

---

## Síntese formal do enantiomer (3S, 4R) -3,7-dimetil-6-octen-4-olide (+) – Eldanolide

Irineu Marchi<sup>#</sup>

Instituto Federal Catarinense de Educação, Ciência e Tecnologia-Campus Rio do Sul,  
Santa Catarina, SC, Brasil.

[marchi@ifc-riodosul.edu.br](mailto:marchi@ifc-riodosul.edu.br)

---

### RESUMO

A síntese formal envolve doze etapas que podem ser agrupadas em três grupos, com a primeira utilizando ácido málico **2** como material de partida que em cinco etapas pôde-se chegar ao aldeído cetálico **7**. O segundo

grupo envolve cinco Etapas partindo-ser do cetal aldeído **7** para se chegar a haloidrina **13** protegida. O terceiro grupo começa com a haloidrina **13** e em mais duas etapas sintetizou-se a lactona **15**.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Eldana saccharina*, feromônio, 2,4,4-oxazolina.

## Síntese formal do enantiomero (3S, 4R) -3,7-dimetil-6-octen-4-olida (+) – Eldanolida

### ABSTRACT

The formal synthesis involves twelve steps that can be grouped into three groups with the first using malic-L-acid **2** as starting material in five steps and reaching the ketal aldehyde **7**. The second group involves five

steps starting from ketal aldehyde **7** to get protected haloidrine **13**. The third group starts with haloidride **13** and wounds in two steps to lactone **15**.

