

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“ESTUDO METODOLÓGICO DA REAÇÃO DE PRINS EM
AUSÊNCIA DE SOLVENTES ORGÂNICOS E SUA
APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS”**

Gilmar Araújo Brito Júnior*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

*** bolsista Capes**

**São Carlos - SP
2009**

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

B862em

Brito Júnior, Gilmar Araújo.

Estudo metodológico da reação de Prins em ausência de solventes orgânicos e sua aplicação na síntese de substâncias bioativas / Gilmar Araújo Brito Júnior. -- São Carlos : UFSCar, 2010.
232 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2009.

1. Química. 2. Osteoporose. 3. Diospongina A. I. Título.

CDD: 540 (20ª)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado

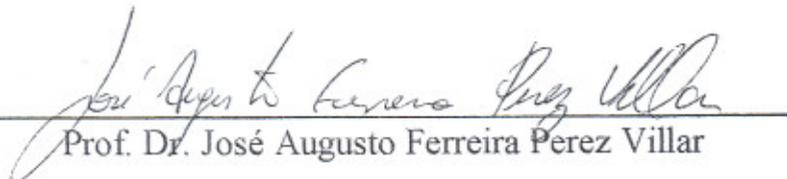
*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de dissertação de mestrado do candidato **Gilmar Araújo Brito Júnior**, realizada em 31 de julho de 2009:*



Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos



Prof. Dr. Timothy John Brocksom



Prof. Dr. José Augusto Ferreira Perez Villar

Determinação coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estivermos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

Dalai Lama

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

O campo da derrota não está povoado de fracassos, mas de homens que tombaram antes de vencer.

Abraham Lincoln

**Aos meus pais Gilmar e Maria
pelo amor e carinho, e às minhas
irmãs, sobrinhas e familiares**

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Gilmar Araújo Brito e Maria José dos Santos Brito, pelo incentivo, carinho, amor e educação ao longo de todos esses anos, primordial para a minha formação pessoal e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Alcindo pela oportunidade da execução desse projeto, pela orientação, amizade e ensinamentos transmitidos ao longo desses dois anos.

Ao Prof. Dr Timothy John Brocksom do departamento de química da UFSCar, por todo conhecimento transmitido ao longo das disciplinas cursadas e por aceitar fazer parte da banca examinadora de minha defesa de mestrado.

Ao Prof. Dr. José Augusto Ferreira Perez Villar do departamento de química da UFSJ, por aceitar fazer parte da banca examinadora de minha defesa de mestrado.

A todas as pessoas do laboratório de síntese de produtos naturais do departamento de química UFSCar, por toda ajuda e suporte, especialmente aos meus amigos Patricia D. Duarte e Mauro A. Bueno.

A todos os técnicos do departamento de química da UFSCar, especialmente ao Valdir Vaz e a Luciana Vizotto.

Ao Me. Cleocir José Dalmaschio e ao Prof. Dr. Edson Roberto Leite, pela parceria realizada, com o intuito de desvendar as propriedades físico-químicas dos catalisadores desenvolvidos nesse trabalho.

A todos os amigos do laboratório de organocatálise e síntese de substâncias bioativas, antigos e atuais especialmente a Maria Carolina Donatoni pela amizade e paciência e a Juliana Camillo pela amizade e experiência no ensino e aprendizagem.

As minhas irmãs Daiane dos Santos Brito e Pâmela dos Santos Brito pelo carinho e paciência nesses anos não muito presente. Agradeço também a todos os familiares principalmente aos tios Antônio dos Santos Filho, Lidia dos Santos, Neide dos Santos e Norma dos Santos.

A turma de Bacharelado em Química 2004, minha segunda família durante o período de graduação, ao qual desfrutei e presenciei momentos que levarei para toda minha vida.

A todos meus amigos, em especial os que residem em São Carlos, aos quais foram e são importantes para minha formação pessoal e

profissional. Agradeço pela paciência, amizade e compreensão: Camila Palombo Ferraz, Maria Manuela Pereira Machado, Rafael C. Brandão, Gabriella M. Rodrigues, Boniek G. Vaz, Janaína Fontana, Jonathan Ribeiro, Daniele O. Castro, Natália Sattolo, Fábio J. Inácio, Renata B. Duarte, Larissa Moraes, Vanessa Laurindo, Fernanda P. Santiago e a todos da moradia estudantil da UFSCar, especialmente do Bloco E.

A todos os amigos e colegas do departamento de química, especialmente do laboratório de Produtos Naturais.

A todas as pessoas que participaram da minha vida durante a realização deste trabalho e que de alguma forma contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal.

Ao corpo docente do departamento de química, em especial aos professores da Química orgânica, que de alguma forma contribuíram para meu crescimento profissional.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Sumário

Abstract	XI
Resumo	XIV
1. Introdução	1
1.1 Aspectos gerais no uso de solventes orgânicos	2
1.2 Química verde	2
1.3 Transformações orgânicas sem o uso de solventes orgânicos	4
1.4 A reação de Prins	8
1.5 Aplicações da reação de Prins: Formação de tetrahidropiranos e tetrahidropiperidinas	9
1.6 Florol [®] , Clarycet [®] e Diospongina A	10
1.7 Ácido pipercolíco e SS 20846 A	11
2. Objetivo	13
3. Resultados e discussões	15
3.1 Ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos: Aplicação na síntese do Florol [®] (6) e Clarycet [®] (8)	15
3.1.1 Síntese do Florol [®] (6)	17
3.1.2 Síntese do Clarycet [®] (8)	18
3.2 Estudos visando um novo sistema catalítico para a promoção da ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos	20
3.2.1 Estudo metodológico da reação de ciclização de Prins com diferentes ácidos de Lewis na presença de sílica gel	21
3.2.2 Estudo metodológico da reação de Ciclização de Prins com diferentes suportes sólidos utilizando cloreto de ferro (III) como ácido de Lewis	24
3.2.3 Ciclização de Prins com diferentes aldeídos utilizando o sistema catalítico recém desenvolvido: FeCl ₃ .SiO _{2(aerosil)}	39
3.2.4 Determinação da estereoquímica relativa dos compostos 4-hidroxitetrahidropiranos	31
3.2.5 Síntese do Florol [®] (6) através do sistema catalítico FeCl ₃ .SiO _{2(aerosil)}	32
3.2.6 Síntese do Clarycet [®] (8) através do sistema catalítico FeCl ₃ .SiO _{2(aerosil)}	33
3.3 Estudos visando à síntese da (+/-)-Diospongina A (9): Síntese do epímero C5 da (+/-)-Diospongina A (40)	38

3.4 Estudos visando ciclização tipo aza-Prins	59
3.5 Estudos visando à síntese do composto SS 20846 A (45).....	66
3.6 Estudos visando à síntese da (-)-Diospongina (9)	72
4. Conclusão e perspectivas	77
5. Procedimentos experimentais	84
5.1. Obtenção do Florol [®] (6)	82
5.2 Obtenção do composto 7	83
5.3 Obtenção do Clarycet [®] - anti (8).....	84
5.4 Obtenção do Clarycet [®] - sin (8)	85
5.5 Procedimento experimental típico para ciclização de Prins com diferentes ácidos de Lewis, suportes sólidos e aldeídos, em ausência de solventes orgânicos	86
5.5.1 Obtenção do composto 12	86
5.5.2 Obtenção do composto 17	88
5.5.3 Obtenção do composto 18	89
5.5.4 Obtenção do composto 19	90
5.5.5 Obtenção do composto 20	92
5.5.6 Obtenção do composto Florol [®] (6) utilizando o sistema catalítico FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil).....	93
5.5.6 Obtenção do precursor do Clarycet [®] 7 utilizando o sistema catalítico FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil).....	93
5.6 Obtenção do composto 23	94
5.7 Obtenção do composto 27	94
5.8 Obtenção do composto 21	95
5.9 Obtenção do composto 21 pelo método de alilação utilizando a liga Zn-Cu	96
5.9.1 Preparação da liga Zn-Cu	96

5.9.2 Procedimento para a preparação do composto 21 utilizando a liga Zn-Cu	96
5.10 Obtenção do composto 31	97
5.11 Obtenção da mistura dos compostos 30 e 32	98
5.12 Obtenção do composto 40	99
5.13 Obtenção do composto 50	100
5.14 Obtenção do composto 51	100
5.15 Tentativa de obtenção do composto 53	101
5.16 Tentativa de obtenção do composto 54	102
5.17 Obtenção do composto 58	103
5.18 Obtenção do composto 59	103
5.18 Obtenção do composto (-)-31	104
5.16 Tentativa de obtenção do composto (-)-30	105
6. Referências bibliográficas	108
7. Espectros selecionados	114

ABSTRACT

METHODOLOGICAL STUDY OF THE PRINS REACTION IN ABSENCE OF ORGANIC SOLVENTS AND THEIR APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE SUBSTANCES. In this work it was done a methodological study on Prins cyclization reaction in the absence of organic solvents. The synthesis of target compounds was possible by using or the catalytic system $pTSA.SiO_{2(gel)}$ initially developed in this project, as shown in Figure I.

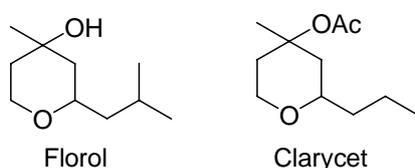


Figure I

As a initial proposal of this work, another catalytic systems were developed, this time using non-protonic Lewis acids. The catalytic system $FeCl_3.SiO_{2(aerosil)}$ was shown to be the most advantageous among other catalytic systems developed in parallel experiments. The synthesis of target compounds FLOROL[®] (**6**) and CLARYCET[®] (**8**), in absence of organic solvents, was possible by using this catalytic system. The same catalytic system was employed to the preparation of the skeleton of the compound (+/-)-Diospongina A (Figure II).

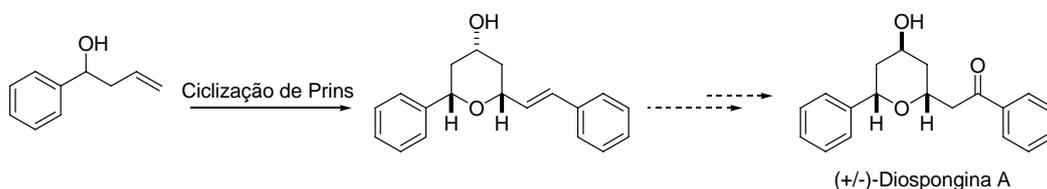


Figure II

The developed catalytic systems showed to be effective on the catalysis of Prins cyclization reactions involving oxigenate compounds. But these systems had failed when homoallylic amines were employed and so it

was not possible to obtain the compounds SS20846 A and pipercolic acid, as shown in Figure III.

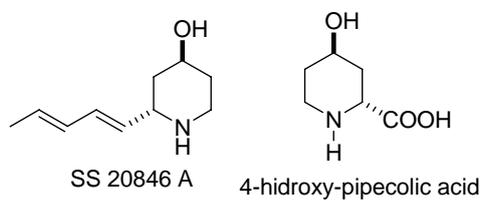


Figure III

RESUMO

ESTUDO METODOLÓGICO DA REAÇÃO DE PRINS EM AUSÊNCIA DE SOLVENTES ORGÂNICOS E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS. Neste trabalho foi feito um estudo metodológico visando à reação de Ciclização de Prins em condições de ausência de solventes orgânicos.

Com o sistema catalítico desenvolvido inicialmente ($pTSA.SiO_{2(gel)}$), foi possível a preparação dos compostos de interesse industrial Florol[®] e Clarycet[®], como mostrado na Figura I.

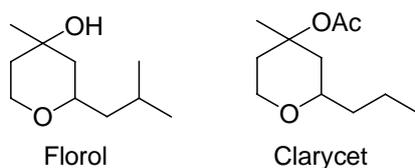


Figura I

Como proposta inicial do trabalho, outro sistema catalítico foi desenvolvido, desta vez utilizando ácidos de Lewis não protônicos. O sistema catalítico $FeCl_3.SiO_{2(aerosil)}$ foi o que mais apresentou vantagens e desta vez, dentre outras substâncias, foi possível novamente a preparação dos compostos de interesse Florol[®] (**6**) e Clarycet[®] (**8**), em condições de ausência de solventes orgânicos.

O mesmo sistema catalítico foi empregado visando a preparação do esqueleto do composto (+/-)-Diospongina A (Figura II).

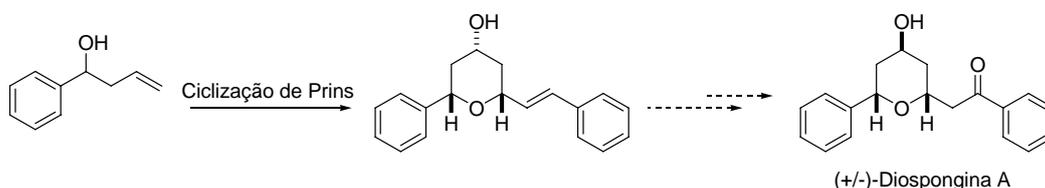


Figura II

Os sistemas catalíticos desenvolvidos mostraram bons resultados frente à ciclização de Prins com compostos oxigenados. Porém esse sistema falhou frente à mesma reação com aminas homoalílicas, não sendo possível obter os compostos alvos SS20846 A e ácido pipercolico (Figura III)

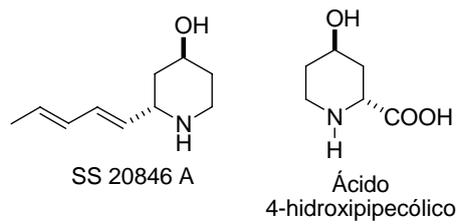


Figura III

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais no uso de solventes orgânicos

O uso de solventes orgânicos na preparação de intermediários sintéticos ou produtos finais é uma das condições reacionais mais comuns em química orgânica sintética. Contudo, isso implica na necessidade de grandes volumes reacionais, geração de resíduos e muitas vezes os custos associados a recuperação do solvente é alto. Associado a esses fatores, a presença de solventes, principalmente halogenados e derivados de petróleo, mesmo que em quantidades muito pequenas no produto final, o desqualifica para variadas finalidades, por exemplo, alimentícia e farmacêutica, exigindo métodos de purificação para a total remoção do solvente empregado no processo de preparação ou purificação do produto final.

A crescente preocupação ambiental associada à necessidade de produção de substâncias de elevada pureza química vem estimulando fortemente o desenvolvimento de métodos químicos que evitem ou minimizem o uso de solventes orgânicos na preparação de substâncias químicas, principalmente aquelas destinadas ao uso por seres humanos e outros animais e aquelas cujo uso é destinado à agricultura.

1.2 Química verde

No início da década de 90, uma nova tendência na questão do tratamento dos resíduos químicos começou a tomar forma. Esta nova visão do problema considera que é preciso buscar uma alternativa que evite ou diminua a produção destes resíduos. Este novo direcionamento na questão da redução do impacto da atividade química ao ambiente vem sendo chamado de química verde (do inglês “green chemistry”), química limpa, ambientalmente benigna, ou ainda, química auto-sustentável.¹

Hoje a química verde pode ser definida como a utilização de técnicas químicas e metodológicas que reduzam ou eliminem o uso de solventes, reagentes ou

¹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Batista, C. F. A.; Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123-129.

a geração de produtos e subprodutos que são nocivos a saúde humana ou ao ambiente².

A química verde possui 12 princípios conforme destacados abaixo:

1. **Prevenção.** Evitar a produção do resíduo é melhor do que purificá-los após sua geração.
2. **Economia de Átomos.** Buscar a elaboração de metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.
3. **Síntese de Produtos Menos Perigosos.** Sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
4. **Desenho de Produtos Seguros.** A síntese da substância de interesse deve ser planejada de modo que o produto final apresente a função desejada e ao mesmo tempo não seja tóxico.
5. **Solventes e Auxiliares mais Seguros.** O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.
6. **Busca pela Eficiência de Energia.** A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.
7. **Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima.** Sempre que tecnicamente e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis.
8. **Evitar a Formação de Derivados.** A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

² Corrêa, A. G.; Zuin, V. G. *Química verde – princípios e aplicações*. Edufscar, 2009.

9. **Catálise.** Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.
10. **Desenho para a Degradação.** Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.
11. **Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição.** Será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.
12. **Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes.** As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios. Dentre os princípios da química verde, a redução ou não utilização de solventes orgânicos para a realização das transformações químicas (número 5 da lista acima) apresenta certo destaque. Podem ser encontrados alguns livros textos que retratam apenas desse assunto.^{3,4}

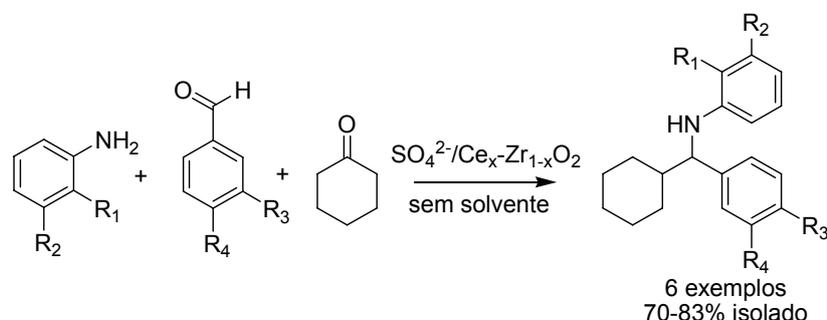
1.3 Transformações orgânicas sem o uso de solventes orgânicos

As formas mais comuns de reações em ausência de solventes orgânicos compreendem basicamente a mistura dos reagentes sem que necessariamente um desses tenha a função de solvente (esteja em maior quantidade) e o uso de um “suporte sólido” que deverá agir como solvente ou dispersante para as espécies reagentes. O suporte sólido empregado para tal finalidade pode apresentar além da função de solvente, propriedade catalítica ou ainda esse pode ancorar um catalisador. Esse último caso é especialmente interessante, pois associa ambas as funções, de solvente e promotor da reação em questão. Um bom exemplo desse tipo de conceito

³ Tanaka, K. *Solvent-free Organic synthesis*. Weinhein, 2003.

⁴ Knochel, P. *Modern Solvents in Organic Synthesis*. Springer, 1999.

é o desenvolvido por Reddy e colaboradores⁵ que empregaram um suporte sólido que catalisa reações tri-componentes do tipo Mannich (Esquema 1).



Esquema 1

Bartoli e colaboradores têm desenvolvido uma série de reações baseadas no uso de um suporte sólido (sílica ou alumina) no qual um catalisador adequado está ancorado. Dentre as reações desenvolvidas, merecem destaque as reações de adição de Michael de indóis⁶ e aminas⁷ à enonas e à nitro-olefinas⁸ (Esquema 2 - A) e a reação de Garcia Gonzalez⁹ (Esquema 2 - B). Uma desvantagem desse método é que muitas vezes o suporte sólido não pode ser recuperado, e esse resíduo precisa ser incinerado de uma maneira semelhante aos solventes orgânicos em geral.

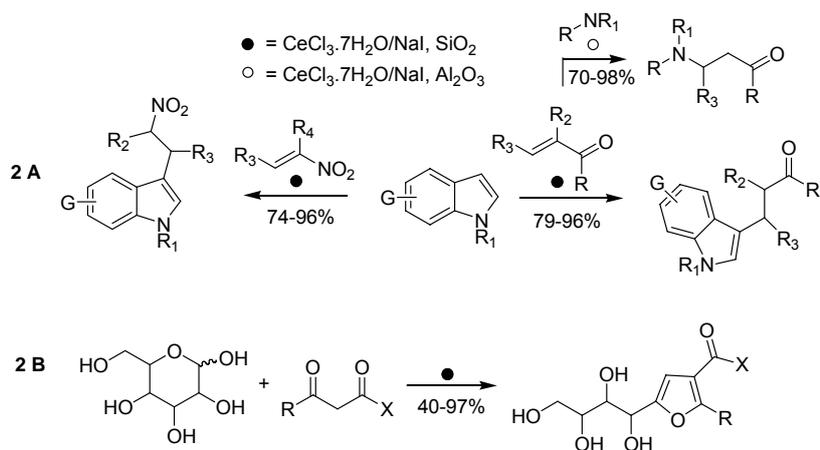
⁵ Reddy, B. M.; Srekanth, P. M.; Lakshmanan, P. *J. Molec. Catal. A: Chemical* **2006**, 237,93-100.

⁶ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4594-4597.

⁷ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 169-174.

⁸ Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1941-1944.

⁹ Bartoli, G.; Fernández-Bolaños, J. G.; Di Antonio, G.; Foglia, G.; Giuli, S.; Gunnella, R.; Mancinelli, M.; Marcantoni, E.; Paoletti, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6029-6036.

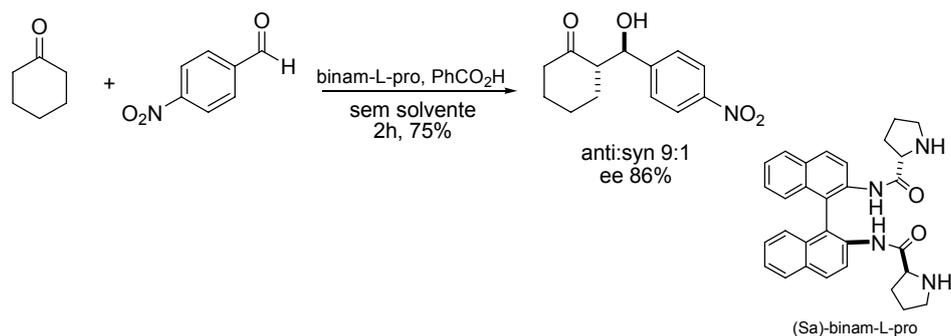


Esquema 2

Os exemplos apresentados no Esquema 2, descrevem transformações importantes e boa generalidade, permitindo a preparação de uma série de substratos. O termo “sem solvente” refere-se às transformações sintéticas apenas, pois a preparação do catalisador exige o uso de acetonitrila, segundo mencionado pelos próprios autores.⁴⁻⁷ A elaboração de propostas sintéticas em total ausência de solventes orgânicos representam um desafio, pois após a transformação sintética propriamente dita, há a necessidade de isolamento do produto puro e para isso, os métodos mais freqüentemente empregados são a destilação, cromatografia de coluna e a recristalização sendo que as duas últimas fazem uso de algum tipo de solvente.

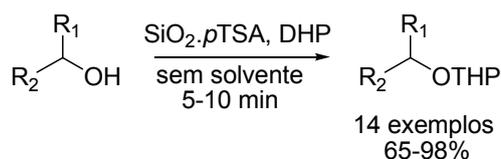
Guillena e colaboradores¹⁰ reportaram exemplos de reação de condensação aldólica assimétrica (Esquema 3), em condições de ausência de solventes orgânicos, com catalisadores derivados de Binol. Os excessos diastereoisoméricos e enantioméricos variam de ótimos a excelentes.

¹⁰ Guillena, G.; Hita, M. C.; Najera, C.; Viozquez, S. F. *J. Org. Chem* **2008**, *73*, 5933-5943.



Esquema 3

Dos Santos e colaboradores¹¹ desenvolveram um método de tetrahidropiranição de alcoóis primários e secundários em ausência de solventes orgânicos, como mostrado no Esquema 4.

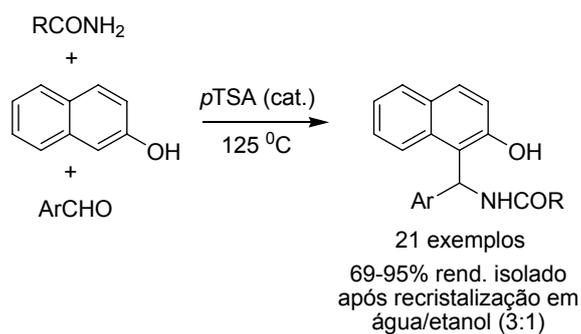


Esquema 4

Uma abordagem sintética importante é a descrita por Khodaei, Khosropour e colaboradores¹², que desenvolveram um método de preparação de amido-alkil-naftóis através de reações multi-componentes em ausência de solventes orgânicos. Neste caso a purificação dos produtos foi feita por recristalização em solução hidro-alcoólica (Esquema 5).

¹¹ Dos Santos, A. A.; Brito, G. A. J.; Archilha, M. V. L.; Bele, T. G. A.; Santos, G. P.; Mello, M. B. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 42-45.

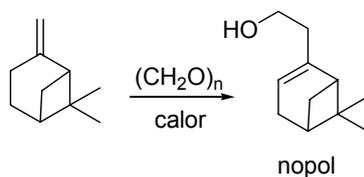
¹² Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Moghanian, H. *Synlett* **2006**, *6*, 916-920.



Esquema 5

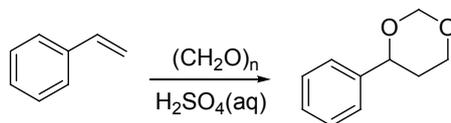
1.4 A reação de Prins

Em 1899 O. Kriewitz reportou a formação de um álcool insaturado através da reação entre paraformaldeído e β -pineno sob aquecimento¹³, reação essa conhecida hoje como reação de Alder-Ene (Esquema 6). Porém o mesmo não foi capaz de prever a estrutura do álcool formado.



Esquema 6

Assim, em 1919 H. J. Prins, estudou a reação entre diferentes olefinas e paraformaldeído catalisado por ácido sulfúrico (Esquema 7) e essa reação ficou conhecida como reação de Prins.



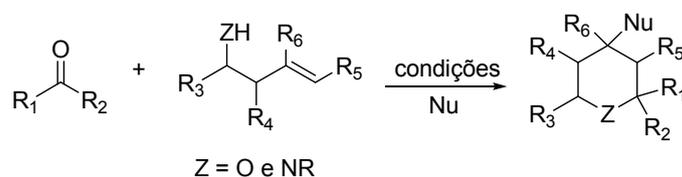
Esquema 7

¹³ Kurti, L., Czako, B. *Strategic Application of named reactions in organic synthesis*, Elsevier academic press, 2005.

Existe uma série de aplicações e variações para a reação de Prins. Porém todas apresentam em comum a condensação entre olefinas e derivados de carbonílicos (especialmente aldeídos e cetonas)^{14,15}.

1.5 Aplicações da reação de Prins: Formação de tetrahidropiranos e tetrahidropiperidinas

A principal aplicação da reação de Prins é a construção de anéis de 6 membros altamente substituídos, contendo um átomo de oxigênio ou nitrogênio, tetrahidropiranos ou tetrahidropiperidinas respectivamente (Esquema 8).



Esquema 8

Uma série de produtos naturais com importantes atividades biológicas (Figura 1) apresenta a subunidade tetrahidropirânica ou tetrahidropiperidínica¹⁶

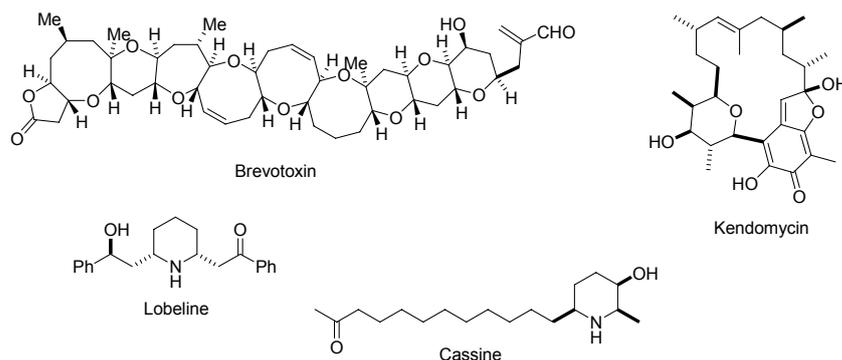


Figura 1

¹⁴ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Chaya, D. N.; Narayana Kumar, G. G. K. S.; Aravind, S.; Kunwar, A. C.; Madavi, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3330-3334.

¹⁵ Rychnovsky, S. D.; Tadpetch, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4839-4842.

¹⁶ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. **Classics in Total Synthesis**, VCH, Weinheim, 1996.

A ciclização de Prins pode ser catalisada por uma série de ácidos de Brønsted-Lowry (H_2SO_4 , *p*TSA) ou metálicos (BiCl_3 , ZnCl_2 , SnBr_4)¹³, porém existe um único relato, dessa reação em ausência de solventes orgânicos¹⁷.

1.6 Florol[®], Clarycet[®] e Diospongina A

Tanto o Florol[®] quanto o Clarycet[®] (Figura 2) são fragrâncias comercializadas como misturas dos dois diastereoisômeros racêmicos. O Florol[®] pode ser usado em quase todos os tipos de perfumes com ótimas propriedades de fixação e manutenção da integridade odorífera¹⁸.

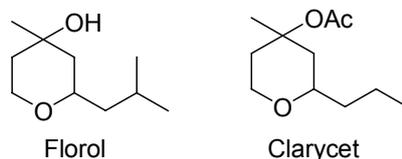


Figura 2

Diospongina A e B (figura 3) foram isoladas pelo grupo do Yin e colaboradores¹⁹, dos rizomas da *Dioscorea spongiosa*. São conhecidas por apresentarem uma potente atividade anti-osteoporótica.

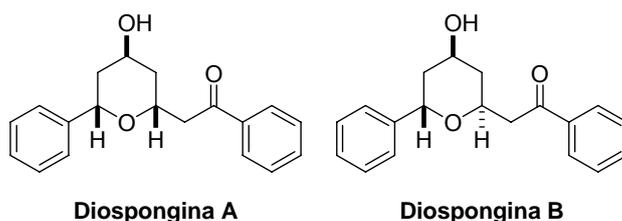


Figura 3

¹⁷ Ibatullin, U. G.; Pavlov, Yu. V.; Safarov, M. G. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1989**, 10, 1226-1328.

¹⁸ Abate, A.; Brenna, E.; Franza, G.; Guganti, C.; Gatti, F. G.; Serra, S.; Zardoni, E. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 765-780.

¹⁹ Yin, J.; Kouda, K.; Tezuka, Y.; Le Tran, Q.; Miyahara, T.; Chen, Y.; Kadota, S. *Planta Med.* **2004**, 70, 54.

Até o presente momento, existem três sínteses totais para a Diospongina A^{20,21,22}. Duas destas três sínteses se baseiam na ciclização de Prins^{19,20} como estratégia para a preparação do esqueleto da molécula alvo.

Devido à diferente disposição dos centros estereogênicos presente na Diospongina B, não é possível realizar síntese dessa substância via ciclização de Prins¹⁹.

1.7 Ácido 4-hidroxipecólico e SS20486 A

O ácido 4-hidroxipecólico é um precursor sintético para uma série de substâncias de relevante atividade biológica. Exemplo disso é a substância Palanavir²³, um importante inibidor do vírus da AIDS que é obtido a partir do ácido 4-hidroxipecólico. A substância SS 20846 A é um anti-convulsivo e bactericida (Figura 4).²⁴

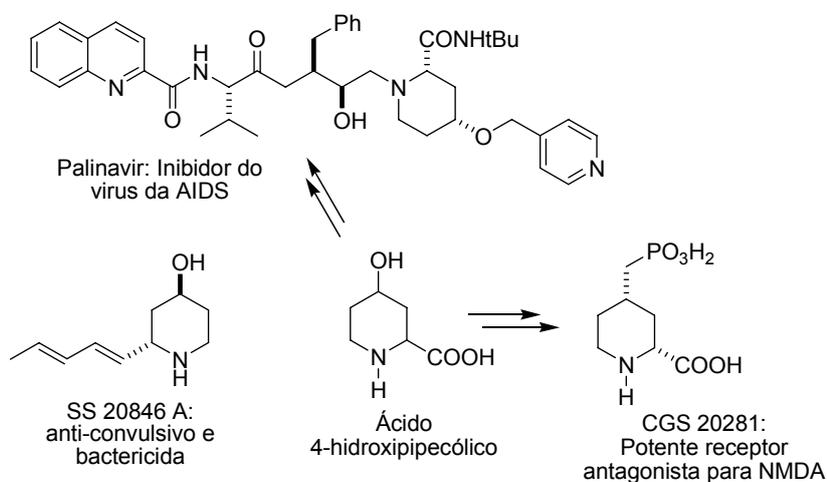


Figura 4

²⁰ Yadav, J. S. Padmavani, B.; Reddy, B. V. S.; Venugopal, C.; Bhaskar, A. R. *Synlett*. **2007**, 13, 2045.

²¹ Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7874-7878.

²² Kawai, N.; Hande, S. M.; Uenishi, J. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9049-9056.

²³ Gillard, J.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Beaulieu, P. L.; Bogri, T.; Bousquet, Y.; Grenier, L.; Guse, I.; Lavallée, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2226-2231.

²⁴ Celestini, P.; Danieli, B.; Lesma, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Passarella, D.; Viridis, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1367-1370.

2. OBJETIVOS

Esse projeto tem por finalidade o estudo sistemático, bem como a aplicação sintética de reações em ausência de solventes orgânicos. Nossa principal intenção é fazer uso de suportes sólidos capazes de promover as reações ou ainda estes poderão ancorar as espécies catalíticas adequadas para promover a reação em questão. Buscamos alternativas de preparação e isolamento dos produtos em ausência de solventes orgânicos, especialmente aqueles halogenados ou derivados de petróleo.

Dentre as reações que serão estudadas, daremos atenção especial à reação de ciclização de Prins – com substratos oxigenados e nitrogenados - e procuraremos aplicar a metodologia na síntese de substâncias bioativas como a Diospongina A^{20,21,14} Florol^{®25} e Clarycet^{®26,17}, Ácido hidróxi-pipecólico e SS 20846 A, mostrados na figura 5.

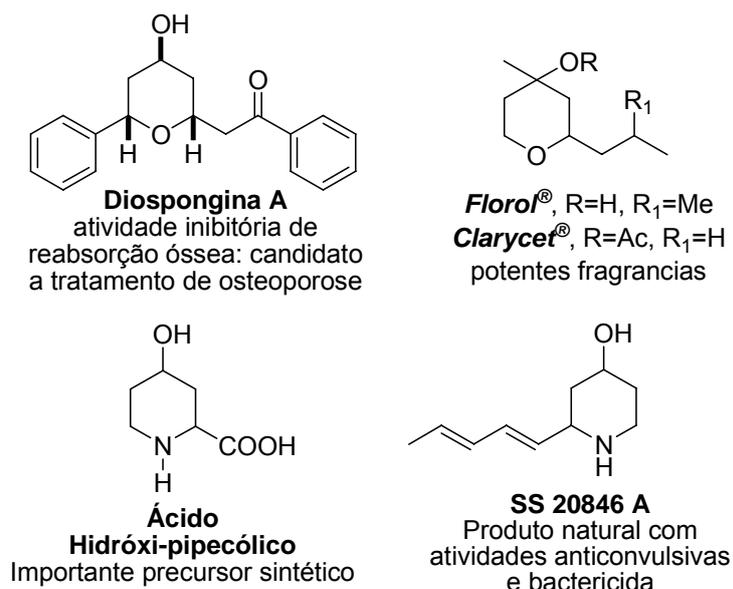


Figura 5

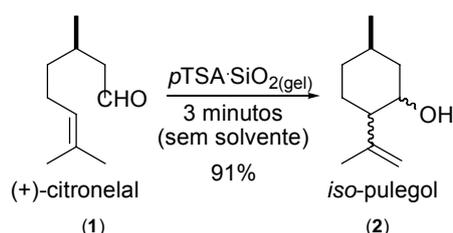
²⁵ Florol[®] é comercializado pela Firmenich Inc. Abate, A.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Gatti, F. G.; Giovenzana, T.; Malpezzi, L.; Serra, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1282-1290.

²⁶ Clarycet[®] é comercializado pela IFF – International Flavors & Fragrances Inc. Abate, A.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Ciclizações de Prins em ausência de solventes orgânicos: Aplicação na síntese do Florol[®] (6), Clarycet[®] (8)

Estudos realizados por nosso grupo de pesquisa mostraram que a conversão do (*R*)-citronelal (1) ao *iso*-pulegol (2) pode ser feita em uma suspensão de sílica gel na presença de quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno-sulfônico (*p*TSA)²⁷. Neste caso após 3 minutos de maceração, todo o aldeído havia sido convertido na mistura diastereoisomérica do composto (2), como mostrado no Esquema 9.



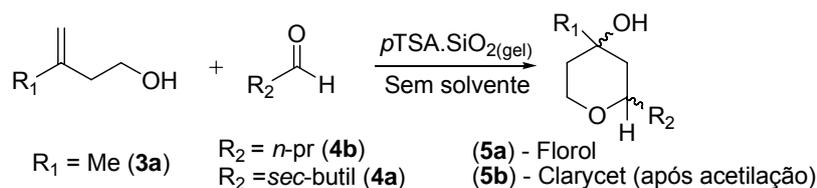
Esquema 9

A mesma reação quando realizada em presença de iodeto de zinco (ZnI_2) em lugar do *p*TSA, também levou a formação do *iso*-pulegol (2), porém em tempo de reação ligeiramente superior (6 minutos). Essa é uma reação de Prins intramolecular e isso nos estimulou a testar esse protocolo para reações intermoleculares entre alcoóis homoalílicos e aldeídos. Devido ao melhor desempenho obtido com a mistura física sílica gel e ácido *p*TSA, decidimos iniciar os estudos visando a ciclização de Prins com esse sistema catalítico.

Vale ressaltar que os catalisadores (*p*TSA e ZnI_2) foram utilizados na proporção de 10 mol % em relação ao (+)-citronelal. Foi empregado 0,5 g de sílica gel para cada mmol do mesmo aldeído.

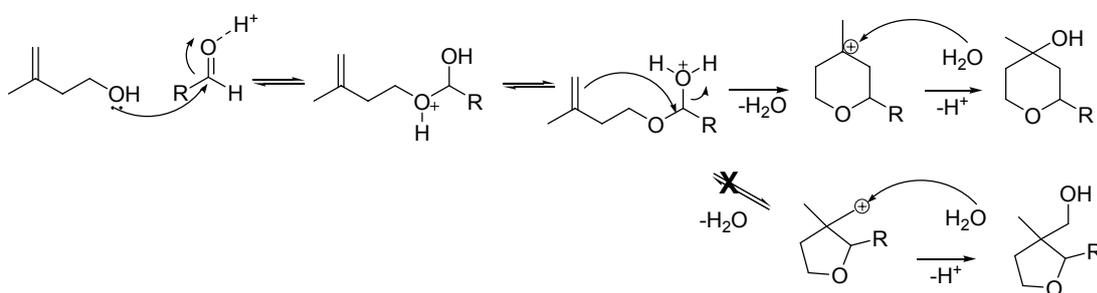
Dessa maneira, as misturas diastereoisoméricas das substâncias de interesse Florol[®] (6) e Clarycet[®] (8) poderiam ser sintetizadas empregando o álcool homoalílico, 3-metil-3-buten-1-ol (3) frente a condições de ciclização de Prins com os aldeídos isovaleraldeído (4), levando ao Florol[®] (6) e butiraldeído (5), levando ao Clarycet[®], após uma etapa de acetilação da hidroxila desse produto (Esquema 10).

²⁷ Dos Santos, A. A.; Brito, G. A. J.; Canedo, E. M.; Wendler, E. P.; Macedo, A. manuscrito em elaboração.



Esquema 10

Uma proposta para o mecanismo da ciclização de Prins está apresentada no Esquema 11.



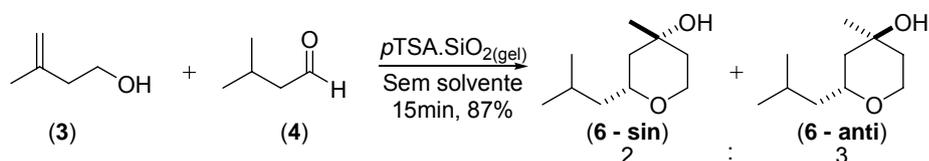
Esquema 11

Conforme mostrado no esquema 11, o *p*TSA fornece íons H_3O^+ para o meio, o que leva inicialmente à protonação do átomo de oxigênio do grupo carbonila do aldeído. Essa interação leva à diminuição da energia do orbital LUMO do grupo carbonílico, que sofre então um ataque nucleofílico do par de elétrons não ligante do álcool **3**, levando ao intermediário hemiacetal. Em seguida, ocorre o fechamento do anel de 5 ou 6 membros com concomitante perda de uma molécula de água. Apesar de anéis de 5 membros serem cineticamente favorecidos frente a anéis de 6 membros, por questões entrópicas, para esse tipo de sistema reacional o produto cinético nunca foi observado. Isso pode ser explicado, pois para esse tipo de reação (que deve ocorrer em equilíbrio), questões termodinâmicas são as que governam a formação do produto. Para a suposta formação do anel de 5 membros, um carbocátion primário seria o intermediário formado. Já para a formação do anel de 6 membros o intermediário formado seria um carbocátion terciário. Assim devido a maior estabilidade desse último carbocátion o anel de 6 membros é formado de

maneira regioseletiva. A última etapa dessa reação consiste no ataque nucleofílico da água no carbocátion, regenerando íons H_3O^+ para o meio.

3.1.1 Síntese do Florol[®] (6)

O Florol[®] (6) foi preparado como uma mistura diastereoisomérica em apenas uma etapa, através da reação de ciclização de Prins do 3-metil-3-buten-1-ol (3) com o isovaleraldeído (4), conforme mostrado no Esquema 12.



Esquema 12

Os diastereoisômeros formados foram separados e caracterizados. A configuração relativa entre os centros estereogênicos para todos os 4-hidroxitetrahidropiranos obtidos foi determinada por análise de NOE.

A partir da análise do espectro de RMN-¹H do diastereoisômero *anti*, do Florol[®], observou-se a presença de um duplo duplo dubleto em 3,95 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio carbinólico vizinho ao grupo *sec*-butila, indicando a formação do produto. Verificou-se também a presença de um multiplete correspondente aos outros dois átomos de hidrogênio carbinólicos na região de 3,44-3,34 ppm. O singleto largo característico de alcoóis, também foi notado em 2,90 ppm. Para o diastereoisômero *sin* do Florol[®] os 3 hidrogênios carbinólicos e o singleto largo da hidroxila, apresentaram-se sobrepostos em um único sinal, na região de 3,83-3,67 ppm.

Para o espectro de RMN-¹³C, obtido para ambos os diastereoisômeros desse composto (6), a presença de sinais em 73,6, 68,5, e 65,4 correspondentes aos átomos de carbono carbinólicos do diastereoisômero *anti* e os sinais 71,2, 67,8 e 63,6 que foram atribuídos aos átomos de carbono carbinólicos do diastereoisômero *sin*.

No espectro de infravermelho gerado para esses compostos, foi observada uma banda larga na região de 3400 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H e a ausência da banda correspondente ao estiramento da ligação C=O do grupo carbonila do aldeído, na região de 1710 cm^{-1} .

Através da análise dos espectros de massas obtidos para os diastereoisômeros do composto **6** foi observada a presença do pico m/z 154, correspondente à perda de uma molécula de água e também do pico m/z 139, correspondente a perda de uma molécula de água subsequente a perda de uma metila.

3.1.2 Síntese do Clarycet[®] (**8**)

O Clarycet[®] (**8**) foi preparado de forma semelhante ao Florol[®] (**6**), porém com uma etapa posterior correspondente a uma reação de acetilação. Para essa última reação os diastereoisômeros foram acetilados separadamente. Para a reação de ciclização de Prins o aldeído utilizado foi o butiraldeído (**5**) sob condições reacionais semelhantes àsquelas utilizadas para a síntese do Florol[®] (**6**), como mostrado no Esquema 13.



Esquema 13

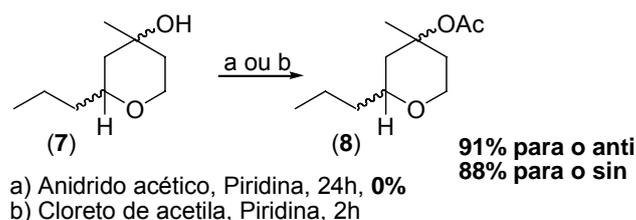
Analisando o espectro de RMN- ^1H , do diastereoisômero *anti*, do composto **7**, notou-se a presença de um duplo duplo dubleto em 3,96 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio carbinólico vizinho ao grupo butila. Observou-se também um triplo dubleto em 3,42 ppm e um multipletto na região de 3,34-3,21 correspondente aos outros dois átomos de hidrogênio carbinólicos. Para o diastereoisômero *sin* desse composto os 3 hidrogênios carbinólicos, apresentaram-se sobrepostos em um único sinal, na região de 3,89-3,53 ppm.

Para o espectro de RMN-¹³C, obtido para ambos os diastereoisômeros desse composto (7), observou-se a presença dos sinais em 75,2, 68,9 e 65,4 ppm correspondentes aos átomos de carbono carbinólicos do diastereoisômero *anti*, e a presença dos sinais em 72,6, 67,7 e 63,5 ppm correspondentes aos átomos de carbono carbinólico do diastereoisômero e *sin*.

No espectro de infravermelho obtido para esses compostos, foi observada uma banda larga na região de 3420 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação O-H.

Analisando-se os espectros de massas obtidos para os diastereoisômeros desse composto, foi observada a presença do pico *m/z* 140, correspondente à perda de uma molécula de água e do pico *m/z* 125, correspondente à perda de uma molécula de água subsequente a perda de uma um grupo metil.

Para finalizar a síntese do Clarycet[®] (8), os diastereoisômeros foram submetidos, separadamente, às condições de acetilação. A reação de acetilação da hidroxila no produto não ocorreu quando se empregou anidrido acético, mesmo sob longos tempos reacionais. Por ser uma hidroxila terciária e, portanto menos reativa, fez-se necessário o uso de um reagente acilante mais forte que o anidrido acético. Assim, para tal transformação química, foi empregado o cloreto de acetila devido a sua maior reatividade frente à reação de acetilação (Esquema 14).



Esquema 14

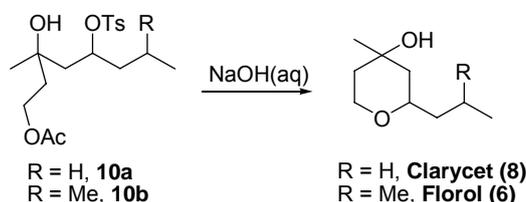
Analisando o espectro de RMN-¹H, do diastereoisômero *anti* do Clarycet[®] (8), pode-se notar a presença de um duplo duplo dubleto em 3,94 ppm correspondente ao hidrogênio carbinólico vizinho ao grupo *n*-propil, indicando a formação do produto desejado. Observou-se também um singlete em 1,62 ppm

correspondente ao grupo metil vizinho a carboxila indicando a formação do acetato desejado.

Para o espectro de RMN-¹³C, obtido para o diastereoisômero *anti* do Clarycet[®] (**8**), observou-se a presença de um sinal em 170,3 ppm correspondente ao carbono carboxílico. Os sinais correspondentes aos três átomos de carbono carbinólicos foram observados em 80,1, 74,3 e 64,6 ppm.

Empregando o sistema catalítico *p*TSA.SiO_{2(gel)}, as substâncias de interesse Florol[®] (**6**) e Clarycet[®] (**8**), foram sintetizadas em uma e duas etapas respectivamente. O rendimento da síntese do Florol[®] (**6**) foi de 87% (35% para o diastereoisômero *sin* e 52% para o *anti*) e do Clarycet[®] (**8**) foi de 61% (20% para o diastereoisômero *sin* e 41% para o *anti*).

Não existem relatos na literatura da preparação dessas moléculas utilizando a metodologia de ciclização de Prins. Para a síntese das mesmas (Esquema 15) os intermediários **10a** ou **10b** são tratados com base, e a hidroxila do produto de hidrólise do acetato desloca o tosilato formando as moléculas de interesse.¹⁷



Esquema 15

Porém a preparação dos compostos **10a** e **10b**, é relativamente trabalhosa (envolvendo 6 etapas), o que viabiliza o método de ciclização de Prins.

3.2 Estudos visando um novo sistema catalítico, para a promoção da ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos

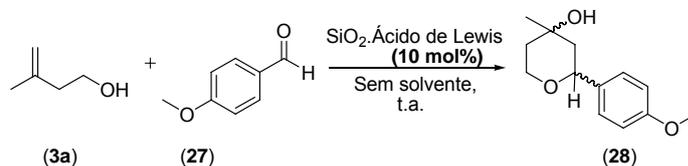
Como proposta inicial do projeto em questão, um estudo sistemático utilizando diferentes ácidos de Lewis e suportes sólidos, em ausência de solventes

orgânicos, foi efetuado visando uma condição reacional mais branda para a reação de ciclização de Prins. Mesmo tendo o sistema catalítico $pTSA.SiO_{2(gel)}$, apresentado bom desempenho na preparação das substâncias Florol® (**6**) e Clarycet (**8**), esse forte ácido de Brønsted (ácido *p*-tolueno sulfônico) pode ser incompatível com alguns grupos funcionais (como por exemplo alcoóis e aminas). Para essa questão, diferentes catalisadores e suportes sólidos foram estudados. Os resultados estão mostrados abaixo.

3.2.1 Estudo metodológico da reação de Ciclização de Prins, com diferentes ácidos de Lewis na presença de sílica gel

A performance de uma série de ácidos de Lewis (10 mol% em relação ao álcool **3**) foi testada frente à reação de Prins do 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) com *p*-anisaldeído (**11**). Estas reações foram realizadas em ausência de solventes orgânicos, sendo empregado como suporte sólido fixo a sílica gel (0,5 g de sílica/mmol do álcool). Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Estudo da ciclização de Prins com diferentes ácidos de Lewis e sílica gel em ausência de solventes orgânicos.



<i>Entrada</i>	<i>Ácido de Lewis</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	<i>p</i> TSA	0,5	89
2	ZnCl ₂	48	20
3	ZnBr ₂	48	23
4	ZnI ₂	48	56
5	CuCl ₂	48	23
6	CuBr ₂	48	20
7	CeCl ₃ ·7H ₂ O	48	10
8	Zn(OAc) ₂	48	25
9	CoCl₂·6H₂O	48	70
10	I ₂	0,5	30
11	MgCl ₂	48	0
12	FeCl₃	12	71
13	NiCl ₂ ·6H ₂ O	48	13
14	CsF	48	0
15	NiBr ₂	144	55
16	CuSO ₄ ·5H ₂ O	48	0
17	RhCl₃	4	93
18	FeCl ₃ ^a	12	<10 ^b
19	<i>p</i> TSA ^a	0	ND ^c
20	- ^d	72	0

^a: Reações feitas em ausência de sílica gel ^b: Conversão por cromatografia gasosa

^c: Imediata carbonização dos materiais de partida ^d: Mistura física do aldeído e do álcool.

Através da análise dos resultados apresentados na tabela 1, pode-se notar que alguns ácidos de Lewis mostraram excelente desempenho. A entrada 1, apresentada nessa tabela apenas para efeito de comparação, fornece os resultados obtidos utilizando-se o primeiro sistema catalítico desenvolvido (*p*TSA.SiO₂).

Poucos ácidos de Lewis não apresentaram nenhuma atividade catalítica frente à reação de Prins nas condições estudadas (Entrada 11, 14 e 16)

Iodo molecular (Entrada 10) foi o único ácido de Lewis não derivado de metais considerado nesse estudo e apresentou baixo desempenho catalítico frente às condições estudadas, mesmo sob maiores tempos reacionais.

Cloreto de cobalto (II) mostrou ser um ótimo ácido de Lewis (Entrada 9), ainda que com um alto tempo reacional. O cloreto de ferro (III) apresentou um rendimento bem semelhante ao sal anterior (Entrada 12), porém com um tempo reacional significativamente menor.

O melhor resultado obtido frente às condições testadas foi com o cloreto de ródio (III) (Entrada 17). O tempo reacional foi bem menor, em comparação com os outros ácidos de Lewis em questão e o rendimento obtido foi ainda superior ao sistema catalítico contendo ácido *p*-tolueno sulfônico (Entrada 1).

O fato de cloreto de ferro e de ródio (III), terem sido os que apresentaram os melhores resultados iniciais, é uma forte evidência da relação entre a valência do cátion e o desempenho catalítico. A ausência de atividade catalítica com o fluoreto de cério (Entrada 14) corrobora ainda mais essa teoria.

Os resultados apresentados nas Entradas 18 e 19 mostram a dependência do suporte sólido para a ação catalítica em tais condições. Em ambos os casos, sílica gel não foi adicionada e os rendimentos obtidos foram bem inferiores àqueles em que sílica foi utilizada.

Por fim, o resultado mostrado na Entrada 20 mostra a dependência desta reação perante um catalisador. Uma simples mistura dos reagentes não levou à qualquer formação de produto, mesmo sob longos tempos reacionais.

Vale destacar que diferentes ácidos de Lewis não influenciou na estereoseletividade da reação, mostrando que a mesma é uma característica intrínseca dos grupos provenientes do aldeído e do álcool em questão. A proporção diastereoisomérica observada para o composto **12**, em todos os casos, foi de 5:2

antisin, em relação ao grupo *p*-metoxifenil e hidroxila (Figura 6). Os diastereoisômeros puderam ser separados por cromatografia em coluna e caracterizados individualmente.

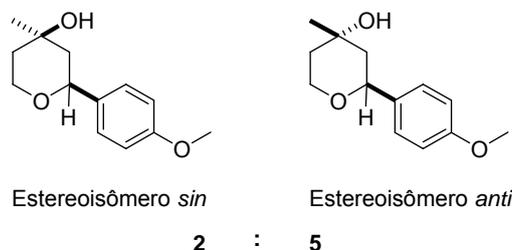


Figura 6

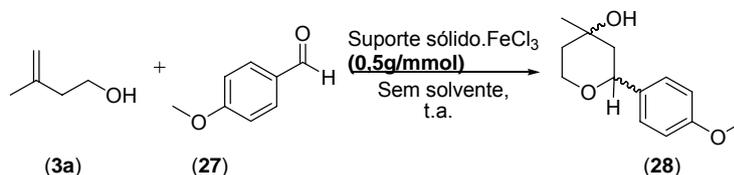
Como já mencionado, cloreto de ródio (III) apresentou melhor desempenho catalítico que cloreto de ferro (III). Apesar deste fato, a baixa toxicidade do FeCl_3 e a sua maior disponibilidade comercial²⁸, são absolutamente compatíveis com os princípios da química verde empregados nesse projeto, o que viabiliza a continuação do desenvolvimento de um sistema catalítico empregando o cloreto de ferro (III).

3.2.2 Estudo metodológico da reação de Ciclização de Prins com diferentes suportes sólidos utilizando cloreto de ferro (III) como ácido de Lewis

Encontrado o ácido de Lewis mais conveniente, foi iniciado o estudo do desempenho de diferentes suportes sólidos (0,5 g / mol), frente à reação de ciclização de Prins entre 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) e *p*-anisaldeído (**11**), utilizando-se como catalisador o FeCl_3 (10 mol% em relação ao álcool **3**) em ausência de solventes orgânicos. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 2.

²⁸ 1g de FeCl_3 anidro custa U\$1.00, enquanto 1g de RhCl_3 anidro custa U\$ 248.00; Catálogo SIGMA-ALDRICH 2007-2008.

Tabela 2: Estudo da ciclização de Prins com diferentes suportes sólidos e cloreto de ferro III em e solventes orgânicos.



<i>Entrada</i>	<i>Suporte sólido</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	Sílica gel	12h	71
2	Alumina ácida	36h	14
3	Alumina neutra	48h	31
4	Celite	24h	73
5	Sílica aerosil[®]	15min	80
6	Celite ^a	12h	0
7	Sílica aerosil ^{®a}	12h	11
8	Sílica gel ^a	48h	0
9	Sílica aerosil^b	1min	94

^a: Reações realizadas apenas com o suporte em questão; ^b: Reação realizada com cloreto de ródio III como ácido de Lewis.

Analisando os resultados apresentados na tabela 2, pode-se notar que a reação em questão é bastante sensível e dependente ao suporte sólido. Ambas as reações realizadas empregando-se alumina (neutra ou ácida, Entradas 2 e 3) como suportes sólidos apresentaram baixos rendimentos, 31% e 14% respectivamente. A reação efetuada utilizando celite (Entrada 4) como suporte sólido apresentou resultado mais satisfatório, onde o produto **12** foi obtido com um rendimento de 73%, mas com elevado tempo reacional (24 horas). Sílica aerosil[®] apresentou excelente eficiência catalítica (Entrada 5) e o rendimento obtido foi de 80%, próximo aos resultados obtidos utilizando os suportes sólidos sílica gel (Entrada 1) e celite (Entrada 4), mas em tempo bastante inferior (15 minutos). Esses resultados sugerem a ação catalítica efetiva do suporte sólido.

Conjectura-se que a boa ação catalítica da sílica aerosil[®] se deva ao menor tamanho de suas partículas. Dessa maneira sua área superficial é maior e, portanto pode catalisar a reação de maneira mais eficiente.

A análise por microscopia de varredura (Figura 7) das sílicas aerosil (esquerda) e gel (direita) mostra de fato que a primeira apresenta partículas muito menores. Essa maior área superficial permite um maior efeito catalítico de contato entre os reagentes. A menor reatividade observada para a reação efetuada em sílica gel como suporte sólido, pode ser explicada pelo maior tamanho dos seus poros. Dessa maneira os reagentes poderiam entrar nesses poros, dificultando o andamento da reação.

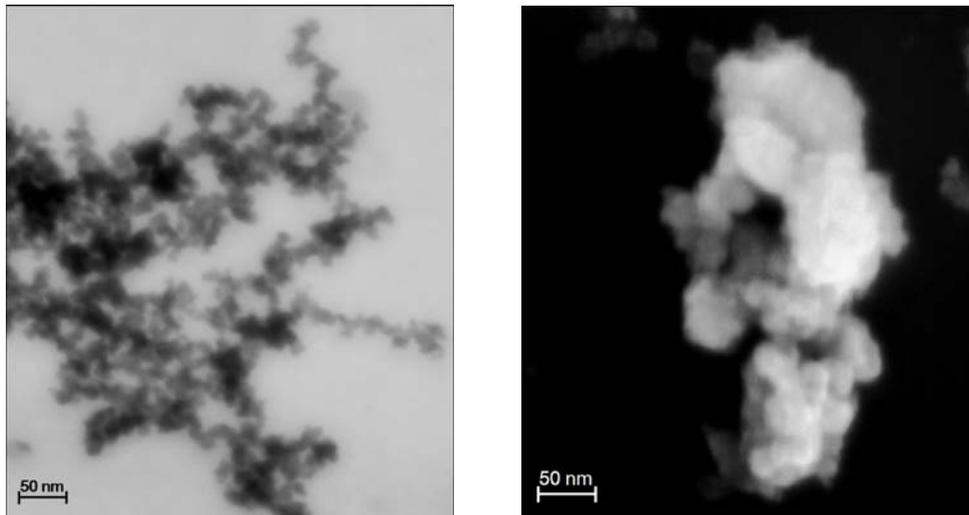


Figura 7

A curva de termogravimetria (Figura 8) indica uma perda de massa pequena e praticamente constante para a sílica aerosil, perda esta associada à água quimissorvida a superfície do material. Já a sílica gel apresenta uma perda de massa muito mais acentuada até atingir 100° C, perda essa associada à água fisissorvida a superfície da sílica gel. Após a temperatura de 100° C o comportamento das curvas é similar, sendo este comportamento associado à perda de água quimissorvida.

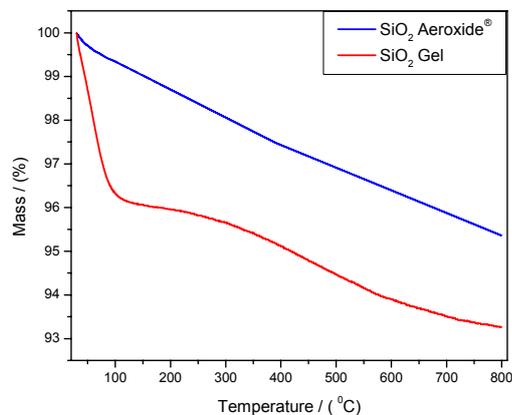


Figura 8

A presença de uma maior quantidade de água na sílica gel pode ser confirmada quando comparado os espectros de infravermelhos das duas espécies apresentadas, como mostrado na Figura 9. Através da análise do espectro de infravermelho da sílica gel observa-se que as bandas referentes aos estiramentos da ligação O-H na região de $3000-3700\text{ cm}^{-1}$ e o pico em 1639 cm^{-1} são mais intensas do que no caso da sílica aerosil, indicando uma maior quantidade de água na sílica gel. Observação essa já evidenciada pela análise termogravimétrica. A diferença mais significativa nos espectros é observada para o pico em 969 cm^{-1} o qual é associado aos grupos Si-OH. No caso da sílica aerosil este pico encontra-se encoberto pela banda com pico em 1092 cm^{-1} , banda essa referente ao estiramento assimétrico do Si-O²⁹. Na sílica gel a elevada quantidade de grupos hidroxilas, em função da maior quantidade de água, permite a observação do pico em 969 cm^{-1} como pode ser observado no espectro apresentado.

²⁹ Liu, Q.; Zhang, J.; Liu, Q.; Zhu, Z.; Chen, J. *Materials Chemistry and Physics* **2009**, 114, 309-312.

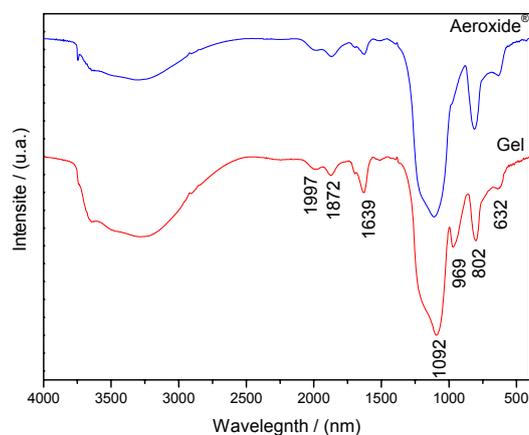


Figura 9

Com o intuito de se investigar ainda mais o papel do suporte sólido na reação de ciclização de Prins nessas condições, tais reações foram efetuadas, agora na ausência do cloreto de ferro (III). Nessas condições, os suportes sólidos sílica gel e celite (Entrada 6 e 8, respectivamente) não apresentaram qualquer atividade catalítica e os materiais de partida foram totalmente recuperados. Por outro lado, quando a reação foi conduzida apenas em presença apenas de sílica aerosil[®] (Entrada 7), o produto **12** foi obtido com um rendimento de 11%, após 12 horas de reação.

Ainda analisando os resultados obtidos desses experimentos, pode-se notar que a reação apresentou baixa performance tanto em ausência do suporte sólido (Tabela 1, Entradas 18, 19 e 20) quanto em ausência do FeCl₃ (Tabela 2, Entradas 6, 7 e 8). Esses dados sugerem que o ácido de Lewis e o suporte sólido estão agindo de maneira sinérgica e é bastante plausível a idéia de que no meio reacional uma nova espécie química, distinta de FeCl₃ e SiO₂(aerosil), seja formada. As propriedades morfológicas dessa suposta nova espécie catalítica estão sendo estudadas em colaboração com o Prof. Dr. Edson Leite³⁰.

Analisando o último resultado da tabela 2 (Entrada 9), essa mesma reação foi realizada com o melhor ácido de Lewis mostrado na tabela 1 (cloreto de ródio, Entrada 17) e com o melhor suporte sólido mostrado na tabela 2 (sílica aerosil[®],

³⁰ Dos Santos, A. A.; Camillo, J. R.; Brito Jr., G. A.; Dalmaschio, C. J.; Leite, E. R., Paper em elaboração.

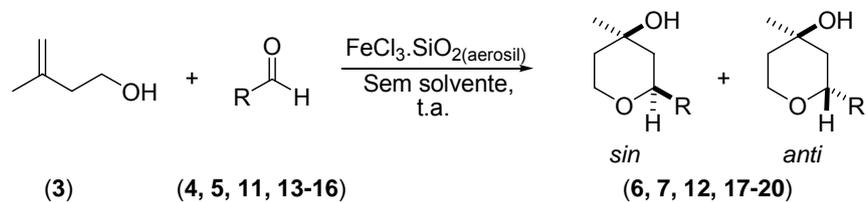
Entrada 5) e o resultado desse sistema catalítico foi ainda mais eficiente do que os demais exemplos estudados. Com apenas um minuto de reação, houve formação do produto em 94% de rendimento.

Mesmo tendo sistema catalítico $\text{RhCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$ mostrado resultados experimentais superiores a todos os outros sistemas testados, optou-se ainda continuar os estudos visando a ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos, utilizando o sistema $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$, por questões toxicológicas e econômicas já discutidas anteriormente.

3.2.3 Ciclização de Prins com diferentes aldeídos utilizando o sistema catalítico recém desenvolvido: $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$

Assim, com um novo sistema catalítico desenvolvido para efetuar a reação de ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos, uma série de compostos 4-hidroxitetrahidropiranos foram preparados através da reação entre 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) e diferentes aldeídos (**4**, **5**, **11**, **13-16**) e os resultados desse estudo sistemático podem ser analisados na tabela 3.

Tabela 3: Ciclização de Prins entre diferentes aldeídos: Preparação de uma série de 4-hidroxi-tetrahidropiranos



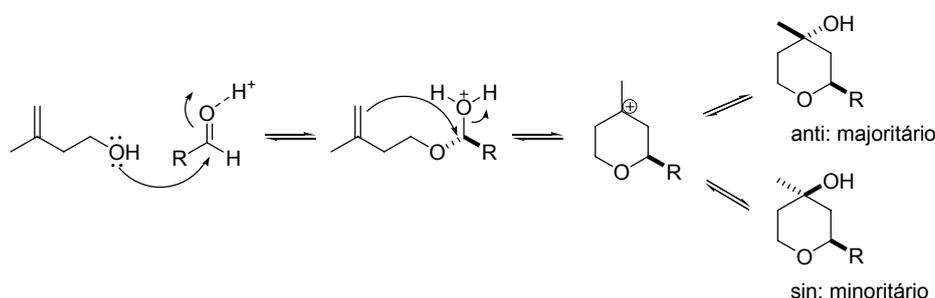
Entrada	Aldeído	Tempo (min)	Rendimento (%)	Produto	Relação sin/anti
1	 (11)	15	80	 (12)	2/5
2	 (13)	10	62	 (17)	4/7
3	 (14)	15	72	 (18)	5/9
4	 (15)	15	65	 (19)	2/5
5	 (16)	10	69	 (20)	5/7
6	 (4)	5	71	 (6)	a 2/3
7	 (5)	5	53	 (7)	b 1/2

a) Florol[®] (6); b) Precursor do Clarycet[®] (8)

Através da análise dos resultados apresentados na tabela 3, pode-se afirmar que ocorreu a reação de ciclização de Prins com diferentes aldeídos utilizando-se o sistema catalítico desenvolvido. Pode-se notar que os tempos de

reação foram bastante semelhantes e os rendimentos obtidos variaram entre bons e moderados. Em todos os casos, os estereoisômeros **anti** foram obtidos preferencialmente frente ao **sin**.

Isso pode ser explicado mecanisticamente (Esquema 16), pois devido ao fato de um carbocátion ser planar, o ataque nucleofílico da molécula de água ocorrerá preferencialmente na face menos impedida, no caso será face **anti** ao grupo “R”, minimizando assim, as interações 1,3 diaxiais.



Esquema 16

3.2.4 Determinação da estereoquímica relativa dos compostos 4-hidroxitetrahidropiranos

Como já descrito anteriormente, foi possível a separação dos diastereoisômeros em todos cicloadutos obtidos através da reação de ciclização de Prins (**6**, **7**, **12**, **17-20**).

A determinação da configuração relativa entre os centros estereogênicos foi feita por experimento de NOE²⁷ ou por difração de raio-x.³¹

Para cada um dos aldeídos representativos (alquílicos, aromáticos e α,β -insaturados), foi feito experimento de NOE para pelo menos um dos diastereoisômeros formados. A determinação da configuração relativa entre os centros estereogênicos formados foi possível devido à proximidade relativa no espaço entre os hidrogênios carbinólicos e a metila.

³¹ Zukerman-Schpector, J.; Dos Santos, A. A.; Macedo, A.; Wendler, E. P.; Brito, G. A. J.; Tiekink, E. R. P. Z. *Kristallogr.* **2008**, *223*, 471-477.

Os experimentos de difração de raio-x (Figura 10) também foi útil para a determinação da configuração relativa dos centros estereogênicos dos cicloadutos formados. Porém tal técnica só pôde ser aplicada para os compostos sólidos.

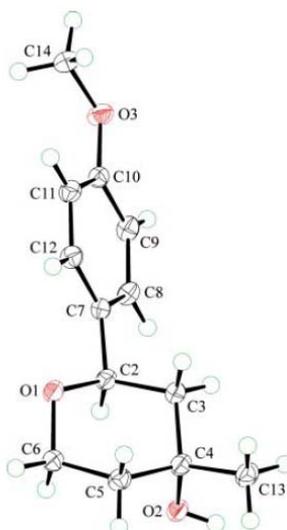
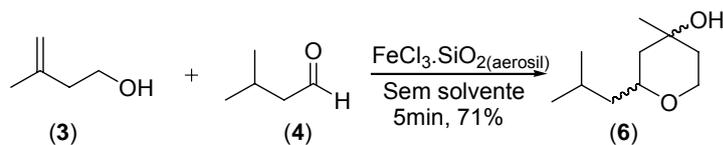


Figura 10

A Figura 10 refere-se a um dos diastereoisômeros obtidos do composto 12. Pode-se notar que os grupos hidroxila e aromáticos apresentam configuração relativa *anti*, proposição confirmada por análise de NOE. Não foi possível a análise de NOE para todos os compostos obtidos. Para esses casos, seguiu-se o modelo observado nos exemplos representativos.

3.2.5 Síntese do Florol[®] (6) através do sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$

Analisando-se a tabela 3, Entrada 6, verifica-se que a reação entre álcool 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) com o aldeído **4**, em meio ao sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$, em ausência de solventes, leva à formação do Florol[®] (**6**) com 71% de rendimento após 5 minutos de reação. (Esquema 17).

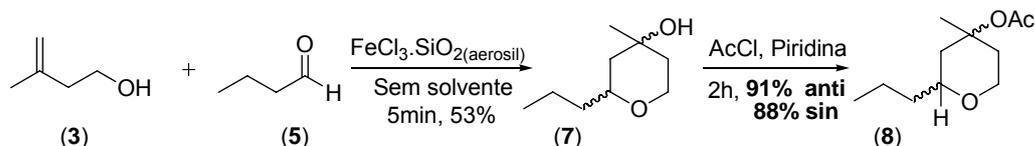


Esquema 17

3.2.6 Síntese do Clarycet[®] (8) através do sistema catalítico

FeCl₃.SiO₂(aerosil)

O precursor do Clarycet[®] (8), ou seja, o composto 7 foi obtido a partir da reação do álcool 3 com o aldeído 5, sob condições reacionais semelhantes àquela descrita para reação deste álcool com o aldeído 4, sendo o rendimento desta reação igual a 53% (tabela 3, Entrada 7). A acetilação dos diastereoisômeros de 6 resulta diretamente na formação do Clarycet[®] (8), como mostrado no Esquema 18.



Esquema 18

Dessa maneira, o Clarycet[®] (8), foi preparado a partir do composto 7, em rendimento médio de 90%. O rendimento global de sua preparação foi de 48%.

As substâncias de interesse Florol[®] (6) e Clarycet[®] (8) foram preparadas através dos dois sistemas catalíticos desenvolvidos (pTSA.SiO₂(gel) e FeCl₃.SiO₂(aerosil)). A comparação entre os resultados obtidos pode ser analisada na tabela 4.

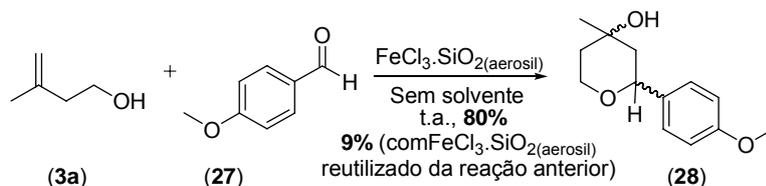
Tabela 4: Comparação entre os dados obtidos na síntese das substâncias de interesse, Florol[®] e do precursor do Clarycet[®]

<i>Entrada</i>	<i>Substância</i>	<i>Sistema catalítico</i>	<i>Tempo (min)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	Florol [®]	<i>p</i> TSA.SiO _{2(gel)}	15	87
2	Clarycet [®]	<i>p</i> TSA.SiO _{2(gel)}	35	61 (54) ^a
3	Florol [®]	FeCl ₃ .SiO _{2(aerosil)}	5	71
4	Clarycet [®]	FeCl ₃ .SiO _{2(aerosil)}	5	53 (48) ^a

^a: O valor entre parênteses se refere ao rendimento global, considerando a etapa de acetilação.

Analisando-se os resultados obtidos na tabela 4, pode-se notar quando se utilizou sistema catalítico FeCl₃.SiO_{2(aerosil)}, houve uma redução significativa no tempo de reação, quando comparado ao sistema catalítico *p*TSA.SiO_{2(gel)} (Entrada 3 e 4). Porém os rendimentos obtidos quando se utilizou o sistema catalítico FeCl₃.SiO_{2(aerosil)}, foram um pouco menores do que quando se utilizou o sistema catalítico *p*TSA.SiO_{2(gel)}. Esses resultados mostram que o sistema catalítico FeCl₃.SiO_{2(aerosil)}, aparenta ser mais eficiente que o anterior (*p*TSA.SiO_{2(gel)}). Outra vantagem desse novo sistema catalítico, é que o cloreto de ferro III, já não é incompatível com os grupos funcionais relativos ao primeiro sistema catalítico, pois sendo o *p*TSA um ácido extremamente forte, este se ioniza, liberando íons “H₃O⁺”, para o meio reacional.

Finalizando esse estudo metodológico, foi verificado a possibilidade de reutilização do sistema catalítico. Para isso, após a preparação do FeCl₃.SiO_{2(aerosil)} (que consiste basicamente em homogeneizar cloreto de ferro III anidro em sílica aerosil) foi feita a reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) e *p*-metoxibenzaldeído (**11**), levando ao 4-hidroxi-tetrahidropirano (**12**), em rendimento de 80% conforme mostrado no Esquema 19.



Esquema 19

Terminada a reação, o catalisador ($\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$), foi filtrado e seco em estufa pré-aquecida a 50°C , por cerca de 24 horas.

Os mesmos substratos foram submetidos à reação com o catalisador recuperado e dessa reação, o produto foi isolado em 9% de rendimento após 48 horas. Esse resultado demonstra que a reutilização desse catalisador não é viável, porém isso não invalida a metodologia desenvolvida já que tanto o cloreto de ferro III como a sílica aerosil são baratos e disponíveis comercialmente.

Os diastereoisômeros de todos os compostos (**6**, **7**, **12**, **17-20**) foram isolados e caracterizados separadamente pelas técnicas usuais. A discussão espectroscópica para a formação desses compostos será mostrada de maneira representativa em função do grupo "R" do aldeído. Aldeídos aromáticos (**11** e **13**), α,β insaturados (**14** e **15**) e alquílicos (**4**, **5** e **16**) foram utilizados para a preparação dos 4-hidroxi-tetrahidropiranos.

Analisando o espectro de RMN- ^1H , do diastereoisômero *sin* do composto **12** (proveniente de um aldeído vizinho a um anel aromático, Figura 11), pode-se observar um duplo dubleto em 4,30 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio carbinólico vizinho ao grupo aromático. Observou-se também um singlete correspondente aos três átomos de hidrogênio da metoxila em 3,79 ppm. O espectro de RMN- ^1H , obtido do diastereoisômero *anti*, desse composto mostrou diferenças significativas. O hidrogênio carbinólico vizinho ao anel aromático foi observado também como um duplo dubleto, mas com deslocamento químico em 4,64 ppm.

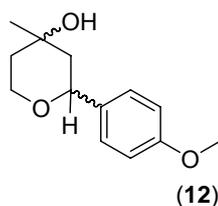


Figura 11

Para o espectro de RMN-¹³C, obtido para ambos os diastereoisômeros desse composto (12), notou-se a presença dos três sinais em 77,2, 69,1 e 65,8 ppm correspondentes aos átomos de carbono carbinólicos do isômero *sin* e os três sinais em 75,0, 68,1 e 64,1 ppm correspondentes aos átomos de carbono carbinólico do isômero *anti*. Os sinais correspondentes aos átomos de carbono do anel aromático e da metoxila foram observados em 159,0, 134,2, 127,2, 113,8 e 55,2 ppm (*sin*) e 159,1, 135,1, 127,5, 113,9 e 55,3 (*anti*).

No espectro de infravermelho obtido para ambos os diastereoisômeros, foi observado uma banda larga na região de 3420 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação O-H e a ausência da banda correspondente ao estiramento da ligação C=O, na região de 1710 cm⁻¹.

Como esperado, os espectros de massas obtidos para os diastereoisômeros do composto 28, foram idênticos. Notou-se a presença do pico *m/z* 222, correspondente ao íon molecular (M⁺) e também o pico *m/z* 204 correspondente à perda de uma molécula de água. O pico *m/z* 189 (100%), também foi observado, correspondente a perda de uma molécula de água subsequente a perda de uma metila.

