9	-
3	151,8	-
4	33,8	2,39–2,55 (1H, m) 2,20–2,29 (1H, m)
5	29,9	1,75–1,86 (1H, m) 1,60–1,69 (1H, m)
6	40,1	2,39–2,55 (1H, m)
7	46,8	2,56–2,64 (2H, m)
8	23,1	1,92 (3H, s)
9	147,8	-
10	110,0	4,71 (1H, s)
11	21,1	1,70 (3H, s)
12	23,6	2,39–2,55 (2H, m)
13	43,0	2,39–2,55 (2H, m)
14	208,7	-
15	29,8	2,10 (3H, s)

Uma tentativa de obtenção da guaiapiridina **77** foi feita aquecendo-se a *bis*-cetona **76** a 130 °C por 1,5 h em EtOH (*Ace*[®] *tube*) na presença de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,0 equiv.) (Esquema 47).



Esquema 47. Reação de aromatização para a obtenção da guaiapiridina **77**.

Após o *work-up* aquoso foi feito o RMN de ^1H da mistura reacional que revelou alguns sinais característicos de guaiapiridinas.^{156,244} Foi observado duplete em δ 7,61 ppm ($J=8,0$ Hz) e um segundo duplete em δ 7,41 ppm ($J=8,0$ Hz) referentes aos H12 e H13 do composto **77** (Esquema 47). Ainda não foi possível o isolamento e purificação do produto **77**. A reação será repetida usando condições mais brandas para evitar a degradação.

3.8 Projeto em colaboração com Prof. Steve V. Ley na Universidade de Cambridge - Síntese assistida por tecnologias em fluxo do fragmento C23-C31 usado na síntese total do spirangien A metil éster e spirodienal A

As spirangiens A (**79**) e B (**141**) foram isoladas como sólidos amorfos a partir de extratos de culturas de bactérias *Sorangium cellulosum* So ce90 por Höfle *et al.*²⁴⁵ a fórmula molecular das spirangiens A (**79**) e B (**141**) foram estabelecidas como C₄₁H₆₆O₉ e C₄₂H₆₈O₉, respectivamente, a partir de HRMS, que em conjunto com análises por RMN, sugeriu que a spirangien B (**141**) contém um grupo metileno adicional (Figura 28).²⁴⁶

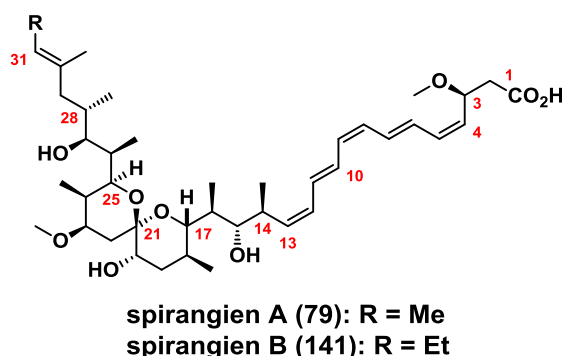


Figura 28. Estruturas propostas para as spirangiens A (**79**) e B (**141**).

Os spirodienais A (**81**), B (**142**) e C (**143**) foram isolados como óleos incolores a partir de culturas de bactérias *Sorangium cellulosum* KM0141 por Ahn *et al.*²⁴⁷⁻²⁴⁹ O isolamento do spirodienal A (**81**) foi reportado e notou-se uma grande semelhança com os dados de RMN da spirangien A (**79**). De fato, a fórmula molecular sugere que o spirodienal A (**81**) é um análogo truncado da spirangien A (**79**) (C₃₂H₅₄O₇ vs C₄₁H₆₆O₉). Análises por RMN apontaram a presença de um aldeído e um *Z,E*-dieno conjugado (Figura 29).

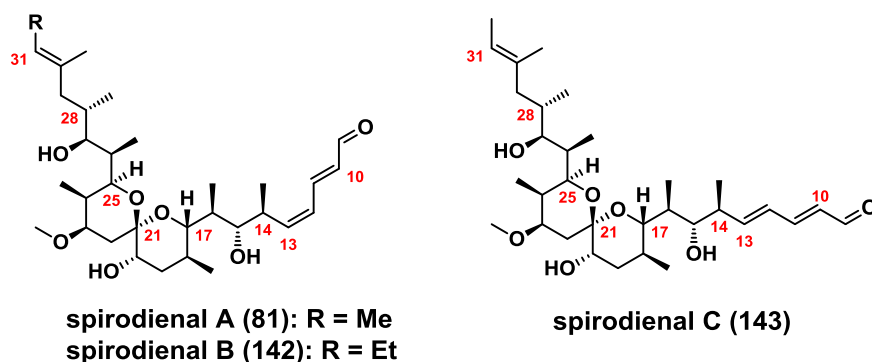


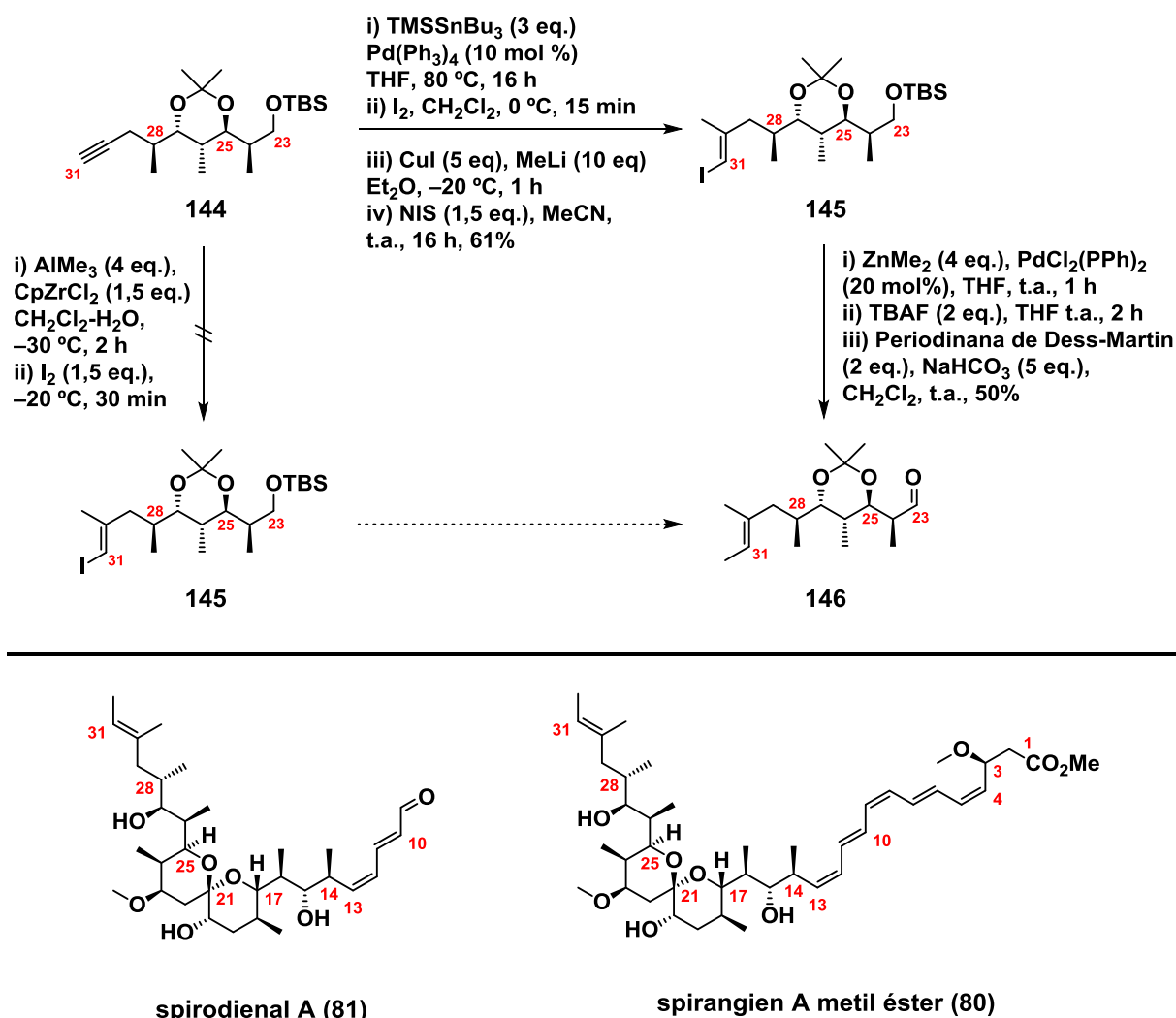
Figura 29. Estruturas propostas para os spirodienals A (**81**), B (**142**) e C (**143**).

A configuração da dupla trissubstituída e a estereoquímica relativa do núcleo espirocetal foram atribuídas a partir de análises de correlação ROESY. Estudos adicionais para elucidação completa da estrutura ainda não tinham sido publicados até o presente desenvolvimento da síntese total.^{250,251}

A spirangien A (**79**) é ativa contra culturas de fungo *Pichia membranaefaciens*, *Rhodotorula glutins* e *Botrytis cinerea*. Além disso exibe uma alta atividade citotóxica ($IC_{50} = 0,7$ ng/mL) em ensaios com linhagens de células fibroblasto de camundongos L929. Spirodienals A (**81**) e B (**142**) demonstraram potente atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais humanas SK-MEL-2 ($IC_{50} = 0,2$ nM and $IC_{50} = 0,3$ nM, respectivamente).²⁴⁸ Para efeitos de comparação o spirodienal B (**142**) exibiu uma atividade 4.000 vezes maior contra linhagens de células HCT-15 quando comparada com doxorubicin A (Adriamycin[®])²⁵² que é usado em numerosas terapias contra o câncer.

Ao chegar na Universidade de Cambridge para o doutorado sanduíche o Prof. Ley nos propôs um segundo projeto para ser executado em paralelo com o projeto de doutorado. A proposta específica foi trabalhar na transformação de um alquino terminal para um alqueno trissubstituído, inicialmente em condições tradicionais (batelada), depois tentar aplicar as mesmas reações em fluxo.

A reação faz parte da rota para o produto natural spirodial A (**81**) e o derivado mais estável spirangien A metil éster (**80**) cujas sínteses estão sendo desenvolvidas no grupo do Prof. Ley. A seguir é mostrada a parte da rota sintética em que foram feitos os estudos e as estruturas do spirodial A (**81**) e spirangien A metil éster (**80**) (Esquema 48).



Esquema 48. Parte da rota sintética para o fragmento **146** e estruturas do spirodial A (**81**) e spirangien A metil éster (**80**).

A transformação requerida do composto **144** para o **146** foi desenvolvida em condições de batelada.²⁵³ O alquino terminal **144** passa por uma silestanição regioseletiva mediada por Pd, onde o grupo tributilestanho é

adicionado ao carbono interno do alquino e o grupo TMS é ligado ao carbono terminal (Esquema 48). Ocorre então a troca do grupo tributilestanho por iodo, pois a alquilação direta provou não funcionar. A primeira metilação foi feita com MeLi na presença de CuI, depois ainda foi feita a troca do grupo TMS para iodo com a utilização de NIS para formação do vinil-iodeto **145**. A segunda metilação foi feita com ZnMe₂ seguido da desproteção e oxidação para a formação de **146**.

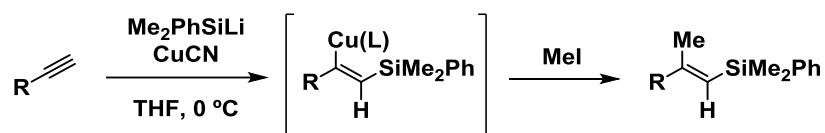
É uma sequência de 5 etapas não muito elegante para a introdução de 2 carbonos ao alquino de maneira regiosseletiva (geometria *E*). São utilizadas várias interconversões de grupos funcionais necessárias para as reações e finaliza-se com a desproteção do álcool e oxidação de Dess-Martin.

Foi feita a tentativa do desenvolvimento de uma segunda sequência que utilizou a reação de carboaluminação com AlMe₃ e CpZrCl₂ e depois a iodação para a obtenção direta em uma etapa do vinil-iodeto **145**. Porém, a reação não funcionou e o material de partida foi recuperado intacto.

O Prof. Ley foi bastante claro, propôs o desenvolvimento de uma sequência de reações que pudessem ser aplicadas em fluxo que fizessem a transformação do composto **144** diretamente para o composto **145** sem a necessidade das transformações adicionais acima descritas (sililestanilação e iodação) (Esquema 48).

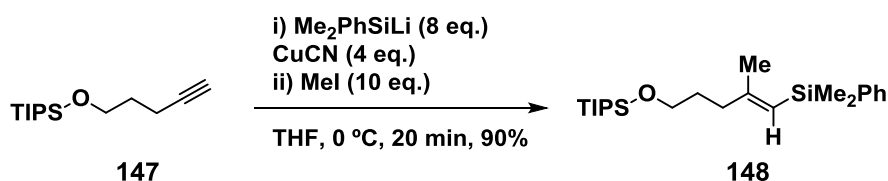
Decidiu-se usar a reação de sililcupração descrita por Fleming,^{254,255} onde o reagente (Me₂PhSi)₂CuLi·LiCN (preparado *in situ*) é adicionado de maneira regiosseletiva a alquinos terminais com posterior captura das espécies de cobre por eletrófilos (Esquema 49).[§]

[§] As reações de sililcupração e iodação foram realizadas em conjunto com Sean Newton, pós-doutorando no grupo do Prof. Ley.



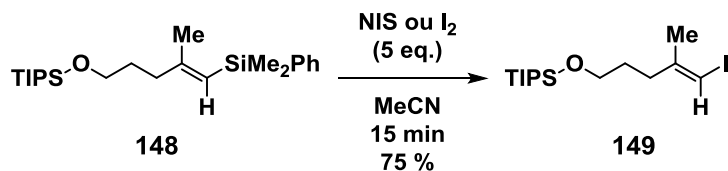
Esquema 49. Reação de sililcupração seguida da captura das espécies de cobre com MeI.

Como substrato modelo foi usado o pent-4-in-1-ol protegido com o grupo TIPS (**147**). Foram utilizados 4 equivalentes de CuCN e 8 equivalentes de Me₂PhSiLi (preparado pela reação entre Me₂PhSiCl e aparas de lítio). Logo em seguida, as espécies de cobre foram capturadas pela adição de 10 equivalentes de MeI. Após o *work-up*, feito com solução 2:1 de NH₃ (aq) e NH₄Cl (aq), extração e cromatografia em coluna, o produto **148** foi obtido em 90% de rendimento (Esquema 50).



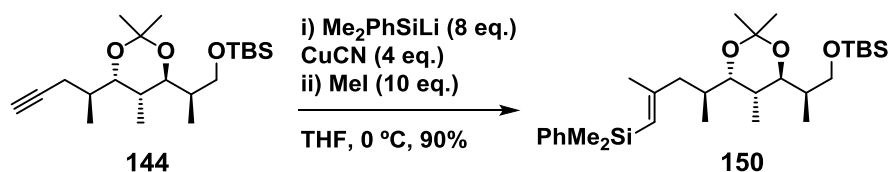
Esquema 50. Sililcupração seguida de captura com MeI.

A próxima etapa foi a reação de iodação, na qual o grupo -SiMe₂Ph é substituído por iodo. Para a formação do vinil-iodeto **149**, puderam ser usados tanto I₂ quanto NIS (*N*-iodosuccinimida) para reação com substrato **148** (Esquema 51).



Esquema 51. Iodação do vinil-silano **148**.

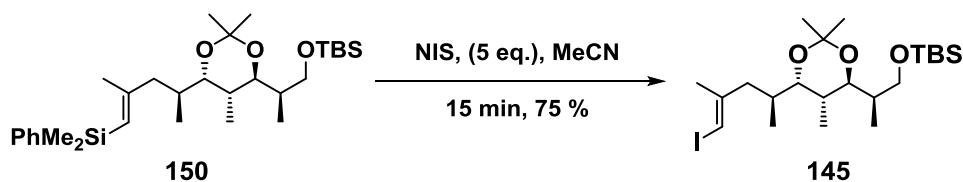
A reação foi feita em MeCN e evitou-se a exposição à luz pelo uso de vidraria âmbar e proteção com papel alumínio. Após *work-up* aquoso com o uso de uma solução de NaS₂O₃ (aq) e as devidas purificações o composto **149** desejado foi obtido em 75% de rendimento. O mesmo procedimento em 2 etapas foi aplicado com sucesso ao substrato **144** da rota sintética para a formação do composto **150** (Esquema 52).



Esquema 52. Sililcupração do alquino **144**.

Foram utilizados 8 equivalentes de Me₂PhSiLi e 4 equivalentes de CuCN. O vinil-cuprato foi capturado com 10 equivalentes de MeI. A reação foi feita em THF a 0 °C. Após o *work-up* e as devidas purificações o vinil-silano **150** foi obtido em 90% de rendimento. O composto **150** sendo inédito foi caracterizado por espectroscopias no IR e de RMN e HRMS.

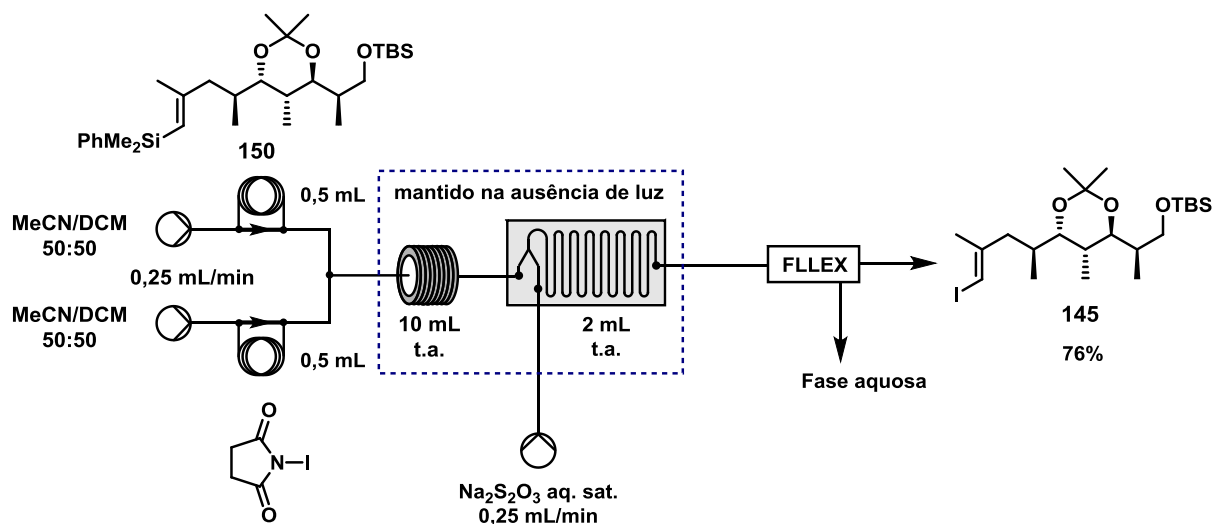
Seguindo os procedimentos utilizados anteriormente procedeu-se a iodação.²⁵⁶ A reação não funcionou ao se utilizar o I₂, houve degradação do substrato de partida **150**. Com a utilização de NIS a reação procedeu muito bem e forneceu o vinil-iodeto **145** em 75% de rendimento.



Esquema 53. Iodação do vinil-silano **150**.

Todas as análises espectroscópicas combinaram com aquelas obtidas anteriormente para o composto **145**.²⁵³

A partir dos resultados obtidos os procedimentos foram adequados para a aplicação das transformações em condições de fluxo. Foi possível o desenvolvimento da segunda parte da sequência: a reação de iodação (Esquema 54).



Esquema 54. Esquema reacional da iodação em fluxo.

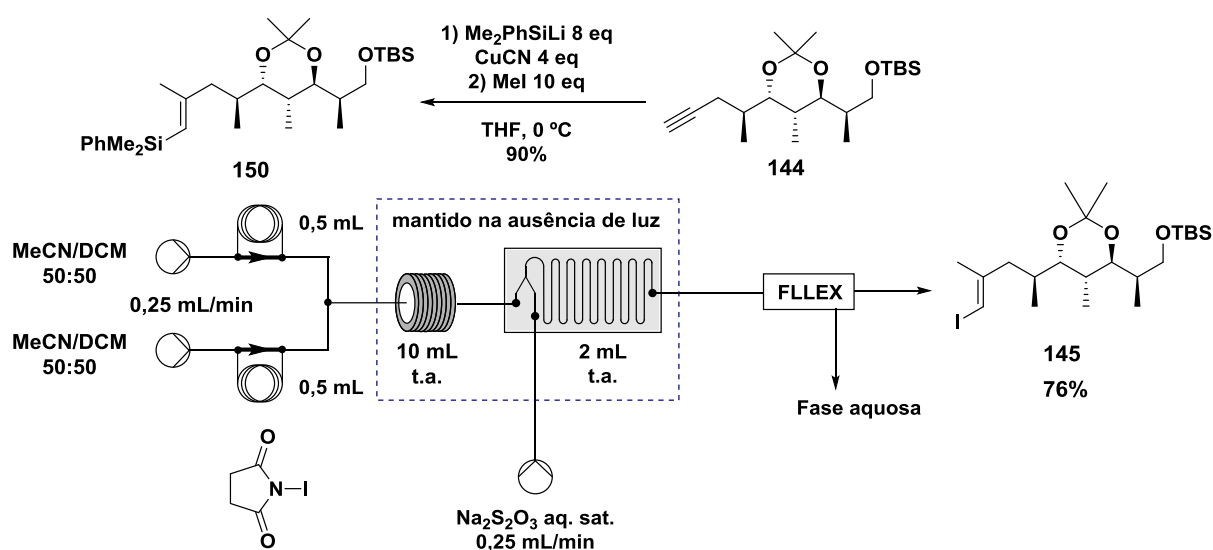
Foi utilizada uma plataforma em fluxo Vapourtec R2+/R4 com *loops* de injeção de 0,5 mL.

Os *loops* de injeção foram carregados com soluções do substrato e do NIS, em MeCN/DCM 50:50, seguido do bombeamento dessas soluções a 0,25 mL.min⁻¹ através de um reator tubular de volume 10 mL (tempo de residência de 20 min). O excesso de NIS foi neutralizado com solução saturada de Na₂S₂O₃ em um microchip estático de 2 mL (Uniqsis). É importante mencionar que tanto o reator tubular quanto o microchip foram mantidos na ausência de luz, devido a sensibilidade do vinil-iodeto formado.

Foi feita uma extração líquido-líquido *inline* utilizando o módulo FLLEX[®] (Flow Liquid-Liquid Extraction) Syrris, onde são separadas as fases aquosa e orgânica diretamente. Após a purificação da fase orgânica o composto **145** foi obtido em 76% de rendimento.

Os rendimentos das reações de iodação em batelada e em fluxo foram semelhantes, 75 e 76% respectivamente. Porém, há grande vantagem em se trabalhar no modo fluxo devido à facilidade de manipulação das soluções reagentes e a utilização do módulo FLLEX permite uma rápida separação de fases, comparado com extrações tradicionais em funis de separação, evitando a exposição à luz e possível degradação do produto **145**.

O Esquema 55 mostra os resultados finais da sequência sililcupração-iodação desenvolvida.



Esquema 55. Esquema final de obtenção do composto **145**.

Tais resultados fazem parte da nossa publicação no periódico *Angewandte Chemie*.²⁵¹

4 Conclusões

Foram desenvolvidas e/ou aperfeiçoadas duas rotas sintéticas (Rotas 1 e 2) que levam à cicloptenona chave **73** na escala decagrama, utilizando uma única purificação cromatográfica. Tecnologias de fluxo contínuo foram desenvolvidas para a obtenção dos epóxidos **82a/82b** e aplicadas com sucesso na Rota 2.

Sistemas anelares espiro[4.6]undecano simétricos (**131** e **132**) e não-simétricos (**133a/133b**) foram obtidos a partir de reações de RCM de compostos cicloptânicos contendo 1,6-dienos (**114**, **116** e **117a/117b**). A partir da mudança nas ordens de alquilação foi possível a obtenção diastereosseletiva (*dr* 1:3 e 3:1) dos compostos **117a/117b** e conseqüentemente **133a/133b**, porém os diastereoisômeros ainda não foram identificados.

A adição de grupos isopropenila à carbonila do composto **113** foi desenvolvida levando aos álcoois *bis*-alílicos **134**. Reações de RCM com tais álcoois levaram a uma complexa mistura de compostos. Foi possível o isolamento de um composto que foi caracterizado como o guaiano **136**.

O *tris*-cetal **78** foi obtido pela reação de hidratação do 1,6-diino **120** catalisada por Au e Ag. Mostrou-se que catalisadores contendo Au(III) são mais eficientes que catalisadores contendo Au(I) para esta transformação.

Um composto do tipo xantano **76** foi obtido a partir da reação de Wacker do trieno **123**. Posterior tentativa de aromatização com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ levou a traços da guaiapiridina **77**.

Uma sequência em duas etapas, sendo a segunda assistida por tecnologias em fluxo contínuo, compreendendo sililcupração-iodação de alquinos terminais levou ao vinil-iodeto **145**, intermediário chave que foi utilizado na síntese total dos produtos naturais spirangien A metil éster (**80**) e spirodial A (**81**).

5 Procedimentos Experimentais

5.1 Considerações Gerais

Todas as reações sensíveis à umidade foram feitas usando vidraria seca em estufa (130 °C) e depois flambada por chama. As reações foram feitas em balões de fundo redondo sob agitação magnética e atmosfera de argônio, a não ser que o oposto seja dito. Os combinados orgânicos obtidos após os processos de extração foram concentrados em um evaporador rotativo Büchi Labortechnik AG modelo R-215 a 200–100 mbar e 35–40 °C.

Solventes e reagentes: DMSO, DMF, MeCN, Et₂O, *t*-BuOH, DCE, DCM e piridina (para as reações em batelada) foram tratados com CaH₂, destilados e estocados em peneira molecular 3Å sob atmosfera de argônio, enquanto DMSO 99%+ Alfa-Aesar foi usado para as reações em fluxo contínuo sem qualquer tratamento adicional. THF foi tratado com sódio-benzofenona, destilado e usado diretamente. Hexanos, EtOAc e éter de petróleo (PE) foram destilados antes do uso. KCN, NaCN e NaI foram tratados sob vácuo utilizando a pistola de secagem (*Abderhalden's drying pistol*) e P₂O₅ como agente secante. *t*-BuOK foi sublimado utilizando o *kugelrohr* a 150 °C e 12,0 mmHg. O TMSCl foi destilado sob quinolina. Os outros reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem nenhum tratamento adicional. A (*R*)-(-)-carvona usada nos experimentos possuiu pureza enantiomérica 99,5% (CG com coluna quiral), rotação específica $[\alpha]_D^{25} = -60,8$ (*neat*); lit.²⁵⁷ $[\alpha]_D^{25} = -61,0$ (*neat*) e foi gentilmente doada pela Firmenich S.A. São Paulo.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear: Espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos nos espectrômetros Bruker Avance DPX-400 (400 MHz) ou Bruker DRX-600 (600 MHz) a temperatura ambiente em CDCl₃ (99,8 % atom-D) com o sinal residual do solvente servindo como padrão interno (espectros de ¹H em δ 7,26 ppm e espectros de ¹³C em 77,16 ppm). Os

deslocamentos químicos são reportados em partes por milhão (ppm). As multiplicidades dos sinais reportadas como: s – simpleto; sl – simpleto largo; d – duplete; t – tripleto; q – quarteto; m – multiplete. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hertz (Hz). O centro de cada sinal é reportado com exceção dos multipletos onde são dados os seus valores iniciais e finais. Os espectros foram atribuídos com ajuda de correlações $^1\text{H-COSY}$, $^{13}\text{C DEPT-135}$, HSQC , HMBC e nOe-diff quando apropriado.

Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS): As medidas foram feitas em um espectrômetro Waters Micromass LCT Premier usando ionização por *electrospray* no modo positivo (ESI+). As medidas são reportadas com 4 casas decimais e dentro da variação de ± 5 ppm em relação ao valor calculado. Os valores foram calculados com base nos isótopos mais abundantes.

Aquecimento por efeito de micro-ondas: Um aparelho Biotage Initiator Synthesiser foi utilizado para as reações com aquecimento sob efeito de micro-ondas.

Cromatografia gasosa (CG): As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A equipado com uma coluna capilar DB-5 30,0 m \times 250 μm \times 0,25 μm , no modo *split* (26:1) usando nitrogênio como gás de arraste em um fluxo de 49 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (100 kPa). A temperatura da porta de injeção foi mantida a 250 $^{\circ}\text{C}$, a temperatura do forno variada (8 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) de 70 $^{\circ}\text{C}$ até 250 $^{\circ}\text{C}$ onde foi mantida por 10 min. O detector FID foi mantido a 280 $^{\circ}\text{C}$.

Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CGMS): As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A acoplado a um GCMS-QP5000, equipado com uma coluna capilar DB-5 30,0 m \times 250 μm \times 0,25 μm , no modo *split* (26:1) usando hélio como gás de arraste em um fluxo de 49 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (100 kPa). As temperaturas do CG foram as mesmas descritas acima.

Cromatografia gasosa (coluna quiral): As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A, equipado com uma coluna capilar γ -cyclodextrin 30,0 m \times 320 μ m, no modo *split* (26:1) usando nitrogênio como gás de arraste em um fluxo de 49 mL.min⁻¹ (100 kPa). A temperatura da porta de injeção foi mantida a 250 °C, a temperatura do forno variada (0,5 °C.min⁻¹) de 60 °C até 180 °C onde foi mantida por 10 min. O detector FID foi mantido a 280 °C.

Espectroscopia de absorção no infravermelho (IR): Foi utilizado um espectrômetro Perkin-Elmer modelo Spectrum One FTIR ATR. As amostras foram depositadas (*neat*) sobre o ATR. Somente os sinais correlacionados com grupos funcionais são reportados.

Faixas de fusão: Medidas de faixas de fusão foram feitas em um aparelho MicroQuímica modelo MQAPF-301, sem correção.

Rotação ótica: As medidas de rotação ótica foram feitas em um polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 usando como fonte de luz uma lâmpada Na/halógena (589 nm), caminho ótico de 100 mm. Os valores de $[\alpha]_D$ são dados em deg.cm².g⁻¹ com concentrações (*c*) em g.100 mL⁻¹ e temperatura (T).

