



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

JÉSEKA GABRIELA SCHIRMANN

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DO TERREINOL ATRAVÉS  
DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA**

---

Londrina  
2012

JÉSEKA GABRIELA SCHIRMANN

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DO TERREINOL ATRAVÉS  
DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA**

Dissertação de Mestrado em Química  
apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Estadual de Londrina ,  
como requisito parcial à obtenção do título  
de Mestre em química.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cesar de  
Macedo Júnior

Londrina  
2012

JÉSEKA GABRIELA SCHIRMANN

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DO TERREINOL ATRAVÉS DA  
REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA**

Dissertação de Mestrado em Química  
apresentado ao Departamento de Química  
da Universidade Estadual de Londrina, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Mestre em química.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Cesar de Macedo Júnior  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Anna Paola Butera  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Adão Aparecido Sabino  
Universidade Federal de Minas Gerais

Londrina, 13 de abril de 2012.

*A Deus, por ter aberto as portas e mostrado o  
caminho certo. A minha mãe e minha avó  
pelo exemplo de coragem e apoio.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus que me sustentou nos caminhos mais difíceis.

A minha mãe Lenir e minha avó Juvelina pelo amor, incentivo e sobre tudo pelas virtudes ensinadas.

Aos demais familiares, Ênio, Loreni, Gabriel e Nelci pelo apoio e carinho.

Ao Prof. Fernando pela oportunidade e orientação durante este período.

A Camila Bernardes do Nascimento pela ajuda e sobre tudo pela sua amizade.

Aos amigos Sandy, Luiz Cesar, Flávia, Priscila, Camila M., Tiago B., Tati, Danilo, Fábio, Steffi, Thais e Jéssica que fizeram desses dois anos mais agradáveis com a sua presença.

Ao técnico do LPMBA Jurandir pelos favores prestado e pela amizade.

A todos os membros do grupo de pesquisa e demais integrantes do LPMBA que de alguma forma sempre ajudaram.

Aos professores César Andrei, Galão, Terezinha e Paola que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

A UEL e ao Departamento de Química.

Aos funcionários, Mauro, Sandra, Donizete, Marcia, Ana, Ivanira e Nelson.

Ao Prof. Ângelo da UFMG pelo empréstimo de reagentes.

A UEM e a Ivânia pelas análises de RMN.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

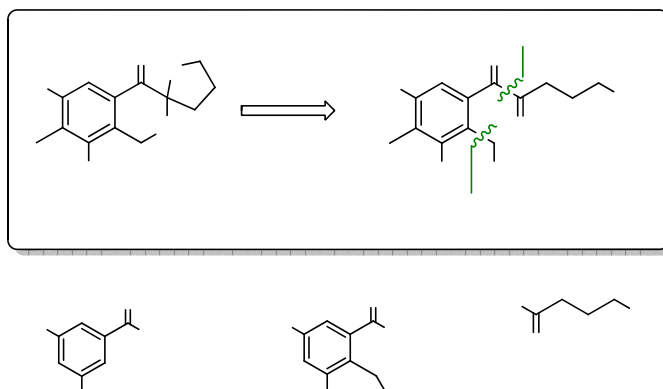
*A alegria está na luta, na tentativa,  
no sofrimento envolvido e não  
na vitória propriamente dita.*

*Mahatma Gandhi*

SCHIRMANN, Jéseka Gabriela. **Estudo visando a síntese do terreinol através da reação de acoplamento pinacol cruzada.** 2012. 84f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

## RESUMO

O terreinol é um metabólito secundário isolado de culturas de *Aspergillus terreus*. Em virtude de sua estrutura pouco comum e pelo interesse em investigar sua bioatividade, propomos neste trabalho, uma nova rota de síntese para este produto natural. A estratégia sintética baseia-se na reação de acoplamento pinacol cruzada entre aldeídos eletronicamente distintos mediados por vanádio (II). Este trabalho descreve a síntese de substratos aromáticos modelo (**A'** e **16**) para a avaliação da sua eficiência para se acoplar com os aldeídos alifáticos **4-6**. O 4-benziloxi-butanal (**4**) e o 3,5-dimetoxibenzaldeído (**A'**), foram obtidos com 57% (2 etapas) e 29% (4 etapas) de rendimento global, respectivamente. A obtenção do aduto de homoacoplamento na reação de pinacol cruzada entre estes componentes carbonílicos sugere uma reatividade inconvenientemente alta para o componente alifático, possivelmente devido à quelação do oxigênio do grupo benzila com o centro de vanádio. Visando evitar a quelação, outros dois aldeídos alifáticos, **5** e **6**, foram sintetizados em duas etapas a partir do 1,4-butanodiol com 27% e 34% de rendimento global, respectivamente. Além disso, um aldeído aromático tetrassubstituído particularmente ativado, o 2-benziloximetil-3,5-dimetoxibenzaldeído (**16**), sintetizado em 7 etapas (15%) foi empregado. No entanto, a reação de acoplamento de pinacol cruzada entre os aldeídos **6** e **16** mostrou-se lenta e forneceu uma mistura complexa de produtos de decomposição dos aldeídos de partida. Isto pode indicar a existência de características eletrônicas e/ou estéricas adicionais desfavoráveis ao acoplamento cuja elucidação requer um estudo mais detalhado.

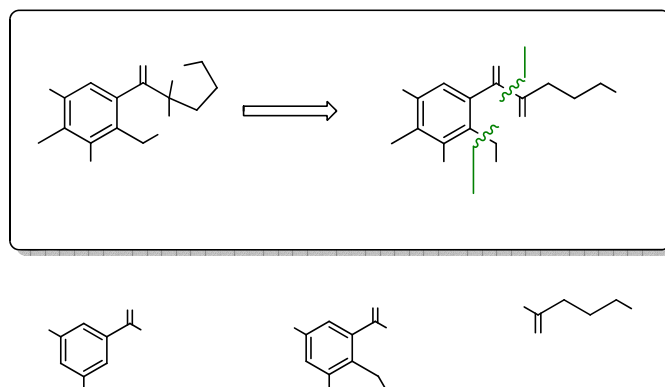


**Palavras-chave:** Terreinol, Acoplamento Pinacol Cruzada.

SCHIRMANN, Jéseka Gabriela. **Study for the synthesis of terreinol via pinacol cross-coupling reaction.** 2012. 84f. . Dissertation (Master's in chemistry) – Londrina State University, Londrina, 2012.

## ABSTRACT

Terreinol is a natural product isolated from *Aspergillus terreus*. Due to its unique structure and our interest in evaluate its bioactivity, we propose herein a novel synthetic route toward this compound. Our synthetic approach is based on the V (II)-mediated pinacol cross coupling reaction between two electronically distinct aldehydes. This study describes the synthesis of model aromatic substrates (**A'** e **16**) to be evaluated with respect to their efficiency in coupling to the aliphatic aldehydes **4-6**. Therefore, 4-benzyloxy-butanal (**4**) and 3,5-dimethoxybenzaldehyde (**A'**) were obtained with 57% (2 steps) and 29% (4 steps) respectively. The formation of homocoupling adducts in the pinacol reaction of these aldehydes suggests a reactivity inconveniently high of the aliphatic component, possibly due to quelation of OBn oxygen atom to the vanadium center. Aiming at the inhibition of quelation, two other aliphatic aldehydes, **5** and **6**, were synthesized (two steps from 1,4-butanediol, 27% and 34% global yield, respectively). Besides, a particularly activated tetrasubstituted aromatic aldehyde **16** (obtained in 7 steps, 15%) was used. Nevertheless, the pinacol cross coupling between aldehydes **6** e **16** showed to be slow and furnished a complex mixture of byproducts majorly constituted of decomposition compounds from starting materials. These information indicate the actuation of additional unfavorable electronic and/or steric characteristics that could inhibit the cross coupling. Further studies are crucial to elucidate these propositions.



**Key words:** Terreinol, Pinacol Cross Coupling Reaction.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b>	Análise Retrossintética para terreinol. ....	16
<b>Esquema 2</b>	- Estudo modelo da reação de acoplamento pinacol cruzada. ....	17
<b>Esquema 3</b>	- Reação de acoplamento pinacol cruzada. ....	17
<b>Esquema 4</b>	- Emprego de 1,2-dióis em sínteses. ....	18
<b>Esquema 5</b>	- Distribuição de produtos do acoplamento pinacol. ....	18
<b>Esquema 6</b>	- Mecanismo para a reação de acoplamento pinacol cruzada. ....	19
<b>Esquema 7</b>	- Pinacol cruzada do 2-metoxibenzaldeído mediada por vanádio (II). ....	20
<b>Esquema 8</b>	- Acoplamento cruzado de dois aldeídos alifáticos. ....	22
<b>Esquema 9</b>	- Síntese de 3-amino-1,2-dióis. ....	22
<b>Esquema 10</b>	- Acoplamento do $\alpha,\alpha$ -dialquil- $\alpha$ -formiletanoato. ....	23
<b>Esquema 11</b>	- Síntese da N-Bz-D-3-epi-daunosamina. ....	23
<b>Esquema 12</b>	- Síntese dos alcoóis mono protegidos <b>1</b> , <b>2</b> e <b>3</b> . ....	39
<b>Esquema 13</b>	- Síntese dos aldeídos <b>4</b> , <b>5</b> e <b>6</b> . ....	39
<b>Esquema 14</b>	- Rota para a obtenção do aldeído <b>10</b> . ....	40
<b>Esquema 15</b>	- Rota sintética para o composto aromático <b>10</b> . ....	41
<b>Esquema 16</b>	- Síntese do 3,5-diidroxibenzoato de metila ( <b>7</b> ). ....	41
<b>Esquema 17</b>	- Síntese do 3,5-dimetoxibenzoato de metila ( <b>8</b> ). ....	42
<b>Esquema 18</b>	- Síntese do 3,5-dimetoxifenilmetanol ( <b>9</b> ). ....	42
<b>Esquema 19</b>	- Síntese do 3,5-dimetoxibenzaldeído ( <b>10</b> ). ....	42
<b>Esquema 20</b>	- Reação de pinacol cruzada com complexo de vanádio (II). ....	44
<b>Esquema 21</b>	- Rota sintética para o aldeído <b>16</b> . ....	46
<b>Esquema 22</b>	- Síntese do 2-formil-3,5-diidroxibenzoato de metila ( <b>11</b> ). ....	47
<b>Esquema 23</b>	- Síntese do 2-formil-3,5-dimetoxibenzoato de metila ( <b>12</b> ). ....	47
<b>Esquema 24</b>	- Redução do composto <b>12</b> . ....	48
<b>Esquema 25</b>	- Obtenção do produto <b>13c</b> . ....	49
<b>Esquema 26</b>	- Obtenção do composto <b>15</b> . ....	49
<b>Esquema 27</b>	- Obtenção do aldeído <b>16</b> . ....	50
<b>Esquema 28</b>	- Reação de acoplamento pinacol cruzada entre os aldeídos <b>6</b> e <b>16</b> . ...	50

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura da molécula Terreinol com sua estereoquímica definida. ....	15
<b>Figura 2</b> - Ativação de aldeídos alifáticos e aromáticos por quelação com o vanádio segundo Pedersen <i>et al.</i> (1989a).....	44
<b>Figura 3</b> - Proposta de ativação do aldeído aromático tetrassubstituindo ( <b>16</b> ). ....	45
<b>Figura 4</b> - Espectro de CG-EM e IV do álcool mono protegido com Bn ( <b>1</b> )......	57
<b>Figura 5</b> - Cromatograma, espectro de massas, espectro de IV do álcool mono protegido com TBS ( <b>2</b> )......	58
<b>Figura 6</b> - Cromatograma, espectro de massas e espectro de IV do álcool mono protegido com TBDPS ( <b>3</b> )......	59
<b>Figura 7</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 4,0 a $\delta$ 0,6 do álcool mono protegido com TBDPS ( <b>3</b> ) .....	60
<b>Figura 8</b> - Espectro de IV do aldeído <b>4</b> . ....	61
<b>Figura 9</b> - Espectro de IV do aldeído <b>5</b> . ....	61
<b>Figura 10</b> - espectro de IV do aldeído <b>6</b> ......	62
<b>Figura 11</b> - Espectro de CG-EM e IV do composto <b>7</b> .....	63
<b>Figura 12</b> - Espectro de IV do composto <b>8</b> ......	64
<b>Figura 13</b> - Espectro de IV do composto <b>9</b> .....	64
<b>Figura 14</b> - Espectro de IV do composto <b>10</b> ......	65
<b>Figura 15</b> - Espectro de IV das frações 1 e 2 dos produtos de acoplamento pinacol entre o benzaldeído e aldeído <b>4</b> ......	66
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 5,6 a $\delta$ 3,5 do produto de homoacoplamento do benzaldeído protegido com o aldeído <b>4</b> ......	67
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) expansão na faixa de $\delta$ 138,5 a $\delta$ 126,0 do produto de homoacoplamento do benzaldeído protegido com o aldeído <b>4</b> ......	68
<b>Figura 18</b> - Espectro de CG-EM e IV do éster formilado <b>11</b> ......	69
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz) expansão na faixa de $\delta$ 6,9 a $\delta$ 6,2 do éster formilado <b>11</b> . ....	70
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz) e DEPT do éster formilado <b>11</b> -.....	71
<b>Figura 21</b> - Espectro de CG-EM e de IV do éster formilado e metilado <b>12</b> . ....	72

<b>Figura 22</b> - Espectro de CG-EM e IV da lactona <b>13a</b> .....	73
<b>Figura 23</b> - Espectro de IV do produto <b>13c</b> .....	74
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 7,4 a $\delta$ 3,5 do produto <b>13c</b> .....	75
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 130,0 a $\delta$ 125,0 do produto <b>13c</b> .....	76
<b>Figura 26</b> - Espectro de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>13c</b> .....	77
<b>Figura 27</b> - Espectro de IV do produto <b>15</b> .....	77
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 7,3 a $\delta$ 6,3 do produto <b>15</b> .....	78
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de $\delta$ 161,0 a $\delta$ 126,0 do produto <b>15</b> .....	79
<b>Figura 30</b> - Espectro de IV do produto <b>16</b> .....	80
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) com expansão na faixa de $\delta$ 7,5 a $\delta$ 6,6 do produto <b>16</b> .....	81
<b>Figura 32</b> - Espectro com expansão do RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) na faixa de $\delta$ 10,5 a $\delta$ 3,5 do produto <b>16</b> .....	82
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e DEPT do aldeído <b>16</b> .....	83
<b>Figura 34</b> - Espectro de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto <b>16</b> .....	84

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Eficiência da síntese do 1-aryl-2-alkil-1,2-etanodiol. ....	20
<b>Tabela 2</b> - Eficiência de derivados de aldeídos aromáticos. ....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

Bn	Benzila
CBz	Carboobenzoxi
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
IBX	Ácido 2-iodoxibenzóico
INADEQUATE	Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment
IV	Infravermelho
PCC	Cloro cromato de piridínio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SET	Transferência de Único Elétron
TBS	<i>terc</i> -butil-dimetil-silil
TBDPS	<i>terc</i> -butil-difenil-silil
THF	Tetraidrofurano
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA.....	17
1.2 APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA EM SÍNTESE.....	23
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	24
2.1 OBJETIVO GERAL .....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
3.1 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS .....	25
3.2 MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS DE CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL.....	25
3.3 PURIFICAÇÃO E SECAGEM DE REAGENTES E SOLVENTES .....	26
3.4 Sínteses dos produtos.....	26
3.4.1 4-(benziloxi)-butanol (1).....	26
3.4.2 4-( <i>terc</i> -butil-dimetilsiloxi)-butanol (2) .....	27
3.4.3 4-( <i>terc</i> -butil-difenilsiloxi)-butanol (3) .....	27
3.4.4 4-(benziloxi)-butanal (4).....	28
3.4.5 4-( <i>terc</i> -butil-dimetilsiloxi)-butanal (5) .....	28
3.4.6 4-( <i>terc</i> -butil-difenilsililoxi)-butanal (6).....	29
3.4.7 3,5-diidroxibenzoato de metila (7) .....	29
3.4.8 3,5-dimetoxibenzoato de metila (8) .....	30
3.4.9 3,5-dimetoxifenil metanol (9) .....	30
3.4.10 3,5-dimetoxibenzaldeído (10) .....	31
3.4.11 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 4 e 10 .....	31
3.4.12 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 5 e 10 .....	32
3.4.13 2-formil-3,5-diidroxibenzoato de metila (11) .....	32
3.4.14 2-formil-3,5-dimetoxibenzoato de metila (12) .....	33
3.4.15 2-(hidroximetil)-3,5-dimetoxibenzoato de metila (13) .....	34
3.4.16 Ácido 2-((benziloxi) metil)-3,5-dimetoxibenzóico (13b).....	34
3.4.17 2-benziloximetil-3,5-dimetoxi-fenil-metanol (15) .....	35
3.4.18 2-benziloximetil-3,5-dimetoxi benzaldeído (16) .....	36
3.4.19 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 6 e 16 .....	36

<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
4.1 SÍNTESES DOS ALDEÍDOS ALIFÁTICOS.....	38
4.2 SÍNTESE DO ALDEÍDO AROMÁTICO 10 .....	40
4.3 ESTUDOS DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA .....	43
4.4 SÍNTESE DO ALDEÍDO AROMÁTICO 16 .....	45
4.5 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA ENTRE 6 E 16.....	50
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	52
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	53
<b>ANEXOS</b> .....	56
<b>ANEXO A</b> .....	57

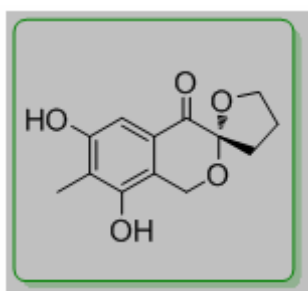
## 1 INTRODUÇÃO

Dentre os diversos organismos vivos, os fungos destacam-se por sua versatilidade em produzir compostos naturais complexos, muito dos quais, apresentam reconhecida importância farmacêutica.

O *Aspergillus terreus* é um fungo encontrado em uma grande variedade de solos ao redor do mundo e consiste em uma importante fonte de compostos biologicamente ativos, tais como a lovastatina, um agente anticolestereogênico (ALBERTS *et al.*, 1980) e os agentes antibióticos ácido terréico (KOLB; HOFFMANN, 1990) e a terreína (RAISTRICK; SMITH, 1935).

Mais recentemente, o terreinol foi isolado como um novo metabólito secundário por Marsaioli e colaboradores (MACEDO Jr; MARSAIOLI; PORTO, 2004). A estrutura deste produto natural foi estabelecida por extensivos estudos espectroscópicos. Sua estrutura plana (Figura 1) foi inequivocamente confirmada por INADEQUATE 2D e sua configuração absoluta (*R*) foi determinada por RMN de <sup>1</sup>H através da aplicação do método de Mosher modificado (MACEDO Jr.; MARSAIOLI, 2005).

**Figura 1** - Estrutura da molécula Terreinol com sua estereoquímica definida.

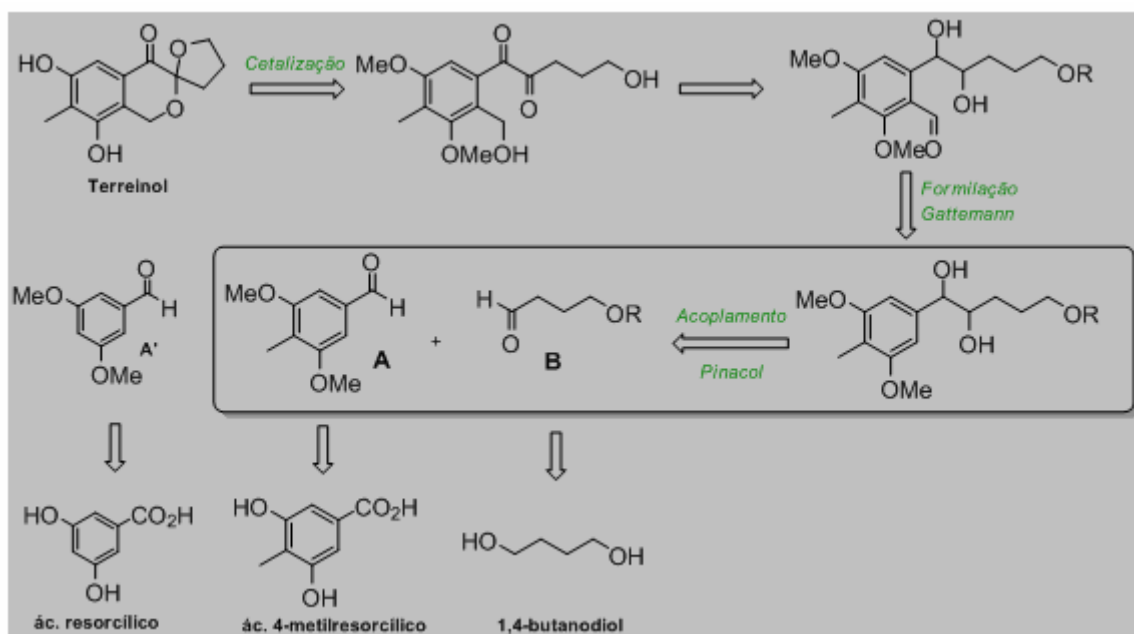


O terreinol é um spirocetal formado pela fusão de um núcleo tetraidrofurânico fundido a um núcleo isocromeno com um padrão de substituição pouco comum.

Na literatura, apenas uma rota sintética é descrita para o terreinol na sua forma racêmica, na qual estão envolvidas 17 etapas (WEI; ZHANG; YAO, 2005). Recentemente, no nosso grupo de pesquisa, foi iniciada a investigação de uma nova rota de síntese para a obtenção do terreinol na sua forma racêmica. A estratégia

sintética adotada baseia-se na reação de acoplamento pinacol cruzada entre os aldeídos **A** e **B** como etapa chave, (Esquema 1), seguida da formilação do aduto de pinacol. A posterior ciclização do diol em meio ácido, seguida de desproteção das hidroxilas fenólicas deverá resultar no produto natural desejado.

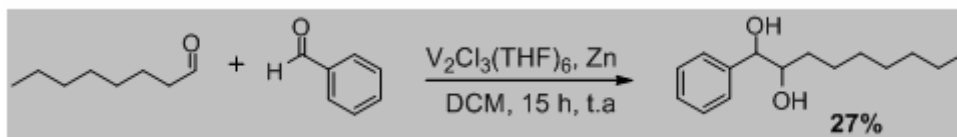
**Esquema 1** - Análise Retrossintética para terreinol.



Para a reação de acoplamento pinacol cruzada, o procedimento envolvendo o complexo de vanádio  $[V_2Cl_3(THF)_6]_2[Zn_2Cl_6]$  (FREUDENBERGER; KONRADI; PEDERSEN, 1989a, TAKAHARA *et al.*, 1989b) nos pareceu o mais atraente devido a sua eficiência relatada para o acoplamento de dois aldeídos eletronicamente distintos misturados em quantidades equimolares.

A viabilidade da rota sintética proposta para a síntese do terreinol foi avaliada preliminarmente mediante um estudo modelo da reação de acoplamento de pinacol cruzada usando o octanal e o benzaldeído (SHIWA, 2005). O tratamento destes substratos nas condições descritas por Pedersen *et al.* (1989b) permitiu a obtenção do produto esperado em 27% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica *sin/anti* (Esquema 2).

**Esquema 2** - Estudo modelo da reação de acoplamento pinacol cruzada.

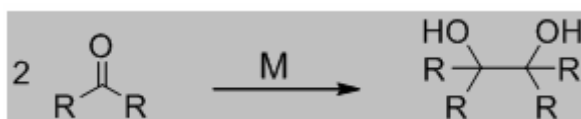


Inicialmente pretendemos investigar a viabilidade desta abordagem empregando o aldeído aromático **A'**, estruturalmente similar ao aldeído **A**, diferindo apenas pela ausência do grupo metila na posição *para* do anel aromático (Esquema 1). Uma vez demonstrada a viabilidade da reação de pinacol cruzada para os substratos sem a metila aromática, este trabalho terá fundamentado a rota de síntese para o terreinol utilizando o ácido 4-metilresorcílico como material de partida. Este último, embora comercialmente disponível, pode alternativamente ser obtido em três etapas a partir do ácido resorcílico, utilizando-se a rota descrita em literatura (BORCHARDT; SINHABABU, 1981).

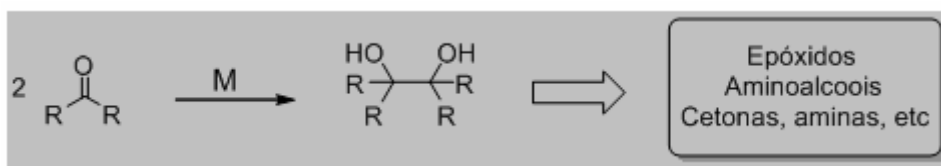
### 1.1 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA

A reação de acoplamento pinacol que consiste no acoplamento redutivo de compostos carbonílicos é um importante método para a formação da ligação carbono-carbono, fornecendo como produtos dióis vicinais.