Analisando o espectro de RMN-¹H, obtido do diastereoisômero *anti* do composto 18 (proveniente de um aldeído vizinho a uma ligação C-C dupla, figura 12), notou-se um duplo dubleto em 6,61 ppm correspondente ao átomo hidrogênio olefínico vizinho ao anel aromático. O outro átomo hidrogênio olefínico foi observado em 6,19 ppm, também como um duplo dubleto. Um duplo duplo dubleto em 4,06 ppm foi atribuído ao átomo de hidrogênio carbinólico vizinho a dupla ligação.

Analisando o espectro de RMN-¹H, obtido para o diastereoisômero *sin*, observou-se que os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênios olefínicos apareceram em regiões químicas distintas em relação ao diastereoisômero *anti*. O

sinal correspondente ao átomo de hidrogênio olefínico vizinho ao anel aromático foi observado como um duplo dubleto em 6,61 ppm, enquanto o outro hidrogênio foi observado em 6,17 ppm, também como um duplo dubleto. O átomo de hidrogênio carbinólico vizinho ao anel aromático, apresentou uma diferença razoável em relação ao mesmo átomo de hidrogênio do seu diastereoisômero, observado em 4,35 ppm como um múltiplo.

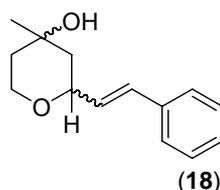


Figura 12

Para o espectro de RMN- ^{13}C , obtido os diastereoisômeros do composto **18**, notou-se os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos e olefínicos em 136,7, 130,6, 129,7, 128,6, 127,7 e 126,5 ppm (*anti*) e 136,9, 130,2, 130,1, 128,4, 127,4, 126,3 ppm (*sin*) para os diastereoisômeros *anti* e *sin* respectivamente.

No espectro de infravermelho obtido para ambos os diastereoisômeros, foi observado uma banda larga em 3431 e 3430 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H para os diastereoisômeros *anti* e *sin* respectivamente. Também se notou a ausência da banda correspondente ao estiramento da ligação C=O, na região de 1710 cm^{-1} em ambos os compostos, comprovando a interconversão do grupo funcional.

Através da análise dos espectros de massas obtidos para os diastereoisômeros do composto **18**, foi possível observar a presença do pico m/z 218, correspondente ao íon molecular (M^+) e também o pico m/z 200 correspondente à perda de uma molécula de água. O pico m/z 185, também foi observado, correspondente a perda de uma molécula de água subsequente a perda de uma metila.

As análises espectroscópicas obtidas para o Florol[®] (**6**, figura 13), mostrou-se idêntica as anteriores. Indicando a formação desse produto por essa metodologia de ciclização de Prins.

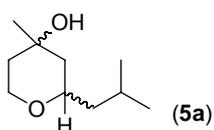


Figura 13

Esse trabalho metodológico foi realizado em cooperação com um aluno de iniciação científica³², trabalhando sob nossa co-orientação.

Vale ressaltar que esse trabalho foi finalizado. O mesmo foi submetido e aceito³³ para ser apresentado na forma de painel no 13th BMOS (Brazilian Meeting on Organic Synthesis). O estudo morfológico do catalisador desenvolvido ($\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$), têm sido realizado em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Edson Leite, no LIEC-UFSCar e quando encerrado, deveremos submeter este trabalho abordando tal assunto.

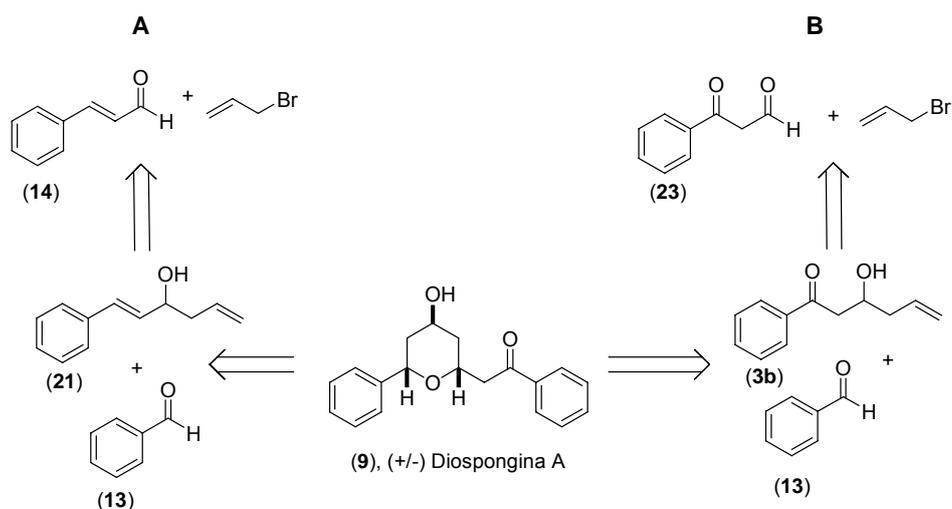
3.3 Estudos visando à síntese da (+/-)-Diospongina A (9):

Síntese do epímero C5 da (+/-)-Diospongina A

Baseado nos reagentes disponíveis para a síntese do composto alvo (9), as análises retrosintéticas A e B (Esquema 20), mostraram-se ser mais viáveis.

³² Juliana Camillo Rodrigues, Graduanda do curso de Bacharelado em Química, 2006.

³³ 13º BMOS, 31 de agosto à 4 de setembro de 2009, livro de resumos, B188.

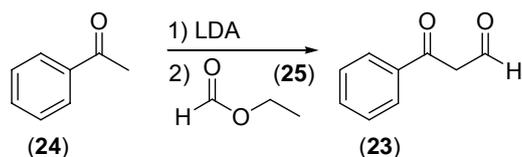


Esquema 20

A diferença marcante entre as propostas retrosintéticas A e B, seria o grau de oxidação da dupla ligação do material de partida, estando nessa última oxidada para a cetona correspondente.

Dessa maneira, iniciamos os estudos visando à síntese da Diospongina A (**9**), pela rota B.

Assim, o composto **23** foi preparado pela reação tipo Claisen³⁴, entre acetofenona (**24**) e formiato de etila (**25**) em LDA, como mostrado no Esquema 21.



Esquema 21

O composto **23** mostrou-se bastante instável tornando difícil sua purificação e caracterização. O mesmo oxida-se de forma rápida e facilmente ao provável ácido carboxílico correspondente. Apesar disso, conseguimos comprovar sua formação por espectrometria de massas (Figura 14).

³⁴ Leung, S.; S.-W.; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10557-10558.

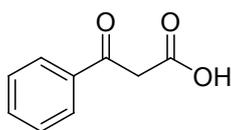
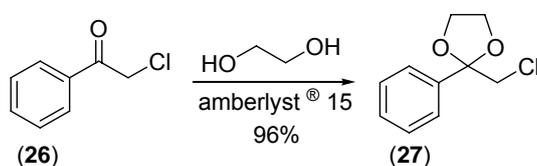


Figura 14

Analisando o espectro de massas obtido para esse composto, notou-se o pico m/z 148 correspondente ao íon molecular (M^+) e também os picos m/z 147 e m/z 119, referentes à perda de H^+ e de uma molécula de CO , respectivamente.

Acreditamos que o efeito retirador de elétrons do grupo carbonila da cetona, possa favorecer a oxidação do composto (**23**), portanto decidimos partir de um derivado semelhante que possa ser protegido, sem comprometer reações subsequentes.

Assim o acetal da α -cloroacetofenona (**26**) foi preparado em etileno glicol e amberlyst[®] 15, como apresentado no Esquema 22.



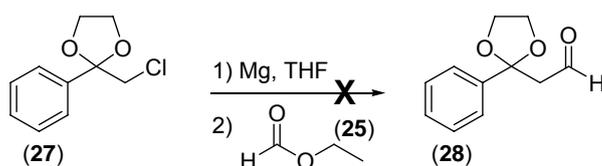
Esquema 22

O acetal **27** desejado foi obtido puro, após uma simples filtração do amberlyst[®] 15, com um rendimento de 96%.

A análise do espectro de RMN-¹H, obtido para esse composto mostrou a presença de dois multipletos na região de 4,22-4,14 ppm e 3,95-3,87 correspondente aos 4 hidrogênios dos metilenos do acetal. Também foi observado um singleto em 3,76 ppm, correspondente ao metileno vizinho ao átomo de cloro.

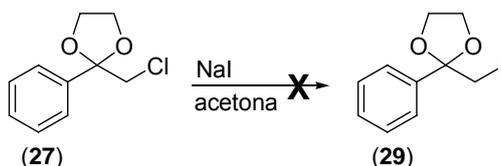
O espectro de RMN-¹³C apresentou o sinal correspondente aos dois átomos de carbono metilênicos carbinólicos do acetal em 65,9 ppm. O sinal correspondente ao átomo de carbono metilênico vizinho ao cloro foi observado em 49,5 ppm.

A próxima etapa seria a preparação do reagente de Grignard do intermediário **27** e então a adição de formiato de etila (**25**), como mostrado no Esquema 23. O haleto **27** foi recuperado quantitativamente em todas as tentativas de preparação do reagente de Grignard.



Esquema 23

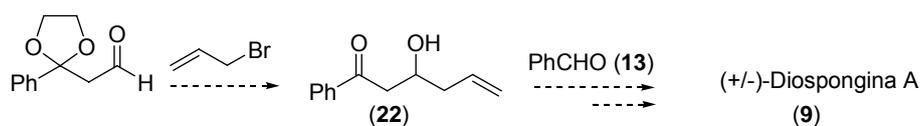
Partindo-se da premissa que iodetos são mais reativos para a preparação do reagente de Grignard, o cloreto **27** foi submetido à reação com excesso de iodeto de sódio a fim de preparar o iodeto **28** (reação de Finkelstein³⁵). Mais uma vez houve a recuperação do cloreto **27** (Esquema 24). Uma possível explicação para a não reatividade do composto **27**, nessas condições seria o fato do carbono ligado ao cloro ser neopentílico. Dessa maneira uma reação de substituição nesse carbono seria muito difícil de ocorrer.



Esquema 24

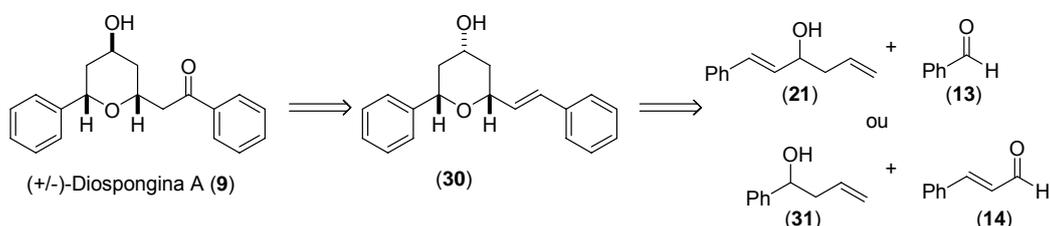
Caso fosse possível a obtenção do aldeído **28**, o mesmo seria submetido a condições de alilação, com brometo de alila, obtendo assim o composto **22**, que seria ciclizado na presença de benzaldeído (**13**), sob condições de Prins resultando em um cicloaduto, com o esqueleto do composto de interesse (**9**), como mostrado no esquema 25.

³⁵ Miller, J. A. Nunn, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 416-420.



Esquema 25

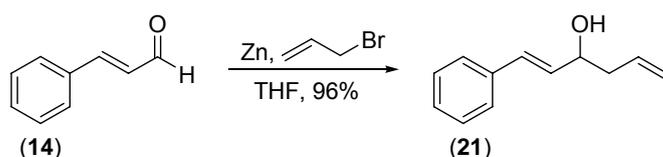
Diante dos problemas encontrados nessa rota sintética, optou-se por uma mudança, na qual a carbonila do produto natural, viria da oxidação de uma ligação dupla (Esquema 26).



Esquema 26

Dessa maneira, o composto **30** em sua forma racêmica poderia ser obtido pela reação de Prins entre o álcool homoalílico **21** e benzaldeído (**13**) ou entre o álcool homoalílico **31** e o cinamaldeído (**14**).

A alilação do cinamaldeído sob condições de Barbier³⁶ (Esquema 27) levou ao álcool homoalílico desejado com um excelente rendimento (96%).



Esquema 27

Analisando o espectro de RMN-¹H, obtido para esse composto, um dubleto em 6,63 ppm foi observado correspondente ao átomo de hidrogênio olefínico. Em 4,38 ppm, notou-se um quadrupeto, correspondente ao sinal do hidrogênio ligado ao carbono carbinólico.

³⁶ Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, 18-30.

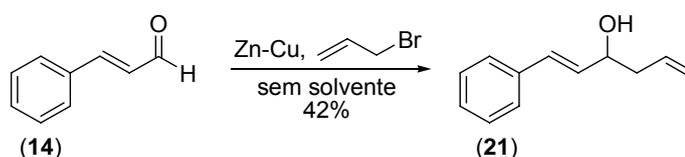
No espectro de RMN- ^{13}C , notou-se o sinal de um carbono carbinólico em 71,8 ppm e um sinal em 42,1 ppm correspondente ao carbono metileno. Todos os sinais correspondentes aos átomos de carbono olefínicos e aromáticos também foram observados em 134,1, 131,5, 130,4, 128,6, 127,7, 126,5, 118,5 e 114,7.

O espectro de massas apresentou um pico m/z 174 correspondente ao íon molecular (M^+) e também o pico m/z 156 referente à perda de água (H_2O).

O espectro de infravermelho apresentou uma banda em 3422 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H.

Visando obter a síntese da substância (+/-)-Diospongina, de acordo com alguns princípios da química verde, decidiu-se verificar uma metodologia de alilação em ausência de solventes orgânicos, desenvolvida por Zhou e colaboradores³⁷, com o cinamaldeído (**14**), visando obter o composto **21**.

Nesse caso o produto foi obtido com apenas 42% de rendimento, como mostrado no Esquema 28.

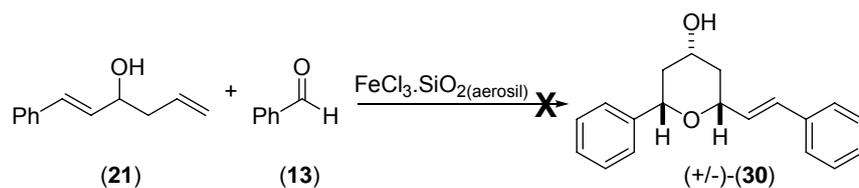


Esquema 28

Além dessa metodologia não utilizar solventes orgânicos para realizar a transformação química em si, o metal utilizado para a preparação do reagente organometálico, não é zinco, e sim uma liga recém-preparada de zinco e cobre. Porém a mesma metodologia, que funcionou bem com diferentes cetonas, levou a baixos rendimentos com o aldeído de interesse e a provável causa para isso é que devido à maior reatividade de aldeídos em geral, estes sofrem reações.

Após a obtenção do composto **21**, este foi submetido à reação de ciclização de Prins, utilizando o sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$, recém desenvolvido, como mostrado no Esquema 29.

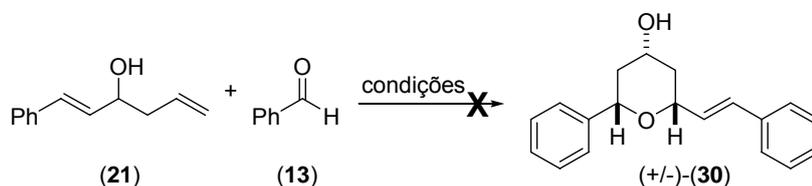
³⁷ Zhou, W.; Yan, W.; Wangm J-X.; Wang, K. *Synlett*. **2008**, 1, 137-141.



Esquema 29

Utilizando o sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$, não foi possível obter o produto **30**. Baseado nesse resultado, uma série de condições reacionais foram testadas, visando obter o aduto de Prins entre os compostos **21** e **13**. Esses resultados estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Testes para a ciclização de Prins com o álcool homoalílico 21 e benzaldeído (13)

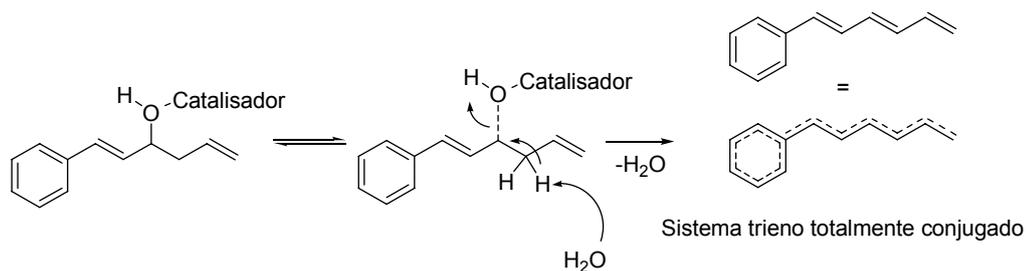


<i>Entrada</i>	<i>Condições</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Rendimento</i>
1	<i>p</i> TSA.SiO ₂ (gel)	—	t.a.	—
2	<i>p</i> TSA.SiO ₂ (gel)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	—
3	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	—	t.a.	—
4	RhCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	—	t.a.	—
5	Montmorilonita K10	CH ₂ Cl ₂	40°C	—
6	Ácido trifluoracético	CH ₂ Cl ₂	t.a.	—

Analisando-se os resultados obtidos na tabela 5, pode-se observar que em nenhuma das condições reacionais testadas foi possível obter o cicloaduto **30**. As Entradas 1 e 2, são referentes ao primeiro sistema catalítico desenvolvido. Mesmo utilizando o ácido de Lewis mais reativo (Entrada 4), dentre os testados, também não foi possível a obtenção do produto desejado. As condições reacionais das Entradas 5 e 6, são referentes a metodologias já conhecidas^{20,38} para tal reação.

Mesmo nas metodologias mais clássicas para a reação de ciclização de Prins entre alcoóis homoalílicos e aldeídos, não se encontrou qualquer relato de tal reação com o álcool homoalílico **21**. Uma possível explicação para não ter ocorrido reação com esse álcool nessa reação, seria a desidratação do mesmo, catalisado pelo ácido de Lewis, resultando em um trieno altamente conjugado e, portanto estabilizado (Esquema 30).

³⁸ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kuma, G. M.; Murthy, Ch. V. S. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 89-91



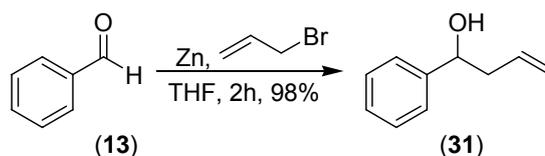
Esquema 30

Assim, baseado nessa proposta mecanística, o par de elétrons não ligante do oxigênio, complexa com o catalisador (seja via interação de hidrogênio com ácidos protônicos ou com os orbitais “d” vazios, para esses ácidos de Lewis metálicos). Essa interação diminui a labilidade da ligação C-O, aumentando ainda mais acidez dos átomos de hidrogênio do carbono α . Uma molécula de água, por exemplo, agora é capaz de abstrair o átomo hidrogênio β anti ao grupo de saída, eliminando outra molécula de água em um mecanismo de eliminação E₂, formando o trieno em questão.

Vale ressaltar que o Esquema 30 é uma mera proposta mecanística e que o possível produto de eliminação, não foi observado em nenhum das metodologias testadas. Uma possível explicação para esse fato é que dienos e trienos, em geral, sofrem facilmente reações fotoquímicas³⁹. Assim, considerando que o trieno em questão seja formado, ele rapidamente sofreria reações paralelas, o que explica a quantidade de produtos (não identificados) observados pela técnica de cromatografia gasosa. Com base nestes resultados, resolveu-se então preparar o produto de alilação do benzaldeído (**31**) e executar a reação de Prins com o cinamaldeído (**14**).

A reação de alilação do benzaldeído (**13**) foi realizada sob as condições de Barbier (Esquema 31), levando ao álcool homoalílico (**31**), em 98% de rendimento.

³⁹ Carey F. e Sundberg R., *Advanced Organic Chemistry – Structure and Mechanism-Part A*, 4^a ed., Plenum Press, New York, 2000.



Esquema 31

Através da análise do espectro de RMN- ^1H obtido para esse composto, foi possível observar a presença de um multiplete na região de 5,86-5,65 ppm o qual foi atribuído ao átomo de hidrogênio olefínico não terminal. Na região de 5,21-5,05 ppm, notou-se a presença de um multiplete que foi atribuído aos dois átomos de hidrogênio olefínicos terminais. O átomo hidrogênio ligado ao carbono carbinólico, foi observado em 4,64 ppm como um tripleto.

No espectro de RMN- ^{13}C , notou-se a presença de um sinal em 73,3, correspondente ao átomo de carbono carbinólico e de um sinal em 43,6 ppm para o grupo único $\text{CH}_2\text{-sp}^3$ (metileno) desse composto. Foram observados também sinais em 143,8, 134,4, 128,2, 127,3, 125,7 e 118,0 correspondentes aos átomos de carbono olefínicos e aromáticos.

Através da análise do espectro de massas obtido para este composto, foi possível observar a presença dos picos m/z 130, referente à perda de água (H_2O) e m/z 107, correspondente à perda do grupo alila. O pico m/z 148 correspondente ao íon molecular (M^+) não foi observado.

O espectro de infravermelho apresentou uma banda em 3387 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H. Não foi observada qualquer banda na região de 1710 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C=O do grupo carbonílico, proveniente do aldeído de partida.

Para a obtenção do composto de interesse, (+/-)-Diospongina A (**9**), a próxima etapa seria a reação de ciclização de Prins.

Dessa maneira, algumas condições reacionais foram testadas visando obter o produto **30**, como mostrado na tabela 6.

Tabela 6: Ciclização de Prins entre o álcool homoalílico 31 e cinamaldeído (14)

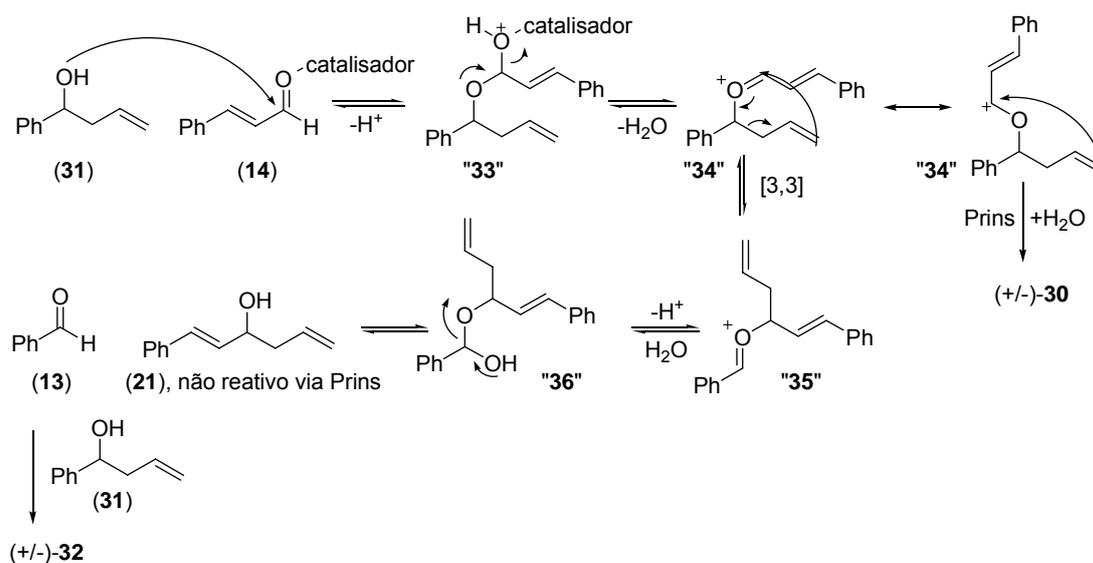
<i>Entrada</i>	<i>Condições</i>	14 Eq.	<i>Tempo (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	30:32
1	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil) ^a	1.2	4	50	1:3
2	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil) ^a	3	4	51	2:1
3	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil) ^a	6	4	48	2:1
4	Montmorilonita K10 ^b	3	2	45	1:3
5	TFA ^b	3	2	21	1:3

^a: Reação efetuada em ausência de solventes. ^b: Reação efetuada em presença de diclorometano

Pela análise dos dados apresentados na tabela 6, pode-se notar que o melhor resultado foi obtido pelo sistema catalítico desenvolvido nesse trabalho (Entrada 2). Os métodos clássicos de ciclização de Prins levaram a rendimentos inferiores (Entradas 4 e 5), com uma maior proporção do produto indesejado **32**.

A formação do composto **32** pode ser explicada pelo rearranjo de oxônia-Cope⁴⁰, um rearranjo sigmatrópico [3,3], como mostrado no Esquema 32.

⁴⁰ Rychnovsky, S. D.; Jasti, R.; Anderson, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9939-9945.



Esquema 32

Inicialmente, ocorre a complexação do catalisador com o par de elétrons não ligante do oxigênio carbonílico do composto **14**. Essa interação acarreta na diminuição conteúdo energético do orbital LUMO da carbonila, tornando-a mais suscetível a um ataque nucleofílico. O oxigênio do álcool homoalílico **31**, então faz uma adição 1,2- nessa carbonila ativada, gerando o intermediário "**33**". A saída do grupo HO-catalisador (que se converte em água, regenerando o catalisador) é assistida pelo par de elétrons do oxigênio proveniente do álcool **14**, levando ao intermediário "**34**". Esse intermediário é chave para o direcionamento da reação. De acordo com o estudo realizado por Willis e colaboradores⁴¹, se esse cátion for estabilizado (grupos doadores ligados ao anel aromático, por exemplo) o rearranjo de oxônia-Cope é favorecido, levando a misturas de produtos. O cátion "**34**" é vizinho a uma ligação dupla e, portanto estabilizado, e após sofrer o rearranjo sigmatrópico [3,3] resulta no intermediário "**35**". Este intermediário "**35**" ao sofrer hidrólise leva ao álcool homoalílico **21** (não reativo nas condições de ciclização de Prins testadas, como mostrado na tabela 5) e ao benzaldeído (**13**). O benzaldeído na presença do álcool homoalílico **31** e do catalisador, reage via ciclização de Prins, formando o produto simétrico **32**. Por outro lado, o carbocátion intermediário "**34**", pode reagir via Prins, formando o produto de interesse **30**. Através da análise dessa reação, por

⁴¹ Willis, C. L.; Parker, G. D.; King, C. D.; Harding, J. R.; Crosby, S. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407-3410.

técnica de CG-EM, pôde-se notar benzaldeído, corroborando com a idéia do rearranjo [3,3] para essa reação química.

Ainda analisando os resultados mostrados na tabela 6, pode-se observar que os dois métodos já clássicos para a reação de ciclização de Prins^{20,35} (Entradas 4 e 5) levaram a formação do produto indesejado **32**, em proporção três vezes maior que a do produto desejado **30**, mesmo na presença de 3 equivalentes do aldeído **14**. Ao se utilizar o sistema catalítico FeCl₃.SiO_{2(aerosil)}, recém desenvolvido, esse valor é sensível a quantidade de aldeído utilizada. Empregando-se um pequeno excesso de cinamaldeído (**14**, Entrada 1), o produto indesejado **32**, é formado preferencialmente. Empregando-se um grande excesso desse mesmo aldeído, o produto desejado **30** é formado preferencialmente. Neste caso, é verificada uma proporção de 2: 1 entre os compostos **30** e **32** respectivamente (Entradas 2 e 3).

Não foi possível separar os compostos **30** e **32** através dos métodos cromatográficos testados (cromatografia em coluna e cromatografia radial). Assim a caracterização dos mesmos tornou-se um tanto trabalhosa por se tratar de uma mistura de compostos.

A proporção relativa entre os produtos **30** e **32**, foram obtidas por RMN-¹H (Figura 15) e cromatografia gasosa.

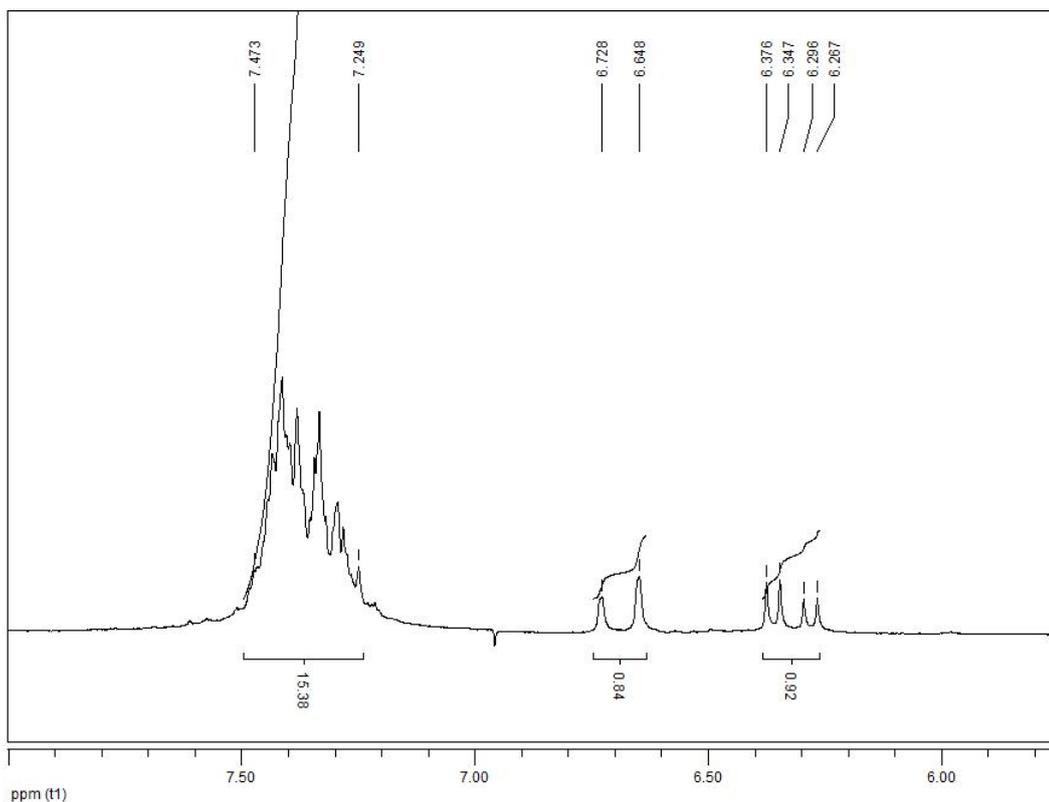


Figura 15

A figura 14 refere-se a uma parte do espectro de RMN- ^1H (200 MHz), obtido da mistura dos compostos **30** e **32** (figura 16). O fato do composto **30** conter hidrogênios olefínicos, permitiu a determinação da sua proporção na mistura. Dessa maneira, a integração dos sinais correspondentes a estes átomos de hidrogênio olefínicos, mostrou 15 átomos de hidrogênio aromáticos. Como a molécula **30**, contém 10 hidrogênios aromáticos, os outros 5 restantes são pertencentes a molécula **32**. Dessa maneira foi possível afirmar que o composto **30** está presente em concentração duas vezes maior que o composto **32**, como mostrado na tabela 6 (Entradas 2 e 3). Assim, pode-se afirmar que o rendimento de formação do composto **30** é de 32%.

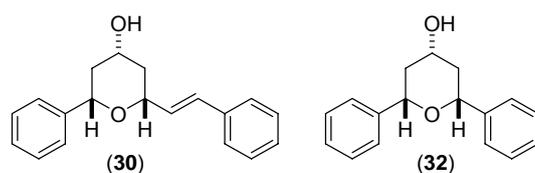
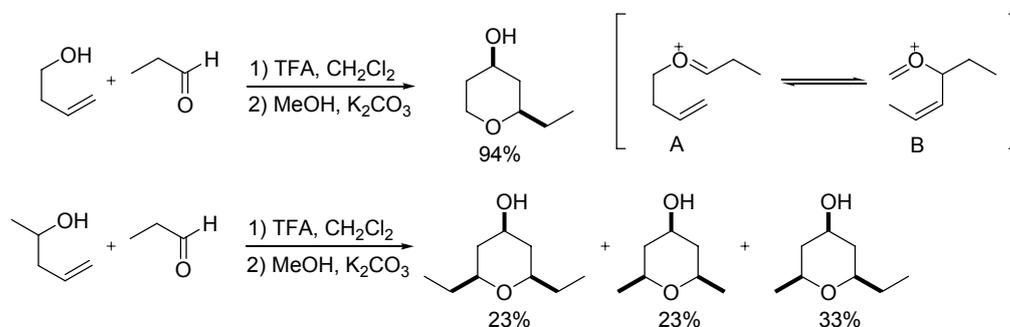


Figura 16

Vale destacar que o rearranjo de oxônia-Cope não é usualmente observado em alcoóis primários (Tabelas 1, 2 e 3). De acordo com o estudo mecanístico feito por Willis e colaboradores⁴², o íon oxocarbênio A, é em torno de 9,6 kcal mol⁻¹, mais estável que o oxocarbênio B (Esquema 33).

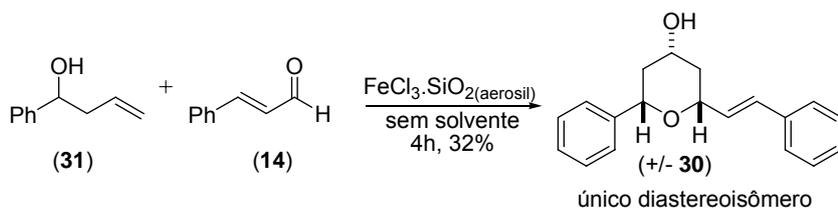


Esquema 33

Sendo o equilíbrio deslocado para o oxocarbênio A, a reação de Prins é cineticamente favorecida frente a esse rearranjo sigmatrópico [3,3]. Dessa maneira, é possível explicar o motivo de não se ter detectado o rearranjo de oxônia-Cope, com o álcool homoalílico primário 3-metil-3-buten-1-ol (**3**).

Ao contrário do estudo realizado anteriormente com o álcool homoalílico 3-metil-3-buten-1-ol (**3**) e diferentes aldeídos, na qual os diastereoisômeros formados foram separáveis em todos os casos, utilizando o álcool homoalílico secundário **31**, a reação mostrou-se estereoseletiva, como esperado³¹ (Esquema 34).

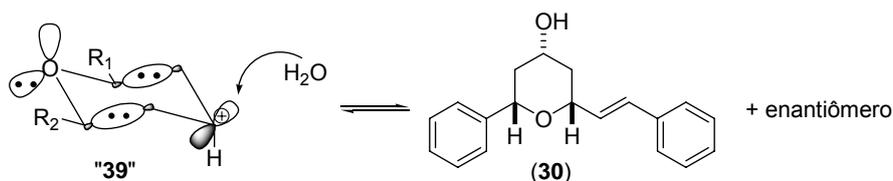
⁴² Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; Parker, G. D.; Roe, R.; Willis, C. L. *Chem. Comm.* **2005**, 3727-3729.



Esquema 34

Dessa maneira, os três centros estereogênicos formados na reação de Prins possuem seus grupos volumosos voltados para a mesma face. Qualquer outro possível estereoisômero para o composto **30** não foi observado.

A explicação para essa estereoseletividade se deve a um possível intermediário carbocatiônico (Esquema 35).



Esquema 35

Vasconcellos e colaboradores⁴³ descrevem o modelo proposto por Alder na qual um dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio, juntamente com os elétrons envolvidos em duas ligações δ (sigma), formam um sistema com caráter aromático de acordo com a regra de Hückel ($4n+2 = \text{elétrons } \pi$). Segundo esse modelo, para que o caráter aromático seja mantido, o hidrogênio ligado ao carbocátion deve ocupar obrigatoriamente a posição pseudo-axial, tornando todos os 6 elétrons “conjugados” do sistema cíclico, co-planares, seguindo a regra de Hückel. Dessa maneira, o ataque nucleofílico da água será necessariamente na face pseudo-equatorial, levando ao produto **30**, como único diastereoisômero.

Analisando o espectro de RMN-¹H, obtido para a mistura dos compostos **30** e **32**, pode-se notar a presença de um dubleto em 6,69 ppm correspondente ao átomo de hidrogênio olefínico vizinho ao anel aromático do composto **30**. Observou-se também a presença de um duplo dubleto, correspondente

⁴³ Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova* **2006**, 29, 834-839.

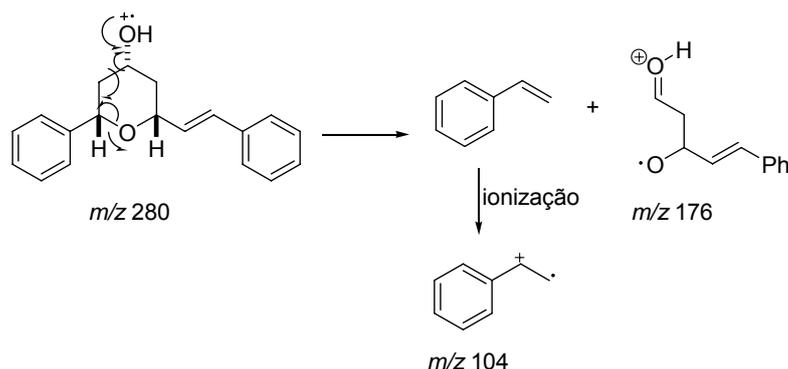
ao outro átomo de hidrogênio olefínico em 6,36 ppm, também para o composto **30**. Na região de 4,62-4,47 ppm, observou-se a presença de um multiplete correspondente aos hidrogênios carbinólicos vizinhos ao anel aromático, para os compostos **30** e **32**.

No espectro de RMN- ^{13}C , os sinais correspondentes aos carbonos carbinólicos foram observados em 77,8, 77,7, 76,4, 68,6 e 68,3. Todos os carbonos olefínicos e aromáticos também foram observados em 142,0, 141,8, 136,7, 130,4, 130,0, 129,5, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,5, 126,5, 126,0 e 125,9 ppm.

A análise por CG-EM da mistura dos compostos **30** e **32**, mostrou-se bastante satisfatória, pois foi possível observar nitidamente a separação destes compostos.

O espectro de massas obtido para o composto **30** apresentou um pico m/z 280 correspondente ao íon molecular (M^+) e também o pico m/z 262 referente à perda de uma molécula de água (H_2O).

Através da análise do espectro de CG-EM obtido para o composto **32** foi possível observar a presença do pico m/z 236, correspondente à perda de água. Não foi observada a presença do pico m/z 254, correspondente ao íon molecular (M^+). O espectro de massas obtido para ambos os compostos **30** e **32** apresentaram o pico m/z 104 como pico base (100%). Esse pico, corresponde à molécula de estireno ionizada, como mostrado no Esquema 36.

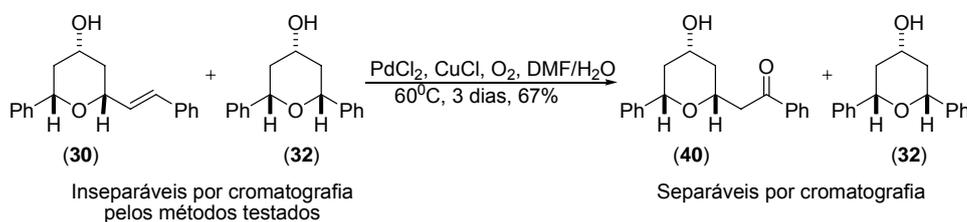


Esquema 36

O espectro de infravermelho apresentou uma banda em 3428 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H. Notou-se também uma banda em

3063 cm^{-1} , correspondente ao estiramento axial da ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, referente aos hidrogênios aromáticos e olefínicos. A banda correspondente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ foi observada em 1596 cm^{-1} .

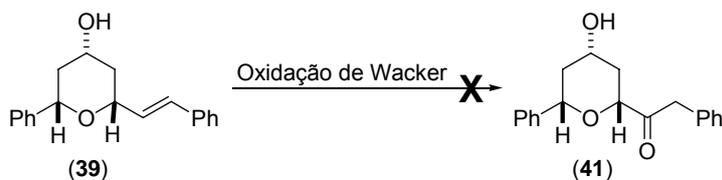
Apesar das inúmeras tentativas de separar os compostos **30** e **32**, isso não foi possível pelos métodos cromatográficos testados. Assim, foi feita a reação de oxidação de Wacker da mistura dos compostos **30** e **32**. A mistura dos compostos **40** e **32** foi possível de ser separada e a cetona de interesse (**40**) em rendimento de 67% (Esquema 37).



Esquema 37

Conforme mostrado no esquema 37, a reação de Wacker é quimio- e regioseletiva. Quimioseletiva, pois o grupo hidroxila dos compostos **30** e **32**, não é oxidado frente nas condições testadas, sendo então uma reação de oxidação de alquenos⁴⁴.

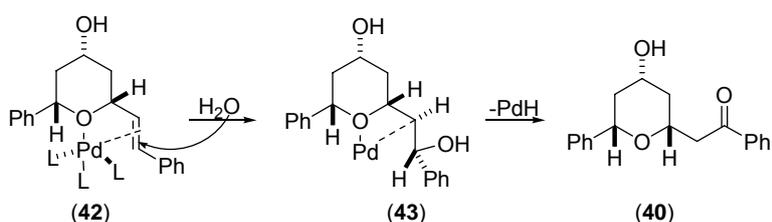
A regioseletividade da reação de Wacker se dá pelo fato de apenas um dos carbonos da ligação dupla ser oxidado. O outro produto de oxidação (Esquema 38) não foi observado. Essa alta regioseletividade pode ser explicada por dois fatores. O primeiro é que o produto seria termodinamicamente mais estável, devido à conjugação dos elétrons π da carbonila e do anel aromático, não sendo possível essa conjugação no suposto produto **41**.



Esquema 38

⁴⁴ Sigman, M. S.; Cornell, C. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2796-2797.

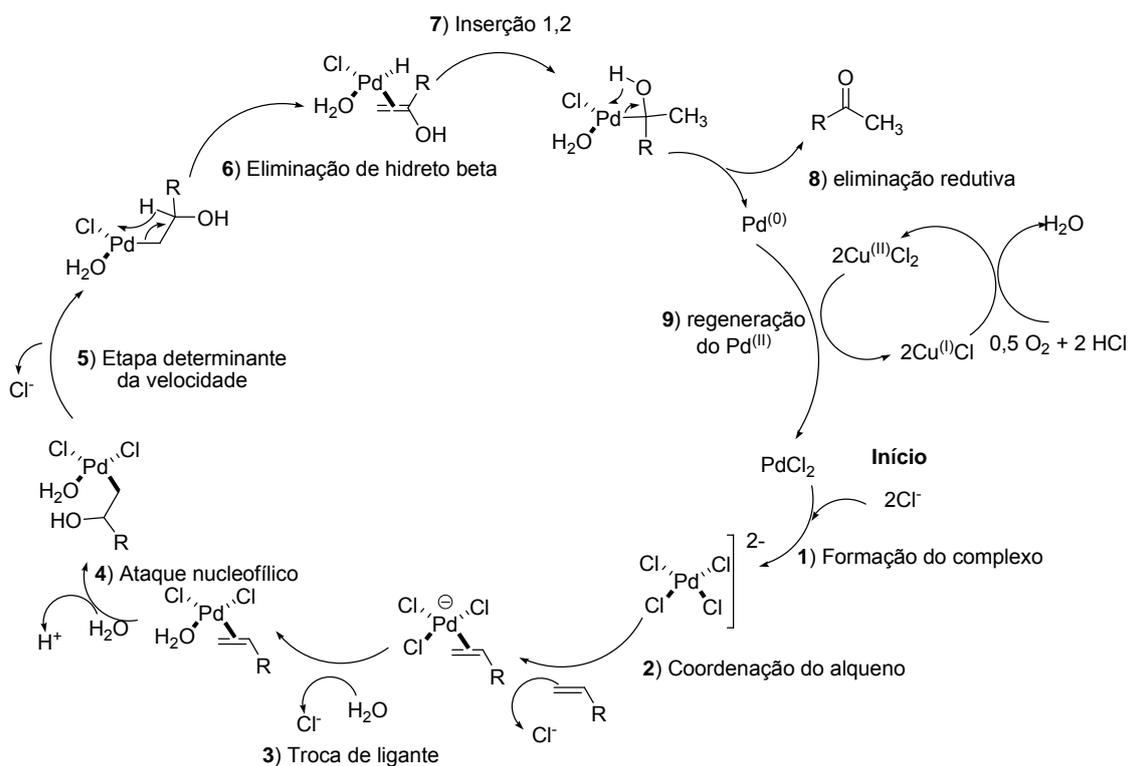
O outro fator que explica essa alta regioseletividade é que, durante o ciclo catalítico, ocorre a formação de um complexo de paládio com os elétrons não ligantes do oxigênio do anel pirano e a ligação dupla (“**42**”), tornando o carbono olefínico vizinho ao anel aromático mais suscetível a um ataque nucleofílico da água⁴⁵ (Esquema 39). Após eliminação β de hidreto, o intermediário “**43**” é convertido à cetona benzílica **40**.



Esquema 39

O mecanismo completo da oxidação de Wacker¹³, aceito até então, pode ser observado no Esquema 40.

⁴⁵ Keinan, E.; Seth, K. K.; Lamed, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3474-3480.



Esquema 40

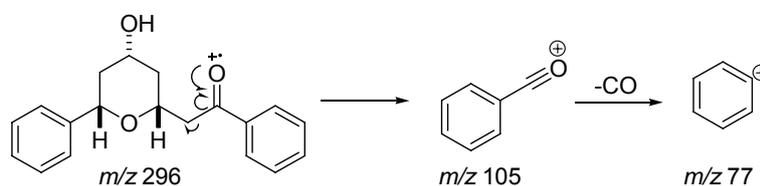
O ciclo catalítico se inicia através da formação do complexo $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ (etapa 1), que imediatamente após ser formado, interage com a ligação dupla do alqueno eliminando íon cloreto (etapa 2). Uma molécula de água presente (solvente) faz uma troca com um dos cloretos (etapa 3) e após isso, outra molécula de água realiza um ataque nucleofílico no complexo anterior (etapa 4). A adição oxidativa do íon cloreto (determinante da velocidade da reação, etapa 5) seguida de eliminação β de hidreto pela etapa 6, resulta em uma estrutura enólica que sofre inserção 1,2 de hidreto (etapa 7). Por fim uma eliminação redutiva (etapa 8) gera o composto carbonílico de interesse e paládio metálico. O processo é catalítico é mantido por oxidação do paládio a cloreto de paládio II pelo cloreto de cobre II, que se reduz a cloreto de cobre I. A presença de oxigênio molecular (que se reduz a água) garante a oxidação do cloreto de cobre I a cloreto de cobre II.

Analisando-se o espectro de RMN- ^1H obtido para a cetona benzílica **40**, pode-se notar a ausência dos sinais dos hidrogênios olefínicos na região de 5-6 ppm. Assim, observou-se a presença de dois duplos dubletos em 3,47 e 3,09 ppm,

correspondentes aos átomos de hidrogênio do metileno alfa a carbonila. Pode-se notar também, que os átomos de hidrogênio do anel aromático vizinho ao grupo cetona, sofreram um deslocamento para uma região mais desblindada (multiplete na região de 7,58-7,54 ppm), devido ao efeito retirador do grupo carbonílico.

No espectro de RMN- ^{13}C , notou-se a presença de um sinal em 198,1 ppm correspondente ao carbono carbonílico, comprovando a presença da carbonila da cetona (**40**). Os sinais correspondentes aos três átomos de carbono carbinólicos, foram observados em 77,6, 72,5 e 68,2 ppm. O carbono metilênico α -carbonílico foi observado em 44,9 ppm. Os sinais correspondentes aos átomos de carbono dos anéis aromáticos foram observados em 198,1, 141,8, 137,2, 133,2, 128,6, 128,3, 127,5 e 125,9 ppm.

O espectro de massas obtido para esse composto não apresentou o pico m/z 296 correspondente ao íon molecular (M^+). Porém, o pico m/z 191 referente à perda do grupo benzil (m/z 77) subsequente a perda de uma molécula de monóxido de carbono foi observado. O pico base, m/z 105, corresponde ao grupo benzil ligado a uma molécula de CO, como mostrado no Esquema 41.

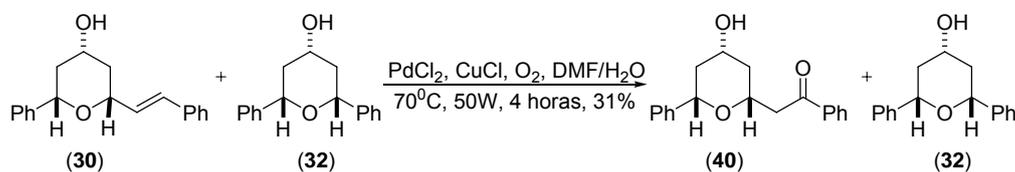


Esquema 41

O espectro de infravermelho apresentou uma banda em 3439 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H. Notou-se também uma banda em 3071 cm^{-1} , correspondente ao estiramento axial da ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, referente aos átomos de hidrogênios aromáticos e olefínicos. A banda correspondente ao estiramento da ligação C=O foi observada em 1687 cm^{-1} .

De uma maneira geral, a oxidação de Wacker é uma excelente reação para a oxidação de ligações duplas para compostos carbonílicos⁴¹, porém apresenta longos tempos reacionais (3 dias). Assim, visando obter a cetona benzílica **40**, com

menores tempos reacionais, realizou-se a oxidação de Wacker sob irradiação em microondas²¹, como mostrado no Esquema 42.

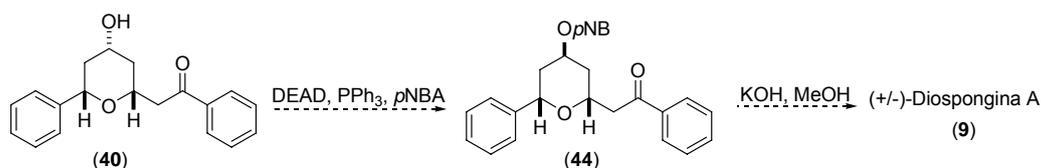


Esquema 42

Como mostrado no Esquema 42, houve uma grande diminuição no tempo reacional, porém houve também uma diminuição no rendimento (31%), com recuperação do material de partida.

A irradiação em microondas apresenta como grande desvantagem, a limitação da quantidade de reagente que pode ser irradiada. Como mostrado na seção experimental, essa reação necessita de grande quantidade de solvente (DMF e água), permitindo a irradiação de apenas 0,5 mmols (0,14 g) de substrato por vez.

Para finalizar a síntese da (+/-)-Diospongina A, seria necessária a inversão da hidroxila do composto **40**. A reação mais apropriada para esse fim é a reação de Mitsunobu²¹, como mostrado no Esquema 43.



Esquema 43

Os testes iniciais da reação de Mitsunobu, ainda não levaram ao produto de interesse **9**. O término da síntese da (+/-)-Diospongina A será realizada por outros membros do grupo de pesquisa em questão.

3.4 Estudos visando ciclização tipo aza-Prins

As substâncias nitrogenadas (Figura 17) SS20846 A (**45**) e ácido 4-hidroxipípecólico (**46**), em princípio também podem ser sintetizadas pela metodologia de Prins⁴⁶.

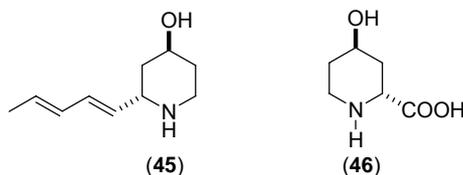
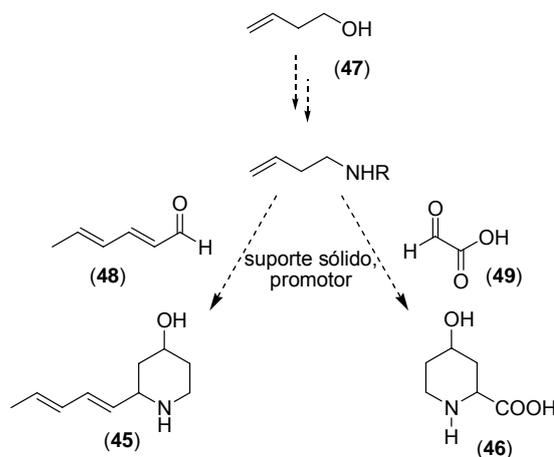


Figura 17

Assim para tal finalidade, o álcool 3-metil-buten-1-ol (**47**) juntamente com os aldeídos **49** e **48**, seriam os precursores para a síntese dos compostos **46** e **45**, respectivamente, como mostrado no Esquema 44.

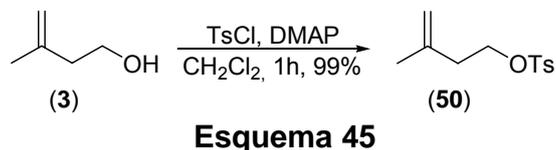


Esquema 44

No momento em que os primeiros estudos visando a ciclização tipo aza-Prins foram feitos, não dispúnhamos do álcool **47**. Assim decidimos iniciar os estudos com o álcool homoalílico **3**, almejando obter conclusões iniciais sobre a reatividade desses compostos.

⁴⁶ Snaith, J. S.; Williams, J. T.; Bahia, P.S.; Kariuki, B.M.; Spencer, N.; Philp, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2460-2471.

Com o intuito de se obter a amina homoalílica correspondente do álcool **3**, preparou-se o tosilato desse álcool em rendimento de 99% como mostrado no esquema 45.



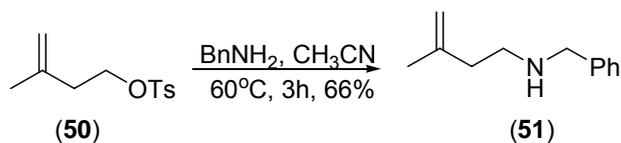
Através da análise do espectro de RMN- ^1H do tosilato **50**, pode-se notar presença de dois dubletos em 7,84 e 7,34 ppm correspondentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático. Observou-se também a presença de um singlete em 2,44 ppm correspondente aos três átomos de hidrogênio metílicos ligado ao anel aromático.

No espectro de RMN- ^{13}C , notou-se um sinal em 68,5 ppm, correspondente ao átomo de carbono carbonílico. Os sinais correspondentes aos átomos de carbono do anel aromático e olefínicos foram observados em 144,6, 140,1, 133,3, 129,7, 127,8 e 113,0 ppm.

O espectro de massas deste composto foi observada a presença do pico m/z 155 referente à perda do fragmento correspondente à molécula do álcool **3**. Este espectro não apresentou o pico m/z 240, correspondente ao íon molecular (M^+).

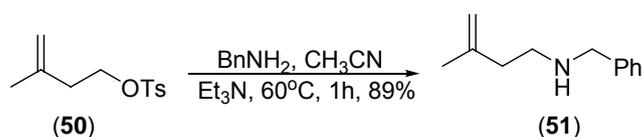
O espectro de infravermelho não apresentou qualquer banda na região de 3500-3000 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H de alcoóis. Notou-se uma banda em 1358 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação S=O do grupo tosil. A banda correspondente ao estiramento simétrico dessa mesma ligação química foi observada em 1175 cm^{-1} .

O composto **50** após ser devidamente caracterizado, teve seu grupo tosil deslocado com benzilamina em acetonitrila, resultando na amina benzilhomoalílica **51**, em 66% de rendimento, como mostrado no Esquema 46.



Esquema 46

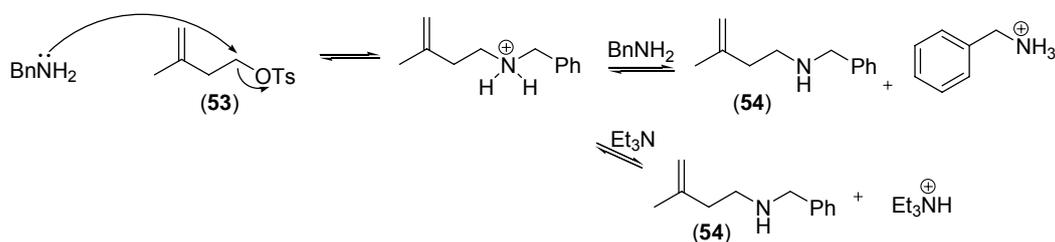
Devido ao moderado rendimento (66%), uma nova condição reacional foi feita a fim de obter a mesma amina benzilhomoalílica **51**. Dessa vez, um equivalente de trietilamina foi utilizado, como mostrado no Esquema 47.



Esquema 47

Sob essa nova condição reacional, observou-se uma melhora no rendimento e uma redução no tempo reacional.

A explicação para essa observação é que após o ataque nucleofílico da benzilamina, eliminando o grupo tosil, outra molécula de benzilamina age como base, retirando o próton do produto (Esquema 48). Na presença de trietilamina, a benzilamina não age como base tendo, portanto uma maior concentração no meio reacional, garantindo uma formação mais rápida de produto.



Esquema 48

Analisando o espectro de RMN- ^1H obtido para a amina benzilhomoalílica **51**, pode-se notar a presença dos sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático como um multiplete na região de 7,49 e 7,17

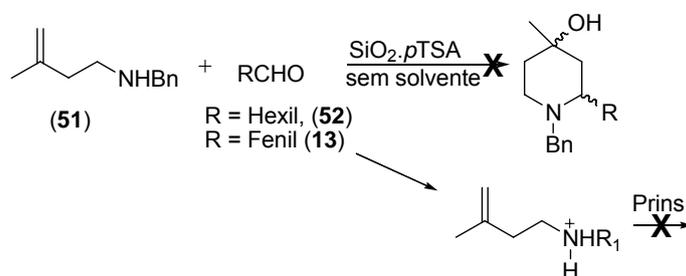
ppm. Observou-se também a presença de um quintupeto em 3,83 ppm correspondente aos dois átomos de hidrogênio metilênico vizinhos ao anel aromático.

No espectro de RMN- ^{13}C , notou-se um sinal em 53,7 ppm correspondente ao carbono ligado ao anel aromático e ao nitrogênio. Os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático e olefinicos foram observados em 143,4, 139,9, 128,4, 129,1, 126,9 e 111,5 ppm.

Analisando o espectro de massas deste composto, notou-se o pico do íon molecular m/z 175. Observou-se também a presença do pico m/z 120, correspondente à perda do grupo alila. O pico m/z 91 correspondente ao íon tropílium foi observado, como pico base.

O espectro de infravermelho apresentou uma banda em 3310 cm^{-1} , correspondente ao estiramento assimétrico da ligação N-H de aminas secundárias.

Depois de feitas às devidas análises da amina benzilhomoalílica **51**, a mesma foi submetida à reação de ciclização de Prins sob as primeiras condições catalíticas desenvolvidas ($p\text{TSA} \cdot \text{SiO}_{2(\text{gel})}$), em ausência de solventes orgânicos, conforme mostrado no Esquema 49.

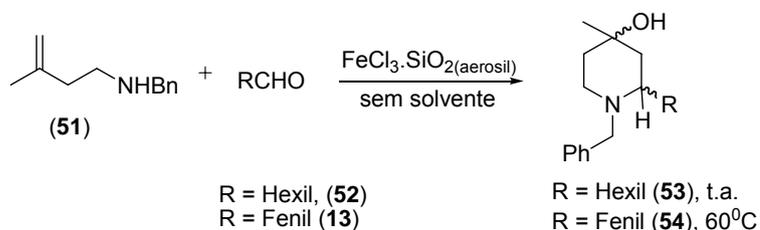


Esquema 49

Porém, nestas condições, os materiais de partida foram recuperados. Uma possível explicação para este fato, é que a alta acidez do ácido *p*-tolueno sulfônico causa a protonação da amina benzilhomoalílica **51**, impedindo que a mesma exerça seu papel nucleofílico frente ao aldeído em questão.

Esses resultados evidenciaram ainda mais a necessidade de se desenvolver um novo sistema catalítico, para a reação de ciclização de Prins, em ausência de solventes orgânicos, mostrado nas tabelas 1 (Página 22) e 2 (Página 25). Como discutido anteriormente, o sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_{2(\text{aerosil})}$, foi o que mais

apresentou vantagens. Baseado nesses estudos, as reações de Prins entre a amina benzilhomoalílica **51** e os aldeídos hexanal (**52**) e benzaldeído (**13**), foram repetidas (Esquema 50).

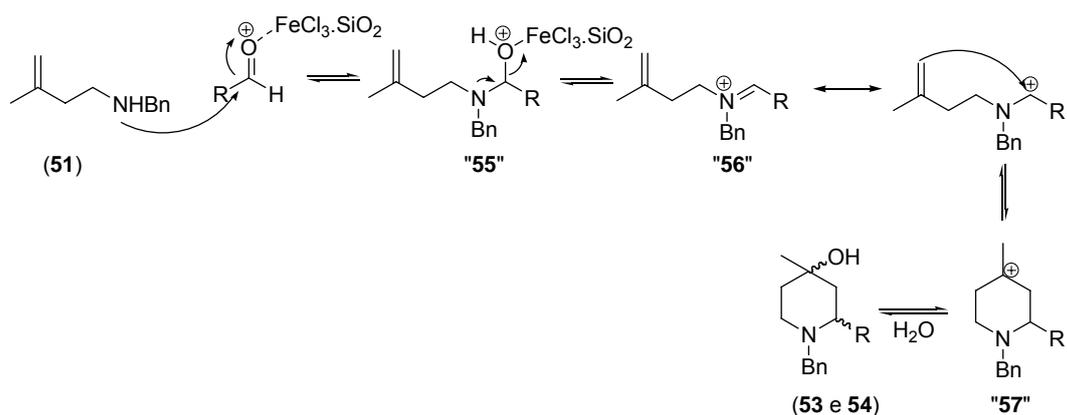


Esquema 50

Conforme mostrado no esquema 50, a reação de Prins com a amina benzilhomoalílica em questão (**51**) é sensível a reatividade do aldeído (ao contrário da reação de Prins com alcoóis homoalílicos, que reagiram com aldeídos de diferentes reatividades, como mostrado na tabela 3, Página 30). Assim, a reação com hexanal (**52**) mostrou o consumo dos materiais de partida mesmo a temperatura ambiente, ao contrário da reação com benzaldeído (**13**), onde se fez necessário o aquecimento a 60°C para que houvesse o consumo dos materiais de partida.

A análise dessas reações por CG-EM, mostrou a formação dos produtos **53** e **54** concomitante a uma série de subprodutos. Isso impossibilitou o isolamento desses compostos frente às técnicas cromatográficas testadas (cromatografia de coluna e radial).

Uma proposta mecanística para essa reação é mostrado no Esquema **51**.



Esquema 51

Inicialmente, ocorre a complexação do catalisador com o par de elétrons não ligante do oxigênio carbonílico. Essa interação leva a diminuição da energia do orbital LUMO da carbonila, tornando-a mais suscetível a um ataque nucleofílico. O nitrogênio da amina benzilhomoalílica **51**, então faz uma adição 1,2 nessa carbonila ativada, gerando o intermediário "**55**". A saída do grupo HO-FeCl₃.SiO₂ (que se converte em água, regenerando o catalisador) é assistida pelo par de elétrons do nitrogênio semelhantemente ao mecanismo de formação de imina, levando ao intermediário "**56**". A estabilidade desse intermediário "**56**" é chave para a diferente reatividade dos aldeídos hexanal (**52**) e benzaldeído (**13**). Como demonstrado, esse intermediário ("**56**") apresenta, estruturas de ressonância, na qual a carga positiva está delocalizada entre os átomos de nitrogênio e de carbono. Caso o grupo "R" seja fenila (aldeído **13**), essa carga positiva é estabilizada pelos elétrons π do anel aromático por efeito de ressonância, dificultando o ataque nucleofílico da dupla ligação para formar o intermediário "**57**". Este é o motivo pelo qual a reação entre a amina benzilhomoalílica e esse aldeído (**13**), precisou ser aquecida em 60°C. Por outro lado, quando o grupo "R" é hexila (aldeído **52**), o intermediário "**56**" é menos estabilizado, facilitando o curso da reação.

Analisando-se o espectro de massas do composto **53**, foi possível observar a presença do pico do íon molecular m/z 275 e do pico m/z 257, correspondente à perda de uma molécula de água.

No espectro de massas do composto **54**, foi possível observar a presença do pico do íon molecular m/z 281. Foi observada também a presença dos picos m/z

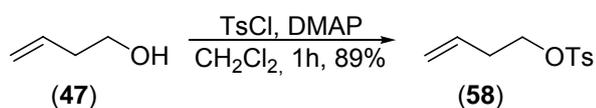
263, correspondente à perda de uma molécula de água, e m/z 248, correspondente a perda de uma molécula de água subsequente a perda de uma metila.

Devido a esses resultados poucos satisfatórios, decidiu-se esperar pela chegada do álcool homoalílico **47**, podendo assim estudar condições para obter os compostos de interesse **45** e **46**, o que não seria possível com o álcool homoalílico **3**, tendo esse uma metila a mais que o álcool anterior.

3.5 Estudos visando à síntese do composto SS 20846 A (**45**)

Com o álcool homoalílico **47** em mãos, foram iniciados alguns estudos de ciclização tipo aza-Prins com alguns aldeídos, frente a diferentes condições reacionais, visando a obtenção dos compostos **45** e **46**.

Com o intuito de se obter a amina homoalílica correspondente do álcool **47**, preparou-se o tosilato desse álcool conforme mostrado no Esquema 52. O tosilato **58** foi obtido com um rendimento de 89%.



Esquema 52

A análise do espectro de RMN- ¹H do tosilato **58** mostrou a presença de dois dubletos em 7,79 e 7,34 ppm os quais foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do anel aromático. Observou-se também a presença de um singlete em 2,45 ppm correspondente aos três átomos de hidrogênio do grupo metila ligado ao anel aromático.

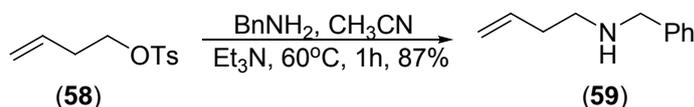
No espectro de RMN- ¹³C, notou-se um sinal em 69,4 ppm correspondente ao carbono carbinólico. Os sinais correspondentes aos átomos de carbono do anel aromático e olefínicos foram observados em 170,7, 144,7, 132,4, 129,8, 127,9 e 118,2 ppm.

A partir da análise do espectro de massas do composto **58** foi possível observar a presença do pico m/z 155, referente à perda da molécula do álcool **47**.

Porém este espectro não apresentou o pico m/z 240, correspondente ao íon molecular (M^+).

O espectro de infravermelho não apresentou qualquer banda na região de 3500-3000 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H de alcoóis. Notou-se uma banda em 1359 cm^{-1} , correspondente ao estiramento assimétrico da ligação S=O do grupo tosil. A banda correspondente ao estiramento simétrico dessa mesma ligação química foi observada em 1176 cm^{-1} .

Visando obter a amina benzilhomoalílica **59**, o grupo tosil do composto **58**, foi deslocado com benzilamina em acetonitrila, com 87% de rendimento, como mostrado no esquema 53.



Esquema 53

Analisando-se o espectro de RMN- ^1H da amina benzilhomoalílica **62**, pode-se notar a presença de um singleto em 3,78 ppm correspondente aos átomos de hidrogênio metilênicos vizinhos ao anel aromático. Observou-se também a presença de um sinal em 1,68 ppm o qual foi atribuído ao átomo hidrogênio ligado ao nitrogênio.

No espectro de RMN- ^{13}C observou-se a presença de sinais em 170,7, 144,7, 132,4, 129,8, 127,9 e 118,2 ppm, correspondentes aos átomos carbono do anel aromático e aos átomos de carbono olefínicos. O sinal em 53,8 ppm foi atribuído ao átomo de carbono ligado ao nitrogênio e ao grupo fenil. Já o sinal em 48,3 ppm foi atribuído ao outro átomo de carbono ligado ao átomo de nitrogênio.

O espectro de massas obtido deste composto apresentou o pico m/z 120 relativo à perda do grupo alila. O pico m/z 161 correspondente ao íon molecular (M^+) não foi observado.

No espectro de infravermelho foi possível observar a presença de uma banda em 3334 cm^{-1} , correspondente ao estiramento assimétrico da ligação N-H de aminas secundárias.

Almejando a síntese dos compostos **45** e **46** (Figura 17), algumas condições reacionais, visando a ciclização tipo aza-Prins com alguns aldeídos foram testadas.

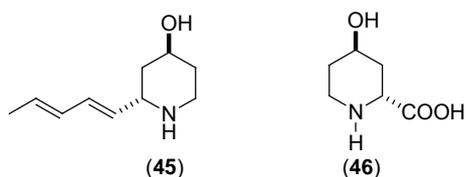
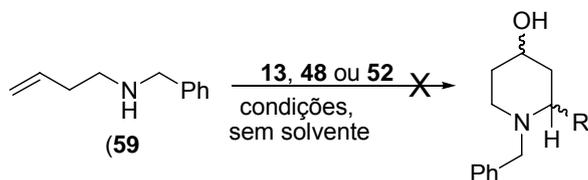


Figura 17

O composto **45**, pela reação de Prins, provém do *trans,trans*-hexa-2,4-dienal (**48**). Este aldeído juntamente com os aldeídos hexanal (**52**) e benzaldeído (**13**), foram submetidos à ciclização de Prins com a amina benzilhomoalílica **59**. Os resultados podem ser analisados na Tabela 7.

Tabela 7: Tentativa de ciclização de aza-Prins com alguns aldeído e ácidos de Lewis em ausência de solventes orgânicos.

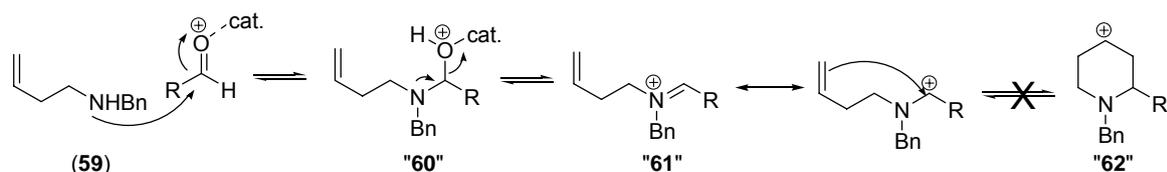


<i>Entrada</i>	<i>Aldeído</i>	<i>Sistema catalítico</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	 (48)	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-
2	 (48)	RhCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-
3	 (48)	<i>p</i> TSA.SiO ₂ (aerosil)	-
4	 (13)	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-
5	 (13)	RhCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-
6	 (52)	FeCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-
7	 (52)	RhCl ₃ .SiO ₂ (aerosil)	-

Nenhum dos aldeídos em nenhuma das condições testadas, forneceu o produto de interesse, mesmo sob aquecimento e longos tempos reacionais. O acompanhamento da reação por CG e CG-EM, mostrou o consumo dos materiais de partida, mas nenhum produto de ciclização de Prins foi formado.

Vale ressaltar que os testes iniciais, visando a ciclização de Prins entre a amina benzilhomoalílica **51** e os aldeídos **13** e **52**, forneceram os produtos **54** e **53**, respectivamente, como mostrado no Esquema 51, página 65.

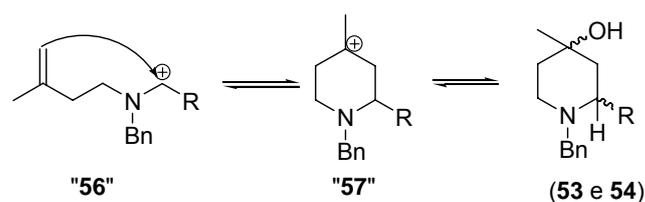
Uma possível explicação para a diferença na reatividade observada entre as aminas benzilhomoalílicas **59** e **51** é a presença da metila nessa última, como destacado pela proposta mecanística abaixo (Esquema 54).



Esquema 54

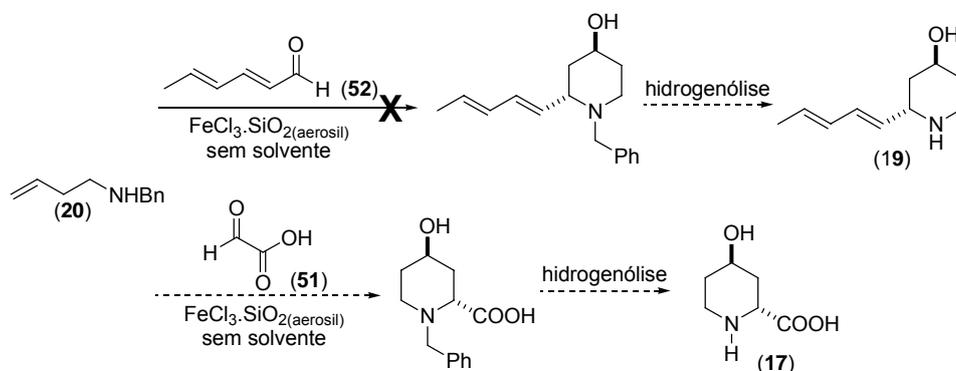
Conforme mostrado no esquema 54, a dupla ligação do cátion intermediário "61", faria um ataque nucleofílico ao carbono eletrodeficiente do íon imínio, resultando no carbocátion secundário "62". Sendo esse carbocátion ("62"), pouco estabilizado, sua formação comprometeria o andamento da reação, já que o seu precursor "61" apresenta pelo menos duas estruturas de ressonância (dependendo do grupo R, o número de estruturas canônicas aumenta) para estabilizar esse carbocátion. Assim, de acordo com essa proposta, o intermediário "62" é muito instável para ser formado, o que explicaria a não obtenção de produto pela reação de aza-Prins com a amina benzilhomoalílica **59**.

Em contrapartida, analisando-se novamente o mecanismo da reação de aza-Prins com a amina benzilhomoalílica **51** (Esquema 55), nota-se que a ciclização do cátion "56", iria gerar o intermediário "57". Devido ao fato deste intermediário ser um carbocátion terciário, o mesmo tem maiores chances de ser formado no meio reacional, mesmo em baixas concentrações. Com a formação de "57", o equilíbrio é deslocado no sentido de formação dos produtos.



Esquema 55

A estratégia utilizada para a ciclização de aza-Prins, levaria aos compostos **45** e **46**, com apenas a hidrogenólise²³ do grupo benzil (Esquema 56).



Esquema 56

Existem poucos relatos da reação de aza-Prins utilizando o grupo benzil como grupo protetor de aminas. O grupo protetor mais utilizado, para esses casos é o grupo tosil^{47,48}, porém o mesmo exige condições reacionais mais agressivas (amalgama de sódio, por exemplo) para retirá-lo⁴⁹.

Não existe relato da reação de aza-Prins em ausência de solventes orgânicos. A busca de uma condição reacional ideal para esse tipo de reação pode vir a ser alvo de estudo dentro do grupo de pesquisa no qual o presente trabalho foi desenvolvido.

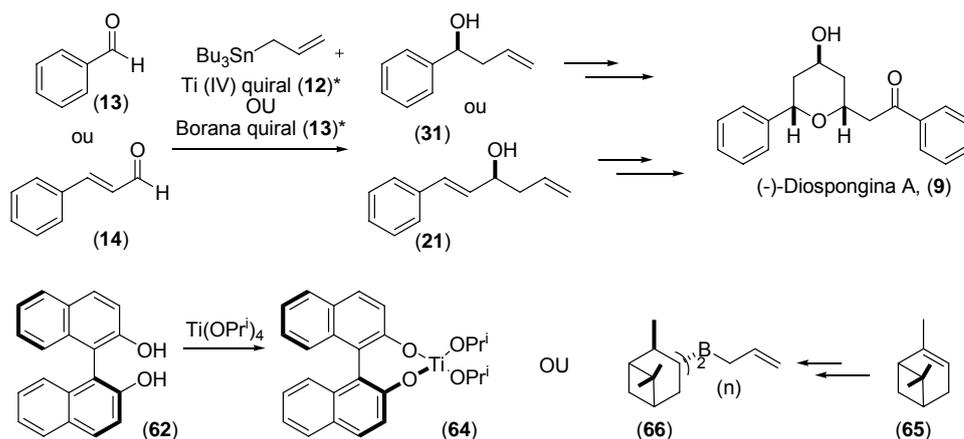
⁴⁷ Furman, B.; Dziedzic, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249-8252.

⁴⁸ Murty, M. S. R.; Ram, K. R.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1141-1145.

⁴⁹ Jagdele, A. R.; Reddy, R. S.; Sudalai, A. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 803-806.

3.6 Estudos visando à síntese da (-)-Diospongina (9)

A proposta inicial visando a síntese da (-)-Diospongina (9) foi baseada na preparação dos alcoóis homoalílicos enantioenriquecidos **21** ou **31**, como mostrado no Esquema 57.

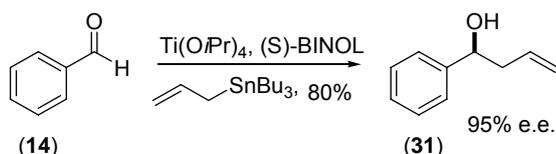


Esquema 57

Devido à alta estereoseletividade da reação de Prins, os três centros do produto natural **9** teriam sua estereoquímica regida pelo único centro do álcool homoalílico de partida.