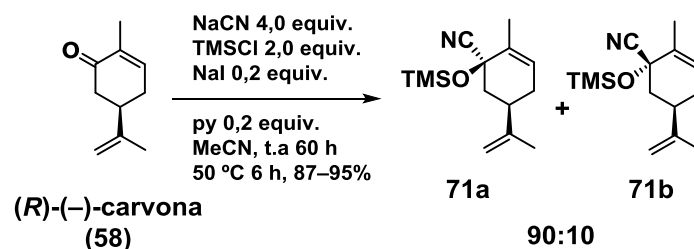
Cromatografia em coluna: Quando necessário os produtos reacionais foram purificados por cromatografia em coluna usando sílica gel (60 Å, 230–400 *mesh*, 40–63 μ m). As cromatografias em camada delgada (CCD) foram feitas utilizando placas prontas de sílica gel 60 PF₂₅₄ sobre alumínio (Merck no. 1055540001).

Cromatografia radial: Feita em um aparelho cromatotron Harrison Research modelo 8924 em placas de 1,0; 2,0 ou 4,0 mm de sílica gel 60, PF₂₅₄ com CaSO₃ (Sigma-Aldrich no. 346446).

Equipamentos de fluxo: Para as reações de epoxidação foi utilizado uma plataforma Vapourtec E-series equipada com tubos em PTFE de 1,00 ou 2,00

mm de diâmetro interno (i.d.) e 1,60 ou 3,00 mm de diâmetro externo (o.d.). Para as reações de iodação foi utilizada uma plataforma Vapourtec R-series (R2+/R4) equipada com tubos em PTFE de 1,00 mm (i.d) e *loops* de injeção de 0,5 mL.

5.2 Preparação das cianoidrinas protegidas 71a/71b



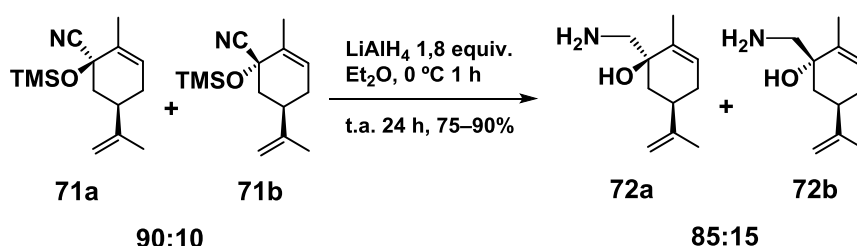
Escala de 50,0 g (333 mmol) de (R)-(-)-carvona

Em um balão de fundo redondo (1 L) foram adicionados MeCN tratada (200,0 mL) e NaI (10,0 g; 66,6 mmol; 0,2 equiv.). Após dissolução (10 min), foram adicionados NaCN (65,2 g; 1,33 mol; 4,0 equiv.), TMSCl (84 mL; 650 mmol; 2,0 equiv.) e piridina (8,0 mL; 99,9 mmol; 0,2 equiv.). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 2 h. Após o período, adicionou-se a (R)-(-)-carvona (**58**) (50,0 g; 333 mmol; 1,0 equiv.) *neat* e agitou-se por mais 60 h. Após esse período a reação foi aquecida a 50 °C e mantida por mais 6 h. Adicionou-se então água gelada (400,0 mL) e hexano (200,0 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com hexano (5 × 100,0 mL). Lavou-se os combinados orgânicos com água gelada (2 × 100,0 mL) e NaHSO₃ (aq) (4 × 100,0 mL), secou-se com Na₂SO₄. Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer os compostos **71a/71b** (78,9 g; 316 mmol) como um óleo incolor em 95% de rendimento. Os compostos **71a/71b** foram usados diretamente na próxima etapa sem qualquer tipo de purificação em coluna.

Dados para os compostos 71a/71b: R_f 0,54 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **Proporção 71a/71b:** 90:10 (CG e RMN); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{28} = -138$ (*c*

0,28 CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} = -114$ (*c* 1,27 CHCl₃), lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = -124$ (*c* 2,90 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) (**71a**): δ 0,27 (s, 9H), 1,75 (sl, 3H), 1,81 (dd, $J_1=12,9$, $J_2=12,5$ Hz, 1H), 1,81 (dt, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, 3H), 1,92–2,00 (m, 1H), 2,13–2,23 (m, 1H), 2,36 (dt, $J_1=12,9$, $J_2=2,1$ Hz, 1H), 2,47–2,58 (m, 1H), 4,73–4,77 (m, 1H), 4,78–4,82 (m, 1H), 5,61–5,66 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) (**71a**): δ 133,9, 127,2, 30,8, 39,3, 42,5, 71,6, 17,6, 147,3, 110,2, 20,4, 121,4, 1,5; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 2957, 2921, 2160, 1647, 1253, 1126, 903, 841; **LRMS**: *m/z* 249, 234, 222, 206, 194, 181, 165, 144, 108, 84, 73, 45, 41; **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C₁₄H₂₄NOSi [M+H]⁺ 250,1627 experimental 250,1625; **CG**: 12,206 min = **71a**, 12,041 min = **71b**.

5.3 Preparação dos aminoálcoois **72a/72b** a partir das cianoidrinas protegidas **71a/71b**



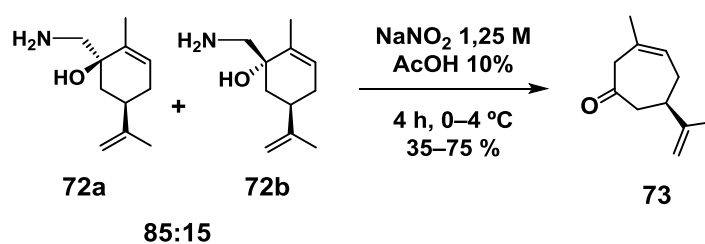
Feito em 3 balões com 27,6 g (110 mmol) da mistura **71a/71b** em cada

A uma suspensão de LiAlH₄ 95% (7,9 g; 198 mmol; 1,8 equiv.) em Et₂O (300 mL) mantida a 0–4 °C (banho de gelo), foi adicionada lentamente uma solução dos compostos **71a/71b** (27,6 g, 110 mmol; 1,0 equiv.) em Et₂O (20,0 mL). Após a adição, a mistura reacional foi magneticamente agitada por 24 h deixando-se a temperatura subir lentamente até a ambiente. Após esse tempo colocou-se novamente o balão em banho de gelo e adicionou-se sucessivamente água gelada (8,0 mL), NaOH (aq) 15% (8,0 mL) e novamente água (24,0 mL). O sólido formado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com Et₂O não tratado (100,0 mL). A fase etérea foi removida *in vacuo* para fornecer os compostos **72a/72b** (56,9 g; 314 mmol) como um sólido branco misturado a um

óleo em 95% de rendimento. Os compostos **72a/72b** foram usados diretamente na próxima etapa. Para fins analíticos uma pequena fração foi recristalizada a partir de hexano a quente fornecendo amostras cristalinas puras de **72a**.

Dados para os compostos 72a/72b: R_f 0,29 (*n*-hexano–EtOAc, 1:1); **Proporção 72a/72b:** 85:15 (CG e RMN); **Faixa de fusão (72a):** 99,3–99,8 °C; lit.¹⁹⁸ 99,2–99,7 °C; **Rotação específica (72a):** $[\alpha]_D^{28} = -101$ (*c* 0,20 CHCl₃); lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = -92,2$ (*c* 2,90 CHCl₃); **RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) (72a):** δ 5,51 (1H, sl), 4,72 (1H, sl), 4,71 (1H, sl), 2,78 (1H, d, $J=13,0$ Hz), 2,72 (1H, d, $J=13,0$), 2,21–2,29 (1H, m), 2,04–2,11 (1H, m) 1,88–1,96 (2H, m), 1,72 (3H, sl), 1,70 (3H, sl), 1,45–1,54 (1H, m), 0,5–3,5 (3H, m, depois da troca com D₂O essa ressonância desaparece); **RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) (72a):** δ 149,1, 137,2, 125,2, 109,2, 73,0, 46,6, 39,5, 38,3, 31,3, 20,6, 17,3; **IR (neat, cm⁻¹):** 3372, 3309, 3082, 2955, 2914, 1645, 1596, 940, 891; **LRMS:** m/z 181, 164, 151, 123, 109, 91, 81, 67, 55, 41; **HRMS (ESI+):** m/z calc. para C₁₁H₂₀NO [M+H]⁺ 182,1545 experimental 182,1541; **CG:** 12,958 min = **72a**, 12,958 min = **72b**.

5.4 Preparação da cicloeptenona 73



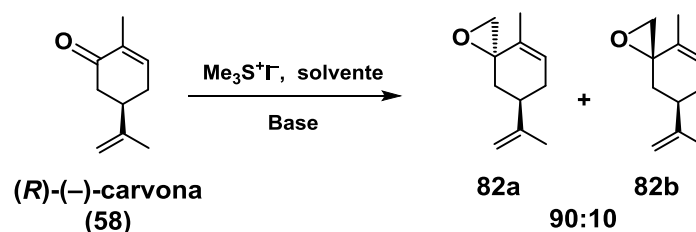
Feito em 3 balões com 12,9 g (71,3 mmol) da mistura 72a/72b em cada

Uma solução dos aminoálcoois **72a/72b** (12,9 g; 71,3 mmol; 1,0 equiv.) em AcOH (aq) 10% (v/v) (150 mL) a 0–4 °C foi tratada com uma solução 1,25 M de NaNO₂ (aq) (103 mL; 128 mmol; 1,8 equiv.). A mistura foi agitada naquela temperatura por 4 h. O conteúdo dos 3 balões foi combinado a fase aquosa extraída com Et₂O (5 × 50 mL). O combinado orgânico foi lavado com NaHCO₃ (aq) 10% (m/v) (3 × 50 mL), NaCl (aq) sat. (2 × 50 mL), água (2 × 50

mL) e seco por MgSO₄. Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo imediatamente purificado por cromatografia em coluna (*n*-hexano:EtOAc 95:5) para fornecer **73** (15,9 g; 96 mmol) em 35% de rendimento.

Dados para o composto 73: *R_f* 0,53 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} = +44,3$ (*c* 1,15 CHCl₃), lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{25} = +30,0$ (*c* 0,26 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,51–5,59 (1H, m), 4,75 (1H, sl), 4,72 (1H, sl), 3,30 (1H, d, *J*=14,8 Hz), 2,99 (1H, d, *J*=14,8 Hz), 2,70–2,80 (1H, m), 2,60 (1H, sl), 2,58 (1H, sl), 2,16–2,35 (2H, m), 1,77 (3H, sl), 1,72 (3H, sl); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 208,0, 148,3, 130,4, 124,5, 110,2, 49,0, 48,3, 43,3, 33,1, 26,1, 20,5; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 2969, 2913, 1704, 890; **LRMS:** *m/z* 164, 149, 136, 122, 107, 93, 80, 68, 53, 41; **HRMS:** *m/z* calc. para C₁₁H₁₇O [M+H]⁺ 165,1279 experimental 165,1278; **CG:** 10,242 min = **73**.

5.5 Preparação dos epóxidos 82a/82b



Procedimento em batelada com NaH

NaH (2,40 g, 60 mmol, 2,0 equiv., dispersão 60% em óleo mineral, Sigma-Aldrich) foi colocado em um balão de duas vias adaptado com condensador de refluxo e um septo de borracha. Para remoção do óleo mineral agitou-se o conteúdo do balão com o com éter de petróleo (40–60) deixou-se decantar e removeu-se o sobrenadante (4 × 5 mL). DMSO tratado (24 mL) foi introduzido via seringa e a mistura aquecida a 70–75 °C por 1 h. O sistema foi resfriado a temperatura ambiente, diluído com THF (24 mL) e depois resfriado a –10 °C (banho de gelo-NaCl). Uma solução de Me₃S⁺I⁻ (12,24 g; 60,0 mmol;

2,0 equiv.) em DMSO (48 mL) foi adicionada por um período de 3 min. A mistura foi agitada por 1 min antes de adicionar a (*R*)-(-)-carvona (*neat*) (4,51 g; 30,0 mmol; 1,0 equiv.) via bomba de seringa por 5 min. A agitação foi mantida por 1 h a -10 °C e depois por mais 1 h com o banho removido. A mistura reacional foi diluída com água (40 mL), extraída com hexano (5 × 20 mL) e lavada com NaCl (aq) sat. (3 × 20 mL). O combinado orgânico foi seco por MgSO₄. Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer os epóxidos **82a/82b** (4,30 g; 26 mmol) como óleo incolor em 87% de rendimento.

Procedimento em batelada com *n*-BuLi em DMSO

n-BuLi (100 mL; 250 mmol; 2,0 equiv.; 2,5 M em hexanos) foi adicionado gota-a-gota, via funil de adição, ao DMSO (75 mL) a temperatura ambiente. Evolução de gás foi monitorada via borbulhador. Após 1 h uma mistura bifásica foi formada e o *dimsyl*-Li (fase mais densa) foi adicionada, via cânula, a uma solução de Me₃S⁺I⁻ (48,98 g; 240 mmol; 2,0 equiv.) em THF/DMSO (290 mL/75 mL) mantida a -10 °C. A suspensão foi agitada por 30 min antes da adição de uma solução de (*R*)-(-)-carvona (18,02 g; 120 mmol; 1,0 equiv.) em THF (10 mL) via bomba de seringa (1,7 mL.min⁻¹). A agitação foi mantida por 3 h a -10 °C. A mistura reacional foi diluída com água (150 mL) e hexano (100 mL), extraída com hexano (5 × 100 mL) e lavada com água (3 × 100), NaCl (aq) sat. (1 × 100 mL). O combinado orgânico foi seco por MgSO₄. Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer a mistura de epóxidos **82a/82b** (23,1 g) que foi usada na próxima etapa. O produto não foi purificado devido a sua degradação em sílica, alumina e destilação sob vácuo.

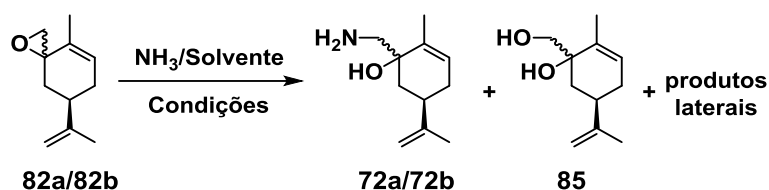
Procedimento em fluxo

A preparação contínua dos epóxidos **82a/82b** foi feita usando uma plataforma Vapourtec E-series. A bomba (A) foi carregada com uma solução de (*R*)-(-)-carvona 0,5 M em DMSO e operou a taxa de 1,0 mL.min⁻¹, uma solução

0,4 M de $\text{Me}_3\text{S}^+\text{T}^-$ em DMSO foi bombeada por (B) à $1,88 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e a solução de *n*-BuLi (2,25 M em hexanos) foi bombeada, através de (C), direto da garrafa à $0,340 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. As correntes das bombas B e C foram misturadas através de um *T-piece* gerando a ilida de enxofre, que foi misturada a corrente de (*R*)-(-)-carvona da bomba A. Tubos de PTFE de 2,0 mm i.d. foram usados entre a bomba C e o segundo *T-piece*. A corrente resultante foi dirigida ao reator tubular de 10 mL mantido a temperatura ambiente, o qual proporcionou um tempo de residência de 3,1 min dados os fluxos escolhidos. O *quench* foi feito continuamente, por 2 h, pela coleta do material em um frasco contendo água gelada (50 mL). A mistura reacional foi diluída com água (200 mL) e Et_2O (80 mL), extraída com Et_2O ($4 \times 80 \text{ mL}$) e lavada com água ($2 \times 80 \text{ mL}$), NaCl (aq) sat. ($2 \times 80 \text{ mL}$). O combinado orgânico foi seco por MgSO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer a mistura de epóxidos **82a/82b** (9,30 g) como óleos amarelados em 95% de rendimento. O produto foi usado na próxima etapa sem nenhuma purificação adicional.

Dados para os compostos 82a/82b: R_f 0,59 (*n*-hexano–EtOAc, 95:5); **Proporção 82a/82b:** 90:10 (RMN e CG); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} = +24,3$ (*c* 1,42 CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz) (**82a**): δ 5,82–5,70 (1H, m), 4,74 (1H, sl), 4,72 (1H, sl), 2,93 (1H, dd, $J=4,9, 1,4$ Hz), 2,67 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 2,44–2,56 (1H, m), 2,16–2,26 (1H, m), 2,06–2,12 (1H, m), 1,98–2,05 (1H, m), 1,73 (3H, sl), 1,50 (3H, sl), 1,45–1,56 (1H, m); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz) (**82a**): δ 148,4, 133,0, 128,7, 109,5, 59,0, 53,3, 41,6, 36,8, 31,4, 20,6, 15,6; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 2971, 2919, 1645, 1450, 1436, 888; **LRMS:** m/z 164, 149, 135, 121, 107, 93, 91, 77, 55, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165,1279 experimental 165,1278; **CG:** 9,975 min = **82a**, 9,817 min = **82b**.

5.6 Tentativa de abertura dos epóxidos 82a/82b usando soluções de amônia

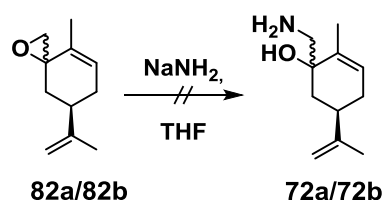


Foi utilizada uma solução de NH_3 em água (25–30% Fisher Scientific), as demais soluções foram preparadas borbulhando-se gás NH_3 no solvente desejado por 2 h. As soluções foram tituladas por uma solução aquosa de HCl 0,12 M e verde de bromocresol como indicador (laranja abaixo de pH 3,8, azul acima de pH 5,4 e verde em pH intermediário). Desse modo foram obtidas soluções de NH_3 em MeOH (8,0 M); isopropanol (4,0 M); dimetoxietano (2,9 M) e dioxano (2,3 M). Os tubos (*Ace[®] tube*) foram carregados com a mistura de epóxidos 82a/82b [(a) 2,0 g, 12,2 mmol; (b) 0,20 g, 1,2 mmol; (c) 0,16 g, 1,0 mmol; (d) 0,33 g, 2,0 mmol; (e) 0,16 g, 1,0 mmol] e a solução de amônia [(a) 25–30% em H_2O (12,1 mL) e THF (4,0 mL); (b) 8,0 M em MeOH (3,0 mL); (c) 4,0 M em isopropanol (2,5 mL); (d) 2,9 M em dimetoxietano (7,0 mL); (e) 2,3 M em dioxano (4,3 mL)]. Os tubos foram tampados e aquecidos a [(a) 90–100 °C por 6 h; (b) 90 °C por 2,5 h; (c) 90 °C por 2,0 h; (d) 90 °C por 1,5 h; (e) 130 °C por 25 min (MW)]. As misturas foram resfriadas à temperatura ambiente, os tubos foram abertos e novamente aquecidos a 45 °C por 10–15 min para remoção da amônia residual. As misturas foram neutralizadas com solução de AcOH (aq) 5% (papel de medida de pH), extraídas com EtOAc (5×10 mL) e o solvente removido *in vacuo*. As conversões foram calculadas a partir das análises de RMN de ^1H dos produtos reacionais.

Dados para o composto 85: R_f 0,43 (*n*-hexano–EtOAc, 1:1); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} = -0,71$ (c 0,11 CHCl_3); **Faixa de fusão:** 103,6–104,5 °C; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,66–5,74 (1H, m),

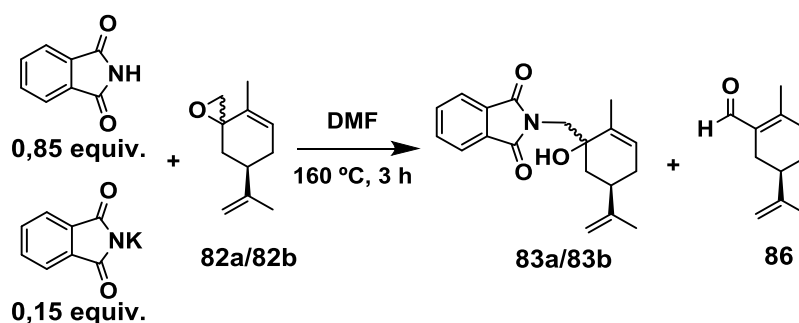
4,74–4,77 (2H, m), 3,70 (1H, d, $J=10,7$ Hz), 3,54 (1H, d, $J=10,7$ Hz), 2,29–2,40 (1H, m), 2,12–2,20 (1H, m), 1,90–1,96 (1H, m), 1,82–1,89 (1H, m), 1,73–1,79 (6H, m), 1,55–1,64 (1H, m), 1,49–2,45 (2H, m, depois da troca por D₂O essa ressonância desaparece); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 149,1, 134,2, 128,7, 109,3, 72,8, 68,8, 39,2, 37,1, 31,4, 21,0, 18,0; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3305, 2946, 2911, 2854, 1645, 1445, 1359, 1011, 889; **LRMS**: m/z 182, 164, 151, 123, 109, 93, 91, 67, 55, 41; **HRMS** (ESI⁺): m/z calc. para C₁₁H₁₈O₂Na [M+Na]⁺ 205,1205 experimental 205,1201; **CG**: 12,983 min = **85**.

5.7 Tentativa de abertura dos epóxidos **82a/82b** usando NaNH₂



Um tubo de 15 mL (*Ace[®] tube*) foi carregado com a mistura de epóxidos **82a/82b** (0,40 g, 2,4 mmol), THF (5 mL) e NaNH₂ (0,17 g, 4,35 mmol, 1,8 equiv.). Amônia (7,0 mL) foi condensada a partir do cilindro através de um dedo-frio e adicionada ao tubo mantido a -78 °C. O tubo foi fechado, permitiu-se temperatura chegar a ambiente, deixou-se por 12 h sob agitação magnética. O tubo foi aberto e lentamente aquecido a 45 °C por 10–15 min para remoção da amônia residual. Os aminoálcoois **72a/72b** não foram observados por CCD.

5.8 Preparação dos ftalimidoálcoois **83a/83b** e do aldeído **86** a partir dos epóxidos **82a/82b**



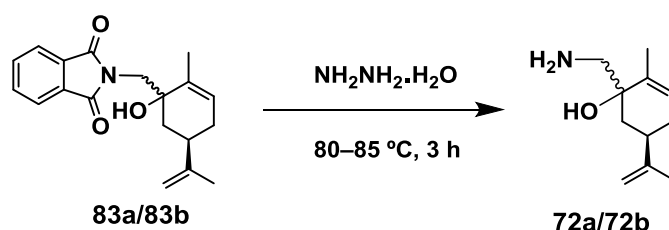
A um balão de duas vias (1 L) adaptado com um condensador de refluxo foram adicionados ftalimida (13,76 g, 94 mmol, 0,85 equiv.), ftalimidato de potássio (3,05 g, 17 mmol, 0,15 equiv.), os epóxidos **82a/82b** (18,72 g, 110 mmol, 1,0 equiv.) e DMF (240 mL). A suspensão foi vigorosamente agitada a 160 °C for 3 h. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com EtOAc (150 mL), água (300 mL) e NaCl (aq) sat. (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc (5 × 150 mL). O combinado orgânico, após ser lavado com água (2 × 150 mL), foi seco por MgSO₄. Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer a mistura de ftalimidoálcoois **83a/83b** (54,1 g) que foi usada na próxima etapa. Para fins analíticos uma pequena parte do produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (*n*-hexano–EtOAc, 90:10) e forneceu amostras puras dos compostos **83a/83b** e **86**.

Dados para os compostos 83a/83b: R_f 0,30 (*n*-hexano–EtOAc, 80:20); **Proporção 83a/83b:** 85:15 (RMN de ¹H); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} = -34,4$ (*c* 1,40 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) (**83a**): δ 7,81–7,90 (2H, m), 7,68–7,75 (2H, m), 5,58 (1H, sl), 4,76 (1H, sl), 4,70 (1H, sl), 3,98 (1H, d, $J=14,6$ Hz), 3,84 (1H, d, $J=14,6$ Hz), 3,18 (1H, s, depois da troca com D₂O essa ressonância desaparece), 2,52–2,65 (1H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 1,92–2,02 (1H, m), 1,85 (3H, sl), 1,77–1,87 (1H, m), 1,70 (3H, sl), 1,44–1,53 (1H, m); **RMN de ¹³C**

(CDCl₃, 100 MHz) (**83a**): δ 169,5, 148,7, 135,7, 134,3, 131,9, 126,0, 123,6, 109,5, 75,0, 44,4, 39,0, 38,1, 31,1, 20,5, 17,2; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3486, 2940, 2920, 1772, 1705, 890, 716; **LRMS**: m/z 311, 293, 268, 252, 238, 196, 178, 161, 151, 133, 123, 109, 91, 77, 67, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para C₁₉H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 312,1600 experimental 312,1594; **CG**: 26,925 min = **83a**, 27,025 min = **83b**.

Dados para o composto 86: R_f 0,33 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **Rotação específica**: $[\alpha]_D^{25} = +113$ (*c* 1,16 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,13 (1H, s), 4,73 (1H, sl), 4,69 (1H, sl), 2,44–2,65 (1H, m), 2,26–2,37 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,01–2,10 (1H, m), 1,87–1,95 (1H, m), 1,78–1,86 (1H, m), 1,73 (3H, sl), 1,38–1,51 (1H, m); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 191,0, 155,7, 149,0, 133,3, 109,2, 40,3, 34,8, 27,6, 26,9, 20,9, 18,1; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 2933, 2865, 1666, 1643, 1438, 1232, 888; **LRMS**: m/z 164, 149, 123, 121, 95, 93, 68, 53, 41; **HRMS**: m/z calc. para C₁₁H₁₇O [M+H]⁺ 165,1279 experimental 165,1273; **CG**: 11,825 min = **86**.

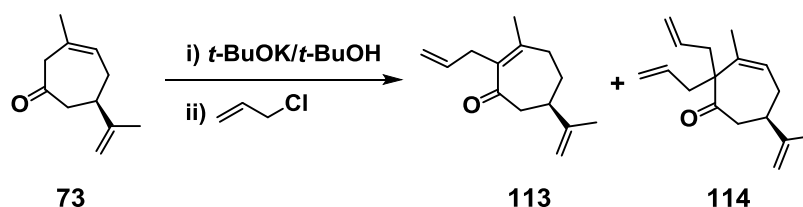
5.9 Preparação dos aminoálcoois 72a/72b a partir dos ftalimidoálcoois 83a/83b



A uma suspensão dos produtos reacionais **83a/83b** (54,1 g) em EtOH (500 mL) foi adicionado NH₂NH₂·H₂O (14,4 mL, 0,24 mol). O sistema foi aquecido à 80–85 °C por 3 h. O sólido branco foi filtrado (ftalilidrazida) em um funil sinterizado e lavado com Et₂O (3 × 30 mL). O filtrado etanólico forneceu, após remoção do solvente *in vacuo*, um óleo amarelado misturado a um sólido branco

caracterizados como os aminoálcoois **72a/72b** (13,9 g; 76,7 mmol) em um rendimento de 70% para as duas últimas etapas.

5.10 Preparação dos compostos **113** e **114** a partir da cicloeptenona **73**



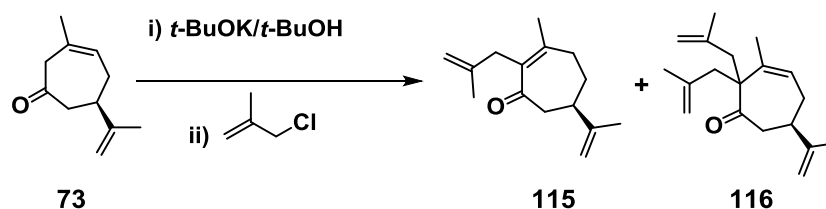
A uma solução de *t*-BuOK (0,15 g; 1,3 mmol; 1,1 equiv.) em *t*-BuOH (10,0 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução da cicloeptenona **73** (0,21 g; 1,20 mmol; 1,0 equiv.) em *t*-BuOH (2,0 mL). Manteve-se a agitação por 30 minutos. Após o período, adicionou-se cloreto de alila (0,13 mL; 1,6 mmol; 1,3 equiv.) e manteve-se a agitação por mais 16 horas. Adicionaram-se água (5 mL) e EtOAc (10 mL) e NH₄Cl (aq) (5 mL). Separaram-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com EtOAc (3 × 10 mL). Após secagem dos combinados orgânicos com MgSO₄, filtração simples e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia radial (*n*-hexano–EtOAc, 95:5) fornecendo os compostos **113** (0,12 g; 0,60 mmol) em 50% de rendimento e **114** (0,03 g; 0,12 mmol) em 10% de rendimento.

Dados para o composto 113: *R_f* 0,65 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,64–5,80 (1H, m), 4,92–4,97 (1H, m), 4,73 (1H, sl), 2,98–3,13 (2H, m), 2,45–2,70 (4H, m), 2,23–2,34 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,77–1,90 (1H, m), 1,72 (3H, sl), 1,64–1,75 (1H, m); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 204,1, 136,0, 152,5, 34,0, 30,1, 40,3, 46,8, 23,2, 147,9, 110,0, 21,2, 33,0, 136,0, 114,5; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3080, 2974, 2933, 2868, 1655, 1448, 1426, 1375, 1294, 1213, 1199, 1148, 1073, 995, 890; **LRMS:** *m/z* 204, 189, 171, 148, 133, 107, 79, 41; **HRMS:** *m/z* calc.

para C₁₄H₂₁O [M+H]⁺ 205,1592 experimental 205,1596; **CG**: 14,358 min = **113**.

Dados para o composto 114: **R_f** 0,40 (*n*-hexano–EtOAc, 96:4); **Rotação específica:** [α]_D²⁵ –13,9 (*c* 2,91 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,52–5,85 (m, 3H), 4,94–5,10 (m, 4H), 4,68–4,79 (m, 2H), 2,59–2,78 (m, 3H), 2,31–2,49 (m, 3H), 2,11–2,24 (m, 2H), 1,92–2,05 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 213,7, 61,3, 137,6, 124,2, 28,3, 44,9, 43,0, 20,8, 148,0, 109,9, 21,1, 38,6, 134,4, 117,7, 41,0, 133,7, 118,2; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3076, 2975, 2942, 1704, 1640, 1439, 912, 890; **LRMS:** *m/z* 244, 229, 203, 175, 161, 147, 119, 105, 91, 79, 41; **HRMS** (ESI⁺): *m/z* calc. para C₁₇H₂₅O [M+H]⁺ 245,1905 experimental 245,1900; **CG**: 16,192 min = **114**.