**Esquema 3** - Reação de acoplamento pinacol cruzada.

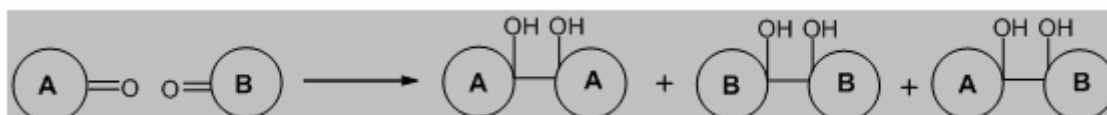


1,2-Dióis formados nessa reação podem servir como intermediários de síntese total, auxiliares quirais ou ligantes quirais. Estes podem ser convertidos em diversos compostos como epóxidos, cetonas, aminoálcoois entre outros (CHATTERJEE; JOSHI, 2006).

**Esquema 4** - Emprego de 1,2-dióis em sínteses.

Desde o ano de 1859, quando houve o primeiro relato da reação de acoplamento pinacol, uma série de protocolos reproduzíveis vem sendo descrita. Praticamente em todos estes está envolvido o uso de um metal de baixa valência mediando um processo de transferência de um elétron (SET).

A reação de acoplamento pinacol intermolecular é normalmente limitada para preparação de produtos simétricos através da dimerização de aldeídos ou cetonas. Quando uma mistura de dois compostos carbonílicos diferentes (A e B) é submetida às condições de reação, três possíveis produtos de acoplamento são obtidos, o homoacoplamento de A/A, B/B e o acoplamento cruzado A/B em uma proporção de 1:1:2, segundo Mundy *et al.* (1982) (Esquema 5).

**Esquema 5** - Distribuição de produtos do acoplamento pinacol.

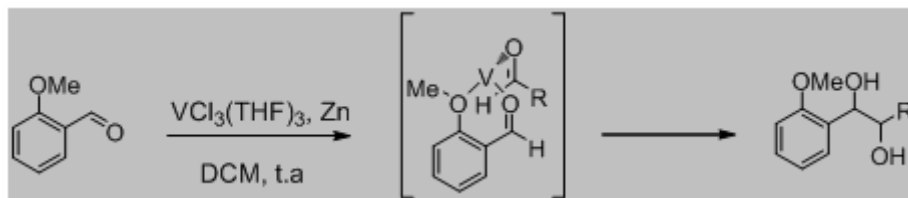
Por volta dos anos 90, foram desenvolvidos os primeiros protocolos para a formação de dióis vicinais assimétricos utilizando quantidades equimolares ou com ligeiro excesso de um deles (TERRA; MACEDO Jr., 2012). Dentre os protocolos destaca-se a metodologia proposta por Pedersen *et al.* (1989a, 1989b) utilizando vanádio (II).

Pedersen e colaboradores (1989a) mostraram que o complexo dimérico de vanádio  $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]_2[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]$  pode ser eficiente no acoplamento cruzado de dois aldeídos distintos misturados em quantidades equimolares. Há dois mecanismos possíveis propostos para o acoplamento pinacol cruzado (Esquema 6), sendo um deles a partir do acoplamento entre os radicais cetilas do aldeído alifático e aromático gerados pela reação com um centro de vanádio (II). Um segundo mecanismo envolve um radical cetila gerado pela reação com um centro de vanádio (II) que pode ser rapidamente reduzido por outro centro de vanádio (II), levando a

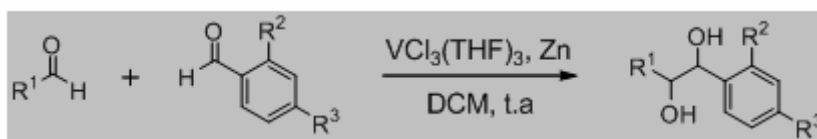


um grupo que permite qualaçon em uma posição adequada resultando em um pseudo-anel de seis ou sete membros com o vanádio como apresentado no Esquema 7 para o 2-metoxibenzaldeído.

**Esquema 7** - Pinacol cruzada do 2-metoxibenzaldeído mediada por vanádio (II).



Em outro estudo, Pedersen e colaboradores (1989b) observaram que a reação de acoplamento cruzado também pode ser mais eficiente quando o aldeído aromático possui um grupo retirador de elétrons nas orientações *orto* ou *para*. Esta tendência é resultado da diminuição do potencial de redução desses substratos (Tabela 1).



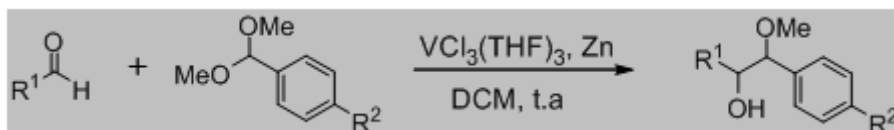
**Tabela 1** - Eficiência da síntese de 1-aril-2-alkil-1,2-etanodiol.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimento
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Br	H	82 (1:1)
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	Br	25 (1:1)
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	49 (1:1)
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CF <sub>3</sub>	H	79 (1:1)
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CF <sub>3</sub>	77 (1:1)
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	82 (2:1)

Rendimento %: (*treo/eritro*)

Pedersen *et al.* (1989b) propõem ainda uma variação da reação de acoplamento quando utilizado um aldeído aromático menos reativo, sendo possível a obtenção de melhores resultados do acoplamento cruzado quando usado o aldeído na forma do seu dimetilacetal. O dimetilacetal do benzaldeído forneceu o 1-

metoxi-1,3-difenil-propan-2-ol em bom rendimento quando comparado com um dimetilacetal contendo um grupo ativador em sua estrutura, (Tabela 2). O uso do dimetilacetal como substrato tem como vantagem um tempo de adição mais curta, de apenas 10 minutos, contra 2,5 horas necessárias para a adição do seu aldeído.



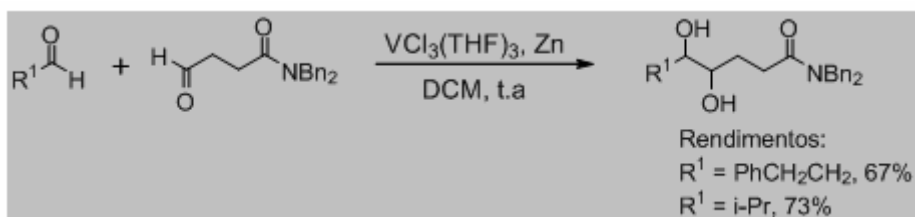
**Tabela 2** - Eficiência de derivados de aldeídos aromáticos.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimento
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	75(1:1)
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ome	78(1:1)

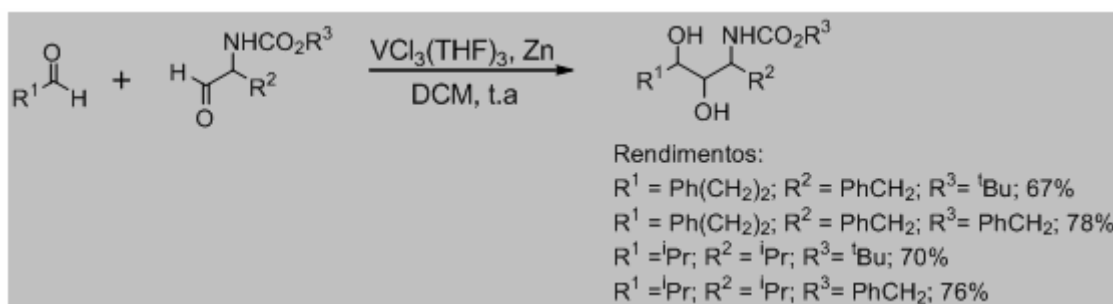
Rendimento %: (*treo/eritro*)

Como observado anteriormente, o complexo de vanádio é capaz de acoplar aril aldeídos em altos rendimentos e mais rapidamente que aldeídos alifáticos não funcionalizados. Como os aril aldeídos que apresentam um grupo quelante em sua estrutura apresentaram uma taxa de acoplamento acelerada, foi sugerido que aldeídos alifáticos possuindo grupos quelantes teriam melhor acoplamento. Isso se mostrou verdadeiro para vários aldeídos funcionalizados (FREUDENBERGER; KONRADI; PEDERSEN, 1989a).

A 3-formilpropanoamida mostrou-se um bom substrato para o acoplamento cruzado entre aldeídos alifáticos, (Esquema 8), podendo formar um anel quelado de sete membros com o vanádio favorecendo assim o acoplamento cruzado.

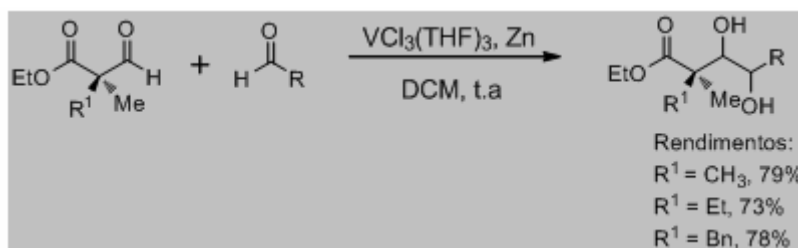
**Esquema 8** - Acoplamento cruzado de dois aldeídos alifáticos.

Pela mesma razão, *N*-alcoxicarbonil-2-amino aldeídos também mostraram ser bons substratos para a reação de acoplamento cruzada com aldeídos alifáticos (Esquema 9), fornecendo como produto 3-amino-1,2-dióis.

**Esquema 9** - Síntese de 3-amino-1,2-dióis.

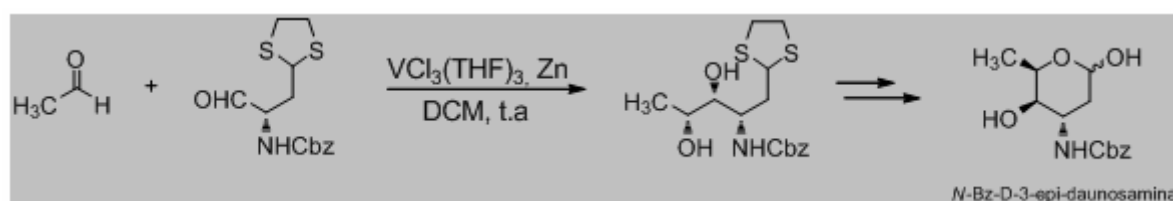
A ramificação dos aldeídos alifáticos ( $R^1$ ) e a presença de grupos funcionais na cadeia lateral ( $R^2$ ) dos *N*-alcoxicarbonil-2-amino aldeídos não comprometem o acoplamento cruzado. Em boa parte dos casos um único isômero (*sin, sin*) é obtido em altos rendimentos. O substituinte do grupo *N*-alcoxicarbonila ( $R^3$ ) pode influenciar nos rendimentos se o mesmo for volumoso, o que diminui a velocidade e estabilidade de quelação entre o *N*-alcoxicarbonil-2-amino aldeído e o complexo metálico.

$\alpha,\alpha$ -Dialquil- $\alpha$ -formiletanoatos também podem ser eficientemente acoplados de forma mista com aldeídos alifáticos (Esquema 10).

**Esquema 10** - Acoplamento do  $\alpha,\alpha$ -dialquil- $\alpha$ -formiletanoato.

## 1.2 APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA EM SÍNTESE

Pedersen demonstrou a utilidade sintética da reação de acoplamento pinacol cruzada para a síntese de açúcares contendo 3-amino-1,2-dióis a partir da subunidade do ácido *N*-CBz-(L) aspártico. Um estudo modelo foi seguido para o desenvolvimento de uma síntese do açúcar amino D-3-epidaunosamina, um diastereoisômero de uma classe de 2,3,6-trideoxi-3-aminoexonses que são importantes constituintes de antibióticos antitumoral, daunomicina e adriamicina. Neste caso, a adição lenta do aldeído derivado do ác. aspártico (durante 45 minutos) em uma solução fria de diclorometano e acetaldeído forneceu uma mistura 8:2:1 de três diastereoisômeros, dentro os quais, o isômero *sin,sin* foi o produto principal do acoplamento pinacol (Esquema 11) (KONRADI; PEDERSEN, 1990, KONRADI; KEMP; PEDERSEN, 1994).

**Esquema 11** - Síntese da *N*-Bz-D-3-epi-daunosamina.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento de uma rota sintética inédita para o terreinol.  
Síntese do terreinol visando à avaliação de sua atividade biológica e determinação do seu mecanismo de ação através de bioensaios envolvendo células tumorais humanas *in vitro*.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Síntese dos aldeídos alifáticos e aromáticos para a reação de pinacol cruzada e avaliação da viabilidade do acoplamento mediado por vanádio (II) na síntese do terreinol.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

Os processos de purificação e separação por cromatografia de adsorção em coluna (CC) foram realizados usando gel em sílica ACROS 70-230 mesh como suporte. O diâmetro e o comprimento das colunas variaram em função da massa de sílica (20 a 100 vezes a massa da amostra). As placas de cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD) de sílica foram reveladas em luz UV<sub>254nm</sub> e/ou por imersão em uma solução de vanilina, ácido fosfomolibdico ou permanganato de potássio seguida de aquecimento ou ainda por imersão em cuba saturada de iodo. Os cromatogramas foram adquiridos em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu modelo CGMS-QP5000, 99604.

#### 3.2 MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS DE CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram adquiridos em espectrofotômetro FT-IR Shimadzu modelo 3300 onde as frequências das absorções foram expressas em números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de massas foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu modelo CGMS-QP5000, 99604.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos no laboratório de RMN do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá (UEM) em espectrômetro Varian MOD. GEMINI MULTINUCLEAR Magnéton NMR 300-OXFORD, operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  e no laboratório de RMN do Departamento de Química da Universidade Estadual de Londrina (UEL) em espectrômetro Bruker modelo AVANCE III operando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ , equipado com uma sonda multinuclear de 5 mm com detecção direta. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais do tetrametilsilano (TMS).

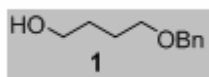
### 3.3 PURIFICAÇÃO E SECAGEM DE REAGENTES E SOLVENTES

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram manuseadas em atmosfera inerte, vidraria previamente aquecida com pistola de ar quente e resfriada sob pressão positiva de argônio.

Éter etílico e tetraidrofurano foram secos, percolando-os através de coluna de alumina ativada seguida de destilação sob sódio metálico e benzofenona. Tolueno foi seco através da destilação sob sódio metálico e benzofenona. A acetona seca foi obtida mantendo-a em repouso sob peneira molecular (3A) entre 6 e 12 horas. O diclorometano e o isopropanol foram mantidos em refluxo com hidreto de cálcio e óxido de cálcio, respectivamente, por duas horas e então destilados (ARMAREGO, CHAI, 2003).

### 3.4 SÍNTESES DOS PRODUTOS

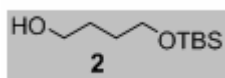
#### 3.4.1 4-(benziloxi)-butanol (1)



Ao 1,4-butanodiol (490,0 mmol, 44,5 g) foi adicionado hidróxido de potássio pulverizado (250,0 mmol, 20,0 g). A mistura ficou sob agitação constante e banho de água por 45 minutos. Em seguida, lentamente, adicionou-se o brometo de benzila (250,0 mmol, 17,4 mL) durante 1 hora. A mistura ficou sob agitação constante a temperatura ambiente por 15 horas, e então, foi tratada com água e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O líquido bruto obtido foi destilado a vácuo fornecendo um líquido incolor (6,25 g, 62%).

CG-EM:  $m/z$  180.

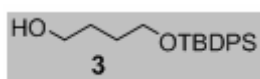
IV: 3400, 3091, 3062, 3029, 2933, 2856, 1495, 1455, 1360, 1202, 1096, 1023, 734, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

3.4.2 4-(*tert*-butil-dimetilsiloxi)-butanol (2)

A uma mistura de hidreto de sódio (9,3 mmol, 0,22 g) em tetraidrofurano seco (20 mL) adicionou-se uma solução de 1,4-butanodiol (8,3 mmol, 0,75 g) em tetraidrofurano seco (1,5 mL). Após 2,5 horas sob agitação constante à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de cloreto de *tert*-butildimetilsilano (9,3 mmol, 1,40 g) em tetraidrofurano seco (2 mL). A mistura permaneceu sob agitação constante por uma noite, e então, foi lavada com uma solução de carbonato de potássio saturada. A fase aquosa obtida foi extraída com éter etílico e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se como produto um líquido incolor (1,12 g, 67%).

CG-EM:  $m/z$  187 ( $M^+ - 17$ ); 147 ( $M^+ - 57$ ).

IV: 3358, 2955, 2929, 2885, 2856, 1473, 1253, 1100, 1063, 837, 778  $\text{cm}^{-1}$ .

3.4.3 4-(*tert*-butil-difenilsiloxi)-butanol (3)

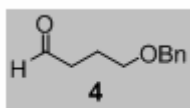
A uma solução de 1,4-butanodiol (9,8 mmol, 0,90 mL) e imidazol (10,2 mmol, 0,69 g) em diclorometano seco (11 mL) a 0°C foi adicionado *tert*-butilclorodifenilsilano (2,7 mmol, 0,70 mL) gota a gota. Após agitação por duas horas à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída em água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1,0 M e com solução de cloreto de sódio saturado, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo como produto (0,51 g, 58%).

CG-EM:  $m/z$  271 ( $M^+ - 57$ )

IV: 3343, 3069, 1472, 1427, 1391, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz):  $\delta$  7,3 (10H; m),  $\delta$  3,6 (4H; dt),  $\delta$  2,0 (1H; s),  $\delta$  1,6 (4H; m),  $\delta$  1,0 (9H; s).

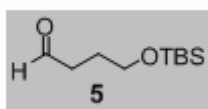
#### 3.4.4 4-(benziloxi)-butanal (4)



A uma solução de 4-(benziloxi)-butanol (5,0 mmol, 0,93 g) em diclorometano seco (23 mL), sob atmosfera inerte, foi adicionado PCC- $\text{Al}_2\text{O}_3$  (5,0 mmol, 3,77 g). A mistura foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi filtrado através de coluna mista de florissil e sílica usando diclorometano como eluente. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo um líquido incolor (0,71 g, 77%).

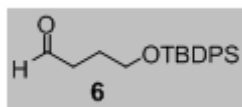
IV: 3065, 3035, 2937, 2859, 2720, 1721, 1492, 1452, 1358, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.4.5 4-(*terc*-butil-dimetilsiloxi)-butanal (5)



A uma suspensão de PCC (7,9 mmol, 1,70 g) e acetato de sódio (1,6 mmol, 0,13 g) em diclorometano seco (69 mL) adicionou-se uma solução de 4-(*terc*-butil-dimetilsiloxi)-butanol (5,2 mmol, 1,07 g) em diclorometano seco (10 mL). A mistura permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi filtrado em uma coluna mista de florissil e sílica, usando diclorometano como eluente. Obteve-se como produto um líquido incolor (0,39 g, 40%).

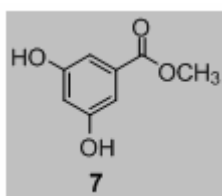
IV: 2951, 2889, 2856, 2717, 1723, 1465, 1383, 1257, 1102, 836, 778  $\text{cm}^{-1}$ .

3.4.6 4-(*tert*-butil-difenilsililoxi)-butanal (6)

A uma solução de 4-(*tert*-butil-difenilsililoxi)-butanol (1,2 mmol, 0,41 g) em diclorometano seco (3 mL), sob atmosfera inerte, foi adicionado PCC- $\text{Al}_2\text{O}_3$  (1,6 mmol, 0,86 g). A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 2,5 horas. Esta foi diluída em éter etílico e filtrada através de uma pequena coluna composta por uma curta camada de florisil e outra de sílica utilizando como eluente diclorometano. O solvente foi removido a pressão reduzida fornecendo um óleo incolor como produto (0,24 g, 59%).

IV: 2713, 1722, 1471, 1109, 1011, 818, 734, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

## 3.4.7 3,5-diidroxibenzoato de metila (7)

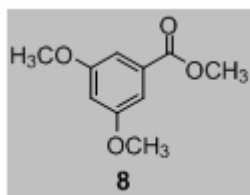


A uma solução do ácido 3,5-diidroxido benzóico (64,9 mmol, 10,0 g) em metanol (151 mL) adicionou-se lentamente o cloreto de tionila (80,0 mmol, 5,8 mL). A reação permaneceu sob refluxo e agitação constante por 4 horas. Então o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi re-suspenso em metanol e este evaporado novamente sob pressão reduzida. Repetiu-se este procedimento por três vezes, obtendo-se um sólido amarelo (10,77 g, 99%).

CG-EM:  $m/z$  168.

IV: 3386, 3251, 3088, 2995, 2952, 1693, 1607, 1485, 1440, 1348, 1305, 1173, 995, 767  $\text{cm}^{-1}$ .

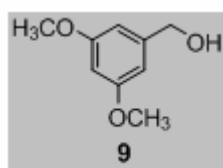
## 3.4.8 3,5-dimetoxibenzoato de metila (8)



A uma solução do 3,5-diidroxibenzoato de metila (1,8 mmol, 0,31 g) em acetona seca (4 mL) adicionou-se carbonato de potássio pulverizado (9,0 mmol, 1,24 g). Em seguida, adicionou-se, cuidadosamente, iodeto de metila (9,0 mmol, 0,57 mL). A mistura permaneceu sob refluxo em atmosfera inerte e agitação constante por 3 horas. Evaporou-se a acetona sob pressão reduzida e o precipitado obtido foi diluído em água e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um sólido amarelo (0,28 g, 78%).

IV: 3014, 2957, 2838, 1721, 1597, 1457, 1420  $\text{cm}^{-1}$ .

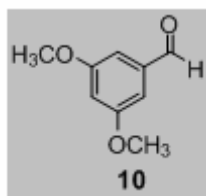
## 3.4.9 3,5-dimetoxifenil metanol (9)



A uma solução do 3,5-dimetoxibenzoato de metila (1,4 mmol, 0,23 g) em isopropanol (12 mL) adicionou-se boridreto de sódio (8,1 mmol, 0,31 g). A mistura permaneceu sob refluxo durante uma noite. Após este período adicionou-se ácido clorídrico 10% à solução, que foi em seguida neutralizada com bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, a fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se como produto um sólido branco (0,11 g, 50%).

IV: 3379, 3001, 2938, 2840, 1598, 1462, 1429, 1202, 1155, 1060, 837  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.4.10 3,5-dimetoxibenzaldeído (10)



A uma solução de PCC- $\text{Al}_2\text{O}_3$  (0,58 g) em diclorometano seco (2 mL) sob banho de gelo adicionou-se o 3,5-dimetoxifenil metanol (0,5 mmol, 86 mg). A mistura permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi filtrado em uma coluna mista de florisil e sílica usando diclorometano como eluente. Obteve-se um sólido branco como produto (67,3 mg, 80%).

IV: 3072, 3019, 2967, 2936, 2841, 1703, 1592, 1466, 1299, 1209, 1156  $\text{cm}^{-1}$

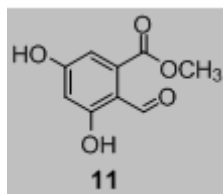
#### 3.4.11 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 4 e 10

Em um balão, uma mistura de  $\text{VCl}_3 \cdot \text{THF}_3$  (0,8 mmol, 0,30 g) diclorometano seco (2,5 mL) e Zn metálico em pó (0,5 mmol, 31,2 mg) foi agitada vigorosamente durante 30 minutos. A esta mistura foi adicionada uma solução do 4-(benziloxi)-butanal (**4**) (0,4 mmol, 71,2 mg) em diclorometano seco (1 mL). Em seguida, foi adicionada uma solução do 3,5-dimetoxibenzaldeído (**10**) (0,4 mmol, 67,3 mg) em diclorometano seco (1 mL), gota a gota, durante um período de 30 minutos. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, a mistura foi diluída em ácido clorídrico 1M (5 mL) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida.

### 3.4.12 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 5 e 10

Em um balão, uma mistura de  $VCl_3 \cdot THF_3$  (2,1 mmol, 0,80 g) diclorometano seco (14 mL) e Zn metálico em pó (1,1 mmol, 69 mg) foi agitada vigorosamente durante 30 minutos. A esta mistura foi adicionada uma solução do 4-(terc-butil-dimetilsiloxi)-butanol (**5**) (1,9 mmol, 0,39 g) em diclorometano seco (5 mL). Em seguida, foi adicionada uma solução do 3,5-dimetoxibenzaldeído (**10**) (1,9 mmol, 0,32 g) em diclorometano seco (5 mL), gota a gota, durante um período de 1 hora. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, a mistura foi diluída com uma solução de tartarato de sódio 10% (40 mL) e mantida sob agitação por 20 minutos. Em seguida, foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida.