Como não foi possível obter o produto de ciclização de Prins com o álcool homoalílico **21**, buscou-se a obtenção do composto alvo (**9**) através da reação de Prins utilizando-se o álcool **31**, o qual foi obtido na forma enantioenriquecida através reação de alilação do benzaldeído (**13**) nas condições de Keck⁵⁰, como mostrado no Esquema 58.

⁵⁰ Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8647-8648.

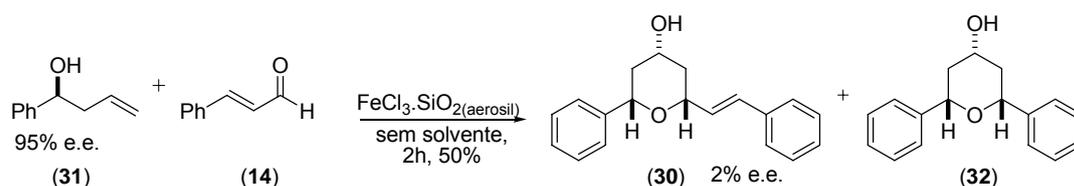


Esquema 58

O excesso enantiomérico do álcool **31**, com configuração absoluta “S”, foi medido pelo desvio do ângulo observado no polarímetro e comparado com dados da literatura⁴⁹.

Como esperado, os resultados das análises espectroscópicas do composto enantioenriquecido **31**, foram iguais a do mesmo racêmico.

Devido ao satisfatório excesso enantiomérico do álcool homoalílico **31**, a ciclização de Prins foi efetuada na melhor das condições estudada na tabela 6 (Entrada 2). Dessa maneira, o álcool **31** foi submetido a ciclização de Prins com cinamaldeído (**14**) em ausência de solvente, como mostrado no Esquema 59.



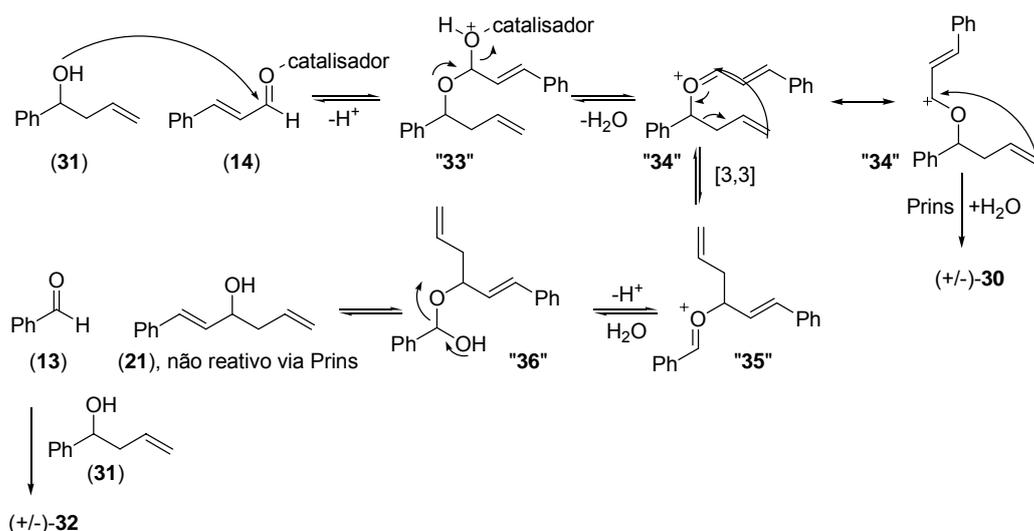
Esquema 59

De maneira similar aos resultados anteriores, os compostos **30** e **32** foram obtidos na proporção 2:1, como confirmado por ressonância magnética nuclear.

Como esperado, as análises espectroscópicas das misturas de compostos **30** e **32** obtidas em diferentes condições reacionais, mostraram-se idênticas.

A mistura desses compostos não apresentou atividade óptica, indicando uma possível racemização dos mesmos.

Uma explicação para essa observação experimental é o rearranjo sigmatrópico de oxônia-Cope, mesmo rearranjo utilizado para explicar a formação do composto **32**, como mostrado no Esquema 32, página 48.



Esquema 32

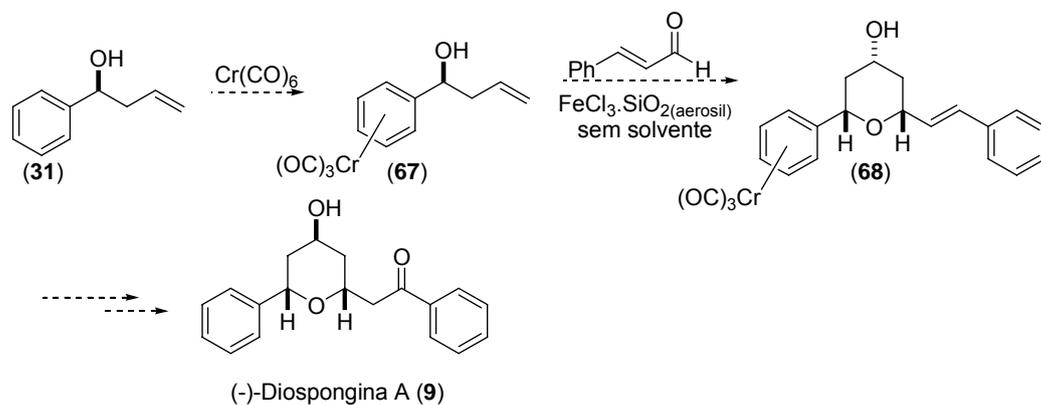
O intermediário “35” mostra que o carbono assimétrico do álcool homoalílico enantioenriquecido **31**, se torna sp^2 , perdendo a informação estereoquímica da molécula em questão. Como já discutido anteriormente, o rearranjo de oxônia-Cope é perfeitamente plausível em alcoóis homoalílicos benzílicos, devido a estabilidade do cátion formado.

Após esses resultados insatisfatórios, novas informações bibliográficas foram encontradas sobre a racemização na reação de Prins⁵¹ e os dados encontrados condizem com os resultados obtidos experimentalmente. Dessa maneira, a molécula alvo Diospongina A (**9**), não poderia ser obtida na forma enantioenriquecida, pelo método de ciclização de Prins com os alcoóis homoalílicos **21** ou **31**.

Como proposta futura de síntese enantioselectiva do composto (**9**), pode-se pensar em alguma mudança estrutural para o álcool homoalílico **31**, de forma que o anel aromático possa estar ligado com algum grupo retirador de elétrons. Assim, o cátion formado pelo rearranjo de oxônia-Cope seria pouco estabilizado, evitando assim esse rearranjo.

⁵¹ Rychnovsky, S. D.; Jasti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13640-13648.

A proposta inicial apresentada neste projeto foi baseada em complexos π de ferro e cromo, que são bons retiradores de densidade eletrônica e podem ser retirados com grande facilidade⁵² (Esquema 60).



Esquema 60

⁵² McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition metals organometallics organic synthesis*, Cambridge University press, 1991.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Um estudo sistemático visando a ciclização de Prins em ausência de solventes foi finalizado. O primeiro sistema catalítico desenvolvido ($pTSA.SiO_{2(gel)}$), mostrou-se eficiente para a síntese das substâncias de interesse Florol[®] (**6**) e do Clarycet[®] (**8**), após uma reação de acetilação.

Assim, dentre outros fatores já discutidos e também pela proposta inicial do projeto, foi necessário o desenvolvimento de um novo sistema catalítico, em que fosse possível a ciclização de Prins em ausência de solventes orgânicos.

Dessa maneira, uma série de ácidos de Lewis foram testados (tabela 1), e dentre eles o cloreto de ferro III e cloreto de ródio III se destacaram. Por motivos ambientais e econômicos, optou-se pela continuação dos estudos com cloreto de ferro III. Encontrado o ácido de Lewis “ideal”, alguns suportes foram testados (tabela 2) e observamos forte influencia do suporte sólido no rendimento da reação. Dentre esses suportes sólidos, a sílica aerosil[®] se destacou apresentando atividade catalítica sem a presença de qualquer ácido de Lewis, porém em baixíssimos rendimentos. Esse novo sistema catalítico ($FeCl_3.SiO_{2(aerosil)}$), mostrou-se capaz de preparar uma série de 4-hidroxi-tetrahidropiranos (**6**, **7**, **12** e **17-20**) com diferentes aldeídos.

A síntese das substâncias Florol[®] (**6**) e do precursor direto do Clarycet[®] (**7**), foram novamente realizadas, na presença desse novo catalisador. Comparando com os resultados (tabela 4) obtidos com o sistema catalítico anterior ($pTSA.SiO_{2(gel)}$), o novo sistema catalítico apresentou uma diminuição no tempo reacional e uma leve diminuição no rendimento, comprovando sua maior eficiência.

Com relação aos estudos visando à síntese do composto (+/-)-Diospongina A (**9**), a ciclização de Prins como etapa chave mostrou-se promissora. O álcool homoalílico proveniente do cinamaldeído (**21**), não foi capaz de reagir com o benzaldeído (**13**) via reação de Prins, em nenhuma das metodologias testas (tabela 5).

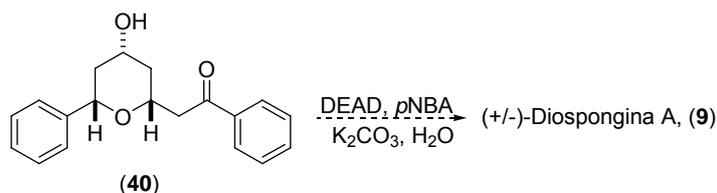
Em contrapartida, o álcool homoalílico do benzaldeído (**31**), resultou no produto esperado sob condições de ciclização de Prins com o cinamaldeído (tabela 6). Além de uma melhora significativa no rendimento, o método de ciclização de Prins utilizando-se o sistema catalítico desenvolvido ($FeCl_3.SiO_{2(aerosil)}$), diminui a proporção do subproduto **32** obtido através do rearranjo de oxônia-Cope, sendo este um

rearranjo sigmatrópico [3,3] bastante comum em reações de ciclização de Prins com alcoóis homoalílicos secundários.

Assim, a mistura dos compostos **30** e **32** foi submetida às condições de oxidação de Wacker, obtendo-se o composto **40**, de maneira quimio e regioseletiva. Cabe ressaltar que neste caso os compostos **40** e **32** foram facilmente separados, levando ao produto **40**, com um rendimento de 67%.

A reação de oxidação de Wacker, sob irradiação em microondas, desse mesmo substrato (**30**) levou a uma melhora no tempo reacional, porém com uma diminuição no rendimento (31%).

Como perspectivas, para finalizar a síntese da (+/-)-Diospongina A (**9**), o intermediário **40** será submetido à reação de Mitsunobu, visando à inversão da configuração da hidroxila, como mostrado no Esquema 61.



Esquema 61

Esse trabalho foi submetido e aceito para o 13th BMOS⁵³ (Brazilian Meeting on Organic Synthesis) intitulado “*The total synthesis of (+/-)-Diospongina A*”.

Como perspectivas para o grupo, almejamos a síntese enantioselectiva da Diospongina A através da ciclização de Prins do álcool homoalílico **31** enantioenriquecido modificado com um grupo retirador de elétrons que possa ser facilmente removido. Os complexos π de ferro e cromo se adequam nessas condições, sendo então fortes candidatos para a síntese enantioselectiva da molécula alvo.

Com relação à reação de ciclização tipo aza-Prins, poucos resultados satisfatórios foram obtidos.

A amina benzilhomoalílica **51** foi submetida à reação de ciclização de aza-Prins com os aldeídos hexanal (**52**) e benzaldeído (**13**), utilizando-se o sistema

⁵³ 13º BMOS, 31 de agosto à 4 de setembro de 2009, livro de resumos, B187.

catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$, na qual constatou-se a formação dos produtos **53** e **54**, respectivamente, através da análise de CG-EM. Porém devido à complexa mistura de produtos formados, os mesmos não foram isolados e caracterizados por outras técnicas espectroscópicas.

Obtida a amina benzil homoalílica **59**, todas as condições reacionais visando a ciclização de aza-Prins com os aldeídos **13**, **48** e **52**, não resultaram nos produtos esperados, provavelmente devido a um intermediário pouco estável que não permite o andamento da reação. Outro fator que corrobora com a afirmação acima, é que duplas terminais são menos nucleofílicas, nesse caso não o suficiente para garantir a formação do intermediário "**62**".

Assim, decidiu-se não mais estudar condições reacionais visando a ciclização de aza-Prins em ausência de solventes orgânicos, o qual pode ser alvo de estudos de outros membros do grupo.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Generalidades

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram realizados em um equipamento BOMEM Hartman & Braun MB-Séries (DQ - UFSCar) em pastilhas de KBr ou no caso de composto oleoso, em janelas de KBr.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos em espectrômetros Bruker ARX-400 (DQ - UFSCar) e Bruker ARX-200 (DQ - UFSCar). O solvente utilizado foi o CDCl_3 e como padrão interno de referência utilizou-se tetrametilsilano (TMS) ($\delta = 0$ ppm). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidade de δ e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram determinadas através de integração eletrônica, e as abreviações utilizadas para expressar sua multiplicidade foram descritas da seguinte forma: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupeto), m (multipeto), dd (duplo dubleto), hept (hepteto).

As fases orgânicas obtidas após as extrações das reações foram secas com sulfato de sódio ou magnésio anidros e concentradas sob pressão reduzida, utilizando-se evaporador rotatório.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60 G - F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água.

As medidas de rotação ótica foram feitas em aparelho Perkin-Elmer 241, estando as concentrações expressas em g/mL.

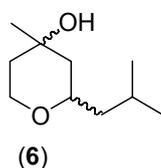
As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em coluna capilar D. B - 5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho SHIMADZU GC-17 A, provido de um detector por ionização em chama e operando de 70 a 280 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C/ min. Utilizou-se nitrogênio como gás de arraste.

As reações realizadas sob efeito de microondas, foram feitas em um reator de microondas de radiação focalizada da marca CEM, modelo Discover

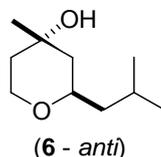
Banchmate pertencente a Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa do laboratório de síntese de produtos naturais do DQ - UFSCar.

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A com interface para um espectrômetro de massas GCMS-QP5000 (ionização por impacto eletrônico, 70 eV), equipado com uma coluna capilar tipo HP5-MS (30m x 0,25 mm DI, espessura do filme 0,25 μ m), utilizando gás de arraste He (100 kpa).

5.1 Obtenção do Florol[®] (6)



Em um graal contendo sílica flash (1,0 g), adicionou-se ácido *para*-tolueno sulfônico monohidratado (0,038 g; 0,2 mmol) e homogeneizou-se a mistura. Após isso, adicionou-se isovaleraldeído (4) (0,24 mL; 2,2 mmol) e por fim 3-metil-3-buten-1-ol (3; 0,21 mL; 2,0 mmol). A mistura foi macerada por 15 min, onde se acompanhou o consumo do álcool homoalílico. O resíduo sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica, contendo sílica flash como fase estacionária e hexano/acetato de etila, 3:1, como fase móvel. Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 35% (0,12g, 0,69 mmol) e 52% (0,18g, 1,04 mmol) respectivamente (rendimento total: 87%).

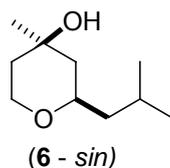


EM (int. rel. em %): *m/z* 154 (5); 139 (3); 115 (80); 97 (16); 87 (42); 69 (100); 58 (67).

IV (ν_{\max} , filme): 3414, 2955, 2867, 1643, 1615, 1468, 1373, 1245, 1170, 1111, 1084, 939, 802, 742 cm^{-1} .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,95 (ddd, *J* = 12,66, 5,12, 1,56 Hz, 1H); 3,41 (td, *J* = 12,24, 2,13 Hz, 1H); 3,37-3,32 (m, 1H); 2,96 (s, OH); 1,77 (heptd, *J* = 6,54, 1,56 Hz, 1H); 1,71 (td, *J* = 12,66, 5,12 Hz, 1H); 1,63 (dt, *J* = 12,66, 2,13 Hz, 1H); 1,58 (dq, *J* = 12,66, 2,13 Hz, 1H); 1,49 (ddd, *J* = 12,66, 8,25, 5,97 Hz, 1H); 1,37 (t, *J* = 12,24 Hz, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,17 (ddd, *J* = 12,66, 8,25, 4,55 Hz, 1H); 0,90 (d, *J* = 6,54 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 73,6; 68,8; 65,3; 46,9; 45,4; 40,5; 25,3; 24,3; 23,1; 22,3.



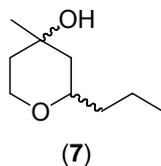
EM (int. rel. em %): *m/z* 154 (15); 139 (13); 121 (1); 115 (46); 97 (40); 87 (47); 69 (100); 58 (64).

IV (ν_{max}, filme): 3467, 2964, 2867, 1704, 1651, 1469, 1384, 1276, 1163, 1083, 990, 888, 805, 740 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (td, *J* = 12,09, 2,13 Hz, 1H); 3,74-3,65 (m, 2H); 3,19 (sl, OH); 1,78 (heptd, *J* = 6,54 Hz, 1H); 1,63 (td, *J* = 13,66, 5,83 Hz, 1H); 1,53 (dtl, *J* = 13,66, 2,13 Hz, 1H); 1,50-1,40 (m, 3H); 1,28 (dd, *J* = 13,66, 11,52 Hz, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,12 (ddd, *J* = 13,66, 8,39, 4,55 Hz, 1H); 0,90 (d, *J* = 6,54 Hz, 6H).

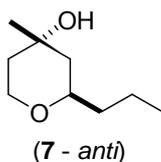
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 71,2; 67,8; 63,6; 45,4; 45,1; 38,7; 31,7; 24,3; 23,4; 22,4.

5.2 Obtenção do composto 7 (precursor do Clarycet[®], 8)



Em um graal contendo sílica flash (4,0 g), adicionou-se ácido *para*-tolueno sulfônico monohidratado (0,15 g; 0,8 mmol) e homogeneizou-se a mistura. Após isso, adicionou-se butiraldeído (5) (0,80 mL; 8,8 mmol) e por fim 3-metil-3-buten-1-ol (3; 0,84 mL; 8,0 mmol). A mistura foi macerada por 35 min, onde se acompanhou

o consumo do álcool homoalílico. O resíduo sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica, contendo sílica flash como fase estacionária e hexano/acetato de etila, 3:1, como fase móvel. Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 20% (0,24g, 1,52 mmol) e 41% (0,52g, 3,28 mmol) respectivamente (rendimento total: 61%).

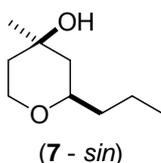


EM (int. rel. em %): m/z 140 (7); 125 (4); 115 (72); 97 (15); 87 (22); 71(100); 58 (60).

IV (ν_{\max} , filme): 3424, 2939, 2931, 2863, 1640, 1466, 1381, 1342, 1249, 1173, 1078, 964, 937, 810, 749 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,96 (ddd, $J = 11,96, 4,98, 2,99$ Hz, 1H); 3,42 (td, $J = 11,96, 2,99$ Hz, 1H); 3,34-3,21 (m, 1H); 1,88-1,34 (m, 9H); 1,32 (s, 3H); 0,91 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 75,2; 68,9; 65,4; 46,6; 38,4; 25,4; 18,7; 14,0.



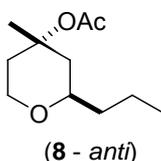
EM (int. rel. em %): m/z 140 (28); 125 (20); 115 (44); 97 (50); 87 (15); 71(100); 55 (70).

IV (ν_{\max} , filme): 3422, 2964, 2927, 2863, 1704, 1439, 1462, 1377, 1269, 1164, 1067, 999, 886, 806 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,89-3,53 (m, 3H); 1,95 (s, OH); 1,76-1,27 (m, 8H); 1,25 (s, 3H); 0,91 (t, $J = 6,98$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 72,6; 67,7; 63,5; 44,6; 38,7; 38,3; 31,7; 18,5; 14,0.

5.3 Obtenção do Clarycet[®] (8 - *anti*)



Em um balão contendo o composto **7** – *anti* (0,20 g, 1,26 mmol) e piridina (2 mL), adicionou-se cloreto de acetila (0,10 mL, 1,39 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Manteve-se a mistura reacional nessas condições por 2 horas. Finalizou-se a reação com solução saturada de bicarbonato de sódio (0,4 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de sulfato de cobre (II) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica flash, utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 10:1. O produto, um óleo amarelo, foi obtido com um rendimento de 91% (0,25 g, 1,26 mmol).

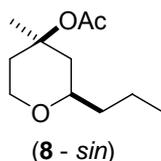
EM (int. rel. em %): m/z 140 (4); 125 (2); 115 (34); 97 (7); 87 (13); 71(100); 58 (34).

IV (ν_{\max} , filme): 2960, 2929, 2852, 1734, 1619, 1466, 1377, 1260, 1080, 1024, 799 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (ddd, $J = 11,6, 5,6, 1,6$ Hz, 1H); 3,46 (dt, $J = 13,6, 2,4$ Hz, 1H); 3,37-3,31 (m, 1H); 2,13-2,09 (m, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,90-1,82 (m, 1H); 1,62 (s, 3H); 1,57-1,34 (m, 4H); 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 170,3; 80,1; 74,3; 64,6; 43,4; 38,4; 37,8; 30,4; 29,7; 22,5; 21,7; 18,7; 14,1.

5.4 Obtenção do Clarycet[®] (8 - *sin*)



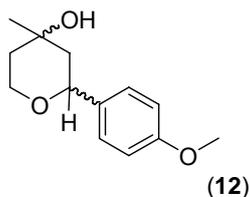
Em um balão contendo o composto **8** – *sin* (0,40 g, 2,52 mmol) e piridina (4 mL), adicionou-se cloreto de acetila (0,20 mL, 2,78 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Manteve-se a mistura reacional nessas condições por 2 horas. Finalizou-se a reação com solução saturada de bicarbonato de sódio (0,8 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de sulfato de cobre (II) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica flash, utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 10:1. O produto, um óleo amarelo, foi obtido com um rendimento de 88% (0,44 g, 2,22 mmol).

EM (int. rel. em %): *m/z* 140 (4); 125 (2); 115 (34); 97 (7); 87 (13); 71(100); 58 (34).

IV (ν_{\max} , filme): 2961, 2930, 2851, 1736, 1624, 1461, 1377, 1260, 1108, 1022, 799 cm^{-1} .

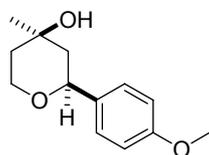
5.5 Procedimento experimental típico para ciclização de Prins com diferentes ácidos de Lewis, suportes sólidos e aldeídos, em ausência de solventes orgânicos

5.5.1 Obtenção do composto 12



Em um graal contendo sílica aerosil (0,5 g), adicionou-se cloreto de ferro III anidro (0,019g; 0,12 mmol) e homogeneizou-se a mistura. Após isso, adicionou-se 4-metoxibenzaldeído (**11**; 0,15 mL; 1,2 mmol) e por fim 3-metil-3-buten-1-ol (**3**; 0,12 mL; 1,0 mmol). A mistura foi macerada por 15 min, onde o consumo do álcool homoalílico **3** foi acompanhado. O resíduo sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica, contendo sílica flash como fase estacionária e hexano/acetato de etila, 3:1, como fase móvel. Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 23%

(0,051g, 0,23 mmol) e 57% (0,13g, 0,58 mmol), respectivamente (rendimento total: 80%).



(12 - *sin*)

EM (int. rel. em %): m/z 222 (M^+ , 16); 204 (30); 190 (13); 189 (100); 173 (5); 151 (6); 135 (95); 133 (23); 119 (18); 92 (10); 91 (26); 71 (46); 58 (31).

IV (ν_{\max} , filme): 3426, 2948, 2915, 2847, 1614, 1587, 1518, 1470, 1377, 1249, 1176, 1080, 1031, 942, 898, 830, 770, 737, 605 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (dt, $J = 8,74, 2,06$ Hz, 2H); 6,87 (dt, $J = 8,74, 2,06$ Hz, 2H); 4,30 (dd, $J = 12,08, 1,74$ Hz, 1H); 4,10 (ddd, $J = 12,08, 5,24, 1,74$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (td, $J = 12,87, 1,74$ Hz, 1H); 1,95 (s, OH); 1,88-1,70 (m, 4H); 1,66 (qd, $J = 12,87, 2,38$ Hz, 1H); 1,43 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 159,0; 134,2; 127,2; 113,8; 77,2; 69,1; 65,8; 55,2; 48,1; 40,3; 25,3.



(12 - *anti*)

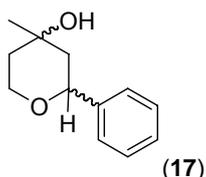
EM (int. rel. em %): m/z 222 (M^+ , 15); 204 (29); 190 (13); 189 (100); 173 (4); 151 (5); 135 (86); 133 (23); 109 (15); 92 (9); 91 (21); 71 (37); 58 (27).

IV (ν_{\max} , filme): 3422, 2947, 2919, 2843, 1611, 1518, 1462, 1377, 1249, 1176, 1144, 1084, 1035, 943, 898, 830, 766, 605 cm^{-1} .

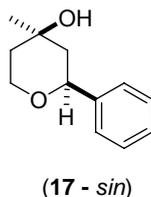
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (dt, $J = 8,74, 2,06$ Hz, 2H); 6,86 (dt, $J = 8,74, 2,06$ Hz, 2H); 4,64 (dd, $J = 11,44, 2,54$ Hz, 1H); 3,98-3,92 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,81-1,59 (m, 4H); 1,50 (dq, $J = 13,82, 2,22$ Hz, 1H); 1,27 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 159,1; 135,1; 127,5; 113,9; 74,9; 68,1; 64,1; 55,3; 46,4; 38,4; 31,8.

5.5.2 Obtenção do composto 17



Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 22,5% (0,043g, 0,22 mmol) e 39,5% (0,075g, 0,39 mmol), respectivamente (rendimento total: 62%).

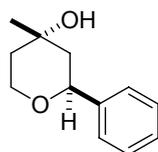


EM (int. rel. em %): *m/z* 174 (55); 159 (100); 145 (2); 131 (5); 107 (42); 105 (58); 79 (33); 77 (47); 58 (46).

IV (ν_{max}, filme): 3425, 2968, 2923, 2867, 1704, 1607, 1494, 1453, 1374, 1257, 1145, 1080, 1045, 1009, 985, 898, 861, 807, 763, 743, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,23 (m, 5H); 4,36 (dd, *J* = 11,86, 2,31 Hz, 1H); 4,13 (ddd, *J* = 11,86, 5,24, 1,69, 1H); 3,62 (td, *J* = 12,48, 2,31 Hz, 1H); 1,89 (dt, *J* = 12,94, 2,39 Hz, 1H); 1,86-1,72 (m, 2H); 1,68 (dq, *J* = 12,94, 2,39 Hz, 1H); 1,66 (s, OH); 1,45 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 142,1; 128,5; 127,6; 125,9; 77,7; 69,2; 66,0; 48,4; 40,1; 25,3.



(17 - *anti*)

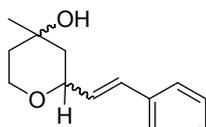
EM (int. rel. em %): m/z 174 (55); 159 (100); 145 (2); 131 (5); 107 (42); 105 (58); 79 (33); 77 (47); 58 (46).

IV (ν_{\max} , filme): 3430, 2964, 2919, 2863, 1708, 1607, 1494, 1453, 1374, 1261, 1144, 1080, 1045, 1009, 985, 900, 807, 763, 743, 699.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,21 (m, 5H); 4,70 (dd, $J = 11,71, 2,31$ Hz, 1H); 4,03 – 3,90 (m, 2H); 1,83-1,73 (m, 2H); 1,64 (dd, $J = 13,71, 11,71$ Hz, 1H); 1,56-1,49 (m, 2H); 1,29 (s, 3H).

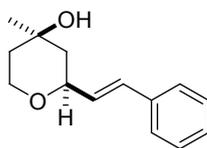
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 142,7; 128,4; 127,4; 125,9; 75,3; 68,1; 64,1; 46,6; 38,5; 31,8.

5.5.3 Obtenção do composto 18



(18)

Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 25,7% (0,056g, 0,26 mmol) e 46,3% (0,101g, 0,46 mmol), respectivamente (rendimento total: 72%).



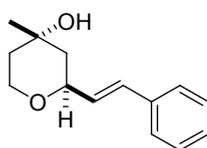
(18 - *anti*)

EM (int. rel. em %): m/z 218 (M^+ , 34); 204 (2); 200 (38); 185 (57); 171 (2); 148 (19); 147 (100); 129 (65); 115 (57); 104 (44); 91 (57); 71 (72); 55 (27)

IV (ν_{\max} , filme): 3431, 2969, 2935, 2851, 1713, 1599, 1494, 1449, 1377, 1250, 1174, 1104, 965, 935, 880, 818, 753, 738, 693 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,20 (m, 5H); 6,61 (dd, $J = 16,05, 1,43$ Hz, 1H); 6,19 (dd, $J = 16,05, 5,88$ Hz, 1H); 4,06 (ddd, $J = 12,23, 5,08, 2,22$ Hz, 1H); 3,55 (td, $J = 12,23, 2,38$ Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 2,05 (s, OH); 1,81 (dt, $J = 12,87, 2,22$, 1H); 1,77 (td, $J = 12,87, 5,08$ Hz 1H); 1,64 (dq, $J = 12,87, 2,22$ Hz, 1H); 1,60 (t, $J = 12,87$ Hz, 1H); 1,39 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 136,7; 130,6; 129,7; 128,6; 127,7; 126,5; 75,8; 68,8; 65,3; 46,5; 40,3; 24,5.



(18 - sin)

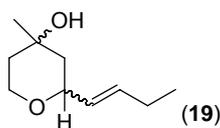
EM (int. rel. em %): m/z 218 (M^+ , 20); 207 (3); 200 (24); 185 (42); 171 (3); 148 (19); 147 (100); 129 (85); 115 (60); 104 (43); 91 (63); 71 (82); 55 (49)

IV (ν_{\max} , filme): 3430, 2943, 2919, 2855, 1674, 1603, 1518, 1458, 1381, 1281, 1124, 1088, 1035, 935, 886, 818, 741, 637 cm^{-1} .

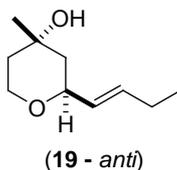
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,18 (m, 5H); 6,61 (dd, $J = 16,02, 1,54$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 16,02, 6,01$ Hz, 1H); 4,35 (ddq, $J = 11,40, 6,01, 1,54$ Hz, 1H); 3,90 (dd, $J = 7,24, 1,85$ Hz, 1H); 3,89 (td, $J = 11,40; 2,15$; 1H); 1,89 (s, OH); 1,76-1,66 (m, 2H); 1,51 (dd, $J = 13,56, 11,51$ Hz, 1H); 1,49 (dq, $J = 12,94, 2,31$ Hz, 1H); 1,29 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 136,9; 130,2; 130,1; 128,4; 127,4; 126,3; 73,4; 67,7; 63,6; 44,7; 38,4; 31,7.

5.5.4 Obtenção do composto 19



Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 18,6% (0,032g, 0,19 mmol) e 46,4% (0,078g, 0,46 mmol), respectivamente (rendimento total: 65%).

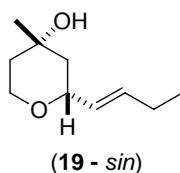


EM (int. rel. em %): m/z 170 (M^+ , 1); 155 (4); 141 (25); 123 (3); 107 (2); 99 (4); 83(10); 71(100) 55 (18).

IV (ν_{\max} , filme): 3418, 2964, 2931, 2859, 1675, 1462, 1381, 1337, 1253, 1081, 971, 830 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,75 (dtd, $J = 15,52, 6,18, 1,05$ Hz, 1H); 5,46 (dtd, $J = 15,52, 6,31, 1,57$ Hz, 1H); 4,00 (ddd, $J = 11,83, 5,13, 1,84$ Hz, 1H); 3,80 (ddq, $J = 11,18, 6,31, 1,18$ Hz, 1H); 3,49 (td, $J = 12,10, 2,49$ Hz, 1H); 2,05 (qt, $J = 7,36$ Hz, 2H); 1,70 (dt, $J = 12,76, 2,36$ Hz, 2H); 1,60 (dq, $J = 12,89, 2,23$ Hz, 1H); 1,51 (t, $J = 11,83$ Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,00 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 134,4; 129,3; 76,0; 68,9; 65,3; 46,6; 40,4; 25,4; 25,3; 13,3.



EM (int. rel. em %): m/z 170(M^+ , 2); 152 (3); 141 (22); 123 (6); 113 (2); 99 (3); 83(13); 71(100) 55 (21).

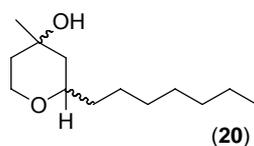
IV (ν_{\max} , filme): 3434, 2964, 2927, 2875, 1623, 1466, 1381, 1264, 1080, 971, 908, 735, 650 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,76 (dtd, $J = 15,56, 6,31, 1,07$ Hz, 1H); 5,44 (dtd, $J = 15,41, 6,47, 1,54$ Hz, 1H); 4,12 (ddd, $J = 10,48, 6,62, 1,38$ Hz, 1H); 3,90-3,84 (m, 1H);

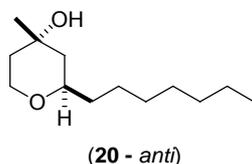
3,83 (td, $J = 11,56, 2,31$ Hz, 1H); 2,05 (qt, $J = 7,24$ Hz, 2H); 1,68 (dq, $J = 13,87, 6,16$ Hz, 1H); 1,59 (dt, $J = 13,71, 2,46$ Hz, 2H); 1,45 (dd, $J = 13,71, 11,40$ Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 0,99 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 134,1; 129,6; 73,6; 67,9; 63,5; 44,8; 38,4; 31,8; 25,3; 13,3.

5.5.5 Obtenção do composto 20



Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 18,6% (0,032g, 0,19 mmol) e 46,4% (0,078g, 0,46 mmol), respectivamente (rendimento total: 65%).

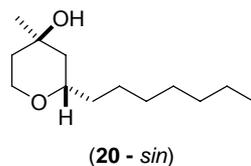


EM (int. rel. em %): m/z 196 (4); 181 (2); 154(2); 140 (1); 129 (10); 115 (57); 97 (37); 84 (25); 69 (100); 55 (45).

IV (ν_{max} , filme): 3410, 2955, 2923, 2855, 1672, 1468, 1377, 1265, 1176, 1092, 1006, 984, 920, 894, 827, 739 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (ddd, $J = 11,57, 5,52, 1,31$ Hz, 1H); 3,75 (td, $J = 12,49, 2,36$ Hz, 1H); 3,63-3,55 (m, 1H); 1,66 (td, $J = 11,57, 5,52$ Hz, 1H); 1,55 (dt, $J = 13,68, 2,23$ Hz, 1H); 1,46 (dq, $J = 13,68, 2,23$ Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 1,52-1,26 (m, 13H); 0,88 (t, $J = 6,97$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 72,9; 67,8; 63,5; 44,6; 38,7; 36,1; 31,7 (2C); 29,6; 29,2; 25,4; 22,6; 14,0.



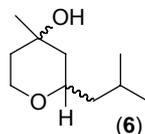
EM (int. rel. em %): m/z 196 (4); 181 (2); 154(2); 140 (1); 129 (10); 115 (57); 97 (37); 84 (25); 69 (100); 55 (45).

IV (ν_{\max} , filme): 3444, 2959, 2929, 2859, 1659, 1470, 1381, 1265, 1174, 1006, 984, 926, 896, 870, 827, 723 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (ddd, $J = 11,48, 5,52, 1,41$ Hz, 1H); 3,75 (td, $J = 12,5, 2,3$ Hz, 1H); 3,62-3,56 (m, 1H); 1,65 (td, $J = 12,56, 5,51$ Hz, 1H); 1,55 (dt, $J = 13,7, 2,38$ Hz, 1H); 1,51-1,46 (m, 3H); 1,44-1,43 (m, 1H); 1,41-1,33 (m, 3H); 1,31-1,30 (m, 1H); 1,29-1,27 (m, 7H); 1,26 (s, 3H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

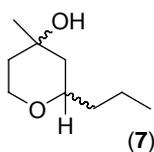
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 72,9; 67,8; 63,5; 44,6; 38,7; 36,2; 31,7; 29,6; 29,2; 25,4; 22,6; 14,0.

5.5.6 Obtenção do Florol[®] (6) utilizando o sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$



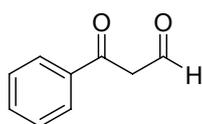
Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 28% (0,048g, 0,28 mmol) e 43% (0,074g, 0,43 mmol), respectivamente (rendimento total: 71%).

5.5.7 Obtenção do composto 7 (precursor do Clarycet[®], 8) utilizando o sistema catalítico $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2(\text{aerosil})$



Os diastereoisômeros *sin* e *anti* foram obtidos com rendimento de 17,7% (0,028g, 0,18 mmol) e 35,3% (0,055g, 0,35 mmol), respectivamente (rendimento total: 53%).

5.6 Obtenção do composto 23

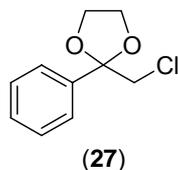


(23)

A uma solução de diisopropilamina (0,29 mL, 2,05 mmol) em THF (2 mL), adicionou-se butillítio (1,2 mL, 1,88 mmol) a 0°C, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. A solução foi mantida nessas condições por 15 minutos. À essa solução foi adicionado acetofenona (**24**), gota-a-gota e manteve-se nessas condições por 20 minutos. Adicionou-se formiato de etila ainda à 0°C e deixou-se nessas condições até atingir a temperatura ambiente. Após 2 horas, finalizou-se a reação com uma mistura de solução de cloreto de sódio e cloreto de amônio, previamente deoxigenado em ultra-som, e permaneceu-se nessas condições por mais 10 minutos. Extraiu-se a reação com diclorometano (4x) e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica flash, utilizando como fase móvel hexano/acetato 5:1, resultando em um óleo amarelo, que rapidamente se convertia em sólido branco.

EM (int. rel. em %): *m/z* 148 (M^+ , 63); 147 (81); 120 (25); 106 (4); 105 (55); 78 (43); 77 (100); 71 (45); 69 (53); 51 (66).

5.7 Obtenção do composto 27



Em um balão contendo α -cloroacetofenona (0,31 g, 2,0 mmol) (**23**), adicionou-se tolueno (4 mL), etileno glicol (0,18 mL, 3,2 mmol) e por fim amberlist[®] 15 (0,010 g), sob agitação e atmosfera de nitrogênio. A esse balão, foi acoplado o sistema Dean-Stark contendo tolueno. O sistema foi aquecido até refluxo por 4 horas. Após isso filtrou-se o amberlist e adicionou-se água destilada. A reação foi extraída acetato de etila (3X).

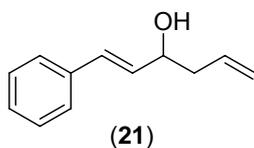
A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

EM (int. rel. em %): m/z 150 (17); 149 (100); 121 (4); 106 (10); 105 (84); 91 (11); 77 (54); 51 (33).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,50 (m, 2H); 7,40-7,32 (m, 3H); 4,22-4,14 (m, 2H); 3,95-3,87 (m, 2H); 3,76 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 139, 7; 128,8; 128,3; 126,0; 65,9; 49,5.

5.8 Obtenção do composto 21



Em um balão contendo zinco em pó (0,10 g; 1,59 mmol), previamente tratado, adicionou-se THF (6 mL) e por fim brometo de alila (0,16 mL; 2 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos, adicionou-se o cinamaldeído (**14**; 0,2 mL; 1,59 mmol) e manteve-se nessas condições por 2 horas.

Finalizou-se a reação com algumas gotas de água destilada e adicionou-se à mistura, sulfato de magnésio e celite secos. Deixou-se o sistema

reacional nessas condições por 10 minutos e filtrou-se o sulfato de magnésio e celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 9:1. O produto (0,23 g; 1,53 mmol), um óleo amarelo, foi obtido com um rendimento de 96%.

5.9 Obtenção do composto 21 pelo método de alilação utilizando a liga Zn-Cu

5.9.1 Preparação da liga Zn-Cu

Zinco em pó (11,6 g; 0,17 mol) e água destilada (80 mL; 4,44 mol) foram colocadas em um balão de 100 mL sob agitação magnética. Após isso, adicionou-se HCl (2 mL, 37%) e por fim solução aquosa de sulfato de cobre (20 mL, 20% m/m). A solução resultante foi mantida nessas condições por 15 minutos.

A mistura foi filtrada e sólido lavado com água destilada (3 x 30 mL), acetona (3 x 10 mL) e éter etílico (2 x 10 mL). O sólido resultante foi transferido para um balão e mantido sob vácuo à 100°C por 3 horas.

A liga Zn-Cu (3,17g; 0,024 mol) foi obtida com rendimento de 98%.

5.9.2 Procedimento para a preparação do composto 21 utilizando a liga Zn-Cu

A liga Zn-Cu (0,20 g; 1,55 mmol), brometo de alila (0,16 mL; 2,0 mmol) e cinamaldeído (**14**, 0,20 mL; 1,59 mmol) foram colocadas em um balão de fundo redondo sob banho de gelo, agitação magnética e atmosfera de N₂. A mistura permaneceu nessas condições por cerca de duas horas (consumo do cinamaldeído).

Após isso, foi adicionado solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 7 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O produto (0,12 g; 0,68 mmol) foi obtido, sem necessidade de purificação, com rendimento de 42%.

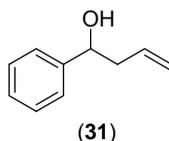
EM (int. rel. em %): m/z 156 (3); 134 (10); 133 (100); 115 (35); 105 (13); 103 (13); 91, (16); 77 (25); 55 (64).

IV (ν_{\max} , filme): 3422, 3083, 3031, 2913, 2861, 1647, 1577, 1496, 1452, 1197, 965, 915, 748, 693 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,25 (m, 5H); 6,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,28 (dd, $J = 6,3$ Hz e 15,9 Hz, 1H); 6,00-5,78 (m, 1H); 5,26-5,16 (m, 2H); 4,38 (q, $J = 6,7$ Hz); 2,45-2,39 (m, 2H); 1,86-1,83 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 136,7; 134,0; 131,6; 130,4; 128,5; 127,6; 126,5; 118,4; 71,7, 42,0.

5.10 Obtenção do composto 31



Em um balão contendo zinco em pó (1,80 g; 27,5 mmol), previamente tratado, adicionou-se THF (100 mL) e por fim brometo de alila (2,47 mL; 30,0 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após 30 minutos, adicionou-se o benzaldeído (**13**, 2,55 mL; 25,0 mmol) e manteve-se nessas condições por 2 horas.

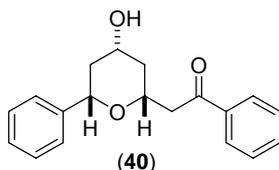
Finalizou-se a reação com algumas gotas de água destilada e adicionou-se à mistura, sulfato de magnésio e celite secos. Deixou-se o sistema reacional nessas condições por 10 minutos e filtrou-se o sulfato de magnésio e celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 9:1. O produto (3,70 g; 24,98 mmol), um óleo levemente amarelo, foi obtido com rendimento de 98%.

EM (int. rel. em %): m/z 130 (1), 129 (1) 128 (1), 108 (4), 107 (53), 91, (2), 80 (7), 70 (100), 78 (11), 77 (69), 65 (4), 63 (6), 52 (41), 51 (50).

IV (ν_{\max} , filme): 3387, 3076, 3033, 2976, 2907, 1640, 1493, 1453, 1197, 1047, 1003, 916, 870, 757, 700 cm^{-1} .

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura): δ 142,0; 141,8; 136,7; 130,4; 130,0; 129,5; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 127,6; 127,5; 126,5; 126,0; 125,9; 77,8; 77,7; 76,4; 68,6; 68,3; 43,0; 42,9; 41,0.

5.12 Obtenção do composto 40



Em um balão de fundo redondo contendo a mistura dos compostos **30** (0,29 g; 1,04 mmol) e **32** (0,15 g; 0,59 mmol), cloreto de paládio II (0,092 g; 0,52 mmol) e cloreto de cobre I (0,31 g; 3,12 mmol) foi adicionado DMF (12 mL) e água (12 mL), sob agitação magnética e atmosfera de oxigênio. A mistura aquecida à 50°C e mantida nessas condições por 3 dias.

Após isso, deixou-se a mistura resfriar a temperatura ambiente e a reação foi extraída com éter etílico (4 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 15 mL) e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8:2. O produto (0,21 g; 0,70 mmol), um óleo alaranjado, foi obtido com rendimento de 67%.

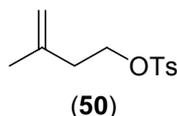
EM (int. rel. em %): *m/z* 281 (1), 278 (1), 262 (1), 260 (3), 221 (1), 207 (12), 191 (2), 173 (3), 158 (4), 147 (3), 130 (4), 106 (8), 105 (100), 104 (14), 91 (8), 78 (9), 77(61), 51 (25).

IV (v_{max}, filme): 3439, 3071, 3036, 2945, 2926, 2869, 1687, 1596, 1494, 1449, 1213, 1154, 1063, 982, 845, 755, 699 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,96 (m, 2H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,30-7,23 (m, 5H); 4,43 (dd, *J* = 11,5 e 1,8 Hz, 1H); 4,22-4,16 (m, 1H); 4,01-4,00 (m, 1H); 3,47 (dd, *J* = 16,4 e 6,4 Hz, 1H); 3,09 (dd, *J* = 16,4 e 6,4 Hz, 1H); 2,22 (dd, *J* = 12,1 e 4,5 Hz, 3H); 1,51 (q, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,36 (q, *J* = 11,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura inseparável): δ 198,1; 141,8; 137,2; 133,2; 128,6; 128,3; 127,5; 125,9; 77,6; 72,5; 68,2; 44,9; 43,0; 41,0.

5.13 Obtenção do composto 50



Em um balão de fundo redondo seco contendo cloreto de tosilato (0,95 g; 5 mmol) e 4-(N,N dimetilamino) piridina (0,73g; 6,0 mmol), adicionou-se diclorometano anidro (25 mL), sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio.

A essa solução, foi adicionado o 3-metil-3-buten-1-ol (**3**, 0,51 mL; 5,0 mmol) e a mesma foi mantida nessas condições por 1 hora (total consumo do álcool **3**). Hexano (30 mL) foi adicionado a essa solução. O precipitado formado foi filtrado em um funil de placa sinterizada e a solução filtrante foi concentrada sob pressão reduzida, diluído com éter etílico e filtrado novamente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8:1. O produto (1,18 g; 5,00 mmol), um óleo levemente amarelado, foi obtido com rendimento de 99%.

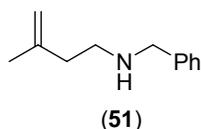
EM (int. rel. em %): *m/z* 155 (6), 107 (1), 92 (7), 91 (69), 90 (4), 89 (5), 77 (4), 65 (42), 55 (21), 54 (100), 51 (13).

IV (v_{max}, filme): 3077, 2969, 2918, 1736, 1653, 1597, 1495, 1358, 1306, 1281, 1243, 1210, 1189, 1175, 1097, 1020, 965, 900, 816, 762, 705, 686, 664 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, *J* = 8,32 Hz, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,51 Hz, 2H); 4,58 (d, *J* = 22,2 Hz, 2H); 4,13 (t, *J* = 6,83 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,35 (t, *J* = 6,83 Hz, 2H); 1,66 (s, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 144,6; 140,1; 133,3; 129,7; 127,8; 113,0; 68,5; 36,7; 22,2; 21,5.

5.14 Obtenção do composto 51



Em um balão de fundo redondo contendo o tosilato **51** (0,45 g; 1,87 mmol), benzilamina (0,51 mL; 4,67 mmol) e trietilamina (0,23 mL; 1,87 mmol), adicionou-se acetonitrila (4 mL), sob agitação magnética e condensador de refluxo. A solução resultante foi aquecida a 60°C, por 3 horas (consumo do tosilato **51**) e após isso, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente.

Finalizou-se a reação com água destilada (3 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 4 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8,5:1,5. O produto (0,29 g; 1,66 mmol), um óleo amarelado, foi obtido com rendimento de 89%.

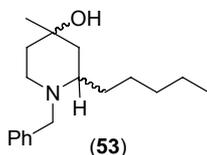
EM (int. rel. em %): *m/z* 159 (1), 158 (1), 157 (1), 149 (1), 133 (5), 132 (3), 121 (2), 120 (28), 118 (6), 104 (3), 92 (9), 91 (100), 89 (3), 77 (3), 65 (15), 55 (4).

IV (ν_{\max} , filme): 3310, 3063, 3026, 2912, 2813, 1640, 1603, 1494, 1454, 1360, 1199, 1075, 1028, 994, 912, 735, 698 cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,18 (m, 5H); 4,78 (td, $J = 16,0; 10,0$ Hz, 2H); 3,83 (q, $J = 16,1$ Hz, 2H); 2,89-2,66 (m, 2H); 2,40-2,16 (m, 3H); 1,73 (q, $J = 16,1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 143,4; 139,9; 128,1; 126,9; 111,5; 53,7; 46,6; 37,8; 22,2.

5.15 Tentativa de obtenção do composto 53



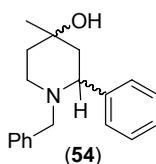
Em um graal contendo a mistura sílica aerosil[®] (0,43 g) e cloreto de ferro III (0,014 g; 0,086 mmol), adicionou-se o hexanal (**52**, 0,31 mL; 2,66 mmol) e por fim a amina benzilhomoalílica **51** (0,15 g; 0,86 mmol). Essa mistura foi homogeneizada e transferida para um balão de fundo redondo sob agitação magnética.

A mistura reacional foi analisada por CG-EM e após 24 horas sob essas condições, a mistura reacional foi filtrada em um funil de placa sinterizada contendo sílica gel e celite. A solução filtrante foi concentrada sob pressão reduzida, porém não foi possível efetuar técnicas cromatográficas usuais para a purificação desse composto, devido à quantidade de subprodutos formados.

Dessa maneira, só foi possível evidenciar a formação do composto **53**, pela técnica de espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa.

EM (int. rel. em %): m/z 275 (M^+ , 10), 274 (62), 273 (3), 272 (12), 257 (4), 256 (31), 243 (6), 228 (1), 216 (10), 150 (2), 172 (3), 146 (1), 134 (1), 117 (2), 105 (1), 92 (4), 91 (100), 65 (6), 55 (11).

5.16 Tentativa de obtenção do composto 54



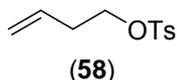
Em um graal contendo a mistura sílica aerosil[®] (0,43 g) e cloreto de ferro III (0,014 g; 0,086 mmol), adicionou-se o benzaldeído (**13**, 0,26 mL; 2,66 mmol) e por fim a amina benzilhomoalílica **51** (0,15 g; 0,86 mmol). Essa mistura foi homogeneizada e transferida para um balão de fundo redondo sob agitação magnética.

A mistura reacional foi analisada por CG-EM e após 24 horas sob essas condições, a mistura reacional foi filtrada em um funil de placa sinterizada contendo sílica gel e celite. A solução filtrante foi concentrada sob pressão reduzida, porém não foi possível efetuar técnicas cromatográficas usuais para a purificação desse composto, devido à quantidade de subprodutos formados.

Dessa maneira, só foi possível evidenciar a formação do composto **54**, pela técnica de espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa.

EM (int. rel. em %): m/z 281 (M^+ , 2), 279 (2), 264 (2), 263 (2), 248 (3), 224 (12), 207 (4), 172 (1), 145 (2), 129 (2), 106 (9), 105 (100), 91 (47), 77 (32), 51 (6).

5.17 Obtenção do composto 58



Em um balão de fundo redondo seco contendo cloreto de tosilato (0,38 g; 2,0 mmol) e 4-(*N,N* dimetilamino) piridina (0,29g; 2,4 mmol), adicionou-se diclorometano anidro (10 mL), sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio.

A essa solução, foi adicionado o 3-metil-buten-1-ol (**47**, 0,17 mL; 2,0 mmol) e a mesma foi mantida nessas condições por 1 hora (total consumo do álcool **47**). Hexano (12 mL) foi adicionado a essa solução. O precipitado formado foi filtrado em um funil de placa sinterizada e a solução filtrante foi concentrada sob pressão reduzida, diluído com éter etílico e filtrado novamente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8:1. O produto (0,39 g; 1,72 mmol), um óleo levemente amarelado, foi obtido com rendimento de 89%.

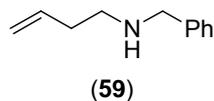
EM (int. rel. em %, 40): m/z 155 (5), 107 (1), 92 (5), 91 (51), 77 (3), 65 (35), 63 (7), 55 (17), 54 (100), 51 (10).

IV (ν_{\max} , filme): 3084, 2984, 2935, 1642, 1598, 1495, 1359, 1291, 1189, 1176, 1096, 961, 705, 665, 569 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz 2H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,71-5,62 (m, 1H); 5,10-5,05 (m, 2H); 4,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,40 (qt, $J = 6,8$; 1,20).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 144,7; 133,2; 132,4; 129,8; 127,9; 118,2; 69,4; 33,2; 21,6.

5.18 Obtenção do composto 59



Em um balão de fundo redondo contendo o tosilato **58** (0,33 g; 1,46 mmol), benzilamina (0,40 mL; 3,65 mmol) e trietilamina (0,18 mL; 1,46 mmol), adicionou-se acetonitrila (3 mL), sob agitação magnética e condensador de refluxo. A solução resultante foi aquecida a 60°C, por 3 horas (consumo do tosilato **58**) e após isso, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente.

Finalizou-se a reação com água destilada (3 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 6 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8,5:1,5. O produto (0,20 g; 1,25 mmol), um óleo amarelado, foi obtido com rendimento de 87%.

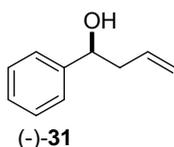
EM (int. rel. em %): m/z 134 (4), 133 (2), 121 (3), 120 (36), 119 (1), 118 (6), 92 (6), 91 (100), 77 (9), 65 (14), 51 (5).

IV (ν_{\max} , filme): 3334, 3060, 3028, 2984, 2920, 2823, 1640, 1603, 1499, 1450, 1361, 1204, 1124, 1096, 995, 915, 746, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,29 (m, 3H); 7,26-7,20 (m, 2H); 5,77 (ddt, $J = 16,8; 10,0; 6,8$ Hz, 1H); 5,08 (dq, $J = 17,2; 1,6$ Hz, 1H); 5,04-5,01 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 2,27 (ddt, $J = 13,6; 6,8; 1,2$ Hz, 3H); 1,68 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 140,3; 136,4; 128,4; 128,2; 126,9; 53,9; 48,3; 34,2.

5.19 Obtenção do composto (-)-31



Em um balão de fundo redondo contendo o (S)-BINOL (**63**, 0,028 g; 0,098 mmol) e peneira molecular 4-Å (0,39 g) em diclorometano seco (3 mL), foi adicionado

tetraisopropóxido de titânio (**64**, 0,030 mL; 0,098 mmol), sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi aquecida a cerca de 50°C e mantida sob condições de refluxo por 1 hora.

A solução marrom avermelhada resultante foi resfriada a -78°C e aliltributil estanana (0,36 mL; 0,12 mmol) foi adicionada. Manteve-se a mistura reacional nessas condições por 10 minutos e após isso, adicionou-se benzaldeído (**4c**, 0,10 mL; 0,98 mmol). Essa solução foi mantida a -20°C e agitação magnética por 3 dias.

A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e solução saturada de bicarbonato de sódio (0,25 mL) foi adicionado e deixado sob agitação por 1 hora. A mistura foi seca com sulfato de magnésio e filtrada em um funil de placa sinterizada contendo celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 9:1 como fase móvel.

O produto (0,12 g; 0,78 mmol), um óleo levemente amarelado, foi obtido com rendimento de 80%.

EM (int. rel. em %): m/z 130 (1), 129 (1) 128 (1), 108 (4), 107 (53), 91, (2), 80 (7), 70 (100), 78 (11), 77 (69), 65 (4), 63 (6), 52 (41), 51 (50).

IV (ν_{\max} , filme): 3387, 3076, 3033, 2976, 2907, 1640, 1493, 1453, 1197, 1047, 1003, 916, 870, 757, 700 cm^{-1} .

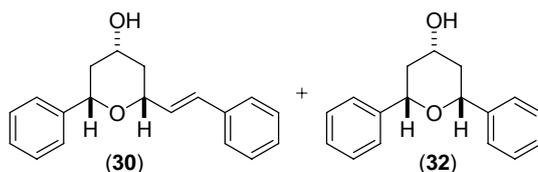
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,20 (m, 5H); 5,86-5,65 (m, 1H); 5,21-5,05 (m, 2H); 4,64 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,55 (sl, 1H); 2,45 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 143,8; 134,4; 128,2; 127,3; 125,7; 118,0; 73,3; 55,4; 43,6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46,0$ (literatura, $c = 0,80$ g/100 mL CHCl_3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43,7$ (obtido, $c = 0,80$ g/100 mL CHCl_3) – e.e. 95%

5.20 Tentativa de obtenção do composto (-)-30



Em um graal contendo a mistura sílica aerosil[®] (0,78 g) e cloreto de ferro (III) (0,025g; 0,15 mmol), previamente homogeneizados, adicionou-se o cinamaldeído (4d, 1,20 mL; 9,31 mmol) e por fim o álcool homoalílico enantioenriquecido (-)-**31** (0,23 g, 1,55 mol).

Após 2 horas de maceração (consumo do álcool **31**), filtrou-se a mistura reacional em funil de placa sinterizada contendo sílica gel e celite. A solução filtrante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 8:2. O produto (1,43 g), um óleo amarelo, foi obtido com rendimento de 50%, como mistura inseparável dos compostos **30** (33,3%, 0,072g; 0,26 mmol) e **32** (16,7%, 0,032g; 0,13 mmol).

EM (int. rel. em %, 39): *m/z* 280 (M^+ , 2), 263 (2) 262 (8), 176 (5), 175 (6), 171, (3), 158 (9), 134 (5), 133 (11), 130 (54), 115 (18), 105 (28), 104 (100), 92 (17), 91 (18), 78 (18), 77 (23), 65 (4), 55 (7).

EM (int. rel. em %, 40): *m/z* 236 (10), 176 (1), 171 (1), 158 (2), 150 (3), 130 (6), 107 (14), 105 (28), 104 (100), 92 (5), 91 (8), 78 (15), 77 (19), 65 (3), 55 (2).

IV (v_{max} , filme): 3428, 3063, 3029, 2953, 2926, 1698, 1602, 1495, 1356, 1269, 1450, 1164, 1063, 967, 890, 751, 698 cm^{-1} .

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura inseparável): δ 7,47-7,25 (m, 15H); 6,69 (d, 16,0 Hz, 1H); 6,36 (dd, $J = 6,0$ Hz e 16,0 Hz, 1H); 4,62-4,47 (m, 1,5H); 4,30-3,97 (m, 3H); 2,55-2,47 (m, 2H); 2,28-2,16 (m, 3,5H); 1,67-1,49 (m, 3H); 1,32-1,25 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura inseparável): δ 142,0; 141,8; 136,7; 130,4; 130,0; 129,5; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 127,6; 127,5; 126,5; 126,0; 125,9; 77,8; 77,7; 76,4; 68,6; 68,3; 43,0; 42,9; 41,0.

$[\alpha]_D^{23} = -5,8$ (literatura, $c = 1,0$ g/100 mL CHCl₃)

$[\alpha]_D^{23} = -0,1$ (obtido, $c = 1,0$ g/100 mL CHCl₃) – e.e. 2,0%

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, C. F. A.; DABDOUB, M. J. & SILVEIRA, C. C. "Green chemistry – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa" *Quim. Nova*, **26** : 133, 2003.
- 2) CORRÊA, A. G. & ZUIN, V. G. *Química verde – princípios e aplicações*. Edufscar, 2009. Tanaka, K. *Solvent-free Organic synthesis*. Weinhein, 2003.
- 3) TANAKA, K. *Solvent-free Organic synthesis*. Weinhein, 2003.
- 4) KNOCHER, P. *Modern Solvents in Organic Synthesis*. Springer, 1999.
- 5) REDDY, B. M.; SREEKANTH, P. M. & LAKSHMANAN, P. "Sulfated zircônia as an efficient catalyst for organic synthesis and transformation reaction" *J. Molec. Catal. A: Chemical* **237** : 93, 2005.
- 6) BARTOLI, G.; BARTOLACCI, M.; BOSCO, M.; FOGLIA, G.; GIULIANI, A.; MARCANTONI, E.; SAMBRI, L. & TORREGIANI, E. "The Michael addition of indoles to α,β -unsaturated ketones catalyzed by $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -NaI combination supported on silica gel" *J. Org. Chem.* **68** : 4594, 2003.
- 7) BARTOLI, G.; BARTOLACCI, M.; GIULIANI, A.; MARCANTONI, E.; MASSACCESI, M. & TORREGIANI, E. "Improved heteroatom nucleophilic addition to electron-poor alkenes promoted by $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ /NaI system supported on alumina in solvent-free conditions" *J. Org. Chem.* **70** : 169, 2005.
- 8) BARTOLI, G.; BOSCO, M.; GIULI, S.; GIULIANI, A.; LUCARELLI, L.; MARCANTONI, E.; SAMBRI, L. & TORREGIANI, E. "Efficient preparation of 2-Indolyl-1-nitroalkane derivatives employing nitroalkenes as versatile Michael acceptors: New practical linear approach to alkyl 9H- β -carboline-4-carboxylate" *J. Org. Chem.* **70** : 1941, 2005.
- 9) BARTOLI, G.; FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, J. G.; DI ANTONIO, G.; FOGLIA, G.; GIULI, S.; GUNNELLA, R.; MANCINELLI, M.; MARCANTONI, E. & PAOLETTI, M. "SiO₂-Supported $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -NaI Lewis acid promoter: Investigation into the Garcia Gonzalez reaction in solvent-free conditions" *J. Org. Chem.* **72** : 6029, 2007.
- 10) GUILLENA, G.; HITA, M. C.; NAJERA, C. & VIOZQUEZ, S. F. "A highly efficient solvent-free asymmetric direct Aldol reaction organocatalyzed by recoverable (S)-binam-L-prolinamides. ESI-MS evidence of the enamine-iminium formation" *J. Org. Chem.* **73** : 5933, 2008.

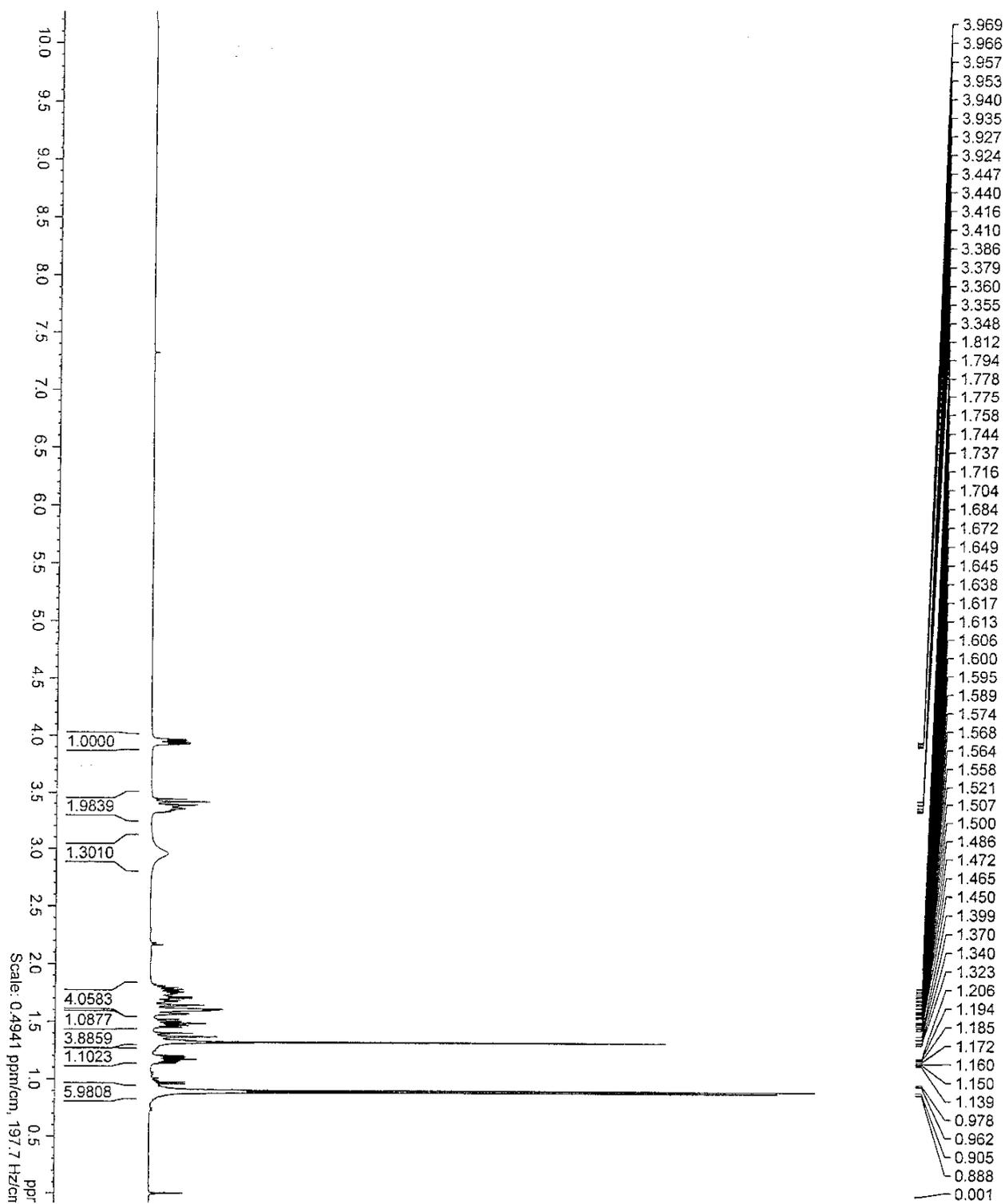
- 11) DOS SANTOS, A. A.; BRITO, G. A. J.; ARCHILHA, M. V. L.; BELE, T. G. A.; SANTOS, G. P.; MELLO, M. B. M. "SiO₂.p-TSA: A green catalyst for solvent-free tetrahydropyranlation of alcohols" *J. Braz. Chem. Soc.* **20** : 42, 2009.
- 12) KHODAEI, M. M.; KHOSROPOUR, A. R. & MOGHANIAN, H. *Synlett* "A Simple and Efficient Procedure for the Synthesis of Amidoalkyl Naphthols by p-TSA in Solution or under Solvent-Free Conditions" (6) : 916, 2006.
- 13) KURTI, L., CZAKÓ, B. *Strategic Application of named reactions in organic synthesis*, Elsevier academic press, 2005.
- 14) YADAV, J. S.; SUBBA REDDY, B. V.; CHAYA, D. N.; NARAYANA KUMAR, G. G. K. S.; ARAVIND, S.; KUNWAR, A. C. & MADAVI, C. "Gallium iodide/iodine as a versatile reagent for the aza-Prins cyclization: an expeditious synthesis of 4-iodopiperidines" *Tetrahedron Lett.* **49**: 3330, 2008.
- 15) RYCHNOVSKY, S. D. & TADPETCH, K. "Rhenium(VII) catalysis of Prins cyclization reactions" *Org. Lett.* **10** : 4839, **2008**.
- 16) K. C. NICOLAOU, E. J. SORENSEN, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996.
- 17) IBATULLIN, U. G.; PAVLOV, YU. V.; SAFAROV, M. G. "Condensation of 3-methyl-3-buten-1-ol with carbonyl compounds on sílica gel and alumina" *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **10** : 1226, 1989.
- 18) ABATE, A.; BRENNNA, E.; FRANZA, G.; GUGANTI, C.; GATTI, F. G.; SERRA, S. & ZARDONI, E. "Preparation of the enantiomerically enriched isomers of the odorous cyclic ethers clarycet[®], florol[®], and rhubafuran[®] by enzymatic catalysis" *Helv. Chim. Acta* **87** : 765, 2004.
- 19) YIN, J.; KOUUDA, K.; TEZUKA, Y.; TRAN, L. Q.; MIYAHARA, T.; CHEN, Y. & KADOTA, S. "New diarylheptanoids from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa* and their antiosteoporotic activity" *Planta Med.* **70** : 54, 2004.
- 20) YADAV, J. S. PADMAVANI, B.; REDDY, B. V. S.; VENUGOPAL, C. & BHASKAR, A. R. "Total synthesis of diospongin A via an enzymatic kinetic resolution of (±)-tetrahydropyranol derived from Prins cyclization" *Synlett.* (13) : 2045, **2007**.
- 21) HIEBEL, M.-A.; PELOTIER, B. & PIVA, O. "Total synthesis of (±)-diospongin A via Prins reaction" *Tetrahedron* **63** : 7874, 2007.

- 22) KAWAI, N.; HANDE, S. M. & UENISHI, J. "Stereoselective synthesis of (-)-diospongins A and B and their stereoisomers at C-5" *Tetrahedron* **63** : 9049, 2007.
- 23) GILLARD, J.; ABRAHAM, A.; ANDERSON, P. C.; BEAULIEU, P. L.; BOGRI, T.; BOUSQUET, Y.; GRENIER, L.; GUSE, I. & LAVALLÉE, P. "Preparation of (2S,4R)-4-hydroxypiperic acid and derivatives" *J. Org. Chem.* **61** : 2226, 1996.
- 24) CELESTINI, P.; DANIELI, B.; LESMA, G.; SACCHETTI, A.; SILVANI, A.; PASSARELLA, D. & VIRDIS, A. "trans-6-aminocyclohept-3-enols, a new designed polyfunctionalized chiral building block for the asymmetric synthesis of 2-substituted-4-hydroxypiperidines" *Org. Lett.* **4** : 1367, 2002.
- 25) ABATE, A.; BRENNAN, E.; FUGANTI, C.; GATTI, F. G.; GIOVENZANA, T.; MALPEZZI, L. & SERRA, S. "Chirality and fragrance chemistry: Stereoisomers of the commercial chiral odorants muguesia and pamplefleure" *J. Org. Chem.* **70** : 1282, 2005.
- 26) Clarycet[®] é comercializado pela IFF – International Flavors & Fragrances Inc.
- 27) DOS SANTOS, A. A.; BRITO, G. A. J.; CANEDO, E. M.; WENDLER, E. P.; MACEDO, A. paper em elaboração.
- 28) 1g de FeCl₃ anidro custa U\$1.00, enquanto 1g de RhCl₃ anidro custa U\$ 248.00; Catálogo SIGMA-ALDRICH 2007-2008.
- 29) LIU, Q.; ZHANG, J.; LIU, Q.; ZHU, Z.; CHEN, J. "Materials Chemistry and Physics" **114** : 309, 2009.
- 30) DOS SANTOS, A. A.; CAMILLO, J. R.; BRITO JR., G. A.; DALMASCHIO, C. J.; LEITE, E. R. Paper em elaboração.
- 31) ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; DOS SANTOS, A. A.; MACEDO, A.; WENDLER, E. P.; BRITO, G. A. J. & TIEKINK, E. R. P. "Crystal and molecular structures of three 2-substituted 4-methyloxan-4-ol derivatives studied by X-ray crystallography and by PM6 calculations" *Z. Kristallogr.* **223**: 471, 2008.
- 32) Juliana Camillo Rodrigues, Graduanda do curso de Bacharelado em Química, 2006.
- 33) 13º BMOS, 31 de agosto à 4 de setembro de 2009, livro de resumos, B188.
- 34) LEUNG, S.; S.-W. & STREITWIESER, A. "The role of aggregates in Claisen reactions of two lithium enolates in THF" *J. Am. Chem Soc.* **120** : 10557, 1998.

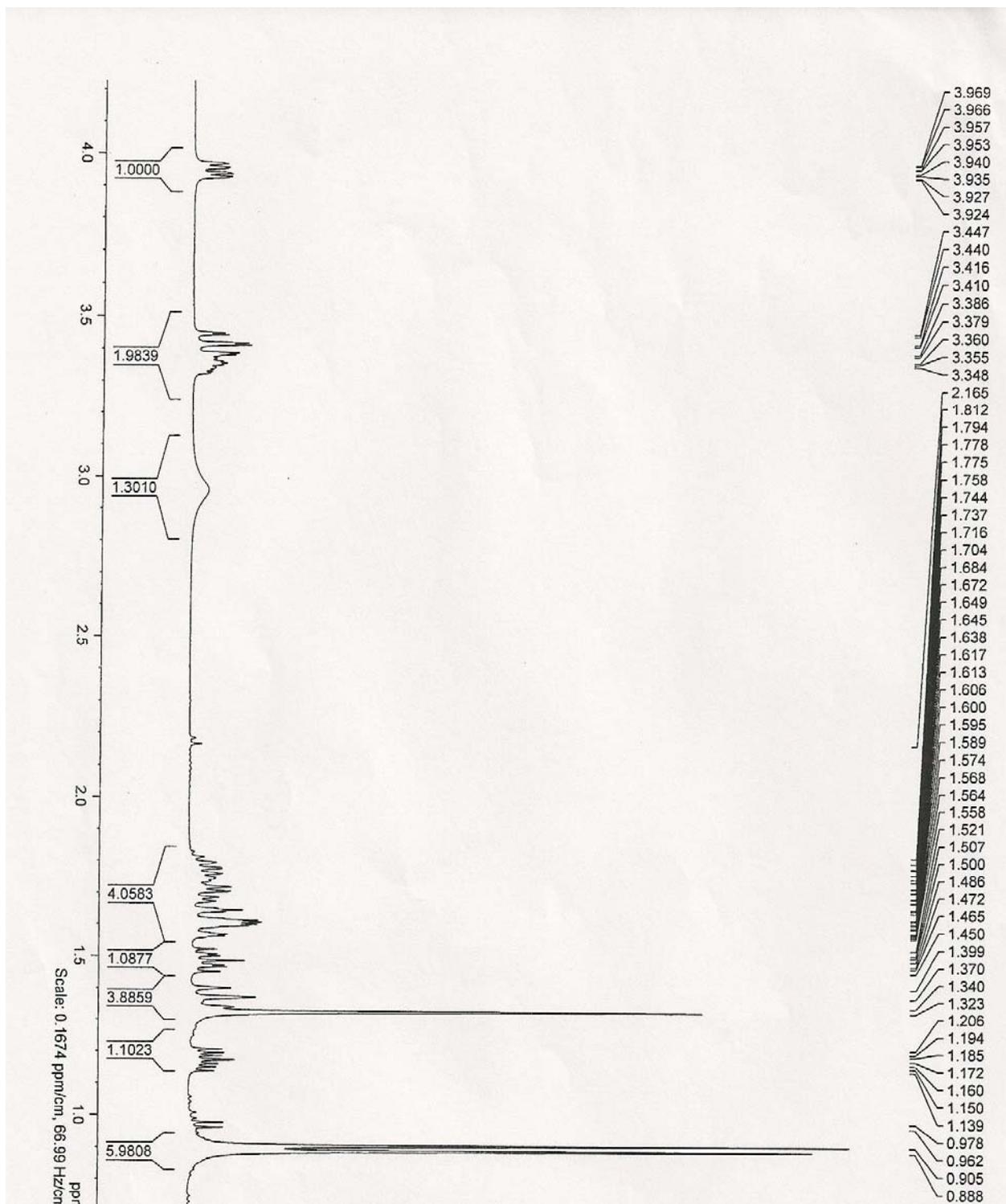
- 35) MILLER, J. A. & NUNN, M. J. "Synthesis of alkyl iodides" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (23) : 416, 1976.
- 36) BLOMBERG, C. & HARTOG, F. A. "The barbier reaction – a one-step alternative for synthesis via organomagnesium compounds" *Synthesis* (1) : 18, 1977.
- 37) ZHOU, W.; YAN, W.; WANG, J.-X. & WANG, K. "Efficient Solvent-Free Synthesis of Homoallylic Alcohols Mediated by Zinc-Copper Couple" *Synlett.* (1) : 137, 2008.
- 38) YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; KUMAR, G. M. & MURTHY, CH. V. S. R. "Montmorillonite clay catalyzed in situ Prins-type cyclisation reaction" *Tetrahedron Lett.* **42** : 89, 2001.
- 39) CAREY, F. & SUNDBERG, R. *Advanced Organic Chemistry – Structure and Mechanism-Part A*, 4^a ed., Plenum Press, New York, 2000.
- 40) RYCHNOVSKY, S. D.; JASTI, R. & ANDERSON, C. D. "Utilization of an oxonia-Cope rearrangement as a mechanistic probe for Prins cyclizations" *J. Am. Chem. Soc.* **127** : 9939, 2005.
- 41) WILLIS, C. L.; PARKER, G. D.; KING, C. D.; HARDING, J. R. & CROSBY, S. R. "Prins cyclizations: Labeling studies and application to natural product synthesis" *Org. Lett.* **4** : 3407, 2002.
- 42) BARRY, C. S.; BUSHBY, N.; HARDING, J. R.; HUGHES, R. A.; PARKER, G. D.; ROE, R. & WILLIS, C. L. "Probing the mechanism of Prins cyclisations and application to the synthesis of 4-hydroxytetrahydropyrans" *Chem. Comm.* (29) : 3727, 2005.
- 43) VASCONCELLOS, M. L. A. A. & MIRANDA, L. S. M. "A Reação de ciclização de Prins: Uma estratégia eficiente para síntese estereoseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos" *Quim. Nova* **29** : 834, 2006.
- 44) SIGMAN, M. S. & CORNELL, C. N. "Discovery of and mechanistic insight into a ligand-modulated palladium-catalyzed Wacker oxidation of styrenes using TBHP" *J. Am. Chem. Soc.* **127** : 2796, 2005. Snaith, J. S.; Williams, J. T.; Bahia, P.S.; Kariuki, B.M.; Spencer, N.; Philp, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2460-2471.
- 45) KEINAN, E.; SETH, K. K. & LAMED, R. "Organic synthesis with enzymes. 3. TBADH-catalyzed reduction of chloro ketones. Total synthesis of (+)-(S,S)-(cis-

- 6-methyltetrahydropyran-2-yl)acetic Acid: A civet constituent" *J. Am. Chem. Soc.* **108** : 3474, 1986.
- 46) SNAITH, J. S.; WILLIAMS, J. T.; BAHIA, P.S.; KARIUKI, B.M.; SPENCER, N.; PHILP, D. "Preparation of (2S,4R)-4-Hydroxypipericolic Acid and Derivatives" *J. Org. Chem.* **71** : 2460, 2006.
- 47) Furman, B. & Dziedzic, M. "An efficient route to 4-(substituted benzyl)piperidines" *Tetrahedron Lett.* **44** : 8249, 2003.
- 48) MURTY, M. S. R.; RAM, K. R. & YADAV, J. S. "BiCl₃ promoted aza-Prins type cyclization: a rapid and efficient synthesis of 2,4-disubstituted piperidines" *Tetrahedron Lett.* **49** : 1141, 2008.
- 49) JAGDELE, A. R.; REDDY, R. S. & SUDALAI, A. "Asymmetric synthesis of tetrahydroquinolin-3-ols via CoCl₂-catalyzed reductive cyclization of nitro cyclic sulfites with NaBH₄" *Org. Lett.* **11** : 803, 2009.
- 50) KECK, G. E.; TARBET, K. H.; GERACI, L. S. "Catalytic asymmetric allylation of aldehydes" *J. Am. Chem. Soc.* **115** : 8647, 1993.
- 51) RYCHNOVSKY, S. D. & JASTI, R. "Racemization in Prins cyclization reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **128** : 13640, 2006.
- 52) MCQUILLIN, F. J.; PARKER, D. G. & STEPHENSON, G. R. *Transition metals organometallics organic synthesis*, Cambridge University press, 1991.
- 53) 13º BMOS, 31 de agosto à 4 de setembro de 2009, livro de resumos, B187.

