

## CURIOSIDADES SOBRE A REAÇÃO ALDÓLICA UTILIZADA COMO ETAPA CHAVE NA SÍNTESE BRASILEIRA DOS ÁCIDOS PTERÍDICOS A E B<sup>#</sup>

Luiz C. Dias\* e Airton G. Salles Jr.

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas - SP, Brasil

### INFORMAÇÕES GERAIS

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e de carbono (RMN <sup>13</sup>C) foram obtidos em espectrômetros de 250 MHz (Bruker 250 Advance) e 500 MHz (Varian INOVA 500).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna para o RMN de <sup>1</sup>H, clorofórmio deuterado (7,26 ppm) e benzeno deuterado (7,16 ppm) e para RMN de <sup>13</sup>C, clorofórmio deuterado (77,0 ppm) e benzeno deuterado (128,0 ppm).

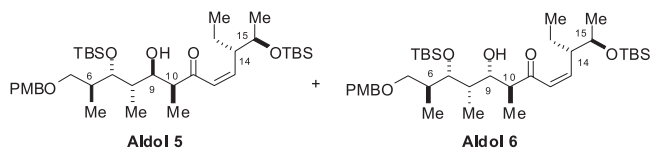
Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de <sup>1</sup>H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

O espectro de infravermelho foi obtido em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. A medida de rotação óptica foi obtida em um polarímetro 341 Pelkin Elmer utilizando uma cela de 1 cm de diâmetro; a concentração é expressa em g/100 mL.

O espectro de massa de alta resolução foi obtido em um espectrômetro Waters Micromass Q-TOF, ionização por *electrospray* e detecção por TOF.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). As visualizações foram auxiliadas por lâmpada de UV, imersão em ácido fosfomolibdico e/ou solução de permanganato de potássio e posterior aquecimento. As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh) e pressão. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

### PROCEDIMENTOS E CARACTERIZAÇÕES



A uma solução de LiHMDS em THF/etilbenzeno (1,0 mol L<sup>-1</sup>; 0,94 mL; 0,940 mmol) em THF (6,50 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **3** (0,2210 g; 0,780 mmol) e HMPA (0,42 mL; 2,370 mmol) em THF (16,00 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 h e, então, uma solução do aldeído **4** (0,2960 g; 0,780 mmol) em THF (2,90 mL) foi adicionada lentamente pela parede do balão. A agitação foi mantida por 2 h a -78 °C e então a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e deixada em agitação até atingir a temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1, 3 x 15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (10% EtOAc/hexano) fornecendo 0,2910 g (0,440 mmol) do aldol

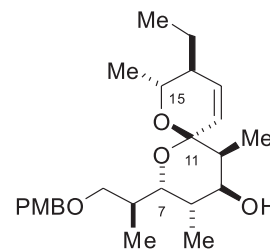
\*e-mail: ldias@iqm.unicamp.br

<sup>#</sup>Dedicado ao Prof. Hans Viertler (IQUSP) por suas contribuições à área de Química no Brasil.

**5** como um óleo incolor em 56% de rendimento. O diastereoisômero secundário **6** foi obtido em 14% de rendimento. Rendimento combinado: 70%; *ds* 80:20 favorecendo **5**.

**Aldol 5:** R<sub>f</sub> 0,45 (10% EtOAc/hexano); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (dl, *J* 8,6 Hz, 2H), 6,86 (dl, *J* 8,7 Hz, 2H), 6,32 (dl, *J* 11,7 Hz, 1H), 6,14 (ap t, *J* 10,5 Hz, 1H), 4,41 (sl, 2H), 4,00 (dd, *J* 7,2 e 1,5 Hz, 1H), 3,82-3,92 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* 8,9 e 4,3 Hz, 1H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,64 (qd, *J* 7,3 e 1,6 Hz, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,62-1,19 (m, 3H), 1,08 (d, *J* 7,2 Hz, 3H + m, 1H), 1,04 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,86 (s+t, 12H), 0,77 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ -4,7; -4,1; -3,9; -3,7; 8,3; 9,8; 12,1; 14,7; 18,3; 18,8; 22,3; 25,0; 26,1; 26,5; 38,4; 39,3; 47,2; 47,8; 54,7; 70,6; 71,1; 72,5; 73,1; 73,3; 114,0; 129,4; 131,4; 151,0; 159,6; 207,6; IV v (filme) 3472, 3053, 2959, 2932, 2856, 1674, 1612, 1514, 1462<sup>max</sup>; 1265, 1036, 837; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +21,0° (*c* 1,4; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HRMS (ESI TOF-MS): calcd para C<sub>37</sub>H<sub>69</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 665,4633; encontrado: 665,4546.

**Aldol 6:** R<sub>f</sub> 0,30 (10% EtOAc/hexano); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* 11,7 e 10,1 Hz, 1H), 4,40 (sl, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* 5,7 e 2,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* 9,2 e 6,6 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* 9,2 e 6,3 Hz, 1H + m, 1H), 3,04 (d, *J* 2,8 Hz, 1H), 2,73 (dq, *J* 7,0 e 6,9 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,77-1,22 (m, 3H), 1,10 (d, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,87 (sl, 18H), 0,83 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,04 (s, 6H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ -4,7; -4,1; -3,9; -3,7; 10,0; 12,18; 12,20; 14,2; 18,3; 18,6; 22,4; 25,1; 26,1; 26,3; 38,2; 39,2; 47,2; 49,8; 54,8; 70,6; 72,8; 73,1; 73,4; 75,2; 114,1; 128,3; 129,5; 150,3; 159,8; 205,2.

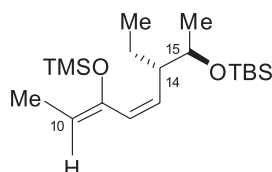


Espirocetal **10**

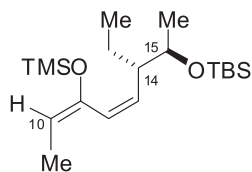
A uma solução do aldol **6** (0,0300 g; 0,045 mmol) em THF (3,50 mL) a 0 °C foi adicionado HF-Piridina (0,64 mL). Depois de 12 h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (40% EtOAc/hexano) fornecendo 0,0120 g (0,029 mmol) do espirocetal **10** em 65% de rendimento como único produto.

R<sub>f</sub> 0,50 (40% EtOAc/hexano); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,24 (d, *J* 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 5,67 (dl, *J* 10,3 Hz, 1H),

5,62 (dd,  $J$  10,5; 2,6 Hz, 1H), 4,42 (d,  $J$  11,2 Hz, 2H), 4,37 (d,  $J$  11,4 Hz, 2H), 3,93 (q,  $J$  6,3 Hz, 1H), 3,88 (dd,  $J$  10,0; 2,7 Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J$  10,3; 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J$  10,3; 7,8 Hz, 1H), 3,50 (dl,  $J$  5,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H + qd,  $J$  6,8; 5,1 Hz, 1H), 1,39-1,26 (m, 3H), 1,17 (d,  $J$  7,1 Hz, 9H), 1,01 (d,  $J$  6,8 Hz, 3H), 0,76 (t,  $J$  7,3 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  3,7; 10,4; 13,5; 13,6; 19,4; 23,7; 36,0; 40,3; 41,8; 42,2; 54,7; 67,6; 72,8; 73,0; 75,1; 76,7; 97,4; 113,9; 128,3; 129,2; 130,2; 130,6; 159,5.