5.11 Preparação dos compostos 115 e 116 a partir da cicloeptenona 73

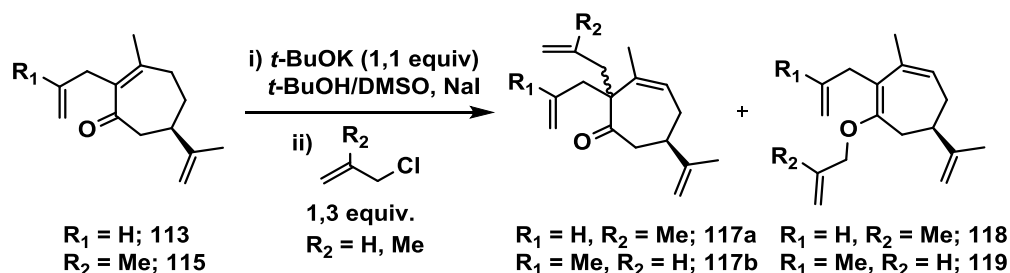


A uma solução de *t*-BuOK (1,67 g; 14,2 mmol; 1,1 equiv.) em *t*-BuOH (15 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução da cicloeptenona **73** (2,20 g; 12,9 mmol; 1,0 equiv.) em *t*-BuOH (3,0 mL). Manteve-se a agitação por 30 minutos. Após o período, adicionou-se cloreto de metalila (1,6 mL; 16,3 mmol; 1,3 equiv.) e manteve-se a agitação por mais 16 horas. Adicionaram-se água (10 mL) e EtOAc (15 mL) e NH₄Cl (aq) (10 mL). Separaram-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com EtOAc (3 × 15 mL). Após secagem dos combinados orgânicos com MgSO₄, filtração simples e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (*n*-hexano–EtOAc, 95:5) fornecendo os compostos **115** (1,54 g; 7,1 mmol) em 50% de rendimento e **116** (0,16 g; 0,6 mmol) em 4% de rendimento.

Dados para o composto 115: R_f 0,38 (*n*-hexano–EtOAc, 98:2); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,69–1,76 (m, 1H), 1,70 (sl, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,82–1,89 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,26–2,35 (m, 1H), 2,50–2,56 (m, 1H), 2,56–2,62 (m, 1H), 2,62–2,66 (m, 1H), 2,66–2,72 (m, 1H), 2,98 (d, $J_1=11,8$ Hz, 2H), 4,49–4,56 (m, 2H), 4,67–4,72 (m, 2H), 4,73–4,80 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 204,2, 152,6, 147,8, 143,5, 136,1, 109,9, 109,7, 46,6, 40,4, 36,5, 33,9, 30,1, 23,2, 22,9, 21,1; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 2968, 2934, 1650, 1447, 1374, 1301, 885; **LRMS:** m/z 218, 203, 175, 121, 107, 91, 77, 55, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,1749 experimental 219,1750; **CG:** 15,733 min = **115**.

Dados para o composto 116: R_f 0,44 (*n*-hexano–EtOAc, 98:2); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,71–1,73 (m, 6H), 1,73 (sl, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,95–2,02 (m, 1H), 2,09 (d, $J_1=13,3$ Hz, 1H), 2,21–2,28 (m, 1H), 2,34 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 2,42–2,49 (m, 1H), 2,53 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 2,70–2,75 (m, 1H), 2,75–2,80 (m, 1H), 2,85 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 4,67–4,70 (m, 2H), 4,82–4,85 (m, 2H), 4,71–4,75 (m, 2H), 4,76–4,81 (m, 2H), 5,61–5,68 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 213,1, 63,0, 138,5, 124,7, 28,4, 45,0, 43,5, 21,4, 148,3, 109,8, 21,1, 41,8, 142,5, 115,7, 45,4, 141,8, 116,2, 25,1, 24,7; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 1709, 1643, 1447, 1375, 893; **LRMS:** m/z 257, 231, 217, 199, 175, 161, 147, 135, 119, 107, 91, 79, 55, 41; **CG:** 17,558 min = **116**.

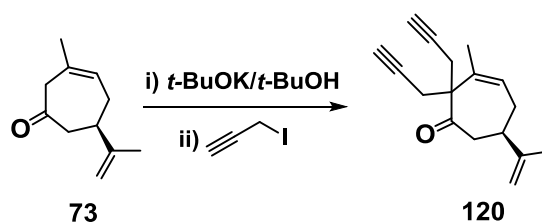
5.12 Preparação dos compostos 117a e 117b a partir dos compostos 113 e 115



A uma suspensão de *t*-BuOK (0,185 g; 1,65 mmol; 1,1 equiv.) e NaI (22,5 mg; 0,15 mmol; 0,1 equiv.) em *t*-BuOH/DMSO (1:1) (7 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução da *mono*-alil cicloeptenona **113** (0,300 g; 1,5 mmol; 1,0 equiv.) ou **115** (0,300 g; 1,4 mmol; 1,0 equiv.) em *t*-BuOH (2,0 mL). Manteve-se a agitação por 30 minutos. Após o período, adicionou-se cloreto de metalila (196 μ L; 1,95 mmol; 1,3 equiv.) ou cloreto de alila (158 μ L; 1,95 mmol; 1,3 equiv.) e manteve-se a agitação por mais 18 horas. Adicionaram-se água (10 mL) e EtOAc (15 mL) e NH₄Cl (aq) (10 mL). Separaram-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com EtOAc (3 \times 15 mL). Após secagem dos combinados orgânicos com MgSO₄ e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (*n*-hexano–EtOAc, 95:5) fornecendo os compostos **117a/117b** (0,162 g; 0,63 mmol; *dr* 1:3) em 43% de rendimento e **117a/117b** (0,224 g; 0,86 mmol; *dr* 3:1) em 62% de rendimento.

Dados para o composto 117a/117b: *R*_f 0,38 (*n*-hexano–EtOAc, 98:2); **Proporção 117a/117b:** 1:3 (¹H RMN) **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) (majoritário): δ 5,72–5,60 (m, 2H), 5,07–5,00 (m, 1H), 4,99–4,93 (m, 1H), 4,86–4,81 (m, 1H), 4,77–4,71 (m, 2H), 4,70–4,66 (m, 1H), 2,84–2,78 (m, 1H), 2,78–2,68 (m, 2H), 2,52–2,43 (m, 2H), 2,42–2,35 (m, 1H), 2,25–2,16 (m, 1H), 2,16–2,08 (m, 1H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,71 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) (majoritário): δ 213,4, 148,2, 141,7, 137,8, 134,7, 124,2, 117,5, 116,2, 109,8, 62,2, 45,0, 44,8, 43,2, 38,9, 28,4, 24,6, 21,1, 20,9.

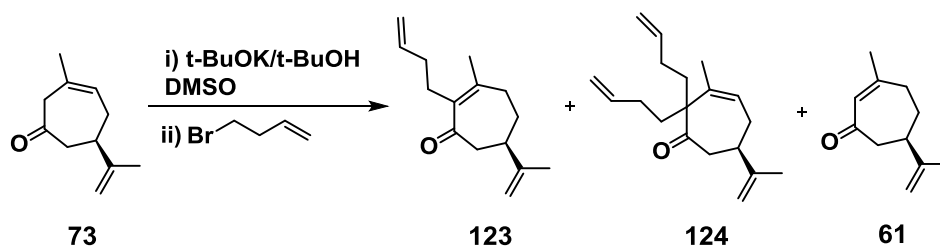
5.13 Preparação do composto 120 a partir da cicloeptenona 73



A uma solução de *t*-BuOK (0,28 g; 2,5 mmol; 2,5 equiv.) em *t*-BuOH (2 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução da cicloeptenona **73** (0,16 g; 1,0 mmol; 1,0 equiv.) em *t*-BuOH (0,4 mL). Manteve-se a agitação por 30 minutos. Após o período, adicionou-se iodeto de propargila (191 μ L; 2,2 mmol; 2,2 equiv.) e manteve-se a agitação por mais 16 horas. Adicionaram-se água (5 mL) e EtOAc (10 mL) e NH₄Cl (aq) (5 mL). Separaram-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com EtOAc (3 \times 7 mL). Após secagem dos combinados orgânicos com MgSO₄, filtração simples e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia radial (*n*-hexano–EtOAc, 95:5) fornecendo o composto **120** (0,16 g; 0,7 mmol) em 67% de rendimento.

Dados para o composto 120: *R*_f 0,38 (*n*-hexano–EtOAc, 96:4); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} -5,5$ (*c* 1,98 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,73 (s, 3H), 1,98–2,03 (m, 4H), 2,05–2,14 (m, 2H), 2,24–2,35 (m, 1H), 2,48 (dd, *J*=17,0, 2,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J*=16,9, 2,7 Hz, 1H), 2,66–2,79 (m, 4H), 2,92–3,00 (m, 1H), 4,73–4,79 (m, 2H), 5,73–5,82 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 212,5, 147,6, 137,2, 125,4, 110,2, 80,9, 80,2, 72,4, 71,4, 58,3, 45,2, 43,5, 28,4, 25,8, 24,8, 21,3, 21,2; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3294, 2119, 1703, 1643, 893; **LRMS:** *m/z* 239, 225, 201, 183, 171, 157, 143, 129, 115, 105, 79, 77, 53, 41; **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C₁₇H₂₁O [M+H]⁺ 241,1592 experimental 241,1591; **CG:** 16,258 min = **120**.

5.14 Preparação dos compostos 123 e 124 a partir da cicloeptenona 73



A uma solução de *t*-BuOK (0,13 g; 1,1 mmol; 1,1 equiv.) em *t*-BuOH (2,5 mL) e DMSO (2,5 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução da

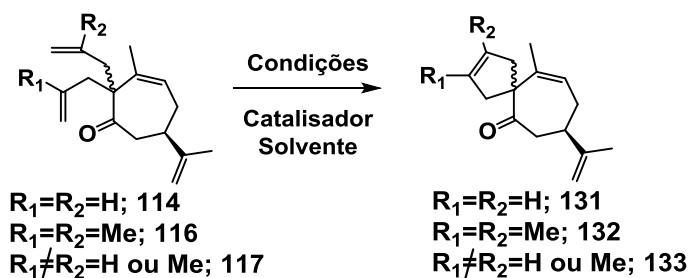
cicloptenona **73** (0,16 g; 1,0 mmol; 1,0 equiv.) em *t*-BuOH (1,0 mL). Manteve-se a agitação por 30 minutos. Após o período, adicionou-se 4-bromo-1-buteno 96% (0,16 g; 1,1 mmol; 1,1 equiv.) e manteve-se a agitação por mais 16 horas. Adicionaram-se água (5 mL), EtOAc (15 mL) e NH₄Cl (aq) (5 mL). Separaram-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com EtOAc (3 × 15 mL). Após secagem dos combinados orgânicos com MgSO₄, filtração simples e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia radial (*n*-hexano–EtOAc, 100:5) fornecendo os compostos **123** (35,2 mg; 0,16 mmol) em 16% (31% BRSM) de rendimento, **124** (3,7 mg; 0,01 mmol) em 1,4% (2,6% BRSM) e **61** (78,2 mg; 0,48 mmol) em 47% de rendimento.

Dados para o composto 123: *R_f* 0,57 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,45–2,55 (1H, m), 2,19–2,27 (1H, m), 1,75–1,86 (1H, m), 1,61–1,70 (1H, m), 2,47–2,54 (1H, m), 2,56–2,64 (2H, m), 1,92 (3H, s), 4,73 (2H, sl), 1,72 (3H, s), 2,02–2,09 (2H, m), 2,30–2,48 (2H, m), 5,76 (1H, ddt, *J*=17,0; 10,2; 6,8 Hz), 4,93–5,00 (1H, m), 4,89–4,93 (1H, m); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 205,4, 137,9, 150,0, 33,7, 9,8, 40,2, 46,8, 23,0, 148,0, 109,9, 21,1, 33,5, 28,4, 138,5, 114,9; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3075, 2968, 2934, 2862, 1661, 1447, 1375, 1296, 908, 891; **LRMS:** *m/z* 203, 189, 175, 147, 133, 121, 107, 93, 79, 67, 55, 41; **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C₁₅H₂₃O [M+H]⁺ 219,1743 experimental 219,1738; **CG:** 15,822 min = **123**.

Dados para o composto 124: *R_f* 0,71 (*n*-hexano–EtOAc, 90:10); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,64–5,85 (1H, m), 1,95–2,08 (1H, m), 2,13–2,23 (1H, m), 2,15–2,22 (1H, m), 2,72–2,76 (1H, m), 1,77 (3H, s), 4,74–4,76 (2H, m), 1,72 (3H, s), 1,96–2,09 (2H, m), 1,25–1,42 (2H, m), 5,70–5,85 (1H, m), 4,90–5,03 (2H, m), 2,13–2,24 (1H, m), 2,45–2,54 (1H, m), 1,51–1,64 (2H, m), 5,70–5,85 (1H, m), 4,90–5,03 (2H, m); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 214,2, 60,6, 138,2, 123,9, 28,3, 45,0, 42,2, 21,1, 148,1, 109,9, 20,4, 29,0, 33,3, 138,4, 114,5, 29,0, 36,2, 139,0, 114,9; **IR** (*neat*, cm⁻¹): 3076, 2945, 1705, 1641,

1449, 933, 910; **LRMS**: m/z 231, 218, 189, 177, 149, 135, 121, 107, 93, 79, 67, 55, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $C_{19}H_{30}ONa$ $[M+Na]^+$ 295,2032 experimental 295,2020; **CG**: 18,833 min = **124**.

5.15 Preparação dos compostos 131, 132 e 133 a partir das cicloeptenonas bis-alkiladas 114, 116 e 117



Preparação do composto 131 a partir de 114

A um tubo com tampa de rosca (*Ace® tube*) foram adicionados o substrato **114** (135 mg, 5,5 mmol; 1,0 equiv.) e DCM tratado (110 mL). Sonicou-se por 15 min sob atmosfera de argônio. O catalisador Hoveyda-Grubbs II (17,2 mg; 0,275 mmol; 0,5 equiv.) foi adicionado, o tubo fechado e a agitação mantida por 1 h a temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional pré-purificado em um *plug* de sílica (*n*-hexano-EtOAc, 95:5, 50 mL). O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano-EtOAc, 98:2) para fornecer o produto **131** (105 mg; 0,485 mmol) em 88% de rendimento.

Dados para o composto 131: R_f 0,30 (*n*-hexano-EtOAc, 98:2); **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,72–1,74 (m, 3H), 1,74–1,76 (m, 3H), 2,00–2,09 (m, 1H), 2,12–2,16 (m, 1H), 2,16–2,24 (m, 1H), 2,51–2,55 (m, 1H), 2,55–2,61 (m, 1H), 2,61–2,64 (m, 1H), 2,72–2,76 (m, 1H), 2,76–2,82 (m, 1H), 3,10–3,18 (m, 1H), 4,73–4,76 (m, 1H), 4,76–4,79 (m, 1H), 5,42–5,48 (m, 1H), 5,51–5,56 (m, 1H), 5,64–5,69 (m, 1H).; **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 211,8, 147,7, 140,7, 129,7, 127,0, 120,8, 109,7, 62,7, 44,8, 42,1, 41,1, 39,7, 28,1, 21,0, 19,6;

IR (*neat*, cm^{-1}): 2970, 2918, 1706, 1645, 1441, 888; **LRMS**: m/z 216, 198, 188, 173, 159, 147, 136, 133, 120, 105, 93, 77, 65, 55, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217,1592 experimental 217,1600.

Preparação do composto 132 a partir de 116

A um tubo com tampa de rosca (*Ace*[®] *tube*) foram adicionados o substrato **116** (170 mg, 0,62 mmol; 1,0 equiv.) e DCM tratado (12 mL). Sonicou-se por 15 min sob atmosfera de argônio. O catalisador Grubbs II (25,2 mg; 0,0297 mmol; 0,05 equiv.) foi adicionado, o tubo fechado e a agitação mantida a 70 °C por 168 h. Foram adicionadas mais duas porções do catalisador (16,0 mg; 0,0189 mmol; 0,03 equiv.) após 60 h e (11,2 mg; 0,0132 mmol; 0,02 equiv.) após 120 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional pré-purificado em um *plug* de sílica (*n*-hexano-EtOAc, 95:5, 70 mL). O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano-EtOAc, 98:2) para fornecer o produto **132** (140 mg; 0,573 mmol) em 95% de rendimento.

Dados para o composto 132: R_f 0,38 (*n*-hexano-EtOAc, 98:2); **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,55–1,58 (m, 3H), 1,58–1,60 (m, 3H), 1,73 (s, 6H), 1,98–2,06 (m, 1H), 2,07–2,17 (m, 2H), 2,44–2,55 (m, 2H), 2,56–2,63 (m, 1H), 2,69–2,80 (m, 2H), 3,04–3,12 (m, 1H), 4,73–4,78 (m, 2H), 5,38–5,44 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 212,5, 147,8, 141,3, 129,9, 127,3, 120,3, 109,7, 61,1, 46,4, 44,8, 44,2, 42,1, 28,8, 21,0, 19,4, 13,4, 13,3; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 1703, 1643, 897; **LRMS**: m/z 272, 257, 231, 217, 199, 189, 175, 161, 147, 133, 119, 107, 91, 79, 69, 55, 41.

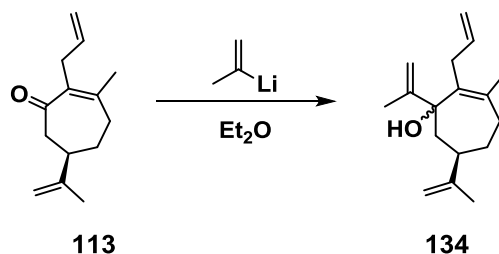
Preparação dos composto 133 a partir de 117

A um tubo com tampa de rosca (*Ace*[®] *tube*) foram adicionados o substrato **117** (300 mg, 1,2 mmol; 1,0 equiv.) e DCE tratado (22 mL). Sonicou-se por 15 min sob atmosfera de argônio. O catalisador Hoveyda-Grubbs II (100,0 mg; 0,12 mmol; 0,1 equiv.) foi adicionado, o tubo fechado e a agitação mantida por 1 h a

temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional pré-purificado em um *plug* de sílica (*n*-hexano-EtOAc, 95:5, 50 mL). O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano-EtOAc, 98:2) para fornecer o produto **133** (248 mg; 1,08 mmol) em 90% de rendimento.

Dados para o composto 133: R_f 0,33 (*n*-hexano-EtOAc, 98:2); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): 5,72–5,60 (m, 2H), 5,07–5,00 (m, 1H), 4,99–4,93 (m, 1H), 4,86–4,81 (m, 1H), 4,77–4,71 (m, 2H), 4,70–4,66 (m, 1H), 2,84–2,78 (m, 1H), 2,78–2,68 (m, 2H), 2,52–2,43 (m, 2H), 2,42–2,35 (m, 1H), 2,25–2,16 (m, 1H), 2,16–2,08 (m, 1H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,71 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 213,4, 148,2, 141,7, 137,8, 134,7, 124,2, 117,5, 116,2, 109,8, 62,2, 45,0, 44,8, 43,2, 38,9, 28,4, 24,6, 21,1, 20,9.

5.16 Preparação da mistura de epímeros **134** a partir da cicloeptenona *mono*-alilada **113**

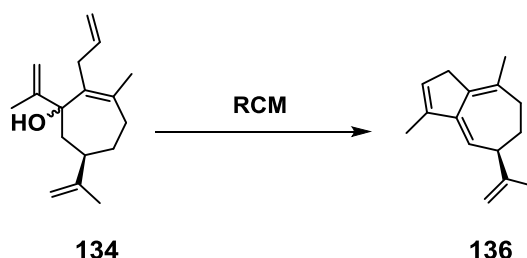


Uma solução do composto **113** (0,5 g; 2,4 mmol; 1,0 equiv.) em Et_2O (15 mL) foi resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (*cryocooler*) e tratada com uma solução isopropenil lítio (2,0 M em Et_2O ; 6,1 mL; 12,2 mmol; 5,0 equiv.). A solução foi agitada nessa temperatura por 2 h e depois por mais 1 h a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Foram adicionadas uma solução saturada de NH_4Cl (aq) (20 mL) e água (20 mL). As fases foram então separadas e a fase aquosa extraída com Et_2O ($4 \times 10\text{ mL}$). Secou-se o combinado orgânico com Na_2SO_4 , filtrou-se e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia radial (*n*-hexano-EtOAc, 98:2)

para fornecer a mistura de epímeros **134** (0,47 g; 1,9 mmol) em 78% de rendimento.

Dados para a mistura de epímeros 134: R_f 0,42 (*n*-hexano–EtOAc, 95:5); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz) (majoritário): δ 1,86–1,92 (1H, m), 1,52–1,59 (1H, m), 2,58–2,63 (1H, m), 1,79–1,83 (1H, m), 2,51–2,57 (1H, m), 2,26 (1H, dd, $J=14,6$; 11 Hz), 1,52 (1H, d, $J=14,6$ Hz), 1,75 (3H, sl), 4,65 (1H, sl), 4,70 (1H, sl), 1,71 (3H, sl), 2,77–2,88 (1H, m), 2,65–2,71 (1H, m), 5,82–5,97 (1H, m), 4,97–5,06 (2H, m), 5,09 (1H, sl), 4,83 (1H, sl), 1,74 (3H, s), 1,93 (1H, s, esta ressonância desaparece após troca com D_2O); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz) (majoritário): δ 83,5, 133,9, 130,9, 30,5, 31,3, 38,5, 42,0, 23,2, 150,7, 108,7, 20,5, 33,8, 138,6, 114,5, 150,4, 109,8, 19,3; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 3597, 3076, 2932, 1643, 1449, 1375, 1086, 999, 901; **LRMS:** m/z 246, 231, 205, 185, 163, 145, 121, 107, 91, 69, 55, 41; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,1956 experimental 229,1956; **CG:** 15,883 min = **134**.

5.17 Preparação do guaiano **136** a partir da mistura de epímeros **134**

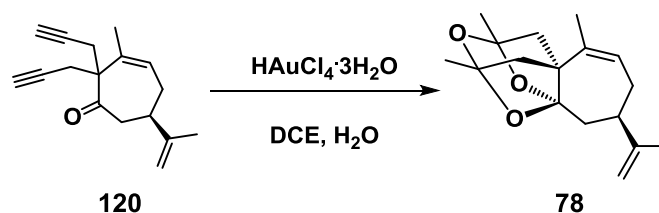


A um tubo com tampa de rosca (*Ace*® *tube*) foram adicionados o substrato **134** (112 mg, 0,46 mmol; 1,0 equiv.) e DCM tratado. Sonicou-se por 15 min sob atmosfera de argônio. O catalisador Grubbs II (14,4 mg; 0,023 mmol; 0,05 equiv.) foi adicionado, o tubo fechado e a agitação mantida por 12 h a temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional pré-purificado em um *plug* de sílica (*n*-hexano–EtOAc, 95:5, 50 mL). O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia em coluna (*n*-

hexano puro) para fornecer o produto **136** (11,9 mg; 0,06 mmol) em 13% de rendimento.

Dados para o composto 136: R_f 0,44 (*n*-hexano puro); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,98 (2H, sl), 5,75 (1H, sl), 5,45 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 3,08 (1H, sl) 1,88–2,01 (2H, m), 2,29 (2H, sl) 4,84 (1H, sl), 4,85 (1H, sl), 1,77 (3H, sl) 1,79 (3H, sl), 1,76 (3H, sl); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 134,1, 37,4, 132,1, 142,4, 132,1, 121,7, 47,9, 28,4, 34,7, 149,6, 143,3, 112,1, 21,0, 14,0, 23,1.

5.18 Preparação do *tris*-cetal **78** a partir da cicloeptenona *bis*-propargilada **120**

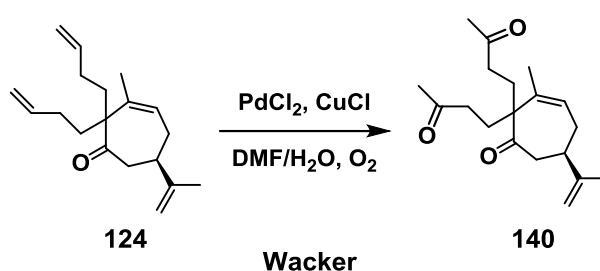


A um balão foram adicionados $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mg; 0,05 mmol; 0,05 equiv.), água (72 μL , 4,0 mmol, 4,0 equiv.) e DCE (15 mL). Após a solubilização, foi adicionada uma solução do composto **120** (0,24 g; 1,0 mmol; 1,0 equiv.) em DCE (5 mL). Após 2 h o solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional pré-purificado em um *plug* de sílica (*n*-hexano- EtOAc , 80:20, 80 mL). O solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano- EtOAc 95:5) para fornecer o produto **78** (0,22 g; 0,81 mmol) em 81% de rendimento.

Dados para o composto 78: R_f 0,36 (*n*-hexano- EtOAc , 90:10); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} -72,2$ (c 1,39 CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,84–1,93 (m, 1H), 1,98–2,05 (m, 2H), 2,06–2,11 (m, 2H), 2,13–2,23 (m, 2H), 2,33–2,44 (m, 1H), 2,47–2,58 (m, 1H), 4,66–4,75 (m, 2H), 5,49–5,57 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100

MHz): δ 149,5, 136,9, 122,9, 113,2, 109,5, 106,5, 105,8, 56,7, 50,5, 49,6, 38,0, 35,4, 29,4, 22,7, 22,4, 22,4, 21,2; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 1739, 1646, 831; **LRMS**: m/z 276, 258, 215, 173, 152, 137, 123, 109, 95, 79, 67, 55, 43; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,1804 experimental 277,1813; **CG**: 17,758 min = 78.

5.19 Preparação da *tris*-cetona **140** a partir da cicloeptenona *bis*-alquilada **124**

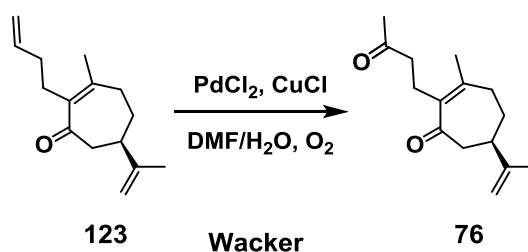


A um balão de duas vias foram adicionados PdCl_2 (2,7 mg; 0,015 mmol; 0,1 equiv.), CuCl (62,0 mg; 0,63 mmol; 4,2 equiv.) e uma solução de $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1) (5,5 mL). As vias do balão foram tampadas e borbulhou-se oxigênio por 2 h (coloração verde). Adicionou-se uma solução do substrato **124** (40,0 mg; 0,15 mmol, 1,0 equiv.) em $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1) (1,5 mL). Deixou-se sob agitação por 18 h sob atmosfera de oxigênio. Foi adicionada uma solução de HCl 1,5 M (5 mL) e a fase aquosa extraída com *n*-hexano (5×10 mL), lavou-se com NaHCO_3 5 % (aq) (2×10 mL) e secou-se com Na_2SO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano– EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20) para fornecer o produto **140** (24,4 mg; 0,8 mmol) em 67% de rendimento.

Dados para o composto 140: R_f 0,19 (*n*-hexano– EtOAc , 3:1); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,65–5,71 (1H, m), 2,58–2,63 (1H, m), 2,11–2,14 (1H, m), 1,61–1,59 (1H, m), 2,74–2,81 (1H, m), 2,68–2,74 (1H, m), 2,39–2,45 (1H, m), 1,75 (3H, s), 4,75–4,77 (1H, m), 4,72–4,75 (1H, m), 1,71 (3H, s), 1,96–2,09

(1H, m), 1,80–1,89 (1H, m), 2,45–2,55 (1H, m), 2,14–2,22 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,96–2,09 (2H, m), 2,45–2,55 (1H, m), 2,14–2,22 (1H, m), 2,10 (3H, s); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 214,5, 59,4, 147,6, 124,3, 26,6, 45,1, 41,6, 20,3, 137,8, 110,2, 21,0, 29,2, 38,4, 207,8, 30,2, 28,3, 38,7, 208,5, 30,3; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 3082, 2965, 1715, 1645, 1452, 1362, 1167, 893; **LRMS**: m/z 243, 228, 216, 185, 171, 107, 91, 77, 55, 43; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327,1931 experimental 327,1919; **CG**: 23,417 min = **140**.

5.20 Preparação do xantano **76** a partir da cicloeptenona *mono*-alquilada **123**

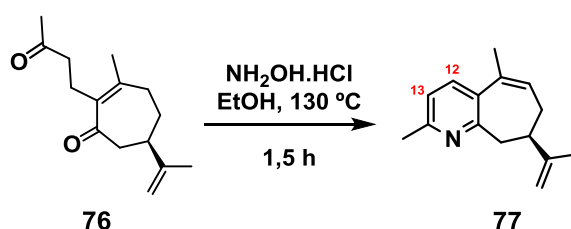


A um balão de duas vias foram adicionados PdCl_2 (8,2 mg; 0,046 mmol; 0,1 equiv.), CuCl (191 mg; 1,93 mmol; 4,2 equiv.) e uma solução de $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1) (5,5 mL). As vias do balão foram tampadas e borbulhou-se oxigênio por 2 h (coloração verde). Adicionou-se uma solução do substrato **123** (100 mg; 0,46 mmol, 1,0 equiv.) em $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1) (1,5 mL). Deixou-se sob agitação por 18 h sob atmosfera de oxigênio. Foi adicionada uma solução de HCl 1,5 M (20 mL) e a fase aquosa extraída com *n*-hexano (5×20 mL), lavou-se com NaHCO_3 5 % (aq) (2×10 mL) e secou-se com Na_2SO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* e o produto purificado por cromatografia radial (*n*-hexano– EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20) para fornecer o produto **76** (102 mg; 0,43 mmol) em 95% de rendimento.

Dados para o composto 76: R_f 0,11 (*n*-hexano– EtOAc , 90:10); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,39–2,55 (1H, m), 2,20–2,29 (1H, m), 1,75–1,86 (1H,

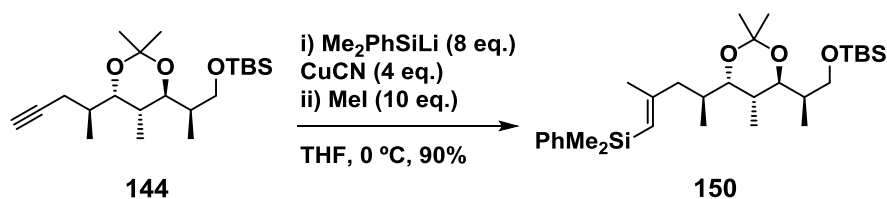
m), 1,60–1,69 (1H, m), 2,39–2,55 (1H, m), 2,56–2,64 (2H, m), 1,92 (3H, s), 4,71, (1H, s), 1,70 (3H, s), 2,39–2,55 (2H, m), 2,39–2,55 (2H, m), 2,10 (3H, s); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 204,8, 136,9, 151,8, 33,8, 29,9, 40,1, 46,8, 23,1, 147,8, 110,0, 21,1, 23,6, 43,0, 208,7, 29,8; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 3080, 2938, 1715, 1645, 1447, 1375, 1161, 1076, 891; **LRMS**: m/z 234, 219, 206, 191, 176, 163, 148, 135, 121, 107, 93, 79, 67, 53, 43; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1693 experimental 235,1684; **CG**: 18,331 min = **76**.