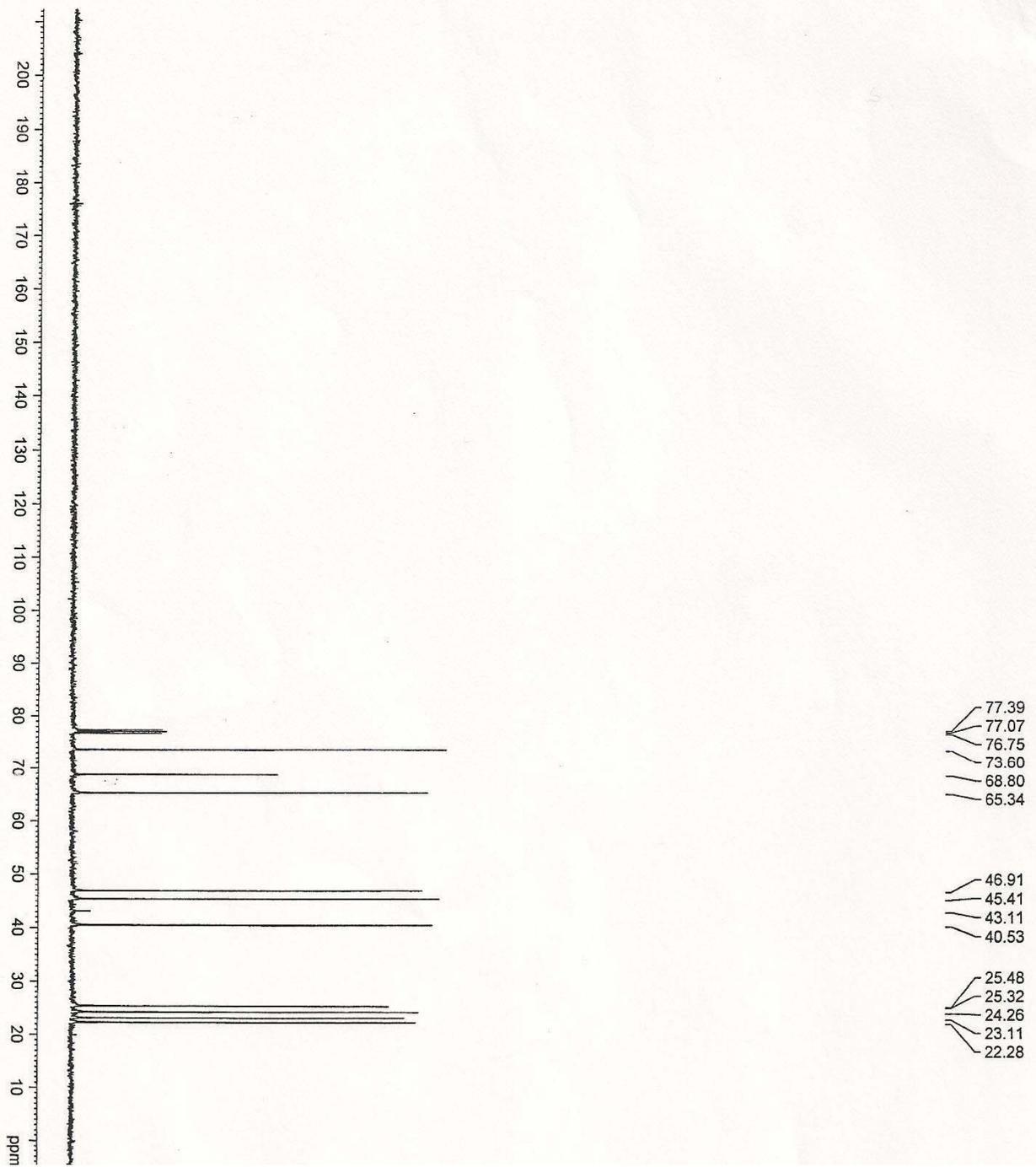
7. ESPECTROS SELECCIONADOS



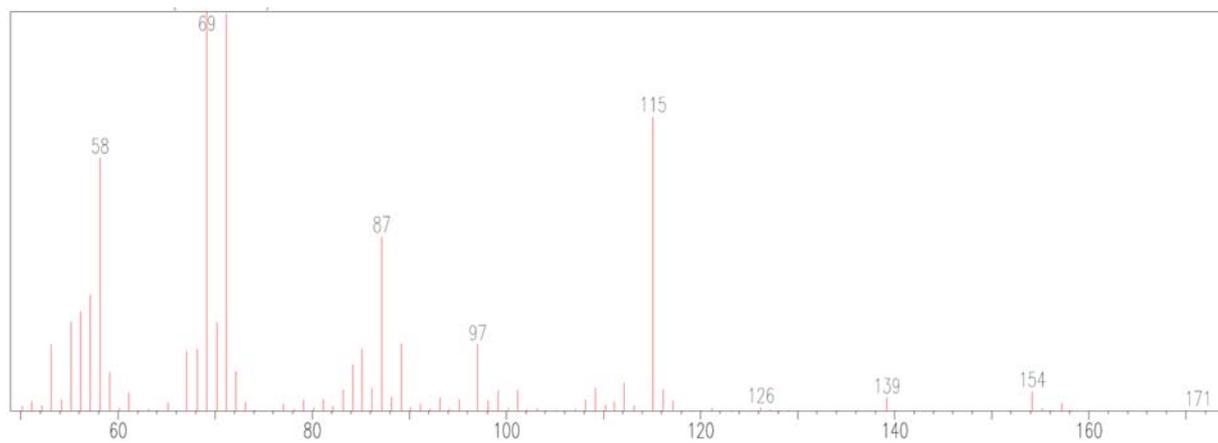
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o Florol[®] (**6**, *anti*)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do Florol[®] (**6**, *anti*)

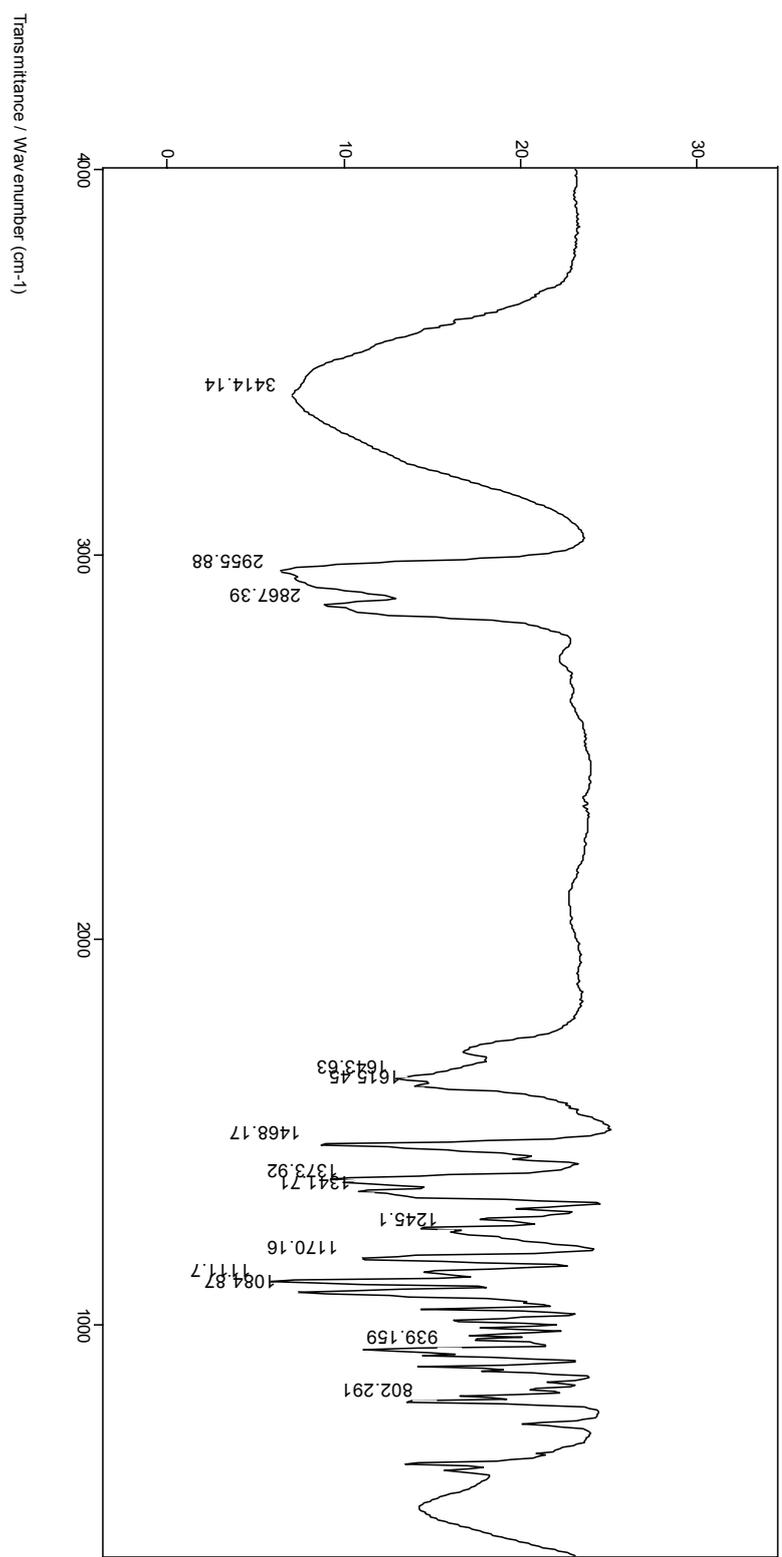


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o Florol[®] (6, *anti*)

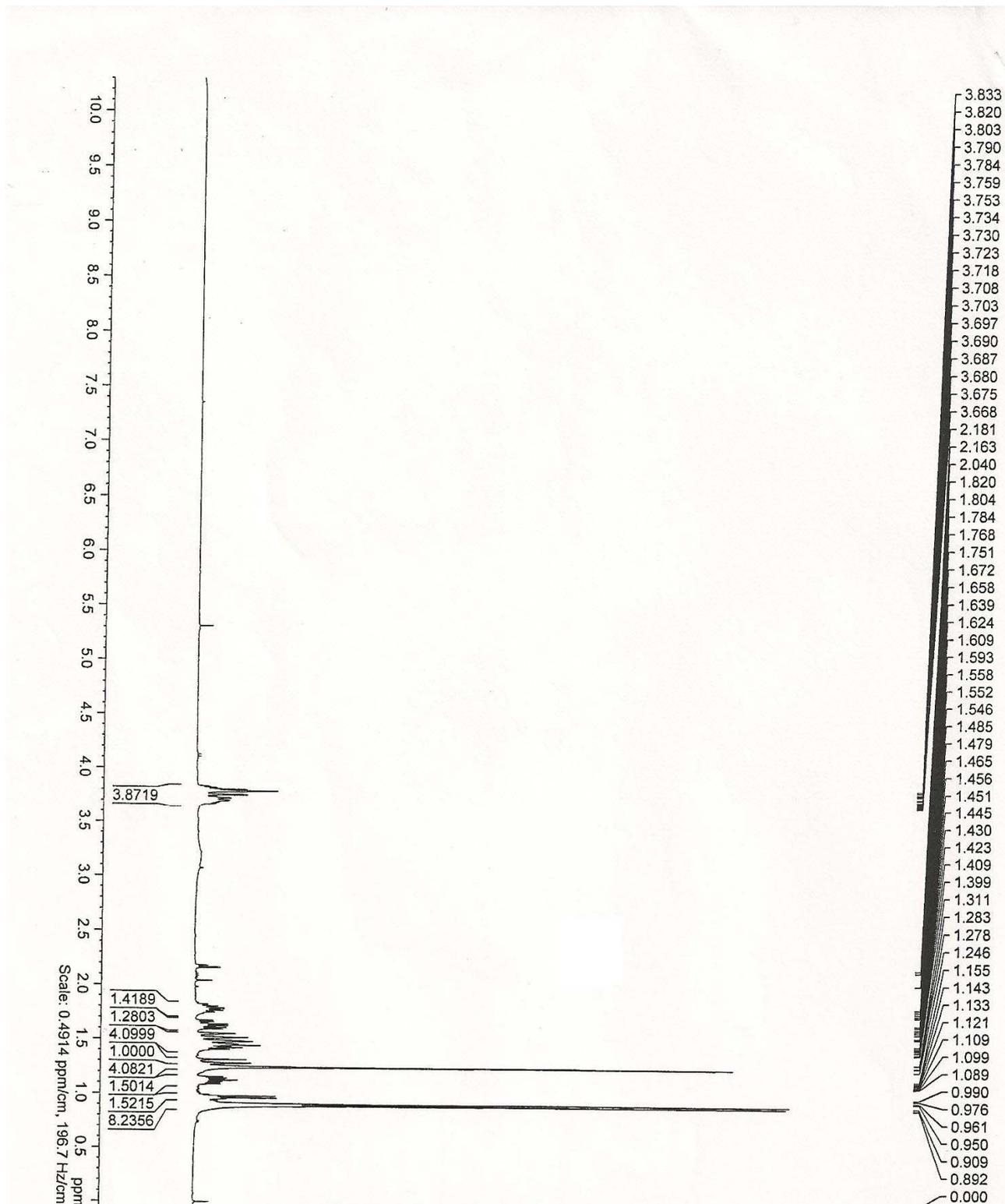


Espectro de massas do Florol[®] (**6**, *anti*)

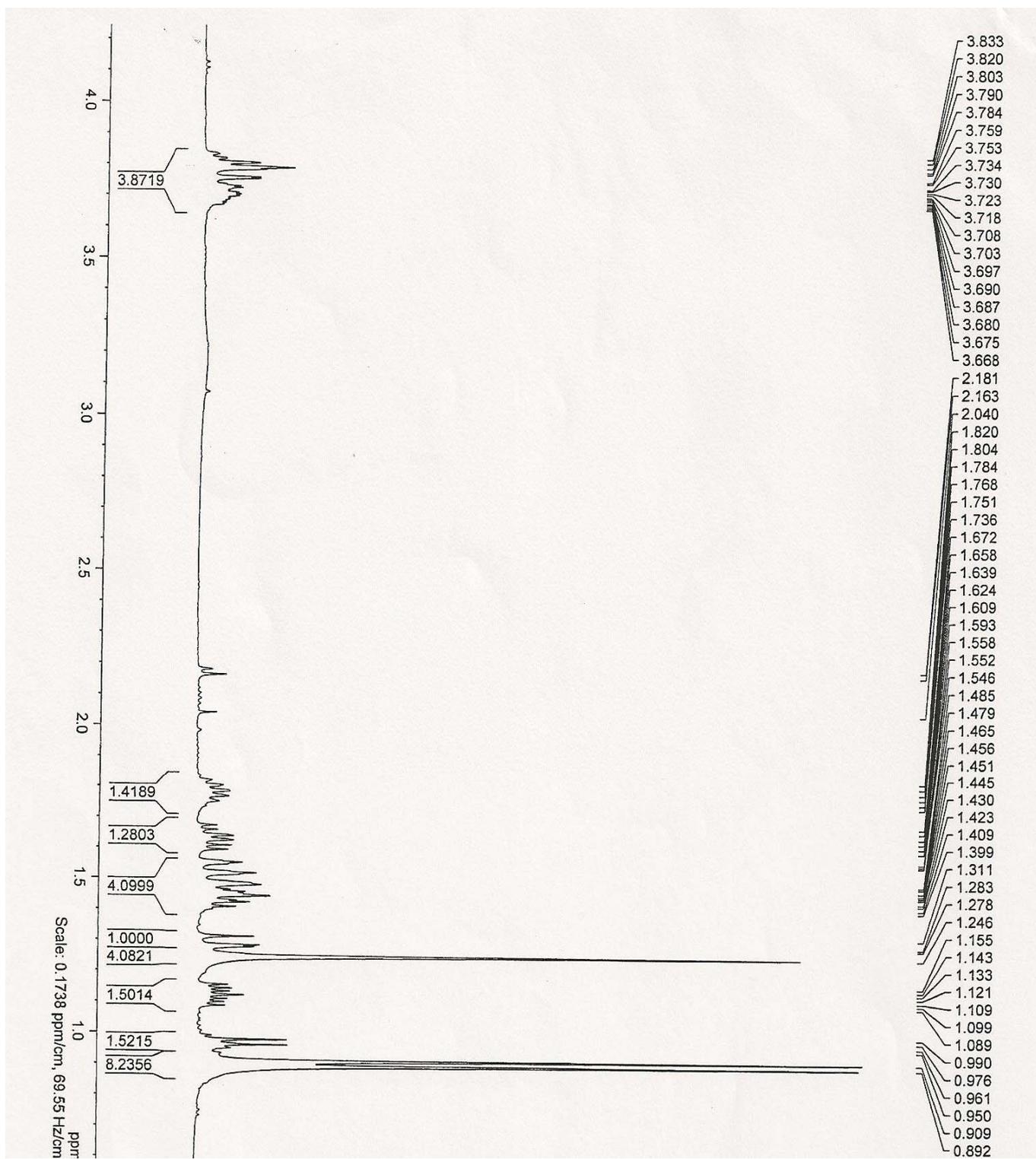
File # 1 : E34_1
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description: e34_1
 Scans = 16
 Res = 4 cm-1 20 scans/min
 Apod = Cosine
 7/2/2008 11:40



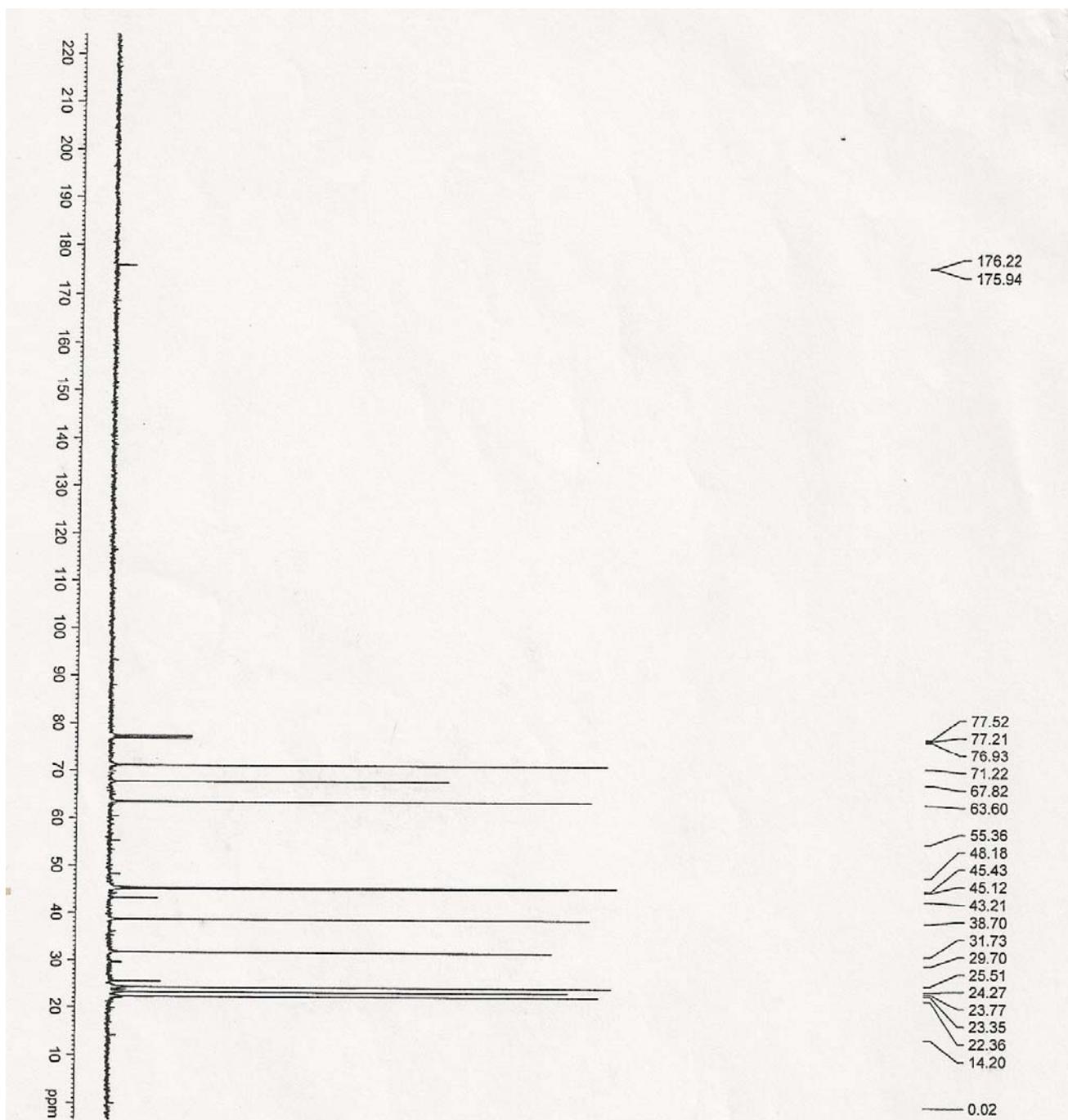
Espectro de Infravermelho do Florol® (6, anti)



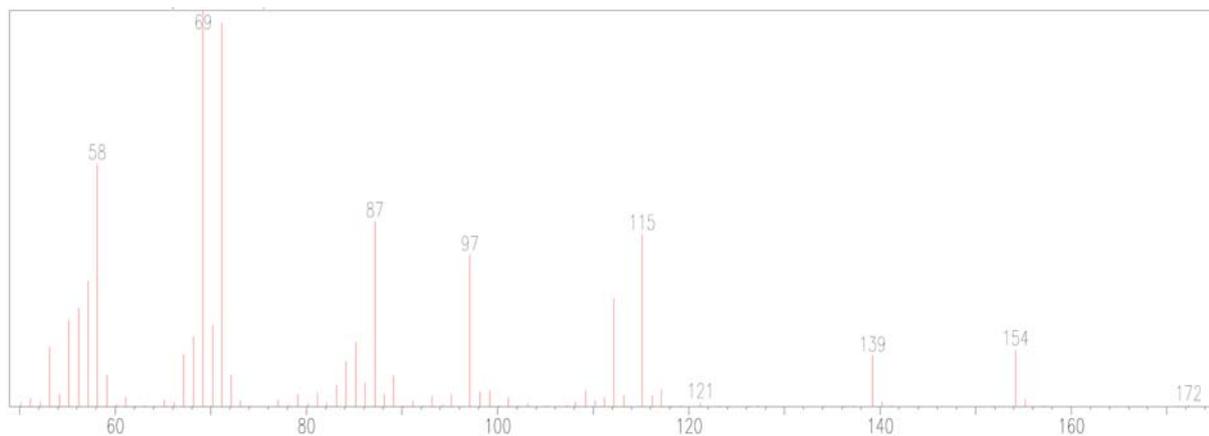
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o Florol[®] (6, *sin*)



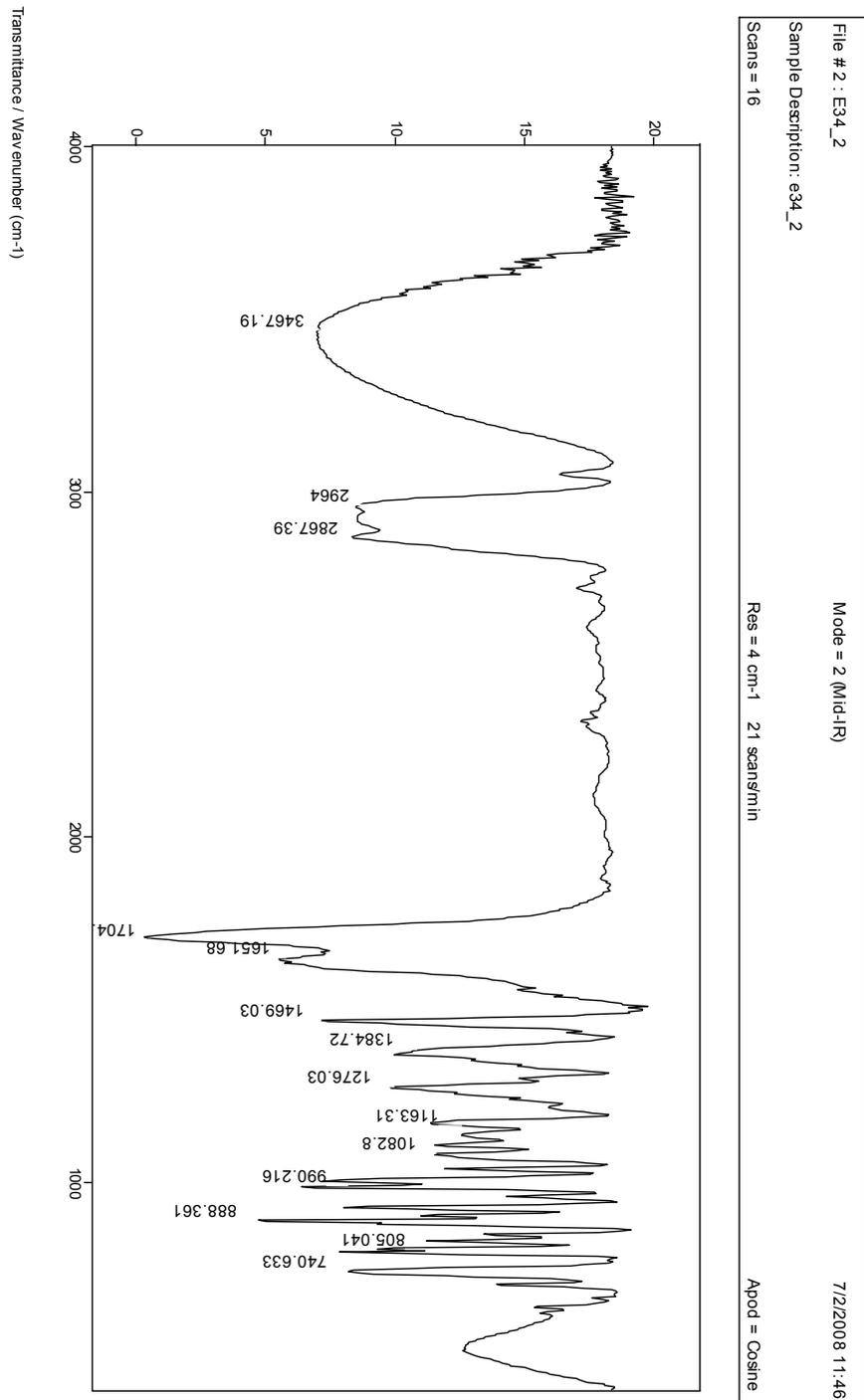
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do Florol[®] (**6**, *sin*)



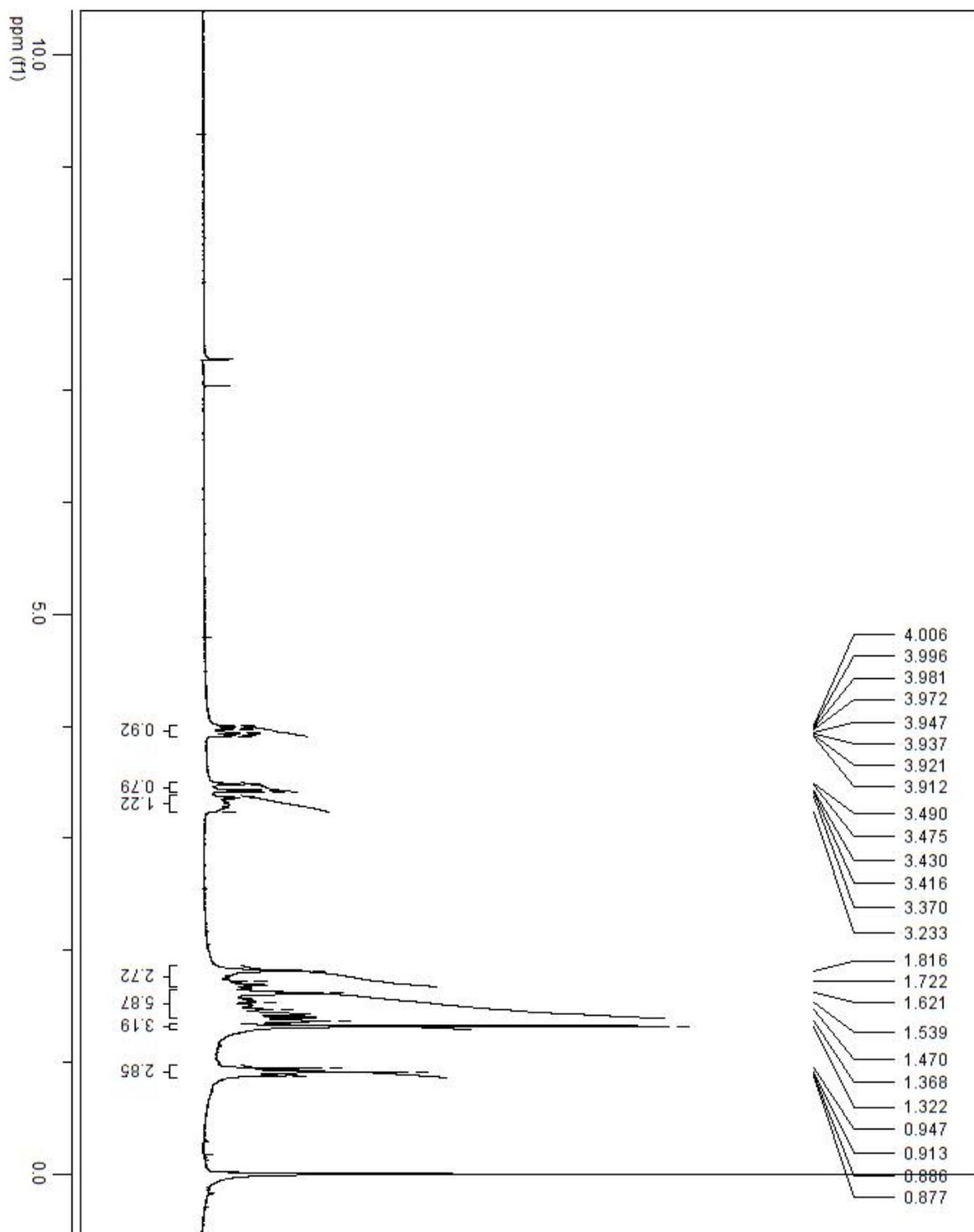
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o Florol® (6, *sin*)



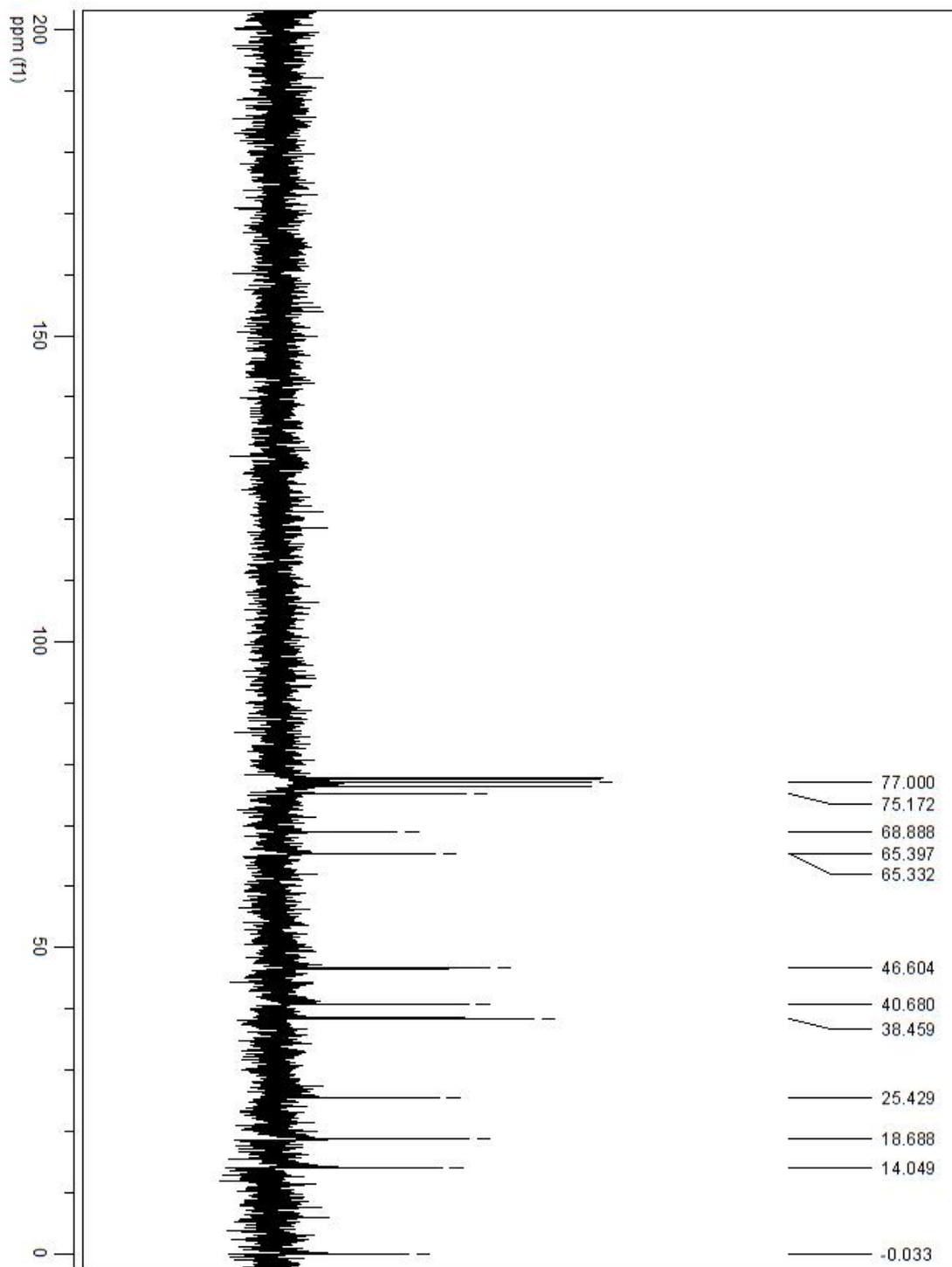
Espectro de massas do Florol[®] (6, *sin*)



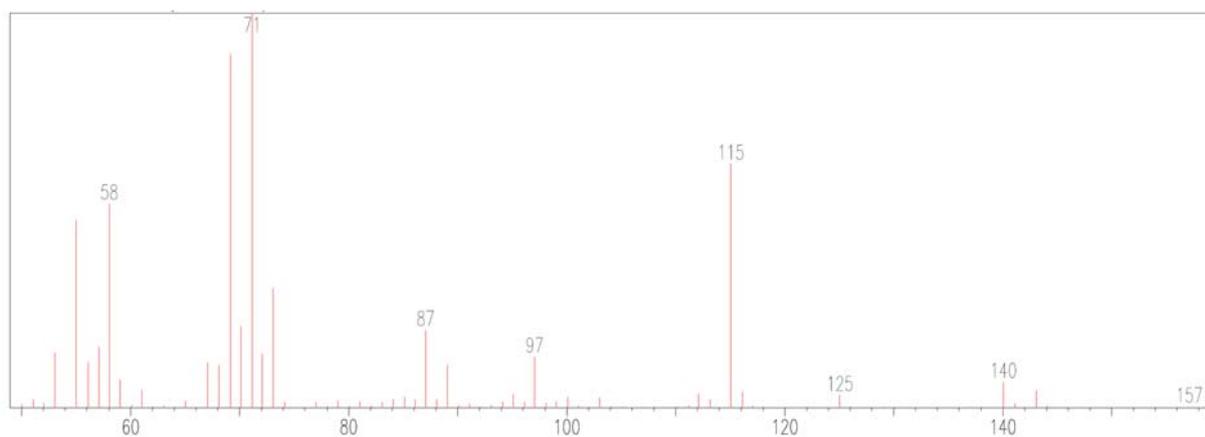
Espectro de Infravermelho do Florol[®] (6, *anti*)



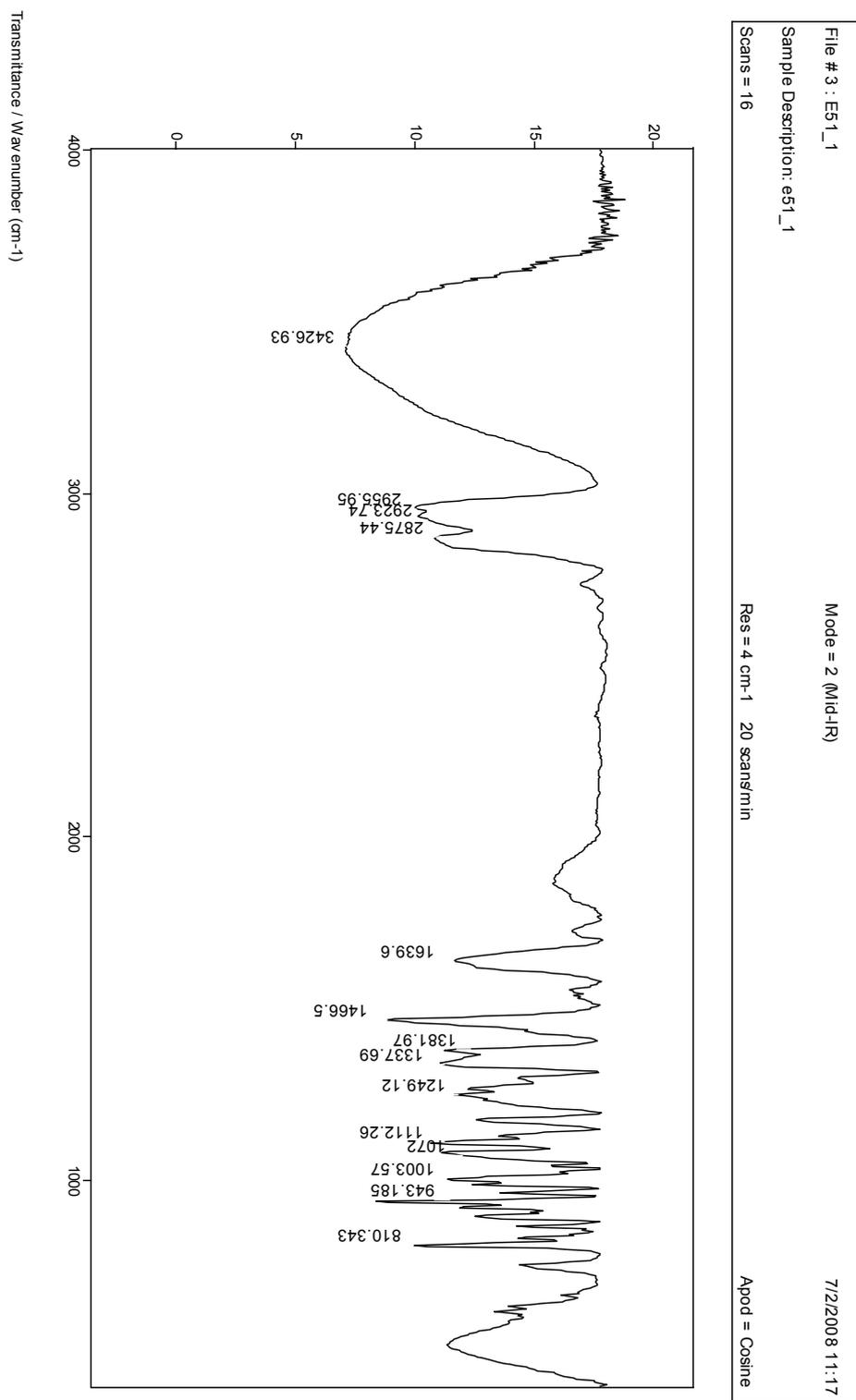
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **7** (*anti*)



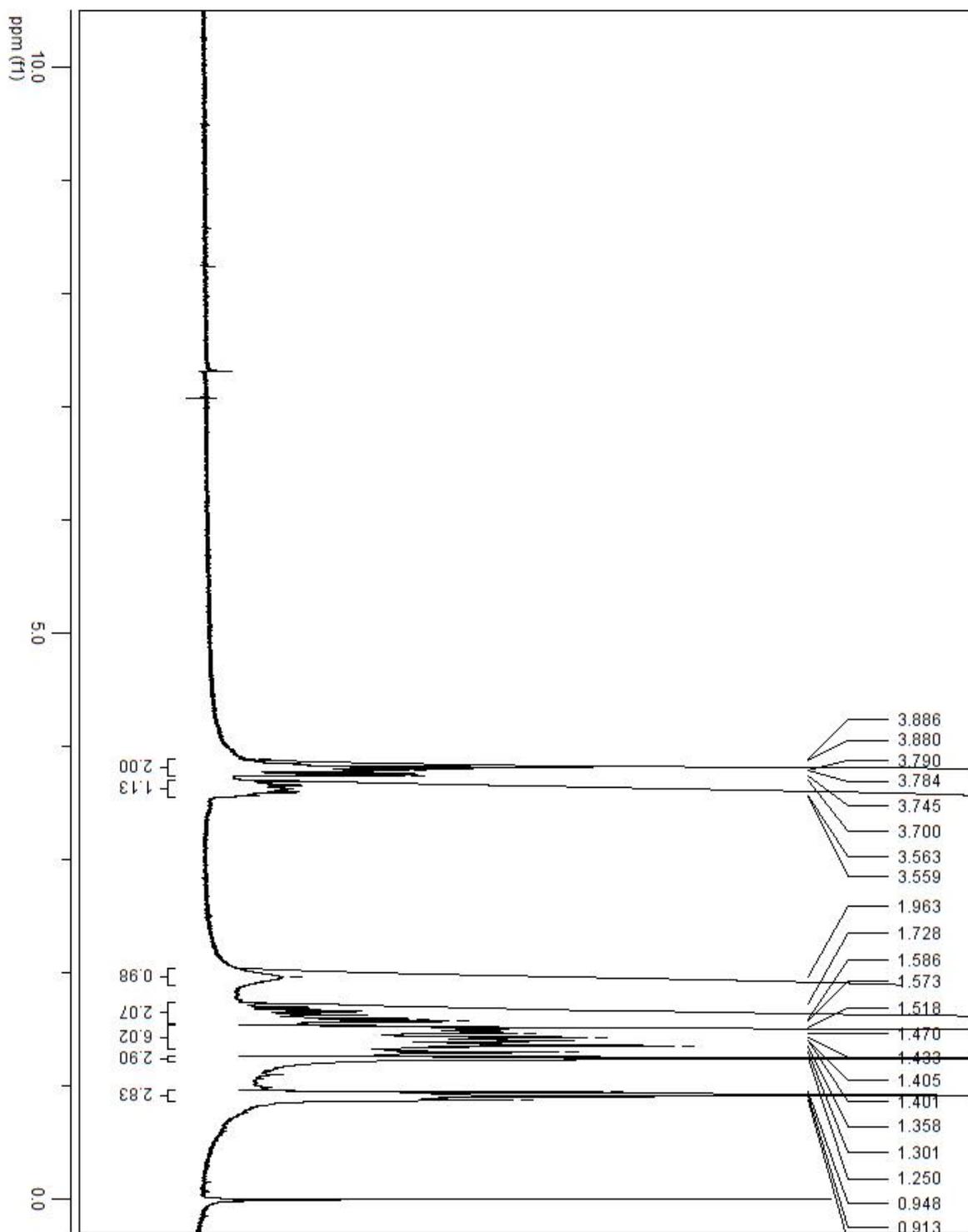
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **7** (*anti*)



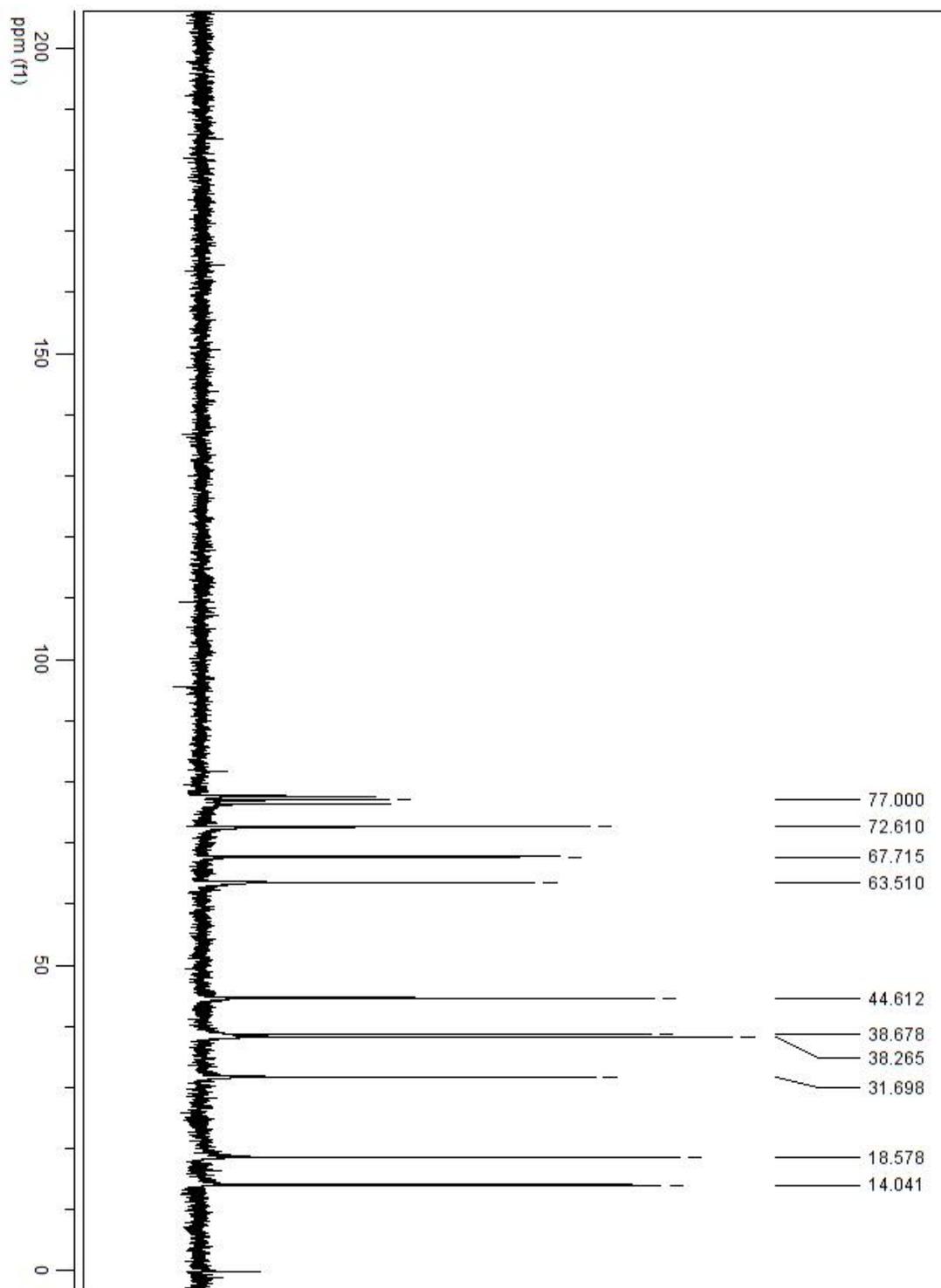
Espectro de massas do composto **7** (*anti*)



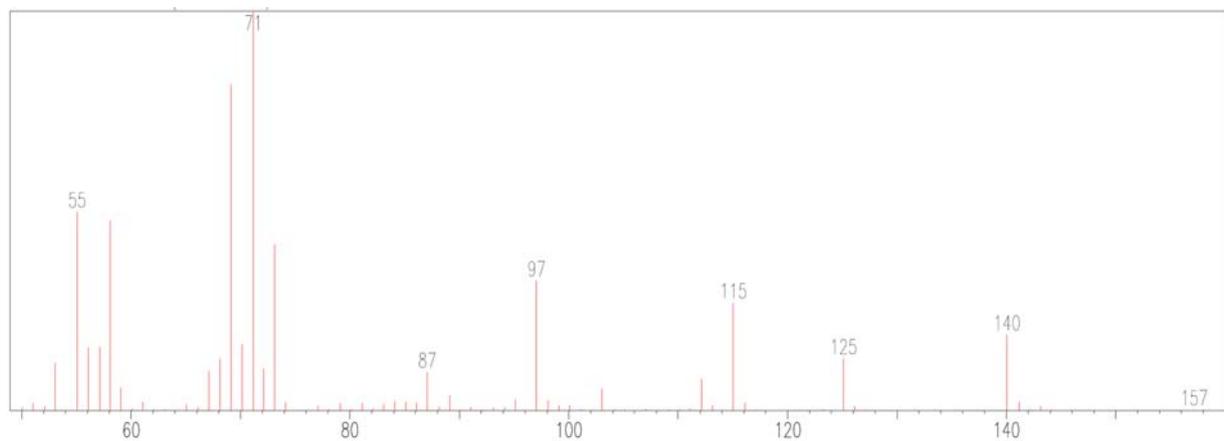
Espectro de Infravermelho do composto **7** (*anti*)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **7** (*sin*)

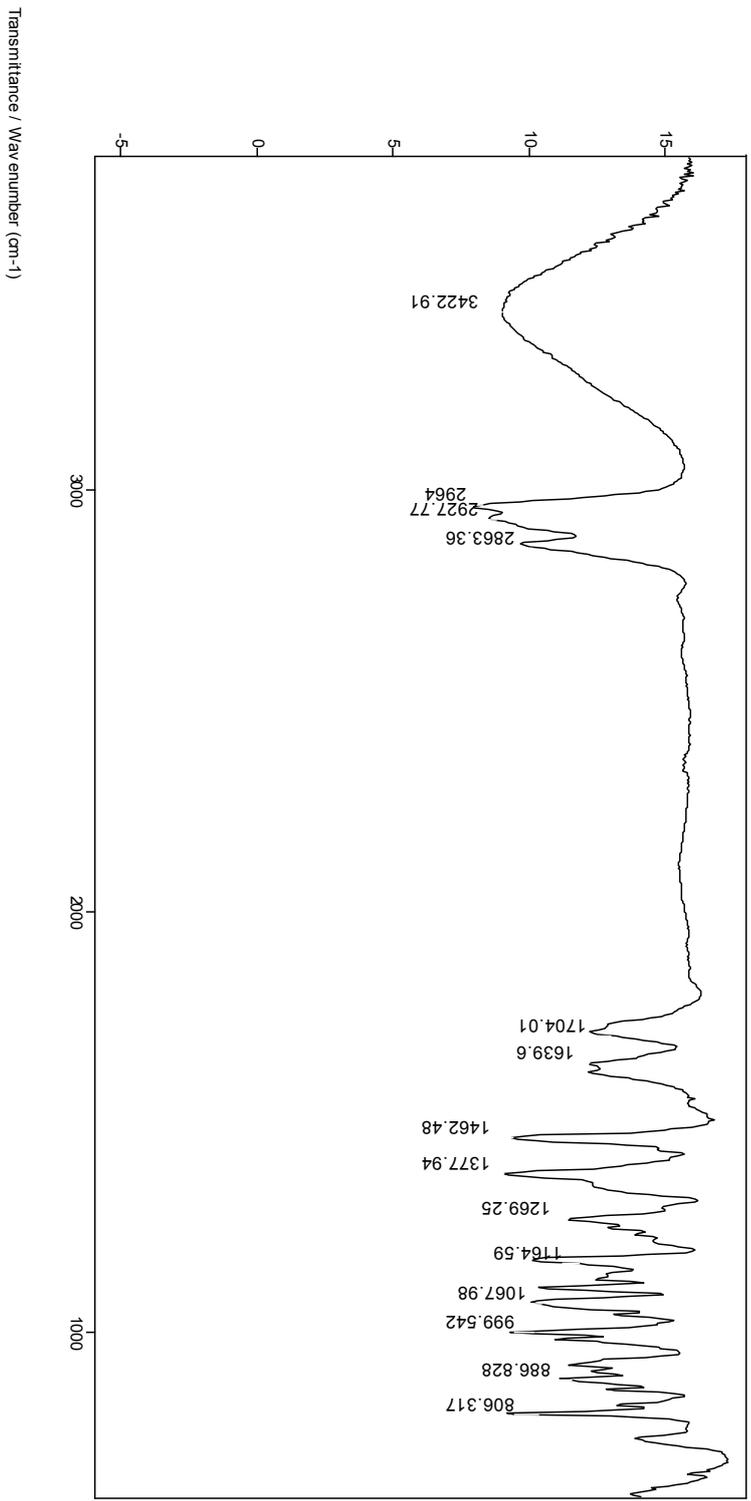


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **7** (*sin*)

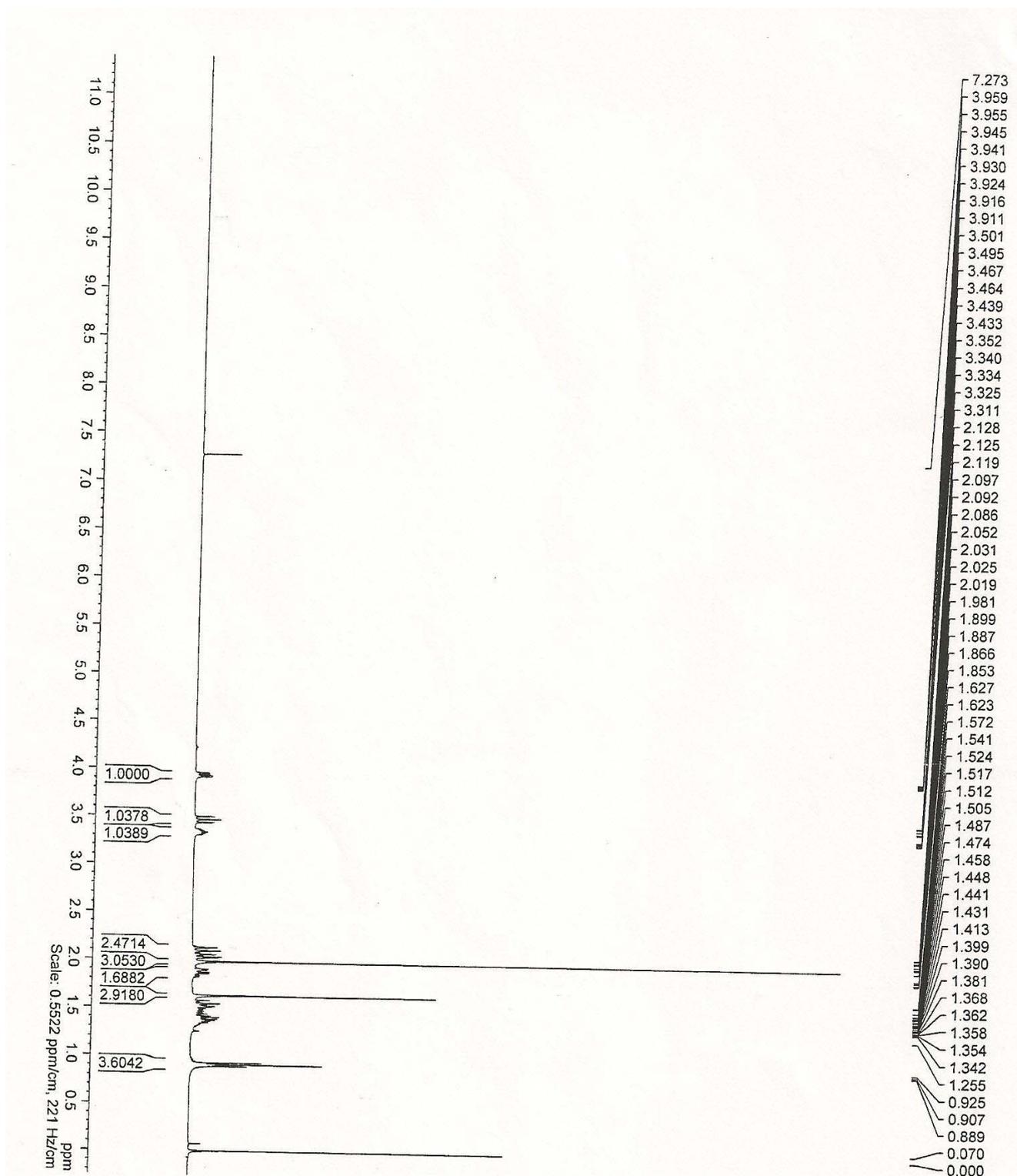


Espectro de massas do composto **7** (*sin*)

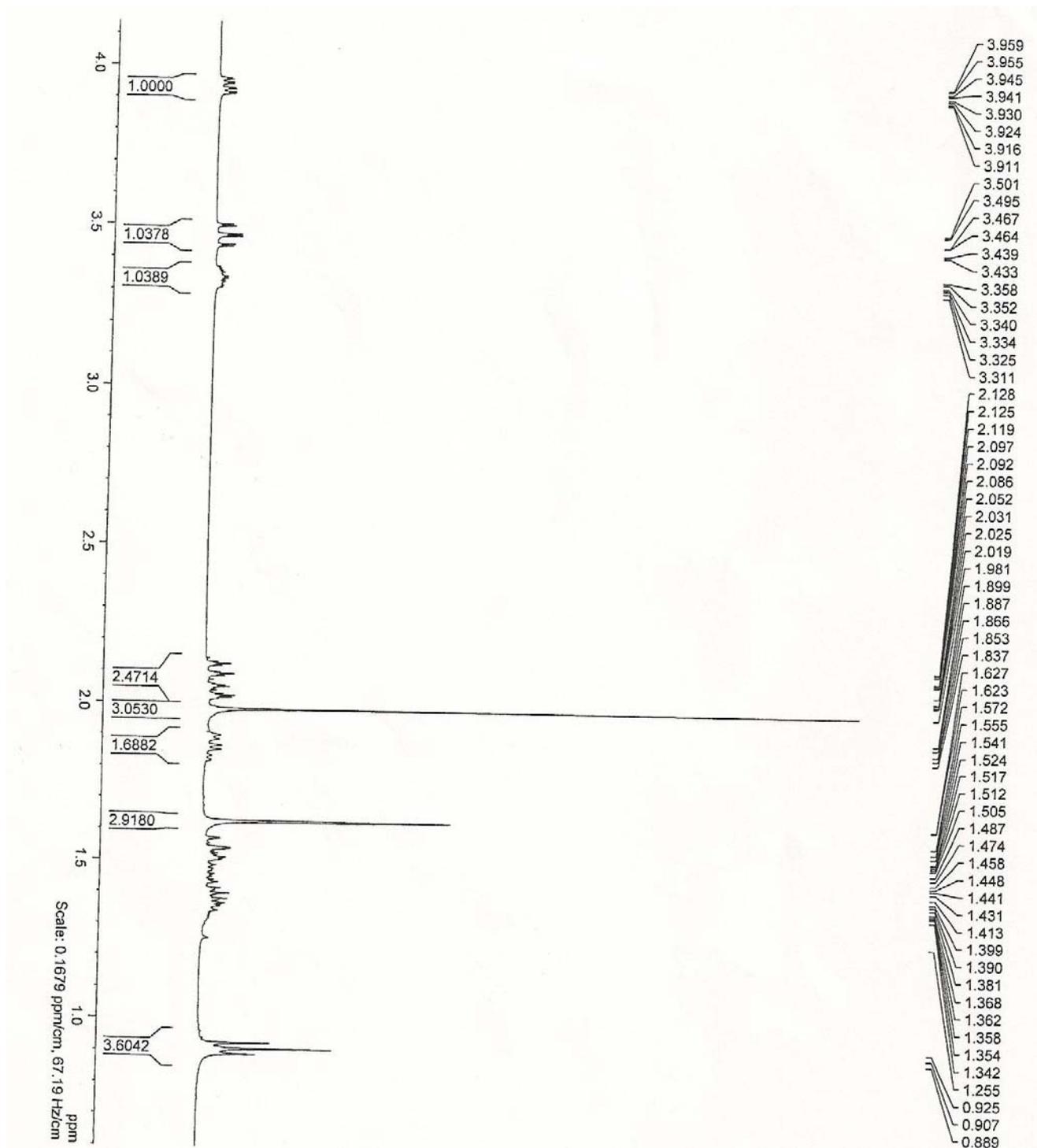
File # 1 : ES1_2
Sample Description: es1_2
Scans = 16
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm-1 21 scans/min
Apod = Cosine
7/2/2008 11:22



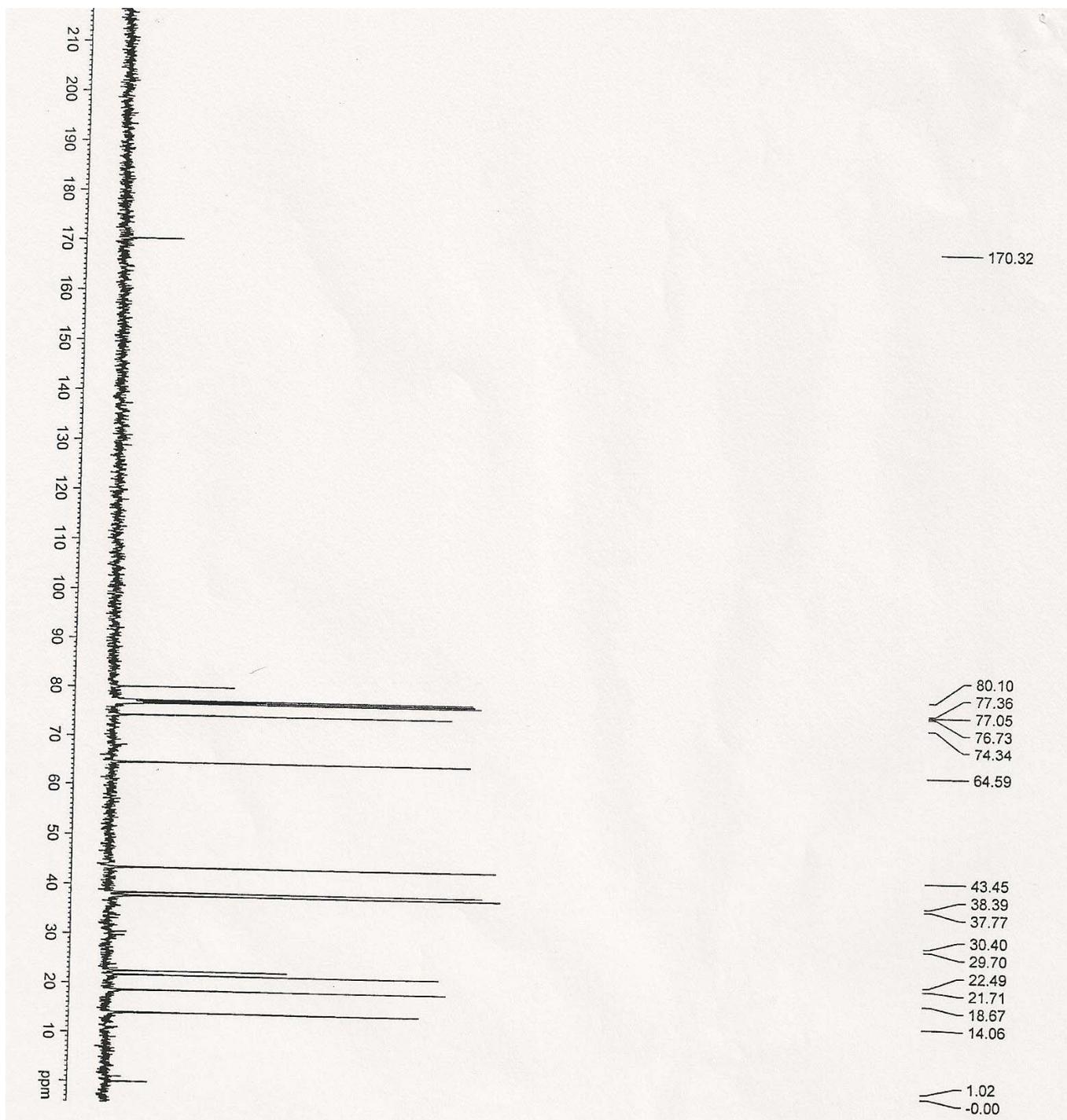
Espectro de Infravermelho obtido do composto **7** (*sin*)



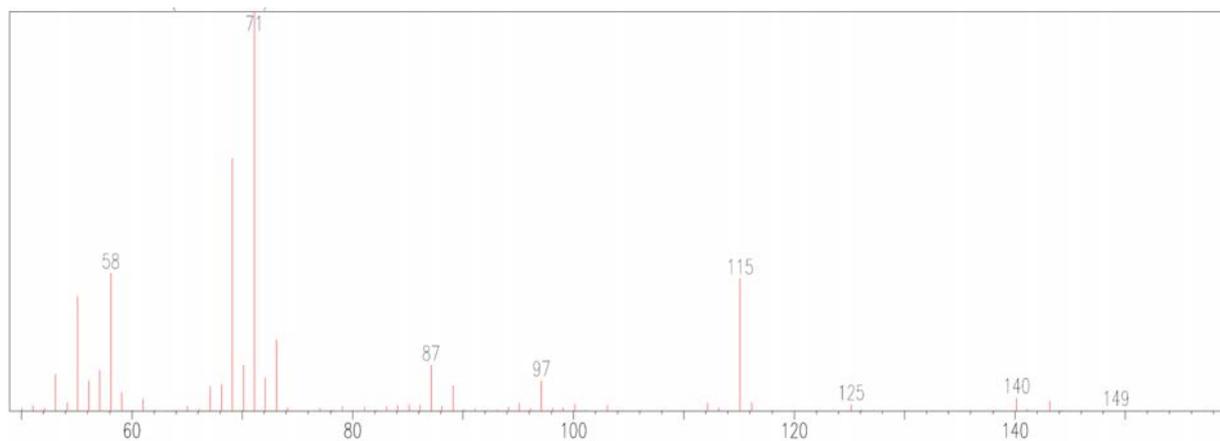
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o Clarycet[®] (**8**, *anti*)



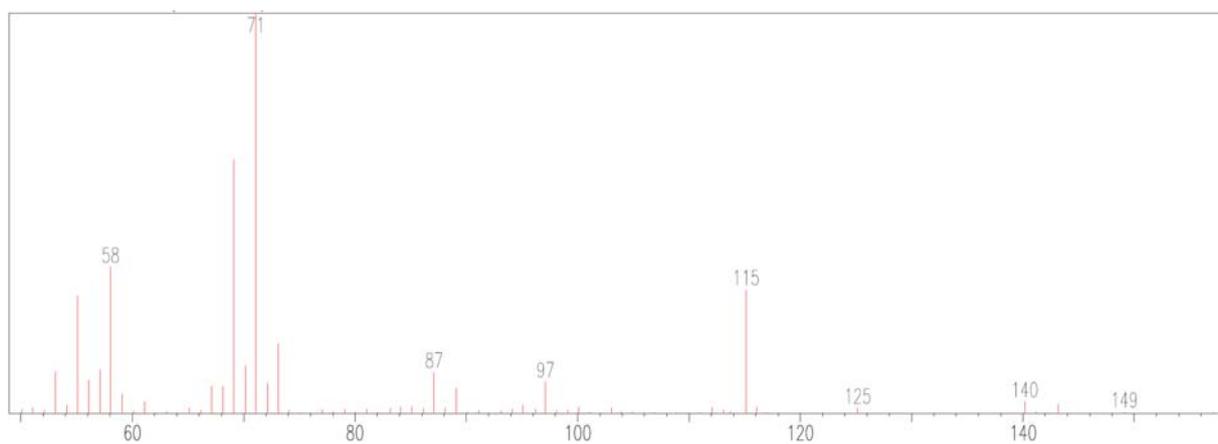
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do Clarycet[®] (**8**, *anti*)



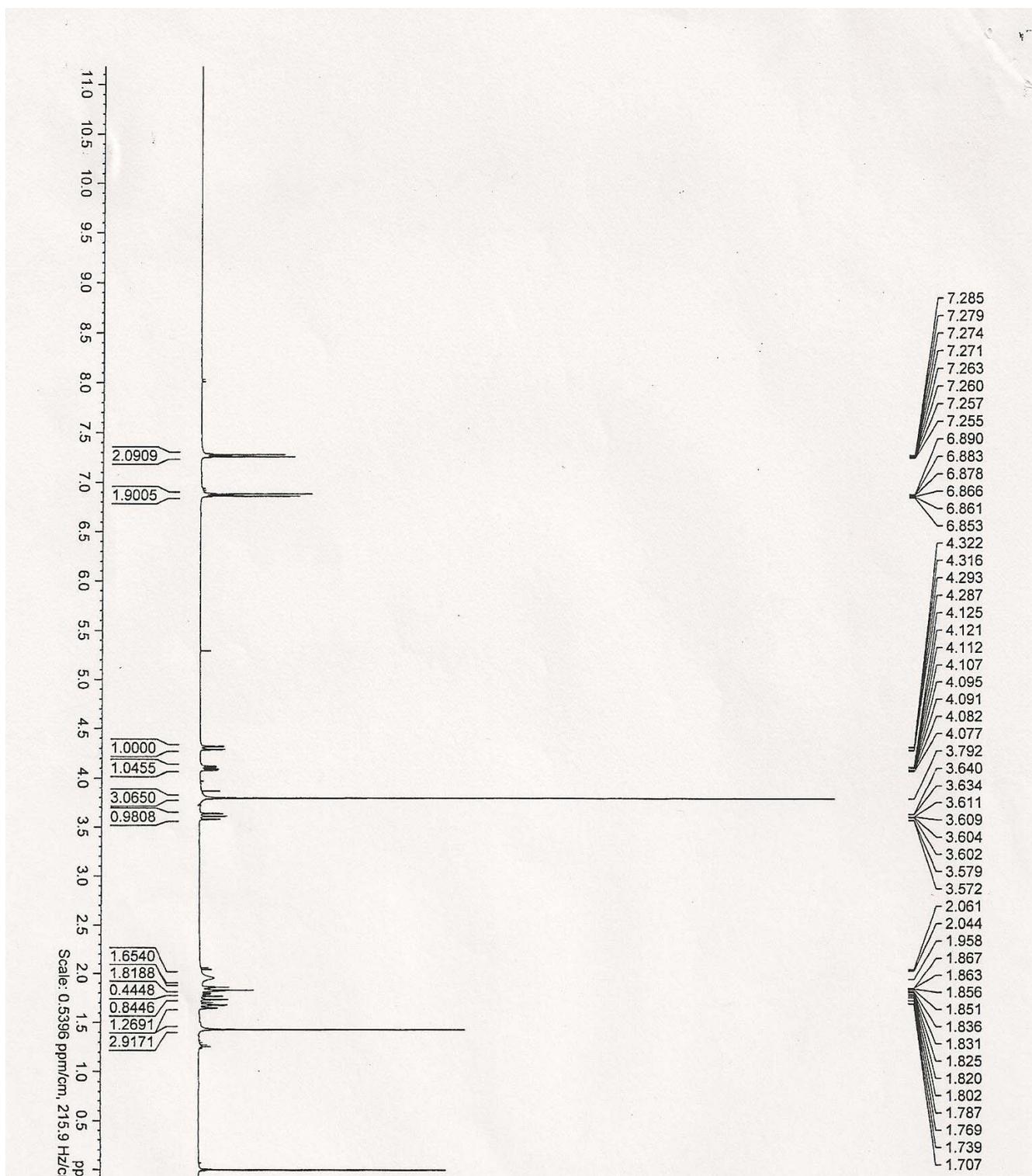
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o Clarycet[®] (**8**, *anti*)



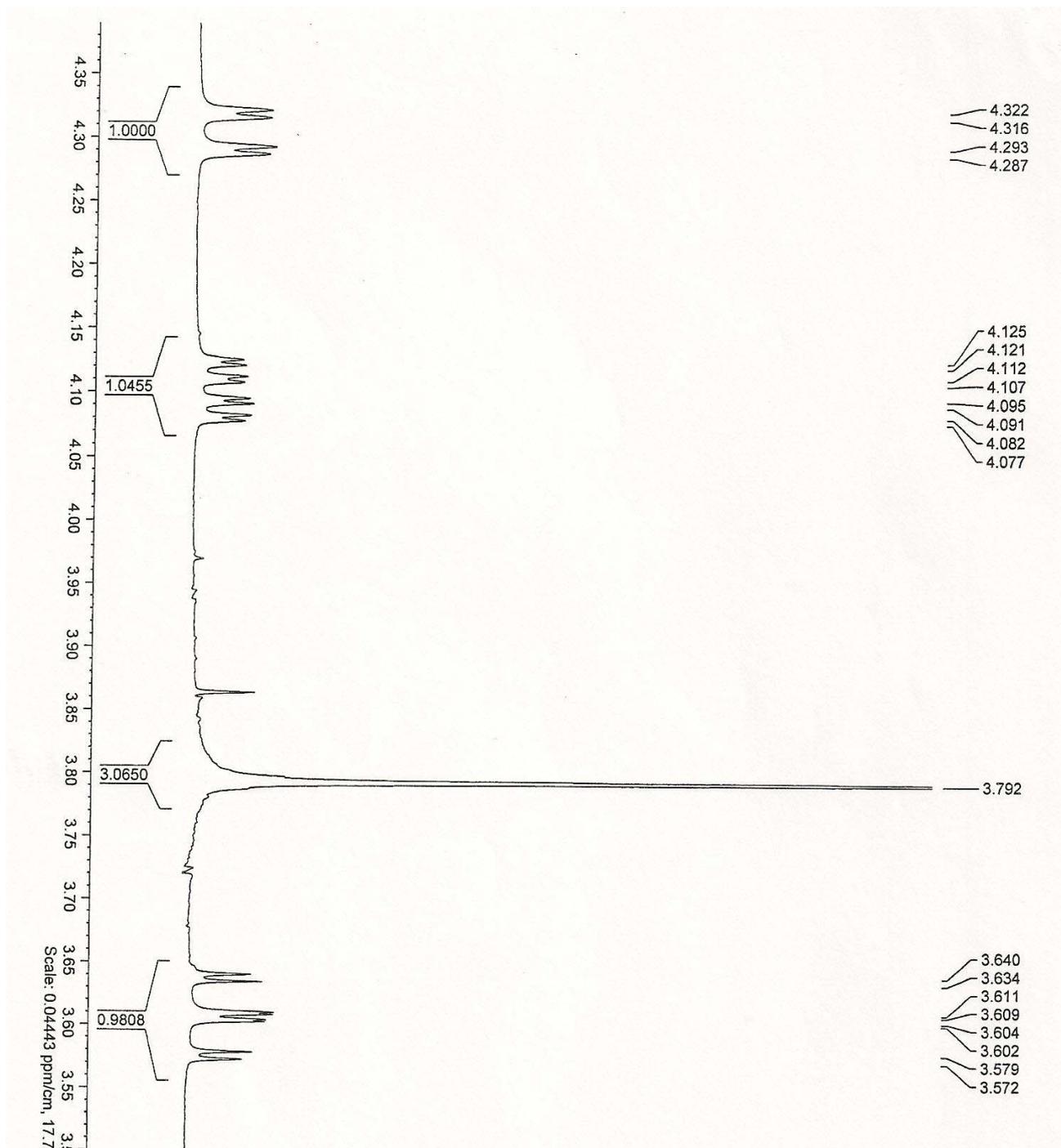
Espectro de massas do composto Clarycet[®] (**8**, *anti*)