**KEY-WORDS:** *Eldana saccharina*, feromônio, 2,4,4-oxazolina.

---

## Síntese formal do enantiomero (3S, 4R) -3,7-dimetil-6-octen-4-olida (+) – Eldanolida

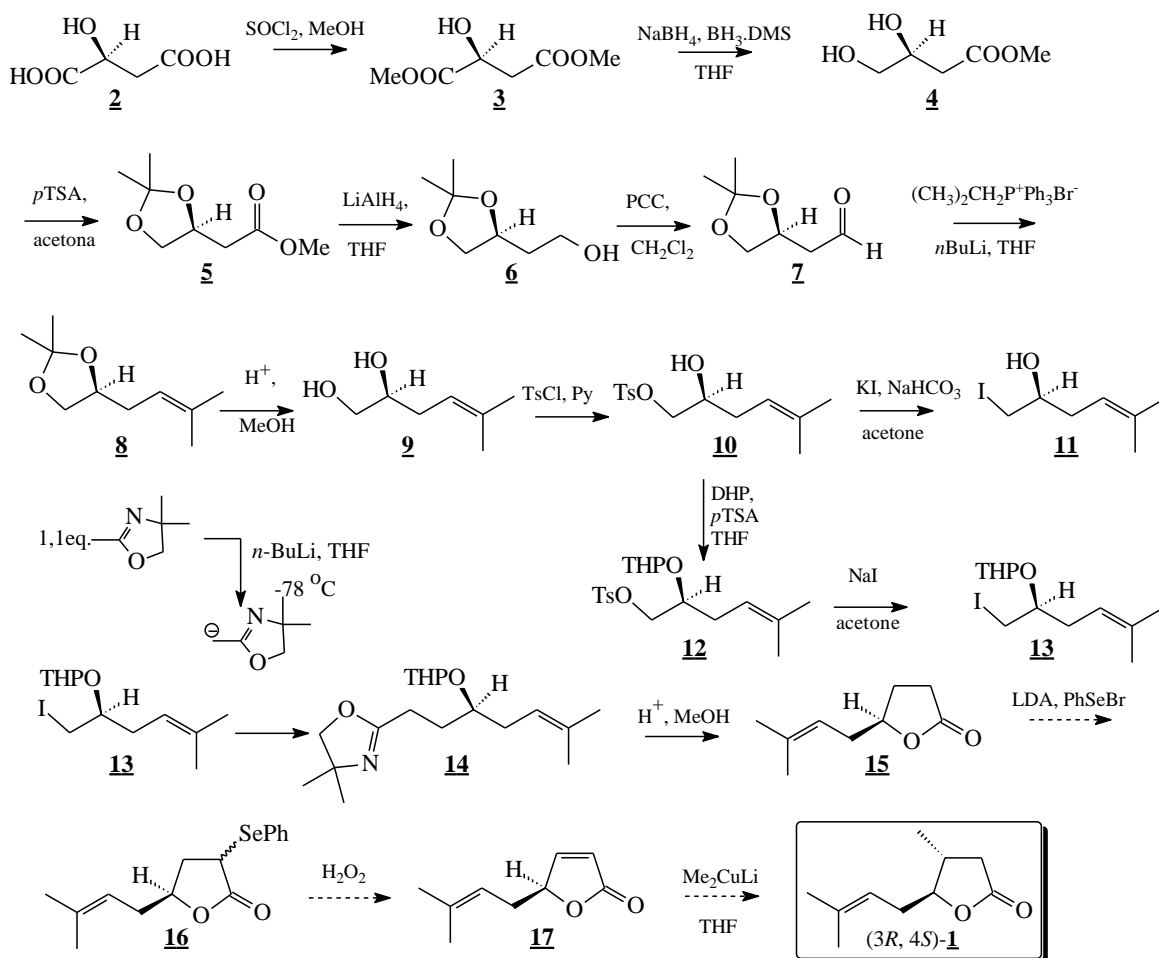
### Introdução

A (3S, 4R )-(+)-Eldanolida **1** é um feromônio de atração sexual, isolado a partir das glândulas dos machos da broca da cana-de-açúcar Africana *Eldana sacarina* (Wlk.). A estrutura e sua configuração absoluta e atribuição de uma síntese total deste produto natural, têm sido relatados por Vigneron e Larcheveque et al . Outras sínteses de Eldanolidae em formas enantiomericamente puras e racêmicas também foram publicados por outros autores , como conseqüência de um interesse geral sobre esta molécula-alvo entre os quais destaca-se o primeiro estudo conduzido por MORI e colaboradores, publicado em 1982, e o último um feito por JANG LI e colaboradores, publicado em 2009 .

### Resultados e Discussões

Este projeto visa a síntese formal e estereoseletiva da (3S, 4R )-(+)-Eldanolida **1** feromônio sexual produzido pelos machos da *Eldan saccharin*, uma das principais pragas da cana-de-açúcar do continente Africano. A síntese proposta neste trabalho tem como material de partida o (L)-ácido málico **2**, que após ser submetido a uma reação de esterificação com cloreto de tionila e metanol para obter o diéster **3**<sup>6</sup> com rendimento de 95%, o qual foi submetido a uma reação de redução seletiva com BH<sub>3</sub>-DMSO/NaBH<sub>4</sub> para obter o dihidróxi éster **4**<sup>7</sup> com rendimento de 82%. A formação do cetil éster **5**<sup>6</sup>, com rendimento de 72% foi realizada usando cetona e ácido *p*-toluenosulfônico o qual foi submetido a uma reação de redução com LiAlH<sub>4</sub> levando a formação do cetil álcool **6**<sup>8</sup>, com rendimento de 82%, sendo que o **6**<sup>8</sup> foi submetido a reação de oxidação com PCC em diclorometano para formar o aldeído **7**<sup>9</sup> com rendimento de 72%. Uma reação de Wittig foi empregada para obter a olefina **8**<sup>10,11</sup>, com rendimento de 48%, a qual foi submetida a uma hidrólise ácida com ácido *p*-toluenosulfônico em metanol para a formação da dihidróxi olefina **9**<sup>12</sup> com rendimento de 82%.O tosilato **10**<sup>13</sup>, com rendimento de 52%, foi gerado seletivamente na hidroxila primária com cloreto de tosila, piriinae e clorofórmio, sendo que o tosilato foi convertido para o iodeto **11**<sup>14</sup>, com rendimento de 72%, com iodeto de sódio e bicarbonato de sódio em acetona. O anion oxazolínico foi gerado com *n*-butil lítio a partir da 2,4,4-oxazolina promovendo uma reação de substituição nucleofílica<sup>13</sup> para obter a haloidrina **11**, sendo que não houve a formação do produto de substituição.Com isso obteve-se pela formação do (S)-5-Metilex-4-eno-2-tetrahidropiraniolóxi-1-*p*-toluenosulfonilóxi **12**a partir do tosilato **10**, com DHP e *p*-TSA em THF, sendo que tosilato **12** foi convertido em iodeto **13**. O ânion oxazolínico gerado reagiu com a haloidrina **13**<sup>13</sup> para a formação do composto **14**<sup>16</sup> sendo que este sofreu uma reação de hidrólise em meio ácido para a formação da lactona **15**<sup>16</sup>, com rendimento de 65%. A Eldanolida **1** seria obtida em mais três etapas subsequentes, empregando uma reação de adição do organocuprato à lactona **15** a qual ocorre na posição anti ao grupo existente na molécula, por fatores estéricos. Vale ressaltar que esse caminho levaria para obtenção o produto (3R, 4S )-**1** enantiómero do produto natural. No entanto, após o estabelecimento da metodologia, o mesmo foi repetido