### 3.4.13 2-formil-3,5-diidroxibenzoato de metila (**11**)



A um balão de fundo redondo de três bocas, foi adicionado o 3,5-diidroxibenzoato de metila (42,9 mmol, 7,2 g) e cianeto de zinco (95,4 mmol, 11,20 g). O sistema foi vedado e mantido sob atmosfera de argônio e banho de gelo. Adicionou-se éter etílico seco (220 mL) à mistura que foi então saturada com vapor de ácido clorídrico seco gerado *in situ* a partir de cloreto de cálcio anidro e ácido sulfúrico concentrado durante 8 horas. Após a saturação o sistema foi mantido sob agitação constante e temperatura ambiente por 12 horas resultando em uma mistura de duas fases: um precipitado amarelo e uma solução incolor. A solução foi decantada e ao precipitado foi adicionado éter etílico (70 mL), ficando em agitação por mais 20 minutos. O éter foi mais uma vez decantado e o precipitado obtido dissolvido com água. Esta solução foi aquecida por 40 minutos a 80 °C e em

seguida resfriada à temperatura ambiente até formação de um precipitado amarelo, que foi filtrado e seco (4,36 g, 52%).

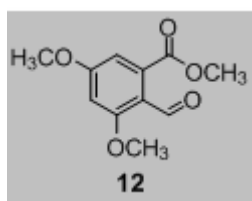
CG-EM:  $m/z$  196.

IV: 3319, 3245, 2870, 2730, 1696, 1641, 1490, 1465, 1438, 1375, 1340, 1249, 1217, 1170, 1020, 873, 786  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  10,2 (1H; s),  $\delta$  6,81 (1H; m),  $\delta$  6,37 (1H; d),  $\delta$  3,81 (3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  194,8,  $\delta$  166,2,  $\delta$  166,0,  $\delta$  164,7,  $\delta$  135,6,  $\delta$  112,2,  $\delta$  111,9,  $\delta$  106,0,  $\delta$  52,8.

#### 3.4.14 2-formil-3,5-dimetoxibenzoato de metila (12)

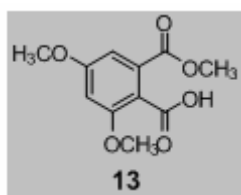


A uma solução do 2-formil-3,5-diidroxibenzoato de metila (14,5 mmol, 2,85 g) em acetona seca (76 mL) adicionou-se carbonato de potássio pulverizado (49,0 mmol, 6,80 g). Em seguida, adicionou-se, cuidadosamente, sulfato de metila (42,8 mmol, 4,1 mL). A mistura permaneceu sob refluxo em atmosfera inerte e agitação constante por 4 horas. Evaporou-se a acetona e o precipitado obtido foi diluído em água e extraído com éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada obtendo-se um sólido amarelo (2,81 g, 86%).

CG-EM:  $m/z$  224.

IV: 1731, 1668, 1600, 1438, 1303, 1226, 1134, 835  $\text{cm}^{-1}$ .

## 3.4.15 2-(hidroximetil)-3,5-dimetoxibenzoato de metila (13)

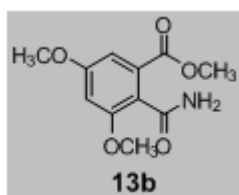


A uma solução do 2-formil-3,5-dimetilbenzoato de metila (12,5 mmol, 2,81 g) em acetato de etila (170 mL) a 0°C, adicionou-se o boroidreto de sódio (15,0 mmol, 0,57 g). A mistura permaneceu sob agitação em temperatura ambiente por três horas. O acetato de etila foi evaporado e o sólido obtido foi diluído com água e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um sólido branco (2,15 g, 88%).

CG-EM:  $m/z$  194.

IV: 1755, 1616, 1506, 1475, 1458, 1427, 1340, 1245, 1159, 1114, 1039, 997  $\text{cm}^{-1}$ .

## 3.4.16 Ácido 2-((benziloxi) metil)-3,5-dimetoxibenzóico (13b)



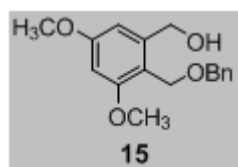
A uma solução do 4,6-dimetoxiisobenzofuran-1(3H)-one (**13**) (10,7 mmol, 2,08 g) em tolueno seco (50 mL) adicionou-se o brometo de benzila (38,6 mmol, 6,61 g) e o hidróxido de potássio pulverizado (49,1 mmol, 2,75 g). A mistura permaneceu sob refluxo por quatro dias. Após este período a mistura foi diluída em água e extraída com éter etílico. A fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um líquido amarelo (2,11 g, 50%).

IV: 1727, 1601, 1487, 1455, 1422, 1374, 1333, 1301, 1245, 1212, 1147, 1066, 831, 742, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (12H; m),  $\delta$  6,90 (1H; d,  $^4J$  2,6 Hz),  $\delta$  6,58 (1H; d,  $^4J$  2,6 Hz),  $\delta$  5,29 (2H; s),  $\delta$  4,81 (2H; s),  $\delta$  4,45 (2H; s),  $\delta$  3,83 (3H; s),  $\delta$  3,82 (3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,1,  $\delta$  160,0,  $\delta$  159,3,  $\delta$  138,8,  $\delta$  135,8,  $\delta$  134,0,  $\delta$  128,6,  $\delta$  128,3,  $\delta$  127,7,  $\delta$  127,3,  $\delta$  122,2,  $\delta$  122,2,  $\delta$  119,4,  $\delta$  105,7,  $\delta$  101,6,  $\delta$  72,3,  $\delta$  67,0,  $\delta$  56,0,  $\delta$  55,5.

#### 3.4.17 2-benziloximetil-3,5-dimetoxi-fenil-metanol (15)



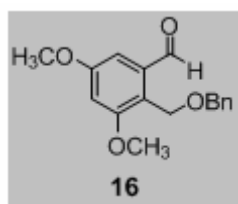
A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (8,0 mmol, 0,30 g) em éter etílico (6 mL) sob agitação vigorosa, adicionou-se uma solução do 2-benziloximetil-3,5-dimetoxibenzoico-benzil éster (4,0 mmol, 1,57 g) em éter etílico (6 mL), a mistura ficou sob refluxo durante 4,5 horas. A esta mistura adicionou-se éter etílico e água, e a mesma foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um sólido branco (0,93 g, 81%).

IV: 3376, 1603, 1585, 1489, 1464, 1437, 1392, 1361, 1324, 1304, 1224, 1207, 1148, 1403, 951  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,25-7,17 (5H; m)  $\delta$  6,49 (1H; d),  $\delta$  6,35 (1H; d),  $\delta$  4,67 (2H; s),  $\delta$  4,47 (2H; s),  $\delta$  4,45 (2H; s),  $\delta$  3,73 (3H; s),  $\delta$  3,71 (3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  160,7,  $\delta$  159,2,  $\delta$  143,9,  $\delta$  137,72,  $\delta$  116,8,  $\delta$  128,4,  $\delta$  128,1,  $\delta$  127,8,  $\delta$  105,9,  $\delta$  97,9,  $\delta$  72,2,  $\delta$  64,3,  $\delta$  62,7,  $\delta$  55,7,  $\delta$  55,3.

## 3.4.18 2-benziloximetil-3,5-dimetoxi benzaldeído (16)



Uma suspensão do álcool (**15**) (2,3 mmol, 0,66 g), IBX (1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-óxido) (3,9 mmol, 1,00 g), ácido acético (3,9 mmol, 0,22 mL) e acetonitrila (11,5 mL) foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 14 horas. Após este período foi adicionado à mistura bicarbonato de sódio (0,23 g) e a mesma foi passada através de uma pequena coluna de sílica eluída com acetato de etila. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo um sólido branco (0,62 g, 94%).

IV: 1960, 1603, 1489, 1455, 1428, 1399, 1319, 1218, 1201, 1147, 1088, 1063, 1008, 950, 848, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,40 (1H, s),  $\delta$  7,40 (5H; m),  $\delta$  7,05 (1H; d),  $\delta$  6,68 (1H; d),  $\delta$  4,84 (2H; s),  $\delta$  4,58 (2H, s),  $\delta$  3,86 (3H, s),  $\delta$  3,84 (3H, s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191,7,  $\delta$  160,6,  $\delta$  159,2,  $\delta$  138,1,  $\delta$  136,8,  $\delta$  128,3,  $\delta$  127,9,  $\delta$  127,7,  $\delta$  122,0,  $\delta$  104,3,  $\delta$  102,4,  $\delta$  72,5,  $\delta$  60,4,  $\delta$  55,9  $\delta$  55,6.

## 3.4.19 Reação de acoplamento pinacol cruzada entre 6 e 16

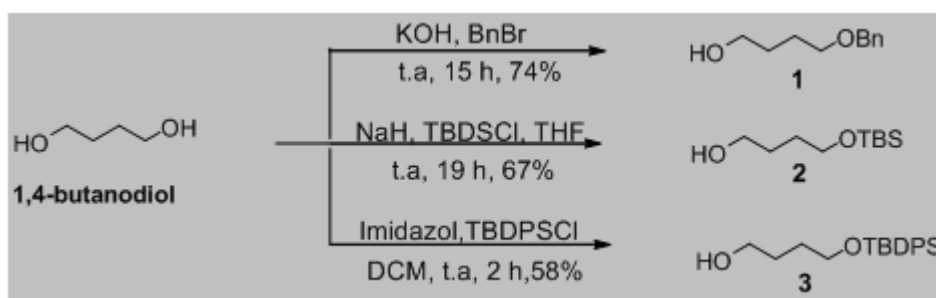
Em um balão, uma mistura de  $\text{VCl}_3 \cdot (\text{THF})_3$  (1,2 mmol, 0,46 g) diclorometano seco (8 mL) e Zn metálico em pó (0,7 mmol, 44 mg) foi agitada vigorosamente durante 25 minutos. A esta mistura foi adicionada uma solução do de 4-(terc-butil-difenilsiloxi)-butanol (**6**) (1,1 mmol, 0,37 g) em diclorometano seco (3 mL). Em seguida, foi adicionada uma solução do 2-benziloximetil-3,5-dimetoxi benzaldeído (**16**) (1,1 mmol, 0,33 g) em diclorometano seco (3 mL), gota a gota, durante um período de 1 hora. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após este período, a mistura foi diluída em uma solução de

tartarato de sódio 10% (40 mL) e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida.

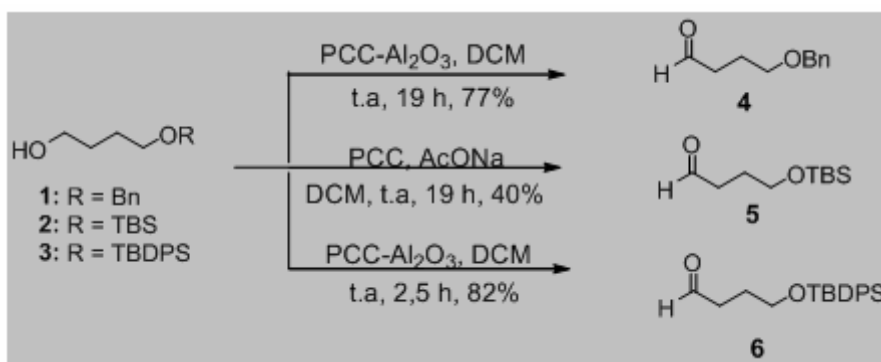
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESES DOS ALDEÍDOS ALIFÁTICOS

O estudo para a obtenção do terreinol, a partir de uma nova rota sintética, iniciou-se pela síntese dos fragmentos alifáticos derivados do 1,4-butanodiol. A etapa inicial para a obtenção desses fragmentos consistiu na monoproteção do diol com brometo de benzila (PANDEY *et al.*, 2001), com cloreto de *terc*-butil-dimetilsilano (LEE; CHAN; LI, 2003) e com cloreto de *terc*-butil-difenilsilano (CHAMBERLAND; WOERPEL, 2004) (Esquema 12). As caracterizações dos produtos foram feitas por CG-EM, espectroscopia no infravermelho e de RMN  $^1\text{H}$ . O espectro de massas para o produto **1** apresentou o pico de íon molecular esperado em  $m/z$  180, e seu espectro no infravermelho apresentou bandas em  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento OH, em  $3091\text{ cm}^{-1}$  a  $3029\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^2$  do grupo aromático presente no grupo protetor, como descrito em literatura (PANDEY *et al.*, 2001). Para o produto **2**, o espectro de massas apresentou um pico em  $m/z$  187 ( $M^+ - 17$ ) referente à perda da hidroxila e um pico em  $m/z$  147 ( $M^+ - 57$ ) referente à perda do grupo *terc*-butila. No seu espectro de IV foram observadas bandas em  $3358\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento OH, em  $1110\text{ cm}^{-1}$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$  correspondentes a deformação axial da ligação Si-O, como descrito em literatura (LEE; CHAN; LI, 2003). O produto **3** apresentou em seu espectro de massas um pico em  $m/z$  271 ( $M^+ - 57$ ) referente à perda do grupo *terc*-butila. A análise do produto **3** por RMN  $^1\text{H}$  confirmou a presença no respectivo espectro dos sinais dos dez hidrogênios aromáticos em  $\delta$  7,3, um hidrogênio em  $\delta$  2,0 referente ao hidrogênio do grupo hidroxila, nove hidrogênios em  $\delta$  1,0 correspondentes ao grupo *terc*-butila, quatro hidrogênios em  $\delta$  3,6 referentes aos grupos  $\text{CH}_2$  próximos aos átomos de oxigênio e quatro hidrogênios em  $\delta$  1,6 correspondentes aos demais grupos  $\text{CH}_2$  presentes na molécula.

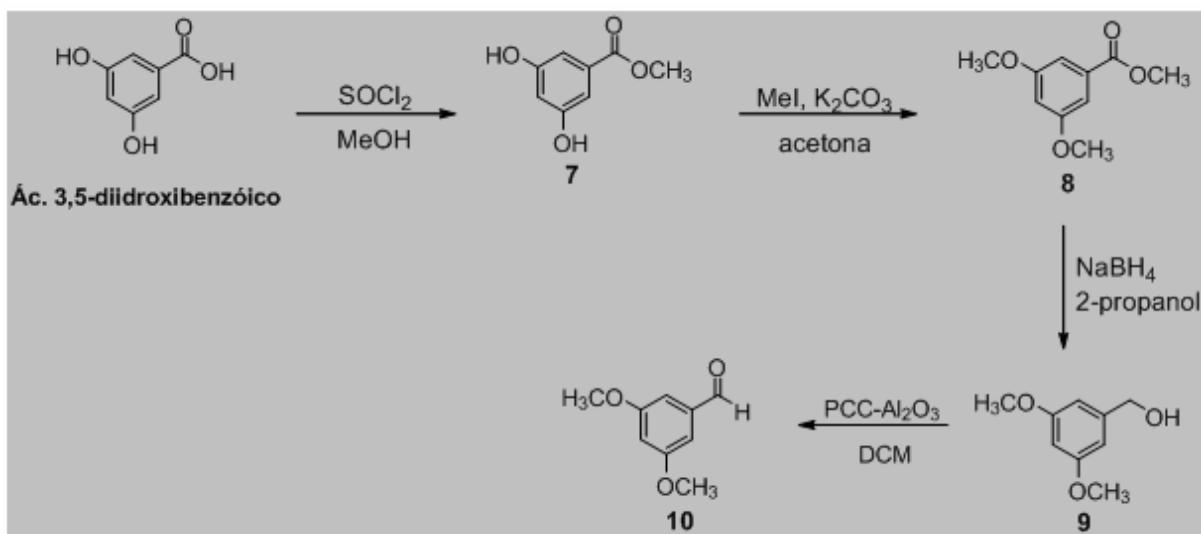
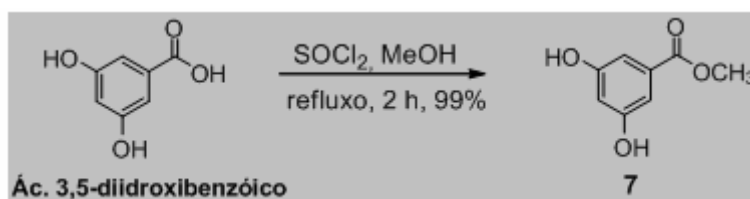
**Esquema 12** - Síntese dos alcoóis mono protegidos **1**, **2** e **3**.

Os alcoóis monoprotetidos **1** e **3** foram oxidados aos aldeídos correspondentes pelo uso do reagente cloro cromato de piridínio adsorvido em alumina (PCC-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (BHAR; CHAUDHURI, 2003) com o objetivo de melhorar o rendimento e contornar as dificuldades relacionadas ao isolamento do produto e do tratamento dos resíduos tóxicos. Os produtos **4** e **6** foram obtidos com bons rendimentos e o produto **5** foi obtido com rendimento moderado utilizando-se os reagentes PCC e acetato de sódio (Esquema 13).

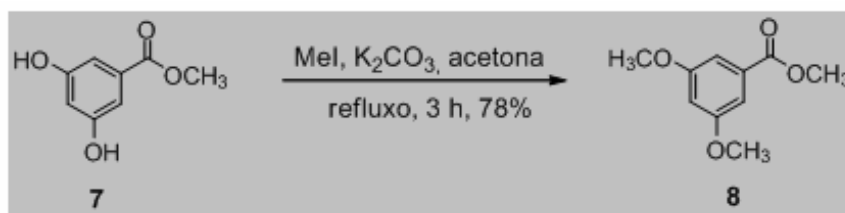
**Esquema 13** - Síntese dos aldeídos **4**, **5** e **6**.

A caracterização dos aldeídos **4**, **5** e **6** foram realizadas por espectroscopia no IV. Nos espectros não foram observadas qualquer banda na região acima de 3200 cm<sup>-1</sup>, confirmando assim, a ausência do grupo OH nos produtos isolados. Adicionalmente, observou-se a presença de uma banda em 1721 cm<sup>-1</sup>, em 1735 cm<sup>-1</sup> e em 1722 cm<sup>-1</sup> nos espectros **4**, **5** e **6**, respectivamente referentes ao estiramento axial da ligação C=O. Os espectros de IV dos produtos foram compatíveis com o descrito em literatura (PANDEY *et al.*, 2001; LEE; CHAN; LI, 2003; CHAMBERLAND; WOERPEL, 2004).

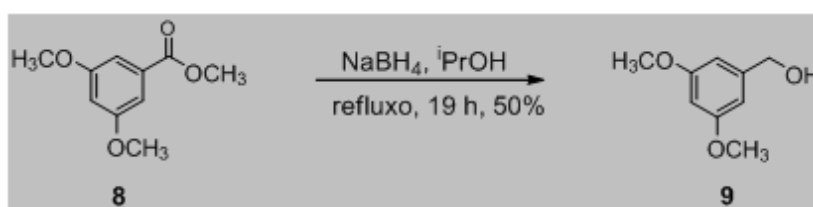


**Esquema 15** - Rota sintética para o composto aromático **10**.**Esquema 16** - Síntese do 3,5-diidroxi benzoato de metila (**7**).

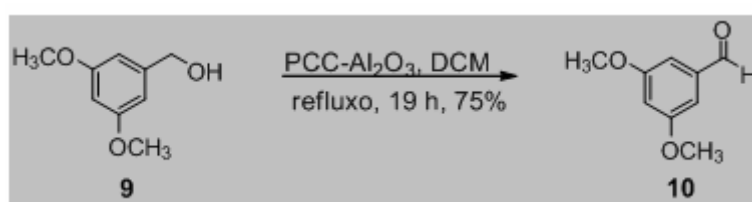
A reação de metilação das hidroxilas fenólicas com excesso de iodeto de metila permitiu a obtenção do produto **8** em bom rendimento (Esquema 17) (WANG; ZHANG; YU, 2005). A caracterização do produto foi feita por espectroscopia no IV. O espectro não apresentou qualquer banda característica de deformação axial de hidroxilas e a banda de  $\text{C}=\text{O}$  foi observada em  $1721\text{ cm}^{-1}$ . É possível observar que ocorreu um aumento na frequência de estiramento do grupo carbonila em relação ao composto **7**, pois nesse caso, não se tem a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **8**.

**Esquema 17 - Síntese do 3,5-dimetoxibenzoato de metila (8).**

A indisponibilidade de hidreto de lítio e alumínio, reagente tradicionalmente usado para a conversão de ésteres em alcoóis nos levou a buscar na literatura uma metodologia alternativa. A reação de redução do produto **8** foi realizada utilizando boroidreto de sódio, (TAKANO *et al.*, 1988). O tratamento do substrato com seis equivalentes de boroidreto de sódio sob refluxo em álcool isopropílico forneceu o produto esperado em rendimento moderado (Esquema 18). A análise do produto obtido foi realizada por espectroscopia no IV no qual se constatou a ausência de banda de estiramento de C=O e a banda referente ao estiramento da hidroxila foi observada em 3379 cm<sup>-1</sup>.

**Esquema 18 - Síntese do 3,5-dimetoxifenilmetanol (9).**

O álcool **9** foi oxidado utilizando PCC-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> resultando no aldeído **10** em bom rendimento (Esquema 19). No espectro de IV do produto **10** se observou a ausência de banda de estiramento O-H e a presença da banda de estiramento de C=O em 1703 cm<sup>-1</sup>.

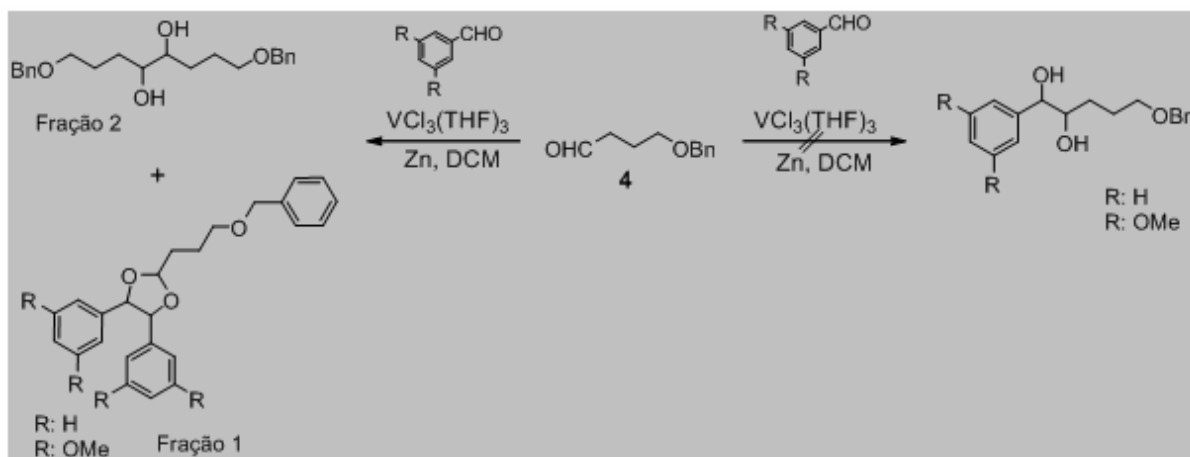
**Esquema 19 - Síntese do 3,5-dimetoxibenzaldeído (10).**

### 4.3 ESTUDOS DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA

Testes preliminares da reação de pinacol cruzada entre os aldeídos **4** e **10**, **4** e o benzaldeído realizados nas condições descritas por Pedersen *et al.* (1989b), resultaram em uma mistura complexa de produtos. As frações obtidas após separação por coluna cromatográfica de sílica gel foram analisadas por espectroscopia no IV. Em ambas as reações, duas dessas frações (fração 1 e 2) apresentaram no seu espectro de IV bandas de estiramento O-H na região de 3400  $\text{cm}^{-1}$ , indicando a possibilidade da formação de produtos de acoplamento. Estas frações foram então submetidas à análise por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . Através dos espectros destas frações confirmou-se o homoacoplamento do aldeído aromático protegido com o aldeído alifático, levando a formação de um cetel (fração 1). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do homoacoplamento do benzaldeído protegido com o aldeído **4** apresentou os sinais de quinze hidrogênios aromáticos entre  $\delta$  7,25-7,11, um tripleto em  $\delta$  5,46 referente ao hidrogênio ligado ao cetel e um duplo duplete em  $\delta$  4,65 correspondentes aos dois hidrogênios do homoacoplamento. Apresentou ainda, um singleto em  $\delta$  4,44 atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo protetor Bn, um tripleto em  $\delta$  3,49 e um multiplete em  $\delta$  1,88 referentes aos demais hidrogênios metilênicos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmou a presença de três carbonos  $\text{C}_0$  em  $\delta$  138,6,  $\delta$  138,5,  $\delta$  136,9, nove carbonos aromático na região de  $\delta$  128,5 a  $\delta$  126,3, um carbono em  $\delta$  105,4 correspondente ao cetel, dois carbonos em  $\delta$  86,8,  $\delta$  84,9 referente aos carbonos do homoacoplamento e quatro carbonos metilênicos em  $\delta$  72,9,  $\delta$  70,0,  $\delta$  31,4,  $\delta$  23,9.