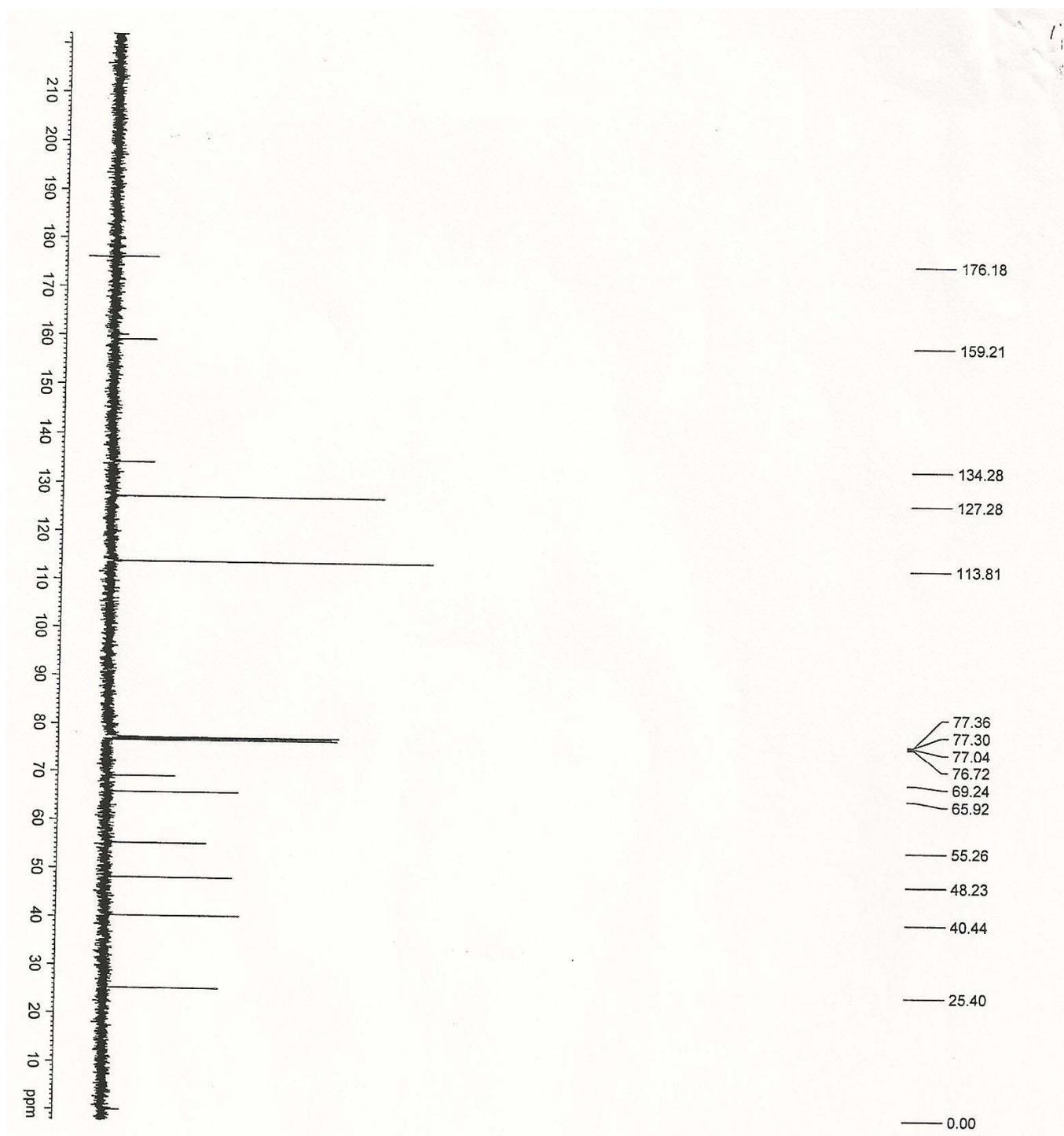
Espectro de massas do Clarycet[®] (**8**, *sin*)



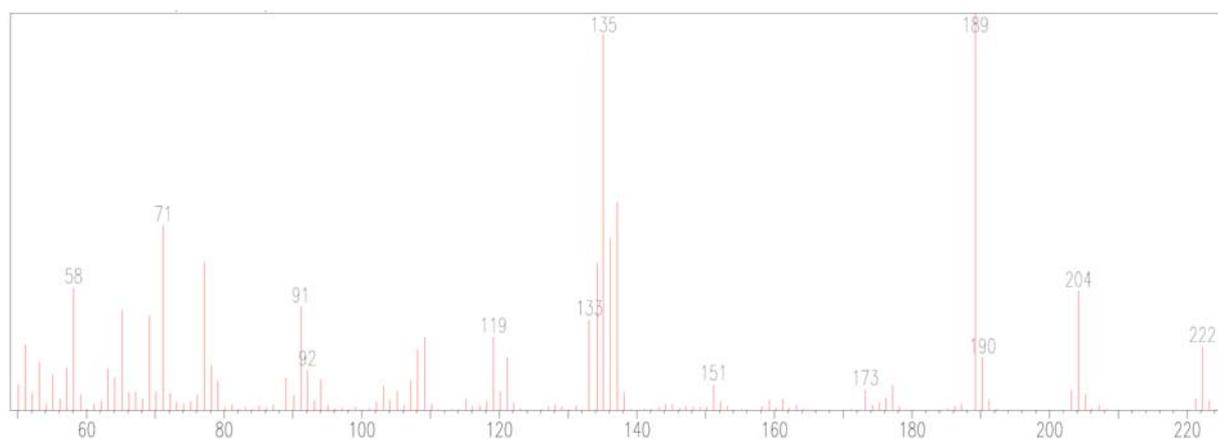
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **28** (sin)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **28** (*sin*)

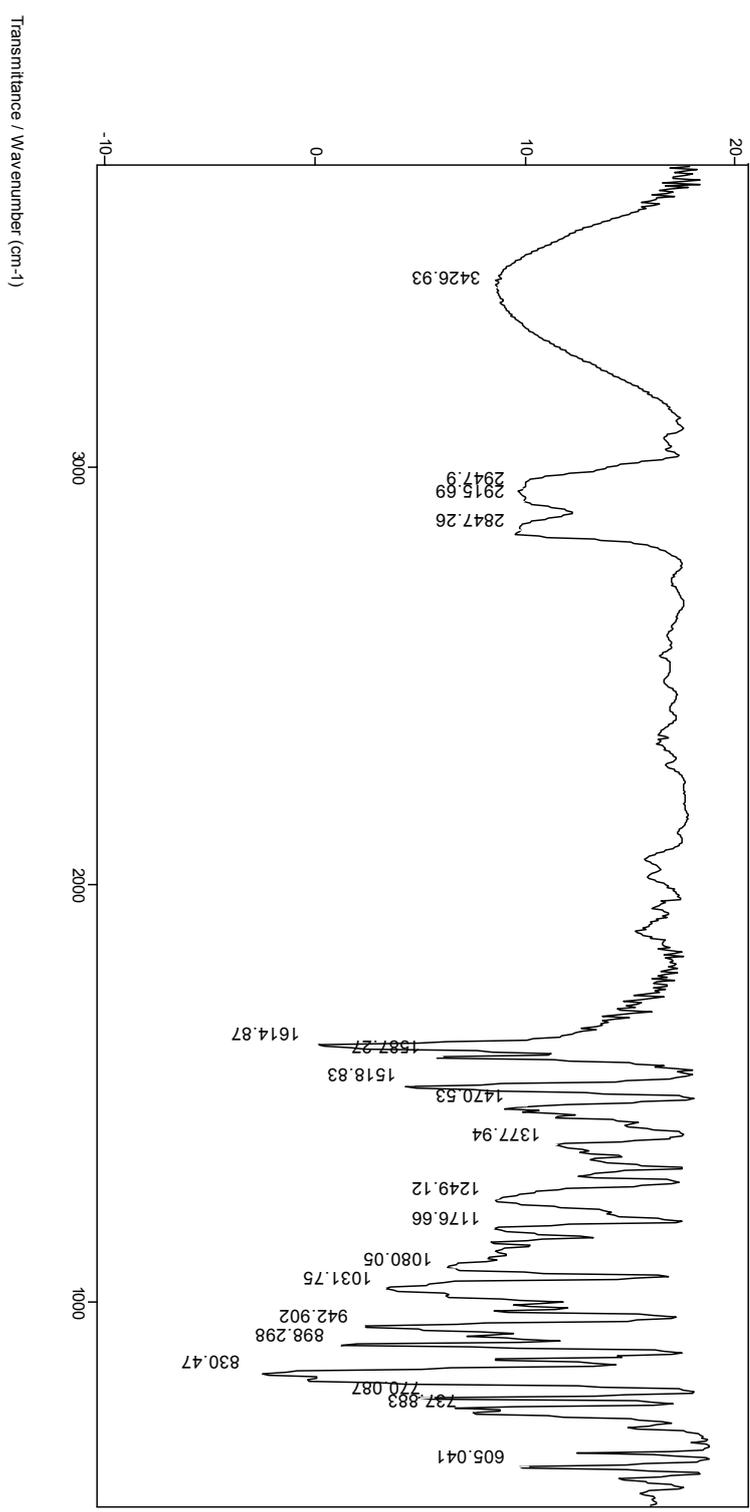


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **28** (*sin*)

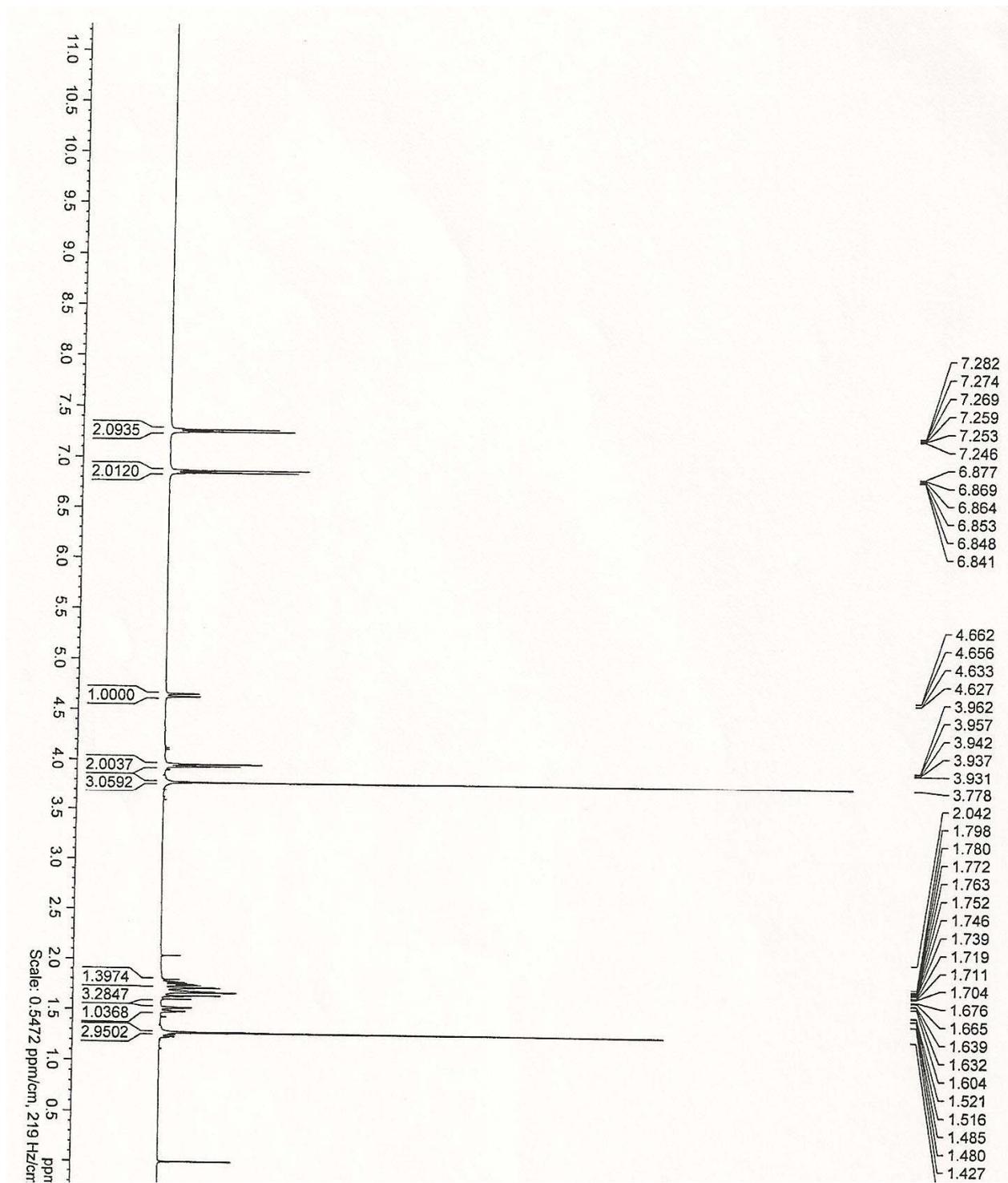


Espectro de massas do composto **28** (*sin*)

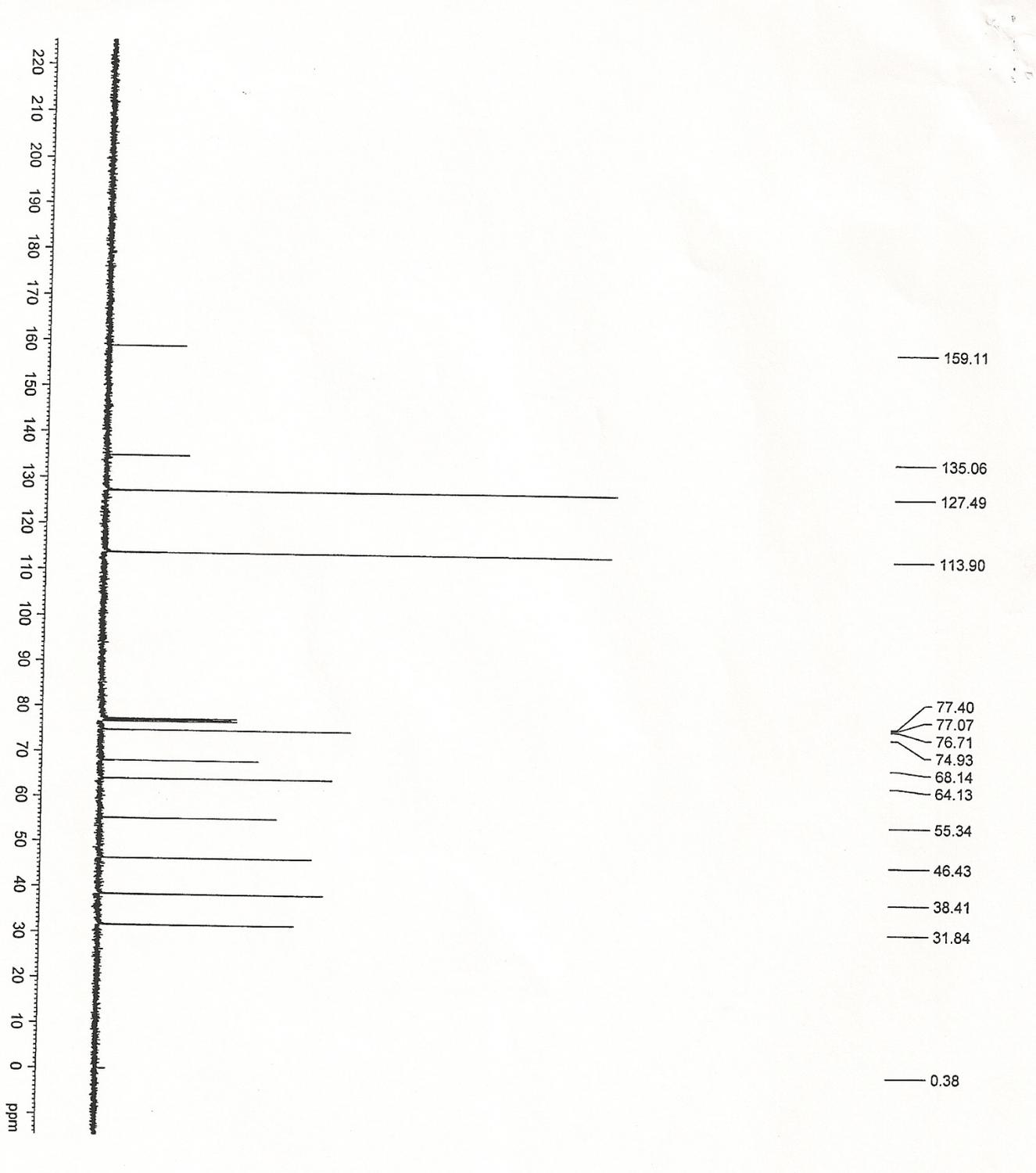
File # 1 : E28_1
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description:
 Scans = 16
 Res = 2 cm-1 11 scans/min
 Apod = Cosine
 10/11/2007 18:48



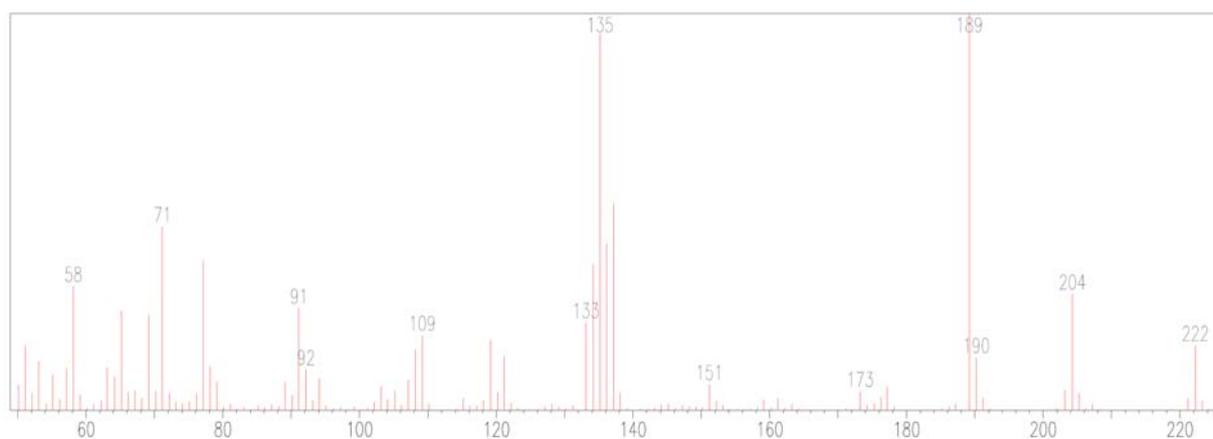
Espectro de Infravermelho do composto 12 (sin)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **28** (*anti*)

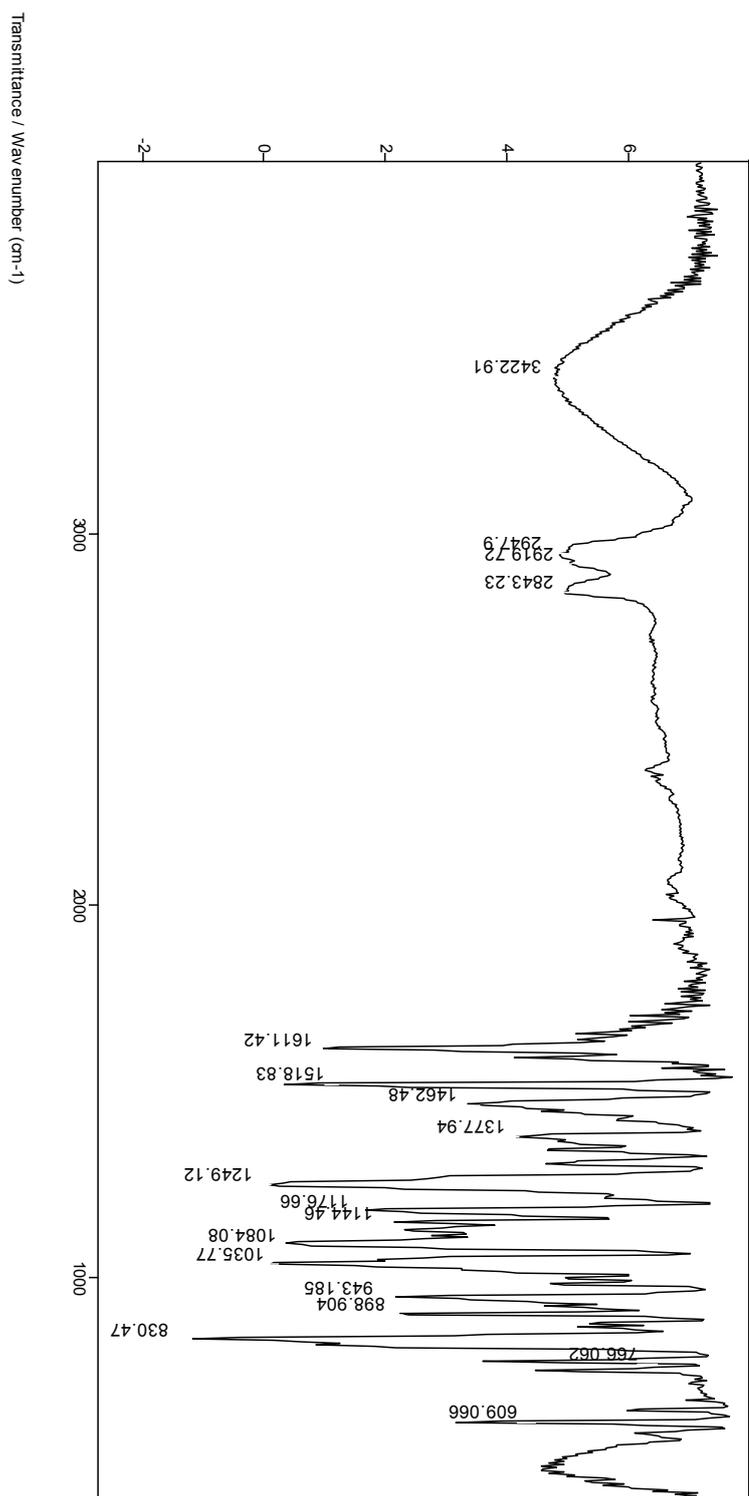


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **28** (*anti*)



Espectro de massas do composto **28** (*anti*)

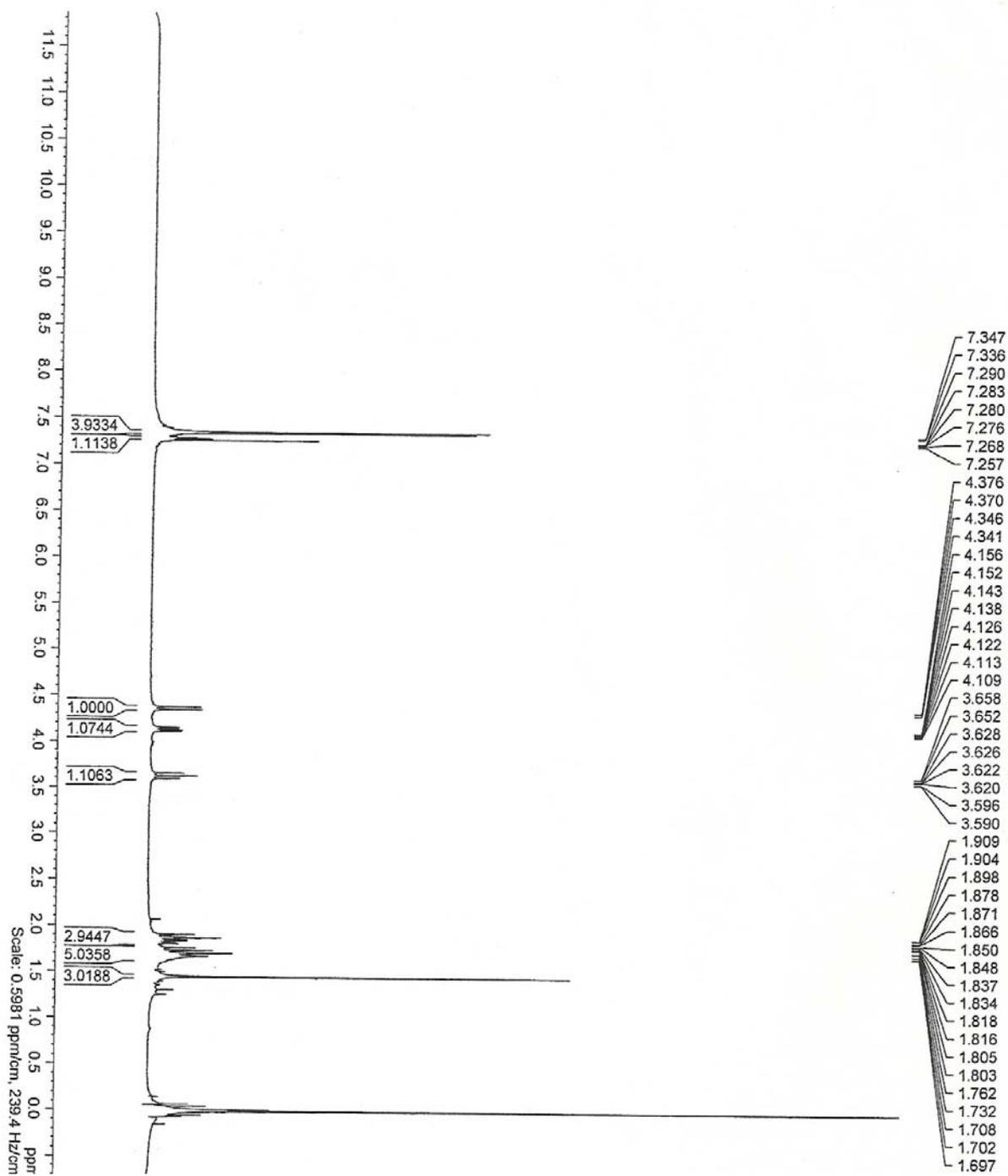
File # 2 : E28_2
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description :
Scans = 16
Res = 2 cm-1 11 scans/min
Apod = Cosine
10/11/2007 18:38



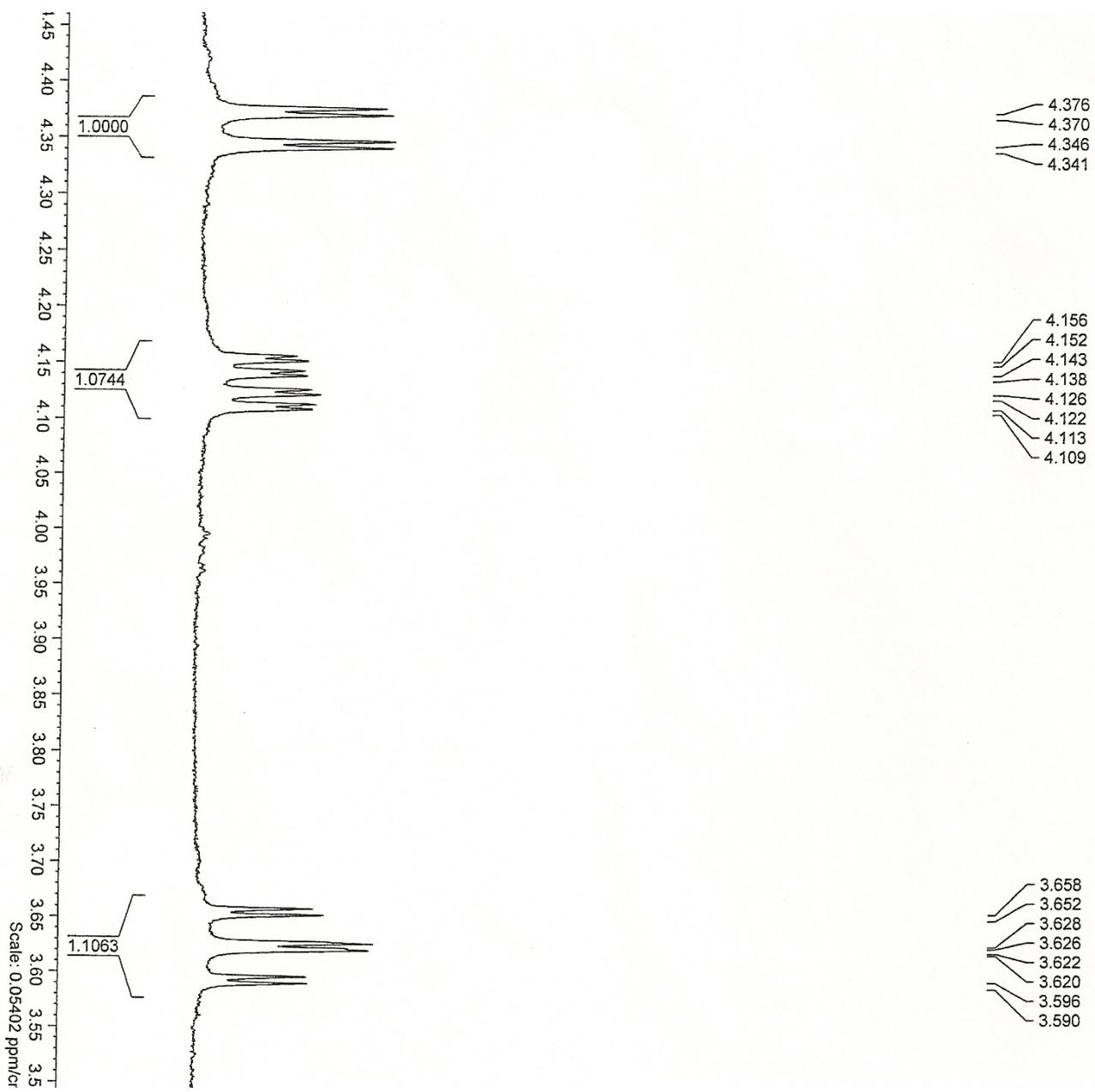
Espectro de Infravermelho do composto **28** (*anti*)



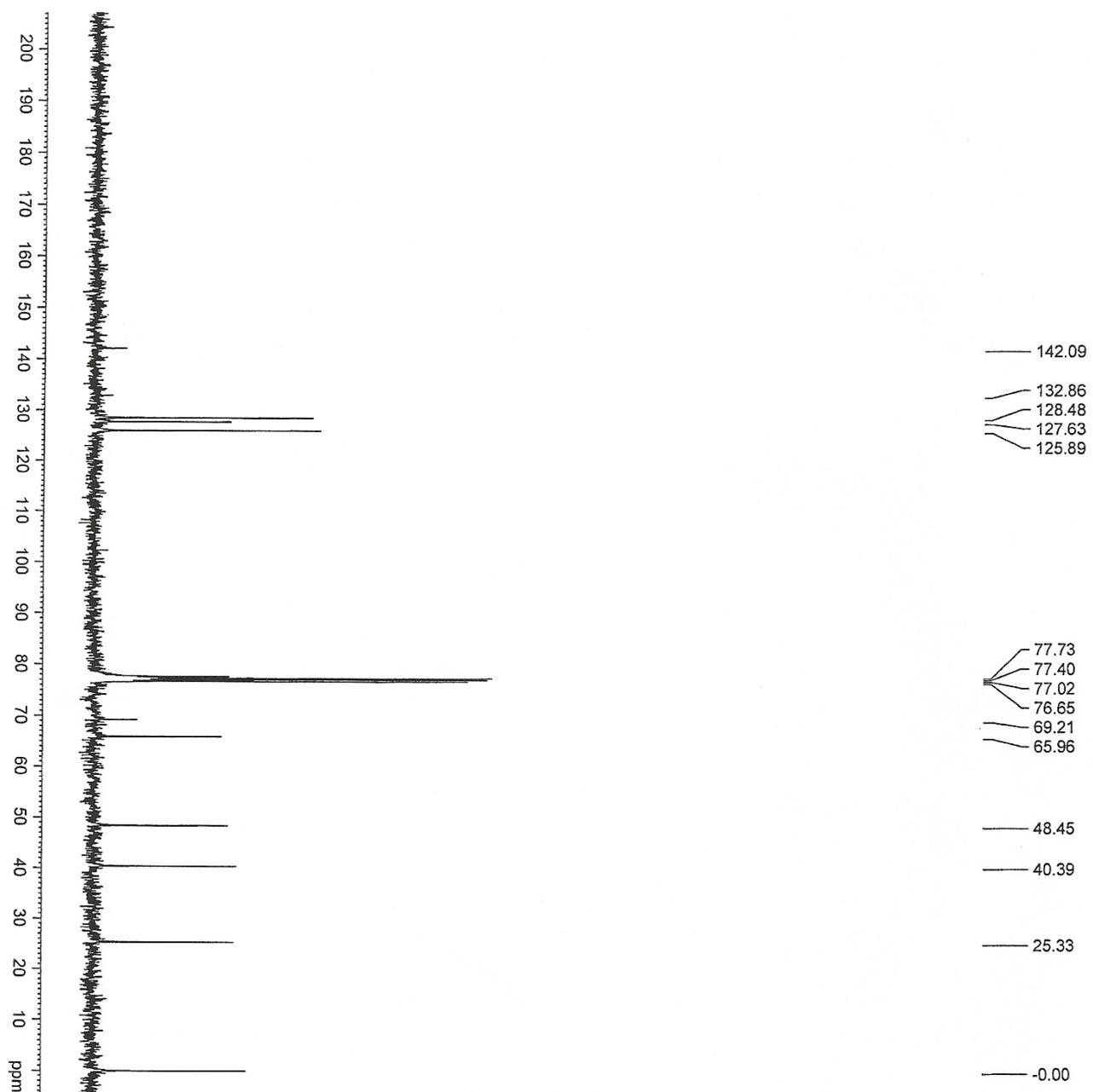
Espectro de NOE gerado para o composto **12** (*anti*)



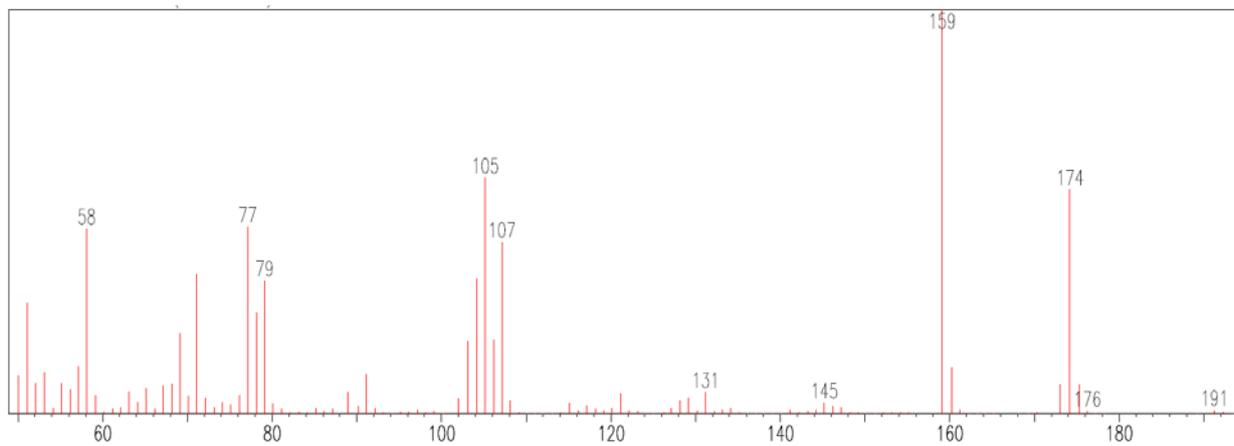
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **17** (*sin*)



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) expandido do composto **17** (*sin*)

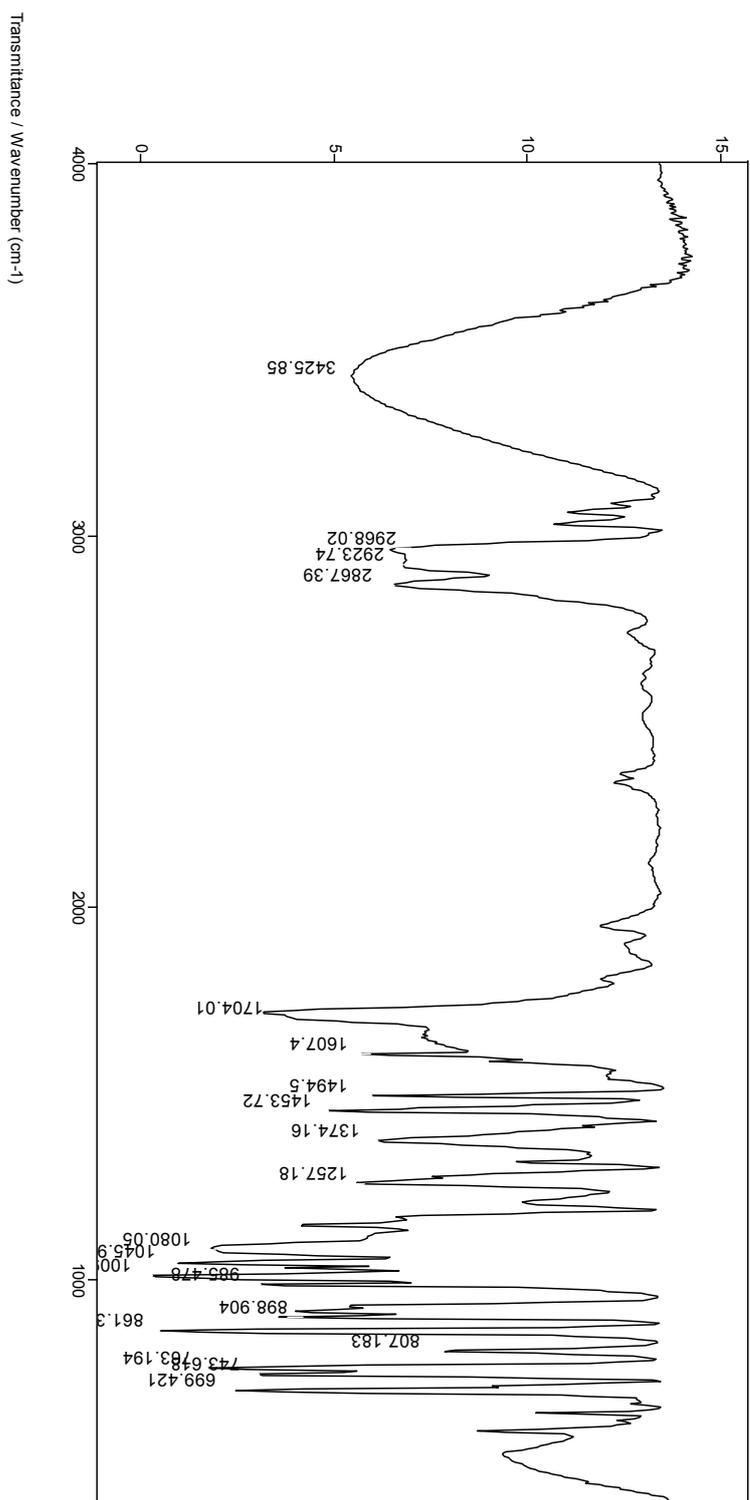


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **17** (*sin*)

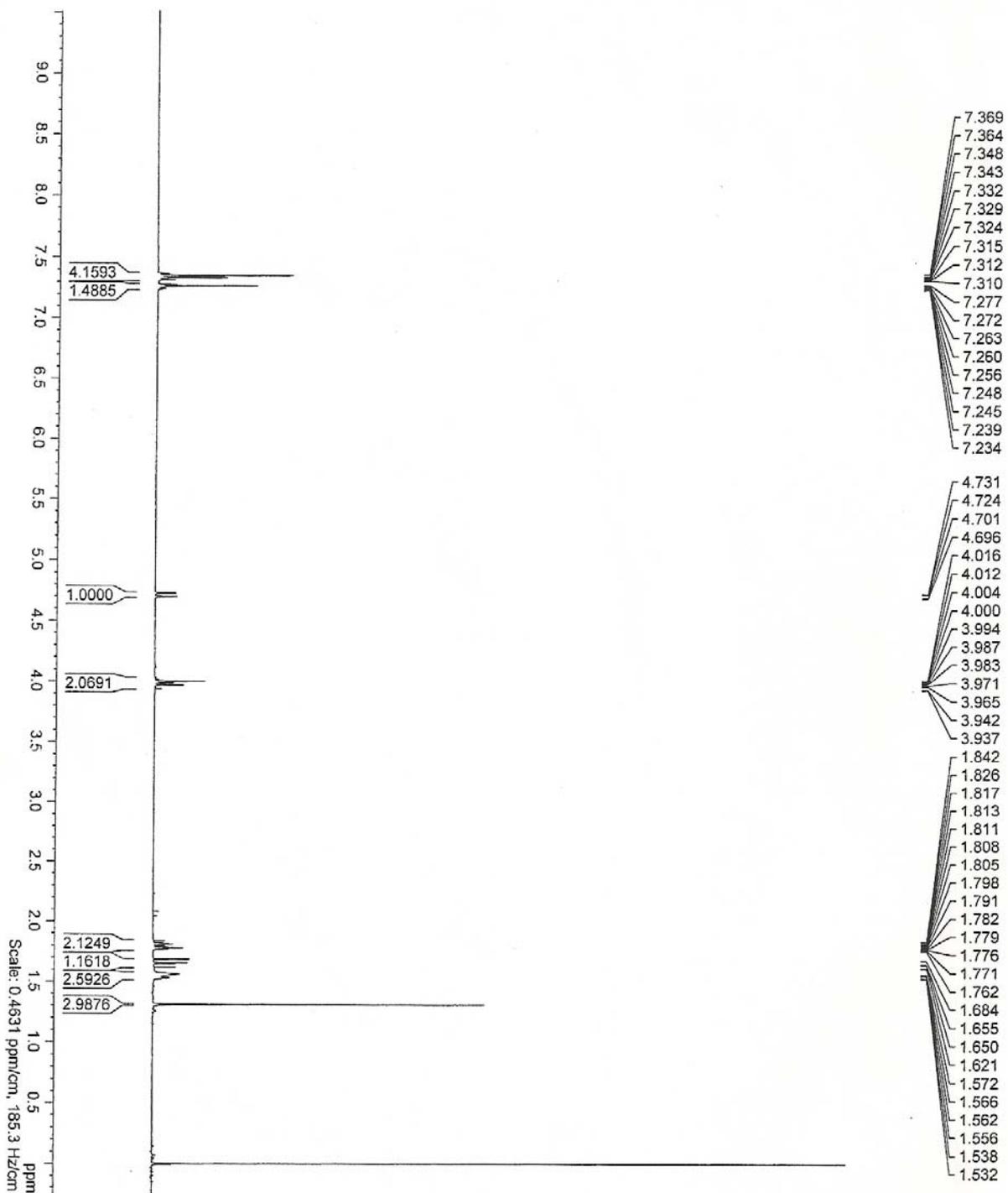


Espectro de massas do composto **17** (*sin*)

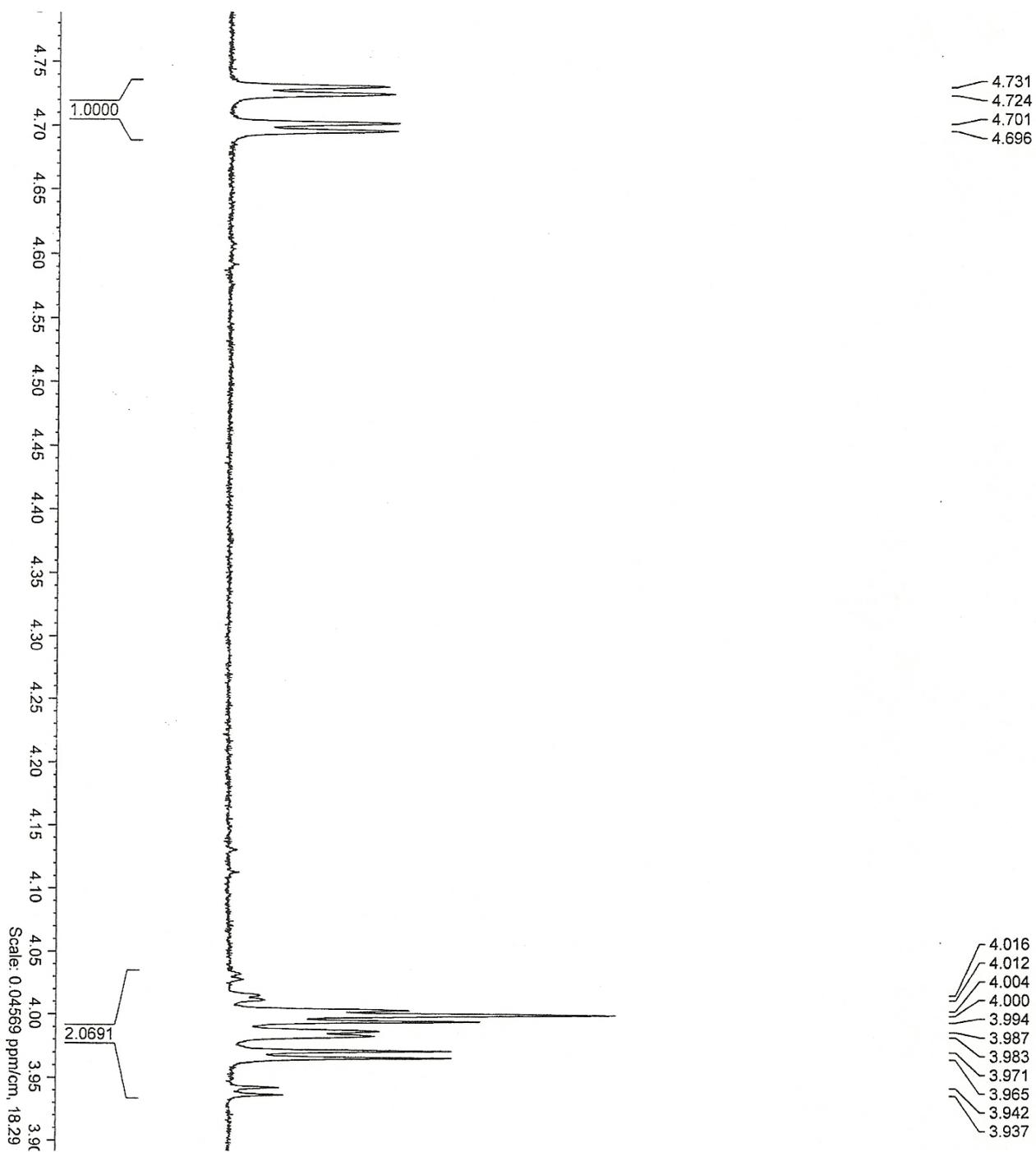
File # 1 : E23_1
Sample Description: e23_1
Scans = 16
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min
Apod = Cosine
7/2/2008 09:39



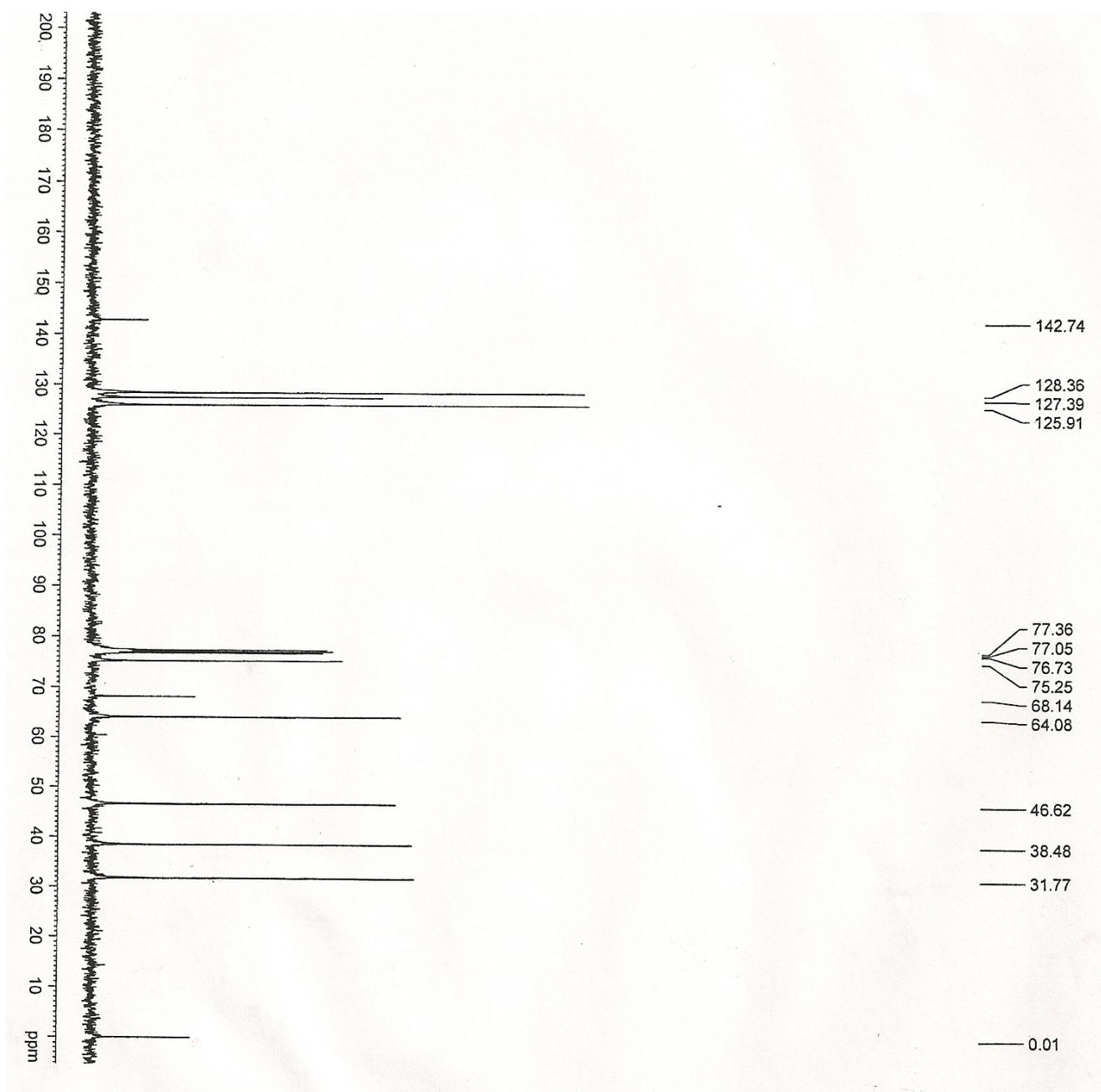
Espectro de Infravermelho do composto **17** (*sin*)



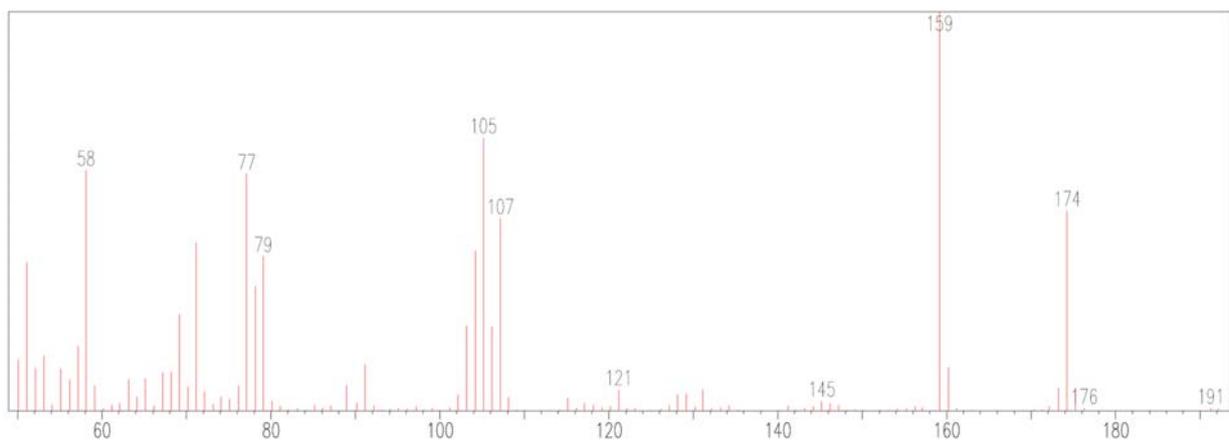
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **17** (*anti*)



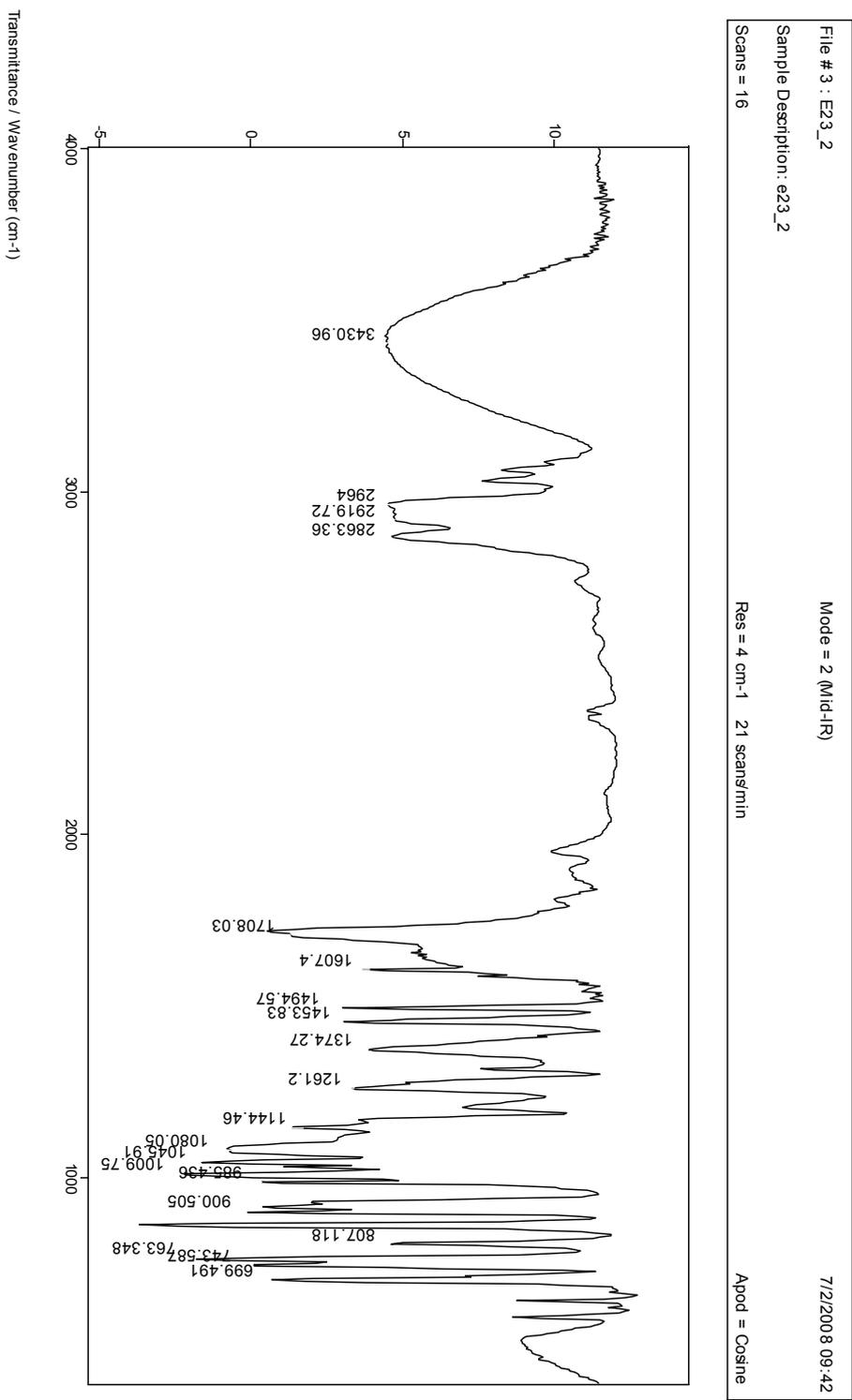
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **17** (*anti*)



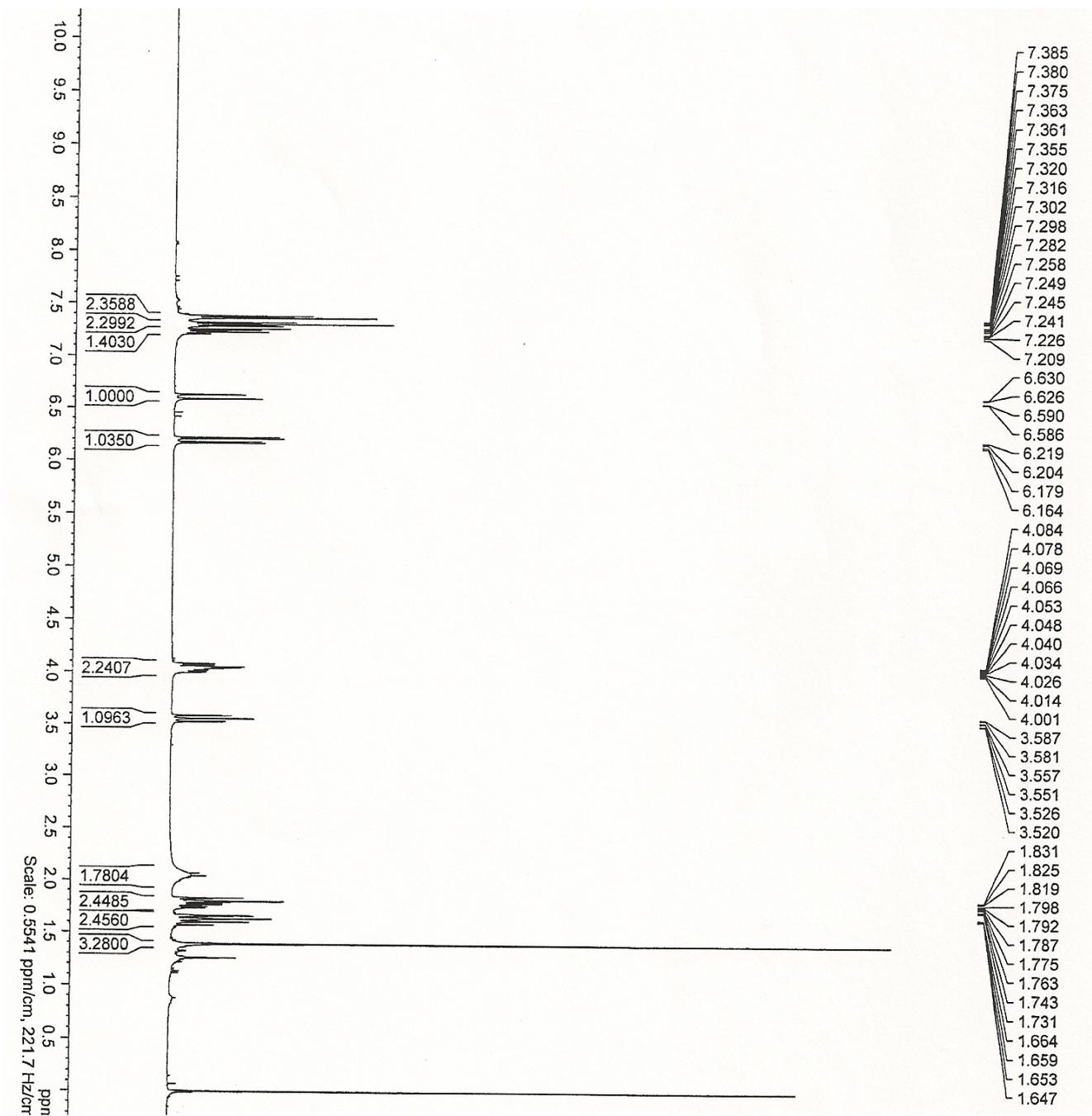
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **17** (*anti*)



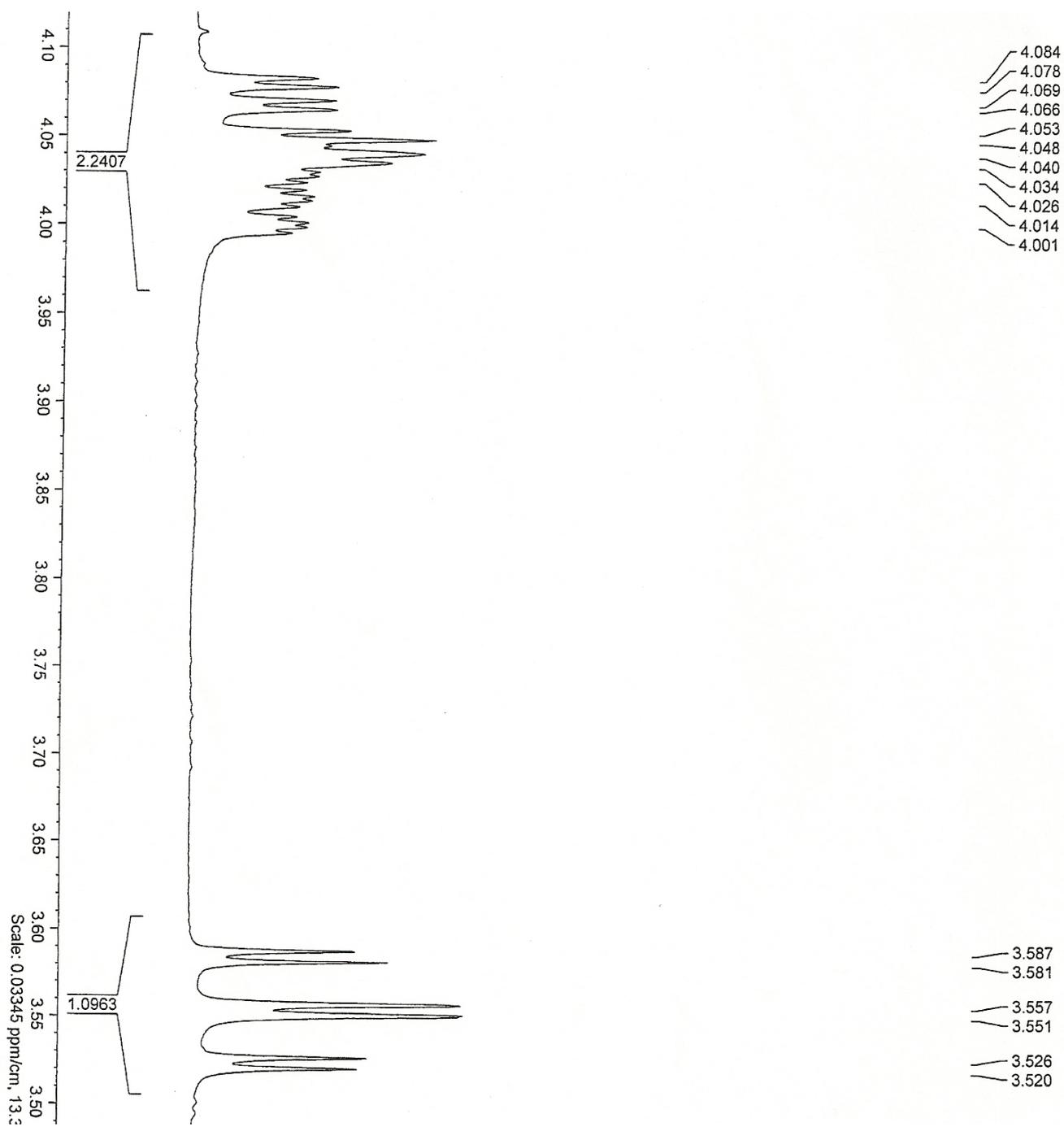
Espectro de massas do composto **17** (*anti*)



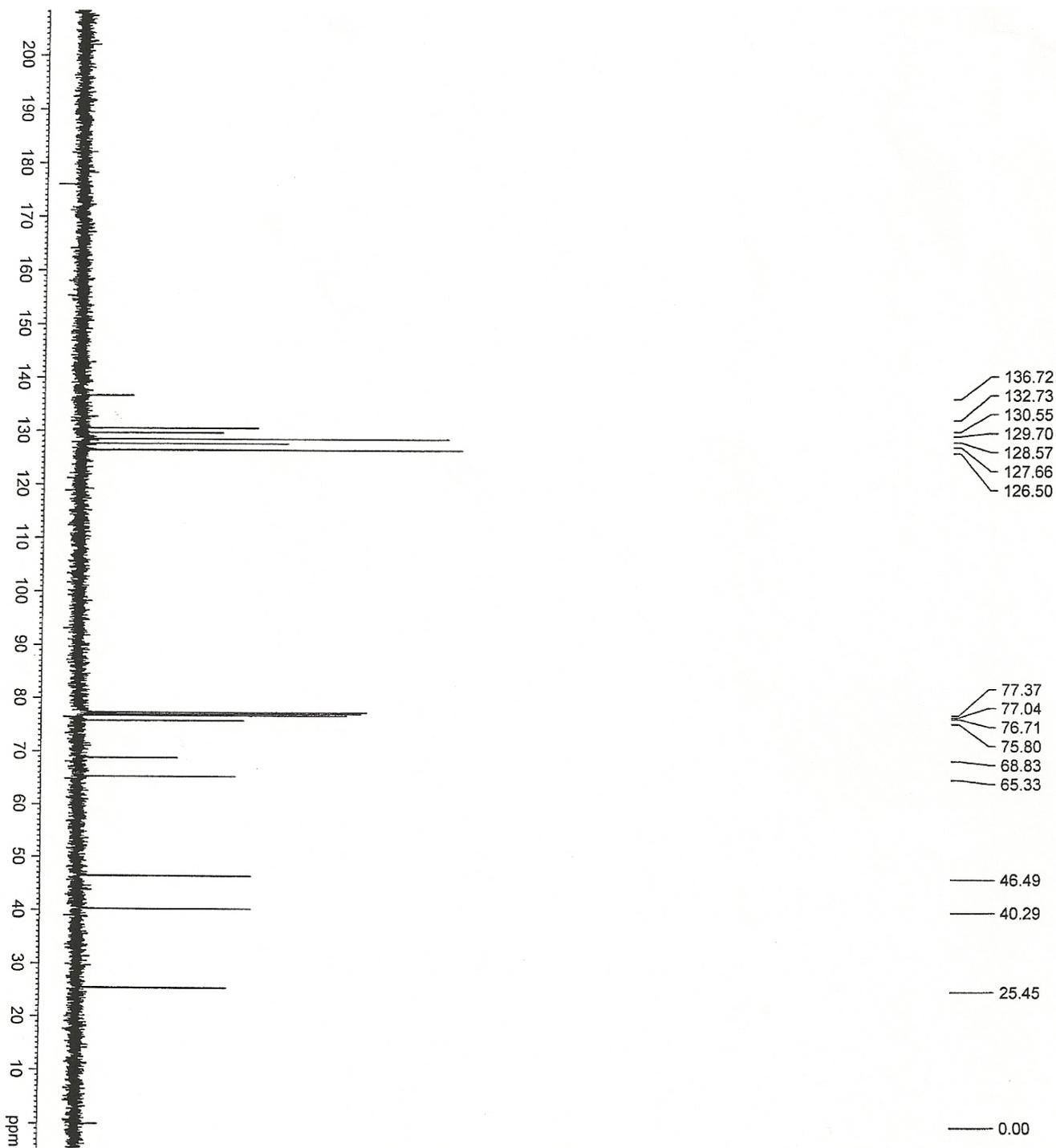
Espectro de Infravermelho do composto 17 (*anti*)



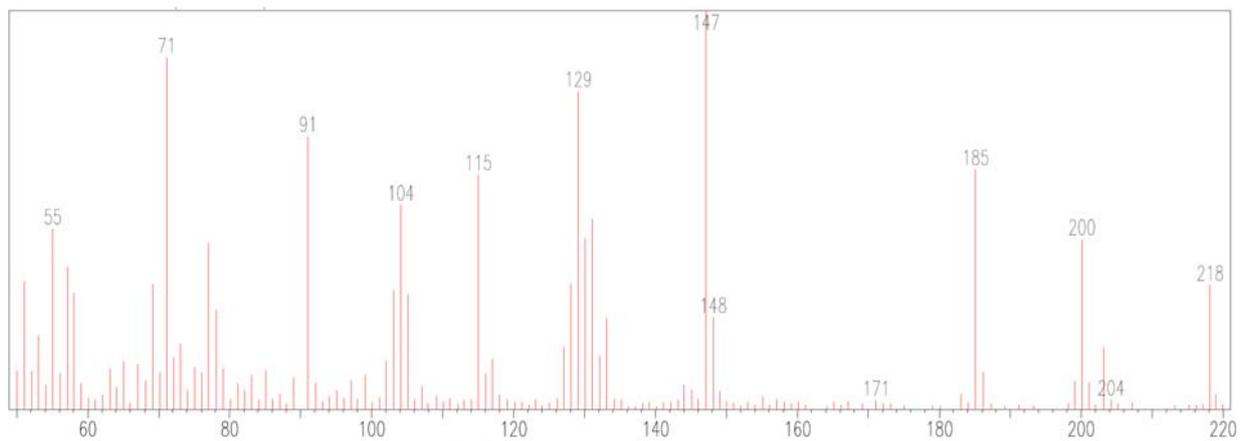
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **18** (*anti*)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **18** (*anti*)

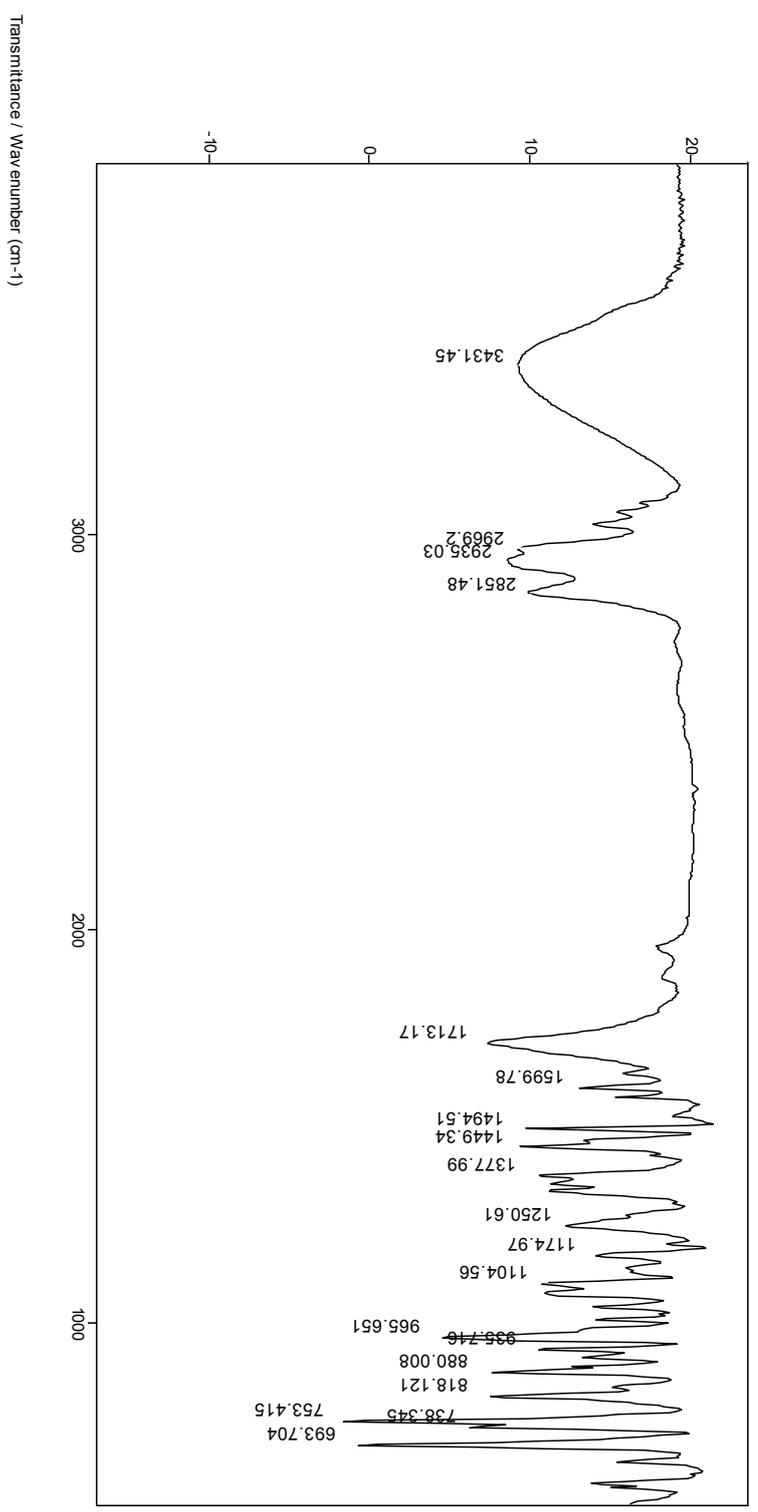


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **18** (*anti*)

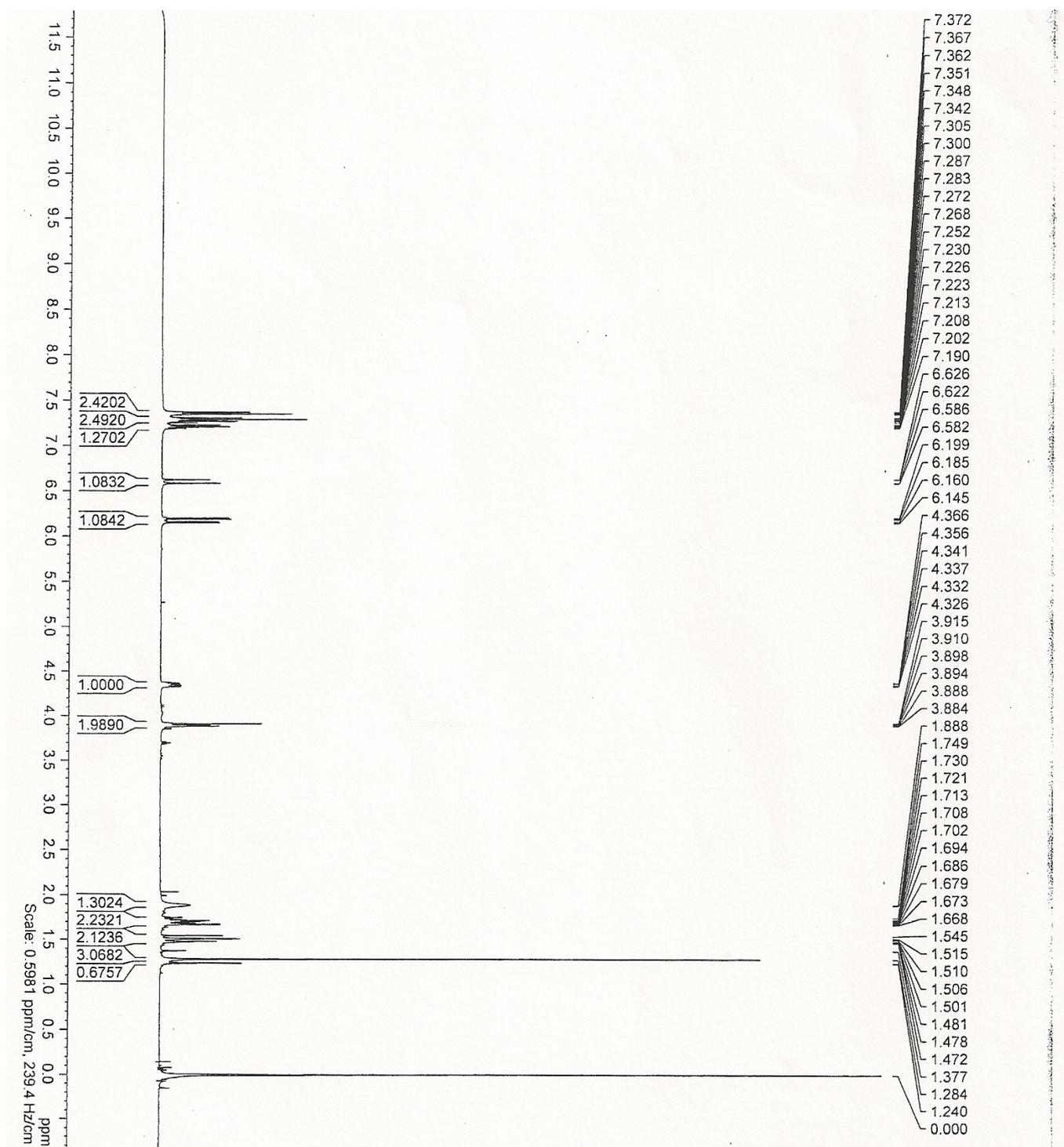


Espectro de massas do composto **18** (*anti*)

