



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

***$\alpha$ -HIDROXILAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONILADOS:  
SÍNTESE DA  $\alpha$ -HALOALACTONA E DE  $\gamma$ -LACTONAS ANÁLOGAS***

Marcos Maragno Peterle

Florianópolis  
2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

***$\alpha$ -HIDROXILAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONILADOS:  
SÍNTESE DA HARZIALACTONA E DE  $\gamma$ -LACTONAS ANÁLOGAS***

Marcos Maragno Peterle

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.  
Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis  
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Maragno Peterle, Marcos

$\alpha$ -HIDROXILAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONILADOS: SÍNTESE  
DA HARZIALACTONA E DE  $\gamma$ -LACTONAS ANÁLOGAS / Marcos Maragno  
Peterle ; orientador, Marcus Mandolesi Sá - Florianópolis,  
SC, 2015.

163 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, . Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2.  $\alpha$ -hidroxilação. 3.  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonas.  
4. epóxidos. 5. harzialactona A. I. Sá, Marcus Mandolesi.  
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Química. III. Título.

Marcos Maragno Peterle

***$\alpha$ -HIDROXILAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONILADOS:  
SÍNTESE DA HARZIALACTONA E DE  $\gamma$ LACTONAS ANÁLOGAS***

Esta Dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis-SC, 25 de Fevereiro de 2015.

---

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo

Coordenador do Programa

**Banca examinadora:**

---

Profa. Dra. Tula Beck Bisol (UFSC)

---

Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento (UFSC)

---

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto (UFSC)

---

Dr. Marcelo Volpatto Marques (UFSC)

---

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá (Orientador)



A minha mãe, Marise, pelo apoio, amor e esforço incondicional durante toda minha vida.

A toda minha família por todo o apoio durante todos esses anos de conquistas.



A minha namorada Natasha,  
que sempre esteve ao meu lado  
durante todos os desafios que apareceram em todos estes anos.  
Obrigado pela confiança, dedicação e amor.



Ao Professor Marcus Sá, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa e por todo conhecimento transmitido.



## AGRADECIMENTOS

Aos colegas do MesoLab: Henrique, Misael, Thaís, Taíssa, Luís Gustavo e Jahn. Por toda a convivência, conversas e momentos de descontração durante esses dois anos.

Em especial, a Marcelo Volpatto Marques, pela orientação e ajuda durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao Prof. Marcus Sá por me receber em seu laboratório e por todo o aprendizado ao longo dessa jornada.

Ao Prof. Antônio Carlos Joussef pelas conversas e pelo aprendizado passado durante esses anos.

Aos colegas e amigos de outros laboratórios do Departamento de Química.

Ao Jadir e à Grace, pelo trabalho eficiente frente à coordenação da pós graduação.

Aos demais funcionários do Departamento de Química da UFSC.

Às agências financiadoras FAPESC, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.



## RESUMO

Neste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia simples para realizar a  $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados com diferentes padrões de substituição no carbono central, combinando-se Oxone e um meio básico, com conversões de 11 a 99%. Um dos substratos estudados foi um  $\gamma\delta$ -epoxidiéster, a partir do qual foram sintetizadas algumas lactonas  $\gamma$ -substituídas por hidrogenólise seletiva na posição benzílica seguida de lactonização ou a partir de aquecimento por irradiação de micro-ondas na presença de ácido de Lewis. Essas lactonas também foram utilizadas como substratos nas reações de  $\alpha$ -hidroxilação, com rendimentos em torno de 50%. As  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactonas  $\gamma$ -substituídas obtidas foram utilizadas como intermediários na síntese racêmica da (+)-harzialactona A, um produto natural com propriedades anticancerígenas, além de alguns derivados. As  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactonas foram submetidas a uma reação de descarboxilação de Krapcho, induzida termicamente por irradiação de micro-ondas, gerando as  $\alpha$ -hidroxilactonas correspondentes com rendimentos de 23 a 71%. Ainda, a  $\alpha$ -hidroxilactona precursora deste produto natural foi sintetizada por duas rotas sintéticas distintas, ambas a partir de um  $\gamma\delta$ -epoxidiéster, levando a uma diastereosseletividade diferenciada para cada rota utilizada. Excelentes conversões foram observadas para todas as etapas envolvidas em cada rota, podendo ser realizadas sem qualquer purificação entre elas. As rotas sintéticas utilizadas para a obtenção da harzialactona A racêmica apresentaram um rendimento global de 45 a 50%. Para os produtos finais, foi possível a separação e caracterização dos isômeros *cis* e *trans*.

**Palavras-chave:**  $\alpha$ -hidroxilação,  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonas, epóxidos, harzialactona A.



## ABSTRACT

In this study, a simple methodology to perform the  $\alpha$ -hydroxylation of 1,3-dicarbonyl compounds with different substitution patterns on the central carbon was developed by combining Oxone and basic medium, with conversions ranging from 11 to 99%. One of the substrates employed was a  $\gamma,\delta$ -epoxyester, from which some  $\gamma$ -lactones were synthesized by selective hydrogenolysis at the benzylic position or by heating under microwave irradiation in the presence of a Lewis acid. These lactones were also used as substrates in the  $\alpha$ -hydroxylation reactions, with yields of ca. 50%. The  $\gamma$ -substituted  $\alpha$ -carboxy- $\alpha$ -hydroxylactones obtained were used as intermediates for the racemic synthesis of (+)-harzialactone A, a natural product with anticancer properties, as well as a few derivatives. The  $\alpha$ -carboxy- $\alpha$ -hydroxylactones were submitted to a thermally-induced Krapcho decarboxylation reaction under microwave irradiation to give the corresponding  $\alpha$ -hydroxylactones with yields ranging from 23 to 71%. The  $\alpha$ -carboxy- $\alpha$ -hydroxylactone employed as the key precursor of this natural product was synthesized from a common starting material by two independent synthetic routes, leading to distinct diastereoselectivities for each route. For both, excellent conversion rates were observed in every step, allowing them to be performed without any purification in between steps. The routes used for the racemic synthesis of harzialactone A presented global yields of 45 – 50%. For the final products, the isolation and characterization of the *cis* and *trans* isomers were possible.

**Keywords:**  $\alpha$ -hydroxylation,  $\alpha$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones, epoxides, harzialactone A.



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Algumas reações de oxidação/redução de grupos funcionais. ....	35
<b>Esquema 2:</b> Formação de um enolato <b>2</b> a partir de um composto 1,3-dicarbonilado <b>1</b> . ....	36
<b>Esquema 3:</b> Algumas reações de formação de ligação C-C envolvendo compostos 1,3-dicarbonilados. ....	37
<b>Esquema 4:</b> Alguns compostos sintetizados a partir de compostos 1,3-dicarbonilados. ....	38
<b>Esquema 5:</b> Mecanismo proposto para a formação de um epóxido a partir de um alceno utilizando um perácido. ....	41
<b>Esquema 6:</b> Rearranjo de Baeyer-Villiger para a mentona. ....	43
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo proposto para formação de dioxiranos a partir da reação de uma cetona com H <sub>2</sub> SO <sub>5</sub> . ....	44
<b>Esquema 8:</b> Ciclo reacional entre Oxone, uma cetona e um alceno. ....	45
<b>Esquema 9:</b> Metodologia de Sharpless ( <b>A</b> ) e Jacobsen ( <b>B</b> ) para a epoxidação assimétrica de alcenos. ....	47
<b>Esquema 10:</b> Metodologia para a síntese da cetona <b>20</b> a partir da D-frutose. ....	48
<b>Esquema 11:</b> Utilização da cetona <b>20</b> na síntese de um produto natural. ....	49
<b>Esquema 12:</b> Reação de abertura de epóxidos em meio ácido. ....	50
<b>Esquema 13:</b> Abertura do epóxi álcool <b>22</b> na presença de Ti(O- <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> . ....	50
<b>Esquema 14:</b> Formação de $\gamma$ ou $\delta$ -lactonas pela reação de abertura de um $\gamma,\delta$ -epóxiéster. ....	52
<b>Esquema 15:</b> Utilização da reação de abertura de um $\gamma,\delta$ -epóxiéster para a síntese de uma $\gamma$ -lactona. ....	53
<b>Esquema 16:</b> Síntese de um dos metabólitos do chá verde a partir de um $\gamma,\delta$ -epóxiéster. ....	54
<b>Esquema 17:</b> Rota sintética da harzialactona A desenvolvida por Kumar e col. ....	55
<b>Esquema 18:</b> Síntese da (+)-harzialactona A a partir de um $\gamma,\delta$ -epóxiéster. ....	57

<b>Esquema 19:</b> Reação de $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.....	57
<b>Esquema 20:</b> Metodologia de sistema bifásico desenvolvida para a formação de $\gamma,\delta$ -epoxiésteres.....	59
<b>Esquema 21:</b> Metodologia para a síntese do composto <b>37</b> .....	60
<b>Esquema 22:</b> Metodologia estudada para a síntese do composto <b>40</b> a partir do alceno <b>37</b> .....	60
<b>Esquema 23:</b> Formação do produto <b>41</b> e do subproduto <b>40</b> na reação a partir do alceno <b>37</b> .....	64
<b>Esquema 24:</b> Outros malonatos testados para a reação de $\alpha$ -hidroxilação.....	65
<b>Esquema 25:</b> Mistura de produtos gerada na síntese de <b>46</b> a partir de <b>44</b> .....	67
<b>Esquema 26:</b> Formação dos epóxidos $\alpha$ -hidroxilados <b>40</b> e <b>46</b> a partir dos epóxidos <b>41</b> e <b>48</b> .....	68
<b>Esquema 27:</b> Mecanismo proposto para a $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.....	69
<b>Esquema 28:</b> Rotas sintéticas para as lactonas <b>52</b> e <b>53</b> .....	70
<b>Esquema 29:</b> Mecanismo proposto para a formação da $\gamma$ -lactona <b>50</b> a partir de <b>54</b> .....	72
<b>Esquema 30:</b> Mecanismo proposto para a formação da $\delta$ -hidroxi- $\gamma$ -lactona <b>53</b> a partir de <b>41</b> .....	73
<b>Esquema 31:</b> Mecanismo de formação da ciclopropilideno lactona <b>55</b> a partir do epóxido <b>41</b> .....	74
<b>Esquema 32:</b> Metodologia para hidroxilação das lactonas <b>52</b> e <b>53</b> .....	74
<b>Esquema 33:</b> Mecanismo proposto para a formação dos isômeros cis e trans de <b>56</b> .....	76
<b>Esquema 34:</b> Rota sintética A para a síntese de <b>56</b> .....	77
<b>Esquema 35:</b> Proposta de rota sintética alternativa para a síntese de <b>56</b> .....	78
<b>Esquema 36:</b> Rota sintética alternativa B realizada para a síntese de <b>56</b> .....	78
<b>Esquema 37:</b> Rota sintética alternativa C realizada para a síntese de <b>56</b> .....	79
<b>Esquema 38:</b> Mecanismo proposto para a formação de <b>56</b> a partir de <b>54</b> .....	80

<b>Esquema 39:</b> Mecanismos para descarboxilação de Krapcho e para a hidrólise descarboxilativa de compostos 1,3-dicarbonilados. ....	81
<b>Esquema 40:</b> Reação de descarboxilação para as lactonas <b>56</b> e <b>57</b> . ....	82
<b>Esquema 41:</b> Rotas sintéticas desenvolvidas para a síntese de <b>32</b> e <b>59</b> . .....	86



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura de alguns compostos 1,3-dicarbonilados.....	36
<b>Figura 2:</b> Estrutura de alguns heterociclos. ....	39
<b>Figura 3:</b> Estrutura de alguns epóxidos.....	40
<b>Figura 4:</b> Estado de transição para a epoxidação do etileno (vista frontal, <b>11-a</b> e vista lateral, <b>11-b</b> ) e para a epoxidação de um alceno substituído (vista frontal, <b>12</b> ) com um perácido.....	42
<b>Figura 5:</b> Estrutura do ácido meta-cloroperbenzóico. ....	42
<b>Figura 6:</b> Estrutura do dimetildioxirano ( <b>13</b> ) e do metil(trifluorometil)dioxirano ( <b>14</b> ).....	43
<b>Figura 7:</b> Estado de transição para a epoxidação do etileno (vista frontal, <b>16-a</b> e vista lateral, <b>16-b</b> ) e para a epoxidação de um alceno substituído (vista frontal, <b>17</b> ) com um dioxirano. ....	46
<b>Figura 8:</b> Estrutura de algumas cetonas utilizadas para a síntese assimétrica de epóxidos a partir de alcenos.....	48
<b>Figura 9:</b> Estrutura de epóxidos carboxilados, ésteres $\gamma,\delta$ -epoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados e $\gamma,\delta$ -epoxiésteres. ....	52
<b>Figura 10:</b> Estrutura de algumas $\gamma$ -lactonas com atividade biológica. .	53
<b>Figura 11:</b> Estrutura da (+)-harzialactona A.....	54
<b>Figura 12:</b> Estrutura do $\gamma,\delta$ -epoxi malonato <b>41</b> . ....	62
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto bruto da oxidação de <b>37</b> .....	62
<b>Figura 14:</b> Estrutura do diol <b>47a,b</b> . ....	66
<b>Figura 15:</b> Estrutura do possível produto <b>45d</b> . ....	67
<b>Figura 16:</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) das lactonas <b>52</b> e <b>53</b> . ....	71
<b>Figura 17:</b> Estrutura dos quatro isômeros possíveis do composto <b>32</b> . .	82



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Níveis de oxidação para alguns grupos funcionais simples, com nível de oxidação crescente da esquerda para direita. Adaptado da ref. 2. ....	34
<b>Tabela 2:</b> Efeito do uso de catalisador na azidólise dos epóxidos <b>23</b> a <b>25</b> .....	51
<b>Tabela 3:</b> Otimização da reação de conversão do alceno <b>37</b> . ....	61
<b>Tabela 4:</b> Reação de hidroxilação de alguns malonatos. ....	65
<b>Tabela 5:</b> Hidroxilação dos compostos <b>41</b> e <b>48</b> . <sup>a</sup> ....	68
<b>Tabela 6:</b> Comparação dos sinais de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos isômeros cis e trans isolados para as lactonas <b>32</b> e <b>60</b> com os dados descritos na literatura. ....	83



## SIGLAS E ABREVIATURAS

AL – ácido de Lewis;  
appdt – aparente duplo tripleto  
BTEAC – cloreto de benziltriethylamônio;  
calcd. – calculado;  
CCD – cromatografia de camada delgada;  
 $\Delta$  – aquecimento;  
d – dubleto;  
dd – duplo dubleto;  
ddd – duplo duplo dubleto;  
DMAP – 4-dimetilaminopiridina;  
DMD – dimetil dioxirano;  
DMF – *N,N*-dimetil formamida;  
DMP – 2,2-dimetoxipropano;  
DMSO – dimetil sulfóxido;  
DNA – ácido desoxirribonucleico;  
dt – duplo tripleto;  
EMAR – espectrometria de massas de alta resolução;  
ESI-QTOF MS – *ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry*;  
Et<sub>3</sub>N – trietilamina;  
HOMO – orbital molecular ocupado de mais alta energia;  
IV – espectroscopia no infravermelho;  
LUMO – orbital molecular vazio de mais baixa energia;  
m – multipleteo;  
*m*-CPBA – ácido *meta*-cloroperbenzóico;  
MeOH – metanol;  
 $\mu$ W – micro-ondas;  
PCC – clorocromato de piridínio;  
ppm – partes por milhão;  
PPTS – *para*-toluenosulfonato de piridínio;  
RMN <sup>13</sup>C – ressonância magnética nuclear de carbono;  
RMN <sup>1</sup>H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio;  
RNA – ácido ribonucleico;  
s – singleto;  
sl – singleto largo;  
S<sub>N</sub>1 – substituição nucleofílica unimolecular;  
S<sub>N</sub>2 – substituição nucleofílica bimolecular;  
t – tripleto;

t. a. – temperatura ambiente;  
TBSCl – cloreto de *tert*-butildimetilsilila;  
TBDPSCl – cloreto de *tert*-butildifenilsilila;  
THF – tetrahidrofurano.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	31
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	33
2.1.	Oxidação de compostos orgânicos.....	33
2.2.	Compostos 1,3-dicarbonilados.....	36
2.3.	Epóxidos .....	38
2.3.1.	Obtenção de epóxidos.....	40
2.3.2.	Epoxidação assimétrica.....	46
2.3.3.	Abertura nucleofílica de epóxidos.....	49
2.3.4.	Aplicação sinética de epoxiésteres.....	51
2.4.	$\gamma$ Lactonas.....	52
3.	OBJETIVOS.....	57
3.1.	Objetivos Gerais .....	57
3.2.	Objetivos Específicos.....	57
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	59
4.1.	Hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.....	59
4.2.	Desenvolvimento de rotas sintéticas para a preparação da $\alpha$ -hidroxilactonas carboxilato $\gamma$ -substituídas 56.....	76
5.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	89
6.	PARTE EXPERIMENTAL .....	91
6.1.	Instrumentação e Reagentes .....	91
6.2.	Procedimentos Experimentais .....	92
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
	APÊNDICE A .....	117



## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Heterociclos são compostos de grande importância biológica. Devido à vasta diversidade estrutural dessa classe de moléculas, extensa também é a diversidade de propriedades e funções que elas podem desempenhar.

Uma classe de heterociclos de destaque são os epóxidos, os quais são intermediários sintéticos de grande importância devido à reatividade intrínseca a sua estrutura – um anel de 3 membros. Por essa reatividade, as reações de abertura podem ser processadas em meios reacionais brandos, um fator importante para a sociedade, já que evita o gasto energético com aquecimento do meio reacional e também a utilização de inúmeros reagentes auxiliares. Eles também estão presentes em moléculas que apresentam atividade biológica.

Diversas metodologias são descritas para a formação de epóxidos, mas algumas delas geram resíduos de alto impacto ambiental ou necessitam de reagentes cujo manuseio é difícil. Por esse motivo, o desenvolvimento de metodologias utilizando reagentes mais seguros representa um grande avanço na química dos epóxidos.

Outra classe importante são as lactonas. Esses ésteres cíclicos possuem um grande potencial biológico, estando presentes em vários produtos naturais. Dentre as várias metodologias existentes para a síntese dessas moléculas, algumas delas envolvem a abertura de um epóxido como etapa chave ou a ciclização em etapa única pela abertura de um epóxido.

Nesse contexto, o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a síntese de epóxidos e lactonas ainda se faz necessária, principalmente em busca de produtos com um maior grau de funcionalização.

Por esse motivo, este trabalho visa o desenvolvimento de rotas sintéticas para a obtenção de uma lactona de interesse farmacológico, assim como alguns análogos estruturais, além de explorar uma metodologia para a oxidação de compostos 1,3-dicarbonilados.



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Oxidação de compostos orgânicos

Reações de oxidação/redução são de extrema importância na química orgânica sintética, pois promovem a formação/quebra de ligações entre um átomo de carbono e um heteroátomo, levando à formação de um novo grupo funcional tal como álcool, cetona, éster, amida entre outros.

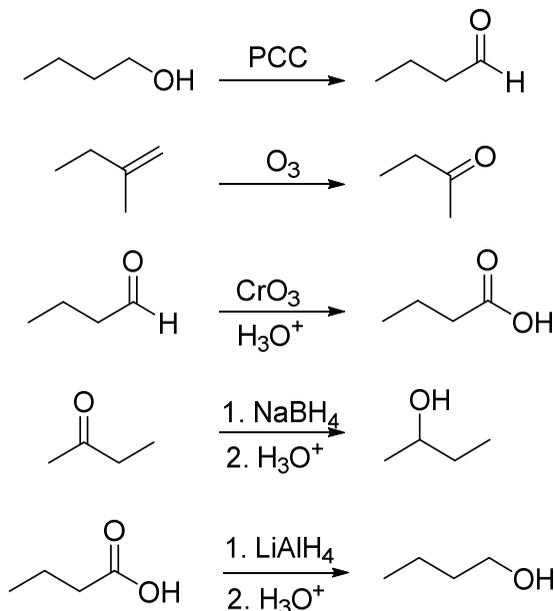
Formalmente, a química inorgânica descreve a oxidação de duas maneiras: perda de elétrons e aumento no número de oxidação.<sup>1</sup> Apesar desse conceito permanecer correto na química orgânica, ele se torna mais difícil de ser aplicado pois leva, em alguns casos, a números de oxidação fracionados devido à natureza das ligações. Uma forma mais prática foi dispor, de forma qualitativa, diferentes grupos funcionais em conjuntos com estado de oxidação crescente, definindo a oxidação como “a conversão de um grupo funcional de uma molécula de uma categoria para uma mais elevada”,<sup>1</sup> com a redução sendo o processo inverso. Na **Tabela 1** são apresentados alguns grupos com diferentes níveis de oxidação.<sup>2</sup>

**Tabela 1:** Níveis de oxidação para alguns grupos funcionais simples, com nível de oxidação crescente da esquerda para direita. Adaptado da ref. 2.

Número de ligações carbono – heteroátomo <sup>a</sup>	0	1	2	3	4
Nível de oxidação	Alcano	Álcool	Aldeído	Ácido Carboxílico	Dióxido de Carbono
Exemplos	$\begin{array}{c} R_1 - C - R_2 \\   \quad   \\ R_3 \quad R_4 \\ R_1, R_2, R_3, R_4 = \\ C, H \end{array}$	$\begin{array}{c} R - OH \\ \text{Álcoois} \\ \\ R - NH_2 \\ \text{Aminas} \\ \\ R - X \\ X = F, Cl, Br, I \\ \text{Haletois de} \\ \text{alquila} \\ \\ R - \\ \text{Alcenos} \end{array}$	$\begin{array}{c} R - C(=O) - H \\ \text{Aldeídos} \\ \\ R - C(=O) - R' \\ \text{Cetonas} \\ \\ R'O - C(OR') - R \\ \text{Acetais} \\ \\ R - C \equiv C - R \\ \text{Alcinos} \end{array}$	$\begin{array}{c} R - C(=O) - OH \\ \text{Ácidos} \\ \text{Carboxílicos} \\ \\ R - C(=O) - OR' \\ \text{Ésteres} \\ \\ R - C \equiv N \\ \text{Nitrilas} \end{array}$	$\begin{array}{c} O=C=O \\ \text{Dióxido de} \\ \text{Carbono} \\ \\ \begin{array}{c} O \\    \\ ^-O - C - O^- \\ \text{Carbonato} \end{array} \end{array}$

<sup>a</sup> Átomos diferentes de hidrogênio e carbono, exceto para alcenos e alcinos.

Dentre alguns métodos de conversão entre os níveis de oxidação, pode-se citar a oxidação de álcoois para aldeídos utilizando clorocromato de piridínio (*pyridinium chlorocromate*, **PCC**), oxidação de alcenos para cetonas utilizando ozônio (O<sub>3</sub>), oxidação de aldeídos para ácidos carboxílicos utilizando trióxido de cromo (CrO<sub>3</sub>). Para o processo inverso tem-se a formação de um álcool pela redução de um aldeído ou cetona com borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) ou redução de um ácido carboxílico com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH<sub>4</sub>), como mostrado no **Esquema 1**.<sup>3,4</sup>



**Esquema 1:** Algumas reações de oxidação/redução de grupos funcionais.

Processos que envolvem reações de oxidação/redução ocorrendo em centros com nível de oxidação igual ou superior ao de álcoois podem ser realizados por métodos simples. Isso se atribui ao fato dessas moléculas possuírem ligações polarizadas, o que facilita a reação com um agente oxidante/reductor. Já a oxidação de alcanos se torna mais complexa.

Alcanos são uma vasta classe de compostos orgânicos de fácil acesso, mas que geralmente são destinados ao uso como combustíveis, solventes, plásticos e outros, sendo pouco utilizados como blocos de construção na química sintética. Por esse motivo, a funcionalização seletiva desses compostos é de grande interesse, pois essa classe de moléculas poderia ser utilizada na preparação de uma ampla gama de compostos de interesse industrial.<sup>5</sup> Apesar de, comumente, pensarmos em alcanos como moléculas de baixa reatividade, eles reagem rapidamente com algumas espécies, como radicais livres. Entretanto, a funcionalização seletiva dessas moléculas é difícil, visto que há baixa regioseletividade em relação a ligações C–H primárias, secundárias e terciárias.<sup>5,6</sup>

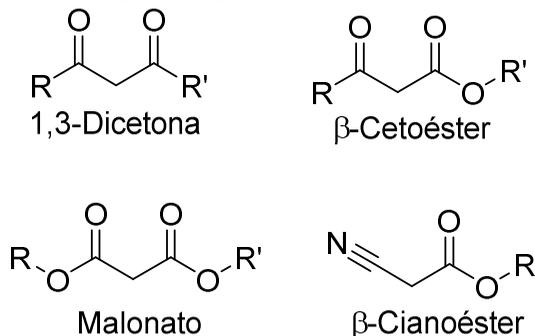
Nos últimos anos, métodos para funcionalização seletiva de ligações C–H em átomos de carbono com nível de oxidação de alcanos

tem sido desenvolvidos, mas requerem catalisadores complexos para alcançar tal seletividade<sup>7-9</sup> e, em certos casos, necessitam da presença de algum grupo funcional próximo ao carbono a ser funcionalizado.<sup>8,9</sup>

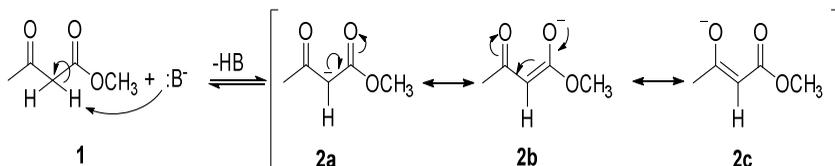
## 2.2. Compostos 1,3-dicarbonilados

Apesar do carbono central possuir um nível de oxidação igual ao de um alcano, compostos 1,3-dicarbonilados apresentam uma química diferenciada – alguns exemplos desses compostos são apresentados na **Figura 1**. A presença de grupos retiradores de densidade eletrônica, como carbonilas ou nitrilas, ligados ao mesmo carbono, diminuem o pKa dos hidrogênios ligados a ele, facilitando sua abstração por uma base.

**Figura 1:** Estrutura de alguns compostos 1,3-dicarbonilados.



A carga negativa gerada pela abstração do próton do carbono central de um composto desse tipo (**1**) é estabilizada por conjugação com os grupos ligados a ele (**2a**, **2b** e **2c**, **Esquema 2**), formando um enolato estável, fazendo com que o carbono passe a ter um nível de oxidação de álcool.

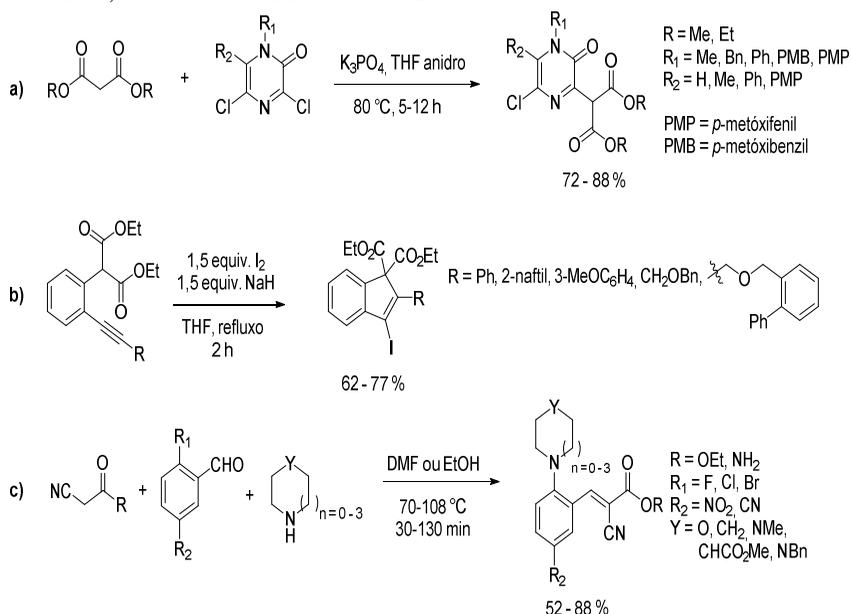


**Esquema 2:** Formação de um enolato **2** a partir de um composto 1,3-dicarbonilado **1**.

Devido a essa reatividade diferenciada, compostos 1,3-dicarbonilados são importantes intermediários sintéticos, especialmente por participar de reações com a formação de uma nova ligação C-C.

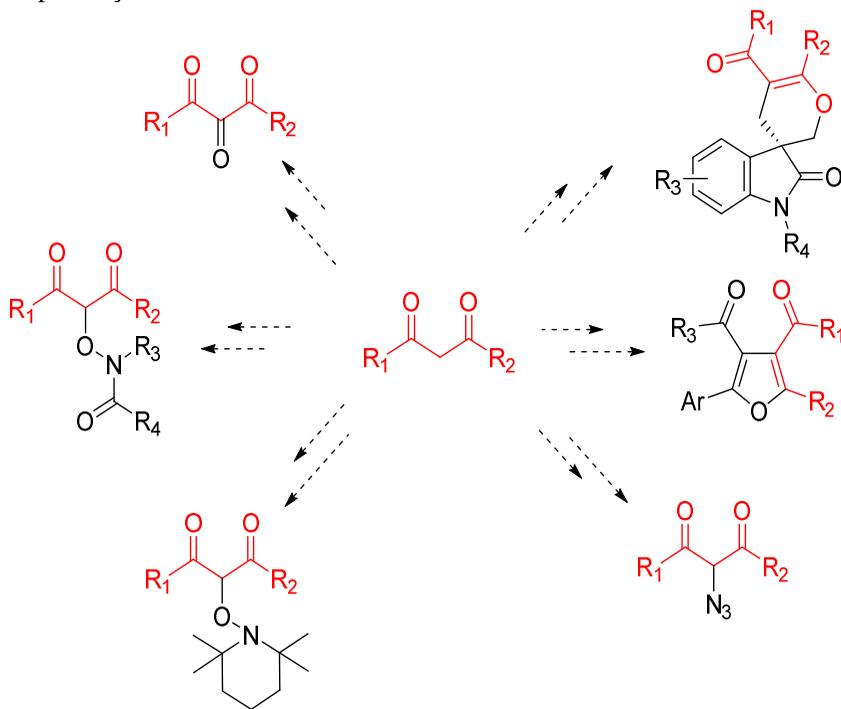
Dentre algumas reações amplamente conhecidas pode-se citar a condensação de Knoevenagel, a adição de Michael, a reação de Mannich, o método de Hantzsch para síntese de diidropiridinas e outras.<sup>10</sup>

Recentemente, Van der Eycken e colaboradores<sup>11</sup> utilizaram malonatos na alquilação seletiva de 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinonas (**Esquema 3-a**). A reação foi realizada em THF, na presença de  $K_3PO_4$ , à temperatura de 80 °C por um período de 5 a 12 horas, obtendo rendimentos de 72 a 88%. Khan e Wirth<sup>12</sup> utilizaram um malonato substituído na posição  $\alpha$ , na presença de  $I_2$  e NaH, em THF sob refluxo por 2 horas, para produção de indenos via ciclização (**Esquema 3-b**), com rendimentos de 62 a 77%. Liu, Yu e colaboradores<sup>13</sup> utilizaram malononitrilas em uma reação multicomponente em que ocorre uma reação de Knoevenagel (**Esquema 3-c**), empregando DMF ou etanol como solvente na ausência de base, variando a temperatura para cada substrato, obtendo rendimentos de 52 a 88%.



**Esquema 3:** Algumas reações de formação de ligação C-C envolvendo compostos 1,3-dicarbonilados.

Além de ligações C–C, compostos 1,3-dicarbonilados também são utilizados na formação de ligações C–O ou C–N. Essas ligações podem ser formadas entre o carbono central dessas moléculas e um átomo de oxigênio<sup>14-16</sup> ou nitrogênio.<sup>17</sup> Ainda, a reação pode-se dar entre o átomo de oxigênio de um dos grupos carbonil e um átomo de carbono<sup>18,19</sup> (**Esquema 4**) e, por muitas vezes, essas reações necessitam da presença de um catalisador metálico.



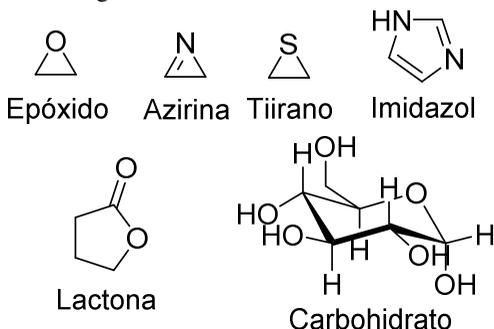
**Esquema 4:** Alguns compostos sintetizados a partir de compostos 1,3-dicarbonilados.

### 2.3. Epóxidos

Heterociclos formam uma classe de compostos extremamente diversificada, cuja importância se espalha por diversas áreas da sociedade, como a alimentícia e a farmacêutica.<sup>20</sup> Além disso, são parte importante do metabolismo dos seres vivos, também sendo encontrados em classes de moléculas fundamentais à vida, entre elas os ácidos nucleicos (DNA e RNA).

Dentre tantos heterociclos existentes, pode-se citar: oxiranos (epóxido), azirinas, tiiranos, lactonas, imidazóis e alguns carboidratos (**Figura 2**). Com a grande diversidade estrutural existente nessa classe de compostos, extensa também é a diversidade de propriedades que podem ser obtidas, tornando o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e a obtenção de novos heterociclos de grande importância.

**Figura 2:** Estrutura de alguns heterociclos.



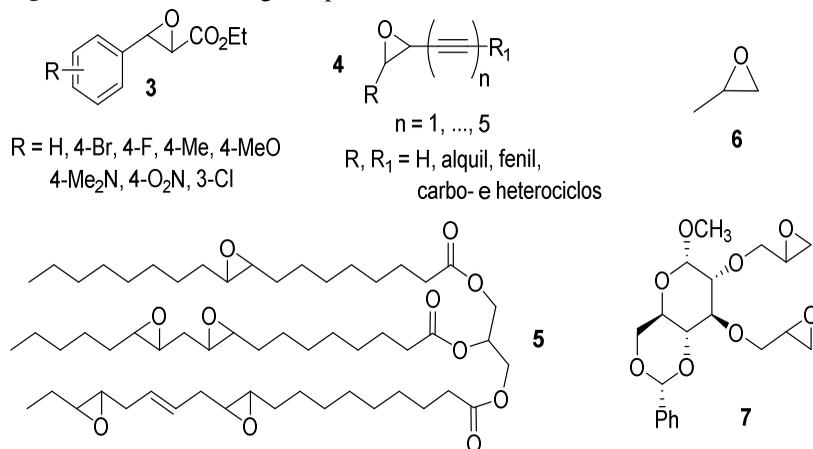
Heterociclos oxigenados, como epóxidos e lactonas, constituem uma grande parcela dessa classe de compostos.

Um dos mais simples heterociclos encontrados na natureza são os epóxidos (oxiranos) – um heterociclo de 3 membros contendo duas ligações C–O. Devido a sua tensão anelar, estes compostos são utilizados como blocos de construção versáteis na síntese de moléculas tanto de ocorrência natural quanto sintética.<sup>21</sup> Além desse fator, ainda se destaca a possibilidade de gerar dois centros estereogênicos vizinhos, sobretudo com o desenvolvimento de metodologias para a epoxidação assimétrica e abertura seletiva de epóxidos.<sup>22-25</sup>

O núcleo oxirânico está presente em diversas moléculas de importância biológica, tecnológica e intermediários chave na síntese de compostos biologicamente ativos. Guchhait e colaboradores utilizaram compostos epoxidados (**3**) como blocos de construção na síntese de (*Z*)-2-metilenoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-onas, as quais podem ser análogos de auronas, flavonoides naturais que exibem diversas atividades biológicas, como antitumoral e antidiabética.<sup>26</sup> Epóxidos acetilênicos (**4**) de ocorrência natural e seus derivados também apresentam importantes atividades biológicas.<sup>27</sup> Epóxidos (**5**) derivados do óleo de soja são biocompatíveis e, portanto, tem potencial para aplicações como colas e selantes cirúrgicos, carregadores de drogas, engenharia de tecidos e

outros.<sup>28</sup> No âmbito industrial, epóxidos são utilizados para a síntese de polímeros como o polipropileno, o qual é o resultado da polimerização do óxido de propileno (**6**),<sup>29</sup> ou para a síntese de polímeros baseados em moléculas naturais<sup>30</sup> (**7**, **Figura 3**).