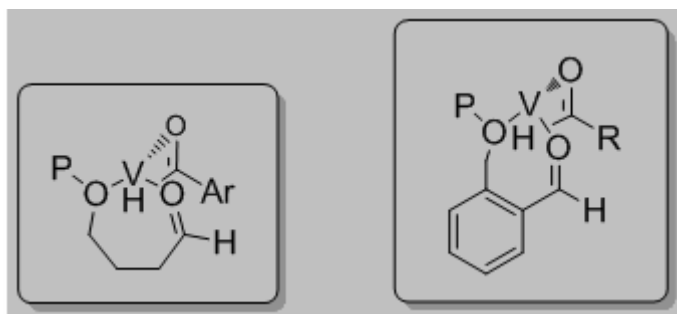
A análise dos espectros da fração 2 de ambas as reações sugere o produto de homoacoplamento do aldeído alifático (Esquema 20).

**Esquema 20** - Reação de pinacol cruzada com complexo de vanádio (II).



De acordo com a metodologia proposta por Pedersen *et al.* (1989a), o acoplamento pinacol cruzada necessita de um aldeído altamente reativo (aldeído aromático) e um de baixa reatividade (aldeído alifático). Quando um aldeído possui um grupo que permite quelação com o centro de vanádio, formando um anel quelado de seis ou sete membros a sua reatividade é aumentada (Figura 2).

**Figura 2** - Ativação de aldeídos alifáticos e aromáticos por que lação com o vanádio segundo Pedersen *et al.* (1989a).



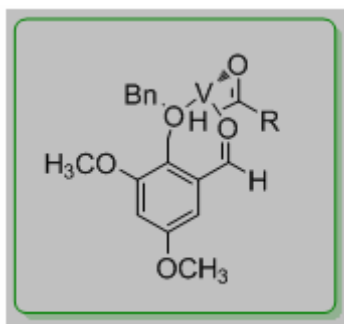
Com base nestas informações, foi proposta uma racionalização para o homo-acoplamento obtido no estudo realizado: o grupo protetor benzila permite que o átomo de oxigênio sofra quelação com o centro de vanádio, formando um anel de sete membros, o que resulta no aumento da sua reatividade. Assim, o uso de dois aldeídos com reatividades semelhantes nessa reação explicaria o resultado de homoacoplamento obtido.

Assim, realizou-se um teste de acoplamento utilizando o aldeído 5 (Esquema 14), com o átomo de oxigênio protegido com o grupo TBS (*tert*-butil-

dimetilsilano), mais volumoso que não permite quelação do oxigênio com o centro de vanádio. O produto bruto resultante do acoplamento pinacol entre os aldeídos **5** e **10** foi analisado por CG-EM, no qual se observou os picos correspondentes aos materiais de partida como componentes majoritários em uma mistura complexa de produtos laterais.

Diante destes resultados, propôs-se a síntese do aldeído aromático polissubstituído **16** como substrato alternativo para a reação pinacol cruzada na expectativa de que a presença de um substituinte oxigenado na posição 2 potencialize ainda mais a reatividade do componente aromático frente ao acoplamento (Figura 3).

**Figura 3** - Proposta de ativação do aldeído aromático tetrassubstituído (**16**).

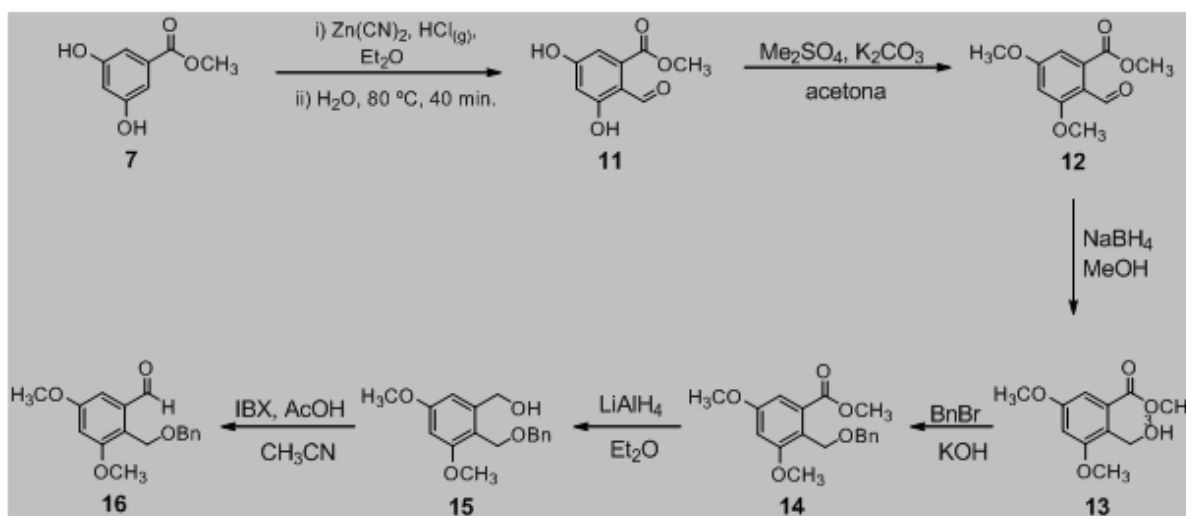


Antes de partir para a síntese do aldeído **16**, realizou-se um teste do acoplamento pinacol entre o dimetilacetal do benzaldeído e o octanal, baseado na proposta descrita por Pedersen *et al.* (1989b). No entanto, o produto de acoplamento pinacol cruzado não foi obtido.

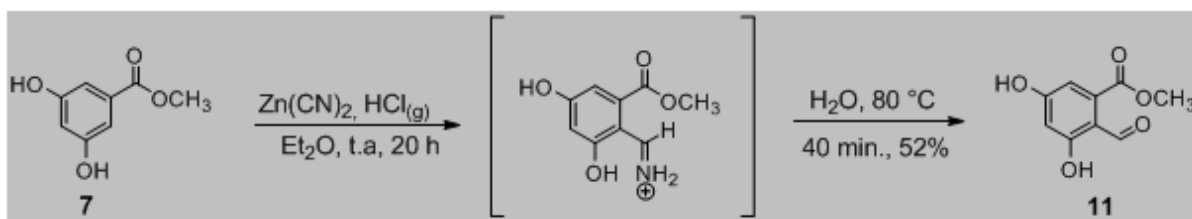
#### 4.4 SÍNTESE DO ALDEÍDO AROMÁTICO **16**

O uso do aldeído **16** (Esquema 21) como substrato aromático para o acoplamento pinacol cruzado implica na antecipação da formação de Gattermann com relação à abordagem original proposta para a síntese do terreinol. Assim, o substrato mais reativo na reação de acoplamento passaria a contar tanto com a natureza eletrônica aromática como com um substituinte oxigenado favorável à quelação com o centro de vanádio (II).

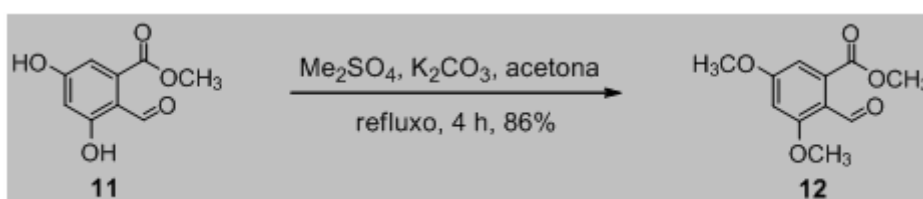
Esquema 21 - Rota sintética para o aldeído 16.



A primeira etapa para a síntese do aldeído aromático **16** consistiu na formilação regioseletiva do éster **7** na presença de cianeto de zinco e cloreto de hidrogênio anidro, Esquema 22, (MURTHY; RAO, 1981). A hidrólise do intermediário imínio resultou na precipitação de um sólido cristalino incolor. O produto isolado foi caracterizado por CG-EM, espectroscopia no IV e RMN. Seu espectro de massas apresentou o pico de íon molecular em  $m/z$  196, correspondente à massa molecular do produto desejado. O espectro de IV apresentou banda em  $1696\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O. Seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a presença de um hidrogênio em  $\delta$  10,20 referente ao grupo formila, um multipletto em  $\delta$  6,81 referente a um dos hidrogênios aromáticos, um dupletto em  $\delta$  6,37 ( $^4J$  2,2Hz), correspondente ao segundo hidrogênio aromático, um singletto em  $\delta$  3,81 referente aos três hidrogênios da metoxila. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou um sinal em 194,8 correspondente a carbonila do aldeído e em  $\delta$  166,2 referente à carbonila do éster. A obtenção do produto também foi confirmada pela comparação do ponto de fusão obtido ( $161\text{-}163\text{ }^\circ\text{C}$ ) com o descrito em literatura ( $163,5\text{ }^\circ\text{C}$ ) (BIRKINSHAW; BRACKEN, 1942).

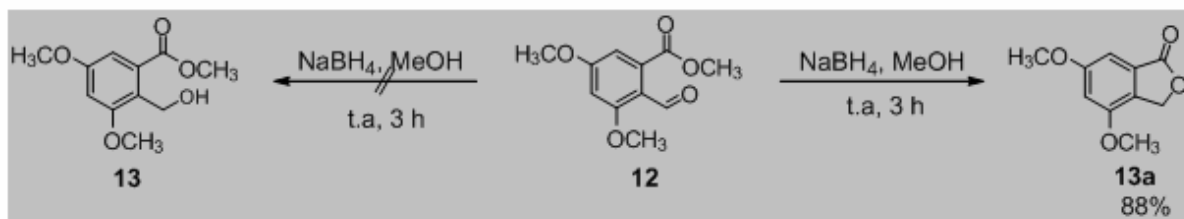
**Esquema 22** - Síntese do 2-formil-3,5-diidroxibenzoato de metila (**11**).

A proteção das hidroxilas fenólicas do composto **11** foi realizada utilizando-se sulfato de metila (SRIVASTAVA *et al.*, 2007) (Esquema 23), reagente arbitrariamente escolhido em detrimento ao Mel por questões circunstanciais. O composto desejado **12** foi obtido em ótimo rendimento, sendo caracterizado por CG-EM, seu espectro de massas apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  224. Seu espectro de IV não apresentou bandas na região superior a  $3200\text{ cm}^{-1}$ , confirmando assim a ausência de hidroxilas.

**Esquema 23** - Síntese do 2-formil-3,5-dimetoxibenzoato de metila (**12**).

Realizou-se a redução de **12** com boroidreto de sódio. O produto resultante foi caracterizado por CG-EM. O espectro de massas apresentou um pico em  $m/z$  194 que não corresponde ao peso molecular de **13** (226 g/mol). Este resultado sugeriu que o produto esperado poderia ter sofrido lactonização com perda de uma molécula de metanol (32 g/mol). A análise do produto por espectroscopia no infravermelho confirmou a lactonização uma vez que foi observada a ausência de banda de OH no espectro (Esquema 24) e principalmente pela presença de uma banda intensa em  $1755\text{ cm}^{-1}$  característica de C=O de lactonas de cinco membros.

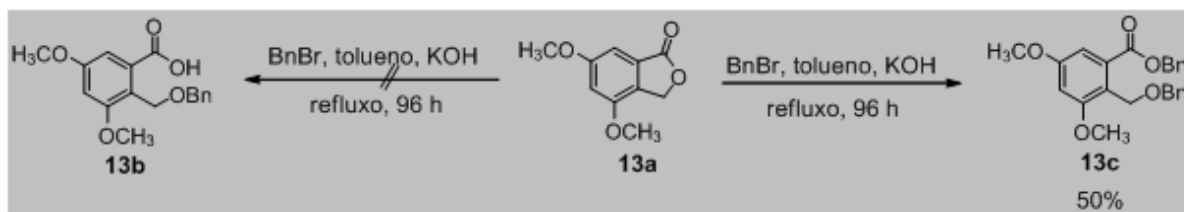
Esquema 24 - Redução do composto 12.



Uma nova reação foi conduzida a 0°C, na tentativa de evitar a lactonização. Entretanto, após análise do produto, constatou-se novamente a formação exclusiva da substância **13a**.

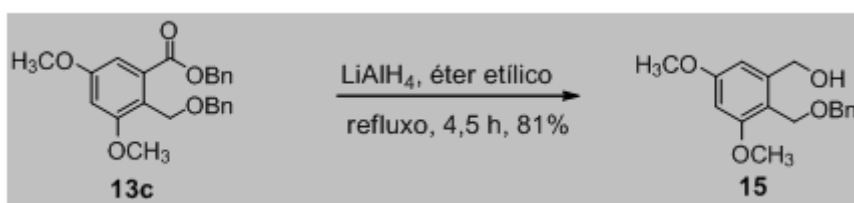
Uma metodologia para a abertura de lactonas é descrita por LAFONTAINE *et al.* (1999) na qual se utiliza brometo de benzila em meio básico sob condições anidras. Este procedimento proporcionaria em apenas uma etapa a abertura da lactona e proteção da hidroxila alcoólica para a formação de **13b**. O principal produto purificado desta reação, entretanto, não apresentou a banda esperada na região de 3500-2500 cm<sup>-1</sup> no seu espectro de IV, embora uma banda intensa típica de estiramento C=O tenha sido identificada em 1727 cm<sup>-1</sup>. A análise por RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) revelou a formação inesperada do produto de condensação **13c** (Esquema 25). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H confirmou a presença de dez hidrogênios aromáticos dos grupos protetores entre δ 7,43-7,22, além de dois dupletos em δ 6,90 (<sup>4</sup>J 2,6Hz) e em δ 6,58 (<sup>4</sup>J 2,6Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos do anel polissubstituído. Foram observados também sinais de três pares de hidrogênios metilênicos em δ 5,29, δ 4,81 e δ 4,45 e ainda os sinais dos hidrogênios das duas metoxilas em δ 3,83 e δ 3,82. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C confirmou a presença da carbonila em δ 168,1 e catorze carbonos aromáticos na região de δ 160,0 a δ 101,6. Os sinais dos três carbonos metilênicos foram observados em δ 72,3, δ 67,0, δ 62,6 e aqueles das metoxilas em δ 56,0 e δ 55,5.

Esquema 25 - Obtenção do produto 13c.



O produto **13c** foi submetido à reação de redução utilizando hidreto de lítio e alumínio fornecendo o produto **15** (Esquema 26). No espectro de IV de **15** foi possível constatar a ausência de banda de estiramento de  $\text{C}=\text{O}$  e observar a banda referente ao estiramento da hidroxila em  $3376\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a presença de cinco hidrogênios aromáticos do grupo protetor entre  $\delta$  7,25-7,17, além de dois dupletos em  $\delta$  6,49 e  $\delta$  6,35 referentes aos hidrogênios aromáticos do anel polissubstituído. Foram observados também sinais de três pares de hidrogênios metilênicos em  $\delta$  4,67,  $\delta$  4,47,  $\delta$  4,45 e os sinais dos hidrogênios das duas metoxilas em  $\delta$  3,73 e  $\delta$  3,71. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou os sinais de cinco carbonos  $\text{C}_0$  entre  $\delta$  160,7 e  $\delta$  116,8, os sinais dos três carbonos aromáticos do grupo protetor Bn entre  $\delta$  128,4 e  $\delta$  127,8, os sinais dos três carbonos metilênicos em  $\delta$  72,2,  $\delta$  64,3,  $\delta$  62,7 e os sinais dos dois carbonos referentes às metoxilas em  $\delta$  55,7 e  $\delta$  55,3.

Esquema 26 - Obtenção do composto 15.

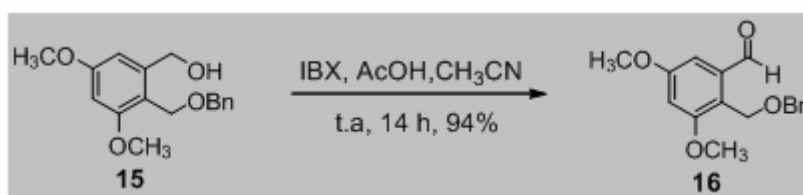


A reação de oxidação do composto **15** foi realizada utilizando IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) (Esquema 27). O IBX é um reagente de iodo hipervalente que tem sido usado como um agente oxidante devido sua suavidade, eficiência e estabilidade contra o ar e umidade. Sendo assim a utilização do IBX se torna mais vantajosa do que o uso de  $\text{PCC-Al}_2\text{O}_3$  para as reações de oxidação.

No espectro de IV do composto **16** observou-se a ausência da banda referente ao estiramento  $\text{O}-\text{H}$  e a presença de uma banda intensa na região de  $1690$

$\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$ , confirmando a obtenção do aldeído **16**. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **16** observou-se a presença dos sinais dos cinco hidrogênios aromáticos do grupo protetor entre  $\delta$  7,4-7,25, além de dois dupletos em  $\delta$  7,05 e em  $\delta$  6,68 referentes aos hidrogênios aromáticos do anel polissubstituído. Foram observados também, dois pares de sinais de hidrogênios metilênicos em  $\delta$  4,84,  $\delta$  4,58 e ainda os sinais dos hidrogênios das duas metoxilas em  $\delta$  3,86 e  $\delta$  3,84. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se a presença do sinal da carbonila em  $\delta$  191,7 e do sinal de dez carbonos aromáticos na região de  $\delta$  160,6 a  $\delta$  102,4. Os sinais dos dois carbonos metilênicos apareceram em  $\delta$  72,5,  $\delta$  60,4, e aqueles das metoxilas em  $\delta$  55,9 e  $\delta$  55,6.

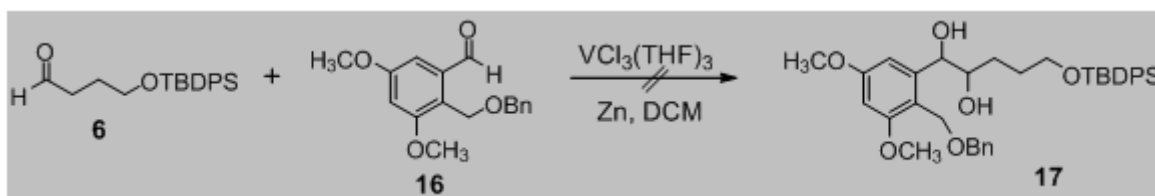
**Esquema 27** - Obtenção do aldeído **16**.



#### 4.5 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO PINACOL CRUZADA ENTRE 6 E 16

Com a obtenção do aldeído aromático **16** o mesmo foi submetido à reação de acoplamento pinacol cruzada com o aldeído alifático **6** tendo como objetivo a obtenção do produto **17** (Esquema 28).

**Esquema 28** - Reação de acoplamento pinacol cruzada entre os aldeídos **6** e **16**.



O monitoramento da reação mostrou que a mesma foi muito lenta, devido ao fato de uma grande quantidade do aldeído alifático não ter sido consumido mesmo após um tempo reacional de 24 horas. O acoplamento redutivo entre os aldeídos **6** e **16** forneceu como produto uma mistura complexa.

A análise dos produtos após a separação das frações por cromatografia em coluna foi realizada por RMN de  $^1\text{H}$  sendo possível constatar a formação de produtos laterais contendo sinais dos grupos protetores dos aldeídos de partida que foram atribuídos à decomposição dos mesmos.

Os resultados obtidos podem indicar a existência de características eletrônicas e/ou estéricas adicionais desfavoráveis ao acoplamento. A elucidação destas evidências requer um estudo mais detalhado.

## 5 CONCLUSÃO

A síntese dos aldeídos alifáticos **4**, **5** e **6** foi realizada com sucesso em duas etapas e com rendimentos globais de 57%, 27% e 34% respectivamente. O aldeído aromático trissubstituído **10** foi obtido em 4 etapas com rendimento global de 29%.

Os testes de pinacol cruzada utilizando o aldeído **10** e **4** ou **5** levaram aos produtos de homoacoplamento indesejados sugerindo fatores estruturais desfavoráveis frente ao acoplamento redutivo mediado pelo complexo de vanádio. Dentre eles, a possibilidade do aumento da reatividade do componente alifático por quelação e eventualmente uma reatividade relativamente baixa do aldeído aromático são os mais facilmente justificáveis.

As etapas chave envolvidas na síntese do aldeído tetrassubstituído ativado **16** foram realizadas com 15 % de rendimento global: a reação de Gattermann possibilitou a obtenção do produto de formilação com rendimentos moderados; a ciclização inevitável do produto **12** foi contornada com o tratamento da lactona obtida com brometo de benzila em meio básico, que surpreendentemente resultou no produto de condensação **13c**, levando a diminuição de uma etapa da rota sintética inicial para o aldeído **16**.

A reação de acoplamento redutivo entre o aldeído **16** e o aldeído **6**, impedido de sofrer quelação, se mostrou lenta e com a formação de uma mistura complexa de produtos de decomposição do aldeído alifático e aromático. Isto pode indicar a existência de parâmetros eletrônicos e/ou estéricos adicionais desfavoráveis ao acoplamento cuja elucidação requer estudos mais detalhados.

## REFERÊNCIAS

- ALBERTS, A. W.; CHEN, J.; KURON, G.; HUNT, V.; HUFF, J.; HOFFMAN, C.; ROTHROCK, J.; LOPEZ, M.; JOSHUA, H.; HARRIS, E.; PATCHETT, A.; MONAGHAN, R.; CURRIE, S.; STAPLEY, E.; ALBERS-SCHONBERG, G.; HENSENS, O.; HIRSHFIELD, J.; HOOGSTEN, K.; LIESCH, J.; SPRINGER, J. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 77, p. 3957-3961, 1980.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5. ed. Australian National University, Canberra: Butterworth Heinemann, 2003. 634 p.
- BHAR, S.; CHAUDHURI, K. Remarkable reactivity of pyridinium chlorochromate adsorbed on neutral alumina under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 59, p. 3493-3498, 2003.
- BIRKINSHAW, J. H.; BRACKEN, A. Synthesis of compounds related to mould metabolic products. Part I. 3:5-Dihydroxy-2-formylbenzoic acid and 3:5-dihydroxyphthalic acid. **J Chem Soc**, p. 368-370, 1942.
- CHAMBERLAND, S.; WOERPEL, K. A. Using nucleophilic substitution reactions to understand how a remote alkyl or alkoxy substituent influences the conformation of eight-membered ring oxocarbenium ions. **Org Lett**, v.6, n. 25, p. 4739-4741, 2004.
- CHATTERJEE, A; JOSCHI, N. N. Evolution of the stereoselective pinacol coupling reaction. **Tetrahedron**, v. 62, p. 12137-12158, 2006.
- FREUDENBERGER, J. H.; KONRADI, A. W.; PEDERSEN, S. F. Intermolecular pinacol cross coupling of electronically similar aldehydes. An efficient and stereoselective synthesis of 1,2-diols employing a Practical Vanadium (II) Reagent. **J Am Chem Soc**, v. 111, p. 8014-8016, 1989a.
- LAFONTAINE, J. A.; PROVENCAL, D. P.; GARDELLI, C.; LEAHY, J. W. The enantioselective total synthesis of the antitumor macrolide rhizoxin D. **Tetrahedron Lett**, v. 40, p. 4145-4148, 1999.
- LEE, A. H. F.; CHAN, A. S. C.; LI, T. Synthesis of 5-(7-hydroxyhept-3-enyl)-1,2-dithiolan-3-one 1-oxide, a core functionality of antibiotic leinamycin. **Tetrahedron**, v. 59, p. 833-839, 2003.
- LIN, Cheng-Kun; LU, Ta-Jung. A simple method for the oxidation of primary alcohols with *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) in the presence of acetic acid. **Tetrahedron**, v. 66, p. 9688-9693, 2010.
- KOLB, H. C.; HOFFMANN, M. R. A total synthesis of racemic and optically active terrein (trans-4,5-dihydroxy-3-[(E)-1-propenyl]-2-cyclopenten-1-one). **Tetrahedron-Asymmetr**, v.1, p.237-240, 1990.

KONRADI, A.W.; KEMP, S.W.; PEDERSEN, S.F. Pinacol Cross Coupling of 2-[N-(Alkoxy carbonyl) amino] Aldehydes and Aliphatic Aldehydes by  $[V_2Cl_3(THF)_6]_2[Zn_2Cl_6]$ . Synthesis of *syn, syn*- 3- [N-( Alkoxy carbon yl)amino] 1,2-Diols. **J Am Chem Soc**, 1994, 116, 1316.

KONRADI, A.W.; PEDERSEN, S.F. Stereoselective Synthesis of 3-Amino 1,2-Diols via Intermolecular Pinacol Cross-Coupling of  $\alpha$ -[ (Alkoxy carbonyl)amino] Aldehydes with Aliphatic Aldehydes. Short Asymmetric Syntheses of Two 2,3,6-Trideoxy-3-amino Sugars. **J Org Chem** 1990, 55, 4506

(A)MACEDO Jr, F.C.; MARSAIOLI, A.J. Total structural assignment and absolute configuration of terreinol by  $^{13}C$  and  $^1H$  NMR. **Magn Reson Chem**, v. 43, p. 251-255, 2005.