Silil enol éter 11-Z



Silil enol éter 11-E

**Condição reacional I:** A uma solução de LiHMDS em THF/etilbenzeno (1,0 mol L<sup>-1</sup>; 0,33 mL; 0,330 mmol) em THF (1,00 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **3** (0,0850 g; 0,300 mmol) em THF (0,50 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 h e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,05 mL; 0,360 mmol). A agitação foi mantida por 30 min a -78 °C. Então, a reação foi levada à temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 h. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H utilizando-se benzeno deuterado (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 75:25 entre o silil enol éter **11-E** e o silil enol éter **11-Z**, respectivamente.

**Condição reacional I,** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6,21 (d,  $J$  12,2 Hz, 1H), 5,94 (d,  $J$  11,9 Hz, 1H), 5,58 (apt,  $J$  11,1 Hz, 1H), 5,37 (apt,  $J$  10,8 Hz, 1H), 4,99 (q,  $J$  6,73 Hz, 1H), 4,79 (q,  $J$  7,13 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d,  $J$  6,70 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (d,  $J$  7,13 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (d,  $J$  6,34 Hz, 3H), 1,13 (d,  $J$  6,83 Hz, 3H), 1,06-0,95 (t, 3H + t, 3H + s, 9H + s, 9H), 0,23-0,20 (s, 9H + s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

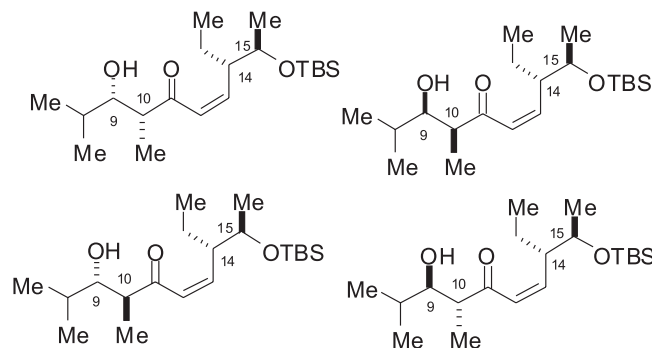
**Condição reacional II:** A uma solução de LiHMDS em THF/etilbenzeno (1,0 mol L<sup>-1</sup>; 0,47 mL; 0,470 mmol) em THF (1,70 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **3** (0,1210 g; 0,427 mmol) e HMPA (0,04 mL) em THF (0,50 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 h e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,07 mL; 0,510 mmol). A agitação foi mantida por 30 min a -78 °C. Então, a reação foi levada á temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 h. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H utilizando-se benzeno deuterado (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 50:50 entre o silil enol éter **11-E** e o silil enol éter **11-Z**, respectivamente.

**Condição reacional II,** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6,21 (d,  $J$  12,2 Hz, 1H), 5,94 (d,  $J$  11,9 Hz, 1H), 5,58 (apt,  $J$  11,1 Hz, 1H), 5,37 (apt,  $J$  10,8 Hz, 1H), 4,99 (q,  $J$  6,73 Hz, 1H), 4,79 (q,  $J$  7,13 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d,  $J$  6,70 Hz,

3H), 1,66 (m, 1H), 1,55 (d,  $J$  7,13 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (d,  $J$  6,34 Hz, 3H), 1,13 (d,  $J$  6,83 Hz, 3H), 1,06-0,95 (t, 3H + t, 3H + s, 9H + s, 9H), 0,23-0,20 (s, 9H + s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

**Condição reacional III:** A uma solução de LiHMDS em THF/etilbenzeno (1,0 mol L<sup>-1</sup>; 0,46 mL; 0,460 mmol) em THF (3,30 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **3** (0,1090 g; 0,390 mmol) e HMPA (0,22 mL) em THF (8,00 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 h e então foi adicionado clorotrimetilsilano (0,06 mL; 0,460 mmol). A agitação foi mantida por 30 min a -78 °C. Então, a reação foi levada à temperatura ambiente e a agitação mantida por mais 1 h. A mistura reacional foi tratada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1, 3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H utilizando-se benzeno deuterado (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) como solvente. Foi possível determinar uma razão de 95:05 entre o silil enol éter **11-Z** e o silil enol éter **11-E**, respectivamente.

**Condição reacional III,** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5,94 (d,  $J$  11,9 Hz, 1H), 5,37 (apt,  $J$  10,8 Hz, 1H), 4,99 (q,  $J$  6,73 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (d,  $J$  6,70 Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (d,  $J$  6,83 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,95 (t,  $J$  7,30 Hz, 3H), 0,21 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).



**Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona **3** e isobutiraldeído**

A uma solução de LiHMDS em THF/etilbenzeno (1,0 mol L<sup>-1</sup>; 0,95 mL; 0,950 mmol) em THF (6,50 mL) a -78 °C foi adicionada uma solução da etil cetona **3** (0,2240 g; 0,800 mmol) e HMPA (0,41 mL) em THF (16,00 mL). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por 2 h e, então, uma solução de isobutiraldeído (0,06 mL; 0,610 mmol) em THF (2,30 mL) foi adicionada lentamente pela parede do balão. A agitação foi mantida por 2 h a -78 °C e então a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e deixada em agitação até atingir a temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com uma mistura Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1, 3 x 15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A massa obtida foi purificada por cromatografia *flash* (10% EtOAc/hexano) fornecendo 0,2280 g (0,640 mmol) de uma mistura de isômeros em 80% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6,08-5,97 (m, 8H), 3,83-3,75 (qd,  $J$  6,30 e 2,90 Hz, 4H), 3,56-3,47 (m, 7H), 3,39 (quint,  $J$  6,10 Hz, 1H), 2,81 (apt,  $J$  6,60 Hz, 2H), 2,77 (apt,  $J$  2,70 Hz, 2H), 2,55 (qd,  $J$  7,30 e 3,70 Hz, 2H), 2,49 (qd,  $J$  7,10 e 3,20 Hz, 2H), 1,69-1,51 (m, 8H), 1,41 (m, 4H), 1,11-0,86 (sl, 36H + m, 54H), 0,69 (d,  $J$  6,83 Hz, 3H), 0,68 (d,  $J$  6,60 Hz, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s,

3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  -4,72; -4,71; -4,10; 9,99; 10,06; 12,16; 12,17; 12,19; 14,62; 14,65; 16,76; 16,82; 18,27; 18,96; 19,00; 19,12; 20,16; 20,18; 22,24; 22,28; 22,30; 25,01; 25,09; 25,10; 26,09; 31,05; 31,34; 31,38; 47,17; 47,18; 47,21; 48,75; 49,24; 70,58; 70,64;

70,71; 70,72; 76,32; 76,35; 78,54; 78,58; 128,15; 128,94; 129,00; 149,85; 149,88; 150,23; 205,68; 205,69; 206,19; 206,24.