**Figura 3:** Estrutura de alguns epóxidos.

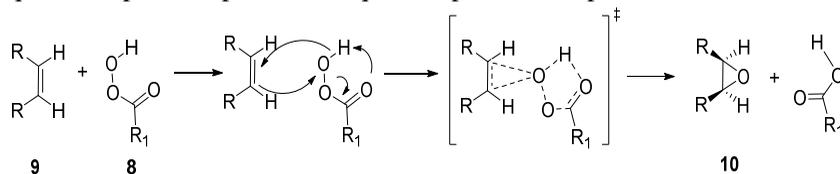


### 2.3.1. Obtenção de epóxidos

Epóxidos podem ser preparados a partir de várias classes de compostos, mas, comumente, são derivados de alcenos. Um dos métodos mais convencionais de se preparar epóxidos a partir de alcenos é a reação entre este último e um peroxiácido (perácido) (**Esquema 5**). A reação de um ácido peroxicarboxílico com uma ligação dupla de um alceno é chamada *Reação de Prilezhaev*, embora esse nome seja pouco utilizado. Dentre algumas características dessa reação pode-se citar a retenção da configuração do alceno (um alceno com geometria *Z* fornece um epóxido *sin* e um alceno *E* um epóxido *anti*). A reação pode ocorrer na presença de vários grupos funcionais, à exceção de aminas, cetonas e aldeídos, os quais sofrem reações secundárias. A reação ocorre mais rapidamente em alcenos cujos substituintes sejam espécies doadoras de elétrons e mais lentamente com substituintes retiradores de elétrons. Ainda, alcenos internos tendem a reagir mais rápido que alcenos terminais.<sup>10</sup>

A epoxidação de alcenos se dá por um mecanismo concertado, onde o oxigênio da hidroxila do peroxiácido (**8**) é eletrofílico o suficiente para reagir com a dupla ligação do alceno (**9**), transferindo o

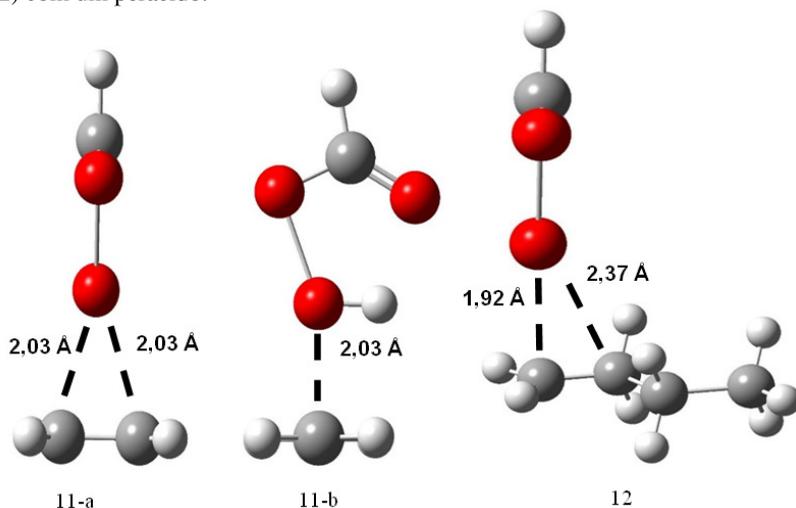
átomo de oxigênio do perácido para o alceno, formando o respectivo epóxido (**10**, **Esquema 5**). Essa adição ocorre de maneira *sin* coplanar, o que é comprovado pela estereoquímica presente no produto formado.



**Esquema 5:** Mecanismo proposto para a formação de um epóxido a partir de um alceno utilizando um perácido.

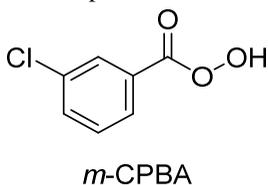
Em 1950, P. D. Bartlett propôs, para essas reações, um estado de transição do tipo borboleta (*butterfly transition state*) no qual o orbital  $\pi$  (pi) HOMO do alceno se aproxima do orbital  $\sigma^*$  (sigma anti-ligante) LUMO da ligação O–O do perácido a 180°, em um ataque do tipo  $S_N2$  ocorrendo no átomo de oxigênio terminal do perácido.<sup>31,32</sup> Experimentos de efeito isotópico corroboraram o mecanismo proposto por Bartlett<sup>32,33</sup> e, décadas mais tarde, cálculos computacionais demonstraram que essas reações de epoxidação passam por um estado de transição do tipo spiro sincrônico (formação uniforme das ligações C–O) para o etileno (**11-a** e **11-b**) e por um estado spiro não-sincrônico (formação não uniforme das ligações C–O) para alcenos substituídos<sup>34</sup> (**12**, **Figura 4**). A preferência pela geometria spiro sobre a planar é oriunda da interação dos pares isolados de elétrons do oxigênio com o orbital  $\pi^*$  (pi anti-ligante) do alceno, a qual é maior nessa geometria; isso também favorece um estado de transição não-sincrônico.<sup>34</sup>

**Figura 4:** Estado de transição para a epoxidação do etileno (vista frontal, **11-a** e vista lateral, **11-b**) e para a epoxidação de um alceno substituído (vista frontal, **12**) com um perácido.<sup>35</sup>



Um perácido amplamente utilizado é o ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) (**Figura 5**), o qual pode ser adquirido comercialmente e é relativamente estável. Perácidos menos estáveis, como o ácido peróxiacético, necessitam ser preparados *in-situ* pela reação entre o ácido carboxílico e peróxido de hidrogênio. A baixa estabilidade dos perácidos e, no caso do *m*-CPBA a geração de resíduos clorados, torna-os reagentes problemáticos de serem manipulados e utilizados.

**Figura 5:** Estrutura do ácido *meta*-cloroperbenzóico.

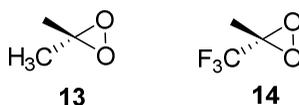


Uma alternativa ao uso desses agentes oxidantes é a utilização de dioxiranos. Dioxiranos são ciclos de 3 membros que possuem dois átomos de oxigênio, sendo um deles eletrofílico, capaz de realizar diversas reações de oxidação.<sup>36</sup>

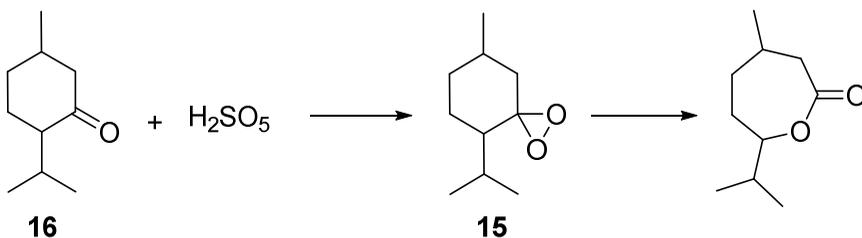
Assim como para os perácidos, as reações de epoxidação com dioxiranos são estéreo e quimioseletivas, e apresentam diversas outras vantagens como: são relativamente inertes aos epóxidos formados, são preparados de forma branda a partir de materiais disponíveis comercialmente, são ambientalmente menos agressivos que os perácidos, as reações ocorrem em pH próximo à neutralidade, possuem alta reatividade e são facilmente separados do meio reacional.<sup>37,38</sup>

Os dois dioxiranos mais empregados em síntese orgânica são o dimetildioxirano (DMD, **13**) e o metil(trifluorometil)dioxirano (**14**, **Figura 6**).<sup>39</sup>

**Figura 6:** Estrutura do dimetildioxirano (**13**) e do metil(trifluorometil)dioxirano (**14**)



A primeira referência na literatura a um dioxirano foi publicada por Adolf Baeyer e Victor Villiger, em 1899, na descrição de uma reação hoje conhecida como rearranjo de Baeyer-Villiger, como um possível intermediário (**15**) da reação da mentona cíclica (**16**, **Esquema 6**) com  $\text{H}_2\text{SO}_5$  (ácido peroximonossulfúrico).<sup>40,41</sup>



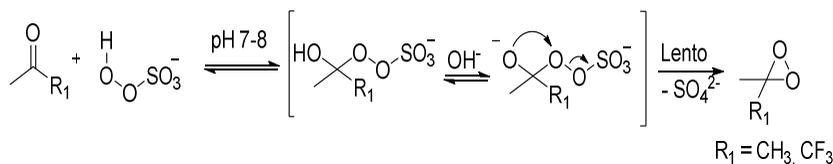
**Esquema 6:** Rearranjo de Baeyer-Villiger para a mentona.

Entretanto, apenas no final da década de 1970<sup>42</sup> que experimentos indicaram a possível formação de dioxiranos pela reação de uma cetona com  $\text{H}_2\text{SO}_5$ , e em 1985, foi publicado o isolamento do dimetildioxirano em uma solução de acetona.<sup>37,43</sup> A partir da caracterização dos dioxiranos e seu estabelecimento como compostos úteis na química sintética, eles passaram a ser utilizados em uma vasta

gama de reações, dentre elas a formação de epóxidos a partir de alcenos.<sup>36,41,44</sup>

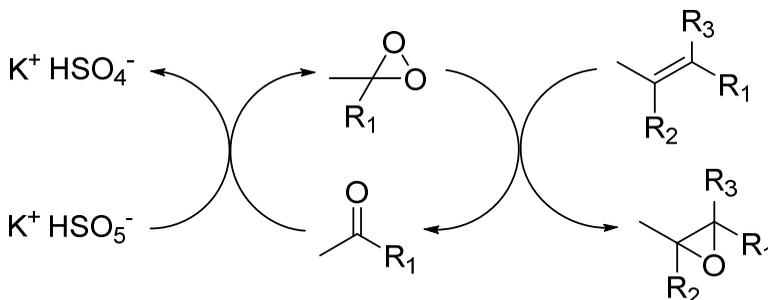
Da mesma forma que ocorre com os perácidos, os dioxiranos podem ser usados tanto como espécies isoladas quanto gerados *in situ*. Como mencionado no parágrafo anterior, dioxiranos podem ser gerados pela reação de uma cetona com  $\text{H}_2\text{SO}_5$ ; entretanto, o alto caráter explosivo desse ácido inviabiliza sua utilização de forma segura, limitando sua aplicabilidade em síntese orgânica. Hoje em dia, esse reagente potencialmente perigoso é encontrado na forma de um sal cristalino, estável, de baixo custo, de manuseio fácil e seguro, comercializado sob o nome de Oxone ou Caroat e possui a fórmula  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ .<sup>45</sup>

Após diversos estudos da reação entre Oxone (ou  $\text{H}_2\text{SO}_5$ ) e cetonas um possível mecanismo para a formação de dioxiranos foi proposto (**Esquema 7**). Nesse mecanismo, o carbono da carbonila sofre um ataque nucleofílico pela Oxone, com a formação do dioxirano a partir da eliminação de um íon sulfato.<sup>39</sup>



**Esquema 7:** Mecanismo proposto para formação de dioxiranos a partir da reação de uma cetona com  $\text{H}_2\text{SO}_5$ .

Quando na presença de um substrato capaz de reagir com o átomo de oxigênio eletrofílico do dioxirano, o ciclo reacional é fechado e a cetona utilizada é regenerada e novamente transformada em um dioxirano (**Esquema 8**).<sup>45</sup> Além de reações para formação de dioxiranos, a facilidade de se trabalhar com um agente oxidante como a Oxone possibilitou seu emprego em diversas outras reações.

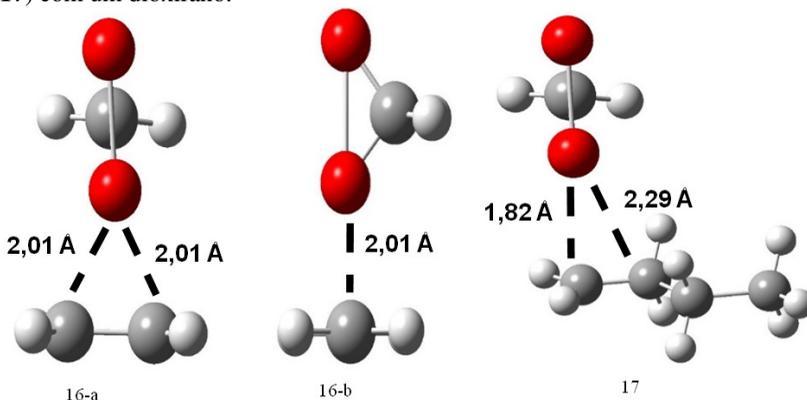


**Esquema 8:** Ciclo reacional entre Oxone, uma cetona e um alceno.

O isolamento do dimetildioxirano e do metil(trifluorometil)dioxirano pode ser feito reagindo-se a respectiva cetona com Oxone ou  $\text{H}_2\text{SO}_5$  em um meio aquoso tamponado com  $\text{NaHCO}_3$  e pH 7. O dioxirano formado é então destilado sob pressão reduzida ou com uma corrente de gás inerte em uma temperatura de 5–8 °C, sendo condensado entre -65 e -70 °C, coletado em um frasco e armazenado em freezer a -20 °C.<sup>46,47</sup> Entretanto, os dioxiranos gerados são voláteis e precisam ser manuseados com cuidado. Por esse motivo, é mais seguro gerar o dioxirano desejado *in situ* pela reação da respectiva cetona com o oxidante, visto que a reação se processa em um meio neutro ou próximo da neutralidade e a cetona é regenerada no final no ciclo reacional, não sendo necessária a utilização de quantidades estequiométricas.

Assim como para as reações de epoxidação de alcenos utilizando perácidos, os estados de transição para a epoxidação de alcenos utilizando dioxiranos também foram estudados através de cálculos computacionais, com os estudos chegando a conclusões semelhantes às encontradas para os perácidos: a reação com etileno apresenta um estado de transição spiro sincrônico (**16-a** e **16-b**) e reações com etilenos substituídos um estado de transição spiro não-sincrônico (**17**, **Figura 7**).<sup>34</sup>

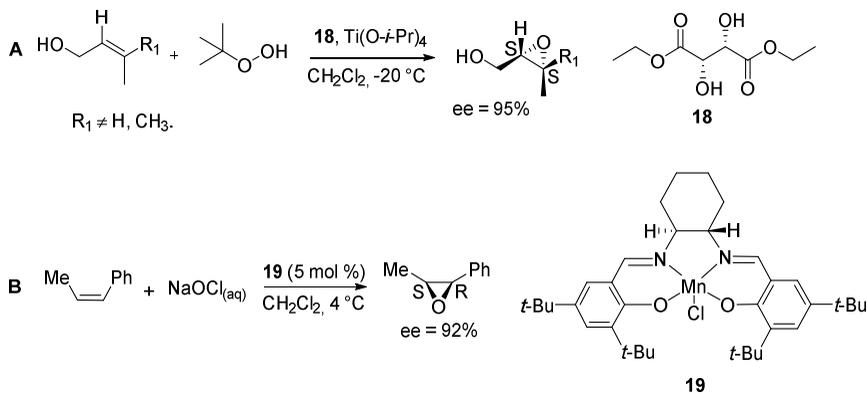
**Figura 7:** Estado de transição para a epoxidação do etileno (vista frontal, **16-a** e vista lateral, **16-b**) e para a epoxidação de um alceno substituído (vista frontal, **17**) com um dioxirano.<sup>35</sup>



### 2.3.2. Epoxidação assimétrica

Com os avanços na área farmacológica, a utilização de compostos racêmicos como agentes terapêuticos virtualmente desapareceu após o ano de 2001,<sup>48</sup> visto que, normalmente, apenas um enantiômero possui a atividade biológica desejada. Essa questão auxiliou no desenvolvimento de metodologias para a síntese assimétrica, possibilitando a formação enantiosseletiva de diversas classes de moléculas, entre elas os epóxidos.

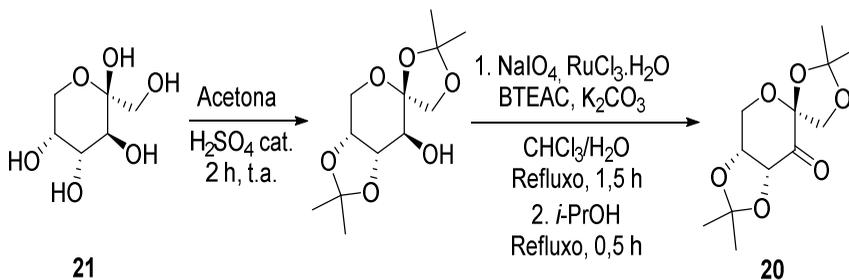
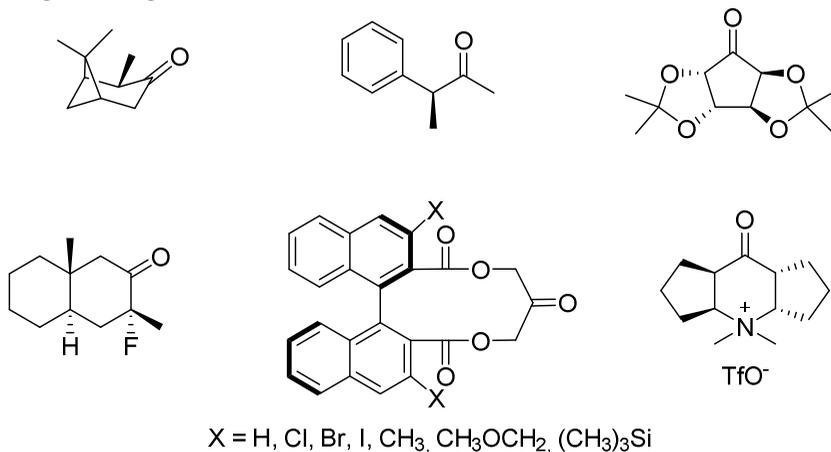
Dentre alguns métodos conhecidos de epoxidação assimétrica pode-se citar o de Sharpless e col.,<sup>49</sup> que usa tetra-(*iso*-propóxido) de titânio ( $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ ) e L-(+)-tartarato de dietila (**18**) na presença de hidropéroxido de *tert*-butila (**Esquema 9**). Uma desvantagem desse método é que alcenos não funcionalizados apresentam baixa seletividade.<sup>50</sup> Em 1991, Jacobsen e col.<sup>24</sup> desenvolveram uma metodologia utilizando um complexo quiral salen(Mn) (**19**) para a formação enantiosseletiva de epóxidos *cis* a partir de olefinas *cis* não funcionalizadas e, em 1994, para a funcionalização de olefinas *trans*.<sup>50</sup> Essas metodologias respondem por uma grande quantidade dos epóxidos assimétricos já utilizados como medicamentos.<sup>48</sup>



**Esquema 9:** Metodologia de Sharpless (**A**) e Jacobsen (**B**) para a epoxidação assimétrica de alenos.

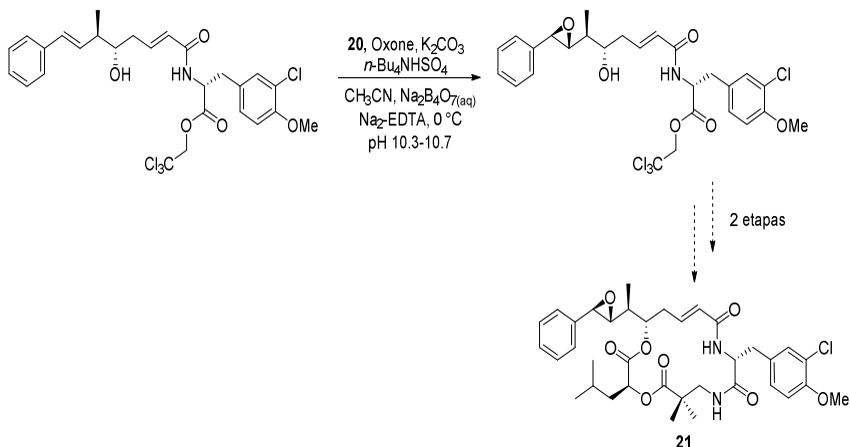
Uma metodologia pioneira foi empregada por Curci e col., em 1984,<sup>51</sup> ao empregar cetonas quirais, na presença de Oxone, para a formação de dioxiranos quirais, resultando em *ee* de até 12,5%. Com o sucesso dessa metodologia, inúmeras outras cetonas quirais foram desenvolvidas para utilização em reações de epoxidação assimétrica<sup>52</sup> (**Figura 8**). Shi e col.<sup>25</sup> sintetizaram uma cetona quiral (epoxone, **20**) proveniente de um carboidrato, a D-frutose (**21**), a qual é disponível comercialmente e de baixo custo. De acordo com os autores, a cetona **21** apresenta algumas características favoráveis como: (1) os centros estereogênicos estão próximos do centro reativo, melhorando a seletividade; (2) a presença de anéis fundidos e um centro quaternário  $\alpha$  à carbonila diminui a epimerização dos centros estereogênicos e (3) uma face do catalisador está bloqueada estericamente, dificultando possíveis aproximações competitivas do substrato.<sup>25</sup> A metodologia original para a síntese de **20** utiliza reagentes ambientalmente não-amigáveis, como PCC, mas rotas sintéticas alternativas já são reportadas<sup>53</sup> (**Esquema 10**).

**Figura 8:** Estrutura de algumas cetonas utilizadas para a síntese assimétrica de epóxidos a partir de alcenos



**Esquema 10:** Metodologia para a síntese da cetona **20** a partir da D-frutose.

Hoard e col.<sup>54</sup> utilizaram a cetona **20** como agente de epoxidação assimétrica na síntese de um produto natural, *cryptophycin 1* (**21**, **Esquema 11**), que possui elevada atividade antitumoral.



**Esquema 11:** Utilização da cetona **20** na síntese de um produto natural.

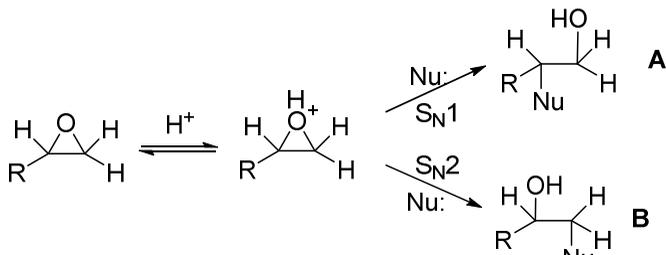
### 2.3.3. Abertura nucleofílica de epóxidos

Reações de abertura do anel oxirânico podem gerar compostos com diversos padrões de substituição. A abertura desses anéis é uma parte importante da química de epóxidos e pode ocorrer tanto em meio básico quanto em meio ácido, gerando, normalmente, um produto contendo uma relação *anti* entre o nucleófilo e o átomo de oxigênio.

Na abertura conduzida em meio básico, o agente promotor da quebra da ligação C–O é um nucleófilo forte. Evidências experimentais indicam que esse processo de abertura se dá por um mecanismo  $S_N2$ , com o nucleófilo ligando-se ao carbono menos substituído, o qual é mais susceptível ao ataque devido ao menor impedimento estéreo. Já em uma abertura em meio ácido, fatores eletrônicos necessitam ser, também, levados em conta.

A ligação entre um ácido, seja de Brønsted ou de Lewis, com o átomo de oxigênio cria uma deficiência eletrônica nos carbonos ligados a ele. Essa deficiência de carga então gera uma situação em que o mecanismo pode passar por um estado de transição mais próximo ao de uma reação do tipo  $S_N1$  (**A**), onde uma carga positiva é gerada no carbono que melhor a pode acomodar – aquele com melhores grupos doadores de densidade eletrônica, o que pode gerar o produto inverso ao obtido na abertura em meio básico. A outra situação que pode ocorrer é a da reação passar, novamente, por um estado de transição mais próximo ao de uma reação  $S_N2$  (**B**, **Esquema 12**), embora com as ligações mais alongadas em relação à abertura em meio básico, mas que gera o mesmo

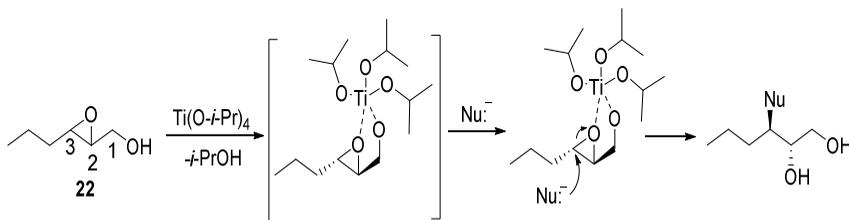
produto majoritário.<sup>22</sup> Como, em meio ácido, as ligações C–O são enfraquecidas pelas razões citadas acima, nucleófilos mais fracos podem ser utilizados para promover a abertura de um epóxido.



**Esquema 12:** Reação de abertura de epóxidos em meio ácido.

Muitos reagentes podem ser utilizados para a abertura de epóxidos.<sup>55,56</sup> Entretanto, algumas dessas reações são limitadas a epóxidos terminais ou simétricos, empregam quantidades não catalíticas de um dos reagentes e as reações que necessitam de pHs ácidos apresentam a formação de mistura de regioisômeros.<sup>57-60</sup> Por essas limitações, é necessário o desenvolvimento de metodologias que promovam a abertura regio- e diastereoseletiva de um epóxido, preferencialmente sob condições reacionais brandas e que sejam aplicáveis a epóxidos com os mais variados substituintes.

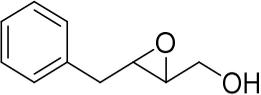
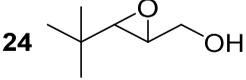
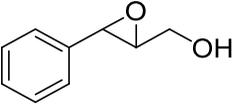
Com esse intuito, Sharpless e colaboradores desenvolveram uma metodologia utilizando um catalisador de Ti,  $Ti(O-i-Pr)_4$ , para promover a abertura seletiva de 2,3-epoxi álcoois (**22**) frente a diversos nucleófilos, conseguido uma alta seletividade. Os autores atribuem essa seletividade ao efeito quelante do átomo de Ti, o qual deve se coordenar aos átomos de oxigênio presentes no epóxido e no álcool, favorecendo o ataque na posição C3 (**Esquema 13**).<sup>23</sup>



**Esquema 13:** Abertura do epóxi álcool **22** na presença de  $Ti(O-i-Pr)_4$ .

Em um trabalho posterior, o autor submete o mesmo epóxido a uma reação de azidólise utilizando duas condições reacionais diferentes: uma em meio ácido utilizando  $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$  e outra utilizando  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2$ , mostrando a eficiência do complexo no favorecimento da abertura do anel em C3.<sup>61</sup> Essa eficiência pode ser observada na **Tabela 2**, a qual compara a regioseletividade de abertura em C3 e C2 obtida nestes meios reacionais para alguns epóxidos, passando de uma proporção de 58:42 na abertura em C3 em **23** sem o complexo de Ti para 96% na sua presença, até a inversão de abertura entre as duas situações em **24**. Para o composto **25**, a presença do grupo fenil ligado ao carbono do anel epóxido faz com que a abertura em C3 seja favorecida, independente do meio reacional utilizado.

**Tabela 2:** Efeito do uso de catalisador na azidólise dos epóxidos **23** a **25**.

<i>Substrato</i>	<i>Condição</i>	<i>Abertura C3 : C2</i>
<b>23</b> 	<b>A</b>	58 : 42
	<b>B</b>	96 : 04
<b>24</b> 	<b>A</b>	01 : 99
	<b>B</b>	66 : 34
<b>25</b> 	<b>A</b>	99 : 01
	<b>B</b>	99 : 01

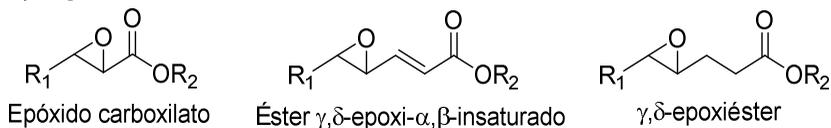
Condição **A**: Utilização de  $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ . Condição **B**: Utilização de  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2$ .

Modificações da metodologia de Sharpless, utilizando complexos de Ti com ligantes apropriados, ainda hoje é utilizada em abertura seletiva de epóxidos.<sup>62-64</sup>

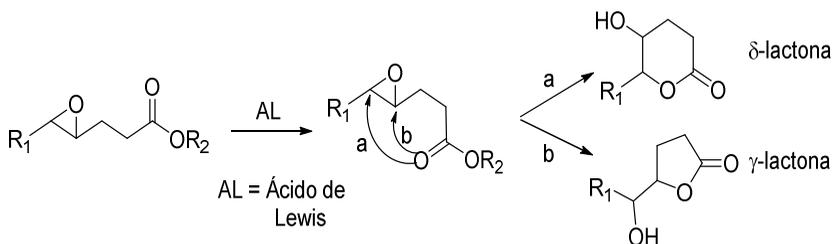
### 2.3.4. Aplicação sinética de epoxiésteres

Alguns epóxidos contendo um grupamento carbonila utilizados em reações de abertura do anel oxirano são os epóxidos carboxilatos e os ésteres  $\gamma,\delta$ -epoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados (**Figura 9**).<sup>21</sup>

**Figura 9:** Estrutura de epóxidos carboxilados, ésteres  $\gamma,\delta$ -epoxi- $\alpha,\beta$ -insaturados e  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres.



Os  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres são menos descritos como substratos nesse tipo de reação mas, assim como as outras duas classes citadas, podem ser utilizados nessas reações de abertura do anel oxirano. Além disso, sob as condições reacionais apropriadas, a reação de abertura do anel pode levar à formação direta de  $\gamma$  ou  $\delta$ -lactonas (**Esquema 14**).<sup>65-67</sup>

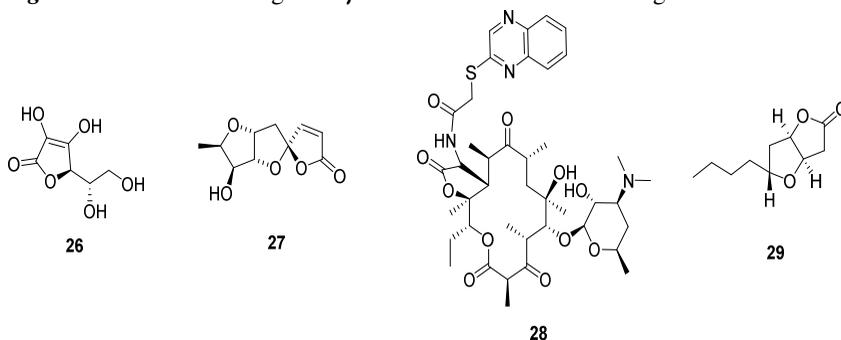


**Esquema 14:** Formação de  $\gamma$  ou  $\delta$ -lactonas pela reação de abertura de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster

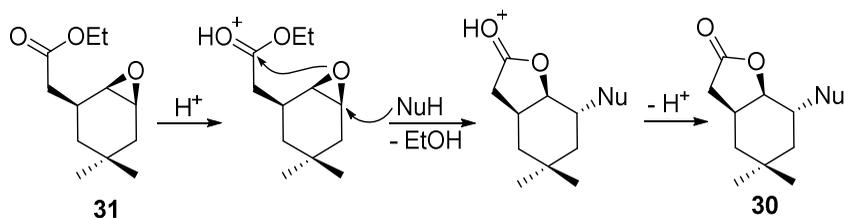
## 2.4. $\gamma$ Lactonas

As  $\gamma$ -lactonas são ésteres cíclicos de 5 membros. Esse núcleo está presente em inúmeros produtos naturais e encontram diversas aplicações.<sup>68</sup> Um exemplo é o ácido ascórbico, ou vitamina C (**26**), o qual desempenha um papel essencial no metabolismo humano.<sup>69</sup> Outros exemplos de  $\gamma$ -lactonas apresentam atividade anticâncer<sup>70</sup> (**27**), antibiótica<sup>71</sup> (**28**) e como possível agente para controle de pragas<sup>72</sup> (**29**, **Figura 10**).

**Figura 10:** Estrutura de algumas  $\gamma$ lactonas com atividade biológica.

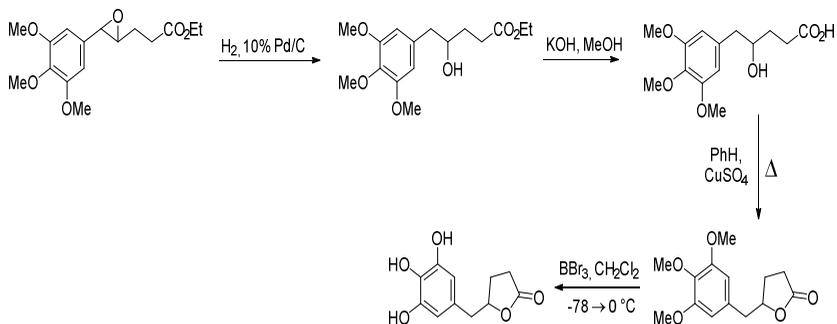


Essas  $\gamma$ lactonas que possuem atividade biológica comumente apresentam outros grupos funcionais ligados ao anel, isso faz com que sejam necessárias metodologias eficientes para a síntese de lactonas multifuncionalizadas. Uma estratégia utilizada é a abertura do anel de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster seguida de uma ciclização.<sup>73,74</sup> Um exemplo dessa metodologia é a obtenção da lactona **30** a partir do epóxido **31** (**Esquema 15**).<sup>73</sup>



**Esquema 15:** Utilização da reação de abertura de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster para a síntese de uma  $\gamma$ lactona.

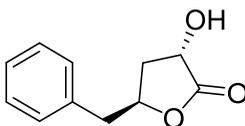
Um outro exemplo da utilização de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster na síntese de uma  $\gamma$ lactona multifuncionalizada foi descrito por Lambert e col.<sup>75</sup> na síntese de um dos metabólitos do chá verde (**Esquema 16**).



**Esquema 16:** Síntese de um dos metabólitos do chá verde a partir de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster.

Um composto estruturalmente relacionado a essa lactona é a (+)-harzialactona A (**32**, **Figura 11**), um metabólito marinho com potencial aplicação contra leucemia,<sup>76</sup> isolado por Amagata e col.<sup>77</sup> em 1998, de um fungo da espécie *Trichoderma harianium* OUPS-N115.

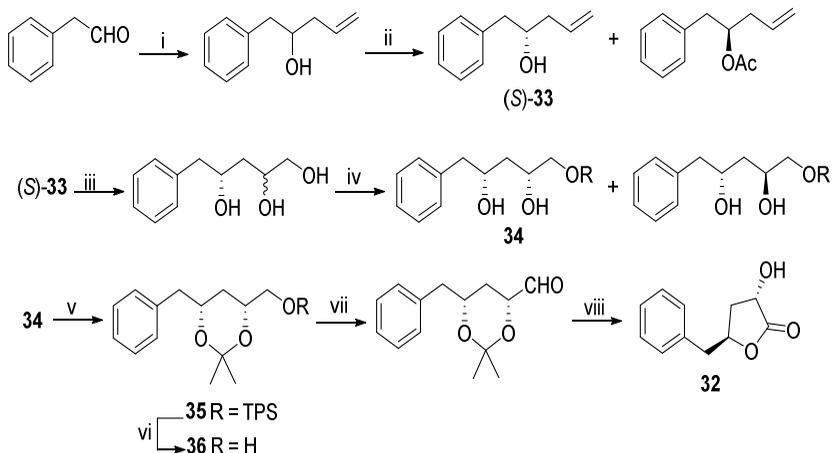
**Figura 11:** Estrutura da (+)-harzialactona A.



**32**

Apesar da potencial aplicação no tratamento de câncer que esse metabólito apresenta, poucas rotas sintéticas são descritas na literatura. Além disso, as rotas descritas apresentam condições reacionais complexas<sup>78</sup>, ou partem de intermediários avançados<sup>79</sup>, baixo excesso diastereoisomérico<sup>80</sup> ou necessitam de métodos especiais para a separação dos isômeros<sup>76</sup>.