MACEDO Jr, F.C.; MARSAIOLI, A.J.; PORTO, A.L.M. Terreinol - a novel metabolite from *Aspergillus terreus*: structure and  $^{13}C$  labeling. **Tetrahedron Lett**, v. 45, p. 53-55, 2004.

MUNDY, B.P.; SRINIVASA, R.; KIM, Y; DOLPH, T.; WARNET, R.J. Studies on the pinacol coupling reaction. **J Org Chem**, v. 47, p. 1657-1661, 1982.

MURTHY, A. R. K.; SUBBA RAO, G. S. R. Synthesis of 2-formyl-3,5-dihydroxy-4-methylbenzoic acid, a root growth stimulating fungal metabolite. **Indian J Chem B**, v. 20B, p. 569-571, 1981.

PARK, J.; PEDERSEN, S. F. A Stereospecific Synthesis of 3,3-Disubstituted Allylic Alcohols. The Intermolecular Pinacol Cross-Coupling Reaction between  $\alpha, \alpha$ -Disubstituted- $\alpha$ -(Diphenylphosphinoyl)acetaldehydes ( $Ph_2P(O)CR^1R^2CHO$ ) and Saturated Aldehydes. **J Org Chem**, v. 55, p. 5924-5926, 1990.

PANDEY, G.; SAHOO, A. K. ; BAGUL, T. D.; GADRE, S. R. An efficient strategy for the construction of X-azatricyclo [m.n.0.0 a,b ] alkanes by intramolecular [3 +2] cycloaddition of no stabilized cyclic azomethine ylides. **Arkivoc**, v. 8, p. 83-94, 2001.

RAISTRICK, H.; SMITH, G. Studies in the biochemistry of micro-organisms. **Biochem J**, v.29, p.606-611, 1935.

STANTON, G. R.; JOHNSON, C. N.; WALSH, P. J. Overriding Felkin control: A general method for highly diastereoselective chelation-controlled additions to  $\alpha$ -silyloxy aldehydes. **J Am Chem Soc**, v. 132, p. 4399-4408, 2010.

SRIVASTAVA, V.; DAROKAR, M. P.; FATIMA, A.; KUMAR, J.K.; CHOWDHURY, C.; SAXENA, H. O.; DWIVEDI, G. R.; SHRIVASTAVA, K.; GUPTA, V.; CHATTOPADHYAY, S.K.; LUQMAN, S.; GUPTA, M.M.; NEGI, A. S.; KHANUJA, S. P.S. Synthesis of diverse analogues of Oenostacin and their antibacterial activities. **Bioorgan Med Chem**, v. 15, p. 518-525, 2007.

SHIWA, D. **Estudos Visando a Síntese do Terreinol via Reação de Acoplamento Pinacol Cruzada**. 2007. 71 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química), Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

TAKAHARA, P.M.; FREUDENBERGER, J. H.; KONRADI, A. W.; PEDERSEN, S. F. Intermolecular pinacol cross coupling of aryl aldehydes or their dimethyl acetals with non-aryl aldehydes. **Tetrahedron Lett**, v. 30, p. 7177-7180, 1989b.

TAKANO, S.; SUGIHARA, T.; SATOH, S.; OGASAWARA, K. Enantioselective synthesis of (-)-kainic acid. **J Am Chem Soc**, v. 110, p. 6467-6471, 1988.

TERRA, B. S.; MACEDO Jr, F.C. Progress in the pinacol coupling reaction. **Arkivoc**, v. 1, p. 134-151, 2012.

WANG, P.; ZHANG, Z.; YU, B. Total synthesis of CRM646-A and -B, two fungal glucuronides with potent heparinase inhibition activities. **J Org Chem**, v. 70, p. 8884-8889, 2005.

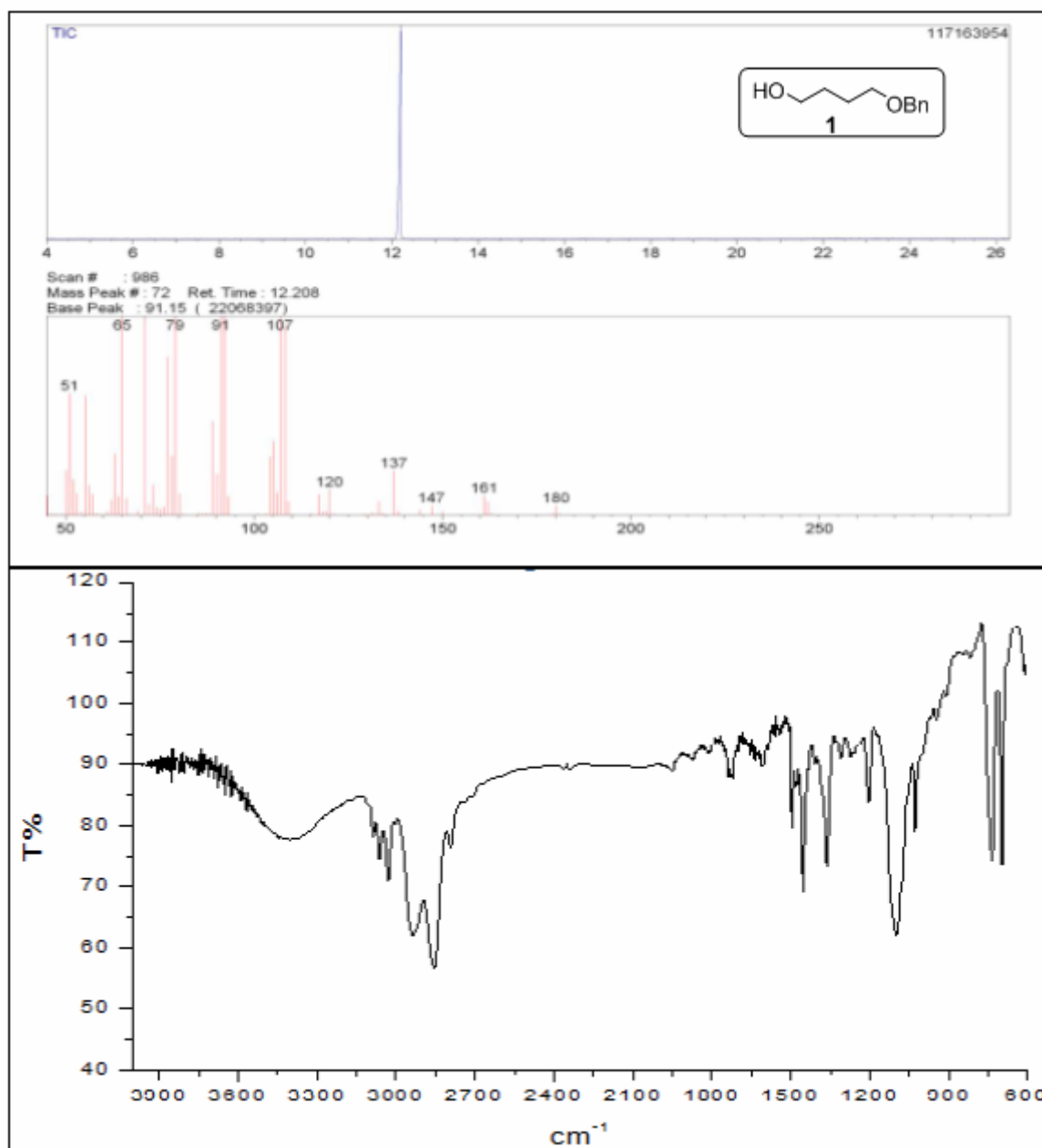
WEI, W.; ZHANG, Y.; YAO, Z. Efficient construction of novel  $\alpha$ -keto spiro ketal and the total synthesis of ( $\pm$ )-terreinol. **Tetrahedron**, v. 61, p. 11882-11886, 2005.

**ANEXOS**

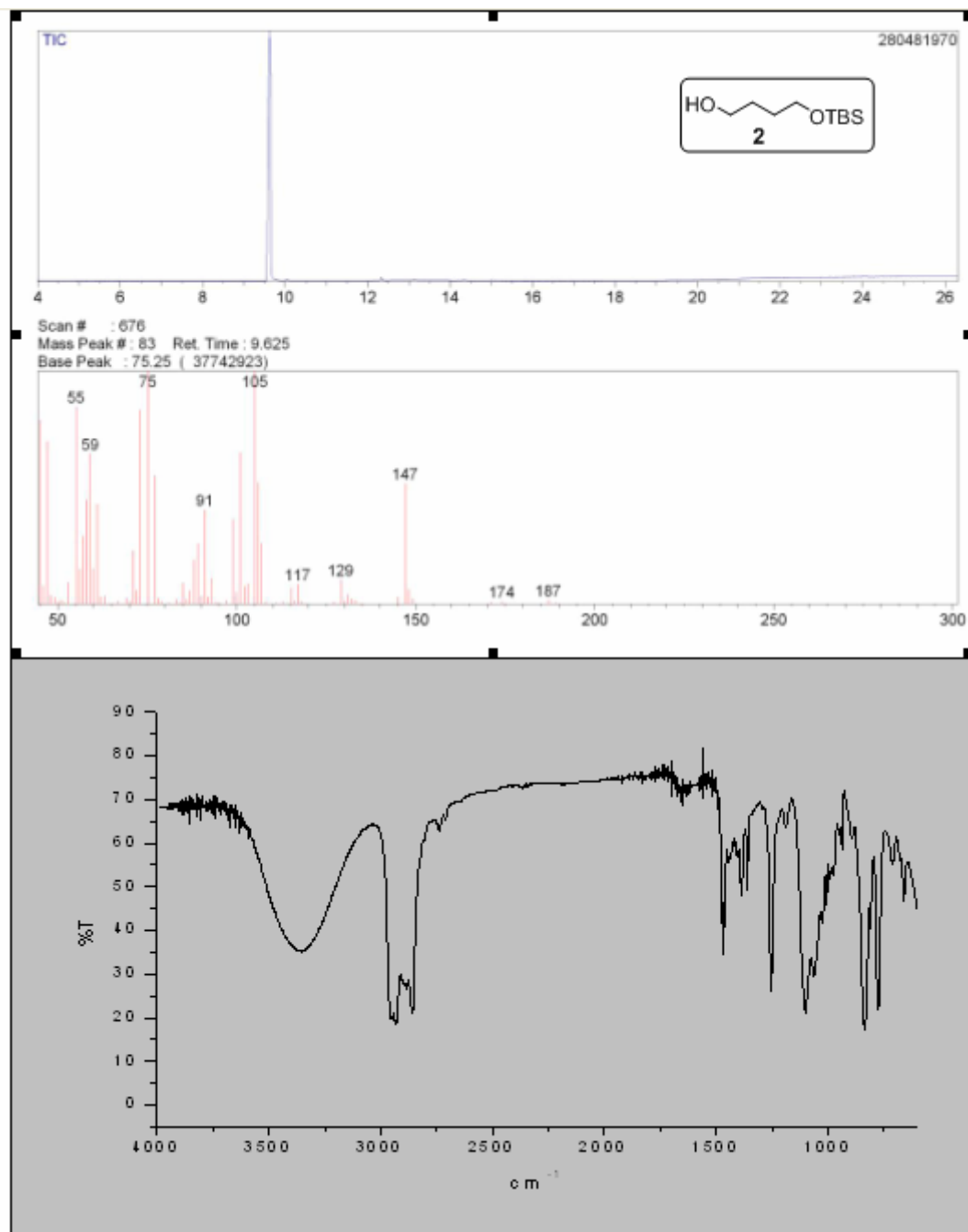
## ANEXO A

## ESPECTROS DE IV, CG-EM E RMN

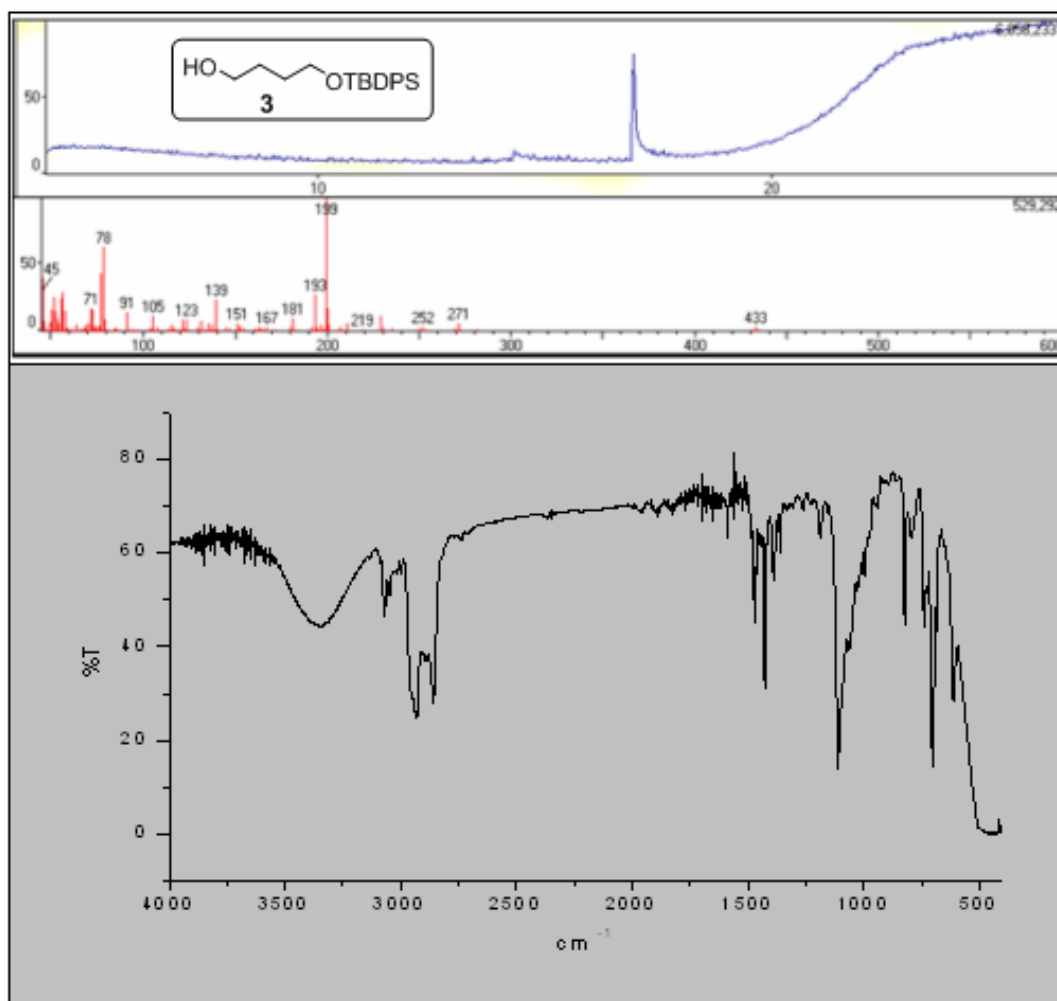
Figura 4 - Espectro de CG-EM e IV do álcool mono protegido com Bn (1).



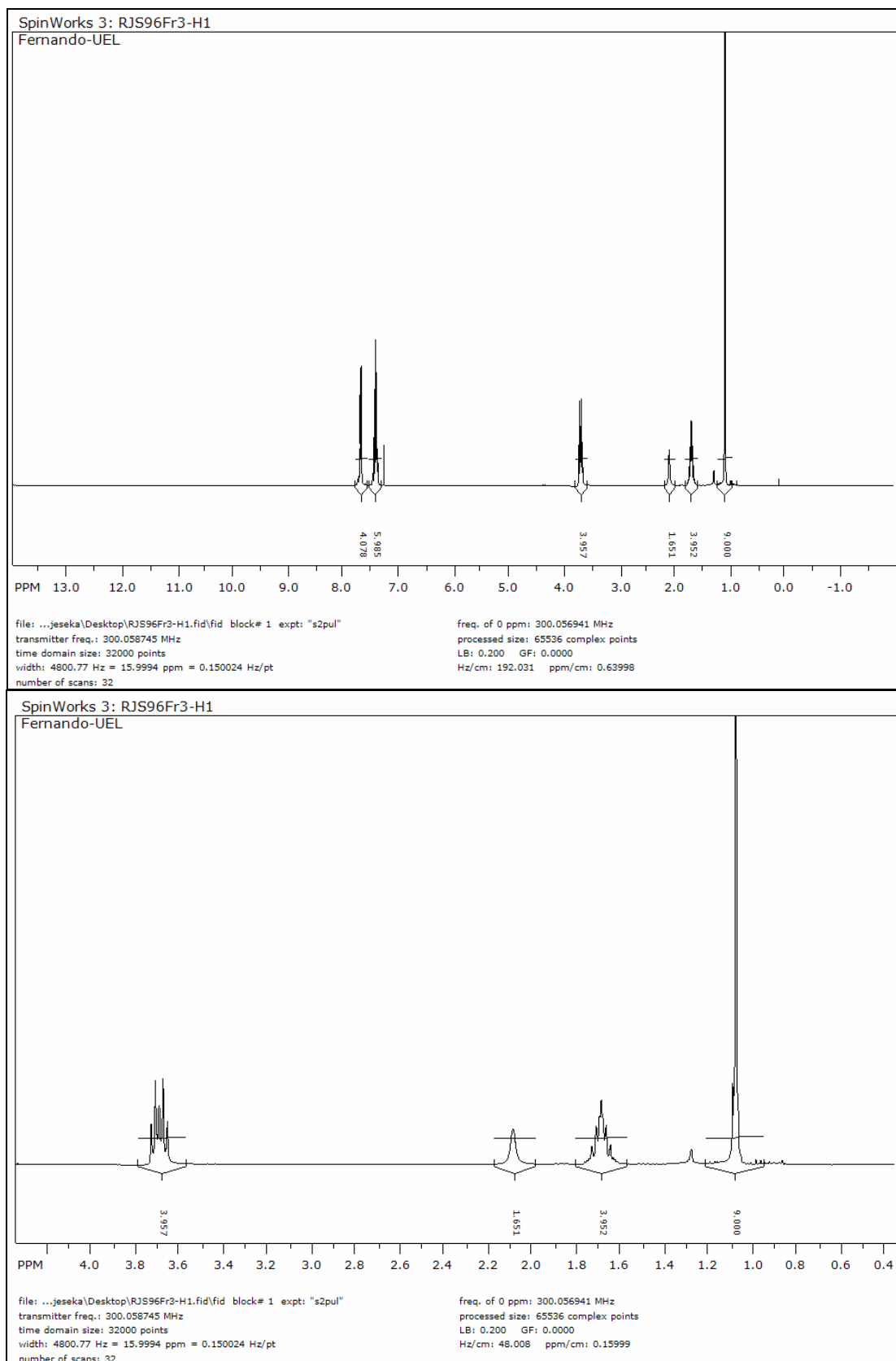
**Figura 5** - Cromatograma, espectro de massas, espectro de IV do álcool mono protegido com TBS (**2**).

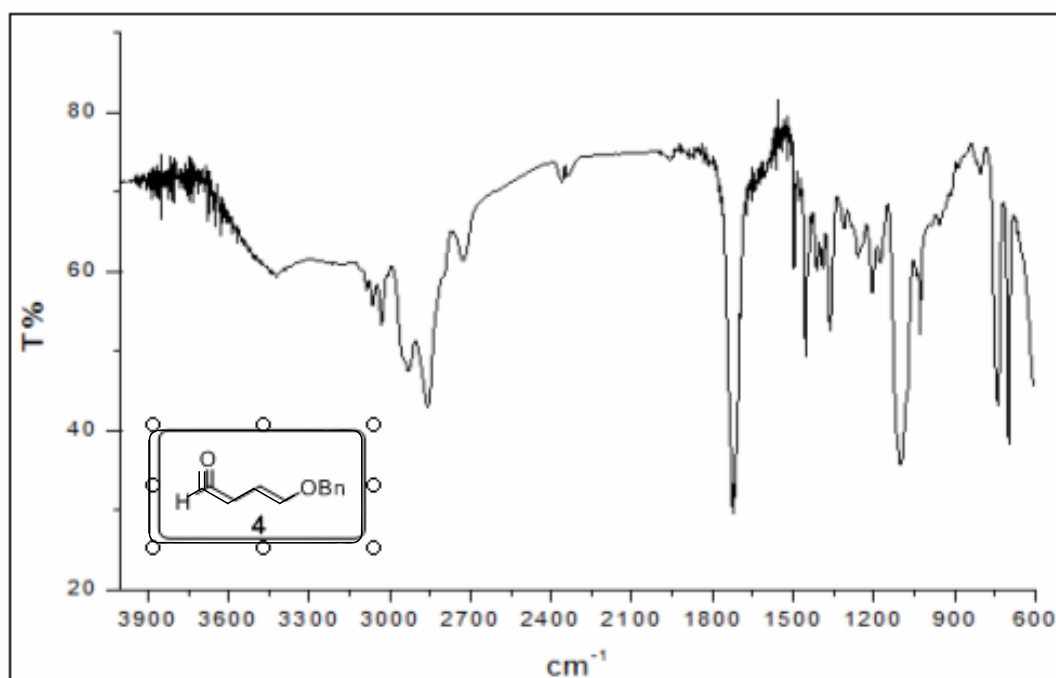
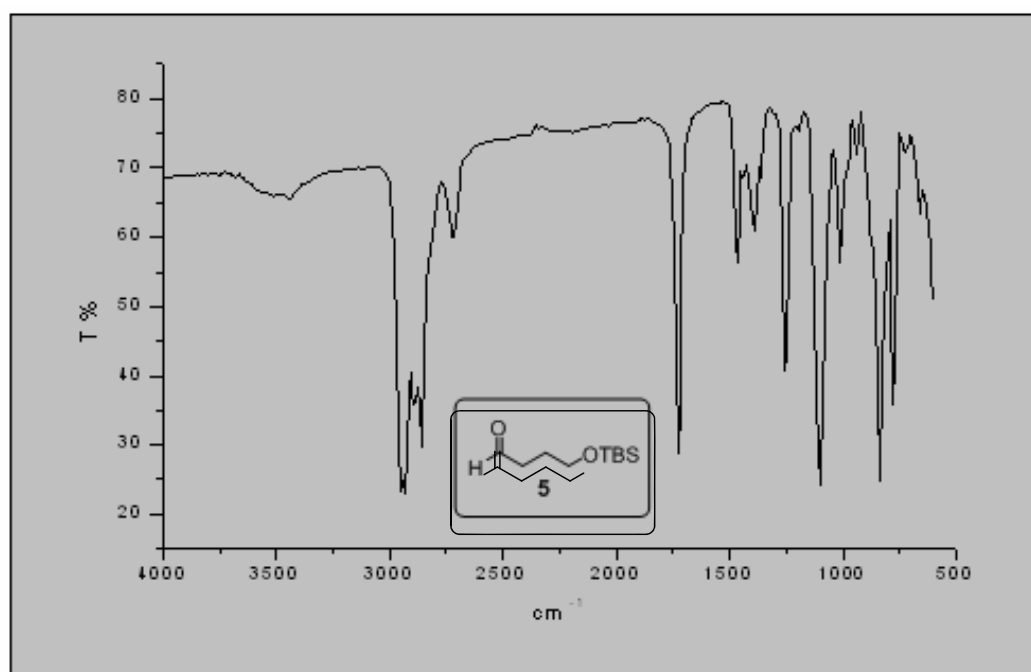


**Figura 6** - Cromatograma, espectro de massas e espectro de IV do álcool mono protegido com TBDPS (3).



**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) e expansão na faixa de  $\delta$  4,0 a  $\delta$  0,6 do álcool mono protegido com TBDPS (**3**).