## ESPECTROS

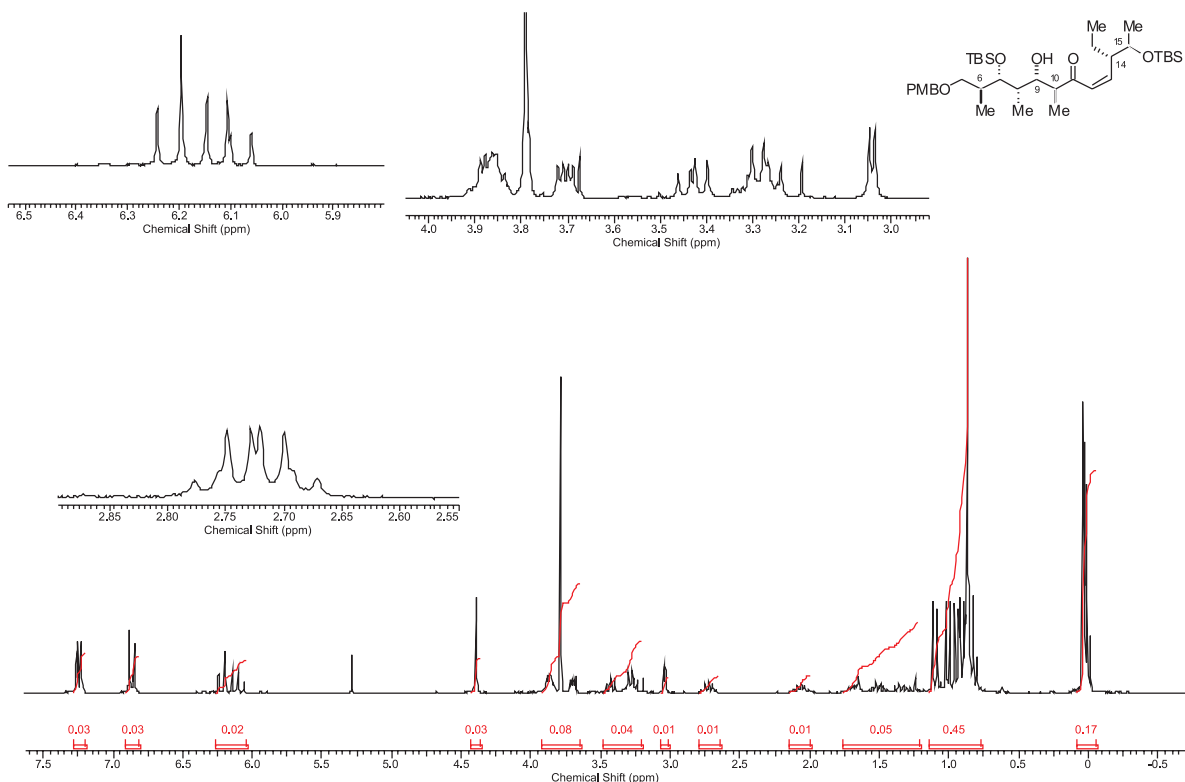


Figura 1S. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Aldol 6

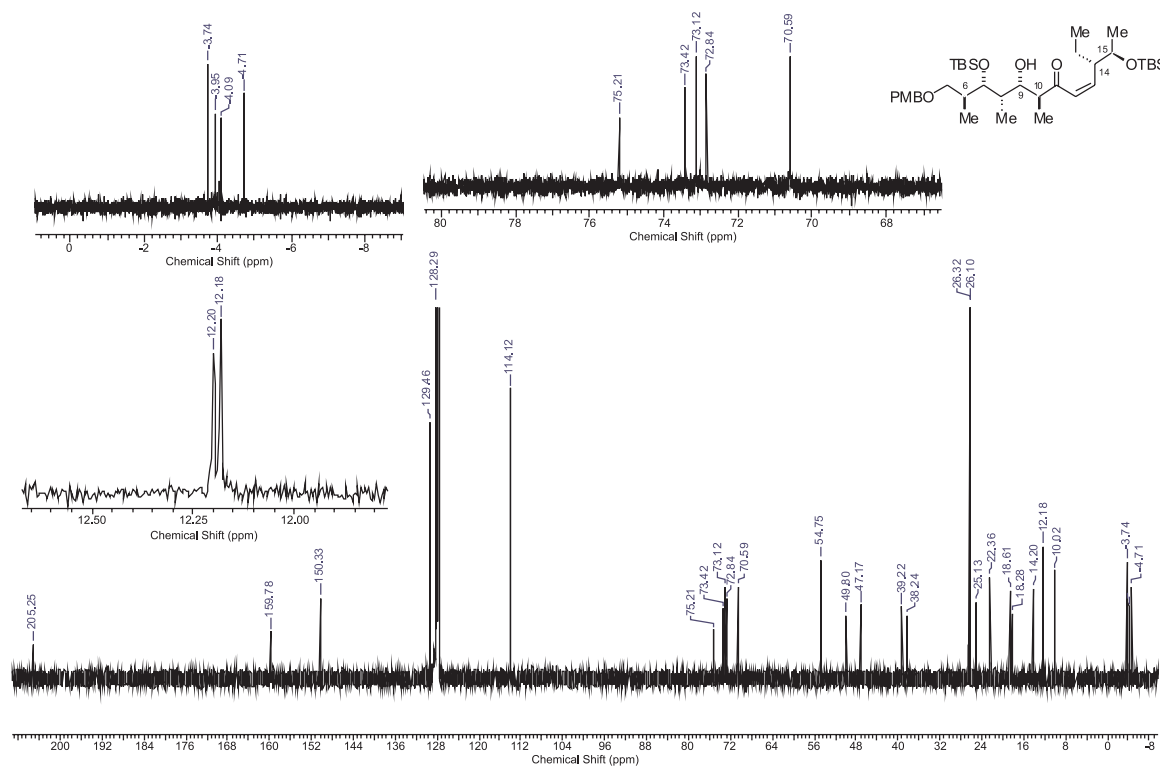


Figura 2S. RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Aldol 6

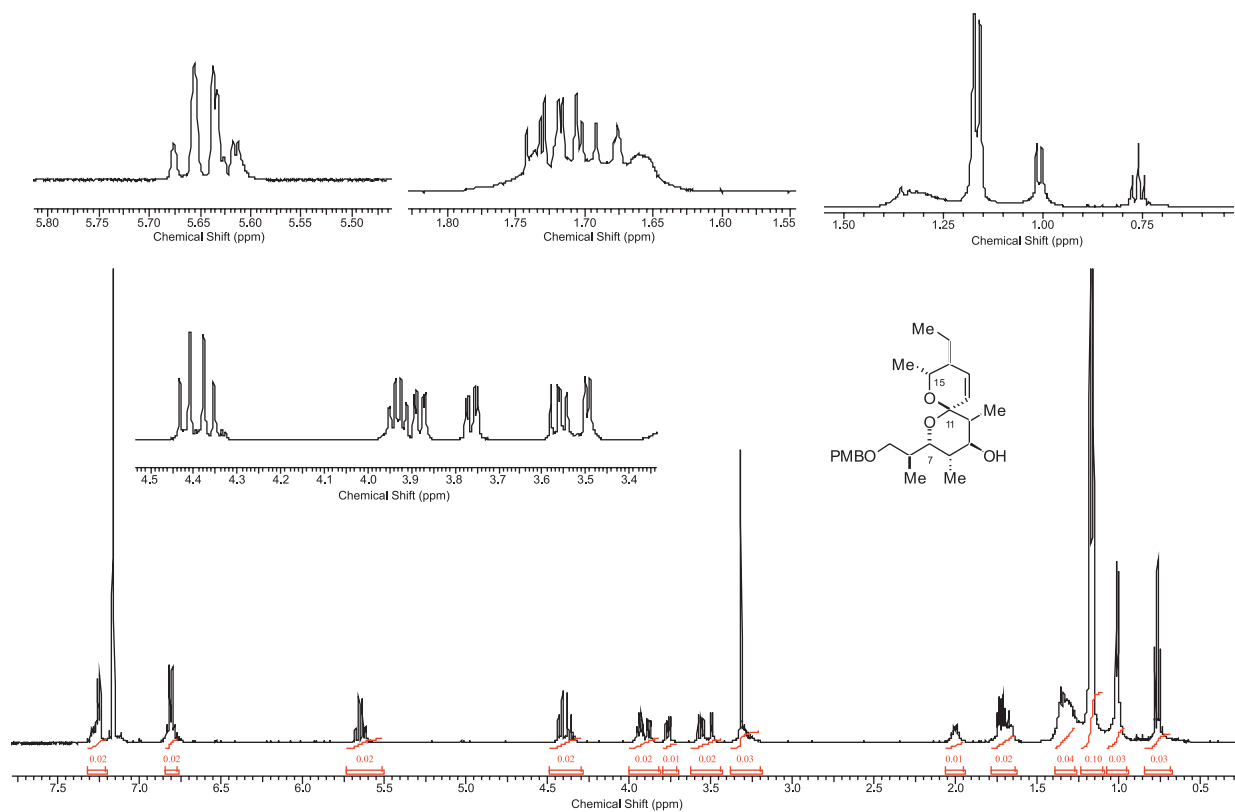