Um exemplo de rota sintética é a utilizada por Kumar e col.<sup>78</sup> (**Esquema 17**), a qual utiliza etapas de proteção e desproteção, além de diversos reagentes por etapa.



**Esquema 17:** Rota sintética da harzialactona A desenvolvida por Kumar e col.<sup>78</sup> (i) Brometo de alila/Al-pó/SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O/MeOH-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>COOH/25 °C/18 h (84%), (ii) Novozyme 435/acetato de vinila/éter diisopropílico/25 °C/26 h (36%), (iii) OsO<sub>4</sub> imobilizado em polímero/NMO/terc-BuOH-H<sub>2</sub>O/refluxo/12 h (86%), (iv) TBDPSCI/TEA/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/0 °C/25 h (77%), (v) DMP/PPTS/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/25 °C/3 h (85%), (vi) Bu<sub>4</sub>NF/THF/-78 °C/6 h (87%), (vii) (COCl)<sub>2</sub>/DMSO/Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/25 °C/0.5 h (95%), (viii) NaClO<sub>2</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/DMSO/H<sub>2</sub>O/25 °C/22 h; 3 N HCl (44%).

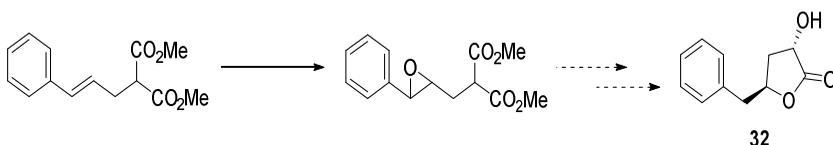
Por esses motivos, é de interesse o desenvolvimento de uma rota sintética simples e que apresente uma boa enantiosseletividade ou, ao menos, uma alta diastereosseletividade na síntese de **32** e análogos estruturais.



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos Gerais

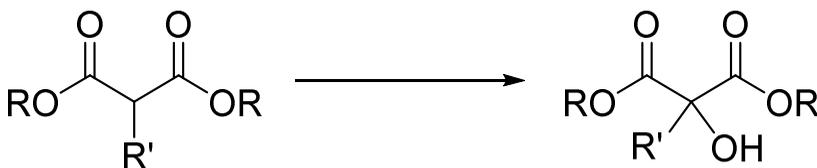
Este trabalho tem como objetivo estabelecer uma rota sintética ambientalmente amigável para a síntese racêmica do metabólito marinho (+)-harzialactona A (**32**) a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres (**Esquema 18**).



*Esquema 18:* Síntese da (+)-harzialactona A a partir de um  $\gamma,\delta$ -epoxiéster.

#### 3.2. Objetivos Específicos

- Propor e avaliar rotas sintéticas para a obtenção de **32**.
- Estabelecer a rota sintética mais adequada para a formação de **32**.
- Sintetizar análogos estruturais de **32**.
- Estudar a reação de  $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados, com ou sem substituintes no carbono central (**Esquema 19**).



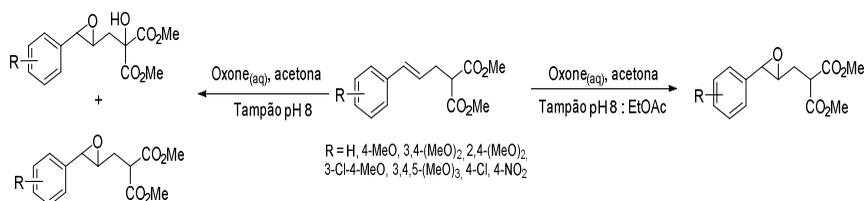
*Esquema 19:* Reação de  $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.

Em um recente trabalho do nosso grupo de pesquisa<sup>81</sup> foram desenvolvidas metodologias para a obtenção de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres, em especial, epóxidos obtidos a partir do (*E*)-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (**37**). A metodologia estabelecida como mais adequada para essas reações utilizou um sistema bifásico de tampão fosfato e acetato de etila (**Esquema 20**).



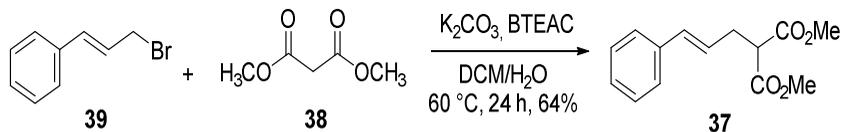
**Esquema 20:** Metodologia de sistema bifásico desenvolvida para a formação de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres.

A utilização do sistema bifásico se fez necessária devido à formação de um subproduto hidroxilado formado quando um sistema composto apenas por acetona e tampão é utilizado.

Tendo em vista os resultados observados nesse tipo de reação, o presente trabalho explora com mais detalhes a formação desses compostos hidroxilados utilizando a mistura Oxone/acetona como agente oxidante para a formação, *in situ*, de DMD (**13**, **Esquema 7**).

Inicialmente foi preparado o diéster insaturado **37** a partir da reação de alquilação do malonato de dimetila (**38**) pelo brometo cinâmico (**39**, **Esquema 21**).<sup>81</sup>

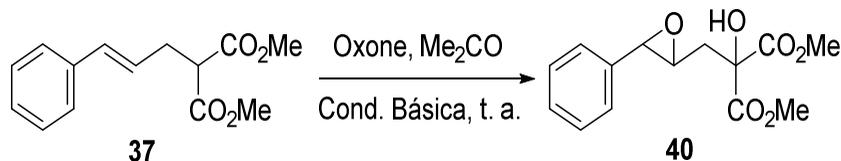
Um sistema bifásico é utilizado para evitar a formação do produto dialquilado. Mesmo assim, ele ainda se encontra presente em uma quantidade de, aproximadamente, 5%.<sup>81</sup>



**Esquema 21:** Metodologia para a síntese do composto **37**.

O composto **37** foi caracterizado por IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na análise de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar sinais característicos: um tripleto em 3,52 ppm, com integral relativa de 1, referente ao H- $\alpha$  e um tripleto em 2,78 ppm, com integral de 2, referente aos Hs- $\beta$ , além do dubleto em 6,47 ppm ( $J = 15.4$  Hz) e duplo tripleto em 6,13 ppm ( $J = 15.4, 7.2$  Hz) referentes aos hidrogênios da dupla ligação.

Utilizando o diéster **37**, foi estudada a dupla oxidação direta deste composto, para a formação do  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma,\delta$ -epoxi malonato **40** (Esquema 22).



**Esquema 22:** Metodologia estudada para a síntese do composto **40** a partir do alceno **37**.

Primeiramente, foi estudado o efeito de mudança da condição básica empregada na reação.

As reações foram realizadas utilizando  $\text{NaHCO}_3$  (4,7 equiv),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,7 equiv) ou tampão fosfato de potássio ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8), Oxone (2,5 equiv) e acetona, à temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por CCD e encerradas realizando-se a filtração a vácuo do meio reacional para a remoção dos sólidos inorgânicos formados, seguida, imediatamente, por tratamento aquoso. As análises de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto obtido foram realizadas após tratamento aquoso.

Quando  $\text{NaHCO}_3$  foi empregado como condição básica, a análise de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto apresentou um espectro complexo (Tabela 3, entrada 1). Esse resultado pode ser atribuído ao fato de que, após a adição da solução de Oxone, o pH da solução vai a

zero devido ao  $\text{HSO}_4^-$  formado quando ocorre a reação entre os íons  $\text{HSO}_5^-$  e as moléculas de acetona. Nesse pH a formação de DMD é prejudicada, visto que o pH ideal para formação é entre 7,5–8,0<sup>39</sup>, além disso, como a reação foi acompanhada durante 24 horas, nesse período de tempo o próprio material de partida **37** pode sofrer algum tipo de decomposição como, por exemplo, hidrólise dos ésteres, devido ao pH muito baixo.

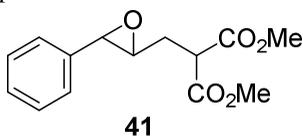
**Tabela 3:** Otimização da reação de conversão do alceno **37**.<sup>a</sup>

#	Oxone (equiv)	Condição Básica	pH Inicial/Final	Tempo (h)	Razão 37:40:41 <sup>b</sup>
1	2,5	$\text{NaHCO}_3$	8/0	24	---- <sup>c</sup>
2	2,5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	14/8	24	40:11:49
3	2,5	Tampão	8/6	24	0:77:23
4	2,5	Tampão	8/6	2	0:68:32
5	2,5	Tampão	8/6	3	0:77:23
6	1,25 + 1,25 <sup>d</sup>	Tampão	8/6	4	0:91:09 (57) <sup>e</sup>

*a* Condições reacionais: alceno **37** (1,0 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (4,7 mmol em 5,0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,7 mmol em 5,0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL), acetona (5,0 mL), Oxone (2,5 mmol em 5,0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), temperatura ambiente. *b* Distribuição relativa dos produtos (%) foi determinada pela integração das áreas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz). *c* Espectro complexo. *d* Adição de duas porções de 1,25 equiv. A primeira no início da reação e a segunda 2 horas após. *e* Rendimento isolado após cromatografia.

Já quando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  foi utilizado (Tabela 3, entrada 2), o pH inicial do meio reacional atinge valores próximos a 14. Em um pH acima de 8, a presença de acetona no meio aumenta a taxa de decomposição do  $\text{HSO}_5^-$  em  $\text{HSO}_4^-$  e  $\text{O}_{2(\text{g})}$  molecular.<sup>82</sup> Isso se torna mais evidente devido à presença de sinais referentes ao alceno de partida, o que indica que não houve a persistência, no meio reacional, de moléculas de DMD o suficiente para promover a completa epoxidação do alceno **37**. Também foi detectada a presença do  $\gamma,\delta$ -epoxi malonato **41** (Figura 12) no produto bruto da reação.

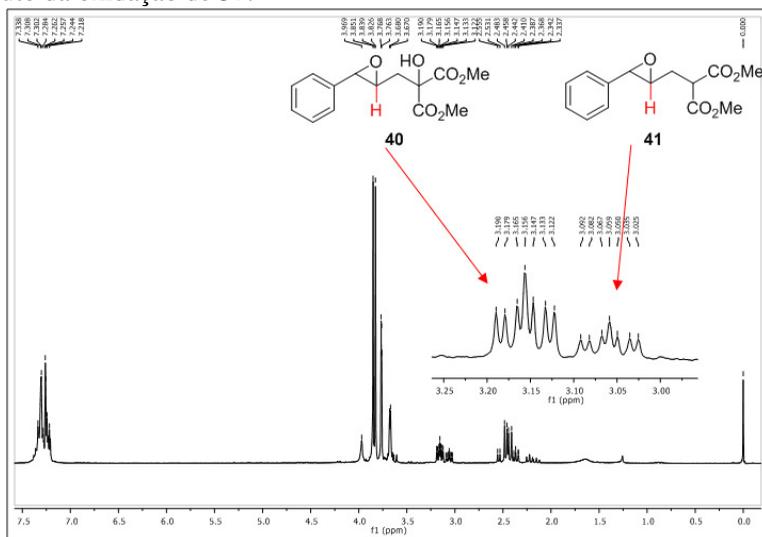
**Figura 12:** Estrutura do  $\gamma,\delta$ -epoxi malonato **41**.



Tendo em vista que esses dois meios básicos não foram capazes de promover uma conversão significativa de **37** em **40**, utilizou-se um meio tamponado. Com a utilização de um tampão esperava-se que o pH tivesse pouca variação, mesmo com a adição de 2 equivalentes de Oxone. De fato, esse foi o ocorrido – o pH variou de 8, antes da adição de Oxone, para um valor próximo a 6 ao final da reação. Com a manutenção do pH em valores próximos a neutralidade, há uma persistência maior do DMD no meio, aumentando significativamente a conversão (Tabela 3, entradas 3 a 6).

Com a mudança da condição básica, avaliou-se, então, o tempo de reação. Como estudo inicial, a reação foi acompanhada durante 24 horas (entrada 3) e, ao final, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto mostrou uma conversão de 77% ao se comparar o sinal do H- $\gamma$  em 3,16 ppm relativo a **40** com o sinal em 3,06 ppm referente a **41** (Figura 13).

**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto bruto da oxidação de **37**.



Como não ocorreu a conversão total de **37** a **40** em 24 horas, a reação foi repetida, sendo interrompida e analisada após 2 e 3 horas (Tabela 3, entradas 4 e 5, respectivamente), apresentando uma conversão de 68 e 77%, respectivamente, mostrando que 3 horas é um tempo reacional suficiente para a conversão atingir seu máximo. Para eliminar a possibilidade de degradação do DMD durante a reação, foi realizada a adição de Oxone em duas porções (entrada 6). Pelo fato da formação completa do epóxido **41** levar, em um sistema bifásico, cerca de 2 horas,<sup>81</sup> o segundo equivalente foi adicionado após 2 horas do início da adição do primeiro equivalente. Esse método resultou em um aumento na conversão para o composto **37**, mas não ultrapassou os 91% de conversão, sendo que neste caso obteve-se um rendimento de 57% após purificação por cromatografia.

O  $\gamma,\delta$ -epoxiéster **41** foi caracterizado por infravermelho (IV) e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um duplo dubleto, em torno de 3,65 ppm ( $J = 8,8, 5,8$  Hz), correspondente ao hidrogênio metínico (CH) do C- $\alpha$ , um duplo duplo dubleto, em 2,41 ppm ( $J = 14,2, 8,8, 4,8$  Hz) e um aparente duplo tripleto em 2,19 ( $J = 14,2, 6,2$  Hz), correspondentes aos hidrogênios metilênicos (CH<sub>2</sub>) ligados ao C- $\beta$ , e um duplo duplo dubleto em 3,06 ppm ( $J = 6,4, 4,8, 2,0$  Hz), correspondente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao C- $\gamma$  sendo coerente com os dados da literatura.<sup>83</sup>

O  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma,\delta$ -epoxiéster **40** foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e EMAR (espectrometria de massas de alta resolução). O espectro de IV apresentou uma banda em  $3482\text{ cm}^{-1}$ , característica de grupos -OH.

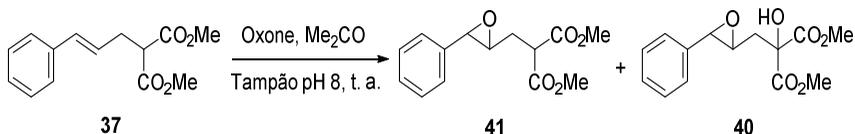
A análise de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou a ausência do duplo dubleto em 3,65 ppm, além de um singleto em 4,07 ppm, o qual não é observado quando D<sub>2</sub>O é adicionado à amostra devido a troca do hidrogênio presente pelo átomo de deutério, uma segunda confirmação da presença de um grupo -OH. Além disso, a multiplicidade dos sinais em 2,49 e 2,39 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos (CH<sub>2</sub>) ligados ao C- $\beta$ , foram simplificadas para um duplo dubleto para ambos os sinais pela falta do acoplamento com o hidrogênio ligado ao C- $\alpha$ , indicando sua ausência, além do deslocamento do sinal referente ao hidrogênio metínico (CH) de C- $\gamma$  para 3,16 ppm, sendo corroborado pela literatura.<sup>81</sup>

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não apresenta um sinal em 48,5 ppm, o qual corresponde ao C- $\alpha$  em **37**, sendo um indício que esse

carbono se tornou um carbono quaternário a presença de um sinal em 77,3 ppm, relativo ao C- $\alpha$  hidroxilado.

É importante ressaltar que, em todos os casos em que foi utilizado o tampão como condição básica, o alceno inicial **37** foi totalmente consumido, ocorrendo uma mistura entre o epóxido **41** e o epóxido hidroxilado **40** (**Esquema 23**).

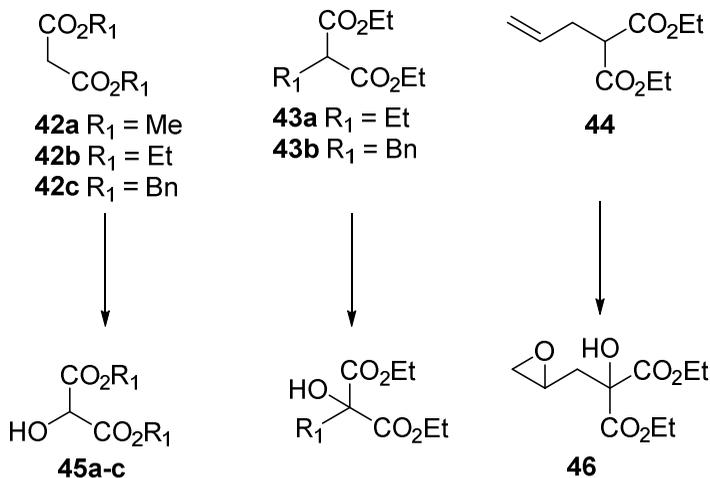
Em todas as reações onde ocorreu a hidroxilação do carbono  $\alpha$  houve a formação do epóxido **41**, não sendo identificado um produto em que houvesse a hidroxilação com a manutenção da insaturação. Isso é um indício de que a formação do epóxido é uma etapa necessária para que ocorra a hidroxilação.



**Esquema 23:** Formação do produto **41** e do subproduto **40** na reação a partir do alceno **37**.

Visto que os melhores resultados obtidos foram aqueles utilizando tampão fosfato como condição básica, ele foi utilizado para as demais reações de hidroxilação.

Para investigar a influência do substituinte na posição  $\alpha$  nas reações de hidroxilação, outros malonatos disponíveis comercialmente foram testados (**Esquema 24**). Os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 4**.



**Esquema 24:** Outros malonatos testados para a reação de  $\alpha$ -hidroxilação.

Ao se utilizar o malonato de dimetila (**42a**) e dietila (**42b**), que não possuem substituinte na posição  $\alpha$ , as reações ocorreram de forma rápida (Tabela 4, entradas 1 e 2), mas apresentando um baixo rendimento. Já para o malonato de dibenzila (**42c**, entrada 3) a reação foi mais lenta.

Nas reações utilizando os compostos **42a** e **42b**, a análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  do material bruto apresentou um sinal em 90,3 ppm para **45a** e em 90,4 ppm para **45b**, referentes a um carbono quaternário, além de sinais duplicados para os carbonos da porção éster.

**Tabela 4:** Reação de hidroxilação de alguns malonatos.<sup>a</sup>

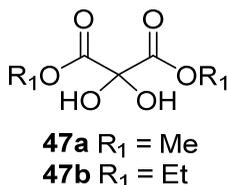
#	Composto	Oxone (Equiv)	Tempo (h)	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	<b>42a</b>	1,3	0,25	>99 <sup>c</sup>
2	<b>42b</b>	1,3	0,25	>99 <sup>c</sup> (35) <sup>d</sup>
3	<b>42c</b>	1,3	1,5	-- <sup>e</sup> (53) <sup>d</sup>
4	<b>43a</b>	1,3	24	12
5	<b>43b</b>	1,3	24	8
6	<b>44</b>	2,5	24	81
7	<b>44</b>	1,25+1,25 <sup>f</sup>	24	81

<sup>a</sup> Condições reacionais: malonato (1,0 mmol), tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL), acetona (5,0 mL), Oxone (2,5 mmol em 5 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), temperatura ambiente. <sup>b</sup> Distribuição relativa do produto (%) foi determinada pela integração das áreas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200

ou 400 MHz). *c* Baseado no desaparecimento do material de partida. *d* Rendimento isolado por cromatografia. *e* Espectro complexo. *f* Adição de duas porções de 1,25 equiv. A primeira no início da reação e a segunda 6 horas após.

Ainda, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de oxidação de **42b** apresenta integrais com valor superior a 4 para o multipeto em torno de 4,30 ppm, e superior a 6 para o triplete, em 1,31 ppm, referentes aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  da porção éster, respectivamente. Um possível subproduto é o diol geminal **47a,b** (Figura 14), cujos sinais descritos na literatura para **47b** são concordantes com os encontrados.<sup>84</sup> A formação desse subproduto é atribuída como uma possível causa para o baixo rendimento da reação de **42b**.

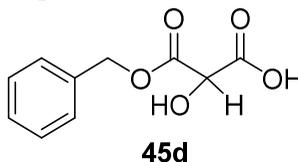
Figura 14: Estrutura do diol **47a,b**.



Outro fator suspeito para o baixo rendimento de **42b** é sua relativa solubilidade em água, dificultando sua extração do meio reacional durante o tratamento com acetato de etila. Para demonstrar essa hipótese, o produto isolado foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água, resultando em uma perda de massa de 29%, sustentando essa hipótese.

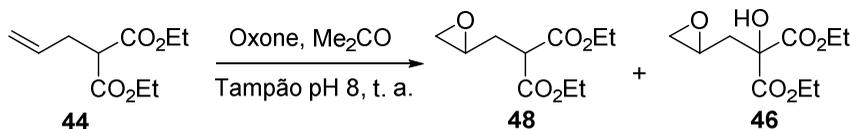
Para a oxidação de **42c**, além de um subproduto não identificado, foi detectado material de partida ao final de 1,5 h. O produto da reação, mesmo após purificação por coluna cromatográfica, apresenta um multipeto em torno de 5,04 ppm, possivelmente do produto de hidrólise de um dos grupos carboxilato (**45d**, Figura 15). Como esse composto possui um centro estereogênico em  $\text{C-}\alpha$ , os hidrogênios do carbono benzílico de cada enantiômero são diastereotópicos (quimicamente diferentes), gerando um conjunto de sinais de relativa complexidade.

**Figura 15:** Estrutura do possível produto **45d**.



Já para o malonato  $\alpha$ -substituído **43a**, o qual possui um grupo etila ligado ao carbono central, a conversão foi de, aparentemente, 12% e, para **43b**, o qual possui um grupo  $\alpha$ -benzila, houve uma conversão de, apenas, 8% (Tabela 4, entradas 4 e 5, respectivamente).

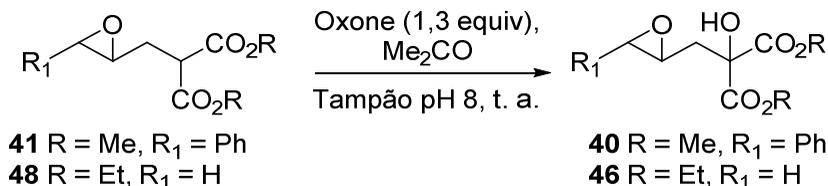
Quando a reação é feita utilizando um malonato contendo um grupo alil ligado ao carbono  $\alpha$ - (**44**, entradas 6 e 7), o comportamento se assemelha ao observado para o alceno **37** – ocorre o consumo total do material de partida, gerando uma mistura entre o epóxido **48** e o epóxido  $\alpha$ -hidroxilado **46**, novamente indicando que a formação do epóxido é necessária para a  $\alpha$ -hidroxilação (**Esquema 25**). Neste último caso, o segundo equivalente de Oxone foi adicionado após 6 horas devido ao fato da formação do epóxido, em um sistema bifásico, ser mais lenta do que para **37**.<sup>81</sup>



**Esquema 25:** Mistura de produtos gerada na síntese de **46** a partir de **44**.

Como foi observada a mistura de epóxido e epóxido  $\alpha$ -hidroxilado nas reações utilizando **37** e **44**, a hidroxilação a partir do próprio epóxido foi, então, testada.

Os epóxidos **41** e **48** foram sintetizados de acordo com a literatura,<sup>81</sup> utilizando um sistema bifásico tampão:acetona:acetato de etila, conforme mostrado no **Esquema 20**, purificados por coluna cromatográfica e utilizados na reação de  $\alpha$ -hidroxilação de acordo com o **Esquema 26**. Os resultados da etapa de hidroxilação são apresentados na **Tabela 5**.



**Esquema 26:** Formação dos epóxidos  $\alpha$ -hidroxilados **40** e **46** a partir dos epóxidos **41** e **48**.

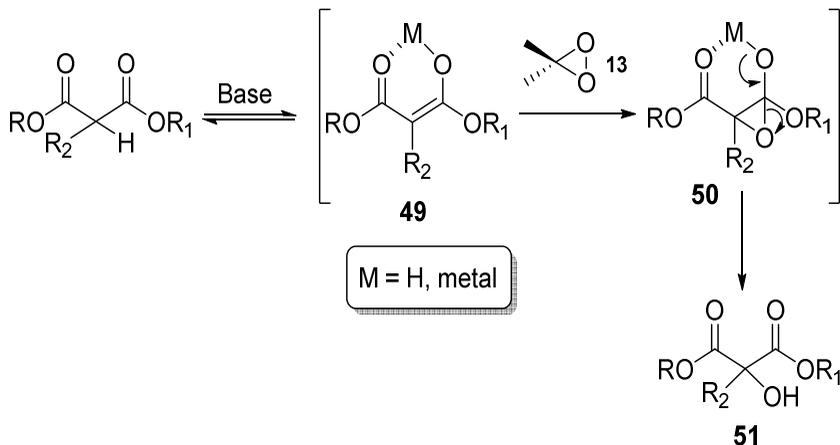
**Tabela 5:** Hidroxilação dos compostos **41** e **48**.<sup>a</sup>

Composto	Tempo (h)	Conversão (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
<b>41</b>	1	>99	67
<b>48</b>	3	91	81

a Condições reacionais: epóxido (1,0 mmol), tampão fosfato (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>3,4</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup>, pH 8, 10 mL), acetona (5,0 mL), Oxone (1,3 mmol em 5 mL H<sub>2</sub>O), temperatura ambiente. b Conversão (%) foi determinada pela integração das áreas no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz). c Rendimento isolado após cromatografia.

Como é possível constatar, quando o anel oxirânico já está presente na molécula a hidroxilação se processa de maneira rápida. Além disso, a conversão obtida é alta para ambos os casos, indicando que a presença desse grupo tem influência nessas reações.

Uma razão para esse aumento de reatividade pode ser atribuída a uma mudança de densidade eletrônica na posição  $\alpha$ - pela presença do núcleo  $\gamma,\delta$ -epóxido. Reações de oxidação de compostos 1,3-dicarbonilados tem, como primeira etapa, a desprotonação do H- $\alpha$ , promovendo a geração de um enol ou enolato (**49**).<sup>85</sup> Esse enol pode, então, reagir com o agente oxidante presente no meio (nesse caso, o DMD) formando um epóxido (**50**), o qual gera um álcool quando a carbonila é reestabelecida devido ao equilíbrio ceto-enólico (**51**, **Esquema 27**).<sup>86</sup>



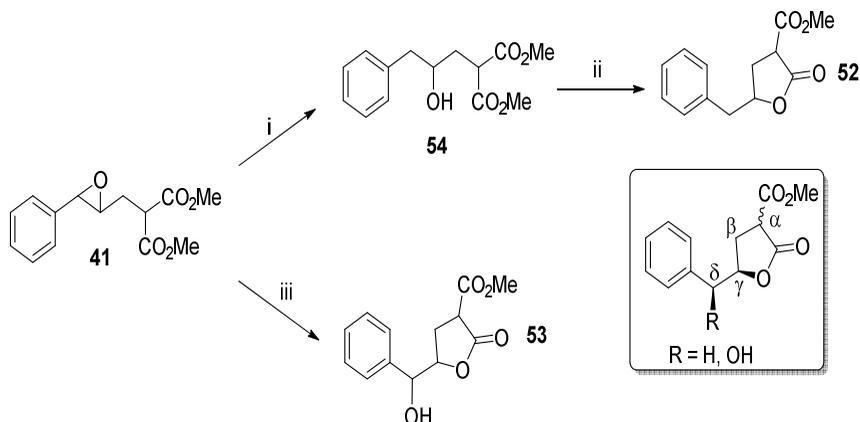
**Esquema 27:** Mecanismo proposto para a  $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.

Quando há um grupo alquíligado ao carbono central, o pKa do H- $\alpha$  deve aumentar em relação ao composto 1,3-dicarbonilado sem substituição, podendo chegar a um valor de pKa acima da capacidade de desprotonação do meio, impossibilitando a formação do enolato e, por consequência, da reação. Algumas metodologias descritas na literatura para a  $\alpha$ -hidroxilação do malonato  $\alpha$ -substituído **43b** utilizam bases mais fortes que o tampão fosfato, como CsF<sup>87,88</sup> ou Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>87</sup> em DMF, ou reações radiculares com I<sub>2</sub>.<sup>84</sup>

Com isso em mente, pode-se comparar os resultados apresentados nas **Tabelas 4 e 5**: a presença de grupos alquílicos ligados ao carbono central, de fato, desfavorece a reação de hidroxilação, mas a possível diminuição no pKa do H- $\alpha$  causada pela presença do grupo  $\gamma,\delta$ -epóxi faz com que ele seja passível de ser abstraído pela base presente no meio, possibilitando a  $\alpha$ -hidroxilação.

Além de malonatos, lactonas substituídas por grupos carboxilato na posição  $\alpha$ - também podem ser substratos adequados para a reação de hidroxilação, devido à presença de um H- $\alpha$  ácido. A partir do epóxido **41** é possível sintetizar a lactona carboxilato  $\gamma$ -substituída **52**, a qual também pode ser utilizada como um substrato para as reações de hidroxilação. De maneira similar à lactona **52**, a lactona  $\delta$ -hidroxilada **53** também foi sintetizada (**Esquema 28**).

A metodologia para a síntese da lactona **52** a partir do epóxido **41** é descrita na literatura,<sup>81</sup> sendo feita a hidrogenólise do  $\gamma,\delta$ -epóxiéster **41** seletivamente na posição benzílica formando o álcool **54**, seguido da ciclização utilizando  $Mg(ClO_4)_2$  sob irradiação de micro-ondas para a formação de **52** como uma mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans*.



**Esquema 28:** Rotas sintéticas para as lactonas **52** e **53**. (i)  $Pd/C$  10%, THF,  $H_2$ , t. a., 1 h. (ii)  $Mg(ClO_4)_2$ , THF,  $\mu W$  100 W, 100 °C, 1 h, 93% (2 etapas). (iii)  $Mg(ClO_4)_2$ , THF,  $\mu W$  100 W, 100 °C, 1 h, 44%.

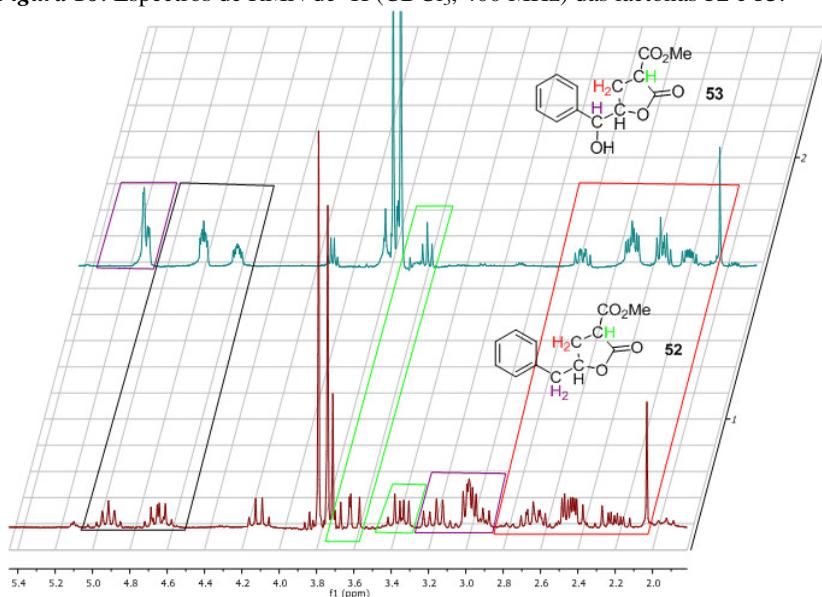
A literatura descreve a formação de  $\delta$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonas a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres derivados de compostos 1,3-dicarbonilados utilizando triflimidato de Sn(IV) como catalisador sob aquecimento.<sup>89</sup> Como a utilização de  $Mg(ClO_4)_2$  com aquecimento por micro-ondas promoveu a ciclização do álcool **54** para lactona **52**, a mesma metodologia foi testada a partir de **41**, visto que o  $Mg^{2+}$  também é um ácido de Lewis que possui afinidade por anéis oxirânicos, e resultou na formação de **53** com 44% de rendimento, como uma mistura de diastereoisômeros. Os centros estereogênicos C- $\gamma$  e C- $\delta$  possuem uma configuração relativa *anti* devido ao ataque intramolecular antiperiplanar do oxigênio ao C- $\gamma$  do anel oxirânico (**Esquema 28**).

As estruturas das  $\alpha$ -carboxilactonas  $\gamma$ -substituídas **52** e **53** foram determinadas por análises de IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e EMAR. Os espectros de IV para ambos os compostos apresentam duas bandas relativas às carbonilas na região de 1700 a 1800  $cm^{-1}$ , indicando a presença de duas carbonilas diferentes, além de uma banda relativa ao grupo  $-OH$  em 3496  $cm^{-1}$  no caso de **53**.

Com a comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para esses compostos foi possível atribuir os hidrogênios de cada posição (**Figura 16**).

Todos os espectros apresentam um duplo duplo dubleto em 2,18 ppm e um duplo duplo dubleto em, aproximadamente, 2,79–2,57 ppm referentes aos hidrogênios do  $\text{CH}_2\text{-}\beta$  de um dos isômeros e sinais na região de 2,50–2,30 ppm referentes ao  $\text{CH}_2\text{-}\beta$  para o outro isômero. A multiplicidade dos sinais é apropriada para o acoplamento entre os Hs- $\beta$  entre si ( $^2\text{J}$ ) e com os hidrogênios adjacentes,  $\text{CH-}\alpha$  e  $\text{CH-}\gamma$  ( $^3\text{J}$ ).

**Figura 16:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) das lactonas **52** e **53**.



A lactona **52** apresentou conjuntos de sinais na região de 3,2–2,9 ppm relativos aos  $\text{CH}_2\text{-}\delta$  de cada diastereoisômero, com as multiplicidades observadas sendo compatíveis com acoplamentos entre os hidrogênios geminais e com o  $\text{CH-}\gamma$ . Esses sinais não estão presentes no espectro da  $\delta$ -hidroxi lactona **53**, o qual apresenta dois dubletos em 5,08 e 5,10 ppm referentes ao  $\text{CH-}\delta$  de cada isômero, visto que o único acoplamento  $^3\text{J}$  possível é com o  $\text{CH-}\gamma$ .

O sinal do  $\text{CH-}\alpha$  para **52** se apresenta como um duplo dupleto em 3,62 ppm ( $J = 10,8, 9,4$  Hz) para um isômero e como duplo dupleto em 3,34 ppm ( $J = 9,4, 5,4$  Hz) para o outro. Para a  $\delta$ -hidroxi lactona **53**,

é possível visualizar apenas o **CH- $\alpha$**  de um dos isômeros como um tripleto em 3,57 ppm ( $J = 10,0$  Hz), sendo possível que o **CH- $\alpha$**  do outro isômero esteja encoberto pelos sinais das metoxilas.

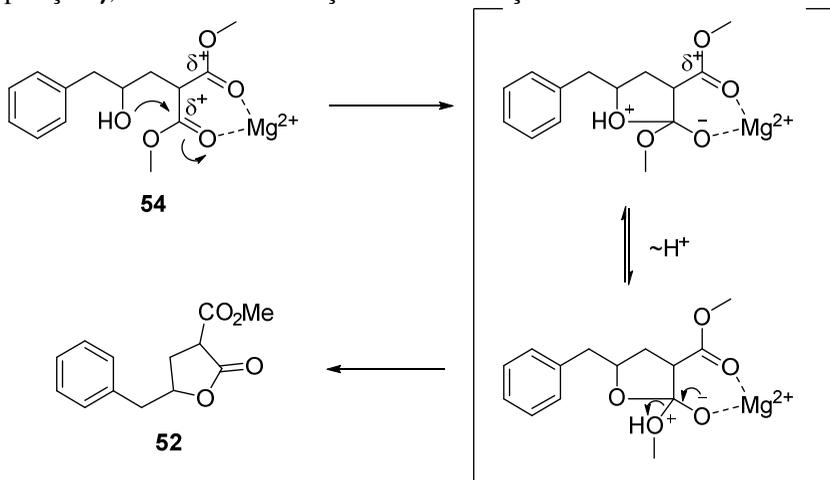
Ainda, os espectros apresentaram um multipletto na região de 4,72–4,57 ppm referente ao **CH- $\gamma$**  de um dos isômeros e sinais na região de 4,90–4,75 ppm referentes ao hidrogênio do **CH- $\gamma$**  do outro diastereoisômero.