**Figura 8** - Espectro de IV do aldeído 4.**Figura 9** - Espectro de IV do aldeído 5.

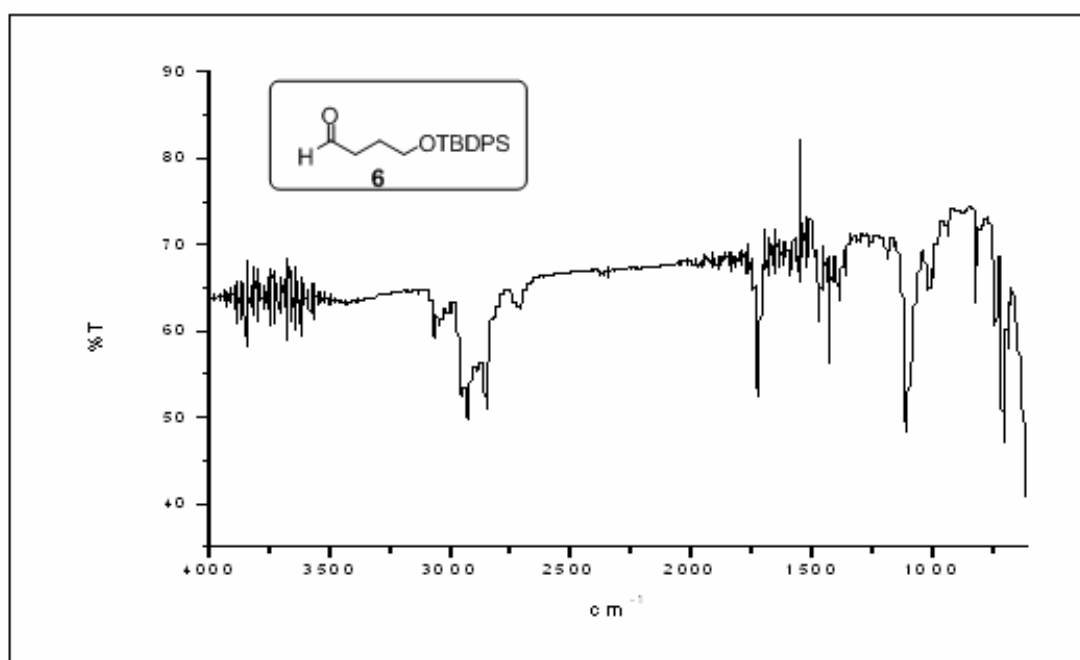
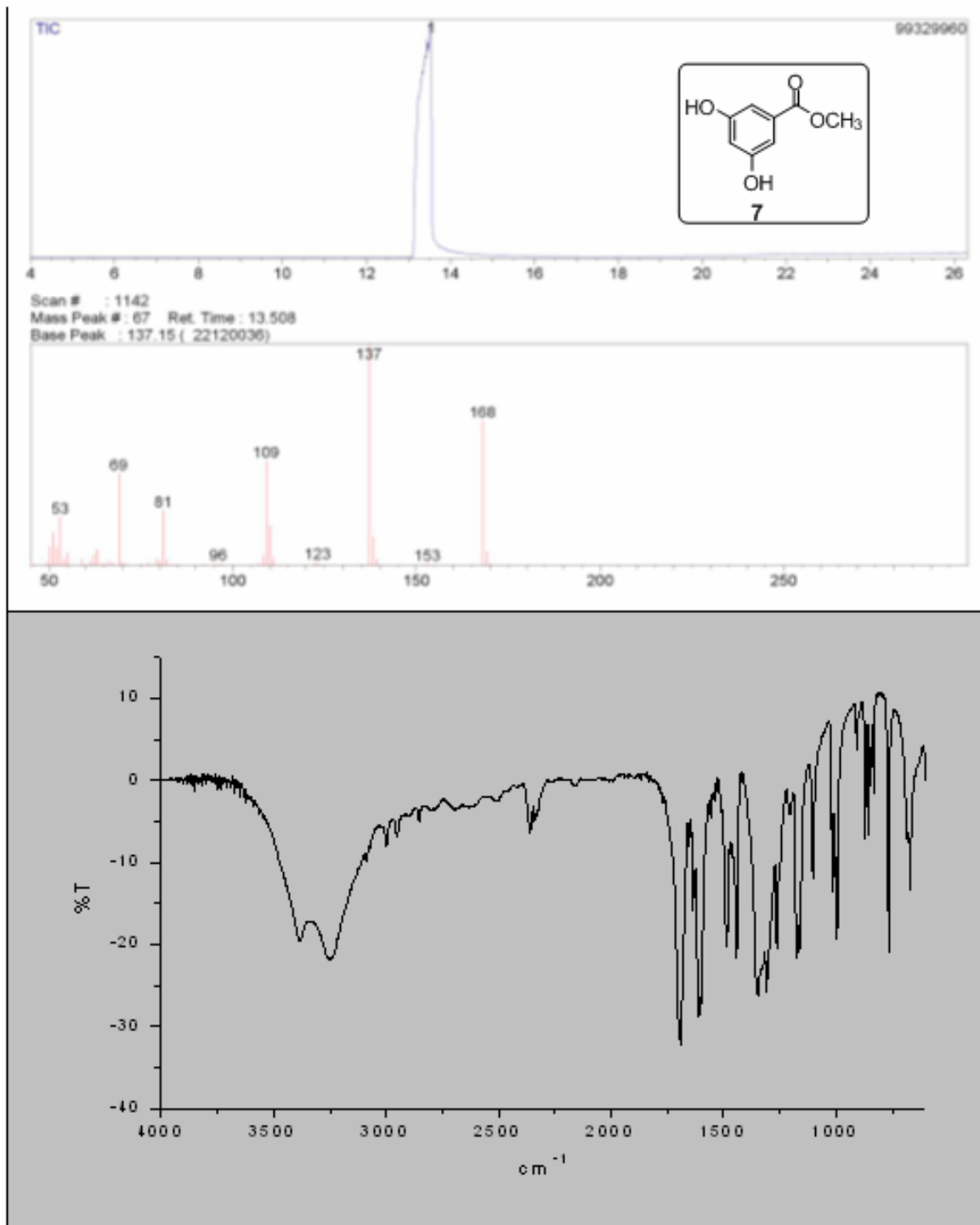
**Figura 10** - Espectro de IV do aldeído **6**.

Figura 11 - Espectro de CG-EM e IV do composto 7.



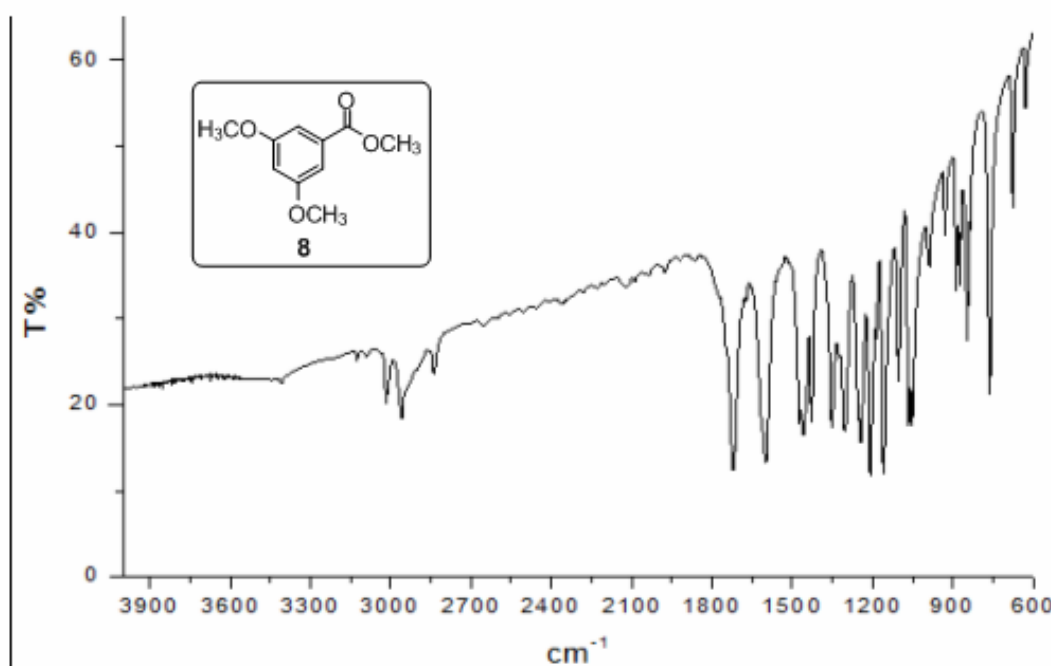
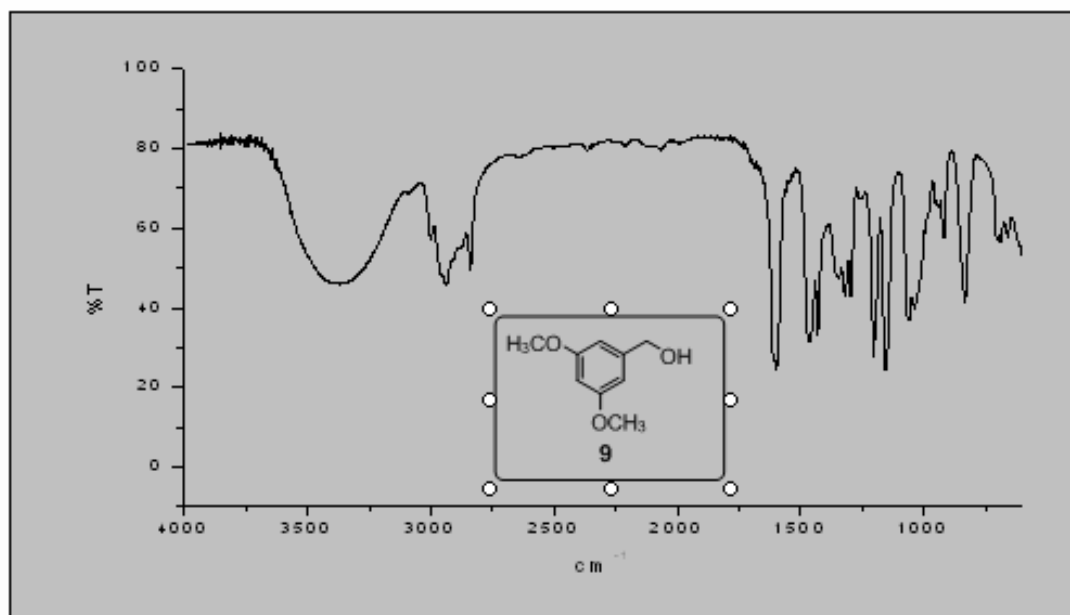
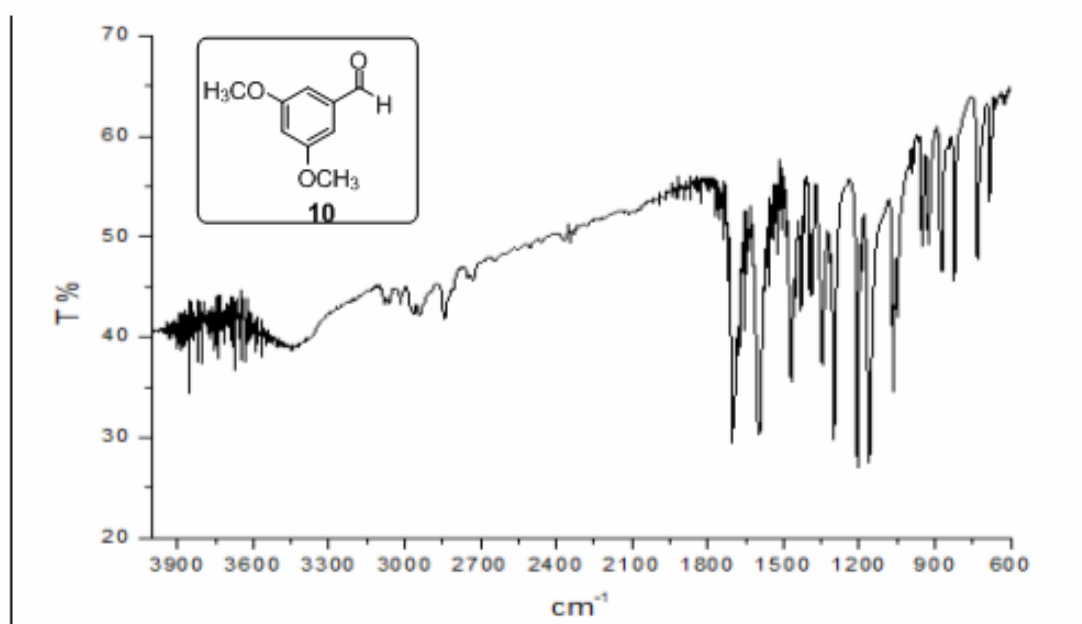
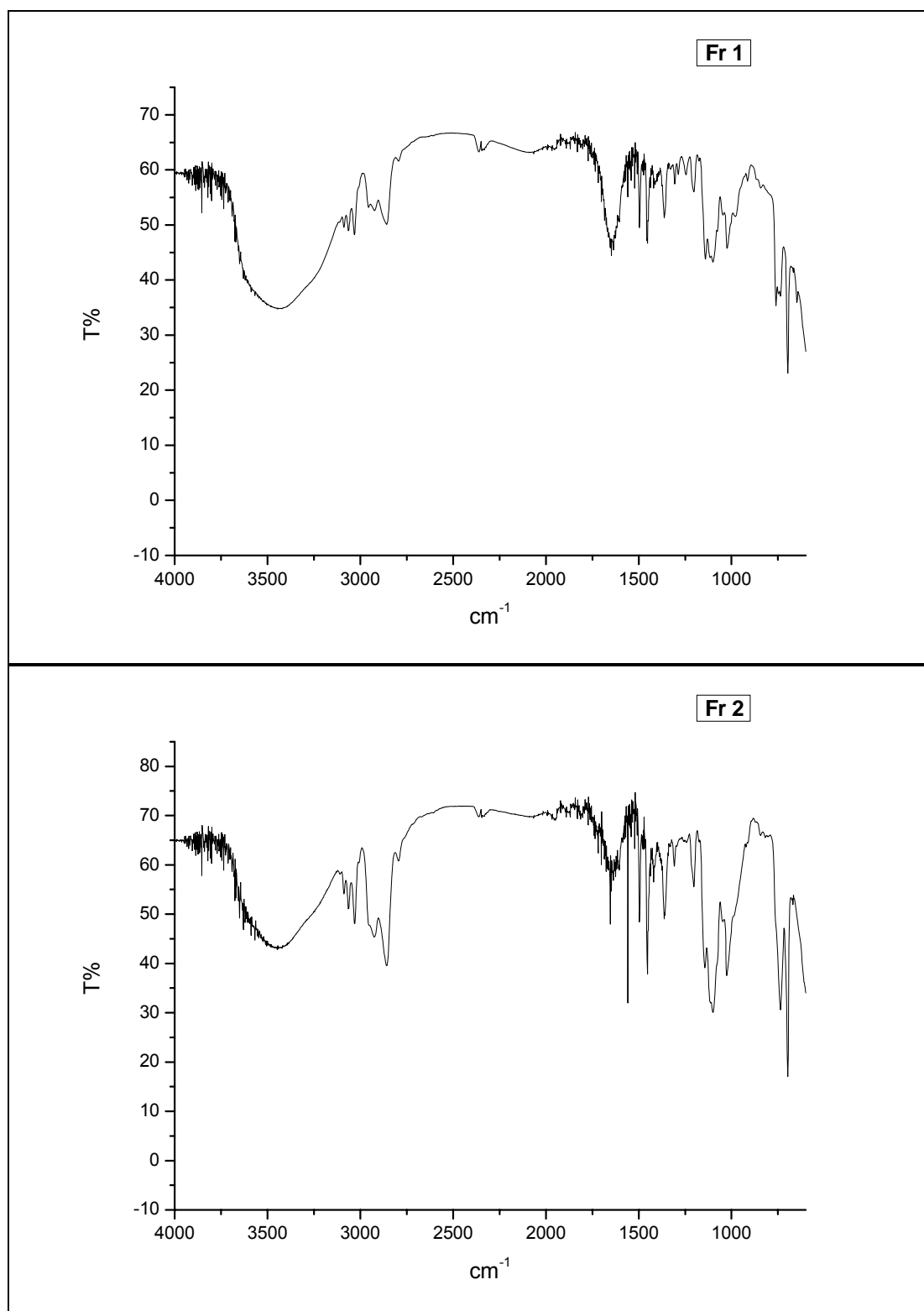
**Figura 12 - Espectro de IV do composto 8.****Figura 13 - Espectro de IV do composto 9.**

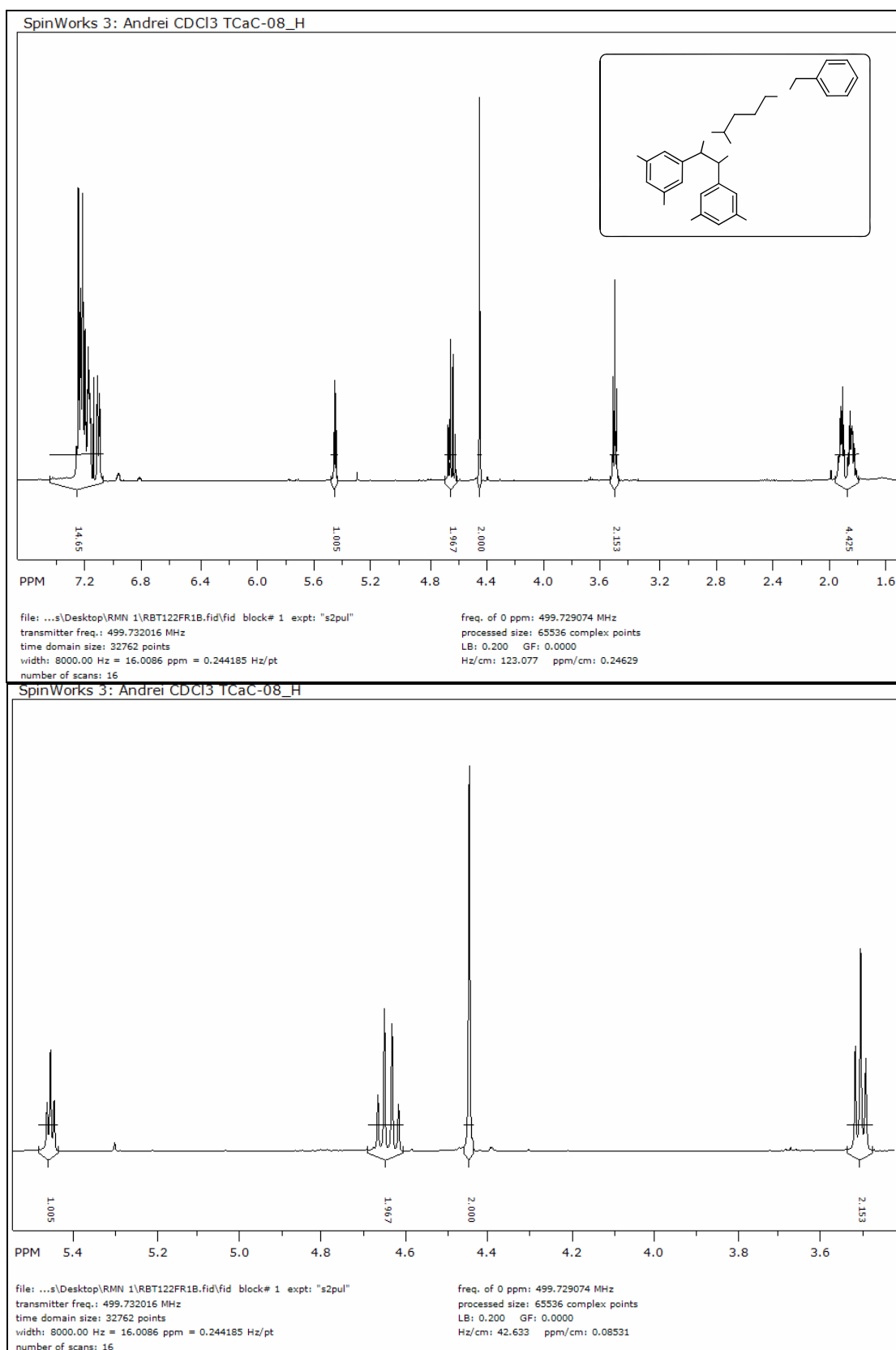
Figura 14 - Espectro de IV do composto **10**.



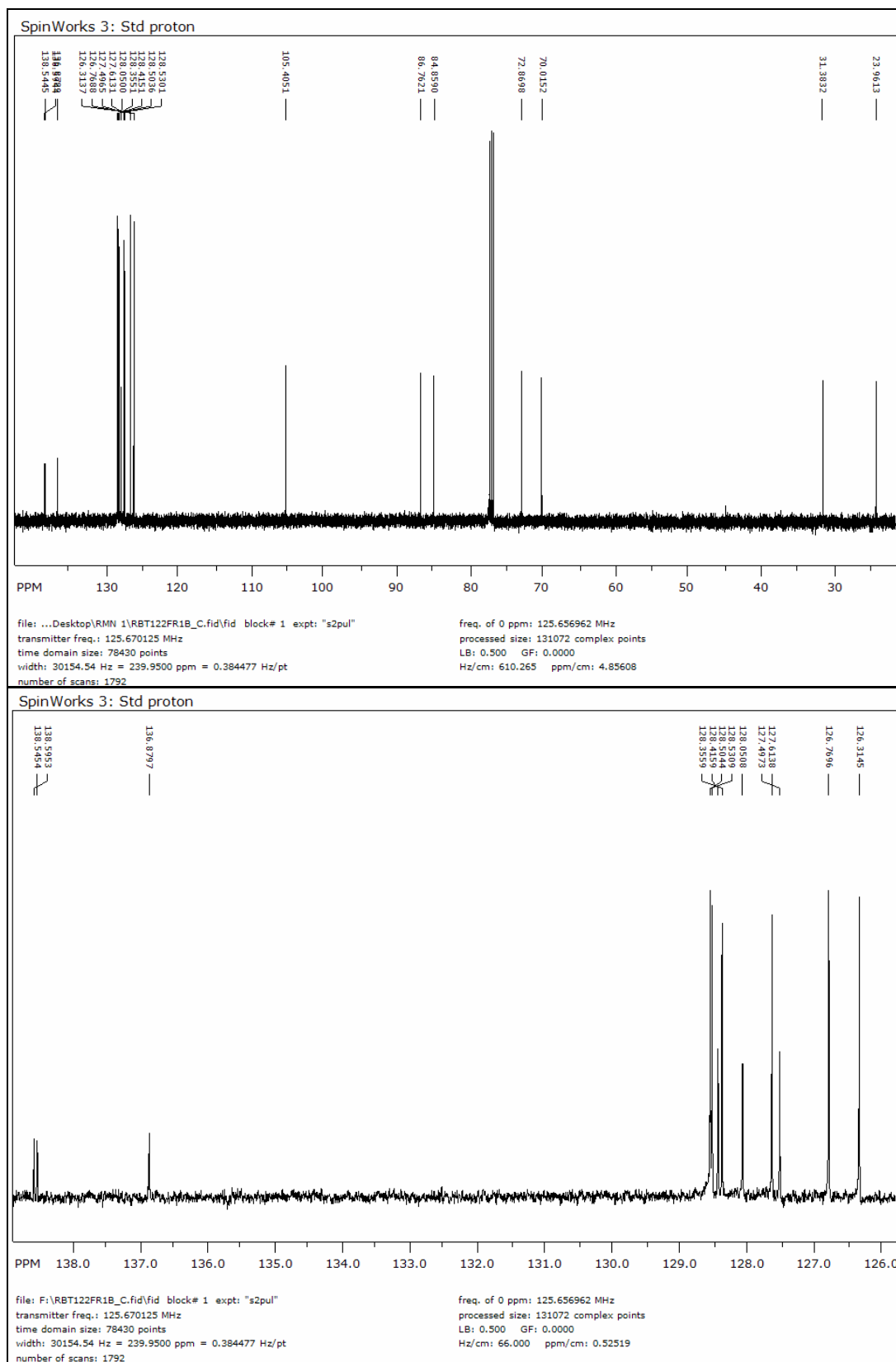
**Figura 15** - Espectro de IV das frações 1 e 2 dos produtos de acoplamento pinacol entre o benzaldeído e aldeído 4.