5.21 Tentativa de obtenção da guaiapiridina **77** a partir da cicloeptenona *mono*-alquilada **123**



A um tubo com tampa de rosca (*Ace[®] tube*) foram adicionados o substrato **76** (70 mg; 0,30 mmol; 1,0 equiv.), EtOH (5,0 mL) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (43 mg; 0,60 mmol; 2,0 equiv.). O tubo foi fechado e aquecido a 130 °C sob agitação por 1,5 h. A mistura reacional foi diluída com DCM (20,0 mL), lavada com solução saturada de NaHCO_3 (aq) (3×20 mL) e seca com Na_2SO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* para fornecer o produto reacional (60 mg) no qual foi feita a análise por RMN. Foi observado um duplete em δ 7,61 ppm ($J=8,0$ Hz) e um segundo duplete em δ 7,41 ppm ($J=8,0$ Hz) referentes aos H12 e H13 do composto **77**.

5.22 Preparação do vinil-silano **150** a partir do alquino **144**

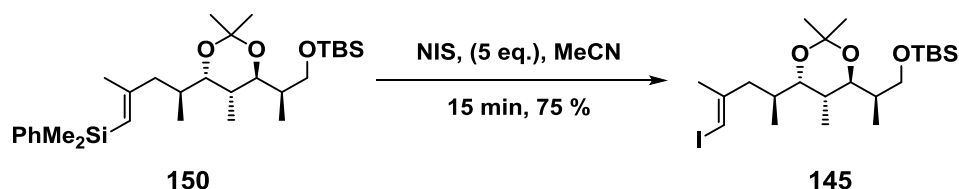


Uma solução de Me_2PhSiLi 0,4 M em THF (5,0 mL; 2,0 mmol; 8,0 equiv.) foi adicionada a um balão contendo CuCN (89,6 mg; 1,0 mmol; 4,0 equiv.). O sistema foi mantido sob agitação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ sob atmosfera de argônio por 20 min. Uma solução do alquino **144** (92,2 mg; 0,25 mmol; 1,0 equiv.) em THF (0,5 mL) foi adicionada, sendo a seringa de adição lavada com mais 2 porções de THF (0,5 mL). Deixou-se o sistema sob agitação naquela temperatura por 20 min. MeI (156 μL ; 2,5 mmol; 10 equiv.) foi adicionado e deixou-se sob agitação por mais 40 min. Uma mistura (2:1) de solução aquosa de NH_3 (25–30%) e solução saturada de NH_4Cl (30 mL) foi adicionada formando uma solução de cor azul intensa. Após 30 min a extração foi feita com Et_2O ($4 \times 20\text{ mL}$), lavou-se a fase orgânica com solução (2:1) $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ($4 \times 20\text{ mL}$) e secou-se com MgSO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional purificado por cromatografia em coluna (PE 30/40– Et_2O , 100:1) para fornecer o vinil-silano **150** (135 mg; 0,26 mmol) em 90% de rendimento.

Dados para o composto 150: R_f 0,39 (PE 30/40– Et_2O , 100:1); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{20} -3,65$ (c 2,49 CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,07 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,38 (6H, s), 0,80 (3H, d, $J=6,5$), 0,89 (3H, d, $J=6,6$), 0,91 (3H, d, $J=6,9$), 0,93 (9H, s), 1,29 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,62 (1H, dd, $J=13,2$, 11,2), 1,62–1,79 (1H, m), 1,71 (3H, s), 1,74–1,84 (1H, m), 1,86–1,96 (1H, m), 2,80 (3H, d, $J=13,2$), 3,31 (1H, dd, $J=10,3$, 4,2), 3,44–3,50 (2H, m), 3,55 (1H, dd, $J=9,5$, 7,9), 5,39 (1H, s), 7,34–7,38 (3H, m), 7,56–7,60 (2H, m); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): -5,25, -5,21, 10,98, 11,97, 14,77, 18,34, 22,17, 23,88, 25,07, 26,06, 31,16, 35,57, 39,47, 47,55, 65,15, 73,98, 74,36, 100,58, 122,87,

127,83, 128,73, 133,90, 140,49, 156,81; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 3068, 3051, 2956, 2931, 1613, 1462, 1378, 1248, 1225, 1099, 1022, 831; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519,3690 experimental 519,3705.

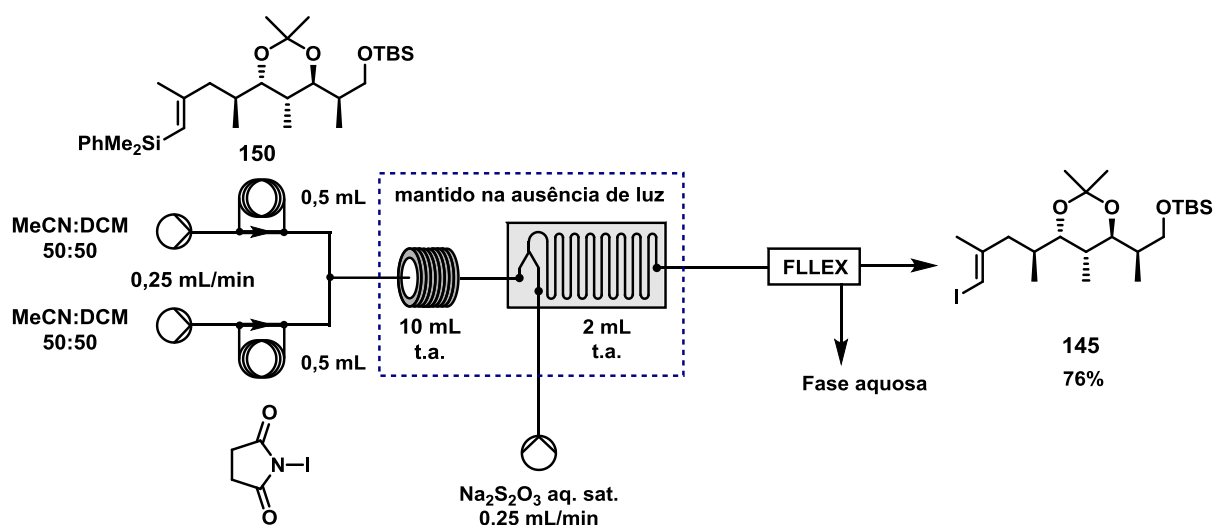
5.23 Preparação do vinil-iodeto **145** a partir do vinil-silano **150**



Procedimento em batelada (*batch*)

A um *vial* âmbar (5,0 mL) foi adicionada uma solução do composto **150** (28,4 mg; 0,055 mmol; 1,0 equiv.) em MeCN (1,0 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C antes de uma solução de NIS (56,2 mg; 0,25 mmol; 5,0 equiv) em MeCN (0,3 mL) ser adicionada. A solução adquiriu uma coloração vermelha e foi mantida sob agitação naquela temperatura por 1 h e depois à temperatura ambiente por mais 1 h, utilizou-se papel alumínio para proteger o sistema da luz. Uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (145 μL) foi adicionada e a solução avermelhada se tornou incolor. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação âmbar contendo Et_2O (10 mL). Extraiu-se com Et_2O (3×10 mL), lavou-se com água (1×10 mL), NaCl (aq) sat. (1×10 mL) e secou-se com MgSO_4 . Após filtração simples, o solvente foi removido *in vacuo* e o produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (PE 30/40– Et_2O , 100:1) para fornecer o vinil-iodeto **145** (21,3 mg; 0,042 mmol) em 76% de rendimento.

Procedimento em fluxo (*flow*)



Prepararam-se soluções do vinil-silano **150** (37 mg; 0,071 mmol; 1,0 equiv.) e do NIS (80 mg; 0,36 mmol; 5,0 equiv.) em uma mistura MeCN:DCM (1:1) (0,5 mL). As soluções foram transferidas para os *loops* de injeção (0,5 mL) do equipamento Vapourtec R2+/R4. Iniciou-se o bombeamento *inline* da solução MeCN:DCM (1:1) a 0,25 mL.min⁻¹. As duas correntes foram misturadas na *T-piece* e a saída direcionada para um reator tubular de 10 mL de volume mantido à temperatura ambiente. A corrente de saída foi direcionada a uma das duas entradas de um mixer estático Uniqsis (2,0 mL). Uma solução saturada de Na₂S₂O₃ foi bombeada através da segunda entrada do mixer a 0,25 mL.min⁻¹. A mistura orgânica/aquosa foi direcionada para o extrator líquido-líquido em fluxo (FLLEX). A fase orgânica foi coletada por 45 min antes do solvente ser removido *in vacuo*. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna (PE 30/40–Et₂O, 100:1) e forneceu o vinil iodeto **145** (27,5 mg, 0,054 mmol) em 76% de rendimento.

Dados para o composto 145: *R*_f 0,38 (PE 30/40–Et₂O, 100:1); **Rotação específica:** $[\alpha]_D^{25} -4,6$ (*c* 0,90 CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,73 (3H, d, *J*=6,0), 0,84 (3H, d, *J*=6,7), 0,87 (3H, d,

$J=6,9$), 0,89 (9H, s), 1,25 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,62–1,70 (1H, m), 1,70–1,79 (2H, m), 1,81 (3H, s), 1,82–1,90 (1H, m), 2,73 (3H, d, $J=10,8$), 3,27 (1H, dd, $J=9,6, 4,1$), 3,39–3,46 (2H, m), 3,50 (1H, dd, $J=9,6, 7,8$), 5,82 (1H, s).; **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): –6,26, 9,94, 10,89, 13,81, 17,33, 22,81, 22,93, 24,08, 25,04, 30,20, 34,49, 38,45, 43,15, 64,10, 72,93, 73,10, 74,03, 99,60, 146,53; **IR** (*neat*, cm^{-1}): 2957, 2930, 1616, 1462, 1378, 1250, 1225, 1097, 1022, 837; **HRMS** (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SiI}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511,2105 experimental 511,2115.

6 Referências

- (1) Nicolaou, K. C. The art and science of constructing the molecules of nature. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 11928–11928.
- (2) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. The essence of total synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 11929–11936.
- (3) Corey, E. J. General methods for the construction of complex molecules. *Pure Appl. Chem.* **1967**, 19–37.
- (4) Nicolaou, K.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44–122.
- (5) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996.
- (6) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (7) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Classics in Total Synthesis III: Further Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- (8) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Chasing molecules that were never there: Misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- (9) Elyashberg, M.; Williams, J.; Blinov, K. Structural revisions of natural products by Computer-Assisted Structure Elucidation (CASE) systems. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 1296–1328.

- (10) Maier, M. E. Structural revisions of natural products by total synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124.
- (11) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- (12) Kennedy, J.; Auclair, K.; Kendrew, S. G.; Park, C.; Vederas, J. C.; Hutchinson, C. R. Modulation of polyketide synthase activity by accessory proteins during lovastatin biosynthesis. *Science* **1999**, *284*, 1368–1372.
- (13) DiMasi, J. A. The value of improving the productivity of the drug development process: faster times and better decisions. *Pharmacoeconomics* **2002**, *20 Suppl 3*, 1–10.
- (14) Rouhi, A. M. Custom chemicals. *Chem. Eng. News* **2005**, *17*, 41–51.
- (15) Brooks, G. T. The IUPAC international congresses of pesticide chemistry (1963-2014) and pest management science: A half-century of progress. *Pest Manag. Sci.* **2014**, *70*, 1165–1168.
- (16) Corey, J.; Howe, W. J.; Orf, H. W.; Pensak, D. A.; Petersson, G. General methods of synthetic analysis. Strategic bond disconnections for bridged polycyclic structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6116–6124.
- (17) Corey, E. J. Robert Robinson Lecture. Retrosynthetic thinking—Essentials and examples. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.
- (18) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B. Total synthesis of *d,l*-longifolene. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251–1253.

- (19) Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B. Total synthesis of longifolene. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478–485.
- (20) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. Total synthesis of *d,l*-caryophyllene and *d,l*-isocaryophyllene. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485–492.
- (21) Brocksom, T. J.; Desiderá, A. L.; Alves, L. de C.; de Oliveira, K. T. The new directions of organic synthesis. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *in press*.
- (22) Seebach, D. Organic synthesis—Where now? *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.
- (23) Cornforth, J. W. The trouble of chemistry. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 157.
- (24) Service, R. F. Race for molecular summits. *Science* **1999**, *285*, 184–187.
- (25) Lowe, D. Opinion: In the pipeline. Wonders whether total synthesis is still worth the effort. *Chem. World* **2007**, april, 18–19.
- (26) Whitesides, G. M. Reinventing chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 3196–3209.
- (27) Maier, M. E. Design and synthesis of analogues of natural products. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- (28) Schreiber, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- (29) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- (30) Kwon, O.; Park, S. B.; Schreiber, S. L. Skeletal diversity via a branched pathway: Efficient synthesis of 29,400 discrete, polycyclic compounds

- and their arraying into stock solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13402–13404.
- (31) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. Function-oriented synthesis, step economy, and drug design. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- (32) Danishefsky, S. On the potential of natural products in the discovery of pharma leads : A case for reassessment. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114–1116.
- (33) Njardarson, T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X.; Danishefsky, S. J. Discovery of potent cell migration inhibitors through total synthesis: Lessons from structure-activity studies of (+)-migrastatin. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038–1040.
- (34) Trost, B. M. The atom economy—A search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- (35) Trost, B. M. Atom economy—A challenge for organic synthesis: Homogeneous catalysis leads the way. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- (36) Wender, P. A.; Fournogerakis, D. N.; Jeffreys, M. S.; Quiroz, R. V.; Inagaki, F.; Pfaffenbach, M. Structural complexity through multicomponent cycloaddition cascades enabled by dual-purpose, reactivity regenerating 1,2,3-triene equivalents. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 448–452.

- (37) Wender, P. A. Toward the ideal synthesis and transformative therapies: The roles of step economy and function oriented synthesis. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529–7550.
- (38) Anastas, P.; Eghbali, N. Green chemistry: Principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- (39) Ley, S. V. On being green: can flow chemistry help? *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 378–390.
- (40) Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. The flow's the thing or is it? Assessing the merits of homogeneous reactions in flask and flow. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 2478–2485.
- (41) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Flow chemistry—A key enabling technology for (multistep) organic synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57.
- (42) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. The flow synthesis of heterocycles for natural product and medicinal chemistry applications. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 613–630.
- (43) Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. Oligosaccharide synthesis in microreactors. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285–2288.
- (44) Kikkeri, R.; Laurino, P.; Odedra, A.; Seeberger, P. H. Synthesis of carbohydrate-functionalized quantum dots in microreactors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 2054–2057.

- (45) Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. A practical flow reactor for continuous organic photochemistry. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558–7564.
- (46) Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. A protecting group free synthesis of (±)-neostenine via the [5+2] photocycloaddition of maleimides. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6497–6505.
- (47) Booker-Milburn, K. Flow chemistry: A light touch to a deadly problem. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 433–435.
- (48) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. Flow photochemistry: Old light through new windows. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052.
- (49) Maskill, K. G.; Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Alder, R. W.; Booker-Milburn, K. I. Complexity from simplicity: Tricyclic aziridines from the rearrangement of pyrroles by batch and flow photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 1499–1502.
- (50) Suga, S.; Okajima, M.; Fujiwara, K.; Yoshida, J. Electrochemical combinatorial organic syntheses using microflow systems. *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 728–741.
- (51) Kabeshov, M. A.; Musio, B.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Ley, S. V. Expedient preparation of nazlinine and a small library of indole alkaloids using flow electrochemistry as an enabling technology. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4618–4621.

- (52) Frank, R.; Döring, R. Simultaneous multiple peptide synthesis under continuous flow conditions on cellulose paper discs as segmental solid supports. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6031–6040.
- (53) Günther, A.; Jensen, K. F. Multiphase microfluidics: From flow characteristics to chemical and materials synthesis. *Lab Chip* **2006**, *6*, 1487–1503.
- (54) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062–4098.
- (55) Jensen, K. F. Microreaction engineering—Is small better? *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 293–303.
- (56) Benito-López, F.; Egberink, R. J. M.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. High pressure in organic chemistry on the way to miniaturization. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10023–10040.
- (57) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. Flash chemistry: Flow chemistry that cannot be done in batch. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 9896–9904.
- (58) Yoshida, J. I. Flash chemistry: Flow microreactor synthesis based on high-resolution reaction time control. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332–341.
- (59) Cranwell, P. B.; O'Brien, M.; Browne, D. L.; Koos, P.; Polyzos, A.; Peña-López, M.; Ley, S. V. Flow synthesis using gaseous ammonia in a Teflon AF-2400 tube-in-tube reactor: Paal-Knorr pyrrole formation and gas concentration measurement by inline flow titration. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774–5779.

- (60) Brzozowski, M.; O'Brien, M.; Ley, S. V.; Polyzos, A. Flow chemistry: Intelligent processing of gas-liquid transformations using a tube-in-tube reactor. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349–362.
- (61) Gross, U.; Koos, P.; O'Brien, M.; Polyzos, A.; Ley, S. V. A general continuous flow method for palladium catalysed carbonylation reactions using single and multiple tube-in-tube gas-liquid microreactors. *European J. Org. Chem.* **2014**, 6418–6430.
- (62) Brandt, J. C.; Wirth, T. Controlling hazardous chemicals in microreactors: synthesis with iodine azide. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 30.
- (63) Rossi, E.; Woehl, P.; Maggini, M. Scalable *in situ* diazomethane generation in continuous-flow reactors. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1146–1149.
- (64) Sharma, S.; Maurya, R. A.; Min, K. I.; Jeong, G. Y.; Kim, D. P. Odorless isocyanide chemistry: An integrated microfluidic system for a multistep reaction sequence. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 7564–7568.
- (65) Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. Rapid access to alkoxy and amino acid derivatives through safe continuous-flow generation of diazoesters. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9586–9589.
- (66) Brodmann, T.; Koos, P.; Metzger, A.; Knochel, P.; Ley, S. V. Continuous preparation of arylmagnesium reagents in flow with inline IR monitoring. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1102–1113.
- (67) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. The lab of the future. The importance of remote monitoring and control. *Chim. Oggi/Chemistry Today* **2012**, *30*, 24–26.

- (68) McMullen, J. P.; Jensen, K. F. Integrated microreactors for reaction automation: New approaches to reaction development. *Annu. Rev. Anal. Chem. (Palo Alto. Calif.)*. **2010**, *3*, 19–42.
- (69) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. A systems approach towards an intelligent and self-controlling platform for integrated continuous reaction sequences. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 144–148.
- (70) Webb, D.; Jamison, T. F. Continuous flow multi-step organic synthesis. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675.
- (71) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Flow chemistry - A key enabling technology for (multistep) Organic Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57.
- (72) Baxendale, I. R.; Ley, S. V; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. Multistep synthesis using modular flow reactors: Bestmann-Ohira reagent for the formation of alkynes and triazoles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 4017–4021.
- (73) Kralj, J. G.; Sahoo, H. R.; Jensen, K. F. Integrated continuous microfluidic liquid-liquid extraction. *Lab Chip* **2007**, *7*, 256–263.
- (74) Souto, J.; Stockman, R.; Ley, S. V. Development of a flow method for the hydroboration/oxidation of olefins. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3871–3877.
- (75) Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L. ReactIR flow cell: A new analytical tool for

- continuous flow chemical processing. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393–404.
- (76) Browne, D. L.; Wright, S.; Deadman, B. J.; Dunnage, S.; Baxendale, I. R.; Turner, R. M.; Ley, S. V. Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1999–2010.
- (77) *Microreactors in Organic Chemistry and Catalysis*; Wirth, T., Ed.; 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- (78) Deadman, B. J.; Browne, D. L.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. Back pressure regulation of slurry-forming reactions in continuous flow. *Chem. Eng. Technol.* **2014**, *38*, 259–264.
- (79) Browne, D. L.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. Piecing together the puzzle: Understanding a mild, metal free reduction method for the large scale synthesis of hydrazines. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10296–10303.
- (80) Ley, S. V; Baxendale, I. R. New tools and concepts for modern organic synthesis. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 573–586.
- (81) Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. Microreactors as tools for synthetic chemists—The chemists’ round-bottomed flask of the 21st century? *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434–8442.
- (82) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. Deciding whether to go with the flow: Evaluating the merits of flow reactors for synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7502–7519.
- (83) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Ten key issues in modern flow chemistry. *Chem. Commun. (Camb)*. **2011**, *47*, 4583–4592.

- (84) Jas, G.; Kirschning, A. Continuous flow techniques in organic synthesis. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708–5723.
- (85) Ahmed-Omer, B.; Brandt, J. C.; Wirth, T. Advanced organic synthesis using microreactor technology. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733–740.
- (86) Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M. Organic synthesis: March of the machines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 3449–3464.
- (87) Myers, R. M.; Fitzpatrick, D. E.; Turner, R. M.; Ley, S. V. Flow chemistry meets advanced functional materials. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12348–12366.
- (88) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. Applying flow chemistry: Methods, materials, and multistep synthesis. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384–6389.
- (89) Karnatz, F. A.; Whitmore, F. C. Dehydration of diethylcarbinol. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3461–3461.
- (90) Dye, J. L.; Lok, M. T.; Tehan, F. J.; Ceraso, J. M.; Voorhees, K. J. Flow synthesis. A substitute for the high-dilution steps in cryptate synthesis. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1773–1775.
- (91) Baxendale, I. R.; Ley, S. V. Solid supported reagents in multi-step flow synthesis. In *Ernst Schering Foundation symposium proceedings*; Seeberger, P. H.; Blume, T., Eds.; Springer: Berlin, 2006; pp. 151–185.
- (92) Merrifield, R. B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.

- (93) Ley, S. V.; Schucht, O.; Thomas, A. W.; Murray, P. J. Synthesis of the alkaloids (\pm)-oxomartidine and (\pm)-epimaritidine using an orchestrated multi-step sequence of polymer supported reagents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1251–1252.
- (94) Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. Synthesis of the potent analgesic compound (\pm)-epibatidine using an orchestrated multi-step sequence of polymer supported reagents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1253–1256.
- (95) Baxendale, I. R.; Lee, A.-L.; Ley, S. V. A concise synthesis of the natural product carpanone using solid-supported reagents and scavengers. *Synlett* **2001**, 9, 1482–1484.
- (96) Baxendale, I. R.; Brusotti, G.; Matsuoka, M.; Ley, S. V. Synthesis of nornicotine, nicotine and other functionalised derivatives using solid-supported reagents and scavengers. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 143–154.
- (97) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. Total synthesis of the amaryllidaceae alkaloid (+)-plicamine and its unnatural enantiomer by using solid-supported reagents and scavengers in a multistep sequence of reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2194–2197.
- (98) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. Total synthesis of the amaryllidaceae alkaloid (+)-plicamine using solid-supported reagents. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6285–6304.
- (99) Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Ley, S. V. A total synthesis of epothilones using solid-supported reagents and scavengers. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2521–2525.

- (100) Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Brown, D. S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. Multi-step application of immobilized reagents and scavengers: a total synthesis of epothilone C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2529–2547.
- (101) Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K. Preparation of the neolignan natural product grossamide by a continuous-flow process. *Synlett* **2006**, *3*, 427–430.
- (102) Brasholz, M.; Macdonald, J. M.; Saubern, S.; Ryan, J. H.; Holmes, A. B. A gram-scale batch and flow total synthesis of perhydrohistrionicotoxin. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11471–11480.
- (103) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Brasholz, M.; Hayward, J. J.; Ley, S. V.; Nikbin, N. An integrated flow and batch-based approach for the synthesis of *O*-methyl siphonazole. *Synlett* **2011**, *2011*, 1375–1380.
- (104) Fernández, A.; Levine, Z.; Baumann, M.; Sulzer-Mossé, S.; Sparr, C.; Schläger, S.; Metzger, A.; Baxendale, I.; Ley, S. V. Synthesis of (–)-hennoxazole A: Integrating batch and flow chemistry methods. *Synlett* **2013**, *24*, 514–518.
- (105) Kopetzki, D.; Lévesque, F.; Seeberger, P. H. A continuous-flow process for the synthesis of artemisinin. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5450–5456.
- (106) Gilmore, K.; Kopetzki, D.; Lee, J. W.; Horváth, Z.; McQuade, D. T.; Seidel-Morgenstern, A.; Seeberger, P. H. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12652–12655.
- (107) Woerly, E. M.; Struble, J. R.; Palyam, N.; O’Hara, S. P.; Burke, M. D. (*Z*)-(2-bromovinyl)-MIDA boronate: A readily accessible and highly

- versatile building block for small molecule synthesis. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7732–7740.
- (108) Woerly, E. M.; Roy, J.; Burke, M. D. Synthesis of most polyene natural product motifs using just 12 building blocks and one coupling reaction. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 484–491.
- (109) Service, R. F. The synthesis machine. *Science* **2015**, *347*, 1190–1193.
- (110) Cervera-Padrell, A. E.; Skovby, T.; Kiil, S.; Gani, R.; Gernaey, K. V. Active pharmaceutical ingredient (API) production involving continuous processes—A process system engineering (PSE)-assisted design framework. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, *82*, 437–456.
- (111) Ghislieri, D.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. Chemical assembly systems: Layered control for divergent, continuous, multistep syntheses of active pharmaceutical ingredients. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *54*, 678–682.
- (112) Polster, C. S.; Cole, K. P.; Burcham, C. L.; Campbell, B. M.; Frederick, A. L.; Hansen, M. M.; Harding, M.; Heller, M. R.; Miller, M. T.; Phillips, J. L.; *et al.* Pilot-scale continuous production of LY2886721: Amide formation and reactive crystallization. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1295–1309.
- (113) Gustafsson, T.; Sörensen, H.; Pontén, F. Development of a continuous flow scale-up approach of reflux inhibitor AZD6906. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 925–929.

- (114) Correia, C. A.; Gilmore, K.; McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. A Concise flow synthesis of efavirenz. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 4945–4948.
- (115) Hartwig, J.; Ceylan, S.; Kupracz, L.; Coutable, L.; Kirschning, A. Heating under high-frequency inductive conditions: Application to the continuous synthesis of the neurolepticum olanzapine (Zyprexa). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 9813–9817.
- (116) Dalla-Vechia, L.; Reichart, B.; Glasnov, T.; Miranda, L. S. M.; Kappe, C. O.; de Souza, R. O. M. A. A three step continuous flow synthesis of the biaryl unit of the HIV protease inhibitor Atazanavir. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6806–6813.
- (117) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. An expeditious synthesis of imatinib and analogues utilising flow chemistry methods. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1822–1839.
- (118) LaPorte, T. L.; Hamed, M.; DePue, J. S.; Shen, L.; Watson, D.; Hsieh, D. Development and scale-up of three consecutive continuous reactions for production of 6-hydroxybuspirone. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 956–966.
- (119) Snead, D. R.; Jamison, T. F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: Pushing the limits of continuous-flow processing. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 983–987.
- (120) Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; *et al.* End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated

- synthesis, purification, and final dosage formation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 12359–12363.
- (121) Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Pastre, J. C.; Butters, C.; Guthrie, D.; Ley, S. V. Continuous flow-processing of organometallic reagents using an advanced peristaltic pumping system and the telescoped flow synthesis of (*E/Z*)-tamoxifen. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192–1208.
- (122) <http://www.vapourtec.co.uk/products/eseriessystem> (acessado em dezembro 2014).
- (123) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; O'Brien, M.; Ley, S. V. Scaling up of continuous flow processes with gases using a tube-in-tube reactor: Inline titrations and fanetizole synthesis with ammonia. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1183–1191.
- (124) Hantzsch, A. Neue bildungsweise von pyrrolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474–1476.
- (125) De Oliveira, K. T.; Servilha, B. M.; Alves, L. de C.; Desiderá, A. L.; Brocksom, T. J. The synthesis of seven-membered rings in natural products. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Rahman, A., Ed.; Elsevier Ltd: Amsterdam, 2014; pp. 421–459.
- (126) Nguyen, T. V.; Hartmann, J. M.; Enders, D. Recent synthetic strategies to access seven-membered carbocycles in natural product synthesis. *Synth.* **2013**, *45*, 845–873.
- (127) Vasas, A.; Hohmann, J. Xanthane sesquiterpenoids: Structure, synthesis and biological activity. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 824–842.

- (128) Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Hogenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; et al. Total synthesis of five thapsigargins: guaianolide natural products exhibiting sub-nanomolar SERCA inhibition. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688–5712.
- (129) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Högenauer, K.; Hüniger, U.; Myers, R. M.; et al. Synthesis of the thapsigargins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12073–12078.
- (130) Pouwer, R. H.; Richard, J. A.; Tseng, C. C.; Chen, D. Y. K. Chemical synthesis of the englerins. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 22–35.
- (131) Nicolaou, K. C.; Ding, H.; Richard, J.; Chen, D. Y. Total synthesis of echinopines A and B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3815–3818.
- (132) Xu, W.; Wu, S.; Zhou, L.; Liang, G. Total syntheses of echinopines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1978–1981.
- (133) Cheng, H. M.; Tian, W.; Peixoto, P. A.; Dhudshia, B.; Chen, D. Y. Synthesis of *ent*-nanolobatolide. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 4165–4168.
- (134) Chang, L.; Jiang, H.; Fu, J.; Liu, B.; Li, C. C.; Yang, Z. Synthesizing the tetracyclic core of nanolobatolide. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3609–3614.
- (135) Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. The first formal asymmetric synthesis of phorbol. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897–7898.