Os sinais referentes ao anel aromático foram observados como multipletos na região de 7,40–7,20 ppm.

Comparando-se os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível confirmar a presença do grupo carboxilato pelos sinais em 169 ppm referentes às carbonilas de ambos os isômeros e sinais em 53 ppm referentes ao  $\text{CH}_3$  de cada isômero. Sinais em 172 ppm, referentes à carbonila do anel da lactona, também foram identificados.

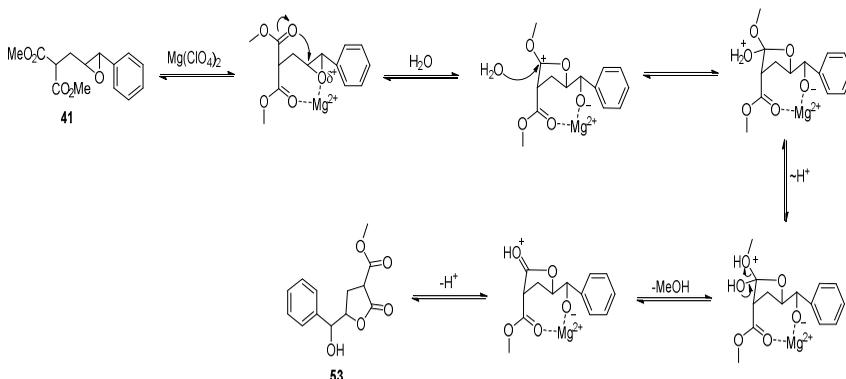
As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  indicaram nenhuma diastereosseletividade na formação da lactona **52**, com uma proporção de 1:1 entre os diastereoisômeros *cis* e *trans*.

Um mecanismo proposto para a formação da lactona carboxilato **52** é mostrado no **Esquema 29**. Visto que o cátion  $\text{Mg}^{2+}$ , um ácido de Lewis, interage fortemente com átomos de oxigênio, as carbonilas ficam ativadas para um ataque pelo grupo  $-\text{OH}$  ligado na posição  $\gamma$ , causando a ciclização com eliminação de metanol.



**Esquema 29:** Mecanismo proposto para a formação da  $\gamma$ -lactona **50** a partir de **54**.

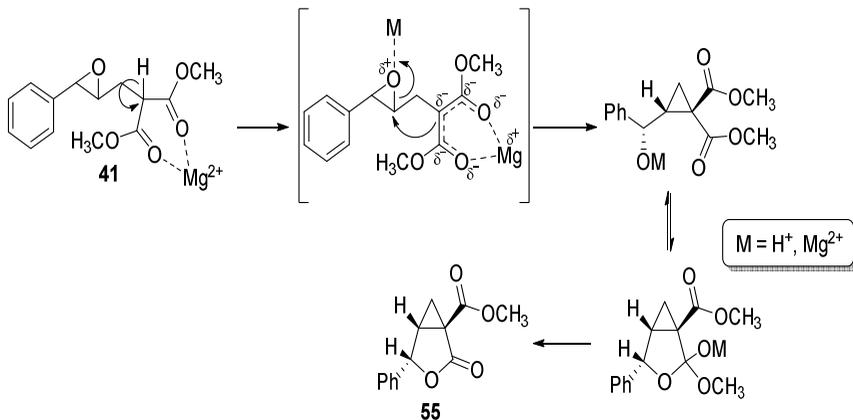
O mecanismo proposto para formação de **53**, baseado na literatura,<sup>89</sup> é mostrado no **Esquema 30**.



**Esquema 30:** Mecanismo proposto para a formação da  $\delta$ -hidroxi- $\gamma$ -lactona **53** a partir de **41**.

Neste caso, o  $Mg^{2+}$  se coordena, simultaneamente, com o oxigênio de uma das carbonilas e com o oxigênio do anel oxirânico, fazendo com que os carbonos  $\gamma$  e  $\delta$  fiquem ativados para um ataque. A ciclização na posição  $\gamma$  (5-*exo-tet*), formando um anel de 5 membros ao invés de um anel de 6 membros, possivelmente é devido à posição espacial do orbital  $\sigma^*$  (sigma antiligante) de C- $\gamma$  em relação ao  $\sigma^*$  de C- $\delta$ . Como o solvente utilizado não foi seco, uma molécula de água presente pode fazer um ataque no carbocátion, gerando um ortóéster seguido de eliminação de uma molécula de metanol. Uma transferência de próton, então, gera o produto **51** com a liberação do  $Mg^{2+}$ .

Nas condições estudadas, a formação da lactona **53** não foi seletiva, ocorrendo a formação da ciclopropilideno lactona **55** como subproduto, com uma proporção entre **53:55** de 45:55. A formação desse subproduto pode ser atribuída à interação do íon  $Mg^{2+}$  com as carbonilas presentes, facilitando a perda do H- $\alpha$ ,<sup>90</sup> gerando um enolato e propiciando a formação da ciclopropilideno lactona **55**, como descrito na literatura (**Esquema 31**).<sup>91</sup>

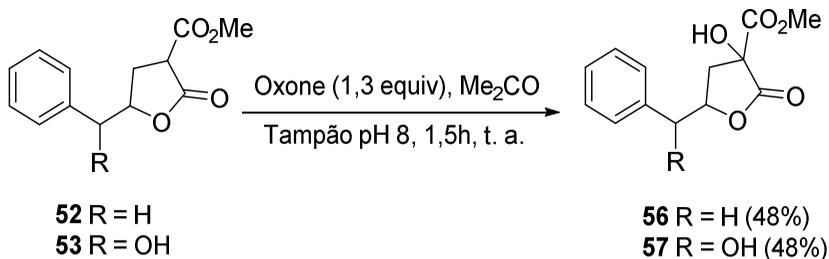


**Esquema 31:** Mecanismo de formação da ciclopropilideno lactona **55** a partir do epóxido **41**.

A análise de RMN de  $^1\text{H}$  indicou uma proporção de 2:1 entre os diastereoisômeros. Esses resultados mostram que a formação das lactonas **52** e **53** são pouco estereosseletivas.

As lactonas éster **52** e **53** foram, então, submetidas às reações de  $\alpha$ -hidroxilação (**Esquema 32**). Em todos os casos a reação se procedeu de forma rápida e com conversão excelente (>99%), os rendimentos foram moderados devido à perda de 37% do material no tratamento aquoso.

Todas as análises de IV apresentaram uma banda na região de  $3460\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de um grupo  $-\text{OH}$  nas moléculas.



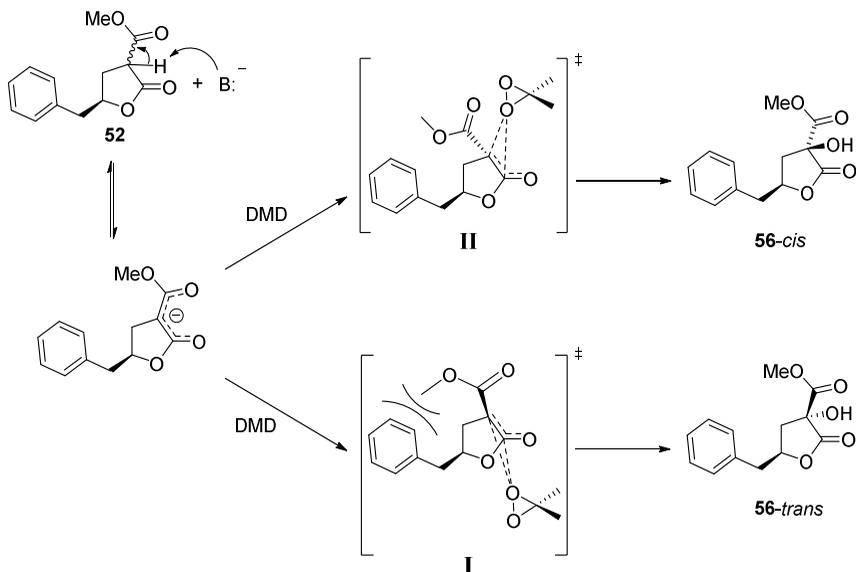
**Esquema 32:** Metodologia para hidroxilação das lactonas **52** e **53**.

A análise de RMN de  $^1\text{H}$  para as  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactonas  $\gamma$  substituídas **56** e **57** apresentou sinais similares àqueles obtidos para **52** e **53**, com a ausência do sinal em 3,60 ppm, o que indica que ele é relativo ao H- $\alpha$  das lactonas carboxilato  $\gamma$  substituídas **52** e **53**.

Devido à ausência do anel oxirânico, com C- $\gamma$  ligado a um grupo éster e uma cadeia alquílica, essas moléculas poderiam apresentar um comportamento parecido ao dos malonatos  $\alpha$ -substituídos **43a,b**, em que a reação não se processaria ou haveria baixa conversão. Entretanto, essas reações se processaram de forma rápida – 1,5 horas para ambos os casos, mesmo quando não há um substituinte retirador de densidade eletrônica na posição  $\delta$ . A presença do grupo –OH em C- $\delta$  não apresentou qualquer tipo de influência no tempo de reação, o qual permaneceu em 1,5 horas, tampouco na conversão, indicando que o substituinte em C- $\delta$  não interferiu na reatividade de C- $\alpha$ .

Outro fator surpreendente nessas reações foi a seletividade das hidroxilações. Como mencionado anteriormente, a  $\alpha$ -carboxilactona  $\gamma$  substituída **52** foi obtida como uma mistura de isômeros *cis:trans* na proporção de 1:1. Entretanto, a lactona **56** foi obtida em uma proporção de 3:1 entre os isômeros **56a** e **56b**, sem ser possível atribuir se o majoritário é o isômero *cis* ou *trans*.

Uma explicação para um possível aumento na proporção do isômero *cis* envolve a intermediação de um enolato e posterior ataque pelo DMD. Quando o enolato é formado para possibilitar a hidroxilação, essa porção da molécula torna-se plana (pró-quiral), o que possibilita a aproximação do DMD por ambos os lados. Entretanto, a aproximação pela face oposta ao grupo fenil, face *re*, gera um intermediário **I** com considerável impedimento estérico, desfavorecendo a formação do isômero *trans*. Ao contrário, quando a aproximação se dá pela mesma face do grupo fenil, face *si*, o intermediário **II** possui menor impedimento estérico, sendo mais favorável que **I** (**Esquema 33**). Embora possa haver essa preferência, ela ainda não foi comprovada.



**Esquema 33:** Mecanismo proposto para a formação dos isômeros *cis* e *trans* de **56**.

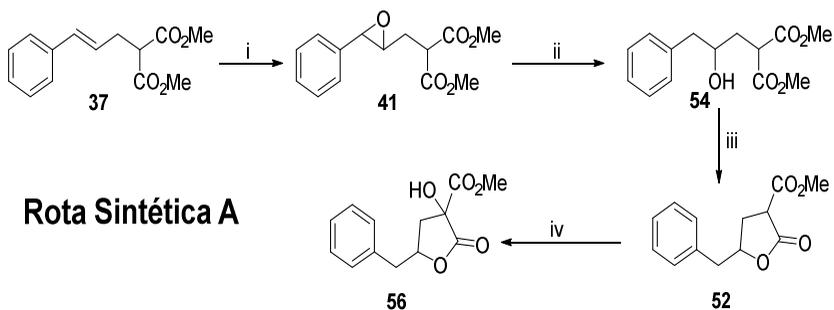
Para a lactona carboxilato  $\gamma$ -substituída **53** não foi observada essa seletividade, possivelmente pela influência do grupo ligado à posição benzílica, mantendo-se a mesma proporção de 2:1 entre as lactonas isoméricas **57a** e **57b**.

A partir das  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactonas  $\gamma$ -substituídas **56** e **57** seria necessário apenas uma reação de descarboxilação para se obter a  $\alpha$ -hidroxilactona **32** e derivados. Entretanto, antes da realização dessa etapa, decidiu-se explorar outras rotas para a obtenção da hidroxilactona **56**, o intermediário chave para a síntese de **32**.

#### 4.2. Desenvolvimento de rotas sintéticas para a preparação da $\alpha$ -hidroxilactonas carboxilato $\gamma$ -substituídas **56**.

Como descrito anteriormente, partindo-se do alceno **37** é possível chegar à  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** a partir da epoxidação do alceno, seguida da hidrogenólise do epóxido **41** para a obtenção do álcool **54**, ciclização deste último para formar a  $\alpha$ -

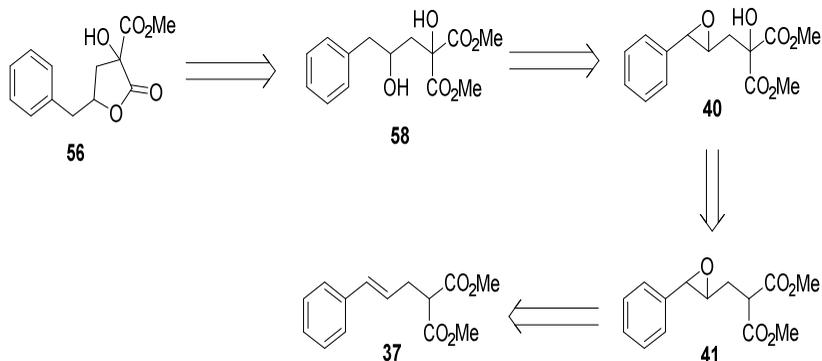
carboxilactona  $\gamma$ substituída **52** e a sua hidroxilação gerando a lactona **56** (**Esquema 34**).



**Esquema 34:** Rota sintética A para a síntese de **56**. (i) Tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8), acetona, acetato de etila, Oxone, t. a., 2 h, 61% (ii) Pd/C 10%,  $\text{H}_2$ , THF, t. a., 1 h. (iii)  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ , THF,  $\mu\text{W}$ , 100 W, 100  $^\circ\text{C}$ , 1 h. (iv) Tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8), acetona, Oxone, t. a., 1,5 h, 45% (3 etapas).

Na rota sintética mostrada acima, o álcool **54** não foi purificado através de coluna cromatográfica devido à sua instabilidade em sílica<sup>81</sup> e a lactona **52** foi utilizada na etapa de hidroxilação sem purificação, devido à ausência dos sinais referentes ao material de partida **54** na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Nessa primeira rota apresentada, a  $\alpha$ -hidroxilação é realizada na última etapa. Entretanto, como mostrado anteriormente, o epóxido **41** também pode ser hidroxilado, o que nos levou a testar a rota sintética apresentada abaixo (**Esquema 35**).

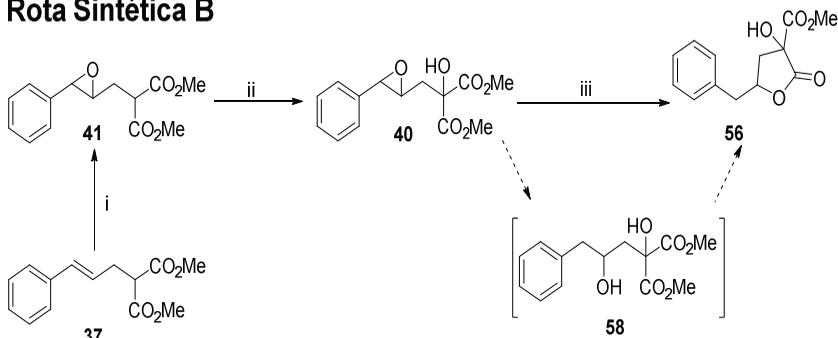


**Esquema 35:** Proposta de rota sintética alternativa para a síntese de **56**.

Para a formação do  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma,\delta$ -epoxiéster **40**, optou-se pela reação a partir do  $\gamma,\delta$ -epoxiéster **41** pois, como mostrado anteriormente, a reação direta do alceno **37** não apresenta conversão completa e, assim, a formação de **40** em duas etapas poderia ser realizada sem necessidade de purificação.

A partir de **41**, foi realizada a hidrogenólise para a formação do diol **58**, o qual seria ciclizado a  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** em uma etapa posterior. Para surpresa, entretanto, a reação de hidrogenólise forneceu, diretamente, a lactona **56** em bom rendimento. Uma nova rota pôde, então, ser estabelecida (**Esquema 36**).

## Rota Sintética B

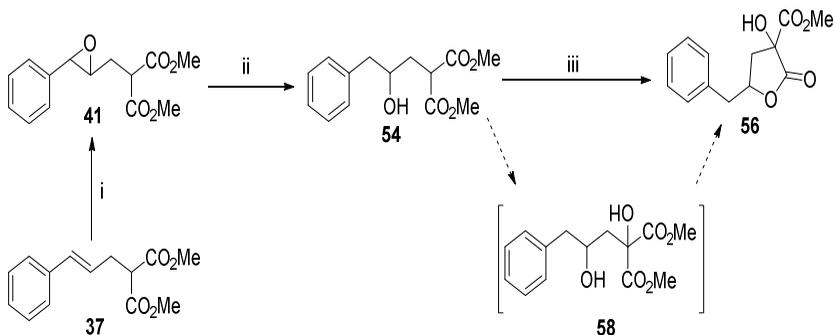


**Esquema 36:** Rota sintética alternativa B realizada para a síntese de **56**. (i) Tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8), acetona, acetato de etila, Oxone, t. a., 2 h, 61% (ii) Tampão fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8), acetona, Oxone, t. a., 1 h, 81% (iii) Pd/C 10%, THF,  $\text{H}_2$ , t. a., 4 h, 47%.

Tendo em vista que não foi possível isolar o diol **58** a partir da hidrogenólise do  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma,\delta$ -epoxiéster **40**, a hidroxilação do álcool **54** foi testada, como mostrado no **Esquema 37**. Assim como no caso anterior, novamente o diol **58** não foi isolado, obtendo-se diretamente a lactona **56** como produto.

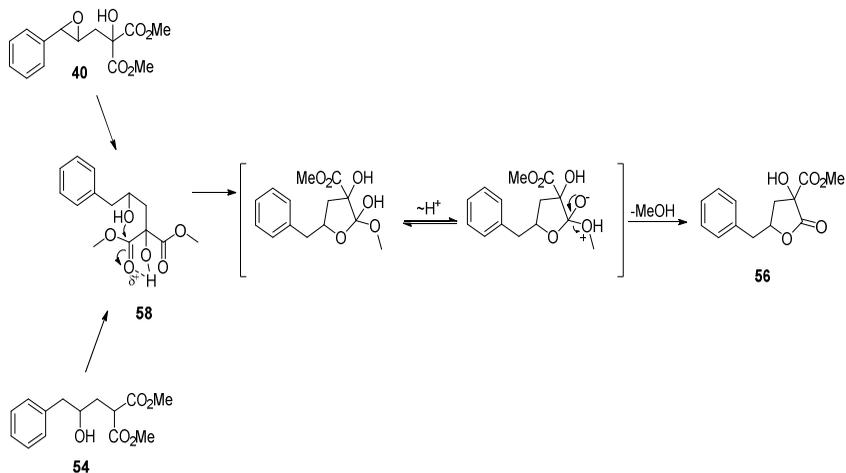
Suspeita-se que a presença do grupo  $-OH$  na posição  $\alpha$  faça com que as carbonilas presentes se tornem mais reativas frente a um ataque nucleofílico pelo grupo  $-OH$  na posição  $\gamma$ , favorecendo a ciclização. Uma possível explicação para essa reatividade aumentada é o efeito Thorpe-Ingold, o qual diz que a substituição de átomos de hidrogênio, principalmente aqueles ligados aos centros reativos, por outros substituintes, especialmente cadeias alquílicas, aumentam a velocidade de ciclização devido a efeitos entrópicos e entálpicos. A literatura apresenta casos em que a presença de substituintes em carbonos próximos ao do centro reativo, o qual é o caso para o composto **54**, também favorece a ciclização.<sup>92</sup>

### Rota Sintética C



**Esquema 37:** Rota sintética alternativa *C* realizada para a síntese de **56**. (i) Tampão fosfato ( $KH_2PO_4/K_2HPO_4$  1,0 mol  $L^{-1}$ , pH 8), acetona, acetato de etila, Oxone, t. a., 2 h, 61% (ii) Pd/C 10%, THF,  $H_2$ , t. a., 1 h. (iii) Tampão fosfato ( $KH_2PO_4/K_2HPO_4$  1,0 mol  $L^{-1}$ , pH 8), acetona, Oxone, t. a., 24 h, 49% (2 etapas, bruto).

Como a ciclização também ocorreu em um meio sem base e com solvente polar aprótico (THF), a eliminação de metanol pode ser atribuída a uma transferência de próton intramolecular (**Esquema 38**).



**Esquema 38:** Mecanismo proposto para a formação de **56** a partir de **54**.

Com as reações realizadas, mostrou-se que é possível sintetizar a  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** por ambas as rotas investigadas.

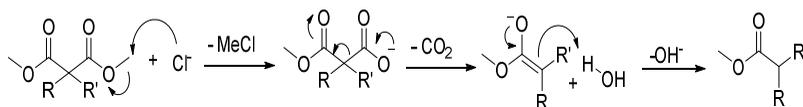
Como etapa final, seria necessária uma reação de descarboxilação, sendo a descarboxilação de Krapcho e a hidrólise descarboxilativa duas metodologias passíveis de serem utilizadas devido à simplicidade de ambas.

A metodologia de Krapcho para descarboxilação consiste na utilização de um sal de haleto e água em um solvente polar aprótico sob aquecimento. Nas reações efetuadas, o íon  $\text{Cl}^-$ , que tem sua nucleofilicidade aumentada em um meio polar aprótico, participa uma reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , atacando a metila da porção éster, com formação de  $\text{MeCl}$  gasoso, e eliminando a porção carboxilato, seguido de extrusão de  $\text{CO}_2$ . O ânion enolato formado abstrai um próton da água, gerando o produto final (**Esquema 39**).<sup>2,10</sup>

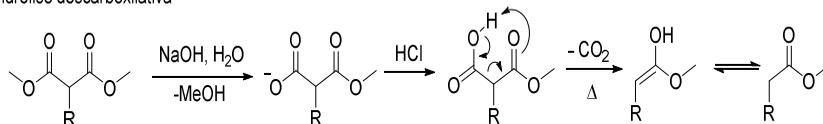
A hidrólise descarboxilativa de compostos 1,3-dicarbonilados consiste na utilização de uma base para causar a hidrólise de uma das porções éster presentes na molécula, seguido da adição de um ácido para a protonação do carboxilato gerado e, com a utilização de aquecimento, ocorrência de uma transferência de próton e eliminação de  $\text{CO}_2$ , gerando um enolato, o qual regenera a carbonila devido ao equilíbrio ceto-enólico (**Esquema 39**).<sup>2</sup>

Um problema da utilização de uma hidrólise descarboxilativa é que a presença de uma base forte o suficiente para fazer a hidrólise da porção éster pode gerar um ataque na carbonila da porção lactona, ocasionando sua abertura e degradando o material de partida. Além disso, a utilização de um meio ácido pode causar o mesmo efeito, através de uma hidrólise ácida do anel lactônico.

Krapcho



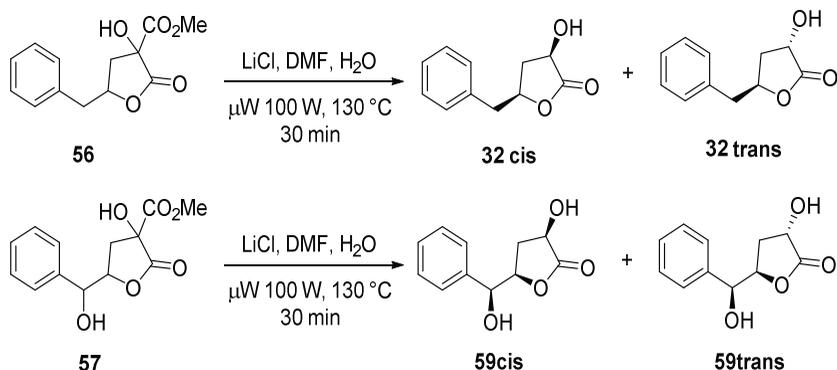
Hidrólise descarboxilativa



**Esquema 39:** Mecanismos para descarboxilação de Krapcho e para a hidrólise descarboxilativa de compostos 1,3-dicarbonilados.

Por esses motivos, a descarboxilação de Krapcho foi utilizada.

A  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** foi, então, submetida a uma reação de descarboxilação utilizando a metodologia descrita por Krapcho, mas realizada em um reator de micro-ondas, gerando a molécula alvo, a  $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **32**, com um rendimento de 71% após purificação. A lactona dissustituída **57** foi submetida à mesma reação, fornecendo a lactona **59** com rendimento de 23% após purificação (**Esquema 40**).

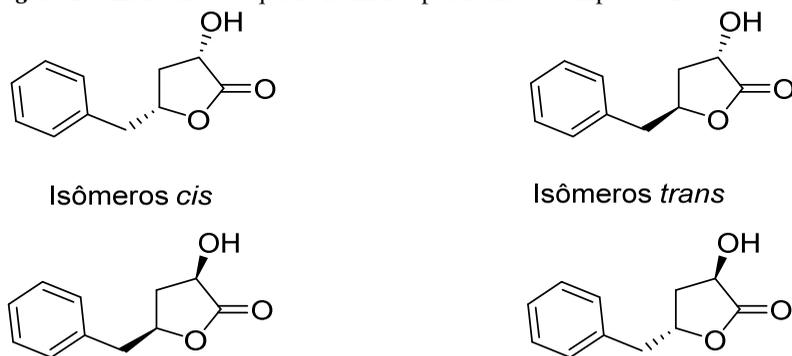


**Esquema 40:** Reação de descarboxilação para as lactonas **56** e **57**.

As condições reacionais utilizadas foram: hidroxilactona éster (1,0 mmol), LiCl (5,0 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mmol) e DMF (3,5 mL), irradiação de micro-ondas com potência de 100 W a 130 °C, sob agitação, por 30 minutos.

Ao se comparar os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das lactonas **56** e **32**, foi possível constatar a formação de uma mistura de diastereoisômeros (**Figura 17**),<sup>76,78,79</sup> com a razão entre eles calculada utilizando-se as intensidades relativas dos sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H relativas a cada grupo de diastereoisômeros. A lactona **59** também foi formada como uma mistura racêmica de diastereoisômeros.

**Figura 17:** Estrutura dos quatro isômeros possíveis do composto **32**.



A separação, por cromatografia, dos isômeros *cis* e *trans* para as  $\alpha$ -hidroxilactonas  $\gamma$ -substituídas **32** e **59** foi possível, proporcionando sua caracterização individual (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** Comparação dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos isômeros cis e trans isolados para as lactonas **32** e **60** com os dados descritos na literatura.

	$^1\text{H}$			$^{13}\text{C}$				
	Ref. <b>76</b> <sup>a</sup>	<b>32</b> <sup>b</sup>	<b>59</b> <sup>b</sup>	Ref. <b>76</b> <sup>c</sup>	<b>32</b> <sup>d</sup>	<b>59</b> <sup>d</sup>		
ISÔMEROS CIS	H- $\beta$	1.91-1.99 (m, 1H)	2.00-1.91 (m, 1H)	1.95 (dt, 1H)	C- $\beta$	36.6	36.7	29.5
	H- $\beta$	2.56-2.65 (m, 1H)	2.58 (ddd, 1H)	2.54 (ddd, 1H)	C- $\delta$	41.3	41.3	
	H- $\delta$	2.91-3.17 (m, 2H)	2.93 (dd, 1H)		C- $\gamma$	68.6	68.6	67.5
	H- $\delta$		3.11 (dd, 1H)		C- $\alpha$	77.4	77.5	73.6
	OH	3.46 (sl, 1H)	3.88 (sl, 1H)		C- $\delta$			81.7
	H- $\alpha$ +H- $\gamma$	4.49-4.60 (m, 2H)	4.49-4.59 (m, 2H)	4.67 (t, 1H)	Ph	127.2	127.2	126.0
	H- $\alpha$ +H- $\gamma$			4.73 (dt, 1H)	Ph	128.7	128.7	128.2
	H- $\delta$			5.08 (d, 1H)	Ph	129.4	129.4	128.8
	H-Ph	7.21-7.32 (m, 5H)	7.20-7.32 (m, 5H)	7.26-7.36 (m, 5H)	Ph	135.5	135.6	138.5
					C=O	177.6	177.8	179.2

Continua

Continuação

ISÔMEROS TRANS	H- $\beta$	2.23- 2.39 (M, 2H)	2.19- 2.35 (M, 2H)	2.17- 2.29 (M, 2H)	C- $\beta$	34.5	34.6	29.6
	H- $\delta$	2.96- 2.98 (m, 2H)	2.97 (d, 2H)		C- $\delta$	41.1	41.3	
	OH		3.18 (sl, 1H)	4.28 (sl, 1H)	C- $\gamma$	67.1	67.2	68.2
	H- $\gamma$	4.07- 4.13 (dd, 1H)	4.02 (t, 1H)		C- $\alpha$	78.4	78.5	72.2
	H- $\alpha$	4.87- 4.95 (m, 1H)	4.85- 4.93 (m, 1H)	4.40 (t, 1H)	C- $\delta$			80.8
	H- $\gamma$			4.56 (ddd, 1H)	Ph	127.3	127.4	126.1
	H- $\delta$			5.13 (d, 1H)	Ph	128.8	128.9	128.2
	H-Ph	7.19- 7.33 (m, 5H)	7.18- 7.37 (m, 5H)		Ph	129.6	129.7	128.7
					Ph	135.3	135.4	138.1
					C=O	177.7	177.6	177.9

*a* RMN 300 MHz. *b* RMN 400 MHz. *c* RMN 75 MHz. *d* RMN 100 MHz

Após realizados os estudos descritos, pode-se, então, apresentar um esquema geral, apresentando as duas rotas sintéticas desenvolvidas (**Esquema 41**).

Para comprovar a eficiência de ambas as rotas, a  $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ substituída **32** foi novamente sintetizada utilizando

ambas as rotas mas, neste caso, sem nenhuma purificação entre as etapas, apenas a purificação de **32** após a última etapa.

A rota A apresentou um rendimento global de 43% e a rota B 49%. A rota C não foi investigada em maiores detalhes devido a dificuldades do acompanhamento da reação, além da instabilidade do álcool **54**, o qual pode ciclizar espontaneamente para a lactona carboxilato  $\gamma$ -substituída **52**, reação que abrange a rota B.

Quanto à diastereosseletividade, a formação dos isômeros de **32** é dependente da rota empregada. Quando a rota A é utilizada, uma razão de 3:1 entre os isômeros **56a:56b** foi observada para  $\alpha$ -hidroxilactona carboxilato  $\gamma$ -substituída **56** e 3:1 entre os isômeros *cis:trans* para o produto **32** após descarboxilação. Quando a rota B é utilizada, a razão entre os isômeros **56a:56b** é de 1,7:1 e entre os isômeros *cis:trans* para **32** é de 2,3:1 (**Esquema 41**). Embora preliminares, estes resultados indicam que o centro estereogênico presente em  $\alpha$  é conservado durante a etapa de descarboxilação de Krapcho,<sup>93</sup> ou seja, que a eliminação do grupo carboxilato deve ocorrer de maneira estereoespecífica, sendo esta observação inesperada e, provavelmente, sem antecedentes na literatura.

Isso mostra que a diastereosseletividade na formação de **56** é dependente da rota utilizada. Já para a formação de **32**, a reação de descarboxilação favorece o isômero *cis* independente da rota sintética pela qual o precursor **56** foi obtido.

Como citado anteriormente, a  $\alpha$ -hidroxilação da lactona **52** apresenta uma diastereosseletividade maior para a formação da  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** do que a ciclização de uma molécula já  $\alpha$ -hidroxilada. Estes resultados sustentam a hipótese de que a formação da lactona **56** a partir da  $\alpha$ -hidroxilação de **52** se processa pela hidroxilação seguida de ciclização, visto que o produto obtido apresenta uma relação 1,7:1 entre os isômeros.



Como os rendimentos obtidos para ambas as rotas foram próximos, a rota A foi definida como a melhor rota sintética devido à melhor estereoseletividade obtida para o produto final **32**.

Como forma de se obter  $\gamma$ -lactonas quirais, algumas reações de epoxidação assimétrica utilizando um sistema Oxone/Epoxone como agente oxidante foram realizadas visando a preparação dos epóxidos **40** e **41**. Mas, devido à dificuldade de separação dos enantiômeros utilizando-se técnicas como CG quiral e RMN com um agente de deslocamento quiral, o estudo dessas reações ainda está em andamento. Também foi testada a separação de uma mistura diastereoisomérica para a  $\alpha$ -hidroxilactona carboxilato  $\gamma$ -substituída **56**, não sendo obtido sucesso nessa separação.



## 5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de uma metodologia para a  $\alpha$ -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados, utilizando um sistema contendo acetona, tampão e Oxone como agente oxidante, sob condições reacionais brandas, foi possível.

O escopo da metodologia foi investigado utilizando malonatos com e sem substituição no carbono central. Malonatos com grupos alquil ligados ao carbono central apresentaram baixa reatividade, enquanto as reações envolvendo os malonatos de dimetila (**42a**) e de dietila (**42b**) apresentaram um consumo completo do material de partida, formando o malonato  $\alpha$ -hidroxilado com rendimento de 35% para o malonato de dietila.

Malonatos contendo um substituinte alil (**44**) ou cinamil (**37**) apresentaram consumo completo do material de partida, mas com conversão de 81 e 90%, respectivamente, apresentando uma dupla funcionalização dos compostos – formação de um epóxido na dupla ligação e hidroxilação no carbono central no malonato.

Ainda, a  $\alpha$ -hidroxilação dos respectivos  $\gamma,\delta$ -epoxiésters (**48** e **41**) foi realizada com conversões de 91 e 99% e rendimentos de 81 e 67%, respectivamente. A  $\alpha$ -hidroxilação de lactonas foi realizada com conversões de 99% e rendimentos de 48%.

Além disso, duas rotas sintéticas simples para a síntese da harzialactona A foram desenvolvidas, ambas utilizando condições brandas, reações em meio aquoso, aquecimento por irradiação de micro-ondas e reagentes de baixo custo, principalmente o agente oxidante, a Oxone.

O rendimento global para ambas as rotas foi de, aproximadamente, 50%, obtendo o produto final como uma mistura de diastereoisômeros na razão de 3:1 utilizando-se a rota A e 2,3:1 utilizando-se a rota B.

Também foi realizada a síntese de um análogo estrutural, com o produto **59** sendo obtido como mistura de isômeros.

Apesar das rotas sintéticas fornecerem produtos racêmicos, a síntese assimétrica poderá ser realizada sem alteração das estratégias desenvolvidas, havendo apenas a necessidade de mudar as condições reacionais para a adequação à metodologia de epoxidação assimétrica desejada.



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Instrumentação e Reagentes

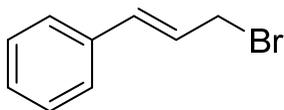
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS em 0,00 ppm ou ao solvente (7,26 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 77,16 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ) como padrão interno. Os espectros de IV foram obtidos em KBr, utilizando um espectrômetro Bruker FT-IR ALPHA, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de  $3\ \mu\text{L}/\text{min}$ , utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e ácido fórmico grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos.

O catalisador Pd/C 10% e demais reagentes comerciais (99% de pureza) foram obtidos da Sigma-Aldrich. Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV,  $\text{I}_2$ , ou solução de ácido fosfomolibdico para visualização.

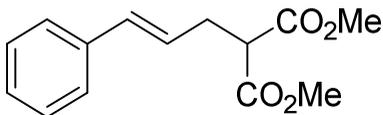
## 6.2. Procedimentos Experimentais



### Brometo de cinamoíla (**39**)<sup>94</sup>

A uma solução de álcool cinamílico (39,0 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (39 mL), sob agitação, adicionou-se LiBr (78,0 mmol) e, em banho de gelo, foi adicionado lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (97 mmol). Ao fim da adição o banho de gelo foi removido e o meio reacional foi deixado atingir a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/AcOEt 50:50) e encerrada após 2 h. O meio reacional foi diluído com AcOEt e H<sub>2</sub>O e a fase aquosa extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e solução saturada de NaCl, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o brometo **39** como um óleo alaranjado, o qual foi usado na etapa posterior sem purificação, com uma massa obtida de 7,43g (96%).