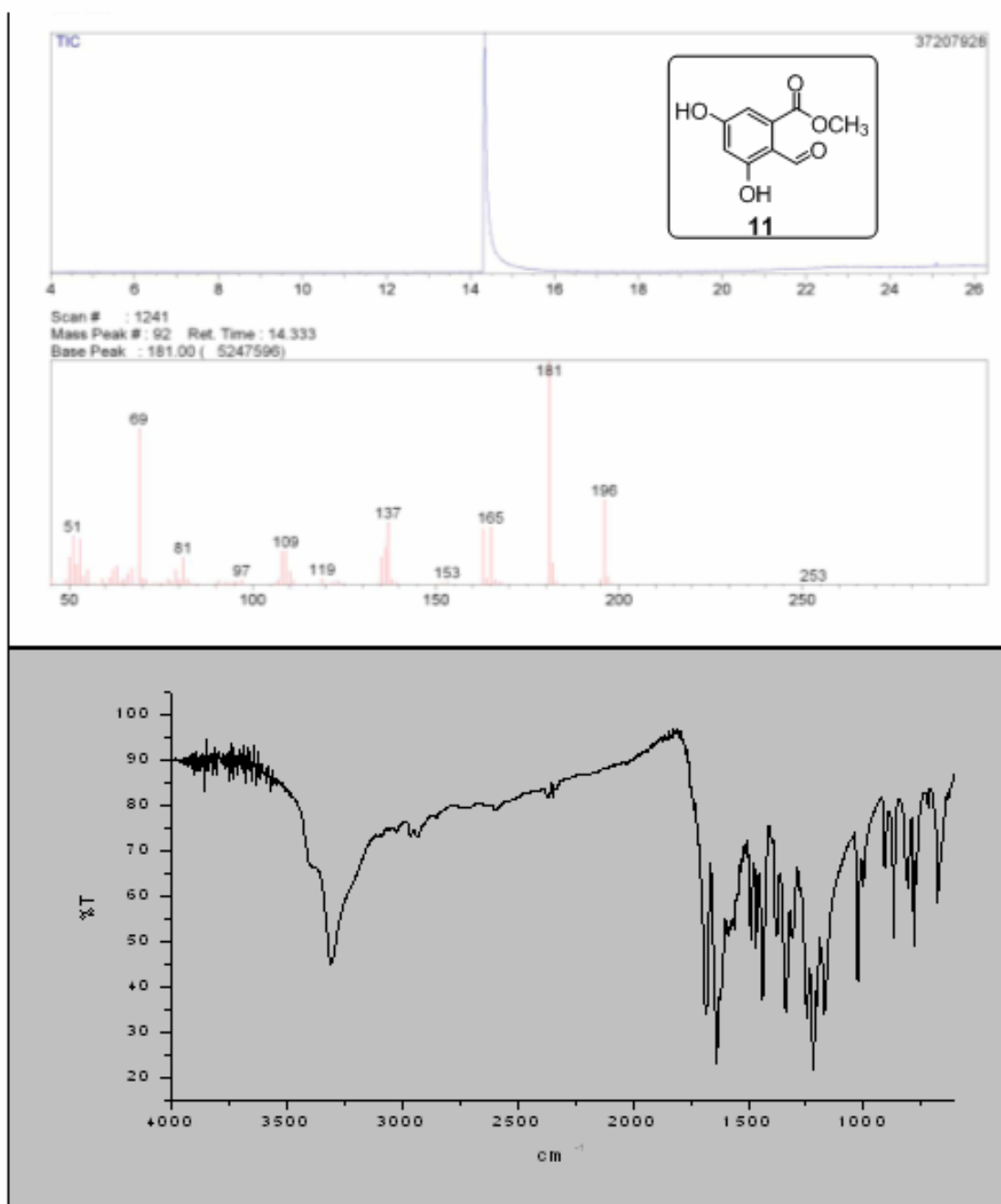


**Figura 16** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) e expansão na faixa de  $\delta$  5,6 a  $\delta$  3,5 do produto de homoacoplamento do benzaldeído protegido com o aldeído **4**.

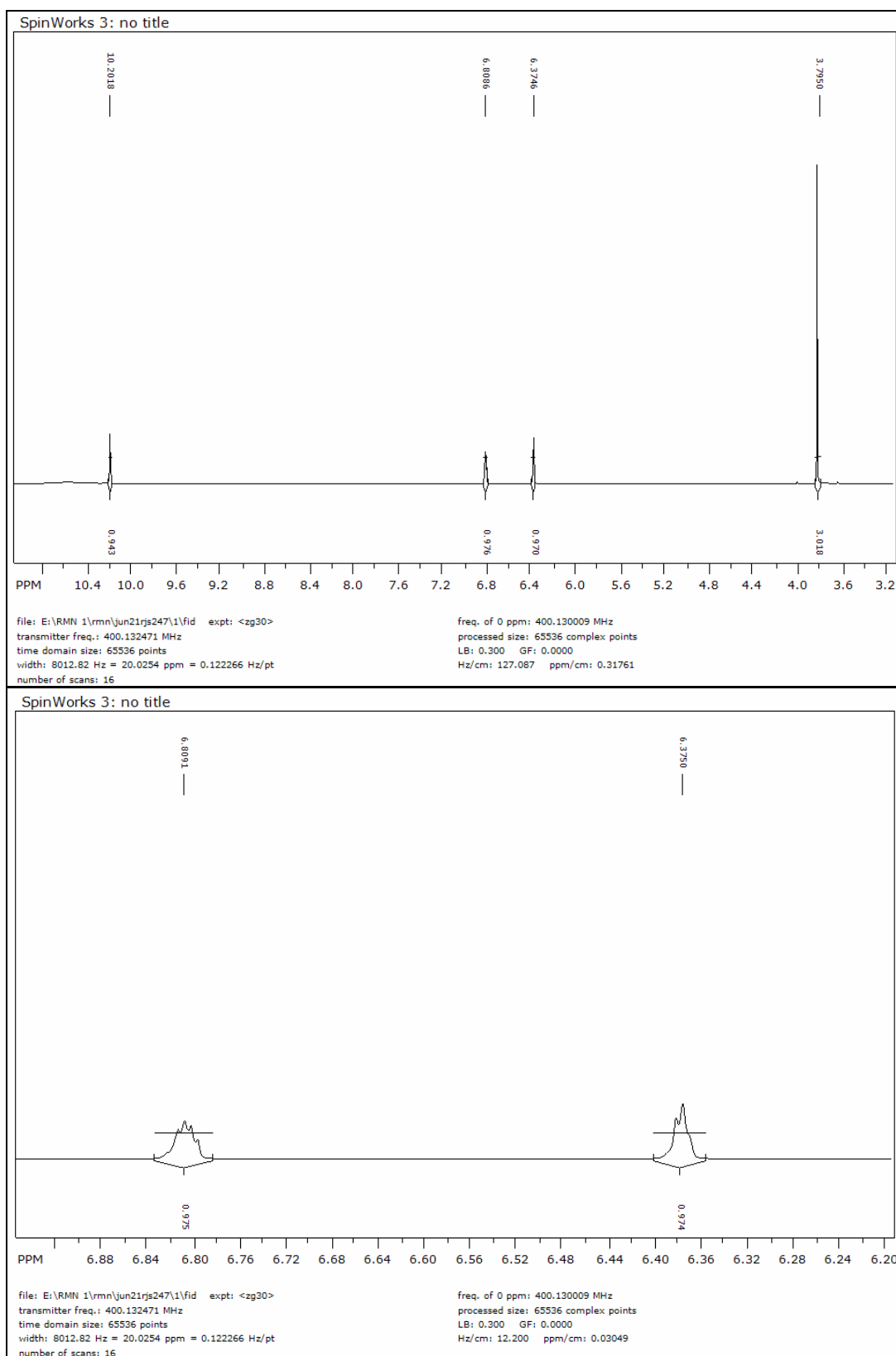


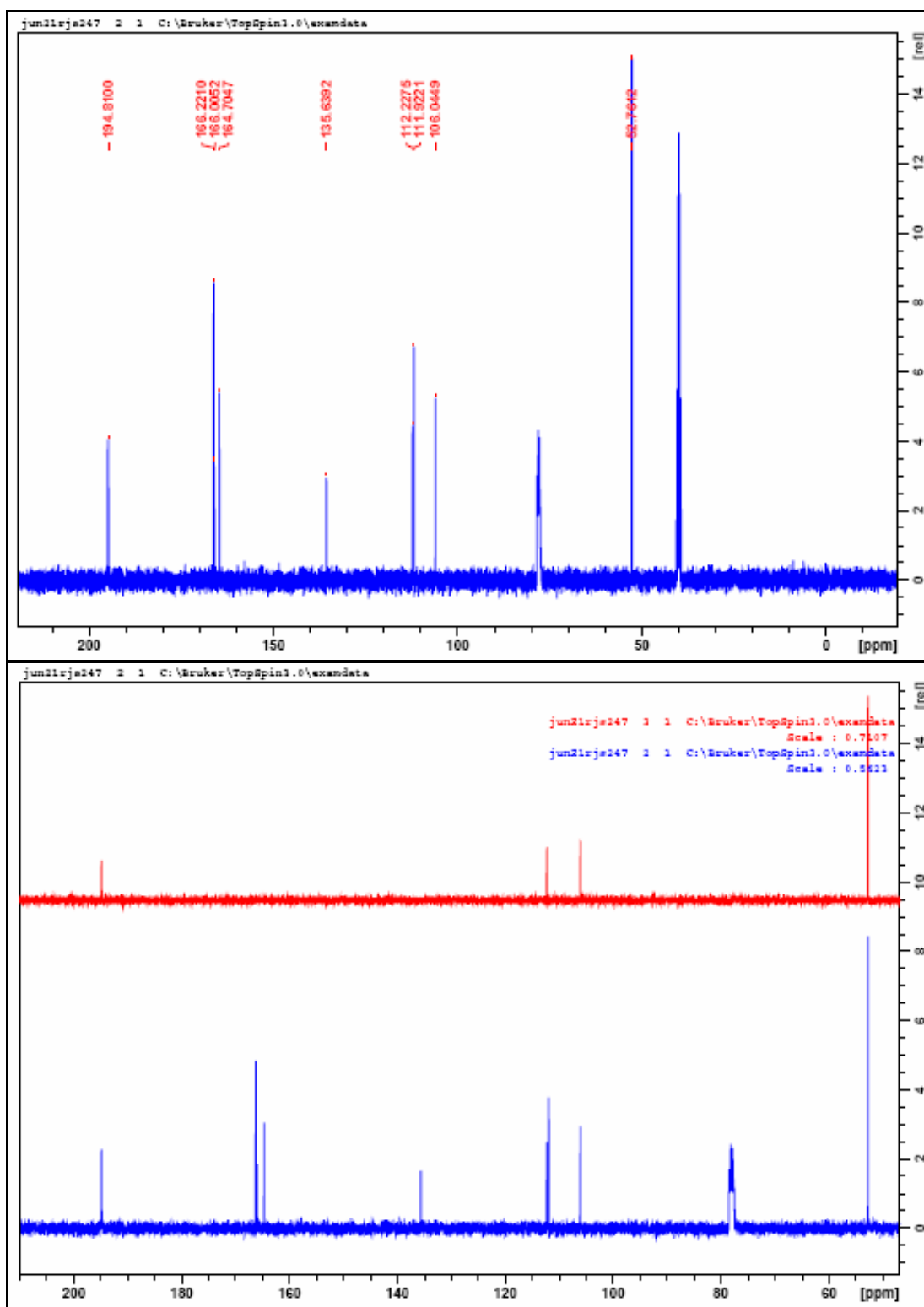
**Figura 17** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) expansão na faixa de  $\delta$  138,5 a  $\delta$  126,0 do produto de homoacoplamento do benzaldeído protegido com o aldeído **4**.



**Figura 18** - Espectro de IV e de CG-EM do éster formilado **11**.

**Figura 19** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz) expansão na faixa de  $\delta$  6,9 a  $\delta$  6,2 do éster formilado **11**.



**Figura 20** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz) e DEPT do éster formilado **11**.

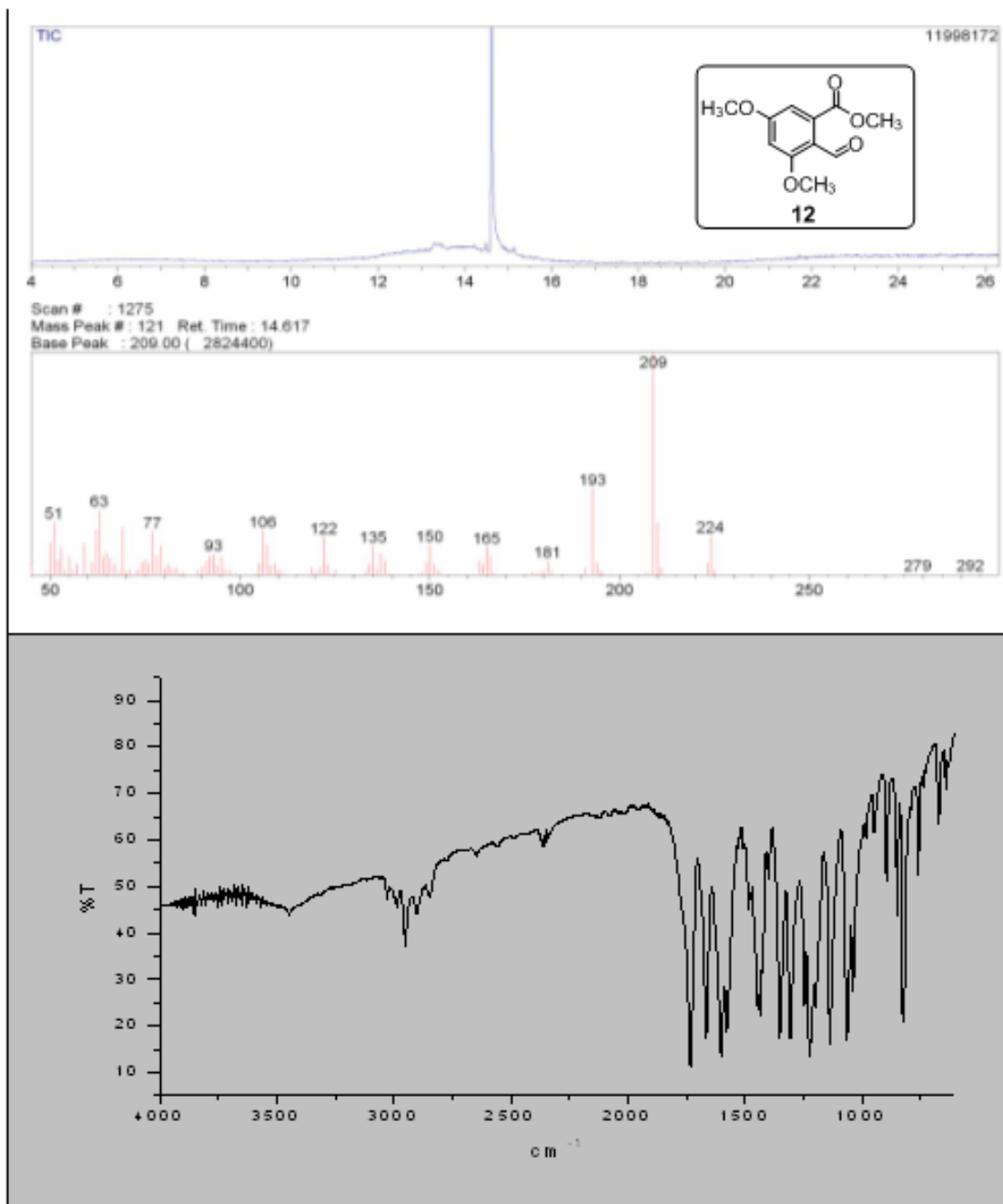
**Figura 21** - Espectro de CG-EM e de IV do éster formilado e metilado **12**.

Figura 22 - Espectro de CG-EM e IV da lactona 13a.

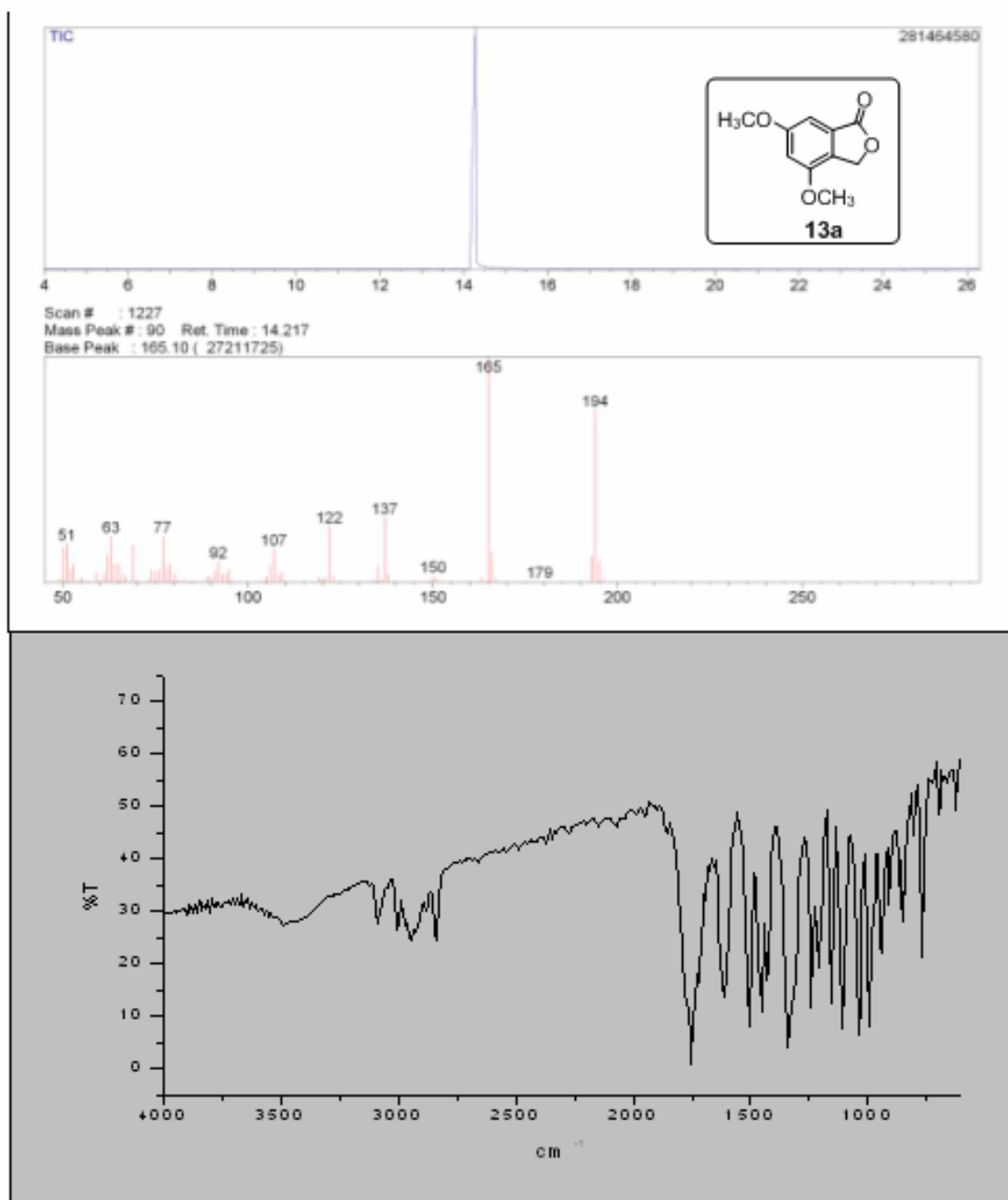
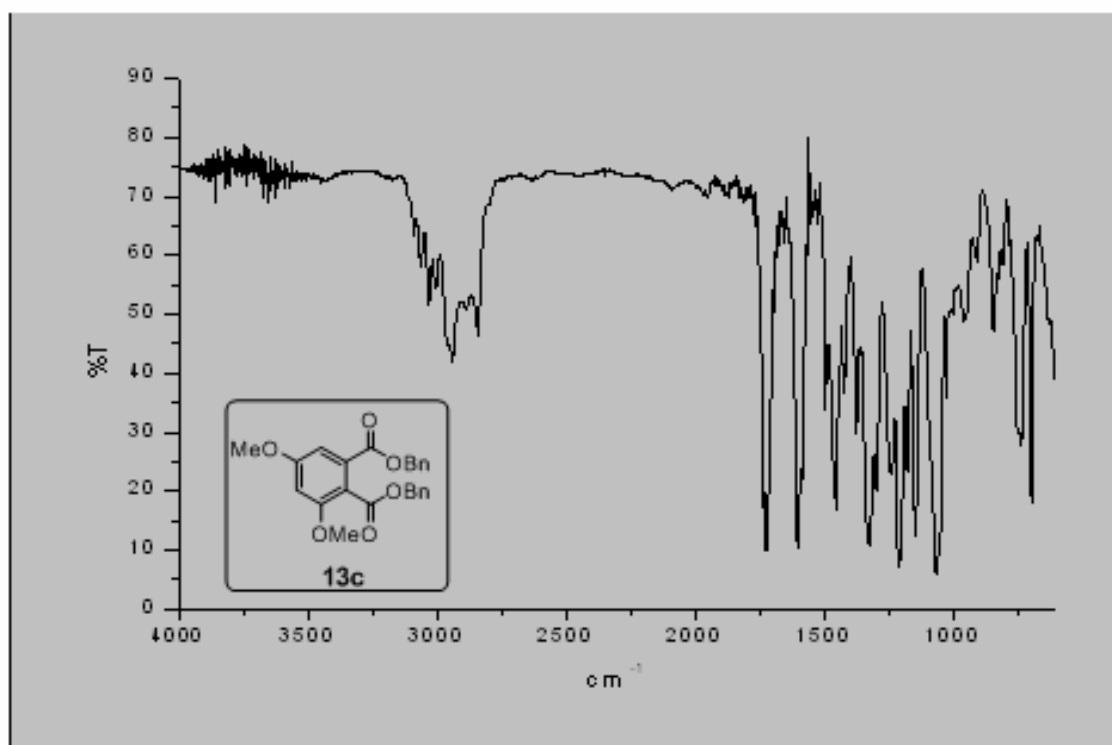


Figura 23 - Espectro de IV do produto 13c.



**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de  $\delta$  7,4 a  $\delta$  3,5 do produto **13c**.

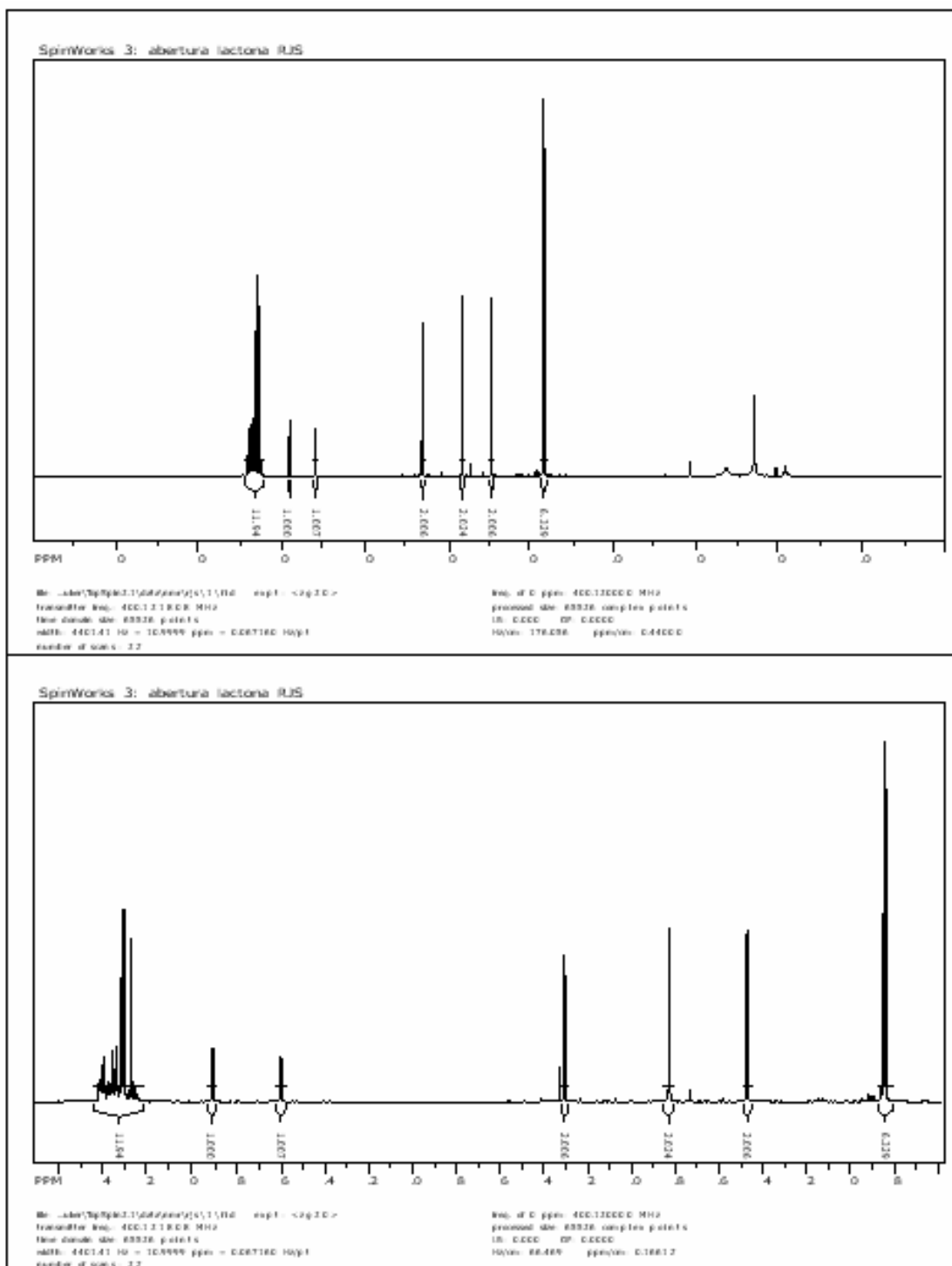




Figura 26 - Espectro de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) o produto **13c**.