Figura 3S. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Spirocetal 10

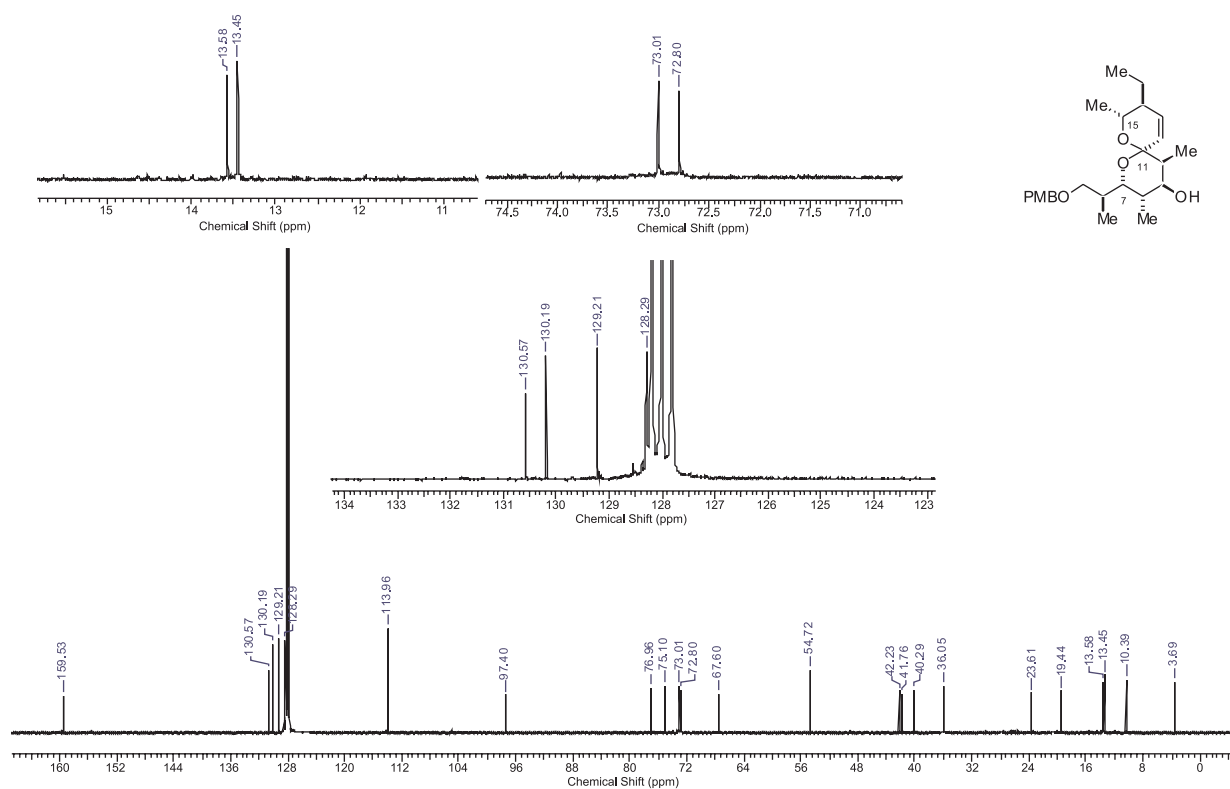


Figura 4S. RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Spirocetal 10

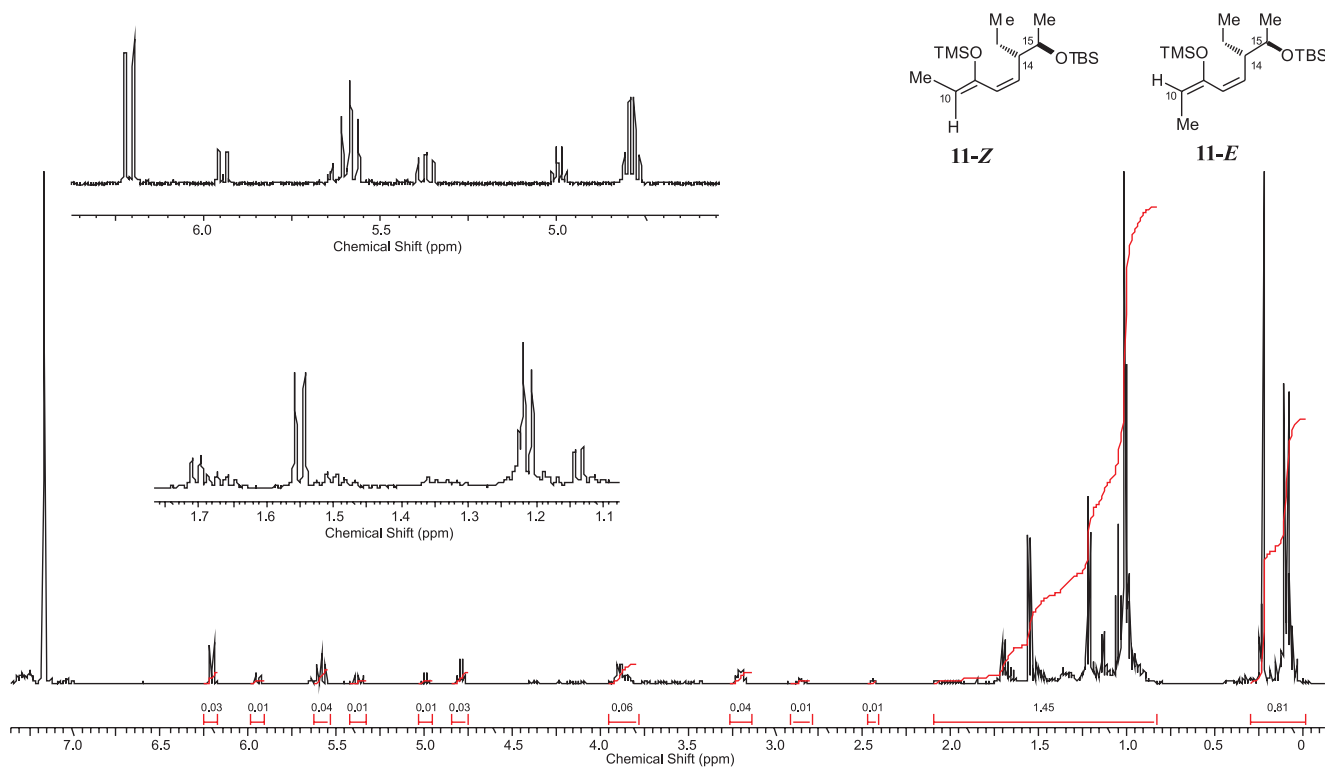