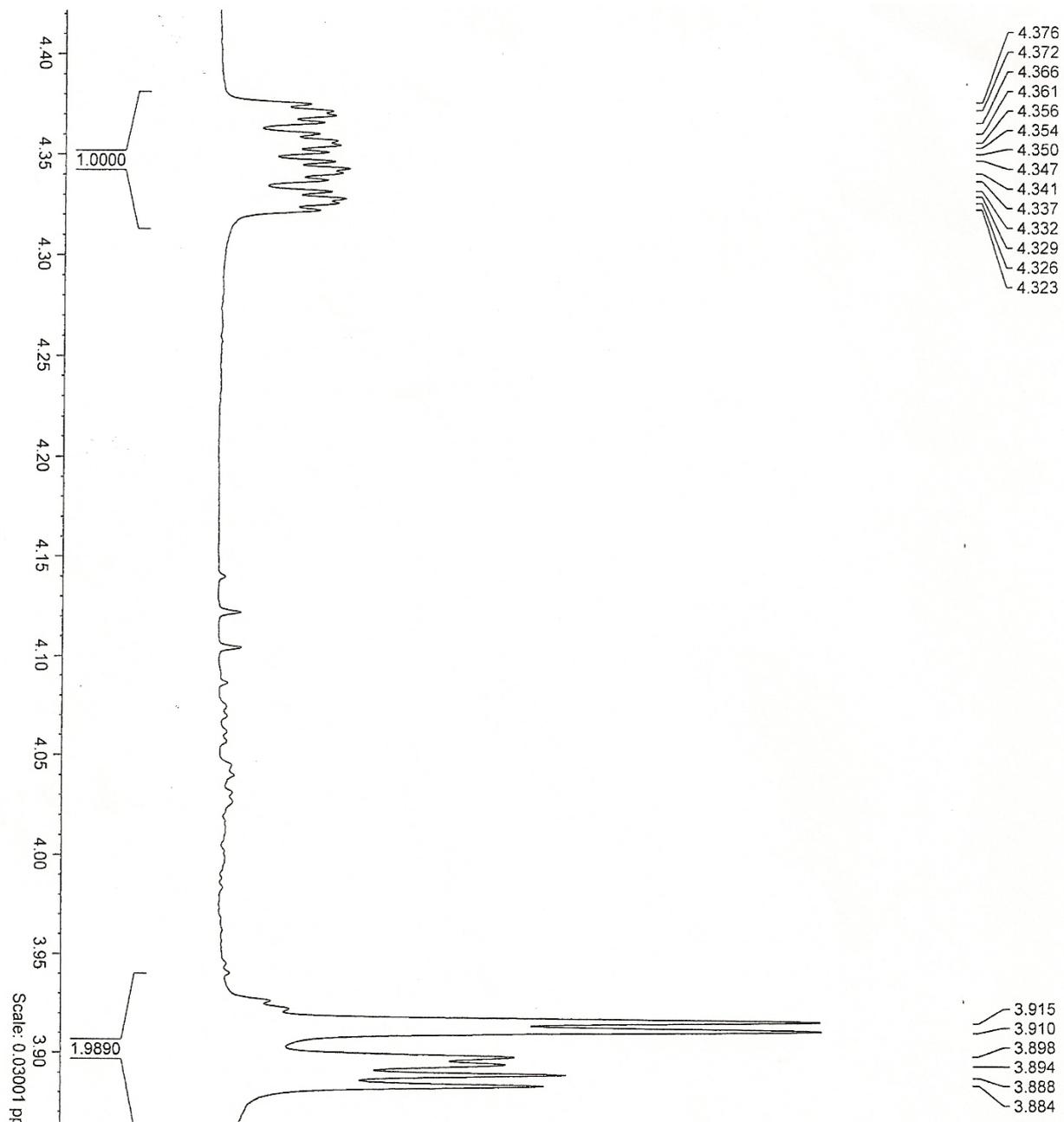
File # 1 : E24_1
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description:
 Scans = 16
 Res = 4 cm-1 21 scans/min
 Apod = Cosine
 5/11/2007 17:37



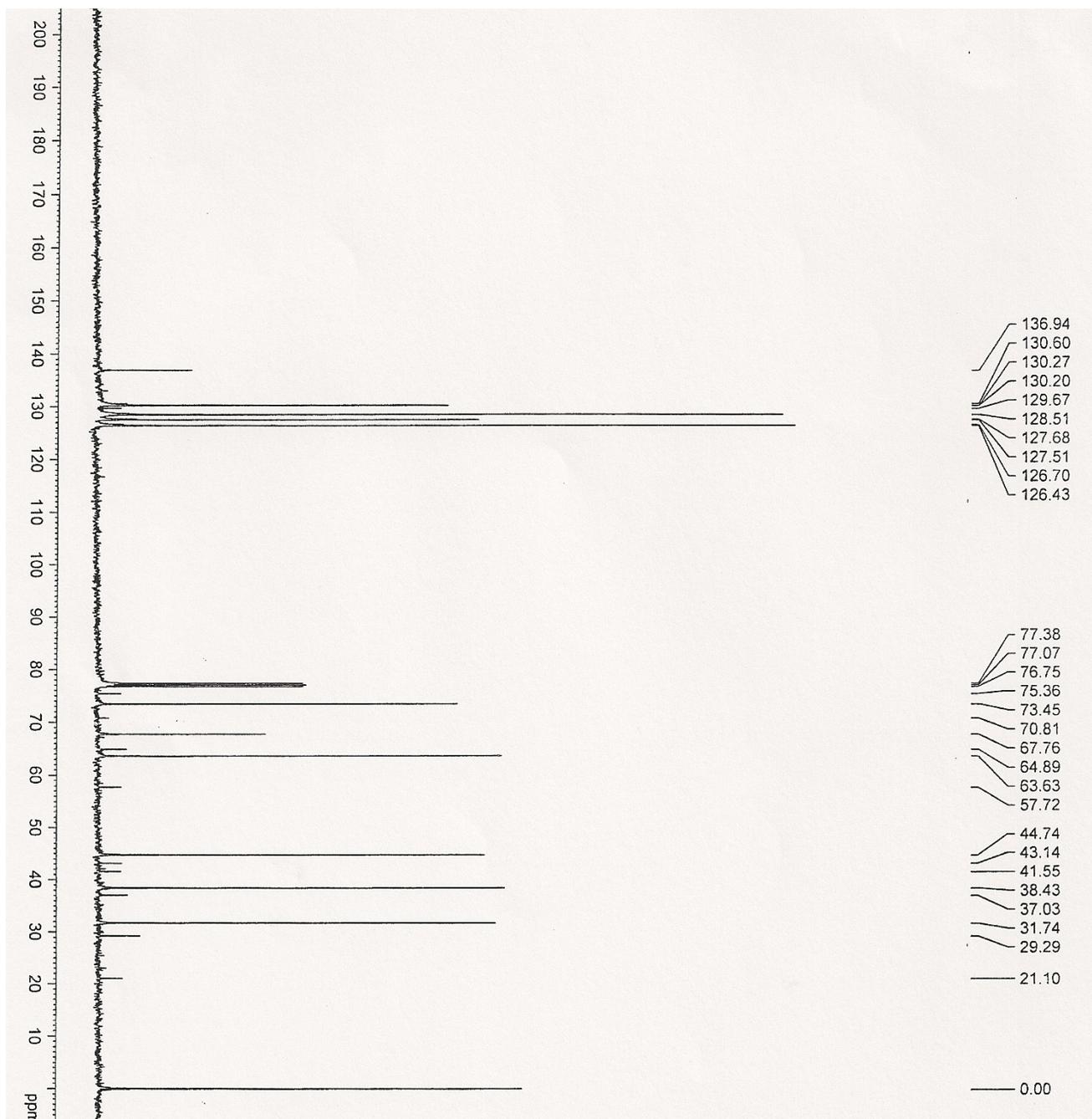
Espectro de Infravermelho do composto **18** (*anti*)



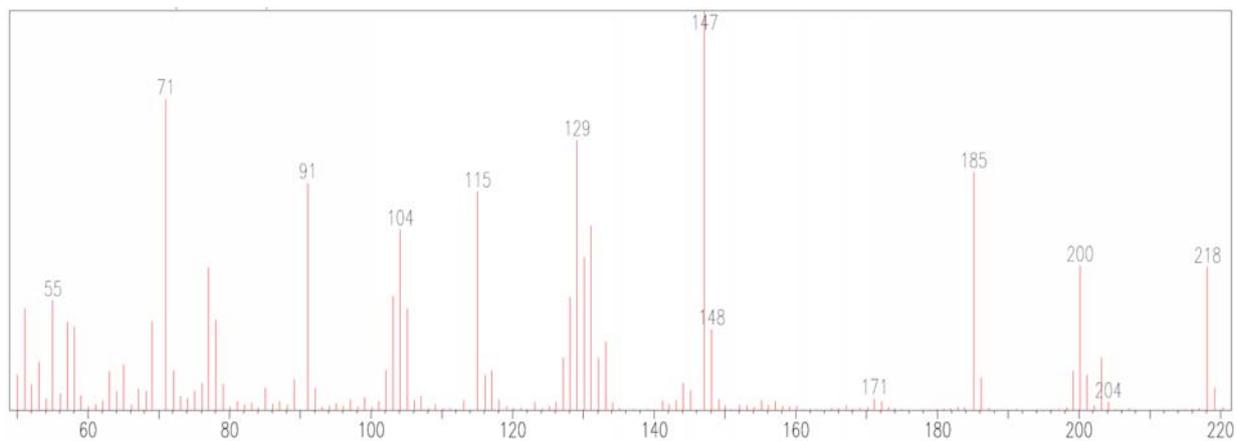
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **18** (*sin*)



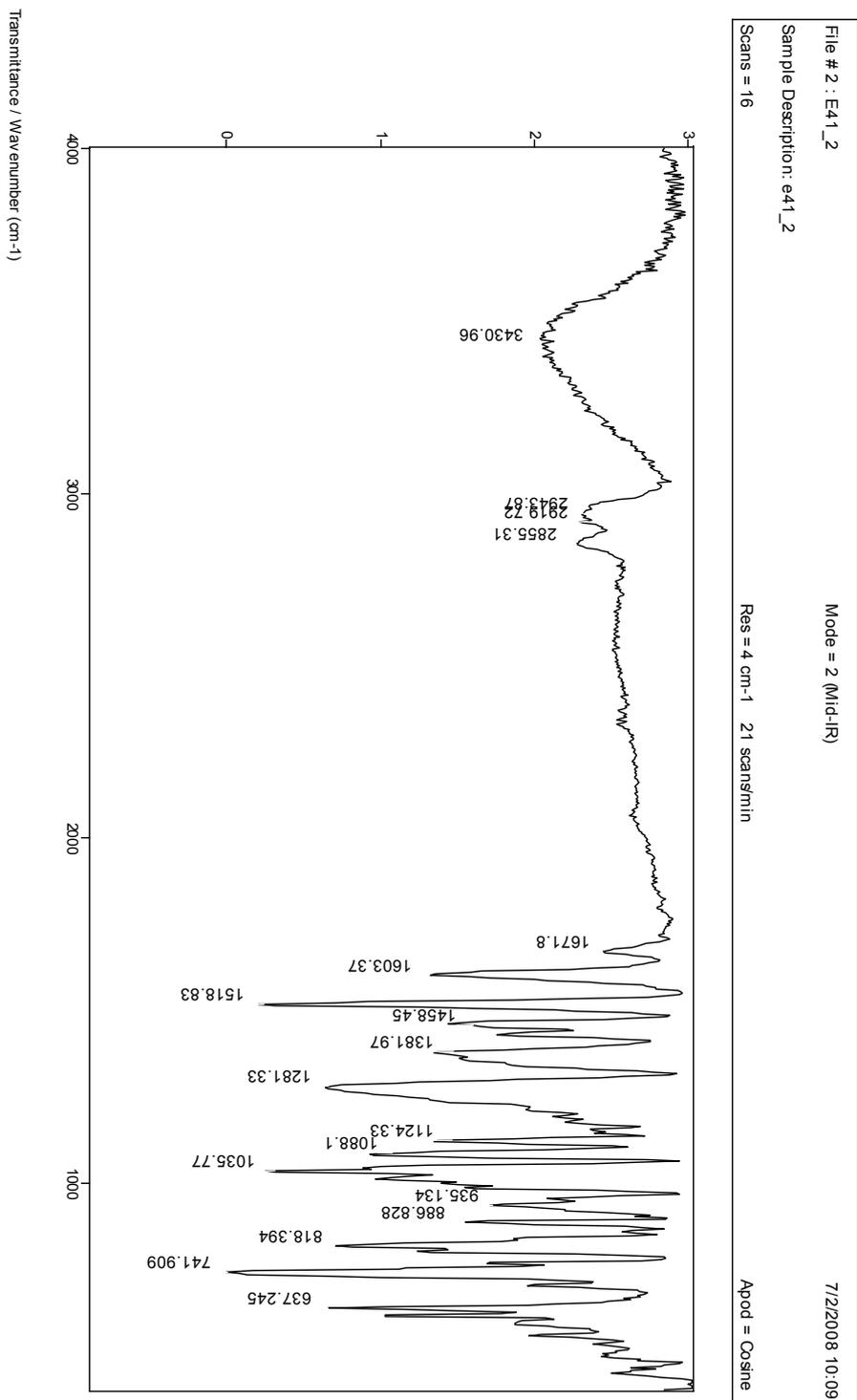
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **18** (*sin*)



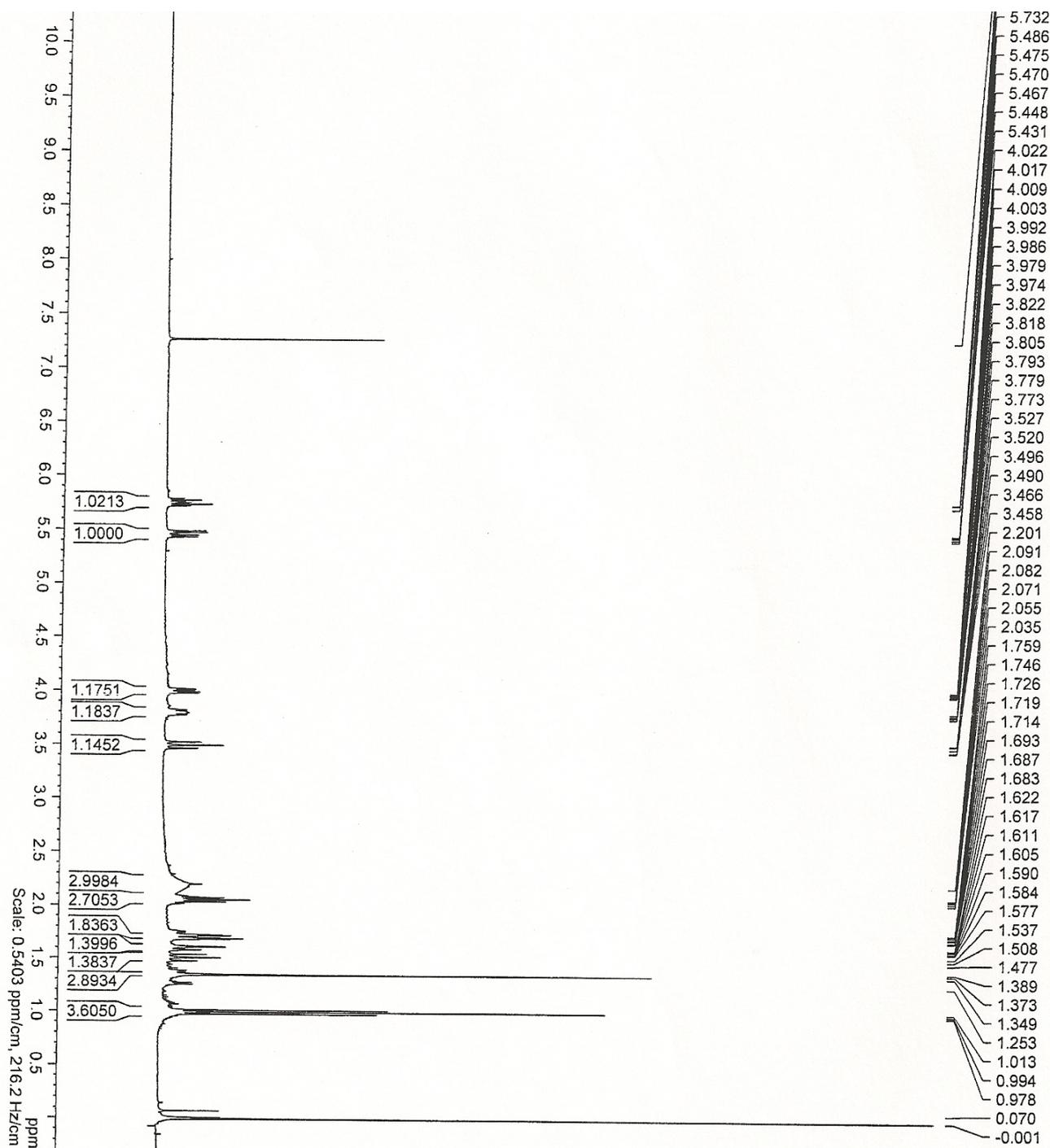
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **18** (*sin*)



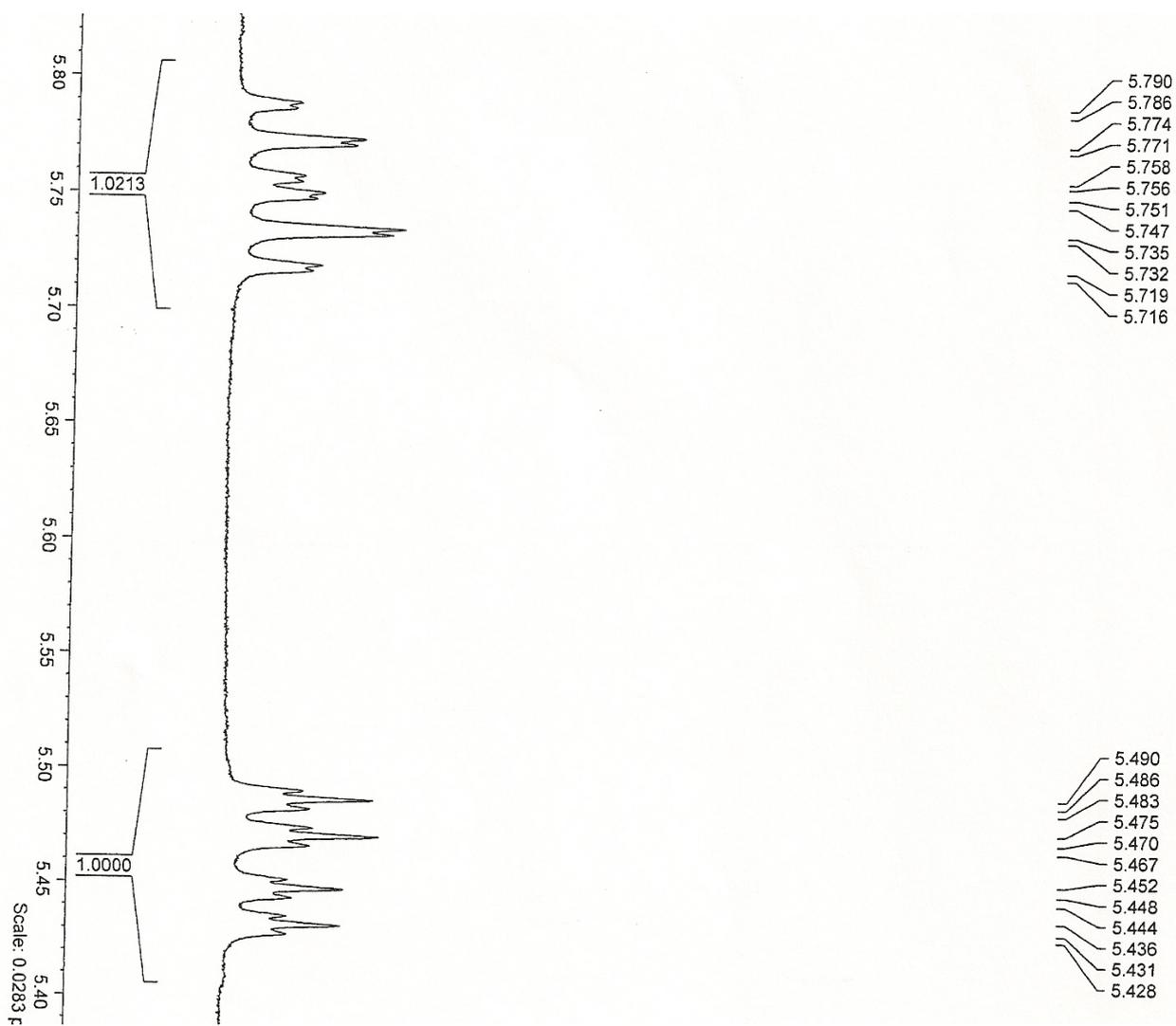
Espectro de massas do composto **18** (*sin*)



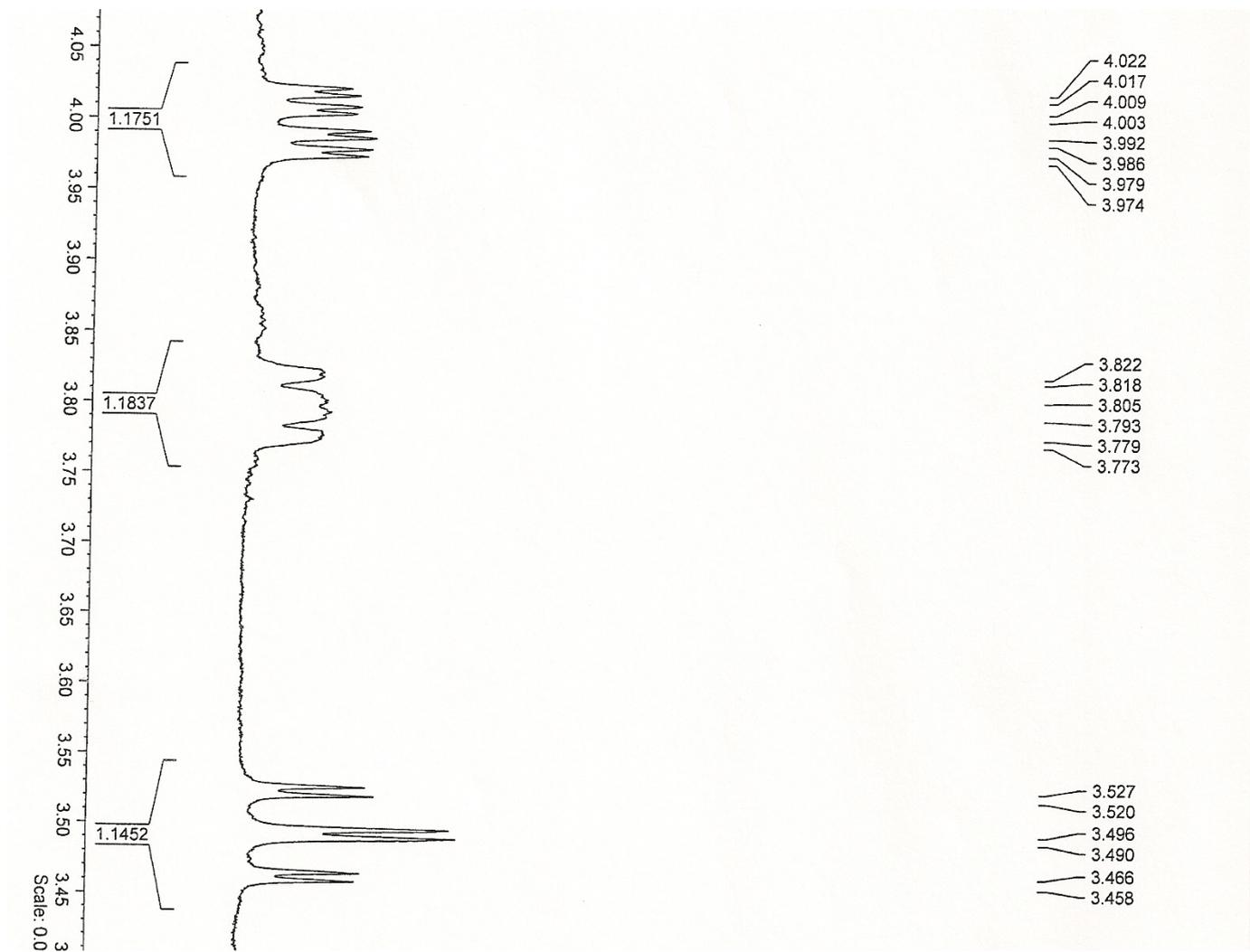
Espectro de Infravermelho obtido para o composto **18** (*sin*)



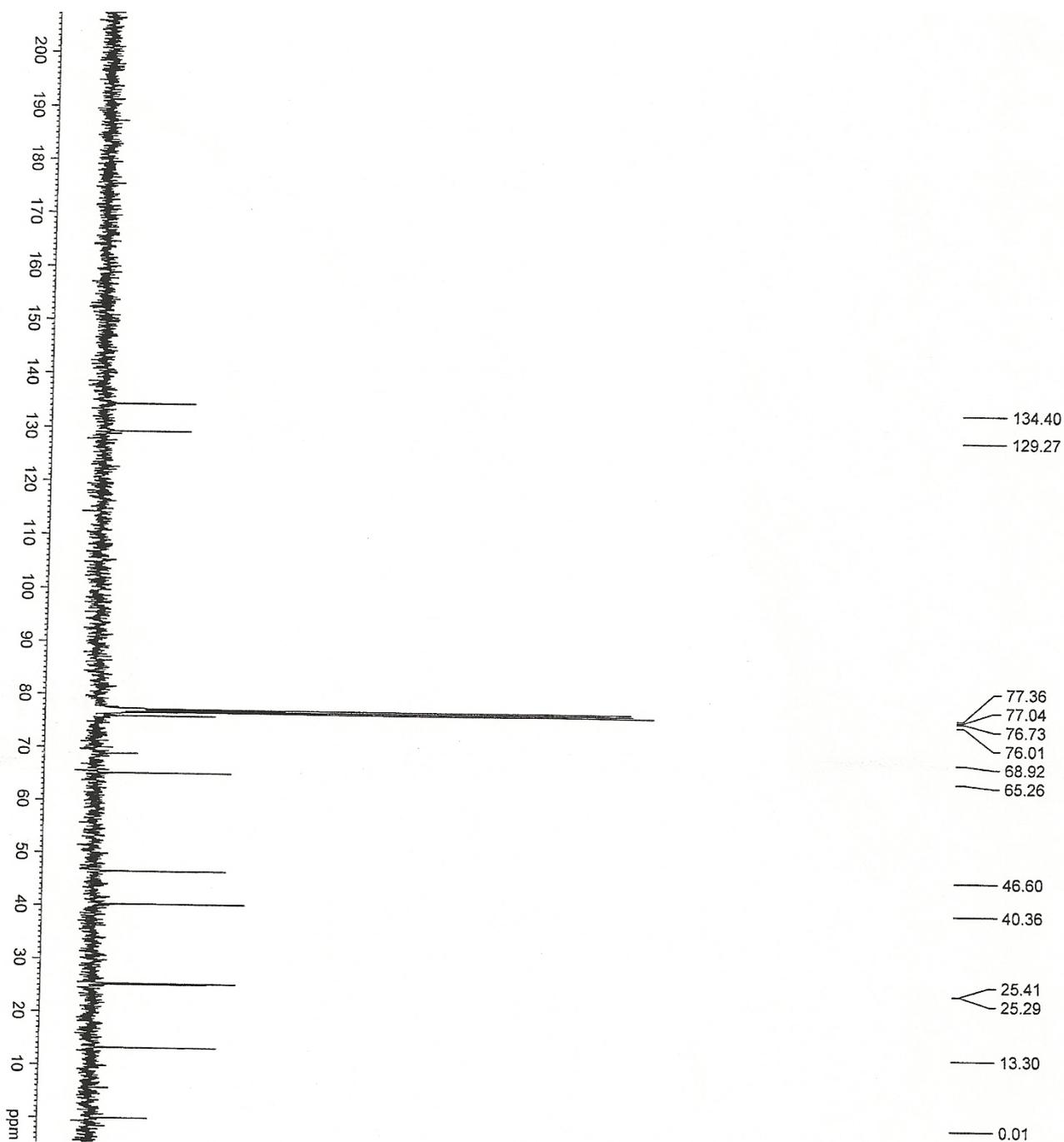
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **19** (*anti*)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **19** (*anti*) – 1

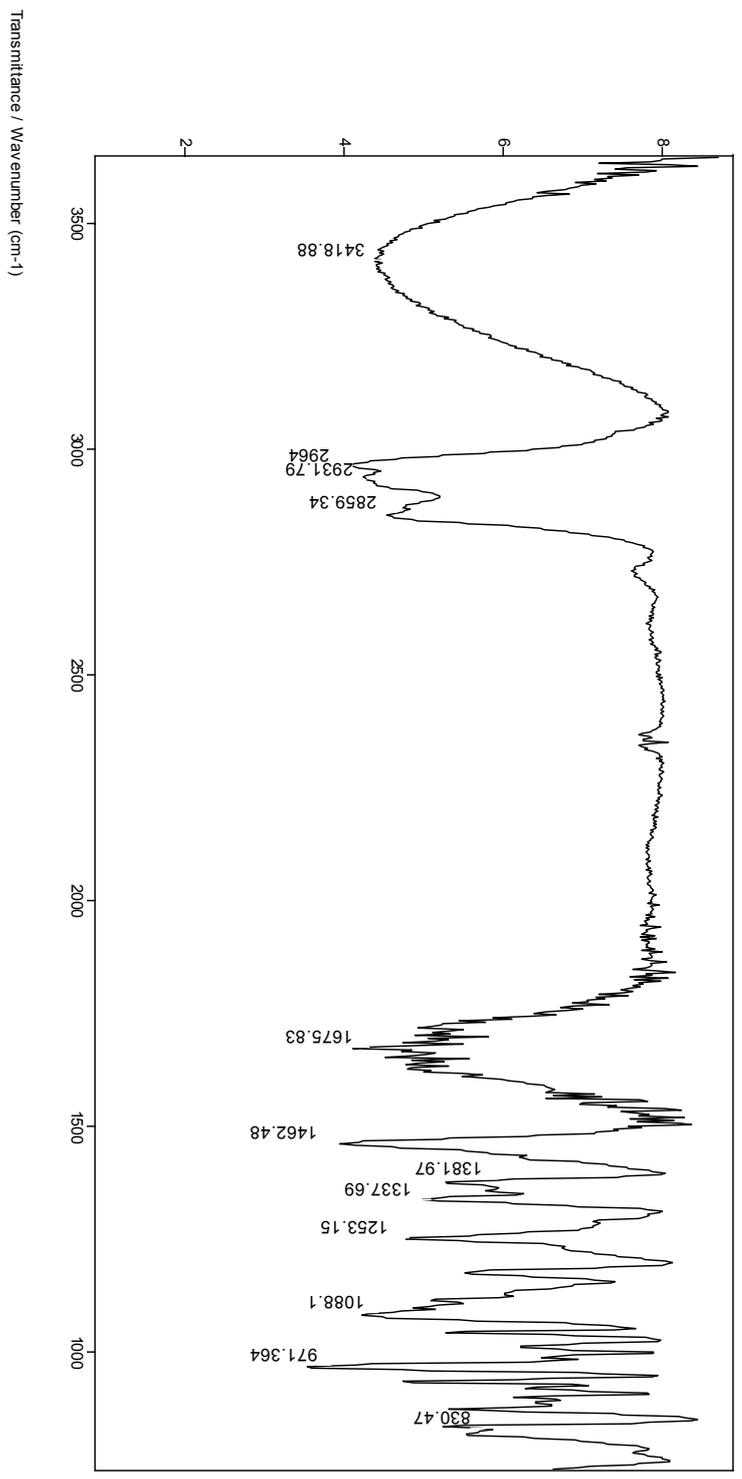


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **19** (*anti*) – 2

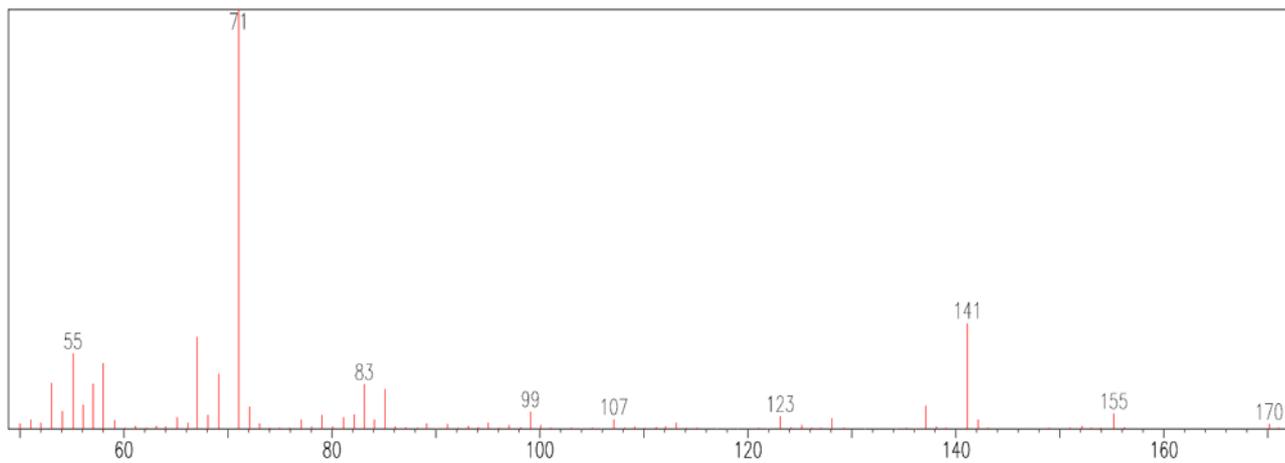


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **19** (*anti*)

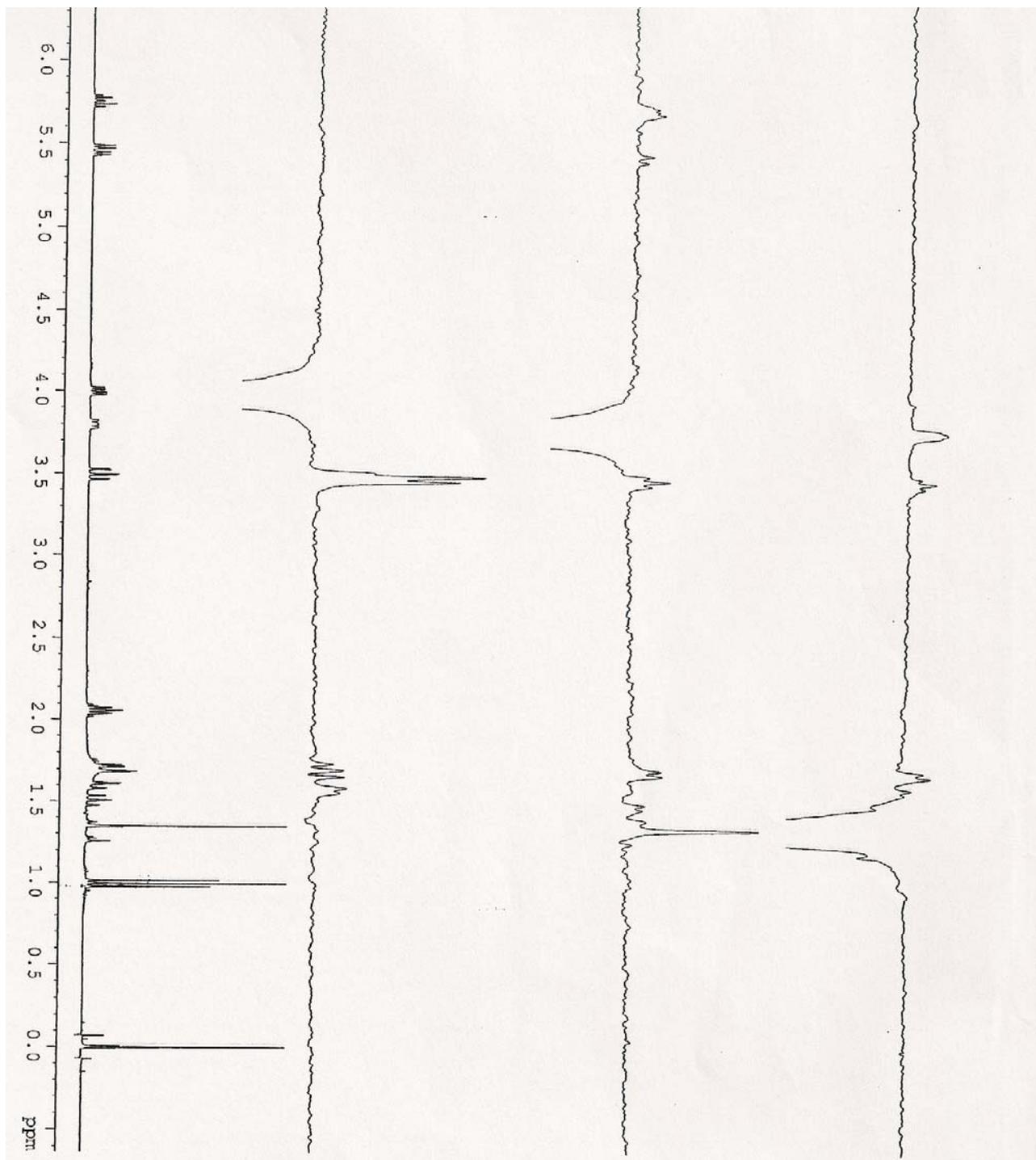
File # 1 : E47_1
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description:
Scans = 16
Res = 2 cm⁻¹ 11 scans/min
Apod = Cosine
10/11/2007 19:11



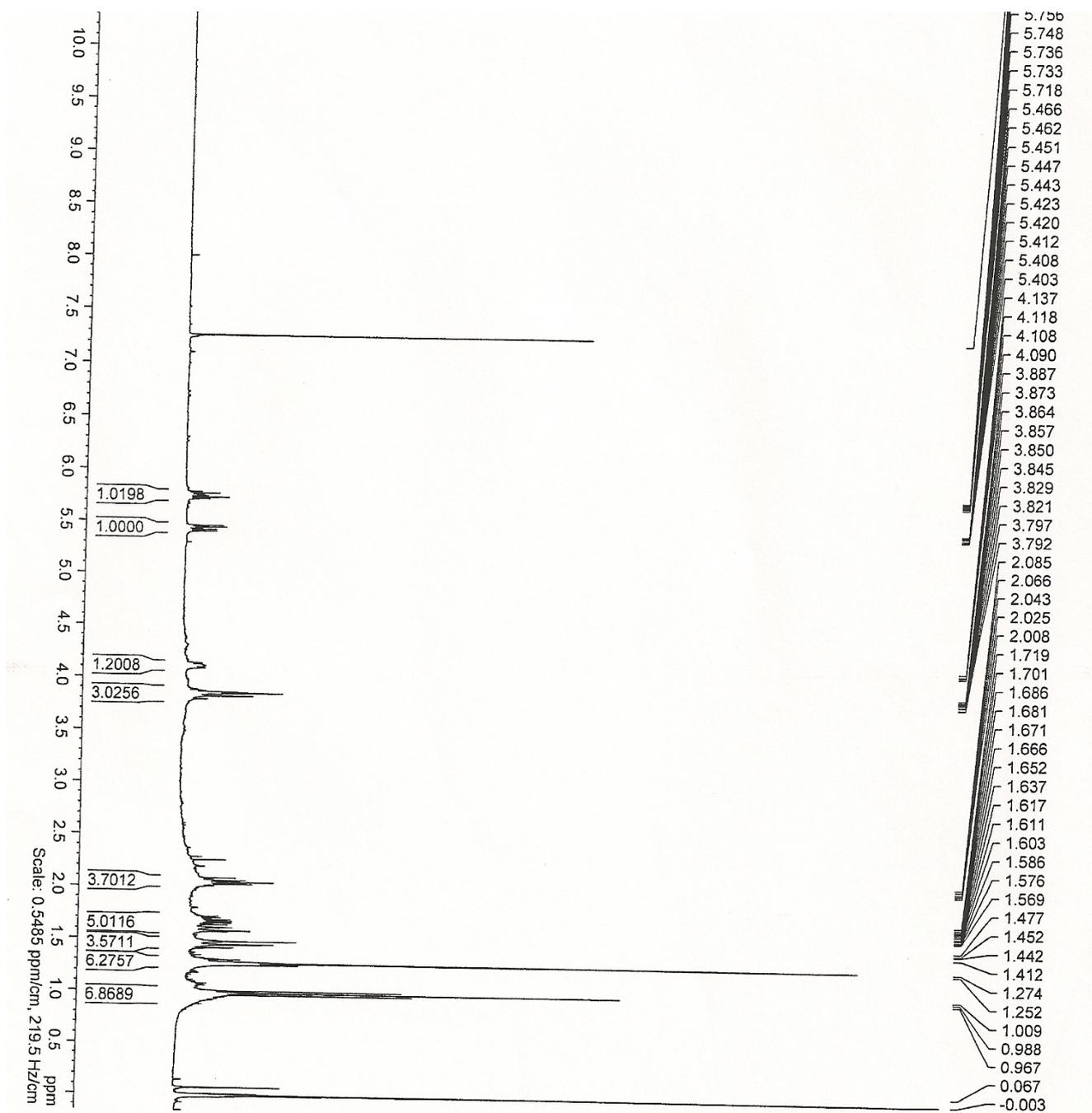
Espectro de Infravermelho do composto **19** (*anti*)



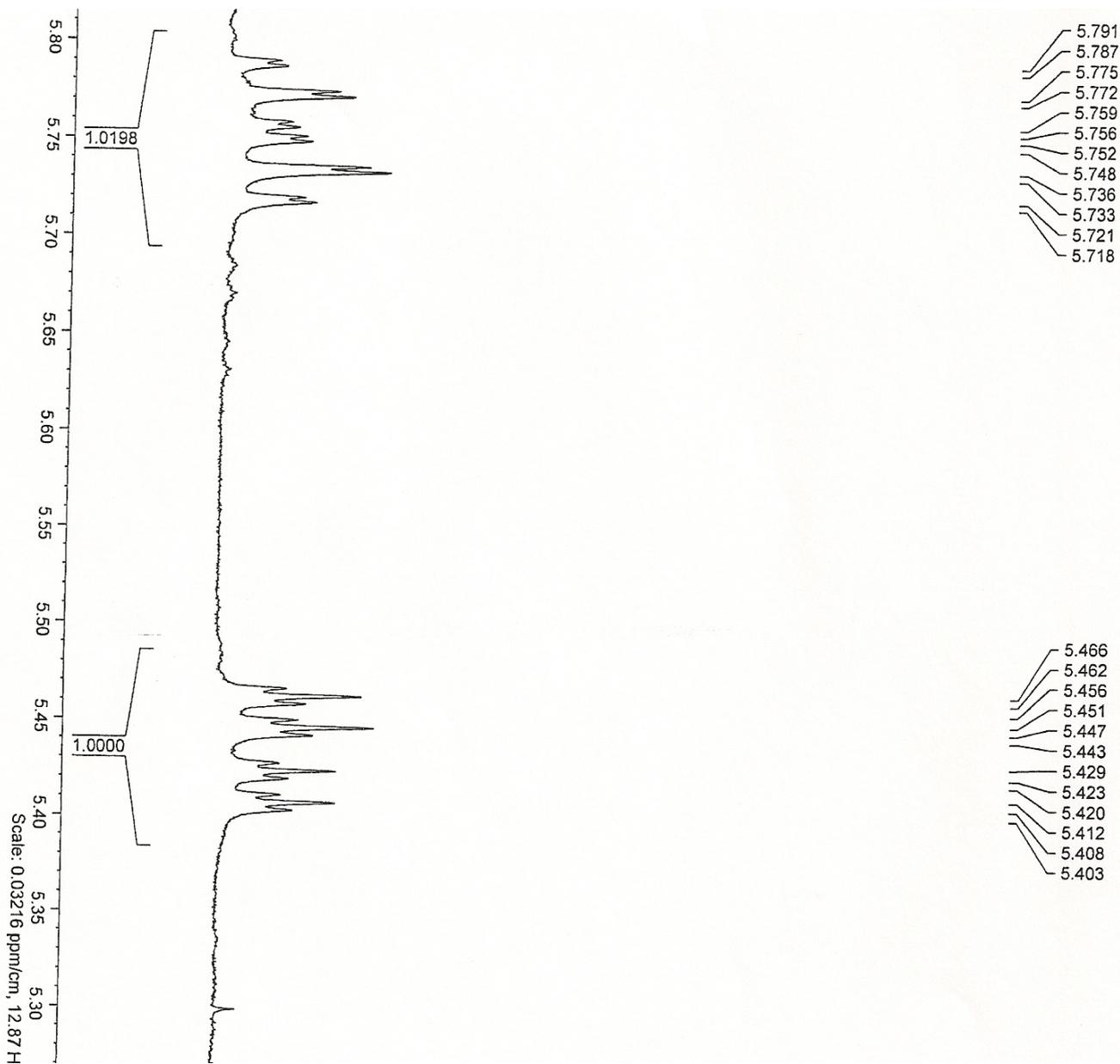
Espectro de massas do composto **19** (*anti*)



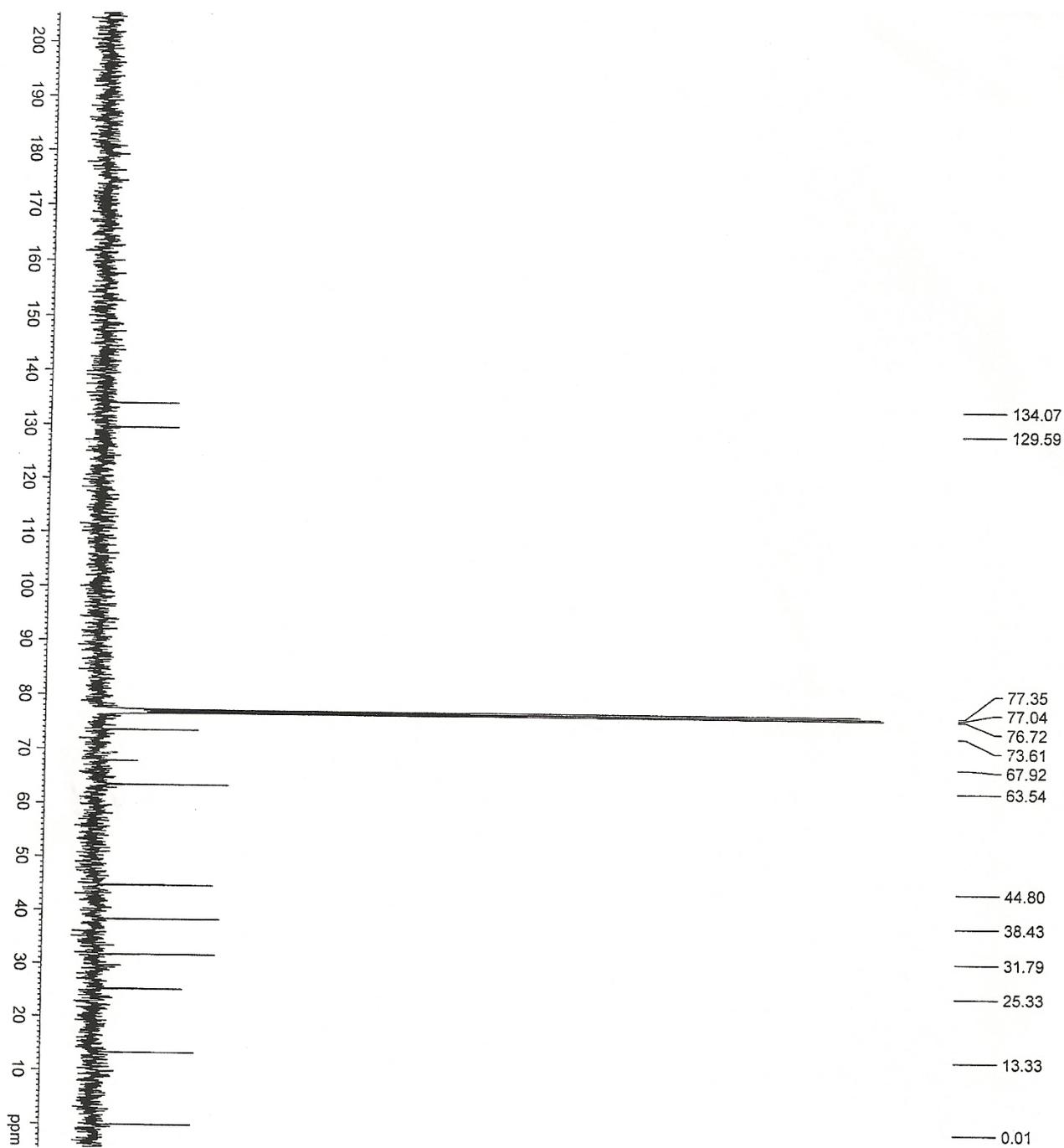
Espectro de NOE gerado para o composto **19** (*anti*)



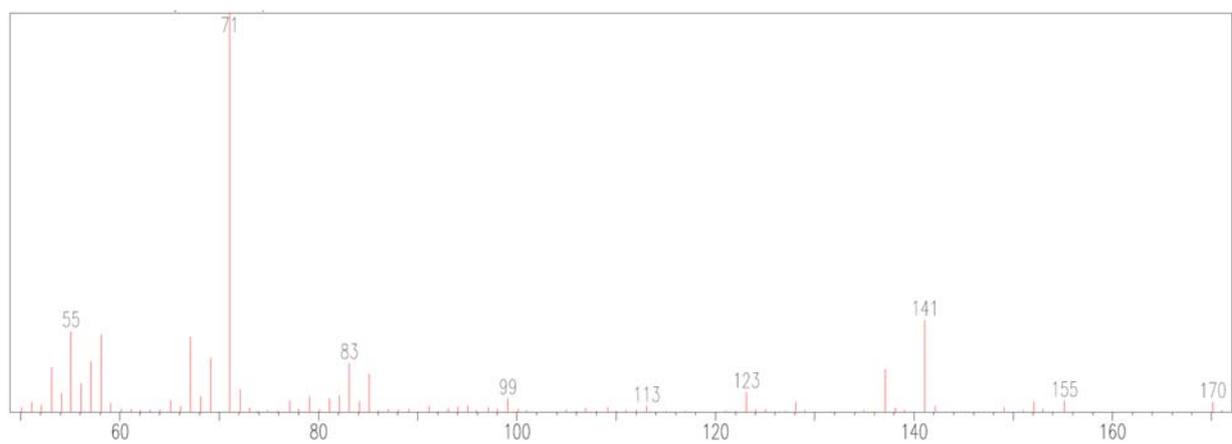
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **19** (*sin*)



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **19** (*sin*)

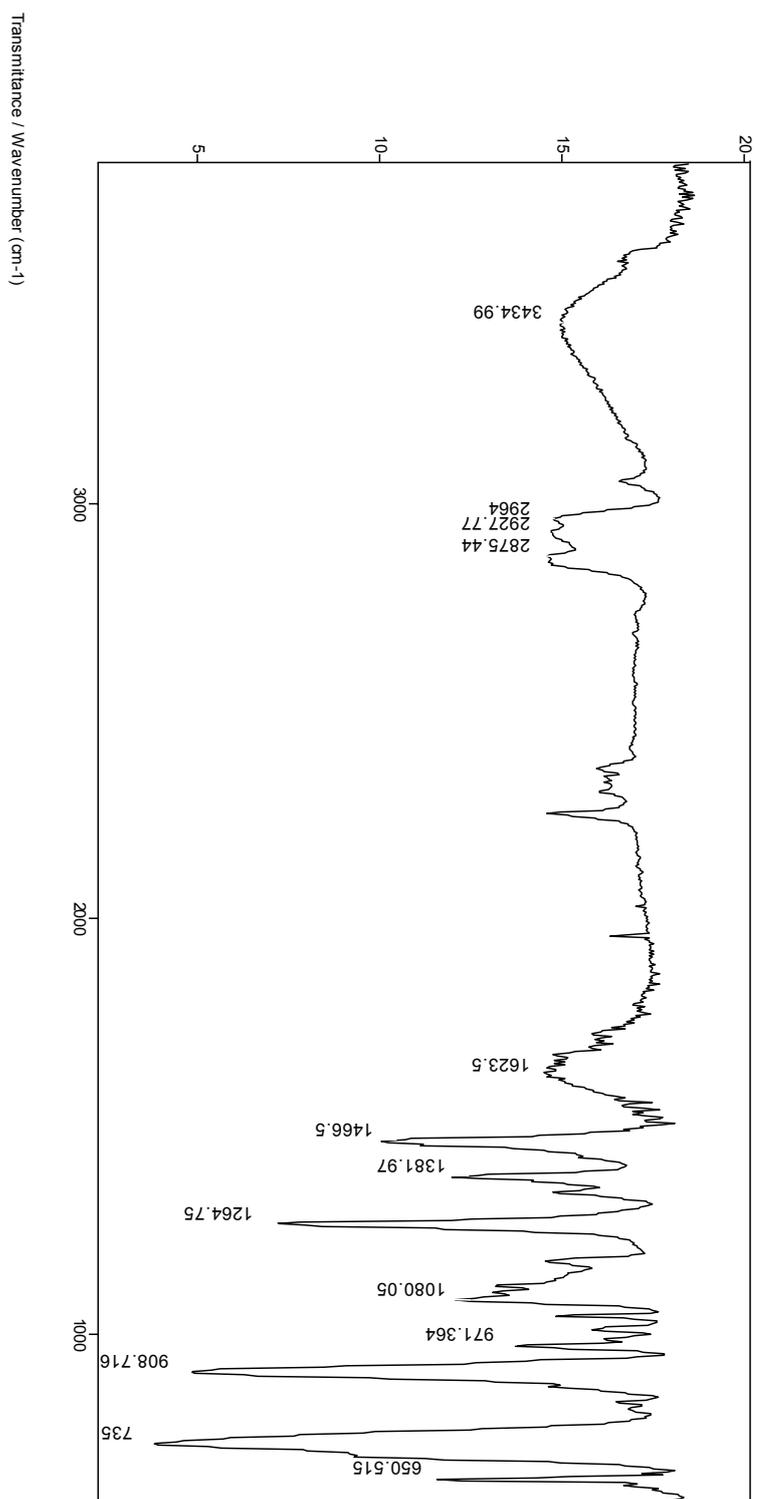


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **19** (*sin*)

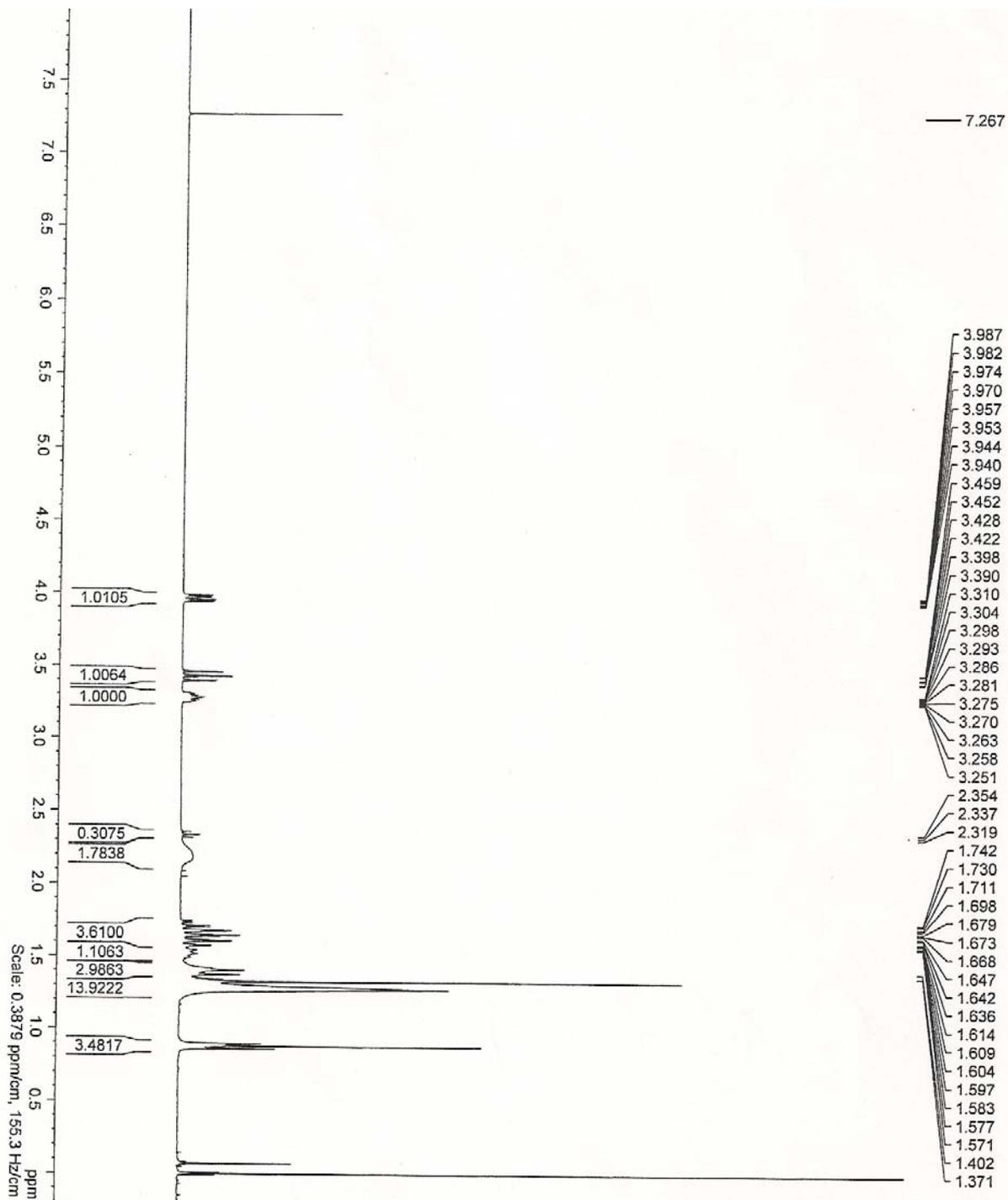


Espectro de massas do composto **19** (*sin*)

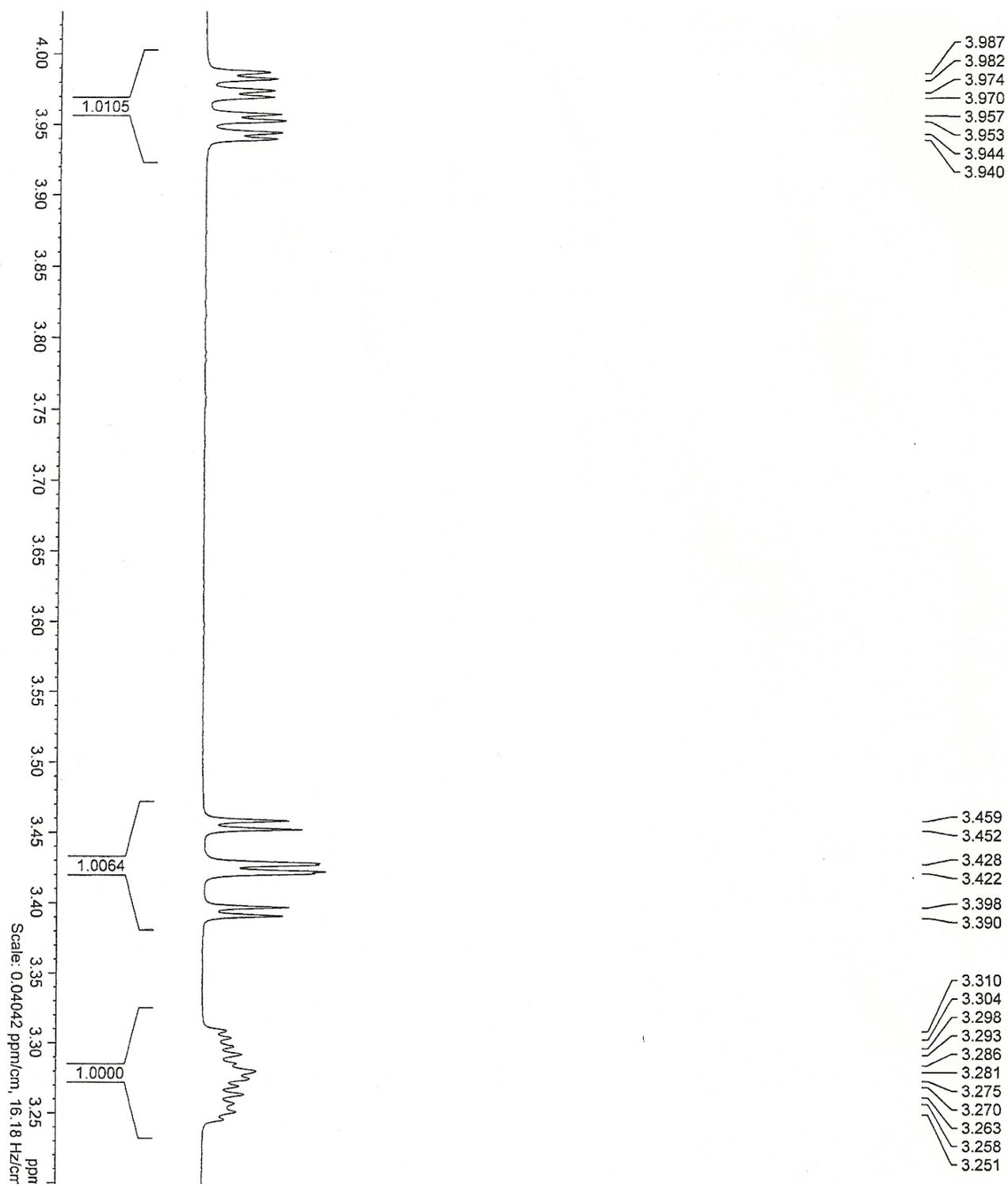
File # 2 : E47_2
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description:
Scans = 16
Res = 2 cm-1 11 scans/min
Apod = Cosine
10/11/2007 19:19



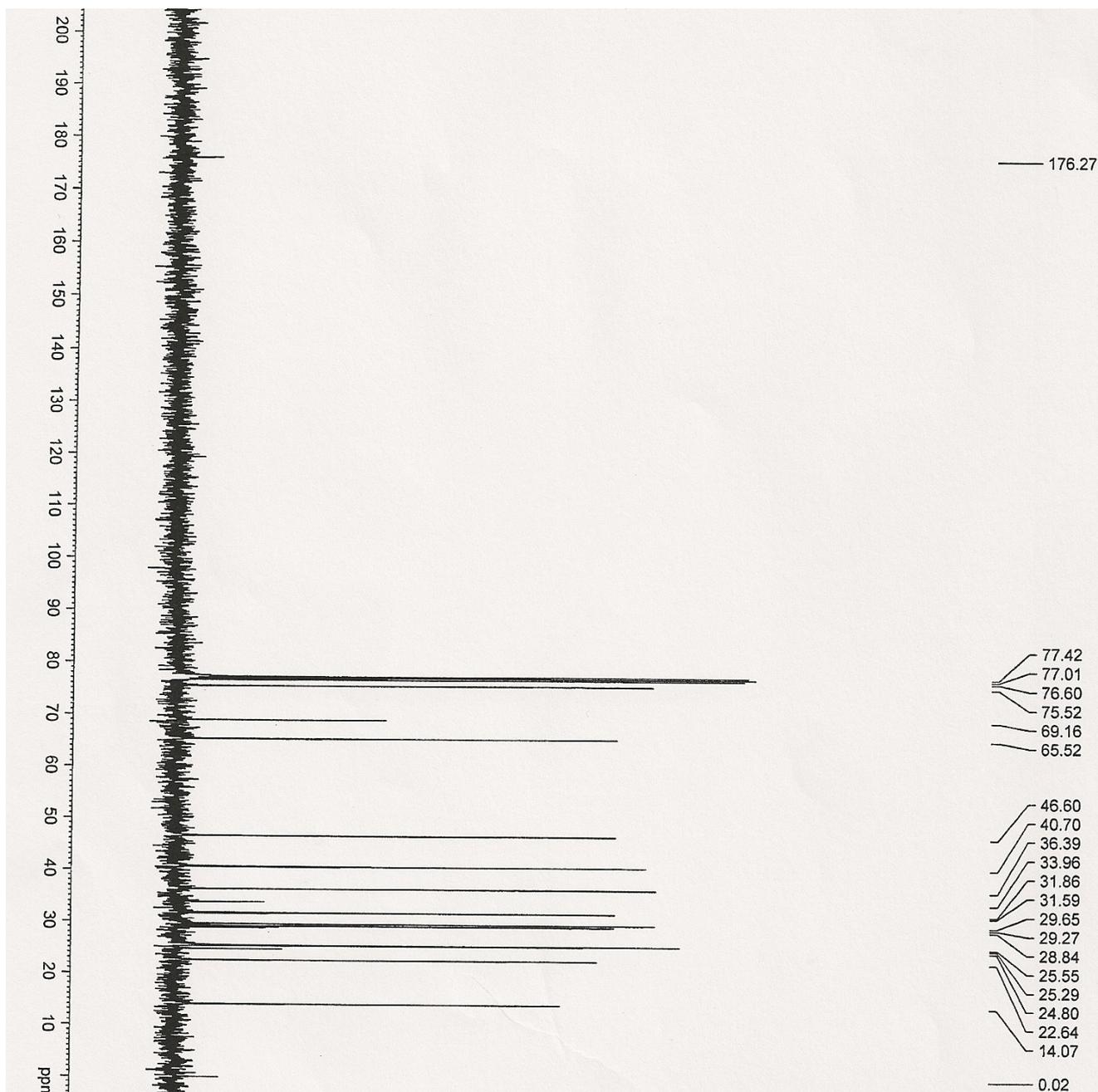
Espectro de Infravermelho do composto **19** (*sin*)



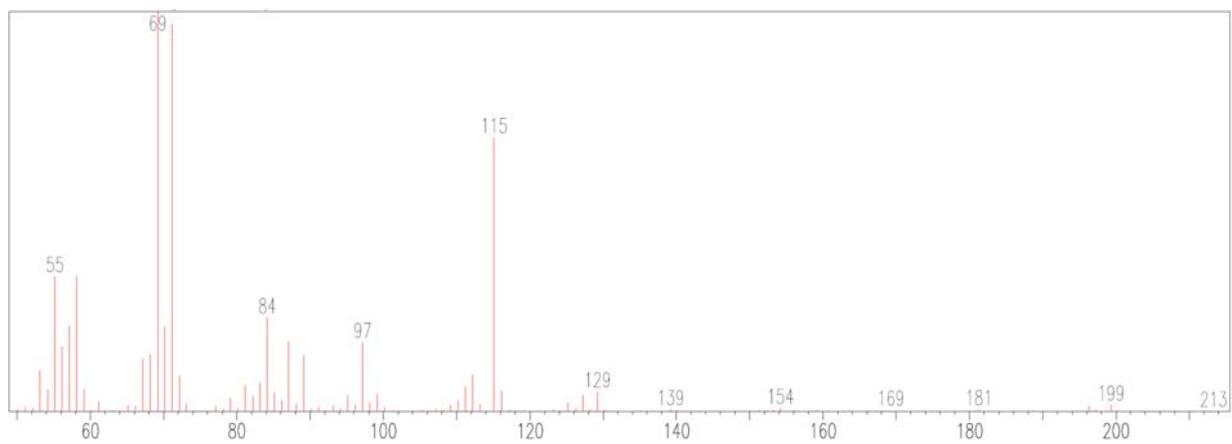
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **20** (*anti*)



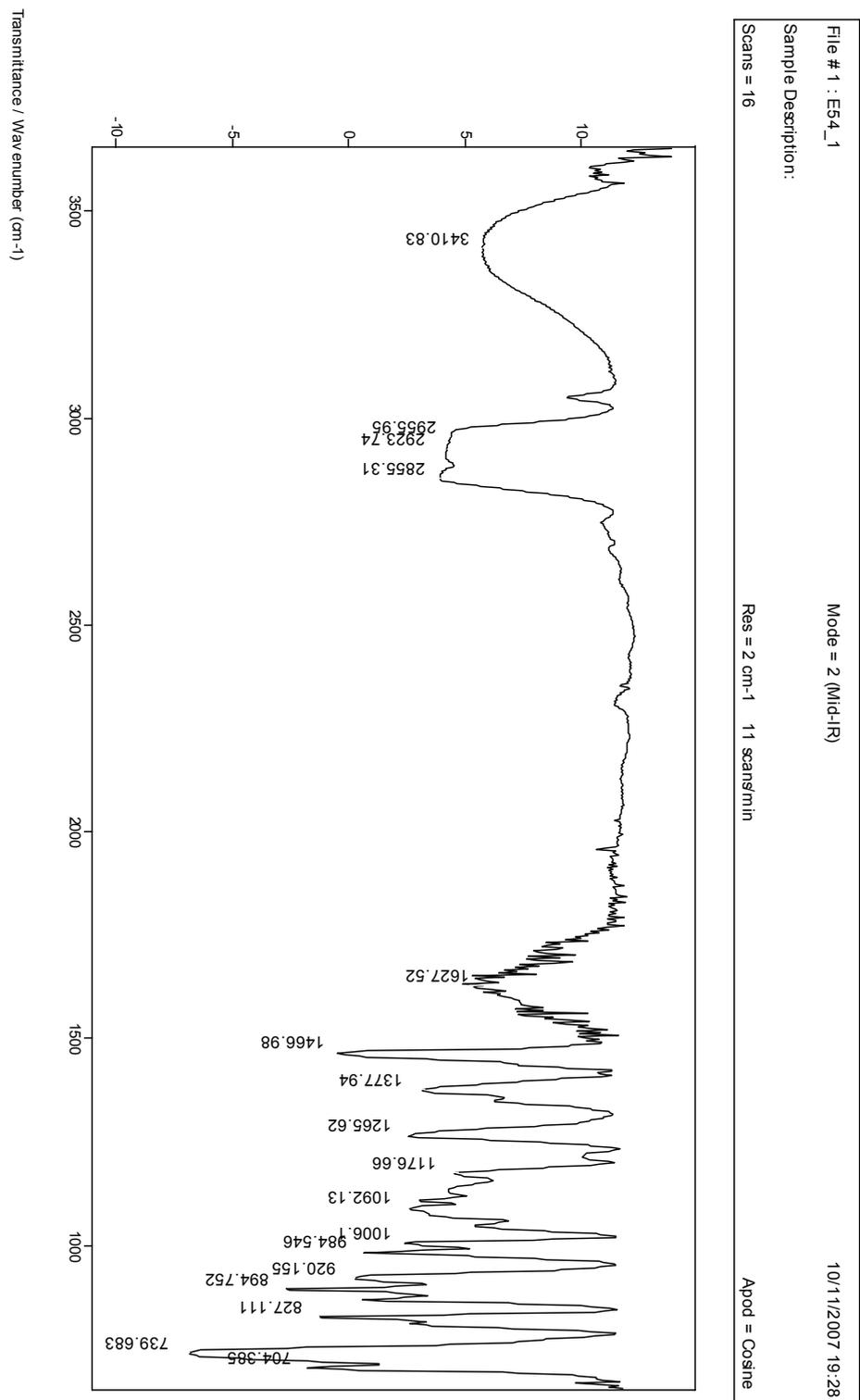
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **20** (*anti*)



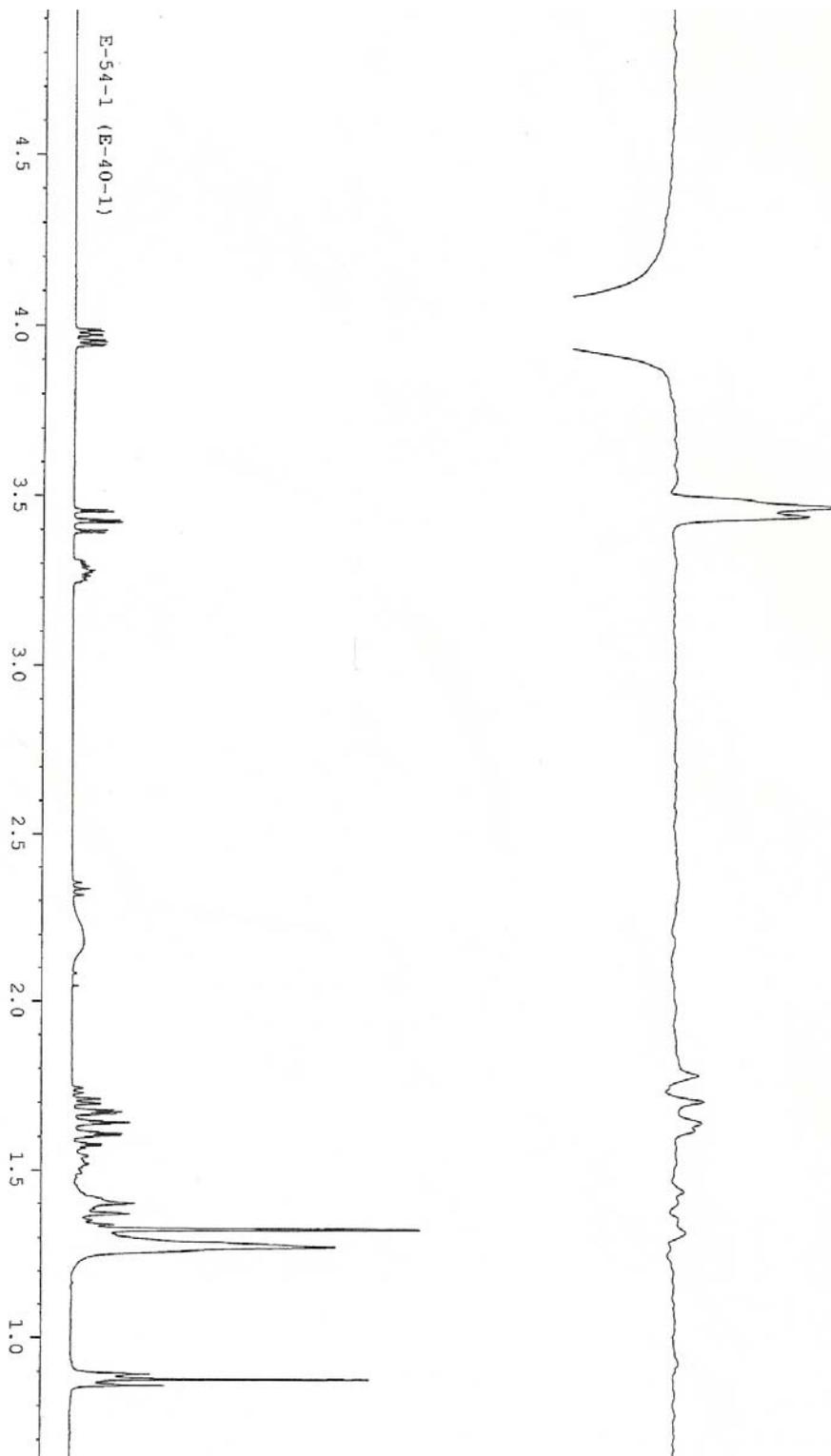
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **20** (*anti*)