### (4E)-5-Fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (**37**)<sup>83</sup>



A uma mistura de brometo cinamílico **39** (1,0 mmol) e malonato de dimetila (1,5 mmol) em diclorometano (1,0 mL) a 25 °C, sob agitação magnética,

adicionou-se uma solução aquosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 mmol, em 0,5 mL de H<sub>2</sub>O) seguido de BTEAC (0,2 mmol). Em seguida, a reação foi aquecida em banho de óleo à 60 °C. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/AcOEt 90:10) e encerrada após 24 h. Após a mistura atingir a temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase orgânica lavada com H<sub>2</sub>O, HCl 1,0 mol L<sup>-1</sup> e solução saturada de NaCl, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o éster insaturado **37** como um óleo amarelo. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) forneceu o éster **37** puro como um óleo amarelo.

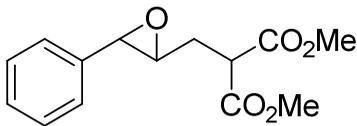
Rendimento: 64%.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31–7.17 (m, 5H), 6.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.0 (C), 136.8 (C), 132.7 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.2 (CH), 126.0 (2 x CH), 125.2 (CH), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 51.4 (CH), 32.1 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3026, 2953, 1756, 1731, 1599, 1436, 1336, 1230, 1154, 969, 746$ .

#### 4,5-Epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (41)<sup>91</sup>



A uma mistura contendo o alceno **37** (1,0 mmol), AcOEt (10,0 mL), acetona (5,0 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10,0 mL) a 25 °C, sob agitação

magnética, foi adicionada, de forma constante, uma solução de Oxone (1,3 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 80:20) e encerrada 1 h após o final da adição. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$  e solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 80:20) forneceu o epóxido **41** puro como um óleo amarelo pálido.

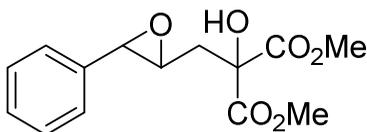
Rendimento: 61%.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34\text{--}7.29$  (m, 3H), 7.26–7.21 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.65 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 6.4, 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 2.41 (ddd,  $J = 14.2, 8.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.19 (appdt,  $J = 14.2, 6.2$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.3$  (C), 169.2 (C), 136.9 (C), 128.5 (2 x CH), 128.3 (CH), 125.6 (2 x CH), 60.1 (CH), 58.9 (CH), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 48.5 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3002, 2955, 1736, 1436, 1238, 1158, 881, 755, 700, 553$ .

#### 4,5-Epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (40)<sup>81</sup>



Reação a partir de **37**:

A uma solução do alceno **37** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação

magnética, foi adicionada constantemente uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. Passada 1 h após o término da adição, adicionou-se, novamente, uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi

acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada 1,5 h após o término da segunda adição. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$  e solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o epóxido  $\alpha$ -hidroxilado **40** puro como um óleo amarelo pálido.

Rendimento: 57%.

Reação a partir de **41**:

A uma solução do epóxido **41** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada, de forma constante, uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada logo após o término da adição. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$  e solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o epóxido  $\alpha$ -hidroxilado **40** puro como um óleo amarelo pálido.

Rendimento: 67%.

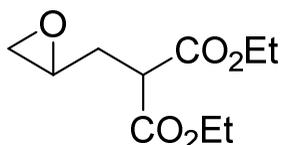
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.34–7.22 (m, 5H), 4.07 (s, 1H, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd,  $J$  = 6.6, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J$  = 14.4, 4.6, 1H), 2.39 (dd,  $J$  = 14.4, 6.6 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8 (C), 170.2 (C), 136.9 (C), 128.5 (2 x CH), 128.3 (CH), 125.7 (2 x CH), 77.4 (C), 58.5 (CH), 57.9 (CH), 53.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.6 ( $\text{CH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  = 3482, 3008, 2957, 1744, 1287, 1227, 1150, 883, 748, 700.

EMAR (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_6^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.0839; encontrado 303.0845.

#### 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (48)<sup>81</sup>



A uma solução de  $\alpha$ -allilmalonato de dietila (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) à 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada, de forma constante, uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 80:20) e encerrada após 14 h. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 80:20) forneceu o epóxido **48** puro como um óleo incolor.

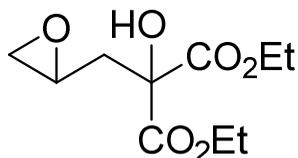
Rendimento: 59%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.25–4.20 (m, 4H), 3.54 (dd,  $J$  = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.03–3.01 (m, 1H), 2.77 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J$  = 4.5, 2.5 Hz, 1H), 2.25 (ddd,  $J$  = 14.0, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dt,  $J$  = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 1.30–1.26 (m, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  = 168.7 (C), 168.6 (C), 61.44 ( $\text{CH}_2$ ), 61.41 ( $\text{CH}_2$ ), 49.6 (CH), 48.8 (CH), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  = 2986, 2939, 1748, 1732, 1371, 1260, 1238, 1179, 1156, 1030, 861.

#### 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)-2-hidroxipentanoato de etila (46)



A uma solução do epóxido **48** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada, de forma constante, uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 3 h. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o epóxido  $\alpha$ -hidroxilado **46** puro como um óleo incolor.

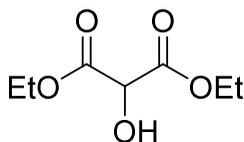
Rendimento: 81%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.34–4.24 (m, 4H), 3.14–3.09 (m, 1H), 2.76 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J$  = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J$  = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J$  = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 1.31–1.27 (m, 6H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  = 170.1 (C), 169.6 (C), 77.3 (C), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$  ou CH), 46.7 (CH ou  $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  = 3480, 2984, 1740, 1438, 1218, 1146, 1034, 861, 608.

EMAR (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_6^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  255.0839; encontrado 255.0839.

### 2-Hidroximalonato de dietila (45b)<sup>95</sup>



A uma solução de malonato de dietila (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada, de uma vez, uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL). A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 15 min. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o malonato  $\alpha$ -hidroxilado **45b** puro como um óleo incolor.

Rendimento: 35%.

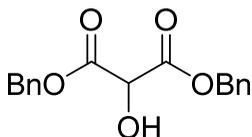
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.71 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.73 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  = 168.5 (C), 71.6 (CH), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  = 3467, 2986, 1754, 1238, 1120, 1024, 861.

EMAR (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NaO}_5^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  199.0577; encontrado 199.0583.

### 2-Hidroximalonato de dibenzila (45c)<sup>96</sup>



A uma solução de malonato de dibenzila (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada, de forma constante, uma solução de Oxone (1,5

mmol) em H<sub>2</sub>O (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 1,5 h. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup> e solução saturada de NaCl, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o malonato  $\alpha$ -hidroxilado como um sólido branco, contaminado com subproduto **45d**.

Rendimento: 53%.

Ponto de fusão: 60.0 – 62.5 °C.

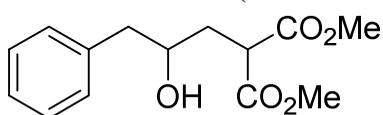
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35–7.25 (m, 10H), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 5.18 (d, 12.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta$  = 168.4 (C), 134.6 (C), 128.8 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 71.7 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  = 3431, 3037, 1744, 1456, 1277, 1169, 732, 696, 598.

EMAR (ESI positivo) calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 323.0890; encontrado 323.0886

### 5-Fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**54**)<sup>83</sup>



A uma solução do epóxido **41** (1,0 mmol) em THF (10 mL), à 25 °C, sob agitação magnética foi adicionado Pd/C 10% (10% m/m) e

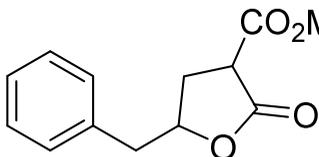
o sistema foi preenchido com H<sub>2</sub> (bexiga). A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 60:40) e encerrada após 2 h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite e o sólido insolúvel foi lavado exaustivamente com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o  $\gamma$ -hidroximalonato **55** como um óleo amarelo claro, o qual foi usado na próxima etapa sem purificação prévia.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.31–7.18 (m, 5H), 3.74–3.67 (m, 8H), 2.82 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.6, 8.6 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 14.4, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 14.4, 10.0, 5.6 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta$  = 170.4 (C), 170.0 (C), 137.8 (C), 129.5 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 70.5 (CH), 52.71 (CH<sub>3</sub>), 52.67 (CH<sub>3</sub>), 48.8 (CH), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3524, 2953, 1779, 1734, 1438, 1265, 1161, 751, 702$ .

### 5-Benzil-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**52**)<sup>83</sup>



Em um tubo de vidro pirex, especial para micro-ondas, de 10 mL contendo uma solução do álcool **55** (1.0 mmol) em THF (3.5 mL) foi adicionado  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (1.0 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado em um aparelho de micro-ondas, e a mistura foi aquecida a 100 °C (potência máxima = 100 W) sob agitação e acompanhado por CCD (hexano/ AcOEt 60:40) por 1 h. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com AcOEt e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup> e solução saturada de NaCl, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas sob pressão reduzida para gerar a  $\alpha$ -carboxilactona  $\gamma$  substituída **52** como um óleo amarelo. O produto foi utilizado na etapa posterior sem purificação.

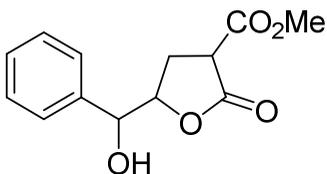
Relação entre isômeros *cis:trans*: **1:1**

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{--}7.20$  (m, 10H), 4.95–4.85 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd,  $J = 10.8, 9.4$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 9.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 13.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.01–2.91 (m, 3H), 2.63 (ddd,  $J = 13.4, 7.0, 5.6$  Hz, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.20 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 6.8$  Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta = 171.7$  (C), 171.6 (C), 168.23 (C), 168.20 (C), 135.7 (C), 135.3 (C), 129.6 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 80.0 (CH), 79.8 (CH), 73.1 (CH), 72.4 (CH), 53.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 47.1 (CH), 46.6 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3029, 2953, 1781, 1738, 1438, 1163, 1016, 704$ .

### 5-(Hidroxi(fenil)metil)-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**53**)



Em um tubo de vidro pirex, especial para micro-ondas, de 10 mL contendo uma solução do epóxido **41** (1,0 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionado  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (1,0 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado em um aparelho de

micro-ondas e a mistura foi aquecida a 100 °C (potência máxima = 100 W) sob agitação e acompanhado por CCD (hexano/ AcOEt 70:30) e encerrada após 1 h. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com AcOEt e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> e solução saturada de NaCl, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado em sob pressão reduzida para gerar a  $\gamma$ -lactona **53** como um óleo amarelo. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu a  $\alpha$ -carboxi- $\delta$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **53** como um óleo amarelo, com uma proporção de 2:1 entre os diastereoisômeros. Rendimento: 44%.

Relação entre isômeros **53a**:**53b**: 2:1

Isômero **53a**:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37–7.29 (m, 5H), 5.10 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 4.77 (ddd,  $J$  = 8.0, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.48 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.0, 4.6 Hz, 2H), 2.31 (dt,  $J$  = 13.5, 8.0 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta$  = 173.0 (C), 168.7 (C), 138.5 (C), 128.6 (2 x CH), 128.0 (CH), 126.0 (2 x CH), 82.6 (CH), 73.1 (CH), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>).

Isômero **53b**:

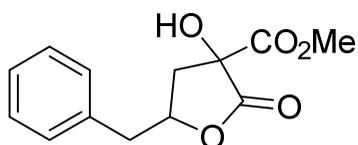
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37–7.29 (m, 5H), 5.07 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.59 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.6, 3.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.17 (ddd,  $J$  = 13.2, 9.8, 6.6 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta$  = 172.2 (C), 168.3 (C), 138.5 (C), 128.5 (2 x CH), 128.1 (CH), 126.1 (2 x CH), 82.1 (CH), 72.4 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  = 3496, 3031, 2955, 1779, 1734, 1452, 1354, 1163, 1026, 757, 706, 620.

EMAR (ESI positivo) calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 273.0733; encontrado 273.0731.

### 5-Benzil-3-hidroxi-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**56**)



Rota A

A uma solução da lactona **52** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 mol L<sup>-1</sup>, pH 8, 10 mL) à 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada lentamente uma solução de Oxone (1,5 mmol) em H<sub>2</sub>O (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por

CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 30 min do término da adição. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu a  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** pura como um óleo amarelo pálido, em uma proporção de 3:1 entre os diastereoisômeros.

Rendimento: 48%.

Relação entre isômeros **56a:56b**: 3:1

#### Rota B

A uma solução do epóxido  $\alpha$ -hidroxilado **41** (1,0 mmol) em THF (10 mL), sob agitação magnética, à 25 °C, foi adicionado Pd/C 10% (10% m/m) e o sistema foi preenchido com H<sub>2</sub> (bexiga). A reação foi monitorada por CCD (hexano:AcOEt 60:40) e encerrada após 4 h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite e o sólido insolúvel foi lavado exaustivamente com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o  $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -hidroxilactona  $\gamma$ -substituída **56** como um óleo amarelo pálido, em uma proporção de 1,7:1 entre os diastereoisômeros.

Rendimento: 47%.

Relação entre isômeros **56a:56b**: 1,7:1

Isômero **56a**:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35–7.23 (m, 5H), 4.98–4.90 (m, 1H), 4.08 (sl, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (dd,  $J$  = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J$  = 13.6, 6.0 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.5 (C), 170.5 (C), 135.5 (C), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.2 (CH), 79.7 (C), 77.4 (C), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>).

Isômero **56b**:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35–7.23 (m, 5H), 4.90–4.81 (m, 1H), 4.08 (sl, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J$  = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J$  = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J$  = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J$  = 13.6, 9.0 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.9 (C), 170.3 (C), 135.5 (C), 129.5 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 78.6 (CH), 77.3 (C), 54.1 (CH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3467, 3029, 2955, 1781, 1748, 1438, 1283, 1195, 1010, 704, 502$ .

EMAR (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_5^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  273.0733; encontrado 273.0732.

### 5-[Hidroxi(fenil)metil]-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**57**)



A uma solução contendo a lactona **53** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) à 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada lentamente uma solução de Oxone (1,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 1,5 h. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonaéster **57** como um óleo amarelo pálido, em uma proporção de 2:1 entre os diastereoisômeros.

Rendimento: 47%.

Relação entre isômeros **57a**:**57b**: 2:1

Isômero **57a**:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{--}7.33$  (m, 5H), 5.19 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.80 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.27 (sl, 1H), 4.08 (sl, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.63 (dd,  $J = 13.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J = 13.8, 6.8$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta = 173.1$  (C), 170.2 (C), 137.9 (C), 128.9 (2 x CH), 128.5 (C), 126.1 (2 x CH), 80.9 (CH), 77.2 (C), 72.4 (C), 54.1 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ).

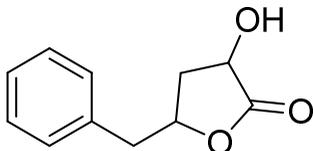
Isômero **57b**:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{--}7.33$  (m, 5H), 5.21 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.89 (ddd,  $J = 9.4, 5.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.27 (sl, 1H), 4.08 (sl, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J = 13.6, 9.4$  Hz, 1H), 2.02 (dd,  $J = 13.6, 5.8$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta = 172.6$  (C), 170.6 (C), 137.8 (C), 128.8 (2 x CH), 128.5 (CH), 126.1 (2 x CH), 82.2 (CH), 77.4 (C), 72.0 (C), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3459, 2957, 1783, 1750, 1265, 1207, 1024, 704$ .  
EMAR (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_6^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  289.0683;  
encontrado 289.0682.

### 5-Benzil-3-hidroxi- $\gamma$ -hidrofuran-2(3H)-ona (59)



Em um tubo de vidro pirex, especial para micro-ondas, de 10 mL contendo uma solução da lactona **56** (1,0 mmol) em DMF (3,5 mL) foi adicionado LiCl (1,0 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado em um aparelho de micro-ondas, e a mistura foi aquecida a 130 °C (potência máxima = 100 W) sob agitação. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/EtOAc 50:50) e encerrada após 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> e solução saturada de NaCl, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo residual alaranjado. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu a  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactona **59** como um óleo alaranjado, com rendimento de 71%, em uma proporção 3:1 entre os isômeros *cis:trans*. Após uma nova reação, com purificação mais cuidadosa, os isômeros *cis* e *trans* foram isolados e caracterizados.

Relação de isômeros: **59cis:59trans**: 3:1

Isômero **59cis**:

Sólido branco. Ponto de fusão: 70.0 – 72.0 °C.

Rendimento: 36%.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33\text{--}7.20$  (m, 5H), 4.59–4.49 (m, 2H), 3.88 (sl, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 14.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.58 (ddd,  $J = 13.2, 8.4, 5.2$  Hz, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta = 177.8$  (C), 135.6 (C), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.2 (CH), 77.5 (CH), 68.6 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>).

Isômero **59trans**:

Óleo alaranjado.

Rendimento: 13%.

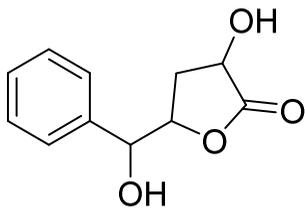
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37\text{--}7.18$  (m, 5H), 4.93–4.86 (m, 1H), 4.02, (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.18 (sl, 1H), 2.97 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.35–2.19 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz):  $\delta = 177.6$  (C), 135.4 (C), 129.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.4 (CH), 78.5 (CH), 67.2 (CH), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IV, mistura 3:1 *cis:trans* (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3406, 2925, 1774, 1497, 1454, 1195, 1125, 991, 702$ .

EMAR, mistura 3:1 *cis:trans* (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  215.0679; encontrado 215.0874.

### 5-[Hidroxi(fenil)metil]-3-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona (60)



Em um tubo de vidro pirex, especial para micro-ondas, de 10 mL contendo uma solução da  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonaséster (1,0 mmol) em DMF (3,5 mL) foi adicionado LiCl (1,0 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado em um aparelho de micro-ondas, e a mistura foi aquecida a 130 °C (potência máxima = 100 W) sob agitação. A reação foi acompanhada por CCD (hexano/EtOAc 50:50) e encerrada após 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 0,1 mol.L $^{-1}$  e solução saturada de NaCl, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo residual alaranjado. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu os isômeros **60cis** e **60trans** isolados.

Isômero **60cis**:

Óleo alaranjado.

Rendimento: 10%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{--}7.26$  (m, 5H), 5.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H) 4.73 (dt,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.67 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.57–2.51 (ddd,  $J = 13.5, 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 1.95 (dt,  $J = 13.5, 8.8$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta = 179.2$  (C), 138.5 (C), 128.8 (2 x CH), 128.2 (CH), 126.0 (2 x CH), 81.7 (CH), 73.6 (CH), 67.5 (CH), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ).

Isômero **60trans**:

Óleo alaranjado.

Rendimento: 14%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34\text{--}7.26$  (m, 5H), 5.13 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H) 4.56 (ddd,  $J = 9.6, 8.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.40, (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.28 (sl, 1H), 2.29–2.17 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta = 177.9$  (C), 138.1 (C), 128.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 128.2 (CH), 126.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 80.8 (CH), 72.2 (CH), 68.2 (CH), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - March, J., *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. 4<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992; p 1495.

2 - Clayden, J., *Organic chemistry*. Oxford University Press: Oxford, 2001; p 1512.

3 - Bruice, P. Y., *Organic chemistry*. 4<sup>a</sup> ed.; Pearson Education International: Upper Saddle River, 2004; p 1228.

4 - McMurry, J., *Organic chemistry*. 7<sup>a</sup> ed.; Brooks/Cole: Australia, 2008.

5 - Fokin, A. A.; Schreiner, P. R., Selective alkane transformations via radicals and radical cations: Insights into the activation step from experiment and theory. *Chem Rev* **2002**, *102*, 1551-1593.

6 - Gomez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J., Easy alkane catalytic functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.

7 - Gormisky, P. E.; White, M. C., Catalyst-Controlled Aliphatic C-H Oxidations with a Predictive Model for Site-Selectivity. *J Am Chem Soc* **2013**, *135*, 14052-14055.

8 - Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C., Directed Metal (Oxo) Aliphatic C-H Hydroxylations: Overriding Substrate Bias. *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 9721-9726.

9 - Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C., Diverting non-haem iron catalysed aliphatic C-H hydroxylations towards desaturations. *Nat Chem* **2011**, *3*, 216-222.

10 - Kürti, L.; Czakó, B., *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms.*; Elsevier Academic: Boston, 2005.

11 - Mishra, N. M.; Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Modha, S. G.; Van der Eycken, E. V., Alkylation of 3,5-dichloro-2(1H)-pyrazinones using malonate esters. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 4676-4678.

- 12 - Khan, Z. A.; Wirth, T., Synthesis of Indene Derivatives via Electrophilic Cyclization. *Org Lett* **2009**, *11*, 229-231.
- 13 - Xu, Z.; Ge, J.; Wang, T.; Luo, T.; Liu, H.; Yu, X., Highly Stereoselective Synthesis of 2-Aminobenzylidene Derivatives by a Convergent 3-Component Approach. *Synlett* **2014**, *25*, 2913-2917.
- 14 - Sivan, A.; Deepthi, A., Facile synthesis of 1,2,3-tricarbonyls from 1,3-dicarbonyls mediated by cerium(IV) ammonium nitrate. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 1890-1893.
- 15 - Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B.; Timofeev, V. P.; Starikova, Z. A.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Nikishin, G. I., Oxidative C-O Cross-Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Their Heteroanalogues with *N*-Substituted Hydroxamic Acids and *N*-Hydroxyimides. *Adv Synth Catal* **2013**, *355*, 2375-2390.
- 16 - Luo, X.; Wang, Z.-L.; Jin, J.-H.; An, X.-L.; Shen, Z.; Deng, W.-P., Copper-catalyzed  $\alpha$ -aminooxylation of 1,3-dicarbonyl compounds with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) via an aerobic oxidative sp<sup>3</sup> C-H bond activation. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8226-8230.
- 17 - Harschneck, T.; Hummel, S.; Kirsch, S. F.; Klahn, P., Practical Azidation of 1,3-Dicarbonyls. *Chem-Eur J* **2012**, *18*, 1187-1193.
- 18 - Yue, Y.; Zhang, Y.; Song, W.; Zhang, X.; Liu, J.; Zhuo, K., Manganese Dioxide-Mediated Oxidative Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones: Direct Access to 3,4-Dicarbonyl Substituted Furans. *Adv Synth Catal* **2014**, *356*, 2459-2464.
- 19 - Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X. H., Metal-Free Oxidative Spirocyclization of Hydroxymethylacrylamide with 1,3-Dicarbonyl Compounds: A New Route to Spirooxindoles. *Org Lett* **2013**, *15*, 5254-5257.
- 20 - Katritzky, A. R., Introduction: Heterocycles. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2125.
- 21 - Padwa, A.; Murphree, S. S., Epoxides and aziridines - A mini review. *Arkivoc* **2006**, *iii*, 6-33.

- 22 - Parker, R. E.; Isaacs, N. S., Mechanisms of Epoxide Reactions. *Chem Rev* **1959**, *59*, 737-799.
- 23 - Caron, M.; Sharpless, K. B., Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>-Mediated Nucleophilic Openings of 2,3-Epoxy Alcohols - a Mild Procedure for Regioselective Ring-Opening. *J Org Chem* **1985**, *50*, 1557-1560.
- 24 - Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L., Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane. *J Am Chem Soc* **1991**, *113*, 7063-7064.
- 25 - Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y., An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J Am Chem Soc* **1996**, *118*, 9806-9807.
- 26 - Guchhait, S. K.; Priyadarshani, G.; Hura, N., a,b-Epoxy Esters in Multiple C-O/C-N Bond-Breaking/Formation with 2-Aminopyridines; Synthesis of Biologically Relevant (*Z*)-2-Methyleneimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ones. *Synlett* **2014**, *25*, 1692-1696.
- 27 - Kuklev, D. V.; Dembitsky, V. M., Epoxy acetylenic lipids: Their analogues and derivatives. *Prog Lipid Res* **2014**, *56*, 67-91.
- 28 - Díez-Pascual, A. M.; Díez-Vicente, A. L., Epoxidized Soybean Oil/ZnO Biocomposites for Soft Tissue Applications: Preparation and Characterization. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2014**, *6*, 17277-17288.
- 29 - Childers, M. I.; Longo, J. M.; Van Zee, N. J.; LaPointe, A. M.; Coates, G. W., Stereoselective Epoxide Polymerization and Copolymerization. *Chem Rev* **2014**, *114*, 8129-8152.
- 30 - Rapi, Z.; Szolnoki, B.; Bakó, P.; Niedermann, P.; Toldy, A.; Bodzay, B.; Keglevich, G.; Marosi, G., Synthesis and characterization of biobased epoxy monomers derived from d-glucose. *European Polymer Journal* **2014**.
- 31 - Bartlett, P. D., Recent work on the mechanisms of peroxide reactions. *Rec. Chem. Prog.* **1950**, *11*, 47-51.

- 32 - Woods, K. W.; Beak, P., The Endocyclic Restriction Test - an Experimental Evaluation of the Geometry at Oxygen in the Transition Structure for Epoxidation of an Alkene by a Peroxy Acid. *J Am Chem Soc* **1991**, *113*, 6281-6283.
- 33 - Angelis, Y. S.; Orfanopoulos, M., A reinvestigation of the structure of the transition state in peracid epoxidations. a- and b-Secondary isotope effects. *J Org Chem* **1997**, *62*, 6083-6085.
- 34 - Houk, K. N.; Liu, J.; DeMello, N. C.; Condroski, K. R., Transition states of epoxidations: Diradical character, spiro geometries, transition state flexibility, and the origins of stereoselectivity. *J Am Chem Soc* **1997**, *119*, 10147-10152.
- 35 - Frisch, M. J. T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; And Pople, J. A., Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 36 - Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F., Dioxirane Oxidations - Taming the Reactivity-Selectivity Principle. *Pure Appl Chem* **1995**, *67*, 811-822.
- 37 - Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O., Dioxiranes - a New Class of Powerful Oxidants. *Accounts Chem Res* **1989**, *22*, 205-211.

38 - Curci, R.; Detomaso, A.; Prencipe, T.; Carpenter, G. B., Oxidation of Natural Targets by Dioxiranes .3. Stereoselective Synthesis of (all-*R*)-Vitamin-D<sub>3</sub> Triepoxide and of Its 25-Hydroxy Derivative. *J Am Chem Soc* **1994**, *116*, 8112-8115.

39 - Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; DePue, J. S.; Wilde, R. G., Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone. *J Org Chem* **1995**, *60*, 1391-1407.

40 - Baeyer, A.; Villiger, V., Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1899**, *32*, 3625-3633.

41 - Murray, R. W., Dioxiranes. *Chem Rev* **1989**, *89*, 1187-1201.

42 - Edwards, J. O.; Pater, R. H.; Curci, R.; Difuria, F., Formation and Reactivity of Dioxirane Intermediates in the Reaction of Peroxoanions with Organic Substrates. *Photochem Photobiol* **1979**, *30*, 63-70.

43 - Murray, R. W.; Jeyaraman, R., Dioxiranes: Synthesis and Reactions of Methyl dioxiranes. *J Org Chem* **1985**, *50*, 2847-2853.

44 - Adam, W.; Zhao, C.-G.; Jakka, K., Dioxirane Oxidations of Compounds other than Alkenes. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2004; Vol. 69.

45 - Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I., Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry. *Chem Rev* **2013**, *113*, 3329-3371.

46 - Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C.-G., Dioxirane Epoxidation of Alkenes. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2004; Vol. 61.

47 - Mello, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R., Oxidations by Methyl(trifluoromethyl)dioxirane .2. Oxyfunctionalization of Saturated Hydrocarbons. *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 6749-6757.

48 - Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J., Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients. *Chem Rev* **2006**, *106*, 2734-2793.

- 49 - Katsuki, T.; Sharpless, K. B., The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J Am Chem Soc* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 50 - Wong, M.; Yip, Y.; Yang, D., Asymmetric Epoxidation Catalyzed by Chiral Ketones. In *Asymmetric Catalysis from a Chinese Perspective*, Ma, S., Ed. Springer Berlin Heidelberg 2011; Vol. 36, pp 123-152.
- 51 - Curci, R.; Fiorentino, M.; Serio, M. R., Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate and Chiral Ketones. *J Chem Soc Chem Comm* **1984**, 155-156.
- 52 - Shi, Y., Organocatalytic Oxidation. Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Alkenes and Synthetic Applications. In *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA2010; pp 85-115.
- 53 - Bisol, T. B.; Marques, M. V.; Rossa, T. A.; Nascimento, M. G.; Sa, M. M., Synthesis of Epoxone from d-Fructose. A Didactic Experiment for Organic Chemistry Laboratory Courses Focusing on Green Chemistry Principles. *Quim Nova* **2012**, *35*, 1260-1263.
- 54 - Hoard, D. W.; Moher, E. D.; Martinelli, M. J.; Norman, B. H., Synthesis of cryptophycin 52 using the Shi epoxidation. *Org Lett* **2002**, *4*, 1813-1815.
- 55 - Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P., Enantioselective desymmetrisation of achiral epoxides. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361-14384.
- 56 - Taylor, S. K., Reactions of epoxides with ester, ketone and amide enolates. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1149-1163.
- 57 - Taylor, S. K.; Fried, J. A.; Grassl, Y. N.; Marolewski, A. E.; Pelton, E. A.; Poel, T.-J.; Rezanka, D. S.; Whittaker, M. R., Stereoselective Reactions of Ester Enolates with Epoxides. *J Org Chem* **1993**, *58*, 7304-7307.
- 58 - Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L., Ring opening of epoxides with sodium azide in water. A regioselective pH-controlled reaction. *J Org Chem* **1999**, *64*, 6094-6096.

59 - Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S., Highly regioselective ring opening of epoxides and aziridines using cerium(III) chloride. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 3955-3958.

60 - Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S., Cerium(III) chloride promoted highly regioselective ring opening of epoxides and aziridines using  $\text{NaN}_3$  in acetonitrile: a facile synthesis of 1,2-azidoalcohols and 1,2-azidoamines. *Org Lett* **2002**, *4*, 343-345.

61 - Caron, M.; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B., Regioselective Azide Opening of 2,3-Epoxy Alcohols by  $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2]$  - Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *J Org Chem* **1988**, *53*, 5185-5187.

62 - Chakraborty, T. K.; Chattopadhyay, A. K.; Samanta, R.; Ampapathi, R. S., Stereoselective construction of quaternary chiral centers using Ti(III)-mediated opening of 2,3-epoxy alcohols: studies directed toward the synthesis of penifulvins. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 4425-4428.

63 - Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D., Synthesis of azepane and nojirimycin iminosugars: the Sharpless asymmetric epoxidation of d-glucose-derived allyl alcohol and highly regioselective epoxide ring opening using sodium azide. *Tetrahedron: Asymm* **2010**, *21*, 163-170.

64 - Maleev, V. I.; Chusov, D. A.; Yashkina, L. V.; Ikonnikov, N. S.; Il'in, M. M., Asymmetric ring opening of epoxides with cyanides catalysed by chiral binuclear titanium complexes. *Tetrahedron: Asymm* **2014**, *25*, 838-843.

65 - Devianne, G.; Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L., Synthesis of a 3-Deoxy-d-Arabino-2-Heptulosonic Acid Derivative. *J Org Chem* **1995**, *60*, 7343-7347.

66 - Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L., A Short Synthesis of Substituted  $\beta$ -Hydroxy  $\gamma$ -Butyrolactones and 2-Deoxyhexofuranosides. *Tetrahedron Lett* **1992**, *33*, 1439-1442.

- 67 - Nacro, K.; Baltas, M.; Escudier, J.-M.; Gorrichon, L., Stereoselective synthesis of five and/or six membered ring hydroxylactones obtained by Lewis acid mediated reaction of g,d-epoxy-b-hydroxyesters; access to 5-methylated 2-deoxysugars. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 659-672.
- 68 - Fraga, B. M., Natural sesquiterpenoids. *Nat Prod Rep* **2006**, *23*, 943-972.
- 69 - Lane, D. J. R.; Richardson, D. R., The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radical Bio Med* **2014**, *75*, 69-83.
- 70 - Markovic, M.; Lopatka, P.; Koos, P.; Gracza, T., Asymmetric Formal Synthesis of (+)-Pyrenolide D. *Synthesis* **2014**, *46*, 817-821.
- 71 - Pavlovic, D.; Mutak, S.; Andreotti, D.; Biondi, S.; Cardullo, F.; Paio, A.; Piga, E.; Donati, D.; Lociuoro, S., Synthesis and Structure-Activity Relationships of  $\alpha$ -Amino-g-lactone Ketolides: A Novel Class of Macrolide Antibiotics. *Acs Med Chem Lett* **2014**, *5*, 1133-1137.
- 72 - Fernandes, R. A.; Kattanguru, P., A Protecting-Group-Free Synthesis of Hagen's Gland Lactones. *J Org Chem* **2012**, *77*, 9357-9360.
- 73 - Wawrzenczyk, C.; Grabarczyk, M.; Bialonska, A.; Ciunik, Z., Lactones. Part 16: Lactonization of g,d-epoxy esters with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6595-6601.
- 74 - Lochynski, S.; Frackowiak, B.; Olejniczak, T.; Ciunik, Z.; Wawrzenczyk, C., Lactones. Part 15: Synthesis of chiral spiro lactones with a carane system - insect feeding deterrents. *Tetrahedron-Asymmetr* **2002**, *13*, 1761-1767.
- 75 - Lambert, J. D.; Rice, J. E.; Hong, J.; Hou, Z.; Yang, C. S., Synthesis and biological activity of the tea catechin metabolites, M4 and M6 and their methoxy-derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, *15*, 873-876.
- 76 - Chen, B.; Yin, H.-F.; Wang, Z.-S.; Xu, J.-H., New synthesis of harzialactone A via kinetic resolution using recombinant *Fusarium proliferatum* lactonase. *Tetrahedron-Asymmetr* **2010**, *21*, 237-240.

77 - Amagata, T.; Usami, Y.; Minoura, K.; Ito, T.; Numata, A., Cytotoxic substances produced by a fungal strain from a sponge: Physico-chemical properties and structures. *J Antibiot* **1998**, *51*, 33-40.

78 - Kumar, A. N.; Bhatt, S.; Chattopadhyay, S., Chemoenzymatic asymmetric synthesis of harzia lactone A stereomers. *Tetrahedron-Asymmetr* **2009**, *20*, 205-209.

79 - He, L.; Zhang, S.; Wu, Y.; Li, Y., Synthesis of (-)-Harzialactone A from a Readily Accessible Epoxy Chiral Building Block. *Chinese J Chem* **2011**, *29*, 2664-2668.

80 - Kotkar, S. P.; Suryavanshi, G. S.; Sudalai, A., A short synthesis of (+)-harzialactone A and (R)-(+)-4-hexanolide via proline-catalyzed sequential  $\alpha$ -aminoxylation and Horner-Wadsworth-Emmons olefination of aldehydes. *Tetrahedron-Asymmetr* **2007**, *18*, 1795-1798.

81 - Marques, M. V. Preparação de  $\gamma,\delta$ -epóxi malonatos e aplicação na síntese de ciclopropano carboxamidas e  $\gamma$ -arilmetil lactonas. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

82 - Montgomery, R. E., Catalysis of Peroxymonosulfate Reactions by Ketones. *J Am Chem Soc* **1974**, *96*, 7818-7820.

83 - Oliveira, C. C.; Marques, M. V.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Santos, V. G.; dos Santos, E. A. F.; Eberlin, M. N.; Sa, M. M.; Correia, C. R. D., Chemo-, Regio- and Stereoselective Heck Arylation of Allylated Malonates: Mechanistic Insights by ESI-MS and Synthetic Application toward 5-Arylmethyl- $\gamma$ -lactones. *Org Lett* **2014**, *16*, 5180-5183.

84 - Miao, C. B.; Wang, Y. H.; Xing, M. L.; Lu, X. W.; Sun, X. Q.; Yang, H. T.,  $I_2$ -Catalyzed Direct  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Atmospheric Oxygen under Photoirradiation. *J Org Chem* **2013**, *78*, 11584-11589.

85 - Senapati, M.; Panigrahy, G. P.; Mahapatro, S. N., Pathways in Chromic Acid Oxidations .3. Kinetics and Mechanism of Oxidation of Malonic Acid. *J Org Chem* **1985**, *50*, 3651-3655.

- 86 - Adam, W.; Smerz, A. K., Nickel-catalyzed hydroxylation of 1,3-dicarbonyl compounds by dimethyldioxirane. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5799-5804.
- 87 - Watanabe, T.; Ishikawa, T., Mild air-oxidation of 1,3-dicarbonyl compounds with cesium salts: Novel  $\alpha$ -hydroxylation accompanied by partial hydrolysis of malonate derivatives. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 7795-7798.
- 88 - Cox, J. M.; Chu, H. D.; Yang, C.; Shen, H. C.; Wu, Z. C.; Balsells, J.; Crespo, A.; Brown, P.; Zamlynyy, B.; Wiltsie, J.; Clemas, J.; Gibson, J.; Contino, L.; Lisnock, J.; Zhou, G. C.; Garcia-Calvo, M.; Bateman, T.; Xu, L.; Tong, X. C.; Crook, M.; Sinclair, P., Mineralocorticoid receptor antagonists: Identification of heterocyclic amide replacements in the oxazolidinedione series. *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24*, 1681-1684.
- 89 - Antoniotti, S.; Dunach, E., Tin(IV) triflimidate-catalyzed cyclization of epoxy esters to functionalized d-hydroxy-g-lactones. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 2536-2539.
- 90 - Yang, D.; Yan, Y. L.; Lui, B., Mild  $\alpha$ -halogenation reactions of 1,3-dicarbonyl compounds catalyzed by Lewis acids. *J Org Chem* **2002**, *67*, 7429-7431.
- 91 - Marques, M. V.; Sa, M. M., Lithium Chloride-Mediated Stereoselective Synthesis of Cyclopropanecarboxamides from g,d-Epoxy Malonates through a Domino Cyclopropanation/Lactonization/Aminolysis Process. *J Org Chem* **2014**, *79*, 4650-4658.
- 92 - Jung, M. E.; Piizzi, G., gem-Disubstituent effect: Theoretical basis and synthetic applications. *Chem Rev* **2005**, *105*, 1735-1766.
- 93 - Krapcho, A. P., Recent synthetic applications of the dealkoxycarbonylation reaction. Part 1. Dealkoxycarbonylations of malonate esters. *Arkivoc* **2007**, 1-53.
- 94 - Wang, J. P.; Tong, X. F.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G., Rhodium-Catalyzed Activation of C(sp<sup>3</sup>)-X (X = Cl, Br) Bond: An Intermolecular Halogen Exchange Case. *Org Lett* **2010**, *12*, 5370-5373.

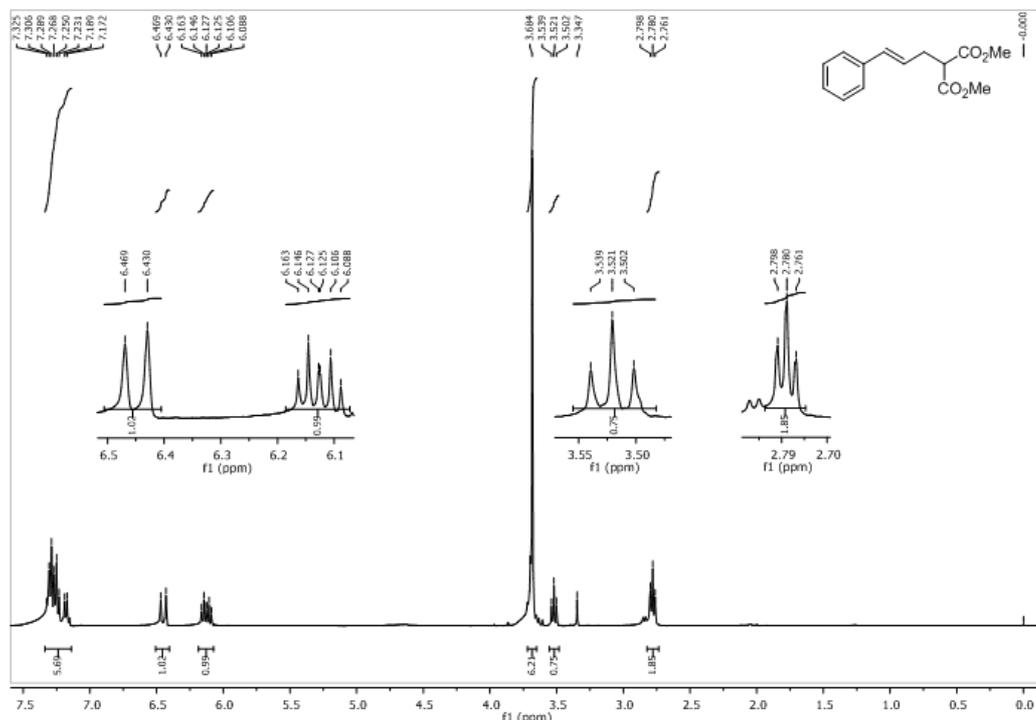
95 - Zhang, W.; Shi, M., Reduction of activated carbonyl groups by alkyl phosphines: formation of  $\alpha$ -hydroxy esters and ketones. *Chem Commun* **2006**, 1218-1220.

96 - Nair, V.; Nair, L. G.; Mathew, J., Cerium(IV) mediated oxygenation of dialkyl malonates: A novel synthesis of tartronic acid derivatives. *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 2801-2804.

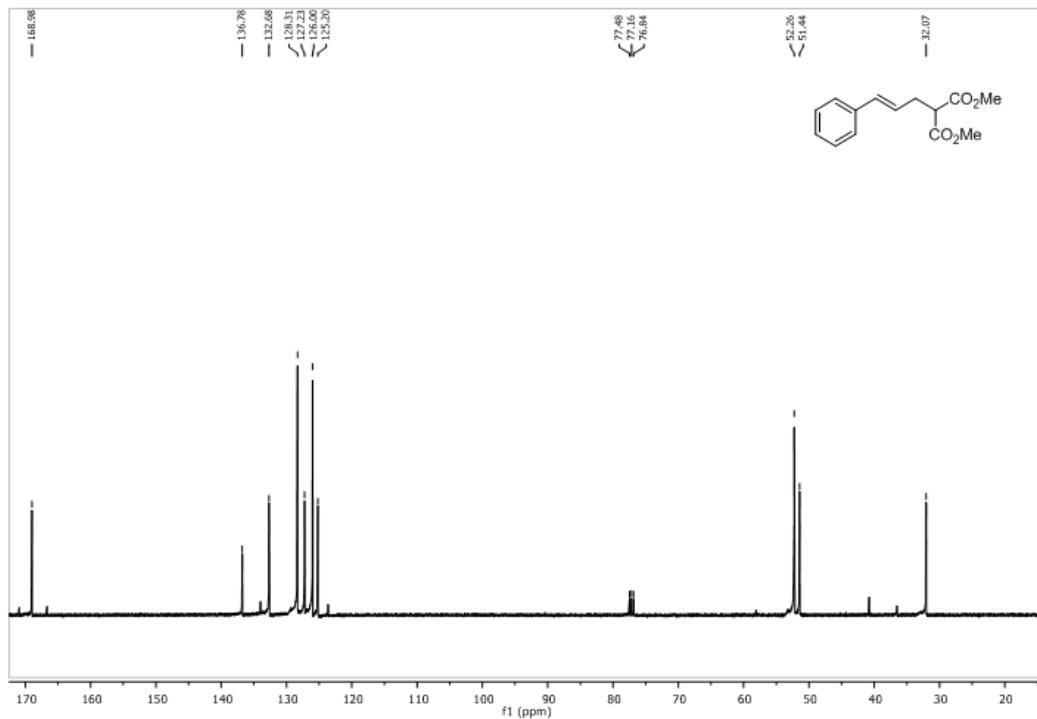


## **APÉNDICE A**

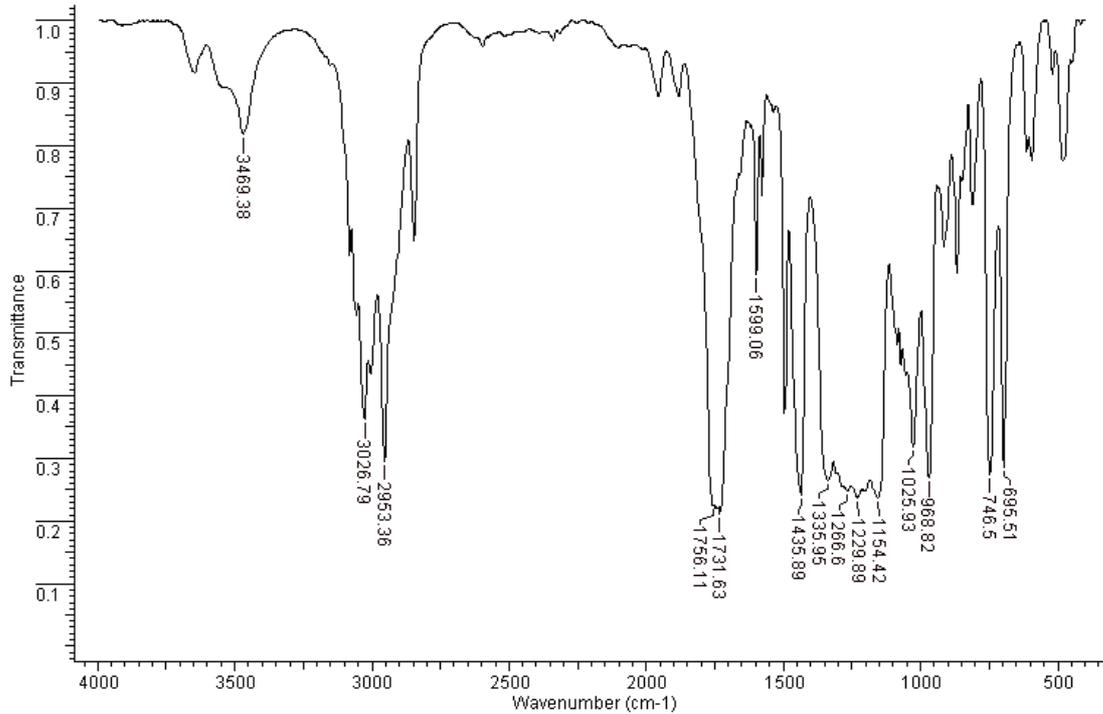




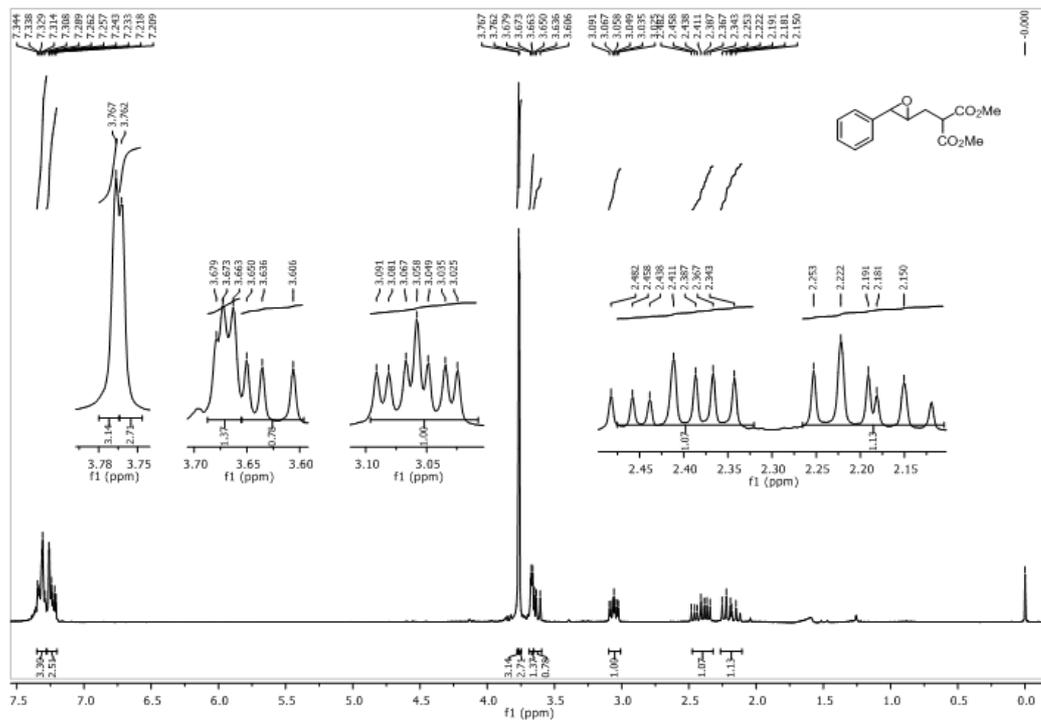
**Figura 18:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (4E)-5-Fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (37).



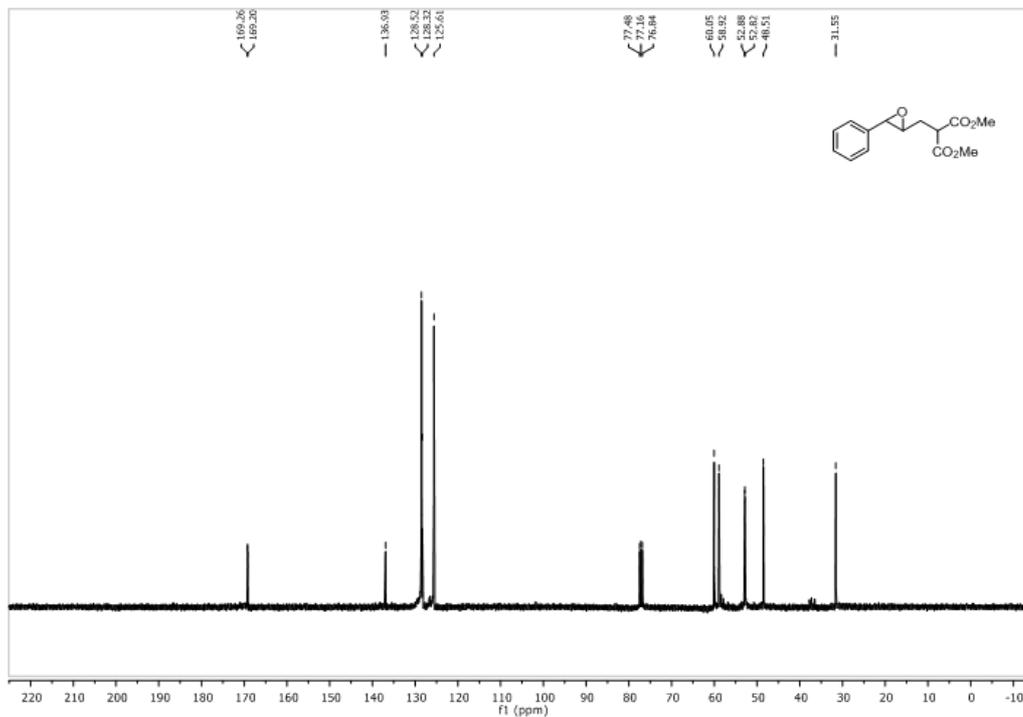
**Figura 19:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (4E)-5-Fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (37).



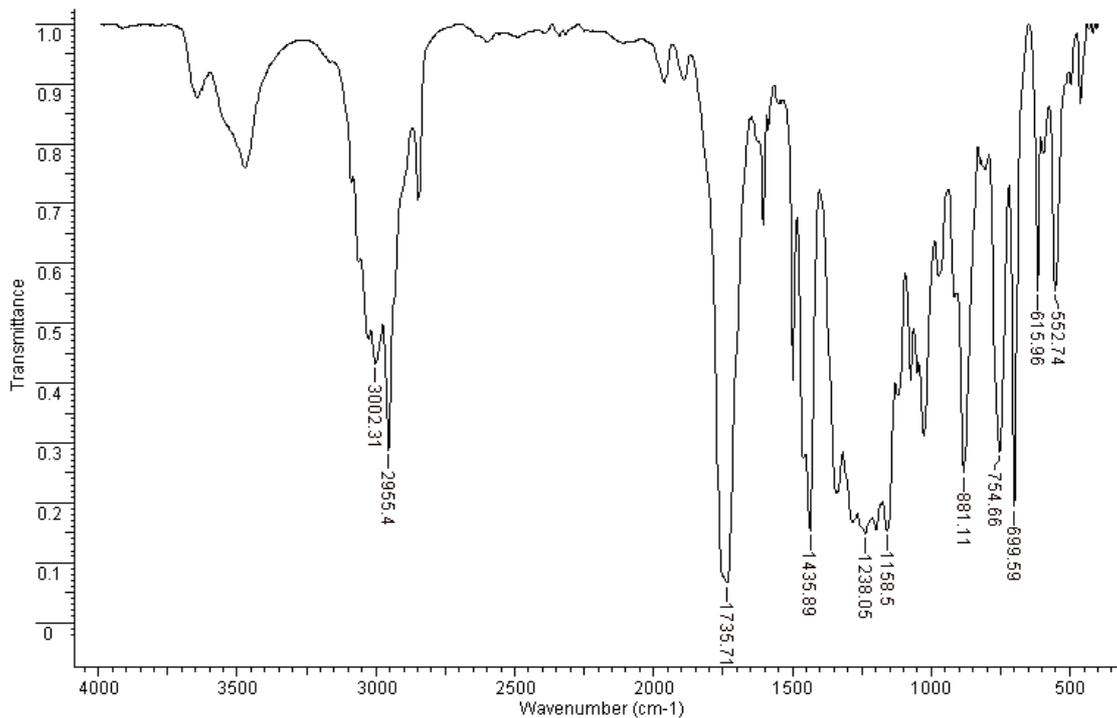
**Figura 20:** Espectro de IV (KBr) do (4E)-5-Fenil-2-(metoxicarbonyl)pent-4-enoato de metila (37).



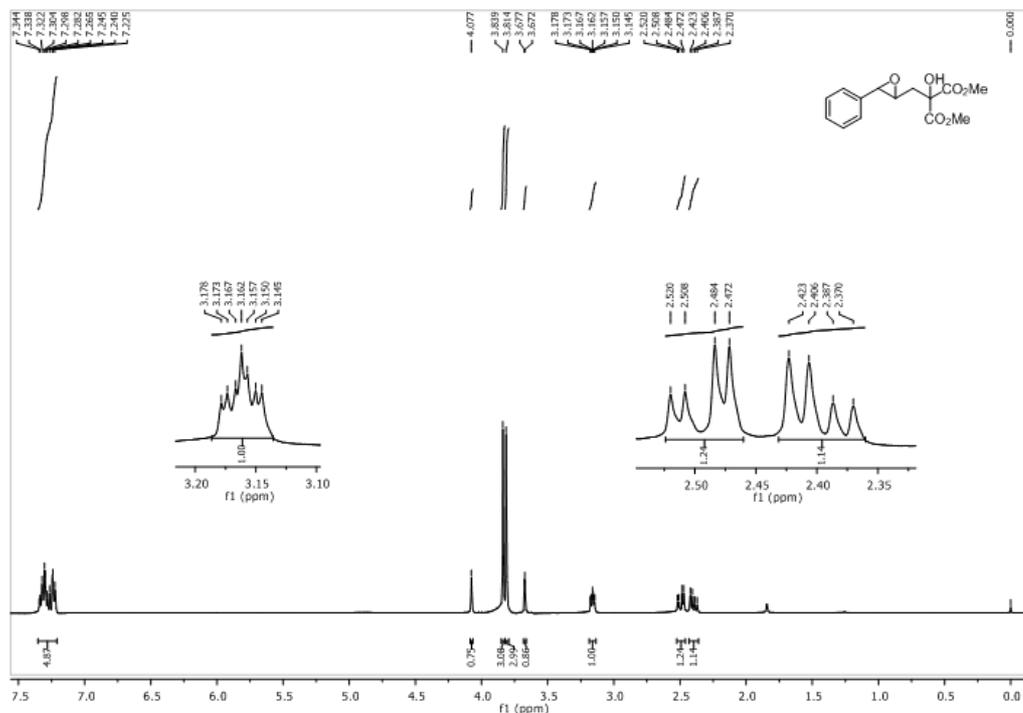
**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**41**).



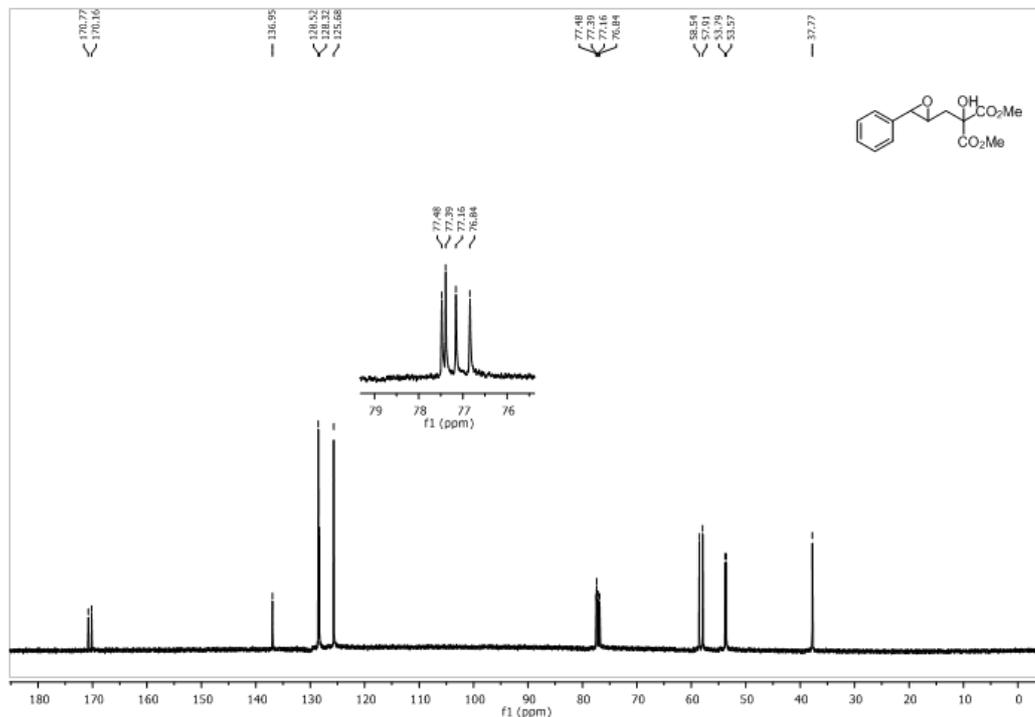
**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**41**).



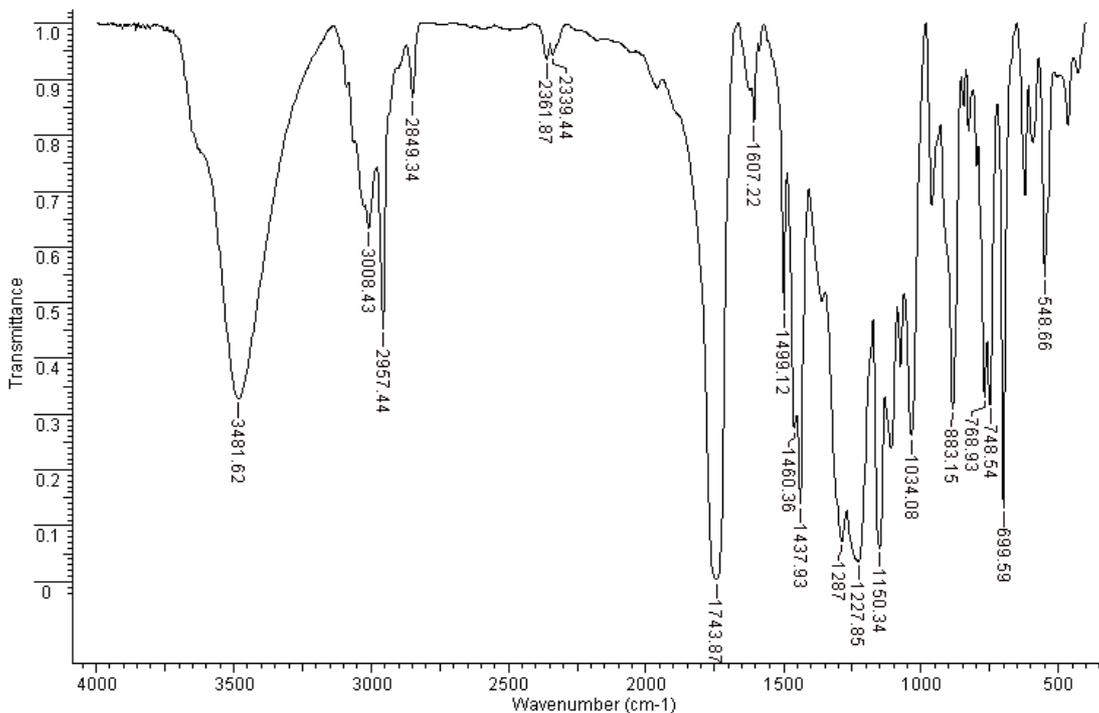
**Figura 23:** Espectro de IV (KBr) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**41**).



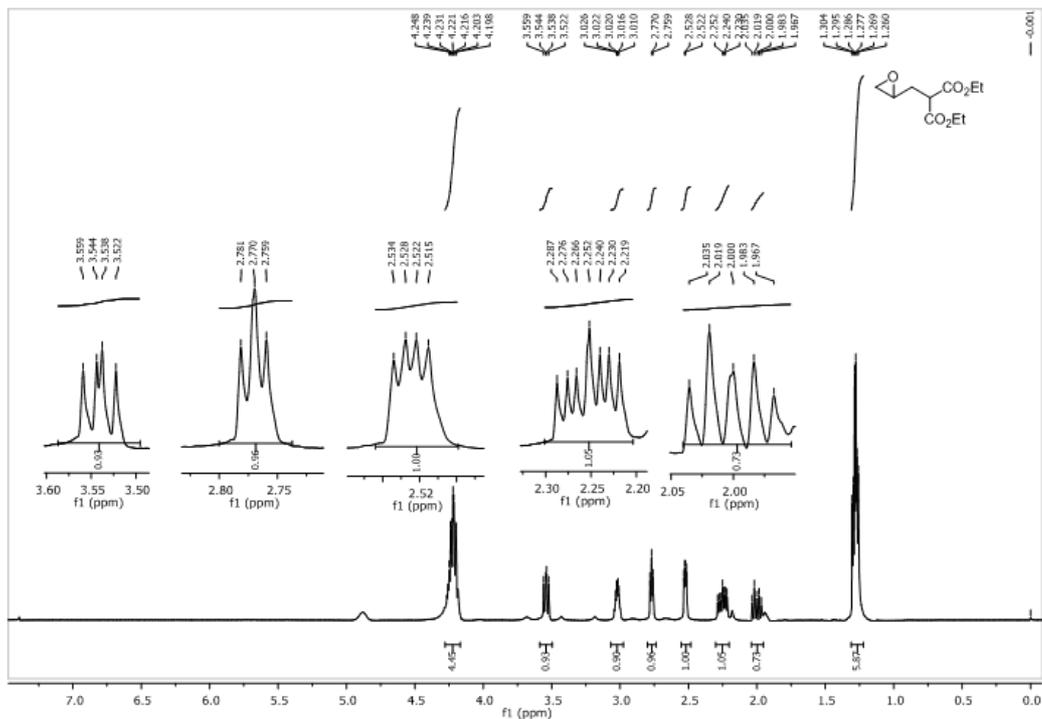
**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila **(40)**



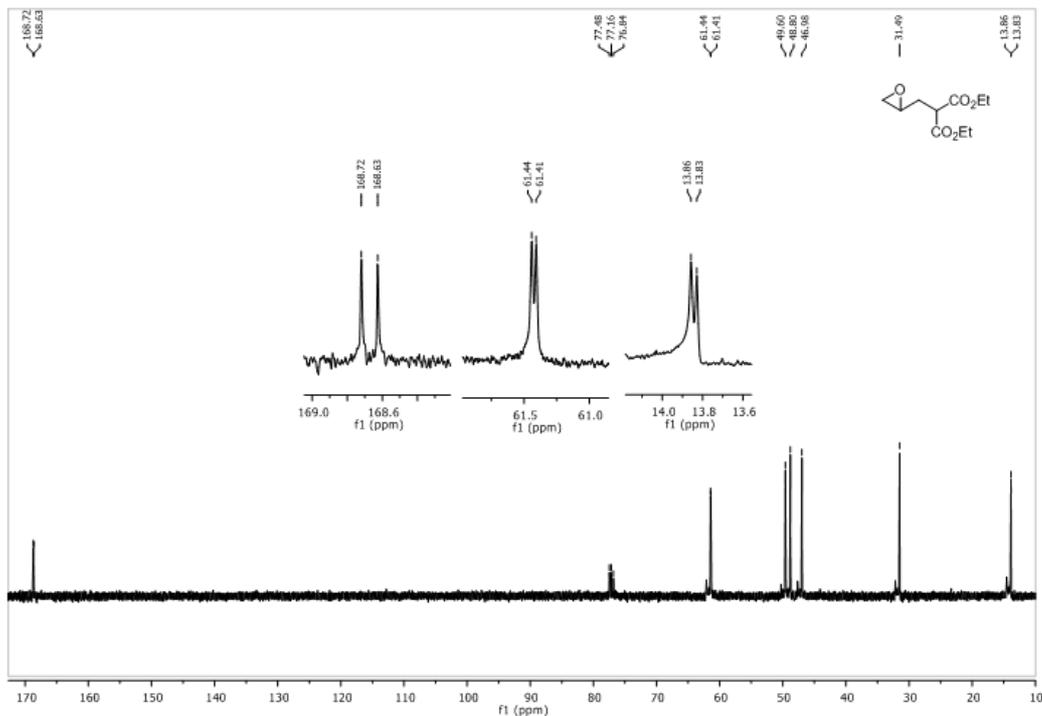
**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (40)



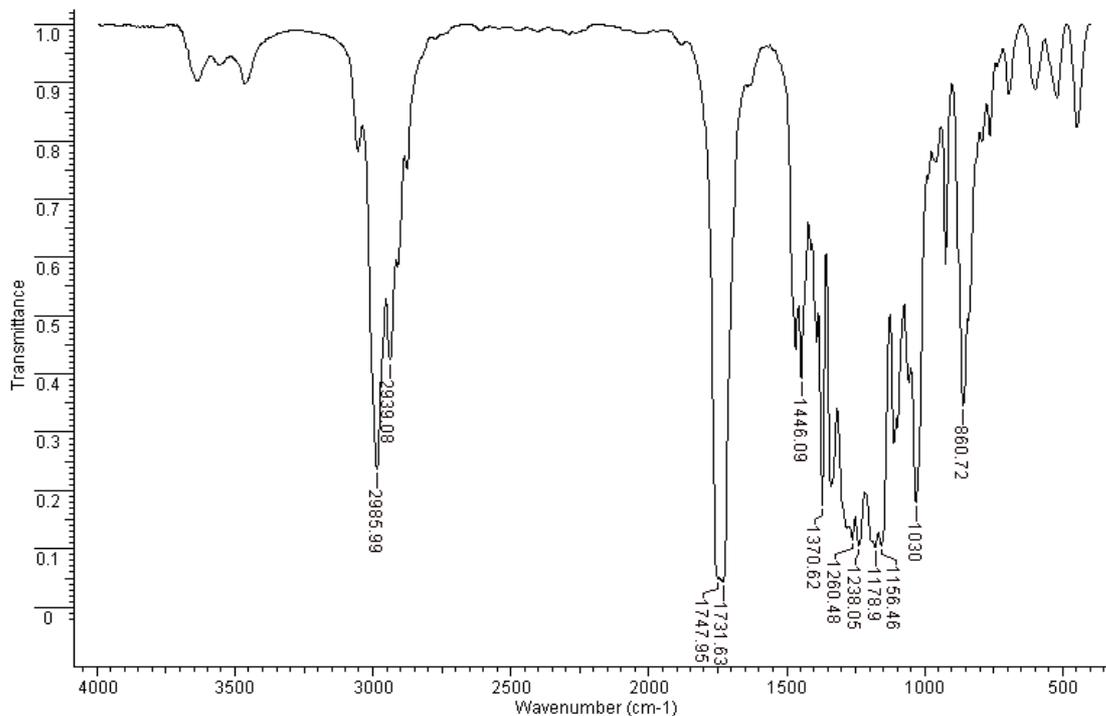
**Figura 26:** Espectro de IV (KBr) do 4,5-Epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (40)



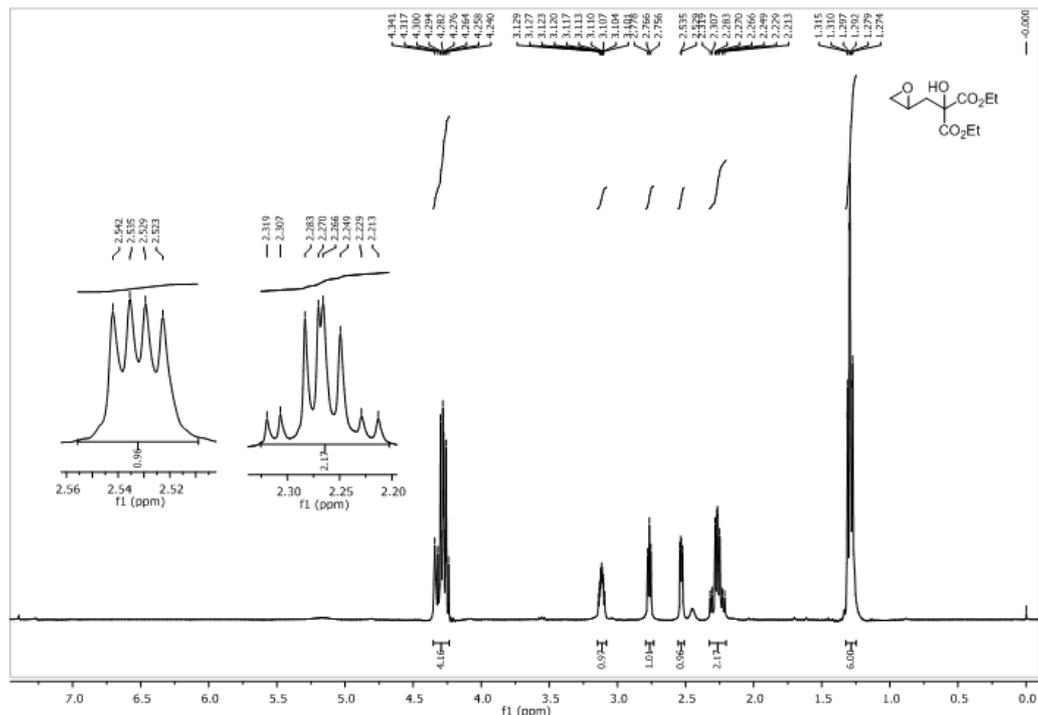
**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (48).



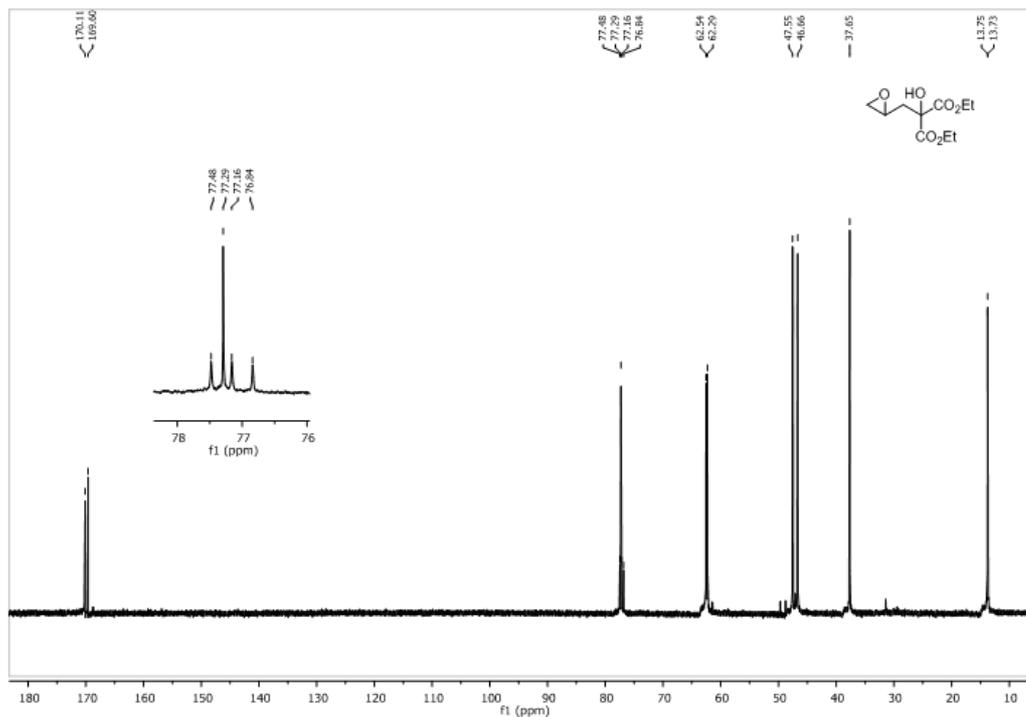
**Figura 28:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (48).



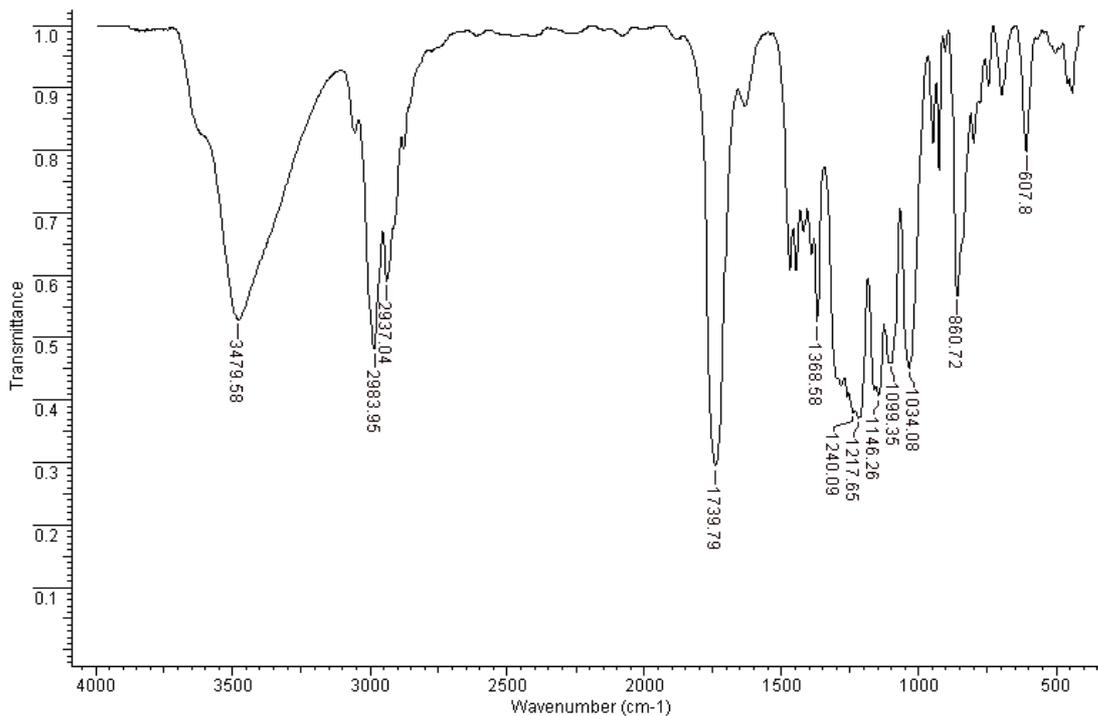
**Figura 29:** Espectro de IV (KBr) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**48**).



**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)-2-hidroxi-pentanoato de etila (**48**).

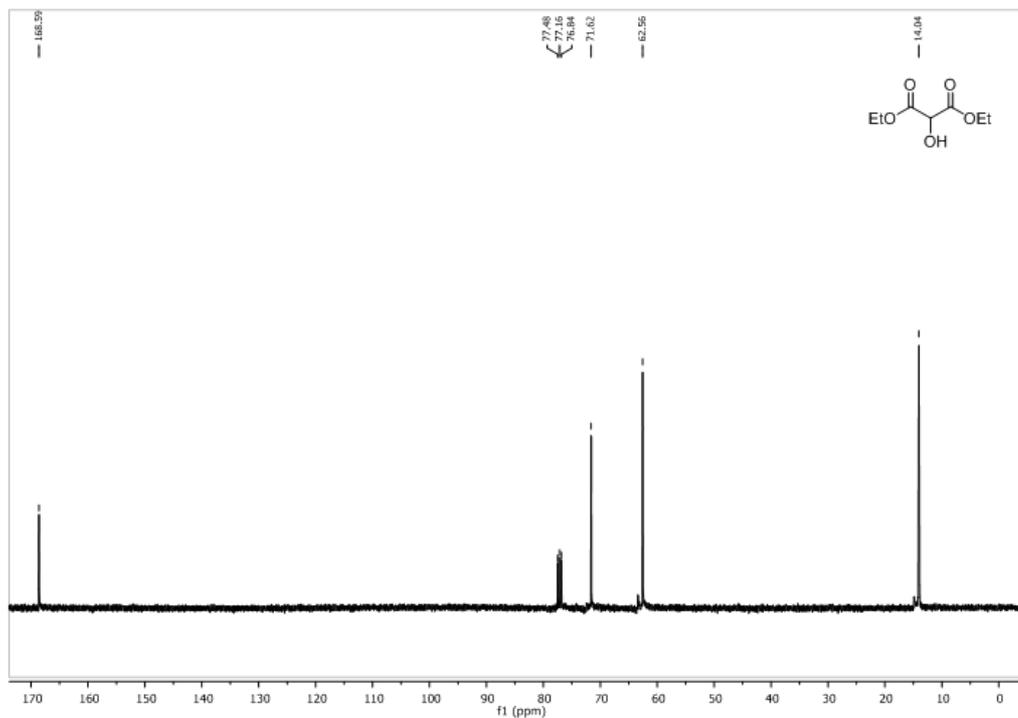


**Figura 31:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)-2-hidroxipentanoato de etila (48).

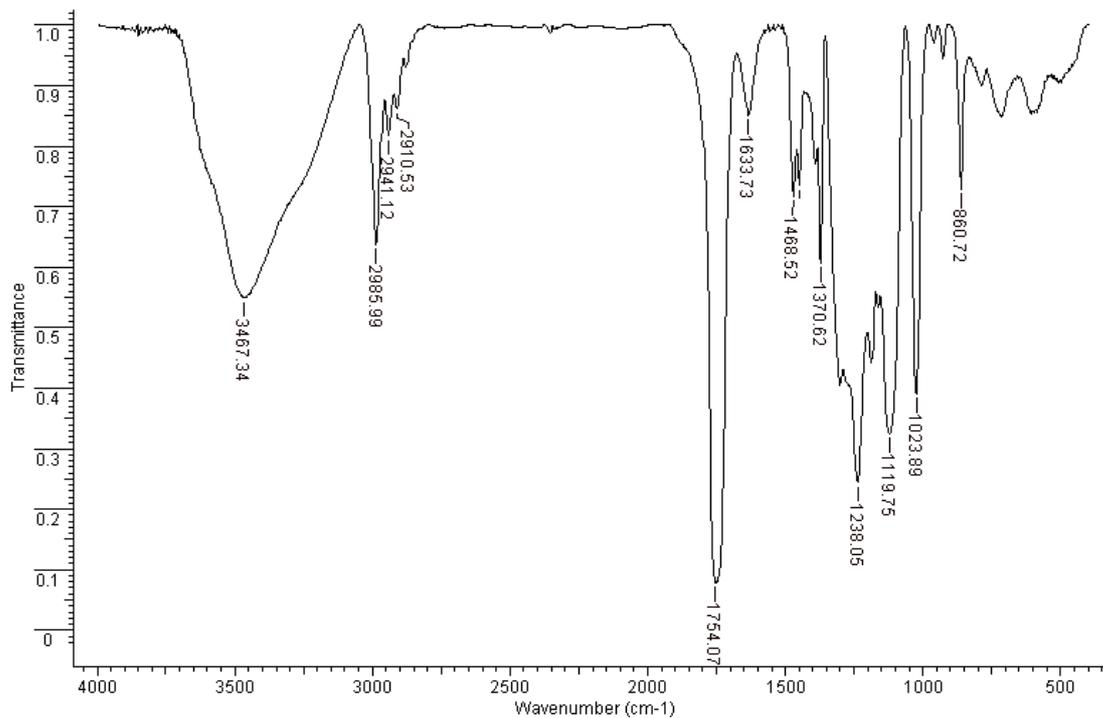


**Figura 32:** Espectro de IV (KBr) do 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)-2-hidroxipentanoato de etila (48).

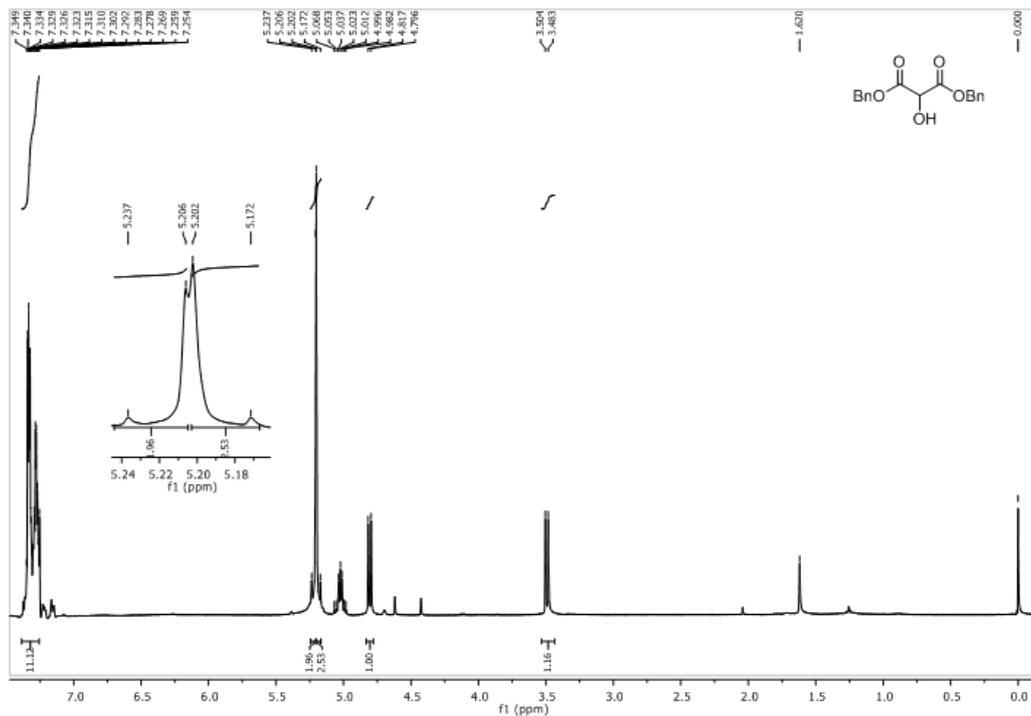




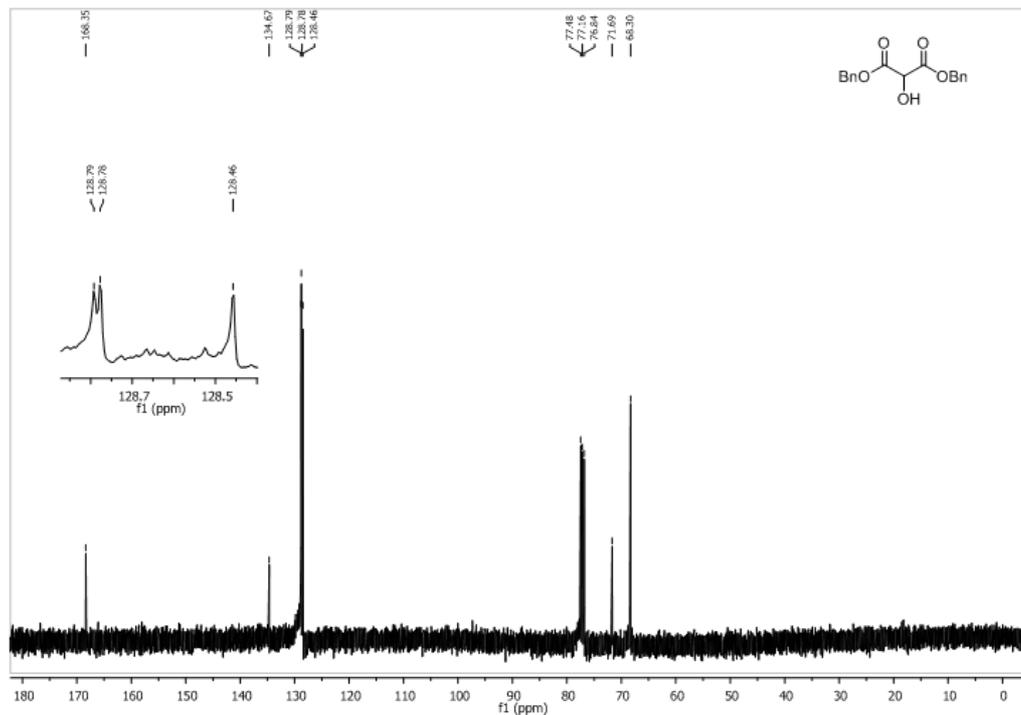
**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-Hidroximalonato de dietila (**45b**)



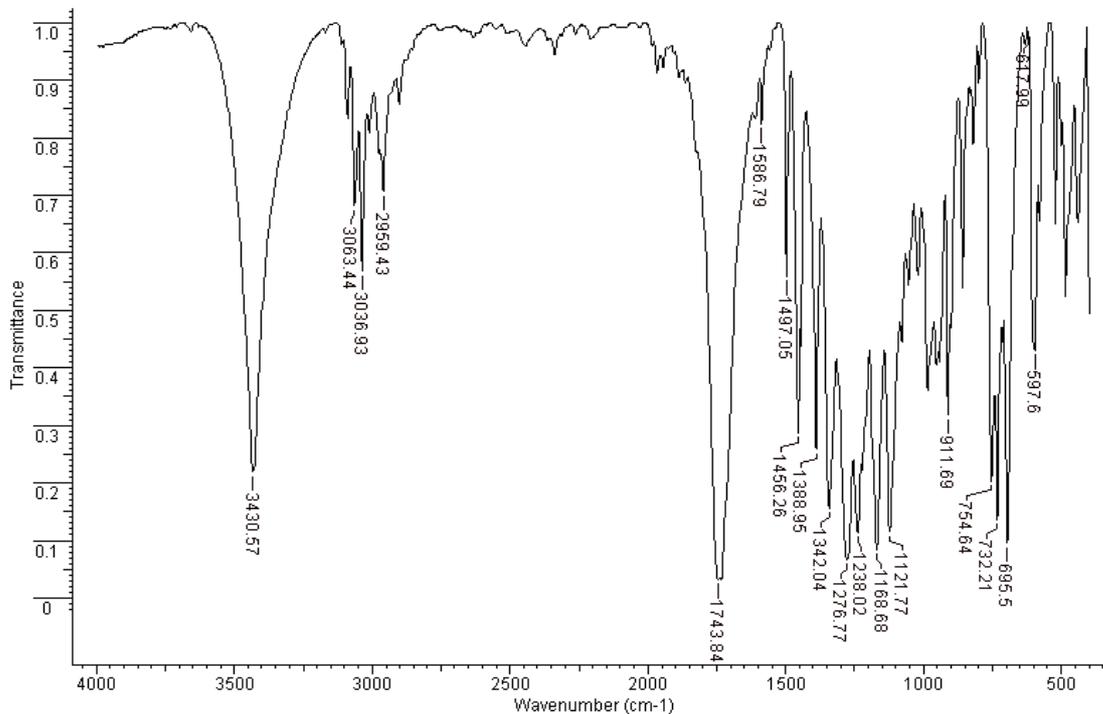
**Figura 35:** Espectro de IV do 2-Hidroximalonato de dietila (45b)



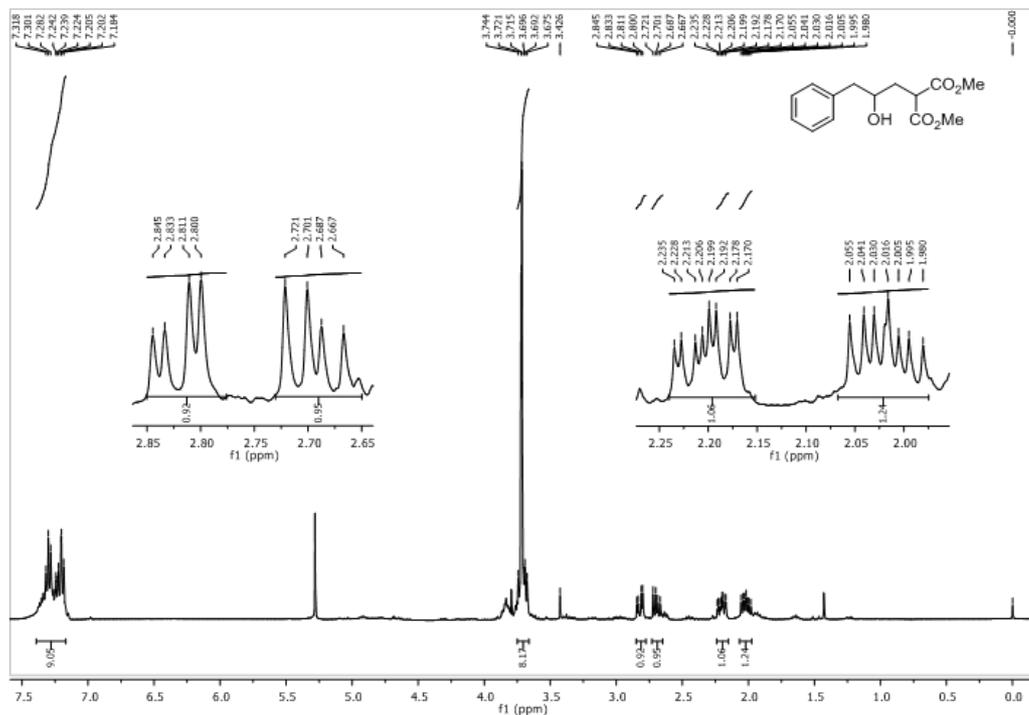
**Figura 36:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-Hidroximalonato de dibenzila (**45c**)



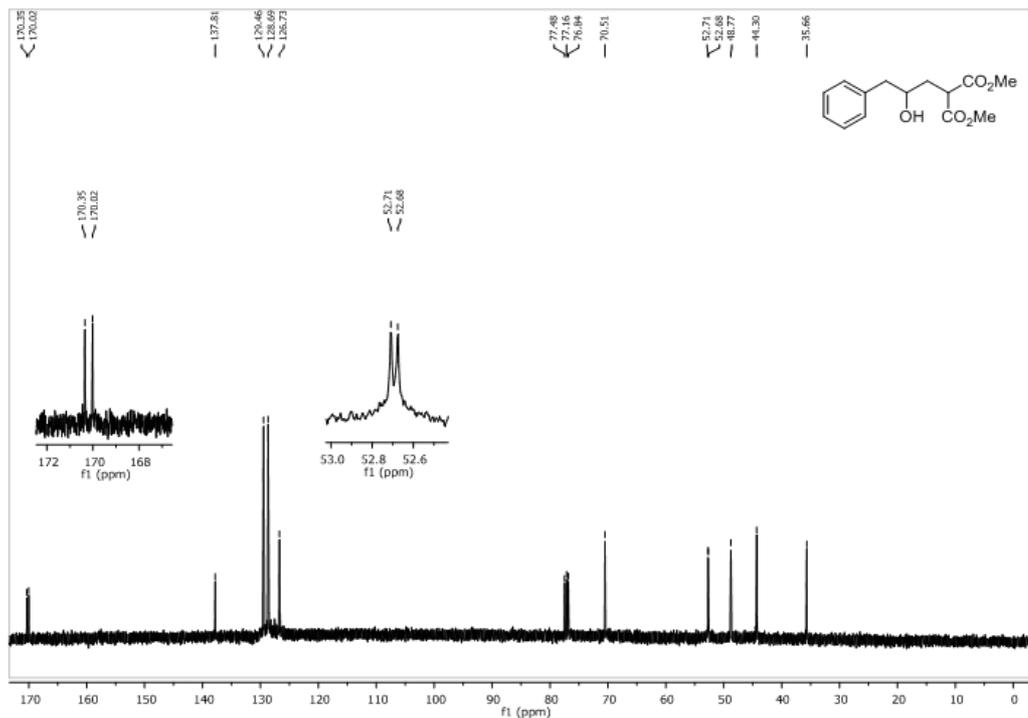
**Figura 37:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-Hidroximalonato de dibenzila (45c).



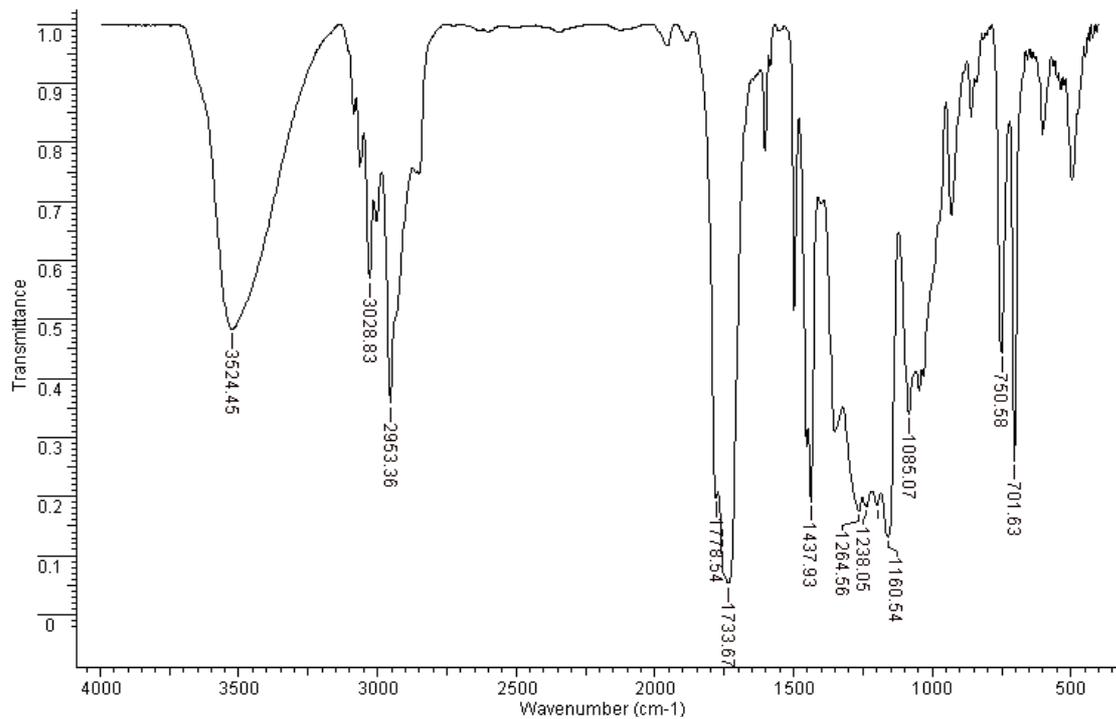
**Figura 38:** Espectro de IV (KBr) do 2-Hidroximalonato de dibenzila (**45c**)



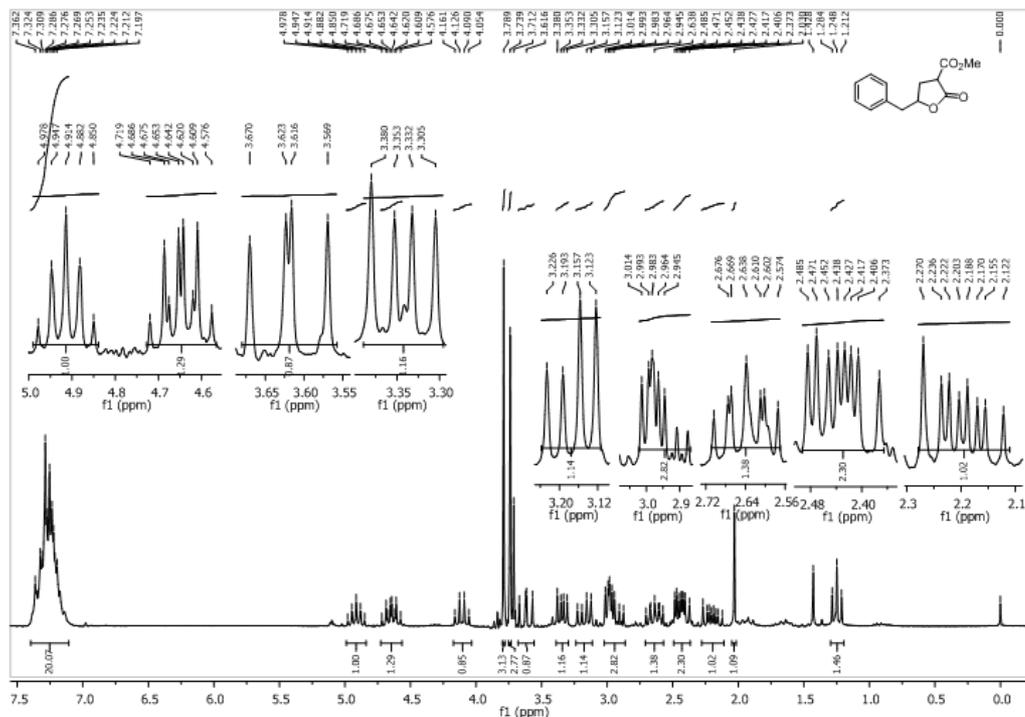
**Figura 39:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**54**).



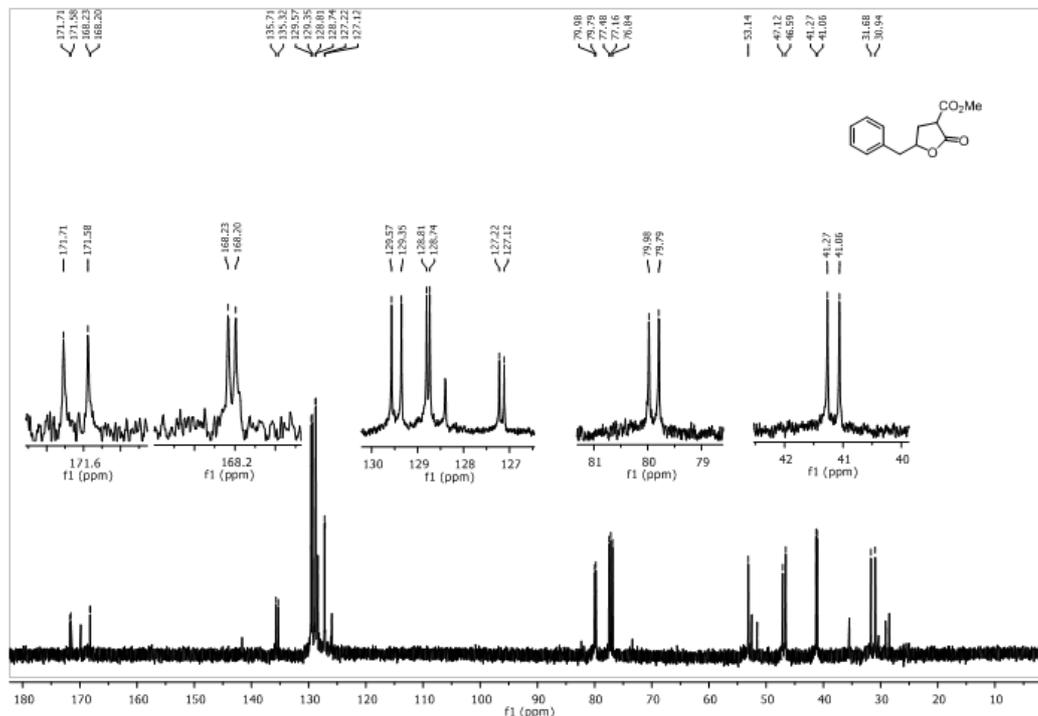
**Figura 40:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (54).



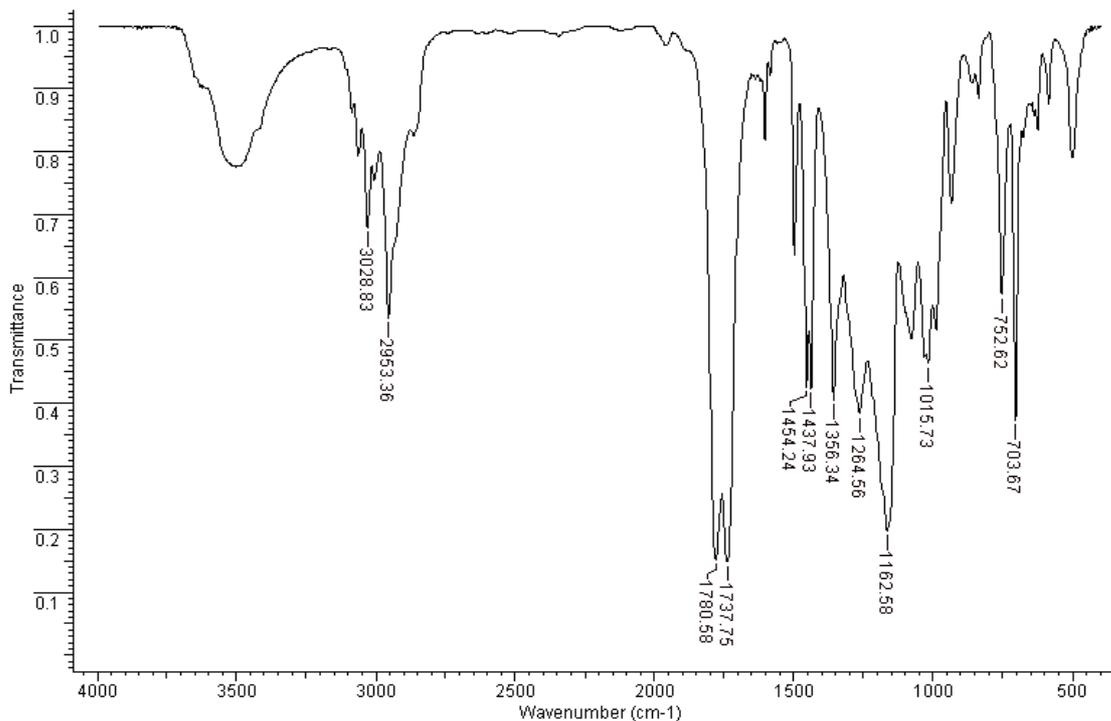
**Figura 41:** Espectro de IV (KBr) do 5-Fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**54**).



**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Benzil-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (**52** – mistura 1:1 de diastereoisômeros).

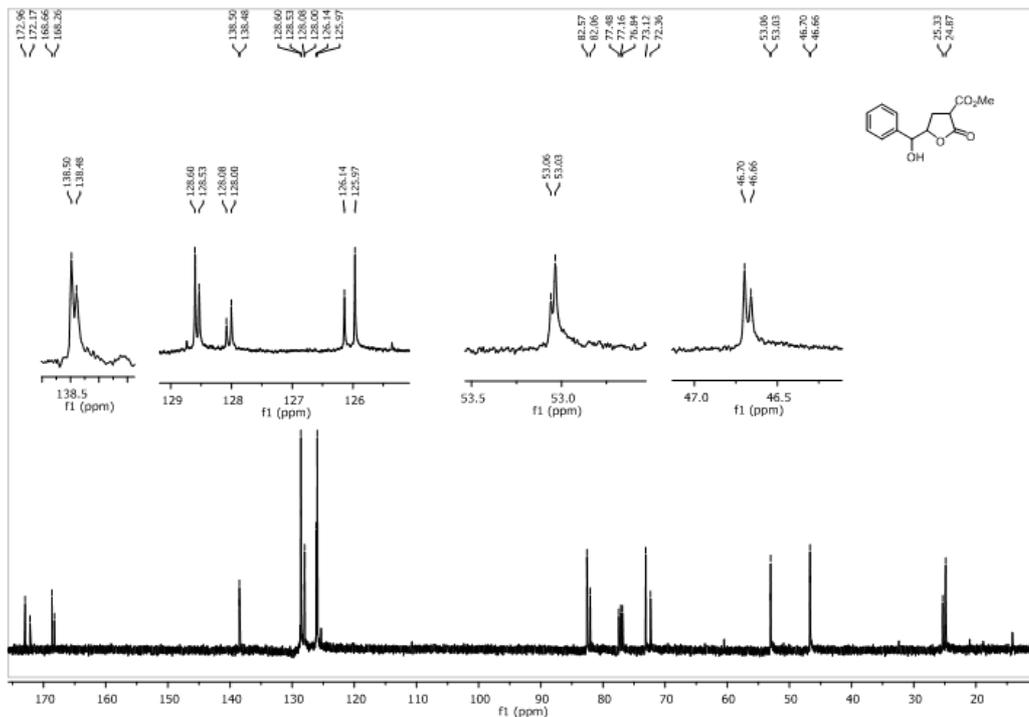


**Figura 43:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Benzil-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**52** – mistura 1:1 de diastereoisômeros).

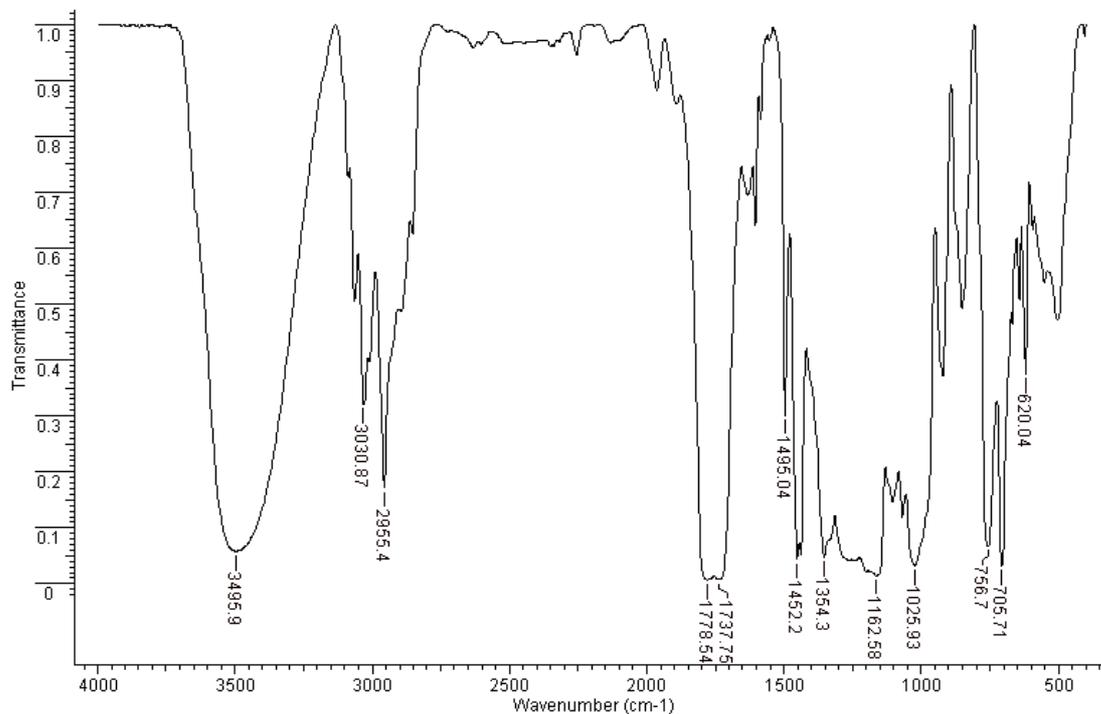


**Figura 44:** Espectro de IV (KBr) do 5-Benzil-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (**52** – mistura 1:1 de diastereoisômeros).



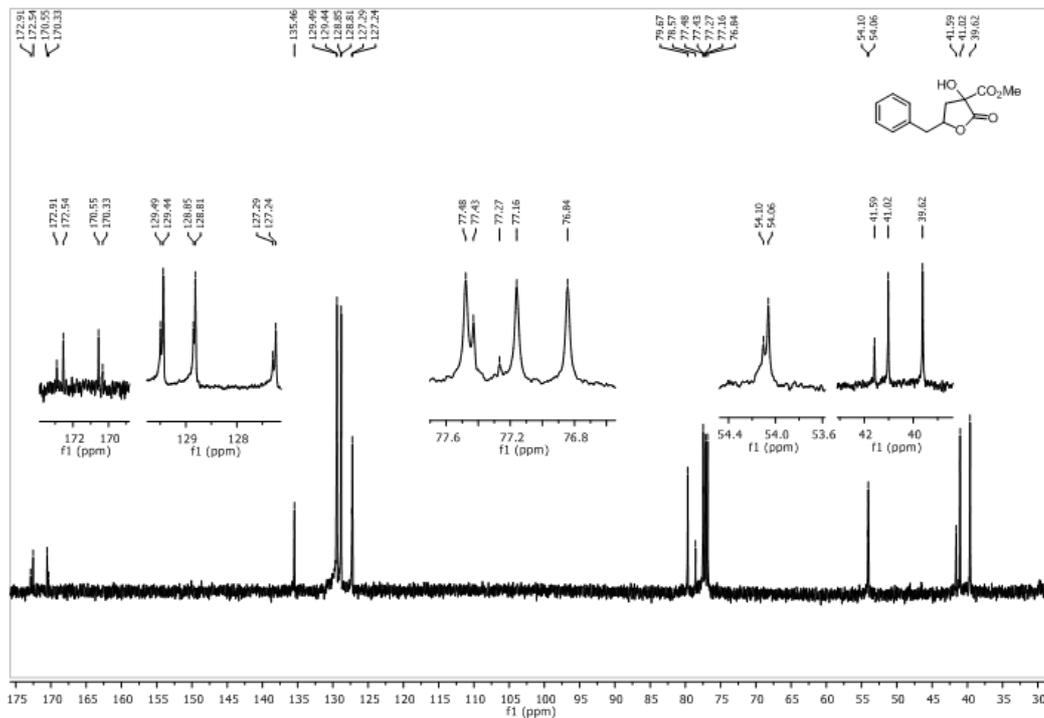


**Figura 46:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(Hidroxi(fenil)metil)-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (**53** – mistura 2:1 de diastereoisômeros).

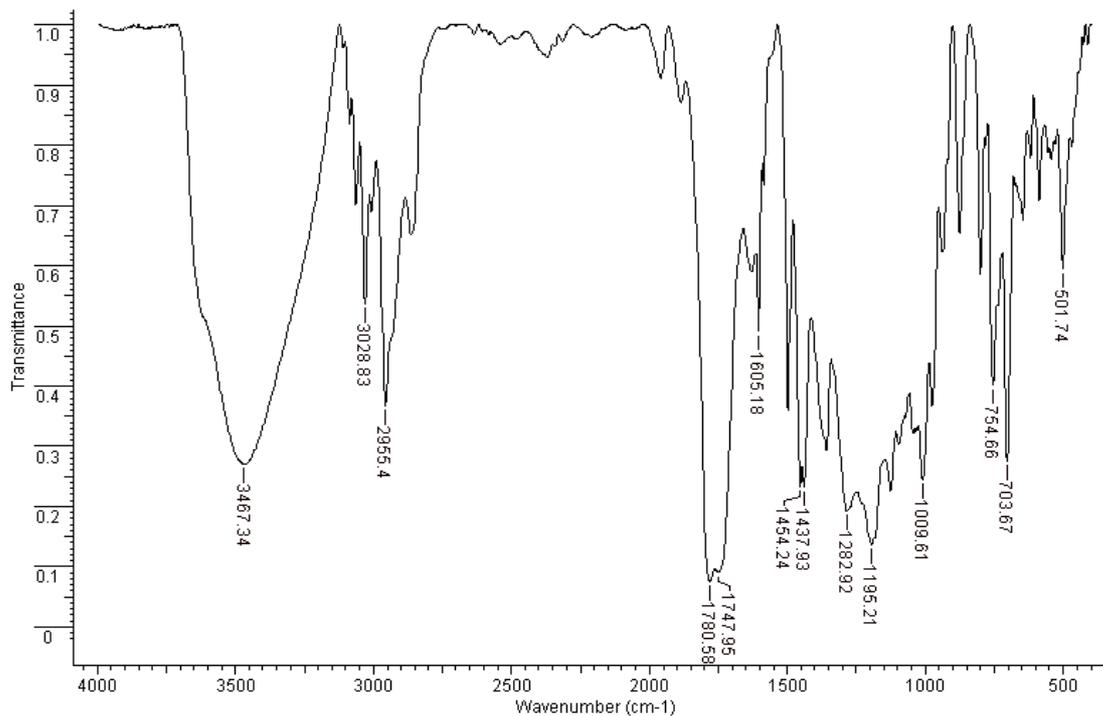


**Figura 47:** Espectro de IV (KBr) do 5-(Hidroxi(fenil)metil)-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (**53** – mistura 2:1 de diastereoisômeros).

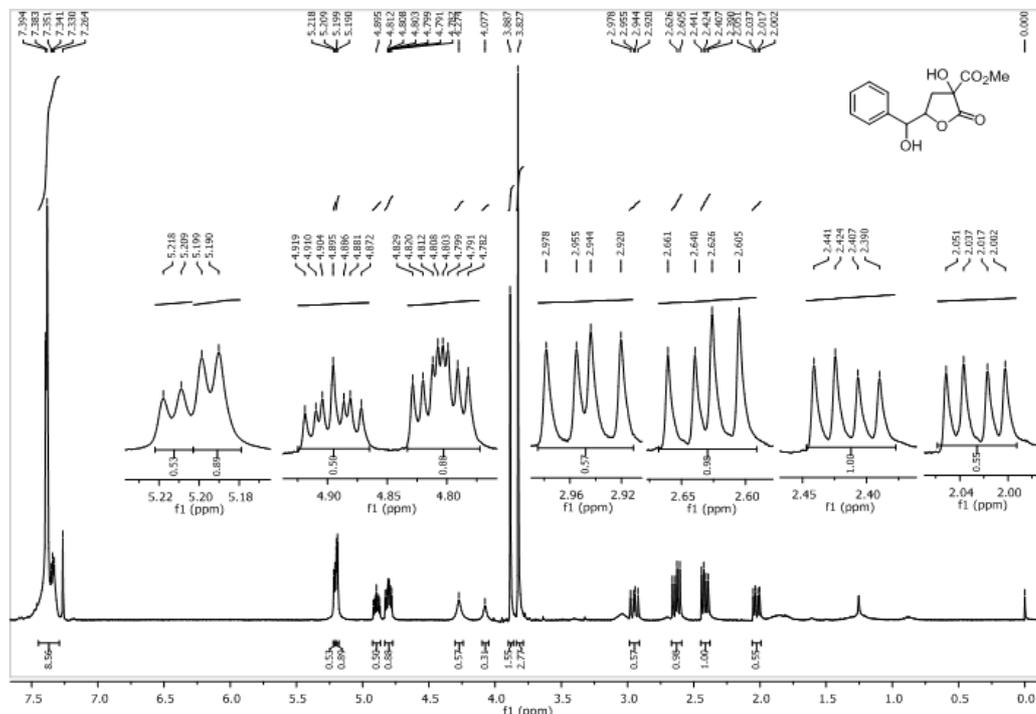




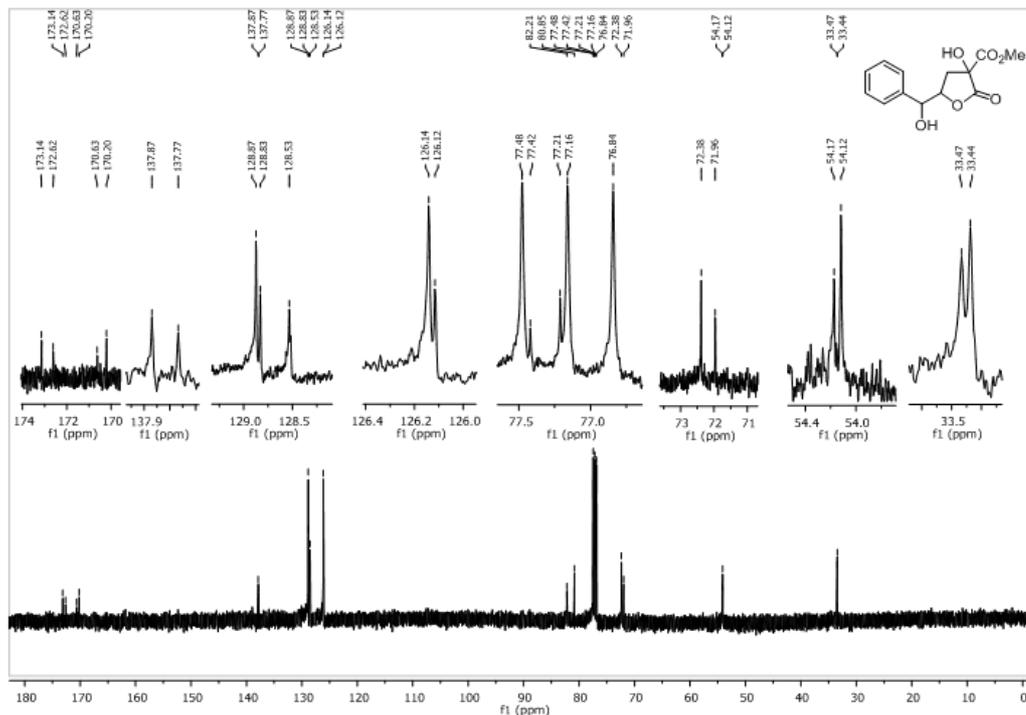
**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Benzil-3-hidroxi-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (56 – mistura 3:1 de diastereoisômeros).



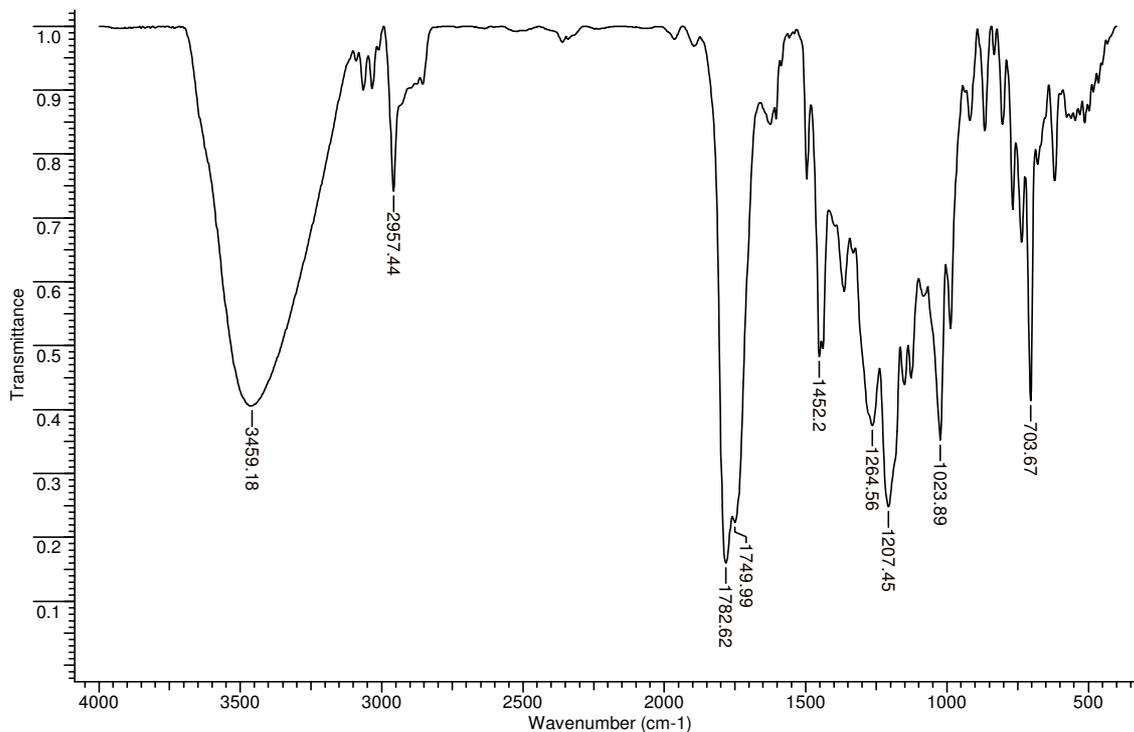
**Figura 50:** Espectro de IV (KBr) do 5-Benzil-3-hidroxi-2-oxotetrahidrofurano-3-carboxilato de metila (**56** – mistura 3:1 de diastereoisômeros).



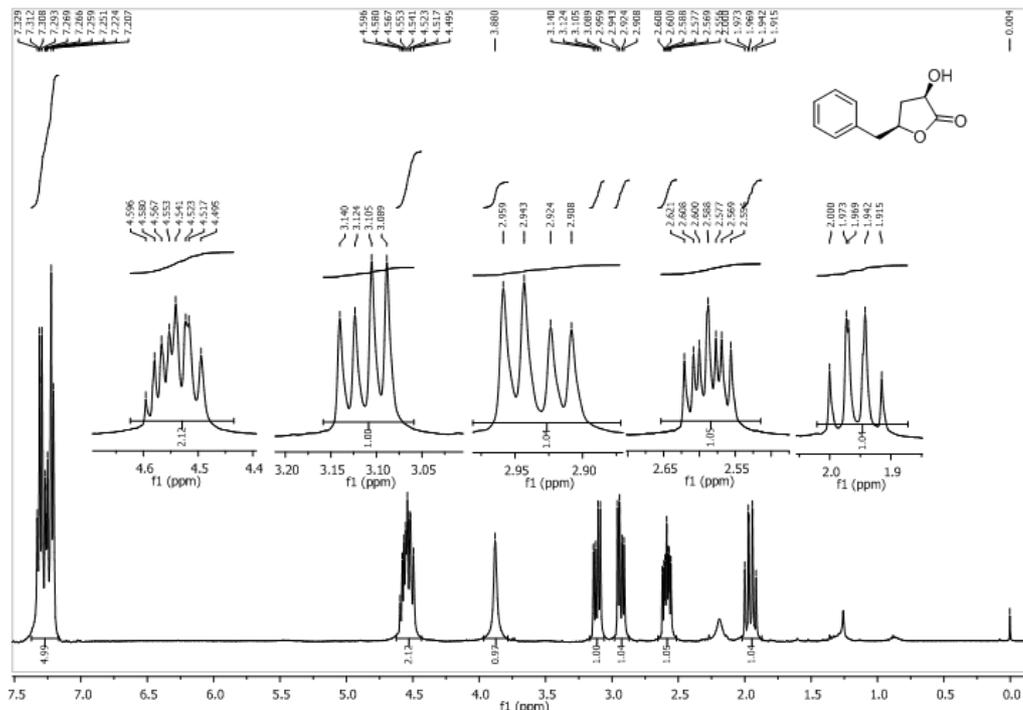
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-[Hidroxi(fenil)metil]-2-oxotetrahydrofuran-3-carboxilato de metila (**57** – mistura 2:1 de diastereoisômeros).



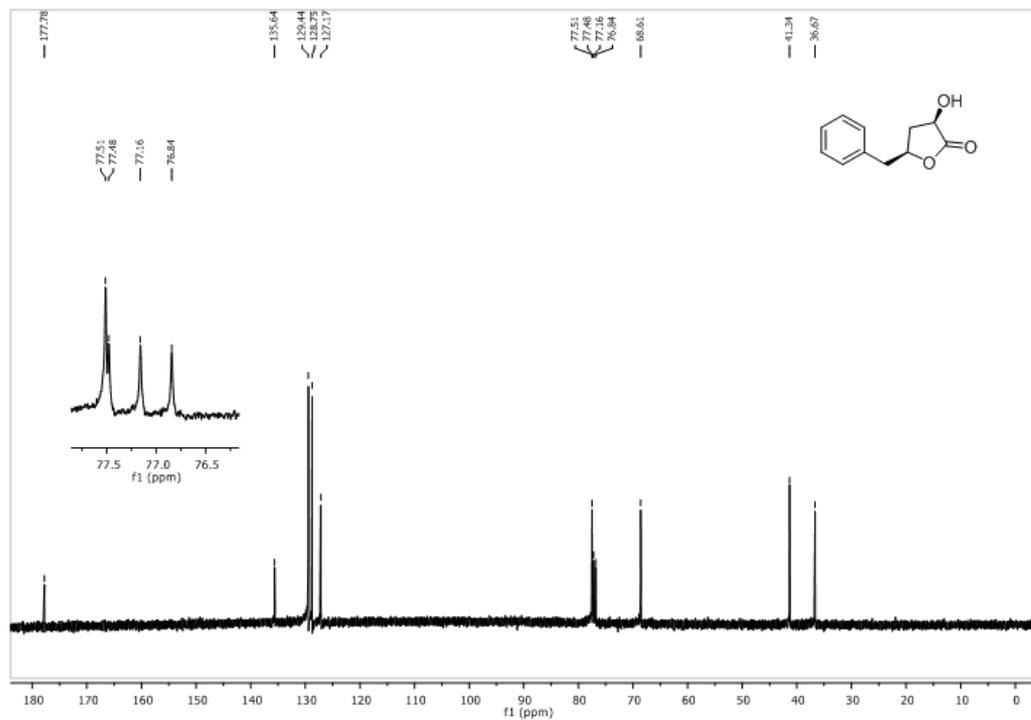
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-[Hidroxi(fenil)metil]-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**57** – mistura 2:1 de diastereoisômeros).



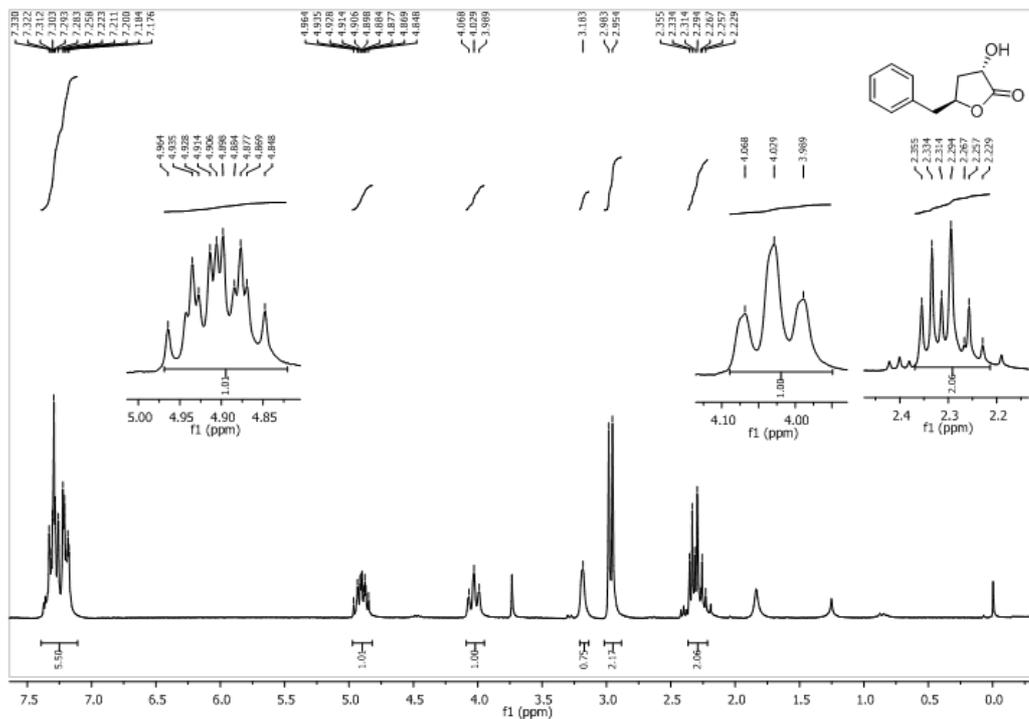
**Figura 53:** Espectro de IV (KBr) do 5-[Hidroxi(fenil)metil]-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metila (**57** – mistura 2:1 de diastereoisômeros).



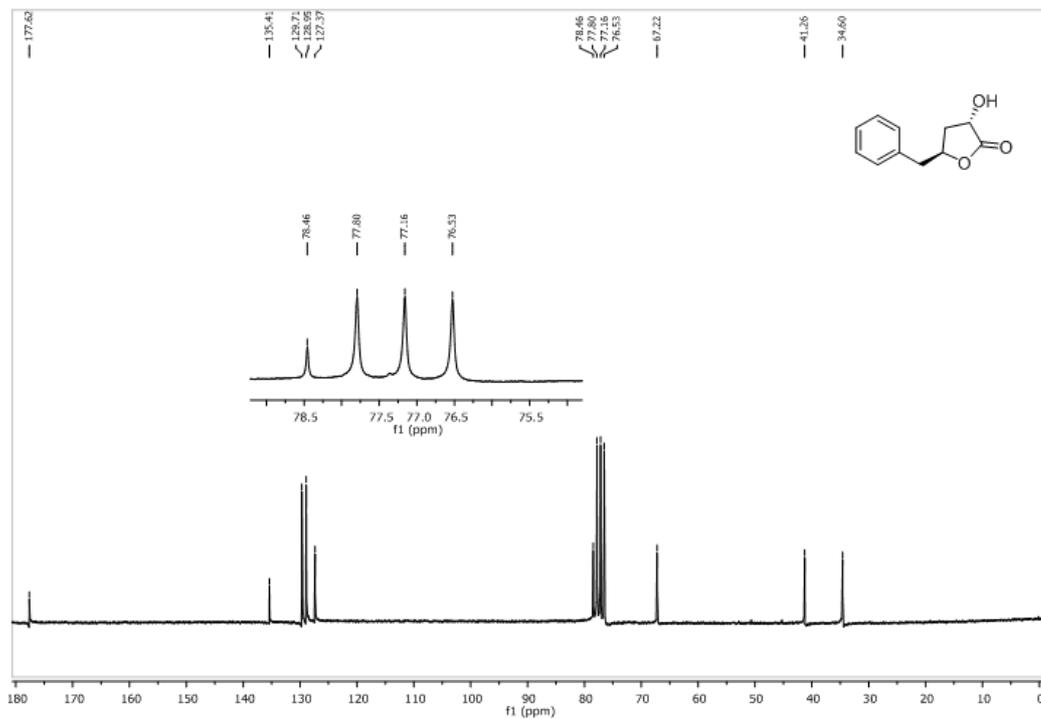
**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *cis*-5-Benzil-3-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona (**32cis**).



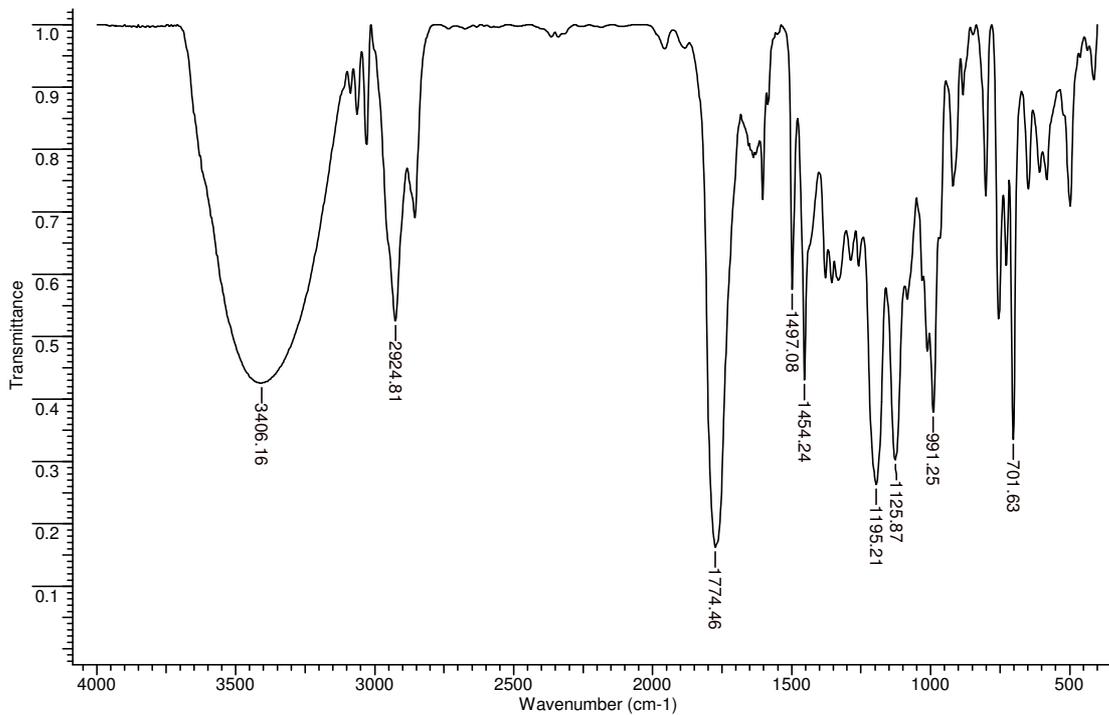
**Figura 55:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *cis*-5-Benzil-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (32*cis*).



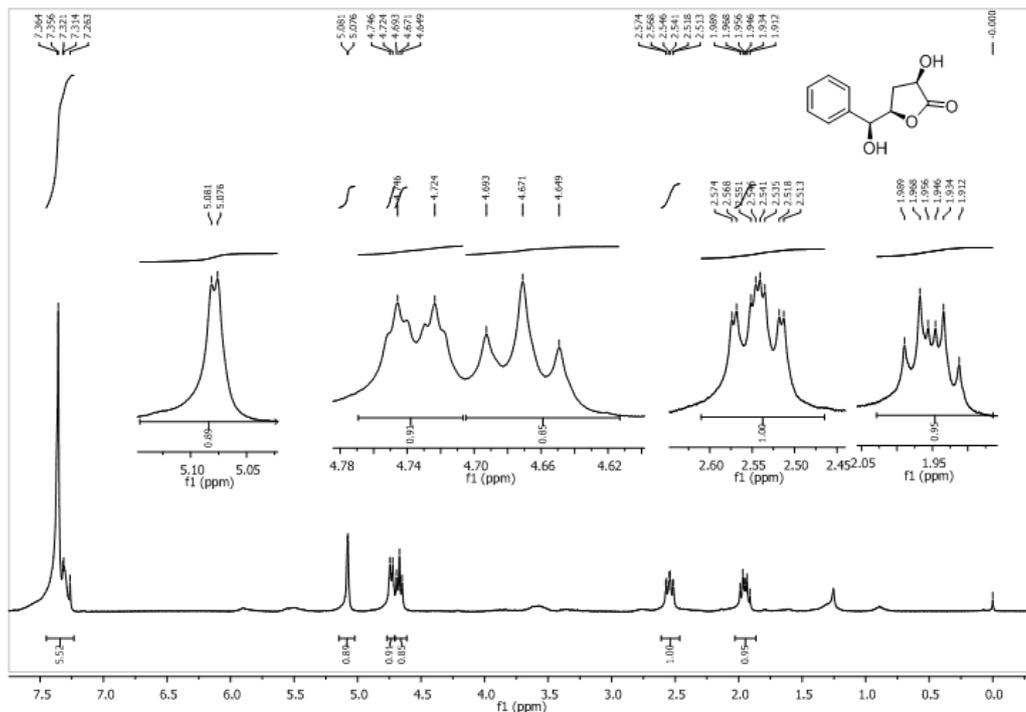
**Figura 56:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *trans*-5-Benzil-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (**32trans**).



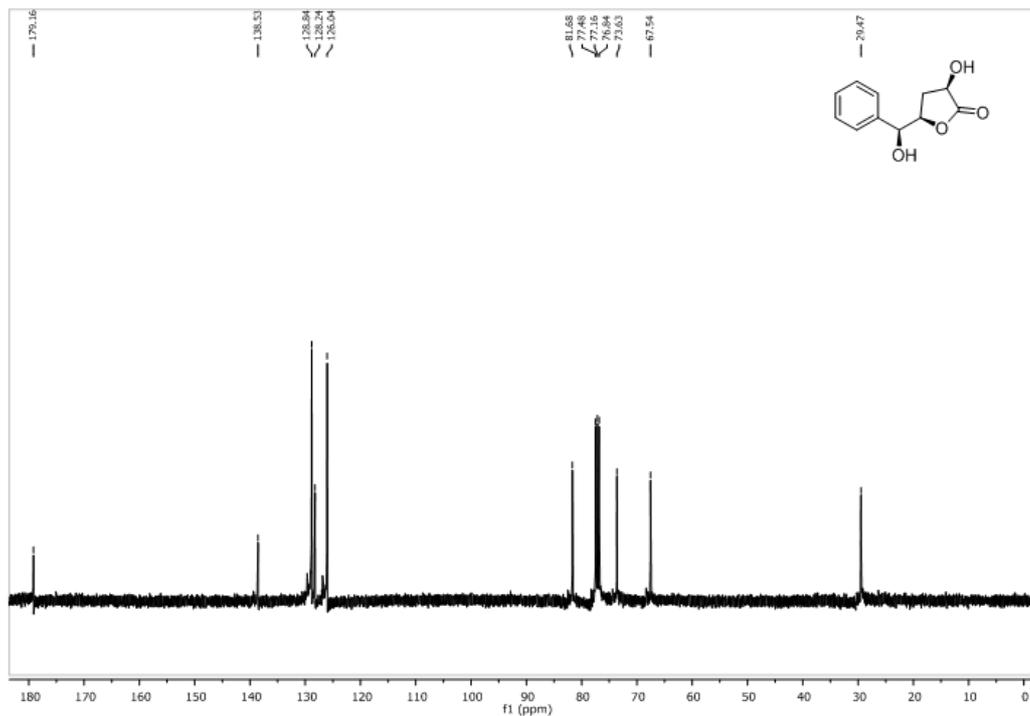
**Figura 57:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *trans*-5-Benzil-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (**32trans**).



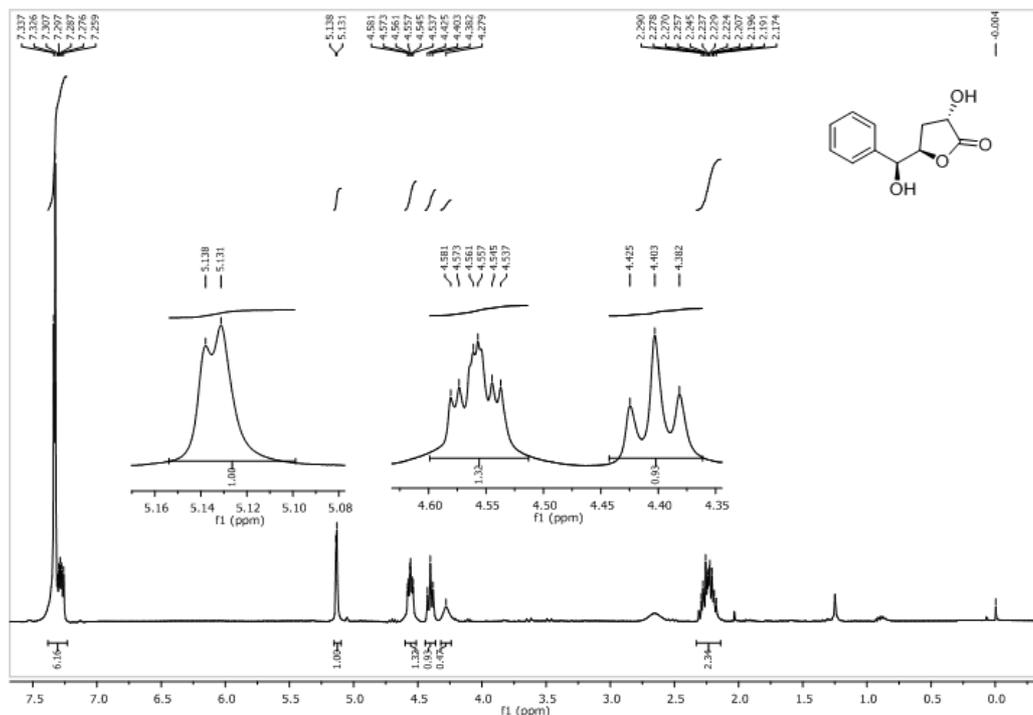
**Figura 58:** Espectro de IV (KBr) do 5-Benzil-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (**32** – mistura 3,8:1 de diastereoisômeros).



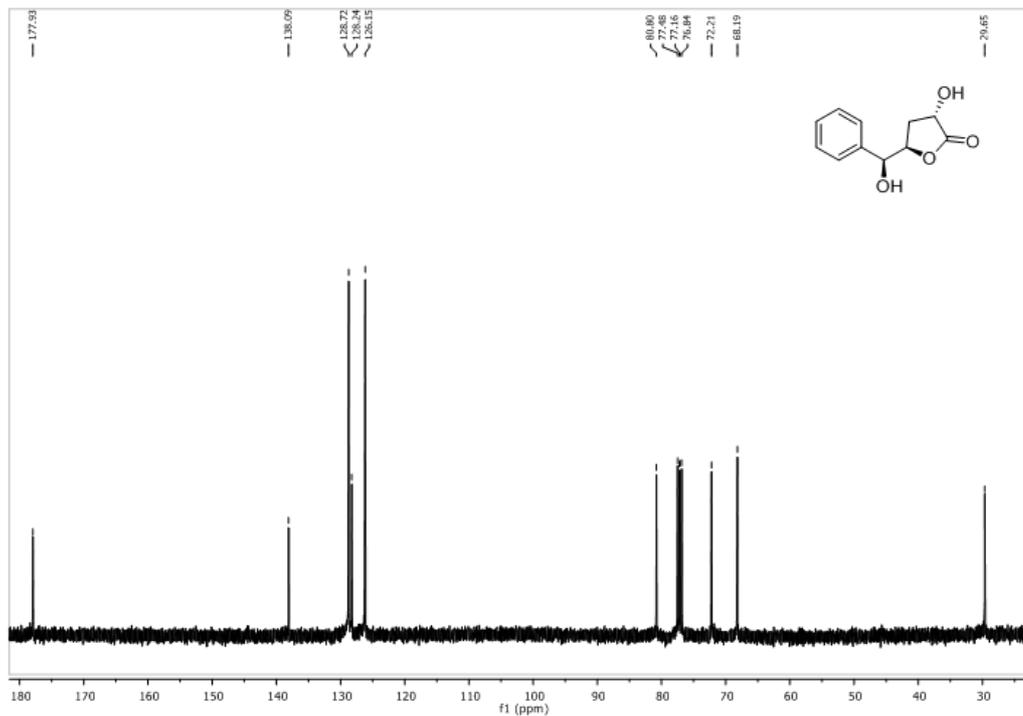
**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *cis*-5-[Hidroxi(fenil)metil]-3-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona (**59cis**).



**Figura 60:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *cis*-5-[Hidroxi(fenil)metil]-3-hidroxiidihidrofuran-2(3H)-ona (**59cis**).



**Figura 61:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *trans*-5-[Hidroxi(fenil)metil]-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (**59trans**).



**Figura 62:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *trans*-5-[Hidroxi(fenil)metil]-3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**59*trans***).