- (136) Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger Jr., J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. Studies on tumor promoters. 8. The synthesis of phorbol. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957–8958.
- (137) Jorgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. 14-Step synthesis of (+)-ingenol from (+)-3-carene. *Science* **2013**, *341*, 878–882.
- (138) Grue-Sørensen, G.; Liang, X.; Månsson, K.; Vedsø, P.; Dahl Sørensen, M.; Soor, A.; Stahlhut, M.; Bertelsen, M.; Engell, K. M.; Högberg, T. Synthesis, biological evaluation and SAR of 3-benzoates of ingenol for treatment of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 54–60.
- (139) McKerrall, S. J.; Jørgensen, L.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Baran, P. S. Development of a concise synthesis of (+)-ingenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799–5810.
- (140) Miller, A. K.; Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Gradl, S. N.; Trauner, D. Total synthesis of (–)-heptemerone B and (–)-guanacastepene E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057–17062.
- (141) Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Trauner, D. Synthetic studies toward the guanacastepenes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4113–4115.
- (142) Srikrishna, A.; Dethe, D. H. Synthetic approaches to guanacastepenes. Enantiospecific syntheses of BC and AB ring systems of guanacastepenes and rameswaralide. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 165–168.
- (143) McGowan, C. a; Schmieder, A.-K.; Roberts, L.; Greaney, M. F. Synthesis of the guanacastepene A-B hydrazulene ring system through

- photochemical ring transposition. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1522–1524.
- (144) Chen, D. L.; Liu, X. Y.; Cheng, H.; Wang, F. P. Rapid construction of the tricyclic cores of the abietane- and icetexane-type diterpenoids. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 774–776.
- (145) Cortez, F. D. J.; Lapointe, D.; Hamlin, A. M.; Simmons, E. M.; Sarpong, R. Synthetic studies on the icetexones: Enantioselective formal syntheses of icetexone and epi-icetexone. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5665–5676.
- (146) Simmons, E. M.; Sarpong, R. Structure, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the icetexane diterpenoids. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1195–1217.
- (147) Majetich, G.; Zhang, Y. Concise synthesis of (±)-perovskone. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4979–4980.
- (148) Majetich, G.; Zhang, Y.; Tian, X.; Britton, J. E.; Li, Y.; Phillips, R. Synthesis of (±)- and (+)-perovskone. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10129–10146.
- (149) Reiter, M.; Torssell, S.; Lee, S.; MacMillan, D. W. C. The organocatalytic three-step total synthesis of (+)-frondosin B. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 37.
- (150) Laplace, D. R.; Verbraeken, B.; Van Hecke, K.; Winne, J. M. Total synthesis of (±)-frondosin B and (±)-5-epi-liphagal by using a concise (4+3) cycloaddition approach. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 253–262.
- (151) Simmons, E. M.; Hardin-Narayan, A. R.; Guo, X.; Sarpong, R. Formal total synthesis of (±)-cortistatin A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4696–4700.

- (152) Nising, C. F.; Bräse, S. Highlights in steroid chemistry: Total synthesis versus semisynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 9389–9391.
- (153) Dai, M.; Danishefsky, S. J. A concise synthesis of the cortistatin core. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6610–6612.
- (154) Nicolaou, K. C.; Peng, X. S.; Sun, Y. P.; Polet, D.; Zou, B.; Chek, S. L.; Chen, D. Y. K. Total synthesis and biological evaluation of cortistatins A and J and analogues thereof. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587–10597.
- (155) Graening, T.; Schmalz, H. G. Total syntheses of colchicine in comparison: A journey through 50 years of synthetic organic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3230–3256.
- (156) Craig, D.; Henry, G. D. Total synthesis of the cytotoxic guaipyridine sesquiterpene alkaloid (+)-cananodine. *European J. Org. Chem.* **2006**, 3558–3561.
- (157) Peese, K. M.; Gin, D. Y. Efficient synthetic access to the hetisine C20-diterpenoid alkaloids. A concise synthesis of nominine via oxidoisoquinolinium-1,3-dipolar and dienamine Diels-Alder cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8734–8735.
- (158) Muratake, H.; Natsume, M. Total synthesis of (\pm)-nominine, a heptacyclic hetisine-type aconite alkaloid. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4646–4649.
- (159) Heathcock, C. H.; Hansen, M. M.; Ruggeri, R. B.; Kath, J. C. Daphniphyllum alkaloids. 11. Biomimetic total synthesis of methyl homosecodaphniphyllate—Development of the tetracyclization reaction. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2544–2553.

- (160) Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A. Total synthesis of the Daphniphyllum alkaloid daphenylline. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679–684.
- (161) Dudley, G. B.; Tan, D. S.; Kim, G.; Tanski, M.; Danishefsky, S. J. Remarkable stereoselectivity in the alkylation of a hydroazulenone : progress towards the total synthesis of guanacastepene. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6789–6791.
- (162) Dowling, M. S.; Vanderwal, C. D. Ring-closing metathesis of allylsilanes/electrophilic desilylation to prepare exo-methylidenecycloalkanes. Short syntheses of teucladiol and poitediol. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090–15091.
- (163) Enquist, J. A.; Stoltz, B. M. The total synthesis of (–)-cyanthiwigin F by means of double catalytic enantioselective alkylation. *Nature* **2008**, *453*, 1228–1231.
- (164) Enquist, J. A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. Total syntheses of cyanthiwiggins B, F, and G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9957–9969.
- (165) Harmata, M. Intramolecular cycloaddition reactions of allylic cations. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6235–6279.
- (166) Harmata, M. The (4+3)-cycloaddition reaction: Heteroatom-substituted allylic cations as dienophiles. *Chem. Commun. (Camb)*. **2010**, *46*, 8904–8922.
- (167) Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Harmata, M. Origin of stereoselectivity in the (4+3) cycloadditions of chiral alkoxy silyloxyallyl cations with furan. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 444–447.

- (168) Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. Transition metal catalysed [5+2] cycloadditions of vinylcyclopropanes and alkynes: A homolog of the Diels-Alder reaction for the synthesis of seven-membered rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720–4721.
- (169) Evans, P. A.; Baikstis, T.; Inglesby, P. a. Stereoselective rhodium-catalyzed [(3+2)+2] carbocyclization reaction of trialkoxysilyl-substituted alkenylidenecyclopropanes with monosubstituted alkynes. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7826–7830.
- (170) Saya, L.; Bhargava, G.; Navarro, M. a.; Gulías, M.; López, F.; Fernández, I.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. Nickel-catalyzed [3+2+2] cycloadditions between alkynylidenecyclopropanes and activated alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9886–9890.
- (171) Etkin, N.; Dzwiniel, T. L.; Schweibert, K. E.; Stryker, J. M. Cobalt-mediated intermolecular allyl/alkyne[3+2+2] cycloaddition reactions. A practical metal template for convergent synthesis of functionalized seven-membered rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9702–9703.
- (172) Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. Expansion to seven-membered rings. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317–4353.
- (173) Fraga, B. M. Natural sesquiterpenoids. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1226–1264.
- (174) Hanson, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1346–1356.
- (175) Foley, D. A.; Maguire, A. R. Synthetic approaches to bicyclo[5.3.0]decane sesquiterpenes. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131–1175.

- (176) Mendoza, A.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. Scalable enantioselective total synthesis of taxanes. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 21–25.
- (177) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. Transition Metal-Catalyzed Carbocyclizations in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635–662.
- (178) Angeles, A. R.; Dorn, D. C.; Kou, C. A.; Moore, M. A. S.; Danishefsky, S. J. Total synthesis of peribysin E necessitates revision of the assignment of its absolute configuration. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *119*, 1473–1476.
- (179) Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H. Total Synthesis of (+)-cladantholide and (–)-estafiatin: 5-exo,7-endo radical cyclization strategy for the construction of guianolide skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391–8392.
- (180) Hoffmann, R. W. *Elements of Synthesis Planning*; Springer: Berlin, 2009.
- (181) Cherney, E. C.; Green, J. C.; Baran, P. S. Synthesis of *ent*-kaurane and beyerane diterpenoids by controlled fragmentations of overbred intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 9019–9022.
- (182) Docherty, P. Totally Synthetic–Steviol. *Chem. World* **2013**, *september*.
- (183) Trost, B. M. Selectivity: A key to synthetic efficiency. *Science* **1983**, *219*, 245–250.
- (184) Adams, D. L. Toward the consistent use of regiochemical and stereochemical terms in introductory organic chemistry. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 451–452.

- (185) Pesquero, E. T. C. Síntese do Esqueleto Carbônico de Guaianos e Pseudoguaianos. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 1985. Dissertação de Mestrado.
- (186) Brocksom, T. J.; Pesquero, E. T. C.; Lopes, F. T. The synthesis of chiral cycloheptane precursors of guaiane sesquiterpenes. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1181–1191.
- (187) Silva, F. C. Síntese de Sesquiterpenos Peridroazulênicos a partir da Carvona e derivados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 1988. Dissertação de Mestrado.
- (188) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Methylsulfinyl carbanion ($\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2^-$). Formation and applications to organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345–1353.
- (189) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Methylene cyclohexane oxide. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 755–757.
- (190) Magalhães, R. de A. Estudos sobre a obtenção de 1-isopropenil-4-metilcicloheptanos polifuncionalizados: Intermediários para Síntese de Sesquiterpenos Peridroazulênicos. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 1997. Dissertação de Mestrado.
- (191) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58.
- (192) Kantorowski, E. J.; Borhan, B.; Nazarian, S.; Kurth, M. J. Cyclopropylcarbinyl radical-mediated ring expansion to seven-membered carbocycles. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2483–2486.

- (193) Faria, M. L. de; Magalhães, R. de A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. de O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. Enantiodivergent syntheses of cycloheptenone intermediates for guaiane sesquiterpenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4093–4103.
- (194) Barbosa, F. P. Síntese Enantiosseletiva e Avaliação Biológica da (6*R*)-6-isopropenil-3-metil-2-cicloheptenona-1. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 2003. Dissertação de Mestrado.
- (195) Tiffeneau, M.; Weill, P.; Tchoubar, B. Isomérisation de l'oxyde de méthylène cyclohexane en hexahydrobenzaldehyde et desamination de l'aminoalcool correspondant en cycloheptanone. *Comptes Rendus* **1937**.
- (196) Fattori, D.; Henry, S.; Vogel, P. The Demjanov and Tiffeneau-Demjanov one-carbon ring enlargements of 2-aminomethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. The stereo- and regioselective additions of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-one to soft electrophiles. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1649–1664.
- (197) Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. A facile ring enlargement reaction via beta-oxido carbenoid. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1592–1595.
- (198) Brocksom, T.; Brocksom, U.; Sousa, D. P.; Frederico, D. Enantiopure cycloheptenones from (*R*)-(-)-carvone: intermediates for perhydroazulene terpenoids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3628–3632.
- (199) Stankiewicz, A.; Moulijn, J. A. Process intensification. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, *41*, 1920–1924.

- (200) Ouchi, T.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. Process intensification for the continuous flow hydrogenation of ethyl nicotinate. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1560–1566.
- (201) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Dimethyloxosulfonium methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and dimethylsulfonium methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and application to organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- (202) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Dimethylsulfonium methylide, a reagent for selective oxirane synthesis from aldehydes and ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782–3783.
- (203) De Sousa, D. P. Síntese e Caracterização Farmacológica de Intermediários para Sesquiterpenos Guaianos. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 2004. Tese de doutorado.
- (204) Cabirol, F. L.; Lim, A. E. C.; Hanefeld, U.; Sheldon, R. A.; Lyapkalo, I. M. Robust and efficient, yet uncatalyzed, synthesis of trialkylsilyl-protected cyanohydrins from ketones. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2446–2449.
- (205) Duboudin, F.; Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O. A new, one-pot synthesis of silylated cyanohydrins. *Synthesis* **1982**, 212–214.
- (206) Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F. Methode simple pour la synthese rapide et stereoselective d'enoxy silanes d'aldehydes et de cetones. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, C9–C13.

- (207) Trost, B. M.; Florez, J.; Jebaratnam, D. J. An example of axial selectivity in nucleophilic additions to cyclohexanones and cyclohexenones. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 613–615.
- (208) Suzuki, K.; Sugawa, M.; Kikukawa, Y.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Strategic design and refinement of Lewis acid-base catalysis by rare-earth-metal-containing polyoxometalates. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6953–6961.
- (209) Kikukawa, Y.; Suzuki, K.; Sugawa, M.; Hirano, T.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Cyanosilylation of carbonyl compounds with trimethylsilyl cyanide catalyzed by an yttrium-pillared silicotungstate dimer. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3686–3690.
- (210) George, S. C.; Sung, S. K.; Ho, S. K. Cyanosilylation of carbonyl compounds catalyzed by potassium L-aspartate. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2431–2434.
- (211) Mckinney, M. A.; Patel, P. P. Ring expansions. I. Diazomethane and Tiffeneau-Demjanov ring expansions of norcamphor and dehydronorcamphor. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4059–4064.
- (212) Nakamura, K.; Osamura, Y. Theoretical study of the reaction mechanism and migratory aptitude. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9112–9120.
- (213) Barbosa, L. R.; Vieira, Y. W.; Lacerda, V.; de Oliveira, K. T.; dos Santos, R. B.; Greco, S. J.; Neto, A. C.; de Castro, E. V. R.; Brocksom, T. J. Unequivocal structural assignments of three cycloheptenoid intermediates for guaiane sesquiterpenes: an experimental and theoretical approach. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 318–328.

- (214) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: San Diego, 2005.
- (215) Barbosa, L. C. de A. *Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos*; Ed. UFV: Viçosa-MG, 2007.
- (216) Newhall, W. Derivatives of (+)-limonene. II. 2-amino-1-*p*-menthanols. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1673–1676.
- (217) Nagel, M.; Hansen, H.-J.; Fráter, G. Short and versatile two-carbon ring expansion reactions by thermo-isomerization: Novel straightforward synthesis of (±)-muscone, nor- and homomuscenes, and further macrocyclic ketones. *Synlett* **2002**, *2*, 280–284.
- (218) Bedore, M. W.; Zaborenko, N.; Jensen, K. F.; Jamison, T. F. Aminolysis of epoxides in a microreactor system: A continuous flow approach to beta-amino alcohols. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 432–440.
- (219) Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. Synthetically important alkali-metal utility amides: Lithium, sodium, and potassium hexamethyldisilazides, diisopropylamides, and tetramethylpiperidides. *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 11470–11487.
- (220) Sheehan, J. C.; Bolhofer, W. A. An improved procedure for the condensation of potassium phthalimide with organic halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *72*, 2786–2788.
- (221) Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. The Gabriel synthesis of primary amines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 919–930.
- (222) Ing, H. R.; Manske, R. H. F. A modification of the Gabriel synthesis of amines. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348–2351.

- (223) Osby, J. O.; Martin, M. G.; Ganem, B. An exceptionally mild deprotection of phthalimides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2093–2096.
- (224) Alves, L. de C.; Desiderá, A. L.; de Oliveira, K. T.; Newton, S.; Ley, S. V.; Brocksom, T. J. A practical deca-gram scale ring expansion of (*R*)-(–)-carvone to (*R*)-(+)-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohept-3-enone-1. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7633–7642.
- (225) Toromanoff, E. Dynamic stereochemistry of the 5-, 6- and 7-membered rings using the torsion angle notation. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2809–2831.
- (226) Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Carvalho, C. C.; Faria, M. L. De; Silva, F. C.; Matias, L. G. D. O.; Brocksom, T. J. A Novel dihydroxy nor-guaiane sesquiterpene: Synthesis and crystal structure analysis. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2001**, *12*, 154–158.
- (227) Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D. Synthesis of guaiane sesquiterpenoids by a ring-closing metathesis annulation sequence. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9289–9291.
- (228) Desiderá, A. L. Metátese de fechamento de anéis derivados da (*R*)-(–)-carvona. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 2012. Dissertação de Mestrado.
- (229) Frederico, D. *Síntese de sesquiterpenos peridroazulênicos do tipo guaiano pela pentanelação de anéis de sete membros. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química-UFSCar, 2004. Relatório 1 de Pós-Doutorado (FAPESP).*
- (230) Frederico, D. *Síntese de sesquiterpenos peridroazulênicos do tipo guaiano pela pentanelação de anéis de sete membros. São Carlos, Programa de*

Pós-Graduação em Química-UFSCar, 2005. Relatório 2 de Pós-Doutorado (FAPESP).

- (231) Chauvin, Y. Olefin metathesis: The early days (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3741–3747.
- (232) Schrock, R. R. Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3748–3759.
- (233) Hérisson, J. P.; Chauvin, Y. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. *Die Makromol. Chemie* **1970**, *141*, 161–176.
- (234) Katz, T. J.; Rothchild, R. The olefin metathesis of 2,2'-divinylbiphenyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2519–2526.
- (235) Van der Eide, E. F.; Piers, W. E. Mechanistic insights into the ruthenium-catalysed diene ring-closing metathesis reaction. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 571–576.
- (236) Love, J. A. The mechanics of metathesis. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 524–525.
- (237) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. A reação de metátese de olefinas: Reorganização e ciclização de compostos orgânicos. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692–702.
- (238) Hodgson, D. M.; Salik, S.; Fox, D. J. Stereocontrolled syntheses of (–)-cubebol and (–)-10-epicubebol involving intramolecular cyclopropanation of α -lithiated epoxides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2157–2168.

- (239) Leonard, J.; Ryan, G. Asymmetric induction in acyclic Michael reactions: Addition of organometallic reagents to enones derived from (*R*)-glyceraldehyde acetonide. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2525–2528.
- (240) Wu, H.; Wu, C. Synthesis of pentaoxa[5]peristylanes. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1576–1584.
- (241) Wu, C. Y.; Lin, H. C.; Wang, Z.; Wu, H. J. Synthesis of novel acetal thia-cage compounds. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4610–4618.
- (242) Lo, V. K.-Y.; Chan, A. O.-Y.; Che, C.-M. Gold and silver catalysis: From organic transformation to bioconjugation. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6667–6680.
- (243) Echavarren, A. M.; Ranieri, B.; Escofet, I. Anatomy of gold catalysts: Facts and myths. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7103–7118.
- (244) Buchi, G.; Goldman, I. M.; Mayo, D. W. The structures of two alkaloids from patchouli oil. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3109–3113.
- (245) Niggemann, J.; Bedorf, N.; Flörke, U.; Steinmetz, H.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; Höfle, G. Spirangien A and B, highly cytotoxic and antifungal spiroketals from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*: Isolation, structure elucidation and chemical modifications. *European J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 5013–5018.
- (246) Bruns, N.; Collisi, W.; Bernecker, S.; Stadler, M.; Richter, C.; Schwalbe, H.; Kalesse, M. Spirangien derivatives from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*: Isolation, structure elucidation, and biological activity. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 847–857.

- (247) Ahn, J. Spirodienal, a new spiroketal from *Sorangium cellulosum*. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 742–744.
- (248) Kwak, J. H.; Ahn, J.-W. A new cytotoxic spiroketal from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*. *Arch. Pharm. Res.* **2009**, *32*, 841–844.
- (249) Ahn, J. Spirodienal C, a new spiroketal produced by *Sorangium cellulosum* (myxobacteria). *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1218–1220.
- (250) Newton, S. Spirodienal A and Spirangien A: A flow-assisted approach to complex natural product synthesis. Cambridge, Universidade de Cambridge – Departamento de Química, 2013. Tese de doutorado.
- (251) Newton, S.; Carter, C. F.; Pearson, C. M.; Alves, L. de C.; Lange, H.; Thansandote, P.; Ley, S. V. Accelerating spirocyclic polyketide synthesis using flow chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 4915–4920.
- (252) Lowe, S. W.; Bodis, S.; McClatchey, A.; Remington, L.; Ruley, H. E.; Fisher, D. E.; Housman, D. E.; Jacks, T. P53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* **1994**, *266*, 807–810.
- (253) Carter, C. F. The application of flow chemistry to natural product synthesis. Cambridge, Universidade de Cambridge – Departamento de Química, 2012. Tese de doutorado.
- (254) Fleming, I.; Roessler, F. Reaction of a silyl-copper reagent with acetylenes: A new synthesis of vinylsilanes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, *1*, 276–277.

- (255) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. The silylcupration of acetylenes: a synthesis of vinylsilanes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2527–2532.
- (256) Valot, G.; Regens, C. S.; O'Malley, D. P.; Godineau, E.; Takikawa, H.; Fürstner, A. Total synthesis of amphidinolide F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 9534–9538.
- (257) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/124931?lang=en®ion=GB> (acessado em dezembro 2014).

Accelerating Spirocyclic Polyketide Synthesis using Flow Chemistry**

Sean Newton, Catherine F. Carter, Colin M. Pearson, Leandro de C. Alves, Heiko Lange, Praew Thansandote, and Steven V. Ley*

Abstract: Over the past decade, the integration of synthetic chemistry with flow processing has resulted in a powerful platform for molecular assembly that is making an impact throughout the chemical community. Herein, we demonstrate the extension of these tools to encompass complex natural product synthesis. We have developed a number of novel flow-through processes for reactions commonly encountered in natural product synthesis programs to achieve the first total synthesis of spirodienal A and the preparation of spirangien A methyl ester. Highlights of the synthetic route include an iridium-catalyzed hydrogenation, iterative Roush crotylations, gold-catalyzed spiroketalization and a late-stage cis-selective reduction.

Natural products provide constant inspiration for the academic community with their fascinating structures and potent biological activities.^[1] Many effective batch-mode techniques for their preparation exist, however, a successful total synthesis programme still requires monumental research effort. Each synthetic step requires intensive optimization and repetitive experimentation. Today, given the plethora of synthetic methods at our disposal, the challenges go beyond one of molecular complexity to encompass more convergent, atom/step efficient and sustainable processes.^[2] These principals are important in any synthetic endeavour but in our resource limited environment, the management of our labour intensive, energy and solvent inefficient practices need to change. As flow chemistry^[3] continues to advance through the on-going development of equipment and software, it is our view that the next step is to expand the scope of flow protocols to encompass the sensitive and asymmetric transformations required to make natural products. Flow chemistry could streamline natural product synthesis, addressing some of the issues encountered in batch-mode.^[4] At the same time, the challenging structures of natural products could be used to elevate flow chemistry to a new level of discovery.

In recent times, our group has focused on developing flow technologies and procedures to facilitate chemical processes

through the use of inline analytical tools for seamless reaction analysis,^[5] polymer-supported reagents to minimize downstream processing^[6] and computational software to facilitate multistep sequences.^[7] Here we describe how the application of these methods expedited the syntheses of two related spirocyclic polyketide natural products, spirangien A methyl ester (**2**) and spirodienal A (**3**) (Figure 1).^[8]

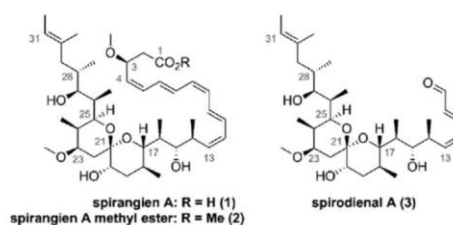


Figure 1. Spirocyclic polyketides isolated from *Sorangium cellulosum*.

Spirangien A (**1**) was isolated by Höfle in 2005 from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce90.^[9] In 2008, Paterson et al. reported the first total synthesis of **1** together with its structurally more stable methyl ester **2**, confirming the structure and absolute stereochemistry.^[10] This was followed by a number of fragment-based syntheses which focused on the spiroketal motif.^[11] In 2009, Ahn isolated a related natural product from *Sorangium cellulosum* KM0141, spirodienal A (**3**),^[12] the absolute configuration of which was unknown until this work.

The synthesis began with 2,3-butane diacetal protected aldehyde **4**, the flow synthesis of which we have previously described.^[13] A functionalized triphenylphosphine monolith^[14] was then used to perform a Wittig reaction in flow. The resultant triphenylphosphine oxide was immobilized on the monolith, delivering α,β -unsaturated methyl ester **5** without further purification (Scheme 1) which was then subjected to an asymmetric hydrogenation reaction in flow using Pfaltz's catalyst (*R,R*)-**6**^[15] and a bespoke tube-in-tube reactor to facilitate gas–liquid contact.^[16] This reactor enables pressurized gases to be used safely in the laboratory and significantly reduces the volume of gas required relative to batch-mode hydrogenations. A protecting group switch was then performed on the vicinal diol to prepare acetonide **8**. Polymer-supported benzylamine (QP-BZA) and basic aluminium oxide scavenged the acetic acid and ferric chloride respectively so that solvent removal was the only necessary manual handling required to isolate the product.

A telescoped reduction-crotylation protocol was then used to convert methyl ester **8** directly into homoallylic

[*] Dr. S. Newton, Dr. C. F. Carter, Dr. C. M. Pearson, L. de C. Alves, Dr. H. Lange, Dr. P. Thansandote, Prof. S. V. Ley
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (UK)
E-mail: svl1000@cam.ac.uk

[**] We gratefully acknowledge EPSRC (S.N. and C.M.P.), AstraZeneca (C.F.C.), CNPq SWB (L.de C.A.), Humboldt fellowship (H.L.), NSERC (P.T.) and the BP 1702 Professorship endowment (S.V.L.) for funding. We thank Prof. Ahn (Korea Maritime University) for kindly providing spectroscopic data of spirodienal A and Johnson-Matthey for their assistance with the hydrogenation step.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201402056>.



Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 7633

A practical deca-gram scale ring expansion of (*R*)-(-)-carvone to (*R*)-(+)-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohept-3-enone-1†

Leandro de C. Alves,^a André L. Desiderá,^a Kleber T. de Oliveira,^a Sean Newton,^b Steven V. Ley^{*b} and Timothy J. Brocksom^{*a}

A route to enantiopure (*R*)-(+)-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohept-3-enone-1, an intermediate for terpenoids, has been developed and includes a highly chemo- and regioselective Tiffeneau–Demjanov reaction. Starting from readily available (*R*)-(-)-carvone, this robust sequence is available on a deca-gram scale and uses flow chemistry for the initial epoxidation reaction. The stereochemistry of the addition of two nucleophiles to the carbonyl group of (*R*)-(-)-carvone has been determined by X-ray diffraction studies and chemical correlation.

Received 16th March 2015.
Accepted 6th May 2015

DOI: 10.1039/c5ob00525f

www.rsc.org/obc

Introduction

The synthesis of bioactive terpenoids and alkaloids containing an all carbon seven-membered ring is of current interest.^{1,2} Examples of such natural product syntheses include longifolene,³ and the guaiane sesquiterpenes thapsigargin,⁴ the englerins,⁵ echinopines⁶ and nanolobatolide (a sesqui- plus 3 C).⁷ The higher terpenoid examples include phorbol (prostratin),⁸ ingenol,⁹ guanacastepenes,¹⁰ icetexanes,¹¹ and the mero-terpenoids perovskone,¹² frondosin¹³ and the cortistatins.¹⁴ Among the alkaloids, colchicine,¹⁵ diterpenoid alkaloids,¹⁶ nominine^{16a,17} and the daphniphyllums¹⁸ can be cited as being part of this class of compounds (Fig. 1).

The synthesis of all carbon seven-membered rings can be effected by cyclization reactions¹⁹ and ring-closing metathesis,²⁰ (4 + 3)²¹ or (5 + 2)²² or (3 + 2 + 2)²³ cycloadditions, and 6 + 1 or 5 + 2 ring expansions.²⁴ The terpenoid natural products^{11a,25} frequently present the seven membered-ring in fusion with a five-membered ring (sesquiterpenoids), the diterpenoids having a further six-membered ring (Scheme 1).

The perhydroazulene sesquiterpenes^{26,27} and diterpenes^{28,29} generally possess methyl and isopropyl group sub-

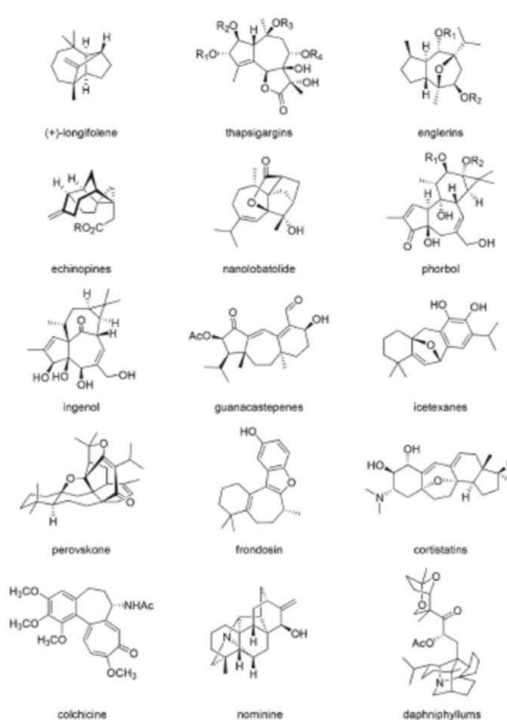


Fig. 1 Examples of natural product synthetic targets containing an all carbon cycloheptane moiety.

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, P.O. Box 676, 13565-905 São Carlos - SP, Brazil. E-mail: brocksom@terra.com.br; http://www.lqbo.ufscar.br; Fax: +55(16)3351-8250

^bDepartment of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW, UK. E-mail: svl1000@cam.ac.uk; http://www.leygroup.ch.cam.ac.uk/

† Electronic supplementary information (ESI) available: Analytical characterization of compounds, NMR spectra, experimental details and X-ray details. CCDC 1051801 CIF format for structure 4a has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c5ob00525f

The New Directions of Organic Synthesis

Timothy John Brocksom,* André Luiz Desiderá, Leandro de Carvalho Alves and Kleber Thiago de Oliveira

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235 - SP-310, 13565-905, São Carlos - SP - Brazil

Dedicated to Professor Sir Alan Battersby on the occasion of his 90th birthday

Abstract: This review deals with the important changes that have taken place in the last twenty to thirty years, on the directions and objectives of organic synthesis. Target oriented synthesis now competes with diversity oriented synthesis, and variations, in an attempt to occupy chemical space more completely. At the same time practicality, efficiency, scalability and robustness are once again the major goals to be associated with atom, step and function economies, within the context of sustainability.

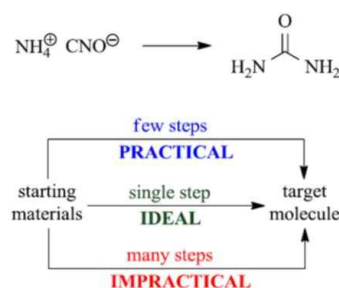
Keywords: continuous flow, diversity oriented synthesis, function oriented synthesis, new directions, new objectives, practical efficient synthesis, target oriented synthesis.

1. INTRODUCTION

It is well accepted that the first organic synthesis was published by Wöhler in 1828, and details the discovery of the transformation of ammonium cyanate into urea (Scheme 1) [1]. This zero-point synthesis illustrates the following relevant ideas; the irreversible equilibrium between inorganic chemistry and organic chemistry, the end of the vital force, and the first and only known example of the ideal synthesis, as proposed by Wender [2]. This important concept details the necessity of transforming readily available starting materials into the desired product, in a unique reaction with a quantitative yield, in a safe, sustainable and environmentally acceptable manner. Clearly, such a procedure does not create by-products and waste, and as such obeys most of the twelve rules of green chemistry [3].

During the remaining years of the 19th century and the first twenty years of the 20th century, several relevant syntheses were published, and can be illustrated by Robinson's approach to tropinone (Scheme 2) [4]. These historically important syntheses have been reviewed, and put into perspective [1]. The relevance of the Robinson synthesis is manifold and deserves comment; first of all no students were involved but just the grand master.

*Address correspondence to this author at the Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235 - SP-310, 13565-905, São Carlos - SP - Brazil; Tel: +55 16-3351-8083; Fax: +55 16-3351-8350; E-mail: brocksom@terra.com.br



Scheme 1. Wöhler's urea synthesis (1828); Wender's ideal synthesis concept; as a guideline, few is meant to be well below 20, and many is well over 20.