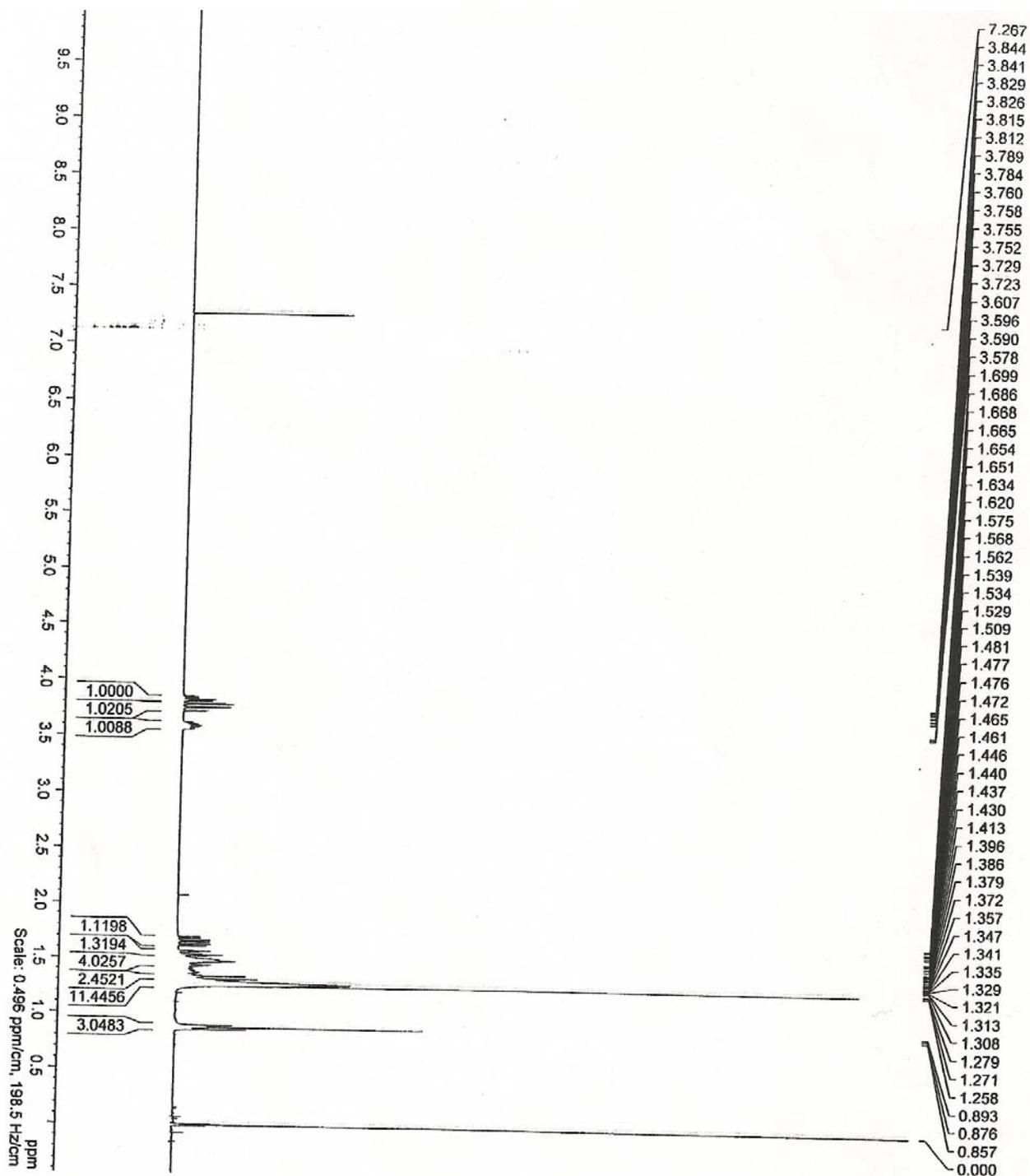
Espectro de massas do composto **20** (*anti*)



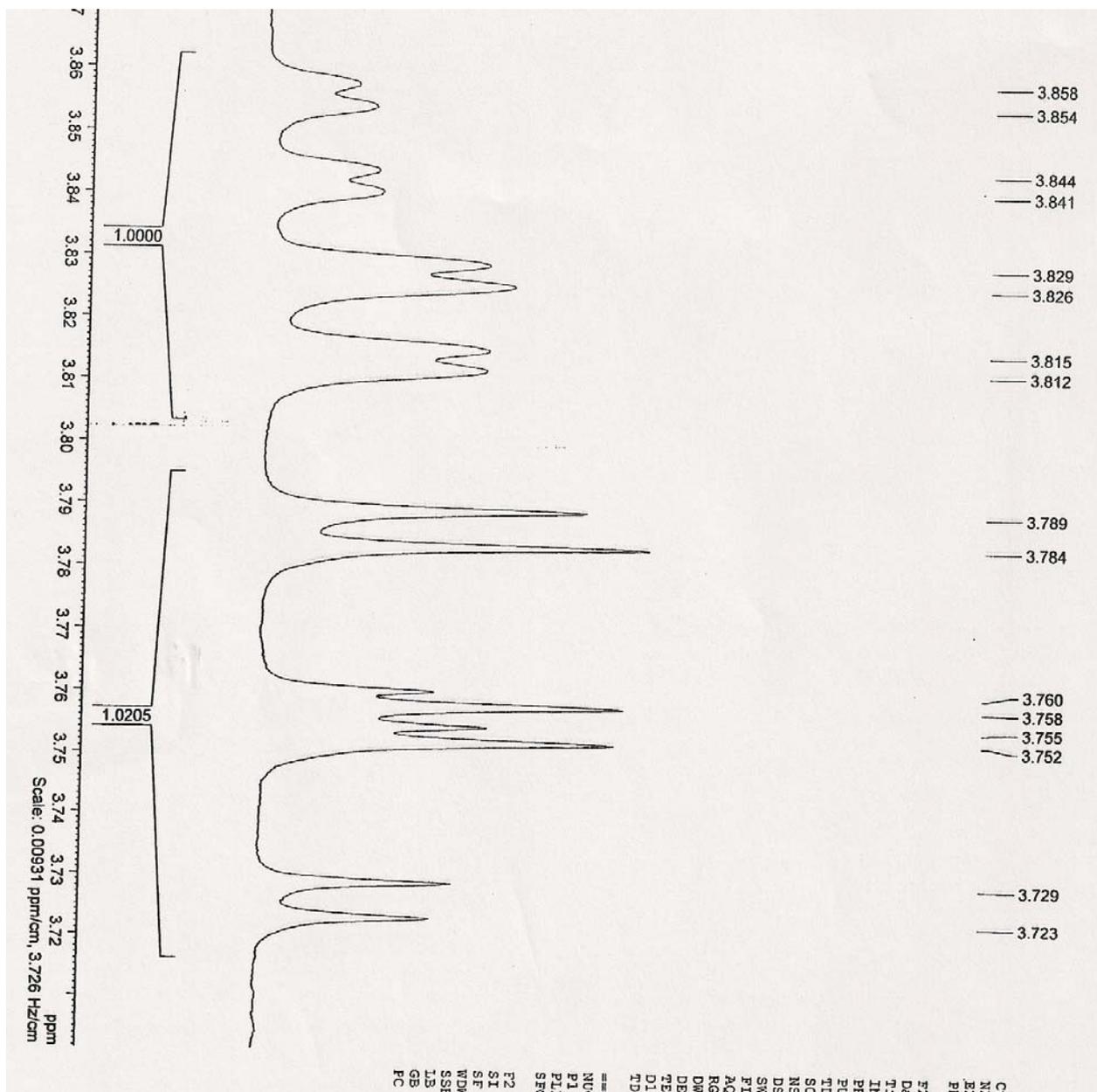
Espectro de Infravermelho do composto **20** (*anti*)



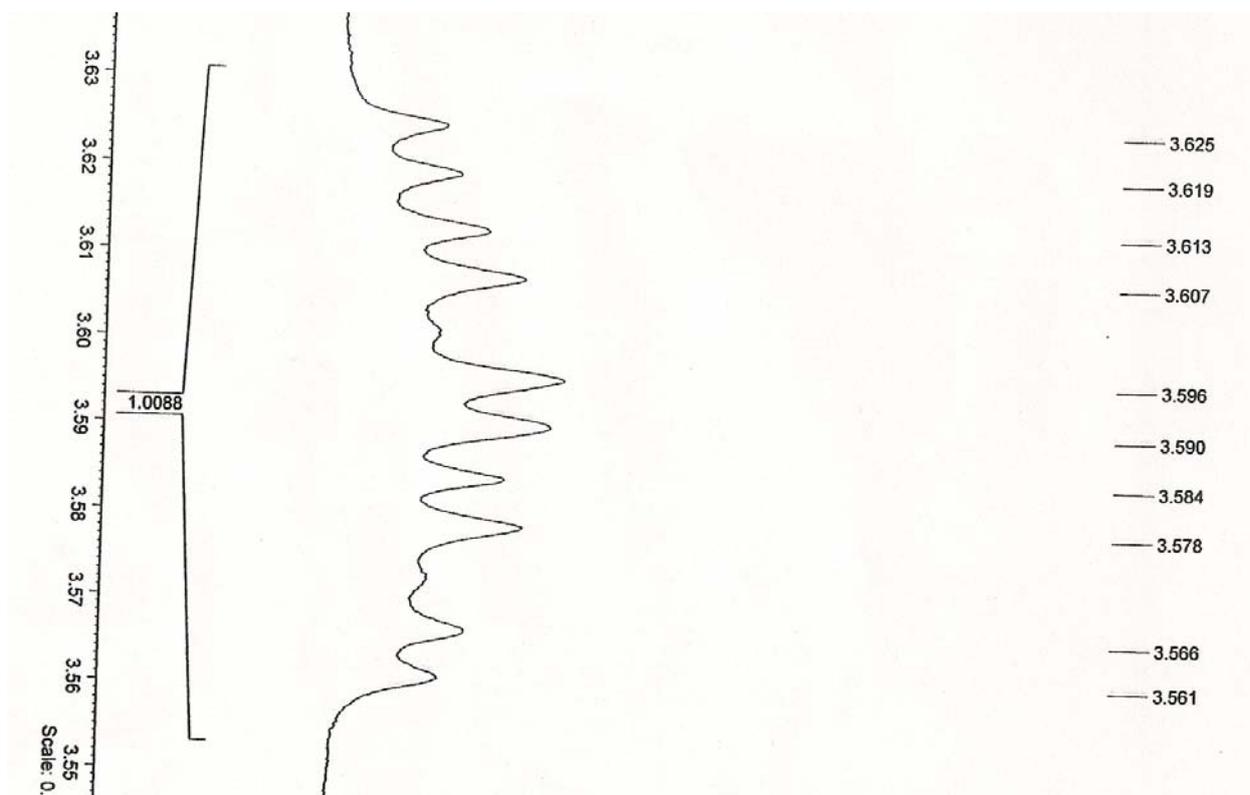
Espectro de NOE gerado para o composto **20** (*anti*)



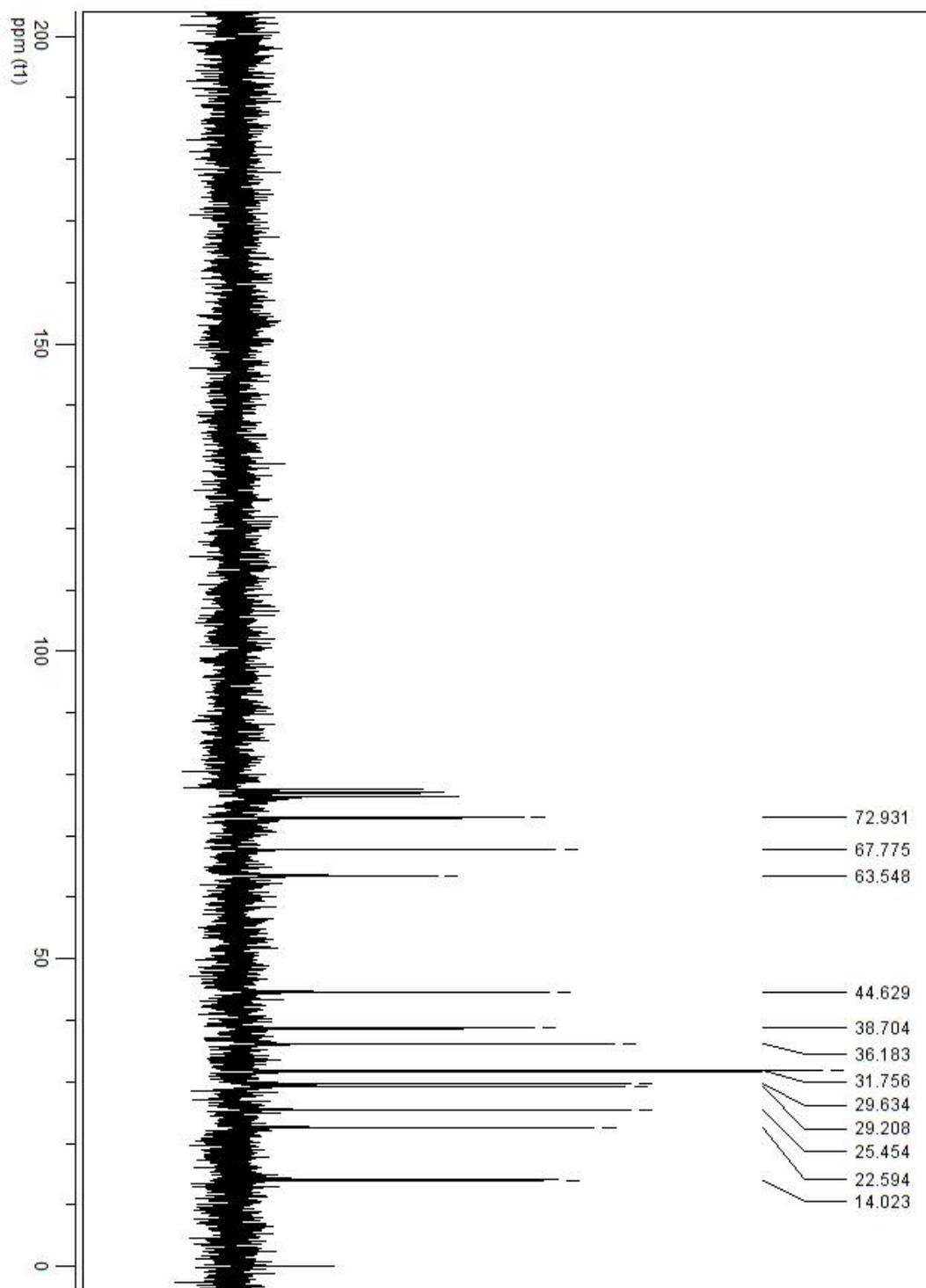
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **20** (*sin*)



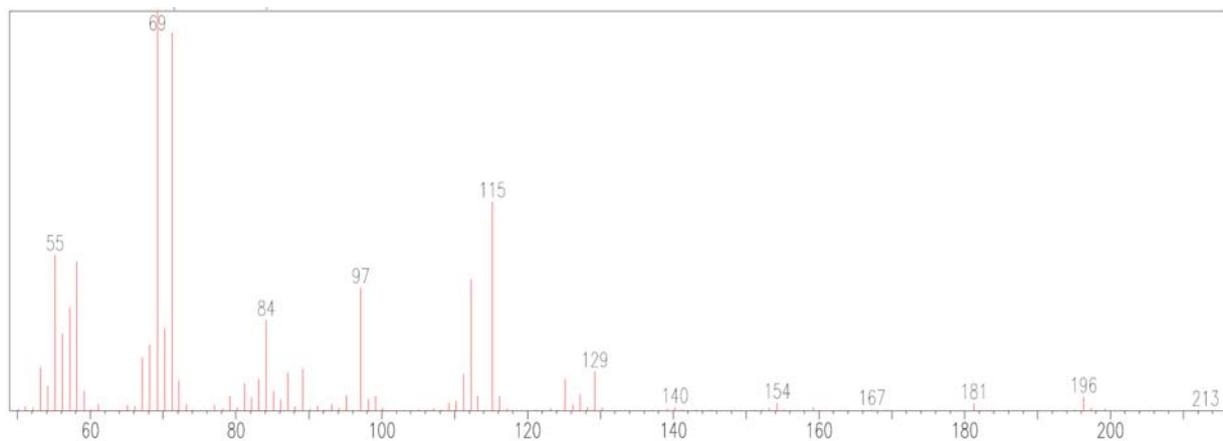
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **20** (*sin*) – 1



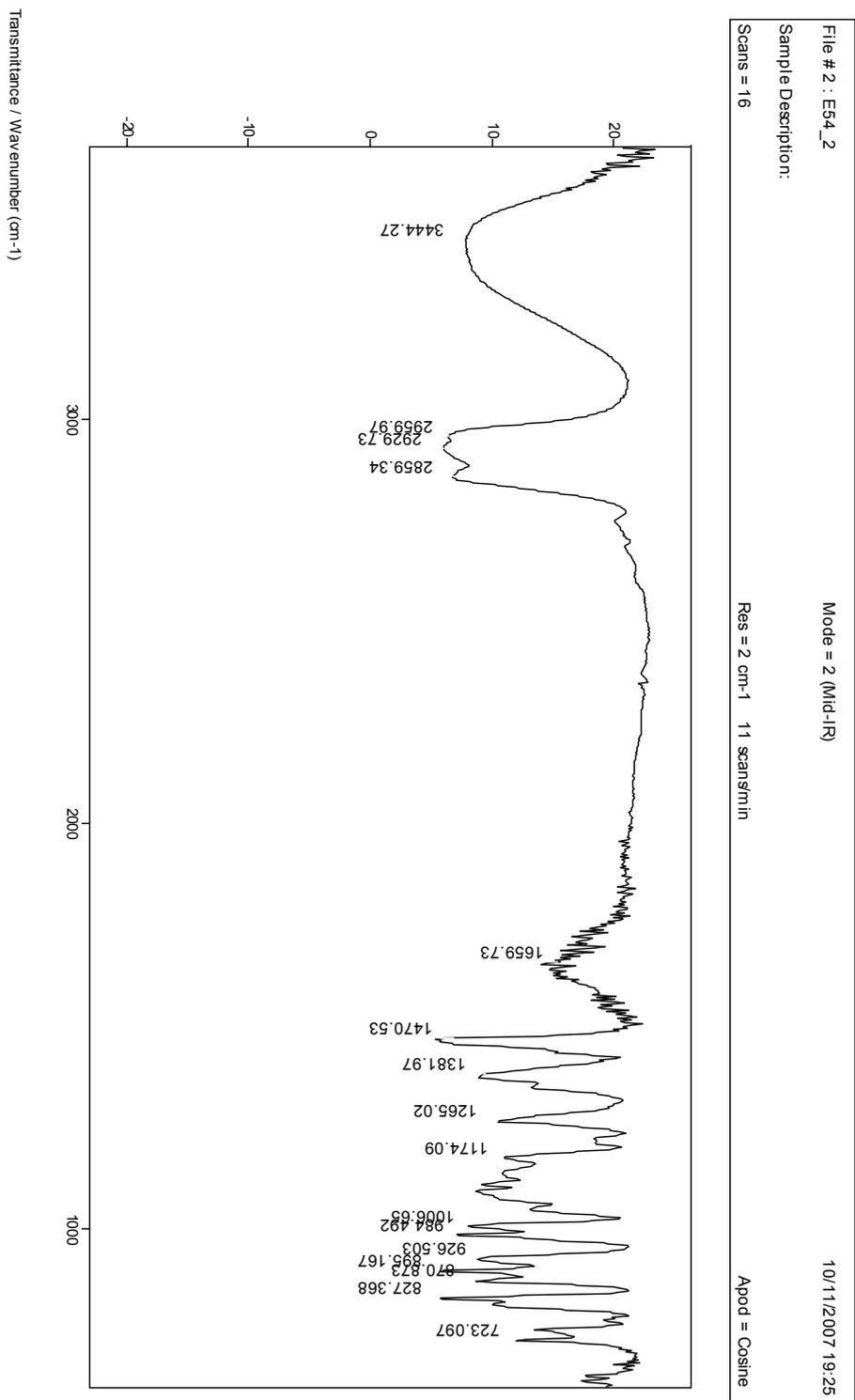
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **20** (*sin*) – 2



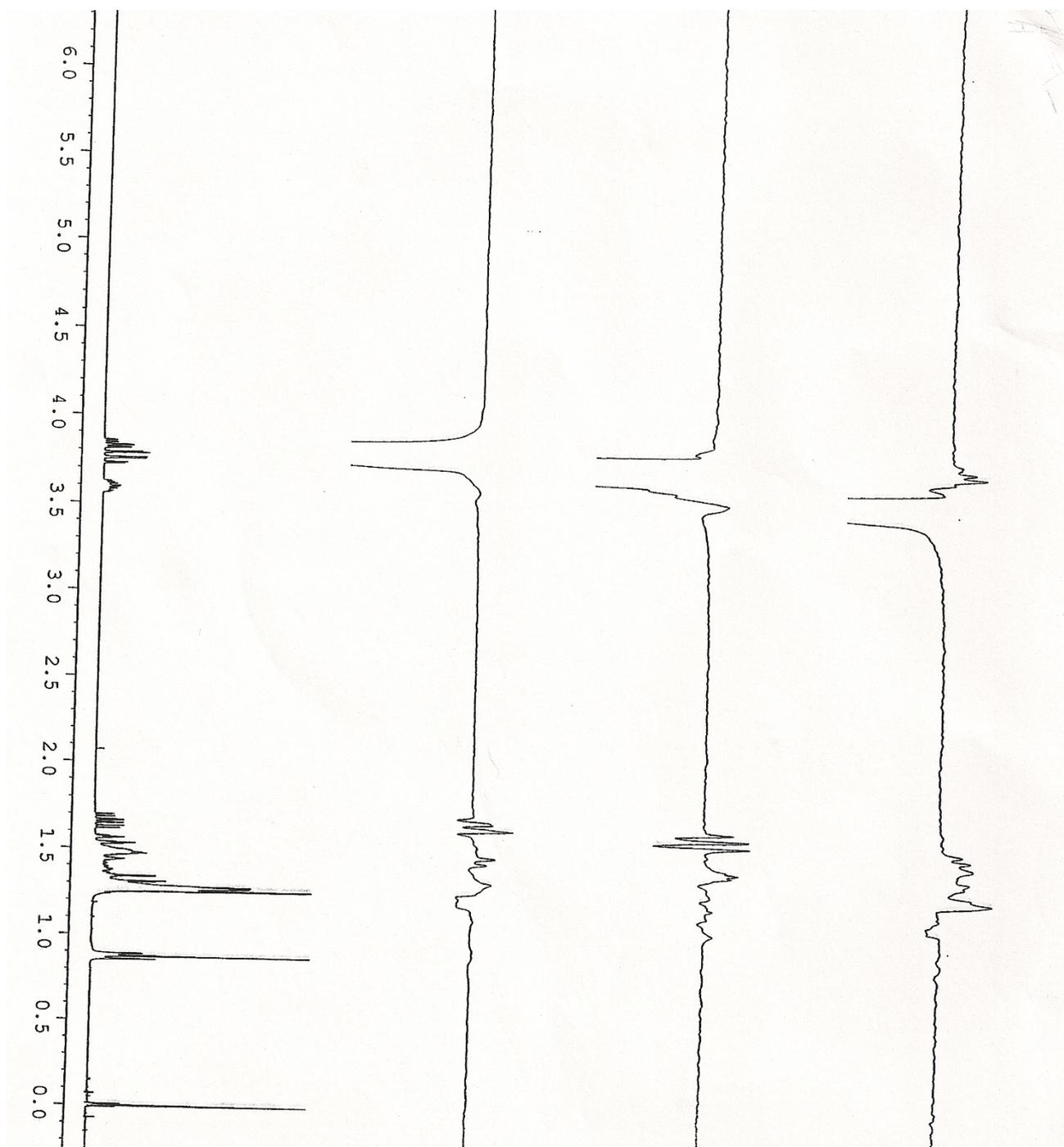
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **20** (*sin*)



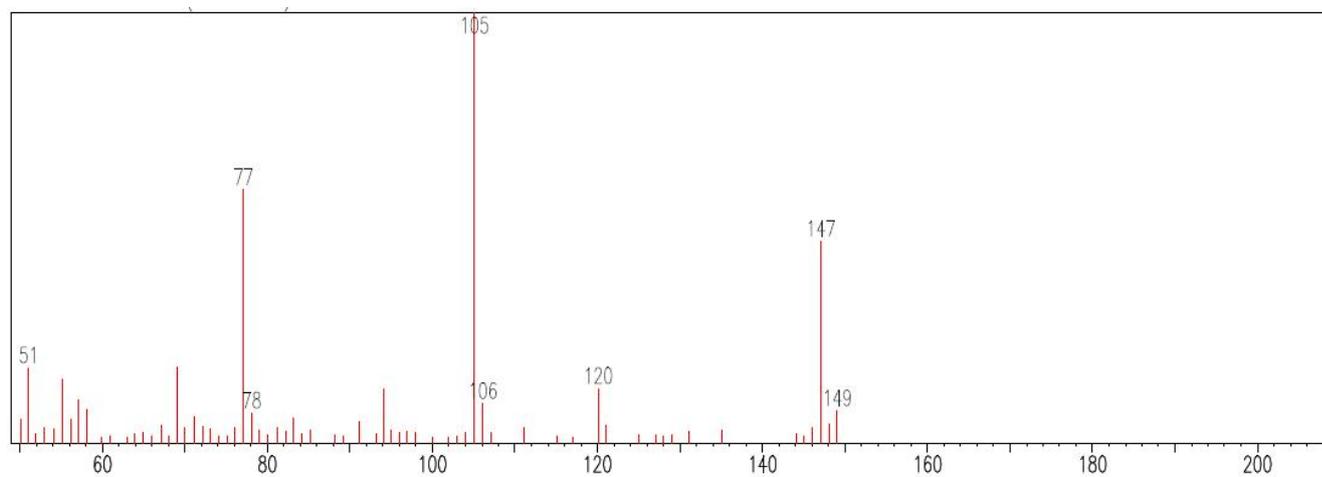
Espectro de massas do composto **20** (*sin*)



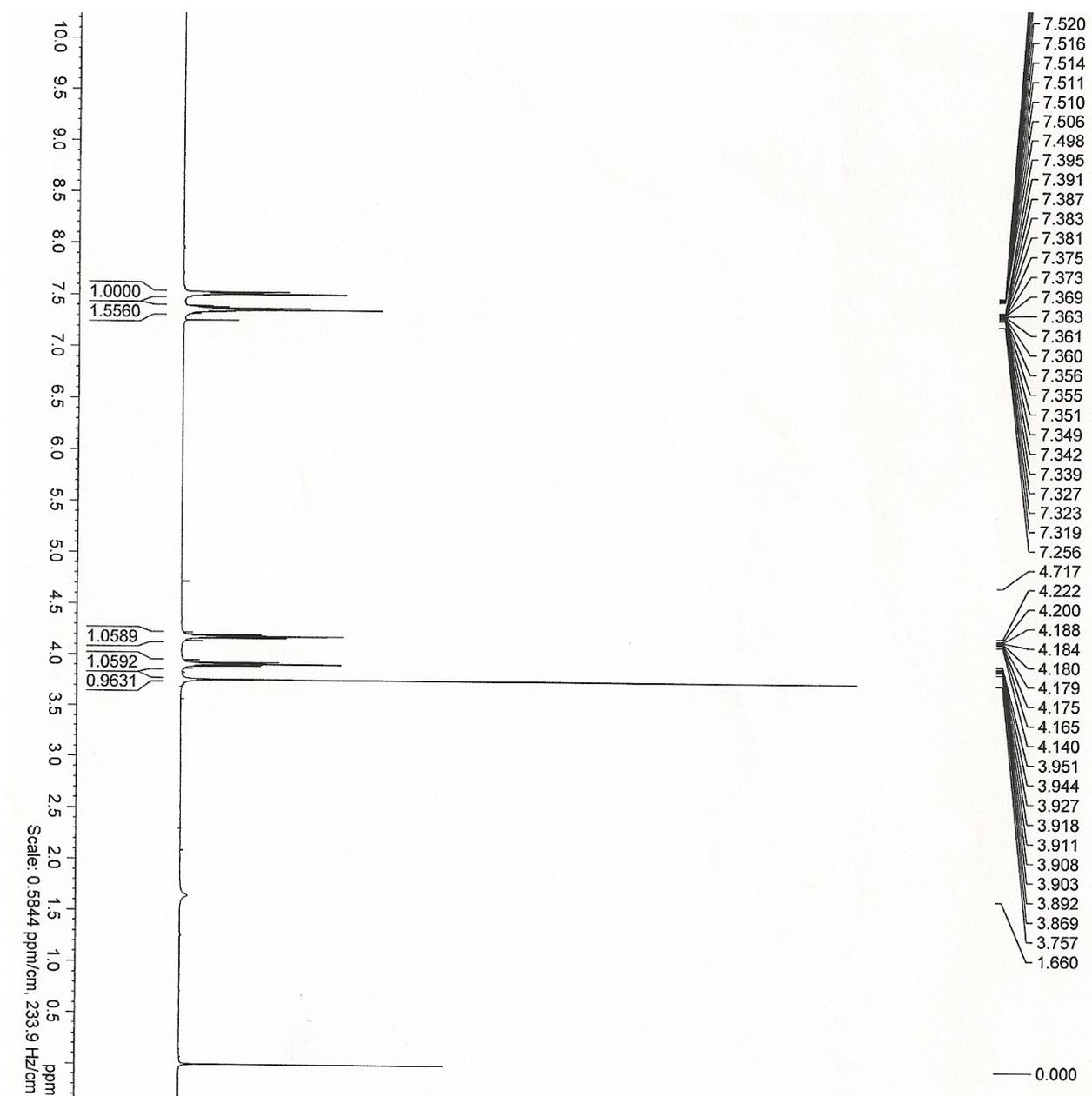
Espectro de Infravermelho do composto **20** (*sin*)



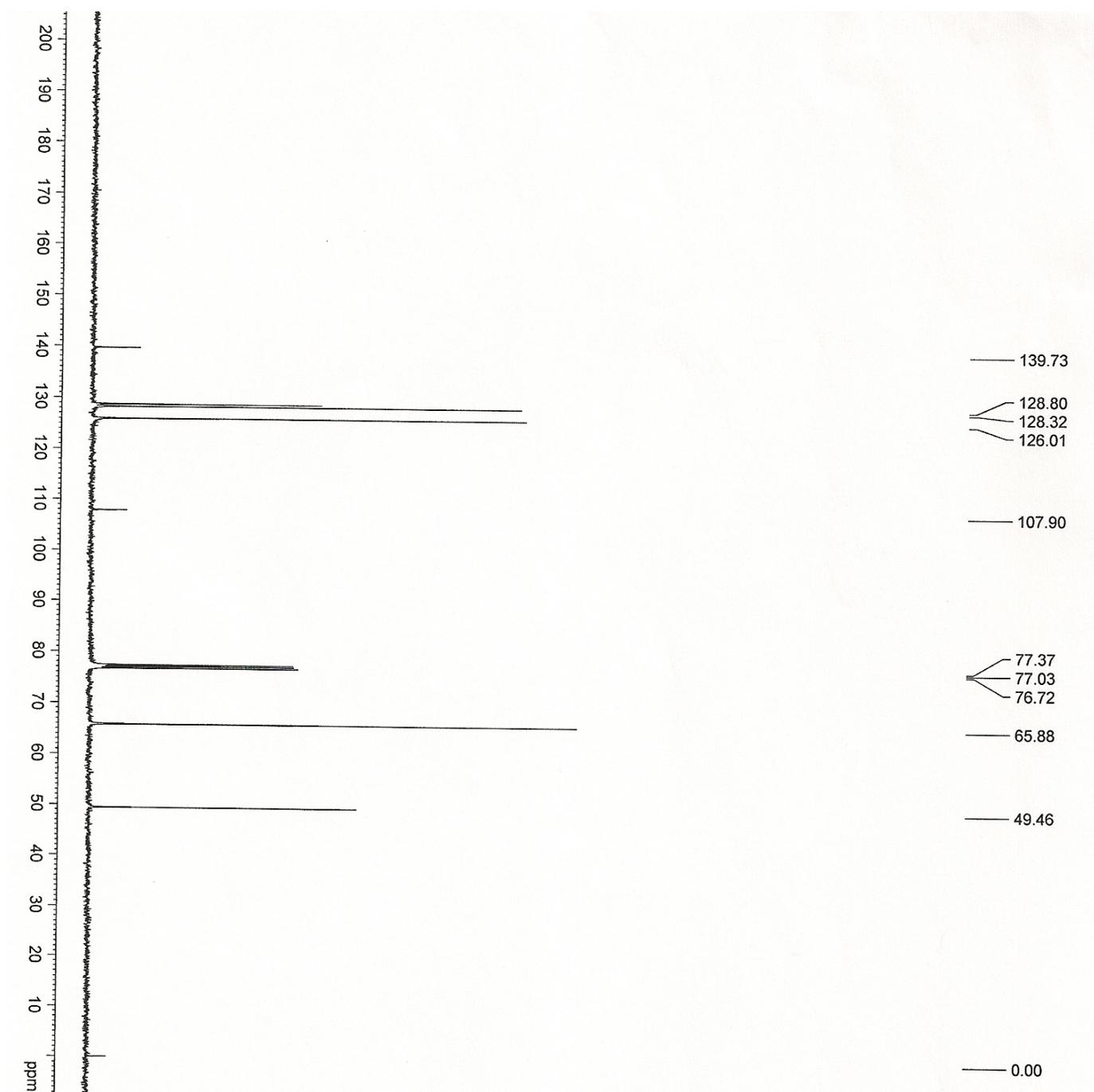
Espectro de NOE gerado para o composto **20** (*sin*)



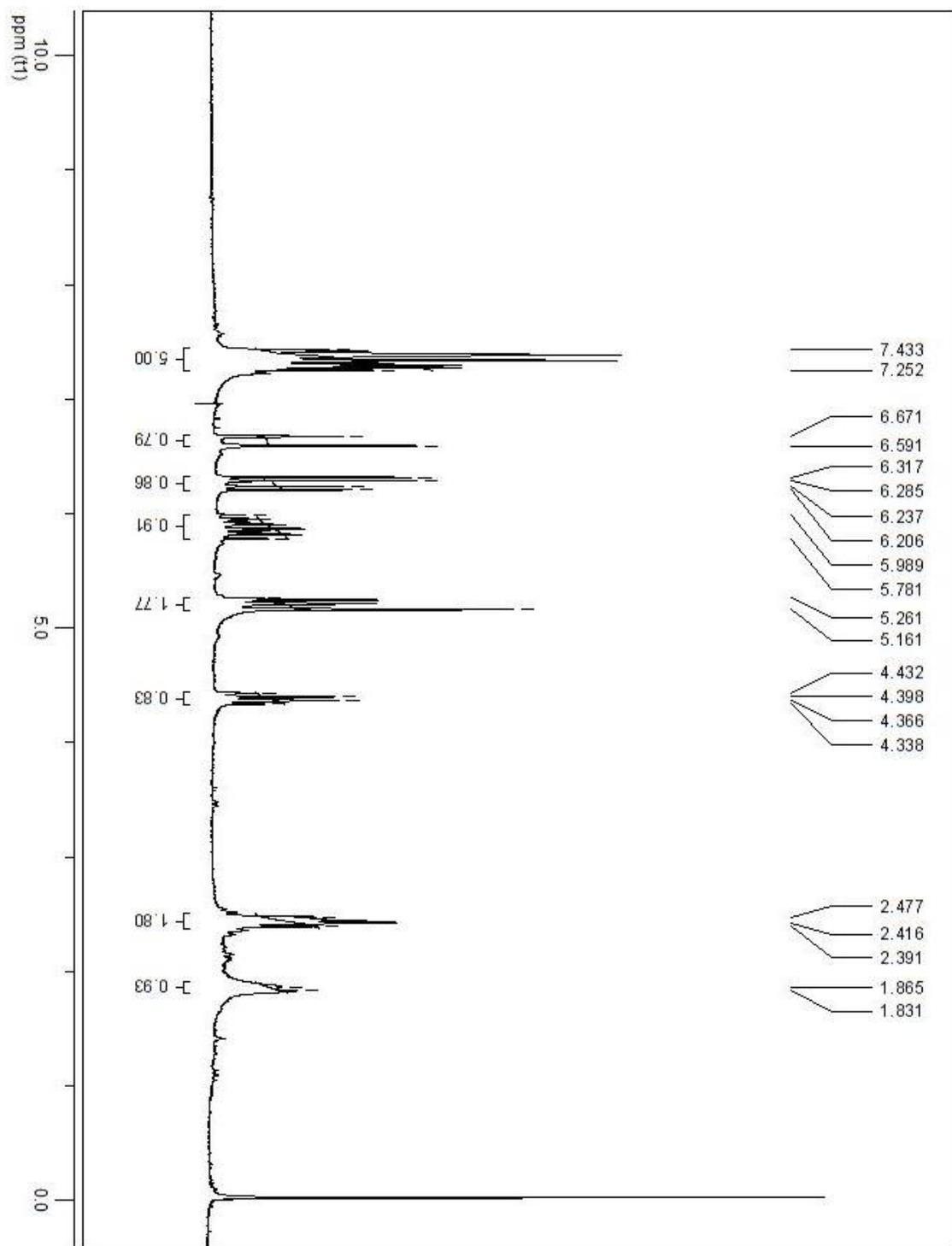
Espectro de massas do composto **23**



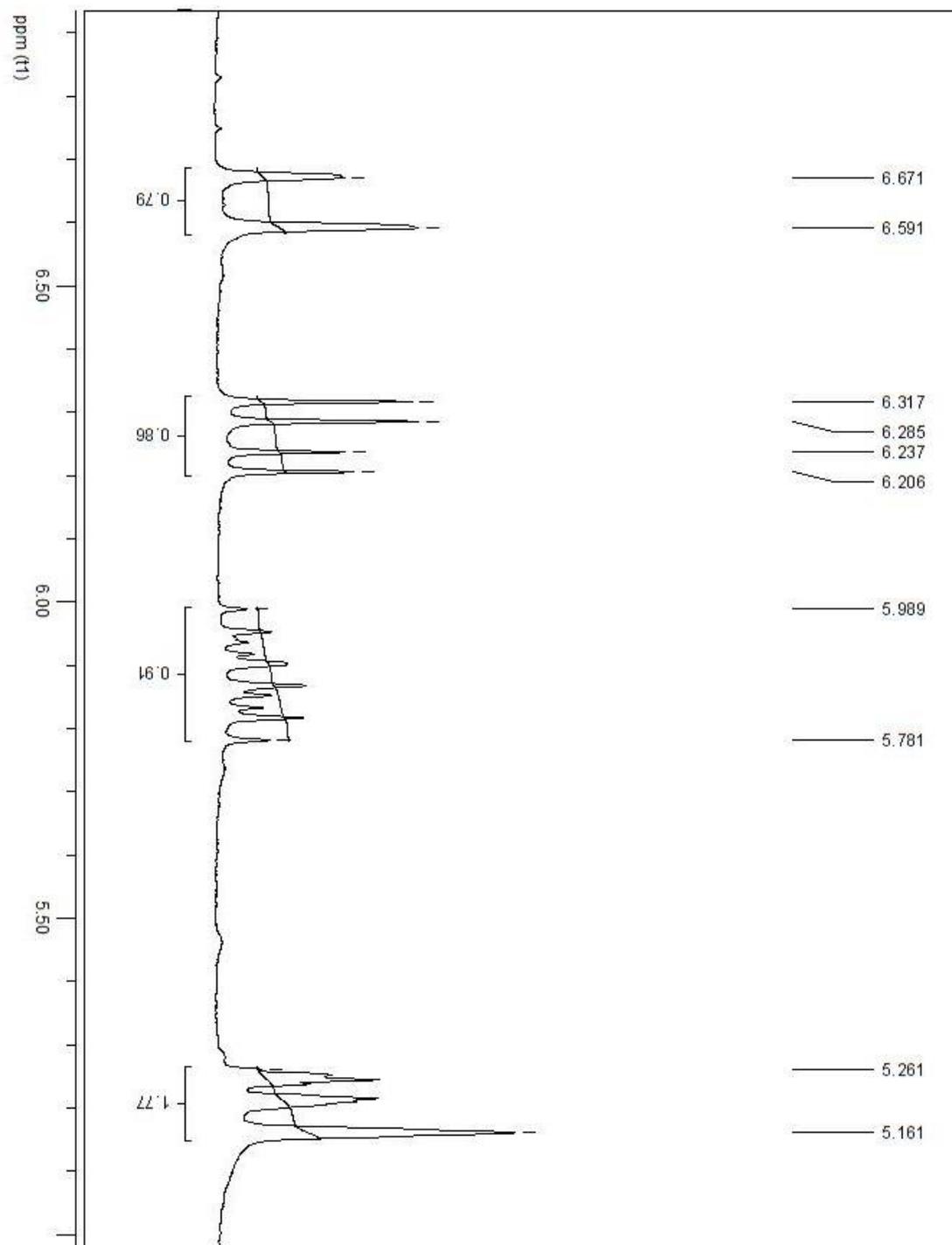
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **27**



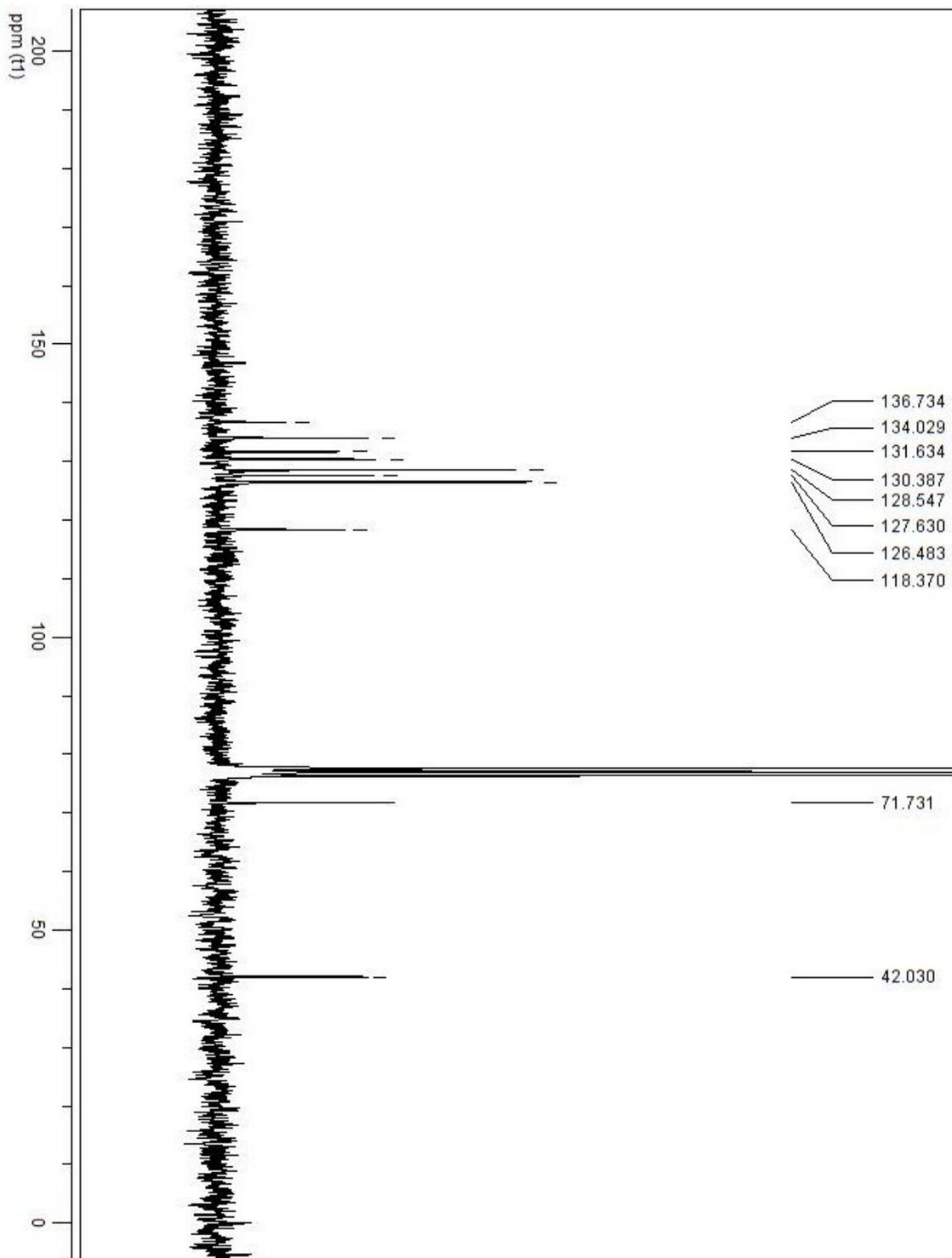
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **27**



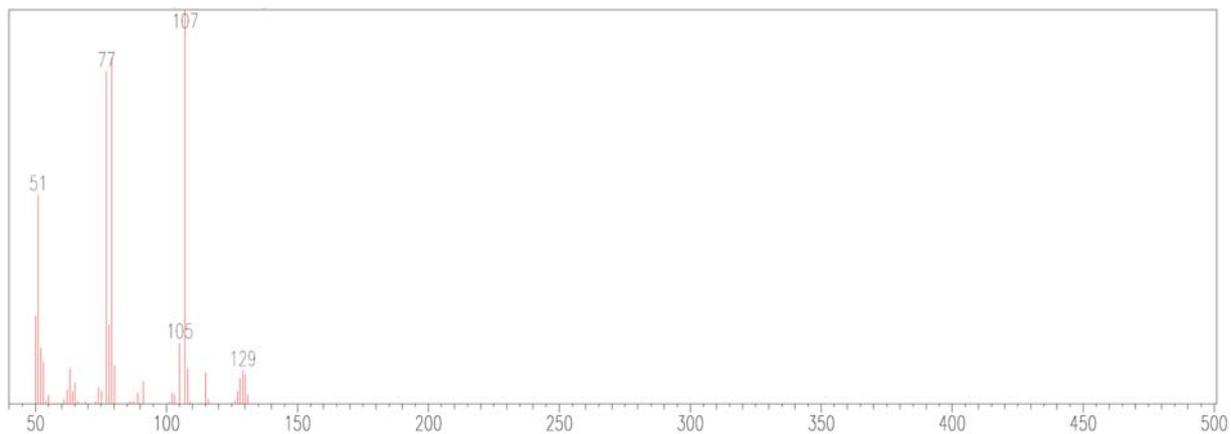
Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **21**



Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) expandido do composto **21**

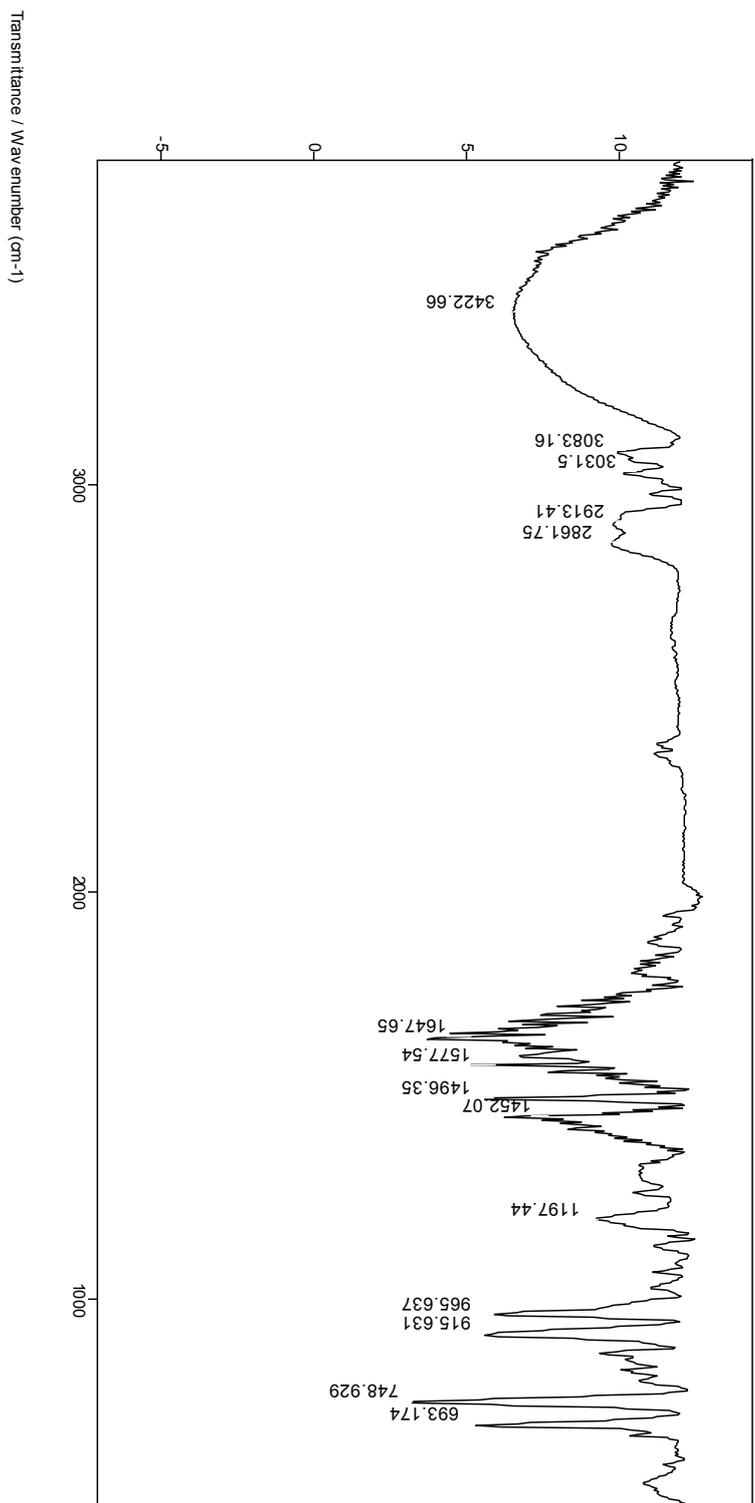


Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **21**

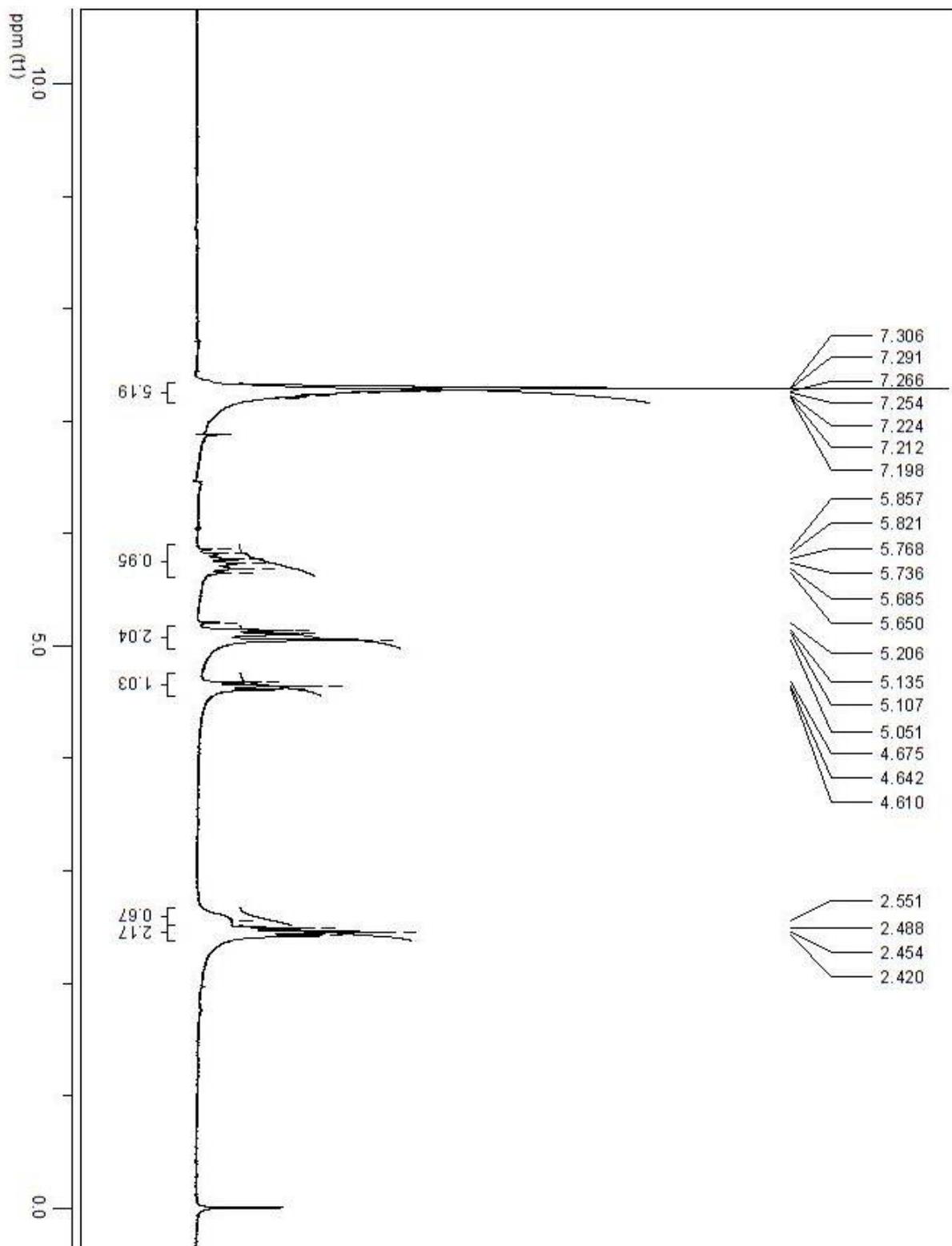


Espectro de massas do composto 21

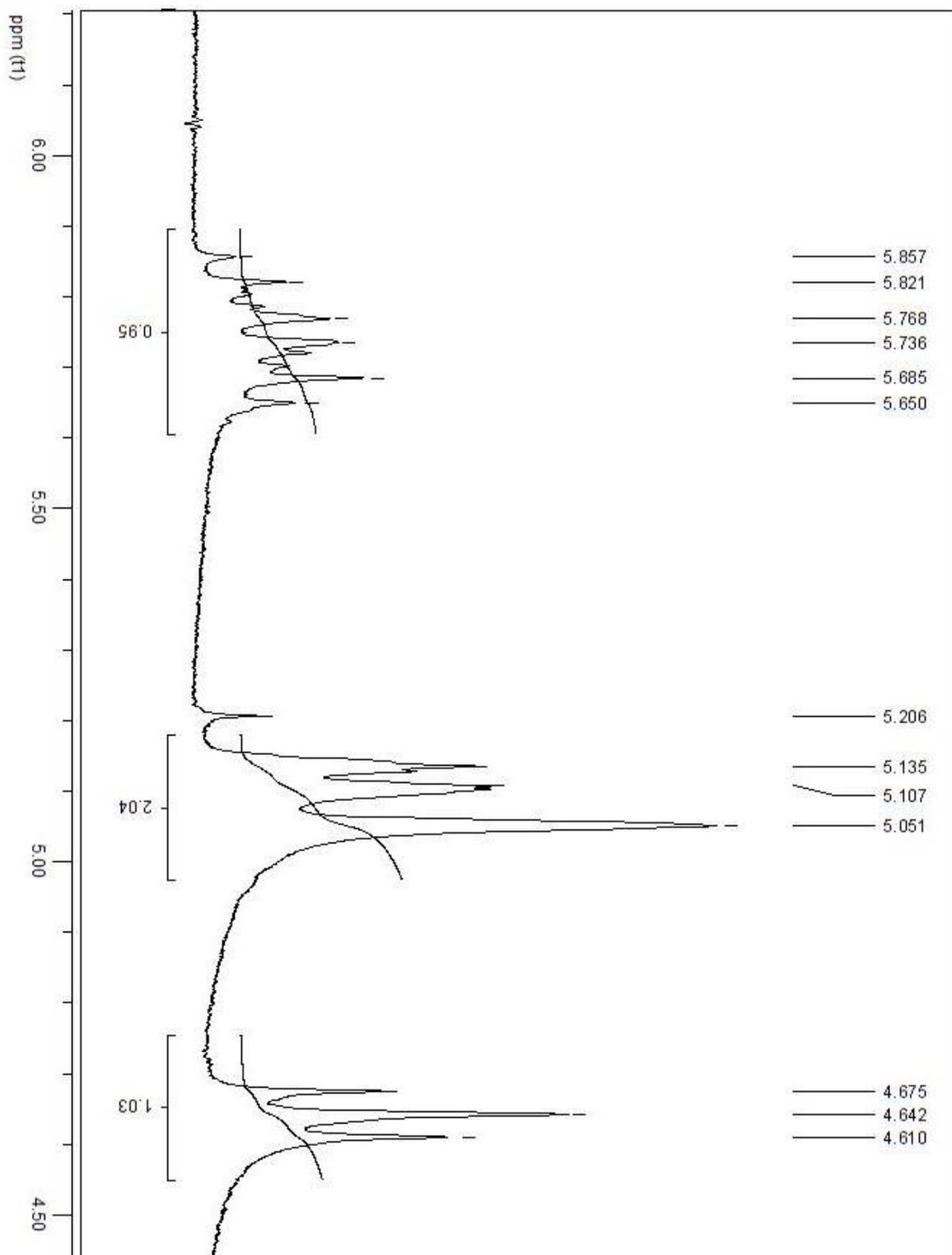
File # 1 : G14C2
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description:
Scans = 16
Res = 2 cm⁻¹ 11 scans/min
Apod = Cosine
3/6/2008 15:19



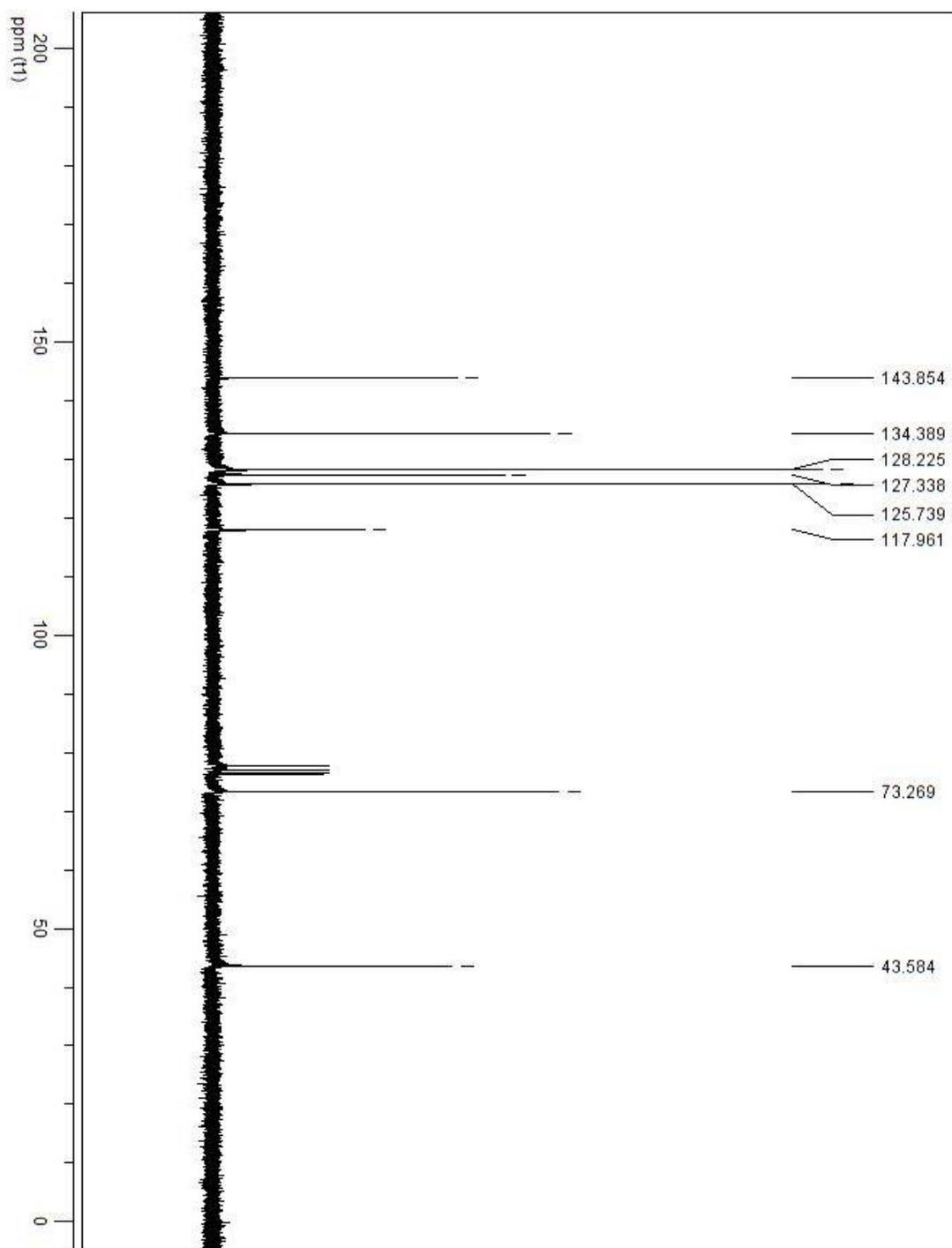
Espectro de Infravermelho do composto 21



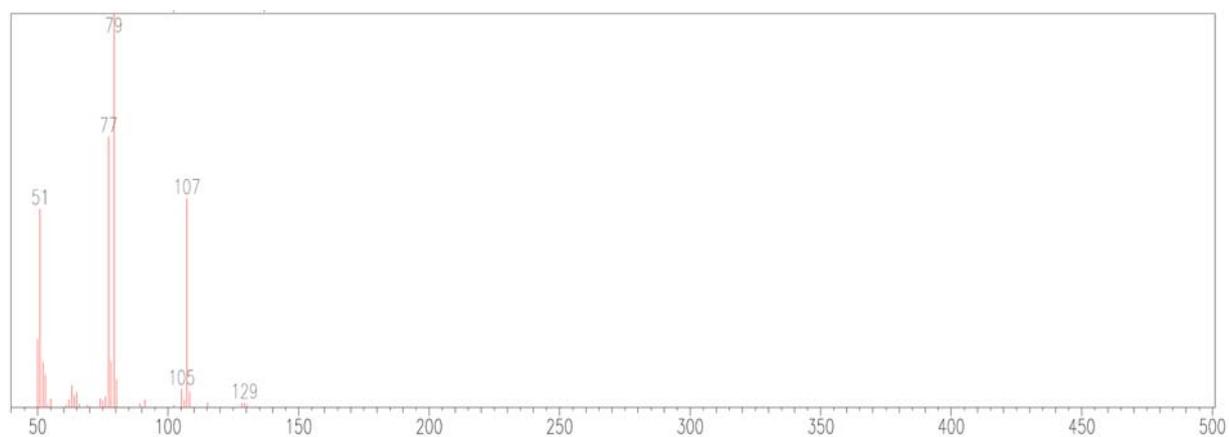
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **31**



Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) expandido do composto **31**

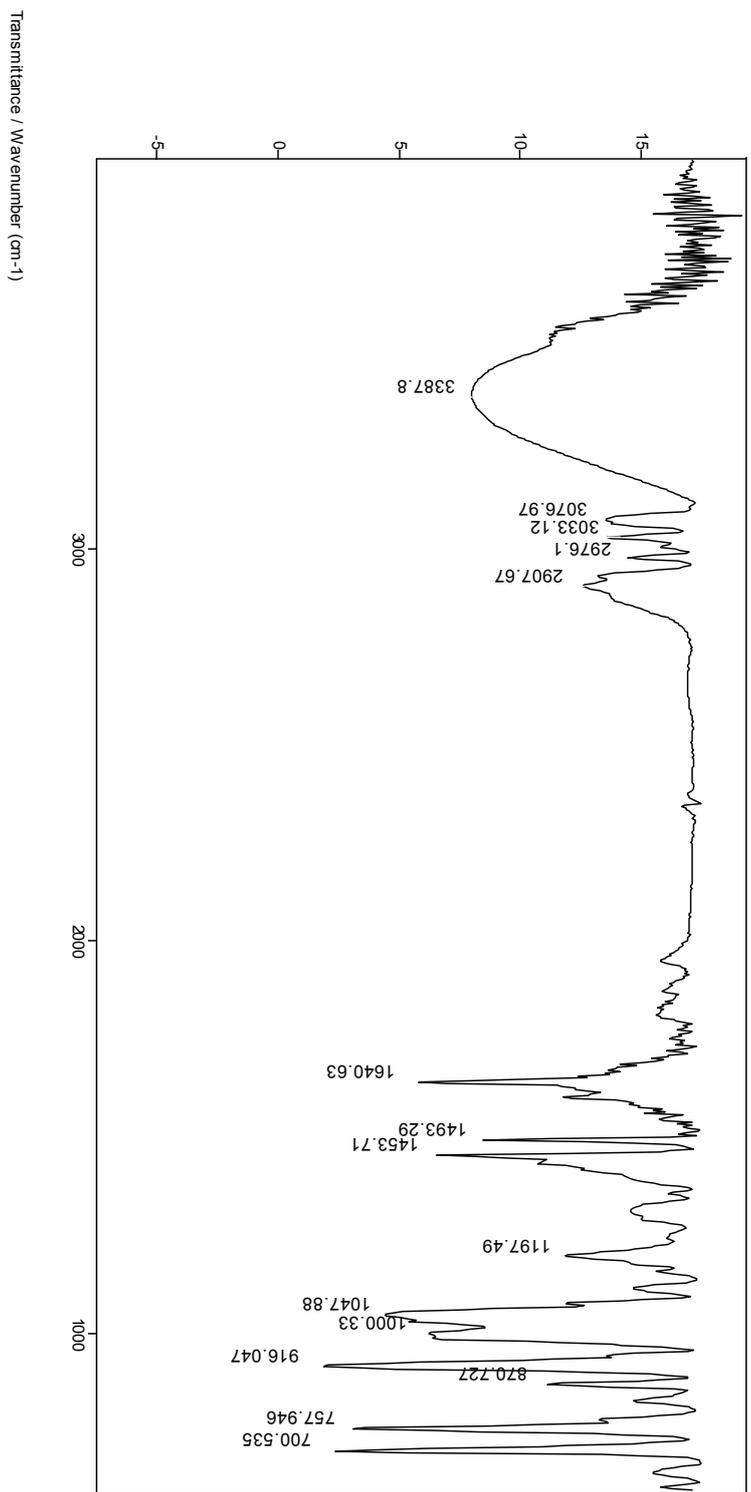


Espectro de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **31**

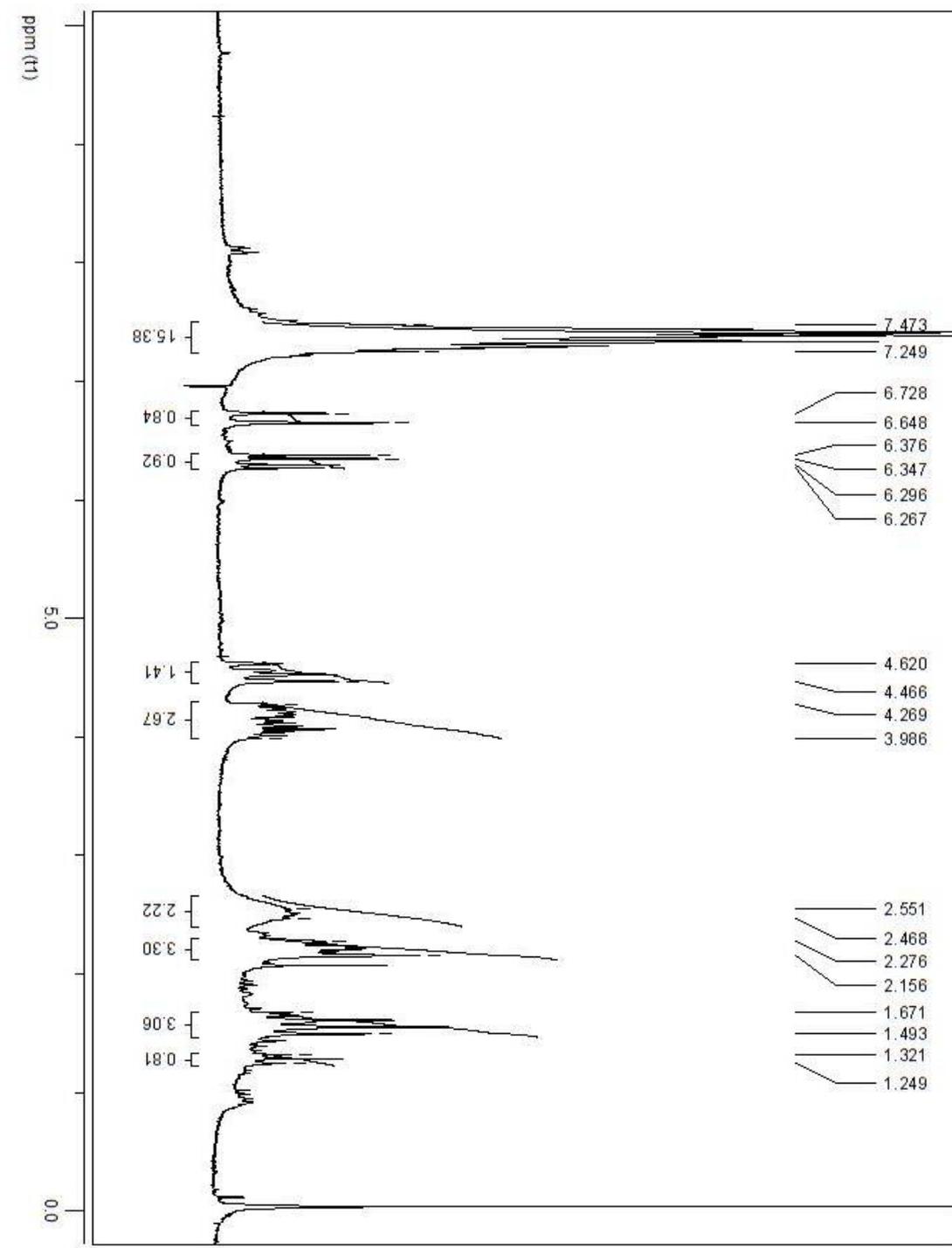


Espectro de massas do composto **31**

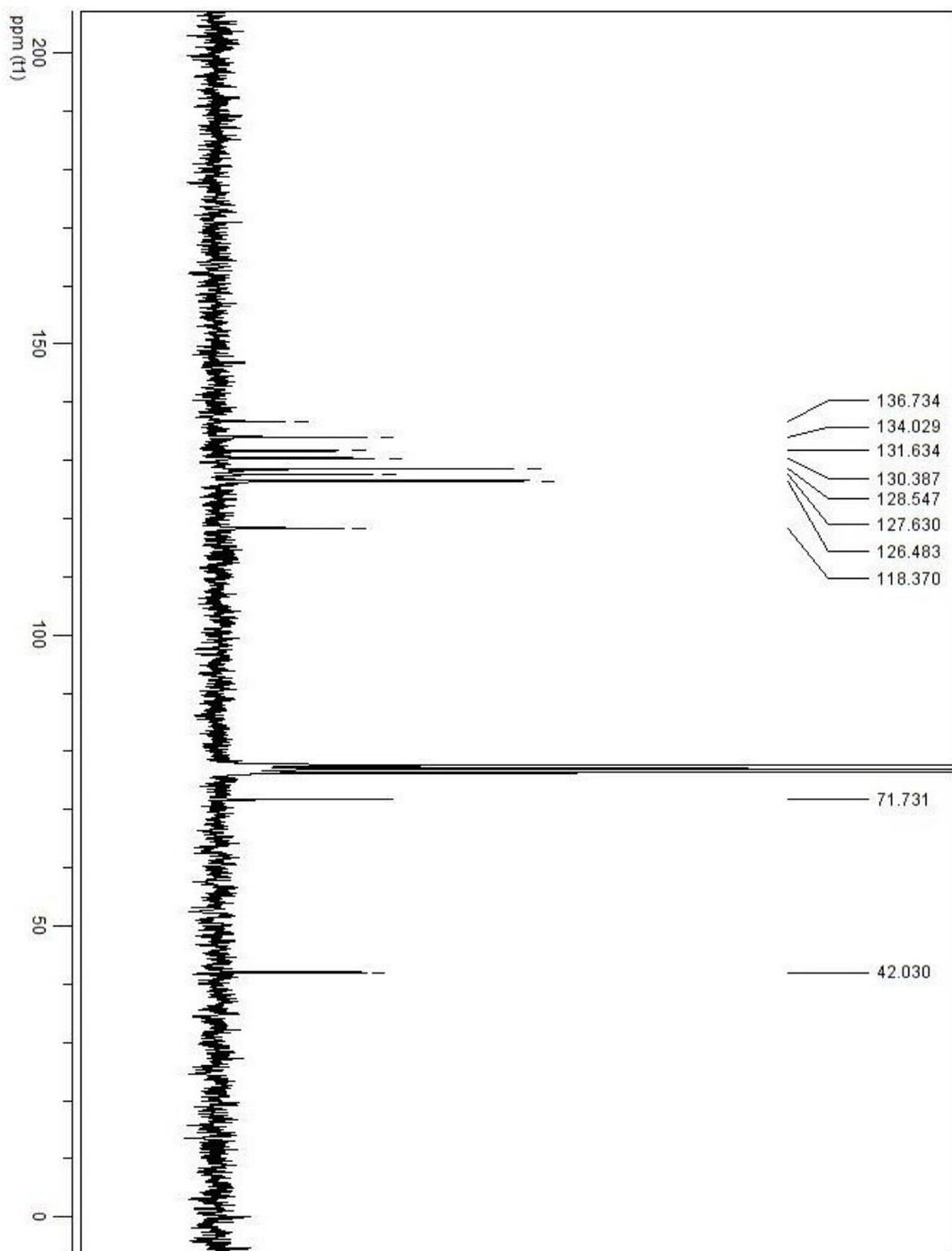
File # 1 : G30_HMBZ
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description:
Scans = 16
Res = 4 cm-1 20 scans/min
Apod = Cosine
3/2/2009 11:23



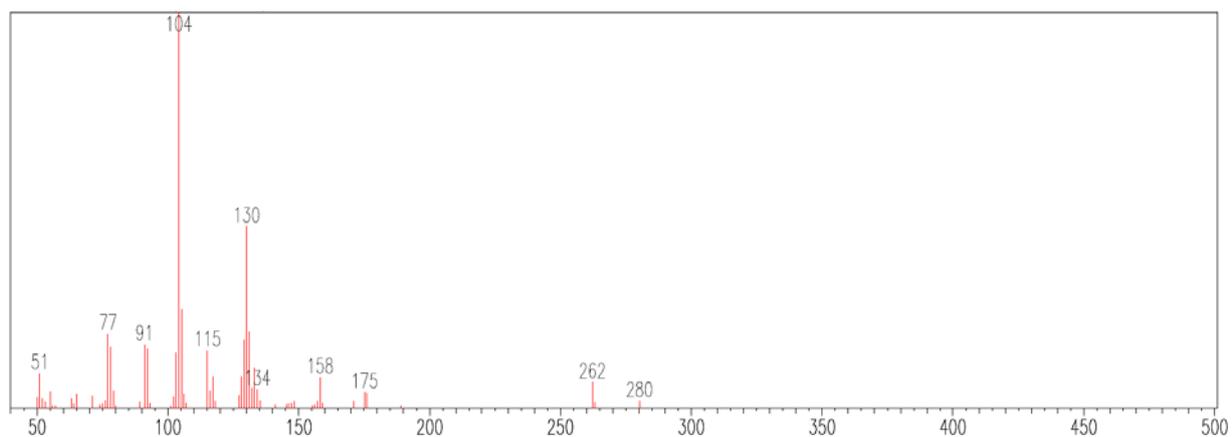
Espectro de Infravermelho do composto 31



Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) gerado para a mistura dos compostos **30** e **32**

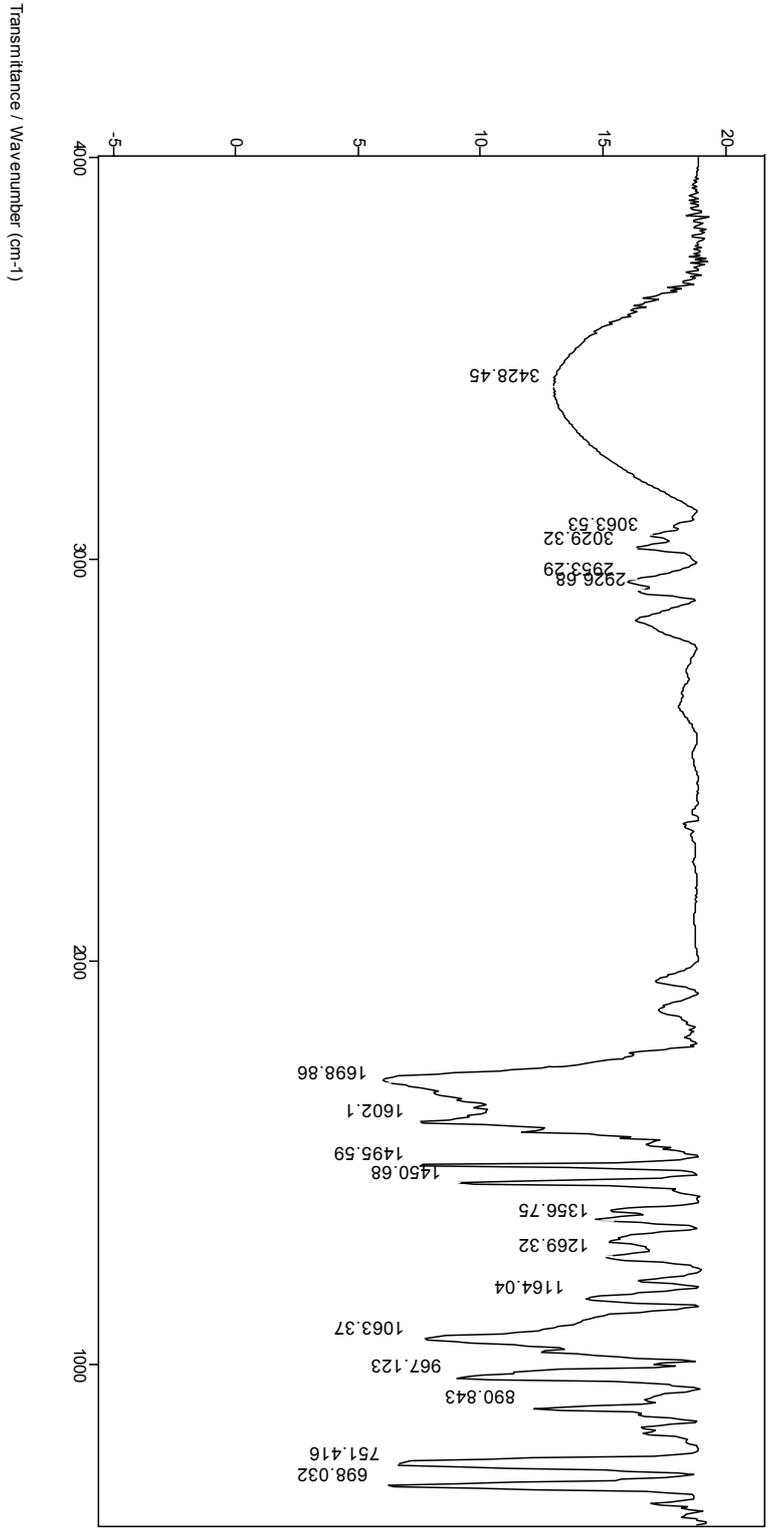


Espectro de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) gerado para a mistura dos compostos **30** e **32**