Figura 5S. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Silil enol éter **11-Z** e Silil enol éter **11-E** (Condição reacional I)

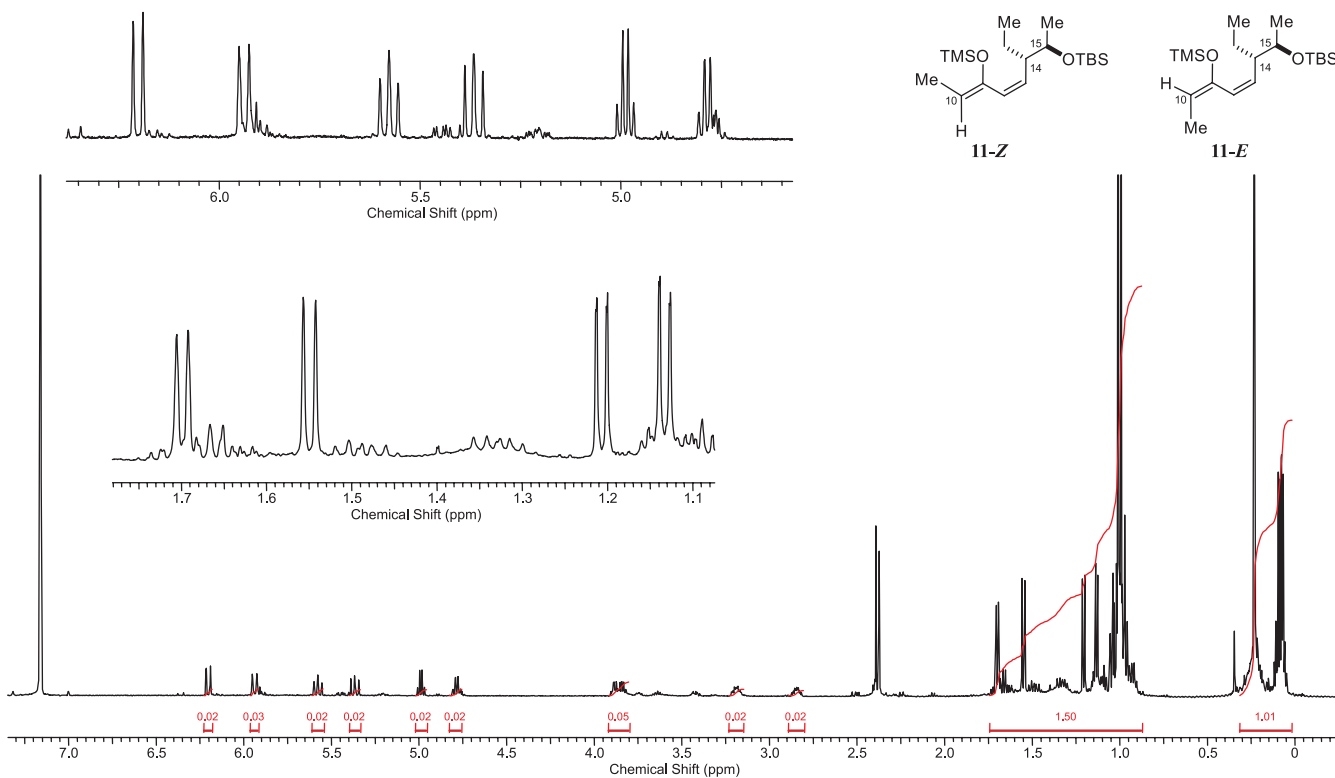


Figura 6S. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Silil enol éter **11-Z** e Silil enol éter **11-E** (Condição reacional II)