utilizando o ácido málico, o ácido D-**2**, como o material de partida. O **Esquema 1** ilustra esse processo.



**Scheme 1** Synthesis of (+)-eldanolide **1**

## Experimental

### Geral

Os ângulos de desvio óptico foram medidos em um polarímetro modelo Bellingham + Stanley Ltda<sup>®</sup>. A concentração (c) foi estabelecida em mg/mL. As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo GC/MS QP 2010 PLUS equipado com coluna VA-5 (5% -Phenyl-Methylpolysiloxane) 0.25mm x 30 m, utilizando detector de ionização de chama (FID) e He como gás de arraste, variando-se a temperatura de 100°C a 200°C, com acréscimo de 5°C/min, sendo que a rampa será programada para ficar 3 minutos à 100°C e leva 20 minutos para chegar à 200°C. As análises de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C foram realizadas em dois espectrômetros da Bruker<sup>®</sup> (400 MHz e 200 MHz) do Depto de Química da UFPR, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. Todos os espectros foram registrados utilizando-se tetrametilsilano como padrão de referência interna. Os deslocamentos químicos (δ)

---

estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), ddqq (duplo duplo quádruplo quarteto), DDT (duplo duplo tripleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), sext (sexteto) e m (multipletto). Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em equipamento BOMEM MB-100. As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre pastilhas de KBr, e as absorções são expressas em número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Os solventes utilizados são de grau comercial e foram previamente tratados de acordo com procedimentos descritos na literatura. Todas as reações foram monitoradas via análise cromatográfica em coluna capilar, e/ou via cromatografia em camada delgada<sup>5</sup>.

### **(S)-Dimetilmalato 3**

(S)-ácido málico (26.8g, 200mmol) foi dissolvido em metanol seco (500 mL) e resfriado a 0°C. Cloreto de tionila (64.4 mL, 880 mmol) foi adicionado gota a gota durante o período de uma hora e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e o resíduo foi separado com diclorometano e secado com solução saturada de bicarbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e novamente concentra e evaporador, formado um óleo colorido, **30.7 g, 95% de rendimento**.  $[\alpha]_D = -8,6^0$ ; ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ ). IR ( $\nu_{\text{max}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ): **3409, 2955, 1728, 1441, 1104**.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : **4.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (d, J=6 Hz, 1H), 2.8 (dd,  $J_1=6.2$  Hz,  $J_2=16.5$  Hz, 1H), 2.8 (dd,  $J_1=6.2$  Hz,  $J_2=16.5$  Hz, 1H)**.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : **173.7, 171, 67.2, 52.8, 52.0, 38.4**. MS (70 ev):  $m/z$  [%] **163 ( $M^{+1}$  1), 103 (75), 71 (95), 61 (50), 55 (5), 43 (100)**.