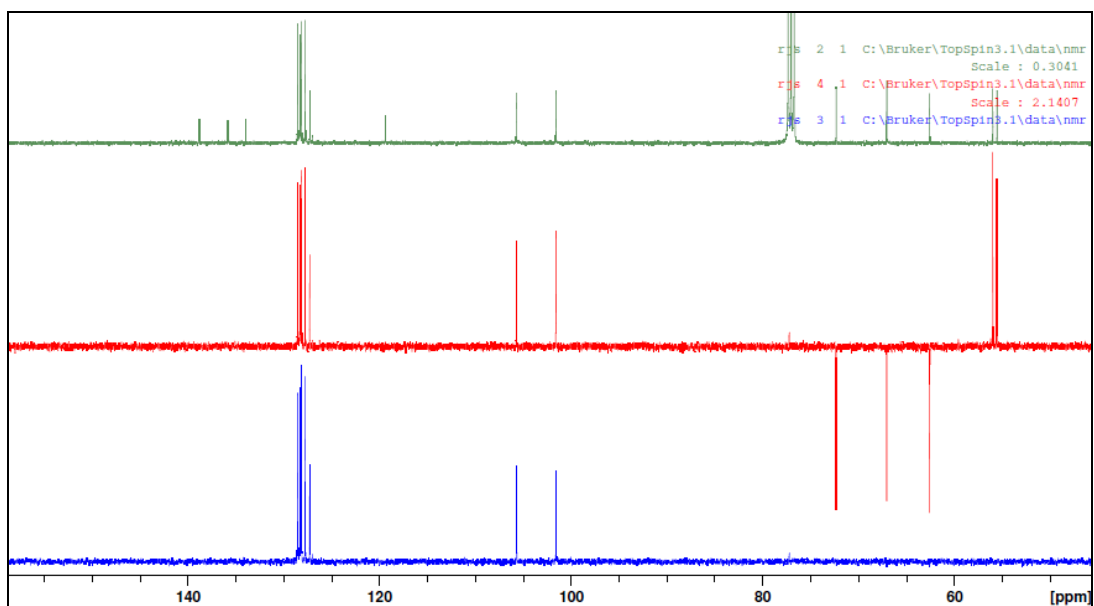
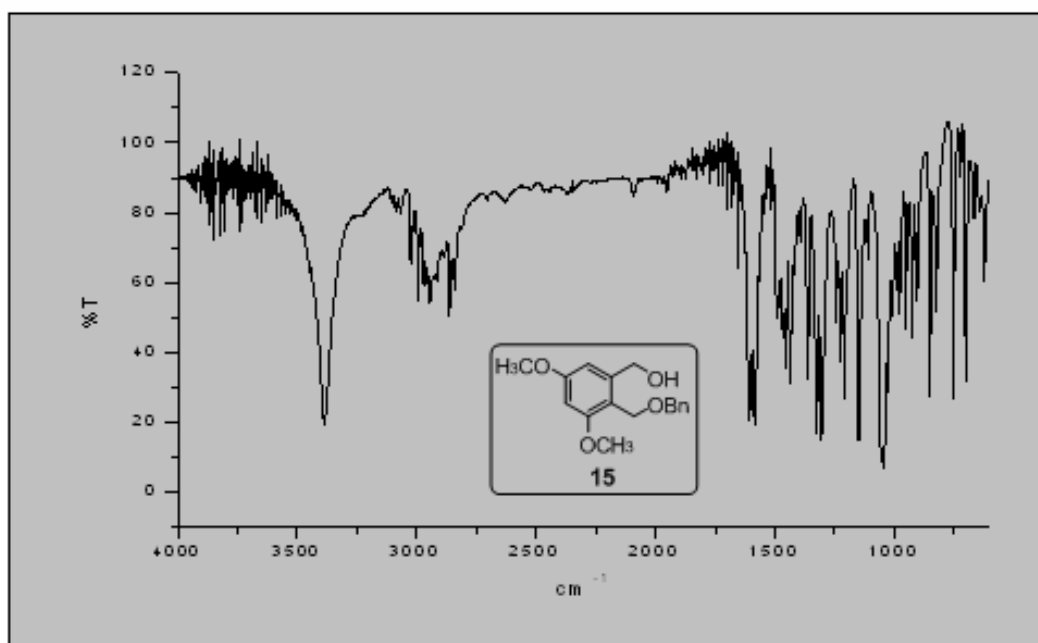
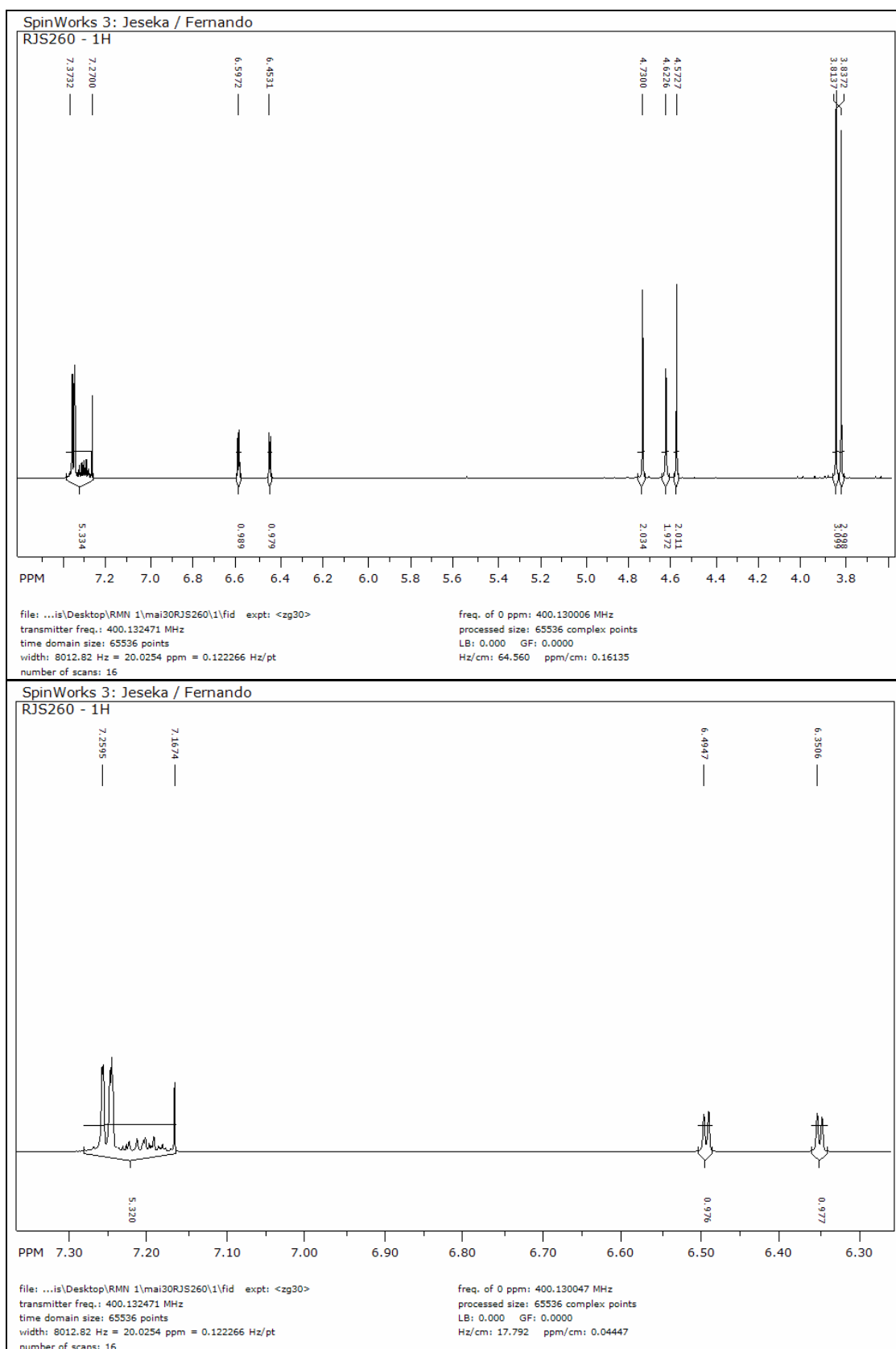


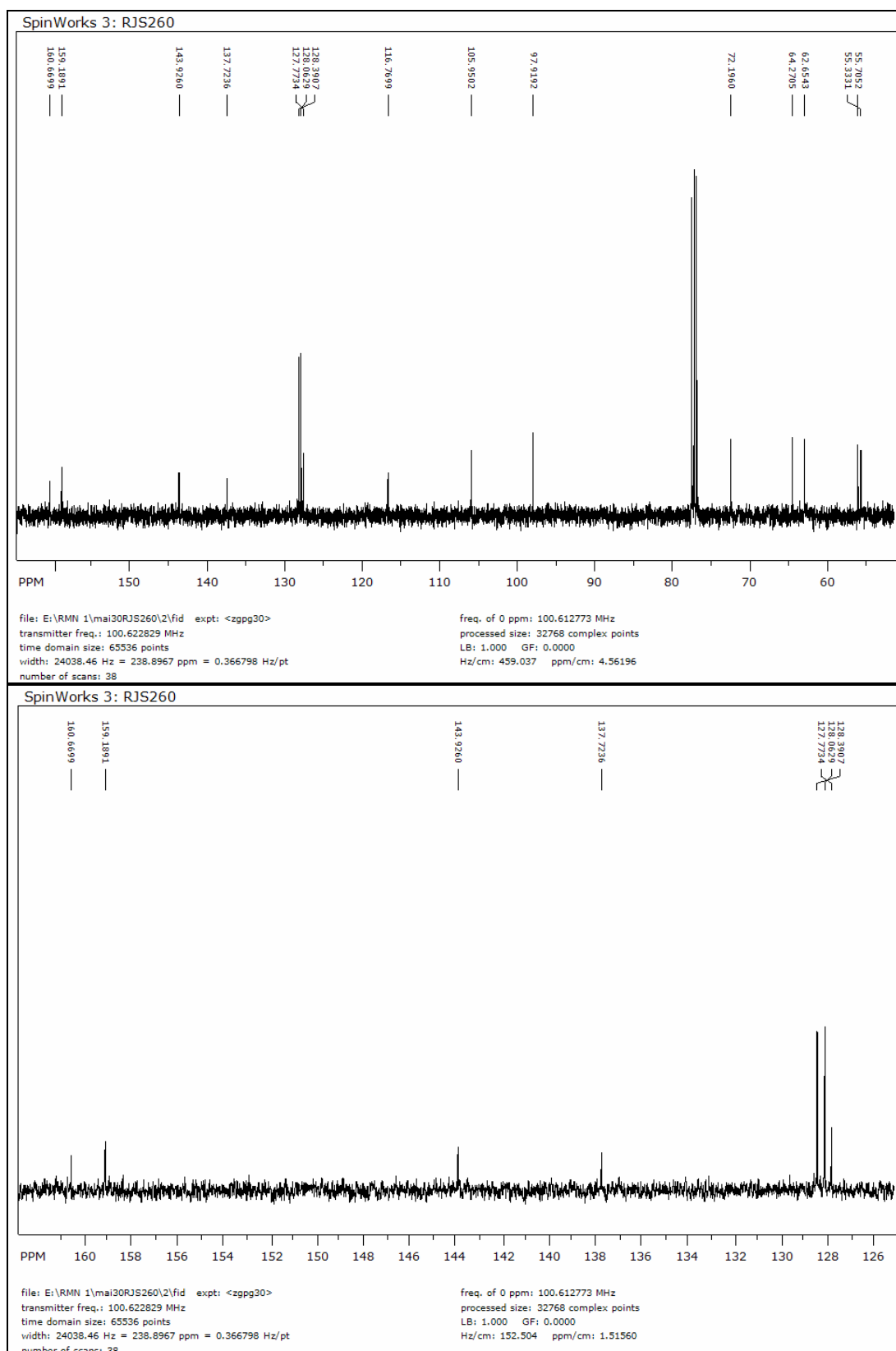
Figura 27 - Espectro de IV do produto **15**.

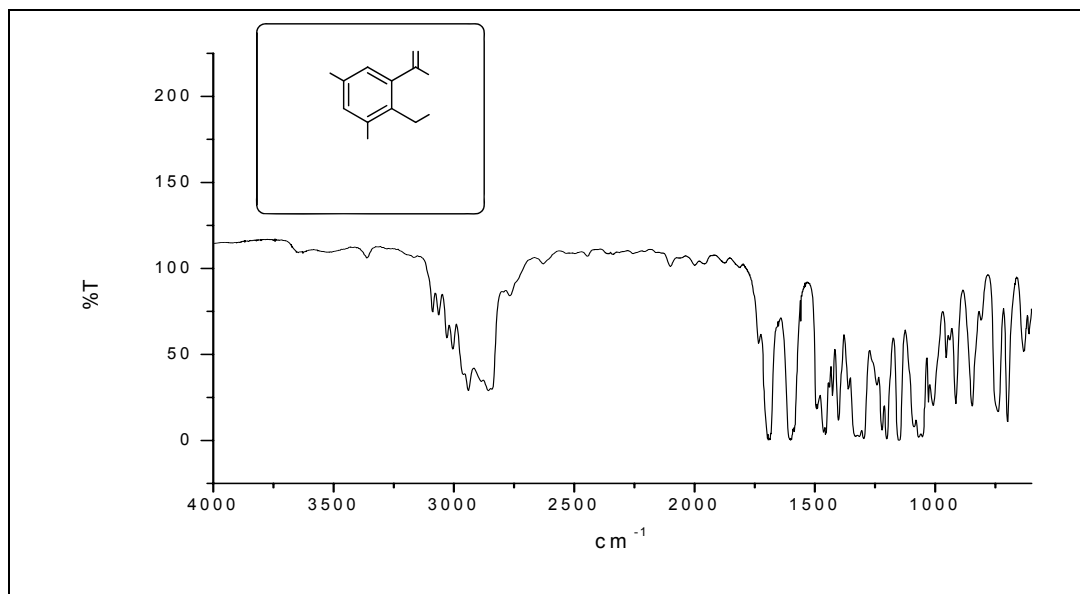


**Figura 28** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de  $\delta$  7,3 a  $\delta$  6,3 do produto **15**.



**Figura 29** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e expansão na faixa de  $\delta$  161,0 a  $\delta$  126,0 do produto **15**.



**Figura 30 - Espectro de IV do produto 16.**

**Figura 31** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) com expansão na faixa de  $\delta$  7,5 a  $\delta$  6,6 do produto **16**.

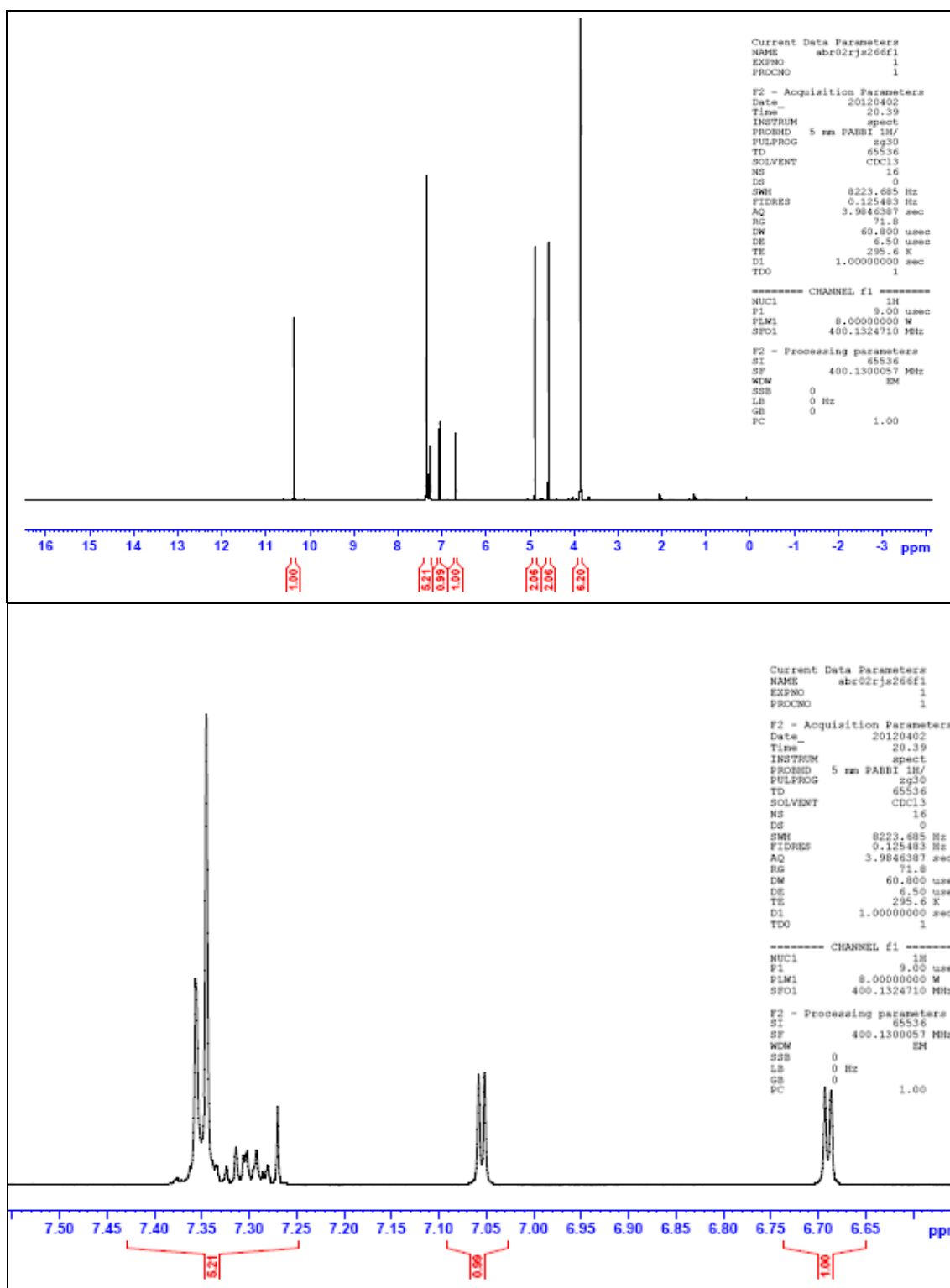


Figura 32 - Espectro com expansão do RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) na faixa de  $\delta$  10,5 a  $\delta$  3,5 do produto 16.

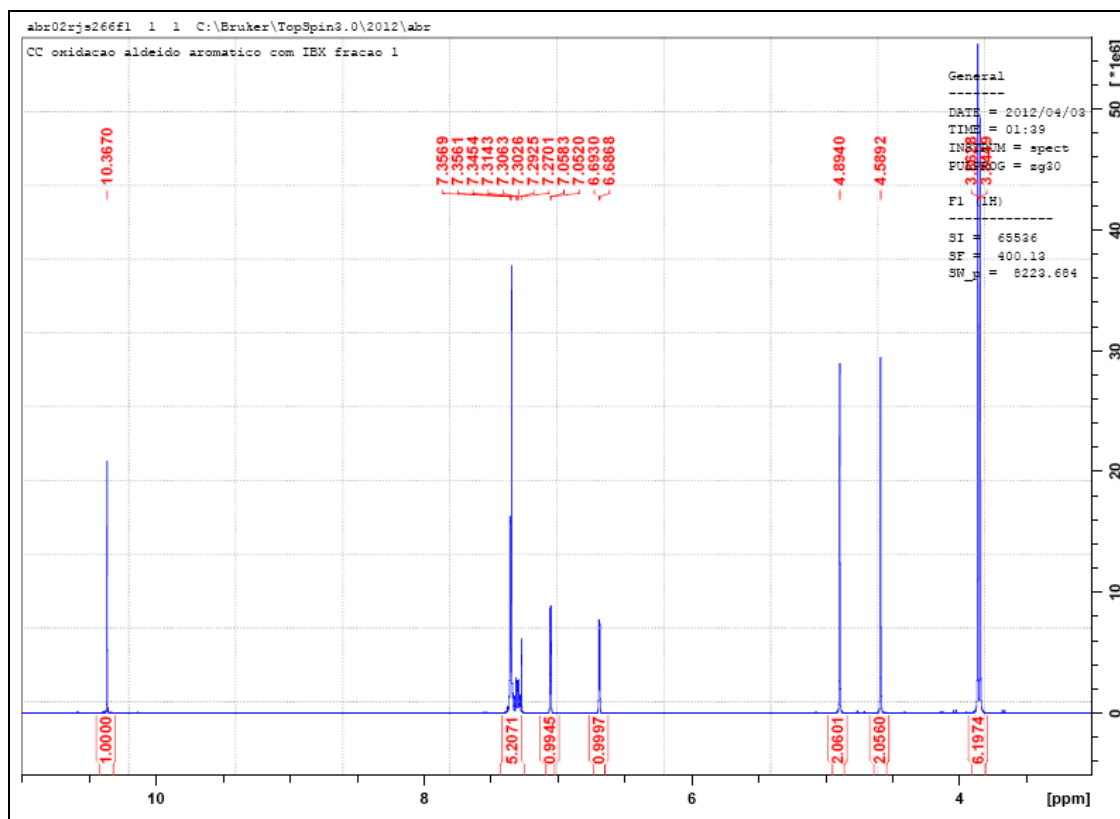
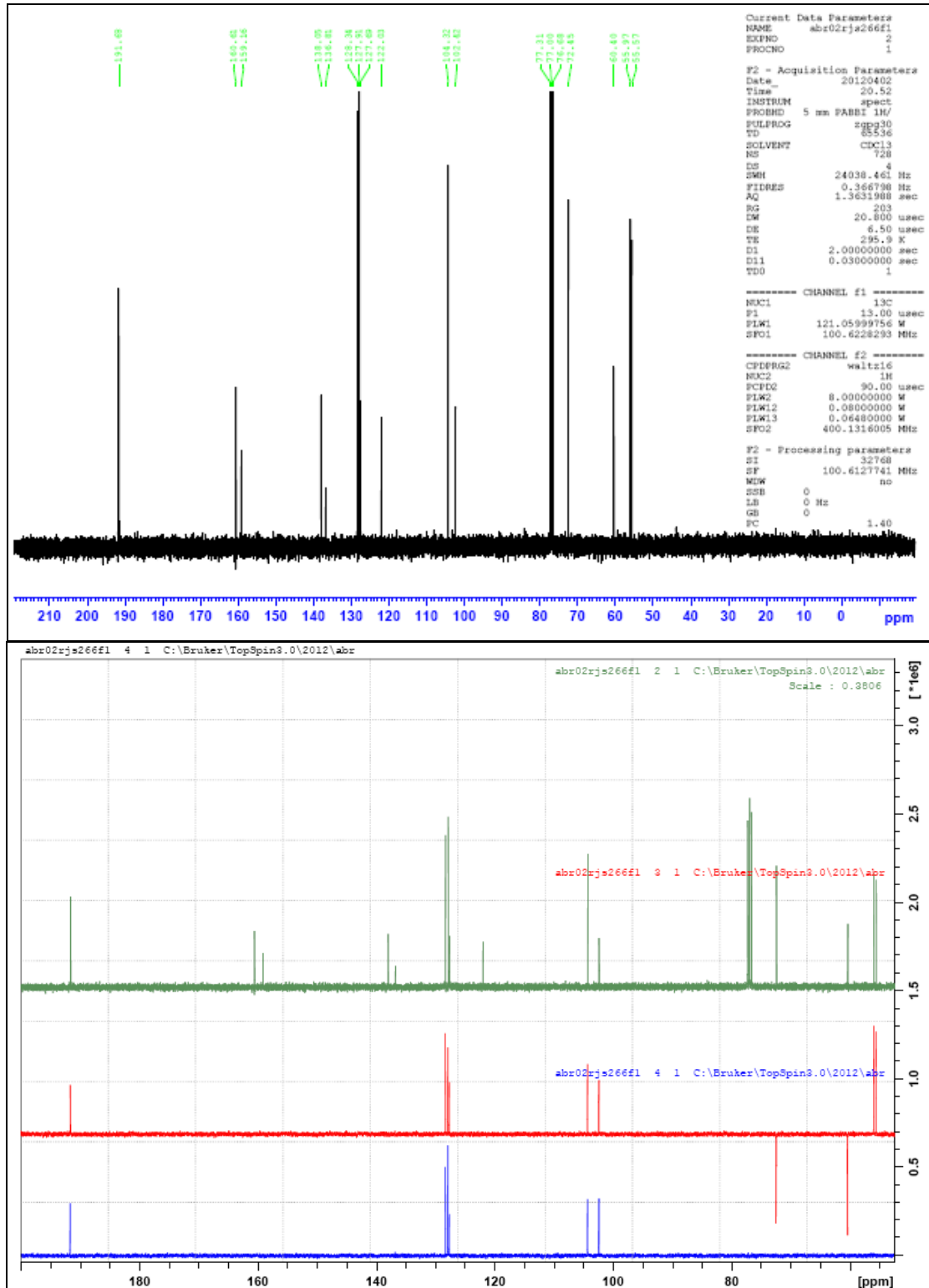


Figura 33 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) e DEPT do aldeído **16**.



**Figura 34** - Espectro de DEPT ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do produto **16**.