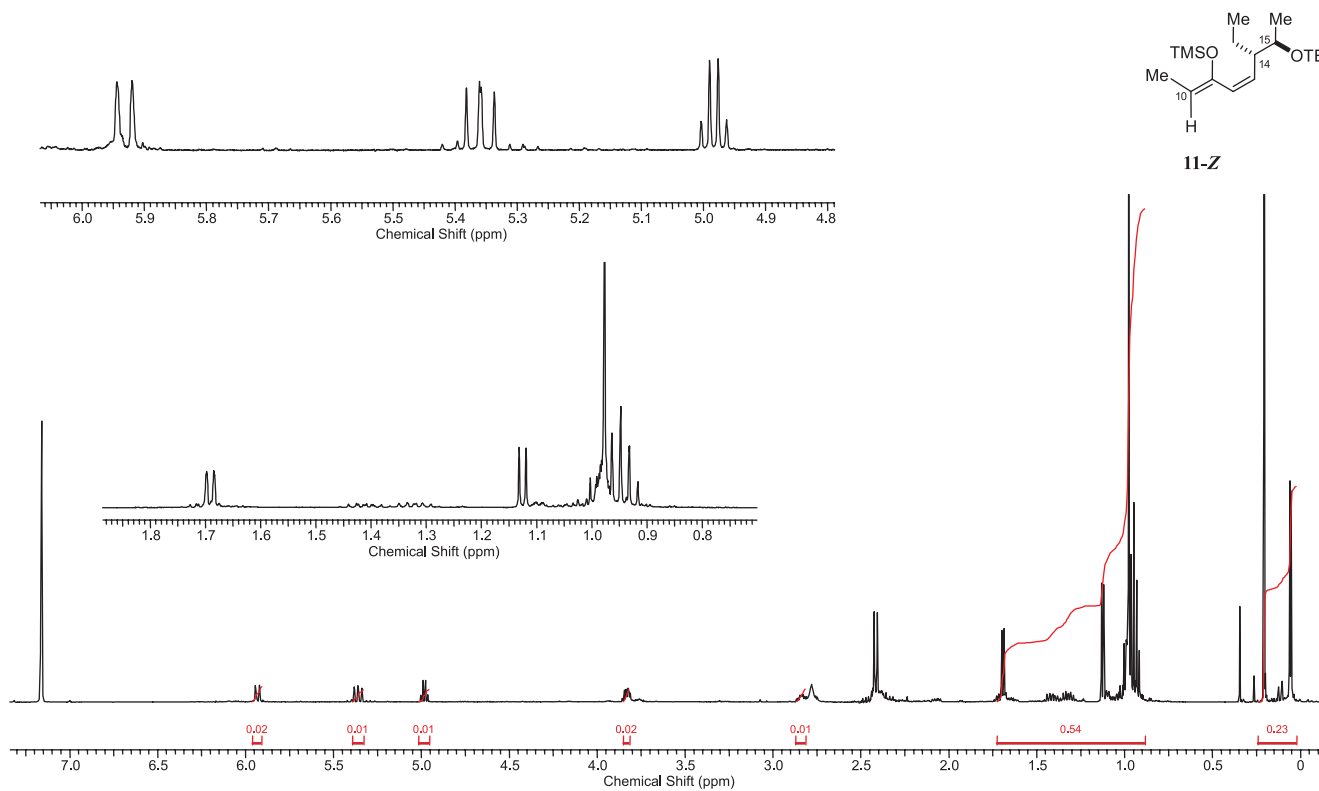


Figura 7S. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Silil enol éter **11-Z** (Condição reacional III)

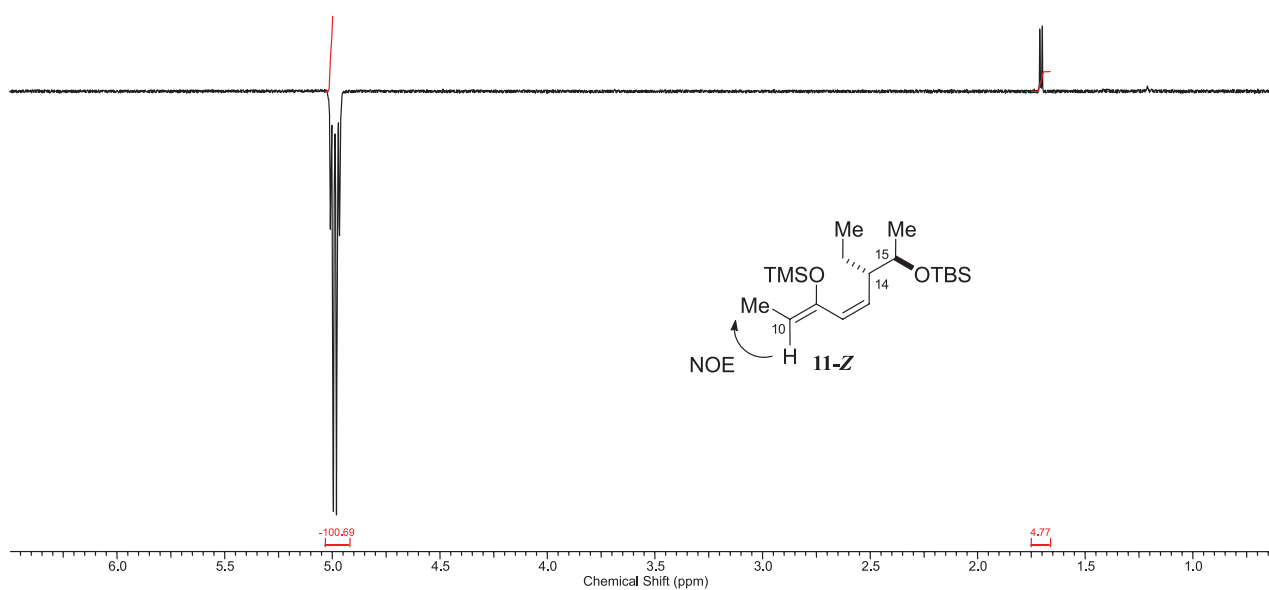


Figura 8S. Espectro de NOE diferencial para o silil enol éter **11-Z**: irradiação no hidrogênio vinílico (4,99 ppm)

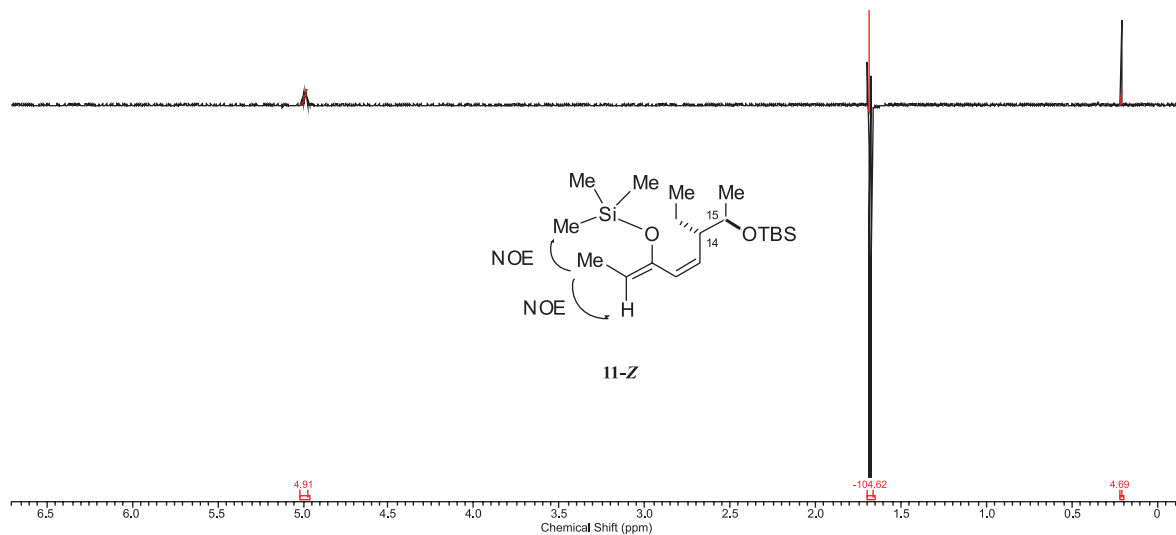


Figura 9S. Espectro de NOE diferencial para o silil enol éter 11-Z: irradiação nos hidrogênios da metila vinílica (1,69 ppm)