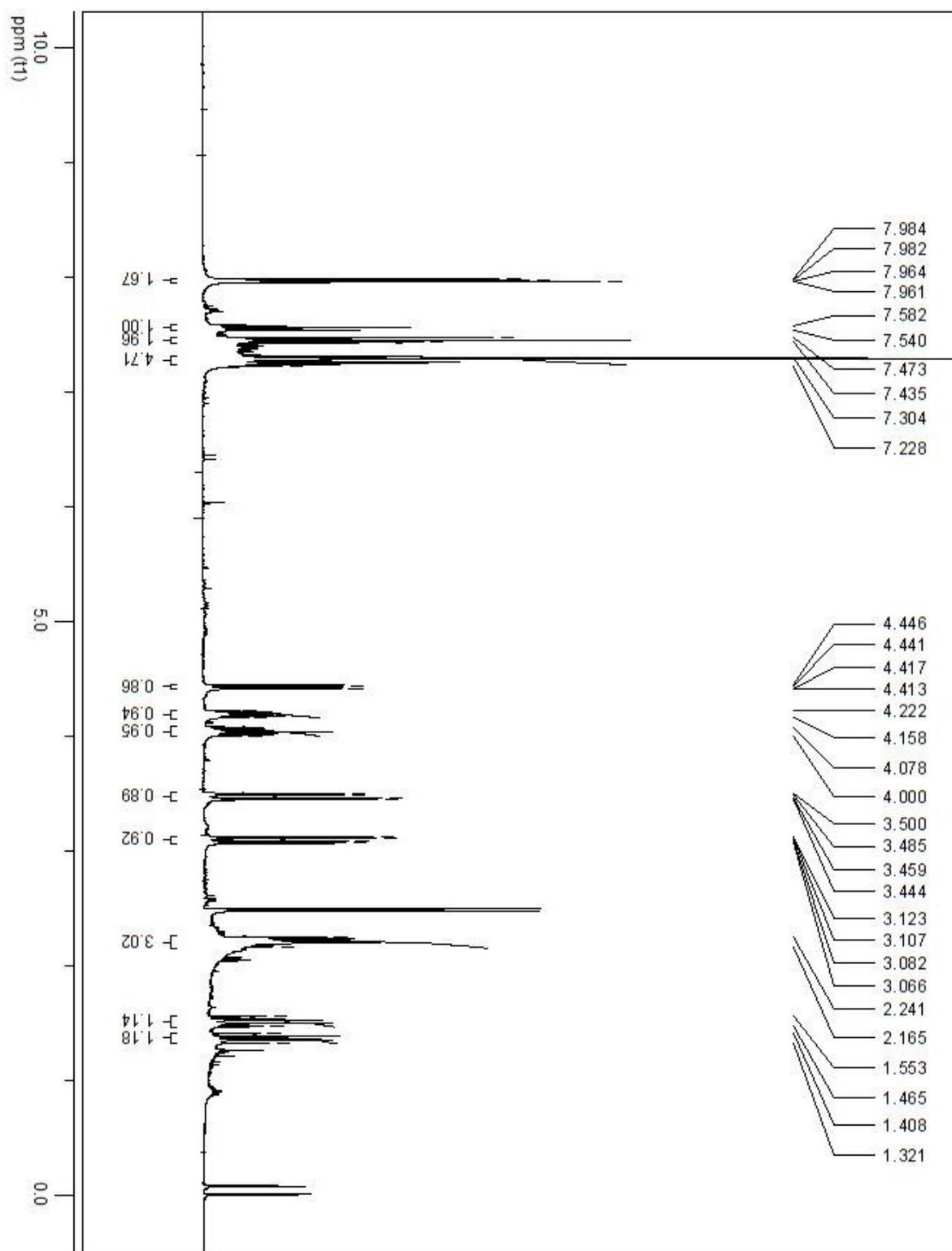


Espectro de massas do composto **32**

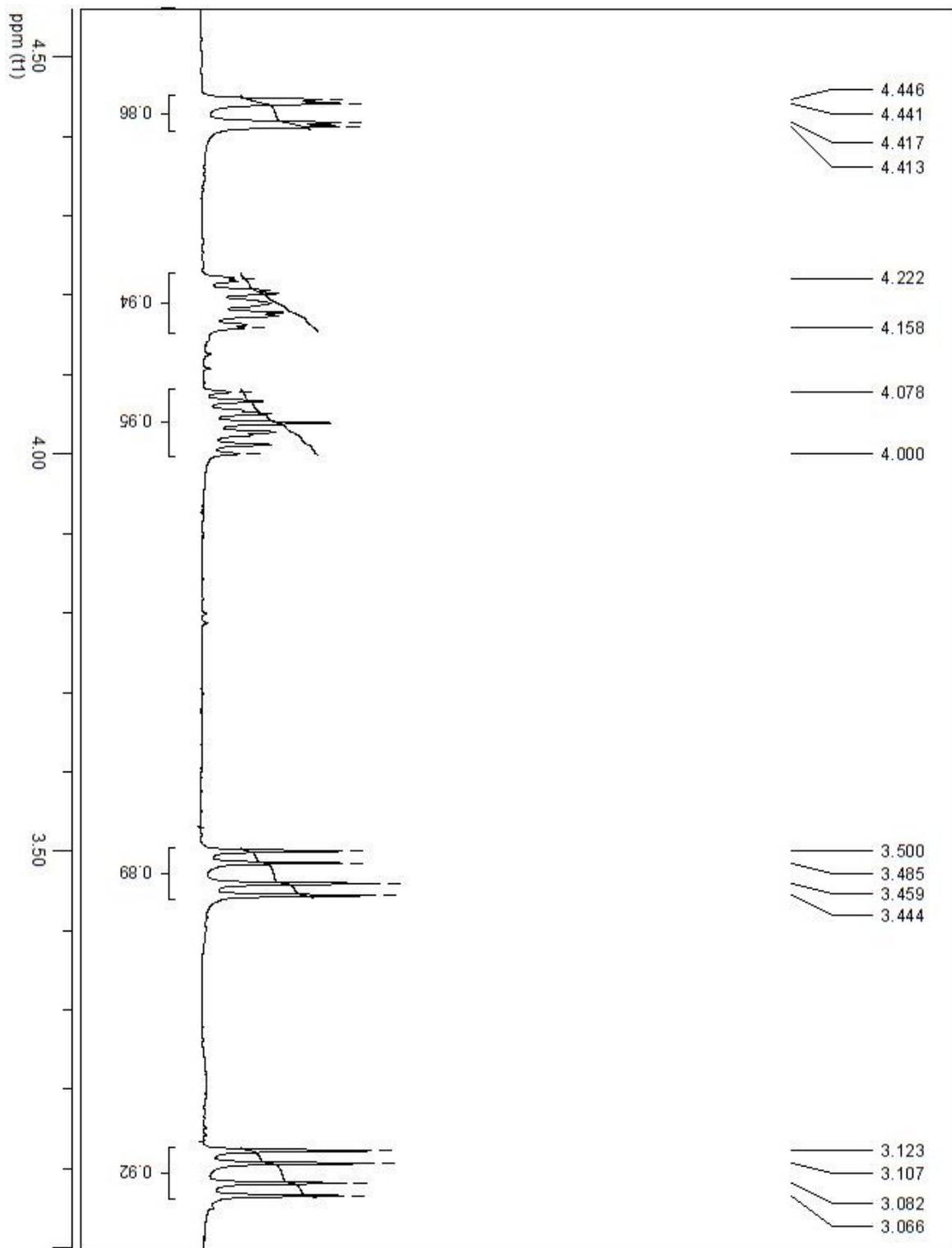
File # 1 : G32
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description :
 Scans = 24
 Res = 4 cm-1 21 scans/min
 3/2/2009 11:30
 Apod = Cosine



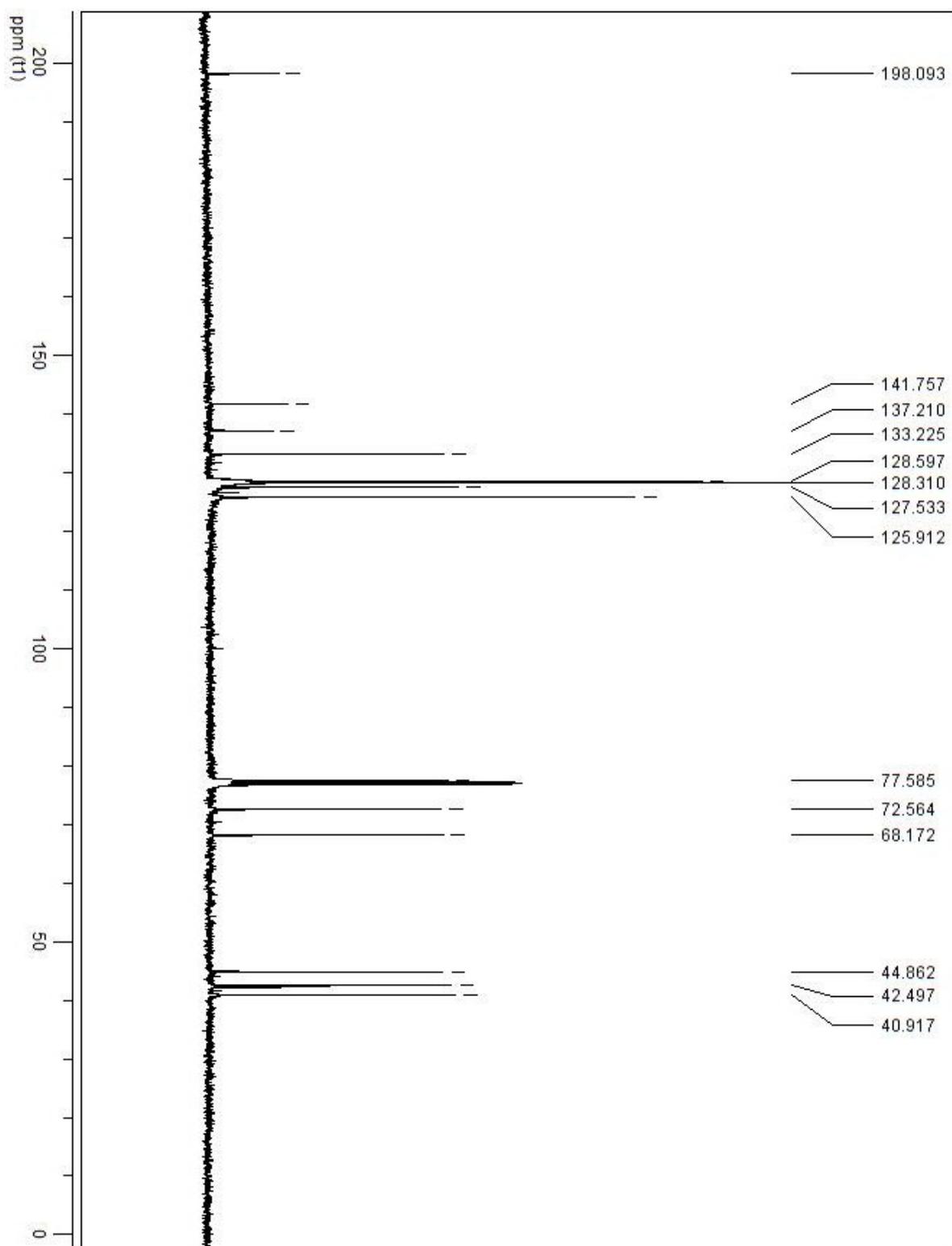
Espectro de Infravermelho da mistura dos compostos 30 e 32



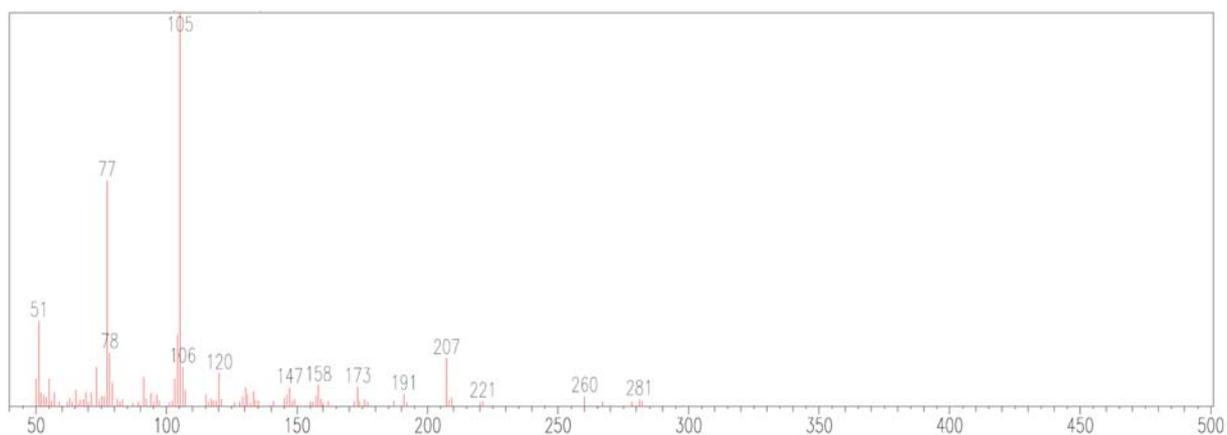
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **40**



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **40**

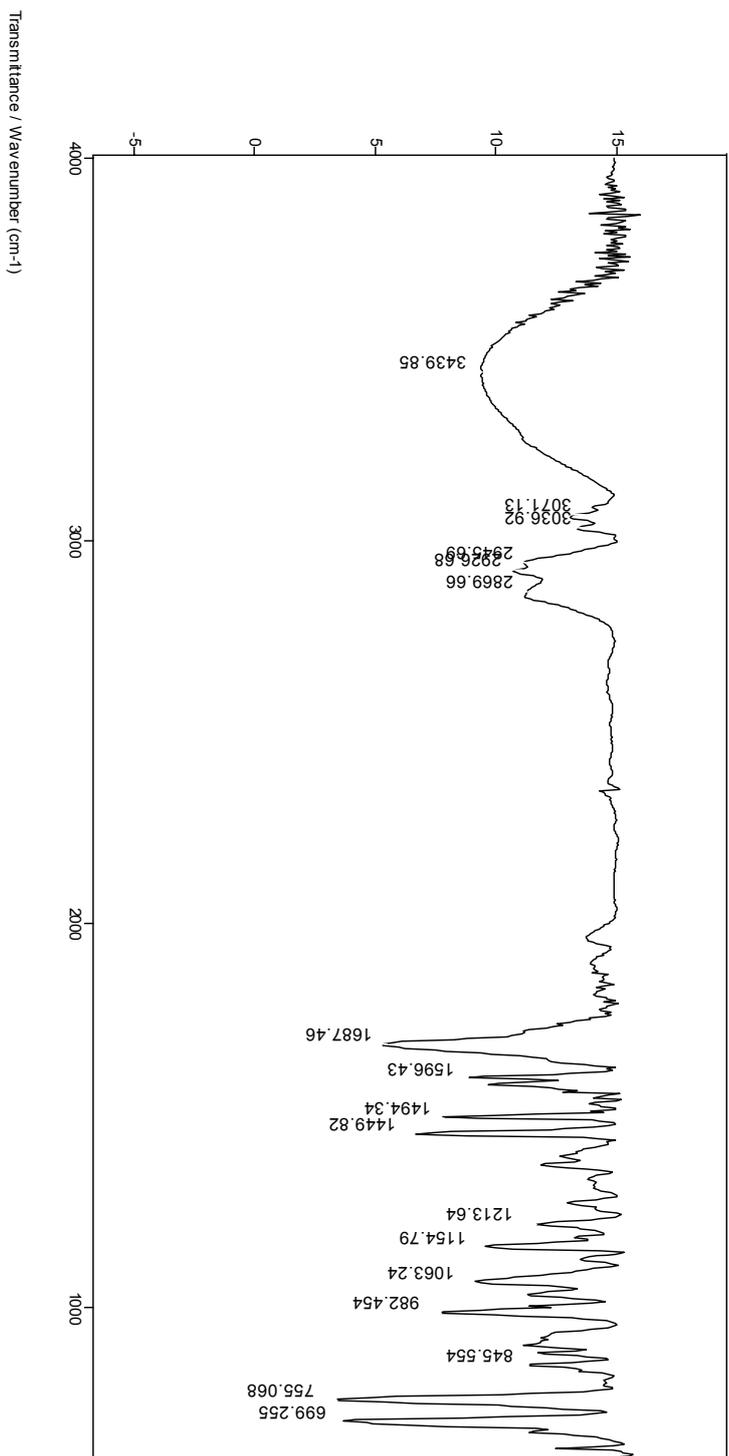


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **40**

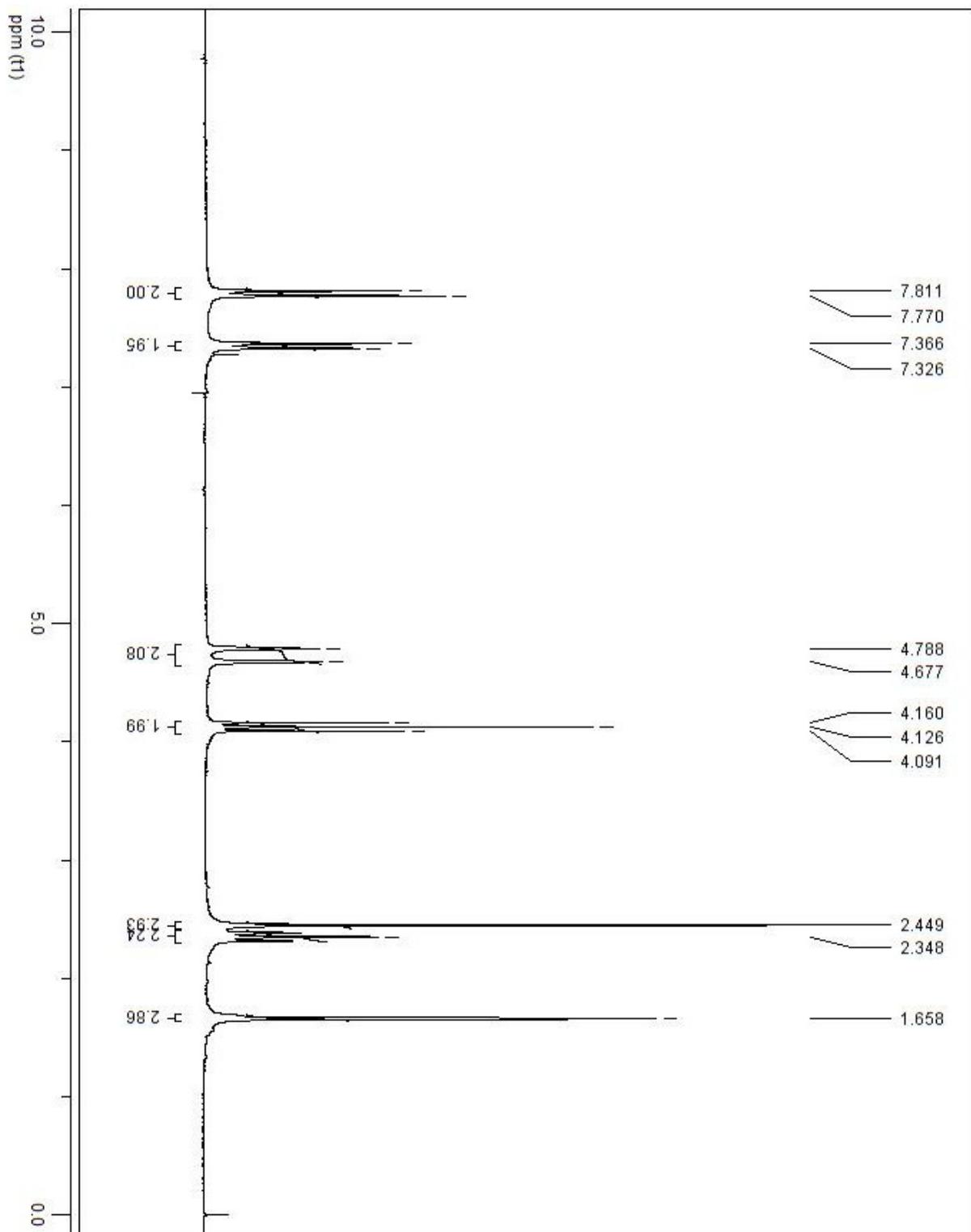


Espectro de massas do composto 40

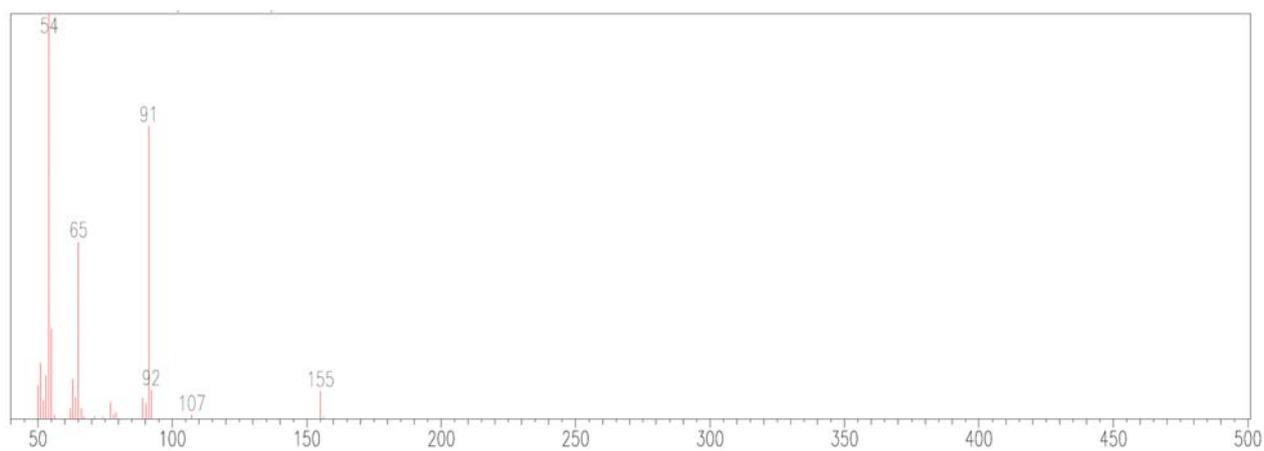
File # 1 : G31_P3
Mode = 2 (Mid-IR)
Sample Description:
Scans = 32
Res = 4 cm-1 21 scans/min
Apod = Cosine
3/2/2009 11:38



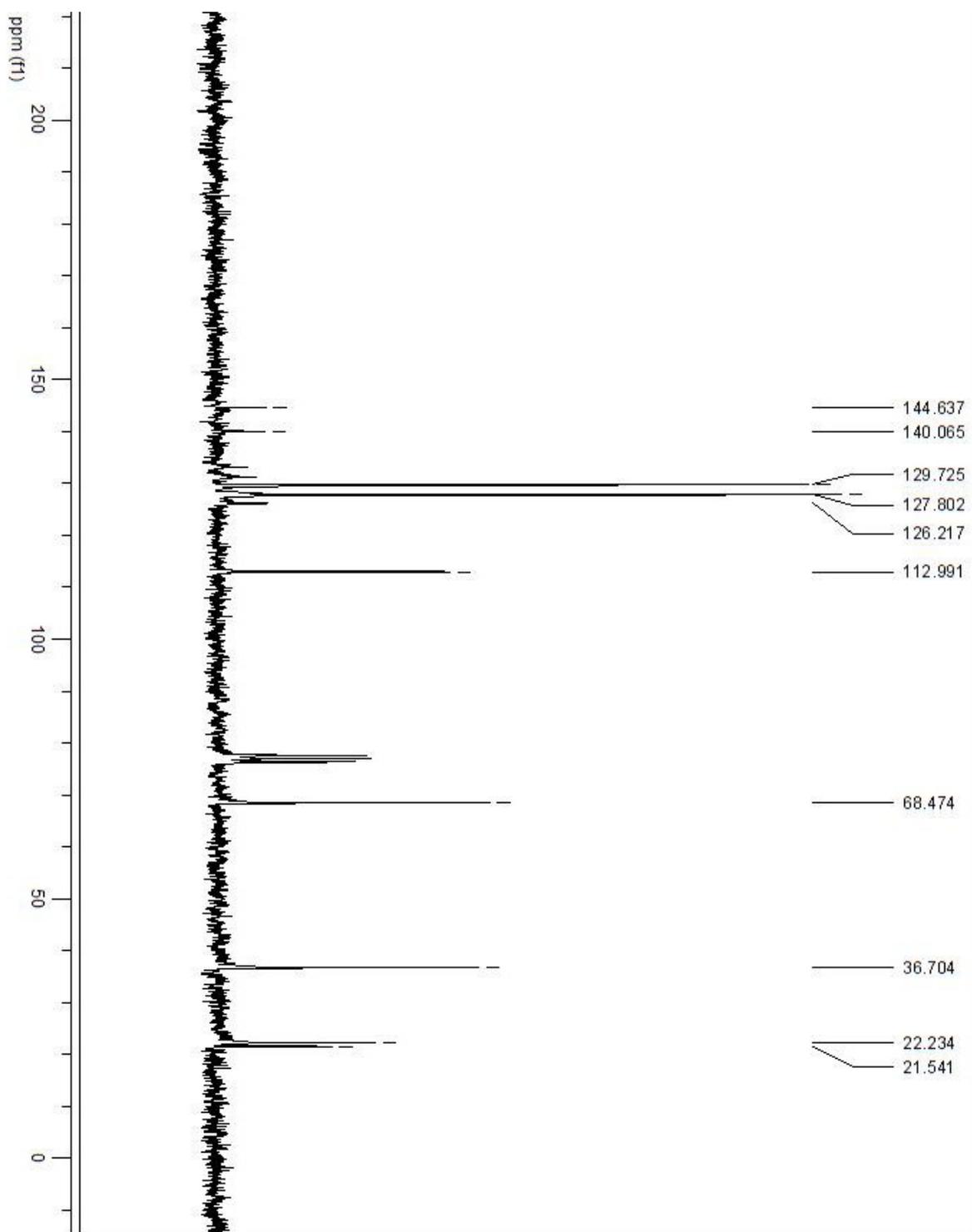
Espectro de Infravermelho do composto 40



Espectro de RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **50**

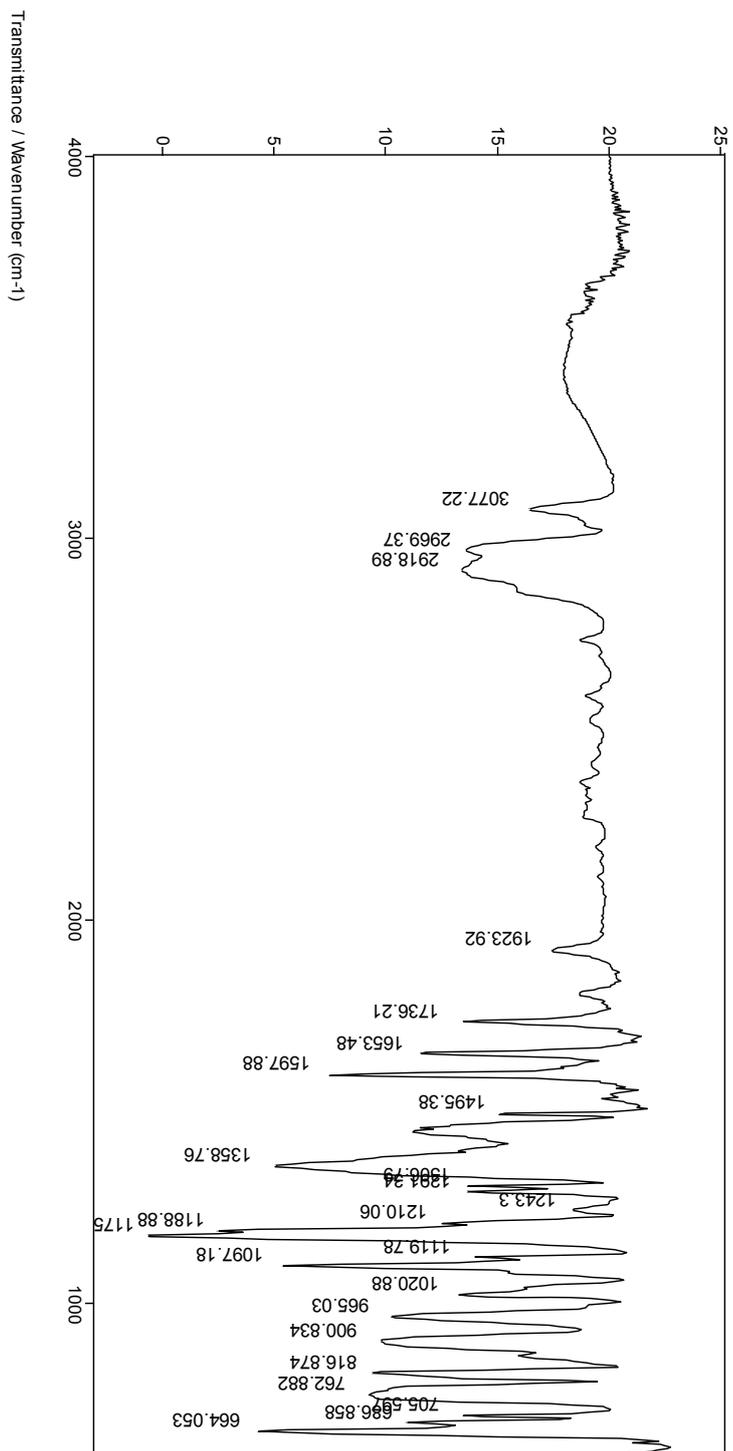


Espectro de massas do composto 50

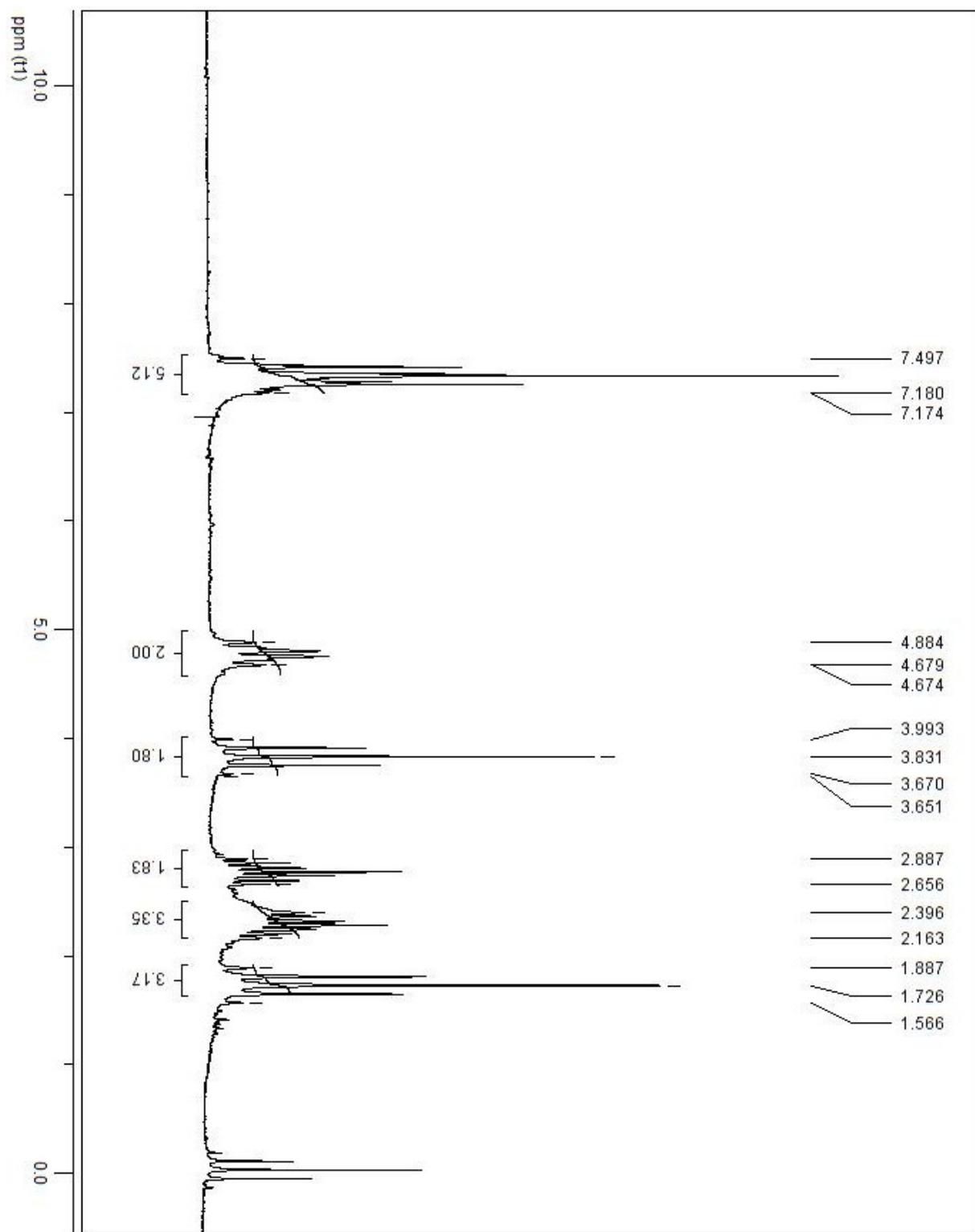


Espectro de RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **50**

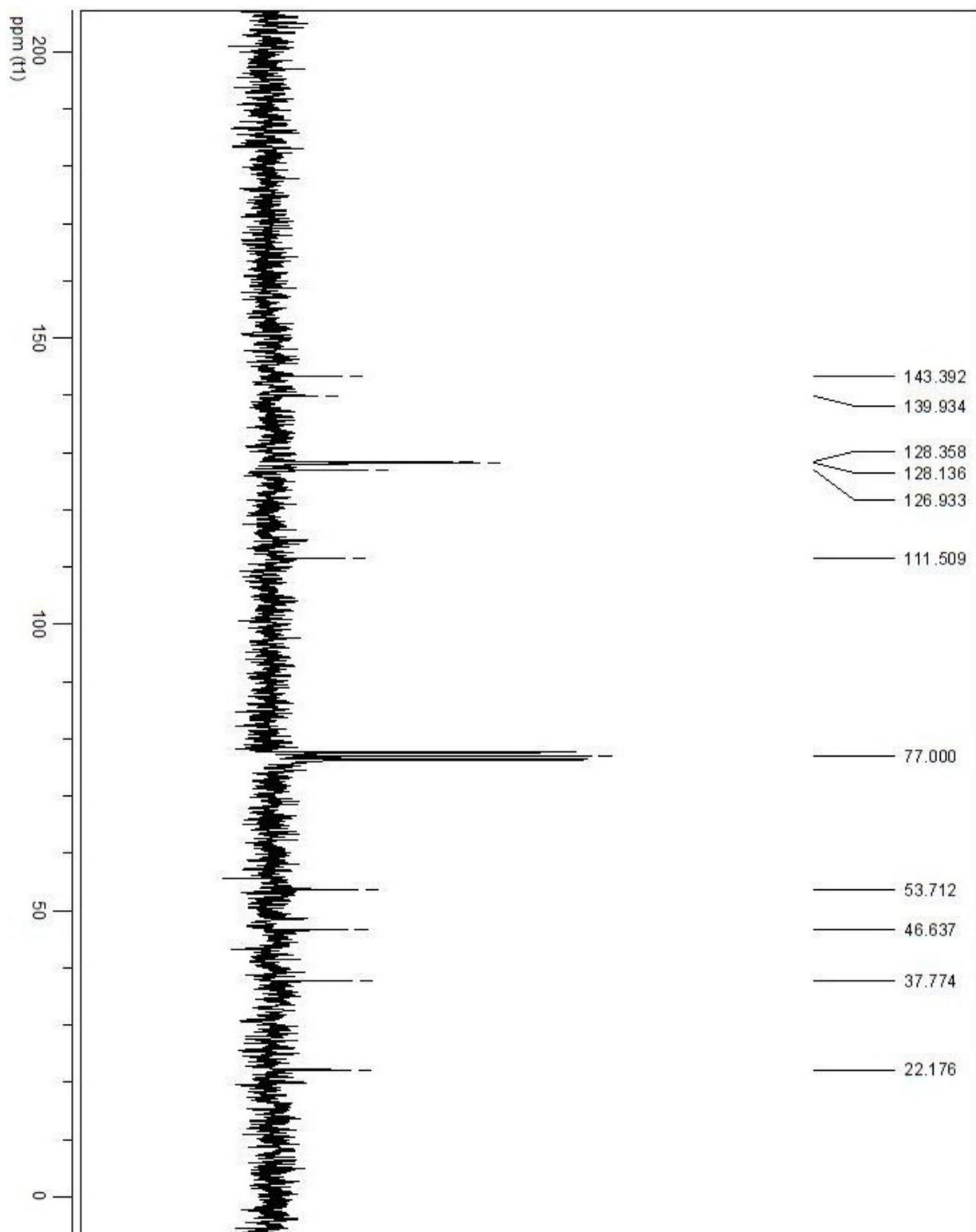
File # 1 : G19_TOSI
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description:
 Scans = 32
 Res = 4 cm-1 21 scans/min
 Apod = Cosine
 3/2/2009 11:08



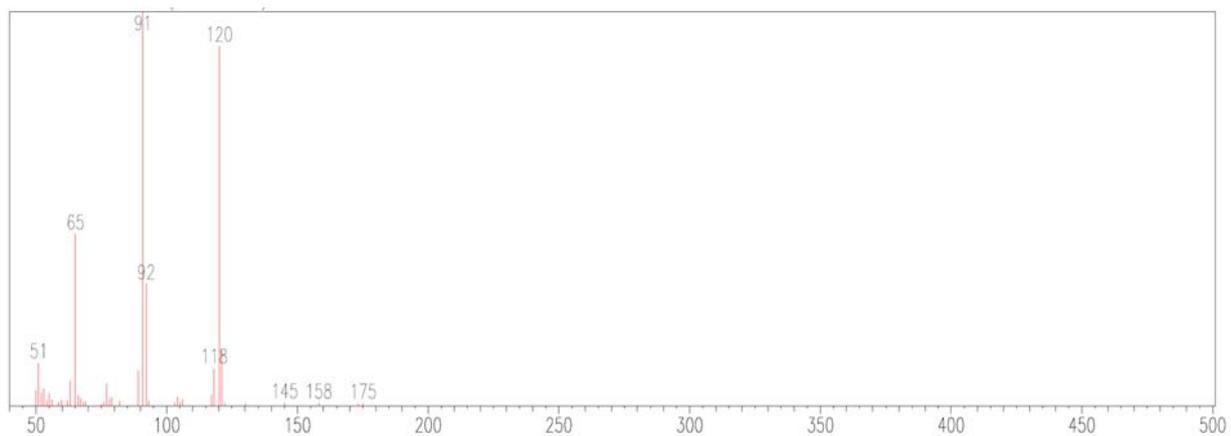
Espectro de Infravermelho do composto 50



Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **51**

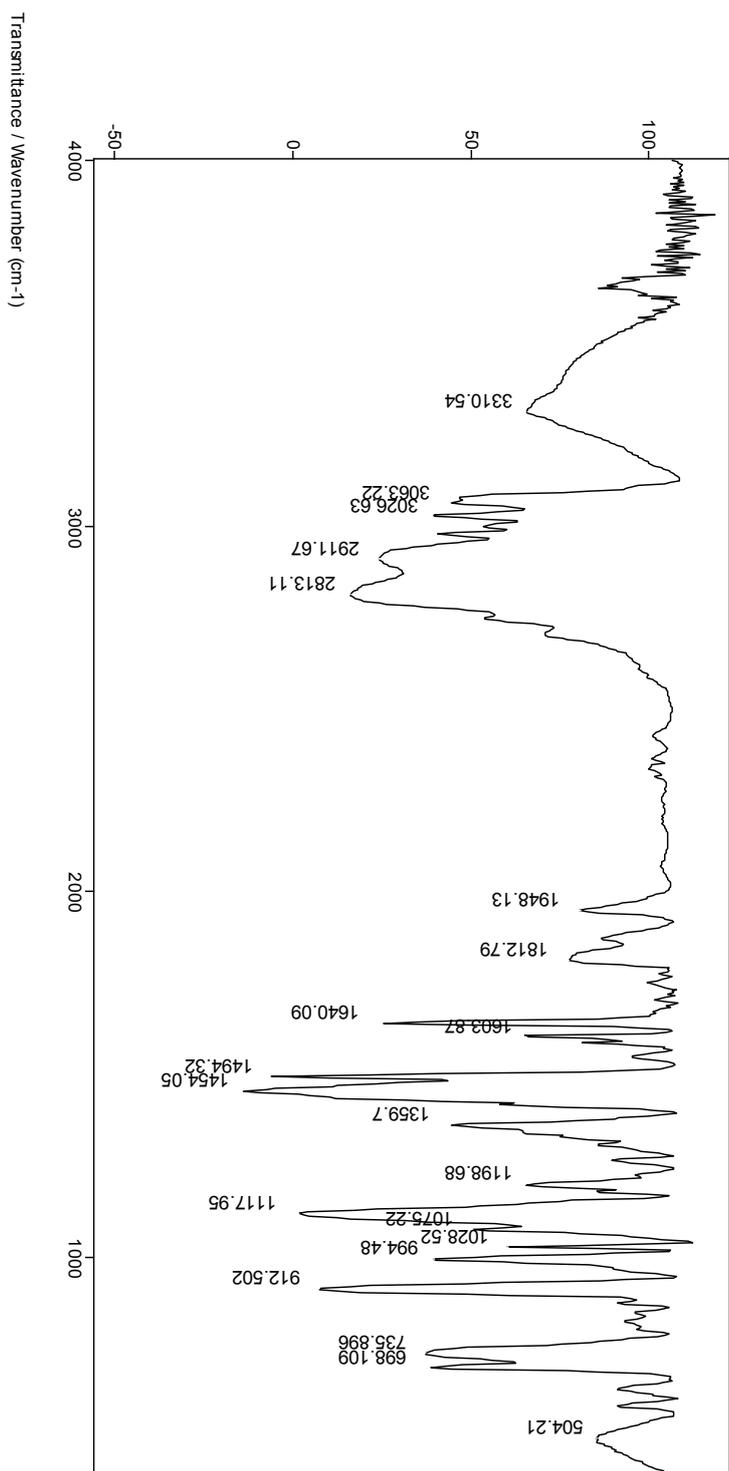


Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **6**

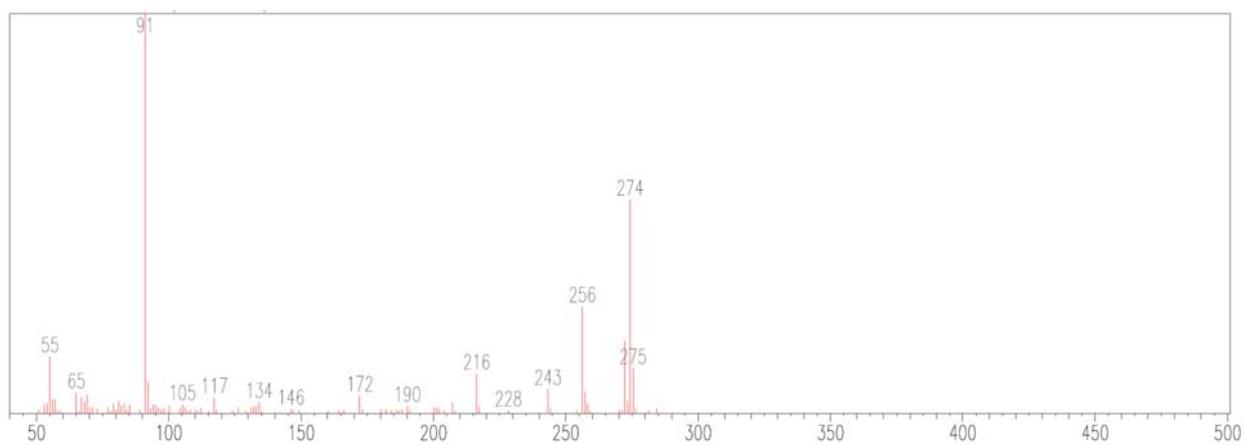


Espectro de massas do composto 51

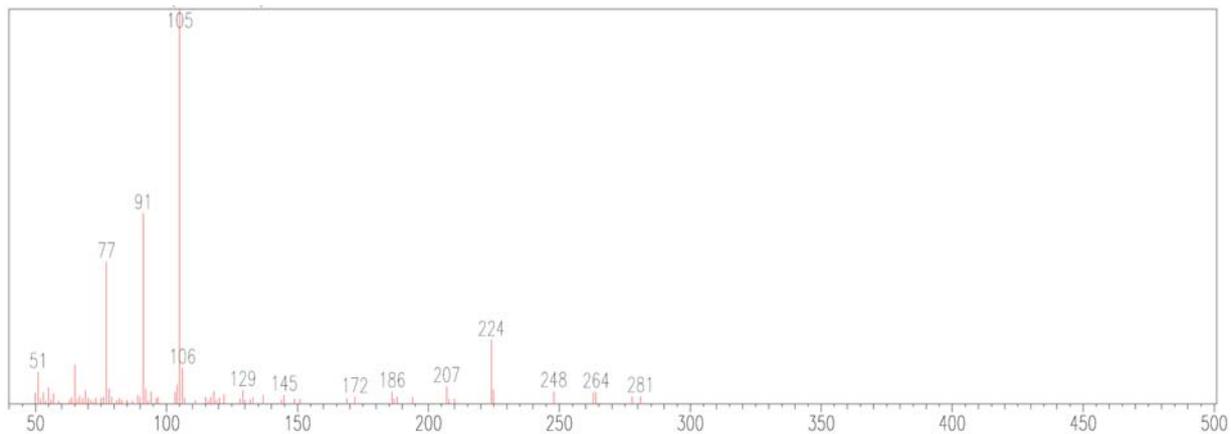
File # 1 : G21_G37
Sample Description:
Scans = 16
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm-1 20 scans/min
Apod = Cosine
5/7/2009 17:19



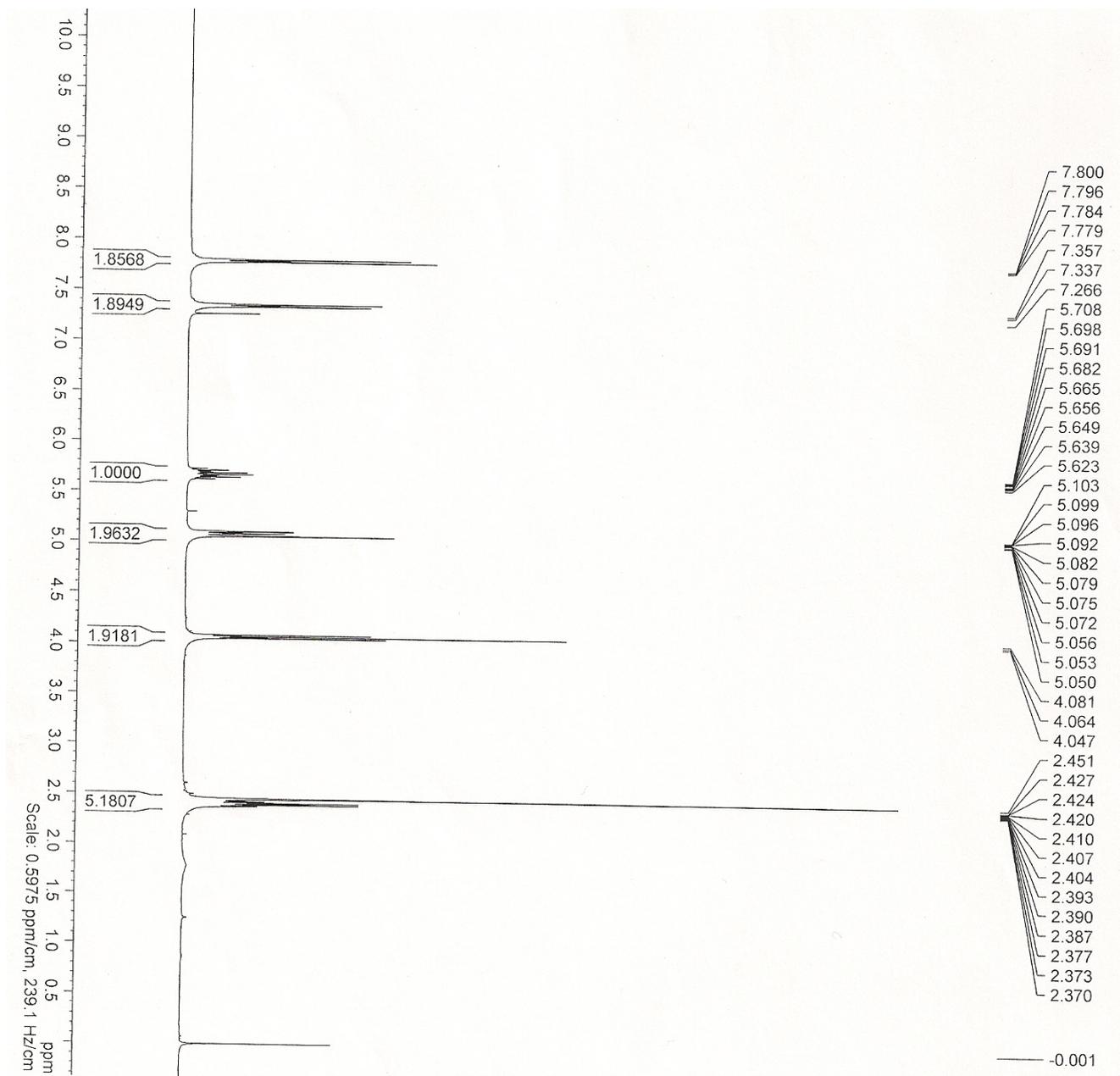
Espectro de Infravermelho do composto 51



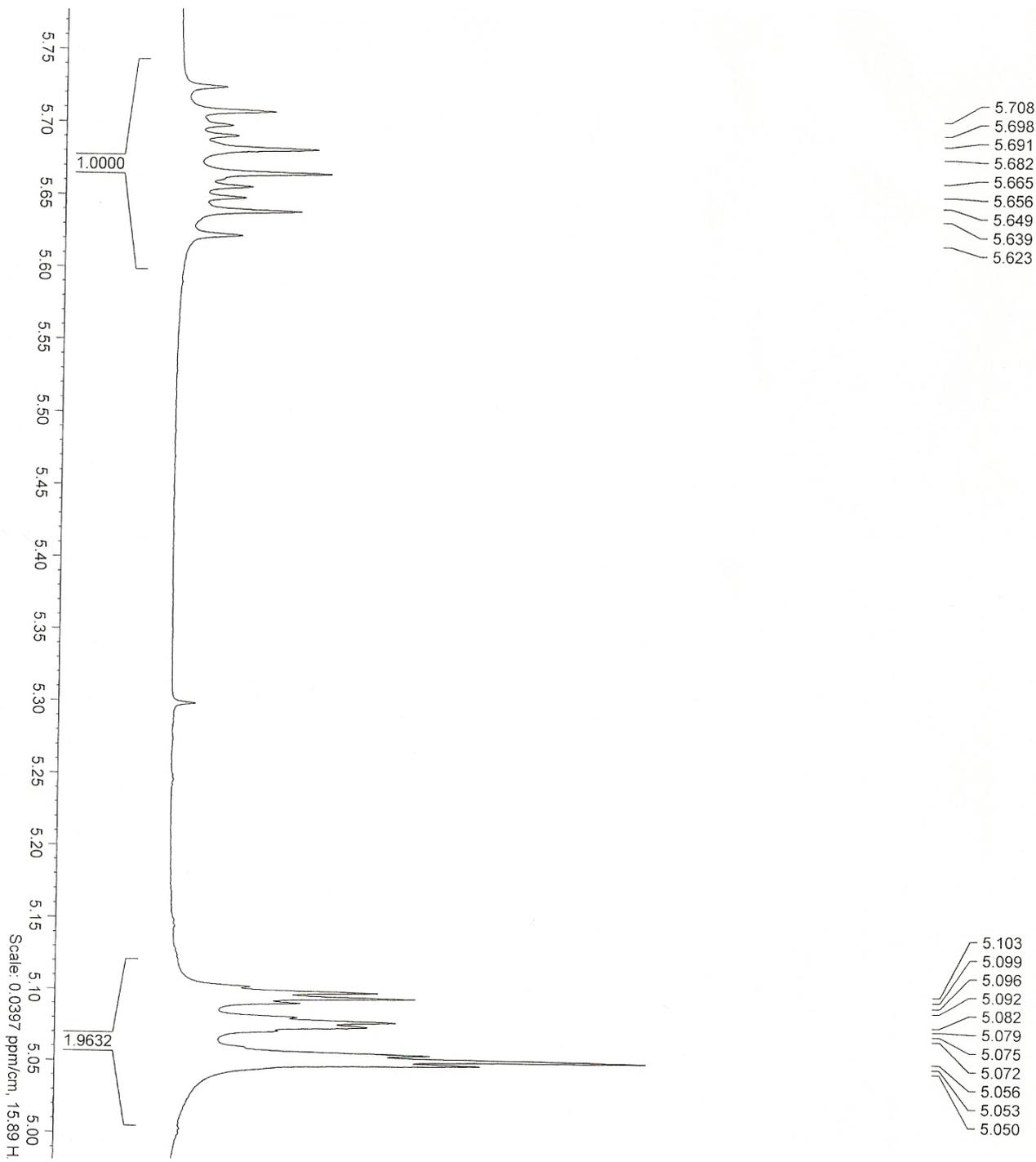
Espectro de massas do composto **53**



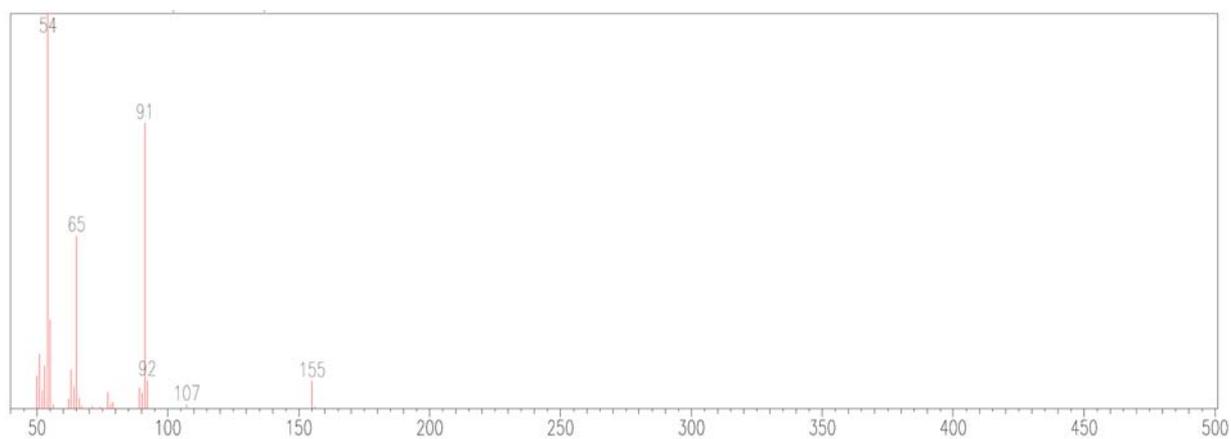
Espectro de massas do composto **54**



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **58**

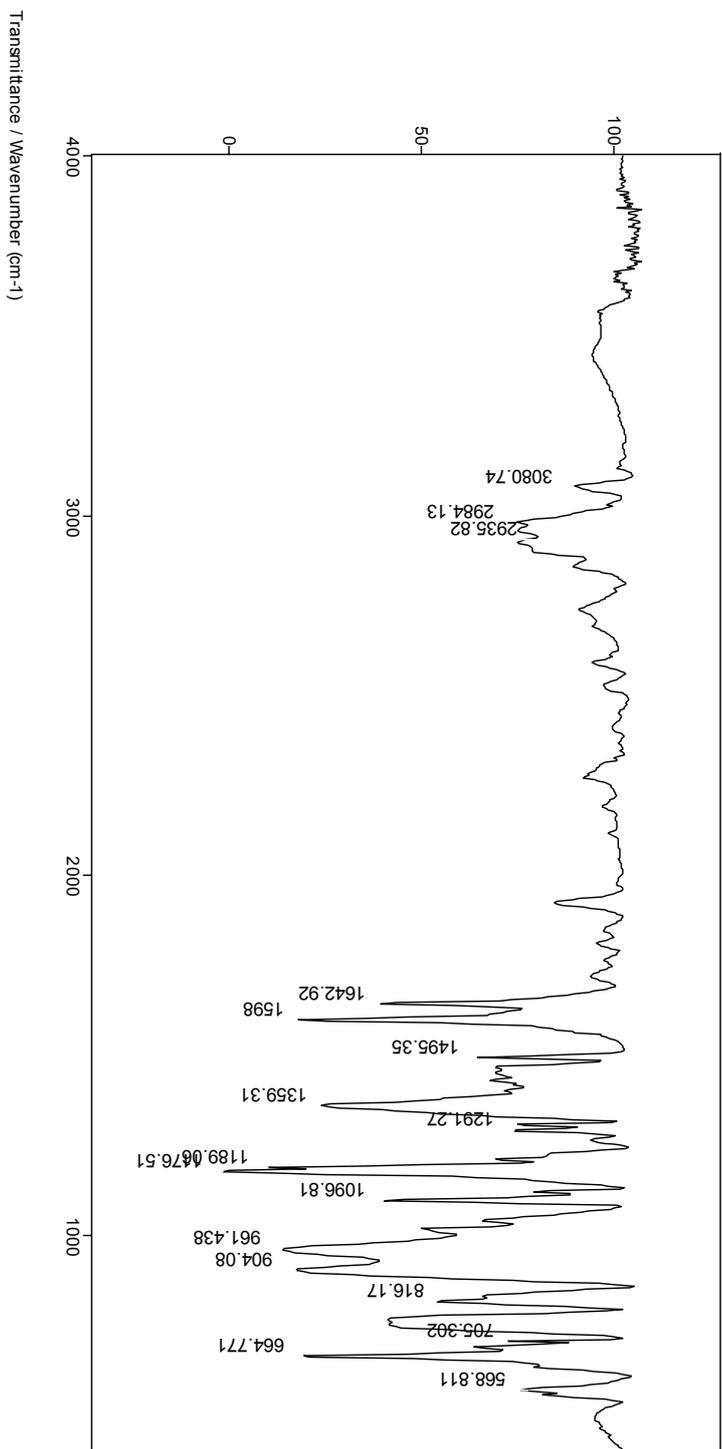


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **58**

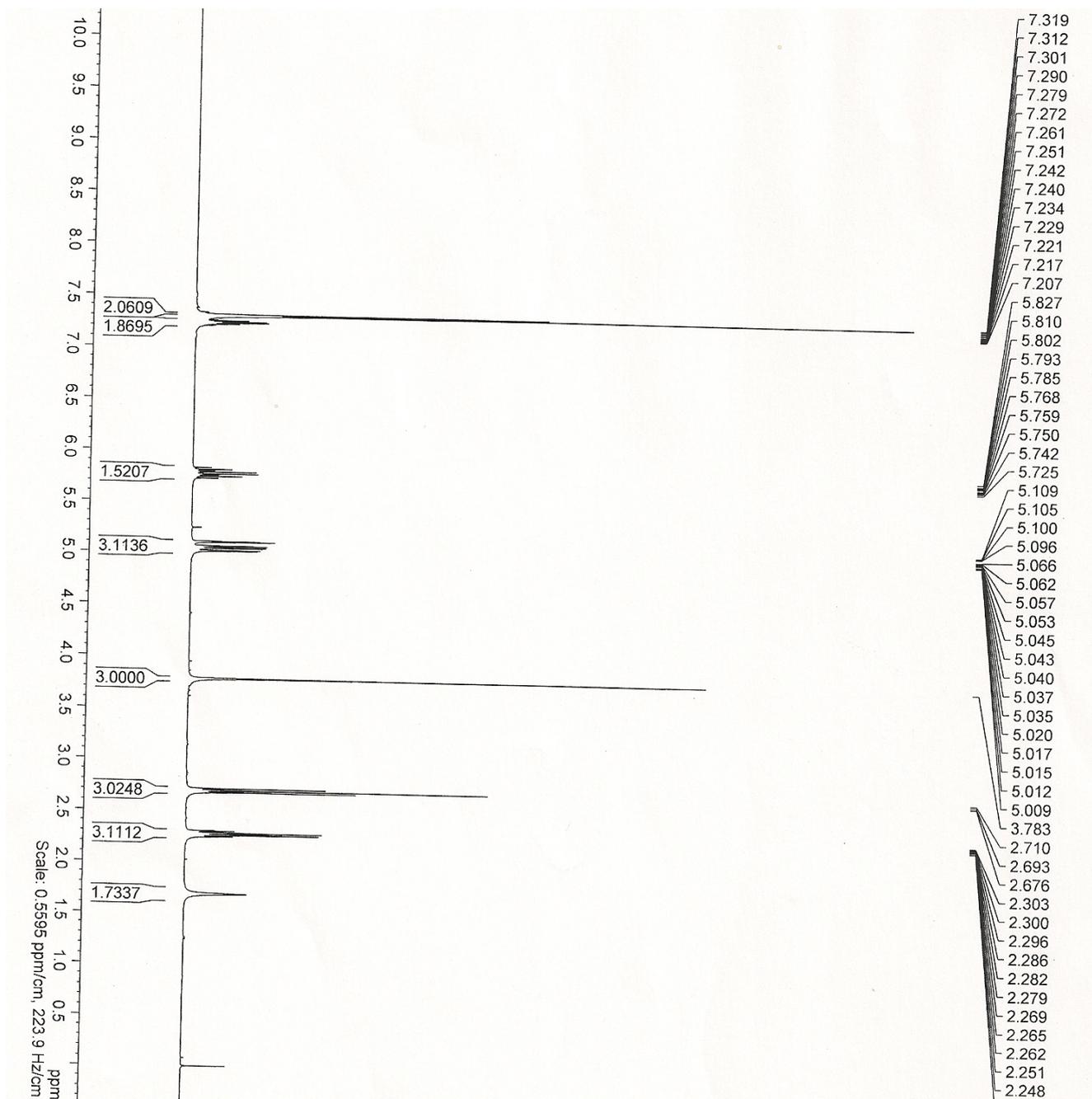


Espectro de massas do composto **58**

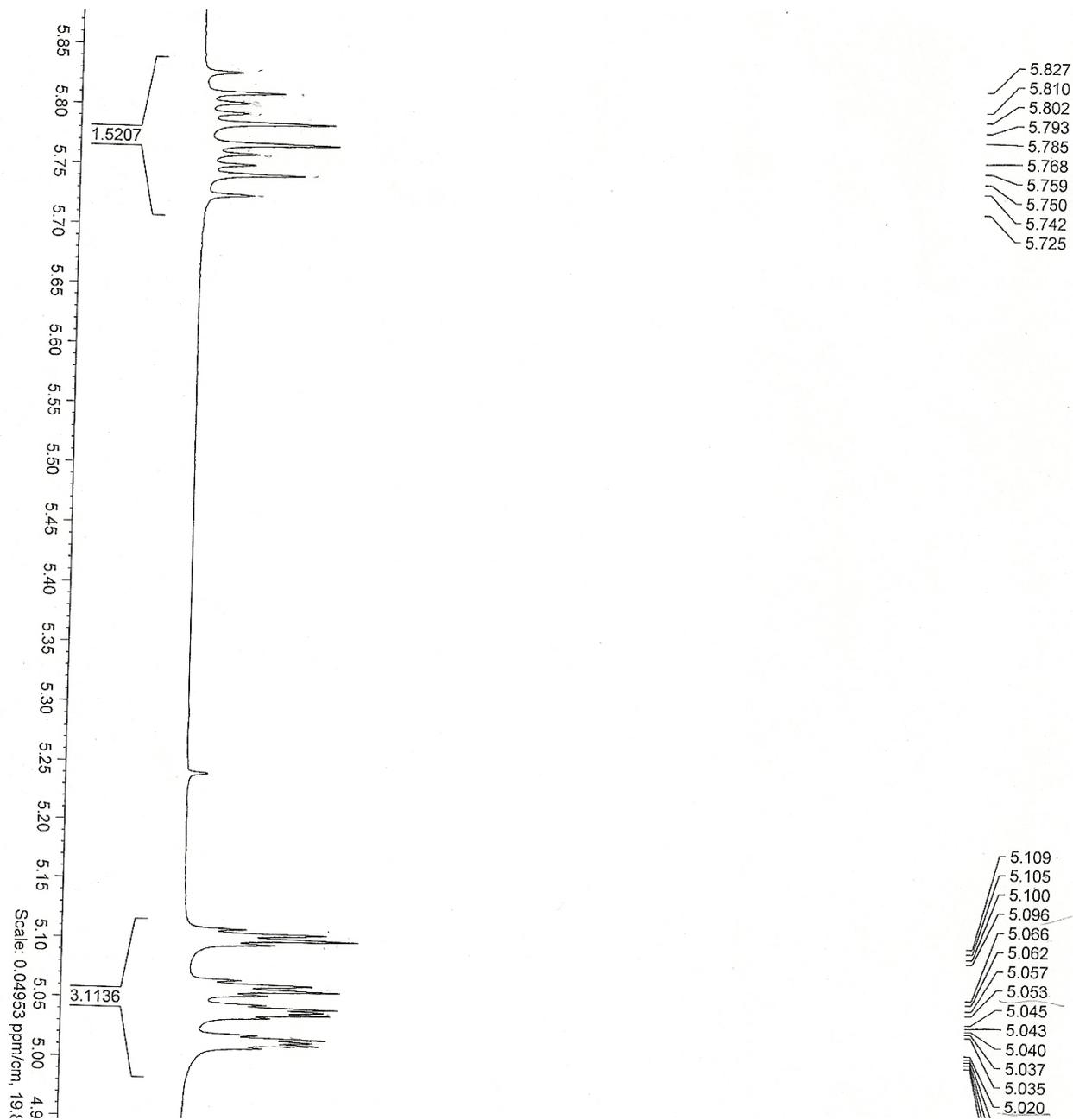
File # 1 : G36_TOSI
Sample Description:
Scans = 32
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
Apod = Cosine
5/7/2009 17:13



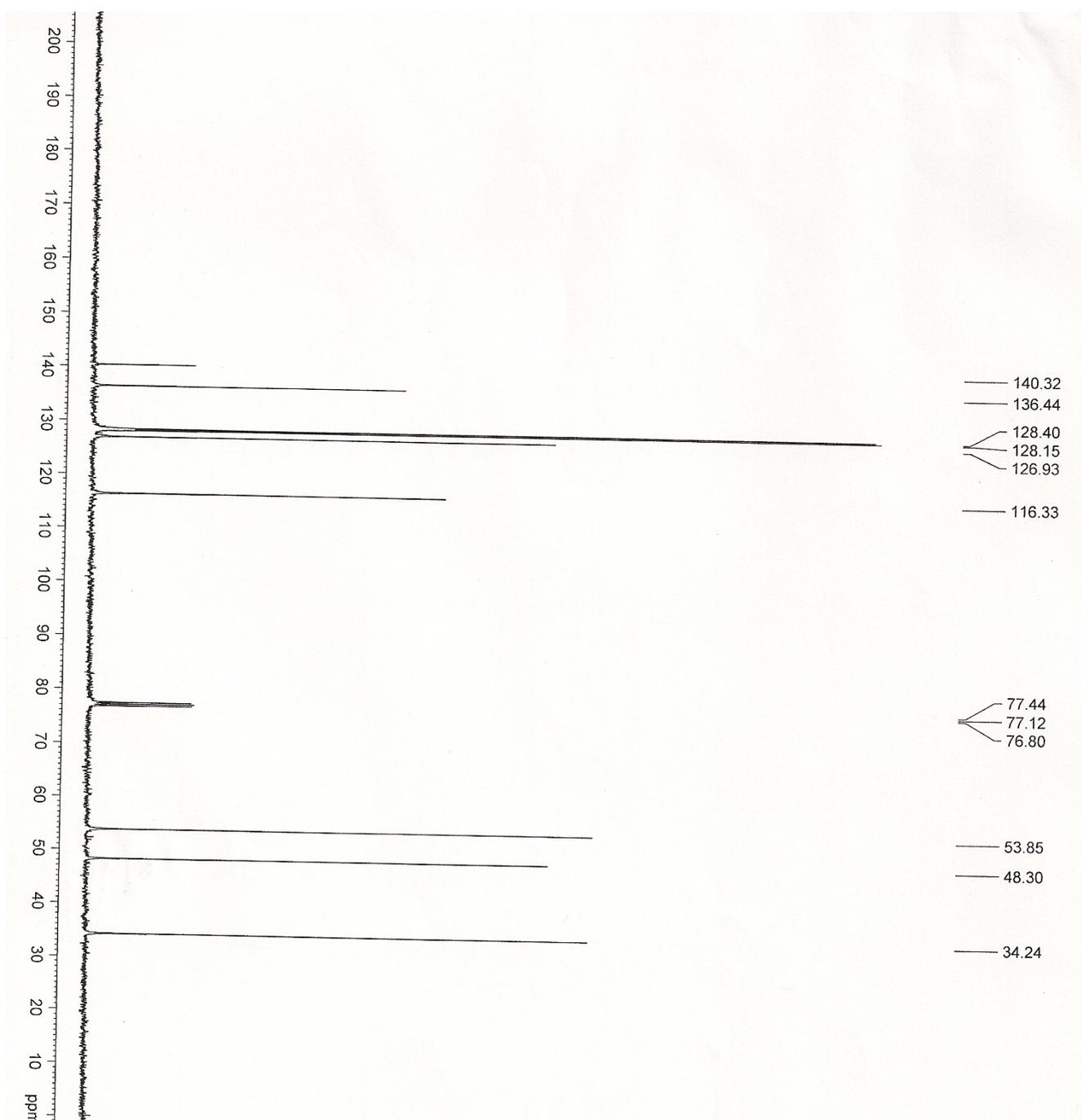
Espectro de Infravermelho do composto **58**



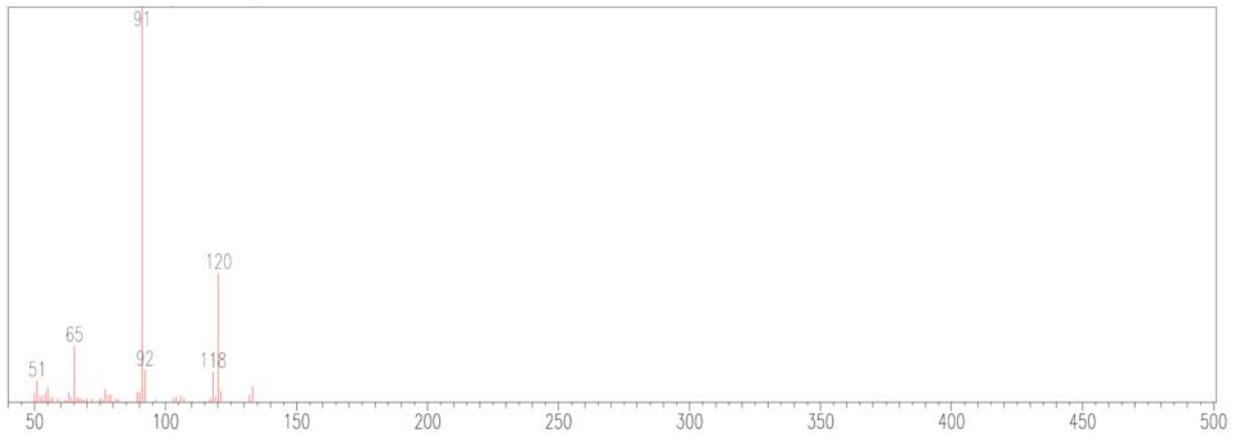
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) gerado para o composto **59**



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) expandido do composto **59**

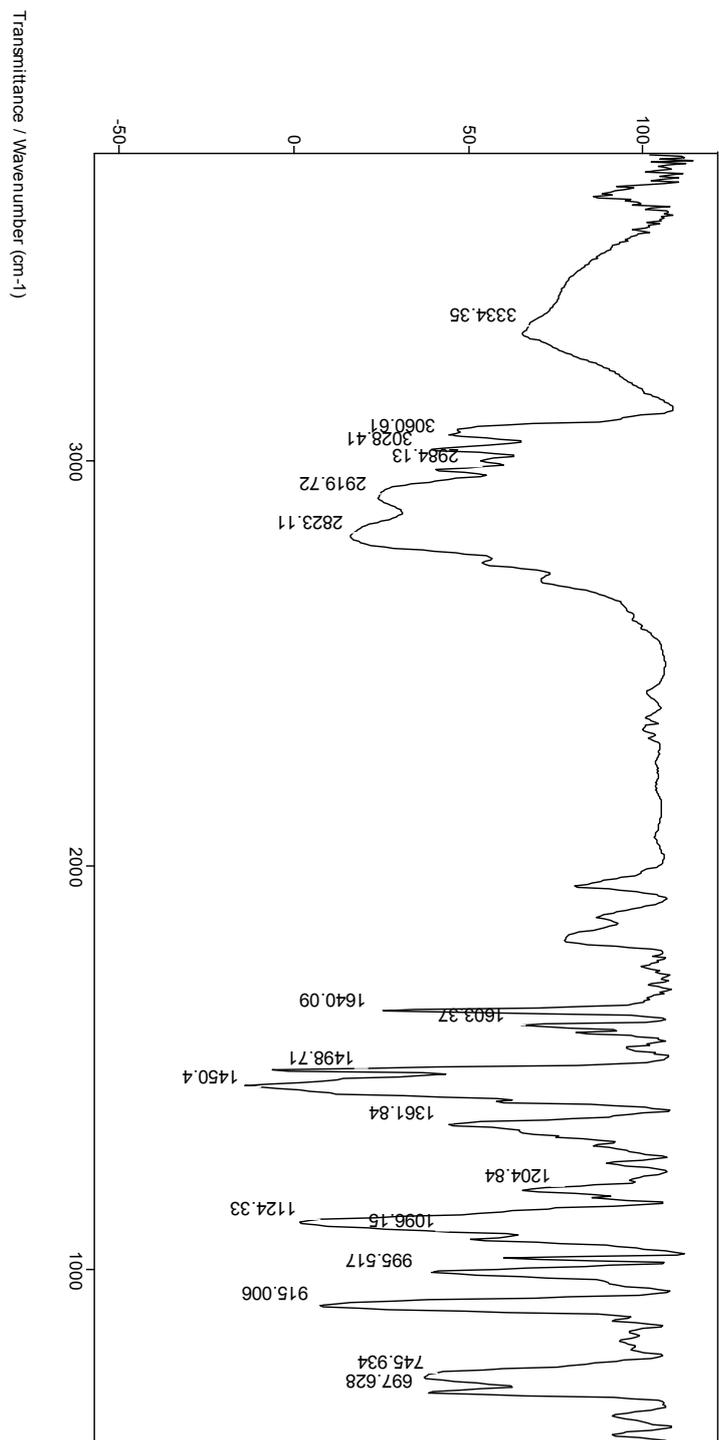


Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) gerado para o composto **59**



Espectro de massas do composto **59**

File # 1 : G21_G37
 Mode = 2 (Mid-IR)
 Sample Description:
 Scans = 16
 Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min
 Apod = Cosine
 5/7/2009 17:19



Espectro de Infravermelho do composto **59**