### **Metil (3S)-3,4-diidroxibutanoate 4**

Para uma solução de (S)-Dimetilmalato **3** (19.4 g, 120 mmol) em THF seco (250 mL) foi adicionado BMS (12.2 mL, 112 mmol) e a mistura foi agitada a 20°C por 0.5 h. Em seguida,  $\text{NaBH}_4$  (0.2 g, 6.0 mmol) foi adicionada na mistura e mistura resultante foi agitada por um tempo adicional de 0,45 h, em seguida foi adicionado metanol seco (77 mL), agitado por mais 0.5 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório para forma um óleo viscoso e colorido. O qual foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel e (EtOAc), fornecendo produto **4**, 13.14 g em 82% de rendimento.  $[\alpha]_D = 2,6^0$ ; ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ ). IR ( $\nu_{\text{max}}$ , filme  $\text{cm}^{-1}$ ): **3409, 2955, 1728, 1441, 1104**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : **4.1 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8 (d, J=6 Hz, 1H), 2.5 (dd,  $J_1=6.2$  Hz,  $J_2=16,5$  Hz, 1H), 2.5 (dd,  $J_1=6.2$  Hz,  $J_2=16.5$  Hz, 1H)**.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : **172.9, 68.5, 65.7, 51.9, 37.5**. MS (70 ev):  $m/z$  [%] **115 ( $M^{+15}$  100), 87 (30), 59 (40), 55 (60), 44 (40)**.

### **Metil (3S)-3,4-diidroxibutanoato acetona 5**

Metil (3S)-3,4-diidroxibutanoato **4** (14.35g, 88.62 mmol) foi dissolvido em acetona (500 mL) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenesulfônico foi adicionada. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente por 14 horas. Cinco gota de trietilamina foram adicionada e o solvente evaporado. O resíduo foi partido entre

diclorometano e solução saturado de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada com (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro e o solvent evaporado, formando um óleo amarrado. **13.4 g, 72% de rendimento.** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 8,4<sup>0</sup>; (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (v<sub>max</sub>, filme cm<sup>-1</sup>): 2987, 2954, 2881, 1738, 1440, 1068. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.4 (m, 1H), 4.1 (dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.7 (dd, J<sub>1</sub>=6.5 Hz, J<sub>2</sub>=15.9 Hz, 1H), 2.5 (dd, J<sub>1</sub>=6.5 Hz, J<sub>2</sub>=15.9 Hz, 1H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.1, 109.2, 72.0, 69.1, 51.8, 37.5, 26.9, 25.5. MS (70 ev): m/z [%] 159 (M<sup>-5</sup> 55), 99 (100), 85 (35), 72 (32), 59 (25), 43 (80).

#### (3S)-3,4-diidroxibutanol acetona 6

Para uma solução de LiAlH<sub>4</sub> (4.556 g, 26.24 mmol) em dietil éter (125 mL) foi adicionado uma solução do éster 5 (5.0 g, 34.24 mmol) em dietil éter a 0-5°C. Após agitação por 12 h a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada e água (20 mL) foi adicionada seguida por uma solução aquosa de NaOH (10 mL) a 10%. A mistura resultante foi filtrada diretamente em Celite usando dietil éter (10 mL) como eluente. A fase orgânica foi secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica, usando hexano:acetato de etila 60:40 como eluente. O cetal álcool 6 foi obtido **3.4 g in 82% de rendimento.** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -5.0<sup>0</sup>; (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (v<sub>max</sub>, filme cm<sup>-1</sup>): 3331, 2945, 1370, 1060. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.3 (m, 1H), 4.1 (dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=8.4 Hz, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.6 (t, 1H), 2.1 (s, 1H), 1.8 (q, 2H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 109.1, 74.9, 69.4, 60.4, 35.8, 26.8, 25.6. Chromatogram, t<sub>R</sub>: 11.6 min