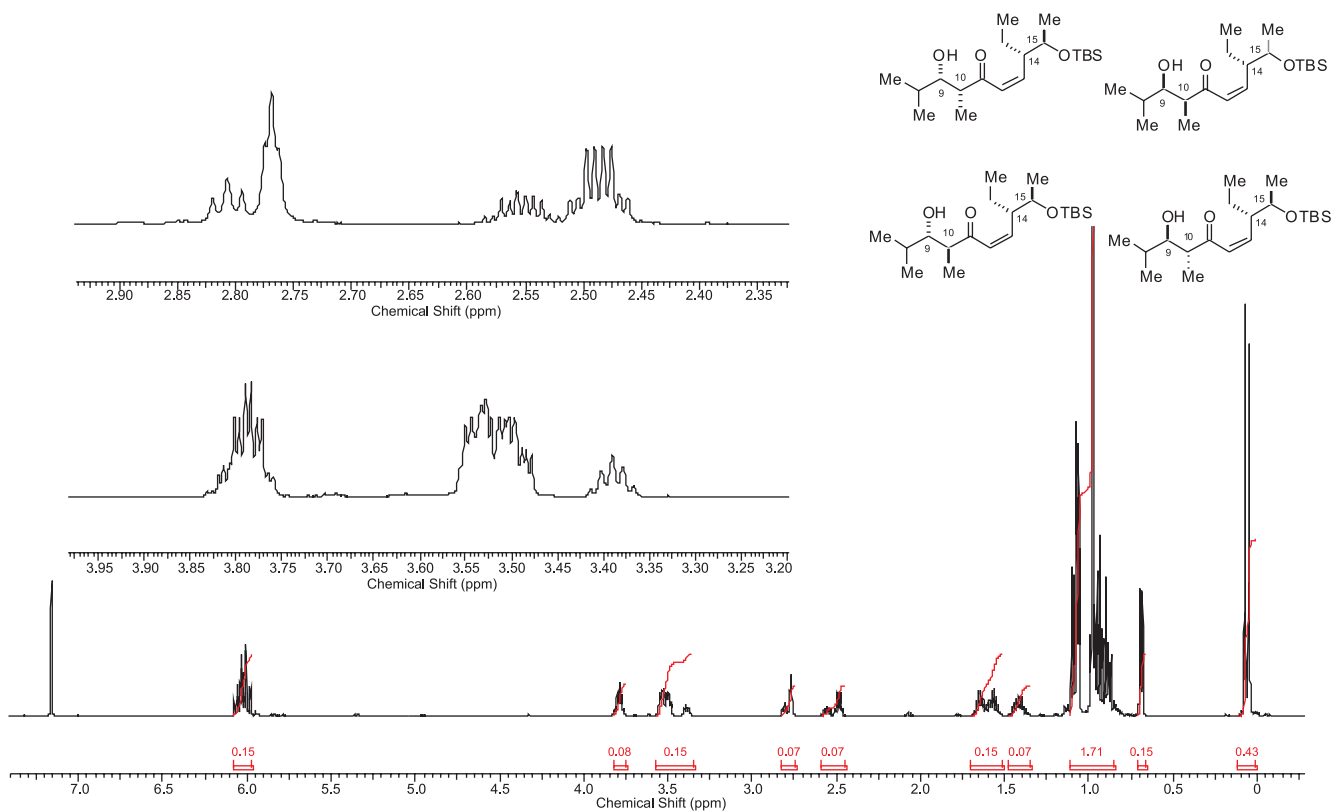


Figura 10S. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona 3 e isobutiraldeído

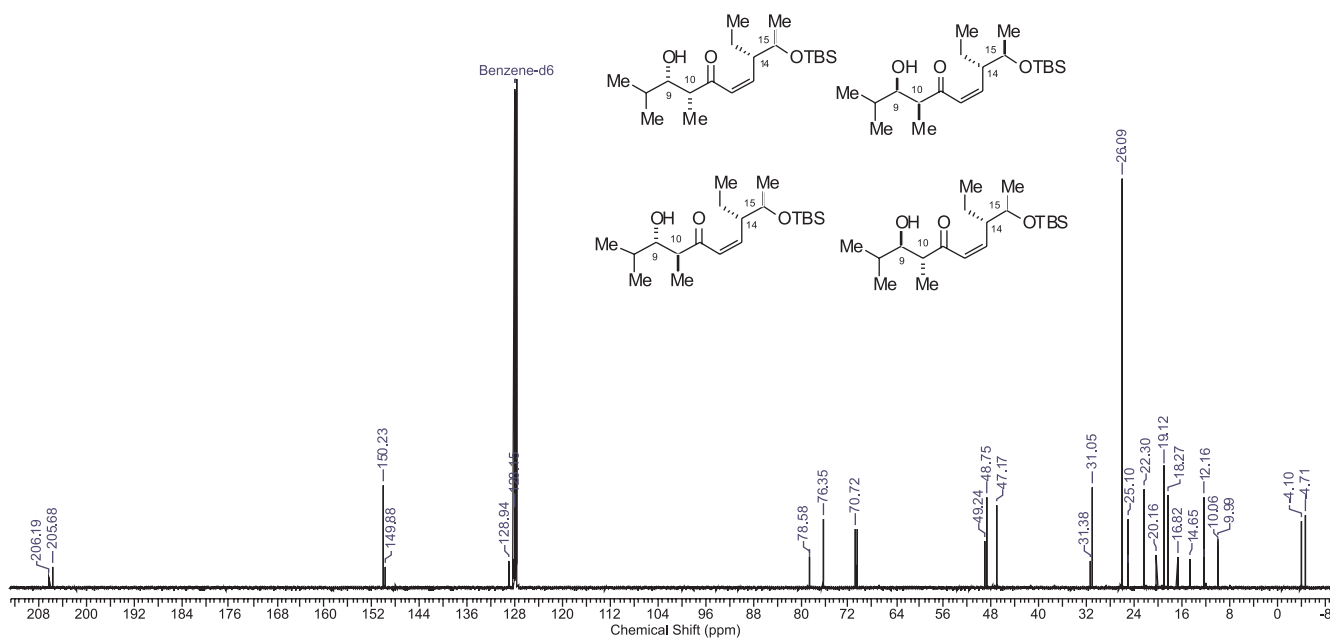


Figura 11S. RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona 3 e isobutiraldeído