The chemistry required three very simple starting materials (perhaps not so simple 100 years ago), which are united in a multi-component reaction (MCR) in a very acceptable 50% yield. The rationale is based upon the biogenesis, and thus introduces the biomimetic approach. Structure I presented by Robinson (Scheme 2) seems to be the first example of the disconnection approach [5] in retrosynthetic analysis [6]. In this same Scheme, the required product chemical analysis is projected (structure II), in the pre-spectroscopic and chromatographic eras, and denotes the necessity of a practical and efficient multi-gram scale synthesis.

From then on, and with ever increasing frequency, organic synthesis became much more complex, with multi-step procedures involving an increasing number of varied reactions being published. Figure 1 illustrates some examples.

The Synthesis of Seven-Membered Rings in Natural Products

Kleber T. de Oliveira, Bruno M. Servilha, Leandro de C. Alves, André L. Desiderá and Timothy J. Brocksom

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

Chapter Outline

Introduction	421	Natural Product Syntheses with Seven-Membered Ring Incorporation	428
Natural Products Containing Seven-Membered Rings	422	Cyclization Methodologies	428
The Challenge of Their Synthesis	422	Cycloaddition Methodologies	441
Synthetic Methodology Directed to Seven-Membered Rings	424	Ring Expansions and Other Methodologies	448
One-Carbon Ring Expansion Methodologies	426	Other Methodologies	454
Naturally Occurring Monoterpene Chirons for One-Carbon Ring Expansion	427	Conclusion and Perspectives	458
		Acknowledgments	459
		References	459

INTRODUCTION

Natural products continue to be the principal academic synthetic endeavor due to their superb biological activities, doubts on the true three-dimensional structures as published [1], lack of relevant quantities for further investigations, but principally for the intellectual and experimental challenges associated with the stimulating adventure of the pursuit of the unknown. Nature is a magnificent architect, with a creativity unsurpassed in utilizing remarkably few carbon–carbon bond-forming reactions, selective oxidations and

O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp^2 e sp

Timothy J. Brocksom, Leandro de C. Alves, Glaudeston D. Wulf, André L. Desiderá e Kleber T. de Oliveira

O Prêmio Nobel de Química de 2010 foi outorgado aos pesquisadores principais da reação de *acoplamentos cruzados catalisados por paládio* em Química Orgânica Sintética. Este artigo relata a descoberta e o desenvolvimento de acoplamentos cruzados e algumas de suas aplicações acadêmicas e industriais.

► Prêmio Nobel 2010, acoplamentos cruzados, catálise, síntese orgânica ◀

Recebido em 14/10/10, aceito em 15/10/10

233

A Real Academia Sueca de Ciências concedeu o Prêmio Nobel de Química de 2010 a três pesquisadores consagrados no estudo das reações de acoplamentos organometálicos cruzados, fundamentais na união direta de carbonos sp^2 e sp . A Academia laureou o químico norte-americano Richard F. Heck (*Delaware University*, Estados Unidos) e os químicos japoneses Ei-ichi Negishi (*Purdue University*, Estados Unidos) e Akira Suzuki (Universidade de Hokkaido, Japão) "por acoplamentos cruzados catalisados por paládio, em síntese orgânica".

Inicialmente devemos contextualizar melhor o porquê de esse tipo de reação ser considerado tão importante, merecendo tal premiação. Existe uma crescente necessidade por compostos químicos complexos. Por exemplo, a humanidade busca novos medicamentos que possam curar o câncer; a indústria eletrônica busca substâncias que, em determinadas condições, possam emitir luz; e a indústria agrícola busca subs-

tâncias que protejam as sementes e lavouras contra as mais diversas doenças e pragas. O Prêmio Nobel em Química de 2010 reconheceu o desenvolvimento de uma ferramenta que ajuda os químicos a suprir essas necessidades: acoplamentos cruzados catalisados por paládio.

Os químicos orgânicos sempre procuraram e continuam procurando formas de construir moléculas orgânicas complexas, tanto pelo desafio intelectual e acadêmico, quanto pela relevância industrial de fornecer produtos químicos úteis para uma sociedade moderna. Essa área de pesquisa chama-se síntese orgânica, e existe em formas diferentes desde a época da alquimia. Exemplos extremamente antigos e simples de sínteses orgânicas podem ser destacados como a "síntese de etanol", via reações de fermentação (processo milenar de produção de cerveja e vinho); a "saponificação" de gorduras animais pela reação destas (triacilglicerídeos) com cinzas de plantas ricas em óxidos básicos

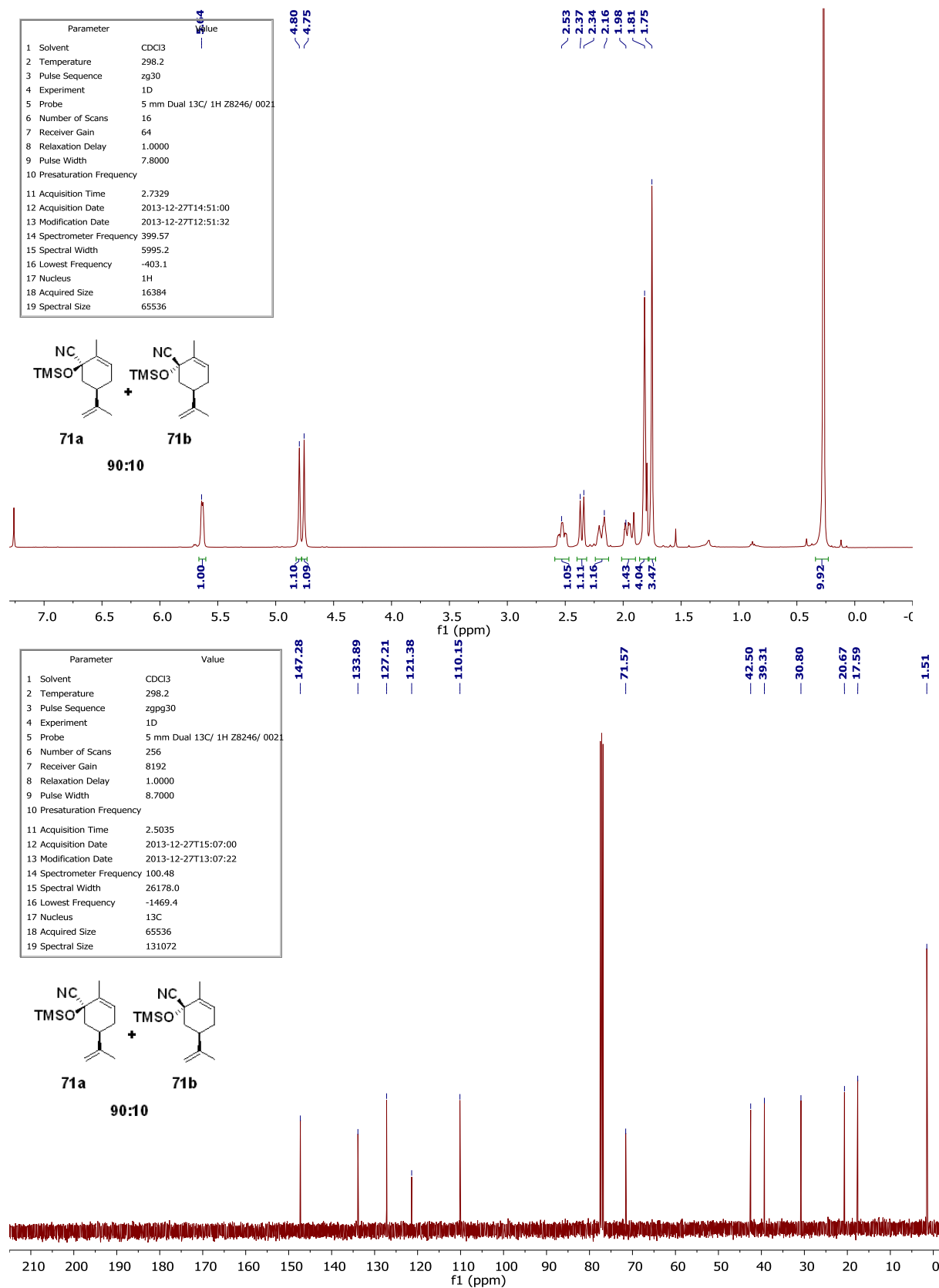
de metais alcalinos; o crescimento do pão, promovido pela geração de gás carbônico durante fermentações.

A formação de ligações entre carbonos é de extrema importância em Química Orgânica. Ademais, a formação de cadeias carbônicas, dando origem a moléculas como o DNA é um pré-requisito para a vida na Terra como a conhecemos. A importância do desenvolvimento de metodologias para a formação de ligações carbono-carbono é refletida pelas premiações com o Nobel de Química para essa área: Reação de Grignard (1912), Reação de Diels-Alder (1950), Reação de Wittig (1979), Metátese de Olefinas (2005) e agora Acoplamentos Cruzados Catalisados por Paládio (2010).

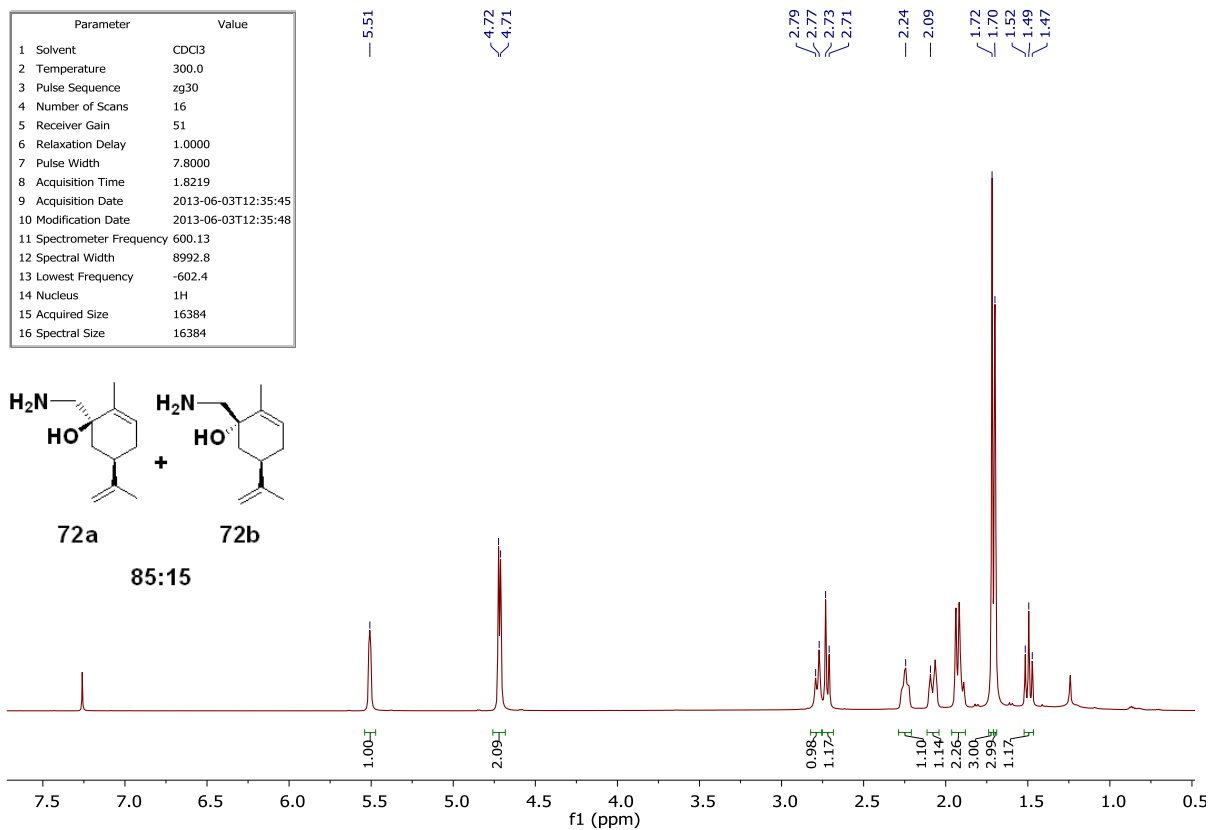
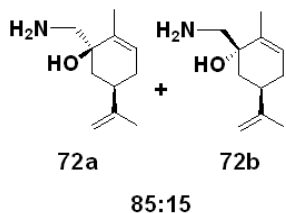
Nos dias atuais, grande parte dos químicos orgânicos sintéticos busca descobrir novas reações e metodologias que gerem ligações entre átomos de carbono, bem como melhorar aquelas técnicas existentes. Por meio de um árduo trabalho de pesquisa, muitas vezes empírico, são desenvolvidos métodos que possibilitam "unir" moléculas menores para a produção de compostos mais

A seção "Atualidades em Química" procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

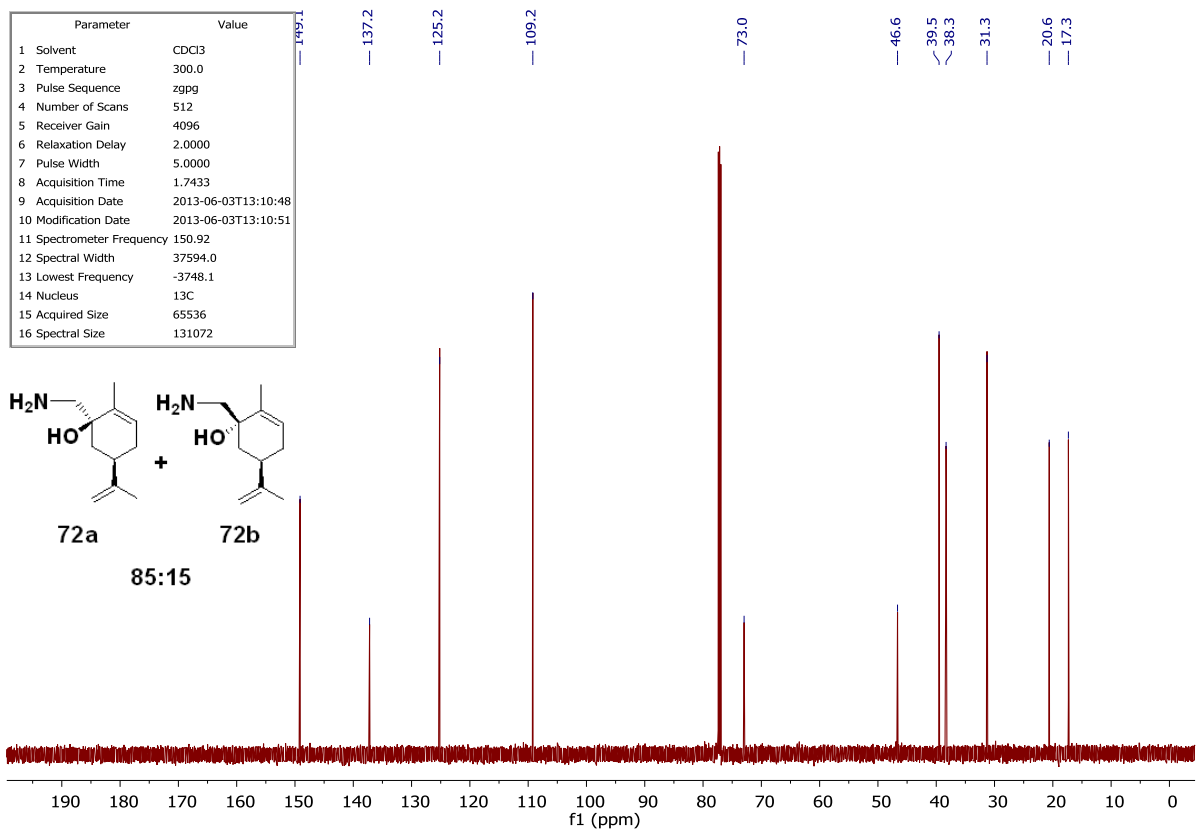
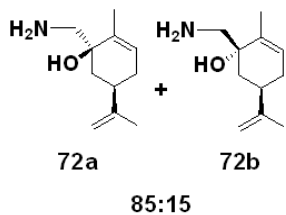
8 Anexo II – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C seleccionados



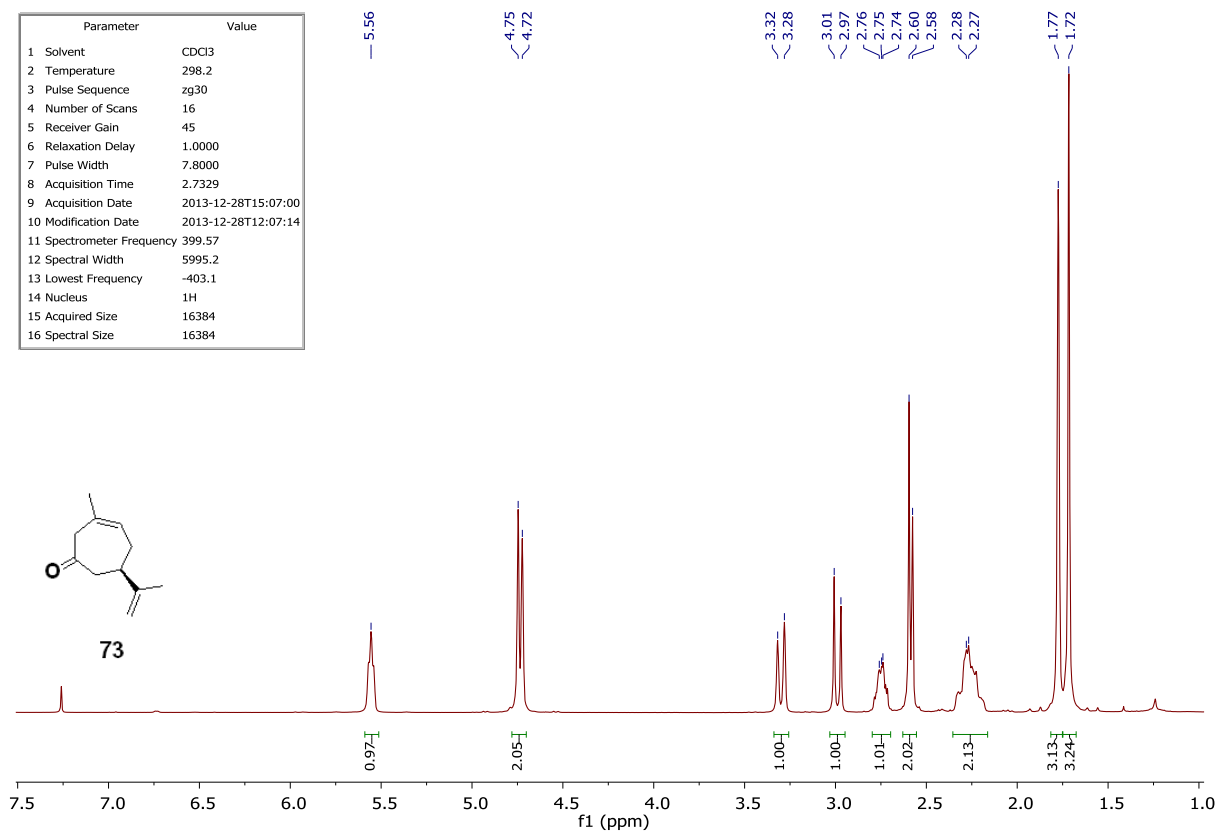
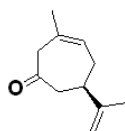
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	300.0
3 Pulse Sequence	zg30
4 Number of Scans	16
5 Receiver Gain	51
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	7.8000
8 Acquisition Time	1.8219
9 Acquisition Date	2013-06-03T12:35:45
10 Modification Date	2013-06-03T12:35:48
11 Spectrometer Frequency	600.13
12 Spectral Width	8992.8
13 Lowest Frequency	-602.4
14 Nucleus	1H
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	16384



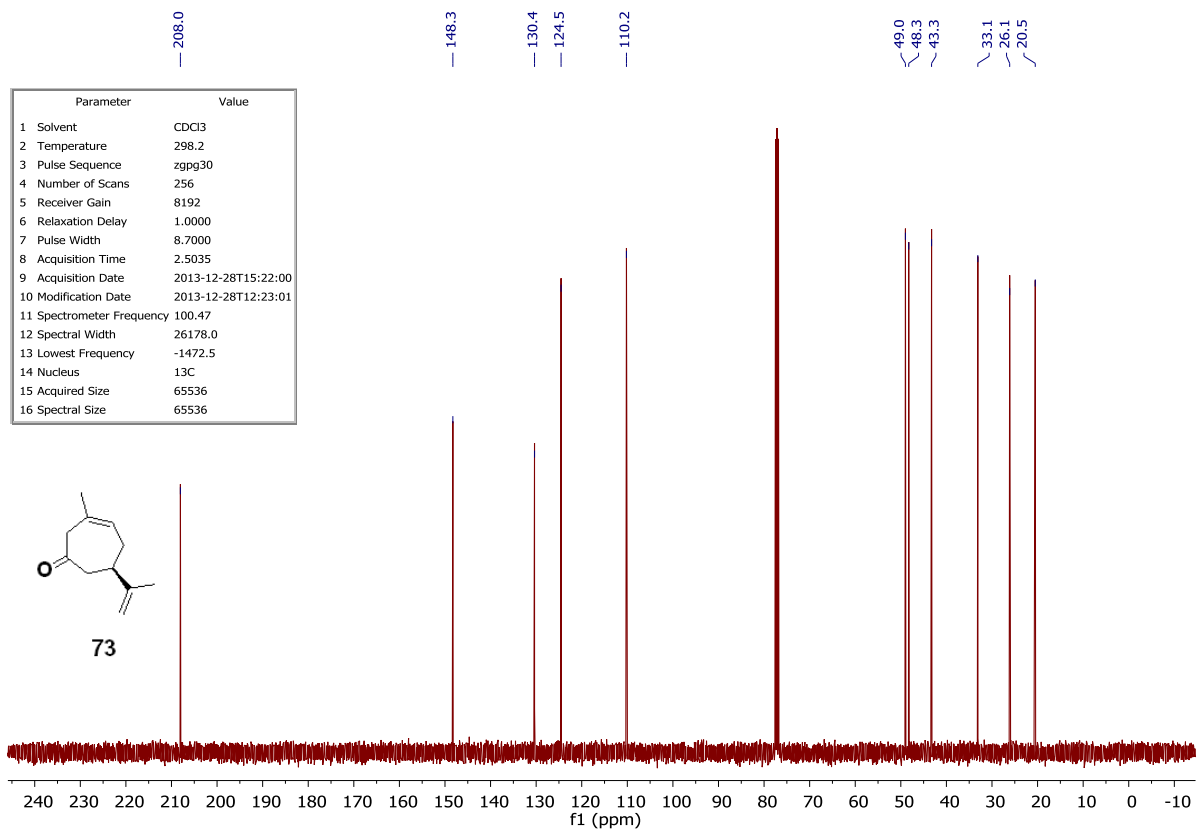
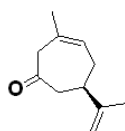
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	300.0
3 Pulse Sequence	zgpg
4 Number of Scans	512
5 Receiver Gain	4096
6 Relaxation Delay	2.0000
7 Pulse Width	5.0000
8 Acquisition Time	1.7433
9 Acquisition Date	2013-06-03T13:10:48
10 Modification Date	2013-06-03T13:10:51
11 Spectrometer Frequency	150.92
12 Spectral Width	37594.0
13 Lowest Frequency	-3748.1
14 Nucleus	13C
15 Acquired Size	65536
16 Spectral Size	131072



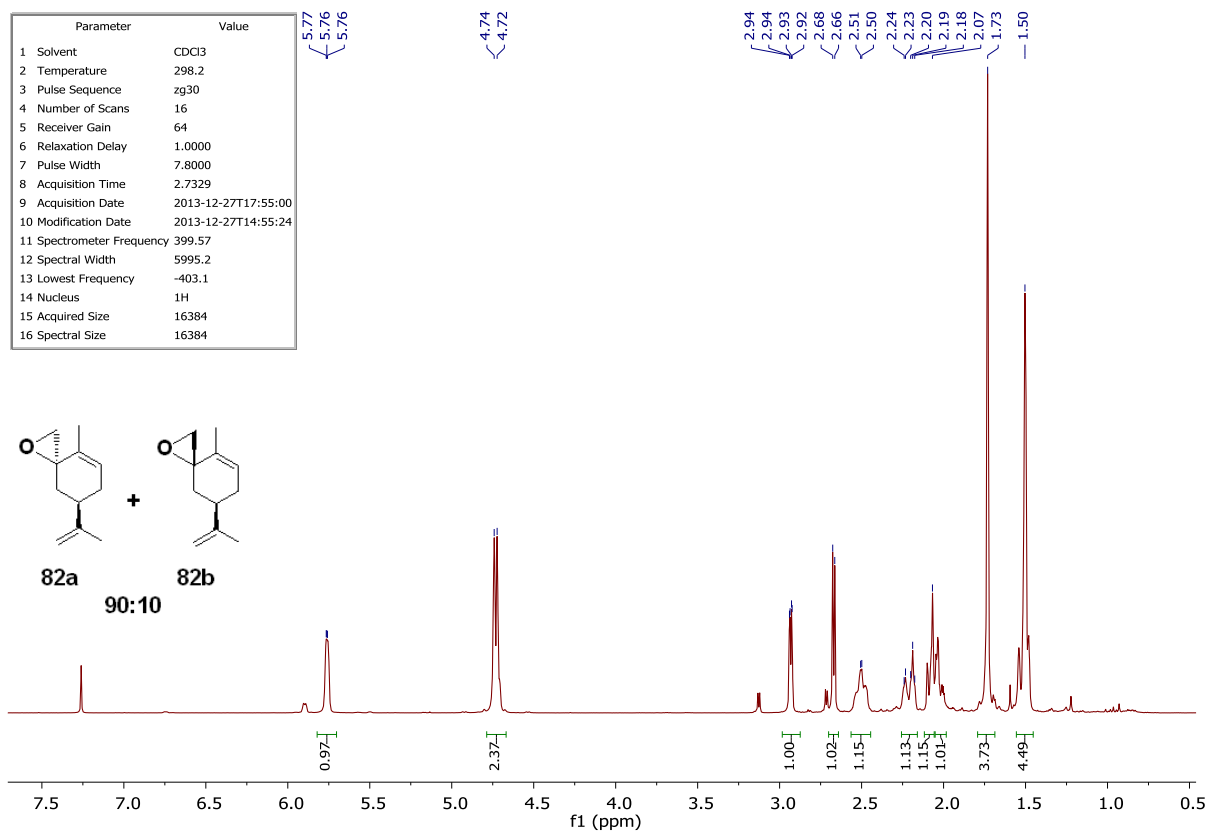
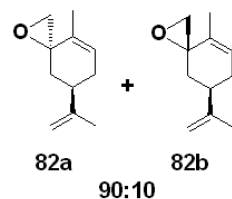
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zg30
4 Number of Scans	16
5 Receiver Gain	45
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	7.8000
8 Acquisition Time	2.7329
9 Acquisition Date	2013-12-28T15:07:00
10 Modification Date	2013-12-28T12:07:14
11 Spectrometer Frequency	399.57
12 Spectral Width	5995.2
13 Lowest Frequency	-403.1
14 Nucleus	1H
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	16384



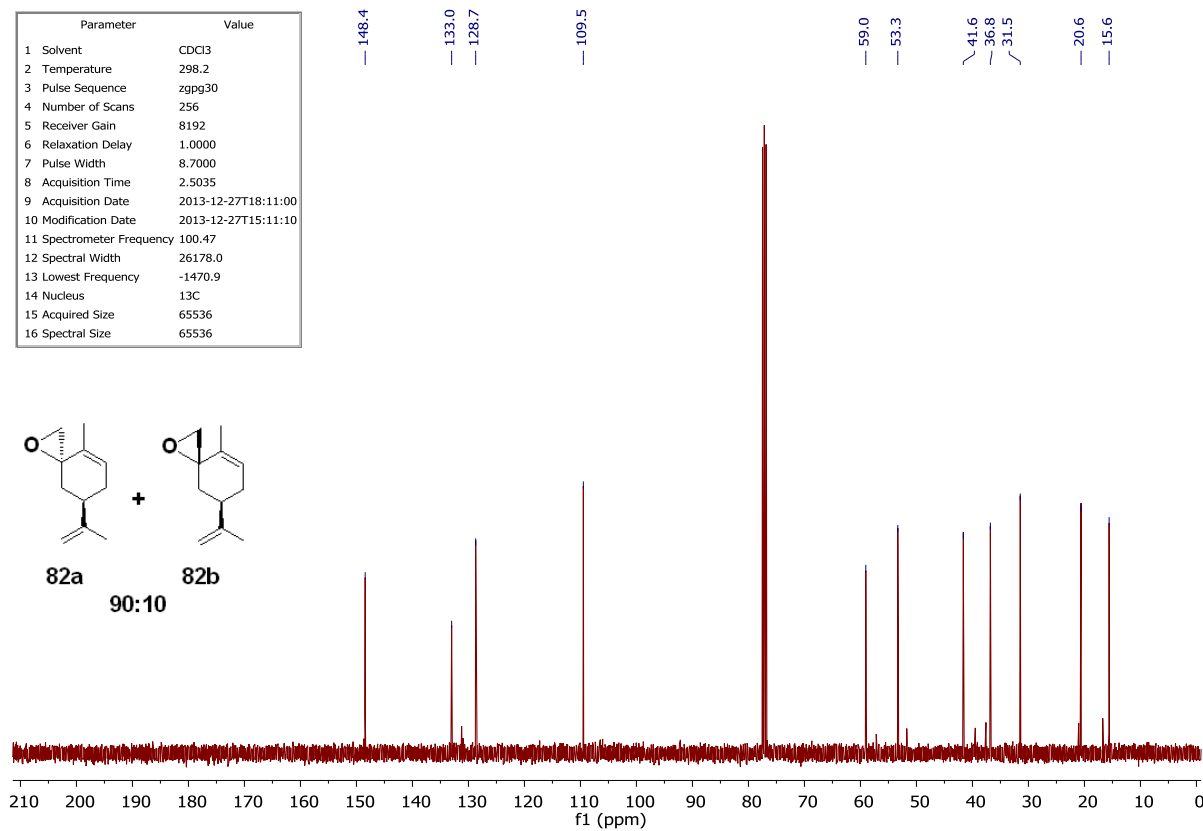
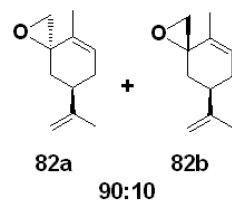
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Number of Scans	256
5 Receiver Gain	8192
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	8.7000
8 Acquisition Time	2.5035
9 Acquisition Date	2013-12-28T15:22:00
10 Modification Date	2013-12-28T12:23:01
11 Spectrometer Frequency	100.47
12 Spectral Width	26178.0
13 Lowest Frequency	-1472.5
14 Nucleus	13C
15 Acquired Size	65536
16 Spectral Size	65536

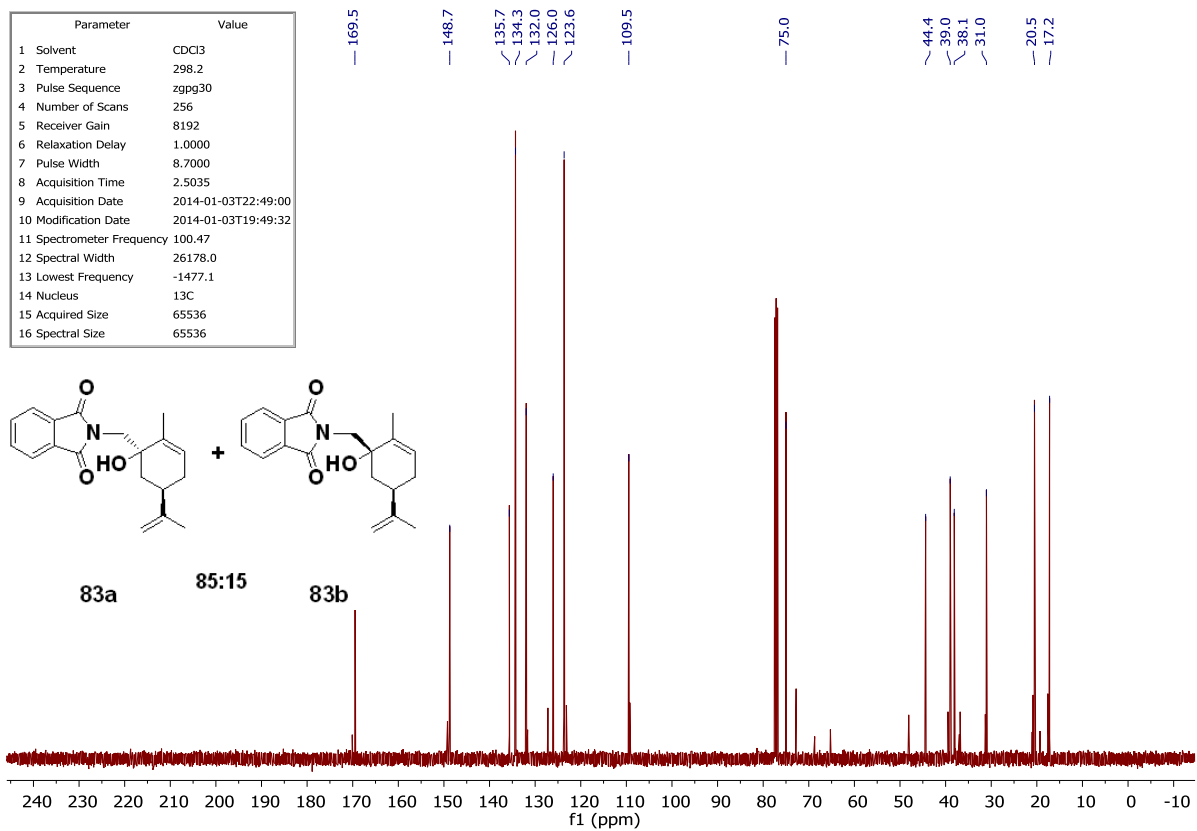
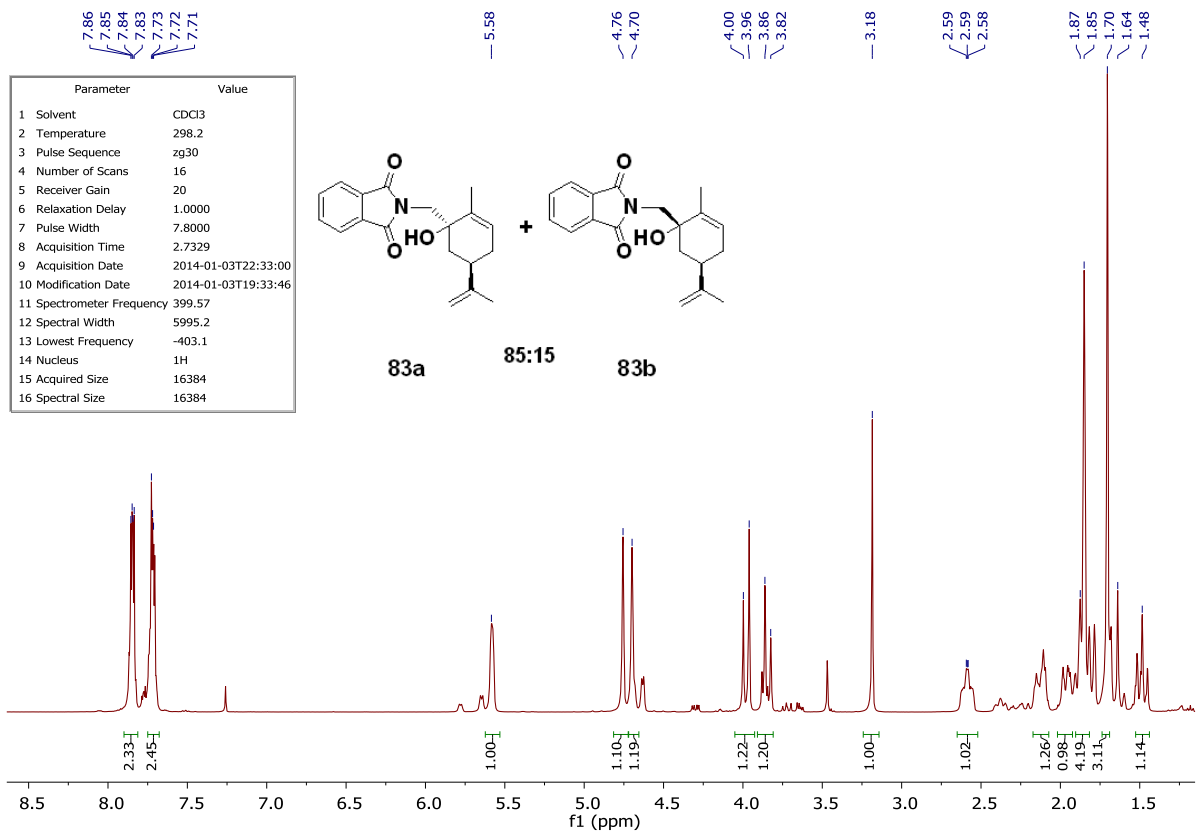


Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zg30
4 Number of Scans	16
5 Receiver Gain	64
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	7.8000
8 Acquisition Time	2.7329
9 Acquisition Date	2013-12-27T17:55:00
10 Modification Date	2013-12-27T14:55:24
11 Spectrometer Frequency	399.57
12 Spectral Width	5995.2
13 Lowest Frequency	-403.1
14 Nucleus	1H
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	16384

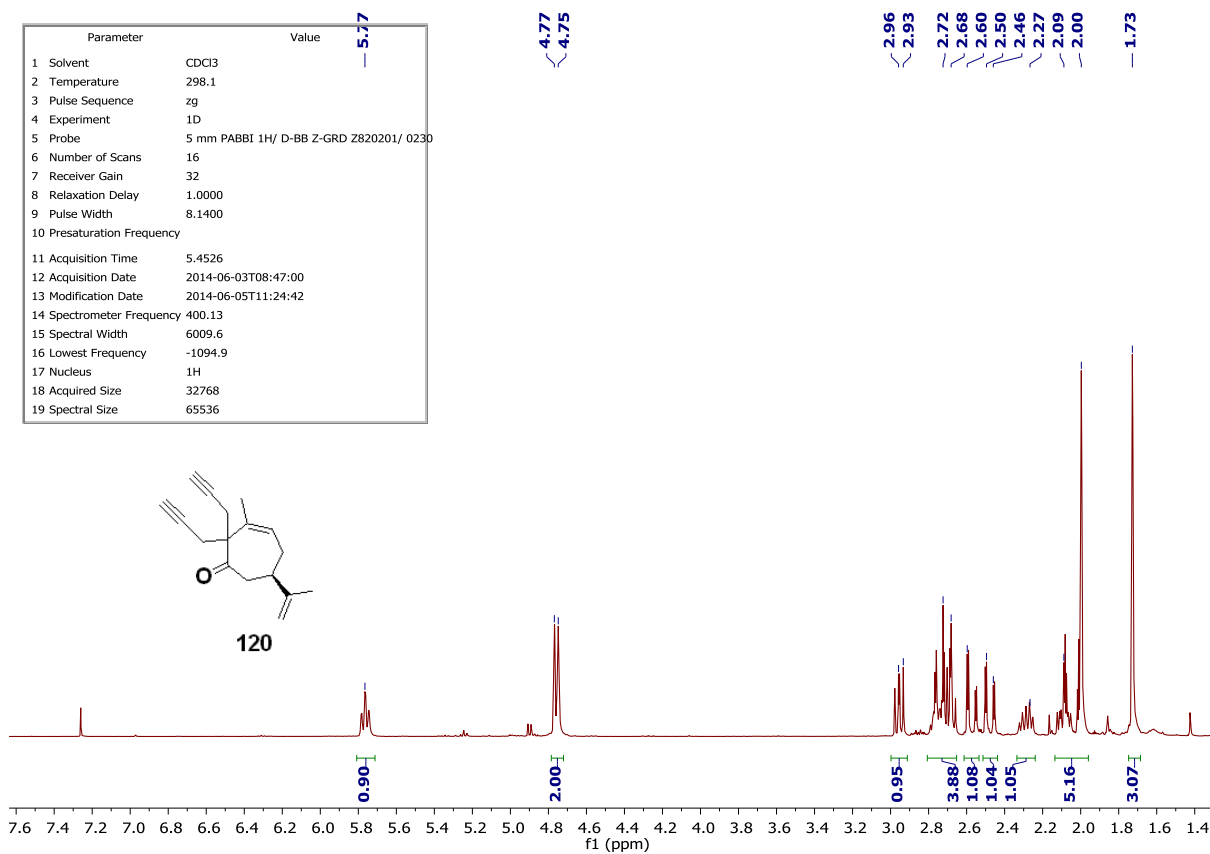


Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Number of Scans	256
5 Receiver Gain	8192
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	8.7000
8 Acquisition Time	2.5035
9 Acquisition Date	2013-12-27T18:11:00
10 Modification Date	2013-12-27T15:11:10
11 Spectrometer Frequency	100.47
12 Spectral Width	26178.0
13 Lowest Frequency	-1470.9
14 Nucleus	13C
15 Acquired Size	65536
16 Spectral Size	65536

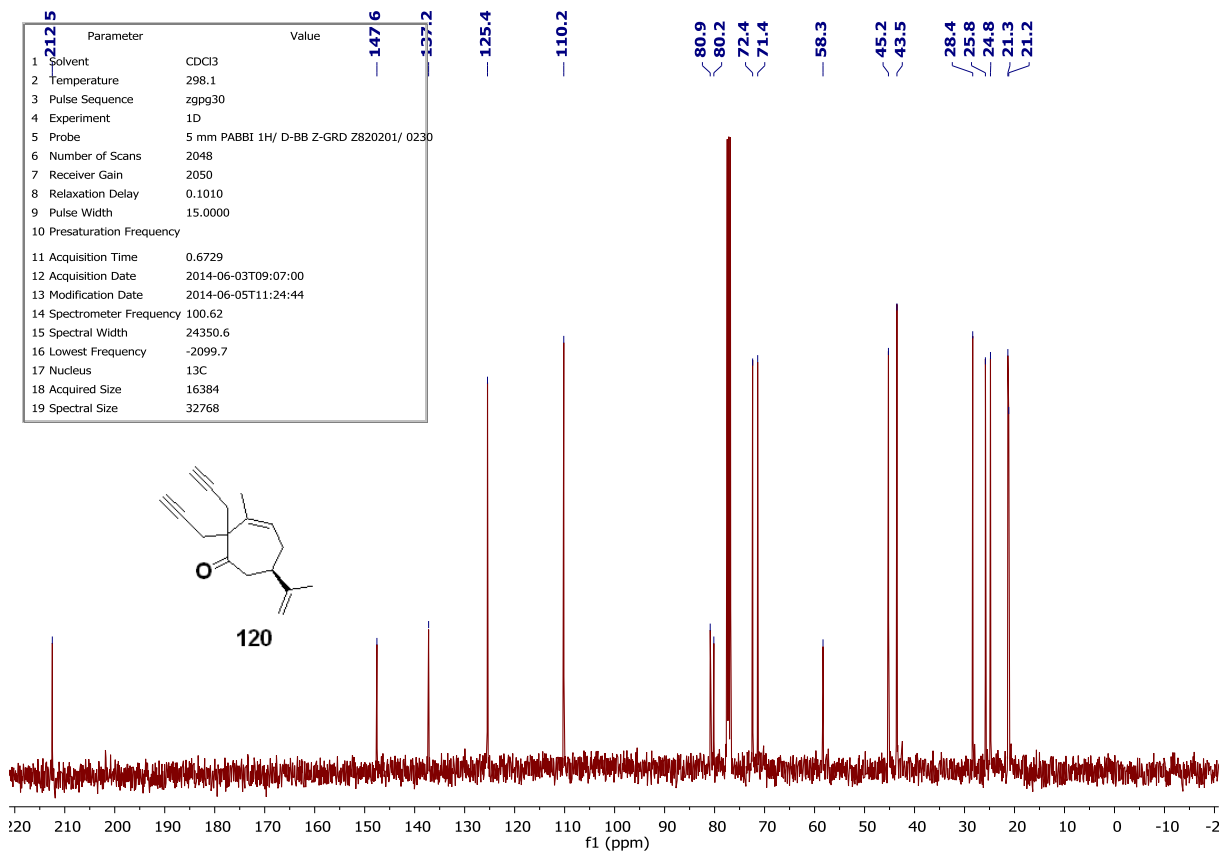




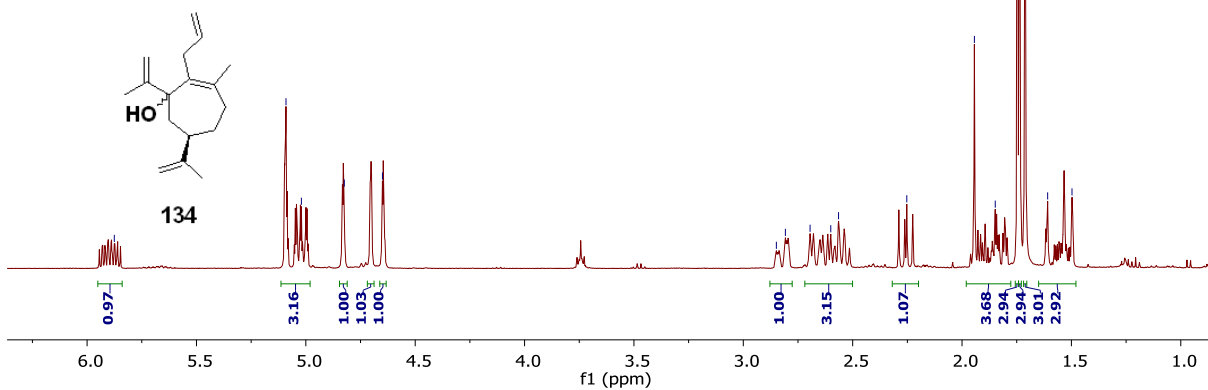
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.1
3 Pulse Sequence	zg
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBI 1H/ D-BB Z-GRD Z820201/ 0230
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	32
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	8.1400
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	5.4526
12 Acquisition Date	2014-06-03T08:47:00
13 Modification Date	2014-06-05T11:24:42
14 Spectrometer Frequency	400.13
15 Spectral Width	6009.6
16 Lowest Frequency	-1094.9
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536



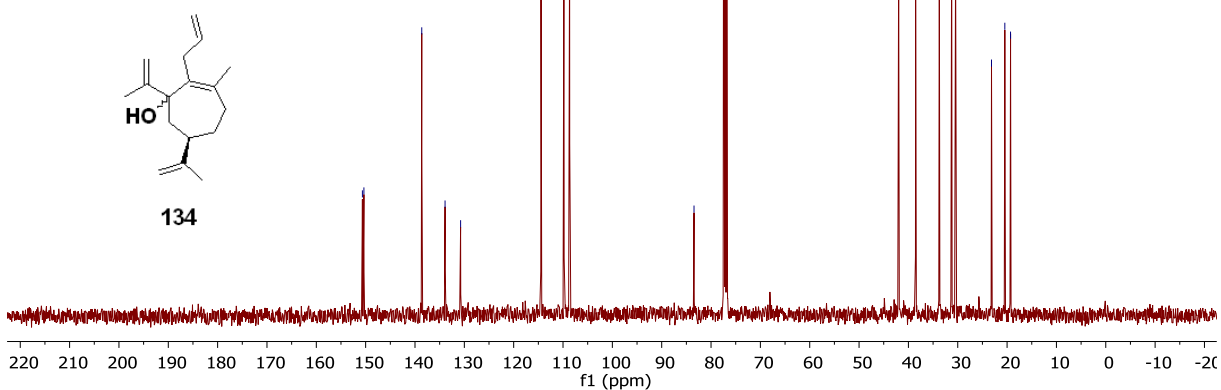
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.1
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBI 1H/ D-BB Z-GRD Z820201/ 0230
6 Number of Scans	2048
7 Receiver Gain	2050
8 Relaxation Delay	0.1010
9 Pulse Width	15.0000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	0.6729
12 Acquisition Date	2014-06-03T09:07:00
13 Modification Date	2014-06-05T11:24:44
14 Spectrometer Frequency	100.62
15 Spectral Width	24350.6
16 Lowest Frequency	-2099.7
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	32768



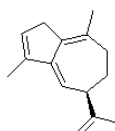
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	295.8
3 Pulse Sequence	zg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z104450/ 0370
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	81
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	8.7600
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	3.7225
12 Acquisition Date	2012-07-17T10:13:00
13 Modification Date	2012-07-17T19:22:00
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	8802.8
16 Lowest Frequency	-1009.1
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536



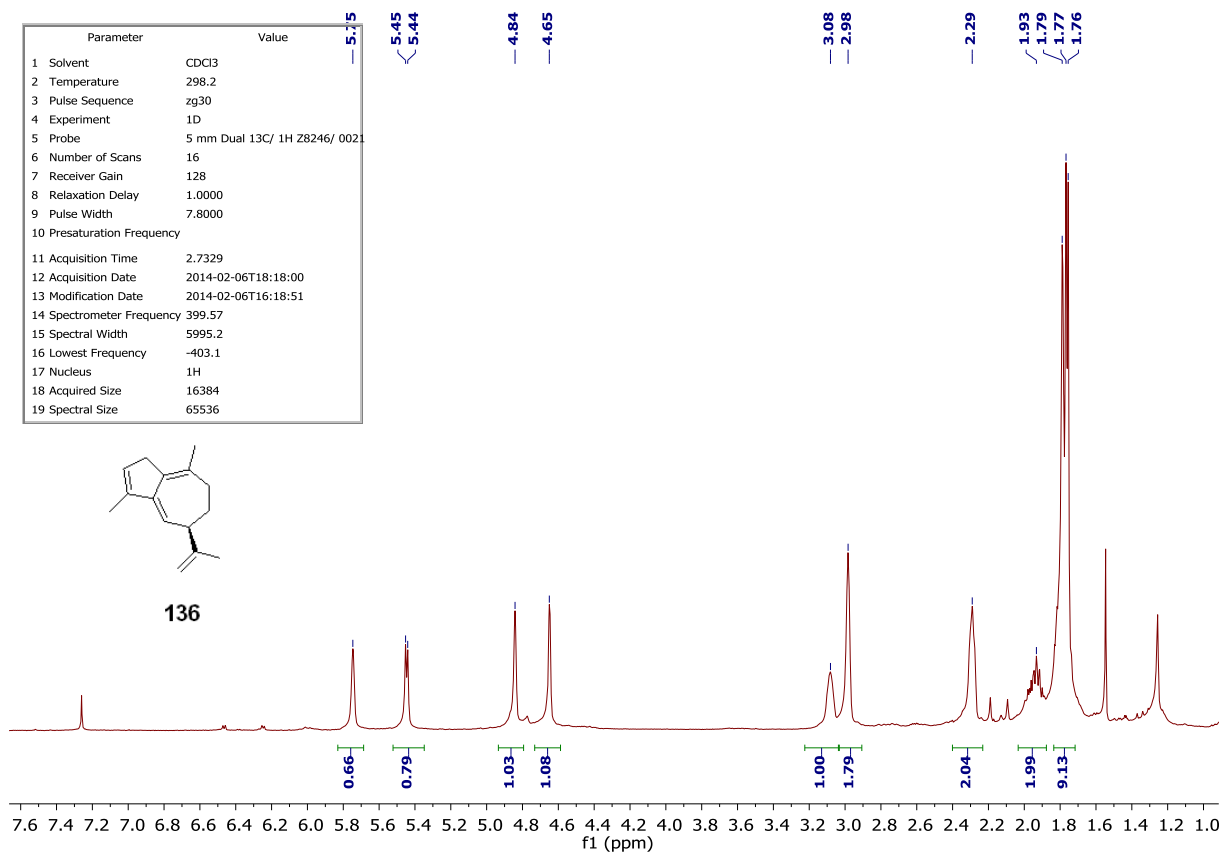
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	296.8
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z104450/ 0370
6 Number of Scans	1024
7 Receiver Gain	2050
8 Relaxation Delay	0.1100
9 Pulse Width	8.7500
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	0.6641
12 Acquisition Date	2012-07-17T10:28:00
13 Modification Date	2012-07-17T19:38:00
14 Spectrometer Frequency	100.63
15 Spectral Width	24671.1
16 Lowest Frequency	-2264.6
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	32768



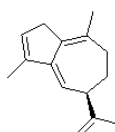
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm Dual 13C/ 1H Z8246/ 0021
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	128
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	7.8000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	2.7329
12 Acquisition Date	2014-02-06T18:18:00
13 Modification Date	2014-02-06T16:18:51
14 Spectrometer Frequency	399.57
15 Spectral Width	5995.2
16 Lowest Frequency	-403.1
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	65536



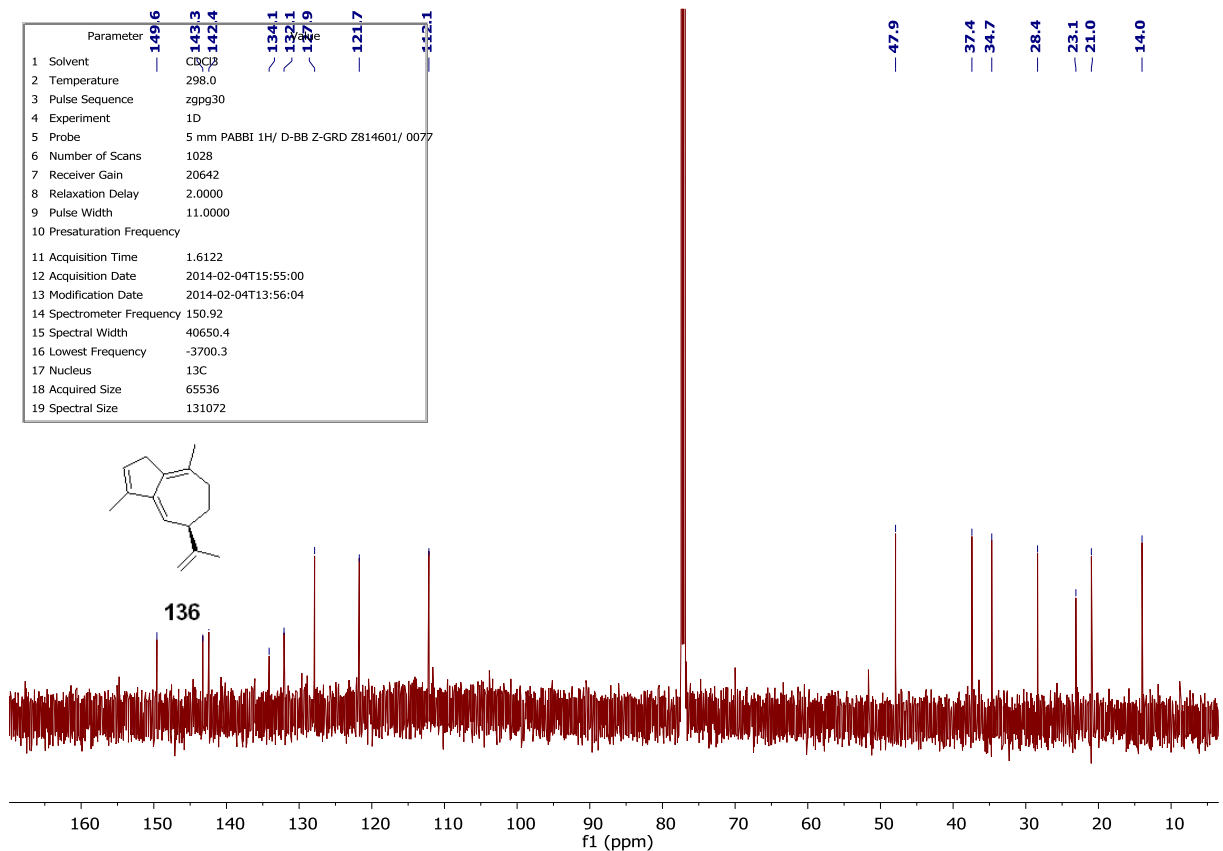
136



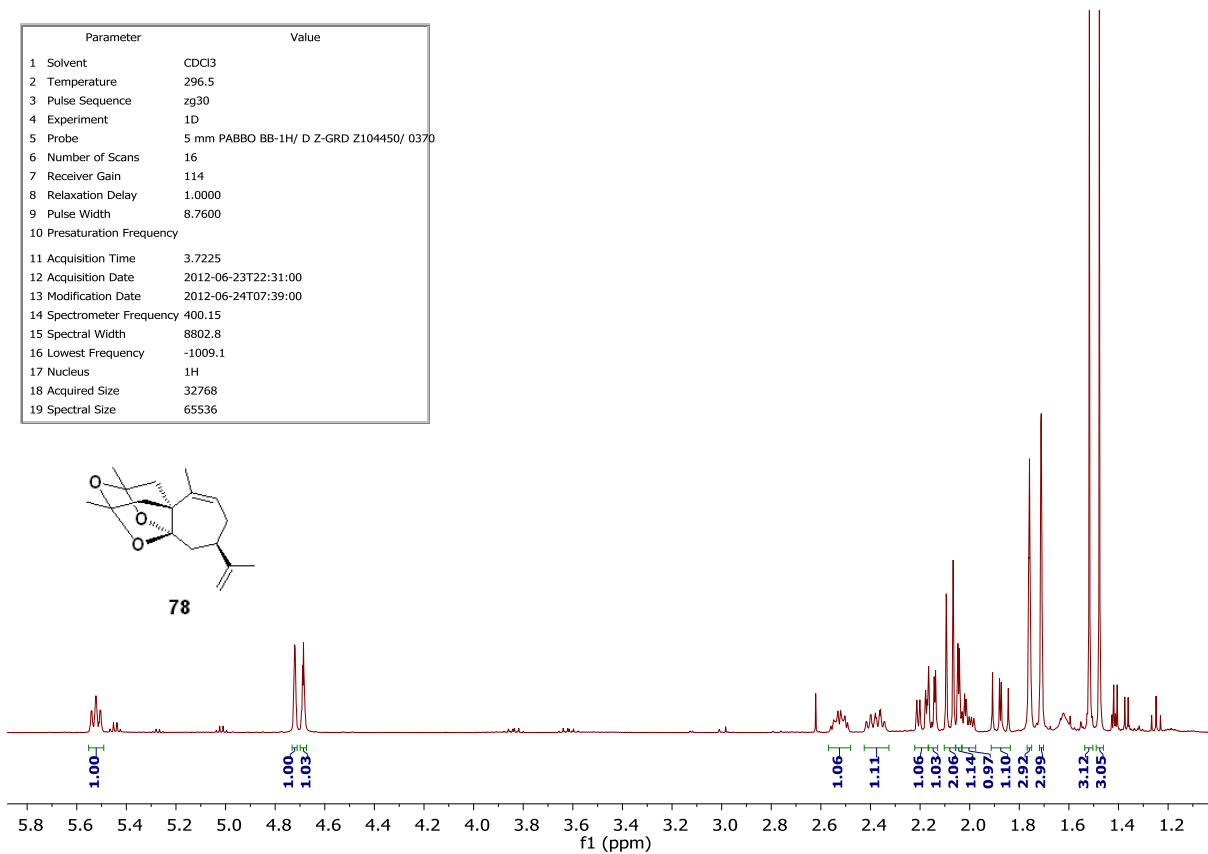
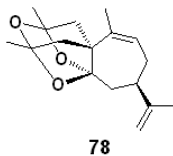
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.0
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBI 1H/ D-BB Z-GRD Z814601/ 0077
6 Number of Scans	1028
7 Receiver Gain	20642
8 Relaxation Delay	2.0000
9 Pulse Width	11.0000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	1.6122
12 Acquisition Date	2014-02-04T15:55:00
13 Modification Date	2014-02-04T13:56:04
14 Spectrometer Frequency	150.92
15 Spectral Width	40650.4
16 Lowest Frequency	-3700.3
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	65536
19 Spectral Size	131072



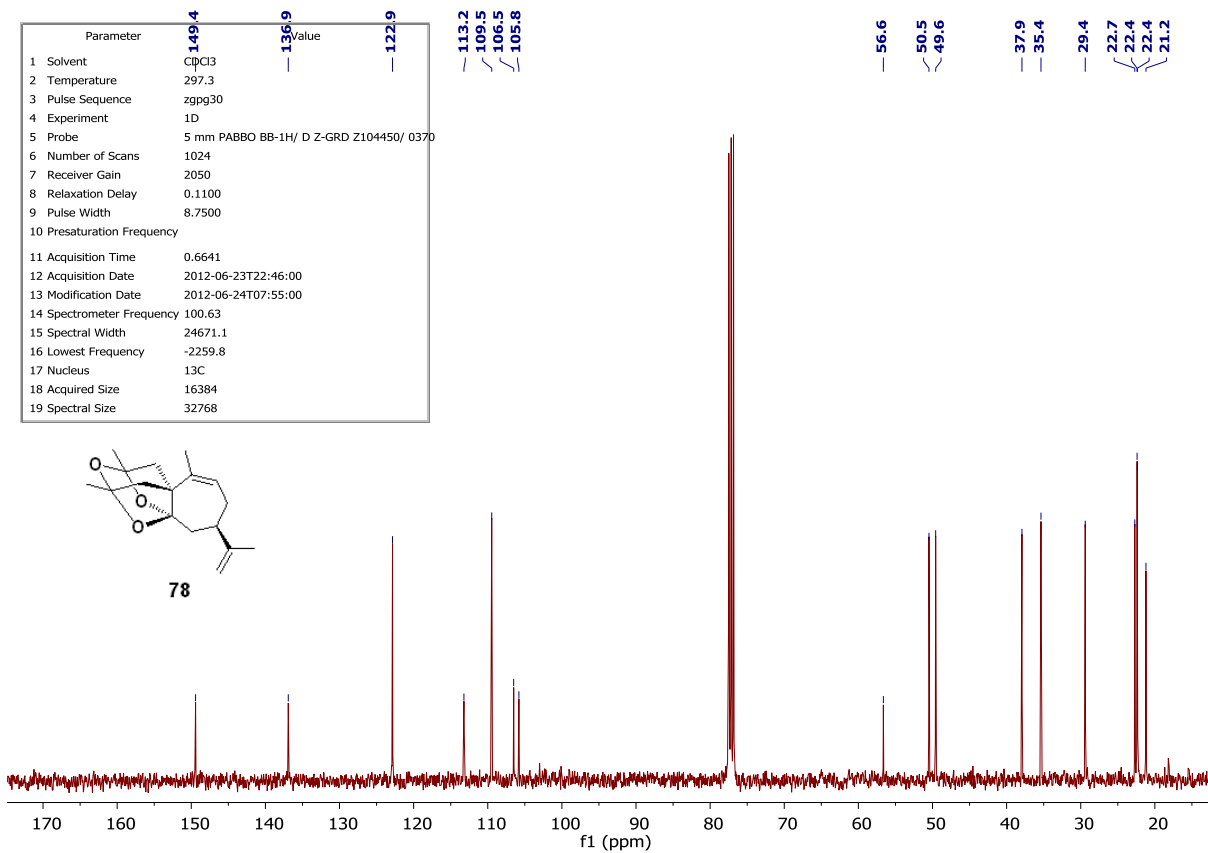
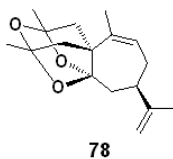
136



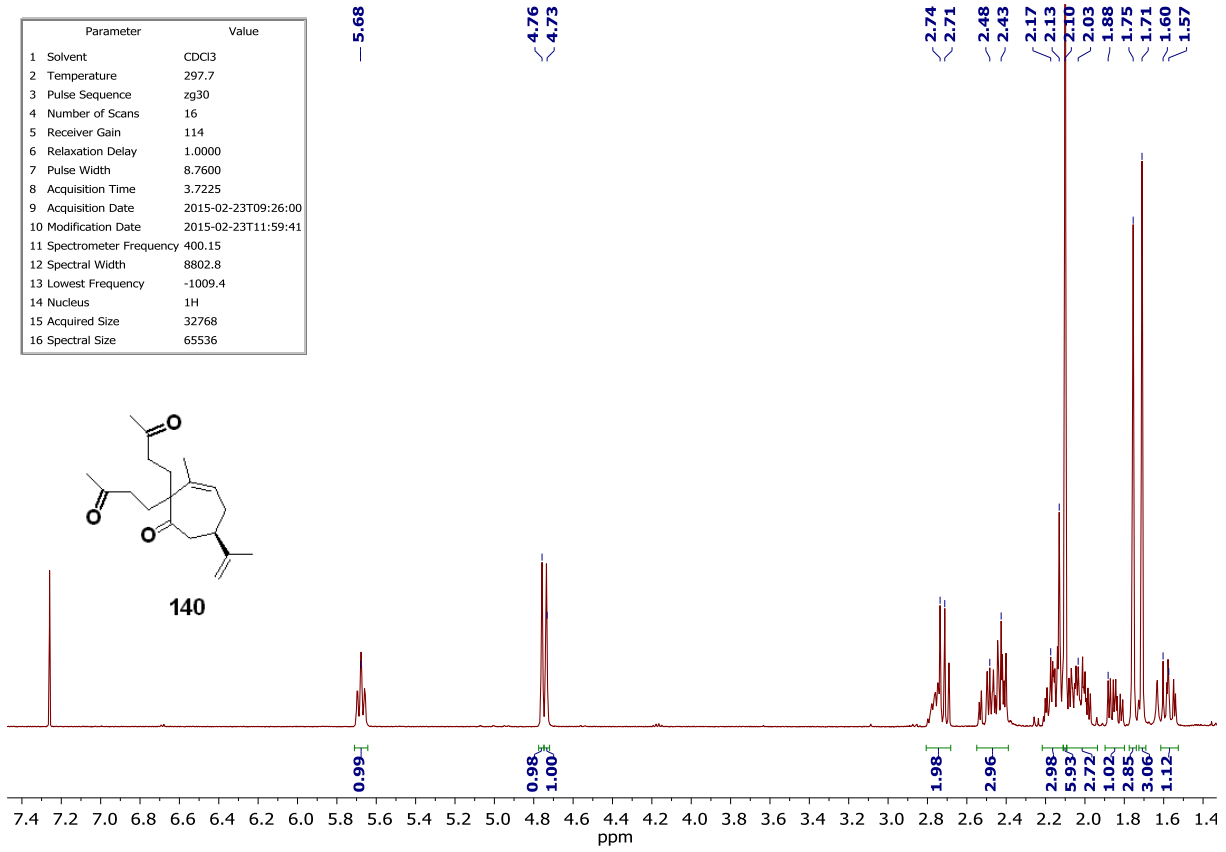
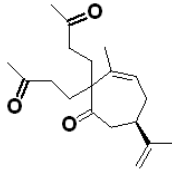
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	296.5
3 Pulse Sequence	zg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z104450/ 0370
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	114
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	8.7600
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	3.7225
12 Acquisition Date	2012-06-23T22:31:00
13 Modification Date	2012-06-24T07:39:00
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	8802.8
16 Lowest Frequency	-1009.1
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536



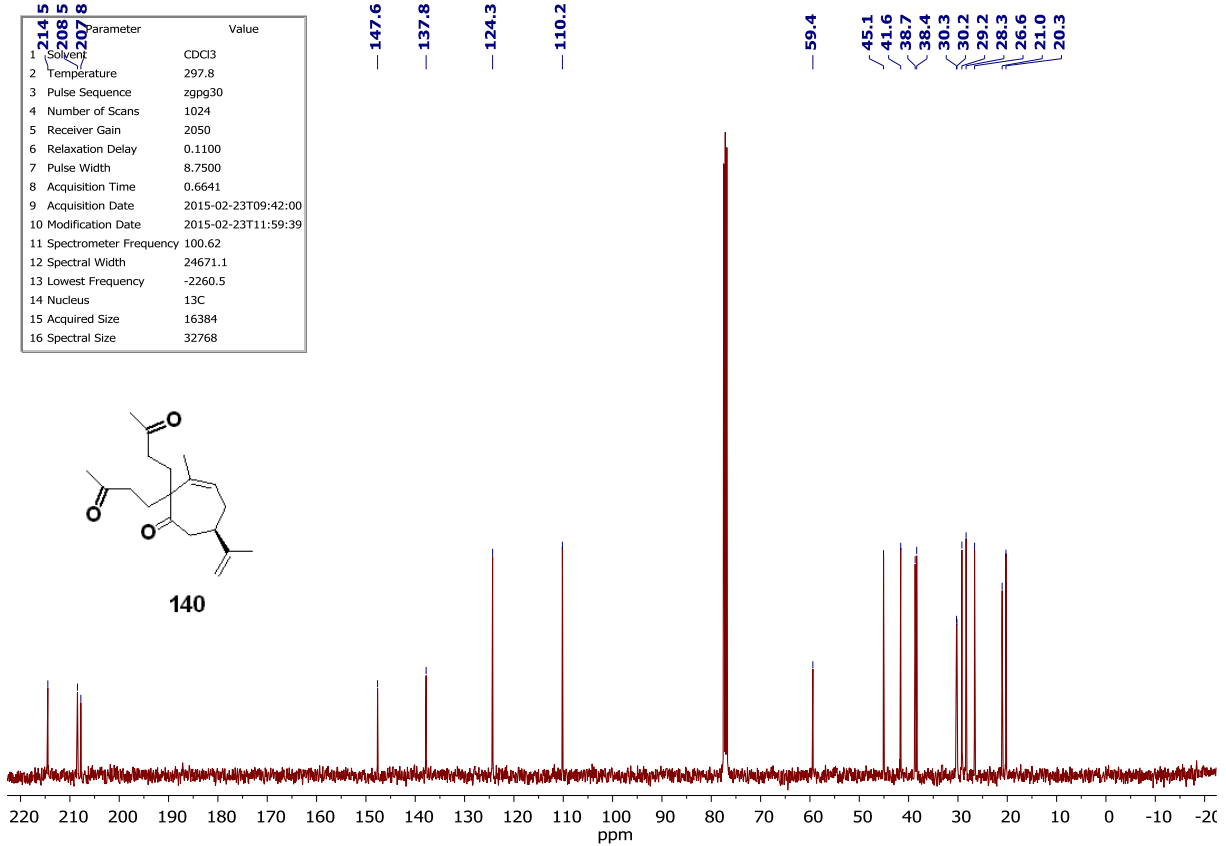
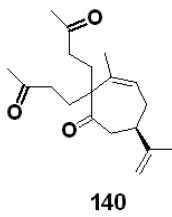
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	297.3
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z104450/ 0370
6 Number of Scans	1024
7 Receiver Gain	2050
8 Relaxation Delay	0.1100
9 Pulse Width	8.7500
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	0.6641
12 Acquisition Date	2012-06-23T22:46:00
13 Modification Date	2012-06-24T07:55:00
14 Spectrometer Frequency	100.63
15 Spectral Width	24671.1
16 Lowest Frequency	-2259.8
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	32768



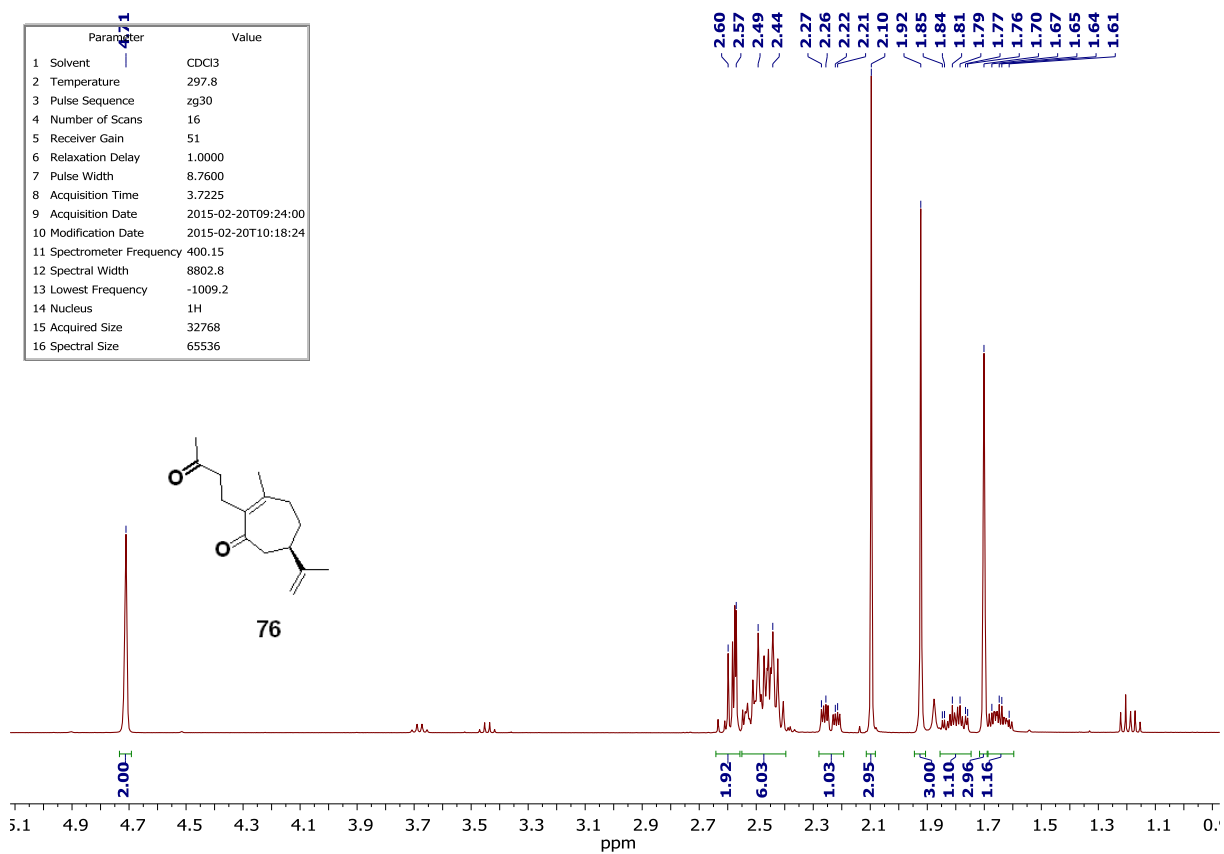
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	297.7
3 Pulse Sequence	zg30
4 Number of Scans	16
5 Receiver Gain	114
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	8.7600
8 Acquisition Time	3.7225
9 Acquisition Date	2015-02-23T09:26:00
10 Modification Date	2015-02-23T11:59:41
11 Spectrometer Frequency	400.15
12 Spectral Width	8802.8
13 Lowest Frequency	-1009.4
14 Nucleus	1H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536



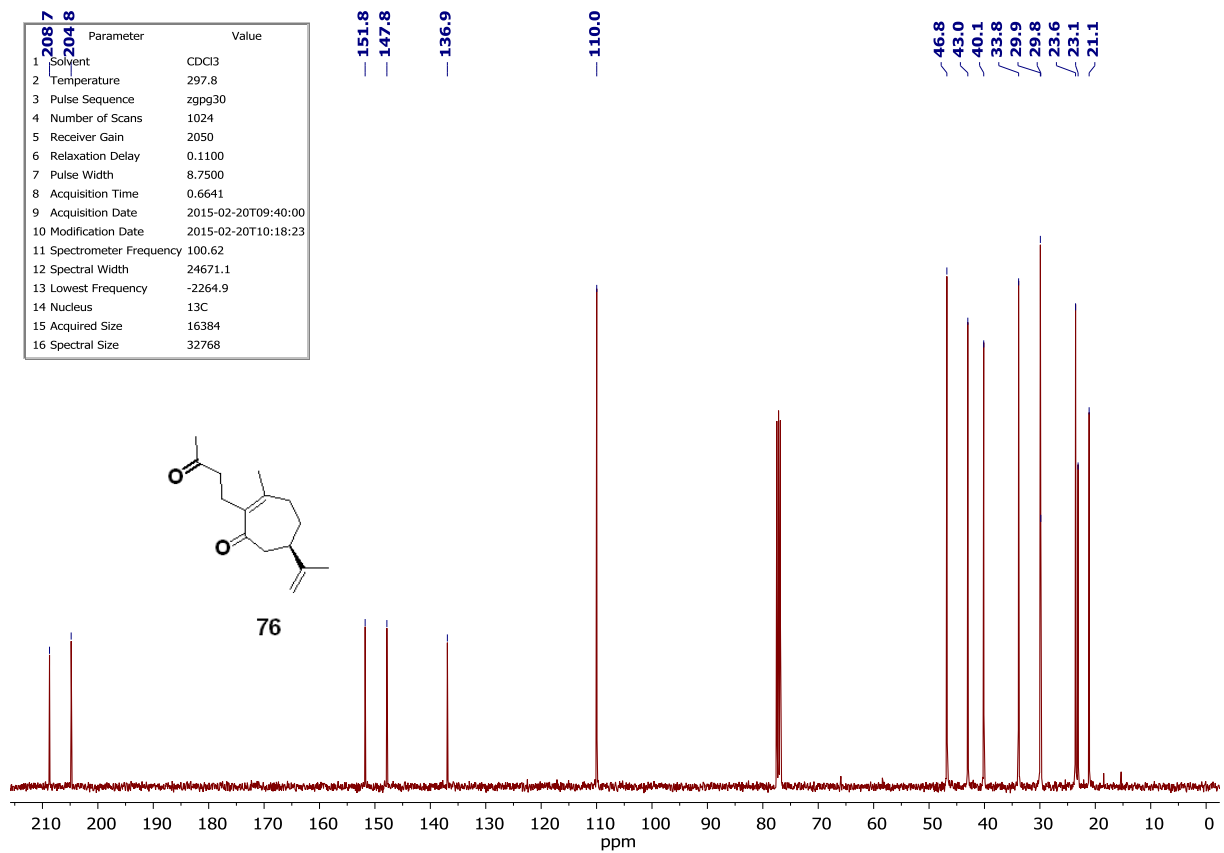
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	297.8
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Number of Scans	1024
5 Receiver Gain	2050
6 Relaxation Delay	0.1100
7 Pulse Width	8.7500
8 Acquisition Time	0.6641
9 Acquisition Date	2015-02-23T09:42:00
10 Modification Date	2015-02-23T11:59:39
11 Spectrometer Frequency	100.62
12 Spectral Width	24671.1
13 Lowest Frequency	-2260.5
14 Nucleus	13C
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	32768



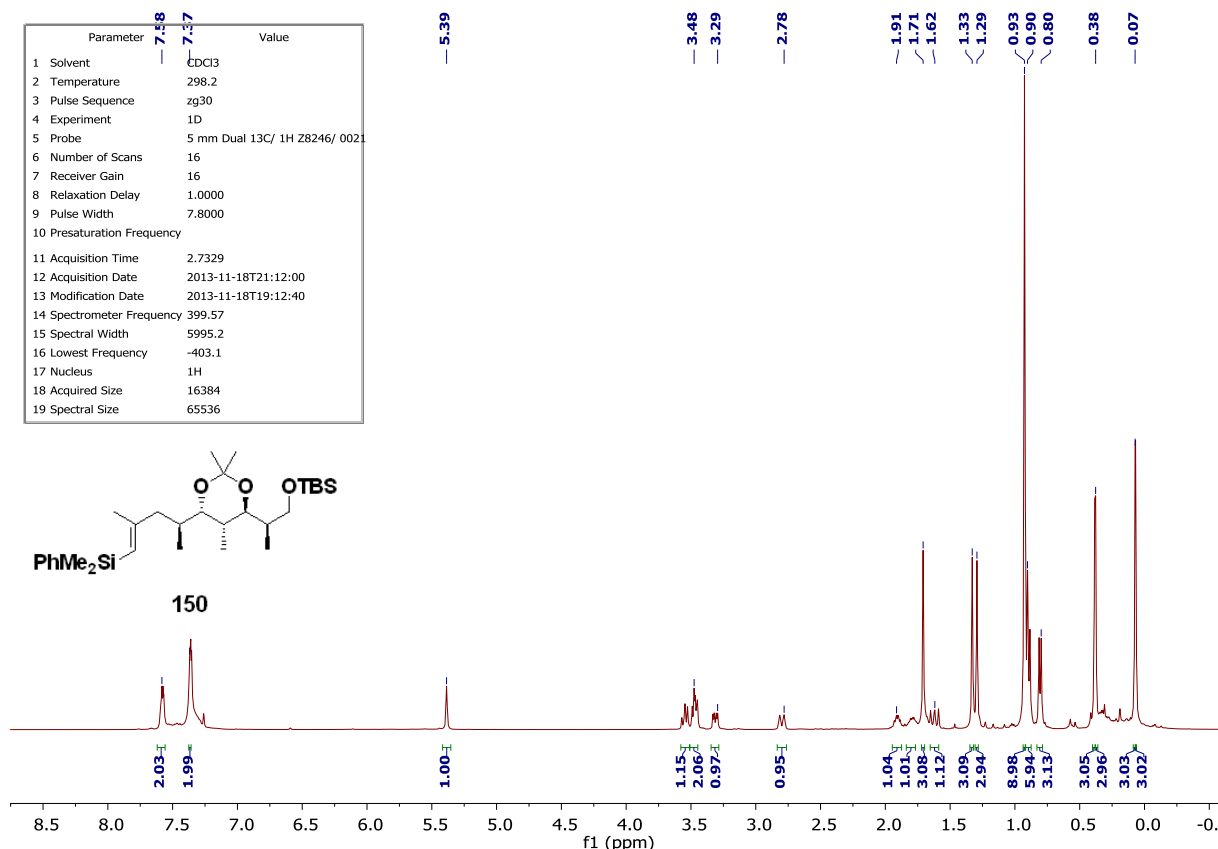
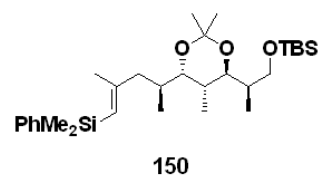
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	297.8
3 Pulse Sequence	zg30
4 Number of Scans	16
5 Receiver Gain	51
6 Relaxation Delay	1.0000
7 Pulse Width	8.7600
8 Acquisition Time	3.7225
9 Acquisition Date	2015-02-20T09:24:00
10 Modification Date	2015-02-20T10:18:24
11 Spectrometer Frequency	400.15
12 Spectral Width	8802.8
13 Lowest Frequency	-1009.2
14 Nucleus	1H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536



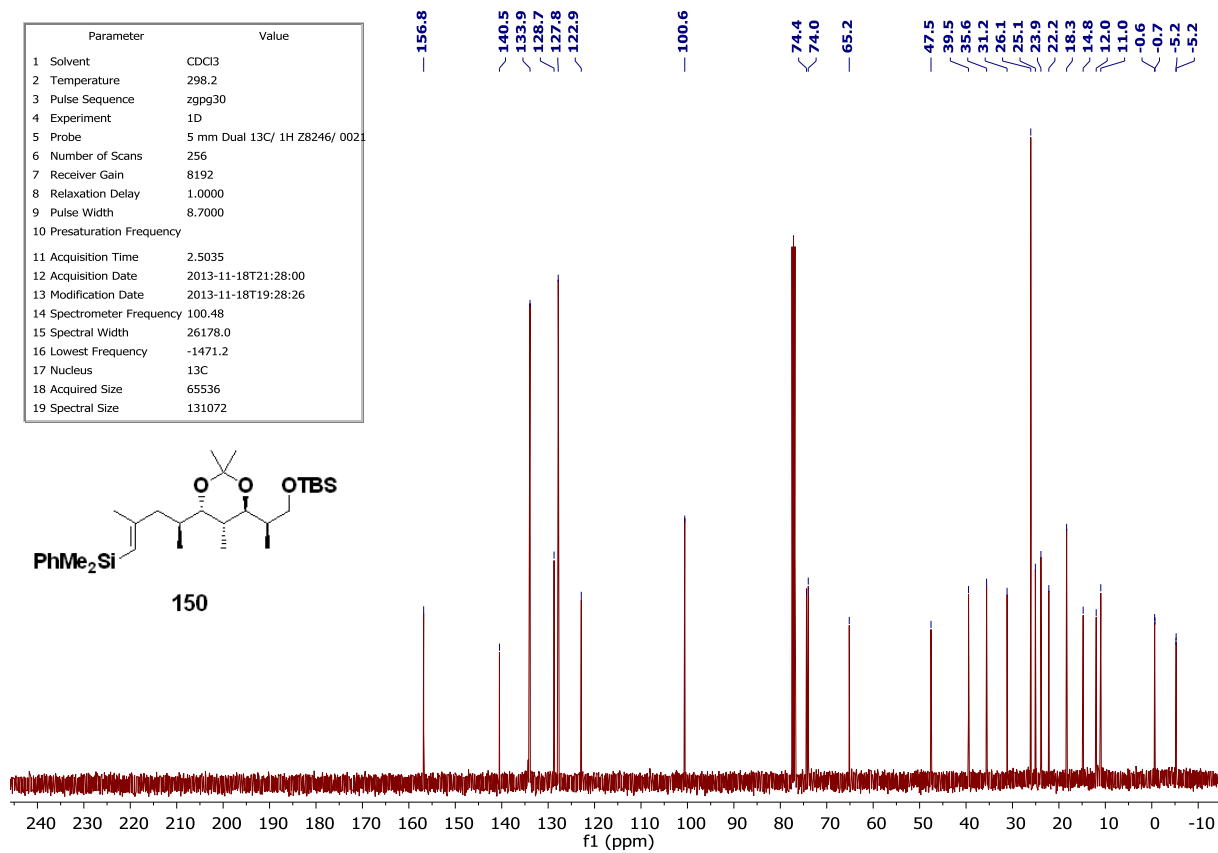
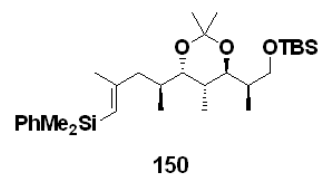
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	297.8
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Number of Scans	1024
5 Receiver Gain	2050
6 Relaxation Delay	0.1100
7 Pulse Width	8.7500
8 Acquisition Time	0.6641
9 Acquisition Date	2015-02-20T09:40:00
10 Modification Date	2015-02-20T10:18:23
11 Spectrometer Frequency	100.62
12 Spectral Width	24671.1
13 Lowest Frequency	-2264.9
14 Nucleus	13C
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	32768



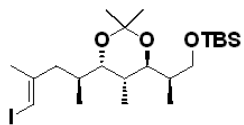
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl ₃
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm Dual 13C/ 1H Z8246/ 0021
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	16
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	7.8000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	2.7329
12 Acquisition Date	2013-11-18T21:12:00
13 Modification Date	2013-11-18T19:12:40
14 Spectrometer Frequency	399.57
15 Spectral Width	5995.2
16 Lowest Frequency	-403.1
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	65536



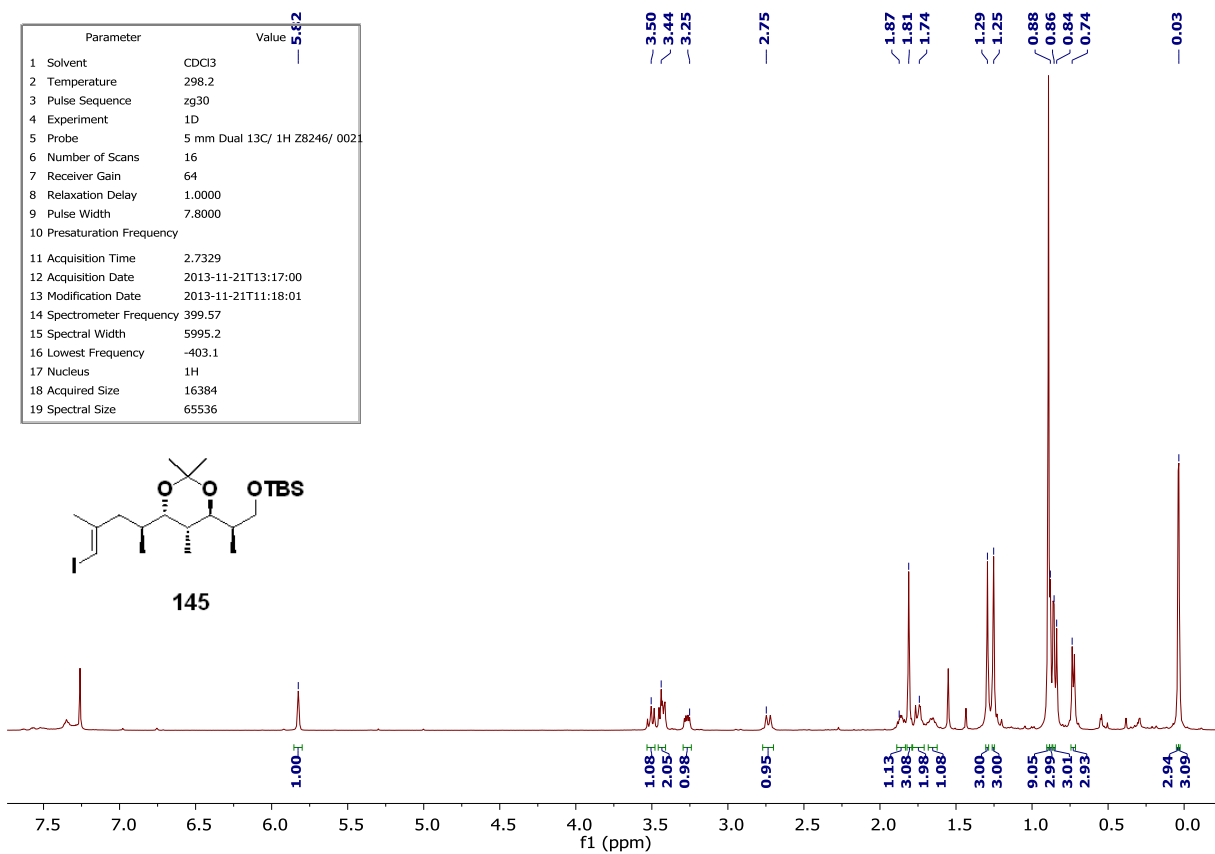
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl ₃
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm Dual 13C/ 1H Z8246/ 0021
6 Number of Scans	256
7 Receiver Gain	8192
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	8.7000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	2.5035
12 Acquisition Date	2013-11-18T21:28:00
13 Modification Date	2013-11-18T19:28:26
14 Spectrometer Frequency	100.48
15 Spectral Width	26178.0
16 Lowest Frequency	-1471.2
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	65536
19 Spectral Size	131072



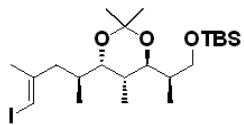
Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm Dual 13C/ 1H Z8246/ 0021
6 Number of Scans	16
7 Receiver Gain	64
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	7.8000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	2.7329
12 Acquisition Date	2013-11-21T13:17:00
13 Modification Date	2013-11-21T11:18:01
14 Spectrometer Frequency	399.57
15 Spectral Width	5995.2
16 Lowest Frequency	-403.1
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	65536



145



Parameter	Value
1 Solvent	CDCl3
2 Temperature	298.2
3 Pulse Sequence	zgpg30
4 Experiment	1D
5 Probe	5 mm Dual 13C/ 1H Z8246/ 0021
6 Number of Scans	256
7 Receiver Gain	8192
8 Relaxation Delay	1.0000
9 Pulse Width	8.7000
10 Presaturation Frequency	
11 Acquisition Time	2.5035
12 Acquisition Date	2013-11-21T13:33:00
13 Modification Date	2013-11-21T11:34:04
14 Spectrometer Frequency	100.48
15 Spectral Width	26178.0
16 Lowest Frequency	-1469.0
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	65536
19 Spectral Size	131072



145