#### (3S)-3,4-diidroxibutanal acetona 7

Uma solução de 6 (3.6 g, 24.6 mmol) em Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (20 mL) foi adicionada em uma porção de uma suspensão de CrO<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N-HCl (7.5 g), NaOAc (0.65 g) de celite (8 g) em Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (80 mL) sob agitação e a mistura foi agitada por 3 h a temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com éter seco (20 mL) e filtrada em coluna. A coluna foi lavada com éter (20 mL X 3) e a solução orgânica foi concentrada a vácuo para formar **3.35 g do aldeído 7 com 72% de rendimento.** IR (v<sub>max</sub>, filme cm<sup>-1</sup>): 2987, 1730, 1371, 1217, 1067. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.8 (t, J=1.4 Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=8.3 Hz, 1H), 3.5 (dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=8.3 Hz, 1H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (200 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.9, 109.2, 70.5, 69.0, 47.7, 26.8, 25.6. Chromatogram, t<sub>R</sub>: 14.4 min

#### Phosphonium Salts

Isopropyltriphenylphosphonium bromide foi obtido por através de uma mistura de 2-bromopropane (21.7 g, 176 mmol) e triphenylphosphine (46.2 g, 176 mmol) em uma ampola a temperatura de 150°C por 14 h. O sal foi obtido (42 g) foi cristalizado a partir de uma pequena quantidade de etanol e uma pequena quantidade de de éter e secado em vácuo a 100<sup>0</sup> C (15 torr) por 4 h, **rendendo 38g (55.9%), mp 238-239<sup>0</sup> C (lit<sup>xx</sup> mp 238- 239<sup>0</sup>C.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 5.4 (m, 1H), 1.3 (dd, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 133.8, 130.4, 118.0, 117.7, 21.6, 21.1, 16.3.

### **(S)-5-Metilhex-4-en-1,2-diidroxi acetona 8**

Uma suspensão de isopropyltriphenylphosphonium bromide (7.40 g, 19.2 mmol) em THF (150 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 20 min. e em seguida resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (12.5 mL, 1.6 mol L<sup>-1</sup>, em hexano) foi adicionada (proporcionando uma solução de cor laranja). A temperatura da solução foi elevada gradualmente para a temperatura ambiente e mantida sob forte agitação por um período de 30 min. Em seguida foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , e o aldeído **6** (2.16 g, 15.0 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado. O banho de gelo foi removido e a temperatura foi elevada. E a suspensão resultante foi agitada por 15 min. e filtrada. O resíduo foi lavado com éter etílico (3 X 15 mL), e a fase orgânica concentrada em vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel e uma mistura de hexano/éter etílico (5:1, v/v) para formar 1.22 g puro **8** em 48% de rendimento.  $[\alpha]_{\text{D}} - 1.7^{\circ}$ ; (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR ( $\nu_{\text{max}}$ , filme cm<sup>-1</sup>): 2938, 1732, 1431, 1399, 1068. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.1 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.1 (dt,  $J_1=J_2=8$ Hz, 2H), 3.6 (dd,  $J_1=7$  Hz,  $J_2=8$  Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 134.5, 118.9, 108.8, 76.7, 69.1, 32.4, 26.9, 25.8, 25.6, 17.9. MS (70 ev): m/z [%] 170 (M<sup>+</sup> 1), 155 (20), 101 (100), 95 (30), 73 (32), 43 (95), 41 (25).

### **(S)-5-Metilhex-4-en-1,2-diidroxi 9**

Uma solução do (S)-5-Metilhex-4-en-1,2-diidroxi acetona **8** (1.22 g, 7.17 mmol), metanol (12 mL) e *p*-TSA (45 mg) foi agitada a temperatura ambiente por 8h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em éter (15 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmora, secada com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada em vácuo. O produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica com sílica gel, usando uma mistura de hexano/éter etílico (5:1, v/v) para render 0.7 g do puro **9** (78%).  $[\alpha]_{\text{D}} - 2.6^{\circ}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR ( $\nu_{\text{max}}$ , filme cm<sup>-1</sup>): 3390, 2924, 1724, 1436, 1118, 1068. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.1 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (dd,  $J_1=7$  Hz,  $J_2=10.9$  Hz 1H), 2.2 (d, 1H), 2.1 (d, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz – CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 135.3, 119.2, 72.1, 66.3, 32.1, 25.8, 17.9. MS (70 ev): m/z [%] 112 (M<sup>-18</sup> 1), 81 (40), 70 (100), 55 (75), 43 (65), 41 (75).

### **(S)-5-Metilhex-4-en-2-idroxi-1-*p*-toluenesulfoniloxi 10**

O (S)-5-Metilhex-4-en-1,2-diidroxi **9** (0.70 g, 5.38 mmol) foi dissolvido em piridina (5 mL) e esfriado em banho de gelo a (0°C), em seguida foi adicionado cloreto de *p*-toluenosulfônico (1.03 g, 5.4 mmol) em clorofórmio (5 mL) com constante agitação. A reação foi completada em 4h. Éter (30 mL) e água (7 mL) foram adicionados e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com 2 mol L<sup>-1</sup> HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, e água e em seguida secada com (MgSO<sub>4</sub>) anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o tosilato foi cromatografado em coluna cromatográfica com (2% éter/éter de petróleo) em sílica gel para render (0.8 g; 52%) an oil  $[\alpha]_{\text{D}} - 3.3^{\circ}$ ; (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>). IR ( $\nu_{\text{max}}$ , filme cm<sup>-1</sup>): 3540, 3416, 2969, 2928, 1354, 1189, 1175, 1096. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.8 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.9 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.6 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50

---

MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 145.2, 137.1, 130.2 129.9, 128.1, 116.2, 78.8, 69.0, 29.9, 25.8, 21.7, 17.9. Chromatogram, t<sub>R</sub>: 32.54 min

**(S)-5-Metilhex-4-en-2-idroxi-1-iodeto 11**

Em um frasco contendo hidroxil-tosilato (S)-**10** (0.8 g, 2.8 mmol) em 22.5 mL de acetone anidra, foi adicionado KI (1.9 g, 11.5 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (0.52g, 5.9 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo (80<sup>o</sup> C) sob agitação por um período de 16 h, pós este período o volume de acetona foi reduzido em evaporador rotatório. Diluído com uma mistura NaCl (2.0 mL) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, e extraído com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com 5mL de água por repetidas vezes. A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi em seguida purificado por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila como eluente (2:1), Foi obtido 0.48 g do iodeto (S)-**11** in 72% de rendimento.  $[\alpha]_D - 2.9^0$ , (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR ( $\nu_{\text{máx}}$ , filme cm<sup>-1</sup>): 3354, 2966, 2928, 1119, 1077, 1047. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.1 (t, J=1.4 Hz, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (dd, J<sub>1</sub>=3.8 Hz, J<sub>2</sub>=10.1 Hz 1H), 3.2 (dd, J<sub>1</sub>=6.5 Hz, J<sub>2</sub>=10.1 Hz, 1H), 2.2 (t, 1H), 2.0 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 135.9, 118.6, 70.9, 35.4, 25.9, 18.1, 15.3. <sup>135</sup>DEPT NMR (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 118.6, 70.9, 35.4, 25.9, 18.1, 15.3.

**(S)-5-Metilhex-4-en-2-tetrahidropiranióxi-1-p-toluenesulfoniloxi 12**

Uma solução de (S)-5-Metilhex-4-en-2-hidroxi-1-p-toluenosulfonilóxi **10** (0.57 g, 2 mmol), diidropirano (DHP) (0.18 g, 2.1 mmol) e 40 mg de p-TSA em THF (10 mL) seco foi agitada por 12 h a 25<sup>o</sup>C. O produto foi extraído com éter, lavado sucessivamente com solução saturada NaHCO<sub>3</sub>, água e com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido em rota evaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel usando hexano/acetato de etila 85/15 com eluente para obter 0.5 g do produto em 68% de rendimento.  $[\alpha]_D + 5.90$ ; (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.9 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 5.0 (t, J=1.4 Hz, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.0 (d, J=8Hz, 1H), 3.6 (t, J=6 Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 144.6, 134.9, 132.9, 129.8, 128.1, 118.3, 98.3, 73.7, 71.0, 61.8, 30.5, 25.7, 25.3, 21.6, 19.8, 19.7, 17.9. <sup>135</sup>DEPT NMR (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 129.8, 128.1, 118.3, 98.3, 94.6, 73.7, 71.5, 62.9, 30.6, 25.7, 25.4, 21.6, 19.8, 17.9. MS (70 ev): m/z [%] 352 (M+ 1), 140 (1), 85 (100), 67 (25), 41 (20). Chromatogram, t<sub>R</sub>: 15.5 min.

**(S)-5-Metilhex-4-en-2-tetraidropiranióxi-1-iodeto 13**

Em um frasco contendo (S)-5-Metilhex-4-en-2-tetraidropiranióxi-1-p-toluenesulfoniloxi **12** (0.5 g, 1.54 mmol) em acetona anidra (15 mL) foi adicionado NaI (1.5 g, 9 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (0.2 g, 2.3 mmol). A temperatura foi elevada para refluxo (85<sup>o</sup> C) sob agitação durante 16h, após este período foi reduzido o volume da acetona em evaporador rotatório. Esta mistura foi diluída com 2.0 mL de solução saturada de NaCl, e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água por várias vezes. A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado com coluna cromatográfica usando como eluente hexano/acetato de etila (2:1), 0.32g foi obtido **13** do iodeto em



---

68% de rendimento.  $[\alpha]_D + 3.4^0$ , ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.1 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.7 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.8, 119.1, 98.0, 74.9, 62.4, 34.3, 30.7, 25.9, 25.4, 19.4, 18.2, 10.4.  $^{135}\text{DEPT NMR}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 119.1, 98.0, 74.9, 62.4, 34.3, 30.6, 25.9, 25.4, 19.4, 18.2, 10.4. MS (70 ev):  $m/z$  [%] 324 ( $\text{M}^+ 1$ ), 95 (25), 85 (100), 67 (30), 41 (20). Chromatogram,  $t_R$ : 25.52 min.

#### **(S)-5-Metilhex-4-en-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolína 14**

Uma solução de *n*-BuLi em hexano ( $1.6 \text{ mol L}^{-1}$ , 0.625 mL, 1.1 mmol) foi adicionada gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  sob Ar a uma solução de 2,4,4-trimetil-2-oxazolína (113 mg, 1.0 mmol) em THF (1.5 mL). A solução foi agitada a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 min. Uma solução de (S)-5-Metilhex-4-en-2-tetrahidropiranióxi-1-iodeto 13 (0.226 mg, 0.7 mmol) em THF (1 mL) foi em seguida adicionada gota a gota. A mistura foi agitada a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 min. e a temperatura foi elevada a ( $25^\circ\text{C}$ ) por 1h. A reação foi monitorada com TLC e após este período foi adicionado uma solução saturada de NaCl (2 mL). A solução resultante foi extraída com acetato de etila (3 X 15 mL). O solvente foi removido em rota evaporator e o resíduo foi purificado e coluna cromatográfica em sílica gel usando hexano/acetato de etila 25/75 como eluente para obter o produto em 57% de rendimento.  $[\alpha]_D + 7.9^0$ , ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.1 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.7 (d,  $J=8$ Hz 1H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.2 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2, 133.8, 120.3, 98.7, 78.9, 76.9, 62.5, 33.9, 32.1, 31.0, 29.7, 28.4, 25.7, 25.5, 24.0, 19.7, 17.9.  $^{135}\text{DEPT NMR}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 120.3, 98.7, 78.9, 76.9, 62.5, 33.9, 32.1, 31.0, 29.7, 28.4, 25.7, 25.5, 24.0, 19.7, 17.9. MS (70 ev):  $m/z$  [%] 310 ( $\text{M}^- 1$ ), 208 (20), 156 (100), 113 (21), 85 (96), 67 (30). Chromatogram,  $t_R$ : 26 min.

#### **(4S)-7-metil-6-octen-4-olida 15**

Em um frasco equipado com agitador magnético foi adicionado (S)-5-Metilhex-4-en-2-tetrahidropiranióxi-1-oxazolína 14 (30 mg, 0.1 mmol) em HCl (3 mL,  $3 \text{ mol L}^{-1}$ ) e a temperatura foi elevada para refluxo, por um tempo adicional de 20 minutos. Após este período a temperatura foi baixada para temperatura ambiente. A extração foi realizada com éter etílico (3 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente removido por destilação (temperatura de  $35-40^\circ\text{C}$ ). O produto foi conseguido puro com 65% de rendimento. O resíduo foi analisado por Ressonância Magnética Nuclear e por espectrometria de massa.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.1 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.6 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.9, 135.7, 121.5, 94.3, 32.7, 31.9, 25.2, 20.7, 20.2. MS (70 ev):  $m/z$  [%] 154 ( $\text{M}^+ 1$ ), 136 (3), 94 (13), 85 (100), 57 (20). Chromatogram,  $t_R$ : 15.56 min.



---

## Conclusões

Apesar de não ter sido possível elaborar a síntese formal da (3*S*, 4*R*)-3,7-dimetil-6-octen-4-olida (**1**), vários avanços podem ser destacados:

(1) a metodologia foi estabelecida com sucesso, faltando conseguir uma melhor purificação em alguns intermediários sintéticos. Posteriormente a isso, toda a rota sintética poderia ser conduzida partindo-se do ácido-D-málico. As três etapas subsequentes à obtenção da lactona **15** são conhecidas da literatura;

(2) constatou-se uma maior viabilidade experimental para a obtenção dessas lactonas através da substituição dos haletos pelo ânion oxazolínico, em detrimento à abertura de epóxidos, em função da volatilidade desses intermediários;

## Agradecimentos

Ao Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná pela infraestrutura disponibilizada, especialmente ao Professor Andersson Barison pela análise e Ressonância Magnética Nuclear, Instituto Federal Catarinense. E especialmente à FAPESC – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Santa Catarina, pelos recursos disponibilizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KUNESCH, G.; ZAGATTI, P.; LALLEMAND, J. Y.; DEBAL, A.; VIGNERON, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**. 22, 5271–5274.
2. VIGNERON, J. P.; MERIC, R.; LARCHEVEQUE, M.; DEBAL, A.; LALLEMAND, J. Y.; KUNESCH, G.; ZAGATTI, P.; GALLOIS, M. *Tetrahedron* **1984**. 40, 3521–3529.
3. MORI, K.; UMEMURA, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**. 23, 3391-3394.
4. LI, Y. -J.; HO, G. -M.; ZU, -P. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**. 20 1854–1863.
5. PERRIN, D. D.; And ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. Pergamon Press, New York, **1988**.
6. BORJESSON, L. And WELCH, C. *Tetrahedron* **1992**. 48, 6325.
7. SAITO, S.; HASEGAWA, T.; INABA, M.; NISHIDA, T. *Chemical Lett.* **1984** 8, 1389.
8. BARALDI, P.; ZARBIN, P. H. G.; VIERA, C.; AND CORREA, A. G.; *Tetrahedron* **2002**, 13, 621-624.
9. MORI K.; TAKIGAWA and MATSUO T. *Tetrahedron* **1978**. 35, 933.
10. BRAVERMAN, S.; DUAR, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**. 112, 5830-5837.
11. ZARBIN, P. H. G.; PRINCIVAL, J. L.; LIMA, E. R.; SANTOS, A. A.; AMBROGIO, B. G.;
12. AND OLIVEIRA, A. R. M. *Tetrahedron Letters*. **2004**. 45. 239, 241.
13. ZARBIN, P. H. G.; BORGES, M.; SANTOS, A. A. OLIVEIRA, A. R. M.; SIMINELLI, F.; MARQUES, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**. 2. 424-428.
14. KABALKA, G.W.; VARMA, M.; AND VARMA, R.S. *J. Org. Chem.* **1986**. 51, 2386.
15. LEY, S. V.; LYGO, B.; STERNFELD, F. *Tetrahedron*. **1986**. v.42, p.4333.

- 
16. MASUDA, Y.; FUJITA, K.; MORI, K. *Biochem.* **2003.** *67,* 1744-1750.
  17. MEYERS, A. I.; YUKIO, Y. E. D.; AND RICHARD A. B. *J. Org. Chem.* **1980.** *45,* 2792-2796.