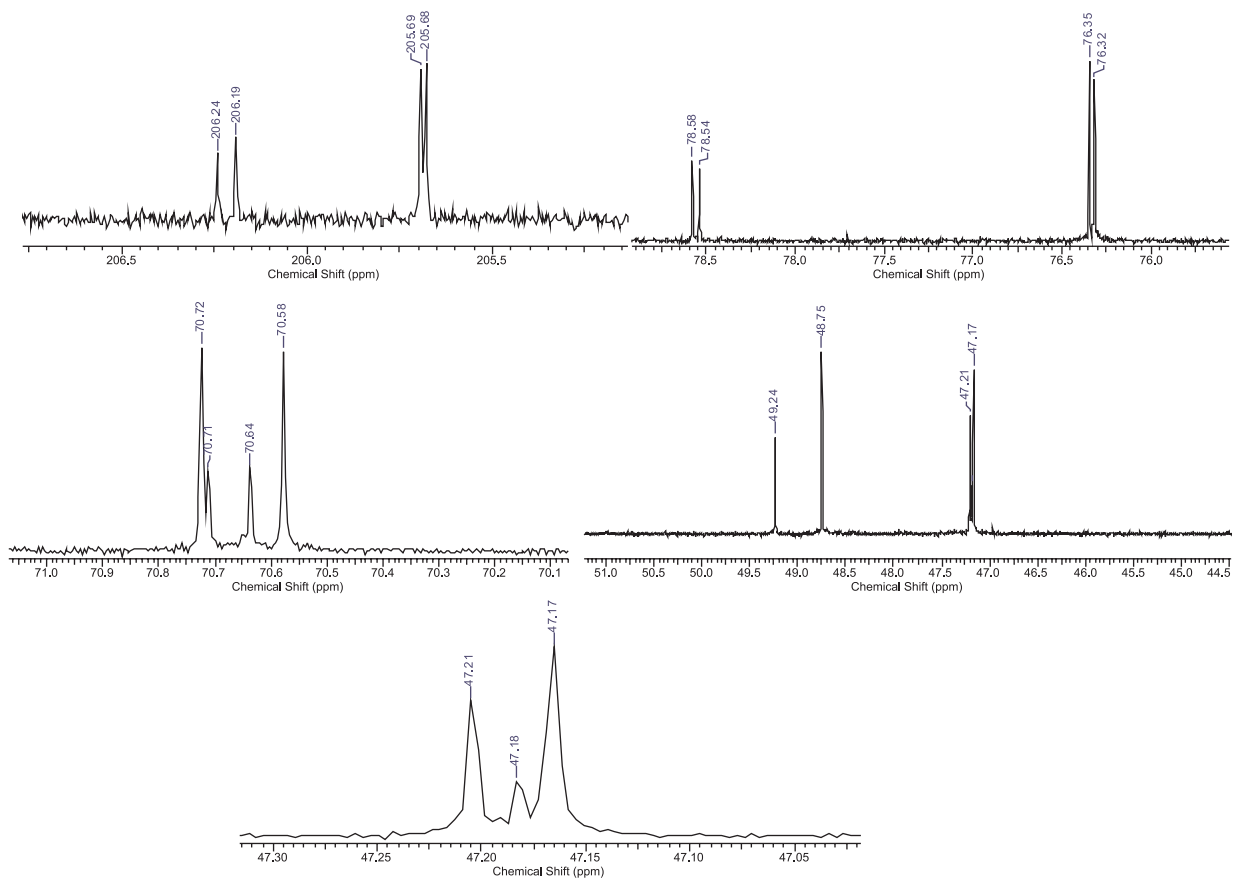


Figura 12S. RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): Mistura de aldóis proveniente da estereoindução simples entre a etil cetona 3 e isobutiraldeído. Expansões



A Figura 13S resume visualmente os resultados obtidos e confirma como enolatos de lítio podem ser extremamente sensíveis às condições reacionais.

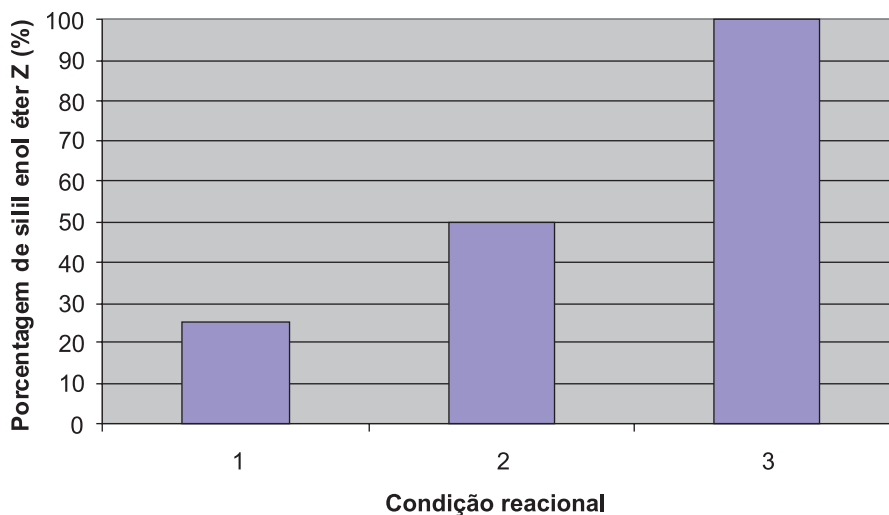


Figura 13S. Gráfico mostrando a dependência entre a porcentagem de silil enol éter Z e a condição reacional

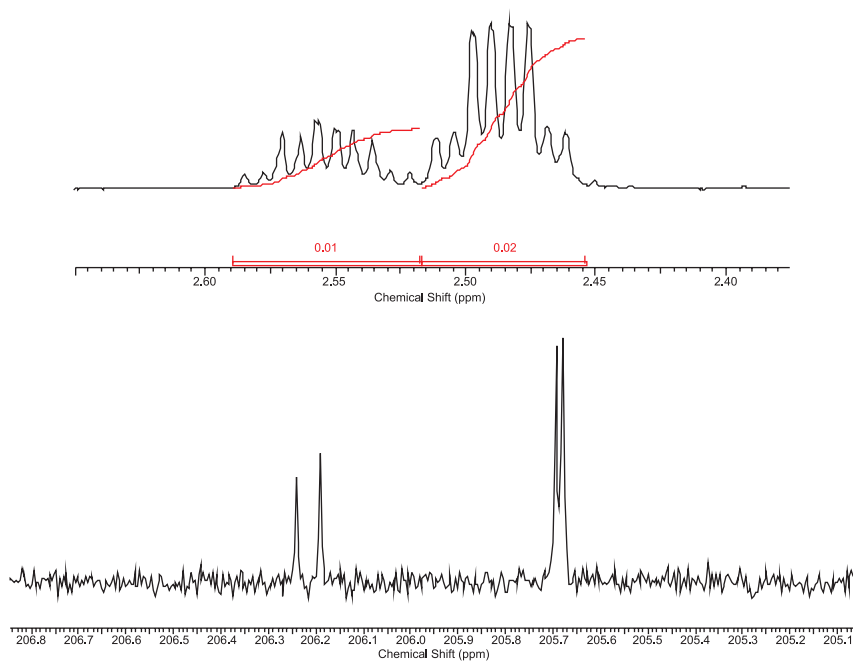


Figura 14S. Sinais referentes a hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos ( $\text{RMN } ^1\text{H}$ ) e a carbonilas ( $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ ) para mistura de isômeros (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )